

総説

稀少部位子宮内膜症総論

● 疾患概念(含む、歴史)

子宮内膜症は子宮内膜類似の組織が子宮の外に発生する疾患である。発生部位は多岐にわたり、全身のいずれの部位にでも発生しうるといっても過言ではない。Endometriosis と Adenomyosis という用語が初めて使用され、子宮内膜症と子宮腺筋症の概念が分かれたのが 1925 年であるが¹⁾²⁾、1920 年の Thomas S.Cullen の論文³⁾にすでに子宮内膜症が多様な部位に発生することが記されている。一方で、子宮内膜症は部位によって発生頻度や症状が大きく異なり、診断・治療を考える上で同一の疾患ではなく別々の疾患として捉えることが合理的である。Julie A.Iring と Philip B.Clement は病理学的に発生部位を common site、less common site、rare site の 3 つに分類しているが⁴⁾、これに対応する適切な用語が日本に存在しなかった。卵巣、子宮周囲の靭帯、ダグラス窩、骨盤腹膜は好発部位で、症状も月経痛などの疼痛と不妊と共通性があり 1 つのグループにまとめることができ、これ以外の子宮内膜症を別のグループとすることが妥当と考えられる。一時期、前者に対して別の部位にできるということで、異所性子宮内膜症という単語が自然発生的に使用されている時期があった。しかしながら、子宮内膜症そのものが異所性の子宮内膜であることから、異所性子宮内膜症は用語として不相当とみなされ新たに用語を決めることとなった。日本エンドメトリオーシス学会では 2 年間の討議ののち、2012 年 1 月の長崎市での第 33 回学術集会で「稀少部位子宮内膜症」という用語を採択した。稀少部位子宮内膜症は子宮内膜症の中でも頻度が少なく、発症部位ごとに特徴のある症状を呈し、治療も異なる。なお、稀少部位子宮内膜症は包括的な用語なので、個別には臓器の名をつけて〇〇子宮内膜症のようによぶことが一般的である。

● 疫学

平成 27 年度のわが国での子宮内膜症の受療者数は約 22 万人であった⁵⁾。一方、平成 28 年度の厚生労働省科学研究大須賀班による調査では、全国の施設で 2006～2016 年の間に経験された症例として、腸管子宮内膜症は 672 症例、膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症は 203 例、胸腔子宮内膜症は 495 例、臍部子宮内膜症は 110 例の報告があり、総数 1,480 例であった⁶⁾。以上はすべての稀少部位子宮内膜症ではないが、症例数の多いものはすべて含

まれている。よって、稀少部位内膜症の子宮内膜症全体に占める割合はおそらく 0.5～数%程度までと考えられる。稀少部位子宮内膜症は発症年齢においても特徴がみられ、診断時の年齢は平均 40 歳前後である。これは一般の子宮内膜症の好発年齢が 30 歳前後であるのと比較するとかなり高年齢にシフトしているといえる。稀少部位子宮内膜症における一般の子宮内膜症の合併に関しては、かなりの頻度で併発が認められるが、稀少部位の臓器ごとに頻度に違いがある。

● 病因・病態・症状

子宮内膜症の病因としては月経時に剝脱した子宮内膜が月経血とともに腹腔内に逆流して腹膜に着床生着とする移植説が最も有力で、ほかにも、腹膜の化生により発症とする化生説、血行性に子宮内膜が転移とする血行性転移説、リンパ行性に子宮内膜が転移とするリンパ行説などがある。すべての子宮内膜症を一元的に説明できる説がないため、病巣のでき方は多様なのもかもしれない。稀少部位子宮内膜症においては臓器ごとに主たる病因が異なっているようである。肺の実質にできる子宮内膜症では血行性の転移が最も考えられ、直腸の子宮内膜症では移植説によりできた病巣の浸潤により発生する可能性が高い。病態として共通であるのは、局所における子宮内膜の増殖と、炎症・線維化による組織の損傷や狭窄、疼痛、ならびに病巣における出血などである。ただし、臓器ごとに中心となる病態は異なっており膀胱や腸管では筋層での反応性の肥厚が多いのに対し、横隔膜では穿孔、肺実質や腸管では月経時の出血が多い。

● 症状

症状も臓器ごとに多様である。胸腔の子宮内膜症では月経随伴性気胸や月経随伴性血胸および喀血が認められるが、膀胱の子宮内膜症では月経時の排尿痛や膀胱不快感の頻度が高く、血尿がみられることもある。腸管では下血がしばしばみられ、狭窄によるイレウスが起こることもある。同様に尿管では狭窄により背部痛をきたすことがある。

● 検査

一般の子宮内膜症の検査は問診、内診、超音波・MRI などの画像診断、腫瘍マーカー CA125 測定が基本となっているが、稀少部位子宮内膜症においても基本は同じである。というのは、稀少部位子宮内膜症にはしばしば一般の子宮内膜症が合併しているからである。稀少部位子宮内膜症ではこれらに加えて、子宮内膜症発症部位の検査を行う。肺では胸部 CT 検査、膀胱では膀胱鏡、大腸では注腸検査や大腸ファイバースコープ、などを行う。

● 診断

確定診断は病理学的診断であるが、治療のためには臨床診断でもよい。臨床診断のためには特徴的な症状、特徴的な画像所見、他の類似疾患の除外を行う。確定診断を目指しても必ずしも確定診断できるわけではなく、たとえば、腸管の子宮内膜症では病巣をバイオプシーしたつもりでも病理学的に病変が確認されないことがしばしばある。また、診断的治療として子宮内膜症に対する薬物治療を行い、症状や病巣の反応をみて臨床診断する方法もある。どのような方法で診断するかについては、臓器ごと、患者ごとに個別化して判断する。

● 治療

臓器ごとに薬物療法、手術療法の効果も異なり、また、それぞれの治療に伴うリスクも異なる。また、同じ臓器であっても重症度、症状、臓器内での部位によって望ましい治療が異なるので、個別化した取り扱いが必要である。直腸を例にとると、手術療法は有効であるが術後の縫合不全などのリスクも高いため、薬物療法で難治性の痛みなどに限定して適応を考えるべきである。薬物療法に関しては、稀少部位子宮内膜症の発症平均年齢が40歳前後と比較的高いため、血栓症の副作用を考えると低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬は控えて、ジエノゲストなどのプロゲスチン製剤やGnRHアナログを第1選択薬とすべき場合が多い。

● 予後

一般の子宮内膜症と同様で、閉経以後は病巣が縮小し症状も軽快する。よって、薬物療法は閉経までの逃げ込みに適している。手術療法においてはチョコレート嚢胞と比較すると再発は少ないようである。ただし、胸腔の子宮内膜症では手術療法後に月経随伴性気胸を繰り返す症例もあり、薬物療法のコンビネーションが必要となることもある。稀少部位子宮内膜症の癌化については症例報告として散見されるが正確な頻度は不明である。

● 最後に

稀少部位子宮内膜症は患者数が少なく治療法に苦慮することが多いため、難治性疾患として対策を立てるべき疾患である。薬物療法、手術療法の進歩により取り扱いは進歩してきているが診療の拠り所となる指針はこれまで存在しなかった。本ガイドラインは現在におけるベストの道標である。今後、まだまだ進歩が期待されるが、現状においては本ガイドラインをもとに診療を組み立てていただきたい。

【参考文献】

- 1) Sampson JA : Inguinal endometriosis (often reported as endometrial tissue in the groin, adenomyoma in the groin, and adenomyoma of the round ligament) . Am J Obstet Gynecol 1925 ; 10 : 462-503.
- 2) Frankl O : Adenomyosis uteri. Am J Obstet Gynecol 1925 ; 10 : 680-684.
- 3) Cullen TS : The distribution of adenomyomata containing uterine mucosa. Arch Surg 1920 ; 1 : 215-283.
- 4) Irving JA, et al : Disease of the peritoneum. In : Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM eds. Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract, 6 th ed, New York: Springer-Verlag 2011 ; 625 - 678
- 5) 杉野法広, 他 : 生殖・内分泌委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌 2015 ; 67 : 1493-1509.
- 6) 大須賀穰, 他 : 厚生労働科学研究費補助金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 2016 年度報告書.

総説

1. 腸管子宮内膜症

● 臨床的特徴

腸管子宮内膜症は稀少部位子宮内膜症の中では最も発症頻度が高く¹⁾、子宮内膜症全体の12～37%を占める²⁾³⁾。最も高頻度に認められる部位は直腸・S状結腸で、小腸（回腸）、虫垂の順に頻度は低下する。臨床症状として下腹部痛や下血が多いが、月経周期と関連して症状が出現する症例はおおよそ半数で、初期には月経周期に一致しているものの、進行に伴って月経周期と無関係に症状が出現するようになりQOLを著しく低下させる。病巣の多くは腸管の漿膜下層から固有筋層に存在し、粘膜面にまで達するものは少ない（図1）。そのため、内視鏡下の生検で確定診断される症例は少なく、生検で子宮内膜類似組織が採取された場合でも、腺癌と診断され悪性腫瘍との鑑別が困難となる場合も多い。したがって、術前検査所見から腸管子宮内膜症と診断される頻度は疑診例も含めて37.8～42.0%にとどまる⁴⁾⁵⁾。

1. 直腸・S状結腸子宮内膜症

子宮内膜類似組織が腸管の固有筋層から粘膜面へ進展しながら腫瘤を形成するタイプと、腸管の漿膜側で増殖し腸管の狭窄をきたすタイプに分類される。腫瘤を形成する場合は、腫瘤内の子宮内膜類似組織が月経周期とともに出血を繰り返しながら次第に増大し、月経期に下血をきたすようになる。一方、子宮内膜類似組織が腸管壁内に出血を繰り返す場合には、病巣周囲に線維化が進行するとともに、腸管の伸展性が消失して狭窄をきたし、イレウスの原因となる場合がある。

2. 小腸子宮内膜症

小腸子宮内膜症は、腸管子宮内膜症の約10%と比較的まれな疾患であり、下腹部痛や腹部膨満感、嘔吐などのイレウス症状を呈することが多い⁶⁾。病巣は、回腸末端や回腸末端から10cm以内に認められることが最も多く、外科的根治術に際しては、回盲部切除・端々吻合術が一般に施行される。

3. 虫垂子宮内膜症

Collinsによる虫垂手術例と剖検例の71,000例での検討において、虫垂子宮内膜症は4例（0.005%）に認められている⁷⁾。多くは無症候性であるが、右側下腹部痛や嘔吐、下血など、他の腸管子宮内膜症と同様の自覚症状を訴えた例もある。しかし、術前に診断される例はほとんどなく、進行すると虫垂炎、腸重積や消化管穿孔をきたすことがある。

● 疫学的特徴

腸管子宮内膜症は、下腹部の開腹手術が施行された女性の約 10%に認められたという報告があるが、正確な頻度は不明である。1961 年の Macafee らの報告⁸⁾では、全子宮内膜症の 12%を腸管子宮内膜症が占め、発生部位は、直腸・S 状結腸が 72%、回腸 7%、盲腸 4%、虫垂 3%であった。1989 年に松隈らが報告した本邦 78 例の報告⁹⁾においても、84%が直腸・S 状結腸、回腸 7%、回盲部 5%、虫垂 3%とその頻度に大きな相違は認められていない。

20 歳から 40 歳代の生殖年齢での発症が多く、閉経後の女性にも認められることがある点は、稀少部位を含めた他の子宮内膜症全般の傾向と同様である。

腸管子宮内膜症を母組織とした悪性化はまれではあるが発生する。日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会「稀少部位子宮内膜症の臓器分布と悪性化の実態調査に関する小委員会（小委員長：万代昌紀）が、厚生労働科学研究「難治性稀少部位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に向けたアンケート調査（代表：大須賀穰）と合同で行った 2016 年のアンケート調査では、2,786 例の稀少部位子宮内膜症からの悪性化は 11 例であった。この中で、腸管子宮内膜症からの悪性化は 7 例と最多であり、その頻度は 0.77%であった。

● 診療の全体的な流れ

腸管子宮内膜症では、約 70%に両側付属器やダグラス窩に子宮内膜症病巣が認められ、その背景には進行した子宮内膜症が存在するとされている。

診断には、問診、理学的所見に加え、MRI 等の画像診断（図 2）、注腸や内視鏡検査が重要であるが、術前の診断は一般に困難なことが多い。注腸造影では狭窄像（図 3）、横走する襞や敷石状変化などの所見、大腸内視鏡では粘膜下腫瘍を示唆する管外性の圧排所見、粘膜面の発赤、出血、びらんなどの所見に加え、まれながら腫瘤を形成する（図 4）こともあるが、いずれも非特異的な所見であり、大腸癌、転移性腫瘍や粘膜下腫瘍、悪性リンパ腫等の悪性疾患、炎症性腸疾患との鑑別が必要となる。近年、正診率の向上のために、超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引法（EUS-FNA）を用いた生検法¹⁰⁾や MRI¹¹⁾ゼリー法など新たな診断技術が導入されている。

治療法の選択にあたっては、他の子宮内膜症と同様に、生殖年齢における発症が多いため、妊孕性に十分配慮して方針を決定する必要がある。保存的な薬物治療では、GnRH アナログ、低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬、ジェノゲスト、プロゲステロン放出子宮内システムなどの薬剤の有用性が報告されている。しかし、いずれの保存的薬物療法によっても根治的な治療効果は期待されず、疼痛、不妊、薬物療法によるコントロール不良

例やイレウス症状の増悪がみられる例などでは外科的治療が考慮される。しかし、現時点では明確な手術の適応基準はなく、個々の症例の QOL を考慮した対応が重要である。腸管子宮内膜症の外科的治療では、腹腔鏡下手術が開腹手術と比較して妊孕能への悪影響が少ないとされているが、これは術後癒着が少ないことから卵管や卵巣の機能へ及ぼす影響が少ないためと考えられている。手術療法により 80～90%の症例に症状改善が得られるとの報告がある一方、縫合不全や直腸腔瘻などの重大な合併症も報告されており、腸管の切除を行う場合には、外科との間で術式について十分検討するとともに、患者ならびに家族への説明も重要である。また、病巣の完全切除が行われた症例においても、30～40%の症例では術後数年以内に再発が認められたとの報告¹²⁾もあり、術後の再発防止策も重要と考えられる。腸管子宮内膜症の管理では、消化器内科や消化器外科との連携を図りつつ女性のライフステージを考慮した上で、薬物療法や手術療法を組み合わせながら長期にわたる管理を行っていくことが重要である。

【参考文献】

- 1) Szucs RA, et al: Gastrointestinal tract involvement by gynecologic diseases. *Radiographics* 1996;16:1251-1270.
- 2) Orbuch IK, et al: Laparoscopic treatment of recurrent small bowel obstruction secondary to ileal endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:113-115.
- 3) Zimmermann EM, et al: Approach to the female patient with gastrointestinal disease. In: *Textbook of Gastroenterology* (ed, Yamada T, et al), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1995; pp1023-1043.
- 4) Kinkel K, et al: Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006;16:285-298.
- 5) Faccioli N, et al: Evaluation of colonic involvement in endometriosis: double-contrast barium enema vs. magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 2010;35:414-421.
- 6) Wickramasekera D, et al: Acute small bowel obstruction due to ileal endometriosis: a case report and literature review. *J R Coll Surg Edinb* 1999;44:59-60.
- 7) Collins DC: Seventy-one thousand human appendix specimens: a final report summarizing 40year study. *Am J Proctol* 1963;14:365-381.
- 8) Macafee CHG, et al: Intestinal endometriosis: A report of 29 cases and a survey of

the literature. *Obst Gynecol Surv* 1960;16:270-272.

- 9) 松隈則人, 他: 腸管子宮内膜症の 2 例～本邦報告例 78 例の検討を含めて～. *Gastroenterol Endosc* 1989;31:1577-1584.
- 10) Pishvaian AC, et al: Role of EUS and EUS-guided FNA in the diagnosis of symptomatic rectosigmoid endometriosis. *Gastrointest Endosc* 2006;63:331-335.
- 11) Takeuchi H, et al: A novel technique using magnetic resonance imaging jelly for evaluation of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2005;76:442-447.
- 12) Abbott JA, et al: The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow up. *Hum Reprod* 2003;18:1922-1927.

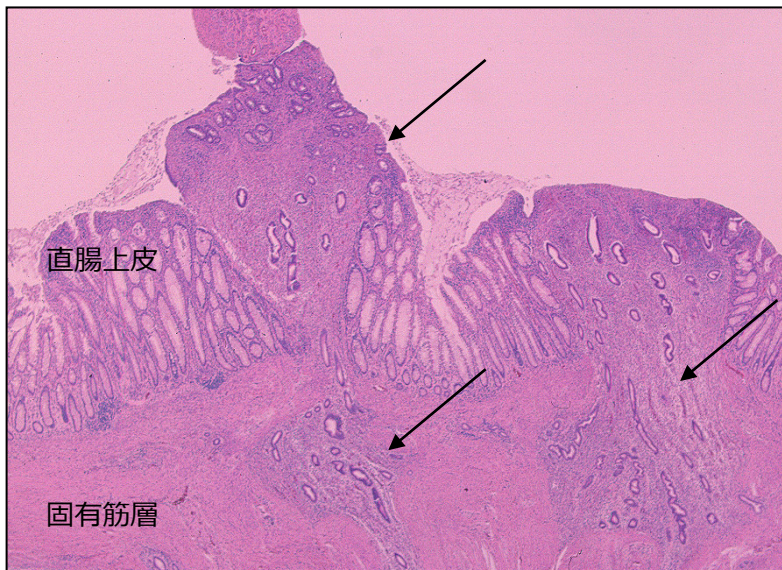
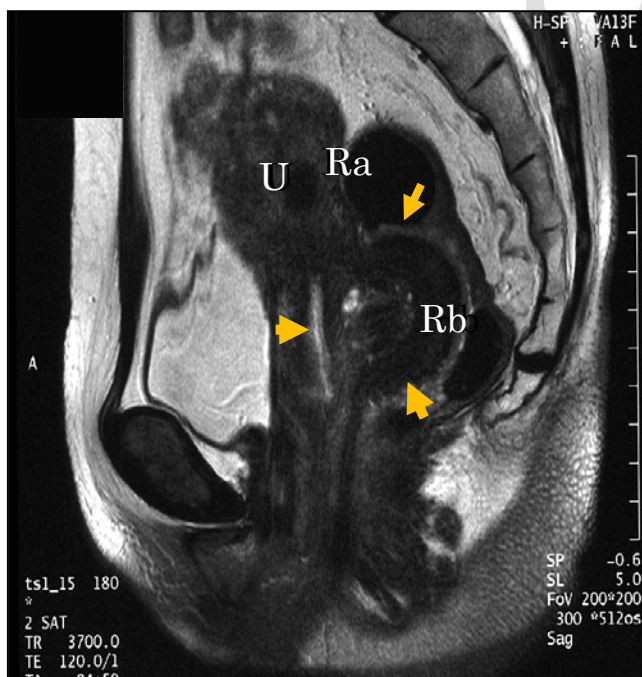


図1 直腸子宮内膜症症例の病理組織所見

矢印のように子宮内膜症の病巣が、直腸の固有筋層を越え、粘膜面にまで達している。子宮内膜類いの腺上皮とその周囲に子宮内膜様の間質が広がっている。



U : 子宮, Ra : 上部直腸, Rb : 下部直腸

図2 直腸子宮内膜症の骨盤MRI像 (T2強調画像、矢状断)

直腸に隆起性の腫瘤がみられ、直腸内腔の圧排と狭窄が観察される。

注腸透視

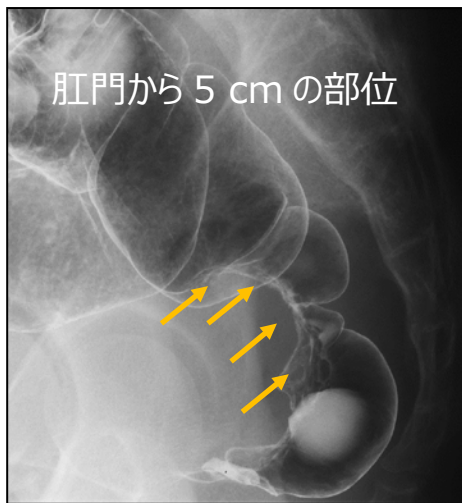


図3 直腸子宮内膜症症例の注腸造影検査
直腸に重度の狭窄がみられている。

大腸内視鏡

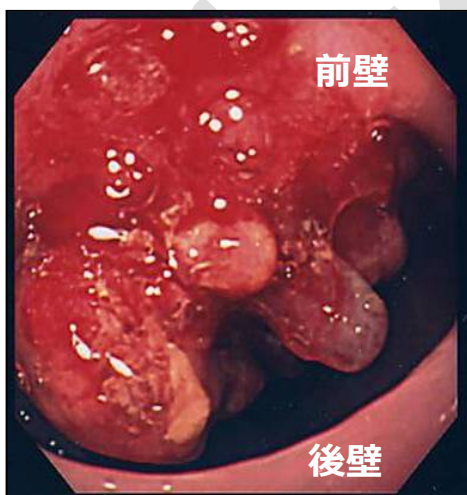


図4 直腸子宮内膜症症例の下部消化管内視鏡検査
直腸の粘膜面にびらん、発赤、出血とともに隆起性病巣が観察される。

総説

2. 膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症

● 臨床的特徴

膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症は、膀胱子宮内膜症患者は下部尿路症状を主訴とすることが多く、3 大症状は頻尿・尿意切迫感・恥骨上部痛であり、血尿をきたす症例もある。症状は月経周期や蓄尿時に増悪する¹⁾。鑑別疾患には細菌性膀胱炎・過活動性膀胱・間質性膀胱炎があるが、月経歴や他の骨盤子宮内膜症症状の有無によって膀胱子宮内膜症を疑うことができる。一方、膀胱子宮内膜症患者の 88% が他の骨盤子宮内膜症を合併する²⁾。

尿管子宮内膜症患者は約半数が無症状であり、病歴・問診・婦人科診察から同疾患を疑うことは困難である¹⁾。水腎症、水尿管といった下部尿路閉塞の原因疾患として尿管子宮内膜症が鑑別にあがり、術後病理組織検査で確定診断に至った報告が多い。

膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症と卵巣子宮内膜症の共通点は、進展形式と病理所見である。進展形式では、いずれも異所性子宮内膜組織がエストロゲン依存性に増殖し、出血・炎症を繰り返し、深部や周囲へと浸潤しながら、線維性の強固な癒着を隣接臓器との間に形成する。

膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症は、筋層内に発生する *intrinsic type* と外膜・腹膜面に発生する *extrinsic type* に分けられる。病巣組織には、ヘマトキシリン・エオジン染色で子宮内膜腺と間質細胞が存在し、周囲に出血やヘモジデリン貪食組織球を伴う。また、子宮内膜症間質細胞は、CD10 陽性のため、免疫組織化学染色は診断の補助に有用である³⁾。図 1 に膀胱子宮内膜症の、図 2 に尿管子宮内膜症の病理像を示す。

