

膣子宮内膜症に対してLEPが有効であった一例

橋元 粧子¹⁾・谷口 佳代¹⁾・黒川 早紀¹⁾・山本 慎平¹⁾・都築たまみ²⁾・泉谷 知明¹⁾・前田 長正¹⁾

1) 高知大学医学部 産科婦人科学講座

2) 高知県立あき総合病院 産婦人科

A case of vaginal endometriosis successfully treated with low-dose estrogen-progestin combined contraceptives (LEP)

Shoko Hashimoto¹⁾・Kayo Taniguchi¹⁾・Saki Kurokawa¹⁾・Shinpei Yamamoto¹⁾
Tamami Tsuzuki²⁾・Chiaki Izumiya¹⁾・Nagamasa Maeda¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi University

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Aki General Hospital

膣子宮内膜症は深部子宮内膜症が膣壁に浸潤し形成され、子宮内膜症における頻度は0.8～1.5%と報告されている。今回、膣子宮内膜症に対してLEP (low dose estrogen-progestin) が有効であった一例を経験したので報告する。

症例は35歳、未婚未妊。過長月経と排便痛を主訴に受診。腔鏡診で後陰門蓋部に子宮内膜症の腹膜表在性病変におけるRed (red, red-pink) やBlack (black, blue) に類似した赤色～暗紫色を呈する隆起性病変を認め、内診ではダグラス窩に硬結を触れた。経腔超音波で子宮頸部背側に鏡面像を伴う嚢胞性病変と、それに近接して周囲と性質の異なる低エコー領域を認めた。血清CA125は基準値内であった。骨盤部MRIで子宮頸部背側に出血性嚢胞を認め、後陰門蓋部からダグラス窩にかけてT1・T2強調画像ともに低信号を呈する線維性主体の領域が存在し、出血性嚢胞を伴った深部子宮内膜症と考えた。膣粘膜生検で、後陰門蓋部の病変は膣子宮内膜症と病理組織学的に診断した。その他に過長月経の原因疾患はなく、過長月経は膣子宮内膜症からの出血と推察し、LEPでの治療を開始した。3か月後に過長月経と排便痛は改善した。6か月後に経腔超音波で子宮頸部背側の嚢胞は縮小した。1年後には後陰門蓋部の病変は退色傾向、縮小傾向を認めた。2年9か月後のMRIでも病変の縮小を認めたが残存はしており、内服開始から約4年経過した現在もLEPを継続中である。

膣子宮内膜症では、内分泌療法や手術療法の有効性について報告がある。手術療法で症状改善を図るには膣および深部子宮内膜症を含めた病変の完全切除が重要であり、病変が残存すると症状改善を得られず、再発リスクが高くなる。本症例は膣子宮内膜症に対しLEPが有効であった。膣子宮内膜症において、症例に応じた治療方法、薬剤選択が必要であると考ええる。

Deep infiltrating endometriosis (DIE) infiltrates the rectovaginal septum and causes vaginal endometriosis. The prevalence of vaginal endometriosis is 0.8-1.5% in women with endometriosis. We describe a case of vaginal endometriosis successfully treated with low-dose estrogen-progestin combined contraceptives (LEP).

The patient was a 35-year-old unmarried nulliparous woman. She visited the hospital because of menostaxis and pain on defecation. Pelvic examination revealed a blueberry-like protruding lesion in the posterior vaginal fornix. Ultrasonography revealed a cystic lesion behind the uterine cervix. Serum CA125 was within normal limits. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) revealed a hemorrhagic cyst behind the uterine cervix and a low-signal lesion in the posterior vaginal fornix. Vaginal endometriosis was diagnosed using biopsy. She was initiated on treatment with LEP, after which, symptoms improved and the lesions diminished. Two years and 9 months later, MRI revealed a residual lesion, so she was maintained on LEP.

