

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Disease

8. 腫瘍と類腫瘍

Tumor and Kind Tumor

3) 子宮の腫瘍・類腫瘍

(3) 子宮腺筋症

はじめに

子宮腺筋症(adenomyosis)は、子宮内膜が子宮筋層内で異所性に増殖して月経困難症や過多月経などの症状をきたす疾患である。

従来、腺筋症は卵巣チョコレート嚢胞・腹膜の内膜症病変などとともに子宮内膜症の一種型として記載されてきた。これは、子宮内膜組織が異所性に増殖するという類似性や、しばしば同一患者にこれらの病変が合併して認められることなどによる。しかし、現在では後述するようにいくつかの点で、腺筋症は卵巣チョコレート嚢胞や腹膜の内膜症病変などとは異なる病態と考えられつつある。

近年、腺筋症の臨床的な重要度が高まっている。従来、腺筋症は30歳代後半から40歳以降の子供を産み終えた女性にみられる疾患で、妊孕性が問題となる症例は少なかった。ところが、最近では妊孕性の温存が必要な症例や妊娠合併症例が増加している。これには、晩婚化のほか、30歳代あるいはそれ以前に症状が出現する重症例が増えてきたことなどが関与している。

頻度

腺筋症は、摘出子宮の20～60%程度に認められる。その頻度は、どのような疾患で摘出された子宮を検索したのか、どのような病理学的診断基準が用いられたかなどに依存している。

リスク因子

表 E-8-3)-(3)-1に示すように、経産数の増加や自然流産の既往などが罹患リスクとされる。これらのリスク因子は、摘出子宮で腺筋症と診断された症例の集計によるものであるため、解釈には注意が必要である。すなわち、未経産婦では腺筋症があっても摘出手術を避ける傾向にあると思われ、本当に未経産婦に腺筋症が少ないのかどうか必ずしも明らかではない。経産回数の増加にともなう罹患頻度の上昇もみられないとする報告もある。

子宮内容除去術(D&C)や子宮筋腫核出術、帝王切開術などの子宮内膜の操作を伴う子宮手術の既往もリスク因子とされる。妊娠中絶の既往について、D&Cの手技別に罹患リスクを検討した報告によると、3回以上の吸引法による手術が行われた時の odds ratio (OR)は5.9の上昇に留まるのに対し、3回以上の手術が鋭的な搔爬によって施行されたときの OR は15.5と急増するという。

子宮腺筋症には、エストロゲン作用の亢進と関連した疾患の合併が多くみられる。腺筋症と診断された患者の50%に子宮筋腫が、11%に子宮内膜症が、7%に子宮内膜ポリープが認められる。逆に、子宮内膜症患者の90%に MRI 検査で腺筋症が認められるという。しかし、腺筋症のある患者における子宮内膜症の合併率と腺筋症のない患者における内膜症の合併率には有意差がないとする報告もある。子宮内膜増殖症の合併が多い(OR: 2.5)

(表 E-8-3)-(3)-1) 腺筋症の罹患リスク

リスク因子		OR
月経	経産回数(1回, 2回)	1.8, 3.1
	自然流産	1.7
	内膜症の合併*	1.5
	不妊	1.4
	初経年齢・ピル服用・閉経#	—
習慣	喫煙#	0.6
子宮外傷	D&C*	2.2
	帝王切開術*	1.9
エストロゲン作用	内膜過形成	2.5
	子宮内膜癌#	—

*相反する報告がある

#データが不足している

が、内膜癌の率はとくに上昇しない(OR: 1.0).

喫煙は、腺筋症の罹患リスクを低下させる。これは、エストロゲン作用の低下と関連していると推定される。

病理所見と病因

形態学的に子宮内膜上皮細胞に類似した腺上皮が、内膜間質細胞を周囲に伴って子宮筋層内でびまん性に浸潤・増殖している。周囲の筋層にも肥大・過形成が生じるため、腺筋症の病変部は硬い腫瘤として触知される。子宮体部後壁から子宮底部にかけて境界不明瞭なレンズ状の腫瘤を形成するものが多い。

病理学的診断(Bergeron, 2006)

