

診 療

初回手術後15年目の晩期再発と乳癌の続発を 伴った卵巣顆粒膜細胞腫の1例

岐阜県立多治見病院産婦人科

竹田 明宏 真鍋 修一 河合 志乃 中村 浩美

Late Recurrence of Granulosa Cell Tumor of the Ovary, with Subsequent Co-occurrence of Breast Cancer

Akihiro TAKEDA, Shuichi MANABE, Shino KAWAI and Hiromi NAKAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Gifu Prefectural Tajimi Hospital, Gifu

Abstract A case of granulosa cell tumor of the ovary which lately recurred 15 years after the first surgical treatment, and associated with subsequent co-occurrence of breast cancer was reported. On the first occasion, a 39-year-old gravid 1, para 0 housewife was referred to our hospital because of genital bleeding which had continued on and off since 5 years ago. Under a diagnosis of solid ovarian tumor, left salpingo-oophorectomy and wedge resection of the right ovary were done. Adult-type granulosa cell tumor of the left ovary with no malignant cells in the right ovary was diagnosed. Fifteen years later the patient was referred to our hospital again because of abnormal genital bleeding. Laparotomy was performed and late recurrence of granulosa cell tumor was diagnosed. Two years after the second laparotomy, breast cancer was diagnosed and radical mastectomy was performed.

The present report emphasizes that in case of granulosa cell tumor, long-term follow up for recurrence of primary tumor as well as careful examination for the occurrence of second primary tumor in estrogen target organs such as the breasts and endometrium are important.

Key words : Granulosa cell tumor · Ovary · Late recurrence · Breast cancer

はじめに

卵巣顆粒膜細胞腫は、卵巣腫瘍取扱い規約¹⁾において、性索・間質系腫瘍に分類され境界悪性腫瘍に属している比較的稀なホルモン産生性の卵巣腫瘍である。その頻度は、本邦においては原発性卵巣腫瘍中の0.9～1.7%²⁾、悪性卵巣腫瘍中の3.1～8.1%と報告されており²⁾³⁾、外国文献での原発性卵巣腫瘍中の1.9%⁴⁾、悪性卵巣腫瘍中の6.0%⁵⁾と同様な傾向を示している。その予後は、初期であれば、一般に良好と考えられているが、術後10年以上経過した後の晩期再発も稀ではないと報告されており^{6)～8)}、長期にわたる経過観察が必要である。また、腫瘍により産生されるエストロゲンの持続的な過剰刺激により誘発されると考えられる

エストロゲン標的臓器における2次性の病変、すなわち子宮体癌等の子宮内膜病変あるいは乳癌をはじめとする乳腺病変の併発にも注意が必要であるが^{9)～11)}、文献上、顆粒膜細胞腫の晩期再発に乳癌が併発した例の報告はなく、また、本邦文献においては、顆粒膜細胞腫症例における乳癌の併発例の報告は検索した限りではみられなかった。今回、私たちは初回手術後15年目に晩期再発と診断し、さらに、その2年後に乳癌を続発した成人型顆粒膜細胞腫の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：54歳，主婦。

既往歴・家族歴：46歳時より糖尿病を指摘され、近医内科受診中であった。家族歴には特記す

べきことはなかった。

初回手術時の経過：経妊1経産0。30歳頃に自然流産の既往があるが、その後は続発性不妊であった。35歳時(昭和53年)に、不正出血を主訴に近医受診し、下腹部腫瘍を指摘された。子宮筋腫を疑われ経過観察されていたが、腫瘍の増大傾向があり、また、不正出血も持続するため、39歳時(昭和57年)、当科紹介受診となった。経腹超音波断層法にて(図1)下腹部に充実性囊胞性の混合パターンを示す腫瘍が存在したため、充実性卵巢腫瘍の疑いと診断され開腹手術を受けた。開腹時、左卵巢は超手拳大に腫大していたが、周辺臓器との癒着は認められなかった。妊孕性温存の希望があったため、左付属器摘出術および生検目的での右卵巢楔状切除術が行われた。摘出標本の病理組織学的検索により、左卵巢腫瘍は成人型顆粒膜細胞腫と診断された(後述)。右卵巢生検組織には異常を認めなかった。この際、患者との話し合いのうえで、術後化学療法は行われなかった。術後の基礎体温は一相性であり無排卵周期であった。患者の希望により、6カ月間カウフマン療法を行ったが自然排卵を認めず、その後は排卵誘発等の積極的な治療は行われなかった。46歳時(術後7年目)まで当科を定期的に受診していたが、その後は通院が途絶えていた。

