原 著

卵巣成熟嚢胞性奇形腫における腫瘍マーカーとの相関についての検討

君津中央病院 産婦人科

平敷好一郎、糸井瑞恵、河原井麗正、木村博昭

Correlation between tumor marker expression and tumor diameter in mature cystic teratoma of the ovary

Koichiro Hirashiki, Mizue Itoi, Yoshimasa Kawai, Hiroaki Kimura

Department of Obstetrics and Gynecology, Kimitsu Central Hospital

Abstract

Objective: We investigated the correlation between tumor diameter and the expression of tumor markers in ovarian mature cystic teratoma (MCT).

Methods: Thirty-two patients with MCT who were surgically treated at our hospital between January 2013 and March 2015 were included in this study. We investigated the correlation between tumor diameter and tumor marker expression (squamous cell carcinoma antigen [SCC], carcinoembryonic antigen [CEA], carbohydrate antigen [CA]125, and CA19-9).

Results: The median tumor diameter was 7.8 cm (range 5.0-16.0 cm). The median values of SCC, CEA, CA125, and CA19-9 were 1.25 ng/mL (range 0.6-3.5 ng/mL), 1.4 ng/mL (range 0.5-10.9 ng/mL), 16 U/mL (range 5.0-86.1 U/mL), and 34.6 U/mL (range 2.0-949.4 U/mL), respectively. The levels of SCC and CEA showed significant positive correlations with tumor diameter (respective correlation coefficients = 0.499 and 0.460), while the levels of CA19-9 and CA125 showed no significant correlation with the tumor diameter. We also encountered an example of malignant transformation of MCT during the study period. The tumor diameter in this case was 18.8 cm, and the preoperative level of SCC was 25 ng/mL, which is remarkably high, even considering the tumor diameter.

Conclusion: In this study, the levels of SCC and CEA showed significant positive correlations with tumor diameter. High preoperative SCC and CEA levels may suggest that the tumor diameter should be considered when planning laparoscopic surgery. On the other hand, in cases in which the tumor markers are remarkably high, preoperative evaluation for the possibility of malignancy may be necessary.

Key words: mature cystic teratoma, tumor marker, tumor diameter

【緒 言】

成熟嚢胞性奇形腫 (Mature cystic teratoma: 以下MCT) は全卵巣腫瘍の10~20%を占め、生殖年齢を中心に幅広い年代に認められる代表的な卵巣腫瘍である^{1,2)}。その中で1-2%と極めて稀ではあるが、悪性転化を来す症例の存在が知られており、約80%は扁平上皮癌とされる³⁾。近年、MCTに対する手術療法として腹腔鏡下手術が多く行われているが、一方で悪性転化の可能性から術式選択にあたり、術前の鑑別診断は重要である

と考えられる。鑑別としては年齢、腫瘍マーカー、腫瘍サイズが有用であるとされ^{4,5)}、当科でも術前に腫瘍マーカーの測定および超音波、CT、MRIによる画像診断等を行っているが、腫瘍マーカーが基準値を超える場合に、どの程度を異常として考慮すべきか判断に迷う症例も決して少なくない。今回我々は、自施設で術後にMCTと診断された症例における術前の腫瘍マーカー値と画像上の腫瘍径との相関の有無について後方視的に検討を行った。

【対象と方法】

2013年1月より2015年3月までに当科にて手術を施行し、病理診断にて卵巣のMCTと診断された32例を対象とし、当院倫理委員会の承認（第360号）のもと、術前に計測された腫瘍マーカー値（血清squamous cell carcinoma antigen (SCC)、carbohydrate antigen (CA) 125、carbohydrate antigen (CA) 19-9、carcino-embryogenic antigen (CEA)）と腫瘍最大径との間の相関関係につき検討を行った。

