

Gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) の 子宮筋腫縮小効果の予測に関するパルスドプラ法の有用性について

山口大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 加藤 紘教授)

吉 岡 尚 美

Usefulness of Doppler Ultrasound in Predicting the Effect of Gonadotropin-releasing Hormone Agonist (GnRHa) on Myoma Uteri

Naomi YOSHIOKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University School of Medicine, Yamaguchi
(Director : Prof. Hiroshi Kato)

概要 GnRHa (ブセレリン) による子宮筋腫縮小効果につき, その作用機序と治療効果の予測について超音波学的に検討した. 38例の子宮筋腫症例について, パルスドプラ法により子宮動脈と筋腫核動脈の resistance index (RI) を測定した. ブセレリン (900 μ g/日) を投与した筋腫症例15例につき, 子宮体体積, 筋腫核体積と子宮動脈 RI および血中エストラジオール (E_2) 値の経時的变化を追跡検討した. また, 筋腫核の超音波血流所見と組織所見ならびにブセレリンの治療効果についても比較検討した. その結果, 1) 筋腫症例の子宮動脈 RI は正常例のそれに比べて有意に低値であり (0.77 ± 0.09 vs 0.86 ± 0.07 , mean $\pm$ SD, $p < 0.01$), 子宮体体積と子宮動脈 RI の間には負の相関関係を認めた. 2) ブセレリン投与により, 全例において血中 E_2 値の低下 (85.2 ± 60.7 vs 13.7 ± 5.1 pg/ml) と子宮動脈 RI の上昇 (0.75 ± 0.08 vs 0.84 ± 0.09 , $p < 0.01$) が認められ, 15例中9例 (60%) で筋腫核の縮小を認めた. 3) ブセレリン投与にて縮小した症例では治療前の筋腫核の血流が豊富 (血流陽性群) であるものが多く, 一方縮小しなかった筋腫核では血流が乏しかった (血流陰性群). 4) 血流陽性群の組織学的所見は, 血流陰性群のそれに比べて血管に富み, かつ硝子様変性が少なかった. 以上の結果より, パルスドプラ法による筋腫核の血流評価がブセレリンの効果予測に有用であると思われた.

Synopsis This paper shows the value of Doppler ultrasound of the uterine blood flow in predicting the effect of GnRHa on myoma uteri. Thirty-eight patients with myoma uteri were divided into two groups by Doppler ultrasound before treatment: a group with positive arterial blood flow in or around the myoma nodule, and another group with negative arterial blood flow. Histological examinations which were performed in thirty patients demonstrated that the myoma in the negative blood flow group showed higher hyalinization with poor vascularization. In fifteen patients treated with GnRHa (Buserelin 900 μ g/day), a significant increase ($p < 0.01$) in the resistance index of the uterine arteries was induced and suppressed the serum estradiol concentration in all cases during GnRHa therapy. The size of the myoma nodules also decreased in all 6 patients in the positive blood flow group, but in only 3 of the 9 patients in the negative blood flow group during GnRHa therapy. These results indicated that Doppler assessments of the arterial blood flow in myoma would be useful in predicting the effect of GnRHa on myoma uteri.

Key words: Doppler ultrasound • Myoma uteri • Blood flow • Uterine artery resistance index • GnRH agonist

緒 言

近年, 子宮筋腫に対する gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) の治療効

果が報告され, 本邦でも保存的治療法として盛んに用いられている. GnRHa の過剰投与は下垂体前葉の down regulation をきたし, LH, FSH 分

泌低下を介して低エストロゲン状態を誘導することが知られている。子宮筋腫の発生過程にはエストロゲン作用が強く関与していると考えられており、また、閉経になると筋腫は縮小することより、GnRHa の過剰投与による低エストロゲン状態が子宮筋腫を縮小させることは容易に理解できる。しかし一方では、GnRHa 投与により縮小しない筋腫も存在しており、子宮筋腫治療におけるGnRHa の作用機序あるいは治療効果の予測につきさらに詳細な検討が求められている^{1)~4)}。今回著者は、パルスドプラ法を用いて子宮および筋腫核の血流動態と組織学的所見の関係を解析し、GnRHa (ブセレリン) による子宮筋腫縮小効果予測の可能性およびその作用機序について検討を行った。

