

## 類内膜腫瘍・明細胞腫瘍

帝京大学医学部病理学講座  
笹島ゆう子

## 類内膜腫瘍・明細胞腫瘍

類内膜腫瘍: 子宮内膜由来の上皮性および間質性腫瘍の類似を示す腫瘍  
明細胞腫瘍: グリコーゲンに富む淡明な細胞質を示すか、またはわずかな細胞質と大型核を有して鋸釘hobnail状の形態をとる腫瘍細胞によって構成される腫瘍(内膜Arias-Stella反応に類似)

### 共通事項

- 大部分は悪性(腺癌)である
- 良性・境界悪性はまれ
- 良性・境界悪性腫瘍の多くは線維線維型
- 子宮内膜症との合併が多い  
類内膜腺癌: 25-30%  
明細胞腺癌: 21-54%

## 類内膜腫瘍

- 1. 良性: 卵巣良性上皮性腫瘍の1%以下、卵巣上皮性腫瘍の1%
  - a. 類内膜腺腫
  - b. 類内膜腺線維腫
- 2. 境界悪性: 卵巣境界悪性腫瘍の2-3%、卵巣上皮性腫瘍の0.2%
  - a. 類内膜境界悪性腫瘍
  - b. 類内膜境界悪性腺線維腫
- 3. 悪性: 卵巣癌の10-20%
  - a. 類内膜腺癌
  - b. 類内膜腺癌線維腫
  - c. 癌肉腫
  - d. 腺肉腫
  - e. 低悪性度類内膜間質肉腫
  - f. 未分化卵巣肉腫

## <類内膜腫瘍> 症例1: 類内膜腺癌

- 59歳
- 腹部腫瘍にて来院
- 画像にて、充実嚢胞状卵巣腫瘍指摘
- 肉眼像
  - 壊死・出血を伴う充実嚢胞性腫瘍



## <類内膜腫瘍> 症例1: 類内膜腺癌

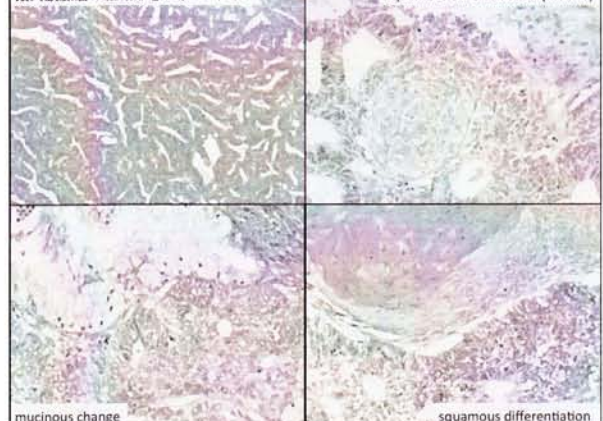
明瞭な嚢状構造

増殖期子宮内膜腺に類似する腫瘍腺管



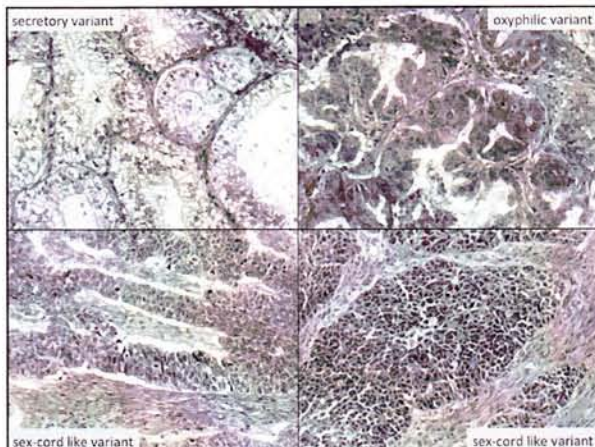
類内膜腺癌の組織形態バリエーション

squamous differentiation (morula)



mucinous change

squamous differentiation



### 類内膜腺癌と漿液性腺癌の鑑別

|                            |                                |
|----------------------------|--------------------------------|
| 類内膜腺癌<br>腺腔形成主体<br>(腺腔が丸い) | 漿液性腺癌<br>乳頭状構築主体<br>(腺腔がスリット状) |
|----------------------------|--------------------------------|

### 類内膜腺癌と漿液性腺癌の鑑別

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| 類内膜腺癌<br>apical surfaceが平坦<br>扁平上皮への分化 | 漿液性腺癌<br>apical surfaceが凹凸<br>(砂粒体) |
|----------------------------------------|-------------------------------------|

### 漿液性腺癌と類内膜腺癌の鑑別

|          | 類内膜腺癌                          | 漿液性腺癌                           |
|----------|--------------------------------|---------------------------------|
| 内膜症の合併   | しばしば                           | 少ない                             |
| 組織構築     | 腺腔形成が優位<br>(→腺が丸い)             | 乳頭状構築が優位<br>(→Slit状空隙)          |
| 扁平上皮への分化 | しばしば                           | まれ                              |
| 細胞像      | 高円柱状細胞、<br>核の偽重層化、<br>核異型は強くない | 立方状細胞、<br>N/C比大、丸い大型核、核<br>小体明瞭 |

☆明瞭な管状構造、異型の強い核→漿液性腺癌  
☆迷ったら→漿液性腺癌

### <類内膜腫瘍> 症例2: 類内膜境界悪性腫瘍

- 60歳代 女性
- 別疾患にて経過観察中、腹部超音波検査にて卵巣腫瘍指摘
- 画像所見
  - 8cm大の腫瘍性病変。大部分は充実成分であるが、辺縁および内部に一部嚢胞状構造を伴う
  - 出血・壊死なし
  - 線維成分を含む卵巣境界悪性腫瘍あるいは卵巣癌を疑う

### <類内膜腫瘍> 症例2: 類内膜境界悪性腫瘍

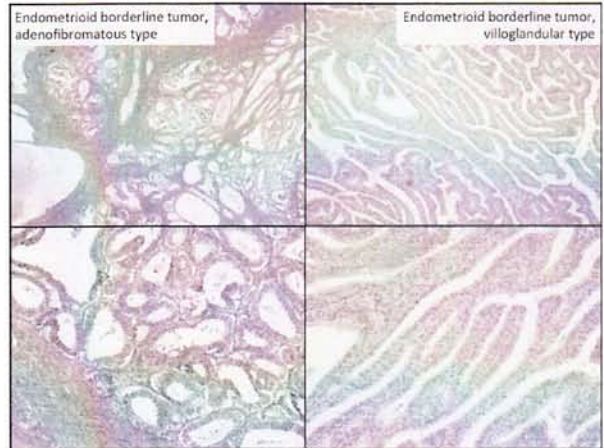
- 表面平滑な充実性腫瘍
- 断面では黄白色の充実性多結節構造を示し、一部に嚢胞状構造
- 出血・壊死なし

## ＜類内膜腫瘍＞

### 症例2: 類内膜境界悪性腫瘍



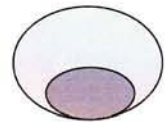
線維性間質の増生を背景に、子宮内膜異型増殖症類似の内膜増殖巣が散在して認められる。間質浸潤は指摘できない。



