



# 日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.24 No.2 Jan. 2019

## 人生 100 年時代における女性の長生きリスク

わが国の女性は世界有数の長寿で、90歳に到達する人は2人に1人もおり、人口推計によれば2015年に50歳だった人の10人に1人は100歳まで生きる人生100年時代を迎える。さらに健康寿命も世界一であり、直近の数年間の健康寿命の伸びは生命寿命の伸びを上回り、一見長生きリスクを克服しつつあるように見える。しかし、不健康期間は男性よりも3.5年も長い。長生きリスクにさらされ、介護する人の70%が女性である一方、介護される人の70%以上が女性であるという現実がある。

女性の介護要因はロコモである骨折・転倒・関節疾患が29.4%、認知症と高齢による衰弱であるフレイルが32.1%とロコモとフレイルに集約され、合わせて61.5%を占める。介護を受ける契機は、立ち上がり、歩行が不安定になったり、できなくなることにより、排泄・入浴・着替え・食事の順で介助を受けることになる。

## ロコモにおける骨粗鬆症とサルコペニア

ロコモとは運動器の障害による要介護の状態や要介護リスクの高い状態を指し、その構成要素は骨粗鬆症、筋肉減少症(サルコペニア)、変形性関節症などである。構成要素の中核をなすものは骨粗鬆症であるが、骨量の減少と骨質の劣化に加えて、脊椎機能の低下やサルコペニアが合併すると易転倒性となり、骨粗鬆症の骨折と転倒にも筋力の低下であるサルコペニアが関与する。

地域在住高齢者における定期的運動習慣の死亡率に及ぼす影響因子について、定期的運動習慣の有無は有意性がなく、男女共通の因子としては歩行速度が、男性では握力と年齢が、女性ではアルブミン値が死亡に影響するという<sup>1)</sup>。この結果から死因の1つにサルコペニアが示唆される。

サルコペニアとはギリシャ語のSarco(筋肉)とPenia(減少)からなる造語で、1989年Rosenberg<sup>2)</sup>によって提唱された。2010年にEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSO)により「筋量と筋力の進行性かつ全身性の減少に特徴づけられる症候群で身体機能障害、QOL低下、死亡リスクを伴うもの」と具体化された<sup>3)</sup>。2014年には日本も参加したAsian Working Group for Sarcopenia(AWGS)により、アジア人を対象とした診断アルゴリズムが発表された<sup>4)</sup>。ヨーロッパとアジアの診断基準をみると、歩行速度は同じであるが、握力および骨格筋量指標(kg/身長<sup>2</sup>)は男女ともアジア基準が低い。わが国では日本サルコペニア・フレイル学会がアジア基準を採用し、サルコペニア診療ガイドライン2017年版<sup>5)</sup>が作成された。このサルコペニアの診断基準は世界の各団体において統一性がないが、EWGSOおよびAWGS、さらには日本では四肢筋量の減少、筋力(握力)と身体機能(歩行速度)の低下の3指標の把握は必須としている。

## ロコモとフレイルとの関係

フレイルとは加齢とともに心身の活力(例えば筋力や認知機能等)が低下し、生活機能障害、要介護状態、そして死亡などの危険性が高くなった状態である。元々は2001年、Fried<sup>6)</sup>が①体重減少、②自己倦怠感、③筋力の低下、④歩行速度の低下、⑤身体活動量の低下による身体機能の表現型によって定義した。フレイルには転倒・寝たきりの身体的フレイルのみならず、認知機能が損なわれ抑うつとなる精神・心理的フレイル、さらには独居や経済面等の社会的フレイルをも含む多面的なものであり、これらは負のスパイラルとなる(図)。

## 人生100年時代に向けた女性医療における新たなミッション



国際医療福祉大学臨床医学研究センター教授  
山王メディカルセンター・女性医療センター長

太田博明

### ～ロコモは身体的フレイルの中核をなす運動器障害である～

フレイル(高齢者の虚弱)



図 ロコモとフレイルの関係

最近、わが国の歯科領域や地域包括ケアの実践編である柏スタディ<sup>7)</sup>から、フレイルは社会性の低下から始まり、歯科口腔機能における当初は軽微な虚弱であるオーラルフレイルが身体への大きな虚弱化への入り口となるため、早期発見と早期介入が不可欠であることが判明した。図に示すように骨粗鬆症とサルコペニア

に代表されるロコモと認知症が包含されており、骨格筋と骨との相互関連(筋・骨連関)が臨牀的にも重要な新しい研究分野として関心が高まっている。人生100年時代を迎えて、ロコモとフレイルへの取り組みは女性医療の新たなミッションとなる。

