

〔症例報告〕

手術により診断し得た、卵巣腫大を伴わない
ライディッヒ細胞腫の一例

帆保 翼¹⁾, 遠藤 雄大^{1,2)}, 古川 茂宜¹⁾, 加藤 麻美¹⁾, 岡部 慈子¹⁾
磯上 弘貴¹⁾, 加茂 矩士¹⁾, 植田 牧子¹⁾, 川名 聡³⁾, 小島 学^{1,2)}
添田 周^{1,2)}, 渡邊 尚文^{1,2)}, 橋本 優子³⁾, 藤森 敬也^{1,2)}

¹⁾ 公立大学法人福島県立医科大学産科婦人科学講座

²⁾ 同 地域婦人科腫瘍学講座

³⁾ 同 病理病態診断学講座

(受付 2022 年 11 月 1 日 受理 2022 年 12 月 15 日)

Successful management of diagnosed ovarian Leydig cell tumor
without ovarian enlargement

Tsubasa Hobo¹⁾, Yuta Endo^{1,2)}, Shigenori Furukawa¹⁾, Asami Kato¹⁾, Chikako Okabe¹⁾,
Hirotaka Isogami¹⁾, Norihito Kamo¹⁾, Makiko Ueda¹⁾, Satoshi Kawana³⁾, Manabu Kojima^{1,2)},
Shu Soeda^{1,2)}, Takafumi Watanabe^{1,2)}, Yuko Hashimoto³⁾ and Keiya Fujimori^{1,2)}

¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Fukushima Medical University School of Medicine

²⁾ Department of Regional Gynecologic Oncology, Fukushima Medical University School of Medicine

³⁾ Department of Diagnostic Pathology, Fukushima Medical University School of Medicine

要旨: 患者は 71 歳女性, 4 妊 3 産。不正性器出血と子宮内膜肥厚を認めた。子宮内膜細胞診で疑陽性であり, 子宮体癌を疑われたため, 当科紹介となった。経膈超音波検査では子宮内膜は 11.5 mm と肥厚を認めたが, 両側付属器の腫大を認めなかった。続く子宮内膜全面搔爬による組織診では悪性所見を認めなかった。骨盤部 MRI では 9 mm の子宮内膜肥厚を認めたが, 両側卵巣の腫大を認めなかった。血清エストラジオール (E2) は 55 pg/mL と高値であったが, CA125, CA19-9, CEA の上昇を認めなかった。ホルモン産生卵巣腫瘍を疑い, 腹腔鏡下子宮全摘術, 両側付属器切除術を施行した。卵巣に肉眼的に明らかな腫瘍性病変を認めなかったが, 病理組織学的に右卵巣に 1.5×1.5 mm 大のライディッヒ細胞腫を認めた。術後に血清 E2 の低下を認めた。閉経後の不正出血, 子宮内膜肥厚では, 画像検索で卵巣腫瘍を認めない場合にも臨床症状によりライディッヒ細胞腫を鑑別に置くことが肝要である。

索引用語: 不正性器出血, エストロゲン産生腫瘍, ライディッヒ細胞腫, 腹腔鏡下子宮全摘術

Abstract: A 71-year-old woman, gravida 4 para 3, presented with abnormal genital bleeding. Transvaginal ultrasonography showed a thickened endometrium of 11.5 mm, but no bilateral adnexal enlargement. Cervical cytology was negative for intraepithelial lesion or malignancy, and endometrial curettage was performed, and no malignant findings were found histologically. Pelvic MRI showed only 9 mm endometrial thickening and no ovarian tumor. Serum estradiol was elevated (55 pg/mL), and CA125, CA19-9, and CEA were not elevated. A hormone-producing ovarian tumor was suspected, and total laparoscopic hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy were performed. Although no tumor was found macroscopically in the bilateral ovaries, histopathology revealed a 1.5 × 1.5 mm Leydig cell tumor in the right ovary. Serum E2 decreased after surgery. Thus, in cases with postmenopausal

irregular bleeding and endometrial thickening, it is essential to consider Leydig cell tumor, even in the absence of ovarian tumors on imaging.

