

子宮内膜症の診断と治療

順天堂大学 産婦人科
寺尾泰久

第73回日本産科婦人科学会学術講演会 利益相反状態の開示
私の今回の演題に関連して開示すべき利益相反状態はありません



本日の内容

- 子宮内膜症の概念
- 子宮内膜症の分類
- 子宮内膜症の診断
- 子宮内膜症の治療
- 子宮内膜症と卵巣癌について



本日の内容

- **子宮内膜症の概念**
- 子宮内膜症の分類
- 子宮内膜症の診断
- 子宮内膜症の治療
- 子宮内膜症と卵巣癌について



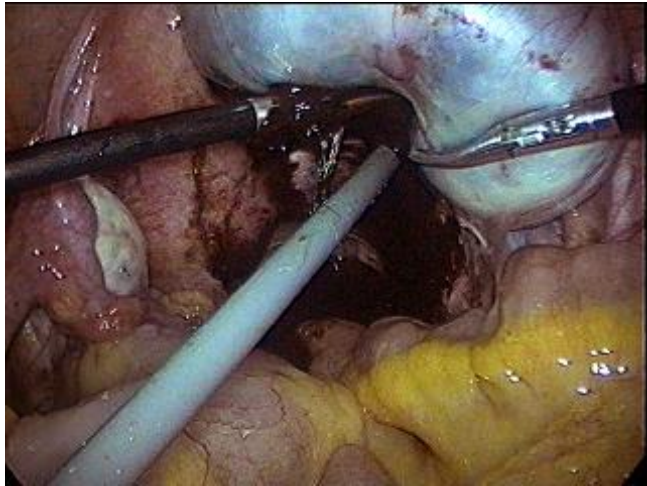
子宮内膜症とは

- 子宮内膜症(endometriosis)とは子宮内膜に類似する組織が子宮内腔または子宮筋層以外の部位で発生・発育するもの。
- 子宮内膜類似の組織が子宮体部筋層に存在するものを子宮腺筋症(adenomyosis)として子宮内膜症と区別している。
- 両者はしばしば合併し、症状の共通点が多い。しかし、病因、病態、臨床像、治療法を異にするため別個に扱われる。



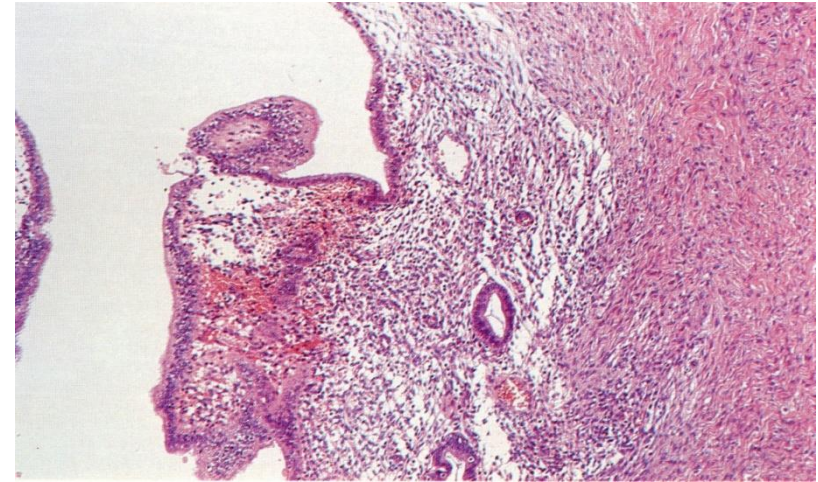
子宮内膜症の診断

- 腹腔鏡や開腹手術所見により診断される。
- 確定診断は、「子宮内膜に類似した腺構造と間質」を認める。
- 日常診療では自覚症状、診察所見、血液検査や画像検査所見から、子宮内膜症に矛盾しない状態であれば臨床的子宮内膜症と診断する。



腹腔鏡手術所見

右卵巣は腫大し、チョコレート様の内容物を認める。



病理組織所見

子宮内膜に類似した腺構造と間質を認める。



本日の内容

- 子宮内膜症の概念
- **子宮内膜症の分類**
- 子宮内膜症の診断
- 子宮内膜症の治療
- 子宮内膜症と卵巣癌について



子宮内膜症の発症部位

- 好発部位 (common site)

卵巣、子宮漿膜、ダグラス窩、仙骨子宮靱帯、直腸腔中隔、
S状結腸など骨盤内に多い

- 比較的稀な部位 (less common site)

膀胱、子宮頸管、卵管、腔、虫垂、尿路、大網、
皮膚(手術瘢痕部・臍)

- 稀な部位 (rare site)

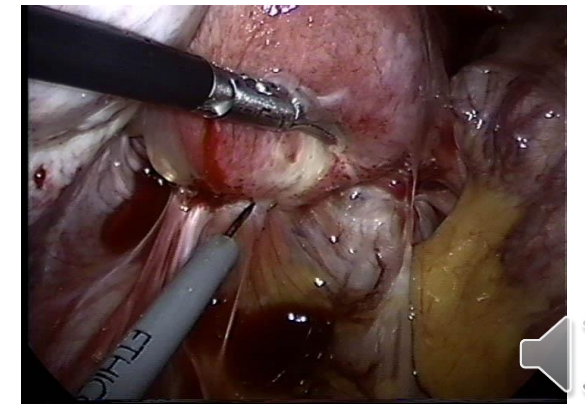
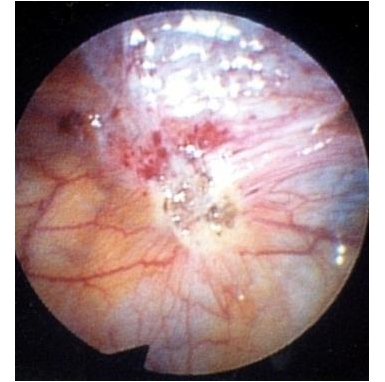
肺、胸膜、小腸、筋肉、骨

稀少部位子宮内膜症

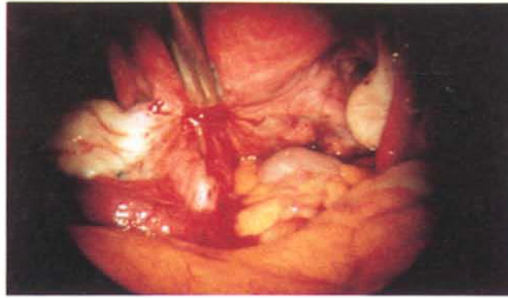


子宮内膜症の病変

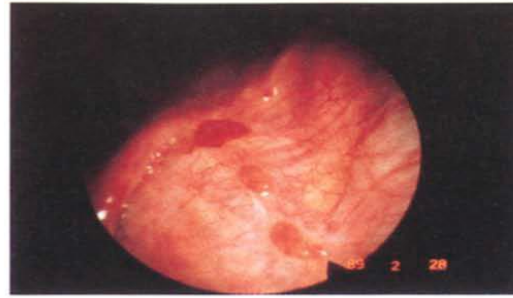
- 腹膜病変 (SPE : superficial peritoneal endometriosis)
red lesion, black lesion, white lesionに分類
- 卵巣子宮内膜症性嚢胞 (OMA : ovarian endometrioma)
血液の貯留に伴い徐々に増大し、周囲との癒着が形成され、
病変周囲は線維化・器質化し硬結となる
- 深部子宮内膜症 (DIE : deep infiltrating endometriosis)
腹膜表面から 5 mm 以上浸潤した病変



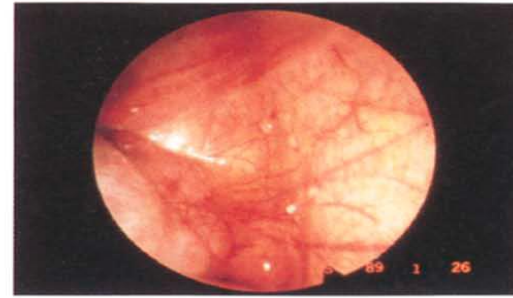
腹膜病変の分類



Red



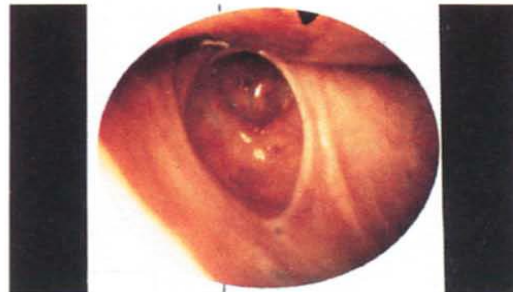
Red-pink



Clear



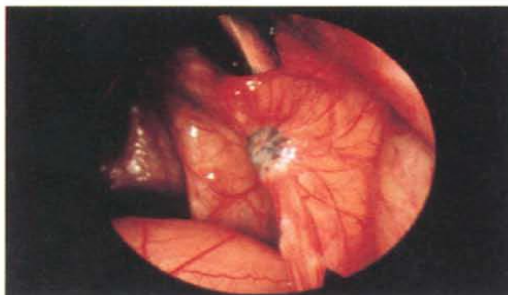
White



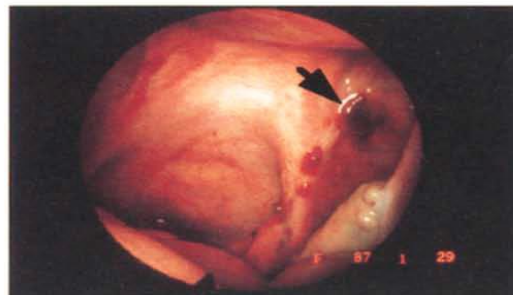
Peritoneal defect



Yellow-Brown



Black



Blue

Figure 1 The top, middle, and bottom series are representative of red, white, and black implants, respectively. (Photographs courtesy of Jacques G. Donnez, M.D., Ph.D.; Daniel C. Martin, M.D.; and Robert S. Schenken, M.D.)



