



日本女性医学学会 ニューズレター

(旧:日本更年期医学会)

Vol.17 No.2 Sept. 2011

はじめに

日本女性医学学会のメインイベントは学術集会とワークショップとされています。例年、ワークショップは1-2月の土曜日の午後に半日で行うことが多かったように記憶しています。今回は日本更年期医学会が日本女性医学学会と改名してから最初のワークショップとなります。女性医学の内容は更年期医学に比べ、女性の全ステージに渡るため、ワークショップの内容もやや盛りだくさんとなりました。今回は平成24年2月5日(日曜日)の午前10時から午後4時にかけて行うことにいたしました。場所は横浜の名所となっている「みなとみらい」にある「はまぎんヴィアマール(神奈川県横浜市西区みなとみらい3-1-1 横浜銀行本店内)」で行います。はまぎんヴィアマールは収容人数500人とワークショップ会場としては従来よりも大きな会場です。はまぎんヴィアマールへのアクセスはJR桜木町駅または地下鉄みなとみらい線のみなとみらい駅から徒歩5分にある大変に交通の便の良い会場です。

プログラムのみどころ・聴きどころ

ワークショップの総合タイトルは「若さを保つ女性医学の最前線」といたしました。講演内容を簡略に説明します。最初は特別講演として、国立成育医療センター院長松井陽先生による先天性胆道閉鎖症の早期診断についてお話を御伺いします。先天性胆道閉鎖症は発見が遅れると致死的な疾患となる怖い病気です。松井先生は新生児の便色カラーカードの開発と普及をライフワークとされています。神奈川県は母子手帳に便色カラーカードを添付して先天性胆道閉鎖症の早期発見をスムーズに行えるように応援しています。座長はわたたくし、可世木久幸が行います。

続いて、内科系ワークショップとして女性に多発する疾患について講演して戴きます。内科系ワークショップの演者のトップバッターは循環器内科の清野精彦先生(日本医科大学北総病院内科教授)です。性差の観点からみた循環器疾患についてお話しして戴きます。続いて、アルツハイマー病診断で有名な神経内科の北村伸先生(日本医科大学武蔵小杉病

院内科教授)に認知症早期発見についてお話しして戴きます。さらに、女性ホルモンと高脂血症の関連の研究を長年にわたり続けておられる若槻明彦先生(愛知医科大学産科婦人科学教授)にその専門分野を分かりやすく解説して戴きます。座長には日本女性医学学会理事の久保田俊郎先生(東京医科歯科大学大学院生殖機能協同学教授)をお願いいたしました。

昼にはランチョンセミナーとして、女性手術の傷跡の整容を専門とされている土佐真美子先生(日本医科大学武蔵小杉病院形成外科講師)の講演をお弁当を食べながら拝聴して戴きます。ランチョンセミナーの座長には日本女性医学学会理事の石塚文平先生(聖マリアンナ医科大学産婦人科教授)をお願いいたしました。

午後には外科系ワークショップを行います。外科系ワークショップでは女性の加齢とともに多発する、POP(Pelvic Organ Prolapse:骨盤臓器脱)、腰関節疾患について斯界の手術の権威である島田誠先生(昭和大学横浜市北部病院泌尿器科学教授)、渥美敬先生(昭和大学藤が丘病院整形外科教授)に講演をして戴きます。島田先生はPOPに対するメッシュ手術の日本におけるパイオニアで、去る7月には日本女性骨盤底学会を主催されました。渥美先生は腰関節の術式の開発者として有名な方です。最後の演者は濱田良樹先生(鶴見大学歯学部口腔外科学教授)をお願いしました。骨粗鬆症は女性の加齢とともに増加することはよく知られています。また、歯や歯肉炎、口内炎も増加します。しかし、骨粗鬆症の治療と口腔外科疾患に関連があることは意外に知られていません。その点を解説して戴きます。外科系ワークショップの座長には日本女性医学学会理事長水沼英樹先生(弘前大学産科婦人科学教授)をお願いいたしました。

おわりに

第17回日本女性医学学会ワークショップは更年期医学会から学会名を変えたことにより、今までよりも更りの大きいワークショップとなるよう準備しています。広い会場を用意しましたので、これまで以上に多数の会員の皆さまの御来場をお待ち申し上げております。また、日本女性医学学会ワークショップ参加は学会認定試験の受験資格のクレジットにもなっています。奮ってご参加ください。

