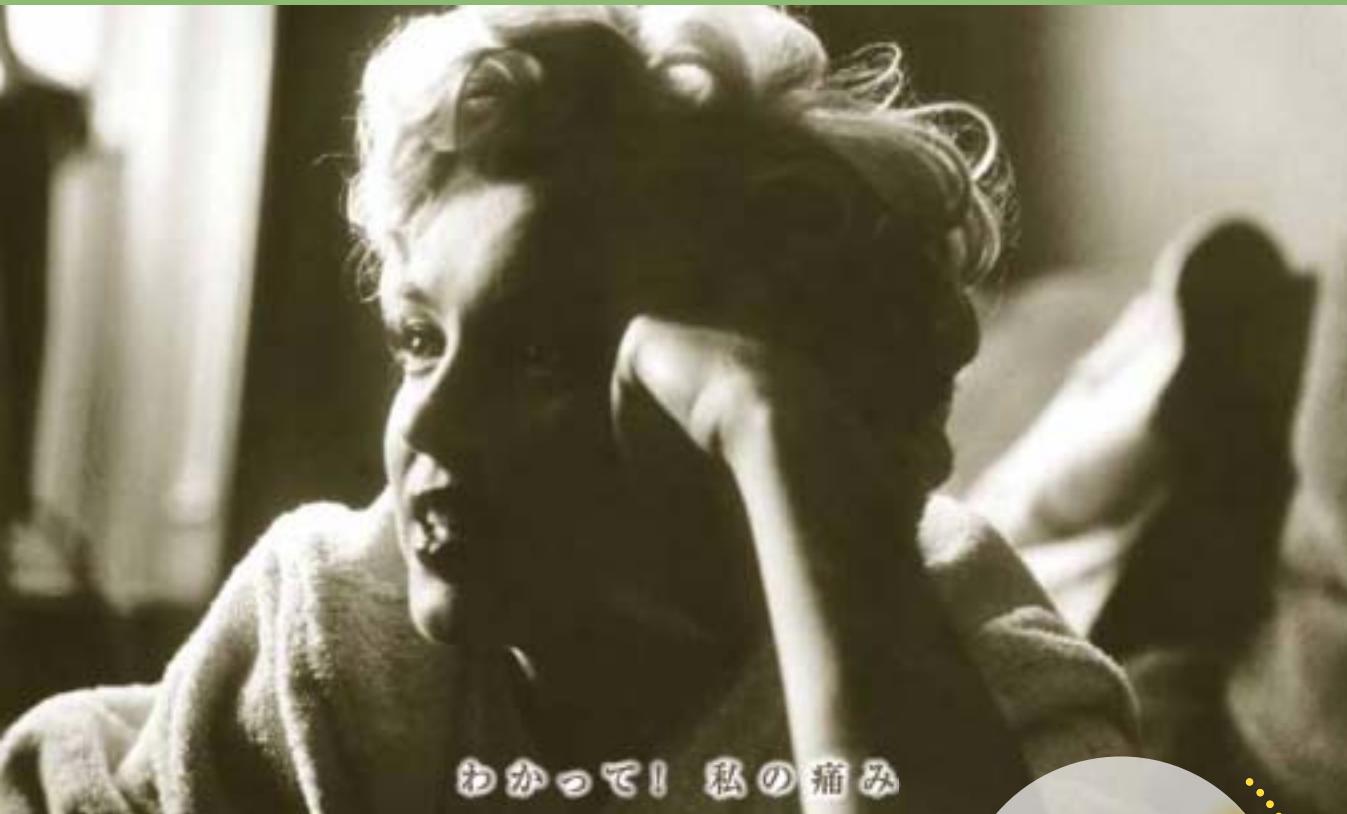


MoonVoice

女性を痛みから救うための学術情報冊子



わかつて！私の痛み

▲マリリン・モンローも子宮内膜症患者でした

女性のQOLを
支える

生活の質

3

早期治療開始の意義

機能性月経困難症と子宮内膜症の治療

INTERVIEW

原田省先生

鳥取大学医学部産科婦人科学教授

part 1

月経困難症が悪化すると

—わが国では月経困難症の疾患啓発が進んでいないため未治療の潜在患者が多いという実態がありますが、臨床への影響はいかがですか。

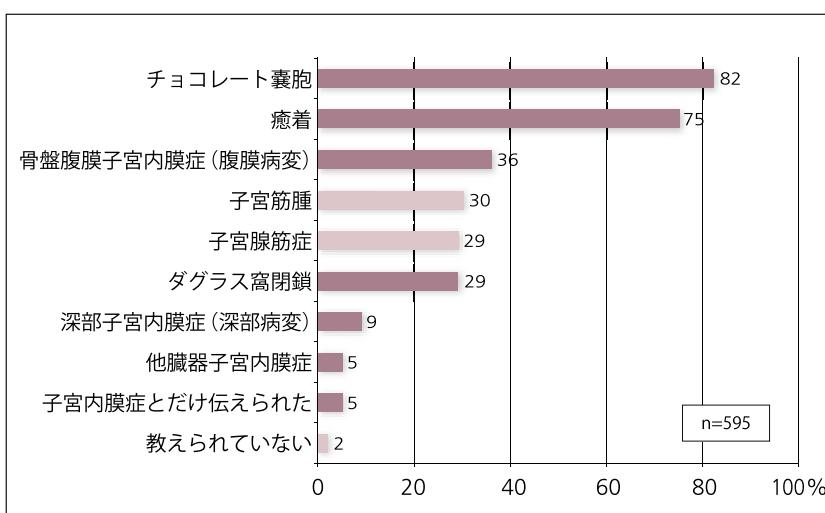
原田 我慢に我慢を重ね、産婦人科を受診したときには器質的な原因をかなり進行させている患者は珍しくありません(図1)。私たち専門医に紹介されてくる重症患者のなかには、重度の癒着や破裂寸前の子宮内膜症性卵巣嚢胞(チョコレート嚢胞)で、治療しても妊娠力の回復が見込めない状態であり、もっと早く治療を開始していればという例が多くあります。

不妊や長期にわたる治療は患者を精神的に追い詰め、経済的負担を増します。重症になればなるほど手術は困難になり、根治率も低下し、再発リスクも高まるのですから、「月経痛は病気のサイン」という疾患啓発を進め、月経痛で悩む女性を早く適正治療に導くようにしなくてはならないのです。

—月経痛は放置していると進行していくものなのですか。

原田 月経痛は程度の差はありますがほとんどの女性が経験しています。しかし発達過程で改善していくものもあり、すべてが病的な月経困難症に進行するというものではありません。ただし10歳代でも日常生活に支障をきたすほどの月経痛は、機能性月経困難症として治療の対象になるものです。

