

シンポジウム 1 子宮筋腫の発育制御とその管理

(4) MR ガイド下集束超音波療法(MRgFUS)による
子宮筋腫の治療と管理慈恵会新須磨病院婦人科
部長 福 西 秀 信Treatment of Uterine Leiomyoma with Magnetic Resonance-guided
Focused Ultrasound Surgery (MRgFUS)Hidenobu FUKUNISHI
Jikeikai Shinsuma Hospital, Department of Gynecology, Kobe

Key words : MRgFUS · MRI · FUS · Uterine myoma · Non-perfused ratio

緒 言

子宮筋腫は婦人科臨床のなかで最もよく遭遇する腫瘍である。その治療にはかつては手術療法がすべてであったが、今日ではホルモン療法¹⁾²⁾、子宮動脈塞栓術(uterine artery embolization : UAE)³⁾⁴⁾、集束超音波療法(MR guided Focused Ultrasound Surgery : MRgFUS)^{5)~12)}などの子宮を温存し症状改善と筋腫縮小をはかる新しい低侵襲治療法が登場してきた。特にMRgFUSはMRガイド下に筋腫をモニターしながら超音波集束装置を使って筋腫を治療することができ、被曝することなく日帰り治療ができることから世界的にも注目を集めている。

当院では2004年6月に倫理委員会の承認を得て子宮筋腫に対するMRgFUS療法を開始した。ここではこの新しい治療法の有効性と安全性について検討し、治療後に症状が再発した筋腫について、手術療法が選択された場合にはその病理組織よりMRgFUS抵抗性の原因を検討した。

対象と方法

対象：2004年6月から2007年3月までの間に、症状を有する子宮筋腫があってMRI-T2像より筋腫結節を確認でき、その長径が3~12cmまでのもので、T1およびダイナミック造影検査で悪性の可能性や高度に変性した筋腫を除外できた81名(年齢40.5±4.6)を対象として、書面で同意を得たうえ治療を行った。対

象症例のMRIフィルムは神戸大学もしくは獨協医大の婦人科領域のMR画像に精通した放射線科医の読影レポートを参考にして婦人科医が適応の最終判定と治療を行った。次のような症例は適応から除外した。下腹部正中に既往手術創を有する者、有茎性筋腫(粘膜下、漿膜下)、仙骨近くの背側にある筋腫、骨盤内急性炎症のあるもの、妊娠・授乳中のもや閉経後の筋腫、MRIやその造影剤の禁忌症例。また筋腫が大きい場合や筋腫結節の数が多いものには本治療を2回行った。

治療装置：1.5-Tesla MRI system (Signa EXCITE XI ; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)に治療テーブル ExAblate2000®system (Version 4.12, InSightec, Tirat Carmel, Israel)を組み合わせて治療を行う。患者はこのテーブル上に腹臥位で治療を受ける。下腹部が接する部位には208個のエレメントからなる超音波(piezoelectric phased-array transducer)が内蔵されていて、皮膚から2~12cmまでの範囲に筋腫があれば超音波を集束させて、同部を60~90℃に焼灼し非可逆的組織壊死を誘導することができる。凹面トランスデューサーの周囲は脱気水で満たされ、ゲルパッドを介して腹壁皮膚と密着する。治療に先立ってこの超音波の通過域には気泡や恥骨がないことを十分にチェックする。気泡や恥骨を避けるためにトランスデューサーはテーブルに対して水平XY方向に移動、傾

斜をかけることができる。スポットサイズは長さ10～45mm, 直径1.5～6.0mmの範囲で選択が可能で, その周波数は0.95～1.35MHzまで調節することができる。

治療手順: 臍から恥骨上までを丁寧に剃毛し, Foleyカテーテルを挿入して, 肺塞栓防止用のストッキングを着用してジアゼパム5mg経口投与後MRI検査室に入る。MRI冠状断像上で筋腫辺縁より約0.5cm内側に治療計画線を描いて, ソフトウエアにより自動的に形成されたスポットを順次治療する。このスポットは随時追加も削除も可能である。腸管や恥骨, 坐骨神経へ超音波の干渉がないかをチェックする。鎮痛目的でペンタゾシン15mgを点滴の側管より投与し, ソニケーションを開始する。さらなる痛みの時には緊急停止ボタンを使用できるように常時把持させる。まず組織障害を起こさない程度の弱いエネルギー量でターゲットの焦点位置を確認・調整し, 続いて治療を達成しうる至適量のエネルギー量を確認して治療ステージに入る。治療は約20秒のソニケーションと約90秒のクーリングを繰り返すが, スポットサイズにより若干の変動がみられる。長径約10cmの筋腫で, ポジショニングを含めて治療所要時間はおおよそ3～4時間になることが多い。治療終了後にGd(ガドペンテ酸メグルミン, マグネスコープ®)造影T1強調像を撮影し焼灼範囲の確認を行った。

MR画像解析: T2強調像の信号の高低から次の3型に分類した。骨格筋と同程度の低信号のものをI型, 骨格筋より高信号で正常子宮筋層より低信号のものをII型, 正常子宮筋層と同程度またはそれより高信号のものをIII型とした。FUS治療終了直後, 6カ月, 12カ月目にはGd造影T1強調像に基づいて, 非造影領域の体積をsum of slice法で求め, 非造影領域の体積(non-perfused volume NPV)の筋腫体積に占める割合を非造影領域率(non-perfused ratio NPR)とした。MRgFUS治療6カ月, 12カ月後にMRI検査を行い, T2強調像から筋腫結節の体積を求め, 治療前の筋腫との比を求めた。ただし, 同一筋腫を2回に分けて治療したときには2回目終了から経過月数を算定することとしたが, 今回の体積変化の統計からは2回目の治療を行ったものは除外した。

