

教育講演

子宮内膜症の保存療法

浜松医科大学教授 川 島 吉 良

Conservative Treatment of Endometriosis

Yoshiro KAWASHIMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

I. はじめに

子宮内膜症患者は近年増加傾向を辿り、最近是新来患者の約3%(表1), 婦人科開腹手術患者の約20%(表2)を占めるに至った。

就中、子宮内膜症が不妊症の原因としてクローズアップされるに及んで、妊孕能温存及至復活を図りながら治療せんとする保存療法に大きな期待が寄せられている。

II. 子宮内膜症患者の妊孕能

子宮内膜症患者群の妊孕率は内性子宮内膜症が80~85%, 外性子宮内膜症が50~60%(表3)と見做されるので、特に後者の妊孕能低下が著しい。その原因は卵管周囲癒着による卵の卵管内取込みと卵管内輸送の障害, Luteinizing Unruptured Follicle Syndrome (LUF 症候群)に見られるような排卵障害, 性交痛による性交拒絶, プロラクチン分泌異常, ダグラス腔液中のプロスタノイド及びマクロファージ等と推察される。従つてこれらを考慮して保存療法を行うことが肝要である。

表1 新来患者に対する子宮内膜症の発生頻度
名古屋大

年 度	37	38	39	40	41	42
新来患者数	5121	5182	5250	5016	5056	5198
内膜症例数	6	10	18	25	31	35
発生頻度(%)	0.11	0.19	0.34	0.49	0.61	0.68

浜松医大

年 度	53	54	55	56	57	58	59	60
新来患者数	1179	1593	1725	1794	1754	1587	1569	1472
内膜症例数	51	47	56	52	51	57	56	59
発生頻度(%)	4.3	3.0	3.2	2.9	2.9	3.6	3.6	4.0

III. 子宮内膜症の総合的診断法

病歴を重視し、特徴的な双合診所見を的確に把握し、これに諸検査法を加味して総合的に診断しなければならない(表4)。

最近に腫瘍マーカーの一つである血清CA 125値が子宮内膜症で高値を示し、後述の如く手術的摘除により正常値以下に低下することから子宮内膜症の診断及

表2 開腹手術によつて確認された子宮内膜症の頻度

1951	Javert	10.2%(7094例中)
1955	Ramse	6.6%(1075例中)
1960	Novak	5~15%
1964	Lloyd	7.4%(803例中)
1971	Kistner	5~15%
1971	Ranney	14.3%(2454例中)
1959	高 邑	6.5%(2774例中)
1967	石 塚	7.1%(806例中)
1967	鈴 木	6.8%(1144例中)
1967	川 島	6.3%(240例中)
1967	河 合	13.3%
1969	高 田	8.0%(1408例中)
1970	野 嶽	12.1%(1438例中)
1973	川 上	12.6%(1149例中)
1975	河 合	39.8%(554例中)
1978	高見沢	8.7%(1153例中)
1979	川 島	11.3%(418例中)
1980	永 田	13.9%(3693例中)
1980	小 川	24.0%(645例中)
1985	川 島	16.5%(1353例中)

表3 子宮内膜症患者の既往妊娠・分娩歴

(浜松医大)

	患者数	経妊患者数		経産患者数	
内 性	80	69	86 %	62	78 %
外 性	192	111	58 %	94	49 %
内性・外性	39	32	82 %	29	74 %
不 明	56	33	59 %	30	54 %
計	367	245	66.8%	215	58.6%

び治療のパラメータとして役立つことが報ぜられている(表5)。

子宮内膜症の診断に際しては進行度をも診断する必要がある。治療法の選択及び予後判定に有力な指標となるからである。内診に基く Beecham 分類(表6)、開腹又は腹腔鏡所見に基く Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis (1985) などが用いられている。

IV. 保存療法の実際

保存療法の適応は原則として外性子宮内膜症患者、進行期はⅠ期(微症)、Ⅱ期(軽症)、Ⅲ期(中等症)、挙児希望者、年齢は35歳迄が望ましい。

保存療法はホルモン療法と保存的手術療法が主体をなし、実際には両者を適宜組合せて行う。

ホルモン療法は開発順に挙げると、アンドロゲン療法(1943)、合成ゲスタゲン・偽妊娠療法(1958)、抗ゴナドトロピンのダナゾールによる偽閉経療法(1971)、抗ゴナドトロピンのゲストリノン療法(1982)、LH-RHの作動薬ブセレリン療法(1982)などである(表7)。