研究対象および方法

1. 対象

平成5年4月から平成7年1月の間に山口大学医学部附属病院産科婦人科外来を受診し、超音波診断上明らかな子宮筋腫核を認めた有経婦人38例(26~53歳, mean±SD, 41.0±6.8歳)を対象とした。コントロール群は、正常月経周期を有し、超音波診断にて正常子宮と判断されたボランティア婦人26例(22~46歳, mean±SD, 33.6±8.1歳)である。筋腫群38例のうち15例にブセレリン(900 μg/日, 8~24週間経鼻投与)を投与し、2~4週間ごとに子宮体および筋腫核の体積を計測した。また子宮動脈 resistance index (RI), 血中エストラジオール (E₂) 値の変化を測定した。ブセレリン投与例での検討は、全例投与8週の時点で行った。なお、各々の症例については、検査又は治療施行前に十分な説明を行い同意を得た。

2. 超音波学的検討

筋腫群、コントロール群ともに安静時に超音波診断法により子宮体および筋腫核の体積を測定し、さらに子宮動脈の RI を計測した。また、筋腫核内あるいは筋腫核周囲に血流の測定できた症例においては、それを筋腫核動脈としてその RI を測定した。なお、各例の子宮動脈 RI は左右の子宮動脈 RI の平均値とした。血流測定にはパルスドプラ法を用い、連続する3波形の平均値として求

めた。超音波診断装置はアロカ SSD680で、3.5 MHz コンベックスプローブを使用し、計測は経腹走査にて、すべて同じ検者(著者)が行った。サンプリングボリュームは2mmとし、各血流と超音波ビームとのなす角度は60度以内とした。なお RI は以下の式により計算した。

$$RI = (S - D) / S \quad (S: \text{収縮期最高血流速度}, D: \text{拡張終期血流速度})$$

また、子宮体および筋腫核体積は次の式より計算した⁶⁾。

$$\text{体積} = D_1 \times D_2 \times D_3 \times 0.5233 \quad (\text{cm}^3)$$

(D₁, D₂, D₃: 各断面における3方向の最大径)

ブセレリン投与症例における子宮体および筋腫核体積の縮小率は、投与前体積を100%として次式より求め、縮小率25%以上を縮小とした。

$$\text{縮小率} = (1 - \text{投与後体積} / \text{投与前体積}) \times 100$$

血中 E₂ 値は、ラジオイムノアッセイ (COAT-A-COUNT E₂, 日本 DPC) にて測定した。

3. 組織学的検討

手術を施行した30例の筋腫症例につき、手術時に筋腫核組織を採取し、10%ホルマリン固定後ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を施して組織学的検討を行った。組織は筋腫核最大断面の中心部付近で肉眼的に変性の少ない部分より切り出した。硝子様変性の程度と血管の多少は、超音波検査所見の違いを知らされていない病理専門医によって、なし、軽度、中等度、高度の4段階に主観的に分類し評価した。

4. 統計処理

成績は mean±SD で表した。有意差検定は Student's t 検定あるいは Fisher の直接確率法により行い、危険率5%未満をもって有意差ありとした。

研究成績

1. 筋腫症例における血流動態

筋腫群の子宮動脈 RI は0.77±0.09で、コントロール群の値 (0.86±0.07) に比して有意に (p<0.01) 低値であった。また、子宮体体積と子宮動脈 RI の間に有意な (p<0.05) 負の相関関係を認めた(図1)。筋腫群38例中21例で筋腫核動脈血流を認めたが、筋腫核動脈 RI と筋腫核体積あるい

