



日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.26 No.2 May. 2021

はじめに

この度、第36回日本女性医学学会学術集会を担当させていただきます大阪大学の木村でございます。会期は本年11月6日(土)7日(日)。場所はJR大阪駅直結のグランフロント内コングレコンベンションセンターでございます。

例年なら、まだ冬には程遠い暖かな秋の大阪をお楽しみください。とお誘いしたいのですが、新型コロナウイルス感染症による行動制約がどのようになるかが読めません。基本は現地開催として、WEB視聴も可能なハイブリッド開催を考えております。開催方式は学会ホームページなどで随時ご連絡いたしますので、どうか多数の皆様のご参加をお待ち申し上げます。また、本来でしたら〇〇でおもてなし、ということになるのですが、この感染症の最大の拡散リスクが大人数での飲食に伴う会話、なので、旧来の会食文化である総懇親会は取りやめました。

コロナのような呼吸器系RNAウイルスの大流行は全国民の20～30%が罹患したら終息するものだと思います。今後ワクチンの重症化予防効果に期待しつつ、罹患患者数抑制のためにどこまで社会活動を抑制するのにかんする国民的合意ができるまで、今以上の制約が必要になるかもしれません。どのような事態にも対応できるような態勢で学術集会開催に臨みたいと考えております。

学会プログラム

テーマを、「女性医学：女性の健康の総合的門番」といたしました。私にとって、故水沼英樹前理事長が主導された更年期学会から女性医学学会への大転換の印象は非常に強いものでした。更年期、老年期女性の医療はもちろんのこと、女性のための総合的な医療に関する知識吸収の場に加え、あらたな健康戦略研究の発表の場となる学術集会を目指したいと思っております。そのためには一般演題へ、多数の会員の皆様からご応募いただくことが不可欠です。ぜひ、会員の皆様方の貴重な経験や、新たなエビデンスをご発表くださいますようお願いいたします。

招請講演として元大阪府知事、元大阪市長の橋下 徹氏に、医療界への期待やこれから求められる方向性を語っていただく予定です。ご存じの通り、弁舌鋭い論客です。少子高齢化社会に向かって我々が何をすべきかのヒントを頂けるものと楽しみにしています。

特別講演としてReproductive healthを世界の女性に広げ

るためにJICAなどの様々な事情に参加され、FIGO Awards in Recognition of Women Obstetrician/Gynecologists受賞者でもある藤田則子先生のお話を伺います。

日本専門医機構の共通講習として、医療安全講習は規制と規則の医療安全ではなく、組織の自立性とレジリエンス(復元力)を活かす医療安全を主導してくださっている中島和江先生(大阪大学医学部附属病院中央クオリティマネジメント部招へい教授)にお願いしました。

倫理講習は、生命科学で進歩的なことの実践をせぬまま議論を続けることが倫理だ、という勘違いが起こりがちな日本で、どのような条件があれば科学の進歩が社会に受け入れられるのか、そのために我々は何をすべきかを追求しておられる、ご

自身も分子生物学で学位を取られた加藤和人先生(大阪大学医の倫理と公共政策学教授)にお願いいたしました。

このお二方は私が阪大病院病院長時代に大変お世話になり、今も前を向く医療安全、前を向く医学倫理を主導する活躍をしておられます。目からうろこの話となるものと楽しみにいたしております。

現若槻理事長のご指導のもと大きく発展している本会の礎を作られたのは、故水沼英樹弘前大学前教授であります。特別企画として、水沼先生とゆかりの深い蓮尾 穰先生、樋口 毅先生、岡野浩哉先生、若槻明彦先生にご登壇いただき、水沼先生を偲んで、というテーマでのご講演をいただきます。昔

の話に加えて、未来志向の水沼先生のご遺志を受け継がれて教育・研究・診療を続けておられる先生方ならではのご発表を伺いたいと思います。

更にタイムリーな研究を若手の先生に発表していただくシンポジウムや産婦人科医に必要な乳がん検診を学ぶセミナー、骨粗しょう症研究会なども準備しております。

おわりに

学術集会は「前年やっているから」行われてきましたが、コロナ禍はその意義を再考する機会を与えました。「(その道のプロである)医療者を納得させられないで患者を納得させることはできない。」という名言があります。一般演題で発表し、会員と討論し、納得してもらう事の繰り返しは医療の向上につながる、と世界の医療者が認めたから世界中で学術集会が行われて来たのだ、と改めて確信しました。5月13日～6月10日が一般演題申込期間です。どうか、ふるって申し込みをいただき、活発な発表・討論をいただきますよう、お願い申し上げます。

