



日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.20 No.1 Sept. 2014

はじめに

この度、平成27年2月28日(土)、栃木県宇都宮市にあります宇都宮東武グランドホテルにおいて第20回日本女性医学学会ワークショップの実行委員長を務めさせていただきます。昭和62年に日本更年期医学会としてスタートした歴史ある学会のワークショップを担当させていただき大変光栄に存じます。このような機会を与えてくださいました日本女性医学学会の皆様へ心から感謝申し上げます。ひとりでも多くの方に「参加してよかった」と言っていただけのように、精一杯有意義なワークショップを準備したく思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

プログラムの内容

“Menopause”に“Women's Health”が加わり日本女性医学学会と名称変更されて3年が経過します。本学会の目的は「更年期を中心とした実地臨床・病理および女性のライフステージに応じた健康管理の進歩・発展を図り、もって人類・社会の福祉増進に貢献すること」とあるように、思春期から老年期まで、すべての女性のトータルヘルスケアを目指しています。具体的には、思春期世代の月経異常・性感染症、子宮内膜症や子宮筋腫、避妊、更年期障害、骨粗鬆症や脂質異常症などの生活習慣病、骨盤臓器脱や排尿障害、セクシュアリティ、婦人科心身症など、極めて多様な疾患を女性のライフステージを通じて管理ケアすることになります。この女性医学の実践のためには、常に視野に入れるべき「連携と協働」が必要不可欠と考えます。医学的には周産期医学・生殖内分泌学・婦人科腫瘍学といった産婦人科の3つの学問体系との連携が重要であり、医療的には様々な組織や職種間との連携が求められます。こういった観点から、今回のワークショップのメインテーマを「女性医学の実現に向けて一連携と協働」とし、シンポジウム2つとランチョンセミナーを予定しております。

まず、午前中のシンポジウムⅠは、産婦人科医以外の専門家との連携と協働がテーマになります。昨今の女性は健康志向ブームの中、豊富な情報網と関心もち、それなりの知識も持っています。しかし、健康意識はあってもそれが受療行動に結びついていないのが現状です。女性医学の予防的視点にたったヘルスプロモーションを浸透させるにはどう連携していけばいいのか考えたいと思います。神戸大学大学院保健学研究科の千場直美先生に看護の立場から女性ヘルスケア向上にむけた取り組みをお話いただき、ジェンダーメディカルリサーチの宮原富士子先生には薬剤師からみたオフィスギネコロジーの展開について役割

や課題についてお話いただきます。そして、健康づくりの啓発とサポート活動を提案型で行っている女性の健康とメノポーズ協会理事の有馬牧子先生にワークライフバランスを意識した女性医学の実践についてお話いただき、地域のかかりつけ医として生活習慣病予防に取り組みながら、女性専用外来にてホルモン補充療法を実践している春日クリニックの清田真由美先生に内科医の立場でお話を頂戴いたします。

ランチョンセミナーでは、日本女性骨盤底医学会副理事長であり大阪市立大学大学院産婦人科の古山将康先生に、女性下部尿路症状の治療最前線などウロギネコロジーの真骨頂をお話いただく予定です。

午後のシンポジウムⅡは、統合医療である女性医学領域と産婦人科他領域との連携と協働について考えます。周産期医学との連携については川崎医科大学の下屋浩一郎先生に、婦人科腫瘍学との連携については岐阜大学の森重健一郎先生に、そして生殖内分泌学との連携については鳥取大学の原田省先生にご講演いただきます。それぞれの専門領域のエキスパートの先生方から女性医学を実践する上で必要な最新情報を得る絶好の機会だと思いますし、女性医学実践のための具体的な手段についてディスカッションできる場になればと思います。

午前・午後のシンポジウムを通して、女性医学の学際的な取り組みを理解でき、臨床現場での実践に役立つよう、新たに参加された若手臨床医や研究者、コメディカルの方々に

女性医学への関心を高めていただくきっかけになるものと期待しています。

おわりに

今年の冬は大雪で、宇都宮も30cmの積雪を観測しました。さすがに2月終わりとなれば、雪の心配は無いだろうと楽観視しておりますが、東京から約50分で餃子の街、ジャズの街、そしてカクテルの街、宇都宮に着きます。ワークショップの合間に、冬の日光や甘い香りのいちごを楽しんでいただくのもいいかもしれません。

最後になりましたが、ワークショップ開催にあたり暖かいご支援・ご協力をお願いするとともに、多数の会員の皆様そして会員以外の多くの方を誘ってご参加いただきますよう重ねてお願い申し上げます。多くの皆様とお会いできることを心より楽しみにしております。

