

症例から学ぶ生殖医学

4) 子宮内膜症/子宮腺筋症 卵巣チョコレート嚢胞と癌化

座長：鳥取大学教授
寺川 直樹

浜松医科大学
産婦人科助教授
小林 浩

コメンテーター：高知大学教授
深谷 孝夫

発表要旨

〔目的〕 臨床的卵巣子宮内膜症を有した患者と有しないコントロール婦人を1985年より最長17年間追跡し卵巣癌発生を前方視的に調査した。その結果、卵巣子宮内膜症患者6,398例から46例(0.72%)の卵巣癌が発生したのに対し、コントロールの57,165例からは7例(0.012%)の卵巣癌が発生した。卵巣子宮内膜症患者の相対危険率は12.4(95% confidence interval 7.9~17.3)となった。卵巣癌を発生した卵巣子宮内膜症患者と発癌しなかった卵巣子宮内膜症患者の背景因子を詳細に比較検討することにより、卵巣子宮内膜症の癌化に及ぼす危険因子を同定し、卵巣子宮内膜症の取り扱いについて考察した。

〔方法〕 1985~2002年まで(平均観察期間9年間、最長17年)卵巣癌検診^{1)~5)}を実施した10万例の患者のうち、臨床的卵巣子宮内膜症として登録された患者6,398例を対象とした。この中で、卵巣癌が発生した46例と発癌しなかった6,352例の背景因子をHazard modelで比較した。その項目は、年齢、閉経の有無、経産回数、結婚歴、ピルの服用状態、喫煙、癌の家族歴、卵巣子宮内膜症の最大径等である。

〔結果〕 発癌に寄与する相対危険率(オッズ比)の高い順に示すと、卵巣子宮内膜症の最大径10cm以上が13.5、閉経後が8.68、45歳以上が8.12であった。その他の因子には有意差を認めなかった。卵巣子宮内膜症の最大径6cm以下では発癌はなかった。

〔結論〕 本研究は17年間にわたる日本における卵巣子宮内膜症からの癌化を疫学的に検討した初の前方視的研究から得られた結果である。発癌危険を考慮すると、45歳以上の閉経した患者で卵巣子宮内膜症性嚢胞の最大径が10cm以上の場合には積極的に手術を勧めるべきであろう。

Risk of Ovarian Cancer Among Women with Ovarian Endometrioma

Hiroshi KOBAYASHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine,
Hamamatsu

Key words : Ovarian endometriosis · Malignant transformation ·
Ovarian cancer screening

(表1) 臨床的子宮内膜症性嚢胞から発生した卵巣癌の嚢胞の大きさ

子宮内膜症性嚢胞のサイズ (cm)	対象症例患者数 (例)	20代 (例)	30代 (例)	40代 (例)	50代 (例)
10～	19	2	4	6	7
9～10	11	0	1	5	5
8～9	5	0	0	0	5
7～8	7	0	0	2	5
6～7	4	0	0	0	4
5～6	0	0	0	0	0
4～5	0	0	0	0	0
～4	0	0	0	0	0
合計患者数	46	2	5	13	26

臨床的子宮内膜症性嚢胞から発生した卵巣癌の特徴

1) 臨床的子宮内膜症性嚢胞から発生した卵巣癌の嚢胞の大きさ

表1に示すように、臨床的子宮内膜症性嚢胞6,398例から17年間追跡中に発生した卵巣癌は46例(0.72%)存在した⁶⁾。20歳代、30歳代、40歳代、50歳以上においてそれぞれ、2、5、13、26例存在した。表1には卵巣癌と判明した時の嚢胞の大きさを示した。20歳代ではすべて10cm以上の大きさ、30歳では1例が9cmであるが残りの4例はすべて10cm以上である。40歳代になると7～8cmが2人、9cm以上が11人となり、50歳代以上では6cm以上で癌化していた。

このデータからいえることは、少なくとも20歳代から30歳代では嚢胞のサイズが10cmを超えるものは癌化の可能性を考慮すべきである。一方、40歳代、50歳代では嚢胞のサイズが6cmを超えないものには癌化した例はなかった。逆にいえば6cmを超えるサイズの嚢胞は臨床的には40歳代以上の場合には悪性を念頭に置き、画像診断等で経過観察すべきである。

卵巣子宮内膜症性嚢胞の悪性化に寄与する因子の抽出

1985年～2002年まで(平均観察期間9年間、最長17年)卵巣癌検診を実施した10万例の患者のうち、臨床的卵巣子宮内膜症として登録された患者6,398例を解析の対象とした。この観察期間内で卵巣癌を発生した46例と発癌しなかった6,352例の背景因子をHazard modelで比較した。その項目として、年齢、閉経の有無、経産回数、結婚歴、ピルの服用状態、喫煙、癌の家族歴、卵巣子宮内膜症性嚢胞の最大径を選択した。その結果、発癌に寄与する相対危険率(オッズ比)の高い順に示すと、卵巣子宮内膜症の最大径10cm以上が13.5、閉経後が8.68、45歳以上が8.12であった。その他の因子には症例数が少ないため有意差を認めなかった。

