

卵巣テストステロン産生成人型顆粒膜細胞腫の診断に卵巣動静脈血 サンプリングが有用であった 1 例

伊勢田侑鼓・藤原 久也・榎園 優香・日比野佑美・勝部 泰裕・卜部 理恵

中国労災病院 産婦人科

A case of ovarian adult granulosa cell tumor with useful ovarian arteriovenous blood sampling for the diagnosis of ovarian testosterone-producing tumor

Yuko Iseda・Hisaya Fujiwara・Yuka Enokizono・Yumi Hibino・Yasuhiro Katsube・Rie Urabe

Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Rosai Hospital

症例は37歳。月経不順を主訴に近医を受診し、経腔超音波検査で左付属器腫瘍を認め、当科を紹介受診した。子宮頸部細胞診はNILM。造影MRI検査で、左卵巣にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号の3×3×4 cm大の内部に嚢胞を含む充実性腫瘍を認めた。末梢血液中のエストラジオール29.7 pg/mL、テストステロン107.7 ng/dLとテストステロンが高値であった。腫瘍マーカー検査ではCEA <0.50 ng/dL, CA19-9 6.4 U/mL, CA125 6.0 U/mLと基準値内であった。ホルモン産生卵巣腫瘍を疑い、開腹手術を施行した。卵巣動静脈血のサンプリングを行い、卵巣動脈血中テストステロン68.4 ng/dL、卵巣静脈血中テストステロン2383.5 ng/dLであった。左付属器を摘出し、術中迅速病理検査で顆粒膜細胞腫の診断で、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術を施行した。腹腔洗浄細胞診は陰性であった。病理肉眼所見は、左卵巣に5×4.5 cm大、黄色調の境界明瞭な腫瘍を認め、腫瘍中央には出血巣が存在していた。術後病理組織検査では、大半はびまん型の成人型顆粒膜細胞腫の像よりなり、核分裂像はほとんど認めず、Ki67陽性率も1%程度であった。しかし、腫瘍細胞の一部に、核が腫大し、円形化、好酸性で豊かな細胞質を有する領域の混在を認め、しばしば核分裂像を認めた。Ki67陽性率も高いところでは30%を超えており、若年型の顆粒膜細胞腫にも類似していた。最終診断は、成人型顆粒膜細胞腫、手術進行期分類はIA期であった。末梢血液中のテストステロン値は術後42日目には21.3 ng/dLと低下し、術後5年3ヶ月時点で再発所見を認めない。テストステロン産生腫瘍は、主に副腎由来または卵巣由来であり、卵巣動静脈血サンプリングが局所診断として有用であった。

A 37-year-old woman was referred to our department for detailed examination and treatment of an intra-abdominal tumor. Contrast-enhanced pelvic magnetic resonance imaging revealed a solid mass containing a cyst in the left ovary (size, 3 cm × 3 cm × 4 cm). Estradiol (29.7 pg/mL) and testosterone (107.7 ng/dL) were high in peripheral blood. CEA (<0.50 ng/dL), CA19-9 (6.4 U/mL), and CA125 (6.0 U/mL) were within limits. A hormone-producing ovarian tumor was suspected, and surgery was performed. Ovarian arterial and venous blood were sampled, and testosterone levels in each were 68.4 ng/dL and 2383.5 ng/dL, respectively. Left salpingo-oophorectomy was performed, and a diagnosis of granulosa cell tumor was made on rapid pathological examination. Therefore, total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and omentectomy were performed. Gross pathological findings revealed a 5 cm × 4.5 cm large, yellowish, well-defined tumor in the left ovary, with a hemorrhagic lesion in the center of the tumor. It was finally diagnosed as an adult granulosa cell tumor, and the surgical stage was IA. A peripheral blood test 42 days after surgery showed a decrease in testosterone level to 21.3 ng/dL. Sampling of ovarian arteriovenous blood is useful for diagnosing hormone-producing ovarian tumors.

