

乳清ミネラルの月経困難症特に子宮内膜症に対する治療効果の検討

東京大学大学院医学系研究科国際生物医科学 助教授 福岡 秀興

要約

月経困難症は20-40代女性の約3名に1名に生じており、これによる半年間の労働損失は1890億円に達するとまで言われている。多様な疾患がその原因にあるが、子宮内膜症、慢性子宮傍組織結合組織炎はその原因疾患として重要である。しかしなお的確な治療法は無いと言ってよい。牛乳からチーズを作成した後に残るものより作成した乳清ミネラルを投与して、これら疾患に対する効果を検討した。その結果、子宮内膜症の軽症例では本剤の服用のみで子宮内膜症マーカーの低下を認め、重症例ではダナゾール（中等量）との併用でその低下をみた。その作用機序は不明なるも、治療効果を有することを示唆する結果を得た。さらに慢性子宮傍結合組織炎に対しても炎症を軽減治癒することを見出した。共に月経困難症は著しく軽減された。今後その作用機序を含め検討をおこなう緊急性が高い。

A, 緒言

浜田雄行氏は、電気製品製造会社工場に勤務する重症の月経困難症を呈する女性76名を対象として、乳清ミネラル付加特殊調整ミルク（MM300）を1年間飲用させ、その効果をみた。その結果、鎮痛剤服用量、勤務中の健康管理室における一時休養時間数、月経困難による休暇日数の減少（ $p < 0.01$ ）をみたことを報告した（1）。この報告は場合によれば、考え難いことではあるが、MM300が子宮内膜症に対する治療効果を有する可能性があることを示唆するものではないかと我々は考えた。そこでMM300を錠剤化した乳清ミネラルを作成し、その効果を検討した。平成11年には子宮内膜症を呈する少数例を対象として、予備的な検討を行った。その結果、子宮内膜症マーカーであるCA125及びCA19-9の正常化、更に月経困難症症状の消失を確認することが出来た。即ち乳清ミネラルは子宮内膜症に対する治療効果を有する可能性を示唆する結果を得たのである。そこで平成12年には、症例数を増やしその効果を検討した（2）。その結果その仮説があり得ることではないかと思われる結果を得た。そこで、本剤に子宮内膜症の治療効果があるか否かにつき、本年度は更に症例数を増やして検討した。

子宮内膜症は現在多くの女性が罹患すると共に罹患患者数の急激な増加傾向がある。その結果QOLを著しく阻害し、しかも難治性の疾患であり、治療しても再発率は高く、不妊症の大きな原因疾患でもある。そのため全世界で、安全で確実なその治療薬剤の創薬にしのぎが削られている。それ故、もし本剤にそれが期待できるとすれば、更に症例を増やしていくことが今後の緊急の課題である。子宮内膜症は大きな不妊原因でもある。しかし特記すべき成果とした、我々の症例中、乳清ミネラル服用により子宮内膜症マーカーの低下した後に妊娠に至った例が現れた事である。症例数が少なく結論を

出すには早いですが、この成果は子宮内膜症の治療効果を確実に有することを示す事象であるといえる。

さらに鎮痛剤を必要とする月経困難症のうち、子宮内膜症を否定できた慢性骨盤腹膜炎（子宮傍結合組織炎）を対象に、乳清ミネラルを投与した。今までの投与例では、比較的短時間で月経困難症は軽快し、鎮痛剤の服用は中止するに至っている。内診所見上、炎症所見は軽快消失する例が大部分であった。慢性骨盤腹膜炎の治療は抗生剤を比較的長時間間歇的に投与することが基本である。しかし本剤に抗生剤と同じく、あるいはより切れ鋭い効果があることを示唆するものである。そこで本剤の慢性骨盤腹膜炎に対する効果についても症例を増やし、検討を加えた。同時に乳清ミネラルの主成分はカルシウムであるので、このカルシウム自体にその効果がある可能性も考えられる。例えば月経前困難症は原因不明とされてきたが、最近二次性副甲状腺機能亢進症であることが明らかとなり、この方々に大量のカルシウム服用が薦められており、著効が認められている。この例が示すように、慢性炎症に対してカルシウムが効果を発揮している可能性も考慮すべきである。そこで炭酸カルシウムを対照剤として、炎症に対する効果を比較した。

