

卵巣と卵管病変(総説) NEJM, Aug.25,2022

僻地で世界最先端 西伊豆健育会病院早朝カンファ 2022.10 仲田和正

付(ついたり): 歎異抄、トゥーム・レイダー、イアス、イロコイ族叙事詩、八年越しの花嫁、エクソシスト

Lesions of the Ovary and Fallopian Tube (Review Article)

著者

Rachel CG. Sisodia, M.D.

Marcela G. del Carmen, M.D., M.P.H.

NEJM, Aug.25, 2022 の総説が「卵巣と卵管病変」でした。

救急外来では重要なテーマであるにも関わらず、なかなか勉強の機会がない領域です。

たいへん有難く読ませてもらいました。

NEJM 総説「卵巣と卵管病変」最重要点は次の 13 点です。

1. 子宮付属器腫瘍に内診の感度は低く良・悪性の区別もできぬが周囲癒着はわかる。
2. 付属器腫瘍は3つ自問:要緊急手術(CBC,HCG)?悪性か?拳児やホルモン維持希望は?
3. 緊急手術を要するのは、捻転、外妊、悪性病変による腸閉塞!CBC, HCG で外妊否定!
4. 卵管、卵巣癌は高齢でリスク↑、2割は遺伝性(BRCA1,2等)、家族歴聞け!
5. 卵巣癌は卵巣だけでなく卵管采からも発生!卵管は全切除、卵管采を徹底的検索!
6. 診断にエコー重要, 良性は嚢胞(径<10cm),固形成分(-)か径7mm以下,音響陰影,血流(-)。
7. エコーからの付属器腫瘍鑑別一覧。形態が複雑なほど悪性リスクは高い!
8. 卵巣癌の8割CA-125↑(閾値なし),良性でも↑,HE4も特異度優れる,両者提出。
9. 卵巣生検は病巣散布,悪化!卵巣癌は血行でなく腹腔散布。卵巣サイズ4×2.5cm→閉経期アーモンド大。
10. 単一嚢胞±隔壁は常に良性。複合病変で癌化は7か月以内!奇形種で捻転は0.2%!
11. 高リスク付属器腫瘍では産婦人科医でなく婦人科腫瘍医紹介で生存率高い。
12. 小児は疼痛,月経不順,思春期早発で受診。妊娠時皮様嚢種多い。腹腔鏡は14-27週で。
13. 子宮付属器腫瘍の処置、O-RADS 2020 一覧

1. 子宮付属器腫瘍に内診の感度は低く良・悪性の区別もできぬが周囲癒着はわかる。

小生、研修医の時、ローテの最初が2か月の産婦人科でした。

産婦人科研修が終わった後、初めての救急外来で急性腹症の婦人に内診(骨盤診)を何気なくしたら外科外来婦長に「前代未聞です!」と激怒されました。

そんなに突拍子もないことなのかと逆に驚きました。

本日のこの総説によると、子宮付属器の腫瘍(adnexal mass)発見に内診

(pelvic examination)の感度は低く(15-36%)、BMI増加とともに難しくなるそうです。

また医師の経験年数と内診の感度との相関も低いと言うのです。閉経前女性では特に感度が低く(pooled sensitivity 31%、複数研究をまとめて計算した感度)、また良性、悪性の区別もできません。ただ内診で病変の直腸や骨盤側壁との癒着はわかるので手術計画には役立つとのことでした。

分娩は18例介助しました。新米助産婦の症例を横取りして申し訳ないので毎晩せつせと分娩室の掃除をしてから帰宅していたのですが数年前、当時の看護主任にたまたまお会いしたら「数十年間そんな研修医は他にいなかった」と言われて、数十年前の2か月しかいなかった研修医をまだ覚えているなんて人は妙なところで評価されるものだなあと思いました。

まとめますと子宮付属器腫瘍に内診の感度は低く良・悪性の区別もできませんが周囲癒着はわかります。

2. 付属器腫瘍は3つ自問:要緊急手術(CBC,HCG)?悪性か?挙児やホルモン維持希望は?

なんと卵巣と卵管の病変(Adnexa、子宮付属器と総称)は閉経前婦人の35%、閉経後で17%にみられるのだそうで決して稀ではありません。
そんなに多いとは思いませんでした。

子宮付属器の腫瘍を見たら次の3つを自問せよというのです。

- i. 病巣が急性病変で緊急手術が必要か?
- ii. 悪性の可能性?
- iii. 患者の今後の挙児、内因性ホルモン維持の希望有無?

子宮付属器病変では緊急手術を要する場合(捻転、子宮外妊娠、悪性病変による腸閉塞など)、疼痛や腹部膨満を起こす場合(子宮内膜腫、巨大粘液性嚢胞腺腫、悪性腫瘍など)もありますが無症状で偶然に発見される場合もあります。

最初の重要なステップは緊急手術が必要か否かの決定です。生殖年齢である場合は直ちにCBC、HCGを調べ致死的な腹腔内出血を起こす子宮外妊娠を除外します。

まとめますと付属器腫瘍は3つを自問します。

- i. 要緊急手術か? 生殖年齢ならCBC, HCG 確認し外妊を否定!
- ii. 悪性の可能性? 挙児やホルモン維持希望は?
- iii. 患者の挙児、内因性ホルモン維持希望?

3. 緊急手術を要するのは、捻転、外妊、悪性病変による腸閉塞! CBC, HCG で外妊否定!

