

診療 (依頼稿)

## 原発性卵管癌

熊本大学医学部産科婦人科学教室

教授 岡 村 均

宮 崎 康 二

## Primary Tubal Cancer

Hitoshi OKAMURA and Kohji MIYAZAKI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kumamoto University Medical School, Kumamoto***Key words:** Primary tubal cancer • CA 125 • Ultrastructural alveolar space • CAP therapy

## 緒 言

原発性卵管癌は、女性性器に発生する悪性腫瘍のなかでも極めて稀な疾患である。症状が発現しにくいために早期診断・早期治療が困難であり、また、進行例に対する効果的治療法が確立されていないこともあつて、婦人科悪性腫瘍のなかでも予後不良な疾患となつている。診断法・治療法の進歩に伴い子宮頸癌・卵巢癌の予後が改善されつつある現在、卵管癌の予後改善が重要な問題となつてきている。本稿においては、原発性卵管癌の診断、治療における最近の話題と問題点について述べる。

## 1. 歴史と疫学

卵管癌は1847年 Raymond により最初に報告された。詳細な病理組織学的検索に基いた報告としては1888年の Orthmann が初めてで、本邦では1917年佐野により初めての症例が報告されている。発生原因は不明であるが、卵管炎、特に卵管結核を発生因子とみる考えも以前存在したが、現在この考えは否定的である。文献上で見られる全女性性器癌に対する発生頻度は0.06~1.75%とされ、極めて稀な疾患である。発症年齢は17歳から81歳までの報告が見られるが、ほとんどの症例は40歳以上であり平均48.5~49.5歳である。妊娠との関係では、一般に不妊と本腫瘍の関係が指摘されており、高階ら(1982)<sup>2)</sup>の本邦症例の集計によると、未妊婦が90例中38例で42.2%となつている。

## 2. 症 状

初期はほとんどの症例が無症状に経過する。このことが本症の発見を遅らせ予後不良となる一因となつている。本症に特有な症状はないが、三主徴として子宮出血・下腹痛・帯下が指摘されている。特に *hydrops tubae profluence* といわれる下腹部仙痛を伴つた大量の水様帯下の一過性の排出は、本疾患に特徴的な症状とされている。本邦症例の集計<sup>2)</sup>では出現頻度の高い順に、1) 子宮出血、2) 下腹痛、3) 帯下(水様帯下を含む)、4) 下腹部腫瘍・腫瘤感、5) 下腹部緊張・緊張感であつたとされている。これらの症状は単独で出現するというよりは相互に重複して出現する事が多い。出血・疼痛・帯下の発現機序としては、癌の浸潤により卵管采部に癒着を起し、卵管内に水様または血性の内容液が貯留して卵管内腔圧がたかまる結果、卵管が収縮して内容液を子宮腔内に排出する際に出現すると考えられている。このような症状は進行例の解析結果として出てくるものであつて、やはり本疾患はその初期段階では無症状であるということを絶えず念頭におくべきである。

## 3. 診 断

治療前診断は極めて困難で、Goetz は577例中2例(0.3%)を、Sedlis は232例中5例(2.1%)を術前に診断できたのみと指摘している。著者の自験5例でも比較的早期の症例の1例のみが術前に臨床診断として卵管癌を診断出来ている。これもその前の症例を経験したことによつて常に本疾患