### 参考文献

- 1) Suzuki Y, Kim H, Yoshida H: Long-term effects of regular sports practice on mortality among the elderly in a community -from a 14-year prospective study-. Int Sport Sci Net Forum(Abst): 9-10, 2009
- 2) Rosenberg IH. Summary comments: Epidemiological and methodological problem in determining nutritional status of older persons. Am J Clin Nutr 50: 1231-123, 1989
- 3) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 39(4): 412-423, 2010
- 4) Chen LK, Liu LK, Woo J, et al; Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 15(2): 95-101, 2014.
- 5) 日本サルコペニア・フレイル学会, 日本老年医学会, 国立長寿医療研究センター: サルコペニア診療ガイドライン2017年版
- 6) Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56(3): M146-156, 2001.
- 7) 『柏スタディ』から見てきたもの; [http://www.city.kashiwa.lg.jp/soshiki/060200/p037870\\_d/fil/shiryou7.pdf](http://www.city.kashiwa.lg.jp/soshiki/060200/p037870_d/fil/shiryou7.pdf)

# 性同一性障害 (GID) 診療を取り巻く最近の状況

## —専門知識を持っておこうと思う方へ—



岡山大学大学院保健学研究科教授 / 岡山大学ジェンダークリニック医師 中塚幹也

### 性の多様性と性的マイノリティ

性を決定する要素は多様である。身体の性のほかにも、性の自己認識(性自認、心の性)、性的指向(好きになる性)、割り当てられた性(戸籍や保険証などの性別)、性別表現(服装や髪形などによる表現)、性役割(男性として、女性としての役割)などの要素がある。これらの要素のいずれかが多数派と異なる人々は「性的マイノリティ」と呼ばれる。

### 性同一性障害とは

性自認と身体の性とが一致しないトランスジェンダー当事者(Xジェンダーと呼ばれる性自認が揺れたり特定されなかったりする人々も存在する)のうち、医療的対応を希望する人々に用いる診断名として「性同一性障害(Gender Identity Disorder: GID)」がある。心の性は男性、身体の性は女性である female to male (FTM、トランスマン)と、心の性は女性、身体の性は男性である male to female (MTF、トランスウーマン)とに分類される。

GID当事者は、自身の身体の性を強く嫌い、反対の性に強く惹かれた心理状態である「性別違和感」を持つ。性別違和感とは、性自認と戸籍上の性別(割り当てられた性)とが一致しないことでも発生する。身体の性への違和感軽減には医療が、割り当てられた性への違和感軽減には社会制度や市民の意識の変化が必要になる。

### 名称では脱病理化が…

アメリカ精神医学会のDSM-5では、GIDはGender Dysphoria(性別違和)に変更された。世界保健機関(WHO)の死因や疾病の国際的な統計基準であるICD-11の最終案(2018年6月)ではGender incongruence(性別不適合との和訳案)に改称され、分類も「精神障害」から「性の健康に関する状態(病態)」の章に移動予定である。このように、名称上、障害、疾患というニュアンスを弱めている。

### ジェンダークリニックでの治療

GIDの診療は、精神科医、産婦人科医、泌尿器科医、形成外科医などの医師、看護スタッフ、臨床心理士などからなる医療チーム「ジェンダークリニック」で行われる。心の性を身体の性に合わせる治療は無効で、無理に行うとうつや自殺につながるため、身体の性を心の性に近づける治療が行われる。

精神科医は、本人や家族から、現在の状態や成育歴を聴取し、性自認(心の性)を確定し、治療のコーディネートをすすめる。産婦人科医や泌尿器科医は、診察や画像診断、血液検査により身体の性(生物学的性)を確定し診断に関与、ホルモン療法や、形成外科医とともに手術療法を行う。

### GIDの保険適用の動き

GID(性同一性障害)学会は、2009年、厚生労働大臣へ「FTM当事者に対する子宮・卵巣摘出術」に対する保険適用の要望書を提出した。その後は、日本精神神経学会、日本産科婦人科学会、日本泌尿器科学会、日本形成外科学会の4学会と協力し、手術療法やホルモン療法への保険適用の要望書を提出してきた。一方で、安全で有効な治療を目指して認定医制度を設けた。このような環境整備の後、2018年度の診療報酬改定において、GIDに対する手術療法への保険適用が認められた。

しかし、ホルモン療法は、依然として自費診療のままである。このため、同じGIDという病名に対して、一連の治療としてホルモン療法と手術療法が行われる場合には混合診療となるため、手術療法も自費診療とせざるを得ない状況である。ホルモン療法は、手術前の望む性での生活(Real life experience: RLE)の状況を確認するためには重要であり、保険適用に向けて活動を継続している。

