



# 日本更年期医学会 ニューズレター

Vol.16 No.2 Sept. 2010

この度、平成23年2月19日に東京医科歯科大学 M&Dタワー1階大講堂で、第16回日本更年期医学会ワークショップを開催させて頂くことになりました。東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学にとりましてはたいへん光栄なことと感謝申し上げます。

このワークショップは、15年前に麻生武志名誉教授を会長として当教室が第1回目を担当させて頂きました。場所も本学内の会場を使用するスタートで、初めてのイベントでもあり不慣れな中を事務局の一人として、慌しく走り回って準備・運営に当たったことが今でも懐かしく思い出されます。あれから回を重ね16回目を数えるこのワークショップを再び担当できますことは、大きな喜びであり感慨もひとしおです。平均寿命が延び高齢社会が進む今日、中高年女性のQOLを保ち維持するためのヘルスケアはますます重要となっております。おりしも、平成22年秋から日本更年期医学会の名称が、日本女性医学学会に変更されると聞いており、このような大きな転換期に開催される本ワークショップの意義を十分理解し、皆様のご期待に十分応えられるよう、鋭利準備を進めております。

今回のワークショップのメインテーマは、「更年期・老年期のヘルスケアとその性差を考える」とさせて頂きました。これまでの更年期医学は、更年期障害、骨粗鬆症、脂質代謝異常、萎縮性膀胱炎などエストロゲン欠乏に基づく疾患や病態の解明が中心で、また治療的側面からは、HRT、漢方療法、心理療法、生活療法などの効果評価に関心の中心が捉えられてきました。一方、近年では女性のみならず中高年男性のヘルスケアも関心が寄せられており、女性と男性の差は注目すべきであり、高齢社会における健康維持のうえでも性差を意識して考えていくことは重要と思われます。しかしこれまでこのような話題は別々のフィールドで語られることが多く、同じ土壌で研究され検討されることは極めて希でありました。我々産婦人科医は女性ホルモンには関心を示しますが、男性ホルモンやテストステロンの加齢に伴う衰退と男性の身体や精神症状の変化との関連についての知識は、必ずしも十分ではありませんでした。また、これら性ホルモンの欠乏で発症する様々な疾患において、その病態が果たして男女でどのように異なるのか、或いは治療のうえでの共通点があるのかなどの問題点は、まだ解決していないと思われま

本ワークショップでは、まず特別講演として、東京医科歯科大学大学院政策科学分野の河原和夫教授に、高齢社会の医療制度の中で男性と女性でその影響がどのように異なるのか、女性がより長寿となる社会における医療政策の展望などについて講演して頂く予定です。また、シンポジウム「更年期・老年期のヘルスケアと性差」の中では、東京歯科大学市川総合病院泌尿器科 教授の丸茂健先生に、「更年期・老年期のメンズ・ヘルスケア」について、獨協医科大学産

婦人科講師 望月善子先生には、「更年期・老年期のウイメンズ・ヘルスケア」についてそれぞれご講演頂き、特に男性と女性の更年期障害の違いや共通点、治療法の差などについて明らかにしたいと思えます。さらに、排尿障害・尿失禁については東京医科歯科大学泌尿器科講師 増田均先生に、骨粗鬆症・骨折リスクについては東京慈恵会医科大学整形外科講師 斎藤充先生に、生活習慣病については東京医科歯科大学大学院血流制御内科学分野教授の下門顕太郎先生に、シンポジストをお願いする予定です。本シンポジウムでは、婦人科医としての視点だけでなく、泌尿器科医、整形外科医、老人病内科医としての視野からこれからの高齢社会で発症する様々な疾患にメスを入れ、男女の差に焦点を当てて両者の違

いを明確にしたうえで、改めて中高年女性のヘルスケアの重要性について再認識して頂きたいと存じます。

最近の更年期医学会学術集会やワークショップの開催地が、青森、山形、鹿児島と続き、今回久しぶりに東京での開催となります。本学内に新たに開設された会場を使用するため、その使い勝手がまだ不慣れで皆様にご不便をおかけすることもあると存じますが、会場の新しさや広さは十分に最新機器も備えており、何とか満足して頂けるよう教室員一同で努力する所存です。東京・御茶ノ水地区は、本学の前を流れる神田川、その上に架かる聖橋、すぐ近くには歴史的建造物の湯島聖堂や受験生でにぎわう湯島天神、そしてお祭りでは有名は神田明神などが隣接しております。都会のど真ん中でありながら風光明媚な文京地区において頂き、会の合間などに御茶ノ水界隈を散策して頂ければ幸いです。本ワークショップではこれまで同様、多数の会員の皆様そして会員以外の皆様のご来会を、心よりお待ち申し上げます。

