平成 27 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
研究報告書

難治性稀少部位子宮内膜症(肺・胸膜子宮内膜症、尿管・膀胱子宮内膜症、腸管子宮内膜症、臍子宮内膜症)の集学的治療のための分類・診断・治療ガイドライン作成（H27-難治等(難)-一般-014）

研究代表者　大須賀穣　東京大学大学院医学系研究科　産科婦人科学　教授

研究要旨

子宮内膜症（エンドメトリオーシス）は子宮内膜類似の組織が子宮以外に異所性に増殖・発育する疾患である。一般の子宮内膜症は卵巣、骨盤腹膜、ダグラス窩に発育し、月経痛、慢性痛、不妊症、卵巣嚢胞を惹起し、産婦人科診療の対象となる。これとは別に、まれに肺・胸膜膀胱、膀胱・尿管、腸管、臍などの臓器に子宮内膜症が発症することがある。これらのまれな部位の子宮内膜症は、発症機序、臨床的取り扱いなどが一般の子宮内膜症と大きく異なる点が多い。これらの子宮内膜症は異所性子宮内膜症などとも呼ばれていたが統一した呼称として正式のものはなかった。近年、関連学会によりこれらの稀な子宮内膜症に対して、“稀少部位子宮内膜症”という用語が新たに制定され、これらのまれな子宮内膜症の総称として使用されることになった。稀少部位子宮内膜症は難治性の疼痛、気胸、水腎症、イレウス、大出血などの症状を惹起し、女性のQOLを著しく低下させるにも関わらず、一定の治療ガイドラインがない。

本研究の目的は本疾患の治療実態を網羅するために、多診療科の協力を得て全国調査を実施し、本邦における本疾患の実態を把握することにした。今回、一次アンケートと2次アンケートの送付と回収を行い、一次アンケートで2786症例、2次アンケートで1480もの症例の結果を回収することができた。また、これらのデータを集計、解析している。胸腔子宮内膜症、とくに月経随伴性気胸では95%が右側で発症していた。また、腸管子宮内膜症では、下部腸管と上部腸管で症状が異なることもわかった。解析により、非常に多くの重要な知見が得られたと考える。それらをガイドライン作成に資するようなエビデンスの構築を目指す。

また、稀少部位子宮内膜症のうち、腸管子宮内膜症、膀胱・尿管子宮内膜症、胸腔子宮内膜症、臍子宮内膜症に関する文献検索を行い、システマティックレビューを行った。診療科横断的なディスカッション、コンセンサス形成を経て重症度分類・診断・治療を包括したガイドラインを作成につなげていく。

研究分担者

甲賀かをり　東京大学医学系研究科産科婦人科学　准教授

原田省　鳥取大学医学部器官制御外科学講座生殖機能医学　教授

北脇城　京都府立医科大学・女性生涯医科学　教授

北出真理　順天堂大学医学部　産婦人科学　教授

楢原久司　大分大学医学部産科婦人科学　教授

片渕秀隆　大分大学医学部産科婦人科学　教授

中島淳　東京大学大学院医学系研究科　呼吸器外科学　教授

栗原正利　日産玉川病院呼吸器外科・気胸研究センター　センター長

渡邊聡明　東京大学大学院医学系研究科　腫瘍外科学　教授

堀江重郎　順天堂大学医学部　泌尿器科学　教授

吉村浩太郎　自治医科大学形成外科学　教授

A. 研究目的

本研究は肺・胸膜膀胱、膀胱・尿管、腸管、臍と多臓器における稀少部位子宮内膜症を包括的に研究する点が独創的である。すなわち、産婦人科、泌尿器科、消化器外科、呼吸器外科、形成外科が協力しながら各学会の援助を得て、総合的で長期間にわたる実態調査を本邦で初めて実施する特色を有する。難治性の疼痛、気胸、イレウス、出血、不妊など女性の QOL を著しく低下させる本疾患に対し、内科的ならびに外科的な治療を集学的に行い、女性の健康を支援する包括的ガイドライン作成を目的としている。