図1 手術により確定診断された疾患例(複数回答)



日本子宮内膜症協会調査結果(2001年)より引用改編

part
2

早期介入のメリット

■機能性月経困難症の治療

—月経困難症の治療ではどのようなことが行われるのですか。

原田 10歳代、20歳代の未婚者で痛みが軽度の患者は、まず鎮痛薬(NSAIDs)が投与されます。それでも痛みが緩和されない場合は、機能性月経困難症の治療として低用量ホルモン薬(LEP製剤)を用いた内分泌治療を開始する、段階的な方法をお勧めします。

なぜこの段階から内分泌治療を行うのかというと、早期からLEP製剤で低エストロゲン環境を導いて子宮内膜症発症のリスクを低下させるためです。昨年海外で「月経困難症の既往は子宮内膜症のリスクファクター」という論文が発表されたように¹⁾、機能性月経困難症の治療は重要です。

ホルモン薬に対して抵抗がある患者には、鎮痛薬に頼り続けていると結果的に病状を進行させてしまうリスクを説明し、妊娠力維持の観点からも内分泌治療の必要性を説明してください。LEP製剤は卵巣機能に悪影響を与えるに月経痛の軽減が図れるので、思春期の患者や妊娠を希望する患者でも安心して処方できます。

■器質性月経困難症の治療

—子宮内膜症など、器質性月経困難症の患者に対する内分泌療法で用いる薬剤には種類がありますが、各々どういった特徴がありますか。

原田 内分泌療法の薬剤は一長一短があるため、症状の程度、年齢、妊娠希望の有無により治療法を選びます(表1)。痛みの感じ方は個人差がありますが、専門医は鎮痛薬の服用量をひとつの目安として治療方針を立てていきます。

