

診療 (依頼稿)

子宮内膜症の保存療法

浜松医科大学産婦人科学教室

教授 川 島 吉 良

Key words : Endometriosis • Conservative treatment • Pseudopregnancy therapy • Danazol • LUF-syndrome

はじめに

子宮内膜の異所的増生により発症する子宮内膜症は、生殖年齢層婦人に好発し、月経困難症、性交痛などの耐え難い苦痛を主症状とし、異所内膜の増生は骨盤内諸臓器漿膜面へ進展して広汎にわたる強固な癒着を生じ、妊孕能低下を招来する。

本症に悩む婦人は意外に多く、妊娠・分娩回数の減少による月経発来回数増加、タンポン使用、生活様式及び食生活の欧米化、炎症性疾患減少に伴う表面化、不妊症原因としてクローズアップ、本症への関心の高まり、診断技術の進歩などが相俟って発生頻度は上昇傾向を辿りつつある。日常外来診療で新来患者の約3%、入院手術患者の20%にも達せんとしている。

本症の根治的治療法としては、子宮全摘および両側付属器摘除術を主体とする病巣全摘術が必要となるが、上述のように本症、殊に外性骨盤内内膜症は生殖年齢層婦人を襲い、不妊症を惹起しやすいことから、生殖能を温存したまま治療しようとする努力が重ねられている。日常診療ではむしろこのような保存療法の必要性に迫られることが多い。

子宮内膜症患者の妊孕能

内、外性子宮内膜症を含む集計によれば、自験例では未経妊41%、未経産55%で、不妊期間は12年間と著しく延長し、妊孕能低下は否定できない。また高邑(1959)の182例の統計的観察も妊娠率60.7%は対象の88%に比し明らかに低く、妊孕能は低下していると述べている。

しかし、McElin & Bird (1974) が、著書の中で“Adenomyosis is a disease of parous women”と記述している点に注目したい。この観点から改

めて内性子宮内膜症例のみについて再検討したところ、自験例中、経妊率83.3%、経産率66.6%と判明した。因みに、外国文献はIsrael(1959)80%、Weed (1963) 83%、Molitor (1971) 93.6%、McElin & Bird (1974) 89.5%の経妊産率を報じている。最近の国内報告を勘案すると、子宮内膜症患者の妊孕率は内性が80~85%、外性が50~60%と見做されるので妊孕能温存療法は外性子宮内膜症が適応となると言つてもよい。

従来、外性子宮内膜症において妊孕能が低下する原因として、卵管腔通過障害、卵輸送機能の障害、卵巢周囲の癒着、性交痛のための冷感症などが考えられている。ことに外性子宮内膜症患者の手術に際し、癒着が強く広汎に及んでいるにもかかわらず、卵管の通過性は保たれ、卵管采も健全に見えることから卵管周囲癒着による卵の卵管内取込と卵管内移送の障害を重視する傾向がある。

一方、Grant(1966)は内膜症合併の不妊症例283例と内膜症を伴わない不妊症例1,489例とを比較検討し、排卵障害は前者44%、後者10%、BBT上の黄体期不全は前者45%、後者24%に認めたとし、排卵障害および黄体機能不全説を主張した。

その後、第9回 FIGO 内膜症セミナー (1979) で Koninckx は Luteinizing Unruptured Follicle (LUF) Syndrome が内膜症患者に見られるとして、内膜症患者の不妊に関与していると指摘した。

LUF 症候群は、黄体化閉鎖卵胞症候群とも言ふべきもので、原因不明の不妊症患者にしばしばみられる。すなわち、BBT は一見 2 相性型か黄体期短縮型を示すが、LH ピークから 24 時間以上 72 時間も経つてから血中プロゲステロン値が徐々に上昇し、BBT が上昇し始め、子宮内膜が分泌期へ移行する。このとき腹腔鏡で卵巢をみても排卵の Stigma は認められない。

表1 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1～2 mm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、付属器が癒着し、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

保存療法の概要

臨床進行期を Beecham(表1)に従って診断し、Ⅰ期にはホルモン療法を先ず優先し、Ⅱ、Ⅲ期には保存的手術とホルモン療法を組合せて行う。保存的手術とホルモン療法の組合せは、保存手術→ホルモン療法、ホルモン療法→保存手術、ホルモン療法→保存手術→ホルモン療法などがあるが、保存手術はなるべく早目に実施する方がよい。Ⅳ期は適応とならない。

保存的手術療法

手術の中でもこの保存手術が最もむずかしい。癒着剝離、卵巣チョコレートチステの修復、病巣の可及的摘除に加えて、再癒着防止のため剝離面の被覆と子宮位置矯正などが必要だからである。就中広汎な剝離面を漿膜で被覆することは容易な業ではない。

