

〔ワークショップ1 / 子宮内膜症の癌化 Update (1) (疫学・自然史・病理・分子メカニズム)〕

子宮内膜症の癌化・疫学と自然史

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

小林 浩, 梶原 宏貴, 重富 洋志, 吉澤 順子, 山田 嘉彦

要 旨

1. いわゆる「卵巣癌検診」は、一部の地域で任意型検診として超音波検診や腫瘍マーカー測定が行われている。静岡県では昭和60年から産婦人科医会の事業として、いわゆる「卵巣癌検診」(内診+超音波検診+腫瘍マーカー測定)を開始し、平成20年に終了した。この検診結果を平成17年にまとめた結果、検診群41,688人からは27人の卵巣癌が発見され、コントロール群の40,799人からは32人の卵巣癌が発生した。卵巣癌の組織型を漿液性腺癌型と非漿液性腺癌型(これには粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌が含まれる)に分類して解析すると、漿液性腺癌型はその80%以上が、1年前に卵巣腫大を認めていなかったのに対し、非漿液性腺癌型は逆に、その80%以上が1年前に卵巣腫大を認めていた。この結果は非漿液性腺癌型では発癌のためにはある程度年数がかかることを示している。それに対して、漿液性腺癌型は1年以内に癌性腹膜炎になる症例も多く、1年毎の検診では、卵巣癌の早期発見は不可能であった。コントロール群のI期癌の比率は全体の38%であったのに対して、検診群ではI期癌は63%を占めた(有意差は認めなかった)。平成22年から追跡する5年毎の予後調査の結果が待たれる。

2. 前方視的疫学調査により、卵巣子宮内膜症性嚢胞から0.72%の頻度で悪性化をきたすことが報告された。45歳以上で9 cm以上の腫瘍径を有する症例がハイリスクであると考えられ、卵巣子宮内膜症性嚢胞診断から癌化するまでは長期間を要した。臨床的には、チョコレート嚢胞が悪性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。病気が治癒したのではなく悪性化をたどっていると考えたい。また、超音波検査では内膜症に特有な高輝度エコーが消失し、内容液体が黒く見えてくると要注意である。発癌には、良性の卵巣嚢腫やチョコレート嚢胞から発癌する場合と、正常卵巣や腹膜上皮細胞からいきなり発癌してくる場合がある。前者には明細胞腺癌や類内膜腺癌が多く、後者には漿液性腺癌が多い。また、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、また早期癌や高分化型が多いことも知られている。

3. 子宮内膜症の発生頻度を考えると、アメリカも韓国も日本も性成熟婦人の約10%が罹患しているといわれているが、上皮性卵巣癌全体に占める明細胞腺癌の頻度はアメリカや韓国の6~7%に対して、日本だけ約20%と高頻度を呈している。このことは子宮内膜症の頻度が同じであるとすれば、日本人だけ子宮内膜症の発癌頻度が高いのであろうか。最近ではチョコレート嚢胞をみると積極的に手術を勧めるが、20年前は経過観察することが多かったため、明細胞腺癌の比率が高かった可能性がある。今後10年単位の動向が注目される。

1. はじめに

さまざまな前方視的・後方視的臨床研究や症例報告が蓄積され、卵巣チョコレート嚢胞の0.5~1.0%が卵巣癌に移行する可能性が示唆されている[1-4]。子宮内膜症全体の癌化に関しては、高いものではその頻度は2.5%以上との報告もあり[5]、子宮内膜症と悪性化およびその機序解明がクローズアップされている。

2. いわゆる「卵巣がん検診」事業から得られた教訓

静岡県で実施されていた地域婦人科がん登録と卵巣がん検診事業（あくまで研究的な試みである）により、17年間に416例の新規発生卵巣癌患者を登録・蓄積することができた。卵巣癌の組織型を漿液性腺癌と非漿液性腺癌に分類して解析した結果〔2〕、漿液性腺癌は1年前の検診でその15%のみが小さな卵巣嚢腫を指摘され経過観察されていた。換言すると、85%の患者が、1年前に卵巣腫大を認めていないことになる。一方、非漿液性腺癌は逆に、81%が1年前に卵巣腫大を認めていた。したがって、漿液性腺癌は1年以内の短期間で癌化することが多いのに対して、非漿液性腺癌は長期間かけて癌化していることが示唆された。したがって、子宮がん検診時に超音波検査で卵巣を評価し、形態的に異常がなくても1年以内に漿液性腺癌になる可能性があるので、「卵巣癌検診」という言葉は誤解を招くため慎むべきである。患者に対しては、任意型検診で実施すること、半分の卵巣癌は短期間で急激に発癌するため、「卵巣がん検診」を行っても見逃す可能性があることを十分ICする必要がある。

