



日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.22 No.1 Sept. 2016

はじめに

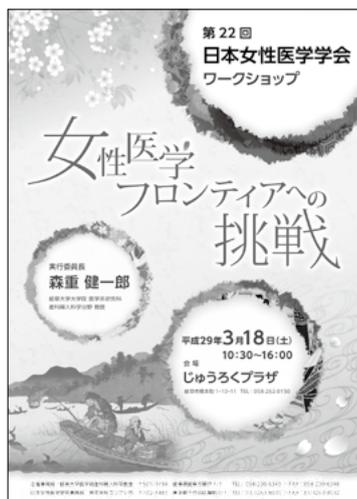
2017年3月18日(土)に第22回日本女性医学学会ワークショップを岐阜市十六プラザで開催いたします。

今回のテーマは「女性医学フロンティアへの挑戦」としました。

思春期、性成熟期、更年期、老年期のライフステージによって内分泌環境はダイナミックに変化し、各ステージで特有の疾患が発生します。女性の生涯にわたるQOL向上のために、更年期医学に加えて、思春期学、感染症学、子宮内膜症などを含めた幅広い領域を主に予防的観点から扱うのが女性医学です。産婦人科医にとどまらず、女性をみる医療者にとって必須の領域でもあります。同時に女性医学は周産期、腫瘍、生殖内分泌と連携する第4の領域であり、各領域と連携をさらに進めていくことこそ女性医学のフロンティアと考えています。

主なプログラム

今回の内容は、前半はHRTのガイドライン改定に関する理解を深めることを目的としシンポジウムを行います。2014年から2015年にかけて、米国産婦人科学会(ACOG)、北米閉経学会(NAMS)、欧州閉経学会(EMAS)、国際閉経学会(IMS)、英国医療技術評価機構(NICE)



そして米国内分泌学会が、次々と更年期障害の治療に関する診療ガイドラインを発表しています。日本女性医学学会としての新しいエビデンスを踏まえたガイドラインの改定が求められています。ガイドライン改定委員会のメンバーである方々に現時点での改定ポイントを解説していただこうと企画しました。HRTの作用・効

果：東京医科歯科大学 尾林聡准教授、HRTの実際：徳島大学 安井敏之教授、HRTの有害事象：弘前大学 横山良仁教授 さらに委員会メンバー以外からのお立場で宮原富士子氏(ジェンダーメディカルリサーチ)に講演をお願いしています。今年11月の女性医学学会学術集会(京都)ではHRTガイドラインコンセンサス会議が予定されていますが、そこからさらに進んだ内容の議論になることを期待しています。

ランチョンセミナーは、女性医学学会副理事長であり愛知医科大学教授の若槻明彦教授に子宮内膜症とLEPについてわかりやすい解説をしていただける予定です。

午後は、「女性のライフサイクルを踏まえた医療連携」と題したシンポジウムを予定しています。

講師は、月経異常と生活習慣病：倉林工新潟市民病院産婦人科部長、妊娠中の異常と生活習慣病：杉山隆教授(愛媛大学)、がん治療と女性医学：澤田健二郎講師(大阪大学)、産後うつと精神疾患：岡野禎治教授(三重大学)です。それぞれの専門領域内にとどまらず、他科と連携をとりながらも自ら積極的に診療していくことが求められます。場合によっては速やかな他科専門医への橋渡しも必要です。産婦人科医だけでなく内科・整形外

科・精神科からのご意見をいただければと思います。女性医学学会の立場でどこまで踏み込んでいくべきかについて議論できればと思います。女性医学の領域は非常に幅広く医師だけでカバーするのは困難です。医師と看護師・薬剤師・保健師・栄養士など多職種の連携があって初めて成立します。医師だけでなく多職種の方々の参加を期待しています。

おわりに

会場はJR岐阜駅(名古屋駅から20分)から徒歩5分以内の十六プラザです。残念ながら岐阜長良川鶯飼いのシーズンからは外れますが、岐阜城なども近くにあり、今回のワークショップは土曜日ですので、一泊されて早春の郡上八幡や飛騨高山にも足を延ばされてはいかがでしょうか。ぜひこの機会に岐阜に足をお運びいただき、岐阜を楽しんでいただければうれしく思います。心よりご参加をお待ち申し上げます。

