



日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.27 No.2 May. 2022

はじめに

第37回日本女性医学学会を主催させていただきますことを誠に光栄に存じます。

本学会のテーマは「ホルモン依存性疾患を極める」としました。日本女性医学学会の役割は、思春期から性成熟期、更年期、老年期とライフステージを通して女性の健康をサポートすることにあります。いうまでもなく、女性の成長と健康は女性ホルモンに大きく影響を受けています。また、産科婦人科領域で扱う多くの疾患が女性ホルモン依存性であることは周知の事実です。しかしながら、女性の一生を通じてのホルモン依存性疾患を扱った学会はこれまでなかったように思います。日本女性医学学会がこのテーマを扱うことができる唯一、最適の学会と考えました。

学会プログラム

ホルモン依存性疾患である更年期障害、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮体がん、乳がんなどの最新情報を学べる教育講演やシンポジウムを組みました。

シンポジウムの内容としては、最近になってマスコミでも注目されている更年期障害のホルモン治療について、「中高年女性のホルモン療法の実践」と題して、ホルモン療法の基礎的知識からがんサバイバーへの対応など応用編まで解説します。子宮筋腫は、発生病因からみたホルモン療法の位置付けや手術との関連など、最新治療について解説します。子宮内膜症と子宮腺筋症については、「診断と治療の最前線」と題して、両疾患に関連する最近の考え方と治療の選択について力を深めていただきます。また、腫瘍領域では「子宮体癌の診断・治療」のアップデートとして、診断の要点と治療の展望を解説します。

教育講演としては、「子宮内膜症の取り扱い規約」、「エストロゲン依存性疾患の画像診断」、「中高年の骨関連疾患と骨粗鬆症」、「婦人科の訴訟問題」などを取り上げます。子宮内膜

症については、パリ大学のCharles Chapron教授に講演をお願いしております。このように、本会にご参加していただくだけで、ホルモン依存性疾患に関する必要不可欠な最新情報をバランスよく整理できるように作り込みました。

招請講演は、野田聖子さん(内閣府特命担当大臣)に女性医療への国の取り組みについてお話しいただく予定です。また、山口真由さん(弁護士、信州大学特任教授)にこれからの新しい女性の生き方についての講演をお願いしております。

特別企画としては、テレビで人気の討論番組の日本女性医学学会版を企画しております。皆様に、お楽しみいただけるものになるよう鋭意準備中です。

第37回日本女性医学学会のご案内



鳥取大学医学部附属病院 病院長
原田 省

おわりに

現在、新型コロナウイルスの感染が収まり切らない現状にあり、海外ではオミクロン株の亜型により再燃傾向にあります(2022年4月)。今から11月の状況は読み切れませんが、現地開催を主体にハイブリッド開催(後日オンデマンド配信)としたいと思います。

幸い鳥取県は全国でも感染者数が最も少ない県の一つです。感染対策を徹底して、希望される会員の皆様のできる限り現地にお迎えし

たいと思っております。

鳥取大学医学部のある米子市は西日本最高峰の大山と日本海を有して、風光明媚な観光地です。参加者の皆さまに山陰の美しい風景や純朴な人々に接していただき、自然豊かな食材を楽しんでいただきたいと思います。米子へのお越しを心からお待ちしております。



COVID-19と睡眠障害

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 睡眠・覚醒障害研究部 栗山健一



はじめに

COVID-19の大流行および、これに伴う社会生活様式の変化は、世界中の人々の睡眠に影響を及ぼした¹⁾。COVID-19はSARS-CoV-2により生じる重症の呼吸・循環器感染症であり、2022年4月時点で全世界の感染者数が5億人に迫り、死亡者数は600万人を超えた。COVID-19発生直後より、世界中から睡眠への影響をテーマにした多くの調査が報告されている。

大流行後の睡眠変化

世界49カ国の回答者3,062名が2020年3月26日からの1ヵ月間に参加した国際Web調査によると、2,562名の調査完遂者の約4割がCOVID-19流行後に睡眠の質が低下したと回答した。睡眠薬の消費量は約2割増加し、不眠症の有病率も増加した。睡眠変化の要因として、都市封鎖に伴う社会的孤立、運動・活動量の低下、生活様式の変化、性差(女性)、年齢(31～45歳)が抽出された¹⁾。同時期にカナダで実施されたWeb調査では、不眠症候(入眠困難、中途・早朝覚醒)の発生率が流行前の36.0%から50.5%に有意に増加したが、起床時刻は流行前に比べ有意に後退している。睡眠行動変化パターンから「睡眠時間短縮」「睡眠相後退」「睡眠時間延長」の3つのサブグループに分けて各々の特徴を抽出したところ、「睡眠時間短縮」と「睡眠相後退」グループには、より多くの不眠症候と心理的变化が認められた。不眠症候の出現には、性差(女性)、慢性疾患(多)、雇用(有)、家族内役割(多)、起床時刻(早)、ストレス度(高)が、アルコール使用量の増加やテレビ視聴時間の延長と独立して関連した²⁾。

