原 著

当院における卵巣成熟奇形腫手術症例の検討

独立行政法人国立病院機構東京医療センター産婦人科

山下 博、吉津照見、三辻礼美、野上侑哉、辻 浩介、植木有紗、
大野暁子、三上佳子、山本阿紀子、高橋 純Clinical features of mature ovarian teratoma cases:
A single institutional experience

Hiroshi Yamashita, Terumi Yoshizu, Hiromi Mitsuji, Yuya Nogami, Kosuke Tsuji,

Arisa Ueki, Akiko Ohno, Yoshiko Mikami, Akiko Yamamoto, Jun Takahashi

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Tokyo Medical Center

Abstract

Objective: Clinical features of mature ovarian teratoma cases were investigated.**Methods:** A total of 185 patients with mature ovarian teratoma surgically treated at our hospital between 2009 and 2013 were included in this study. Clinical data were obtained from patients' medical records. Clinical variables were analyzed by student's t-tests. Pearson correlation analyses were performed to analyze the correlation between tumor size and tumor markers (squamous cell carcinoma antigen (SCC) and CA19-9).**Results:** Pearson correlation coefficients between tumor size and SCC, and tumor size and CA19-9 were 0.270 and 0.413, respectively. Age, tumor size, and squamous cell carcinoma antigens in the laparotomy group were significantly higher than those in the laparoscopy group. In the salpingo-oophorectomy group, only age was significantly higher than that in the cystectomy group.**Conclusion:** Age, tumor size, and squamous cell carcinoma antigens may affect the decision to perform laparotomy in mature teratoma patients. Since tumor markers are related to tumor size, we should consider the possibility of the effect of tumor size in cases of ovarian mature teratomas with abnormal tumor markers.**Key words:** ovarian mature teratoma, tumor marker, laparoscopic surgery

諸 言

卵巣の成熟奇形腫は全卵巣腫瘍の10-40%を占めると言われている良性卵巣腫瘍であり^{1,2)}、腹腔鏡手術症例としても頻繁に経験する。奇形腫の手術療法においては、悪性の可能性の有無は術式決定のための重要な要因であり、通常腫瘍マーカー検査とMRIなどの画像検査を用いて総合的な評価を行う。腫瘍マーカーとしてはしばしばCA19-9やSCCが異常値を示すが、術式決定にどの程度これらの異常を考慮すべきかについての指針は無く、このような症例の術式決定にはしばしば苦慮する。当院においては術式の選択は諸検査や患者

の希望に基づいて総合的に主治医が判断しており、術式決定に関するアルゴリズムは存在していない。今回我々は、当院における卵巣成熟奇形腫に対して手術を行った症例について臨床的特性について後方視的検討を行ったので報告する。

方 法

2009年1月より2013年12月までに当院にて手術を行い、病理学的に成熟奇形腫であることが確認された185例を対象とした。なお、術前の画像検査で悪性卵巣腫瘍が疑われた症例は除外した。当院倫理委員会の承認のもと、診療記録に基づき対象症例集団の基本的特徴を検討した。その上で腫

瘍マーカーと腫瘍の大きさとの相関について検討を行った。また、術式ごとの患者特性を比較するために術式間の年齢、腫瘍の大きさ、腫瘍マーカー（CA19-9およびSCC）、および茎捻転の有無などについて比較を行った。さらに、2016年5月における再発の有無についても検討を行った。

腫瘍の大きさについては、他の報告と比較するために患者背景については腫瘍の最大径を用いたが、腫瘍マーカーとの相関を検討する際には成熟奇形腫のほとんどの症例が嚢胞性であり、体積よりも表面積(S)に対する相関性を検証することが合理的であると考え、MRIおよびCT画像より腫瘍の長径(D)を計測し、腫瘍表面積(S)は、腫瘍長径(D)を用いて $S(\text{cm}^2) = 4 \times 3 \times D(\text{cm}) / 2$ で近似し、腫瘍が複数個ある場合にはそれらの和を用いた。