第36回日本女性医学学会 学術集会にあたって



大阪大学大学院医学系研究科
産科学婦人科学教室 教授

木村 正

女性の活躍とワーク・ライフ・バランス



女性クリニック We! TOYAMA 代表・富山県議会議員 種部恭子

少子高齢人口減少社会における女性活躍の意義

日本の人口は2008年以降減少に転じ、今後100年で人口規模は約半分に、先進国中最も早く高齢化率が上昇する。社会の担い手として、性別、国籍、人種、年齢、障がいなどにかかわらず、多様な人材が持てる力を最大限発揮できなければ、生き残る道はない。

国が真っ先に目をつけた政策が「男女共同参画」である。男女平等を目指したわけではなく、いわゆるM字カーブのくぼみの部分である女性の潜在労働力を掘り起こす、労働力の量の確保が目的だった。

しかしすでにM字カーブは、女性労働力率が高い高福祉国の水準に追いつきつつある。そこで次に目をつけたのが、労働力の質の向上によるイノベーション、つまり、女性の活躍推進によるGDPの上昇だ。男女格差が見える化した世界経済フォーラムのジェンダーギャップ指数(GGI)において、日本はOECDで最低の120位。言い換えれば、意思決定の場における女性の参画が少なく、伸びしろがあるということだ。女性の労働力率が5%上昇すればGDP比約1.5%(約7兆円)の付加価値が創出されると試算されているが、実は女性の労働力率上昇以上に、女性の活躍による掘り起こしの効果はさらに大きいと推定されている。

2016年、女性活躍推進法が成立し、企業に対して女性の登用や男性の育児参加の推進など、行動計画策定が義務付けられた。実際、官民ともに女性の管理職比率は上昇傾向にあり、活躍する女性のロールモデルの姿も見え始めた(図1)。

しかし女性が等身大に評価される風土にはまだ遠く、何かを犠牲にしたり、何かを諦めたりしなければ、女性の自己実現が難しいのが現実である。

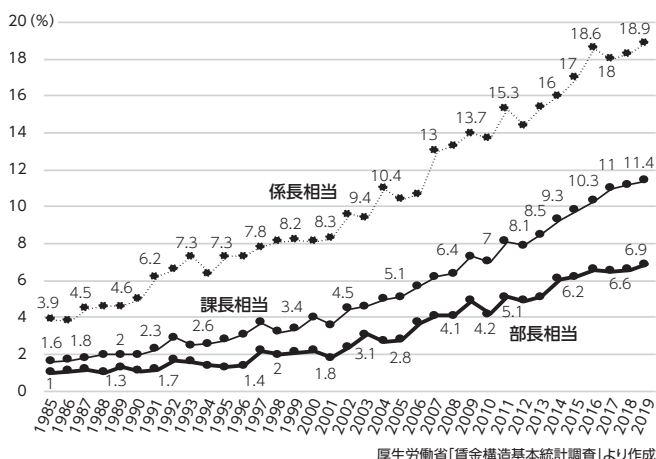


図1 民間企業管理職における女性割合の上昇

ワーク・ライフ・バランスの「イロモノ扱い」は労働生産性の損失

女性のキャリア形成に重要な時期と、医学的に妊娠・出産に適した年齢は、一致している(図2)。

「卵子の老化」という言葉が報道されて以来、多くの女性が加齢による妊孕性の低下を意識し始めた。しかし、現実にはキャリアを取るか、ライフプランを取るか、個人が悩み、葛藤し、トレードオフを迫られている。筆者を含め妊活を担っている産婦人科医たちは、日々の外来診療で「私、将来妊娠

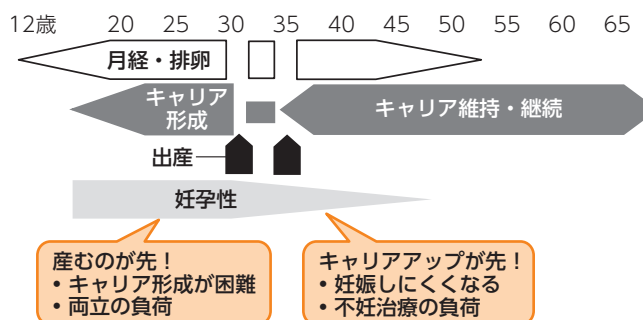


図2 妊孕性とキャリアのトレードオフ

できますか?」という女性たちの葛藤の声を聴いてきた。

この葛藤と躊躇が、女性が存分に活躍しようとする意欲を削いでいる。

GGI 120位の日本においては、当事者性が低い高齢男性が社会風土の主軸を形成しているため、「子持ち」イコール「仕事の質が低い」というアンコンシャスバイアスが根強い。したがって先に子どもを持つ選択をした女性は、家庭役割による時間的制約で「二流の労働力」として扱われがちである。一方、望んだかどうかにかかわらず結婚や子どもを持つ選択を先延ばしした女性は、妊活に専念するとは言い出しにくい立場に追い込まれる(図3)。