稀少部位に発生する子宮内膜症は以前から知られていたが(1)、その稀少性のために症例ごとに担当医により場当たり的な種々の治療が行われていた。また、一般の子宮内膜症との合併や臓器の異なる稀少部位子宮内膜症の合併など、診療科の枠を超えた治療が必要であるにもかかわらず、稀少性のために十分な連携のもと診療が行われることは稀であった。本疾患の名称に関しても長らく混沌としており、異所性子宮内膜症と呼ばれることもあったが、十分な議論のもと 2012 年に“稀少部位子宮内膜症”という用語が採用された（日本エンドメトリオーシス学会ホームページ)。

これをもって本疾患を系統的に集積して解析する背景が初めて整った。稀少部位子宮内膜症の発症は一般の子宮内膜症同様に増加していると推測され、早急な研究が必要である。

一般の子宮内膜症については、近年新薬が相次いで販売され、診療ガイドラインも大きく変化した。我々の研究によると、これらの新薬が稀少部位子宮内膜症にもある程度有効である可能性が示されており(2, 3)、これらの最新知見を取り入れて up-to-date な集学的治療に関するエビデンスを集積する点も本研究の大きな特色である。本研究は、肺・胸膜膀胱、膀胱・尿管、腸管、臍といった稀少部位子宮内膜症に関して、産婦人科、泌尿器科、消化器外科、呼吸器外科、形成外科が協力しながら総合的で長期間にわたる本邦で初めての実態調査である。難治性である稀少部位子宮内膜症について、内科的ならびに外科的な治療を集学的に行い、女性の健康を支援する包括的ガイドライン作成を目的としている。それによって、診療科の間で異なる不要な試行錯誤の外科的・内科的治療を減らし、早期の診断と長期的な管理を集学的に行うことができる。

B. 研究方法

肺・胸膜子宮内膜症、膀胱・尿管子宮内膜症、腸管子宮内膜症、臍子宮内膜症の本邦における症例数、症例の背景、診断と病型、外科的および内科的治療と予後に関する網羅的全国的調査を行うため、患者の受診する産婦人科（大須賀、甲賀、原田、北脇、北出、楢原、片渕)、呼吸器外科（中島淳・栗原正利)、泌尿器科（堀江重郎)、消化器外科（渡邉聡明)、形成外科（吉村浩太郎）のエキスパートによる合同研究組織とした。調査は日本エンドメトリオーシス学会、日本産婦人科学会、日本胸部外科学会、日本泌尿器科学会、日本消化器外科学会、日本形成外科学会による支援のもとに行った。胸膜子宮内膜症については日本胸部外科学会専門医制度指定修練施設 638 施設、膀胱・尿管子宮内膜症については日本泌尿器科学会専門医制度指定修練施設 888 施設、腸管子宮内膜症については日本消化器外科学会専門医制度指定修練施設 1061 施設、臍子宮内膜症については日本形成外科学会所属施設専門医制度指定修練施設 315 施設に対して 1 次アンケートを郵送し、調査を行った。同時にこれらすべての疾患について日本産婦人科学会専門医制度指定修練施設 637 施設に対して調査を

行った。対象は、2006 年～2015 年の間に各施設で経験した腸管子宮内膜症、膀胱・尿管子宮内膜症、胸腔子宮内膜症、臍子宮内膜症であり、その経験した症例数について、一次アンケートで調査を行った。また、稀少部位子宮内膜症より悪性化したと思われる症例の症例数の調査も行った。

また、一次アンケートにて回答のあった施設に対して、2 次アンケートの送付を行った。２次アンケートの内容は、それぞれの患者の診断や治療、他科との連携診療などについてである。2 次アンケートの集計することで、稀少部位子宮内膜症の疫学、診断、治療、複数診療科での連携について明らかにしていくこととした。

