

卵巣原発印環細胞癌の一例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2018-09-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 美沙子, 林, 立弘, 深田, せり乃, 水野, 有里, 幸村, 康弘, 徳永, 直樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003434

卵巣原発印環細胞癌の一例

A case of Primary Signet Ring Cell Ovarian Carcinoma

磐田市立総合病院

鈴木美沙子、林立弘、深田せり乃、水野有里、幸村康弘、徳永直樹

Iwata city Hospital

Misako SUZUKI, Tatsuhiro HAYASHI, Serino FUKADA,

Yuri MIZUNO, Yasuhiro KOUMURA, Naoki TOKUNAGA

キーワード：卵巣癌、印環細胞癌、原発粘液性癌、転移性癌、Krukenberg 腫瘍

〈概要〉

卵巣を原発とする印環細胞癌は非常にまれといわれている。症例は44歳、0妊0産。腹囲増大と下腹部痛を主訴に受診し、径25cmの巨大な卵巣腫瘍を認めた。CEA 2496 ng/mlと高値であったが上部下部消化管の精査で異常を認めなかった。術後の病理検索でも卵巣を原発とする印環細胞癌の診断であった。術後、TC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)、S-1+CDDP療法(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム+シスプラチン)を行うも腹膜播腫病変が増大、水腎症・腸閉塞を発症し、術後12ヶ月で永眠された。卵巣癌の原発巣を示唆する所見としては、片側発症・大きい腫瘍径・低い進行期であることが臨床所見としては有用であり、病理所見としては良性～境界悪性～悪性の連続する組織像が認められる。ただ、卵巣原発印環細胞癌の治療方法にコンセンサスはなく、今後の報告の蓄積が望まれる。

〈Abstract〉

Primary ovarian signet ring cell carcinomas are extremely rare. A 44-year-old gravida 0 para 0 female visited our hospital due to an increased abdominal circumference

and lower abdominal pain, and a giant ovarian tumor (diameter, 25 cm) was identified. Although the CEA level was high (2,496 ng/mL), close examination of the upper and lower gastrointestinal tract showed no abnormality. Based on the results of postoperative pathological examination, a diagnosis of a primary ovarian signet ring cell carcinoma was made. After the operation, TC therapy (paclitaxel + carboplatin) and S-1 + CDDP therapy (tegafur, gimeracil, oteracil potassium + cisplatin) were performed, but the extent of peritoneal dissemination increased, and hydronephrosis and intestinal obstruction developed. She died 12 months after the operation. As clinical findings suggesting a primary carcinoma lesion of the ovary, unilateral development, a large tumor diameter, and a low stage are useful. As pathological findings, a histological image showing continuous benign-borderline-malignant lesions is observed. However, there is no consensus on the treatment method for primary ovarian signet ring cell

carcinomas, and so the future accumulation of cases is necessary.

〈緒言〉

印環細胞癌は、主に胃に発生することはあるが、卵巣を原発とする印環細胞癌は非常にまれであり、報告も少ない。今回、印環細胞癌を含む卵巣原発粘液性腺癌の一例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

〈症例〉

44歳、妊娠歴は0妊0産、未婚。

既往歴：虫垂切除術（小児期）

現病歴：2か月前からの腹囲増大と6kgの体重増加、1か月前からの下腹部痛を主訴に近医産婦人科を受診。超音波断層法にて、腹水の貯留と卵巣腫瘍を指摘され、当院当科受診となった。当院受診時は、腹部全体が大きく膨隆し、軽度の圧痛を訴えた。血液検査所見では、D-dimer 8.6 $\mu\text{g/ml}$ 、腫瘍マーカーはCEA 2496 ng/ml と異常高値、CA19-9 79.8 U/ml 、CA125 271.5 U/ml であった。血算・生化学的所見に異常を認めなかった。

骨盤部単純MRIでは、径25cmの巨大な多房性嚢胞性病変を認めた。造影効果のある充実部・隔壁を伴っており、右卵巣の粘液性嚢胞性腫瘍が疑われた。左卵巣に径7cmのdermoid cystも指摘された。胸部造影CTでは、両肺に転移を疑う小結節が散見された。CEA高値のため、消化管からの転移性腫瘍も疑い、全身検索を行った。胸腹部造影CTでは、胆道系・膵臓・消化管などに、原発巣を疑う腫瘍などは指摘されなかった。上部・下部消化管内視鏡検査を施行したが、異常所見を認めなかった。以上より、右卵巣原発の腫瘍が疑われ、開腹手術の方針となった。



