

腺線維腫成分を含まない卵巣明細胞境界悪性腫瘍の一例

青木 秀憲・甲斐 由佳・滝川 稚也・木下 宏実

独立行政法人国立病院機構高知病院 婦人科

A case of ovarian clear cell borderline tumor without adenofibromatous component

Hidenori Aoki · Yuka Kai · Masaya Takikawa · Hiromi Kinoshita

Department of Gynecology, National Hospital Organization Kochi National Hospital

卵巣明細胞境界悪性腫瘍はWHO分類(2020)の定義では腺線維腫の形態をとるとされている。今回我々は非常に稀な腺線維腫成分を含まない卵巣明細胞境界悪性腫瘍の一例を経験したので報告する。50歳、2妊2産。閉経50歳。検診で子宮頸部細胞診異常、子宮筋腫を疑われて紹介された。経腔超音波検査で骨盤内を占める12cm大の内部均一に砂粒状エコー像を示す単房性嚢胞性腫瘍を認め、内部に嚢胞壁から連続する隆起性の2cm大の充実部分を認めた。造影MRI検査でも充実部分を認める嚢胞性腫瘍であり、充実部分は拡散強調画像で高信号を示した。造影CT検査では充実部分に造影効果を認めた。リンパ節転移や遠隔転移は指摘されなかった。腫瘍マーカーの上昇は認めなかった。右卵巣癌疑いの診断で手術を行った。卵巣腫瘍は周囲と癒着しており途中で被膜破綻を認めた。右卵巣を摘出し術中迅速病理検査を行ったところ、組織型不明の境界悪性腫瘍の診断であった。境界悪性腫瘍に準じ単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術を行った。術後病理検査では嚢胞壁、充実部分ともに明瞭な核小体、核溝、核線不整な中型円形核、明瞭な細胞膜、PAS陽性グリコーゲンが豊富な淡明な胞体を持つ腫瘍細胞を認めた。浸潤の可能性を示唆されたが2mm以下の微小浸潤の範囲であった。腺線維腫病変は認めないが明細胞腫瘍の特徴を示しており明細胞境界悪性腫瘍(ⅠC期)と診断した。術後は境界悪性腫瘍に準じ化学療法を行わず経過観察しているが、51か月間再発を認めていない。

卵巣腫瘍取り扱い規約では明細胞境界悪性腫瘍とのみ定義されておりその形態に応じて亜分類はされておらず、WHO分類(2020)では腺線維腫の形態をとると定義された。しかし日本からsubtypeとして腺線維腫の形態を示さない嚢胞型(非腺線維腫型)が報告され本症例もこれにあたるため文献的考察を含め報告する。

A clear cell borderline tumor (CCBT) is defined as an adenofibromatous clear cell tumor with glandular crowding and low-grade nuclear atypia but no stromal invasion according to the World Health Organization classification (2020). We report a very rare case of a cystic clear cell tumor with intraepithelial proliferation of atypical cells without apparent invasive lesions or an adenofibromatous component.

A 50-year-old woman was referred for pelvic tumor with suspected myoma. Ultrasonography and magnetic resonance imaging demonstrated a 12-cm right ovarian cystic tumor with a small solid part, which was enhanced on contrast-enhanced computed tomography. Tumor marker levels were not elevated.

The surgery was then performed. Macroscopically, the right ovary contained a large cyst with a nodule component and a borderline malignancy was suspected on intraoperative pathological examination. Consequently, simple hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and omentectomy were performed.

Post-pathological examination revealed tumor cells with a cyst wall, well-defined nucleoli, nuclear groove, medium-sized circular nucleus with irregular nuclear lines, and hobnail cells, but no fibromatous component. The possibility of infiltration was suggested; however, it was within the range of microinfiltration of ≤ 2 mm. She was diagnosed with cystic CCBT (stage C) and had no evidence of disease for 51 months postoperatively.

キーワード：明細胞腫瘍、境界悪性腫瘍、非腺線維腫型、嚢胞型

Key words: clear cell tumors, borderline tumor, non adenofibroma type, cystic type

緒言

卵巣明細胞腫瘍の大部分は悪性腫瘍であるが¹⁾、良性腫瘍、境界悪性腫瘍は稀であり境界悪性腫瘍は5-8%程度と言われている²⁾。卵巣腫瘍取り扱い規約では明細胞腫瘍では良性腫瘍は嚢胞型と腺線維腫型とに分類されているが、境界悪性腫瘍では亜分類はされておらず¹⁾、WHO(2020)の定義では明細胞境界悪性腫瘍は腺線維

