

診 療

子宮内膜症性卵巣嚢胞に対する嚢胞内薬物治療法の効果の検討

東京慈恵会医科大学産婦人科

佐々木 博 新家 秀 鈴木 永純

大浦 訓章 許山 浩司 左合 治彦

恩田 威一 落合 和徳 田中 忠夫

Effect of Infusion of Ethanol or Danazol into Ovarian Endometrial Cysts

Hiroshi SASAKI, Masaru SHINYA, Nagasumi SUZUKI, Kuniaki OHURA, Hiroshi MOTOYAMA,

Haruhiko SAGO, Takekazu ONDA, Kazunori OCHIAI and Tadao TANAKA

Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo

Abstract Endometriosis affects as many as 6—44% of women of reproductive age. The therapy for ovarian endometriosis is controversial. We compared three kinds of therapies for endometrial cysts of the ovary (Group A, aspiration of contents and infusion of ethanol; Group B, aspiration of contents and infusion of danazol; Group C, GnRH agonist therapy) in 50 premenopausal women treated in our hospital between 1994 and 1998. Results revealed that the therapy for Group B was more effective than those for the other 2 groups as to improvement of symptoms, reduction of cyst size, recurrence rate and side effects.

Key words: Ovarian endometrial cyst · Aspiration of cysts · Danazol · Ethanol · Endometriosis

緒 言

子宮内膜症にはさまざまな病像があるが、特に子宮内膜症性卵巣嚢胞の対応には苦慮することが少なくない。症状の軽減はもとより、再発・副作用・侵襲が少なく、かつ妊孕性の温存をも考慮した治療法が望まれるが、必ずしも満足のものはいくつもないのが現状である。近年、無水エタノール、ダナゾールなどを用いた卵巣嚢胞内薬物療法が報告され、比較的侵襲が少なく、即効性があり、かつ妊孕性も損なわない治療法として期待されている¹⁾²⁾。そこで、卵巣嚢胞内薬物療法の臨床効果と副作用について、GnRH agonist療法と比較検討し、併せて若干の組織学的効果についても検索した。

対象および方法

1. 対象

平成6年6月から平成10年6月まで当科外来を受診し、内診所見および画像診断、あるいは腫瘍

マーカー検査にて子宮内膜症性卵巣嚢胞と診断された20歳以上50歳未満の月経が発来している婦人で、治療後1年以上の経過観察可能であった50症例を対象とした。単房性嚢胞で嚢胞径は40mm以上のものとした。なお全例に治療法について説明し、インフォームドコンセントを得られた者に嚢胞内薬物療法を施行した。

2. 治療方法

1) 嚢胞内薬物療法

本法の適応症例は、1) 開腹手術の既往のある者、2) 既往の薬物療法(GnRH agonist, ダナゾールなど)の無効例あるいは再発例、3) 25歳未満の若年者のいずれか一つを満たすものとした。方法は、超音波下で経腔的に卵巣嚢胞を穿刺し内容を吸引し、生食にて洗浄後、嚢胞内に注入する薬剤によって以下の2群に分けた。A群は無水エタノールだけを穿刺内容吸引量の80%注入し15分間固定後回収したもの³⁾(18例)で、B群はダナゾール

表1 患者背景

	Group A n = 18	Group B n = 12	Group C n = 20
Age	31.9 ± 6.5	27.3 ± 4.5 * ¹	34.8 ± 7.9 * ¹
Beecham 分類	2.8 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.5 ± 0.5
月経痛* ²	1.7 ± 1.1	2.5 ± 1.4	2.3 ± 1.2
Size(mm)* ³	66.9 ± 26.9	56.1 ± 14.7	53.0 ± 13.0
CA125(U/ml)*	54.2 ± 15.0	45.7 ± 6.1	83.3 ± 28.1

Mean ± SD(*のみ Mean ± SE)

*¹. $p < 0.05$

*². 月経痛の評価は、患者アンケートにて月経痛の強さとして“とても強い”“強い”“疼痛あり”“時に疼痛を軽度認める”の項目を設け、“臥床し、日常生活に支障がある”を4点、“鎮痛剤を常に服用する”を3点、“鎮痛剤を時に服用する”を2点、“時に疼痛を認めるが鎮痛剤は不要”を1点、“疼痛なし”を0点とした。

*³. 経腔超音波にて測定した嚢胞最大径。

50~100mg を無水エタノール 1ml で溶解し、リピオドール9ml を添加注入し、そのまま回収しなかったもの²⁾ (12例)である。なお、穿刺吸引した内容液については全例細胞診を行い悪性所見のないことを確認した。

