

ダナゾール療法が奏功した尿管膀胱 エンドメトリオーシスの1例

神鋼病院泌尿器科 (医長: 山中 望)

藤澤 正人, 山中 望

DANAZOL THERAPY FOR ENDOMETRIOSIS OF THE BLADDER AND URETER: A CASE REPORT

Masato Fujisawa and Nozomu Yamanaka

From the Department of Urology, Shinko Hospital

Endometriosis of the urinary tract is uncommon. A thirty-year-old woman was referred to our hospital, complaining of macrohematuria. Intravenous pyelography (IVP) showed bilateral hydronephrosis. Cystoscopic examination revealed a mass around the bilateral ureteral orifice. Danazol therapy was commenced. After 6 months of therapy, IVP showed the improvement of hydronephrosis of left kidney and cystoscopy revealed the resolution of most of the mass in the bladder. For definite diagnosis and treatment, danazol therapy is considered to be effective for endometriosis, but if secondary fibrosis has occurred, surgical treatment may be necessary.

(Acta Urol. Jpn. 36: 683-686, 1990)

Key words: Endometriosis, Danazol, Ureter, Bladder

緒 言

子宮内膜症は泌尿器科領域では比較的稀ではあるが尿路の閉塞をしばしば引き起こし腎機能障害をきたすため、留意しておくべき疾患である。Gardner¹⁾は尿管エンドメトリオーシスに対しダナゾール療法を施行し軽快した1例をすでに報告しており、われわれも診断の目的を兼ねたダナゾール療法が奏功した膀胱尿管エンドメトリオーシスの1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 30歳 女性

主訴: 肉眼的血尿

現病歴: 1988年9月28日より肉眼的血尿、頻尿、排尿痛、および残尿感を自覚し、翌日近医受診し膀胱炎の診断にて抗菌剤等の治療を受けるも症状が増悪するため10月2日当科を受診した。IVPにて両側水腎症を認め、膀胱鏡にて両側尿管口周囲を中心として粘膜が全体的に発赤し、浮腫状であったため精査加療の目的で入院となった。

既往歴、家族歴は特記すべきことなし。

入院時現症: 両側腹部に持続的に鈍痛を認めた、身長 163 cm, 体重 68 kg, 血圧 112/60, 脈拍 72/分, 体

温 36.1°C。月経は規則的で、月経過多など見られない。24, 26歳時に正常分娩。

入院時検査成績: 血液所見では白血球数が 12,200/mm³ と高値を示す以外異常を認めなかった。また、血液生化学所見では CRP が 3.5 mg/dl と高値を示す以外異常を認めなかった。

尿所見: 肉眼的血尿, pH 6.5, 糖 (-), 蛋白 (-), 潜血 (卅); 尿沈渣, 赤血球 (卅), 白血球 (卅), 上皮 (-), 円柱 (-)。尿一般細菌培養; Candida (属) 9×10³/ml, 尿結核菌培養; 陰性。尿細胞診; Class II 3回

産婦人科学的検索: 子宮は内診上正常大で、明らかに子宮内膜症を疑わせる所見はないが完全には否定できず。

X線検査所見: 初診時 KUB にて結石、石灰化等の異常陰影認めず、IVP にて両側軽度の水腎症を認め (Fig. 1) 1989年10月12日および24日の IVP では左水腎症はやや軽度となっていたが月経終了直後の同年11月14日の IVP では再び両側の水腎、尿管著明となり、水腎症は経時的に変化した (Fig. 2)。また、IVP 上両側尿管下部に狭窄を疑わせる像が認められた。この時点での軟性尿管鏡では右尿管狭窄部位の尿管粘膜は正常で発赤、浮腫状変化は認めず、尿管外よ

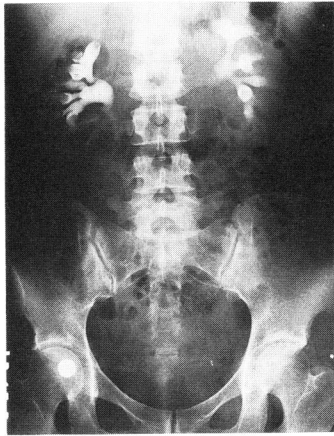


Fig. 1. IVP demonstrated bilateral hydronephrosis.