## 第16回 日本更年期医学会 ワークショップの 開催にあたって



東京医科歯科大学大学院 生殖機能協関学  
教授

久保田 俊郎

# 更年期女性の乳がん検診の実際



健康保険鳴門病院 副院長 鎌田 正晴

## 1. HRTと乳癌

乳癌の多くはエストロゲン依存性増殖を示し、HRTに乳癌発症リスクを増加させる危険性のあることは容易に想像できる。しかし実際に信頼できるデータが示されたのは1997年であり、RCTで確認されたのは2002年のWHIである。それまでは乳癌を減少させるとする報告すらあり、HRTの乳癌発症リスクのインパクトは極めて弱いといえる。さらにHRT使用中に発生した乳癌は、当然エストロゲンレセプター陽性の予後良好な癌が多く、リンパ節転移や遠隔転移が少ないことが示されている。またERTは乳癌発症リスクを上げない。

乳癌を恐れてHRTを躊躇する必要はないが、少ないとはいえリスクを上げること、40代、50代の女性が乳癌罹患のピークであることから、更年期女性の乳癌検診は必須である。

## 2. 乳癌検診

視触診、マンモグラフィ(MMG)および乳房超音波による検診が一般的である。しかし視触診単独の有効性を分析した欧米のメタアナリシスでは、感度は40~69%(54.1%)と低く、「日本乳癌学会診療ガイドライン(2008年)」でも推奨グレードD(日常診療では実践しないよう推奨する)としている。

それに対しMMG検診のメタアナリシスでは40歳以上で死亡率減少効果が認められており、前述のガイドラインでも“50歳以上”で推奨グレードA、“40歳代”で推奨グレードBとなっている。一方MMG検診でも10%~20%の検出不能例があり、特に高濃度乳腺では感度が下がることが分かっている。そのため現在視触診の併用が行なわれており、将来的には超音波検診が導入されると考えられる。さらに中間期癌を発見するために、月1回の自己触診を指導し、異常を感じた場合は次の検診を待つことなく受診するように勧めることが肝要である。

## 3. マンモグラフィ

MMGに関しては、産婦人科学会を含めた6学会が、精度管理中央委員会(精中委)を組織し検診の指導と評価を行っている。すなわち講習会と読影試験を行い、B判定以上を読影医として認定している。B判定とは、感度(カテゴリー3以上を要精査とする率)および特異度(カテゴリー2以下を精査不要とする率)がともに80%以上、あるいは感度+特異度170%以上かつ感度が80%以上の成績である。現在(平成21年9月1日)読影認定医数は10,135名で、そのうちの7.3%(742名)が産婦人科医である。

## 4. 乳房超音波

MMGの検出感度は乳腺濃度に依存している。Kolbらの検討では、脂肪性および乳腺散在での感度98%および83%に対し、不均一高濃度および高濃度では64%および48%と低い。一方超音波ではいずれも80%前後の検出率を示し、両者の併用により、乳腺散

在例では100%、高濃度乳房でも94%と高い検出率を示している。閉経後乳癌が多い欧米と異なり、本邦では閉経前乳癌が多く、乳腺濃度の高い40歳代、30歳代への対策が課題であり、その点で超音波検診の有用性が注目されている。実際MMGと同等以上の感度、早期癌発見率が示されており、特に高濃度乳腺症例や、マンモグラフィのエビデンスがない40歳未満の若年者では超音波による検診は有効であると考えられる。しかし微細石灰化の検出能力が劣るという超音波の特性を考慮すると、理想的にはマンモグラフィとの併用が望まれる。

その他超音波検診の問題点として、精度管理が難しい、有所見率が高いなどが挙げられる。現在「日本乳腺甲状腺超音波診断会議(JABTS)」のガイドラインに沿ってMMGと同様の精度管理が試みられている。静止画と動画を用いた超音波の読影試験により、感度、得意度ともに80%以上、静止画による疾患名一致率60%以上をB判定とし検診実施者として認めている。

超音波を用いた乳癌検診は、MMGに劣らない有効性があると考えられ、任意型検診ではMMGに代わりうる。しかし現在まで死亡率減少効果を示す超音波検診に関するRCT成績は報告されておらず、エビデンスが求められる対策型検診においては超音波を代用する乳癌検診はまだ勧められない。現在乳腺超音波の有効性を検証するための比較試験が進められている。

