

〔一般演題／治療2〕

マーベロン[®]21連続投与による子宮内膜症治療の試み

東京大学医学部付属病院女性診療科・産科

北 麻里子, 大須 賀穰, 甲賀かをり, 森本千恵子, 竹村 由里
長谷川亜希子, 児玉 亜子, 高村 将司, 小倉さやか, 泉 玄太郎
吉野 修, 矢野 哲, 武谷 雄二

緒 言

子宮内膜症による月経困難症に対して、低用量ピルの使用が増加している。他方で近年、従来の周期的投与（21日服薬，7日休薬）に対し休薬を設けない低用量ピルの連続投与の有用性についての報告が散見される〔1-4〕。また低用量ピルの長期的な使用において、エストロゲンの低用量化が国際的な傾向となっている〔5〕。このような背景をもとに、現在日本で使用できる一相性低用量ピルで最もエストロゲン含有の少ないマーベロン[®]21（エチニルエストラジオール0.03mg，デソゲストレル0.15mg）を使用して3周期連続投与を行い、子宮内膜症ならびに月経困難症に対する効果・副作用、特に不正出血の状況について検討した。

方 法

子宮内膜症または月経困難症を有し、低用量ピル連続投与のインフォームドコンセントが得られた患者27名に対し、月経開始1日目よりマーベロン[®]21を3シート（63錠）休薬期間なく連続投与後、1週間の休薬期間をおき、再度3シートを連続投与した。患者には連続投与では副作用として不正出血をきたす場合があり、不正出血があっても連続投与を継続してもよいが、不正出血が気になる場合は1週間の休薬期間後、再度連続投与を開始するよう話した。また連続内服後に満足度を問診にて4段階評価をした。

成 績

対象症例の年齢中央値は33歳（27～41歳）、

内服適応は子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術後13例、月経困難症14例（うち子宮内膜症性卵巣嚢胞を有する症例8例、子宮腺筋症2例、直腸子宮内膜症1例）、月経随伴性気胸2例であった（重複を含む）。マーベロン[®]21連続投与開始27名のうち、2例はその後の外来受診なく追跡不能例であった（図1）。この2例を除く25名のうち、2例（8.0%）は副作用（1例は発疹、1例は乳房緊満感）にて投与を中止した。最初の連続投与を継続できたのは、23名（92.0%）であった。最初の連続投与を継続できた23例のうち、不正出血があり連続投与中休薬期間をおいた症例は4例（16.0%）、不正出血を認めたものの3シート連続投与が可能であった症例は16例（64.0%）であった。残りの3例（12%）は3シート連続投与中不正出血なく連続投与可能であった。2回目の3シート使用中の状況についてみると、初回にマーベロン[®]21連続投与を継続できた23例のうち、1例は子宮全摘術を施行したため内服を中止、1例は受診なく追跡不能、3例はマーベロン[®]21から保険適用となったルナベル[®]配合錠への変更を希望した。これら5例を除いた、18例のうち、17例（94.4%）が2回目のマーベロン[®]21の3シート連続投与を継続できた。18例のうち2回目の連続投与を行わなかった1例は体重増加、不正出血のため別の薬剤へ変更を希望した。2回目のマーベロン[®]21連続投与を継続できた17例のうち、内服中不正出血があり連続投与中休薬期間をおいた症例は4例（23.5%）、不正出血を認めたもの

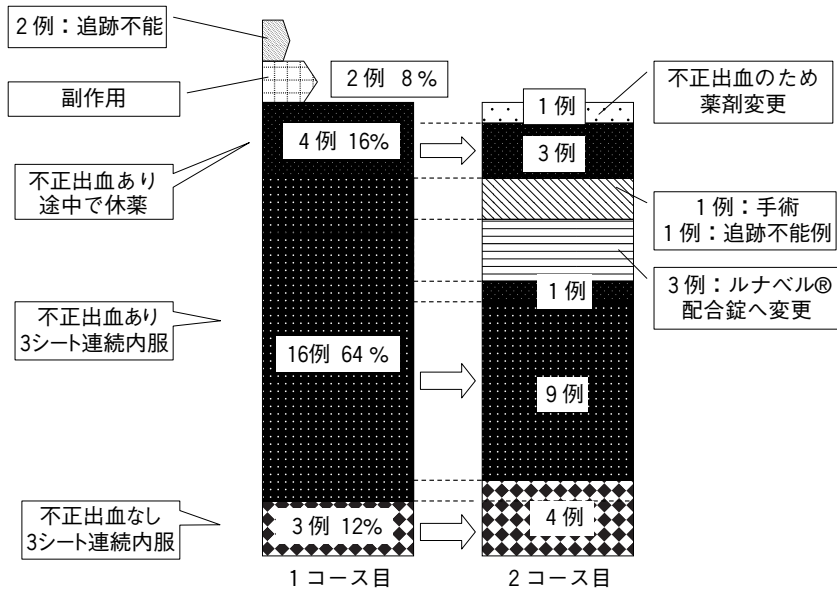


図1 マーベロン®21連続投与中の出血と内服方法の推移

の3シート連続投与が可能であった症例は9例(52.9%)、不正出血なく3シート連続投与した症例は4例(23.5%)であった。副作用としては、吐き気、頭痛、浮腫の訴えがあったがいずれも軽度であった。また内服開始半年後に乳癌と診断された症例が1例あった。

治療の満足度について評価できた18例のうち、4例(22.2%)は大変満足、11例(61.1%)がだいたい満足、3例(16.7%)がどちらともいえないと答え、満足していないと答えた症例はなかった。

