

【臨床・研究】

月経困難症患者に対するジドロゲステロン
(デュファストン®) 連日投与の検討こ ぼやし まさ ゆき や かべ かず ゆき
小 林 正 幸 矢 壁 和 之
ひら の はる ひと
平 野 開 士

キーワード：ジドロゲステロン，月経困難症，基礎体温

要 旨

ジドロゲステロン（デュファストン®）は以前より切迫流産，黄体機能不全などに頻用されているが，月経困難症の適応もあることは意外に知られておらず，投与方法も明確ではない。今回は投与方法の基礎検討を行った上で，連日投与の有用性と基礎体温からみたジドロゲステロン投与中の病態につき検討した。ジドロゲステロン1日10~15 mg（2~3錠）の投与では排卵抑制の程度は軽いため間欠的投与は好ましくなく持続投与が良いと判断した。デュファストンは持続投与中においても月経様出血を認めることが特徴であり，排卵抑制は少ないと考える。基礎体温は明らかな2相性を示さなくなる症例が多かった。月経困難症の程度は程度の差はあるものの軽減された。ジドロゲステロンの持続投与は増殖期を作らないことと，内因性のプロゲステロンの抑制を介するプロスタグランジン産生抑制により月経痛を改善していると思われた。

はじめに

ジドロゲステロンは添付文書では排卵抑制はなく，体温上昇作用もないとされている。また血栓症の副作用報告もなく，廉価であることが特徴である。しかし詳細な投与方法の記載はないのが現状である。今回は基礎体温測定を行い，投与方法の基礎検討を行った上で，連日投与の検討を行った。

ジドロゲステロン投与方法の基礎研究

投与方法として，①5日目から21日間投与7日間休薬を繰り返す，②月経の5日目から21日間投与を繰り返す，③連日投与を検討した。投与量は1日10 mg から開始して効果不良の際には15 mg まで増量した。

図1に示すようにジドロゲステロン投与中に排卵があるとジドロゲステロンの消褪性出血は起こさず，本来の月経の時期に出血を起こす。またジドロゲステロン内服中でも本来月経が来る時期

Masayuki KOBAYASHI et al.