表1. アンケート送付と回収状況

稀少部位子宮内膜症	診療科	送付施設数	返答施設数	回収率(%)	症例のあった施設数
腸管子宮内膜症	産婦人科	637	219	34.4	107
	消化器外科	1061	401	37.8	148
膀胱尿管子宮内膜症	産婦人科	637	239	37.5	89
	泌尿器科	888	408	45.9	103
胸腔子宮内膜症	産婦人科	637	239	37.5	109
	呼吸器外科	638	352	55.2	233
臍子宮内膜症	産婦人科	637	240	37.7	64
	形成外科	315	163	51.7	38

この研究は、東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認（11004）を得て施行した。

C. 結果

それぞれの一次アンケート回収率は 34～55%と高率の回収率を得た（表 1)。また、症例を経験した施設数は、産婦人科では、腸管子宮内膜症は 107 施設（49%)、膀胱尿管子宮内膜症　89 施設（37%)、胸腔子宮内膜症 109 施設（46%)、臍子宮内膜症（27%）であった。また、消化器外科では、148 施設（37%)、泌尿器科 103 施設（25%)、呼吸器外科 233 施設（66%)、形成外科 38 施設（23%）であった。

また、稀少部位子宮内膜症は全体で 2786 症例もの報告があった。腸管子宮内膜症は 919 症例、膀胱・尿管子宮内膜症は 482 症例、胸腔子宮内膜症は 1213 症例、臍子宮内膜症は 172 症例であった（表２)。また、稀少部位子宮内膜症の症例数の報告のあった施設に対して、2 次アンケートを送付し、調査を行った。2 次アンケートの内容は、年齢、病歴、診断、治療経過、他科との連携などについてである。2 次アンケートの調査結果としては、腸管子宮内膜症は、672 症例（産婦人科 405 例、消化器外科 267 例)、膀胱・尿管子宮内膜症は、203 例（産婦人科 156 例、泌尿器科 47 例)、胸腔子宮内膜症は、495 例（産婦人科 185 例、呼吸器外科 310 例)、臍子宮内膜症は、110 例（産婦人科 88 例、形成外科 22 例）の報告があった。総数 1480 例もの症例の報告が得られた。また、稀少部位子宮内膜症からの悪性化症例の報告も一次アンケートの時点で、腸管子宮内膜症の悪性化症例が 25 例、膀胱・尿管子宮内膜症の悪性化症例が 9 例、臍子宮内膜症の悪性化症例が 4 例であった。

以下、それぞれの稀少部位子宮内膜症についての検討を行った。

表2. 1次アンケートの調査結果									
稀少部位子宮内膜症	診療科	症例数	直腸	S状結腸	回盲部	小腸	虫垂	その他	悪性化
腸管	産婦人科	476	238	101	63	40	34	16	11
	消化器外科	443	159	80	87	42	62	0	14
	合計	919	397	181	150	82	96	16	25
			膀胱	尿管	その他				悪性化
膀胱・尿管	産婦人科	218	145	72	1				8
	泌尿器科	264	176	86	2				1
	合計	482	321	158	3				9
胸腔			気胸	血胸	喀血	その他			悪性化
	産婦人科	261	223	9	24	5			0
	呼吸器外科	952	925	11	12	4			0
	合計	1213	1148	20	36	9			0
臍			臍						
	産婦人科	107	107						4
	形成外科	65	65						0
	合計	172	172						4
稀少部位子宮内膜症	総数	2786							38

(i) 腸管子宮内膜症

腸管子宮内膜症について、直腸子宮内膜症、S状結腸子宮内膜症、回盲部子宮内膜症、小腸子宮内膜症、虫垂子宮内膜症に分類し、各症状の有無、診断 modality について検討した。まず、診断した診療科について、直腸、S 状結腸においては、外科のみならず、産婦人科での診断症例も多くみられたが、小腸、虫垂などの子宮内膜症においてはほぼ全例が外科での診断となった。症状については、血便、下血、粘液便、排便障害、排便痛の頻度に関しては、直腸、S 状結腸で、小腸、回盲部子宮内膜症に比較して有意に高いことが分かった。また、診断 modality についても、直腸診は直腸においてその他の部位の内膜症に比較して有意に有所見率が高かった。また、消化管内視鏡検査も直腸、S 状結腸にて有意に有症状率が高かった。また、経腟超音波診断法よりも CT や MRI での腸管内膜症関連の所見の同定率が高かった。手術療法については、小腸や回盲部、虫垂はほぼ手術療法がおこなわれていた。また、直腸や S 状結腸の子宮内膜症については、手術を行わずにホルモン療法がおこなわれている症例も数多くみられた。