自覚症状の推移: 治療後3カ月, 6カ月, 12カ月, 24カ月目には治療後のフォローアップのために自覚症状の問診表を返信用封筒とともに送付すると共に, 来院することを勧めた。問診の内容はSpiesの自覚症

状に関する性器出血と圧迫症状を主にした8項目の問診¹³⁾にさらに疼痛に関するわれわれの試作の4項目を追加した症状重症度スコアで行った¹⁴⁾。

病理組織学的検討: 治療後に症状が再発したために, 手術療法を選択した症例では, 摘出筋腫のHE染色にて病理組織学的診断を行い, さらに神戸大学病理学教室の協力で免疫組織化学的に一本鎖DNA, Ki-67, CD34, COX-1, COX-2, MITF, TSLC1の発現局在を検討した。

成績

I. 治療直後の非造影領域率(NPR)

症例1は子宮前壁の大小2個の筋腫がMRgFUSで治療された(図1)。1個は内膜面に突出した174cm³の大きい筋腫でT2強調像では子宮筋層よりも高信号を呈していた。もうひとつは子宮の前壁で漿膜面に突出した21.3cm³の小さな筋腫で, T2強調像は骨格筋に匹敵する低信号のものである。前者の焼灼効果は非常に悪く, そのNPRは9.3%であった。これに対して漿膜下の小さな低信号の筋腫は90.6%で辺縁まで治療ができた。

以上の事実を参考にして①筋腫の大きさ, ②発生部位, ③信号強度によってNPRが影響を受けるのかを

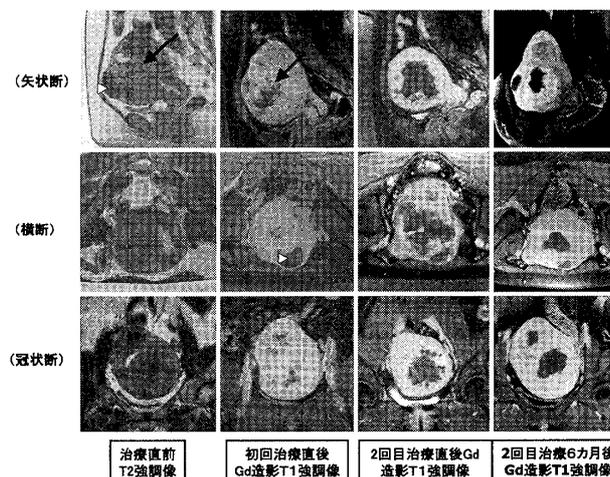


図1 症例1. 41歳. 多発筋腫のMRgFUS療法(腹臥位). 治療前のT2画像より子宮前壁の2つの筋腫(▷と◁)が治療された。その後, Gd注射後のT1造影検査から造影領域率NPRを求めた。◁の筋腫は初回治療時のNPRは9.3%であった。再治療で48%まで焼灼できたが, 6カ月後には周辺からの再発が目立つ。▷の筋腫は初回治療時に90%以上のNPRであった。

検討した。

1. 筋腫の大きさと NPR

筋腫の体積を 100cm³ 未満, 200cm³ 未満, 300cm³ 未満, 400cm³ 未満, 400cm³ 以上の 5 段階に分けて NPR を検討した。その結果 NPR は 51.5±24.6% (n=49), 50.6±21.4% (n=32), 54.1±15.1% (n=23), 52.1±18.1% (n=7), 47.6±22.8% (n=16) となり, 大きさは NPR には有意な影響を与えないものと思われる。

2. 筋腫の存在部位と NPR

粘膜下筋腫, 筋層内筋腫, 漿膜下筋腫に分けて NPR を検討してみたところそれぞれ 53.7±23.6%, 53.6±21.2%, 47.1±18.9% で部位による NPR には有意差はなかった (p=0.24)。

3. 筋腫の信号と NPR

T2 強調画像から I~III 型に分類してその NPR を検討してみると I 型と II 型では約 55% であるのに対して III 型は 38% と有意に不良であった(図 2)。

各タイプに属する筋腫の単位体積を治療するに要

したエネルギーは I 型, II 型, III 型ではそれぞれ 1,516, 1,133, 2,587 ジュールで III 型が最も高かった。また治療中の緊急停止ボタンの使用は III 型の治療時に多いことは報告した¹¹⁾。このことは高エネルギー治療に基づく痛みや熱感が強いことから患者が反応したものだと思われる。

4. 筋腫治療法のバリエーション

症例 2 では近接する 2 つの筋腫 A と B を合わせて, ひとつの腫瘍とみなして両者の間に介在する筋層もあわせて治療計画線を描き治療した(図 3)。その結果, 治療終了時には NPV はそれぞれの子宮筋腫内に限局しており, AB の筋腫の間に介在する筋層は矢印で示されたように温存されていた。筋腫を取り囲む周囲の血流が多いことから筋層部分が温存されたものと思われる。

II. 治療後の MRI 画像の変化

1) 焼灼治療良好例における 6 カ月以降の MRI の変化

症例 3 は治療後 18 カ月まで非造影領域が辺縁まできれいに維持されている良好な治療効果のものである。このような症例での T1 強調像では 6 カ月目にはやや高信号がみられ, T2 強調像では低信号の背景に次第に高信号が強くなっており, 12 カ月, 18 カ月とさらに高信号になっていくのがみられた(図 4)。一方, 治療直後の焼灼効果良好例でも 6 カ月目には NPV が縮小するものでは T1 強調像の変化は乏しく T2 強調像では NPV に相当していろいろな信号のものがみられ

MRI-T2 強調画像画像	I 型	II 型	III 型
非造影領域率 (%) (mean±SD) (筋腫数:n=127)	53.1±23.4 (n=43)	54.1±19.1 (n=66)	37.9±21.3 (n=18)

治療症例 81 人 (I 型 24 人, II 型 52 人, III 型 18 人)

P values (one-way ANOVA):

P > 0.05 for I vs II, P < 0.001 for I vs III, P < 0.001 for II vs III.