## 5. 検診間隔

厚生省指針では乳癌検診は隔年となっている。これは国際癌検診ネットワークに加盟する諸国の多くが隔年検診であることおよび費用効果分析による。ダブリングタイムから推定した腫瘍サイズは、1年で約2倍となる。すなわち5mmの腫瘍を見逃すと2年後には2cmとなる。HRTが腫瘍の増殖速度を速める可能性があることを考えれば、検診間隔は1年ごとが望ましい。米国の医師会および癌学会は1年毎、米国の産婦人科学会は、40歳代は1~2年毎、50歳以上は1年毎の検診を推奨している。

## 6. 産婦人科医による乳癌検診

平成16年日本産婦人科学会の専門医制度卒後研修目標に「乳房疾患」が加えられ、現在はずべての産婦人科医が乳癌を学ぶよう義務付けられている。これに呼応して日本産婦人科乳癌学会が組織され、平成19年には乳房疾患に関する専門的知識と技術を有する産婦人科医の認定制度が発足した。現在140名の乳房疾患認定医が誕生している。地方会も含め年数回の学会を催す他、日本産婦人科医会と協力して精中委のMMG講習会およびJABTSの乳房超音波講習会を開催しそれぞれの読影医の養成も図っている。更年期女性を管理する先生方には乳癌検診への参加をお願いしたい。

# 更年期医療・女性医療に 薬剤師の積極活用を！



(財)日本薬剤師研修センター 常務理事 久保 鈴子

## はじめに

2004年(平成16年)は、薬剤師にとって薬学教育6年制延長が決定された画期的な年でした。従来の4年制を6年制にとの高まりは、患者中心の医療へのシフトと並行して医薬分業推進や病院において病棟業務が開始されるなど、より医療薬学の知識を必要とされるようになったことが大きな要因だと考えます。平成24年4月には6年制課程卒の薬剤師が誕生します。

## 新薬学教育カリキュラム

新薬学教育の特徴は、4年制薬学教育で大きなウエイトを占めていた基礎薬学に医療薬学教育の拡充と長期実務実習を組み込み、知識・技能・態度をバランス良く習得した薬剤師の養成を目的としていることです。医療薬学教育では、症候学や主な疾患とその薬物治療をはじめ薬剤師特有の分野、例えば薬物動態、医薬品情報、治験、一般用医薬品などについて講義と実務実習を通して学ぶことになっています。本年5月から共用試験を合格した5年次の薬学生が全国の薬局と病院において、それぞれ11週間の実務実習を受け始めました。受入側の認定実務実習指導薬剤師と送り出す側の大学の連携により、今、次世代の薬剤師が育つとしています。

## 薬学教育における女性疾患に関する教育

薬学教育では従来より循環器系、消化器系、精神科系等広範囲の領域について代表的な疾患と使用医薬品の薬理作用などの基礎を学びます。6年制課程で学ぶ予定の女性特有の疾患を表にあげました。

表 新薬学教育で学ぶ予定の女性特有の疾患

### ●女性生殖器の代表的な疾患

| 原因     | 疾患                                     |
|--------|--|
| 発生異常   | 双角子宮、膣欠損・膣閉鎖                           |
| 性分化異常  | 半陰陽、ターナー症候群                            |
| 感染症    | 付属器炎(卵管炎・卵巣炎)、子宮内膜炎、子宮頸管炎、膣・外陰炎、性感染症   |
| 良性腫瘍   | 卵巣良性腫瘍、子宮筋腫、子宮内膜症、胎状奇胎                 |
| 悪性腫瘍   | 子宮癌(子宮頸癌・子宮体癌)、卵巣癌、絨毛癌                 |
| 生殖関連疾患 | 不妊、異常妊娠、異常分娩                           |
| その他    | 月経異常(無月経、機能性子宮出血、月経困難症、月経前緊張症など)、更年期障害 |

### ●代表的な乳腺疾患

| 原因     | 疾患     |
|--------|--------|
| 炎症・感染症 | 乳腺炎    |
| 良性腫瘍   | 乳腺線維線腫 |
| 悪性腫瘍   | 乳癌     |
| その他    | 乳腺症    |

