

綜 説

卵巣癌発生の自然史と早期診断

堀内 晶子* 塩沢 丹里

信州大学医学部産科婦人科学講座

Natural History of Ovarian Cancer Development and
Early Detection of Ovarian Cancer

Akiko HORIUCHI and Tanri SHIOZAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Shinshu University School of Medicine

Key words: ovarian cancer, natural history, screening, ultrasonography

卵巣癌, 自然史, スクリーニング, 超音波検査

はじめに

卵巣は子宮の両わきにある親指大の臓器である。卵巣は卵子の成熟, 排卵, そしてホルモンの産生という極めて多様な機能を有している。その機能を支える構造として, 卵巣表層を覆う卵巣表層上皮, 卵細胞, その周囲を取り囲みホルモンを産生する間質細胞などが存在する (図1)。卵巣にはヒトの臓器の中でも最も多種多様な腫瘍が発生し, それは発生由来の組織によって大別される。たとえば, 卵巣表層上皮に由来する上皮性腫瘍, 卵細胞を由来とする胚細胞性腫瘍, 間質細胞に由来する性索間質性腫瘍などがある。その中でも悪性度によって良性腫瘍である卵巣嚢腫, 中間的な性質をもつ境界悪性腫瘍, そして悪性腫瘍である卵巣癌に分類される。中でも最も頻度が高いのは上皮性腫瘍で, 大きく4つの組織型 (漿液性, 粘液性, 類内膜, 明細胞) に分かれ, それぞれ転移能や抗癌剤感受性などの性質が全く異なる。さらに, 卵巣は腹腔内に露出している臓器であることから, 癌は発症した場合早期に腹腔内に播種しやすいという特徴がある。一般的に卵巣癌と呼ばれているのはこの上皮性悪性腫瘍であり, 本稿では主にこの卵巣癌について記載する。

卵巣癌は早期発見が困難なうえに, 腹腔内に播種性転移を起こしやすいことから, 婦人科悪性腫瘍のうちでも最も死亡率が高い疾患である。加えて, 近年卵巣

癌は著明な増加傾向を示し, 厚生労働省の人口動態統計によると, わが国の卵巣癌の年間死亡数は1950年には人口10万人対0.8人, 1980年では3.5人であったのに対して, 2000年では6.2人, 2003年には6.8人と増加している。一方, 婦人科検診が普及した子宮頸癌の人口10万人当たりの死亡者の推移では1950年には19.7人であったのが, 1980年に7.4人, 1995年には6.1人まで低下した。最近では子宮頸癌と卵巣癌の死亡者はほぼ同等になっている。

このような卵巣癌による死亡者数の増加を抑制するためには, 卵巣癌発生の要因を明らかにし, それに基づいた対策を検討することが必要となる。さらに, 卵巣癌における予後因子は臨床進行期であるので, 卵巣癌の早期発見方法を確立することが患者の予後改善につながると考えられる。婦人科検診では内診と子宮頸部の細胞を採取し子宮頸癌のスクリーニングを行うことが一般的である。卵巣は子宮とは異なり体の奥のほうにあるため細胞を採取することは困難である。また, 卵巣癌に対する腫瘍マーカーによる検査は感度・特異度ともに十分ではなく, 集団検診としては採用されていない。近年, 超音波検査が簡便で多くの施設で施行されるようになってきている。そこで, 本稿ではまず卵巣癌発生の自然史を解説したうえで, 卵巣癌発生に直接的・間接的に影響している発生要因をあげ, 卵巣癌の生物学的特徴を十分理解したうえで, 超音波検査を用いた卵巣癌早期診断の注意点をまとめる。