キーワード：ホルモン産生卵巣腫瘍、卵巣動静脈血サンプリング、顆粒膜細胞腫、テストステロン

Key words：hormone-producing tumor, arteriovenous blood sampling, granulosa cell tumor, testosterone

緒 言

テストステロン産生腫瘍は、主に副腎由来または卵巣由来であるがその割合は明らかでない。卵巣由来の場合、その頻度は全卵巣腫瘍の0.1%未満とされ非常に低い¹⁾。

顆粒膜細胞腫は性索間質性腫瘍に分類され、卵巣腫瘍の1～2%を占める比較的稀な腫瘍である²⁾。エストロ

ゲン産生性であることが多いが、中にはホルモン産生を全く認めないものや、テストステロンあるいはエストロゲンとテストステロン両方の産生をみる場合もある。顆粒膜細胞腫の中でテストステロン産生性の頻度は、2～3%³⁾あるいは約10%⁴⁾と報告され稀である。

今回、テストステロン産生腫瘍の局在診断として卵巣動静脈血サンプリングを行った。卵巣静脈血においてテ

ストステロンが高値であり、術後の末梢血中のテストステロン値が正常化したことから卵巢顆粒膜細胞腫からのテストステロン産生と診断した。テストステロン産生卵巢腫瘍の局在診断に、卵巢動静脈血サンプリングが有用であったので報告する。

症 例

【患者】37歳，女性

【主訴】月経不順

【既往歴】なし

【家族歴】なし

【妊娠歴】3妊2産

【現病歴】3ヶ月前から月経不順を認め、前医を受診した。経膈超音波検査で左卵巢の腫大を認め、当科紹介受診した。男性化徴候は認めなかった。

【検査所見】

経膈超音波検査では左卵巢に3×3×4 cm大の腫瘤を認め（図1）、造影MRI検査では、左卵巢にT1強調像で低信号、T2強調像で高信号の3×3×4 cm大の内部

に嚢胞を含む充実性腫瘤を認めた（図2, 3）。明らかなリンパ節転移や遠隔転移を認めなかった。子宮頸部細胞診はNILMであった。

血液検査では、CEA <0.50 ng/dL, CA19-9 6.4 U/mL, CA125 6.0 U/mLと腫瘍マーカーは基準値内で、エストラジオール 29.7 pg/mL, テストステロン 107.7 ng/dLとテストステロンが高値を示した。

以上より左卵巢腫瘍に対し開腹手術の方針とした。

【手術所見】

右卵巢に肉眼的な異常はなく、腹水は淡黄色漿液性で、腹腔洗浄細胞診では異型細胞は認めなかった。卵巢動静脈血を分離露出し、卵巢動脈と卵巢静脈からそれぞれ血液を採取した。術中迅速病理検査で顆粒膜細胞腫の診断であったため、腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網部分切除術を施行した。