腫瘍最大径に関しては、術前に撮影した骨盤MRIのT2強調画像にて矢状断、横断像より計測を行った。緊急搬送例などMRI撮影が施行されなかった症例が32例中5例あり、これらの症例に関しては術前に行った超音波およびCT画像より同様に最大径の計測を行った。また、両側性の症例を2例認め、両側の内で大きい方を腫瘍最大径として扱った。腫瘍最大径と各々の腫瘍マーカー値との間で相関係数（Pearson's r ）を求め、その相関関係の有無につき検討した。

【結 果】

32例に施行した手術の内訳は、開腹手術5例（付属器切除4例、腫瘍核出術1例）、腹腔鏡下手術27例（付属器切除9例、腫瘍核出術18例）であった。開腹手術が選択されたのは、卵巣茎捻転での緊急手術となった症例が3例、術前の画像所見で悪性の可能性が疑われた症例が1例、肥満による症例が1例であった。

32例の年齢、BMI、最大腫瘍径、腫瘍マーカー測定値を表1に示す。年齢の中央値は34歳（範囲：17-84歳）、BMIの中央値は21.6（範囲：17.2-30.3）であり、最大腫瘍径の中央値は7.8cm（範囲：5.0-16.0cm）であった。術前の腫瘍マーカー測定値は、それぞれ中央値でSCC 1.25 ng/ml（範囲：0.6-3.5 ng/ml）、CA125 16 U/ml（範囲：5.0-86.1 U/ml）、CA19-9 34.6 U/ml（範囲：2.0-949.4 U/ml）、CEA 1.4 ng/ml（範囲：0.5-10.9 ng/ml）であり、基準値を超えた割合は、SCC 15.4%、CA125 13.3%、CA19-9 43.3%、CEA 13.0%であり、CA19-9で他の腫瘍マーカーに比べ、基準値を超える症例が多い傾向にあった。

腫瘍マーカー値と腫瘍最大径との間の相関関係についての検討を図1に示す。SCCでは相関係数（ r ）= 0.499、CEAでは r = 0.460と正の相関関係を認め、いずれも腫瘍径が大きくなるにつれて腫瘍マーカー値が大きくなるという有意な正の相関関係を認めた（SCC : p = 0.009、CEA : p = 0.027）。CA125においても r = 0.353と正の相関を認めたが、腫瘍径との間の相関関係に有意差は認めなかった（ p = 0.060）。CA19-9では r = -0.007とごくわずかな負の相関を認めたが、CA125同様腫瘍径との間の相関関係に有意差は認めなかった（ p = 0.970）。CA19-9の検討において腫瘍径に比し、マーカー値が著しく高値（949.4 U/ml）を示す症例を1例認め、その1例を除外しての検討も行ったが、やはりCA19-9と腫瘍径との間に有意な相関関係は認めなかった。また、両側性の症例が2例あり、両方の最大径の和を腫瘍最大径として扱

表1 患者背景（年齢、BMI、最大腫瘍径、腫瘍マーカー値）

年齢(歳) (中央値、範囲)	34 (17-84)	
BMI (中央値、範囲)	21.6 (17.2-30.3)	
最大腫瘍径 (cm) (中央値、範囲)	7.8 (5.0-16.0)	
腫瘍マーカー	測定値(中央値、範囲)	基準値以上の症例
SCC (ng/ml)	1.25 (0.6-3.5)	15.4% (>2.0)
CA125 (U/ml)	16 (5.0-86.1)	13.3% (>35)
CA19-9 (U/ml)	34.6 (2.0-949.4)	43.3% (>37)
CEA (ng/ml)	1.4 (0.5-10.9)	13.0% (>5.0)

図1 最大腫瘍径と腫瘍マーカー値の相関関係
最大腫瘍径とSCCおよびCEAとの間に有意な正の相関関係を認める
 r : Pearson's r 相関係数

い腫瘍マーカーとの間の相関関係についての検討も行ったが、SCCとCEAにおいて有意な正の相関関係を認めるという同様の結果であった（SCC： $r = 0.538$, $p = 0.001$ 、CEA： $r = 0.524$, $p = 0.010$ ）。