*別刷請求先: 堀内 晶子 〒390-8621

松本市旭3-1-1 信州大学医学部産科婦人科学講座

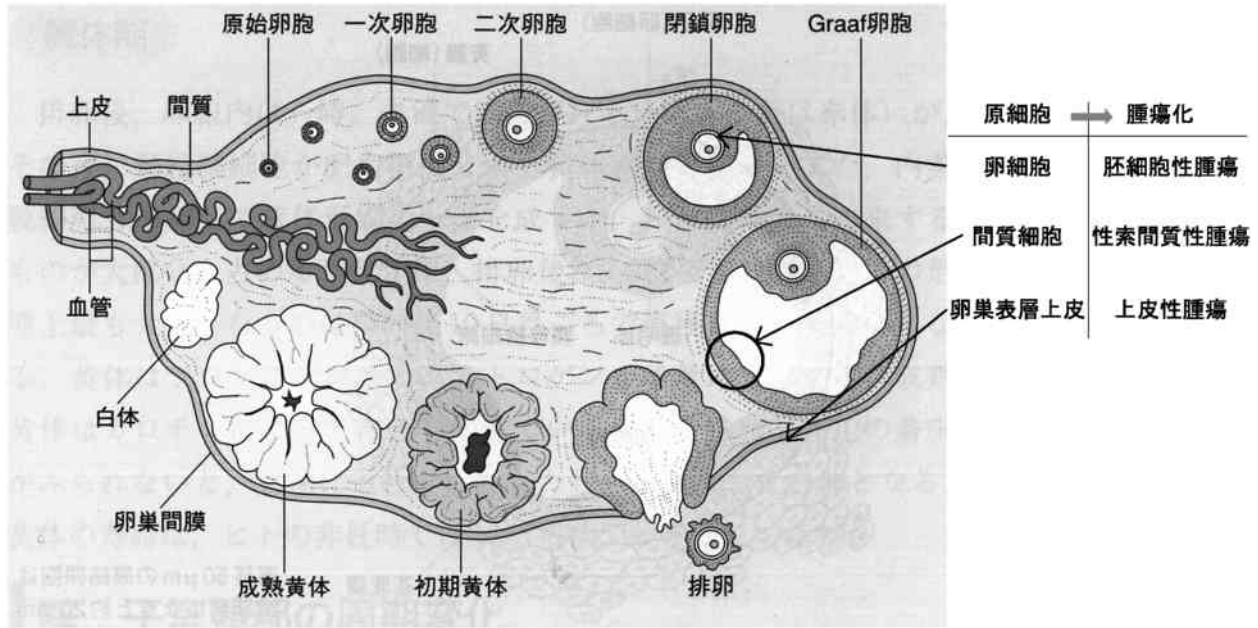


図1 卵巣の解剖

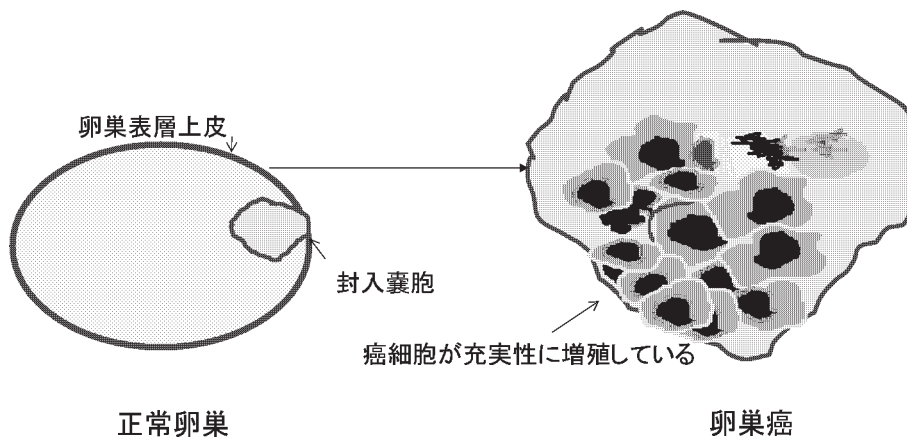


図2 de novo 発癌過程

I 卵巣癌発生の自然史

卵巣癌の初期発生過程はまだまだ十分解明されていないが、卵巣表層上皮が直接癌化するという de novo 発癌過程と(図2)、良性腫瘍から境界悪性、次に癌になるという adenoma-carcinoma sequence 発癌過程(図3)が考えられている¹⁾⁻³⁾。

我々は、卵巣癌発生の自然史を把握する目的で、信州大学および長野県内の関連病院での共同研究を施行した。このなかで卵巣境界悪性腫瘍および卵巣癌を発症した795例のうち、最終的に癌と診断される以前の12カ月以内の経膈超音波像を含む臨床所見が明らかな症例を抽出し、臨床所見、癌の進行期と組織型、摘出

標本の癌周辺部における良性/境界悪性病変の有無を検討した⁴⁾。その結果、癌と診断される以前の臨床経過が明らかな症例は49/795例(癌35例、境界悪性14例)認められ、このうち、①癌と診断される以前に異常を認めなかったものは19例(癌16例、境界悪性3例)、②小さな卵巣嚢腫を経過観察している際に、これが増大したものは19例(癌9例、境界悪性10例)、③内膜症性嚢胞の経過観察中に癌が発生したものが13例(癌12例、境界悪性1例)であった。このことから、卵巣癌の初期発生には、①良性の嚢胞を経ずに急激に発症するもの、②小さな卵巣嚢腫を経過観察している際にこれが増大したもの、そして③内膜症性嚢胞の経過観察中に癌が発生したものの3つが存在