Key words : abnormal genital bleeding, estrogen producing tumor, Leydig cell tumor, total laparoscopic hysterectomy

I. 緒 言

エストロゲン産生腫瘍は月経不順、月経周期間の出血、閉経後の不正性器出血などの症状を41%に呈するとされ¹⁾、子宮内膜肥厚や不正性器出血が診断契機になる場合がある。通常、エストロゲン産生腫瘍は卵巣腫大を認め、それにホルモン随伴症状を伴うことから疑われることが多い²⁾。今回、画像検査では卵巣腫大を認めず、子宮内膜肥厚、症状からエストロゲン産生腫瘍を疑い、病理組織学的に微小なライディッヒ細胞腫 (Leydig cell tumor; LCT) を認めた一例を経験したため文献の考察を踏まえて報告する。

II. 症 例

年 齢: 71 歳

妊娠歴: 4 妊 3 産 自然分娩 3 回、胞状奇胎 1 回
閉経 50 歳

既往歴: 虫垂炎 (開腹手術)

現病歴: 子宮頸がん検診を2年ごとに受診していた。数週間前からの不正性器出血を認めたため、前医を受診した。子宮頸部細胞診はNILMであった。経膈超音波検査にて子宮内膜7.2 mmと肥厚を認め、子宮内膜細胞診は疑陽性であった。子宮体癌を疑われ、精査加療目的に当科を紹介され受診した。

身長 151 cm, 体重 56.9 kg, BMI 24.9。腹部は平坦、軟。腫瘤を触知しなかった。全身の多毛、禿頭、音声低音化などの男性化兆候を認めなかった。内診にて、子宮は鶏卵大で可動性は良好であり、子宮付属

器に腫瘤を触知しなかった。腔鏡診では子宮腔部に腫瘍性病変や出血を認めなかった。経膈超音波断層法 (図1) にて子宮内膜肥厚 (11.5 mm) を認めた。両側付属器の腫大を認めなかった。前医での内膜細胞診が疑陽性であったことから、子宮内膜増殖症ないし子宮体癌の鑑別目的に、子宮内膜全面搔爬による内膜組織診を行った。

子宮内膜組織診 (図2) では正常の増殖期内膜や間質を認めるのみで、核腫大や不整な腺管構造を認めなかったことから、子宮内膜増殖症や子宮体癌は否定的であった。

血液生化学検査 (表): エストラジオール (E2) の上昇 (55 pg/mL) を認めたが、FSH, LH は低値であった。CA125: 6 U/mL, CA19-9: 5.5 U/mL, CEA: 3.1 ng/mL であり、腫瘍マーカーの上昇を認めなかった。

