

ジェノゲスト投与により大量の子宮出血をきたした1例

共愛会病院 産婦人科 ○佐藤 賢一郎・福島 安義

【要旨】

子宮粘膜下筋腫を併存した卵巣子宮内膜症性嚢胞に対し、ジェノゲストの投与が行われ大量出血を来した1例を経験した。ジェノゲストの服用中止およびカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸とノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠の内服、安静にて速かに止血し、血色素 6.6g/dL まで下降したが輸血は施行しなかった。

【キーワード】：子宮出血、不正出血、ジェノゲスト、子宮筋腫

【はじめに】

子宮内膜症の治療、子宮腺筋症の疼痛改善に対して、ジェノゲストは優れた治療効果を有するが、副作用として治療中の子宮出血の発現頻度が高く、大量出血を来す例も散見されている。今回、併存疾患として子宮粘膜下筋腫を有する卵巣子宮内膜症性嚢胞例に対し、ジェノゲストの投与が行われ大量出血を来した1例を経験した。ジェノゲストによる大量出血に対する治療方針については確立されているわけではなく、本例は参考になる貴重な症例と思われたので報告する。

【症例】

患者：41歳，自営業

主訴：大量の性器出血，体動困難，目眩，冷汗

月経歴：初経13歳，1年前より他院にてジェノゲスト処方され服用中で，2～3回ほど不正性器出血を認めたが自然に止血していた。

妊娠分娩歴：0妊0産

現疾患・既往歴：子宮内膜症性嚢胞，子宮筋腫

家族歴：特記事項なし

嗜好品：喫煙歴なし，アルコール飲む

現病歴：子宮内膜症性嚢胞，子宮筋腫併存にて，1年前より他院産婦人科でジェノゲストを処方され服用していた。2～3回ほど少量の不正性器出血のエピソードがあったが自然に止血していた。今回，1～2日前より不正性器出血を認め，徐々に出血量が増量するのに加え，目眩，冷汗を認め体動困難な状態となったため，2018年12月26日に当院救急外来を受診した。血圧127/87mmHg，脈拍111/分，呼吸数15/分，体温36.4℃，SpO₂99%（酸素投与無），意識は清明で，血色素8.5g/dL，ヘマトクリット27.1%と貧血を認めたが，その他，一般検血，生化学検査，血糖値には異常は認めなかった（表1）。腹部超音波検査，CT検査では，子宮筋腫疑い，右卵巣嚢腫疑い，左腎結石を認めた。性器

出血が大量とのことで当日に産婦人科を紹介された。初診時診察所見：腔鏡診では，凝血塊を含む大量の子宮出血を認めた。内診にて，子宮は超鶏卵大でダグラス窩の硬結は触れず，圧痛も認めなかった。両側付属器腫瘍は触知せず，圧痛もなかった。経陰超音波にて，長径約25mmの子宮粘膜下筋腫と10mm前後の筋層内筋腫を3個，漿膜下筋腫を1個認めた（図1a）。右卵巣には，長径31mmの子宮内膜症性嚢胞と思われる所見を認めた（図1b）。MRI検査でも同様の所見であったが，粘膜下子宮筋腫の所見がより明瞭に得られた（図2）。診察所見と臨床経過より，ジェノゲストによる不正出血に子宮粘膜下筋腫の影響が加わり大量の子宮出血になったものと考えられた。血色素8.5g/dLであり，性器出血が持続中のため入院治療を勧めたが，諸事情によりすぐには入院できないとのことであったので，ジェノゲストの服用中止およびカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム，トラネキサム酸とノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠の内服，安静を指示し翌日に入院予定とした。

入院後経過：産婦人科を初診した翌日に入院となった。性器出血は付着程度とのことであったが，入院後は安静およびカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムおよびトラネキサム酸および含糖酸化鉄の点滴投与を開始し，ノルゲストレル・エチニルエストラジオール錠の内服を継続した。第1病日には血色素7.7g/dL，第2病日には血色素6.7g/dL，第3病日には血色素6.6g/dLまで下降したが，子宮出血が第1病日より付着程度と著明に減少し，血色素も最低値と考えられたため，輸血せずに鉄剤投与のみで治療した（図3）。本人の強い希望にて第3病日に退院とした。退院後13日目の外来診察にて，止血した状態で血色素9.0g/dLまで回復していた。子宮鏡検査を施行したところ筋腫核の80～90%以上が筋層内に埋没している状態であった。退院後23日目より月経が再開したが，カルバゾクロムスルホン

