

成熟嚢胞性奇形腫より発生した卵巣粘表皮癌の一例

A case of mucoepidermoid carcinoma arising in mature cystic teratoma

安立匡志¹ 平井強¹ 児嶋裕香¹ 勝又佳菜¹ 田村直顕² 福嶋真由³ 馬場聡³
川合健太² 加藤誠² 村上浩雄² 下山華² 柴田俊章² 伊東宏晃² 杉原一廣² 金山尚裕²

¹ 藤枝市立総合病院産婦人科

² 浜松医科大学産婦人科学教室

³ 浜松医科大学病理部

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Fujieda Manicipal General Hospital

²Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

³Department of Clinical Pathology, Hamamatsu University School of Medicine

Tadashi ADACHI¹, Tsuyoshi HIRAI¹, Yuuka KOJIMA¹, Kana KATSUMATA¹,

Naoaki TAMURA², Mayu FUKUSHIMA³, Satoshi BABA³, Kenta KAWAI²,

Makoto KATOU², Hirotake MURAKAMI², Hana SHIMOYAMA²,

Toshiaki SHIBATA², Hiroaki ITOU², Kazuhiro SUGIHARA², Naohiro KANAYAMA²

キーワード：卵巣腫瘍、胚細胞腫瘍、成熟嚢胞性奇形腫、悪性転化、粘表皮癌

〈概要〉

卵巣粘表皮癌は卵巣悪性腫瘍の中で極めてまれな組織型に分類される。今回、我々は成熟嚢胞性奇形腫より発生した卵巣粘表皮癌の症例を経験したので報告する。症例は、69 歳、女性、両側の成熟嚢胞性奇形腫を認めたが、SCC 高値と CT、MRI にて左側の腫瘍内に造影される充実性部分を認めたこと、小腸に浸潤を疑う所見を認めたこと、から悪性転化を疑い、手術を施行した。開腹時、両側卵巣腫瘍を認め、左卵巣腫瘍は S 状結腸と強固に癒着していた。卵巣腫瘍充実性部分の迅速病理にて低分化癌と診断し、

単純子宮全摘出術、両側付属器摘出術、S 状結腸合併切除、骨盤リンパ節郭清術、大網切除術を施行した。病理組織学的には、左卵巣腫瘍の嚢胞壁肥厚部に皮膚付属器、脂肪織、軟骨組織、リンパ球集簇、卵巣間質を認め、充実成分に低分化な浸潤性扁平上皮癌を認めた。充実成分には、粘表皮癌に特徴的な、豊富な胞体粘液 (PAS および Alcian blue 染色陽性) を有する異型細胞が胞巣状～不完全な腺管状を呈する領域があり、成熟嚢胞性奇形腫より発生した卵巣粘表皮癌 IIb 期 (pT2bNOM0) と診断した。術後補助化学療法として DC (ドセタキセル、カルボ

プラチン) 療法を施行し、術後 1 年 8 ヶ月現在、再発を認めない。

〈緒言〉

成熟嚢胞性奇形腫の発症頻度は全卵巣腫瘍の 15～25 % であり、卵巣胚細胞性腫瘍のなかでは 80～90 % と高頻度を占める。悪性転化は成熟嚢胞性奇形腫の 1～2 % に認められ、40 歳以上が約 80% を占め、発症年齢の中央値は 55 歳と報告されている¹⁾。成熟嚢胞性奇形腫から発生する悪性腫瘍には扁平上皮癌、腺癌、腺扁平上皮癌、未分化癌、肉腫、悪性黒色腫などが知られている。最も頻度の高い組織型は扁平上皮癌で約 80 % とされている²⁾。一方、卵巣粘表皮癌は卵巣悪性腫瘍の中でもまれな組織型に分類され、奇形腫より発生するものは極めて稀で、我々が検索しえた文献では世界で 3 例しか報告されていない。今回我々は、成熟嚢胞性奇形腫より発生した卵巣粘表皮癌の症例を経験したので報告する。

〈症例〉

患者： 69 歳 女性 閉経 56 歳

妊娠分娩歴： 3 経妊 3 経産

主訴： 下腹部痛

既往歴： 高血圧

家族歴： 特記すべき事項なし

現病歴： 下腹部痛を主訴として近医受診し、骨盤内腫瘍を指摘され、前医に紹介受診した。

前医にて両側卵巣成熟嚢胞性奇形腫を認め、SCC: 5.4 ng/dl と高値を示したため、卵巣癌 (成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化) を疑い、精査、加療目的に当科に紹介となった。

