

## チョコレート嚢胞に対する手術症例の検討

- 1) 済生会長崎病院婦人科
- 2) 長崎市立市民病院産婦人科
- 3) 同・病理

藤下 晃<sup>1)</sup>, 松本亜由美<sup>1)</sup>, 下村 友子<sup>1)</sup>, 佐藤 二葉<sup>2)</sup>  
森崎佐知子<sup>2)</sup>, 藤田 麻美<sup>2)</sup>, 小寺 宏平<sup>2)</sup>, 入江 準二<sup>3)</sup>

### はじめに

卵巣チョコレート嚢胞を含む良性卵巣腫瘍に対しては、腹腔鏡下手術が第一選択として適用される例が多いと思われるが〔1〕、術後に境界悪性ないし悪性と診断される例が少なからず存在する。チョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下手術は月経痛、下腹痛を改善し、不妊症例では妊孕性改善に関与することが示されている〔2〕。一方で、チョコレート嚢胞に合併する卵巣癌(明細胞腺癌, 類内膜腺癌)も本邦では諸外国に比し多いことが指摘されている〔3〕。そこで、私どもが取り扱った卵巣腫瘍に関して、境界悪性および悪性腫瘍の頻度、チョコレート嚢胞と卵巣癌の合併例、チョコレート嚢胞と卵巣癌における腫瘍最大径およびCA125値などを検討した。

### 対象および方法

2007年4月～2009年8月までに長崎市立市民病院および済生会長崎病院で取り扱った卵巣腫瘍を対象とした。外来および入院カルテ、超音波断層像, CTおよびMRI画像などをretrospectiveに調査した。

### 結 果

#### 1. 卵巣腫瘍に対する境界悪性および悪性腫瘍の検討

上記期間に取り扱った卵巣腫瘍は578例(腹腔鏡下手術541例, 開腹術37例)であり, 術前には全例に超音波断層法を施行し, 骨盤MRIないしCT検査を実施している。また, 数種類

表1 腹腔鏡下手術後に判明した卵巣癌症例

症 例	1	2	3	4
年齢(歳)	46	48	50	58
経妊回数	1	0	1	1
経産回数	1	0	1	1
月経痛	軽度	中等度	軽度	なし
最大径(mm)	60	92	72	51
MRI 所見				
壁在結節	あり	なし	あり	あり
T1	high	high	high	high
T2	moderate	low	high	high
CA125	46.9	88.3	28.9	11.0
CA199	34.3	-	184.1	-
組織型	明細胞腺癌	明細胞腺癌	漿液性腺癌	粘液性腫瘍 (境界悪性)

の腫瘍マーカーを測定し, 術前に良性腫瘍と判断した症例に対して手術を行った。結果的には578例中4例(0.7%)であった(表1)。このうち症例1を呈示する。

患者は46歳, 2回経妊1回経産婦。初経14歳, 月経周期は26～28日型で順, 月経困難症は中等度であった。現病歴として, 平成18年9月, 不正性器出血で当科を受診, そのときの経陰超音波断層法で長径6cm大の嚢胞性腫瘍を指摘された。MRI検査でチョコレート嚢胞と診断され, 積極的に悪性を疑う所見は乏しく, 3ヵ月毎のフォローとした。12月の再診時に壁の肥厚部分を認めたため, 再度MRI検査を施行したが, 明らかな充実部分は指摘できず(図1), CA125値が46.9U/mlと若干上昇していたが, CA199値(34.3U/ml)およびCA602値(39.4U/ml)は正常範囲内であった。

