

卵巣チョコレート嚢胞と悪性化

大藏尚文 金沢衣見子 川上浩介 中島大輔 高橋俊一 川越秀洋 牟田 満

IRYO Vol. 63 No. 10 (625-630) 2009

要旨

卵巣チョコレート嚢胞の取り扱いには一定したガイドラインは存在していないが、近年卵巣チョコレート嚢胞の卵巣癌への癌化がクローズアップされ、その臨床的背景が検討される中で、ある程度の見解が得られるようになった。小倉医療センターにおいても組織学的に確認されたチョコレート嚢胞145例のうち8例(5.5%)に卵巣癌が認められた。最近の研究で画像診断上の卵巣チョコレート嚢胞患者6,398例からは46例(0.72%)の卵巣癌が発生したのに対してコントロールの57,165例からは7例(0.012%)であったとされ、実地臨床での卵巣チョコレート嚢胞患者の管理の必要性がうかがわれる。日本産婦人科学会生殖・内分泌委員会のアンケート調査では、嚢胞の卵巣癌合併は年齢とともに高率となり、40歳以上で4%を超える。さらに卵巣癌合併は長径が4cm以上でみられ、その合併率は嚢胞の長径が10cmを超えると急増することから、卵巣チョコレート嚢胞の摘出を考慮する個々の基準として嚢胞の長径4cm以上、年齢40歳以上などが考えられている。しかしながら、われわれの症例では嚢胞の長径が5cm未満での合併は認めず、卵巣癌8例中4例が30歳代であった。以上より嚢胞径4cm以上、年齢40歳以上はあくまで一つの目安にすぎず、これらのリスク因子を念頭に置き個々の症例では画像診断等、総合的な判断が必要なが思慮される。

現状では卵巣チョコレート嚢胞における癌化の前癌状態を理学所見や画像所見から臨床的に捉えることは困難であることから、がん化のリスク因子を理解し、厳重な経過観察ならびに、適切な手術が必要とされる。

キーワード 子宮内膜症, 卵巣チョコレート嚢胞, 悪性転化, 卵巣癌

はじめに

卵巣チョコレート嚢胞は日常診療でしばしば遭遇することのある子宮内膜症の一病態としてのポピュラーな良性疾患であるが、その取り扱いに関しては

一定したガイドラインは存在しなかった。近年卵巣チョコレート嚢胞の卵巣癌への癌化がクローズアップされ、その臨床的背景が検討される中で、卵巣チョコレート嚢胞の取り扱いに関してある程度の一定した見解が得られるようになった。本稿では小倉医

国立病院機構小倉医療センター 産婦人科

別刷請求先：大藏尚文 国立病院機構小倉医療センター 〒802-8533 北九州市小倉南区春が丘10番1号
(平成21年5月15日受付, 平成21年9月11日受理)

Malignant Transformation of the Ovarian Endometriosis

Naofumi Okura, Emiko Kanazawa, Kosuke Kawakami, Daisuke Nakajima, Syunichi Takahashi, Hidehiro Kawagoe and Man Muta, NHO Kokura Medical Center

Key Words: endometriosis, ovarian endometriosis, malignant transformation, ovarion cancer

療センターで過去12年間に組織学的に卵巣子宮内膜症（卵巣チョコレート嚢胞）の診断がなされた症例（145例）のうち卵巣癌を合併した症例（8例）を後方視的に検討した結果も踏まえて卵巣チョコレート嚢胞の癌化および取り扱いに関して私見も含めて概説したい。

卵巣チョコレート嚢胞と疫学

卵巣チョコレート嚢胞はチョコレート状の内溶液を貯留する卵巣の嚢胞性腫瘍である。多くは卵巣内に子宮内膜組織が異所性に増殖し、月経様出血の貯留によりチョコレート嚢胞を形成し、臨床的には他の骨盤内臓器に子宮内膜症を認め、月経痛を訴えることが多い¹⁾。卵巣腫瘍の中では類腫瘍病変として分類され、卵巣が嚢胞性に腫大しているが真の腫瘍ではないものと定義されている。子宮内膜症は性成熟期婦人の3-10%、不妊症婦人の25-80%、閉経後婦人の2-5%に認められる²⁾。一方、卵巣チョコレート嚢胞は子宮内膜症患者の17-44%に合併する³⁾といわれており、ポピュラーな良性疾患である。

