

綜 説

子宮筋腫診療の進歩

藤 井 信 吾

信州大学医学部産科婦人科学教室

Development of Uterine Leiomyoma Management

Shingo FUJII

Department of Obstetrics and Gynecology,
Shinshu University School of Medicine

Key words: uterine leiomyoma, magnetic resonance imaging, LH-RH analogue, conservative treatment

子宮筋腫, MRI, ゴナドトロピン放出抑制ホルモン, 保存的療法

はじめに

子宮筋腫は女性性器に発生する腫瘍の中で最も頻度の高いものであり、産婦人科医にとって日常的な腫瘍である。いまから約10数年前までは、子宮筋腫の診断は内診所見で下され、腫瘍の大きさから手術を薦めるというのが一般的であった。しかし、近年は画像診断法が進歩し、その診断にも客観的な要素がずいぶん盛り込まれるようになり、医師も子宮筋腫が存在するからといって必ずしも手術を薦めない場合が多くなってきている。また、子宮筋腫が卵巣性ステロイドホルモンの影響下で増殖することから、卵巣性ステロイドホルモンの分泌を抑制する薬剤を利用して子宮筋腫の発育をコントロールできる時代ともなり、医師が子宮筋腫に接する態度に一つ幅が増えたような感じがする。

しかし、このように子宮筋腫に接する態度に幅ができ、保存的な観点から子宮筋腫を見ようとする時には、逆に子宮筋腫の病態を十分に理解しておくことが大切であり、その理解のもとで治療法を選択することが大切である。

そこで、本稿では子宮筋腫の病態に基づき導入が始められた子宮筋腫の薬剤による治療の可能性について述べてみたい。

I 子宮筋腫とは

子宮筋は平滑筋で構成されているが、その子宮筋の中あるいはその周辺に子宮筋とは明瞭に区別でき、しかも平滑筋で構成された平滑筋腫瘍ができると、これを子宮筋腫と称する。その腫瘍は周囲の子宮筋を圧排するように増殖し、渦状の細胞配列を持ち、球形を呈する臨床的には良性腫瘍である。その頻度は、性成熟期の女性の20~40%に存在すると考えられ、また、子宮筋腫は月経が始まる前の若い女性にはほとんど発生しないことと、閉経になると筋腫が小さくなることから、筋腫の発育には卵巣性ステロイドホルモンが深く関与していることが古くから示唆されてきた¹⁾。筋腫は通常多発性であり、それもグルコース-6-リン酸脱水素酵素のアイソエンザイムの検討では、同じ子宮の中に発生した複数個の筋腫はそれぞれ異なった細胞をもとにしてモノクローナルな発症、すなわち多中心性に発生することが示唆されている²⁾。また、近年の染色体分析では12番目や14番目の染色体に異常があることが多く、しかもそれぞれの筋腫で染色体の異常が少しずつ異なっていることも報告されている³⁾。このことは、何らかの原因が作用して子宮の中に、しばしば染色体異常を伴う筋腫の芽となる細胞を多中心性に

発生させ、これが性成熟期に筋腫として育っていく可能性を示唆する。

この原因としてエストロゲンの作用が強く考えられ、性ステロイドホルモンを投与して実験的に子宮筋腫を作製しようとする試みがなされてきた。しかし、過去の性ステロイドホルモン投与による実験的子宫筋腫の結果は、エストロゲンを大量投与すると腹膜の下に筋腫に類似した線維芽細胞で構成された腫瘤の発生があり、これはエストロゲンの投与を止めると消失すること、またプロゲステロンの投与で腫瘤が消失することが確認されている⁴⁾。しかし、この腫瘤は平滑筋で構成されていないことから線維芽細胞腫瘤であった。このことに対して、エストロゲンとともにプロゲステロンを少量加えることで平滑筋で構成された多発性の腫瘤が発生することも報告された⁵⁾。このことは子宮筋腫が平滑筋腫瘍であることを考慮すると実験的には一歩進んだものであった。しかし、これらの実験結果はいずれも臨床上的播種性腹膜筋腫症 (leiomyomatosis peritonealis disseminata: LPD) に類似している⁶⁾⁷⁾が、どういう訳か、子宮筋腫の主たる発生部位である子宮の筋層内に腫瘤が発生しないものであった。したがって、実験的子宫筋腫というよりも、実験的腫瘤もLPDの両者とも性ステロイドホルモンの影響がなくなると腫瘤が消失することから、実験的LPDと言えるものであった⁴⁾⁷⁾。

この性ステロイドが作用したとき、なぜ、腹膜上皮下に平滑筋腫瘤が発生するのかという理由は、胎生期のミューラー管の発生過程に求めることが可能である⁸⁾¹⁰⁾。女性性器を形成するミューラー管は、胎生期中の胚葉の中に形成される胎生体腔、すなわち将来の胸腔、心嚢、腹腔を形成する腔であるが、その腹腔を形成する胎生体腔上皮 (将来の腹膜上皮) の一部が左右で陥凹 (invagination) をおこすことから形成される (図1)。このミューラー管は骨盤腔で左右が融合することによって女性性器を形成する。この胎生体腔上皮はやがて女性性器の中の卵管で線毛を有する細胞¹¹⁾、子宮体部で内膜上皮、子宮頸管で粘液を産生する細胞、膈上部で扁平上皮にそれぞれ分化する⁹⁾¹⁰⁾ (図2)。また一方で、この上皮に伴う間葉細胞は女性性器の平滑筋と子宮内膜間質細胞に分化する (図2)¹²⁾¹⁴⁾。