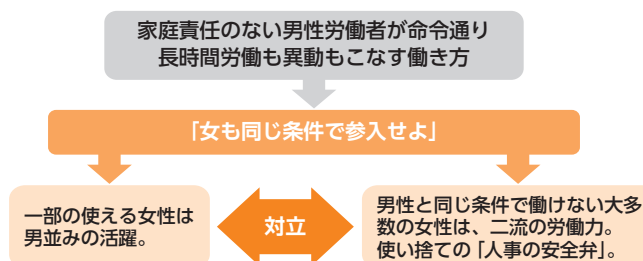


図3 ワーク・ライフ・バランスのイロモノ扱いによる対立

生活と仕事の「二足のわらじ」は「パラレルキャリア」であり、相乗効果を生むものだが、ワーク・ライフ・バランスをイロモノ扱いする組織では、多様な価値観を分断し対立を生む。この損失は非常に大きい。

女性に活躍を躊躇させないために

女性活躍を推進する目的は「人口減少社会における持続可能性」である。つまり、子を持つことへの葛藤でキャリアを躊躇させたり、アンコンシャスバイアスが子を持つ希望や労働意欲を削ぐのは、女性活躍推進の効果を打ち消すほど大きな損失だ。

男性の育児参画によるイーブンな負担は、男性が当事者性を持ち、子育てを経験値にする「パラレルキャリア」の一型だ。図3のような対立構造を生みにくい組織づくりにも貢献する。

新型コロナウイルス感染症により、上昇志向から持続可能性へと人々のマインドセットが変わった。ワーク・ライフ・バランスがイロモノではない位置づけになった今こそ、女性活躍を政策の真ん中に置く大きなチャンスだ。我々は女性の健康のプロフェッショナルとして、その健康とライフプランを支えながら、背中を押す責務がある。

オレキシンの睡眠医療



筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 教授 神林 崇

オレキシン

オレキシン (orexin) は、1998年に異なる2つのグループが発見した神経ペプチドである^{1,2)}。オレキシンA (orexin A) とオレキシンB (orexin B) の2つのイソペプチドが存在し、このうち安定した構造を持ち脳内での半減期・作用時間の長いオレキシンAが臨床的に重要とされる。過眠症の検査項目の1つに脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 中のオレキシンA濃度測定があり、低値 (110pg/ml以下)、中間値 (110pg/mlを超え200pg/ml未満)、正常値 (200pg/ml以上) に区分し診断の一助としている。

ナルコレプシー

ナルコレプシー (narcolepsy) とは、日中の過剰な眠気を主症状とする中枢性過眠症の代表的疾患である。特徴的な随伴症状として、情動によって誘発される突然の筋緊張喪失 (情動脱力発作)、睡眠と覚醒の移行期に生じる一過性の全身の脱力症状や鮮明な夢様の体験 (睡眠麻痺・入眠時幻覚)、および夜間睡眠の分断が挙げられる。マウス³⁾やイヌ⁴⁾においてオレキシン受容体異常によるナルコレプシー発症が確認され、さらにヒトナルコレプシー患者のCSFオレキシンA濃度を測定したところ大多数が定量限界以下であることも判明した⁵⁾。そのため現行の睡眠障害診断基準である「睡眠障害国際分類第3版」 (International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition: ICSD-3) ではCSFオレキシンA濃度を中枢性過眠症診断の中核としている⁶⁾。ナルコレプシーは症状や検査所見によりタイプ1 (NT1)、タイプ2 (NT2) に分類されており、CSFオレキシンA濃度の低下がみられるケースはNT1と診断される⁶⁾。図に各種過眠症におけるCSFオレキシンA濃度を示す⁷⁾。NT1においてCSFオレキシンA濃度が低下する機序は不明であるが、自己免疫によるオレキシン産生神経細胞の破壊が原因であるという仮説が有力となっている。現在ナルコレプシーの根治療法は確立しておらず、対症療法が中心である。

オレキシン受容体拮抗薬・阻害薬

NT1の大部分はオレキシン欠損型である。したがって、オレキシンの補充あるいはオレキシン受容体の活性化がNT1の治療として有効であると考えられる。近年、選択的オレキシン2受容体作動薬TAK-925⁸⁾、TAK-994⁹⁾が発見され、TAK-

925は現在治験が行われている。また、オレキシンは覚醒状態の維持に関与しているため、オレキシン受容体を遮断する事によって覚醒を抑制し睡眠状態に移行させる睡眠薬が開発された。現在、スボレキサント・レンボレキサントの2種類がオレキシン受容体拮抗薬として上市されている。

