アンメットメディカルニーズシリーズ ❶

MoonVoice

女性を痛みから救うための学術情報冊子

▲マリリン・モンローも子宮内膜症患者でした

10年後、20年後を考慮した治療を

5

［協力］ 日本産婦人科医会／日本臨床内科医会

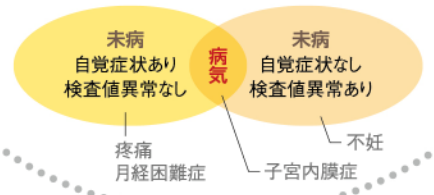
治療から予防の時代に

〝未病〟の段階の月経困難症から治療を

INTERVIEW
百枝 幹雄 先生
聖路加国際病院女性総合診療部部長

〝未病〟とは

肥満のように、それ自体は病気とはいえないが、放置しておくと病気に進行しつつある、いわば病気の前段階の状態をいう。「自覚症状はないが検査結果に異常がある場合」と「自覚症状はあるが検査結果に異常がない場合」に大別できる。子宮内膜症のリスクファクターである月経困難症も未病のひとつである。



part 1 薬物療法の活用

■月経困難症は子宮内膜症の予備群

――器質性月経困難症のなかで大きな比重を占めるのが子宮内膜症ですが、両者の関係をご説明いただけますか。

百枝　月経困難症と子宮内膜症は非常に深い関係にあります。さまざまなデータを総合して月経困難症患者と子宮内膜症患者をオーバーラップさせると、重症の月経困難症患者（6%）の1/3が子宮内膜症を有していることがわかります（**図1の▨部分**）。

月経困難症患者が子宮内膜症になる率は、月経困難症ではない女性の2.6倍といわれています[1)]。逆に、月経不順であったり、経血量が少なかったり、比較的若い時期に卵管が閉塞してしまったり、何らかの卵巣機能不全があると、経血の逆流量が減るため子宮内膜症になるリスクは下がる傾向があります。

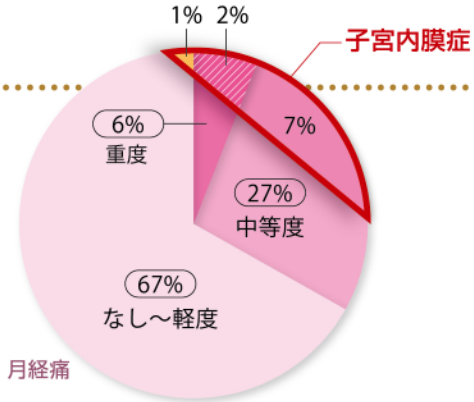


図1　月経困難症と子宮内膜症の頻度

留意しておきたいのは、月経痛をさほど感じない女性のなかにも子宮内膜症患者はいるということです（**図1の■部分**）。この層は、不妊のため産婦人科を受診して初めて子宮内膜症と診断されるケースだと思われますが、比較的癒着が少なく、病

巣が卵巣などに限られているため炎症性物質の分泌が少なく、それで痛みがさほど生じない例と考えられます。

■国際的に注目されている薬物療法

――子宮内膜症の発症機序に、月経困難症はどう関わっているのですか。

百枝　両者が密接な関係にあることは明白ですが、子宮内膜症の発生原因の解明はとても困難です。月経困難症患者の腹腔内を観察して、子宮内膜症がどの時期から発生していくかを捉えるでもしない限り、難しいでしょう。