したがって、中胚葉から発生した胎生体腔上皮に伴う間葉細胞、すなわち腹膜上皮に伴う間葉細胞はそこから子宮の平滑筋が分化してきたのと同様に、実験的には性ステロイドの過剰な刺激 (図3)、臨床的にはLPDにおいて妊娠その他の性ステロイドの影響下 (図4) で増殖し、線維芽細胞、脱落膜や平滑筋で構成される腫瘤を形成しうるものと考えられる⁴⁾⁸⁾。

しかし、実験的に子宮の筋肉の中に腫瘤が形成されないことは不思議なことである。この理由としては、性ステロイドが作用しても、それに反応して腫瘤を形

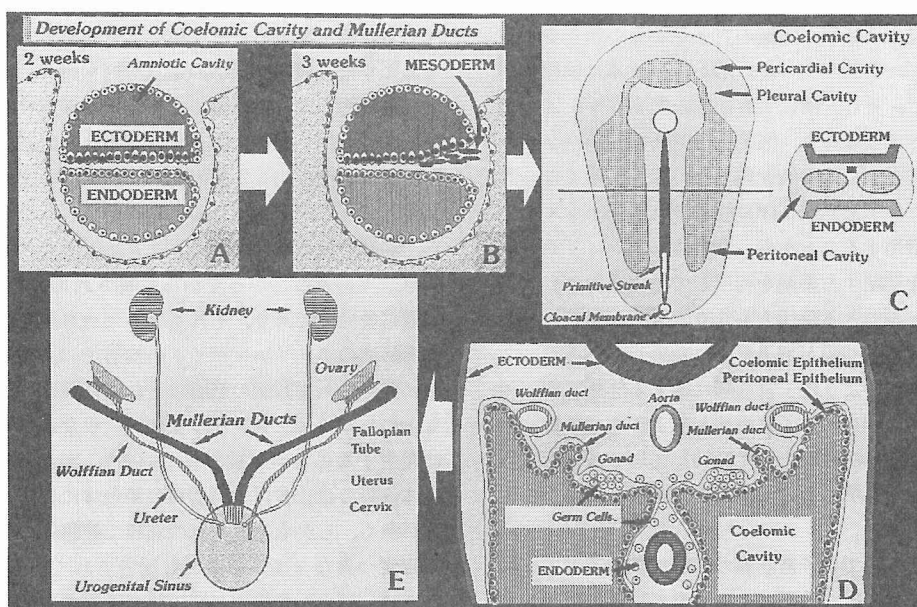


図1 胎生体腔上皮とミューラー管の発達過程

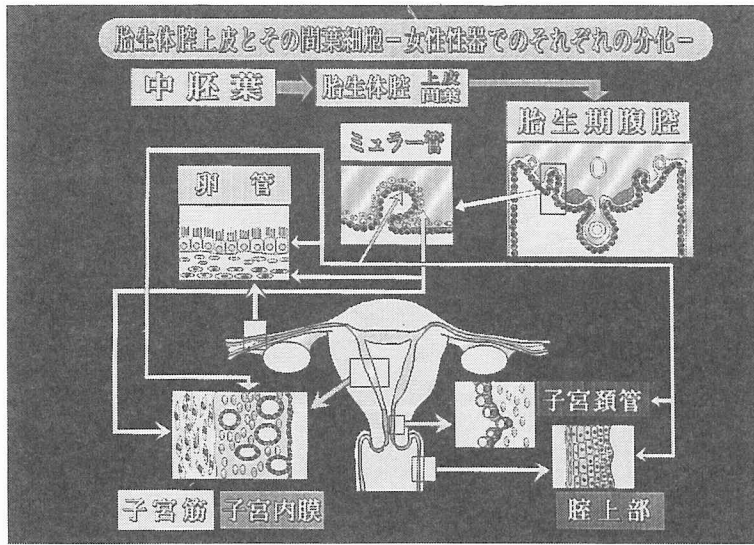


図2 胎生体腔上皮とその間葉細胞—女性性器でのそれぞれの分化

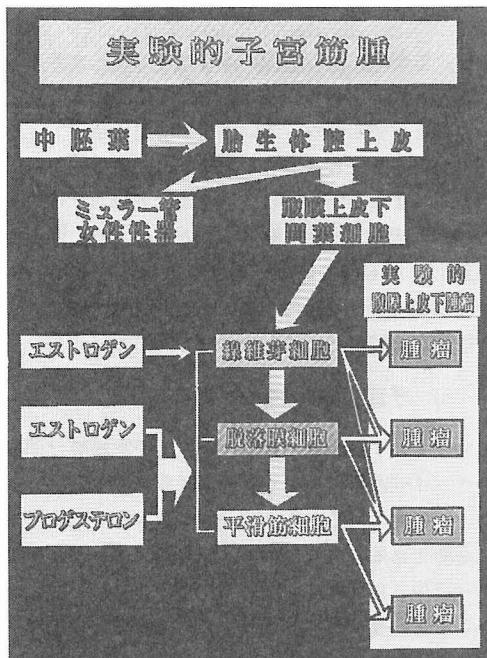


図3 実験的子宫筋腫の形成過程

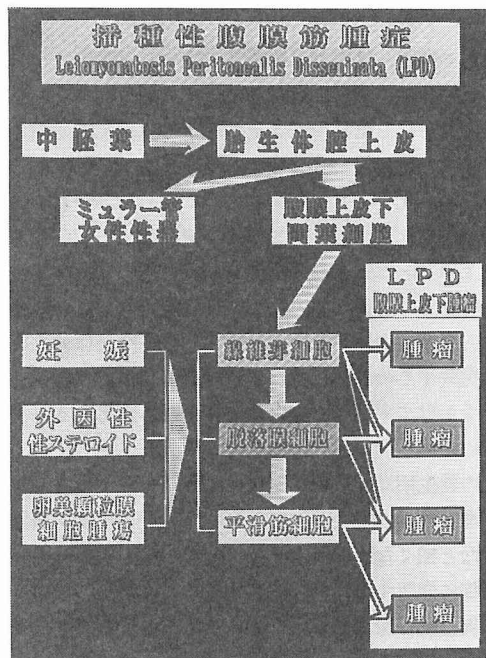


図4 播種性腹膜筋腫症の形成過程

成する未分化な間葉細胞が子宮の中には存在しないのか、あるいは、すでに完成された子宮筋にホルモンを作用させても筋腫の芽のようなものができにくい状況があるのではないかとということが考えられる。

ところで、ヒトの身体の中には子宮以外にも消化管その他の臓器に平滑筋が存在する。しかし、良性の平滑筋腫瘍である筋腫の95%以上は女性性器に発生する

とされている¹⁾。なぜ子宮に筋腫が多発し、なぜ他臓器に筋腫が発生しにくいのか、この問題を解く鍵は子宮と他臓器の平滑筋の検討の中にありそうである。そこで、その違いを臓器における平滑筋の発生・分化の過程に求めることができないだろうかということで、胎生期の平滑筋の発達過程を免疫染色あるいは超微形態学的に検討すると、胎生12週、直腸では内輪、外縦の

