

〔一般演題／治療1〕

レボノルゲストレル徐放型IUS(LNG-IUS)による子宮腺筋症の病理学的変化について

- 1) 倉敷平成病院婦人科
- 2) 川崎医科大学病理学

太田 郁子¹⁾, 吉岡 保¹⁾, 森谷 卓也²⁾

緒 言

the levonorgestrel releasing intrauterine system (LNG-IUS) は、子宮内に黄体ホルモンを徐放する新しい Drug delivery system (DDS) として子宮腺筋症の過多月経の治療や疼痛コントロールに応用されている。しかし、LNG-IUS によるプロゲステンの単独持続療法が子宮腺筋症病変に直接作用があるのか、疼痛コントロールや月経量の減少といった間接的な効果にとどまるのかは検討の余地がある。子宮腺筋症の保存的治療はVASといった、主観的な指標や、補助マーカーとしてのCA125の推移、子宮筋層の体積のMRIによる変化の検討などで、その治療効果を判定している。MRI [1] によるLNG-IUSの子宮腺筋症の治療効果判定に対しては、Braghetoらが子宮体積は治療6ヵ月後に優位な変化はなかったと報告しているが、この臨床上的症状の経過が病変自体に不可逆的な治療効果をもたらしているかどうかは定かではない。その一方で、LNG-IUSの疼痛コントロールに対する臨床効果はGn-RH analogeに匹敵するという報告がある [2]。したがって、今

回われわれはLNG-IUSによりレボノルゲストレル単独持続療法を行い、子宮腺筋症病変におこる変化を病理学的に調査した。また、Gn-RH agonistを用いた偽閉経療法とその治療過程と比較し、考察を加えた。

方 法

LNG-IUS についての説明 組織内濃度など

十分なインフォームドコンセントを得た2名の子宮腺筋症婦人にLNG-IUS (Mirena52mg) を挿入し、挿入より9ヵ月後、12ヵ月後に腹腔鏡下单純子宮全摘術を施行した。この2例の子宮においてHematoxylin eosin (HE) 染色、Smooth muscle actin (SMA) 免疫染色、CD56免疫染色を行い、その子宮内膜および子宮腺筋症病変の病理学的変化について調査した。また同様の検討を、75歳の閉経婦人と、Gn-RH agonist (リユプロレリン酢酸塩3.75mg) を4クール投与後に単純子宮全摘術を施行した子宮腺筋症婦人と、無治療でヒステレクトミーを施行した子宮腺筋症婦人に対して行い、比較の対象とした (表1)。

表1 対象

	年齢	経妊経産	疾患	治療	治療期間	術式
control	42	2g2p	子宮腺筋症	なし		腹腔鏡下子宮全摘術
閉経婦人	75	2g2p	子宮脱	なし		膣式子宮全摘術
Gn-RH agonist	42	2g2p	子宮腺筋症	Gn-RH agonist leuprorelin acetate3.75mg	4ヵ月	腹腔鏡下子宮全摘術
LNG-IUS	42	1g1p	子宮腺筋症	LNG-IUS (mirena52mg)	9ヵ月	腹腔鏡下子宮全摘術
LNG-IUS	42	2g2p	子宮腺筋症	LNG-IUS (mirena52mg)	12ヵ月	腹腔鏡下子宮全摘術

