

## 〔ランチョンセミナー 1〕

## 子宮内膜症の不思議

熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学

片瀬 秀隆

## はじめに

「Who identified endometriosis?」, これは2011年1月のFertility and SterilityのSpecial Contributionのタイトルで, その答えはThomas S. Cullenと記されている[1]. 米国Jonhs Hopkins大学の産婦人科の教授であったCullenは, adenomyomaという用語によって子宮内膜症という疾患の存在を最初に指摘している[2]. 彼が後に残した著書のなかには, その遭遇の経緯が臨場感あふれる描写で述べられている。「1882年10月のある午後, いつものように手術室で摘出標本を観察していると, 一様に腫大した子宮に出くわした. 開いてみると, 子宮前壁が瀰漫性に肥厚しており, 組織検査をすると, 子宮筋腫様の結節が全体に認められ, 子宮粘膜がそのなかに入り込んでいた.」[2]. その後, 多数の病理学者が検討を加え, その存在が一時否定もされるなか, 1920年に正式にadenomyomaの臨床病理を詳細に報告している[3]. そして, endometriosisという疾患名は, 1925年にJohn A. Sampsonによって, 鼠径部の子宮内膜症の報告で初めて用いられたことは広く知られている[4].

3つの世紀をまたいでさまざまな観点から臨床と研究が行われてきた子宮内膜症において, 臨床的3主徴である不妊, 骨盤痛, そして嚢胞形成の病態に関する分子生物学を含む本質的な解析が進むなか, その疾患概念や治療では, これまでになかった新たな展開がみられている. 本稿では, この視点に立って, 子宮内膜症の不思議に触れる.

## 不思議1: 症候群としての稀少部位子宮内膜症

子宮内膜症の組織発生として, これまでに, 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示されてきた[5]. しかし, その発生の本質は未だ十分に解明されるには至っていない. その理由の1つとして, 子宮内膜症の発生部位が, 卵巣, ダグラス窩腹膜, 仙骨子宮靱帯, 子宮漿膜などの頻度の高い女性臓器に加えて, 全身の諸臓器に広く渡っていることが挙げられる. すなわち, 骨盤内では直腸, 膀胱や尿管に発生し, 骨盤外では空腸, 回腸, 臍, 胸膜, 肺などに観察される. 子宮内膜症の病理学の第一人者であるIrving and Clementは, 子宮内膜症の発生部位を, common site, less common site, rare siteの3つに分類している(表1)[6]. このなかのcommon site以外の臓器・組織に発生する子宮内膜症に対する適切な用語がこれまで本邦では存在しなかったが[7], 日本エンドメトリオーシス学会は, 過去2年間の討議を経て, 2012年1月21日, 22日に長崎市で開催された第33回の学会で「稀少部位子宮内膜症」という用語を採用した.

骨盤内の生殖臓器以外の消化器や泌尿器の実質臓器には, 稀少部位のなかでも比較的高い頻度で子宮内膜症が認められる. これらの臓器におけるその発生を考察するうえで, ミューラー管奇形に伴う子宮内膜症とpolypoid endometriosisは貴重である. 子宮や膣などのミューラー管奇形の症例では, 若年でありながら子宮内膜症をしばしば合併している[8]. これらのミューラー管奇形では, 月経血の体外への流出障