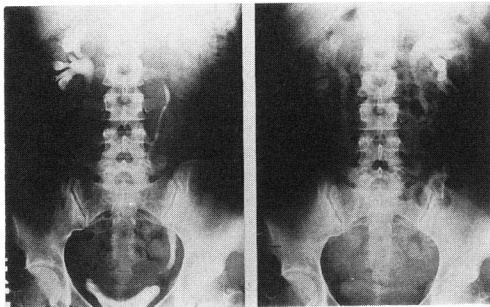


Fig. 2. The degree of the dilatation of the pelvis and ureter changed during menstrual cycle. (Lt; Oct., 12, 1989; Rt; Nov., 14, 1989)

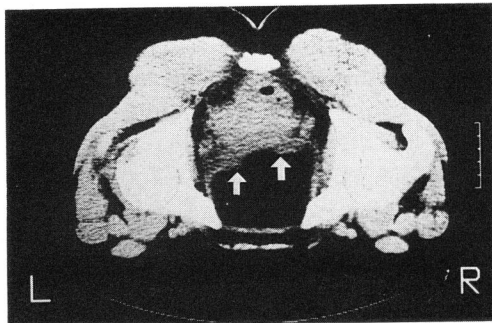


Fig. 3. CT showed a small protrusion of the posterior wall.

りの圧迫と考えられた。骨盤部 CT (10月6日) では膀胱後壁に軽度の突出を認め、子宮はやや腫大しているが他に異常所見を認めなかった (Fig. 3)。

膀胱鏡所見: 10月6日施行した膀胱鏡で膀胱粘膜に両側尿管口周辺を中心として濾胞性の腫瘍性病変を認め発赤し、浮腫状であった (Fig. 4)。月経時に腫瘍

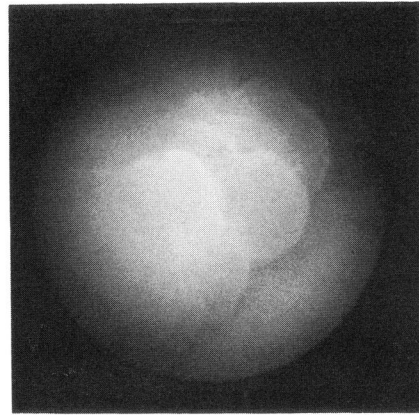


Fig. 4. Cystoscopic examination revealed cystic mass around bilateral ureteral orifice. This is left ureteral orifice.

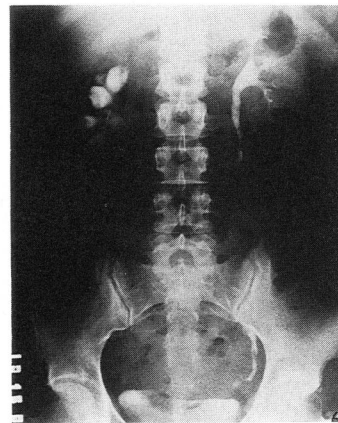


Fig. 5. IVP revealed the resolution of dilatation on left side 6 months after danazol therapy. Right hydronephrosis was still observed.

の増大傾向あるいは色調の変化は観察できなかった。膀胱粘膜生検では炎症像のみで慢性膀胱炎の診断であった。

入院時抗菌剤投与により症状が軽快しなかったこと、水腎症が寛解したり月経時に増悪したりすること、尿管下部に狭窄が疑われること、および膀胱粘膜の発赤、浮腫状の変化が認められることにより尿管および膀胱のエンドメトリオーシスを最も疑い診断の意味も兼ねて1989年11月21日よりダナゾール療法 (300 mg/day) を開始した。1ヵ月後、IVPにて左水腎症は著明に改善し腎盂腎杯の拡張を認めず、右水腎症もやや軽快した。治療開始2ヵ月後、側腹部痛は消失し他の症状も軽快したが顕微鏡的血尿は持続していた。5ヵ月後、さらに6ヵ月後も右水腎症は依然認められるものの左腎は水腎症を呈さなかった (Fig. 5)。膀

膀胱内の粘膜病変も著明に改善し治療開始約6カ月後右尿管口周辺に一部粘膜の浮腫状変化を認めるのみであった。ダナゾール療法は6カ月間行い現在中止し経過観察中である。現在のところ腎機能は総合的な検査にて異常を認めないが水腎症の持続している右腎はより慎重に経過観察を行い水腎症が増悪する場合は外科的療法も必要であると考えている。

考 察

泌尿器科領域における子宮内膜症は Abeshouse ら²⁾の報告によると本疾患の2.4%を占め、そのほとんどが膀胱に発生しており、尿管、腎、尿道に発生することは少ない。この疾患の成因については一定した見解は得られていないが最も広く受け入れられているのは retrograde menstrual implantation によるという説であり³⁾、その他、胎生説、化生説なども成因の一つとして挙げられている。

