



日本更年期医学会 ニューズレター

Vol.15 No.2 SEP. 2009

厚生省(厚生労働省)は、高齢社会の到来に備え、健康で活力のある社会を構築し、国民の健康増進を実現していくために、健康増進の3要素(栄養、運動、休養)の重要性を唱え、健康増進施策を推進している。昭和53年から実施された「第一次国民健康づくり対策」では、生涯を通じた健康づくりの推進、健康づくりの基盤整備、健康づくりの啓発・普及をポイントとして、健康増進の3要素のうち栄養に重点を置いた施策を展開した。

昭和63年から実施された「第二次国民健康づくり対策(アクティブ80ヘルスプラン)」では、高齢化の進行、生活習慣病の急増、国民の健康づくりへのニーズの高度化・多様化に対応して、これまでの施策の充実に加えて、半健康人、ハイリスク者も含めたすべての国民に適切な運動を行う習慣を普及させることに重点が置かれている。その普及のために、マンパワーの確保と健康増進認定施設の推進が行われた。健康づくりのための指針として、健康づくりのための食生活指針(平成2年)、健康づくりのための運動指針(平成5年、平成9年)、健康づくりのための休養指針(平成6年)が示されている。

さらに、一次予防の重視と高度な生活の質の維持、および国民の保健医療水準の指標となる具体的な目標を定め、これを達成するための諸施策を体系化した計画として、平成12年より「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」を実施している。ここでは、すべての国民が健康で明るく元気に生活できる社会の実現を図るため、壮年死亡の減少、痴呆や寝たきりにならない状態で生活できる期間(健康寿命)の延伸等を目標に、国民の健康づくりを総合的に推進するとしている。関係する指針等として、食生活指針(平成12年)、健康増進法(平成14年)が制定されている。健康増進法では、国民の栄養改善や健康増進の推進のための基本的な事項や具体的な措置を定め、もって国民保健の向上を図ることを目的としている。この目的を達成するために、健康日本21の都道府県計画等の策定、国民健康・栄養調査の実施、医師・保健師等の保健医療従事者による生活習慣相談等の保健指導、多数の者が利用する施設の管理者に対しての受動喫煙防止のための措置を規定している。また、母子から高齢者に至る生涯を通じた国民の健康増進を図り、健康の自己管理を支援するための施策にも言及している。すなわち、健康増進の3要素の中でも、とりわけ運動が重要であることを示している。

女性の寿命が延びたことにより、更年期以降の中高年期が女性

の一生の約半分に相当するようになった。高齢化社会を迎えるにあたり、中高年女性の健康管理は非常に重要な課題である。健やかに老いること、老いても活き活きと生活することは、その後の人生におけるQOLの維持・向上の面からも大切である。中高年女性の健康上の問題点は、閉経周辺期からのestrogen減少が大きく関与する、肥満、高脂血症、高血圧症、動脈硬化や虚血性心疾患などの生活習慣病ばかりでなく、更年期障害や骨粗鬆症も重要である。これらの発症には運動不足が関連している。各種生活習慣病に対する運動療法は、すでに応用されているが、病的状態になってからの治療ではなく、予防のための運動が重要である。

日本臨床スポーツ医学会は、多くの診療科におけるスポーツ医学に関わる諸問題を研究・討議することを目的として活動しており、主な診療科(内科、整形外科、産婦人科、小児科、脳神経外科、リハビリテーション科)において、その時期における重要課題や諸問題を検討するための学術委員会(各部会)が設置されている。今回、産婦人科部会では、中高年女性の健康維持・増進のための運動のあり方について検討し、「中高年女性のための運動ガイドライン」を纏め、日本臨床スポーツ医学会誌(17:160-164, 2009)に報告した。また、中高年女性の健康に関わる活動を行っている日本更年期医学会会員にも御理解をいただきたいと、日本更年期

医学会雑誌(17:121-124, 2009)に転載したので、会員各位には是非御一読いただきたい。

健康の維持・増進を目的とした運動では、その目的からも安全を重視して実施しなければならない。無理な運動を行えば、目的とは裏腹に健康を害したり、外傷や障害を負ってしまうこととなるので、各個人の体力や健康状態を考慮しての運動の実践が重要である。本ガイドラインでは、運動を行うに当たっての基本事項として、目標の設定、適正な運動の種類・強度・時間・回数について解説し、基本的な運動プログラムを示している。また、運動プログラムを実践する際の注意事項(服装・体調チェック・ウォーミングアップとクーリングダウン・実施時間帯・水分補給)を示している。さらに、中高年女性の健康上の問題点として重要な疾患(糖尿病・高血圧症・心疾患・高脂血症、更年期障害・肥満症・骨粗鬆症)の運動指針を示している。