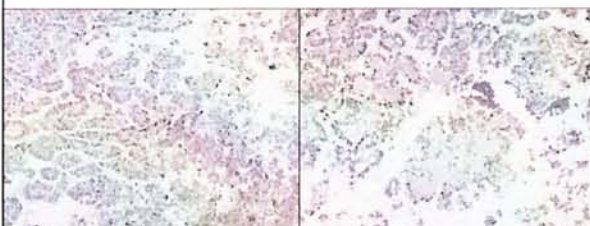
## 明細胞腫瘍

- 1. 良性: 極めて稀 (exceptional)
  - a. 明細胞腺腫
  - b. 明細胞腺線維腫
- 2. 境界悪性: 境界悪性腫瘍の1%以下
  - a. 明細胞境界悪性腫瘍
  - b. 明細胞境界悪性腺線維腫
- 3. 悪性: 日本では卵巣癌の20%程度、欧米では稀(腺癌の6%)
  - a. 明細胞腺癌
  - b. 明細胞腺癌線維腫

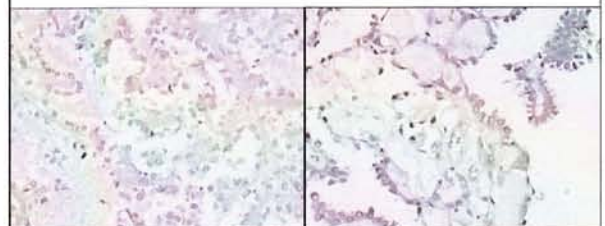
## 明細胞腺癌



## 明細胞腺癌



## 明細胞腺癌



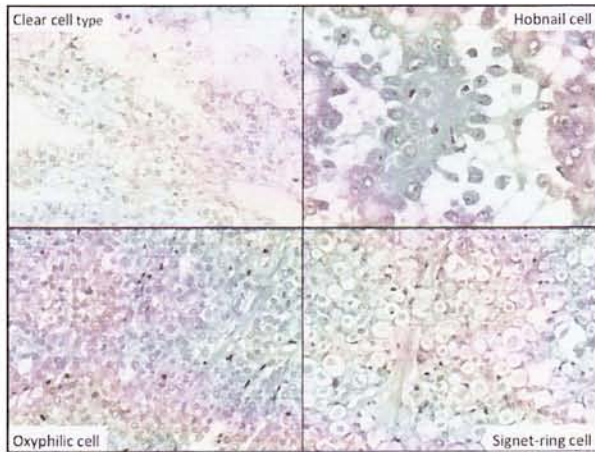
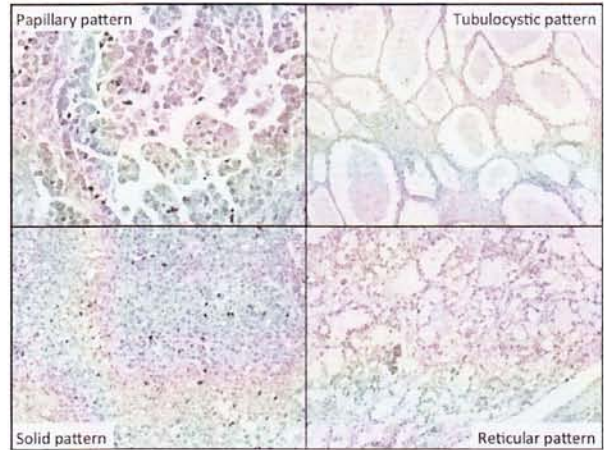
間質には硝子様物質の沈着や粘液腫状物質の貯留が認められる

## 明細胞腺癌の組織学的多彩性

- 組織構築のパターン
  - Papillary pattern
  - Tubulocystic pattern
  - Solid pattern
  - Reticular pattern

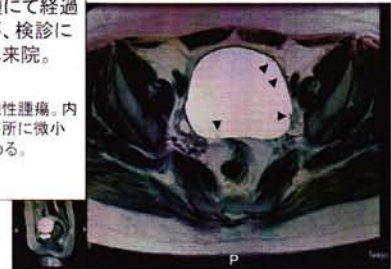
- 細胞のタイプ
  - Clear cell
  - Hobnail cell
  - Cuboidal cell
  - Flat cell
  - Oxyphilic cell
  - Signet-ring cell

- 典型的構築を探す
  - Papillary or Tubulocystic
  - Clear or Hobnail
- 間質にも注目
  - Hyalinized core
  - Hyaline bodies
  - Mucoid stroma



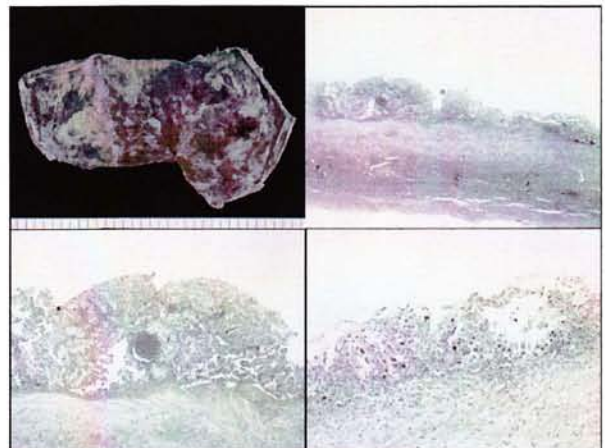
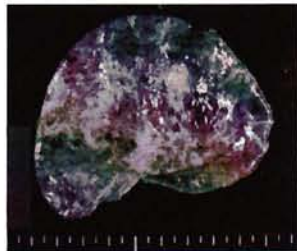
## 明細胞腺癌: 症例1

- 38歳 OGOP
- 3cm大の卵巣嚢腫にて経過観察されていたが、検診にて増大を指摘され来院。
- MRI所見
  - 7cm大の単房嚢胞性腫瘍。内部は血性で、数か所に微小な壁在結節を認める。



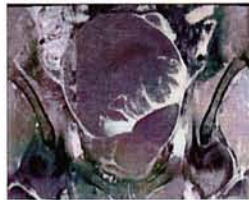
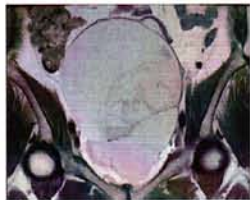
## 明細胞腺癌: 症例1

- 内容液は血性
- 内面に8mm大までの小隆起を散在性に複数認める。



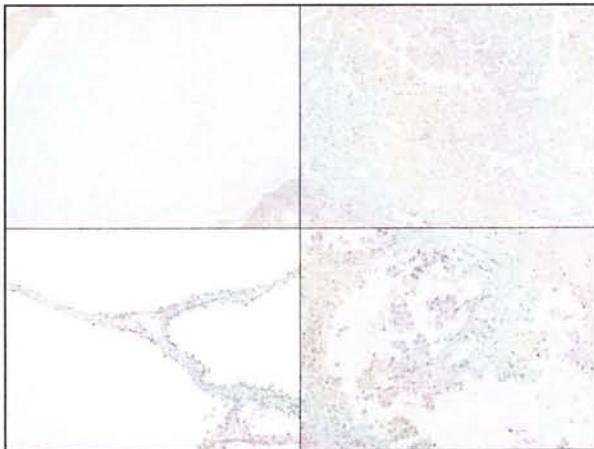
## 明細胞腺癌: 症例2

- 50代 【既往歴】40歳時、46歳時に内服性性嚢胞にて手術(詳細不明)
- 2年前に超音波にて5cm大の卵巣腫瘍指摘、良性と言われていた。
- 定期健診にて腫瘍の増大を指摘され来院。
- MRIにて15x12x10cm大の多房性嚢胞性腫瘍。