図1 骨盤部単純MRI T2強調画像
右卵巣に最大径25cmの多房性腫瘍を認める。



図2 右付属器 マクロ像

両側付属器切除術と共に、子宮全摘術・大網部分切除術を施行した。腹腔内の腹水を1900ml吸引した。腫大した右付属器より、脂肪成分を含む黄色の内容液を破綻なく1450ml吸引した。右付属器を切除し、重量は2.6kg

であった。術中腹水細胞診は陽性であった。病理組織学的検索では、右卵巣の漿膜の一部に癌の露出がみられた。右付属器の嚢胞部分の上皮に、adenoma 相当の組織から連なって、borderline 相当、adenocarcinoma 相当の像が連続して認められた。間質には浸潤像と共に印環細胞が認められた。免疫染色では、CK7,CK20 が共に陽性、CDX-2 陽性、エストロゲンレセプター・プロゲステロンレセプター陰性であった。以上の所見から、印環細胞癌を含む粘液性嚢胞性腺癌 mucinous cystadenocarcinoma with signet ring cell carcinoma, pT1c の診断となった。摘出した左卵巣、子宮、大網には転移所見を認めず、左卵巣腫瘍は dermoid cyst のみの診断であった。

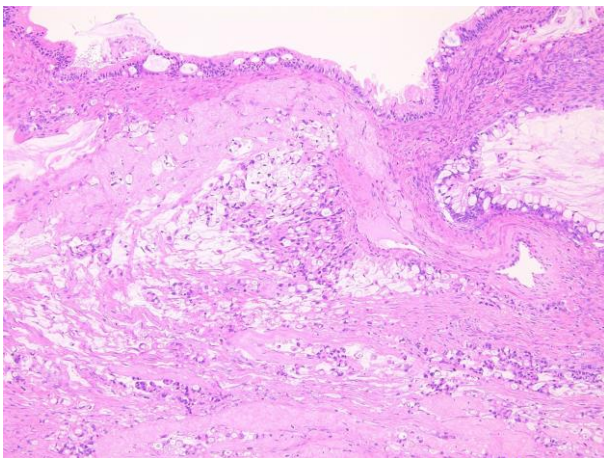


図3 右卵巣 ミクロ像
良性～境界悪性～悪性が連続する所見

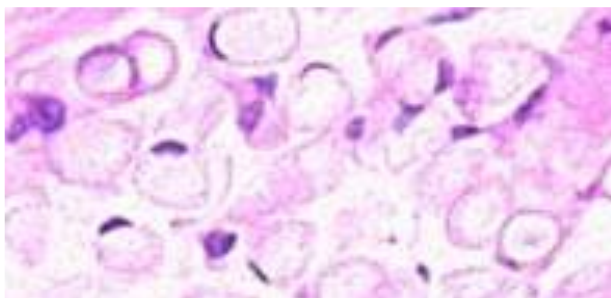


図4 右卵巣 ミクロ像 印環細胞癌

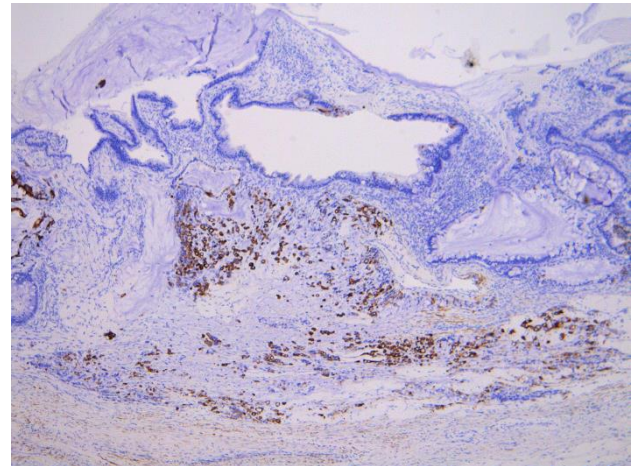


図5 右卵巣 ミクロ像 CK7 陽性

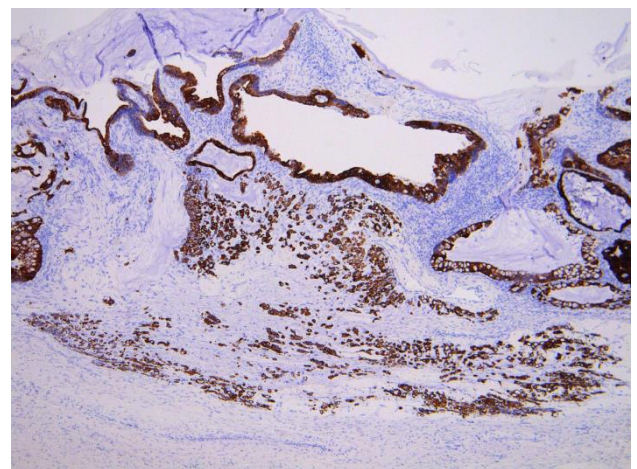


図6 右卵巣 ミクロ像 CK20 陽性

印環細胞癌が含まれたことから、術後に再度上部消化管内視鏡検査を行ったが、異常所見は認められなかった。