「中高年女性のための 運動ガイドライン」 について



帝京平成大学 地域医療学部
教授 目崎 登

更年期女性に対するDHEAの効果



ソフィアレディスクリニック 院長 佐藤 芳昭

はじめに

DHEA (dehydroepiandrosterone) は副腎から大量に分泌されるステロイドホルモンで、従来はこのホルモンは単に他のホルモンの前駆物質 (prohormone) で、その機能は明確ではなく、最終的には男性又は女性ホルモンへと代謝されるが、その男性ホルモン活性は3~5%と弱いアンドロゲンに分類されている。このDHEA (血中での安定型のDHEA-Sを含めて) は6~8才ごろより血中に出現、20代でピークの2,500ng/dLとなり、その後加齢に伴って低下するため、又DHEA高値の人に長寿者が多いことから抗加齢ホルモンとして注目をあびている¹⁾。

1. DHEAの概要²⁾

DHEAは主として副腎・性腺で産生される副腎皮質由来のステロイドであり、女性では大部分が副腎であり、男性では50%が性腺と考えられている。尿中への代謝物は17ketosteroid (17KS)として同定され、女性の副腎性アンドロゲン産生能を評価する指標として用いられてきた。基礎的な研究レベルでは多彩な作用効果が示されているが、抗肥満などのアンチエイジング作用が認められることから、米国のNIHの研究プロジェクトに2001年に取り上げられ、大きく注目をあびる事となった³⁾。米国ではサプリメントとして広く自由に手に入るが、日本では厚生省が薬物と認定しているため、医師の個人輸入で使用している場合が少なくない。

2. 更年期女性でのDHEA効果

DHEA投与効果は、第2のホルモン補充療法 (HRT) とも言われている。しかも最近女性の生活の質 (QOL) や健康維持のためには、少量のアンドロゲンが必要との認識が高まっており、弱いアンドロゲン活性を有するDHEA (又はそれに硫酸基が付加された安定型のDHEA-S) が、ERT (Estrogen Replacement Therapy) より有意であるとの意見もあり^{1,2)}、又重大な副作用もほとんど報告がないため、ERTに引き続いて行うHRTとして60才以上の症例に積極的に使用している専門家も多い。以下に臨床効果の主な事柄について述べてみる。

1) 乳癌を含む悪性腫瘍に対する効果

動物実験で腫瘍細胞の遺伝子に作用して細胞機能を変化させ、腫瘍細胞のアポトーシスを促進して、その増殖を抑える一方、正常細胞をより活性化すると報告が多くある。乳癌でも同様の現象があり、更に最近のWHIの成績分析でもみられるように、通常のHRTとは異なりDHEAでのHRTでは黄体ホルモンの併用が不要なので、

プロゲステロンによる乳癌発生も防げる利点があると言われている。

同じ現象が子宮内膜への影響から言われており、DHEAの使用は子宮内膜へ何らの影響も与えないので、子宮内膜癌との関連も心配ないとされている^{2,3)}。

2) 抗糖尿病作用

Fukuiらは血中のDHEA濃度は、尿中アルブミンや頸部動脈の動脈硬化が、II型糖尿病の例で逆相関しており、しかもインスリンやメトフォルミン、アムロジピンがDHEA-Sの濃度に影響を与えている事も知られている。このことから、特に閉経後女性のII型糖尿病の患者にとってDHEA濃度は診断と治療、引き続いておこる心血管病のモニターに重要と報告されている¹⁾。

3) メタボリック症候群に対する作用

DHEAはインスリン感受性を高め、かつ人の肥満を改善する。特に肝での糖新生酵素の活性を抑え、活性遺伝子を抑制など、多方面でDHEAは活躍しており、現に高齢の肥満男女に対して50mgのDHEAを6ヵ月摂取した群は対照より内臓脂肪が減少し、メタボリック症候群の予防・治療に役立つことがわかった^{1,2)}。

4) その他の作用

Hot flashについてのDHEA効果がエストロゲン療法と変わらない位あり、しかもHRTに合併するような胸部の張りはほとんどみられないし、皮膚に対しても保水力、色素沈着や薄弱化を防ぐ作用や骨粗鬆症治療効果があり、多彩な臨床効果が期待できる^{2,3)}。

5) 卵巣予備能への効果⁵⁾

卵巣の内分泌機能改善への直接効果がある報告があり、我々も比較的高齢の不妊患者で頻回に体外受精に失敗している患者に使用し、FSHの低下、血流の改善、胞状卵胞数の増加などの結果20%の妊娠率の上昇を認めた。