表1 子宮内膜症の発症部位〔6〕

Common site	Less common site	Rare site
<input type="checkbox"/> 卵巣	<input type="checkbox"/> 大腸, 小腸, 虫垂	<input type="checkbox"/> 肺, 胸膜
<input type="checkbox"/> 子宮靱帯	<input type="checkbox"/> 子宮頸部, 膣, 卵管	<input type="checkbox"/> 軟部組織, 乳房
<input type="checkbox"/> 仙骨子宮靱帯, 円靱帯	<input type="checkbox"/> 皮膚	<input type="checkbox"/> 骨
<input type="checkbox"/> 直腸腔中隔	<input type="checkbox"/> 創瘢痕部, 膺, 外陰, 会陰,	<input type="checkbox"/> 上腹部腹膜
<input type="checkbox"/> タグラス窩	<input type="checkbox"/> 鼠径	<input type="checkbox"/> 胃, 脾臓, 肝臓
<input type="checkbox"/> 腹膜	<input type="checkbox"/> 尿管, 膀胱, 大網, 骨盤リンパ	<input type="checkbox"/> 尿道, 腎臓, 前立腺, 精巣周囲
<input type="checkbox"/> 子宮, 卵管, 直腸-S字状	<input type="checkbox"/> 節, 鼠径部	<input type="checkbox"/> 坐骨神経, くも膜下腔, 脳
<input type="checkbox"/> 結腸, 尿管, 膀胱	<input type="checkbox"/> 鼠径管	

害を伴う。その結果として月経血の骨盤腔への逆流が生じ易く、子宮内膜組織片が腹膜に生着する機会が増加する環境にあることが子宮内膜症の高い頻度の原因と考えられる。一方、子宮内膜症の特殊な病態の1つである polypoid endometriosis では、多発性の子宮内膜ポリープ状の腫瘤を主に骨盤腔に形成することを特徴とする〔9〕。そして、時に周囲の臓器・組織へ進展・浸潤することで境界不明瞭な腫瘤を形成する〔10〕。大腸や膀胱とそれらを被覆する腹膜は、経卵管性に逆流する月経血に曝され易い。これらの臓器にみられる子宮内膜症では、先述したミューラー管奇形の子宮内膜症と同様に卵巣あるいは骨盤腹膜に最初の病巣が発生する。次のステップとして、polypoid endometriosis にみられる進展・浸潤する性格を反映して、大腸や膀胱の漿膜へ連続性に進展し、平滑筋層にまで浸潤する経路が考えられる。

消化器臓器のなかでも月経血の直接的曝露のない直腸腔中隔に発生する子宮内膜症では、直腸腔靱帯から直腸の粘膜下、そして固有筋層にその病巣が拡がり、結合組織内に著明な線維化と平滑筋の増生を伴い、多発性のミニ子宮、あるいは adenomyotic nodules として観察される〔11〕。この線維化は、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〔12〕。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、線維芽細胞の増加と集積をきたす。Deep-infiltrating endometriosis の代表である直腸腔

中隔の子宮内膜症の進展では、EMT によって惹起される線維化がポイントであると考えられる。

皮膚に発生する子宮内膜症の特異なものとして、分娩時の会陰切開術や帝王切開術の創に一致して病巣が形成される。月経周期に伴って病巣の性状や臨床症状が変化するなかで、正確な診断に至らないまま長期間にわたり看過されることが多い。われわれが経験した2例の帝王切開術創瘢痕部の症例では、それぞれ5年と6年もの長い期間、皮膚科や外科、産婦人科の複数の診療科において診断に至っていなかった。症例の同意の下に得られた手術日の子宮内膜と病巣の2つの組織において、サイトケラチン、EMA, 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, Ki 67などの各種抗体を用いた免疫組織化学的検討では、類似した染色性が示された〔7〕。このことから、分娩時に施される手術操作に伴い、子宮内膜が異所性に生着する機械的移植でその発生過程は説明が可能である。

肺に代表される骨盤外の遠隔臓器における子宮内膜症は稀少部位のなかでも非常に稀で、症例の集積による検討が困難なこともあり、その発生については推測の域を出ない。しかし、他の産婦人科疾患で摘出された子宮を含めた生殖臓器の顕微鏡観察で、血管内に浮遊する子宮内膜組織が認められることを経験する。また、肺子宮内膜症では、産婦人科手術の既往がある性成熟期の女性に多くみられることから、血行性転移による遠隔臓器への生着が発生過程の1つと考えられる。一方、胸膜あるいは横隔膜の子