### 診療拠点や専門スタッフの不足

現時点では、全国のジェンダークリニックは10施設にも満たず、地域格差も見られている。2017年以降、医師や看護師の国家試験の中で「性同一性障害」が出題されているが、卒後に系統的に学ぶ機会は少ない。GID学会は定期的に研修セミナー(エキスパート研修会)を開催し、専門的な知識を持つ医師、メディカルスタッフの養成を行っている。

ホルモン療法に関しては、地元の医療施設で行っているGID当事者は多い。女性医学の知識と経験を持った医師やメディカルスタッフの中にはすでにGIDへのホルモン療法を行っている方も多く、専門診療拠点とのさらなる連携が期待されている。

GID当事者が受診するときのトイレ、診察券、名前の呼び出しなどの課題も、わずかの配慮で解決可能である。熊本県では、医師会、看護協会等の医療団体や行政が協力して、内科、外科、その他の診療施設でも、トランスジェンダー当事者が受診しやすい配慮を行う取り組みが始まっている。

### 一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2018年11月30日で会員数3,631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。

一般社団法人日本女性医学学会  
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  
TEL 03-3263-4035  
FAX 03-3263-4032



# 更年期障害患者へのカウンセリング



埼玉県立大学大学院保健医療福祉学研究所／研究開発センター教授 飯岡由紀子

## はじめに

「看護師として更年期障害の女性にどのようなケアができるのか」を考え続けて18年が経過した。更年期障害患者へのケアは、薬物療法だけでなくトータルケアが重要であることは多くの書籍で目にしている。だが、それを実現することは並大抵なことではなく、いまだ課題は山積していると感じる。そんな中、トータルケアの一環として更年期外来でのカウンセリングを継続してきた。ここではその活動について紹介したいと思う。

## カウンセリングの対象

更年期は女性の人生における過渡期といえる。身体的な変化を契機に、改めて人生について問い直す人も多い。しかし、この体も心も不安定な時期に多様な症状に悩まされ、生活に支障をきたしているのが更年期障害の患者である。「暑ければクーラーつけたいけど、気持ちが落ち込むのはどうして良いかわからない」と患者の訴えがあるように、精神症状への対処に困る患者が多い。精神症状が強い患者の多くは、心理社会的要因の影響を強く受けている。高齢出産で無事にお子さんが生まれたが、産後うつから更年期障害へと移行し、更年期症状を抱えながら3歳のお子さんの子育てがつらいと訴える患者もいる。医療の発展、社会の変化により、更年期外来を受診する患者の背景は多様である。

更年期外来を受診する患者には、心理社会的要因を詳細に把握し、それぞれの状況に応じたケアが重要と考えるが、多忙を極める産婦人科外来で、それを実現するには人員確保などの課題が大きい。そこで、ケアニーズの高い更年期障害の患者に、個別性を重視したケアを提供するためカウンセリングを始めた。カウンセリングでは、精神症状が強い、介護などの心理社会的要因が強く影響している、ホルモン補充療法(HRT)を行っても症状の改善が認められないなどの患者が対象となる。

## カウンセリングの実際

「話を聴いてくれて良かった」「家族にも言えないことだから」と語る患者もいる。訴えに耳を傾け、話を受けとめることである傾聴はカウンセリングの基盤でもあり、更年期障害の患者には効果が高いと考えている。積極的傾聴を基盤とし、以下のことに留意してカウンセリングを行っている(図)。

### 1)現状理解を促し問題(ストレス)を明確にする

更年期障害の患者は、多彩な更年期症状に加えて関連要因も複雑に関与し、混乱していることも多い。抑うつや集中力低下などが相まって状況を論理的に考えることが難しいこともある。更年期障害の患者は、買い物に時間がかかる、喉元のあたりがゾワゾワする、友人との食事の約束が怖くてできないなど、日常生活の出来事を訴える。それらがどのような経緯で生じているのか、更年期症状と目の前の出来事とのつながりを説明すると、現状の理解を促し問題の明確化につながる。