骨盤部単純MRI検査 (図3): 子宮内膜 9 mm と

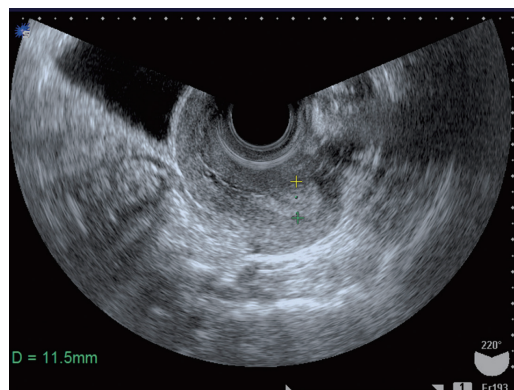


図1. 経膈超音波断層法
子宮内膜は11.5 mm と肥厚を認めた。

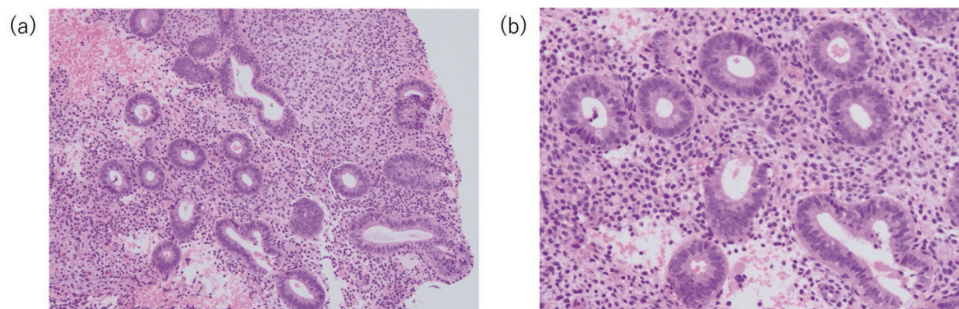


図2. 子宮内膜組織診 (子宮内膜全面搔爬) (a) HE 染色 (×100) (b) HE 染色 (×400)
子宮内膜腺や内膜間質を認めたが、核腫大や不整な腺管構造を認めなかった。

表. 術前, 術後 5 日目の血液生化学検査所見

	術前	術後	基準値
エストラジオール (pg/mL)	55	<5.0	
FSH (mIU/mL)	30.0	43.7	
LH (mIU/mL)	16.5	27.9	
CEA (ng/mL)	3.1		0.0-5.0
CA19-9 (U/mL)	5.5		0.0-37.0
CA-125 (U/mL)	6		0.0-35

肥厚を認めた。右付属器に右傍卵巢腫瘍を疑う T2 強調画像で高信号, T1 強調画像で低信号の嚢胞を認めたが両側卵巢に明らかな腫瘍性病変を認めなかった。骨盤リンパ節の腫大や, 他臓器病変を疑う所見を認めなかった。

以上の画像検索, 病理学的所見, 血液生化学検査からエストロゲン産生腫瘍を強く疑った。子宮内膜増殖症や子宮体癌は否定的であったが, 子宮内膜の肥厚と不正性器出血を認めていたため, エストロゲン産生卵巢腫瘍の診断目的に, 腹腔鏡下両側付属器切除術を施行した。また, 術前の組織診において子宮内膜の病変は否定的であったが, 不正出血改善による生活の質の向上と, 子宮頸癌・体癌リスクの低減などの子宮摘出の利益と, 手術の侵襲や合併症などといった危険性についてそれぞれ患者に情報提供し相談の上, 子宮全摘術も同時に施行した。術中所

見では, 子宮は鶏卵大で, 子宮に明らかな腫瘍性病変を認めなかった (図 4)。また, 右傍卵巢腫瘍を認めたが, 両側卵巢に腫瘍性病変を認めなかった。腹水や明らかな他臓器病変を認めなかった。術後の摘出標本では肉眼的にも両側卵巢に腫瘍性病変を認めなかった (図 4)。手術時間は 1 時間 28 分, 出血 5 mL, 摘出標本は 75 g (子宮, 両側付属器) であった。

病理組織学的に右卵巢実質内に 1.5×1.5 mm の分葉状の充実性の腫瘍を認め, 強拡大にて豊富な淡好酸性胞体を有する細胞が増殖しており, 一部の細胞質内にラインケ結晶を認めた。強拡大 50 視野中に核分裂像を 36 個認めた。免疫組織化学染色で, Calretinin, inhibin α がびまん性に陽性, エストロゲン受容体が部分的に陽性, Ki-67 index が部分的に 10-20% と高値であった。これらの所見から LCT と診断された (図 5)。子宮は内膜肥厚を認めるも, 核腫大や不整な腺管構造を認めず, 腫瘍からのエストロゲン分泌による影響と考えられた。左卵巢に腫瘍性病変を認めなかった。術後 5 日目の採血にて血中 E2 値の低下を認めた (表)。以上から LCT によるエストロゲン産生により不正性器出血, 子宮内膜肥厚をきたしていたと考えられた。術後経過は良好であり, 術後 7 日目に退院となった。術後 6 ヶ月時点で再発なく経過している。

