

子宮筋腫に対するレルゴリクス投与に伴う 更年期様症状に対する加味逍遙散の臨床効果

滋賀医科大学 産科学婦人科学講座 (滋賀県) 高橋 顕雅

子宮筋腫に対する諸症状に対する治療として、経口ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 受容体拮抗薬の使用が増加している。しかし、GnRH誘導体と同様に更年期様症状を呈することもあり、服薬アドヒアランスの低下が危惧される。当院においてレルゴリクスの内服により出現した更年期様症状に対して、加味逍遙散を使用し、良好なコントロールができた症例を経験したため、その治療経験を報告する。

Keywords 子宮筋腫、月経困難症、更年期様症状、加味逍遙散

はじめに

子宮筋腫は、子宮より発生し、エストロゲンに依存して増殖する良性腫瘍である。子宮筋腫により、過多月経、下腹部痛、腰痛などの諸症状を認める際、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 誘導体あるいはGnRHアゴニスト製剤が使用される。酢酸リュープロレリンや酢酸ブセレリンは注射製剤であることから、近年では、経口GnRHアンタゴニストであるレルゴリクスの使用頻度が上昇している。これらの薬剤は、エストロゲン分泌抑制作用を有し、子宮筋腫の縮小効果を認める一方で、低エストロゲン状態に基づくほてりやのぼせといった更年期様症状が発現しやすい。漢方製剤である加味逍遙散 (以下、KSS) は、イライラ、不眠、冷え性など更年期症状として代表的な神経症状に頻用され、更年期女性の各症状を改善することが報告されている。

レルゴリクスの内服により出現する更年期様症状に対して、KSSの内服を追加し、副作用軽減効果があるかを簡略更年期指数 (SMI) (表1)¹⁾を用いて評価を行い、一定の効果を上げられた症例を経験したので報告する。

対象と方法

2024年1月から8月の間に当院を受診し、子宮筋腫の治療目的にレルゴリクスの内服を開始された患者のうち、更年期様症状が出現した患者にクラシエ加味逍遙散エキス細粒 6.0g/日 (1日3回) の追加投与を行った。レルゴリクスおよびクラシエ加味逍遙散エキス細粒を4週間以上内服できた症例を対象に、投与前と投与後のSMIを評価した。

本研究は、滋賀医科大学研究倫理委員会の承認 (承認番号: R2022-042) を得て実施した。

表1 簡略更年期指数 (SMI)

症状	症状の程度				点数
	強	中	弱	無	
1 顔がほてる	10	6	3	0	
2 汗をかきやすい	10	6	3	0	
3 腰や手足が冷えやすい	14	9	5	0	
4 息切れ、動悸がする	12	8	4	0	
5 寝付きが悪い、または眠りが浅い	14	9	5	0	
6 怒りやすく、すぐイライラする	12	8	4	0	
7 くよくよしたり、憂うつになることがある	7	5	3	0	
8 頭痛、めまい、吐き気がよくある	7	5	3	0	
9 疲れやすい	7	4	2	0	
10 肩こり、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0	
合計点					

結果

患者背景

評価できた症例は6例あり、年齢中央値は44.5歳 (41-47) であった。投与期間中央値は101日 (71-190) であり、この間レルゴリクスの投与を継続でき、すべての症例で子宮筋腫の縮小効果を認めた (表2)。また、すべての症例において、薬剤による血液学的毒性は認めなかった。

表2 患者背景

年齢	44.5歳 (41-47)
身長	158.9cm (154.3-166.4)
体重	54.5kg (48.7-67.6)
BMI	21.89 (19.50-27.18)
KSS投与期間	101日 (71-190)
レルゴリクス投与前筋腫最大径	72.70mm (61.73-99.13)
レルゴリクス投与後筋腫最大径	67.34mm (59.26-89.09)

n=6、値は中央値 (範囲) で示す

SMIの推移

投与前と比較して投与後のSMIは低下していた(図1)。症状の詳細を検討すると、冷え、寝つきが悪い、イライラ、くよくよ、頭痛、肩こりに対して数値の低下を認めたが、一方で、ほてり、発汗といった血管運動神経障害については数値が上昇した(図2)。