アンドロゲン療法は基礎体温高温期にデボ剤125mg筋注2回宛3周期投与又は月経第5日よりデボ剤125

表4 骨盤内子宮内膜症の診断要項

A. 治療前診断

1) 病歴の重視

続発性で次第に増強する月経痛
その他の下腹痛、腰痛、性交痛等に対する問診
消炎療法の繰返しと症状の再燃の既往
既往開腹術の精査
不妊症

2) 双合診

子宮のびまん性増大
癒着性子宮後屈
仙骨子宮靱帯、子宮頸部後壁の結節状抵抗
子宮可動性制限
子宮腔部挙上時の疼痛
ダグラス窩の特有な圧痛ある腫瘍
固着し圧痛ある付属器腫瘍
腔門蓋部の暗赤色斑点

3) 検査事項

CA125

超音波撮影
腹腔鏡検査
組織検査
子宮卵管造影

B. 開腹時の診断

1) 肉眼的特徴

暗赤色斑点の散在
癒着…子宮頸部後壁と直腸、卵巢、仙骨子宮靱帯の癒着
卵巢チョコレート嚢腫
付属器病変に比し卵管通過性温存、卵管采は比較的健常
frozen pelvis

2) 組織片の採取

mg筋注週2回合計6回投与する。男性化と言う忌むべき副作用のため、他剤難治例、再発例、比較的高齢者に用い、総量1,000mg以内にとどめるべきである。

合成ゲスタゲン・偽妊娠療法は月経第5日より1～2錠宛毎日服用4～6カ月間の連続投与法がよく行

表5 婦人科領域良性疾患における血清CA125値

	n	Range	Mean value	Positive	%
子宮筋腫	25	5～97	16.5	3/25	12.0
子宮内膜症	21	11～705	107.1	14/21	66.7
子宮腺筋症	12	11～705	153.0	9/12	75.0
チョコレート嚢腫	9	12～116	46.0	5/9	55.6
良性卵巢腫瘍	19	5～98	24.6	2/19	10.5
漿液性嚢胞腫	7	5～47	23.9	1/7	14.3
粘液性嚢胞腫	6	5～20	14.6	0/6	0.0
類皮嚢胞腫	6	5～98	31.4	1/6	16.7
全症例	65	5～705	48.5	19/65	29.2

単位: U/ml

われる。トランスアミナーゼ値の上昇、体重増加などの副作用がある。

ダナゾール偽閉経療法は月経第2～5日より毎日400mg 宛服用4～6ヵ月間の連続投与法が行われる。トランスアミナーゼ値の上昇、不正性器出血及び体重増加が主たる副作用である。

ダナゾール療法と合成ゲスタゲン療法とを比較すると、前者の方が効果が優れ内性子宮内膜症や筋腫合併例にも有効であるが、副作用はやや大で、コストも高い。

上述の各ホルモン療法中は基礎体温表を記録させ、毎月1回トランスアミナーゼ値測定を行うべきである。

ゲストリノン療法とプセリリン療法は本邦では現在治験中である。

保存的手術療法は子宮及び卵管周囲の癒着剝離、卵巣チョコレートチステの切除と残存部機能温存、漿膜欠損部の修復、子宮前方懸垂、内膜症組織の電気焼灼などが主たる操作である。

病変の好発部位は卵巣、ダグラス窩腹膜、子宮後面である。これら相互間に強い癒着が広範囲に及んでいても、卵管の通過性は保たれ、卵管采も健常に見えることが特徴で、このことはSampsonの月経血逆流による子宮内膜組織片移植説を裏付ける有力な根拠となっている。それにもかかわらず妊娠能が低下するのはなぜか。開腹して気づくことは、卵巣内膜症で腫大し

たチョコレートチステの表面に、引き伸ばされた卵管がへばりつき、これらがともに子宮後面に癒着していることである。これでは卵管が通過していても運動性は失われ、排卵された卵を受容できない。卵巣チョコレートチステを切除し、健常部を出来るだけ残し、卵管周囲の癒着を剝がせば妊娠能を取り戻すことができるわけである。

