

透析患者における婦人科的治療

秋澤叔香 石谷 健 松井英雄

東京女子医科大学産婦人科学講座

key words : 透析, 過多月経, 婦人科腫瘍

要 旨

透析患者における婦人科腫瘍領域の治療では、良性疾患に対する過多月経の管理や、悪性疾患に対する手術療法や化学療法において配慮すべき点が少なくない。

今回、良性疾患については、過多月経の管理法としてのホルモン療法やレボノルゲストレル放出子宮内避孕システム、マイクロ波子宮内膜アブレーション等の手術療法について、また悪性疾患では、子宮頸部円錐切除術や進行卵巣癌の周術期管理を中心に最近の知見を交え紹介する。

1 はじめに

透析医療の進歩により、維持透析患者の予後が改善し、産婦人科的介入を要する維持透析患者が年々増加している。なかでも、妊娠・分娩や、月経異常や不妊治療を除く婦人科腫瘍領域における治療（ホルモン療法・手術療法・化学療法）について、維持透析患者において注意すべき点を中心に解説する。

2 良性疾患による過多月経の管理

婦人科良性疾患の代表として、子宮筋腫、子宮内膜症、良性卵巣腫瘍があげられる。そのうち、良性卵巣腫瘍や子宮内膜症に関しては、疼痛コントロール目的に婦人科的治療を行うことが多い一方、子宮筋腫や子宮腺筋症（子宮体部筋層に子宮内膜病巣が存在する）

では、過多月経の症状コントロール目的で婦人科的治療を行うことが多い。いずれも30~40歳代の性成熟期女性に多くみられるが、症状の進行に伴い過多月経による貧血は、鉄剤やエリスロポエチン製剤の治療だけではコントロール困難となる場合がある。さらに、加齢に伴う排卵障害によって月経不順が生じ機能性過多月経をきたす点も重なり、婦人科的治療を積極的に検討し始めるのは40歳代前半になってからが多い。

維持透析中の過多月経女性は、抗凝固薬投与や腎性貧血によって、貧血の進行は一般女性よりも早い時期から顕在化すると考えられる。しかし、維持透析で通院中に定期的な貧血治療が行われていることが多く、婦人科的治療を開始するタイミングは、問診による過多月経の程度と貧血のコントロール状況で検討するのが望ましい。

婦人科的治療の二本柱は、ホルモン療法（表1）と手術療法（表2）であるが、症状の重症度や病変の位置やサイズ、服薬アドヒアランス、副作用や侵襲性、費用の点から選択している。

合成エストロゲン-プロゲステロン合剤（一般に経口避妊薬やピルと呼ばれるEP合剤）では子宮内膜の増殖抑制に加え、月経時のプロスタグランジン産生阻害作用によって疼痛が軽減する。近年は一部の低用量EP合剤（ヤーズ[®]、ルナベル[®]）が保険適応となっている。

ジェノゲスト（ディナゲスト[®]）は第4世代プロゲ

表1 過多月経に対するホルモン療法

1. EP 合剤 (ピル) : 規則的な消退出血 (月経) 作用
処方例 ヤーズ® 1T/日 連日
ルナベル® 1T/日 (21日間投与, 7日間休薬)
2. 黄体ホルモン : 子宮内膜の脱落膜化・菲薄化作用
処方例 デイナゲスト® 2T/日 連日
ミレーナ® 子宮腔に留意 (5年間まで)
3. GnRH アナログ : 閉経 (低エストロゲン) 作用
処方例 リュープリン® /4週 皮下注
スプレキュア MP® /4週 皮下注

表2 過多月経に対する手術療法

1. 腹腔鏡・子宮鏡下手術 : 低侵襲で入院期間が短い
術式例 腹腔鏡下子宮全摘術
子宮鏡下子宮内膜焼灼術
(機能性過多月経にも適応あり)
2. 開腹手術 : 根治性が高い, 腹膜透析既往による癒着例でも可能
術式例 子宮筋腫核出術
子宮全摘術
3. その他 : 一部の子宮筋腫に対して行われている
術式例 子宮動脈塞栓術
集束超音波照射法