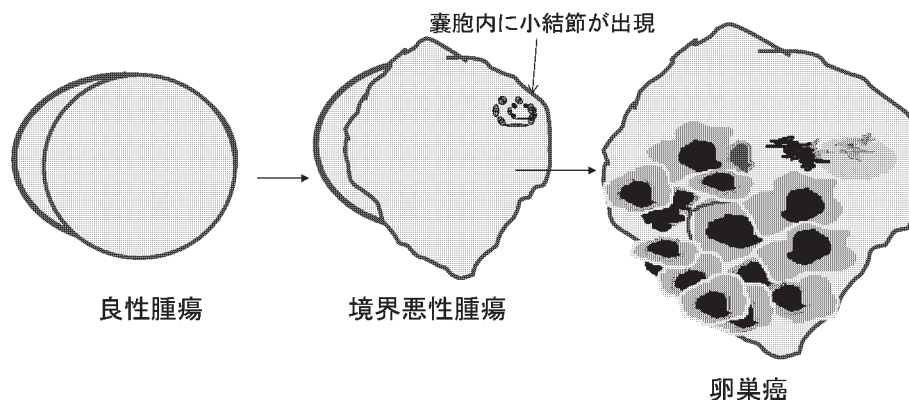


図3 adenoma-carcinoma sequence 発癌過程

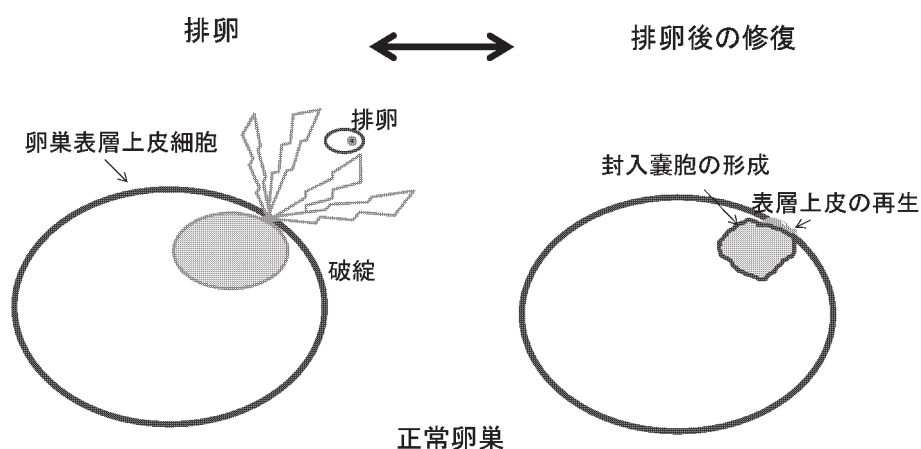


図4 排卵と卵巢癌の発生の関係

すると考えられた。

A 癌と診断される以前に異常を認めなかったもの

このような症例は、卵巢表層上皮が良性病変や境界悪性病変を経ずに直接癌化するという de novo 発癌過程 (図2) をとったと考えられる。卵巢癌の多く、特に漿液性腺癌は、正常卵巢表層上皮もしくは排卵後に形成される封入嚢胞 (図4) から突然卵巢癌が発生するというような急激な経過をとることが多いとされている¹⁾⁻³⁾。早期診断が困難なのは、このような経過で発症するタイプである。

超音波による卵巢癌の早期発見の可否を検討した研究として、van Nagell ら⁵⁾の報告がある。彼らは症状のない受診者14,469人の卵巢3方向の長さを経腔超音波断層法にて計測したところ、180人が異常とされ、うち17人が癌であった。しかし、彼らの診察で正常とされた症例の中から1年以内に4例のIII期の卵巢癌が発生した。佐藤ら⁶⁾も経腔超音波断層法を用いて1989年から2000年まで卵巢癌集団検診を行ったが、陰性と

判断された症例の中から2例に卵巢癌が発見された。長野県内共同研究でも、癌と診断される12カ月以内に経腔超音波にて両側の正常卵巢が同定されていたにも関わらず、1年以内に卵巢癌が発症した症例が16例あった⁴⁾。このような結果は突然発症する癌が存在することを示しており、このような症例は、超音波による定期的な診察を受けていても卵巢癌の早期発見が困難なことが予想される。

B 小さな卵巢嚢腫を経過観察している際にこれが増大・悪性化したもの

このような症例は良性腫瘍から境界悪性、次に癌になるといういわゆる adenoma-carcinoma sequence 発癌過程 (図3) をとったと考えられる。

