

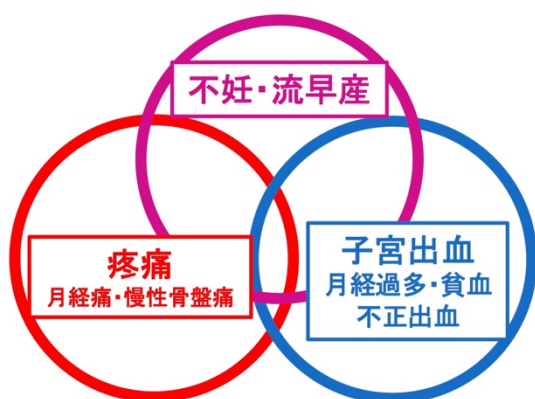
東京大学

子宮腺筋症の黄体ホルモン療法の効果予測 ——病態に応じた個別化治療による子宮腺筋症女性の QOL 向上へ——

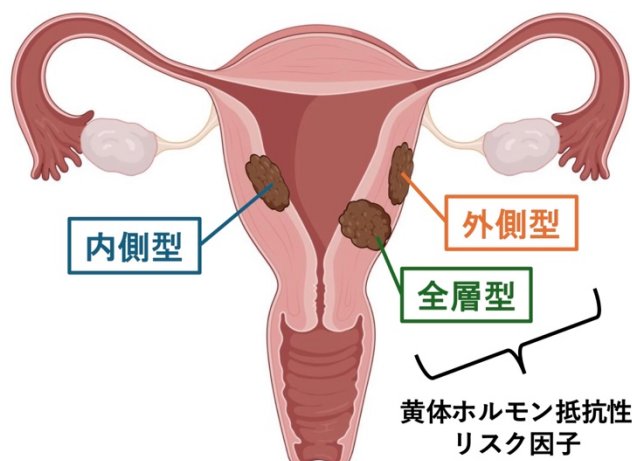
発表のポイント

- ◆子宮腺筋症において、MRI による病変の評価によって黄体ホルモン療法の効果が予測できることを明らかにしました。
- ◆本成果により、子宮腺筋症の位置や広がりの評価に基づいた適切な治療法選択を通じて、子宮腺筋症女性の QOL 向上に繋がることが期待されます。

子宮腺筋症は月経痛・月経過多などの月経随伴症状を主体とし様々な症状を呈する



外側型や全層型の子宮腺筋症が優位に黄体ホルモン抵抗性を呈しやすい



子宮腺筋症の症状と黄体ホルモン抵抗性リスク因子

概要

東京大学大学院医学系研究科の平塚大輝（医学博士課程）、廣田泰教授、同大学医学部附属病院女性診療科・産科の松尾光徳助教授らによる研究グループは、子宮腺筋症患者の子宮内黄体ホルモン放出システムによる治療効果と関連する MRI 画像の特徴を解析し、子宮腺筋症の病変の位置や広がり方によって治療効果が異なり、病変が子宮筋層の内側にある場合と比較して、外側にある場合や筋層全層に及んだ場合に治療効果が得られにくいことを明らかにしました。これは、子宮腺筋症の病変の位置や広がり方を評価することによって、黄体ホルモン療法の効果を予測できることを示唆しています。

子宮腺筋症は生殖年齢女性の 20～30%に見られ、月経痛、過多月経などの月経随伴症状や不妊症・不育症・妊娠合併症をきたし女性の QOL を著しく損なう良性疾患です。本成果により子宮腺筋症の位置や広がり方の評価に基づいて適切な治療法選択ができるようになり、子宮腺筋症女性の QOL 向上に繋がるものと期待されます。

発表内容

〈研究の背景〉

子宮腺筋症は、子宮内膜組織が病的に子宮筋層内に入り込むことで周囲の筋層の肥大を引き起こし、子宮の腫大や月経痛、過多月経、慢性の骨盤痛、不妊症・不育症・妊娠合併症などの症状を呈する良性の婦人科疾患です。この疾患は、生殖年齢女性の20～30%に認められ、子宮を温存した治療が望まれることが多くあります。子宮の温存を希望する患者さんに対しては、ホルモン療法が行われ、なかでも子宮内黄体ホルモン放出システム（LNG-IUS）（注 1）やジェノゲスト（注 2）などの黄体ホルモン製剤は、副作用が少なく長期使用が可能であることから、最初に選択されるホルモン療法となっています。