2) GnRH agonist 療法

上記の適応外、あるいはインフォームドコンセントを得られなかった症例で、6 カ月間の GnRH agonist 療法を施行したものを C 群 (20例)とした。

3. 効果判定

1) 臨床的效果

治療前後の(1) 月経痛、(2) 嚢胞最大径、(3) CA125値、について各群間で比較した。なお C 群の場合、6 カ月間の治療終了時点を治療直後とした。月経痛の評価は患者アンケートにより行い、“臥床し、日常生活に支障がある”を4点、“鎮痛剤を常に服用する”を3点、“鎮痛剤を時に服用する”を2点、“時に疼痛を認めるが鎮痛剤は不要”を1点、“疼痛なし”を0点として採点した。嚢胞最大径は経腔超音波断層法あるいは CT、MRI にて計測した。

2) 組織学的効果

B 群において、治療1年後の再発腫瘍に対する開腹症例と、腫瘍はないものの腹痛のため診断的腹腔鏡下手術症例各1例計2症例で、薬物注入した嚢胞部組織を摘出し、その組織学的観察を行っ

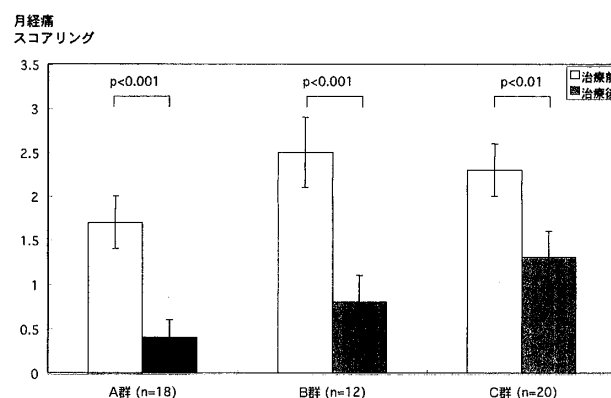


図1 治療前後の月経痛の推移

た。

3) 副作用の有無

各群で副作用の種類、頻度を検索した。

4. 統計学的検定は、月経痛の評価には Mann-Whitney の U 検定を、それ以外には t 検定を用いた。

結 果

1. 対象症例の臨床的背景

治療前の月経痛の程度、Beecham 分類、嚢胞最大径、CA125値は各群間において有意差を認めなかった(表1)。

2. 臨床的效果

1) 月経痛の推移

月経痛は3群とも改善を認めた(A群、B群; $p < 0.001$, C群; $p < 0.01$)が、嚢胞穿刺群で改善の程

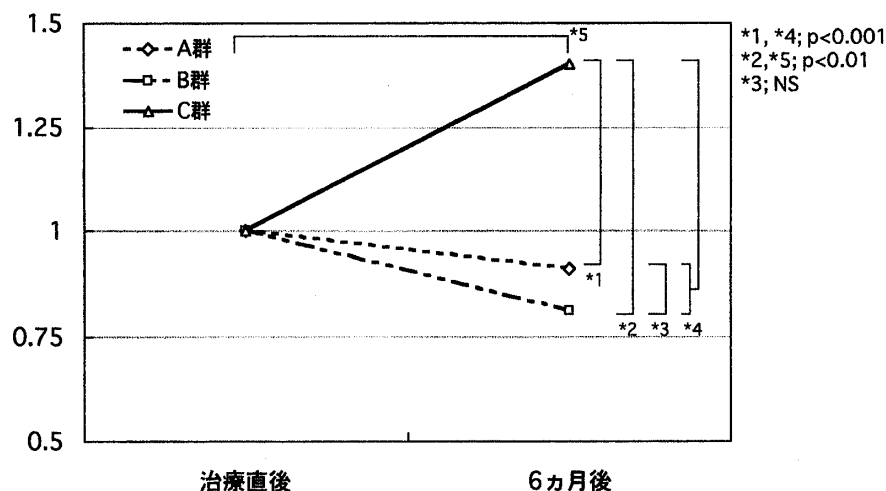


図2 各群での嚢胞径の比較

治療直後を1とした時の6ヵ月後の嚢胞径の平均比率を表わした。A群では無水エタノール回収後、B群ではダナゾール注入後、C群ではGnRH agonist 6ヵ月終了時点を治療直後とした。

