

[ワークショップ 3 / 特異部位の子宮内膜症 Update (尿路, 消化管, 胸腔等の子宮内膜症の臨床)]

特異部位の子宮内膜症の臓器特異性と組織発生

熊本大学大学院生命科学研究所産科学婦人科学

片瀬 秀隆

はじめに

性成熟期女性にとって発生頻度の高い良性疾患の1つに挙げられる子宮内膜症(内膜症)は、紀元前16世紀頃のエジプトのパピルスに既に記載があったと伝えられている。しかし、内膜症に関する最初の科学的な記載は、Karl Freiherr von Rokitanskyによる1860年の報告で〔1〕、その当時、内膜症という疾患概念は存在せず、病態不明の謎の疾患とされていた。その後、内膜症に関する実質的な報告は1921年の Sampson に端を発し、そのなかで endometrial cyst という単語を用いている〔2〕。そして、endometriosis という疾患名は、1925年に同じく Sampson が鼠径部の内膜症の報告で初めて用い〔3〕、今日に至っている。

内膜症の組織発生として、子宮内膜組織移植説、体腔上皮化生説、胎生組織遺残説や複合説などの学説が提唱され、これまで約1世紀にわたりその発生について論じられてきた〔4〕。しかし、1つの学説で内膜症の発生のすべてを説明するに足りるものは未だ存在しない。この理由として、内膜症病巣の発生部位が全身の諸臓器・組織にわたり、ダグラス窩腹膜、仙骨子宮靭帯、卵巣や子宮漿膜に認められる以外にも、骨盤内では直腸、膀胱、尿管に発生し、また、骨盤外では空腸、回腸、臍部、胸膜や肺などにも観察されることが挙げられる。Clement は、婦人科の病理診断学書である Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract のなかで、内膜症の発生部位を common site, less common site, そして rare site の3つに分類している〔5〕(表1)。最近、この common site

以外に発生する内膜症を“異所性子宮内膜症”と呼称することが多くみられるが、明確な定義は存在せず、そもそも“正所性子宮内膜症”がそれと対をなす用語として適当でないことは容易に考えられる。

本稿では、用語の統一がない現状から、上述の less common and rare sites の内膜症を“特異部位の内膜症”とし、消化器臓器、泌尿器臓器、呼吸器臓器、皮膚、そしてリンパ節の内膜症について、当施設で経験した症例の病理組織学的検討と渉猟した範囲の文献から、それぞれの組織発生について考察する。

消化器臓器、泌尿器臓器の子宮内膜症

直腸、大腸、回腸・盲腸の消化器臓器、そして膀胱・尿管といった泌尿器臓器は、生殖臓器と同じ骨盤内臓器である。骨盤内臓器は内膜症

表1 子宮内膜症の発症臓器・組織(文献5を一部改変)

Common site	Less common site	Rare site
卵巣	大腸, 小腸, 虫垂	肺, 胸膜
子宮靭帯(仙骨子宮靭帯, 円靭帯)	子宮頸管, 陰, 卵管	軟部組織, 乳房
直腸腔中隔	皮膚(創部, 臍, 外陰, 会陰, 鼠径)	骨
ダグラス窩	尿管, 膀胱, 大網, 骨盤リンパ節, 鼠径部(皮膚ではない)	上腹部腹膜
腹膜(子宮, 卵管, 直腸-S字状結腸, 尿管, 膀胱)	大網	胃, 膵臓, 肝臓
	骨盤リンパ節, 鼠径部	腎臓, 尿道, 前立腺, 精巣
		坐骨神経, くも膜下腔, 脳



図1 症例 41歳 2回経妊2回経産 女性 Polypoid endometriosis
 骨盤MRI検査 (a)：子宮 (U) の頭側に存在する腫瘍 (矢印) はT2強調矢状断像で不均一な高信号を呈し、子宮底部の子宮腺筋症 (矢頭) から連続している。
 開腹時所見 (b)：子宮底部 (U) 左側から左側卵管角部と連続するように暗赤色調の鶏卵大の腫瘍が外向性に突出して認められる (矢印)。
 摘出標本 (c)：腫瘍 (矢印) は肉眼的に子宮筋層内に存在する子宮腺筋症の病巣 (矢頭) に連続し、内部には壊死と凝血塊が認められる。