(ii)膀胱、尿管子宮内膜症

膀胱子宮内膜症と尿管子宮内膜症でその症状について比較検討した。排尿時痛、血尿、頻尿、尿意切迫感において、膀胱子宮内膜症で有意に有症状率が高かった。逆に、水尿管、水腎症、無機能腎、腎不全などは有意に尿管子宮内膜症において有症状率が高かった。膀胱子宮内膜症においては、その病変部位は、膀胱頂部、膀胱後壁の順でその頻度が高かった。一方、尿管については、ほとんどが下部尿管であった。

(iii)胸腔子宮内膜症

胸腔子宮内膜症については、ほとんどが月経随伴性気胸であった。また、月経随伴性気胸については、両側も含めると約 95%が右で発症していることが分かった。また、卵巣子宮内膜症合併例では、両側も含めると 80%に右卵巣子宮内膜症を合併していることがわかった。また、診断までの発症回数については、月経随伴性気胸は診断までに 2.91 回の発症があり、月経随伴性血胸でも 2.29 回。一方、月経随伴性喀血は診断までに平均で 5.12 回発症しており、月経随伴性喀血の早期診断が困難である可能性が示唆された。

D. 考察

今回、稀少部位子宮内膜症のうち、腸管子宮内膜症、膀胱・尿管子宮内膜症、胸腔子宮内膜症、臍子宮内膜症に絞って、全国調査を行った。のべ 5450 施設にアンケートを送付し、稀少部位子宮内膜症につき、これまで類を見ない大規模な調査を行った。このうち 2261 施設（約 41%）より返答があった。1 次アンケートの報告のあった 2786 症例のうち、2 次調査で回収可能であった症例数は 1480 例であった。それぞれの稀少部位子宮内膜症に注目すると、比較的頻度の高いとされている腸管子宮内膜症は、一次アンケートの時点で 919 例、2 次アンケートの時点で 672 例の結果を回収した。1 次アンケートの結果によると、腸管子宮内膜症の内訳は、直腸、S 状結腸の子宮内膜症が 578 例（62.9%(578/919)）であった。それについで、回盲部子宮内膜症　150 例(16.3%)、虫垂子宮内膜症　96 例（10.4%）であった。直腸、S 状結腸で頻度が高いのは、これまでの報告(4)(5)通りであった。また、そのうちの半分程度が産婦人科からの報告であった。胸腔子宮内膜症は、1 次アンケートにおいて、1213 症例の報告があり、2 次アンケートでも 495 症例の結果を回収することができた。また、胸腔子宮内膜症の場合には、産婦人科(一次アンケートにおいて 21.5%)よりも呼吸器外科（一次アンケートにおいて 78.5%）からの報告数のほうが多く、その他の稀少部位子宮内膜症と異なり、産婦人科以外の診療科で診断される可能性が高い可能性が考えられた。

さて、個別の稀少部位子宮内膜症についてであるが、腸管子宮内膜症については、多数例の腸管内膜症が集積できたことにより、直腸、S 状結腸、小腸、回盲部、虫垂などでの各腸管子宮内膜症における症状についての調査を行うことができた。また、腸管内膜症の部位によっては、産婦人科での診断は困難であることが推定された。すなわち、診断においても腸管子宮内膜症の診断において産婦人科のみでカバーはそもそもできていないことになる。腸管子宮内膜症においては、診断、治療の両方において各診療科が知識を持っていることが必要であるとともに、連携も重要になってくることが示唆された。また、各部位での症状の頻度に有意差がみられた。これらの症状のパターンを明らかにすることが、腸管子宮内膜症の病変部位の同定に有用であると考える。このような知見が、各診療科やハイボリュームセンターだけでなく、primary care を担う総合診療医や診療所などの医師の段階での早期発見に役立てることができると考えられる。