## 明細胞腺癌: 症例2

- 12x10x6.5cm大
- 漿液性内容液
- 嚢胞と考えられた部分の多くは強い浮腫により膨化した間質  
→ 浮腫の強い充実性成分を有する単房性嚢胞性腫瘍



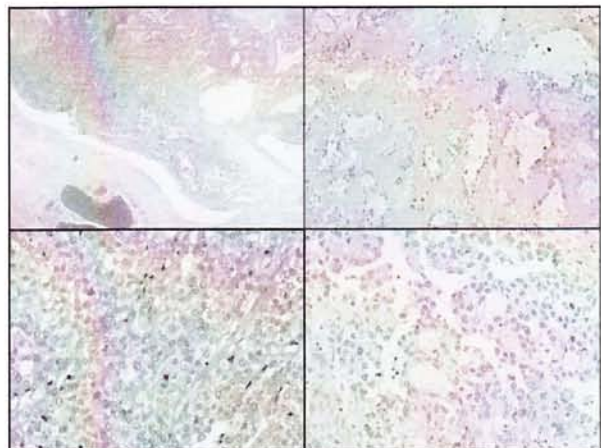
## 明細胞腺癌: 症例3

- 60代
- 腹部膨満
- 子宮後面との癒着強く、腫瘍の一部のみが迅速診断に提出された



## 明細胞腺癌: 症例3

- 子宮後面に癒着する17x15cm大の嚢胞充実性腫瘍。
- 充実部は黄白色調で、壊死を伴う。



## 性索間質性腫瘍の組織診断

岡山大学病院 病理診断科 柳井広之

### 1 はじめに

性索間質性腫瘍は、性索（顆粒膜細胞、セルトリ細胞）、間質細胞（莢膜細胞、ライデッヒ細胞、線維芽細胞）が種々の割合で混在して増生する腫瘍である。腫瘍の構成細胞、組織構築は多彩で、ときに分類の困難な腫瘍もみられる。

このセミナーでは、最初に卵巣の性索、間質の組織像と発生、役に立つ免疫染色マーカーについて述べた後、2 例の症例を呈示する。

### 2 性索の発生

性索は、胎生期に生殖隆起の表面を覆う coelomic epithelium が内向性に増殖して胚細胞を取り囲む構造として発生する原始（一次）性索として形成される。

男性では Y 染色体上の sex determining region -Y (SRY) 遺伝子の働きで、原始性索から精細管（Sertoli 細胞）が形成され、男性型の性腺、すなわち精巣の形態が形成される。

一方、SRY の作用を受けない女性の性腺では原始（一次）性索を構成する細胞は退縮し、性索構成細胞は卵細胞を取り囲むわずかな細胞のみになるが、卵胞を形成するようになると、これら細胞は増生して顆粒膜細胞となる。

近年のマウスの実験によると、卵巣で FOXL2 (folk head box L2) 遺伝子の発現を止めると SOX9 の発現が誘導されて、顆粒膜細胞がセルトリ細胞様に、莢膜細胞がライデッヒ細胞様に変化することが明らかになった<sup>1</sup>。このことは、一たび卵巣が形成された後でもある条件下ではセルトリ細胞、ライデッヒ細胞が現れる可能性を示しており、女性の性腺である卵巣で、男性性腺の構造であるセルトリ細胞、ライデッヒ細胞よりなる腫瘍が形成されるメカニズムを説明するかもしれない。

---

<sup>1</sup> Uhlenhaut NH, Jakob S, Anlag K, et al. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation. Cell. 2009;139(6):1130-42.

### 3 性索間質性腫瘍の診断に役立つ免疫染色

陽性となるマーカー

inhibin- $\alpha$  (下垂体からの FSH 分泌を抑制する inhibin の  $\alpha$ -subunit)

CD56

calretinin

MIC-2 (CD99)

$\alpha$ -smooth muscle actin

陰性となるマーカー

EMA (上皮性腫瘍の多くが陽性であるのに対し、性索細胞腫瘍は陰性)

### 4 症例検討

#### Case 1.

40 代、3 経妊 2 経産。月経は不順であり、2 年前より無月経であった。3 ヶ月前に下腹部膨隆感があり、近医を受診したところ右卵巢腫瘍を指摘されたため、子宮全摘術および両側付属器切除術を施行された。

腫瘍は最大径約 10 cm で、断面では充実性部分と嚢胞性部分が混在して見られた。充実性部分は黄色調であった。

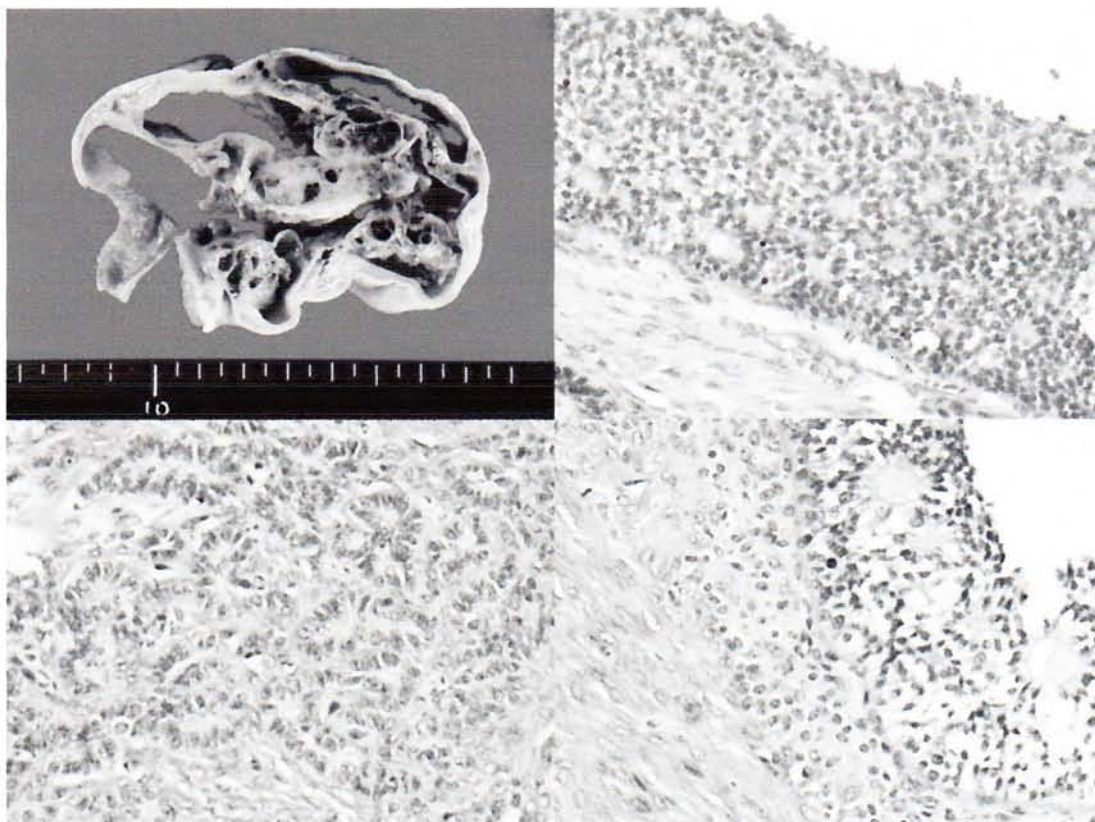
組織学的には N/C の高い細胞がびまん性に増生し、その中に好酸性硝子様物質を取り囲むロゼット様配列が見られ、顆粒膜細胞腫の Call-Exner body と同様のものと考えられた。また、この部分では腫瘍細胞に核溝がみられ、コーヒー豆様の像を呈していた。