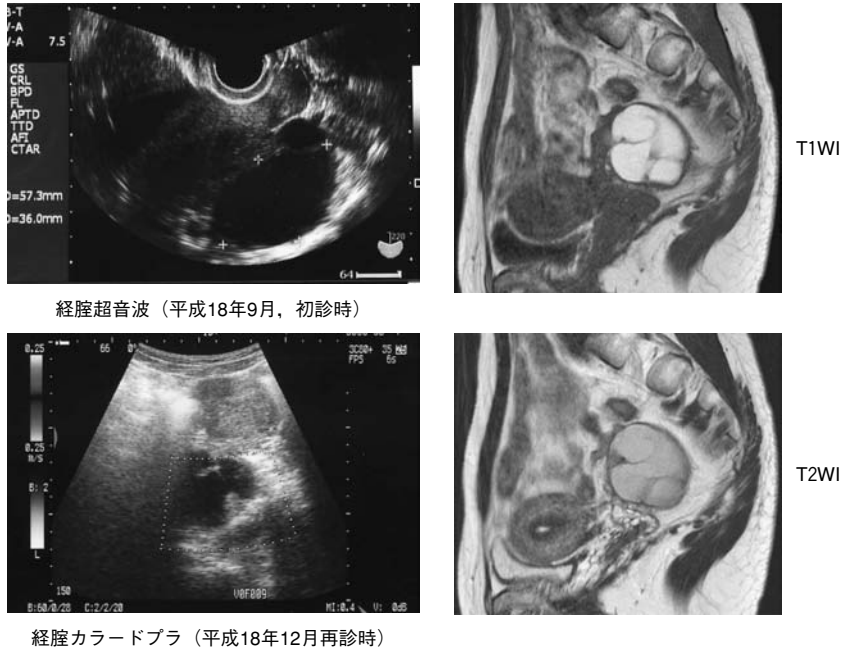


図1 超音波画像所見 (左) および MRI 画像 (右)

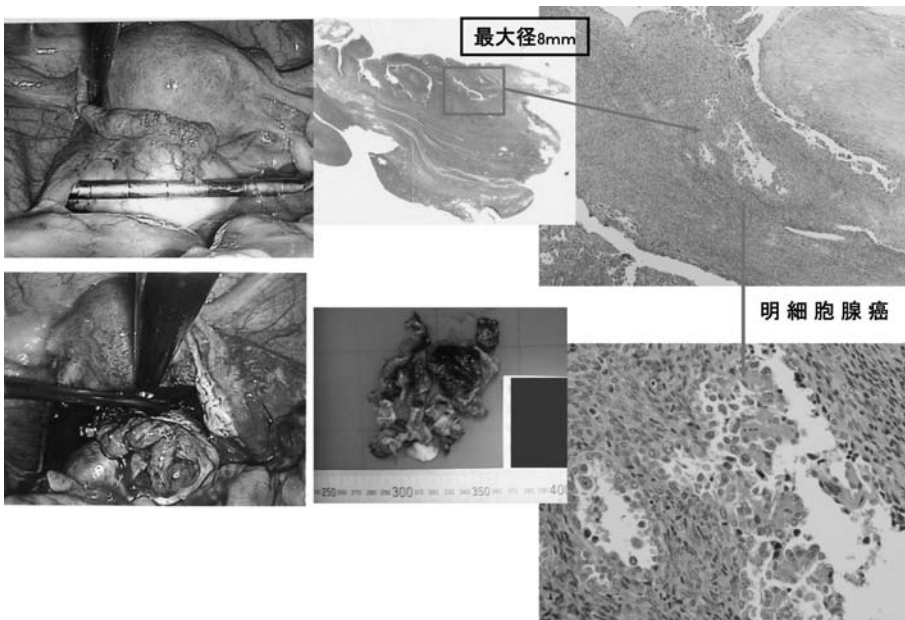


図2 腹腔鏡下手術所見と摘出標本および組織所見

術中迅速組織診を依頼することとし、腹腔鏡下手術を施行した(図2)。淡黄色腹水を少量認めたが、細胞診は陰性であった。左チョコレート嚢胞は左広間膜後葉および子宮後壁左側と中

等度癒着していた。癒着剥離の操作中にチョコレート内容液が漏出したが、癒着剥離後に左付属器摘出術を施行した。摘材の迅速病理検査で、作製した切片上ではチョコレート嚢胞と診断さ

表2 チョコレート嚢胞合併卵巣癌症例一覧(1)

