

Granulosa-theca Cell Tumor の内分泌学的, 臨床病理学的研究

新潟大学医学部産科婦人科学教室

小幡 憲郎 佐藤 芳昭 佐々木綾子 竹内 正七

新潟県立十日町病院産婦人科

石黒 義隆

香川医科大学母子科学講座

児玉 省二 半藤 保

Endocrinological and Clinico-pathologic Study of
Granulosa-theca Cell Tumors of OvaryNorio OBATA, Yoshiaki SATO, Ayako SASAKI
and Shoshichi TAKEUCHI*Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine, Niigata*
Yoshitaka ISHIGURO*Department of Obstetrics and Gynecology, Tohkamachi Hospital, Niigata*
Shoji KODAMA and Tamotsu HANDO*Department of Perinato-Gynecology, Kagawa Medical School, Kagawa***概要** 卵巣 granulosa-theca cell tumor (以下 GTCT) 9 例を内分泌学的, 臨床病理学的に検討した。

GTCT 9 例の組織学的内訳は, (pure) theca cell tumor (以下 TCT) 4 例, (pure) granulosa cell tumor (以下 GCT) 1 例, (mixed) granulosa-theca tumor (GTT) 2 例, juvenile granulosa-theca tumor (以下 J-GTT) 2 例である。J-GTT の 2 例が 3 歳, 7 歳であるほかは全例閉経後症例 (57~84 歳, 平均 63.9 歳) であった。性器出血, 乳房腫大などの早発思春期症状あるいは (再) 女性化徴候は 5 例に認められ, 4 例は内分泌症状を示さなかつた。また, 男性化徴候は見られなかつた。

末梢血中 estradiol (以下 E_2) が高値であるものは TCT 3 例 (3/4), GTT 2 例 (2/2), J-GTT 1 例 (1/1) であり, GCT の 1 例は正常範囲にとどまつた。Progesterone (以下 P), testosterone (以下 T) はそれぞれ 3 例 (TCT 2 例, 2/3, GCT 1 例, 1/1), 4 例 (TCT 1 例, 1/2, GTT 1 例, 1/2, J-GTT 1 例, 1/1, GCT 1 例, 1/1) が高値を示した。Prolactin (以下 PRL) は 2 例が高値であった。ホルモンの濃度勾配 (腫瘍卵巣静脈/末梢あるいは対側健常卵巣静脈) は E_1 2.7~16.9, E_2 8.8~28.6, P 3.6~4.7, T 1.6~6.6, PRL 0.6~1.0 であった。 17β -estradiol, T の腫瘍組織内局在陽性例はそれぞれ, theca cell 成分 8 例 (8/8), 4 例 (4/8), granulosa cell 成分 5 例 (5/5), 3 例 (3/5) であった。Theca cell における T 局在陽性率は theca cell luteinization 陽性群に高率であった (100%, 3/3)。PRL はいずれの成分にも局在陰性であった。

GTCT の内分泌特性は, 臨床症状で見ると estrogenic effect を示すが, 血中ステロイドホルモンの測定, 酵素抗体法による腫瘍内局在で検討すると GTCT は estrogen 以外の種々な steroid hormones を産生していることが明らかとなつた。

Synopsis Nine granulosa-theca cell tumors (four pure theca cell tumors, one granulosa cell tumors, two granulosa-theca tumors and two juvenile granulosa-theca tumors) were studied endocrinologically and clinico-pathologically.

The cases of juvenile granulosa-theca tumors developed precocious pseudopuberty. Three of seven other cases were re-feminized and four cases showed no hormonal manifestation clinically.

The peripheral vein serum values of estradiol, progesterone, testosterone and prolactin were elevated in six of eight cases, three of four cases, four of six cases, and two of three cases, respectively. The concentration ratios between tumor harboring ovarian vein samples and peripheral vein (or opposite normal ovarian vein) samples was 2.7 to 16.9 for estrone, 8.8 to 28.6 for estradiol, 3.6 to 4.7 for progesterone, 1.6

to 6.6 for testosterone and 0.6 to 1.0 for prolactin.

Estradiol was localized in both granulosa cells and theca cells, and testosterone was localized in granulosa cells in half of the cases and in theca cells in 60% of the cases. Also, testosterone was localized in all three cases in which luteinized theca cells were present. There were no cases with positive prolactin localization.

These results are compatible with the concept that in granulosa-theca cell tumor, both granulosa and theca cells can produce a wide range of steroid hormones.

Key words: Ovarian tumor • Granulosa cell • Theca cell • Steroid hormone • Tissue localization

緒 言

Granulosa-theca cell tumor (以下 GTCT と略す) は充実性卵巣腫瘍の4.5%の頻度³⁾で発生し, 内分泌活性を示す functioning ovarian tumor の80%程度¹⁸⁾が本腫瘍であるとされている。

GTCT の内分泌活性は estrogenic effect が主体であつて feminizing ovarian tumor に分類されるが稀に androgenic effect を示す例が報告されている。GTCT のうち, androgenic effect を示すものの頻度は, granulosa cell tumor の3.2%¹⁹⁾, 4.3%¹⁸⁾であるが theca cell tumor では極めて稀である⁶⁾¹⁰⁾¹⁹⁾。

