

## 術後卵巣チョコレート嚢胞再発に対する術後薬物療法の長期再発抑制効果の検討

1) 倉敷成人病センター産科婦人科

2) 倉敷平成病院婦人科

太田 啓明<sup>1)</sup>, 安藤 正明<sup>1)</sup>, 小玉 敬亮<sup>1)</sup>, 白根 晃<sup>1)</sup>, 山中 章義<sup>1)</sup>  
柳井しおり<sup>1)</sup>, 中島 紗織<sup>1)</sup>, 福田 美香<sup>1)</sup>, 黒土 升蔵<sup>1)</sup>, 海老沢桂子<sup>1)</sup>  
羽田 智則<sup>1)</sup>, 太田 郁子<sup>2)</sup>

### 緒 言

近年、卵巣チョコレート嚢胞（内膜症性卵巣嚢胞）に対する腹腔鏡下手術は増加している。一方、術後のチョコレート嚢胞の再発による反復手術は妊孕能の低下を懸念され、ASHREのガイドラインにおいても推奨されていない。したがって、卵巣チョコレート嚢胞の腹腔鏡下手術後はその再発を抑制するために最大限の薬物療法が必要であると思われる〔1〕。術後の薬物療法の目的は、①病態の進行を抑制し、閉経まで症状を緩和および改善すること、②嚢胞の再発による反復手術を回避すること（*Polysurgery*を含む複数回の手術による合併症を避ける）、③妊孕能を可能な限り温存すること、である。そのための術後薬物療法の種類も子宮内膜症の分布、年齢、重症度から考慮する必要がある。加えて、この薬物療法を施行する期間も副作用や再発のリスクを鑑みて決定する必要がある。今回われわれは6年間にわたり術後薬物療法を施行し、その再発率を検討したので報告する。

### 方 法

院内倫理委員会の承認を得て、十分なインフォームドコンセントを行い、当院において2008年から2013年までに腹腔鏡下卵巣チョコレート嚢胞摘出術を含む、子宮内膜症手術を施行した825例のうち、術直後より挙児を希望しなかった710例を対象として、6年間の卵巣チョコレート嚢胞の再発頻度を後方視的に比較検討した。内訳は、術後療法無施行群（ $n=418$ ）、LEP

（low dose estrogen progestins）（E 0.035mg NET mg）投与群（ $n=141$ ）、Dienogest 1mg投与群（ $n=43$ ）、Dienogest 2mg投与群（ $n=151$ ）で、年齢や重症度に有意差はなかった（表1）。また再発の定義は、経膈超音波検査および骨盤MRI検査を行い、2cm以上のチョコレート嚢胞を認め、1ヵ月以上消退しないものとした。

以上対象群に対して卵巣チョコレート嚢胞の累積再発率をKaplan-Meier法およびlogrank検定を用い、Hazard関数を算出した。サブ解析として、深部子宮内膜症（deep infiltrating endometriosis）の有無による累積再発率を算出した。統計ソフトはPASW<sup>®</sup>Statistics 18（SPSS INC. IBM）を使用した。

加えて、術後の妊孕能を検討するために前述の対象のうち、挙児を希望した女性を以下の3群に分けて比較した。①術直後より挙児を希望した群、②術後無治療；術後無治療で1年以上経過してから、挙児希望をした群（術後無治療期間 $26.8 \pm 14.23$ ヵ月：12-43months）③術後治療群；術直後より1年以上薬物療法を施行し、挙児希望により治療を中断した群（治療期間 $36.4 \pm 16$ ヵ月：16-72months）これらを対象として、挙児を希望してから1年後の妊娠率、生児獲得率、ART施行率、自然妊娠率を算出した。またこれからベイズ推定を用い、補正妊娠率を算出した。この際、ARTによる妊娠率は2011年日本産科婦人科学会の30歳のデータを使用し40%とした。

