

完全に抑制されると考えられる<sup>5)</sup>。アロマターゼ阻害剤は拮抗型阻害剤であるために基質（アンドロゲン）濃度（2  $\mu$ M 程度）の高い卵巣（卵胞）でのエストロゲン産生を抑制することはできない。一方、血中から供給される低濃度のアンドロゲン（数 nM）を基質としてエストロゲンを合成する子宮内膜症組織では阻害剤が基質である血中アンドロゲン濃度を凌駕してアロマターゼに結合しエストロゲン合成が阻害される。したがって、子宮内膜症患者に対するアロマターゼ阻害剤の投与は、内膜症組織内で産生され内膜症組織内で作用するエストロゲンをおもな標的としている。

アロマターゼ阻害剤を閉経前の女性に投与する場合、考慮しなければならない大切な点がある。それは、アロマターゼ阻害剤が血中エストロゲンレベルを下げることで、ゴナドトロピン分泌を促進し、卵胞発育を促進する可能性がある点である（これが、アロマターゼ阻害剤を排卵誘発に応用する根拠となっている<sup>6)7)</sup>。したがって、閉経前の女性への投与では、複数卵胞の発育が生じることや過排卵が誘発されることがある。そこで、アロマターゼ阻害剤を内膜症患者に投与する場合には、閉経もしくは閉経期に近い患者では単独投与するが、閉経前の患者では何らかの薬剤を併用して排卵を抑制することが多い。なお、内膜症にアロマターゼ阻害剤を投与した報告のうち、LH・FSH 値を検討したものについてみると、いずれも LH・FSH の上昇を検出していない。一方で、排卵誘発目的でアロマターゼ阻害剤が投与された報告では、アロマターゼ阻害剤投与中に FSH の上昇がみられ、卵胞発育促進効果が観察されている。この違いの原因ははっきりしないが、投与期間長や時期の違いなどが考えられる。FSH はパルス状に放出されているため振幅や頻度の変化を検出するには多数例でのより詳細な解析が必要であろう。

## アロマターゼ阻害剤の 内膜症治療効果

### 1. 閉経後の投与

閉経者ではゴナドトロピン上昇による卵巣活性化の心配がないので、下垂体抑制薬を併用せずアロマターゼ阻害剤の単独投与が行われる（表 1）。これまでに 6 例の閉経後子宮内膜症患者への報告がある<sup>8)~13)</sup>。

いずれも再発性・難治性の子宮内膜症例で、長期にわたる内膜症治療歴を有する症例である。1 例を除いて根治的手術（子宮摘除と両側付属器切除）がすでに施行されていた。手術後黄体ホルモン療法や GnRH アゴニスト療法などの薬物治療が継続して行われており、これらの既存治療で奏功しなかったために、アロマターゼ阻害剤投与が選択された。すべての症例でアロマターゼ阻害剤投与により疼痛が改善している。しかし、Bohrer らの尿管の内膜症症例では、投与中に疼痛の軽減はみられたものの、水腎症は進行したという。後腹膜の繊維化が高度となっている場合には、アロマターゼ阻害剤による改善は望めないと著者らは考えている<sup>12)</sup>。

血中エストラジオール濃度が測定されていた症例では、治療前値が 29~46 pg/mL と閉経後としてはやや高値で、アロマターゼ阻害剤投与後に低下傾向を示すものの必ずしも測定感度以下にならなかったことが示されている。これに対し、内膜症組織内のアロマターゼ活性が測定された症例では、治療前の活性亢進と治療後の検出感度以下への低下が示されている<sup>8)</sup>。さらに、Sasson らの腹壁子宮内膜症腫の症例では、血液より高いレベルのエストラジオールが内膜症腫内容液中に検出されており、アロマターゼ阻害剤投与後にはこれが低下したことが確認されている<sup>13)</sup>。