卵巣組織における steroid hormones 産生に関する研究から, theca cell は androgen を, granulosa cell は estrogen を産生するという考えが有力となつている (two cell theory)¹⁶⁾。この立場から, granulosa cell 成分を欠く theca cell tumor が estrogen を産生することを疑問視する報告¹⁰⁾¹¹⁾がある。

すなわち, 末梢血中に増量する estrogen は theca cell tumor で産生される androgen が末梢組織で転換されたものであるという考えである。Theca cell 成分を欠く granulosa cell tumor は内分泌活性を示さないことの多い²³⁾ことが知られている。

このように, GTCT の内分泌特性は必ずしも明確に説明できず, その理由として, 1) steroid hormone 産生における卵巣間質, 副腎皮質, 末梢脂肪組織の関与, 2) 腫瘍の病理組織学的分類, があげられる。

今回, GTCT 9例について, 臨床症状, 病理組織像, steroid hormones の血中動態(腫瘍静脈, 末梢静脈)ならびに腫瘍内局在を検討したので報告する。

研究対象ならびに方法

I. 研究対象

新潟大学医学部産婦人科ならびに香川医大母子科, 県立十日町病院産婦人科で入院加療を受けた GTCT 9例を研究対象とした。症例の年齢は, 3歳, 7歳の2例を除きいずれも閉経後症例(57~84歳, 平均63.9歳)であつた。肥満度(Broca 指数)は+64.4%~-5.3%であり, また肝機能障害は認められなかつた。

II. 研究方法

(1) GTCT の組織分類: 摘出卵巣腫瘍は中性ホルマリン(10%)固定後, 各腫瘍15ブロック以上の組織標本を作成し, H-E 染色, 鍍銀染色を施行した。

全ての組織切片で, granulosa cell 成分のみを認めるもの, theca cell 成分のみを認めるもの, ならびに両成分が混在しているものをそれぞれ, granulosa cell tumor (以下 GCT と略す), theca cell tumor (以下 TCT), granulosa-theca tumor (以下 GTT), と分類診断した。なお, Juvenile type の症例は Scully et al. (1984) が juvenile granulosa cell tumor と記載しているが, theca cell 成分を混在しているので本論文では juvenile granulosa-theca tumor (以下 J-GTT) と記載した。

(2) 血中ホルモンの測定: Estrone (E_1), estradiol (E_2), estriol (E_3), testosterone (T), progesterone (P), prolactin (PRL), androstenedione (A), dehydroepiandrosterone (DHA), を測定した。各ホルモンの測定は RIA 法で行い, 北里ラボラトリーに依頼した。

今回の検索対象における末梢血中ホルモンの正常上限値は以下のごとく設定した。

i) 閉経後婦人²⁾: 閉経後5年以上経過し, 内診上卵巣を触知しない14例(62~78歳, 平均73.6歳)

の95%最大許容限界は, E₁, E₂, E₃, T, P, PRL, A, それぞれ73.4pg/ml, 29.8pg/ml, 10pg/ml 以下(測定限界), 58ng/dl, 0.58ng/ml, 17.7ng/ml, 82.8ng/dl である。そこで, 正常上限値をそれぞれ75pg/ml, 30pg/ml, 10pg/ml 以下, 60ng/dl, 0.6ng/ml, 20ng/ml, 82.8ng/dl と設定した。

ii) 幼小児(女児): E₁, E₂, T, P, PRL の正常上限値は文献報告¹¹⁾から, それぞれ15pg/ml, 25pg/ml, 15ng/dl, 0.1ng/ml, 15ng/ml と設定した。

(3) 子宮内膜所見: 摘出子宮の内膜所見を検討した。子宮内膜所見は, proliferative change, secretory change, atrophic change, adenomatous glandular hyperplasia, atypical adenomatous glandular hyperplasia に分類した。

(4) 腫瘍組織内ホルモンの局在: 17 β -estradiol, testosterone, prolactin の腫瘍内局在は PAP 法(酵素抗体法)を用い, Kurman et al. (1979)¹²⁾の方法で検討した。

結 果

I. 腫瘍の病理組織所見

症例1, 2, 3, 7は紡錐型, 一部卵円型を示す, 比較的豊富な細胞質と単核を有する腫瘍細胞で構成されている。一部の腫瘍細胞は細胞質の空胞化を示した。鍍銀染色所見では, 個々の腫瘍細胞を好銀性細網繊維が取り囲み, 上皮性増殖を示す腫瘍細胞は認められず pure theca cell tumor と診断した。症例1, 3では腫瘍組織内に比較的大型で, 豊富なエオジン好性細胞質を有する小細胞集団を認め, この部に Reinke crystalloid を欠くことから luteinized theca cell と判断した(写真1)。

症例4, 5は, trabecular, insular pattern を示す腫瘍細胞集団からなり, これらの腫瘍細胞には nuclear grooves が散見され, また insular pattern を示す部に Call-Exner body を認めた。また, 腫瘍の一部に紡錐型細胞集団が混在し, 鍍銀染色所見から theca cell 成分の混在と診断した(GTT)。症例5に theca cell luteinization を認めた。