浜田医療センター産婦人科

連絡先：〒697-8511 浜田市浅井町777-12

浜田医療センター産婦人科

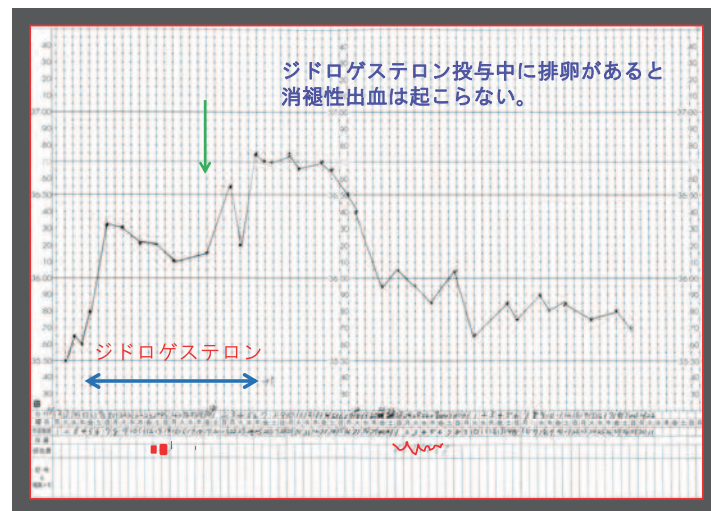


図1 参考症例 24歳 看護師

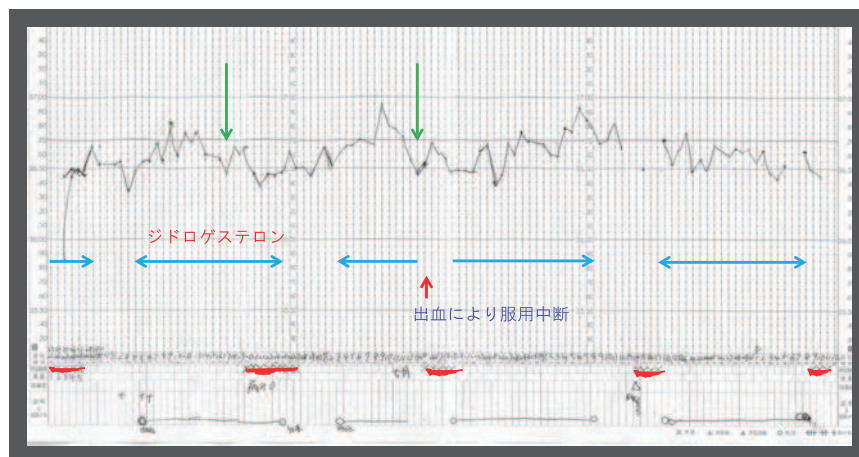


図2 参考症例 44歳 看護師

(黄体の消褪性出血)には出血が起こる(図2)。それに加えジドロゲステロンの消褪性出血も加わり、不正出血頻度が増えるという結果より、持続投与が優れていると判断した。

ジドロゲステロン連日投与の研究手法

月経困難を訴え当研究に同意した患者に、ジドロゲステロン1日10mgから投与を開始し、基礎体温を測定した。月経困難症の程度はVBSを用いて判定した。

結 果

症例1は33歳女性である。基礎体温表の下にはVASを示す。ジドロゲステロン非服用時の平均VASは80~90とのことであった。ジドロゲステロン連日投与にても月経様出血を定期的に認めた。基礎体温は特に持続投与当初は2相性とはいいがたかったが(図3 症例1-1)、徐々に2相性らしき様相を呈してきた(図4 症例1-2)。それに伴い、VBSも上昇する傾向を認めた。尚