第17回 日本女性医学学会 ワークショップに 奮ってご参加ください



第17回日本女性医学学会ワークショップ実行委員長
日本医科大学武蔵小杉病院 産婦人科 教授
可世木 久幸

第17回 日本女性医学学会ワークショッププログラム

1. 開会挨拶 (10:00)
日本医科大学武蔵小杉病院産婦人科 教授 可世木久幸
2. 特別講演
『先天性胆道閉鎖症早期発見への神奈川県のみ』(10:05~10:50)
座長: 日本医科大学武蔵小杉病院産婦人科 教授 可世木久幸
演者: 国立成育医療センター 院長 松井陽
3. ワークショップ1 [内科系] (10:50~12:20)
座長: 東京医科歯科大学大学院生殖機能協同学 教授 久保田 俊郎
①『女性に多い循環器疾患』 日本医科大学北総病院内科 教授 清野 精彦
②『認知症の早期発見』 日本医科大学武蔵小杉病院内科 教授 北村 伸
③『女性ホルモン剤の使い分け』 愛知医科大学産科婦人科学 教授 若槻 明彦
4. ランチョンセミナー『手術の傷跡ビフォー・アフター』(12:20~13:00)
座長: 聖マリアンナ医科大学産婦人科 教授 石塚 文平
演者: 日本医科大学武蔵小杉病院形成外科 講師 土佐 真美子
5. ワークショップ2 [外科系] (13:10~14:40)
座長: 弘前大学医学部産科婦人科学 教授 水沼 英樹
①『POP(骨盤臓器脱)と尿漏れ』
昭和大学横浜市北部病院泌尿器科学 教授 島田 誠
②『女性に多い腰関節疾患とその治療』
昭和大学藤が丘病院整形外科 教授 渥美 敬
③『口腔外科と骨粗鬆症』 鶴見大学歯学部口腔外科学 教授 濱田 良樹
6. 総合討論 (14:40~16:00)
座長: 久保田 俊郎、水沼 英樹
ワークショップ演者と参加者の討論会
7. 閉会挨拶 (16:00)
第18回日本女性医学学会ワークショップ実行委員長

エストロゲンの心筋への作用



佐賀大学医学部循環器内科学 教授 野出 孝一

心筋細胞におけるエストロゲンの作用

最近まで、心筋細胞にはエストロゲン受容体は存在しないと考えられていたが、Pelzerによって、心筋細胞にエストロゲン受容体があることが蛋白とmRNAレベルで確認された。さらに、培養心筋細胞にエストラジオールを加えると、エストロゲン受容体の核移行が起こることも報告されている。プロゲステロンをはじめとして、いくつかの遺伝子の転写調節がエストロゲン受容体を介することがわかっている。

ラット心臓では心肥大に関与するミオシン重鎖(MHC)の遺伝子発現もエストロゲン依存性である。高血圧自然発症ラット(SHR)における心肥大は、V1(α/α)からV3(α/β)へのアイソフォームの変化をひき起こすが、心筋でATP ase 活性とV3アイソフォームを発現している心筋細胞の収縮性は低下している。メスの高血圧自然発症ラットはV1とV3は同程度発現しているが、オスの高血圧自然発症ラットはV3のアイソフォームが優位であり、メスのラットではV1が優位であることから、エストロゲンがV3からV1への変化に関与しており、それにより収縮力は低下すると考えられる。卵巣を摘出すると、V1が低下するが、17 β -エストラジオールの生理学的濃度での投与によりV1のアイソフォームの低下を抑制することができる。このメカニズムはV1のプロモーター領域にエストロゲン受容体エレメント(ERE)を含むので、転写レベルで調節されていることが考えられる。

また心肥大は、しばしば致死性不整脈の増加を伴うが、不整脈の発生と関連しているコネキシン43(CX43)は心筋で有意に発現しているコネキシンであり、特に肥大したラットの心筋ではコネキシンの発現が変化している。CX43のプロモーター領域にはERE領域が含まれており、エストロゲンによってその発現が増加する。

われわれもエストロゲンは抗不整脈作用を有することを報告しているが、エストロゲンが心筋細胞でCX43の発現を増加することにより、電気生理学的変化を介し、不整脈を抑制している可能性もある。アンジオテンシン変換酵素(ACE)やCa依存性、Ca非依存性のNO合成酵素もエストロゲン受容体による転写調節が行われているが、これらの酵素のプロモーター領域にはEREが含まれており、エストロゲンの生理作用はこれらの蛋白発現を介している可能性がある。

