

〔シンポジウム1 / 子宮内膜症の術後療法〕

子宮内膜症術後療法 セカンドステージへ —術後LEPからの卒業—

メディカルトピア草加病院

小堀 宏之, 萩原 聖子, 熊切 優子, 山本 憲子

はじめに

近年, 子宮内膜症の術後再発予防を目的とした低用量エストロゲン・プロゲスチン製剤 (以下LEP) による管理は, 多くのエビデンスの支持もあり広く普及しつつある。われわれはこれら治療を2005年3月から導入し, 患者フォローを続けている。継続症例における卵巣チョコレート嚢胞や疼痛の再発抑制効果はきわめて高く, 患者にとっても大きなベネフィットとなっている。症例の中には月日を重ねるうちに血栓などのリスクが増加するような年齢となる症例も散見される。このような症例に対するジェノゲストへのシフトについてわれわれの工夫を交えて報告する。

LEPによる術後療法の有用性

子宮内膜症に対する機能温存手術を施行した症例を管理するうえで, 術後再発の可能性を念頭に置くことは重要である。Guoら〔1〕は子宮内膜症の術後再発率に関する総説内で, 再発率は2年で21.5%, 5年で40~50%に達すると報告している。術後に再発をきたす症例の特徴についてはさまざまな報告があり, 一定の見解が得られていない。また子宮内膜症症例では嚢腫摘出術による卵巣機能の低下も指摘されている〔2〕ことから, 複数回にわたる反復手術を回避することが望まれる。このような観点から再発率を低減させることはきわめて重要である。

近年 Vercelliniら〔3〕が実施した術後36ヵ月間の観察スタディにおいて, 期間中経口避妊薬 (以下OC) を継続していた症例におけるチョコレート嚢胞の再発率は9%であり, 非治療症

例の56%と比べて有意に低かったと報告している。Seracchioliら〔4〕やTakamuraら〔5〕も同様の報告をしている。これらの検討を含めた4つのRCTメタ解析〔6〕によると, 術後無治療の場合, 再発率が34% (29~40%) であるのに対し, 術後にOCを持続投与した場合には8% (6~11%) にとどまり, 術後OCの継続使用と非使用のORは0.12 (0.05~0.29) となり, 再発のリスクを減らすことが示されている。

術後LEP療法の課題

術後療法として有用なLEP療法であるが, その有効性を得るためには条件もある。われわれは以前の検討〔7〕で2年後の卵巣チョコレート嚢胞の再発した症例は継続服用症例ではみられなかったのに対し, 途中で服薬を休止した症例では6.3%が再発したことを報告した。これらのことから術後LEP療法の再発予防効果を期待するうえで, 薬剤の継続服用が重要であると思われる。

継続服薬の観点において喘息や精神疾患, てんかん, 糖尿病などの領域で服薬アドヒアランスという概念が急速に普及しており, WHO〔8〕は, 患者のアドヒアランスに影響し得る要因として, 社会経済的な要因, 保健医療システム側の要因, 疾患に関わる要因, 治療に関わる要因, 患者側の要因の5つの側面でサポートすることが重要であると指摘している。子宮内膜症術後療法にこれらをあてはめて考えると, 社会経済的な要因としては, 治療の際に必要な薬剤などの費用負担や通院スケジュールの調整が挙げられる。保健医療システム側の要因として重

要なのが、患者・医療者のパートナーシップであるとされる。また疾患に関わる要因として術前の月経困難症の程度も一因であり、重度の月経困難症症例では薬物に伴う症状改善効果が大きいため継続に前向きとなる一方、症状が軽い症例では薬物療法の恩恵が少なく、これらの症例に対して適切な介入をすることも重要である。治療に関わる要因として、LEP療法に特徴的なマイナートラブルへの対応も重要である。医師の限られた診療時間でこれらの活動を行うことには限界もあり、看護師や薬剤師などと情報を共有し、チーム医療としてアドヒアランスの改善を推進していくことが重要であると思われる。アドヒアランスに係るこれらの介入を行うことにより、12ヵ月目の継続率は初期の33.3%から直近の成績では95.6%まで改善されたことをわれわれは以前の本学会誌に報告 [9] した。

術後療法のゴールと加齢対応

術後LEP療法は卵巣嚢胞の再発予防効果が期待されていることから、再手術による妊孕能悪化リスクを改善する目的として、ESHREなどのガイドライン [10] で採用されている。われわれも一次目標として、妊孕能の悪化を予防する趣旨で術後LEP療法を行ってきた。一方で、国勢調査などのデータなどでも示されているように、本邦では晩婚・晩産化が顕著に進んでおり、ひいては生涯未婚率も増加している。このような背景もあり、術後LEP療法を施行している症例のなかには年齢を重ね40代となり、妊孕能と別次元での対応を求められる症例も散見される。これらの症例の中には、術後LEP療法で得られた月経困難症の改善効果や嚢胞再発予防に伴う再手術リスクの低減効果などを期待して、妊娠可能年齢を超えても、薬物療法の継続を希望する症例も存在する。