一部の患者さんではこれらの黄体ホルモン療法による治療効果が乏しく、強い疼痛や子宮出血が持続することがあります。このような治療反応性の低下は「黄体ホルモン抵抗性」と呼ばれ、難治性の子宮腺筋症と考えられています。しかしながら、どのような患者さんがこの抵抗性を示しやすいのか、その臨床的特徴は十分に明らかにされていませんでした。「黄体ホルモン抵抗性」の子宮腺筋症に対しては、別のホルモン療法としてレルゴリクスなどの GnRH アナログ（注 3）療法や、手術療法として子宮腺筋症病巣除去術（注 4）や子宮摘出術が選択されますが、現時点では黄体ホルモン療法を実施してから「黄体ホルモン抵抗性」と判断したのちにほかの治療法を選択する必要がある、最初から最適な治療法を選択する目安がない状況でした。

〈研究の内容〉

2015 年から 2024 年の間に東京大学医学部附属病院で子宮腺筋症に対して LNG-IUS による治療を受けた月経困難症のある子宮腺筋症患者 69 名の匿名化された診療記録を解析しました。ビジュアルアナログスケール（VAS）スコア（注 5）を用いて治療前と治療開始 6 ヶ月後の月経痛を評価し、改善率が下位 25%の患者を「黄体ホルモン抵抗性群」、上位 25%の患者を「黄体ホルモン感受性群」と定義し、両群の子宮の大きさや子宮腺筋症のタイプなどの MRI（注 6）画像の情報を中心に臨床的特徴を比較しました。子宮腺筋症のタイプは、MRI により子宮の内腔側に病変が位置する内側型、子宮の外側に位置する外側型、子宮の筋層全体に位置する全層型に分類しました。内側型や外側型が進行すると子宮筋層全体に病変が及び、全層型になると考えられています。

黄体ホルモン抵抗性群と黄体ホルモン感受性群の比較において、年齢、出産歴、ヘモグロビン値、子宮筋腫や子宮内膜症の合併、子宮腺筋症病変の大きさ、子宮の大きさには有意な差は認められませんでした。一方で、内側型子宮腺筋症の割合が黄体ホルモン抵抗性群で有意に低く（7.7% vs. 69.2%、 $p=0.004$ ）、全層型子宮腺筋症の割合は抵抗性群で高い傾向がみられました（23.1% vs. 61.5%、 $p=0.111$ ）。これらの結果から、内側型子宮腺筋症は黄体ホルモン療法への良好な予後因子であり、全層型および外側型子宮腺筋症は「黄体ホルモン抵抗性」の予測因子となることが明らかとなりました（図 1）。

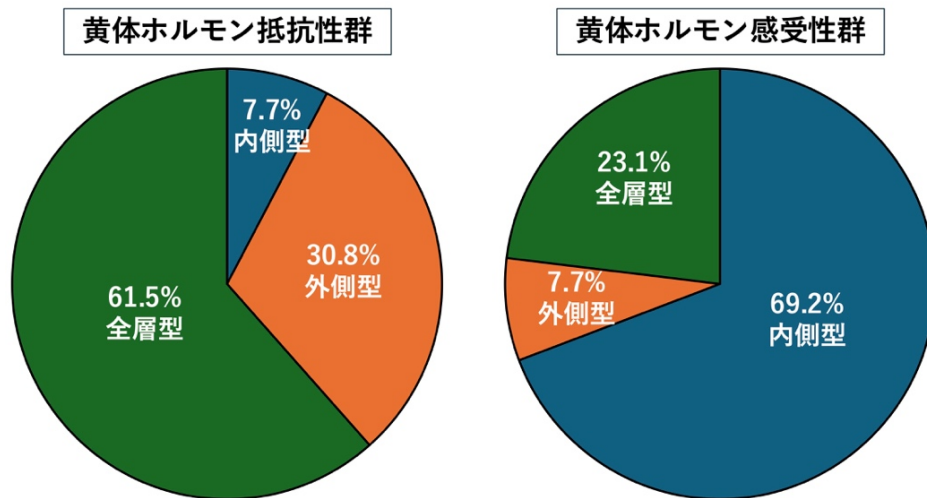
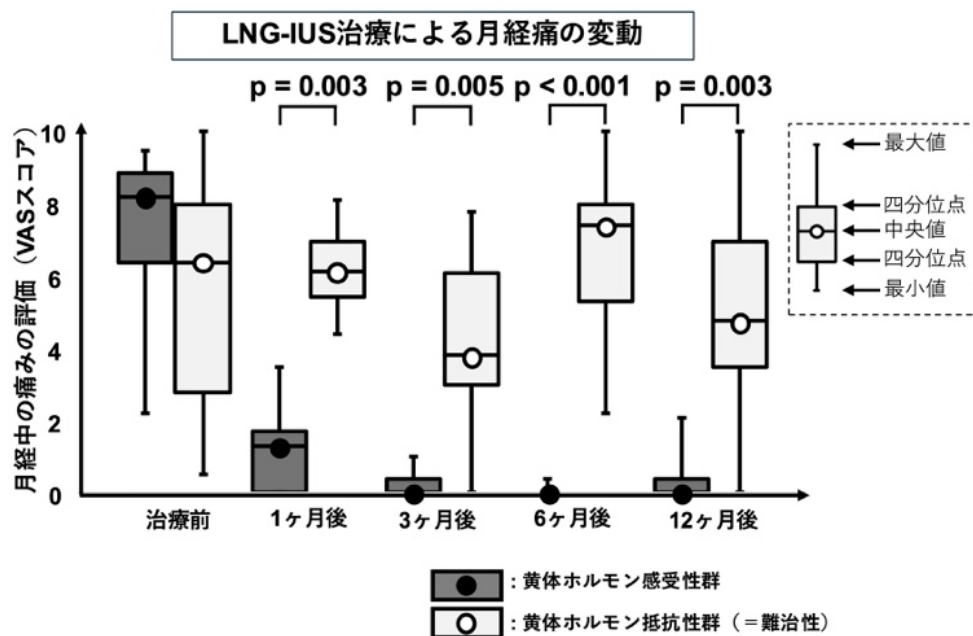