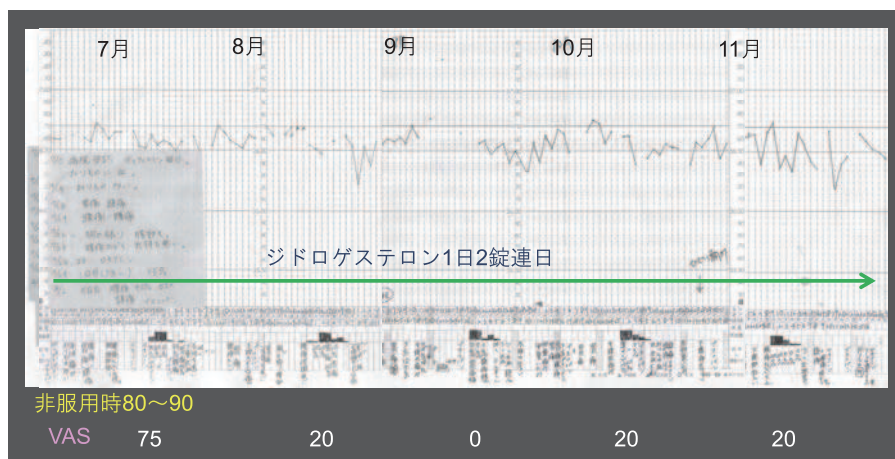


図3 症例1-1 33歳

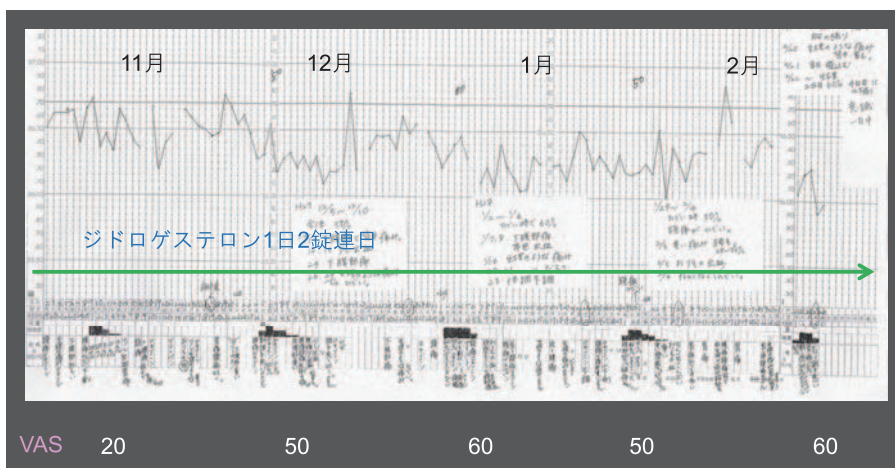


図4 症例1-2 33歳

も投与を続けていると2相性はもっと顕著となりそれに伴い、VASの上昇と月経前緊張症の症状の出現を自覚した(図5 症例1-3)。本人は、月経痛はそれなりにあるが、服用前よりは軽くなっていることと依然低用量ピルにて肝機能の悪化があったことなどより、ジドロゲステロンの継続投与を希望され、今後15mgへ増量予定である。

症例2は44歳チョコレート嚢腫手術既往のある看護師である。ジドロゲステロン連日投与後中はやり月経様出血を認めた(図6)。基礎体温は明

らかな2相性とはいえないが高温相らしきところもみられる。月経困難症に関しては著効であり、月経痛はほぼ認めないとの事で継続投与中である。

症例3は19歳の看護学生である。1日2錠(10mg)連日投与においては、頻回の出血を訴え日常生活に支障があるとの事であった(図7 症例3-1)。基礎体温は高温相と思われるところはあるが、とても2相性とはいえない。そこで1日3錠(15mg)投与に増量した。するとほぼ月経様の出血程度に落ち着きVASも低値を保っている(図8 症例3-2)。