更年期症状はストレスによって影響を受けやすいが、自分にとってどんなことがストレスになっているかを捉えられていない

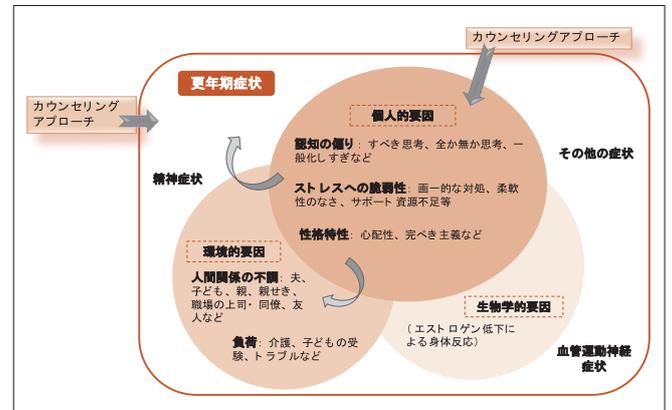


図 更年期障害患者へのカウンセリングアプローチ

ことも多い。語られたことを解釈したり、問題を捉えやすいように名前をつけたりすることで状況が理解しやすくなり、問題(ストレス)が捉えやすくなる。対話により患者が自分の問題(ストレス)を客観的に捉えられるようになると、対処できることとしてコントロール感が高まり、症状緩和の糸口につながることも多い。

### 2)生活改善や対人関係の取り方などのアドバイスを行う

問題(ストレス)に応じたアドバイスを行う。例えば、多重介護の場合にはサポート資源の見直しをして役割分担の整理をする。若い頃の生活を変えずに体の不調を抑圧しようとして自分のことを蔑ろにして疲弊している場合は休養を促す。イライラが強く家族に八つ当たりをしてしまう場合には、イライラ時の対処法(アンガーマネジメント)を指導する。威圧的な態度や依存的な態度の人とのつきあい方では、自分の思いや感情の伝え方をアドバイスする。その他、深呼吸やリラクゼーション法などを指導することもある。

以上のようにカウンセリングでは、主に更年期症状を緩和することと、個人の認識に働きかけていることが多い。

## カウンセリングの効果

カウンセリングは、HRTのようにエストロゲン低下に直接的に作用するものではないので、時間と効果が正の相関を示すものでもなく、効果は比較的弱く個人差が著しいといえる。だが、カウンセリングにより、抑うつや不安をはじめとした精神症状の軽減、QOLの改善などが期待でき、自己理解が深まることで自己コントロール感が高まり、ストレス対処能力が向上することが予測される。一方、これらの効果は研究的には立証されていない。海外では、カウンセリングプログラムによる効果が研究的に立証されている。

## おわりに

長年にわたり継続してきたカウンセリングであるが、自身の能力の限界もあり、その実態を文章で十分に表現できているとは言い難い。今後は、カウンセリングをわかりやすく伝えることと、その成果を立証して、トータルケアの発展につなげることが課題である。



乳がん罹患患者数は急激に増加しており、2014年の浸潤性乳がん患者は約7万9千人と、子宮がん、卵巣がんなど全婦人科浸潤がん患者数(約3万6千人)の2.2倍にのぼる。非浸潤がんを合わせれば、現在では年間10万人を超える女性が乳がん罹患していると考えられており、女性では最も多いがんである。しかも壮年期に罹患および死亡のピークがあり、社会的にも家庭的にも最も重要な年代である30～64歳の女性では部位別がん死亡のトップである。このように好発年齢もほぼ重なっていることを考えれば、産婦人科医が日常診察している妊娠、不妊症、月経異常、子宮筋腫、子宮内膜症、更年期などの患者の中に、検診すれば見つかる多くの乳がん患者がいれば見逃されている計算になり、産婦人科医が乳がん検診に参画する意義は大きい。

厚労省の指針で認められている検診方法はマンモグラフィのみであるが、高濃度乳房では感度が悪い。産婦人科では比較的若い女性を診る機会が多く高濃度乳房についての理解が必要である。本稿では、告知の問題など高濃度乳房への対応の現状について述べる。

## 乳房超音波検査と高濃度乳房

Kolbらの検討では、マンモグラフィの感度は、脂肪性および乳腺散在で98%および83%であるが、不均一高濃度64%、極めて高濃度48%と、高濃度乳房ではほぼ半数が見逃されるという結果であった。一方、超音波検査ではいずれも80%前後の感度を示し、両者の併用により、乳腺散在では100%、高濃度乳房でも94%と高い感度を示した。

わが国においても、超音波の有用性を検討したJ-STARTにおいて、高濃度乳房の多い40歳代におけるマンモグラフィ・超音波併用検診の感度は91.1%(マンモグラフィ単独:77.0%)、がん発見率は1.5倍(0.50% vs 0.33%)になることが示された。しかし死亡率減少効果が証明されていないことなどを理由に対策型検診への導入は見送られ、現在、問題点解決のための対策が進められている。

しかし高濃度乳房における超音波検査のベネフィットは明らかであり、30歳代の検診や、マンモグラフィと同時あるいは交互に実施するなど、対策型検診に超音波検査を導入する自治体も増えてきており、2015年時点で32%の自治体を実施している。