ところで、なぜ、漿液性腺癌はいきなりⅢ期の癌性腹膜炎になりやすいのであろうか。単層の卵巣表層上皮細胞から発生した卵巣癌が短期間で腹膜播種するのか。卵巣表層上皮細胞から発生した卵巣癌は、卵管上皮や腹膜中皮からも同時（あるいは異時）多発的に癌化する可能性はないだろうか。発生源を同一にしたこれらの臓器に p53 の遺伝子変異が同時に起こり、その結果、卵巣や腹膜から同時（あるいは異時）に癌化してⅢ期の癌性腹膜炎を呈する可能性もある。一方、非漿液性腺癌の場合は嚢胞性病変が徐々に癌化する症例が多いため、子宮がん検診時にエコーで卵巣を評価し、形態的に異常がないかどうかを判断することは有意義であると考えられる。

3. 卵巣がんの発癌機序

発癌には、漿液性嚢胞腺腫やチョコレート嚢

胞といった前癌病変から発癌する場合と、正常卵巣、卵管上皮細胞や腹膜中皮細胞からいきなり発癌してくる場合がある〔6〕。前者には粘液性腺癌、明細胞腺癌や類内膜腺癌が多く、後者には漿液性腺癌が多いという特徴がある。また、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〔7,8〕、また早期癌や高分化型が多い〔9-12〕ことも知られている。明細胞腺癌や類内膜腺癌はチョコレート嚢胞から発癌するケースが多いといわれるが、その発癌遺伝子変異は同じではない。類内膜腺癌は k-ras と PTEN 変異による発癌が動物実験で示唆されているが、明細胞腺癌の遺伝子異常は PI 3 K の mutation が報告されているのみである。最近、Kurman らにより卵巣癌を2つのタイプに分類する概念が提唱されている。前癌病変を有するタイプⅠとそれを有さないタイプⅡの遺伝子変異が異なることを示している〔13〕。また、Yamaguchi らは、「Clear Cell Signature」という概念を提唱し酸化ストレスによる遺伝子異常の蓄積が発癌と関連していることを示した〔14,15〕。

4. チョコレート嚢胞からの発癌機序

正常卵巣の表層上皮細胞は腹膜中皮細胞をその発癌起源としているが、排卵後に invagination を起こし組織修復の結果、inclusion cyst を形成するようになる。上皮のマーカーである EMA と中皮のマーカーであるカルレチニンの免疫染色を行うと、この inclusion cyst の一部は環境の変化により、腹膜としての中皮の性格から上皮の性格に変化しており、この部位の化生により子宮内膜症が発生すると考えられる。これがいわゆる化生説である。チョコレート嚢胞からの癌化は化生説で説明できる可能性があるが、明確な根拠はいまだ存在しない。

最近、hepatocyte nuclear factor (HNF)-1beta という転写因子が明細胞腺癌で過剰発現していることが報告されている〔16,17〕。この転写因子の発現を詳細に検討すると、チョコレート嚢胞から発癌した類内膜腺癌にはみられない。また、明細胞腺癌のみならず、分泌期子宮内膜(核

はヘモジデリン沈着したマクロファージがさまざまな頻度で観察されることから、上記の事実が支持される。

すなわち、長期間子宮内膜症性嚢胞内で出血を繰り返すことにより、過剰鉄による酸化ストレスを介して遺伝子のメチル化が起こったり、loss of heterogeneity (LOH) が高頻度に観察されるようになる。この状態はすでに子宮内膜症のときにも起こっており、monoclonalityをもつようになる。これら酸化ストレスや炎症環境の持続的暴露により、癌抑制遺伝子が失われたり、癌遺伝子が活性化する細胞が出現する可能性がある。このような機序を介して tumor initiation, promotion, そして progression が起こり、明細胞腺癌が発生するものと考えられる [14, 15, 18, 19]。

5. チョコレート嚢胞を手術することにより癌化は防げるか

現在、その答えは「不明」である。前述した疫学研究は、ほとんどの患者が経膈超音波検査により診断された臨床的チョコレート嚢胞である。この検診事業は「卵巣がん検診」として昭和60年から一部の地域で実施されたものであり、その実施主体は開業医が担っていた。20年前は現在のようにチョコレート嚢胞を腹腔鏡下に cystectomy することは一般的ではなく、経過観察した症例が多くを占めていたという背景があり、現在とは状況が異なる。

