

## 〔一般演題／薬物療法1〕

## ジェノゲスト長期投与時の血中エストラジオール濃度測定の有用性と当科の工夫

大和市立病院産婦人科

中島 文香, 端本 裕子, 加藤 宵子, 榊 知子, 佐々木 麻帆  
橋田 修, 長谷川 哲哉, 永田 智子, 石川 雅彦

## 緒 言

ジェノゲストはゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト（以下 GnRHa）と比較してエストロゲン抑制作用は低く長期投与が可能であるとされている [1]。しかし、ジェノゲスト投与中にはエストロゲン濃度が低下し、低エストロゲン症状が出現する症例も散見される [2, 3]。われわれは、ジェノゲスト投与中の低エストロゲン状態の持続による副作用を防止するために、6 ヶ月を超える長期投与時には血中 E2 を測定し、投与量の調節を試みており、その有用性について検討し、当科におけるその対策について文献的考察を加え報告する。

## 対象と方法

当院で2008年4月1日から2014年3月31日までの6年間に、新規にジェノゲストを開始し、継続して6 ヶ月以上投与した74症例のうち、E2 を測定した48症例を対象とし検討した。E2 を測定する時期は、投与開始後6 ヶ月を目安とし、低エストロゲン症状発現時にも測定した。今回の検討では Barbieri ら [4] の therapeutic window を参考として、30.0pg/ml 未満を E2 低下群し、30.0pg/ml 以上を E2 維持群とした。なお、複数回 E2 を計測した症例では、計測期間中一度でも E2 30.0pg/ml 未満を記録した症例は E2 低下群に分類した。統計学的検討は t 検定を用いて行った。

## 成 績

ジェノゲストを6 ヶ月以上投与した48症例での平均血中 E2 値は  $52.32 \pm 40.31$  pg/ml で個体差が非常に大きかった。全48症例のうち、E2

低下群は19例（40%）であった。症例の疾患内訳は、子宮内膜症以外には子宮腺筋症、希少部位子宮内膜症、機能性月経困難症などがあった（表1）。投与開始年齢と E2 測定時の年齢はそれぞれ、E2 低下群で38.5 [22-46] 歳と39.7 [28-48] 歳、E2 維持群で38.9 [28-48] 歳と40.0 [28-49] 歳であり、いずれも有意差はなく、年齢は交絡因子ではなかった。また内膜症性嚢胞手術歴は E2 維持群より低下群に多く、手術により E2 が低下しているとは考えにくかった（表2）。

表1 症例の疾患内訳

		低下群	維持群
子宮内膜症	Beecham I	1	1
	Beecham II	1	7
	Beecham III	10	4
	Beecham IV	2	3
子宮腺筋症		4	8
希少部位子宮内膜症		0	2
機能性月経困難症		1	2
その他		0	2

表2 E2 低下群と維持群の結果

	低下群	維持群	p 値	
n (人)	19	29	—	
E2 値 (pg/ml)	18.5 ± 7.09	74.4 ± 37.5	—	
投与開始年齢 (歳)	38.5 [22-46]	38.9 [28-48]	0.83	
E2 測定時年齢 (歳)	39.7 [24-48]	40.0 [28-49]	0.89	
投与期間 (ヵ月)	16.2 [3-38]	13.6 [3-63]	0.51	
内膜症性嚢胞手術歴	有	6例(31.6%)	16例(55.2%)	—
	無	13例(68.4%)	13例(44.8%)	—

また E2 低下群における初回 E2 低下時までの投与期間について図 1 に示した。投与開始から 6 ヶ月目までに E2 が低下したのは 7 例であったが、2 年、2 年半、3 年、3 年半で初めて E2 が低下した症例が 2 例ずついることから、ジェノゲスト投与中の E2 の低下する時期は一定ではなく個人差があるものと考えられた (図 1)。

図 2 は E2 低下群の経過について示したものである (図 2)。E2 低下に伴い、ほてり、めまいなどの低エストロゲン症状を伴ったのは 3 症例のみであり、残り 16 症例は偶発的に発見された E2 低下であった。E2 低下群のうち 16 症例では投与量の減量 (1 mg/日) により対応し、3 症例では年齢、症状と副作用を考慮し 2 mg/日を継続している。減量症例のうち 3 例は出血やチョコレート嚢胞の増大傾向などの症状増悪

を認めたため、1.5 mg/日や 2 mg/日に再度増量し、E2 が低下しないことを定期的に確認しながら 2 mg を継続している。なお、E2 低下群のうち 1 症例で骨密度の低下を認めたため、使用を中止としている。

### 考 察

子宮内膜症患者における E2 は Baribieri らの estrogen threshold theory によれば、30~50 pg/ml でのコントロールが至適濃度とされている [4]。E2 高値では治療効果不十分であり、E2 が 10 ng/ml 以下では骨塩量の低下による骨粗鬆症のリスク上昇や更年期症状の出現が危惧される [5]。

ジェノゲストはゴナドトロピン放出ホルモンアナログ (以下、GnRHa) 治療薬と比較すると E2 低下幅が弱いため、比較的長期に用いることが許容される子宮内膜症治療薬である [6]。

