

臨床および実験報告

当院における最近5年間の卵巣腫瘍の傾向と 術中迅速診断における問題点

森嶋 慶子¹⁾ 田村 浩一²⁾ 楢戸 律子¹⁾
 田中 佐知¹⁾ 酒井 直之¹⁾ 浅川 一枝²⁾
 松原 美幸²⁾ 渡会 泰彦²⁾ 杉崎 祐一²⁾

¹⁾日本医科大学学生, ²⁾日本医科大学付属病院病理部

Analysis of ovarian tumors treated at Nippon Medical School Hospital in a 5-year period
 Problems in a frozen section diagnosis

Keiko Morishima¹⁾, Koichi Tamura²⁾, Ritsuko Narato¹⁾, Sachi Tanaka¹⁾, Naoyuki Sakai¹⁾,
 Kazue Asakawa²⁾, Miyuki Matsubara²⁾, Yasuhiko Watarai²⁾, Yuichi Sugisaki²⁾

¹⁾Medical Student and ²⁾Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School

Key words : ovarian tumor, pathology, frozen section, clear cell adenocarcinoma

緒言

卵巣の悪性腫瘍は、肺癌、乳癌、子宮体癌と並んで、最近わが国で増加傾向の著しい癌の一つである¹⁾。これに伴い、卵巣腫瘍が術中迅速診断の対象となることも多くなり、その病理診断の重要性は増している。しかし、卵巣という臓器は、腫瘍化する発生母組織として多様なものを含んでおり、他の臓器に比べて多種多様な腫瘍が発生する。さらに一つの腫瘍内部でも、場所により悪性度の異なる像を呈することも多く、病理学的診断の難しい臓器の一つとされており、診断上の問題点も多いと考えられる。

この様な点を踏まえて、我々は日本医科大学付属病院病理部に提出された卵巣腫瘍の手術標本について、病理組織像をもとに分類し、最近5年間の当院における各腫瘍の発症傾向を調査するとともに、特に卵巣腫瘍に対する術中迅速診断の問題点について検討を加えた。

対象と方法

1992年1月から1996年12月の5年間に日本医科

大学付属病院において卵巣腫瘍の診断のもとに手術され、その組織が病理部に提出された535例を対象とした。卵巣腫瘍取り扱い規約(日本産婦人科学会・日本病理学会編1990年)に準じた病理診断結果に基づいて、症例の各年度毎の組織別頻度と年齢分布を調査し、当院における卵巣腫瘍の傾向を明らかにすることを試みた。また、同症例中で術中迅速診断が施行された81例について、迅速診断結果と最終組織診断結果を比較し、診断不一致例についてその原因を検討した。

結果

1992年から1996年の5年間の当院における卵巣腫瘍の組織別割合とその年齢分布を表1に示す。なお、卵巣腫瘍の診断のもとに手術を施行された症例を対象としたため、非腫瘍性の嚢胞性疾患が含まれた。

非腫瘍性疾患の中ではendometrial cystが多く、全症例中の15~25%を占めていた。良性腫瘍ではmatured teratomaが最も多く、全症例中の30%以上を占めた。悪性腫瘍の中ではserous cystadenocarcinomaおよびmucinous cystadenocarcinomaが主体を占めていた。

年次別推移(図1)としては非腫瘍性が全体の30~45%、良性腫瘍が40~55%の間を推移し、両群とも症例数は増加していたが、全体の中で占める割合として

Correspondence to Koichi Tamura, Division of Surgical Pathology, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

表 1 卵巣腫瘍の組織別割合と年齢分布(8 ~ 89 歳)