疾患についての文献的考察は諸家より数多くなされているので一応の概略を記すにとどめる。好発年齢は20~30代の女性に多く、ほとんどが閉経前の女性であるが、閉経後にも発生することがある。症状として尿管エンドメトリオーシスでは側腹部痛、月経困難、血尿などが多く、膀胱エンドメトリオーシスでは血尿、頻尿、排尿痛が主で、月経時に発現したり、増悪することが多い。われわれの症例では年齢は30歳で最も多い年齢分布にはいると考えられた。症状は月経周期に対応することなく、小山ら⁴⁾も月経周期と症状発現の関係のみられなかった膀胱エンドメトリオーシスの1例を報告している。今回、特徴的でかつ、診断の一つの手がかりとなったのは腎盂、腎杯の拡張の程度が変化して月経直後の IVP では著明な水腎症を呈していたことがある。このようにわれわれの症例で見られたように IVP 所見が変化することがあり、IVP 所見を経時的に観察することは診断上有用と考えられた。また、多くの症例に見られるように臨床症状、膀胱鏡所見が月経周期に対応して変化することも留意しておくべきである。

治療法としては現在までエンドメトリオーシスに対して手術療法、ホルモン療法、放射線療法などが行われてきたが大部分手術療法である。尿管⁵⁾に対しては尿管剝離術、尿管部分切除術、尿管部分切除+尿管膀胱新吻合術が主であり、腎機能障害例では腎尿管摘出術もおこなわれている。膀胱^{6,7)}に対しては膀胱部分切除術が大部分である。われわれはホルモン療法を行ったが、これについて概説する。1934年 Wilson ら⁸⁾が1)アンドロゲン療法を始めて以来2)エストロゲ

ン療法、3)プロゲステン療法^{9,10)}、4)プロゲステン+エストロゲン療法(偽妊娠療法)¹¹⁻¹³⁾、5)ダナゾール療法(偽閉経療法)¹⁴⁻¹⁸⁾、6)ブセレリン(LH-RH analogue)が行われてきた。これらのうち4)、5)、6)が現在一般的である。プロゲステン+エストロゲン療法は1958年 Kistner¹¹⁾により始められた以後広く用いられてきた。また、最近、Barbieri ら¹⁷⁾はダナゾールによる長期治療を行い有効であることを報告している。現在までに膀胱および尿管に対してホルモン療法単独にて治癒した症例は欧米、本邦併せても数少ないが、欧米では Labelle ら¹²⁾が尿管エンドメトリオーシスに対して、Iwano ら¹³⁾は膀胱エンドメトリオーシスに対して偽妊娠療法を施行し有効であったとしている。また、1981年 Gardner ら¹⁾が尿管エンドメトリオーシスに対してダナゾール療法を行い治癒せしめている。本邦でも尿管エンドメトリオーシスに対するダナゾール有効例¹⁵⁾が最近報告されており、膀胱エンドメトリオーシスに対して1978年にプロゲステン療法を行い有効であった症例¹⁰⁾と最近ダナゾール療法が有効であった症例¹⁸⁾が報告されている。われわれが用いたダナゾールは17 α -ethinyl testosterone の誘導体であり主として性中枢に作用しゴナドトロピンの分泌を抑制し内膜の萎縮、変性をきたすといわれている。男性化作用は弱く、ほとんど問題にならないが注意は必要である。副作用¹⁹⁾として97.2%に体重増加、27.8%に低エストロゲン作用による紅潮、25%に頭痛、22%に産創、13%に筋けいれんが見られる。通常200~800 mg/day で3~11カ月間投与した報告が見られる。ホルモン療法はその発生活動が比較的最近であると考えられ、急性期であれば最も有効である。しかし、癒着や繊維化をすでに引き起こしている症例には無効でありこのような場合にはしばしば手術療法を必要とする。従って症例の選択が必要である。さらに、その患者の年齢、挙児を希望しているかどうかを十分考慮し慎重に治療法を選択すべきである。有効例でも腎機能など十分な観察が必要であり無効例に対してはいたずらに治療期間を延長せず外科的療法を考慮することが非常に大切である。われわれの症例では診断的治療の意味でまずホルモン療法のひとつであるダナゾール療法を施行し、左水腎症と膀胱の腫瘍は著明に改善したが右水腎症はあまり改善されずダナゾールに反応しにくいと考えている。腎機能検査では異常なく保存的に経過観察中であるが、増悪する場合は外科的療法を考慮すべきであると考えている。再発についてもやはり注意が必要で一度寛解していても再び増悪した症例を Pittway ら²⁰⁾は報告してい