B, 調査・研究計画及び方法

対象：子宮内膜症を診断（腹腔鏡診断は施行していないが、内診所見、子宮内膜症の特異マーカーであるCA125またはCA19-9の高値例）して、インフォームドコンセントを得ることが出来た25例に、錠剤化乳清ミネラルを1日12錠（カルシウムとして600mg）を服用してもらい、同時に月経困難症カルテを記載しながら、経過を観察する。なお対照疾患として、子宮内膜症を否定し得た（CA125及びCA19-9の低値）、月経困難症を呈する慢性骨盤腹膜炎（子宮傍結合組織炎）患者で、インフォームドコンセントが得られた31例に、抗生物質を投与せず（通例の治療は本症に対し、抗生剤を長期に間歇的に投与する）、本剤のみを投与して自覚する月経困難の程度及び内診所見の推移をみた。また対照群として慢性骨盤腹膜炎でインフォームドコンセントを得られた11例に、炭酸カルシウム（一日600mg）を投与し同様の検討を行った。

以下の3点を検討した。

- (1) 子宮内膜症のマーカーであるCA125及びCA19-9を、1ヶ月毎に測定する。
- (2) 月経困難症カルテを記載し、自覚症状の推移及び鎮痛剤の使用量の推移を見る。
- (3) 内診所見をとり、子宮内膜症の所見の推移をみる。

C, 結果

(C-1) 子宮内膜症25例

対象25例は、19歳—48歳であり、投与開始直前のCA125は39-160u/ml及びCA19-9：28-74u/mlであった。本剤に対する子宮子宮内膜症マーカーの推移から、投与により低下傾向を示す21例のA群と、反応せず上昇傾向を示す4例のB群の2群に分けることが出来た。

A群（子宮内膜症マーカーの低下群）

21例がCA125及びCA199の低下を示した。この群は比較的値が低く（CA125：39-111u/ml、CA19-9：28-56u/ml）、内診所見でも比較的軽度であった。それらの、CA125値は投与4-6ヶ月で、11-44u/mlまで減少した。その自覚症状の推移をみると、鎮痛剤は4-6ヶ月で、全例で服用の必要が無くなった。過多月経も軽快していった。

特記すべき例として、投与中または投与終了後3ヶ月以内に妊娠に至った例があったことである。前年でも妊娠例が1例あり、興味を引いた点として報告した。子宮内膜症は不妊原因の最も大きな原因であり、本報告例のみであるが、子宮内膜症の治療及びそれに続く妊娠も期待できる可能性が見出された。

B群（子宮内膜症マーカーの低下が無く上昇傾向を示す群）

本剤によってもマーカーの低下傾向が無く、上昇を示す4例があった。共に腫瘍マーカーの投与前値は高く（CA125：69-160u/ml、CA19-9：47-74u/ml）、乳清ミネラル単独の投与ではむしろ上昇した。子宮内膜症自身は、進行性の疾患である為、この上昇は乳清ミネラル投与により増悪したのではなく、疾患の自然経過と考えるべきであろう。しかし注目すべきは、腫瘍マーカーの上昇がありながら、月経困難症の自覚症状が、A群と同じく軽減し、この2ヶ月で殆ど消失している。通例腫瘍マーカーは子宮内膜症の病勢を示し平行して推移すると考えられている。この結果より、子宮内膜症のマーカーと月経困難症の程度とは必ずしも一致するものではないことが示された。また乳清ミネラルは月経困難症自体を軽減する効果もあることが示された。前年はこのような症例にボンゾールを少量併用投与して、良い治療成績を得た。そこで、前年と同様に、マーカーの上昇傾向を示す症例に対しては、本年もボンゾールの少量（200mg/日）併用投与を行った。その結果は、ボンゾール開始1ヶ月で腫瘍マーカーの減少と内診所見の改善を認めた。この減少速度はボンゾール単独ではあり得ない速さである。この4例は、投与を開始したばかりであり今後の経過をみなくてはならないのは当然である。

(C-2) 慢性の子宮傍結合組織炎に対する治療効果

C-2-1：31例に対し本剤のみを、抗生物質を併用せずに投与した。

対象は、26-36歳で、内診所見では、子宮頸部移動痛があり、直腸診でも子宮傍結合組織に抵抗、圧痛を認めた。全例に約2ヶ月で月経痛は消失し、内診所見は軽快した。慢性の炎症に対しても有効であることが示唆される結果を得た。