任意型検診においては、マンモグラフィによる死亡率減少効果のエビデンスがない40歳未満の女性に対し、またマンモグラフィを基本とする40歳以上の女性においても、利益・不利益を説明したうえで積極的な超音波検診の実施を勧めたい。

## 高濃度乳房の告知について

コネチカット州在住のナンシー・カペロさんは、毎年のマンモグラフィ検査と毎月の自己触診を欠かさなかったが、マンモグラフィ検診の6週後に腫瘤を指摘された。再検されたマンモグラフィにも所見はなかったが、超音波検査で2.5cmの乳がん(Ⅲc期)が見つかった(2004年)。何故マンモグラフィでがんが見つからなかったのか尋ねた答えが「高濃度乳房」であり、初めて聞かされた言葉だった。さらに彼女は、高濃度乳房の女性において、マンモグラフィ単独では感度が48%のところ超音波検査を併用することで97%に増加するという成績がすでに10年前に報告されていること、また高濃度乳房は乳がんのリスクファクターであるという研究が1970年代から行われていることを発見し、この「最高の秘密」は告知されるべきと考えて「Are you dense?」活動を始めることとなった。高濃度乳房告知法(Breast Dense Notification Law)は、2009年にコネチカット州で初めて成立し、同州では高濃度乳房の女性の超音波検査は保険でカバーされることになっている。同告知法は、2018年10月現在、全米50州中36州において成立している。

一方、わが国では日本乳癌学会、日本乳癌検診学会および精度管理中央機構から、対策型検診において乳房の構成を一律に通知することは時期尚早であるという提言がなされた(2017年3月)。理由として、高濃度乳房はあくまでも性状であって病気ではないこと、超音波検査など次のモダリティに死亡率減少効果のエビデンスがないこと、高濃度乳房の罹患リスクについてわが国では明らかでないことを挙げている。同時に、乳房の構成は受診者の個人情報であり通知を妨げるものではないとし、通知する場合は高濃度乳房に対する正しい理解が得られることが必要であり、国と関係団体が協力して方策を検討していくことを求めた。

それを受けて厚労省は、乳房の構成などについて正しく理解したうえで適正な検診を行うことを目的に、研究班が作成した資料「高濃度乳房について」を、都道府県、医師会、関係学会へ到達した(2018年5月)。現在、告知している自治体は13.5%(2016年度)と報告されているが、今後増えていくものと考えられる。

宮城県の報告では、40歳～70歳代までの61%、40歳代では85%が高濃度乳房である。また聖マリアンナ医大の調査では85%の女性が乳房の構成の告知を望んでいる。今後乳房超音波検査の希望者が増加することは必至であり、多数の産婦人科医の参画が望まれる。

# 子宮筋腫の発生メカニズムと期待される治療薬



慶應義塾大学医学部産婦人科学教室准教授 丸山哲夫

## はじめに

子宮筋腫（以下、筋腫）は、卵巣ステロイド依存性に増殖する子宮平滑筋細胞由来の良性平滑筋腫瘍であり、婦人科腫瘍の中で最も頻度が高い<sup>1)</sup>。無症状であることが多いが、筋腫の部位・個数・サイズによっては過多月経や圧迫症状を惹起し、また不妊症や不育症の原因にもなり得るなど、性成熟期にある婦人の quality of life に影響を及ぼす<sup>1)</sup>。治療を行う場合は、手術あるいは子宮動脈塞栓術などの侵襲的介入や薬物療法となる。薬物治療の基本戦略は、卵巣ステロイドの作用を軽減・抑制することである。

## 子宮筋腫の発生メカニズム

近年、筋腫の発生・進展メカニズムに関して2つの大きな進展がみられた。2007年にヒト子宮平滑筋組織の幹細胞が side population (SP) 特性を指標に発見されたことに続いて<sup>2)</sup>、SP 特性を有する筋腫細胞が筋腫の幹細胞であることが判明した<sup>3,4)</sup>。その後、卵巣ステロイドの作用点は、筋腫幹細胞ではなく、その周囲に存在する正常平滑筋細胞および筋腫非幹細胞などのニッチ細胞から卵巣ステロイド依存性に産生される WNT リガンドが、パラクラインに筋腫幹細胞に作用して CTNNB1-TCF のシグナル経路を活性化させ、幹細胞が増殖することにより筋腫が発生・増大する、という新しいメカニズムが見いだされた (図1)<sup>4,5)</sup>。