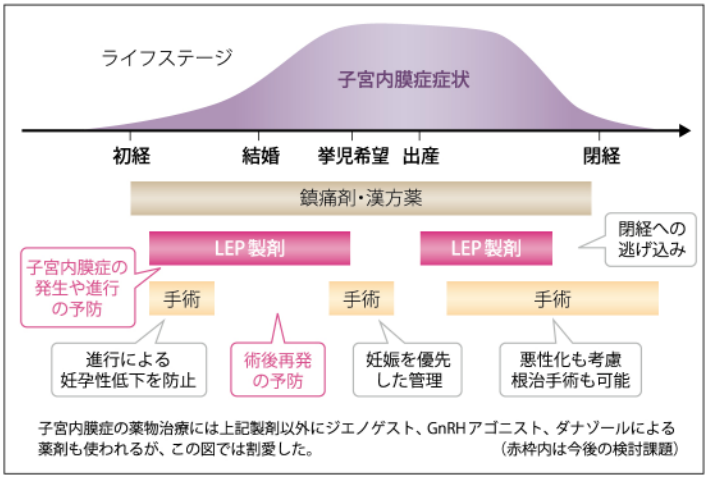
一時期アメリカで10代、20代に対する子宮内膜症の診断の遅れが問題になり、疑わしければ腹腔鏡検査で鑑別診断を行うことが推奨されましたが、現実的には医療費やリスクの問題で全例に腹腔鏡検査を行うことは不可能です。検査とはいっても腹腔鏡の多くは重症例に対して行うため、手術を兼ねることが多いのですが、国際的に手術による妊孕性の低下がトピックスになっており、手術の術式、適応、タイミングなどが検討されつつあります。

――手術で妊孕性が低下するとはどういうことですか。

百枝　卵巣手術を行うと、多少なりとも正常部分が削れてしまい、焼灼止血でダメージを受けるため、卵巣予備能の低下は防ぎようがありません。嚢胞の摘出だけでも術後に月経がなくなってしまう例もあります。こうした結果は妊娠を望んで手術を受ける患者にとって、とても大きな問題です。

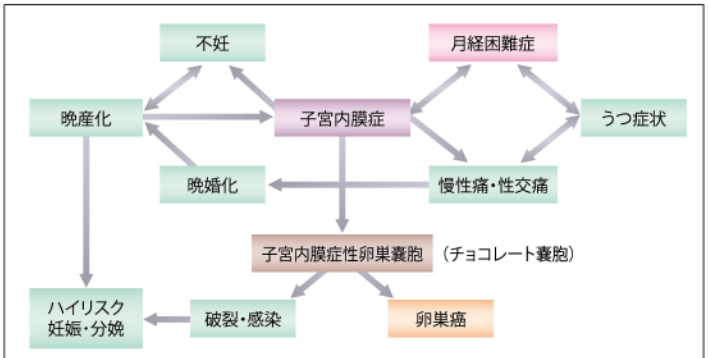
ご存じのように子宮内膜症は再発する疾患ですから、繰り返し手術を行えばそれだけ妊孕性低下のリスクが増すのは明らかです。以前は2回も3回も手術を行ったり、経過観察だけで限界まで待って病状を進行させてしまう医師がいましたが、手術は本来、患者個々のライフステージを理解したうえで、最善のタイミングを見極めて行うべきものです（図2、図3）。

図2　子宮内膜症に対する治療法の選択とタイミング



子宮内膜症の薬物治療には上記製剤以外にジエノゲスト、GnRHアゴニスト、ダナゾールによる薬剤も使われるが、この図では割愛した。（赤枠内は今後の検討課題）

図3　ウィメンズヘルスにおける月経困難症・子宮内膜症の位置づけ



月経困難症は女性が抱えるさまざまな問題に関係する。子宮内膜症に進展させない一番の予防は妊娠・出産の時期を早めることだが、それが不可能であれば薬物治療が最善の方法となる。

――そこで薬物療法が重要視されるようになったのですね。具体的にはどう利用するのですか。

百枝　薬物療法と手術を組み合わせるには2通りの方法がありますが、いずれもすぐに妊娠を望まない場合の適用です。

1つは、子宮内膜症が悪化する前の早い段階で手術を行い、術後に低用量エストロゲン/プロゲスチン配合薬（Low-dose Estrogen Progestin：LEP製剤）を服用して再発予防を図る方法です。もう1つは子宮内膜症性卵巣嚢胞（チョコレート嚢胞）の場合ですが、まず薬物療法で嚢胞の縮小を図る方法です。後者の方法で2～3cmまで嚢胞が縮小できれば手術を避けられることもあり、また手術を行うとしても嚢胞が小さくなればそれだけ卵巣機能への影響も少なくてすみます。