症 例	1	2	3	4	5	6	7
年齢 (歳)	38	42	43	46	48	50	56
経妊回数	0	0	1	2	0	0	0
経産回数	0	0	1	1	0	0	0
閉経年齢	—	—	—	—	—	—	50
結婚歴	未婚	既婚	既婚	既婚	既婚	未婚	未婚
月経周期	順	不順	順	順	順	順	順
月経痛	無	軽度	無	中等度	軽度	無	軽度
主 訴	腹部膨満感	腹部膨満感	腹部膨満感	不正出血	無	腹部膨満感	無
既往歴	無	甲状腺機能障害	喘息, アトピー	無	無	無	リウマチ
治療歴	無	有 (核出) pill 服用	無	無	無	無	無
家族歴	母 (高血圧)	無	無	無	父 (肺癌)	?	無
内診 (大きさ)	新生児頭大	小児頭大	手拳大	鶏卵大	新生児頭大	新生児頭大	下鶏卵大
CA125	131.5 ↑	1,125 ↑	322.4 ↑	46.9 ↑	113.4 ↑	28.9	15.3
CA199	18.4	10.9	0.1	34.3	—	184.1 ↑	20
CA546	35.2 ↑	34.2 ↑	—	—	—	12.4	7.1
GAT	15.6 ↑	—	10.6	—	9.0	—	—
超音波所見	充実部 (+)	多房性 充実部 (+)	充実部 (+)	一部 充実性?	なし	なし	一部 充実性

れたために、追加治療は行わず手術を終了した。摘出物のチョコレート内腔面にも肉眼的には明らかな充実部分は見えず、術後4日目に退院した。摘材の永久標本で最大径8mm部分の箇所に明細胞腺癌が発見された(図2)。その後、改めてインフォームドコンセントを行い、平成19年1月に再入院後、根治術(単純子宮全摘術、右付属器摘出術、大網切除術、虫垂切除術および骨盤リンパ節郭清術)を施行し、ダグラス窩腹膜の生検を追加した。術後診断は、明細胞腺癌、Ic(b)期となり、術後の化学療法はJGOG3017の臨床研究に同意が得られ、CPT-11+CDDPによる化学療法を開始した。軽度の副作用がみられたが、目標の6コースを投与した。その後、外来でフォロー中であり、術後3年2ヵ月を経過した時点で再発徴候を認めていない。

腹腔鏡下手術後に判明した4例を再評価したが(表1)、症例2は経過観察中に少しずつ大きくなり、10cmまでには至らなかったが92mmの段階で手術を施行した。本例は最大径3mm大の明細胞腺癌が偶然に発見された。症例3および4では、MRI画像で壁在結節がみられていたが、造影は行ってはなかった。これらの4例はいずれも追加治療を実施し、全例、再発

することなく現在もフォロー中である。

## 2. チョコレート嚢胞合併と卵巣癌症例の検討

上述した期間中、私どもが取り扱った境界悪性腫瘍は24例、悪性腫瘍は46例、計70例であった。境界悪性腫瘍の内訳は粘液性腫瘍(14例)、漿液性腫瘍(5例)、混合性腫瘍2例、顆粒膜細胞腫、セルトリ・間質細胞腫および未熟奇形種がそれぞれ1例ずつであった。悪性腫瘍の内訳は明細胞腺癌(13例)、漿液性腺癌(12例)、類内膜腺癌(7例)、粘液性腺癌(7例)およびその他(移行上皮癌、扁平上皮癌、未分化癌、卵黄嚢腫瘍など、7例)であった。上記の境界悪性および悪性腫瘍70例のなかでチョコレート嚢胞合併卵巣癌は7例(10%)を占めており、この7例の臨床背景、検査結果および治療法などをretrospectiveに検討した(表2,3)。年齢は38歳から56歳に分布しており、閉経後は1例であった。7例中5例が未産婦、月経周期は7例中6例で順調であり、月経痛は無いか、あっても軽度の症例が7例中6例を占めた。腫瘍が大きい4例はいずれも腹部膨満感を主訴に来院していたが、1例は不正性器出血、無症状で発見された症例が2例であった。腫瘍マーカーに関してはCA125値が7例中5例でcut off値を超えており、CA546値、CA199値およびGAT

表3 チョコレート嚢胞合併卵巣癌症例一覧(2)