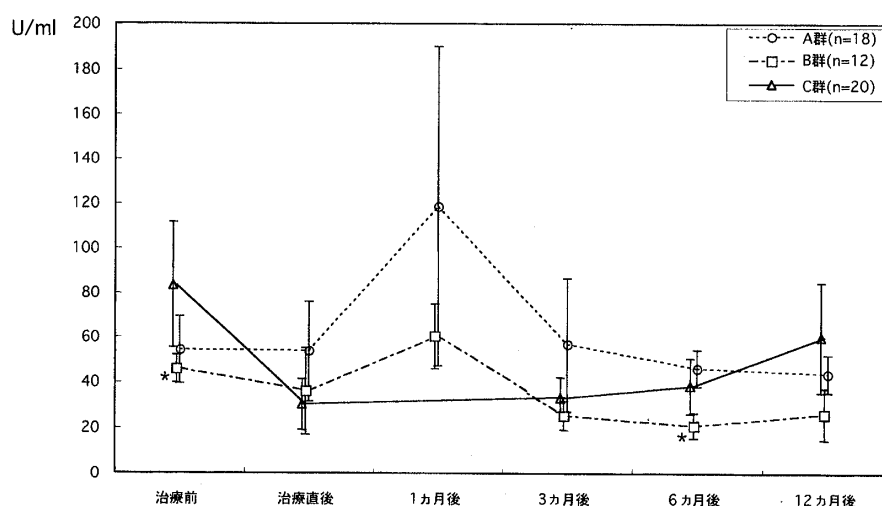


図3 治療前後のCA 125値の推移

C群ではGnRH agonist 6ヵ月終了時点を治療直後とした。* $p<0.05$, 他はNS.

度は大きかった(A群B群対C群; $p<0.01$)(図1)。

2) 嚢胞最大径の推移

嚢胞最大径はA, B群では治療6ヵ月後では増大傾向を認めなかったのに対し, C群では治療直後よりむしろ有意な再増大を示した。なおA, B両群間の嚢胞径の推移には差を認めなかった(図2)。治療後の再増大を認めたものは, A群で5例

(27.8%), B群で2例(16.7%), C群で10例(50.0%)であった。

3) CA 125値の推移

CA 125値はB群において6ヵ月後に治療前に比べて有意な低下がみられたが($p<0.01$), 他には治療前後において有意差は認められなかった。A群, B群では有意ではないものの治療1ヵ月後に一過性の上昇傾向を認めた(図3)。

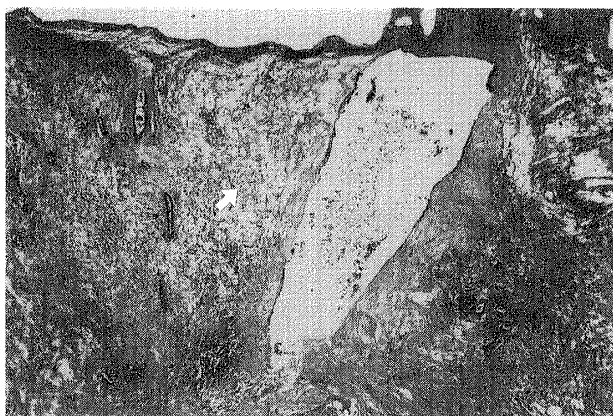


図 4a

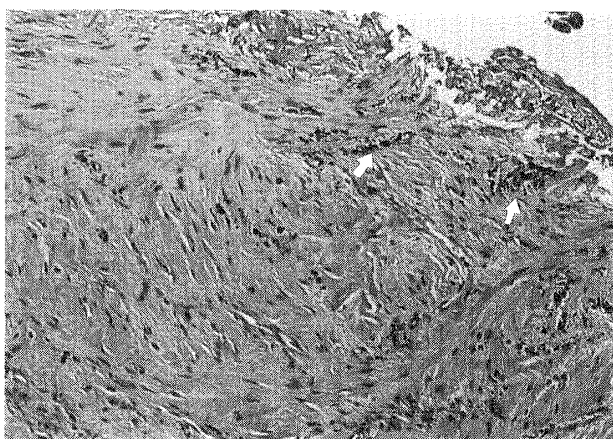


図 4b

3. 組織学的変化

再発腫瘍に対して開腹手術を行った症例では、子宮内膜症組織が崩壊し、間質が脂肪変性を来している部位(図 4a)と、子宮内膜症組織が依然活発に存在している部位とが同一標本内に混在して認められた。また診断的腹腔鏡を施行した症例のダナゾール注入部には、明らかな内膜症組織は存在せず、多数のヘモジデリン沈着部位が認められ、内膜症病変の痕跡と推定された(図 4b)。

4. 副作用

治療による副作用はA群で腹痛4例(22.2%)、アルコール中毒様症状2例(11.1%)、C群でhot flush 5例(25.0%)であり、B群では全例に明らかな副作用を認めなかった。