エストロゲンの心筋細胞肥大抑制作用

前述のように高血圧性心肥大の進展には性差があり、女性ホルモンの心肥大抑制効果が認められているが、そのメカニズムは明らかではな

かった。前述のように心筋細胞にもエストロゲン受容体が存在し、エストラジオールはラット新生仔心筋細胞でエストロゲン受容体の核内移行を促進し、種々の遺伝子の転写調節に関与することから、エストロゲンが心筋細胞肥大に関与する遺伝子発現調節を行っていることが考えられる。

われわれはアンジオテンシンIIの持続投与による心肥大ラットモデルで17 β -エストラジオールが血圧を低下させずに心肥大を抑制することを見出したが、その効果が心筋細胞に対する直接効果であるか否かを検討するために、ラット胎仔心筋細胞を用いて、エストロゲンの心筋肥大抑制効果をみた。17 β -エストラジオールはアンジオテンシン、フェニレフリンによる3H-ロイシンの取り込みと心筋肥大マーカーであるatrial natriuretic factor (ANF)プロモーター活性の増加を抑制したが、プロゲステロンには抑制効果が認められなかった。

今後の課題

以上の臨床知見と実験結果から、閉経後女性で心肥大抑制効果などの心筋保護効果を目的にしてホルモン補充療法を施行することは期待されるが、閉経前女性や男性に対してのエストロゲンの心血管保護作用は、慢性投与による心血管系以外の副作用を考えると、現在のところ困難である。ラロキシフェンという心血管組織に選択的に作用するSERM(selective estrogen receptor modulator)が、米国では骨粗症を適応にして使用されている。SERMは乳腺や性腺組織に対しては作用が少ないので、エストロゲンによる悪性腫瘍の発生を回避できると考えられている。

われわれは、SERMの1つであるラロキシフェンが心筋細胞肥大を抑制することや、虚血再灌流障害を抑制する結果を実験で得ている。ラロキシフェンの心肥大抑制シグナルがエストロゲンと同じであるかどうかは現在検討中であるが、ラロキシフェンにも一酸化窒素(NO)や、内皮由来過極因子(EDHF)産生を増強することや、non-genomicな急性効果があることなどは、エストロゲンと共通する点がある。

HEARS 試験でエストロゲンが最初の1年間で血栓の増加がみられたことで、冠動脈疾患の二次予防だけを目的としたホルモン補充療法はAHAのガイドラインでは現在推奨されていない。その意味からも、臨床でラロキシフェンが心血管イベントを抑制するか否かは現在大規模試験が行われており、その結果が待たれるところである。今後、心血管系、血管内皮細胞、心筋細胞により選択的なSERMが開発され、閉経女性以外にも広く適応されることが期待される。

日本女性医学学会入会手続きのご案内

2011年7月31日で会員数1,729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。

日本女性医学学会事務局連絡先：

〒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

更年期女性のストレス時の食行動について



金城学院大学生生活環境学部 教授 丸山 智美

はじめに

食行動は、低栄養時代には生きるために食物を摂取しなくてはならないという生物的欲求を基に成り立っており、現代のような高栄養時代では健康意識や美食による満足感の充実といった心理的欲求に影響される。

社会構造が複雑な現代の日本ではすべての年代で多くの人がストレスを感じている。女性は更年期の時期に女性、妻、母としての生活に変化が起こり、環境の変化や価値観の転換など心身ともにさまざまな問題に直面することが多い。実際に、平成14年国民栄養調査では「ふだんの生活でストレスをよく感じる」または「時々感じる」者は、全ての年代を含む女性では84.2%、40歳代の女性はその中でもっとも割合が高く94.3%であり、更年期は女性にとってストレスが多いライフステージであるといえる。

更年期女性の主観的な健康状態の悪化には、生活習慣や精神・心理的なストレス要因が大きく関与するため、更年期女性のストレス時の食行動を理解することは、更年期女性の健康を増進するために必要である。

人はストレス時にどのような食行動を起こすのか

人はストレス時には、やけ食いし過食になったり、食欲が減退しのを通らなくなることがある。ストレスを感じているときには甘味に対する肯定的な態度が強くなり、中程度以上のストレスでは食行動が制御できなくなり過食や拒食などが現れるなど、ストレス時には食行動が異常傾向になることが報告されている¹⁾²⁾。食行動の異常傾向は本人の資質に影響され、ストレスを受けた時に摂食抑制の強い者は過食になり、低い者は摂食量が減ることもわかっている³⁾。これらのストレス時にみられる食行動の異常傾向は、甘味の摂取量の変化に関しては、甘味の摂取により快物質であるオピオイド物質が体内で増加し不快な感情を調節すること⁴⁾で、過食や特定食品への嗜好の偏りについては、食べることは人の否定的な感情を和らげるといふ精神身体仮説⁵⁾などで説明されている。ストレスがない時とストレス時とで食行動に変化があることは確かであるが、変化の内容や度合いは、本人の性格、ストレスの強さ、日常生活でのストレスの度合いなどにより異なる。