これらの観察は、閉経後の子宮内膜症組織が

表1 閉経後の子宮内膜症患者に対するアロマターゼ阻害剤の投与

報告者	報告年	年齢	既往手術など	主訴・病変・診断	薬剤と投与期間	治療効果	ホルモン値
Takayamaら <sup>8)</sup>	1998	57	子宮摘除, 両側付属器切除	疼痛, 腔断端内膜症	A 1 mg/d×9 M	1 Mで疼痛消失とアロマターゼ発現の低下.	血中 E <sub>2</sub> : 46→33 (2 M後), 血中 FSH 61→70 (2 M後)
Razziら <sup>9)</sup>	2004	31	26歳内膜症手術, 腎瘻, 27歳子宮歪全摘, 両側付属器切除	直腸腔中隔内膜症	L 2.5 mg/d×9 M	3 Mで疼痛軽減, 9 Mで疼痛ほぼ消失.	血中 E <sub>2</sub> : 35→20
Fatemiら <sup>10)</sup>	2005	57	子宮摘除, 両側付属器摘除	イレウス, 疼痛, 骨盤内内膜症再発	L 2.5 mg/d×18 M	疼痛の消失, 18 Mで病巣ほぼ消失.	
Mousaら <sup>11)</sup>	2007	middle age	子宮摘除, 両側付属器切除	骨盤内内膜症, 直腸腔中隔内膜症	E (25 mg/d)×2 w L (2.5 mg×3回/w)×4 M	Eは無効, L 1 Mで疼痛著減.	
Bohrerら <sup>12)</sup>	2008	47	37歳子宮癌(IA期, G1)のため子宮摘除, 両側付属器切除	尿管内膜症, 水腎症	A 1 mg/d×15 M	投与初期に疼痛が90%軽減, 15 Mで水腎症が進行し手術.	
Sassonら <sup>13)</sup>	2009	61	30歳卵管結紮, 45歳自然閉経, 55歳腹壁瘢痕ヘルニア, 59歳腹壁内膜症腫切除, 60歳腹壁内膜症腫再切除	腹壁の再発性内膜腫	L 2.5 mg/d×2 w→ L 5 mg/d×1 w→ L 5 mg/d+MPA 10 mg/d×1 w	嚢胞内容の穿刺吸引後に再増大なく奏功.	血中 E <sub>2</sub> : 39→24 (2 w後) 嚢胞内 E <sub>2</sub> : 89→28 (2 w後)

A: アナストロゾール, L: レトロゾール, E: エキセメスタン, E<sub>2</sub>: pg/mL, FSH: IU/L

エストロゲンを産生していること, これが血中エストロゲンを軽度上昇させているとの仮説を支持するものである<sup>13)</sup>. 重症の子宮内膜症で癒着が高度であった症例では, 外科的に両側卵巣が切除された後にも腸管の漿膜面などの剝離面に卵巣の一部が残存していることがあり, このような症例ではアロマターゼ阻害剤の効果が残存卵巣を介している可能性が否定できない. しかし, 報告された6症例のうち少なくとも3例は57歳以上と高齢で, 残存した卵巣が機能していたとは考えにくい.

このように, 症例数は少ないものの, 閉経後の再発性難治性の子宮内膜症の疼痛管理にアロ

マターゼ阻害剤は有用である可能性がある. しかし, アロマターゼ阻害剤の長期投与では骨量の低下や関節炎などの副作用に注意が必要である.

## 2. 閉経前の投与

月経周期がある患者に対するアロマターゼ阻害剤投与の報告としては, 現在までに10報<sup>2)~4)14)~20)</sup>があり, 169症例への投与が報告されている(表2). このうち8報は, 対照のない観察研究であり, 治療前後での症状改善が観察項目となっている. いずれの報告でもアロマターゼ阻害剤投与開始後1カ月以内に疼痛の改善が認められている. また, 6カ月間の投与後