症例9は, 腫瘍細胞が diffuse に増殖し,

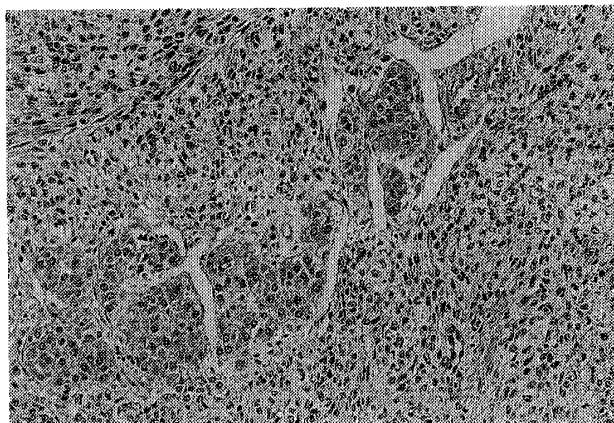


写真1 Theca cell luteinization (症例3, H-E染色, ×50). エオジン好性細胞質を有する比較的大型な細胞集団。Reinke crystalloid 存在しない。



写真2 Juvenile granulosa cell tumor (症例8, H-E染色, ×10). Macrofollicular component の他に腫瘍細胞が diffuse あるいは nodular に増殖している。Follicle 内貯留液は PAS 陽性である。

undifferentiated carcinoma との鑑別を要したが, nuclear atypism, pleomorphism に乏しく, mitosis を欠くこと, さらに nuclear grooves が散見されることから, diffuse type, granulosa cell tumor と診断した。

症例6, 8は他症例とは異なった組織像を示した。種々の大きさの follicle 様構造と結節状病巣が混在して認められた(写真2)。Follicle 内に PAS 陽性物質を認めた。結節状病巣は類円型ならびに紡錐型腫瘍細胞からなり, 鍍銀染色所見から theca cell と granulosa cell の混在する所見と診断した。

Call-Exner body, nuclear grooves, mitosis は認められなかつた。一部には theca cell luteiniza-

表1 Clinical findings, peripheral hormone (peptide and steroid hormone) levels and surgical procedures in nine patients with ovarian granulosa-theca cell tumor

	Case								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Tumor type	TCT	TCT	TCT	GTT	GTT	J-GTT	TCT	J-GTT	GCT
Age (yr)/parity	64/3	62/2	58/3	63/3	57/2	7/0	84/1	3/0	59/5
Broca index (%)	+33.0	+15.2	+4.4	+8.0	-3.5	+6.8	+64.4	+1.1	-5.3
Menstrual status (yr)	PM (?)	PM (43)	PM (52)	PM (51)	PM (50)	-	PM (49)	-	PM (55)
Atypical genital bleeding	-	-	+	-	+	+	+	+	-
Breast enlargement	-	-	+	-	-	+	-	+	-
Lactation	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hirsutism	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alopecia	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Deepening of voice	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clitoromegaly	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Duration of symptoms (mo)	-	-	2.5	-	4.0	3.5	2.5	3.0	-
E ₁ (pg/ml)	NT	NT	208	NT	NT	NT	15	-	84.5
E ₂ (pg/ml)	92.8	<5.0	164	88	144	NT	68	160	38.5
P (ng/ml)	NT	1.9	0.95	NT	NT	NT	0.45	0.1	2.0
T (ng/dl)	NT	NT	100	50	180	NT	53	50	210
PRL (ng/ml)	NT	NT	124	NT	NT	NT	10.6	23.1	99*
Surgical history (yr)	TAH/RSO (49)	-	-	-	-	-	-	-	-
Surgery	LSO	TAH/BSO	TAH/BSO	TAH/BSO	TAH/BSO	LSO	TAH/BSO	RSO	TAH/BSO

GCT: granulosa cell tumor, GTT: granulosa-theca tumor, TCT: theca cell tumor, J-GTT: juvenile granulosa-theca cell tumor, (): age of menopause, NT: not tested, TAH: total abdominal hysterectomy, RSO: right salpingo-oophorectomy, LSO: left salpingo-oophorectomy, BSO: bilateral salpingo-oophorectomy, b: peripheral serum concentration at operation.

*: peripheral serum concentration at 1 week after operation.

tion を認めた (症例 8) が, granulosa cell luteinization は見られなかった。これらの所見から, juvenile granulosa (-theca cell) tumor (J-GTT) と診断した。

II. 腫瘍の組織像と血中ホルモン値ならびに臨床症状

(1) 術前末梢血中ホルモン値 (表 1)

i) Estrogen: E₂ を測定した 8 例中 6 例が高値であった。その組織学的内訳は, TCT 3 例(3/4), GTT 2 例 (2/2), J-GTT 1 例 (1/1) であった。GCT 症例は 38pg/ml と略正常値を示した。

ii) Progesterone: P を測定した 5 例中 3 例が高値を示し, その組織学的内訳は, TCT 2 例 (2/3), GCT 1 例(1/1) であった。TCT, J-GTT 各 1 例は正常値であった。P 高値例(症例 2, 3, 9) のうち, 症例 3 で theca cell luteinization を認めたが, 他 2 例には theca cell あるいは granulosa cell の luteinization を認めなかった。

iii) Testosterone: 4 例で末梢血中 T が高値であった(4/6)。組織型別内訳は, TCT 1 例(1/2),

GTT 1 例 (1/2), J-GTT 1 例 (1/1), GCT 1 例 (1/1) であり, T 高値を示した 4 例中 3 例は theca cell 成分を有しており, その 2 例に theca cell luteinization を認めた (症例 3, 8)。

iv) Prolactin: 3 例で PRL を測定した。このうち 2 例が高値を示した (症例 3, 8)。PRL 高値を示した 2 例の E₂ はいずれも 164pg/ml, 160pg/ml と高値であった。