スチン製剤で, 子宮内膜細胞に対し増殖抑制作用を示す。子宮内膜の破綻出血による考えられる不正性器出血が少量持続するデメリットを有するが, 子宮内膜の菲薄化により過多月経だけでなく, 月経困難症による疼痛や子宮内膜症に対しても効果を発揮する。

4週毎に性腺刺激ホルモン (gonadotropin releasing hormone; GnRH) アナログを皮下注射する偽閉経療法は, 50歳前後の周閉経期における手術回避目的の逃げ込み療法や, 手術療法直前に子宮筋腫等の腫瘍サイズの縮小や貧血改善目的に用いられることが多い。GnRH アナログは, 骨塩量低下の副作用の点から連続投与は原則6回までとされている。

レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム (LNG-IUS, ミレーナ®) は子宮内避妊システムとして開発され2007年に国内販売された。装着時より1日あたり20 μ gのレボノルゲストレルを約5年間にわたって持続的に放出して全身血中へ移行する。毎日内服する煩わしさがなく, 子宮内膜に直接作用することで子宮内膜が菲薄化し, 月経量や月経痛が軽減される。過多月経の治療目的でのLNG-IUS使用に関する18研究の解析によると, 月経血の減少は79~97%に認め, 過多月経女性におけるLNG-IUS使用による満足度が高かった結果が報告されている¹⁾。

LNG-IUSは, 国内で2014年2月に過多月経に対し

て公知申請が許可されており, 維持透析患者の機能性過多月経における症状改善にも期待がもたれる。5年間の治療費用としては, 保険適応であるEP合剤よりも安価であるが, 保険外診療として一度に負担する金額は約10万円弱とやや高額である。また, 外来診療にて容易に子宮腔内に装着できる場合がほとんどであるが, 脱落例の報告も散見され, 本邦では広く普及するには至っていない。

過多月経の手術治療として, 近年マイクロ波子宮内膜アブレーション (microwave endometrial ablation; MEA) が注目されている。具体的な治療内容は, 経腔的に組織誘電加熱を利用した蛋白凝固装置を持つプローブを子宮腔内に挿入して, 子宮内膜の基底層を含めてマイクロ波で破壊し, 月経血の減少もしくは無月経に移行させる。マイクロ波は組織の炭化を伴わずに蛋白を熱変性させる特性があり, 電気メスに比べて組織での止血効果が高い²⁾。またMEAは, 過多月経に対する新たな低侵襲手術治療として2009年に先進医療となり, 現在は保険適応術式となっている。例えば, 維持透析患者の合併症や全身状態によっては, 子宮摘出等の侵襲的手術治療および保存的治療の両方が困難な過多月経症例も存在する。このような症例においてもMEAは適用可能と考えられる。

その他の治療法として, 子宮動脈塞栓術 (uterine

artery embolization; UAE) や集束超音波療法 (focused ultrasound surgery; FUS) が知られている。共に一部の子宮筋腫による過多月経に対して効果的で、維持透析患者にも適用される治療法であるが、保険外診療であるため一部の施設において施行されているのが現状である。

3 悪性疾患における手術・化学療法

国立がん研究センターがん対策情報センターの「がんの統計'13」^{※1)}によれば、2012年のがん死亡者数の年齢・部位別割合から、他の年齢層と比較して40~60歳の女性では、乳癌を含め婦人科癌の死亡割合が多い(図1)。そこで、婦人科悪性疾患の手術治療数の点から、高い頻度で遭遇すると考えられる子宮頸部円錐切除術と、手術だけでなく化学療法における注意も要する進行卵巣癌を中心に述べる。

子宮頸部円錐切除術は、子宮頸部異形成異常の病変に対する確定診断および治療目的で施行され、子宮頸癌Ia1期までの病変であれば、本術式による単独治療で妊孕性の温存と根治が共に可能である。経膈的手術であるため開腹・腹腔鏡下手術よりも低侵襲であり、日帰りまたは1泊手術で施行する施設も少なくない。その一方で、子宮機能を温存する目的で、切除後の創面は全面縫合閉鎖せずに止血された創面が露出した状態で手術を完了する。そのため、術後透析のさいに抗