睡眠医療におけるオレキシンの測定

上述のように現在オレキシンはCSFで測定されており、血液や尿などCSF以外の検体を用いた測定技術は確立していない。また現在のスタンダードであるラジオイムノアッセイは高い精度でオレキシンを測定できるが、放射性物質を使用するため専用の施設・設備を必要とするなど簡便な測定方法とは言い難い¹⁰⁾。そのためオレキシンを一定以上の規模で継続的に測定している施設は世界でも少なく、現時点では筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構・ローマ大学 (イタリア)・メイヨークリニック (米国) の3カ所のみとなる。

おわりに

ICSD-3においてCSFオレキシンA濃度測定が診断基準に組み込まれた事は、ナルコレプシーをはじめとする中枢性過眠症の早期発見・早期治療に大いに貢献した。脳脊髄液オレキシンA濃度の測定に関する依頼等については、筆者までご連絡いただきたい (コラム)¹¹⁾。

【コラム：脳脊髄液中オレキシンA濃度測定】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構では、医療関係者・研究者からの依頼による脳脊髄液中オレキシンA濃度測定を無料で行っている。詳細は下記を参照していただきたい。

・筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 Human Sleep Lab
「脳脊髄液中の睡眠・覚醒関連物質であるオレキシン等の測定研究」

(QRコードからアクセス、または「つくば オレキシン 測定」で検索)



本稿の共著者

小野太輔 (スタンフォード大学 睡眠・生体リズム研究所)

参考文献

- 1) Sakurai T, et al: Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 92(4): 573-585, 1998
- 2) de Lecea L, et al: The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(1): 322-327, 1998
- 3) Chemelli RM, et al: Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 98(4): 437-451, 1999
- 4) Lin L, et al: The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 98(3): 365-376, 1999
- 5) Nishino S, et al: Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 355(9197): 39-40, 2000
- 6) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014
- 7) 神林 崇, 他: 視床下部病変によりオレキシン神経障害を来した2次性過眠症8例の検討. *脳と発達* 38(5): 340-345, 2006
- 8) Yukitake H, et al: TAK-925, an orexin 2 receptor-selective agonist, shows robust wake-promoting effects in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 187: 172794, 2019
- 9) Kimura H, et al: A novel, orally available orexin 2 receptor-selective agonist, tak-994, ameliorates narcolepsy-like symptoms in narcolepsy mouse models. *Sleep medicine* 64: S199, 2019
- 10) Ono T, et al: Measurement of cerebrospinal fluid orexin-A (hypocretin-1) by enzyme-linked immunosorbent assay: A comparison with radioimmunoassay. *Psychiatry and clinical neurosciences* 72(11): 849-850, 2018
- 11) 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 Human Sleep Lab. 脳脊髄液中の睡眠・覚醒関連物質であるオレキシン等の測定研究. Available from: <https://wpi-iiis.tsukuba.ac.jp/uploads/sites/2/2019/12/88d127e5d7ac2432e214a2e0826662db.pdf>. (参照日: 2021年3月28日)

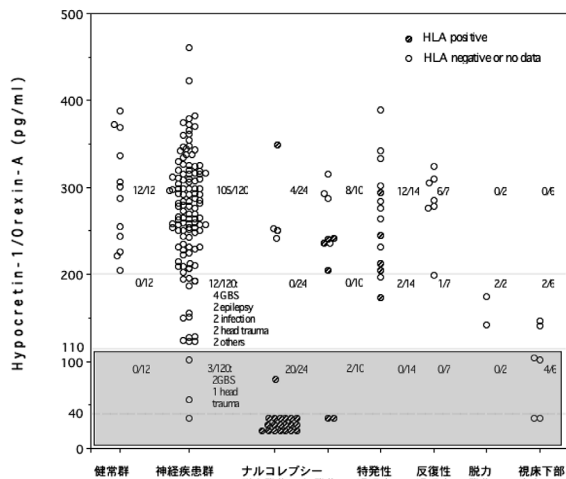


図 過眠症におけるCSF オレキシンA 濃度 (参考文献7を改変)

網掛けされている部位がCSFオレキシンA低値 (110pg/ml以下) であり、ナルコレプシー (脱力発作 +/-)、神経疾患、および視床下部病変の症例が含まれる。ICSD-3公表以前の研究であるため疾患分類は現行と異なり、ICSD-3では過眠症状を伴うCSFオレキシンA低値例は全てNT1と診断される (「身体疾患によるNT1」を含む)。