これらより、SARS-CoV-2感染への不安・恐怖と独立して、日常生活環境・様式の変化および都市封鎖の影響が、睡眠行動変化および不眠症候の発生・増加に影響していることが窺える。さらに、不眠症候の出現危険度は女性、若年者に高く、都市封鎖後の睡眠相後退と睡眠時間減少が、心理ストレスの増加と独立して不眠症候の出現に影響している可能性がある。

概日リズム睡眠・覚醒パターンとCOVID-19大流行

フランスで1,777名を対象に実施された調査では、47%が都市封鎖中の自覚的な睡眠の質低下を報告し、これには睡眠時間短縮、就寝時刻の後退、早起き、睡眠・覚醒パターンの不規則性増加、日中の光曝露の減少、夜間のデジタルメディア使用増加が関係すると報告している³⁾。

COVID-19大流行に伴う概日リズム睡眠・覚醒パターンの乱れに対する治療として、メラトニンの有用性が指摘されている。メラトニンは概日リズム睡眠・覚醒障害に対する治療至適容量において高度な安全性が確認されており、SARS-CoV-2の主感染臓器である呼吸器系の抑制作用がないため、特に高齢者においては予防的投与の有用性も指摘されている⁴⁾。

医療従事者の睡眠障害リスク

COVID-19患者の治療・ケアに直接関わる441名の医療従事者を対象とし、2020年3月3日から17日の間にポーランド

で実施された調査では、医療従事者は不安やうつとともに、不眠リスクが高いことが示された⁵⁾。同時期に行われた、医療従事者100名を一般人口集団と比較したスペインの調査でも、医療従事者に不眠有症者が有意に多く、悪夢、睡眠時遊行症、睡眠恐怖症等の出現度が高いことが示された。さらにこの調査では、シフト勤務がこれら睡眠障害の出現の重大なリスク因子として報告されている⁶⁾。

COVID-19感染・増悪リスク因子としての睡眠障害

閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) は、COVID-19感染後の入院や予後不良と関連していることが多くの研究で示されている⁷⁾。OSAの危険因子である、肥満、高血圧、糖尿病等もCOVID-19の予後不良因子と考えられているが、OSAはこれらと独立してCOVID-19による死亡リスクを増加させることが示唆されている。

糖尿病患者のCOVID-19転帰を調査したCOVID-19 and Diabetes Outcomes (CORONADO) 調査では、COVID-19罹患後に入院した糖尿病患者1,317人のうち、1,189人はOSAの治療を受けており、入院時に測定された呼吸困難度、リンパ球数、CRPおよびASTが、7日目の気管挿管や死亡転帰の独立した予測因子であるとともに、高齢、OSA治療歴、循環器系合併症も、死亡転帰と独立して関連していると報告している⁸⁾。

COVID-19後遺症としての睡眠障害

COVID-19患者は、しばしば感染後長期にわたり様々な身体不調に悩まされることが報告されている⁹⁾。507名(女性416名)のCOVID-19患者を対象としたWeb調査では、COVID-19後遺症 (long COVID) として、頭痛、疲労、筋肉痛・筋痛、関節痛、認知障害、集中力の低下、嗅覚の低下とともに、不眠症状も高頻度に呈することが報告されている¹⁰⁾。Long COVIDの定義自体が不確実であるが、患者のQOLを低下させる因子であることは確実であり、臨床病態および治療標的をより明確にする必要がある⁹⁾。

