

ホルモン療法の実際 その4 GnRH アゴニストの使い方

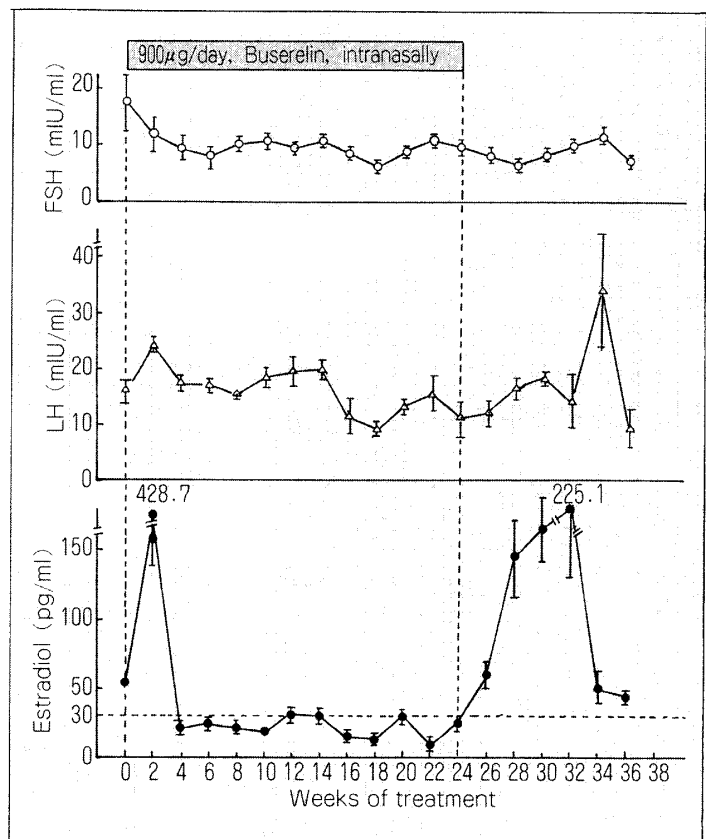
横浜市立大学医学部
産婦人科助教授
植村 次雄

はじめに

GnRH（ゴナドトロピン放出ホルモン）は視床下部より分泌され、下垂体のゴナドトロピン分泌細胞のGnRHレセプターに結合し、LH、FSHを分泌する。このGnRHは10個のアミノ酸からなるペプチド（デカペプチド）で、ペプチダーゼによって速やかに不活性化されるので、分解酵素に対する抵抗性を強化し、レセプターへの結合能を高めたGnRHアゴニスト（作動薬）が開発された。これはGnRHを構成する10個のアミノ酸のうち6位または6位と10位のアミノ酸を置換したノナペプチド（アミノ酸9個）またはデカペプチドで、GnRHの50～200倍の生物活性を有し、その作用時間も長い。

薬効と作用機序

内因性のGnRHはパルス状に分泌されており、ペプチダーゼで速やかに不活性化されるため、ゴナドトロピンは律動的分泌を維持するが、GnRHアゴニストの継続的投与は一過性の分泌亢進（flare up現象）後ゴナドトロピンの分泌、特に生物活性を有するLHを低下させ、GnRHに対する下垂体の反応性も著明な抑制を受ける（desensitization）。その結果、卵巣機能が抑制され、エストロゲン分泌も低下する（medical hypophysectomy）。この下垂体脱感作状態は下垂体性腺系への選択的抑制であるので、他の臓器へ影響を及ぼさず、副作用も少ない。図1はGnRHアゴニスト、1日900 μ gを鼻腔内噴霧投与した時のホルモン動態を示している²⁾。このように低エストロゲン状態をもたらすGnRHアゴニストは性ステロイドホルモン依存性の疾患に対して有用で、子宮内膜症、思春期早発症で厚生省の承認が得られている。



（図1）GnRHアゴニスト900 μ gを鼻腔内投与した時の、血中FSH，LH，Estradiolの動態

GnRH アゴニストの製剤

GnRH や GnRH アゴニストは高分子化合物であるので消化器粘膜よりの吸収は不十分で、しかも、消化液で容易に分解されるので、経口投与が行えず、皮下、筋肉内、鼻腔内などに投与する。現在、市販されている GnRH アゴニストはブセレリンの点鼻液（スプレキユア®：ヘキストジャパン）と注射液（スプレキユア®注, 1A 0.5mg）である。鼻腔内噴霧投与は皮下投与と比較すると1～5%の吸収で、個体によりかなりのばらつきがあり、この投与法では風邪、鼻炎、鼻粘膜の病変なども影響するが、自己投与が可能であること、使用量の調節ができることなどは大きな利点である。