第22回日本女性 医学学会ワーク ショップのご案内



岐阜大学大学院医学系研究科
産科婦人科学分野
森重健一郎

60歳代女性の骨粗鬆症治療



北里研究所病院 婦人科 石谷 健

はじめに

女性医学を志す医師にとって骨粗鬆症治療薬の処方選択に難渋する現状があるため、このような原稿依頼がきます。様々な背景がありますが、この領域においては豊富なエビデンスに則ったガイドラインが存在する一方で、初心者向けの「大ざっぱな導入のための」解説が乏しいからでしょう。その背景と初心者として処方する実際について、骨粗鬆症のエキスパートの先生方からみると違和感だらけの大胆な私見を述べさせていただきます。

骨折予防と骨粗鬆症予防は違います

骨粗鬆症治療は骨折予防を目的とします。しかし、骨粗鬆症予防に対して多くの臨床医が得意としない生活習慣改善の介入に関するエビデンスは数多く存在しても、逆に得意とする薬物介入に関するエビデンスの記載はガイドラインにありません。実は、WHI試験では健常者を対象としており、プラセボ群と比較したHRT群の大腿骨骨折のハザード比は0.66と有意に減少する結果は存在するのですが、副作用とのバランスからは推奨できないことは明らかです。

よって、後で述べるような比較的安全な薬剤で臨床試験を行うアイデアもありますが、費用対効果の観点等から健常者を対象とした骨粗鬆症予防の薬物介入に関する大規模な臨床試験が行われる気配は現在ありません。すなわち、骨折予防の予防(=骨粗鬆症予防)に薬物介入の費用を投資する議論は湧き上がらないということです。

60歳代女性の大半は将来骨粗鬆症に罹患します

整形外科と比較して「若い」60歳代の女性が今日も婦人科診察に沢山訪れています。真面目な先生方はDXA測定や、FRAXで評価してみるのですが、骨粗鬆症治療の薬物療法開始基準にほとんど該当しないことから、処方を挫折します。

しかし、よく考えてみると60歳代から女性の骨粗鬆症有病率は急上昇し、目前の健常女性が70歳になれば約40%、80歳になれば半数以上が骨粗鬆症に罹患するのです。また骨粗鬆症治療の薬物治療開始基準

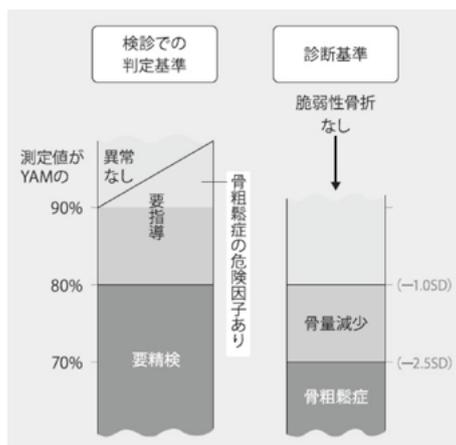


図 骨粗鬆症と予防と治療のガイドライン 2015年版より引用

は、各国の医療経済的な事情から策定されている点にも気づく必要があります。目の前の患者さんを大切にしたいのであれば、図の「診断基準」よりも「検診での判定基準」の要指導集団に目を向けるべきです。

あなたは胃薬を何種類処方して使い分けていますか？

恥ずかしながら、私は降圧剤でいうとARBとCa-blockerの数種類しか普段処方できていません。胃薬もPPI、H₂-blocker等数えるばかりしか使い分けができていませんが、保険診療下で胃潰瘍と診断し処方しています。骨粗鬆症治療薬の治療適用や使い分けを一生懸命勉強するのもよいですが、まずは目の前の60歳代女性(50歳代の閉経後女性でも可)にエルデカルシトールかSERMを処方してみましょう。

この2剤は長期処方の安全性と効果とのバランスが良く、後に述べる副次的効果もあり大変お勧めです。少し慣れたら経口ビスホスホネート製剤をガイドラインに沿って処方し、治療効果を評価してみましょう。

