

診 療

子宮筋腫患者に対する子宮全摘術前酢酸リュープロレリン療法の検討

近畿大学医学部産科婦人科学教室

塩田 充 梅本 雅彦 星合 昊

Leuporelin Acetate Therapy in Patients with Uterine Myoma Prior to Hysterectomy

Mitsuru SHIOTA, Masahiko UMEMOTO and Hiroshi HOSHIAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University School of Medicine, Osaka

Abstract The objective of this study was to examine whether patients became candidates for laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH) when leuporelin acetate was preoperatively administered to patients with large uterine myomas that seemed to require total abdominal hysterectomy (preoperative LP group), and to compare the results with those in patients who underwent LAVH alone during the same period (LAVH group).

Although the preoperative LP group had significantly larger myomas than the LAVH group prior to treatment, a marked reduction in size was achieved through administration of leuporelin, and the volume of the myoma after administration was not significantly different from the volume in the LAVH group. Thus, all patients in the preoperative LP group became suitable for LAVH or vaginal hysterectomy, suggesting the usefulness of preoperative administration of leuporelin acetate.

Key words : Uterine myoma · GnRH agonist · LAVH

緒 言

腹腔鏡下腔式子宮全摘術(laparoscopically assisted vaginal hysterectomy: 以下 LAVH)は、腹式単純子宮全摘術(total abdominal hysterectomy: 以下 TAH)に比較し腹部の切開創が小さいため、患者の身体的侵襲が少なく、また、美容面からも患者の心理的ストレスを軽減できるため、有益な術式であると考えられる¹⁾²⁾。しかし、子宮の大きさが新生児頭大を超える場合は、理論的には LAVH が可能であるが、視野の確保が困難であるなどの理由で LAVH の適応外となり、TAH を選択せざるを得ない場合が多い。

一方、Gonadotropin releasing-hormone agonist (以下 GnRHa)である酢酸リュープロレリン(以下リュープロレリン)はマイクロカプセル型徐放性注射剤であり、投与期間中安定した低 estrogen 状態を維持し、4~6 カ月間の投与で子宮体積が約 50% に縮小することが報告されている³⁾。した

がって、子宮全摘術前にリュープロレリンを投与することで子宮体積を縮小させ、LAVH の適応を拡大できる可能性がある⁴⁾。今回、我々は TAH の適応と考えられた患者に対しリュープロレリンを術前に投与した場合(術前 LP 投与群)の LAVH 施行率を検討し、また、手術成績を同時期に LAVH を単独で施行した症例(LAVH 単独群)と比較したので報告する。

対象および方法

1. 対象

近畿大学医学部附属病院産婦人科にて、内診所見および超音波断層法、CT などの画像診断により子宮筋腫と診断され、年齢 20 歳以上の経産婦で閉経前にある患者を対象とした。子宮の大きさが新生児頭大を超えるために TAH の適応とされた 20 例を術前 LP 投与群とした。なお、試験参加にあたり、患者に試験方法について説明し、文書同意を取得した。また、手術成績の比較対照として、

Table 1 Changes in the uterine size and surgical techniques in the preoperative LP group

症例	年齢	投与前	投与終了時	判定	術式
1	43	小児頭大超	手拳大	著明縮小	LAVH
2	46	小児頭大	手拳大	縮小	LAVH
3	47	小児頭大超	手拳大	著明縮小	LAVH
4	51	小児頭大超	新生児頭大	縮小	LAVH
5	47	小児頭大超	手拳大	著明縮小	LAVH
6	44	小児頭大	鵝卵大	著明縮小	LAVH → TAH
7	46	小児頭大	手拳大	縮小	LAVH
8	42	小児頭大超	手拳大	著明縮小	LAVH
9	46	小児頭大	鵝卵大	著明縮小	VH
10	41	小児頭大超	新生児頭大	縮小	LAVH → TAH
11	46	小児頭大	新生児頭大	やや縮小	LAVH
12	48	小児頭大超	手拳大	著明縮小	LAVH
13	35	小児頭大	手拳大	縮小	LAVH
14	40	小児頭大超	鵝卵大	著明縮小	LAVH
15	48	小児頭大	鶏卵大	著明縮小	LAVH
16	42	小児頭大超	新生児頭大	縮小	LAVH
17	46	小児頭大	手拳大	縮小	LAVH
18	47	小児頭大	鵝卵大	著明縮小	VH
19	48	小児頭大超	新生児頭大	縮小	LAVH

