

〔一般演題／薬物療法1〕

ジエノゲスト長期投与における体重増加の検討

金沢医科大学産科婦人科学講座

高木 弘明, 大阪 康宏, 坂本 人一, 柴田 健雄
藤田 智子, 笹川 寿之

緒 言

第4世代のプロゲステンであるジエノゲスト (DNG) は2008年1月世界に先駆け日本で初めて発売された。発売当初より副作用として不正出血が頻発し, その頻度が60% [1, 2] を超えることが臨床上問題視された。そして, 子宮内膜症の治療薬としてDNGは不正出血の影響により多くの投与中止例を余儀なくされた。しかしその後, 不正出血の対策としてGn-RH agonist先行投与や長期間の使用による子宮内膜の菲薄化から不正出血が減少することが解明され, 副作用の改善がはかられるようになった。

一方で, 副作用として体重増加はあまり問題視されなかった。第4世代のDNGは体重増加が数%の頻度で起こると治験において報告されている。しかし, 従来の黄体ホルモン製剤のなかでメドロキシプロゲステロン酢酸エステルなど体重増加の頻度が高い報告がある。われわれはDNGを用いた長期症患者において10%を超える体重増加例を多数経験した。また, 最近の論文においてもDNG投与による体重増加がクローズアップされ始めている。したがって, あらためて体重増加の有害事象を焦点に当て検討することを目的とした。

方 法

当院にて子宮内膜症 (子宮腺筋症) と診断され, インフォームド・コンセントを得てDNGを投与した子宮内膜症24例, 子宮腺筋症7例, 子宮内膜症・子宮腺筋症の合併2例を対象症例とした。なお, 体重増加が起きやすい合併症症例は除外した。33症例の平均年齢は39.5±5.4

(mean±SD) 歳, BMI 22.8±3.8で, 平均体重増加率は5.9±6.9%, 範囲 (0-23.6) %であった。研究デザインはDNG長期投与における後ろ向きコホート研究である。

研究方法は, DNG 2 mg/daysを毎日内服し, 長期投与12ヵ月後の臨床症状における有害事象および各種の血液データについて検討した。統計解析は重回帰分析 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) を使用した。目的変数は体重増加率, 説明変数は年齢, BMI, 診断名, 治療 (Gn-RH agonist先行投与/DNG単独投与), 臨床症状 (食欲増進, 浮腫, 便秘), Stress hormone (Cortisol), 脂質代謝 (Triglyceride, Total cholesterol), 腎機能 (Blood urea nitrogen, Creatinine) とした。

成 績

12ヵ月長期投与したDNGの各変数について, 体重増加率は平均5.9±3.9%, 範囲0-23.6%, 頻度 (20/33) 60.6%, 5%以上の体重増加率は平均11.4±6.3%, 範囲5.5-23.6%, 頻度 (16/33) 48.5%, 10%以上の体重増加率は平均17.4±4.5%, 範囲13.2-23.6%, 頻度 (7/33) 21.2%であった。食欲増進の頻度は (4/33) 12.1%, 浮腫は (7/33) 21.2%, 便秘は (1/33) 3.0%であった。血液検査における各平均値はCortisol 10.0±5.2 μg/dl, Triglyceride 83.8±38.4 mg/dl, Total cholesterol 189.0±26.4 mg/dl, Blood urea nitrogen 11.8±3.1 mg/dl, Creatinine 0.67±0.16 mg/dlですべてのデータにおいて基準値内であった (表1)。

表1 DNG12ヵ月長期投与の各変数

Variables (Reference value)	Mean \pm SD	Range	Sensitivity
Weight gain kg	3.4 \pm 4.2	0-14	—
Weight gain %	5.9 \pm 3.9	0-23.6	(20/33)60.6%
> 5 %	11.4 \pm 6.3	5.5-23.6	(16/33)48.5%
>10%	17.4 \pm 4.5	13.2-23.6	(7/33)21.2%
Age	39.5 \pm 5.4	26-49	—
BMI	22.8 \pm 3.8	17.8-34.8	—
Appetite stimulation	—	—	(4/33)12.1%
Edema	—	—	(7/33)21.2%
Constipation	—	—	(1/33)3.0%
Cortisol (6.2-19.4 μ g/dl)	10.0 \pm 5.2	2.4-26.5	—
Triglyceride (30-149 mg/dl)	83.8 \pm 38.4	32-184	—
Total cholesterol (128-219 mg/dl)	189.0 \pm 26.4	145-244	—
Blood urea nitrogen (8-22 mg/dl)	11.8 \pm 3.1	7-21	—
Creatinine (0.4-0.8 mg/dl)	0.67 \pm 0.16	0.51-1.19	—

表2 ジエノゲストにおける体重増加の重回帰分析

R	R Square	Adjusted R Square
.784	.614	.559

	非標準化係数		標準化係数	t	有意確率	Bの95.0%信頼区間	
	B	標準誤差	Beta			下限	上限
定数	10.306	10.464		.985	.333	-11.129	31.742
Age	-.007	.156	-.006	-.048	.962	-.327	.312
BMI	-.095	.240	-.052	-.397	.694	-.588	.397
Edema	12.320	2.036	.737	6.053	.000	8.151	16.490
BUN	-.380	.284	-.172	-1.339	.191	-.961	.201

