低用量エストロゲン・プロゲスチン, ジエノゲストが使用できない 月経困難症に対し、ミニピルが著効した一例

岡本 和浩・入江 恭平・谷川真奈美・中務日出輝・片山 隆章

聖フランシスコ会姫路聖マリア病院 産婦人科

A case of dysmenorrhea successfully treated with minipill after a treatment failure with low-dose estrogen progestin and dienogest

Kazuhiro Okamoto · Kyohei Irie · Manami Tanigawa · Hideki Nakatsukasa · Takaaki Katayama

Department of Obstetrics and Gynecology, Himeji St. Mary's hospital

子宮内膜症の頻度は生殖年齢女性の7-10%とされ、日常診療でよく遭遇する疾患であるが、年齢や挙児希望の有無等、患者背景はさまざまである。治療は患者背景により異なり、最適なものを選択しなければならない。今回我々は強い月経困難症を有する患者で、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合錠(low does estrogen progestin; LEP)、ジエノゲストが使用できず、ミニピルのノアルテン錠®が著効した症例を経験したので、考察を踏まえて報告する。患者は21歳、0妊0産、不正性器出血とそれに伴う強い下腹部痛にて当院を受診された。月経不順に対して近医にてLEP(ルナベル配合錠ULD®)の周期投与法による治療中であった。当院初診後も比較的頻繁に不正性器出血、下腹部痛を主訴に、救急外来を含めて複数回受診され、鎮痛剤の静脈投与、経肛門投与等で対応していた。内診ではダグラス窩に硬結を触知し、強い圧痛、子宮の可動痛を認め、臨床子宮内膜症と診断した。LEPによる疼痛コントロールは困難と判断し、黄体ホルモン療法、ジエノゲストの内服に変更した。黄体ホルモン療法開始後は、疼痛は改善されたものの、乳汁分泌が出現し、血中プロラクチン(PRL)167ng/mLと著明な高値を認めた。ジエノゲスト中止後に再検し、9ng/mLと正常化しており、乳汁分泌はジエノゲストによる薬剤性のものと判断した。とEP(ヤーズフレックス配合錠®)の連続投与法にて治療を開始するも、内服開始2日目に閃輝暗点を伴う片頭痛が出現したため、内服は中止とした。LEPは禁忌となり、ジエノゲストも高PRL血症の副作用のため使用できず、ミニピル(ノルエチステロン、ノアルテン錠®)による治療を開始した。ミニピル内服開始後は月経困難症の症状も消失し、日常生活への支障もなくなり、現在もミニピルによる治療を継続中である。

Endometriosis occurs in 7-10% of people at reproductive age and is a common disease in daily clinical practice. It is necessary to consider the patient's background while deciding on a therapeutic strategy. This report describes a case of dysmenorrhea successfully treated with minipill that had failed before management with low-dose estrogen progestin (LEP) and dienogest. The patient was a 21-year-old non-parous woman. She visited our hospital with the chief complaint of vaginal bleeding complicated by lower abdominal pain. She had already been diagnosed with dysmenorrhea and was treated with cyclic dosing of LEP prior to the visit to our hospital. Because she often visited our hospital complaining of dysmenorrhea, we changed the therapeutic regimen from LEP to dienogest. Although treatment with dienogest effectively improved symptoms, druginduced galactopoiesis was developed. We changed the treatment from dienogest to continuous dosing LEP, but two days later, she developed a migraine headache complicated by aura. In a situation where both LEP and dienogest could not be applied to her, we started treatment with minipill. After the initiation of minipill management, the dysmenorrhea symptoms disappeared without any adverse effects.

キーワード:ミニピル,子宮内膜症,月経困難症,高プロラクチン血症 Key words:minipill, endometriosis, dysmenorrhea, hyperprolactinemia

緒 言

子宮内膜症の有病率は生殖年齢女性の7-10%とされ、日常的に遭遇する疾患であるが、患者の年齢、嚢胞病変の有無、挙児希望の有無等、患者背景はさまざまである。患者背景により治療内容は異なってくるため、多々ある治療の選択肢の中からその患者に最適なものを選択しなければならない¹⁾。子宮内膜症のホルモン療法