R-ASRM 分類



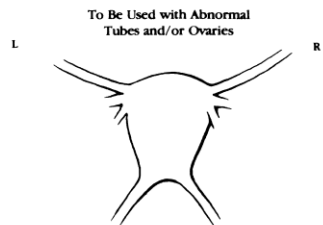
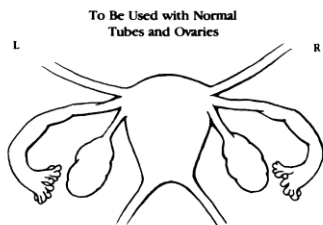
AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
	Superficial	1	2	4
Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial	Complete		
	4	40		
OVARY	ADHESIONS	<1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
Dense	4	8	16	
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flame-like, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R___%, W___% and B___%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____



EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)



PERITONEUM
 Superficial Endo - 1-3cm - 2
 R. OVARY
 Superficial Endo - < 1cm - 1
 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1
 TOTAL POINTS 4

STAGE II (MILD)



PERITONEUM
 Deep Endo - >3cm - 6
 R. OVARY
 Superficial Endo - < 1cm - 1
 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1
 L. OVARY
 Superficial Endo - < 1cm - 1
 TOTAL POINTS 9

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM
 Deep Endo - >3cm - 6
 CULDESAC
 Partial Obliteration - 4
 L. OVARY
 Deep Endo - 1-3cm - 16
 TOTAL POINTS 26

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM
 Superficial Endo - >3cm - 4
 R. TUBE
 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1
 R. OVARY
 Filmy Adhesions - < 1/3 - 1
 L. TUBE
 Dense Adhesions - < 1/3 - 16*
 L. OVARY
 Deep Endo - < 1cm - 4
 Dense Adhesions - < 1/3 - 4
 TOTAL POINTS 30

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM
 Superficial Endo - >3cm - 4
 L. OVARY
 Deep Endo - 1-3cm - 32**
 Dense Adhesions - < 1/3 - 8**
 L. TUBE
 Dense Adhesions - < 1/3 - 8**
 TOTAL POINTS 52
 *Point assignment changed to 16
 **Point assignment doubled

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM
 Deep Endo - >3cm - 6
 CULDESAC
 Complete Obliteration - 40
 R. OVARY
 Deep Endo - 1-3cm - 16
 Dense Adhesions - < 1/3 - 4
 L. TUBE
 Dense Adhesions - >2/3 - 16
 L. OVARY
 Deep Endo - 1-3cm - 16
 Dense Adhesions - >2/3 - 16
 TOTAL POINTS 114

子宮内膜症の進行期分類

- R-ASRM 分類 (Revised –American Society for Reproductive Medicine)

Fertil Steril. 1997 May;67(5):817-21. doi: 10.1016/s0015-0282(97)81391-x

最も用いられる分類法

- Beecham 分類

Obstet Gynecol. 1966 Sep;28(3):437.

内診所見にもとづいた分類で、第 I 期 ~ 第 IV 期に分類される。

- Enzian-Score

Zentralbl Gynakol. 2005 Oct;127(5):275-81. doi: 10.1055/s-2005-836904.

深部子宮内膜症 (DIE) の評価に適した分類で、DIEは周囲に浸潤することから、腫瘍学的病期分類と同様に4つのステージに分けられる。

- EFI (endometriosis fertility index)

Fertil Steril. 2010 Oct;94(5):1609-15. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.09.035.