このように多くの有効な報告が多いが、DHEAの副作用は重大なものは少なく、男性ホルモン様作用での皮脂分泌増加 (ニキビ)、皮膚や毛髪が脂ぎる事、頭皮のかゆみ、多毛などであり、比較的安全性は高いと考えられるが、更に多数例の慎重な検討は必要であろう。

文献

- 1) Panjari, et al.: DHEA Therapy for women: Effect on sexual function and wellbeing, Human Reprod. 13, 239-248, 2007
- 2) Weiss EP et al.: Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1-y and 2-y effect on bone Am, J. Clin. Nutr., 1459-1467, 2009
- 3) Arlt W.: Androgen therapy in women. Eur. J. Endocr. 154, 1-11, 2006
- 4) NIH: DHEA and aging. volume 26, num.10 1997
- 5) Cassen. PRL: Augmentation of ovarian response by Dehydroepiandrosterone. Human Reprod. 16, 1538-1539, 2001

(東京都相模原市鹿沼台2-21-12)

日本更年期医学会入会手続きのご案内

2009年8月末で会員数1,636名となっております。入会希望のかたは、右記事務局までご連絡ください。

なお、当ニューズレターについてのお問い合わせ、ご投稿先は最終面に記載してあります。



日本更年期医学会事務局連絡先:

〒102-0083 東京都千代田区麹町5-1
弘済会館ビル (株)コングレ内
TEL03-3263-4035
FAX03-3263-4032

薬局における更年期女性対象の服薬指導のポイント（薬歴とお薬手帳の活用）



(株)ジェンダーメディカルリサーチ 代表取締役 宮原 富士子(薬剤師)

はじめに

平成19年4月の医療法改正において、調剤を実施する薬局は「医療提供施設」と位置付けられました。その条文では下記の通り明記されています。

医療は国民自らの健康の保持増進のための努力を基礎として、医療を受ける者の意向を十分尊重し、病院、診療所、介護老人保健施設、調剤を実施する薬局その他の医療を提供する施設（以下「医療提供施設」、医療を受ける者の居宅等において、医療提供施設の機能（以下「医療機能」という）に応じ効率的に、かつ、福祉サービスその他の関連するサービスとの有機的な連携を図りつつ提供されなければならない（下線改訂部分）

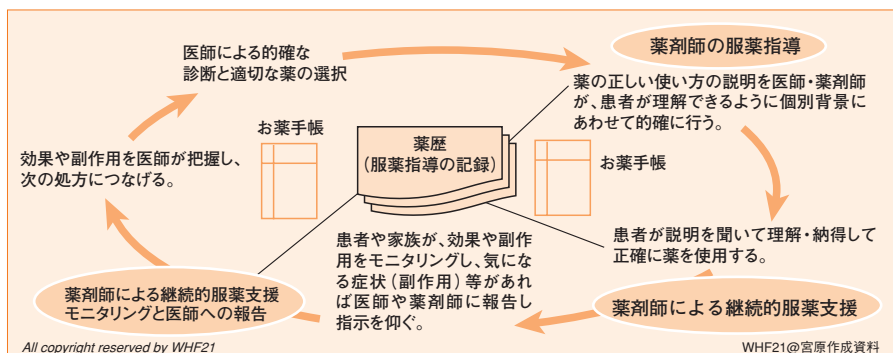
更年期医療は、プライマリケアの大きな柱としてその有機的連携の原点が求められています。本稿では、現状の薬剤師に与えられている責務の紹介とともに、更年期女性との医薬品の関わりについて解説したいと思います。

医薬品の適正使用をふまえた処方と服薬指導

“医薬品の適正使用”のサイクルを図1に示しました。

患者の受診により、①医師による確定診断、②薬物療法における医薬品の選択・用法用量の決定、③医師による疾患の説明とともに行われる服薬指導に続き行われる、④薬剤師による調剤と服薬指導、さらに⑤患者が正しく理解したのちに正しく服薬する、⑥副作用の第一発見者が患者であるという考えに基づいたリスクマネジメントの指導がそのベースにおかれていることも重要です。そののち、⑦副作用の有無あるいは有用性を患者が医師に話すことにより、⑧医師がその患者に対する薬物治療のリスクベネフィットを把握し⑨次の処方につなげるという一連の流れを医薬品の適正使用と考えます。主役は、患者であります。医師と薬剤師も同じベクトル（同じ方向性を示す説明と理解）がなければこのサイクルは成立しないのです。更年期女性では多くの薬剤を服薬開始する時期であること、自分で納得しないと自己流で薬を飲み分けたり用量を変更してしまう患者が多いこと、複数の科を受診している患者が多いことなどから非常に難題であり、更年期医療に精通していることがその安全性確保に非常に重要であることが伺えます。