(2) 臨床症状 (表 1)

i) 女性化徴候: 早発思春期症, 乳房腫大, 閉経後出血, などの (再) 女性化徴候を示す例は 5 例で, その組織型は, TCT 2 例 (2/4), GTT 1 例 (1/2), J-GTT 2 例 (2/2) であった。(再) 女性化徴候のうち, 性器出血, 乳房腫大はそれぞれ 5 例, 3 例で見られた。症状出現から診断治療までの期間は 2.5~4.0 カ月と比較的短く平均 3.1 カ月であった。

術前末梢血中 E₂ 値と (再) 女性化徴候との関連を見ると, (再) 女性化徴候を認めた 5 例中 4 例 (1 例は未測定) の E₂ は高値であり, E₂ 高値である 6

例中 2 例は臨床的に (再) 女性化徴候を示さなかつた。

PRL 高値であつた 2 例はいずれも乳汁分泌を認めなかつた。

ii) 脱女性化徴候, 男化徴候: 今回検索した 9 例に, 多毛, 嗄声, 乳房萎縮, 陰核肥大, などの症状は見られなかつた。T 高値である 4 例も, 明らかな症状を示さなかつた。

(3) 卵巣静脈血中ホルモン (表 2)

TCT 2 例, J-GTT 1 例の末梢血, 卵巣腫瘍静脈血を手術時に同時採血し, ホルモン値の濃度勾配 (卵巣静脈血中濃度/末梢血中濃度) を検討した。なお症例 8 の P 値は, 術前 2 日に多量の性器出血を止血する目的でオオホルミンルテウムデポ-30 mg を筋注したので今回の検討から除外した (末梢血 P 値は術前10日のそれと比べ10倍以上高値である)。

表 2 に示すように, E₁, E₂, P, T の濃度勾配は,

それぞれ 2.7~16.7, 8.8~28.6, 3.6~3.9, 1.6~6.6 といずれも卵巣腫瘍静脈血中濃度が末梢血のそれと比べ高値であつた。A の濃度勾配は 1.7 (症例 7), 16.7 (症例 8), また DHA のそれは 4.6 (症例 7), 8.0 (症例 8) であつた。

PRL の濃度勾配は 0.6~1.0 であり, また術前末梢血の PRL 濃度に比べ術中末梢血中のそれは 2~5 倍程度高値であつた。

術中同時に採血した右卵巣腫瘍静脈 (ROV), 左卵巣静脈 (LOV), 末梢静脈 (PV) におけるホルモンの血中濃度勾配を表 3 に示した (表 3)。なお, 左卵巣は組織学的に stromal condensation (hyperplasia) などの hormonal activity を示唆する所見は見られなかつた。左右卵巣静脈の濃度勾配 (ROV/LOV) は, E₁ 16.9, E₂ 25.7, P 4.7, T 1.6, A 1.1, DHA 3.2 であつた。LOV と PV の濃度勾配 (LOV/PV) は, A, DHA が 1.5 であるほかは, E₁, E₂, P, T のそれは 0.8~1.0 であつた。

表 2 Serum hormone concentration in ovarian and peripheral vein at operation

Case	Age	Tumor type	Serum hormone concentration								Ratio of concentration in ovarian and peripheral vein							
			E ₁	E ₂	E ₃	P	T	A	DHA	PRL	E ₁	E ₂	E ₃	P	T	A	DHA	PRL
3	58	TCT	1476* (264)	1121 (127)	—	3.10 (0.85)	686 (104)	—	—	208 (218)	5.6	8.8	—	3.6	6.6	—	—	1.0
7	84	TCT	385 (23)	1800 (63)	<10 (<10)	2.68 (0.68)	78 (50)	168 (102)	15.3 (3.3)	46.3 (55.0)	16.7	28.6	—	3.9	1.6	1.7	4.6	0.8
8	3	J-GTT	81 (30)	1460 (68)	20 (<10)	1.45 (2.65)	167 (31)	952 (57)	4.8 (0.6)	41.3 (65.5)	2.7	21.5	>2.0	0.6	5.4	16.7	8.0	0.6

*: Serum hormone concentration in tumor harboring ovarian vein, (): Serum hormone concentration in peripheral vein.

E₁: Estrone (pg/ml), E₂: Estradiol (pg/ml), E₃: Estriol (pg/ml), P: Progesterone (ng/ml), T: Testosterone (ng/dl),

A: Androstenedione (ng/dl), DHA: Dehydroepiandrosterone (ng/ml), PRL: Prolactin (ng/ml).

表 3 Sex steroid hormones and prolactin levels in case with pure theca cell tumor (case 7)

Hormones	Hormone levels at operation			Ratio of concentration		
	PV	LOV	ROV	ROV/PV	ROV/LOV	LOV/PV
E ₁ (pg/ml)	23	24	385	16.7	16.0	1.0
E ₂ (pg/ml)	63	70	1800	28.6	25.7	1.1
E ₃ (pg/ml)	<10	<10	<10	—	—	—
P (ng/ml)	0.68	0.57	2.68	3.9	4.7	0.8
T (ng/dl)	50	50	78	1.6	1.6	1.0
A (ng/dl)	102	150	168	1.7	1.1	1.5
DHA (ng/ml)	3.3	4.8	15.3	4.6	3.2	1.5
PRL (ng/ml)	55.0	44.4	46.3	0.8	1.0	0.8
Cort. (μg/dl)	15.9	14.5	17.7	1.1	1.2	0.9

PV: peripheral vein, LOV: left ovarian vein, ROV: right ovarian vein (Tumor harboring ovary), Cort.: cortisol.