子宮内膜症の外科的治療で病期分類し、患者の妊娠率を予測するツール



本日の内容

- 子宮内膜症の概念
- 子宮内膜症の分類
- **子宮内膜症の診断**
- 子宮内膜症の治療
- 子宮内膜症と卵巣癌について



子宮内膜症の症状

- 疼痛 (1) 月経困難症 (2) 慢性骨盤痛 (3) 性交痛
(4) 排便痛 (5) 腰痛
- 不妊

- 尿路症状 排尿痛、血尿
- 消化器症状 通過障害 血便
- 皮膚症状 皮膚病変の腫脹、疼痛
- 呼吸症状 気胸、血痰、胸痛

稀少部位子宮内膜症の症状

→ 子宮内膜症の発生部位により様々な症状を認める。



子宮内膜症の診察所見と血液検査所見

- 診察

内診で子宮の可動制限、子宮後屈、圧痛、ダグラス窩硬結、卵巣腫大の有無を確認する。

直腸診を行い、ダグラス窩や直腸腔中隔に硬結の有無を確認する。

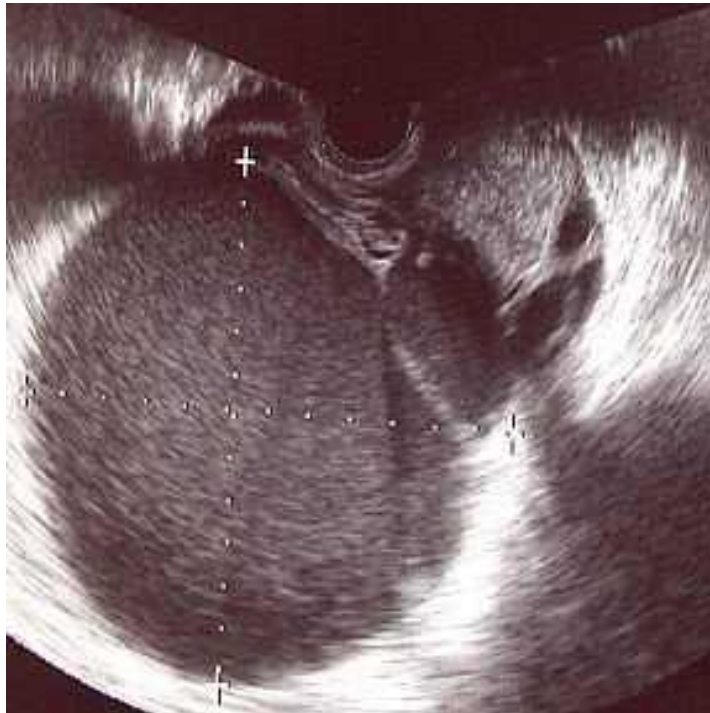
- 血液検査 CA125, CA19-9の上昇

感度・特異度は高くないが、診断の補助、治療効果判定、フォローアップに有用である。

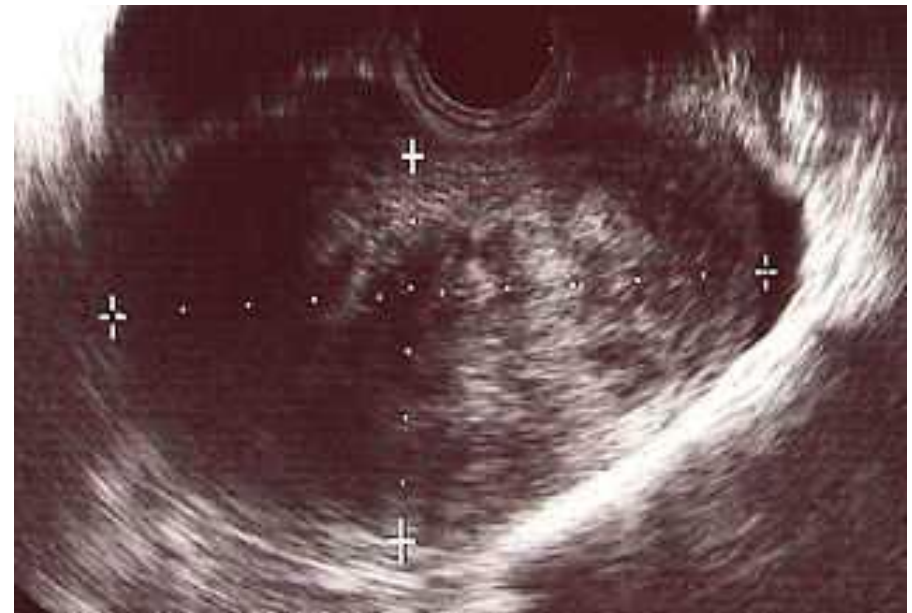


子宮内膜症の画像診断① 超音波検査

- 経腔超音波検査は、卵巣子宮内膜症性嚢胞を簡便に診断でき、経過の把握手段として有用である。腹膜病変の診断は困難である。



単房性あるいは多房性の嚢胞性病変で、
嚢胞内部はびまん性で微細点状像
(scatter)を認める。

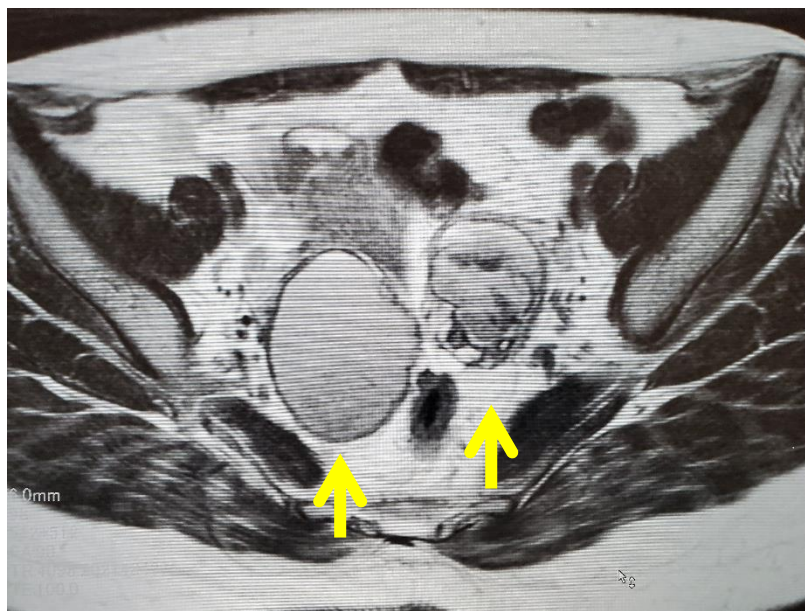


凝血塊や嚢胞壁の脱落膜化により、充実部分の
存在を疑う場合がある。MRI検査が有用である。

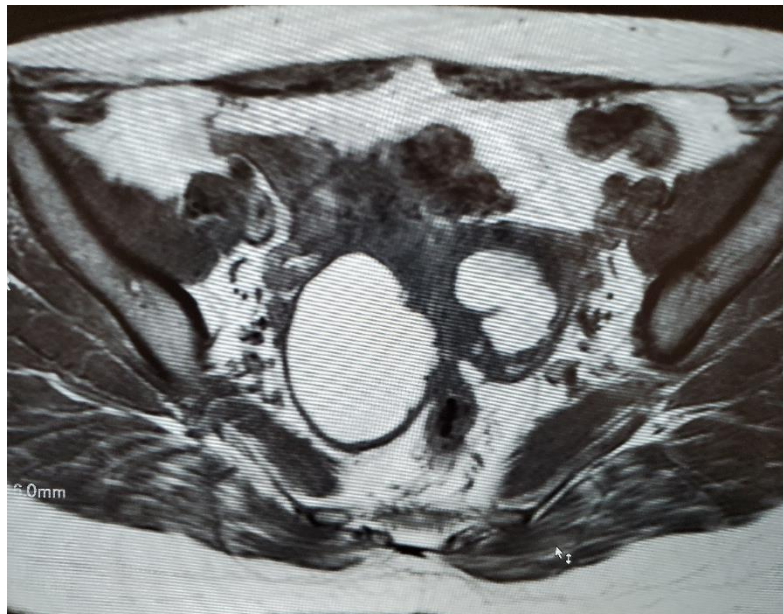


子宮内膜症の画像診断② MRI検査

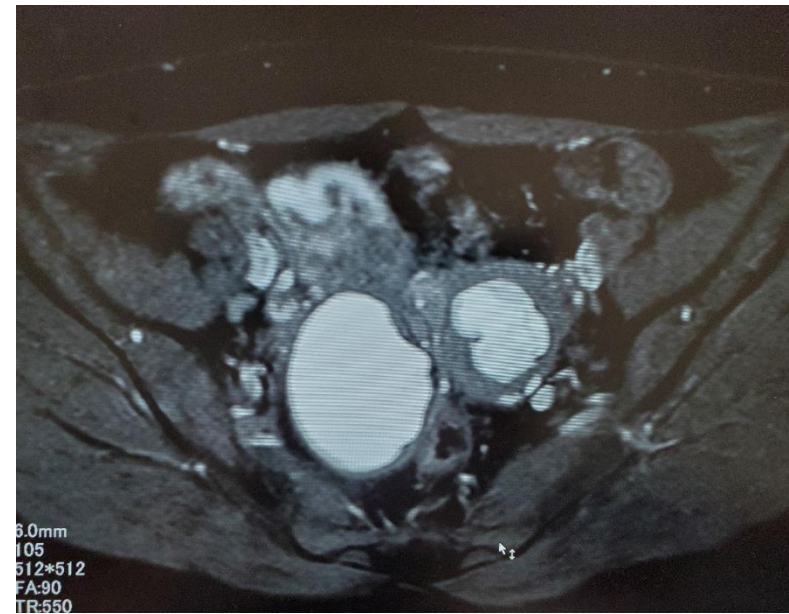
- MRI検査は血液成分の有無の診断に優れており、他の腫瘍性病変との鑑別に有用である。



T2 強調像
両側卵巣に嚢胞を認め、
高信号と低信号が混在する。



T1 強調像
両側卵巣嚢胞は、高信号を呈する。



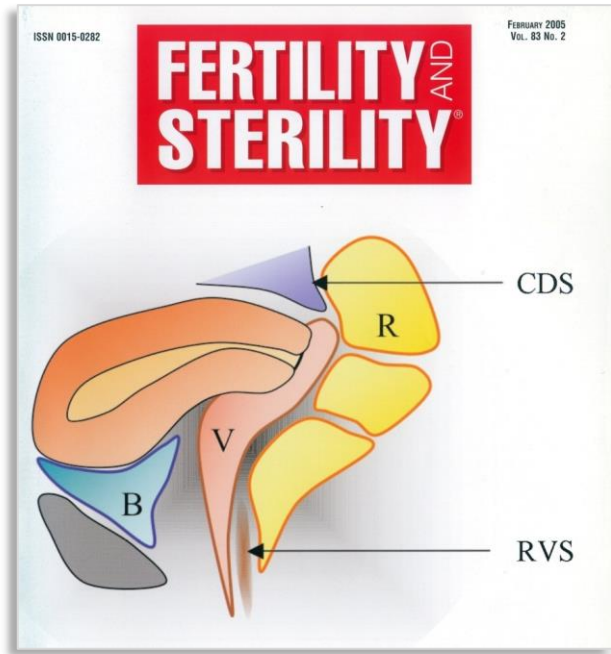
脂肪抑制 T1 強調像
嚢胞部は高信号を呈することから、
内部に血液が貯留している。



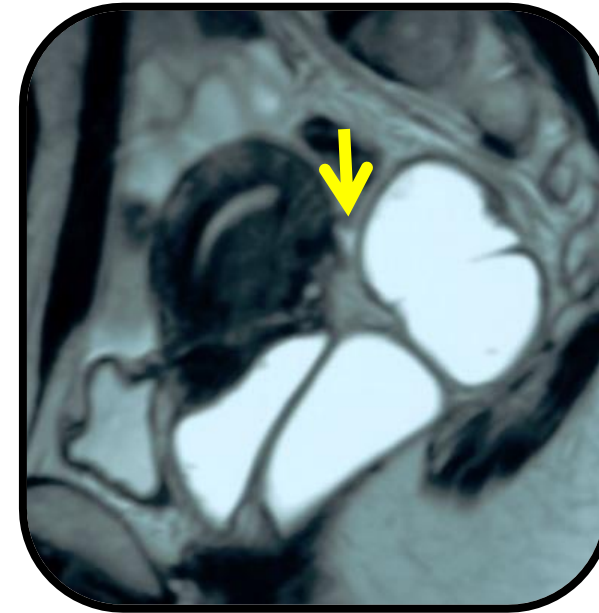
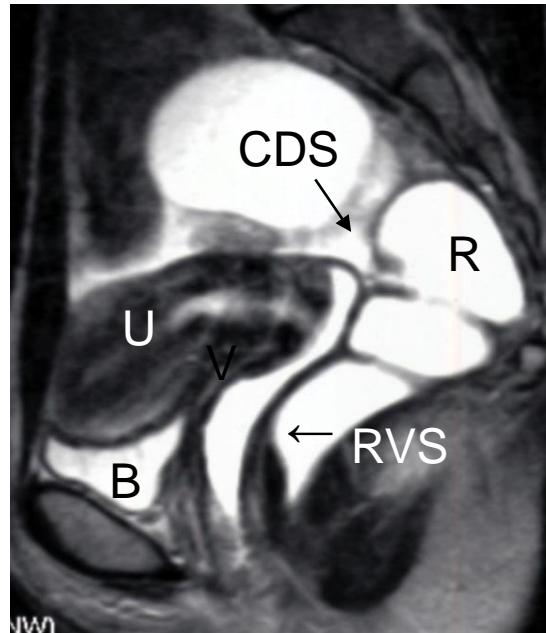
子宮内膜症の画像診断③ MRI検査ゼリー法

