症例報告

子宮内膜症治療中に発症した胸腔内子宮内膜症の1例

永田 瑞穂^{1,2)} 永石 匡司^{1,2)} 中島 隆広^{1,2)} 前林 亜紀^{1,2)}
川名 敬¹⁾ 岡田 京子³⁾ 逸見 明博⁴⁾ 山下 誠⁵⁾

¹⁾ 日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野

²⁾ 日本大学病院婦人科

³⁾ 日本大学医学部附属板橋病院病理診断科

⁴⁾ 日本大学病院病理診断科

⁵⁾ 東京慈恵会医科大学外科学講座呼吸器外科

A Case of Thoracic Endometriosis Syndrome during Dienogest Treatment

Mizuho NAGATA^{1,2)}, Masaji NAGAISHI^{1,2)}, Takahiro NAKAJIMA^{1,2)}, Aki MAEBAYASHI^{1,2)},
Kei KAWANA¹⁾, Kyoko OKADA³⁾, Akihiro HENMI⁴⁾ and Makoto YAMASHITA⁵⁾

¹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Nihon University School of Medicine

²⁾ Department of Gynecology, Nihon University Hospital

³⁾ Department of Diagnostic Pathology, Nihon University Itabashi Hospital

⁴⁾ Department of Diagnostic Pathology, Nihon University Hospital

⁵⁾ Department of Thoracic Surgery, Jikei University School of Medicine

A 37-year-old woman underwent laparoscopic surgery due to uterine fibroids and right ovarian endometriosis, after undergoing GnRH analogue therapy. After surgery, she was started on dienogest to reduce the likelihood of recurrence. One year later, she experienced spontaneous pneumothorax four times, and she underwent thoracoscopic surgery. Pathological examination revealed endometriosis of the right diaphragm and she was diagnosed as having thoracic endometriosis syndrome (TES). After dienogest treatment, she exhibited recurrence of catamenial pneumothorax (CP) and pelvic endometriosis.

TES is defined as the presence of endometrial tissue in or around the lung, and consists of CP, haemothorax, haemoptysis, and pulmonary nodules. Treatment of TES has varied widely. A combination of surgical and hormonal therapy is recommended, and the maintenance of amenorrhea is important for the prevention of CP.

Key words: endometriosis, Thoracic endometriosis syndrome, Catamenial pneumothorax, Dienogest

子宮内膜症, 胸腔内子宮内膜症, 月経随伴性気胸, ジエノゲスト

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2019; 78 (1): 51–54)

要旨 症例は37歳。子宮筋腫、右卵巣子宮内膜症性嚢胞のため偽閉経療法後に腹腔鏡手術を施行し、再発予防で黄体ホルモン療法を継続していた。1年後の健康診断で右気胸を指摘され、内科を受診、虚脱が小さく、症状も安定しており経過観察とした。その後再発を繰り返したため呼吸器外科に紹介となった。胸腔鏡下手術を施行し、横隔膜に病理学的に子宮内膜症を認めた。現在も黄体ホルモン療法を継続しており再発を認めていない。

【はじめに】

胸腔内子宮内膜症 (Thoracic endometriosis syndrome, 以下 TES) は骨盤外に発生した希少部位子宮内膜症の一種であり、胸腔内 (胸腔側横隔膜、臓側胸膜および肺実質) に子宮内膜間質および内膜腺が同定される症候群である¹⁾。TES には、月経随伴性気胸 (Catamenial pneumo-

thorax, 以下 CP)、月経随伴性血胸、月経随伴性咯血、胸腔内結節が含まれる¹⁾。今回我々は、骨盤内子宮内膜症術後に再発予防目的で黄体ホルモン療法を継続していたにも関わらず CP を発症し、TES を病理学的に診断した症例を経験したため報告する。

【症 例】

症例は37歳、妊0産0の未婚女性で、家族歴に特記すべき所見はない。以前より子宮筋腫の指摘をされていた。慢性骨盤痛と月経困難症の増悪を主訴に当院婦人科を受診した。

内診所見は、子宮は後屈しており手拳大、右付属器に嚢胞性病変を認め可動性は不良であった。超音波所見では、子宮前壁に5 cm 大、後壁に2 cm 大の筋腫、右卵巣に5.5 cm 大の内膜症性嚢胞を認めた。血液、生