表1 対象の内訳  
各群に有意差はなかった。

	術後療法なし (n=418)	ルナベル LD 服 用群 (n=141)	術後 dienogest 1 mg 服用群 (n=43)	術後 Dienogest 2 mg 服用群 (n=151)	P value
年齢	34.4±6.01	31.7±5.96	32.1±5.73	34.3±5.85	0.97
深部内膜症の有無					
なし	214	46	8	26	0.02
あり	204	95	35	125	
Beecham 分類					
I 期	14	1	1	1	0.001
II 期	244	70	13	41	
III 期	63	24	11	34	
IV 期	97	46	18	74	
卵巣チョコレート嚢胞					
片側	290	91	28	88	0.08
両側	128	50	15	63	

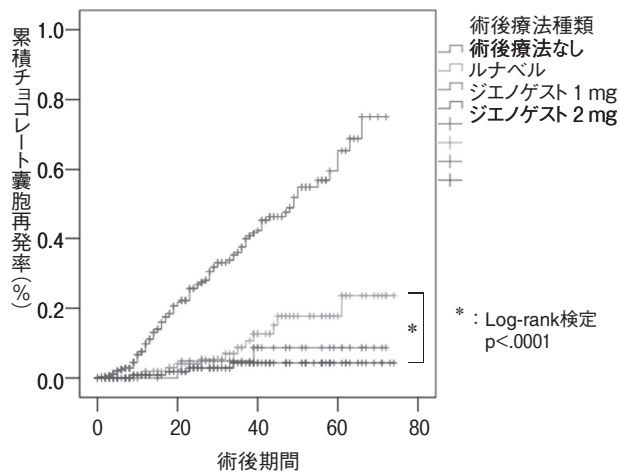


図1 術後のチョコレート嚢胞再発率  
術後3年以降はジエノゲスト群はLEP群に比較して有意にその再発を抑制した。

## 結 果

累積チョコレート嚢胞再発率は術後薬物療法群で有意に抑制されていた。また術後3年目までは各薬物療法において再発率は差はなかったが、その後はジエノゲスト2 mg群はLEP群、ジエノゲスト1 mg群に比較して有意にその再

発が抑制され、6年後のチョコレート嚢胞の再発は5%であった(図1)。この結果をDIEの有無でサブ解析すると、DIEがない群ではLEP治療群とジエノゲスト治療群では再発率の有意差はなく、6年後でも約5%以下にとどまったが、DIEのある群においては両群間で有意差が

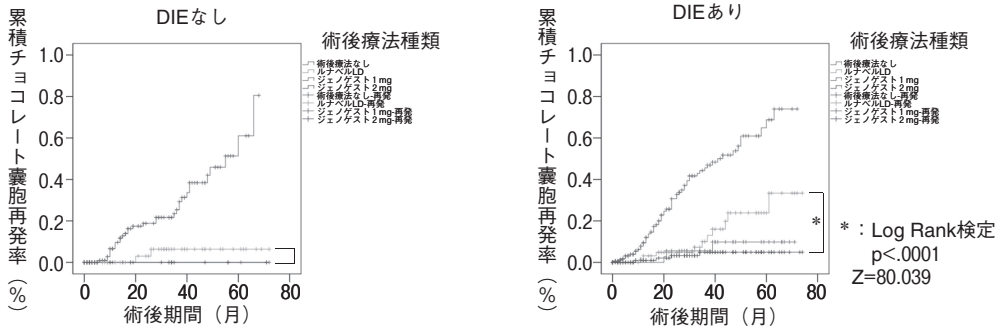


図2 術後のチョコレート嚢胞再発率

挙児を希望してから1年後の妊娠率						
	術直後	術後無治療	術後治療群	ルナベルLD	Dienogest 1 mg	Dienogest 2 mg
妊娠率	47.7% (74/155)	9.9% (11/111)	46.2% (18/39)	40.7% (5/12)	50% (4/8)	47.4% (9/19)
生児獲得率	98.9% (71/74)	90.9% (10/11)	97.4% (17/18)	80% (4/5)	100% (4/4)	100% (9/9)
妊娠例のART施行率	40.5% (30/74)	9.1% (1/11)	11.1% (2/18)	0% (0/5)	0% (0/4)	22.2% (2/9)
自然妊娠率	35.2% (44/125)	9.1% (10/110)	43.2% (16/37)	40.7% (5/12)	50% (4/8)	41.2% (7/17)
補正妊娠率 (ベイズ推定)	37.10%	11.94%	42.84%	40.70%	50.00%	40.93%