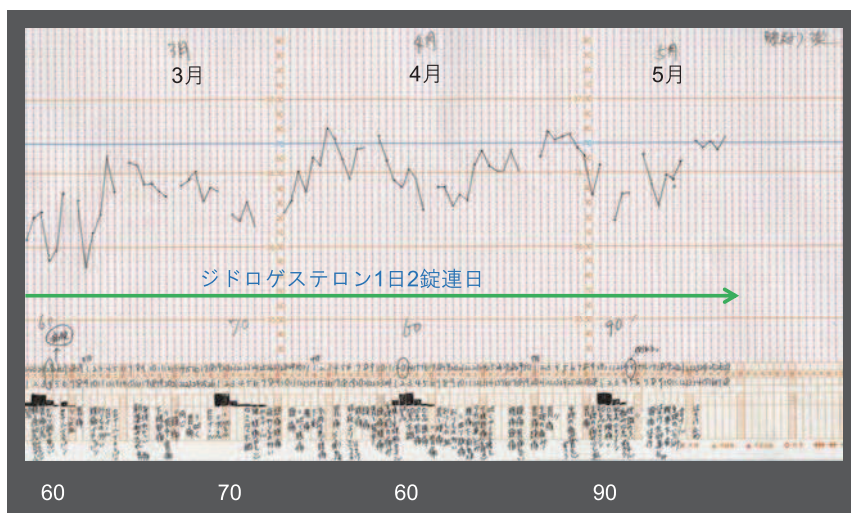


図5 症例1-3 33歳

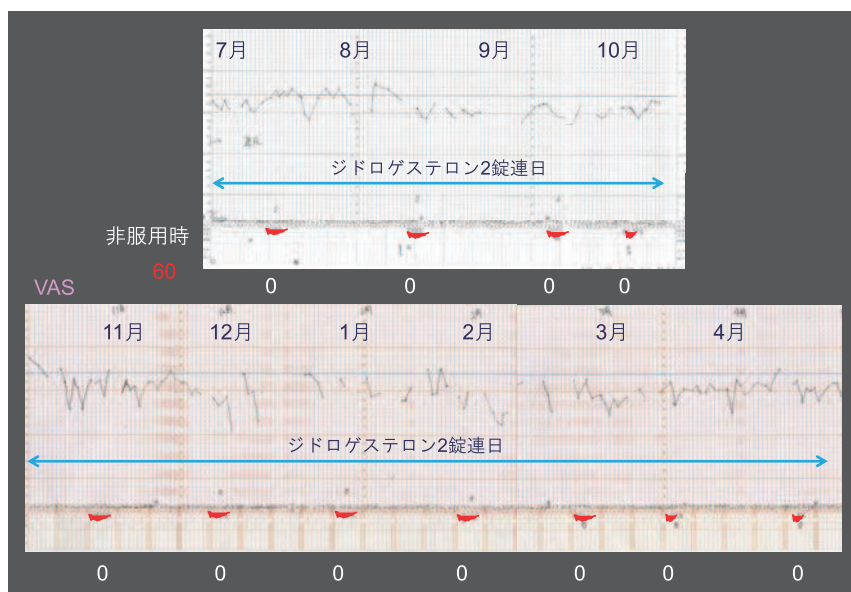


図6 症例2 44歳 看護師 チョコレート嚢腫手術後

症例4は37歳チョコレート嚢腫摘出後の患者である。連日投与中も定期的な出血をみとめた。この患者は持続投与初期から基礎体温は2相性を呈したが、投与初期は高温と低温の差がはっきりしなかった(図9 症例4-1)。しかし投与期間が長くなるとともに高低差がはっきりし(図9 症例4-2)、それと共にVASも上昇する傾向

があり、本人の希望もあり低用量ピルに移行した(図10 症例4-3)。

考 察

ジドロゲステロンの1日10~15mgの投与では月経様出血が認められるのが特徴である。基礎体は2相性を伺わせる所見はあるが、高低差が明

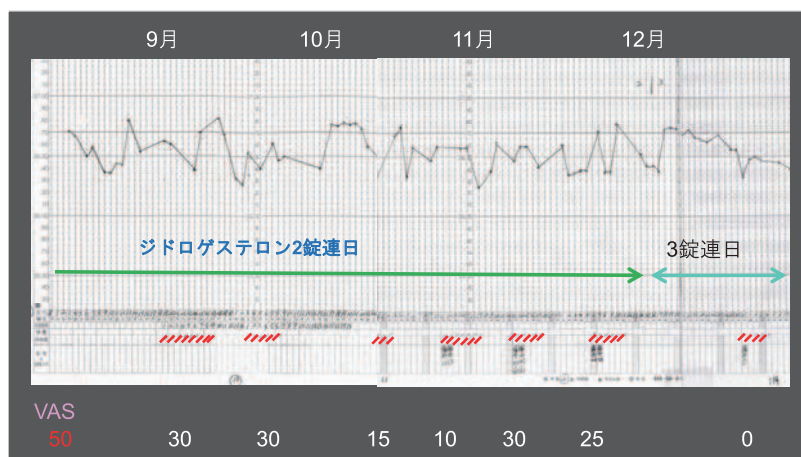


図7 症例3-1 19歳 看護学生

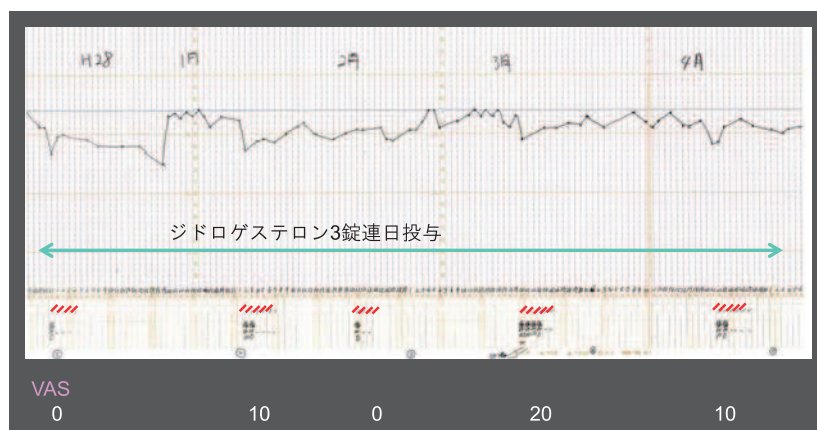


図8 症例3-2 19歳 看護学生

らかではないことが特徴である。なお、基礎体温が明らかな2相性を呈すると月経痛が増悪する傾向が伺われた。排卵は1日10-15mgの投与では抑制されていない可能性が高いと思われた。

ここで月経痛の成因について考えてみる。諸説の総括は第1は月経時に放出されたプロスタグランジンなどによる子宮の過強収縮，第2は月経量と子宮頸管の固さ（抵抗）の関係である¹⁻³⁾。