Fig. 1 Laparoscopic surgical findings.

a: ➡ uterine fibroids, → right ovarian endometrioma

b: after resection of fibroid and endometrioma. r-ASRM score was 40 points (severe)

化学検査で貧血はなく、CA125 が 183.8 IU/ml と高値であった。骨盤部 MRI 検査では、多発子宮筋腫と右卵巣に 6 cm 大の T2 強調像で shading を示し、T1 強調像、T1 強調脂肪抑制像で high intensity な壁在結節を伴わない嚢胞性病変を認めた。以上より、多発子宮筋腫、右卵巣子宮内膜症性嚢胞の診断となり GnRH アゴニスト（以下 GnRHa）を 4 回投与後に腹腔鏡補助下子宮筋腫核出術、右卵巣嚢腫摘出術、癒着剥離術を施行した (Fig. 1)。ダグラス窩は部分閉鎖状態で子宮内膜症の重症度を示す r-ASRM 分類は 40 点で severe であった。病理検査結果は leiomyoma of uterus, endometriotic cyst in right ovary であった。重症子宮内膜症であり、挙児希望もないため術後さらに GnRHa を 2 回投与した後に黄体ホルモン療法 (Dienogest 2 mg/日) を開始し、その後は子宮内膜症の再発を認めていなかった。

婦人科手術から約 1 年後の健康診断で右気胸を指摘され、当院総合内科を受診した。当院で施行した胸部レントゲン検査でも同様の右自然気胸を認めた。SpO2 は 98% と酸素化良好であり、虚脱範囲も狭いため外来での経過観察となった。1 週間後には胸部レントゲン検査上軽快したが、2 週間後に 1 回目の再発を認め、呼吸器外科に紹介となった。呼吸器外科受診時の胸部 CT 検査では明らかな嚢胞性病変は確認できないものの 2 回目の気胸の再発を認めたため、入院して胸腔ドレナージを施行し、エアリークの消失を確認して退院となった。しかし、退院後最初の再診時に 3 回目の気胸の再発を認めたため、診断と治療目的に胸腔鏡下手術を施行した。鏡視下では、横隔膜、肺、臓側胸膜に明らかな blue berry spot は認められなかった。しかし、右横隔膜腱膜部に数カ所腱膜組織の欠損した菲薄部を認めたため (Fig. 2)、同部位を部分切除し、結紮縫合した後にポリグルコール酸シートと FibrinGlue で補強を行った。また、肺尖部に軽度の癒着を認めたため肺尖部の部分切除を行った。病理検査結果では菲薄部位の一部に管腔構造と短紡錘型核を

Fig. 2 Thoracoscopic surgical findings.

➡: Thinning point of right diaphragm

有する間質細胞を認めた。それらの細胞は免疫染色にて Calretinin 陰性であり、ER 陽性、PgR 陽性のため (Fig. 3) 病理学的に胸腔内子宮内膜症 (TES) の診断となった。

その後は当院婦人科で黄体ホルモン療法を継続しており、現在再発を認めていない。

【考 察】

CP の診断基準は伴場らにより、①：気胸は月経開始 3 日前から 5 日後ぐらいまでの間に発生、②：発生頻度は 2 か月に 1 回以上の間隔で 3 回以上、③：発生頻度が少ない場合は横隔膜の欠損孔、胸腔内子宮内膜症が証明される事、あるいは両者とも見られない場合にはブラ、ブレイが存在しない事、と提唱されている²⁾。しかし、必ずしも月経期に一致して起こるとは限らず、現在は子宮内膜症に起因した気胸と考えられている。TES の症状としては、CP が多いが子宮内膜症病変の部位により血胸、咯血、胸腔内結節や月経時に一致した胸部痛などがある。本症例では、骨盤内子宮内膜症の手術前に TES

Fig. 3 Pathological findings.