凝固療法を用いることによって予期せぬ再出血を併発する場合がある。そこで手術時には、子宮動脈下行枝を結紮し、切除後の露出創面には吸収性局所止血剤を貼付して、術後出血の予防に努める。さらに我々は、術後1病日(手術翌日)の維持透析は原則行わない周術期スケジュールとしている。

卵巣癌は自覚症状に乏しく、腹水貯留による腹部膨満・腹痛症状で来院する症例が多く、婦人科初診時にはすでに進行例であることが多い。卵巣癌の治療は、病巣の進行度にかかわらず初回手術時に極力腫瘍を切除して残存腫瘍を最小限にした後に、多剤併用化学療法を施行することが原則である。

維持透析患者の進行卵巣癌症例では、周術期に大量の腹水やリンパ液が除去されることによって容易に循環動態が不安定となるため、血液製剤を駆使した緻密な輸液管理が必須である。そのため、当科では術中にCVカテーテルを留置し、術後24時間以内は原則ICU管理としている。

術後は、一般患者と同様にタキサン系+プラチナ系による2剤併用化学療法を3~6サイクル施行する。タキサン系薬剤であるパクリタキセル、ドセタキセルは肝代謝でかつ腎排泄性の活性代謝産物に乏しいため、通常と同量の投与が可能である。

プラチナ系薬剤であるシスプラチンは、維持透析患者において投与禁忌とされてきた。カルボプラチンも

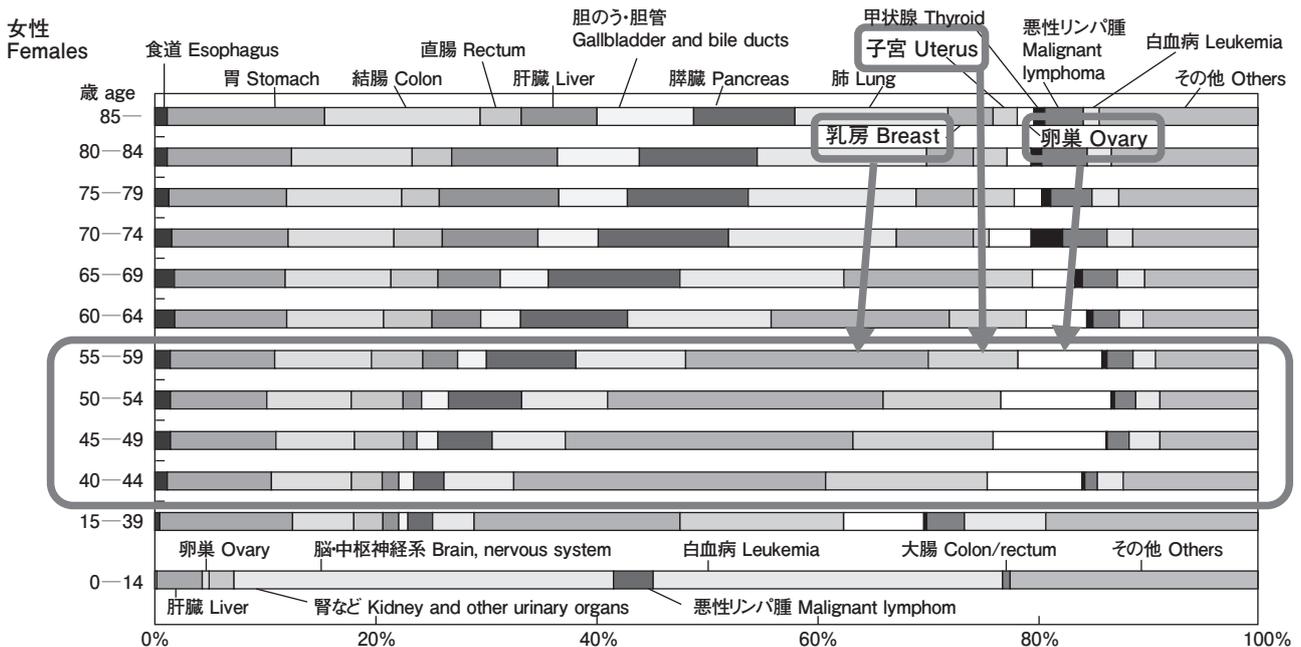


図1 年齢別がん死亡部位内訳 (2012年)
(参考 URL^{※1)}を改変)