C-2-2：慢性の子宮傍結合組織炎に対する炭酸Caによる治療効果

11例に対し、本剤のみを抗生物質を併用せずに投与した。乳清ミネラル投与群と比べてやや月経困難症の軽減度は弱い傾向があるが、同様に痛みは減少した。ところが内診による炎症所見は殆ど変化していなかった。炭酸カルシウムのみでは、炎症を軽減する効果は無いことが示唆される。しかし痛みを軽減することより、痛みに対する閾値の上昇を起こした可能性も示唆される。今後の問題である。

D, 考察

20-40代女性の1/4に生理痛(月経困難症)のために仕事や家事を休み、半年で約1890億円の労働損失に相当する(平成13年度厚生労働省班研究(班長;武谷雄二教授))。また27%が鎮痛剤を服用しないと生活に支障があり、実際に医療上の手助けが必要なのは略3人に一人という大規模なものであることが示されている。この月経痛の原因は、ホルモン異常、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮周囲感染症などがある。このように月経困難症は多くの女性に生じており、有効な薬剤や治療法の開発が待たれている。

子宮内膜症の発症頻度は次第に増加傾向にある。そのために多くの成人女性のQOLが著しく阻害されており、安全で確実な治療法の開発が多くの研究機関で行われている。しかし現況では有効な薬剤はない。子宮内膜症の治療法には、1) 卵巣機能を完全に抑制するGnRHアナログ(leuprolide acetate, goserelin, nafarelin等)(3)、2) ラロキシフェン(4)、3) 抗プロゲステロン剤RU486(5)、4) medroxyprogesterone acetate(MPA)(6)、5) 漢方製剤(7)、6) アンドロゲン製剤ダナゾール(8)等が用いられている。更に腹腔鏡を用いて子宮内膜症組織を丹念に焼灼する外科的方法(9)もある。しかしこれら治療法には重篤な副作用があって、注意しなければならない。例えば、GnRHアナログは骨量減少を確実に惹起する。いずれの治療であっても、症状を軽減できるのは薬物を投与している間と終了後の暫くの短期間であって、その後再発していく。このように子宮内膜症は、治療が困難であり、今後も発症例が増加していく重篤な疾患である。多くの研究機関で安全で的確な治療薬の開発が行われつつあるが、成功していない。

浜田雄行氏の治験成績(1)及び昨年行った我々の治験成績(2)は、子宮内膜症を軽減または治療し得る可能性を強く示唆するものである。即ち、本剤はそれに答える薬剤になりうる可能性があることを強く示唆する結果を得たと言える。そこで、子宮内膜症症例を更に増やすことにより、その治療効果を確認することを目的として本年は症例を増やした。正に予想どおりの結果を得たと言える。しかし、乳清ミネラルの成分(資料参照)を検討しても特別な成分は今のところ見出されておらず如何なる物質がこの作用を発揮しているかは、現時点では不明である。

子宮内膜症マーカーでみると、子宮内膜症に乳清ミネラルを投与した場合に、マーカーの低下する群と変化せずむしろ上昇する傾向を示す2群に分かれた。マーカー値の高い子宮内膜症の症例では、上昇傾向を示す例が4例あった(前年と合計すると6例)。この群に対し、現在は子宮内膜症にはあまり使われなくなったダナゾールを通常使用量の半量(200mg/日)という少量を併用投与したところ、短時間でマーカーの減少を全例で認めた。この例からは難治性子宮内膜症の場合、ダナゾールを少量併用投与することにより、今まで以上の治療効果が期待できるのではと考えられる。ボンゾールの副作用として、肝機能障害、血栓症があるが、少量の投与であれば、この副作用を阻止することが可能となるのではないかと考えられる。これも今後の大きな検討課題である。

子宮周囲の慢性炎症も月経困難症を引き起こす重要な疾患である。解剖学的には、軽症の慢性骨盤

腹膜炎（慢性の子宮傍結合組織炎）は当然発症するものであり、それだけに子宮内膜症より頻度は多いものと考えられている。実際臨床の場ではその頻度は多い。本疾患は慢性に経過しており、難治性であり、間欠的な抗生剤の長期にわたる投与が行われる。しかしそのための副作用もあり、治療が難しいと言える。そこで本症に対しても乳清ミネラルの投与を試みた。その結果、約2ヶ月間という比較的短時間で有効な治療効果を得た。そこで、この慢性炎症に対する治療剤としても有効であると言える。

牛乳からチーズを作ったあとの成分として処分されている乳清ミネラルが、その月経困難症に対し、治療効果を有している可能性を我々は偶然にも見出した。また乳清ミネラルの一日投与量はカルシウムにして600mgであり、カルシウム摂取量の少ない日本の女性にとっても健康維持の面では有益であるといえる。しかし、その作用機序は如何なるものであるか今後の興味深いテーマである。

