

〔子宮内膜症を取りまく諸問題〕

子宮内膜症の薬物治療, そのリスク, ベネフィット

群馬大学医学部
産科婦人科講師
山田 清彦

子宮内膜症（以下内膜症と略）は、通常、直接生命を脅かす病態でない。しかし耐え難い月経困難症、慢性の腰腹部痛などにより、性成熟期の女性の quality of life を著しく損なう疾患である。この再発性、難治性の病態を有効に根治させる薬剤、投与法はいまだ発見されていない。

内膜症薬物治療, その効果判定上の問題点

- * 内膜症には自然治癒がありうる（約30%）。
- * placebo による治癒も、ある程度認められる（約20%）。
- * 内膜症の活動性が高い非色素性病変は、腹腔内の観察において見逃されやすい。
- * ダグラス窩奥深く浸潤性に増殖した内膜症 (deeply infiltrating endometriosis) は、強い症状を起こすにもかかわらず、米国不妊学会の採点基準 (R-AFS) においては評価されにくい。
- * 骨盤腔内の癒着は、他の原因で生じるものもあり、内膜症の重症度を過大評価させる可能性がある。

薬物治療を行ううえで、自然治癒率、偽薬による治癒率の数字は常に念頭におくべきである。日常の臨床では、腹腔鏡、開腹で確認された症例のみが治療の対象となるわけでは必ずしもなく、自覚、他覚所見を治療効果判定に用いざるを得ないことが多い。このように内膜症の正確な病態の評価、治療効果の判定には、なお曖昧な点が残されている。

治療中に遭遇する性器出血については、子宮内膜癌の存在の可能性を常に念頭におく必要がある。

内膜症の治療薬

内膜症の治療に使われてきた薬剤は、非ステロイド性消炎鎮痛剤、卵胞ホルモン、黄体ホルモン、その両者の合剤、ダナゾール、視床下部性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) のアナログ (GnRHa)、漢方薬、ゲストリノン、RU486などである。

我が国で認可されている主な薬剤を表に示し、順次その特徴について述べることにする。

1) 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (表には示さない)

* 内膜症患者の子宮内膜のプロスタグランジン濃度は高いとされており、治療薬としての意義がある。

- * 一般的に、入手が容易である。
- * 使用経験が豊富で、リスク、ベネフィットについて、比較的よく知られている。
- * すべての消炎鎮痛剤が同じように有効というわけではないことが推測される。

医師の処方によらずに手に入ることから、かなり広く使用されているものと考えられる。インドメサシン (インダシン[®]、インテバン[®])、アセチルサリチル酸 (アスピリン[®]、等)、トルフェナム酸 (クロタム[®]) を偽薬と比較した成績では、トルフェナム酸が有効であり、またナプロキセン (ナイキサン[®]) も有効であると報告されている。

2) 黄体ホルモン剤

* 内膜症組織への直接作用と、卵巣機能抑制効果により、内膜症組織は、脱落膜化し萎縮する。

* sex hormone binding globulin (SHBG) が減少し、free androgen が若干上昇する。

* 治療中に性器出血を来しやすい。

* HDL コレステロールが減少、LDL/HDL 比が上昇、血栓症の副作用も報告されている。

- * 臨床的に問題となる副作用は比較的少ない。
- * 治療効果は、ダナゾールや GnRHa とほぼ同等とされる。
- * 拳児希望患者の治療後の妊娠率は、他の治療薬と変わらない。

黄体ホルモン剤の有効性は、1960年代から知られており、1996年までの報告をまとめた成績¹⁾では、平均6カ月の治療で、疼痛を軽減できなかった率は9%と少なく、偽薬、他剤と酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) の double blind study では、奏効率はダナゾールと変わりがなく、その後の妊娠率も同等とされる。長期投与可能、副作用が少ない黄体ホルモンの重要性は今後とも失われていない。また、新世代の経口避妊薬として開発された薬剤には、腹水中サイトカインの抑制効果を併せもつ薬剤 (dienogest) などもあり、今後の臨床効果の検討が待たれる。内膜症に健保適応のあるものは、ジドロゲステロン (デュファストン[®]) のみで、他は月経困難症などに適応があるにすぎない (表)。

3) 卵胞ホルモンと黄体ホルモンとの合剤 (EP 合剤)

- * 内膜の脱落膜化と萎縮を来す。
- * 使用経験が豊富で、リスク、ベネフィットがよく知られている。
- * 治療効果は後述するダナゾール、GnRHa にやや劣るとされる。
- * 他の治療薬の後に、症状再発防止、軽減という目的で臨床効果が検討されている。
- * 経口避妊薬を常用する婦人の内膜症発生率は、そうでない婦人と同等である。

月経の回数を少なくし、症状の発生日数を減少するという意味で49日周期、91日周期などの投与方法も試みられている。避妊の目的において、IUD は内膜症の増悪因子とされるので、EP 合剤が適している。内膜症を健保適応疾患として認可されているのは、ドオルトン[®]、プラノバル[®]のみである (表)。