同様であるが、維持透析患者では通常用量の約 25% に減量して投与し、投与直後に透析を施行する施設が多い。文献的には Calvert 式の糸球体濾過率を 0 とし、投与量を決定し、投与 24 時間後に透析を実施することで 2 名の患者で安全に治療できた報告がある³⁾。

セカンドラインで頻用されるイリノテカンでは、本剤の活性代謝物である SN-38 と共に肝消失型であるが、透析患者において SN-38 の排出が優位に遅延し、好中球減少の遷延を認める報告がなされている⁴⁾。

近年、他の癌腫においては多くの分子標的薬が使用されているが、血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF) 阻害剤であるベバシズマブ (アバスタチン[®]) は、2013 年末に卵巣癌にも保険適応拡大となり、今後は上記化学療法と併用して急速に普及すると予想される。しかし、ベバシズマブの特異的副作用で高血圧があるため、維持透析患者においては慎重にならざるをえない点も留意すべきである。

4 当科における治療の実際

当科で 2008 年 1 月から 2014 年 3 月までの 6 年間に透析施行患者で全身麻酔下に手術を施行したのは 19 例で、その内訳は、子宮頸癌 3 例、卵巣・卵管癌 4 例、子宮体癌 3 例、子宮脱 1 例、子宮筋腫 2 例、子宮内膜症 3 例、良性卵巣腫瘍 2 例、子宮内膜増殖症 1 例であった。良性婦人科疾患に対する手術施行例 (表 3) および婦人科悪性腫瘍に対する手術・化学療法施行例 (表 4) の内訳を示す。透析導入から手術までの年数は平均 11.4 年であった。転帰として原病死 3 例、無病生存 4 例、有病生存 2 例、その他 1 例 (術後脳出血で片麻痺) であった。

腹腔鏡手術は開腹手術と比較して手術創部が小さいため術後の疼痛が軽減し、在院日数の短縮、早期の社会復帰が期待され、当科でも年々施行件数は増加している。当院では腹腔鏡手術を 4 例施行したが、うち 1 例は病理診断が悪性であったことより、再手術にて悪性

表 3 婦人科良性疾患に対する手術施行例

年齢	病名	術式	入院日数 (日)
40	子宮内膜症	開腹卵巣腫瘍摘出	9 (術後 7 病日)
40	子宮筋腫	開腹子宮筋腫核出	11 (術後 8 病日)
50	卵巣腫瘍	腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出	10 (術後 5 病日)
51	卵巣腫瘍	腹腔鏡下卵巣腫瘍摘出	7 (術後 5 病日)
70	子宮脱	陰式子宮全摘	15 (術後 8 病日)
57	子宮筋腫	腹式子宮全摘、卵巣腫瘍摘出	26 (術後 24 病日)
17	卵巣腫瘍	開腹腫瘍摘出	7 (術後 5 病日)