腹水細胞診が陽性であったこと、術前に肺転移を疑う小結節を CT にて指摘されていたことから、術後化学療法を行う方針となった。卵巣原発癌であることから、TC療法(パクリタキセル+カルボプラチン)を選択し、術後5コース施行した。しかし、腹膜播腫の増大と腫瘍マーカー(CEA)の上昇を認め、PD(Progressive disease)と判断した。再度の上部消化管内視鏡検査でも異常は指摘されなかった。セカンドラインとして、印環細胞癌を含むことから、胃癌の抗癌剤治療としては第一選択となる S-

1+CDDP(テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム+シスプラチン)を選択した。3コース施行したが、腹膜播腫の増大に加え、水腎症を発症した。PD と判断し、次の抗癌剤として、卵巣癌と胃癌に共通するレジメンとしてCPT-11(イリノテカン)の投与を検討したが、腸閉塞を発症したため入院管理のうえイレウス管挿入となった。CPT-11 の投与は行わず、緩和治療主体の方針となった。その後、患者とご家族からの加療希望があり、十分なインフォームドコンセントを得たうえでドセタキセル単剤化学療法を1コース施行したが効果なく、腫瘍マーカーはCEA 1905 ng/ml、CA19-9 28764 U/ml まで上昇、術後12か月に永眠された。

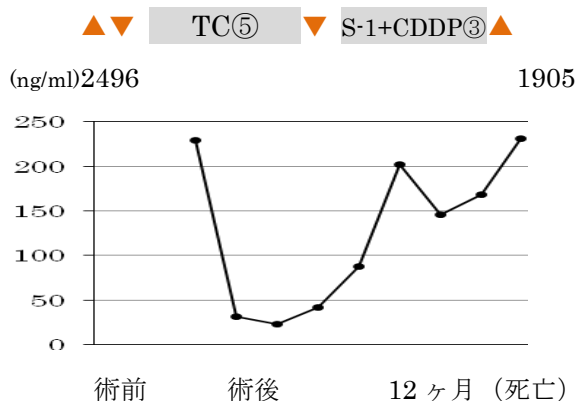


図7 CEA 推移と経過

(▼上部消化管内視鏡 ▲下部消化管内視鏡)

TC:パクリタキセル+カルボプラチン

S-1:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

CDDP:シスプラチン

〈考察〉

印環細胞癌は、細胞内に豊富な粘液を含み、核が著しく偏位し、印環型の細胞形態を示す組織型であり、腺癌の一亜型である。卵巣にみら

れる印環細胞癌は転移性癌であることが多く、Krukenberg 腫瘍と呼ばれる。75%は胃を原発とするが、虫垂・結腸・直腸・膵臓・胆道・乳腺などを原発とする場合もある^{1,2)}。

原発性の卵巣印環細胞癌は極めて稀であり、本邦での報告も数例にとどまる¹⁾。Samerら³⁾は、当該症例を含む16例の卵巣原発印環細胞腫瘍のうち、13例が良性腫瘍であり、悪性である卵巣原発印環細胞癌はわずか3例のみだったと報告している。