図1 黄体ホルモン抵抗性群と感受性群の子宮腺筋症型の比較

さらに、両群における月経痛 VAS スコアの経時的変化を調べたところ、LNG-IUS 治療開始 1 か月後には、黄体ホルモン感受性群の方では黄体ホルモン抵抗性群に比べて有意に高い改善を示し（6.2 [5.4-7.0] vs. 1.3 [0.0-1.7]、 $p=0.003$ ）、この傾向は 3 か月、6 か月、1 年の時点でも継続して認められました。同様の傾向は慢性骨盤痛の VAS スコアの経時的変化においても観察されました（図 2）。



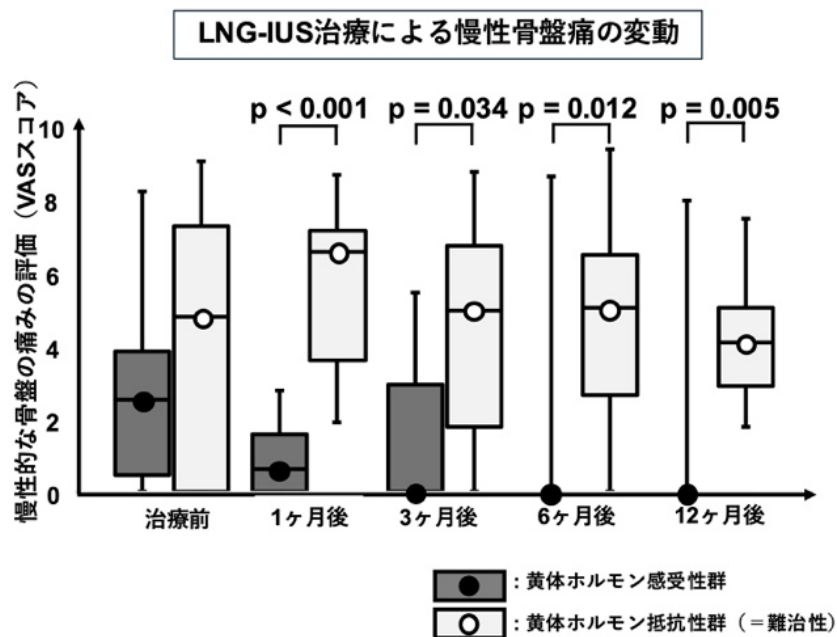


図2 LNG-IUS 治療後の痛みの変化

黄体ホルモン感受性群においては月経痛・慢性骨盤痛どちらも治療開始後1ヶ月で改善が見られる

〈今後の展望〉

本研究により、MRI 画像による病変の位置や広がりの評価が黄体ホルモン抵抗性の臨床的な予測指標になること、外側型や全層型の子宮腺筋症が黄体ホルモン抵抗性を呈しやすいことが明らかとなりました。本研究の成果により、病変の状態に応じて GnRH アナログや手術療法を含めた最適な治療法を選択することができるようになると考えられ、子宮腺筋症女性の QOL 向上が期待されます。今後は、黄体ホルモン抵抗性を呈する子宮腺筋症に対する新規治療開発に向けて、さらに研究を進展・継続していく予定です。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 産婦人科学講座

平塚 大輝 (医学博士課程)

兼：東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 病院診療医

廣田 泰 教授

兼：東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科 科長

医学部附属病院 女性診療科・産科

松尾 光徳 助教

論文情報

雑誌名 : BMC Women's Health

題 名 : Prognostic factors of progesterone resistance in symptomatic adenomyosis:
Impact of lesion localization on treatment outcome of levonorgestrel
intrauterine system

著者名 : Daiki Hiratsuka, MD, Mitsunori Matsuo, MD, PhD, Chihiro Ishizawa, MD, PhD,
Yamato Fukui, MD, PhD, Takehiro Hiraoka, MD, PhD, Shizu Aikawa, PhD, Gentaro
Izumi, MD, PhD, Miyuki Harada, MD, PhD, Osamu Wada-Hiraike, MD, PhD, Yutaka Osuga,
MD, PhD, Yasushi Hirota, MD, PhD*.