どちらの方法が最適かは重症度によりますが、軽症ならまず薬物療法で改善を図り、挙児を希望した時点で病巣が残っていたら手術を考慮するという方法がよいでしょう。しかし、薬物療法でさほど効果が出なかったり、病巣が大きかったり明らかに深部にある比較的重症例では、先に手術を行って疼痛を取り除いた後に再発防止のためLEP製剤の服薬を続けるという方法がよいのではないでしょうか。

【参考文献】
1）Treloar SA, et al: Am J Obstet Gynecol 2010; 202 (6) : 534.e1-6

百枝幹雄先生からの
（第５号責任編集委員）

Message

メッセージ

子宮内膜症の発症予防や進行抑制は従来あまり考えられていなかったことですが、とても重要なことです。月経困難症は放置しておくと子宮内膜症に進展する可能性が高い〝未病〟ですから、早期から適正治療に導くことは将来の子宮内膜症、ひいては妊孕力を維持する点で大いに意義があることです。

進行してしまった子宮内膜症の治療は産婦人科医にしかできなくても、その前段階なら内科に協力していただけるのですから、「早期発見・早期治療」よりさらに一歩進んだ「予防」を考えてください。

日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 編集・監修

「産婦人科診療ガイドライン　婦人科外来編 2011」における薬物治療の位置づけ

▼機能性月経困難症の治療

1. 鎮痛剤（NSAIDs）など、または低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（LEP製剤）、を投与する（B）。
2. 漢方薬あるいは鎮痙薬を投与する（C）。

▼嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症の治療

1. 疼痛には、まずNSAIDsによる対症療法を行う（B）。
2. NSAIDsの効果が不十分な場合や子宮内膜症自体への治療が必要な場合は、LEP製剤、ジエノゲストを第一選択、GnRHアゴニスト、ダナゾールを第二選択として投与する（C）。
3. 薬物療法が無効な場合、または不妊症を伴う場合には、手術による子宮内膜症病巣の焼灼・摘除、癒着剥離を行う（B）。
4. 挙児希望のない場合には再発予防のため、術後にLEP製剤、ジエノゲスト、GnRHアゴニストを投与する（C）。

〔推奨レベル〕 A：強く推奨する　B：推奨する　C：考慮する

【百枝先生による解説】 機能性月経困難症は子宮内膜症のリスクファクターなので、早期からの医療介入が必要です。上記ガイドラインではNSAIDsおよびLEP製剤が第一選択となっていますが、子宮内膜症が存在していた場合は、NSAIDsだけで経過をみていると子宮内膜症が進行する可能性が高まります。専門医に子宮内膜症と診断された場合は、たとえNSAIDsだけで疼痛のコントロールができていても、子宮内膜症の進行予防が期待できるLEP製剤を早期に処方することが望ましいのです。

ベストプラクティス

服薬を継続させるためのフォロー

内分泌療法を行うに際しては、偏見や抵抗感を取り除き、マイナートラブルについても誠実に説明することが服薬アドヒアランスの向上につながる。メリットだけでなくデメリットも含めて、患者が納得できる説明を時間をかけて行ってほしい。

Point 1　患者に服薬を受け入れてもらう

▼保険薬を処方することを強調する

LEP製剤は、成分は同じでも経口避妊薬（Oral Contraceptives：OC＝ピル）とは異なり、〝子宮内膜症に伴う月経困難症および機能性月経困難症の治療薬〟として認可された薬である。

とくに10代の月経困難症患者やピルに抵抗がある患者、家族からの反発がある患者には、処方前に〝治療のための専門薬〟を用いると説明すると理解が得られやすくなる。

▼実感できるメリットを強調する

服薬によって病気が予防できる、病巣が萎縮するというより、いかに実生活に役立つかを説明したほうが治療に対して意欲がわく。具体的には、受験生ならば「受験期の月経痛によるハンディが克服される」、就労女性なら「仕事に集中できる」といったことを説明する。患者も効果が体験できれば、服薬継続につながる。