酸ナトリウムとトラネキサム酸の内服にて出血量は減少しているとのことであったため、そのまま外来にて経過観察とした。

【考察】

ジェノゲストは、第4世代プロゲステロンで、アンドロゲン作用がなくプロゲステロン受容体に対する選択的なアゴニスト作用を有する。薬理作用としては、視床下部-下垂体におけるLHサージの抑制と、卵巣に対する卵胞発育抑制により卵巣機能抑制作用を示してエストロジオールの産生抑制をもたらすこと、また、直接の子宮内膜症細胞増殖抑制作用が推定されている¹⁾。子宮内膜症を適応症として2008年に販売が開始され、2014年にはOD錠が発売、2016年に「子宮腺筋症に伴う疼痛の改善」が適応症に追加承認され、2017年にはジェネリックおよびオーソライズドジェネリック製品が発売されるに至っている。子宮内膜症患者135例を対象とした第Ⅲ相長期投与試験(非ランダム化、単一用量、長期投与)の結果で、月経時以外の自覚症状および他覚症状の全般改善度は投与24週で72.5%(95/131例)の改善率、投与52週では90.6%(106/117例)の高い改善率が報告されており、子宮内膜症性嚢胞の25%以上の縮小が認められた割合は投与24週で76.9%(83/108例)、投与52週で84.7%(83/98例)であった¹⁾。副作用としては不正性器出血が多く、71.9%(97/135例)に認められ、2例では投与中止に至っている¹⁾。子宮腺筋症患者130例(子宮内膜症合併24例、子宮筋腫合併24例、両疾患合併15例)を対象とした第Ⅲ相長期投与試験(多施設共同、非ランダム化、非盲検、長期投与)の結果で、疼痛スコア(なし〜重度まで4段階)の変化量(平均±標準偏差)は投与24週で-3.4±1.8、投与52週で-3.8±1.5で、有害作用として不正子宮出血が96.9%(126/130例)に認められた¹⁾。そして、添付文書²⁾、インタビューフォーム¹⁾では重大な副作用として1%未満に重篤な不正出血と重度の貧血が認められると記述されており、高度の子宮腫大(子宮体部の最大径10cm以上あるいは子宮筋層最大厚4cm以上³⁾)または重度の貧血(血色素8.0g/dL未満³⁾)のある患者は、出血症状が増悪し、大量出血を起こすおそれがあるため投与禁忌、子宮筋腫のある患者については出血症状が増悪し、稀に大量出血を起こすおそれがあるため慎重投与となっている。

一適正使用のお願いーディナゲスト錠1mg・OD錠1mg³⁾によれば、重篤な不正出血を発現した69例中、輸血を要した症例は28例40.6%で、10単位以上の輸血を要したケースが8例11.6%存在し子宮粘膜下筋腫例が1例(適応外使用)含まれていた。ジェノゲストによる不正出血の機序としては、エストロゲンの産生が抑制され、通常より薄い子宮内膜が形成され、さらに薄い子宮

内膜はプロゲステロン作用のため分泌期状態に変化し、分泌期状態の薄い子宮内膜は通常の厚さの子宮内膜より剥がれやすいため性器出血が起こりやすくなる。つまり、偽脱落膜に起因する破綻出血がジェノゲストによる性器出血の原因と推定されている⁴⁾⁵⁾。本例では、子宮の大きさは超鶏卵大、MRI計測にて子宮体部縦径72x61x65mm(体部縦径x横径x前後径)と軽度腫大例であり、子宮粘膜下筋腫の存在が症状の増悪に繋がったものと考えられる。子宮粘膜下筋腫で過多月経が起こりやすいことは広く知られた知見であり⁶⁾、GnRHaによる偽閉経療法中にも大量出血を起こすことが知られている⁷⁾。

ジェノゲストによる不正性器出血が起こった場合の対策としては、ジェノゲストの一時休薬⁸⁾⁹⁾、結合型エストロゲン製剤の投与¹⁰⁾、EP合剤の投与などが考えられる。ジェノゲストによる不正性器出血の予防策としては、GnRHaを投与後に続けてジェノゲストを服用するsequential投与¹¹⁾、ジェノゲストの周期投与¹²⁾¹³⁾が試みられている。