一方、卵巣子宮内膜症と膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症と間には以下の 3 点の相違点がある。①患者が必ずしも月経困難症・慢性骨盤痛・不妊を主訴にしない点、②尿路は性腺組織ではないため、切除による卵巣予備能低下を懸念する必要がない点、③内分泌療法の有用性が確立していない点である。

Nisolle ら⁴⁾は骨盤子宮内膜症を、腹膜病変 (*peritoneal*)・卵巣チョコレート嚢胞 (*ovarian*)・ダグラス窩病変 (*rectovaginal*) に分類した。Nisolle らが分類したダグラス窩病変は、Koninckx ら⁵⁾が提唱した深部子宮内膜症 *deep infiltrating endometriosis* (DIE) とほぼ一致すると考えられる。DIE は、病理学的に「腹膜表面から 5 mm 以上深部に浸潤した内膜症」と定義される⁵⁾。しかし、Nisolle らや Koninckx らはダグラス窩病変によっ

て引き起こされる慢性骨盤痛に焦点を当てており、膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症については言及していなかった。子宮内膜症の腹腔内所見による進行期分類として国際的に用いられている revised- American Society of Reproductive Medicine (r-ASRM) 分類は、卵巣チョコレート嚢胞と妊孕性に主眼においた評価法であり、膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症の評価には適さない。また、DIE の進行期分類として提唱された ENZIAN 分類⁶⁾も尿路系病変は対象外である。

● 疫学的特徴

骨盤子宮内膜症のうち、膀胱子宮内膜症の頻度は 0.9%、尿管子宮内膜症の頻度は 0.1% である⁷⁾。膀胱子宮内膜症については、膀胱の頂部、後壁に頻度が高いとされ、尿管子宮内膜症は、左側に頻度が高いとされている。膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症に関しては、Berlanda ら⁷⁾が提唱した shelter effect に基づく移植説を支持する報告が多い。通常、腹水は右傍結腸溝から右横隔膜下腔へ流れる。Shelter effect とは、骨盤内臓器が、逆流した子宮内膜組織の腹水腹腔内還流による除去を妨げるために、子宮内膜組織が骨盤内に貯留し、子宮内膜症が発症するとの仮説である。本仮説によって、膀胱子宮内膜症の発症が後屈子宮の女性に典型的には認められないことや膀胱子宮内膜症患者の 9 割以上に子宮体部前壁病変を合併すること⁹⁾が説明できる。また、骨盤内では左付属器が S 状結腸に覆われているため月経血が貯留しやすいことから、尿管子宮内膜症が左側に多発すること¹⁰⁾も本仮説で説明できる。

● 診療の全体的な流れ

膀胱子宮内膜症患者の画像診断法は、主として経膈超音波と MRI である。膀胱子宮内膜症は、経膈超音波で膀胱内に突出する腫瘍として描出される。膀胱悪性腫瘍との鑑別に MRI 撮影が必須となる。膀胱子宮内膜症の MRI 所見は、①病変が嚢胞性ではなく充実性で、②出血成分がわずかであることが特徴である。前者に対しては T2WI 画像が有用で、一見して子宮腺筋症類似の画像所見を示す¹¹⁾。また膀胱子宮内膜症病変のほとんどが膀胱後壁から頂部にかけて発生することも診断の一助になる⁹⁾。後者に対しては T1WI または脂肪抑制 T1WI が有用で、病変内に含まれる点状の高信号域を検出することが可能である。図 3 に膀胱子宮内膜症の MRI 像を示す。膀胱子宮内膜症の疑いが濃厚なら、泌尿器科医と連携し、CT urography・尿細胞診・膀胱鏡下または経尿道的膀胱腫瘍切除術による組織生検を経て診断を確定する。膀胱鏡検査は、膀胱癌との鑑別にも有用であり、また、子宮内膜症病変と尿管口までの距離を把握することは的確な術式を選択する際に有用である。

膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症患者に対する画像診断法としては、経膈超音波と MRI に加えて経腹超音波が重要である。尿管子宮内膜症患者は無症候性に水腎症が進行し、無機能腎に至る場合があるため、水腎症の有無を評価することは疾患の重症度・緊急度を決定する上で重要である。水腎症、水尿管がみられた場合には、腎機能の評価のために血清クレアチニン値の測定をすべきである。尿管子宮内膜症の疑いが濃厚なら、泌尿器科医と連携し、CT、urography・尿細胞診・膀胱鏡検査（同時発生膀胱癌の除外）・尿管鏡検査を行う。しかし、尿管子宮内膜症の 90%が extrinsic type であり、尿管鏡下の術前組織診断は困難である¹²⁾。

詳細については、CQ3 への解説を参照されたいが、膀胱子宮内膜症に対する薬物療法（対症療法・内分泌療法）は、症状の軽減に有効であるとする報告が多くあるものの、長期間の薬物療法の必要性を示唆している。それらのうち、膀胱子宮内膜症患者 13 名を対象とした経口避妊薬（OC）投与の後方視的検討では、平均観察期間 18.6 か月で 92%の患者の症状が緩和した¹³⁾。また、膀胱子宮内膜症患者 10 名に対する OC と GnRH アナログの無作為化試験では OC 群で良好な転帰を得たとの報告がある¹⁴⁾。しかし、他のアームの RCT、メタ解析、コホート研究がないため、膀胱子宮内膜症に対する内分泌療法の効果のエビデンスは明らかでなく、内分泌療法に不応の患者に対しては外科療法へ切り替える必要がある。

膀胱子宮内膜症に対する外科療法の評価についての詳細も CQ4 を参照されたい。外科療法は腹腔鏡下膀胱部分切除術が基本である。組織学的に DIE と診断された 75 名の膀胱子宮内膜症患者を対象とした研究では、観察期間 50 か月で再手術症例はなく、全患者に症状の改善を認めた¹⁵⁾。

一方、尿管子宮内膜症の治療は、腎機能温存のために外科療法による根治術を積極的に検討すべきである。現時点で内分泌療法が尿管子宮内膜症の症状を改善させたとの報告は乏しく、CQ3 で示されているように、通過障害のある尿管子宮内膜症では症例に応じて外科療法を選択する。尿管授動・剥離術（ureterolysis）を含む外科療法全体の再発率を Camanni ら¹⁶⁾の報告をもとに集計すると 3.9%（19/492）であった。彼らはまた、自らの前方視的検討において尿管授動・剥離術のみを施行した症例では 4.4%（2/45）の再発率と報告している¹⁷⁾。

尿管子宮内膜症の外科療法は病巣の完全切除が目標である。尿管授動・剥離術を基本操作として、尿管部分切除・端々吻合術や尿管膀胱新吻合術が追加選択される。しかし、尿管授動・剥離術単独では、上記のように良好な成績が得られているものの、術後再発が病巣切除・吻合術に比較して多く認められること、再狭窄の際には再手術の困難となること、

さらに組織診断が未確定になることから、その適応には注意を要する¹⁶⁾。

膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症はまれな疾患であり、診断が困難なことも多いが、尿路閉塞に伴う腎機能廃絶の可能性があり、腎機能保護を最優先にした治療が必要である。また、ほとんどの症例が骨盤子宮内膜症を合併するため、産婦人科医と泌尿器科医とが連携しながら、生殖年齢女性のニーズに応じた集学的治療を行う必要がある。

【参考文献】

- 1) Comiter CV : Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am* 2002 ; 29 : 625-635.
- 2) Somigliana E, et al : Bladder endometriosis: getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis. *Fertil Steril* 2007 ; 87 : 1287-1290.
- 3) McCluggage WG , et al : CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology* 2001 ; 39 : 273-278.
- 4) Nisolle M, et al : Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997 ; 68 : 585-596.
- 5) Koninckx PR, et al : Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991 ; 55 : 759-765.
- 6) Tuttlies F, et al : [ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]. *Zentralbl Gynakol* 2005 ; 127 : 275-281.
- 7) Berlanda N, et al : Ureteral and vesical endometriosis. Two different clinical entities sharing the same pathogenesis. *Obstet Gynecol Surv* 2009 ; 64 : 830-842.
- 8) Donnez J, et al : Definition of ureteral endometriosis? *Fertil Steril* 1997 ; 68 : 178-180.
- 9) Busard MP, et al : Appearance of abdominal wall endometriosis on MR imaging. *Eur Radiol* 2010 ; 20 : 1267-1276.
- 10) Yohannes P : Ureteral endometriosis. *J Urol* 2003 ; 170 : 20-25.
- 11) Togashi K, et al : Adenomyosis: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1988 ; 166 : 111-114.
- 12) Kooor E, et al : Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J*

Minim Invasive Gynecol 2010 ; 17 : 600-604.

- 13) Westney OL, et al : Bladder endometriosis: conservative management. J Urol 2000 ; 163 : 1814-1817.
- 14) Fedele L, et al : A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a continuous oral contraceptive pill in the treatment of bladder endometriosis. Fertil Steril 2008 ; 90 : 183-184.
- 15) Chapron C, et al : Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. Hum Reprod 2010 ; 25 : 884-889.
- 16) Camanni M , et al : Laparoscopic conservative management of ureteral endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol 2010 ; 22 : 309-314.
- 17) Camanni M , et al : Laparoscopic conservative management of ureteral endometriosis : a survey of eighty patients submitted to ureterolysis. Reprod Biol Endocrinol 2009 ; 7 : 109-115.

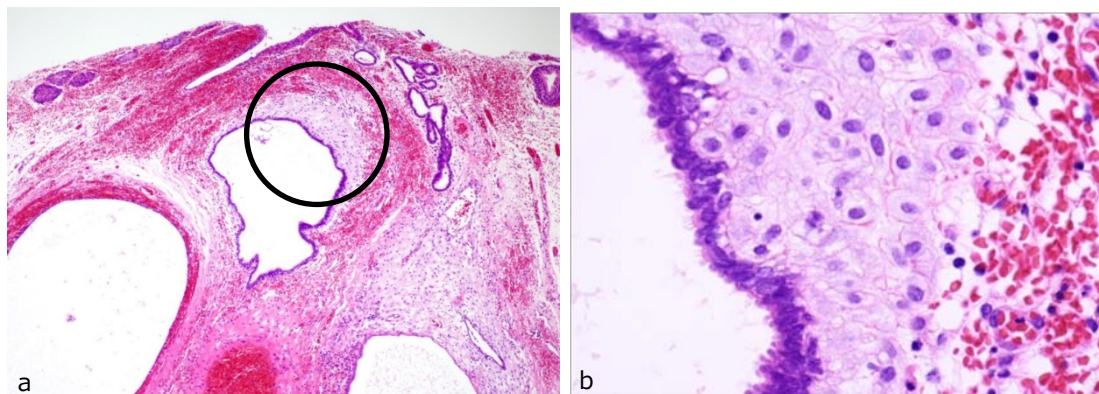


図1 膀胱子宮内膜症の病理像

- a) 筋層内に存在する子宮内膜腺と間質細胞が存在（丸円）。
- b) 内膜腺直下の間質に脱落膜化変化を認める。

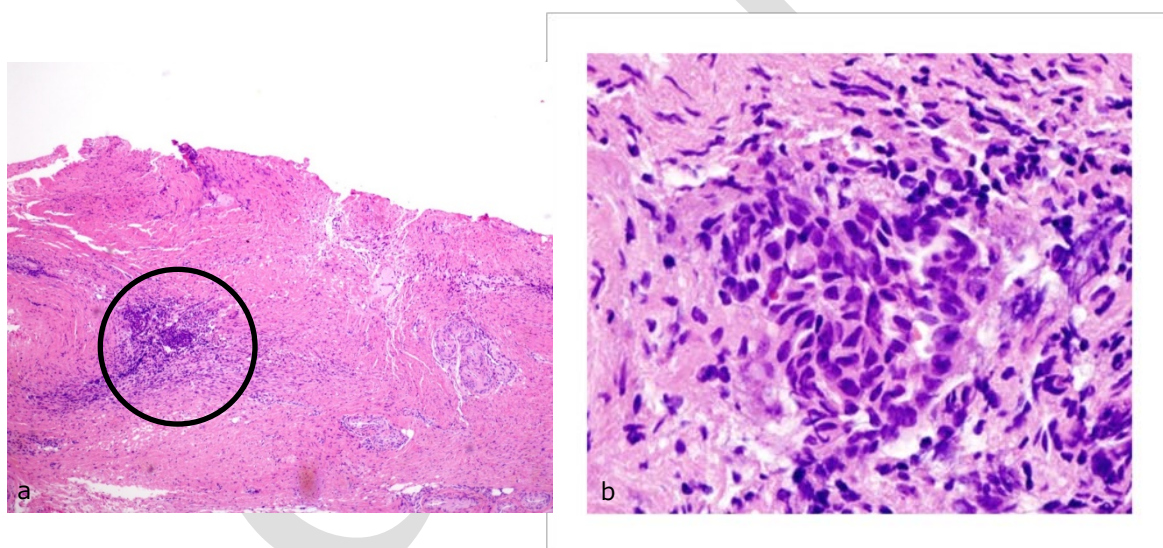


図2 尿管子宮内膜症の病理像

- a) 尿管筋層内に細胞密度が高い子宮内膜腺が存在（丸円）。
- b) 強拡大では、潰れた腺上皮が確認できる。

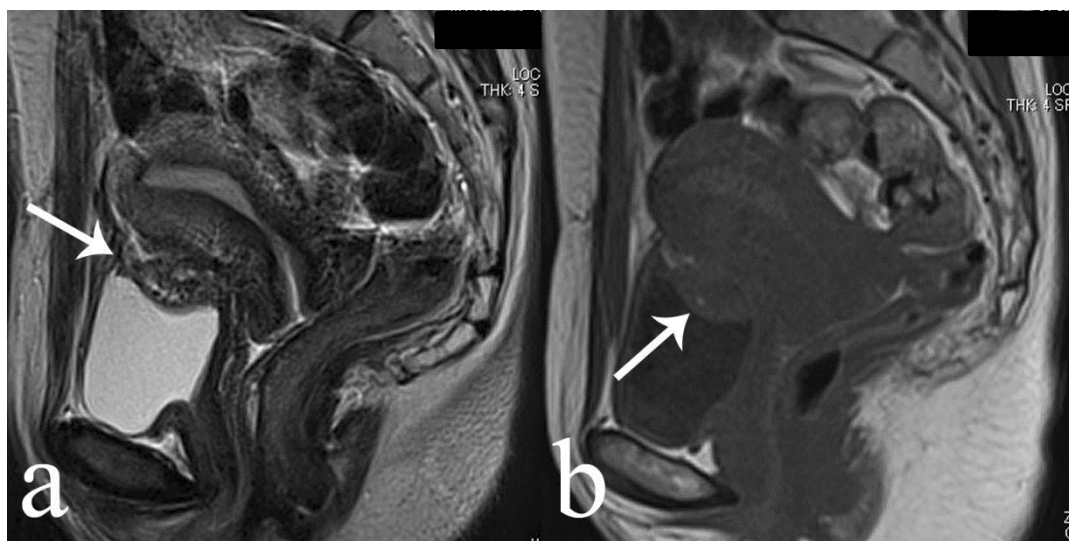


図3 膀胱子宮内膜症のMRI像

- a) T2WI で膀胱頂部に内部に点状高信号域を伴う低信号域を認める (→)。
- b) T1WI で病変内に点状高信号域を認める (→)。

総説

3. 胸腔子宮内膜症

【月経随伴性気胸】

● 臨床的特徴

月経随伴性気胸は月経期または月経前期に発症するものが多いが、月経間期や排卵時期に発症する例も認められる。また女性の原発性自然気胸が月経期に重なって発症する例もあるため、月経期と気胸発症日の関係のみで診断することは困難である¹⁾²⁾。多くは右気胸で発症するが、まれに左気胸で発症する例もある。20歳以上の生殖可能年齢に発症し、30歳代後半が最も多い。血清CA125は正常または軽度増加することがある。しかし正常でも月経期には上昇し、骨盤子宮内膜症が存在すれば上昇するため、鑑別診断には役立たない。

画像診断では胸部X線検査で気胸の診断をする(図1)。胸部CT検査により他の続発性気胸における基礎疾患の有無を調べる。鑑別診断として女性に発症する気胸・嚢胞性肺疾患との鑑別が必要である。すなわち女性の原発性自然気胸、リンパ脈管筋腫症、女性のBirt-Hogg-Dube症候群などがある。骨盤子宮内膜症に関して、無症状例または軽症例が多く精査が必要である。確定診断には局所麻酔による胸腔鏡検査が有用である。横隔膜腱中心に血腫や裂孔など子宮内膜病変の存在が決め手となる(図2)。

● 疫学的特徴

2014年の日本胸部外科学会手術統計では自然気胸手術が14,572件で、そのうち月経随伴性気胸が148件である。気胸手術の1%を占める。

発生頻度は明確でないが、骨盤子宮内膜症の増加・帝王切開や人工中絶手術の増加などから一定頻度で胸腔子宮内膜症も増加していると推定される。

右気胸が大部分を占める機序として腹水の時計方向の流れ説³⁾、横隔膜における小孔説など存在するが確立されていない。

空気の胸腔内への流入経路は腹腔内から横隔膜経由と肺動脈から臓側胸膜経由の2経路が存在する。大部分は横隔膜経由で流入すると考えられているが、腹腔内空気の存在を検証できていない。

● 診療の全体的な流れ

20歳から閉経までの女性気胸、右気胸、月経時期に関係あると推定される場合は月経随伴性気胸を強く疑う⁴⁾。しかしながら、しばしば月経間期にも気胸発症することが認められるため、原発性気胸や続発性気胸との鑑別は困難である。まれな疾患のため女性気胸患者はこの疾患を疑うことが基本となる。

月経周期と気胸発症日の詳細な問診を行う。複数回の気胸発症の場合は、その規則性からこの疾患を疑うことは可能である。胸部CT検査により他の気胸疾患と鑑別する。

婦人科において、骨盤子宮内膜症の精査は重要である。

初期治療として胸腔ドレナージは肺虚脱を改善するのに有効である。

気胸再発防止には手術が第一選択となる。胸腔鏡手術で横隔膜部分切除術および胸腔内に病変が存在すればその部分切除術を行う⁵⁾。手術成績は再発率0～60%と報告によりさまざまであることから横隔膜切除のみでは再発防止をすることはできない⁶⁾⁷⁾ (CQ5)。

横隔膜の子宮内膜組織は腺組織または間質組織が認められる(図3)。

ホルモン治療では低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬(LEP)療法またはGnRHアゴニスト療法が行われるが、明確なエビデンスはない。しかしながら、これらは子宮内膜症性卵巣嚢胞の縮小および子宮内膜症の症状軽減に効果があるため、症状の改善・病変縮小・再発防止に対して有効である可能性がある(CQ6)。ジェノゲストによる効果は定まっていない。いずれのホルモン治療も治療中止後に気胸再発の可能性が懸念される。

胸膜癒着療法は気胸再発の防止手段としては積極的に推奨できない。盲目的な癒着療法は気胸再発が多いこと、癒着効果判定ができないこと、同時に将来の胸部疾患で手術が必要な場合に不利益となる可能性がある。

● 用語の統一に向けて

いわゆる Catamenial Pneumothorax (CP) 「月経随伴性気胸」は、歴史的変遷あるいはいくつかの異なる日本語訳のためさまざまな呼称で使われているのが現状である⁸⁾。すなわち、上記のほかに Thoracic Endometriosis (TE) 「胸腔子宮内膜症または胸隔子宮内膜症または胸部子宮内膜症」による気胸⁹⁾、Thoracic Endometriosis Syndrome (TES) 「胸腔子宮内膜症症候群」における気胸¹⁰⁾、Endometriosis-Related Pneumothorax (ERP) 「子宮内膜症関連気胸」または Thoracic Endometriosis-Related Pneumothorax (TERP) 「胸腔子宮内膜症関連気胸」¹¹⁾などがある。本ガイドラインでは、胸腔内の他部位に子宮内膜組織が存在する例がある、月経時以外にも子宮内膜による気胸発症する例が認められる。以上から、臨床症状および発生部位の器官に基づき Thoracic Endometriotic Pneumothorax (TEP)

「胸腔子宮内膜症性気胸」が妥当と考えられる。

【月経随伴性血胸および喀血】

● 臨床的および疫学的特徴

診断は若年女性で月経時に関連した時期に血胸または喀血を伴う非常にまれな疾患である。子宮内膜組織が気管支内腔に存在する場合には喀血をきたし、臓側胸膜に存在する場合は血胸となる。

喀血では気管支鏡検査では子宮内膜の血腫を認める例は少なく、少量の遺残血液を認めるのみである。喀血時の胸部 CT 検査では肺実質にすりガラス状の淡い出血像を認める。平常時には消失していることが多い。血胸では胸部 X 線検査または胸部 CT 検査で胸腔内の少量の血液貯留を認める。

治療では病変部位の切除が有効である。LEP 療法または GnRH アゴニスト療法は有効である可能性がある。しかしながら、投与中止後に再発する可能性が懸念される。

【参考文献】

- 1) Alifano M, et al: Thoracic Endometriosis current knowledge. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 761-769.
- 2) Fukuoka M, et al: Clinical characteristics of catamenial and non-catamenial thoracic endometriosis-related pneumothorax. *Respirology* 2015; 20: 1272-1276.
- 3) Meyers AM, et al: Distribution of intra-abdominal malignant seeding. *Radiology* 1973; 119: 198-206.
- 4) Haga T, et al: Thoracic Endometriosis-Related Pneumothorax distinguished from primary spontaneous pneumothorax in Females. *Lung* 2014; 192: 583-587.
- 5) 栗原正利, 他: 横隔膜に対する胸腔鏡下横隔膜切除術. *手術* 1996; 50: 2149-2156.
- 6) Tschopp JM, et al: Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. *Eur Respir J* 2006; 28: 637-650.
- 7) Bagan P, et al: Catamenial Pneumothorax: retrospective study of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 378-381.
- 8) Maurer ER, et al: Chronic recurring spontaneous pneumothorax due to endometriosis of diaphragm. *JAMA* 1958; 168: 2013-2014.
- 9) Johnson MM, et al: Catamenial pneumothorax and other thoracic manifestations of endometriosis. *Clin Chest Med* 2004; 25: 311-319.
- 10) Joseph J, et al: Thoracic Endometriosis Syndrome: new observation from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996; 100: 164-170.
- 11) Alifano M, et al: Endometriosis related pneumothorax: clinicopathologic observations from a newly diagnosed case. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1219-1221.