もう1つの大きな進展は、mediator complex subunit 12 (MED12) の遺伝子変異が、約70%の筋腫に存在することが報告されたことである<sup>6)</sup>。MED12 変異を導入したマウスの子宮で筋腫が多発することから、MED12 変異が筋腫の疾患責任変異である可能性が示された<sup>7)</sup>。今後はヒト細胞・組織での検証が待たれる。

子宮平滑筋幹細胞には MED12 変異がなく、筋腫幹細胞に変異が認められることから<sup>3)</sup>、最初に平滑筋幹細胞の MED12

に変異が生じることで筋腫幹細胞へと形質転換して、これがモノクローナルに増殖して MED12 変異を有する筋腫結節が形成される、というメカニズムが考えられている<sup>5)</sup>。

## 期待される治療薬

薬物治療の基本戦略である卵巣ステロイド作用の軽減・抑制には以前より GnRH アゴニストが用いられてきたが、近年、速効性、可逆性、簡便性の観点から経口 GnRH アンタゴニスト製剤 (elagolix, relugolix, OBE-2109) が開発された。わが国では、relugolix が近々上市される予定である。

筋腫の増大はプロゲステロン依存性でもあることから、選択的プロゲステロン受容体修飾薬 (SPRM) が有望な治療薬として注目を浴びている。以前にも海外において複数の SPRM が開発されたが、2010年代に入り ulipristal acetate (UPA) が筋腫縮小と過多月経改善に有効であることが報告され、現在欧州とカナダで用いられている<sup>1)</sup>。最近わが国でも UPA の治験が行われ、近々上市されると思われる。同様の薬剤である vilaprisan や proellex も開発あるいは治験中である。

一方、従来の治療戦略とは異なるアプローチとして、上述の筋腫発生・進展のメカニズムの新知見に基づいて (図1)、このメカニズムを標的とする治療薬の開発が期待される。有力候補としては WNT/CTNNB1 経路を阻害することが考えられるが、その阻害剤のひとつであるニクロサミド (国内未承認、駆虫剤) は実際に免疫不全マウスでのヒト子宮筋腫形成を抑制した<sup>8)</sup>。多くの WNT/CTNNB1 阻害剤が開発されており<sup>9)</sup>、これらを用いて筋腫幹細胞を根絶できれば、筋腫結節を消失させることも理論的には夢ではない。いずれにせよ、今後様々な新しい薬剤が開発されることで、侵襲的介入に代わる新たな治療選択肢がもたらされ、患者のニーズに合わせたより多様な対応が可能になる。

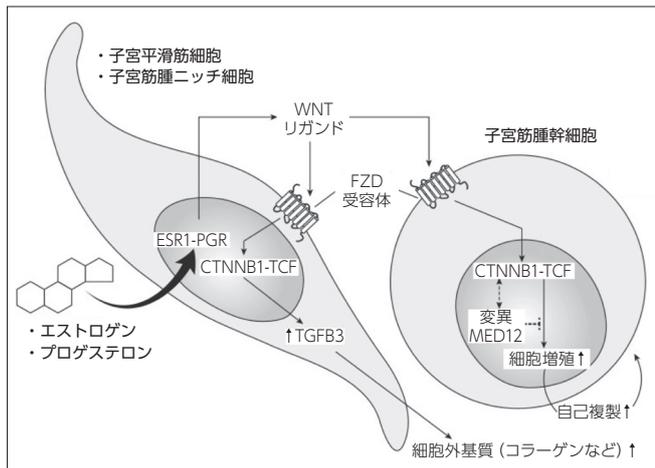


図1 子宮筋腫の発生・進展における筋腫幹細胞と WNT/CTNNB1 の役割 (文献5より引用)

## 参考文献

- 丸山哲夫: 別冊日本臨床新領域別症候群シリーズNo.2 内分泌症候群(第2版) II, 日本臨床社 2019, 印刷中
- Ono M, Maruyama T, Masuda H, et al: Side population in human uterine myometrium displays phenotypic and functional characteristics of myometrial stem cells. PNAS 104(47): 18700-18705, 2007
- Ono M, Qiang W, Serna VA, et al: Role of Stem Cells in Human Uterine Leiomyoma Growth. PLoS ONE 7(5): e36935, 2012
- Ono M, Yin P, Navarro A, et al: Paracrine activation of WNT/ $\beta$ -catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. PNAS 110 (42): 17053-17058, 2013
- Ono M, Bulun SE, Maruyama T: Tissue-Specific Stem Cells in the Myometrium and Tumor-Initiating Cells in Leiomyoma. Biol Reprod 91(6): 1-7, 2014
- Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al: MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. Science 334: 252-255, 2011
- Mittal P, Shin YH, Yatsenko SA, et al: Med12 gain-of-function mutation causes leiomyomas and genomic instability. J Clin Invest 125(8): 3280-3284, 2015
- Voronkov A, Krauss S: Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and small molecule inhibitors. Curr Pharm Des 19(4): 634-664, 2013