重回帰分析は12の説明変量を取り入れたフルモデルから出発し、最適なモデルを探索した。その結果、Age, BMI, Edema, Blood urea nitrogenの4つの説明変量を含むモデルが選択された。浮腫に対しEdemaの回帰係数は12.320 (95%CI: 8.151-16.490), $p < 0.001$ であり、有意水準5%の下で有意であった。浮腫が1大きくなると、体重増加が12.32大きくなることが示唆された。なお、モデルの寄与率(説明力)は0.614であった(表2)。

考 察

DNGを用いた長期症例患者において体重増加の有害事象について検討した。DNG 2mg/dayを連続長期投与12ヵ月後の臨床症状および血液データについて重回帰分析を行い、体重増

加率に対しEdemaの回帰係数は12.320 (95%CI: 8.151-16.490), $p < 0.001$ であった。その結果より、浮腫が体重増加の原因と考えられた。

Vercellini [3]は黄体ホルモン製剤のなかでメドロキシプロゲステロン酢酸エステルは、150 mg/3M筋注を12ヵ月行った40症例において、53%の高い頻度の体重増加がみられたと報告している。Muneyirci-Delaleら [4]は第1世代のプロゲスチンであるノルエチステロンは5~20 mg/dayの6ヵ月長期内服、52例において体重増加の頻度が6%と報告している。第2世代のプロゲスチンであるレボノルゲストレルは20 mg/day intrauterine device (IUD) 12ヵ月、20例および11例においてそれぞれ体重増加を25.36%と報告している[5,6]。一方で、intrau-

表3 黄体ホルモン一覧

Drug	Schedule	No.	Weight gain (%)	Source
Medroxyprogesterone	150 mg/3 months i.m. for 12 months	40	53	Vercellini et al. (1996)
Norethisterone acetate	5 mg/day p.o. for 6 months increasing by 2.5 mg up to 20 mg/day	52	6	Muneyyirci-Delale et al. (1998)
Levonorgestrel	20 mg/day IUD for 12 months	20	25	Vercellini et al. (1999)
Levonorgestrel	20 mg/day IUD for 12 months	11	36	Fedele et al. (2001)
Levonorgestrel	IUS 52 mg system for 12 months	482	0.2	Bayer. CO. (2007)
Dienogest	2 mg/day p.o. for 52 weeks.	134	8.1	Mochida. Co. (2007)
Dienogest	2 mg/day p.o. for mean 39.8 (12-65) weeks.	332	3.6	Strowitzki et al. (2015)
Dienogest	2 mg/day p.o. for 6 months	89	63.0	Kim et al. (2016)

terine system (IUS) 52 mg は LNG の放出量が $20 \mu\text{g/day}$ と副作用は少ないとされ、投与12ヵ月、482例での体重増加は0.2%と非常に頻度が少ない報告であった [7]。第4世代のプロゲステンであるジェノゲストは 2 mg/day の内服投与において持田第 III 相長期投与試験 [2] は52週、134例で体重増加は8.1%、Strowitzki ら [8] は平均39.8週、332例で体重増加は3.6%と報告している。一方で、Kim ら [9] は6ヵ月、89例で63.0%と報告しており、大きな差が認められた。人種あるいは地域性により体重増加に影響があるか今後の検討が注目される。加えて、諸家の報告より、黄体ホルモンは投与量が増えるほど副作用として体重増加が上昇する傾向にあると推察される。

浮腫による体重増加について、平成21年5月厚生労働省より重篤副作用疾患別対応マニュアルうっ血性心不全において、メドロキシプロゲステロン酢酸エステルは重大な副作用と初期症状として、本剤成分の高用量製剤で、うっ血性心不全が現れたとの報告があるので、観察を十分に行い、このような症状が現れた場合には、減量または休薬等適切な処置を行うことが掲載されている。DNG は現時点でうっ血性心不全の副作用に掲載されていないが、われわれは1年で最大14 kg も体重増加を起こした症例を経

験したので、急激な体重増加に伴う浮腫には厳重な注意が必要であると考えられる。

結論として、重回帰分析により DNG 投与による体重増加は浮腫による影響と考えられた。しかし、DNG 投与において浮腫が起きた全症例で腎機能異常を惹起されなかった。加えて、DNG 投与における急激な体重増加は重篤な副作用を引き起こす可能性があるため、慎重な投与をする必要があると思われた。

文 献

- [1] Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health* 2011; 3: 175-184
- [2] 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—) [承認時評価資料]
- [3] Vercellini P et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 396-401
- [4] Muneyyirci-Delale O et al. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Women's Med* 1998; 43: 24-27
- [5] Vercellini P et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhoea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505-508

- [6] Fedele L et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001 ; 75 : 485 – 488
- [7] 医療品インタビューフォーム ミレーナ52mg <https://www.bayer-hv.jp/hv/products/if/mrn.pdf> (閲覧日：2017年4月1日)
- [8] Strowitzki T et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis : pooled analysis from the european clinical study program. *Int J Womens Health* 2015 ; 7 : 393 – 401
- [9] Soo Ah Kim et al. Study of dienogest for dysmenorrhea and pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol Sci* 2016 ; 59 : 506 – 511