【病理検査所見】

左卵巢は大きさ5×4.5 cm大で、黄色調の境界明瞭な腫瘤を認め、腫瘤の中央には出血巣が存在していた（図4）。多くは短紡錘形でクロマチンは薄く、核の長軸方

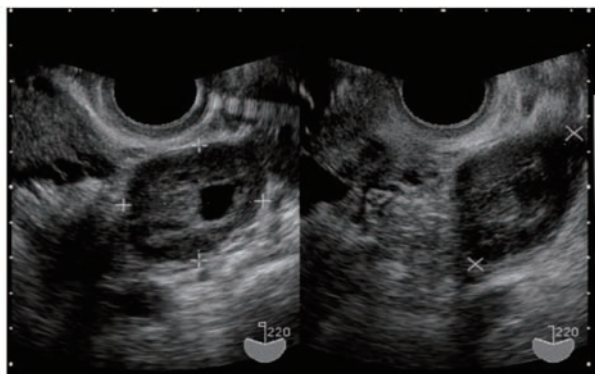


図1 経膈超音波検査
左卵巢に3×3×4 cm大の腫瘤を認めた。

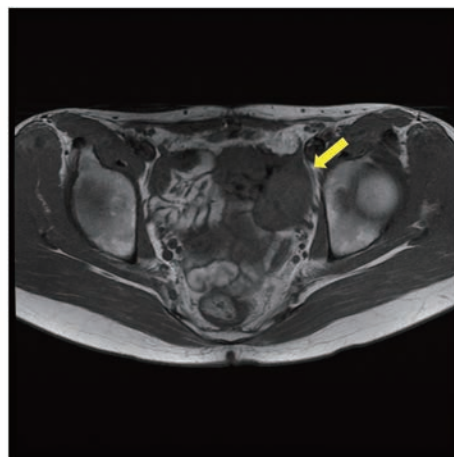


図2 骨盤部造影MRI T1強調像
左卵巢に低信号の3×3×4 cm大の腫瘤を認めた。

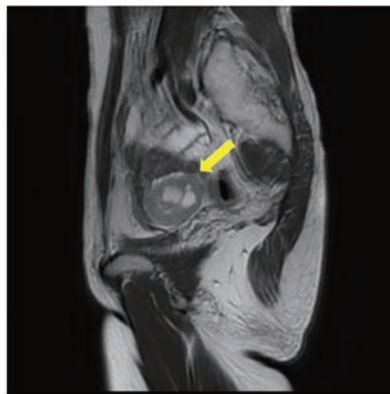
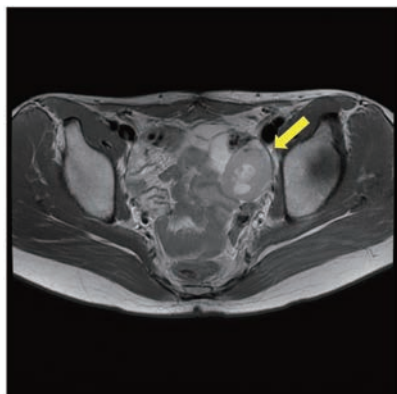


図3 骨盤部造影MRI T2強調像
(左) 軸位断 (右) 矢状断
左卵巢に低信号の3×3×4 cm大の腫瘤を認めた。

向が一定でなく核溝を認めるような細胞がびまん性にシート状増殖を呈する成人型顆粒膜細胞腫の像よりなり、核分裂像はほとんど認めず、Ki67陽性率も1%程度であった（図5, 6, 7）。しかし、腫瘍細胞の一部に、核が腫大し、円形化、好酸性で豊かな細胞質を有する領域の混在を認め、同部ではしばしば核分裂像を認め、Ki67陽性率も多いところでは30%を超えて見られ、同部は若年型の顆粒膜細胞腫にも類似していた（図8, 9, 10）。以上から成人型顆粒膜細胞腫と診断した。

【術後経過】

術後経過は良好で、合併症なく経過し、術後8日目に退院した。術中に採取した卵巣動静脈血のテストステロン値は左卵巣動脈血で68.4 ng/dL、左卵巣静脈血で2383.5 ng/dLと卵巣静脈血で著明に高値であった。術後42日目の末梢血液検査では、テストステロン21 ng/dLと低下した。左卵巣腫瘍からのテストステロン産生と判断した。術後5年3ヶ月時点で、テストステロン値は基準値内で再発所見を認めていない。