Hormonal therapies and surgery are reported to be effective treatments for DIE, including vaginal endometriosis. Complete resection of the lesion is necessary to relieve symptoms. However, extended resection can shorten the vagina and cause disorders of intercourse. It is important to provide patients with individualized treatment and select the most appropriate drugs.

キーワード：膣子宮内膜症、深部子宮内膜症、LEP

Key words : vaginal endometriosis, DIE, LEP

緒 言

膣子宮内膜症は深部子宮内膜症が膣壁に浸潤し形成されると考えられており、子宮内膜症における頻度は0.8～1.5%と報告されている¹⁾。治療には薬物療法と手

術療法がある。今回、膣子宮内膜症に対してLEP (low dose estrogen-progestin) が有効であった一例を経験したので報告する。

症 例

患者：35歳，未婚未妊

主訴：過長月経，排便痛

月経：30日周期，5～9日間持続，普通量，月経痛軽度

家族歴：父 糖尿病，高血圧症

母方祖母 乳癌

既往歴：特記事項なし

嗜好：機会飲酒，喫煙歴なし

現病歴：過長月経，排便痛を主訴として受診した。

現症：身長151 cm，体重52 kg，BMI 22.8

内診所見：子宮は前屈で正常大，可動性は概ね良好で，付属器は触知せず，ダグラス窩に圧痛を伴わない硬結を触知した。腔鏡診では，子宮腔部にびらんがあり，後腔円蓋部の腔粘膜にblueberry spot様の隆起性病変を認めた。月経中であり，分泌物は暗赤色少量であった。

血液検査所見：血算，生化学ともに特記すべき異常はなかった。腫瘍マーカーはCA125 26.6 U/mL，CA19-9 9.3 U/mL，CEA 0.6 ng/mL，CA72-4 3.5 U/mL，STN 9.6 U/mLといずれも基準値内であった。

経腔超音波所見：子宮頸部背側に鏡面像を伴う27×17 mmの嚢胞性病変（図1 a）と，それに近接して周囲と性質の異なる17×9 mmの低エコー領域（図1 b）を認め，子宮内膜症による出血性嚢胞と深部子宮内膜症病変を疑った。

骨盤部MRI所見：子宮頸部背側に16×10 mmの出血性嚢胞を認めた。ダグラス窩から後腔円蓋部にかけて，T1・T2強調画像ともに低信号である線維性主体の病変を認め，病変と直腸との境界は比較的明瞭であった（図2）。MRI所見からは，ダグラス窩から後腔円蓋部に及ぶ深部子宮内膜症と考えた。

コルポスコピー所見：後腔円蓋部に子宮内膜症の腹膜表在性病変におけるRed (red, red-pink) やBlack (black,

blue) に類似した赤色～暗紫色を呈する隆起性病変を認め（図3 a, 図3 b），同部位から生検した。

病理診断（腔粘膜生検）：腔の重層扁平上皮下に異型のない子宮内膜腺上皮を認め（図4 a, 図4 b），間質には褐色顆粒を貪食したマクロファージを認めており（図4 c），病理組織学的にendometriosisと診断した。

経過：画像検査および病理組織検査より，腔子宮内膜症およびダグラス窩の深部子宮内膜症と診断した。過長月経，排便痛の症状の原因となる他の疾患は認められず，これらの症状は腔子宮内膜症および深部子宮内膜症により生じていると考えられた。

治療方法として，対症療法，内分泌療法（LEP，ジェノゲスト），手術療法について患者に説明した。本症例は治療開始時の年齢が35歳であり，閉経まで長期の治療が必要であること，診断時点で挙児希望はなく，疼痛は軽度であったことから，内分泌療法を選択した。内分泌療法として，長期使用による骨量低下の懸念がなく，不正出血の頻度が低いことから，LEPを選択した。