エルデカルシトール

骨密度上昇や椎体骨折予防効果が示されているうえに、転倒抑制効果やメンタルヘルス等に関するQOL改善効果も有しています。「ビタミン剤」の一種ということで服薬受容・継続率も高いですが、添付文書が気になるようでしたら骨粗鬆症の診断を確定させて3~6ヵ月毎の血清カルシウム値の測定をしつつ処方を継続してください。

SERM (ラロキシフェン、バゼドキシフェン)

ラロキシフェンの方が先に開発されたことより、様々なエビデンスが報告されています。特に複数の大規模臨床試験で浸潤乳がん発症率が半減することから、ASCOやNCCNのガイドラインに乳がん予防法として記載されています。新しいバゼドキシフェンはラロキシフェンよりも骨折抑制効果が高いとされており、薬価も同じ109.7円/錠であることから今後が期待されます。

おわりに

60歳代女性においても骨折リスクの高い「明らかな」骨粗鬆症患者は、この限りではありませんので、その場合には専門医にコンサルトするかビスホスホネート、テリパラチド、デノスマブ等の投与期間や治療効果判定に精通することをお勧めします。

漢方製剤のように、「まずは処方」してみたら骨粗鬆症予防について理解を深めることが大切です。特に閉経後骨粗鬆症予防と治療の実臨床に関する裾野が広がることを期待しています。

更年期女性に対する栄養教育

－摂食障害に焦点をあてて－



文教大学健康栄養学部管理栄養学科 渡邊 美樹

はじめに

平成28年3月に「第三次食育推進計画」が策定されました。その冒頭に“食は命の源であり、私たち人間が生きていくために食は欠かせない。また、健全な食生活を日々実践し、おいしく楽しく食べることは、人に生きる喜びや楽しみを与え、健康で心豊かな暮らしの実現に大きく寄与するものである。”とあります。現在の日本では、自分とその周りを取り囲む環境・生活が多様化複雑化している中、ストレスを抱え込みやすい状況にあります。食べなければ生きていられない、楽しく食べたい、健康な毎日を過ごしたい、と誰もが思う一方で、「食べる」という行為そのものに悩み、摂食障害で苦しむ方がいます。

摂食障害は若い女性に多くみられるため、その時期特有の疾患と思われがちですが、近年は中年以降での発症が増加し、更年期女性にもその症状に悩む方がみられます。

本稿では、更年期女性にみられる摂食障害と、その予防・治療における栄養教育について紹介します。

更年期女性と摂食障害

摂食障害(eating disorder)は、思春期から青年期の女性に好発する疾患ですが、近年患者数は増加し、年齢層も広がり、女性だけでなく男性も発症しています。摂食障害は「DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル」の診断基準により、神経性やせ症(anorexia nervosa: AN)、神経性過食症(bulimia nervosa: BN)、過食性障害(binge eating disorder: BED)やその他の障害に分類されています。自分自身の体重や体型、食品の嗜好や食行動への強い関心や執着がみられ、ボディイメージ(自分自身の体型の認知)のゆがみをしばしば伴います。摂食障害の発症には、社会・文化的要因、心理的要因、家族・学校・職場環境、生物学的要因などが複雑に関与しています。原因も症状や行動も個人差が大きいため、摂食障害の治療についても、方法が数多く存在し、治療ガイドラインのニーズが高まっています。

更年期における摂食障害の発症は、自分の生活環境において変化やストレスが大きく強くなることに加え、加齢によるホルモンバランスやこれに伴う体調の変化などによると考えられます。結婚生活や子育てに多くの時間を費やしていた生活から子どもの自立などによって生じる時間配分の変化、職場での立場や責任、身近な家族や友人の病気や死別などによる葛藤、うつ状態、孤立感などが要因になります。発症後、早期に受診し、治療を開始するほど予後が良好であるとされているので、本人あるいは周囲で症状に気