は子宮動脈 RI の間には有意な相関関係を認めなかった。

2. プセレリン投与の影響

プセレリンを投与した15例の筋腫症例では、血中 E_2 値 (投与前 $85.2 \pm 60.7 \text{ pg/ml}$) は、投与4週時までに全例 20 pg/ml 以下となり、以後低値を持続した (投与8週時 $13.7 \pm 5.1 \text{ pg/ml}$)。また子宮動脈 RI はプセレリン投与を受けた全例において上昇し、投与前 (0.75 ± 0.08) に比して投与8週時

の値 (0.84 ± 0.09) は有意に ($p < 0.01$) 上昇した。投与8週時における筋腫核体積の縮小 (縮小率25%以上) は9例 (平均縮小率57%) に認められ、そのうち8例では子宮体体積も縮小した (平均縮小率44%)。筋腫核が縮小した9例では、投与8週時までに全例で筋腫核体積の縮小が認められ、投与を続けた症例におけるその後の変化は少なかった。

パルスドプラ法にて筋腫核動脈血流が測定できた症例につき、収縮期最高血流速度 10 cm/s 以上の血流が2カ所以上で測定できたもの (血流陽性群) とそれ以外のもの (血流陰性群) の2群に分類して、プセレリンの効果を検討すると、プセレリン投与により著明な筋腫核縮小を示した9例のうち6例は血流陽性群であり、一方縮小しなかつ

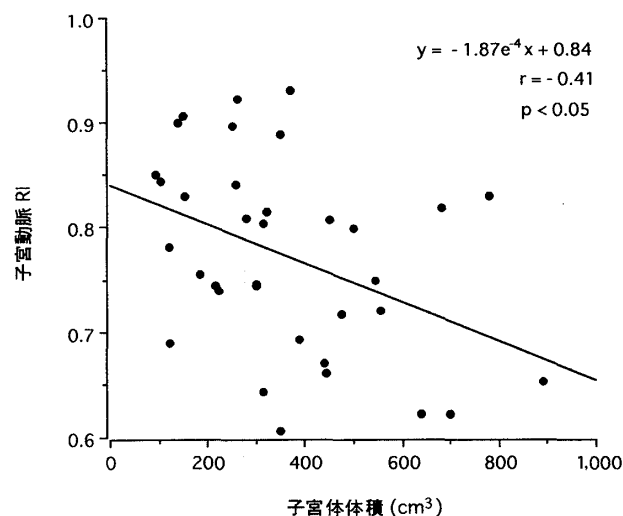


図1 子宮筋腫症例における子宮体体積と子宮動脈 resistance index (RI) との関係

表1 プセレリン投与症例における筋腫核の超音波血流所見と縮小効果

	筋腫核縮小		計
	あり	なし	
血流陽性群	6	0	6
血流陰性群	3	6	9
計	9	6	15

($p < 0.05$)

