

平成 29 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
研究報告書

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

研究代表者 大須賀穰 東京大学大学院医学系研究科 産科婦人科学 教授

研究要旨

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

本研究の目的は本疾患の治療実態を網羅するために、多診療科の協力を得て全国調査を実施し、本邦における本疾患の実態を把握することにした。今回、一次アンケートと2次アンケートの送付と回収を行い、一次アンケートで2786症例、2次アンケートで1480もの症例の結果を回収することができた。また、これらのデータを集計、解析している。胸腔子宮内膜症、とくに月経随伴性気胸では95%が右側で発症していた。胸腔子宮内膜症では、アンケートのみならず、東京大学における症例の集積からも、手術療法、薬物療法を組み合わせるのがbestであるが、それでも再発率は他の稀少部位子宮内膜症よりも高く、治療に難渋することが多いことが明らかとなった。また、腸管子宮内膜症では、下部腸管と上部腸管で症状が異なることもわかった。解析により、非常に多くの重要な知見が得られたと考える。それらをガイドライン作成に資する新たなエビデンスが得られた。

また、稀少部位子宮内膜症のうち、腸管子宮内膜症、膀胱・尿管子宮内膜症、胸腔子宮内膜症、臍子宮内膜症に関する文献検索を行い、システマティックレビューを行い、診療科横断的なディスカッション、コンセンサス形成を経て、診断・治療を包括したガイドラインを作成を行った。パブリックオピニオンの募集、外部の査読を経て、診療ガイドライン作成に至った。

研究分担者

甲賀かをり 東京大学医学系研究科産科婦人科学 准教授

原田省 鳥取大学医学部器官制御外科学講座生殖機能医学 教授

北脇城 京都府立医科大学・女性生涯医科学 教授

北出真理 順天堂大学医学部 産婦人科学 教授

檜原久司 大分大学医学部産科婦人科学 教授

片渕秀隆 大分大学医学部産科婦人科学 教授

中島淳 東京大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学 教授

栗原正利 日産玉川病院呼吸器外科・気胸研究センター センター長

田中敏明 東京大学大学院医学系研究科 腫瘍外科学 講師

1. 稀少部位子宮内膜症の全国調査研究について

A. 研究目的

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

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

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

一般の子宮内膜症については、近年新薬が相次いで販売され、診療ガイドラインも大きく変化した。我々の研究によると、これらの新薬が

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

B. 研究方法

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

宮内膜症については日本形成外科学会所属施設専門医制度指定修練施設 315 施設に対して 1 次アンケートを郵送し、調査を行った。同時にこれらすべての疾患について日本産婦人科学会専門医制度指定修練施設 637 施設に対して調査を行った。対象は、2006 年～2015 年の間に各施設で経験した腸管子宮内膜症、膀胱・尿管子宮内膜症、胸腔子宮内膜症、臍子宮内膜症であり、その経験した症例数について、一次アンケートで調査を行った。また、稀少部位子宮内膜症より悪性化したと思われる症例の症例数の調査も行った。それぞれの一次アンケート回収率は 34～

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

表2. 1次アンケートの調査結果

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

55%と高率の回収率を得た（表1）。

また、一次アンケートにて回答のあった施設に対して、2次アンケートの送付を行った。一次アンケートの調査結果は、表2に示した。

表2の症例に対して、2次アンケートを行った。調査内容は、それぞれの患者の診断や治療、他科との連携診療などについてである。2次アンケートの集計を行い、稀少部位子宮内膜症の疫学、診断、治療、複数診療科での連携について検討した。

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

C. 結果

また、症例を経験した施設数は、産婦人科では、腸管子宮内膜症は107施設（49%）、膀胱尿管子宮内膜症 89施設（37%）、胸腔子宮内膜症109施設（46%）、臍子宮内膜症（27%）であった。また、消化器外科では、148施設

（37%）、泌尿器科103施設（25%）、呼吸器外科233施設（66%）、形成外科38施設（23%）であった。

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

以下、それぞれの稀少部位子宮内膜症についての検討を行った。

(i) 腸管子宮内膜症

腸管子宮内膜症について、直腸子宮内膜症、S状結腸子宮内膜症、回盲部子宮内膜症、小腸子宮内膜症、虫垂子宮内膜症に分類し、各症状の

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

(ii) 膀胱、尿管子宮内膜症

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

(iii) 胸腔子宮内膜症

胸腔子宮内膜症については、ほとんどが月経随伴性気胸であった。また、月経随伴性気胸については、両側も含めると約95%が右で発症していることが分かった。また、卵巣子宮内膜症合併例では、両側も含めると80%に右卵巣子宮内膜症を合併していることがわかった。また、診断までの発症回数については、月経随伴

性気胸は診断までに 2.91 回の発症があり、月経随伴性血胸でも 2.29 回。一方、月経随伴性喀血は診断までに平均で 5.12 回発症しており、月経随伴性喀血の早期診断が困難である可能性が示唆された。

(iv) 臍部子宮内膜症

臍部子宮内膜症についても検討した。2 次アンケートでの調査症例は 115 症例であった。年齢の分布も 35~39 歳に peak があり、平均は 39.3 ± 6.0 歳 (24-52 歳) であった。卵巣子宮内膜症の合併率は 40.2% であった。症状は、98.3% が有症状であり、臍部の腫大が 84%、臍部の痛みが 81%、臍部の出血が 47% であった。画像診断についても超音波検査や CT も有効であったが、MRI が最も有効であった。手術は 115 例中 87 例で手術を行っており、術後 5 年の再発率は 16.1% であった。腹膜まで含めた拡大切除では、再発例はなかった。

