

— 総説 —

生殖医療におけるホルモン療法の最近のトピックス

東京医科歯科大学大学院生殖機能協同学

久保田 俊郎

概要

生殖医療領域で、昨年から導入され注目されている新しい治療法の話を提供する。子宮内膜症に対し、昨年度低用量ピルと黄体ホルモン剤ジェノゲストが保健適応となり、これら薬剤の有効性により子宮内膜症に対するホルモン療法に新しい展開がみられている。これらのホルモン療法を習熟し、腹腔鏡による手術療法を適切に組み合わせることにより、より良い子宮内膜症の治療法の確立が期待される。また、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会では、平成 18 年度に本邦における多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) の新診断基準を作成した。同委員会ではこれを受けて、平成 20 年度に PCOS の新治療指針のアルゴリズムを作成し、その治療を進めるための重要な 5 項目を提示した。この新治療指針により、これまでその意義付けが明確ではなかった治療法や管理法に関するコンセンサスが得られるものと期待される。

1. 緒言

子宮内膜症は、月経痛、慢性骨盤痛、性交痛などの疼痛および不妊をもたらす、エストロゲン依存性に増殖・進展する¹⁾ことが知られている。その好発年齢は 25～35 歳がピークで、性成熟女性の約 10% が罹患する慢性疾患である。治療としては主に手術療法と薬物療法があり、後者の主体はホルモン療法である。従来から GnRH アゴニストが中心的に用いられてきたが、昨年より新たなホルモン療法が登場し注目されている。

一方、多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) は卵巣の多嚢胞変化に内分泌学的異常、およびその結果の様々な臨床症状を伴った内分泌疾患である。本邦での PCOS の病態や臨床所見は欧米とは多少異なるため、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会では、本邦の PCOS 患者の診断により適切で欧米の診断基準とも互換性があり、国際的にも評価される新診断基準を作成した (表 1, 表 2)²⁾。PCOS の治療については、難治性で排卵誘発治療では副作用が発生しやすいなど管理が難しいことが知られている。最近の病態把握の研究の進歩に伴って治療

表 1 多嚢胞性卵巣症候群の新診断基準²⁾

診断	1. 月経異常 2. 多嚢胞卵巣 3. 血中男性ホルモン高値または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常
-----------	--

以上の 1～3 の全てを満たす場合を多嚢胞性卵巣症候群とする
(日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会 2007)

表 2 注²⁾

- 1) 月経異常は、無月経、希発月経、無排卵周期症のいずれかとする。
- 2) 多嚢胞性卵巣は、超音波断層検査で両側卵巣に多数の小卵胞がみられ、少なくとも一方の卵巣で 2-9mm の小卵胞が 10 個以上存在するものとする。
- 3) 内分泌検査は、排卵誘発薬や女性ホルモン薬を投与していない時期に、1cm 以上の卵胞が存在しないことを確認の上で行う (CD 10 日目までを推奨)。
- 4) 男性ホルモン高値は、テストステロン、遊離テストステロンまたはアンドロステンジオンのいずれかをを用い、各測定系の正常範囲上限を超えるものとする。
- 5) LH 高値の判定は、スパック-S による測定の場合は LH \geq 7mIU/ml かつ LH \geq FSH とし、肥満例 (BMI \geq 25) では、LH \geq FSH のみでも可とする。
- 6) クッシング症候群、副腎酵素異常、体重減少性無月経の回復期など、本症候群と類似の病態を示すものを除外する。