読者感想ハガキで寄せられたさまざまな質問に百枝先生が回答します。

Q 問診で子宮内膜症の重症度をはかる場合の指標は？

A

- 重症度を診断する際に疼痛の程度は重要であるが、痛みの感じ方には個人差があるため、患者自身が客観的に痛みを判断するには評価スケールを用いるとよい。また、NSAIDsの使用量も重要な疼痛の判断材料となる。
- 疼痛の評価にはNRS（numeric rating scale）やVAS（visual analog scale）があるが、臨床上NSAIDsを服薬している患者が多いことから、その服薬状況も考慮した下記のVRS（verbal rating scale）を使用したほうがより症状を捉えやすい。

■月経困難症の重症度評価スケール

	程　度	内　容	スコア
月経困難症の程度	な　し	なし	0
	軽　度	仕事（学業・家事）に若干の支障あり	1
	中等度	横になって休憩したくなるほど仕事（学業・家事）への支障をきたす	2
	重　度	1日以上寝込み、仕事（学業・家事）ができない	3
NSAIDsの使用	な　し	なし	0
	軽　度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を1日使用した	1
	中等度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を2日使用した	2
	重　度	直前（あるいは現在）の月経期間中に、鎮痛薬を3日以上使用した	3

月経困難症の程度スコア ＋ NSAIDsの使用スコア ＝ 月経困難症スコア合計

（Harada T, et al: Fertil Steril. 2008 ; 90(5): 1583-1588より引用）

Q 子宮内膜症の疼痛と重症度が比例しないのはなぜ？

A

- 嚢胞や癒着の程度を評価する〝他覚所見による重症度〟と、疼痛に代表される〝自覚所見〟は相関しないからである。例えば、病変に対する加点が高いR-AFS分類では、疼痛の有無に関わらずチョコレート嚢胞を有していればハイスコアとなり、重症度が上がる。しかし、ダグラス窩の病変 ↗

Point 2 副作用の説明

▼不正出血への説明

LEP製剤内服中に不正出血を起こす患者がいるが、点状出血程度の少量出血であれば、そのまま服薬を継続することで消失することが多い。出血量が多い場合、あるいは点状出血が3日以上止まらない場合は、1週間程度服薬を休止して消退出血（月経）を起こし、その後に服薬を再開すると出血は止まる。

▼吐き気の説明

服薬による不正出血は我慢できても、吐き気があると服薬は長続きしない傾向がある。LEP製剤を服用すると妊娠初期と同じようなホルモン状態になるため、「悪阻（つわり）と同じこと（吐き気）が起こるが、悪阻が次第になくなるように身体が薬に慣れれば消える症状である」と説明するとよい。

健康保険適用薬のメリット

わが国の健康保険制度では混合診療が原則禁止されているため、健康保険が適応される診療に健康保険外診療が加わると支払いは全額自己負担となる。つまり、子宮内膜症や機能性月経困難症の治療薬として避妊用ピルが処方されると、患者は診察費をはじめ検査費や技術費などすべてが自己負担になってしまう。しかし治療薬として認可されている薬剤であれば、全医療費に健康保険が適応され、患者負担は3割ですむ。健康保険適用薬には平等な医療費という費用面のメリットがある。また、医薬品副作用被害救済制度の適応も担保されている。

や深部子宮内膜症のように激しい疼痛が自覚症状としてある患者でも、チョコレート嚢胞がなければ重症度の評価が下がるという難点がある。

Q 4cm未満の小さなチョコレート嚢胞の管理は?