年度	1992		1993		1994		1995		1996	
総件数	71		70		111		144		139	
	件数(%)	中央年齢	件数(%)	中央年齢	件数(%)	中央年齢	件数(%)	中央年齢	件数(%)	中央年齢
非腫瘍性	32(45)	33	23(33)	28	35(32)	31	43(30)	38	54(39)	35
endometrial cyst	15(21)	32	12(17)	29	17(15)	29	22(15)	36	36(26)	35
follicular cyst	6(9)	29	5(7)	28	7(6)	34	10(7)	39	5(4)	38
corpus luteum cyst	7(10)	30	5(7)	21	9(8)	30	7(5)	35	10(7)	33
polycystic ovary	0(0)		0(0)		2(2)	33	0(0)		0(0)	
necrosis(茎捻転)	1(1)	44	0(0)		1(1)	35	2(1)	46	0(0)	
simple cyst	3(4)	37	1(1)	46	1(1)	35	2(1)	54	3(2)	29
良性卵巣腫瘍	33(47)	34	39(56)	36	61(55)	36	63(44)	36	56(40)	31
serous cystadenoma	3(4)	49	5(7)	46	3(3)	31	5(4)	46	4(3)	42
mucinous cystadenoma	8(11)	36	9(13)	46	10(9)	44	16(11)	37	7(5)	53
Brenner tumor	1(1)	57	0(0)		0(0)		1(1)	42	0(0)	
fibroma	0(0)		1(1)	36	2(2)	49	1(1)	42	2(1)	55
thecoma	0(0)		0(0)		2(2)	40	0(0)		1(1)	33
mature teratoma	21(30)	31	24(34)	30	44(40)	34	40(28)	34	42(30)	31
境界悪性卵巣腫瘍	1(1)	34	3(4)	39	4(4)	50	4(3)	39	5(4)	28
serous, borderline	0(0)		0(0)		0(0)		1(1)	35	3(2)	26
mucinous, borderline	1(1)	34	2(3)	40	4(4)	50	2(1)	48	2(1)	63
granulosa cell tumor	0(0)		1(1)	37	0(0)		1(1)	35	0(0)	
悪性卵巣腫瘍	5(7)	41	4(6)	48	9(8)	51	27(19)	54	19(14)	54
serous cystadenocarcinoma	0(0)		2(3)	35	4(4)	62	9(6)	62	8(6)	57
mucinous cystadenocarcinoma	2(3)	72	0(0)		3(3)	52	6(4)	62	5(4)	57
endometrioid adenocarcinoma	0(0)		0(0)		0(0)		3(2)	46	1(1)	54
clear cell adenocarcinoma	0(0)		1(1)	73	1(1)	30	6(4)	47	3(2)	49
Sertoli-Leydig cell tumor	1(1)	28	0(0)		0(0)		0(0)		0(0)	
dysgerminoma	1(1)	11	0(0)		0(0)		1(1)	28	1(1)	25
immature teratoma	1(1)	21	1(1)	26	1(1)	33	2(1)	32	1(1)	65
転移性卵巣腫瘍	0(0)		1(1)	70	2(2)	49	7(5)	54	5(4)	56

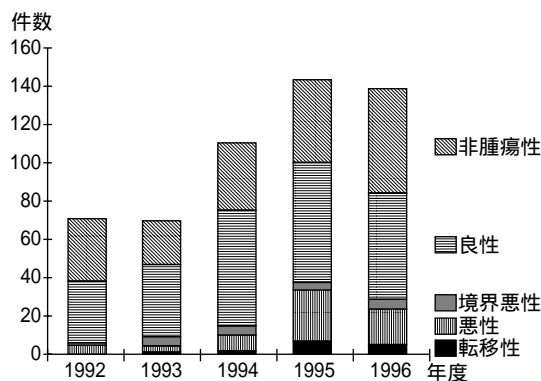


図 1 卵巣腫瘍の良悪性別年次推移

は良性腫瘍が減少傾向を示した。これに対して悪性腫瘍の割合が増加する傾向が認められ、症例数は少ないが境界悪性も増加傾向にあった。

全症例の組織別発症年齢分布は表 2 のごとくであった。中央年齢でみると、若年者の悪性腫瘍では胚細胞腫瘍が多いこと、上皮性悪性腫瘍は 40 歳代後半～60 歳代が中心となっていること、境界悪性は悪性に比し発症が若年傾向にあることなどの特徴が認められた。

