

閉経後の不正性器出血を主訴に来院した高分化型セ ルトリ・ライディヒ細胞腫の1例

著者	深田 せり乃, 柴田 俊章, 仲谷 傳生, 安立 匡志, 田村 直顕, 村上 浩雄, 伊東 宏晃, 杉原 一廣, 金 山 尚裕
雑誌名	静岡産科婦人科学会雑誌
巻	7
号	1
ページ	35-42
発行年	2018-03
URL	http://hdl.handle.net/10271/3322

閉経後の不正性器出血を主訴に来院した

高分化型セルトリ・ライディヒ細胞腫の1例

A case of well differentiated Sertoli-Leydig cell tumor in a postmenopausal woman with atypical genital bleeding

浜松医科大学産婦人科教室

深田せり乃、柴田俊章、仲谷傳生、安立匡志、田村直顕、村上浩雄、
伊東宏晃、杉原一廣、金山尚裕

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School
of Medicine

Serino FUKADA, Toshiaki SHIBATA, Yoshio NAKAYA,
Masashi ADACHI, Naoaki TAMURA, Hirotake MURAKAMI,
Hiroaki ITO, Kazuhiro SUGIHARA, Naohiro KANAYAMA

キーワード : Ovarian cancer、Sertoli-Leydig Cell Tumor

〈概要〉

セルトリ・ライディヒ細胞腫は全卵巣腫瘍の0.2%を占める稀な腫瘍で、精巣の発生初期から成熟期までの種々の構造に類似した形態を示し、その段階により分化度が決められる。多くは30歳以下に発生し、アンドロゲン症状を示すことも多いが、エストロゲン症状を示すことは稀とされている。今回我々は、閉経後の不正性器出血を主訴としたエストロゲン産生性のセルトリ・ライディヒ細胞腫の1例を経験した。性索間質性腫瘍は、他の卵巣腫瘍に比べて発生頻度が少なく、診断に難渋する例や治療方針が確立していない場合もあり、症例の集積が期待される組織型である。今回の症例を通して、閉経後におけるセルトリ・ライディヒ細胞腫の特徴的所見を見出すことにより、性索間質性腫瘍を念頭に置いた例の診断や治療を改めて検討することとした。

〈緒言〉

セルトリ・ライディヒ細胞腫は平均25~30歳前後の比較的若い年齢層に好発し、多くはアンドロゲン産生性である。今回我々は、閉経後の不正性器出血が主訴であった、エストロゲン産生性セルトリ・ライディヒ細胞腫の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

〈症例〉

56歳女性、3経妊3経産、閉経52歳

主訴 : 不正性器出血

既往歴 : 特記事項なし

内服薬 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 閉経後の不正性器出血にて前医を受診された。受診時は明らかな子宮内腔からの出血と判断できなかったが、6mmの子宮内膜肥厚を認めていた。子宮内膜病理検査は、子宮頸

部萎縮による頸管狭窄のため施行されていなかった。その他、子宮・両側卵巣腫大はないと判断されており、頸部細胞診は NILM であった。これら所見より、萎縮性腔症による不正性器出血と診断されたが、子宮体がんの鑑別も不十分であり無治療で以後定期観察とされていた。その後も少量の断続的な不正性器出血が続き、初回受診から半年経過後、2度血清エストラジオール測定が行われている。その結果、40-70pg/ml と年齢に比して高値を示したため、精査・加療目的で当院紹介受診となる。

身体所見：身長 162 cm、体重 48kg、BMI18.3。特徴的な身体所見は明らかでなかった。

産婦人科的診察所見：腔鏡診上、当院でも子宮腔内から出血は確認できなかった。腔は平滑で明らかな外傷や発赤は認めず、子宮腔部には異常所見はなかった。外子宮口は狭小化しており子宮消息子の挿入困難であった。内診所見は、子宮が年齢に比して軽度腫大していたが、両側付属器に異常は指摘できなかった。

経腔超音波検査所見：子宮は年齢に比し腫大、内膜は 5mm と肥厚を認めていた。両側卵巣の腫大は明らかでなかった (図 1)。

血液検査所見：血液学的、生化学的、凝固能検査には異常を認めていない。CA125、CA19-9、CEA、 α フェトプロテインいずれの腫瘍マーカーも上昇を認めなかった。エストラジオール 62pg/mL、プロゲステロン 0.44ng/ml、FSH 11.7mIU/mL、LH 25.8mIU/ml、テストステロン 303ng/dL。その他甲状腺ホルモンには異常所見を認めなかった。