術式別の年齢、腫瘍表面積、および腫瘍マーカーの平均値の差の検定にはt検定を用いた。腫瘍マーカーと腫瘍表面積との相関の検討についてはPearsonの積率相関を用いて解析した。

結 果

成熟奇形腫の患者背景について表1に示す。年齢の中央値は33歳（16歳～85歳）、腫瘍最大径の中央値は7.0cmであった。1患者あたりの腫瘍の数は1個が149例（80.5%）と最多であり、ついで2個が27例（14.6%）、3個が9例（4.9%）であった。左右差については右、左、両側性がそれぞれ80例、69例、および36例であった。また、手術症例のうち茎捻転が認められたものは20例（10.8%）であった。腫瘍マーカーについては、CA19-9が測定されていた144例の中央値（範囲）が27.35U/ml（0.6-4245）、SCCが測定されていた134例の中央値（範囲）が1.0ng/ml（0.5-9.7）であった。CA19-9が上限を超えていたのは59例（41.0%）でありSCCについては23例（17.2%）であった。

これらの患者背景をふまえ、腫瘍表面積と腫瘍マーカー（SCCおよびCA19-9）との相関性について検討をおこなった。Pearsonの積率相関係数およびその検定によれば、腫瘍表面積とSCCの間の相関係数は0.270（ $p < 0.001$ ）と弱い相関関係が認められ、腫瘍表面積とCA19-9の間では相関係数は0.413（ $p < 0.001$ ）と中等度の相関が認められた（図1）。今回検討を行った185例とは別に調査期間中に1例のみ術前に長径12.5cmの成熟奇形腫と考えられていたが、術後の病理検査にて扁平上皮癌への悪性転化が判明した症例を経験した。悪

表1 患者背景

Age	
Median (range)	33 (16-85)
Tumor size	
Diameter (cm)	
Median (range)	7.0 (1.7-25)
Surface area (cm ²)	
Median (range)	150 (11.7-1875)
No. of Tumors per patient	
1	149
2	27
3	9
Laterality	
Right	80
Left	69
Bilateral	36
Ovarian torsion	
Yes	20
No	165
Preoperative tumor marker	
CA19-9 (n=144)	
Median (range)	27.35 (0.6-4245) U/mL
Above ULN*	59 cases (41.0%)
SCC (n=134)	
Median (range)	1.0 (0.5-9.7) ng/mL
Above ULN*	23 cases (17.2%)

*ULN: upper limit of normal

性転化症例のSCCおよびCA19-9と腫瘍表面積の関係を図1に星印でプロットしたところ、良性例に対してSCCが著しく高かった。

次に術式の内訳を表2に示す。当院においては成熟奇形腫に対しては腹腔鏡手術が145例（78.4%）に施行されており、開腹手術は40例（21.6%）に施行されていた。腹腔鏡手術症例においては付属器摘出が施行されたのは145例中45例（31.0%）であったが、開腹手術症例においては40例中24例（60.0%）と腹腔鏡手術に比べて高い割合であった。緊急手術症例である茎捻転の20例とその他の待機的手術の165例を比較してみると、茎捻転症例において最も多かった術式は腹腔鏡下付属器摘出術（45%）であったのに対し、待機的手術症例において最も多かった術式は腹腔鏡下嚢腫摘出術（59%）であり、茎捻転症例と待機的手術症例では術式の分布が異なっていた（図2）。そこで待機的手術の165例について術式間の年齢、腫瘍表面積、および腫瘍マーカーの平均値の差について検討を行った（表3）。開腹手術と腹腔鏡手術の比較においては年齢、腫瘍表面積、およびSCCの平均値が開腹手術において有意に高かった。また、付属

図1 腫瘍マーカーと腫瘍表面積の相関：SCCとは弱い相関、CA19-9とは中等度の相関が認められた
(S：腫瘍表面積 r：相関係数) ★印は悪性転化症例

表2 術式の内訳

	腹腔鏡 (n=145)	開腹(n=40)
付属器摘出*	45	24
嚢腫摘出	100	16

*対側嚢腫摘出症例も含む

図2 茎捻転症例 (A) と待機的手術症例 (B) の術式分布

表3 術式間の臨床的特徴の違い

1. 開腹手術と腹腔鏡手術

	開腹	腹腔鏡	p 値
年齢 (歳)	41.4±16.3	33.6±9.6	0.001>
腫瘍表面積 (cm ²)	289.5±355.5	188.4±113.9	0.006
SCC (ng/dl)	1.97±2.27	1.14±0.51	0.0011
CA19-9 (U/ml)	55.2±39.2	72.7±149.5	0.623