検討した 5 年間に術中迅速診断の施行された卵巣腫瘍症例 81 例中、迅速診断結果と最終診断が異なったものは 4 例であった(表 3)。良悪性の判定が異なったものはなかったが、4 例中 3 例が clear cell adenocarcinoma (clear cell tumor, malignant) であったことが注目された。これら 3 症例を再検討すると、凍結標本では胞体が clear な所見を呈しておらず、永久 paraffin 標本で初めて clear cell が明らかとなっていることが、診断の異なった原因と考えられた(図 2 a, b)。そこで、clear cell adenocarcinoma の凍結標本を用い、切片を固定・水洗後、ethanol・chloroform という通常の paraffin block 作製時と同様の脱水脱脂系列過程を通した

表2 卵巣腫瘍の組織別発症年齢分布

	総数	中央年齢	20歳	30歳	40歳	50歳	60歳	70歳
良性卵巣腫瘍								
serous cystadenoma	20	46	_____					
mucinous cystadenoma	50	44	_____					
Brenner tumor	2	50	_____					
fibroma	6	42	_____					
thecoma	3	33	_____					
mature teratoma	170	32	_____					
境界悪性卵巣腫瘍								
serous, boderline	4	26	_____					
mucinous, borderline	11	46	_____					
granulosa cell tumor	2	36	_____					
悪性卵巣腫瘍								
serous cystadenocarcinoma	23	56	_____					
mucinous cystadenocarcinoma	16	60	_____					
endometrioid adenocarcinoma	4	50	_____					
clear cell adenocarcinoma	11	48	_____					
Sertoli-Lidig cell tumor	1	28	_____					
dysgerminoma	3	25	_____					
immature teratoma	6	32	_____					
転移性卵巣腫瘍								
metastatic tumor	15	56	_____					


発症年齢の中央値

表3 卵巣腫瘍の術中迅速診断結果と最終診断結果の比較

年度	件数	一致件数	不一致件数
1992	5	5(100%)	0(0%)
1993	17	17(100%)	0(0%)
1994	18	17(94%)	1(6%)
1995	24	22(92%)	2(8%)
1996	17	16(94%)	1(6%)
合計	81	77(95%)	4(5%)

診断不一致例

術中迅速診断	最終診断	件数
necrotic follicular cyst	fibro-thecoma	1
serous cystadenocarcinoma	clear cell adenocarcinoma	2
anaplastic adenocarcinoma	clear cell adenocarcinoma	1

後、再び ethanol に戻してから水洗し、H-E および Alcian Blue-PAS 染色を施してみた。その結果、 3 a, b に示すように、paraffin block 作製過程で胞体の glycogen が流出し、clear cell の形態となることが確認された。残る 1 例の fibro-thecoma を necrotic follicular cyst としたものは、腫瘍の茎捻転による壊死が強かったことに加えて、標本の切出し部位が不適切であったことが示唆された。

考 察

わが国における卵巣癌の発生頻度は欧米諸国に比べると低く、1985 年の統計で人口 10 万人につき米国白人 13.3、スウェーデン 14.9 に対し日本は 2.7 と報告されている²。しかしながら全国的にも最近増加の傾向が指摘されているうえ、婦人科悪性腫瘍の中では最も死亡率が高く重要視されている¹。一施設における検討ではあるが、当院における卵巣腫瘍の病理診断件数も年々増加傾向にあり、その中でも悪性腫瘍の増加が認められた。

組織別の発症年齢の特徴は、従来からの諸家の報告^{3,4}と同様の傾向が認められ、患者年齢が診断上重要な情報の一つであることが再確認された。年齢に関連して特に若年者の場合、妊孕性を考慮に入れて保存的治療が可能か否かの選択に関する情報を正しく提供することも病理医にとって重要とされている⁵。この点で、上皮性悪性腫瘍と比べてやや若い年齢に見られる⁶境界悪性の診断が問題となり、症例数は少ないものの境界悪性例の増加傾向にも注意が必要であると思われる。