腫の形態をとるとされている³⁾。しかし腺線維腫病変を伴わない明細胞境界悪性腫瘍も非常に稀ではあるが報告されている^{4) 5)}。今回、我々は腺線維腫成分を含まない明細胞境界悪性腫瘍の一例を経験したので報告する。

症例

50歳、2妊2産。閉経50歳。

既往歴に20歳時にギランバレー症候群、32歳時に帝

王切開術。現在は不安神経症で加療中。性交時出血と腹痛を自覚していた。市の検診で子宮頸部細胞診異常（LSIL）を認め、また内診でも子宮筋腫が疑われたため当院に紹介となった。

初診時は、コルポスコピー検査のみ施行。子宮腔部のびらんは軽度で明らかな病変は認めなかった。1か月後に再受診した際に、検診で子宮筋腫が疑われていたことが判明し超音波検査を行ったところ、子宮は正常大で子宮筋腫を認めなかったが骨盤内を占める12cm大の内部均一に砂粒状エコー像を示す単房性嚢胞性腫瘤を認め、内部に壁より連続する隆起性の2cm大の充実部分を認めた。右卵巢悪性腫瘍の可能性があり造影MRI検査、造影CT検査を行った。造影MRI検査では嚢腫は脂肪抑制されずT1強調画像、T2強調画像ともに高信号を示し血液成分が疑われた。また、充実部は拡散強調画像で高信号を示した（図1）。造影CT検査では骨盤腔～腹腔内にかけて16cm大の嚢胞性腫瘤を認め、充実部分に造影効果を認めた。リンパ節転移や遠隔転移は指摘され

なかった。術前画像検査ではチョコレート嚢胞の悪性転化（卵巢癌）が疑われた。血液検査では腫瘍マーカーの上昇は認めず（CA125：4.8U/ml, CA19-9：9.5U/ml, CA72-4:<1.0U/ml）、その他特記すべき所見はなかった。

卵巢癌の疑いで手術を行った。開腹時に明らかな播種病変を認めなかった。少量の腹水を認めた。腫瘍は右卵巢由来で周囲に癒着を認め、摘出時に被膜破綻した。内容液は淡褐色漿液性を示した。右側付属器摘出を行い、迅速病理検査に提出し境界悪性以上が疑われた。単純子宮全摘出術、両側付属器切除術、大網切除術のみを行い手術を終了した。

肉眼所見は摘出腫瘤内部には隆起性の乳頭状の充実部分を認めた（図2）。病理組織検査では嚢胞壁、充実部分ともに明瞭な核小体、核溝、核線不整な中型円形核、明瞭な細胞膜、PAS陽性グリコーゲンが豊富な淡明な胞体を持つ腫瘍細胞を認めた（図3）。また明らかな浸潤はないが、組織学的に幼弱な線維芽細胞の増生を伴う異型腺管を認め、浸潤の可能性が示唆されたが2mm以

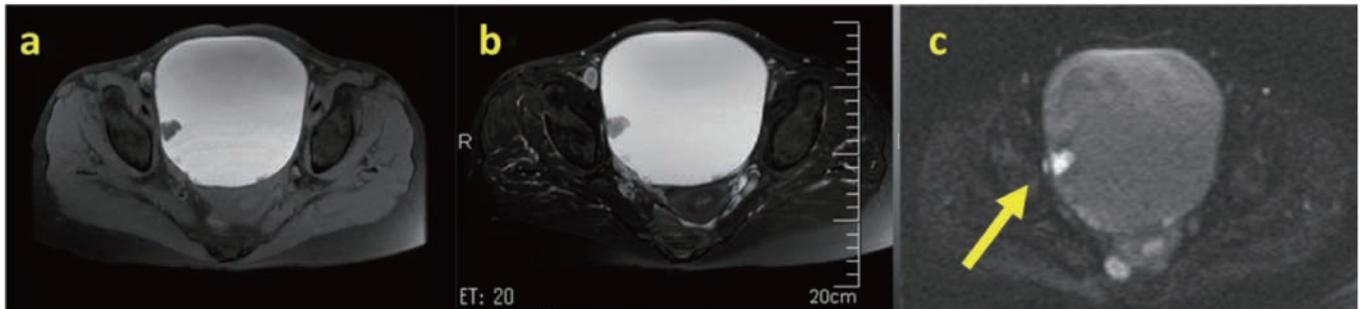


図1 造影MRI検査

- a) 脂肪抑制T1強調画像 高信号の内容と低信号の充実部分が確認できる
 b) 脂肪抑制T2強調画像 高信号の内容と低信号の充実部分が確認できる
 c) 拡散強調画像 充実部分が高信号を示す