上記の成分とは別に円柱状細胞が solid-tubules あるいは hollow tubules を形成して増生する部分が見られ、この像はセルトリ細胞腫に類似しているものと考えられた。

間質には好酸性細胞質を持つ立方状細胞が集簇して見られた。これらの細胞は inhibin- $\alpha$  陽性であり、莢膜細胞の性格を持つ機能性間質細胞と考えられた。

以上の所見から、本腫瘍は顆粒膜細胞腫、セルトリ細胞腫の成分などが混在する腫瘍であり、Gynandroblastoma と診断した。

Gynandroblastoma は明瞭な顆粒膜細胞腫とセルトリ細胞腫が混在し、それぞれの成分が 10%を超える稀な腫瘍である。顆粒膜細胞腫成分としては成人型の、微小濾胞状パターンを呈することが多く、セルトリ細胞腫成分としては高～中分化型の像を見ることが多い。本症例では、上記の性索成分の他に間質にも好酸性細胞がみられた。これらの細胞にはライデッヒ細胞腫に特徴的なラインケの結晶は見られず、莢膜細胞成分と考えた。



ギナンドロブラストーマ 左上：剖面、右上：顆粒膜細胞腫様成分、左下：セルトリ細胞腫様成分、右下：莢膜細胞成分

本症例ではそれぞれの腫瘍成分に特徴的な像がみられる。

Call-Exner body は成人型顆粒膜細胞腫の代表的な所見であり、微小濾胞パターンを特徴づけるものであるが、実際には症例の 30%程度にみられるにすぎないと言われている。好酸性硝子様物質を腫瘍細胞が放射状に取り囲むのが典型像である。硝子様物質は基底膜物質であり、本症例でも Type IV collagen の存在が確認される。

本症例のセルトリ細胞成分の多くは2列の円柱状の増生としてみられる。管腔は多くの部位では塞がっており、solid tubules として観察される。また、部位によっては輪状細管状にみられるところもある。

Gynandroblastoma は幅広い年齢層にみられるが平均年齢は 30 歳前後である。報告例のほとんどが Stage I であり、悪性の経過をとった症例の報告はない。

鑑別疾患としては顆粒膜細胞腫、セルトリ細胞腫が挙げられるが、それぞれの成分がどの程度の割合で含まれるかで診断が決まる。また、卵巢類内膜性腺癌の中には性索細胞腫瘍に類似する組織亜型があり、鑑別の対象となる。

## Case 2.

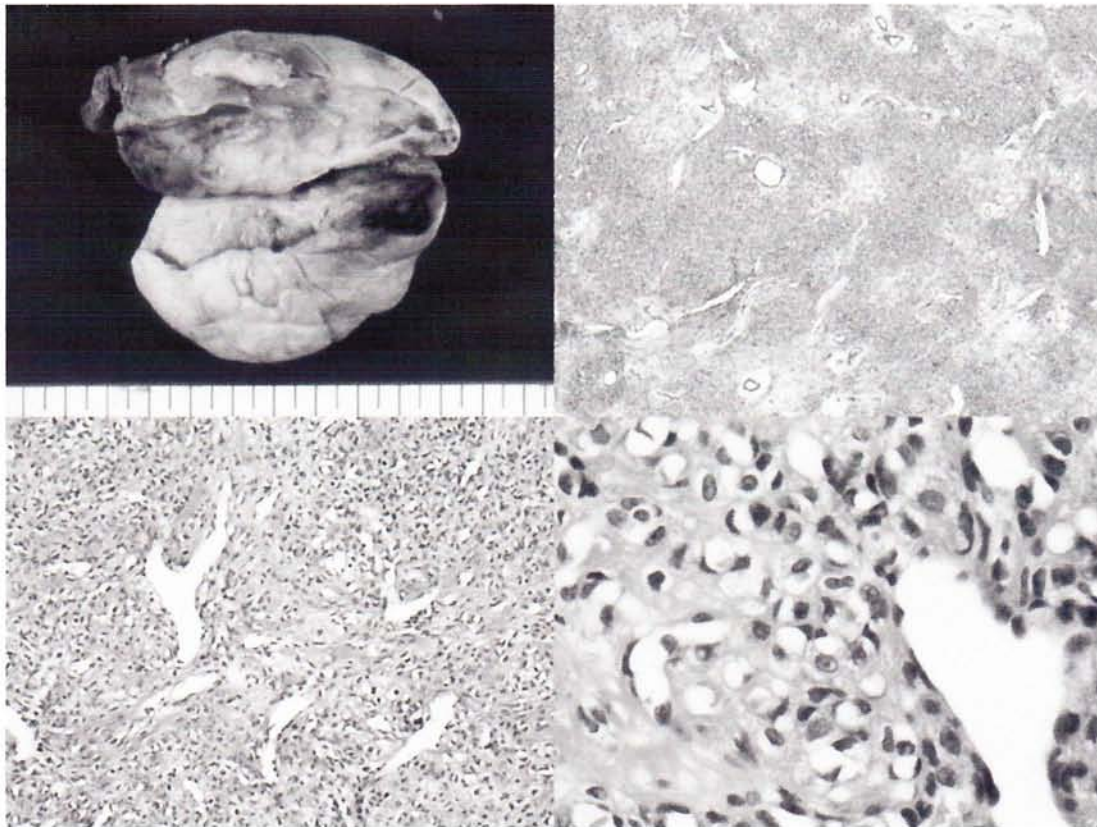
10 代、女兒。不正性器出血が1ヶ月続いたため近医受診。右卵巢腫瘍を指摘された。右卵巢は $9 \times 6 \times 5$  cm であり、内部は mixed pattern であった。入院時の検査では CEA、CA125、CA19-9、AFP、estradiol は正常範囲内であった。

右付属器摘出術および左卵巢楔状切除術が行われた。摘出された右卵巢の表面には地図状出血斑があり、断面では出血調の部分と光沢を有する黄白色の結節が混在する solid な部分と、最大径 4.5 cm の cyst をみとめた。

組織学的には浮腫状の組織の中に細胞密度の高い部分が分葉状に見られた。細胞密度の高い部分では空胞状の胞体とその辺縁に押しやられた核を有する円形細胞を主体とする腫瘍細胞が増生しており、円形細胞間には多数の毛細血管もみられた。鍍銀法では個々の細胞の周囲を reticulin fiber が取り囲んでいた。

免疫染色で、円形細胞は vimentin 陽性、 $\alpha$ -smooth muscle actin と inhibin- $\alpha$  が一部の細胞に陽性となった。

以上の所見から、本腫瘍を sclerosing stromal tumor (SST) と診断した。



**硬化性間質腫瘍** 左上：マクロ所見。断面の一部に嚢胞を見る。右上：細胞密度の高い部分が分葉状にみられる。左下：細胞密度の高い部分では血管の増生が目立ち、staghorn pattern の血管もみられる。右下：空胞を持つ腫瘍細胞がみられる。

SST は若年女性に好発する良性の間質細胞腫瘍であり、その他の間質細胞腫瘍である線維腫や莢膜細胞腫が中年以降に好発するのと対照的である。ホルモン産生による症状を見ることはまれである<sup>2</sup>。

組織学的に円形細胞が密に増生する領域では staghorn pattern を示す血管の増生が特徴的であり、これは腫瘍細胞が VEGF を産生しているためであるという<sup>3</sup>。

SST と鑑別を要する腫瘍としては、印環細胞癌の転移が挙げられる。印環細胞癌では細胞質の空胞状にみえる部分は粘液であり、PAS や alcian blue 染色で陽性となるのに対し、SST の空胞が脂肪滴を含んでいることで鑑別される。また、cytokeratin の発現も SST ではみられない。

印環細胞の形態を示す細胞のびまん性増殖を示す腫瘍として signet ring cell stromal tumor がある。この腫瘍で増殖する細胞の空胞は粘液も脂肪も含まない。また、SST のような分葉状構造や特徴的な血管を持たない点で鑑別される。

---

<sup>2</sup> Chalvardjian A, Scully RE. Sclerosing stromal tumors of the ovary. Cancer. 1973 31(3):664-70.