入院時現症：

身長 152 cm, 体重 58.0 kg, 体温 36.8 °C, 血圧 119/59 mmHg, 脈拍 46/分

内診所見：子宮鶏卵大、小児頭大の左付属器嚢胞様腫瘍、鶯卵大の右付属器嚢胞様腫瘍を触知した。両側付属器腫瘍は、軽度圧痛があるものの可動性良好であった。

子宮頸部細胞診： NLIM

子宮内膜細胞診： 陰性

血液検査所見： WBC 9800 /mm³, CRP 2.98 mg/dl と軽度の炎症反応を認めた他は、基準値範囲内であった。

腫瘍マーカーは、CA125: 38.2 U/mL, CA19-9: 22.5 U/ml, SCC: 5.8 ng/dl であった。

超音波検査所見：左卵巣は径 15 cm、右卵巣は径 6 cm で、両側ともに嚢胞内に hair ball、脂肪成分などの奇形腫に特徴的な所見を認めた。左側では嚢胞内部に不整な充実成分を認めた。

MRI 検査所見 (図 1)：骨盤内に 2 つの嚢胞性腫瘍を認めた。脂肪を含んでおり両側卵巣の奇形腫が示唆された。左側の腫瘍は、不均一に染まる粗大な軟部腫瘍を形成し、悪性化が疑われた。

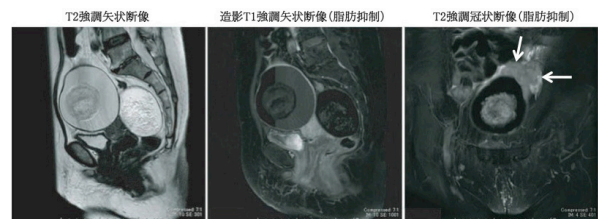


図 1：骨盤内に 2 個の嚢胞性腫瘍を認める。これらの腫瘍は T1 強調像・T2 強調像で高信号を呈し、脂肪抑制 T1 強調像で信号抑制を受ける。内部に chemical shift artifact を認める。左側腫瘍は、左側壁から上方にかけて、不均一粗大な軟部腫瘍 (→) を形成し、T2 強調像で淡い高信号を示す。

CT 検査所見 (図 2)： 左卵巣腫瘍の造影効果

を示す充実性部分は小腸に接しており、浸潤の可能性も示唆された。リンパ節転移、腹膜播種、遠隔転移を疑う所見は認めなかった。

手術所見：腹腔内所見は腹水少量、両側卵巢腫瘍を認めた。骨盤から横隔膜下までの腹腔内の検索において肉眼的腹膜播種は認めなかった。

左卵巢腫瘍と S 状結腸が強く癒着していたため、左付属器と S 状結腸の一部を合併切除した。左付属器腫瘍の充実性部分の迅速病理は低分化癌の診断であり、単純子宮全摘術、右付属器

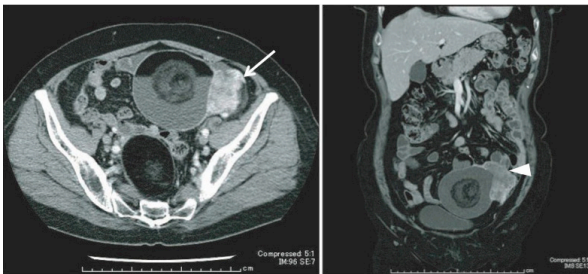


図 2：骨盤内に 2 個の脂肪性腫瘍あり、両側卵巢成熟嚢胞性奇形腫を疑う。左側腫瘍は左辺縁に 5cm 強の軟部組織成分を認め (→)、造影により辺縁主体にリング状に濃染している。小腸への浸潤を疑う (矢頭)

切除術、骨盤内リンパ節郭清術、大網切除術を追加した。その他、肉眼的残存腫瘍を認めず手術を終了した。

腫瘍の肉眼所見 (図 3)：

右付属器：右卵巢は単房性嚢胞状で、内容は脂肪成分と毛髪であり、明らかな充実性成分を認めなかった。

左付属器+S 状結腸：左卵巢は単房性嚢胞状で、内容は脂肪成分と毛髪であった。一部に白色塊状の充実性成分 (5x5x3.5 cm) を認め、同部は S 状結腸と癒着していた。結腸粘膜面に腫瘍性病変は認めなかった。