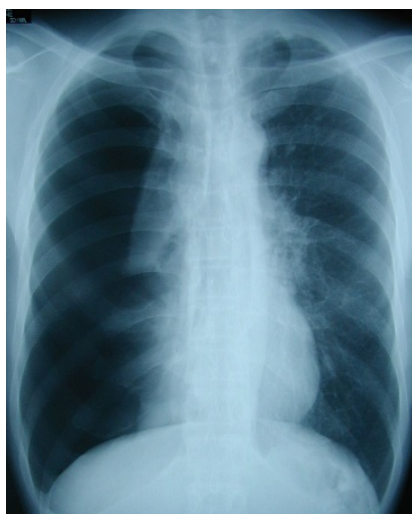


図1 右月経随伴性気胸の胸部 X 線

右肺は肺血管陰影が消失して高度に虚脱している。上縦隔が一部癒着しており、肺の一部が確認できる。

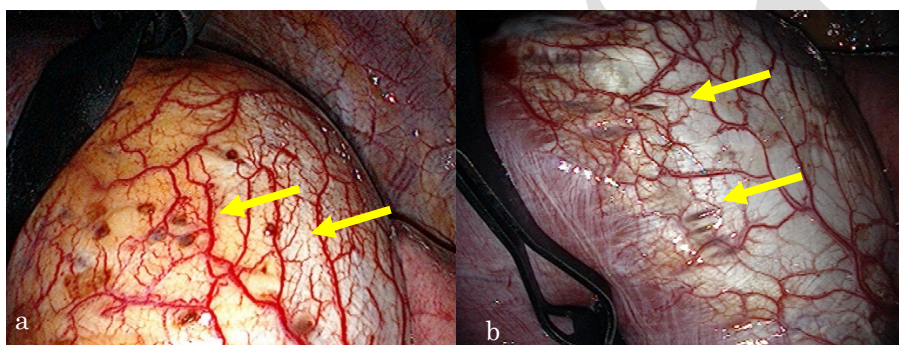


図2 横隔膜子宮内膜の胸腔鏡像（血腫型）（裂孔型）

- a) 血腫型：横隔膜の腱中心である。右下に肺の下葉が存在する。血腫型の子宮内膜組織が腱中心全体に散在している(矢印)。
- b) 裂孔型：横隔膜の筋肉部（左下）と腱中心（右上）の境界付近に裂孔型の子宮内膜組織が並んでいる（矢印）。

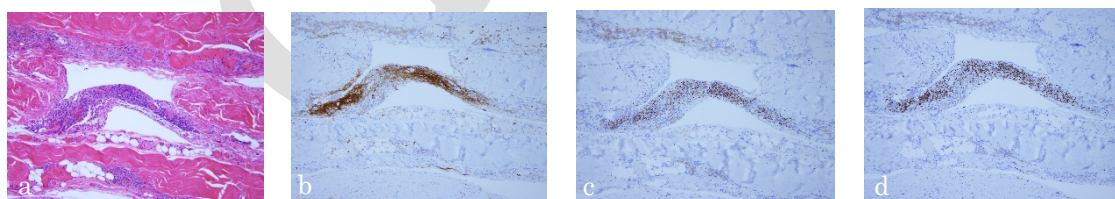


図3 横隔膜子宮内膜組織

- a) ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色 b) CD10、c) プロゲステロン受容体（PgR）、d) エストロゲン受容体（ER）

顕微鏡検査のため、横隔膜筋を重ねている。HE では腺組織が淡く染まり、間質組織が濃く染まっている。同じ部位で CD10 は間質組織が濃く染まっている。PgR、ER とともに、間質部が濃く染まり、腺組織部も淡く染まっている。典型的な横隔膜の子宮内膜組織像である。

総説

4. 臍部子宮内膜症

● 臨床的特徴

臍部子宮内膜症とは子宮内膜症の中で、臍部に発生するものをよぶ。1886年に最初に提唱した Villar の名前をとって Villar's nodule とよばれることもある。他の子宮内膜症と同様、確定診断には臍部の皮膚・真皮・脂肪組織中に子宮内膜類似の腺管や間質組織を証明することが必要である。一方、月経周期によって変動する臍部の疼痛・出血といった症状や、視診や MRI などの画像診断法で出血部を含む腫瘤を認めた場合、さらに薬物療法による反応性を確認した場合などは、必ずしも生検などによる病理学的診断を行わなくとも、臨床的子宮内膜症として管理されている症例もある。

臍部子宮内膜症は原発性と続発性に分類される。病因については、原発性のものは子宮内膜のリンパ行性・血行性播種、体腔上皮化生、胎生期の子宮内膜様遺残組織からの発生といった説があるが不明な点が多い。続発性のものは医原性すなわち、腹腔鏡下手術などの術中に臍部皮膚切開創に子宮内膜もしくは子宮内膜症組織が付着しそれが生着・増殖したものと考えられている。ただし臨床的にはこれらの成因による治療効果の差異などを比較した論文はなく、発生原因が治療アウトカムに及ぼす影響は不明である。

● 疫学的特徴

臍部子宮内膜症は性器外子宮内膜症の 0.4~4%を占めると報告されている¹⁾。一方、原発性の皮膚の子宮内膜症の中では臍部は最も頻度が高い²⁾。他の部位の子宮内膜症との合併率については正確な報告はないが、孤発性で、腹腔内には子宮内膜症をみないことが多いといわれている³⁾。

● 診療の全体的な流れ

1. 診断

診断については、病変が体表から視認できる症例がほとんどであり（図 1）、月経周期によって変動する症状から本症を疑えば、臨床的診断をつけることは容易である。CT、MRI、超音波といった画像診断法も診断の一助となる。MRI では腫瘤が卵巣嚢胞のように必ずしも血液で充満されるわけではないので、T1 強調画像高値、T2 強調画像低値となるわけではないが⁴⁾（図 2）、腫瘤の大きさ、特に手術などに際して深さを知るためには有用である。また低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）、プロゲスチンなどを投与し反応を観察することも臨床診

断の手がかりとなる。確定診断のための病理学的診断のためには、通常の生検に加え、穿刺吸引組織診の有用性の報告⁵⁾もある。病理診断では他の部位の子宮内膜症と同様、子宮内膜類似の腺管や間質組織を証明することが必要である。CD10、エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体などの免疫組織学的染色が有用な場合もある⁶⁾ (図3)。

2. 治療

治療については、他の子宮内膜症と同様、大別して手術療法 (CQ7)、薬物療法 (CQ8) の2つの選択肢がある。しかし症例報告、症例集積によるエビデンスの集積があるのみで、各種治療法の効果・合併症等のリスク・それらの優劣について明らかに示されたエビデンスは存在しない。

手術療法 (CQ7) については、局所拡大切除による根治的手術療法が選択される場合が多い。形成外科医との連携のもと、臍部の再建を必要とすることがあるものの、周術期の合併症の報告はほとんどない。少なくとも短期的には症状改善・病巣抑制に有効であると思われる。腹腔鏡併用の効果、臍部の再建方法の最適化などについては、今後の検討が待たれる。長期的な合併症や再発についてもエビデンスに乏しいが、再発例の報告も散見され、他の部位の子宮内膜症と同様、術後薬物療法も含めた術後の長期的な管理が必要と考えられる。

薬物療法 (CQ8) についても、症状の改善や病巣の縮小に有効であったという報告はあるが、手術療法に比して有効性が高いとする報告はない。他の部位の子宮内膜症の報告に鑑みれば、薬物療法は根治的ではなく、中止後に再発する可能性や、悪性の診断が遅れるリスクも想像される。しかし周術期の投与など手術療法とのコンビネーションについては肯定的な報告も多い。上述のように本症は長期的な管理を必要とすると考えられ、症例と状況に応じて薬物療法を考慮してよい状況も多くあると考えられる。

以上より、診療の全体的な流れとしては、症状の強い明らかな臍部子宮内膜症症例や挙児を希望する症例には手術療法が第一選択となると考えられる。一方手術を躊躇するような症例、しばらく挙児希望のない症例では、診断もかねてまずは薬物投与を試みるという選択肢も考慮してよいと思われる。長期予後についてはエビデンスに乏しいが、手術療法後・薬物療法中止後の再発の可能性はあり、長期的管理は必要である。今後のエビデンスの蓄積が待たれるが、現時点では他の部位の子宮内膜症の有無、症状の程度、挙児希望などに鑑みて個別に診療方針を決定していくのが現実的と考えられる。

【参考文献】

- 1) Latcher JW : Endometriosis of the umbilicus. Am J Obstet Gynecol 1953 ; 66 : 161-168.
- 2) Victory R, et al : Villar's nodule: a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. J Minim Invasive Gynecol 2007 ; 14 : 23-32.

- 3) Mayer R : Adenofibrosis und Adenomyosis am Nabel. Handbuch der Gynaekologie 1930 ; 3 : 511-515.
- 4) Hartigan CM, et al : Case report: MR imaging features of endometriosis at the umbilicus. Br J Radiol 2005 ; 78 : 755-757.
- 5) Zhai J : Spontaneous cutaneous endometriosis in the mons pubis region: a case report diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol 2014 ; 42 : 615-618.
- 6) Fukuda H, et al : Cutaneous endometriosis in the umbilical region: the usefulness of CD10 in identifying the interstitium of ectopic endometriosis. J Dermatol 2010 ; 37 : 545-549.



図1 臍部子宮内膜症肉眼所見

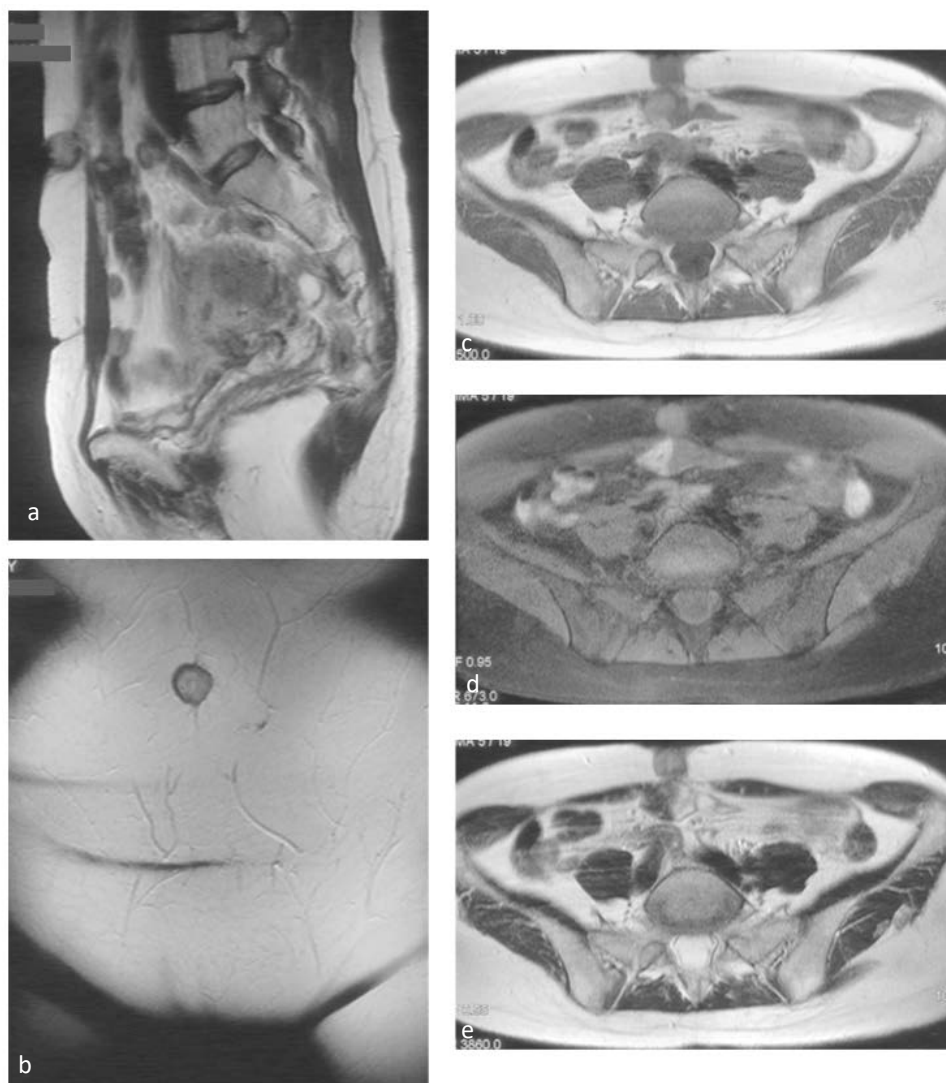


図2 臍部子宮内膜症 MRI 所見

- a) T2 強調画像矢状断
- b) T2 強調画像環状断
- c) T1 強調画像水平断
- d) T1 強調脂肪抑制画像水平断
- e) T2 強調画像水平断

本症例では T1 強調画像、T2 強調画像ともに低信号であった。腹膜まで腫瘍が到達していることが確認できる。

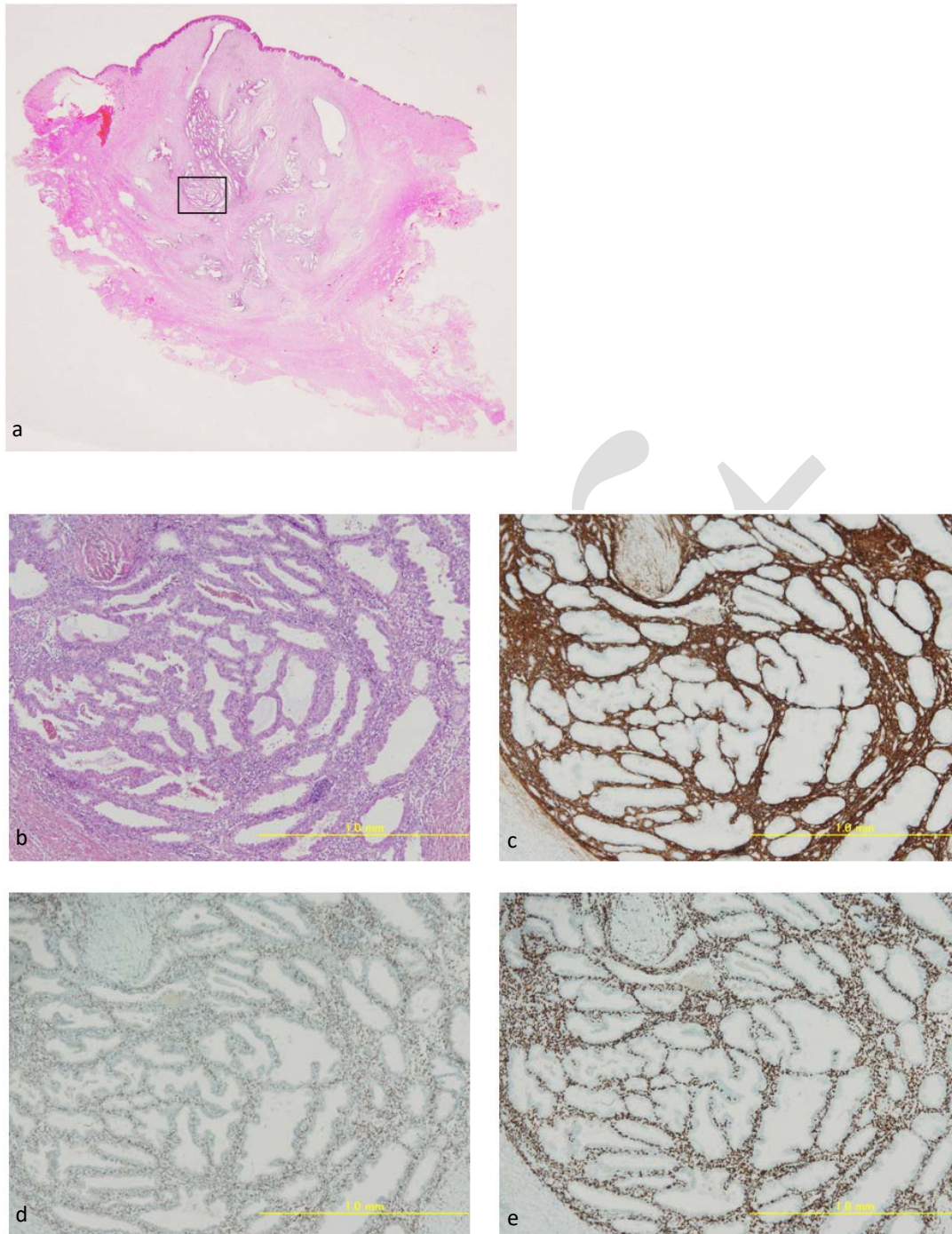


図3 臍部子宮内膜症摘出標本病理所見

ヘマトキシリン・エオジン（HE）染色ルーペ像（a）：腹膜近くにまで子宮内膜腺様構造が島状に発育しているのが観察される。

ルーペ像中口部の鏡検写真（40倍）：HE染色（b）、CD10染色（c）、エストロゲン受容体（d）、プロゲステロン受容体（e）

間質細胞の細胞質が子宮内膜症に特異的マーカーであるCD10強陽性に染色されている。また間質細胞、上皮細胞の核がエストロゲン受容体弱陽性、プロゲステロン受容体強陽性に染色されている。

CQ1 腸管子宮内膜症に対する薬物療法は推奨されるか

推奨文

直腸・S状結腸子宮内膜症に対する薬物療法は、症状の改善・病巣の縮小に有効であり、推奨される。 **1C**

他の部位の腸管子宮内膜症（回盲部、虫垂、小腸など）への薬物療法の有効性については不明である。 **2D**

●文献検索とスクリーニング

腸管子宮内膜症の本 CQ に対して、PubMed と医中誌からの検索により、欧文 33 篇と邦文 35 篇の文献が検索された。これらの文献の 1 次スクリーニングで欧文 17 篇、邦文 17 篇を選び、2 次スクリーニングで欧文 8 篇ならびに邦文 1 篇、全 9 篇が本 CQ に対する対象文献となった。

9 篇のうち、1 篇¹⁾が欧文システマティックレビュー、7 篇が欧文前方視的コホート研究^{2)~8)}、1 篇⁹⁾が邦文後方視的研究であった。なお、すべての論文が直腸もしくは直腸・S状結腸関するものであり、回盲部、小腸、虫垂等の部位の腸管子宮内膜症についてはエビデンスレベルの高い論文は存在しなかった。

●解 説（エビデンスの要約）

1. 直腸・S状結腸子宮内膜症

それぞれの文献が CQ に対して検討されている。アウトカムとしては 1 篇⁶⁾を除くすべての文献で症状の改善を評価しており^{1)~5)7)~9)}、一部の文献では病変の縮小についても評価している¹⁾⁵⁾⁶⁾⁹⁾。ただし薬物療法をあり群となし群で比較したものではなく、薬物治療前後での比較、あるいは複数の薬物の比較であるため、その点については非直線性がある。また前方視的コホート研究 7 篇中 5 篇がイタリアの同施設からの文献であるため^{2)~4) 6)7)}、薬価等の社会的背景によるバイアスがあると考えられる。

7 論文 217 症例を対象としたシステマティックレビュー¹⁾では、痛みの改善をアウトカムとして、6~12 か月の腔内ダナゾール、GnRH アゴニスト、プロゲステロン放出子宮内システム、エストロゲン・プロゲステロン配合薬いずれもが有効であると報告している。

前方視的コホート研究の 7 篇のうち 1 篇⁶⁾は病変の縮小のみをアウトカムとしており、12 か月のノルエチステロン、GnRH アナログと tibolone のアドバック（本邦では上市されていない）、ノルエチステロン+レトロゾール（本邦では保険は適用されない）、デソゲストレル、低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬のいずれもが投与前との比較において有効

であったと報告している。7 篇中 4 篇は症状の改善のみをアウトカムとしている。そのうち 1 篇⁸⁾は 3 か月の GnRH アナログとエストラジオールのアドバック（本邦では保険は適用されない）、1 篇⁴⁾は 12 か月の GnRH アナログと tibolone のアドバック（上述のとおり）、1 篇²⁾は 6 か月のノルエチステロン+レトロゾール（上述のとおり）、1 篇³⁾は 12 か月のノルエチステロンが、いずれも投与前との比較において有効であったと報告している。7 篇中残りの 2 篇は症状の改善および病変の縮小をアウトカムとしており、1 篇⁷⁾は 12 か月のエストロゲン・プロゲステリン陰リング（本邦では上市されていない）とデソゲストレル内服の比較で、痛みの改善と病巣の縮小をアウトカムとしており、両薬剤とも両アウトカムに有効、満足度はデソゲストレル内服の方が有意に高かったと報告している。もう 1 篇⁵⁾は 12 か月の低用量エストロゲン・プロゲステリン配合薬連続投与が投与前との比較において症状ならびに病変の縮小に有効であったと報告している。

邦文の 84 例の腸管子宮内膜症の後方視的検討⁹⁾では、55 例（67.1%）に薬物療法（低用量エストロゲン・プロゲステリン配合薬、ジェノゲスト、GnRH アゴニスト、ダナゾール）が施行され、全体で 43 例（78%）に臨床所見の改善を認め、特にジェノゲストで病変の縮小・症状の改善の効果が高かったと報告している。

副作用については、詳細な比較検討が行われている報告はない。いずれの論文にも重篤は副作用、合併症に関する記載は認めない。

なおこれらの報告のほとんどすべてが 1 年以内の薬物療法によってアウトカムを評価しており、薬物療法中止後の再発率等の長期予後や、薬物療法を長期に継続した際の副作用について検討している報告はなかった。

2. 他の部位の腸管子宮内膜症（回盲部、虫垂、小腸など）

症例報告にとどまりエビデンスレベルの高い論文は存在しなかった。

●まとめ

1. 直腸・S 状結腸子宮内膜症

直腸・S 状結腸子宮内膜症に対して、薬物療法は、症状の改善や病変の縮小などに有用であると考えてよい。手術療法との優劣については明確なエビデンスは存在しないが、手術療法の合併症のリスクなどに鑑みれば、薬物療法を最初に考慮されてもよいと考える。

2. 他の部位の腸管子宮内膜症（回盲部、虫垂、小腸など）

他の部位の腸管子宮内膜症（回盲部、虫垂、小腸など）に対する薬物療法の有用性については明確なエビデンスは存在しない。手術療法との優劣についても明確なエビデンスは存在しないが、薬物療法のリスクを認識し、かつ、薬物療法で制御困難であった場合の手術療

法を前提としていれば、考慮されてもよいと考える。

1・2 共に各種薬物の優劣については明確なエビデンスがない。薬物療法の副作用、合併症については、同様の薬剤を卵巣などの子宮内膜症に用いた場合と同等のものが出現することが想像されるが、腸管子宮内膜症に特有の合併症が出現するかどうかについては不明であり注意が必要である。薬物中止後の再発率についても不明であるが、他の部位の子宮内膜症と同様、長期管理が必要となるものと考えられる。

【採用文献】

- 1) Vercellini P, et al : Medical treatment for rectovaginal endometriosis : what is the evidence? Hum Reprod 2009 ; 24 : 2504-2514.
- 2) Ferrero S, et al : Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010 ; 150 : 199-202.
- 3) Ferrero S, et al : Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study. Hum Reprod 2010 ; 25 : 94-100.
- 4) Ferrero S, et al : Triptorelin improves intestinal symptoms among patients with colorectal endometriosis. Int J Gynaecol Obstet 2010 ; 108 : 250-251.
- 5) Ferrari S, et al : Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evaluated by rectal endoscopic ultrasonography. Acta Obstet Gynecol Scand 2012 ; 91 : 699-703.
- 6) Ferrero S, et al : Changes in the size of rectovaginal endometriotic nodules infiltrating the rectum during hormonal therapies. Arch Gynecol Obstet 2013 ; 287 : 447-453.
- 7) Leone Roberti Maggiore U, et al : Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum : a prospective open-label comparative study. Acta Obstet Gynecol Scand 2014 ; 93 : 239-247.
- 8) Roman H, et al : Improvement of digestive complaints in women with severe colorectal endometriosis benefiting from continuous amenorrhoea triggered by triptorelin. A prospective pilot study. Gynecol Obstet Fertil 2015 ; 43 : 575-581.
- 9) 高村将司, 他 : 当科における腸管子宮内膜症 82 例の後方視的検討. 関東連合産科婦人科学会誌 2014 ; 51 : 419.