痛みが軽度で、問診のみで処方するなら、子宮内膜症の有無に関係なくLEP製剤が適しています。まず3サイクル(1サイクル=21日間服用+7日間休薬)試して、「卵胞の成熟→排卵→黄体形成」を抑制します。不正性器出血や嘔気の多くは3サイクル程度服用している間に落ちつきますから、効果をみながら鎮痛薬を減量または中止していくといでよう(図2)。しかし効果がない場合はLEP製剤では抑え切れない他の器質的疾患を考えられるので、経腔超音波検査などで調べる必要があります。

—次段階の治療はどうなるのですか。

原田 ジエノゲスト、GnRHアゴニスト、ダナゾールを使った治療を考慮します。ジエノゲストは排卵抑

表1 主な内分泌療法

治療薬	使用例	主な副作用	備考
LEP 製剤	1サイクル・1錠/日を21日服用+7日休薬	不正性器出血、恶心、頭痛、希発月経(周期39日以上の月経)、上腹部痛、乳房痛、乳房不快感	副作用の多くは服用3サイクル以内で治まる 子宮筋腫併発例は慎重投与
ジエノゲスト	2mg/日	点状出血、性欲減退、食欲亢進、ほてり、疲労感、嘔気、座瘡、頭痛、不正性器出血、貧血	子宮筋腫・子宮筋腫併発患者には慎重投与
GnRH アゴニスト	点鼻噴霧:900μgを3回/日または400μgを2回/日または皮下注射を4週毎1回	卵巣ホルモン欠落症状、骨量減少、のぼせ、ほてり、性欲減退、不眠、不正性器出血	使用期限6カ月 骨量回復のため長期的なフォローが必要
ダナゾール	200～400mg/日 低用量:50・100・200mg/日	食欲亢進に伴う体重増加、不正性器出血、座瘡、肝機能異常、脂質代謝異常、多毛、皮脂分泌増加、浮腫、乳房縮小、嘎声、血栓症	使用期限4カ月



制による低エストロゲン作用に加え、黄体ホルモンの作用で内膜症組織の萎縮を図るもので。GnRHアゴニストは、下垂体前葉から出るゴナドトロピンの合成と分泌を長期に抑制して、卵巣での卵胞発育と排卵を抑えて低エス

トロゲン状態に導くもので、点鼻または皮下注射で行います。ダナゾールは男性ホルモン作用を有するホルモン薬で、ゴナドトロピン分泌抑制作用と卵巣でのエストロゲン合成を抑えて内膜症組織の増殖を抑制します(図3)。いずれも効果の高さに比例して副作用も強くなるため、産婦人科医の管理下で使用する薬です。

—治療期間はどのくらいですか。

原田 LEP製剤は年単位での長期使用が可能で。GnRHアゴニストは6ヵ月、ダナゾールは4ヵ月で休薬が必要なので、この治療期間中に症状が改善されれば、その後LEP製剤に戻す方法もあります。

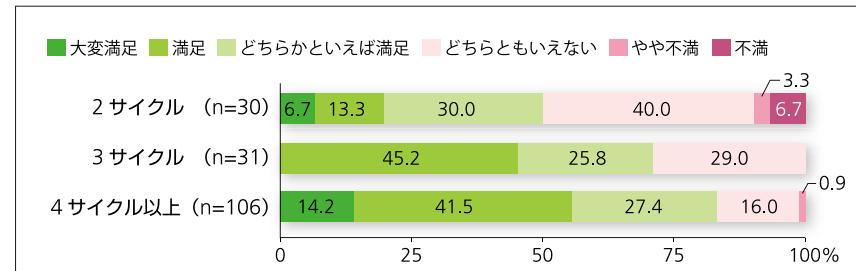
■治療の遅れはデメリットが増すだけ

—手術適応になる場合はどのような例ですか。

原田 内分泌療法で疼痛が改善しない場合、不妊が主訴の場合、チョコレート嚢胞のある場合は手術を考慮します。腹腔鏡下での病巣切除や癒着の剥離を行う保存手術が中心で、術後は再発防止のため内分泌療法を行う場合もあります。しかし子宮内膜症患者の1/3以上がチョコレート嚢胞や子宮腺筋症、子宮筋腫を併発していることから、卵巣や子宮を摘出する根治手術になることもあります。