PRLはROV, LOV, PVともに術前のPV濃度と比べ著しく増加したが, 術中採血した各血液間に明らかな濃度勾配は見られなかった。

III. 腫瘍摘出後のホルモンの動態 (図1)

術前高値であったE₁, E₂, P, Tは, 腫瘍完全摘出後2週以内に正常上限値以下に低下した(症例9の術後ホルモン値は全て術後1週目の測定値である)。PRLの動態はE₁, E₂, P, Tのそれと異なり,

正常上限値に低下するのに4週間以上の長期間を要した。

IV. E₂, T, PRLの腫瘍内局在 (表4)

E₂, Tは腫瘍細胞の細胞質に局在して観察された(写真3~5)。

E₂の局在陽性例はtheca cell 8例(8/8, 100%), granulosa cell 5例(5/5, 100%)であり, Tのそれはtheca cell 4例(4/8, 50%), granulosa cell

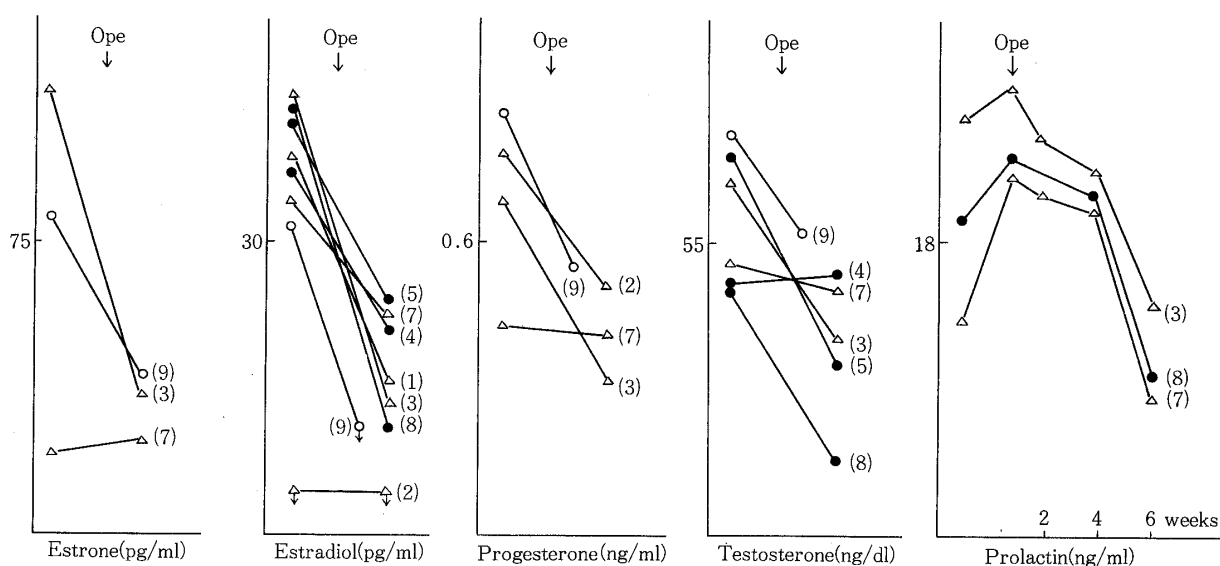


図1 Peripheral vein serum concentration of hormones before and after complete removal of ovarian tumor. ○: Granulosa cell tumor, ●: Granulosa-theca tumor, △: Theca cell tumor, (): case number

表4 Cellular localization of estradiol, testosterone and prolactin in granulosa-theca cell tumours

Case	Serum hormone levels			Cell type	Cellular localization		
	Estradiol (ng/ml)	Testosterone (ng/dl)	Prolactin (ng/ml)		Estradiol	Testosterone	Prolactin
1	92.8*	NT	NT	Theca**	+	+	-
2	<5.0	NT	NT	Theca	+	-	-
3	164(1121)	100(686)	124(208)	Theca**	+	+	-
4	88	50	NT	Granulosa Theca	+	-	-
5	144	188	NT	Granulosa Theca	+	+	-
6	NT	NT	NT	Granulosa Theca	+	-	-
7	68(1800)	53(78)	10.6(46.3)	Theca	+	+	-
8	160(1460)	50(167)	23.1(41.3)	Granulosa Theca**	+	+	-
9	38.5	210	99***	Granulosa	+	+	-

*: Serum hormone level of peripheral vein before removal of tumor, (): Serum hormone level of tumor harboring ovarian vein, **: Partly luteinized theca cells, ***: Serum prolactin level at 1 week after removal of tumor.