症例1

43歳。2妊2産。子宮筋腫および子宮内膜症による月経困難症のため、当院に紹介。挙児希望なく、手術加療を選択された。手術待機期間中にレルゴリクスの投与を開始した後、更年期様症状が出現したため、KSSの追加投与を開始した。子宮筋腫の縮小を認め、月経困難症は消失した。SMIは投与前34点から投与後25点に低下した。もともと存在した手足の冷え、イライラ感、くよくよ感といった自律神経症状が消失し、血管運動神経障害は出現したが、無理なくレルゴリクスの投与が継続できた。4ヵ月間投与を行い、ロボット支援下子宮全摘術および両側卵管切除術を

施行。術後も自律神経症状を安定化する目的にKSSの内服を継続している(表3)。

考察

KSSは、精神的ストレスによる機能失調に対する配慮と四物湯の方意を兼ね備えた逍遙散に、清熱薬である牡丹皮・山梔子加わったものであり、虚弱体質な婦人で、肩こり、疲れやすい、精神不安などの精神症状に対して適応があるとされている。更年期症状に対して、最も頻用される方剤であり、その効果については、ホルモン補充療法(HRT)を対照としたランダム化比較試験(RCT)において、入眠障害、興奮・イライラ、めまい、手足のしびれがHRTよりも有効であることが示されている²⁾。

レルゴリクスを投与することは、子宮筋腫、子宮内膜症に関わる諸症状に対して、治療効果が示されており、手術加療を行う症例においては、術前の貧血症状の改善、月経困難症の改善など多くの効果を示す。一方で、レルゴリク

図1 KSS追加投与前後でのSMI

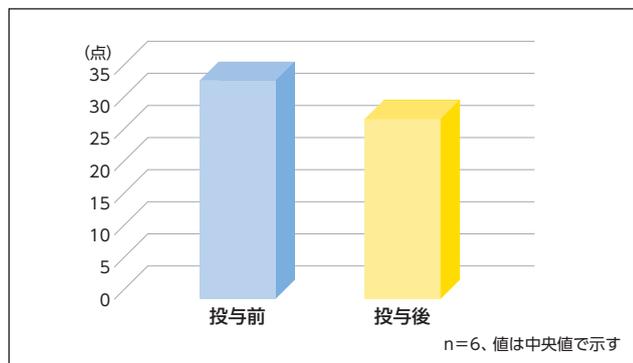
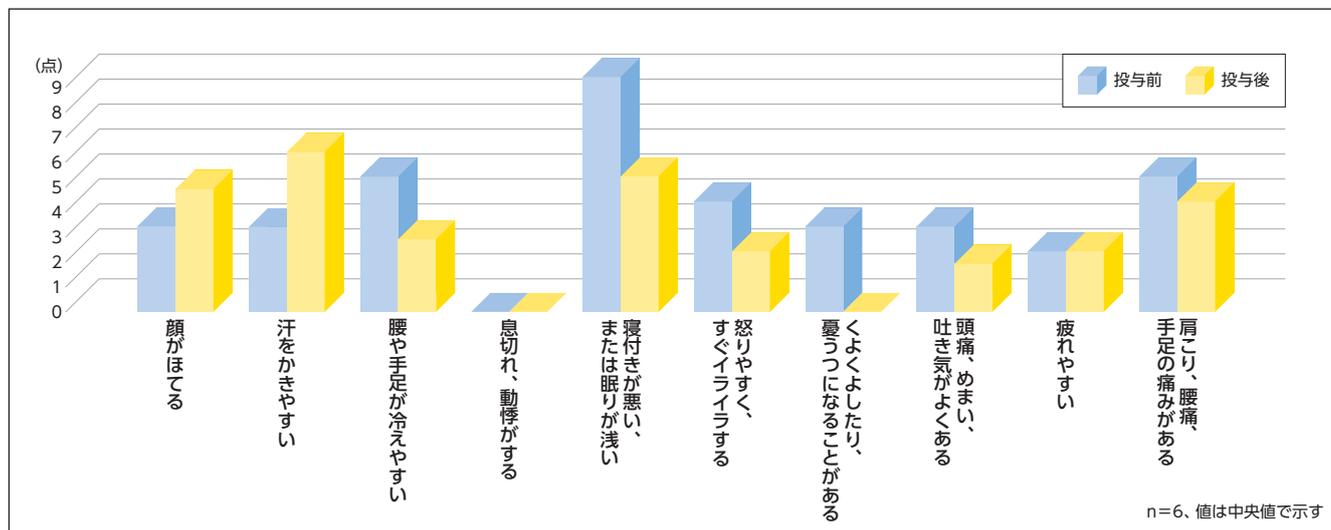