卵巣癌が印環細胞癌や粘液性腺癌であった場合、転移性が多いが、原発性か転移性かの鑑別はしばしば困難である。その治療法や予後は大きく異なるため、鑑別を慎重に行う必要がある。卵巣に認められる粘液性腺癌において、進行癌では原発性癌と転移性癌の鑑別は困難であり⁴⁾、実際原発性癌の頻度は2-3%ともいわれている⁵⁾。しかし、卵巣原発癌と転移性癌との鑑別を決定づける特有の方法はなく、最終的には消化管癌などの既往歴・臨床所見・病理所見などにより総合的に判定する必要がある^{6,7)}。

卵巣の原発性癌と転移性癌の鑑別に関して、Seidmanら⁸⁾は卵巣粘液腺癌について進行期や腫瘍径などから検討し報告した。52例の卵巣癌を調べたところ、卵巣原発癌であった12例中9例において進行期はstage Iであった。腫瘍径は卵巣原発癌が中央値18cmであったのに対し、転移性癌では原発臓器別に中央値3~11cmであった。片側性かつ腫瘍径10cm以上が卵巣原発癌/両側性かつ腫瘍径10cm未満が転移性癌というアルゴリズムにのっとると、90%の正診率であったとしている。Yemelyanovaら⁹⁾は卵巣原発腫瘍のうち92%が病理学的に片側性であり、転移性腫瘍のうち85%が両側性であったとしている。Seidman

らと同様のアルゴリズムでは 84%の正診率 (卵巣原発腫瘍は 100%・転移性腫瘍は 77%) であったと報告した。

以上からは、大きい腫瘍径・片側発症・低い進行期であることが卵巣原発癌を示唆する臨床所見として重要なことが示される。本症例でも腫瘍径 25cm と大きく、片側性であり、画像上は肺に小結節が認められるものの pT1c であった。

組織学的な鑑別としては、本症例のように、良性～境界悪性～悪性の連続する組織像がみられることが、原発を示唆する所見として有用とされている。また、圧排性浸潤や乳頭状構造、被膜への浸潤の欠如も卵巣原発を示唆する像とされており^{3,10)}、今回の症例における組織像もそれらを満たしている。

免疫染色では、Russell ら¹¹⁾の検討によれば、卵巣原発粘液性腫瘍の多く(74%)と上部消化管腫瘍の多く(78%)が CK7 陽性/CK20 陽性であったのに対し、下部消化管腫瘍の多く(79%)は CK7 陰性/CK20 陽性であったとしている。ただし、胃・胆道系・膵臓・子宮頸部を原発とする癌も CK7 陽性を示す割合が高く(75～100%)、免疫染色のみで鑑別することは困難である^{7,10)}。本症例でおこなった免疫染色の結果からも、卵巣原発癌であることを支持できても転移性癌を確実に除外できるわけではない。

また、臨床における鑑別としては、CT・MRI・上部下部消化管内視鏡検査・FDG-PET/CT などの全身検索を行い、卵巣以外の原発巣除外に努めることが必要と考えられる。ただし、胃の印環細胞癌では胞体内の粘液貯留や GLUT-1 発現量の影響、腫瘍内の細胞密度が低いなどの理由により FDG 集積が低下し、FDG-PET では原発巣の指摘が困難(偽陰性)と

なることがある。他臓器に原発巣がある可能性を除外するためにも、治療経過中に各種検査を組み合わせた全身検索は欠かせない¹²⁾。本症例でも診断の前後・治療経過中に造影 CT・上部下部消化管内視鏡などを繰り返し行っていたが、他臓器に新たな原発巣は指摘されなかった。