この境界悪性病変の診断にも関連することであるが、特に粘液性腫瘍を初めとして卵巣腫瘍では、一つ

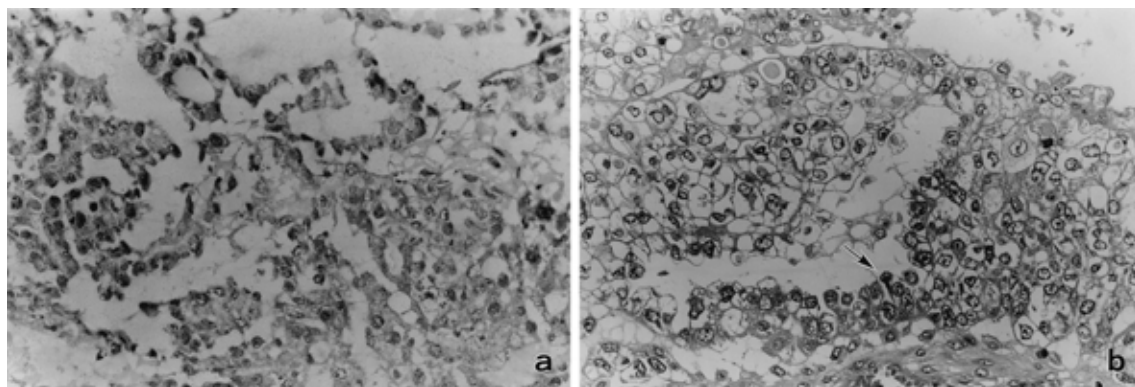


図2 a: 凍結標本 . 立方形の細胞が充実性および乳頭状増生を示しているが、細胞質が clear な細胞は認められず、serous cystadenocarcinoma と診断された症例である . b: 同一症例の永久 paraffin 標本 . 細胞は clear cell が主体で、一部に hobnail cell () も認められ、clear cell adenocarcinoma と診断出来る (いずれも H-E 染色)

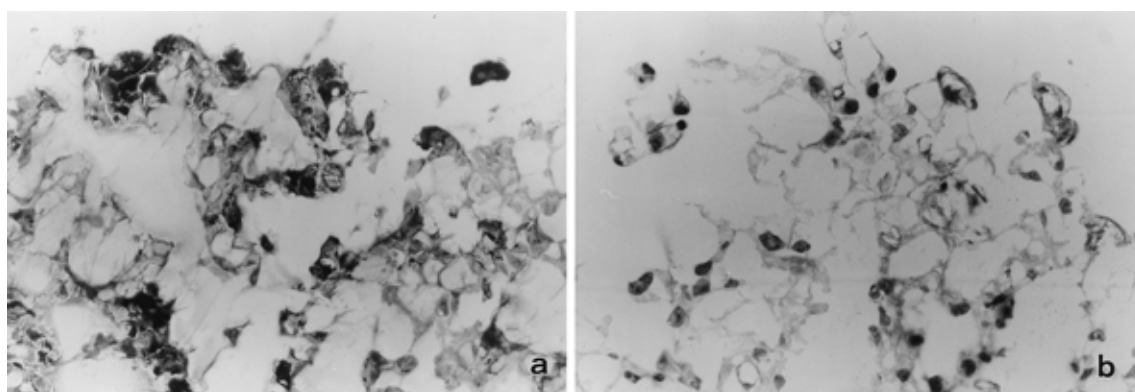


図3 a: 凍結標本の Alcian Blue-PAS 染色 . 乳頭状に増生する細胞の胞体は PAS 陽性を呈している . b: a と同一の凍結 block からの切片を、脱水脱脂系列過程を通した後に、Alcian Blue-PAS 染色を施したもの . Glycogen の流出により、細胞は clear cell 化している .

の腫瘍内でも部位により分化度や組織所見の異なることがしばしば見られる . したがって、限られた数の標本で診断する術中迅速診断では、肉眼所見による切出し部位の選択の良否が特に重要な鍵となると言える .