宮内膜症では、横隔膜交通症 porous diaphragm syndrome [13] がその発生のヒントを与えてくれる。この症候群は、先天的あるいは後天的に出現した横隔膜の小孔を通して、貯留液、血液、ガスや組織等が胸・腹腔内を交通することから生じる病態である。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あり、さらに月経随伴性気胸の9割が右側に生じる。これらのことを総合して考えると、主に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 porous diaphragm syndrome の延長に横隔膜や胸膜の子宮内膜症の発生があると考えられる。

これまで述べてきたように、特に稀少部位に焦点をあてると、子宮内膜症の発生を一元的に説明することは不可能で、臓器ごとに異なる機序を経て発生する症候群として捉えるのが正鵠を得ている。

## 不思議2：一括りにできない子宮内膜症の癌化

卵巣癌には主に4つの組織型が存在し、臨床像に加え、治療や予後もそれぞれで異なり、最

近になって各々の発癌機序も異なると考えられている。Shih and Kurman は、組織型、前癌病変、分子遺伝学的変化から論理を展開し、特定できる前癌病変を経て癌化に至る Type I、その過程が明らかではない Type II に分類している (表2) [14]。このなかで Type I に分類される類内膜腺癌と明細胞腺癌では、前癌病変の1つとして子宮内膜症が考えられている。

この2つの組織型のなかで、類内膜腺癌では組織発生に関わる責任遺伝子の解析が最も進み、PTEN,  $\beta$ -catenin, K-ras の3つが鍵となる遺伝子とされている。米国ミシガン大学の Kathleen R. Cho のグループと熊本大学の共同研究で、子宮内膜癌で指摘されている PI3K/Pten signaling pathway と Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway の2つの経路を、Cre-Lox P システムを用いることで PTEN と APC の癌抑制遺伝子を同時に欠失させることによって不活化し、卵巣に類内膜腺癌が発生するモデルマウスの作成に成功している [15]。また、Dinulescu et al. は、同様に Cre-Lox P システムを用い、マウス卵巣表層上皮細胞に K-ras の活性化を

表2 卵巣癌の組織型と遺伝子変化 [14]

論文 [14] の一部を改変

	組織型	前癌病変	既知の遺伝子変化
Type I	漿液性腺癌 (低悪性度) 浸潤性微小乳頭状漿液性癌	漿液性囊胞腺腫/腺線維腫 異型増殖性漿液性腫瘍 非浸潤性微小乳頭状漿液性癌	BRAF 変異, KRAS 変異 (~67%)
	粘液性腺癌	粘液性囊胞腺腫 異型増殖性粘液性腫瘍	KRAS 変異 (>60%)
	類内膜腺癌	子宮内膜症 類内膜腺線維腫 異型増殖性類内膜腫瘍	LOH/PTEN 変異 (20%) $\beta$ -catenin 変異 (16~54%) KRAS 変異 (4~5%) MI (13~50%) ARID1A 変異 (30%)
Type II	明細胞腺癌	子宮内膜症 明細胞腺線維腫 異型増殖性明細胞腫瘍	ARID1A 変異 (46~57%) KRAS 変異 (5~16%) MI (~13%) TGF- $\beta$ RII 変異 (66%)
	漿液性腺癌 (高悪性度) 未分化癌	不明	p53変異 (50~80%) HER2/neu (10~20%), AKT2 (12~18%) の遺伝子増幅 p16不活化 (10%~17%)
	悪性中胚葉性混合腫瘍 (癌肉腫)	不明	p53変異 (>90%)

LOH: loss of heterozygosity, MI: microsatellite instability

惹起することによって子宮内膜症が発生し、さらに PTEN の欠失を加えることで類内膜腺癌が発生することを報告している [16].

一方、遺伝子レベルの発癌機序の研究のなかで類内膜腺癌の後塵を拝してきた明細胞腺癌において、2010年に ARID1A 遺伝子が責任遺伝子の重要な候補の1つであることが報告された [17, 18]. この遺伝子は、わが国の Takeuchi et al. によって最初にクローニングされ、1 番染色体短腕35番に位置し、クロマチンの再構築に関与するとされている [19]. 先の2つの報告では、明細胞腺癌の46~57%に、類内膜腺癌の30%に ARID1A の変異が認められ、この遺伝子がコードするタンパク BAF250 $\alpha$  の免疫組織化学的検討において、明細胞腺癌の42%, 類内膜腺癌の31%で ARID1A の機能喪失が示されている [17, 18].