対象期間中に1例、MCTの悪性転化例を認めた。患者年齢は74歳、術前の腫瘍マーカー値はSCC 25.0 ng/ml、CA125 56.2 U/ml、CA19-9 118.3 U/ml、CEA 5.9 ng/mlであり、腫瘍最大径は18.8cmであった。MRI画像にて腫瘍内に壁在結節を認めた（図2a）。上記検査所見より悪性転化の可能性を考え手術療法施行。術中の迅速組織診にて悪性所見認めたため、子宮付属器悪性腫瘍手術（子宮全摘＋両側付属器切除＋大網切除＋後腹膜リンパ節郭清）を施行した。術後の病理診断では正常の成熟嚢胞性奇形腫の所見の一部に扁平上皮癌を認め、MCTの悪性転化として矛盾しない

結果であり、stage IA（pT1aN0M0）であった。MCT例での検討にて腫瘍径との間に相関関係を認めたSCCとCEAについてMCT例と悪性転化例で比較してみると、特にSCCに関しては腫瘍最大径を考慮しても悪性転化例では著しい高値を示していた（図2b）。

【考 察】

MCTは生殖年齢を中心に認められる最も代表的な良性卵巣腫瘍である^{1,2)}。産婦人科内視鏡手術ガイドライン（2013）では、開腹手術に比し術後疼痛の減弱や合併症の減少、入院期間の短縮が指摘されている点などを挙げ、良性卵巣腫瘍に対して腹腔鏡手術は推奨できるとしており⁶⁾、MCTは腹腔鏡下手術の最も良い適応の一つと考えられるが、一方で1－2%と極めて稀ではあるが、悪性

a

図2 MCT悪性転化例のMRI画像および最大腫瘍径と腫瘍マーカー値

a : MRI T2強調画像 腫瘍内腔に壁結節を認める (⇒)。

b : 最大腫瘍径と腫瘍マーカー値 MCT例との比較。特にSCCでは腫瘍径を考慮しても著しい高値を示している (○)。

b

転化を来す症例の存在が知られていることから³⁾、術前の診断には患者年齢、画像所見、腫瘍マーカーの測定などによる慎重かつ総合的な判断が求められる。

MCTにおける腫瘍マーカーの測定では、今回の検討において基準値を超えた割合は、SCC 15.4 %、CA125 13.3 %、CA19-9 43.3 %、CEA 13.0 %であり、これまでの報告と概ね同様の結果であった^{7,9)}。SCCに関しては悪性転化との関連が多く報告されており、Chenら¹⁰⁾は、術前SCCが基準値を超えていた割合は81.3%と高率であったと報告しており、Futagamiら¹¹⁾はSCCの中央値に関してMCTが0.92 ng/mlであったのに対し、悪性転化では31.5 ng/mlと高値であったことを報告している。Moriら⁵⁾はMCT 81例に悪性転化39例を加えた検討で、悪性転化の鑑別に最適なSCCのcut-off値を2.5 ng/ml (感度80%、特異度94%)としており、さらに年齢が40歳未満でSCCが2.5 ng/mlを超える悪性転化例を認めなかったことから両者を併用することがMCTの悪性転化との鑑別に有用であり、より安全に腹腔鏡下手術を計画できるとしている。今回の検討において、SCCが

2.5 ng/mlを超えた例は32例中2例 (2.7ng/ml、3.5 ng/ml) あったが、年齢はそれぞれ33歳、26歳といずれも40歳未満であり、上述の報告と同様の結果であった。他の腫瘍マーカーでは、CEAに関しては、Kikkawaら⁴⁾は年齢45歳以上で腫瘍径99mm以上の場合にはSCCとともにCEAを測定することが有用であると述べており、悪性転化例で有意に高値であったとする報告も認められる¹²⁾。CA125に関してはMCTでもしばしば異常値をとるとする報告⁸⁾、CEA同様SCCとともに悪性転化の鑑別に有用であるとする報告が認められる¹³⁾。今回の研究でCA19-9において他の腫瘍マーカーと比較し基準値を超える症例の割合が高い傾向にあった。諸家の報告でもMCTにおいてCA19-9の陽性率が高いことは示されており^{8,14)}、特に両側性の場合にCA19-9の上昇が認められることから両側性のMCTを予測する因子となり得ることを指摘している報告もあるが^{7,8)}、本研究では32例中2例が両側性で、CA19-9の値はいずれも中央値をわずかに超える程度で明らかに高値を示すことはなかった。CA19-9に関してItoは¹⁵⁾、免疫組織化学的検討にてMCT内の気管