子宮筋層内に異所性子宮内膜症組織を認めることにより診断する。正常内膜基底層と筋層境界面には生理的凹凸があるため、基底層—筋層境界面に平行な面で薄切された標本では、正所性子宮内膜腺の最深部(基底層)が筋層間に島状に存在しているようにみえる。これを筋層内に侵入した腺筋症病変と誤認しないよう注意する。両者を区別するために、低倍率で観察し内膜基底層と筋層との境界から1~2視野以上離れて筋層内に侵入しているもの、浸潤の深さが筋層の1/3を越えるもの、内膜—筋層境界面から2.5mm以上筋層内に進展したものなどの判定基準が提唱されている。

腺筋腫 adenomyoma(focal adenomyosis)

子宮腺筋症病変が、辺縁部で浸潤を示さず限局性に増殖したものを腺筋腫と呼ぶ。通常の腺筋症とは異なり、周囲の正常筋層との境界面が明瞭な限局性腫瘤を形成する。腫瘤の周囲の正常筋層が圧排されて子宮筋腫核の皮膜に類似した構造を示すものもある。腺管が大きく拡張した腺筋腫をとくに嚢胞性腺筋腫 cystic adenomyoma と呼ぶ。単房性で比較的大きな嚢胞性腺筋腫は、若年者にも認められることがある(juvenile cystic adenomyoma)。強い月経痛を生じるため、外科的治療が必要となることが多い。

病因

子宮腺筋症の原因は不明である。

最も有力な説は、内膜基底層の腺管が筋層内へ陥入したとする説である。子宮内膜—筋層境界には、はっきりした組織学的境界構造は同定できないが、内膜腺組織が筋層内に向かって進入するのを阻止する機能があると推定されている。何らかの理由で、この子宮内

膜一筋層境界が内膜細胞の筋層側への進入を阻止できなくなったときに腺筋症が生じる。この原因として、①境界面のバリア機能の破綻(子宮手術などの外傷)、②内膜細胞の浸潤能の亢進(内膜腺細胞の細胞活性の変化)、③浸潤阻止能の低下(筋細胞や免疫担当細胞の変化)などが推定されている。

境界面のバリア機能の破綻

筋腫核出術やD&Cなどによって内膜一筋層境界が物理的に破壊されることにより、バリア機能が破綻して基底層の内膜腺組織が筋層内に進入する。手術操作自体により、内膜組織が直接筋層内に埋め込まれる可能性もある。

分娩や流産を子宮の外傷と考えると、経産婦や流産経験者に腺筋症が多いことを説明できる。

境界面の物理的破壊が、外的因子だけでなく内的因子によっても生じるとする考えがある。子宮最内層の輪状筋の蠕動運動が異常亢進して、子宮基底層内膜組織が剥離し、その一部が子宮壁に埋没して腺筋症に発展するという。さらに、蠕動により子宮内圧が高まると、剥離した内膜基底層組織片が月経血とともに腹腔内に逆流して、腹膜内膜症や卵巣内膜症が高率に合併することになる。この説では、内膜搔爬などの手術既往のない若年女性にみられる腺筋症の発生を説明できる。

その他の仮説

そのほかに、筋層内に遺残したミューラー管由来細胞が、成人後に腺管と間質細胞へと化生して生じたとする仮説がある。さらに、内膜腺管上皮を伴わずに、内膜間質成分だけが筋層内に浸潤して腫瘍を形成する endolymphatic stromal myosis は、基底層内膜間質細胞がリンパ管に沿って浸潤したものと考えられている。

内膜症細胞の増殖

腺筋症組織の増殖は、エストロゲン依存性であって自立的な腫瘍性増殖の性格を持たない点で、子宮筋腫と似ている。

異所性内膜腺組織では、エストロゲン受容体の発現が亢進しており持続的なエストロゲン作用の亢進状態にあると考えられる。その結果、正常では分泌期に低下を示す Bcl-2 発現が、腺筋症病巣では月経周期を通じて高いレベルを維持する。エストロゲン作用の亢進は内膜細胞の増殖を促し、Bcl-2 高値は細胞死を抑制する。プロゲステロン受容体も発現しているが、黄体ホルモンに対する反応性は弱い。多くが不完全な増殖期像を示すが、ときに黄体ホルモンに反応して出血をきたし、腺腔にチョコレート様の貯留物をみる。これまでのところ、腺筋症病変には K-ras, p53, LOH などいわゆる癌抑制遺伝子の変異は報告されていない。