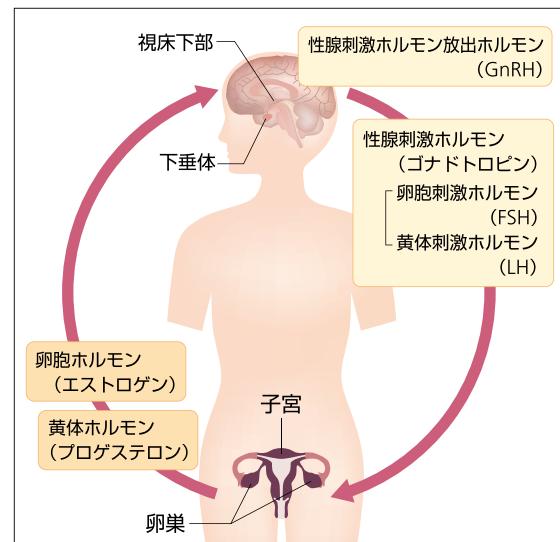
いずれにせよ手術は患者にとって負担が大きいので、自覚症状が出たら早期に治療を開始しておく必要があるのです。早期からの治療はQOL(生活の質)/QOWL(労働生活の質)の向上をもたらすだけでなく、疾患の進行抑制、不妊防止、がん化の危険を回避する可能性があります。痛みをこらえて治療を後回しにするメリットはひとつもありません。