第20回 日本女性医学学会 ワークショップの ご案内



獨協医科大学医学部産科婦人科・女性医師支援センター

望月 善子

14th World Congress on the Menopause に参加して

東京歯科大学市川総合病院産婦人科 小川 真里子



はじめに

2014年5月1日から4日までの間、メキシコはカンクン、Cancun Center Conventions & Exhibitionsで開催された、International Menopause Society (IMS; 国際閉経学会)の総会である14th World Congress on the Menopauseに出席して参りました。

カンクンはメキシコの東に位置する、言わずと知れた有名観光地です。美しい砂浜とカリブ海に囲まれ、一年を通じて暖かく、豪華ホテルが軒を連ね、ショッピングも楽しめる、ということで世界中から多くのハネムーン達を訪れます。ただし、日本からはアメリカなどを經由し約16時間の長旅になります。

ゴールデンウィークと重なった上、遠路であったためか、今回は日本人の参加者は少なめだったと思われませんが、アメリカなどからは行きやすい場所であるためか、学会自体は連日大盛況であり、暑いカンクンの会議場でもひとときわ熱いディスカッションが行われていました。

What is the IMS?

さて、殆どの方がご存じとは思いますが、IMSについて簡単に説明させていただきます。

IMSは1978年、第2回のMenopause Congress中に設立され、現在では62カ国が参加しています。更年期障害をはじめとする加齢変化およびウィメンズヘルス全般についての研究を扱う、最も主要な国際学会に位置づけられ、定期的に国際学会を開催するとともに、専門誌“Climacteric”の発刊も行っています。1998年の国際会議は横浜で行われましたので、ご参加された方も多いのでは無いでしょうか。

また、世界中の更年期医療を含む女性医療に関する学会が、IMSの一機関としてCouncil of Affiliated Menopause Societies (CAMS)に所属しており、World Congressと同時に会議が行われています。CAMSには48もの学会が加盟しており、我々日本女性医学学会も、そして昨年新宿で開催され成功裏に幕を閉じたAPMF (Asia Pacific Menopause Federation)も、どちらもCAMSのメンバーになっています。

学会のトピックなど

学会場はとても広く、10の口演会場とポスター会場、企業ブースなどが設けられていました。別表にリストを示しますが、Plenary Lectureだけでも13講演が行われ、討論が5題、Meet the Expertが18題、また、他にCAMS主催を含むシンポジウム

も多数行われました。内容はまんべんなく多岐にわたっていましたが、ホルモン補充療法の投与方法や合併症、骨粗鬆症の管理、心疾患などに加え、乳腺の問題や基礎研究、血栓症、アルツハイマーを含む脳機能の問題、早発卵巣不全、性の問題についても多くの討論が行われ聴衆を集めていたように思います。

私は今回口演の機会を頂いたのですが、学会の3カ月ほど前にacceptの連絡とともにPowerPointのオフィシャルテンプレートをダウンロードするよう指示を頂きました。そちらのテンプレートでは1枚目に顔写真を貼る場所やCOIの開示についても示されており、様々な国から発表者が集まるIMSのような場所では混乱を避けるための一つのいい方法だなと言う印象を受けました。発表者全員が、メキシコをイメージさせるトロピカルなスライドで発表しているさまは、なかなか壮観でした。

List of Controversies

- CO1. State of the art HRT
- CO2. Compounded hormones & alternative therapies
- CO3. Procedures designed to enhance female genitalia
- CO4. Sex at midlife
- CO5. Evaluating the endometrium



List of Meet the Expert

- MTE1. Sexuality in mid-age women
- MTE2. Reproduction depression
- MTE3. Breast cancer: the way forward
- MTE4. Healthy sex
- MTE5. After five years with bisphosphonates, what to do?
- MTE6. Managing osteopenia in early menopause
- MTE7. Fertility in midlife women
- MTE8. HRT and the heart
- MTE9. Climacteric? How to get your research published
- MTE10. Lifestyle and healthy aging
- MTE11. HRT: Types and routes of administration
- MTE12. Predicting a patient's cancer risk
- MTE13. Using HRT in the clinic
- MTE14. Therapeutic adherence and compliance
- MTE15. Use of SERMS in clinical practice
- MTE16. Perceptions and attitudes to menopause
- MTE17. Managing premature menopause
- MTE18. Contraception and menopause