(社)日本薬学会編集 (株)東京科学同人発行 スタンダード薬学シリーズ6 薬と疾患Ⅱ. 薬物治療(1)P.168 2005より改変

## 薬剤師の生涯学習から見る女性疾患に関する研修

では、既存の薬剤師の教育はどうか。薬剤師は卒後の義務研修はなく、自己研鑽によって資質を向上させなければなりません。ここで、私が所属する(財)日本薬剤師研修センター(以下、研修センター <http://www.jpec.or.jp/>)を簡単にご紹介します。研修センターは、優れた薬学的ケア(Pharmaceutical care)を実行できる薬剤師を求める社会的要請に応えるために、薬剤師の生涯学習を支援し、推進することによって国民の健康確保に寄与することを目的として、平成元年、当時の厚生省業務局の認可により設立されました。主な事業は研修事業、認定薬剤師制度運営、研修教材開発です。研修事業には研修センターが開催するものと、研修センターに登録されている研修会実施機関(約2500団体)が日本各地で開催する研修会のサポート(認定薬剤師制度上の受講単位交付等)があります。平成21年度にこれらの機関によって開催された研修会は13,889件で参加者数は延べ100万人でした。そのうち、婦人科領域(妊婦・授乳婦を除く)の研修会は、117件(うち更年期関連41件)でした。研修会割合は少なく感じられますが、研修センターに寄せられる婦人科領域の研修会開催要望は多く、平成17年度に当センターが開催した「病態生理シリーズ・婦人科領域」への参加者数は、約2,000名でした。6年制薬剤師の誕生を控えて、既存薬剤師の自己研鑽の意欲は非常に高まっていることを実感しています。

## 臨床現場で薬剤師の活用を！

最近、がんや緩和ケア、NSTなど特定領域の薬物療法に関する高度な知識と技能を備えた認定薬剤師が誕生しつつあります。研修センターでも、平成12年から日本生薬学会と共同で漢方薬・生薬認定薬剤師制度を運営しており、平成22年5月現在、漢方薬・生薬認定薬剤師として全国で活躍している薬剤師は、1847名になりました。「漢方薬・生薬認定薬剤師」取得要件は、研修センターと日本生薬学会が開催する研修(年間9日の講義(全53時間)+薬用植物園実習1日)を受講後、年1回実施する試験の合格です。更新は3年ごとで、必須単位15単位を含む全30単位が課されます。平成22年度は673名が認定を目指して全国で研修を受けています。日本更年期医学会でも薬剤師の認定を開始され、薬剤師の活用を進めて頂いていることは臨床現場にいる薬剤師にとって嬉しいことです。ただ残念に思うのは、この認定が学会会員に限られていることです。女性医療には地域医療に携わる薬局薬剤師、特に女性薬剤師が貢献できるであろうと考えます。願わくば、会員・非会員の区別なく、系統立てた研修体制のもとに認定を受ける機会を提供して頂きたい。必ずや期待に添える優れた人材が全国に育ち、医療チームの一員として女性の健康管理促進に活躍できると確信します。

## おわりに

平成22年4月の厚労省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」では、薬剤師を積極的に活用することが可能な業務が9項目にわたってあげられました。私個人的にも13年間国立病院の循環器病棟でチーム医療を実践して参りましたが、毎日が非常に充実した日々で、この体験を多くの薬剤師に伝えたく現在に至っております。女性医療の分野でも薬剤師を積極的に活用されることを願っております。

# 更年期医療ガイドブック解説②

## 心血管系疾患の診断と治療

# Guide Book

東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学 准教授 尾林 聡



### はじめに

現在の健康づくりの基本は一次予防に重点が置かれている。これは疾病の発症を根本から予防することであり、たとえば喫煙による血圧上昇に対して降圧剤を使うことはあくまで対症療法であり、本質的には生活指導(禁煙、減塩、減量など)が原因療法として優先されるべきであることを認識する必要がある。動脈硬化を進展させる危険因子としては、高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満さらには喫煙、運動不足などの生活習慣の乱れがあげられるが、本稿では更年期医療ガイドブックにおける動脈硬化(脂質異常症)について概説する。

### 1. 脂質異常の診断基準

現在若い世代の食生活は脂肪摂取量が増えており、脂肪からの摂取エネルギーは30%近くに達しているため、この世代が高齢者になると動脈硬化性疾患の増加することが懸念されている。一方、動脈硬化性疾患ガイドライン(2007年版)からは、高脂血症という病名はなくなり、脂質異常症という名称に変更されている。女性の場合は閉経前後より総コレステロール(TC)と低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C)は急上昇し、中性脂肪(TG)も40代で上昇するため、エストロゲンの低下する閉経後に脂質異常をきたすと考えられている。