図2 子宮内膜症患者におけるLEP製剤の服薬期間による効果満足度



福岡勝志ほか: Therapeutic Research 2010; 31(7): 1043-1048より引用

図3 女性ホルモンの種類と流れ



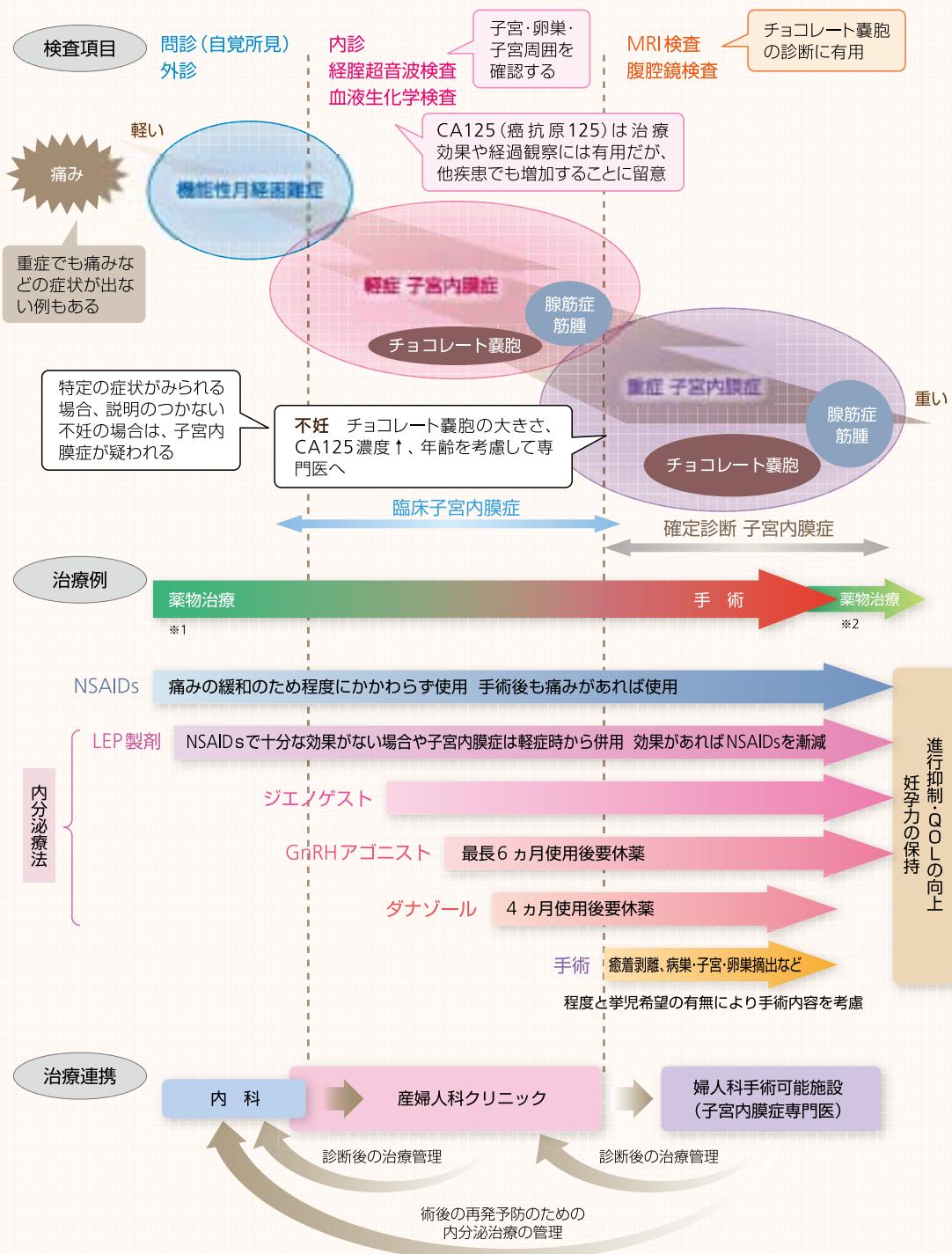
妊娠・挙児希望者への治療

不妊患者の子宮内膜症罹患率は25～50%と高い。子宮内膜症は進行すると卵巣、卵管、子宮の癒着を伴い不妊の一因となる。しかし軽症で癒着を伴わない場合でも、サイトカインやプロスタグランジンなどが受精卵の発育や着床を妨げることがわかっている。

子宮内膜症の治療では、妊娠性の温存を考慮して、妊娠の可能性がかなり低くなる45歳程度までは患者の意思を尊重した治療を行う。不妊治療と子宮内膜症治療のどちらを優先させるかによって治療法は変わる。LEP製剤は卵巣への影響がないため妊娠を望む患者に安心して処方できる薬であるが、服用期間は妊娠できなくなるため、不妊治療を優先させるのならば手術は効果的な手段といえる。

痛みから考える月経困難症の診断と治療

重症度と痛みは相関しない例もあるが、この図では痛みを中心に考える。



※1 機能性月経困難症も子宮内膜症のリスクファクターと考え、内分泌療法を考慮する

※2 保存手術後は再発防止に内分泌療法が有効



part 3

内科と産婦人科との連携

■内科から産婦人科への紹介

—月経困難症の患者を、内科から産婦人科に紹介するタイムリミットはありますか。

原田 科に関わらず経腔超音波検査を一度も行わずに問診だけで薬物治療を行う場合は、「鎮痛薬とLEP製剤まで」が原則です。LEP製剤は3サイクルを目途に、その後は経腔超音波検査ができる産婦人科に紹介してください。産婦人科で経腔超音波検査を行い状態を把握できれば、その後の治療を再び内科でお願いする連携医療が可能です。

—内科医がLEP製剤を処方する場合の注意点はありますか。

原田 LEP製剤を服用中に不正性器出血が起こる場合があります。成人女性は子宮頸がんや他疾患による出血の可能性があるため、処方前に必ず子宮頸がん検診を受けているかを確認し、未受診者には近日中に検診を受けるよう促してください。

また、鎮痛薬が効かない思春期の患者に対する内分泌治療は、長期になると骨量への配慮や再発程度を観察しながら治療方針を検討する必要があります。そのため3サイクル処方して効果がみられない場合は、服用を継続せずに産婦人科に相談するよう指導してください。内診をしない診察も可能なので、治療の必要性を説明して産婦人科受診を促していただけますと助かります。

■産婦人科クリニックから専門医への紹介

—産婦人科クリニックと子宮内膜症専門医の連携は具体的にどういうことでしょうか。

原田 専門医への紹介でもっとも多いケースは手術を要するときでしょう。また、不妊を主訴とする患



原田省先生からの
(第3号責任編集委員)

Message

メッセージ

月経困難症は侮れない病気ですが、早期に治療を始めておけば決して治せない疾患ではありません。症状も年齢も事情も様々な患者に早期介入を行うには、誰が、どの科が治療するかを議論するのではなく、患者にとって最善の治療法を医師が連携して見つけることがもっとも重要なと思います。