4) ダナゾール (ボンゾール[®]、ソフナリン[®])

- * テストステロン、プロゲステロン、グルコルコチコイド等の受容体に結合し、類似物質、拮抗剤として作用する。
- * 多種のステロイドホルモン合成酵素を阻害し、内膜症病巣に直接作用する。
- * 月経周期中間の LH、FSH peak を抑制して卵巢機能を抑制、内膜症病巣の退縮を来す。
- * 免疫グロブリン、自己抗体が減少する。
- * 経口投与で、血中半減期は4~5時間、肝で代謝され、尿、便に排泄される。
- * SHBG を減少させ、これに結合し、結果として free testosterone が上昇する。
- * 脂質代謝 (LDL/HDL 比の増加など)、糖質代謝に影響を及ぼし、肥満、ざ瘡、嚔声、思考力の低下、血栓症等の副作用がある。

* 内膜症組織の萎縮は、GnRHa よりも早めに起こり、短期の治療効果が期待できる。

1971年に有効と報告されて以来、広く使われている。疼痛症状の治療効果はおおよそ80%であり、後述するゲストリノン、GnRHa などとほぼ同等である。再発率は1年で約60%、拳児希望者の妊娠率は、一般的には GnRHa とほぼ同等とされている。また直接作用に着目した局所投与方法も近年試みられている。

5) GnRHa

* 持続投与により、当初性腺刺激ホルモンは一過性に上昇 (flare up) し、1~2週間後頃から、下垂体の GnRH 受容体が減少し (GnRH 受容体の脱感作)、LH、FSH の減少、卵巢機能の低下、薬物による去勢状態が生じる。

* 低いエストロゲン環境において、子宮内膜、内膜症組織は、弱い増殖像、非活動的な組織像を示し、退縮に向かう。

* 卵巢機能は通常投与終了後2カ月までに元に復する。

* 経口投与が不可能、鼻腔噴霧により、約3~5%が吸収され、3.75mg デポー剤は1日120~160 μ g が放出される。

* デポー剤には、効果の確かさと治療の手軽さ、鼻腔噴霧剤には、投与量の調節のしやすさの利点がある。

* 低エストロゲン状態に起因する、ほてり、腔乾燥感などの副作用発生率は90%以上。

* 骨量が、6カ月で腰椎約5%、大腿骨約3%減少し、治療後元に復するのに6~12カ月を要する。

1982年に治療薬として報告され、80年代に飛躍的に発展を遂げた。酢酸ブセレリンの治療至適用量は、我が国の多施設共同試験により決定された²⁾。

内膜症組織の退縮、臨床症状の改善に、高い有効率 (80%) を示す。他剤との比較で

(表 1) 子宮内膜症および類縁疾患治療薬

薬剤名	商品名	用法、用量
1. プロゲステロン	プロゲホルモン ルテウム	1日 10～50mg 分 1～2 筋注 同上
2. カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン	オオホルミンルテウムデポー プロゲデポー プロルトンデポー	1週間 1回 65～125mg 筋注 同上 同上
3. シドロゲステロン	デュファストン	1日 5～20mg
4. 酢酸メドロキシプロゲステロン	ヒスロン フロベラ	1日 2.5～15mg 分 1～3 同上
5. 酢酸クロルマジノン	ルトラール	1日 2～12mg 分 1～3
6. ノルエチステロン	ノアルテン プリモルト N	1日 5～10mg 分 1～2 同上
7. アリルエストレノール	ゲスタノン	1日 5～15mg 分 1～3
卵胞ホルモン黄体ホルモン合剤		
8. 1と、安息香酸エストラジオール合剤	E.P. ホルモン ルテス	1日 1回 1ml 筋注 同上
9. 2と、プロビオン酸エストラジオール合剤	E.P. ホルモンデポー	週 1回 1mg 筋注
10. 2と、安息香酸エストラジオール合剤	プリモジストン ルテスデポー	週 1回 1mg 筋注 同上
11. 酢酸エチノジオールとエチニルエストラジオール合剤	エデュレン	1日 1錠 月経周期第5日から21日間連用
12. リネストレノールとメストラノール合剤	ロ・リンデオール	1日 1錠 月経周期第5日から3週間連続
13. ノルエチステロンとメストラノール合剤	ソフィア-A,C ノアルテン-D	月経周期第5日より約3週間連続 同上
14. 5と、メストラノール合剤	ルテジオン	月経周期第5日から約3週間連続
15. ノルゲステレルとエチニルエストラジオール合剤	ドオルトン プラノパール	月経周期第5日から約3週間連続 同上
16. ダナゾール	ボンゾール ソフナリン	1日 200～400mg 分 24カ月 同上
17. 酢酸プセレリン	スプレキュア	1回左右の鼻腔内に各 1噴霧(プセレリンとして 300 µg) 1日 3回 4～6カ月
18. 酢酸ナファレリン	ナサニール	鼻腔内に 1噴霧(ナファレリンとして 200 µg) 1日 2回 4～6カ月
19. 酢酸リュープロレリン	リュープリン 1.88mg リュープリン 3.75mg	4週 1回 1A 皮下注 通常 6カ月 4週 1回 1A 皮下注 通常 6カ月

