

[ワークショップ2 / 子宮内膜症の癌化 Update (2) (画像診断・妊孕能温存手術・化学療法)]

## 子宮内膜症に対する2回の腹腔鏡下保存手術後に発生した 卵巣明細胞腺癌Ⅲc期の1例

東海大学医学部専門診療学系産婦人科

中村 絵里, 鈴木 隆弘, 杉山 太郎, 呉屋 憲一  
平澤 猛, 和泉俊一郎, 三上 幹男

### 緒 言

本邦において、卵巣子宮内膜症性嚢胞（以下チョコレート嚢胞）と診断した症例の0.72%に卵巣癌が発見されている [1]。チョコレート嚢胞の癌化においては、病理組織学的に明細胞腺癌、類内膜腺癌が多くを占める [2-5]。チョコレート嚢胞の治療方針を検討する際、特に未婚患者や挙児希望患者においては妊孕性温存の観点から待機療法、ホルモン療法、アルコール固定術、嚢胞蒸散/焼却術などの病理学的診断の得られない治療法を選択することも多くあり、嚴重な follow up およびインフォームドコンセントが重要である。

今回、未婚患者において2回のチョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下保存手術後に卵巣明細胞腺癌Ⅲc期と診断された症例を経験したので報

告する。

### 症 例

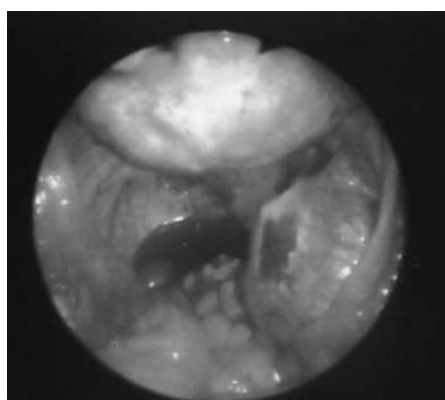
31歳，0経妊0経産，未婚。

21歳時，月経困難症，下腹部痛を主訴に初診。既往歴，家族歴に特記すべきことはなかった。初診時，多房性右チョコレート嚢胞（最大径45mm），骨盤腹膜炎と診断され，保存的治療にて軽快。以後，1～3ヵ月毎の外來経過観察。

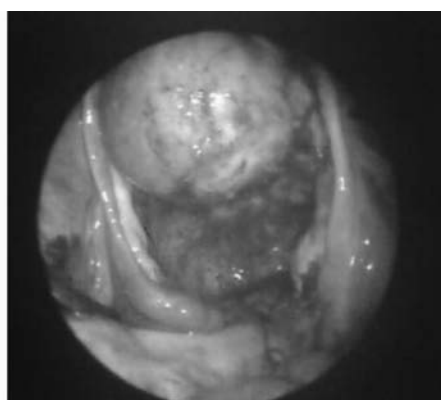
22歳時，子宮内膜症，右卵巣チョコレート嚢胞に対して1回目の腹腔鏡手術を施行。

〈1回目腹腔鏡手術所見〉

子宮内膜症臨床進行期Ⅲ期（r-ASRM [6]：25点），右チョコレート嚢胞50mm（r-ASRM 20点）に対して嚢胞摘出術，腹膜病変（r-ASRM 4点）に対して蒸散/焼却術，右卵巣癒着（r-ASRM：1点）に対して癒着剝離術を施行。左