LEP/OCは加齢とともに心血管系やDVTリスクが高まるとされ、本邦のOCガイドラインでも40歳以上の症例では慎重投与となっている。LEP/OCの凝固系への影響が危惧されるなかで、海外での報告 [11] によるとOCのな

表1 製剤別凝固異常の割合

	症例数	陽性数	異常率 (%)
ルナベル	114	7	6.1
ヤーズ	22	3	13.6
ディナゲスト	34	0	0

平成26年10月から12月の間に測定したDダイマー1.0 μ g/ml以上を陽性とした
術後1ヵ月以内の症例は除外とした。

かでもプロゲステロン単剤では、DVTリスクを高めないと述べられている。また当院で一定期間中に各種ホルモン製剤を服薬した症例における随時D-ダイマー値の陽性率(表1)をみても、プロゲステロン単剤であるジェノゲストは凝固系への影響が少ない可能性が示唆される。このような視点から、当院では40歳を超えて術後療法を希望する症例では、ジェノゲストにシフトしたうえで治療を継続することとした。

術後ジェノゲスト療法

第4世代のプロゲステロン製剤であるジェノゲストは、子宮内膜症に対してGnRH α と同程度の治療効果を有する一方、生体内のエストロゲン分泌を極度に抑制しない薬物である。これまでのプロゲステロン製剤と異なり、高いプロゲステロン活性をもちアンドロゲン活性をもたない、そして抗アンドロゲン活性をもつことを特徴としている。ジェノゲストの術後療法における効果に関する報告はまだ限られたものとなっているが、太田ら [12] はLEP以上の効果が期待されると述べており、重見ら [13] もLEPと同程度と報告しており、ジェノゲストによる術後療法への期待は大きい。しかし、その一方で、これらの報告で使用されているジェノゲストは2mg/日であり、LEP製剤を長年使用している患者視点で考えると切り替えに伴う変化は次のようなものとなる。①経済的負担の増大(月々の患者負担はLEP製剤に比べて約4倍となる)、②性器出血パターンの変化(LEP使用中は周期的であったものが、ジェノゲスト変更後は不定期となる)、③血栓リスクといわれてもいまひとつ実感がわかない、といったところでないだろうか。とくに長期にわたる費用負担

の増大は、LEP からの切り替えを指導するうえで大きな課題となりうる。

ジェノゲストは本邦での臨床試験中の用量比較試験で著明改善と改善を合わせた全般改善度が 1 mg/日群 63.8% であり、2 mg/日群 66.6% と遜色ない結果であったと報告 [14] されている。この検討内で 1 mg/日群の課題として不正性器出血が課題となっていた。その後、北脇らはジェノゲストに先行して GnRHa を使用することにより、ジェノゲスト 1 mg/日であっても、不正性器出血が減少し高い継続率が維持できることを報告 [15] している。これらの報告ならびに患者負担を考慮し、先行薬は異なるものの当院での LEP 療法からの切り替え時のジェノゲスト投与量を 1 mg/日とした。

2011年4月から2014年3月の間に LEP からジェノゲスト 1 mg/日に切り替えた症例の経過を図 1 に示す。34 例中 29 例は 6 ヶ月以上継続をすることが可能であった。ただ、その中の 4 例は性器出血などの理由により、その後の増量が必要となった。切り替え後 3 ヶ月時点での性器出血頻度を図 2 に示す。30 例中 11 例で月に 7 日以上出血がみられたが、このうち 8 例は 41 歳以下で切り替えた症例であった。このような結果をもとに、当院での移行プロトコルを図 3 のように定めた。切り替えのタイミングは、血栓リスクや不正性器出血などの因子を勘案して、42 歳ごろとした。また不正出血が持続する症例では、適時増量を行うことも視野に入れて管理を行っている。

まとめ

どんなに優れた治療法であっても、使用してもらえなければその利益を享受することができない。このような観点をもとにした加齢に伴う術後 LEP 療法からジェノゲスト 1 mg/日療法へのシフト後の患者満足度は高い印象であり、脱落症例も限られたものとなっている。しかし、ジェノゲスト 2 mg/日療法ですら、長期投与後

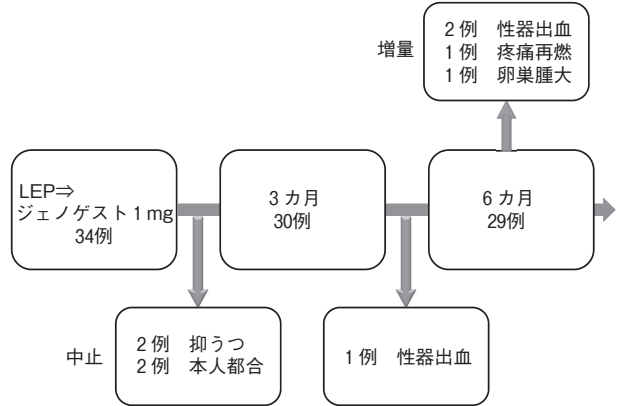


図 1 LEP からジェノゲスト 1 mg へ変更した症例の推移

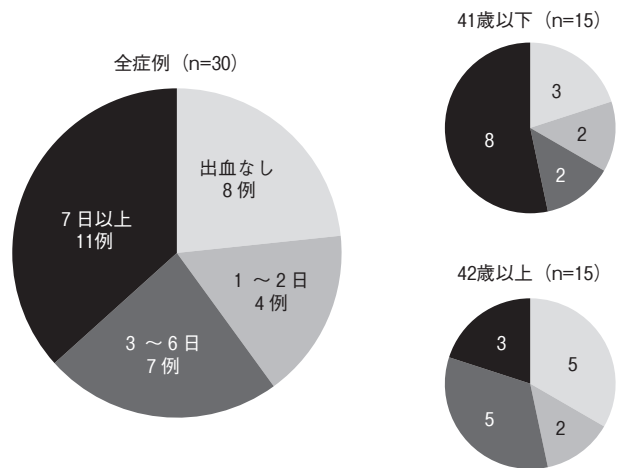


図 2 LEP からジェノゲスト 1 mg 変更後 3 ヶ月後の性器出血

の治療成績が少ないうえに、ジェノゲスト 1 mg/日療法の長期成績は皆無であり、今後の治療成績を慎重に見守っていく必要があると思われる。今回は患者負担等を考慮し、ジェノゲスト 1 mg/日療法を選択したが、患者負担の軽減処置などが行われるようであれば、本来の常用量である 2 mg/日への増量も含め、検討していくことも一考である。

文 献

[1] Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update 2009 ; 15 : 441 - 461
 [2] Benaglia L et al. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. Hum Reprod 2010 ; 25 : 678 - 682

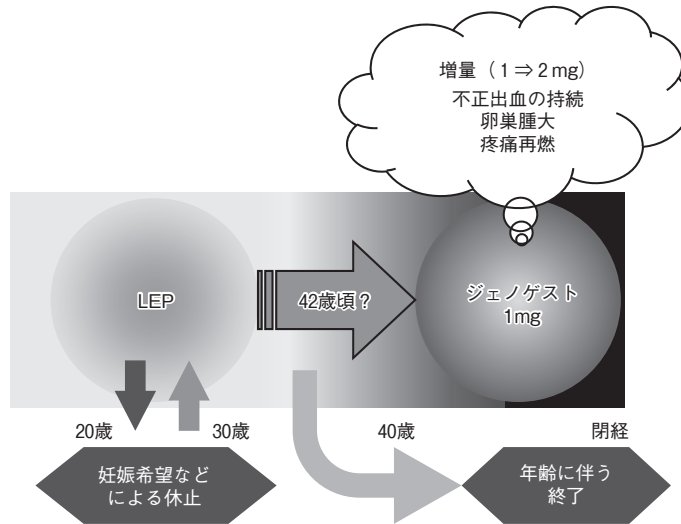


図3 当院におけるLEPからジェノゲスト移行プロトコール

- [3] Vercellini P et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 : 504. e 1 - 5
- [4] Seracchioli R et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence : a randomized controlled trial. Fertil Steril 2010 ; 93 : 52 - 56
- [5] Takamura M et al. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. Hum Reprod 2009 ; 24 : 3042 - 3048
- [6] Vercellini P et al. : Long-term adjuvant therapy for the prevention of postoperative endometrioma recurrence : a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2013 ; 92 : 8 - 16
- [7] 小堀宏之ほか. 子宮内膜症術後低用量エストロゲン・プロゲステン 配合薬の有用性に関する検討. 日エンドメトリオーシス会誌 2011 ; 32 : 139 - 142
- [8] World Health Organization. Adherence to long-term therapies, evidence for action. 2003.
- [9] 小堀宏之ほか. 子宮内膜症術後LEP療法の継続率向上を目指して. 日エンドメトリオーシス会誌 2013 ; 34 : 157 - 160
- [10] Dunselman GA et al. ESHRE guideline : management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014 ; 29 : 400 - 412
- [11] Lidegaard Ø et al. Hormonal contraception and venous thromboembolism. Acta Obstet Gynecol Scand 2012 ; 91 : 769 - 778
- [12] 太田啓明ほか. 子宮内膜症治療後の再発予防と再発時の治療 子宮内膜症術後の再発を防ぐために系統的深部子宮内膜症切除と術後薬物療法. 日エンドメトリオーシス会誌 2012 ; 33 : 122 - 127
- [13] 重見大介ほか. 子宮内膜症の術後再発予防におけるジェノゲストの効果. 日エンドメトリオーシス会誌 2013 ; 34 : 154 - 156
- [14] 百枝幹雄ほか. ジェノゲストの子宮内膜症患者における用量反応試験 ランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験. 薬理と治療 2007 ; 35 : 769 - 783
- [15] Kitawaki J et al. Maintenance therapy with dienogest following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis-associated pelvic pain. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 ; 157 : 212 - 216