今回の経過：53歳頃(平成8年)(初回手術後14

年目)より、不正出血を繰り返すようになり、54歳時に近医受診し、左卵巢腫瘍を指摘され経過観察されていた。機能性子宮出血の診断の下に黄体ホルモン製剤が投与されていたが、不正出血のコントロールが困難となり、近医受診後6カ月目の平成9年11月(初回手術後15年目)に当科紹介された。初診時、内診にて子宮は正常大であったが、左付属器領域に手拳大の腫瘍を認めた。経膈超音波断層法上(図2)、囊胞性および充実性パターンの混在する腫瘍であり、また、CTおよびMRI(図3)にても、子宮を右側に圧排する子宮との境界が

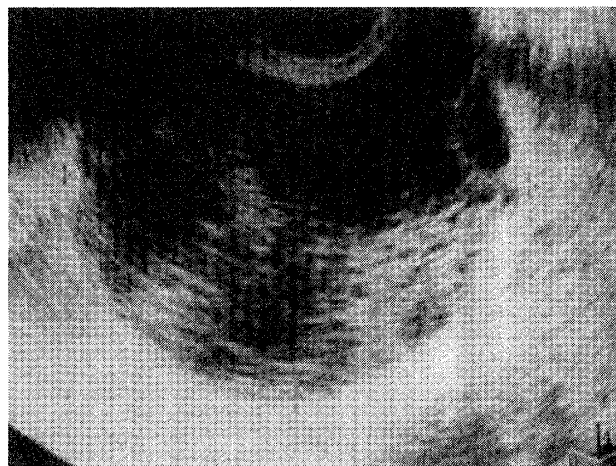


図2 経膈超音波断層画像(再発時)
左付属器領域に充実性囊胞性の混合パターンを示す腫瘍が存在する

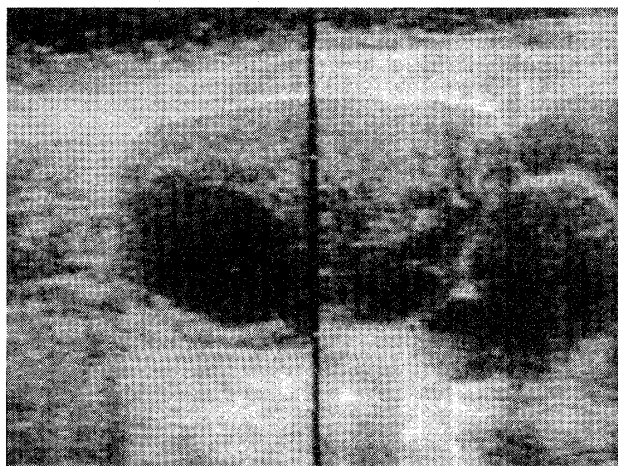


図1 経腹超音波断層画像(初回手術前)
下腹部に充実性囊胞性の混合パターンを示す腫瘍が存在する

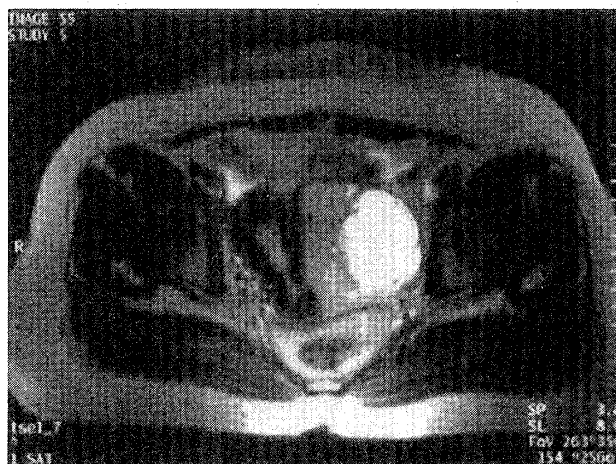


図3 T2強調MRI像(再発時)
子宮との境界が不明瞭な充実性囊胞性の混合パターンを示す腫瘍が左付属器領域に存在する

不明瞭な嚢胞性および充実性パターンの混在する腫瘍を認めた。顆粒膜細胞腫に対する妊孕性温存手術後であることを考慮し、顆粒膜細胞腫の局所再発の可能性が高いと診断した。この際に行われた子宮頸管および内膜細胞診には異常を認めなかった。内膜組織生検では、hyperplasiaの所見を示した。血中ホルモンレベルは、LH: 3.3mIU/ml, FSH: 5.0mIU/ml 以下、エストラジオール: 45.7 pg/ml, テストステロン: 20.1ng/dl とエストラジオール値の上昇を認めた。腫瘍マーカー値は、CA125: 42U/ml, CEA: 2.6ng/ml, AFP: 3.3ng/ml, CA19-9: 22.5U/ml と異常を認めなかった。術前の糖尿病コントロールを行った後、平成9年11月20日、開腹手術を施行した。