支腺組織および気管支上皮にCA19-9の局在を認めたことから、MCTの腫瘍組織自体からのCA19-9産生を指摘している。また、CA19-9はLewis式血液型Lewis A (Le^a) の糖鎖をシアル化した抗原であるとされ、日本人では5-10%程度で遺伝的に陰性者が存在し、このような症例ではCA19-9が陰性となることが知られている。この点についても同様に考察がなされており、本邦ではCA19-9がMCTにおいては必ずしも悪性転化の判定に有用でない可能性があるのではないかと考えられた。

MCTにおいて、腫瘍径に関しては、平均で7-8cm程度とする報告が多いが^{7,11,14)}、その中には10cmを超えるような症例も多く含まれ、前述のようにMCTでは一定の割合で腫瘍マーカーが基準値を超えることから、悪性転化の除外を含め術前診断に迷うような症例が少なからず存在すると思われる。MCTにおける腫瘍径と腫瘍マーカーの関係では、Kataokaら⁸⁾はCA125とCA19-9において腫瘍径との間に有意な正の相関を認めたが、SCCでは有意な相関は認めなかったと報告している。また、一方で山下ら⁹⁾の報告では、腫瘍表面積との検討でSCCとの間に正の相関関係が認められたとしている。CEAに関しては、MCTとの関係について検討しているDedeら⁷⁾の報告で明らかな相関関係は示されなかった。今回の検討ではMCTにおいて腫瘍最大径とSCCおよびCEAの間に相関関係を認めた。これまでの報告とは必ずしも一致しない結果であるが、MCTにおいて腫瘍マーカーが基準値を超える場合でも腫瘍径(最大径)を考慮し、腫瘍径が大きい場合は腫瘍マーカーが異常値を取り得ることを念頭に入れながら、術前診断および術式選択を行う必要があることを示唆する結果ではないかと考えられた。

期間中、1例MCTの悪性転化症例を経験した。患者年齢は74歳、腫瘍最大径は18.8cmであり、いずれも今回の検討におけるMCT症例の中央値を大きく上回っており、MCT悪性転化例において平均もしくは中央値で年齢は40-50歳代、腫瘍径は10cm程度からそれ以上とするこれまでの諸家の報告に一致するものであった^{4,5,10-13,16)}。腫瘍マーカーでは、SCCが25 ng/mlと特に高値を示しており、これらは前述したMoriら⁵⁾が報告の中で、悪性転化のcut-off値として示している2.5 ng/mlを大きく上回るものであった。また、悪性転化を示唆する画像所見としては嚢胞内部の充実部の存在が挙げられる。他の上皮性卵巣悪性腫瘍と同様

に造影効果を伴う乳頭状～カリフラワー状の充実部の存在は悪性転化を疑う所見であるが、一方でMCTにおいてはRokitansky隆起もしくはdermoid nippleと呼ばれ様々な良性組織を含み内容によっては強い造影効果を認めることもある壁在結節を認めることがあり、注意が必要である¹⁷⁾。悪性転化を疑う壁在結節の特徴として、結節と嚢胞壁が鋭角を成す¹⁸⁾、充実部が嚢胞壁外や近接臓器への直接浸潤を示す¹⁷⁾、などといった点が指摘されている。今回我々が経験した悪性転化例ではMRIにて嚢胞壁内部に壁在結節を認めたが、全体に平滑で嚢胞壁となす角度も鈍的なやや扁平なもので、明らかな壁外浸潤は認めず、上述のような特徴は認めなかった。しかしながら、年齢、腫瘍径、腫瘍マーカー値を併せた総合的な判断として悪性転化を念頭に治療計画を立てるべき症例であったと考えられる。