ガイドラインでは脂質管理目標値の中からTCの項目がなくなっており、原則としてLDL-Cで脂質の評価をすと改められている。これはTCで評価する場合には高比重リポ蛋白コレステロール(HDL-C)が高値な状態を含むことが原因で、特に日本ではHDLが高いケースが散見され、LDLが高くない高TC血症が存在していることも多い。このことから高LDL-C血症、低HDL-C血症、高TG血症の3項目の判定が必要になった。また他の大規模試験と同様にLDL-Cの計算はFriedewaldの式を使うことが推奨されている。

患者カテゴリーは一次予防、二次予防に分類した後に、一次予防は治療対象と治療法を明らかにする目的で低、中、高リスク群の3群に分けられている。リスク別脂質管理目標値(表1)を示すが、LDL-C以外の主要危険因子として①加齢(女性は55歳以上)②高血圧、③糖尿病、④喫煙、⑤冠動脈疾患の家族歴、⑥低HDL-C血症(40mg/dL未満)があげられ、これら危険因子の重積が冠動脈疾患発症に大きくかわるため、その数からリスク群が分類されている。一次予防としては低、中リスク群では生活習慣改善が主軸となり、また冠動脈疾患の既往のある場合(二次予防)ではさらに厳しい管理基準が提唱されている。目標とするLDL-C値はそれぞれのカテゴリーによって100~

160mg/dLと異なるが、HDL-C値は40以上、TG値は150未満と差はない。女性の脂質異常症の約半数はII a型であり、50歳以上の日本人女性ではLDL-Cが140mg/dLを超える人は約4割といわれている。

一方、非侵襲的に施行できる動脈硬化の診断法としては、脈波伝播速度検査(pulse wave velocity:PWV)や頸動脈エコー(intima media thickness:IMT)があげられる。とくに多数の危険因子を有するメタボリック症候群においてはこれらの検査は重要であり、高血圧症ではPWVが、脂質代謝異常の場合にはIMTによるモニタリングが推奨されている。

### 2. 脂質異常の治療法

#### ①食生活是正

生活習慣の改善は一次予防、二次予防を問わずに動脈硬化の進展阻止のための基本治療であり、とくに食生活には密接な関係があるため、その予防の観点から健康と栄養に関する知識に基づいた適量の食事をとることが重要となる。日本では急速に栄養状態が変化しており、日本人の体格が80年代までは飛躍的に向上したものの、85年頃からはむしろ栄養過多になっている。厚労省は脂肪摂取を総エネルギーの20-25%に抑えるように指導しているが、85年頃からのTCの上昇とともに肥満の問題も表面化し、米穀類の摂取量の減少も報告された。脂質異常に対しては、摂取エネルギーの調整、栄養素配分とコレステロール摂取量の適正化を図るが、特に飽和脂肪酸(動物性脂肪)の制限、食物繊維、抗酸化食品(緑黄色野菜や大豆製品)、魚類推奨などの伝統的な日本食が勧められる。

#### ②身体活動の増加

脂質値の改善のみならず血圧低下などの効果が期待される運動療法は、厚労省の運動指針では、週2回以上かつ1回30分以上の運動を1年以上継続することを勧めている。

#### ③薬物療法

生活習慣の是正を行っても脂質が適正化しないときには薬物療法の適応となるが、低リスク群や若年者、閉経前の女性などでは生活習慣の改善を3~6カ月実施した結果で、管理目標に達しない場合に初めて、リスクの重みに応じて薬物療法を実施する。2005年発表のMEGA studyではプラバスタチン(メバロチン®)により日本人女性が60%を占める母集団で冠動脈疾患発症率や死亡率の低下を示しており、治療効果が検証されている。一般では高LDL-C血症にはスタチン製剤が、高TG血症にはフィブラート製剤が用いられ、HRTは現在では適応とはならない。

表1 リスク別脂質管理目標値

| 治療方針の原則  | カテゴリー                |     | 脂質管理目標値(mg/dL) |            |                |
|--|----------------------|-----|----------------|------------|----------------|
|  | LDLコレステロール以外の主要危険因子* |     | LDLコレステロール     | HDLコレステロール | トリグリセライド(中性脂肪) |
| 一次予防<br>(冠動脈疾患〈心筋梗塞や狭心症〉にならないための治療)<br>まず生活習慣の改善を行った後、薬物治療の適応を考慮する | I<br>(低リスク群)         | 0   | 160未満          | 40以上       | 150未満          |
|  | II<br>(中リスク群)        | 1~2 | 140未満          |            |                |
|  | III<br>(高リスク群)       | 3以上 | 120未満          |            |                |
| 二次予防<br>(冠動脈疾患の再発や悪化を防ぐための治療)生活習慣の改善とともに薬物治療を考慮する                  | 冠動脈疾患の既往             |     | 100未満          |            |                |