子宮内膜症治療の実際

〔I. 対象〕

子宮内膜症は月経障害や疼痛をもたらす、また、不妊症の原因ともなる。この疾患の治療には薬物療法と手術療法があり、患者の年齢、疾患の進行度、挙児希望の有無などの因子によりその治療方針を決める。

1. 挙児希望のない場合

腫瘍形成がなければ薬物療法の適応となる。腫瘍形成がある場合には卵巣腫瘍に準じて手術療法を行う。

2. 挙児希望のある場合

軽症例では薬物療法や腹腔鏡下の焼灼が有用である。腫瘍形成を伴う重症例では薬物療法単独では治療効果は少なく、保存的手術が必要である。この際、術前に薬物療法を行うと、病巣を縮小し、手術操作を容易にし、術後の癒着も少ない。

〔II. 投与方法〕

通常両鼻腔へ1噴霧ずつ（150 μ g \times 2）、1日3回（1日900 μ g）で、月経周期の1～2日目より6カ月間投与する。点鼻薬1瓶（10ml、ブセレリン15mg）は1日6噴霧して14日分である。

〔III. 治療成績〕

1日900 μ gを6カ月間投与した場合、

自覚症状の改善度；下腹痛84%，腰痛76%，性交痛72%，排便痛81%，内診時疼痛88%。

他覚所見の改善度；ダグラス窩の硬結86%，子宮可動性の制限81%，卵巣腫瘍66%。

月経困難症の改善度（投与終了後の排卵性再来月経時の症状を投与前と比較して判定）

；下腹痛67%，腰痛60%，排便痛45%，頭痛33%，過多月経41%。

すべてを含む全般改善度は81%である¹⁾。

〔IV. 副作用と投与上の注意〕

1. 投与開始後の4週間では13%程度、8週間では約1%に排卵が認められる。
2. 下垂体卵巣系を抑制しているが、治療終了後8週間以内に排卵周期が回復する。
3. 投与中低エストロゲン状態に起因する更年期症状、すなわち、発汗、ほてり、肩凝りなどが20%に生じる。
4. 低エストロゲン状態に起因する副作用として、骨塩に及ぼす影響が考えられるが、現在までの報告によると、前記の投与量と投与期間ではその影響は少なく、6カ月後には回復する。しかし、長期投与や反復投与の場合には骨粗鬆症に対する注意が必要である²⁾。

〔V. GnRH アゴニストかダナゾールか？〕

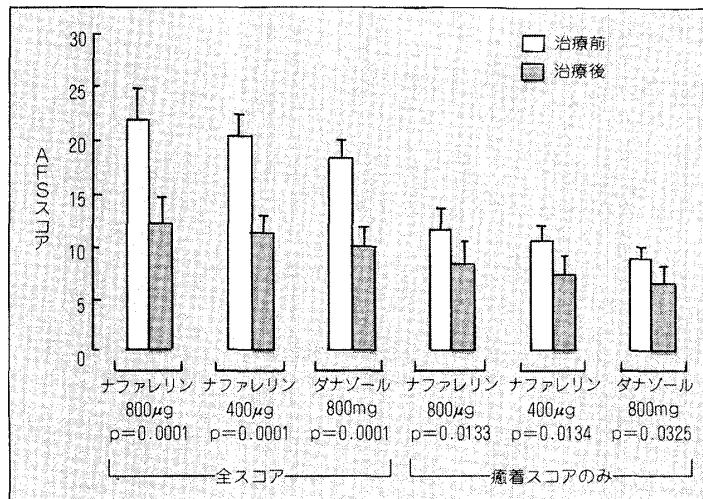
両薬剤の比較を表1に示した。

1. 本邦で行われた GnRH アゴニスト（ブセレリン 900 μ g/日）とダナゾール（400mg/日）との二重盲検比較試験¹⁾によると治療中の他覚所見，再来月経時の自他覚所見でスプレキュア[®]のほうに高い治療効果が認められている。しかし，GnRH アゴニスト（ナファレリン400 μ g/日，800 μ g/日）とダナゾール（800mg/日）との治療効果を腹腔鏡所見で比較した米国の二重盲験成績³⁾では病巣や癒着の改善度に両治療群間で大きな差異は認められず，治療効果にそれほど大きな差異はないようである（図2）。

