

〔一般演題／薬物治療1〕

ジェノゲスト投与による子宮内腔の変化と子宮鏡下手術

1) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院産婦人科

2) 聖マリアンナ医科大学産婦人科

齊藤寿一郎¹⁾, 西ヶ谷順子¹⁾, 森川 香子¹⁾, 名古 崇史¹⁾
渡邊 弓花¹⁾, 吉岡 伸人²⁾, 村山季美枝²⁾, 石塚 文平²⁾

はじめに

ジェノゲストは、経口投与が可能な新しいプロゲステンである。プロゲステロン受容体への選択性が高く、プロゲステロン受容体活性化作用とプロゲステロン作用の他に、卵巣機能抑制作用と子宮内膜と子宮内膜症への直接作用がある。

今回、この子宮内膜に直接作用する増殖抑制作用と炎症抑制作用を利用して、子宮腔内病変である子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫の術前にジェノゲストの投与を行い、その有用性を検討した。

今回の検討の背景

粘膜下筋腫や子宮内膜ポリープに代表される子宮腔内病変は、過多月経、過長月経、不正性器出血などの症状や鉄欠乏性貧血を多く認める。通常は鉄剤投与やカウフマン療法などの対症療法を行い、症状が強い場合や不妊・不育症例は切除手術の対象となる。代表的な術式である子宮鏡下手術は、性器出血があると術野確保が難しく、手術日程の変更や延期などを余儀なくされる。子宮内膜の肥厚がある場合にも、術野確保が難しい。内視鏡手術では術野の視野確保が、安全で確実な手術の実施に必須となる。特に狭い空間の子宮腔内が術野となる子宮鏡下手術では、電解質による合併症を減少させるための手術時間の短縮や子宮穿孔防止に非常に重要である。

そこで、ジェノゲストの子宮内膜への直接作用が、子宮内腔の確保や子宮鏡下手術の手法に

変化をもたらすかを検討した。

対象と方法

術前の子宮鏡検査、経膈超音波検査、Sonohysterography (SHG), MRIなどで粘膜下筋腫あるいは子宮内膜ポリープと診断し、子宮鏡下手術を予定した粘膜下筋腫の4症例と子宮内膜ポリープ4症例である。ジェノゲスト術前投与はすべての患者にインフォームドコンセントを行い、同意を得て実施した。

ジェノゲストは、2 mg/日を手術直前の最終月経から2~11日目に内服を開始して手術前日まで投与した。

子宮鏡下手術は、STORZ社製バイポーラレゼクトスコープに生理食塩水を灌流液として使用した。高周波電流発生装置は、ERBE社製VIO 300を使用した。麻酔は全身麻酔或いは腰椎麻酔下に行った。

結 果

ジェノゲストの術前投与期間は7~21日間であった(表1)。それぞれの症例の手術日は、月経開始から9~25日目であった。月経開始から日数が経過しているにもかかわらず、粘膜下筋腫(図1)と子宮内膜ポリープ(図3)症例とも、子宮内膜の肥厚はなく増殖抑制作用を認め非薄していた。子宮内膜は血管径が細く乳白色を呈していた。また、病変部と正常子宮内膜の境界は明瞭であった。ジェノゲストの術前投与を行わない粘膜下筋腫(図2)と子宮内膜ポリープ(図4)の子宮内膜は、肥厚して血管も豊富であった。

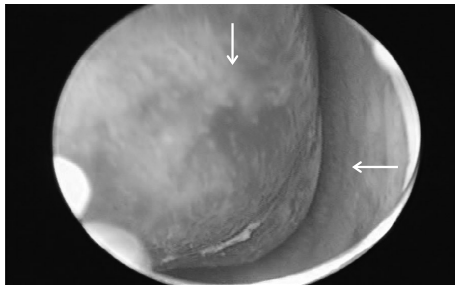


図1 ジエノゲスト術前投与を7日間行った粘膜炎下筋腫症例
 月経周期16日目
 子宮内膜は増殖を示さず(←), 血管も少ない。粘膜炎下筋腫(↓)も同様の所見である。

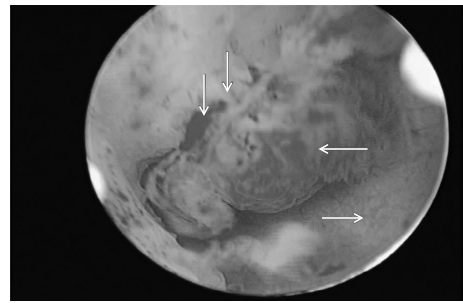


図3 ジエノゲスト術前投与を9日間行った子宮内膜ポリープ症例
 月経周期20日目
 子宮内膜(→)は増殖を示さず, 血管も少ない。正常子宮内膜と病変部(←)の境界(↓)が明瞭である。