- 深部子宮内膜症（DIE）の診断に有用。

腔内：超音波検査用のゼリーの原液を30ml注入
直腸内：2倍希釈したゼリーを150ml注入



正常骨盤像



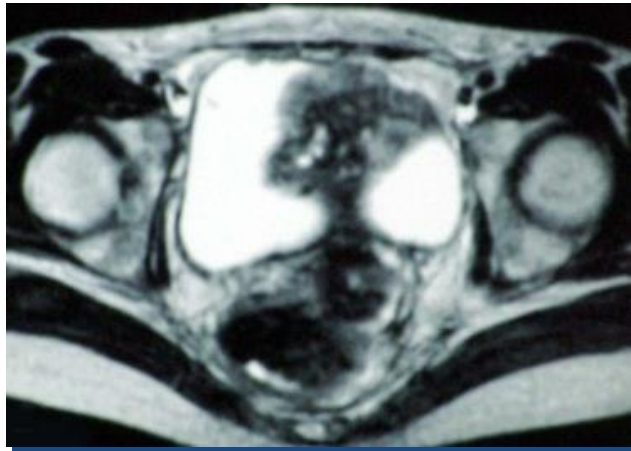
T2 強調像
ダグラス窩に低信号
の結節を認める。

深部子宮内膜症



稀少部位子宮内膜症の診断①

- 稀少部位子宮内膜症を疑う場合は、その部位にあわせたMRI検査や、大腸内視鏡、膀胱鏡検査、胸腔鏡検査などを行う。



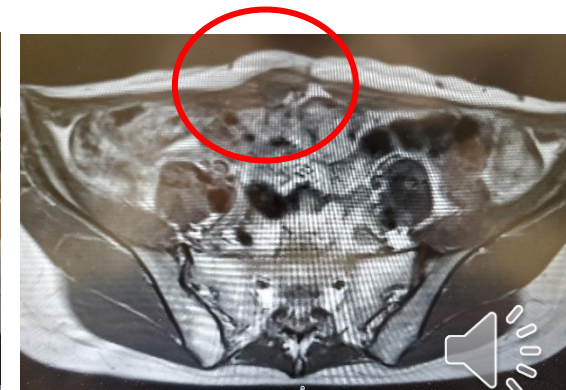
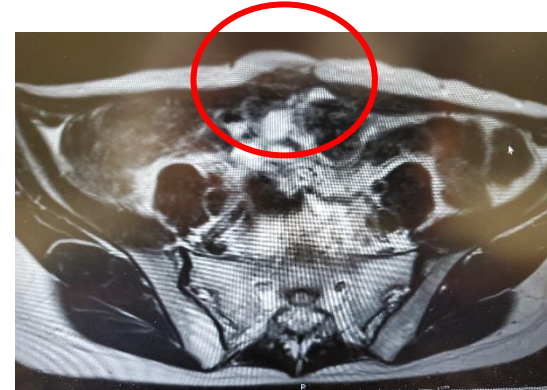
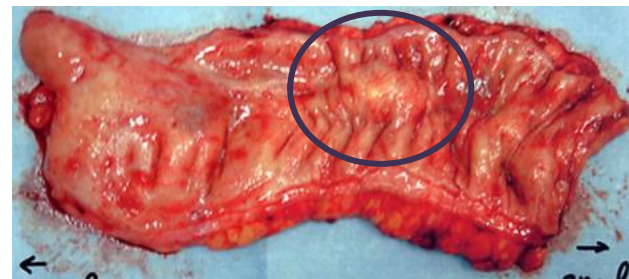
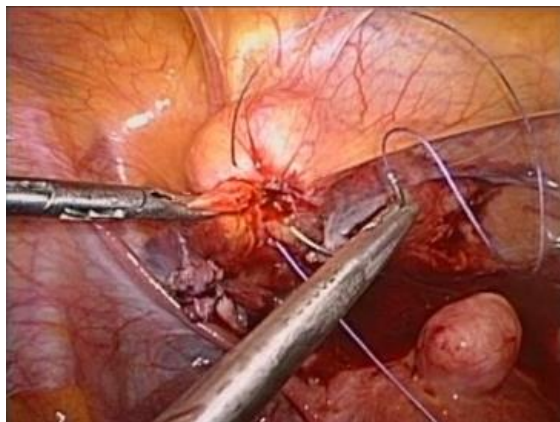
膀胱内に腫瘍を認め、膀胱子宮内膜症を疑う。