る。諸家の報告によれば再発率は31.7%であった²¹⁾。

最後に癌化の問題である。吉村ら²²⁾は膀胱の子宮内膜症が悪性化傾向を示した1例を報告している。また、腺癌や adenoacanthoma²³⁾ へと移行する可能性のあることを留意しておかなければならない。さらに、移行上皮癌を伴った膀胱エンドメトリオーシスも報告されており十分な観察が必要である²⁴⁾。

本症例は手がかりとなる所見が少なく診断が困難であったが診断的意味を兼ねたダナゾール療法が奏功し臨床症状と併せてエンドメトリオーシスの診断がついた1例であり、ダナゾール療法のエンドメトリオーシス診断における有用性を示した症例とも考えられた。

本論文の要旨は第128回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Gardner B and Whitaker RH: The use of danazol for ureteral obstruction caused by endometriosis. *J Urol* **125**: 117-118, 1981
- 2) Abeshouse BS and Abeshouse G: Endometriosis of the urinary tract. A review of the literature and a report of four cases. *J Int Col Surg* **34**: 43-63, 1960
- 3) Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* **14**: 422-469, 1927
- 4) 小山雄三, 木村 哲, 飯野孝一, 毛利 誠, 栗林宣雄: 非定型的臨床症状を呈した膀胱エンドメトリオーシスの1例. *臨泌* **37**: 267-271, 1983
- 5) Klein RS and Cattolica EV: Ureteral endometriosis. *Urology* **13**: 477-452, 1979
- 6) Moore JG, Hibbard LT, Growdon WA and Schiffrin BS: Urinary endometriosis: enigmas in diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* **134**: 162-172, 1972
- 7) Neto WA, Lepes RN, Cury M, Motelatto NID and Arap S: Vesical endometriosis. *Urology* **24**: 271-274, 1984
- 8) Wilson L: Action of testosterone propionate in a case of endometriosis. *Endocrinology* **27**: 29, 1940
- 9) Pickens AG, John BH and Paul G McDonough: Progestin reversal of ureteral endometriosis. *Obstet Gynecol* **57**: 665-667, 1981
- 10) 高村高暁, 高村孝夫, 松野 正, 黒田一秀: 膀胱エンドメトリオーシスのホルモン療法有効例. *臨泌* **32**: 879-882, 1978
- 11) Kistner RW: The use of newer progestins in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* **75**: 264-278, 1958
- 12) Lavwille KJ, Melman AW and Cleary RE: Ureteral obstruction owing to endometriosis: reversal with synthetic progestin. *J Urol* **116**: 665-666, 1976
- 13) Iwano JH and Ewing GE: Endometriosis of the bladder. *J Urol* **100**: 514-615, 1968
- 14) Rivlin ME, Krueger RP and Wiser WL: Danazol in the management of ureteral obstruction secondary to endometriosis. *Fertil Steril* **44**: 274-276, 1985
- 15) Matsuura K, Kawasaki N, Oka M, Gisao II and Maeyama M: Treatment with danazol of ureteral obstruction caused by endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* **64**: 339-343, 1985
- 16) 渡辺俊幸, 南方茂樹, 北川道夫: 尿管エンドメトリオーシスの2例. *泌尿紀要* **35**: 315-321, 1989
- 17) Barbieri RL, Evans S and Kistner RV: Danazol in the treatment of endometriosis: analysis of 100 cases with a 4-year follow-up. *Fertil Steril* **37**: 737, 1982
- 18) 亀岡 博, 市川靖二, 佐川史郎: 膀胱エンドメトリオーシスの1例. *泌尿紀要* **29**: 1339-1344, 1983
- 19) Van Zyl JA, Muller MA and Van Niekerk WA: Danazol in the treatment of endometriosis externa. *S Afr Med J* **58**: 591-598, 1980
- 20) Pittaway DE, Daniell JF, Maxson WS, Winfield AC and Wentz AC: Recurrence of ureteral obstruction caused by endometriosis after danazol therapy. *Am J Obstet Gynecol* **143**: 720-722, 1982
- 21) 滝 一郎, 永田行博: 子宮内膜症の診断と治療. *産婦の世界* **32**: 1397-1405, 1980
- 22) 吉村三郎, 伊藤庸二: 膀胱エンドメトリオーシス悪性化の一例. *癌* **42**: 334-335, 1951
- 23) Novak ER, Jones GS and Jones HW Jr: Endometriosis. In: Novak's textbook of gynecology. 8th. ed. p474, The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1970
- 24) 平賀聖悟, 内島 豊, 東 四雄, 武田裕寿, 江崎行芳: 移行上皮癌を伴った膀胱エンドメトリオーシス. *癌の臨床* **23**: 65-73, 1977

(Received on September 29, 1989)
(Accepted on December 23, 1989)