

# 厚生労働大臣 坂口 力 殿

日本子宮内膜症協会 (JEMA)

代表 いぬい益美

東京都杉並区久我山 3-36-26-201

TEL/FAX 03-5938-1850

E-mail:jema@japan.interq.or.jp

http://www.interq.or.jp/japan/jema/

## 子宮内膜症の薬物治療に関する要望書

日本子宮内膜症協会 (JEMA) は 94 年設立の子宮内膜症の当事者団体で、「子宮内膜症の女性へのサポートと、女性の生涯の健康に寄与する女性医療の探求」を活動使命 (mission) としています。8 年度会員は全都道府県に 1762 人、8 年間の累積会員は約 1 万人です [資料 1: 団体概要]。

JEMA は、設立以来の積極的な活動のなか、98 年夏の第 6 回ケベック世界子宮内膜症会議を経験し、日本の子宮内膜症の薬物治療は、先進国中ではもちろんのこと (これは 98 年以前から認識していた) 途上国と比べても非常に異様であると認識するに至り、日本の子宮内膜症の女性を最も苦しめているのは、“日本の薬物治療である”と確信致しました。

そこへ、99 年 6 月、世界に 30 年遅れるも、低用量ピルが承認されたことで (99 年 3 月に超党派議員と 8 団体が提出した要望書に日本子宮内膜症協会も連名) 途上国にも劣る薬物治療状況は改善していくであろう希望がわきました。

しかし、内膜症には不適切な 3 相性ピルばかりで 1 相性ピルが 1 剤しかないこと、いかなる保険適応もないため医師が処方敬遠すること、筋腫禁忌のために筋腫併発者は医師が処方断ること、あろうことか世界標準治療なのに内膜症に低用量ピルを使うことすら医師が知らず処方断ることなどで、依然として世界に類を見ない貧困さはさほど変わっていない、と結論するに至っております。

よって、以下を、厚生労働大臣に要望致します。

1. 子宮内膜症及び子宮内膜症の疑いにおける薬物治療に必須の、1 相性低用量ピルの製造・輸入の新規導入。  
なお、日本以外の世界では 10 年～30 年以上も使用されている薬剤ばかりなので、臨床試験や審査は簡便にできますよう。
2. 1 で新しく製造・輸入する 1 相性低用量ピルには、子宮内膜症あるいは月経困難症の保険適応を与える。
3. 現在日本にある低用量ピルに、子宮内膜症あるいは月経困難症の保険適応を与える。
4. 臨床診断 (手術による確定診断ではない推測診断で日本独自の概念。専門医は 3 割は誤診と言う) で、大半が劇薬の GnRH アゴニスト剤 (リュープリン、ゾラデックス、ナサニール、スプレキュア、イトレリン) やダナゾール剤 (ボンゾールほか) を繰り返し使用し、女性たちの内膜症なりの健康をさらに悪化させ、QOL を低迷させる、世界随一の過剰高額医療について、医療界に対し改善指導をする。すなわち、世界の標準治療方針にならって、主として低用量ピルを使用するようにと。

以上 4 点に対し前向きに対処して頂けるよう、よろしくお願い申し上げます。

すなわち、要望 1・2・3 に関しては、該当企業 (世界で 1 相性低用量ピルを長く発売しているワイスレグリー、シェーリング、オルガノン、モンサント、ジョンソンほか) へ、要望 4 に関しては日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会ほか必要な組織へ、厚生労働省から積極的に働きかけて頂けますよう、期待しております。

## 要望の理由

### (1) 子宮内膜症とは

子宮内膜症（以下、内膜症と略）は、いまだ発生原因も発達要因も治療法も予防法も未確定のため、誰の人生に降りかかるか予測できない慢性疼痛疾患(chronic pelvic pain disease)で、いったん発症した女性はいかなる治療をしても閉経までは完治しません。疫学的には女性の5～10%が罹患していると言われ（北米は550万人、日本は100万人以上）年齢幅が驚くほど広い（10代後半～50歳すぎ）、現代女性のQOLを多様に長く深く侵害する第一の疾患です。

97年度厚生省子宮内膜症研究班報告では、受診患者数は約13万人で女性の性成熟期において突出して第一位の受療率にもかかわらず、医療を利用していない患者ははるかに多いと予想し、推定患者数を100万～200万人としています。