更年期女性のストレス時の食行動

更年期女性を対象に日常生活においてストレスがある群とストレスがない群とを比較した筆者らの研究では、日常生活のストレスの有無に関わらずストレスにさらされると「甘いものを食べる」と回答した割合が最も高かった。表1に示したように、ストレスがある群では「甘いものを食べる」と回答した者は55%と半数を超え、ストレスがない群と比較するとその割合が高い傾向にあり、甘味摂取により不快な感情を調節していることが伺えた。さらなるストレスに

さらされた場合には、日常生活においてストレスがある群は、ストレスがない群と比較すると食行動に影響はないと回答した割合が高かった。ストレスがある更年期女性では日常生活における食行動がすでにストレスがない状態から変化している可能性が示唆された⁶⁾。

表1 ストレス時における食行動のうち摂食内容項目の単変量解析の結果 人 (%)

摂食内容項目		全体 n=86	ストレス無 n=46	ストレス有 n=40	χ^2 検定*
甘いもの	甘いものを食べる	38 (44.2)	16 (34.8)	22 (55.0)	$p=0.060$
	無回答	48 (55.8)	30 (65.2)	18 (45.0)	
辛いもの	辛いものを食べる	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (5.0)	$p=0.213$
	無回答	84 (97.7)	46 (100.0)	38 (95.0)	
アルコール	アルコールを飲む	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (5.0)	$p=0.213$
	無回答	84 (97.7)	46 (100.0)	38 (95.0)	
摂食内容への影響	影響はない	12 (14.0)	2 (4.3)	10 (25.0)	$p=0.006$
	無回答	74 (86.0)	44 (95.7)	30 (75.0)	
その他	その他	2 (2.3)	0 (0.0)	2 (5.0)	$p=0.213$
	無回答	84 (97.7)	46 (100.0)	38 (95.0)	

現在の日常生活においてストレスがないと回答した者をストレス無群、ストレスがあると回答した者をストレス有群とし、現在の日常生活におけるストレスとは別に、新たなストレスもしくは更にストレスを感じた時のストレス時の食行動について、「甘いものを食べる」「辛いものを食べる」「アルコールを飲む」「影響はない」から該当するものを複数選択した結果、「甘いものを食べる」はストレス有群で高い傾向であり、「影響はない」はストレス有群で有意に高かった。

*ストレス無群とストレス有群について χ^2 検定におけるp値。検定のために作成した2×2の分割表のいずれかのセルの期待度数が5以下についてはFisherの直接確率計算法による。

更年期女性のストレス時の食行動の異常傾向に対する対策

更年期女性のストレスは食行動の異常傾向を強める可能性があるため、食行動を良好に保つためにはストレスを軽減することが必要である。人と結束すること、すなわち仲間づくりは健康の増進につながることを報告されている。筆者らの更年期女性を対象とした調査では、生活や健康のことを話し合える仲間がいる場合には日常生活でのストレスが少ないだけでなく、食生活を見直すことがある、食事を楽しんでいる、食事のバランスを考えて食べている、食材の組み合わせを考えている、など健康の増進に寄与できる食生活を実行している割合が高かった⁷⁾。

更年期女性のストレス時の食行動の異常傾向を強めないためには、ストレスの解消が大切であることはもちろんであるが、生活や健康のことを気軽に話し合える仲間づくりが必要である。

文献

- 1)加藤佳子：日本家政学会誌 58：453-461, 2007
- 2)Wardle J et al. : J of psychosom Res 48：195-202, 2000
- 3)Oliver KG et al. : Eating behaviors 2：19-26, 2001
- 4)松村康生：日本調理科学会誌 28：185-189, 1995
- 5)Kaplan HI et al. : Journal of Nervous and Mental Disease 125：181-189, 1957
- 6)丸山智美ら：日本更年期医学会雑誌 17：190-197, 2009
- 7)丸山智美ら：食生活研究(印刷中)