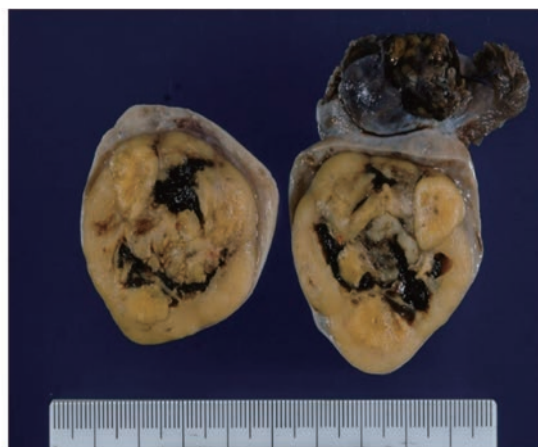


図4 左卵巣摘出標本

黄色調の境界明瞭な腫瘍を認め、腫瘍中央には出血巣が混在していた。

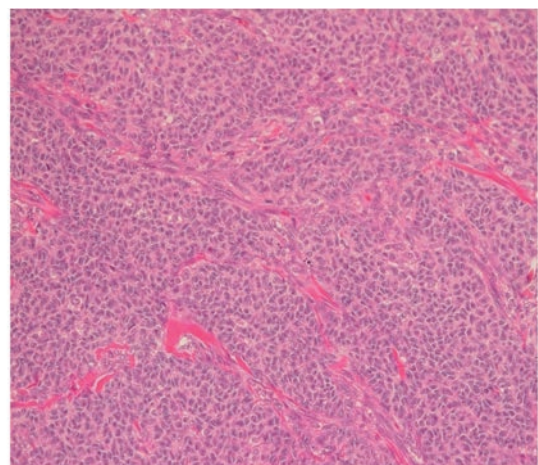


図5 病理組織学検査（HE染色 100倍）
腫瘍細胞のびまん性シート状増殖を認めた。

考 案

テストステロン産生腫瘍は、主に副腎由来または卵巣由来であるがその頻度は明らかではなく、卵巣由来

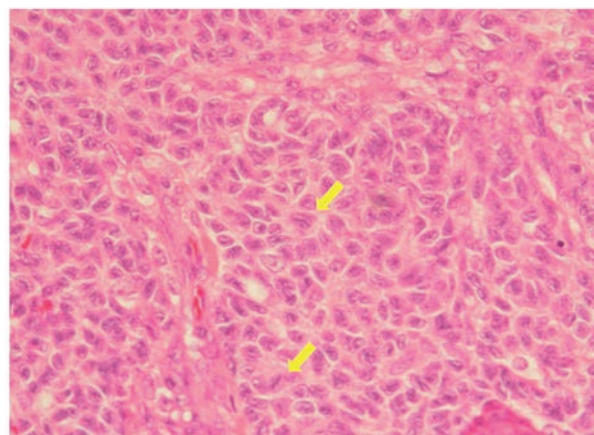


図6 病理組織学検査（HE染色 400倍）
核の長軸方向は一定でなく、核溝のある細胞（矢印）を認めた。

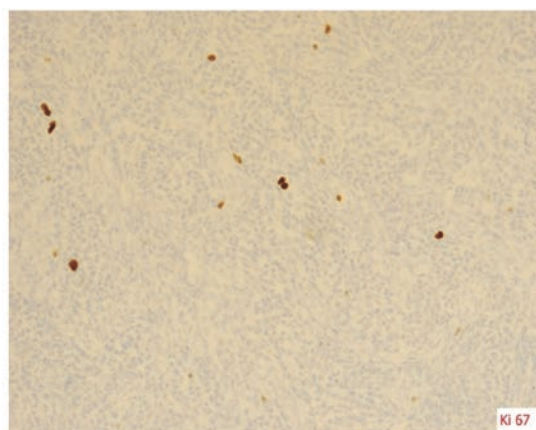


図7 免疫組織化学染色検査（Ki67 100倍）
Ki67陽性率は1%未満であった。

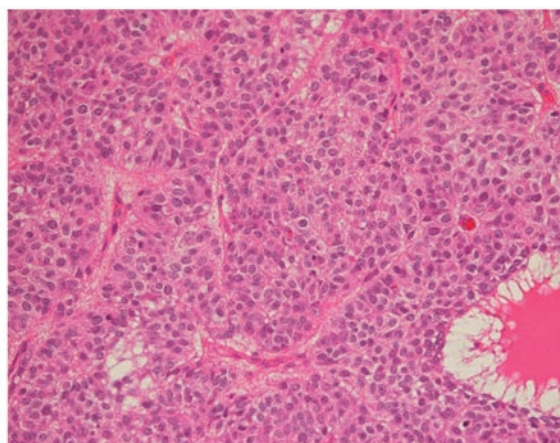


図8 病理組織学検査（HE染色 200倍）
核は円形で好酸性分泌物を認める濾胞を認めた。

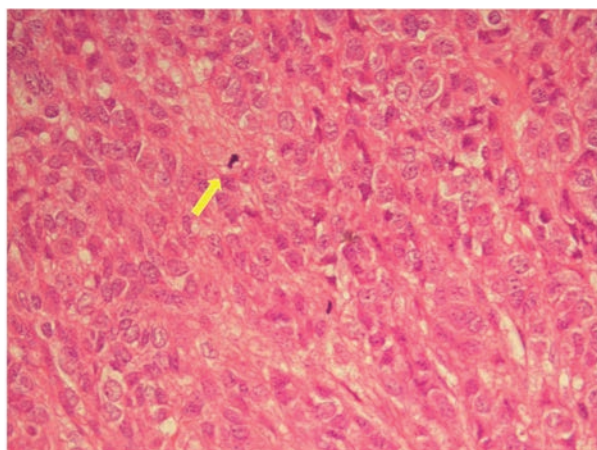


図9 病理組織学検査 (HE染色 400倍)
核分裂像を認めた (矢印)。

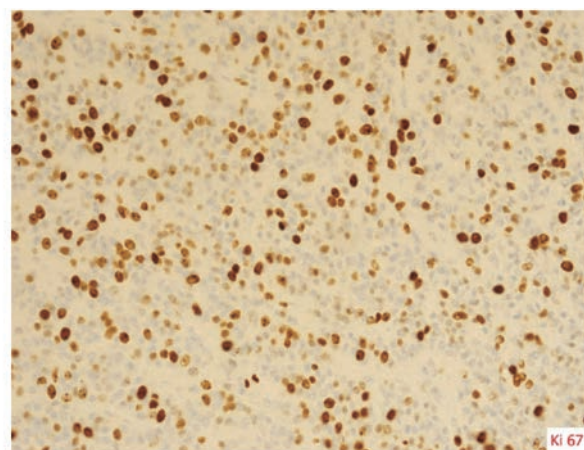


図10 免疫組織化学染色 (Ki67 200倍)
Ki67陽性率は30%程度を示した。