卵巢に嚢胞性病変が認められた場合、嚢胞壁や嚢胞内部を詳細に検索する。隔壁の肥厚や、充実性部分がある場合は悪性を疑う必要がある。嚢胞のみであれば悪性所見が乏しいと判断され、しばらく定期検査で経過観察していく。排卵後の黄体嚢胞や未破裂卵胞

lutinized unruptured follicle (LUF) は機能性嚢胞と呼ばれ自然消失する可能性が高い。3カ月～半年以上持続する卵巣嚢腫は、自然消失する可能性は低く、治療しない場合は継続的な長期の定期検診（3～6カ月毎）を行う。小さな卵巣嚢腫が徐々に増大したり、充実性部分が出現した場合は癌化の可能性を考え治療を要する。

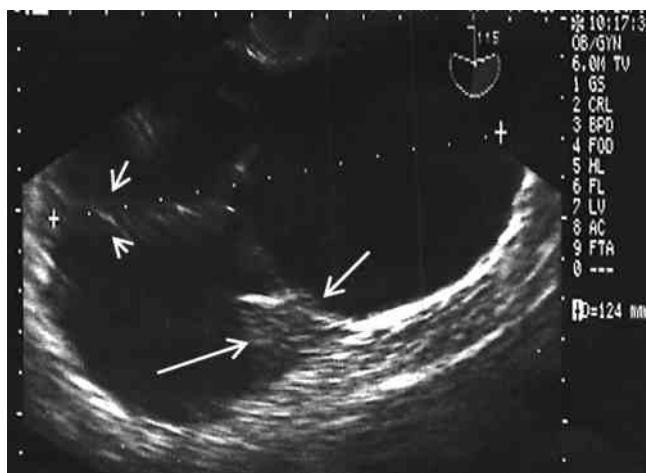
このような adenoma-carcinoma sequence 発癌過程をとるものとしては、粘液性腺癌が多く（図5）、粘液性腺癌は癌の周囲に良性や境界悪性病変が混在する頻度が高い⁵⁷⁾。重要なことは、卵巣嚢腫の経過観察中に悪性変化、つまり癌と診断されることがあることである。

C 内膜症性嚢胞の経過観察中に癌が発生したもの

子宮内膜症は、診療技術の向上もありその報告数は増加している。1998年に厚生省（現・厚生労働省）が行った調査では、この病気で治療中の患者数は全国で約13万人と推定され、診断がついていない人や治療を受けていない人を加えると、その総数は、100万～200万人にのぼるのではないかと報告されている。晩婚化、

少産といったライフスタイルの変化に加え、内膜症自体が不妊症の原因となることから、今後さらに内膜症から発生する卵巣癌が増加する可能性がある。日本人女性全体の卵巣癌の発生率は0.03%と報告されているが、子宮内膜症性嚢胞からの癌化は0.3-0.8%と報告されている⁸⁾⁻¹⁰⁾。つまり、卵巣癌発生頻度は子宮内膜症を有する女性では、10～26倍高くなることになる¹⁰⁾。これらのデータから、近年の子宮内膜症患者の増加によって今後卵巣癌の発生率も増加することが危惧されている。

Nishida ら¹⁰⁾は子宮内膜症として治療された症例の5.6%に卵巣癌が認められたことを報告している。小林¹¹⁾は静岡県で卵巣癌検診を受けた10万例の患者のうち卵巣子宮内膜症として登録された患者6,398例を対象として、卵巣癌発生を前方視的に調査した。その結果、内膜症患者からの卵巣癌発生率は6,398例中46例（0.72%）であることを示した。このことから、子宮内膜症から卵巣癌を発症する頻度は正常女性よりも高く、子宮内膜症の長期経過観察が重要であることが明らかにされた。特に嚢胞径10 cm以上であることと、



肥厚した嚢胞壁

図5 多房性卵巣嚢腫が増大したため手術し粘液性腺癌と診断された1例



癌と診断される2年前

癌と診断される2カ月前

充実性部分（矢印）が認められるようになったため手術療法を行った。

図6 卵巣子宮内膜症で経過観察中に嚢胞内に充実性部分が出現した症例
病理診断は類内膜腺癌。

閉経後であることが有意な危険因子で、超音波上は子宮内膜症では内容液がすりガラス様の粗い灰色に見えるのに対して、癌では内容液が均一に黒く見えることを報告している。

加えて、内膜症性嚢胞から発症した卵巣癌には組織学的、臨床病理学的に大きな特徴が存在する。Sainz de la Cuesta ら¹²⁾は早期の卵巣癌の28%に子宮内膜症を認め、このうち類内膜腺癌と明細胞癌の頻度が高いことを報告している。さらに、子宮内膜症から発生した卵巣癌は早期に発見されることが多く、一般的に予後が良好であるとの報告もある¹³⁾。我々が行った、長野県内共同研究の結果でも、癌発生以前の臨床経過が明らかな症例は49/795例(癌35例、境界悪性14例)のうち、内膜症性嚢胞の経過観察中に癌が発生したものが13例(癌12例、境界悪性1例)(図6)で、9例がI期、1例がII期であった⁴⁾。このことから、内膜症性嚢胞を定期的に慎重に診察することで、より早期に卵巣癌を診断できる可能性があると考えられる。