D. 考察

今回、稀少部位子宮内膜症のうち、腸管子宮内膜症、膀胱・尿管子宮内膜症、胸腔子宮内膜症、臍子宮内膜症に絞って、全国調査を行った。のべ 5450 施設にアンケートを送付し、稀少部位子宮内膜症につき、これまで類を見ない大規模な調査を行った。このうち 2261 施設 (約 41%) より返答があった。1 次アンケートの報告のあった 2786 症例のうち、2 次調査で回収可能であった症例数は 1480 例であった。それぞれの稀少部位子宮内膜症に注目すると、比較的頻度の高いとされている腸管子宮内膜症は、一次アンケートの時点で 919 例、2 次アンケートの時点で 672 例の結果を回収した。1 次アンケートの結果によると、腸管子宮内膜症の内訳は、直腸、S 状結腸の子宮内膜症が 578 例 (62.9%(578/919)) であった。それについて、回盲部子宮内膜症 150 例 (16.3%)、虫垂子宮内膜症 96 例 (10.4%) であった。直腸、S

状結腸で頻度が高いのは、これまでの報告 (4) (5) 通りであった。また、そのうちの半分程度が産婦人科からの報告であった。胸腔子宮内膜症は、1 次アンケートにおいて、1213 症例の報告があり、2 次アンケートでも 495 症例の結果を回収することができた。また、胸腔子宮内膜症の場合には、産婦人科 (一次アンケートにおいて 21.5%) よりも呼吸器外科 (一次アンケートにおいて 78.5%) からの報告数のほうが多く、その他の稀少部位子宮内膜症と異なり、産婦人科以外の診療科で診断される可能性が高い可能性が考えられた。

さて、個別の稀少部位子宮内膜症についてであるが、腸管子宮内膜症については、多数例の腸管内膜症が集積できたことにより、直腸、S 状結腸、小腸、回盲部、虫垂などでの各腸管子宮内膜症における症状についての調査を行うことができた。また、腸管内膜症の部位によっては、産婦人科での診断は困難であることが推定された。すなわち、診断においても腸管子宮内膜症の診断において産婦人科のみでカバーはそもそもできていないことになる。腸管子宮内膜症においては、診断、治療の両方において各診療科が知識を持っていることが必要であるとともに、連携も重要になってくることが示唆された。また、各部位での症状の頻度に有意差がみられた。これらの症状のパターンを明らかにすることが、腸管子宮内膜症の病変部位の同定に有用であると考えられる。また、胸腔子宮内膜症もこれまでにない多数例による解析が可能となり、特に子宮内膜症関連気胸の再発率の高さが問題になっていることが指摘された。また、臍部子宮内膜症については、術後の再発率が低く、手術を積極的に推進してよいと考えられた。

このような知見が、各診療科やハイボリュームセンターだけでなく、primary care を担う総合診療医や診療所などの医師の段階での早期発

見に役立てることができると考えられる。

2. 東京大学における胸腔子宮内膜症症例の検討（月経随伴性気胸と月経随伴性喀血の比較検討）

A2. 研究目的

胸腔子宮内膜症は非常にまれな疾患であり、治療法も確立していない。胸腔子宮内膜症は、手術後でも再発する症例の報告が数多くみられ、ホルモン療法も有効とは言えないとの報告が多くみられる。今回、胸腔子宮内膜症の管理について後方視的に検討した。

B2. 研究方法

2000年から2016年の間に、東京大学医学部附属病院において経験した25例の胸腔子宮内膜症について後方視的に患者背景、症状、診断、治療経過について調査を行った。また、胸腔子宮内膜症のうち、月経随伴性気胸と月経随伴性喀血の症例につき比較検討を行った。

C2. 結果

まず、胸腔子宮内膜症症例25例のうち、18例が月経随伴性気胸（catamenial pneumothorax; CP）、7例が月経随伴性喀血（catamenial hemoptysis, CH）であった。患者背景について調査したところ、診断時年齢は、CPで 36.8 ± 7.3 歳、CHで 29.6 ± 4.6 歳で、有意差（ $P < 0.05$ ）がみられた。

また、症状の左右差については、CPでは18例中17例で右に発症していたが、CHでは、6例中3例が右、3例が左であった。右での症状の発症率には有意差がみられた（ $P < 0.05$ ）。また、治療についても、CPでは、18例中15例で手術療法を必要とし、CHでは、7例中手術療法を行った症例はなかった。再発率についても、CPでは、手術を行っても、15例中7例（46.7%）で気胸の再発がみ

られた。手術療法を行わなかった3症例でも2例（66.7%）で再発した。一方、CHでは、ホルモン療法を行うことで、すべての症例で治療期間中の症状の再発は見られなかった。特に、CPは、治療に難渋する症例が多いが、手術と術後ホルモン療法の組み合わせが最も延べ治療期間中の再発率が最も低かった。