の common site であるが、生殖臓器以外の消化器・泌尿器の実質臓器に内膜症が発生することは少ない。しかし、発症頻度が低い特異部位の内膜症のなかでも、比較的遭遇することが多い臓器に数えられる [5]。これらの骨盤内臓器とそれらを被覆する漿膜は、経卵管的に逆流する月経血に曝されやすい部位であり、そして子宮に隣接することが組織発生を考える視点の1つになる。

子宮や腔などのミューラー管奇形では月経血の逆流が生じ易く、奇形のない子宮・腔に比較して初経時から月経血の腹腔内への逆流が多いと考えられる。このため、子宮内膜片が腹腔内に生着する機会が増加し、若年期から内膜症が発症し易い環境にあることが推測されており、Sampson の子宮内膜移植説を支持する根拠でもある [6]。一方、内膜症の特殊な病態の1つに polypoid endometriosis がある。本疾患は、1980年に Mostoufizadeh and Scully が初めてこの用語を使って報告しており [7]、内膜症病巣が進展性にポリープ状の腫瘍を形成することを特徴とし、肉眼的に骨盤腔の広い範囲にしばしば多発する。図1には当施設で経験した polypoid endometriosis の症例を提示する。子宮筋層から漿膜面を進展し、外向性に発育する血腫

様の腫瘍を形成した polypoid endometriosis の典型的な症例であり、子宮腺筋症が子宮を越えて骨盤腔へ進展していく性格が窺える [8]。

これらの病態や疾患の存在を踏まえ、泌尿器臓器や消化器臓器の内膜症症例を詳細に検討することによって、それらの組織発生を管窺する機会に恵まれる。図2には、膀胱内膜症の症例を示す。28歳の1回経妊未経産女性で、主訴は月経時の頑強な排尿時痛と1日30回を数える頻尿である。肉眼的な血尿は認められないものの、潜血反応がみられていた。骨盤MRI検査では子宮前壁に子宮腺筋症を疑う所見がみられ、同部から連続するように膀胱後方に2cm大の結節性病巣が認められた。開腹所見では、膀胱子宮窩には高度な癒着が認められ、子宮前壁の子宮腺筋症核出術と膀胱部分切除術を施行した。組織学的に、子宮腺筋症に加え、内膜症病巣が膀胱筋層から膀胱の移行上皮を穿破して進展していく所見が確認された。図3は、直腸内膜症の症例である。36歳の1回経妊1回経産女性で、主訴は月経困難症と粘血便である。双合診ではダグラス窩から直腸に強固な癒着を疑う所見が認められ、骨盤MRI検査では両側卵巣に2cm大のチョコレート嚢胞が同定された。開腹所見は、いわゆる frozen pelvis の状態で、癒着剥

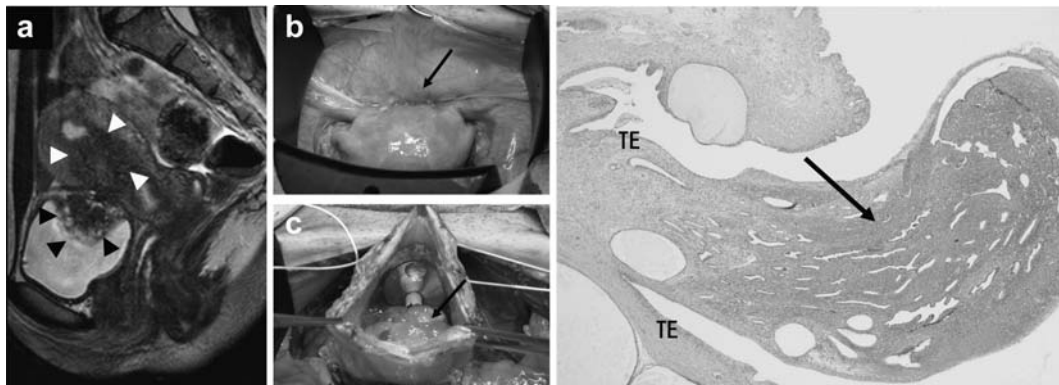


図2 症例 28歳 1回経妊未経産 女性 膀胱子宮内膜症

骨盤MRI検査 (a)：子宮体部にはT2強調矢状断像で低信号のなかに高信号を伴う子宮腺筋症を疑う所見が認められ (白矢頭)，同部より連続するように膀胱側へ突出する径4 cm大の腫瘍 (黒矢頭) がみられる。開腹時所見 (b, c)：子宮体部前壁と膀胱子宮窩腹膜は強固に癒着し，膀胱子宮窩は完全に閉鎖している。両側の円靱帯はこの膀胱子宮窩の癒着に向けて引きつられるように偏倚している (b, 矢印)。膀胱に切開を加えると，分葉状のポリープ様腫瘍が認められる (c, 矢印)。