卵巣原発印環細胞癌は非常に稀ではあるが、たとえ印環細胞癌が卵巣癌に含まれていたとしても、癌の既往歴や他臓器の病変が認められない場合、卵巣原発癌として治療にあたっていくこととなる。しかし、報告数が少ないこともあり、治療法としてコンセンサスが得られたものはない。今までの報告では TC 療法を初回化学療法として選択したことが多い。El-Safadi ら³⁾はドキシル+トラベクテジンにより腫瘍マーカーの低下と QOL 向上を得られ、5 ヶ月後に腹水貯留し病状進行した際にトレオスルファン(アルキル化剤)+ベバシズマブ+ゾラデックスにより腹水消失を得た症例を報告している(本邦未承認薬を含む)。本邦では、両側付属器切除後に TP 療法(パクリタキセル+シスプラチン)を行い、腹膜播種などの残存腫瘍の増悪をみとめていない症例¹³⁾や、両側付属器切除後に多発骨転移を認め S-1+CDDP 療法を行ったが 16 か月後に死亡した症例などの報告¹⁴⁾がある。

卵巣だけでなく、肺癌・膀胱癌・子宮頸癌などを原発とする印環細胞癌の報告もみられるが^{15,16)}、多くは治療に難渋し、原発組織または消化管癌、特に胃癌の化学療法を組み合わせていることが多い。

進行胃癌の化学療法においては¹⁷⁾、HER2 陰性の場合には S-1+CDDP が、HER2 陽性の場合にはカペシタビン(または 5-FU)+シスプラチン+トラスツズマブが一次治療のレジメンとし

て推奨されている。2次・3次治療としては、ドセタキセルまたはパクリタキセル・イリノテカンが推奨されている。今回の症例では、パクリタキセル+カルボプラチン、S-1+CDDP、ドセタキセルの投与を行ったが、いずれのレジメンでも病状は進行した。

他臓器原発の印環細胞癌ではあるが、肺癌で3次治療のS-1で一時的に転移巣の著明な縮小を得た症例や¹⁸⁾、膀胱癌でS-1+CDDP投与でも病状進行したがドセタキセル投与で奏功した症例¹⁹⁾、虫垂癌でS-1およびドセタキセルにより一時的に腹水減少と原発巣・腹膜播腫の縮小をえられた症例²⁰⁾、大腸癌においてSOX療法(S-1+oxaliplatin+bevacizumab)でDICを発症したがCPT-11/Panitumumabにより離脱と生存期間延長を得られた例²¹⁾などが本邦からも報告がある。ただ、どの原発臓器においても報告数が少なく、同じ化学療法のレジメンでも効果が症例によって異なるため、印環細胞癌という組織型だけでは治療法のコンセンサスを得るのは難しいのが現状である。

吉村ら²²⁾は、逆に、進行胃癌に対し術前化学療法としてS-1+CDDPを原則2サイクル施行し手術を行った症例を組織型別に分類、効果を検討した。Grade2以上の組織学的効果を示した症例は全組織型では164例中44例(26.8%)であり、最も組織学的効果が高率であった充実型低分化型腺癌(por1)では29例中19例(65.5%)に対し、印環細胞癌は9例中3例(33.3%)のみであった。印環細胞癌におけるS-1+CDDPの組織学的効果は高いとはいえないだろう。

印環細胞癌を含む卵巣癌の予後についても予測は難しい。胃癌においては進行胃癌において他組織型より有意に生存率が低くなるとされて

いる²³⁾。進行期がIAであれば通常の卵巣癌と大差はないかもしれないが、印環細胞の増殖が多ければ予後不良と予測している報告もある^{24,25)}。卵巣粘液性腺癌が化学療法への反応が不良であること、印環細胞癌の悪性度を考慮すると、特に進行度の高い症例、再発・転移所見がある症例の予後は厳しいと推測される。

〈結論〉

卵巣を原発とする印環細胞癌を経験した。診断には臨床所見と組織学的検索を丁寧におこなうことが重要である。治療法は特定の有用な指針がなく、原発臓器癌と消化器癌の治療を組み合わせた報告が多いが、今後の症例の蓄積が望まれる。

〈参考文献〉

1. 小川尚子, 井上修作, 荻原章子, 他. 卵巣原発印環細胞癌の一例. 福岡産婦会誌 2012 ; 36(1) : 13-16
2. 友野勝幸, 中村紘子, 上田明子, 他. 腹水中に印環細胞を認めた Krukenberg 腫瘍の1例. 広島臨細胞誌 2015 ; 36 : 24-29
3. El-Safadi S, Stahl U, Tinneberg HR, et al. Primary signet ring cell mucinous ovarian carcinoma : A case report and literature review. Case Rep Oncol 2010 ; 3 : 451-457
4. 卵巣癌治療ガイドライン 2015年版 日本婦人科腫瘍学会編
5. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. Int J Gynecol Oncol Pathol 2004 ; 23
6. 清川貴子 転移性卵巣腫瘍 病理と臨床