の場合には、卵巢腫瘍の0.1%未満とされる稀な腫瘍である¹⁾。テストステロン産生腫瘍の局在診断を目的として、卵巢動静脈血中のテストステロン値測定が有用であるかを検討した。

顆粒膜細胞腫は、全卵巢腫瘍の1～2%を占める比較的稀な腫瘍であり²⁾、エストロゲン産生性であることが多いが、中にはホルモン産生を全く認めないものや、テストステロン単独やエストロゲンとテストステロン両方の産生がみられる場合もある。顆粒膜細胞腫の中でテストステロン産生性の頻度は、2～3%³⁾あるいは約10%⁴⁾と報告され稀である。正常卵巢では卵胞膜細胞の内側にある莢膜細胞がLH受容体を持ち、LHの刺激に応じて血中からコレステロールを取り入れて、アンドロゲンを合成する。顆粒膜細胞にはFSH受容体があり、FSHの刺激に応じてアロマターゼを活性化し、莢膜細胞で生成されたアンドロゲンをエストロゲンに変換するが、顆粒膜細胞腫でのホルモン産生性の機序については明らかにはされていない。

顆粒膜細胞腫は組織学的所見から若年型と成人型に分類され、成人型の割合は95%であるのに対し、若年型は5%程度と極めて頻度の低い腫瘍である。成人型は通常30歳以上で発症し、40～60歳が好発年齢で思春期前の発症は1%未満であるのに対し、若年型は思春期前の発症が50%で、10歳前後に好発する^{2) 5)}。成人型では卵胞形成は規則的でムチンを含まず、グラーフ卵胞の顆粒膜細胞に類似した微小濾胞像で中心部がエオジン好染性のCall-Exner bodyがみられ、核は淡染し切れ込みを認める。一方若年型の卵胞は不規則でムチンを含み、Call-Exner bodyは稀で、核は濃染し切れ込みは稀である^{2) 6)}。