II 発生要因

卵巣癌の発生要因は十分に解明されていないがこれまでに報告されている要因を挙げ、それに対する予防法について述べる。

A 生活習慣

卵巣癌において肥満がリスク因子の1つと考えられている。森¹⁴⁾による本邦の疫学調査では、体重が最も重い年齢での肥満度が卵巣癌発生リスクと相関する傾向が認められている。このことから、肥満を防止することは、卵巣癌の予防となる可能性がある。また、卵巣癌患者は正常女性と比較して肉、ミルク、乳製品(バター、ヨーグルト、チーズ)などの動物性脂肪の摂取、コーヒーの摂取が多く、魚、緑黄野菜、人参、小麦パン、パスタ、ベータカロチン、ビタミンAの摂取量が少ないと報告されている¹⁵⁾。また、La Vecchia ら¹⁶⁾によって、果物や野菜の摂取が卵巣癌のリスクを減少させたことが報告されており、肉や乳製品などの動物性脂肪、コーヒーの摂取を控え、魚、緑黄野菜、人参、ベータカロチン、ビタミンAの多く摂取することが卵巣癌の予防につながると考えられている。Gwinn ら¹⁷⁾はアルコール摂取により卵巣癌のリスクが低下することを報告している。この理由として彼らはアルコールが卵巣刺激ホルモンであるゴナドトロピン値を抑制することにより卵巣癌のリスクを減少させるためと説明している。

B 自然環境内の発癌物質

卵巣癌の発生頻度は欧米先進工業国の頻度が高く発展途上国には少ないことから、卵巣癌発生には工業産物を含む環境因子の関与が示唆されている。これまでに、タルクやアスベストが外性器から上行性に進入し、卵巣癌を誘発するという報告が見られる。タルクは化学的にアスベストと類似する物質であり、手術用ゴム手袋にも用いられているが、米国ではこのパウダーを外陰部に使用する女性が多く、この習慣のある女性の方が卵巣癌発生のリスクが約3倍と有意に高いとされる¹⁸⁾。また、子宮摘出や、卵管結紮を行った場合卵巣癌のリスクが減少すると報告されている¹⁹⁾。これらの報告から腔断端を閉鎖すること、および卵管を閉塞することで、外因性の因子が外性器から上行性に腹腔内に進入するのを防ぐことが、卵巣癌の発生を予防すると推測される。

C 排卵

卵巣癌は、排卵時の卵巣表層上皮の破綻とその修復過程で上皮が卵巣内に迷入し形成される封入嚢胞を起源とすると考えられている(図4)²⁰⁾。つまり、排卵そのもの、あるいはそれに関連する内分泌学的要因が卵巣癌の発生に重要な因子であると考えられている。Titus-Ernstoff ら²⁰⁾は、未産婦に比べ経産婦では卵巣癌のリスクが低下し、(オッズ比0.4)、また授乳をした場合はしなかった場合と比べてリスクが低下すると(オッズ比0.7)報告している。これらの成績は、排卵が抑制されている期間が長いほど卵巣癌のリスクが低下することを示唆している。実際に Purdie ら²¹⁾は排卵回数の増加は、卵巣癌のリスクを増加させることを報告しており、絶え間ない排卵が卵巣癌の発生に関与するという“incessant ovulation theory”が広く受け入れられている。

D 現代女性のライフスタイル

現代女性のライフスタイルには、就業率の上昇、晩婚化、少産といった傾向が見られ、排卵・月経のある期間が長く、妊娠などによって排卵が抑制される期間が短くなっている。また排卵が卵巣癌の発生に関与するとすれば、今後、卵巣癌の発生頻度は益々上昇すると考えられる。排卵を抑制することは卵巣癌の予防になりうると考えられ、実際に経口避妊薬の服用により卵巣癌の相対危険度が低下することが報告されている²²⁾。この予防効果は、服用中止後も10年以上継続すると報告されている。また、ピル服用は遺伝性の卵巣癌に対しても予防効果があるとの報告もあるが、これ