\*加齢(男性は45歳以上、女性は55歳以上)、高血圧、糖尿病(耐糖能異常を含む)、喫煙、冠動脈疾患の家族歴、低HDLコレステロール血症を、それぞれ一つとして数えます。なお、脳梗塞や閉塞性動脈硬化症を合併していたり、糖尿病がある場合は、カテゴリーⅣになります。

# HRTに使われる黄体ホルモンの最新事情



京都府立医科大学産婦人科 教授 北脇 城

## はじめに

HRTにおいて黄体ホルモン(P)は、エストロゲン(E)に対抗する作用によってE単独投与のリスクである子宮内膜癌の発生抑制などを期待して投与されている。HRTの効果や副作用はもっぱらEの種類や投与方法についての研究が中心であったが、近年Pの併用の有無により効果と副作用が異なる可能性が次第に明らかとなってきた。そこで、本稿ではHRTにおけるPの効果について、最新の知見を紹介する。

## 血管系に対するPの影響

結合型E (CEE)と酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)を連続併用投与した米国WHI試験で、冠動脈性心疾患、脳卒中、肺塞栓、乳癌が増加したことから、2002年に治験が中止された。一方、子宮摘出術を受けた女性にCEE単独投与を行ったWHI報告では、冠動脈性心疾患、静脈血栓性疾患、乳癌のリスクは上昇しなかった。

そこで、WHI以降Pの投与レジメンを細かく評価する動きが出てきた。2008年のオランダのコホート研究<sup>1)</sup>では、E+Pの持続併用投与では確かに有意に心筋梗塞のリスクが上昇したが、周期投与では上昇しなかった。さらに、ノルエチステロンの持続併用で有意にリスクが上昇したのに対して、MPAの周期投与では上昇しなかった。MPAは心血管系に対して悪影響を及ぼすが、プロゲステロン(P<sub>4</sub>)はむしろその機能を改善するとさえいわれている。

## 乳癌発生リスクに対するPの影響

P併用ではほとんどの研究で乳癌リスクが上昇しており、そのほとんどがMPAを使用している。英国のMillion women studyでは、Pの種類によっても、あるいは順次併用法や持続併用法によってもすべてリスクが上昇していた。一方、フランスのコホート研究<sup>2)</sup>では、微粒子化プロゲステロンと合成Pとの乳癌発生率を比較しており、興味深いことにプロゲステロン群ではリスクが上昇しなかった。

## 中枢神経系に対するPの影響

WHI Memory Studyの大規模試験によると、E単独では認知症発症の有意な変化がなかったのに対して、MPA併用では有意に増加した。一方、ジェノゲストが他のPとは異なり、抗E作用やアンドロゲン作用をもたず、抗アンドロゲン作用を有する。脳波による解析により、E+ジェノゲストは認知機能に好ましい効果をもたらすことが示されている。

## 子宮内膜癌、卵巣癌発生リスクに対するPの影響

E単独では内膜癌発生のリスクが有意に増加するが、持続併用投与では逆に有意に減少する。順次投与の場合、Pの投与期間が10~24日/月では発生率に有意差がみられなかったが、10日/月未満では発生率が有意に増加したとする報告がある<sup>3)</sup>。

経口または経皮のEに、Pとしてレボノルゲストレル放出型子宮内システムを併用する方法では、レボノルゲストレルの直接作用により子宮内膜増殖症を抑制する効果があるのに対して、全身への影響がほとんどない利点がある。

また、HRTが卵巣癌のリスクを上昇させる可能性が指摘されている。メタアナリシス<sup>4)</sup>では、P併用の有無に関わらず有意にリスクが上昇していたが、E単独の方がP併用より有意に高かった。

Pの添加は子宮内膜癌および卵巣癌のリスクを軽減することに幾分有効であると考えられる。

## EとPの配合剤

HRTでは持続併用投与にせよ順次併用投与にせよ、EとPとを同時に使用することが必要である。最近HRTに適したEとPの配合剤が本邦で発売された。これにより飲み忘れや内服時期の間違いなどのコンプライアンス低下を防ぐことが可能となった。内服薬はエストラジオール1.0mgにレボノルゲストレル0.04mgを配合したものであり、閉経後骨粗鬆症に保険適応がある。貼付剤はエストラジオール0.62mgに酢酸ノルエチステロン2.7mgを配合したものである。