(* : 責任著者)

DOI: 10.1186/s12905-025-03817-w

URL: <https://doi.org/10.1186/s12905-025-03817-w>

研究助成

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）女性の健康の包括的支援実用化研究事業「子宮腺筋症における薬剤抵抗性の分子機構解明に基づく治療戦略構築」「マクロファージの性差に着目した女性特異的な心血管疾患発症のメカニズムの解明」「患者レジストリ・大規模データの解析に基づく子宮内膜症・子宮筋腫患者の層別化とリプロダクションライフプラン個別化設計への応用」、AMED 成育疾患克服等総合研究事業「血小板機能異常と慢性炎症で起こる着床不全に対する新規治療法開発」「子宮内細菌叢検査を活用した不妊症の治療戦略一創出」「子宮内膜分子解析と人工知能による着床障害の診断戦略の確立」、AMED 「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業「着床障害患者の子宮内細菌叢に対する乳酸菌サプリの有効性・安全性を検証するランダム化比較試験」、こども家庭庁（JPMH23DB0101）、および科研費（JP25H01065、JP24K21911、JP25K02779、JP24K22157）の支援により実施されました。

用語解説

（注 1）子宮内黄体ホルモン放出システム（LNG-IUS）

子宮内に装着する小さな T 字型の器具で、黄体ホルモンの一種であるレボノルゲストレルを少量ずつ子宮内に持続的に放出します。月経量の減少や月経痛の軽減の効果があり、過多月経や子宮腺筋症などの治療に用いられ、避妊効果も認められます。一度の装着で約 5 年間効果が持続し、全身のホルモンバランスに作用せず体への負担が少ないという特徴があります。

（注 2）ジェノゲスト

黄体ホルモン製剤の一種で、合成プロゲスチンという成分の内服薬です。月経困難症や子宮内膜症、子宮腺筋症の治療に用いられます。排卵や子宮内膜の増殖を抑えて月経痛や出血量を軽減し、長期使用が可能です。エストロゲンを含まず血栓症のリスクが上昇しないため、子宮温存を希望する患者に有効な治療選択肢となります。

(注 3) GnRH アナログ

GnRH アナログは、体の性ホルモンの働きを一時的に止める「偽閉経療法」とも呼ばれる治療薬で、エストロゲンの分泌を抑えることで、月経痛、慢性骨盤痛、月経過多の症状を抑えます。GnRH アゴニストと GnRH アンタゴニストに分けられ、GnRH アゴニストではエストロゲンが一時的に分泌増加したあとに抑制されるのに対し、GnRH アンタゴニストではエストロゲンがすぐに抑えられる薬剤です。レルゴリクスは GnRH アンタゴニストの経口薬で、子宮筋腫や子宮内膜症が適応症となっており、これらを合併する子宮腺筋症で用いられます。

(注 4) 子宮腺筋症病巣除去術

子宮腺筋症病巣除去術は、子宮腺筋症病変をできるだけ取り除く手術で、妊娠の希望がある場合に子宮を残すことを目的としています。月経痛や過多月経などの症状を改善します。現在保険適用の手術ではありませんが、一部の医療機関で提供される先進医療に位置づけられた手術であり、保険診療との併用が可能となっています。

(注 5) ビジュアルアナログスケール (VAS) スコア

痛みなどの主観的な症状の程度を数値化して評価する方法です。長さ 10cm の直線の左端を「全く痛みがない (0)」、右端を「考えられる限り最も強い痛み (10)」として、患者さん自身が痛みの程度をその線上に印をつけて示します。このスコアは、月経痛や慢性疼痛、治療効果の評価などに広く用いられ、症状の変化を視覚的・定量的に把握できる利点があります。客観的な検査が困難な症状に対するシンプルかつ信頼性のある指標として、臨床研究や診療現場で使用されています。

(注 6) MRI

強い磁場と電波を使って体内を撮影する画像検査です。検査時間はやや長めですが、痛みはなく放射線も使用しません。エコー（超音波検査）よりも詳しく病変の広がりや位置を確認でき、特に子宮や骨盤内の異常の精密診断に役立ちます。

問合せ先

(研究内容については発表者にお問合せください)

東京大学大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 産婦人科学講座
(東京大学医学部附属病院 女性診療科・産科)
教授 廣田 泰 (ひろた やすし)

〈広報担当者連絡先〉

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター
担当：渡部、小岩井
Tel：03-5800-9188 E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp