

〔一般演題／薬物療法1〕

卵巣チョコレート嚢胞術後再発予防における ジエノゲスト長期投与の有効性の検討

日本医科大学産婦人科

中尾 仁彦, 明樂 重夫, 関根 仁樹, 小野 修一
大内 望, 峯 克也, 市川 雅男, 竹下 俊行

緒 言

卵巣チョコレート嚢胞に対して腹腔鏡下嚢胞摘出術を施行後、その高い再発率は知られており、当科における過去の検討でも術後無治療では22.7%に再発を認めている〔1〕。再手術による卵巣機能の低下や苦痛を避けるために、いかに再発を抑えるかが課題であり、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬（以下LEP）およびジエノゲストの長期投与が薦められている〔2〕。LEPに関しては長期投与において、服用を継続することで有意に再発を予防するエビデンスが確立しつつある〔3,4〕。一方、ジエノゲストに関しては2008年から使用されているが、12ヵ月以上の長期投与によるチョコレート嚢胞術後再発予防効果についてはまだ結論がでない。われわれは当科におけるジエノゲスト長期投与による再発予防効果につき検討を行った。

方 法

当科で2008年1月から2013年12月までの6年間に卵巣チョコレート嚢胞に対し腹腔鏡下手術をした311例を検索した。手術時年齢が45歳以下で、3 cm以上の嚢胞に対しての手術で術後病理学的に内膜症性嚢胞と診断されているものであること、術式で両側付属器切除と焼灼術および妊娠中であるものを除外し、1年以上当科で観察できたものを条件とすると、対象は215例であった。なお、当院での術者は原則として日本産科婦人科内視鏡学会技術認定を受けた医師が、もしくはその取得を目指す医師がスーパーバイザーの指導を受けながら行っている。術

後管理として、主治医がインフォームドチョイスにより、経過観察（妊娠希望を含む）、LEPもしくはジエノゲスト（2 mg/day）の薬剤投与から選択した。ただし、40歳以上、喫煙、合併症等血栓のリスクが高いものはジエノゲストもしくは経過観察を薦めた。いずれも12ヵ月以上同じ方針を継続できており、経過観察群は109例、LEP群は69例、ジエノゲスト群は37例であった。投薬群は手術後初回の月経より投与を開始した。診察は術後1ヵ月目とその後3～6ヵ月ごとに行った。再発の定義は経陰超音波もしくはMRIで2 cm以上のチョコレート嚢胞を認めたものとした。経過観察群のうち妊娠した症例はその時点で、投薬群は妊娠希望や副作用などにより薬剤を中止した時点で観察終了とした。統計は臨床背景について3群間でKruskal-Wallis検定を行い、Steel-Dwass法で多重比較を行った。結果に関してはKaplan-Meier法による非再発率とログランク検定による非再発率の差の検定を行った。p値<0.05を有意差ありとした。

成 績

まず、臨床的背景は表1のとおりであった。ジエノゲスト群、経過観察群、LEP群の順に記す。年齢(歳)は 35.1 ± 6.6 , 34.8 ± 5.5 , 30.4 ± 6.0 であり、ジエノゲスト群とLEP群間にのみ有意差を認めた。r-ASRMスコアは 71.6 ± 33.5 , 55.7 ± 32.3 , 56.0 ± 30.1 であり、ジエノゲスト群は経過観察群とLEP群に比し、有意に高かった。CA125 (IU/ml)は、 62.0 ± 37.0 , $60.5 \pm$

表1 3群間における臨床的背景

	ジェノゲスト (n=37)	経過観察 (n=109)	LEP (n=69)
年齢	35.1±6.6	34.8±5.5	30.4±6.0
r-ASRM スコア	71.6±33.5	55.7±32.3	56.0±30.1
CA125 (U/ml)	62.0±37.0	60.5±70.9	68.4±64.5
卵巣腫瘍径 (cm)	6.3±1.9	5.9±2.4	6.2±2.1

*p<0.05

Kruskal-Wallis 検定および Steel-Dwass 法

表2 3群間における観察期間および再発の結果

	ジェノゲスト (n=37)	経過観察 (n=109)	LEP (n=69)
観察期間 (月)	36.2±16.3	19.7±13.4	17.3±11.7
再発人数 (人)	1 (2.7%)	12 (11.0%)	1 (1.4%)
平均再発時期(月)	8	20.8 [中央値14]	7