子宮内膜症に深く関わるこの2つの組織型を比較すると、類内膜腺癌が化学療法に効果を示し予後も比較的良好であるのに対し、明細胞腺癌は既存の化学療法には抵抗性を示し、一般に予後不良とされている。しかし、臨床の現場では良好な経過を辿る明細胞腺癌もしばしばみられ、形態学的に明細胞腺癌と診断されたなかに分子レベルでは腫瘍性格の異なる症例が含まれている可能性が考えられる。そこで、卵巣癌の組織学的分類にある混合上皮性腫瘍に着目し、明細胞腺癌を病理組織学的に再検討した。46例の明細胞腺癌のなかで、明細胞腺癌のみから成

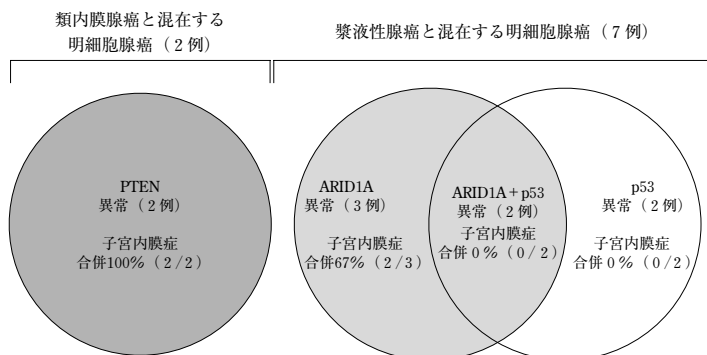
る腫瘍（単独群）は35例で、他の3つのいずれかの組織型が混在する腫瘍（混合群）が11例であった。これまでの卵巣癌研究から、発癌に深く関わっている可能性が示されている PTEN, ARID1A, p53 の3つの癌抑制遺伝子について、免疫組織化学的解析を行った。その結果、混合群のなかでいずれかの機能喪失があると考えられた9例の検討から、類内膜腺癌と混在するタイプでは PTEN の機能喪失が、漿液性腺癌と混在するタイプでは ARID1A ならびに p53 の機能喪失が認められた。また、子宮内膜症の合併からみると、類内膜腺癌と混在しているものは PTEN の機能喪失があり、漿液性腺癌と混在しているものは ARID1A の機能喪失がみられ、さらに興味深いことには、p53 の機能喪失があるものはいずれも子宮内膜症を合併していなかった（表3）。

病理組織学的に明細胞腺癌と診断されているなかには、発癌過程に包含される遺伝子変化が異なり、両者が符合せず、その結果として化学療法の効果や予後が異なるいくつかの亜群が存在し、これらのことは明細胞腺癌を一括りにできないことを示している。

### 不思議3：子宮内膜症の治療と妊娠・出産

挙児希望のある性成熟期の女性にとって、子宮内膜症や子宮腺筋症の存在はその大きな妨げになる一方で、未治療のまま妊娠が成立することも少なからずある。Ueda et al. の報告によ

表3 卵巣明細胞腺癌の分子生物学的多様性



れば、1996年から2007年の12年間に、7,157例の妊娠中に発見された子宮付属器腫瘍は81例で、チョコレート嚢胞の占める頻度は30%と成熟嚢胞性奇形腫の32%に次いで多かった[20]。さらに、前後半の6年間ずつに分けて検討を加えると、チョコレート嚢胞の症例数は5例から19例へ、占有率は16%から39%へといずれも増加傾向を示していた[20]。この原因として、診断精度の向上によることが推察されているが、昨今の生殖補助医療技術の目覚ましい進歩に伴いチョコレート嚢胞を含む子宮内膜症に対する外科的治療が行われないうちに妊娠に至る症例を経験するようになったことも事実である。そのなかで、チョコレート嚢胞合併妊娠においては、病巣の間質の脱落膜化に伴う嚢腫壁の肥厚によって悪性を疑わせる画像所見を示す症例、破裂に伴う急性腹痛あるいは腹腔内出血を来す症例、あるいは感染に伴う膿瘍形成の症例などが経験され、妊娠中に外科的処置を余儀なくされることもある。