おわりに

IMSの国際学会は、今まで3年に一度のペースで開催されていましたが、次回からは2年ごとに変更されるとのことです。

その次回、第15回のIMSは、2016年9月にチェコ共和国の首都、プラハでの開催が決定しています。ご存じの通り、プラハは百棟の街と呼ばれ、中世の町並みを今に残す世界有数の景勝地であり、また、ドヴォルザークをはじめ多くの音楽家が愛し名曲を残した場所として、多くの音楽会が開催されることでも有名です。

そして何と言っても、チェコはピルスナービール発祥の地であり、世界一のビール消費国とも言われます。一人でも多くの日本女性医学学会メンバーが出席し、美味しいビールを飲み交わすことを今から楽しみにしています。

女性のヘルスケア① 婦人科悪性腫瘍治療と生活習慣病リスク



大阪医科大学産婦人科教授 大道 正英

はじめに

男女とも生涯に2人に1人が悪性腫瘍に罹患する時代です。近年、早期発見・早期治療、そして癌治療の進歩により、多くの担癌患者が癌を克服し余命を全うできるようになってきました。精巣がんの克服患者を追跡し心血管疾患やメタボリックシンドローム罹患リスクを調査した報告がいくつかあります。たとえば、589名の精巣がん克服患者（治療後平均11年経過）を調査したところ、放射線治療歴や抗癌剤治療歴がメタボリックシンドロームのリスク因子になり得ることが報告されました¹⁾。すなわち、低性腺ホルモン状態である以上に、放射線治療や抗癌剤治療がその患者の血圧や脂質代謝に及ぼす影響が大きいことを示していました。さらに、1,134名を対象に平均10～11年追跡したところ、合計シスプラチン量を850mg以上用いて治療された精巣がん克服患者は、40歳代を超えると有意に冠動脈疾患リスク保持者が増加していることから、白金製剤を主とする抗癌剤治療は動脈硬化性疾患のリスクを上昇させる因子として認識しなければなりません²⁾。同様の抗癌剤治療を標準治療にしている婦人科悪性腫瘍克服患者においても、動脈硬化性疾患への影響が懸念されるにもかかわらず、それらに留意した診療は行われていないのが実情だと思われます。すなわち、悪性腫瘍に対する治療のみを目的とするだけでなく、治療後の女性のトータルヘルスケアに対応する必要性が我々に求められる時代となりました。

そこで本稿では、婦人科悪性腫瘍の術後追加抗癌剤治療がおよぼす健康障害について、我々の臨床研究成果を簡単に紹介させていただき、がん克服女性のヘルスケアにどう向き合うべきかを考察したいと思います。

婦人科悪性治療による動脈硬化・血管内皮障害 ～当科での成績～

当科で2006年以降に外科的根治術および術後TC (paclitaxel + carboplatin) 療法を行った卵巣癌26例、子宮内膜癌22例、子宮頸癌15例を対象に、TC点滴直前 (TC直前) と同日の点滴直後 (TC直後) に以下の項目を測定し比較しました。①血管内皮機能検査の一つであるFlow-mediated dilatation (%FMD) ②血管内皮炎症マーカーの一つである血清Pentraxin-3 また、術前 (治療前) と術後化学療法をすべて終えた (治療後) において、③form PWV/ABIを用いたbaPWV (brachial-ankle pulse wave velocity) で動脈の硬化性変化を④脂質プロファイリング (T-Chol, LDL, HDL, 中性脂肪) の変化を比較しました。

図1Aに示しましたようにTC直前の%FMDは平均6.2%でしたが、TC直後は3.3%と有意に減少しており、TC療法による血管内皮障害が示唆されました。さらに血管内皮障害を裏付けるためにPentraxin-3を測定しました。このマーカーは血管内皮から直接分泌されるもので、高感度CRPのように肝臓で産出される間接的なマーカーとは異なり、非常に鋭敏なマーカーとして注目

されているものです。図1Bのように、TC直前は2.3と低値でしたがTC直後は24.3と異常高値を示していることからTC療法は血管内皮を直接障害していることが示唆されました。baPWVは治療前の1482.3 cm/sから治療後の1633.2 cm/sと有意な上昇と認め、動脈の硬化性変化を認めました³⁾。脂質プロファイルについてはT-Chol, LDL, HDLは治療前後で有意な変化を認めませんでした。TGのみ平均95.0 mg/dlから262.5 mg/dlに有意な増加を認めました (表1)。

TC療法は強力な血管内皮機能障害作用を引き起こし、患者の血清中性脂肪を異常に増加させる作用があることがわかりました。そして治療終了後には動脈の硬化性変化を来すことが判明いたしました。さらに、フィブラートを予防内服することでそれらの悪影響が緩和されることを明らかにしています。