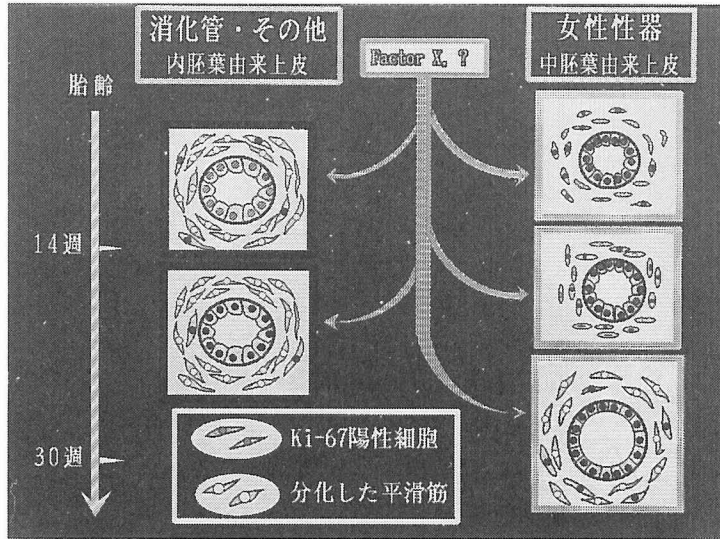


図5 消化管等の平滑筋臓器の平滑筋の発達時期と女性性器の平滑筋発達時期の相違

平滑筋の構築，膀胱でも平滑筋が明らかに同定できるが，この時期の子宮ではまだ未分化な間葉細胞しか見られず，分化した平滑筋が見られるのは胎生30週頃になる¹²⁾¹⁴⁾ (図5)。また，細胞の増殖も，消化管では平滑筋の分化とともに減少するのに対して，子宮では平滑筋が分化してくるまで増殖が続いている。(図5)。

以上のことは子宮の平滑筋と他臓器の平滑筋の分化の過程がかなり異なっていることを意味する。他臓器特に内胚葉に由来する上皮を取り囲む平滑筋は胎生早期に完成するのに対して，子宮の平滑筋はかなり長い時間をかけて平滑筋に分化する。また，分化するまでの長い時間の間，細胞増殖が盛んであることになる。

この胎生期に長い時間をかけて増殖・分化する子宮の平滑筋には妊娠中の母体からの性ステロイドや増殖因子など様々な因子が，ここに細胞増殖を起こしている細胞に作用する可能性があり，ここに子宮筋腫の発生過程の謎が隠されているように思う。すなわち，子宮筋に分化する過程の細胞が胎生期にさまざまな因子によってなんらかの障害を受ける可能性が潜んでいると思われる (図5)。

以上のことから子宮筋腫の成因を考察すると，子宮筋に分化する過程の細胞は，その分化までの過程が長いことから胎生期に何らかの因子によって障害を受ける可能性があること，この障害は染色体の異常までを含みうるものであること，そしてこの障害を受けた細胞が子宮の中に多中心性に潜んでいる可能性が考えら