知り合いの女性に聞いた話ですが外妊で卵管破裂して血圧が数十に低下、自家用車で運ばれる途中、外の景色を見ながら「ああ、自分は死ぬのか、この景色ももう見られないのだなあ」としみじみ思ったとのことでした。

親鸞の「歎異抄(たんにしょう)」の感動のクライマックスは第 9 条です。
弟子唯円が親鸞におそるおそる問いかけます。「念仏を申しでも、どうしたわけ
でしょうか、念仏すれば自然に生ずるといわれる、踊りたくなるような強い喜びの心が
ちっともわいてきません。

また楽しいはずの極楽浄土に早く行こうとする気もさっぱりございません。これは一体
全体どうしたことでございましょうか？ (念仏まふしさふらへども、踊躍歡喜
(ゆやくかんぎ)のころおろそかに さふらふこと、またいそぎ浄土へまひりたき
ころのさふらはぬは、いかに)」

驚くことに親鸞はこう答えます。「実をいけば私も自分の心にそういう疑問を感じていた。
唯円も同じ心であったか」そして言います。「この世の寿命が尽きて、どうしようも
なくなった時に、あの世へいくべきなのだ。急いで浄土へ行こうとする心がない人間を
仏はとりわけかわいそうに思われるのである。
(娑婆の縁つきて、力なくして終はるときに、かの土へは参るべきなり。
急ぎ参りたき心なきものを、ことにあはれたまふなり。)」

「煩惱の多い人間をあの世界に往生させること」こそが「弥陀(阿弥陀如来)の本願」
であり、煩惱が多い人こそは逆に往生は間違いないというのです。浄土を求めて自殺
するのは「弥陀の本願」、「大慈大悲」に背くものであり、ここに有名な「善人なを
もて往生をとぐ、いはんや悪人をや」の言葉になります。一言で言えば弥陀の「無私の愛」です。

この驚くべき論理のパラドックス、歎異抄を読む度にドキドキします。浄土真宗を信じて
いる訳ではありませんが、人生に行き詰った時、悩んだ時、歎異抄を読むと不思議に勇気
づけられます。小生も大腸癌 tubular adenocarcinoma, well differentiated group 5 と判った時は
当然死を覚悟しましたが、歎異抄のお陰で、全く平常心で淡々としたものでした。
なお倉田百三の「出家とその弟子」は親鸞とその子の善鸞、弟子唯円を登場人物とする戯曲です。

子宮付属器病変で最初の重要なステップは緊急手術が必要か否かです。
生殖年齢である場合は直ちに CBC(血算)、HCG を調べ致命的な腹腔内出血を起こす子宮外
妊娠を除外します。

NEJM, July 23, 2009 に子宮外妊娠の総説がありました。

[conference-21_06.pdf \(nishizu.gr.jp\)](#)

子宮外妊娠 (Clinical Practice) NEJM, July 23, 2009 西伊豆早朝カンファ

上記総説、「外妊」の重要点は以下の通りです。小生知らないことばかりでした。

- ・ 外妊疑ったらまず経膈的エコーと血清 HCG テスト。
- ・ 確認すべきは胎児の生存の有無、子宮内か、外か！
- ・ 妊娠 5.5 週以上で正常なら経膈的エコーで 100%胎児確認できるはず。
- ・ 子宮外生存は子宮外に胎囊あり中に胎児がみられ心臓が動いている時。
- ・ 子宮外死亡は子宮外に胎囊あり胎児もいるが心臓が動いてない時。

- ・ 正常妊娠で HCG1500 から 3000 以上なら子宮内胎児が 100%確認できるはず。
- ・ HCG1500 から 3000 以上で子宮内胎児なければ外妊！
- ・ 子宮内胎児生存していれば HCG は 2 日間で最低 53%以上増加する。
- ・ 子宮内胎児確認できない場合 HCG 消失するまで外妊破裂の危険あり。
- ・ 外妊の 5 割は HCG 減少、5 割は HCG 増加するが正常より増加遅い。
- ・ 子宮内搔爬し HCG20 %以上下がれば絨毛芽球細胞が除去されたこと。
- ・ 子宮内搔爬しても HCG 増加または不変は外妊である。
- ・ 外妊の外科治療は卵管切除と卵管切開。

子宮付属器病変で疼痛や腹部膨満を起こす場合は子宮内膜種、巨大粘液性嚢胞腺腫、悪性腫瘍を考えます。

まとめますと緊急手術を要するのは、捻転、外妊、悪性病変による腸閉塞です！

CBC, HCG で外妊否定します。HCG1500 から 3000 あれば子宮内に胎児がいるはずなのです。外妊か否かはエコーで胎児が子宮内にいるか外かです。胎児死亡はその心臓の動きで確認します。妊娠 5.5 週以上なら経膈エコーで胎児は 100%子宮内で確認できるはずです。

4. 卵管、卵巣癌は高齢でリスク↑、2 割は遺伝性(BRCA1,2 等)、家族歴聞け！

映画トゥームレイダーの女性主役でブラッド・ピットの妻、アンジェリーナ ジョリー (Angelina Jolie) は BRCA1 遺伝子を持っていました。

[映画「トゥームレイダー」日本版特報 - YouTube](#)

BRCA 遺伝子は DNA の変異を修復する蛋白です。この遺伝子変異で BRCA1 または BRCA2 蛋白が作られ DNA 変異を修復できず癌が発生します。SRL 社でも検査可能です。

2013 年、彼女は医師に乳癌発生確率 87%と言われて乳がん予防の為に両乳腺切除、更に 2015 年には卵巣、卵管切除も行い世界に大きな衝撃を与え「the Angelina effect」と言われました。

彼女の母はカナダ系フランス人と米国インディアン・イロコイ族の血を引いていましたが 56 歳で卵巣癌により死亡、他に 2 人の近親者も乳がん、卵巣癌で死亡したのです。

BRCA1/2 遺伝子は関連が知られている乳がん、卵巣がん、前立腺がん、膵がんの4つに加えて、東アジアに多い胃がん、食道がん、胆道がんの3つの疾患リスクも高めることもわかっています。