図 2 筋腫のタイプ別 NPR。T2 強調画像から筋腫を 3 型に分類して焼灼治療効果を比較した。

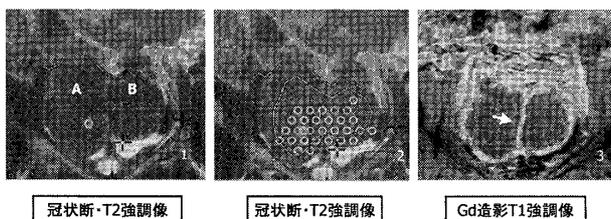


図 3 症例 2。近接する 2 つの筋腫 (A と B) をひとつの腫瘍とみて治療方針を立てた。介在する筋層も含めて治療した。治療後には筋層は造影領域として残存している。

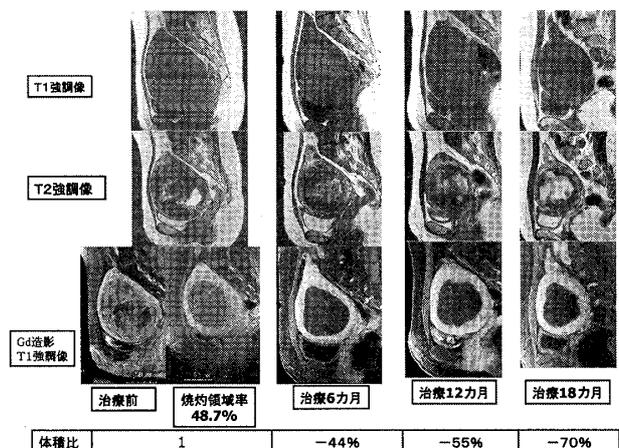


図 4 症例 3。36 歳。焼灼治療良好例の治療後 18 カ月までの T1 強調像, T2 強調像, 造影 T1 強調像。特に T2 像では筋腫内部の信号の変化が著しい。

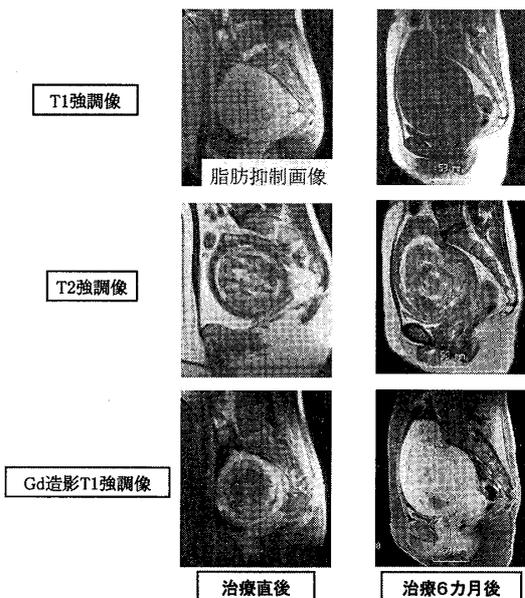


図5 症例4. 38歳. 治療経過不良例. MRgFUS治療直後はNPR 54.2%と良く焼灼できたが, 6カ月後にはNPRが著しく減少. 過多月経の症状も再発してきた.

た(図5).

2) 焼灼不良例の経過

①筋腫が仙骨近くにある場合には筋腫辺縁の焼灼治療が困難な場合がある. その時には造影領域から再増生してくるものが多いが, これとは逆に6カ月目には辺縁がさらに円滑な造影欠損となるものが数例みられたことは報告した¹⁵⁾. この傾向は今回3カ月目で既に確認することができた. おそらく初期の段階でGd造影部位の血流が遮断されていたものと思われる(図6).

②治療直後の焼灼不良の場合には通常は上記のような経過を期待することは難しく, 6カ月目には辺縁からの増生がみられ, NPVは減少していくものが多い¹⁵⁾. その場合には造影T1強調像でそれを確認でき, その変化がT1強調像およびT2強調像にも反映され, T2強調像では, 上述の焼灼良好例における6カ月後のNPV縮小と同様にいろいろな変化がみられた(図1).

3) 2回目の治療後の変化

初回の治療でNPRが不良の場合には, 治療を繰り返し行うことも可能である. 症例1では初回のNPRが9.3%であったため6カ月後に再治療が行われ, NPVが48%まで拡大したが(図1), その後6カ月目

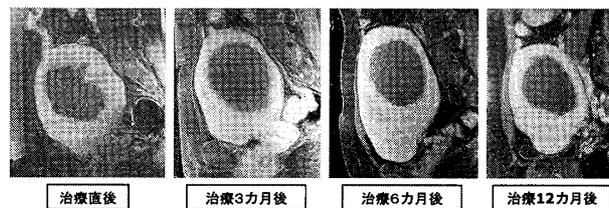


図6 症例5. 42歳. 治療後の造影T1強調画像. 治療直後には辺縁部の造影領域が残存. 仙骨近くの筋腫部分は超音波治療による神経障害を回避するために十分に焼灼されなかったが, 3カ月, 6カ月, 12カ月とマージンまできれいな非造影領域が保たれていた.

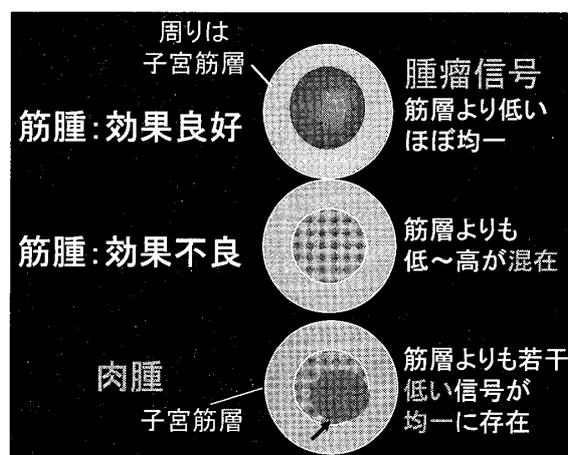


図7 MRgFUS後6カ月目のT2強調像の治療効果良好例, 不良例, 肉腫の比較. 特に肉腫を治療した場合には周囲に比べ増殖スピードが速いために腫瘍細胞が塊↑を形成(仮定)して焼灼されたところに増殖していると思われた.