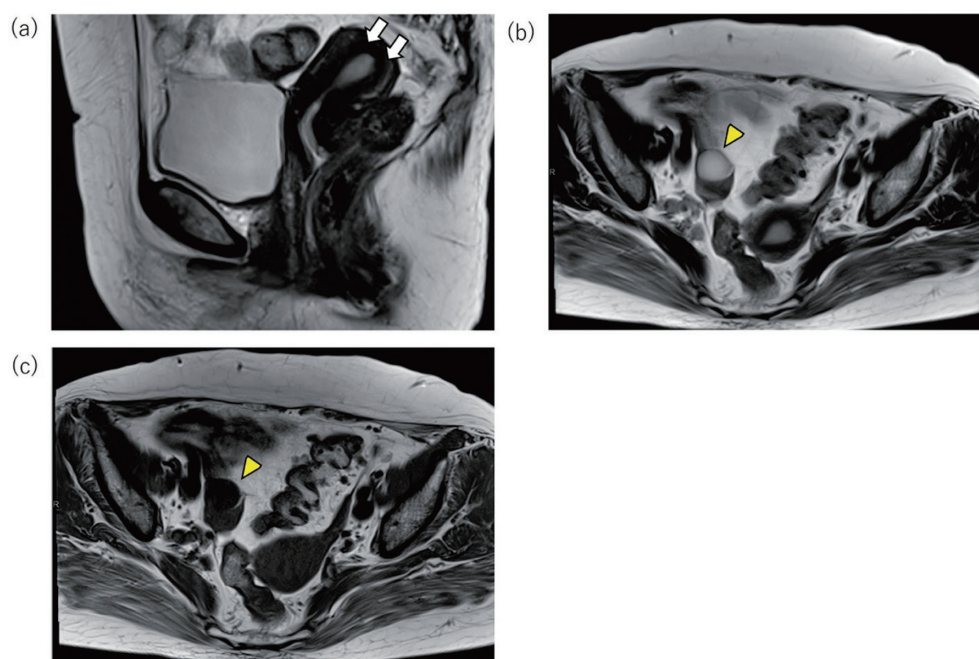


図 3. 骨盤部単純 MRI (a) T2 強調画像矢状断 (b) T2 強調画像水平断 (c) T1 強調画像水平断 (a) 子宮内膜の肥厚を認めた (矢印)。(b), (c) 右付属器に右傍卵巢腫瘍を疑う嚢胞性病変を認めた (矢頭) が両側卵巢に明らかな腫瘍性病変を認めなかった。

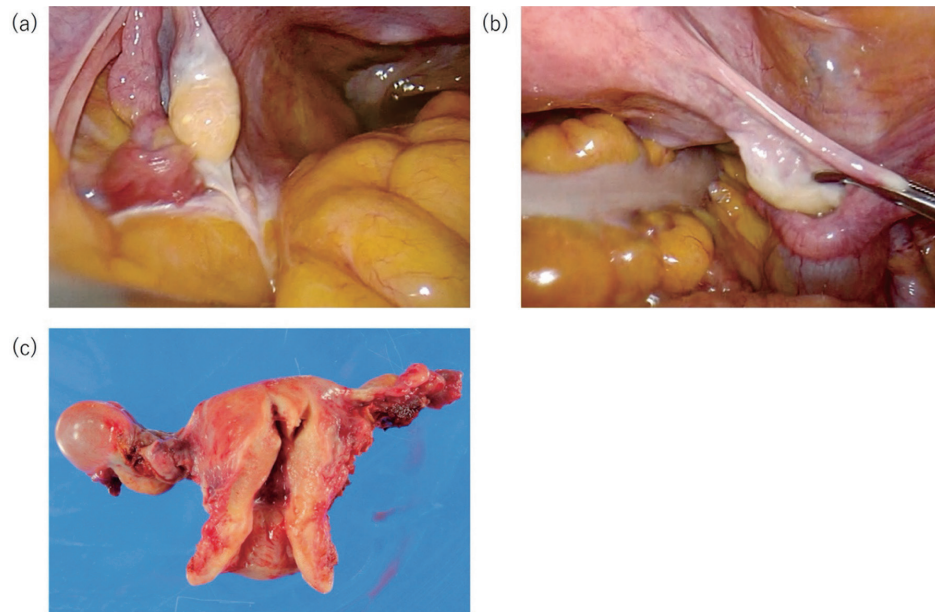


図4. 術中所見及び摘出標本 (a) 左付属器 (b) 右付属器 (c) 摘出標本
右傍卵巢腫瘍も認められたが、両側卵巢に肉眼的に明らかな腫瘍性病変を認めなかった。