一般向けサマリー

直腸・S状結腸子宮内膜症に対して、ホルモン療法に代表される薬物療法は、症状の改善や病変の縮小などに有用だと考えられます。それ以外の腸管子宮内膜症（回盲部、虫垂、小腸など）に対しては、薬物療法の有用性は不明です。いずれも手術療法と薬物療法の優劣を比べた報告はありませんが、手術療法の合併症のリスクなどに鑑み、薬物療法の効果がなかったときなどに手術療法を行うことを前提としていれば、最初に薬物療法を試みてもよいと考えます。

CQ2 腸管子宮内膜症に対する手術療法は推奨されるか

推奨文

薬物療法などの治療法で制御困難な有症状の腸管子宮内膜症に対しては手術が推奨される。 **1C**

●文献検索とスクリーニング

最初に腸管子宮内膜症に対する手術療法に対して、PubMedと医中誌からの検索により、欧文 246 篇と邦文 251 篇の文献が検索された。これらの文献の 1 次スクリーニングで欧文 123 篇と邦文 5 篇を選び、2 次スクリーニングで欧文 19 篇が本 CQ に対する対象文献となった。

19 篇のうち、13 篇^{1)~13)}は症例集積で、4 篇^{14)~17)}がコホート研究、2 篇¹⁸⁾¹⁹⁾がランダム化比較試験であった。コホート研究の 4 篇ならびにランダム化比較試験の 2 篇は異なる術式による比較検討を行ったものであり、手術療法と非手術症例を比較したものではなかった。手術後の症状改善について記載されたものは症例集積で 5 篇^{1)~5)}、コホート研究で 1 篇（腸管切除 vs. 焼灼術）¹⁴⁾、ランダム化比較試験で 1 篇（開腹手術 vs. 腹腔鏡手術）¹⁸⁾であり、いずれも手術療法による症状の改善を認めた。手術療法の合併症に関する記載ではコホート研究の 3 篇¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ならびにランダム化比較試験の 2 篇¹⁸⁾¹⁹⁾は合併症の詳細な内訳の記載がなく、縫合不全や腸管腔瘻などの重篤な合併症の頻度は不明であった。症例集積で 11 篇^{1)~4)6)~12)}、コホート研究で 1 篇（神経温存手術 vs. 従来法の手術）¹⁵⁾において術後の詳細な合併症に関する記載を認めた。

●解 説（エビデンスの要約）

症例集積のうち 5 篇^{1)~5)}とコホート研究 1 篇¹⁴⁾、ランダム化比較試験 1 篇¹⁸⁾において手術後の症状の改善について記載を認めた。いずれの報告においても術後に便秘などの排便障害や腹痛症状の改善を認めたものの、その評価方法は文献によって異なった。症例集積のうち 4 篇^{1)~4)}では症状の改善を認めた割合で判断しており、症例集積のうち 1 篇⁵⁾、コホート研究 1 篇¹⁴⁾、ランダム化比較試験 1 篇¹⁸⁾ではスコアリングにより症状の評価を行っていた。いずれにおいても「外科的介入」により多くの症例において症状の改善を認めており、エビデンスレベルは低いものの外科的療法により症状の改善が見込める可能性が考えられた。

合併症に関しては症例集積 11 篇^{1)~4)6)~12)}ならびにコホート研究 1 篇¹⁵⁾において縫合不

全、直腸腔瘻、排尿障害などの重篤な合併症の頻度を評価していた。0～2%の症例で縫合不全を認めるほか、1.8～4%において直腸腔瘻の報告を認めた。また、尿閉などの排尿障害は0.8～29%と文献によりばらつきがみられた。重篤な合併症の報告もみられるため「腸管子宮内膜症に対する手術療法は推奨されるか」という観点からすれば、合併症も加味して手術適応を判断すべきと考えられた。

●まとめ

今回レビューを行った19篇に手術療法と非手術症例を比較した報告はなく「腸管子宮内膜症に対する手術療法は推奨されるか」というCQに答えられる文献は存在しなかった。

ただしこれらの文献によると、手術療法による症状改善が見込まれるため、他の療法では制御困難な有症状の腸管子宮内膜症に対しては手術による切除を考慮してもよいと考えられた。

【採用文献】

- 1) Slack A, et al : Urological and colorectal complications following surgery for rectovaginal endometriosis. BJOG 2007 ; 114 : 1278-1282.
- 2) Minelli L, et al : Laparoscopic colorectal resection for bowel endometriosis: feasibility, complications, and clinical outcome. Arch Surg 2009 ; 144 : 234-239 ; discussion 239.
- 3) Dousset B, et al : Complete surgery for low rectal endometriosis : long-term results of a 100-case prospective study. Ann Surg 2010 ; 251 : 887-895.
- 4) Nezhat C, et al : Laparoscopic management of bowel endometriosis: predictors of severe disease and recurrence. JSLS 2011 ; 15 : 431-438.
- 5) Riiskjaer M, et al : Pelvic organ function before and after laparoscopic bowel resection for rectosigmoid endometriosis: a prospective, observational study. BJOG 2016 ; 123 : 1360-1367.
- 6) Tarjanne S, et al : Complications and long-term follow-up on colorectal resections in the treatment of deep infiltrating endometriosis extending to bowel wall. Acta Obstet Gynecol Scand 2015 ; 94 : 72-79.
- 7) Ribeiro PA, et al : Laparoscopic resection of intestinal endometriosis: a 5-year experience. J Minim Invasive Gynecol 2006 ; 13 : 442-446.
- 8) Wills HJ, et al : Bowel resection for severe endometriosis : an Australian series of 177 cases. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2009 ; 49 : 415-418.

- 9) Minelli L, et al : Laparoscopic conservative surgery for stage IV symptomatic endometriosis : short-term surgical complications. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 1218-1222.
- 10) Donnez J, et al : Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 1949-1958.
- 11) Kondo W, et al : Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011 ; 118 : 292-298.
- 12) Ruffo G, et al : Laparoscopic rectal resection for severe endometriosis of the mid and low rectum: technique and operative results. *Surg Endosc* 2012 ; 26 : 1035-1040.
- 13) Lee JH, et al : Laparoscopic incidental appendectomy during laparoscopic surgery for ovarian endometrioma. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 28.e1-5.
- 14) Meuleman C, et al : Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis : a prospective cohort study. *Ann Surg* 2014 ; 259 : 522-531.
- 15) Ceccaroni M, et al : Nerve-sparing laparoscopic eradication of deep endometriosis with segmental rectal and parametrial resection: the Negrar method. A single-center, prospective, clinical trial. *Surg Endosc* 2012 ; 26 : 2029-2045.
- 16) Mangler M, et al : Long-term follow-up and recurrence rate after mesorectum-sparing bowel resection among women with rectovaginal endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the Int Gynaecol Obstet* 2014 ; 125 : 266-269.
- 17) Van den Broeck U, et al : Effect of laparoscopic surgery for moderate and severe endometriosis on depression, relationship satisfaction and sexual functioning: comparison of patients with and without bowel resection. *Human reprod* 2013 ; 28 : 2389-2397.
- 18) Darai E, et al : Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis : morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg* 2010 ; 251 : 1018-1023.
- 19) Ballester M, et al : Urinary dysfunction after colorectal resection for endometriosis : results of a prospective randomized trial comparing laparoscopy to open surgery. *Am J Obstet and Gynecol* 2011 ; 204 : 303.e1-6.

一般向けサマリー

下血や腹痛などの腸管子宮内膜症に伴う症状は、手術療法によって改善が認められたという報告が多くなされています。また、近年はより体への負担が少ない腹腔鏡手術も報告もされています。しかし、一方で、縫合不全や排尿障害などの重篤な合併症も一定の頻度で発生します。以上より、腸管子宮内膜症に対する手術療法は、薬物療法などで制御困難な症例に対して合併症等のリスクも慎重に検討した上で、行うべきかを判断するのが望ましいと考えられます。

Draft

CQ3 膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症に対する薬物療法は推奨されるか**推奨文**

膀胱子宮内膜症に対する薬物療法は有効であり、推奨される。 **1C**
 通過障害のある尿管子宮内膜症では、薬物療法の効果は乏しい可能性がある。 **2C**

●文献検索とスクリーニング

最初に、Cochrane、PubMed と医中誌からの検索により、膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症の薬物療法に関する欧文 19 篇と邦文 22 篇の文献を抽出した。これらの文献の 1 次スクリーニングで欧文 11 篇、邦文 8 篇（邦文はすべてが症例報告／症例集積）を選んだ。2 次スクリーニングでは、欧文 4 篇（システマティックレビュー 1 篇、レビュー 2 篇、症例集積 1 篇）を、本 CQ に対する対象文献とした。1 篇の欧文文献を除く 5 篇は 1 篇のシステマティックレビューの内容に含まれていた。

欧文 4 篇のうち、2 篇¹⁾²⁾は膀胱子宮内膜症、1 篇³⁾は尿管子宮内膜症の総説であり、スクリーニングで除いた文献（症例報告／症例集積）の内容はこれらに含まれていた。RCT、メタ解析、およびコホート研究はみられなかった。1 篇⁴⁾は尿管子宮内膜症に対してアロマターゼ阻害薬が投与された症例報告であるが、上記の 3 篇の文献には含まれておらず対象に加えた。

●解 説（エビデンスの要約）**1. 膀胱子宮内膜症**

本 CQ に対して書かれた 2 篇の論文について要約する。まず、2016 年までの膀胱子宮内膜症に関する文献のシステマティックレビューでは¹⁾、薬物療法に関する 9 篇の症例報告の中で 36 例が報告されている。低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP）／経口避妊薬（OC）とジェノゲストを第 1 選択、GnRH アゴニストを第 2 選択とし、その有効性を論じており、いずれも長期間の薬物療法の必要性を示唆している。6 か月以上のジェノゲスト投与による、病変縮小ならびに症状改善効果が示されている。LEP に比べて GnRH アゴニストは、病変縮小効果が強いとの指摘もある。アロマターゼ阻害薬は、しばしば無効例がみられること、筋肉痛や関節痛などの副作用が危惧されており、まだ研究段階の薬物治療であることから、第 1・第 2 選択薬が無効な場合に使用を考慮することが記されている。いずれの薬剤も、効果は一時的で完全治癒は見込めないことが指摘されている。

膀胱子宮内膜症の薬物療法に関して、1996～2011 年に報告された 23 篇がレビューされている²⁾。前述した論文にある GnRH アゴニスト、ジェノゲスト、LEP/OC に加え、酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）デポ剤とダナゾールの効果を示している。薬物療法

が適するのは、閉経後で5mm以下の小さな子宮内膜症性病変を有する症例であったが、薬物療法を中断したのちの再発率が35%と高かったことから、長期間の薬物治療の必要性を指摘している。

2. 尿管子宮内膜症

尿管子宮内膜症の薬物療法に関して、1996～2010年に報告された5篇がレビューされている³⁾。薬物療法の治療方針は、膀胱子宮内膜症と同様でよいことが示されている。薬物療法は有効であること、6か月ごとのエコー検査が尿管閉塞を診断する上で有用であることが示されている。尿管の子宮内膜症組織の増殖抑制には効果的であるが、線維性の癒痕化した病変には効果が乏しい。周囲組織との癒着により通過障害のある病変では、薬物療法のみでは効果が乏しいことが指摘されている。

上述した薬物療法に加えて、両側尿管内膜症の症例にアロマターゼ阻害薬を投与した症例報告がある⁴⁾。GnRHアゴニストを6か月投与したあとに、15か月のアロマターゼ阻害薬投与を行ったが、線維化を伴う病変は変化せず、手術療法を要したことが示されている。

●まとめ

膀胱子宮内膜症に対する薬物療法は、症状改善が期待できることから、まず選択してよい治療である。尿管子宮内膜症においても、同様の薬物療法を行ってよいが、線維化した病変により通過障害をきたしている場合には、治療効果の限界があることから、その適応には注意が必要である。いずれにおいても、薬物療法は症状の寛解および病変縮小効果が期待できるが、長期の治療期間を要する。

【採用文献】

- 1) Maggiore ULR, et al : Bladder endometriosis : A systematic review of pathogenesis, diagnosis, treatment, impact on fertility, and risk of malignant transformation. Eur J Urol 2017 ; 71 : 790-807.
- 2) Maccagnano C, et al : Diagnosis and treatment of bladder endometriosis : state of the Art. Urologia 2012 ; 89 : 249-258.
- 3) Maccagnano C, et al : Ureteral endometriosis : Proposal for a diagnostic and therapeutic algorithm with a review of the literature. Urologia 2013 ; 91 : 1-9.
- 4) Bohrer J, et al : Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. Fertil Steril 2008 ; 90 : 2004. e7-e9.

一般向けサマリー

膀胱子宮内膜症に対して、性ホルモンを調節する薬物療法は症状を改善させる効果があり、まず行われるべき治療法です。尿管子宮内膜症でも、同じように薬物療法の効果が期待できますが、尿管のまわりの線維化が強い場合には、効果が乏しいと考えられます。いずれにしても、長期間の薬物療法が必要です。薬物療法を行っても、効果が十分でない場合には手術療法が必要となります。

Draft

CQ4 膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜に対する手術療法は推奨されるか**推奨文**

膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症における手術療法は症例、術式に応じて有効な可能性がある。 **1C**

●文献検索とスクリーニング

最初に膀胱・尿管子宮内膜症の本 CQ に対して、PubMed と医中誌からの検索により、欧文 228 篇と邦文 122 篇の文献が検索された。これらの文献の 1 次スクリーニングで欧文 102 篇を選び、2 次スクリーニングで欧文 20 篇が本 CQ に対する対象文献となった。

手術療法の有効性を検討した RCT の報告はなかった。20 篇のうち、4 篇^{1)~4)}は前向き症例集積で、1 篇¹⁾のみ手術療法の比較がある前向き研究であった。16 篇^{5)~20)}は、膀胱・尿管子宮内膜症に対する手術例を後ろ向きにまとめたものであり、多くは腹腔鏡下手術だが、ロボット支援手術も 1 篇⁸⁾報告されている。

●解 説（エビデンスの要約）

「膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症に対する手術療法は推奨されるか」という CQ に対して明確に回答するためには、手術療法と手術以外の何らかの治療法を比較した試験が必要である。さらに、子宮内膜症の病期や年齢、症状、前治療などさまざまな患者背景バイアスが強く影響すると考えられるため、前向き無作為化比較試験が必須である。また、何を有効とするかによってその回答は大きく異なる。子宮内膜症再発率、再手術率、症状改善、治療による合併症の有無、治療後の生殖能、排尿機能か、水腎症も含めた腎機能などが有効基準として想定されるが、いずれも有益な判断結果が報告されていない。

一般的に膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症に対する手術療法は、尿管剥離術、尿管尿管吻合術、尿管膀胱新吻合術、経尿道的子宮内膜症切除術¹⁷⁾、膀胱部分切除術、腎摘除術であり、それぞれの手術においても開放性手術、鏡視下手術、ロボット支援手術などさまざまな術式がある。さらに経尿道尿管内子宮内膜レーザー除去術も報告されている⁹⁾。

前向き症例集積では、Mereu ら¹⁾は 56 例の尿管子宮内膜症に対する腹腔鏡下尿管剥離術 (35 例)、腹腔鏡下尿管尿管吻合術 (17 例)、腹腔鏡下尿管膀胱新吻合術 (2 例)、腹腔鏡下腎摘除術 (2 例) について報告した。35 例の腹腔鏡下尿管剥離術と 17 例の腹腔鏡下尿管尿管吻合術を比較して、尿管剥離術の方が有意に合併症が多いことを報告しているが、経過観察期間中央値は 21 か月と短い。Soriano ら²⁾は 45 例中 41 例 (91.1%) に対して尿管剥離術を行い、2 例 (4.4%) に再手術が必要であったと報告している。また、Seracchiolo ら³⁾

は 30 例中 22 例 (73.3%) に対して尿管剥離術を行い、平均経過観察期間 55 か月の間に 8 例 (26.7%) に子宮内膜症の再発を認めたと報告している。このように、手術療法の種類によっても大きく有効性の評価が異なる可能性がある。尿管子宮内膜症のみに限定すれば、尿管ステント留置術も手術療法の 1 つであり評価が必要である。

このように、膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症に対する術式の選択についてもばらつきがあるため、結果についてもバイアスが生じていると考えられる。手術療法を選択するか、さらにどのような術式を選択するかは患者の年齢、状態 (特に生殖機能や腎機能)、尿路の障害部位と程度などが強く影響する²⁾。手術療法と他の治療方法との比較がなく、すべて手術療法単独による成績のみが報告されており、本 CQ に対する回答の十分な根拠になるとは言い難いが、集積された症例では、一貫して症状改善、低い再発率の報告があるので、手術療法が有効である可能性がある。先行治療・併用療法としての薬物治療の有効性については今後の検討が必要である。今後手術療法のみならず、治療法選択のアルゴリズムを推奨できれば望ましい。

●まとめ

「膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症に対する手術療法は推奨されるか」という CQ に対して、現在までの症例集積報告に明確な十分な根拠があるとは言い難い。しかし、その内容からは、「膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症に対する手術療法は有効である可能性がある」ため、注意深くフォローアップすべきである。

【採用文献】

- 1) Mereu L, et al : Laparoscopic management of ureteral endometriosis in case of moderate-severe hydroureteronephrosis. *Fertil Steril* 2010 ; 93 : 46-51.
- 2) Soriano D, et al : Multidisciplinary team approach to management of severe endometriosis affecting the ureter: long-term outcome data and treatment algorithm. *J Minim Invasive Gynecol* 2011 ; 18 : 483-488.
- 3) Seracchioli R, et al : Conservative laparoscopic management of urinary tract endometriosis (UTE): surgical outcome and long-term follow-up. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 856-861.
- 4) Ghezzi F, et al : Outcome of laparoscopic ureterolysis for ureteral endometriosis. *Fertil Steril* 2006 ; 86 : 418-422.
- 5) Saavalainen L, et al : Deep infiltrating endometriosis affecting the urinary tract- surgical treatment and fertility outcomes in 2004-2013. *Gynecol Surg* 2016 ; 13 : 435-444.

- 6) Mu D, et al : Diagnosis and treatment of ureteral endometriosis: study of 23 cases. *Urol J* 2014 ; 11 : 1806-1812.
- 7) Kjer JJ, et al : Full-thickness endometriosis of the bladder : report of 31 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 ; 176 : 31-33.
- 8) Collinet P, et al : Robot-assisted laparoscopy for deep infiltrating endometriosis: international multicentric retrospective study. *Surg Endosc* 2014 ; 28 : 2474-2479.
- 9) Castaneda CV , et al : Endoscopic management of intraluminal ureteral endometriosis. *Urology* 2013 ; 82 : 307-312.
- 10) Gabriel B, et al : Prevalence and management of urinary tract endometriosis : a clinical case series. *Urology* 2011 ; 78 : 1269-1274.
- 11) Stepniewska A, et al : Ureteral endometriosis: clinical and radiological follow-up after laparoscopic ureterocystoneostomy. *Hum Reprod* 2011 ; 26 : 112-116.
- 12) Kovoor E, et al : Endometriosis of bladder : outcomes after laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2010 ; 17 : 600-604.
- 13) Bosev D, et al : Laparoscopic management of ureteral endometriosis : the Stanford University hospital experience with 96 consecutive cases. *J Urol* 2009 ; 182 : 2748-2752.
- 14) Camanni M , et al : Laparoscopic conservative management of ureteral endometriosis: a survey of eighty patients submitted to ureterolysis. *Reprod Biol Endocrinol* 2009 ; 7 : 109.
- 15) Frenna V, et al : Laparoscopic management of ureteral endometriosis : our experience. *J Minim Invasive Gynecol* 2007 ; 14 : 169-171.
- 16) Antonelli A, et al : Clinical aspects and surgical treatment of urinary tract endometriosis: our experience with 31 cases. *Eur Urol* 2006 ; 49 : 1093-1097.
- 17) Soriano D, et al : Reproductive Outcome Is Favorable After Laparoscopic Resection of Bladder Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2016 ; 23 : 781-786.
- 18) Uccella S, et al : Laparoscopy for ureteral endometriosis: surgical details, long-term follow-up, and fertility outcomes. *Fertil Steril* 2014 ; 102 : 160-166.
- 19) Schneider A, et al : Endometriosis of the urinary tract in women of reproductive age. *Int J Urol* 2006 ; 1387 : 902-904.
- 20) Rozsnyai F, et al ; the CIRENDO Study Group : Outcomes of surgical management of deep infiltrating endometriosis of the ureter and urinary bladder. *JSLs* 2011 ; 15 : 439-447.