症 例	1	2	3	4*	5*	6*	7
MRI 所見 : T1	high	moderate	high	high	high	low	high
: T2	moderate	moderate	high	moderate	low	high	low
嚢胞壁の	充実部(+)	多房性	充実部(+)	一部	なし	なし	一部
所見		充実部(++)		充実性?			充実性
術前診断	悪性	悪性	悪性	LMP?	良性	良性	悪性
術 式	根治術*	根治術*	根治術*	ラパロ®	→根治術*		根治術*
腹水の有無	淡黄色(50ml)	淡黄色	無	淡血性	血性	淡黄色	有(10ml)
性状	漿液性			(7 ml)	(10ml)	漿液性	淡血性
腹水細胞診	陽 性	陽 性	陰 性	陰 性	陰 性	陰 性	陽 性
大きさ 右	新生児頭大	成人頭大	鶏卵大	正常大	鶯卵大	手拳大	萎縮状
左	小児頭大	既摘出	手拳大	鶏卵大	鶏卵大	正常大	下鶏卵大
術中破綻	有	有	有	有	有	有	有
内容液の性状	茶褐色	—	チョコレート状	チョコレート状	チョコレート状	茶褐色	チョコレート、粘調性
臨床進行期	Ic (b)	Ic (b)	Ic (b)	Ic (b)	Ic (b)	Ic (b)	Ic (b)
(pTNM)	pT1cN0M0	pT1cN0M0	pT1cN0M0	pT1cN0M0	pT1cN0M0	pT1cN0M0	pT1cN0M0
組織診断	明細胞腺癌	明細胞腺癌	明細胞腺癌	明細胞腺癌	明細胞腺癌	漿液性腺癌	明細胞腺癌
追加治療	CPT-P治療中	CPT-P3コース	TC6コース	CPT-P6コース	CPT-P6コース	TC3コース	TC5コース
予後	無病生存 (7ヶ月)	無病生存 (7ヶ月)	無病生存 (2年8ヶ月)	無病生存 (3年2ヶ月)	無病生存 (3年4ヶ月)	無病生存 (2年9ヶ月)	無病生存 (4年9ヶ月)

\*根治術:TAH+BSO+LDA+大網切除術 (+虫垂切除)

値が上昇している症例もみられた。超音波およびMRI 検査では7例中4例で悪性を示唆する所見が得られ、術前に悪性を疑っていたが、1例は境界悪性を疑い、2例は良性腫瘍と診断し、腹腔鏡下手術を適用していた(症例4, 5, 6)。7例中6例では腹水を認め、腹水細胞診で陽性であったのは3例、陰性が4例であった。手術時には全例に手術操作による術中破綻がみられていた。術後臨床進行期は全例でIc (b)に相当し、組織型では7例中6例が明細胞腺癌、1例が漿液性腺癌であり、腹膜播種および骨盤リンパ節転移は認められなかった。なお症例1では子宮内膜症の腺上皮から明細胞腺癌への移行像がみられた。全例で術後化学療法を施行ないし施行中であり、初回治療から7ヵ月あるいは4年9ヵ月経過をみているが、現在のところ、全例、再発はみられていない。

3. チョコレート嚢胞と早期卵巣癌(境界悪性を含む)における腫瘍最大径、CA125値の検討

同期間中に取り扱ったチョコレート嚢胞は211例であり、これらは全例、摘出物の病理組織で確認できた症例である。コントロールとしてI期~II期の早期卵巣癌(今回の解析では境界悪性を含む)を比較し、チョコレート嚢胞と

卵巣癌を区別する因子が検出できるかどうかを検討した。

チョコレート嚢胞での平均年齢は、34±7.0歳と早期卵巣癌の51±16歳に比し有意に若かった。チョコレート嚢胞では両側発生例が65例と全体の30%を占めていたが、左右差は両群間にはみられていない。腫瘍の最大径は超音波断層法、MRI画像あるいは手術時の所見での計測値を用い、両側に存在する場合には大きい腫瘍径の値で比較した。チョコレート嚢胞では62±32mm、早期卵巣癌では128±80mmで有意差を認めた。なお、CA125値はチョコレート嚢胞では88±125(6.9~902.7)、早期卵巣癌では254±546(5.5~3,105)U/mlと有意差を認めなかった(表4)。

