

## 子宮内膜症に対するジェノゲストの新しい投与法の開発 — 予期せぬ破綻出血の減少を目指して —

- 1) 浜田病院
- 2) 東京大学医学部産科婦人科学教室

合阪 幸三<sup>1)</sup>, 平池 春子<sup>1)</sup>, 生月 弓子<sup>1)</sup>, 小畑清一郎<sup>1)</sup>  
 宮本雄一郎<sup>2)</sup>, 平池 修<sup>2)</sup>, 池田 悠至<sup>2)</sup>, 山本 直子<sup>2)</sup>, 武谷雄二<sup>2)</sup>

### はじめに

子宮内膜症は再燃しやすい疾患であり、腹腔鏡下手術により病巣をできる限り除去しても、その後に長期間の薬物療法が必要となることが多い。近年、子宮内膜症に対する新しい治療薬として、ジェノゲストが用いられるようになった。ジェノゲストは継続投与により、血中のゴナドトロピン、エストラジオール値を程よく低下させ、Gn-RH agonist 製剤のように hot flush などの副作用を起こすことなく、長期間使用できるとされている [1-3]。しかしながらジェノゲストは、優れた治療効果を有する反面、治療中に予期せぬ破綻出血を起こすことがあり、この点でピルと比較して患者の QOL に好ましくない影響を及ぼすと考えられる。

今回われわれは、ジェノゲスト投与時の不正出血を防止する新しい治療法の開発を試みたので報告する。

### 研究方法

研究に先立ち、院内の倫理委員会に諮って許可を得た。さらにそれに基づいて十分なインフォームドコンセントを行い、同意の得られた症例のみを対象とした。

子宮に器質的疾患をもたない子宮内膜症：14 例 (A 群)、腺筋症を合併している症例：12 例 (B 群) につき、まず Gn-RH agonist を 3 回投与し、その後にジェノゲスト (2 mg/day) を連続投与して、ジェノゲスト投与開始日より子宮出血発現までの日数、出血開始時の血中各種

ホルモン値、経膈超音波断層法による子宮内膜厚を測定した。ジェノゲストのみを投与した 29 例 (子宮病変を伴わないもの、C 群) をコントロールとし、同様の検討を行った。

なお子宮出血については、微量で生活の妨げにならない場合はそのままジェノゲストを継続させ、目安として月経量以上の出血となった場合に来院させ、ホルモン検査、超音波検査を行い、ジェノゲストの投与を中止した。

推計学的検討は、Mann-Whitney の U 検定によって行った。

### 研究成績

C 群に比べて、A、B 群いずれも子宮出血発現は有意に延長した (A : 71.4 ± 10.5, B : 59.3 ± 13.0, C : 44.6 ± 12.4 days, p < 0.05, 図 1)。