はじめに

女性の便秘有症率は一般に男性より高いことが知られており、平成28年国民生活基礎調査によると便秘有訴率は女性4.57%、男性2.45%である¹⁾。背景として、女性は男性に比し食事量や筋肉量が少ない、また若い世代では月経前のプロゲステロンによるもの、更年期世代ではエストロゲン低下による自律神経の乱れなど複合的な要因が考えられる。また2次性便秘症として、甲状腺機能低下症、うつ病などの疾患を有する場合やカルシウムブロッカー、抗コリン剤内服など薬剤性にも注意を要する。

これまでに女性の便秘症とヘルスケアに関していくつかの興味深い報告がある。機能性便秘症は過活動膀胱(OAB: over active bladder)との関連が認められ、OABの独立した予測因子であることが示されている²⁾。また米国の女性健康イニシアチブ観察研究で行われた閉経後女性7万人超を対象としたコホート研究では、便秘症が心血管イベントのリスク増加に関連し、また危険因子となることが示された³⁾。このように、女性の便秘症は生活の質を低下させるのみならず健康寿命への影響についても考慮されるものである。

便秘症と腸内細菌叢の多様性

腸内細菌叢の状態は腸内環境そのものといえる。ヒト1人の腸内には約3万種類、1,000兆個ほどの腸内細菌が存在するとされ、菌数や細菌種の多さすなわち多様性が高いほど良い腸内環境であり、菌種の割合は善玉菌2:日和見菌7:悪玉菌1が理想のバランスとされる。腸内細菌叢は体内代謝への影響を有し、消化器系外の各種疾患(生活習慣病、アレルギー、自己免疫疾患、精神疾患、がんなど)との関連も知られている⁴⁾。機能性便秘症患者の腸内細菌叢は健常者と比して多様性に欠くことが報告されており⁵⁾、腸内環境の悪化は便通の悪化にも関連する。

女性のエイジングによる腸内細菌叢の変化

これまで、エストロゲンと腸疾患リスクの低減について複数の報告がある。エストロゲンβレセプター(ERβ)は大腸に多く存在し、植物性エストロゲンの摂取は炎症性腸疾患や大腸がんのリスク低減に関与することが知られる。またエストロゲンはLipopolysaccharide (LPS) による腸管内の炎症を抑え、LPS産生のグラム陰性細菌の数を減らすなど腸内環境に様々な好影響を及ぼす^{4,6)}。このほか、腸内細菌叢の多様性は尿中エストロゲンレベルとの正相関が示されている⁷⁾一方で、肥満やBMI増加は腸内細菌叢の多様性と負相関も認められており⁷⁾、女性のエイジングによるエストロゲンの減少や体重増加は腸内環境の悪化、ひいては便秘症の慢性化や悪化の要因になり得ると考えられる。

腸内細菌叢の多様性と食習慣の関係

便秘症対策と同様に腸内細菌叢の多様性を保つためには、プロバイオティクス、プレバイオティクスの摂取が勧められる。また、筆者が実施した閉経後健常女性58例(平均56歳)

の腸内細菌叢と食習慣の関連調査から、腸内細菌叢の多様性に対し野菜類、きのこ類の摂取は総じて良い影響を強く認め、タンパク質として大豆食品、鶏肉、魚類の摂取、栄養素としてビタミンCやβカロテン、食物繊維などが良い影響を認めた(表)。さらに腸内細菌叢の多様性はエクオール産生能にも強い影響が認められた⁸⁾。また動物モデルによるイソフラボン食摂取は腸内乳酸菌の増加、多様性との関与が認められており⁶⁾、イソフラボン含有食材も腸内環境改善に有用と考えられる。

表 腸内細菌多様性に優位に関連する食習慣(文献8より一部改変)

食事調査: マイキンソー[®], BDHQ

食習慣	1週間以内 r (p-値)	1ヵ月間 r (p-値)	1日摂取量 (エネルギー調整値) r (p-値)
◇野菜			
大豆製品(発酵食品以外)	0.205 (0.049)		
淡色野菜		0.196 (0.049)	
緑黄色野菜	0.214 (0.039)		0.212 (0.022)
根野菜	0.239 (0.026)		0.237 (0.011)
きのこ類	0.279 (0.007)		0.192 (0.038)
◇海藻類	0.219 (0.035)		
◇果物	0.251 (0.013)		
◇肉と魚類			
鶏肉			0.194 (0.038)
骨付き魚			0.207 (0.033)
◇外食と飲酒			
和菓子			0.208 (0.036)
ラーメン		-0.230 (0.023)	-0.247 (0.010)
焼酎			-0.202 (0.045)
コーヒー			-0.218 (0.032)
◇調味料			
食塩			0.180 (0.046)
醤油			-0.207 (0.024)
◇栄養素			
ビタミンC			0.197 (0.029)
αカロテン			0.217 (0.016)
βカロテン			0.197 (0.029)
不溶性食物繊維			0.178 (0.048)

p 値 < 0.5 のみ表示 (p value for Kendall's tau-b tests)