子宮内膜症は癒着を特徴とするので、手術を進める際、癒着剝離手技が手術成否のキーポイントになると言っても過言ではない。

しかし術前に約3ヵ月間ホルモン療法を行えば、病巣を縮小し、癒着剝離をし易くし、出血も少なく、手術を容易化する効果があるので推奨したい。

癒着剝離後の欠損漿膜面を修復することが術後再癒着を防止し、妊娠率向上に不可欠である。癒着好発部位である子宮頸部後壁の漿膜に欠損を生じた場合は左右広間膜後葉の健全部分を剝離して引き寄せて縫合する。欠損部がもつと広ければ、Webster-Baldy手術によつて子宮前方懸垂を行うとともに広間膜前葉と膀胱側窩腹膜を利用して被覆する(図1)。

手術には電気メスを用意し、剝離面からの出血と内膜症斑点の凝固焼灼を行うことも成功の鍵である。

進行情別の治療指針は概ね次のようである(表8)。

I期で自覚症状軽微、不妊期間2年以内、他に不妊原因なければ、子宮卵管造影、腹腔鏡診及び焼灼などの後に経過を観察し、不妊期間が2年以上に及べばホルモン療法を行う。

II期はホルモン療法単独、術前ホルモン療法約3ヵ月後引続き保存的手術療法、保存的手術後にホルモン療法の3者が行われるが、一般的にはホルモン療法を先行する。就中、術前ホルモン療法は前述の如く手術を容易化する利点がある。

III期は術前ホルモン療法後引続き保存手術を行う。

IV期は保存療法の適応ではなく、むしろ根治療法を行うべきで、この場合も術前ホルモン療法後引続いて根治手術を行うのがよい。

表6 子宮内膜症期別分類(Beechamによる)

第I期 stage I	骨盤内臓器・漿膜面に1～2mmの小斑点が散在するもので、開腹術や腹腔鏡検査で発見される
第II期 stage II	仙骨子宮靱帯、広間膜、頸部後壁および卵巣に有痛性硬結を触れるが、ダグラス窩が閉鎖していないもの
第III期 stage III	第II期病変進行し、卵巣が少なくとも2倍以上に腫大し、仙骨子宮靱帯、直腸、附属器が癒着し、ダグラス窩が閉鎖しているもの
第IV期 stage IV	骨盤内臓器が癒着して一塊となり、個々の臓器が区別できないもの、すなわちfrozen pelvis

表7 各種ホルモン療法の作用機序

	ゴナドトロピン	卵巣機能	内膜症組織	その他の作用
男性ホルモン療法	↓	↓	萎縮	男性化
偽妊娠療法	↓	↓	脱落膜変性	エストロゲン、 プロゲステロン
偽閉経療法	↓	↓	萎縮	男性化、蛋白同化
プセリリン療法	↑↓	↑↓	萎縮	