LEP開始から3か月後に，過長月経と排便痛は改善傾向を認めた。6か月後，経腔超音波で子宮頸部背側の嚢胞は縮小していた。コルポスコピーで後腔円蓋部の隆起性病変は縮小傾向であったが残存しており，同部位から褐色の出血を認め，過長月経の原因になっていたと推察された。1年後には，コルポスコピーで後腔円蓋部の赤色～暗紫色の隆起性病変は退色傾向，縮小傾向となり，同部位からの褐色の出血は認めなくなった（図3 c）。2年9か月後には，コルポスコピーで後腔円蓋部の病変はさらに退色し，縮小していた（図3 d）。2年9か月後のMRIでは，子宮頸部背側の出血性嚢胞は消失し，ダグラス窩から後腔円蓋部に及ぶ深部子宮内膜症病変は縮小を認めたが残存しており（図2），内服開始から約4年経過した現在もLEPを継続している。

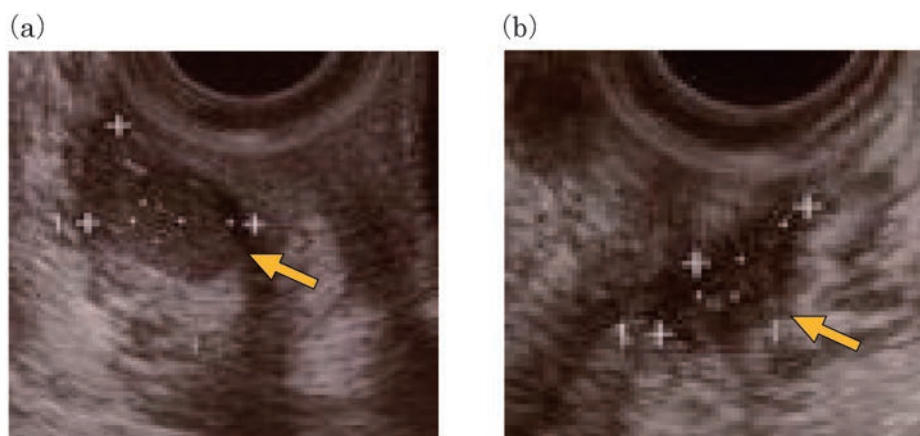
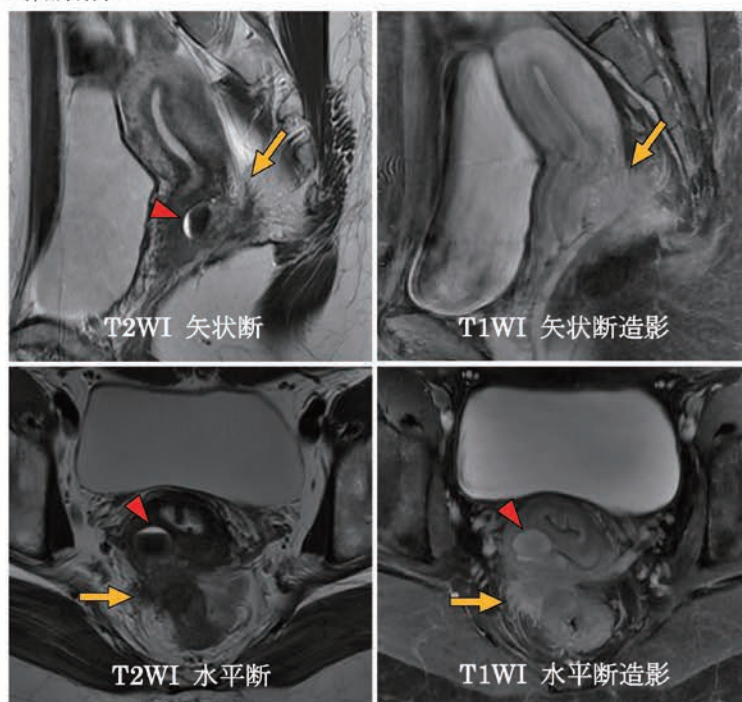


