

座談会

子宮内膜症治療の新たな展望

～「子宮内膜症取扱い規約」改訂のポイントを押さえた治療とは～

子宮内膜症は、月経痛などの疼痛や妊孕性の低下により、女性のQOLを著しく損なう慢性疾患である。近年、新薬の登場などで子宮内膜症の治療は進歩を遂げており、それを受け2010年1月に日本産科婦人科学会の「子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編」(以下、子宮内膜症取扱い規約)が改訂された。本座談会では、今回の改訂に携わった専門家3氏に、同規約の改訂のポイントとそれを踏まえた治療の在り方について、最新の知見を交えながらご議論いただいた。



司会 徳島大学産科婦人科学 教授

苛原 稔氏

出席 鳥取大学生殖機能医学 教授

原田 省氏

済生会長崎病院 副院長兼婦人科主任部長

藤下 晃氏

最新のエビデンスを踏まえて「子宮内膜症取扱い規約」を改訂

苛原 本日は、「子宮内膜症取扱い規約」の改訂を受け、おもな改訂のポイントとそれを踏まえた治療の在り方について、改訂に携わった先生方とともに話し合っています。



苛原氏

「子宮内膜症取扱い規約」は、2004年の第1版発行まで5年の歳月をかけて検討が重ねられ、エビデンスに基づく治療法の評価を取り入れた非常に画期的なものであり、子宮内膜症治療において重要な指針となっていました。しかし、子宮内膜症の治療薬としてLow dose Estrogen Progestin(LEP)製剤やプロゲステン製剤が新たに承認され、疼痛緩和を第一目標とする子宮内膜症治療において選択の幅が広がってきました。そこで、「子宮内膜症取扱い規約」にも最新の治療法を取り入れる必要性が生じたことから、今回の改訂に至りました(表)。

原田先生は改定検討小委員会の小委員長をお務めになりましたが、どのような基本原則に基づいて今回の改訂を行ったのでしょうか。

原田 今回の改訂に当たり、第1版でご執筆された先生方に同じ項目の執筆をお願いしました。その際、第1版発行後に報告されたエビデンスをすべて評価して取り込んでいただき、現時点で最新の内容とすることを基本原則としました。

苛原 藤下先生は薬物療法の項目を

ご担当されましたが、今回の改訂におけるおもなポイントについてご説明ください。

藤下 おもなポイントとしては、子宮内膜症の疼痛に対し、ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤(商品名:ルナベル®配合錠(以下、LEP製剤))と第4世代プロゲステン製剤のジェノゲストが有用であると内分泌療法の項目に新たに記載されたことが挙げられます(表)。これらは、いずれも本邦においてエビデンスが報告されたことを受けたものです。また、アロマターゼ阻害剤など新たな知見が出てきた薬物についても改訂、追加しています。

苛原 薬物療法以外では、今回の改訂のトピックにはどのようなものがあるのでしょうか。

原田 疼痛に関する手術療法のエビデンスは第1版発行時以降、7報が新たに集積されたことにより、その有用性を明確に打ち出しています。また、「Endometrial cyst合併卵巣癌に対するガイドライン-卵巣チョコレート嚢胞の悪性化-」では、20歳代、30歳代、40歳代と患者の年齢別に卵巣チョコレート嚢胞の取り扱いについて詳細に記載しています。疫学的な調査には時間を要しますが、卵巣チョコレート嚢胞の癌化には、年齢と嚢胞径が重要な因子となることから、40歳以上あるいは嚢胞径10cm以上の患者は悪性化の高リスク群として留意する必要があります。



原田氏

LEP製剤は子宮内膜症を有意に改善

苛原 それでは、両先生にご説明いただいた改訂のポイントについて、まずは薬物療法を中心に掘り下げていきたいと思えます。原田先生はLEP製剤のランダム化比較試験(RCT)について報告されておられますが、ご解説いただけますか。

原田 LEP製剤は、ノルエチステロン1mgとエチニルエストラジオール0.035mgの配合剤です。子宮内膜症に伴う月経困難症に対し、プラセボを対照に行ったRCTは、本検討が世界で初となります。