図1 “医薬品の適正使用”と“服薬指導—薬歴—お薬手帳”の役割
おくすりを安全に有用に適正に使用してゆくためのサイクル



リスクマネジメントの観点からみた薬剤師の業務と責任

イベントモニタリングの観点からの服薬指導(図2)の例に示すようにHRTに使用するエストロゲン製剤や経口避妊薬の「使用上の注意」に記載されている注意事項については、ただその説明を話すのではなく、患者が「予見可能」かつ「理解可能」な説明をすることが求められます。このことは、骨粗鬆症治療薬における、SERM製剤の静脈血栓症の症状予見についての説明や、ピスホスホネート製剤における服薬のタイミングの説明においても、顎骨壊死についての注意喚起の説明のしかたにも同じようにいえることです。「平易な言葉への翻訳」「言葉をかみくだく国語力」「患者ひとりひとりの理解力に応じた即時対応能力」そしてそれらの「連続した記録の活用」の積み重ねがよりよい服薬指導に基づく、安全管理とコンプライアンス向上（治療効果の最大化）を導くと考えられます。

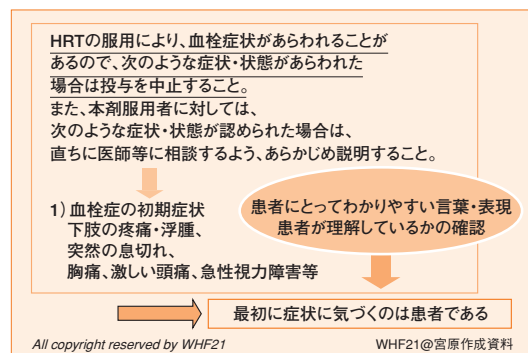
薬歴とお薬手帳の活用

「連続した記録の活用」の基盤となる「薬歴とお薬手帳」について紹介します。薬歴とお薬手帳は医薬品の適正使用を目的として調剤の現場で活用される手法とツールです。主な機能として(1)患者の病態変化の時系列情報、(2)能動的記録を活用した医薬品の安全性の確保、(3)「患者・医師・薬剤師の3者連携のための情報共有」などがあげられ、患者教育や適正な服薬指導に応用されています。特にお薬手帳は、患者に対してその都度に応じた服薬指導をしたり、理解度を把握したりすることが可能になる重要なツールです。シールをはるだけでなく、患者自身にもコメント記載を促すとより有効です。薬歴は、患者や医師からの問合せに迅速に的確に時系列的に照会できる有用なツールです。

おわりに

HRTの服薬指導に精通した薬剤師はいまだ非常に少ないのが現状です。その背景には、薬学部の授業でほとんど履修しないことや、実際の処方箋を受ける頻度が非常に低いこともあげられます。しかし、女性の健康相談では更年期やHRTの相談頻度が高く重要な位置付けとなります。HRTをはじめとした薬物療法にもお薬手帳という患者ベースのツールを使用し医師と薬剤師の有機的連携づくりができれば幸いです。

図2 イベントモニタリングの観点からの服薬指導
(使用上の注意の説明)



HRTガイドライン解説④

—HRTの管理法— Guide Line



新潟市民病院 産科部長 倉林 工

「ホルモン補充療法ガイドライン2009年度版」における「管理法」作成の目的は、(i) HRTによる効果の評価、(ii) HRTによる有害事象の早期発見、(iii) 対象者にあわせた薬剤・投与方法の選択、の3つがある。本稿はこのガイドラインに基づき、投与前・中・後に臨床の現場で最低限必要な管理項目をまとめた。

1. 投与前の管理

(1) HRTの目的と投与期間を確認する。

HRTの目的には治療目的と予防目的がある。閉経後できる限り早期に開始する。5年以上の使用は乳癌のリスクを有意に増加するといわれており、一応5年間の投与を一つの基準とし、以後はリスクとベネフィットを考慮して決定する。

(2) 問診にて投与を避けるべき症例でないことを確認する。

(3) 薬剤の種類(内服、貼付剤、ゲル剤)、投与方法(周期的、連続的)、投与量を定める。

(4) 投与前検査：必須検査と任意検査に分けた。

(a) 必須検査

(i) 血圧、身長、体重の測定：高血圧の場合は動脈硬化による脳卒中のリスクが高くなるため、まず血圧のコントロールを行うべきである。BMI 25以上の肥満者には、血栓症のリスクが高いため、慎重な投与が必要である。

(ii) 血算、生化学検査(ALT, AST, LDH, 総コレステロール, トリグリセリド, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール)、血糖の測定：重度の肝障害はHRTの禁忌となる。脂質異常症の場合には、必要に応じて心血管系疾患、糖代謝異常、甲状腺機能異常等も否定しておく。