内膜間質周囲の筋層細胞にも過形成がみられるが、その原因は不明である。

症状

腺筋症には、下記に示すような症状がみられることが多いが、何ら症状がなく偶然に発見される症例も30%程度存在する。症状は、40歳前後から出現することが多いが、最近では30歳代あるいはそれ以前に出現する症例も増加している。閉経後に症状は消失するが、病変自体は縮小するものの残存する。

過多月経・不正出血

最も頻度が高い。内膜面に占める腺筋症病変の範囲が広いほど症状が強い。しばしば、不正出血を認める。

月経困難症

腺筋症病変の筋層内への浸潤の深いものほど、病変の大きいものほど月経困難症が強い。月経時あるいは直前から始まる子宮の腫大・異所性内膜腺管内の出血などが原因となって生じる子宮収縮の異常亢進などが関連していると考えられている。

骨盤痛

症状が強いものでは、痛みは月経期以外の時期にも持続して認められる。チョコレート嚢胞などが合併する症例では、腺筋症による症状であるかどうかを鑑別することは難しい。

不妊症

内膜症病巣の核出後に妊娠する長期不妊症例をとときどき経験することなどから、腺筋症が不妊症の原因となっている症例があるものと考えられる。しかし、腺筋症にみられる妊孕性の低下は、腺筋症自体によるものではなく合併する腹膜の内膜症病変や子宮筋腫などによるものであるとの考えもある。

妊娠予後

軽度のものでは妊娠に影響しないが、病変が高度の症例では流早産・子宮破裂・弛緩性出血などの原因となる。流早産を繰り返す例では薬物療法や核出手術を考慮することがある。

診断

子宮筋腫との鑑別が臨床上最も大切であるが、両者の合併例も多い。症状や内診所見などから診断を推定し、画像診断を行う。超音波検査で筋層内小嚢胞(myometrial cyst)など特異的な所見を認めれば診断を確定できる。子宮筋腫の合併例では超音波検査による評価が困難なため、MRI 検査を行う。最終的には、摘出標本の病理検査により確定する。術前に針生検により組織学的診断を得ることも可能であるが、実施が必要となることはほとんどない。

過多月経や月経困難症・不正出血などの症状は、子宮内膜症や子宮筋腫などにも共通する症状であり、臨床症状からこれらを鑑別することはできない。

内診所見では、子宮筋腫が多発性の硬い結節として触知されるのに対して、腺筋症は子宮全体が硬く腫大して触知されることが多い。月経直前に内診を行うと、子宮に圧痛が認められ、それ以前に比して少し軟らかく感じられる(Halban 徴候)。これに対し、子宮筋腫は月経時においても圧痛を示さず、硬さも変化しないことが多い。したがって、月経時の内診所見は子宮筋腫との鑑別に有用であるが、月経時の子宮圧痛の出現は子宮内膜症にも認められるので注意する。

子宮筋腫・子宮内膜症以外の鑑別疾患として、骨盤鬱血症候群(Taylor 症候群)がある。骨盤鬱血症候群では、骨盤痛や過多月経(不正出血)が月経周期に関わらず認められる点で腺筋症と異なる。

腺筋症ではしばしばCA125が上昇する。鑑別診断には使えないが、治療経過の観察に用いることができる。

経腔超音波検査

正常子宮の子宮壁を経腔超音波で観察すると、高輝度に観察される子宮内膜基底層の直下に内膜を取り囲むように帯状の低輝度領域(subendometrial halo)が観察される。これより外側の筋層の大部分(筋層中層)は、比較的高輝度の領域として観察される。前壁筋層と後壁筋層の厚さはほぼ同じである。