には辺縁部から造影領域の拡大がみられ, 再発しているものと思われた. このように再治療時にはNPVが拡大されても, すぐに辺縁部から再増生がみられるものがあり, MRgFUS治療に抵抗する筋腫細胞の存在が推定された.

4) 誤って肉腫をMRgFUSで治療した症例

治療前には肉腫と診断することができずに, 筋腫として治療したものでは6カ月後には過多月経が再発し, T2強調像で子宮筋層よりやや低信号の腫瘍が, 一部壊死を伴いながら焼灼された部位に向かって, 境界の保たれた腫瘍として増生する像がみられ, 造影T1強調像からも確認された. 術後の病理検査では子宮筋腫を併存した平滑筋肉腫であった. その詳細は他誌¹⁶⁾に報告しているが, MRgFUS後の6カ月目T2強調像

を肉腫ではない症例と対比したものを模式図(図7)で示す。この症例ではMRgFUS治療直後から十分に焼灼できていない悪性腫瘍の部分が、比較的良好に焼灼され壊死になった筋腫組織の中に向かって増生していくために、この時点では子宮全体の大きさにまでは変化がみられていないことに注意したい。MRgFUS後の異常の診断には自覚症状の聴取とT1, T2強調像や造影像のすべてからの総合的な診断が重要と思われた。本例は肉腫の根治術後1年を経過するが健在である。

5) NPRと6カ月後の筋腫の縮小率

これらの治療例より「FUS治療直後のNPR」と「6カ月後の筋腫の縮小率」には正の相関がみられた($r=0.64$)¹¹⁾¹⁷⁾。また「6カ月後の筋腫の縮小率」と「症状重症度スコアSSS-12の改善度」との間にも正の相関がみられた($r=0.42$)¹⁴⁾。

6) GnRHアゴニスト非投与例と前投与例の6カ月, 12カ月の筋腫縮小率の変化

筋腫のタイプごとに筋腫の体積変化を図示した(図8)。なお2回治療を行ったものは除外した。

① GnRHアゴニスト非投与例の体積変化

I型, II型では6カ月後にはそれぞれ40%から35%程度の縮小がみられるのに対してIII型の縮小は期待しにくい。12カ月目にはIII型筋腫が急に縮小したようにみえるが、6カ月時点で効果不良であったものが12カ月までに代替療法を受けたり、フォローアップに来院されなかったりのドロップアウト症例があ

り、効果のよいものが強調された結果と思われる。代替療法を受けたものについては後述する。

② GnRHアゴニスト投与例

いろいろな種類のGnRHアゴニストが、さまざまな期間にわたって前投薬をされていた。紹介を受けた時点で治療を行ってきたが症例数の少ないこともあって、統計的な分析はできていないがIII型は効果不良と思われた。

Ⅲ. 自覚症状の推移

自覚症状の推移をGnRHアゴニストが前投与されていない症例について検討した。治療前の約40ポイントから治療開始後3カ月目には20ポイントの低下がみられ¹⁴⁾、その後もこの低いポイントを維持しており、FUS治療により自覚症状が有意に改善されていた。また6カ月時点で10ポイントの改善を示したものが78%にみられた¹⁴⁾。

Ⅳ. 有害事象

治療中に軽度の痛み、熱感はしばしばみられるが、治療に耐えうる範囲のもので、翌日以降にまで症状が残ったものとしては腰痛や足の痛み(10%)、腹痛(23%)、性器出血(20%)、発熱(4%)、血尿(2%)、皮膚の発赤・水泡(1%)である。いずれも重篤なものは経験していない。

FUS治療後特に1週間は高頻度に採血することをお願いして、了解を得られた1例に対して、LDHおよびその分画の推移を求めたものではLDHとisozyme 3が治療初期には高値となっていた(図9)。

Ⅴ. 代替療法が必要になった症例

FUS治療を行った81例のうち、3~33カ月間(中央値20.1カ月)に代替療法を受けたものが11例(13.6%)あり、経血量の著しい増加によるものが多かった。その内訳は子宮全摘術4名、核出術3名、TCR1名、UAE3名であった。これらのうち10名が治療前にGnRHアゴニストで治療されていた。代替療法が施行されるまでの期間はFUS後6カ月までが1例、12カ月までが8例、12カ月以降が2例で、FUS治療後症状の再発は6カ月前ごろが多かった。しかしただちに手術療法を選択できない事情を有する 경우가多く、GnRHアナログで止血をはかってから時期をみて手術療法が行われたものが多い。一方、粘膜下筋腫がFUS後に有茎性粘膜下筋腫となったものではTCRでこれを摘出することにより症状は劇的に改善した。

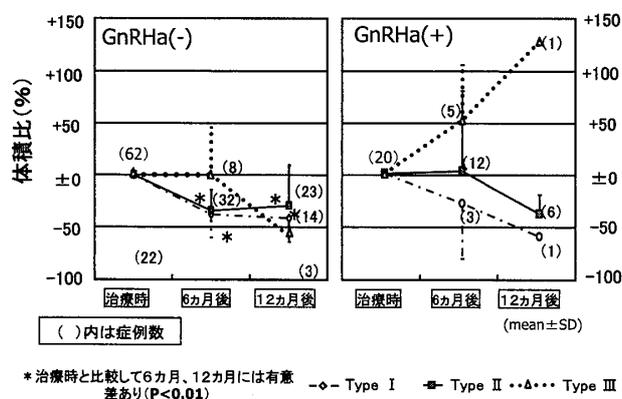


図8 治療後12カ月まで経過をみられた筋腫の体積変化, GnRHa(-)はMRgFUS治療前にはGnRHa投与が行われていなかったもの。GnRHa(+)は治療前にGnRHaが投与されていたもの。