卵巣チョコレート嚢胞は従来、無治療もしくは薬物療法により長期間経過観察されてきたが、近年卵巣チョコレート嚢胞の癌化への注意が喚起されるようになった。

子宮内膜症の悪性化

子宮内膜症は良性疾患と悪性疾患の両方の側面を持ち合わせている。Brintonら⁴⁾は20,686例の子宮内膜症患者を平均11.4年観察し、738例の悪性腫瘍（このうち卵巣癌は29例）を認めている。このコホート研究で子宮内膜症の全悪性腫瘍に対する相対危険率（95%CI）は1.2（1.1-1.3）であり、個々の腫瘍では卵巣癌1.9（1.3-2.8）、乳癌1.3（1.1-1.4）、血液性癌1.8（1.0-1.8）と子宮内膜症と悪性腫瘍との関連が有意に示唆されている。またこの中で10年以上経過が観察された症例では卵巣癌の相対危険率が2.5に上昇することが示された。Melinら⁵⁾の64,492例の子宮内膜症患者の大規模追跡調査では全悪性腫瘍に対する危険率の上昇は認められなかったものの個々の腫瘍では相対危険率が上昇している。卵巣癌（発症は122例）、内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫および脳腫瘍の相対危険率（95%CI）はそれぞれ1.43（1.2-1.7）、1.36（1.2-1.6）、1.24（1.0

表1 子宮内膜症悪性化の診断基準

1. 腫瘍内に良性の内膜症病変が存在すること
2. ほかの組織からの悪性腫瘍の浸潤がないこと
3. 腺上皮の周囲に内膜の間質と類似した組織が存在すること
4. 良性から悪性への移行像が認められること

-1.5)、および1.22（1.0-1.4）と有意に高く、子宮内膜症と悪性腫瘍の関連性が示唆された。ここでも10-15年と長期に経過が観察された症例では卵巣癌の相対危険率は2.23と上昇していた。この報告で興味あることに子宮内膜症の診断時点もしくは診断以前に子宮を摘出された症例では卵巣癌のリスクが増加していないのである。一方で、Olsonら⁶⁾は37,434人の閉経後婦人の中から自己申告により子宮内膜症と診断された1,392症例において平均13年間の追跡調査を行い、非ホジキンリンパ腫（相対危険率1.8）以外の全悪性腫瘍や卵巣癌、乳癌等に対するリスクの増加を認めていない。しかしながらこの報告は全症例が閉経後であり、これより若い年齢層ではもうすでに卵巣癌が発症した症例や死亡した症例があることも考えられる。やはり子宮内膜症の存在と悪性腫瘍発症にはなんらかの関係があり、しかも子宮内膜症が長期に観察された症例ではとくに卵巣癌のリスクが高くなっているようである。

卵巣チョコレート嚢胞の悪性化疫学

疫学

組織学的卵巣チョコレート嚢胞と卵巣癌

卵巣チョコレート嚢胞の癌化については1925年にSampson⁷⁾がはじめて報告して以来、その後多くの症例報告はあるが正確な発生頻度は不明で、文献的には0.7-0.8%⁸⁾⁻¹⁰⁾といわれている。卵巣チョコレート嚢胞の癌化を論じる場合には卵巣嚢胞の診断が組織学的になされたものであるか、もしくは臨床的検討であるかを考慮しておく必要がある。Sampson⁷⁾とScott¹¹⁾は内膜症より卵巣癌が発生したとする診断基準を表1のように定めており、前述の卵巣チョコレート嚢胞癌化の頻度はこの基準に基づいたものである。

Prefumoら¹²⁾は手術により摘出した卵巣チョコレート嚢胞339例の成績では20例（5.9%）に異型内膜

表2 卵巣チョコレート嚢胞に卵巣癌を合併した8症例の概要

症例	年齢	閉経	症状	嚢胞の診断から手術するまでの期間	病理	STAGE	無病生存期間
1	33	無	下腹部痛	無	clear cell ca.	I c (a)	4年
2	37	無	妊娠34週で下腹部痛	7年	clear cell ca.	I c (a)	5年
3	38	無	無	10年	clear cell ca.	I c (b)	2年
4	39	無	無	5年	clear cell ca.	I c (b)	2年
5	47	無	腹部腫瘤感	無	clear cell ca.	I a	12年
6	48	無	無	3年	clear cell ca.	I c (b)	6年
7	59	有	腰痛憎悪	3年	clear cell ca.	I c (b)	2年
8	62	有	腹部膨満感	無	endometrioid adenoca.	I c (b)	6年

