

## 〔一般演題／薬物治療 1〕

## 子宮内膜症における術前 Dienogest 投与の検討 —チョコレート嚢胞摘出術に対する本剤と GnRH agonist との術前投与の比較より—

健保連大阪中央病院婦人科

蔵盛理保子, 松本 貴, 橋本 佳子, 奥 久人  
佐伯 愛, 久野 敦, 伊熊健一郎

### 緒 言

子宮内膜症は, 生殖年齢の10~15%に発症し, その症状は月経困難症, 性交痛, 慢性骨盤痛, 不妊などさまざまな症状を呈し患者の QOL を損なう。中でも卵巣チョコレート嚢胞は, 子宮内膜症患者の17~44%に存在するといわれており [1, 2], 特に不妊症例に対する取扱いに難渋する。治療に関しては, ホルモン療法, 手術療法, 両者の併用療法が一般的である。その選択は年齢や症状, 挙児希望の有無, 卵巣チョコレート嚢胞の増大や悪性化のリスクなどを考慮して決定されている。それらのなかで手術療法としては腹腔鏡下手術の有効性が多く報告されており, これまでに術前後の薬物療法として GnRH agonist が広く使われている。当科においても, 子宮内膜症に対する腹腔鏡下手術施行までの期間中に炎症の抑制と手術待機中の疼痛軽減を目的として, 2006年当初より GnRH agonist を2~3ヵ月間使用してきた。しかし, Dienogest の使用認可を機に, 2008年6月より術前投与としての本剤の使用を開始した。本稿では, 腹腔鏡下チョコレート嚢胞摘出術における本剤の術前投与における効用についてそれまでに使用していた GnRH agonist 群との比較検討をしたので, 報告する。

### 方 法

当院における子宮内膜症の症例に対する腹腔鏡下手術の内訳を示す (図1)。2006年4月1日より2009年10月31日までに施行した症例数は906件で, 卵巣チョコレート嚢胞は726件である。

その内, 術前 Dienogest 投与は172件であった (卵巣チョコレート嚢胞摘出例に対しては101件)。今回の検討対象は, 嚢胞径が50~60mm のほぼ同一サイズの単房性チョコレート嚢胞摘出術に対して, 経験豊富な同一術者が執刀した症例に限定し, 背景因子を統一した。術前 Dienogest 投与群 (以下 D 群) 24件, 術前 GnRH agonist 投与群 (以下 G 群) は21件が該当した。今回の検討内容は, 手術記録より (1)総手術時間 (分), (2)総出血量 (ml) を, 手術ビデオの映像から, (3)嚢胞摘出操作の開始より摘出終了後の止血までの所要時間 (秒), (4)卵巣実質の剥離面に対する凝固止血の操作回数 (回) を計測し, 2群間で比較検討を行った。両群とも縫合止血を要した症例はなく, 卵巣実質剥離面への凝固軽減を目的とした200倍希釈バソプレッシン注入 (Vasopressin Injection Technique : VIT) による卵巣チョコレート嚢胞摘出術 [3] を行った (写真1~3)。

### 成 績

2群間の背景因子および手術内容の結果を表1に示す。チョコレート嚢胞摘出術における総手術時間は, D群では $91.7 \pm 38.0$ 分, G群では $85.0 \pm 31.7$ 分 ( $p=0.52$ ), 総出血量はD群では $38.1 \pm 36.2$ ml, G群では $33.6 \pm 30.9$ ml ( $p=0.65$ ) と有意差を認めなかった。嚢胞摘出時間は, D群で $994.8 \pm 372.7$ 秒, G群では $885.8 \pm 280.7$ 秒 ( $p=0.28$ ), 凝固止血回数では, D群で $78.0 \pm 30.3$ 回, G群では $92.7 \pm 36.0$ 回 ( $p=0.14$ ) と有意差は認めなかった。