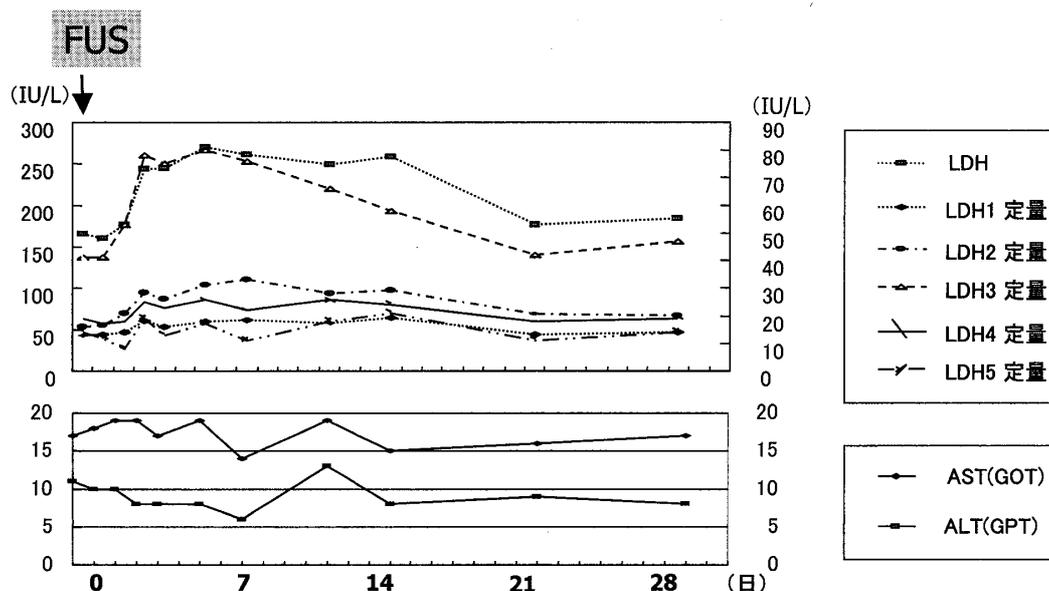


図9 症例6. 31歳. MRgFUS治療後のLDHおよびその分画ならびにASTとALTの推移.

VI. 病理組織学的検討

FUS後の症状再発のために当院で筋腫核出術(3例)や子宮全摘術(3例)を選択したものでは筋腫は非常に軟となっていた。病理検査の一部はすでに報告したが¹⁸⁾非造影領域のHE染色所見は腫瘍の液化化、硝子化、空胞変性を呈し、壊死巣へのマクロファージの集簇や閉塞した血管や線状に変性した核をもつ像がみられた¹⁹⁾。一方, MRgFUSの治療に抵抗性を示した部位はGdで造影効果がみられる部位で, 細胞成分の多い富細胞性平滑筋腫の像を示し, 多数のマスト細胞の浸潤がみられた。

1本鎖化したDNAはFUS治療良好部では細胞の細長く伸びた核や血管内皮の核に強く陽性にみられたが, FUS抵抗性領域ではほとんど染色されずこの領域では融解壊死することなく生存を続けることが推測された。

また, FUS抵抗性を示した富細胞成分とFUS感受性がみられた筋腫部分の境界付近の血管因子をCD34染色から検討してみるとFUS抵抗性を示した富細胞性部分では毛細管網の密度が高く, ジュソイド様構造を呈し, 効果的に熱の拡散を行うラジエータとしての機能を有していることが推測された(図10)。細胞の増殖能を反映するマーカーKi-67は血管内皮細胞の一部に陽性にみられた。富細胞性部分では周辺組織に比べ, 多数のMITF陽性のマスト細胞の浸潤がみられた。またNecl-2はマスト細胞の浸潤している富細胞成

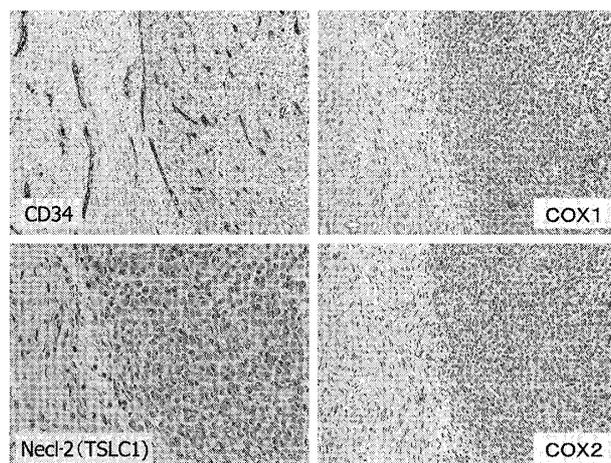


図10 MRgFUSにて過多月経が再発してきたために子宮全摘が行われた症例の筋腫結節の組織化学的検討。治療に抵抗を示した富細胞性部分ではCD34は血管内皮細胞に染色され, 密度が高く, 網目状構造を示している。マスト細胞との接着に関わるNecl-2が富細胞成分で陽性で, COX-1, COX-2も同部で陽性を示した。ストレス抵抗性のプロスタグランディンの産生がFUS抵抗性に関連していると思われる。

