

〔一般演題／薬物療法2〕

スプレキュアMPとジェノゲストを組み合わせた子宮内膜症に対する術後の治療戦略
—予期せぬ不正出血の軽減を目指して—

1) 御茶ノ水・浜田病院

2) 帝京大学医学部産婦人科

合阪 幸三¹⁾, 土屋富士子¹⁾, 末田 雅美¹⁾, 板橋 香奈¹⁾
能瀬さやか¹⁾, 小畑清一郎¹⁾, 平池 春子²⁾

はじめに

子宮内膜症の治療に対して, Gn-RH agonist およびジェノゲストは広く用いられている. 前者は強力な estrogen 抑制効果をもつが副作用が強く, 後者は estrogen 抑制効果が不安定なため破綻出血をきたすのが欠点である [1-5].

著者らは以前より, ジェノゲスト投与時の副作用を軽減するため, Gn-RH agonist を先行投与して子宮内膜を菲薄化させる方法の有用性について報告してきた. その際に使用した Gn-RH agonist 製剤は強力な estrogen 抑制作用を有するものであったが, 3回の使用とはいえ, 副作用がみられる症例が少なからず存在した[4-5]. そこで今回は, 子宮に器質的な疾患をもたない子宮内膜症症例の術後のジェノゲスト投与に際し, 先行の Gn-RH agonist 製剤としてスプレキュアMPを用いることにより, 本治療法にどのような影響がでるかを検討した.

研究対象および方法

研究に先立ち院内の倫理委員会にプロトコルをすべて公開し, 許可を得た. 対象例には十分なインフォームドコンセントを行い, 同意を得た. 子宮腺筋症, 子宮筋腫など子宮に器質的疾患をもたない子宮内膜症の患者で, 腹腔鏡手術後にジェノゲストの投与が必要と考えられた症例を対象とした.

まずジェノゲスト投与時の予期せぬ不正出血を抑制するため, スプレキュアMP1.8mgの先行投与を3回行い, その後にジェノゲスト(デ

イナゲスト2mg/day)を投与した(6例, A群). リュープリン1.88mgの先行投与を行った11例(B群)をコントロールとして, Gn-RH agonist 3回投与後の血中 estradiol 値, Gn-RH agonist 投与中の副作用の程度(hot flushの程度を0:なし, 1:軽度, 2:中等度, 3:重度の4段階に分けてアンケート調査を行った), およびジェノゲスト投与開始から破綻出血出現までの期間を比較検討した. 推計学的検討は, Mann-WhitneyのU検定により行った.

研究成績

Gn-RH agonist 製剤3回投与終了時の血中 estradiol 値は, A, B群でそれぞれ, 19.5 ± 3.4 , 12.2 ± 1.2 pg/ml で, 後者で有意に低下していた ($p < 0.05$, 図1). Hot flushの程度は, Gn-RH agonist 製剤3回投与後で, 1.8 ± 1.2 vs.

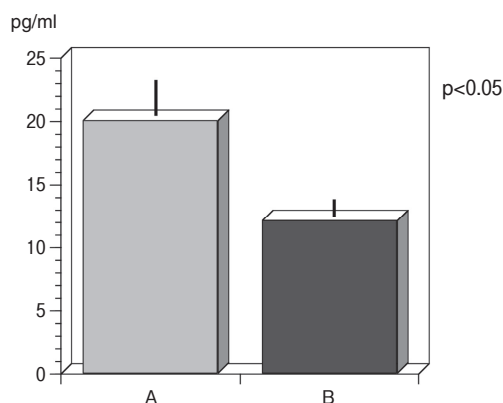


図1 Gn-RH agonist 3回投与後の血中 estradiol 値の比較

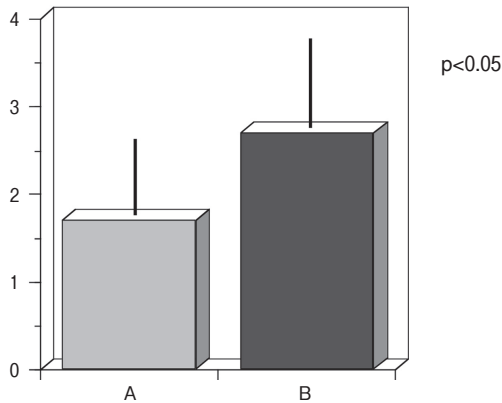


図2 Gn-RH agonist 3回投与後の hot flush の比較

2.7±1.0と、前者で有意に軽度であった(図2, $p < 0.05$). ジェノゲスト投与開始時より子宮出血出現までの期間は、両者に有意の差は認められなかった(67.8±11.0 vs. 72.6±12.4日, 図3, n.s.).