手術時所見：前回の創部上を正中縦切開にて開腹した。腹腔内は前回の手術によると思われる癒着が高度であり、これを剥離し視野を確保した。また、少量の淡黄色腹水の貯留を認めた。主たる腫瘍は、左広間膜内から左子宮角部に存在し7.5×5cmの腫瘤を形成していた。ダグラス窩にも1.2cmの転移巣と思われる腫瘤を認めた。また、右卵巣は4cm大でやや腫大していた。腹水細胞診は陰性であった。腹式子宮全摘術、右付属器摘出術、骨盤内リンパ節郭清術および大網切除術を行った。この際、ダグラス窩の転移腫瘍も摘出した。摘出標本の病理組織学的検索では、腫瘍細胞の左広間膜から子宮角部筋層への浸潤を認めた。右卵巣にも小転移巣と考えられる病巣があった。大網および骨盤内リンパ節には転移を認めなかった。

病理組織学的所見：初回手術時(図4A)の摘出標本では、腫瘍細胞は、やや大型で類円形のcoffee-bean nucleiをもち、充実性あるいは時に索状に増殖していて、成人型顆粒膜細胞腫と診断された。再発時(図4B)の病理組織学的検索においても、腫瘍細胞の性状は基本的に類似しており、成人型顆粒膜細胞腫の晩期再発と考えられる所見であった。子宮内膜の所見はsimple hyperplasiaであった。

術後経過：術後経過には特に著変を認めなかった。術後は、エストラジオール値は下降し、術後1カ月目には10pg/ml以下となった。今回の腫瘍の

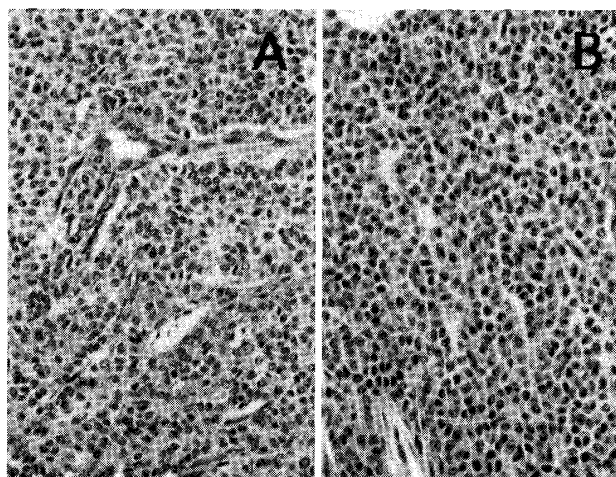


図4 A. 病理組織学的所見(初回手術時): H-E 染色, ×200. やや大型で類円形の coffee-bean nuclei をもつ腫瘍細胞が充実性あるいは時に索状に増殖している
B. 病理組織所見(再発時): H-E 染色, ×200. 初回手術時と同様な所見を示す

進展が非常に緩徐であると推測されることと患者の希望により術後の化学療法は行わなかった。現在に至るまでエストラジオールは低値を示し、臨床的に再発兆候を認めていない。

続発性の乳癌の発症：平成11年10月頃より、右乳頭よりの血性分泌物を認めるようになった。当院外科受診し、マンモグラフィおよび吸引洗浄細胞診を受けている。intraductal papillomaと診断されたが、悪性腫瘍も否定できないため、平成12年8月10日、診断を目的とした右乳腺部分切除術を受け、乳癌と診断された(病理所見は後述)。平成12年9月8日、再手術となり残存右乳房摘出術および腋窩リンパ節郭清術を受けている。手術摘出標本では腋窩リンパ節に転移を認めた。術後化学療法として、UFTおよびタモキシフェン(クエン酸タモキシフェン)投与を受けながら経過観察されている。

乳癌組織の病理組織学的検索：病理組織学的に、腫瘍細胞が充実性あるいは管状に乳管内を増殖しながら脂肪織内に浸潤しており、invasive ductal carcinomaと診断された(図5A)。エストロゲン受容体(ER)、プロゲステロン受容体(PR)存在の有無を酵素抗体法にて検索した。抗ER抗体はモノクローナルマウス抗ヒトERクローン1D5、