分とマスト細胞そのものに強い発現をみた(図10)。またFUS抵抗性を示す富細胞成分では, COX-1, -2の発現が優位に高かった。

考 察

超音波は体内の多くの組織を容易に通過し, 多数の

超音波を一点に集束させるとその部位で高熱を発生し組織壊死を誘導することはすでに60年前に明らかにされていた。そこで筋腫の位置や輪郭などの情報をMRIによってガイドし、焼灼部位でのプロトンの位相のずれを温度計測に応用する位相差分法を取り入れられたMRI装置と200余個のエレメントからなる超音波を筋腫組織内に集束させて熱凝固することができるExAblate2000®装置を組み合わせ、メスを使わない画期的な治療法が今世紀初頭より臨床応用された^{5)~7)}。この装置を使えば少量の鎮痛剤だけで、約3時間をかけて筋腫だけを焼灼して、治療後は1時間ほどの休憩で帰宅ができるので、筋腫の日帰り治療として世界で注目されている。欧米での初期の治療はFDAの申請を考慮して筋腫の中央部分を33%だけ焼灼して安全性と有効性が検討されることになり^{5)~7)}、病理組織学的にはMRI画像上のNPVの部分と一致した焼灼効果がみられた⁵⁾⁶⁾。さらに焼灼範囲を拡大して検討された結果、安全性は変わらず、自覚症状の改善率が高くなったことから²⁰⁾²¹⁾、その後は筋腫辺縁部の治療計画については治療施設での判断に委ねられることになった。

そこでわれわれは筋腫の辺縁部よりおよそ0.5cmほど内方に治療計画域を設定して治療してきた。その結果、焼灼率はI型、II型ではおよそ55%であるのに対してIII型では不良で、焼灼効果に及ぼす影響は筋腫の大きさや位置よりもMRI画像の信号の高低によるものが大きいことを明らかにした。この傾向はGnRHアナログでの治療に対する反応性とは全く逆の結果となっている²²⁾²³⁾。高信号を呈するものには血流の豊富さや富細胞性筋腫、変性子宮筋腫があり²²⁾超音波治療が血流によって温度上昇が阻害されるのに対して⁵⁾⁷⁾、薬物療法の効果は血流や血管の太さに関係するものと思われる¹⁾²²⁾。またMRgFUS治療直後のNPRと6カ月後の筋腫の縮小率には相関がみられるが¹¹⁾¹⁷⁾、NPRの良好なI型、II型でも6カ月後の縮小率がそれぞれ40から35%であったのに対してUAEの6カ月後の筋腫核の縮小率が60%⁴⁾と比較すると、縮小率からみたMRgFUSの効果はやや劣るように思われる。これは子宮筋腫が原則として良性のものであり、MRgFUSでは必ずしも筋腫の全域を焼灼しなくても治療の安全性を優先して、症状の改善が少しでもみられうる程度のNPRでよしとしていたのがひとつの原因と考えられる。UAEが筋腫と筋層を含めた治

療であるのに対して、FUSは筋腫の内部だけの治療にとどまっていることがその効果の相違点とすれば、筋腫内の治療域を少し大きくしてもよいのではないかと思われる。今回近接する2つの筋腫を合わせてひとつの筋腫とみなしてその中間に位置する筋層も治療してみたところ、この筋層は造影効果を示し焼灼されず温存されることになり、今後の治療範囲の設定にひとつの問題点を提起したことになる。また仙骨に接するほど近いところにある筋腫は周囲への組織障害を回避するためには十分に治療し難いものが多い。われわれは仙骨側の筋腫核が若干焼灼不十分なところがあっても3カ月以降には筋腫内が完全なNPVとなっている症例を数例経験¹⁵⁾しており、その機序を追求することにより、より安全な治療が開拓されることを期待している。MRgFUS治療中には皮膚の熱傷²⁴⁾や坐骨神経の障害⁵⁾⁶⁾などの報告があるので、マージンの外側にまで及ぶ治療には十分な注意が必要と思われる。特に術前剃毛不備に起因する下腹部の熱傷が多い²⁰⁾ということで、オイルやクリームを使つての剃毛は避けることになっている。

また自覚症状の改善度についてFUS治療症例の50%以上において、治療6カ月後には重症度スコアが10ポイント以上改善されており、海外でのスコアの傾向²⁰⁾²¹⁾と一致しており、MRgFUSは有用な治療法といえる。

筋腫が大きいものではGnRHアナログで3カ月間前処置をしたものでは良好な治療効果がみられたという報告がみられる²⁵⁾²⁶⁾。今回のわれわれの治療症例はいろいろな施設でさまざまな期間、多様な種類のGnRHアナログが投与されていたので正確にGnRHアナログのMRgFUS治療に及ぼす影響を把握できていない。われわれの症例では粘膜下筋腫を伴い、過多月経のためにGnRHアナログが投与されつつMRgFUS治療を希望して来院されたものが多く、治療一時的には改善はするが再び6カ月前後には出血量が多くなって代替療法が必要になったものが多かったことを考慮すれば、粘膜下筋腫へのMRgFUSの適応には慎重であるべきで、今後はGnRHアナログの前投与は3カ月として検討してみたい。

約2,500例の筋腫が世界でMRgFUS治療されており、そのうち23例の妊娠例が報告され11例の出産のうち4例が帝王切開になっている²⁷⁾。いずれも産科的な適応での帝切であったとされている。1例に帝切時

に筋腫を核出して大量の出血がみられたということであったが、既往のMRgFUSが今回の子宮筋層の収縮に影響を与えているかどうかは明らかではない。非妊子宮の筋腫の核出に際しても筋腫核が非常に軟となり周囲の筋層も比較的軟であったことからその収縮に影響があるのかは今後の検討に待ちたい。