づいたら、早めに専門医療機関で治療を開始することが大切です。

思春期・成人期に発症して慢性化しているケース、回復後、更年期になって再発するケースもあります。この場合、思春期・成人期の栄養不足により女性ホルモンの分泌低下が続き、骨密度が低い場合も多く、骨粗鬆症の予防・治療については特に注意が必要です。

摂食障害の栄養教育

摂食障害の治療は、精神療法を中心に行われます。また高度の低栄養状態の時は、その改善を目的とした栄養管理が優先して行われ、改善に伴い、精神療法を進めます。食事療法は、認知行動療法の一環として行われます。患者の特徴として、食品・栄養に関して強い興味を持ち、知識が豊富である一方で、情報の偏り、誤った認識やこだわりを持っているということがあります。管理栄養士・栄養士は、正しい栄養学の知識、食品の選び方、調理法、食生活全般などについて具体的にきめ細かく助言することが大切です。治療の効果を高めるためには、この疾患の病態をよく理解し、医療チームのスタッフと情報共有し、ひとりひとりの背景を理解し、寄り添いながらサポートしていく必要があります。

おいしく食べる嬉しさ・楽しさを伝えて共有すること、食に関する疑問・不安・悩みに寄り添っていくことが、管理栄養士・栄養士の立場からの摂食障害の予防・再発防止のポイントであると考えます。

おわりに

おいしく楽しく食べることは人の心を豊かにします。更年期におこる心身の症状、摂食障害を乗り越え、いつまでも健康で充実した暮らしができるよう、筆者も寄り添っていきたいと考えています。

文献

- 1) American Psychiatric Association(高橋三郎、大野裕、監訳)「DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル」医学書院、2014
- 2) 末松弘行、渡邊直樹 編集「チーム医療としての摂食障害診療－新たな連携を求めて」診断と治療社、2009
- 3) 日本摂食障害学会 監修「摂食障害治療ガイドライン」医学書院、2012
- 4) 吉内一浩ほか「(特集)知っておきたい摂食障害の基本」臨床栄養vol.127 No.7、2015
- 5) 岩田泰秀、森則夫 企画「(特集)摂食障害の基礎と臨床」脳21vol.18 No.2、2015
- 6) 秋吉美穂子「思春期・更年期の健康・栄養教育」日本女性医学学会雑誌 vol.22、2014.10



一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2016年7月31日で会員数2,807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



はじめに

OC（経口避妊薬）とLEP（低用量エストロゲン（E）・プロゲステイン（P）製剤）は薬としては同じように思われ、その違いは何かと考えさせられます。どちらもEPの合剤で、使われている成分も、容量もあまり変わりません。おおよそですが、避妊を目的とし、自費による処方となされるのが、OCで、月経困難症、子宮内膜症の治療を目的として、保険診療にて処方されるのがLEPとしてよいのではないのでしょうか。ここではOC/LEPの歴史を通じてその違いを見てみたいと思います。

OCの歴史

EP製剤（OC）の歴史ですが、1951年にノルエチステロンが合成され、同じころ、ノルエチノドレルが合成されました。これら、合成プロゲステインの排卵抑制効果が検討され、破たん出血などの、出血のコントロールも検討し、プロゲステインとエストロゲンの両剤が必要との結論に達し、現在のピルの原型ができています。1956年にはノルエチノドレル9.85mgとメストラノール0.15mgの混合剤を用いて大規模な臨床試験がなされ、排卵抑制効果が実証され、1960年に、米国で発売が認められました。

OCが普及するにつれ、肝機能障害、高血圧、血栓症などの副作用が報告され、その後、副作用の軽減のため、プロゲステインの減量が試みられ、1965年ごろには1～2mgのプロゲステインに0.1mgのエストロゲンをを用いるようになりました。1969年にエストロゲンの含有量と血栓との関係が報告され、50 μ g以下では安全だが、75 μ g以上では血栓のリスクが高くなると報告されました。これを受け、FDA（米国食品医薬品局）はOCのエストロゲン含有量を50 μ g以下にすることが望ましいという勧告をだし、この結果、エストロゲン含有量が50 μ g未満のものを低用量ピル（low-dose pill）と呼び、現在は30～40 μ gのエストロゲン含有が主となっています。また、20 μ gのものを超低用量ピルと言い、日本でもこれが導入されています。