更年期医療ガイドブック解説⑤

性交痛

性交痛の出現頻度はどれぐらいであり、どのような治療やケアが効果的か？

慶應義塾大学看護医療学部 教授 小松 浩子



性交痛とその出現頻度

更年期には、膣の機能低下による血流の低下や分泌物の減少、コラーゲンの硝子化、エラスチンの崩壊、膣結合組織の増殖、膣液の中性化といった変化が生じ、膣の乾燥や感染がおりやすくなり、その結果、不快感・かゆみ・性交痛などの膣症状が生じる¹⁾。

性交痛は、性機能障害 (sexual dysfunction) の典型的な症状として位置づけられる。したがって、性機能障害の測定用具、例えば、Menopause-Specific Quality of Life (MENQOL)、Quality of life was evaluated with the Psychological General Well Being (PGWB) などの構成要素のひとつとして測定されている。性交痛の出現頻度は、West²⁾ によるシステマティックレビューによると9～75%と研究によりばらつきがあり、更年期女性のどの程度の人が性交痛を体験しているかは明らかではない。性交痛の原因のひとつでもある膣の乾燥については、11国間による出現頻度の比較が行われている³⁾。国別の出現頻度にも5.8%～19.7%と幅がある。

薬物療法とその効果

治療法とその効果については、局所ホルモン補充療法が、安全性と症状軽減効果から推奨される。全身的なホルモン補充療法は、膣症状のほかに、hot flash、発汗などの症状軽減にも有効とされているが、高齢女性においては心疾患や静脈血栓症、肺塞栓症のリスク、さらに乳癌発症リスクを高めるというWHIの報告を受け、FDAや北米更年期学会では、膣症状に対して局所エストロゲン療法を推奨している⁴⁾。

局所的エストロゲン療法の効果は、The Cochrane Collaborationによるレビューの結果、次のような効果が認められている。①膣の萎縮に対する、軟膏、錠剤、ペッサリーあるいはリングを用いた局所的エストロゲン療法は、症状改善に効果が認められる、②ただし、軟膏の種類によっては、有害事象(性器出血、乳房痛、会陰痛など)が認められる。なお、レビューに含まれるエストロゲン錠剤およびエストロゲンリングに関しては、わが国では未認可のものも一部ある。

非エストロゲン代替治療に関しては、次のような効果が示されている。例えば、膣保湿クリーム (Replen) は polycarophil を含み、膣組織に水分と電解質を与え、正常な膣の pH を維持する能力を有する⁵⁾。膣潤滑剤は性交中の乾燥を軽減するが、保湿クリームより作用時間は短時間である。保湿クリームや潤滑剤は、ラテックスの安全性を損なわないコンドームの効果を

少なくするものでもあるので、使用前に確認する必要がある⁵⁾。膣の保湿クリームや潤滑剤はホルモン療法に比べ副作用が少なく、処方箋なしで購入可能であることから抵抗感なく使用されるが、効果が得られない場合は、局所的ホルモン補充療法に移行したほうが良いとされている。

非薬物療法

性交痛に対する非薬物療法として、生活調整(禁煙、シュウ酸を多く含む食物摂取を控えることなど)の有用性については経験則による報告に終わっている。喫煙はエストロゲンの循環に悪影響を与えることから考えると、禁煙は奨励されるべきと考える。いくつかの小規模研究で、運動が更年期女性のQOL向上につながることや、健康教育が閉経に関連する症状についての知識の向上につながることを示しているが、いずれも膣症状の改善に至っていない。

心理面も含めた援助

性交痛に対する数種の心理的援助が開発されているが、強い根拠とはなっていない。PLISSIT MODEL、Better Modelでは、何でも話し合うことのできる関係性を構築することの重要性が述べられ、その上で、適切なアドバイスやリソースの紹介を行うことを含む。援助者には、共感や非言語的サイン、相互作用に対する洞察力が必要とされ、更に女性のセックスやパートナーとの関係性問題や精神的な外傷の経験を明らかにする能力が必要であり、適切なトレーニングを受ける必要性が指摘されている。

文献

- 1) Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al.: Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prastetone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. Menopause 16: 923-931, 2009
- 2) West SL, Vinikoor LC, Zolnoun D: A systematic review of literature on female sexual dysfunction prevalence and predictors. Annu Rev Sex Res 15: 40-172, 2004 (レベルIV)
- 3) Leiblum SR, Hayes R, Wanser RA & Nelson JS: Vaginal Dryness: A comparison of prevalence and interventions in 11 countries. J Sex Med 6: 2425-2433, 2009 (レベルIV)
- 4) NIH State-of-the-Science Panel: National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. Ann Intern Med 142(12): 1003-1014, 2005 (レベルII)
- 5) Katz A: When sex hurts: menopause-related dyspareunia. Am J Nurs 107(7): 34-39, 2007 (レベルIV)