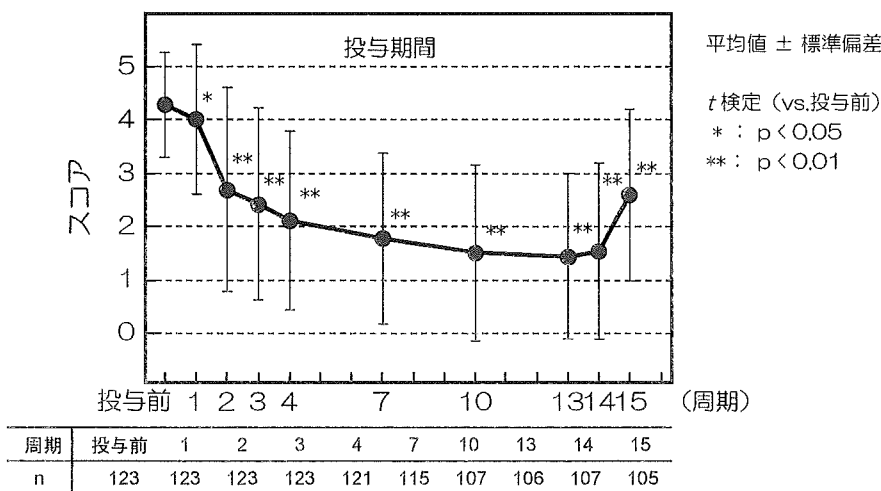


図1 低用量ピル投与後の月経困難症スコア合計の推移⁴⁾

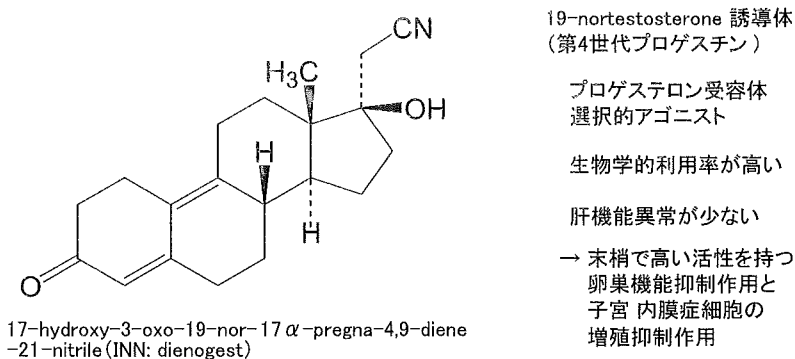


図2 ジェノゲストの化学構造⁷⁾

法は著しく変化し拡大しているが、いまだそれぞれの治療法の意義付けについては明確ではないため、日産婦学会生殖内分泌委員会では、PCOSの治療法を整理し現状での有用性の高い新治療指針を作成した³⁾。

本稿では、子宮内膜症とPCOSにおけるホルモン療法の最近のトピックスについて解説する。

2. 子宮内膜症での新たなホルモン療法

1) 低用量ピル

本邦では1980年代にダナゾールそして1990年代には入りGnRHアゴニストが発売され、子宮内膜症に対する有効性が優れていたことから、この疾患の治療薬としてはこの2剤がおもに使用されてきた。しかし子宮内膜症は再発率が高く、ダナゾールは男化作用や肝機能障害、GnRHアゴニストは卵巣欠落症状や骨量低下作用などのため使用期間が制限されている。その場合、多くはエストロゲンの回復とともに約6ヶ月程度で病巣と症状が再

発するという欠点がある。これに対し、米国では子宮内膜症の第一選択は低用量ピルであることが知られており、本邦でも昨年より子宮内膜症に対するピルの効果を明らかにする治験が施行されて疼痛改善効果が確認され(図1)⁴⁾、保険適用薬として承認された。低用量ピルは疫学的に子宮内膜症の発症を抑制する効果が知られており、NSAIDsが有効でなく挙児を希望しない場合には低用量ピルが選択される。この薬剤は無排卵・無月経をもたらすと同時に、子宮内膜の増殖抑制作用により月経量を減少させ、月経痛を軽減する。子宮内膜症患者の正所性子宮内膜の細胞増殖をダウンレギュレートし、アポトーシスを増強させる⁵⁾ためと考えられる。投与方法は一般的な周期的投与方法でもよいが、休薬期間をおかずに数周期連続して使用する連続投与でも効果的との報告もみられる⁶⁾。低用量ピルは月経痛をはじめとする月経随伴症状をよく緩和し副作用は軽微であるが、月経痛以外の慢性骨盤痛の緩和作用についての効果は少ない。