は、奏効率においては大きな差を認めず、深部の病変への効果も他剤と同様にやや弱く、挙児希望例の治療後の妊娠率にも、多くの報告において、差を認めていない。再発率は5年で約半数、治療前の病期が重症なほど、再発率も高い。子宮腺筋症も縮小する。我が国で認可されている薬剤では、効果が強い順に、リュープロレリン、ナファレリン、プセレリンとなる。

不完全な卵巣機能抑制による性器出血をみることがあり、GnRHa 増量、あるいは、黄体ホルモン投与により対処可能である。低エストロゲン状態により、カルシトニンの低下と体内カルシウム量の低下、骨の TGFβ₁、IGF1 活性の低下による骨形成抑制、prostaglandin E₂、IL-1 の抑制による骨吸収促進、腸管の 1,25 dehydroxy vitamin D への転換抑制によるカルシウム吸収の低下などの要因により、骨量が減少する。

6) GnRHa 治療時の add back 治療

* 内膜症が進行するのに必要なエストラジオール (E₂) 値は、約 50pg/ml 以上であり、骨塩量維持に必要なそれ (約 30pg/ml) よりも高い³⁾とされ、この間に E₂ をコントロール

することにより、内膜症を治療しつつ、副作用を軽減できると考えられる。

*黄体ホルモン剤 (norethisterone, norethindrone, MPA), tibolone (合成ステロイドホルモン, 我が国では未認可) は, ほてり, のぼせを軽減し, 骨量維持に効果がある。

*閉経後婦人に対するのと同様なホルモン補充療法 (HRT) が試みられている。

norethisterone は, 少量 (2.5mg/日) の投与においても有効とされる。エチドロン酸二ナトリウム (ダイドロネル[®]) は, 骨形成促進, 骨吸収抑制作用のある薬剤であるが, それのみでは無効で, norethindrone との同時投与により骨量維持効果が期待できる。add back 治療のほか, 鼻腔噴霧剤の漸減療法なども試みられつつある。GnRHa と HRT を併用することは, 健保で原則として認められていない。

高い臨床効果をもつ GnRHa の, ほとんど唯一の副作用といってもよい骨量減少, 偽閉経症状を解決する, 最適な投与方法, add back 治療が登場することが期待される。

7) 漢方製剤

内膜症の病因にはさまざまな因子が関与していると考えられ, 漢方療法の可能性が存在する。また, GnRHa 治療での副作用 (偽閉経症状) に有効な例がある。内膜症を健保適応疾患とする製剤はなく, 月経困難症等の適応を有する製剤は数多い。比較的副作用が少なく, 患者が希望する場合も多いが, 効果が不確かなまま, 同一の薬剤が漫然と投与されやすいことに注意する。

8) ゲストリノン (gestrinone, 我が国では医薬品として認可されていない)

*性ステロイド受容体への多様な親和性があり androgen, gestagen, antigestagen として作用する。

*性周期中間の LH, FSH peak を抑制し, SHBG 低下, プロゲステロン低下, free testosterone が上昇する。

*ダナゾールと同様の, 概ね軽い副作用がある。

1.25mg 2回/週, あるいは2.5mg 2回/週の投与が行われる。ダナゾール, GnRHa などとほぼ同等の効果をもつとされ, 再発率, 妊娠率にも顕著な差はない。

ダナゾール, ゲストリノン投与で認められる声の変化 (低音化) は, 重篤な副作用とはいええないものの, 非可逆性とされており, 高い澄んだ歌声を要求されるソプラノ歌手などには, 職業上, 致命的な副作用ともなりうるので, 特に注意を払う必要がある。

9) その他 (表には示さない)

プロゲステロン拮抗薬, グルココルチコイド拮抗薬の RU486 は, 投与により無月経となり, 症状は緩和されるものの, 腹腔鏡による観察では内膜症病巣にはあまり効果がなかったとされている。

終わりに

内膜症の薬物治療には, 根治的なものは存在せず, 不妊症の治療効果もあまり期待できない。再発率も高く, 長期投与にも不相当である。しかし, 激しい症状を軽減し, 一定期間, 内膜症の進行を抑えるという治療法には, 先人たちの努力により一応の解決をみている。薬剤の性格を熟知し, どの薬剤が症例に適しているかを見極めることが必要である。将来, 治療効果がさらにめざましく, 副作用がより少なく, 長期投与も可能な薬剤, 投与方法が開発されることが望まれる。

《参考文献》

- 1) Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997; 68: 393—401
- 2) Minaguchi H, et al. Clinical study on finding the optimal dose of a potent LHRH agonist (Buserelin) for the treatment of endometriosis-multicenter trial in Japan. In: Rolland R, Chandha DR, Willesmen WNP, eds. *Gonadotropin Down Regulation in Gynecological Practice*. New York: Alan R Liss. 1986; 211—225
- 3) Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: The estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 740—745