本検討では、4周期にわたって実施しましたが、LEP製剤投与群では、プラセボ投与群と比較して、月経困難症スコア合計(月経困難症の程度スコアと鎮痛薬の使用スコアの合計)の有意な低下(t-test, 1周期: P<0.05, 2周期以降: P<0.01)が認められました(図)。従来、低用量ピルが月経痛を緩和させることは臨床現場では経験的に知られていましたが、今回エビデンスが示されたことは、患者にとっても大きな福音であったと思います。

苛原 LEP製剤が子宮内膜症の疼痛を緩和する機序は、どのように考えられますか。

原田 低用量ピルによる避妊の機序と同様に、排卵抑制と内膜の非薄化が起こり、これによって子宮内膜が肥厚せず経血量が減少します。それに伴い経血中のプロスタグランジンやサイトカインが減少することが、疼痛緩和に結び付いているのではないかと考えます。

苛原 原田先生のご報告では、LEP製剤群において投与前、ならびにプラセボ群と比べても卵巣チョコレート嚢胞の有意な縮小が認められています(Wilcoxon検定, 対投与前: P<0.01, 対プラセボ群: P<0.05)。これについてはどのようにお考えでしょうか。

原田 われわれも非常に驚いたのですが、4周期という短期間で有意な縮小が認められたということは、LEP製剤が病変に対してなんらかの作用を有していることが考えられます。

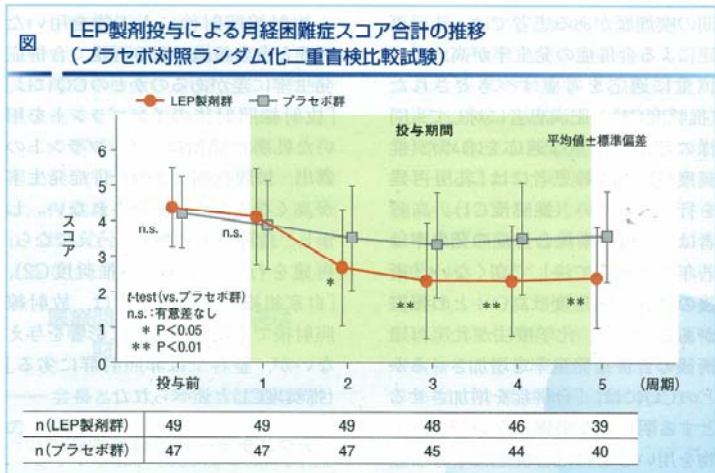
苛原 ジェノゲストの有用性や機序についてはいかがでしょうか。

藤下 ジェノゲストは、GnRHアゴニストを対照としたRCTにより、子宮内膜症に対する有用性が示されました。その機序としては、排卵の抑制などが考えられます。

苛原 子宮内膜症治療において、LEP製剤やジェノゲストはどのような位置付けになるとお考えですか。

藤下 非ステロイド性消炎鎮痛剤

表 子宮内膜症取扱い規約のおもな改訂点	
●	内分泌療法に関して、新薬(LEP製剤、ジェノゲスト)が承認されたことにより追加
●	子宮内膜症に対する手術療法ガイドラインに関して、改訂の新規エビデンスを追加
●	Endometrial cyst合併卵巣癌に対するガイドラインに関して、年齢別に記載



(NSAIDs)投与の次のステップとして、LEP製剤あるいはジェノゲストを選択するという形になり、臨床の場での選択肢が広がるものだと考えています。

原田 ジェノゲストは*in vitro*で直接的な内膜細胞増殖抑制作用がある一方、臨床的には1年を超える有効性・安全性は確立されていないことから、長期間投与する場合には漫然と処方するのではなく、定期的な臨床検査などを行うことが必要でしょう。

苛原 それでは、子宮内膜症の保存手術後の再発抑制を目的とした薬物療法には、どのような効果が期待できるのでしょうか。

原田 最近になって、保存手術後に低用量ピルを2年間投与することにより、疼痛再発率ならびに病巣再発率が有意に抑制されたという報告がありました(Seracchioli R, et al. *Fertil Steril* 2009; May 12 Epub ahead of print)。手術後の薬物療法の重要性は、今後、明らかになってくると思いますが、術後に投与する薬剤としてLEP製剤を考慮すべきではないかと思えます。