さいごに

便秘症は多くの健康障害に関与することが示されている。便秘症改善について、薬物での適切なコントロールとともに腸内細菌叢の多様性を保つライフスタイルを取り入れ、トータルヘルスケアに繋げる意識づけも肝要であると考えられる。

参考文献

- 1) 平成28年国民生活基礎調査: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa19/index.html>
- 2) Estevam de Abreu G, Dourado ER, Novais Alves D, et al: Functional constipation and overactive bladder in women: A population-based study. Arg Gastroenterol 55(1): 35-40, 2018
- 3) Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, et al: Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. Am J Med 124(8): 714-723, 2011
- 4) Sekirov I, Russell SL, Antunes CM, et al: Gut microbiota in health and disease. Physiological Reviews. 90(3): 859-904, 2010
- 5) Tadashi Ohara: Identification of the microbial diversity after fecal microbiota transplantation therapy for chronic intractable constipation using 16S rRNA amplicon sequencing. PLoS One 14(3): e0214085. Doi:10.1371. 2019
- 6) Menon R, Watson SE, Thomas LN, et al: Diet complexity and estrogen receptor β-status affect the composition of the murine intestinal microbiota. AEM 2013; doi:10.1128/AEM.01182-13
- 7) Roberto F, Jianxin S, Fuhrman B, et al: Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study. J Transl Med 2012; doi: 10.1186/1479-5876-10-253
- 8) Yoshikata R, Khin ZM, Ohta H, et al: Diets, lifestyle habits, intestinal microflora and equol producer phenotype: baseline cross-sectional report of a placebo-controlled intervention trial. Menopause 26(3): 273-285, 2019

婦人科がんサバイバーへのHRT



杏林大学医学部産科婦人科学教室 学内講師 西ヶ谷順子

はじめに

がんサバイバーとは、がんが治癒した人だけを意味するものではなく、がんが診断された直後から、治療中の人も含めて、がんサバイバーと呼ばれている。婦人科がんサバイバーも増加しており、生命予後のみならず治療中・治療後の生活の質(QOL)への配慮や対応も必要であると考えられる。

婦人科がん治療による卵巣機能への影響

婦人科がんの治療により、卵巣機能が低下する可能性がある。日本癌治療学会がん診療ガイドラインでは化学療法および放射線治療による性腺毒性のリスク分類を示しているが、婦人科がんの治療に関する部分をみると子宮頸がんに対する骨盤放射線照射は高リスク(70%以上の女性が無月経となる)であり、卵巣がん・子宮頸がんに対するペバシズマブやシスプラチンを含むレジメンは中リスク(30~70%)とされている。

外科的閉経では手術により卵巣が摘出されるため、エストロゲン分泌が急激に低下し、そのため更年期症状が一挙に発現する可能性がある。また血管運動神経症状は術後6ヵ月から有意に増加し、骨密度は年間1~2%の減少といわれている。自然閉経と比べ、6~7%の減少を示したとする報告がある。

日本産科婦人科学会のJapan Postoperative Women's Health Studyでは、外科的閉経女性は2年間で高血圧発症、脂質異常症発症が有意に増加していることが示された。

予防的卵巣摘出患者のコホート研究では、45歳未満で両側卵巣摘出をして、かつホルモン補充療法(hormone replacement therapy: HRT)を行わなかった患者の寿命は有意に短いことがわかっている。

これらの報告によりエストロゲンの欠乏によって、女性の健康が損なわれることが明らかであり、外科的閉経になった場合は、ホルモン補充療法を行う意義と必要性があると考えられる。

子宮体がん術後のHRT

子宮体がんの基本術式としBSOがすすめられていることを考えると、BSOを施行された子宮体がんサバイバーは多く、治療後のHRTが必要となる対象であるが、子宮体がん術後のHRTは再発を増加させないとされている^{1,2)}。なお、子宮内膜間質肉腫ではHRTは禁忌である。

卵巣がん術後のHRT

現時点では、卵巣がん術後女性に対するHRTで再発率が上昇するという報告はみられていない^{3,4)}。また卵巣がん術後のHRTは全生存期間(overall survival: OS)を有意に延長させる可能性があり、乳がん、脳血管障害や心筋梗塞の発症リスクは有意差なく、無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)も変化させないという報告もある。

