

低容量経口避妊薬の子宮蠕動への影響

木戸 晶¹, 富樫かおり¹, 中井朝子¹, 片岡 Lika Miliiam¹,
小山 貴¹, 藤井信吾²

¹京都大学大学院医学研究科核医学画像診断学講座 ²同婦人科学産科学講座

目 的

経口避妊薬は、30年以上にわたり世界で広く用いられている有効な避妊法の一つである。その主たる作用機序は、視床下部からの黄体ホルモン (LH=luteinizing hormone), 卵胞刺激ホルモン (FSH=follicle-stimulating hormone) の分泌を抑制することにより、排卵を抑制することである^{1)~3)}。その避妊効果はほぼ 100% であるにもかかわらず、2~5% で卵胞の発育がみられると言われている⁴⁾。この事実から、経口避妊薬の作用は排卵抑制以外にも多岐にわたるものと推測されている。また、卵管や子宮内膜の経口避妊薬による機能的な変化についてはいまだ不明な点も多い⁵⁾。

子宮筋層の収縮の評価は、古くは子宮腔内プローブを用いて内圧の変化を測定するという極めて侵襲的な方法が用いられていた⁶⁾。近年、MRI の高速撮像法が発達し、非侵的かつ客観的に子宮収縮を観察できるようになった^{7),8)}。中井らの報告によると、シネ MRI を用いて、子宮蠕動と呼ばれる微細で律動的なさざ波様運動を良好なコントラストをもって描出することが可能となった^{7),8)}。この子宮蠕動は、月経周期に伴って変動し、内分泌代謝との関連が示唆されている^{9)~11)}。

本研究では、シネ MRI を用いて低容量経口

避妊薬 (以下、OC=Oral Contraceptive) の子宮蠕動に対する影響を評価した。

対象および方法

対象は、低容量経口避妊薬服薬中の健常成人女性 23 人 (21~47 歳, 平均 30.5 歳), 対照群として経口避妊薬を服用していない健常性成熟期女性 17 人 (24~42 歳, 平均 29.3 歳)。両群の年齢分布に有意差は認められなかった。服薬群のうち 17 名は MRI 検査前に産婦人科病院, および医院, 総合病院産婦人科の産婦人科医により診察を受け, 3 人が, それぞれ多発筋腫 (n=1), 内膜症性嚢胞および腺筋症 (n=2) と診断され, 14 名は正常と診断されている。服薬群のうち 6 名は, 産婦人科医による診察は受けていない。このため, 評価対象は, 服薬群 20 名, 対照群 17 名となった。

服薬した薬品の種類, および服薬期間は次のとおり。アンジュ® (帝国臓器—住友武田薬品) を 2 年 1 名, 9 か月 2 名, 6 か月 1 名, 3 か月 5 名, トリキュラー® (日本シエーリング) 4 年 1 名, 3 年 1 名, 1 年 1 名, 10 か月 1 名, 6 か月 2 名, オーツ® (ヤンセン協和, 持田) 6 年 1 名, 2 年 1 名, 1 年 1 名, シンフェーズ® (フェルマシアツムラ) 3 か月 1 名, トライディオール® (ワイスレダリー, 武田薬品工業) 6

キーワード uterus, MRI, peristalsis, OC, pill

か月1名。上記避妊薬は、いずれもエストロゲンとプロゲステロンの合剤であり、アンジュ®、トリキュラー®は、ethinylestradiol と levonorgestrel の合剤、オーソ®、シンフェーズ®、トライディオール®は、ethinylestradiol と norethisterone の合剤である。成分用量は薬品ごとに異なる。服薬用量は、各々の薬品の用法に従った。

MRI の撮像は、経口避妊薬服薬者は非服薬時の排卵期ホルモン状態に近い時期 (Cycle Date 12-14)、非服薬者は基礎体温、もしくは次月経開始時より推測される排卵期 (Cycle Date 11-15) に施行した。

撮像は Siemens 社製 1.5T 装置 (Symphony, Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) phased array coil を用い HASTE (half-Fourier acquisition single shot turbo spin echo) 法で撮像した。撮像パラメータは、TE = 80 ms, FOV = 300 mm, slice thickness 5 mm, matrix 512 × 384, echo time = 80 ms, band width = 488 Hz/Px。HASTE 画像は、一人2回ずつ、安静呼吸下に3分間、3秒ごとに子宮正中部矢状断を60枚連続撮影し17倍速シネモードで表示。HASTE 画像は、経口避妊薬群、対照群とも2回の撮影のうち、2回目に撮影した画像を対象とした。2回撮像されているのは、何らかの理由で不適当な画像で検討不応になる可能性を少なくするためである。1回目と2回目の撮像の間には、T₁およびT₂強調像を撮像し、全例一定とした。