参考文献

- 1) Mandelkorn, U, et al: Escalation of sleep disturbances amid the COVID-19 pandemic: a cross-sectional international study. J Clin Sleep Med 17: 45-53, 2021
- 2) Robillard, R, et al: Profiles of sleep changes during the COVID-19 pandemic: Demographic, behavioural and psychological factors. J Sleep Res 30: e13231, 2021
- 3) Hartley, S, et al: [The effects of quarantine for SARS-CoV-2 on sleep: An online survey]. Encephale 46: S53-S59, 2020
- 4) Zambrelli, E, et al: Delirium and sleep disturbances in COVID-19: a possible role for melatonin in hospitalized patients? Sleep Med 70: 111, 2020
- 5) Wańkowicz, P, et al: Assessment of Mental Health Factors among Health Professionals Depending on Their Contact with COVID-19 Patients. Int J Environ Res Public Health 17: 5849, 2020
- 6) Herrero San Martin, A, et al: Sleep characteristics in health workers exposed to the COVID-19 pandemic. Sleep Med 75: 388-394, 2020
- 7) Miller, M, A, et al: A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. Sleep Med Rev 55: 101382, 2021
- 8) Cariou, B, et al: Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia 63: 1500-1515, 2020
- 9) Hoffer, E, P: Long COVID: Does It Exist? What Is It? We Can We Do For Sufferers? Am J Med 134: 1310-1311, 2021
- 10) Orru, G, et al: Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. Healthcare (Basel) 9: 575, 2021

骨粗鬆症治療と 薬剤関連顎骨壊死・顎骨骨髓炎



兵庫医科大学歯科口腔外科学講座 主任教授 岸本裕充

はじめに

骨粗鬆症の治療において、ビスホスホネート製剤(BP)と抗RANKL抗体デノスマブ(Dmab)の2つは、作用機序は異なるものの強力な骨吸収抑制作用を有する点と、重篤な副作用として、まれに顎骨壊死・顎骨骨髓炎を起こすことがあるという点で共通している。BPやDmabを投与中の患者が歯科治療を受ける、歯や顎が痛む、というような場面での対応は大きく変わりつつあるので、概要を解説する。

診断と発症頻度

①BPまたはDmabによる治療歴がある、②顎骨への放射線照射歴がなく、顎骨へのがん転移ではないこと、③8週間以上持続して骨露出を認める、または骨を触知可能な口腔内外の瘻孔を認めること、の3項目を満たしたものを薬剤関連顎骨壊死(MRONJ)とするのが一般的である。以前は③での「骨露出」が重視されたが、2014年に米国口腔顎顔面外科学会(AAOMS)のポジションペーパーが改訂され、「骨を触知可能な口腔内外の瘻孔を認める」が追加された。これによって、臨床的には骨壊死に至っていない病変も少なからず含まれることになった。本稿でのタイトルや、薬剤添付文書でも「顎骨壊死・顎骨骨髓炎」と並記しているのは、壊死に至っていない骨髓炎と、骨髓炎の終末像としての壊死を含めた病態の総称的な呼称としてMRONJを使用している、と理解していただきたい。

発症頻度については、乳がんなどの骨転移に対して高用量で投与された場合に比較して、本稿の主題である骨粗鬆症にする低用量の投与では低いのは明らかであるが、報告者によって値は異なる。2022年、8年ぶりにAAOMSのポジションペーパーが改訂され、BP(経口・静注)では0.02~0.05%、Dmabでは0.3%とされている¹⁾。一方、わが国のレセプト情報などに基づくビッグデータからの算出(期間:2015年4月~2018年12月)では、骨粗鬆症で骨吸収抑制薬(BPとDmab)を使用中の患者2,664,104名のうち、MRONJは1,603名、0.06%であった(悪性腫瘍では155,206名中2,274名、1.47%)²⁾。日本口腔外科学会によるMRONJ患者数の集計では、高用量と低用量の内訳は不明であるものの、2016年から2018年の3年間で15,000名が報告されている³⁾。その後も新規症例数は増加傾向であること、わが国のMRONJの約半数は低用量での発症であることから、BPやDmabでの発症頻度は少なく見積もっても0.1%程度はあると考えられる。

発症のリスク因子

従来は拔牙などの侵襲的歯科治療はMRONJ発症のリスク因子と考えられ、「骨吸収抑制薬使用中の拔牙はできるだけ避ける」という対応が一般的であった。これによって、本来は拔牙すべき歯であるにもかかわらず無理に保存される歯が

増え、一部では歯科で拔牙をしてもらえない「拔牙難民」という事態を招くことにもなった。その結果、拔牙していないにもかかわらず、拔牙すべき歯の近傍にMRONJを発症する症例が多発した。添付文書に「報告された症例の多くが拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して発現」とあるように、拔牙の原因となるう蝕に継発する根尖病変や歯周病などによる局所感染がリスク因子として重視されるようになった。