れる。しかし，この細胞の障害はそんなに大きなものでなく，思春期からの性ステロイドに反応して通常の子宮筋とは少し異なっているが平滑筋と断定できる細胞に分化するとともに増殖を始め，卵巣性ステロイドの働きによって何年もの歳月をかけて少しずつ大きくなり，臨床的に子宮筋腫としてとらえられ，閉経後は萎縮しうるものではないかと考えられる¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。現時点で筋腫の発生過程にこのような仮説をたてているが，今後更なる検討が必要と思われる。

II 子宮筋腫の増殖を調節する因子について

今までの子宮筋腫の考察の中で，子宮筋腫は卵巣性ステロイドの影響を強く受けて増殖しうる腫瘍であることが考えられる。そこで，性ステロイドの作用発現に必要なと考えられる，卵巣性ステロイドレセプター発現さらには細胞増殖の指標となるKi-67の発現から子宮筋腫における卵巣性ステロイドと細胞増殖の関係を検討すると，月経周期の卵胞期にはエストロゲンとプロゲステロンのレセプターが子宮筋，筋腫ともに発現しているが，その発現は常に筋腫の方に強い傾向がある (図6)。黄体期では，子宮筋のエストロゲンレセプターの発現が消失するが，筋腫では少しエストロゲンレセプター発現が残っている傾向があり，プロゲステロンレセプターは子宮筋，筋腫ともに発現しており，特に筋腫で強く発現している (図6)。妊娠中は筋腫でもエストロゲンレセプター発現は消失して

月経周期と妊娠中における Estradiol Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), Ki-67 の子宮筋・子宮筋腫での発現の相違						
	月経周期				妊娠中	
	卵胞期		黄体期		ER	PR
	ER	PR	ER	PR		
子宮筋腫	++	++	± <i>Ki-67(+)</i>	++	-	+
子宮筋	+	+	- <i>Ki-67(+)</i>	+	-	+

図6 月経周期と妊娠中におけるエストロゲンレセプター，プロゲステロンレセプター，Ki-67の子宮筋と子宮筋腫での発現の相違

いるが，子宮筋，筋腫でのプロゲステロンレセプター発現は持続している（図6）¹⁷⁾。

このようなレセプターでの検討結果を踏まえて，細胞の休止期以外に発現し，細胞増殖の指標となるKi-67の発現をみると，卵胞期の子宮筋にはほとんど陽性細胞は観察されないが筋腫では，まれにKi-67陽性細胞が観察される。ところが黄体期になると，子宮筋でごく少数の，筋腫では明らかに多数のKi-67陽性細胞が観察される（図6）。これが妊娠8週のものになると子宮筋でも，筋腫でもより多くKi-67陽性細胞が観察される。さらに妊娠38週でも子宮筋，筋腫でKi-67陽性細胞が多数観察される（図6）¹⁷⁾。

これらの結果をまとめると，性ステロイドレセプターは，子宮筋よりも子宮筋腫の方がその発現が強く，またエストロゲンレセプターは，子宮筋腫の方がプロゲステロンの作用下で発現が抑制されにくい傾向がある。また，プロゲステロンレセプターは妊娠中でも発現が持続する。さらに興味あることは，細胞増殖の指標となるKi-67の発現は，子宮筋，筋腫ともに卵胞期よりも黄体期さらには妊娠中に有意にその数が増加することである¹⁷⁾。

また子宮筋腫ではしばしば核分裂像が観察される。そこで，子宮筋腫における核分裂像の数を算定すると，子宮筋腫では黄体期に有意に核分裂像の数が増加する¹⁸⁾。以上のKi-67発現と核分裂像の結果は，子宮筋腫はエストロゲンで増殖し，プロゲステロンで増殖が抑制されるという今までの考えとは相反するものであ

る。

しかし，ミューラー管に由来する各種組織での性ステロイドレセプターの発現をみると，古典的な概念であるエストロゲンの作用を受けるとエストロゲンとプロゲステロンのレセプターが増加し細胞増殖が起こり，

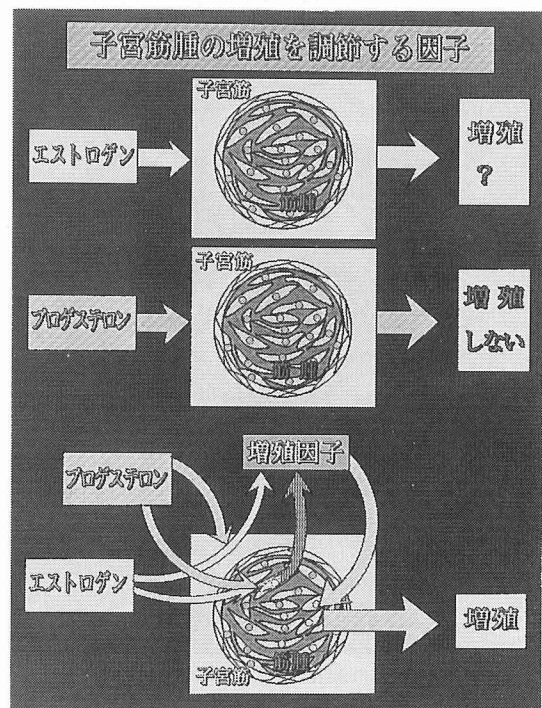


図7 子宮筋腫の増殖を調節する因子

プロゲステロンが作用するとこれらのレセプターが消失し、細胞の分化が起こるといふ現象は子宮内膜の機能層に存在するものである。ところが子宮内膜間質細胞では子宮筋や筋腫でみられたのと同様な傾向が観察される。また、卵管や頸管の上皮、あるいは卵巣の顆粒膜細胞¹⁹⁾²⁰⁾ではそれぞれ異なった性ステロイドレセプター発現の調節機構がある。すなわち、ミューラー管に由来する組織はそれぞれの場所でそれぞれ固有の性ステロイドレセプター発現の調節を行っている可能性がある¹⁹⁾²⁰⁾。