ダグラス窩に腫瘍を形成し、腸管子宮内膜症を疑う



臍や手術創部に月経時に疼痛を伴う腫瘍を触知する。

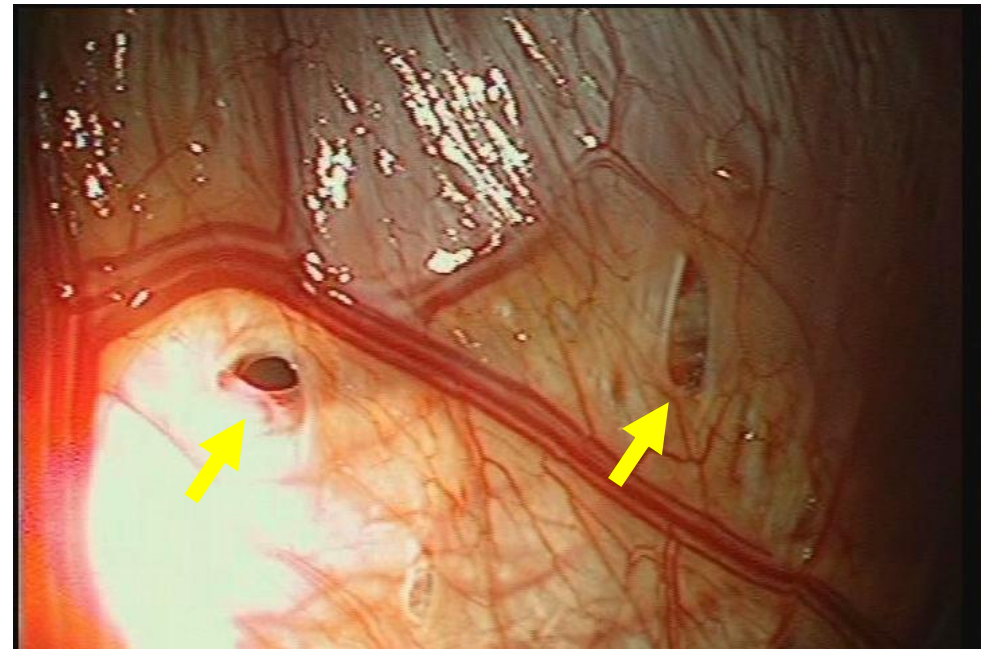


稀少部位子宮内膜症の診断②

- ・ 月経随伴性気胸を認めた症例



月経随伴性気胸を認める患者の胸腔鏡所見
VATS (Video Assisted Thoracic Surgery) 手術時
胸膜に病変を認める。



腹腔鏡で横隔膜下面を観察
裂孔や繊維化した篩状・格子状の病変を認める。



本日の内容

- 子宮内膜症の概念
- 子宮内膜症の分類
- 子宮内膜症の診断
- **子宮内膜症の治療**
- 子宮内膜症と卵巣癌について



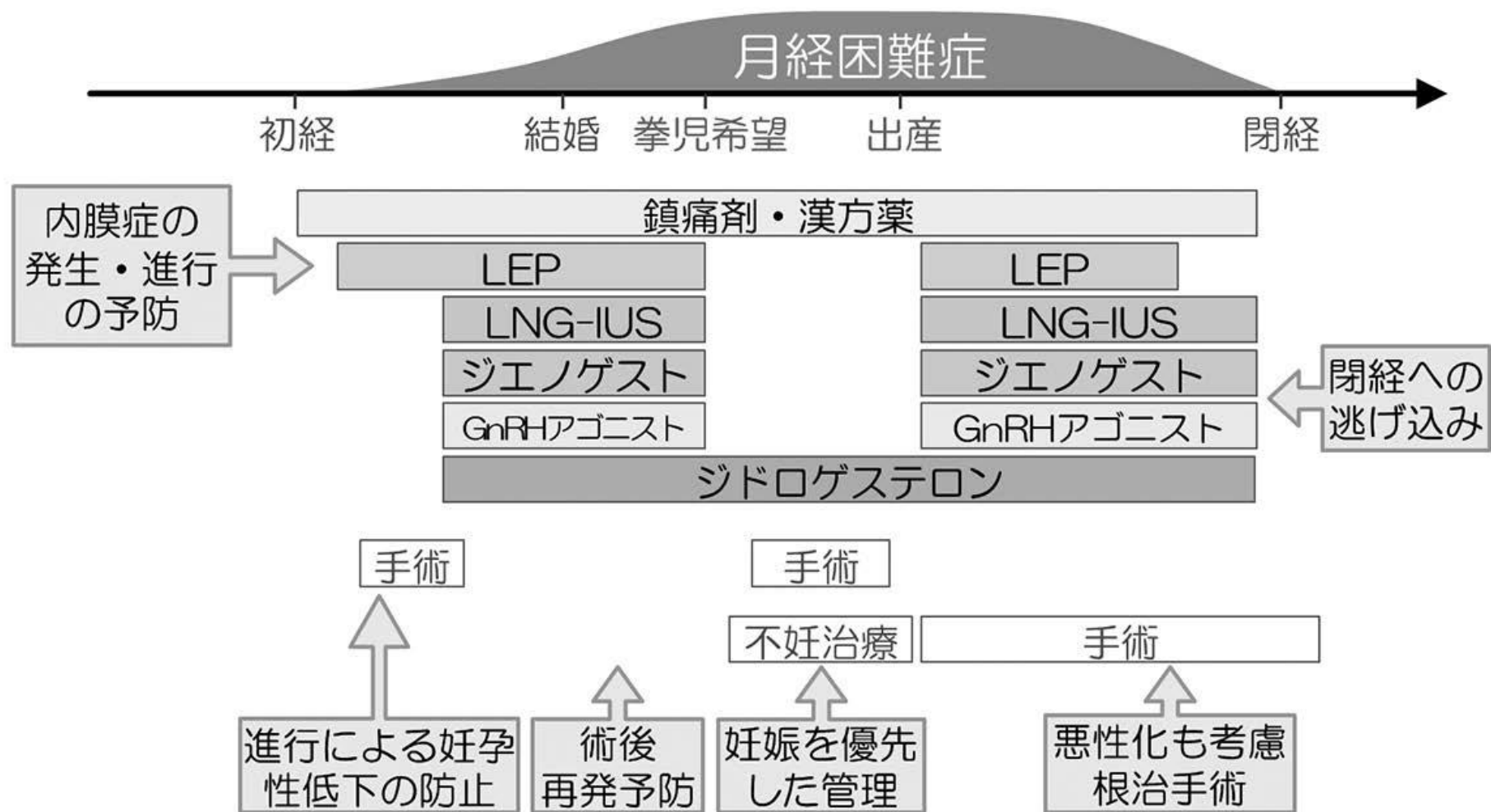
子宮内膜症の治療の基本

- 月経困難症などの疼痛緩和
- 不妊症に対する妊孕性改善

薬物療法、手術療法、不妊治療を年齢、挙児希望の有無、治療歴、子宮筋腫などの併存症を考慮して治療法を選択する



子宮内膜症のライフステージ別の治療法



LEP: low dose estrogen-progestin

LNG-IUS: levonorgestrel-releasing intrauterine system (レボノルゲストレル放出子宮内システム)

日本産婦人科医会 研修ノート No102 子宮内膜症・子宮腺筋症より

器質性月経困難症に対する適切なホルモン療法等に係る研修 鳥取大学 谷口文紀先生の資料より引用



産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020

CQ221 卵巣子宮内膜症性嚢胞の治療は？

1. 年齢、嚢胞の大きさ、挙児希望の有無を考慮して経過観察・薬物療法・手術療法のいずれかを選択するが、破裂・感染予防および病理学的診断の観点からは手術療法が優先される。(B)
2. 手術療法にあたっては、根治性と卵巣機能温存の必要性を考慮して術式を決定する。(B)
3. 年齢、嚢胞の大きさ、充実部分の有無により悪性化のリスクが高い症例では患側卵巣の摘出を選択する。(C)
4. 保存手術後、挙児希望のない症例には、再発予防のためホルモン療法を行う。(B)

悪性化予防の観点のみで手術を選択すべきではない。

根治性と卵巣機能温存はトレードオフの関係であり、生殖補助医療施行前の卵巣嚢胞の手術は妊娠率向上に繋がっていないとの報告もあります。



産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編2020

CQ222 嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療は？

1. 疼痛には、まず鎮痛剤（NSAIDs）による対処療法を行う。（B）
2. 鎮痛剤の効果が不十分な場合や子宮内膜症自体への治療が必要な場合は、低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬、プロゲステンを第1選択、GnRHアゴニスト、ダナゾールを第2選択として投与する。（B）
3. 鎮痛剤の効果が不十分な場合にレボノルゲストレル放出子宮内システムを用いる。（C）
4. 薬物療法が無効な場合または不妊を伴う場合には、手術による子宮内膜症病巣の焼灼・摘除、癒着剝離術を行う。（B）

子宮内膜症は慢性疾患であり、生涯にわたる管理が必要とされる疾患で、患者の状況にあわせて説明と同意を得ながら適切な治療を選択する



子宮内膜症の各種内分泌治療の特徴

内分泌療法	作用	主な副作用	使用期間
GnRHアゴニスト	排卵抑制 エストロゲン産生抑制	更年期症状 骨量低下	連続6か月まで
低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬(LEP)	排卵抑制	血栓症、嘔気嘔吐、肝機能障害、 血圧上昇	長期、連続投与可能 40歳ぐらいまで
ジエノゲスト LNG-IUS	卵巣機能抑制 子宮内膜増殖抑制	不正出血 軽度更年期症状	長期使用可能

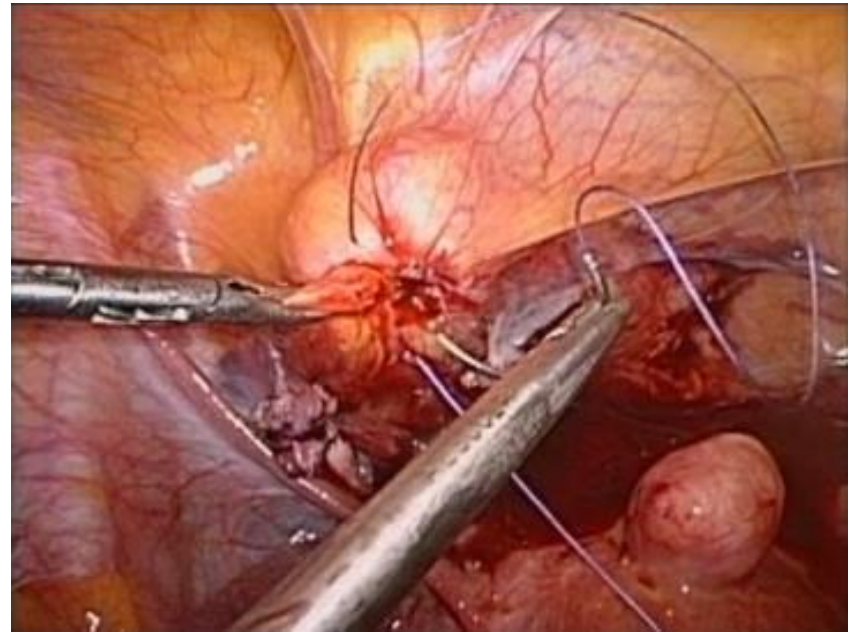
子宮腺筋症合併例では、GnRHアゴニストを4-6か月投与し、LEPやジエノゲストを引き続き投与することで、GnRHアゴニストで得られた効果を維持することが可能となる。