病理組織所見 (d)：膀胱の移行上皮には異型はなく，上皮下から筋層全層に内膜症病巣が確認される。内膜症病巣 (矢印) が，上皮 (TE) を穿破し出血を伴い膀胱内腔へ進展していく所見が観察される (HE染色， $\times 10$)。

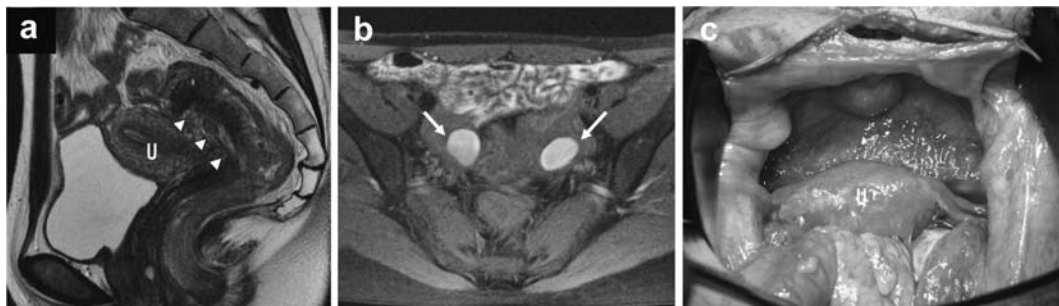


図3 症例 36歳 1回経妊1回経産 女性 直腸子宮内膜症

骨盤MRI検査 (a, b)：子宮体部 (U) 後壁から直腸前面にかけてT2強調矢状断像で低信号～高信号が混在する領域が認められる (a, 矢頭)。脂肪抑制水平断像では，両側卵巣には出血を疑う所見が認められ，チョコレート嚢胞が考えられる (b, 矢印)。

開腹時所見 (c)：子宮体部 (U) 後壁は直腸，S字状結腸と強固に癒着し，両側卵巣はチョコレート嚢胞を形成して周囲組織と癒着しており，ダグラス窩は完全に閉鎖している (R-AFS：107, stage IV)。

離した直腸漿膜面には，幅約1 cm，長さ約6 cmの硬結が存在し，直腸部分切除術を施行した。本症例では，卵巣あるいは腹膜の内膜症から連続性に直腸漿膜へ進展し，さらに筋層に浸潤し直腸内膜症が成立した可能性が考えられる。上述したミューラー管奇形とpolypoid endometriosisに加え2症例の検討から，子宮腺筋症や骨盤腹膜の内膜症は周囲組織・臓器へ進展・浸潤し，後腹膜腔に位置する膀胱・尿管，

直腸などの非生殖臓器にも及び内膜症を形成する過程が考察される。

一方，直腸腔中隔の内膜症はdeeply infiltrating endometriosisとして，その組織発生において別の視点で捉える必要がある。Nisolle and Donnezは，骨盤腹膜，卵巣，直腸腔中隔に出現する内膜症はそれぞれ発生機序が異なる個々の疾患であるという考えを提唱した [9]。すなわち，腹膜の病巣こそが子宮内膜の移植によっ