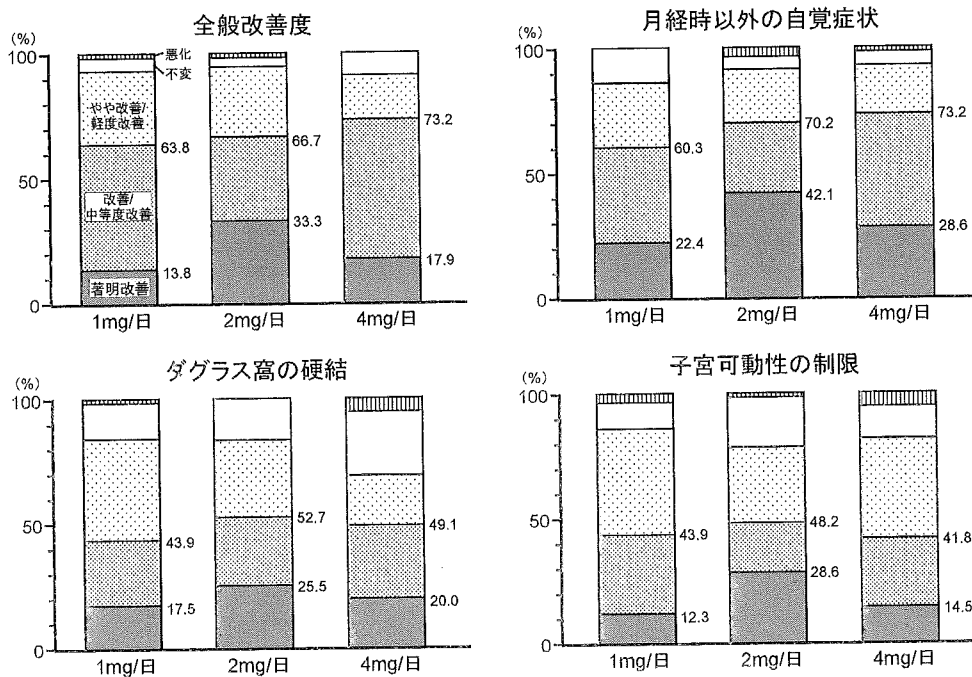


図3 ジェノゲスト投与後の月経困難症スコア合計の推移⁷⁾

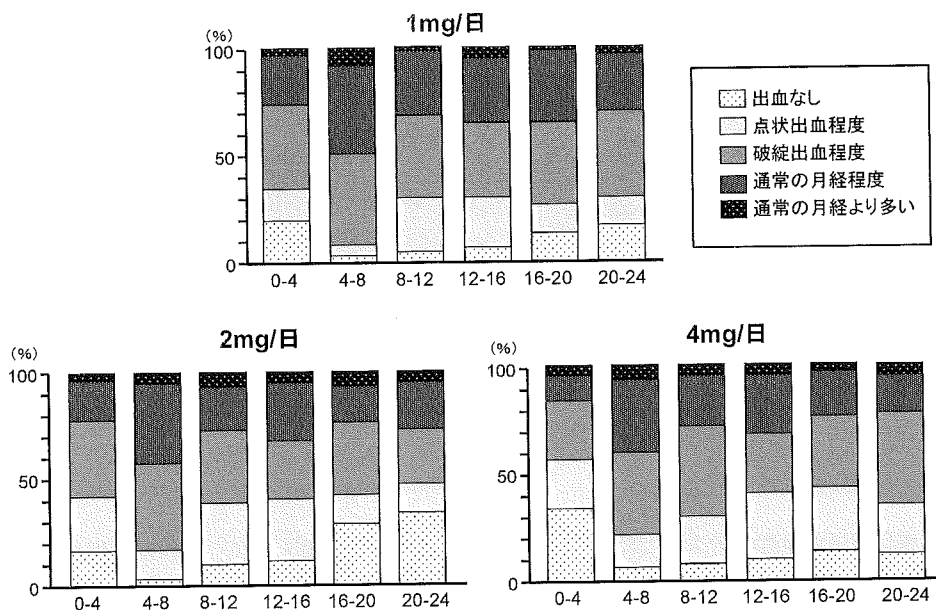
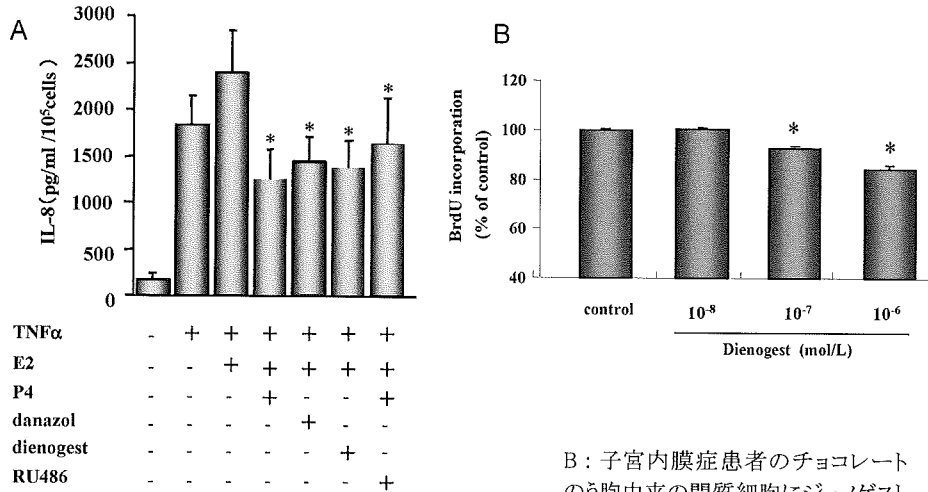