## Case R.W. 49y.o. 4G3P

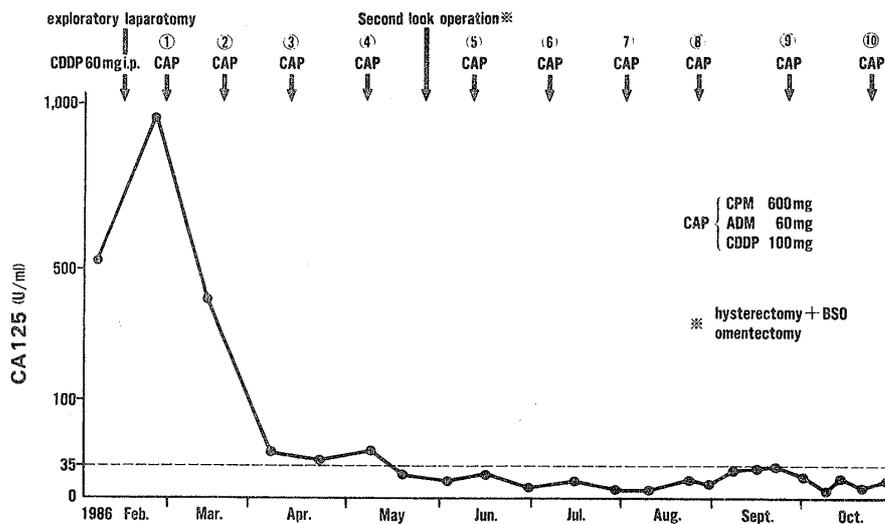


図1 CA 125がマーカーとなった原発性卵管癌の治療経過とCA 125の変動を示す。

の存在を念頭においていたからであり、本症例では下腹部鈍痛のみが症状として存在し、内診所見では片側付属器部分にぼんやりとした抵抗をふれるにすぎなかった。

Mei-Liu et al.<sup>7)</sup>は下記のような症例は卵管癌を念頭におき診断をすすめるべきと述べている。1) 子宮出血・下腹痛または緊満感・帯下を伴った骨盤内腫瘍を閉経前後の婦人に認めた場合、2) 上記3症状が持続し、なかでも原因不明の帯下・子宮出血が続き、繰り返しの細胞診・子宮内膜組織診で診断のつかない症例、3) 細胞診にて腺癌細胞が出現しているにもかかわらず子宮頸部・体部に病変が存在しない症例、4) 大きさ・形状が変化する付属器腫瘍(時として帯下排出後に腫瘍・腹痛・腹部緊満感の消失がある)の存在する症例、5) 開腹・腹腔鏡時に、片側卵管のみ腫瘍化し、片側が正常な症例。

細胞診の有用性については報告者により様々であり0~60%とバラツキが見られる。子宮内膜細胞診は腔・頸管細胞診にくらべ検出率が良いとの報告もあり、欠くことのできない検査法である。

最近、漿液性卵巣癌の腫瘍マーカーであるCA 125が卵管癌において高率に検出されるとの報告が見られる。Niloff et al.<sup>8)</sup>は再発卵管癌4症例中すべてにCA 125の上昇を認め、その値は

76~8,740U/mlであつたと報告している。我々が最近経験したstage IIIの3症例全例においても272~960U/mlと上昇を認めた。このうち2症例は化学療法によりCA 125が正常化した後にsecond look operationを施行したが、cancer cellはなお残存していた(図1)。今後は、治療効果判定および早期卵管癌発見におけるCA 125の有有用性について症例を集めて検討することが必要であろう。

その他の検査としては、超音波検査・CT検査・NMR-CT検査・腹水およびダグラス窩穿刺液の細胞診・腹腔鏡などを必要に応じて施行し診断率の向上に努めなければならない。特に、腹腔鏡の応用はもつと積極的に考えられてよいと思われる。

#### 4. 判定基準

卵管癌は進行した状態で発見されることが多く、原発性か続発性かを判定することが困難な場合がある。Hu, Taymor and Hertig (1950)<sup>9)</sup>は原発性卵管癌の判定基準を表1に示すごとく肉眼的所見と組織学的所見に分けて定めており、現在では大勢がこの基準に準拠して診断を行なっているようである。

#### 5. 進行期分類

腫瘍は初め卵管内膜より内腔に向かい乳頭状に

表1 原発性卵管癌の判定基準  
(Hu, Taymor and Hertig, 1950)<sup>5)</sup>

|   |
|---|
| <p>肉眼的所見</p> <p>(1) 主要な腫瘍は卵管粘膜に存在し、乳頭状の発育を示す。</p> <p>(2) 子宮と卵巣は正常であるか、病変が存在しても癌以外のものである。</p> <p>組織学的所見</p> <p>(1) 癌は卵管粘膜より発生し、乳頭状発育を示すとともに卵管粘膜の組織学的な特徴を保有している。</p> <p>(2) 卵管粘膜のなかで良性と悪性の部分の移行が認められる。</p> <p>(3) 子宮内膜と卵巣は正常であるか、良性の病変が存在するか、あるいは悪性病変が存在しても大きさや範囲は原病巣よりも小さく組織学的にも卵管病変よりの転移と考えられる。</p> |
|---|