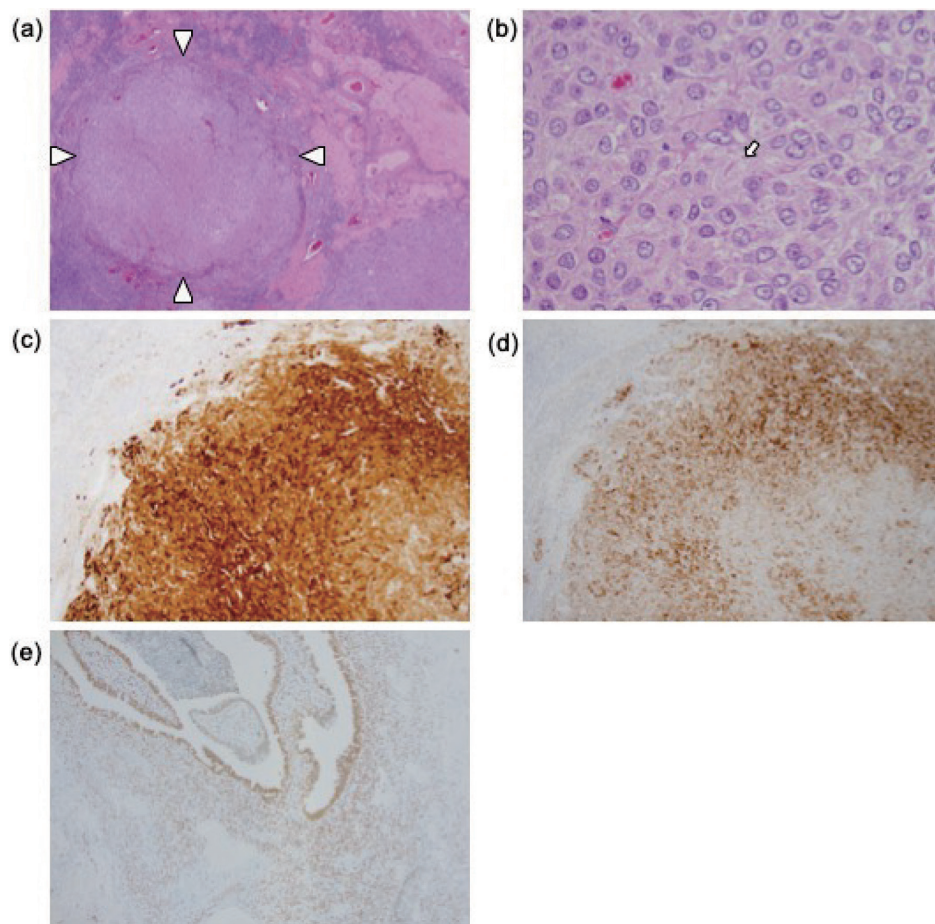


図5. 摘出標本のHE染色及び免疫組織化学染色 (a) HE染色(×40) (b) HE染色(×400) (c) Calretinin(×100)
(d) inhibin α (×100) (e) エストロゲン受容体 (×100)
(a) 右卵巢に1.5×1.5 mmの分葉状の充実性の腫瘍を認めた。(矢頭)
(b) 豊富な淡好酸性胞体が増殖しており、細胞質内にラインケ結晶を認めた。(矢印)
(c), (d), (e) Calretinin, inhibin α はびまん性に陽性、エストロゲン受容体は部分的に陽性であった。

III. 考 察

LCT は全卵巢腫瘍のうち 0.1% 以下と非常に稀な腫瘍であり、閉経後に発生することが多く、95% が片側性である^{3,4)}。また、通常、アンドロゲン産生腫瘍でありテストステロンを産生することでアンドロゲン過多症、男性化兆候を呈することが多いとされている⁵⁾。一方、LCT の 10-20% では子宮内膜増殖症のようなエストロゲンによる変化をきたすとする報告がみられる⁶⁾。報告によっては、LCT の 10% にエストロゲン産生性を示すというものもある⁷⁾。