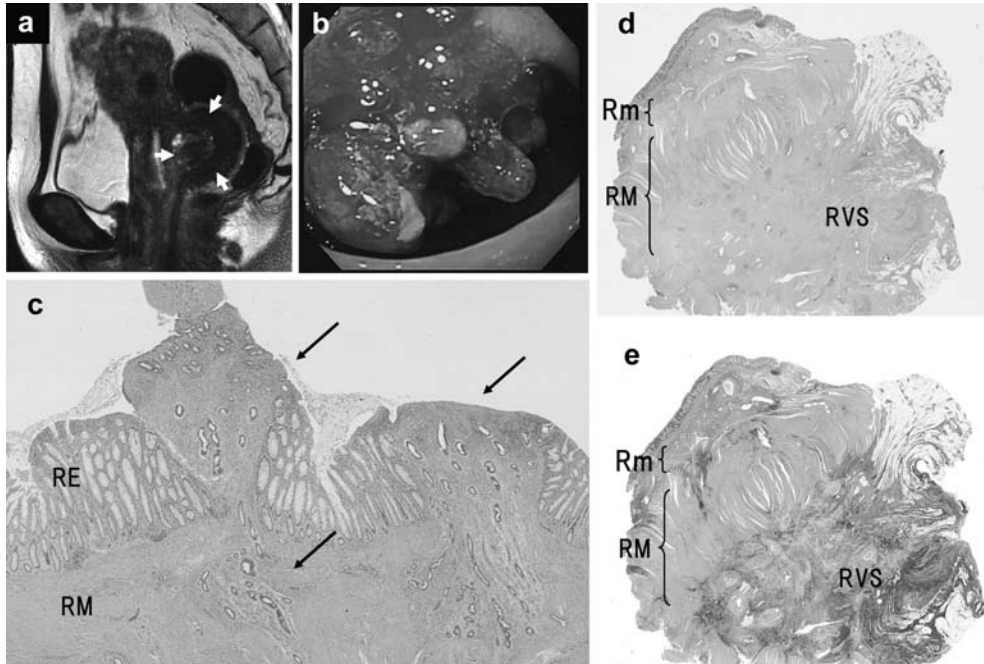


図4 症例 44歳 2回経妊2回経産 女性 直腸腔中隔子宮内膜症
 骨盤MRI検査 (a) : T2強調矢状断像において、直腸腔中隔から直腸にかけて低信号～高信号が混在する径3 cm大の腫瘤影が認められる (矢印)。
 大腸内視鏡検査 (b) : 肛門より5 cmの部位に狭窄と易出血性の多発・集簇するポリープ状の隆起性病変が確認される。
 病理組織像 (c, d, e) : 内膜症病巣 (矢印) が直腸固有筋層 (RM) から直腸粘膜上皮 (RE) を穿破して進展していく所見が確認される (c)。直腸壁の肥厚がみられ (d)、直腸腔中隔 (RVS) から粘膜下層 (Rm) に広がる子宮内膜類似の組織が認められ、さらに、筋層外側の直腸腔中隔の結合組織内に、ワンギーソン染色で赤く染色される著明な線維化と平滑筋増生が認められる (e)。(HE染色, $\times 10$, d ルーベ像, ワンギーソン染色, e ルーベ像。RE:直腸粘膜上皮, RM:直腸固有筋層, Rm:直腸粘膜下層)

て発生し、卵巣の病巣は卵巣表層上皮の化生に由来し、そして、直腸腔中隔の病巣は平滑筋の増生を含む子宮筋筋症と捉え、遺残ミューラー管の化生によって発生する第3の内膜症であると考察している。しかしながら、遺残ミューラー管の化生を証明する確固たる根拠はなく、また直腸腔中隔に孤立性に発生する内膜症は臨床的にはむしろ稀な印象がある。図4に、直腸腔中隔に主病変を有する内膜症の症例を示す。44歳の2回経妊2回経産女性で、主訴は排便痛と血便である。骨盤MRI検査では、直腸腔中隔から直腸にかけて3 cm大の腫瘤影が認められた (図4 a)。大腸内視鏡検査では、肛

門より5 cmの部位に狭窄と易出血性の多発・集簇するポリープ状の隆起性病変が確認された (図4 b)。術中所見では、高度な骨盤内癒着が認められ、仙骨子宮靭帯、骨盤腹膜や卵巣にも内膜症病巣が及んでいた。手術は、子宮全摘出術、両側付属器切除術に加え直腸超低位前方切除術を施行した。組織学的には、直腸の固有筋層を越え、直腸上皮を内膜症病巣が穿破していく様子が確認された (図4 c)。この症例についてさらに組織学的に検討を加えた結果、直腸壁の肥厚がみられ、直腸腔靭帯から粘膜下層に内膜症が拡がり、固有筋層外側の直腸腔靭帯の結合組織内に著明な線維化と平滑筋増生が認めら

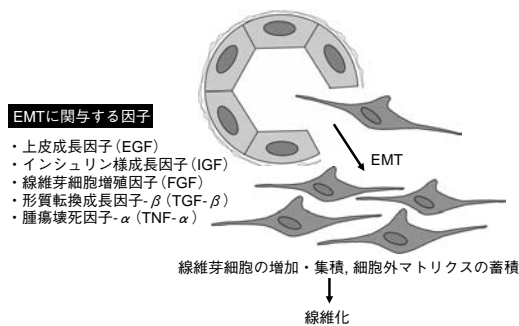


図5 子宮内膜症における線維化と上皮間葉移行
Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)