未治療の子宮腺筋症を合併する妊娠では、高い確率で流産に終わることが臨床的に示されているが[21]、妊娠が継続された場合でも、下肢深部静脈血栓症から急性の肺血栓塞栓症の続発、常位胎盤早期剥離や子宮破裂の結果として子宮摘出に至った症例も散見される[22-24]。これらのことから、子宮腺筋症における不妊治療として、薬物療法、手術療法、両者を組み合わせた治療、あるいは子宮動脈塞栓術や集束超音波治療などさまざまな選択肢が存在する。こ

れらの治療によって妊娠能を向上させるとともに流産率を低下させ、そして安全に健児を獲得することが最終目標であることは言及するまでもない(表4)。これらの命題に応えるために、熊本大学では1990年から子宮腺筋症に対して妊孕性向上のための debulking surgery を行ってきた。手術の要点は、子宮内腔に至らないことを念頭に、100%ではなく90%程度を目標に病巣の減量を行い、死腔のない埋没縫合に努めることである(図1)。そして、早期の妊娠成立を目指して術後早期に IVF-ET を積極的に導入し、4割弱の流産率はあるものの43%の累積妊娠率を得るに至り、帝王切開術による分娩を行うことを原則とすることで産科合併症を全く経験することなくいずれも健児が誕生している[25]。この種の debulking surgery を妊孕性向上の一環として採用する施設が増加するなかで、子宮破裂や癒着胎盤によって子宮摘出に至った事例や予後不良な新生児の事例が報告されており[26,27]、手術手技、手術後の避妊期間

表4 挙児希望のある子宮腺筋症の治療法

薬物療法

1. GnRH アゴニスト

- 1) 漸減法 明楽ほか(2007年)
- 2) ウルトラロング法 北島ほか(2009年)
2. ジェノゲスト 甲賀ほか(2009年)

保存的手術療法：子宮腺筋症縮小術 Debulking surgery

1. 開腹術 川村ほか(1990年)；杉並ほか(2001年)；松浦ほか(2001年)；長田ほか(2003年)；藤下ほか(2006年)；西田ほか(2009年)
2. 腹腔鏡下手術 安藤、他(2009年)

低侵襲性保存療法

1. 子宮動脈塞栓術(UAE) 佐藤ほか(2001年)；本田ほか(2006年)
2. MRI ガイド下集束超音波治療(FUS) 福西ほか(2011年)
3. 光線力学療法(PDT) 鍋島ほか(2011年)

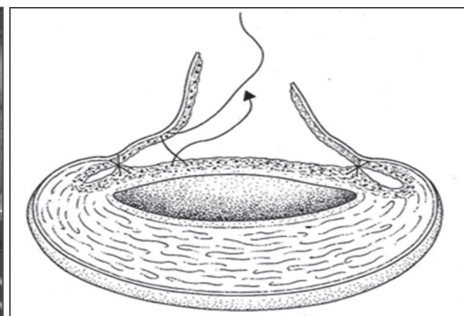
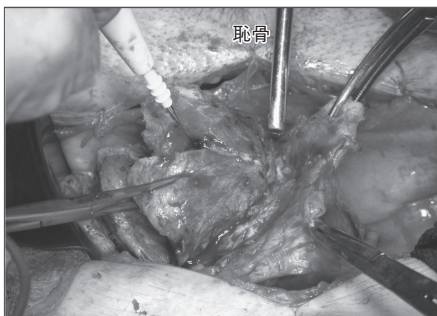