骨盤部 MRI 検査所見：T2 強調像で子宮内膜は約 5 mm であった。子宮右背側に 31mm の T1 強調像、T2 強調像で中等度信号を呈し、強い造影増強効果を示す充実性腫瘍を認め、右卵巣

腫瘍が疑われた。左卵巣は正常所見であった。

(図 2)

頸部～骨盤部 CT 検査所見：骨盤内右側に最大径 35mm の低濃度、不均一な増強効果を示す腫瘍を認め、右卵巣病変を認めた (図 3)。左卵巣は異常なし。明らかな腫大リンパ節を認めず腹水少量であった。その他、肺、肝・胆・膵、腎・副腎に異常を認めていない。

治療前診断：右卵巣の卵巣顆粒膜細胞腫



図 1 経腔超音波検査 (上図左：右卵巣、上図右：左卵巣、下図：子宮)

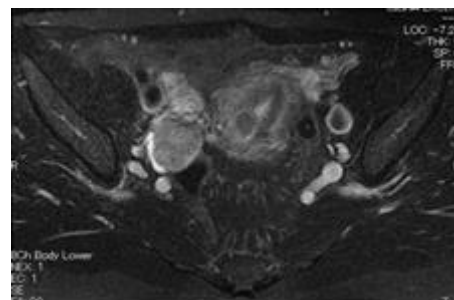


図 2 骨盤部 MRI 画像 (T2 強調画像、水平断)

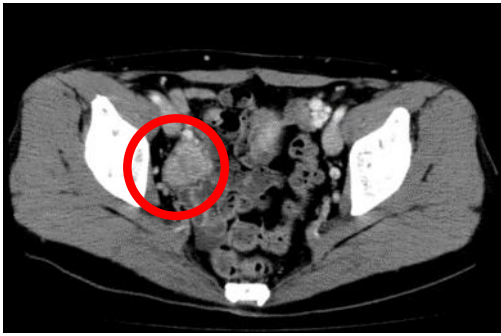


図3 造影 CT 検査：丸印に右卵巣を示す

治療経過：上記術前診断に対して、試験開腹を施行した。腹水は漿液性少量、子宮は成熟期様の大きさで、右卵巣は 4cm 大・充実性に腫大していた。右卵巣の外表は平滑・多結節状であり、内部は黄色充実性であった (図 4)。左卵巣は腫大していなかった。迅速病理診断の結果は顆粒膜細胞腫の疑いとされ、腹腔内検索において明らかな播種病変は認めなかったため、単純子宮全摘および両側付属器切除術を施行し手術を終えている。摘出検体病理所見では、右卵巣腫瘍部に小腺管様構造があり、それに伴い線維間質内にライディヒ細胞を認めた。核分裂像は少数($\leq 1/10\text{HPF}$)で、明らかな壊死は認めなかった (図 5)。免疫染色では、腫瘍細胞に inhibin α (+)、calretinin (+)、CK7 (-)、CK20 (-)、EMA (-) を示し、MIB-1 index は 10% 程度であった (図 6)。また子宮内膜には悪性像は認めなかった。以上より、高分化型セルトリ・ライディヒ細胞腫の診断となり、以降は経過観察の方針としている。術後は、早期にテストステロンおよびエストラジオールは正常値に戻り、現在まで特記なく経過している。

〈考察〉

今回、閉経後にエストロゲン症状のみを有す



図4 摘出標本肉眼像 (上：右付属器、下：子宮及び左付属器)

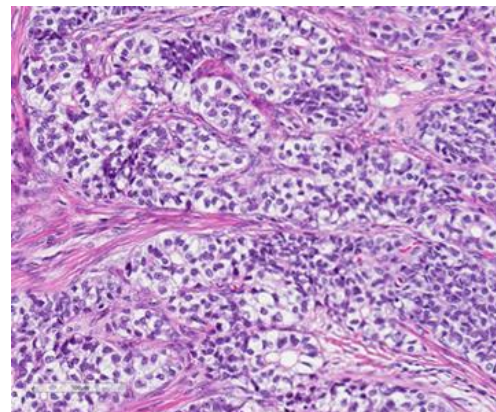


図5 右卵巣組織像 (H.E 染色、強拡大)

る高分化セルトリ・ライディヒ細胞腫症例を経験した。特徴的なホルモン産生所見を示すことが多い性索間質性卵巣腫瘍において、その所見やそれに伴う臨床症状が組織型の推定に寄与することは広く知られているが、婦人科腫瘍の中でも依然情報が少ない分類群であり、術前において一義的に解釈が困難な例も少なからず存在し、鑑別や治療方針が定まらない症例も経験す