図1 当院における子宮内膜症症例に対する腹腔鏡下手術の内訳



写真1 卵巣実質と嚢胞壁との間隙に200倍希釈バソプレッシンを注入。

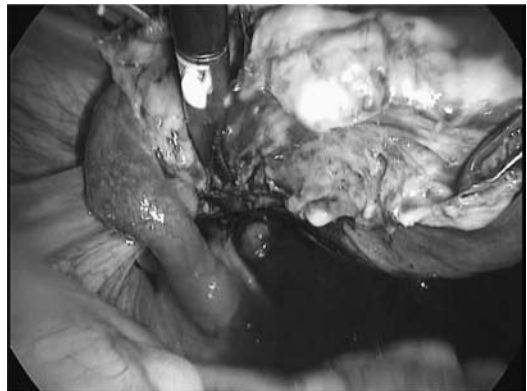


写真3 バソプレッシン作用によりピンポイントでの凝固止血が可能。

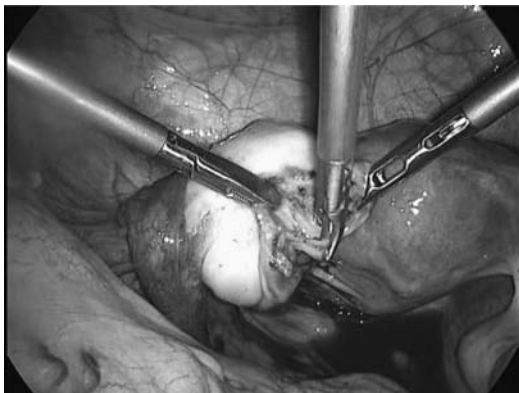


写真2 十分に water dissection された層より摘出を開始。所要時間はこの時点よりを計測する。

### 考 察

腹腔鏡下卵巣チョコレート嚢胞摘出術において、従来法での術前 GnRH agonist 投与群と今回の術前 Dienogest 投与群における手術時間と出血量との比較検討では差がみられなかった。統計学的な非劣性の検証はしていないが、術前薬物療法として Dienogest は新たな選択肢に十分なり得るものと考えられた。

これまでに報告されている術前薬物療法の有用性に関しては、子宮内膜症病巣の縮小、血管新生の減少、炎症の抑制などにより手術を容易

表1 Dienogest 群と GnRH agonist との手術内容の比較

【手術内容】

	Dienogest 群 (n=24)	GnRH agonist 群 (n=21)	p value
年齢 (歳)	33.6 ± 0.9	34.0 ± 1.2	p = 0.75
嚢胞径 (cm)	5.4 ± 0.5	5.4 ± 0.5	p = 0.96
手術時間 (分)	91.7 ± 38.0	85.0 ± 31.7	p = 0.52
出血量 (ml)	38.1 ± 36.2	33.6 ± 30.9	p = 0.65
嚢胞摘出の操作開始から止血終了までの所要時間 (秒)	994.8 ± 372.7	885.8 ± 280.7	p = 0.28
卵巣剥離面に対する凝固止血の操作回数 (回)	78.0 ± 30.3	92.7 ± 36.0	p = 0.14

(t 検定)

にする可能性がある反面、病巣の縮小により摘出すべき病巣を見逃す危険性や [4], RCT でも術前投与の有効性は不明とする報告などもある [5]. その一方 Donnez らは、卵巣チョコレート嚢胞内溶液を吸引したうえで、GnRH agonist を3ヵ月投与した後、卵巣チョコレート嚢胞に対する腹腔鏡下手術をすることで、卵巣の予備能保持に有効であったとする報告をしている [6]. また厚生科学研究班の解析結果では、術前に GnRH agonist 治療を行った群と行わなかった群とを比較したところ、術前と術後での R-AFS score の差の開きが明らかに大きかったことより、腹腔鏡下手術での操作を容易にする効果が期待されると報告している [7]. われわれもそれらの根拠を基に、GnRH agonist の術前投与を2~3ヵ月間してきたが、強力な卵巣機能抑制作用に起因する副作用もしばしば見受けられた。

一方、新規の19-ノルテストステロン誘導体で経口可能なプロゲステンである Dienogest は、排卵抑制作用、子宮内膜細胞に対する直接の増殖抑制作用、および子宮内膜細胞のサイトカイン産生の抑制作用を示すことから、子宮内膜症に対する新たな治療効果が期待される製剤で、GnRH agonist と同等の有効性が示されている [8,9]. 実際、GnRH agonist 投与群と