新しい月経困難症治療薬の基礎と臨床 —新しい成分と治療スケジュール—



野崎ウイメンズクリニック 院長 野崎 雅裕

はじめに

20歳から49歳の女性を対象に行なった月経困難症の調査では、月経痛を感じるが鎮痛薬を服用するまでもない女性が45.9%、鎮痛薬を服用すれば日常生活を送れる女性が26.8%、鎮痛薬が効かず日常生活に支障をきたす女性が6.0%います。また、月経痛のために医療機関に行く女性が12.2%いますが、一方で医療機関を受診しない女性も依然として87.8%います¹⁾。同調査では、月経困難症が女性の就労に与える社会経済的影響について、労働損失金額は常勤・非常勤職に専業主婦も含めて年間約3782億円にもなることが試算されています。月経に関連する最大のトラブルである月経困難症を治療することは、女性のQOLを多いに高め社会全体の活力を向上させることになります。

月経困難症の原因

月経困難症には、子宮筋腫や子宮内膜症などによる器質性(続発性)月経困難症と、器質的疾患を認めない機能性(原発性)月経困難症があることが知られています。機能性月経困難症は器質性に比して比較的若年女性に多い傾向があります。疼痛は下腹痛や腰痛が最も多く、それらに加えて腹部膨満感、嘔気、頭痛などを伴う場合から、食欲不振や抑うつ症状を伴う場合もあります。疼痛の性質は、痙攣性で周期性があり、原因はプロスタグランジンなどの内因性生理活性物質による子宮の過収縮であることが多いといわれています²⁾。

月経困難症の治療

治療には、NSAIDsによる対症療法や漢方療法などが従来行なわれてきましたが、経口避妊薬(OC)の使用が月経困難症の疼痛軽減に有用であり、最近広く認知されるようになりました。OCは卵胞ホルモン(E)と黄体ホルモン(P)の配合剤ですが、種々の副作用の軽減を目的として、ホルモンの種類に対する検討やホルモン量の低用量化が行われてきました。エチニルエストラジオールは50 μ g未満に低用量化され、OCは我が国でも1999年から臨床使用が可能となり広く使用されてきています。

月経困難症に対するヤーズ配合錠の効果

ヤーズ配合錠は、海外ではOCとして広く使用されていますが、本邦では2010年に月経困難症に対する保険薬として承認されました。その特徴は、1)配合されているプロゲステンは今までとは全く異なる17- α

スピロラクトン誘導体のドロスピレノンであること、2)エチニルエストラジオールが20 μ gと従来のOCあるいはEP配合錠よりもさらに低用量であること、3)実薬を24日間服用後プラセボを4日間服用するスケジュールになっていることです。

このドロスピレノンは、子宮内膜症治療薬として承認されているプロゲステンであるジェノゲストと同様に、抗アンドロゲン作用を有しているだけでなく、抗アルドステロン作用も有しており、これによりEP配合剤のエストロゲンによる水分貯留作用に拮抗します³⁾(表)。さらにエストロゲン自体の含有量が少ないことと相まって、EP配合剤の副作用であるむくみ、体重増加、乳房緊満感などが少ないことが期待されます。

OCでは、月経周期を28日とした治療スケジュールが従来より行われてきました。この28日間は、ホルモンを含有する実薬21日と休薬期間7日からなる21/7レジメンですが、休薬期間中のFSH上昇により卵胞が成熟しエストラジオール産生が増加したり⁴⁾、休薬期間中に頭痛、乳房痛などが発生するなどの報告があります⁵⁾。ヤーズ配合錠は、月経周期28日を实薬24日と休薬期間4日からなる24日実薬4日休薬(プラセボ)の服薬スケジュールにすることで、周期にわたる効果の持続と、休薬期間の短縮を実現させました。エストロゲンの低用量化に伴って懸念される不正出血は、24/4レジメンによって抑制されるため、不正出血の頻度は従来のEP配合錠と変わらないという利点があります。