これまで拔牙によって発症したと考えられていたMRONJの中には、拔牙時には既に顎骨骨髓炎やMRONJを併発していた症例が少なからずあることがわかってきた。糖尿病やステロイド・抗がん剤などの併用がリスク因子とされているのは、局所感染の悪化と考えれば理解しやすい。

侵襲的歯科処置時の休薬の有効性にエビデンスなし

骨吸収抑制薬を投与中の患者においては、侵襲的歯科治療の前に、「骨折のリスクが高くなければ」というような条件付きでの休薬が推奨されたが、現在まで休薬によってMRONJの発症を減少できる、というエビデンスはない。筆者らは、低用量BPを投与中の患者に対し休薬せずに拔牙する前向き研究で、拔牙窩の治癒の遷延を認めるも、顎骨壊死を1例も生じないことを報告した⁴⁾。前向き研究では、正確な診断によって「拔牙時に既にMRONJ」という症例を除外可能であり、術直前の抗菌薬の予防投与などの感染予防処置を講じ、骨への侵襲が極力少なくなるような術式とすれば、MRONJを予防できると考えている。

上述のように、う蝕に継発する根尖病変や歯周病などによる局所感染から顎骨骨髓炎を生じないうちに、骨吸収抑制薬を投与中であっても必要であれば拔牙しておく、という考え方が徐々に浸透しつつある。

おわりに

以前は骨吸収抑制薬を投与中の患者の拔牙を行うことは避けられてきたが、痛みなどの症状を改善し、感染源を確実に除去するために、むしろ拔牙すべきケースが少なくない。MRONJの発症や重症化を防ぐために、医師と歯科医師の緊密な連携が重要である。

参考文献

- 1) Ruggiero SL, et al: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. J Oral Maxillofac Surg S0278-2391(22): 00148-3, 2022
- 2) Ishimaru M, et al: Prevalence, Incidence Rate, and Risk Factors of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Osteoporosis and Cancer: A Nationwide Population-Based Study in Japan. J Oral Maxillofac Surg S0278-2391(21): 01511-1, 2021
- 3) 岸本 裕充, 他: 国内のビスホスホネート関連顎骨壊死患者は依然として著明に増加 口腔外科疾患調査の結果から〜. 日本口腔外科学会雑誌 68(3): 161-163, 2022
- 4) Shudo A, et al: Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. Osteoporos Int 29(10): 2315-2321, 2018

女性のヘルスケア②

高齢者と更年期

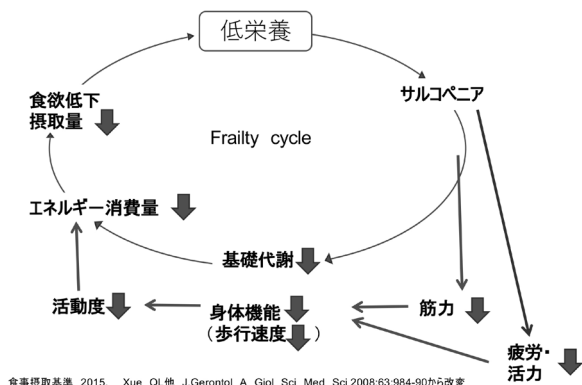
Health care



日本健康・栄養システム学会 専務理事／神奈川県立保健福祉大学 名誉教授 杉山みち子

高齢者の低栄養とフレイル・サイクル¹⁾

高齢者の最大の栄養問題は低栄養 (protein energy malnutrition: PEM) である。この低栄養が死亡や入院のリスクを高めることが検証されている。75歳以上の高齢者に対して、市町村により令和2年度から「保健事業・介護予防の一体的な実施」が展開され、フレイル対策が取り組まれている。フレイル・サイクル(図1)は、低栄養のサイクルといえる。栄養ケア・マネジメントによって、このサイクルの循環を断ち切る必要がある。



低栄養(protein energy malnutrition: PEM): エネルギーとたんぱく質の欠乏した状態
フレイル: 虚弱 健康障害に陥りやすい状況
サルコペニア: 加齢に伴う筋力の減少、または老化に伴う筋肉量の減少

図1 フレイル・サイクル

栄養ケア・マネジメントとは¹⁾

「栄養」とは、人が食べ物を口から取り入れ、消化管で消化・吸収、代謝して、生活活動を営んでいく身体内の処理状態のことである。そして、「ケア」を「みる」と訳してみると、「自分の目で実際に確かめることで、転じて自分の判断で処理すること」(広辞苑)となる。「栄養ケア」は、「栄養をみる」、あるいは「栄養でみる」ことである。