増殖症，14例（4.1%）に卵巣癌を認めている。当院においても組織学的に確認された卵巣チョコレート嚢胞145例のうち8例（5.5%）に卵巣癌が認められた。やや高い頻度となっているが，当院がクリニックからの紹介患者を主体に診療を行っているバイアスも少なからず存在すると思われる。

臨床的卵巣チョコレート嚢胞と卵巣癌

卵巣チョコレート嚢胞は年齢順に30歳代，40歳代，20歳代¹³⁾の若い女性に多く，また基本的には腫瘍ではないことから，この存在だけですぐに手術は行われず，まずは経過観察や薬物療法の試行がなされることが多い。このような面で卵巣チョコレート嚢胞の診断は画像診断を主にした臨床的診断が行われているのが現実である。小林¹⁴⁾は臨床的卵巣チョコレート嚢胞を有した患者と有しないコントロール婦人を最長17年間追跡し，卵巣チョコレート嚢胞患者6,398例から46例（0.72%）の卵巣癌が発生したのに対してコントロールの57,165例からは7例（0.012%）であったと述べており，実地臨床を行う上での貴重な資料である。

臨床病理

卵巣癌組織のなかで卵巣子宮内膜症を合併する頻度は漿液性腺癌，粘液性腺癌では約3%にすぎないが，明細胞腺癌で39.2%，類内膜腺癌で21.2%と高頻度に合併するとされている¹⁵⁾。一方で卵巣チョコ

レート嚢胞を合併した卵巣癌患者は明細胞腺癌や類内膜腺癌の発生母地と考えられ¹⁶⁻¹⁷⁾，早期癌や高分化型が多いことも知られている¹⁵⁾，¹⁸⁻¹⁹⁾。当院での卵巣癌症例も8例中7例が明細胞腺癌であり，臨床進行期も全例がI期であり（表2），チョコレート嚢胞合併卵巣癌の特異性が認識された。

卵巣チョコレート嚢胞癌化のリスク因子と取り扱い

卵巣癌の合併を考慮する場合，卵巣チョコレート嚢胞における悪性化のリスクを評価することはとくに実地臨床においては有益である。

年齢と嚢胞径

小林¹⁴⁾は臨床的卵巣子宮内膜症患者に対するコホート研究の中で，発癌に寄与する相対危険率（オッズ比）は高い順に1）卵巣子宮内膜症の最大径10cm（オッズ比13.5），2）閉経後（同8.68），3）45歳以上（同8.12）であり，その他の因子には有意差を認めず，卵巣子宮内膜症の最大径6cm以下では発癌はなかったとしている。さらに20-30歳代では1例が9cmであった以外は残り6例すべて10cm以上であったと報告している。以上より径6cmを超える嚢胞は，40歳以上の場合には悪性化を念頭に置き画像診断等で慎重に経過観察すべきであるとしている。一方，日本産婦人科学会生殖・内分泌委員会

表3 年齢別にみた卵巣チョコレート嚢胞の卵巣癌合併率

	20代	30代	40代	50代	60代	計
卵巣癌合併症例数	0例	4例	2例	1例	1例	8例
チョコレート嚢胞症例数	28例	66例	43例	7例	1例	145例
年齢別割合	0.0%	6.1%	4.7%	14.3%	100%	5.5%
腫瘍長径		5, 7, 8, 10cm大各1例	10cm以上2例	5cm大1例	10cm以上1例	

のエンドメトリオーシス会員を対象にしたアンケート調査¹⁹⁾では嚢胞の卵巣癌合併は年齢とともに高率となり、40歳以上で4%を超える。さらに卵巣癌合併は長径が4cm(4cmで推定合併率0.7%)以上でみられ、その合併率は嚢胞の長径が10cm(10cmで推定合併率4.8%)を超えると急増することから、卵巣チョコレート嚢胞の摘出を考慮する基準は嚢胞の長径が4cm以上、年齢は40歳以上であると考えられている。われわれの症例でも嚢胞の長径が5cm未満では卵巣癌の合併は認めなかった。しかしながら卵巣癌8例中4例が30歳代であり、しかも長径が10cm以上の症例は1例だけであった(表3)。以上より嚢胞径4cm、年齢40歳はあくまで一つの目安にすぎず、これらのリスク因子を念頭に置き個々の症例では画像診断等、総合的な判断が必要ながことが思慮される。