〔術前〕



〔術後〕

図1 1回目腹腔鏡手術：子宮内膜症Ⅲ期（r-ASRM：25点）右卵巣子宮内膜症性嚢胞 50mmに対し，嚢胞摘出術を施行。

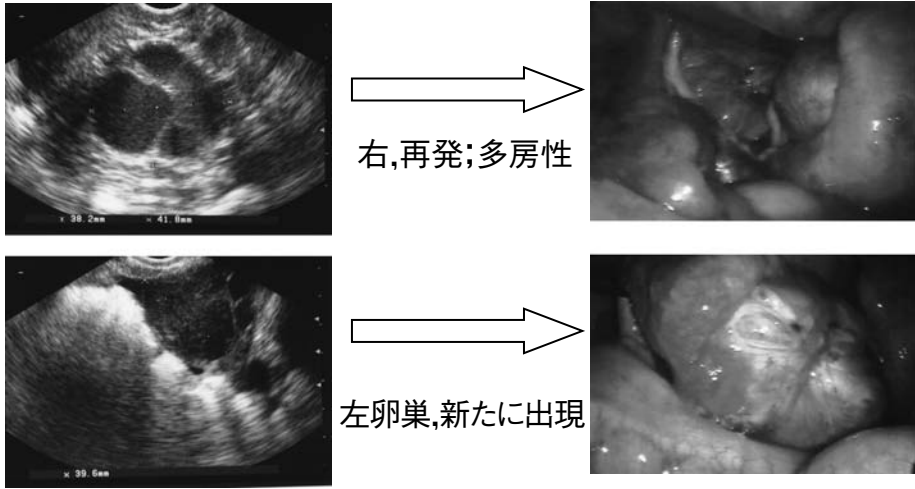


図2 2回目腹腔鏡手術前

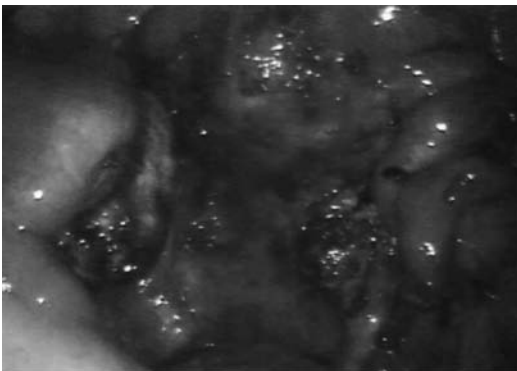


図3 2回目腹腔鏡手術後,子宮内膜症Ⅳ期(r-ASRM:56点)左右チョコレート嚢胞に対し,嚢胞蒸散/焼却術を施行.

付属器に明らかな異常所見は認めなかった(図1). 腹水細胞診 class II, 右卵巣に悪性所見を認めなかった.

以後, 2~3ヵ月毎の外來経過観察. 1回目の腹腔鏡手術から5ヵ月後, 右チョコレート嚢胞再発(20mm)を認めた. 1回目の腹腔鏡手術から7年後, 左チョコレート嚢胞(40mm)の新たな出現を認めた. 下腹部痛の増強も認め, 29歳時, 2回目の腹腔鏡手術を施行.

〈2回目腹腔鏡手術所見〉

子宮内膜症臨床進行期Ⅳ期(r-ASRM:56点), 右チョコレート嚢胞40mm(r-ASRM:20点)と左チョコレート嚢胞40mm(r-ASRM:

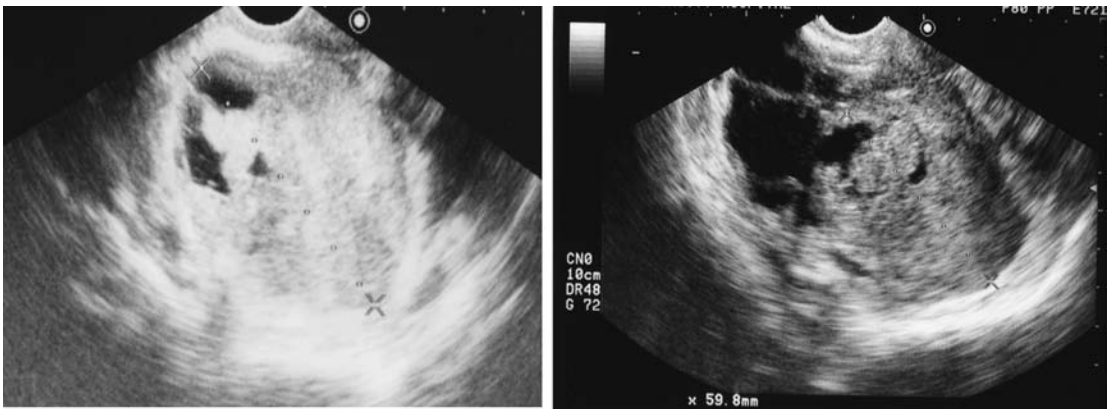


図4 経膈超音波: 2回目の腹腔鏡手術から1年7ヵ月後の再診時, ダグラス窩に充実性の腫瘍が突然出現した.