# 第1、第2、第4世代の LEP 製剤の使い分け



聖順会ジュノ・ヴェスタクリニック八田理事長・院長 八田真理子

## はじめに

月経困難症治療薬である低用量EP配合薬（Low dose Estrogen and Progestogen：以下LEP製剤）は、2008年にエチニールエストラジオール（以下EE2）と第1世代プロゲステンであるノルエチステロン（以下NET）を配合したルナベル<sup>®</sup>がはじめて登場した。それまでは、低用量経口避妊薬（Low dose oral contraceptives）を月経困難症や過多月経の治療目的として使用してきたこともあっただけに、同じ成分の保険治療薬として市場した功績は大きい。その後、2010年に第4世代のドロスピレノン（以下DRSP）を配合したヤーズ<sup>®</sup>が登場し、2018年秋には第2世代のレボノルゲストレル（以下LNG）配合のジェミーナ<sup>®</sup>が発売された。プロゲステロン作用を持つ合成プロゲステンは、第1世代から第4世代まで開発が進められてきた。LEP製剤ではDRSPが一番新しい成分である。私は臨床医としてこれらすべてのLEP製剤の臨床試験に携わっており、現在でも多くの外来患者に処方を行っている。今回、日常診療での経験を踏まえ、これらLEP製剤の使い分けについて私見も含め述べてみたい。

## 世代別プロゲステン製剤の特徴

LEP製剤に含まれるEE2は、プロゲステンの作用の発現・維持のため補助的役割を果たし、超低用量化が進んできた。月経困難症は、プロゲステン作用で子宮内膜の増殖を抑え症状を緩和する。その強さや特異性は以下の如く特徴があり、活性にも違いがある（表1）<sup>1)</sup>。さらに、表2にあくまで私見ではあるが、症状別LEP製剤の使い分けを示してみた。

表1 NETを1.0としたときの各種プロゲステロゲンのホルモン活性の相対的比較

	プロゲステロゲン活性	アンドロゲン活性
第1世代 NET	1.0	1.0
第2世代 LNG	5.3	8.3
第4世代 DRSP	0.6	0.0

プロゲステロゲン活性は、ヒト子宮内膜の空胞形成による  
アンドロゲン活性は、ラット前立腺重量を指標とした比較

表2 月経困難症患者が有する状態またはLEP投与後に生じた症状別LEP製剤選択の目安（私見）

	第1世代NET	第2世代LNG	第4世代DRSP
月経困難症	◎	◎	◎
月経不順	◎	○	△
PMS	△	△	◎
にきび	△	△	◎
むくみ	△	△	◎
頭痛	○	◎	△
うつ症状	◎	◎	△
40代（血栓リスクを考慮）	○	○	△
性交痛	○	◎	△
リビドー低下	○	◎	△

◎：積極的にすすめている ○：勧めている △：あまり勧めていない

## 1) 第1世代NET

NETは、エストロゲン作用とアンドロゲン作用をもつ。古くから機能性出血やカウフマン療法の治療として使われているため、月経が安定しない患者には、出血コントロールの効

果も期待できる。休業期間に消退出血がなくなることが多いのもNETの特徴で、EE2が20μgの超低用量でも変わらないと考えている。

## 2) 第2世代LNG

LNGは排卵抑制作用が非常に強く、アンドロゲン作用はあるがエストロゲン作用がないのが特徴である。アンドロゲン作用は、必ずしも女性にとって悪しものだとは考えにくい。女性にも性欲（リビドー）や活力は大切な要素であり、アンドロゲンはこれらに関わる重要な役割をもっている。さらにLNGはEE2と投与した際のプロテインSの低下が少ない<sup>2)</sup>ため、他のLEP製剤より血栓症発生リスクが低いこともBMJをはじめとする世界のBig journalで報告されている<sup>3,4)</sup>。発売から日が浅いためまだ長期処方できないが、周期法と連続投与法のどちらも選択が可能であり、今までの処方経験では不正出血もさほど多くなく、今後の処方のバリエーションの幅が広がることが期待される。

## 第4世代DRSP

DRSPはスピロラクトン誘導体で、水分排泄作用があることに加え、抗アンドロゲン作用を有するのが特徴である。にきびや多毛、むくみを抑え、PCOSやPMS症例にはファーストチョイスで処方を行っている。さらにフレキシブル処方が可能となり、出血に合わせて投与方法を変更できるようになった。一方で、妊娠の心配をする患者がいることは事実で、あえて周期法を選ぶこともある。