子宮内膜症性卵巣嚢胞摘出術後投与症例13例では、術後6ヵ月以上の経過観察で子宮内膜症性卵巣嚢胞の再発を認めた症例はなかった。低用量ピル投与前に子宮内膜症性卵巣嚢胞を認めた8例において、のべ12の卵巣嚢胞のうち10の子宮内膜症性卵巣嚢胞(83.3%)に縮小を認め、縮小率中央値は39.3%(9.5~100%)であった。

考 察

低用量ピルは子宮内膜症にみられる月経時の疼痛、慢性骨盤痛に対し、安全性が高く長期投与が可能で薬剤である[5-7]。通常の投与方法は21日間内服後1週間休薬する周期的投与であ

るが、これは生物学的な根拠によるものではなく、開発当事の文化的、社会的背景によるものである[2]。

Vercelliniら[1]は、子宮内膜症術後に月経困難症が再発し低用量ピルの周期的投与が無効であった50名の患者に2年間低用量ピル連続投与(エチニルエストラジオール0.02mg, デソゲストレル0.15mg)を行い、その有効性について報告した。月経痛はVAS (visual analogue scale)にて75±13から31±17へ改善し最終評価として26%が非常に満足、54%が満足と答えたと報告した。満足度は今回の検討と同等の成績であった。Edelmanら[2]は避妊を目的とした低用量ピル連続投与および周期的投与に関する6つの無作為比較試験の文献研究において、月経痛や頭痛などの月経関連症状は連続投与でより改善したと報告した。

マーベロン®21は、日本で初めて発売された第三世代プロゲステロンであるデソゲストレル0.15mgを含む低用量ピルである[8]。デソゲストレルはプロゲステロンレセプターへの親和性が最も強く、アンドロゲンレセプターへの親和性がより低いため、アンドロゲン作用により

生じる副作用の軽減が期待できる。またマーベロン[®]21は日本で発売されている低用量ピルのなかでは、エチニルエストラジオール含有量をもっとも低い。このようなエストロゲンの低用量化はエストロゲンの副作用と考えられている血栓症、頭痛、血圧上昇、吐き気、肝障害、乳癌等のリスクを下げることを目的としている。今回の検討では副作用として吐き気、頭痛の訴えた症例はあったものの軽度であった。一方、乳癌と診断された症例は子宮内膜症性嚢胞術後に内服を開始した39歳の症例で、内服開始半年後に自己検診にて乳房にしこりを触れ、乳癌と診断された。低用量ピルとの因果関係は明らかではない。ルナベル[®]配合錠（エチニルエストラジオール0.035mg、ノルエチステロン1mg）の第Ⅲ相長期投与臨床試験において子宮内膜症と診断された126名の対象症例うち内服開始5ヵ月後に乳癌と診断された症例（内服前の乳癌検診ではしこりを認めるものの異常なし）を1例認めている〔7〕。近年女性の乳癌の罹患率の増加を考慮し、低用量ピル処方の際には必ず乳癌検診を勧めている。

低用量ピル連続投与の安全性を考えると、エストロゲン含有量のさらなる低用量化が望ましく、すでにアメリカではさらにエチニルエストラジオールを0.02mg含む超低用量ピルが発売されている。その一方でエストロゲン含有量の低用量化に伴う不正出血の増加、避妊効果の減弱が懸念される。上記 Vercellini らの報告〔1〕でも50症例のうち2年間の連続投与中、38%（19例）で無月経となったが、36%（18例）が spotting、26%（13例）が破綻出血をきたしているおり、4%（3例）は不正出血のため連続投与を中止している。しかし上記の Edelman らの低用量ピル連続投与および周期的投与の文献研究では〔2〕、不正出血による中止率は同等であったと報告している。アメリカではすでに2007年7月に1年間連続投与可能な避妊を目的とした低用量ピル（エチニルエストラジオール0.02

mg、レボノルゲストレル0.09mg：日本では未発売）がFDAの認可を受けて発売されている〔9〕が、世界中で2,457人の女性を対象とした臨床試験では、従来の経口避妊薬と同等の避妊効果が得られ、1年間服用した女性の59%が無月経となり、41%に多少の出血がみられたが、3ヵ月から6ヵ月、服用を続けるうちに出血は減少したと報告されている。今回の検討では連続投与中不正出血を認めたものは8割に達していたが、出血が気になる場合1週間の休薬をおくことで、9割の患者で次の連続投与を行えた。

結 論

マーベロン[®]21の連続投与は約8割が満足と答え、9割が連続投与を継続できた。副作用として出血を認めるものの軽度であった。忍容性が高く子宮内膜症病変ならびに月経困難症治療の選択肢の1つのなり得ると考えられた。

文 献

- 〔1〕 Vercellini P et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003 ; 80 : 560 - 563
- 〔2〕 Edelman A et al. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception : systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod* 2006 ; 21 ; 573 - 578
- 〔3〕 Legro RS et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception : A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93 : 420 - 429
- 〔4〕 Sulak PJ et al. Continuous oral contraception : changing times. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008 ; 22 : 355 - 374
- 〔5〕 久慈直昭ほか。低用量ピルによる治療。産科と婦人科 2008 ; 39 : 39 - 43
- 〔6〕 Olive DL et al. Treatment of endometriosis. *N Eng J Med* 2001 ; 73 : 166 - 170
- 〔7〕 百枝幹雄ほか。子宮内膜症に伴う月経困難症患者を対象としたIKH-01（ルナベル[®]配合錠）の第Ⅲ相長期投与臨床試験。産科と婦人科 2008 ; 75 : 1165 - 1181
- 〔8〕 瓦林達比古ほか。低用量ピルの種類と服薬指導。臨床と研究 2000 ; 77 : 1102 - 1107
- 〔9〕 <http://www/lybrel.com/>