D2. 考察

CPとCHは同じ胸腔子宮内膜症にカテゴライズされるが、診断時年齢、発症部位の左右差、再発率の差、ホルモン療法の効果の差などから、異なる病態と推察された。これまでの報告と同様に、9割程度のCPが右で発症する一方、CHでは左右差がみられなかった。CPについては、腹腔内中の子宮内膜が右横隔膜窩に定着しやすいことで、横隔膜に子宮内膜症病変が発生し、胸腔に到達することで気胸になると推察されている。一方、喀血は若い年齢で発症することが多く、血流やリンパ流を介して胸腔内に発症するという仮説が報告されている。CPとCHの左右差における差異は、このような発症メカニズムの差を反映しているのかもしれない。また、CPの再発率は術後であっても4割以上で書状の再発がみられ、治療に難渋する例が多いことがわかった。その中でも、胸腔内手術と術後ホルモン療法の組み合わせが最も再発の可能性が低下させることがわかった。

CPについては、手術療法と術後ホルモン療法の組み合わせにより、最も再発率を低下させることが分かったが、それでも4割以上の再発率ということで、満足できる治療成果とは言えない。今後、新規治療を含めて、さらなる治療の最適化が必要であると考える。

この内容は論文として投稿し、accept され、European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 225(2018) 118-123 で発表済みである。

3. 稀少部位子宮内膜症に関する診療ガイドラインの作成

A3. 研究目的

子宮内膜症（エンドメトリオーシス）は子宮内膜類似の組織が子宮以外に異所性に増殖・発育する疾患である。一般の子宮内膜症は卵巣、骨盤腹膜、ダグラス窩に発育し、月経痛、慢性痛、不妊症、卵巣嚢胞を惹起し、産婦人科診療の対象となる。これとは別に、まれに肺・胸膜膀胱、膀胱・尿管、腸管、膈などの臓器に子宮内膜症が発症することがある。これらの稀少部位子宮内膜症は難治性の疼痛、気胸、水腎症、イレウス、大出血などの症状を惹起し、女性の QOL を著しく低下させるにも関わらず、一定の治療ガイドラインがない。今回、scope、CQ を作成したうえで、文献の review を行い、当研究班でガイドラインの作成を行った。

B3. 研究方法

まず、各稀少部位子宮内膜症に対する治療法、特に手術療法と薬物療法についての scope を作成し、CQ を作成した。CQ に対する文献検索式を作成し、2006 年 1 月 1 日～2016 年 11 月 30 日の間の Pubmed、医中誌 Web、The Cochrane Library を対象となる検索データベースとして、文献検索を行った。システマティックレビューの過程で、図書館協会のスクリーニングにより CQ1～CQ8 に対する 1307 件の文献を同定し、システマティックレビューチームによる一次スクリーニング後に 414 件、2 次スクリーニング後に 128 件に絞り込み、解析を行い、レビューレポートを作成した。そのレビューレポートをもとに、推奨文草案を作成した。

この推奨文に基づき、2017 年 7 月の研究班全体会議で推奨文について検討し、推奨度を決定した。同時に各稀少部位子宮内膜症に対する診療に関する総論を作成した。作成後のガイドラインは、2018 年 4 月～5 月にパブリックコメントを募集し、日本産科婦人科学会、エンドメトリオーシス学会の査読を受けた。

C3. 結果

腸管子宮内膜症、膀胱子宮内膜症・尿管子宮内膜症、胸腔子宮内膜症、膈部子宮内膜症の 4 つの稀少部位子宮内膜症に対する薬物療法、手術療法に関連する CQ を作成し、それに対するシステマティックレビューを経て、推奨文を作成した。各稀少部位子宮内膜症のガイドラインを添付資料のように作成した。稀少部位子宮内膜症症例の稀少性のため、RCT などのエビデンスレベルの高い論文はほとんど存在しなかった。

D3. 考察

今回、稀少部位子宮内膜症の診療ガイドラインを作成した。システマティックレビューの過程で、疾患の性質上、稀少なことが問題となっていた。RCT などが困難なことから、大規模な後方視的検討などが望まれる。今回の全国調査で数多くの症例数の報告があることから、重要な疫学的研究であることが分かる。稀少部位子宮内膜症に対する診療ガイドラインは世界的に見ても存在しない。今回、初めての試みで診療ガイドライン作成に至った。今後は、診療ガイドラインを広め、啓発を行うことで、診療科横断的な治療法の標準化を目指す。また、今回、調査を行うことで新たな診療上の問題点も明らかになっており、将来的なガイドラインの更新も考えていくべきである。

結論

今回、稀少部位子宮内膜症症例について全国規模でアンケート調査を行った。アンケート内容は、患者背景、診断、治療、複数診療科の連

携にまで及ぶ。今回回収した多数の症例を集計、解析することにより、新たな知見が得られた。特に、症状や診断モダリティによる解析により、ガイドライン作成に資する知見が得られたとともに、これらの知見をさらに分析することで、このような知見が、多診療科やハイボリュームセンターでの診療科横断的な知見の共有だけでなく、**primary care** を担う総合診療医や診療所などの医師の段階での早期発見に役立てることができると考えられる。

また、今回、産婦人科のみならず消化器外科、呼吸器外科、泌尿器科、形成外科の多診療科で稀少部位子宮内膜症の文献のシステマティックレビューと推奨文作成により、ガイドラインの作成に至った。診療科横断的な診療が可能となるよう推進するためにも、このガイドラインを広め、啓発していくこと。さらなる臨床課題の設定とエビデンスを構築し、ガイドラインを更新していくことが、今後の重要な課題である。