A

- チョコレート嚢胞への対応は、①経過観察、②薬物療法、③手術療法、が考えられるが、子宮内膜症が進行性の疾患であることを考えると、嚢胞が小さくとも経過観察は望ましくない。
- 4cm未満の嚢胞に対しては、疼痛緩和を目的とする場合は、まず薬物療法(LEP製剤、ジエノゲスト)を行い、それでも疼痛緩和が不十分な場合は手術療法となる。妊孕性改善を目的とする場合は一般不妊治療を行い、妊娠しない場合は嚢胞摘出術か嚢胞焼灼術を行うが、体外受精を行う場合は手術を行わない例も多い。

Q エストロゲン/プロゲステロン配合薬はなぜ血栓症のリスクがあるのか?

A

- エストロゲン/プロゲステロン配合薬(以下、EP)※による血栓症を心配する声は絶えない。EPのステロイド成分が肝臓で代謝される際に、肝臓で生産される凝固因子に影響を与えるため、凝固因子が血液の凝固・線溶に影響を及ぼしてバランスが崩れると血栓が生じるのではないかと考えられている。しかし、血栓を起こすリスクはとくに内服開始後4ヵ月以内が高いが、服薬を続けてこの時期を過ぎると身体が薬に慣れ、肝臓での代謝も落ち着いて平常に戻る[1)]。
- EPを服用して発症した患者の年齢や体格はさまざまである。発症者はもともと出血性素因(プロテインCやその補助酵素であるプロテインSの欠損など)があり、EPの服薬が引き金になって発症する可能性も十分考えられる。「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」では、血栓性素因を保有する女性では、服用開始1年目の発生率はそれ以降より10倍高くなるとある[1)]。

服　薬
▼
肝臓で代謝
▼
凝固因子に影響
▼
凝固・線溶のバランスが崩壊
▼
血栓発生

※ 治療薬としてのEPには、低用量EP(LEP製剤)、中用量のタイプがある。

Q ハイリスク患者へのLEP製剤の処方は?

A

- LEP製剤をはじめ低用量ホルモン薬の処方禁忌は、高血圧患者と喫煙者、婦人科がん患者である。とくにヘビースモーカーは血栓症のリスクが高いため、禁煙しない限り処方しないと言い切るぐらいの強い姿勢が必要である。また、肥満(目安はBMI30以上)の女性も血栓症のリスクが高いため、処方には注意を要する。
- 内科でハイリスク患者と判断した場合は、ためらわずに産婦人科受診を勧めてほしい。産婦人科にて血栓症のリスクの少ないジエノゲストなどの処方で治療を行う。

Q 中年以上の患者へのLEP製剤処方は?

A

- 年齢とともに血栓症のリスクが上がることを考慮して、40歳を目処に他の薬剤に切り替える産婦人科医は多い。しかし、薬剤の影響による血栓症は内服開始から4ヵ月以内がもっとも多いことから、以 ↗

前から長期にわたってLEP製剤を内服している患者のリスクは低いと考えられる。

- ただし、他の理由からも中高年になると血栓症のリスクは上昇する。とくに内臓脂肪が多いタイプが危ない。エストロゲンが豊富な年代の女性は内臓脂肪が少ないが、40代になりホルモンレベルが下がると見た目よりも内臓脂肪は増加していく。内臓脂肪の増加に伴い体脂肪率も上昇すると血管病変が現れて血栓症が懸念されるのである。それゆえ、40歳以上の新規患者へのLEP製剤の処方は、注意を怠らないでほしい。

Q 思春期女子への対応は？

A

- 月経痛や骨盤痛を訴える思春期女子のなかには子宮内膜症を合併している例もある[2、3]。将来の妊孕力低下を防ぐためにもNSAIDsで改善されない月経痛や骨盤痛にはLEP製剤の処方を勧める。
- エストロゲンによる骨端線の早期閉鎖については、初経から3ヵ月以降であればLEP製剤を処方しても安全であることが報告されている[4、5]。

思春期女子の診察上・治療上の留意点

- 問診は重要であり、家族同席だけでなく、本人単独も行う（B）。
- 月経困難症の原因として腹膜病変中心の子宮内膜症も考慮する（C）。
- 性器奇形を原因としない月経困難症、とくに子宮内膜症による疼痛に対してはNSAIDsまたはLEP製剤が勧められる（B）。