はピル服用による排卵回数の減少、ゴナドトロピン抑制、ピルに含まれる黄体ホルモン等がその機序に関与していると推測されている。

E 排卵誘発剤

排卵そのものが卵巣癌発生のリスク因子であることから、排卵を誘発する不妊治療が卵巣癌の発生に関与している可能性が注目されている。1992年 Whittmore²³⁾は不妊治療薬が卵巣癌のリスクを高める(オッズ比2.8)という成績を発表した。それを受けて、1993年 International Federation of Fertility Societies (IFFS) は、不妊症治療薬剤と卵巣癌との関連性は証明されていないという公式表明を行っている。しかし、排卵誘発剤である Clomiphene や human menopausal gonadotropin (hMG) の使用が卵巣癌のリスクを高めるという報告が米国や(1994年)、イスラエル(1996年)でもされている。一方、イタリア(1994年)やデンマーク(1999年)では不妊治療による卵巣癌の発生率には差異がなかったとしている。不妊治療が癌発生に影響を及ぼすか否かは現時点では不明である。近年生殖医療が進歩し、排卵誘発剤を使用した不妊治療を受ける女性が増加している。稀ではあるが、排卵誘発剤による不妊症治療中に突然卵巣癌が発生したようにみえる症例があることを知っておくべきである²⁴⁾。今後さらに不妊治療と卵巣癌発生に関する調査が必要であると考えられる。

F ホルモンの影響

卵巣癌は血中ゴナドトロピン値が上昇する閉経期の女性に最も多く認められること、ピル服用などによりゴナドトロピン値が低下すると卵巣癌の発生が減少することなどからゴナドトロピン過剰が卵巣癌のリスクを上昇させる可能性がある。実際、卵巣癌組織の40%にゴナドトロピン受容体の発現がある。さらに、卵巣癌の発生起源と考えられている卵巣表層上皮細胞、および培養卵巣癌細胞でもゴナドトロピン受容体が認められ、ゴナドトロピン添加により直接細胞死が抑制されることが報告されている²⁵⁾。

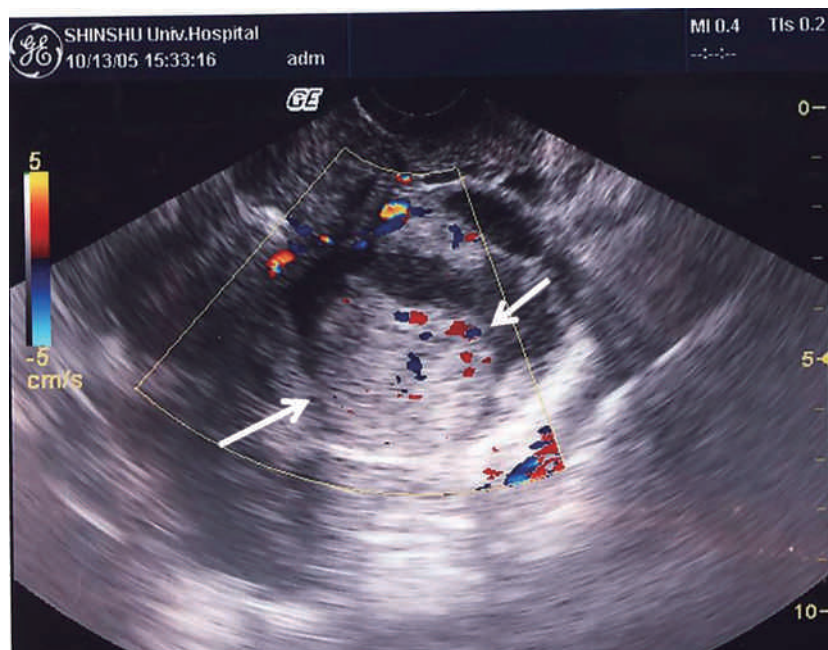
また、卵巣表層上皮細胞は性ホルモン受容体を発現している。さらに、卵巣癌の一部にも性ホルモン受容体を発現しているものがあり、エストロゲンが卵巣癌細胞の増殖を促進すると報告されている。ホルモン補充療法(HRT)と卵巣癌発生との関連は、エストロゲンとプロゲステロンを併用したHRTは卵巣癌発生リスクを上昇させる(オッズ比1.27)という報告や、エストロゲン単独のHRTを10年以上行くと卵巣癌のリ

スクが高くなる(オッズ比1.6)という報告がある²⁵⁾。2009年にはデンマークでの大規模研究の結果、薬剤の種類によらずホルモン補充療法を受けている女性は受けたことのない女性に比べて卵巣癌のリスクが38%高くなることが報告された。しかし、この発症頻度はホルモン補充療法を受けた女性8,300人において卵巣癌の発症が1年で1人増える程度と極めて低いことを念頭に入れる必要がある²⁶⁾。ゴナドトロピン値を低下させるはずのHRTが卵巣癌のリスクを上昇させるのは、エストロゲンの卵巣表層上皮細胞の増殖促進作用がゴナドトロピンの抑制作用を上回るためとも考えられる。