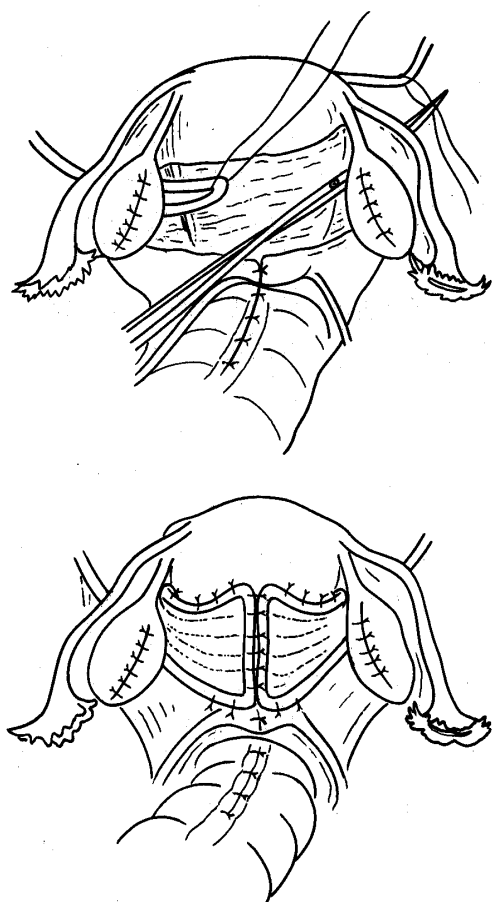


図1 Webster-Baldy手術を応用して子宮後面の漿膜欠損部を被覆すると同時に子宮前方懸垂を行う。

表8 保存療法の進め方

I期	a. 待期療法
	b. ホルモン療法
II期	a. ホルモン療法
	b. 術前ホルモン療法→保存手術
	c. 保存手術→術後ホルモン療法
III期	a. 術前ホルモン療法→保存手術
	b. 術前ホルモン療法→保存手術→術後ホルモン療法
(IV期)	術前ホルモン療法→根治手術

保存療法中は自・他覚的所見の他に、超音波断層所見、血清CA125値などによって治療経過を追跡する。

4～6カ月間の1コース療法終了時に自覚症状（下腹痛、腰痛、性交痛）と内診所見（有痛性腫瘍、子宮の可動性、内診痛、チョコレートzysteなど）から改善の程度を判定し、有痛性腫瘍が軟化縮小し、子宮を動かしても痛みを覚え、自覚的にも性交痛、腰痛、下腹痛など訴えなくなれば治療を打ち切って自然の周期を観察する。

この間、超音波断層撮影により卵巣チョコレートチ

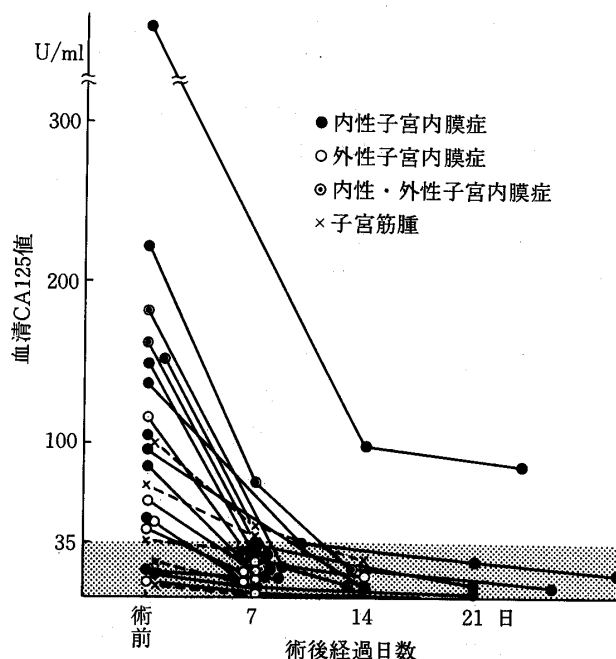


図2 子宮内膜症、子宮筋腫における術前・術後の血清CA125値の変動

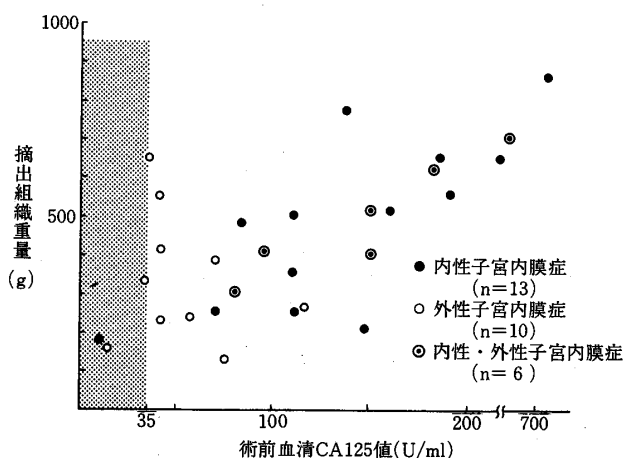


図3 子宮内膜症における術前血清CA125値と摘出組織重量との相関

ステの縮小の状態を追及し、血清CA125値の定量を行えば治療打ち切り時期やホルモン反応性の良否を知るのに役立つ。

血清CA125値は内性子宮内膜症例で75%、外性子宮内膜症例で55.6%が異常高値（35U/ml以上）を示し（表5）、これらを手術的に摘除すれば異常高値例は言うまでもなく、正常域値例も術後2週間以内に低下して正常域値低値となることを認めた（図2）。