図1 TC療法の前・直後における%FMDと血管炎症マーカーの変化

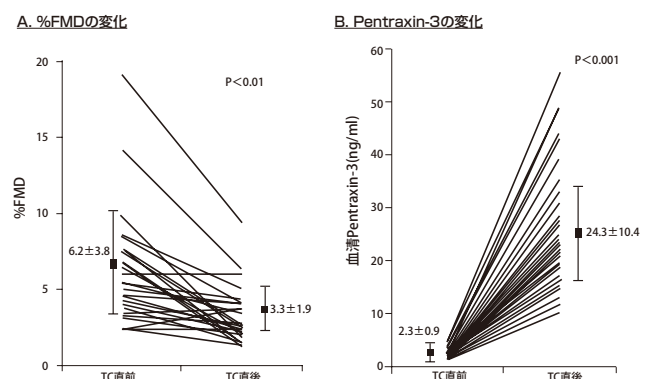


表1 婦人科悪性腫瘍治療の治療前後における脂質プロファイルの変化

	治療前	治療後
T-Chol(mg/dl)	215.6±25.3	250.4±49.6
LDL(mg/dl)	130.0±13.9	145.3±41.0
HDL(mg/dl)	54.5±11.0	55.1±8.5
TG(mg/dl)	95.0±37.7	262.5±91.1

最後に

婦人科悪性腫瘍に対する抗癌剤治療により動脈の硬化性変化が進行することがわかり、そのメカニズムとして血管内皮機能障害と脂質代謝異常が起因することが考えられます。尚、紙面の都合上、今回詳細なデータはお示しできませんが、子宮頸癌の術後抗がん剤同時併用放射線療法により1年で約8%の骨密度減少をきたすことも明らかとなりました⁴⁾。

以上より、がん克服後のヘルスケアにも注目した診療を心がけることが、これからの術後診療に必要なと思われます。尚、日本産婦人科学会の女性ヘルスケア小委員会の一部門として“婦人科悪性腫瘍に対する治療がおよぼす生活習慣病・骨密度への影響に関する疫学研究”が現在活動中であり、その多施設臨床試験の結果が待たれるところであります。

文献

- 1) Wethal T et al. J Cancer Surviv 2007; 1: 8-16
- 2) Haugnes HS et al. J Cancer Surviv 2008; 2: 128-137
- 3) Sekijima T et al. Climacteric 2011; 14: 31-40
- 4) Nishio K et al. Endocrine Connection 2012; 2:11-17

栄養と生活習慣病

日本人女性における各種脂肪・脂肪酸摂取と動脈硬化性疾患発症への関与

社会医療法人社団カレスサッポロ北光記念クリニック所長
日本動脈硬化学会評議員、日本臨床栄養学会評議員、認定臨床栄養指導医

佐久間 一郎



1. 日本人における栄養と生活習慣病の関係

日本人における栄養と生活習慣病のエビデンス、それに基づく日本人が摂取すべき各種栄養素の摂取量については、厚生労働省が5年毎に基準を公表する。本年3月28日に5年ぶりに公表された「日本人の栄養摂取基準 2015」¹⁾では、新たな基準が報告された。その中で日本女性医学学会員に周知すべきものとしては以下がある。

1. 食事性コレステロール (C) の制限値が撤廃された—日本人女性の C 摂取は一日 650mg までとされていたが、新基準では「C の摂取量は低めに抑えることが好ましいと考えられるが、目標量算定に十分な科学的根拠が得られず、目標量算定は控えた。ただし、C は動物性たんぱく質が多く含まれる食品に多く、C 摂取量を制限するとたんぱく質不足を生じ、特に高齢者において低栄養を生じる可能性がある」と記載された。さらに鶏卵等の摂取を制限しても LDL-C がほとんど低下しないことも明記された。むしろその制限により自身に含まれる良質なたんぱく質の摂取不足が懸念されるのである。従って、今後閉経後の高 LDL-C 血症女性に対する栄養指導の際には、この点と、下記の飽和脂肪酸摂取制限が重要となる。
2. 食事性に LDL-C を増加させる主因は飽和脂肪酸の過剰であり、さらに肥満・運動不足であることが明記された—飽和脂肪酸の摂取基準は 7.0 未満 (%エネルギー) である。具体的には、牛肉・豚肉・鳥皮(ささみは大丈夫)、および乳脂(牛乳・ヨーグルト・アイスクリーム等)の過剰摂取が LDL-C を上昇させる。
3. 多価不飽和脂肪酸 (PUFA: n-6 および n-3) 摂取は必須であり、摂取基準が設定されている—しかし、以下に言及するように、最近では n-3 PUFA (エイコサペンタエン酸: EPA、およびドコサヘキサエン酸: DHA) 濃度が魚類摂取の減少に伴って低下し、n-6 PUFA (アラキドン酸: AA) 濃度が揚げ物、コンビニ弁当等の摂取増加に伴って上昇し、特に若年者で顕著となっている。
4. 食習慣把握のツールとして、簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ)²⁾ の利用が推奨された—食事療法の基本は患者の食習慣把握である。そのツールとして BDHQ を普及させ、医師等の食事指導時に、その情報を利用すべきことが明記された。