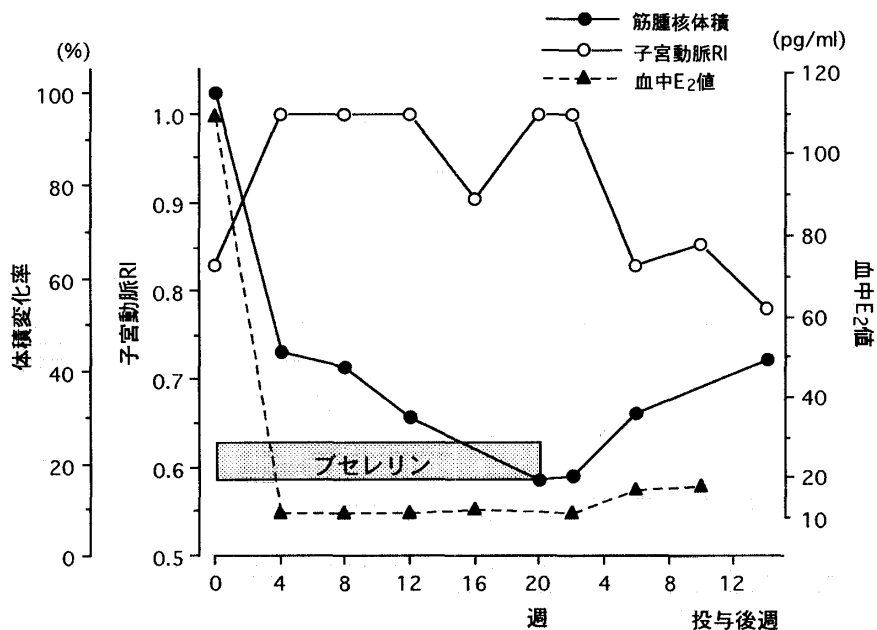


図2 プセレリン投与症例における血中エストラジオール (E_2) 値と子宮動脈 resistance index (RI) および筋腫核体積の変化

た6例はいずれも血流陰性群であった(表1)。

ブセレリン投与終了後も経過観察した3例については、ブセレリン投与終了後4～6週で血中E₂値は治療前のレベルに戻り、同時に子宮動脈RIも次第に低下し、それに伴って子宮体体積および筋腫核体積も治療前の大きさに復した。典型的な経過を示した1例を図2に示した。

3. 筋腫核の組織学的検討

ブセレリン非投与例で、手術を施行した症例のうち、最大径が5cm以上の筋腫核をもつ18例(血流陽性群10例、血流陰性群8例)について組織学的所見を比較検討した。血流陽性群の筋腫核は細胞成分に富み、血管も豊富であったのに対して、血流陰性群の筋腫核は血管が少なく硝子様変性が

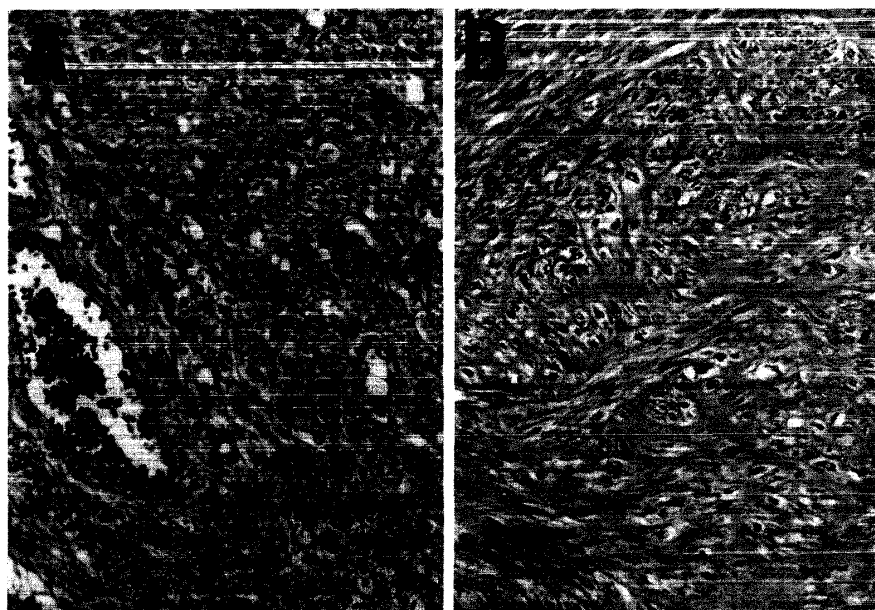


写真1 ブセレリン非投与例の子宮筋腫核の組織所見(HE染色, ×100)