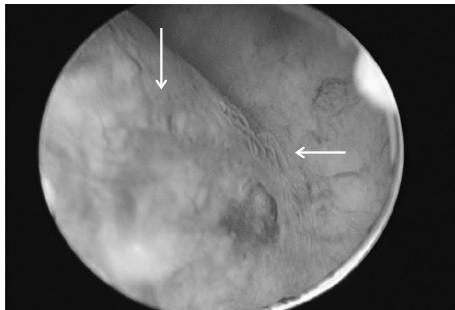


図2 ジエノゲスト術前投与を行わなかった粘膜炎下筋腫症例
 月経周期21日目
 子宮内膜(←)は肥厚して血管も豊富である。粘膜炎下筋腫(↓)も同様の所見である。

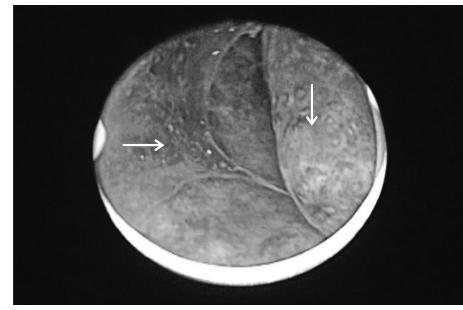


図4 ジエノゲスト術前投与を行わなかった子宮内膜ポリープ症例
 月経周期6日目
 子宮内膜(→)は肥厚して血管も豊富である。子宮内膜ポリープ(↓)も同様の所見である。

表1 対象症例

最終月経から年齢	手術日までの日数	術前ジェノゲスト投与日数	病理組織診断	検体重量 (g)	手術時間 (分)	麻酔方法
40	17	14	子宮筋腫	21.4	70	全麻
29	16	7	子宮筋腫	5.1	20	全麻
42	17	14	子宮筋腫	7.9	35	全麻
45	20	9	endometrial polyp	1.5	59	全麻
48	25	14	endometrial polyp	19	105	全麻
36	14	12	endometrial polyp	0.5	30	全麻
36	26	21	子宮筋腫	7.4	40	腰麻
37	9	7	endometrial polyp	1.2	28	全麻

考 察

ジェノゲストの子宮内膜に対する増殖抑制作用や炎症抑制作用の効果の発現〔1〕を期待して、子宮腔内病変への術前投与による子宮内腔

と子宮内膜の変化が、子宮鏡下手術の実施に有用であるかを検討した。

ジェノゲストは、経口投与が可能なプロゲステロンである。プロゲステロン受容体選択性が高く、プロゲステロン受容体活性化作用とプロゲステロン作用を示し、卵胞の発育を抑制による卵巣機能抑制作用および直接的な子宮内膜症細胞増殖抑制作用によって子宮内膜症による疼痛の軽減と子宮内膜症病変の縮小・萎縮をもたらす〔2,3〕。

中枢への作用に比べて、子宮内膜に対する強いプロゲステロン作用は子宮内膜に対して増殖抑制作用や炎症抑制作用、子宮内膜の偽脱落膜

化を起こす。これは、プロゲステロン受容体への高い選択性によって、直接、増殖刺激を行う cyclinD1 遺伝子発現の抑制とヒトの子宮内膜上皮細胞の増殖を抑制するためとされている〔1〕。

今回の検討でジエノゲストの術前投与は、粘膜下筋腫、子宮内膜ポリープの全症例で手術時に子宮内膜の増殖抑制作用を認め、十分な子宮内腔が確保された。また、子宮内腔の病変部分と正常子宮内膜の境界が明瞭となり、手術部位即ち切除部位がはっきりと区別され、手術操作を迅速にスムーズに行うことや正常子宮筋層へのダメージを少なくすることができた。正常子宮筋層の損傷は多くの出血を伴うが、損傷を少なくすることで術中出血量も減少できる。さらに子宮内膜増殖抑制作用は手術時期のコントロールにも威力を発揮して月経周期による手術日程の変更を減らして効率的な手術日程の作成が期待できる。

結 論

粘膜下筋腫と子宮内膜ポリープを対象とした子宮鏡下手術において、今後、ジエノゲストの術前投与が、術前準備の1つとして不可欠になると考える。

文 献

- 〔1〕 Shimizu Y et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D 1 gene expression. *Mol Hum Reprod* 2009 ; 15 : 693 - 701
- 〔2〕 Sasagawa S et al. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *J Endocrinol Invest* 2008 ; 31 : 636 - 641
- 〔3〕 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. *Repro Med Bio* 2007 ; 6 : 223 - 228