<sup>3</sup> Kawauchi S, et al. Sclerosing stromal tumor of the ovary: a clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and cytogenetic analysis with special reference to its vasculature. Am J Surg Pathol. 1998 ;22(1):83-92.

## 胚細胞腫瘍の組織診断

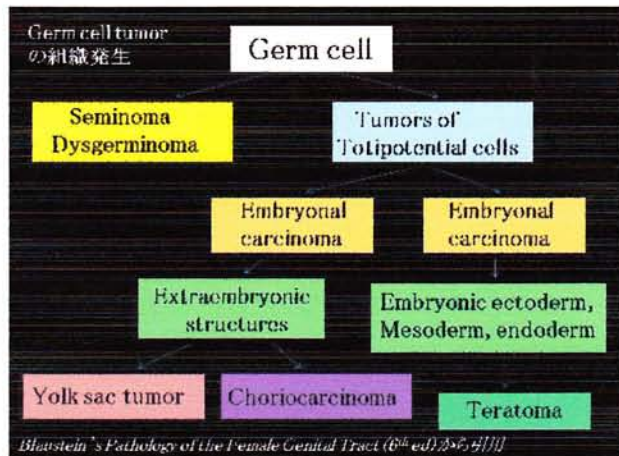
国立病院機構 名古屋医療センター

病理診断科 森谷鈴子

胚細胞腫瘍 germ cell tumors は卵巣腫瘍取扱い規約では以下の 7 つの組織型に分類される。

- A. ディスジャーミノーマ dysgerminoma
- B. 卵黄嚢腫瘍 yolk sac tumor
- C. 胎芽性癌 embryonal carcinoma
- D. 多胎芽腫 polyembryoma
- E. 非妊娠性絨毛癌 non-gestational choriocarcinoma
- F. 奇形腫 teratoma
- G. 混合型胚細胞腫瘍 mixed germ cell tumor

これらの中で日常経験されるのは teratoma の中の mature teratoma がほとんどであり、その他の組織型は稀である。その組織発生については、図 1 に示すような経路が考えられている<sup>1)</sup>。



(図 1)

発生第 4 週の初め頃に 原始胚細胞は卵黄嚢の壁に出現する。原始胚細胞は大型、球形の細胞で、5 週目には将来卵巣あるいは精巣となる生殖原基に向かって遊走する<sup>2)</sup>。こうして卵巣に入った原始胚細胞に由来する腫瘍が dysgerminoma と考えられている。一方、embryonal carcinoma は totipotential cells に由来すると考えられており、最も分化の低い腫瘍である。これが胚外の構造で

ある卵黄嚢、絨毛に分化すると、それぞれ yolk sac tumor, choriocarcinoma となり、胚内の各種組織に分化すると teratoma となる。精巣の場合と比較すると、卵巣においては embryonal carcinoma は稀で、純粋な形でみられることはほとんどなく、多くは mixed germ cell tumor の一成分としてみられる。

胚細胞腫瘍の中でも 頻度の高い mature teratoma や組織像が非常に特徴的である dysgerminoma, choriocarcinoma については病理診断に苦慮することは少ないと思われる。一方、yolk sac tumor は組織像が多彩で複雑であるため、embryonal carcinoma や dysgerminoma 等、他のタイプの胚細胞腫瘍と鑑別を要するパターンが混在する。このため、yolk sac tumor の診断にあたっては純粋な yolk sac tumor か他の成分を含んだ mixed germ cell tumor かの鑑別に苦慮することがある。また胚細胞系ではない腫瘍との鑑別を要するパターンまで存在する。更に、polyembryoma にあたっては、多くの教科書において「これまでに 20 例しか報告されていない」といった記載があるように、非常に稀であるために鑑別にすら挙げにくく、鑑別に挙げた場合にも診断に苦慮することが予想される。このような事を念頭におくと、胚細胞腫瘍の病理診断について理解するためにはまず yolk sac tumor の特徴を押さえることと、非常にまれな polyembryoma とはどんな腫瘍なのかを一度見ておくことが一番効率的ではないかと考えられ、本セミナーでは特にこの 2 つの組織型について供覧することにした。

### 1. Yolk sac tumor

Yolk sac tumor は悪性胚細胞腫瘍の中では dysgerminoma に次いで多い組織型である。小児から若年成人に発生し、ほとんどが 30 才未満である。発見動機となる臨床所見として、腹痛、腹部腫大、腹部ないしは骨盤の腫瘍が多い。血中 AFP 値が上昇することが特徴で、本腫瘍の診断及び術後の経過観察における再発のチェックに有用である。腫瘍は通常片側性である。約 60~70%

は stage I or II で、残り 20~30%は stage III or IV である。基本的には aggressive な腫瘍であり、化学療法が発達していなかった時代では、比較的 stage が低い症例であっても手術後腹腔内再発をしばしば来し、ほとんどが死亡していた。しかし化学療法の発達により、stage I or II 症例の予後は著しく改善した。本腫瘍は妊娠可能な若年者に好発するが、現在では片側付属器切除と術後の化学療法 (BEP 療法 : bleomycin, etoposide, cisplatin×3 コース)によって完治し、妊娠・出産まで可能となっている<sup>3)</sup>。

肉眼的に、多くは 10cm を超える大きな腫瘍で、断面は灰色～黄色調を呈する。主に充実性であるが、種々の程度に嚢胞状の成分を含む。嚢胞腔にはしばしばゼリー状の液体を含む。通常出血や壊死を伴う。

Yolk sac tumor を理解する上で、その歴史について知っておくと、その組織像が頭に入りやすいと思われるので、ここで紹介する<sup>4)</sup>。Yolk sac tumor は 1939 年、Schiller によって初めて記載された腫瘍である。腫瘍中に腎臓の幼弱な糸球体によく似た構造が見られることに注目し、mesonephric origin の腫瘍と考えられ、当初は mesonephroma と呼ばれた。その後、1940 年に Kazancigil らはこのカテゴリーに入る腫瘍を 3 例報告しているが、plastic reconstruction も用いた彼らの検討では mesonephric remnant に由来するという証拠は得られなかった。彼らは angioendotheliomatous origin であると考え、papilloendothelioma ovarii と呼んだ。これに対して 1942 年、Schiller らは、もし Kazancigil らが言うように血管に由来する腫瘍であれば、生殖器だけではなく、他の臓器においても同様の腫瘍が発生するはずであるが、糸球体様構造を伴うような腫瘍が他の臓器に見られないことから、血管由来の腫瘍は考えにくいとした。やはり mesonephric tissue が生殖原基に迷い込んだものであろうと考えた。後に Teilum はこのどちらの説も否定し、Schiller によって mesonephroma と呼ばれ、Kazancigil らに papilloendothelioma と呼ばれた腫瘍は、今日広く受け入れられている