A. 血流陽性群, B. 血流陰性群

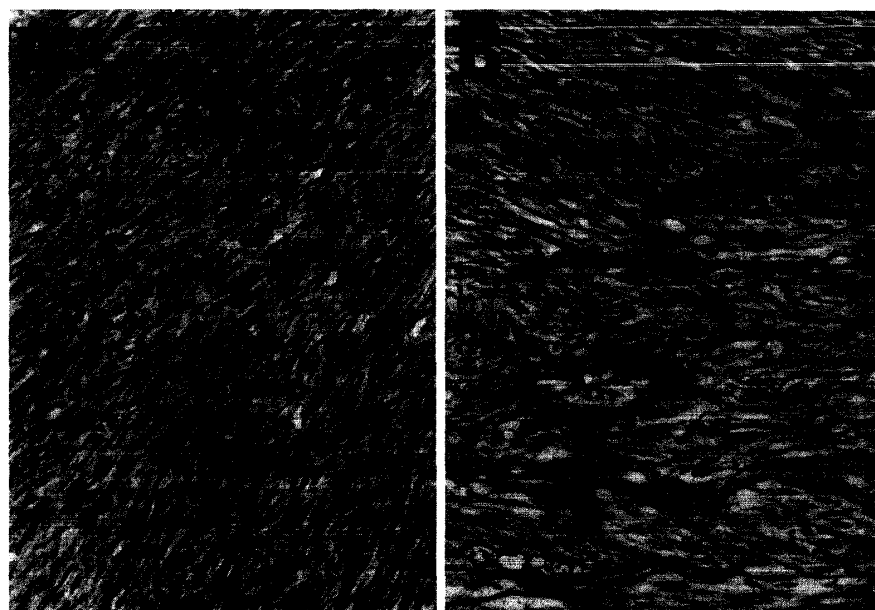


写真2 ブセレリン投与後の子宮筋腫核の組織所見(HE染色, ×100)

A. 血流陽性群, B. 血流陰性群

高度であった(写真1)。

また、ブセレリン投与例7例のうち、著明な縮小が認められた筋腫核の組織所見では、筋腫細胞の萎縮を認め、ブセレリン非投与例の血流陽性群の筋腫核と同様の組織所見であったが、縮小しなかった筋腫核では高度の硝子様変性が認められ、ブセレリン非投与例の血流陰性群の筋腫核と類似した組織所見を示した(写真2)。

考 察

子宮筋腫は通常多発性であり、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多中心性に発生すると考えられている³⁾。したがって、同一個体における筋腫であっても、GnRHa に対する治療効果に差が認められるのは、その筋腫核の性質の差によるものであることが考えられる。今回の成績では筋腫核周囲および内部に血流を認めた筋腫核(血流陽性群)は、組織学的にも細胞成分が豊富で血管に富む傾向があり、ブセレリンの投与による縮小効果も顕著であった。一方、血流の確認できなかった筋腫核(血流陰性群)は、組織学的所見でも細胞成分が少なく、硝子様変性の強いものが多く、これらの筋腫核はブセレリン投与でほとんど縮小しなかった。この結果より、超音波診断による筋腫核の血流評価は、筋腫核の組織学的な性質の差を見分ける一法となりうるものである。子宮動脈 RI は子宮筋腫症例で低下しており、子宮体体積とは負の相関が認められた。しかし、筋腫核動脈 RI と筋腫核体積あるいは子宮動脈 RI との間には相関が認められず、子宮動脈 RI は子宮全体の血流動態を反映していても、筋腫核そのものの血流動態を必ずしも反映していないことが示唆された。実際今回の結果は、ブセレリンの筋腫核縮小効果予測に、子宮動脈ではなく筋腫核動脈の検討が有用であることが示された。

ブセレリンの治療効果の予測については、大戸ら⁴⁾が筋腫核の MRI 所見で予測する方法を報告しているが、我々が血流の有無により分類した筋腫核の組織学的所見は、大戸らが MRI 所見で high intensity, low intensity と分類した筋腫核の所見とほぼ同様であり、超音波による血流評価の

有用性を裏付けるものと考えられる。MRI 検査は検査時間の面でも、また費用の面からも外来で日常的に行うことが困難であり、その点、筋腫核の超音波による血流評価は有用であると思われる。