アンジェリーナ・ジョリーの夫、ブラッド・ピットと言えば以前、TROY という映画 (2004 年) で大将アキレスを演じました。3200 年前、トルコ西部の TROY で繰り広げられたトロイ軍とギリシャ連合軍との戦いの物語です。ホメロスの「イリアス」はこの戦いの物語です。小生、新婚旅行でここを訪れました。なんとしてもここを見たかったのでトルコを選びました。アキレスはこの戦場でアキレス腱に矢が当たりそれがもとで死にます。敗血症を起こしたのでしょうか。

3月の春休みだったのですがイリアスに書かれている通り、とても強い西風(ゼフュロス)が吹いていました。城砦から見ると眼下には家一軒ない平原が広がり6-7 km先にエーゲ海が見えます。イリアスでは戦いにオリンポスの神々も参加します。曇天でしたが戦車(chariot)に乗ったゼウスや女神アテネが空から駆け下りてくるような気がして痛く感動しました。

イリアスの冒頭は次のように始まります。古代ローマ人の教養はギリシャ語でしたから、彼らはよくこれを口ずさんだのです。アレキサンダー大王もアジア遠征の途中、ここに立ち寄っています。

Μῆνιν ἰνὸν ἄειδε θεῶν, Πηλεΐδῃ δὲ ἔωλον Ἀχιλλῆος

怒りを歌え、女神よ、ペーレウスの子 アキレウスの

メーニン アエイデ テー ペーレイイアテオー アヒレオス

οὐλομένην, ἣ μυρῖ ἄλγες ἔθηκεν

呪われた怒りを、アカイア人に無数の苦痛をもたらした

ウーロメネン エ ムーリ アルゲー エテーケン

まとめますと子宮付属器病変の評価はまず年齢と家族歴を確認します。高齢はそれだけで卵巣、卵管癌のリスクです。また卵管、卵巣癌の20%は遺伝性疾患なので家族歴聴取は重要です。

5. 卵巣癌は卵巣だけでなく卵管采からも発生！卵管は全切除、卵管采を徹底的検索！

へーと思ったのは、歴史的に卵管は不活性組織と考えられ女性10万人あたり悪性腫瘍発生は0.3から1.5例とされていたのだそうです。

ところが1980年代、アンジェリーナ・ジョーのように BRCA1 や BRCA2 変異のある遺伝性乳・卵巣癌症候群の患者で正常卵巣を摘出後に、高分化漿液性卵巣癌が見つかる複数症例が報告されました。

予防的に摘出された卵管、卵巣の組織標本から卵管采に2-10%で初期の漿液性腺癌が見つかり、これは特に卵管内膜(endosalpinx)に限局し卵管由来だったのです。

これから卵管の端の卵管采(さい:分かれるという意味)は、以前は卵巣由来と思われていた漿液性腺癌(serous adenocarcinoma)の発生母地とされるようになりました。

Angelina Jolie の母親は米国インディアン、イロコイ族の血を引いており Angelina 自身もインディアン文化の啓蒙、広報に力を尽くしています。

小生以前、米国インディアンのイロコイ(Iroquois: 仏語でイロクワ)族の口承伝承

「1万年の旅路、ポーラ アンダーウッド、星川淳訳、翔泳社 1998」を読みました。

イロコイ族は米国オンタリオ湖の南部に居住する部族です。この部族は口承史を大変大事にし、語り伝えてきました。過去の苦難の経験から教訓を抽出しそれを長い歌にし、焚火を囲んで輪をつくり幾晩にも亘って皆に語り聞かせ部族全体の教訓としたのです。

この著者 Paula Underwood は父からこの民族一大叙事詩を継承しこの本で活字化しました。言語は変化していきますので一つのパートを暗誦すると、父が語ったのとは別の形で3回繰り返すように求められたとのこと。驚くべきはその内容です。おそらく1万年

以前からの歴史だと思われるのですが、ベーリング海峡をまだかろうじて徒歩で渡れた時、シベリアからアラスカに一族数十人で苦難の末に渡り、最終的に現在の居住地へ至る過程が詳細かつ具体的に語られているのです。

ただあくまでも口承伝承の話ですから事実は確認のしようがありません。

アメリカ大陸に渡ったのち、別の部族の住む地域に入ったところ、他へ移るよう求められ、一族で砂漠を決死の覚悟で横断することにします。しかし「子供を残して行ったら生かしてはおかない」と他の部族に脅かされ、やむなく子供たちには毒を与えて安らかに死なせようと決めます。しかし 16 歳の青年が「ここで我々が決めようとしているのは我ら自身の生死でなく、あの若い者たちの生死だ。彼らの意見を聞いてこそ知恵たりうるのではないか」と強硬に反対します。

しかし盛大な宴が催され、祝いの最後にすすり泣きの中でたくさんの杯が回されます。大人たちはそれを飲んではいけないことを知っており、子供たちだけが飲んで死んでいきます。16 歳の青年はみずからその杯を飲みます。老人達は一緒については歩けないので、他の部族からできるだけ離れるため単独で南へ向かいます。砂漠を渡る母親たちは赤ん坊をこの老人たちに託し、老人たちは南へと出発しますが、その後彼らがどうなったのかはわからないと言うのです。

砂漠へ向かった一族は 9 日目に渡り切りますが、喜びよりも悲しみの方が大きかったのです。そして固く決意します。「その日以来今日まで、わが一族はいつも次のように心掛けてきた。子供たちに耳を傾ける民であること。我らの中で一番小さく弱い者に耳を傾ける民であること。多くの可能性を考え抜く粘り強さをもった民であることを。」

途中、海を舟で渡る民族にも会いますが彼らは「ハワイキ」に行くと言います。第二次大戦前、ワイキキのホテルから中継されているラジオ音楽番組を聞いて Paula の父親が「この歌を聴いてみろ」と叫びます。歌には「ハバイ、ハバイ」というリフレインがあったのです。アメリカ人の発音の「ハワイ」とは違っていたのです。