[資料2:各種疾患(女性)の受療率の年齢分布比較]

### (2) 内膜症の世界的な診断と治療

#### (診断)

腹腔鏡手術が開腹手術で、視診（点数評価、図示）と病巣の組織診をして確定診断する

#### (治療)

1. 確定診断までは内膜症の疑いとして、鎮痛剤（主にNSAIDs）、1相性低用量ピル、黄体ホルモン剤、ときに中用量ピル（すべて1相性）を使用
2. 確定診断手術時に、病巣（ミミナル規模、散在）と癒着（複雑）を外科的治療で可能なかぎり取り除く
3. それでも残ってしまう病巣と癒着の進行や、新たに発生する病巣と癒着の進行を、内科的治療（ホルモン治療：黄体ホルモン剤・低用量ピル・中用量ピル・ダナゾール剤・GnRHアゴニスト剤）で遅らせる
4. 各種疼痛・消化器症状・疲労消耗感などの内膜症の症状と、慢性疼痛疾患をもつことで発生する二次的問題（自律神経失調症状、うつや不安、家族の機能不全など）を、内科的治療・生活療法・代替療法・セルフヘルプ・カウンセリングなどで総合的に緩和する
5. 準根治手術（子宮摘出）は過半数が再発の可能性がある。根治手術（卵巣・子宮摘出）でも1割が再手術というデータもあるが、ほぼ解決すると考えてよい（40代前半以前はエストロゲン単独補充治療が必要）
6. 不妊が問題となり、生殖医療を利用する場合は、内膜症を進行させる可能性が大きいため、慎重に利用する

### (3) 途上国と日本以外の先進国の薬物治療

途上国では、手術治療、GnRHアゴニスト剤、ダナゾール剤、はいずれも高価すぎて、黄体ホルモン剤か1相性低用量ピルでの治療ばかりです（ピルすら高価という声もある）。

日本以外の先進国では、内膜症を手術（確定診断兼第1回治療）する前はもちろん、手術治療後の再発予防や、実際に再発した時などに、最も多用する薬物治療（ホルモン治療）は、1相性低用量ピルです（EA98年北米データ：低用量ピル74%、JEMA96年データ：中用量ピル14%、JEMA01年データ：低用量ピル17%・中用量ピル10%）。低用量ピル使用がこれほど多いのは、ホルモン剤の効果はどれも同等で、低用量ピルが最も安全で長期使用可能、かつ安価だからです。

なお、EA98年北米データはすべて確定診断者ですから、残り26%の女性はピル治療をせず（鎮痛剤で収まらなくなると）すぐ手術治療（診断兼治療）をしたということです。

FDAによる『Managing Contraceptive Pill Patients』の94年版を翻訳した『経口避妊薬服用女性の管理』によると、第6章「経口避妊薬の治療的使用」や第13章「過多月経/月経困難症」に、内膜症のより良い治療効果を得るには、黄体ホルモン作用の強い経口避妊薬を使用する、と明確に書いてあります（94年当時はもちろん低用量ピルが主流。ピルはタイプによって作用がかなり違い、大半の1相性低用量ピルは3相性低用量ピルより黄体ホルモン作用が強い）。

また、大規模調査の結果、経口避妊薬利用者は非利用者と比べて、内膜症が50%も少ないと書いてあり、日本でも10代や20代からの早期利用が望まれます（ちなみに他の疾患の減少率は、更年期障害72%、良性卵巣のう胞65%、月経困難症63%、子宮筋腫59%、子宮体がん50%、過多月経48%、卵巣がん40%など）。

[資料 3: 日本と北米の治療経験の比較(日本は 96 年まで、北米は 98 年まで)]

[資料 4: 『JEMA01 年データ集 - 1』の 6 番「治療の経験」]

[資料 5: 『経口避妊薬服用女性の管理』(日本母性保護産婦人科医会監訳 / 非売品 / 2000 年)P37 ~ 38、P93 ~ 94、P214 ~ 215]