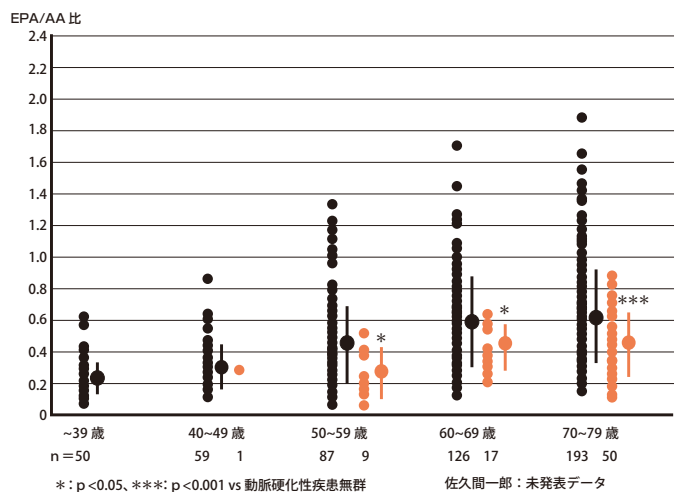
2. わが国女性における年代別 EPA/AA 比

以前より、EPA/AA 比の減少が動脈硬化性疾患を増加させることが示されており (EPA は血小板凝集を抑制、AA は増強すること等より)、例えば 10 年前の JELIS 試験 (二次予防試験で、スタチン+ EPA 群とスタチン単独群を比較)³⁾ の際、日本人の EPA/AA 比は約 0.6、欧米人は 0.1 であった。わが国では

魚を多く摂り、欧米は肉食であるための差であり、それがわが国で動脈硬化性疾患が少ないことに寄与するとされた。しかるに、図は動脈硬化性疾患を有しない者と、有する患者 (オレンジの点) の EPA/AA 比を示したものであるが、EPA/AA 比は年齢に従って低下し、患者では有意に低いことが分かる。ちなみに、10 歳代の EPA/AA は平均 0.1 である。

わが国女性において、若年女性および患者で EPA/AA 比が減少する主因は、EPA の低下即ち、魚類の摂取減少であると考えられた。若年女性における EPA/AA 比の低下がこのまま持続した場合、閉経後の動脈硬化性疾患増加が懸念される。

図 動脈硬化性疾患の有無別女性の EPA/AA 比の分布 (オレンジは有)



3. わが国女性における望ましい PUFA 濃度の正常化方法

DHA が認知症予防に寄与することが日本人でも報告されており⁴⁾、今後は n-3 PUFA の血中濃度を高めることが閉経後女性の QOL 向上に望まれる。そのためには魚食の奨励が一番容易であるが、厚生労働省は妊婦の大型魚摂取をメチル水銀汚染により規制している⁵⁾。メチル水銀の起原は太平洋岸の海底火山であり、わが国では致し方ないのであるが、親水性で半減期が7時間であり、胎児を除く小児・大人では体外に排泄されるので、高濃度のイルカを除いては、それほど問題とはならない。

海外ではむしろ工業汚染に由来する PCB が問題となっており、PCB は親油性・半減期7年であり、体内への蓄積が懸念される。サプリメントの売上が伸びているようであるが、それらには汚染物質に関する規制や除去義務がないことを知っておかなければならない。

文献

- 1) 厚生労働省:「日本人の食事摂取基準2015」 www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html
- 2) Sasaki S, et al. J Cardiol 33: 327, 1999.
- 3) Yokoyama M, et al. Lancet 31: 1090, 2007.
- 4) Hashimoto M, et al. J Pharmacol Sci 124: 294, 2014.
- 5) 厚生労働省:「妊婦への魚介類の摂取と水銀に関する注意事項(平成22年6月1日)」 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/suigin/dl/100601-1.pdf>

女性ホルモン剤と血栓症

愛知医科大学産婦人科学准教授 篠原 康一



女性ホルモンの一つである低用量ピルおよびその類似薬剤（OC/LEP）は、避妊の目的だけでなく、月経困難症や子宮内膜症に対する有効な治療薬として使用頻度が増加している。また更年期女性に対するホルモン補充療法（HRT）に関する社会的な認知度の高まりやニーズが増加する中、女性ホルモン剤と血栓症に対する正しい認識が必要とされている。