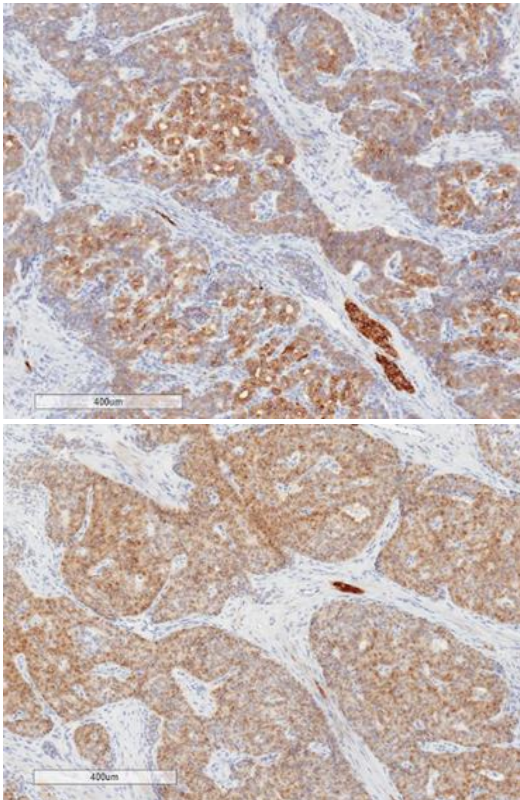


図 6 免疫組織染色 (上 : inhibin α 下 : calretinin、強拡大)

る。本症例の報告を通して、頻度の少ない閉経後におけるセルトリ・ライディヒ細胞腫の特徴的所見を見出すことにより、性索間質性腫瘍を念頭に置いた症例の鑑別や治療を改めて検討したい。

セルトリ・ライディヒ細胞腫は全卵巣腫瘍の0.2%を占める稀な腫瘍で、性索間質性腫瘍のうちでも10%以下という稀な腫瘍である。多くは30歳以下に発症し、片側発生を主とする。30~50%の症例で無月経、陰核肥大、多毛などのアンドロゲン症状を示し、不正出血などのエストロゲン症状を示すものは稀とされている。エストロゲン症状を呈する原因は、腫瘍自体がエストロゲン分泌能を有することがあることと腫瘍から分泌されたアンドロゲンが一部エスト

ロゲンに変換されることの両方が示唆されている³⁾。また、セルトリ・ライディヒ細胞腫の組織形態は、精巣の発生初期から成熟期までの種々の構造に類似した形態を示し、2014年WHO分類では「混合型性索間質系腫瘍」に分類されている。また、その細分類は、高分化型、中分化型、低分化型、網状型と4つに分類され、中分化型、低分化型、網状型には異所性成分を伴うこともある。臨床的特徴は、その組織型により少しずつ異なっていることも報告されている⁴⁾。高分化型は、肉眼所見で黄色・分葉構造を形成し、組織像はセルトリ細胞で構成される管状構造とその周囲間質に存在するライディヒ細胞よりなる。他の型より比較的高年齢に多く、通常良好な経過をたどる。中分化型は、セルトリ・ライディヒ細胞腫のうち最も多い組織型である。その肉眼像・組織像はともに多彩であり、セルトリ細胞の管状構造が減少するとともに、索状・胞巣状・島状など様々な形態を示すようになり、境界悪性腫瘍に分類される。低分化型では、未分化な構造を多く含み、繊維肉腫様の像を呈する場合もある。一般に悪性の経過をたどる。網状型は、組織像で精巣網に似た裂隙状の管状構造を示すもので、好発年齢の中でも若年層に多く発生し、男性化徴候は稀とされている。

本症例は、閉経後にエストロゲン症状である不正性器出血を主訴に受診されている。好発年齢に比べて高齢であること、高エストロゲン症状を認めたことはいずれもセルトリ・ライディヒ細胞腫として非典型的な所見であった。ここで、現在までに報告されている閉経後に発症したセルトリ・ライディヒ細胞腫の報告を示す。(表1) これらによると、閉経後セルトリ・ライディヒ細胞腫の特徴として、高エストロゲン症