卵巣癌に占める明細胞腺癌の頻度は日本が米国に比べて3～4倍高率である。子宮内膜症の発生頻度はおそらく日本も米国も同じで、成熟婦人の約10%を占めるといわれている。この事実を考えると、日本のチョコレート嚢胞は癌化しやすいといえるのであろうか。米国ではチョコレート嚢胞に対して手術療法を積極的に実施しているのに対し、日本では、チョコレート嚢胞に対して、20年前は主に保存療法を行っていたと考えられる。その結果、摘出されずに残存し続けたチョコレート嚢胞から癌化が起こった可能性はある。最近ではチョコレート嚢胞に対して腹腔鏡下手術を行う施設が増えていること

を考えると、将来は明細胞腺癌も米国並みに減少してくることも考えられる。そこで平成19年より日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会（小委員会 寺川委員長）により、全国的な疫学調査が開始された。ここでは、手術的に摘出することが癌化を予防できるか追跡調査が開始されたところである。今から13年後の本研究の結果が待たれるところである。

6. チョコレート嚢胞をホルモン療法することにより癌化は防げるか

その答えは「不明～否」である。ホルモン療法と一口に言っても、OCやGn-RHアゴニストなど多岐にわたる。一般的にOCは卵巣癌発生を抑制するといわれており、すべての組織型の卵巣癌発生を抑制しているものと推定される。したがって、チョコレート嚢胞を有しない患者にOCを投与すれば明細胞腺癌も減少すると思われる。しかし、すでにmonoclonalityを獲得したチョコレート嚢胞に対してホルモン療法を行うことにより癌化を防げるかどうかは不明である。実際、チョコレート嚢胞を経時的に追跡した29例の癌化した症例経過の蓄積がある。医師は臨床的に良性のチョコレート嚢胞と判断し、主にGn-RHアゴニストを使用した。その結果、治療前の嚢胞径が平均8.0cmに対して治療後平均4.6cmとなり、約3cm縮小した。しかしこれらの症例は数年後に再増大し癌化した症例である。したがって、Gn-RHアゴニストを含めたホルモン治療を実施して腫瘍径が縮小したからといって、将来、癌化しないという保証はない。しかし、最近のホルモン治療薬である「ルナベル」や「ジェノゲスト」に関するデータはいっさいない。明細胞腺癌の発癌機序が酸化ストレスによる慢性持続炎症であることを考えると、ホルモン療法によりチョコレート嚢胞内での出血を防ぐことにより「Clear Cell Signature」状態が回避され、癌化しにくい環境になることも考えられる。今後の臨床的データの蓄積が待たれる。

文 献

- [1] Brinton LA et al. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 2929 - 2935
- [2] 小林 浩. 卵巣チョコレート嚢胞と癌化. *日産婦会誌* 2005 ; 57 ; N351 - N355
- [3] 小西郁生ほか. 内膜症を母地とする卵巣癌の特徴と予後. *臨婦産* 2006 ; 60 : 134 - 139
- [4] Kobayashi H et al. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma : a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2007 ; 17 : 37 - 43
- [5] Van Gorp T et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004 ; 18 : 349 - 371
- [6] Horiuchi A et al. Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development : a clinicopathological approach. *Gynecol Oncol* 2003 ; 88 : 309 - 317
- [7] 小畑孝四郎ほか. 卵巣子宮内膜症の悪性化. *病理と臨床* 2006 ; 24 : 249 - 255
- [8] 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 - 251
- [9] Modesitt SC et al. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 788 - 795
- [10] Yoshikawa H et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000 ; 50 Suppl 1 : 11 - 17
- [11] Stern RC et al. Malignancy in endometriosis : frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001 ; 20 : 133 - 139
- [12] Feeley KM et al. Precursor lesions of ovarian epithelial malignancy. *Histopathology* 2001 ; 38 : 87 - 95
- [13] Kurman RJ et al. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer : a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 433 - 443
- [14] Yamaguchi K et al. Identification of an ovarian clear cell carcinoma gene signature that reflects inherent disease biology and the carcinogenic processes. *Oncogene* 2010 ; 29 : 1741 - 1752
- [15] Yamaguchi K et al. Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 32 - 40
- [16] Kato N et al. Expression of hepatocyte nuclear factor-1 beta (HNF-1 beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Mod Pathol* 2006 ; 19 : 83 - 89
- [17] Kato N et al. Immunocytochemistry for hepatocyte nuclear factor-1 beta (HNF-1 beta) : a marker for ovarian clear cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 193 - 197
- [18] Kobayashi H et al. The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2009 ; 25 : 39 - 52
- [19] Kobayashi H et al. The role of hepatocyte nuclear factor-1 beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2009 ; 19 : 471 - 479