低用量ピルの副作用である静脈血栓症（VTE）に関しては、平成 25 年 12 月 27 日に日本産科婦人科学会からも、公式見解が公表されている（以下抜粋）。

低用量ピルは避妊のみならず月経調整、月経痛や月経過多の改善、月経前症候群の症状改善などの目的で多数の女性に使用されており、その有益性は大きいものの、有害事象として頻度は低いが静脈血栓症などもある。海外の疫学調査によると、低用量ピルを服用していない女性の静脈血栓症発症のリスクは年間 10,000 人あたり 1-5 人であるのに対し、低用量ピル服用女性では 3-9 人と報告されている。一方、妊娠中および分娩後 12 週間の静脈血栓症の発症頻度は、それぞれ年間 10,000 人あたり 5-20 人および 40-65 人と報告されており、妊娠中や分娩後に比較すると低用量ピルの頻度はかなり低い。カナダ産婦人科学会によると、静脈血栓症発症により、致死的な結果となるのは 100 人あたり 1 人で、低用量ピル使用中の死亡率は 10 万人あたり 1 人以下と報告されている。

低用量ピルで 1 周期（4 週間）あるいはそれ以上の休薬期間をおき、再度内服を開始すると、使用開始後数ヶ月間の静脈血栓症の高い発症リスクを再びもたすので、中断しないほうがよいといわれている。特に喫煙、高齢、肥満は低用量ピルによる静脈血栓症の発症リスクが高いといわれており、注意が必要である。

血栓の初期の症状に関しては、欧米では、静脈血栓症の発症は以下の症状（ACHES）と関連することが報告されているので、低用量ピル内服中に症状を認める場合には医療機関を受診して下さい。

- A : abdominal pain (激しい腹痛)
- C : chest pain (激しい胸痛、息苦しい、押しつぶされるような痛み)
- H : headache (激しい頭痛)
- E : eye / speech problems (見えにくい所がある、視野が狭い、舌のもつれ、失神、けいれん、意識障害)
- S : severe leg pain (ふくらはぎの痛み・むくみ、握ると痛い、赤くなっている)

低用量ピルおよびその類似薬剤の有益性は大きく、女性の QOL 向上に極めて効果的である。低用量ピル内服中の静脈血栓症の発症頻度は低いが、一旦発症すると重篤化するケースもあるので、服用中に上記の症候がみられた場合は、ただちに服用を中止し、処方元の医療機関を受診してください。早期の診断、治療により重症化を防ぐことができます。

緊急の際や、処方元の病院が時間外等で対応が出来ない際には、救急外来を受診し、OC/LEP の使用を申し出ることがきわめて重要である。その際は D ダイマーの測定や血管エコー、CT での血栓の有無の評価が必要である。

OC/LEP はエチニルエストラジオールを共通の成分とし

て含有しており、経口エストロゲン剤としての効果や副作用を有する。この点では結合型エストロゲン 0.625mg よりも力価が強く、血栓の観点からも高血圧・肥満症例に OC/LEP を処方するのは適切ではなく、特に周閉経期の症例に OC/LEP を HRT として用いるのは好ましくないと考えられる。

次に HRT と血栓症に関しての件はそれぞれの観点から以下のようなものである。

【年齢】年齢および BMI による層別解析では、50-59 歳の Hazard Ratio (HR) を 1.00 とした場合、各年齢区分における Estrogen/progestogen therapy (EPT) 群の VTE の HR は、50-59 歳で 2.27、60-69 歳で 4.28、70-79 歳で 7.46 であり加齢とともにリスクは高まった。また、body mass index (BMI) < 25 kg/m² のプラセボ群の HR を 1 とした場合、BMI < 25、25-30 および > 30kg/m² の EPT 群の HR はそれぞれ、1.78、3.80、5.61 であり VTE リスクの増加が肥満度に依存していることが示されている。

【投与期間】経口 HRT による VTE 発症リスクは、HRT 開始早期で最も増加する点に関しては OC/LEP とも類似した傾向である。治療期間における検討によると開始後 2 年以内の DVT の HR は 2.79、PE の HR は 2.21 と有意に増加したが、治療開始後 2～5 年では有意な上昇は認めなかった。