このことは子宮内膜の機能層が受精卵の着床にむけてあたかも花が咲くような増殖と分化が必要であり、もし受精卵の着床がなければ花が散るかのごとく月経として剝離して行く運命を持った組織であるのに対して、子宮内膜間質細胞や子宮筋は受精卵の着床を期にして、一方は脱落膜化して胎盤との接点で分娩までその役割をもち、また一方は胎児をはぐくみ娩出するという役割を持ち続けなくてはならないという点で、子宮内膜機能層の上皮とは基本的に異なった役割をもっている。ここに、子宮筋や子宮筋腫の類縁関係にある子

宮筋腫あるいは子宮内膜間質細胞が妊娠中の過剰なプロゲステロン環境下においてもプロゲステロンレセプターを発現し続け、細胞増殖が起こる合目的性があるものと思われる。

しかし、子宮筋や子宮筋腫の細胞をプロゲステロン単独投与の状態でも培養しても細胞の増殖は起こらない(図7)²¹⁾。したがって、子宮筋腫の増殖は、性ステロイドの直接作用によるものと考えより、性ステロイドの作用を介した様々な細胞増殖因子(図7)、たとえばepidermal growth factorやinsulin-like growth factorなどの因子の関与を考察する必要があり、今後は、この観点での更なる検討が必要であると思われる。

III 子宮筋腫の保存的治療の可能性について

子宮筋腫の治療は、臨床症状、内診所見、超音波断層所見から診断を下し、その多くは外科的な治療が行われてきた経緯がある。しかし、子宮筋腫の増殖に性ステロイドが深く関与していることは、性ステロイドの作用を抑制すれば子宮筋腫の発育を阻止できる可能

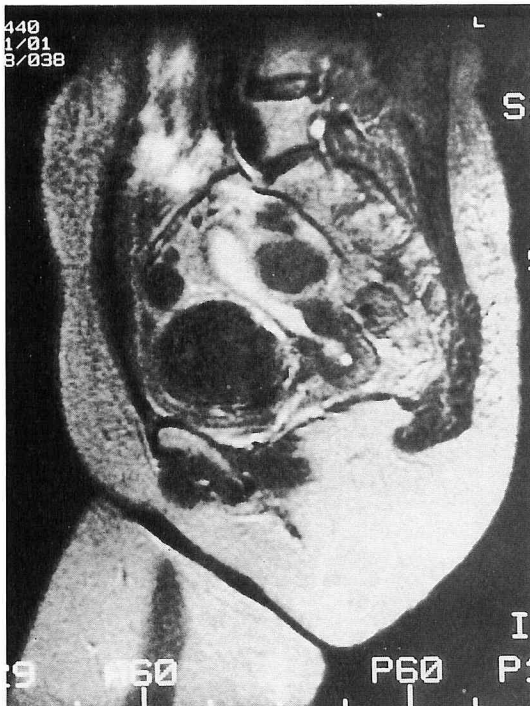


図8 子宮筋腫のMRI画像
子宮筋の中に多発性筋腫腫瘍が周囲の筋層に取り囲まれている。



図9 子宮腺筋症のMRI画像
子宮筋の瀰漫性腫大が観察され、腫瘍が周囲の筋層で取り囲まれていない。

性がある。

薬剤による治療法として、過去にはプロゲステロンの大量投与がなされてきた経緯があるが、プロゲステロンの大量投与は筋腫が増大したり、肉腫と紛らわしい組織像に変化することが報告されている。

近年、下垂体からのゴナドトロピン分泌を抑制して卵巣機能を抑制する薬剤が開発され、すでに子宮内膜症での有効性が示されている。この薬剤が子宮筋腫の保存的な治療法にも適応できる可能性がある。