#### (4) 日本の特異な薬物治療

ところが、日本の開業産婦人科医院は手術しない施設が大半なこと、医療界全般で薬物治療を安易に行い手術治療の研鑽は思うほど進まない悪循環もあるため、世界では手術で確定診断した人(これが内膜症患者)だけにしか使わない強烈な GnRH アゴニスト剤やダナゾール剤を、臨床診断(問診・内診・超音波エコー・腫瘍マーカー・MRI)などで推測すること。最悪は月経痛があると言っただけで診断してしまう。97 年厚生省研究班によると 3/4 が臨床診断者)でいとも簡単に多用してきました。

さらに、添付文書には半年(1 クール)以上の安全性はないと書かれているのに、おかまいなく半年以上使用や、わずかに休業しただけで再使用などが、80 年代後半から続いており、GnRH アゴニスト剤やダナゾール剤の使用経験は、北米に比べて異常に高く(GnRH アゴニスト剤: JEMA96 年データ 73%、EA98 年北米データ 45%、ダナゾール剤: JEMA96 年データ 42%、EA98 年北米データ 24%)、一人の実質使用年数も北米の 2 倍ほど長いです。

繰り返しますが、途上国では手術もありませんが、このような薬剤の使用ももちろんないわけで、日本は、途上国でもないが先進国でもないというのが、内膜症の薬物治療から見た事実です。

[資料 6: 日本と北米の診断経験の比較(日本は 96 年まで、北米は 98 年まで)]

[資料 3: 日本と北米の治療経験の比較(日本は 96 年まで、北米は 98 年まで)]

#### (日本の内膜症の保険適応薬剤の状況)

GnRH アゴニスト剤: リュープリン(注射、武田)、ゾラデックス(注射、アストラゼネカ)、ナサニール(点鼻、山之内)、スプレキュア(注射・点鼻、アベンティス)、イトレリン(後発品: 点鼻、伊藤ハム)、シェア 1 位のリュープリン 3.75・1.88 は内膜症・筋腫・中枢性思春期早発症・閉経前乳がん・前立腺がんと最多の保険適応(01 年に前立腺がん患者が副作用死亡)、ゾラデックス 1.8 は内膜症のみ。

ダナゾール剤: ボンゾール(錠剤、三菱ウェルファーマ、旧東京田辺)は 80 年代~90 年代前半は内膜症のトップシェアだったが、95 年の副作用死亡報道以後、下降。後発品は 10 種類ほどあるがほとんど利用されない。

中用量ピルのドオルトン(シェーリング)とプラノバル(ワイズレダリー)、黄体ホルモン剤のデュファストン(第一)には、60 年代から内膜症の保険適応がある。

#### (5) GnRH アゴニスト剤のリスク

GnRH アゴニスト剤は半年連続使用(1 クール)ですが、20 歳でも 30 歳でも、閉経前後~老年期の女性ホルモン環境におとしこむため、添付文書には半年以上の安全性の保証はないと書かれています。この作用は必然的な副作用をもたらし、骨量減少(骨粗鬆症のリスク)は必発、うつ状態は 3~4 割、脳の機能低下(記憶力、計算力、意欲ほか低迷)は 1~2 割、HDL 低下・総コレステロール値上昇による血管の老化(心疾患や脳疾患のリスク)も明らかで、100 種類ほどの副作用(添付文書掲載)で私たちの内膜症なりの QOL をさらに下げてしまい、使用後も副作用が回復しない後遺症が起こることがあります。

とくに、ホルモン剤で「うつ状態」を経験した人の回答では(有効回答 240 人)、死のうとした(7%)、死にたいと思った(46%)、外出不能になった(45%)、ふつうの寝食ができなかった(36%)、家族との会話や一緒に行動ができなかった(30%)、仕事不能になった(29%)、家事や育児ができなかった(28%)、失職した(10%)、薬効が切れた月経再開後もうつ状態が残った(29%)と、非常に危険な状態におかれることがわかります。

[資料 4 の 7 番「効果のあった治療、悪影響のあった治療」、8 番「薬の副作用」]

#### (6) 過剰な高額医療

さらに、GnRH アゴニスト剤は高価で(最高値のリュープリンは 2126 円/1 日、最低値のナサニールでも 1037 円/1 日)、10 年~30 年も続く慢性疾患の治療薬としては、異常な高額医療です(低用量ピルの自由診療価格には幅があるが、1 シート 2500 円で、119 円/1 日)。