図1. 経腔超音波所見

- (a)：子宮頸部背側に鏡面像を伴う27×17 mmの嚢胞性病変を認めた（矢印）。
 (b)：周囲と性質の異なる17×9 mmの低エコー領域を認めた（矢印）。

<治療前>



<治療後 2 年 9 か月>

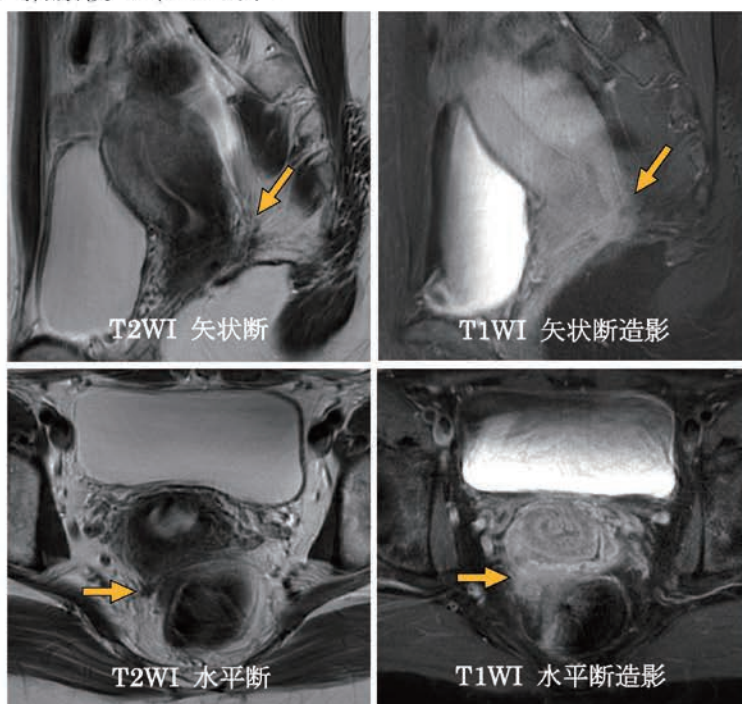


図2. 骨盤部MRI所見

<治療前>：子宮頸部背側に16×10 mmの出血性嚢胞を認めた（三角印）。ダグラス窩から後腔円蓋部に線維性主体病変を認め、病変と直腸との境界は比較的明瞭であった（矢印）。