を疑わせるような症状は一切なく、術後に初めて発症した。黄体ホルモン療法中であったため月経はなかったが、問診では不正性器出血があった際に軽度の胸痛を自覚したことがあるとのことであった。この胸痛がTESの症状であったかどうかは不明であるが、黄体ホルモン連続投与中の不正性器出血に続いてCPを呈した報告³⁾もあるため可能性は否定できない。

TESの発症形式としては、子宮内膜組織が月経時に卵管から骨盤内に逆流⁴⁾し、これが時計回りに循環している腹水によって骨盤腔内から骨盤外へと移動し横隔膜に生着する腹腔内遊走説⁵⁾が有力である。TESは横隔膜病変がほぼ必発であり、顕著に右側が多いことも腹腔内を時計回りに遊走した月経血が右側横隔膜下に貯留しやすいためと考えられている⁶⁻⁸⁾。CPはこの横隔膜に生じた内膜症病変が横隔膜に欠損孔を作り、腔より流入した空気がこの欠損孔を通じて胸腔内に入るために生じると考えられている⁹⁾。ただし、全ての症例で横隔膜に病変を認めるとは限らず、両側発生の症例、肺実質病変などに対して胸膜中皮化生説¹⁰⁾、リンパ・血行転移説¹¹⁾も考えられているがその本質は十分に解明されていない。本症例においては、骨盤内子宮内膜症の手術後に初めてTESの症状が出てきたという時間軸を考えると以下の発症機序が考えられる。まず、TESの多くに骨盤内子宮内膜症が合併する⁷⁾ため当初より微細な横隔膜病変が存在し、GnRHaの投与によって病変が菲薄化した。さらに黄体ホルモン療法へ変更するにあたって菲薄化した横隔膜病

Fig. 4 Clinical course.

変が破綻出血の際に穿孔を起こし、術後に初めて気胸を起こした可能性が考えられる。これは、切除標本から見つかった内膜症病変が非常に小さいことから説明がつく。また、術後の定期診察では内膜症の病勢の参考にするためにCA125を測定しているが気胸の精査中にCA125の大幅な上昇は認められなかった (Fig. 4)。他に骨盤内子宮内膜症の手術による移植も考えられる。過去の報告¹²⁾では骨盤内子宮内膜症の指摘がないにも関わらず子宮摘出後にTESを発症している。また、稀少部位子宮内膜症の一種である腹壁子宮内膜症は帝王切開術後の発症が多く^{13, 14)}、手術操作による移植が原因とする報告が多い。骨盤内手術による卵巣子宮内膜症性嚢胞の

内容液の流出により、子宮内膜症の組織が腹腔内に拡散して横隔膜に生着し、術後に TES を発症したと考えることもできる。

TES の治療について明確な治療指針はないが、外科療法、ホルモン療法を併用した集学的な治療戦略が望ましい。胸腔内病変については切除を行い、病理学的に診断を行うことが重要であるが、月経周期や病変の大きさによっては病理学的な診断ができなかった報告¹⁵⁾がある。外科療法単独での治療後の再発の報告は多く^{8, 16)}、病変全てが摘出されていない可能性もあり病変の制御のためにホルモン療法や胸膜癒着術などが併用される⁵⁾。しかし、術後ホルモン療法中 (GnRHa 単独, GnRHa+ 低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬) や両側付属器切除後であっても再発することがあり^{12, 17)}、個々の症例によっても治療戦略を変えていく必要がある。本症例のように黄体ホルモン投与中の再発も報告^{3, 8, 18)}があり、CP の再発予防には無月経であることを継続することが重要である¹⁹⁾。胸腔鏡下での手術は、肉眼的に観察可能な病変やブラ・ブレブの切除は可能であるが微細な病変の切除は不可能であり、胸腔内の全ての病変の切除が非常に困難な場合がある。術後の再発は残存した病変によると考えられるため、病変のコントロールには卵巣機能の抑制が重要である。GnRHa は卵巣機能の抑制においては良好な薬剤であるが、副作用の観点から長期投与が困難である。長期投与が可能な黄体ホルモンは通常量では破綻出血があり、容量依存的に卵巣機能の抑制が測れるという報告²⁰⁾がある。Lalani らの報告¹⁹⁾では黄体ホルモンを増量して投与しておりコントロールが良好であった。CP の再発予防に関しては黄体ホルモンの投与量について今後の症例の蓄積による検討が必要と考える。