(iii) 内診、経膈超音波診断法にて子宮筋腫、子宮内膜症、卵巣腫瘍の有無をチェックする。また子宮頸部細胞診(HRT開始前1年以内)、子宮内膜細胞診または組織診を行う。病理学的検索が不可能な場合には経膈超音波診断法で子宮内膜厚を測定し、閉経後症例で5mm以上の場合には子宮内膜癌等の疑いが否定できないので精査を行う。

(iv) 触診と画像診断(マンモグラフィー、超音波診断法)による乳癌検診を行う。

(b) 任意検査

(i) 骨量測定、(ii) 心電図：脂質異常症の場合に追加、(iii) 腹囲：生活習慣病が疑われる場合に追加、(iv) 甲状腺機能検査、(v) 凝固系検査：検査することが望ましいが、将来の血栓症発症を予測できる特異的なマーカーは現在のところ無い、(vi) 生化学検査：骨代謝異常ではカルシウム、リン、ALP、薬物療法の必要な脂質異常症ではCPK、クレアチニンを追加、(vii) 心理テスト

(5) 以上の事項をチェックのうえ、HRTについての十分なインフォームド・コンセントを行う。

2. 投与中の管理

(1) 毎回

更年期症状の変化やマイナートラブル(出血の状態、乳房腫脹の有無、血栓症の有無など)を含む症状について問診する。10日間以上の長期あるいは平常の月経より多量の出血がある場合には、子宮内膜細胞診または組織診を適宜行う。

(2) 年1~2回

(i) HRTの継続について検討する。

(ii) 投与中検査として以下の項目を行う：血圧、身長、体重、血算、生化学検査(ALT, AST, LDH, 総コレステロール, トリグリセリド, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール)、血糖。

(3) 1年毎

(i) 内診、経膈超音波診断法にて子宮筋腫、子宮内膜症、卵巣腫瘍の有無をチェックする。また子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診または組織診を行う。HRT中は子宮内膜厚測定による子宮内膜癌の予測はできない。

(ii) 触診と画像診断(マンモグラフィー、超音波診断法)による乳癌検診を行う。

3. 投与後の管理

HRT中止後5年までは、1~2年毎の婦人科癌検診(内診および経膈超音波診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜癌検診)と乳癌検診を推奨する。

HRT中止後も女性の生涯のQOLの維持を目的とした健康管理をしていくことが望まれる。

表 HRT投与前、中、後の管理法

投与前	投与中(毎回)	投与終了後(1~2年毎)
<ul style="list-style-type: none"> ○HRTの目的の確認(治療か、予防か?) ○問診にて禁忌のない事を確認 ○HRT投与方法の選択 ○投与前検査 <必須項目> <ul style="list-style-type: none"> ●血圧、身長、体重 ●血算、生化学検査(肝機能、脂質)、血糖 ●内診および経膈超音波診断、子宮頸部細胞診(1年以内の)、子宮内膜癌検診 ●乳房検査 <選択項目>以下の項目はオプション検査として考慮しても良い。 <ul style="list-style-type: none"> ●骨量測定 ●心電図 ●凝固系検査 ●心理テスト ○Informed consent 	<ul style="list-style-type: none"> ○問診：マイナートラブルを含めた症状の聴取 <p style="text-align: center;">投与中(年に1~2回)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○HRT継続について検討 ○投与中検査 <ul style="list-style-type: none"> ●血圧、身長、体重 ●血算、生化学検査(肝機能、脂質) <p style="text-align: center;">投与中(1年毎)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○投与中検査 <ul style="list-style-type: none"> ●内診および経膈超音波診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜癌検診 ●乳房検査 	<ul style="list-style-type: none"> ○投与後検査(HRT中止後5年までは乳房検査および婦人科癌検診を勧める) <ul style="list-style-type: none"> ●内診および経膈超音波診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜癌検診 ●乳房検査

ようやく世界に追いついてきた日本のホルモン製剤の現状

—新たに臨床へ導入された

17β-エストラジオール経口製剤の特徴とその効果

東京歯科大学市川総合病院産婦人科 教授 高松 潔



はじめに —エストラジオール経口剤が日本に導入されるまで

ホルモン療法 (HT) とは、エストロゲン欠乏に伴う諸症状や疾患の予防や治療のためにエストロゲン製剤を投与する治療の総称であり、エストロゲン製剤はいままでもなく Key Drug である。日本では 1964 年に結合型エストロゲン (CEE) であるプレマリン®0.625mg錠が上市され、最近まで HT における主たる薬剤として使用されてきた。