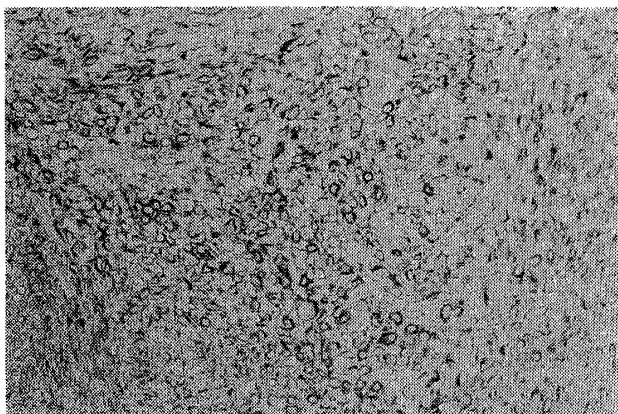


写真3 17 β -estradiolの組織内局在(症例7, theca cell tumor, 酵素抗体法, $\times 50$). 17 β -estradiolは細胞質に局在する。



写真5 Testosteroneの組織内局在(症例5, 酵素抗体法, $\times 80$). Testosteroneはgranulosa cell細胞質に局在する。



写真4 Testosteroneの組織内局在(症例7, 酵素抗体法, $\times 50$). 写真5と同様に testosteroneは theca cell細胞質に局在する。

3例(3/5, 60%)であつた。Theca cell luteinization陽性群, 陰性群の theca cellにおけるT局在陽性率はそれぞれ100%(3/3), 20%(1/5)であり, theca cell luteinization陽性群に高率であつた。

V. 子宮筋ならびに子宮内膜組織の病理所見(表5)

子宮を摘出した5例の子宮筋, 内膜組織所見を表5に示した。

症例2は, 末梢血 E_2 は正常値であるが, 子宮筋は leiomyoma(超手拳大), 内膜は年齢に比して proliferative changeを示した。症例7は, adenomyosis, atypical adenomatous glandular hyperplasiaの所見であつた(子宮は新生児頭大)。

考 案

卵胞におけるステロイドホルモン産生のメカニズムが明らかとなり, theca cellは androgenを, granulosa cellは theca cellで産生される androgenを aromatizationし, estrogenを産生分泌するという説が有力となつている(two cell theory)¹⁵⁾。この説でGTCTのステロイドホルモン産生の機序が説明可能とすれば, TCTは estrogenでなく androgenを産生分泌すると考えるのが妥当であろう。しかし, TCTは臨床的に estrogenic effectを有し, “feminizing ovarian tumor²⁴⁾”とされており, androgenic effectを示す症例の報告⁶⁾¹⁰⁾¹⁹⁾²²⁾は極めて少ない。

Givens et al. (1975)はTを産生する pure theca cell tumorの1例を詳細に検討し, 末梢血に増量する estrogenは腫瘍で産生されるT(あるいはA)¹¹⁾が末梢組織で転換されたものであると報告している。著者らの検討では, 腫瘍静脈と末梢静脈あるいは健常対側卵巣静脈との E_1 , E_2 の濃度勾配, theca cellでの17 β -estradiolの局在, などからTCTが estrogenを産生分泌することに疑問の余地は無い²⁰⁾と判断できた。TCTに estrogenが局在することを Kurman et al. (1979), Gaffney et al. (1984)も報告している。

T産生を示すTCTのうち, 詳細な組織所見を記載している報告⁶⁾¹⁰⁾²²⁾は全例 theca cell luteinizationの存在を認めており, 著者らの検索でも同

表5 Histopathological findings of myometrium and endometrium, clinical finding, and peripheral steroid hormone levels in six cases with ovarian granulosa-stromal tumors

	Case				
	2	3	5	7	9
Tumor type	TCT	TCT	GTT	TCT	GCT
Age (yr)	62	58	57	84	59
Age of menopause (yr)	43	52	50	49	55
Histopathological findings					
Myometrium	LM	NSF	NSF	ADM	NSF
Endometrium	PC	PC	CGH	AGH	CGH
Atypical genital bleeding (mo)	-	+ (2.5)	+ (4.0)	+ (2.5)	-
Peripheral steroid hormone levels					
E ₁ (pg/ml)	NT	208	NT	15	84.5
E ₂ (pg/ml)	<5.0	164	144	68	38.5
P (ng/ml)	1.9	0.95	NT	0.45	2.0
T (ng/dl)	NT	100	180	53	210

TCT: theca cell tumor, GCT: granulosa cell tumor, LM: leiomyomatous change, NSF: non specific change, ADM: adenomyosis, PC: proliferative change, CGH: cystic glandular hyperplasia, AGH: adenomatous glandular hyperplasia, ATC: atrophic change.

様であつた。Zhang et al. (1982) は TCT のうち theca cell luteinization を欠くものは estrogen を, theca cell luteinization が混在するものは T を産生すると報告している。このような T 産生と theca cell luteinization との関連は GTT でも認められている⁴⁾⁹⁾¹⁸⁾²⁶⁾。Theca cell に T が局在する頻度は 25% (1/4) と Kurman et al. (1979) は述べている。Luteinized theca cell は電顕的に Leidge cell に類似する⁴⁾と報告されている。