さらに、副作用のための薬物治療(大半の人が必要)や、後遺症の各種治療も必要となり、日本の保険医療財政も、私たちの懐も、圧迫し続けます。

## (7) 日本の内膜症における低用量ピルの問題

- a) 日本にも、99 年 9 月にやっと低用量ピルが入りましたが、内膜症に有効な 1 相性低用量ピル (黄体ホルモン作用が強いタイプ) はたった 1 剤しかなく、大半 (7 剤) が不適切な 3 相性低用量ピルです。なんといっても、内膜症では消退出血すら痛い人がいるため、避妊時のような周期的使用 (21 日服用して 7 日間休む) ではなく、連続使用 (3~4 シートなど) が多くなりますが、これなど 1 相性低用量ピルだからできることで、3 相性低用量ピルではありえません。

[資料 8: 3 周期連続法の解説 (『ピル博士のピルブック』ジョン・ギルポー著 早乙女智子監訳 / メディカルトリビューン / 2001 年。98 年の英語版 『The Pill Fifth Edition』Oxford University Press の翻訳)]

- b) さらに、日本の低用量ピルにはいかなる保険適応もないため、長期慢性疾患の安定化治療で使いたいのに、最も安価な薬とはいえ、10 年~30 年の罹患期間のなかで、保存手術の前やあい間に、2~5 年ほど、病状に応じて何回か入れていくわけで、累積医療費が不安でしかたありません。欧州やアメリカの州の多くは、避妊でも (もちろん治療に使っても) 保険適応が多いそうで、うらやましいばかりです。

[資料 9: 経口避妊薬の世界の保険適応状況 (『低用量ピル適正使用マニュアル』堀口雅子編著 / じほう / 2000 年)]

- c) さらに、日本の「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」には、「経口避妊薬の WHO の医学適用基準」にもない子宮筋腫禁忌があるため、内膜症に多少の筋腫を併発している人は、いっそう混乱しています。最悪の医療不信は、低用量ピルよりホルモン含有量の多い中用量ピルで筋腫は慎重投与になっているのに (ひどい矛盾) 月経困難症や内膜症の保険適応があるため、医師のなかには、筋腫があるから低用量ピルはダメだけど中用量ピルなら使えと平気で言うケースが時々あることです (医療保険を使って副作用の多い薬剤を推奨している異常事態)。

- d) さらに、02 年 9 月 12 日、唯一の 1 相性低用量ピルのオーソ M21 (ヤンセンファーマ / 持田製薬) は、企業の単純ミスのため (薬剤の安全性には何の問題もない) 突然の自主回収騒ぎです。JEMA は早速に厚生労働省医薬局審査管理課や静岡県医薬担当に電話で陳情し、申請内容変更の即時承認を求めたので、いわゆる迅速処理で進んでいると聞いていますが、1 相性低用量ピルで生涯初の QOL のあがった生活を経験していた内膜症の女性たちは、パニックになり、打ちひしがれ、途方に暮れています。

### 添付資料一覧

- 資料 1 日本子宮内膜症協会 (JEMA) の概要
- 資料 2 各種疾患 (女性) の受療率の年齢分布比較 ... 『あなたを守る子宮内膜症の本』(日本子宮内膜症協会著 / コモンズ / 2000 年) P174
- 資料 3 日本と北米の治療経験の比較 (日本は 96 年まで、北米は 98 年まで) ... 同書籍 P203
- 資料 4 「JEMA01 年データ集 - 1」の 6 番 ... 機関紙「JEMA 通信 43 号 (2002 年 10 月発行)」の付録
- 資料 5 FDA のピル解説書の子宮内膜症に関する既述 ... 『経口避妊薬服用女性の管理』(日本母性保護産婦人科医会監訳 / 非売品 / 2000 年) P37~38、P93~94、P214~215
- 資料 6 日本と北米の診断経験の比較 (日本は 96 年まで、北米は 98 年まで) ... 『あなたを守る子宮内膜症の本』P191
- 資料 7 内膜症の薬物治療の 1 日の薬価表 (2000 年版) ... 同書籍 P46
- 資料 8 3 周期連続法の解説 ... 『ピル博士のピルブック』(ジョン・ギルポー著 早乙女智子監訳 / メディカルトリビューン / 2001 年) P38
- 資料 9 経口避妊薬の世界の保険適応状況 ... 『低用量ピル適性使用マニュアル』(堀口雅子編著 / じほう / 2000 年) P26
- 資料 10 「JEMA 子宮内膜症に関する医療施設アンケート調査・1999」... 1999 年 11 月実施 エンドメトリオーシス研究会もしくは日本産科婦人科内視鏡学会に所属の 789 施設
- 資料 11 「JEMA 2001 子宮内膜症患者実態アンケート調査」... 2001 年 8 月実施 当時の会員と新聞公募の内膜症診断のある女性の 2200 人