表2 閉経前の子宮内膜症患者に対するアロマターゼ阻害剤の投与

報告者	報告年	研究デザイン	症例数	投与期間	対象	アロマターゼ阻害剤と併用薬	治療効果	ホルモン値
Ailawadiら <sup>2)</sup>	2004	Non-randomized	10	6 M	GnRH アゴニスト投与後の再発例で周期当たり2週間以上の疼痛持続例	L (2.5 mg/d) + N (2.5 mg/d)	疼痛軽減, 病巣サイズ縮小	血中 E <sub>2</sub> , LH, FSH 不変
Soysalら <sup>3)</sup>	2004	RCT	80	6 M	重症の内膜症で, 保存手術後, rASRM score > 40	A (1 mg/d) + G vs. G	治療終了後24Mでも再発率が低下	血中 E <sub>2</sub> 低下 (50 → 23 pg/mL)
Shippenら <sup>14)</sup>	2004	Case report	2	6 M	難治性内膜症, 1例は直腸腔中隔内膜症を含む	A (1 mg/d) + 経口プロゲステロン (200 mg/d)	疼痛軽減. 1例で病変の消失, 腹腔鏡で確認	
Amsterdamら <sup>15)</sup>	2005	Prospective, non-randomized	15	6 M	難治性再発例, 慢性骨盤痛	A (1 mg/d) + ethinyl estradiol 20 µg/日 levonorgestrel 0.1 mg/日	1M目より疼痛スコアが低下, 6Mで55%低下. 1例は投与中に妊娠	血中 E <sub>2</sub> 低下
Heflerら <sup>16)</sup>	2005	Non-randomized	10	6 M	難治性の直腸腔中隔内膜症	A (0.25 mg/d), 経腔投与	月経困難症は改善し, 骨盤痛と性交痛は改善せず	血中 E <sub>2</sub> , LH, FSH 不変
Remorgidaら <sup>17)</sup>	2007	Prospective, non-randomized	12	6 M	直腸腔中隔内膜症	L (2.5 mg/d) + N (2.5 mg/d)	疼痛が改善したが, 投与終了後疼痛再発. 投与後, 組織学的に内膜症の残存確認	血中 E <sub>2</sub> 不変
Remorgidaら <sup>18)</sup>	2007	Prospective, non-randomized	12	2-4 M**	難治性内膜症	L (2.5 mg/d) + desogestrel 75 µg/日	疼痛は改善したが, 全例に卵巣嚢腫が発生したため投与中止. 投与中止後, 3カ月で疼痛再発	
Vermaら <sup>4)</sup>	2009	Case Report	4	6 M	難治性症例	A (1 mg/d), または L (2.5 mg/d)	疼痛の改善	血中 E <sub>2</sub> , LH, FSH 不変
Losslら <sup>19)</sup>	2009	Prospective, non-randomized	20	69 d	2~7 cm のチョコレート嚢胞を合併する不妊症	A (1 mg/d) + G	IVF/ICSI の前に投与. 投与中にチョコレート嚢胞の縮小と CA125 の低下がみられた. 45%が妊娠したが, 流産率が高かった	
Ferreroら <sup>20)</sup>	2009	Prospective, non-randomized	82	6 M	直腸腔中隔内膜症	L (2.5 mg/d) + N (2.5 mg/d) vs. N (2.5 mg/d)	投与中には疼痛改善に上乗せ効果がみられたが, 投与終了後には上乗せ効果は消失	

A: アナストロゾール, L: レトロゾール, E: エキセメスタン, G: ゴゼレリン, N: norethindrone

の腹腔内の観察で、病変の縮小または消失を認めたとの報告もある<sup>2)</sup>。しかしながら、2報を除きプロゲステロンまたはピル、GnRH アゴニストの同時投与が行われていることから、投与前後での症状改善が、これらの排卵抑制性薬剤の効果によるものかアロマターゼ阻害剤併用投与による上乗せ効果が加わったものであるのかは明らかではない。

排卵抑制が行われていない Verma ら<sup>4)</sup>および Hefler ら<sup>16)</sup>の報告でも疼痛の軽減が観察されていることから、アロマターゼ阻害剤自体に治療効果があることが示唆される。Hefler らの報告は、直腸腔中隔の内膜症 10 例に対してのアロマターゼ阻害剤（アナストロゾール、アリミデックス<sup>®</sup>、0.25 mg/日）を経腔的に 6 カ月間投与して疼痛の改善効果を認めたとするものである。血中エストラジオール・LH・FSH に変化はなく、アロマターゼ阻害剤の治療効果が卵巣性（内分泌性）エストロゲンの低下によるものではないことが示唆されている。Verma らもアロマターゼ阻害剤の単独（経口）投与で、血中ホルモン値に有意の変化が認められなかったが疼痛の改善効果が認められたことを確認している。したがって、アロマターゼ阻害剤は閉経前の内膜症患者の疼痛の軽減に有用であることが示唆される。両報告ともに、血中ホルモン値の変化はほとんどみられないことから、閉経前の女性においても内分泌性エストロゲンに比し内膜症組織内で産生される局所エストロゲンの貢献が比較的大きいことが示唆される。

