



# 日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.19 No.1 Sept. 2013

## はじめに

平成26年(2014年)3月23日(日)、北海道大学学術交流会館(札幌市)で第19回日本女性医学学会ワークショップを開催いたします。北海道大学が女性医学関連の学術集会を担当させていただくのは、平成12年(2000年)の第15回日本更年期医学会(学術集会長:故藤本征一郎名誉教授)以来です。当時は学会名称が「日本更年期医学会」の時代でした。日本女性医学学会へ名称変更されてからは、北海道初の女性医学関連集会の開催となります。

女性の生涯にわたる健康管理は、産婦人科医の使命のひとつです。産婦人科においては周産期、婦人科腫瘍、生殖・内分泌、女性のヘルスケアの4領域があります。「女性医学」は主に女性のヘルスケアをカバーしますが、他の3領域とも有機的につながり、広く包括していると言えます。女性のヘルスケアは更年期医療だけにフォーカスされることなく、思春期から老年期まで女性の一生を通してQOLの維持・向上を目標としており、産婦人科医は多くの果たすべき役割を担っています。

## 主なプログラム

本ワークショップでは、メインテーマを「女性の生涯にわたる健康管理のポイント」としました。プライマリケア、すなわち予防医学の中でも生活習慣病は普遍的テーマです。とりわけ超高齢化社会が加速していくわが国において、予防医学は医療経済的側面からも長期的視野をもって取り組むべき課題です。女性のトータルヘルスを管理する産婦人科医は、今後積極的に「女性医学」に関与していくことが望まれています。ワークショップでは、重要性の高い疾患について実践的内容を学んでいただく機会にしたいと考えております。

教育講演は2題とし、「メタボリックシンドロームとPCOS」を新潟市民病院産婦人科部長 倉林工先生、「骨粗鬆症治療薬の選び方(骨粗鬆症ガイドラインを踏まえて)」を横浜労災病院産婦人科部長 茶木修先生にお願いしました。いずれの疾患も、正しい介入により発症・進行予防が可能です。皆様には即、明日からの臨床に活用できる最新知識を持ち帰っていただければと思います。

ランチョンセミナーは北光記念クリニック 佐久間一郎所長に

「栄養と生活習慣病」についてご講演いただきます。北光記念クリニックでは、食習慣評価ソフトを使い、医師・看護師・保健師・管理栄養士・薬剤師・理学療法士が「生活習慣病改善プログラム」に沿って食事指導や運動指導を行い、成果を上げています。コメディカルの細やかな患者サポートは生活習慣病予防指導に欠かせないものです。皆様にぜひ聴いていただきたい内容です。

午後のセッションはシンポジウム「月経に関連する疼痛と気分不快の診断と治療」です。女性であれば誰もが月経に伴う症状を経験します。OC(経口避妊薬)、女性心身医学、漢方、生活習慣という

異なる観点から、4名の先生にご発表いただき、最後にディスカッションを予定しております。OC:飯田橋レディースクリニック院長 岡野浩哉先生、女性心身医学:大阪樟蔭女子大学大学院人間科学研究科 甲村弘子教授、漢方:近畿大学医学部附属病院東洋医学研究所 武田 卓教授、生活習慣:(株)ジェンダーメディカルリサーチ 宮原富士子社長です。各分野のエキスパートの先生が月経による悩みを解消するために様々な視点からアプローチしていきます。シンポジウムを通して、月経随伴症状とその原因への柔軟な対応法を学んでいただければと思います。

女性のヘルスケア領域は実に幅広く、産婦人科医だけで全てをカバーするのは困難です。医師とコメディカルとの協力・連携があってこそ、患者へより良い医療を提供する体制を築くことができます。看護師、保健師、薬剤師、管理栄養士、NPO法人をはじめ、コメディカルは医療の根底を支える重要な役割を担っているのです。様々な職種の方が「女性医学」に携わっていただくためにも、本ワークショップがひとつのステップになるようにと願っております。

## 第19回 日本女性医学学会 ワークショップの ご案内



北海道大学大学院 医学研究科  
生殖内分泌・腫瘍学分野 教授

櫻木 範明

## おわりに

日本女性医学学会ワークショップは例年2月開催です。しかし2月の札幌はもっとも降雪量が多く、交通事情に不安を伴う時期であるため、来年は3月開催としました。3月下旬は、雪解けで少しずつ春の日差しを感じ始める季節です。年度替りで大変ご多忙の時期とは存じますが、ぜひこの機会に札幌まで足をお運びいただき、勉学の合間に北海道の幸を楽しんでいただければ嬉しく存じます。心よりご参加をお待ち申し上げます。