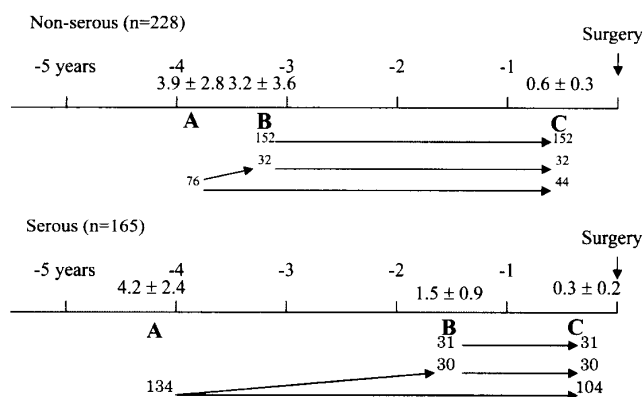
したがって、45歳以上で閉経後の患者が最大径10cm以上の卵巣子宮内膜症を示した場合には、手術療法を選択するほうが安全かもしれない。

Non-serous および Serous-type の卵巣癌患者が発癌する前の超音波画像所見

手術により組織型を確認した419例の卵巣癌のうち、卵巣癌検診事業^{1)~5)}に登録され、経時的に超音波画像が得られている393例について後方視的に解析した。図1に示すようにその内訳はnon-serous-typeが228例でserous-typeが165例であった。前者228例のうち、76例(33%)については初回の超音波画像で骨盤内には何も所見がなかった。この時期は手術の 3.9 ± 2.8 (mean \pm SD)年前のことである。さらに手術の 3.2 ± 3.6 年前になるとこの76例のうち32例には卵巣腫大が認められるようになったが、この時点では良性と判断されていた。さらに152例がこの時期に検診を受け、新規に良性卵巣腫瘍と判定されていた。手術の 0.6 ± 0.3 年前になると、228例すべてが超音波画像で悪性と判断されるようになった。一方、後者165例のうち、134例(81%)については初回の超音波画像で骨盤内には何も所見がなかった。この時期は手術の 4.2 ± 2.4 年前のことである。さらに手術の 1.5 ± 0.9 年前になるとこの134例のうち30例には卵巣腫大が認められている。しかし、この時点ではまだ良性と判断されていた。さらに31例がこの時期に検診を受け、新規に良性卵巣腫瘍と判定されていた。手術の 0.3 ± 0.2 年前になると、165例すべてが超音波画像で悪性と判断されるようになった。したがって、serous-typeの卵巣癌は超音波診断で卵巣の腫大が見えた後短時間で癌化する集団を多く含んでいる。それに対して、non-serous-typeの卵巣癌は平均3年以上も前から卵巣が腫大しており徐々に時間をかけて癌化する集団が多く含まれていることが推定された⁷⁾。

臨床の場での対応

例えば、48歳、2経産で7cmのチョコレート嚢胞の患者が初診で来院された場合にどのように対応すべきであろうか。今まで私が述べてきた患者は過去の卵巣のサイズが経時的に把握されている症例である。したがって、以前より増大傾向があったり、画像診断で壁に不整や隆起性病変が確認されたり、CA125が上昇してきた場合は悪性を疑い手術をすすめてよいと思う。しかし、初診の場合は過去の卵巣の状態が不明である。まず、癌化の危険性があることを説明し、手術を希望される場合はoophorectomyによる組織学的確認を行うべきであろう。また、手術を望まなかった場合でも定期的(3~6カ月以内)に経過観察すべきである。そして、以前より増大傾向があったり、画像診断で壁に不整や隆起性病変が確認されたり、CA125が上昇してきた場合は悪性を疑い時期を逸することなくoophorectomyをすべきであろう。



(図1) Non-serous および serous-type の卵巣癌患者が発癌する前の超音波所見の比較
Aは初診時に超音波診断で骨盤内に卵巣腫大を認めなかった時期、Bは超音波診断で骨盤内に最初に卵巣腫大を認めたが、良性と判断した時期、Cは超音波診断で骨盤内に卵巣腫大を認め悪性と判断された最初の時期を手術時から逆にさかのぼって示す。

では、20～30歳代0経産で7cmのチョコレート嚢胞の患者が初診で来院された場合はどのように対応すべきであろうか。いきなり oophorectomy をすすめてよいだろうか。月経困難症あるいは不妊症を合併している場合で手術を考慮した場合は従来通り cystectomy をすすめてよいと思う。組織学的検索を行い atypism の有無を確認することは必要であるので coagulation より cystectomy が良いと思われる。経過観察しているうちに再増大を認めたり、画像診断で壁に不整や隆起性病変が確認されたり、CA125が上昇してきた場合は悪性を疑い手術をすすめてよいと思う。この場合には嚢胞のサイズは9cm以上になっていることが多い。