CEE はエストロン (E1) と考えられることが多いが、実際は妊娠した牝馬の尿から精製したものであり、最低 10 種類のエストロゲン活性を持つ物質をはじめ、多くの代謝産物も含むことが知られている。近年、これらのエストロゲン代謝産物が HT の adverse effect に関与しているのではないかとの意見もあり、CEE から天然型エストロゲンのうちもっとも生理活性が高い 17β-エストラジオール (E2) を主成分とした薬剤が望まれてきた。米国では既に 30 年以上前になる 1975 年に 17β-E2 経口製剤として Estrace® が発売となっていたが、日本では経皮剤が先に臨床導入され、経口剤が待たれていた。そのような状況のなか、バイエル薬品 (株) から昨年 9 月にようやく上市された 17β-E2 経口製剤がジュリナ®錠である。

ジュリナ®錠の特徴

1) 日本初の 17β-エストラジオール経口製剤

上記のとおり、本剤は本邦初の 17β-E2 経口製剤であり、1錠に 17β-E2 0.5mg を含有する。小さな錠剤であり、飲みやすい。臨床上の有効性としてはプレマリン®1錠をジュリナ®1錠に変更することでほぼ同等の効果が期待される。実際、ジュリナ®1錠の 8 週間投与で Hot flash の 1 日平均回数減少率が 79.6% とプラセボの 57.9% に比較して有意に減少することや陰乾燥感が有意に改善することが報告されている。また、症状に応じて 2錠 (E2 1.0mg) まで増量することも可能である。

2) 日本初の経口低用量製剤

2008 年に発表された国際閉経学会 (IMS) の recommendation によれば、「HT は効果のある最低量から開始し、必要に応じて増量すべきである」となっており、推奨用量としては CEE では 0.3-0.45mg、17β-E2 経口剤では 0.5-1.0mg とされている。これに相当するプレマリン®錠は日本では発売されておらず、経口ではジュリナ®錠のみがこの recommendation の適応である。また、CEE と比較して、17β-E2 主体であること、また、低用量であることから、肝臓の初回通過効果に伴う adverse effect も減少すると考えられている。

3) 骨粗鬆症に保険適応を持つ

国内における多施設共同プラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験において、E2 0.5mg の 1 年 (52 週) 投与により腰椎骨密度が +6.57%、2 年 (104 週) で +7.96%、E2 1.0mg ではそれぞれ +7.95%、+10.15% とプラセボと比較して有意に増加したことが示され、昨年 10 月に本剤は E2 1.0mg 投与において骨粗鬆症にも適応追加承認を受けた。HT は従来、骨粗鬆症の予防や治療に有効であることが知られていたが、日本では頻用されてきたプレマリン®に骨粗鬆症への

適応がなく、日本骨粗鬆症学会の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」においてエストロゲンが総合評価 C とされた原因の一つとなった。Women's Health Initiative (WHI) 研究においては、図らずも骨量が減少していない女性に対しても HT は骨量増加効果があること、つまり HT は強力な骨量増加効果を持つことが示され、今般、日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会と日本更年期医学会が協同して作成したガイドラインにおいても骨粗鬆症予防・治療に対しては有用性がきわめて高い (有用性 A) とされているが、本剤の適応追加により今後、骨粗鬆症に HT がさらに利用されることが期待される。

ウェールナラ®配合錠の特徴

子宮を有する女性には子宮体癌を予防するためにエストロゲンに黄体ホルモンを併用することが必須であることはよく知られているが、併用投与は飲み忘れなどによるコンプライアンスの低下という大きな問題を持っていた。そこでエストロゲンと黄体ホルモンを配合した薬剤が生まれ、既に欧米では多くの種類が使用されている。日本においてもかねてから切望されていたが、本年 2 月に同じくバイエル薬品 (株) よりようやく上市されたのがウェールナラ®配合錠である。

1) 日本初のエストロゲン・黄体ホルモン経口配合剤

本剤は 17β-E2 1.0mg に、黄体ホルモンとしてレボノルゲストレル 0.04mg を配合している。Million Women's Study において合成黄体ホルモンでは種類による乳癌リスクへの影響の差異は認めないことが知られており、また、本剤では日本人女性において少なくとも投与 2 年 (104 週) 時までは子宮内膜増殖症を認めなかったことから安全に使用できると考えられている。

2) 閉経後骨粗鬆症に対する優れた効果

上記のごとく、E2 1.0mg 投与はプラセボに比較して腰椎骨密度を有意に増加させ、また、骨代謝回転を正常範囲に改善するなど骨粗鬆症に対して優れた効果を示すことから、本剤も閉経後骨粗鬆症に対して保険適応を取得した。逆に、残念ながら本剤は現在のところ、閉経後骨粗鬆症にしか適応がないが、エストロゲン+黄体ホルモン配合剤という点から考えれば今後の適応拡大が望まれる。