おわりに

日本での保険適応は月経困難症ですが、海外では、避妊、PMDD(月経前気分不良症候群)、尋常性ざ瘡(にきび)に対する適応をヤーズ配合錠は有しています。前述したヤーズ配合錠の成分と新しい治療スケジュールからも納得のいく臨床効果だと思われます。女性のQOL向上をめざした月経困難症治療のための治療戦略において、新しくヤーズ配合錠がわが国でのラインナップに加わったことは女性医学、女性に対する医療における大きな進歩です。月経困難症に苦しんでいる多くの女性が一人でも多く救われることが望まれます。

文献

- 1) 武谷雄二ら: 厚生科学研究 2000
- 2) 堀川、千石: 月経困難症(月経痛), 産婦人科60(4), 2006
- 3) Schindler AE et al: Maturitas. 46: S7-S16, 2003
- 4) Willis SA et al: Contraception 74: 100-103, 2006
- 5) Sulak PJ et al: Obstet Gynecol 95: 261-266, 2000

表 各種黄体ホルモンの作用スペクトル

	黄体ホルモン作用	アンドロゲン作用	抗アンドロゲン作用	抗ミネラル コルチコイド作用	グルコ コルチコイド作用
天然型プロゲステロン	+	-	(+)	+	-
ドロスピレノン	+	-	+	+	-
酢酸メドロキシプロゲステロン	+	(+)	-	-	+
ノルエチステロン	+	+	-	-	-
レボノルゲストレル	+	+	-	-	-
デソゲストレル	+	+	-	-	-
ゲストーデン	+	+	-	+	+
ノルゲスチメート	+	+	-	-	-
ジェノゲスト	+	-	+	-	-

+: 作用あり、(+): 弱い作用あり、 -: 作用なし

文献3) Schindler AE et al: Maturitas, 46: S7-S16, 2003 より改変

女性医学を考える上での エストラジオール製剤の役割



徳島大学大学院産科婦人科学分野 教授 苛原 稔

女性医学とエストロゲン

昨年開催された第25回日本更年期医学会で、本会の名称が「日本女性医学学会」に変更された。この背景には、「女性のトータルヘルスケアを担当する医学」としての「女性医学」の重要性が広く認知されつつあることが大きい。しかし、「女性医学」がどのような医学なのか、女性のトータルヘルスケアはいかなる医療なのか、の議論はまだ不十分であるといわねばならない。「女性医学」に期待している方々には多様な意見がある。ただ、衆目の一致するところ、「女性の一生はエストロゲンに彩られ、その増減が女性の一生のヘルスケアに影響を及ぼしているわけであり、治療の中心的ツールもエストロゲンである」との共通した認識は得られていると思う。すなわち、「女性医学」にとってエストロゲン製剤は根幹をなすオールマイティーであるわけで、この薬剤をどう使いこなすかが女性医学であるといっても過言ではない。

エストラジオール製剤の優越性

エストロゲンには、エストロン (E_1)、エストラジオール (E_2)、エストリール (E_3) があり、それぞれ薬剤として利用されている。エストロゲン活性を比較すると、 E_1 は E_2 の約 10 分の 1 といわれており、 E_3 はさらに低いので、効果の面では E_2 製剤が優れている。利用できる E_2 は天然型の 17β - E_2 が主流である。エストロゲンは経口投与すると肝臓で代謝を受けて効力が低下するので、なかなか良い経口剤がなく、天然型 17β - E_2 の製剤としては貼付、ゲル剤 (ル・エストロジェルなど) などが使われてきたが、近年は経口剤 (ジュリナ) も発売されている。また、HRT に便利のようにプロゲステロンとの合剤 (ウェールナラなど) も開発され発売された。このように、現在の E_2 製剤は多様な製剤があり、上手に投与量を調節することが可能なので、患者の状態に応じた対応、いわゆるテーラーメイド

医療を実践するのに適しているため、これからの女性医学の治療薬の主流を占めると考えられる。

どのような疾患に使うか

エストロゲン受容体は全身に発現しているため、投与されたエストロゲンは全身で作用する可能性があるが、作用発現が高い臓器と低い臓器があるので、効果や効能には臓器特異性がある。

若年者が婦人科を訪れる場合には月経異常や月経困難症などの月経関連疾患が多い。月経異常を調節する場合、CEE とプロゲステロンをカウフマン方式で投与する方法が多いと思われるが、その際に CEE を E_2 製剤に変えて使ってみることも考える時代になってきた。

中高年を対象とする場合、エストロゲンの有用性が極めて高く第一選択薬になる疾患は、血管運動神経性の更年期症状、萎縮性膣炎・性交痛、骨粗鬆症予防と治療などである。また、有用性が高く治療の選択肢と考えられるのは、更年期のうつ症状、脂質異常症の治療、皮膚萎縮の予防などである。HRT ではエストロゲンとプロゲステロンを併用するが、子宮がない症例では E_2 のみの投与を選択する。