ように胚細胞由来であることを初めて提唱した。そして、絨毛の支持組織を形成する extraembryonic mesoderm (胚外中胚葉)に由来する extraembryonic mesoblastoma であるとした。いわゆる糸球体様構造や網目状の血管様構造は、ラットの胎盤における endodermal sinus および labyrinth に類似しているとし、endodermal sinus tumor (内胚葉洞腫瘍)という名称が誕生するに至った。

Yolk sac tumor の組織像は多彩な組織パターンの組み合わせからなる。教科書や文献によって様々な分類が記載されているが、ここでは覚えやすいと思われる比較的簡単な分類法を用いて紹介する。

#### 4 つの基本パターン

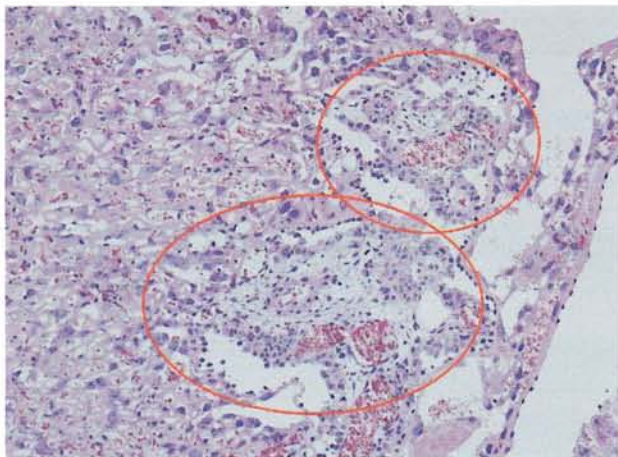
- ① Endodermal sinus
- ② Polyvesicular vitelline
- ③ Reticular/microcystic
- ④ Solid

#### その他のパターン

- ① Glandular (NOS, intestinal, endometrioid)
- ② Hepatoid

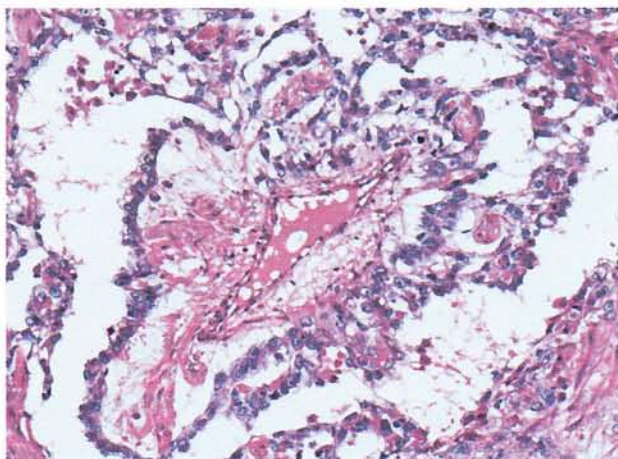
まず 4 つの基本パターン<sup>5)</sup>とその他のパターンに分けて考えるとわかりやすい。4 つの基本パターンはラット・マウスの胎盤、卵黄嚢、胚外中胚葉への類似性を示す。一方、腸型をはじめとする腺管構造や肝臓様組織は、原始腸管及びそれから派生する肝組織がもともと卵黄嚢の背側から分化することを考慮すると、発生過程を模倣していると言える。これらのパターンは、歴史的には基本の 4 パターンよりも後に認識され、記載された新しいパターンである。

上述の歴史的経緯を見てもわかるように、yolk sac tumor に最も特徴的な組織パターンは、endodermal sinus pattern である。参考までにマウスの胎盤組織の写真を提示する(図 2)。



(図 2) マウスの胎盤 ○で囲んだ所が内胚葉洞

このパターンに入るものとして、有名な Schiller-Duval body がある。単一の血管を含む疎な結合組織の表面に一層の立方ないしは低円柱状の上皮細胞が被覆し、その外側には三日月状の腔を取り囲み、さらにその腔の周りには一層の扁平な上皮が被覆するという構造である(図 3)。

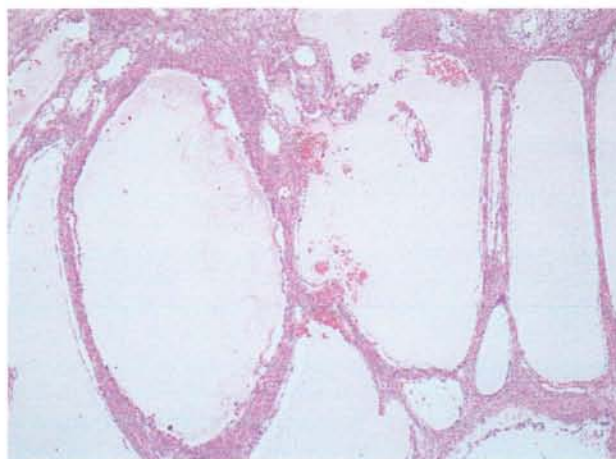


(図 3) Endodermal sinus pattern

この様なきれいな Schiller-Duval body は yolk sac tumor 全体の 20%程度にしかみられない。しかしこれに類する構造、すなわち単一の血管を含む疎な結合組織を一層の上皮細胞が取り囲む構造は、pseudopapillary pattern とか festoon pattern(“festoon”とは“花綱”のこと)と呼ばれ、血管の周りに狭い結合組織を介して上皮細胞が放射状に取り囲むパターンは perivascular formation と呼ばれ、このようなものも含めると、全体の 54%に存在するとの報告がある。

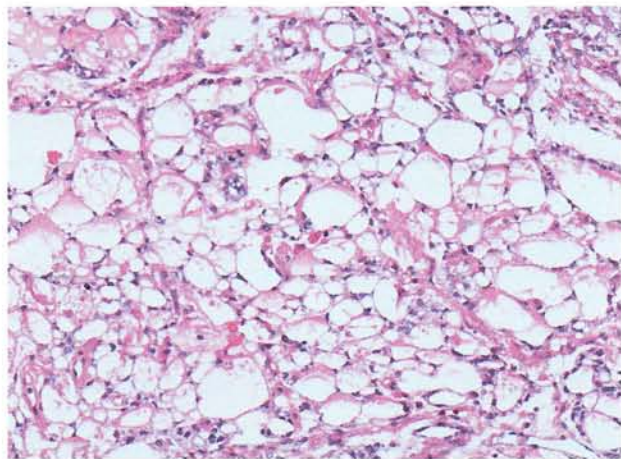
Endodermal sinus pattern は、他の胚細胞腫瘍には見られないパターンであり、yolk sac tumor と診断する根拠となり得る。