## おわりに

本邦においてもHRTに使用できるPの選択肢が、MPAのみの時代から逸脱して豊富になってきたことは喜ばしいことである。それぞれのPの特性を理解し、各々の患者に適した処方、Eの選択と合わせて行うことが必要である。

## 文献

- 1) Løkkegaard E, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. Eur Heart J 29 : 2660-2668, 2008
- 2) Fournier A, et al. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. Int J Cancer 114 : 448-454, 2005
- 3) Doherty JA, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol 197 : 139. e1-7, 2007
- 4) Pearce CL, et al. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. Cancer 115 : 531-539, 2009

## 日本更年期医学会入会手続きのご案内

2010年8月末で会員数1,697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

# 再考、HRTの意義と普及の壁



飯田橋レディースクリニック 院長／東京女子医科大学産婦人科 非常勤講師 岡野 浩哉

## はじめに

深刻化する超高齢化社会を目の前にし、健やかな老年期を過ごすためには更年期を起点とした健康管理が最も重要である。現在でも「更年期医療＝更年期障害の治療」ととらわれがちであるが、更年期は、生活習慣病や各種退行期疾患やがん、さらにメンタルヘルスにまで及ぶ病態・疾患の温床が形成される重要な時期である。

「予防にまさる治療なし」とは使い古された言葉ではあるが、まさに実践に移し更年期における健康管理がその後の人生やさらに医療経済学的にも非常に有効であることを、市民や行政の中に浸透させる必要がある。その為の婦人科的アプローチの最大の武器がHRTであることは誰も異論はないであろう。骨粗鬆症をはじめ、動脈硬化症、糖尿病などの発症予防効果も明らかとされている。さらに脳機能にもよいことは超高齢化社会には極めてアドバンテージが高い。

しかし、それら効果を得るためにはどうしても閉経後早期からの長期投与が前提となる。実際は、種々の新規薬剤が使用可能になりHRTガイドラインが指針を示した今なお、短期間のHRTの導入ですら躊躇され、折角スタートしてもマイナートラブルで直ぐに中止となってしまうのが日本の現状である。

## 不正出血への対応

実地臨床上HRT普及の妨げとなっているのはWHI報告ではなく、不正出血と乳がんリスクである。更年期障害は閉経確認以前の月経不順のころより発症するが、この時期のHRT導入は内因性のホルモンとの兼ね合いが予期せぬ出血の原因となる。

1年間の月経の停止を持って閉経とする定義はとても理にかなっている。この間、卵巣は気まぐれにその機能を突然取り戻し、患者の内分泌環境は処方医の予想とは異なる動きをとり、ゆえに出血を繰り返す。この時期に内膜萎縮を起こすことは難しく、従って月経を起こす周期的投与方法の方が管理しやすく患者も受け入れ易い。閉経後数年経てからの更年期障害にHRTを行う場合一般に患者は月経の再来を拒む。この時期は内膜萎縮を進める連続投与方法が良いが、投与開始初期には不正出血がつきものであること、また不正出血発現時には内膜の安全を確認するために経膈エコーや内膜細胞診などの検査が必要となること、さらに安全確認後は出血が継続してもいずれ無くなることを十分患者に理解してもらう必要がある。

残念ながらピルのような感覚でHRTを処方することはできず、患者の年齢、卵巣機能、子宮の状態、体格や体質、既往症や家族歴まで考慮し、その処方レジメンを決定し、さらに処方後は消退出血や不正出血の出現時期や期間、マイナートラブルの有無を確認し、薬剤の変更やレジメンの微調整などが必要である。細やかな配慮は不正出血対策になるだけでなく、医師患者間の信頼関係にも大きく貢献する。

## 乳がんへの対応

乳がんに関して、HRT導入後5年以内なら乳がん発症がないというわけではない。乳がん罹患率の最も高い年齢層の女性を対象にHRTを行っている意識は常に持つべきである。更に患者がHRT以外の乳がんリスクをいくつ持っているかを把握し検診間隔を考慮したり、乳がん専門医とのパートナーシップをとることも重要であろう。