図2 肉眼所見

乳頭状の充実部分を認める

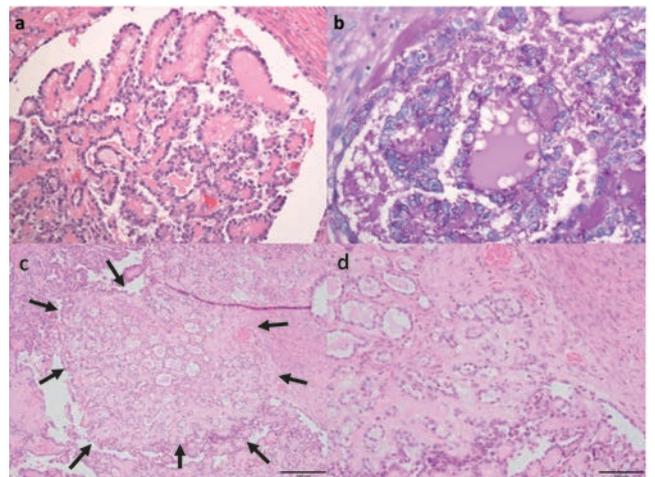


図3 病理組織検査所見

- a) HE染色, 200倍 淡明な胞体をもつ腫瘍細胞
 b) PAS染色, 400倍 胞体はPAS陽性グリコーゲンが豊富
 c) HE染色, 100倍 d) HE染色, 200倍
 腺管が入り込んでおり、正常な間質に連続して、幼弱で薄い間質を認める。微小浸潤が疑われたが、2mm程度であった。

下の微小浸潤の範囲であった。子宮に小さい平滑筋腫を認めたと子宮頸部に異形成は認めず内膜にも病変は認めなかった。免疫組織化学検査ではER (-), p53部分 (+), WT-1 (-) を示した。腹水細胞診は陰性であった。以上より右卵巣明細胞境界悪性腫瘍stage I C 1期 (pT1c1NxM0) と診断した。術後は境界悪性腫瘍に準じ、術後化学療法は行わずに経過観察しているが51か月間再発は認めていない。

考 案

明細胞境界悪性腫瘍は非常にまれな疾患である^{6) 7)}。明細胞腫瘍においては大部分が悪性腫瘍であり良性腫瘍、境界悪性腫瘍は数%にとどまる^{1) 2)}。

組織診断で明細胞癌は異形の強い淡明細胞やhobnail細胞、あるいは好酸性細胞によって構成される腫瘍であるとされている。明細胞腫瘍において悪性とするか境界悪性とするかの鑑別の定義は細胞異形の程度ではなく間質浸潤がないこととされているが、卵巣腫瘍取り扱い規約ではわずかな浸潤を認めることがあり、他の卵巣境界悪性腫瘍の定義と同じで5mm未満のものを微小浸潤としている。それに準じて本症例では明細胞境界悪性腫瘍と診断した。

明細胞腫瘍には嚢胞腺腫と腺線維腫のパターンを認めるが、明細胞良性腫瘍ではほとんどが腺線維腫の形態をとるとされている¹⁾。明細胞癌では45%が嚢胞腺腫、15%が腺線維腫、40%が分類不能に分類されたとする報告があるが⁸⁾、明細胞境界悪性腫瘍では腺線維腫の形態をとるものがほとんどとされる¹⁾。

2020年WHO分類では明細胞境界悪性腫瘍は密な腺組織と腺線維腫の像を示し、軽度の核異型があり間質浸潤がないものと定義された³⁾。しかし今回我々が経験した症例は腺線維腫病変を認めず、大型の単房性嚢胞を形成し一部に充実部分を伴う嚢胞腺腫の形態を示した。嚢胞腺腫の境界悪性腫瘍の報告も非常に少ないながら認める。Ricotta et al. は卵巣境界悪性腫瘍の複数の文献をまとめたreviewを報告しているがその中に腺線維腫成分を含まない境界悪性腫瘍の4症例を報告している⁷⁾。Suzuki et al. は2例の腺線維腫成分を含まない明細胞境界悪性腫瘍を嚢胞型としてhistological subtypeであると

初めて報告した⁴⁾。Hada et al. はWHO分類 (2020) で変更された診断基準で卵巣境界悪性腫瘍を再評価したが腺線維腫成分を含まない症例を2例認めたと報告した⁵⁾。いずれも日本からの報告であり、明細胞腫瘍の割合が欧米に比して多いことを考えると興味深い。また、明細胞腫瘍は子宮内膜症の合併が多いとされているが、本症例では腫瘍は周囲に癒着を認め内膜症性病変が疑われたが病理学的には子宮内膜症の所見は確認できなかった。