一方、「マネジメント」とは、ある目的を達成するために目標に向けて人々を動かしていくための活動である。また、組織がその目的を達成するために各種の業務遂行上の機能や方法、さらには手順を効率的に進めるためのシステムである。この場合のシステムとは、科学的知見をもとにして、その手

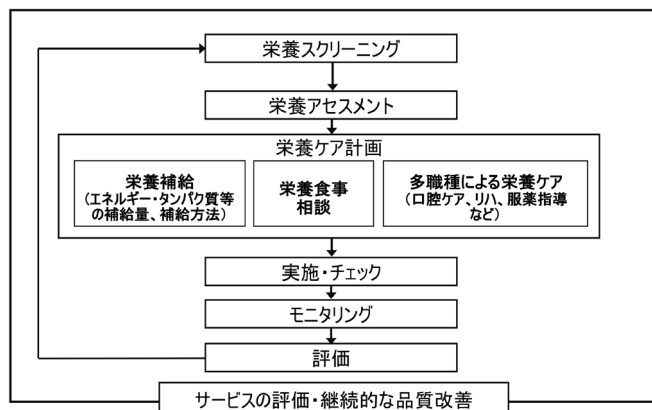


図2 栄養ケア・マネジメントの構造

順が文章化されていることが必要である。これは、PDCAのマネジメントサイクルをしっかりと回すことでもある。

栄養ケア・マネジメント (nutrition care and management、図2) とは、ヘルスケア・サービスの一環として、個々に最適な栄養ケアを行い、その業務遂行上の機能や方法、手順を効率的に行うためのシステムである。そのゴールは、個々人の栄養状態を改善し、QOLを向上させ、一人ひとりの食べる楽しみの充実や自己実現を図ることである。

管理栄養士によるチームアプローチ¹⁾

栄養ケア・マネジメントは、管理栄養士を主としたチームアプローチによって取り組まれる。令和4年度診療報酬改定及び令和3年度介護報酬改定により新設された栄養関連の加算によって、この管理栄養士による栄養ケア・マネジメントにおける多職種連携が強化され、介護サービスから急性期医療に至るまで広範囲に推進されることになった。

更年期の意味^{2, 3)}

人生100年時代を迎えた高齢者の問題は、まさに女性の問題である。女性の価値観やライフスタイルは大きく変容しても、更年期は第1の「ふしめ」の時期である。生活習慣病のリスクが発生する一方、不十分な食事摂取量が体重減少を引き起している場合がある。フレイルと対峙する第2の「ふしめ」を見据えて、更年期の栄養状態のリスクにカウンセリングを重視した栄養ケア・マネジメントによって対応する必要がある。

1995年から東京医科歯科大学病院周産・女性診療科外来の更年期診療の場に「系統的健康・栄養教育プログラム」が開発され、現在に至っている。これは、医師、看護師、管理栄養士、臨床心理士によるチームアプローチにより、更年期の診療や検査と併せて栄養状態の評価・判定やエネルギー代謝の実測を行い、健康・栄養の個別の問題に対応した健康・栄養教育を行い、モニタリングや評価を繰り返しPDCAを回す。

当該教室の総指揮をされたのが、故麻生武志先生であった。看護から野地有子氏(現在、千葉大学大学院教授)、臨床心理から箕輪尚子氏、栄養から著者が参加し、健康・栄養相談を管理栄養士の菊池(小野)由美子氏が担当した(その後、大輪陽子氏、現在は加藤清子氏)。当該プログラムは、久保田俊郎先生から現在の宮坂尚幸先生に継承され、秋吉美穂子氏(文教大学教授)ほかが臨床研究に取り組んできた。故麻生武志先生が、更年期について、メディカルケアからヘルスケアへという潮流をつくられ、医師の診療からケアや予防を重視したチームアプローチへと転換していかれたことに心より敬服し、深謝を捧げさせていただきたい。

おわりに

女性の健やか人生のために、今後も個別の価値観やライフスタイルを尊重し、自己実現を図るためのチームアプローチとしての栄養ケア・マネジメントの推進に努めていきたい。

参考文献

- 1) 杉山みち子: 栄養ケア・マネジメントの実装. 日本ヘルスケアテクノ, 2022
- 2) 秋吉美穂子, 他: 更年期外来における栄養管理サービス (Nutrition Care and Management: NCM). 日本更年期医学会雑誌 11(1): 66-77, 2003
- 3) 杉山みち子: 更年期の保健学. 第一出版, 1995