LAVH → TAH: LAVHを施行したが途中で術式をTAHに変更

著明縮小: 子宮の大きさが3段階以上縮小, 縮小: 2段階縮小, やや縮小: 1段階縮小

同時期にLAVHのみを施行した症例の中から20例を無作為に抽出しLAVH単独群とした。

2. 投与薬剤

術前LP投与群には、リュープロレリン1.88mgを4週間に1回、4～6回皮下投与した。リュープロレリン投与中は他のGnRHa製剤、ホルモン製剤の使用は禁止した。

3. 評価方法

術前LP投与群では、子宮および筋腫核の大きさをリュープロレリン投与前および子宮全摘術施行前に超音波検査により計測し、体積を算出した。筋腫核が複数個の場合には、最大のものから3個までの体積を合計した。子宮の大きさについては内診所見により、6段階(鶏卵大、鵝卵大、手拳大、新生児頭大、小児頭大、小児頭大超)で評価した。投与終了前後の子宮の大きさを比較し、6段階(著明縮小、縮小、やや縮小、不変、やや増大、増大)で評価した。なお、子宮の大きさが3段階以上縮小した場合を「著明縮小」、2段階縮小した場合を「縮小」、1段階縮小した場合を「やや縮小」とした。手術成績として、手術時間、摘出物重量、術中出

血量、術後入院日数を、術前LP投与群とLAVH単独群とで比較した。血中ヘモグロビン値については、術前LP投与群において、投与前と投与後を比較した。

4. 解析方法

測定値はすべてmean±SDで標記し、有意差の検定はデータに応じ、Mann-Whitney U検定、Wilcoxon符号付順位和検定を用い、有意水準は両側5%とした。

成 績

1. 患者背景

術前LP投与群では、3回目のリュープロレリン投与日に血圧上昇をきたしたため投与を中止した1例を除く19例を解析対象とした。平均年齢は44.9歳、体重は57.4kgであった。子宮の大きさは、小児頭大超が10例、小児頭大が9例であった。一方、LAVH単独群(20例)の平均年齢は46.2歳、体重は54.2kgであり、術前LP投与群と有意差はなかった。筋腫核体積は、術前LP投与群は $517.0 \pm 247.9 \text{ cm}^3$ 、LAVH単独群は $281.6 \pm 205.0 \text{ cm}^3$ であり、術前LP投与群の方が有意に大きかった($p <$

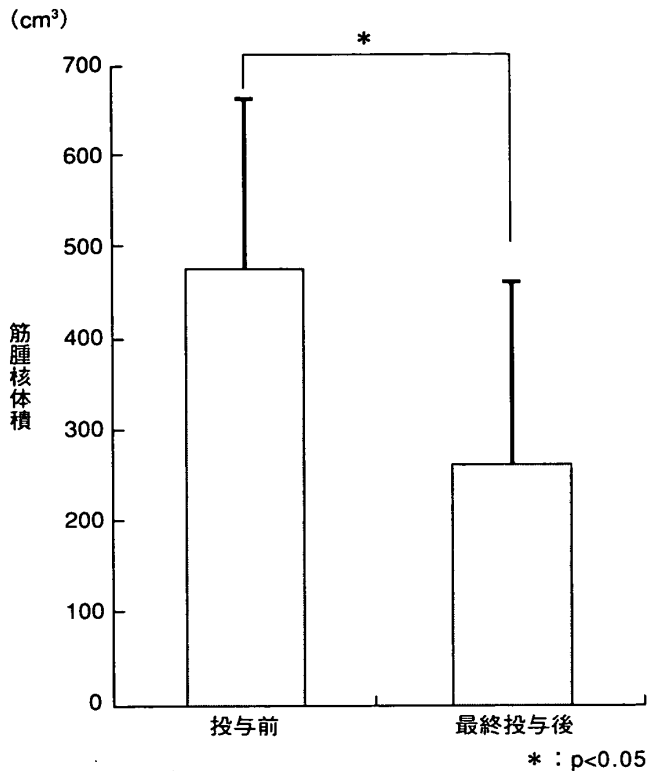


Fig. 1 Decrease of myoma volume in the preoperative LP group (n=15)

0.05).