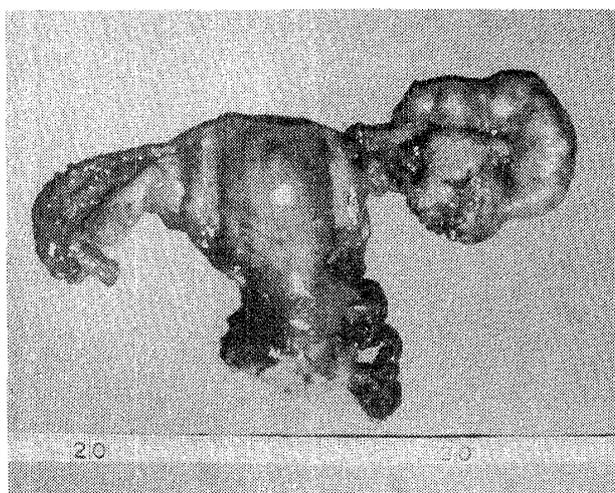


図2 原発性卵管癌のソーセージ型卵管を示す。両側卵巣は全く正常である。

表2 原発性卵管癌の進行期分類  
(Dodson et al., 1970)<sup>3)</sup>

|   |
|---|
| <p>I期：腫瘍が卵管に局限している。</p> <p>Ia. 一側卵管に局限している：腹水（-）。</p> <p>Ib. 両側卵管に局限している：腹水（-）。</p> <p>Ic. 一側または両側卵管に局限し、腹水を認め、腹水中に癌細胞を認める。</p> <p>II期：腫瘍が一側または両側の卵管を侵し骨盤腔内に広がる。</p> <p>IIa. 子宮または卵巣へ広がるか転移する。</p> <p>IIb. 他の骨盤内組織へ広がる。</p> <p>III期：腫瘍が一側または両側卵管を侵し、腹腔内に広汎に広がる（大網・小腸・腸間膜などを侵す）。</p> <p>IV期：腫瘍が一側または両側の卵管を侵し、腹腔外へ遠隔転移を起こす。</p> |
|---|

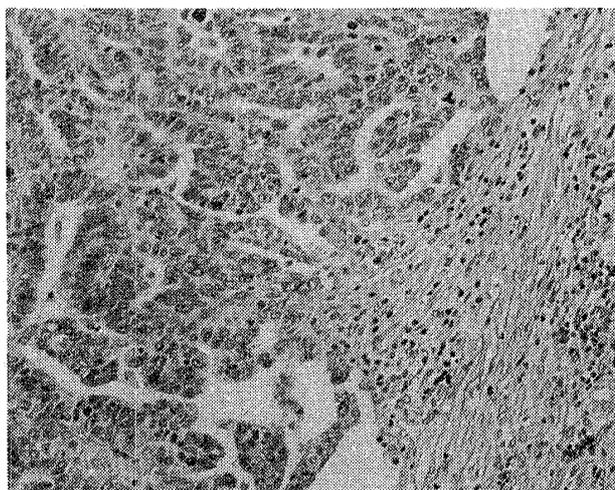


図3 原発性卵管癌の組織像。正常卵管壁から腔内へ突出している。

増殖し、その後筋層さらに漿膜に向かい浸潤性に発育する。卵管采から腹腔内に向かって卵巣・大網・腸管などの周囲臓器へ、あるいは卵管内腔を経て下向性に子宮内膜へも連続的に浸潤する。また主としてリンパ行性に腸骨節や傍大動脈節に転移する。さらに進行すれば血行性に肝・肺などへも遠隔転移する。Dodson et al.(1970)<sup>3)</sup>は表2のようにACOGおよびFIGOの卵巣癌のstage分類をあてはめた分類を推めており、これが現在一般に広く用いられている。

## 6. 病 理

### 1) 発生側・発生部位・肉眼的所見

一般に片側性に発生し、左右差はなく、両側性に腫瘍が存在する頻度は約20%である。発生部位

は膨大部が最も多く80%を占め、残りの20%は峡部・間質部に発生する。

腫瘍の大きさは鉛筆大から児頭大までであり一般に鶏卵大以上のものが多い。腫瘍の形はソーセージ型・西洋梨型・棍棒状・ひょうたん型などの形態を呈す。断面は灰黄褐色であり、管腔には多くの症例で腫瘍の乳頭状の増殖を見る(図2)。

### 2) 組織学的所見

組織学的には卵管粘膜より発生した腺癌であり、その病理学的基準は表1に示したごとくで、特に正常卵管粘膜から悪性部分への移行像を見出すことが重要である。Hu, Taymor and Hertig