一般向けサマリー

膀胱子宮内膜症については手術療法が有効だと考えられます。尿管子宮内膜症については、腎機能温存のために手術を積極的に検討してもよいと考えられます。術式を選択は症例に応じて慎重に検討が必要と考えられます。

Draft

CQ5 胸腔子宮内膜症に対する手術療法は推奨されるか

推奨文

月経随伴性気胸は症状に応じて、手術が有効なことがある。 **1C**
 月経随伴性喀血については、手術を行わなくても自然治癒することもあるが、症状の程度によっては手術が考慮される。 **2D**

●文献検索とスクリーニング

最初に胸腔内子宮内膜症の手術治療 (CQ5) に対して、PubMed と医中誌からの検索により、欧文 75 篇の文献が検索された。これらの文献の 1 次スクリーニングで欧文 24 篇を選び、2 次スクリーニングで欧文 13 篇が本 CQ に対する対象文献となった。

胸腔内子宮内膜症について、13 篇のうち 11 篇¹⁾⁻¹¹⁾が月経随伴性気胸、1 篇が月経随伴性喀血¹²⁾、1 篇が両者を扱ったものであった¹³⁾。月経随伴性喀血を対象とした 1 篇だけが多施設共同研究¹²⁾、10 篇は単施設の症例研究¹⁾⁻⁹⁾¹³⁾、2 篇は定性的レビューであった¹⁰⁾¹¹⁾。9 篇¹⁾⁻⁹⁾の月経随伴性に関する文献はいずれも症例数 4~150 の後方視的観察研究であり、うち 4 篇は女性気胸の中で月経随伴性気胸の頻度を示したものであった¹⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾。月経随伴性喀血はまれな疾患であり、過去 40 例程度の英文報告がみられるだけであった。多施設共同研究で 19 例を蓄積した報告¹²⁾ではその臨床像・画像所見・治療法・手術成績の記述がみられたが他の治療法との比較を論じたものではない。月経随伴性気胸の手術療法を論じた文献は、その臨床像・手術術式・補助療法 (ホルモン治療) について記載があり、そのアウトカムとして気胸再発率を論じている。定性的レビューの 2 篇¹⁰⁾¹¹⁾は月経随伴性気胸に関する総説であり、診断法として血清 CA 125 値を論じたものが 1 篇ある⁹⁾。

●解説 (エビデンスの要約)

自然気胸に対する手術法は、胸腔鏡下にエアリークの原因となった肺胸膜面のブラを縫縮または切除することが一般的である。月経随伴性気胸においても、急性期においてはエアリークの原因である子宮内膜様変化をきたした部位を切除しエアリークを止め、さらに横隔膜に子宮内膜迷入の原因を疑う小孔がみられる場合にはこれを閉鎖する。新たな肺胸膜面の病変発症による気胸再発を防止するために胸膜癒着を薬剤散布などで行う場合もあるが、胸膜癒着を行うべきか否かについては一定の見解がみられない。

月経随伴性気胸に関して症例集積した 10 篇¹⁾⁻⁹⁾¹¹⁾すべてにおいて、アウトカムとして再発率を採用していた。7 篇¹⁾³⁾⁵⁾⁷⁾⁻⁹⁾¹³⁾で術式の詳細について検討され、5 篇¹⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾¹³⁾で補助療

法としての術後ホルモン療法施行の有無の言及がみられた。いずれも外科的介入とそれ以外の治療法を比較したものではなく、CQ5に対する明確な答えを得るものではなかった。

●まとめ

今回レビューを行った13篇からは、「胸腔子宮内膜症に対する手術療法は推奨されるか」というCQに答えられる文献は存在しなかった。

12篇¹⁾⁻¹¹⁾¹³⁾の症例集積の内容からは、月経随伴性気胸の臨床的特徴・病理組織学的所見・術後再発率について、また2篇¹²⁾¹³⁾の症例集積の内容からは月経随伴性喀血の臨床的特徴・画像所見・病状経過についての知識を得ることができた。

月経随伴性気胸は、その程度が強ければ呼吸不全のために生命を脅かすものであるため、一般の自然気胸に準じた手術治療方針を適用することを薦める。月経随伴性喀血についてもその程度が強ければ凝血による気道閉塞をきたしうるため手術治療を考慮する必要がある。

【採用文献】

- 1) Subotic D, et al : Hormonal Therapy after the operation for catamenial pneumothorax – is it always necessary? J Cardiothorac Surg 2016 ; 11 : 66.
- 2) Fukuoka M, et al : Clinical characteristics of catamenial and non-catamenial thoracic endometriosis-related pneumothorax. Respirology 2015 ; 20 : 1272-1276.
- 3) Nezhat C, et al : Multidisciplinary treatment for thoracic and abdominopelvic endometriosis. JSL 2014 ; 18 : e2014.
- 4) Haga T, et al : Clinical-pathological findings of catamenial pneumothorax : comparison between recurrent cases and non-recurrent cases. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2014 ; 20 : 202-206.
- 5) Alifano M, et al : Pneumothorax recurrence after surgery in women : clinicopathologic characteristics and management. Ann Thorac Surg 2011 ; 92 : 322-336.
- 6) Rousset-Jablonski C, et al : Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax : clinical features and risk factors. Hum Reprod 2011 ; 26 : 2322-2329.
- 7) Muramatsu T, et al : Surgical treatment of catamenial pneumothorax. Aian J surg 2010 ; 33 : 199-202.
- 8) Ciriaco P, et al : Surgical treatment of catamenial pneumothorax: a single centre experience. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2009 ; 8 : 349-352.

- 9) Bagan P, et al : Value of cancer antigen 125 for diagnosis of pleural endometriosis in females with recurrent pneumothorax. Eur Respir J 2008 ; 31 : 140-142.
- 10) Alifano M : Catamenial pneumothorax. Curr Opin Pulm Med 2010 ; 16 : 381-386.
- 11) Channabasavaiah AD : Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. Medicine (Baltimore) 2010 ; 89 : 183-188.
- 12) Kim CJ, et al : Catamenial hemoptysis: a nationwide analysis in Korea. Respiration 2010 ; 79 : 296-301.
- 13) Hwang SM, et al : Clinical features of thoracic endometriosis : A single center analysis. Obstet Gynecol Sci 2015 ; 58 : 223-231.

一般向けサマリー

月経随伴症気胸とは、月経周期に合わせて発症する女性特有の病気です。右側に発症することが多く、また繰り返すことが多いです。通常 of 自然気胸の治療と同様に、肺の虚脱の程度が強かったり、繰り返す場合には手術治療が有効な場合があります。

月経随伴性喀血とは、月経周期に合わせて血痰・喀血をきたす病気です。程度が軽ければ自然軽快することがありますが、多量の出血の場合は手術を行うこともあります。

CQ6 胸腔子宮内膜症に対する薬物療法は推奨されるか

推奨文

胸腔子宮内膜症に対して症例に応じて、薬物療法単独もしくは術後補助療法としての薬物療法を考慮してもよい。 **2C**

●文献検索とスクリーニング

最初に胸腔子宮内膜症の本 CQ に対して、Cochrane、医中誌、PubMed からの検索により、欧文 111 篇と邦文 15 篇の文献が検索された。これらの文献の 1 次スクリーニングで欧文 18 篇と邦文 8 篇を選び、2 次スクリーニングで欧文 8 篇と邦文 3 篇が本 CQ に対する対象文献となった。

11 篇のうち、10 篇^{1)~10)}は症例集積で、1 篇¹¹⁾が後ろ向きコホート研究であった。そのうちの 7 篇^{3)~9)}は月経随伴性気胸に関するもので、3 篇^{12)~14)}は胸腔子宮内膜症に対する治療経験を多数まとめたもの、1 篇¹⁰⁾は薬物療法による副作用に関するものであった。症例集積のうち、1 篇¹⁾を除いて外科的介入が加わっており、その 1 篇においても薬物療法単独群と対照群を比較検討した記載はなかった。コホート研究の 1 篇¹¹⁾は胸膜癒着術に関しても検討しており、術後補助療法としてのホルモン療法の有無による月経随伴性気胸の再発に関する検討であった¹¹⁾。

●解説 (エビデンスの要約)

症例集積の 10 篇^{1)~10)}は、稀少疾患である胸腔子宮内膜症に対する治療経験を多数まとめたものであり、無治療群と胸膜癒着術を含めた薬物療法群を比較検討したものはなかった。臨床症状の再発をアウトカムとし、薬物療法 (GnRH アゴニスト単独あるいは GnRH アゴニスト+ジエノゲスト) 群と手術療法群を報告したものが 1 篇¹⁾、手術療法後の薬物療法の有無について報告したものが 8 篇^{2)~9)}であった。うち 2 篇⁷⁾⁸⁾は手術療法後のジエノゲスト単独療法で再発を認めた症例報告であった。1 篇¹⁰⁾は副作用に関する症例集積の報告であった。「胸膜癒着術を含む薬物療法による介入」により月経随伴性気胸の発症リスクの増減をみたものはなく、症例集積であり CQ6 に対して答えを与えるものではなかった。

1 篇¹¹⁾の後ろ向きコホート研究は、胸膜癒着術および術後補助療法としての薬物療法 (GnRH アゴニスト単独) の有無による臨床症状の再発を報告したものであり、この CQ を考察するための control 群は設定されていなかった。

病変のサイズについて言及した報告はなかった。

●まとめ

今回レビューを行った11篇からは、「胸腔子宮内膜症に対する薬物療法は推奨されるか」というCQに直接的に答えられる文献は存在しなかった。しかし、GnRHアゴニスト単独あるいはGnRHアゴニスト-ジェノゲスト順次投与療法は有効な薬物療法として考慮してもよい。

【採用文献】

- 1) Hwang SM, et al : Clinical features of thoracic endometriosis: A single center analysis. *Obstet Gynecol Sci* 2015 ; 58 : 223-231.
- 2) Duyos I, et al : Management of thoracic endometriosis : single institution experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014 ; 178 : 56-59.
- 3) Visouli AN, et al : Catamenial pneumothorax : a rare entity? Report of 5 cases and review of the literature. *J Thorac Dis* 2012 ; Suppl 1 : 17-31.
- 4) Majak P, et al : Catamenial pneumothorax, clinical manifestations-a multidisciplinary challenge. *Pneumonol Alergol Pol* 2011 ; 79 : 347-350.
- 5) Ciriaco P, et al : Surgical treatment of catamenial pneumothorax: a single center experience. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009 ; 8 : 349-352.
- 6) Leong AC, et al : Catamenial pneumothorax:surgical repair of the diaphragm and hormone treatment. *Ann R Coll Surg Engl* 2006 ; 88 : 547-549.
- 7) 小林真弓, 他 : 当院における月経随伴性気胸の検討. *日本農村医学会雑誌* 2015 ; 64 : 56-60.
- 8) 渡辺 正, 他 : 月経随伴性気胸に対するジェノゲスト療法の検討. *日本エンドメトリオーシス学会会誌* 2011 ; 32 : 153-156.
- 9) 長谷川徹, 他 : ジェノゲストを使用した月経随伴性気胸の一例. *富山県産科婦人科学会雑誌* 2014 ; 30 : 21-24.
- 10) Alifano M, et al : Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 : 1048-1053.
- 11) Alifano M, et al : Pneumothorax recurrence after surgery in women : clinicopathologic characteristics and management. *Ann Thorac Surg* 2011 ; 92 : 322-326.

一般向けサマリー

胸腔子宮内膜症に対しては、原則として手術療法が行われます。手術療法後の補助療法として、ホルモン剤の持続的投与は月経随伴性気胸、喀血、喀痰などの症状の再発を予防する可能性があり有用と考えられます。ホルモン療法のみで胸腔子宮内膜症を治療した報告はなくその効果は不明ですが、症状を抑制する目的でホルモン剤の持続的投与を試みてもよいでしょう。

Draft

CQ7 臍部子宮内膜症に対する手術療法は推奨されるか

推奨文

臍部子宮内膜症に対しては、症例に応じて、局所拡大切除による根治的手術療法が推奨される。 **1C**

●文献検索とスクリーニング

臍部子宮内膜症の本 CQ に対して、PubMed と医中誌からの検索により、欧文 107 篇と邦文 32 篇の文献が検索された。これらの文献の 1 次スクリーニングで欧文 47 篇と邦文 19 篇を選び、2 次スクリーニングで邦文 13 篇^{1)~13)}と欧文 33 篇^{14)~46)}が本 CQ に対する対象文献となった。

臍部子宮内膜症に対する治療の有用性を前向きに比較検討したエビデンスレベルの高い文献は存在しないため、後方視的症例報告の邦文 13 篇^{1)~13)}、欧文 33 篇^{14)~46)} (症例報告がほとんどで、すべてエビデンスレベル 4) を対象に検討を行った。

●解 説 (エビデンスの要約)

アウトカムとしては臍部子宮内膜症 89 例に対して、手術療法のみによる治療が行われた症例が 82 例、薬物療法のみによる保存的治療が行われたものが 7 例であった。このように、多くは手術療法のみによる治療が選択されている。すべて特段の合併症の記載なく症状改善されており、手術療法は症状の改善に有効であった。一方で術後経過観察期間は、明記されていないものや半年未満の症例も多くみられた。再発症例ではいずれも術後 2 年以上経過してみられている。このため、短期的には手術療法の有用性は示されていると考えてよいが、長期的にも再発や合併症がないかについては、明確に回答することはできない。手術療法による再発を防ぐためには、一定の辺縁組織を含んで切除すること (局所拡大切除) が望ましいと考えられる。切除手術に伴い臍変形を残すため、外観修復の希望があれば形成外科医による臍部の再建を必要とする。少なくとも短期的には症状改善・病巣抑制に有効であると思われる。

手術療法と薬物療法の優劣に関しては、Saito らが報告している³⁵⁾。同施設における臍部子宮内膜症に 7 例に対して、3 例は経過観察、3 例は経口避妊薬等による薬物加療、1 例に手術加療を施行している。結果、薬物療法は症状寛解にも診断にも有用であり、特に妊娠希望がなく症状が比較的軽微な症例に対しては、薬物療法の有効性が示唆される。一方、内服を中止するとしばしば症状の再燃がみられており、根治にはやはり手術療法が必要である

とも考えられる。

また、臍部子宮内膜症においては、明らかな成因はいまだはっきりしないが、腹部内視鏡手術後の癒痕などに生じる続発性のものと、手術歴などなく原発性に生じるものと、大きく2種類あるとされる。今回検討した臍部子宮内膜症89例中、続発性のものは16例、原発性のものは73例であった。これらの成因による治療効果の差異などを検討した文献もなく、発症原因が治療アウトカムに及ぼす影響も検討する必要がある。

臍部子宮内膜症はまれな疾患である。このため、手術療法の中には、術前に生検による確定診断がついている場合と、臨床的経過や画像診断などから鑑別診断としてあげられているものの診断には至っていない場合、または腫瘍切除後に病理組織学的診断後にはじめて診断がついた場合など、術前の経過に差がみられる。これらも、術式の選択や治療アウトカムのバイアスとして考慮する必要がある。

●まとめ

今回の文献のレビューから、臍部子宮内膜症については手術療法の一定の有用性は示されていると考えてよいが、長期的にも再発や合併症がないかについては不明である。妊娠を希望しないケースや、症状が軽微な場合においては、薬物療法による保存的加療も症例に応じて検討してよいと考えられる。手術術式、薬物療法と手術療法の優劣については、比較検討した文献はなく、明確に回答することはできないが、臍部はアプローチも容易で、侵襲の小さい手術が可能であるため、手術療法を第一選択として試みてもよいと考えられる。

【採用文献】

- 1) 与那嶺正行, 他: 鼠径部および臍部に発生した稀少部位子宮内膜症の2例. 東京産科婦人科学会誌 2016 ; 65 : 265-270.
- 2) 三宅友子, 他: 臍形成術を施行した臍部子宮内膜症の1例. 関東連合産科婦人科学会誌 2014 ; 51 : 625-629.
- 3) 朝見友香, 他: ジェノゲストが著効した稀少部位子宮内膜症の4例. 日本エンドメトリー学会誌 2014 ; 35 : 132-134.
- 4) 河合智之, 他: 腹腔鏡下子宮全摘術後に発症した臍部子宮内膜症の3例. 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌 2013 ; 29 : 189-194.
- 5) 中川国利, 他: 皮膚子宮内膜症症例の検討. 仙台赤十字病院医学雑誌 2013 ; 22 : 27-31.
- 6) 塚本文人, 他: 臍部子宮内膜症の1例. 皮膚科の臨床 2013 ; 55 : 122-123.

- 7) 大野健太郎, 他: 臍形成術を施行した臍部子宮内膜症の 2 例. 皮膚科の臨床 2011 ; 53 : 479-483.
- 8) 福田英嗣, 他: 臍部に生じた皮膚子宮内膜症の 1 例. 皮膚科の臨床 2010 ; 52 : 735-738.
- 9) 小島令子, 他: 臍部子宮内膜症の 1 例. 皮膚科の臨床 2009 ; 51 : 1912-1913.
- 10) 井上行信, 他: 臍部腫瘤として認められた異所性子宮内膜症の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌 2008 ; 69 : 457-460.
- 11) 松本譲二, 他: 腹壁皮膚に発生した子宮内膜症 2 例～原発性臍子宮内膜症と帝王切開癒痕部子宮内膜症～. 日本産科婦人科学会埼玉地方部会会誌 2008 ; 38 : 36-39.
- 12) 松井はるか, 他: 女性に多い疾患 子宮内膜症. Visual Dermatology 2006 ; 5 : 664-665.
- 13) 山中真純, 他: 腹腔鏡手術後に発症した臍部子宮内膜症の 1 例. 皮膚科の臨床 2006 ; 48 : 675-677.
- 14) Ismael H, et al : Spontaneous endometriosis associated with an umbilical hernia : A case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep 2016 ; 30 : 1-5.
- 15) Brătilă E, et al : Umbilical hernia masking primary umbilical endometriosis - a case report. Rom J Morphol Embryol 2016 ; 57 : 825-829.
- 16) Egin S, et al : Primary umbilical endometriosis : A painful swelling in the umbilicus concomitantly with menstruation. Int J Surg Case Rep 2016 ; 28 : 78-80.
- 17) Boesgaard-Kjer D, et al : Primary umbilical endometriosis (PUE). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2017 ; 209 : 44-45.
- 18) Taniguchi F, et al : Primary Umbilical Endometriosis : Unusual and Rare Clinical Presentation. Case Rep Obstet Gynecol 2016 ; 2016 : 9302376.
- 19) Theunissen CI, et al : Primary umbilical endometriosis: a cause of a painful umbilical nodule. J Surg Case Rep 2015 ; 2015 : 1-3.
- 20) Chikazawa K, et al : Surgical excision of umbilical endometriotic lesions with laparoscopic pelvic observation is the way to treat umbilical endometriosis. Asian J Endosc Surg 2014 ; 7 : 320-322.
- 21) Coccia ME, et al : Ultrasound-guided excision of rectus abdominis muscle endometriosis. J Obstet Gynaecol Res 2015 ; 41 : 149-152.
- 22) Nguessan KL, et al : Spontaneous cutaneous umbilical endometriosis : a rare variant of extragenital endometriosis. Clin Exp Obstet Gynecol 2014 ; 41 : 486-488.
- 23) Fancellu A, et al : Primary umbilical endometriosis. Case report and discussion on management options. Int J Surg Case Rep 2013 ; 4 : 1145-1148.

- 24) Efremidou EI, et al : Primary umbilical endometrioma : a rare case of spontaneous abdominal wall endometriosis. *Int J Gen Med* 2012 ; 5 : 999-1002.
- 25) Ceccaroni M, et al : Pericardial, pleural and diaphragmatic endometriosis in association with pelvic peritoneal and bowel endometriosis: a case report and review of the literature. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2012 ; 7 : 122-1231.
- 26) Kodandapani S, et al : Umbilical laparoscopic scar endometriosis. *J Hum Reprod Sci* 2011 ; 4 : 150-152.
- 27) Spaziani E, et al : Spontaneous umbilical endometriosis : a case report with one-year follow-up. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2009 ; 36 : 263-264.
- 28) Bagade PV, et al : Menstruating from the umbilicus as a rare case of primary umbilical endometriosis: a case report. *J Med Case Rep* 2009 ; 9326.
- 29) Malebranche AD, et al : Umbilical endometriosis : A rare diagnosis in plastic and reconstructive surgery. *Can J Plast Surg* 2010 ; 18 : 147-148.
- 30) Chatzikokkinou P, et al : Spontaneous endometriosis in an umbilical skin lesion. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* 2009 ; 18 : 126-130.
- 31) Khaled A, et al : Primary umbilical endometriosis: a rare variant of extragenital endometriosis. *Pathologica* 2008 ; 100 : 473-475.
- 32) Calagna G, et al : Primary umbilical endometrioma : Analyzing the pathogenesis of endometriosis from an unusual localization. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015 ; 54 : 306-312.
- 33) Paramythiotis D, et al : Concurrent appendiceal and umbilical endometriosis : a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2014 ; 8 : 258.
- 34) Ghosh A, et al : Primary umbilical endometriosis : a case report and review of literature. *Arch Gynecol Obstet* 2014 ; 290 : 807-809.
- 35) Saito A, et al : Individualized management of umbilical endometriosis : a report of seven cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2014 ; 40 : 40-45.
- 36) Minaidou E, et al : Primary umbilical endometriosis: case report and literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012 ; 39 : 562-564.
- 37) Din AH, et al : Cutaneous endometriosis : a plastic surgery perspective. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013 ; 66 : 129-130.
- 38) Fedele L, et al : Umbilical endometriosis: a radical excision with laparoscopic assistance. *Int J Surg* 2010 ; 8 : 109-111.

- 39) Dessy LA, et al : Umbilical endometriosis, our experience. In Vivo 2008 ; 22 : 811-815.
- 40) Mechsner S, et al : Clinical management and immunohistochemical analysis of umbilical endometriosis. Arch Gynecol Obstet 2009 ; 280 : 235-242.
- 41) Rosina P, et al : Endometriosis of umbilical cicatrix : case report and review of the literature. Acta Dermatovenerol Croat 2008 ; 16 : 218-221.
- 42) Agarwal A, et al : Cutaneous endometriosis. Singapore Med J 2008 ; 49 : 704-709.
- 43) Kimball KJ, et al : Diffuse endometritis in the setting of umbilical endometriosis : a case report. J Reprod Med 2008 ; 53 : 49-51.
- 44) Wiegatz I, et al : Umbilical endometriosis in pregnancy without previous surgery. Fertil Steril 2008 ; 90 : 199. e17-20.
- 45) Goldberg JM, et al : Recurrent umbilical endometriosis after laparoscopic treatment of minimal pelvic endometriosis : a case report. J Reprod Med 2007 ; 52 : 551-552.
- 46) Victory R, et al : Villar's nodule : a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. J Minim Invasive Gynecol 2007 ; 14 : 23-32.