2. 術前 LP 投与群での子宮および筋腫核の縮小効果

術前 LP 投与群では、リュープロレリン投与により全症例に子宮の大きさの縮小がみられ、著明縮小が 10 例 (52.6%)、縮小が 8 例 (42.1%)、やや縮小が 1 例 (5.3%) であった (Table 1)。リュープロレリン投与前後で筋腫核体積を測定した 15 例において、投与前は $478.9 \pm 186.2 \text{ cm}^3$ 、投与後は $262.7 \pm 203.4 \text{ cm}^3$ であり、リュープロレリン術前投与により有意な縮小がみられた ($p < 0.05$) (Fig. 1)。また、リュープロレリン投与後の筋腫核体積は、LAVH 単独群の体積 ($281.6 \pm 205.0 \text{ cm}^3$) と有意差はみられなかった。

3. 手術成績

術前 LP 投与群 19 例中、5 例は鶏卵大以下となったが、腔の伸展度や子宮の可動性を考慮してうち 2 例は術式を腔式子宮全摘術 (vaginal hysterectomy: 以下 VH) に変更し、残り 3 例を含む 17 例は術式を LAVH に変更した。LAVH を施行した

17 例中、1 例はダグラス窩の癒着が強かったため、1 例はトコカルにて腸管膜を損傷したために、途中で術式を TAH に変更した。術前 LP 投与群および LAVH 単独群の手術時間、摘出物重量などの手術成績には有意差は認められなかった (Table 2)。また、いずれの群の患者も輸血を必要とせず、手術の容易性も両群で同等であった。

4. 血中ヘモグロビン値の変化

術前 LP 投与群 19 例において、投与前のヘモグロビン値は $11.1 \pm 2.1 \text{ g/dl}$ であったが、投与後は $13.3 \pm 1.1 \text{ g/dl}$ と有意に改善した ($p < 0.05$)。

考 察

子宮筋腫患者に対する治療は、子宮あるいは筋腫核の外科的摘出が中心であり、子宮全摘術の場合には症例に応じて TAH, LAVH, あるいは VH のいずれかが施行される。VH はすべての操作を腔式に行い、腔管より子宮を摘出する方法であり、患者の侵襲が最も少ない術式であるが、Table 3 に示すごとく適応症例が限定されるのが一般的である¹⁾。一方、VH に腹腔鏡での処置を併用する LAVH は、手術の既往がある症例や卵巣腫瘍や子宮内膜症の合併例でも施行できる術式である (Table 3)。筆者らは 1995 年に LAVH を積極的に導入したが、その後、術式の改良を行うことで子宮筋腫および子宮腺筋症に対する LAVH の適応症例が年々増加し、1999 年には子宮全摘術施行例の 60% 以上の症例で LAVH を施行している¹⁾。今回、我々はさらに LAVH の適応拡大を目的として、TAH の適応と考えられた患者に対しリュープロレリンを術前投与し、子宮を縮小させた後に LAVH を施行することを試みた。術前 LP 投与群の筋腫核は、投与前は LAVH 単独群に比較し有意に大きかったにもかかわらず、リュープロレリンの投与により著明な縮小が得られ、投与後の筋腫核体積は LAVH 単独群と有意差はみられなかった。その結果、術前 LP 投与群の全症例が LAVH (17 例) もしくは VH (2 例) の適応となり、術前のリュープロレリン投与の有用性が示唆された。一方、我々は癒着の中でも直腸の癒着を最も重要視しており、LAVH 施行中にダグラス窩の閉鎖が確認された場合、ダグラス窩への入口がみつければ

Table 2 Comparison of surgical techniques and results between the preoperative LP group and the LAVH group

	術前 LP 投与群 (n=19)	LAVH 単独群 (n=20)	検定
術式			
VH	2	0	
LAVH	15	20	
LAVH → TAH	2	0	
手術時間 (分)	135.0±38.4	138.5±21.5	NS
摘出物重量 (g)	362.0±191.9	435.1±149.4	NS
術中出血量 (ml)	252.3±318.5	239.7±281.7	NS
術後入院日数 (日)	7.0±2.7	6.4±1.6	NS

LAVH → TAH: LAVH を施行したが途中で術式を TAH に変更

Table 3 Selection criteria for VH and LAVH at our hospital

VH の選択基準
① 経陰分娩既往
② 子宮の大きさがおおむね手拳大以下
③ 開腹手術の既往のないもの (虫垂切除術は除く)
④ 卵巣腫瘍の合併のないもの
⑤ 子宮内膜症の合併のないもの
LAVH の選択基準
① 経陰分娩既往 (経陰分娩既往のない者は症例に応じて)
② 子宮の大きさがおおむね新生児頭大以下
③ 強度の癒着がないもの (特にダグラス窩)

LAVH を続行するが、みつからない場合は TAH に移行している⁵⁾。今回、LAVH を施行した症例中、1 例はダグラス窩の癒着が強かったために、また、1 例はトロカールにより腸管膜を損傷したために、術中に TAH に変更した。