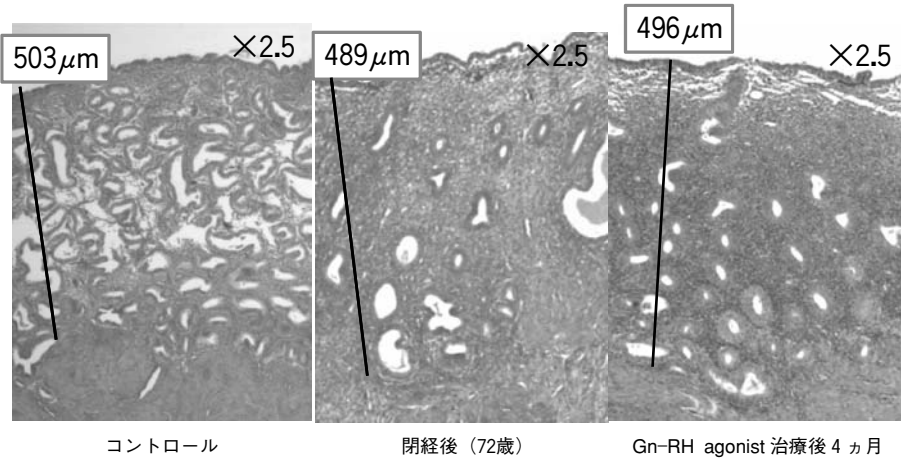


図1 低エストロゲン状態における子宮内膜の変化
閉経後および Gn-RH agonist による低エストロゲン状態の子宮内膜は腺構造および内膜厚、らせん動脈などの構造が保たれていた。

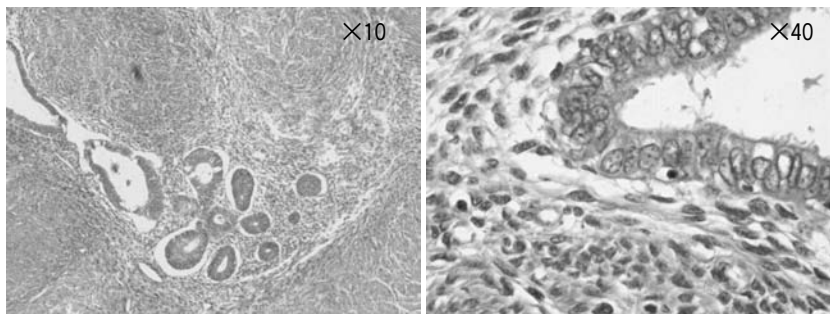


図2 Gn-RH agonist による子宮腺筋症病変の変化
Gn-RH agonist 症例の子宮腺筋症病変を Hematoxylin eosin (HE) 染色にて観察した。同一症例の子宮内膜のものと形態的に類似した腺および間質が残存しており、好酸球の浸潤はない。

結 果

1. 低エストロゲン状態における子宮内膜の変化

閉経後および Gn-RH agonist による低エストロゲン状態の子宮内膜は腺構造および内膜厚、らせん動脈などの構造が保たれていた (図1)。また子宮腺筋症の病変部を HE 染色し観察したところ、同一症例の子宮内膜のものと形態的に類似した腺および間質が残存しており、好酸球の浸潤はなかった (図2)。

2. Gn-RH agonist および LNG-IUS による子宮内膜厚の変化

Smooth muscle actin (SMA) 免疫染色にて

対象の子宮内膜を観察した。SMA により子宮内膜と子宮筋層の境界を確認し、その厚さを計測した。Gn-RH agonist を投与した内膜の内膜厚は保たれていたが、LNG-IUS 挿入後の子宮内膜は内膜の菲薄化し、腺管 (機能層) が消失していた。また再生上皮が被覆しており、内膜固有間質量が減少していた (図3)。

3. LNG-IUS 挿入による子宮内膜の変化

LNG-IUS 挿入後 9 ヶ月で子宮内膜の腺構造はほぼ消失し、表面に一層の腺上皮 (再生性とみられる) を認めるものの、内膜はきわめて菲薄な構造であった。また、間質の脱落膜化が認