本症例では術前の画像診断で卵巢の腫大を認めなかったが、不正性器出血、子宮内膜肥厚から、エストロゲン産生卵巢腫瘍を疑い、実際に E2 の上昇を認めた。右卵巢に LCT を認め、摘出後に E2 の低下を認めたこと、子宮内膜、頸部に悪性所見を認めなかったことから、LCT から産生されたエストロゲンにより不正性器出血、子宮内膜肥厚を認めていたと考えられた。また、テストステロンの検索がなされていないため腫瘍のアンドロゲン産生については完全に否定はできないが、男性化兆候などの理学的所見に乏しいことから、腫瘍内でアンドロゲンからエストロゲンに変換された可能性も低いと考えられる。

一般に、閉経後の出血を伴う女性の 1-14% は子宮内膜癌であると報告され⁸⁾、子宮内膜癌などの悪性疾患を疑う必要があり、子宮頸部や内膜の細胞診及び組織診が行われる。一方、エストロゲン産生腫瘍は不正性器出血を呈する疾患であり、子宮内膜過形成の 4-10%、子宮内膜癌の 5-35% に関連するとされる^{1,2,9,10)}。そのため、不正性器出血に加えて子宮内膜肥厚を認める際には、悪性疾患だけでなく、エストロゲン産生腫瘍も鑑別に挙げるべきである。

本症例は子宮内膜肥厚を認めたが、子宮内膜組織診にて悪性所見を認めなかった。血液生化学検査を施行したところ、E2 は高値であったが、FSH、LH が低値であり、エストロゲン産生腫瘍を疑った。腹腔鏡下手術を施行し、病理組織学的にエストロゲン産生を伴う LCT の診断に至った。LCT の鑑別としてステロイド細胞腫瘍が挙げられる。LCT は原則として全例良性腫瘍であるのに対してステロイド細胞腫瘍は悪性の場合があるため、両者の鑑別は重要である。鑑別にはラインケ結晶の有無が重要で、その他に卵巢門部発生と判断可能な腫瘍の局在、無髄

神経線維の付随、腫瘍細胞が無細胞域を介して血管周囲に集簇する像、周囲での門細胞の過形成、血管壁のフィブリノイド変性といった所見を認める場合にも LCT が考慮される¹¹⁾。本症例ではこれら LCT の特徴的所見の多くを欠く点や、核分裂像を多数認め Ki-67 index が部分的に 10-20% と高値であり良性腫瘍としては非典型的と思われる点で、ステロイド細胞腫瘍との鑑別が難しい。しかし、少量ながらラインケ結晶を認めたことを重視して LCT と診断した。

LCT は MRI にて T1 強調画像にて低信号、T2 強調画像では多様な信号を示すとされる^{3,12)}。しかし、LCT は断面の直径で平均 2.4 cm と小さい腫瘍とされており¹³⁾、画像検索にて診断に至らない可能性がある。また、LCT の多くはアンドロゲン産生性を示す⁷⁾とされる中で、本症例ではエストロゲン産生性を示した。また、卵巢間質におけるライディッヒ細胞の化生が、子宮体癌の発症に関与するという報告¹⁴⁾もみられる。これらの報告などを考慮すると、画像上卵巢腫瘍の診断に至らない場合にも、本症例のように閉経後の不正性器出血とエストロゲン高値を伴う症例においては、画像に反映されない LCT の可能性について考慮しつつ、手術による診断的治療を検討することが望ましいと考えられる。

CT や MRI などの画像検索にて腫瘍の局在を明確に特定できない場合に卵巢静脈を選択的にホルモンサンプリングすることがホルモン産生腫瘍の診断に有用とする報告も見られる⁶⁾。しかし、副腎静脈と卵巢静脈からのサンプリングにより腫瘍の部位を特定した割合はわずか 27~45% であり、卵巢静脈の破裂といった重篤な合併症も報告されており^{6,15-17)}、適応は限定的と考えられる¹⁷⁾。また、ホルモン産生腫瘍の局在診断に至ったとしてもその組織型は多彩であり、本症例のように手術療法により、病理組織学的診断を行うことが必要である。