## 要望の理由の補足

### (JEMA の自己紹介の補足)

JEMA は、この日本に子宮内膜症領域で患者中心医療を構築する、という目的のために、以下の個性的な活動を展開しています。

まず第一に、当事者組織として、専門医や関連医療企業などのパートナーたちと対等に話しあえる医学・医療情報を持っている必要があると考え、96年、98年、02年には World Congress on Endometriosis (世界子宮内膜症会議、隔年開催)を取材聴講し、97年以降は毎年3~5カ所ほどの国内の関連学術講演会・学術研究会(エンドメトリオーシス研究会、産科婦人科内視鏡学会、不妊学会、産科婦人科学会、環境ホルモン学会ほか)を取材聴講し、子宮内膜症・婦人科内視鏡手術・低用量ピルなどの専門医たちともよく懇談し、世界の子宮内膜症協会たち(世界規模組織のアメリカ、イギリス、ニュージーランド、ブラジル、イタリア、ドイツ、シンガポールほか)とも会合や情報交流をし、国内外の関連文献にも目を通すようにしています。

第二に、医学界や行政も把握できない真の子宮内膜症の女性と医療の実態を把握する必要があると考え(行政・医療側のデータは病院を利用している患者のみでバイアスが大きい)96年(有効回答703/1100人)、01年(1073/2200人)に、ほぼ全都道府県を網羅する形で、子宮内膜症の女性(非会員1/4含む)の実態と受けてきた医療の実態のアンケート調査を実施し、99年にはエンドメトリオーシス研究会もしくは産科婦人科内視鏡学会に所属する789施設(有効回答144施設)における、子宮内膜症関連の診断・治療の実態のアンケート調査を実施しています[参考資料10・11]

他にも、リプロダクティブ・ヘルス/ライツ、ジェンダー、医療系NPO活動などの情報も収集しているので、総合的に、広がりも深さも多面性もある子宮内膜症情報を把握していると自負しています。

そして、その成果として、学術発表・学術講演・学術論文・独自の公開セミナー・小冊子・書籍・ホームページ・インターネット各種掲示板・マスメディアなどを活用し、子宮内膜症の女性(とその家族)・医療界・社会一般に対し、正しく有用な情報提供・提言ができております。

たとえば、口頭発表は世界会議で1回(98年。日本の医療実態の英文書配布は98年と02年)、エンドメトリオーシス研究会で2回(99年と00年。エンドメトリオーシス研究会誌に論文掲載2回)、00年の母性衛生学会では「子宮内膜症と疼痛」というランチオンセミナーの講師(もう一人の講師は東京女子医大・安達助教授)、02年の東京医大レディースセミナー(エンドメトリオーシス研究会のサテライトイベント)では、世界の著名医3人、東大の武谷教授、朝日新聞科

学部次長と共に、講演とディスカッションをしました。

主催公開セミナーも数多く開催し、01年には、大阪フォーラムでは星台教授(近畿大)・深谷教授(高知医大)、東京フォーラムでは寺川教授(鳥取大)・堤教授(東大)にご協力を頂いております(すべて子宮内膜症の第一級専門医)

### ((1)子宮内膜症とは、の補足)

内膜症では、下腹部内にパラパラある病巣(1ミリ以下~5ミリ程度が大半)と、病巣付近に広がる癒着(病巣や病巣から漏れた血液などを修復・処理しようとするマクロファージ活動等の副産物)のため、自覚症状は(専門書や医学論文にJEMAデータの自覚症状が採用されている。以下の数値はJEMA01年データのもの)、月経時の下腹部痛(89%)、月経時以外の下腹部痛(76%)、腰痛(60%)、排便痛(58%)、腹部膨満感(55%)、不妊状態(50%)、性交痛(46%)、疲労感や消耗感(42%)ほか多彩です[資料4「JEMA01年データ集-1」の2番]