A. 研究発表

1 論文発表

1. The three peaks in age distribution of females with pneumothorax: a nationwide database study in Japan. Hiyama N, Sasabuchi Y, Jo T, Hirata T, **Osuga Y**, **Nakajima J**, Yasunaga H. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018 Mar 27. doi: 10.1093/ejcts/ezy081.
2. Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. Fukuda S, Hirata T, Neriishi K, Nakazawa A, Takamura M, Izumi G, Harada M, Hirota Y, **Koga K**, Wada-Hiraike O, Fujii T, **Osuga Y**. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Apr 20;225:118-123. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.021.
3. Cost-effectiveness of the recommended medical intervention for the treatment of dysmenorrhea and endometriosis in Japan. Arakawa I, Momoeda M, **Osuga Y**, Ota I, **Koga K**. *Cost Eff Resour Alloc*. 2018 Apr 10;16:12. doi: 10.1186/s12962-018-0097-8. eCollection 2018.
4. Development of endometrioma after cervical conization. Takahashi N, **Koga K**, Arakawa I, Harada M, Oda K, Kawana K, Fujii T, **Osuga Y**. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Apr;34(4):341-344. doi: 10.1080/09513590.2017.1393660.
5. Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study. Fujii T, Wada-Hiraike O, Nagamatsu T, Harada M, Hirata T, **Koga K**, Fujii T, **Osuga Y**. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Nov 3;14(1):73.
6. Development of ovarian cancer after excision of endometrioma. Haraguchi H, **Koga K**, Takamura M, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Urata Y, Izumi G, Harada M, **Hirata T**, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Oda K, Kawana K, Fujii T, Osuga Y. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1432-1437.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1077.
7. Usefulness of T2 star-weighted imaging in ovarian cysts and tumors. Takahashi N, Yoshino O, Maeda E, Naganawa S, Harada M, **Koga K**, Hiraike O, Nakamura M, Tabuchi T, Hori M, Saito S, Fujii T, **Osuga Y**. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Oct;42(10):1336-1342. doi: 10.1111/jog.13056.
8. Effects of 1,25-dihydroxy vitamin D on endometriosis. Miyashita M, **Koga K**,

- Izumi G, Sue F, Makabe T, Taguchi A, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, **Osuga Y**. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr 1;jc20161515. [Epub ahead of print]
9. Resveratrol Enhances Apoptosis in Endometriotic Stromal Cells. Taguchi A, **Koga K**, Kawana K, Makabe T, Sue F, Miyashita M, Yoshida M, Urata Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, **Osuga Y**. *Am J Reprod Immunol*. 2016 Apr;75(4):486-92.
 10. Cost-Effectiveness of Recommended Medical Intervention for Treatment of Dysmenorrhea and Endometriosis in Japan Setting. Arakawa I, Momoeda M, **Osuga Y**, Ota I, Tanaka E, Adachi K, **Koga K**. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A736-7.
 11. Simultaneous Detection and Evaluation of Four Subsets of CD4+ T Lymphocyte in Lesions and Peripheral Blood in Endometriosis. Takamura M, **Koga K**, Izumi G, Hirata T, Harada M, Hirota Y, Hiraike O, Fujii T, **Osuga Y**. *Am J Reprod Immunol*. 2015 Dec;74(6):480-6.
 12. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. **Koga K**, Takamura M, Fujii T, **Osuga Y**. *Fertil Steril*. 2015 Oct;104(4):793-801.
 13. Four Cases of Postoperative Pneumothorax Among 2814 Consecutive Laparoscopic Gynecologic Surgeries: A Possible Correlation Between Postoperative Pneumothorax and Endometriosis. Hirata T, Nakazawa A, Fukuda S, Hirota Y, Izumi G, Takamura M, Harada M, **Koga K**, Wada-Hiraike O, Fujii T, **Osuga Y**. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Sep-Oct;22(6):980-4.
 14. Drospirenone induces decidualization in human eutopic endometrial stromal cells and reduces DNA synthesis of human endometriotic stromal cells. Miyashita M, **Koga K**, Izumi G, Makabe T, Hasegawa A, Hirota Y, Hirata T, Harada M, Fujii T, **Osuga Y**. *Fertil Steril*. 2015 Jul;104(1):217-24.e2.
 15. Laparoscopic excision of ovarian endometrioma does not exert a qualitative effect on ovarian function: insights from in vitro fertilization and single embryo transfer cycles. Harada M, Takahashi N, Hirata T, **Koga K**, Fujii T, **Osuga Y**. *J Assist Reprod Genet*. 2015 May;32(5):685-9.
 16. Deep **endometriosis** infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. Abrão MS, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, **Osuga Y**, Chapron C. *Hum Reprod Update*. 2015 May-Jun;21(3):329-39.
- B. 知的所有権の取得状況**
特になし。
1. Markham SM, Carpenter SE, Rock JA. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:193-219.
 2. Harada M, Osuga Y, Izumi G, Takamura M, Takemura Y, Hirata T *et al*. Dienogest, a new conservative strategy for extragenital endometriosis: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:717-20.
 3. Saito A, Koga K, Osuga Y, Harada M, Takemura Y, Yoshimura K *et al*. Individualized

management of umbilical endometriosis: a report of seven cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:40-5.

4. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod* 2006;21:1243-7.

5. Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1264-71.

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¹²⁾、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適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剥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.

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.

Draft

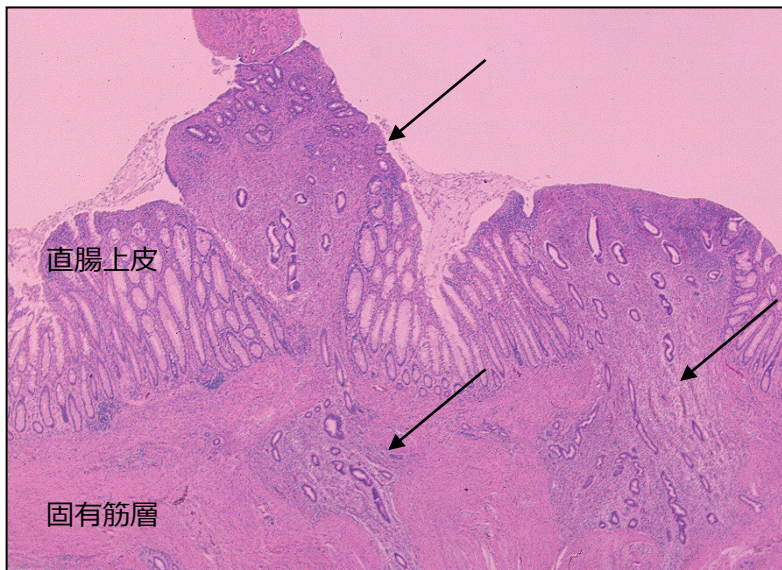
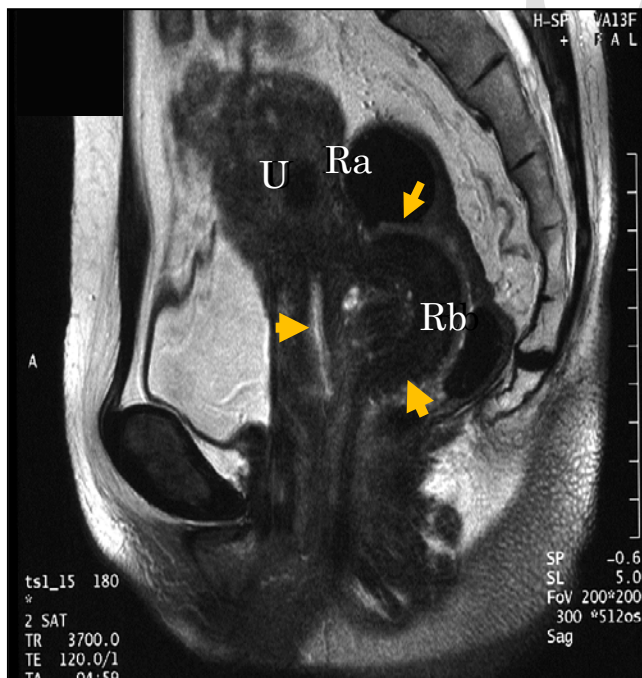


図1 直腸子宮内膜症症例の病理組織所見

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

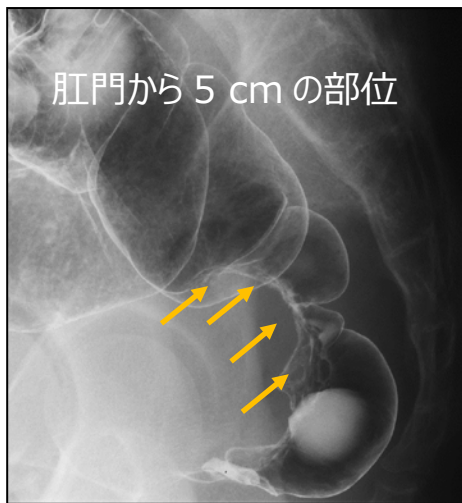


図3 直腸子宮内膜症症例の注腸造影検査
直腸に重度の狭窄がみられている。

大腸内視鏡

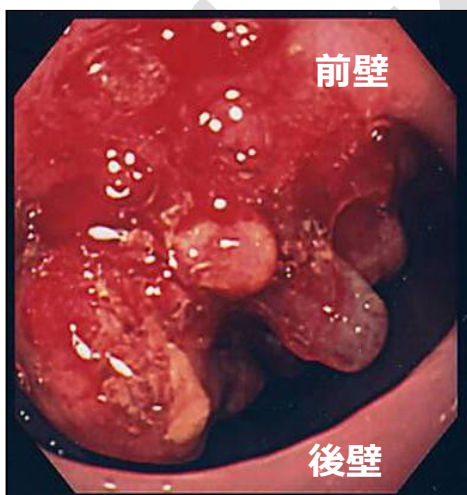


図4 直腸子宮内膜症症例の下部消化管内視鏡検査
直腸の粘膜面にびらん、発赤、出血とともに隆起性病巣が観察される。

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.