# 脂質管理～動脈硬化性疾患 予防ガイドライン 2012



京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授 荒井 秀典

## ガイドライン改訂の概要

2012年に改訂された動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおいては、これまでは相対リスク評価によって決められていた脂質管理目標値を絶対リスクを用いて評価することとなった。従って、絶対リスクの低い女性に対して薬物療法を行うことが少なくなることが予想される。一方、慢性腎臓病（CKD）が高リスク病態として加えられたことにより、閉経後女性においても腎機能の評価が重要であり、CKDを有する女性に対する脂質管理は厳格に行うべきである。また、診断基準に関しては境界域高LDLコレステロール血症を新たに導入し、non HDLコレステロールを管理目標値として採用することとした。さらに、LDLコレステロールの測定はFriedewaldの式を用いて、総コレステロール、トリグリセリド、HDLコレステロールから計算する。直接法は推奨しないこととした。

## 閉経後女性の心血管リスク

閉経後に冠動脈疾患のリスクが高まるとはいえ、男性に比べそのリスクは低く、厚生労働省の死亡統計では女性の冠動脈疾患による死亡は男性に比べ、50歳代で約5分の1、60歳代で約3分の1、70歳代で約2分の1である。沖縄や滋賀における疫学調査では、年齢調整した35～65歳の女性の心筋梗塞の発症率は、男性の約20%と報告されている<sup>1)</sup>。このように閉経後に心血管イベントが増加する要因として、加齢、脂質異常症の他に耐糖能異常の悪化、血圧の上昇、内臓肥満の増加、CKDの増加があり、これらのリスク因子の評価が必要である。日本人において脳梗塞発症率は心筋梗塞発症率より高いこと、脳梗塞発症率の男女差は心筋梗塞より少ないことなどを考慮すると、女性の脳梗塞予防、管理も重要である。

## 閉経後女性における脂質管理基準

脂質異常症の診断にあたっては男性同様、家族性高コレステロール血症など原発性高脂血症の鑑別をする必要がある。また甲状腺機能低下症など二次性高脂血症を鑑別する必要がある。その上で、ガイドラインに添ったリスクの評価を行う。今回のガイドラインでは、脂質管理目標値の決定のために絶対リスクによる評価が導入されたため、NIPPON DATA80のリスクチャートを用いて10年間の冠動脈疾患死の確率を求める。閉経後女性の絶対リスクの計算は簡単である。すなわち、50歳代の女性は喫煙、収縮期血圧、総コレステロール値に関わらず、10年

間における冠動脈疾患による死亡確率は0.5%未満であり、カテゴリーIとなる。一方、60歳から74歳までの女性は喫煙、収縮期血圧、総コレステロール値に関わらず、10年間における冠動脈疾患による死亡確率は0.5%以上、2%未満であり、カテゴリーIIとなる。さらに早発性冠動脈疾患の家族歴、低HDLコレステロール血症、耐糖能異常のいずれかがあれば、カテゴリーIとIIの場合、1ランクあがる。カテゴリーIIIの場合はこれら追加リスクがあっても、カテゴリーIIIのままである。なお、すでに述べたCKDに加えて、前回同様糖尿病、末梢動脈疾患、非心原性脳梗塞があれば、カテゴリーIIIになる。カテゴリーの決定後のLDLコレステロールの管理目標値は2007年版と同じであり、カテゴリーIは160mg/dL未満、IIは140mg/dL未満、IIIは120mg/dL未満である。二次予防は100mg/dL未満となる。なお、今回のガイドラインの改定ではnon HDLコレステロールがLDLコレステロールの管理目標を達成したあとの二次目標として採用されている。特にトリグリセリドが高値の場合non HDLコレステロールは有用であり、その管理目標値はLDLコレステロールの管理目標値+30mg/dLである（表）。

表 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	HDL-C	TG	non HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後、薬物療法の適用を考慮する。	カテゴリーI	<160	≥ 40	<150	<190
	カテゴリーII	<140			<170
	カテゴリーIII	<120			<150
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物療法を考慮する。	冠動脈疾患の既往	<100			<130