Polyvesicular vitelline pattern は、結合組織の中に多数の嚢胞が認められるもので、嚢胞は扁平ないしは立方状の上皮で裏打ちされる(図 4)。嚢胞は時にくびれを有し、くびれをはさんで一方は扁平な上皮、一方は立方形〜円柱状の上皮に裏打ちされることがあるが、このような像は、一次卵黄嚢 primary yolk sac から二次卵黄嚢 secondary yolk sac への移行段階を模倣していると考えられている。稀に腫瘍全体がこのパターンのみからなる場合があり、Polyvesicular vitelline tumor とか yolk sac tumor, polyvesicular vitelline variant と呼ばれる<sup>6)</sup>。このタイプは胚細胞腫瘍に対する化学療法がまだ十分確立されていなかった時代に報告されているが、純粋に polyvesicular vitelline pattern のみからなる yolk sac tumor は、他のパターンと混在する症例と比べて予後が良好であったと記載されている。



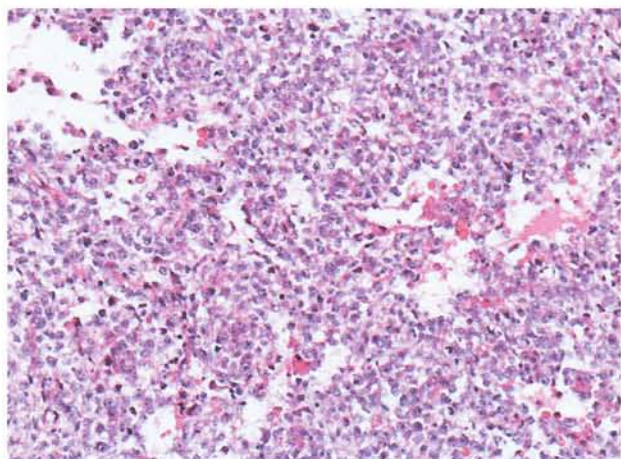
(図 4) Polyvesicular vitelline pattern

Reticular/microcystic pattern(図 5) は最もよくみられるパターンで、98%の症例で見られるとの報告がある。小さな嚢胞や腔が連なって網目のように見えるもので、間質は浮腫性、粘液腫状を呈する。このパターンは、extraembryonic mesoderm を模倣している。



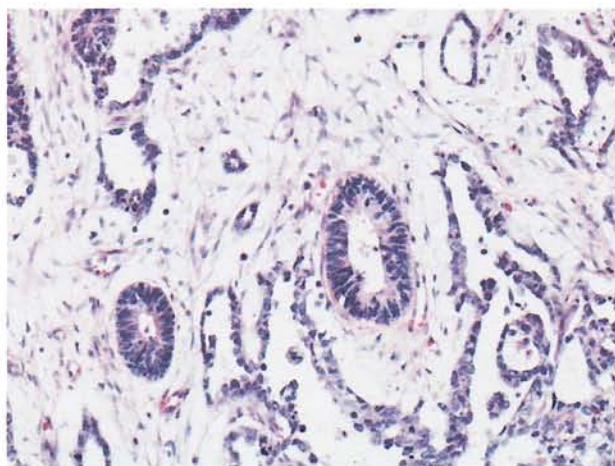
(図 5) Reticular/microcystic pattern

Solid pattern (図 6) は文字通り腫瘍性上皮が充実性の塊をなして増殖するものである。比較的よくみられるパターンで、90%近くの症例で認められる。このパターンを呈する部分は dysgerminoma との鑑別が問題となる。Dysgerminoma は yolk sac tumor の充実部分に比べて核所見が単調で、間質に小リンパ球の浸潤を伴う。これに対して yolk sac tumor では、好酸性硝子球 eosinophilic hyaline globule や基底膜様物質を伴うことがあり、かつ微小嚢胞等、他の yolk sac tumor のパターンが混在している。ちなみに間質の基底膜様物質の存在は、parietal yolk sac differentiation と呼ばれ、yolk sac tumor に特徴的な所見である。92%の症例で見られるとの報告がある<sup>5)</sup>。Dysgerminoma と yolk sac tumor の鑑別には免疫染色も有用で、yolk sac tumor では cytokeratin, AFP が陽性になるのに対し、dysgerminoma ではこれらは陰性である。



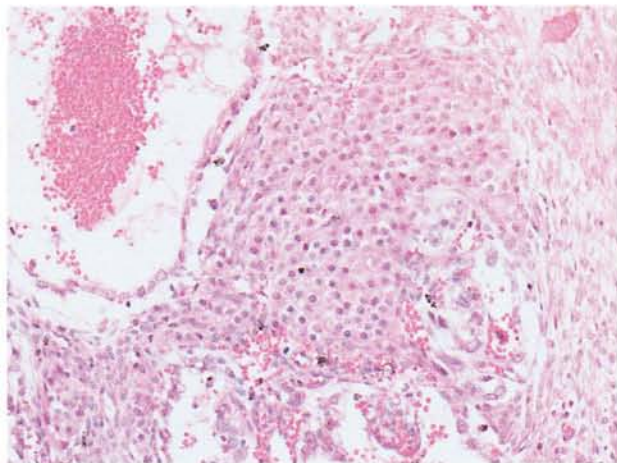
(図 6) Solid pattern

Glandular pattern は、扁平な上皮から立方上皮、高円柱上皮に裏打ちされるものまであり、上皮の所見は多彩である。とりたてて特徴の無い原始的な上皮からなる腺構造から特定の方向に分化した腺構造まで見られる。後者には腸管類似の腺構造 (intestinal type)<sup>7)</sup>と類内膜腺癌の腫瘍細胞に類似した高円柱上皮からなる腺構造 (endometrioid type)<sup>8)</sup>がある。稀にこれらの腺構造が腫瘍のかかなりの領域あるいはほぼ全体を占めることがあり、このような場合には上皮系腫瘍や転移性腫瘍との鑑別が問題となる。発生年齢は、通常の yolk sac tumor と同じく若年で、血中 AFP 値が上昇するなど、臨床像は通常の yolk sac tumor と同様である。まずはこのような腺管状パターンが yolk sac tumor でも出現するという事を頭に置き、切り出しを追加するなどして他の yolk sac tumor のパターンがどこかに無いかよく探し、真の上皮系腫瘍と鑑別する必要がある。腺管状構造を形成するという点で、embryonal carcinoma との鑑別も問題となることがある。Embryonal carcinoma では、より細胞異型が強い傾向があり、上皮系であるにも関わらず CD30 が陽性になる。尚、yolk sac tumor に比較的特徴的な好酸性硝子球は、embryonal carcinoma でも 32%で見られるとの報告があり、注意が必要である。



(図 7) Glandular pattern

Hepatoid pattern は、好酸性胞体を持つ単調な上皮が充実性に増殖し、肝臓に類似した組織の塊を作るものである(図 8)<sup>9)</sup>。内胚葉性の立方形上皮成分と連続していたり、疎な結合組織に取り囲まれて見られたりする。Hepatoid pattern が出現する胚細胞腫瘍には、yolk sac tumor の他に immature teratoma と後述する polyembryoma、及び mixed germ cell tumor がある。胚細胞腫瘍の中に見られる hepatic tissue には形態学的に、成人の正常肝組織に類似するもの、胎芽・胎児の肝組織に類似するもの、肝細胞癌に類似するもの、の 3 つのタイプが認識される<sup>10)</sup>。Yolk sac tumor では肝細胞癌に類似するタイプが多い。稀に腫瘍のほぼ全体が hepatoid pattern からなることがあり、hepatoid yolk sac tumor と呼ばれるが、形態学的に肝細胞癌の転移や卵巣原発の hepatoid carcinoma との鑑別を要する。患者が若年者の場合や、周囲組織に yolk sac tumor をうかがわせるパターンがあれば、hepatoid pattern を示す yolk sac tumor との診断の手がかりとなる。