まとめ

1. 今回の検討では次の2点が明らかになった。まず1点は、serous-type と non-serous-type の卵巣癌はその natural history が異なっていること。Serous は短期間に de novo で発癌し、いきなりⅢ期になっていることが多いのに対して non-serous はゆっくり時間をかけて adenoma-carcinoma sequence により徐々に発癌していくことが推定された。2点目は、臨床的卵巣子宮内膜症性嚢胞(チョコレート嚢胞)では45歳以上で閉経後でチョコレート嚢胞の最大径が10cm以上の場合は癌化率が高いことが判明した。しかも、その3/4は non-serous であり、何らかの遺伝子異常により正常卵巣から内膜症ができ、さらに何らかの遺伝子異常が加わって endometrioid や clear cell の卵巣癌に進展していく様子が窺えた。

2. 実際の診療では、20歳代および30歳代の臨床的子宮内膜症性嚢胞は腫瘍径が10cm以上のときは悪性を考慮して oophorectomy するほうが望ましい(前述の「臨床の場での対応」を参照)⁸⁾⁹⁾。また40歳代以上では6cm以上の場合は oophorectomy するのが望ましいかもしれない。腫瘍径が6cmから10cmの場合は経過観察する場合でも悪性化も充分考慮して注意深く CA125測定や画像診断を行うべきである。6cm未満の場合は今回の検討では悪性をきたした症例はないので経過観察しても良いが、CA125測定や画像診断は定期的に行ったほうが良いと思われる。未婚女性や不妊症患者の場合は oophorectomy ではなく cystectomy を選択することが多いが、組織学的に充分検討する必要がある。

3. 20歳代および30歳代の臨床的子宮内膜症性嚢胞の悪性は「万が一」であり、子宮内膜症性嚢胞を合併しない一般集団と同じ発癌率なので、過度に悪性を恐れる必要はない。したがって、この年齢を対象として不妊症を扱っている医師は癌化した患者の経験が少ないものと思われる。しかし、閉経期前後の子宮内膜症性嚢胞は明らかに悪性の頻度が増加し、non-serous-type の卵巣癌発生の素地となっている可能性があるため、「閉経すれば子宮内膜症性嚢胞は治る」と患者に説明することは注意を要する。さらに閉経期に増大する子宮内膜症性嚢胞は悪性化を見逃さないように CA125と各種画像診断により評価すべきであると思われる。

4. 子宮内膜症性嚢胞から悪性をきたした46例を後方視的に調べると、医師が明らかに悪性を疑う前の時点では Gn-RHa を使用することにより嚢胞の縮小も認められる。したがって、Gn-RHa で縮小したものは悪性ではないとはいえない。おそらく一部に atypism があるだけの子宮内膜症性嚢胞では Gn-RHa に反応するものと思われる。

5. 原因は不明だが、子宮内膜症性嚢胞が悪化する前には月経困難症等の症状が消失することが多いので注意が必要である。

6. Non-serous-type の卵巣癌は数年時間をかけて徐々に癌化していく集団が多い

が, serous-type の卵巣癌は短時間で癌化する集団が多い. したがって, 1年ごとの検診では serous-type の卵巣癌を見逃す可能性がある.

《参考文献》

1. 小林 浩, 他. 腫瘍マーカーの数学的手法(因子分析および多重判別関数式)による卵巣癌患者の血清学的診断. 日産婦誌 1989; 41: 1903—1910
2. 小林 浩, 寺尾俊彦. 卵巣癌検診による早期癌発見のフィールドトライアル. 臨床病理 1992; 40: 139—145
3. 小林 浩, 他. 卵巣癌患者早期発見のためのフィールドトライアル—数学的統計処理(マハラノビス汎距離)による癌患者の判別—. 日産婦誌 1992; 44: 174—180
4. 小林 浩. 卵巣癌のスクリーニング. 産と婦 1998; 27: 27—33
5. 小林 浩, 他. 卵巣癌検診. 産婦の世界 2004; 56: 303—314
6. 小林 浩. 子宮内膜症から発生する卵巣腫瘍の診断と治療. 産婦人科の実際 2004; 53: 879—885
7. Horiuchi A, et al. The natural history of ovarian carcinoma development: a clinicopathological approach. Gynecol Oncol 2003; 88: 309—317
8. 小林 浩. 子宮内膜症から発生する卵巣腫瘍の診断と治療. 産婦人科の実際 2004; 53: 879—886
9. 小林 浩: 子宮内膜症の悪性化. 産と婦 2005; 72: 366—374