画像所見と腫瘍マーカー

画像上で卵巣チョコレート嚢胞の悪性化を疑う所見は嚢胞内の充実性部分、乳頭状突出の出現である。しかしながら卵巣チョコレート嚢胞は本来、卵巣内で繰り返す出血を病態とするものであり、凝血塊としての充実性部分を持ちうる。チョコレート嚢胞の画像診断における充実性部分の出現は超音波検査26.4%、CT17.7%、MRI7.5%の頻度でみられている²⁰⁾。凝血塊と悪性腫瘍の充実性部分との鑑別は、一般的にMRIにおけるT1強調画像での造影効果によって判断される。小林²¹⁾は超音波所見で卵巣癌を疑った時は嚢胞の内溶液が比較的黒くなる 경우가多く、これは癌化の結果、細胞から腫瘍内腔に向けて滲出液が産生された結果であろうと推察している。

また、充実性部分の超音波カラードプラー法による血流の有無の検討では、血流が認められれば80%が境界悪性以上であり、逆に血流がなくても20%に境界悪性以上があるとされる²⁰⁾。MRIは血液成分の検出に優れるため内膜症の診断に有用であり、さらに嚢胞の腫大やT2強調画像におけるshadingの消失は癌化を示唆する所見と推測する報告もある²²⁾。われわれの症例では卵巣癌を合併した8例中6例に超音波検査上の充実性部分を持ち、いずれもT1強調画像で造影効果を認めた。しかしながら、残りの2例は超音波検査上の充実性部分をもたず、MRIでshadingを認めており(表4)、あくまで上記のshadingの記載に関しては言葉どおり今まであったshadingの消失と受け止めるべきであろう。後述する腫瘍マーカーでの悪性との鑑別はきわめて困難であることから以上のような鑑別所見にとくに注意を払っていく必要があると思われる。

腫瘍マーカーは子宮内膜症および、癌との鑑別の補助診断としてCA125とCA19-9が一般的に用いられている。CA125の卵巣癌における陽性率は81%に達するが、卵巣子宮内膜症でも47%の陽性率²³⁾を示し、その他、骨盤内炎症、月経期、妊娠初期などでも上昇することから癌に対する特異度は高いものではない。Kawaguchiら²⁴⁾の卵巣チョコレート嚢胞から卵巣癌に転化した症例の後方視的な検討においても、チョコレート嚢胞の時点でのCA125の陽性率は20%で、癌が発見された時点では56%であり、CA125の測定は癌との鑑別には有用性はないと述べている。さらに卵巣チョコレート嚢胞128例と早期卵巣癌40例を比較した報告²⁵⁾でもCA125はチョコレート嚢胞で32.0%、早期卵巣癌で32.5%と同程度の陽性率であり、CA125単独での癌との鑑別は困難で

表 4 卵巣癌を合併した 8 症例の所見

症例	CA125 (35以下U/ml)	CA19-9 (37以下U/ml)	嚢胞径 (cm)	短期間での 嚢胞増大	画像所見
1	1550	3630	7×6	不明	充実部分+, 造影効果+
2	47	28	8×4	不明	充実部分-, 造影効果-, shading+
3	24.2	21.2	12×7	有	充実部分+, 造影効果+
4	37.9	677.2	5.8×3.9	有	充実部分+, 造影効果+
5	17.6	不明	10.8	不明	不明
6	22	9.0	10×7	有	充実部分+, 造影効果+
7	12.3	20.5	5.3×3.1	無	充実部分-, 造影効果-, shading+
8	38.3	96.8	13×12.7	不明	充実部分+, 造影効果+

あると思われる。CA19-9 に関してもその陽性率は子宮内膜症患者で28%、子宮内膜症のない患者で27%であり両者に有意差は認められていない。また卵巣癌におけるわれわれの検討でも CA19-9 は29.6%の陽性率しか示さず²⁶⁾、CA19-9 単独による癌との鑑別は不可能であると思われる。しかしながら、癌との鑑別における両者のコンビネーションアッセイや卵巣チョコレート嚢胞でマーカー陽性症例の癌化における測定値の動向に関する報告はなく今後の課題でもあろう。われわれの経験したチョコレート嚢胞を合併した卵巣癌8例のうち5例はCA125, CA19-9ともに陰性で、3例は興味深いことに両マーカーともに陽性を示していた(表4)。今後さらに症例を増やして検討してみたい。