れ、多発性のミニ子宮、あるいは adenomyotic nodules として観察された (図 4 d, e). 内膜症は病巣周囲の線維化と癒着を特徴とする。最近になって線維化は、局所の上皮細胞が間葉系細胞に変化する上皮間葉移行 (epithelial mesenchymal transition: EMT) に伴って引き起こされる線維芽細胞の増殖・浸潤が病態の本質であると考えられている [10]. EMT には種々のサイトカインが関与し、細胞外マトリクスの蓄積、そして線維芽細胞の増加と集積をきたす。すなわち、内膜症、特に deeply infiltrating endometriosis の進展には EMT に伴って惹起される線維化が特に重要であると考えられる [10] (図 5)。

呼吸器臓器の子宮内膜症

呼吸器臓器の内膜症は、骨盤内の内膜症と比較するとその頻度は非常に稀である [5]. 肺内膜症と胸膜内膜症に大きく分類され、胸痛、咳嗽、咯血、血痰などのさまざまな臨床症状を呈する。特に胸膜内膜症の場合は、約 80% に月経時に気胸を繰り返す月経随伴性気胸の病態を呈し、保存的あるいは外科的治療を行っても再発をきたし、その対応にはしばしば苦慮する。

骨盤内の内膜症にも増して呼吸器臓器の内膜症の発生機序は不明であるなか、諸説が唱えられている。その 1 つが血行性・リンパ行性転移説で、子宮内膜組織が経静脈的あるいは経リンパ行性に巡回し、心臓に至り肺動脈や他の動脈系を経て肺や胸膜に生着するというものであ



図6 子宮筋腫で摘出した症例の子宮筋層の血管内に観察される子宮内膜組織 (矢印). (HE 染色, $\times 40$)

る。これには、子宮内膜搔爬術や帝王切開術、経膈分娩時の操作が誘因になると考えられている。図 6 には、子宮筋腫で摘出された症例の子宮筋層の血管内に病理組織学的に偶然に捉えられた子宮内膜組織を示すが、このような症例に出くわすと、肺に代表される遠隔実質臓器の内膜症では、血行性の転移、生着による発生過程が有力と考えられる。

もう 1 つの発生機序として播種説、遊走説が提唱されている。月経時に腹腔内へ逆流した子宮内膜片が横隔膜に播種し増殖するという説であるが、これを考えるうえで興味深い症例を図 7 に提示する。59 歳の 4 回経妊 3 回経産女性で、急激な貧血の進行と血胸の増悪をきたした良性卵巣腫瘍茎捻転の症例である。茎捻転による腫瘍の破綻によって生じた腹腔内出血が横隔膜の小孔を通じ陰圧である胸腔内に流入し血胸をきたしたもので、横隔膜交通症 (porous diaphragm syndrome) の病態を呈した [11]. この症候群は、先天的あるいは後天的に発生した横隔膜の小孔を通して、貯留液、血液、ガスや組織などが胸・腹腔内を交通することから生じる。月経随伴性気胸は、その約 90% が右側に生じると報告されている [12]. 横隔膜の小孔は右側に多く、また腹腔内には時計回りの還流が存在することから、右側横隔膜の小孔を介する腹腔と胸腔の交通によって生じる横隔膜交通症の病態の 1 つとして、月経血が胸腔内に流入し呼吸器臓器の内膜症の発生に至る可能性が推察