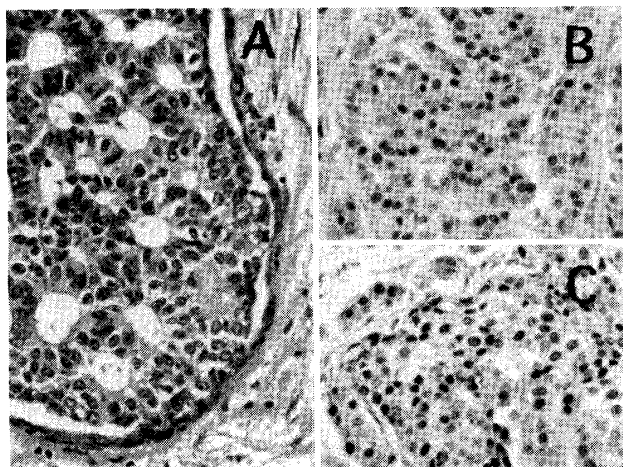


図5 A. 乳癌の病理組織学的所見：H-E 染色，×100. 腫瘍細胞が充実性あるいは管状に乳管内を増殖しながら脂肪組織内に浸潤している。
B. 乳癌組織の抗エストロゲン受容体免疫染色，×200. 乳癌細胞の核内に陽性所見を認める。
C. 乳癌組織の抗プロゲステロン受容体免疫染色，×200. 乳癌細胞の核内に陽性所見を認める。

抗PR抗体はモノクローンマウス抗ヒトPRクローン PgR636(共に，ダコ・ジャパン社製，京都)を用いた。この結果，ER(図5B)，PR(図5C)ともに90%以上の腫瘍細胞の核内に陽性であることが明らかとなった。

考 察

今回，私たちは初回手術後15年目に顆粒膜細胞腫の晩期再発と診断され，さらに再発診断後2年目に乳癌と診断された1例について報告した。

顆粒膜細胞腫は，境界悪性腫瘍に分類され短期的にみれば，比較的予後良好な疾患と考えられているが，5年以降の再発例が約30%にみられると報告されている⁶⁾ほか，腹腔内播種や肝転移などの悪性の経過をとる例も認められており¹²⁾，その長期予後は必ずしもよいとはいえない。顆粒膜細胞腫の治療に関しては，手術療法が第一選択である³⁾。基本術式は子宮全摘術および両側付属器摘出術であるが，若年者で妊孕性温存希望のあるIa期例では患側付属器摘出術および対側卵巢生検も考慮すべきと考えられている。進行例や再発例では，化学療法や放射線療法等の後療法が必要となる場合もあるかと思われるが，確立した治療法が存在しないのが現状である⁸⁾¹³⁾。今回の症例では，

初回手術時においては妊孕性温存希望があるため，患側付属器摘出術および対側卵巢生検を行い，患者の希望により術後の化学療法は行わなかった。また，今回の再発時にも患者側の強い希望により，経過観察のみで管理していくこととなった。今回の再発に対する術後3年の時点では，CT等の画像診断あるいはエストラジオール値でみる限り，顆粒膜細胞腫そのものの再発兆候は認められていないが，本腫瘍の緩徐な経過を考慮すれば，今後，さらに長期にわたる経過観察が必要であると思われる。

顆粒膜細胞腫における，もう一つの重要な側面はホルモン産生卵巢腫瘍のうちで80%以上の頻度を占め，稀にはアンドロゲン活性を示す¹⁴⁾が，主としてエストロゲン活性を示す機能性腫瘍であるということである。顆粒膜細胞腫から産生されるエストロゲンの持続的な過剰刺激により，子宮内膜増殖症や子宮内膜癌が誘発され，月経異常や不正出血等の身体症状を示すことが報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。また，顆粒膜細胞腫の6.4%に乳癌の併発がみられ，さらに非悪性の病変も含めると10.5%に何らかの乳腺病変が存在するとの報告もあり⁹⁾，乳癌の発症も高エストロゲン環境に起因するものと推測されている。そのような観点から，本症例における顆粒膜細胞腫の晩期再発と乳癌の発症には興味深いものがある。乳癌の発生には，卵巣より分泌されるエストロゲンが関わっていることが古くから推測されている¹⁵⁾。天然型のエストロゲンには，DNA障害作用はないことから，発癌(イニシエーション)そのものには，直接関与しないと考えられているが，乳腺組織の増殖を促進することにより，何らかのイニシエーターの働きを高めると推測されている。さらに，エストロゲンの持続的な過剰刺激は，いったん発生した乳癌の発育促進作用(プロモーション)を有していると考えられている。顆粒膜細胞腫症例で乳癌の併発がみられるということは⁹⁾，顆粒膜細胞腫により産生されるエストロゲンが，今回の症例にみられたような乳癌の続発性発症におけるプロモーターとしての働きをしている可能性があることを示唆するものと思われる。さらに，今回の免疫病理組