\*若年者等で絶対リスクが低い場合は相対リスクチャートを活用し、生活習慣の改善の動機づけを行うと同時に絶対リスクの推移を注意深く観察する。  
\*これらの値はあくまでも到達努力目標値である。  
\*LDL-Cは20～30%の低下を目標とすることも重要である。  
\*non HDL-Cの管理目標は、LDL-Cの管理目標を達成したのち、TGが150～400mg/dLの場合に使用できる二次目標であり、TGが400mg/dL以上の時は、non HDL-Cを用いる。  
\*いずれのカテゴリーにおいても管理目標達成の基本はあくまでも生活習慣の改善である。  
\*カテゴリーIにおける薬物療法の適用を考慮するLDL-Cの基準は180mg/dL以上とする。

## おわりに

閉経後女性の脂質管理においては、リスクの評価を行った上で生活習慣の改善を行うとともに、二次予防では積極的に薬物治療を行い、一次予防ではハイリスクの患者を中心に薬物治療を行うべきである。

### 文献

1) Yoshida M, Kita Y, Nakamura Y, Nozaki A, Okayama A, Sugihara H, et al. Incidence of acute myocardial infarction in Takashima, Shiga, Japan. Circ J. 2005; 69: 404-8.

## 一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2013年7月31日で会員数1,973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、当ニュース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  
TEL03-3263-4035  
FAX03-3263-4032

# 閉経前女性の骨粗鬆症への予防 ～栄養指導の面から



京都光華女子大学 健康栄養学科 教授 廣田 孝子

## はじめに

閉経後に増加する骨粗鬆症を予防するには、骨密度が急上昇する思春期の最大骨量 (peak bone mass) をより高く蓄積しておく事が、最も効率の良い方法と考えられます。最大骨量獲得後、更年期までは、骨密度が変動しにくい安定期と考えられていますが、若年女性の繰り返されるダイエット<sup>1)</sup> や妊娠・授乳期における極端なカルシウム欠乏などの栄養不足は、骨密度を低下させるようです。

## 思春期

思春期には女性ホルモンの急激な上昇と共に、骨密度の急激な増加が観察されますが、10歳から15歳までに蓄積される骨量は閉経後の30年間に失われる骨量に相当すると考えられます<sup>2)</sup> ので、思春期は骨粗鬆症予防のためには極めて重要な時期であると推測されます。もし最大骨量を10%多く蓄積できると、閉経後の骨粗鬆症による骨折を半分に減らすことができるでしょう<sup>3)</sup>。それでは最大骨量を高めるための栄養や食事を考えてみましょう。

骨の材料となるカルシウムのほか、カルシウム吸収を高め、骨形成を刺激するビタミンDや良質のタンパク質を摂ることが必要となります。良質のタンパク質は骨の成長因子であるIGF-1の形成を促進します。加えて野菜や果物の摂取は骨密度との相関がしばしば観察される<sup>4)</sup> ことから、ビタミンやミネラル類が豊富な野菜・果物も多く摂る事が勧められます。また思春期にはダイエットや拒食症も増えます。ダイエットはカルシウム不足を一層深刻にするほか、タンパク質の不足も招きます。もちろん極端な体重減少は女性ホルモンの分泌低下を起こしますので、思春期のダイエットや体重管理を行うときには、専門家の指導が必要となります。

国際骨粗鬆症財団 (IOF) では思春期のカルシウム摂取量を1300mg/日に定めており、この推奨量は骨密度が激減する更年期と同じ値です。この年代の日本人女子のカルシウム摂取量はその半量の630～650mg/日<sup>5)</sup>、骨粗鬆症予防には程遠い摂取量となっています。

米国では、骨粗鬆症と肥満予防のために、小児科学会は学校での清涼飲料水の販売を禁止し、替りに牛乳を勧めています。また子供にカルシウムサプリメントを投与した研究がありますが、投与を中止すると、カルシウムの骨密度効果はなくなるため、思春期のカルシウム剤の投与は勧められていません。

カルシウムを多く摂取するには、吸収率が最も高く、一度に多量にとれる牛乳、チーズ、ヨーグルトが勧められ、これらを1日に3回摂

ることにより約500～600mgのカルシウムが摂れ、その他の食品から300～400mgは摂れることから、計800から1000mg/日のカルシウムが摂れることになります。豆腐の場合は製造時にカルシウムが使用されていれば、半丁で乳製品の1回分に相当します。小魚については、吸収率は低いです。ω-3 (n-3) 脂肪酸、良質のタンパク質、他のミネラル類やビタミン類も摂れ、骨密度上昇に良い影響を与えているようです<sup>4)</sup>。カルシウムの多いヒジキですが、ヒ素の汚染が報告されています<sup>6)</sup>。