大量出血となった場合には、輸血、抗ショック療法、DICに対する治療なども必要になる可能性があり、DICを併発した例⁴⁾や子宮全摘がなされた報告¹⁴⁾¹⁵⁾も認められている。本例は、ジェノゲストの服用中止、ノルゲストレル・エチニルエストロジオール錠の投与、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムおよびトラネキサム酸の内服および点滴投与を行ったところ治療日より即効的で著明な止血効果を認め、特に問題となるような副作用もなかった。ジェノゲストによる大量出血に対しては、全身管理、輸血を行いながら子宮全摘により止血を図るのも一つの方法であるが、全身状態が不良ななかでの手術は周術期リスクが大きい。保存治療による早急な止血法は確立されているわけではなく、本例での止血法も含めて、今後、多数例での検討が望まれる。

【文献】

- 1) 持田製薬株式会社、医薬品インタビューフォーム ディナゲスト錠1mg・ディナゲスト OD錠1mg, 2019(改訂第9版)
- 2) ディナゲスト錠1mg添付文書2018年改訂(第7版). <http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/790005_2499010F1023_1_10.pdf> <2019-2-5 last accessed>
- 3) 一適正使用のお願いーディナゲスト錠1mg・OD錠1mg持田製薬. <<http://www.mochida.co.jp/dis/tekisei/dng2812.pdf#search=%27ディナゲスト++適正使用のお願い%27>> <2019-2-5 last accessed>
- 4) 持田製薬株式会社ホームページ 医療従事者向け

- 情報, ディナゲスト錠1mg投与中の出血、避妊について. <<http://www.mochida.co.jp/dinagest/point/point04.html>> <2019-2-6 last accessed>
- 5) 持田製薬株式会社ホームページ Clinical study 国内臨床試験 子宮内膜症患者を対象とした試験 国内第Ⅲ相長期投与試験. <<http://www.mochida.co.jp/dis/medicaldomain/obstetricsandgynecology/dinagest/clinicalstudy/long.html>> <2019-2-6 last accessed>
 - 6) 日本婦人科腫瘍学会ホームページ 市民の皆さまへ 子宮筋腫. <<https://jsgo.or.jp/public/kinsu.html>> <2019-2-6 accessed>
 - 7) リュープロレリン酢酸塩添付文書2018年7月改訂(第23版), 武田薬品工業株式会社 <http://www.info.pmda.go.jp/downfiles/ph/PDF/400256_2499407D1031_1_06.pdf> <2019-2-5 last accessed>
 - 8) 苛原 稔, 山本 哲史, 前川 正彦: ジェノゲストによる子宮内膜症治療—有効性と副作用対策について—. Prog Med; 28: 1749 - 1756, 2008
 - 9) 前川 正彦, 山本 哲史, 笠井 由佳, 他: ジェノゲストの性器出血対策—結合型エストロゲン併用あるいは休薬による消退出血誘起法—. Prog Med; 29: 2673-2679, 2009
 - 10) Abdel-Aleem H, d' Arcangues C, Vogelsong KM, et al: Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. Cochrane Database Syst Rev: CD003449, 2007
 - 11) 阪埜 浩司: 子宮内膜症治療におけるジェノゲスト使用法の工夫—性器出血予防のためのsequential療法—. HORM FRONT GYNECOL; 16: 76-80, 2009
 - 12) 柳瀬 徹: ジェノゲスト投与による不正性器出血の軽減についての検討. HORM FRONT GYNECOL; 16: 352 - 357, 2009
 - 13) 三上 千尋, 橋 陽介, 三輪 真唯子, 他: ジェノゲスト投与中の不正出血軽減における周期投与方法の有用性について. HORM FRONT GYNECOL; 19: 76 - 80, 2012
 - 14) 道端 肇, 田中 博明, 高倉 翔, 他: ディナゲストによって出血性DICを来した1例. 日産婦誌; 68: 796, 2016
 - 15) 小野 晶子, 堀 聖奈, 小嶋 伸恵, 他: ジェノゲスト内服中に大量出血を起こし子宮全摘術を行った子宮腺筋症の1例. 日エンドメトリオーシス会誌; 32: 157-159, 2011
- 本論文内容に関連する著者の利益相反なし