HRTの適応と禁忌をきちんと判断したうえでのHRT長期投与の問題点は個人的には乳がんしかないと考えている。WHIではCEE単独群では7年間で乳がんの増加はなかったがCEE+MPAでは1.26倍であった。乳がん発症に黄体ホルモンが強く関与していることは明らかでありin vitroの実験からも確認されている。最近では使用する黄体ホルモン製剤の種類により乳がん発症リスクに差があるとの報告もでており、異なる黄体ホルモン製剤は乳がん細胞の代謝や増殖に対し異なる作用を示すことは明らかである。今後はより安全なレジメンへの変更とレジメンの数年ごとの見直し、更に低用量化が長期投与の鍵となると考えている。

## 普及の壁

私自身が開業医になって痛切に感じるHRT普及の前に立ちほだかるもう一つの大きな壁は、処方医のリスク&ベネフィット比の問題である。下衆な話と一蹴されるかもしれないが、これを生業とした場合深刻な問題となる。じっくりと診療にあたらなくてはならないため極めて時間がかかること。どんなにカウンセリング的なことを行い、生活習慣病予防の話をしてでも更年期障害の病名では何の管理料も算定できないこと。その上HRTは、処方する側にさまざまな注意事項に気を配ることを強要するだけでなく、発癌という大きなリスクを背負わせる。

HRTに真剣に取り組んでいる先生ならたいいてい処方中の乳がん症例を経験していると思われるが、わかっていてもその際のショックは計り知れず長く尾を引くものである。HRT希望の患者から前医で「HRTは癌になるからやらない」と言われたとの話をよく耳にするが、前医を安易に非難する気には到底なれない。その発言の陰にどんな辛いことがあったやも知れないのだ。

HRT普及の鍵は、処方される側だけでなく処方する側に対しても“安全・有効”という札を与えられるかどうかにかかっている。

## おわりに

HRTは陸上競技で言えば十種競技のスター選手であると思う。十種競技の勝者は一つ一つの種目の世界記録を持っているわけではないが、キング・オブ・アスリートと称えられる。さまざまな疾患の専門薬と比較すれば効果は低いであろうが、多種の疾患予防に同時に作用するその薬効は、キング・オブ・女性医療と称えられるべきであろう。



## 編集後記

久保田俊郎先生の巻頭言にもあります様に、15年前に麻生武志名誉教授を会長として第1回目の日本更年期医学会ワークショップを開催した東京医科歯科大学産婦人科学教室が、再び2011年2月19日に第16回のワークショップ「テーマ：更年期・老年期のヘルスケアとその性差を考える」を開催する事になりました。その間に、「更年期」という言葉が広く社会に認知され、更年期医療を取り巻く環境も大きく変わってきました。

かつて、HRTをすると乳癌になるといわれていました。鎌田正晴先生が述べられる様に、乳癌を恐れてHRTを躊躇する必要はないが、若干のリスクを上げること、更年期女性は乳癌好発年齢であることを理解して、正しい方法でHRT中は1年毎の乳癌検

診が重要であることが確立されてきました。

これからの更年期医療と関わりについて、薬剤師の立場から久保鈴子先生に投稿いただきました。薬学教育が6年制となり、更年期医療・女性医療に薬剤師の積極的な活躍の場を拓けようとする教育カリキュラムや研修の場の改革が行われています。本学会でも薬剤師の認定を開始しており、更年期医療認定薬剤師が増える事を期待しています。

2年前に発刊された『更年期医療ガイドブック』を用いて、来年8月には第1回認定試験が行われます。今回は「心血管系疾患の診断と治療」について尾林聡先生に解説いただきました。もしかしたら試験に出るかも？ガイドブックとともに試験対策にご活用ください。

本号のスポンサーはバイエル薬品株式会社で、HRT関連の話題を2つ載せました。我が国では、HRTに併用する黄体ホルモン(P)はこれまで酢酸メドロキシプロゲステロン

(MPA)が用いられてきました。最近、Pの有無やその種類により効果と副作用が異なる可能性が次第に明らかとなってきましたので、北脇城先生に解説をお願いしました。岡野浩哉先生には、「再考、HRTの意義と普及の壁」と題して、日頃クリニックで多くのHRTを行っている立場から、本音を語っていただきました。実地臨床上、HRT普及の妨げとなっているのはWHI報告ではなく、不正出血と乳がんリスクであること、HRT普及の鍵は、処方される側だけでなく処方する側に対しても“安全・有効”という札を与えられるかどうかにかかっていること、など、共感します。

「日本更年期医学会」は「日本女性医学学会」に名称変更する予定です。この大きな変革期において、「女性医学」とは何か？という質問に答えるべく、ニューズレターも今後新たな情報提供をいたします。

(編集担当 倉林 工 2010年9月15日記)

2010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 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