同等の25%以上の卵巣チョコレート嚢胞の縮小効果の報告もあり [10], Dienogest の術前投与における嚢胞縮小効果が手術操作に何らかの有効な作用をもたらすことが期待される。また卵巣機能に関しては、Dienogest は排卵を抑制するがエストラジオール抑制作用は GnRH agonist より弱く、血清エストラジオール濃度は therapeutic window 付近にとどまるため [11], 更年期症状の発現頻度も低く患者の QOL の面からも有利と考えられる。加えて投与終了後から月経発来までの日数に関しても、GnRH agonist の48.6 ± 19.2日に比べ Dienogest では28.9 ± 8.8日と、明らかに短いと報告されている [10]. 当科においても Dienogest 投与終了後の月経再開は平均で26.5 ± 1.0日であり、本剤は挙児希望例に対しても術前投与薬として望ましい製剤と思われた。ほてり、頭痛などの卵巣ホルモン欠落症状による副作用を GnRH agonist 投与群では多数の患者が訴えたが、Dienogest 投与群ではあまり問題とならなかった。Dienogest は、GnRH agonist おおきる投与後約2週間目の flare-up がないため卵巣チョコレート嚢胞の破裂のリスクは減少し、また低用量ピルと比較しても血栓症のリスクも少ない点からも、術前投与として使用しやすい製剤であると考えられる。

しかし、Dienogestでは、不正出血の高頻度な発現が知られている。その発現機序としては、子宮内膜への直接的なプロゲスチン作用により形成された偽脱落膜の破綻によるものと考えられるが〔12〕、多くは少量の出血であり投与期間中に漸減すると報告されている〔10〕。当科においても術前投与中に不正出血が問題となる症例は現在のところ経験していない。

投与期間に関しては、術前投与として多く報告されているGnRH agonist〔13〕と違って至適投与期間は未だ不明である。しかし4週間以内の短期間での使用例は3例のみ（2週投与2例、4週投与1例）であるが、卵巣チョコレート嚢胞の周囲は浮腫状を呈し出血しやすい印象を得ている。このことは、腹腔内の内膜症病巣においても前述したように同様の脱落膜変化が起きて出血しやすい状態にあると考えられる。

よってDienogestでは不正出血と同様、8週以内投与期間では腹腔内の内膜症病巣は出血しやすいと推測される。またDienogest 2mg/日投与で、8週で血清エストロゲン濃度は30pg/mlとプラトーに達することから（4週間では60pg/ml）、卵巣チョコレート嚢胞に対して8週以上の投与で効果が十分になるものと考えられる。したがって、われわれもDienogestの術前投与には8週以上が望ましいと考えているが、本剤の至適投与期間に関しては今後のさらなる検討が必要になると考えている。

#### まとめ

腹腔鏡下卵巣チョコレート嚢胞核出術において、術前Dienogest投与群では術前GnRH agonist投与群と比較して手術時間、出血量に関しては差がないと思われた。また、GnRH agonistと比較して副作用の少ないDienogestは、術前投与として適した製剤であると考えられた。

#### 文 献

- [1] Jenkins S et al. Endometriosis: pathogenic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 335-338
- [2] Capron C et al. Management of ovarian endometriosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 591-597
- [3] 佐伯愛ほか. 腹腔鏡下卵巣チョコレート嚢胞核出術における希釈バソプレッシン注入法 (Vasopressin Injection Technique; VIT). *エンドメトリオーシス研究会誌* 2008; 29: 69-71
- [4] Muzii L et al. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 1996; 65: 1235-1237
- [5] Audebert A et al. Pre or post-operative medical treatment with nafarelin in stage III/IV endometriosis a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 145-148
- [6] Donnez J et al. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 329-348
- [7] 田中憲一ほか. リプロダクティブヘルスからみた子宮内膜症などの対策に関する研究: 子宮内膜症合併不妊患者に対する治療法の開発. 平成11年度厚生科学研究班報告書 2000; 538-558
- [8] Okada H et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 341-347
- [9] Horie S et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2005; 83: 1530-1535
- [10] 原田 省ほか. ジェノグエストの子宮内膜症患者に対する臨床評価—酢酸ブセレリン点鼻薬を対照としたランダム化二重盲検他施設共同実薬対照平行群間比較試験（第Ⅲ相試験）—. *薬理と治療* 2008; 36: 129-140
- [11] Irahara M et al. Hormonal and histological study on irregular genital bleeding in patients with endometriosis during treatment with dienogest, a novel progestational therapeutic agent. *Reprod Med Biol* 2007; 6: 223-228
- [12] Fraser IS et al. Bleeding arising from the use of exogenous steroids. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999; 13: 203-222
- [13] Donnez J et al. Administration of nasal Buserelin as compared with subcutaneous Buserelin implant for endometriosis. 1989; 52: 27-30