しかし、子宮筋腫を外科的に治療してきた経緯には、

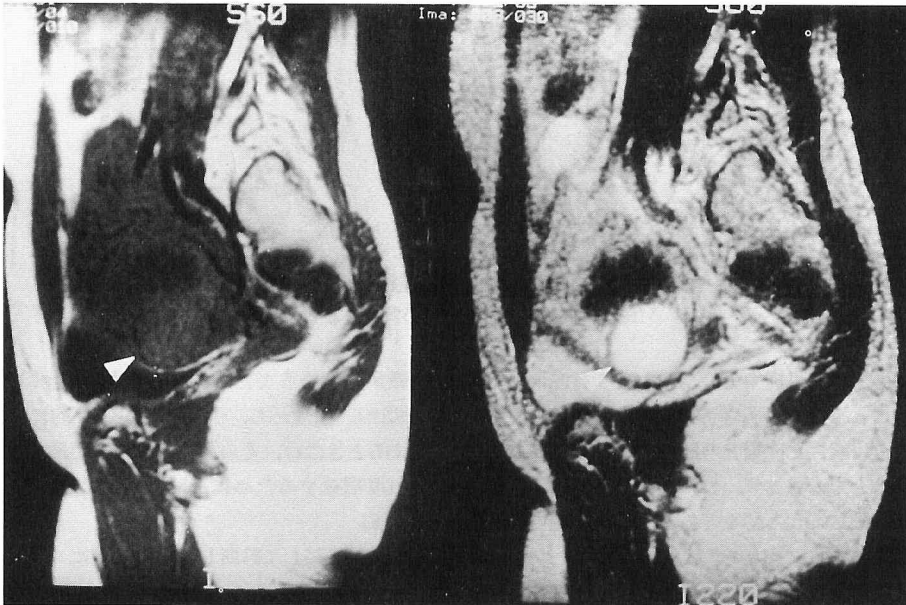


図10 T2強調MRI画像できわめてhigh intensityを呈する腫瘤(右)



図11 図10の組織像
異常な核を有する平滑筋腫瘍で肉腫との鑑別を要する像である。

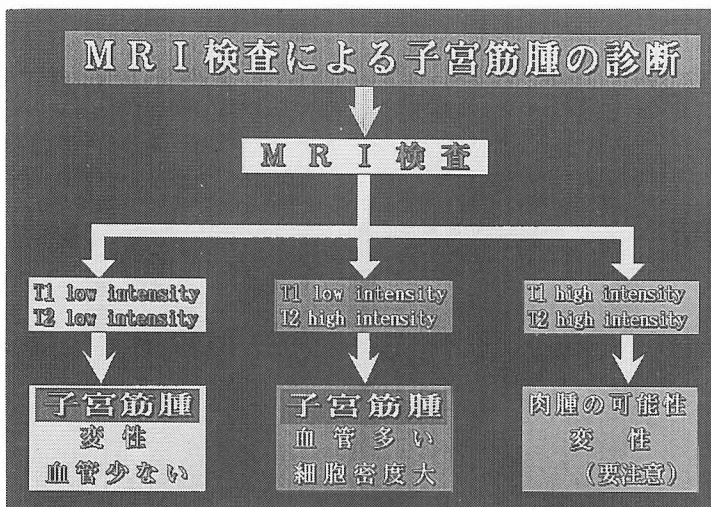


図12 MRI画像による子宮筋腫の診断と組織像との関係

臨床症状である過多月経やそれともなう貧血の治療目的もさることながら、子宮筋腫の中にはまれに悪性の肉腫になる可能性と肉腫との鑑別診断が難しいことにあったものと思われる²²⁾。したがって、もし子宮筋腫を薬剤で治療しようとするときは、子宮筋腫の診断がきわめて重要なことになる。

子宮筋腫の診断に computed tomography (CT) も用いられるが、子宮の中に何か充実性の腫瘤が存在することは示唆しても筋腫の性状まで判断することはかなり困難である。

しかし、近年導入されたMRI（磁気共鳴装置）による画像診断では子宮筋に囲まれた筋腫腫瘤の位置と数の同定までできる（図8）。また、筋腫と子宮筋の中に内膜から連続する形で瀰漫性の腫瘤を形成する子宮腺筋症（図9）との鑑別も容易である²³⁾。しかし、子宮筋腫はMRIの画像上で様々な像を呈する。たとえば、T1, T2強調画像でともに low intensity を示しているもので、その中にまだらに high intensity の像があるものでは組織学的に変性像がみられたり T1, T2 ともに low intensity のものでは血管像の乏しい筋腫の像、T1 で low intensity, T2 high intensity の像を呈するものでは筋腫の中に血管像が多数みられるもの、あるいは、T1 でやや high intensity, T2 high intensity の中には細胞数のきわめて多い cellular leiomyoma のものもある。また T1 でやや high intensity で、T2 できわめて high intensity を呈するものでは（図10）肉腫に近い細胞異型（図11）が認められる場合がある。したがって、MRI 検査は筋腫の

組織学的性格まである程度の情報を提供してくれる（図12）。すなわち、子宮筋腫を保存的に治療しようとするときには、その診断と筋腫の組織学的性状をある程度把握するために、MRI 検査が大切のように思われる。