おわりに

子宮内膜症および子宮内膜症の卵巣病変としての卵巣チョコレート嚢胞と卵巣癌に関する臨床病理学的知見ならびに、癌化を考慮した取り扱いへの端緒を述べた。以前は、卵巣チョコレート嚢胞は子宮内膜症であり良性嚢胞性腫瘍として経過観察し、閉経を迎えれば内膜症の萎縮により問題なくなるものと考えられていた。しかし近年、子宮内膜症の癌化がクローズアップされ、卵巣チョコレート嚢胞においても癌化へのリスク因子が解明されてきた。現状では癌化の前癌状態を臨床的に捉えることは困難であることから、癌化のリスク因子を理解し、適切な手術ならびに、厳重な経過観察が必要とされる。

[文献]

- 1) 日本産婦人科学会編. 産科婦人科用語集・用語解説集. 改訂第2版. 東京: 金原出版; 2008.
- 2) Nezhat F, Datta S, Hanson V et al. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril* 2008; 90: 1559-70.
- 3) Chapron C, Vercellini P, Barakat H et al. Management of ovarian endometriomas. *Human Reprod Update* 2002; 8: 591-97.
- 4) Brinton LA, Gridley G, Persson I et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 572-9.
- 5) Melin A, Sparen P, Persson I et al. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 1237-42.
- 6) Olson JE, Cerhan JR, Janney CA et al. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002; 94: 1612-8.
- 7) Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72.
- 8) Corner GW Jr. Hu Cy, Hertig AT et al. Ovarian carcinoma arising in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 59: 760-74.
- 9) Scully RE, Richardson GS, Barlow JF. The development of malignancy in endometriosis. *Clin*

- Obstet Gynecol 1966 ; 9 : 381-414.
- 10) Nishida M, Watanabe K, Sato N et al. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000 ; 50 : 18-25.
 - 11) Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953 ; 2 : 283-9.
 - 12) Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E et al. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol* 2002 ; 84 : 280-4.
 - 13) 日本産科婦人科学会 (編). 子宮内膜症取扱い規約 第2部: 治療編・診療編. 初版. 東京: 金原出版; 2004.
 - 14) 小林 浩. 子宮内膜症/子宮腺筋症: 卵巣チョコレート嚢胞と癌化. *日産婦会誌* 2005 ; 57 : 351-5.
 - 15) Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000 ; 50 : 11-7.
 - 16) 小畑孝四郎, 小池英爾, 椎名昌美. 卵巣子宮内膜症の悪性化. *病理と臨* 2006 ; 24 : 249-55.
 - 17) 小林 浩. 卵巣子宮内膜症の悪性化とその原因究明. *産婦の進歩* 2006 ; 58 : 250-1.
 - 18) Blumenfeld Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 487-92.
 - 19) Modesitt S C, Tortolero-Luna G, Robinson J B et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 788-95.
 - 20) 小畑孝四郎, 小池英爾, 星合 昊. 子宮内膜症と卵巣癌. *産婦の実際* 2007 ; 56 : 1485-93.
 - 21) 小林 浩. 子宮内膜症の癌化. *医のあゆみ* 2007 ; 223 : 55-8
 - 22) Takeuchi M, Matsuzaki K, Uehara H et al. Malignant transformation of pelvic endometriosis. *Radiographics* 2006 ; 26 : 407-17.
 - 23) 薬師寺道明, 西村治夫, 平川伸夫. CA125: 卵巣癌におけるカットオフ値の再検討. *産婦の実際* 1993 ; 42 : 1707-12.
 - 24) Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S et al. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 2008 ; 34 : 872-7.
 - 25) 島田宗昭, 寺川直樹. CA125: チョコレート嚢胞の悪性化とそのリスク評価. *臨婦産* 2008 ; 62 : 1450-3.
 - 26) 三好 端, 西村治夫, 大藏尚文ほか. 卵巣癌患者における血清CA19-9値測定の意義. *医学研究* 1984 ; 54 : 796-800.