一般向けサマリー

臍部子宮内膜症に対して、薬物療法での治療では不十分である場合は、手術療法を行うことが可能です。手術療法の場合は、臍変形を残し、その再建を検討する余地はありますが、臍部はアプローチも容易で、侵襲の小さい手術が可能であるため、手術療法を第一選択として試みてもよいと考えます。

CQ8 臍部子宮内膜症に対する薬物療法は推奨されるか

推奨文 臍部子宮内膜症に対する薬物療法は考慮してよい。

2D

●文献検索とスクリーニング

臍部子宮内膜症の本 CQ に対して、欧文 7 篇と邦文 10 篇の文献が検索された。これらの文献の 1 次スクリーニングで欧文 7 篇と邦文 8 篇を選び、2 次スクリーニングで選んだ欧文 7 篇が本 CQ に対する対象文献となった。

臍部子宮内膜症は腹壁に発症する子宮内膜症の 1 つにすぎず、稀少部位子宮内膜症の中でも症例が非常に限られるため、エビデンスレベルの高い文献を探すことは困難であった。ガイドライン作成にあたって最終的に選択した 7 文献のすべてが症例報告であったが、2 篇¹⁾²⁾は症例報告に加えて過去の報告例に関するレビューが追記されていた。

また 7 篇中 6 篇^{1)~5)7)}が周術期に薬物療法を行った 1 症例のみの症例報告であり、術前診断法や手術の治療効果、病理学的所見を評価するものがほとんどであった。1 篇⁶⁾は介入が異なる 7 症例についての症例報告であり、そのうち 3 例に薬物療法が適用されていた。

なお筆者の所属の内訳は、婦人科からの報告が 4 篇¹⁾³⁾⁶⁾⁷⁾、外科からが 2 篇⁴⁾⁵⁾、皮膚科が 1 篇²⁾であった。なお、すべての文献が臍部子宮内膜症のみに対する報告であったが、上記に示すようにエビデンスレベルの高い文献は存在しなかった。

●解 説（エビデンスの要約）

1 篇⁶⁾を除くすべての文献は手術療法を適用した症例報告であり、薬物療法の効果に関する CQ に対しては追記レビュー内もしくは discussion として言及されているにすぎなかった。臍部子宮内膜症に対する治療としては手術療法が主流のため、薬物療法単独での効果を評価するエビデンスレベルの高い文献はみられず、症例によっては効果的であるとしきうことはできない。7 例の症例報告である前述の 1 篇⁶⁾にしても、薬物療法は症状の改善に有効であったと報告しているが、薬物療法の有無や種類による比較ではないため、非直線性は存在する。

したがって、薬物療法のみ効果はもとより、手術療法との比較や各種薬剤の優劣、合併症についても明確に回答することは困難であると考えられた。

以下に選択した文献の概要を記載するが、まずレビューを併記した文献¹⁾²⁾について解説

する。1つ¹⁾は231例の症例報告についてレビューしたもので、そのうち3例のみが薬物療法単独の投与であり、ほかはすべて外科的治療の対象となった。筆者は、薬物療法のデメリットとして投与期間が長期化しやすいことや中止による再発のリスクを述べつつも、悪性のリスクが少なければ症状をコントロールするには有用であると言及している。また別の1篇²⁾は62篇の文献を引用しているが（対象薬剤はGnRHアゴニストやダナゾール、低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬〔LEP〕）、薬物療法は術前の腫瘍サイズの縮小や症状のコントロールには有効であるが根治は難しいため、不完全な外科的治療後の補助療法として行うのがよいと述べている。ただ腫瘍の増大・再発のスピードが速ければ、メラノーマなど悪性の可能性を考慮すべきであると言及している。

また7症例の症例報告⁶⁾では、手術を施行したのは妊娠希望のある1例のみであり、3例には経口避妊薬（OC）投与、3例は経過観察を行ったが、OCを投与した3例の症状は明らかに軽快したと言及している。

その他の文献³⁾では、ホルモン療法は中止すると症状が再燃するが、エストロゲン受容体やプロゲステロン受容体が陽性であれば症状抑制の効果が高く、術後再発予防としても使用できると述べていた。また別の文献⁴⁾では、腹壁や手術創部に発症する子宮内膜症にはホルモン療法の効果が低く、薬剤中止とともに症状は再燃しやすいが、重度の骨盤子宮内膜症が合併する場合は薬物療法を併用するのも1つであると言及している。さらに術前にGnRHアゴニストを使用する場合は、腫瘍自体が縮小するため不十分な切除となるリスクが高まるとも述べている。

また別の文献⁵⁾では、稀少部位子宮内膜症に対するホルモン療法としては一般的にダナゾールやノルエチステロン、GnRHアゴニストが用いられるが、臍部子宮内膜症の場合は約7割に手術療法が適用されていると述べている。ホルモン療法の効果は確実ではないものの、腫瘍の縮小や症状の改善には効果的な場合もあるとも言及している。

別の文献⁷⁾では、ジェノゲストやOCによる術前治療は効果的と考えられるが、単体での根治は難しく、悪性の評価という意味でも手術療法が望ましいと述べている。

いずれの文献にも薬物療法における重篤な副作用・合併症に関する記載は認めず、また薬物療法の種類による比較検討や長期予後についての報告はみられなかった。

●まとめ

臍部子宮内膜症は腹壁に発症する子宮内膜症の1つにすぎず、報告例が非常に限られるためエビデンスレベルの高い文献を探すことは困難であった。今回集積した文献からは、臍部子宮内膜症の治療として手術療法が一般的であることは認識できたが、薬物療法の効果

は確実性や継続性に乏しく、本 CQ に関して明確に回答することは困難であると考えられた。また薬物療法と手術療法の優劣、各種薬物の優劣や副作用・合併症の頻度、治療中止後の再発率についても同様であり、これらを検討するにはさらにエビデンスの集積が必要であると考えられた。

【採用文献】

- 1) Victory R, et al : Villar's nodule : a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. J Minim Invasive Gynecol 2007 ; 14 : 23-32.
- 2) Kyamidis K, et al : Spontaneous cutaneous umbilical endometriosis: report of a new case with immunohistochemical study and literature review. Dermatol Online J 2011 ; 17 : 5.
- 3) Mechsner S, et al : Clinical management and immunohistochemical analysis of umbilical endometriosis. Arch Gynecol Obstet 2009 ; 280 : 235-242.
- 4) Efremidou EI, et al : Primary umbilical endometrioma: a rare case of spontaneous abdominal wall endometriosis. Int J Gen Med 2012 ; 5 : 999-1002.
- 5) Fancellu A, et al : Primary umbilical endometriosis. Case report and discussion on management options. Int J Surg Case Rep 2013 ; 4 : 1145-1148.
- 6) Saito A, et al : Individualized management of umbilical endometriosis : a report of seven cases. J Obstet Gynaecol Res 2014 ; 40 : 40-45.
- 7) Taniguchi F, et al : Primary Umbilical Endometriosis : Unusual and Rare Clinical Presentation. Case Rep Obstet Gynecol 2016 ; 2016 : 9302376.

一般向けサマリー

臍部子宮内膜症に対する薬物療法の効果に関して言及している論文は非常に少なく、あっても手術療法と組み合わせた場合の有効性が報告されているにすぎません。

低用量ピルやジェノゲストなどのプロゲステロン製剤、GnRH アゴニストを用いた薬物療法は、症状の改善や腫瘍の縮小には有効な場合も少なくありませんが、治療が長期化しやすく中止による再発のリスクもあり、これらによる根治療法は難しいといわざるを得ません。

また臍部子宮内膜症は悪性黒色腫など悪性疾患との鑑別が必要であり、その評価のためにも手術療法を行うのが一般的です。ただ術前治療としての使用や術後再燃予防には有効とされ、手術療法の補助療法として行うことが推奨されています。

Cite this article as: Hiyama N, Sasabuchi Y, Jo T, Hirata T, Osuga Y, Nakajima J *et al.* The three peaks in age distribution of females with pneumothorax: a nationwide database study in Japan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018; doi:10.1093/ejcts/ezy081.

The three peaks in age distribution of females with pneumothorax: a nationwide database study in Japan

Noriko Hiyama^{a,*}, Yusuke Sasabuchi^b, Taisuke Jo^c, Tetsuya Hirata^d, Yutaka Osuga^d,
Jun Nakajima^a and Hideo Yasunaga^e

^a Department of Thoracic Surgery, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^b Data Science Center, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

^c Department of Health Services Research, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^d Department of Obstetrics and Gynecology, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

^e Department of Clinical Epidemiology and Health Economics, School of Public Health, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

* Corresponding author. Department of Thoracic Surgery, The University of Tokyo Graduate School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. Tel: +81-3-58009155; fax: +81-3-58009156; e-mail: hiyama-tky@umin.ac.jp (N. Hiyama).

Received 13 November 2017; received in revised form 28 January 2018; accepted 1 February 2018

Abstract

OBJECTIVES: Women are the minority among patients with spontaneous pneumothorax, but catamenial pneumothorax (CP) is unique to them. We aimed to clarify the clinical characteristics of female patients with spontaneous pneumothorax using a nationwide database.

METHODS: Medical records from the Japanese Diagnosis Procedure Combination database for inpatients with pneumothorax between July 2010 and March 2016 were retrospectively reviewed. Age, underlying diseases, body mass index, smoking status, laterality, number of hospitalizations and treatments were studied.

RESULTS: We identified 157 087 patients with pneumothorax, including 27 716 (17.6%) women and 129 371 (82.4%) men. The age distribution of female patients with pneumothorax had 3 peaks: 18 years, around 40 years and 80 years; male patients had 2 peaks: 18 years and 79 years. We identified 873 patients with CP; this number was not sufficient to account for the female-specific peak around 40 years. The characteristics of female patients of reproductive age were significantly different between those with and without CP. The patients with CP were older (average age: 37.9 ± 7.7 years vs 31.3 ± 11.5 years, $P < 0.001$), were right side dominant (right: 64.9%, left: 6.5%), had more hospitalizations (average number of hospitalizations: 1.6 ± 0.9 vs 1.3 ± 0.6, $P < 0.001$) and had more frequently undergone surgery (57.1% vs 37.3%, $P < 0.001$).

CONCLUSIONS: The age distribution of women with pneumothorax had 3 distinct peaks while that of men had 2. CP has different characteristics from other types of pneumothorax, thus requiring different treatment strategies for women of reproductive age.

Keywords: Female pneumothorax • Catamenial pneumothorax • Epidemiology of pneumothorax

INTRODUCTION

Spontaneous pneumothorax is a common disease that mostly affects men [1–6]. Being thin and tall in stature is a risk factor for spontaneous pneumothorax among young men [7–9]; the clinical features of pneumothorax among women remain unknown.

Catamenial pneumothorax (CP), a type of female-specific pneumothorax, is defined as recurrent pneumothorax that occurs within 72 h of menstruation [10]. Although there are several reports of female pneumothorax, including CP, the difference in the characteristics of pneumothorax between men and women remains unclear. This is because most reports are based on relatively small amounts of data collected from a single institution, or only from surgically treated patients [10–14].

In the present study, we aimed to use large-scale data from a national inpatient database in Japan to examine the differences

in patient backgrounds (i) between men and women with pneumothorax and (ii) between CP and other types of pneumothorax in female patients of reproductive age.

MATERIALS AND METHODS

Data source

For this study, we used the Diagnosis Procedure Combination database, a national administrative claim and discharge abstract database in Japan. The details of this database have been described elsewhere [15], and numerous clinical studies based on this database have been published [16, 17]. Data collection for this registry has only been consecutive since July 2010, and approximately 8 million inpatients are entered into the database

each year, a number that accounts for approximately 55% of all acute-care hospitalizations in Japan. The database includes the following data: patient age and gender; main diagnosis, comorbidities at admission and complications after admission, recorded according to the International Classification of Diseases 10th Revision (ICD-10) and text data in Japanese; procedures coded with the Japanese original coding system; body height and weight and smoking status.

The present study was approved by the Institutional Review Board at the University of Tokyo (No. 3501). The requirement for informed consent was waived because of the anonymous nature of the data.

Patient selection and data

We identified patients with pneumothorax or CP as the main diagnosis or comorbidity occurring between 1 July 2010 and 31 March 2016. The case selection and definition for each group are presented in Fig. 1. Patients with pneumothorax were identified with the ICD-10 code J93 ('pneumothorax'). Patients with CP were identified with code N948 ('other specified conditions associated with female genital organs and menstrual cycle'), along with the text data 'catamenial pneumothorax' written in

Japanese. We excluded 'suspected pneumothorax', iatrogenic pneumothorax (T812) and traumatic pneumothorax (S27). Cases in which a patient was rehospitalized in the same facility were recognized by the patient's unique hospital identification number as a returning patient, and data could be aggregated. However, if a patient was rehospitalized in a different institution, then data would be seen as 2 separate cases because the patient would have been registered under different hospital identification numbers at different hospitals.

Patient background data included age, underlying diseases, body mass index (kg/m^2) classification [18], the affected side and smoking status (current/ex-smokers or non-smokers). Underlying diseases included chronic obstructive pulmonary disease, interstitial pneumonia, primary lung cancer, lung metastasis, asthma, tuberculosis, sarcoidosis, Marfan syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Birt-Hogg-Dubé syndrome and lymphangioleiomyomatosis. We compared the backgrounds of male and female patients.

We classified female patients into the following 3 age categories: young (13–30 years), middle aged (31–53 years) and aged (>53 years). We compared the background of patients with the number of hospitalizations among these 3 categories.

We also compared patient background, cases of endometriosis (any endometriosis and thoracic endometriosis) and the number of hospitalizations and treatments (chemical pleurodesis and

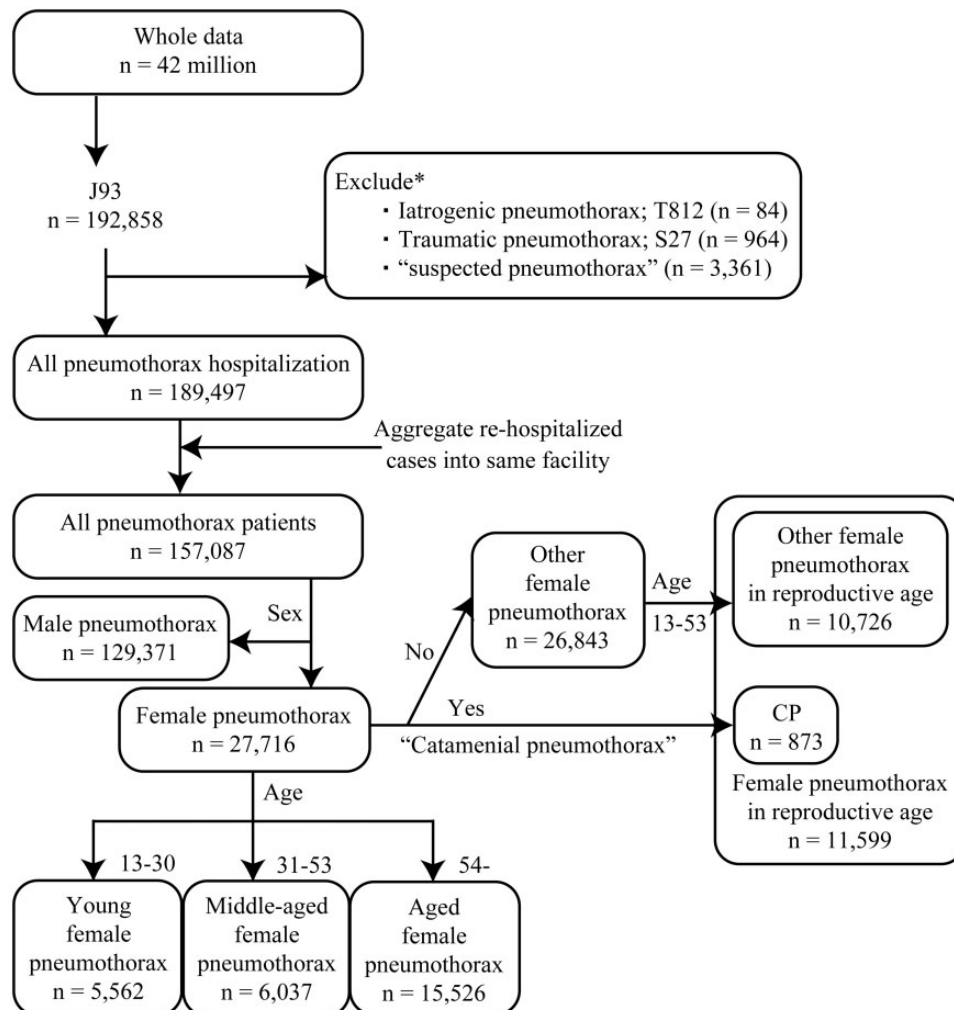


Figure 1: Case selection and definition for each group. Asterisk indicates overlapping of some of the cases. CP: catamenial pneumothorax.

surgery) between CP and other types of pneumothorax in female patients of reproductive age. Surgical procedures included lung resection, thoracoscopic lung resection, diaphragm resection and suture and resection of the parietal pleura. Reproductive age was defined as 13–53 years, according to the age distribution of CP in the present study.

Statistical analysis

The Mann–Whitney *U*-test or Kruskal–Wallis test was used to compare continuous variables (age and number of hospitalizations) between the groups. The χ^2 test was used to compare the categorical variables (underlying diseases, body mass index classification, affected side, smoking status, pleurodesis and surgery). After conducting a multivariate analysis of the risk factors for CP in female pneumothorax of reproductive age, we performed a logistic regression analysis and calculated the odds ratios and 95% confidence intervals. The threshold for significance was *P*-value <0.05. All statistical analyses were performed using SPSS Statistics version 22.0 (IBM SPSS Inc., Armonk, NY, USA).

RESULTS

From all inpatient data (42 million hospitalizations), we identified 192 858 hospitalizations with ICD-10 code J93. After iatrogenic

and traumatic cases (84 and 964, respectively, with 1 overlap) and suspected pneumothorax cases were excluded, identical patient cases were aggregated. Ultimately, we identified 157 087 eligible patients with spontaneous pneumothorax, including 129 371 (82.4%) male patients and 27 716 (17.6%) female patients (Fig. 1). In terms of the total number of cases, the most common underlying disease was chronic obstructive pulmonary disease, especially among male patients. Male patients were significantly more likely to have primary lung cancer than were female patients, while female patients were significantly more likely to have interstitial pneumonia, asthma, lung metastasis, tuberculosis, sarcoidosis, Marfan syndrome, Birt–Hogg–Dubé syndrome, CP and lymphangioliomyomatosis (Table 1). Lymphangioliomyomatosis and CP accounted for 0.9% and 3.1% of female pneumothorax, respectively. The female patients with pneumothorax were thinner than were the male patients with pneumothorax. There was no apparent laterality in male patients (right, 27.1%; left, 26.7%), whereas female patients with pneumothorax appeared to exhibit right-sided dominance (right, 22.6%; left, 18.2%). Among the male patients, approximately half were current or ex-smokers.

The age distribution of all patients was biphasic (Fig. 2A); the age distribution of male patients alone was also biphasic (Fig. 2B). For both groups, the younger peak was observed at 18 years, and the older peak was observed at 79 years. In contrast, the age distribution of female patients had a peak around 40 years, in addition to peaks at 18 and 80 years (Fig. 2C).

Table 1: Characteristics of patients with pneumothorax, by gender (*n* = 157 087)

	Female patients	Male patients	<i>P</i> -value
Number of patients (%)	27 716 (17.6)	129 371 (82.4)	
Age (years)	55.9 ± 25.6	51.1 ± 25.6	<0.001
Underlying diseases			
Chronic obstructive pulmonary disease	869 (3.1)	11 620 (9.0)	<0.001
Interstitial pneumonia	2706 (9.8)	8256 (6.4)	<0.001
Primary lung cancer	1420 (5.1)	8163 (6.3)	<0.001
Asthma	1378 (5.0)	5592 (4.3)	<0.001
Lung metastasis	974 (3.5)	2340 (1.8)	<0.001
Tuberculosis	143 (0.5)	510 (0.4)	0.002
Sarcoidosis	70 (0.3)	122 (0.1)	<0.001
Marfan syndrome	58 (0.2)	110 (0.1)	<0.001
Ehlers–Danlos syndrome	6 (0.0)	10 (0.0)	0.048
Birt–Hogg–Dubé syndrome	13 (0.0)	14 (0.0)	<0.001
Catamenial pneumothorax	873 (3.1)	0 (0.0)	<0.001
Lymphangioliomyomatosis	231 (0.9)	2 (0.0)	<0.001
Body mass index classification (kg/m ²)			<0.001
Underweight (<18.5)	11 344 (40.9)	42 897 (33.2)	
Normal (18.5–24.9)	11 638 (42.0)	68 437 (52.9)	
Overweight (≥25.0)	1337 (4.8)	6247 (4.8)	
Missing data	3395 (12.2)	11 774 (9.1)	
Affected side			<0.001
Right	6275 (22.6)	35 124 (27.1)	
Left	5041 (18.2)	34 533 (26.7)	
Bilateral	917 (3.3)	6473 (5.0)	
Missing data	15 483 (55.9)	53 241 (41.2)	
Smoking status			<0.001
Current or ex-smoker	4591 (16.6)	65 302 (50.5)	
Never smoked	20 560 (74.2)	51 085 (39.5)	
Missing data	2565 (9.3)	12 984 (10.0)	
Treatments			
Pleurodesis	2060 (7.4)	12 108 (9.4)	<0.001
Surgery	5635 (20.3)	37 598 (29.1)	<0.001

Continuous data are presented as the mean ± standard deviation; categorical data are presented as the *n* (%).