図4 ジェノゲスト投与後の性器出血の程度の推移⁷⁾

2) ジェノゲスト

ジェノゲストは19ノルプロゲスチンとプロゲステロン誘導体の特徴を併せもつ特異な19ノルプロゲスチンで、中枢に比較し子宮内膜に対して強いプロゲステロン作用を示す(図2)⁷⁾。本剤は経口投与可能なプロゲスチンであり、排卵抑制作用をもつ。子宮内膜症治療薬としての臨床試験では、開腹手術やラパロスコピーあるいは画面診断(MRIおよび超音波断層法の双方)で子宮内膜症と診

断された患者を対象に、ランダム化二重盲検多施設共同実薬対照並行比較試験として実施された。その結果、ジェノゲストは子宮内膜症に対し高い有効性を有し(図3)、子宮内膜症のQOLを十分に改善した。その副作用状況はGnRHアゴニストやダナゾールとは異なるもので、不正性器出血の発現頻度は高いもののほとんどが軽度であり(図4)、また投与期間を制限するような副作用は認められなかった。排卵抑制、エストロゲン低下作用が主な



A: 子宮内膜症患者のチョコレート由来の間質細胞 TNF α と同時に薬物を添加し、24 時間後の培養液中への IL-8 の産生を測定した⁸⁾。

B: 子宮内膜症患者のチョコレート由来の間質細胞にジェノゲストを加え、24 時間培養後 BrdU の取り込みを測定した⁹⁾。

図5 ジェノゲストの培養子宮内膜症間質細胞への直接作用

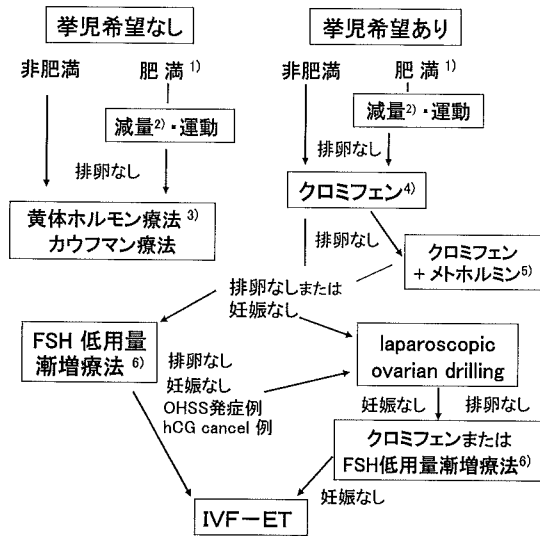


図6 多嚢胞卵巣症候群の新治療指針³⁾

- 1) 肥満は、BMI ≥ 25kg/m²
- 2) BMI ≥ 25kg/m² の場合、5～10%の減量と2～6か月のダイエット期間を目標とする
- 3) 黄体ホルモン療法の項目では、低用量経口避妊薬を用いる場合もある
- 4) 高 PRL 血症にはドーパミンアゴニスト、副腎高アンドロゲン血症にはグルココルチコイドを併用する
- 5) クロミッド・メトホルミン併用療法は、肥満、耐糖能異常またはインシュリン抵抗性を持つ症例に適用とする
- 6) FSH 低用量漸増療法では、主席卵胞 18mm 以上で hCG 投与、但し 16mm 以上の卵胞が 4 個以上の場合には hCG 投与を中止する

図7 PCOS 新治療指針の注³⁾

作用機序と考えられるが、本剤には子宮内膜症細胞の増殖抑制作用もあり⁸⁾、子宮内膜症組織にも直接作用することも示唆されている(図5)⁹⁾。本剤は長期投与も期待できるので、再燃・再発を繰り返し長期にわたる薬物治療が必要な子宮内膜症患者に対し、ジェノゲストが新たな薬物治療の選択肢になりうることを示すものと考えられる¹⁰⁾。

3. PCOS の新治療指針 (図6, 図7)³⁾

1) 妊娠希望がある PCOS 患者