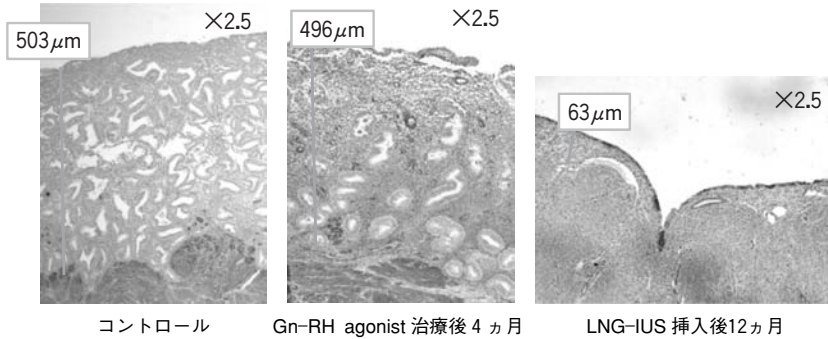


図3 GN-RH agonist および LNG-IUS による子宮内膜厚の変化
Smooth muscle actin (SMA) 免疫染色にて対象の子宮内膜を観察した。
LNG-IUS 挿入後の子宮内膜は内膜の著明な非薄化が観察された。

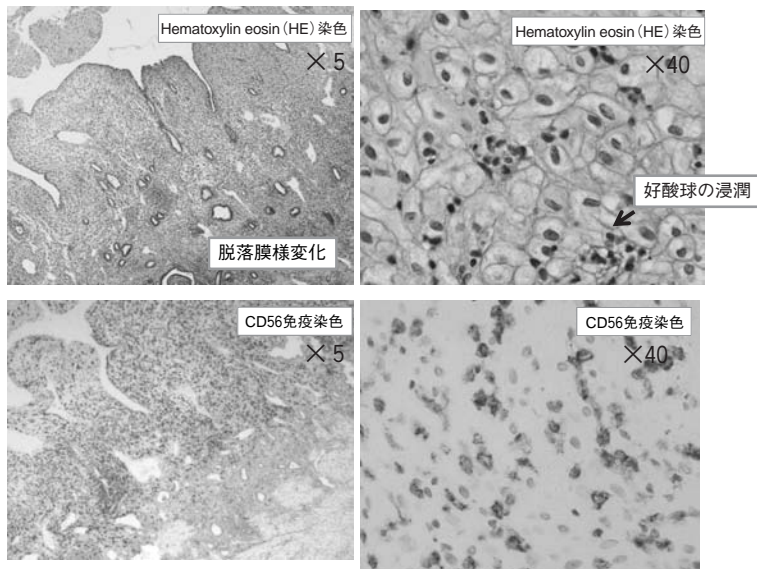


図4 LNG-IUS 挿入による子宮内膜の変化
LNG-IUS 挿入後9ヵ月で子宮内膜の腺構造はほぼ消失し、内膜はきわめて菲薄な構造であった。また、間質の脱落膜化が認められ、少量の好酸球の浸潤が観察された。
一方 CD56 bright のNK細胞が子宮内膜間質に大量に浸潤していた。

められ、少量の好酸球の浸潤が観察された。一方 CD56^{bright} のNK細胞が子宮内膜間質に大量に浸潤していた(図4)。

LNG-IUS 挿入後12ヵ月の子宮内膜は、内膜の非薄化、腺管(機能層)の脱落、内膜固有間質量の減少、基底層の残存、再生上皮の被覆、毛細血管の増生(肉芽組織様)、らせん動脈と

思われる構造は観察されず、内膜内の疎な血管構造は再生上皮の被覆としての毛細血管と推測されるが観察された(図5)。

4. LNG-IUS 挿入による子宮腺筋症部の変化

腺筋症病変の腺構造が消失している部分が散見され、腺管が目立たず、間質のみから構成されていた。また、腺構造が消失した部分には好

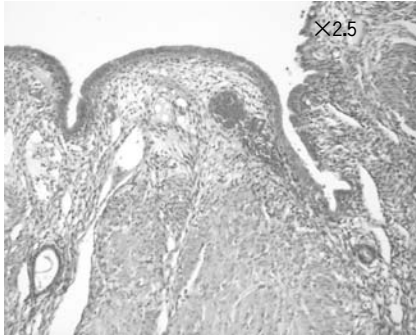


図5 LNG-IUS 挿入による子宮内膜の変化
LNG-IUS 挿入後12ヵ月の子宮内膜は内膜の菲薄化，腺管（機能層）の脱落，内膜固有間質量の減少，基底層の残存，再生上皮の被覆，毛細血管の増生（肉芽組織様）が認められた。らせん動脈と思われる構造は観察されず，内膜内の疎な血管構造は再生上皮の被覆としての毛細血管と推測される。