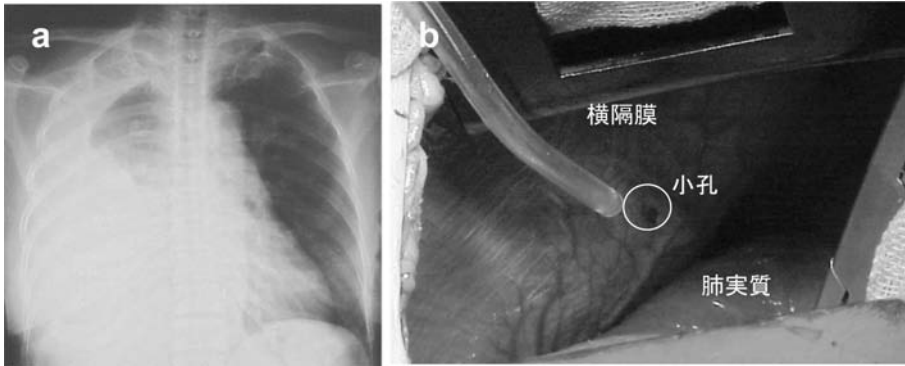


図7 症例 59歳 4回経妊3回経産 女性 右側卵巣腫瘍 (良性, 茎捻転), 横隔膜交通症 (Porous diaphragm syndrome)
 胸部単純X線撮影 (a): 右側胸水の貯留が認められ, 右側肺野は中葉に含気が少量みられるのみである。
 開胸時所見 (b): 開胸時には約2,000mlの血性胸水が認められ, その吸引後に右側横隔膜に5mmの小孔が確認された。同孔を通じて腹腔内から右側胸腔内に血液の流入が観察された。

される。

皮膚子宮内膜症

皮膚内膜症として, 腹壁瘢痕部内膜症の症例を図8に提示して考察を加える。症例は, 36歳の1回経妊1回経産女性で, 9年前にPfannenstiel切開による帝王切開術で児を娩出している。約5年前から, 帝王切開の創部に一致して腫瘍感を自覚するようになり, 月経時に増強する疼痛が認められていた。1年前より, さらに強い疼痛を自覚するようになった。骨盤MRI検査では, 恥骨上腹壁直下にT1ならびにT2強調画像で一部に高信号を示す境界不明瞭な径3cmの結節性病変が認められた (図8 a, b, c)。経皮的に生検を施行し, 腹壁瘢痕部内膜症と診断, 切除術を施行した (図8 d)。患者の同意を得て, 月経周期18日目の手術日に子宮内膜組織を採取し, 腹壁瘢痕部内膜症との組織性格の相違を免疫組織化学的に検討した。その結果, 検討したサイトケラチン, epithelial membrane antigen, ビメンチン, エストロゲン受容体, プロゲステロン受容体, CD10のいずれも, 正所の内膜と内膜症で同じ染色性を示した。このことを参考にしても, 手術創部の瘢痕部に認められる内膜症では, 手術操作によって子宮

内膜が異所性に生着する機械的移植で発生過程の説明が可能であると考えられる。

リンパ節の子宮内膜症

リンパ節の内膜症は, まさしく経リンパ管性移植説によって説明されると考えられる。リンパ節の内膜症のほとんどは無症状であり, 悪性腫瘍で郭清されたリンパ節において顕微鏡的に偶然に診断に至ることがしばしばである。表2は, 当施設において婦人科悪性腫瘍で骨盤リンパ節郭清術を施行した76症例の検討で, このうちの1例 (1.3%) のリンパ節に組織学的に内膜症が確認された [13]。さらに, 卵管上皮に類似する管腔である endosalpingiosis が3例に認められた。リンパ節の内膜症は, deeply infiltrating endometriosis に高い頻度で合併して認められることが報告されている [14]。臨床的には, 上述した endosalpingiosis に加え, 卵巣の漿液性境界悪性腫瘍のリンパ節転移との鑑別が重要であることについても言及しておく。

おわりに

内膜症の発生に至る病態を一元的に説明することは不可能で, 発生臓器毎に異なる機序を経て発生する症候群としての捉え方が正鵠を得ている [4]。特に, 特異部位の内膜症に焦点を絞