(図 8) Hepatoid pattern

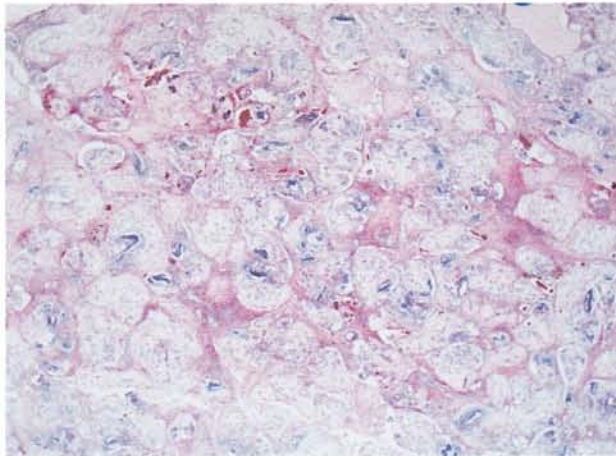
## 2. Polyembryoma

非常に稀な胚細胞腫瘍で、報告例が少ないため、その臨床像や予後についても他の組織型程には十分わかっていない。これまでの少ない報告からは他の胚細胞腫瘍と同様に小児～若年成人に発生し、最高年齢は 43 才である。隣接組織・臓器に浸潤し、腹膜に転移していることが多く、基本的には aggressive な腫瘍であるが、化学療法の進

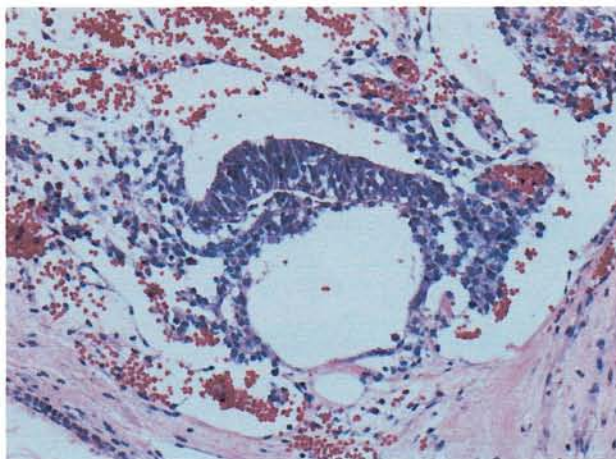
歩によって予後が改善されてきている。

ほとんどは mixed germ cell tumor の主たる成分として見られ、純粋型は極めて稀である。発生 15~18 日目までの早期胚の構造に類似する“embryoid body”が無数に存在することによって特徴づけられる。Embryoid body は、浮腫性・線維性の疎な間質に囲まれて存在する(図 9)。このような組織の特徴を反映し、断面の肉眼像では無数の小さな顆粒状構造が認められる。通常 10cm を超える片側性の充実性腫瘍であり、出血・壊死が多い。

よく分化した典型的な embryoid body は、amniotic cavity, yolk sac, embryonic disc から形成され、yolk sac の周囲を原始的な胚外中胚葉が取り囲む(図 10)。しかし、このような典型的なものばかりではなく、amniotic cavity と yolk sac cavity の大きさが著しく不釣り合いなものやどちらかの cavity が 2 個以上見られるもの、著しく変形したものや disc の高円柱上皮が amniotic cavity の多くを裏打ちするもの、blastocyst に類似するもの、等がある。このような less well-formed embryoid body (図 11) が種々の程度に混在しており、このような構造も embryoid body として認識することができれば polyembryoma の可能性を疑う手がかりとなる。Embryoid body の間には様々な分化段階にある teratomatous な成分が種々の程度に存在するが、連続切片を用いた詳細な組織学的検討により、embryoid body の amniotic cavity と腸型上皮・扁平上皮及び、yolk sac と肝組織との間に移行・連続が見られることが確認されている。このような所見は、成長期の胎芽の前腸分化に類似している<sup>11)</sup>。胚外中胚葉成分や yolk sac, 腸管や肝臓の組織など、yolk sac tumor に類似した成分が出現するが、polyembryoma においては amniotic cavity, yolk sac, embryonic disc, 胚外中胚葉組織が、多少歪んではいても全体としてユニットを形成して一塊になっている点が yolk sac tumor との鑑別点となる。また、yolk sac や肝組織において AFP が陽性となるため、血中 AFP 値が上昇する例がある<sup>12)</sup>。



(図 9) Polyembryoma の弱拡大像



(図 10) Embryoid body: 上の腔は amniotic cavity、下の腔は yolk sac に相当する。Amniotic cavity は扁平～立方上皮に裏打ちされ、embryonic disc の繊毛を有する外胚葉性高円柱上皮に移行する。Yolk sac は内胚葉性の立方上皮で裏打ちされる。



(図 11) less well-formed embryoid body

## 参考文献

- 1) Kurman RJ, et al. (eds) Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (6th ed). Springer, New York, 2011.
- 2) Moore KL, et al. (eds) The Developing Human (8th ed). Saunders, Philadelphia, 2008.
- 3) Dällenbach P, et al. Yolk sac tumor of the ovary: an update. EJSO 32: 1063-1075, 2006.
- 4) Teilum G. Endodermal sinus tumors of the ovary and testis. Comparative morphogenesis of the so-called mesonephroma ovarii (schiller) and extraembryonic (yolk sac-Allantoic) structures of the rat's placenta. Cancer 12: 1092-1105, 1959.
- 5) Ulbright TM, et al. Yolk sac differentiation in germ cell tumors. A morphologic study of 50 cases with emphasis on hepatic, enteric, and parietal yolk sac features. Am J Surg Pathol 10: 151-164, 1986.
- 6) Nogales FF, et al. Yolk sac tumors with pure and mixed polyvesicular vitelline patterns. Hum Pathol 9: 553-566, 1978.
- 7) Cohen MB, et al. Ovarian endodermal sinus tumor with intestinal differentiation. Cancer 57: 1580-1583, 1986.
- 8) Clement PB, et al. Endometrioid-like variant of ovarian yolk sac tumor. A clinicopathological analysis of eight cases. Am J Surg Pathol 11: 767-778, 1987.
- 9) Prat J, et al. Hepatoid yolk sac tumor of the ovary (endodermal sinus tumor with hepatic differentiation). A light microscopic, ultrastructural and immunohistochemical study of seven cases. Cancer 50: 2355-2368, 1982.
- 10) Nakashima N, et al. The frequency of hepatic tissue in germ cell tumors. Am J

Surg Pathol 11: 682-692, 1987.

- 11) Nakashima N, et al. Characteristics of "embryoid body" in human gonadal germ cell tumors. Hum Pathol 19: 1144-1154, 1988.
- 12) Takeda A, et al. Polyembryoma of ovary producing alpha-fetoprotein and HCG: Immunoperoxidase and electron microscopic study. Cancer 49: 1878-1889, 1982.

## 謝辞

本発表に際し、貴重な症例のご貸与とご助言を賜りました下記の先生方に御礼を申し上げます。

名古屋大学名誉教授：中島伸夫先生、名古屋大学  
医学部保健学科：長坂徹郎先生、名古屋第一赤十  
字病院病理部：伊藤雅文先生、藤野雅彦先生、愛  
知医科大学病院病理部：横井豊治先生、高橋恵美  
子先生