## 月経困難症に対する効果

実際にどのLEP製剤を使っても、成分では月経困難症の治療効果に差はなく、製剤そのものより投与方法の違いが効果に影響していたように思う。つまり周期投与方法よりも、不定期な出血があったとしても連続投与方法の方が痛みをよくコントロールでき、LNGのLEP製剤では、周期投与より連続投与が有意に疼痛改善効果を示すことをダブルブラインド試験により世界で初めて証明した。一方で、予期せぬ出血や妊娠の心配から、連続投与方法を嫌がる患者も存在するので、患者のニーズに合わせた投与方法で処方することが必要と考える。

## 漢方医学に学ぶLEP処方

漢方医学では、虚実（虚証・実証）は、体格や体力だけでなく患者の状態に応じて変わるものだという。特に月経困難症を訴える妊娠可能年齢の女性が、環境や精神状態によって体調が大きく変化する様は日常診療でもよく目にしている。また、年を重ねるごとに、体格や体質も変わりゆく女性も少なくない。私見ではあるが、はっきり区別できなくとも「虚証にはNEPかLNG」を、「実証にはDRSP」の処方が適していると考えている。LEP処方の際は、血圧や不正出血の有無、血栓リスクの問診に加え、患者の顔色や表情、声の質にも意識を向け、体質に合ったLEP処方を心がけたい。

## 臨床現場でのLEP製剤の変更例

PMSもあってDRSP処方を続けていた37歳の患者が、外

来の何気ない会話の中で「性交痛があり性欲も落ちて…」と口にしたことがあった。器質性疾患を否定し、NETに切り替えたところ次の来院時には改善していた。また、NET処方を続けていた23歳の患者は「にきびが増えてきた」とのことで、DRSPに切り替え改善を認めた。月経困難症治療としてただ漫然とLEP処方を続けるのではなく、このように外来では患者の小さな訴えにも耳を傾ける必要があることを実感した。

## おわりに

LEP製剤の種類が増えたことで、月経困難症に悩む女性の治療の幅が広がった。そのため、患者の体質やニーズに合ったLEP製剤を処方し、投与法を提案することが求められる時

代になった。女性のQOL向上のために、安全かつ的確にLEP製剤を使いこなしていこうと考えている。

## 参考文献

- 1) Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al: Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 46 Suppl 1: S7-S16, 2003
- 2) van Vliet HA, Bertina RM, Dahm AE, et al: Different effects of oral contraceptives containing different progestogens on protein S and tissue factor pathway inhibitor. *J Thromb Haemost* 6(2): 346-351, 2008
- 3) Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al: Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Sep 12; 347: f5298. doi: 10.1136/bmj.f5298
- 4) Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, et al: Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. *BMJ*. 2016 May 10; 353: i2002. doi: 10.1136/bmj.i2002

## 編集後記

「平成最後の」という接頭語を最近よく耳にしますが、ニューズレターも24巻が平成においては最後となり、今回第2号の発行となりました。本号にて太田博明先生には、人生100年時代に向けた女性医療における新たなミッションのテーマで、女性の介護要因の多くを占めるロコモとフレイルについて、ロコモの構成要

素である骨粗鬆症と転倒におけるサルコペニアの関与やロコモと身体的フレイルとの関係を解説して頂きました。中塚幹也先生には、性同一性障害診療を取り巻く最近の状況について定義や治療とともに、問題点として診療拠点や専門スタッフ不足について解説を頂きました。飯岡由紀子先生には更年期患者へのカウンセリングについて、その対象、実際および効果について解説して頂きました。鎌田正晴先生には乳がん検診 up-to-date のテーマで、「高濃度乳房」における超音波検査の

有用性と告知に関する現状について解説を頂きました。丸山哲夫先生には子宮筋腫の発生メカニズムと期待される治療薬について、発生・増大にかかわるWNT/CTNNB1経路とその阻害薬に関する解説を頂きました。八田真理子先生には、第1、第2、第4世代のLEP製剤の使い分けについて、月経困難症の治療効果には差はないが、患者さんのニーズや症状別の製剤選択について解説して頂きました。

(編集担当 橋本 和法 2019年1月8日記)

2019年1月発行



■ 発行／一般社団法人 日本女性医学学会 ■ 編集担当／橋本 和法  
■ 制作(連絡先)／株式会社 協和企画  
〒105-8320 東京都港区虎ノ門1-10-5  
TEL : 03-6838-9219 FAX : 03-6838-9222  
■ 発行協力／あすか製薬株式会社