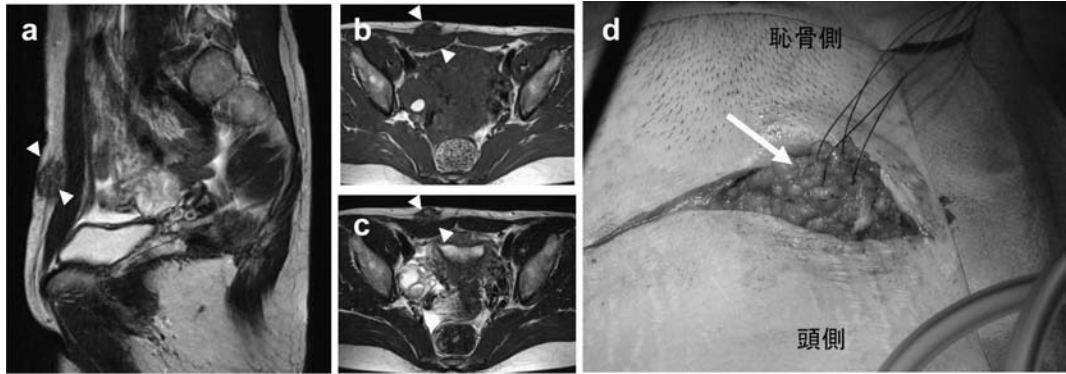


図8 症例 36歳 1回経妊1回経産 女性 腹壁瘢痕部子宮内膜症
 骨盤MRI検査：骨盤部腹壁直下、腹直筋鞘前葉に接するように存在するT1強調画像ならびにT2強調画像で一部に高信号を示す境界不明瞭な1.5×2.5×3.0cmの病巣が認められる。右側卵巣にはチョコレート嚢胞を疑う所見が認められる（a：T2強調画像矢状断，b：T1強調画像水平断，c：T2強調画像水平断）。
 手術所見（d）：皮膚切開直下に脂肪組織との境界不明瞭な腫瘍が認められる。腫瘍は腹直筋鞘前葉と強固に癒着しており、癒着部の腹直筋鞘前葉とともに腫瘍を摘出した。

表2 婦人科悪性腫瘍の診断で郭清した骨盤リンパ節の組織学的検討(熊本大学, 1989~1990年:n=76)

	例数	癌転移 (+)	良性の病変
		癌転移 (-)	
子宮頸癌	35	8	2 (endosalpingiosis)
		27	
子宮体癌	18	2	1 (endosalpingiosis)
		16	
卵巣癌	16	8	
		8	
他の腫瘍	7	1	1 (子宮内膜症)
		6	

り発生機序を考察すると、さらにその感を強くする。そして、臨床的には、特異部位の内膜症では、症状、理学所見や画像所見において時に思わぬ情報を提供する。内膜症の好発年齢や月経周期による変化、さらに臓器特異性を考慮することによって、正確な診断、そして症例にとって最も重要な適切な治療がもたらされる。

本稿の要旨は、第31回日本エンドメトリオーシス学会（2010年1月17日，京都市）における基調講演で発表した。なお、頁数の都合により、発表

内容の一部については割愛した。

[共同研究者]

熊本大学大学院生命科学研究部産科学婦人科学

本原研一，伊藤史子，松尾勇児，齋藤文誉，高石清美，山口宗影，本原剛志，河村京子，宮原陽，岡村佳則，大竹秀幸，本田律生，田代浩徳，大場 隆，岡村 均（名誉教授）

慶応義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部

佐谷秀行

文 献

[1] Hudelist G et al. The migrating adenomyoma : past views on the etiology of adenomyosis and endometriosis. Fertil Steril 2009 ; 92 : 1536 - 1543
 [2] Sampson JA. Perforating hemorrhagic cysts of the ovary. Their importance and especially their relation to adenomas of the endometrial type. Arch Surg 1921 ; 3 : 245 - 323
 [3] Sampson JA. Inguinal endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1925 ; 10 : 462 - 503
 [4] 片瀧秀隆. エニグマティックな骨盤臓器疾患；子宮内膜症. エンドメトリオーシス研究会誌 2008 ; 29 : 22 - 31
 [5] Clement PB. Diseases of the peritoneum. In : Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 5th edition, New York : Springer-Verlag 2002 ; 729 - 789
 [6] Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to

- menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927 ; 14 : 422 - 469
- [7] Mostoufizadeh M et al. Malignant tumors arising in endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1980 ; 23 : 951 - 963
- [8] 河村京子ほか. Polypoid endometriosis. 産婦の実際 2007 ; 56 : 1463 - 1469
- [9] 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
- [10] 片淵秀隆. 子宮内膜症の最新の知見. *FUJI Infertility & Menopause News* 2008 ; suppl 1
- [11] Saito F et al. Twisted ovarian tumor causing progressive hemothorax : a case report of porous diaphragm syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2008 ; 66 : 134 - 137
- [12] Alifano M et al. Thoracic endometriosis : current knowledge. *Ann Thorac Surg* 2006 ; 81 : 761 - 769
- [13] Tohya T et al. Endosalpingosis in the pelvic peritoneum and pelvic lymph nodes. *Acta Obstet Gynaecol Jap* 1991 ; 43 : 756 - 762
- [14] Abrao MS et al. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril* 2006 ; 86 : 543 - 547