悪性明細胞腫瘍は2種類の発生経路が提唱されている⁹⁾。いずれも子宮内膜症を母地として、線維化を経て明細胞腺線維腫の形態をとるパターンと内膜症嚢胞から異型内膜症嚢胞を経て明細胞癌となるパターンが考えられている。嚢胞腺腫型の境界悪性腫瘍は後者のパターンに関係していると言われており、嚢胞型明細胞癌の前駆病変である可能性が示唆されている。しかし嚢胞型明細胞境界悪性腫瘍では子宮内膜症病変も腺線維腫成分も含まない症例が本症例も含め5例中4例認め^{4) 5)}、別ルートの発生の可能性も示唆された (表1)。

明細胞境界悪性腫瘍全体の予後は極めて良好とする報告が多い^{6) 7)}。大多数が病変は片側であり、過去の報告ではいずれもI期で診断されている。しかし腺線維腫型では再発例も少なからずあり、それらはいずれもIC期であり、再発に対して注意を要する。

今回我々は腺線維腫成分を含まない嚢胞型明細胞境界悪性腫瘍の1例を経験した。非常に稀な疾患であるが病理学的特徴を明らかにしその予後を含め検討するためにさらなる症例の収集が望まれる。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本病理学会. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取り扱い規約病理編 第1版. 東京: 金原出版, 2016.
- 2) 小西晴久, 占部智, 古宇家正, 山本弥寿子, 平田英司, 三好博史, 工藤美樹. 卵巣明細胞境界悪性腫瘍の2例. 現代産婦人科 2016; 65: 269-273.
- 3) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5ed., Vol.4. Lyon: WHO, 2020.

表1 嚢胞型明細胞境界悪性腫瘍の報告例

Reference	No	年齢	片側/両側	病期	術式	子宮内膜症	腫瘍マーカー	フォロー期間	再発
Suzuki ⁴⁾	1	52	片側	IA	ATH+BSO	なし	上昇なし	5年	なし
	2	76	片側	IA	ATH+BSO	なし	CA125上昇	16か月	なし
Hada ⁵⁾	3	43	片側	I	ATH+BSO+OMT	あり(異形)	上昇なし	37か月	なし
	4	42	片側	I	LSO+OMT+PLN	なし	上昇なし	20か月	なし
本症例	5	50	片側	IC	ATH+BSO+OMT	なし	上昇なし	51か月	なし

ATH:abdominal total simple hysterectomy,BSO:bilateral salpingo-oophorectomy,OMT:omentectomy,LSO:left salpingo-oophorectomy,PLN:pelvic lymph node dissection

- 4) Suzuki A, Shiozawa T, Mori A, Kimura K, Konishi I. Cystic clear cell tumor of borderline malignancy of the ovary lacking fibromatous components: Report of two cases and a possible new histological subtype. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 540-544.
- 5) Hada T, Miyamoto M, Ishibashi H, Matsuura H, Sakamoto T, Kakimoto S, Iwahashi H, Suzuki R, Tsuda H, Takano M. Clear cell borderline tumor without fibromatous component: Pathological and literature review and report of two cases. *Mol Clin Oncol* 2021; 14: 75.
- 6) Uzan C, Dufeu-Lefebvre M, Fauvet R, Gouy S, Duvillard P, Darai E, Morice P. Management and prognosis of clear cell borderline ovarian tumor. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22: 993-999.
- 7) Ricotta G, Maulard A, Candiani M, Genestie C, Pautier P, Leary A, Chargari C, Mangili G, Morice P, Gouy S. Clear cell borderline ovarian tumor: Clinical characteristics, prognosis, and management. *Ann Surg Oncol* 2022; 29: 1165-1170.
- 8) Veras E, Mao TL, Ayhan A, Ueda S, Lai H, Hayran M, Shih IM, Kurman RJ. Cystic and adenofibromatous clear cell carcinomas of the ovary: distinctive tumors that differ in their pathogenesis and behavior: a clinicopathologic analysis of 122 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 844-853.
- 9) Zhao C, Wu LS, Barner R. Pathogenesis of ovarian clear cell adenofibroma, atypical proliferative (borderline) tumor, and carcinoma: Clinicopathologic features of tumors with endometriosis or adenofibromatous components support two related pathways of tumor development. *J Cancer* 2011; 2: 94-103.

利益相反

本稿に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

【連絡先】

青木 秀憲
独立行政法人国立病院機構高知病院 婦人科
〒780-8507 高知県高知市朝倉西町1丁目2番25号
電話：088-844-3111 FAX：088-843-6385
E-mail：aoki00q@gmail.com