血清CA125値の分布を比較した。チョコレート嚢胞では211例中192例、早期卵巣癌では39例でCA125値を測定していた。cut off値の35U/ml未満をみるとチョコレート嚢胞では36%、早期卵巣癌では41%と同程度の頻度であったが、チョコレート嚢胞ではcut off値の35U/ml以上で、150U/ml未満の症例が全体の40%を占めていた。500U/ml以上を示した頻度をみるとチョコレート嚢胞では2%(5例)にすぎ

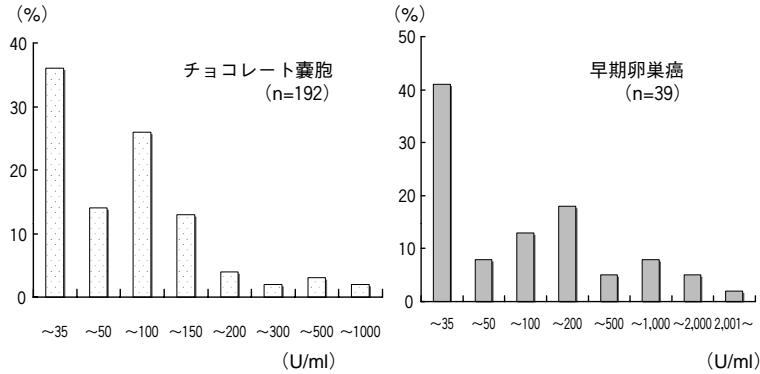


図3 血清 CA125値

表4 チョコレート嚢胞 VS 早期卵巣癌 (境界悪性を含む) の比較

	チョコレート嚢胞 (I~IV期; 211例)	悪性および境界悪性腫瘍 (I~II期; 41例)
年齢 (歳)	34±7.0* (17~56)	51±16* (24~87)
右側	54例 (26%)	18例 (44%)
左側	92例 (44%)	19例 (46%)
両側	65例 (30%)	4例 (10%)
最大径 (mm)	62±32* (15~125)	128±80* (44~500)
r-ASRM score	61±34 (21~134)	—
CA125値 (U/ml)	88±125 (6.9~902.7)	254±564 (5.5~3,105)

(\*p<0.05, t-test)

ず、早期卵巣癌では15% (6例) であった (図3)。

腫瘍の最大径と CA125値の相関を検討したが、チョコレート嚢胞では  $Y = 23.3 + 1.02X$  ( $P = 0.025$ ) と相関がみられたのに対し、早期卵巣癌では  $Y = 197.85 + 0.43X$  ( $P = 0.712$ ) と有意な相関は認められなかった (図4)。さらに卵巣癌を指標とした ROC 曲線を算出した結果、CA125値の cut off 値は50U/mlであり、この場合の感度および特異度はいずれも47.8%であった。同様に腫瘍最大径での ROC 曲線を算出すると、最大径の cut off 値が7cmであり、この場合の感度は70.7%、特異度は66.3%であった。

4. 術前診断で悪性腫瘍を疑った症例

患者は33歳、未妊婦。平成17年9月から、前医で原発不妊症の診断で、精査および加療が行われていた。平成18年12月頃からチョコレート嚢胞を指摘されていた。平成21年8月の再診時

に経膈超音波像で充実部分を指摘され、当科へ紹介された。当科での経膈超音波断層法では、4cm大の腫瘍がみられ、内部には充実部分が存在したが、充実部分に血流は認められなかった (図5, 左)。MRI 所見でも T1 強調像で高信号を示す嚢胞性腫瘍の内部に、造影効果を有する辺縁不整な壁在結節が認められ、チョコレート嚢胞に合併した卵巣癌が疑われた (図5, 右)。不妊症であり、患者および家族へ説明し、初回は妊孕性温存を目的とする手術にとどめ、最終病理診断と進行期の結果により、追加治療を行うかどうかを決めることとし、開腹後の左付属器摘出術および大網切除術を施行した。開腹後、淡黄色漿液性腹水を少量認めた。左付属器は卵管および左広間膜と中等度に癒着しており、癒着を剥離する際に茶褐色の内容液が漏出した。卵管は腫大し癒着のため卵管采の同定ができなかったが、左卵巣動静脈を自動血管シーリングシステム (LigaSure) でシール後に切断し、左付属器周囲も同様に切断し、摘出した。摘材の肉眼所見では、術前に充実部分と判定していた箇所はみあたらず、小さなチョコレート嚢胞の集族と卵管の腫大を伴う部分がみられる程度であった。病理組織では、卵管内腔が拡張し、一部に乳頭状部分もみられたが、扁平化した卵管粘膜が存在し、卵管の筋層から漿膜下にかけて、内膜腺と間質が島状に散在してみられ、一部嚢胞状になっていた。また出血を伴う黄体嚢胞が1個みられ、卵管内膜症と診断されたが、