表1 初診時検査所見

	結果	基準範囲		結果	基準範囲
白血球	51 x 10 ² /μL	50-85	総蛋白	6.3 g/dL	6.7-8.3
好中球分画	77.0%	44-66	アルブミン	3.8 g/dL	4.1-5.2
CRP	0.2 mg/dL	<0.5	総ビリルビン	0.28 mg/dL	0.3-1.3
ヘモグロビン	8.5 g/dL	11-15.4	AST	16 IU/L	13-37
ヘマトクリット	27.1 %	33.0-44.7	ALT	13 IU/L	8-45
MCV	87.4 fL	83.0-101.0	アミラーゼ	65 IU/L	46-133
血小板	26.3 x 10 ⁴ /μL	12.5-37.5	CPK	91 mg/dL	49-189
【検尿】			尿素窒素	15.4 mg/dL	7.8-18.9
外見	軽濁		クレアチニン	0.75 mg/dL	0.45-0.82
色調	淡黄		eGFR	67.6	>90
蛋白	(2+)	(-)	Na	136 mEq/L	138-146
糖	(-)	(-)	K	3.3 mEq/L	3.5-5
ケトン体	(-)	(-)	Cl	102 mEq/L	99-108
白血球	1-4	≤4/HPF	血清鉄	54 μg/dL	40-180
赤血球	>100	≤1/HPF	血糖	167 mg/dL	