ホルモン産生卵巢腫瘍に対する術前、術中の補助診断に関して、卵巢静脈血サンプリングによるホルモン測定の有用性が、高テストステロン血症をきたすライ

ディッヒ細胞腫瘍や顆粒膜細胞腫で報告されている。西山ら¹⁾は、画像検査で局在不明であった高テストステロン血症を認める患者に対し術前にカテーテルを用いて左右卵巢静脈、左右腎静脈、左右副腎静脈、下大静脈、半奇静脈からサンプリングを行い、右卵巢静脈でテストステロン高値を認めたことからテストステロン産生卵巢腫瘍の局在診断に有用であったと報告している。Kuno et al.⁷⁾も同様に術前のカテーテルを用いた両側卵巢静脈血サンプリングにより、画像検査で局在不明であったライディッヒ細胞腫瘍の診断の有用性を報告している。

Regnier et al.⁸⁾は、術前カテーテル検査で卵巢静脈や副腎静脈でテストステロン高値を認めなかった症例において、術中に両側卵巢静脈血サンプリングを行い、右卵巢静脈でテストステロン高値を認め、テストステロン産生腫瘍の局在診断に至った症例を報告した。術前カテーテル検査で右卵巢静脈でのテストステロン高値を認めなかった原因として、右卵巢静脈へ正しく挿入できていなかったとしており、術前カテーテル検査が手技的に困難である問題点も指摘している。

本症例では、術前画像検査より、卵巢顆粒膜細胞腫を推定した。しかし、テストステロン産生性の卵巢顆粒膜細胞腫は頻度が低いため局在の補助診断として卵巢動静脈血サンプリングを行い、卵巢静脈血においてテストステロンが高値であり、術後の末梢血中のテストステロン値が正常化したことから卵巢顆粒膜細胞腫からのテストステロン産生と診断した。テストステロン産生卵巢腫瘍の局在診断に、卵巢動静脈血サンプリングの有用性が示唆された。

文 献

- 1) 西山幸江, 廣田穰, 宇田川康博, 早川伸樹, 加藤庸一, 関谷隆夫, 塚田和彦, 西尾永司, 安江朗, 小石ブライヤ奏子. アンドロゲン産生腫瘍の局在診断に

選択的静脈血ホルモンサンプリングが有用であった不妊患者の1例. 日産婦内視鏡会誌 2007 ; 23 : 157-160.

- 2) 小出千恵, 藤原久也, 三好剛一, 山本弥寿子, 平田英司, 三好博史, 工藤美樹. 33歳で発症した卵巣若年型顆粒膜細胞腫の一例. 現代産婦人科 2009 ; 58 : 87-91.
- 3) 玉舎輝彦. ホルモンと婦人科腫瘍. 産婦治療 2006 ; 93 : 617-621.
- 4) Mulat A, Elfalet F. Postmenopausal mild hirsutism and hyperandrogenemia due to granulosa cell tumor of the ovary: a case report. J Medical Case Rep 2017 ; 11 : 242-245.
- 5) 青木陽一. ホルモン産生腫瘍の手術・sampling. 産と婦 2009 ; 76 : 451-456.
- 6) 藤原久也, 村上朋弘, 野河孝充, 山根公尊, 藤原篤, 佐々木健司, 小武家俊博. 若年型顆粒膜細胞腫の細胞所見. 日臨細胞会広島会誌 1991 ; 12 : 49-51.
- 7) Kuno Y, Baba T, Kuroda T, Teramoto M, Hirokawa N, Endo T, Saito T. Rare case of occult testosterone-producing ovarian tumor that was diagnosed by selective venous hormone sampling. Reprod Med Biol 2018; 17: 504-508.
- 8) Regnier C, Bennet A, Malet D, Guez T, Plantavid M, Rochaix P, Monrozies X, Louvet JP, Caron P. Intraoperative testosterone assay for virilizing ovarian tumor topographic assessment: Reportt of a Leydig cell tumor of the ovary in a premenopausal woman with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 78 : 3074-3077.

【連絡先】

伊勢田侑鼓

中国労災病院産婦人科

〒737-0193 広島県呉市広多賀谷1-5-1

電話 : 0823-72-7171 FAX : 0823-74-0371

E-mail : kon.yh1127@gmail.com