「内科-産婦人科-専門医」による医療連携は、患者を取りあうのではなく、潜在患者が治療を始めるきっかけを作り、多くの女性を救うことが目的です。皆様にはその必要性をご理解のうえ、ご協力願う次第です。

者は器質的な原因の治療を始める必要があるため、早い段階で専門医へ紹介してください。

病院で行うMRI検査は、チョコレート嚢胞の大きさや癒着の程度が明確にわかり、チョコレート嚢胞の正診率は96%と極めて高い²⁾、非常に有用な検査です。その結果、手術をせずに薬物療法で経過観察ができる状態であればクリニックの管理に戻すなど、患者にとってもっとも治療が継続しやすい方法を探すのが病診連携だと思います。

【参考文献】

- 1) Treloar SA, et al: Am J Obstet Gynecol 2010; 202(6): 534.e1-6
- 2) Togashi K, et al: Radiology 1991; 180(1): 73-78

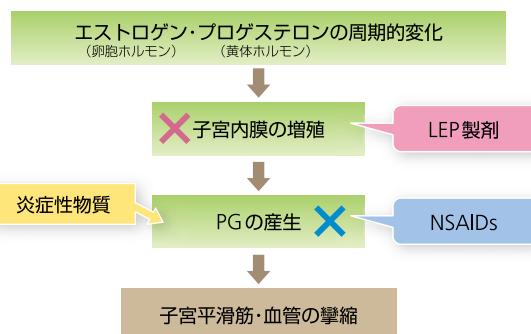
本冊子では治療薬として薬価収載されているものをLEP製剤（エストロゲン／プロゲスチン配合薬：low dose estrogen progestin）とし、低用量経口避妊薬のLOCもしくはOC（low dose oral contraceptives）と明確に区別して表記します。

機能性月経困難症治療にLEP製剤が有効な理由

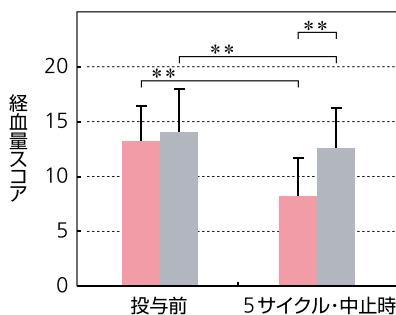
月経痛を起こす主な原因物質はプロスタグランジン(prostaglandin; PG)だが、そのなかでもとくにPGE₂とPGF_{2α}が痛みの重要なカギを握る。PGE₂は子宮口を柔軟にして経血を排出しやすくするはたらきがあり、妊娠時にのみ子宮を収縮させるという特徴がある。一方のPGF_{2α}は分解が速く検出が難しいが、最大の子宮収縮誘発物質であり、子宮の平滑筋を収縮させて経血を排出させるはたらきを持つ。

NSAIDsとLEP製剤の作用の違い

月経困難症の治療薬として用いられるNSAIDsとLEP製剤は、これらPGを抑制して月経痛の緩和を図る点では同じだが、作用は異なる。NSAIDsがPGE₂、PGF_{2α}の生成自体を抑制して痛みを緩和させるのに対し、LEP製剤は子宮内膜症の有無にかかわらず子宮内膜の増殖を抑制させて経血量を減らし、経血中のPG量の減少を図る。経血量が減少すれば月経期間は短縮し卵管を通して腹腔内に逆流する経血量も減り、経血に含まれる炎症性物質のサイトカイン量の減少にもつながり、痛みが軽減されるのである。



▼機能性月経困難症患者の消退出血時の変化



平均値 ± 標準偏差
n (LEP 製剤群) = 52
n (プラセボ群) = 55

t 検定

**: p<0.01

出血量スコア(0:なし、1:ごく少量(点状出血)、2:通常の月経量より少ない、3:通常の月経量、4:通常の月経量より多い)をもとに出血期間中の数値を合計。

ノーベルファーマ(株)社内資料より引用

日本子宫内膜症協会調査結果(2001年)より引用改編

「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5号 10年後、20年後を考慮した治療を
- ▼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「Moon Voice」第3号 2011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) ※第3号責任編集委員

星合 瞳(近畿大学医学部産科婦人科学教室主任教授)

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／(株)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(株)、日本新薬(株)、富士製薬工業(株)