1月経周期(約4週間)あたりの下腹部痛の頻度は、毎日痛い(7%)、3週間(10%)、2週間(26%)、1週間(21%)、2~3日(31%)、無痛(5%)です[資料4の3番]

### ((2)内膜症の世界的な診断と治療、の補足)

内膜症に確定診断者と臨床診断者が存在するのは日本だけで、世界では手術によって確定診断された人だけが内膜症患者です(日本でも学会発表には確定診断者データしか使えない)。97年度厚生省子宮内膜症研究班データからわかったことは、約13万人の推定受診者数のうち、なんと3/4が臨床診断者でした(最近はやや改善しているはずだが、JEMAが5年毎に調査しているのに、厚生省研究班の次回調査がない)。98年世界会議において、JEMAの口頭発表を聞いた世界一流の専門医の言は、日本の一番の問題を知ってるよ、腹腔鏡手術(診断兼治療)のできる医師が少ないことですよ、でした。

世界の内膜症の薬物治療(ホルモン治療)の歴史は、古くは経口避妊薬が黄体ホルモン剤だけでしたが、80年代以降、ダナゾール剤とGnRHアゴニスト剤が登場し(GnRHアンタゴニスト剤は各国で試験中)幅が広がりました。

具体的な治療の流れは、日本以外の先進国においてはA、途上国ではBですが、日本だけが特異的にCです。なお、1クールは4カ月~半年です。

A:10代~20代で初期治療が始まり、矢印の順に進んでいく  
鎮痛剤(主にNSAIDs)か1相性低用量ピルを使用しながら3周

期ほど経過観察 1 相性低用量ピルを長く使用(鎮痛剤併用のことも) or 腹腔鏡手術で確定診断兼第 1 回保存手術治療(直後に 1 相性低用量ピルを長く使用 or GnRH アゴニスト剤かダナゾール剤を 3~6 カ月使用 or 何もしない) (通常数年~5 年ほどで再発) 鎮痛剤 or 1 相性低用量ピルを長く使用(鎮痛剤併用のことも) or 子宮内ホルモン徐放システム剤(LNG-IUS、一度挿入すると 5 年もつ) or GnRH アゴニスト剤やダナゾール剤を 1 ケール or 腹腔鏡手術か開腹手術で第 2 回保存手術治療(直後は第 1 回保存手術後と同じ) (通常数年~5 年ほどで再発) 以後、40 代前半あたりまで同じことの繰り返し(腹腔鏡手術が充実した国では 4~5 回繰り返すことも)、どこかで子宮摘出や卵巣・子宮摘出を選択することも多い 人工閉経 or 自然閉経

B : ダナゾール剤、GnRH アゴニスト剤、手術治療は、高価でめったにできず、以下の繰り返し  
鎮痛剤 or 黄体ホルモン剤(デボ剤が多い) or 1 相性低用量ピル 自然閉経

C : 臨床診断という日本独自の診断で強い治療薬を安易に使い、保存手術治療(確定診断)後の再発でも強い治療薬をよく使う  
鎮痛剤で何カ月か何年か経過観察のみ or GnRH アゴニスト剤やダナゾール剤を何ケールか繰り返す or 開腹手術が腹腔鏡手術で確定診断兼第 1 回保存手術治療(ただし 20 代でも片方の卵巣と卵管を取ってしまう手術が目立つ) 鎮痛剤 or GnRH アゴニスト剤やダナゾール剤を何ケールか繰り返す or 40 歳前後に開腹手術(腹腔鏡手術はわずか)で子宮摘出(卵巣片方の良い部分をおいておくので半数以上が再発してしまう。再発した人は 鎮痛剤 or GnRH アゴニスト剤やダナゾール剤を何ケールか繰り返す or 卵巣完全摘出手術) 自然閉経(一度も手術治療せず薬物治療の繰り返しで閉経する人も多い) or 人工閉経(長く薬物治療を繰り返し、40 歳前後の最初の手術が子宮摘出になる人も多い)