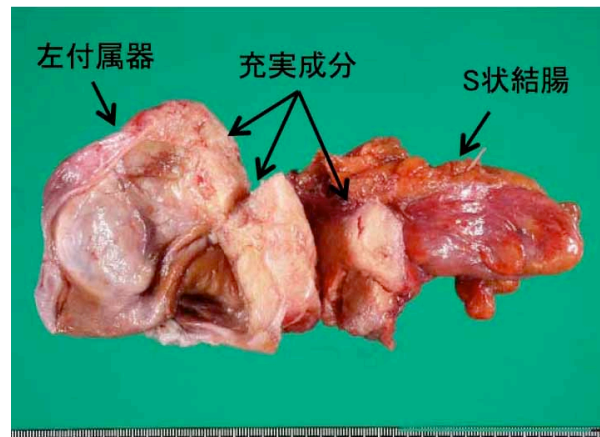


図 3：左付属器腫瘍 (11x11 cm) の充実成分が S 状結腸 (9 cm 長) に癒着している。

病理検査所見 (左付属器+S 状結腸) (図 4)

主嚢胞の嚢胞部の壁は角化重層扁平上皮に裏装され (図 4b)、嚢胞壁肥厚部間質には皮膚付属器、脂肪織、軟骨組織、リンパ球集簇、卵巢間質などがみられ (図 4a)、成熟嚢胞性奇形腫の所見を呈していた。

充実成分付近の裏装上皮には、高度異形成～上皮内癌に相当する異型重層扁平上皮成分がみられた (図 4c)。充実成分の HE 所見では、壊死、繊維化、炎症細胞浸潤を伴い、異型細胞がシート状～胞巣状～索状を呈し増生・浸潤していた (図 4d)。所々に細胞間橋、個細胞角化、核分裂像がみられ、大部分が低分化な浸潤性扁平上皮癌に相当したが、多形性で大型な核を有する異型細胞や、豊富な胞体粘液 (PAS および Alcian blue 染色陽性) を有する異型細胞が胞巣状を呈する領域があり、高悪性度 (低分化型) 粘表皮癌に特徴的な像を示していた (図 4d, e, f)。

浸潤癌部は、S 状結腸の漿膜下～間膜の脂肪織と繊維性反応を伴い癒着していた。組織学的には、結腸固有筋層以内への浸潤像はみられないが、漿膜弾性膜の消失を伴って S 状結腸間膜

脂肪織にも癌の浸潤を認めた。腹水細胞診は陰性であった。

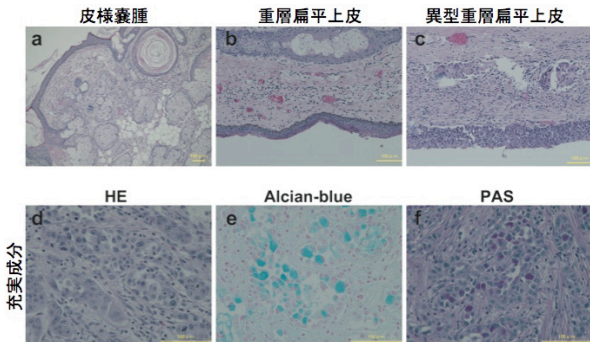


図 4: a-d は HE 染色を示す。e は Alcian-blue 染色、f は PAS 染色を示す。腫瘍内に成熟嚢胞性奇形腫、異型重層扁平上皮、扁平上皮癌を認め、充実成分には胞体内に PAS 陽性および Alcian blue 陽性を認める細胞を認める。

病理組織学的に粘表皮癌と診断するための除外診断として免疫組織化学染色を行った。浸潤癌成分において、CK34bE12(+), p63(+), CK5/6(+)であり扁平上皮系への分化が示唆されたが(図 5)、CA125(partial+), CEA(partial+), CD56(-), ER(-), PgR(-), carletine(-), WT-1(-)にて漿液性腺癌や類内膜腺癌などの表層上皮系腫瘍は否定的であり、また、Oct3/4(-), SALL4(-), CD117(-), AFP(-), HCG(-), CD30(-)であり未分化胚細胞腫瘍や胎児性癌など胚細胞性腫瘍は否定的と考えられた。

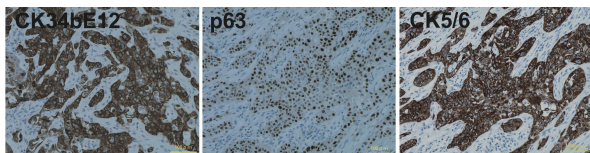


図 5: CK34bE12(+), p63(+), CK5/6(+)であり扁平上皮系への分化が示唆される。

以上より、成熟嚢胞性奇形腫より発生した卵巣粘表皮癌 (high grade mucoepidermal

carcinoma arising in mature teratoma) IIb 期 (pT2bN0M0) と診断した。

術後経過: 術後、補助化学療法として DC 療法 (ドセタキセル: 60 mg/m² + カルボプラチン: AUC 5) を 6 コース施行し、術後 1 年 8 ヶ月現在、再発を認めない。