一般に卵巣腫瘍に対する迅速診断の正診率は 90% 以上と報告されている^{7,8} . 正診率の低下は主に境界悪性病変の診断に関連するもので^{7,9}、迅速診断で境界悪性とされた 48 例中 13 例 (27.1%) に、その後の検索で悪性病変が見つかったという報告がある⁹ . 一方、卵巣腫瘍の大きさが増すにしたがって迅速診断の正診率は低下し、特に粘液性腫瘍でその傾向が顕著であったとの報告もあり⁸、腫瘍内における組織所見の違いが診断上問題を生ずる要因であることを裏付けている . 今回の検討では迅速診断での良悪性判定の誤りはなかったが、境界悪性・悪性例の増加に伴い、今後さらに問題症例が生ずる可能性があり、病変部位を的確に切出す能力を養うこととともに、可能な限り多数の切片で

の検索が必要であると考えられた .

さらに迅速診断上の問題点として、最終診断との不一致がみられた clear cell adenocarcinoma では、凍結標本に clear cell が認められないことがその一要因となっていた . この腫瘍細胞は胞体に多くの glycogen を含んでおり、これが凍結標本では保持されて eosin に染色されるが、paraffin 標本の場合には標本作製過程で流出することで、いわゆる clear cell として捉えられることが、今回の検討で確認された . 凍結標本では hobnail cell の確認も困難なことが多く、この点でも clear cell adenocarcinoma の診断は難しいと思われる . 少なくとも術中迅速診断は良悪性の判定が重要であり、組織分類はあくまで暫定として、最終診断は永久標本で下すべきであることは当然としても、特に clear cell adenocarcinoma に関しては迅速診断上問題があるという認識が、病理医にも臨床医にも必要であると考えられた .

結 論

当院における卵巣腫瘍の病理診断件数は年々増加傾向にあり，中でも悪性腫瘍の増加が明らかであった．術中迅速診断と最終診断の一致率は高く，良悪性の判定が異なったものはなかった．しかし，clear cell adenocarcinoma は凍結標本に特徴的所見が現れにくく，迅速診断での組織型の判定上問題があることが明らかとなった．また，一般に卵巣腫瘍では部位による所見の差が大きく，肉眼所見による切出し部位の決定が重要であり，特に術中迅速診断においては注意を要し，病理診断にあたっては，可能な限り多数の切片での検索が必要であると考えられた．

本論文は平成 7 年度自主学習の研究を継続してまとめたものである．論文の要旨の一部は第 64 回日本医科大学医学会総会（1996 年 9 月）にて発表した．

文 献

- 1 . 杉浦 甫：婦人科疾患の統計的・疫学的事項．病理と臨床 1995 ; 13 : 130 141.
- 2 . Heintz AP, Hacker NF, Lagasse LD : Epidemiology and etiology of ovarian cancer : A review. *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 127 135.
- 3 . Nakashima N, Nagasaka T, Fukata S, Oiwa N, Nakata Y, Fukatsu T, Takeuchi J : Study of ovarian tumors treated at Nagoya University Hospital, 1965 1988. *Gynecol Oncol* 1990, 37 : 103 111.
- 4 . 宮地 徹, 森脇昭介, 桜井幹己 . 改定産婦人科病理学診断図譜 1987 ; pp 269 406 , 杏林書院.
- 5 . 中島伸夫 : 卵巣腫瘍の凍結標本 . 病理と臨床 1991 ; 9 : 465 466.
- 6 . 中島伸夫 : 卵巣境界腫瘍 Borderline tumor (WHO) の頻度 , 組織診断とその予後 . 病理と臨床 1988 ; 6 : 1145 1153.
- 7 . Obiakor I, Maiman M, Mittal K, Awobuluyi M, DiMaio T, Demopoulos R : The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1991 ; 43 : 61 63.
- 8 . Plus L, Heidtman E, Hunter JE, Crane M, Stafford J : The accuracy of frozen section by tumor weight for ovarian epithelial neoplasms. *Gynecol Oncol* 1997 ; 67 : 16 19.
- 9 . Menzin AW, Rubin SC, Noumoff JS, LiVolsi VA : The accuracy of a frozen section diagnosis of borderline ovarian malignancy. *Gynecol Oncol* 1995 ; 59 : 183 185.

(受付 : 1998 年 11 月 30 日)

(受理 : 1998 年 12 月 15 日)