また、「長いあいだなかった」と「一度もなかった」とは同じではないとも言うのです。今回、東日本大地震を経験した私たちは以て瞑目黙考すべきだともおもいました。貞観地震(869 年 7 月 9 日)で津波が仙台近くの大賀城まで達していたのを知りながらこの情報を無視してしまいました。 日本三大実録：驚涛涌潮。浜漲長。忽至城(大賀城)下

漿液性卵管表皮内癌は高分化漿液性腺癌の 38－62%を占め、ルチンの病理検査で見逃されます。これから the National Comprehensive Cancer Network と AGOG (the American College of Obstetricians and Gynecologists) は卵管全切除と、卵管采の徹底的病理検査(SEE-FIM: sectioning and extensively examining the fimbriated end)を予防手術の際に推奨しています。このプロトコールは婦人科腫瘍医(gynecologic oncologist)では 91%で順守されていますが産婦人科医(obstetrician-gynecologists)では 41%に過ぎないとのこと。

まとめますと卵巣癌は卵巣だけでなく卵管采からも発生します！卵管は全切除し卵管采を徹底的検索します。

6. 診断にエコー重要, 良性は嚢胞(径<10cm),固形成分(-)か径 7mm 以下,音響陰影,血流(-)。

初期診断に経膈エコーは最も重要です。卵巣捻転検出には限界がありますがその簡易さ、安全性、コストは優れます。

エコー上の形態から悪性リスクを分類できます。

簡単に言うと(succinctly)腫瘍形態が複雑であるほど悪性リスクは高くなります。

IOTA 2010、The International Ovarian Tumor Analysis ってのがありエコー所見から良性、悪性を推定できます。これはエコー所見を簡単に benign(B features)と malignant(M features)に分けています。

【IOTA 2010、The International Ovarian Tumor Analysis】

下記特徴のうち B features のみなら良性、M features のみなら悪性、これらの特徴がないかはっきり B、M と判断できないときは不明 (indeterminate) とする。

悪性度判定に感度 93%、特異度 81%である。

< 良性: B features (benign features) >

- 単嚢胞 Unilocular cyst (any size)
- 固形成分がないか固形成分<径 7mm
- 音響陰影の存在
- スムーズな多発嚢胞<径 10 cm
- 血流がない

< 悪性: M features (malignant features) >

- 不整な固形腫瘍
- 腹水
- 4 つ以上の乳頭構造 (papillary structures)
- 不整な固形多発嚢胞腫瘍、最大径が 10 cm を超える。
- 強いカラードップラー流

まとめますと付属器腫瘍診断にエコーは重要です。 良性と考えるのは嚢胞(径<10cm)、固形成分なしか径 7mm 以下、音響陰影のある時、血流なしの時です。

7. エコーからの付属器腫瘍鑑別一覧。形態が複雑なほど悪性リスクは高い！

初期診断に経膈エコーは最も重要です。

エコー上の形態から悪性リスクを分類できます。

簡単に言うと(succinctly)腫瘍形態が複雑であるほど悪性リスクは高くなります。

MRI は良性、悪性が不明 (indeterminate) の時、被曝がなく有用で、エコーでリスク不明の時、悪性診断に感度 81%、特異度 98% です。

CTは卵巣癌のステージング、転移、再発の有無に使われますが子宮付属器の評価には有用ではありません(poor performance)。

【画像診断からの卵巣・卵管腫瘍鑑別一覧】

● 嚢胞病変±中隔壁:

CA-125は一般に正常だが炎症あれば上昇。純粋な嚢胞病変はほぼ決して(almost never)悪性でない。

- Follicular cyst (濾胞性嚢胞): 良性、生殖年齢(reproductive age)で発症
- Serous cystadenoma(漿液性嚢胞腺腫): 良性、全年齢で発症
- Mucinous cystadenoma(粘液嚢胞腺腫): 良性、全年齢で発症
- Hydrosalpinx(卵管水腫): 良性、全年齢で発症
- Paraovarian cyst(傍卵巣嚢胞): 良性、全年齢で発症
- Paratubal cyst(傍卵管嚢胞): 良性、全年齢で発症
- Peritoneal inclusion cyst(邦訳?): 良性、全年齢で発症、以前の手術後か炎症後に発症
- Polycystic ovarian syndrome(多嚢胞性卵巣症候群): 良性、全年齢で発症

● 固形病変(solid lesion)

- Leiomyoma(平滑筋種): 良性、全年齢で発生、婦人科臓器のどこからでも
- Fibroma(線維種): 閉経後、CA-125がマーカー、10-15%で腹水あり
- Thecoma(卵巣莢膜細胞腫) 莢膜は卵胞最外層、良性、閉経後、エストロゲン産生し最大25%まで内膜増殖、癌発生
- GCT(granulosa cell tumor, 卵巣顆粒膜細胞腫): 悪性、小児・思春期と閉経後、Inhibin A and B, CA-125, エストロゲン産生し最大25%で子宮内膜肥厚、癌発生
- Sertoli-Leydig cell tumor(卵巣 Sertoli-Leydig 細胞腫): 性索間質性腫瘍でテストステロン産生、良性/悪性、生殖年齢か閉経後、inhibin A and B, CA-125、 α -FP、テストステロン男性化(virilization)かエストロゲン過剰またはその両者
- Sertoli-cell tumor(セルトリ細胞腫): 良性/悪性、生殖年齢で発症、Renin 産生、男性化かエストロゲン過剰かその両者
- Sex-cord tumor with annular tubules(sporadic or associated with Peutz-Jeghers syndrome)(輪状細管を伴う性索腫瘍): 良性/悪性、生殖年齢で発症。小腸の polyposis+卵巣腫瘍。
- Brenner tumor(Brenner 腫瘍): 良性/境界/悪性、閉経後、稀。類上皮由来
- Luteoma(黄体種): 良性、妊娠期発症。男性化、出産後退縮