- ① 肥満を伴う PCOS の治療方針: BMI が 25kg/m² 以上の患者を肥満のある PCOS に分類し、この群の PCOS の治療の第一選択は減量と運動とする。減量の目安としては、4～8 週のダイエット期間と 5～10%の減量を当初の目標とし、これが達成できた場合には 3～5 ヶ月のダイエット持続を目標とする。この目標を達

成できた症例では、さらに長期間のダイエット持続や正常体重への減量を目指す。

- ② クロミフェン療法： BMIが25kg/m²未満の非肥満群のPCOS患者、あるいは肥満群において減量・運動にても排卵がないPCOS患者には、第一選択としてクロミフェン療法を行う。クロミフェンの排卵誘発率は75%前後である。この際高プロラクチン血症を呈する場合には、クロミフェンに併用してドーパミンアゴニスト（カバサル[®]、テルロン[®]、パーロデル[®]）を、副腎性高アンドロゲン血症を示すPCOS症例にはグルココルチコイド（プレドニン[®]）をクロミフェンと併用する。
- ③ クロミフェン・メトホルミン併用療法： クロミフェン療法で排卵がみられないPCOS患者で、肥満、耐糖能異常またはインスリン抵抗性を認める場合には、クロミフェンとメトホルミンの併用療法を行う。クロミフェン抵抗症例を対象として、クロミフェン-メトホルミン併用投与とクロミフェン単独投与を比較したメタ解析では、排卵率76.4%、26.4%¹¹⁾、妊娠率27.4%、3.8%、生児出産率15.4%、1.8%¹²⁾と、メトホルミンの併用が極めて効果的であることが証明されている。ゴナドトロピン療法に比べ治療が簡便で多胎の発生率も低く、クロミフェンで排卵しない症例にクロミフェン-メトホルミン併用療法は有用である。
- ④ ゴナドトロピン療法： ③でも排卵がみられずまたは妊娠しない場合には、ゴナドトロピン (Gn) 療法が腹腔鏡下卵巣多孔術 (laparoscopic ovarian drilling; LOD) を選択する。Gn療法ではFSH製剤の低用量漸増療法が選択され、経膈超音波断層法による卵胞径モニタリングや血中エストラジオール濃度測定を注意深く行い、OHSSや多胎妊娠を防止する。経膈超音波検査で、主卵胞径が18mm以上になった場合にhCGを投与する。但し、Gn療法中に径16mm以上の卵胞が4個以上みられる場合には、hCG投与を中止する。
- ⑤ LOD： これは、腹腔鏡観察下に両側卵巣に小孔を開ける術式である。血管流入部と広間膜近くを避け、針状のプロープを用いて片側卵巣あたり約10箇所の小孔をあける。LODにより、術後の自然排卵は74%にみられ妊娠は60%に成立しており、多胎率は2%と低い。現時点ではクロミフェン抵抗性の不妊に対し、Gn療法に並ぶ選択肢のひとつと考えられる。LODによっても排卵や妊娠がみられない場合でも、術後排卵誘発剤の感受性が上昇している可能性があるため、再度クロミフェン療法またはGn療法を試みる。
- ⑥ IVF-ET： Gn療法で排卵または妊娠のみられない場合や、OHSSが発症したり、hCG投与がキャンセルされたり、LODで排卵や妊娠がみられない場合に