〈考察〉

成熟嚢胞性奇形腫は全卵巣腫瘍の 15~25 % を占め、日常臨床で遭遇する機会が非常に高い疾患であり、経過観察とする症例も少なくない。しかし、その 1~2 % に悪性転化を認めるため、悪性転化の鑑別診断は重要である。悪性転化した成熟嚢胞性奇形腫の診断は確立されていないが、傾向として、悪性転化した成熟嚢胞性奇形腫は、閉経後に好発し、良性のものに比べ腫瘍サイズが大きく、径 10 cm 以上で発見されることが多い¹⁾。また、悪性転化は一方の卵巣に発生する例がほとんどであるが、10~15 % の症例では反対側に悪性転化を伴わない奇形腫を合併することが報告されている³⁾。画像では一見すると成熟嚢胞性奇形腫の像であるが、充実性成分の周辺組織への壁外浸潤を示す像が典型的な所見と考えられる⁴⁾。腫瘍マーカーは、悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫の多くが扁平上皮癌であることから、SCC が高値を示すことが多く、有用なマーカーと考えられる。その他、CA125、CA19-9、CEA も上昇することが知られている²⁾。以上より、成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化を鑑別するうえで、少なくとも、患者の年齢、腫瘍径、対側卵巣腫瘍の有無、周辺組織への浸潤像の有無、SCC 値を含めた腫瘍マーカーを評価することが重要であると思われる。本症例も、69 歳、下部消化管への浸潤を疑う 15 cm 大の成熟嚢胞

性奇形腫、反対側に成熟嚢胞性奇形腫を認め、SCC 値が 5.8 ng/dl と高値であったことから、術前に成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化を強く疑うことができたと考える。

悪性転化した成熟嚢胞性奇形腫の病理形態として、80 %が扁平上皮癌、次いで腺癌、未分化癌、悪性黒色腫の順に多い²⁾。粘表皮癌の発生については、1994 年に Iwaoki らが成熟嚢胞性奇形腫から発生した腺扁平上皮癌の亜型としての粘表皮型を初めて報告し⁵⁾、その後、1995 年に Fujii ら⁶⁾が、2006 年に Karateke ら⁷⁾が類似した症例を報告しているのみであり、これらを含めても、成熟嚢胞性奇形腫が粘表皮癌へ悪性転化を来した本症例は非常に稀と考えられる。

粘表皮癌は 1945 年に Stewart により粘表皮腫として報告され⁸⁾、良性腫瘍とされたが、その後、転移する症例が報告され、1991 年 WHO 分類にて癌分類に入れられ、粘表皮癌の名称となった。粘表皮癌は導管上皮を起源とする上皮性粘液産生腫瘍であり、主に唾液腺に発生し、その他、気管支、肺、食道、子宮頸部などを原発とすることが知られているが⁹⁾、本症例のように卵巣を原発とする報告は極めて少ない。粘表皮癌は、粘液細胞、類表皮細胞（扁平上皮細胞）および未分化な小型細胞である中間細胞の 3 種類により構成され、腫瘍細胞の分化度、構成比率により悪性度分類される⁹⁾。本症例のような悪性度（低分化型）粘表皮癌の特徴としては、肉眼的には境界不明瞭な充実性腫瘍であり、病理組織学的には低分化な扁平上皮と中間細胞が胞巣状に増殖し、細胞異形性、多形成、核分裂像を認め浸潤性に増殖し、粘液産生細胞は 10 %以下となり、嚢胞形成が非常に少ないとされている。これらの組織像は扁平上皮癌および

腺扁平上皮癌に類似するが、前者とは、細胞内角化や角化巣の出現が極めて少なく、細胞質内にムチンを含む粘液産生腫瘍が散在性に認めること、後者とは、腺管構造を示さないこと、により鑑別できる。本症例も Alcian blue 染色、PAS 染色にて細胞胞体内に粘液成分を認め、かつ、腺管状を呈さないことより粘表皮癌と診断した。