子宮内膜症の手術療法

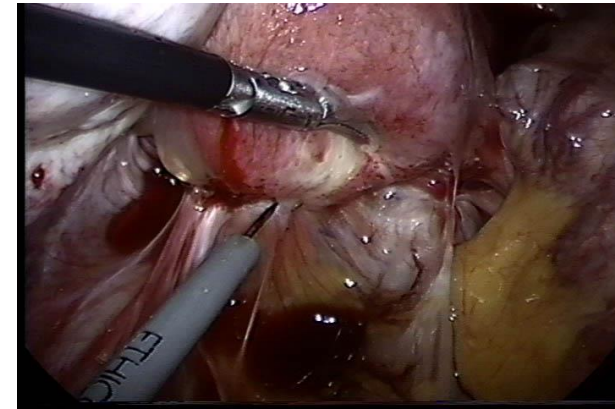
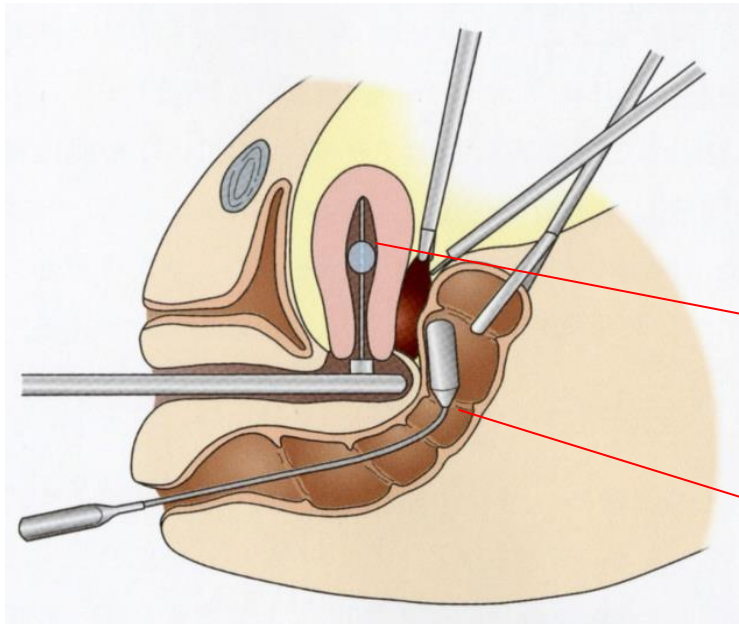
手術療法（腹腔鏡・開腹）

卵巣子宮内膜症性嚢胞摘出術、付属器摘出術、
子宮内膜症病巣摘出術、癒着剝離術など

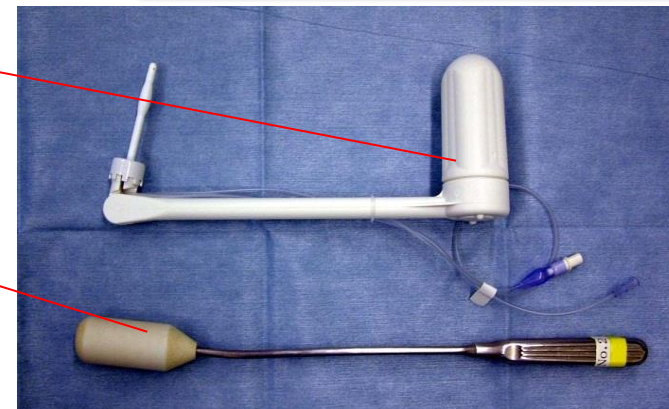


子宮内膜症の手術療法

ダグラス窩の癒着剝離術時の工夫
直腸や尿管損傷に注意する



Uterine manipulator™



Rectal Probe™



本日の内容

- 子宮内膜症の概念
- 子宮内膜症の分類
- 子宮内膜症の診断
- 子宮内膜症の治療
- 子宮内膜症と卵巣癌について



子宮内膜症と卵巣癌①

- 卵巣癌Ⅰ期症例の40%に子宮内膜症を合併し、その41%が類内膜癌、31%が明細胞癌、18%が類内膜と明細胞癌の混合型。子宮内膜症を伴う卵巣癌の32%で子宮内膜症から卵巣癌への移行像を認めた。

Sainz et al. *Gynecol Oncol.* 1996

- 疫学研究から、子宮内膜症と卵巣癌、特に明細胞癌は関連性がある。

Pearce, C. L. et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* **13**, 385–394 (2012).

- 一般集団と比較して、子宮内膜症は卵巣癌リスクが1.34と増加する。

Kim, H. . et al. . Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br. J. Cancer* **110**, 1878–1890 (2014).

Wentzensen, N. et al. Ovarian cancer risk factors by histologic subtype: an analysis from the ovarian cancer cohort consortium. *J. Clin. Oncol.* **34**, 2888–2898(2016).



子宮内膜症と卵巣癌②

- 共通の危険因子を有している

(早発月経、絶え間ない排卵と月経、慢性ストレス)

Thaker, P. H. et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat. Med.* 12, 939–944 (2006).

Vercellini, P. et al. The ‘incessant menstruation hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Hum. Reprod.* 26, 2262–2273 (2011).

- 共通の予防因子を有している

(卵管結紮術、子宮摘出術)

Gaitskell, k. et al. Tubal ligation and ovarian cancer risk in a large cohort: Substantial variation by histological type *Int J Cancer* 1; 1076–1084 (2016)



子宮内膜症と卵巣癌③

- 子宮内膜症から癌化までの時間経過にはっきりしたものはなく、子宮内膜症からの卵巣癌の発生率は高くないことを考えると、リスク低減法やスクリーニング方法を提案できる根拠は、現在のところない。

Guo, S. W. Endometriosis and ovarian cancer: potential benefits and harms of screening and risk reducing surgery. *Fertil. Steril.* 104, 813–830 (2015).

- 画像上、悪性所見のない子宮内膜症に対し、後年の卵巣癌発症予防のために、生殖補助医療前に、子宮内膜症に対する手術がよいとするデータはない。

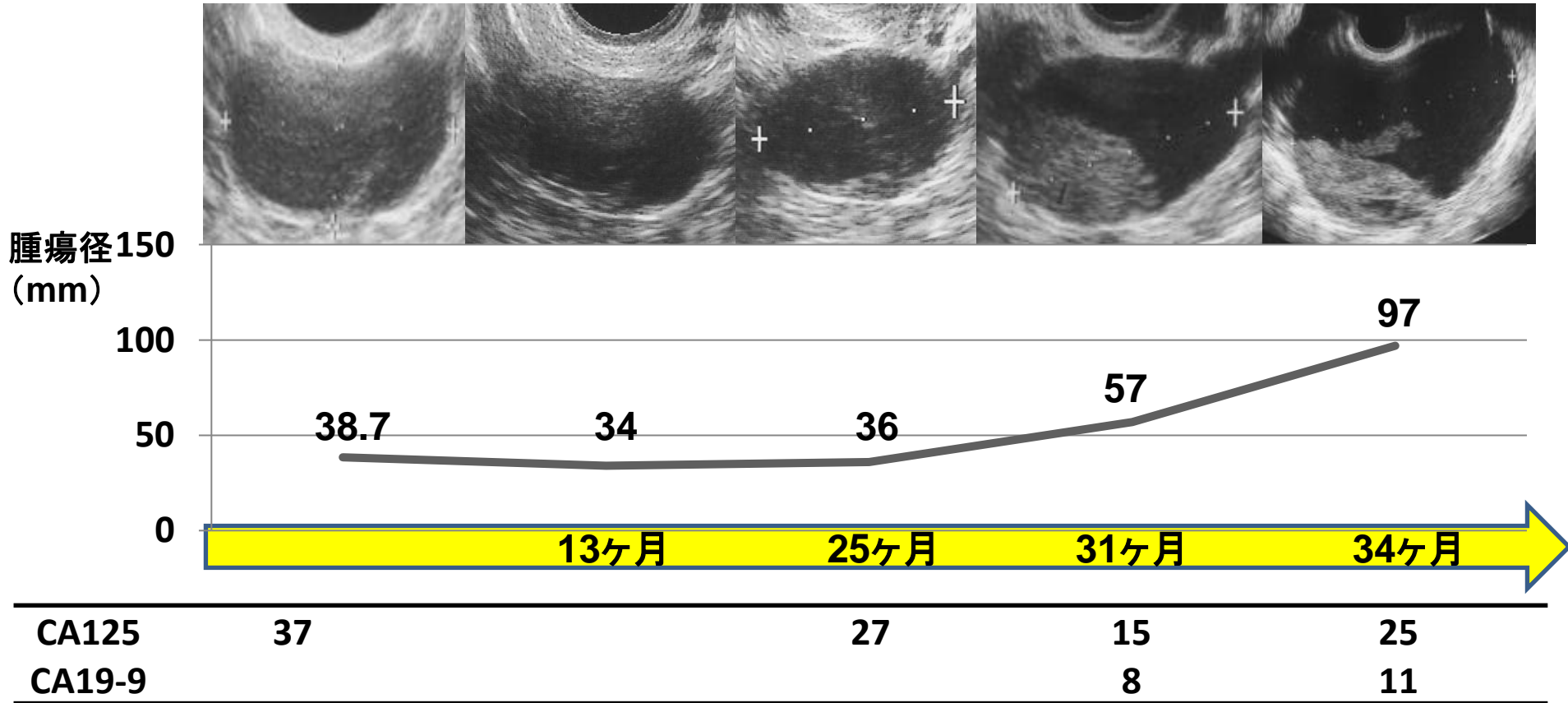
Somigliana, E. et al. Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF. *Hum. Reprod. Update* 21, 486–499 (2015).