MRgFUS治療後に代替療法を選択したもののうち筋腫を摘出したものではいずれも細胞成分の多い富細胞性筋腫が多かった。そこには多数のマスト細胞がみられたという点でも肉腫とは異なっており²⁸⁾、Ki-67の標識率も低かった²⁹⁾。そこでFUS治療抵抗性部分とFUS治療に感受性を示した部分の組織化学的検討を行うと富細胞成分の部位にNecl-2やCOXの発現が強く認められ、特にCOX-2は炎症などで誘導され、プロスタグランディンを産生して血管の新生や増殖、再生さらには細胞障害抵抗性に関与すると考えられる³⁰⁾。すなわちNecl-2、COX-2陽性を示すこの富細胞性成分は、横紋筋では、ストレス抵抗性を示す「筋衛星細胞」として同定された細胞形質³⁰⁾³¹⁾と類似したものであることが推定された。富細胞成分では同時にCD34の毛細血管の分布所見から血流の豊富さと相俟ってMRgFUSに強い抵抗性を示したと思われた。

謝 辞

本シンポジウムにおいて発表の機会をお与え下さいました第59回日本産科婦人科学会集会長丸尾 猛教授および座長の労をお執り頂いた小西郁生教授、岩下光利教授に深甚の謝意を表します。また共同研究者、研究協力者の方々にも感謝いたします。

共同研究者：新須磨病院婦人科医師 舟木 馨，神戸大学病理准教授 北澤莊平，同医師 北澤理子 獨協医大放射線科教授 楫靖，神戸大学放射線科医師 杉原 良。

研究協力者：新須磨病院：澤田勝寛，前田文夫，長井秀次，岸あずさ，野沢一代，高濱純子，藤本加奈子，久保美貴，水谷しのぶ，山口加代，初瀬尾久美子，脇 早苗，正森香葉子。(敬称略)

本研究は兵庫県医師会勤務医医学研究(MRF-H-11-05)の助成をえた。

文 献

1. 大戸寛美，南部吉彦，野々垣比路史，小西郁生，泰井俊造，藤井信吾，森 崇英，富樫かおり。Bus-erelinを用いた子宮筋腫・腺筋症の保存的治療とMagnetic Resonance Imaging(MRI)による評価。エンドメトリオーグス研究会会誌1989;10:

245—249

2. 小原範之，丸尾 猛。Progesterin 徐放型 IUS ならびに SPRM による子宮筋腫の管理。武谷雄二，丸尾 猛，吉村泰典編集主幹 先端医療シリーズ 39 産科婦人科の最新医療 東京：寺田国際事務所/先端医療技術研究所，2006；211—215
3. Ravina JH, Herbreteau D, Ciraru-Vigneron N, Bouret JM, Houdart E, Aymard A, Merland JJ. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet* 1995; 346: 671—672
4. 中村幸雄，岡宮久明，大島重雄，小菅浩章，百村麻衣，可知謙治，城田万紀子。EBMに基づく子宮筋腫の診療，子宮筋腫に対する子宮動脈塞栓術(UAE)の効果と問題点。産婦人科治療 2006；92：260—270
5. Stewart EA, Gedroyc WMW, Tempamy CMC, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, Shushan A, Hindley JT, Goldin RD, David M, Sklair M, Rabinovici J. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: Safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 48—54
6. Tempamy CMC, Stewart EA, McDannold N, Quade BJ, Jolesz FA, Hynynen K. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: a feasibility study. *Radiology* 2003; 226: 897—905
7. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, Stewart E, Tempamy C, Hynynen K, McDannold N, Inbar Y, Itzchak Y, Rabinovici J, Kim HS, Geschwind JF, Hesly G, Gastout B, Ehrenstein T, Hengst S, Sklair-Levy M, Shushan A, Jolesz F. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1713—1719
8. 福西秀信，舟木 馨，楫 靖，松尾博哉，濱名伸也，武内享介，小原範之，丸尾 猛。子宮筋腫に対する新しい治療法—集束超音波療法(FUS)32例の早期治療効果—。産婦治療 2005；91：340—344
9. 福西秀信，舟木 馨，濱名伸也，武内享介，丸尾 猛。子宮筋腫に対する集束超音波治療：その適応症の検討。産婦人科の進歩 2006；58：181—183
10. 福西秀信，舟木 馨，丸尾 猛。集束超音波治療による子宮筋腫の管理。武谷雄二，丸尾 猛，吉村泰典編集主幹 先端医療シリーズ 39 産科婦人科の最新医療 東京：寺田国際事務所/先端医療技術研究所，2006；28—31
11. Funaki K, Fukunishi H, Funaki T, Sawada K, Kaji Y, Maruo T. Magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids: Relationship between the therapeutic effects and signal