【結 論】

骨盤内子宮内膜症の再発予防治療中に発症した TES の1例を経験した。外科治療後、現在再発なく経過している。TES に対する黄体ホルモンの長期投与は破綻出血の際に CP と類似した病態を引き起こすことが考えられ、個々の症例で治療戦略を考えていく必要がある。

今回の論文を発表するにあたり、開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Pankratjevaite R, Morkuniene SD. A case report of thoracic endometriosis – A rare cause of haemothorax. *Int J Surg Case Rep* 2017; **33**: 139–142.
- 2) 伴場次郎, 友安 浩, 谷村繁雄ら. 月経随伴性気胸の分

- 類と診断基準. 日胸疾会誌 1983; **21**(12): 1196–1200.
- 3) Dotson RL, Peterson CM, Doucette RC, et al. Medical therapy for recurring catamenial pneumothorax following plurodesis. *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 656–658.
- 4) Sampson JA. The development of the implantation therapy for the origin of peritoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1940; **40**: 549–557.
- 5) 五十嵐知之, 花岡 淳, 大潮恭彦ら. 横隔膜腹側腔より子宮内膜組織を確認した月経随伴性気胸の一切除例. 呼吸外会誌 2015; **29**(4): 48–54.
- 6) Rousset P, Rousset JC, Alifano M, et al. Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clin Radiol* 2014; **69**: 323–330.
- 7) Alifano M, Trisolini R, Cancellieri A, et al. Thoracic endometriosis: current knowledge. *Ann Thorac Surg* 2006; **100**: 164–170.
- 8) 小林真弓, 小貫琢哉, 稲垣雅春ら. 当院における月経随伴性気胸の検討. 日農医誌 2015; **64**(1): 56–60.
- 9) Maurer ER, Schaal JA, Mendez FL Jr. Chronic recurring spontaneous pneumothorax due to endometriosis of the diaphragm. *J Am Med Assoc* 1958; **168**: 2013–2014.
- 10) Meyer R. Über den stand der frage der adenomyositis und adenomyoma im allgemeinen und ins besondere uber adenomyositis seroepithelialis und adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralbl Gynakol* 1919; **36**: 745–750.
- 11) Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; **14**: 422–469.
- 12) 西井鉄平, 正津晶子, 前原孝光ら. 子宮摘出および両側付属器摘出術後に再発した、横隔膜異所性子宮内膜症の1例. 日呼吸外会誌 2008; **22**: 50–54.
- 13) Busard M, Mijatovic V, Kujic C, et al. Appearance of abdominal wall endometriosis on MR imaging. *Eur Radiol* 2010; **20**: 1267–1276.
- 14) 奥野厚志, 越川尚男, 帝王切開術後創部に発生した腹壁子宮内膜症の1例. 日臨外会誌 2008; **69**(5): 1232–1237.
- 15) 西野豪志, 先山正二, 川上行奎ら. 月経間欠期にブラ切除を要した月経随伴性気胸の2例. 2013; **27**: 693–698.
- 16) Korom S, Canyurt H, Missbach A, et al. Catamenial pneumothorax revisited: Clinical approach and systematic review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; **128**: 502–508.
- 17) 坪島顕司, 西尾 渉, 内野和哉ら. ホルモン療法施行中に再発を来した月経随伴性気胸の1例. 日呼吸外会誌 2005; **19**(4): 26–30.
- 18) 宇田さと子, 佐竹由美子, 高橋顕雅ら. 月経随伴性気胸と胸水を繰り返した重症子宮内膜症の1例. 産婦の進歩 2011; **63**(1): 18–23.
- 19) Lalani S, Black A, Meryl C, et al. Dienogest Therapy as a Treatment for Catamenial Pneumothorax: Case Report and Review of Hormonal Options. *J Obstet Gynecol* 2017; **39**(9): 764–768.
- 20) Klipping C, Duijkers I, Remmers A, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamics trial of healthy women. *J Clin Pharmacol* 2012; **52**(11): 1704–1713.