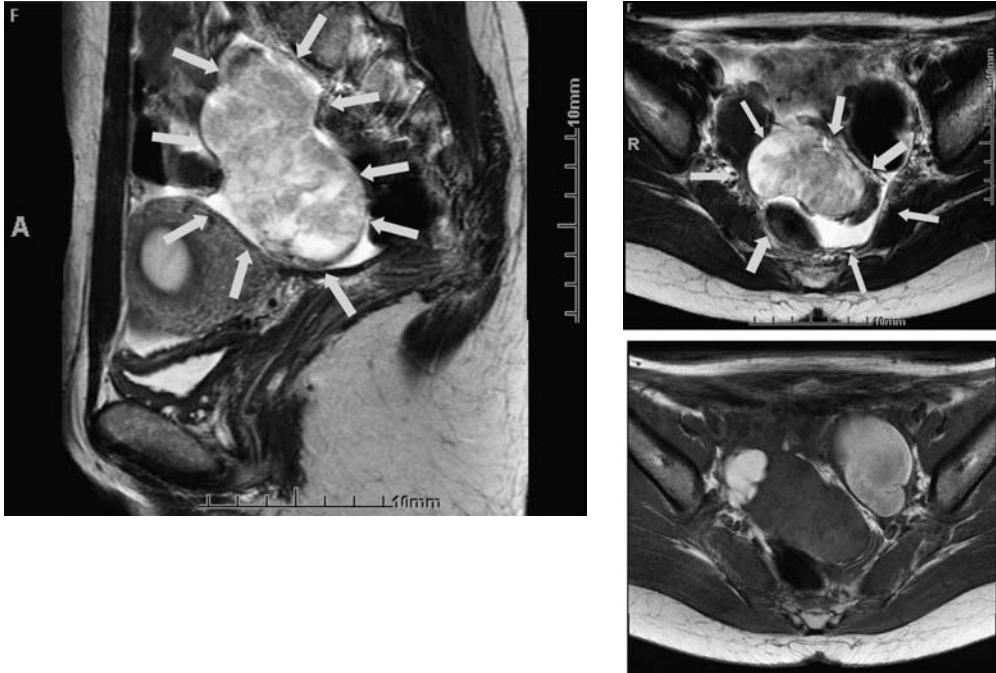


図5 MRI：両側チョコレート嚢胞の間に85mmのわずかに分葉状の充実性腫瘍性病変。T2強調画像で低信号と高信号が混在し、低信号域では造影増強効果を伴っており、悪性が疑われた。

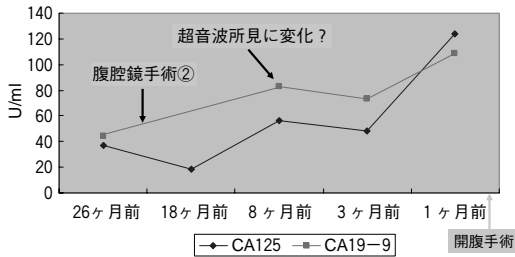


図6 腫瘍マーカー推移

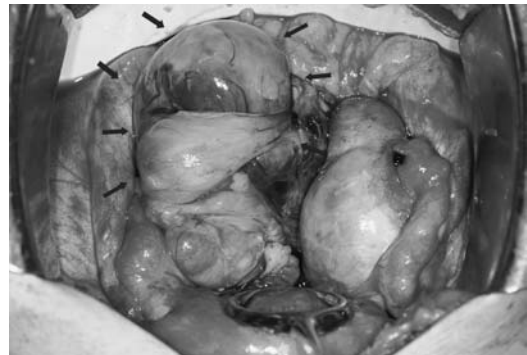


図7 卵巣癌根治術，手術所見右付属器は130mmに腫大し，周囲との癒着を伴っていた．充実部および嚢胞部分を認めた．左付属器には50mmのチョコレート嚢胞を認めた．S状結腸にも腫瘍を認めた．腹水は130ml貯留していた．

20点) に対して蒸散/焼却術，腹膜病変 (r-ASRM：4点) に対して蒸散/焼却術，左右卵巣卵管周囲癒着 (r-ASRM：12点) に対して癒着剥離術を施行 (図2, 3)．腹水細胞診 class II，蒸散/焼却術を選択したため組織診の検体はなかった。

術後，GnRHa療法を6コース施行予定も，副作用出現のため3コースで終了．2回目の腹腔鏡手術から1ヵ月後に右チョコレート嚢胞再発 (30mm) を認め，経過観察とした．2回目の腹腔鏡手術から1年2ヵ月後に左チョコレー