酸球の浸潤が確認された（図6）。また，周囲の病変には好酸球に完全に置換されている部分や，間質が脱落している部分が存在した。腺構造がまた保たれており，好酸球の浸潤が始まったばかりの病変ではCD56陽性細胞が多く確認できたが，好酸球に置換され，腺構造がほぼ消失している部分ではCD56陽性細胞は観察されなかった（図7）。

結 論

Gn-RH agonist 療法が子宮内膜および子宮腺筋症病変にもたらす変化は，腺管構造が保たれ，可逆的な変化と考えられた。また閉経女性の内膜と比較しても，低エストロゲン状態は腺管構造に不可逆的な変化はもたらさないとされる。一方，黄体ホルモン単独持続療法であるLNG-IUSは，レボノルゲストレルの作用により，子宮内膜および腺筋症病変に強い脱落膜様変化が起こり，内膜間質にCD56陽性NK細胞の著明な浸潤がみられた。さらに恒常的に9ヵ月以上レボノルゲストレルに暴露されると，腺管構造は失われ，好酸球の浸潤が始まり，最終的に病変は好酸球で置換される部分が出現し，これは不可逆的な変化であると考えられる。LNG-IUSによる黄体ホルモン単独持続療法は，そのプロゲステロンの作用により子宮内膜間質細胞からIL-15の分泌を促す〔1〕。このIL-15によりCD56陽性uNK細胞が集積することはDunnらが初めて報告している〔4〕。このuNK細胞の役割については多岐にわたる報告がなされているが，好酸球の遊走に参与している可能性も考慮できると思われた。また，この前述の変化がすべての子宮腺筋症病変に一樣に起こっているわけではない。多くの子宮腺筋症病変が残存していることも事実である。したがってLNG-

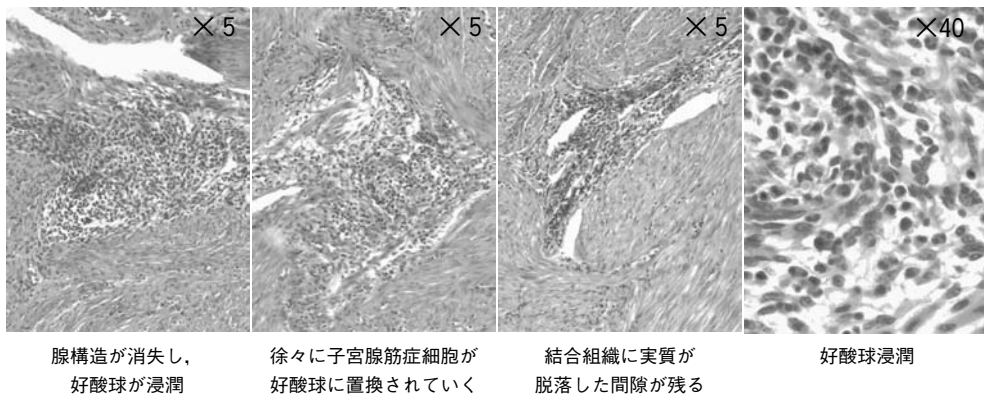


図6 LNG-IUS 挿入による子宮腺筋症部の変化
腺筋症病変の腺構造が消失している部分が散見され，腺管が目立たず，間質のみから構成されていた。周囲の病変には好酸球に完全に置換されている部分や，間質が脱落している部分が存在した。また，腺構造が消失した部分には好酸球の浸潤が確認された。