排卵抑制剤と併用投与された 8 報のうち、対照群のある研究デザインとなっているのは、Ferrero らの前向き非ランダム化試験と Syosal らのランダム化試験のみである。Ferrero ら<sup>20)</sup>は、直腸腔中隔の子宮内膜症の患者にノルエチステロン単独またはノルエチステロン+レトロゾール、フェマーラ<sup>®</sup> (2.5 mg/d) 併用投与を行い、投与中の疼痛改善についてレトロゾールの

上乗せ効果を認めたが、投与終了後に疼痛は速やかに再発し、投与後 6 カ月後の時点でキャリアーオーバー効果は認められなかったとしている。

Soysal の報告<sup>3)</sup>は唯一のランダム化比較試験である。保存手術後の重症の子宮内膜症に対し、GnRH アゴニスト単独もしくはアナストロゾール併用で 6 カ月間の投与が行われた。投与治療終了後の無疼痛期間が有意に延長し、疼痛再発率も有意に低下した。また、治療直後には骨密度の低下が認められた。治療終了後 2 年の時点で、両群に骨密度の差を認めなかった。したがって、アナストロゾールの投与が有効であったと結論している。この研究は 80 例と症例数も比較的多く、前向きランダム化比較試験として行われている点で最も評価が高い<sup>21)22)</sup>。

## 直腸腔中隔内膜症に対する効果

現在までのところ、アロマターゼ阻害剤による内膜症治療は根治的手術療法や既存の薬物療法などで奏功しない難治性再発性の症例が中心である。直腸腔中隔の内膜症もその一つで、手術療法では侵襲性も高く、かつ再発例も多いため薬物療法が試みられることも多い。しかし、ダナゾールやレボノルゲストレル徐放性腔内リング・IUD などの薬剤に抵抗する症例も少なくない<sup>22)</sup>。

このような薬物療法抵抗性の症例や手術後再発症例に対して、アロマターゼ阻害の投与が試みられている<sup>8)9)11)16)17)</sup>。それらによると、他の部位の子宮内膜症と同様に、閉経前・閉経後にかかわらずアナストロゾールやレトロゾールの投与により速やかな疼痛軽減が観察されている。これらの報告のなかにはアロマターゼ阻害剤単独投与を行って直腸腔中隔内膜症の疼痛改善を確認しているものがあり、アロマターゼ阻害剤は直腸腔中隔内膜症に対しても有望と考え

られている。しかしながら、投与中止後に疼痛が速やかに再発した、月経困難症は軽減したが性交痛や骨盤痛は改善しなかったなど問題点も指摘されている。

## アロマターゼ投与の問題点

以上述べてきたように、難治性再発性の子宮内膜症にアロマターゼ阻害剤は有望とする報告が多い。しかし、質の高い研究はほとんどなく、対照群を置いた比較試験による検討が必要である。

アロマターゼ阻害剤の有経者への投与では、無排卵や無月経をきたさず、血中エストロゲン濃度の低下もわずかでありながら内膜症性の疼痛に改善効果を示すことから、アロマターゼ阻害剤のおもな作用は組織内エストロゲン産生を抑制することであると推定される。今後組織内のエストロゲン濃度などを測定するなどの方法で、作用機序を明らかにする必要がある。

同じアロマターゼ阻害剤でもエキセメスタン、アロマシン<sup>®</sup>が無効、レトロゾールが著効であった症例が報告されており<sup>11)</sup>、今後、薬剤ごとに作用機序や薬物代謝の特徴などを明らかにする必要がある。

アロマターゼ阻害剤の薬物としての副作用は、軽微な消化器症状程度のもが多く、重篤なものは少ない。しかし、長期投与では関節痛や肝炎などが報告されている。FSH 上昇から卵巣の嚢胞性腫大をきたしたとする報告もあり、注意を要する<sup>18)</sup>。また、アロマターゼ阻害剤と GnRH アゴニスト併用治療は、total estrogen blockage ともいえる治療法であり、卵巣欠落症状や骨粗鬆症の進行なども懸念される。投与期間なども含めて十分配慮する必要がある。