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およんでいても、卵管の通過性は保たれ、卵管采も健常に見えることが子宮内膜症の特徴で、このことが 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つている。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、引きの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

表2 保存的手術療法

罹患部切除—1側卵巣摘除術、1側付属器摘除術
 卵巣部分切除術、腸管切除術
 子宮懸垂術、子宮位置矯正術
 癒着剝離術
 焼灼 fulguration
 卵管形成術
 筋腫核出術
 presacral neurectomy
 paracervical uterine denervation

いても運動性が失われ、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。

そのために表2のような手術操作が行われる。最後の二者は月経痛緩和を目的としたものである。

上述のように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いつても過言ではない。

手術を進める前に本症癒着の特徴を念頭におくとよい。

先ず第一に癒着は固着の感がある。通常炎症性とは異なり、癌浸潤にみられるような浸潤性癒着に似ている。従つて剝離は難航し出血しやすい。第二に癒着を剝離して行くと赤褐色液の浸出をみることが常である。特に卵巣内膜症の場合には卵巣の一部は囊胞化しチョコレート様液を多量に含む。第三に合成ゲスターゲンなどホルモン療法は内膜症癒着を軟化縮小させる。

これら三点の特徴を考慮して癒着剝離を進める。癒着剝離は手指による鈍性剝離を優先する。剝離はむしろ深部から浅部に向かつて進める方が効果的である。子宮頸部後面と直腸との癒着は左右の仙骨靱帯を含めて一様に広汎に亘ることもあるが、多くは左右何れかに偏しているの、剝離しやすい間隙を探し求めて浅部に向かう方が得策である。

卵巣チョコレート囊胞の剝離中、破綻し内容が漏出することは避けられない。卵巣チョコレート囊胞の壁の一部は癒着自身によつて構成されているからである。だから内容を予め穿刺吸引して縮

小させた後にコッヘルで牽引して剝離を進める方が、いたずらに破裂による手術野の汚染を招くよりも手術進行上賢明策である。

子宮後壁に固着した腸管を剝離する際、鈍性剝離を強行すれば、子宮側は破れずに腸管壁が破れるに違いない。よつて正確なオリエンテーションをつけて剪刀で鋭性に剝離する。

卵管采と卵巣との解剖学的位置を正常に保ち、吸収性の細い縫合糸を用い、内膜症の implants を根気よく電気焼灼することも大切である。

癒着剝離後の欠損漿膜面を丁寧に被覆することが術後再癒着を防止し妊娠率向上に不可欠なことである。

癒着好発部位である子宮頸部後壁の漿膜に欠損

図1 a 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。

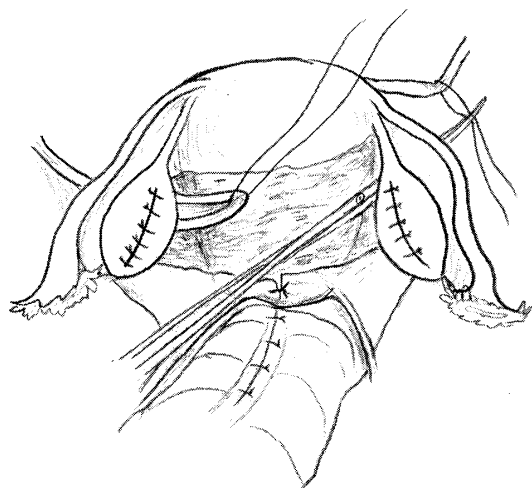
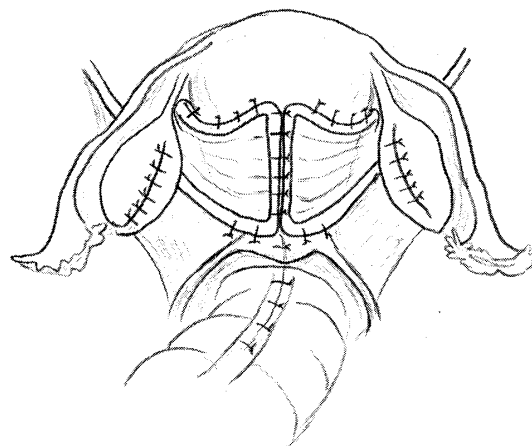


図1 b 図1 a の完成時



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 a, b）。

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。

ホルモン療法

子宮内膜症におけるホルモン療法の適応は二大別される。第一は先ずホルモン療法で治そうとするいわゆる primary hormone therapy で、未婚婦人や初期例(Beecham の第 I, II 期)に行われる。第二は術前・術後のホルモン療法で、保存的手術や根治的手術の術前・術後に行う。ホルモン療法が内膜症腫瘍や癒着の軟化・縮小に役立つことは明らかであるので、術前数か月間投与すれば手術時の癒着剝離を容易にするし、術後に投与すれば再発や再癒着を防止する。殊に保存的手術後の妊娠率を高める。