しかし、治験の結果ならびに今回の検討結果からも一部の症例では E2 が指摘治療域以下に低下し、更年期症状や骨塩量の低下といった低エストロゲン状態に起因する有害な副作用が起きることがあることが示されている。ジェノゲスト 2 mg/日投与した臨床試験では、E2 は 28.8~37.2 pg/ml 程度にしか抑制されないとされており [6]、この結果のみをみるとジェノゲストは E2 を低下させにくいようにみえる。しかしながら、この治験の結果は標準偏差が大きく、E2 がほとんど低下していない症例がある一方で、大きく抑制されている症例もあることがわかる。具体的には、4.4%の症例では E2 は 10 pg/ml 未満に低下し、63%が 10 pg/ml 以上 30 pg/ml 未満であった。ジェノゲスト 2 mg/日を 1 日 2 回 24 週間経口投与したときの血中エストラジオール濃度の中央値は 29.9 pg/ml であり、50%の症例で E2 が 30 以下であったことが報告された (n=57)。これは今回のわれわれの結果と一致しており、ジェノゲスト使用により症例全体の 40~50%程度で、

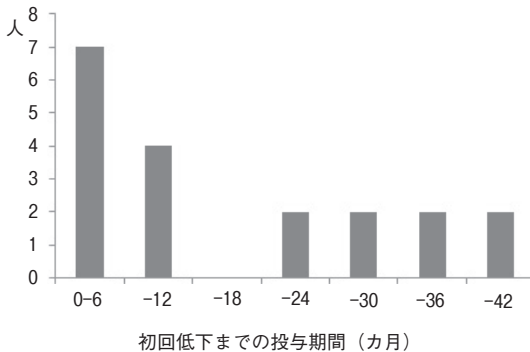


図 1 E2 初回低下までの投与期間

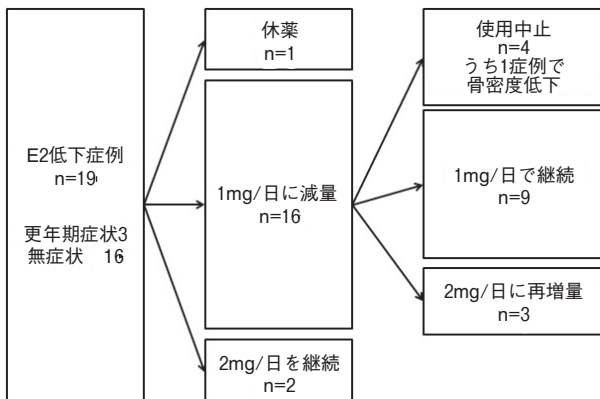


図 2 E2 低下群の経過

E2がtherapeutic windowを下回る30pg/ml未満となることが示唆された。

この事実はあまり広く知られてはおらず、ジェノゲスト使用症例におけるE2値の報告は少ない。西村らはジェノゲストを使用し、E2を測定した17例について報告しているが、17例中5例でE2の低下を認めている〔2〕。山田は添付文書で規定されている52週を超えてジェノゲストを投与した2例に関して報告しているが、この2症例でも1mg/日への減量を行っている〔3〕。

治験における用量探索試験〔7〕の結果を踏まえると、1mg/日投与群にも2mg/日投与群と同程度にE2が低下する症例がいるため、症例によっては1mg/日で十分E2をtherapeutic window内にコントロールできる可能性があることがわかる。したがって、過去の報告や今回の検討のように、2mg/日でE2が過度に抑制される症例では、1mg/日に減量し、E2値を定期的に確認するべきであると考えられた。

一方で、今回の検討では、投与期間とE2の値に相関がない可能性も示唆された。またE2低下群と維持群の間に有意差のある背景因子はなく、どのような患者でE2が低下しやすいかは明らかになっていない。E2低下症例のうち84%が無症状であったことも踏まえると、E2が低下しているか否かは実際に測定することでしか明らかにならず、測定していない場合には、知らぬ間にE2低下状態が長期に持続している可能性がある。したがって、定期的にE2を測定することが、各症例におけるホルモン状態の把握につながり、治療方針の選択に寄与するといえる。

## 結 語

今回のわれわれの検討により、ジェノゲスト投与によって低エストロゲン状態となる症例が多数存在することが、確認された。また低エストロゲン状態となった症例の大部分が無症状であることもわかった。年齢、投与期間と関係なく、E2低下例を認めており、投与前・投与中にE2低下を予測することは困難である。このため、ジェノゲストの継続投与により、低エストロゲン状態に長期に曝露されている症例が多数存在する危険性が示唆された。安全にジェノゲストの長期投与を行うためには、無症状であっても定期的にE2を測定することで、低エストロゲン状態となっている症例を把握し、投与量を減量または中止することで低エストロゲン状態による二次的症状を回避できるのではないかと考える。

本論文に関わる著者の利益相反：なし

## 文 献

- 〔1〕 笹川慎一ほか. 子宮内膜症治療薬ジェノゲストの薬理学的特徴および臨床効果. 日薬理誌 2009; 133: 32-40
- 〔2〕 山田清彦. ジェノゲストの1年を超える使用経験. HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY 2009; 16: 82-87
- 〔3〕 西村浩実ほか. 当科でのジェノゲストの使用経験. 三菱京都病院医学総合雑誌 2010; 17: 18-23
- 〔4〕 Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 740-745
- 〔5〕 原田 省ほか. ジェノゲストの子宮内膜症患者に対する臨床評価—酢酸ブセレリン点鼻薬を対照としたランダム化二重盲検多施設協同実薬対照並行群間比較試験(第Ⅲ相試験)一. 薬理と治療 2008; 36: 129-140
- 〔6〕 持田製薬社内資料(長期投与試験—子宮内膜症患者における長期投与の有効性および安全性の検討—)
- 〔7〕 百枝幹雄ほか. —ジェノゲストの量反応試験—子宮内膜症に対する多施設二重盲検ランダム化並行群間比較試験(後期第二相試験). 薬理と治療 2007; 35: 769-783