OCに含まれるエストロゲン、プロゲステロゲンは減少し、低用量化により避妊効果の低下はないが、飲み忘れによる避妊の失敗、服用中の破綻出血の問題が残りました。そこで、エストロゲンとプロゲステロゲンの含有量、配合比を2段階や3段階に変化させる方法が考えられました。これが、2相

性ピル、3相性ピルと言われるものです。

LEPの歴史

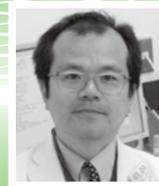
子宮内膜症の治療としてのOCは、海外では1958年ごろからOCを内膜症の疼痛緩和として使われ出しています。しかし、あくまでも対象療法で、子宮内膜症の治療目的ではなく、1970年代にダナゾールの発売もあり広く使われることはありませんでした。子宮内膜症治療に対するOCの無作為臨床試験はLEP導入にあたり我が国で行われ、その有効性が証明され、保険収載薬として認可されたものです。

我が国においては、世界に20年近く遅れ、1999年に、OCは発売となりました。我が国では、保険診療が原則であるため、この避妊を目的としたOCは当然ながら、自費診療で処方されてきました。しかし、月経困難や過多月経を緩和する作用があるため、治療を目的に使用する症例が増え、2008年に子宮内膜症性月経困難症を保険適応とするノルエチステロン・エチニルエストラジオール配合剤（ルナベル）が発売されるに至りました。2010年にはドロスピレノン・エチニルエストラジオール配合剤（ヤーズ）、2013年にはルナベルULDが発売され、これらは、成分上、作用機序は避妊目的のOCと変わりませんが、月経困難症の治療を目的とした保険適応薬で、そのほかのOCと区別するため、LEP（low dose estrogen progestin, 低用量エストロゲン・プロゲステイン）と呼ぶようになりました。すなわち、LEPは日本特有の保険適応を受けたEP配合剤と言えます。

おわりに

我が国においては、OCに対するネガティブなイメージが強く、国会の女性議員の中にでも、エイズ感染の拡大、社会秩序の崩壊などを理由に反対する議員も存在し、医療従事者の間でも正しい知識が不十分だと思われます。LEPが保険適応され、その効能が十分に浸透するにつれ、単に避妊目的のみならず、月経困難症で苦しむ多くの女性のプライマリ・ケア、QOLの向上にも役に立つことが認識されてきています。OC/LEPは長期投与の可能な薬剤として広く使われているため、血栓塞栓症などの合併症の起こる可能性はありますが、症例を適切に選択し、副作用を十分に理解し、適切に使用すると大変有効です。今一度、我々医療関係者もOC/LEPについて十分な理解を得る必要があると思われます。

40代女性のヘルスケア - LEP や IUS の位置づけ -



東京大学医学部附属病院 産科婦人科学教室 平池 修

緒言

エストロゲンは、女性の生殖機能に大きく関与するだけでなく、骨量維持、血管内皮に対する機能など生殖器外作用もある。生殖期以降の女性は最終月経期よりおよそ2年前からエストロゲン値が減少し、対照的にFSHは上昇していき、緩やかに閉経期へと至る (Randolph et al. J Clin Endocrinol Metab 2011)。女性医学ヘルスケア専門医は思春期から老年期に至るまでの健康管理・維持に関する知識と、エストロゲンの病態生理の理解が必要である。

近年、挙児希望を終了し閉経期に至るまでの女性のヘルスケアが、重要な課題となりつつある。本稿では40代半ばから後半に差し掛かった女性のヘルスケアの要点について述べる。