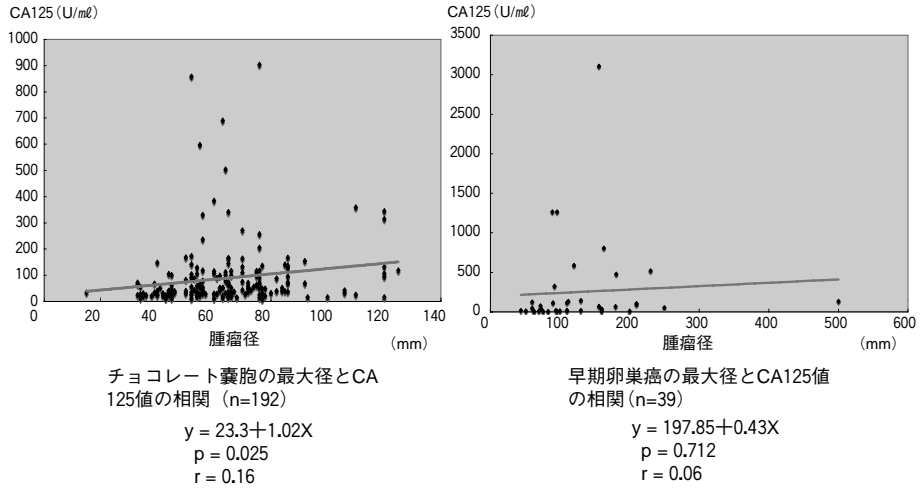
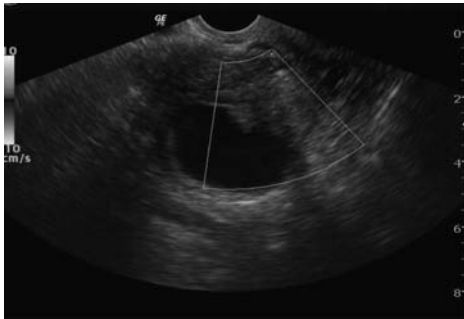


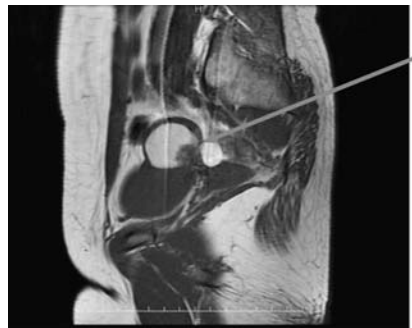
図4 腫瘍最大径と血清 CA125値の相関



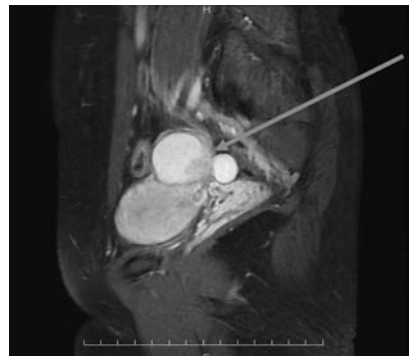
経膈超音波断層法



経膈カラードブラ法



T1WI



造影MRI

図5 超音波画像所見 (左) および MRI 画像 (右)