おわりに

2002 年の WHI 中間報告以降、減少傾向であった日本におけるホルモン製剤の売り上げも 2006 年を底として回復基調にあるという。安心して HT を施行できるようにガイドラインも策定され、利用できる製剤の選択肢も増えてきた現在は、髭男爵のギャグではないが「ルネッサンス」という状況にあると言えよう。もちろん、それぞれの患者におけるベネフィットとリスクを評価し、はっきりとした目的を持って HT を施行すること、乳癌・子宮癌検査を含めて、定期検診が必須であることなどこれまで同様に的確な管理が重要なことはいまでもないが、HT が日本においても中高年女性の QOL の維持・向上に役立つ安全かつ強力なツールとして改めて普及することが期待される。

OCからHRTへ —40代からのWell-being—



九州中央病院 副院長 野崎 雅裕

はじめに

女性のライフステージにおいて、更年期は性成熟期から老年期への移行期である。40代は卵巣機能の低下が始まる一方で、依然として妊孕性も有しており、性成熟期における様々な疾患の治療から、避妊、退行期疾患の予防など、個々の症例において対応に苦慮することも多い年代である。また、40代は来るべき更年期への準備段階であり、血圧上昇、脂質異常、骨量減少等がすでに始まっていることも念頭においておく必要がある。

現代女性の健康リスク

日本人女性におけるライフサイクルの変化は、初産年齢の高齢化と出産回数の減少において著明であり、初経から閉経に至る月経の回数も明らかに増加している。このライフサイクルの変化には、月経困難症、子宮内膜症、子宮筋腫や月経前症候群などの増加を伴い、就労女性が増加している社会環境では、日常生活におけるQOLを著しく低下させる要因となっていることは明らかである。

OCによる健康管理

OCは、確実な避妊効果と様々な副効用により女性の健康管理には欠かすことができないものとなっている。OCで減少する疾患は、月経困難症、過多月経、子宮内膜症、鉄欠乏性貧血、良性乳房疾患、子宮外妊娠、良性卵巣腫瘍、子宮内膜癌、卵巣癌、大腸癌、骨粗鬆症等(表1)であり、若年女性から40代以降までカバー

表1 OC服用に伴う副効用

	発生頻度		発生頻度
月経困難症	↓	良性卵巣腫瘍	↓
過多月経	↓	子宮体癌	↓
子宮内膜症	↓	卵巣癌	↓
貧血	↓	大腸癌	↓
良性乳房疾患	↓	骨粗鬆症	↓
子宮外妊娠	↓	尋常性ざ瘡(にきび)	↓
機能性卵巣嚢胞	↓	関節リウマチ	↓

1)日本産科婦人科学会編:低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(第2版)2005

表2 OC服用によるリスクの比較

	10万人の女性が 1年間に死亡するリスク
OC服用時(健康な非喫煙者)	1
家庭内の事故	3
妊娠・出産	6
交通事故	8
喫煙	167

1)日本産科婦人科学会編:低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(第2版)2005

する領域は広い。OC服用による生命リスクに関しても、喫煙や妊娠・出産、交通事故と比較しても遙かにリスクは低い(表2)。

骨密度に対する低用量OCの効果をメタ解析した結果を図1に示す²⁾。対照群では3年間で平均6%の骨密度の減少が認められたのに対して、低用量OCを使用した群では有意な骨密度の減少は認められていない。40代女性に対する低用量OCの使用は閉経後骨粗鬆症の予防的治療としても検討されるべきであろう。

OCの使用に際し注意すべき事項

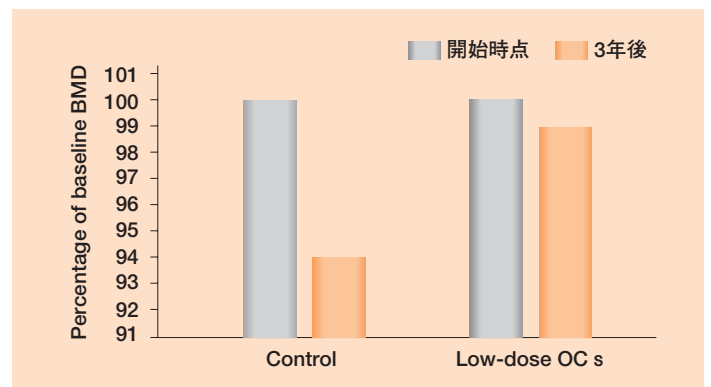
ところが、全ての女性がOCの適応とはならないことも事実である。未治療の高血圧症、喫煙、肥満、血栓症の素因を有するケースなど、OCの使用に際して注意を要する女性が来院することを常に念頭におくべきである。