としては、低用量エストロゲン・プロゲスチン配合錠(low does estrogen progestin; LEP)、プロゲスチンが第1選択とされ、プロゲスチンとしてはジエノゲストの使用が多いと考える 1 。プロゲスチンに関しては、Oral Contraception(OC)の禁忌や慎重投与症例にOCの代用として使用されるエストロゲンを含まないプロゲスチンのみのミニピルに分類される薬剤が存在している。今回我々は強い月経困難症を有する臨床子宮内膜症の患者

で、LEP、ジエノゲストが使用できず、ミニピルのひとつであるノルエチステロンが著効した症例を経験したので、考察を踏まえて報告する。

症 例

21歳, 0妊0産, 未婚。近医で月経不順に対してLEP (ルナベル配合錠ULD®) の周期投与法(21日内服, 7 日間休薬)にて治療中であった。不正性器出血、それに 伴う強い下腹部痛にて当院を受診された。LEPの内服継 続、鎮痛薬による対症療法を指示したが、その後も比較 的頻繁に同症状にて婦人科、救急外来を受診された。内 診ではダグラス窩に硬結を触知し、圧痛、子宮の可動痛 を認めた。経腟超音波検査では卵巣に明らかなチョコ レート嚢胞を示唆する嚢胞性病変はなく、子宮に壁肥厚 等の明らかな腺筋症を示唆する所見も認めなかった。深 部子宮内膜症の存在も考慮し、骨盤MRI検査(腟と直腸 にゼリーを入れるMRIゼリー法)を施行し、卵巣の器質 的な病変, 仙骨子宮靱帯の肥厚, ダグラス窩の腫瘤, 直 腸や膀胱壁の肥厚、鼠径部の異常信号等は認めず、画像 上明らかな深部子宮内膜症、稀少部位子宮内膜症の所見 は認めなかった (図1・図2)。画像上明らかな病変は 認めなかったが、自覚症状、内診所見により臨床子宮内 膜症と診断した。治療方針に関し、LEPでの症状のコン トロールは困難と判断し、ジエノゲスト2mg/日の内服 に変更した。

ジエノゲスト内服開始後は月経困難症の症状は改善されたが、内服開始1か月後の外来再診時に、乳汁分泌の症状があるとの訴えがあった。プロラクチン(PRL)の血中濃度の測定を行い、167ng/mLと著明な高値であった。ジエノゲストの内服を開始してからの症状であり、まずは薬剤性を疑い、内服中止を指示した。内服中止後



図 1 骨盤MRI(ゼリー法)T2強調画像 矢状断 明らかな深部子宮内膜症,稀少部位子宮内膜症の所見は認めない

1か月以上経過した月経開始後1週間以内の午前中の来院を指示し、PRL血中濃度の再検を行ったところ9ng/mLと正常化しており、乳汁分泌の症状も消失していたことから、薬剤性の高PRL血症による乳汁分泌であったと診断した。尚、このジエノゲスト休薬中にも下腹部痛にて救急外来を受診された。

治療方針をLEPの連続投与法に変更し、ヤーズフレックス配合錠®の内服を開始したが、内服2日目に閃輝暗点を伴う片頭痛が出現したため、その翌日に受診された。前兆を伴う片頭痛であり、LEPは禁忌であり、ジエノゲストに続き、LEPも使用できないと判断した。強い月経困難症を伴う臨床子宮内膜症に対する治療は必要であり、治療方針をミニピルのひとつであるノルエチステロン(ノアルテン錠5mg®1錠/日)の連続投与へ変更した。ノルエチステロンの内服開始後は、月経を認めなくなり、不正性器出血の出現もなく、月経困難症の症状は消失、生活への支障もなくなり、予定受診日以外に受診することもなくなり、ノルエチステロンの内服による治療を継続中である。

考 案

子宮内膜症は月経困難症による生活の質の低下, 妊孕性の低下といった社会にも重大な影響を与える疾患である。子宮内膜症の診断は病変の視認であり, また確定診断は病変の病理検査による子宮内膜に類似した腺構造と間質の存在の証明である¹)。しかし, 手術による病変の肉眼的な確認や病理診断による確定診断を行わずとも,自覚症状, 診察, 検査所見より, 嚢胞性病変を伴わない場合においても子宮内膜症の状態に矛盾がなければ, その診断を行い, 医学的介入を行うことは正当であり, 必要と考えられる¹)。