表3 原発性卵管癌の組織分化度による分類  
(Hu, Taymor and Hertig, 1950)<sup>5)</sup>

|  |
|--|
| 第1度：乳頭型 (papillary)  |
| 乳頭状発育は卵管腔に限局し，正常上皮と悪性上皮との境界は明瞭で癌細胞はよく分化した円柱状で核分裂像に乏しい。               |
| 第2度：乳頭—胞巣型 (papillary-alveolar)                                      |
| 乳頭状構造が主であり腺管形成も見られる。時には卵管壁へ浸潤し中等度の核分裂像を認める。                          |
| 第3度：胞巣—髓様型 (alveolar-medullary)                                      |
| 乳頭状構造はほとんど見られず癌組織は充実性で，癌細胞は髓様ないし腺管様に配列し，リンパ管内浸潤が認められ低分化で多数の核分裂像を認める。 |

(1950)<sup>5)</sup>は組織分化度により表3のように分類している。最も多く見られるのは第1度(乳頭型)であるが，必ずしもこの3型に明確に分類されない場合もあり各組織像が共存していることもある(図3)。悪性度については分化型である第1度(乳頭型)が最も低く，未分化型である第3度(胞巣—髓様型)が最も高いとされている。

### 3) 微細構造

Johnson et al.<sup>6)</sup>は表面に microvilli を有する細胞に囲まれた“ultrastructural alveolar space”といった特徴ある所見を報告している。われわれ<sup>7)</sup>が検討した数例でもやはりこの特徴的な所見が見られ，電顕的にはこの構築が卵管癌の診断の一つの大きな基準としてよいと考えられる(図4)。その他，癌細胞は，多形性を有する核，巨大な時に複数の核小体，多数の種々の形態を示す大型の mitochondria，発達の悪い rER，豊富な polysome を有するといった悪性腫瘍細胞に特徴的な所見を示している。時に，卵管上皮細胞の特徴である cilia を有する症例も見られる(図5)。この cilia の存在が腫瘍細胞の dedifferentiation の程度の判定に役立つかどうか検討中であるが，症例数が限られており，この点での症例の集積が望まれる。

## 7. 治療

1) 手術療法：現在のところ手術療法が主体であり，基本術式としては両側付属器摘除，単純性子宮全摘除術であるが，必要に応じて大網切除術や傍大動脈節および骨盤内リンパ節の廓清を行な

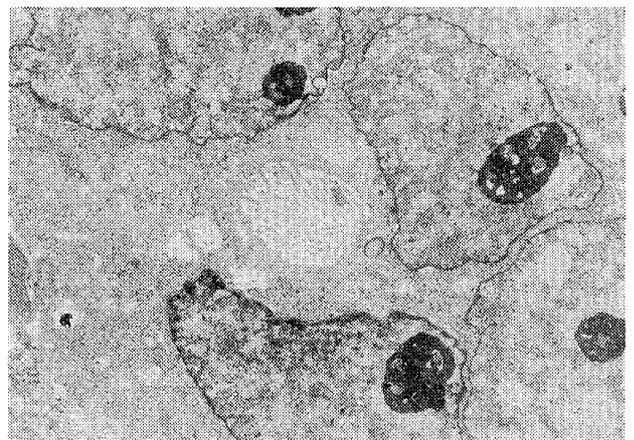


図4 原発性卵管癌における ultrastructural alveolar space を示す。

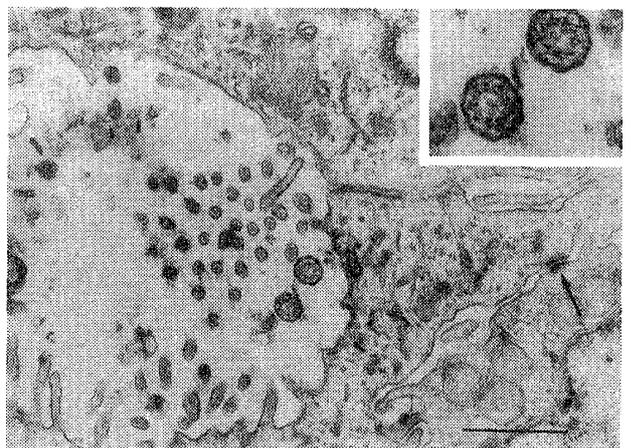


図5 cilia のみられる卵管癌の電顕像を示す。

う。進行例については可及的に腹腔内腫瘍の debulking surgery や隣接臓器の合併切除，すなわち，anterior and/or posterior pelvic exenteration といった術式を行なうべきである。初回手術時に腫瘍を出来るだけ縮小・除去することは，術後に行なう化学療法の効果を高める上で重要である。最近，卵管癌の治療にも second look operation が施行されるようになってきた。Eddy et al.<sup>4)</sup>は種々の治療後に臨床的完全寛解を得た8症例に second look operation を施行し，free of disease であつた5例は全例5年以上の生存を得ており，microscopic residual disease の1症例は化学療法追加により50カ月経過した現在生存中であると報告している。今後も，残存腫瘍の摘出・治療方針の決定などの意義も含めて second look