なお、顆粒膜細胞腫やセルトリ・ライディッヒ細胞腫などに対する術後HRTに対しては、施行を懸念する意見もあることに留意する。

子宮頸がん術後のHRT

・扁平上皮癌: 再発リスクにHRTが影響を与えないとされている⁵⁾。

・腺癌: 子宮頸部腺癌がエストロゲン反応性である可能性は否定されていない⁶⁾。ただ、全体として報告数が少ないため、エストロゲンが子宮頸部腺癌の発症の危険率を高めると結論することはできないとされている⁷⁾。

子宮頸がん治療後のHRTが再発リスクを上昇させるという報告はなく、子宮頸部腺癌治療後においても同様である。

治療方法

子宮摘出例においてはエストロゲンのみの投与となる。エストロゲン製剤は内服薬のほか、経皮剤も選択肢となりうる。肝臓初回通過効果のない経皮剤のほうが有害事象は少ないのでより推奨される。経皮剤も貼付剤やジェル剤などもあり、患者の好みで選択可能である。

卵巣がんや子宮頸がんではペバシズマブを使用する際は血栓のリスクが低い経皮投与を選択することが望ましいとされている。しかし、すでに血栓を認めている場合には、ホルモン補充療法は禁忌となるので注意が必要である。

また、子宮を摘出していない例(進行子宮頸がんに対する放射線治療や化学療法など)に対してはエストロゲン製剤に加え、黄体ホルモン製剤を併用する。

治療の開始のタイミングについては、外科的閉経患者のホットフラッシュの症状は術後6ヵ月から有意に増強するとされているため、術後1ヵ月過ぎ、術後6ヵ月以内からの開始が望ましいと考える。実際の臨床では補助化学療法後、放射線治療後など一通り治療が終わってからということになるだろうか。

治療中のフォロー

がんの治療中・治療後のフォローに加えて、HRT中のフォローを行う必要がある。血液検査(LDLコレステロールなど)による脂質代謝の評価やDXA法(腰椎・大腿骨近位部)による骨密度測定を行う。

おわりに

我々は、婦人科がんサバイバーが治療をしながら、治療が終わってもつらい症状と向き合いながら過ごしているということに対して配慮し、がん治療後もすこやかに過ごすために、HRTという方法もあることを知っておく必要がある。

参考文献

- 1) Shim SH, et al: Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. Eur J Cancer 50: 1628-1637, 2014
- 2) Barakat RR, et al: Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 24: 587-592, 2006
- 3) Guidozzi F, et al: Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. Cancer 86: 1013-1018, 1999
- 4) Mascarenhas C, et al: Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int J Cancer 119: 2907-2915, 2006
- 5) Singh P, et al: Hormone replacement after gynaecological cancer. Maturitas 65: 190-197, 2010
- 6) Lacey JV Jr, et al: Oral contraceptives as risk factors for cervical adenocarcinomas and squamous cell carcinomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 8: 1079-1085, 1999
- 7) Ploch E: Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. Gynecol Oncol 26: 169-177, 1987

HRT長期処方のコツ



牧田産婦人科医院 院長 牧田和也

はじめに

ホルモン補充療法(HRT)は、女性医学の根幹を成す治療法の1つとして、わが国においても30年以上にわたり施行されている。すでにHRTに関するガイドラインも作成され、2度の改訂を経て2017年度版¹⁾には、その施行に当たっての様々な留意点がQ&Aとして示されている。

しかしながら、HRTをいつまで継続するかすなわちHRTの長期処方に関しては、ガイドラインにおいても「HRTの継続を制限する一律の年齢や投与期間はない」¹⁾と記されているのみであり、そのため処方する医師により見解の相違がみられることをしばしば経験する。

そこで本稿では、HRTの長期処方に当たっての留意点ならびに長期処方を行うコツについて、私見を交えて述べてみたい。

HRT施行中の管理法

ガイドライン¹⁾では、HRT中の管理法として、以下のようない記載(抜粋)がなされている。

- 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。また、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、子宮内腔検査(子宮内膜細胞診または組織診)を行う。
- 2) 年に1~2回、HRTの継続について検討し、以下の検査を行う。
 - (a) 血圧、身長、体重の測定
 - (b) 血算、生化学検査(肝機能、脂質)、血糖
 - (c) (任意検査)血中エストラジオール(E₂)
- 3) 1年ごとに以下の検査を行う。
 - (a) 内診、経腔超音波診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜細胞診または組織診
 - (b) 画像診断(マンモグラフィーや超音波診断など)による乳がん検診

まずHRTを施行するに当たり、最も重要なことは、期待した効果(自覚症状を有した場合は、それが軽減ないし消失したか)が得られているかということである。HRTを施行することで、血中のE₂濃度は比較的速やかに上昇するが、自覚症状の改善を評価するためには、最低でも1カ月は継続してみることが必要である。個人的には、2~3カ月継続してみて、有効