ビタミンDは骨格の形成、骨粗鬆症予防だけではなく、筋肉の増強や糖尿病、がん予防の可能性が報告されていることから、思春期にも十分摂取しなければならない栄養素です。日本の子ども達に魚離れが多いこと、日照を避ける傾向にあるため、ビタミンD不足が心配されます。骨粗鬆症予防のためには、魚を多く食べるか、日照を勧めなければなりません。野菜・果物についても、不足がみられ、もっと積極的に摂らなければなりません。

## 青年期・成人期

この年代における国際骨粗鬆症財団のカルシウム推奨量は1000mg/日で、妊娠後期 (trimester) は1200mg/日です。日本の厚労省の推奨量はどちらも650mg/日で、骨粗鬆症予防策は考慮されていないように思われます。この年代の日本女性のカルシウム摂取量は最も低く、400～500mg/日です。妊娠・授乳期には骨代謝が活発になり、骨量の減少がみられました<sup>7)</sup>。その後、骨量は回復するだろうと考えられていますが、これはカルシウム摂取量の高い欧米でのデータで、カルシウム摂取量の極めて低い日本女性に完全な回復が観察されるかどうか疑問です。若年女性にも魚離れ、美白願望により日照を極力避ける傾向があり、ビタミンD不足が心配されます。繰り返されるダイエット、極端な体重減少、欠食 (食事を抜く事) を避け、日常のカルシウムやビタミンD不足を補う食事に努めなければなりません。妊娠・授乳期にはカルシウム摂取が不足しないように十分注意しなければなりません。アルコールの多飲、喫煙、間接喫煙、運動不足は言うまでもなく、骨粗鬆症予防の敵となります。

## 文献

- 1) Hirota T, Nara M, Ohguri M et al: Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women. Am J Clin Nutr 55: 1168-1173, 1992
- 2) 中林朋子, 広田孝子, 山西佐智美ほか: 骨密度上昇期, 維持期, 減少期における腰椎・大腿骨近位部・全身骨への影響因子の相違. Osteoporos Jpn 5: 115-120, 1997.
- 3) IOFホームページ <http://www.iofbonehealth.org>
- 4) Hirota T, Kusu T, Hirota K. Improvement of nutrition stimulates bone mineral gain in Japanese school children and adolescents. Osteoporos Int 16:1057-64, 2005
- 5) 国民健康・栄養の現状 平成20年厚生労働省国民健康・栄養調査報告より 第一出版, 東京, 2011
- 6) 廣田孝子: 若く見られる人はほんとに若い P.33 中央公論新社 2012
- 7) 深見和之, 広田憲二, 石丸香織ほか: 妊娠期の骨量に及ぼすリスクファクターの検討. Osteoporos Jpn 9, 331-333, 2001



### 1. 疾患のイメージの移り変わり

骨盤臓器脱（pelvic organ prolapse、以下POP）は、中高年女性によくある疾患である。産婦人科や泌尿器科と関わりがなくても、病室で手術室で救急で、はみ出した女性内性器を目にすることはしょっちゅうある。POPはわかりやすい疾患で、進展したものは素人にも診断がつく。しかしながら『それでは子宮が下がり膣が裏返る疾患はどのような問題を起すのか』と訊かれたら、たいがいの人は答えに詰まってしまう。医療関係者の方々に、まずこの地点からスタートすることを強く奨める。

POPの治療と言えば、はみ出した子宮やめくれた膣を『元に戻す』『整復する』ことと見なされている。一般的な受診者や紹介もとの医療機関は、しばしば『膀胱のあたりが下がってきたので手術して欲しい』などと求める。子宮が下がり前膣がめくれたことそのものを問題視する古典的なスタンスである。

しかし、以前から気づかれていた問題であるが、たとえばPOPを整復した後に尿もれがひどくなったらどうだろうか？ 本人はたいへん困ることになる。POPをペッサリーで管理すると何となく物足りない感じになることが多いのは、POPに伴う不具合は必ずしも子宮と膣を『整復する』だけでは解消しない、ということを物語る。