【投与ルート】Estrogen therapy (ET) による VTE リスクを経口と経皮とで比較した ESTHER 研究によると、OR は経口で 4.2、経皮で 0.9 であった。経皮吸収エストロゲン剤の使用では VTE リスクが増加しない可能性が示唆されている。これら知見は経皮では肝初回通過効果がなく凝固系蛋白産生を増加させないことと一致している。

【黄体ホルモンの影響】WHI 臨床試験では、EPT による VTE のリスクはプラセボ群に比べ HR:2.06、DVT のリスクは HR:1.95、PE のリスクは HR:2.13 でいずれも有意に増加したが、ET による VTE のリスクはプラセボ群に比べ HR:1.33、DVT のリスクは HR:1.47、PE のリスクは HR:1.34 と有意ではなかった。ESTHER 研究では天然型のプロゲステロンとプレグナン誘導体系では VTE リスクを増加させなかったが、19 ノルプレグナン誘導体系では VTE リスクが 4 倍であった。

【その他】血栓性素因、手術、骨折、不動も VTE リスクを増加させる。HRT の中止が直ちに VTE リスクを減少させるというエビデンスはないが、経口 HRT は術中には中止し、術中・術後には VTE 予防に努めることが推奨されている。また、VTE 既往者に対する HRT は再発リスクを高めるため行うべきではない。

現在、OC/LEP や HRT など、女性ホルモン剤服用中の女性を対象とした静脈血栓症発症の実態については、厚生労働省研究班で調査中でもあり、また OC/LEP のガイドラインに関しても日本産科婦人科学会の女性ヘルスケア委員会で作成中である。今後 VTE 予知に関する検査や、発症時の対応などガイドラインの見解を期待したいと考える。

レボノルゲストレル放出型 子宮内システム療法



聖路加国際病院女性総合診療部 百枝 幹雄

はじめに

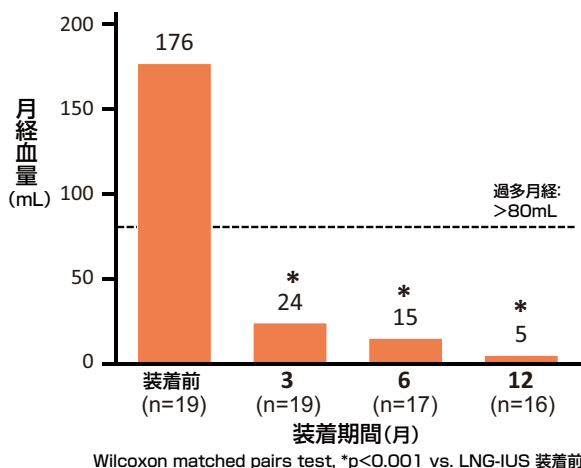
日本では避妊薬として承認されていたレボノルゲストレル放出型子宮内システム (levonorgestrel releasing intrauterine system; LNG-IUS, 商品名ミレーナ 52mg) が、2014年6月ついに過多月経に対して保険適用を認められた。さらに月経困難症についても公知申請が認められたので、近い将来、月経困難症についても保険適用となることが期待されている。実は、日本産科婦人科学会が2011年9月に厚生労働省医政局「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、過多月経および月経困難症に対する開発要望書を提出し、2年以上にわたり働きかけを行ってきた結果が、やっと実を結んだことになる。そこで、今回は LNG-IUS の過多月経に対する効果と治療指針について解説したい。

LNG-IUS とは

第2世代プロゲステロンであるレボノルゲストレルを子宮内腔に局所的に放出するドラッグデリバリーシステムである。経口避妊薬と同等の避妊効果と子宮内避妊具 (IUD) の特徴である長期間にわたり安定した避妊効果が得られるという利点がある。日本で避妊薬として承認されたのは2007年であるが、開発は1970年代から始められ、1990年にフィンランドで承認・発売された。T字型のシャフトにあたる薬剤放出部に封入されたレボノルゲストレルは、装着初期には $20 \mu\text{g}/\text{日}$ の速度で放出されるが、徐々に放出速度が緩徐になり装着5年後には $10 \mu\text{g}/\text{日}$ に落ちるため有効期限は5年間とされている。子宮腔内に装着されるとレボノルゲストレルの直接作用で子宮内膜は著しく萎縮、菲薄化し、高い避妊効果が得られると同時に、月経血量が著明に減少する結果、過多月経やそれに伴う月経困難症にも改善効果を示す。

LNG-IUS の過多月経に対する効果

図 LNG-IUS の過多月経に対する効果



図には Andersson (Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 690-4) の過多月経に対する LNG-IUS の効果を示す。装着3か月後には月経血量が86%減少し、以後徐々に減少している。Cochrane Review でも過多月経に対する有用性が示されており、LNG-IUS は月経周期あたり21日間のノルエチステロン経口投与に比べ、過多月経の治療として有意に有効性が高く、患者の治療に対する満足度、患者の治療継続意思ともにより高い結果が得られた。