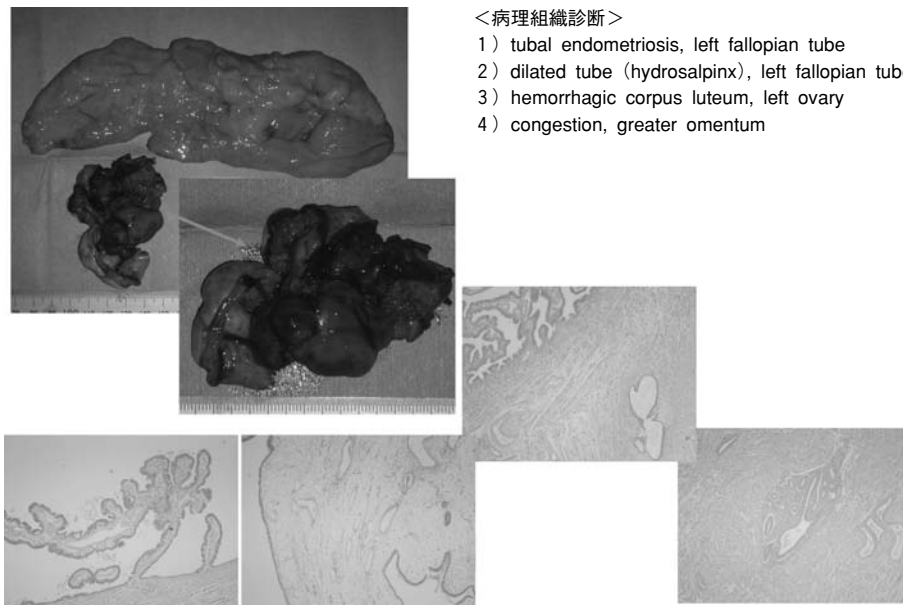
悪性像はみられなかった (図6)。

本例以外に術前に境界悪性ないし悪性腫瘍を疑い、結果的に内膜症であった症例としては、10cmを超える多房性を示した33歳の未妊・未婚例、チョコレート嚢胞合併の妊娠例で、妊娠13週時点で充実部分がみられ、結果的には妊娠

黄体と脱落膜様の集塊であった30歳の初妊婦、チョコレート嚢胞に感染を伴い充実様に見える50歳の経産婦などであったが、これらの詳細は紙面の都合で割愛する。

### 考 察

チョコレート嚢胞を合併した子宮内膜症に対



<病理組織診断>

- 1) tubal endometriosis, left fallopian tube
- 2) dilated tube (hydrosalpinx), left fallopian tube
- 3) hemorrhagic corpus luteum, left ovary
- 4) congestion, greater omentum

図6 摘材および病理組織像

しては、月経痛などの疼痛を改善することと妊孕性を改善できるかどうかが重要な問題点である。不妊症に対しては、薬物療法が妊孕能改善につながるというエビデンスは認められていないことから〔2〕、腹腔鏡下手術が選択される例が増えているものと推察される。チョコレート嚢胞に対して手術を行うことにより妊孕性が改善されるかどうかに関しても、エビデンスの高いRCTの報告は多くはないが、手術療法が妊孕能の向上につながることを示唆する論文は数多く報告されており、術後の自然妊娠率は40～50%に達するとされる〔4〕。一方、内膜症に伴う疼痛に関しては、腹腔鏡下手術により内膜症の病巣を切除・焼灼することは有用であることが示され、チョコレート嚢胞に対しては、穿刺吸引や焼灼術に比較して嚢胞摘出術の方が疼痛改善効果は高く、再発率が低いことが示されている〔2〕。このように、腹腔鏡下手術が今後もさらに普及していくことが予想されるが、チョコレート嚢胞を含む卵巣腫瘍のなかで、いかに術前に評価し、境界悪性ないし悪性腫瘍をrule outできるかが重要になっている。

術前に良性卵巣腫瘍と診断して、腹腔鏡下手

術を選択した場合、米国での報告〔5〕では0.4% (53/13,739例)、オーストラリアの報告〔6〕では0.65% (108/16,601例)に卵巣癌が発見されたと報告されている。自験での578例中、境界悪性および悪性腫瘍が4例で0.7%の頻度であった。私どもも十分なインフォームドコンセントを行い、症例に応じては迅速病理診断なども併用しながら対応しているが、術前の診断が100%ではないことが臨床上の問題でもある。