術前 GnRHa 投与の他のメリットとして、鉄欠乏性貧血の改善や術中出血量の減少などがあげられる。子宮筋腫に伴う貧血のために手術を延期せざるを得ない症例があるが、術前の GnRHa 投与で子宮筋腫による過多月経、不正出血を軽減させ、貧血を改善することで、手術におけるリスクが低減できると考えられる。今回の成績ではリュープロレリン投与期間中に過多月経や性器出血などの症状が消失あるいは軽減し、ヘモグロビン値の低値例では、その値が改善あるいは正常化がみられた。また、GnRHa の投与による低 estrogen 状態により子宮筋腫周囲の血管が収縮し、血流量が減少

するため、術中出血量が減少することが報告されている⁶⁾⁷⁾。今回、術中の平均出血量は、術前 LP 投与群と LAVH 単独群の間に有意差はなかったが、出血量が 100 ml 未満の症例は LAVH 単独群で 3 例 (15.0%) であったのに対して、術前 LP 投与群では 7 例 (36.8%) と多かった。また、我々の以前の成績では、術前 GnRHa 投与群の術中出血量は LAVH 単独群に比較し少ない傾向 (130±94 ml vs. 231±201 ml, $p=0.0722$) にあったことを認めており、術中出血量を減少させることで患者に与える侵襲を軽減できることが示唆される⁴⁾。これらのメリットは、術式を問わずに適応できるものであり、子宮全摘術を施行する場合には術前 GnRHa 投与を考慮することも重要と考えられる。

一方、GnRHa 投与による血中 estrogen 濃度の低下により、更年期様症状や骨量減少が起こることが報告されている³⁾⁸⁾。これに対し estrogen 製剤や progesterone 製剤などを併用する add-back 療法の施行が検討されているが⁹⁾、子宮筋腫は estrogen 感受性が高く therapeutic window が狭いため¹⁰⁾、add-back 療法の実施は困難であると考えている¹¹⁾。術前 GnRHa 療法の施行にあたっては、患者の QOL 向上などのメリットが有害事象等のデメリットを上回る場合に限り、GnRHa の術前投与を選択するという配慮も必要である。また、LAVH のさらなる技術的向上と術式の工夫に努めるとともに、癒着や合併症予防に関する問題解決も急務と考える。

文 献

1. 塩田 充, 小川誠司, 梅本雅彦, 安川直子, 星合 昊. 腹腔鏡下腔式子宮全摘術(LAVH)の現況と将来. 日産婦内視鏡誌 1999; 15: 20—24
2. Schutz K, Possover M, Merker A, Michels W, Schneider A. Prospective randomized comparison of laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy (LAVH) with abdominal hysterectomy (AH) for the treatment of the uterus weighing >200g. Surg Endosc 2002; 16: 121—125
3. 武谷雄二, 水野正彦, 矢嶋 聡, 水口弘司, 川島吉良, 岡田弘二, 杉本 修, 谷澤 修, 中野仁雄, 植村次雄, 星合 昊, 寺川直樹, 開原成允. 子宮筋腫に対する酢酸リユープロレリン徐放性製剤(TAP-144-SR)の臨床的有用性に関する検討—酢酸ブセレリンを対照薬とした二重盲検比較試験—. 産と婦 1995; 62: 741—769
4. 塩田 充, 小川誠司, 梅本雅彦, 澤井 猛, 星合 昊. 当科における腹腔鏡下腔式子宮全摘術—その手術成績と開腹移行例の検討—. 日産婦内視鏡誌 1998; 14: 117—120
5. 塩田 充. 腹腔鏡下腔式子宮全摘術(LAVH)完遂困難例での開腹移行の決断要点. 産婦の実際 1999; 48: 575—579
6. 成松昭夫, 岡田 理. 子宮筋腫の手術療法(子宮摘出術)に対する術前 buserelin 投与の有用性. 産婦の実際 1996; 45: 129—134
7. 吉岡尚美. 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ブラ法の有用性について. 日産婦誌 1995; 47: 1255—1260
8. 松尾博哉, 山辺晋吾, 大谷徹郎, 本山 覚, 片山和明, 志村利之, 望月真人, 上田康夫, 武内享介, 房 正規, 丸尾 猛. GnRH アゴニストによる子宮内膜症治療後 12 カ月間にわたる骨代謝動態の解析. 日産婦誌 2000; 52: 659—668
9. Surrey ES, the Add-Back Consensus Working Group. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: Can a consensus be reached? Fertil Steril 1999; 71: 420—424
10. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 740—745
11. 塩田 充, 星合 昊, 森 宏之. 子宮筋腫における GnRH 療法の是非. 臨婦産 1999; 53: 1082—1086
(No. 8218 平 14・9・2 受付, 平 14・10・7 採用)