

子宮内膜症に対するジェノゲスト使用経験の検討

金沢医科大学医学部生殖周産期医学（産科婦人科学）

高木 弘明，藤田 智子，岡 康子，早稲田智夫
富澤 英樹，藤井 亮太，笹川 寿之，牧野田 知

緒 言

子宮内膜症は、閉経まで根治が困難な慢性疾患といわれている。薬物治療や保存的手術後に再発を繰り返す。そのため、長期の治療が必要な患者に対して有効性を示し、かつ安全に使用できる治療薬が望まれていた。そこで、子宮内膜症治療薬として新しく開発されたのが、第4世代のプロゲステン—ジェノゲスト—である。強いプロゲステロン活性を示すのは従来開発されたプロゲステンと同様であるが、アンドロゲン作用およびグルココルチコイド作用を示さないことがこのジェノゲストの特徴である〔1〕。また、 17α 位のエチニル基を持たない 19- ノルテストステロンの誘導体であることから、肝機能障害が軽減された〔2〕。本剤の作用機序とし

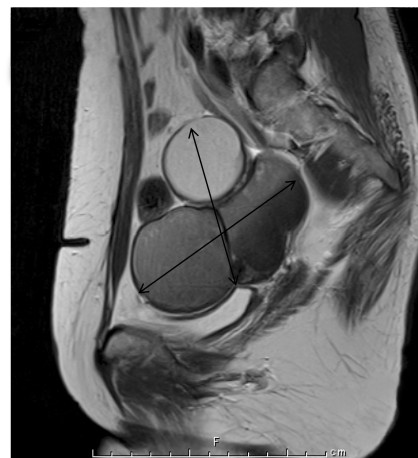
て、1. 排卵抑制作用、2. エストロゲン産生抑制作用、3. 子宮内膜細胞に対する直接的増殖抑制作用を有することが報告されている〔3〕。ジェノゲストは、わが国で2008年1月より発売され、治療効果や副作用など、さまざまな報告がなされている。今回われわれは、子宮内膜症に対してジェノゲスト導入後から現在までの使用経験をまとめたので報告する。

方 法

金沢医科大学病院産婦人科にて平成20年5月～平成21年10月までに子宮内膜症もしくは子宮腺筋症と診断され、ジェノゲスト2mg/日経口投与した子宮腺筋症8例、子宮内膜症3例、卵巣チョコレート嚢胞5例、卵巣チョコレート嚢胞にて腹腔鏡下手術治療後3例、合計19症例に



投与前



投与6ヵ月後

図1 ジェノゲスト投与による卵巣チョコレート嚢胞縮小症例（MRI T2強調画像）

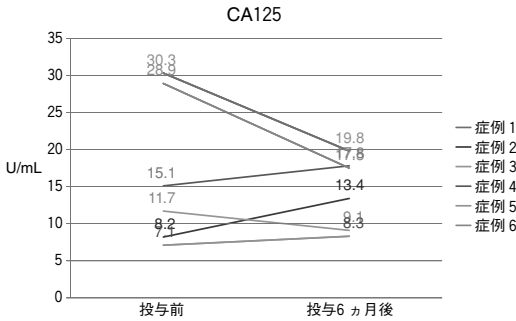


図2 ジェノゲスト投与におけるCA125の経時的推移

について検討を行った。ジェノゲスト投与症例における有効性および副作用，1年以上長期投与を行った症例の安全性について，またジェノゲスト単独投与群とGn-RHa施行後にジェノゲスト追加治療を行った群との比較検討を行った。

成績

ジェノゲストの治療効果として，疼痛軽減は19/19症例（100%），ジェノゲスト投与によってチョコレート嚢胞が縮小したのは4/5症例（80%），ジェノゲスト投与によって子宮腺筋症が縮小したのは4/8症例（50%）であった。ジェノゲスト投与における卵巣チョコレート嚢胞縮小の1症例を，図1に示す。ジェノゲスト投与前のMRI T2強調画像で卵巣チョコレー