G 遺伝性因子

ある家系に癌の異常集積がみられる場合、原因にかかわらず家族性腫瘍という。日本における家族性卵巣癌の発症頻度は全卵巣癌の5-10%前後を占めるといわれる。家族性腫瘍には遺伝・環境・偶発の要因があるとされ、家族性腫瘍における環境の要因とは、食生活など家族で共有される生活環境をさす。また、遺伝性の要因が強い場合は遺伝性腫瘍と呼ばれる。遺伝性卵巣癌の主な疾患は乳癌卵巣癌症候群であり、家族性卵巣癌の75%を占める。BRCA1, BRCA2遺伝子は、家族性乳癌卵巣癌症候群の原因遺伝子の1つとして同定され、遺伝子安定性、細胞周期制御、DNA損傷の修復に重要な役割を果たしている。家族性卵巣癌においてはBRCA1遺伝子の片側染色体の変異と反対側染色体の欠失のより、BRCA1遺伝子の機能が失われ卵巣癌が発生すると考えられている²⁷⁾。以前、米国ではBRCA1, BRCA2遺伝子変異の保因者には積極的な予防的卵巣切除が提唱されたが、予防的切除の有効性は立証されていない。家族性卵巣癌保因者に対しては不安をあおることがないように、予防的卵巣切除は慎重に行われるべきである。

一方、家族性発生を認めない、いわゆる散発性卵巣癌においてはBRCA1遺伝子自体の変異は稀であるが、近年、散発性卵巣癌でもBRCA1蛋白発現の低下が報告されている。我々は散発性卵巣腫瘍におけるBRCA1遺伝子発現の異常を検討した結果、卵巣癌におけるBRCA1の発現低下にはBRCA1遺伝子発現調節領域のメチル化が関与していることを明らかにした²⁸⁾。このように、家族性卵巣癌のみならず、散発性の卵巣癌でもBRCA1遺伝子発現異常が発癌過程に関与している可能性が注目されている。



類内膜腺癌 1a 期

図7 卵巣子宮内膜症から発生した類内膜腺癌のカラードップラー像

III 卵巣癌の早期診断のための注意点

ここまで述べてきたように卵巣癌の早期診断にはその発生過程と、発生要因を理解することが重要である。経膈超音波検査は内診と比較して小さな卵巣腫瘍でも発見できる。

特に経過観察中に良性卵巣嚢腫のサイズが増大してきた場合や、嚢腫内に充実性部分が出現してきた際には悪性転化（癌化）を疑う必要がある。このような adenoma-carcinoma sequence 発癌過程をとったと考えられる症例には、造影 MRI やカラードップラー検査（図7）が鑑別診断に有用となる。

子宮内膜症が癌化した症例は超音波検査で明らかな充実部として捉えられることが多い。明細胞癌の場合は嚢胞の中に球形の腫瘍が単発性に発生する。子宮内膜症性嚢胞は月経周期に伴い内部に出血をくりかえしていることから、内部に凝血塊や剝離組織が充実部様に見える癌化と紛らわしいことがあるため、充実性部分に血流があるかを確かめる必要がある。造影 MRI やカラードップラー検査、ときとして FDG-PET 検査が鑑別診断に有用である¹³⁾。

画像診断に次ぐ検査としては、腫瘍マーカーの有用性が高い。卵巣癌に対する腫瘍マーカーは、癌細胞の

細胞膜表面に存在する蛋白に関連した CA125 が最も重要で、卵巣腫瘍が存在した場合に良性か悪性かの判定に用いられる。ただし、腫瘍マーカーが高値だった場合でも、必ずしも卵巣癌であるわけではない。最近、2009年の The UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) によって、経膈超音波と腫瘍マーカー（CA125）を組み合わせる検査が卵巣癌の早期発見に有効である可能性が示され、さらなる検討結果が待たれている²⁹⁾。

おわりに

初期発生の自然史から考えると正常卵巣から突然癌化する症例が存在し、そのような症例においては定期健診をしても早期診断は困難である。一方で、良性腫瘍から次第に悪性化していく過程をとるような症例には経膈超音波検査を用い定期的に診察することが早期発見につながる。特に内膜症性嚢胞より発生する癌は、内膜症性嚢胞自体が増加してきていることから、今後さらに増加する可能性があり、慎重に定期検査を行うことが重要である。卵巣癌の早期発見のためには、このような特徴を念頭に入れたうえで、経膈超音波検査や腫瘍マーカーなどを有効に用いることが大切である。