静止画像は、矢状断 fast spin echo T₂強調画像 (TR = 5470 ms, TE = 122 ms, slice thickness 5 mm, matrix 512 × 192, FA = 150, band width = 171 Hz/Px)、矢状断 spin echo T₁強調画像 (TR = 592 ms, TE = 15 ms, slice thickness 5 mm, matrix 512 × 192, FA = 90, band width = 100 Hz/Px)、HASTE 横断画像を撮

像。撮像前に抗コリン剤等の投与は行っていない。

なお、本研究は当大学の倫理委員会の審査を通過したものであり、被検者全員に研究に関する説明を行い、施行の同意を得た。

画像評価は、静止画像上で骨盤内病変の有無につき評価を行った。HASTE 法より得られた動画は、2人の放射線科医の合意に基づき、シネモードで表示し、評価を行った。既報上、蠕動運動の評価において、合意に基づく評価と個別評価の結果に高い一致率を認めため、本研究では合意による評価を行った⁷⁾。HASTE 画像は2回撮影されているが、バイアスを避けるため、全例において2回目の撮像のみを評価対象とした。蠕動の定義は、既報に従い、1) JZ の最も低信号部分が内膜の輪郭を変化させながら前後壁対称性に移動する、もしくは、内膜の輪郭変化を伴わずに、JZ の低信号部分が前後壁対称性に移動する、2) JZ の低信号部分の移動を伴わず、内膜の輪郭変化のみが前後壁対称性に認められる場合を蠕動ありとした。蠕動の評価は、これまでの報告に従い、1) 蠕動の有無、2) 蠕動の確認された症例については蠕動の方向・頻度の評価を行った。蠕動方向については、頸部から底部方向を示した場合 CF (cervico-fundal direction)、底部から底部方向の場合 FC (fundo-cervical direction)、両方向を示した場合は CF + FC と示した。

また、子宮収縮の一種 sustained contraction の有無を評価した。Sustained contraction は、T₂ 強調像で筋層に局所的な低信号域が存在し、同部分が子宮内腔へ突出している状態、と定義した¹²⁾。2人の放射線科医の合意に基づき評価を行った。

骨盤内病変の有無についても2人の放射線科医の合意に基づき、評価した。

2005年4月8日受理 2006年2月23日改訂

別刷請求先 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町54 京都大学大学院医学研究科核医学画像診断学講座 木戸 晶

結 果

静止画像上、対照群の1名に筋腫を認め、評価対象から除外した。服薬群20名、対照群16名は、骨盤内には明かな異常所見は認められなかった。

シネモード上、蠕動は対照群では全例に、経口避妊薬群では3/20例に認められ、経口避妊薬群に少なかった (Figs. 1, 2)。蠕動の頻度は、対照群 $2.3 \pm 0.5/\text{min}$ 、経口避妊薬群 $0.4 \pm 0.2/\text{min}$ (蠕動の認められた3例の平均) と経

口避妊薬群で明らかに少なかった。頸部一底部方向の蠕動が、対照群の12/16例、経口避妊薬群2/3例で認められた (Table)。Sustained contractionは、経口避妊薬群3例、対照群2例に認められた。

考 察

性成熟期女性の子宮内膜直下筋層内の微細でリズムカルな運動は当初、バルーンカテーテルを用いて子宮内圧を測定する方法で観察されて

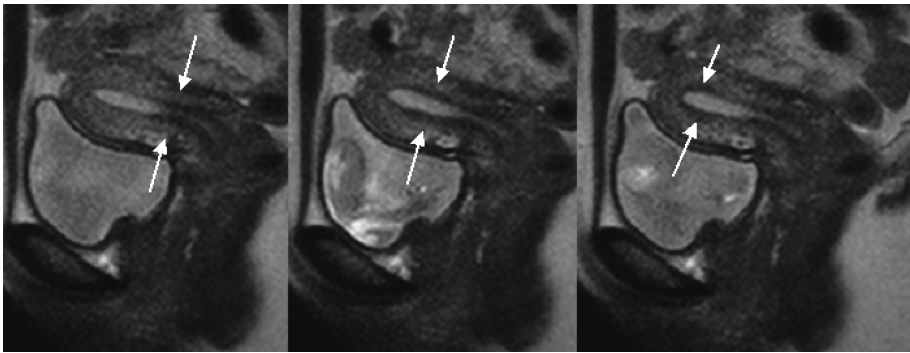


Fig. 1. 25 years old female on cycle date of 14th. These three images were serial images obtained from HASTE sequence. The lowest signal intensity areas in junctional zone traveled from the cervix to fundus (arrows). The contour of endometrium also changed according to the movement of low signal intensity area in junctional zone.