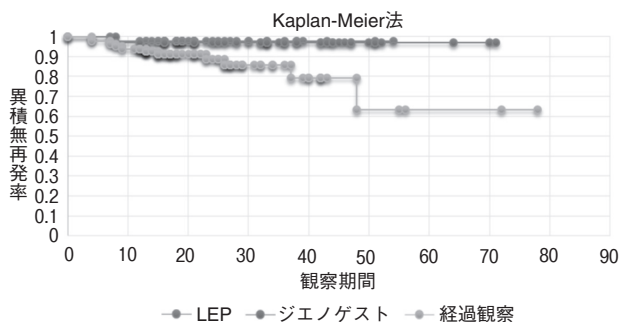


図1 カプランマイヤー法による解析結果

70.9, 68.4±64.5といずれの群間も有意差を認めなかった。腫瘍長径(cm)は、6.3±1.9, 5.9±2.4, 6.2±2.1といずれの群間も有意差を認めなかった。続いて表2に結果を示す。観察期間(月)は36.2±16.3, 19.7±13.4, 17.3±11.7でジェノゲスト群は経過観察群およびLEP群に比し、有意に長かった。再発人数は1人(2.7%), 12人(11.0%), 1人(1.4%)であった。平均再発時期(月)は8, 20.8(中央値14), 7であった。Kaplan-Meier法の結果のグラフを図1に示した。無再発率は97.0%, 64.0%, 98.2%

であった。ログランク検定を行うとジェノゲスト群と経過観察群の比較では $p=0.028<0.05$ と有意に再発が抑制されていることが示された。ジェノゲスト群とLEP群においては $p=0.745$ と有意差は認めなかった。

考 察

今回、後方視的研究ではあるが、ジェノゲストは平均36ヵ月の長期使用でも経過観察群に比し有意に再発を抑制すると考えられた。卵巣チョコレート嚢胞術後の再発リスク因子として、年齢、最大腫瘍径等が挙げられる[5]が、ジ

ジェノゲスト群と経過観察群において有意差はなかった。

ジェノゲストは、LEPと同じ視床下部—下垂体—卵巣機能の抑制による間接作用のみならず、*in vitro*において子宮内膜細胞増殖抑制という直接作用を有するとされている〔6, 7〕。

Miyashitaらは、個体差の問題やLEPやGnRHアゴニストとの比較がないことから結論付けてはいないものの、*in vivo*においてジェノゲスト使用後の患者の卵巣子宮内膜症病変で細胞増殖、アロマターゼ発現が抑制されており、アポトーシスが増加していることを報告している〔8〕。臨床的には、ジェノゲストの65週間の長期投与試験の間、疼痛に関してVisual Analog Scoresが持続的に改善していくことや、治療終了後から少なくとも24週間は効果が持続することが報告されており、その理由の1つとして直接作用が推測されている〔9〕。長期使用で局所再発および新規病変発生の抑制効果があることに関しては、今回のわれわれの臨床的検討でも明らかとなり、確実な再発抑制のために直接作用も寄与している可能性もあると思われる。

なお、ジェノゲスト継続中の患者に対して適宜、血算、肝機能を含めた血液生化学検査、凝固機能検査および骨密度検査を定期的に行っているが、現在のところ中止すべき副作用は認めない。しかし、当科における調査で投与初期に起こる不正性器出血は50%に上り、投与群のうち30%がこれを理由に中止となっている〔10〕。当科では長期投与により出血の頻度が下がってくることの説明やGnRHアゴニスト投与後にジェノゲストを投与することにより〔11〕不正性器出血を予防し継続できるよう工夫している。

まとめ

ジェノゲストは12ヵ月以上の長期使用においてもLEPとともに卵巣チョコレート嚢胞術後の再発予防に選択されるべき薬剤であると考えられた。

文 献

- 〔1〕 Ouchi N, et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: Risk factors and prevention. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 230–236
- 〔2〕 産婦人科診療ガイドライン外来編2014
- 〔3〕 Vercellini P et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *AJOG* 2008; 504: e1–5
- 〔4〕 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
- 〔5〕 Koga K et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum Repro* 2006; 21: 2171–2174
- 〔6〕 Moore C et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 271–278
- 〔7〕 Okada H et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells *in vitro*. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 341–347
- 〔8〕 Miyashita M et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30: 644–648
- 〔9〕 Petraglia F et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 167–173
- 〔10〕 峯 克也ほか. 子宮内膜症および子宮腺筋症におけるジェノゲスト投与中止例の検討. *日エンドメトリオーシス会誌* 2012; 33: 178–180
- 〔11〕 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