図1 子宮腺筋症の debulking surgery (熊本大学方式) [25]

を含む対応，周産期管理を行う施設への情報提供などにおいて，個々の施設の力量と判断で対処されている現状が浮かび上がっている．子宮腺筋症を合併している不妊症に対して一定の治療方針がないなかで，日本産科婦人科学会の生殖・内分泌委員会は杉野法広小委員長の下に「子宮腺筋症合併不妊症に対する治療成績および妊娠予後についての検討小委員会」を2011年10月に設置し，不妊治療と妊娠予後に関する実態調査に乗り出した．

#### 不思議 4 子宮内膜症の薬物治療の移ろい

子宮内膜症に対する薬物治療は2つに大別される．すなわち，プロスタグランジンやロイコトリエンなどの疼痛原因物質の産生抑制を主眼に置いた対症療法と，エストロゲン依存性を特徴とする子宮内膜症組織への内分泌学的アプローチによる病巣の縮小と症状の改善を目的として偽妊娠あるいは偽閉経状態へ誘導する内分泌

療法である．内分泌療法に使用される各種薬剤について持田製薬（株）が公開した2009年のデータでは，臨床的子宮内膜症，術前，術後，そして術後再発のいずれの場合も，GnRH アナログが最も使用される薬剤であるなか，ジェノゲスト（商品名：ディナゲスト）の使用頻度が増加しており，低用量ピルの保険適応とジェノゲストの登場はここ数年における子宮内膜症に対する治療ストラテジーに変化をもたらしている（表5）．これらの新しい治療薬を含め現在使用可能ないずれの薬剤も一時的な病巣の縮小と局所反応の低下という点では一定の効果を有しているが，治療の中止・終了は再燃を意味し根本的な解決の治療とはなっていない．したがって，子宮内膜症における今後の治療薬の開発では，組織発生や病態進展に伴う分子生物学的機序に着眼点を切り替える必要がある．

卵巣における子宮内膜症の発生では，卵巣表層上皮細胞の化生から説明が可能である〔28-

表5 子宮内膜症に対する内分泌療法の作用機序と処方率

薬剤	主な作用機序	臨床的 子宮内膜症	術前	術後	術後 再発
EP 合剤	病巣の脱落膜化	22.4	6.4	14.9	21.6
Ocs（経口避妊薬）	内因性 E/P の周期的変化の抑制 子宮内膜における PG 産生の抑制	18.3	3.2	11.2	10.8
ダナゾール	Gn 抑制 アンドロゲン作用（抗 E 作用）による病巣の縮小 卵巣における性ステロイド産生酵素の抑制	1.3	0.7	0.3	1.3
GnRH アナログ	下垂体における Gn 産生細胞の脱感作による Gn 抑制	18.5	53.4	26.0	29.3
ジェノゲスト	P 受容体に対するアゴニスト作用による卵巣機能抑制と子宮内膜細胞の増殖抑制	13.5	7.2	13.2	22.9
GnRH アンタゴニスト	下垂体の GnRH 受容体への直接作用による Gn 抑制				
アロマターゼ阻害剤	全身組織（卵巣顆粒膜細胞，脂肪細胞，皮膚，ほか）および病巣におけるアロマターゼ阻害作用				
NSAIDs		35.1	43.2	16.3	40.1
経過観察		13.6	13.6	28.4	9.5