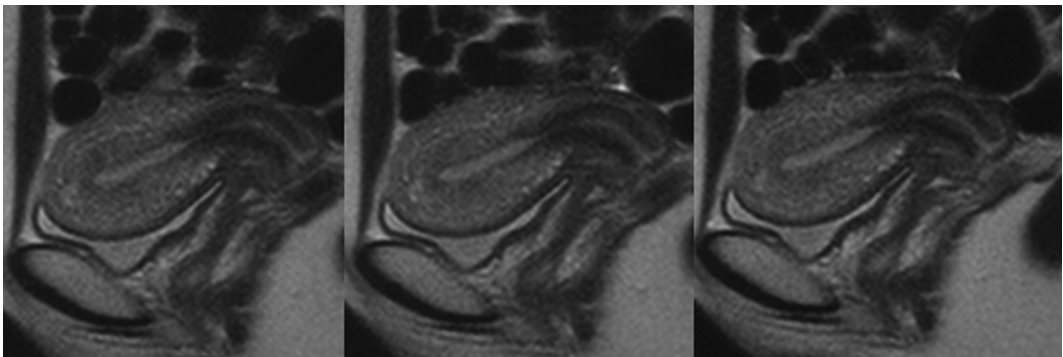


Fig. 2. 29 years old female taking oral contraceptives for three months at cycle date of 12th. The three images were serial images obtained from HASTE sequence. The change of endometrial contour or signal intensity within junctional zone were not recognized.

Table Evaluation of Uterine Peristalsis on Cine Mode Display

	Peristaltic Recognition	frequency (/min)	direction		
			CF	FC	CF+FC
normal	16/16	2.3±0.5	12	2	2
OCs user	3/20	0.4±0.2	2	1	0

OC = oral contraceptive

CF = cervico-fundal direction

FC = fundo-cervical direction

いた⁶⁾。Oikeらは、初めて経膈超音波を用いて内膜直下筋層の律動的さざなみ運動 (unceasing contraction) を観察し報告した¹³⁾。その後、この収縮運動の性状につき多数の研究が施行され、この運動が排卵期の精子運搬、月経血の排出、妊娠初期の受精卵保持にとって大切な役割を果たしているのではないかと推測されている^{9),10),14)}。しかしながら、報告されている文献は限られており、明らかな生理学的機構や役割についてはいまだ不明な点も多い。近年、シネMRを用いてこの子宮蠕動と呼ばれる内膜筋層境界の波様の運動を描出することができるようになった^{7),8)}。

今回の我々の研究では、経口避妊薬服用者で子宮蠕動が排卵期に抑制されていることがわかった。子宮蠕動は、対照群では全例に認められたのに対し、経口避妊薬群では20例中3例にしか認められなかった。さらに、蠕動の頻度も有意に減少していた。

経口避妊薬は、黄体ホルモン (LH)、卵胞刺激ホルモン (FSH) を抑制するため、結果として月経サイクル中、排卵期におけるエストロゲンのピークが消失する^{1)~3),15)}。エストロゲンは、排卵期の蠕動運動を刺激していると推測されているので、OCが蠕動を抑制するという現象は、エストロゲンが減少しているためと考えられる。蠕動運動は排卵期の精子運搬に関して大切な役割を果たしていると考えられている^{9),10),14)}。この点を考慮すると、蠕動が抑制

されることによって、精子を子宮腔内へ運搬する補助作用ができなくなっているのではないかと考えられる。

2003年にMaslowとLyonは経膈エコーを用いてOC服薬者の子宮蠕動を観察し、その50%に蠕動が認められなかったことを報告している¹⁵⁾。彼らの報告に比し、我々の結果では経口避妊薬群で蠕動のみられない例が多かった。蠕動の存在した症例については、報告と同様蠕動の頻度は、約0.5/min、方向は頸部底部方向が多い傾向を示した。この違いは、“contraction”としてとらえている運動の定義が異なるためと思われる。我々は、内膜直下に留まる微細で律動的な波状に伝搬する対称性の運動のみを“蠕動 (peristalsis)”として定義した。しかしMaslowとLyonは、“alternative direction”として定義し、非対称性の動きも含めて評価している¹⁵⁾。本研究で“sustained contraction”としてとらえられた運動が、Maslowらの示す“alternative direction”に相当するのではないかと推測される。このように蠕動運動の定義の異なることが両者の間で結果が異なった原因と思われる。

本研究の問題点は、第一に、症例数が少ない点である。これは今後更に症例数の積み重ねが必要と考える。さらに被検者は、全員が婦人科医の診察を受けているわけではないため、完全に疾患の否定ができていない。これに対し、MRI検査、これまでの病歴、現在の症状からでき得る限り、婦人科疾患の除外を行うようにした。第二の問題点は、服薬した経口避妊薬は、いずれもエストロゲンとプロゲステロンの合剤であるが、薬品種類は5種あり、その成分が各社異なる点である。本研究の目的から考えると、被検者は同一の避妊効力をもつ薬品を服用することが望ましいと思われる。今後の研究に際しては同一薬品の使用が必要である。