女性の高血圧者の割合は、40代では約20%と徐々に増加し、降圧剤の服薬状況は約40%に留まっているのが現状である。高血圧症はその管理が最も重要であり、40代女性が血圧の管理を含めた女性健診を行うことこそがWell-beingにつながる。このことはHRTに移行してからも同様であり、喫煙、血栓症の素因、肥満についても同様に注意が必要である。

喫煙率は、平成元年からの20年間で男性では減少しているのに対して女性では漸増しており、2006年における40歳代女性の喫煙率は約15%である。喫煙によって心筋梗塞のリスクは上昇するが、喫煙に高血圧が加わることによりリスクは相乗的に高まる。

OCの服用により上昇する静脈血栓塞栓症のリスクは妊娠による上昇よりも少なく、OC使用にあたっては血栓性素因を持っていないことの確認が重要であり、リスク因子のない人には凝固線溶系のスクリーニングは推奨されない。このリスクは肥満そのものでも上昇する。すなわち、年齢、OC使用、喫煙、血栓症の家族歴、凝固因子異常などで補正しても、静脈血栓症リスクはBMIが26以上30以下で2倍、BMIが30以上で5倍になることから肥満者には注意が必要である。

OCと発癌については、子宮頸癌のみが種々の因子を補正してもなお有意な増加がみられているが、性交渉がある全ての女性には



文献2) Low-Dose OC and Bone Mineral Density. Contraception 2000;61:77-82

図1 骨密度に対する低用量OCの効果

OC使用にかかわらず頸癌検診を励行させることが重要である。乳癌に関しては危惧される点はなく、卵巣癌、子宮内膜癌、大腸癌などはOC使用により減少し、全体の死亡率は全く上昇しないことを強調すべきである。

おわりに

OCからHRTへの移行は、年齢、休薬期間のホルモン値などから判断していくが、重要なことはHRTでは排卵を抑制できない点であり、その女性のライフスタイルに合わせた方法を採用

していく。OCと同様にHRTにおいても最小有効用量の新しいホルモン剤が上市され使用可能となり、用量、投与経路、投与方法などが、個々の年齢、既往歴、合併症を考慮して、従来以上に自由度をもって決定されて行くことが期待される。

文献

- 1) 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン(第2版)日本産科婦人科学会編 2005
- 2) Kuohung W, et al : Low-dose Oral Contraceptives and Bone Mineral Density : An evidence-based analysis, Contraception 61 ; 77-82,2000

編集後記

本号の巻頭には、目崎先生に中高年女性の健康維持・増進のための運動のあり方をまとめた「中高年女性のための運動ガイドライン」について解説していただいた。各個人の体力や健康状態を考慮しての運動の実践が望まれる。抗加齢ホルモンとして注目されるDHEAについて、特に更年期女性での効果を佐藤芳昭先生にお願いした。将来への夢のあるホルモンであり、基礎的にも臨床的にも今後の更なる発展を期待したい。宮原先生には「薬局

における更年期女性対象の服薬指導のポイント」を執筆していただいた。HRTをはじめとした薬物療法にお薬手帳を使用して、更年期医療における医師と薬剤師の有機的連携作りが望まれる。

本号のスポンサーはバイエル薬品(株)で、HRT特集2つを掲載した。1つは新たな17βエストラジオール経口製剤であるジュリナ®錠とエストロゲン+黄体ホルモン配合剤であるウェールナラ®配合錠について高松先生から、2つ目はOCからHRTへの移行について野崎先生から、臨床に役立つ最近の情報提供をしていただいた。HRTの方法がますます広がってきたが、

OCと同様にHRTでも喫煙、血栓症の素因、肥満については注意が必要である。HRTガイドライン解説 第4回は、HRTの投与前・中・後に実際の外来で最低限必要な管理項目について倉林が概説した。

更年期医療をさらに発展させるためには、診療報酬における優遇が望まれる。「HRTガイドライン」ができ、新しいホルモン製剤が上市されているこの時期こそ、更年期医療あるいはHRTの医学管理料の新設を切望したい。

(編集担当 倉林 工 2009年8月20日記)

2009年9月発行



■ 発行／日本更年期医学会 ■ 編集担当／倉林 工

■ 制作(連絡先)／株式会社 協和企画 企画制作局
〒105-0004 東京都港区新橋2-20 新橋駅前ビル1号館
TEL:03-3571-3142 FAX:03-3575-4748

■ 発行協力／バイエル薬品株式会社