過多月経の治療指針

このようなエビデンスに基づき、海外においては、避妊だけでなく、123か国で過多月経の効能・効果で承認されており、National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)、Royal College of Obstetricians and Gynecologist (RCOG) をはじめとするガイドラインでは過多月経治療における第一選択として推奨されている。日本でも、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2014の「CQ302 器質性疾患のない過多月経の薬物療法は」において「LNG-IUS を選択できる (推奨度 C)」とされ、実際には過多月経を伴う症例への使用経験は多く報告されている。ただし、過多月経という症状に対して用いるのは適用外使用であった。さらに、自費のコストが平均8万円であり、5年間有効であることを考えると安いけれども1回で支払うには抵抗があるという価格であった。

このような流れの中で、日本産科婦人科学会が厚生労働省に働きかけ、今回の保険適用につながり、さらに薬価が約27,000円となった。ということは、3割負担では約8,100円である。挿入手技料の保険点数は不明であるが、手技料まで入れても、従来に比較して、また他の薬剤に比較して劇的に安価になった。有効性、安全性からみても、経済性からみても、当然、過多月経の治療指針における優先度は見直されることになるであろう。

LNG-IUS の展望

月経を有する女性の約20%が過多月経を訴えるという報告から推定すると、日本では500万人程度の過多月経患者が存在する可能性がある。これだけ有効かつ安価な治療となれば、使用数も激増するに違いない。ただし、LNG-IUS にも欠点はある。一つは不正出血であり、装着早期に多く徐々に減っていくとはいえ、症例によっては注意が必要だ。もう一つは自然脱出であり、子宮筋腫や子宮腺筋症などで子宮内腔の変形が高度な場合に頻度が高い。また、装着困難症例に対する無理な挿入操作で穿孔などを来しては元も子もない。せっかく、日本でも承認された LNG-IUS を大切に普及するためには、慎重かつ適正な使用も必要であろう。

編集後記

ニューズレター第20巻1号をお届けします。まず、獨協医科大学の望月善子先生に第20回ワークショップの御案内をしていただきました。女性医学の目指す「思春期から老年期まですべての女性のトータルヘルスケア」を実現するために「連携と協働」をテーマに開催されます。幅広く連携し協働することに関してどのようなディスカッションが行われるか楽しみです。会員の皆様の多数のご参加をお願い申し上げます。

本年5月に行われた国際閉経学会(IMS)に参加された小川真里子先生から、学会の印象記をいただきました。幅広く多岐にわたっているテーマのリストをお示し下さり、

盛況であった学会の様子がかがえます。IMSについても解説いただき理解を深めることができました。今後は2年ごとに開催されるということであり、本学会会員の参加するチャンスが増えることを願っています。

さて本号から「女性のヘルスケア」のページを設け、様々なテーマについて専門の先生方から解説いただくことにしました。第1回目は、長期的な患者のQOL向上の視点から、婦人科悪性腫瘍治療が及ぼす影響とその対策について、大道正英先生に解説をお願いしました。この分野は今後取り組むべき重要な課題を抱えていると思われる。

佐久間一郎先生は各種脂肪酸摂取と動脈硬化性疾患発症への関与について、わかりやすい解説を示して下さいました。とくか栄養についてマスコミなどからの偏っ

た情報に翻弄されがちな一般女性に対し、根拠に基づいた正しい情報を伝えるために我々の研鑽が大切です。

特集記事は「女性ホルモン剤」です。最近話題のOCおよびHRTにおける血栓症について、篠原康一先生に解説をお願いしました。子宮内黄体ホルモン放出システムの過多月経や月経困難症に対する治療効果について、百枝幹雄先生にお書きいただきました。

皆様、本号からレイアウトが少し変更になったことにお気づきでしょうか?ニューズレターをファイルに綴じて保存しておく際に文字がつぶれないよう、左端にスペースをあけました。少しでも使いやすく読みやすいレターになるよう今後も努めてまいります。ご意見がございましたら是非女性医学学会事務局までお寄せ下さい。

(編集担当 甲村 弘子 2014年 8月 24日 記)



一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2014年7月31日で会員数2,069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
TEL03-3263-4035
FAX03-3263-4032

2014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

〒105-8320 東京都港区虎ノ門1-10-5 日土地虎ノ門ビル
TEL : 03-6838-9219 FAX : 03-6838-9222

■ 発行協力／バイエル薬品株式会社