ト嚢胞とも見える所見 (47mm) を認めたが，1ヵ月後には縮小した。

それから4ヵ月後，2回目の腹腔鏡手術から1年7ヵ月後の再診時，経過中には認めなかったダグラス窩腫瘍 (65mm) が突然出現した (図4)．MRI所見上，両側チョコレート嚢胞の間

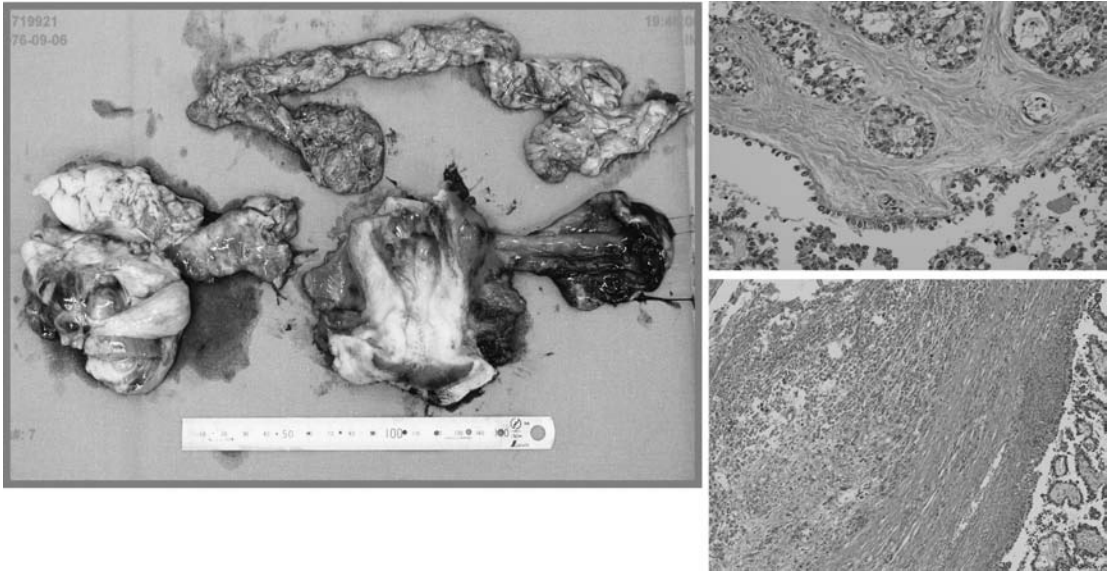


図8 手術標本，病理組織像右卵巣の大部分が嚢胞状構造の hobnail 型細胞を伴う明細胞腺癌に置換されていた(右上)．癌組織から離れた，ごく一部分に内膜症組織は確認できたが明らかな移行像は確認できなかった(右下)．

に85mm のわずかに分葉状の充実性腫瘍性病変を認めた．T2 強調画像で低信号と高信号が混在し，低信号域では造影増強効果を伴っており，悪性が疑われた(図5)．

初診から9年5ヵ月後，2回目の腹腔鏡手術から1年10ヵ月後に卵巣癌の疑いで開腹根治手術施行となった．2回目の腹腔鏡手術からこれまでの腫瘍マーカーの推移を図6に示す．

#### 〈卵巣癌根治術，手術所見〉

右付属器は130mm に腫大し，周囲との癒着を伴っていた．充実部および嚢胞部分を認めた．左付属器には50mm のチョコレート嚢胞を認めた．S 状結腸にも腫瘍を認めた．腹水は130ml 貯留していた．(図7)

術中迅速病理検査で，腹水細胞診は class V (clear cell adenocarcinoma)，右付属器は clear cell adenocarcinoma と診断され，腹式拡大子宮全摘，両側付属器切除，大網切除，骨盤内リンパ節郭清，傍大動脈リンパ節郭清を施行．肉眼的に残存病巣は認めなかった．

術後の病理診断は，腹水細胞診 class V，右卵巣 Clear cell adenocarcinoma および Endometrial cyst，左卵巣 Mucinous cystadenoma

および Endometrial cyst，子宮 Leiomyoma，S 状結腸腫瘍 Metastatic adenocarcinoma，リンパ節転移なし(0/74)だった．(図8) 右卵巣明細胞腺癌，臨床進行期Ⅲc 期と診断した．