結論

今回、稀少部位子宮内膜症症例について全国規模でアンケート調査を行った。アンケート内容は、患者背景、診断、治療、複数診療科の連携にまで及ぶ。今回回収した多数の症例を集計、解析することにより、新たな知見が得られた。特に、症状や診断モダリティによる解析により、ガイドライン作成に資する知見が得られたとともに、これらの知見をさらに分析することで、このような知見が、多診療科やハイボリュームセンターでの診療科横断的な知見の共有だけでなく、primary care を担う総合診療医や診療所などの医師の段階での早期発見に役立てることができると考えられる。

また、今回、産婦人科のみならず消化器外科、呼吸器外科、泌尿器科、形成外科の多診療科で稀少部位子宮内膜症の文献のシステマティックレビューとそのガイドラインの作成に取り組んでいる。診療科横断的な診療が可能となるよう推進するためにも、このガイドライン作成は重要な課題であると考える。

D. 研究発表

1 論文発表

1. Effects of 1,25-dihydroxy vitamin D on **endometriosis**. Miyashita M, Koga K, Izumi G, Sue F, Makabe T, Taguchi A, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, **Osuga** Y. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Apr 1:jc20161515. [Epub ahead of print]
2. Resveratrol Enhances Apoptosis in Endometriotic Stromal Cells. Taguchi A, Koga K, Kawana K, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Yoshida M, Urata Y, Izumi G, Tkamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, **Osuga** Y. Am J Reprod Immunol. 2016 Apr;75(4):486-92.
3. Cost-Effectiveness of Recommended Medical Intervention for Treatment of Dysmenorrhea and**Endometriosis** in Japan Setting. Arakawa I, Momoeda M, **Osuga** Y, Ota I, Tanaka E, Adachi K, Koga K. Value Health. 2015 Nov;18(7):A736-7.
4. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in **Endometriosis**. Takamura M, Koga K, Izumi G, Hirata T, Harada M, Hirota Y, Hiraike O, Fujii T, **Osuga** Y. Am J Reprod Immunol. 2015 Dec;74(6):480-6.
5. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for **endometriosis**. Koga K, Takamura M, Fujii T, **Osuga** Y. Fertil Steril. 2015 Oct;104(4):793-801.
6. Four Cases of Postoperative Pneumothorax Among 2814 Consecutive Laparoscopic Gynecologic Surgeries: A Possible Correlation Between Postoperative Pneumothorax and **Endometriosis**. Hirata T, Nakazawa A, Fukuda S, Hirota Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Koga K, Wada-Hiraike O, Fujii T, **Osuga** Y. J Minim Invasive Gynecol. 2015 Sep-Oct;22(6):980-4.
7. Drospirenone induces decidualization in human eutopic endometrial stromal cells and reduces DNA synthesis of human endometriotic stromal cells. Miyashita M, Koga K, Izumi G, Makabe T, Hasegawa A, Hirota Y, Hirata T, Harada M, Fujii T, **Osuga**Y. Fertil Steril. 2015 Jul;104(1):217-24.e2.
8. Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles. Harada M, Takahashi N, Hirata T, Koga K, Fujii T, **Osuga** Y. J Assist Reprod Genet. 2015 May;32(5):685-9.
9. Deep **endometriosis** infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, **Osuga** Y, Chapron C. Hum Reprod Update. 2015 May-Jun;21(3):329-39.

E. 知的所有権の取得状況

特になし。

1. Markham SM, Carpenter SE, Rock JA. Extrapelvic endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1989;16:193-219.
2. Harada M, Osuga Y, Izumi G, Takamura M, Takemura Y, Hirata T *et al.* Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. Gynecol Endocrinol

2011;27:717-20.
3. Saito A, Koga K, Osuga Y, Harada M, Takemura Y, Yoshimura K *et al.* Individualized management of umbilical endometriosis: a report of seven cases. J Obstet Gynaecol Res 2014;40:40-5.
4. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Hum Reprod 2006;21:1243-7.
5. Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. Am J Obstet Gynecol 2004;190:1264-71.