40歳以降の月経困難症、過多月経の治療

経口避妊薬 (OC) の主たる効能・効果は避妊であり、低用量経口避妊薬製剤 (LEP) の主たる使用目的は、月経困難症、月経過多、子宮内膜症の治療である。特に器質的異常を伴わない機能性月経困難症・機能性月経過多症の場合にはLEP製剤が有力な選択肢となる。OC/LEPを使用すると、過多月経や月経困難の改善以外にも多くのメリットがあるが、その一方OC/LEPに含まれるエチニルエストラジオールやプロゲスチンによる動脈・静脈血栓症、脂質代謝への悪影響は臨床問題となる。WHOのOC使用に関するガイドライン Medical eligibility criteria for contraceptive use においても、初経から40歳未満の女性はカテゴリー1 (処方に関し制限なし) であるが、40歳以上の女性はカテゴリー2 (リスクを上回る利益がある場合に処方を考慮する) の扱いとなっている。加齢によって動脈硬化が進み、心血管系リスクが上昇することがその最大の理由の一つである。15~49歳の女性における年代別の動脈血栓塞栓症の発症リスクを見たデータによると、加齢に伴い動脈血栓症のリスクが上昇するだけでなく、OC非服用者に比べてOC服用者では脳卒中、心筋梗塞のリスクが有意に高まることが示された (Lidegaard et al. N Engl J Med, 2012)。また、静脈血栓症のリスクも加齢とともに増大することが示されており、39歳を超えると発生率が加齢とともに急激に上昇する (Nightingale AL et al. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2000)。これらリスクを勘案しつつ、一定年齢で月経困難症、月経過多の管理方法はOC/LEPから他の安全な方法へ移行する必要がある。その有力なものの一つが子宮内装置 (IUS) である。レボノルゲストレルの局所的効果が過多月経のみならず月経困難症にも効果があるためであり、IUSは2014年より本邦でも過多月経、月経困難症の保険適応が追加された。NICE (英国国立臨床研究所: National Institute for Health and Care Excellence) の過多月経治療ガイドラインでは、IUSはファーストラインの扱いとなっており、今後更なる普及が見込まれるが、特に40代女性においては有力な選択肢と考えられよう。

子宮内膜症の治療

子宮内膜症は局所のみならず全身性の炎症性疾患である

ことが近年多く報告されている。NHS IIの前方視的研究によると、40歳以上の子宮内膜症を有する女性は、心筋梗塞、狭心症、バイパス手術、ステント留置術などが行われた頻度が子宮内膜症の無い女性より有意に多い (Fan Mu et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2016) ことから、子宮内膜症を有する女性は動脈硬化発症のハイリスク群である可能性がある。40歳以降で挙児希望のない子宮内膜症性卵巣嚢胞症例は、発癌への懸念から積極的な手術が推奨されると同時に、付属器切除といえども再発を抑制すべく後療法を行うことが重要となる (平田 日本女性医学学会雑誌 2015)。

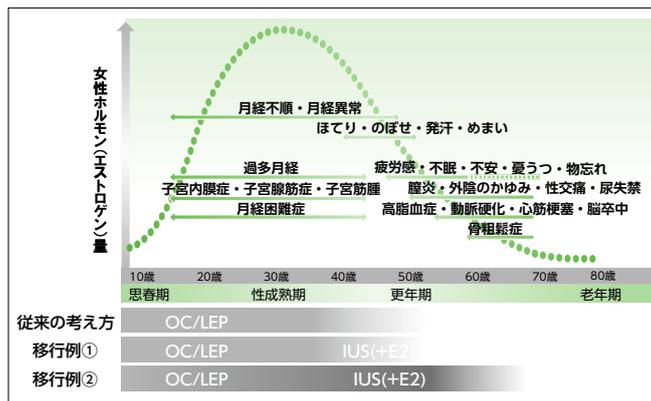
避妊

10代女性のみならず、40代女性においても、「望まない妊娠」という問題は存在する。平成26年度の厚生労働省による衛生行政報告 (http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei_houkoku/14/) によると、人工妊娠中絶率 (人口1000対) 総数は6.9であり、年齢階級別にみると20~24歳が13.2、25~29歳が11.2と最も高い階層になっているが、40~49歳は3.7となっており、ここ5年ほど下げ止まっている状況である。40代女性の避妊を考える上では、先述のLEPの副作用を考慮し、子宮内避妊器具およびIUSの使用が望ましいが、過多月経、月経困難は40代後半でも問題になる (Janssen, et al. Maturitas, 1997) ため後者の方が利益が多い。