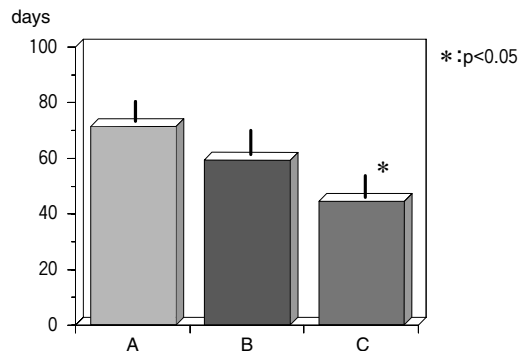


図1 ジェノゲスト投与開始時より子宮出血発現までの期間の比較  
Gn-RH agonist 療法の前処置を行った群の方が有意に延長していた。

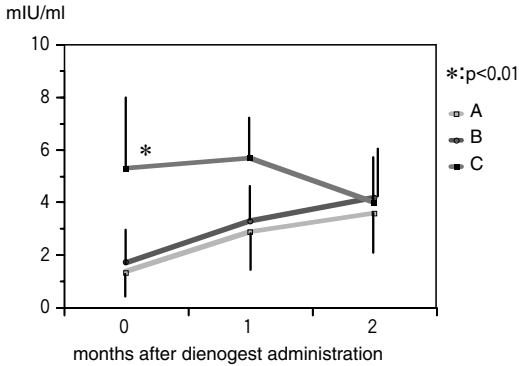


図2 血中 FSH 値の推移  
Gn-RH agonist の先行投与により，B，C 群で著明に抑制されている。

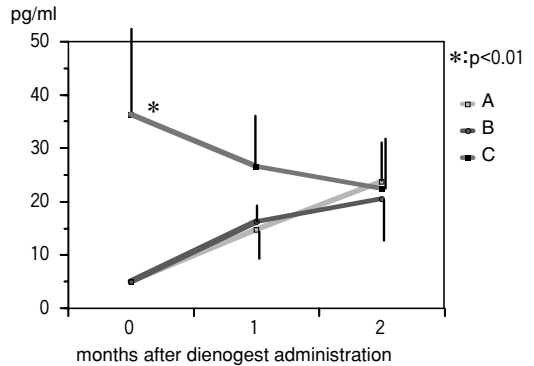


図4 血中 estradiol 値の推移  
Gn-RH agonist の先行投与により，B，C 群で著明に抑制されている。

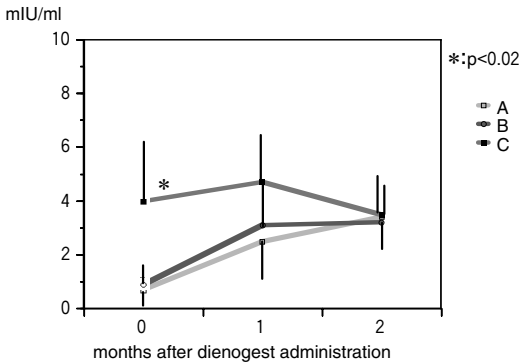


図3 血中 LH 値の推移  
Gn-RH agonist の先行投与により，B，C 群で著明に抑制されている。

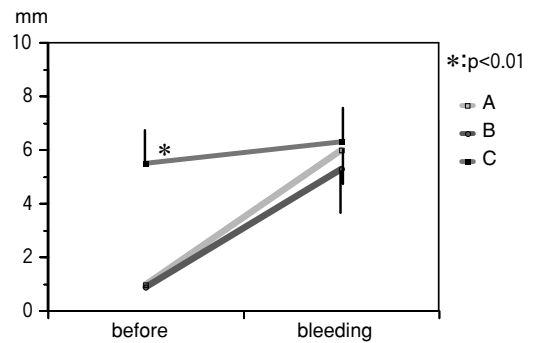


図5 子宮内膜厚の推移  
A，B 群では C 群に比較して，事前の Gn-RH agonist 投与により子宮内膜厚が有意に薄かった。Before はジェノゲスト投与前，bleeding は肘頭量以上の出血が認められた時期である。出血が多くなってきた時期の子宮内膜は，いずれの群も 5 mm 前後であった。

A 群の方が B 群に比べて延長する可能性がみられたが，有意差はなかった。出血時の血中 FSH，LH，estradiol 値には有意差はなかった (図 2～4)。出血開始時の子宮内膜厚は，それぞれ  $6.0 \pm 1.0$ ， $5.3 \pm 1.7$ ， $6.3 \pm 1.3$  mm と有意差はなかったが，ジェノゲスト投与前の子宮内膜厚は  $1.0 \pm 0.1$ ， $0.9 \pm 0.2$ ， $5.5 \pm 2.6$  mm と，C 群で有意に高値を示した (図 5， $p < 0.01$ )。

このことから，事前に Gn-RH agonist を投与した場合，子宮内膜の厚さは著明に薄くなり，このことがその後のジェノゲスト投与期間中の破綻出血の発現を抑制していると考えられた。また子宮内膜厚が経膈超音波法による観察で 5

mm 以上を示した場合は，破綻出血を来す可能性が高くなると考えられた。

### 考 察

子宮内膜症に対する新しい薬物療法として，ジェノゲストが注目されている。ジェノゲストは新しいプロゲステロン誘導体で，局所的に子宮内膜組織に作用するのみならず，中枢を介して内因性の卵巣からのエストロゲン分泌を抑制し，子宮内膜症に対して有効であるとされている [1, 3]。

ジェノゲストは Gn-RH agonist と異なり，エストロゲン分泌抑制はマイルドであるため，長期間の投与についても認可されている。その

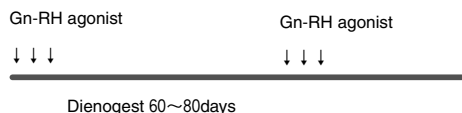


図6 本研究により導かれるジェノゲストの新しい投与方法  
ジェノゲストの投与期間は、子宮内膜厚をモニターしつつ決定する。

反面、エストロゲン分泌抑制が不十分であるため、血中のエストロゲンレベルが不安定となり、その結果症例によっては予期せぬ時期での破綻出血を起こすことがあり、この点が問題であった。

今回われわれは、Gn-RH agonist を3回先行投与させることにより、子宮内膜を菲薄化させ、破綻出血の発生を延長できるかどうかを検討した〔4〕。その結果、子宮腺筋症を合併しているか否かにかかわらず、Gn-RH agonist の先行投与によりジェノゲストによる破綻出血の発現を有意に遅延させることが可能であることが判明した。血中の各種ホルモン動態でも、Gn-RH agonist を先行投与させることによりいずれも著明に低下させることができ、それがジェノゲスト投与後のエストロゲンの不安定な上昇

を予防している可能性が示唆された。

さらに出血が中等量以上になった症例では、経陰超音波断層法で子宮内膜が5 mm 以上を示す例が多かったことから、定期的に超音波により子宮内膜厚を測定することが、破綻出血出現の予知に繋がると考えられた。

破綻出血が多くなった症例では、Gn-RH agonist を再び投与することにより速やかに止血可能であった。以上より、ジェノゲスト投与による予期せぬ破綻出血を避ける投与方法として、Gn-RH agonist 3クールに引き続きジェノゲスト60日間投与、その後またGn-RH agonist に戻って治療するという新しいプロトコルが有用であると考えられた(図6)。

#### 文 献

- 〔1〕 持田製薬株式会社. ディナゲスト錠 1 mg. インタービューフォーム 2009年3月
- 〔2〕 Bulun SE. Endometriosis. N Engl J Med 2009; 360: 268-279
- 〔3〕 甲賀かをりほか. ジェノゲスト. 産と婦 2009; 76: 1531-37
- 〔4〕 合阪幸三ほか. 低用量 pill を用いた子宮内膜症に対する新しい治療戦略. エンドメトリオーシス研究会誌 2007; 28: 52-55