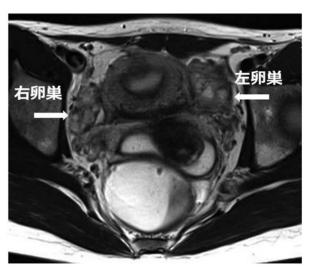


図2 骨盤MRI(ゼリー法)T2強調画像 体軸断 両側卵巣に嚢胞性病変を伴う子宮内膜症の所見を認めない。 明らかな深部子宮内膜症,稀少部位子宮内膜症の所見を認め

嚢胞性病変を伴わない子宮内膜症への治療において、 鎮痛剤による対症療法が不十分な場合、治療時点で妊娠を考慮していない状況であれば、LEPやプロゲスチン による薬物療法が選択され、長期間の投与が可能である¹⁾。LEPの禁忌や慎重投与症例においては、ジエノゲストによる治療が日常的に選択されると考えるが、本症例の様に禁忌や副作用によりLEP、ジエノゲストの両方が使用できない症例にも稀に遭遇することが考えられる。

「ミニピル」はOCを使用したいが、禁忌等で使用が困難な場合にOCの代用として使用される卵胞ホルモンを含まない黄体ホルモンのみの製剤の慣用名であり、Progestin-only pillsとも呼ばれ、第1世代黄体ホルモンのノルエチステロン製剤であるノアルテン錠®、第3世代黄体ホルモンのデソゲストレル製剤であるセラゼッタ®などがある。主な使用目的は避妊であるが、月経調整で中用量ピルのノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠(プラノバール配合錠®)が使用できない場合の代用として使用されることも多い。ノアルテン錠®の薬価収載は1958年であり、極めて長い使用経験を有する現存する薬剤の一つである。効能効果は多岐にわたり、「月経周期の変更」として使用されることが多いと思われるが、「月経困難症」にも保険適用がある。

2016年にVercellini et al.は子宮内膜症においてノルエチステロン2.5mg/日とジエノゲスト 2 mg/日の比較検討を行い,両者は同等の疼痛軽減効果を有しており,経済的な観点からノルエチステロンでの治療が困難な場合に選択的にジエノゲストでの治療を考慮すべきと報告している $^{2)}$ 。ジエノゲストとは違い,ノルエチステロンは一部がエストロゲンに代謝されるため,治療期間が長期に及んだ場合に骨量低下を予防できる可能性も示唆されている $^{3)}$ 。また2017年に100円に et al.は卵巣チョコレー

ト嚢胞に対するノルエチステロンの治療効果の検討を行い、全ての症例において月経困難症が改善されたと報告している⁴⁾。

LEP. ジエノゲストが使用できない本症例において. 月経困難症の改善のために保険適用で処方ができるノア ルテン錠®を使用したことは妥当と考える。但し、ノア ルテン錠®はLEPの3剤、他の黄体ホルモン製剤と比較 すると1日あたりのノルエチステロン換算量としては比 較的高用量が含まれていることには十分留意すべきと考 える⁵⁾ (表 1)。2011年にEndrikat el al は排卵抑制に必 要な黄体ホルモン量のシステマティックレビューを報告 しており、その中でノルエチステロンは2.5mg/日では 67-100%, 5 mg/日では92%, 10mg/日以上では100% で排卵抑制できており6)、子宮内膜症、月経困難症の症 状改善の鍵となる排卵抑制の達成のためには5mg/日の 投与は妥当と考えられ、用法用量に従った処方ではある が、黄体ホルモンの子宮内膜への萎縮作用を考慮する と, 本症例の様に若年者へ長期間の投与となる場合には 必要に応じて他の薬剤への変更も考慮すべきと考える。

高PRL血症に関し、画像検査を行うべき一定の見解はなく、PRLが正常上限から100ng/mLであれば、薬剤性や機能性の場合が多く、150ng/mL以上では大部分がプロラクチノーマとされている⁷⁾。ジエノゲストによる高PRL血症の副作用は国内臨床試験時には報告はなく、製造販売後調査にて1例の報告があるのみであり頻度は0.03%と非常に稀である⁸⁾。今回はジエノゲストの内服開始後からの症状出現であり、治療開始と同時期に偶発的にプロラクチノーマの存在が顕在化した可能性は低いと考え、まずは薬剤性を疑い、画像検査には進まず内服を中止し、PRLの至適測定時期での再検を行い、薬剤性の高PRL血症の診断を行った。