● 固形と嚢胞の混在病変

- Corpus luteum cyst(黄体嚢胞): 良性、生殖年齢
- Ectopic pregnancy(子宮外妊娠): 良性、生殖年齢、HCG 産生、外科的緊急
- Endometrioma(子宮内膜症); 良性、生殖年齢、稀に初潮前、閉経後でも。CA-125 上昇(数百、数千 U/ml 単位)
- Tubo-ovarian abscess(卵管卵巣膿瘍): 良性、生殖年齢、稀に小児、閉経後も。白血球↑、血沈↑、他からの播種で起こる。
- Mature cystic teratoma(成熟嚢胞性奇形種): 良性、生殖年齢、10%で両側性、20-30代では最もよくある良性腫瘍。

・Monodermal highly specialized teratoma (単胚葉性奇形種): 良性/悪性、生殖年齢、
カルチノイドなら 5-HIAA、一番多いのは卵巣甲状腺腫 (struma ovarii: 正常甲状腺組織に似る) かカルチノイド。

●Borderline tumors (境界腫瘍、悪性と良性の境界)

- ・Mucinous borderline tumor (粘液性境界腫瘍): 境界、生殖年齢か閉経後発生、
CA-125, CEA、一般に片側性、播種ある時は癌の workup を。
- ・Serous borderline tumor (漿液性境界悪性腫瘍): 境界、生殖年齢か閉経後、CA-125
一番多い境界腫瘍。
- ・Endometrioid borderline tumor (類内膜境界悪性腫瘍): 普通閉経後、CA-125、一般に片側性、予後良好。

●Malignant germ-cell tumors (悪性胚細胞腫瘍)

- ・Dysgerminoma (未分化胚細胞腫): 悪性、小児・思春期・若人で多く老人で稀。
Al-p, LDH, HCG、最も多い胚細胞腫瘍
- ・Yolk sac tumor (卵黄嚢種): 悪性、小児・思春期・若人、 α -FP, LDH
- ・Mixed germ-cell tumor (混合性胚細胞腫瘍)、悪性、小児・思春期・若人。 α -FP, LDH
- ・Embryonal carcinoma (胚性癌)、悪性、思春期、 α -FP, LDH, HCG
- ・Choriocarcinoma (絨毛癌)/gestational trophoblastic neoplasia (妊娠性絨毛性腫瘍)
悪性、思春期か生殖年齢、HCG (free and glycosylated の両者)、妊娠に伴わぬ絨毛癌は極めて稀。

●Malignant epithelial and stromal lesions (悪性上皮性、間質性病変)

- ・Serous adenocarcinoma (漿液性腺癌): 悪性、生殖年齢か閉経後、CA-125,
HE (human epididymis protein) 4、低分化も高分化もある。
- ・Endometrioid adenocarcinoma (類内膜腺癌): 悪性、生殖年齢か閉経後、CA-125, HE4,
子宮内膜症や子宮内膜癌とよく合併。
- ・Mucinous adenocarcinoma (粘液性腺癌): 悪性、生殖年齢か閉経後、CA-125, CEA,
CA-19-9、粘液性境界腫瘍とともに発生することが多い。
- ・Clear-cell adenocarcinoma (明細胞腺癌): 悪性、生殖年齢か閉経後、CA-125, HE4,
子宮内膜症と合併。
- ・Carcinosarcoma (癌肉腫): 悪性、生殖年齢か閉経後、CA-125、多くは monoclonal。
同じ細胞から発生し化生 (metaplasia) する。
- ・Transitional-cell carcinoma (移行上皮癌): 悪性、生殖年齢か、閉経後、CA-125、
高分化漿液性卵巣癌の亜型と考えられる。

8. 卵巣癌の 8 割 CA-125 ↑ (閾値なし)、良性でも ↑, HE4 も特異度優れる、両者提出。

生殖年齢の女性で子宮付属器の腫瘍の場合、子宮外妊娠、妊娠性絨毛腫瘍 (gestational trophoblastic neoplasia)、妊娠に合併した付属器腫瘍を考えます。
卵管卵巣膿瘍や卵巣捻転では CBC を確認します。

付属器腫瘍で一番重要な検査は腫瘍マーカーです。CA-125 は卵巣病変の評価に最もよく使われます。CA-125 は胸膜、腹膜上皮やミューラー管上皮から発生します。
卵巣、卵管上皮由来の癌の 80% で CA-125 が上昇します。

一方 HE4 は Human Epididymis protein 4 で卵巣癌を疑うもう一つの腫瘍マーカーです。その感度は CA-125 と同様ですが特異度は優れます。

小生、この辺のミュー管(卵管や子宮になる)だのウルフ管(精管や精嚢になる)は完全に忘却のかなたでしたので調べてみました。

胎生 6~7 週目には、胎児は内性器の起源となる「ミュー管」(卵管や子宮になる)と「ウルフ管」(精管や精嚢になる)を 2 本ずつ持っています。
男性は Y 染色体がありこれからの SRY 遺伝子が性腺原器を精巣に変化させます。Y 染色体がなければ性腺原器は自動的に卵巣になります。
つまり精巣と卵巣は由来は同じであり Y 染色体により分化が決定するのです。
そうか、それで固形の、卵巣 Sertoli-Leydig 細胞腫はテストステロンを産生するのかあと納得しました。また精巣由来の HE4(Human Epididymis protein 4)が卵巣癌で上昇する理由もわかります。

Y 染色体による性腺分化で精巣が発育すると、胎生 8 週ころから機能し始め、精巣からミュー管抑制因子 (AMH) と男性ホルモン(テストステロン) が分泌されます。
そのため、ミュー管は発育を抑制され卵管や子宮はできず、男性ホルモン(テストステロン)によりウルフ管が発達して精管や精嚢ができます。