最近では、POPという疾患は、変形や弛緩に着目した解剖学的な評価だけでは取扱うことができない、むしろ、子宮が下がり膣がめくれることで機能的にどのような問題が生じているのかを軸に診療の方が効率的なのではないかとみられている。特に一次診療の場面では、機能面の問題や課題を確認することのベネフィットは大きい。機能評価のための視点を表にまとめて示す。POPの整復とは、はみ出した子宮や膣を元の位置に戻すだけでなく、機能的改善をもたらすための治療である。現在では、外科治療の成績もまた、整復の結果や有害事象だけでなく、機能的な指標の改善を加味して評価されるようになった。

### 2. 時間軸に沿ったマネジメント

POPを有する、もしくはこれからPOPになりそうな女性が相談を持ち込んだ場合に、医療機関ではどのように受け入れるのがよいだろうか。少々の子宮下垂があるからと言って、本人が何も不具合を感じていないときに、すぐにペッサリーを挿入したり手術を勧めたりすることはかえって別の問題につながる。その段階で当事者が最も求めているものは、評価と情報である。医学的介入の適切なタイミングは？一次診療において機能的な不具合を整理できれば、効率的な診療連携が可能になる。

POPの自然経過にはいくつかのパターンがある。数が多いのは、軽度の子宮下垂や膣の膨隆が認められるが自覚的不具合は少なく、そのまま長く経過するもの、数年～10年以上も腹圧性尿失禁だけがあり、それをしのいでいるうちに最終的には前腔区画の全般的な弛緩下垂に姿を変えて行くもの、軽度の排出障害が先行し数カ月～数年の経過で膀胱瘤が進展していくものなどである。いずれ治療しなければならぬにしても、緊急の対応を必要とする症例は珍しい。長い待機期間の間に、健康管理など介入が必要になるときの準備を始めよう。

一般人は、POPの兆候が現われると不安になり、病院や医師に相談したいと思う。その一方で、産婦人科や泌尿器科にはなるべく受診したくないのが人の常で、結果的に受診が遅れ孤独に心理ストレスを抱え込む女性が少なくない。どのくらいから先を病気扱いするかという微妙な問題もある。これまで、POPの手術治療を求める人たちが、かなりの割合で心理的にまったく余裕のない状態に陥っており、インフォームドチョイスに基づく医療ということがなかなか実現しにくかった。今後の方向としては、絶対に受診は遅らせないようにすべきで、受診した人にはまずは介入よりも啓発や情報供与を行える態勢作りを進めたい。コメディカルの参入についても検討が必要である。当事者の心理ストレスを軽減することで、この領域の医療は今よりもずっとスムーズになるはずである。

表 骨盤底困窮度質問票の評価項目

直接的な不具合の他、二次的に問題化する性生活不適な状態、外陰部の衛生管理困難なども考慮する

不具合の所在	症候
局所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 深部の圧迫感、鈍痛</li> <li>・ 局所の異物感</li> <li>・ 粘膜面の疼痛</li> <li>・ 出血</li> </ul>
肛門と直腸	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 便秘</li> <li>・ 便の出しづらさ</li> <li>・ 便の残る感じ</li> <li>・ 直腸脱（経肛門的）</li> </ul>
膀胱と尿道	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 頻尿、刺激症状</li> <li>・ 尿意切迫</li> <li>・ 腹圧性尿失禁</li> <li>・ 排尿しづらさ</li> </ul>



## はじめに

低用量経口避妊薬 (OC) は最も確実な避妊法の一つであるが、様々な副作用から避妊以外の目的にも使用され、女性にとっての「ライフ・デザイン・ドラッグ」と表現されることもある。さらに、LEP 製剤と呼ばれ月経困難症などの保険適用を持つ OC も登場し、その使用目的はさらに拡大している。40 代前半までに OC を服用開始していた女性が更年期に入っても体調もよく、服用継続を希望し服用中止のタイミングを逸することも考えられる。しかし、更年期は加齢に伴い様々な合併症が増加してくる時期でもあり、OC 服用により QOL が改善されている場合においても、いつまで継続すべきか、いつ中止すべきか、あるいはいつ OC から HRT へ変更すべきかを検討する必要がある。

## 避妊や月経トラブルのために OC 服用中の更年期女性

避妊目的のみで OC を服用している女性や、過多月経や月経困難症、子宮内膜症などの治療目的で OC を服用している女性では、閉経により OC の服用目的はなくなるが、既に閉経になっていても何歳までも月経 (消退出血) はあるので閉経時期の診断が重要である。