苛原 術後の再発抑制は、治療の大きなポイントとなります。再発抑制を目的に長期投与するに当たり、LEP製剤の安全性についてはどのようにお考えですか。

原田 低用量ピルは、長期間使用された実績があり、その安全性は高く評価できるのではないのでしょうか。

子宮内膜症が原因の不妊症治療では、3～4 cmを目安に卵巣チョコレート嚢胞を摘出

苛原 子宮内膜症の治療では、これまでお話いただいた疼痛の緩和とともに、子宮内膜症が原因と考えられる不妊症の治療も重要です。原田先生、不妊症に対する治療では、今回どのような改訂があったのでしょうか。

原田 「子宮内膜症不妊患者の治療方針(アルゴリズム)」は大きく変わっていませんが、唯一の改訂点として、「重症子宮内膜症(R-AFS stage III, IV)で3～4 cm以上のチョコレート嚢胞が存在する場合」に「嚢胞摘出」と記載されました。

子宮内膜症が原因の不妊患者の治療に当たっている先生方が直面している問題は、卵巣チョコレート嚢胞を有する患者に対して、摘出手術をしてから生殖補助医療(ART)を行うべきか、それとも手術せずにARTに移行すべきか、ということだと思います。欧州生殖医学会、米国生殖医学会のいずれにおいても、ある程度の大きさの嚢胞に対しては手術を推奨していますが、今まで本邦ではその点が明確にされていませんでした。したがって、嚢胞径を明確に提示したことは大きな意義があると思います。ただし、3～4 cmというのはあくまで目安であり、私自身は5～7 cmの程度の嚢胞でも、手術を考慮しながら薬物療法を行うというスタンスが大切ではないかと考えています。

苛原 藤下先生、これまでお伺いしてきた改訂のポイントを踏まえ、子宮内膜症治療では、どのような疼痛管理が必要になってくるのでしょうか。

藤下 疼痛管理においては、年齢と卵巣チョコレート嚢胞の有無が大きなポイントになると考えています。卵巣チョコレート嚢胞を有している患者では、薬物療法で疼痛をコントロールできない場合、手術療法を考慮しなくてはなりません。一方、患者が若年の場合、LEP製剤、あるいはジェノゲストでまずは疼痛のコントロールに取り組みます。



藤下氏

患者背景やQOLを考慮し、薬物療法と手術療法を併用

苛原 最後に子宮内膜症治療の今後の展望についてご意見をお聞かせください。

藤下 妊娠を希望する若年の患者の場合、病巣を徹底的に除去して卵巣予備能を低下させるわけにはいきません。今後は内視鏡の手技を行う先生と生殖の先生のコンビネーション

が不可欠になってくると思います。そして、患者の年齢、疼痛の程度、挙児希望の有無など個々の背景により、薬物療法と手術療法をうまく併用していかなければならないと考えます。

原田 LEP製剤は、長期間投与できることが大きな特徴です。本剤は年単位で服用できるので、従来は重症化して手術せざるをえなかったような患者が、日常生活のQOLを保ったまま、手術せずに閉経を迎える、もしくは頻回の手術を避けられるなど、患者がこの薬剤から受ける恩恵というのは非常に大きいと期待しています。

苛原 最近の少産少子化という社会状況のためか、子宮内膜症患者は、著しい増加傾向にあります。子宮内膜症治療では薬剤を長期間にわたって服用することを考えると、LEP製剤などの登場は患者にとって非常に大きな意義があると思います。

今回の「子宮内膜症取扱い規約」改訂は、新薬の導入がきっかけになりましたが、今後の子宮内膜症の治療の変化に伴い、将来的には子宮内膜症取扱い規約第1部・第2部を含めて本格改訂が行われることと思いますので、その際は再度先生方のご協力をお願いいたします。本日は有意義なご討議をありがとうございました。

ルナベル®配合錠の効能・効果は「子宮内膜症に伴う月経困難症」です。また、子宮内膜症取扱い規約の改訂に当たり、避妊用の低用量ピルを避妊目的以外で処方する際には効能外使用に相当することになり、副作用救済基金の対象外となることを知っておく必要があります。同様にルナベル®配合錠は避妊の承認を受けていない点から患者へのICの際には留意する、との記載が追加されています。