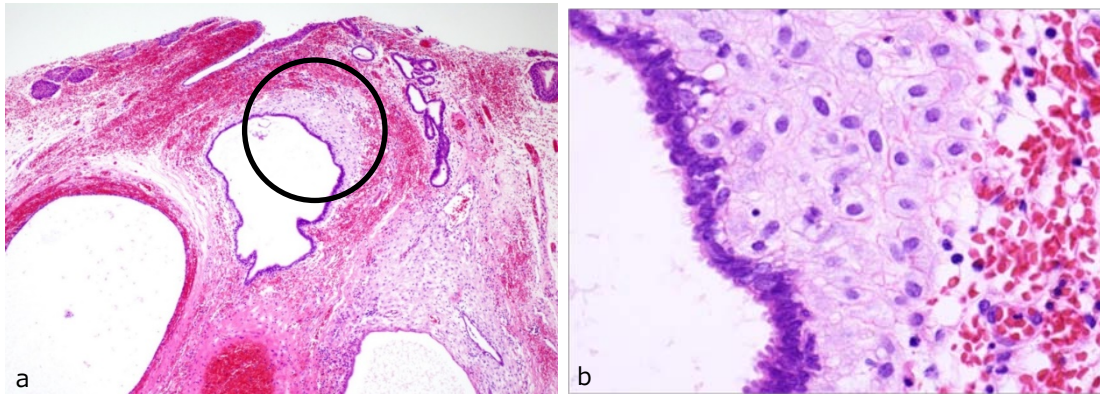


図1 膀胱子宮内膜症の病理像

- 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。

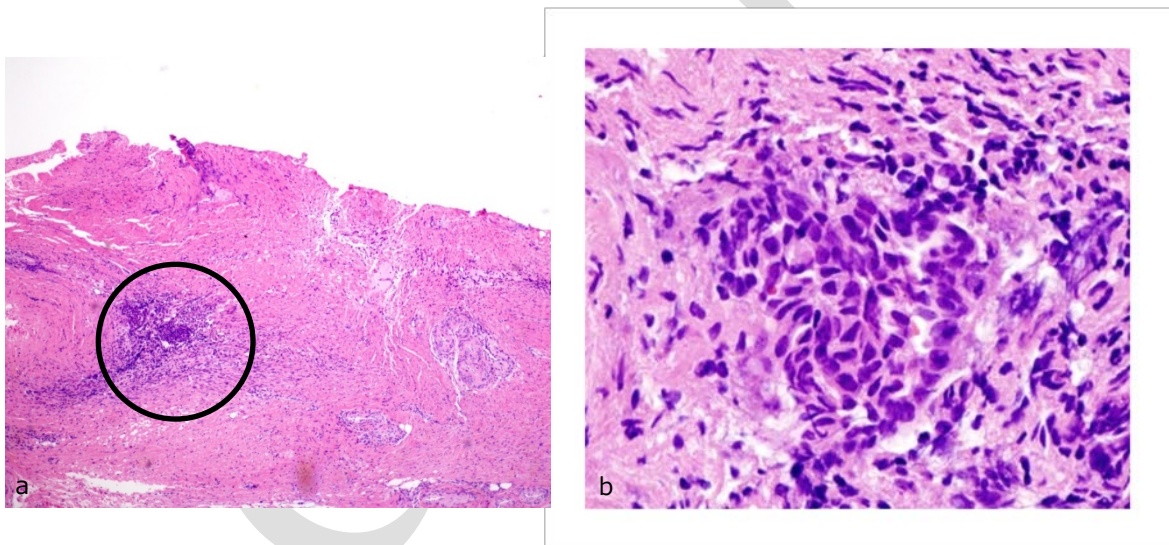


図2 尿管子宮内膜症の病理像

- 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。

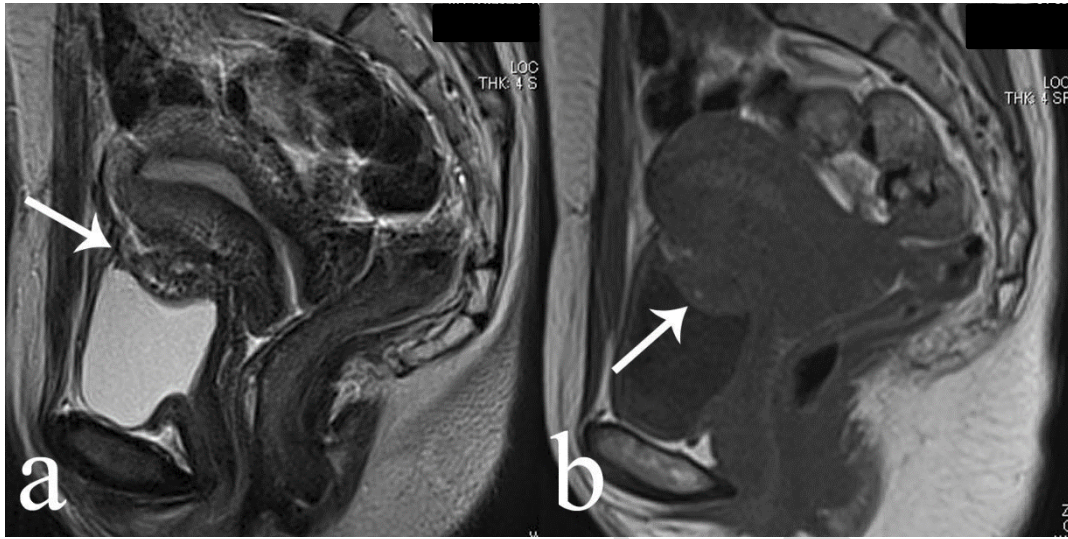


図3 膀胱子宮内膜症のMRI像

- 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 (→)。

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.

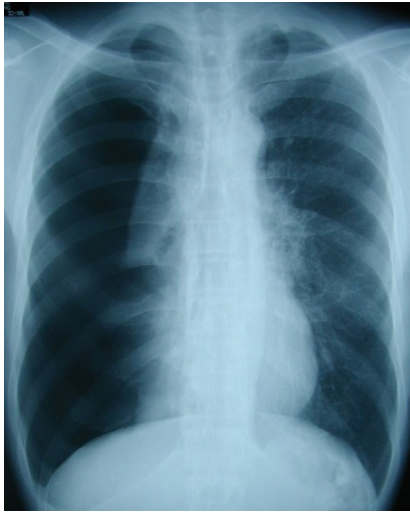


図1 右月経随伴性気胸の胸部 X 線

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。

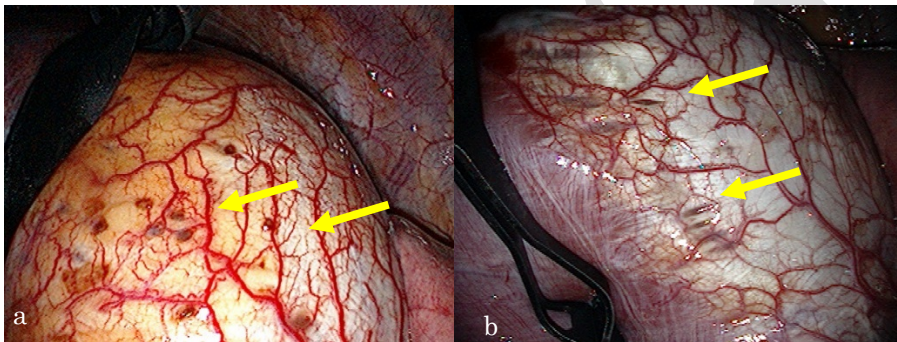


図2 横隔膜子宮内膜の胸腔鏡像（血腫型）（裂孔型）

- 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）。

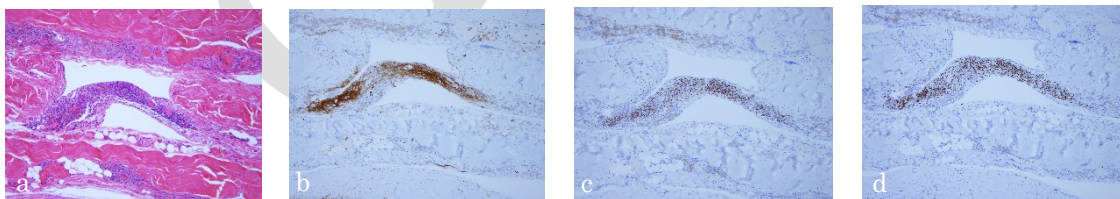


図3 横隔膜子宮内膜組織

- 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。

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.