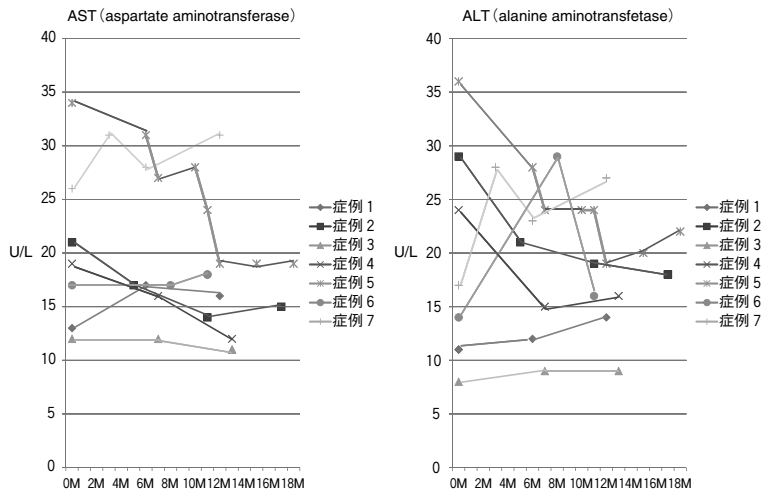


図3 ジェノゲスト長期投与における生化学検査症例

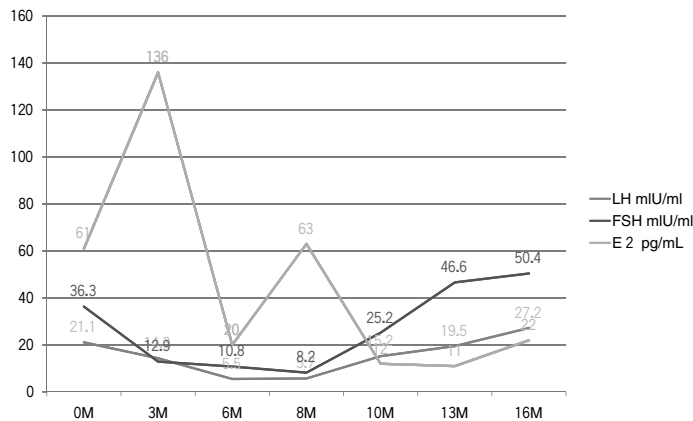


図4 ジェノゲスト投与における経時的ホルモン動態の1症例

ト嚢胞は115.5×118.4mm, ジェノゲスト投与6ヵ月後のMRI T2強調画像による卵巣チョコレート嚢胞は100.5mm×83.3mmと2方向計測において卵巣チョコレート嚢胞は51.5%の縮小傾向を認めた. ジェノゲスト投与におけるCA-125の経時的推移は, ジェノゲスト投与前において軽度高値を示した症例はジェノゲスト投与6ヵ月後低下傾向を示し, 投与前から低値であった症例は投与6ヵ月後の値に変化を認めなかった(図2). ジェノゲストの副作用としては, 不正出血14/19症例(73.7%), 貧血2/19症例(10.5%), ほてり3/19症例(15.8%), 頭痛3/19症例(15.8%), 全身倦怠感3/19症例(15.8%)であった. 1年以上ジェノゲストを長期投与した7症例における血液生化学的検査値はAST, ALT, BUN, Creatinine, Na, K, Cl, γ -GTP (glutamyl transferase), TP (total protein), Albumin, TB (total bilirubin), TG (triglyceride), Tcho (Total Cholesterol), ALP (alkaline phosphatase), LDH (lactate dehydrogenase), CK (creatine kinase), LAP (leucine aminopeptidase) など測定した範囲では異常値は認められなかった(図3). ジェノゲスト投与における経時的ホルモン動態の1症例においてBarbieri RがいわゆるTherapeutic window仮説—血中エストラジオール値 30~50pg/mLの範囲であれば骨量の減少に影響を与えない—

を提唱しており[4], 本症例のE2は目標範囲よりやや低値であるが20pg/mLを維持しておりジェノゲスト長期投与も可能であると思われた(図4). Gn-RHa施行後ジェノゲスト投与群とジェノゲスト単独投与群との不正出血の比較において, ジェノゲスト単独投与の不正出血は7/8症例(87.5%), Gn-RHa施行後ジェノゲスト投与の不正出血7/11症例(63.6%)とジェノゲスト単独投与の方が不正出血は多く認められた. また, ジェノゲスト単独投与における不正出血の経時変化として投与1ヵ月後より不正出血を引き起こす症例が多く認められた. しかし, 内服を続けているうちにほとんどの症例が不正出血の軽減もしくは出血を認めなくなった(図5). Gn-RHa施行後ジェノゲスト投与における不正出血の経時変化は, ジェノゲスト単独投与より不正出血は少なかった. しかし子宮腺筋症1症例において, ジェノゲスト投与約6ヵ月後に疼痛および大量の不正出血のために重症貧血を起し, 投与中断となった症例があった(図6).