一方、性腺分化で卵巣になると、ミュー管抑制因子 (AMH) がいないためミュー管の発育は抑制されず、卵管や子宮ができ、また男性ホルモン(テストステロン) が働かないためウルフ管が発達せず精管や精嚢はできません。

つまり、内性器の分化は基本が女性型であり、Y 染色体による精巣からのミュー管抑制因子 (AMH) と男性ホルモン(テストステロン) がある場合のみ男性型になります。
卵巣の有無は内性器の発達には無関係なのです。

興味深かったのは妊娠 20 週でテストステロンが多いと脳の性中枢が体を男性として認識し出生以後も男性としての性行動を取ります。この時期にテストステロンが少ないと以後、女性としての行動を取ると言うのです。そうか、性同一障害はすでにこの時期に生ずるのかと驚きました。孫を見ていてなぜ男子は車に異常に興味を示し女子は興味を持たないのか、とても不思議に思います。Sex は肉体的な男女差ですが gender は精神的な男女差です。Gender は自分でコントロールできないのです。

小生、中学生の時、「あーら、仲田君」という男性の友人がいました。
同窓会で会ったところ初志貫徹、おかまバーの人気ホストになっていたのにはたまげました。
Gender は自分でコントロールできないのです。

CA-125 は卵巣病変の評価に最もよく使われます。
CA-125 は胸膜、腹膜上皮やミュー管上皮から発生します。
卵巣、卵管上皮由来の癌の 80% で CA-125 が上昇します。

CA-125 は閉経後女性での癌で感度 69-87%、特異度 81-93%。エコーと併用でさらにパフォーマンスは上がります。

APOG (the American College of Obstetricians and Gynecologist) は分娩後女性の付属器腫瘍や CA-125 が 35U/ml 以上の場合、婦人科腫瘍医への紹介を推奨しています。

ただし卵巣癌の 100%で CA-125 が上昇するわけではなく転移性の卵巣・卵管癌の 20%で CA-125 は正常です。また初期の stage 1 では感度 25%に過ぎず、また高分化漿液性腺癌(粘液性卵巣癌のような)でも低いのです。

また CA-125 は良性疾患、つまり妊娠、子宮内膜症、炎症性腸疾患、腎疾患、非悪性の腹水、また腹膜炎、CA-125 のクリアランスが低下したときでも上昇します。

従って CA-125 単独で上皮卵巣癌が診断確定できるわけではありません。

閉経前女性で CA-125 高値の場合、癌を疑いますが閾値ははっきりしません。

AGOG では専門医の意見 (expert opinion) により CA-125 が 200U/ml 以上の場合、婦人科腫瘍医紹介を推奨していましたが、最近この閾値は取り下げられました。

Human epididymis protein 4 (HE4) は卵巣癌を疑うもう一つの腫瘍マーカーであり

その感度は CA-125 と同様だが特異度は優れます。

米国では卵巣癌検出に複数項目の検査があります。

Overa test は Apolipoprotein A-1, Human epididymis protein(HE4), FSH, Transferrin, CA125 の 5 つの検査を行います。

OVA1 も Apolipoprotein A01, Transthyretin, β 2 microglobulin, Transferrin ,CA125 の 5 つの検査を行います。

しかし、これらの複数テストは高価で臨床的利益ははっきりしません。

これらの検査の経済学的モデル研究では、これらは高価であり単に婦人科腫瘍専門医に紹介するほうが安上がりであるとの、がっかりな結論でした。

まとめると卵巣癌の 8 割で CA-125 が上昇(閾値なし)しますが、良性疾患でも上昇します。

HE4 (Human epididymis protein 4) は精巣由来ですが卵巣癌で分泌されることがあり特異度が優れます。というわけで卵巣癌を疑ったら CA-125 と HE4 を提出するとよさそうです。

9. 卵巣生検は病巣散布，悪化！卵巣癌は血行でなく腹腔散布。卵巣サイズ 4×2.5 cm→閉経期アーモンド大。

卵巣癌を疑ったら生検をやるものだと思っていましたが、意外だったのは「生検は腹腔内に病変を散布し癌の場合ステージが上がる可能性があるので常に避けよ (should almost always be avoided)」というのです。

以前、The Lancet の 2007 年 5 月 19-25 日号に下記「癌転移」の総説がありました。

へーと思ったのは、癌転移はふつう血行性転移を起こしますが、「卵巣癌はめったに血行性転移せず腹腔内散布で転移する」と言うのです。そういえば小生、卵巣癌の全身転移って見たことがありません。「癌細胞の種 (seed) はそれが適した土壌 (soil) でのみ発育する」のです。

また非常に驚いたのは、「癌は転移前に既に転移の最適位置 (pre-metastatic niche) を準備している」というのです。癌はランダムに転移するのではなく露払い役がまず先に転移場所に行ってそこを掃除して待っているわけです。

[conference-19_11.pdf \(nishiiizu.gr.jp\)](#)

癌転移: 最近の発見、新しい治療戦略、Metastasis: Recent discoveries and novel treatment strategies, The Lancet, May19-25,2007, 西伊豆早朝カンファ

子宮付属器の病変は広範ですがたいてい次の3つ、benign, malignant, borderline に分類されます。最終診断には組織診が必要ですが年齢と臨床症状を考慮して急性疾患を除外し悪性の可能性を評価します。これには病歴、身体所見、臨床検査、そして最も重要なのは画像診断です。

卵巣は骨盤の ovarian fossa(卵巣窩)に位置し白灰色 (whitish-gray) です。

サイズは20代で4 cm×2.5 cm、加齢とともに小さくなり閉経期はアーモンド大です。

卵巣は卵管 (fallopian tube) に寄り添い (nestled)、卵管は子宮角 (uterine cornua) に続きます。卵管の血流と神経は卵管間膜 (mesosalpinx) から入り、卵管間膜と卵巣への血管が卵管と卵巣を支えます。