2. 付属器摘出術の有無

	付属器切除あり	付属器切除なし	p 値
年齢 (歳)	46.3±12.4	29.7±5.8	0.001>
腫瘍表面積 (cm ²)	240.8±268.9	191.1±129.7	0.111
SCC (ng/dl)	1.16±0.58	1.32±1.19	0.422
CA19-9 (U/ml)	94.0±189.3	58.2±105.3	0.163

器摘出を実施した症例としなかった症例においては年齢の平均値が付属器摘出実施群において有意に高かった。

また、185例のうち術後4ヶ月以上経過観察がされていた85例（両側付属器摘出症例を除く）について再発の検討を行った。その結果、観察期間の中央値は14ヶ月（4-84ヶ月）であり、再発は2例（2.3%）に認められた。

考 察

卵巣の成熟奇形腫は全卵巣腫瘍の10-40%を占めると言われている良性卵巣腫瘍であり、日常臨床においても頻繁に経験する^{1,2)}。成熟奇形腫が疑われる症例に対する手術療法は若年者が多いことから腹腔鏡手術を念頭に置いて術式を検討することが多いが、他の卵巣腫瘍同様に悪性腫瘍である可能性について検討した上で術式を決定する必要がある。悪性腫瘍の可能性を検討するための術前検査として、MRIによる画像検査の他に腫瘍マーカー検査が一般的に施行されるが、今回の検討でも明らかなように成熟奇形腫が画像診断にて疑われる症例においては、CA19-9やSCCといった腫瘍マーカーがしばしば異常値を示すため、術式の判断を迷う症例が少なからず存在すると考えられる。特にSCCが高い例においては悪性転化を念頭に置く必要があるが、一般的には成熟奇形腫の悪性転化は閉経後の症例に多く成熟奇形腫全体の1-2%と少なくSCCの異常だけで開腹や付属器摘出といった侵襲的で卵巣予備能を下げる治療選択を行った場合、過剰治療例が増えることが懸念される。Kikkawaらは37例の卵巣成熟奇形腫に発生した扁平上皮癌37例の解析より、45歳以上で10

cmを超える奇形腫を疑う腫瘍ではSCCを測定すべきであるとしている³⁾。我々が経験した悪性転化例は大きさについては10cmを超えていたが年齢は30歳と若年であり成熟奇形腫の悪性転化としては典型的とは言えなかった。

今回の研究において患者背景は、腫瘍マーカーについてはCA19-9が41.0%、SCCが17.2%の割合で異常値を示しており他の報告と同様の結果であった^{4,6)}。その他の背景（年齢、側性、腫瘍最大径、茎捻転の頻度）についても諸家の報告とほぼ同様であったため、対象となった集団に関する選択バイアスは少ないと考えられた⁷⁻¹⁰⁾。腫瘍の大きさとこれらの腫瘍マーカー値との間にある程度の正の相関が認められたことからCA19-9やSCCの異常が認められた場合でも、腫瘍の大きさが異常値の原因である可能性も考慮し、日常臨床で行われているように画像検査所見などを併せた総合的な判断で手術方法を選択する必要があると考えられた。CA19-9と成熟奇形腫の大きさとの関連性についてはいくつかの報告があり、関連性が見いだせなかったとする報告もあるが⁵⁾、概ね大きいほどCA19-9値が高くなる傾向であるとする報告が多い^{4,10-12)}。CA19-9は血液型関連糖鎖抗原であるLewis A抗原 (Le^a) がシアル化されたsialyl Lewis A抗原であり、伊藤は成熟奇形腫における気管支腺組織および気管支上皮におけるCA19-9の局在を示し、これらの組織から直接血流中に分泌される以外に嚢胞内に貯留し嚢胞内で周囲毛細血管へ漏出し血中へ移行するルートがあることを考察した。またCA19-9の局在が認められなかった気管支上皮組織においてはLe^aが陰性であることを示し、10%程度存在すると考えられる遺伝的にLe^a