operation の症例を積み重ねる必要がある。

2) 化学療法：十分な奏効率が得られる化学療法は未だ確立されていないが、進行癌の長期生存症例の報告も時に見られている。stage III の症例でも術後に melphalan および cytoxan の単独投与で50カ月および69カ月の生存を得たとの報告もある。最近、卵巣癌の治療に効果をあげている CAP 療法 (cyclophosphamide, adriamycin, cisplatinum) 療法が卵管癌の治療に用いられるようになってきた。著者らも、試験開腹に終わった stage III の症例に術後 CAP 療法を施行し、second look operation にて腫瘍の完全摘出に成功した2症例を最近経験している。また、cisplatinum の新しい誘導体である CHIP (cis-dichloro-transdihydroxy-bis-isopropyl amine platinum IV) が効果的であったとの報告もある。

3) ホルモン療法：本腫瘍のなかでも progesterone receptor を有する症例に対しては progesterone 製剤の使用も試みられており、副作用も少ないことから化学療法との併用が行なわれている。

4) 放射線療法：放射線療法は手術療法と併用して用いられているが、その効果についての評価はまちまちである。化学療法との併用についても今後の課題である。

このように1施設での症例数が限られる疾患では、多施設での症例を集積して、それらの予後を長期に追跡し、効果的な手術療法と化学療法の組合せを検討し、本疾患の治療法としてある程度のガイドラインが早期に確立されることが望ましい。

## 8. 予 後

一般に予後は著しく不良であり5年生存率は2～6%といわれている。本疾患においては症状が発現しにくく進行した時期に発見されることが多いことと、十分な治療法が確立されていないことがこのような予後の原因であろう。本疾患が連続的に進展し、比較的限局性の病変にとどまるといふ臨床上の印象からすれば、早期発見によつて本疾患の予後は著しく改善するのではないかと推察

される。

## 結 語

婦人科悪性腫瘍のなかでも稀な原発性卵管癌について総説した。本疾患は症状が発現しにくく診断も困難であるが、他の悪性腫瘍と同様に早期発見・早期治療が最も大切である。そのためには本疾患の存在を絶えず念頭におくことが最も肝要であり、さらに CA 125 がマーカーとして利用される可能性が今後期待される。不幸にして進行例であつても、可及的広汎な病巣切除と術後に cisplatinum を含む強力な多剤併用化学療法が有効であると考えられ、second, third look operation をも併用した積極的な治療法の完遂が望まれる。

このような稀な疾患に対応するためには、多施設による症例の集約が不可欠であり、今後の検討課題であろう。

## 文 献

1. 奥田雄二, 岡村 均, 神崎秀陽, 川口周利, 鈴木瞭, 西村敏雄: 原発性卵管癌の微細構造. 日産婦誌, 32: 1927, 1980.
2. 高階俊光, 堀 保彦, 坂野慶男, 水内英充, 岡和田昌弘, 北崎光男, 嶋崎和彦, 工藤隆一, 橋本正淑, 川瀬哲彦: 原発性卵管癌について. 産と婦, 49: 1448, 1982.
3. Dodson, M.G., Ford, J.H. and Averette, H.E.: Clinical aspects of fallopian tube carcinoma. Obstet. Gynaecol., 36: 935, 1970.
4. Eddy, G., Copeland, L.J. and Gershenson, D. M.: Second-look laparotomy in fallopian tube carcinoma. Gynecol. Oncol., 19: 182, 1984.
5. Hu, C.Y., Taymor, M.L. and Hertig, A.T.: Primary carcinoma of the fallopian tube. Am. J. Obstet. Gynecol., 59: 58, 1950.
6. Johnson, L., Diamond, I. and Jolly, G.: Ultrastructure of fallopian tube carcinoma. Cancer, 42: 1291, 1978.
7. Mei-Liu, M., Gao, G., Sun, S., Chou, B.Q. and Ziang, J.: Diagnosis of primary adenocarcinoma of the fallopian tube. J. Cancer Res. Clin. Oncol., 110: 136, 1985.
8. Niloff, J.M., Klug, T.L., Schaetzel, E., Zurawski, V.R., Knapp, R.C. and Bast, R.C.: Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. Am. J. Obstet. Gynecol., 148: 1057, 1984.