表3 症例1におけるKSS追加投与前後でのSMIの評価

	投与前(点)	投与後(点)
SMI(合計点)	34	25
1 顔がほてる	0	6
2 汗をかきやすい	3	6
3 腰や手足が冷えやすい	5	0
4 息切れ、動悸がする	0	0
5 寝つきが悪い、または眠りが浅い	14	5
6 怒りやすく、すぐイライラする	4	0
7 くよくよしたり、憂うつになることがある	3	0
8 頭痛、めまい、吐き気がよくある	0	3
9 疲れやすい	0	0
10 肩こり、腰痛、手足の痛みがある	5	5

図2 KSS追加投与前後でのSMIの評価



スによる低エストロゲン状態に起因した副作用として、ほてり、頭痛、発汗、うつ状態などの更年期様症状があり、内服の継続が難しい症例も時に経験する³⁾。特にレルゴリクスの投与により精神不安が生じた場合、患者の手術への意欲低下を経験しており、手術前の患者の不安や抑うつを取り除き、手術を受けられる状態までつなげることが重要である。

そこで、われわれはレルゴリクス投与時の副作用軽減目的にKSSを追加投与している。少数例での検討ではあるが、KSSの追加投与前後でのSMIを比較すると、低下が認められた。また、症例によっては、寝つきの悪さ、イライラやくよくよ感といった自律神経失調に伴う症状について効果を示し、頭痛や肩こりという運動器系障害に対しても一定の効果を示した。このことから、KSSは手術に向かうまでの患者の意欲の維持にも効果を示した可能性がある。今回、KSSを追加投与した症例を報告したが、一方で、レルゴリクス内服開始時にイライラや不安、冷えなどの自律神経失調の症状がみられた患者については、レルゴリクスによる更年期様症状の副作用発現の抑制や軽減を期待し、レルゴリクスおよびKSSの同時投与を行う場合もある。

どちらのタイミングでKSSを投与すべきかは、同時投与の症例数がまだ少ないため今後の検討課題であると考ええる。

本方剤は不足した「血」を補う作用と「気」を下げてめぐらせる作用があり、これらの作用が自律神経症状の改善、頭痛や肩こりの改善につながった可能性がある。また、KSSの薬理作用として、GABA_A受容体の活性化を介した抗不安作用や⁴⁾、オレキシン分泌制御を介した抗ストレス作用が報告されている⁵⁾。既報では更年期障害患者に対して、KSSが血管運動神経症状や精神神経症状を改善したという報告があり⁶⁾、臨床場面において婦人科系の不定愁訴に対して広く用いられる処方である。さらに、今回使用したクラシエ加味逍遙散エキス細粒は、精油成分の保持が製造工程の段階で工夫されている。精油成分には、過剰なストレスによる緊張や不安感を取り除く作用についての報告があり⁷⁾、これらの作用も寄与した可能性が示唆される。

レルゴリクス投与時にKSSを追加することにより自律神経失調症状の改善効果が期待でき、症例によっては、著明な効果を示すことがあるため、レルゴリクスの内服忌避症例を減らす一つの手段になると考える。

【参考文献】

- 1) 小山二夫 ほか: 更年期婦人における漢方治療: 簡略化した更年期指数による評価. 産婦人科漢方研究のあゆみ 9: 30-34, 1992
- 2) 樋口 毅 ほか: 更年期障害の諸症状に対する加味逍遙散-ホルモン補充療法効果比較. 日本女性医学学会雑誌 20: 305-312, 2012
- 3) Osuga Y et al.: Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. Fertil Steril 112: 922-929, 2019
- 4) 岡 孝和 ほか: 加味逍遙散の抗ストレス作用とストレス関連疾患に対する効果. 漢方と最新治療 12: 66-68, 2003
- 5) 渡辺大士 ほか: オレキシン分泌の制御を介した加味逍遙散の抗ストレス作用. 昭和学術誌 77: 146-155, 2017
- 6) 大石 曜 ほか: 更年期抑うつ症状に対するSSRIと漢方治療との併用効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 25: 80-82, 2008
- 7) 与茂田敏 ほか: 加味逍遙散料の精油成分に関する研究. phil漢方 63: 30-32, 2017