<治療後 2 年 9 か月>：子宮頸部背側の出血性嚢胞は消失していた。ダグラス窩から後腔円蓋部に及ぶ深部子宮内膜症病変は縮小を認めた（矢印）。

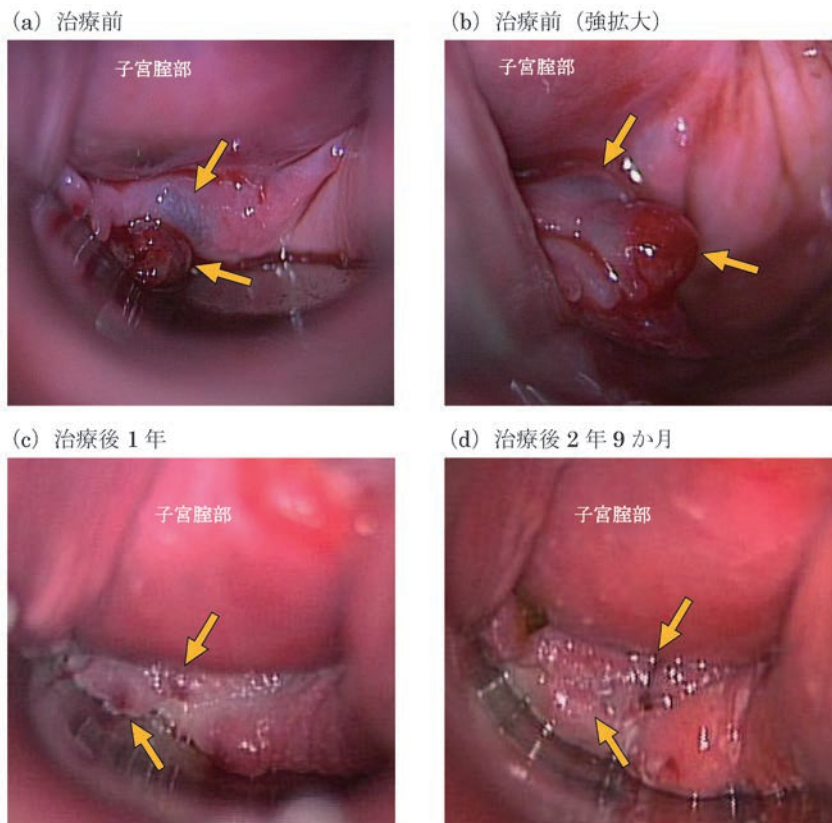


図3. コルポスコピー所見

- (a) (b) : 後腔円蓋部に子宮内膜症の腹膜表在性病変におけるRed (red, red-pink) や Black (black, blue) に類似した赤色～暗紫色を呈する隆起性病変を認めた (矢印)。(b) は (a) の強拡大。
 (c) : 後腔円蓋部の病変は退色傾向, 縮小傾向を認めた (矢印)。
 (d) : 後腔円蓋部の病変はさらに退色し, 縮小していた (矢印)。

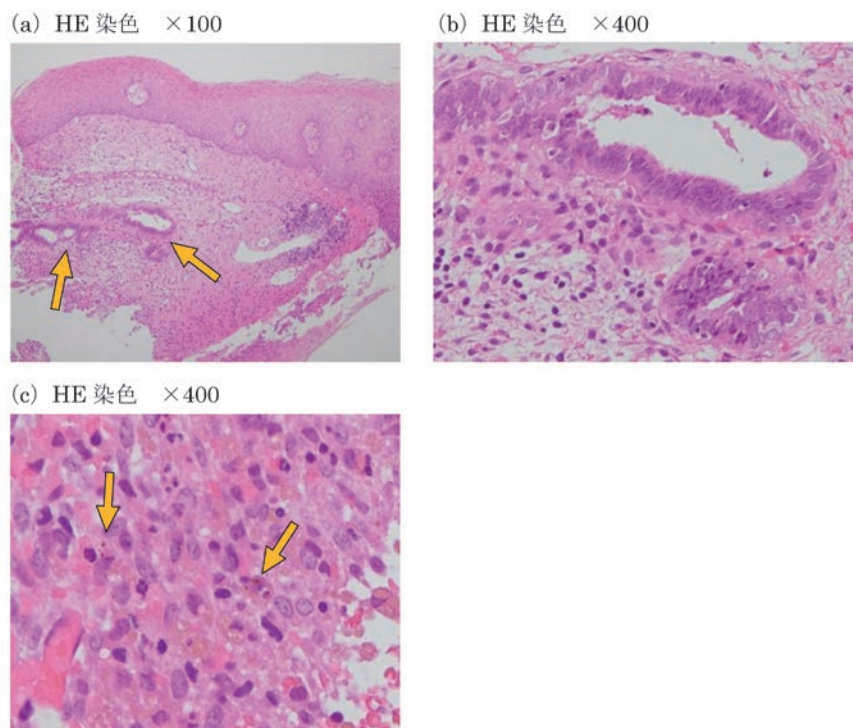


図4. 病理組織標本

- (a) (b) : 腔の重層扁平上皮下に異型のない子宮内膜腺上皮を認めた (矢印)。
 (c) : 間質に褐色顆粒を貪食したマクロファージを認めた (矢印)。

表 1. 腔子宮内膜症・深部子宮内膜症における内分泌療法と手術療法の利点・欠点

	利 点	欠 点
内分泌療法	疼痛に効果あり 長期使用が可能 有害事象が少ない	挙児希望の場合は使用できない
手術療法	疼痛に効果あり 根治が期待できる 妊孕性改善の可能性	難易度が高い 他臓器損傷 不完全切除で疼痛残存や再発