ALLOと月経前症候群、 月経前不快気分障害の関連について

東京女子医科大学附属足立医療センター精神科 教授 大坪天平



はじめに

女性は月経、妊娠、出産、産後、更年期といった男性にはみられない大きな性ホルモンの変動を経験する。事実、月経前、産後、更年期（閉経期）の3つの時期には、うつ病を中心とした気分障害を呈することが多い。月経前には月経前症候群（premenstrual syndrome：PMS）、月経前不快気分障害（premenstrual dysphoric disorder：PMDD）が、産後にはマタニティブルー、産後（産褥期）うつ病が、更年期には更年期障害と更年期のうつ病がみられる。その女性特有の気分障害に、エストロゲン、プロゲステロンなどの性ホルモンが関係していることは明らかなが、それぞれの性ホルモンが高いからとか、低いからという単純なものではない^{1,2)}。本稿では、プロゲステロンの代謝産物であるALLO（allopregnanolone：ALLO）とPMS、PMDDの関連に関して述べる。

ALLOとPMS、PMDD

PMS、PMDDは黄体期後期のエストロゲンが減少する時期に一致して症状が発現する。排卵後にもエストロゲンは一時的に減少するので、排卵後1～2日間だけ、月経前ほどではないが症状が発現する人も多い¹⁾。月経前はエストロゲンとプロゲステロンがほぼ同時に減少し、さらにプロゲステロンの代謝産物であるALLO（3 α -hydroxy-5 α -pregnane-20-one）が増加する時期でもある^{1,2)}。

ALLOとは、プロゲステロンから5 α -pregnane-3, 20-dioneを経て3 α -HSD（hydroxysteroid dehydrogenase）により代謝されたGABA作動性の神経ステロイドであり、抗不安作用があることが動物実験にて示され³⁾、PMDD患者は健常者より黄体期ALLO値が低いとの報告が相次いだ⁴⁾。中でも、Monteleoneら⁴⁾の報告によれば、PMS患者と健常者を比較したところ、ALLO値は卵胞期に差はないが、黄体期にはPMS群が有意に低く、さらに、プロゲステロン値も卵胞期、黄体期ともにPMS群が有意に低かった。Monteleoneら⁴⁾は、GnRHを投与して分泌されるべきALLOとプロゲステロンの反応が、PMS群では健常者と比較して有意に低反応だったこととPMS、PMDD症状発現が関連するのではと考察している。Wangら⁵⁾は黄体期のALLO濃度が高いとPMDD症状が軽度であったと報告している。

さらに、ALLOはドパミン放出を増強することが示されており、おそらく快楽と報酬の感情を高めると考えられている⁶⁾。このようにALLOのGABA作動性やドパミン放出作用と、抗不安特性はもちろん、うつ病、双極性障害、統合失調症の陰性症状との関連が積極的に検討されている²⁾。ALLO作動薬の産後うつ病、うつ病、双極性障害への臨床試験もある程度進行し成功している⁷⁾。総合的にみるとALLOは女性のメンタルにおいて善玉ステロイドであると考えられる。

しかし、月経前にかけてALLOが上昇するに伴いPMDD症状が出現すること^{1,2)}や、PMDD群と健常者でALLO濃度に差がないという報告⁵⁾もあり、単純に善玉ともいえない部分もあり、今後の検討が必要である。

Bäckströmら⁴⁾はALLOがプロゲステロンにより起こる否定感情を改善させる作用を持つのは、低濃度や高濃度の時で、黄体期の濃度（中濃度）では否定感情を改善させる作用が弱い（つまり反応はU字型）という仮説をたてているが、Schillerら⁸⁾は、Bäckströmらの仮説に否定的で、ALLOの濃度レベルそのものが低いか高いかではなく、その濃度変動が症状の引き金となっているのではと述べている。

おわりに

ALLOとPMS、PMDDに関して述べた。ここでは触れられなかったが、ALLOと初経、ALLOと産後うつ病、ALLOと更年期のうつ病など、触れるべきテーマはまだ多くある。