処方率：2009年インターネット調査，持田製薬ホームページ資料を一部改変（重複処方あり）

30]. そして、この現象は、卵巣表層上皮細胞から子宮内膜間質細胞への EMT とも捉えることができる。一般に、化生の過程では、上皮成長因子 (EGF)、線維芽細胞増殖因子 (FGF)、トランスフォーミング成長因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、腫瘍壊死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) などのサイトカインや増殖因子が関与し、細胞外マトリクスの蓄積、線維芽細胞の増加・集積とともに線維化が惹起されると考えられている [31]。子宮内膜症における EMT 関連物質の免疫組織化学的検討では、病巣の腺上皮には正所子宮内膜の腺上皮と同様に間葉系マーカーであるビメンチンの発現が認められ、さらに黄体期の病巣腺上皮には正所子宮内膜の腺上皮に比較して上皮性マーカーである E-カドヘリンの発現が不均一になるとともに、ビメンチンの発現が増強し、病巣における上皮化の遷延傾向が示唆されている [32]。この結果は、子宮内膜症組織において正所の子宮内膜腺上皮に比べ間葉系の性格がより強い状態にあると解釈され、EMT に伴って引き起こされる線維化の過程を阻害することが治療戦略の 1 つと成り得る。最近、*in vitro* で細胞の線維化を再現するアッセイ系が樹立された [33]。このシステムでは、上皮細胞が上述の炎症性サイトカインの添加によって線維芽細胞様に形態変化し、フィブロネクチンやヒアルロン酸どの細胞外マトリックスを高発現した細胞集塊を形成する。このアッセイ系を用いて、線維性フォーカス形成を指標として薬剤の網羅的スクリーニングを行うと、線維化を抑制する化合物の 1 つとして、1980 年代から気管支喘息やアレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患やケロイド・肥厚性瘢痕に対して使用されてきたトラニラスト (商品名: リザベン) がピックアップされた。*In vitro* で証明された線維化の抑制作用とは、EMT の抑制作用、言い換えれば MET 促進作用であり、このような薬剤は、先の免疫組織化学的検討で示された病巣局所における上皮化の遷延傾向を改善して臨床的に治療効果を発揮すると考えられる。

これらの結果をふまえて熊本大学で行った臨

床試験では、トラニラストを 6 ヶ月間にわたり 10 症例に投与し、日記形式で記録された 11 段階の疼痛スコアを解析した。その結果、投与終了時には疼痛スコアが有意に低下した。また、トラニラストのこれまでの長い臨床経験から安全性には問題がないことが示されていたが、今回の臨床試験のいずれの被験者にも有害事象は認められなかった。この臨床的有用性により、2011 年 3 月 25 日、「月経困難症の予防及び/または治療薬」として特許を取得した。子宮内膜症の組織発生や病態進展における分子生物学的機序に基づいた新たなタイプの治療薬として、その臨床応用の準備を進めている。

#### おわりに

多彩な臨床症状と複雑な病態からなる子宮内膜症では、未だ解明に至っていないいくつかの不思議が存在する。生殖内分泌学と婦人科腫瘍学、そして基礎と臨床の協調によって、それらの不思議に射す光明が見えてくる。

本セミナーの要旨は、第 33 回日本エンドメトリオーシス学会 (2012 年 1 月 22 日、長崎市) のランチョンセミナー 1 で発表した。

#### 共同研究者

熊本大学大学院生命科学研究部産科婦人科学

本原研一、伊藤史子、松尾勇児、高石清美、

齋藤文誉、河村京子、宮原 陽、岡村佳則、

大竹秀幸、本田律生 (講師)、

田代浩徳 (特任准教授)、大場 隆 (准教授)、

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門

佐谷秀行 (教授)

慶応義塾大学医学部産科婦人科学教室

吉村泰典 (教授)

Department of Pathology, University of Michigan, U.S.A.

Kathleen R. Cho (Professor)