卵巣はステロイド形成、生殖、卵母細胞 (oocytes) 放出を行います。卵巣の3つの組織で行われます。即ち表皮・卵巣精索 (ovarian cords) と間質 (stroma)、始原生殖細胞 (primordial germ cells) です。各組織にはそれに対応する良性または悪性病変があります。

Epithelioid tumors (類上皮腫瘍) は表皮より発生し卵巣腫瘍の多くを占めます。

卵巣精索と間質からの腫瘍は支持表皮細胞から由来しホルモン産生や線維組織腫瘍ができます。生殖細胞からの腫瘍は奇形種や卵黄嚢 (yolk sac) 腫瘍を生じます。

10. 単一嚢胞±隔壁は常に良性。複合病変で癌化は7か月以内！奇形種で捻転は0.2%！

小生、医師になって初めてのローテが産婦人科でした。

驚くことに医長は「君ら自治医大卒業生は僻地に行くから」と手術は全て執刀医 (Messer) としてやらせてくれました。初めての手術は卵巣奇形種でした。

摘出して医長に「ムンテラはやっという」と言われて、ご家族の前で奇形種を切り開いたところ髪の毛が出てきたのには自分自身がぎくりとしました。

しかしこの総説によると以前は奇形種は卵巣捻転の懸念からたいてい手術が行われましたが現在はたいてい観察だけだそうです。2017年、奇形種408例で卵巣捻転は1例(0.2%)だけだったというのです。

奇形種といえば2007年頃から卵巣奇形腫により起こる NMDA 受容体抗体脳炎 というグルタミン酸が関与する脳炎が知られていますが、この総説にはこの記載はありませんでした。

下記は卵巣奇形腫により起こった NMDA 受容体抗体脳炎による岡山の女性の実話です。この実話は佐藤健、土屋太鳳主演で映画化 (八年越しの花嫁) もされています。

<https://www.youtube.com/watch?v=nKCw0aT0nGI>

(8 年越しの花嫁 奇跡の実話、ユーチューブ 5 分、NMDA 受容体抗体脳炎)

彼氏と会ったことが突然思い出せなくなりその 3 日後に心停止、CPR で蘇生しましたが意識が 1 年数ヶ月なかったのです。卵巣奇形腫摘出により次第に回復、結婚予定日から 8 年後に結婚し出産もしています。ただ下肢の廃用性萎縮で車椅子の生活となったようです。

若い女性で卵巣奇形腫があると、この神経成分中の NMDA 受容体に対する抗体が形成され、これが血管脳関門を通り抜けて海馬で脳炎を起こすというものです。

Dermoid tissue epitopes (類皮組織抗原決定基)が海馬の NMDR 受容体と交差反応するという訳です。

女性発症ではたいてい卵巣奇形腫が、男性では睾丸奇形腫や肺小細胞癌などが多いようです。

最近では総合診療の症例検討会で時折みかけます。

1973 年の映画でエクソシストという、それはそれは恐ろしいホラー映画がありました。

悪魔が憑依した(とりついた)少女と牧師が対決するというストーリーです。

客の前で尿失禁したりベッドが揺れるほどの癲癇(てんかん)発作を起こしたり 首が 180 度反対を向いたりします。また突然ラテン語を話したりします。NMDA 受容体抗体脳炎では不明瞭な外国語あるいは異常な訛りで話し出したり 反響語(echolalia: 他人の言ったことを繰り返す)等を示すことがあるそうです。

エクソシストの原作のモデルとなった少年は NMDA 受容体抗体脳炎だったのではないかとされています。

<NMDA 受容体抗体脳炎の 5 徴>

- 1) 統合失調様症状
- 2) 痙攣発作
- 3) 無反応・緊張病性昏迷状態
- 4) 中枢性低換気
- 5) 奇異な不随運動

【良性、複合、悪性病変の卵巣腫瘍 3 種にいかに対処するか】

【画像上、良性病変に対する治療:単一嚢胞±隔壁】

一番無害な病変は単一嚢胞で全年齢の女性にみられます。これは常に(invariably)良性であり 50-70%で自然退縮します。薄い隔壁があってもリスクは上がりません。

隔壁を伴う卵巣嚢胞 2870 例の 20 年フォローでなんと 1 例として悪性化はありませんでした。大きな嚢胞で有症状なら手術することもあります。単純嚢胞ならエコーによるフォローだけでよいそうです。その頻度と期間ははっきりしません。

【複合病変の治療】

50 歳以上で小さな複合病変で、良性あるいは不明(indeterminate)の 1363 例では癌または境界腫瘍(borderline tumor)は 7 か月以内に発生したとのこと。

そこで AGOG では嚢胞で固形成分がない場合は 1 年間フォロー、固形成分がある低リスク病変では 2 年間のフォローを推奨しています。

出血性嚢胞、子宮内膜腫、成熟奇形種はすべて良性の複合病変でありエコーでわかります。有症状では手術します。腹腔鏡、ロボット手術が回復が早く低コスト、満足度が高いようです。ロボット手術より通常の腹腔鏡手術のほうが手術時間は短く安価です。無症状なら観察だけでよいとのこと。

以前は奇形種は卵巣捻転の懸念からたいがい手術が行われましたが現在はたいがい観察だけです。2017年、奇形種408例で卵巣捻転は1例(0.2%)だけでした。

2008年 Cochrane review では子宮内膜腫(子宮の内腔以外に子宮内膜に似た組織ができる。卵巣にできて出血すればチョコレート嚢胞)の不妊症(subfertility)患者で、子宮内膜腫切除により妊娠率は増え odds ratio は 5.21;95%CI, 2.04-13.29 でした。しかし後の研究で、子宮内膜腫切除により卵巣のリザーブが減少することがわかりました。