著者/発表年	分化度	年齢	経産・ 未経産	男性化 徴候	高エストロゲ ン症	両側・ 片側	腫瘍 サイズ
Dhont et al/1986	中分化	73	経産	なし	あり	片側	6cm
Mango et al/1988	高分化	59	経産	あり	なし	片側	2.5cm
Hansen et al/1993	高分化	57	経産	あり	なし	片側	3.0cm
Cohen et al/1993	中分化	60	経産	あり	なし	片側	3cm
Gheorghisan-Galateanu et al/2003	高分化	69	不明	あり	あり	片側	4.3cm
Tampakoudis et al/2004	低～中分化	71	経産	なし	なし	片側	16cm
Dahlgren et al/2005	高分化	64	経産	あり	なし	片側	2.3cm
Caringella et al/2006	低分化	65	経産	なし	なし	片側	19cm
Herrera et al/2009	高分化	56	不明	あり	なし	片側	4.7cm
Gui et al/2012	高分化	61	経産	なし	あり	片側	3.2cm
Hai-Yan Zhang et al/2014	低分化	49	不明	なし	なし	片側	7.5cm
	中分化	59	不明	なし	なし	片側	17cm
	中分化	61	不明	なし	あり	片側	1.5cm
	高分化	64	不明	なし	あり	片側	10cm
	中分化	68	不明	なし	あり	片側	2.7cm
	低分化	77	不明	なし	あり	片側	4cm
	中分化	77	不明	なし	あり	片側	8
本症例	高分化	56	経産	あり	あり	片側	4.3cm

表1 閉経後発症したセルトリ・ライディヒ細胞腫の文献的検索

状を示す症例は19症例中9例と比較的多く、その組織型は通常頻度の多い中分化型ではなく18症例中8例と高分化型が多いことが挙げられる。また、全例片側性で、腫瘍径の大きいもののほど低分化な傾向にあった。このことから、本症例を閉経後であることを念頭においた場合、セルトリ・ライディヒ細胞腫であっても特殊な症例ではない可能性が示唆された。症例報告数が少なく明確に判断をすることは難しいが、閉経後である場合、エストロゲン産生腫瘍でも本疾患を鑑別に挙げる必要があると考える。

一概にホルモン産生腫瘍による症状でも、臨床所見としての表現型の形式は様々である。本症例でも血中テストステロン値が高値であるにもかかわらず、症状の表現型はエストロゲン症状のみであり、アンドロゲン症状を認めていなかった。この理由として以下のことが考えられる。一般に分化度が低くなるほど男性化徴候

が強くみられる傾向があり、高分化型にエストロゲン活性を示すものが多いとする報告⁵⁾や、ステロイド産生腫瘍でのアンドロゲン症状もしくはエストロゲン症状の表出は、末梢血中のテストステロン値：エストロゲン値の比率(T:E2)によるとする報告⁶⁾がある。正常閉経後女性ではT:E2は約20であり、今回の症例ではT:E2=0.046(<20)(T値0.01051pmol/l, E2値0.228pmol/l)であったことから、エストロゲン症状が優位となった可能性があると考えている。また、一般にエストロゲン産生腫瘍では子宮内膜増殖症や子宮体がんの合併が多いとされているが、今回の症例では悪性像を認めなかった。セルトリ・ライディヒ細胞腫での合併率は不明だが、顆粒膜細胞腫では子宮内膜増殖症が50%、子宮体がんが15-20%に合併すると言われており⁴⁾、本疾患でも、子宮内膜増殖症および子宮体がんの検索は必要であると考えられ

る。

現在、性索間質性腫瘍の手術術式は、悪性卵巣腫瘍に準じて、両側付属器摘出術+子宮全摘出術+大網切除術に加え、腹腔細胞診、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清（生検）、腹腔内各所の生検が推奨されている。これには、術前に他の悪性卵巣腫瘍との鑑別が困難な症例もあることや、組織型によっては術中迅速病理での診断精度が高くないことが理由となっている⁷⁾。金沢大学産婦人科 2006年の報告では、初回治療として、閉経後であれば単純子宮全摘術+両側付属器摘出術+大網生検+腹水細胞診を行うが、若年者の場合には出来る限り保存的手術（患側付属器切除）に留めるとしている。そして、その後の永久標本による病理診断に基づき、2期的手術を含めた治療方針を検討していくとしている⁴⁾。今回の症例では、実際に術前診断・術中迅速病理での高分化型セルトリ・ライディヒ細胞腫の診断は行うことができなかった。もし悪性卵巣腫瘍の可能性を考慮しリンパ節郭清まで施行していた場合は過剰治療と言わざるを得ない。こうしたことから、性索間質性腫瘍の初回治療を適正に行うためには、進行がん所見がない場合、閉経後では単純子宮全摘術+両側付属器摘出術+大網切除（または生検）+腹腔内細胞診を、若年者の場合は患側付属器切除術+大網切除（または生検）+腹腔内細胞診を基本とし可能な限り縮小手術として、永久標本病理結果によって改めて治療方針を決定し、二期的手術の可能性も考慮に入れて治療法を検討すべきであることが考えられる。