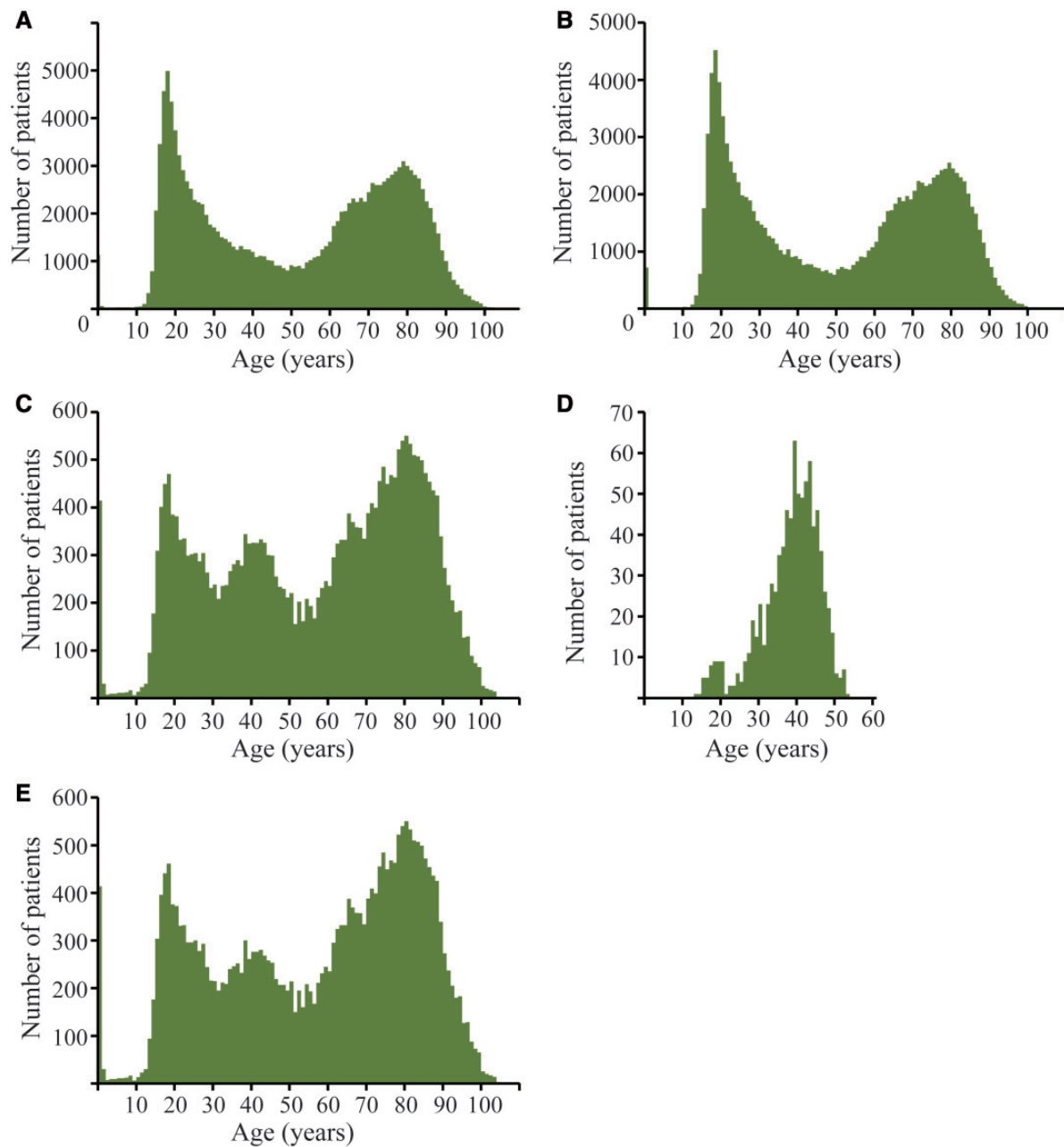


Figure 2: Age distribution of patients with pneumothorax in Japan between July 2010 and March 2016. **(A)** All patients ($n = 157\,087$); **(B)** male patients ($n = 129\,371$); **(C)** female patients ($n = 27\,716$); **(D)** catamenial pneumothorax ($n = 873$) and **(E)** female patients without catamenial pneumothorax ($n = 26\,843$).

The ages of patients with CP ranged from 13 to 53 years, with a peak around 40 years (Fig. 2D). Figure 2E shows the age distribution of female patients without CP. The peak around 40 years of age was not diminished by the exclusion of patients with CP.

The characteristics of female patients with pneumothorax according to age group are shown in Table 2. Focusing on the fact that there were 3 age peaks for female patients, we subdivided the adult female pneumothorax patients into 3 groups—young (premenopausal, younger): 13–30 years; middle-aged (premenopausal, older): 31–53 years and aged (postmenopausal): >53 years. The aged group was more likely to have most of the underlying diseases, while the proportion of patients with Marfan syndrome was highest in the young group and that of CP was highest in the middle-aged group. The proportion of underweight patients was

highest in the young group. The middle-aged group had the highest smoking rate.

Table 3 presents the comparison between CP and other types of pneumothorax in female patients of reproductive age. The average age of patients with CP was significantly higher than that of patients with other types of pneumothorax. The proportions of underweight patients and smokers were significantly lower in the CP group. All types of endometriosis and thoracic endometriosis were found in 28.8% and 9.4% of CP patients, respectively. In contrast, the 2 types were found in 1.4% and 0.0% of patients with other types of pneumothorax, respectively. In both groups, the right side was more commonly affected; however, the tendency was stronger in the CP group (CP: right, 64.9%; left, 6.5%; Other: right, 32.7%; left, 30.4%). Female patients with CP were

Table 2: Differences in characteristics of female patients with pneumothorax, by age group ($n = 27\ 125$)

Variables	Young (13–30 years)	Middle aged (31–53 years)	Aged (>53 years)	P-value
Number of patients	5562	6037	15 526	
Underlying diseases				
Chronic obstructive pulmonary disease	39 (0.7)	80 (1.3)	748 (4.8)	<0.001
Interstitial pneumonia	26 (0.5)	145 (2.4)	2531 (16.3)	<0.001
Primary lung cancer	4 (0.1)	114 (1.9)	1301 (8.4)	<0.001
Asthma	149 (2.7)	272 (4.5)	911 (5.9)	<0.001
Lung metastasis	16 (0.3)	165 (2.7)	789 (5.1)	<0.001
Tuberculosis	7 (0.1)	13 (0.2)	123 (0.8)	<0.001
Sarcoidosis	1 (0.0)	13 (0.2)	56 (0.4)	<0.001
Marfan syndrome	36 (0.6)	13 (0.2)	2 (0.0)	<0.001
Ehlers–Danlos syndrome	2 (0.0)	4 (0.1)	0 (0.0)	0.010
Birt–Hogg–Dubé syndrome	1 (0.0)	8 (0.1)	4 (0.0)	0.003
Catamenial pneumothorax	141 (2.5)	732 (12.1)	0 (0.0)	<0.001
Lymphangioliomyomatosis	48 (0.9)	168 (2.8)	15 (0.1)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)				<0.001
Underweight (<18.5)	2832 (50.9)	1979 (32.8)	6459 (41.6)	
Normal (18.5–24.9)	2314 (41.6)	3386 (56.1)	5927 (38.2)	
Overweight (≥ 25.0)	43 (0.8)	275 (4.6)	1019 (6.6)	
Missing data	373 (6.7)	397 (6.6)	2118 (13.6)	
Smoking status				<0.001
Current or ex-smoker	590 (10.6)	1741 (28.8)	2259 (14.5)	
Never smoker	4638 (83.4)	3801 (63.0)	11 563 (74.5)	
Missing data	334 (6.0)	495 (8.2)	1704 (11.0)	
Number of hospitalization	1.3 \pm 0.7	1.3 \pm 0.7	1.1 \pm 0.5	<0.001
Treatments				
Pleurodesis	129 (2.3)	428 (7.1)	1498 (9.6)	<0.001
Surgery	2466 (44.3)	2035 (33.7)	1099 (7.1)	<0.001

Continuous data are presented as mean \pm standard deviation; categorical data are presented as n (%).

more frequently hospitalized than other pneumothorax patients (mean number of hospitalizations: 1.6 ± 0.9 vs 1.3 ± 0.6 , $P < 0.001$). Patients with CP were also more likely to undergo pleurodesis (8.5% vs 4.5%, $P < 0.001$) and surgical treatment for pneumothorax (57.1% vs 37.3%, $P < 0.001$) compared with patients with other types of pneumothorax. Patients with CP required multiple surgical treatments more frequently than did those with other types of pneumothorax (7.6% vs 5.4%, $P < 0.001$).

We performed a multivariate analysis to determine the predictors of CP in female pneumothorax of reproductive age (Table 4). Being aged >25 years (especially 36–45 years), having coexisting endometriosis, right-sided pneumothorax or a history of hospitalization for pneumothorax was associated with a higher probability of having a CP diagnosis; however, being under- or overweight or a current or ex-smoker was associated with a lower probability of having CP.

DISCUSSION

The present study investigated the differences in patients with spontaneous pneumothorax according to sex. The male-to-female ratio in the present study was 4.7:1, which was consistent with similar ratios reported previously [1–6]. The present study showed a biphasic age distribution for all patients and for male patients alone and a triphasic distribution for female patients. The reason the age distributions for both total and male data sets were biphasic was that men comprised more than 80% of the cohort. A previous epidemiological study reported that female idiopathic pneumothorax was most common in the 3rd decade of life and

that secondary pneumothorax was more common in the 4th decade of life [3]. In a study of the French national inpatient database [6], age distributions for both men and women had 2 peaks; among women, the 1st peak of incidence was older than that of men and incidence remained stable up to 40 years. The present study confirmed that the age distribution of female pneumothorax had a distinct peak around 40 years, along with those at 18 and 79 years; the latter 2 peaks exactly matched those seen in men. The present study also showed that the peak age at which CP occurred was around 40 years, a finding that is consistent with those in previous reports [11, 13]. CP and pneumothorax related to lymphangioliomyomatosis are unique to women of reproductive age. However, the present study showed that the number of these diseases diagnosed was insufficient to account for the peak that was observed around 40 years of age. The fact that the 3rd peak was maintained even without CP patients suggests that the number of CP cases was underdiagnosed in the data set.

CP is clinically defined as recurrent pneumothorax that occurs within 72 h of menstruation [10]. Some patients with CP have histologically demonstrated ectopic endometrial tissues on their diaphragms or pleura, although others do not [10, 11, 13]. When histological findings of thoracic endometriosis are observed in a patient with pneumothorax, she is diagnosed as having thoracic endometriosis-related pneumothorax (TERP), regardless of whether the onset of pneumothorax met the criteria for CP [19]. Because these diagnoses are not stated definitely in the ICD-10, CP may have included both original CP and TERP in the present study. The present study showed that the proportion of CP was 3.1% among all cases of female pneumothorax. Previously reported proportions of either CP or TERP among all cases of female

Table 3: Characteristics and treatments of female patients of reproductive age, by type of pneumothorax (n = 11 599)

Variables	Catamenial pneumothorax	Other pneumothorax	P-value
Number of patients (%)	873 (7.5)	10 726 (92.5)	
Age (years)	37.9 ± 7.7	31.3 ± 11.5	<0.001
Body mass index (kg/m ²)			<0.001
Underweight (<18.5)	271 (31.0)	4540 (42.3)	
Normal (18.5–24.9)	552 (63.2)	5148 (48.0)	
Overweight (≥25.0)	20 (2.3)	298 (2.8)	
Missing data	30 (3.4)	740 (6.9)	
Smoking status			<0.001
Current or ex-smoker	168 (19.2)	2163 (20.2)	
Never smoked	670 (76.7)	7769 (72.4)	
Missing data	35 (4.0)	794 (7.4)	
Endometriosis			<0.001
Any endometriosis	251 (28.8)	154 (1.4)	
Thoracic endometriosis	82 (9.4)	4 (0.0)	<0.001
Affected side			<0.001
Right	567 (64.9)	3508 (32.7)	
Left	57 (6.5)	3258 (30.4)	
Bilateral	28 (3.2)	461 (4.3)	
Missing data	221 (25.3)	3499 (32.6)	
Number of hospitalizations	1.6 ± 0.9	1.3 ± 0.6	<0.001
Treatments			
Pleurodesis	74 (8.5)	483 (4.5)	<0.001
Surgery	499 (57.1)	4002 (37.3)	<0.001
Diaphragm	55 (11.0)	23 (0.6)	<0.001
Pleura	10 (2.0)	1 (0.0)	<0.001
Exploratory	10 (2.0)	37 (0.9)	<0.001
Lung	447 (89.6)	3957 (98.9)	<0.001
Multiple surgeries	38 (7.6)	218 (5.4)	<0.001

Continuous data are presented as mean ± standard deviation; categorical data are presented as n (%).

pneumothorax have varied widely. According to a Japanese nationwide study on female pneumothorax in 1986 [3], only 0.9% of all patients with pneumothorax and 2.8% of patients with secondary pneumothorax had CP. The most common cause of secondary pneumothorax at that time was pulmonary tuberculosis. In several previous studies of surgically treated patients [10–14, 19, 20], 21–23% of the female patients with pneumothorax had CP or TERP [12, 19]. Among the patients of reproductive age [10, 11, 13, 14], 24–41% had CP or TERP. In our latest nationwide study, CP accounted for only 7.5% of the cases of pneumothorax in female patients of reproductive age. Even considering that these previous studies only included surgically treated patients in expert centres and, therefore, selection bias was inevitable, CP might still be underdiagnosed by general clinicians.

The present study showed a lower proportion of underweight patients with CP than with other types of pneumothorax. However, approximately one-third of the patients with CP were classified as underweight, a proportion that was much larger than that of healthy Japanese women (14.5%) of the same age [21]. This implies that patients with CP are generally thin, similar to patients with endometriosis [22]. In our study, 28.8% of CP patients had endometriosis. Previous studies have shown that the proportions of patients with pelvic endometriosis among those with CP or TERP vary broadly, with values ranging from 18.0% to 58.7% [19, 20]. We speculate that the diagnosis of endometriosis may have been under-reported, possibly because most of the clinicians who treated CP were not gynaecologists.

Table 4: Multivariate analysis for predictors of catamenial pneumothorax in female pneumothorax of reproductive age

Variables	Odds ratio (95% CI)	P-value
Age (years) (vs under 20 years)		
21–25	0.7 (0.4–1.1)	0.13
26–30	3.1 (1.9–5.1)	<0.001
31–35	4.4 (2.5–7.9)	<0.001
36–40	6.8 (3.8–12.0)	<0.001
41–45	6.8 (4.1–11.5)	<0.001
>45	3.8 (2.2–6.6)	<0.001
Body mass index (kg/m ² ; vs normal)		
Underweight (<18.5)	0.8 (0.7–0.9)	0.003
Overweight (≥25.0)	0.5 (0.3–0.8)	0.003
Missing data	0.5 (0.3–0.8)	0.005
Smoking status (vs never smoked)		
Current or ex-smoker	0.6 (0.5–0.8)	<0.001
Missing data	0.6 (0.3–1.0)	0.033
Coexistence of any endometriosis (vs none)		
Yes	13.7 (10.4–18.1)	<0.001
Affected side (vs left side only)		
Right	5.2 (2.8–9.7)	<0.001
Bilateral	1.4 (0.9–2.4)	0.17
Missing data	2.5 (1.8–3.6)	<0.001
Number of hospitalizations (vs single)		
Multiple	2.5 (1.9–3.3)	<0.001

CI: confidence interval.

CP is known to be a right side-dominant pneumothorax, and left-sided CP was very rare in previous small studies [11–13, 19]. Our results showed that left-sided CP was rare, but certainly existed. It should be noted that male pneumothorax had no apparent laterality, whereas female patients of reproductive age without CP still appeared to exhibit right-sided dominance. Thus, in the non-CP group, there may have been some patients with underdiagnosed CP.

We found that patients with CP were more frequently hospitalized than were other female pneumothorax patients. In other words, they were more likely to experience recurrence than those with other types of pneumothorax. Surgical interventions were more frequently performed on CP patients to stop air leakage and/or to confirm histological diagnosis; however, repeat surgery was required more frequently in these patients than in patients with other types of pneumothorax. On the other hand, less than 10% of CP patients underwent chemical pleurodesis. Because our data included only chemical pleurodesis (by talc powder, minocycline or picibanil) but did not include autologous blood pleurodesis or pleural ablation, more procedures would have been performed than present results indicate. In Japan, pleurodesis treatment for pneumothorax is not actively performed, except in patients with high surgical risk; this is because many surgeons have concerns regarding difficulties associated with reoperation after pleurodesis [23]. For recurrent CP, some surgeons perform surgical pleurodesis using an absorbable mesh [24]. In Western countries, the standard practice is to perform pleurodesis after the second episode of pneumothorax, and talc pleurodesis has been reported to provide better results in terms of preventing recurrence of CP than pleural ablation [11]. The effectiveness of pleurodesis for CP should be reconsidered.

Several previous studies have determined the predictors of CP and TERP. They identified several factors as predictors: age (>28 years [25] or ≥ 31 years [19]), never smoked [19] or not a current smoker [25], a history of pelvic endometriosis [19], right-sided pneumothorax [19], infertility and a history of pelvic surgery or uterine scraping [25]. Indeed, these factors were strong predictors, but because of the small sample size and because CP had likely been underdiagnosed, they may have missed other suspicious features of CP. We found that the independent predictors of CP in female pneumothorax of reproductive age were as follows: aged >25 years (especially 36–45 years), normal weight, never smoked, coexisting endometriosis, right-sided pneumothorax and a history of hospitalization for pneumothorax. To prevent underdiagnosis of CP, we should take detailed anamneses and pay particular attention to female pneumothorax patients presenting with these factors.

Limitations

Several limitations of the present study should be acknowledged. First, as the large database used in this retrospective study is primarily intended for the request of medical fees, some data may not have been as well-validated as data in planned prospective studies, particularly for categories such as comorbidity, the affected side and smoking status, which are not directly related to any medical fee. For example, the amount of missing data pertaining to the affected side was large (25.3–55.9%), and whether or not data were truly missing at random was unverifiable. Second, the database did not include outpatient data, and we were, therefore, unable to follow-up patients after discharge unless they were rehospitalized at the same institution for a second episode of pneumothorax. Assuming that this limitation was the same among the groups, it is acceptable to compare the mean numbers of hospitalizations instead of the tendency of recurrence. Because the proportion of CP in female pneumothorax may be underestimated in our study, we would like to leave the precise comparison between idiopathic spontaneous pneumothorax and CP to future research based on detailed medical history taking and accurate pathological diagnosis.

CONCLUSION

In conclusion, the present large-scale study using a national inpatient database showed a distinct difference in age distribution of pneumothorax according to sex. We confirmed that the age distribution of all female patients with pneumothorax had a distinct peak around 40 years of age, along with those at 18 and 80 years. CP had different characteristics and thus requires different treatment strategies compared with other types of pneumothorax in women of reproductive age.

Funding

This work was supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan [H29-Policy-Designated-009 and H29-ICT-Genral-004]; Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan [17H04141]; and the Japan Agency for Medical Research and Development.

Conflict of interest: none declared.

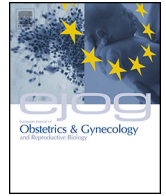
REFERENCES

- [1] Gupta D, Hansell A, Nichols T, Duong T, Ayres JG, Strachan D. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax* 2000;55:666–71.
- [2] Primrose WR. Spontaneous pneumothorax: a retrospective review of aetiology, pathogenesis and management. *Scott Med J* 1984;29:15–20.
- [3] Nakamura H, Konishiike J, Sugamura A, Takeno Y. Epidemiology of spontaneous pneumothorax in women. *Chest* 1986;89:378–82.
- [4] Sadikot RT, Greene T, Meadows K, Arnold AG. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1997;52:805–9.
- [5] Guo Y, Xie C, Rodriguez RM, Light RW. Factors related to recurrence of spontaneous pneumothorax. *Respirology* 2005;10:378–84.
- [6] Bobbio A, Dechartres A, Bouam S, Damotte D, Rabbat A, Regnard JF *et al.* Epidemiology of spontaneous pneumothorax: gender-related differences. *Thorax* 2015;70:653–8.
- [7] Tan J, Yang Y, Zhong J, Zuo C, Tang H, Zhao H *et al.* Association between BMI and recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *World J Surg* 2017;41:1274–80.
- [8] Kawakami Y, Irie T, Kamishima K. Stature, lung height, and spontaneous pneumothorax. *Respiration* 1982;43:35–40.
- [9] Melton LJ 3rd, Hepper NG, Offord KP. Influence of height on the risk of spontaneous pneumothorax. *Mayo Clin Proc* 1981;56:678–82.
- [10] Alifano M, Roth T, Camilleri-Broet S, Schussler O, Magdeleinat P, Regnard JF. Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest* 2003;124:1004–8.
- [11] Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, Falcoz P, Gompel A, Camilleri-Broet S *et al.* Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1048–53.
- [12] Fukuoka M, Kurihara M, Haga T, Ebana H, Kataoka H, Mizobuchi T *et al.* Clinical characteristics of catamenial and non-catamenial thoracic endometriosis-related pneumothorax. *Respirology* 2015;20:1272–6.
- [13] Legras A, Mansuet-Lupo A, Rousset-Jablonski C, Bobbio A, Magdeleinat P, Roche N *et al.* Pneumothorax in women of child-bearing age: an update classification based on clinical and pathologic findings. *Chest* 2014;145:354–60.
- [14] Mehta CK, Stanifer BP, Fore-Kosterski S, Gillespie C, Yeldandi A, Meyerson S *et al.* Primary spontaneous pneumothorax in menstruating women has high recurrence. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1125–30.
- [15] Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Matsuda S. Clinical epidemiology and health services research using the diagnosis procedure combination database in Japan. *Asian Pac J Dis Manage* 2013;7:19–24.
- [16] Hasegawa W, Yamauchi Y, Yasunaga H, Sunohara M, Jo T, Matsui H *et al.* Clinical features of 280 hospitalized patients with lymphangioleiomyomatosis in Japan. *Respirology* 2015;20:160–5.
- [17] Nagano M, Ichinose J, Sasabuchi Y, Nakajima J, Yasunaga H. Surgery versus percutaneous transcatheter embolization for pulmonary arteriovenous malformation: analysis of a national inpatient database in Japan. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017;154:1137–43.
- [18] WHO Expert Consultation. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Consultation. WHO Technical Report Series Number 854. World Health Organization, Geneva, 1995, 312–74.
- [19] Haga T, Kataoka H, Ebana H, Otsuji M, Seyama K, Tatsumi K *et al.* Thoracic endometriosis-related pneumothorax distinguished from primary spontaneous pneumothorax in females. *Lung* 2014;192:583–7.
- [20] Joseph J, Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996;100:164–70.
- [21] 2014 National Health and Nutrition Survey Japan. 2016. http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyuu_chousa.html (25 January 2018, date last accessed).
- [22] Vigano P, Somigliana E, Panina P, Rabellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update* 2012;18:248–59.
- [23] Kurihara M, Kataoka H, Ishikawa A, Endo R. Latest treatments for spontaneous pneumothorax. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010;58:113–9.
- [24] Ikeda T, Sasaki M, Sakon K, Koshiji T. An effective method of pleurodesis involving absorbable mesh for repetitive catamenial pneumothorax. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;42:370–2.
- [25] Rousset-Jablonski C, Alifano M, Plu-Bureau G, Camilleri-Broet S, Rousset P, Regnard JF *et al.* Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax: clinical features and risk factors. *Hum Reprod* 2011;26:2322–9.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

Full length article

Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis



Shinya Fukuda, Tetsuya Hirata*, Kazuaki Neriishi, Akari Nakazawa, Masashi Takamura, Gentaro Izumi, Miyuki Harada, Yasushi Hirota, Kaori Koga, Osamu Wada-Hiraike, Tomoyuki Fujii, Yutaka Osuga

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8655, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 January 2018

Received in revised form 12 April 2018

Accepted 16 April 2018

Available online xxx

Keywords:

Thoracic endometriosis syndrome
Catamenial pneumothorax
Endometriosis related pneumothorax
Catamenial hemoptysis
Recurrence

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the clinical features of thoracic endometriosis syndrome (TES) represented by catamenial pneumothorax (CP), endometriosis-related pneumothorax (ERP), and catamenial hemoptysis (CH). **Study design:** In this retrospective study, we enrolled 25 patients with TES, 18 of whom had CP/ERP and 7 had CH, to investigate the clinical presentation, effectiveness of treatment, and recurrence rates in these disorders.

Results: The age at onset was significantly lower in patients with CH than in patients with CP/ERP ($P < 0.05$). In 94.4% of patients with CP/ERP, pneumothorax was observed on either the right side or bilaterally, however there was no tendency toward laterality of CH among our cases. In our study, patients with CP/ERP predominantly underwent surgical management and the recurrence rate during treatment was higher in patients with CP/ERP than in those with CH. We found that the recurrence frequency of CP/ERP was lowest under the combination therapy with thoracic surgery and postoperative hormonal therapy.