術後は Paclitaxel (180mg/m<sup>2</sup>) + Carboplatin (AUC6) を6コース施行後，Etoposide (50mg/day) の経口投与を6ヵ月間行った．Etoposide の投与終了から5ヵ月後，腹部 CT で肝転移が疑われたため，irinotecan hydrochloride (60mg/m<sup>2</sup>; D<sub>1,8,15</sub>) + Cisplatin (60mg/m<sup>2</sup>; D<sub>1</sub>) を6コース施行した．肝転移病巣は縮小傾向となったため，肝部分切除術(肝 S<sub>7</sub>)を施行した．

#### 〈肝部分切除術，手術所見〉

腸間膜，横隔膜に5mm 未満の播種を多数認め，可能な限り切除，蒸散/焼却術を行ったが，病巣は残存した．病理学的診断は，腹水細胞診 class V，腸間膜腫瘍，肝部分切除の検体ともに metastatic adenocarcinoma だった．肝臓の所見としては，肝臓表面の腺維化被膜への播種性病変で，肝実質への転移ではなかった．

今後，irinotecan hydrochloride (60mg/m<sup>2</sup>; D<sub>1,8,15</sub>) + Cisplatin (60 mg/m<sup>2</sup>; D<sub>1</sub>) を6コース施行する方針である．

考 察

チョコレート嚢胞に対する治療法として、薬物療法、手術療法が挙げられる。薬物療法は鎮痛剤や漢方薬などの対症療法のほか、近年では低用量ピルやジェノゲストなどの内分泌療法の有用性が示されている。

手術療法にはチョコレート嚢胞吸引、アルコール固定術、嚢胞蒸散/焼却術、嚢胞摘出術などの保存手術と、付属器切除術などの根治手術に分けられる。

近年、チョコレート嚢胞からの癌化が明らかとなり、治療方針を決める際には十分に注意する必要がある。未婚患者や挙児希望患者において、薬物療法や嚢胞吸引・アルコール固定術、嚢胞蒸散/焼却術などを選択する機会も多いが、これらのような病理学的検索ができない治療法を選択する際には、癌化に関する患者への情報提供を忘れてはならない。

チョコレート嚢胞の follow up 間隔については一定の基準がなく、各施設で3~6ヵ月毎程度で行っているようである。

本邦における前方視的研究「本邦における子宮内膜症の癌化の頻度と予防に関する疫学研究(JEMS)」では6ヵ月以内の follow up を勧めている。

Kusukiらの報告〔7〕のなかで、外来で厳重管理していても癌化した場合に早期発見することは困難であるとあり、本症例においても同様

であった。一方で早期発見が困難であっても、急速進行例の存在も考慮して、3ヵ月毎の follow up が望ましいものと思われた。

妊孕性温存の観点からチョコレート嚢胞に対する術式を選択に関して、統一した見解は得られていない。嚢胞蒸散/焼却術と比較して嚢胞摘出術のほうが、術後の自然妊娠率が高く、再発率も低いとする報告〔8〕や、体外受精-胚移植において妊娠率に差がないとする報告〔9〕などがあり、子宮内膜症取り扱い規約〔10〕のなかでも挙児希望のある3~4 cm以上のチョコレート嚢胞に対しては嚢胞摘出術を行い、病理学的検索を勧めると記されている。当科においても、チョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下手術後の体外受精-胚移植の成績を比較したところ、嚢胞摘出術群と蒸散/焼却術群で peak E<sub>2</sub> 値、採卵卵子数、受精率、良好胚数、妊娠率に差を認めないという結果を得た(図9)。

本症例では2回目の腹腔鏡手術の時点で、2度の嚢胞摘出による卵巣機能へのダメージを危惧し、嚢胞蒸散/焼却術を選択した。そのため前述のように病理学的検索ができなかったという反省点がある。

現在当科では、妊孕性温存と癌化予防の両立を目的として、積極的に嚢胞摘出術をおこない、可能な限り病理学的検索を行うようにしている(図10)。

癌化の危険因子は年齢40~45歳以上、嚢胞径

	摘出群 (n=17)	焼灼群 (n=26)	
Peak E <sub>2</sub> (pg/ml)	2893 ± 1565	2337 ± 1470	NS
採卵卵子数	5.12 ± 3.16	4.77 ± 3.01	NS
受精率 (%)	76.8 ± 32.3	82.5 ± 23.3	NS
良好胚率* (%)	57.6 ± 33.2	54.3 ± 35.3	NS
妊娠率 (%)	23.5	30.8	NS