参考文献

- 1) 大坪天平. 月経前不快気分障害と更年期のうつ病とその対応. 日本女性医学学会雑誌 26: 175-179, 2019
- 2) McEvoy K, et al: Allopregnanolone and reproductive psychiatry: An overview. Int Rev Psychiatry 31: 237-244, 2019
- 3) Bäckström T, et al: Allopregnanolone and mood disorders. Prog Neurobiol 113: 88-94, 2014
- 4) Monteleone P, et al: Allopregnanolone concentrations and premenstrual syndrome. Eur J Endocrinol 142: 269-273, 2000
- 5) Wang M, et al: Relationship between symptom severity and steroid variation in women with premenstrual syndrome: study on serum pregnenolone, pregnenolone sulfate, 5 α -pregnane-3, 20-dione and 3 α -hydroxy-5 α -pregnane-20-one. J Clin Endocrinol Metab 81: 1076-1082, 1996
- 6) Bristot G, et al: Progesterone and its metabolites as therapeutic targets in psychiatric disorders. Expert Opin Ther Targets 18: 679-690, 2014
- 7) Walkery A, et al: Review of allopregnanolone agonist therapy for the treatment of depressive disorders. Drug Des Devel Ther 15: 3017-3026, 2021
- 8) Schiller CE, et al: Allopregnanolone as a mediator of affective switching in reproductive mood disorders. Psychopharmacology 231: 3557-3567, 2014

一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2022年3月31日で会員数4,453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

トータルヘルスケアを考えた HRTの薬剤選択

こうむら女性クリニック 院長 甲村弘子



はじめに

HRTはエストロゲン欠乏に伴う様々な症状の改善や治療を目的として考案された療法であるが、同時にエストロゲン欠乏によっておこる将来の諸疾患のリスク低下にも多大な効果を発揮する。ホルモン補充療法ガイドライン¹⁾には、HRTは骨粗鬆症の予防にきわめて有用性が高く(A+)、皮膚萎縮の予防に有用性が高く(A)、アルツハイマー病や動脈硬化の予防に有用性がある(B)と記載されている。エストロゲン欠乏に起因する症状の緩和や治療を目的とするばかりでなく、その後の女性のヘルスケアに大きく貢献することを念頭に置き、これらのベネフィットと乳がん、子宮内膜がん、静脈血栓症や心血管疾患などのリスクを十分に考慮しながらHRTを施行するのが望ましい。本稿では更年期以降の女性のヘルスケアを考慮に入れたHRTの方法について考えてみる。

薬剤の選択

1) エストロゲン製剤

肝臓における初回通過効果のない経皮投与製剤のメリットは、中性脂肪や血管炎症マーカーへの影響が少ないことである。経口投与では、静脈血栓塞栓症(VTE)や虚血性脳卒中のリスクが増加する(この場合60歳以前に開始した場合は脳卒中の絶対的なリスクは稀である)が、経皮投与ではVTEや脳卒中のリスクが低いとされる。したがって、肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症など血栓のリスクのある症例には積極的に経皮製剤を用いることが勧められ、さらに胆石症や慢性肝疾患においても経皮製剤が望ましい。

2) 黄体ホルモン製剤

黄体ホルモンを使う目的は言うまでもなく、子宮内膜増殖症や内膜がんの予防にある。MPAは天然型黄体ホルモン(MP)に比べて子宮内膜増殖抑制作用が強い。NETAやLNGはMPAよりも子宮内膜増殖抑制作用が強いが、これらはアンドロゲン受容体にも結合して、脂質代謝や糖代謝に好ましく

ない影響を及ぼすことに注意する。投与方法について、子宮内膜増殖症・子宮内膜がんの回避に関してはEPの持続併用投与のほうが周期併用投与よりよい。留意すべき点は、乳がんリスクに黄体ホルモンが関係しているという点である。MPは、合成型黄体ホルモンに比べて浸潤乳がんに対する影響は少ない(図)²⁾。さらにVTEのリスクに関しても黄体ホルモンの種類により異なるが、MPでは少ないとされる。

HRTのメリット

1) 骨粗鬆症の予防と治療

HRTは骨粗鬆症の予防と治療にきわめて有用性が高い。その骨密度増加効果は、エストロゲンの種類や投与経路の違いによらず同等であり、用量依存性を示す。骨折予防についても、エストロゲンの種類や投与経路を問わず効果を認める。通常量のHRTによる効果は確立されているが、低用量の効果は現時点では明らかでない。また、HRTを中止すると継続中に比べて骨折リスクが高まるため、骨折のハイリスク群では他の骨粗鬆症治療薬による骨折予防が必要となる。生涯にわたる女性の健康を考えると、HRTの最も大きなメリットの一つが骨粗鬆症の予防であるといっても過言ではない。