一般的な閉経の診断には、年齢、更年期症状、 $E_2$  や FSH、LH の値、超音波での卵巣容積や卵胞所見、そして Antimüllerian hormone (AMH) の値などが考えられている。臨床的には、血中の FSH と  $E_2$  を組み合わせて判断することが多く、 $E_2$  が 20pg/mL 以下、FSH が常に 30mIU/mL 以上とされている。これに対して OC 服用女性では OC に含まれるエチニールエストラジオール (EE) の影響を受けるため、休業あるいは偽薬期間の 7 日目の検査を勧めることが多いが、むしろ 1~2 ヶ月間休業して FSH と  $E_2$  のチェックを行い閉経の可能性をより確実に診断すべきと考えている。閉経と診断できた場合には、今後は避妊や月経トラブルに悩まされることはないことを説明し、OC 処方を終了とするが、必ずしもすぐに HRT に移行する必要はなく、その後の更年期症状出現の有無などにより HRT の必要性を検討すればよい。

## 避妊や月経トラブルのためでなく OC 服用中の更年期女性

40 代後半で OC を服用している女性は、避妊目的よりは HRT の代用という意味合いで服用を継続していることも多く、閉経と診断されても HRT への変更を希望せず、今まで飲み慣れた OC 継続を希望することが多い。しかし、OC と HRT で使用されているエストロゲンが閉経女性に与える影響の違いなどを知り、「OC から HRT」の時期を示す必要がある。

OC から HRT の変更時期を検討するとき、OC に含まれるエストロゲン活性が HRT で使用されるものに比べ 2 倍程度高いということは理解しておく必要がある。すなわち、OC の役割は卵巣機能が十分に保たれている年代の女性に対してプロゲステロンとの併用により排卵を確実に抑制できるエストロゲン量が含有されている必要があるのに対して、HRT の場合には卵巣機能が低下あるいは消失した女性の健康維持のために必要最小限のエストロゲンを補うことができれば十分という大きな違いが

ある。

OC と HRT が更年期女性の健康に与える影響の違いに関しては、HRT で使われているエストロゲンは数種類あり、投与経路も複数あるため様々な検討が必要である。また、OC に現在使用されている 4 種類のプロゲステロンの違いも考慮する必要があるが、今回は EE と  $E_2$  に絞って重要と思われる差異に関して述べる。 $E_2$  は弱い抗酸化作用を持つが、EE にその作用は認められていない。アンチエイジングなど様々な健康に関与する抗酸化作用の面では  $E_2$  が有利といえる。 $E_2$  は血管内皮細胞に作用して NO 産生を促すが、EE にはそのような作用はないとされている。NO は血管拡張作用 (降圧作用) や血小板凝集抑制作用 (抗動脈硬化作用) に関与することが知られており、この面でも  $E_2$  が EE よりも有利といえる。EE は更年期女性では特に肝臓を刺激し SHBG (sex hormone binding globulin) などのタンパク質の産生に関与することが指摘されている。SHBG は高すぎるほど活性化プロテイン C (APC) 抵抗性は高まり、凝固系が亢進しその結果として静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスクが高くなる。また、APC 抵抗性の先天的な原因のひとつであるプロテイン S 徳島変異は日本人では欧米人の 5~10 倍存在するので、年齢的リスクの高まる更年期女性に対しては血栓症予防の点からも OC 投与にはさらに慎重な対応が必要である。

## まとめとして

1. EE と  $E_2$  での OC と HRT の比較では HRT が優位のようにみられるが、日本産科婦人科学会の OC に関するガイドラインにおいても「医学的禁忌がない限り、生殖可能年齢のいかなる時期でも OC を使用してよい」と記載されている。このように OC は初経から閉経まで処方可能なのであるが、更年期の年代では EE と  $E_2$  のエストロゲン活性の違いや特徴を理解し、リスクとベネフィットを個々に検討する必要がある。
2. 避妊や月経トラブル改善目的であれば、45 歳以降では既に閉経している可能性を考慮しながら、一時的な休業や  $E_2$ 、FSH などのチェックなども行い、閉経が確認できた時点で OC 服用理由はなくなると判断すべきである。その後に更年期症状や骨密度、脂質異常の有無などを個別に検討し、HRT に移行するかどうか判断する。
3. 臨床の現場では個別の対応が必要な場合も多く、50 歳前後の閉経女性でも OC 服用を継続している場合もある。この年代の最も注意すべき副作用である VTE の予知は簡単ではないが、最近保険適用になりどの施設でも検査可能なプロテイン S 活性、プロテイン S 抗原を測定することにより APC 抵抗性やプロテイン S 徳島変異の可能性をチェックし、加齢によるリスクの高まるこの年代の服用者に対しては、血栓性素因の有無を検討するなどの対応は必要であろう。
4. 生殖可能年齢に対する安全で適正な OC 処方を行うことが OC の普及に欠かせないことである。