TCT と P との関連の報告例は検索した範囲では見られない。閉経後婦人の血中 P はその大部分が副腎由来であるとされているが、卵巣の hyperplastic stromal cell で産生されていることが in vitro 実験⁵⁾で証明されており、また、“non-functioning ovarian tumor” とされている ovarian common epithelial tumor で P 高値を示す症例²⁾が報告されている。著者らの検索では、P の濃度勾配から、2 症例 (症例 3, 7) が P を産生しているものと判断された。TCT での P の組織内局在が報告¹²⁾されている。Novak et al. (1971) は、子宮内膜所見上 P の作用が示唆される頻度は 12.5% と報告している。

“Granulosa cell tumor” と一般に診断されているものの多くは granulosa cell, theca cell の両

成分が混在した GTT である¹⁹⁾。

Theca cell 成分を有する “granulosa cell tumor” は theca cell 成分を欠く “granulosa cell tumor” と比べ内分泌活性を示すものが多く、組織化学的検索から、内分泌活性を示すのは theca cell であるとする説²³⁾が多い。今回の検索では、theca cell 成分を欠く症例 9 は末梢血中 E₁, E₂ ともに正常範囲内にとどまり、theca cell 成分を有する症例 4, 5 は E₂ 高値を示した。一方, T は症例 5, 9 で、また P は症例 9 で高値であつた。このように、“granulosa cell tumor” でのステロイドホルモン産生細胞は theca cell 成分に限定されるものでないことが明らかとなつた。このことはステロイドホルモンの腫瘍内局在の検索からも支持される。

Granulosa cell に局在する T の解釈として granulosa cell での T の産生でなく、granulosa cell への T の結合とする説¹⁸⁾がある。著者らの検索では、granulosa cell への T の局在を認めた 2 例 (症例 5, 9) はいずれも末梢血中 T 高値であり、しかも theca cell 成分が存在しない (症例 9) か、存在しても T の theca cell の局在陰性 (症例 5) であること、また腫瘍摘出後末梢血中 T が低下したこと、などから granulosa cell に局在する T は

granulosa cell で産生されたTの存在を示す²⁵⁾ものと解された。

P 高値を示すGCTの1例をLomax et al. (1977) が報告しており、これ以外にはPとGCTとの関連の報告はない。症例9は術前末梢血中P 2.0ng/ml, 術後1週のそれは0.5ng/mlであり、本例はPを産生したと解された。子宮内膜所見でP作用の認められる頻度は7%程度とされている。また、granulosa cell へのPの局在が酵素抗体法で証明されている¹²⁾。

J-GTTの内分泌動態に関する報告はほとんどない。J-GTTの内分泌症状を文献的¹³⁾²¹⁾²⁷⁾に検討すると、性器出血、乳房腫大、などの早発思春期症を示すものの頻度は76.8% (43/56) であり、陰核肥大などの男化徴候を示す頻度は10.7% (6/56) である。一方、Adult type, GTTが男化徴候あるいは脱女性化徴候を示す頻度は4.3%, 3.2%などと報告¹⁸⁾¹⁹⁾されている。J-GTTでAdult type, GTTと比べ男化あるいは脱女性化徴候を示す頻度が高率なことの理由は、J-GTTの組織学的特徴²⁷⁾の一つであるtheca cell luteinizationと関連する¹⁸⁾ものと考えられる。

GTCTにおけるPRLの動態に関する報告は、少ない。Lack et al. (1981) は、高プロラクチン血症と乳汁分泌を認めるJ-GTT症例を報告し、酵素抗体法でPRLの腫瘍内局在を認めたと述べている。しかし、今回の検索では、術前に高プロラクチンを示す例のほかに術中に高プロラクチン血症を示すものがあること、腫瘍摘出後の血中PRLの低下がsteroid hormonesと比べ明らかに遅延すること、腫瘍静脈と末梢血との間にPRLの濃度勾配が見られないこと、さらにPRLの腫瘍内局在は全例陰性であることから末梢血に増量するPRLはGTCTで産生されたものでないと考えられた。高エストロゲン血症、手術侵襲などのストレスが高プロラクチン血症の原因⁷⁾となることが知られている。

GTCTの内分泌特性は、臨床症状でみると大部分の症例がestrogenic effectを示すが、血中steroid hormonesの測定、酵素抗体法によるsteroid hormonesの腫瘍内局在で検討するとGTCTは

種々のsteroid hormonesを産生していることが明らかとなった。このことは、“two cell theory”と矛盾するものでない。卵胞でのgranulosa cell, theca cellはともにestrogen, androgenを産生し得ること¹⁵⁾が明らかとなっている。Steroid hormones産生におけるtheca cell, granulosa cellの役割分担には量的差異こそあれ、質的差異は存在しないことが報告され¹⁷⁾ている。