図3 術後の妊娠能に対する検討

あり、6年後の再発率がLEP治療群では24%であったが、ジエノゲスト2mg治療群では5%であった(図2)。

また妊娠能に対する検討であるが、術後治療群においては妊娠率は46.2%と術直後の妊娠率の47.7%と比較して有意差は認められなかったが、術後無治療群においては9.9%と有意に低下していた。また妊娠例のART施行率は術直後が有意に高く40.5%であり、次いで術後治療群が11.1%、術後無治療群では9.1%であった。したがって、ベイズ推定を用い、ARTによる妊娠率を40%として、各群の既測の自然妊娠率とART施行比率を換算し、妊娠率を補正した術後の妊娠率を求めると、術直後の補正妊娠率は37.10%、術後治療群が42.84%で両群に有意差はなく、一方、術後無治療群では11.94%と有意に低下していた(図3)。

### 考 察

今回、薬物療法の種類を決定するにあたり、患者にすべての選択肢を提示し、その年齢、子宮内膜症病変の分布、挙児希望までの期間を考慮して薬物療法を選択した。

卵巣チョコレート嚢胞の切除術後は、術後薬物療法のうち、LEP、ジエノゲストによりその再発は大幅に抑制されていた。LEPに関してはVercelliniらが術後のチョコレート嚢胞の再発の抑制効果を報告しており、LEPの使用が長いほどこの抑制効果は有効であったとしている。今回われわれは6年間に及ぶ長期の術後薬物療法を施行し、薬物療法の種類によって、再発抑制効果が異なる可能性があることが示唆された。とくにLEP投与群とジエノゲスト1mg/日投与群の再発抑制効果は6年間で有意差がなかったが、ジエノゲスト2mg/日投与群では術後3年を経過すると、LEP投与群とジエノ

ゲスト 1 mg/日投与群と比較して有意にその再発抑制効果は高かった。加えて、DIE を有する子宮内膜症患者はその病変が広範囲である可能性が高く、手術で切除しきれなかった残存病変が存在する可能性が高い。このような症例群において、3年以上の長期において再発を抑制するためにはジエノゲスト 2 mg 群はとくに有効であると思われた。また術後の妊孕能に関しては、術後の補正妊娠率は、術直後に比較して1年で40%から10%程度に低下する。これはARTを含めた不妊治療を含めて得られる妊娠率を反映するが、手術直後の妊孕能がチョコレート嚢胞の再発がなくても、経過とともに失われていくことを示唆するものである。一方、術後薬物療法を施行した群では補正妊娠率は42.84%と術直後と比較しても差はなく、術後薬物療法を施行することで、術後の子宮内膜症の進行による妊孕能の低下を温存できる可能性があると思われた。今回われわれは Gn-RH agonist やダナゾールといった偽閉経療法の施行例を対象としていないが、術後 GnRH analogue leuprolide acetate depot (3.75mg) を3周期投与し、その後18ヵ月の妊娠率を検討した randomized con-

trolled trial では、Gn-RH agonist は妊孕能を維持できないと報告されている [2]。一方、同様の prospective control study で相反する報告もあり [3]。今後のメタアナリシスによる検討が望まれると思われる。最後に腹腔鏡による低侵襲手術によって卵巣チョコレート嚢胞を切除しても、6年で約75%にチョコレート嚢胞の再発が認められた。したがって妊孕能温存術後の術後薬物療法は、その後の妊孕能を最大限維持するために必要であると思われた。

#### 文 献

- [1] Vercellini P et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 504. e1 - 5
- [2] Busacca M et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV : a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 2399 - 2402
- [3] Yang XH et al. Effects of laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy combined with postoperative GnRH-a therapy on ovarian reserve, pregnancy, and outcome recurrence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2014 ; 41 : 272 - 275