〔推奨レベル〕A：強く推奨する　B：推奨する　C：考慮する

（日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 編集・監修「産婦人科診療ガイドライン　婦人科外来編2011」より抜粋）

Q 内服でどの程度改善されているかを見極める医学的判断は？

A

- 自覚症状と他覚所見（経腟超音波検査・内診）によって判断する。産婦人科医による定期検診（チョコレート嚢胞を有する患者は3～6ヵ月ごと、チョコレート嚢胞がない患者でも最低年1回）の際に、画像的に嚢胞のサイズを診る必要がある。チョコレート嚢胞がない患者は、疼痛のように自覚症状の改善が目安になる。
- 諸事情で産婦人科で経腟超音波検査が受けられないチョコレート嚢胞を有する患者は、経腹超音波、MRIなどを利用して嚢胞の経過を確認する（経腹超音波については第4号を参照）。

Q LEP製剤の服薬はいつまで続けられるか？

A

- 患者が挙児を希望するまで継続することが望ましい。症状改善後に患者から服薬中止の希望があれば、一度服薬を止めて再発のおそれがないか観察しながら考慮する。ただし子宮内膜症は再発しやすいので、リスクがある女性が服薬をやめれば再発リスクが上がることを必ず説明する。

【参考文献】
1）日本産科婦人科学会編：低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン改訂版．2005
2）Acog Committee Opinion, Number 310, April 2005: Obstet Gynecol 2005; 105: 921-927
3）Goldstein DP, et al: J Adolesc Health Care 1980; 1(1): 37-41
4）松本清一：思春期学　1995; 13: 75-76
5）IPPF 国際医学諮問委員会：メディカルファイル　1994; 10(1): 12-125

本冊子では治療薬として薬価収載されているものをLEP製剤（エストロゲン/プロゲスチン配合薬：low dose estrogen progestin）とし、低用量経口避妊薬のLOCもしくはOC（low dose oral contraceptives）と明確に区別して表記します。

「Moon Voice」ではシリーズで月経痛に関わる疾患の情報を展開します。

- ▼第1号　**女性特有の痛みは疾患のサイン**
- ▼第2号　**女性の痛みを理解する**
- ▼第3号　**女性のQOLを支える**
- ▼第4号　**「内科⇔産婦人科」連携**
- ▼第6号　**進化する女性医療**

子宮内膜症は閉経まで付き合う疾患　10年後、20年後を考慮した治療を！

アメリカの映画女優、マリリン・モンロー（1926～1962）は子宮内膜症でした。マリリンの生誕時には世界でも数例しか報告がなかった子宮内膜症は、今や全米だけでも患者数600～900万人と推定されています。

経口避妊薬を避妊目的以外で処方すると効能外使用となり、医薬品副作用救済基金の対象外になること、経口避妊薬処方時の診察を保険請求すると混合診療になることに留意する（日本産科婦人科学会/編：子宮内膜症取扱い規約 第2部 治療編・診療編　2010年1月 第2版より抜粋）。同様にLEP製剤を避妊目的で処方すると効能外使用となる。

女性を痛みから救うための学術情報冊子「MoonVoice」第5号　2012年春発行

■編集主幹／野田起一郎（近畿大学前学長）
■編集委員／安達知子（母子愛育会愛育病院産婦人科部長）
（五十音順）小林　浩（奈良県立医科大学産婦人科学教授）
鈴木光明（自治医科大学産婦人科学講座教授）
原田　省（鳥取大学医学部産科婦人科学教授）
星合　昊（大阪府済生会富田林病院院長）
望月紘一（日本臨床内科医会副会長）
百枝幹雄（聖路加国際病院女性総合診療部部長）
■企画・制作・発行／㈱メディカルレビュー社　東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル　TEL：03-3835-3083
■制作サポート／ノーベルファーマ㈱、日本新薬㈱、富士製薬工業㈱