偽妊娠療法：

副作用の少ない偽妊娠療法から始めるとよい。合成ゲスターゲンとエストロゲンとの合剤であるノアルテンD、ソフィアCなどを用いる。

最初の1カ月間は毎日1錠ずつ、第2, 3カ月目は1～2錠ずつ連用する。もしも点状出血が起これば1錠増す。3～4カ月連用をもつて1コース（クール）とする。このような連続投与法のほかに経口避妊と同様に月経第5日から20～21日間服用し、以後消退出血第5日から20～21日間服用を繰り返す周期的投与法もあるが、効果は連続投与法より多少劣る。

1コース終了時に症状(性交痛, 腰痛, 下腹痛)と内診所見(有痛性腫瘍, 子宮の可動性, 内診痛)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, 下腹痛などを訴えなくなれば、治療を打切つて自然の周期を観察する。治り方が不十分と判断すれば引続き治療を行う。1年以上におよぶこともある。本療法により長年の苦痛が拭

表3 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

い去るように消えてゆくので、患者からは絶大な信頼を受け、長期に亘る治療にもかかわらず患者の協力が得られやすい。

術前投与ならば3カ月で十分だから引き続き手術を準備し、挙児希望者には保存的手術を行う。

副作用として悪心、点状出血、体重増加、トランスアミナーゼ値の上昇が約20%みられるので、毎月1回 GOT, GPT の検査を欠かしてはいけない。

本邦における治療成績は表3の通りである。

図2 一般名：Danazol, 化学名：17 α -pregna-2, 4-dien-20-yn (2, 3d) isoxazol-17-ol, 性状：m.p.約225° (224.4~226.8°), [α] ²⁵D+7.5° (ethanol), アセトン, クロロホルムに易溶, 95%アルコールおよびベンゼンにわずかに溶解, 水およびヘキサンにはほとんど不溶。

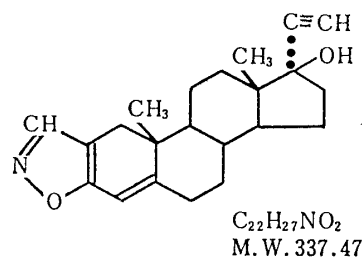


表4 ダナゾールを正常周期婦人に投与した場合の内分泌的ならびに臨床的变化

内分泌学的变化	1. FSH, LH surge の抑制 2. FSH, LH の分泌低下 3. 血中エストロゲン値低下 4. 血中プロゲステロン値低下
臨床的变化	1. 無 排 卵 2. 無 月 経 3. 低エストロゲン陰性スミア 4. 子宮内膜萎縮 5. BBT の一相性化
副作用	1. のぼせ, 発汗など血管運動神経症状 2. 男性化作用 3. anabolic 作用

偽閉経療法：

抗ゴナドトロピン作用を有するダナゾールが下垂体から FSH, LH 分泌を抑制し、卵巢からステロイド生成を阻み、内膜組織を正所、異所ともに萎縮させるというものである（図2, 表4）。

Greenblatt (1975) は開腹時や組織学的に確認された骨盤内子宮内膜症患者90人に1日100~800mg を26~628日間連続投与し65%に著効, 25%に部分的改善を認めた。

Cohen & Dmowski et al. (1975) は確認された内膜症患者188人に1日100~1,600mg 投与して良好な成績を収め、治療後挙児希望者の42.8%が妊娠に成功した。

本邦に於ける共同研究班(班長坂元 正一教授)の報告によれば、1日400mg 以上連続投与すれば FSH, LH-surge は完全に抑制され、無排卵、無月経となり(表5), 臨床治験成績は400mg 毎日連用し4カ月間を1コースとした場合有効87.9%, やや有効11.1%であった。

副作用は本剤の構造式から男性化, 蛋白同化作用が推測され、体重増加, 浮腫傾向, 痤瘡, 乳房縮小などの他に更年期様不定愁訴も見られた。その中でも主たるものは体重増加, 出血(月経様, 点状または不正出血), トランスアミナーゼ値上昇の三つである。

体重増加は400mg 毎日連用4カ月間1コースで約2~3kg 増量するが治療後は徐々に復帰する。

表5 ダナゾールの排卵抑制率
(ダノクリン共同研究班
班長 坂元正一教授)

投 与 量 (mg/日)	排 卵 抑 制 率
200	$\frac{9}{15}$ (例) = 60%
400	$\frac{113}{113}$ = 100%
600~800	$\frac{21}{21}$ = 100%
平 均	$\frac{143}{149}$ = 96%