組織学的検索で、乳癌細胞の核内に、ER陽性所見を認めたことは、腫瘍のエストロゲン感受性を示唆し、上記の考え方を支持する所見であると思われる。このような観点からも、卵巣顆粒膜細胞腫の長期経過観察中には、原疾患の再発以外にも乳腺病変、特に乳癌の発症には十分注意を払うべきと考えるが、今回、検索した限りでは文献上、本邦において、晩期再発例も含めて卵巣顆粒膜細胞腫の経過観察中に乳癌の発症をみたという報告はみられなかった。また、子宮体癌の併発率も、欧米の文献での報告に比べて、本邦においては少ないようである¹¹⁾。このことが、2次癌の実際の発症率が日本人において低いことを示しているのか、エストロゲン標的臓器における続発性の発癌という点に注意が払われていないために報告例が少ないのかは、顆粒膜細胞腫の治療後長期生存例を中心とした症例をさらに集積して検討していく必要がある重要な課題である。

今回の症例を呈示することにより、顆粒膜細胞腫症例においては、晩期再発に注意しながら長期にわたって管理していくことが必要であることと、さらに女性ホルモン標的臓器における2次癌発症の可能性を考慮することも重要であることを強調したい。

本症例の病理組織学的検索にご尽力いただき、種々ご教示頂きました岐阜県立多治見病院病理診断部長の水島陸絵先生に深謝いたします。

文 献

1. 日本産科婦人科学会・日本病理学会編. 卵巣腫瘍取扱い規約. 第1部組織分類ならびにカラーアトラス. 東京; 金原出版, 1990
2. 岡村 均, 中島 襄, 西村敏雄, 吉田吉信. 卵巣充実性腫瘍の臨床統計的考察. 産婦治療 1978; 36: 347—359
3. 上坊敏子, 上片平昭二, 岩谷弘明, 佐藤倫也, 蔵本博行, 西島正博. 卵巣顆粒膜細胞腫の臨床的・病理学的検討. 日本婦人科病理・コルボスコピー誌 1994; 12: 179—186
4. Stage AH, Grafton WD. Thecomas and granulosa-theca cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 1977; 50: 21—27
5. Pankratz E, Boyes DA, White GW, Galliford BW, Fairey RN, Benedet JL. Granulosa cell tumors. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 718—723
6. Simmons RL, Sciarra JJ. Treatment of late recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124: 65—70
7. Hines JF, Khalifa MA, Moore JL, Fine KP, Lage JM, Barnes WA. Recurrent granulosa cell tumor of the ovary 37 years after initial diagnosis: a case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 484—488
8. Malmstrom H, Hogberg T, Risberg B, Simonsen E. Granulosa cell tumor of the ovary: Prognostic factors and outcome. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 50—55
9. Ohel G, Kaneti H, Schenker JG. Granulosa cell tumors in Israel: A study of 172 cases. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 278—286
10. Bjorkholm E, Silversward C. Granulosa and theca-cell tumors. Incidence and occurrence of second primary tumors. *Acta Radiol Oncol* 1980; 19: 161—167
11. 羽場礼次, 小林省二, 三木 洋, 平川栄一郎, 大森正樹, 石井良夫, 神保利春. 子宮内膜癌を併発した2例の顆粒膜細胞腫. 産と婦 1993; 60: 725—730
12. Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer* 1975; 35: 231—241
13. Colombo N, Sessa C, Landoni F, Sartori E, Pecorelli S, Mangioni C. Cisplatin, Vinblastine and Bleomycin combination chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 265—268
14. Nakashima N, Young RH, Scully RE. Androgenic granulosa cell tumors of the ovary. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 786—791
15. 飯野佑一, 紅林淳一. ホルモン依存性とホルモンレセプター. 泉 雄勝編著. 最新・乳癌の診断と治療. 大阪: 永井書店 1990; 37—49 (No. 8175 平13・1・29受付, 平13・4・10採用)