### ((3)(4)途上国と、日本以外の先進国と、日本の比較、の補足)

内膜症の薬物治療(ホルモン治療)の病巣攻撃作用は、GnRH アゴニスト剤では語られたことがなく、ダナゾール剤・経口避妊薬(昔の中用量・高用量ピル、低用量ピル)・黄体ホルモン剤にはいまだに状況証拠のみです。

そもそも、エストロゲン血中濃度の多寡が内膜症の発生・発達に影響していると考えられていたのは昔のことで、80 年代初頭からの分子生物学の発達により、だんだん検討違いとわかってきました(たとえば乳がんとは全く異なる。エストロゲンの、乳房細胞と子宮内膜細胞と子宮内膜症病巣細胞への作用度は、量・質ともかなり違う)。ですから、50 年代~60 年代

に始まった両剤の開発における、エストロゲン分泌を抑えれば抑えるほど内膜症に効果的であろうという中心理念は、土台から崩れているのですが、おかまいなく治験も着々とこなし、80 年代~90 年代の発売となりました。

正しい認識はこうです。

手術治療が基本治療である内膜症において、ホルモン治療、すなわち 1 相性低用量ピル・黄体ホルモン剤・ダナゾール剤・GnRH アゴニスト剤のベネフィットは、同等です。もちろん、使用直後の病勢低迷効果には差がありますが(GnRH アゴニストが有力)、10 年~30 年という慢性疼痛疾患において、その種の価値は意味をもちません。これは、「患者に意味ある EBM」とでも命名すべき当事者視点で、いかなる医学的 EBM より上位に位置すると考えます。

ホルモン治療とは、「排卵を止める、ホルモン分泌大変動刺激をなくして一定化する」この 2 点で、内膜症の病勢を鎮め、薬物治療をしないことと比べて病巣と癒着の進展や術後の再発を遅らせることをねらい、優良な保存手術までか、次回の優良な手術までの期間、利用する治療法なのです。

医学界の EBM としては、両剤の疼痛改善効果のコホースタディーがあり、ダナゾール剤が使用後約 6 カ月、GnRH アゴニスト剤は使用後約 5 カ月で、元の木阿弥です(Miller JD, Show RW, Casper RF, et al. Fertil Steril 1998;70:293-296、中間発表は 94 年にあった)。

また、内膜症性不妊において、両剤は全く効果がなく、使用期間は妊娠の機会を奪っているだけというメタアナリシスも出ています(Hughes E, et al. Cochrane Database Syst Rev 2000)。

### ((5)GnRH アゴニスト剤のリスク、の補足)

さて、ここからが重要ですが、黄体ホルモン剤・1 相性低用量ピル・中用量ピル・ダナゾール剤・GnRH アゴニスト剤のリスクには、恐ろしいほどの差があります[資料 4 の 7 番、8 番]

低用量ピルは健康な女性が何年使ってもいい生活改善薬で、妊娠のごく初期のようなホルモン環境になります。いっぽうのダナゾール剤は 4 カ月まで、GnRH アゴニスト剤は半年までの安全性しか添付文書で保証されていない薬で、閉経前後~老年期のホルモン環境におとしこみます。

とくに GnRH アゴニスト剤で最強のリュープリンは、前立腺がんと閉経前乳がんの術後再発予防ホルモン剤でもありませんから、閉経してしまうという副作用まである強烈な劇薬指定です。

ホルモン剤は体内に入った分きっちり作用・副作用しますから、リュープリンの場合は、エストロゲンを測定不能域(10

ピコグラム以下)に半年以上も低迷させた分(半年使用後も1~3カ月は低迷状態)骨量減少(胸椎骨折、肩の亜脱きゅう、両ひざの脱きゅう、脛骨萎縮により歩行不能等で教職を失い、4級障害認定になったケースあり)脂質代謝悪化(たった数カ月使用で30歳なのに総コレステロール値300になり、以後高脂血症治療のケースあり)ほかのさまざまな問題は必然です。

これらはほとんど検査されないため、患者は知らないことが大半ですが、世界一 GnRH アゴニストを使われてきた私たちの閉経後・60代・70代・80代の健康度が不安でしかたありません(2010年~2020年代ごろには、90年代に GnRH アゴニスト剤を多用された女性たちの老年期調査をしてみたい)。