Case 1

- 49歳 2G2P 未閉経
明細胞癌 pT1cN0M0 NED 10年

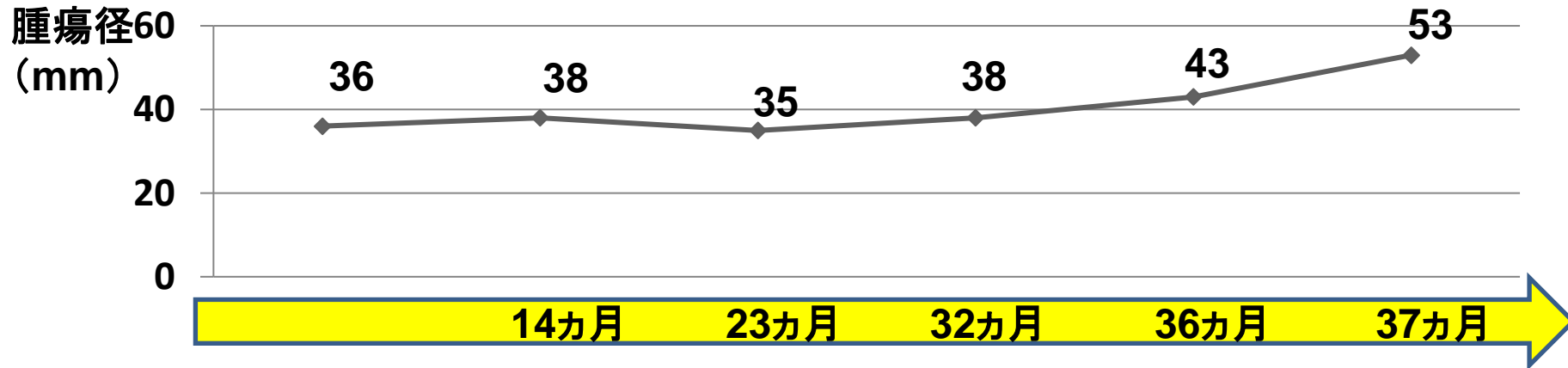
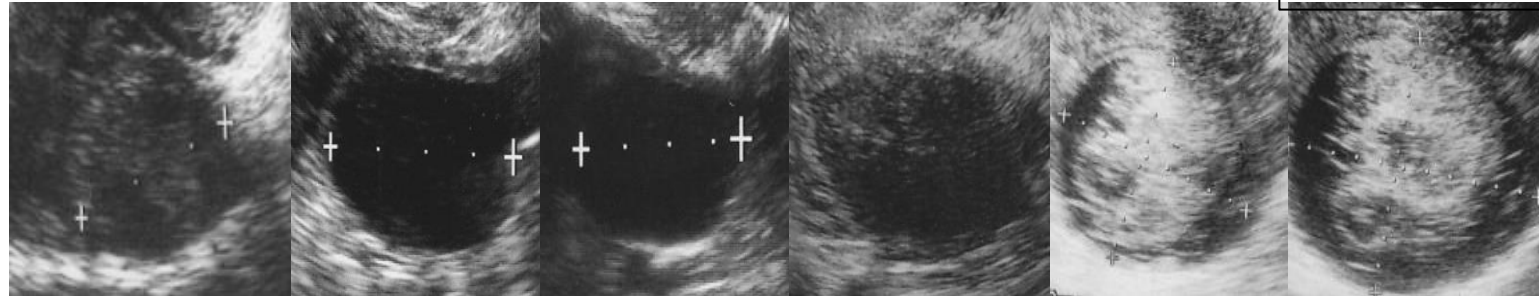
PET-CT
SUVmax 10



Case 2

- 45歳 1G1P 未閉経
両側卵巣内膜症術後(10年前)
明細胞癌 pT1aN0M NED 9年

PET-CT
SUVmax 2.4



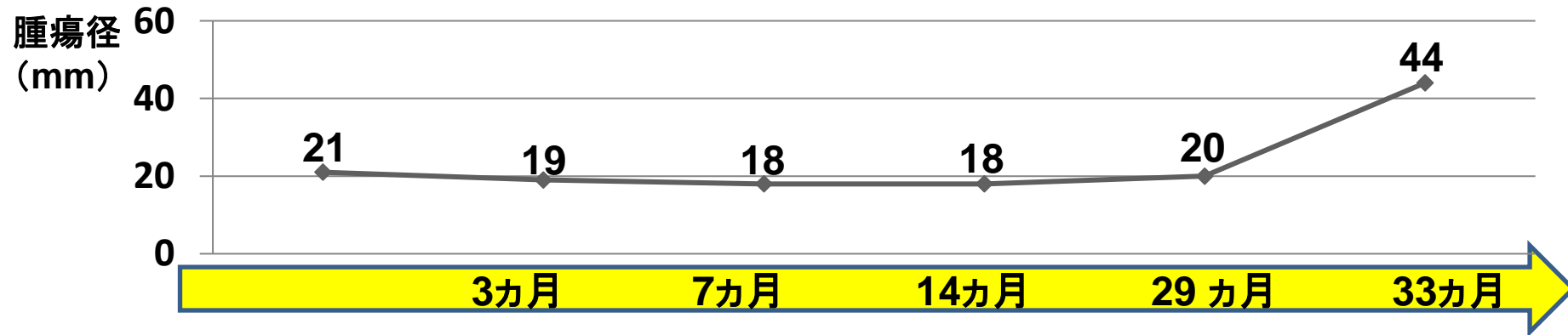
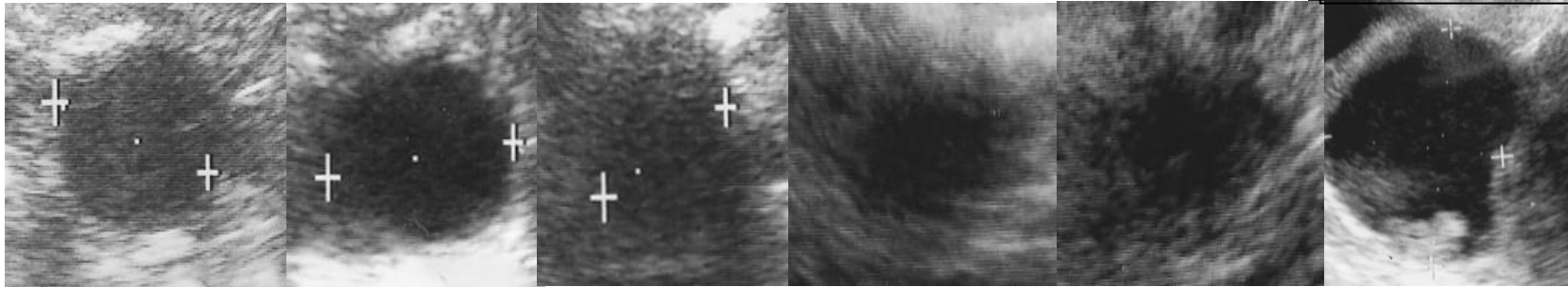
CA125	74	57	27	79	54
CA19-9	59			<1	<1



Case 3

- 43歳 0G0P 未閉経
明細胞癌 pT1aN0M NED 10年

PET-CT
SUVmax 4.2

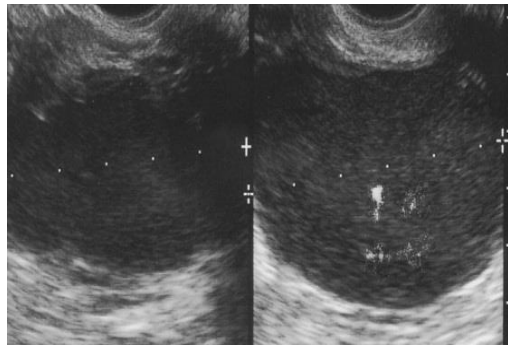


CA125	31
CA19-9	15



Case 4

- 41歳 1GOP 未閉経
明細胞癌 pT1aN0M NED 8年



右52mm 左54mm



75mm



PET-CT
SUVmax 4-5

105mm



CA125	43	97	25
CA19-9	59		5



子宮内膜症経過観察中に悪性化をきたした15症例の検討

年齢	妊娠歴	術前治療	腫瘍径 (mm)		発生部位	充実部分出現 までの期間 (月)	腫瘍マーカー推移		PET-CT (SUV max)	病理組織	進行期
			初診時→診断時				CA125	CA19-9			
49	G2P2	OC	38→97		左	31	37→25	8→11	10	CCC	pT1cN0M0
40											
45											
43											
41											
45											
45											
50											
53											
42											
36											
48											
48											
45											
45											
45	26.7%	46.7%	68/87.5%	左73.3%	28.5	2倍以上：33.3%	2倍以上：26.7%	100%	CCC 62.5%	EM 37.5%	87.5%

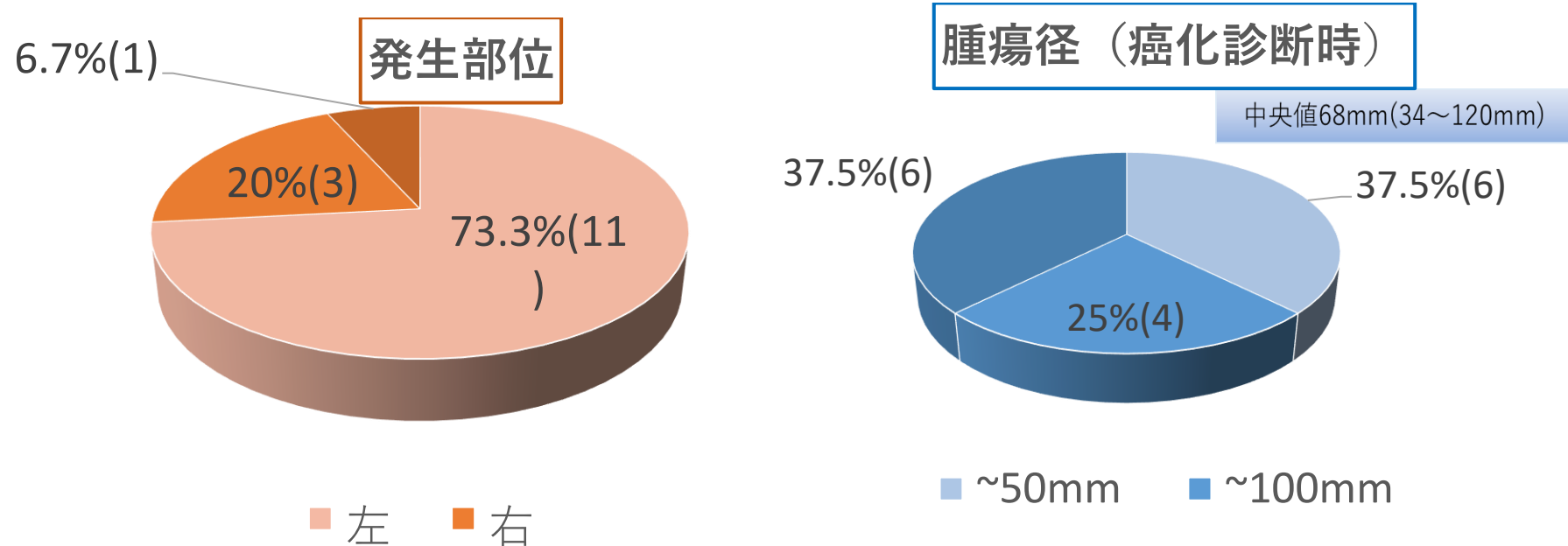
未発表データのため

CCC:Clear cell carcinoma, EM:Endometrioid adenocarcinoma

- ✓MRIでは全例に充実部分、同部位に造影効果を認めた。
- ✓PET-CTを施行している症例では全例で有意な集積を認めた。



子宮内膜症経過観察中に悪性化をきたした15症例の発症部位、腫瘍径の検討

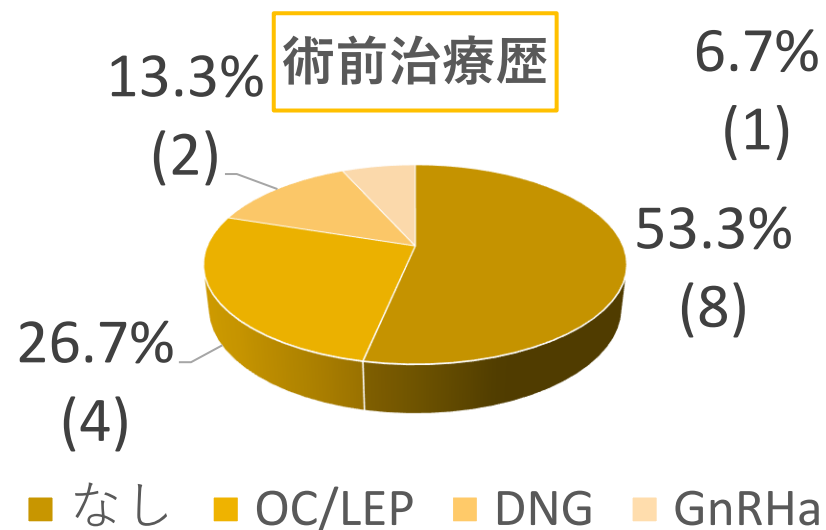
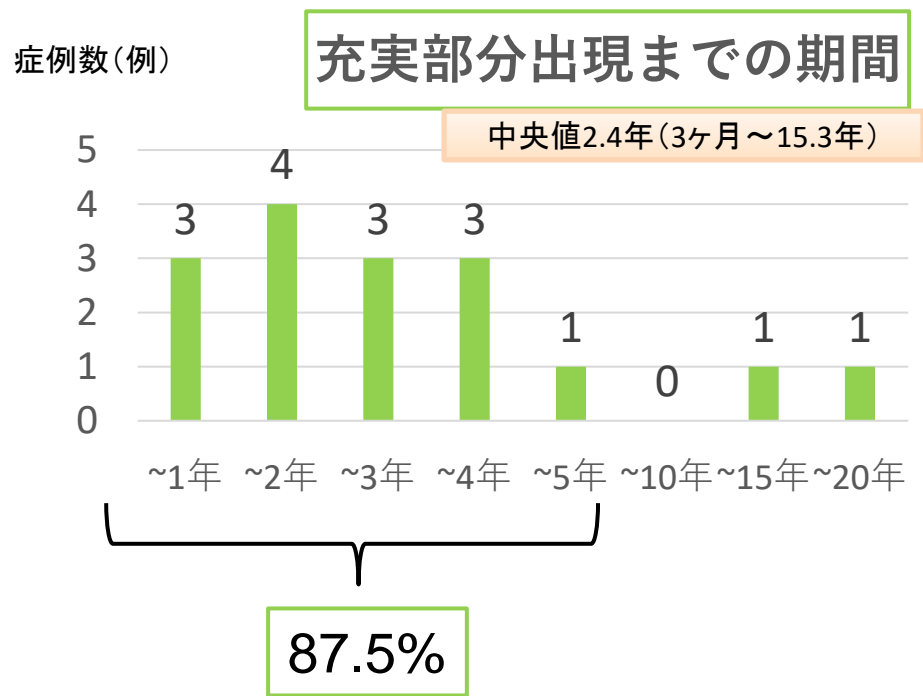


✓ 73.3%の症例が左側発生であった。

✓ 37.5%の症例が腫瘍径50mm未満であった。



子宮内膜症経過観察中に悪性化をきたした15症例の充実部出現までの期間、治療歴の検討



- ✓ 87.5%の症例が子宮内膜症の診断から5年以内に充実部分が出現した
- ✓ 46.7%の症例で術前にホルモン療法の治療歴があった



小括

- 子宮内膜症の経過観察中に癌化した症例の年齢の中央値は45歳であった。
 - 20代、30代は少ない。40代は注意が必要
- 子宮内膜症が癌化した場合、腫瘍径は増大するが、CA125の変化は少ないことがある。
 - 少なくとも6か月ごとに超音波検査で大きさを観察
- PET-CTのSUV値4以上は悪性の可能性が高い
 - 超音波検査で腫瘍径増大、充実部分の出現など悪性を疑う場合は造影MRIやPET-CTで評価する



まとめ

- 子宮内膜症は長期間の管理が必要であるが、疼痛管理と妊孕性を低下させないように、患者のニーズと優先順位を念頭におき、個別化しながら適切なタイミングで治療を行う。



謝辞

- 資料作成にあたり、データを提供くださった順天堂大学北出真理先生はじめ、腫瘍グループ、腹腔鏡グループの皆様にご感謝いたします。
- 発表の機会を与えて下さいました学術集会長榎本隆之先生、座長の労をおとりいただきました青木陽一先生、馬場 長先生ならびに、ご清聴いただきました先生方に深謝いたします。