表 4 婦人科悪性腫瘍に対する手術・化学療法施行例

年齢	病名	臨床進行期	術式	術後療法	転帰
44	卵巣癌	Ic(2)	ATH + RSO + OMT + PLN	ドセタキセル + カルボプラチン	無病生存
53	卵巣癌・子宮体癌	IIIc Ib	膈上部切断術 + BSO + OMT + 虫垂切除	パクリタキセル + カルボプラチン	死亡
63	卵巣癌	IIIc	ATH + BSO + OMT	パクリタキセル + カルボプラチン ゲムシタビン + ドセタキセル	死亡
66	子宮頸癌	IIIa	傍大動脈リンパ節廓清 + OMT	radiation パクリタキセル	有病生存
40	子宮頸癌	Ia1	子宮頸部円錐切除	なし	脳出血片麻痺
55	子宮頸癌	IIa	広汎子宮全摘 + BSO	radiation	有病生存
45	子宮頸癌	Ib 1	広汎子宮全摘 + BSO	なし	無病生存
66	卵管癌	III	開腹生検	ドセタキセル + カルボプラチン	死亡
57	子宮体癌	Ia	ATH + BSO + PLN	なし	無病生存
32	子宮体癌	Ia	ATH + BSO	なし	無病生存

ATH : 腹式単純子宮全摘, BSO : 両側付属器切除, RSO : 右付属器切除, PLN : 骨盤リンパ節生検, OMT : 大網切除

腫瘍根治手術を施行した。以下その1例の経過を記す。

[症例紹介]

症例は44歳。16歳よりI型糖尿病，糖尿病性腎症から腎不全となり32歳から腹膜透析，38歳より血液透析導入，臍腎同時移植の手術待機をしていたが，腫瘍マーカーであるCA19-9 1,994 U/ml，およびCA125 66 U/mlの異常高値を指摘され当科受診となった。骨盤超音波検査で卵巣に直径約3cmの嚢胞性腫瘍を認めしたが，骨盤MRIでは悪性所見を認めなかった。他腫瘍マーカーの上昇する所見が明らかでなく移植登録の前であったため腹腔鏡下手術を施行した。術中骨盤内に腹水と乳頭状の卵巣腫瘍を認め悪性腫瘍を強く疑った。腹腔鏡下左付属器切除術を施行し，術後病理組織診断はmucinous cystadenocarcinoma，臨床進行期は，stage Ic (2)であった。後日，卵巣癌根治手術を施行し，術後はドセタキセル+カルボプラチンによる補助化学療法を6サイクル施行した。現在術後1年9カ月を経過し，無病生存中である。

本症例では，腹膜透析を約6年間施行しており，術前は腹腔内癒着による腹腔鏡下手術が困難であることが懸念された。しかし，術中所見では，腹腔鏡下手術が困難となるような強固な癒着を認めなかった。これまでも腹膜透析施行中の横行結腸癌症例の腹腔鏡下手術が報告⁵⁾されているように，腹膜透析症例が必ずしも腹腔鏡下手術が困難であるとはいえない。さらに，平成26年4月1日より早期子宮体癌に対する腹腔鏡下子宮悪性手術が保険収載され，今後症例の蓄積に期待が持たれる。

5 おわりに

術式の低侵襲化や新たな治療法により，維持透析患

者においても婦人科的治療の選択肢は拡がりつつある。特に過多月経を伴う貧血治療については，積極的に婦人科受診を勧めて検討することが望ましい。

文 献

- 1) Varma R, Sinha D, Gupta JK : Non-contraceptive uses of levonorgestrel-releasing hormone system (LNG-IUS)—a systematic enquiry and overview. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 125(1); 9-28, 2006.
- 2) Nakayama K, Rahman MT, Rahman M, et al. : Microwave endometrial ablation is a highly efficacious way to emergently control life-threatening uterine hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet*, 283(5); 1065-1068, 2011.
- 3) Oguri T, Shimokata T, Inada M, et al. : Pharmacokinetic analysis of carboplatin in patients with cancer who are undergoing hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 66(4); 813-817, 2010.
- 4) Fujita K, Sunakawa Y, Miwa K, et al. : Delayed elimination of SN-38 in cancer patients with severe renal failure. *Drug Metab Dispos*, 39(2); 161-164, 2011.
- 5) Torigoe T, Akiyama Y, Uehara T, et al. : Laparoscopic colectomy for transverse colon cancer in an automated peritoneal dialysis patient : A case report. *Int J Surg Case Rep*, 4(7); 640-642, 2013.

参考 URL

- ‡1) 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん情報サービス がんの統計'13」http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/cancer_statistics_2013.pdf (2013/12/5)