プロスタグランジンの産生は①内膜が増殖してゆくこと②排卵が起こり，黄体期にプロゲステロンなどの作用にて内膜内のプロスタグランジンの産生がますこと，③黄体の退縮によりプロゲステ

ロンが急激に消褪することにより，ライソゾームが不安定になり，ホスホリパーゼA2が放出され，アラキドン酸産生とシクロオキシゲナーゼ活性が増しプロスタグランジンを産生放出することによる¹⁻³⁾。初経から2-3年の無排卵周期症の時代は月経痛が少ないのはこの排卵に伴うアラキドン酸カスケードがあまり作動しないからであろう。

月経量は子宮内膜の面積と子宮内膜の厚さの積に比例し，子宮頸管の抵抗は，分娩の既往などによるものが大きい。

それではジドロゲステロンはいかにして，月経痛を改善しているのだろうか。それは子宮内膜

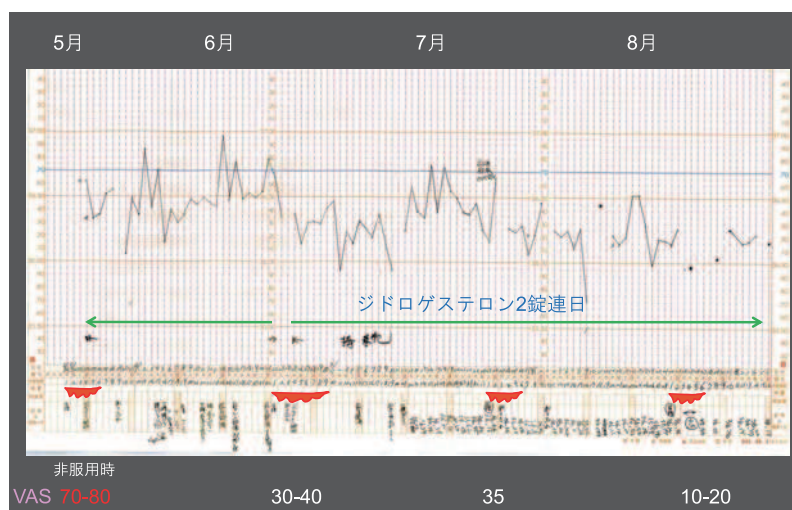


図9 症例4-1 37歳 チョコレート嚢腫手術後

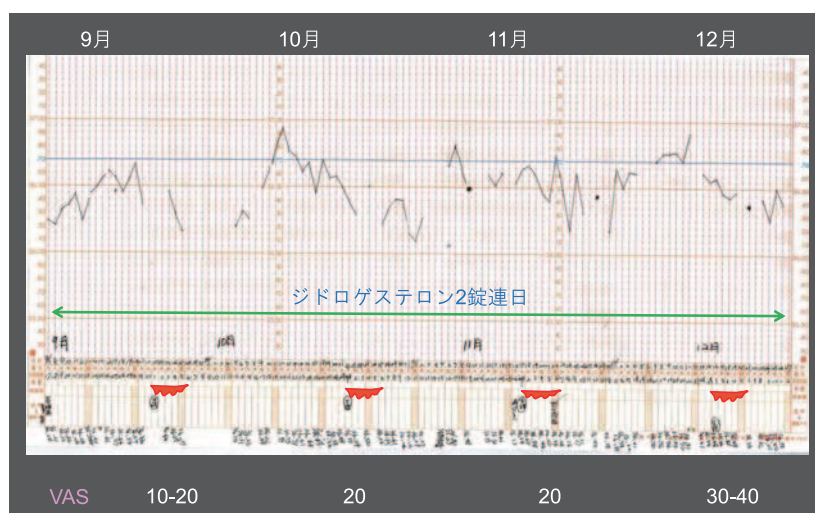


図10 症例4-2 37歳 チョコレート嚢腫手術後

の増殖期（エストロゲン単純作用期）を作らない事と、内因性の黄体ホルモンの産生を抑制することによって考えた。

2相性がはっきりしてくると月経痛は明らかに関連性がある印象がある。体温が上昇するのはプロゲステロンの働きによるものであるため、高温相が不明瞭になっているのは、内因性のプロゲステロンの産生が不十分であるためと思われる。内因性のプロゲステロンの産生抑制がおこると、