考 察

子宮内膜症は発生部位と頻度により common site, less common site, rare site に分類される。腔子宮内膜症はこのうち less common site に相当する稀な疾患である。今回、われわれは腔子宮内膜症に対して LEP が有効であった一例を経験した。

子宮内膜症の発生機序には、Sampson²⁾ の子宮内膜組織移植説や、Meyer³⁾ の体腔上皮化説が古くから提唱されてきた。Donnez et al.⁴⁾ は直腸腔中隔に発生する深部子宮内膜症の病因として Muller 管遺残の化生説を唱え、まず化生により直腸腔中隔に発生した内膜腺上皮の周囲に平滑筋の増殖が起こり、更に炎症過程を経て線維化と腹膜の引きつれを来すと考えられた。太田ら¹⁾によると、腔子宮内膜症は直腸腔靱帯に発生した深部子宮内膜症に連続し存在していた経験から、深部子宮内膜症が腔壁や腔粘膜に浸潤し形成されたものと推察されている。本症例では、後腔門蓋部の腔粘膜からダグラス窩にかけた直腸腔中隔部に深部子宮内膜症病変を認めており、これまで報告されている発生機序に一致するものと考えられる。

深部子宮内膜症では、薬物療法と手術療法それぞれの有効性について報告がある。薬物療法には、NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) をはじめとする鎮痛剤、内分泌療法として LEP、プロゲスチン、ダナゾール、GnRHa (gonadotropin-releasing hormone agonist)、IUS (intrauterine system) がある。

深部子宮内膜症に対する LEP の有用性に関しては、直腸腔子宮内膜症の部分的病巣切除術後に残存した疼痛に対して LEP と低用量ノルエチステロン (norethisterone; NETA) の効果と安全性と耐性を比較した RCT (randomized-control trial) が存在し、治療開始から 12 か月後には両群とも疼痛の改善を認め、両群間で大きな差はなかったとされている⁵⁾。また、深部子宮内膜症の術前に LEP を使用した 106 人の女性を対象とした LEP の効果についての後方視的研究では、LEP を使用しなかった患者は手術までの期間に病変のサイズの増大や疼痛の

増悪を認めたのに対し、LEP を使用した患者はサイズの増大や疼痛の増悪は認めなかったとされている⁶⁾。さらに、12 か月間の LEP による治療で、直腸に浸潤した直腸腔内膜症を 19.6% 減量したという前方視的非盲目試験もある⁷⁾。これらの他にも深部子宮内膜症に対して LEP が有効であったとする研究は複数存在し、LEP は深部子宮内膜症の治療として十分なエビデンスが存在するとされている⁸⁾。

プロゲスチンの深部子宮内膜症に対する研究は多くはないが、臨床では広く選択されている。Vercellini et al.^{9) 10)} は、深部子宮内膜症を含めた子宮内膜症の性交痛において、NETA による薬物療法と腹腔鏡手術とを比較検討し、深部子宮内膜症患者で NETA と手術は同様に有効であったと報告している。また、竹村ら¹¹⁾ は腔子宮内膜症に対してジェノゲストを使用した 4 症例で、症状の改善や病変の縮小・消失を認めたと報告している。このように、プロゲスチンも LEP と同等な選択肢となり得るとされている⁸⁾。

薬物療法でコントロール不良な場合や、尿管狭窄や腸管狭窄をきたす場合には、手術療法の適応と考えられる⁸⁾。病変の完全摘出により根治が期待でき、妊孕性を改善したという報告¹²⁾ がある。しかし、深部子宮内膜症では手術の難易度が高く、腸管損傷や膀胱・尿管損傷など合併症のリスクがある。病変が残存した場合、疼痛は改善しなかったという報告¹²⁾ や再発のリスクは高くなるという報告¹³⁾ があり、腔子宮内膜症では深部子宮内膜症を含めた病変の完全切除が望ましいとされている¹⁾。再発予防のため、術後の内分泌療法も重要とされている¹⁴⁾。これらの利点欠点 (表 1) を検討したうえで、手術適応については慎重に判断すべきと考える。