チョコレート嚢胞と卵巣癌と鑑別における画像評価としてはMRI検査やカラードプラ法が有用であることが示され、臨床的には患者年齢、腫瘍の最大径、腫瘍マーカーなどを参考にしながら対応しているのが現実である。島田ら〔7〕は、CA125値は早期卵巣癌ではチョコレート嚢胞と比較し、有意に高値を示したと述べているが、自験例で推計学的に有意差はみられなかった。これは、チョコレート嚢胞で高値を示した症例が数例含まれていた点、および自験例では境界悪性例を含んでいたことが関与しているものと思われた。また、島田ら〔7〕は、ROC曲線により算出したcut off値を求めており、卵巣チョコレート嚢胞から早期卵巣癌を除外する

診断基準としては、CA125値95U/ml、腫瘤径を7cmとした場合の陽性的中率81.5%、陰性的中率は87.3%、positive likelihood ratioは17.6となり、悪性腫瘍除外診断に有用であると述べている。自験例では島田らの的中率より劣っていたが、上述した対象症例の違いが影響しているものと考えられた。

内膜症取扱い規約によれば〔2〕、チョコレート嚢胞と卵巣癌の鑑別のためには、年齢、長径およびCA125値など考慮した対応が示されている。そのなかでは、①年齢が40歳以上、嚢胞の長径が10cm以上で、チョコレート嚢胞の卵巣癌合併率は急増する、②血清CA125値のみで鑑別診断は困難である、③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、ほぼ良性である、④年齢が40歳未満で嚢胞の長径が10cm未満の症例で、超音波断層法で充実性エコーが認められる場合は83.3%が悪性であるが、血流が認められない場合でも約5%に境界悪性腫瘍が含まれる、⑤20歳代、腫瘤の長径が10cm未満でも、充実性エコー像を認める場合には悪性を疑って慎重に対応すべきである、と記載されている。

なおMRI画像に関しては、典型例では診断が比較的容易であるが、充実性部分、隔壁の肥厚あるいは壁在結節などの所見がみられる場合に問題となってくる。鈴木ら〔8〕は、MRI検査がチョコレート嚢胞あるいは悪性化の診断に大きく寄与しており、具体的な症例を解説している。そのなかで、治療前に組織型を正確に同定することが難しく、MRI画像はミクロおよびマクロ病理の形態描出であることを念頭に置きながら、その対比を集積し、蓄積していく段

階であると述べている。私どもも、悪性を疑う場合にはカラードプラや造影MRI検査を行うようにしているが、必ずしも術前の画像診断で、微小な悪性腫瘍の存在を確認できる訳ではない。術前に良性と診断し、結果的に悪性であった症例、あるいは、術前に悪性ないし境界悪性と診断していたものの、結果的には良性であった症例も経験している。このように画像診断、年齢、腫瘤径、腫瘍マーカーなどを組み合わせながら対応していくしかなく、過大評価あるいは過少評価を避けるよう注意していくべきであろう。

#### 文 献

- 〔1〕 日本産科婦人科内視鏡学会編. 産婦人科内視鏡手術スキルアップ. 東京:メジカルビュー社, 2002; 30-35
- 〔2〕 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. 東京:金原出版, 2010; 53-64, 66-67, 91-93
- 〔3〕 小林 浩. チョコレート嚢胞に対する治療法の選択; 悪性転化を中心として. 産婦の実際 2009; 58: 1159-1167
- 〔4〕 Vercellini P et al. Surgery for endometriosis associated infertility: a pregnant approach. Hum Reprod 2008; 24: 254-269
- 〔5〕 Hulka JF et al. Management of ovarian masses: AAGL 1190 survey. J Reprod Med 1992; 37: 599-602
- 〔6〕 Wenzl R et al. Laparoscopic surgery in cases of ovarian malignancies. An Austrian-wide survey. Gynecol Oncol 1996; 63: 57-61
- 〔7〕 島田宗昭ほか. 卵巣チョコレート嚢胞から悪性腫瘍除外診断の試み. 日婦腫瘍会誌 2005; 23: 67-71
- 〔8〕 鈴木彩子ほか. 子宮内膜症性嚢胞に発生する腫瘍の病理と画像診断. 産婦の実際 2009; 58: 1149-1158