黄体期のプロスタグランジンの産生抑制と、プロゲステロンの消褪が穏やかになることにより、ライソゾームの不安定化があまりおこらず、アラキドン酸カスケードがそれ程作動しないことが、月経痛を軽減しているのではないだろうか。

外因性のジドロゲステロンを投与することにより間脳、下垂体系がネガティブフィードバックを起こし、内因性のプロゲステロンを抑制していると考えた。

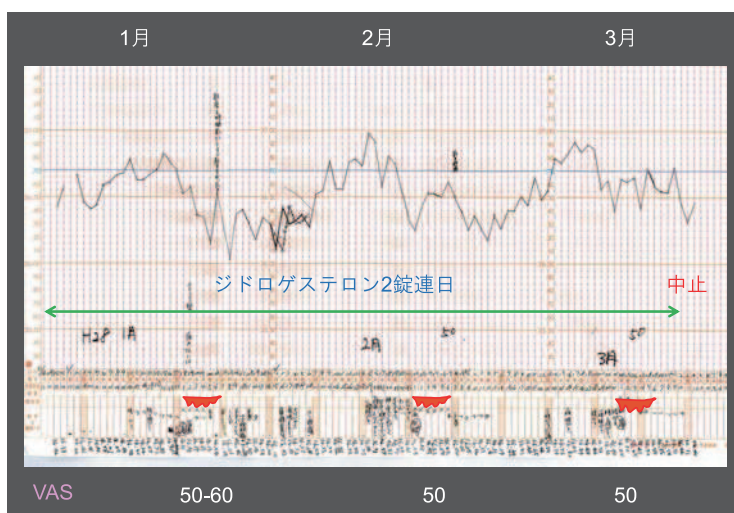


図11 症例4-3 37歳 チョコレート嚢腫手術後

しかし、月経困難症治療には排卵は抑制された方がより効果的である。ジェノゲスト（ディナゲスト®）は十分排卵抑制できる黄体ホルモン剤として作られたために、ジドロゲステロンより強力な疼痛抑制効果が期待できる⁴⁾。問題は薬価が高価であることである。ジドロゲステロンも1日30 mgより高用量では排卵抑制効果があると報告されている⁵⁾。高用量で投与するとジェノゲストと類似の効果が期待できるであろうが、それではジェノゲストのメリットである薬価が安いことと、副作用が少ない点に反し、尚且つ保険適応が1日20 mgまでであることより、この薬剤は排卵と月経を有しながら、月経困難症を軽減する薬として位置付けるのが妥当である。

報告ではジドロゲステロンは妊娠を期待しながら月経困難症を治療する薬と位置付けられていることがあるが⁶⁾、増殖期から使用する投与方法であると、子宮内膜の増殖を抑えて、妊娠は困難になるはずである。黄体期のみ投与している症例を含んでいるため妊娠例がみられるのではないだろうか。この薬剤は月経困難症治療として使用する場合、増殖期を作らない投与方法が望ましく、妊娠と両立するものではない。

終わりに

ディナゲストは保険適応量では排卵抑制はしないが、血栓症などの副作用が少なく、比較的安価に治療できる薬として、月経困難症に有用である。

文 献

- 1) 赤松達也, 症例・プライマリー・ケア) 救急 月経困難症 日産婦誌 57(12), 509-513, 2005
- 2) 百枝幹雄: 機能性月経困難症の処方: 治療と予防 Pharma Medica 32(6) 45-48, 2014
- 3) 岩佐弘一, 北脇 城: 月経困難症の病態と診断, 産科と婦人科; 11(27): 1315-1309, 2011
- 4) 阪埜浩司 子宮内膜症治療におけるジェノゲスト療法の新たな展望: Prog.Med 34; 91-100, 2014
- 5) Shindler et al: Maturitas 46 (Suppl 1) S7-16 2003
- 6) 見常多喜子, 月経困難症 産科と婦人科; 7; 923-927, 1975