# 子宮内膜症の内分泌療法について



鳥取大学医学部 生殖機能医学 教授 原田 省

## はじめに

子宮内膜症は生殖年齢女性のおよそ10%に発生し、月経痛(月経困難症)をはじめとする疼痛および不妊を主症状とする疾患である。最近では、晩婚化や晩産化による発生頻度の増加が指摘されており、それに伴って卵巣チョコレート嚢胞の癌化にも注目が集まっている。子宮内膜症に合併する不妊には薬物療法は無効である。疼痛に対する治療としてはNSAIDsによる対症療法が最初に行われ、効果が少ないか病巣の治療が必要な場合に薬物療法を用いる。本症はエストロゲンに依存して発生・増殖することから、治療薬としては血中エストロゲンレベルの低下を目的とした内分泌療法が行われる。

## 内分泌療法と作用機序

内分泌療法としては、GnRH アゴニスト療法が主流であったが、最近、新しい黄体ホルモン剤(ジエノゲスト)及び低用量経口避妊薬(OC)と同一成分の薬剤 Low-dose estrogen progestin (LEP) 製剤が登場し、普及してきた。

GnRH アゴニストは、持続投与により下垂体のGnRH 受容体数を著明に減少させ、下垂体の脱感作を誘導しゴナドトロピン産生・分泌は抑制される。ゴナドトロピン刺激がなくなると、持続的な低エストロゲン状態がつけられ、エストロゲン依存性の子宮内膜症組織は萎縮する。

ジエノゲスト(ディナゲスト®錠)は、LH サージを抑制することで排卵抑制し、エストロゲンレベルを低下させる。子宮内膜症性病巣へ直接作用して、サイトカン産生や増殖を抑制する。

LEP 製剤は視床下部・下垂体に作用し、排卵を抑制する。卵巣ホルモン分泌の周期的変動が消失し、子宮内膜の増殖が抑えられて経血量が減少する。腹腔内への逆流血量も減少し、サイトカインなどの産生量も減る。

## 薬剤使用上の注意点

GnRH アゴニスト使用中は、低エストロゲン状態によるほてり、イライラ、肩こり、頭痛、うつなどの更年期症状がほぼ必発する。しかしながら、その程度は軽く、投与前に十分説明することで耐えられる。また、およそ3%程度の骨量減少がみられることから6カ月の投与期間制限がある。

ジエノゲストは、プロゲステロン受容体選択性が高く、アンドロゲン作用がないことから副作用は少ない。凝固能への影響も少ない。ただし、不正出血の頻度が高く、子宮腺筋症や子宮筋腫合併例では重症貧血となった報告があり、慎重に投与する。

## 文献

- 1) Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis-a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril.* 2009; 91(3): 675-681.
- 2) Harada T, Momoeda M, Taketani Y et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008; 90: 1583-1588.

LEP 製剤の主な副作用としては、「嘔気」、「不正子宮出血」、「頭痛」がある。LEP 製剤は、静脈血栓塞栓症(VTE) 既往およびエストロゲン依存性悪性疾患を有する患者には禁忌である。VTE 発生のリスクとしては、40 歳以上、喫煙、肥満、高血圧、血栓症素因などがあげられる。

## エビデンス

GnRH アゴニストの投与により、子宮内膜症による疼痛は改善することが他剤やプラセボとの複数の無作為化比較試験(RCT) により示されている。投与前後の腹腔鏡検査により、GnRH アゴニストの投与は子宮内膜症病変を縮小させることが示されている。

酢酸ブセレリンを対照薬とした国内での第3相試験において、ディナゲスト2mg 投与は月経時以外の自覚症状および他覚所見を対照薬と同等に改善した。海外では、ディナゲストが酢酸リュープロレリン(リュープリン®) と同等に骨盤痛VAS 値を低下させたこと、プラセボとの比較試験で有意に骨盤痛VAS 値を低下させたことが報告されている。