考 察

ジェノゲストを投与した全症例において, 疼痛は軽減し, チョコレート嚢胞縮小効果を80%の症例で認め, 本剤の有効性が確認された. また, 生化学的検査においてデータの異常変化も認められず安全性も示された. ジェノゲストの

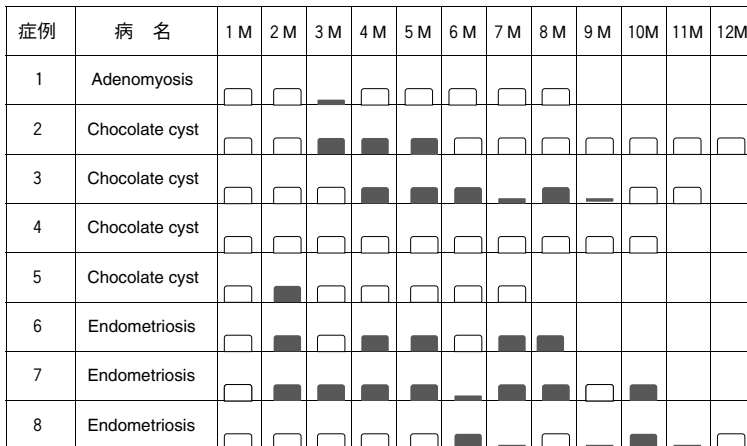


図5 ジェノゲスト単独投与における不正出血の経時変化(1) GB ■

| 症例 | 病名 | 1M | 2M | 3M | 4M | 5M | 6M | 7M | 8M | 9M | 10M | 11M | 12M |
|----|----------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 9 | Adenomyosis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| 10 | Adenomyosis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11 | Adenomyosis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12 | Adenomyosis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13 | Adenomyosis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14 | Adenomyosis | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15 | Adenomyosis | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Cancel | | | | | |
| 16 | Chocolate cyst | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17 | Chocolate cyst | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18 | Chocolate cyst | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19 | Chocolate cyst | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

図6 Gn-RHa 施行後ジェノゲスト投与における不正出血の経時的変化(2) GB ■

重大な副作用としては、73.7%が不正出血を訴え、これが一番問題となる副作用であった。

ジェノゲスト単独投与群と Gn-RHa 施行後ジェノゲスト投与群における不正出血の比較において Gn-RHa 施行後のジェノゲスト投与群の方が、出血頻度が少なく、不正出血の軽減に対して Sequential 療法〔5〕が効果的治療であると考えられた。また、子宮腺筋症に対するジェノゲスト使用について治療効果は認められたが、重篤な不正出血を発現させる恐れがあり、嚴重な注意をもって使用することが必要であると思われる。

現在、当院において7症例が1年以上ジェノゲスト投与を継続している。そのなかでもジェノゲスト最長投与の症例は、18ヵ月を過ぎ有害事象も起こさず経過観察を行っている。今後ジェノゲスト長期投与群に対し投与を長期間延長し、有効性および安全性についてさらなる検討

を加えたい。

文 献

- 〔1〕 Köhler G et al. Endometriosetherapie mit Dienogest. Zentbl Gynäkol 1987 ; 109 : 795 - 801
- 〔2〕 Köhler G et al. Das Verhalten von Parametern des Leberstoffwechsels unter Mittellangzeitanwendung des Gestagens Dienogest zur Behandlung der Endometriose. Zentbl Gynäkol 1989 ; 111 : 807 - 810
- 〔3〕 Sasagawa S et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. Steroids 2008 ; 73 : 222 - 231
- 〔4〕 Barbieri R et al. Hormone treatment of endometriosis : The estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 740 - 745
- 〔5〕 阪埜浩司. 子宮内膜症治療におけるジェノゲスト使用法の工夫. HORM FRONT IN GYNECOL 2009 ; 16 : 76 - 80