文 献

1. 桑原惣隆, 友田 明: 加齢とホルモン. 臨婦産, 36: 167, 1982.
2. 小幡憲郎, 半藤 保, 竹内正七: 閉経後婦人に発生した上皮性卵巣腫瘍の病理組織学的, 内分泌学的研究. 日産婦誌, 38: 647, 1986.
3. 卵巣腫瘍登録委員会報告: 日産婦誌, 35: 1693, 1983.
4. Demopoulos, R.I. and Bell, D.A.: The fine structure of a virilizing human granulosa-theca cell tumor-observations on the nature of the hormone producing cell. Cancer, 51: 1858, 1983.
5. Dennefors, B.O.L., Janson, P., Knuston, F. and Hamberger, L.: Steroid production and responsiveness to gonadotropin in isolated tissue of human postmenopausal ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol., 136: 997, 1980.
6. Dunaif, A., Scully, R.E., Andersen, R.N., Chapin, D.S. and Crowley, W.F. Jr.: The effect of continuous androgen secretion on the hypothalamic-pituitary axis in woman: Evidence from a luteinized thecoma of the ovary. J. Clin. Endocrinol. Metab., 59: 389, 1984.
7. Friesen, H.: Human prolactin. Am. J. Med., 53: 389, 1982.
8. Gaffney, E.F., Majmudar, B. and Hewan-Lowe, K.: Ultrastructure and immunohistochemical localization of estradiol in three thecomas. Human Pathol., 15: 153, 1984.
9. Giantoli, R.L., Celebre, J.A., Chung, H., Wu, Wheeler, J.E. and Mikuta, J.J.: Androgenic function of granulosa cell tumor. Obstet. Gynecol., 47: 77, 1976.
10. Givens, J.R., Andersen, R.N., Wisner, W.L., Donelsen, A.J. and Coleman, S.A.: Testosterone-secreting, gonadotropin-responsive pure thecoma and polycystic ovarian disease. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41: 845, 1975.
11. Jansen, R.P.S. and Shearman, R.P.: Oncological endocrinology. In Gynecologic Oncology, Vol. I (ed. M. Cooppleston), 96. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne

- and New York, 1981.
12. Kurman, R.J., Goebelsmann, U. and Taylor, C. R. : Steroid localization in granulosa theca cell tumors of the ovary. *Cancer*, 43 : 2377, 1979.
 13. Lack, E.E., Perez-Atyde, A.R., Murthy, A.S.K., Goldstein, D.P., Crigler, J.F. and Vawter, G.F. : Granulosa-theca cell tumor in premenarchal girls: A clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer*, 48 : 1846, 1981.
 14. Lomax, C.W., May, H.V. Jr., Panko, W.B. and Thornton, W.N. Jr. : Progesterone production by an ovarian granulosa cell carcinoma. *Obstet. Gynecol.*, 50(Suppl. 1) : 39s, 1977.
 15. McNathy, K.P., Mahris, A., DeGrazia, C., Osathanondh, R. and Ryan, K.J. : The production of progesterone, androgens, and estrogens by granulosa cells, thecal tissues, and stromal tissue from human ovaries in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49 : 687, 1979.
 16. Moon, S.Y., Tsang, B.K., Simpson, C. and Armstrong, D.T. : 17β -estradiol biosynthesis in cultured granulosa and theca cells of human ovarian follicles: Stimulation by follicle-stimulation hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47 : 263, 1978.
 17. Moon, S.Y. and Duleba, J. : Comparative studies of androgen metabolism in theca and granulosa cells of human follicles in vitro. *Steroids*, 39 : 419, 1982.
 18. Nakashima, N., Young, R.H. and Scully, R.E. : Androgenic granulosa cell tumor of the ovary. *Acta Pathol. Lab. Med.*, 108 : 786, 1984.
 19. Novak, E.R., Kutchemshgi, J., Mupas, R.S. and Woodruff, J.D. : Feminizing gonadal stromal tumors—Analysis of the granulosa-theca cell tumors of the ovarian tumor registry. *Obstet. Gynecol.*, 38 : 701, 1971.
 20. Reed, M.J., Hutton, J.D., Beard, R.W., Jacobs, H.S. and James, V.H.T. : Plasma hormone levels and oestrogen production in a post menopausal woman with endometrial carcinoma and an thecoma. *Clin. Endocrinol.*, 11 : 141, 1979.
 21. Roth, L.M., Nicholas, T.R. and Ehrlich, C.E. : Juvenile granulosa cell tumor—A clinicopathologic study of three cases with ultrastructural observation. *Cancer*, 44 : 2194, 1979.
 22. Roth, L.M. and Sternberger, W.H. : Partly luteinized theca cell tumor of the ovary. *Cancer*, 51 : 1697, 1983.
 23. Scully, R.E. : Ovarian tumors: A review. *Am. J. Pathol.*, 87 : 686, 1977.
 24. Sternberger, W.H. and Dhurander, H.N. : Functional ovarian tumors of stromal and sex cord origin. *Human Pathol.*, 8 : 565, 1977.
 25. Taylor, H.C., Velasco, M.E., Flores, S.G., Berg, G. and Brown, T.R. : Amenorrhoea and failure to virilize in a patient with a testosterone secreting granulosa cell tumor. *Clin. Endocrinol.*, 16 : 557, 1982.
 26. Wilson, S.J., Kammerman, S., Young, B.K., Epstein, J., Katz, M. and Bigelow, B. : A gonadotropin-responsive virilizing granulosa tumor. *Diag. Gynecol. Obstet.*, 2 : 275, 1980.
 27. Young, R.H., Dickersin, G.R. and Scully, R.E. : Juvenile granulosa cell tumor of the ovary—A clinicopathological analysis of 125 cases. *Am. J. Surg. Pathol.*, 8 : 575, 1984.
 28. Zhang, J., Young, R.H., Arseneau, J. and Scully, R.E. : Ovarian stromal tumors containing lutein or leydig cells (luteinized thecoma and stromal leydig cell tumor). A clinicopathological analysis of fifty cases. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 1 : 270, 1982.

(No. 5925 昭61・3・4 受付)