11. 高リスク付属器腫瘍では産婦人科医でなく婦人科腫瘍医紹介で生存率高い。

【中間あるいは悪性病変の治療】

高リスクの子宮付属器腫瘍患者では産婦人科医よりも婦人科腫瘍専門医に紹介したほうが生存率は高いそうです。しかし実際には腫瘍専門医に紹介されるのは40-50%です。

2016ACOG ガイドラインでは次のクライテリアを満たす時は腫瘍専門医への紹介を推奨です。

- i. 閉経後でCA-125 高値
- ii. エコーで癌疑い、
- iii. 腹水、結節性または癒着した骨盤内腫瘍
- iv. 腹腔内、遠隔転移
- v. 閉経前または後で腫瘍リスクスコアが高い時。

12. 小児は疼痛,月経不順,思春期早発で受診。妊娠時皮様嚢種多い。腹腔鏡は14-27週で。

小児、思春期で子宮付属器腫瘍は稀で小児10万人に1人ですが悪性のことが多いようです。偶然見つかるのでなく疼痛、月経不順、思春期早発症で受診します。単純嚢胞はほとんど常に良性だが固形腫瘍で9cm以上の径があるとき癌の確率は70%です。良性でも有症状では手術を行います。卵巣の保存に配慮します。卵巣捻転を起こすことも多いです。嚢胞があり捻転を起こした場合は捻転を解除し嚢胞切除を行います。

妊娠中の付属器腫瘍はルチンのエコーで偶然見つかることが多いようです。

卵巣、卵管癌は稀であり妊娠時に一番多いのは皮様嚢種です。

なお皮様嚢種(dermoid cyst)は外胚葉の真皮、表皮成分からなりますが、奇形種(teratoma)は外胚葉だけでなく中胚葉、内胚葉成分も含まれます。

妊娠中の腫瘍診断は難しく、CA-125は妊娠でも上昇しますしHCGやLDHも上昇します。エコーが主となりますが妊娠が進行するにつれて付属器は膈から離れますからエコー診断は困難になります。被曝がないMRIを行います。gadolinium 投与は避けます。

CTは放射線被曝をおこしますが線量は50mGy未満で胎児奇形を起こす可能性は少ないそうです。ヨードが胎盤を通過して胎児甲状腺を抑制しますが催奇性や発がん性はありません。

エコー上、良性であれば観察でよいし癌の可能性があれば手術となります。

妊婦では腹腔鏡は避けます。腹圧上昇で胎盤血流低下、二酸化炭素吸収で胎児のアシドーシスを起こす危険があるからです。腹腔鏡で手術創感染の可能性は少ないようです。

長期成績では腹腔鏡と胎児奇形、発達障害との関連はありません。腹腔鏡を行う場合は妊娠第2期(妊娠14週から27週まで)に行うのがよいとのこと。自然流産の危険がすくなく子宮もまだ小さいからです。

13. 付属器腫瘍の処置、O-RADS 2020 一覧

子宮付属器腫瘍をどのように処置(disposition)するか O-RADS 2020 ってのがあります。

【the Ovarian-Adnexal Reporting and Data System (O-RADS 2020)】

子宮付属器腫瘍 1054 例で 304 例の悪性病変の 300 例が category 4 か 5 に分類された。

癌発見の感度 98.7% (95%CI;96.5-99.6)、特異度 83.2% (95%CI; 80.2-85.8)。

付属器腫瘍の分類として信頼性がある。

Category

O-RADS 1: 正常卵巣

O-RADS 2: ほぼ良性病変(癌のリスク<1%)、経過観察、画像フォロー。

O-RADS 3: 低リスク病変(癌のリスク1-10%)、産婦人科コンサルト。

O-RADS 4: 中等リスク病変(癌のリスク10-50%) 婦人科腫瘍医にコンサルト。

O-RADS 5: 高リスク病変(癌のリスク>50%)、婦人科腫瘍医にコンサルト。

それでは NEJM 総説「卵巣と卵管病変」最重要点 13 の怒涛の反復です。

1. 子宮付属器腫瘍に内診の感度は低く良・悪性の区別もできぬが周囲癒着はわかる。
2. 付属器腫瘍は3つ自問: 要緊急手術(CBC, HCG)? 悪性か? 挙児やホルモン維持希望は?
3. 緊急手術を要するのは、捻転、外妊、悪性病変による腸閉塞! CBC, HCG で外妊否定!
4. 卵管、卵巣癌は高齢でリスク↑、2割は遺伝性(BRCA1,2等)、家族歴聞け!
5. 卵巣癌は卵巣だけでなく卵管采からも発生! 卵管は全切除、卵管采を徹底的検索!
6. 診断にエコー重要、良性は嚢胞(径<10cm), 固形成分(-)か径7mm以下, 音響陰影, 血流(-)。
7. エコーからの付属器腫瘍鑑別一覧。形態が複雑なほど悪性リスクは高い!
8. 卵巣癌の8割 CA-125↑(閾値なし), 良性でも↑, HE4も特異度優れる, 両者提出。
9. 卵巣生検は病巣散布, 悪化! 卵巣癌は血行でなく腹腔散布。卵巣サイズ 4×2.5 cm→閉経期アーモンド大。
10. 単一嚢胞±隔壁は常に良性。複合病変で癌化は7か月以内! 奇形種で捻転は0.2%!
11. 高リスク付属器腫瘍では産婦人科医でなく婦人科腫瘍医紹介で生存率高い。
12. 小児は疼痛, 月経不順, 思春期早発で受診。妊娠時皮様嚢種多い。腹腔鏡は14-27週で。
13. 子宮付属器腫瘍の処置、O-RADS 2020 一覧