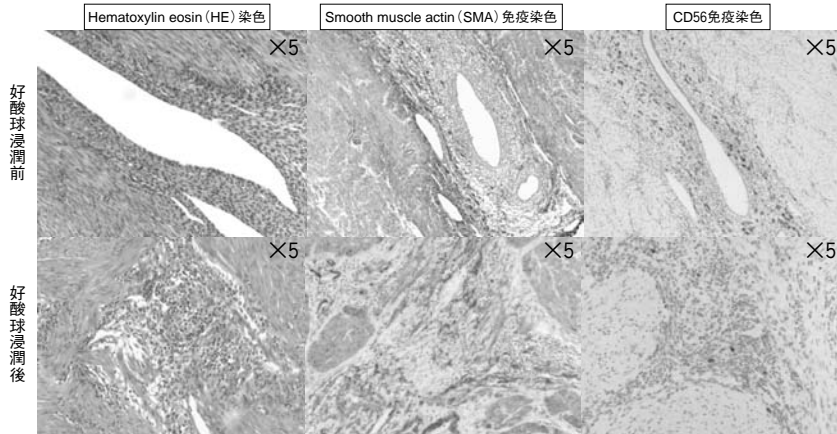


図7 LNG-IUS 挿入による子宮腺筋症部の変化
好酸球の浸潤前に腺筋症病変に CD56陽性細胞が浸潤している。
好酸球の浸潤により腺組織が置換されると CD56陽性細胞は消失し、間質に SMA
陽性組織が著明に観察される。

IUSによるプロゲステロン単独持続療法は疼痛や過多月経のコントロールは早期に効果を呈してくるが、病変への直接作用は9ヵ月以上の時間を要していると考えられる。挿入後の子宮内膜の変化であるが、子宮内膜はプロゲステロンの持続暴露により、妊娠子宮と同様の状態にさらされるが、本来あるべきである embryo implantation がない。したがって、妊娠初期と同様に uNK 細胞などの作用によりらせん動脈にリモデリングが起こり、本来胎盤に隣接するはずの毛細血管が子宮内膜に造成されると考察する〔1〕。LNG-IUS 挿入後12ヵ月の子宮内膜に認められた内膜の菲薄化、腺管（機能層）の脱落、内膜固有間質量の減少、基底層の残存などの変化は本来胎盤を有する妊娠子宮における母体成分であることが推測され、非常に興味深い。また、子宮内膜の一見劇的と思われる変化は妊娠子宮であれば恒常的に起こっている変化と推測され、Rose Sらが「LNG-IUSを抜去後は速やかに妊孕性を回復する」と報告しているとおり、可逆的な変化であると思われる。したがって本研究の結果、LNG-IUSによる黄体ホルモン単独持続療法は子宮腺筋症病変に直接作用し、不可逆的な変化をもたらすことが推測された。ま

た、子宮内膜に対する影響は機能層が脱落するにとどまり、基底層が残存するため、抜去後は速やかに妊孕性が回復すると思われた。

文 献

- [1] Braghetto AM et al. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception* 2007 ; 76 : 195 - 199
- [2] Petta CA et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 1993 - 1998
- [3] Okada H et al. Progesterone enhances interleukin-15 production in human endometrial stromal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85 : 4765 - 4770
- [4] Dunn CL et al. IL-15 regulation in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 1898 - 1901
- [5] Burke SD et al. Uterine NK Cells, Spiral Artery Modification and the Regulation of Blood Pressure During Mouse Pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010 ; 17 [Epub ahead of print]
- [6] Rose S et al. Mirena (Levonorgestrel intrauterine system) : a successful novel drug delivery option in contraception. *Adv Drug Deliv Rev* 2009 ; 61 : 808 - 812