術前の血清CA125値と摘出組織重量との関係は内性子宮内膜症の場合は相関係数0.826と良く相関したが、外性子宮内膜症の場合は相関係数0.431であつた

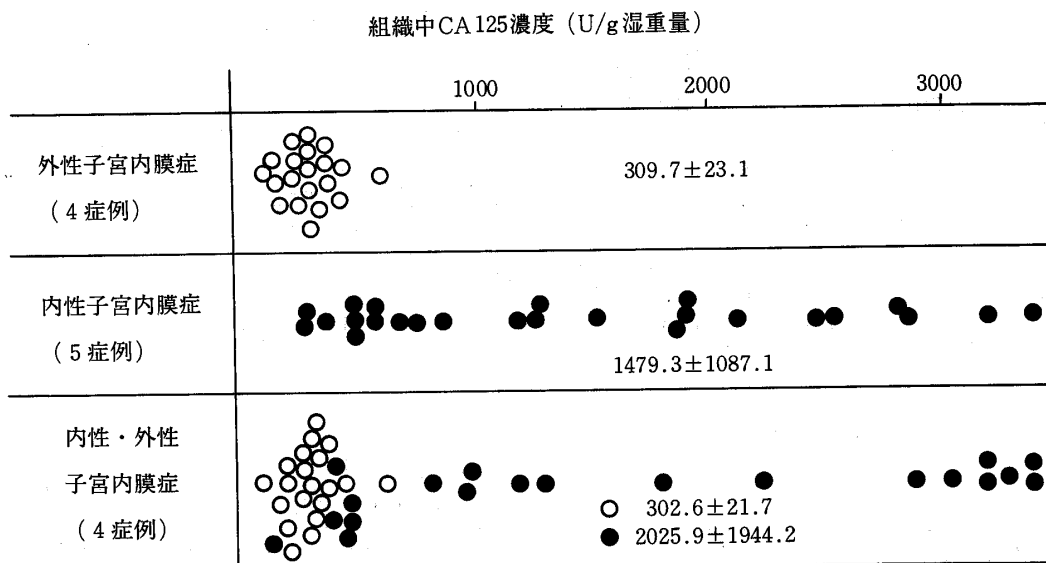


図4 子宮内膜症における組織中 CA 125濃度

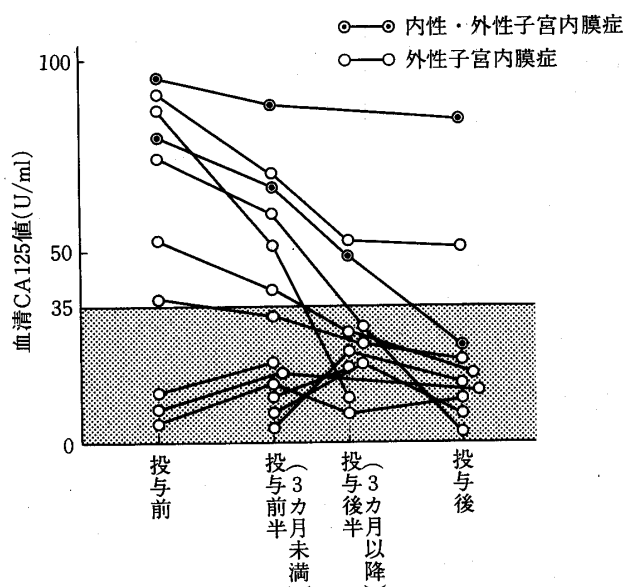


図5 子宮内膜症における保存療法(ボンゾール投与)時の血清 CA125値の推移

(図3)。このことは、外性子宮内膜症の場合はチョコレートチステが大部分を占め、嚢胞壁の腺上皮細胞とヘモジリン陽性細胞にのみ CA 125の局在が認められることから理解できる。

更に摘出組織中の CA 125濃度を各症例毎 5 カ所宛から 1g 当りの組織 CA 125値を定量した結果、内性子宮内膜症例では 1479.3 ± 1087.1 と低値から高値まで広く分散した値を示したが、外性では 309.7 ± 23.1 と低値に集まる傾向を示した (図4)。外性例は卵巣チョコレートチステ壁の組織 CA 125値を測定したものであるから、チョコレートチステ壁には均等に CA 125が存