な効果が得られていないと判断される場合は、他の治療を含めて再考するようにしている。

それと同時に、開始早期に見られるマイナートラブル(性器出血の状態、乳房緊満感の有無)への配慮も重要である。既によく知られているように、子宮を有する者にHRTを行う際、エストロゲンと黄体ホルモンの周期的併用法を選択した場合は、消退性出血はほぼ必発であるが、エストロゲンと黄体ホルモンの持続的併用法では、理論上は規則的ないし周期的な性器出血は認めないはずである。しかしながら、日常臨床では投与開始から特に3カ月以内には点状出血や破綻出血が比較的高頻度に認められる。これらの点についての配慮を怠ると、HRTの途中中断に至らしめる要因となり得る。仮にこのような性器出血が長期継続により認めなくなっても、性器出血の有無と乳房症状の有無は、自覚症状の有無とともに診察時に必ず問診すべきであると考える。もし性器出血が、長期継続中に再び認めるようになれば、出血の原因となりうる悪性腫瘍の可能性も含めて器質的疾患の検索を行うことが肝要である。

血液検査および子宮がん・乳がん検診については、個人的にもこの指針のように、血液検査は1~2回(特に脂質異常症を有する場合は複数回)、子宮がん検診および乳がん検診は1年1回(乳がん検診は画像検査が行える他施設で)行うようにしている。

HRTの終わり方

冒頭で述べたように、ガイドライン¹⁾では「HRTの継続を制限する一律の年齢や投与期間はない」としているが、その一方で、乳がんリスクの増加という観点から「5年間の投与を1つの基準」とするという記載もある。しかしながら、年齢や施行期間だけでHRTを終わらせることは難しいことが多く、結局ケースバイケースで対応する以外に方策はない。すなわち、HRTを中止してみて、特に自覚症状の軽減のためにHRTを開始した場合は、体調に明らかな変動をきたさないかどうかで判断する必要がある。

個人的には、筆者の方からHRTの中止を切り出すことは、有害事象が発生した場合以外にはなく、患者さんから中止の申し出があった場合には、まずHRTを中止して1カ月後の来院を指示し、それまでに調子が悪くなれば随時来院可としている。中止1カ月後に問題がなければ、その後どの季節でも



一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2021年3月31日で会員数4,229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:

〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-10-5
オンワードパークビルディング(株) コングレ内
TEL 03 (3510) 3743
FAX 03 (3510) 3748

HRTを行わなくても問題がないかを確認するために、3～4カ月毎に中止後1年間は経過を見るようにしている。それは、ホットフラッシュのような症状は、季節によりその強弱が認められる症例が少なくないからである。

おわりに

以上、HRTの長期処方を行う際の留意点とコツについて、

自らの臨床経験を踏まえて述べてきた。

HRTの長期処方に関しては、患者さんに寄り添うテーラーメイドの医療が求められると考える。

参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編集／監修：ホルモン補充療法ガイドライン2017年版. 日本産科婦人科学会事務局, 2017

訂正 本誌 25-3 の1頁のタイトル、本文中の表記に誤りがありましたので訂正します。(編集部)
誤：第36回日本女性医学学会学術集会 → 正：第35回日本女性医学学会学術集会

編集後記

COVID-19感染の第4波による感染が拡がりつつある中で、ニューズレターの第26巻2号をお届けします。今回は巻頭で木村正先生に、本年11月に会長として開催されます第36回日本女性医学学会学術集会のテーマである「女性医学：女性の健康の総合的門番」について、その趣旨を、先生の

熱き思いをもって解説をして頂きました。種部恭子先生には「女性の活躍とワーク・ライフ・バランス」について、女性が妊娠・出産による葛藤によりその活躍を躊躇させないために、男性の育児参画などの体制づくりが重要であることを解説して頂きました。神林崇先生には「オレキシンと睡眠医療」について、睡眠におけるオレキシンの作用と睡眠薬である受容体拮抗薬・阻害薬についても解説して頂きました。吉形玲美先生には「女性と便秘症」に

ついて、便秘症の健康障害への関与や腸内細菌叢の多様性を保つことの重要性を解説して頂きました。西ヶ谷順子先生には「婦人科がんサバイバーへのHRT」について、がん治療中・治療後のQOLへの配慮や対応方法のひとつとしてHRTを解説して頂きました。牧田和也先生には「HRT長期処方のコツ」について、HRT施行中の管理に関する留意点と臨床経験を踏まえたコツを解説して頂きました。

(編集担当 橋本 和法 2021年5月4日記)

2021 年 5 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

〒170-8630 東京都豊島区東池袋 3-1-3 ワールドインポートマートビル 8 階
TEL : 03-5979-1400 FAX : 03-5992-5925