文 献

- 1) Scully RE, Bell DA, Abu-Jawdeh GM : Update of on early ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian tumors. In : Sharp F, Mason P, Blackett T, Berek J (eds), *Ovarian Cancer 3*. pp 139-144, Chapman & Hall Medical, London, 1995
- 2) Powell DE, Puls L, van Nagell JR : Current concepts in epithelial ovarian tumors : does benign to malignant transformation occur? *Hum Pathol* 23 : 846-847, 1992
- 3) Bell DA, Scully RE : Early de novo ovarian carcinoma. A study of fourteen cases. *Cancer* 73 : 1859-1864, 1994
- 4) Horiuchi A, Itoh K, Shimizu M, Nakai I, Yamazaki T, Kimura K, Suzuki A, Shiozawa I, Ueda N, Konishi I : Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development : a clinicopathological approach. *Gynecol Oncol* 88 : 309-317, 2003
- 5) van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ : The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 77 : 350-356, 2000
- 6) 佐藤重美, 坂本知巳, 坂本亜希子 : 経膈超音波診断法による卵巣癌集団検診成績の検討. *産婦人科の実際* 52 : 1011-1016, 2003
- 7) Mandai M, Konishi I, Kuroda H, Komatsu T, Yamamoto S, Nanbu K, Matsushita K, Fukumoto M, Yamabe H, Mori T : Heterogeneous distribution of K-ras-mutated epithelia in mucinous ovarian tumors with special reference to histopathology. *Hum Pathol* 29 : 34-40, 1998
- 8) Scully RE, Richardson GS, Barlow JF : The development of malignancy in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 9 : 381-414, 1966
- 9) Kajihara H, Yamada Y, Kanayama S, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sado T, Oi H, Kobayashi H : Clear cell carcinoma of the ovary : potential pathogenic mechanisms(Review). *Oncol Rep* 23 : 1193-1203, 2010
- 10) Nishida M, Watanabe K, Sato N, Ichikawa Y : Malignant transformation of ovarian endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 50 : 18-25, 2000
- 11) 小林 浩 : 内膜症のがん化. *臨床婦人科産科* 60 : 123-127, 2006
- 12) Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF Jr, Nikrui N, Goff BA : Histologic transformation of benign endometriosis to Early Epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 60 : 238-244, 1996
- 13) 小西郁生, 伊東和子, 堀内晶子 : 内膜症を母地とする卵巣癌の特徴と予後. *臨床婦人科産科* 60 : 134-139, 2006
- 14) 森 満 : リスク要因を解明するための卵巣癌の症例対象研究. *日産婦誌* 48 : 875, 1996
- 15) Snowdon DA : Diet and ovarian cancer. *JAMA* 254 : 356-357, 1985
- 16) La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Parazzini F, Gentile A, Cecchetti G, Fasoli M, Franceschi S : Dietary factors and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 79 : 663-669, 1987
- 17) Gwinn ML, Webster LA, Lee NC, Layde PM, Rubin GL : Alcohol consumption and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 123 : 759-766, 1986
- 18) Morrow CP : Etiology and detection of gynecologic cancer. In : *Symposium of gynecologic oncology 4th Edition*, p 1, 1993
- 19) Whittemore AS, Harris R, Itnyre J : Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136 : 1212-1220, 1992
- 20) Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER : Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 84 : 714-721, 2001
- 21) Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC : Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 104 : 228-232, 2003

- 22) The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The cancer and steroid hormone study of the centers for disease control and the national institute of child health and human development. *N Engl J Med* 316 : 650-655, 1987
- 23) Whittemore AS, Harris R, Itnyre J : Characteristics relating to ovarian cancer risk : collaborative analysis of 12 US case-control studies. I. Methods. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 136 : 1175-1183, 1992
- 24) Konishi I, Kuroda H, Mandai M : Review : gonadotropins and development of ovarian cancer. *Oncology* 57 : 45-48, 1999
- 25) Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C : Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 288 : 334-341, 2002
- 26) Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, Krüger-Kjaer S, Lidegaard O : Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 302 : 298-305, 2009
- 27) Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W : A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266 : 66-71, 1994
- 28) Wang C, Horiuchi A, Imai T, Ohira S, Itoh K, Nikaido T, Katsuyama Y, Konishi I : Expression of BRCA1 protein in benign, borderline, and malignant epithelial ovarian neoplasms and its relationship to methylation and allelic loss of the BRCA1 gene. *J Pathol* 202 : 215-223, 2004
- 29) Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, Lewis S, Davies S, Philpott S, Lopes A, Godfrey K, Oram D, Herod J, Williamson K, Seif MW, Scott I, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Amso NN, Leeson S, Cruickshank D, McGuire A, Campbell S, Fallowfield L, Singh N, Dawney A, Skates SJ, Parmar M, Jacobs I : Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers : results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 10 : 327-340, 2009

(H 22. 5. 19 受稿)