在していることを示唆したものと言える。

酵素抗体法(間接法)によつて子宮内膜症組織内 CA 125の局在を検索した結果、腺上皮細胞膜に陽性に染色された。

以上の結果を踏まえて、これをホルモン療法の経過追跡の指標として応用してみた。

図5はダナゾール400mg/日連続投与例の血清 CA 125値の推移を示しているが、全例共低下傾向を辿っている。膜蛋白として存在する CA 125がダナゾール療法に伴う内膜症細胞萎縮により減少したと推察される。

血清 CA 125の推移は自覚的症状と並行しない例もあるが、他覚的所見とは相関するので、子宮内膜症ホルモン療法経過追及に役立つ指標と考える。

V. 保存療法後の管理

保存療法後は基礎体温測定を励行し、排卵障害があれば積極的に排卵誘発療法を加えて妊娠成立を図る。

ホルモン療法後は大多数が2ヵ月以内に排卵性周期が復活し、妊娠例は1年以内に最も期待される。

一旦妊娠に成功すれば内膜症病変は脱落膜様変性に陥り一層の改善が期待されるが、油断してはいけない。切迫流産徴候を発症することが少なくないので(表9)、その際は硫酸テルブタリン、塩酸リトドリンなどを用いて流産防止に努めなければならない。

分娩時及び分娩直後は慎重に観察し、腹腔内出血の早期発見に心掛くべきである。子宮周囲の内膜症性癒着が子宮収縮及び分娩直後の子宮縮小に伴うずれのために自然剝離して腹腔内出血を起こす危険性を孕んでいるからである。

表9 子宮内膜症合併妊娠の予後
(浜松医大)

	子宮内膜症合併妊娠例		全妊娠例
妊 娠 数	30		—
切迫流産	8	27%	9.01%
流 産	6	20%	6.55%
分 娩 数	22		—
切迫早産	6	27%	3.13%
早 期 産	3	14%	2.03%
帝王切開	8	36%	6.06%

表10 子宮内膜症に対する保存療法後の
妊娠率(本邦)

報告者	年	対象数	治療後 妊娠率	治 療 法
高 邑	1976	I 期 20	85 %	保存手術+偽妊娠
		II 期 34	70.6	〃
		III 期 47	48.9	〃
		IV 期 8	0	〃
河合	1977	27	7.3	保存手術
川島	1979	40	42.5	保存手術+偽妊娠
成田	1979	87	48	保存手術+偽妊娠
杉 本	1979	49	28.6	偽妊娠
		30	43.3	偽妊娠→保存手術
		33	42.4	偽妊娠→保存手術→偽妊娠
		29	51.7	保存手術→偽妊娠
		21	38.1	保存手術
百瀬	1980	182	24.8	保存手術
滝	1980	25	36	保存手術
福島	1983	40	37.5	ダナゾール療法
飯塚	1984	59	32.2	ダナゾール療法 保存手術併用
松本	1984	17	82.3	保存手術+ダナゾール療法
増崎	1985	26	46	ダナゾール療法単独18例 保存手術併用8例

以上述べて来たように保存療法には限界があり、保存療法後の自・他覚的改善率70%以上、妊娠率40%以上(表10, 11)、2年以内の再発率30%以下ならば、その治療法は推奨に値するものと言える。

性機能が温存されている限り、多少共内膜症病変と共存していることになるので、何れ再燃するであろう。

表11 子宮内膜症に対する保存療法後の
妊娠率(外国)

報 告 者	年	対象数	治療後 妊娠率	治 療 法
Kourides & Kistner	1968	43	40 %	ゲスタゲン療法
Puolakka et al.	1980	32	63	保存手術
Rock et al.	1981	軽症 45	62	} 保存手術
		中症 88	55	
		重症 66	50	
		広汎 15	40	
Puleo & Hammond	1983	軽症 12	40	} ダナゾール療法
		中症 16	23	
		重症 11	33	
Guzick & Rock	1983	軽症 45	62.2	} 保存手術
		中症 88	54.5	
		軽症 53	28.3	} ダナゾール療法
		中症 38	39.5	
Dmowski & Radwanska	1984	軽症 41	52.6	} ダナゾール療法
		中症 38	45.7	
		重症 11	27.3	
Roennberg & Jaervinen	1984	90	43	保存手術
		44	32	保存手術 +ダナゾール療法
		59	56	ダナゾール療法
		18	17	腹腔鏡視焼灼
Mettler & Semm	1984	491	49	ダナゾール療法
		101	64	ゲストリノン 2×2.5mg/週
		33	63	ゲストリノン 2×5mg/週
		20	45	ゲストリノン 3×2.5mg/週