图 1 臍部子宫内膜症肉眼所見

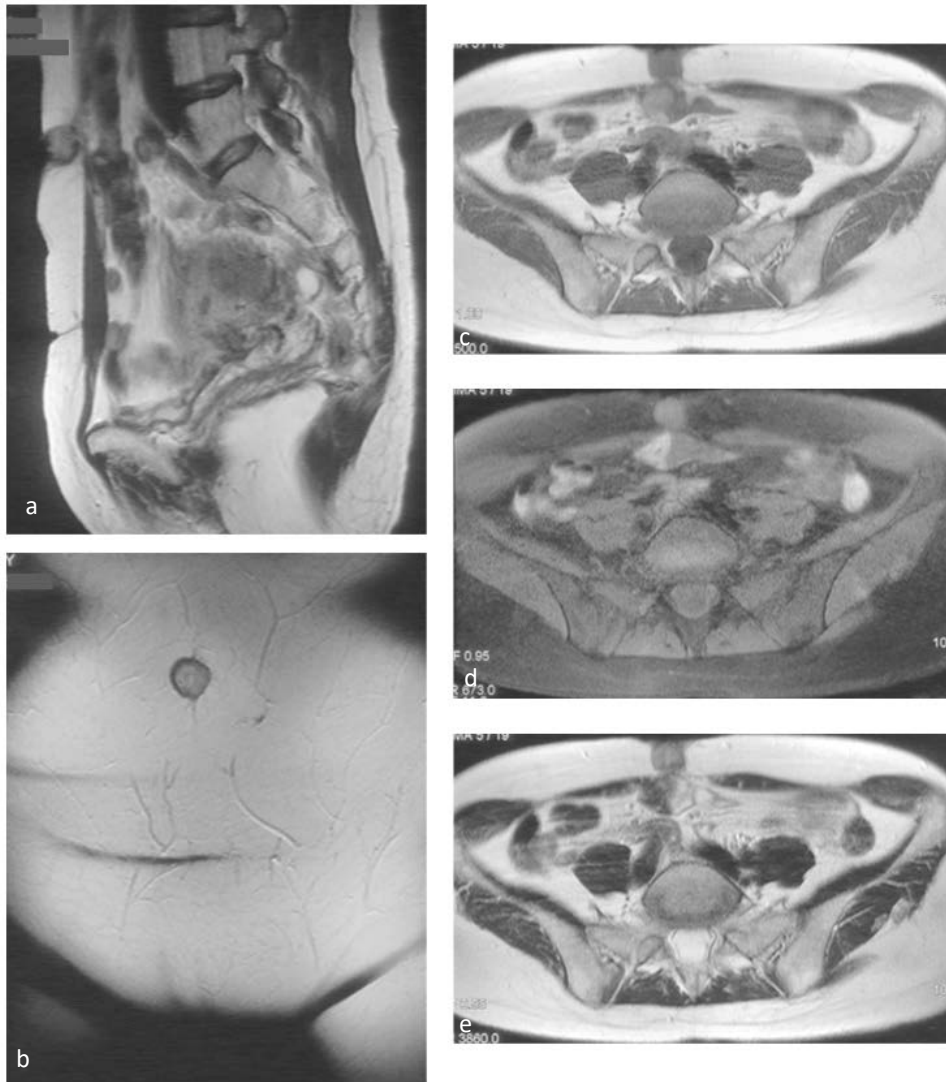


図2 臍部子宮内膜症 MRI 所見

- 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。

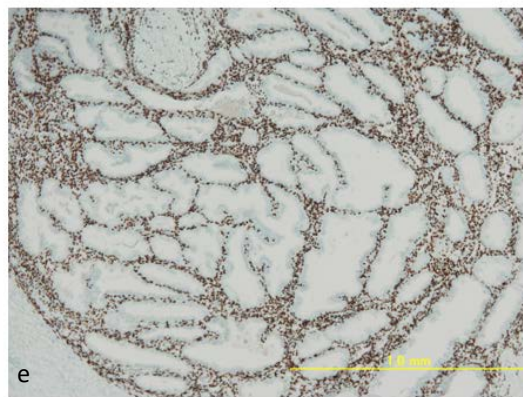
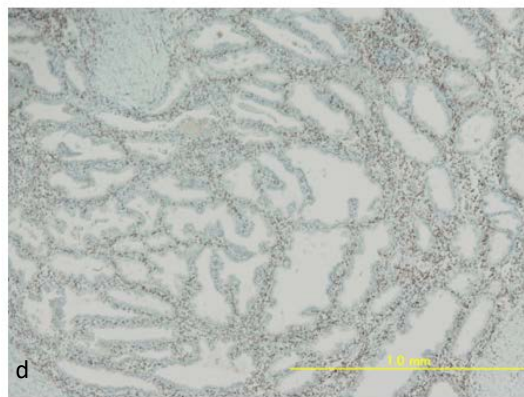
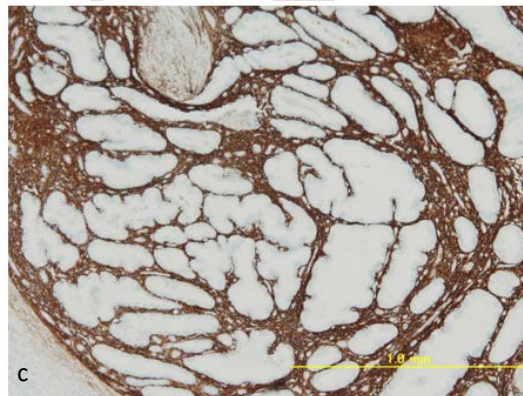
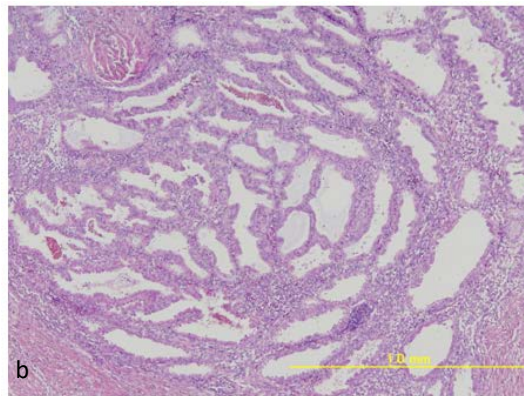
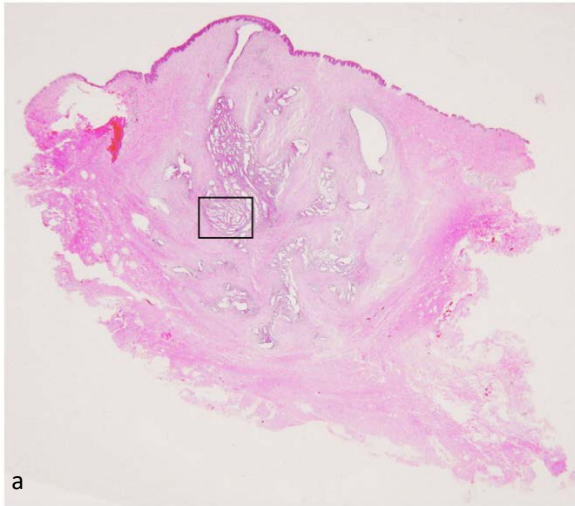


図3 臍部子宮内膜症摘出標本病理所見

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、プロゲスチン放出子宮内システム、エストロゲン・プロゲスチ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・プロゲスチ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すれば、最初に薬物療法を試みてもよいと考えます。

Draft

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・尿管子宮内膜症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場合がある。

【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. JSLs 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) 山中真絢, 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いことはできない。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。

低用量ピルやジエノゲストなどのプロゲステン製剤、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。