\*Vecek 分類で Grade 1 または 2 mean±SD  
(T. Suzuki et al. IFFS 2004 Montreal)

図9 当院におけるチョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下手術後、IVF-ET成績の比較：嚢胞摘出群、焼灼群で peak E<sub>2</sub> 値、採卵卵子数、受精率、良好胚数、妊娠率を比較したところ、差は認められなかった。

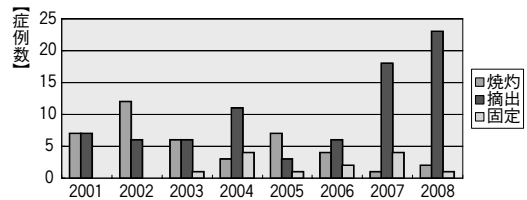


図10 当院におけるチョコレート嚢胞に対する術式選択の変遷(腹腔鏡症例のみ；東海大)2007年頃より、可能な限り組織学的検索を行うようにしている。

9～10cm以上、閉経周辺期に増大するチョコレート嚢胞などが挙げられる〔11-13〕。日産婦生殖・内分泌委員会；エンドメトリオーシス研究会会員を対象としたアンケート調査のなかで、30歳代でのチョコレート嚢胞の卵巣癌合併率は1.29%、3cm以下のチョコレート嚢胞の卵巣癌合併は認めなかったが、本症例では31歳、腫瘍径3cmの小さなチョコレート嚢胞の経過観察中での発症であり、稀とはいえ癌化したため注意が必要である。

チョコレート嚢胞の長径が10cm未満の場合、画像診断で充実部分が認められなければ全年齢で99.4%、40歳未満で99.7%とほぼ良性であるとされている〔14〕。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頻度は超音波断層法26.4%、CT17.7%、MRI7.5%とされ、超音波断層法が最も高頻度である〔14〕。超音波検査で充実部が認められた場合には、カラードプラー法による腫瘍内の血流の有無を確認する事が重要とされる〔14〕。また、3D超音波の有用性も指摘されている〔15〕。

年齢40歳未満、嚢胞径10cm未満の場合、血流を認めれば83.3%が悪性であるとされる。ただし、血流が認められない場合でも5%に境界悪性が認められるので注意が必要である〔14〕。

チョコレート嚢胞が癌化すると、浸出液産生のために内容液がサラサラになり、超音波検査で黒く描出されるようになるとされる〔16〕。

本症例における経腔超音波所見としては、チョコレート嚢胞の外側に突如新たに出現した充実性腫瘍であった。血流の有無は検査されなかった。チョコレート嚢胞の内腔側には明らかな充実部の出現や、内容液の輝度の変化などは認めなかった。

MRIでチョコレート嚢胞の癌化を示唆する所見としては、腫瘍径の増大、T2強調画像での信号強度の上昇、充実性部分の出現、造影増強効果などが挙げられ、診断に有用とされる〔17〕。超音波検査に変化を認めた場合など、積極的に併用し癌化を見逃さないようにしたい。

Sampson〔18〕とScott〔19〕により定義さ

れた子宮内膜症の悪性の診断基準は、①子宮内膜症病変と癌が同一卵巣内に存在すること、②他の組織からの悪性腫瘍の浸潤、転移ではないこと、③良性の子宮内膜症腺上皮を取り囲む典型的な子宮内膜症の間質が存在すること、④良性から悪性への移行像が認められること、これら4項目をすべて満たすことである。

小畑らの検討〔20〕によると、④の移行像を認める症例は、明細胞腺癌、類内膜腺癌で57.1%、51.6%に認めたが、漿液性腺癌、粘液性腺癌にはほとんど認められなかった(1.0%、0%)。さらに上記①～④のすべての基準を満たす症例は、明細胞腺癌、類内膜腺癌で23.8%、22.6%、漿液性腺癌や粘液性腺癌ではやはり低かった(1.0%、0%)。卵巣癌発生の背景にはチョコレート嚢胞の存在が関与していることを示唆する結果であった。

また、以下の6項目のうち3項目以上認めるものを異型内膜症(atypical endometriosis)としている〔21〕。①hyperchromasia, ②increased nuclear to cytoplasmic ratio, ③cellular crowding, ④stratification, ⑤tufting, ⑥crowding of glandsの6項目である。異型内膜症の存在は前癌状態、癌の併存の可能性があり、注意が必要である。病理医と連携し異型内膜症の診断にも心がけたい。