保存療法後はなるべく早期に所期の目的を果たすべく努め、再燃を繰り返せば根治療法に切り換えざるを得ない。

VI. おわりに

近年、子宮内膜症患者が増加傾向を辿る中で、特に本症が不妊症の原因として注目されて来た今日、本症患者に対する妊孕能復活を目的とする治療法即ち保存療法に大きな期待が寄せられている。

今回は、先ず本症の発生頻度、妊孕能、総合診断法に触れ、次いで保存療法の実際についてその適応・ホルモン療法・保存的手術療法・進行期別治療指針・治療判定指標を詳述し、終りに保存療法後の管理法を述べた。子宮内膜症の臨床に裨益するところがあればと念じている。

Synopsis

The patients with endometriosis have shown a significant increase in frequency in our country. In the recent years, the incidence of endometriosis in gynecological outpatients is probably 3%. In infertile patients, endometriosis has been demonstrated by laparoscopy in 20~30% of cases. The pregnancy rate of women with endometriosis has been noted to be 80~85% in the internal endometriosis and 50~60% in the external endometriosis. The risk of infertility is greater in women with external endometriosis than in women with internal endometriosis.

The causes of infertility are multiple and additive. Mechanical interference with the reproductive function plays a predominant role. Pelvic adhesions involving ovaries and fallopian tubes interfere mechanically with ovulation, ovum pick-up and ovum transport. According to Brosens et al. the frequency of LUF syndrome is in excess of 79% in the patients with endometriosis. Another antifertility effect of endometriosis may involve coital avoidance due to dyspareunia, hyperprolactinemia, increased phagocytosis of spermatozoa and altered prostaglandin secretion in peritoneal fluid.

Conservative treatment of endometriosis is associated with improvement infertility and the post-treatment pregnancy rate has become an acceptable indicator of the effectiveness of therapy. The choice of therapeutic approach depends on several factors including age of the patient, extent of the disease, extent and location of pelvic adhesions and other coexisting infertility factors.

Several hormonal regimens have been recommended for the treatment of endometriosis. They include androgen, progestogens and pseudopregnancy, danazol-induced pseudomenopause, gestrinone and LH-RH agonists. All suppress hypothalamo-pituitary-ovarian function and all induce decidual or atrophic changes of the endometriotic tissue. In the experience of the most investigators danazol-induced pseudomenopause is more effective in the treatment of endometriosis than pseudopregnancy induced with estrogen and progestogens.

It has been frequently stated that hormonal treatment of endometriosis is effective in mild and moderate disease, while surgery is required for more extensive lesions. In our experience hormonal therapy followed by conservative surgery is more effective in extensive endometriosis with adhesions than surgery alone. Induction of pseudopregnancy or pseudomenopause for 3 months prior to conservative surgery is probably more desirable. The surgery is less extensive and more ovarian tissue can be preserved. Preoperative hormonal therapy also will make the surgery easier to perform because of easier lysis of pelvic adhesions and more complete hemostasis.

The management of endometriosis should be individualized according to the presenting complaints and the stage of the disease. In stage I endometriosis we prefer hormonal therapy. In stage II endometriosis we also prefer hormonal therapy as the initial primary treatment. In stage III endometriosis with extensive adhesions and enlarged ovarian chocolate cyst, our preferred management is hormonal therapy followed by conservative surgery. In stage IV endometriosis, preoperative hormonal therapy followed by radical surgery is necessary.

Following conservative treatment of endometriosis, spontaneous conceptions occur in many patients with previously long-standing sterility. In many studies, the corrected pregnancy rates after conservative treatment are 30~60%. Most conceptions are observed within one year after completion of treatment.