このようにして診断した子宮筋腫にゴナドトロピン

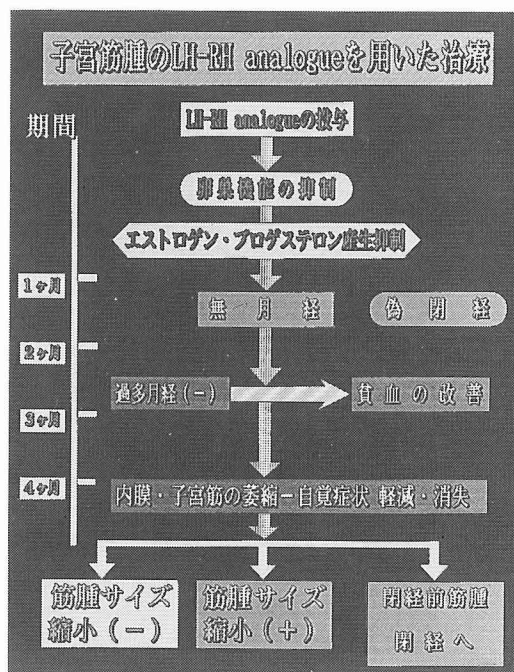


図13 子宮筋腫の LH-RH analogue を用いた治療

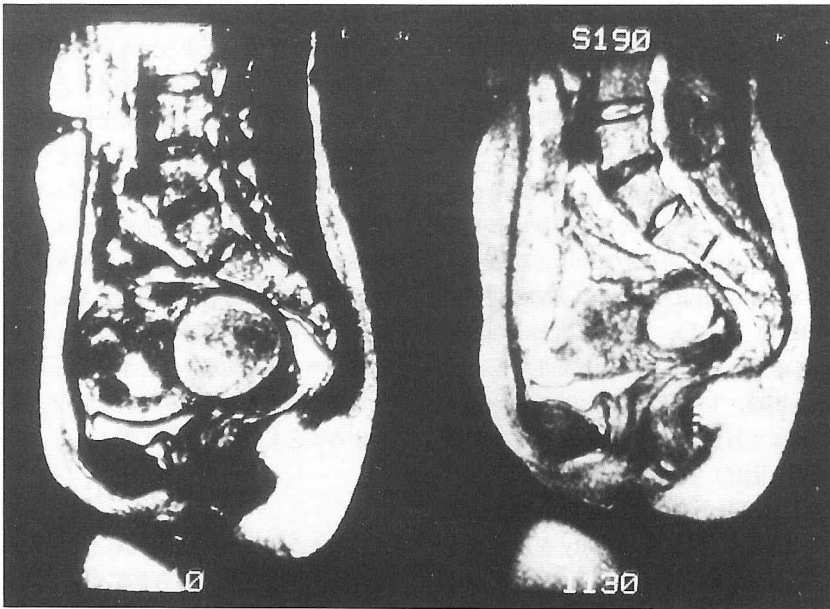


図14 子宮筋腫の LH-RH analogue を用いた治療
MRI T2 強調画像で high intensity を呈する腫瘍は 4 カ月間の使用で著明に縮小する (左: 使用前, 右: 使用後)。



図15 子宮筋腫の LH-RH analogue を用いた治療
MRI T2 強調画像で low intensity を呈する腫瘍は 4 カ月間の使用でもほとんど縮小しない (左: 使用前, 右: 使用後)。

放出抑制ホルモンの投与を行うと、約1カ月で卵巣機能は抑制されて通常は月経が停止し、まず貧血の改善がなされ約4カ月間投与すると自覚症状があまりみられなくなる(図13)。実際、血中のエストロゲンレベルは下がり、投薬を中止すると月経が再開する。また投与中の子宮内膜は腺の萎縮がみられる。

子宮筋腫も4カ月間投与すると著明な縮小効果がみられる。しかし、通常は投薬を止めると筋腫は元の大きさに戻る²⁴⁾²⁵⁾。ところが、同じ子宮の中の筋腫でもMRI検査でT2 high intensityのものに著明な縮小がある(図14)のに対して、T1, T2ともにlow intensityを呈しているもののサイズがあまり変化しないことが観察される。実際、T1, T2ともにlow intensityを呈する筋腫では4カ月投与しても筋腫のサイズがほとんど変わらない(図15)傾向がある²⁵⁾。

そこで、MRIでのintensityの差で筋腫の縮小効果を見ると、T1, T2ともにlow intensityを呈するものでは筋腫の縮小率は小さく、T2でhigh intensityを呈するものの縮小率が大きいことが分かる。この差をどこに求めるかということで、組織学的にhigh intensityを呈するものに血管支配が多いこと、low intensityのものでは血管が微小であることから、その血管の径を測定すると、high intensityのものに太い血管が多いことが分かる²⁵⁾。

したがって、ゴナドトロピン放出抑制ホルモンの治療効果はある程度MRI検査から推定できる可能性があり、T1, T2ともにlow intensityのものでは筋腫の縮小効率は少なく、T2強調でhigh intensityを呈するものは縮小効率が高く、T1, T2ともにhigh intensityを呈するものでは要注意の筋腫と考える必要がありそうである。

文 献

- 1) 藤井信吾, 小西郁生, 川口周利: 子宮筋腫の発生, 産婦人科MOOK, 35巻, 子宮筋腫 pp 1-14, 金原出版, 東京, 1986
- 2) Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G: Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Obstet Gynecol 107: 1168-1173, 1970
- 3) Rein MS, Friedman AJ, Bardieri RL, Pavelka K, Fletcher JA, Morton C: Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomas. Obstet Gynecol 77: 923-926, 1991
- 4) Lipschutz A: Experimental fibroids and antifibromatogenic action of steroid hormones. JAMA 120: 171, 1942
- 5) Fujii S, Nakashima N, Okamura H, Takenaka A, Kanzaki H, Okuda Y, Morimoto K, Nishimura T: Progesterone-induced smooth muscle-like cells in the subperitoneal nodules produced by estrogen-

このように、この薬剤は子宮筋腫を保存的に治療するという考えからすると有力である。しかし、この薬剤で縮小する筋腫とそうでない筋腫があることと、長期連用すると骨塩量が減少することから長期連用できないことを考えると、現時点では投薬によって貧血などの症状の改善ができること、そして筋腫のサイズが小さくなれば手術がやりやすくなったり、手術時の出血量を減少させることがある点にメリットがあると思われる。また、閉経前ではそのまま閉経へもって行き手術を回避することも可能である。また、もし副作用が回避できこの薬剤を長期にわたって使用できれば、筋腫のサイズを相当小さくすることも可能であり、今後はその使用法の工夫次第で筋腫を上手にコントロールすることも可能であると考えられる。