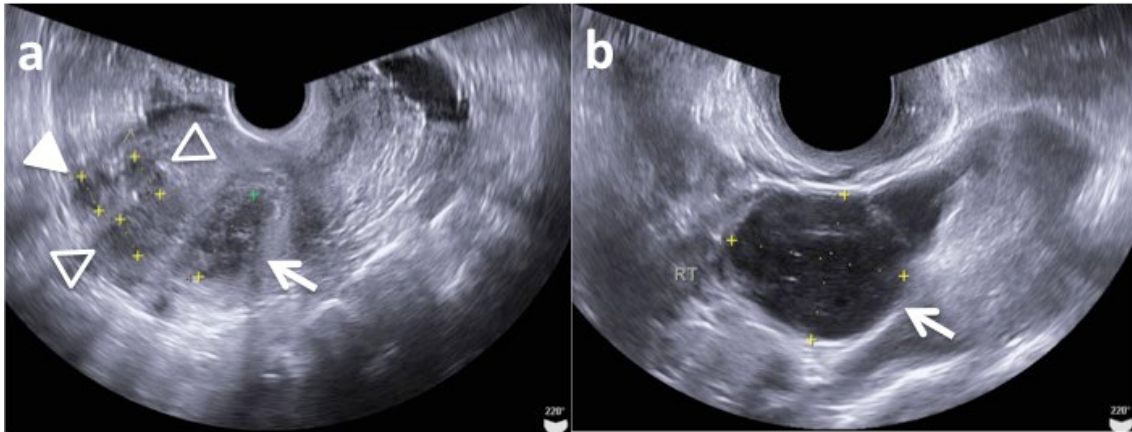


図1 経膣超音波所見

a: 長径約30mmの子宮粘膜下筋腫(矢印)と思われる所見と、長径約10mmの筋層内筋腫(中抜き矢頭)、漿膜下筋腫(矢頭)が認められた。

b: 右卵巣に高エコーな微細顆粒状の内部構造を伴う嚢胞状病変(矢印)が認められ、子宮内膜症性嚢胞と考えられた。

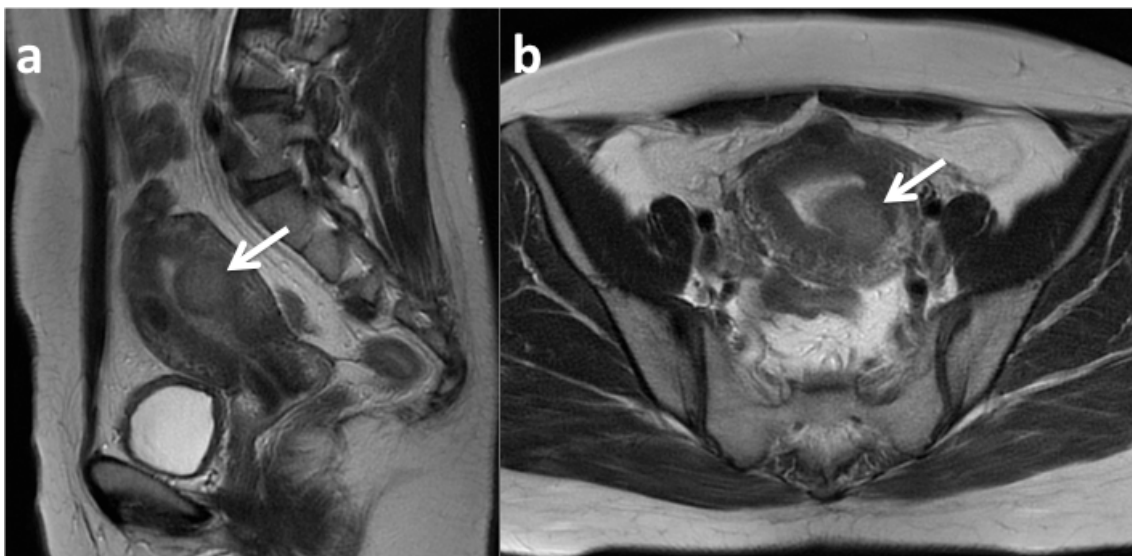


図2 MRI所見

a: T2強調像縦断面では、子宮後壁中央に長径約24mmの子宮粘膜下筋腫(矢印)と思われる所見が認められた。

b: T2強調像横断面では、子宮後壁左側に長径約25mmの子宮粘膜下筋腫(矢印)と思われる所見が認められた。

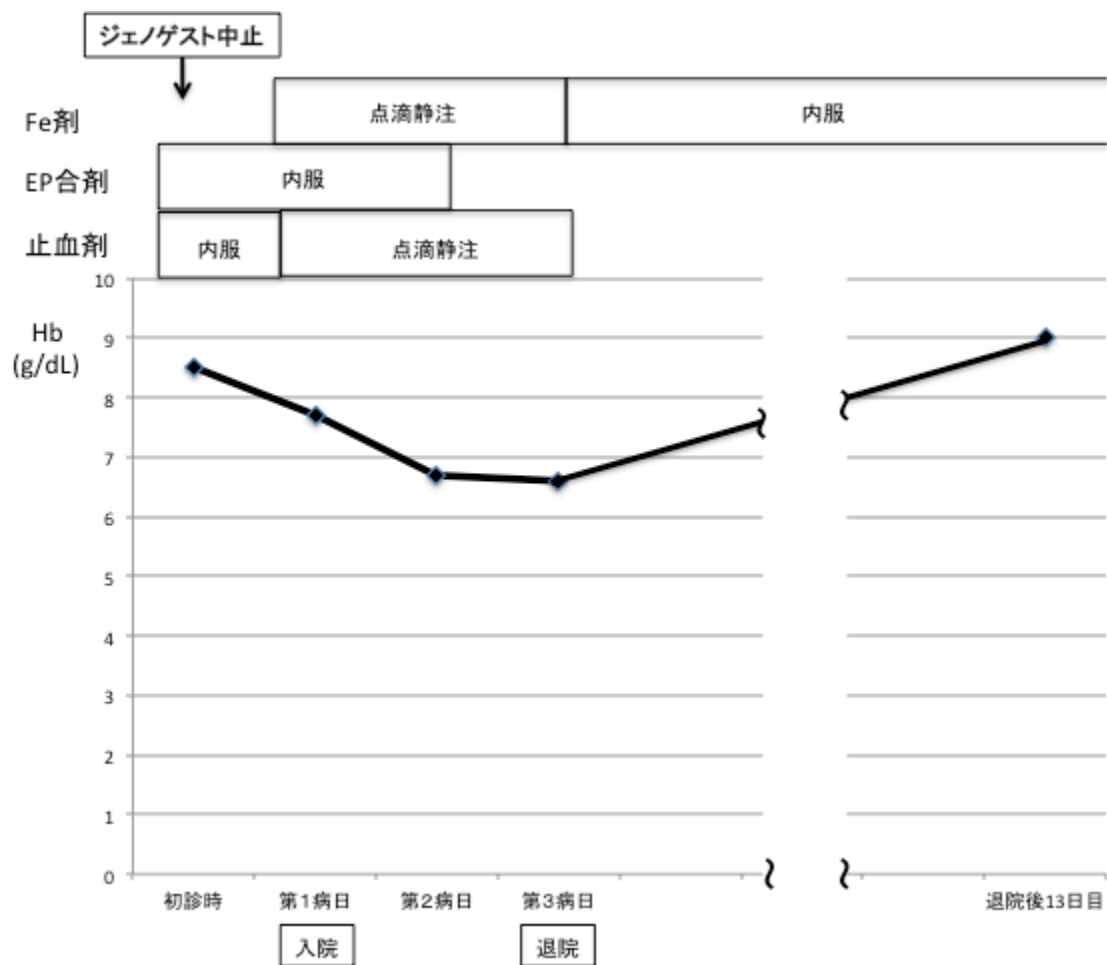


図3 症例の臨床経過図