2) 動脈硬化性疾患の予防

エストロゲンが脂質代謝に好影響をもたらすことはよく知られている。しかし、WHIなどいくつかの大規模研究の結果では、予想と違って冠動脈疾患などのリスク軽減は示されなかった。しかしその後の検討が進み、現在では開始時期や使用する製剤による違いが明らかとなった。閉経後10年未満や60歳未満での経口HRT開始は心筋梗塞の発症リスクを増加させず、E₂製剤では動脈硬化性疾患のリスクを低下できる可能性が高い。一方、黄体ホルモンにおいては、MPAはエストロゲンのHDL-C上昇作用や血管内皮機能改善作用を相殺するが、天然型黄体ホルモンやジドロゲステロンではそのような作用はみられない。

3) 糖代謝への影響

エストロゲンは閉経後女性でインスリン感受性を高め、糖代謝を改善する作用を持つ。またHRTは糖尿病の新規発生を有意に抑制する。しかしながら糖尿病の治療や発症予防を目的とした使用は推奨されない。

4) 中枢神経への影響

基礎実験からエストロゲンは中枢神経系に対し保護作用を持つと考えられる。臨床研究ではエストロゲン服用者ではアルツハイマー病(AD)発症のリスクが低くAD発症を遅らせる可能性が示唆されている。しかしAD患者にエストロゲンを投与しても明らかな認知機能の改善は見られない。認知機能の維持や認知症発症予防を目的としたHRTは推奨されない。

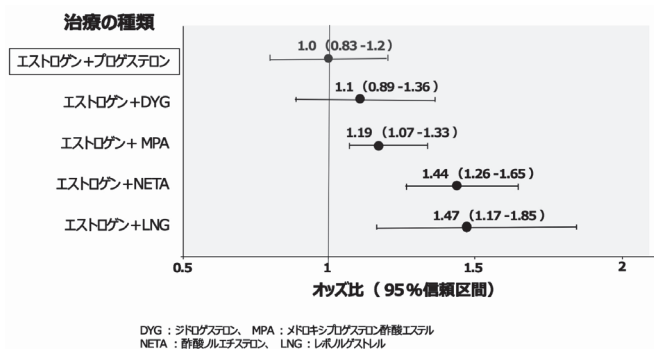


図 HRT 非使用者に対する乳がんオッズ比 (文献2より引用改変)

5) HRTによりリスクの下がる悪性腫瘍

WHI研究ではEPTにより大腸がんリスクが有意に低下すると報告されている。経口剤と経皮剤では大腸がんリスクの低下効果に差はない。さらに胃がん、食道がんにおいてそのリスクが有意に低下するという報告がある。

おわりに

共通の理想的なHRTレジメは存在しないといってよい。それぞれの製剤のリスクとベネフィットに関するエビデンスは限られているため、個人的なリスク因子を考慮しながら選択

する。2016年の関連諸学会によるグローバルコンセンサス³⁾では、「治療のゴール、患者の好み、安全性を考えて個別に設定し、必要最小限の最も効果的な用量を選択する必要がある」と述べている。

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
- 2) Yang Z, et al: Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol 33: 87-92, 2017
- 3) de Villiers T J, et al: Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric 19: 313-315, 2016

編集後記

COVID-19感染がオミクロン株に置き換わり、まん延防止等重点措置が解除された中で、ニューズレターの第27巻2号をお届けします。今回は巻頭で原田省先生に、本年11月に会長として開催されます第37回日本女性医学学会学術集会のテーマである「ホルモン依存性疾患を極める」について、様々なホルモン依存性疾患に関する最新情報

を整理できる機会として紹介を頂きました。栗山健一先生には「COVID-19と睡眠障害」について、COVID-19大流行後の睡眠変化とその原因、医療従事者の睡眠障害リスクや感染増悪・リスク因子および後遺症としての睡眠障害を解説して頂きました。岸本裕充先生には「骨粗鬆症治療と薬剤関連顎骨壊死・顎骨骨髓炎」について、骨吸収抑制薬の副作用であるMRONJの発症リスク因子として、感染と抜歯や医師と歯科医師の連携の重要性を解説して頂きました。杉山みち子先生には「高齢者と更年期

について、高齢者の低栄養に対して更年期から栄養ケア・マネジメントを推進することの重要性を解説して頂きました。大坪天平先生には「ALLOと月経前症候群、月経前不快気分障害の関連について」にて、プロゲステロンの代謝産物であるALLOとPMS、PMDDの関連性を解説して頂きました。甲村弘子先生には「トータルヘルスを考えたHRTの薬剤選択」について、個人的なリスクとベネフィットを考慮したHRTの選択を解説して頂きました。

(編集担当 橋本 和法 2022年5月9日記)

2022 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