【結 語】

今回の検討で、術前の腫瘍マーカーでSCCおよびCEAにおいて腫瘍最大径との間に有意な正の相関関係を認めた。MCTにおいて術前に悪性転化の可能性を除外し安全に腹腔鏡下手術を計画するにあたり、腫瘍マーカー値が異常値を示す場合でも腫瘍径が大きい場合には、その大きさが原因である可能性もあり得ることから、腫瘍最大径は考慮すべき因子となる可能性が示唆された。一方で腫瘍マーカー値が著しい高値を示す例では、年齢や画像所見も含め悪性の可能性も十分に念頭に入れた術前の評価が必要であると考えられた。

本論文の要旨は第55回日本産科婦人科内視鏡学会において発表した。

すべての著者は開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) Peterson WF, et al. : Benign cystic teratomas of the ovary ; a clinico-statistical study of 1,007 cases with a review of literature. Am J Obstet Gynecol 1955 ; 70 : 368-82.
- 2) Roth LM, Talermin A. : Recent advances in the pathology and classification of ovarian germ cell tumors. Int J Gynecol Pathol 2006 ; 25 : 305-20.
- 3) Peterson WF. : Malignant degeneration of benign cystic teratomas of the ovary ; a collective review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1957 ; 12 : 793-830.

- 4) Kikkawa F, et al. : Diagnosis of squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary. Cancer 1989 ; 82 : 2249-55.
- 5) Mori Y, et al. : Preoperative diagnosis of malignant transformation arising from mature cystic teratoma of the ovary. Gynecol Oncol 2003 ; 90 : 338-41.
- 6) 日本産婦人科内視鏡学会編：産婦人科内視鏡手術ガイドライン2013年版、金原出版.
- 7) Dede M, et al. : CA19-9 may have clinical significance in mature cystic teratoma of the ovary. Int J Gynecol Oncol 2006 ; 16 : 189-93
- 8) Kataoka T, et al. : Retrospective evaluation of tumor markers in ovarian mature cystic teratoma and ovarian endometrioma. J Obstet Gynaecol Res 2012 ; 38 : 1071-6
- 9) 山下 博 他：当院における卵巣成熟奇形腫手術症例の検討. 日産婦内視鏡学会2017 ; 33 : 74-8
- 10) Chen RJ, et al. : Prognosis and treatment of squamous cell carcinoma from a mature cystic teratoma of the ovary. J Formos Med Assoc 2008 ; 107 : 857-68
- 11) Futagami M, et al. : Can malignant transformation in mature cystic teratoma be preoperative predicted ?. Eur J Gynaecol Oncol 2012 ; 33 : 662-5
- 12) 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 : 112-6
- 13) Hackethal A, et al. : Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary : systemic review and analysis of publish data. Lancet Oncol 2008 ; 9 : 1173-80
- 14) Ustunyurt E, et al. : Tumor markers in mature cystic teratoma of the ovary. Arch Gynecol Obstet 2009 ; 279 : 145-7
- 15) Ito K. : CA19-9 in Mature Cystic Teratoma. Tohoku J. Exp. Med. 1994 ; 172 : 133-8
- 16) Rim S Y. et al. : Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma. Int J Gynecol Cancer 2006 ; 16 : 140-144
- 17) Kido A. et al. : Dermoid cysts of the ovary with malignant transformation: MR appearance. AJR 1999 ; 172 : 445-9
- 18) Poncelet E. et al. : Value of dynamic contrast-enhanced MRI for tissue characterization of ovarian teratomas: correlation with histopathology. Clin Radiol 2013 ; 68 : 909-16

投稿日：2017年 9 月20日

採択日：2017年12月20日