腺筋症が存在すると、この正常な筋層構造が観察されなくなる。子宮底部あるいは前または後壁が肥厚して、辺縁不明瞭な heterogenous な領域として認識される(表 E-8-3)-(3)-2)。周囲の筋層や内膜組織に対して明らかな腫瘍効果を示さないこと、辺縁が不明瞭である点で子宮筋腫核の所見と異なる。筋腫核が存在しないにもかかわらず非対称性に腫大した子宮をみたときには腺筋症の存在を疑う。腫瘍内部のエコーレベルはさまざまで、輝度が正常子宮筋層のエコーに比し高くなっているもの、同一であるもの、逆に低くなっているものがあるが、輝度の異なる領域が同一腫瘍内に不均一に混在するものが最も多い。高輝度は異所性内膜腺、低輝度は内膜腺周囲の肥大した筋層を反映していると考えられる。

(表 E-8-3)-(3)-2) 腺筋症の画像所見と病理所見の対比

		USG	MRI(T2 強調画像)
画像所見	初期病変	・Subendometrial halo から連続して筋層に向かう低輝度領域	・ Junctional zone の限局性肥厚
	進行病変	・ 低輝度と高輝度領域が混在(腺管と筋層との存在比に依存) ・ 子宮筋層厚の増大	・ Junctional zone から連続して筋層内に存在する低輝度領域のなかに高信号巣が点在
病理学的所見との対比	異所性内膜腺	・ 高輝度	・ 低信号
	肥大筋層	・ 低輝度	・ 低信号
	貯留腺管	・ myometrial cysts, 低または高輝度	・ 高信号巣
	基底層からの筋層内侵入	・ Subendometrial halo 不規則化 ・ 内膜から放射状に筋層に向かう高輝度線条エコー	・ Junctional zone(低輝度)の肥厚

筋層内に5mm以下の小嚢胞(myometrial cyst)が観察されれば診断的意義が高い。これは、拡張した異所性内膜腺管と考えられている。カラードップラー検査が血管との鑑別に有用である。腺筋症でも、子宮筋腫に類似した細かな音響陰影が観察されることがあるので注意する。

比較的初期の病変では、内膜から筋層に向かって放射状にのびる線状高輝度エコーが観察されることがある。この線状エコーは、内膜から筋層に向かって浸潤する異所性腺管によって生じるもので、腺筋症に特異的な所見である。初期病変が、subendometrial haloの限局性肥厚として観察されることもある。

経腔超音波による子宮腺筋症診断の感度は65～82%，特異度は67～98%，overall accuracyは74～87%と報告されている。子宮筋腫が合併する場合には、筋腫核後方の観察が困難となるためMRI検査を行うのがよい。

カラードップラーによる観察は、子宮筋腫との鑑別に役立つ。子宮腺筋症では87%の症例で腫瘍内に血流が証明されるのに対して、筋腫では88%の症例で腫瘍周囲あるいは被膜にのみ血流が証明される。また、PI値も鑑別に有用で、腺筋症では82%が1.17より高値であるのに対して、筋腫の84%は1.17より低値であるとされる。

MRI 検査

MRI検査は、腺筋症の診断に最も有用な検査である。診断の感度・特異度はともに80～90%で、overall accuracyは85～90.5%とされる。しかし、高価な検査であり安易に行うべきではない。子宮筋腫合併のため超音波検査では評価が困難な症例・核出手術を前提にした症例・悪性疾患の否定が必要な症例などにMRI検査を施行する。

腺筋症の診断は、T2強調画像(あるいは造影T1強調画像)で行う。Junctional zoneと連続する辺縁不明瞭な低信号領域が筋層内に観察される。半数の症例で、病変内部に点状の高信号巣が散在性に認められる。これは、異所性内膜の集合体または拡張した異所性内膜腺(出血やチョコレート様の貯留物を含む)である。その周囲の低信号領域は、異所性内膜腺周囲の平滑筋の過形成を反映している。

初期の腺筋症病変はjunctional zoneの限局性肥厚として認識される。正常では、junctional zoneの厚さは2～8mmの範囲で月経周期に伴い多少の変動を示す。これに対して、腺筋症部分ではjunctional zoneの厚さが12mm以上に肥厚し、性周期に伴う変動を示さない。8mm以下の時には、腺筋症をほぼ否定でき、8～12mmの間にあるときは高信