出血に関しては118例中38例(32.2%)は全く無月経となり、31例(26.2%)は月経様出血を、残る49例(41.5%)は不定期の点状出血を起こした。本剤の宿命的副作用とも考えられるので、投薬時に予めこのことを患者に説明しておく必要がある。

GOT, GPT が投与中一過性に100迄位上昇することがあり、その率は14%であつたが、そのまま投与しても自然に下降する傾向を示した。さもないければ2週間休薬すれば正常に復帰する。

投与終了後は22~35日で63.5%のものが排卵性月経発来し、22~68日で96.8%のものが排卵性月経発来した。

挙児希望のあつた157例中妊娠に成功したのは34例(21.7%)で、投与終了後の平均妊娠成立期間は6.2カ月であつた。観察期間が短かいこともあつて所期の目的に到達しているとは言えない。

男性ホルモン：

比較的高齢者、再発例、他のホルモン療法難治例に向いている。

エナルモンデポなどのアンドロゲンデポ剤を1回125mg 筋注週1回、またはBBT高温期に2回ずつ行い、音声の変化や陰核肥大などの男性化徴候に注意しつつ5~6回までにとどめる。

治療後管理

BBT 記録を励行し妊娠成立を待つ。排卵性周期復活後6カ月以内に最も期待される。いつたん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。切迫流早産徴候を発症することが少なくないので、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早産防止に努めなければならない。

分娩時および分娩直後は慎重に観察し、腹腔内出血の早期発見を心掛けるべきである。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。

保存的療法後の妊娠成功率40%以上であればその治療法は推奨しうるものと言える。

性機能が温存されている限り、多かれ少なかれ、内膜症病変と共存していることになるので、何れ再燃してくるであろう。保存的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換えざるを得ない。

おわりに

子宮内膜症殊に外性子宮内膜症患者の妊孕能低下は著しい。すなわち内性子宮内膜症患者の不妊率は約20%、外性のそれは40~50%である。

その原因の一つは卵管周囲癒着による卵管内への卵の取込みと卵管内輸送の障害であり、もう一つはLuteinizing Unruptured Follicle Syndrome (LUF 症候群) と推測される。

生殖能温存ないし復活を図るには、保存的手術療法とホルモン療法の両者併用が推奨される。

保存的手術は癒着剝離、卵巣チョコレート cyst の修復、病巣の可及的摘除、電気焼灼、再癒着防止のため剝離面の漿膜被覆、子宮前方懸垂術などが行われる。

内膜症癒着が強度かつ広汎にわたつても、卵管は通過性を保ち卵管采も健常に見えることは本症の特徴であるから、卵管周囲の癒着を剥がし蠕動しやすくし、卵管采と卵巣を正常の解剖学的位置に保ち、内膜症性遺残部を根気よく電気焼灼することが大切である。

ホルモン療法が内膜症腫瘍や癒着の軟化、縮小に役立つことは明らかであるから、術前数カ月間投与すれば手術時の癒着剝離を容易にするし、術後に投与すれば再燃や癒着を防止して保存的手術

後の妊娠率を高める。

ホルモン療法は偽妊娠療法，偽閉経療法および男性ホルモン療法の三者が主として行われる。

保存的療法後いつたん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。しかし妊娠中は切迫流産，分娩時および分娩直後は内膜症性癒着自然剝離による腹腔内出血の危険を孕んでいるので慎重に対処しなければならない。

文 献

1. 川島吉良：子宮内膜症の臨床。金原出版，1972。
2. 川島吉良：子宮内膜症の臨床。日本医師会医学講座，昭和57年刊，金原出版，1982。
3. 坂元正一：Danazol の子宮内膜症に対する臨床評価—二重盲検法による Dydrogesterone との比較検討。産と婦，48：1809，1981。
4. 杉本 修：子宮内膜症。ホと臨床，27巻春季増刊号，451，1979。
5. 高邑昌輔：子宮内膜症の臨床的観察，182例について。産婦の世界，11：183，1959。
6. Beecham, C.Y.: Classification of endometriosis. Obstet. Gynecol., 28: 437, 1966.
7. Grant, A.: Additional sterility factors in endometriosis. Fertil. & Steril., 17: 514, 1966.
8. Greenbaltt, R.B.: Recent advances in endometriosis. Excerpta Medica, Amsterdam, 1975.
9. Koninckx, P.R.: New aspects of physiopathology of endometriosis, 9th World Congress of Gynecology and Obstetrics, Tokyo, 1979.
10. McElin, T.W. and Bird, C.C.: Adenomyosis of the uterus. Obstetrics and Gynecology Annual., 1974.