おわりに

周閉経期女性において月経困難症、月経過多が見られる場合にIUS挿入を行い、更年期症状が出現した場合には少量のエストロゲンを追加すると更年期症状の軽減に役立つという報告がある (Depypere, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2010)。生殖期から閉経期へのシームレスな移行をヘルスケア問題の一つとして考えることについては、近年種々の報告が出始めており、Menopausal transition 時期の適切な管理を考えると、IUS使用のHRTというのはその一つの選択肢になりうるものと考えられる (図1)。

図1 シームレスな Menopausal transition 管理の例



従来の40歳代女性はOC/LEPを終了し一定期間を置いた後に、HRTへの移行が考えられていたが、間にIUSを挟む (例①) もしくは、E2+IUSでHRTを行う (例②) というシームレスな移行が考えられる。

エストロゲンと糖代謝



東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 女性健康医学講座 寺内 公一

女性の心血管疾患有病率が閉経を境に上昇することはよく知られており、その主な原因はエストロゲン低下による脂質異常であると推定されているが、それではもう一つの代表的な心血管リスク因子である糖尿病と閉経および閉経期ホルモン療法（MHT）との間には、どのような関係が存在するだろうか？

1. 閉経が糖尿病に及ぼす影響

1956年に、英国の糖尿病クリニックに通院中の患者を対象とした調査で、女性では50歳以降に糖尿病と診断された患者数が著しく多かったことが報告されて以来、閉経が糖尿病の発症リスクを高める可能性が考えられるようになった。その後、1976～1980年に行われた第2次米国国民健康栄養調査（NHANES）では、55～64歳の糖尿病有病率は男性9.6%、女性15.5%と女性で高かったものの、1988～1994年の第3次NHANESでは、同年齢層の糖尿病有病率に性差は認められなかった。また閉経移行期の女性を対象としたコホート研究では、追跡期間中に閉経した群と未閉経群の糖尿病発症率は、年齢とBMIで補正すると違いがないこと、空腹時血糖値（FPG）は閉経前後で大きな変化が認められないことなどが明らかになっている。

2. エストロゲンと糖代謝

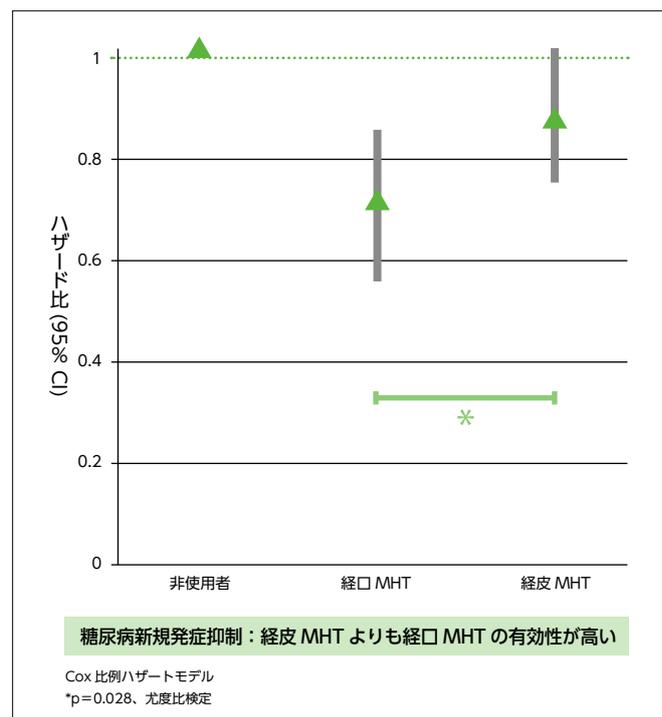
エストロゲンと糖代謝の関連性は、多数の動物実験で詳細に検討されている。エストロゲン受容体 α -KOマウスを用いた実験では、エストロゲンは視床下部弓状核のPOMCニューロンを介して摂食量を制御し、視床下部腹内側核のSF-1ニューロンを介して基礎代謝を亢進させることが示された。エストロゲンは耐糖能も制御している。高脂肪食を与えた卵巣摘出マウスに腹腔内糖負荷試験を行うと血糖値曲線下面積（AUC）は増加するが、エストロゲンを投与すると血糖値AUCは低下した。また、エストロゲン受容体 α -KOマウスでは、骨格筋でのグルコーストランスポーター4の発現が低下して耐糖能異常をきたすこと、肝での糖新生がインスリンによって抑制されないことが報告されている。さらに、エストロゲンはエストロゲン受容体 α を介して膵 β 細胞からのインスリン分泌を促進することがわかっている。このように、エストロゲンは視床下部、