号巢が点在するものを腺筋症と診断する。

MRI は、筋筋腫(T2強調画像で境界明瞭な低輝度領域を示す)や myometrial endometriosis(筋層の外側1/10に存在する腺筋症で、内膜基底層との連続性がないもの)、嚢胞性腺筋腫(大きく拡張した高輝度の腺腔が領域として描出され、その周囲に低輝度領域が存在する)の診断に有用である。嚢胞性腺筋腫が粘膜下筋腫のように内膜を圧排して内腔に突出したり、正常子宮内腔に相当する大きさとなって子宮の重複奇形のようにみえることがある。

治療

症状が軽い症例では経過観察する。症状が強ければ対症療法を行うが、早期に閉経が期待できる症例では GnRH アナログやダナゾール投与により“逃げ込み”をはかる。症状が強い症例で閉経までに期間がある場合には子宮摘除を考慮するが、妊孕性温存を希望する場合には病巣の核出術を行うこともある。

対症療法

NSAIDs・鎮痙剤、鉄剤・止血剤(トラネキサム酸など)。

ホルモン療法

GnRH アゴニストやダナゾール投与により症状は軽減する。しかし、治療の中止により再燃する。

ダナゾール付加リングや levonorgesterel 付加 IUS(ミレーナ)が有効との報告もあるが、いずれも保険適用外である。経口黄体ホルモン剤は無効で、ピル服用により症状の増悪をみることがある。

子宮摘除

最も確実な治療法である。卵巣チョコレート嚢胞などの合併があれば合併切除も考慮する。

腺筋症核出術

月経痛や骨盤痛が強く対症療法による管理が困難な症例で、①子宮温存を希望する場合、②大きな腺筋症病巣があり反復する流早産の原因であることが疑われる場合、③長期の不妊があり腺筋症が不妊の原因となっていることが疑われる場合などでは病巣の核出を考慮する。全周性に病変が存在し、正常筋層がほとんど残存しないような症例では、子宮の再建が困難である。

完全に核出することにより、疼痛は顕著に改善し、出血量も減少する。しかし、流早産に対する予防効果は証明されていない。妊娠中の子宮破裂も報告されており、子宮筋腫より破裂のリスクが高いものと思われる。施行に当たっては、患者に十分な説明を行い同意を得ておく必要がある。

病巣は可能な限り完全に切除する。取り残すと子宮筋の縫合が困難となる。術後に月経痛が残ったり、再発したりする可能性もある。子宮側壁の病巣を確実に切除するための子宮後面横H字切開、内膜後面の病巣を切除するための高周波電気切除器の使用、子宮筋層の菲薄化を予防するための子宮筋3重フラップ法などさまざまな工夫が行われている。