おわりに

このように子宮筋腫の取扱いにも幅ができてきた。しかし、子宮筋腫を保存的に治療するためにはMRIなどを用いた筋腫の的確な診断が必要であり、さらに内膜の悪性病変の除外診断が必要である。その上で、外科的治療をするか保存的に一時筋腫をコントロールするかを考察する必要がある。

子宮筋腫は、女性にとって必ずしも特殊な病気ではなく、むしろあたりまえの病気とも考えられる。問題点は悪性の肉腫との鑑別が必ずしも容易でないことにあり、このことが手術の頻度を増加させていると思われる。しかし、子宮筋腫の診断・治療もかなり進歩してきたと思われるし、今後さらに進歩する可能性もある。現時点では患者さんが子宮筋腫とうまくつきあえる方法を指導することができればと願っているものである。

- Experimental approach to leiomyomatosis peritonealis disseminata-. Am J Obstet Gynecol 139 : 164-172, 1981
- 6) Fujii S, Okamura H, Nakashima N, Ban C, Aso T, Nishimura T : Leiomyomatosis peritonealis disseminata. Obstet Gynecol 55 : 79s-83s, 1980
 - 7) Fujii S : Leiomyomatosis peritonealis disseminata. In : Williams CJ, Krikorian JC, Green MR, Raghavan D (eds), Textbook of uncommon cancer, pp 133-149, Johns Wiley and Sons, Chichester, 1988
 - 8) Fujii S, Konishi I, Ban C, Okamura H : Adenomatoid tumor-like structures in the subperitoneal nodules produced by sex steroids. Am J Obstet Gynecol 145 : 850-856, 1983
 - 9) Fujii S : Secondary mullerian system and endometriosis. Am J Obstet Gynecol 165 : 219-225, 1991
 - 10) 藤井信吾 : 女性性器の発生学と婦人科病理. 日本婦人科病理コルポスコピー学会雑誌 7 : 16-32, 1989
 - 11) Konishi I, Fujii S, Parmley TH, Mori T : Development of ciliated cells in the human fetal oviduct : an ultrastructural study. Anat Rec 219 : 60-68, 1987
 - 12) Konishi I, Fujii S, Okamura H, Mori T : Development of smooth muscle in the human fetal uterus : an ultrastructural study. J Anat 139 : 239-252, 1984
 - 13) Fujii S, Konishi I, Mori T : Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction : an ultrastructural study. Virchows Archiv A 414 : 105-112, 1989
 - 14) Fujii S, Konishi I, Katabuchi H, Okamura H : Ultrastructure of smooth muscle tissue in female genital tract : uterus and oviduct. In : Motta PM (ed), Ultrastructure of smooth muscle, pp 197-220, Martinus Nijhoff, Hague, 1990
 - 15) Konishi I, Fujii S, Ban C, Okuda Y, Okamura H, Tojo S : Ultrastructural study of minute uterine leiomyomas. Int J Gynecol Pathol 2 : 113-120, 1983
 - 16) 藤井信吾 : 子宮筋腫の発生要因, 組織発生活源とその内分泌相関. 日産婦誌 35 : 1166-1174, 1983
 - 17) Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Iwai T, Nanbu Y, Nonogaki H, Ishikawa Y, Mori T : Immunohistochemical analysis of estrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. Virchows Archiv A 419 : 309-315, 1991
 - 18) Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T : Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. Am J Obstet Gynecol 160 : 637-641, 1989
 - 19) Iwai T, Nanbu Y, Iwai M, Taii S, Fujii S, Mori T : Immunohistochemical localization of estrogen receptors and progesterone receptors in the human ovary throughout the menstrual cycle. Virchows Archiv A 417 : 369-375, 1990
 - 20) Iwai T, Fujii S, Nanbu Y, Nonogaki H, Konishi I, Mori T, Okamura H : Effect of human chorionic gonadotropin (hCG) on the expression of progesterone receptors and estrogen receptors in rabbit ovarian granulosa cells and the uterus. Endocrinology 129 : 1840-1848, 1991
 - 21) Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Okamura H, Mori T : Ultrastructural study of cultured smooth muscle from leiomyoma and myometrium under the influence of sex steroids. Gynecol Oncol 21 : 32-41, 1985
 - 22) 藤井信吾 : 子宮平滑筋腫瘍の臨床病理—筋腫と平滑筋肉腫との境界病変—. 日産婦誌 40 : 385-390, 1988
 - 23) Togashi K, Nishimura K, Itoh K, Fujisawa I, Noma S, Kanaoka M, Nakao Y, Itoh H, Ozasa H, Fujii S, Mori T : MR imaging of adenomyosis uteri. Radiology 166 : 111-114, 1988
 - 24) 水口弘司, 水野正彦, 杉本 修, 谷澤 修 : 酢酸ブセレリンの子宮筋腫治療における至適用量の検索. 産婦世界 42 : 847-868, 1990
 - 25) 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 : Buserelin を用いた子宮筋腫・腺筋症の保存療法と magnetic resonance imaging (MRI) による評価. エンドメトリオーシス研究会誌 10 : 245-249, 1989

(4. 10. 12 受稿)