骨格筋、肝、膵など、さまざまな経路を介して糖代謝に影響を及ぼすと考えられている。

3. 糖尿病とMHTの関連性

現在、MHTは糖尿病女性に対して積極的には行われないうが、1990年代にはさまざまな背景の女性にMHTが行われていた。2型糖尿病女性を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験（RCT）では、3ヶ月間のMHTにより糖尿病女性のFPGおよびHbA1cは有意に低下し、第3次NHANESに基づいた横断的研究では、MHT実施中の糖尿病女性のFPGおよびグリコヘモグロビンは低い傾向を示した。冠動脈疾患の既往がある閉経後女性を対象とした大規模臨床研究（HERS）では、4年間の糖尿病新規発症率はMHT群6.2%、プラセボ群9.5%と、MHT群で有意に低く、特に既往のない閉経後女性を対象としたWHI試験においても同様の結果が得られた。また、RCT107件のメタ解析では、糖尿病女性、非糖尿病女性とも、MHTを行うことでインスリン抵抗性の指標HOMA-IR、FPG、空腹時インスリン値が低下し、さらに非糖尿病女性の糖尿病新規発症の相対リスクは0.7に低下すること

図 MHTを受けた女性の糖尿病発症リスク



de Lauzon-Guilain 2009 Diabetologia.

が示された。MHTの投与経路について、先の107件のメタ解析では、非糖尿病女性のHOMA-IRは経皮MHT群より経口MHT群で低下量が大きく、フランスのコホート研究E3Nでは、糖尿病新規発症ハザード比は、経口MHT群0.68(95%CI 0.55~0.85)、経皮MHT群0.87(95%CI 0.75~1.00)と、経口MHT群で有意に低かったことから(図)¹⁾、経口MHTは経皮MHTより糖尿病の発症を抑制する可能性が示唆された。「閉経を機に女性の糖尿病発症率が高まるとは言いきれない」が、「MHTにより糖尿

病リスクは低下する」という非対称性の機序を解明することは、今後の女性医学にとって重要な研究課題であると考えられる。

文献

- 1) de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Balkau B and Clavel-Chapelon F. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009;52:2092-100.

編集後記

現在HRTガイドラインの改訂作業が進んでいます。来年3月の第22回ワークショップではその解説が行われ、さらに「生殖内分泌、周産期、腫瘍の三分野との連携」というシンポジウムが行われます。その概要について岐阜大学森重健一郎教授にお書きいただきました。多くの先生方に御参加いただき盛況なWSとなることを祈念していま

す。今回のニューズレターの特集は、骨粗鬆症です。将来の骨粗鬆症予防のために60歳代の女性に何を処方すればよいかを具体的に解説いただきました。連載の「女性のヘルスケア」ではOC/LEPの基本的なところを教えてくださいました。新入会された若い先生方にお役に立つ内容と思います。栄養の分野からは摂食障害についての話題です。近年患者数が増え若い世代だけの病気ではなくなった摂食障害ですが、ついに更年期以降にも見られるようになったとは驚きです。女性の生涯の健

康という立場から考えてみるのが大切です。スポンサーのバイエル薬品からはお二人の先生を紹介いただきそれぞれ大変興味ある内容を御提示下さいました。今号も先生方の日常診療のお役に立てますと幸いです。「こんなテーマを取り上げてほしい」などご意見がございましたら事務局までお寄せ下さいますようお願い申し上げます。

(編集担当 甲村 弘子 2016年8月15日記)

2016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