は、IVF-ETを選択する。その注意点としては、卵巣刺激にはOHSSの発生頻度が低いFSH製剤が有用であること、採卵後に重症OHSSのリスクが高ければ全胚凍結を行うこと、などである³⁾。

2) 育児希望のないPCOS患者

- ① 1) ①と同様に、BMIが25kg/m²以上を基準として肥満のあるPCOSを分類し、減量と運動を推奨する。
- ② 肥満のないPCOS患者あるいは肥満群で減量・運動にても排卵がないPCOS患者には、黄体ホルモン療法またはカウフマン療法を行うが、低用量経口避妊薬を用いる場合もある。
- ③ 育児希望のないPCOS患者に対しても、子宮内膜保護 (endometrial protection) の観点から治療を行うことが必要であると考えられる。本治療の目標は、子宮内膜を“unopposed estrogen”状態から解除し周期的な剥脱を誘起することである。エストロゲンの基礎値が高値であることから、プロゲステンの周期的投与によって消退出血を起こすことが可能である (Holmstrom療法)。なお場合により低用量ピルを用いることも可能であり、またプロゲステン単独で消退出血が誘起できないケースでは、カウフマン療法を行うことが必要となる³⁾。

4. おわりに

本稿では、子宮内膜症に対し新しく登場した低用量ピルとジェノゲストに言及した。この二つのホルモン剤の有効性により、子宮内膜症に対するホルモン療法の選択肢が広がった。これらのホルモン療法を十分理解し、必要に応じて腹腔鏡手術を適切に組み合わせることにより、より良い子宮内膜症の長期管理が期待される。またPCOSの新治療指針のアルゴリズムを示し、それによって治療を進めるための重要な5項目を解説した。新しいPCOSの診断基準に沿った新治療指針により、これまでその意義付けが明確ではなかった治療法や管理法に関するコンセンサスが得られるものと判断され、今後の生殖医療に大きく寄与すると思われる。

文献

- 1) Kitawaki J, Ishihara H, et al : Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. J Steroid Biochem Mol Biol 2002; 83: 149-155.
- 2) 水沼英樹, 苛原 稔, 他 : 本邦における多嚢胞性卵巣症候群の新しい診断基準の設定に関する小委員会 (平成17年度~平成18年度) 検討結果報告.

- 日産婦誌 2007; 59:868-886.
- 3) 久保田俊郎, 苛原 稔, 他 : 「本邦における多嚢胞性卵巣症候群の治療法に関する治療指針作成のための小委員会」報告. 日産婦誌 2009; 61: 902-912.
 - 4) Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al: Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90-96.
 - 5) Meresman GF, Auge L, Baranao RI, et al: Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 1141-1147.
 - 6) Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al: Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80: 560-563.
 - 7) 百枝幹雄, 武谷雄二, 寺川直樹 他 : ジェノゲストの子宮内膜症患者における用量反応試験 — ランダム化二重盲検多施設共同並行群間比較試験 — . 薬理と治療, 2007; 35:769-783.
 - 8) Horie S, Harada T, Mitsunari M et al : Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappa B inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertile Steril* 2005; 83:1530-1535.
 - 9) Fu L, Osuga Y, Morimoto C et al: Dienogest inhibits *BedU* uptake with G(0)/G(1) arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2007; May 16: Online publication.
 - 10) 原田省, 百枝幹雄, 武谷雄二 他 : 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共同実薬並行群間比較試験 (第Ⅲ相試験) — . 薬理と治療 2008; 36:129-140.
 - 11) Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, et al : Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review. *Fertil Steril* 2006; 86:1432-1437.
 - 12) Moll E, van der Veen F, van Wely M : The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13:527-537.