本症例の病理学的所見としては、右卵巣の大部分が嚢胞状構造のhobnail型細胞を伴う明細胞腺癌に置換されていた。癌組織から離れた、ごく一部分に内膜症組織は確認できたが明らかな移行像は確認できず、診断基準は満たされなかった。癌の進行に伴い内膜症組織のほとんどが癌化した可能性がある。2回目の腹腔鏡下手術時に病理学的検索を行っていれば、異型内膜症や微小な癌病変が確認されたかもしれない。

上皮性卵巣癌は、癌化の仕方でも2つのタイプに分けられるとされる〔22〕。1つは子宮内膜症や良性卵巣嚢腫から数年の経過で徐々に発癌(adenoma-carcinoma sequence)するタイプで、明細胞腺癌や類内膜腺癌が多い。もう1つは、正常卵巣や腹膜上皮細胞から突然発癌(de

novo) し、急速に進行するタイプで、漿液性腺癌が多い。前者は比較的早期に発見されることが多い〔23, 24〕ようである。

本症例は病理学的に明細胞腺癌であったが、*de novo* で発癌し急速に進行した。

### 結 語

初診から約10年間の経過を経て、卵巣子宮内膜症に対する2回の腹腔鏡下手術後に卵巣明細胞腺癌Ⅲc期と診断された症例を経験した。嚴重に follow up をしていたが進行癌だった。このような症例に対する早期発見は困難であり、日常診療における子宮内膜症患者への卵巣癌に関する情報提供の重要性を痛感した。

### 文 献

- [1] 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
- [2] Fukunaga M et al. Ovarian atypical endometriosis. Its close association with malignant epithelial tumors. *Histopathol* 1997; 30: 249-255
- [3] 竹原和宏ほか. 子宮内膜症に合併する卵巣明細胞癌の検討. *日婦腫瘍会誌* 2005; 23: 51-56
- [4] 前田知子ほか. 子宮内膜症を合併した卵巣癌の臨床病理学的特徴. *病理と臨床* 2006; 24: 256-261
- [5] Jimbo H et al. Prevalance of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 59: 245-250
- [6] Veasy C et al. Evolution of the Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 347-350
- [7] Kusuki I et al. Immunohistochemical localization of aromatase and apoptosis-associated proteins in ovarian serous cystadenocarcinoma arising from ovarian endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 114-118
- [8] Hart RJ et al. Excision surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Sys Rev* CD004992; 2008
- [9] Demiroglu A et al. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: A prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 639-643
- [10] 日本産科婦人科学会. 子宮内膜症取り扱い規約第2部 治療編・診療編.
- [11] 小畑孝四郎ほか. 卵巣子宮内膜症の癌化からみた卵巣子宮内膜症の治療戦略. *エンドメトリオーシス研究会誌* 2004; 55: 19-26
- [12] Kobayashi H et al. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138: 187-193
- [13] 小畑孝四郎. 卵巣チョコレート嚢胞の癌化, その発生メカニズムと鑑別診断. *日エンドメトリオーシス研究会誌* 2009; 30: 63-73
- [14] 小畑孝四郎ほか. 卵巣チョコレート嚢胞の取り扱い, oncologistの立場から. *エンドメトリオーシス研究会誌* 2006; 27: 22-26
- [15] 田中和東ほか. 子宮内膜症性嚢胞と他の嚢胞性付着器腫瘍との鑑別診断における3次元超音波診断の有用性. *エンドメトリオーシス研究会誌* 2007; 28: 133-136
- [16] 小林 浩. 子宮内膜症の悪性変化とその対策. *産婦治療* 2008; 96: 302-306
- [17] 山口 建ほか. 当科における子宮内膜症に合併した卵巣癌のMR所見についての検討. *産婦の進歩* 2007; 59: 31-35
- [18] Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary. Arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72
- [19] Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953; 2: 283-289
- [20] 小畑孝四郎. 卵巣子宮内膜症とその治療. *日産婦誌* 2003; 55: 890-902
- [21] Fukunaga M et al. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumors. *Histopathology* 1997; 30: 249-255
- [22] Horiuchi A et al. Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: a clinicopathological approach. *Gynecol Oncol* 2003; 88: 309-317
- [23] Nishida M et al. Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Inv* 2000; 50: 18-25
- [24] Kita T et al. Exploratory study of effective chemotherapy to clear cell carcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 2000; 7: 327-331