- intensity of pre-existing T2-weighted MR images. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 184, e1—6
12. 福西秀信. 新しい子宮筋腫の治療—集束超音波療法—. *日本医事新報* 2006; No. 4303: 49—52
 13. Spies JB, Coyne K, Gaaou NG, Boyle D, Skyrnarz-Murphy K, Gonzalves SM. The UFS-QOL, a New Disease-Specific Symptom and Health-Related Quality of Life Questionnaire for Leiomyomata. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 290—300
 14. 福西秀信, 舟木 馨, 藤本加奈子, 久保美貴, 水谷しのぶ, 川上ちひろ. 集束超音波療法(FUS)による子宮筋腫の症状改善度についての検討. *産婦科産* 掲載予定.
 15. Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Kato E, Maruo T. Therapie uteriner Myome mit Magnetresonanztomografie-gesteuertem, fokussiertem Ultraschall (MRgFUS). Studieüber die kontrast-negativen Areale des Myomrandes. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2007; 67: 336—340
 16. Fukunishi H, Funaki K, Ikuma K, Kaji Y, Sugimura K, Kitazawa R, Kitazawa S. Unsuspected uterine leiomyosarcoma: magnetic resonance imaging findings before and after focused ultrasound surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 724—728
 17. 福西秀信, 舟木 馨, 丸尾 猛. 子宮筋腫に対する集束超音波治療. *産婦治療* 2006; 92: 280—284
 18. 福西秀信. 集束超音波治療による子宮筋腫の管理. 鈴木光明, 吉村泰典編 *産婦人科専門医にきく最新の臨床* 東京: 中外医学社, 2007; 348—351
 19. 北沢莊平, 福西秀信, 舟木 馨, 北沢理子. 子宮平滑筋腫における集束超音波治療(FUS)抵抗性の機序(会議録). *日本病理学会誌* 2007; 96: 253
 20. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CMC, Inbar Y, Regan L, Gostout B, Hesley G, Kim HS, Hengst S, Gedroyc WM. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril* 2006; 85: 22—29
 21. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, Kim HS, Holland GA, Sarti DA, Hynynen K, Jolesz FA, Stewart EA. Uterine Leiomyomas: MR Imaging-guided Focused Ultrasound Surgery—Results of Different Treatment Protocols. *Radiology* 2007; 243: 885—893
 22. Yamashita Y, Torashima M, Takahashi M, Tanaka N, Katabuchi H, Miyazaki K, Ito M, Okamura H. Hyperintense Uterine Leiomyomata at T2-weighted MR Imaging: Differentiation with Dynamic Enhanced MR Imaging and Clinical Implications. *Radiology* 1993; 189: 721—725
 23. Oguchi O, Mori A, Kobayashi Y, Horiuchi A, Nikaido T, Fujii S. Prediction of Histopathologic Features and Proliferative Activity of Uterine Leiomyoma by Magnetic Resonance Imaging prior to GnRH Analogue Therapy: Correlation between T2-Weighted Images and Effect of GnRH Analogue. *J Obstet Gynaecol* 1995; 21: 107—117
 24. Leon-Villapalos J, Kaniorou-Larai M, Dziewulski P. Full thickness abdominal burn following magnetic resonance guided focused ultrasound therapy. *Burns* 2005; 31: 1054—1055
 25. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WG. Gonadotrophin-releasing hormone and magnetic-resonance-guided ultrasound surgery for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 49—54
 26. Smart OC, Hindley JT, Regan L, Gedroyc WMW. Magnetic resonance guided focused ultrasound surgery of uterine fibroids—The tissue effects of GnRH agonist pre-treatment. *Eur J Radiol* 2006; 59: 163—167
 27. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Regan L, Kurashvili J, Okada A, Gostout BS, Stewart EA. Pregnancies and deliveries after MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the conservative treatment of symptomatic uterine fibroids. *Human Reproduction* 2007; in print
 28. Oriti A, Mori A, Zhai YL, Toki T, Nikaido T, Fujii S. Mast Cell in Smooth Muscle Tumors of the Uterus. *Int J Gynecol Pathol* 1998; 17: 336—342
 29. Yavuz E, Güllüoğlu MG, Akbas N, Tuzlali S, İlhan R, İplikci A, Akhan SE. The values of intratumoral mast cell count and Ki-67 immunoreactivity index in differential diagnosis of uterine smooth muscle neoplasms. *Pathol Int* 2001; 51: 938—941
 30. Mendias CL, Tatsumi R, Allen RE. Role of cyclooxygenase-1 and -2 in satellite cell proliferation, differentiation, and fusion. *Muscle Nerve* 2004; 30: 497—500
 31. Shingai T, Ikeda W, Kakunaga S, Morimoto K, Takekuni K, Itoh S, Satoh K, Takeuchi M, Imai T, Monden M, Takai Y. Implications of Nectin-like Molecule-2/IGSF4/RA175/SgIGSF/TSLC1/SynCAM1 in Cell-Cell Adhesion and Transmembrane Protein Localization in Epithelial Cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 35421—35427

Synopsis

Uterine leiomyoma is the most common pelvic tumor in women. Although hysterectomy has long been the standard treatment for uterine myoma, some uterus-preserving alternatives are available today. Among these, magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) is a minimally-invasive procedure that uses high intensity ultrasound waves to ablate tissue. The present study investigates the efficacy of MRgFUS in the treatment of uterine myoma and the histopathological features on extirpated myoma tissue, when alternative surgical treatment is requisite.

The Ethics Committee of Shinsuma Hospital approved the treatment of uterine myoma by MRgFUS, and written informed consent was obtained from all of the patients in compliance with the principles of good clinical practice. Between June 2004 and March 2007, 81 premenopausal patients with 125 myomas confirmed by T2-weighted MRI were treated by MRgFUS.

The myomas were classified into 3 types based on signal intensity of T2-weighted images: type I, low intensity; type II, intermediate intensity and type III, high intensity. The ablation (the non-perfused ratio of gadolinium injection) was about 55% in type I and type II, and 38% in type III. There was no correlation between the ablation ratio and the location or the size of the myoma. The uterine muscle was spared ablation when 2 combined myomas were treated as one tumor, suggesting that the vascularity was richer in the uterine muscle layer than in the myoma. Sufficient ablation of the myoma near the Os sacrum is not able to attain immediately after the treatment; however, in several cases a complete non-perfusion margin was observed 3 or 6 months after the treatment. These cases yield very satisfactory results and it is meaningful to search for the reason why such good results were induced. Alternative treatment such as hysterectomy, myomectomy, TCR or UAE was indicated for 13.6% of the patients. Here, we demonstrate a case of leiomyosarcoma disclosed after MRgFUS and display T2-weighted schemas of myoma and leiomyosarcoma before and 6 months after treatment, attesting to the essentiality of follow-up after the procedure. MRgFUS was of little effect in cases of cellular leiomyoma in which re-growth of leiomyoma cells was observed at the periphery of the myoma. Necl-2 and COX-2 were positive in cellular leiomyoma tissue, as are myogenic stem cells in skeletal muscle. Moreover, numerous mast cells and abundant vascularity was found in cellular leiomyomas. These results suggest that cellular leiomyoma and myoma with hypervascularity or degenerative changes are resistant to MRgFUS treatment.