本症例のように多彩な組織像を示す病変が含まれる卵巣癌においては、病理組織学的に鑑別する上で免疫組織化学的手法も非常に有用となる。卵巣漿液性腺癌では CA125, WT-1 が強陽性、その他、表層上皮性腫瘍の多くは CK+/CK20-をとる。ER/PgR は頸管腺型の粘液癌、類内膜腺癌で陽性を示す。卵巣明細胞腺癌では、CK5/6, CK34bE12, CA125, ER/PgR が陽性となる。卵巣移行上皮癌では WT-1 が陽性を示す。胚細胞性腫瘍は HCG, AFP が主体であり、胎児性癌では CD30 が比較的特異的なマーカーになる。OCT-4 も未分化胚細胞性腫と胎児性癌に感受性のあるマーカーとして注目されている¹⁰⁾。本症例では、CK34bE12(+), p63 (+), CK5/6(+)であり扁平上皮系への分化が示唆された一方、CA125(partial+), CEA (partial+), CD56(-), ER(-), PgR(-), carletine(-), WT-1(-)にて漿液性腺癌や類内膜腺癌などの表層上皮系腫瘍は否定的であり、また、Oct3/4(-), SALL4(-), CD117(-), AFP (-), HCG(-), CD30(-)であり未分化胚細胞腫瘍や胎児性癌など胚細胞性腫瘍は否定的と考えられ、扁平上皮系への分化を主体とする組織型であることが確認された。

悪性転化した成熟嚢胞性奇形腫の予後は不良で、5 年生存率は 15%である¹¹⁾。一方、進行期分類別でみると、5 年生存率はそれぞれ、I 期で 95 %、II 期で 80 %、III 期と IV 期で 0 %と

いう報告²⁾や、I期で76.9%、II期以上で11.1%という報告¹²⁾があり、進行期II期以上では不良であると考えられる。成熟嚢胞性奇形腫から発生した粘表皮型悪性腫瘍については、IwaokiらはIa期症例で3年以上の生存、KaratekeらはIc期症例で術後1年に再発を認めている。症例数が限られるため、予後についての評価は困難であるものの、本症例では、S状結腸浸潤を認め進行期IIb期であること、免疫組織化学的にKi-67 indexが40-70%と高頻度で高い細胞増殖能が示唆されたことから、予後不良である可能性が高く、今後も慎重な経過観察を要する。

〈結論〉

今回、我々は、成熟嚢胞性奇形腫より発生した卵巣粘表皮癌の症例を経験した。粘表皮癌は、卵巣腫瘍の規約分類の中でも、成熟奇形腫に伴う体細胞型腫瘍の範疇に入り、卵巣腫瘍の中でも極めて稀な組織型である。奇形腫の悪性転化を疑う症例においては、本症例のように、様々な組織型を呈することを念頭に置く必要がある。

〈参考文献〉

- 1) Hackethal A, et al. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. *Lancet Oncol* 2008; 9: 1173-1180.
- 2) Kikkawa F, et al. Diagnosis of Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the Ovary. *Cancer* 1998; 82: 2249-2255.

- 3) Comerci JT, et al. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 22-28.
- 4) Kida A, et al. Dermoid cysts of the ovary with malignant transformation: MR appearance. *Am J Roentgenol* 1999; 172: 445-449.
- 5) Iwaoki Y, Katsube Y, Toyota N. Adenosquamous carcinoma arising in benign cystic teratoma of the ovary: a case report and review of the literature. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1994; 20: 237-243.
- 6) Fujii T, et al. p53 mutation in carcinomas arising in ovarian cyst teratomas. *Pathol Int* 1995; 45: 649-654.
- 7) Karateke A, et al. Mucoepidermoid variant of adenosquamous carcinoma arising in ovarian dermoid cyst: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 379-384.
- 8) Stewart FW, Foote FW, Becker WF. Mucoepidermoid tumors of salivary glands. *Ann Surg* 1945; 122: 820-844.
- 9) Gnepp DG, Brandwein MS, Henley JD. Salivary and Lacrimal glands. In *Diagnostic surgical Pathology of the Head and Neck*. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001. 325-430.
- 10) 永井雄一郎, 石倉浩. 各臓器、疾患で用いられる抗体とその応用, 女性生殖器 卵巣, 病理と臨床 2007; 25: 134-140.
- 11) Peterson WF: Malignant degradation of benign cystic teratomas of the ovary: a

collective review of the literature.

Obstet Gynecol Surv 1957; 12: 793-830.

12) Hirakawa T, Tsuneyoshi M, Enjoji M.
Squamous cell carcinoma arising in mature
cystic teratoma of the ovary:
Clinicopathologic and topographic analysis.
Am J Surg Pathol 1989; 13: 397-405.