考 察

今回の検討では、嚢胞縮小率、月経痛改善度、

副作用において嚢胞穿刺群が優れており、嚢胞穿刺群のなかでは、ダナゾール注入が副作用の少ない治療法であった。

子宮内膜症が月経痛を生じさせる原因としては炎症、癒着、圧迫、神経刺激、プロスタグランディン産生増加などがあげられており⁴⁾、特に子宮内膜症性卵巣嚢胞の場合、嚢胞の存在による解剖学的位置の偏位や、知覚神経の圧迫なども原因として考えられている。したがって嚢胞穿刺群において月経痛の改善度が優っていたように、嚢胞内容を吸引するだけでも症状改善につながると考えられる。

無水エタノールの卵巣嚢胞内での作用はその強い脱水効果による内膜症組織の破壊である³⁾。一方、ダナゾールの嚢胞内の作用は直接作用を利用した子宮内膜症組織の増殖抑制である⁵⁾⁶⁾。無水エタノール固定の作用は強力ではあるが、強い腹膜刺激作用や血中へのアルコール移行などの問題があるため長時間の放置はできず、15～30分で処置を終え再吸引しなければならない。したがって、その間に内膜症組織が破壊されなければ、再発の可能性が生じる。一方、ダナゾールの作用は無水エタノールに比べ弱い、刺激作用がないため長期にわたる内膜症組織との接触が可能であり、その持続効果が期待される。現に、腹腔鏡下に摘出した非再発症例からは卵巣嚢胞内の内膜症組織が認められなかった。しかし、再発症例もあり、嚢胞内ダナゾール濃度についても今後検討していく必要がある。

CA125値に関しては治療前後において、有意な変動は認められなかったが、嚢胞穿刺群において治療1カ月後に上昇傾向を認めた。これは、嚢胞穿刺、薬物注入後、腹腔内へ漏出した内容液、薬剤による腹膜刺激のためと考えられる。

副作用についてはA群で無水エタノール漏出による腹膜刺激が原因と考えられる腹痛が22.2%、無水エタノールの血中への移行が原因と考えられるアルコール中毒様症状が11.1%に認められた。C群では卵巣ホルモンの欠落症状の一つであるhot flushが25.0%に出現し、GnRH agonistの長期投与が困難な例が認められた。ダナゾールの全

身投与では体重増加, 男性化現象, 肝機能障害の副作用が報告されているが, B群では全例に明らかな副作用は認めず, 安全に施行できる治療法と考えられた。

ダナゾールの子宮内膜症性卵巣嚢胞内薬物療法は, 1990年, 安達らが報告してから数施設で施行されているが, 再発防止, 副作用の把握など課題は多く残されている。今後, さらなる症例の集積および検討が必要であり, また卵巣嚢胞内のダナゾール濃度と内膜症の組織学的変化の関連を検討することで, より効果的で再発例の少ない投与方法を決定する必要があると思われる。

結 語

ダナゾールの卵巣嚢胞内薬物療法は副作用が比較的少なく, 卵巣温存を必要とする例に対しては非常に有効な治療法であると思われる。

文 献

1. 安達知子, 中山摂子, 三室卓久, 吉井大介, 岩下光利, 武田佳彦, 坂元正一. 卵巣チョコレート嚢

胞内ダナゾール注入療法の試み. エンドメトリオーシス研究会誌 1992; 13: 154—157

2. 安達知子, 中山摂子, 三室卓久, 工藤美樹, 網野幸子, 酒井啓治, 岩下光利, 武田佳彦. 卵巣チョコレート嚢胞内ダナゾール注入療法の試み 第2報. エンドメトリオーシス研究会誌 1994; 15: 205—208
3. 赤松信雄, 平井 武, 正岡 博, 関場 香, 藤田卓男. Endometrial Cyst に対する超音波ガイド下穿刺. 日産婦誌 1988; 40: 187—191
4. 宮崎豊彦, 峰岸一宏, 笠井健児, 吉村泰典. 子宮内膜症の症状. 寺川直樹, 武谷雄二編 図説産婦人科 VIEW 子宮内膜症 東京: メジカルビュー社, 1997; 50—57
5. 武谷雄二, 石川弘子, 木下俊彦, 水野正彦. Danazol の作用機序: 子宮内膜症への直接作用. エンドメトリオーシス研究会誌 1985; 6: 111—114
6. 陳 華, 田中哲二, 水野久仁子, 梅咲直彦, 荻田幸雄. 子宮内膜症治療薬 Danazol の子宮内膜上皮細胞のアポトーシスシグナル増強効果. エンドメトリオーシス研究会誌 1997; 18: 61—64 (No. 8202 平13・1・12受付, 平13・8・20採用)