表1 対象

	n	平均年齢	CA125	CA19-9
子宮内膜症				
A群	21	31.9	39-111	28-56
B群	4	30.7	69-160	47-74
慢性傍子宮結合組織炎				
乳清ミネラル投与群	31	27.9	<37	<31
炭酸Ca投与群	11	32.3	<31	<31

CA125 (u/ml), CA19-9(u/ml)

A群：乳清ミネラル投与により内膜症マーカーの低下した群、

B群：内膜症マーカーの上昇を示しダナゾールを併用投与しマーカーの低下した群

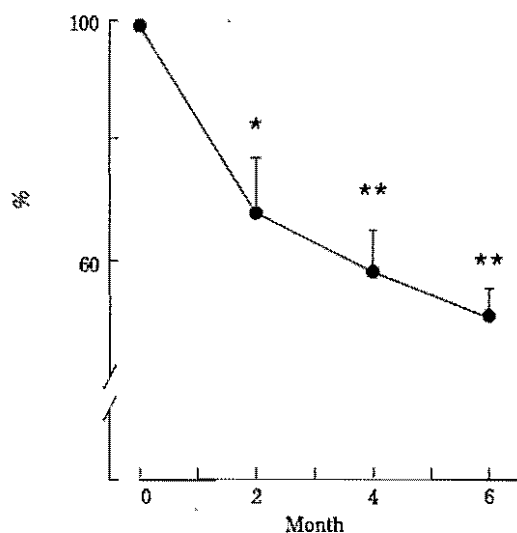


図1 子宮内膜症A群での乳清ミネラル投与によるCA125の推移
投与前のCA125を100%としたもので、その減少推移を示した。
Mean±SD. * < 0.05, ** < 0.01 (vs投与前値)

(追) MM300の成分

MM300は、乳蛋白質濃縮物にデキストリン、乳清ミネラル、果糖、カゼインホスホオペプチド、ビタミン類を添加したもので、乳蛋白濃縮物は、牛乳の固形原料を溶解混合して噴霧乾燥し果糖を加えて顆粒化したもので、乳清ミネラルは、牛乳からチーズを作製した残りの乳清から乳清蛋白・乳糖・その他の非蛋白性窒素を除去したミネラル成分で、多くの低分子物質を含有している。なお乳清ミネラルのステロイドは、エストラダイオール $23.2 \pm 3.5 \text{pg/g}$ 、プロゲステロン $0.8 \pm 0.1 \text{pg/g}$ 、で、加工牛乳は各々 8.1 ± 4.3 、 1.1 ± 0.2 、母乳は、 2085 ± 2141 、 0.6 ± 0.0 である。服用量は、MM300の粉末 8.5g (Ca: 300mg) を 50ml の湯または水に溶かして毎日服用する。

(文 献)

- (1) 浜田雄行, 村上五月他. 勤労女性における原発性月経困難症の疫学調査と乳清ミネラルによる治療. 松仁会医誌 30: 115-125, 1991.
- (2) 福岡秀典. 乳清ミネラルの月経困難症特に子宮内膜症に対する治療効果の検討. 平成12年度牛乳普及協会委託研究報告書、2001.
- (3) Marik JJ et al. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis; a 12-month study. *Obstet Gynecol* 91: 793, 1998.
- (4) Buelke-Sam J et al. The selective estrogen receptor modulator, raloxifene: an overview of nonclinical pharmacology and reproductive and, developmental testing. *Reproduct Toxicol* 12: 217-21, 1998.
- (5) Goldberg Jr. et al. Mifepristone (RU 486). Current knowledge and future prospects. *Arch Farm Med* 7:21-22,1998.
- (6) Kaunitz Am. Injectable depot medroxyprogesterone acetate contraception: an update foe U.S. clinicians. *Int J Fertil Women's Med* 43; 73-83, 1998.
- (7) Tanaka T. et al. A preliminary immunopathological study of antiendometriotic herbal medicine, Keishi-bukuryo-gan. *Osaka city Med J* 44; 117-24, 1998.
- (8) Igarashi M. et al. Novel vaginal Danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 13; 1952-6, 1998.
- (9) Osuga Y, Koga K, Tsutsumi O, Yano T, Maruyama M, Kugu K, Momoeda M, Taketani Y. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest.*;53 :33-9, 2002.