本症例では、診断時点で閉経までに長期の治療が必要であり、挙児希望はなく、疼痛は弱かったことから、手術療法のリスクを危惧して内分泌療法を選択した。内分泌療法として、長期使用による骨量低下の懸念がなく、不正出血の頻度が低いことから、ジェノゲストではなく LEP を選択した。LEP で症状緩和と病変縮小が得られ、治療開始から約 4 年経過するが病勢の増悪は認めていな

い。今後、50歳未満または閉経までLEPを慎重に継続するか、もしくは血栓リスクが懸念される場合にはジェノゲストに切替えることを検討している。また、拳児希望があれば薬物療法を中断するが、妊娠成立しにくい場合には、不妊治療や手術療法の選択肢もあると考えている。

結 語

膣子宮内膜症に対してLEPが有効であった一例を経験した。膣子宮内膜症において、年齢や症状、患者背景に応じた治療方法や薬剤の選択が必要と考える。

文 献

- 1) 太田啓明, 金尾祐之, 長瀬瞳子, 藤原和子, 羽田智則, 小林栄仁, 高木偉博, 安藤正明. 膣子宮内膜症の診断と腹腔鏡下切除および腔壁再建法. 産科と婦人科 2010 ; 12 : 1409-1418.
- 2) Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 1927; 14: 422-469.
- 3) Meyer R. Uber den Stand der Frage der Adenomyositis und Adenome im allgemeinen und insbesondere uber Adenomyositis seoepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. Zbl. Gynak 1919; 43: 745-750.
- 4) Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104: 1014-1018.
- 5) Verellini P, Pietropaolo G, Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani P. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. Fertil Steril 2005; 84: 1375-1387.
- 6) Mabrouk M, Frasca C, Geraci E, Montanari G, Ferrini G, Raimondo D, Alvisi S, Paradisi R, Villa G, Seracchioli R. Combined oral contraceptive therapy in woman with posterior deep infiltrating endometriosis. J Minim Invasive Gynecol 2011; 18: 470-474.
- 7) Ferrero S, Maggiore U, Scala C, Luca M, Venturini P, Remorgida V. Changes in the size of rectovaginal endometriotic nodules infiltrating the rectum during hormonal therapies. Arch Gynecol Obstet 2013; 287: 447-453.
- 8) Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. Fertil Steril 2015; 104: 771-792.
- 9) Verellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo M, Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia I: Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. Hum Reprod 2012; 27: 3450-3459.
- 10) Verellini P, Frattaruolo M, Somigliana E, Jones G, Consonni D, Alberico D, Fedele L. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: Effect on sexual functioning, pssycological status and health-related quality of life. Hum Reprod 2013; 28: 1221-1230.
- 11) 竹村由里, 大須賀穰. 異所性(腸管・膀胱・膣・肺)子宮内膜症に対するジェノゲスト療法の効果. Hormone Frontier in Gynecology 2009 ; 16 : 88-92.
- 12) Tachibana M, Murakami T, Utsunomiya H, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K. Clinical pitfalls of pain recurrence in endometriosis arising in the vaginal fornix. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33: 207-210.
- 13) Ianieri M, Mautone D, Ceccaroni M. Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A systematic Review of the Literature. J Minim Invasive Gynecol 2018; 25: 786-793.
- 14) 佐伯愛, 久保光太郎, 橋本佳子, 松本貴. 深部子宮内膜症切除術を行うべきタイミング—術前評価の重要性—. 日本エンドメトリオーシス学会会誌 2017 ; 38 : 207-211.

【連絡先】

橋元 粧子
高知大学医学部産科婦人科学講座
〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
電話 : 088-880-2383 FAX : 088-880-2384
E-mail : jm-hashimoto.s@kochi-u.ac.jp