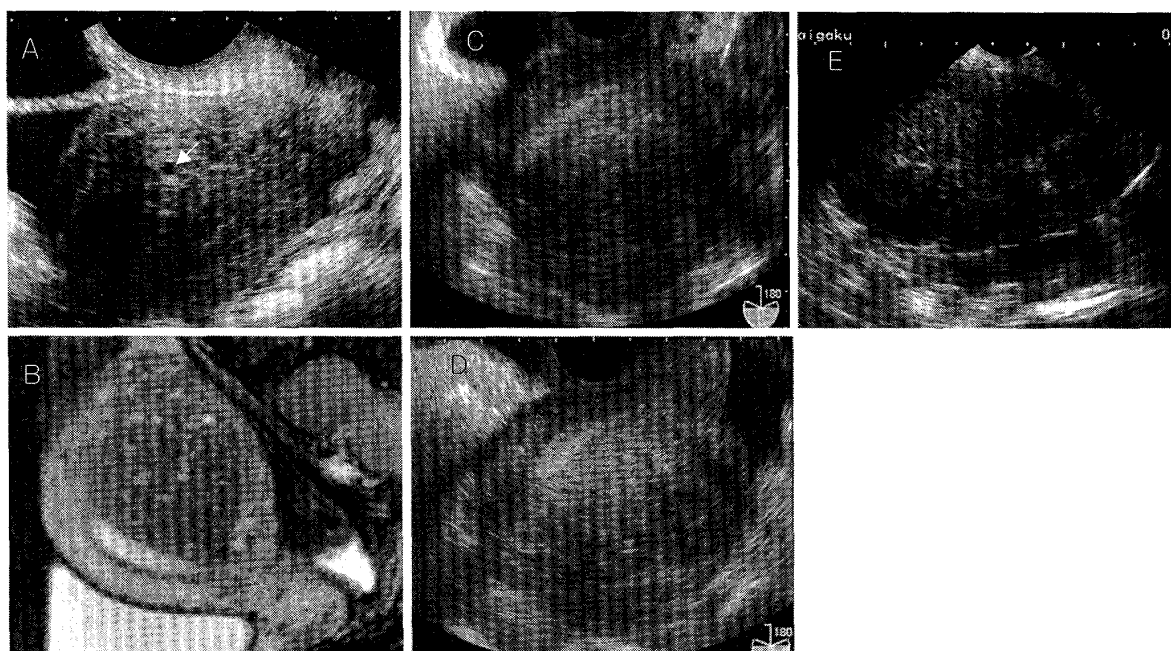
良く限局された腺筋腫は、腹腔鏡下に切除可能である。

子宮動脈塞栓術

疼痛の軽減や子宮体積の縮小に有効とする報告がある。再発率や長期的な治療効果など、今後の評価が必要である。ときに卵巣機能や内膜機能に恒久的な障害が生じることがあることから、妊孕性温存を望む症例には適用すべきでない。

内膜癌との合併

卵巣チョコレート嚢胞の異所性内膜は、癌の発生母地となる可能性が知られている。子宮腺筋症の異所性内膜については、ときに内膜癌の発生をみるものの高率ではなく、遺伝



(図 E-8-3)-(3)-1) 画像所見

A: 子宮前壁の肥厚と myometrial cyst(矢印)を認める。内膜基底層(矢頭)。B: T2 強調画像。後壁の子宮内膜から発生したと思われる病変が、子宮底部後壁で漿膜下に達している。C: B と同一症例。小さな myometrial cyst が観察される。D: B と同一症例であるが、プローブをほんの少し異動させると、点状の高輝度エコーが連なっているのが観察される。E: B と同一症例、核出術後。後壁が前壁とほぼ同じ厚さになっている。

子異常などの前癌病変としての特徴も持っていない。

子宮腺筋症の異所性内膜から内膜癌が発生する場合には、臨床進行期 I 期の分化型の類内膜腺癌であることが多く、ホルモン感受性を示し予後は良好である。しかし、病変が子宮筋層内の異所性腺管にとどまっていた子宮内腔面に達していない症例では、組織診や内視鏡によっても早期発見が困難である。

子宮内膜に原発した内膜癌に、腺筋症が合併している場合には癌の進展度の判定に注意が必要である。すなわち、①癌は子宮内腔に留まっていた、筋層内の腺管はすべて良性の腺筋症由来の異所性内膜腺である、②癌細胞が腺筋症の異所性内膜腺に進展しているが内膜腺周囲の筋層には未だ浸潤していない、③癌細胞が腺筋症由来の異所性内膜腺に進展し、さらに異所性内膜腺組織周囲の筋層にも浸潤している、④癌細胞が直接筋層に浸潤している(異所性内膜腺を介さずに筋層内に進展する)を区別する必要がある。①と②は予後良好である。一方、③と④は、筋層への深達度に応じて予後不良となる。鑑別は必ずしも容易でないことがある。

子宮内膜癌に腺筋症病変が合併している場合、筋層浸潤の判定が困難で、術前の超音波検査・術中迅速組織診断はともに筋層浸潤を過剰に評価する傾向にある。術中の肉眼所見での判定は、それなりに信憑性があると考えられている。

《参考文献》

1. UpToDate : <https://www.utdol.com/home/index.html>
2. Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006; 20: 523—546

-
3. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis : epidemiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006 Aug ; 20: 465—477

〈生水真紀夫*〉

*Makio SHOZU

**Department of Reproductive Medicine, Chiba University, Chiba*

Key words : Adenomyosis · Adenomyoma · Juvenile cystic adenomyoma · MRI · Ultrasonography

索引語 : 腺筋症, 腺筋腫, 若年性嚢胞性腺筋腫, MRI 所見, 超音波所見