ま と め

シネ MRI 上経口避妊薬が排卵期の蠕動を抑制している現象が観察された。蠕動は排卵期に精子の子宮内腔への輸送を補助していると考えられているが、本研究で得られた現象は、この作用の抑制と関連しているのではないかと推察された。シネ MRI は、今後、子宮機能の解明に貢献し得ると考えられた。

文 献

- 1) Stubblefield P. Family planning. In : Berek J, ed. Novak's Gynecology. 13th ed. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins & Wilkins, 2002 ; 231-293
- 2) Diczfalusy E: Mode of action of contraceptive drugs. Am J Obstet Gynecol 1968 ; 100 : 136-163
- 3) Rivera R, Yacobson I, Grimes D : The mechanism of action of hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1263-1269
- 4) Kuji N, Iwahashi K, Yoshimura Y : Oral contraceptives : mechanism of oral contraceptives. Sanka to Fujinka 2000 ; 67 : 52
- 5) Cunningham FG. Contraception. In : Cunningham FG, ed. Williams Obstetrics. 21th ed. New York : McGraw-Hill, 2001 ; 1517-1554
- 6) Martinez-Gaudio M, Yoshida T, Bengtsson LP : Propagated and nonpropagated myometrial contractions in normal menstrual cycles. Am J Obstet Gynecol 1973 ; 115 : 107-111
- 7) Nakai A, Togashi K, Yamaoka T, et al. : Uterine peristalsis shown on cine MR imaging using ultrafast sequence. J Magn Reson Imaging 2003 ; 18 : 726-733
- 8) Nakai A, Togashi K, Kosaka K, et al. : Uterine peristalsis : comparison of transvaginal ultrasound and two different sequences of cine MR imaging. J Magn Reson Imaging 2004 ; 20 : 463-469
- 9) de Vries K, Lyons EA, Ballard G, Levi CS, Lindsay DJ : Contractions of the inner third of the myometrium. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 679-682
- 10) Lyons EA, Taylor PJ, Zheng XH, Ballard G, Levi CS, Kredentser JV : Characterization of sub-endometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. Fertil Steril 1991 ; 55 : 771-774
- 11) Chalubinski K, Deutinger J, Bernaschek G : Vaginosonography for recording of cycle-related myometrial contractions. Fertil Steril 1993 ; 59 : 225-228
- 12) Togashi K, Kawakami S, Kimura I, et al. : Sustained uterine contractions : a cause of hypointense myometrial bulging. Radiology 1993 ; 187 : 707-710
- 13) Oike K, Ishihara K, Kikuchi S : A study on the endometrial movement and serum hormonal level in connection with uterine contraction. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1990 ; 42 : 86-92
- 14) Lesny P, Killick SR, Tetlow RL, Robinson J, Maguiness SD : Uterine junctional zone contractions during assisted reproduction cycles. Hum Reprod Update 1998 ; 4 : 440-445
- 15) Maslow KD, Lyons EA : Effect of oral contraceptives and intrauterine devices on midcycle myometrial contractions. Fertil Steril 2003 ; 80 : 1224-1227

Effects of Oral Contraceptives on Uterine Peristalsis: Evaluation with MR Imaging

Aki KIDO¹, Kaori TOGASHI¹, Asako NAKAI¹,
Lika Miliiam KATAOKA¹, Takashi KOYAMA¹, Shingo FUJII²

¹*Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, ²Department of Gynecology and Obstetrics,
Graduate School of Medicine, Kyoto University
54 Kawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507*

Purpose: To evaluate the effects of oral contraceptives (OCs) on uterine contractility using cine MR imaging.

Materials and Methods: Thirty-six healthy female volunteers of reproductive age, 20 of whom were taking OCs, were evaluated at mid-cycle. MR images were acquired with a 1.5T magnet unit; 60 serial images were obtained every 3 s over 3 min by HASTE (half-Fourier acquired single-shot turbo spin-echo) in a mid-sagittal plane of the uterus. HASTE images were taken twice for each study and displayed in cine mode at 17 times real speed. Assessments were based on: a) detectability of uterine peristalsis on cine mode and b) peristaltic frequency and direction. Correlation between subjects taking OCs and the controls was examined.

Results: MR imaging demonstrated a marked decrease in the ability to identify uterine peristalsis in the subjects taking OCs (3/20 versus 16/16). Peristaltic frequency was less in OC users (0.4 ± 0.2 /min) than in the control group (2.3 ± 0.5 /min).

Conclusions: OCs markedly suppressed uterine peristalsis at mid-cycle. Suppressed peristalsis may result in suppression of sperm transport through the uterine cavity.