考 察

子宮内膜症の治療薬として新しく開発されたジェノゲストは、優れた効果をもつ反面、血中エストラジオール値の抑制効果がGn-RH agonist に比べて緩徐であることから、連続投与時には予期せぬ不正出血を伴うことが欠点として報告されている[1-3]. それを防ぐために以前われわれは、Gn-RH agonist 製剤を3回投与し、血中エストラジオール値を十分に抑制して子宮内膜を菲薄化することにより破綻出血開始までの期間を延長できること、さらに破綻出血開始時には再びGn-RH agonist を3回投与し、その後にジェノゲストを投与するという新しい方法が子宮内膜症の治療に有効であることを報告した[4]. さらに先行投与するGn-RH agonist 製剤の違い、および対象症例の体型をretrospective に分類し、その効果に差があるかどうかを検討したところ、BMI 25以上の症例では、血中エストラジオール値の抑制効果の強いGn-RH agonist 製剤の方が有用であることを報告した[5].

しかしながら、3回の先行投与とはいえ、必要以上にestradiol抑制効果の強い薬剤を投与

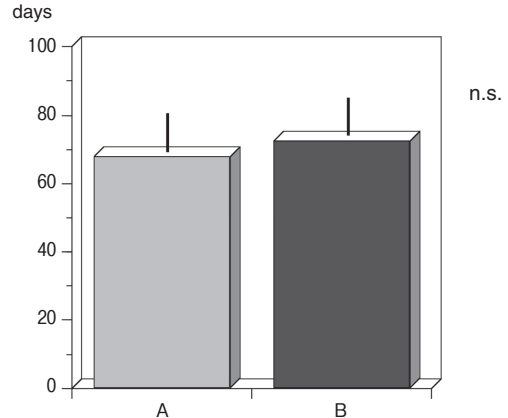


図3 ジェノゲスト投与開始より子宮出血出現までの期間の比較

した際には、副作用を訴える症例が少なからず存在したことから、子宮に器質的な疾患のない症例、すなわち不正子宮出血をきたしにくい症例に対しては、先行するGn-RH agonist 製剤はestradiol抑制効果の緩やかな製剤でも、その後の予期せぬ破綻出血を起こすまでの期間にそれほど差はないのではと考え、今回の研究を行った.

その結果、今回対象とした症例においては、スプレキュアMP先行投与群の方がリュープリン先行投与群に比べて、エストロゲン低下に基づく副作用は有意に抑制されていたが、不正子宮出血の発現までの期間については両者に有意の差がないことが明らかとなった. 血中estradiol値の抑制も前者の方が緩やかであったことから、子宮に器質的な疾患をもたない子宮内膜症症例に対してGn-RH agonist 製剤を先行投与する際は、スプレキュアMPの方が使用しやすい製剤であることが明らかとなった.

結 論

ジェノゲスト投与時の副作用である予期せぬ破綻出血を防ぐ方法としてGn-RH agonistの先行投与を行う際は、子宮に器質的な疾患がない限り副作用の出現程度から考えれば、強力な血中estradiol低下作用をもたないスプレキュアMPでも十分であると考えられた.

本論文の要旨は、第36回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会（平成27年1月24日、東京）において発表した。

文 献

- [1] 持田製薬株式会社ディナゲスト錠1mgインタービューフォーム 2009年3月
- [2] Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 268-279
- [3] 甲賀かをりほか. ジェノゲスト. *産と婦* 2009 ; 76 : 1531-1537
- [4] 合阪幸三ほか. 子宮内膜症に対するジェノゲストの新しい投与方法の開発—予期せぬ破綻出血の減少を目指して—. *日エンドメトリオーシス会誌* 2010 ; 31 : 184-186
- [5] 合阪幸三ほか. Gn-RH agonist 先行投与によるジェノゲスト投与時の破綻出血抑制効果—剤型の違いによる Gn-RH agonist 製剤の効果の比較—. *日エンドメトリオーシス会誌* 2012 ; 33 : 175-177