GnRHa の筋腫核縮小作用については、下垂体の down regulation を介した gonadotropin 分泌低下による低エストロゲン状態によるもの、GnRHa の筋腫核への直接作用、さらに最近では、子宮動脈に hCG/LH レセプタが存在し、LH が血流の調節に関与していることが報告されており⁵⁾、いくつかの機序が考えられている。今回、子宮筋腫症例ではブセレリン投与によって子宮動脈 RI の上昇が認められたが、この結果は Matta et al.⁶⁾や Reinsch et al. の報告⁷⁾と一致しており、ブセレリンの筋腫核縮小のメカニズムの一つとして、子宮動脈血流減少の関与が考えられた。子宮動脈の血流を減少させる因子として、低エストロゲン状態が報告されているが⁶⁾⁷⁾、今回の成績でも、ブセレリン投与によって血中 E₂ 値の抑制と子宮動脈 RI の上昇が認められ、ブセレリン投与を中止すると血中 E₂ 値の回復に伴い再び子宮動脈 RI の低下がみられた。動物実験において、外因性のエストロゲンが子宮の血流を増加させることは以前より報告されており⁸⁾⁹⁾、また閉経後の婦人にエストロゲンを投与すると子宮動脈血流の増加が認められることを超音波学的に検討した報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。以上のことより、ブセレリン投与によって引き起こされた低エストロゲン状態により子宮動脈の血流が減少し、その結果、血流豊富な筋腫核の縮小が顕著に生じるというメカニズムが推察される。

一方、子宮筋腫組織には GnRH のレセプタが存在することが報告されており¹²⁾、子宮筋腫に対する GnRHa の直接作用の可能性も示唆されている。著者も^{125I}にて標識したブセレリンを用い、子宮筋腫組織におけるブセレリン結合能を認めている(未発表)。また、症例数は少ないものの、血流陽性群と陰性群では子宮筋腫組織のブセレリン結合能に差を認め、血流陽性群の方が結合能が高いという傾向を認めており、GnRHa の直接作用が筋腫縮小に関与している可能性が考えられた。

これらの作用機序については、今後の検討課題として興味あるところである。

文 献

1. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS. Predictors of uterine volume reduction in women with myomas treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1992; 58: 413—415
2. 吉田正雄, 鮫島哲郎, 石丸忠之, 一瀬俊介, 加瀬泰昭, 行徳 豊, 黒氏謙一, 東島 正, 村上 誠, 山辺 徹. 子宮筋腫に対する Buserelin の効果—MRI による有効症例の選択—. *産科と婦人科* 1994; 133: 1325—1331
3. Fujii S, Oguchi O, Kobayashi Y, Konishi I. The influence of LH-RH agonists on uterine leiomyoma. *Releaser* 1993; 8: 3—9
4. 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・腺筋症の保存的治療と Magnetic Resonance Imaging (MRI) による評価. *エンドメトリオーシス研究会会誌* 1989; 10: 245—249
5. Toth P, Li X, Rao ChV, Lincoln SR, Sanfilippo JS, Spinnato JA II, Yussman MA. Expression of functional human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptor gene in human uterine arteries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 307—315
6. Matta WHM, Stabile I, Shaw RW, Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the goandotropin-releasing hormone agonist Buserelin. *Fertil Steril* 1988; 49: 1083—1085
7. Reinsch RC, Murphy AA, Morales AJ, Yen SSC. The effects of RU 486 and leuprolide acetate on uterine artery blood flow in the fibroid uterus: A prospective, randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1623—1628
8. Kalman SM. The effect of estrogens on uterine blood flow in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1958; 124: 179—181
9. Resnik R, Killam AP, Battaglia FC, Makowski EL, Meschia G. The stimulation of uterine blood flow by various estrogens. *Endocrinology* 1974; 94: 1192—1196
10. Pirhonen JP, Vuento MH, Mäkinen JJ, Salmi TA. Long-term effects of hormone replacement therapy on the uterus and on uterine circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 620—623
11. de Ziegler D, Bessis R, Frydman R. Vascular resistance of uterine arteries: physiological effects of estradiol and progesterone. *Fertil Steril* 1991; 55: 775—779
12. Wiznitzer A, Marbach M, Hazum E, Insler V, Sharoni Y, Levy J. Gonadotropin-releasing hormone specific binding sites in uterine leiomyomata. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 152: 1326—1331

(No. 7663 平7・7・10受付)