LEP 製剤であるルナベル(ルナベル®配合錠)は、プラセボ対照試験において子宮内膜症患者の月経痛を有意に改善することが示されている。同様に、ヤーズ(ヤーズ®配合錠)の投与により原発性ならびに続発性月経困難症患者における月経痛が有意に改善された。

## 治療薬の使い分け

NSAIDs が無効あるいは単独での鎮痛効果が弱い場合は、LEP 製剤を併用する。奏功しない場合はディナゲストあるいはGnRH アゴニストを適用する。両者の効果については同等であるが、副作用のプロファイルは異なる。GnRH アゴニストは、6カ月の投与制限があるが、ディナゲストは少なくとも1年間の長期使用が可能である。本剤は、発売から5年を経過して、2年以上の長期投与例も多くなっているが、重篤な副作用は報告されていない。LEP 製剤は、若年者や比較的軽症例に向き、ディナゲストやGnRH アゴニストは重症例が適応となる。

薬物療法後に疼痛が再発した場合あるいはチョコレート嚢胞を有する場合は、腹腔鏡下保存手術を考慮する。しかしながら、卵巣の手術は妊孕能低下を招くため再手術をさけるよう心がける。術後はLEP を長期投与することによって再発予防をはかる。

薬物療法および手術療法いずれも単独で子宮内膜症を根治させることは困難であり、妊孕能温存のためには薬物療法を多用して、妊娠を希望する時まで手術を延ばすことを目指す。すなわち、患者の年齢、症状、重症度、挙児希望の有無、既往治療歴などにより治療の個別化を図ることが重要である。

## 編集後記

ニューズレター第19巻1号をお届けします。冒頭には平成26年3月に札幌市で開催される第19回日本女性医学学会ワークショップのご案内を掲載しました。会長の櫻木範明先生がお書きになっているように、女性医学がカバーする「女性のヘルスケア」は、思春期から老年期までの女性の一生を通じたQOLの向上を目指しています。日本更年期医学会から日本女性医学学会に名称が変更されてちょうど3年という区切りの年に開催される本ワークショップのテーマは、「女性の生涯にわたる健康管理のポイント」です。会員の皆様の多数のご参加をお願い申し上げます。

動脈硬化性疾患予防ガイドラインが2012年に改訂されました。荒井秀典先生にはガイドラインからみた閉経後女性の脂質異常管理についてわかりやすく解説していただきました。リスク区分別の脂質管理目標値が示されたことにより、閉経後女性に対する薬物療法ではこ

れまでとは違った対応が求められていることが示されています。

骨粗鬆症予防の観点から、閉経後の骨量減少への対策は言うまでもなく重要ですが、一方で若年期から性成熟期の年代、つまり閉経前女性の骨量減少にどのように対応すべきかという点も予防医学の点から大きな問題です。廣田孝子先生には栄養指導やライフスタイルの面から具体的に解説をいただきました。

近年骨盤臓器脱が注目を集めています。近々改定される「女性医学ガイドブック 更年期医療編」では骨盤臓器脱として項目に加えられています。中田真木先生に、産婦人科医のみならず一般医やコメディカルも知っておくべき知識についてわかりやすく解説をお願いしました。

女性ホルモン製剤に関する特集として、蓮尾豊先生には経口避妊薬(OC)に関する周閉経期の話題を、原田省先生には子宮内膜症の内分分泌療法薬のお話をさせていただきました。閉経前後の女性に対するOCの投与やHRTへの移行はなかなか難しい問題です。蓮尾先生が述べておられるようにエストロゲン製剤の違いや特徴を理解したうえでリスクとベネフィット

について検討する必要があります。近年選択肢が増えている子宮内膜症の内分分泌療法薬については、薬剤の特徴をよく理解したうえでそれぞれの患者さんへの個別の対応が望まれています。このような話題は「女性の生涯を通じた健康管理」という観点から今後本学会がさらに取り組んでいく分野になると思われます。

最後になりましたが、編集担当の甲村弘子から御挨拶を申し上げます。6年間にわたり編集担当を務められた倉林工先生からバトンタッチを受けました。ニューズレターは日本女性医学学会の会員の皆様に、最新の情報を読みやすい形でお届けすることを目的としています。先生方のご意見を取り入れてさらに役立つニューズレターにしていきたいと思っております。今後ともどうぞよろしくお願い申し上げます。



(編集担当 甲村 弘子  
2013年8月13日記)

2013年9月発行



- 発行／一般社団法人 日本女性医学学会 ■ 編集担当／甲村 弘子
- 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