子宮内膜症の薬物療法では、LEPによる症状コント

Z I Gov C Which that (Zm/C C m)/m, WZ/			
薬剤名(上段) 一般名(下段)	1日あたりの 黄体ホルモン量	配合黄体ホルモンの プロゲステロン活性	1日あたりの黄体ホルモンの ノルエチステロン換算量
ルナベル配合錠LD®、ルナベル配合錠ULD® ノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合製剤	1 mg	1	1000 μ g
ヤーズ配合錠®、ヤーズフレックス配合錠® ドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠	3mg	0.6	1800 μ g
ジェミーナ配合錠® レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール配合製剤	0.09mg	5.3	477 μ g
ディナゲスト錠1mg®、ジエノゲスト錠1mg® ジエノゲスト	1-2mg*	5.3	5300-10600 μ g
デュファストン錠5mg® ジドロゲステロン錠	5-20mg	0.2	1000-4000 μ g
ノアルテン錠® ノルエチステロン錠	5mg	1	5000 μ g

表1 各ホルモン製剤と黄体ホルモン活性(文献6を一部引用.改変)

^{*1}mgでの適用は「月経困難症」のみ

ロールが困難な症例,禁忌や慎重投与に該当する症例において,多くはジエノゲストで対応可能であるが,LEP,ジエノゲストともに使用できない症例にも稀には遭遇すると考えられる。この様な症例において,ミニピルは有用な治療の選択肢になると考えられる。同様の症例で,挙児希望を有する場合では,排卵抑制効果や基礎体温上昇作用がなく,妊娠成立,維持に悪影響を及ぼさないジヒドロゲステロン(デュファストン錠®)が選択肢の一つになると考える90。

結 語

今回我々はLEP,ジエノゲストが使用できない月経困難症を有する臨床子宮内膜症の症例で、ミニピルが著効した症例を経験した。ホルモン製剤はOC、ミニピルも含めるとかなりの種類が存在しており、自費となるホルモン製剤も含め、知識を得ておくことが日常診療に役立つと考える。

文 献

- 1)日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科 診療ガイドライン婦人科外来編2020. 東京:日本産 科婦人科学会事務局, 2020;78-81.
- 2) Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, Somigliana E. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. Fertil Steril 2016; 105(3): 734-743. e3.
- 3) Chwalisz K, Surrey E, Stanczyk FZ. The hormonal profile of norethindrone acetate: rationale for add-back therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists in women with endometriosis. Reproductive Sciences 2012; 19(6): 563-571.
- 4) Taniguchi F, Enatsu A, Ikebuchi A, Yamane E, Moriyama M, Murakami J, Harada T, Harada T. Efficacy of norethisterone in patients with ovarian endometrioma. Yonago Acta Med 2017; 60: 182–185
- 5) 安井敏之,福岡美和.経口避妊薬と黄体ホルモン. 小西郁夫,桑原慶充,岡本愛光,末岡浩,堤治. 産婦人科の実際 66(5).東京:金原出版株式会社, 2017;593-600.
- 6) Endrikat J, Gerlinger C, Richard S, Rosenbaum P, Düsterberg B. Ovulation inhibition doses of progestins: a systematic review of the available literature and of marketed preparations worldwide. Contraception 2011; 84(6): 549–557.
- 7) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科 診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 東京:日本

- 産科婦人科学会事務局, 2020; 144-145.
- 8) 持田製薬株式会社. ディナゲスト錠 医薬品インタ ビューフォーム. 2020, https://med.mochida.co.jp/ interview/dng-nl1n7.pdf. [2022.06.01]
- 9) 高村将司. 卵巣嚢胞を有する子宮内膜症に対する黄 体ホルモンの可能性. 日本エンドメトリオーシス学 会会誌 2019;40:130.

【連絡先】

岡本 和浩

聖フランシスコ会姫路聖マリア病院産婦人科 〒 670-0801 兵庫県姫路市仁豊野 650 電話: 079-265-5111 FAX: 079-265-5001 E-mail: kazuhiro.errore@gmail.com