2011 ; 29 : 845-849

7. P JG,R VC, P KM et al. Primary ovarian mucinous carcinoma with signet ring cells-Report of a rare case. J Clin Diagn Res 2014 ; 8 : 12-13 : 41-44

8. Seidman JD, Kurman RJ, Ronnett BM. Primary and metastatic mucinous adenocarcinomas in the ovaries:Incidence in routine practice with a new approach to improve intraoperative diagnosis . Am J Surg Pathol 2003 ; 27 : 985-993

9. Yemelyanova AV, Vang R, Judson K, et al. Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: Analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumor classification. Am J Surg Pathol 2008 ; 32 : 128-138

10. 名方保夫, 吉安可奈子, 佐藤圭, 他. 卵巣腫瘍Ⅱ - 病理診断の実際 - 転移か原発かの鑑別. 病理と臨床 2015 ; 33 : 1122-1127

11. Russell V, Allen MG, Todd SB et al. Cytokeratins 7 and 20 in Primary and Secondary Mucinous Tumors of the Ovary : Analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. Am J Surg Pathol 2006 ; 30 : 1130-1139

12. 岩渕雄, 中原理紀, 片桐真理, 他. FDG-PET/CTにて原発巣の指摘が困難であった転移性卵巣癌の一例. 臨床核医学 2017 ; 50 : 50-52

13. 平岡毅大, 松本陽子, 織田克利, 他. 原発不明卵巣印環細胞癌の1症例. 関東連産婦会誌 2013 ; 50(2) : 324-324

14. 辰巳賢多, 松浦拓人, 大塚伊佐夫, 他. 原発不明卵巣印環細胞癌として経過し、死後剖検により微細な胃印環細胞癌が判明した1例. 関東連産婦会誌 2014 ; 51(2) : 249-249

15. 原田真吾, 土田知史, 澁谷泰介, 他. 腹膜播腫を伴った虫垂・S状結腸印環細胞癌に対する薬物療法の経験. 癌と化療 2015 ; 42 : 1268-1270

16. 日野佑美, 梶政洋, 宮原尚文, 他. 化学療法後に根治術を施行した肺印環細胞癌の1例. 肺癌 2012 ; 52 : 248-252

17. 胃癌治療ガイドライン 2018年 日本胃癌学会編

18. 廣田貴子, 濱崎慎, 原田泰志, 他. サードラインで用いたS-1が有効であった印環細胞成分を有する肺線癌の1例. 肺癌 2010 ; 50 : 287-291

19. 田上恵太, 丹田滋, 佐竹洋平, 他. Docetaxelが病状進行抑制に奏功した膀胱原発印環細胞癌の1例. 癌と化療 2012 ; 39 : 1737-1741

20. 芳澤淳一, 城崎輝之, 井上勝朗, 他. S-1およびDocetaxelが有効であった虫垂印環細胞癌の1例. 日消誌 2013 ; 110 : 1934-1942

21. 長久吉雄, 陳開, 服部晋明, 他. CPT-11/Panitumumabが奏功した大腸印環細胞癌による播種性骨髄癌腫症の1例. 癌と化療 2015 ; 42 : 2477-2479

22. 吉村文博, 櫻井洋一, 稲葉一樹, 他. S-1+CDDPを用いた術前化学療法による原発巣の病理組織学的完全寛解症例に関する臨床的検討. 癌と化療 2011 ; 37 : 2087-2092

23. Kown KJ, Shim KN, Song EM, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the

stomach. Gastric Cancer 2014 ; 17 : 43-53

24. McCluggage WG, Young RH. Primary ovarian mucinous tumors with signet ring cells: Report of 3 cases with discussion of so-called primary Krukenberg tumor. Am J Surg Pathol 2008 ; 32 : 1373-1379

25. Che M, Tornos C, Deavers M et al. Ovarian mixed-epithelial carcinoma with a microcystic pattern and signet-ring cells. Int J Gynecol Pathol 2001 ; 20 : 323-328