たとえば、リュープリン 1.88 で発現頻度が高くかつ問題な副作用は[資料4の8番]情緒不安定(33~50%)、疲労倦怠感(37~44%)、うつ状態(26~38%)、いらいら(23~38%)、頭痛(31~36%)、脳の老化の指標となる注意力低下(12~20%)や記憶力低下(16~17%)などで、明らかに仕事にも日常生活にも家族関係にも多大な障害をもたらしています。

また、視床下部・脳下垂体を抑制する薬ですから、他のホルモン分泌や自律神経系にも作用・副作用が及び、血糖値の上昇や糖尿病の発症、甲状腺ホルモン分泌異常ほかも起こります。他にも、片耳の難聴(数年経過しても戻らず)、目が開けられない(半年~1年でほぼ改善)、顔面マヒ(何年も残る)など、実にさまざまです。

これらの多彩な副作用(治療薬すべての添付文書掲載の副作用はちょうど100種類)と後遺症は、内膜症の薬物治療から発生した新たな医原病で、生活のQOLが悪化するだけでなく、労働困難に陥り、生活の糧を失うこともあり、家族関係を崩壊させることもあるのです。

最近、アメリカでは、TAP社(アメリカでの武田薬品系列会社)が著名医師を活用して内膜症の新しい治療方針を提唱しているのですが、それはまさしく、日本で80年代後半から延々と行われてきた確定診断前の GnRH アゴニスト使用なのです。ところが、日本の半年使用ではなく、3カ月だけ使ってみようということで、体格の小さい日本人より縮小使用というのですから、大矛盾です。最初の腹腔鏡手術(確定診断兼第1回保存手術治療)の前に、1相性低用量ピルを使うのもいいが、GnRH アゴニストを3カ月使ってみるのもいいじゃないかという、「or」提案です。

しかし、Endometriosis Association(アメリカに本部のある世界最大の子宮内膜症協会、会員は66カ国に2万5千人)からの情報によると、長く安全な治療をしてきた大半の医

師や患者には、あまり受け入れられていないようです。

## ((6)過剰な高額医療、の補足)

80年代~90年代は薬価差益で病院・医院が潤っていた時代ですが、日本の内膜症の薬物治療は、まさにその落とし子のような処方仕方です。病院の薬価差益がほぼなくなった現代では、むしろ製薬企業の利益は上がっているのではないのでしょうか。

さらに、副作用や後遺症で新たな医療を必要とし、産婦人科や他科での診断・治療にさらに時間とお金を奪われます。たとえば、作用・副作用緩和のためのエストロゲン剤、プロゲステロン剤、漢方薬、鎮痛剤、抗うつ剤、抗不安剤、自律神経調整剤など、疾患や異常の治療として、抗うつ剤、抗不安剤、高脂血症治療剤、降圧剤、カルシウム剤、骨粗鬆症治療剤など、心理カウンセリング、理学療法やりハビリなども。

日本の特異的な内膜症の薬物治療(ホルモン治療)は、私たちの過去と現在と将来の健康を障害するだけでなく、使用時には高額な薬剤費を消費し、さらに副作用や後遺症の治療のために新たな医療費を消費し、私たちの懐と日本の保険医療財政を圧迫し続けているのです。

## ((7)の日本の内膜症における低用量ピルの問題、の補足)

日本では、99年9月以降、内膜症の薬物治療の選択肢の一つにやっと低用量ピルが加わりましたが、全国11000人の産婦人科医は日本以外の内膜症医療を知らなさすぎて、内膜症や低用量ピルの専門医やJEMAがたびたび医学雑誌や書籍やマスメディアやインターネットなどで世界の標準治療薬だと紹介しているのに、さらに情報を知った患者本人が低用量ピルを選択したいと主治医に申し出ているのに、処方の伸びは非常にゆるやかなです。

また、処方する場合も大半が3相性低用量ピルのため、1相性低用量ピルと比べて、服用中も下腹部痛や不正出血が多く、最終週になるとPMS(月経前症候群)が出現し、休薬中の消退出血量が多いために経血排出に伴う下腹部痛が明らかに強いです。

なんとといっても、世界のどんな医学文献を見ても、3相性低用量ピルを内膜症治療に使った文献はほとんどみだりません。みなあたり前のように、1相性低用量ピルです。