Conclusion: Our findings suggest that CP/ERP and CH are different pathological conditions and CP/ERP is more difficult to manage than CH.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Thoracic endometriosis syndrome (TES) is one of extra-genital endometriosis, which is characterized by the presence of endometrium-like tissues in the thoracic cavity. Manifestations of TES include: catamenial pneumothorax (CP), catamenial hemothorax, catamenial hemoptysis (CH), and lung nodules [1]. According to a meta-analysis of published cases between 2001 and 2007, the clinical presentation of TES includes pneumothorax (72%), hemoptysis (14%), hemothorax (12%) and lung mass (2%) [2]. Recently, endometriosis-related pneumothorax has been reported to develop as either catamenial pneumothorax or non-catamenial pneumothorax [3–5]. Non-catamenial endometriosis-related pneumothorax is also included in TES. TES has been recognized as a rare condition, and the etiology and pathology are still not well known. The three hypotheses that may explain the pathogenesis of thoracic endometriosis include coelomic metaplasia, lymphatic or

hematogenous embolization, and retrograde menstruation through a defect in the diaphragm [1,6]. None of these can explain all of the clinical presentations of TES. The management of this condition is highly variable because of the lack of recommendations. Although combined surgical and hormonal treatment have been proposed, there is no consensus [7]. A recent study reported that patients with CP had more hospitalizations and more frequent surgeries than those with non-catamenial pneumothoraces according to a large nationwide database of hospitalized patients [8]. Furthermore, the recurrence rates of CP/ERP, even after surgery or hormonal therapy were high at 32% and 27%, respectively [3]. Therefore, we sought to perform a retrospective analysis of cases of TES in our facility to investigate the clinical presentations, effectiveness of treatment, and recurrence rates.

Materials and methods

Cases

We identified 25 patients treated for thoracic endometriosis between January 2000 and December 2016 at Tokyo University

* Corresponding author.

E-mail address: thira-tyk@umin.ac.jp (T. Hirata).

Hospital. We retrospectively analyzed the clinical features and management (including age, BMI, parity, symptomatology, laterality, method of diagnosis, complications, surgical management, hormonal therapy, and recurrence) by reviewing the medical records. These factors were compared between patients with catamenial pneumothorax, or endometriosis-related pneumothorax (CP/ERP), and patients with catamenial hemoptysis (CH). For recurrent cases of CP/ERP, the cumulative recurrence frequency was calculated by dividing the number of recurrences by the observational period, and this was analyzed based on the method of treatment. The observational period was defined as the time from the diagnosis of TES to either loss to follow-up or December 2016. This study was approved by the Institutional Review Board of Tokyo University Hospital and informed consent was waived owing to the retrospective nature of this study.

Definition of thoracic endometriosis syndrome

In this study, the inclusion criteria for TES were: (1) pathological diagnosis (presence of endometrial glands and stroma, or isolated endometrial stroma staining positively with estrogen/progesterone receptors and/or CD10), (2) intraoperative findings (presence of endometriotic lesions on visceral and parietal pleura or on diaphragm), (3) chest computed tomography (CT) imaging (the presence of pleuro-diaphragmatic nodules, ground glass opacity, and air filled cavities), (4) Clinical symptoms and chest X-ray examination (recurrent episodes of pneumothorax, hemoptysis, hemothorax or chest pain related to menstruation).

Statistical analysis

The statistical analyses were performed using JMP pro version 13 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA). The continuous data are presented as means and standard deviations (SD) and were analyzed using *t*-tests. The categorical data were analyzed using chi-square test and Fisher's exact tests and are presented as numbers and percentages. A *P* value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

Characteristics of patients

As shown in Table 1, the characteristics of patients with TES were compared between patients with CP/ERP and those with CH. Of the 25 patients with TES, 18 presented with CP/ERP (72.0%), and 7 with CH (28.0%). The mean age at diagnosis of TES was 34.8 ± 7.3 years, and the mean age of diagnosis was significantly lower in the CH group (29.6 ± 4.6 years) than in the CP/ERP group (36.8 ± 7.3 years). The mean body mass index (BMI) of patients with TES was 19.5 ± 1.9 kg/m², and there was no significant

difference between the two groups. We found that only 13 of our 25 patients had medical histories that provided smoking status, of which 8 patients were in the CP/ERP group, and 5 patients were in the CH group. Of these, there was one cigarette smoker in the CP/ERP group and one cigarette smoker in the CH group. Seven of 25 (28.0%) cases involved coexisting pelvic endometriosis, and we found no significant difference between the cases of CP/ERP and CH.

Symptom and diagnosis

As shown in Table 2, all of the CP/ERP cases involved dyspnea, and all the CH cases involved bloody sputum. As for laterality, 16 cases (89%) in the CP/ERP group were right-sided, one case was left-sided (5.6%), and one case was bilateral (5.6%). In the CH group, three cases were right-sided, three cases left-sided, and one case with unknown laterality. There was a significant difference in the frequency of right-sided versus left-sided disease between CP/ERP and CH (*P* < 0.05). The symptoms occurred during menstruation in all the 7 CH patients, but only in 14 of 16 CP/ERP patients. Additionally, in two of the cases, the symptoms occurred during the non-menstrual period (in these two cases, endometriosis was confirmed in the thoracic cavity by operative pathology). All of the patients in the CH group were diagnosed based on their symptoms, and in the CP/ERP group, 7 of 18 were diagnosed by symptoms and chest X-ray examination, 6 by pathology of surgical specimens, 3 by operative findings, and 2 by CT imaging.

Treatment and recurrence

The details of recurrence and treatment of the two groups is shown in Table 3. During or after treatment, ten of 18 cases in CP/ERP group recurred, and no cases in the CH group recurred (*P* < 0.05). In 15 of the 18 patients with CP/ERP, thoracic surgery was performed, as shown in Table 3, while there were no cases of CH in which thoracic surgery was performed (*P* < 0.05). Of the 15 cases of CP/ERP, after thoracic surgery recurrence occurred in seven cases (46.7%), and a second surgery was performed in three cases due to recurrence. The details of thoracic surgery are listed in Table 4. Postoperative recurrence occurred even during postoperative hormonal therapy in the CP/ERP group only. No recurrence was observed during hormonal therapy (HT) in the CH group.

We analyzed the recurrence frequency of CP/ERP according to the treatment provided. The observational periods, after the diagnosis of TES, were divided into four periods defined as: "No surgery/Before surgery," "After Surgery," with HT, and without HT. Next, we determined the cumulative treatment period and the total recurrence count. The recurrence frequency was calculated as the total recurrence count divided by each cumulative treatment period. As shown in Table 5, in the "No Surgery/Before Surgery" period, one recurrence occurred during the period without HT, and

Table 1
Demographic and clinical characteristics of patients with thoracic endometriosis.

(Number of Cases)	In total (25)	CP/ERP (18)	CH (7)	P-value	
Age at diagnosis (y.o.)	34.8 ± 7.3 (18–47)	36.8 ± 7.3 (18–47)	29.6 ± 4.6 (22–35)	<i>P</i> < 0.05	
BMI (kg/m ²)	19.5 ± 1.9 (15.4–22.9)	19.7 ± 1.9 (15.4–22.9)	19.2 ± 1.9 (16.5–21.5)	n.s.	
Smoking history	2/13 (15%)	1/8 (13%)	1/5 (20%)	n.s.	
Parity	0	14/25 (56%)	9/18 (50%)	5/7 (71%)	n.s.
	> = 1	11/25 (44%)	9/18 (50%)	2/7 (29%)	–
Infertility	6/25 (24%)	6/25 (24%)	5/18 (28%)	1/7 (14%)	n.s.
Pelvic endometriosis (duplicate included)	7/25 (28%)	7/25 (28%)	6/18 (33%)	1/7 (14%)	n.s.
	Ovarian Endometrioma	4/25 (16%)	3/18 (17%)	1/7 (14%)	n.s.
	Adenomyosis	5/25 (20%)	4/18 (22%)	1/7 (14%)	n.s.
	Intestinal Endometriosis	1/25 (4%)	0/18 (0%)	1/7 (14%)	n.s.
History of gynecologic surgery	8/25 (32%)	8/25 (32%)	6/18 (33%)	2/7 (29%)	n.s.

Table 2
Symptom and Diagnosis of thoracic endometriosis.

		CP/ERP	CH	P-value
Symptom	Dyspnea	18/18 (100%)	0/7 (0%)	P < 0.05
	Chest pain	18/18 (100%)	3/7 (43%)	P < 0.05
Laterality	Bloody sputum	0/18 (0%)	7/7 (100%)	P < 0.05
	Right	16/18 (89%)	3/6 (50%)	P < 0.05
	Left	1/18 (5.6%)	3/6 (50%)	P < 0.05
	Both	1/18 (5.6%)	0/6 (0%)	n.s.
	Menstruation	14/16 (88%)	6/6 (100%)	n.s.
Relation between symptom and menstrual cycle	non-menstrual period	2/16 (13%)	0/6 (0%)	n.s.
	Duration from First Onset to Diagnosis (month)	8.7 ± 9.7 (1–36)	8.4 ± 17.5 (1–48)	n.s.
Diagnosis	Method of Diagnosis			
	Symptoms and Chest X-ray	7/18 (44%)	7/7 (100%)	
	Pathology	6/18 (39%)	0/7 (0%)	
	Thoracoscope	3/18 (17%)	0/7 (0%)	
	Imagings (CT)	2/18 (11%)	0/7 (0%)	

Table 3
Recurrence and thoracic endometriosis syndrome with/without surgery and hormonal therapy.

	CP/ERP		CH		P-value
	cases	recurrence cases	cases	recurrence cases	
Recurrence after diagnosis	18	10 (55.6%)	7	1 (14.3%)	P = .062
Recurrence after treatment	18	10 (55.6%)	7	0 (0%)	P < 0.05
with surgery	15 (83.3%)		0 (0%)		P < 0.05
postoperative recurrence	15	7 (46.7%)	0	0	
during hormonal therapy		1		0	
during no hormonal therapy		5		0	
Both		1		0	
recurrence before surgery	15	1 (6.7%)	0	0	
during hormone therapy		1		0	
during no hormonal therapy		0		0	
without surgery	3 (16.7%)		7 (100%)		
during hormonal therapy	3	2 (66.7%)	7	1 (14.3%)	
during no hormonal therapy		1		0	
Both		0		1	
Both		1		0	

Table 4
Surgery for CP/ERP.

	cases	recurrence cases
First surgery	15	7 (46.7%)
Thoracoscopic diaphragmatic resection	4	2 (50%)
Thoracoscopic partial pneumonectomy	2	2 (100%)
Thoracoscopic partial pneumonectomy + pleurodesis	1	0 (0%)
Thoracoscopic diaphragmatic resection + partial pneumonectomy	4	1 (25%)
Thracic surgery (details unknown)	4	2 (50%)
Second surgery	3	
(pyothorax after spontaneous pneumothorax) Drainage + partial pneumonectomy + pleurodesis	1	0 (0%)
Pleurodesis	1	0 (0%)
Thoracoscopic partial pneumonectomy + pleurodesis	1	0 (0%)

Table 5
Cumulative recurrence frequency of CP/ERP.

	No surgery/Before surgery		After Surgery	
	No hormonal therapy	Horomonal therapy	No hormonal therapy	Horomonal therapy
Total observation period (year and month)	3y 0m	12y 7m	43y 5m	42y 1m
number of recurrence	1	3	6	2
Frequency of recurrence (time/year)	0.33	0.24	0.14	0.05

2 recurrences were seen during HT, and therefore, the overall cumulative recurrence frequencies were 0.33 times per year and 0.24 times per year, respectively. In the “After Surgery” period, 6 recurrences were detected during the period without HT and two recurrences occurred during HT, thus the overall cumulative recurrence frequencies were 0.14 times per year and 0.05 times per year, respectively.

Hormonal treatment

As shown in Table 6, hormonal therapy was initiated using either a GnRH agonist, low dose oral contraceptives (OC), dienogest or danazol. In this case series, various hormone therapy medications were used to control CP/ERP or CH. Among these, continuous OC and dienogest were predominant as the optimal treatment in terms of effects, adverse effects, and feasibility of long-term use. Regarding the patients with CH, no recurrences were observed after any of the hormonal treatment regimens. Table 7 shows that the recurrence rates were 18.0%, 33.3%, 16.7% or 0% with continuous OCs, cyclic OCs, dienogest or GnRH agonists, respectively.

Comments

In this study, we elucidated the difference between the clinical features of CP/ERP and CH. First, the age at onset was significantly lower in CH compared to CP/ERP. Second, 94.4% of CP/ERP occurred on either the right side or bilaterally, while there was no tendency toward laterality of CH in our cases. Third, most of the patients with CP/ERP underwent surgical management. Last, the recurrence rate during treatment was higher in patients with CP/ERP than in those with CH. These differences suggested that CP/ERP and CH are different pathological conditions. We also observed that CP/ERP

Table 7
Recurrence rate during each hormonal therapy.

	CP/ERP		CH	
	cases	cases with rec.	cases	cases with rec.
Hormonal Therapy				
Continuous OC	11	2 (18.0%)	5	0 (0%)
Cyclic OC	6	2 (33.3%)	2	0 (0%)
Dienogest	6	1 (16.7%)	2	0 (0%)
GnRH agonist	5	0 (0%)	4	0 (0%)
danazol	0		1	0 (0%)

seemed to be more difficult to manage compared to CH. A combination of thoracic surgery and postoperative hormonal therapy were required to reduce the recurrence frequency of CP/ERP.

Of the 25 patients in our study, 18 patients had CP (72.0%) and 7 patients had CH (28.0%), which is in line with previous literature showing that CP was the most frequent manifestation of TES [1]. When comparing CP/ERP and CH, the mean age of patients diagnosed with CH was approximately 9 years lower than that of the patients with CP/ERP. This result is in line with previous reports [2,9], indicating that CH is early-onset TES.

The right hemithorax is affected in more than approximately 90% of TES cases [1,2]. In our study, 16 cases (88.9%) of CP/ERP were right-sided, but there was no significant tendency toward laterality among the CH cases. Previous reports showed that the frequency of left-sided CH was 25 to 40%, which was less than that obtained in our results [2,10]. However, left-sided CH was still more frequent than left-sided CP/ERP. The three hypotheses that may explain the pathogenesis of thoracic endometriosis include coelomic metaplasia, lymphatic or hematogenous embolization, and retrograde menstruation through a defect in the diaphragm

Table 6
Details of hormonal therapy.

CP/ERP							
	Case No.	operation	Recurrence during no HT	third to last	second to last	previous	last treatment
Recurrence	1	+	+		GnRHa	cyclic OC ^a	conti OC
	2	+	+			GnRHa	conti OC
	3	+	–				conti OC ^a
	4	+	–				conti OC ^a
	5	+	+				conti OC
	6	–	–				dienogest ^a
	7	+	+			cyclic OC ^a	dienogest
	8	+	+			conti OC	cyclic OC
	9	–	+				cyclic OC
	10	+	+				–
No recurrence	11	+	–	GnRHa	cyclic OC	conti OC	dienogest
	12	+	–			conti OC	dienogest
	13	+	–			conti OC	dienogest
	14	+	–				dienogest
	15	+	–				conti OC
	16	+	–			cyclic OC	conti OC
	17	–	–			GnRHa	conti OC
	18	+	–				GnRHa
							–
CH							
Case No.	operation	Recurrence during no HT	third to last	second to last	previous	last treatment	
1	–	+	GnRHa	danazol	conti OC	dienogest	
2	–	–		GnRHa	cyclic OC	conti OC	
3	–	–			GnRHa	conti OC	
4	–	–				conti OC	
5	–	–				conti OC	
6	–	–			GnRHa	dienogest	
7	–	–				cyclic OC	

^a Denotes recurrence.

[1,6]. According to the retrograde menstruation theory, right-sided dominance of CP/ERP occurs because the clockwise flow of ascites containing endometrial cells reaches the right sub-diaphragmatic area through the right paracolic gutters [11]. However, the pathogenesis of CH might differ from this theory because of the lack of laterality in CH. Other authors reviewed the cases of 74 patients with CH and proposed that the underlying cause was likely to be lymphatic or hematogenous embolization [10]. Accordingly, CP/ERP and CH are suggested to be distinct entities, although both of them are types of TES.

In our cases, the recurrence rate during treatment was higher in patients with CP/ERP compared to those with CH ($P < 0.05$). Fifteen of 18 patients with CP underwent thoracic surgery, while none of the patients with CH underwent thoracic surgery. With CH, surgical resection methods including lobectomy, segmentectomy, and video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) are still controversial [12], although VATS as a treatment for CH has been reported recently [13,14]. Additionally, patients with CH did not experience recurrence during hormonal therapy. These results suggested that CH, unlike CP/ERP, is more likely to be treated with hormonal therapy without surgery. Thoracic surgery for patients with non-massive hemoptysis seemed to be over-treatment, because proper control could be achieved by hormonal or conservative therapy [15]. In our study, OCs, dienogest, and GnRH agonists were all effective treatments for patients with CH. However, OCs and dienogest are optimal for patients with mild symptoms as shown in this study because unlike GnRH agonists, they do not induce hypo-estrogenic effects even after long-term treatment [16,17].

The high recurrence rate in CP/ERP was in line with other previous reports [3]. The recurrence rate after hormonal therapy alone was reported to be more than 50%, which was inferior to surgery in preventing recurrence [1]. Furthermore, it has been suggested that the CP and ERP are best treated using a combined approach that includes thoracic surgery and subsequent hormonal therapy [1,6,9,18,19]. In this study, the cumulative recurrence frequency was lowest after surgery and postoperative hormonal therapy.

Continuous OCs and dienogest have been reported to be as effective as GnRH agonists for pelvic endometriosis [20–22], and also effective for extra-genital endometriosis [23,24]. Furthermore, continuous OC regimens were reported to be more effective for preventing the recurrence of dysmenorrhea after endometrioma surgery than cyclic OC regimens [25]. Compared with cyclic regimens, the avoidance or delay of cyclic bleeding by continuous regimens significantly reduced the frequency and severity of endometriosis-related pain [26]. Likewise, continuous regimens may reduce the frequency of symptoms associated with CP/ERP.

The limitations of this study include its retrospective nature and the limited number of patients due to the rarity of the disease. Furthermore, the recurrence rate of CP/ERP is still high under the current methods of management. Therefore, further study is required to verify our results and develop the optimal treatment regimen for CP/ERP.

Conclusion

In conclusion, the results of our study suggested that CP/ERP and CH were different pathological conditions, considering the difference in age at onset, laterality and recurrence rates. Furthermore, the current management of CP and ERP is not satisfactory, because the recurrence rates are still high, despite surgery and hormonal therapies. Determination of the optimal management for TES is still required to reduce its high recurrence rate.

Funding

This study is partly supported by grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and the Japan Agency for Medical Research and Development.

Conflict of interest statement

The authors declare that they have no conflicts of interest to disclose.

Acknowledgements

The authors would like to thank Editage (www.editage.jp) for the English language review.

References

- [1] Joseph J., Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med* 1996;100:164–70.
- [2] Channabasavaiah AD, Joseph JV. Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:183–8.
- [3] Alifano M, Jablonski C, Kadiri H, Falcoz P, Gompel A, Camilleri-Broet S, et al. Catamenial and noncatamenial, endometriosis-related or nonendometriosis-related pneumothorax referred for surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1048–53.
- [4] Rousset-Jablonski C, Alifano M, Plu-Bureau G, Camilleri-Broet S, Rousset P, Regnard JF, et al. Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax: clinical features and risk factors. *Hum Reprod* 2011;26:2322–9.
- [5] Fukuoka M, Kurihara M, Haga T, Ebana H, Kataoka H, Mizobuchi T, et al. Clinical characteristics of catamenial and non-catamenial thoracic endometriosis-related pneumothorax. *Respirology* 2015;20:1272–6.
- [6] Alifano M, Trisolini R, Cancellieri A, Regnard JF. Thoracic endometriosis: current knowledge. *Ann Thorac Surg* 2006;81:761–9.
- [7] Alifano M, Legras A, Rousset-Jablonski C, Bobbio A, Magdeleinat P, Damotte D, et al. Pneumothorax recurrence after surgery in women: clinicopathologic characteristics and management. *Ann Thorac Surg* 2011;92:322–6.
- [8] Hiyama N, Sasabuchi Y, Jo T, Hirata T, Osuga Y, Nakajima J, et al. The three peaks in age distribution of females with pneumothorax: a nationwide database study in Japan. *Eur J Cardiothorac Surg* 2018.
- [9] Hwang SM, Lee CW, Lee BS, Park JH. Clinical features of thoracic endometriosis: a single center analysis. *Obstet Gynecol Sci* 2015;58:223–31.
- [10] Huang H, Li C, Zarogoulidis P, Darwiche K, Machairiotis N, Yang L, et al. Endometriosis of the lung: report of a case and literature review. *Eur J Med Res* 2013;18:13.
- [11] Vercellini P, Abbiati A, Vignani P, Somigliana ED, Daguati R, Meroni F, et al. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum Reprod* 2007;22:2359–67.
- [12] Ryu JS. Should we treat surgically in catamenial haemoptysis? *Int J Clin Pract* 2007;61:1233–4 author reply 4.
- [13] Nakashima Y, Shoji F, Osogawa A, Yoshino I, Maehara Y. Catamenial hemoptysis treated by video-assisted thoracic surgery: report of a case. *Surg Today* 2011;41:701–3.
- [14] Choi SY, Kim CK, Park CB. Successful treatment of catamenial hemoptysis by video-assisted thoracoscopic surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2013;61:94–6.
- [15] Kim CJ, Nam HS, Lee CY, Yum HK, Yang SH, Seo KH, et al. Catamenial hemoptysis: a nationwide analysis in Korea. *Respiration* 2010;79:296–301.
- [16] Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82:1303–8.
- [17] Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010;25:633–41.
- [18] Duyos I, Lopez-Carrasco A, Hernandez A, Zapardiel I, de Santiago J. Management of thoracic endometriosis: single institution experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:56–9.
- [19] Garner M, Ahmed E, Gatiss S, West D. Hormonal manipulation after surgery for catamenial pneumothorax. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018;26:319–22.
- [20] Guzik DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011;95:1568–73.
- [21] Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91:675–81.

- [22] Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy. *Fertil Steril* 2017;107:537–48.
- [23] Ferrari S, Persico P, Di Puppo F, Vigano P, Tandoi I, Garavaglia E, et al. Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evaluated by rectal endoscopic ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91:699–703.
- [24] 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.
- [25] Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, Di Donato V, Musella A, Palaia I, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:203–11.
- [26] Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560–3.