陰性症例においては成熟奇形腫症例でもCA19-9は産生されないであろうと考察した¹³⁾。図1において腫瘍表面積が著しく大きいにも関わらずCA19-9が正常値を示した症例はこのような背景があるのかもしれない。一方でSCCと成熟奇形腫の関係についての報告は少なく、Kataokaらの腫瘍の長径とSCCとの関連性は認められないとする報告やMoriらの健常群よりも成熟奇形腫群の方がSCCの平均値が有意に高いとする報告があるが今回の結果と単純に比較することは難しいと考えられた^{10,14)}。

当院においては、術式は主治医の総合的な判断と患者の同意により決定されており、術式選択に共通したアルゴリズムは存在しない。しかしながら成熟奇形腫に対する待機的手術症例においては、開腹手術と腹腔鏡手術の比較では年齢、腫瘍表面積、およびSCCの平均値は開腹手術において有意に高く、また付属器摘出については付属器摘出を含む術式を選択した群において年齢の平均値が有意に高かったことからこれらの要因は共通した判断材料となっている可能性が示唆された。茎捻転症例については、腹腔鏡下付属器摘出術の割合が多く、術中所見で血流不全により付属器摘出が妥当であると判断された例が多かったと考えられた。

再発に関して再発率は2.3%と他の報告と同様であったが¹⁵⁾、観察期間のばらつきが大きかったことや再発症例が2例のみであったため、更に症例数を重ねて検討することが必要であると考えられた。

(本論文の要旨は第54回日本産科婦人科内視鏡学会において発表した)

【文 献】

- 1) MATZ MH: Benign cystic teratomas of the ovary. A review. *Obstet Gynecol Surv* 1961;16:591-605.
- 2) Ayhan A. et al.: Mature Cystic Teratomas Of The Ovary: case series from one institution over 34 years. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* 2000; 88(2): 153-7.
- 3) Kikkawa F. et al.: Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Cancer* 1998; 82(11): 2249-55.
- 4) Emin U. et al.: Tumor markers in mature cystic teratomas of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279(2): 145-7.
- 5) Frimer M. et al.: Role of elevated cancer antigen 19-9 in women with mature cystic teratoma. *Reprod*

Sci 2014; 21(10): 1307-11.

- 6) 牧原夏子 他：卵巣奇形腫における悪性転化の術前予測についての検討. *日産婦内視鏡学会* 2014; 30(1): 112-6.
- 7) Comerci JT. et al.: Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstetrics and gynecology* 1994; 84: 22-28.
- 8) 金城盛吉, 千葉 裕, 田村是六. 最近10年間の当科における良性卵巣腫瘍の臨床統計. *産科と婦人科* 1994; 61(6): 833-8.
- 9) 井浦俊彦 他：卵巣腫瘍茎捻転の疫学的考察. *産婦人科の実際* 1996; 45(9): 1247-51.
- 10) Kataoka T, Watanabe Y, Hoshiai H.: Retrospective evaluation of tumor markers in ovarian mature cystic teratoma and ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(8): 1071-6.
- 11) Dede M. et al.: CA19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16(1): 189-93.
- 12) Cho H. et al.: CA19-9 elevation in ovarian mature cystic teratoma: discrimination from ovarian cancer -CA19-9 level in teratoma. *Med Sci Monit* 2013; 19: 230-5.
- 13) 伊藤耕造：成熟嚢胞性奇形腫におけるCA19 -9の意義に関する研究. *日本産科婦人科学会雑誌* 1992; 44: 524-528
- 14) Mori Y. et al.: Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2003; 90(2): 338-41.
- 15) 藤本麻葉 他：卵巣成熟嚢胞性奇形腫の再発に関する検討. *関東産婦誌* 2012; 49: 679-82.