（表1）GnRHアゴニストとダナゾールとの比較

		GnRHアゴニスト	ダナゾール	
作用部位		下垂体 (GnRHレセプター)	視床下部，下垂体， 卵巣，子宮内膜	
作用機序		下垂体脱感作による 低エストロゲン状態	アンドロゲン作用 プロゲステロン作用	
商品名		スプレキュア [®]	ボンゾール [®]	
薬品名		ブセレリン	ダナゾール	
化学構造		[D-Ser(TBU)-des-Gly-NH ₂] ¹⁰ GnRH ethylamide	17 α エチニルテストステロン誘導体	
投与量，投与方法		900 μ g/日，経鼻投与 6ヵ月間	400mg/日，経口 4ヵ月間	
副作用	エストロゲン 関連症状	のぼせ，ほてり	21.3%*	0.2%
		乳房緊満感	6.5%	0.9%
	アンドロゲン 症状	体重増加	13.3%	73.4%**
		痤瘡	4.6%	25.9%**
		浮腫	3.7%	9.2%
	その他	皮脂分泌増加	0.9%	6.5%
		発疹	3.7%	11.1%
		悪心嘔吐	7.4%	6.5%
		倦怠疲労	5.5%	14.9%**
		頭痛	12.0%	6.6%
肩凝り	11.1%	10.3%		
関節痛	2.8%	5.6%		
肝機能障害	12.1%	34.3%**		

* : p<0.05, ** : p<0.01
（副作用は文献1による）



（図2）GnRHアゴニスト（ナファレリン，800 μ g，400 μ g）療法，ダナゾール（800mg）療法によるAFSスコアの改善について³⁾

2. 両薬剤は作用機序が全く異なるため、同一症例でも治療効果に薬剤による差異があると考えられる。
3. 副作用も両薬剤で全く異なる。したがって、強い副作用を呈した症例では他剤の適応となる。
4. GnRH アゴニストが発売されてからまだ日が浅いため、治療後の妊娠率、再発率についてはまだ充分のデータがない。しかし、現在までの報告では治療後の妊娠率に差異はない³⁾。

思春期早発症治療の実際

〔Ⅰ. 適応〕

中枢性すなわちゴナドトロピン依存性の思春期早発症（①7歳未満での乳房発育，②9歳未満での陰毛発生，③10歳未満での初経）

〔Ⅱ. 投与方法〕

ブセレリン1回300 μ g \times 3～6回経鼻投与。GnRH 負荷テスト，血中E₂値より効果不十分と判断した時は皮下投与で1回10～15 μ g/kg，1日2回投与し，症状により投与量を増減する。2次性徴の抑制，身長増加率，骨成長抑制で80%以上の有効率が得られている。

〔Ⅲ. 留意点〕

1. 治療中E₂値，性成熟徴候，骨年齢，身長を6カ月～1年ごとに調べ，治療効果の指標とする。
2. 12歳頃まで施行する。
3. 治療による性機能の抑制は可逆的であり，幼児に耐えられるものである。

将来の展望

現在我が国で治験中のGnRH アゴニストはナファレリン(シンテックス)，TAP144-SR(武田薬品)，ゾラテックス (ICI ファーマ)である。このうち，あとの2剤は共重合体を用いてのdepot剤で4週間に1度の皮下投与でよいため，症例によっては実用的といえる。GnRH アゴニストは欧米では前立腺癌で承認が得られており，このほか子宮筋腫，乳癌での有用性が報告されてきている¹⁾。

《参考文献》

- 1)水口弘司他：子宮内膜症に対する Buserelin の臨床評価－Danazol を対照とした二重盲検比較試験－。産婦の世界，39：1159，1987。
- 2)森 宏之，植村次雄（監修 水口弘司）：GnRH analog—基礎から臨床応用まで—。新興医学出版，東京，1990。
- 3)Henzl, M.R. et al.: Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. N. Engl. J. Med., 318：485，1988。