今回閉経後発症のセルトリ・ライディヒ細胞腫を経験し、文献的考察を行った。閉経後の性索間質性卵巣腫瘍として少ないながらの鑑別・方針の決定に寄与する情報を得ることができた

が、本症は未だ文献上も症例数が少なく、更なる検討には今後症例の集積が必要と思われる。

〈結論〉

閉経後の不正性器出血が主訴であったエストロゲン産生セルトリ・ライディヒ細胞腫を経験した。閉経後のエストロゲン産生卵巣腫瘍でも、本症を鑑別として挙げ、治療方針を決定していく必要がある。

〈参考文献〉

1. 本山悌一, 坂本穆彦. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 卵巣腫瘍. 文光堂 2012;94-99
2. 石倉浩, 手島伸一. 卵巣腫瘍病理アトラス. 文光堂 2004;205-209
3. Young RH, Scully RH. Ovarian Sertoli-Leydig cell tumors a clinicopathological analysis of 207 cases. AM J Surg Pathol 1985;9(9):543-569
4. 井上正樹. 症例から学ぶ婦人科腫瘍学入門. 永井書店 2011;195-204
5. 足立陽子, 岬沙耶香, 森里美, 他. エストロゲン作用を認めた閉経後卵巣 Sertoli-Leydig 細胞腫の1例. 京都医学会雑誌 第63巻第1号 平成28年6月:103-106
6. Pectasides D, Pectasides E, Psyrris A. Granulosa cell tumor of the ovary. Cancer Treat Rev 2008;34:1-12
7. Georges A, Auguste A, Bessiere L, et al. FOXL2: a central transcription factor of the ovary. J Mol Endocrinol 2013;52(1):17-33

8. Dhont M, Vandekerckhove F, Praet M, et al. A feminizing sertoli-leydig cell tumour in a postmenopausal woman. Case report. *Br J of Obstet Gynaecol* 1986;93:1171-1175.
9. Mango D, Scirpa P, Liberati M, et al. Ovarian and peripheral steroid hormones in a case of sertoli-leydig cell tumor. *J Endocrinol Invest* 1988;11:521-525
10. Hansen TP, Sorensen B. Sertoli-Leydig cell tumour of the ovary-a rare cause of virilization after menopause. *APMIS* 1993;101: 663-666
11. Cohen I, Shapira M, Cuperman S, et al. Direct in-vivo detection of atypical hormonal expression of a sertoli-leydig cell tumour following stimulation with human chorionic gonadotrophin. *Clin Endocrinol* 1993;39:491-495
12. Gheorghisan-Galateanu A, Fica S, Terzea DC, et al. Sertoli-leydig cell tumor -a rare androgen secreting ovarian tumor in postmenopausal women. *Journal of cellular and molecular medicine* 2003;7:461-471
13. P. Tampakoudis, M. Zafrakas, E. Kostopoulou, et al. Ovarian sertoli-leydig cell tumor with coexisting vaginal angiomyxoma: case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25(1):116-118.
14. Dahlgren E, Gull B, Willen R, et al. Sertoli-Leydig cell tumour in a postmenopausal woman showing all facets of the insulin resistance syndrome(IRS). *Ups J Med Sci* 2005;110(3):233-236
15. A. Caringella, V. Loizzi, L. Resta, et al. A case of sertoli-leydig cell tumor in a postmenopausal woman. *International Journal of Gynecological Cancer* 2006;16:423-447
16. Lili Guo, Xiang Yang, Huiting Zhu, et al. Sertoli-leydig cell tumor presenting hyperestrogenism in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012;51:620-624
17. Herrera JD, Davidson JA, Mestman JH. Hyperandrogenism due to a testosterone-secreting sertoli-leydig cell tumor associated with a dehydroepiandrosterone sulfate-secreting adrenal adenoma in a postmenopausal woman: case presentation and review of literature. *Endocrine Practice* 2009;15:149-152
18. Gui T, Cao D, Shen K, et al. A clinicopathological analysis of 40 cases of ovarian sertoli-leydig cell tumors. *Gynecol Oncol* 2012;127:384-389
19. Zhang HY, Zhu JE, Huang W, et al. Clinicopathologic features of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):6956-6964
20. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al. Recurrent somatic

DICER1 mutation in nonepithelial
ovarian cancers. N Engl J Med
2012;366(3):234-242