## 文 献

- [1] Benagiano G et al. Who identified endometriosis? *Fertil Steril* 2011; 95: 13-16
- [2] Cullen TS. Adenomyoma of the uterus. *Philadelphia: Saunders WB* 1908
- [3] Cullen TS. The distribution of adenomyomata containing uterine mucosa. *Arch Surg* 1920; 1: 215-283
- [4] Sampson JA. Inguinal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10: 462-503
- [5] 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会誌 2008; 29: 22-31
- [6] Irving JA et al. Disease of the peritoneum. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM eds. *Blauenstein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th ed, New York: Springer-Verlag 2011; 625-678
- [7] 片瀧秀隆. 特異部位の子宮内膜症の臓器特異性と組織発生. 日エンドメトリオーシス会誌 2010; 31: 102-109
- [8] 岡村佳則ほか. 月経流出障害を伴うミューラー管奇形と子宮内膜症. 日エンドメトリオーシス会誌 2010; 31: 199-201
- [9] 河村京子ほか. Polypoid endometriosis. 産婦の実際 2007; 56: 1463-1469
- [10] 中村正也ほか. S字状結腸間膜内に腫瘤を形成した polypoid endometriosis の1例—超微形態学的観察からの一考察—. 日不会誌 1991; 36: 92-98
- [11] 田代浩徳ほか. 消化器臓器の子宮内膜症. 産婦の実際 2007; 56: 1495-1501
- [12] 片瀧秀隆. 子宮内膜症の最新の知見. *FUJI Infertility & Menopause News* 2008; suppl 1
- [13] Saito F et al. Twisted ovarian tumor causing progressive hemothorax: a case report of porous diaphragm syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66: 134-137
- [14] Shih IM et al. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphologic and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-1518
- [15] Wu R et al. Mouse model of human ovarian endometrioid adenocarcinoma based on somatic defects in the Wnt/beta-catenin and PI3K/Pten signaling pathways. *Cancer Cell* 2007; 11: 321-333
- [16] Dinulescu DM et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nature Med* 2004; 11: 63-70
- [17] Jones S et al. Frequent mutation of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010; 330: 228-231
- [18] Wiegand KC et al. ARID1A mutation in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363: 1532-1543
- [19] Takeuchi T et al. Chromosomal mapping and expression of the human B120 gene. *Gene* 1998; 213: 189-193
- [20] Ueda Y et al. Retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. *Fertil Steril* 2010; 94: 78-84
- [21] 田中 温ほか. 子宮腺筋症患者の ART 臨床成績向上のための対策. 日エンドメトリオーシス会誌 2011; 32: 58-63
- [22] Pafumi CA et al. Adenomyosis and uterus rupture during labor. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 2001; 64: 244-246
- [23] 岡崎友紀ほか. 子宮腺筋症合併妊娠初期に下肢深部静脈血栓症・肺血栓症を発症した1例. 日産婦関東連会報 2002; 39: 244
- [24] 石川智則ほか. 常位胎盤早期剥離に至った子宮腺筋症合併妊娠の1例. 日産婦関東連会報 2008; 45: 137
- [25] 本田律生ほか. 子宮腺筋症に対する手術療法と妊孕性. 産と婦 2009; 76: 1554-1558
- [26] 奥野茜子ほか. 子宮腺筋症術後に妊娠し, 帝王切開時に胎盤剥離困難となり子宮全摘に至った1例. エンドメトリオーシス研会誌 2008; 9: 130-133
- [27] 中山摂子ほか. 子宮腺筋症核出術後早期に妊娠・分娩に至った2症例. 日エンドメトリオーシス会誌 2010; 31: 191-194
- [28] Nakamura M et al. Scanning electron-microscopic and immunohistochemical studies of pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1993; 8: 2218-2226
- [29] 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
- [30] Ohtake H et al. A novel in vitro experimental model for pelvic endometriosis: the three-dimensional culture of the human ovarian surface epithelial cells in collagen gel system with the human ovarian surface epithelial cells. *Fertil Steril* 1999; 70: 50-55
- [31] Arima Y et al. Rb depletion results in deregulation of E-cadherin and induction of cellular phenotypic changes that are characteristic of the epithelial-to-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2008; 68: 5104-5112
- [32] 古谷正敬ほか. 子宮内膜症病巣腺上皮における EMT 関連物質の免疫組織学的解析. 第31回日本エンドメトリオーシス学会プログラム・抄録集 2010: 87
- [33] Takahashi E et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  regulates transforming growth factor- $\beta$ -dependent epithelial-mesenchymal transition by promoting hyaluronan-CD 44-moesin interaction. *J Biol Chem* 2010; 285: 4060-4073