## おわりに

アロマターゼ阻害剤による内膜症治療は、有

望ではあるが質の高いエビデンスはほとんどなく<sup>21)</sup>、これまでのところアロマターゼ阻害剤を内膜症治療薬として認めている国はない。

アロマターゼ阻害剤の投与は、アロマターゼ欠損症の患児に観察されているように、女胎児の男性化をきたすおそれがあり、妊娠中の投与は避けなければならない。実際に、投与中に妊娠したとする報告もあり、注意が必要である。

## ●文 献

- 1) Bulun SE : Endometriosis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 268-279.
- 2) Ailawadi RK, et al : Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate : a pilot study. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 290-296.
- 3) Soysal S, et al : The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis : a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004 ; 19 : 160-167.
- 4) Verma A, et al : Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 ; 143 : 112-115.
- 5) 生水真紀夫・他 : アロマターゼ阻害剤による内膜症治療. *産と婦* 2008 ; 33 : 33-38.
- 6) Fisher SA, et al : A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002 ; 78 : 280-285.
- 7) 生水真紀夫・他 : 経口排卵誘発剤の新たな展開. *産婦の実験* 2010 ; 59 : 53-60.
- 8) Takayama K, et al : Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998 ; 69 : 709-713.
- 9) Razzi S, et al : Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *Bjog* 2004 ; 111 : 182-184.
- 10) Fatemi HM, et al : Successful treatment of an aggressive recurrent post-menopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online* 2005 ; 11 : 455-457.
- 11) Mousa NA, et al : Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. *Obstet Gynecol* 2007 ; 109 : 1421-1423.
- 12) Bohrer J, et al : Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 2004 e2007-2009.
- 13) Sasson IE, et al : Aromatase inhibitor for treatment of a recurrent abdominal wall endometrioma in a postmenopausal woman. *Fertil Steril* 2009 ; 92 : 1170 e1171-1174.
- 14) Shippen ER, et al : Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004 ; 81 : 1395-1398.
- 15) Amsterdam LL, et al : Anastrozole and oral contraceptives : a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005 ; 84 : 300-304.
- 16) Hefler LA, et al : Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal

- endometriosis : a pilot study. Fertil Steril 2005 ; 84 : 1033-1036.
- 17) Remorgida V, et al : Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. Fertil Steril 2007 ; 88 : 724-726.
- 18) Remorgida V, et al : Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2007 ; 47 : 222-225.
- 19) Lossl K, et al : Combined down-regulation by aromatase inhibitor and GnRH-agonist in IVF patients with endometriomas-A pilot study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009 ; 144 : 48-53.
- 20) Ferrero S, et al : Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. Hum Reprod 2009 ; 24 : 3033-3041.
- 21) Nawathe A, et al : Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. Bjog 2008 ; 115 : 818-822.
- 22) Vercellini P, et al : Medical treatment for rectovaginal endometriosis : what is the evidence? Hum Reprod 2009 ; 24 : 2504-2514.

---

 著者連絡先

〒260-8670  
 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1  
 千葉大学大学院医学研究院生殖機能病態学  
 生水真紀夫

---



## 子どもの摂食指導

### —食べる機能の発達をうながす子育て

田角 勝, 河原仁志 編著

● A5判・112頁・定価 1,575円 (本体 1,500円) 税 5% ISBN4-7878-1333-1

● 摂食・嚥下障害の解説, 介助・訓練法, 口腔内ケアの方法, 食物形態の解説からその作り方, 養護学校での取組みなどを掲載。機能の発達に沿った摂食指導の重要性が伝わる書。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4F

電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776

http://www.shindan.co.jp/ E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

2004.3.29

#### IV. 班構成員名簿

班構成員名簿

氏名	所属	職名
研究代表者		
生水 真紀夫	千葉大学大学院医学研究院 生殖医学	教授
研究分担者		
深見 真紀	独立行政法人国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部	部長
原田 信広	藤田保健衛生大学医学部 生化学第一講座	教授
横田 千津子	城西大学薬学部 臨床病態学講座	教授
花木 啓一	鳥取大学医学部保健学科 母性・小児家族看護学・小児保健学講座	教授
野口 眞三郎	大阪大学大学院医学系研究科 乳腺内分泌外科	教授
碓井 宏和	千葉大学大学院医学研究院 生殖医学	講師