IV. 結 語

今回、画像上卵巢腫瘍を認めなかったが、臨床症状・所見から術前にエストロゲン産生卵巢腫瘍を疑い、手術を行い LCT の診断に至った一例を経験した。本症例のように病変が微小で明らかな卵巢腫大を伴わない場合にも、不正性器出血、子宮内膜肥厚を認める場合には、卵巢腫大の有無に関わらず、LCT を鑑別の一つとして挙げるのが肝要である。

文 献

1. Sekkate S, Kairouani M, Serji B, et al. Ovarian granulosa cell tumors : a retrospective study of 27 cases and a review of the literature. *World J Surg Oncol*, **11** (142) : 1-6, 2013.
2. Pautier P, Lhomme C, Culine S, et al. Adult granulosa-cell tumor of the ovary : a retrospective study of 45 cases. *Int J Gynecol Cancer*, **7**(1) : 58-65, 1997.
3. Chen M, Zhou W, Zhang Z, et al. An ovarian Leydig cell tumor of ultrasound negative in a postmenopausal woman with hirsutism and hyperandrogenism : A case report. *Medicine (Baltimore)*, **97**(10) : 1-4, 2018.
4. Kaltsas GA, Isidori AM, Kola BP, et al. The value of the low-dose dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of hyperandrogenism in women. *J Clin Endocrinol Metab*, **88**(6) : 2634-2643, 2003.
5. 辻 芳之, 伊藤宏一, 野坂舞子. 血中女性ホルモン高値を伴う充実性腫瘍のため成人型顆粒膜細胞腫を疑った腺線維型卵巣明細胞癌の2例. *産婦人科の進歩*, **67** (1) : 28-32, 2015.
6. Kuno Y, Baba T, Kuroda T, et al. Rare case of occult testosterone-producing ovarian tumor that was diagnosed by selective venous hormone sampling. *Reprod Med Biol*, **17**(4) : 504-508, 2018.
7. 青笹克之, 本山悌一. 癌治療指針のための病理診断ブックティス婦人科腫瘍, 中山書店, 東京, p 283-284, 2015.
8. ACOG Committee Opinion No. 734 : The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*, **131**(5) : e124-e129, 2018.
9. Bompas E, Freyer G, Vitrey D, et al. Granulosa cell tumour : review of the literature. *Bull Cancer*, **87** (10) : 709-714, 2000.
10. Stenwig JT, Hazekamp JT, Beecham JB. Granulosa cell tumors of the ovary. A clinicopathological study of 118 cases with long-term follow-up. *Gynecol Oncol*, **7** (2) : 136-152, 1979.
11. 森田卓也. 門細胞腫(ライディッヒ細胞腫). 森谷卓也, 手島伸一編, 卵巣・卵管腫瘍病理アトラス, 改訂・改題第2版, 文光堂, 東京, p 271-274, 2016.
12. Tanaka YO, Tsunoda H, Kitagawa Y, et al. Functioning ovarian tumors : direct and indirect findings at MR imaging. *Radiographics*, **24** : S147-166, 2004.
13. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed, Lyon, IARC, 2014.
14. Reijnen C, Küsters-Vandeveld HVN, Abbink K, et al. Quantification of Leydig cells and stromal hyperplasia in the postmenopausal ovary of women with endometrial carcinoma. *Hum Pathol*, **85** : 119-127, 2019.
15. Bricaire C, Raynaud A, Benotmane A, et al. Selective venous catheterization in the evaluation of hyperandrogenism. *J Endocrinol Invest*, **14**(11) : 949-956, 1991.
16. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, et al. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf)*, **59**(1) : 34-43, 2003.
17. Dickerson RD, Putman MJ, Black ME, et al. Selective ovarian vein sampling to localize a Leydig cell tumor. *Fertil Steril*, **84**(1) : 218, 2005.