エストロゲン製剤の使い分け

現在でも広く使用されている結合型エストロゲン (CEE) に含まれるエストロゲンの種類をみると、エストロゲン活性が低い E_1 が中心であるため、CEE は投与量の割には効力が低い。また、肝初回通過効果があり、TG 上昇、AT-III 低下、高感度 CRP の上昇、肝臓代謝への影響など、長期投与では問題を抱えているため、更年期障害だけの短期間の治療には CEE を選択してもよいが、基本的には問題の少ない E_2 製剤がエストロゲン製剤として望ましい。もちろん、 E_2 製剤にも経皮の場合だと皮膚症状など経口剤にはない副作用があったり、CEE に比して高額であるなどの欠点があるので、それら

表 HRT に用いられているエストロゲン製剤の欧米と国内の比較

エストロゲンの種類		欧米	日本 (商品名)
経口剤	エストロゲン単剤	E_2 CEE E_3	E_2 (ジュリナ) CEE (プレマリン) E_3 (エストリールなど)
	エストロゲン / プロゲステロン配合剤	CEE/MPA, E_2 /NETA, E_2 /DRSP, E_2 /LNG, E_2 /GTD, E_2 V/DNG, E_2 V/LNG, E_2 V+ E_2 V/CA	E_2 /LNG (ウェールナラ)
経皮剤	エストロゲン単剤	E_2	E_2 (ル・エストロジェルなど)
	エストロゲン / プロゲステロン配合剤	E_2 /LNG E_2 /NETA	E_2 /NETA (メノエイド)

E_3 : エストリオール CEE: 結合型エストロゲン CA: 酢酸シプロテロン MPA: 酢酸メドロキシプロゲステロン NETA: 酢酸ノルエチステロン
DRSP: ドロスピレノン GTD: ゲストーデン E_2 V: 吉草酸エストラジオール DNG: ジエノゲスト

を踏まえて、女性のヘルスケアで重要なテララーメード医療を実践するために、現時点では症例に応じて両者を上手く使い分けるのが肝要であろう。

おわりに

表に示したように、欧米の E₂ 関連製剤における E₂ 含有量や製剤

の形態をみると、多種多様な製剤が発売されており、この領域がいかに活発であるかがわかる。一方、日本では HRT を行う最低限の製剤は存在しているが、テララーメード医療を実践するにはまだまだ改善の余地がある。女性医学が真に女性のヘルスケアを担い、女性の健康に寄与するためには、エストロゲン製剤を上手に使う知恵が必要であり、これからも E₂ 薬剤の開発や改良がより一層進むことを願っている。

編集後記

昨年秋の第25回日本更年期医学会で、本会の名称が「日本女性医学学会」となり、1年が経過しようとしています。苛原先生も述べられている様に、女性のトータルヘルスケアを担当する医学としての「女性医学」の重要性が広く認知されつつあります。女性の一生はエストロゲンに彩られ、エストロゲンをどのように使いこなすかが「女性医学」といっても過言ではありません。その

ようなことから、今回は主にエストロゲンを中心としたホルモンに関する特集になりました。

野出先生から、心筋細胞におけるエストロゲン受容体が発見され、種々の基礎研究から心血管系や心筋細胞により選択的なSERMが開発され臨床応用が期待されること、野崎先生から、黄体ホルモンとしてドロスピレノンが含まれ24日実薬4日休薬レジメンである新しいヤーズ配合錠の月経困難症に対する有用性をご紹介いただきました。

小松先生から、性交痛に対するエストロ

ゲン局所療法のみでなく、その他の薬物療法や心理的援助の必要性について解説いただきました。丸山先生は、更年期女性の食行動異常はストレスが関与しており、ストレスの解消とともに気軽に話し合える仲間づくりの重要性を指摘されています。

女性の生涯にわたる広い「女性医学」の中から、『若さを保つ女性医学の最前線』をメインテーマとして平成24年2月5日に第17回日本女性医学学会ワークショップ(可世木久幸実行委員長)が横浜で開催されます。多くの皆様のご参加をお待ちしています。

(編集担当 倉林工 2011年8月13日記)

2011年9月発行



■ 発行／日本女性医学学会 ■ 編集担当／倉林 工

■ 制作(連絡先)／株式会社 協和企画 メディカルコミュニケーション本部
〒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