



日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.23 No.1 Sep 2017

はじめに

最近の日常生活で“ときめき”を覚えることがありますか。

今年度の第23回日本女性医学学会ワークショップを、平成30年3月17日(土)(9:20-16:30)に新潟市の新潟コンベンションセンター「朱鷺メッセ」(新潟駅から路線バス10分、タクシー5分)にて開催させていただきます。全国から「女性医学」に興味ある多くの皆様をお迎えし、有意義な会となるよう精一杯努力する所存です。

テーマは『ときめき女性医学-新たな医療・仲間との出会い-』としました。産婦人科医以外にも医療スタッフや学生さんで「女性医学」という言葉さえはじめての方には新たな医療の基本の理解を目標に、「女性医学」を専門とされる方には知識の整理と診療のコツの習得を目標に、さらに多くの仲間も作っていただけるよう企画しました。

主なプログラム

今回のワークショップには2つの大きな柱があります。第1は「女性医学」の基礎となる薬物療法、今回は女性ホルモン製剤や脂質異常症、高血圧症、骨粗鬆症の薬物療法の基本と年代に合わせた使い方のコツを学ぶことです。第2はこれからの「女性医学」において思春期から性成熟期・更年期・老年期に及ぶ健康支援を発展させるためには多職種連携が不可欠であり、その現状と課題を学ぶことです。

まず河野宏明先生(熊本大学)によるモーニングセミナー「Office gynecologyでの脂質異常症、高血圧症の薬物療法のコツ」で目覚めたばかりの脳に刺激を与えていただきます。

午前中のシンポジウム1「ライフステージに合わせた女性のヘルスケア-女性ホルモン製剤をつかひこなすコツ-」では、国内でホルモン療法を多数行っている講師をお招きし、①太田郁子先生(倉敷平成病院)「思春期から30代までのヘルスケアとホルモン療法」、②野崎雅裕先生(野崎ウイメンズクリニック)「更年期世代の女性に対するホルモン療法-OC/LEPからIUSそしてHRTへのシームレスな移行-」、③岡野浩哉先生(飯田橋レディースクリニック)「更年期から、HRTがもたらすもの」、④宮原富士子先生(NPO法人HAP:薬剤師)「女性ホルモン製剤服薬指導におけるかかりつけ薬剤師の役割」を企画しました。

日常臨床での工夫点や疑問点なども討論できればと思います。

私が更年期医療・女性医学の道に入り込む契機となり、多くの仲間と知り合う機会を得た骨代謝には、個人的に深い思い入れがあります。ランチョンセミナーは「女性医学からみたこれからの骨粗鬆症の予防と治療のコツ」について、寺内公一先生(東京医科歯科大学)と太田邦明先生(那須赤十字病院)に自由に語っていただきます。

特別講演は、松本俊彦先生(国立精神・神経医療研究センター)に「自分を傷つけずにはいられない!～自傷行為の理解と援助」をお願いいたしました。「女性医学」において助けを求める若者をどのように受け止め援助できるのか皆様と考えてみたいと思います。

午後のシンポジウム2「多職種連携による女性の健康支援のコツ」では、①秋吉美穂子先生(文教大学:栄養士)「若い女性のやせ」、②善方裕美先生(よしかた産婦人科)「妊娠・授乳中のビタミンDと骨代謝」、③飯野香理先生(弘前大学)「妊娠高血圧症候群と生活習慣病」、④江藤亜矢子先生(小山嵩夫クリニック:看護師)「更年期からのヘルスケア-ヘルスリテラシー向上のための健康支援-」、⑤伊部奈穂子先生(新潟市民病院:社会医療福祉士)「女性特有のライフイベントからみる社会的支援」に話題提供していただき、「女性医学」

で行っていきべき多職種による健康支援について活発な討論ができることを楽しみにしています。

おわりに

3月の新潟は寒い冬が終わり春の兆しを感じられる季節です。ワークショップへの参加のみでなく、できれば前泊や後泊していただき会場外での新潟への“ときめき”もぜひ感じていただければ幸いです。私のオススメは、①新潟の酒、米、魚を堪能(都会に比べると安くてうまい!)、②近郊の温泉(月岡、瀬波、岩室など)や佐渡島への小旅行、③会場前の信濃川のリバーサイドウォークやジョギング、④日本海に沈む夕日を眺めたり水族館で心を癒す、⑤万代シティーや古町でのショッピングなど“ときめき”がいろいろあります。もちろん託児所も開設いたします。多くの仲間をお誘いいただき、皆様のご参加を心よりお待ちしております。



第23回 日本女性医学学会 ワークショップの ご案内



新潟市民病院産科部長・
患者総合支援センター長(スワンプラザ)

倉林 工

第15回国際閉経学会に参加して



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

2016年9月28日から10月1日まで、チェコ共和国のプラハで行われた第15回国際閉経学会(International menopause society: IMS)に出席して参りました(<http://www.imsprague2016.com/>)。プラハは音楽でも有名ですが、景色は絵本のように綺麗で、ビールも食事もすべて安いうえに美味しく素晴らしい街でした。

IMSとは?

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

IMSは1978年に設立されて以来、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。こちらのホームページ(<http://www.imsociety.org/>)でその主要な活動について確認することができ、また閉経後ホルモン補充療法についてのposition statementなども参照することが出来ます。

また、世界中の更年期医療や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、アジアの閉経学会であるAPMF(Asia Pacific Menopause Federation)も、CAMSのメンバーになっています。

第15回IMSでのトピックなど

学会場はプラハの街からもほど近く、メトロやタクシーですぐに移動でき便利な場所でした。会場内には日本では発売されていない製剤などのブースも多く、大変興味深かったです。

本学会で扱われた主なカテゴリーは、Bone, Breast, Cardiovascular health, Epidemiology/Psychosocial,

Gynecological issues, Hormones and the brain, Menopause management, Obesity/Metabolism, POI, Sexual healthとなっており、学会主催のCongress Sessionsが79演題、一般からは口演が64題、ポスターは全部で205題と、世界中から集まったさまざまな話題が発表されていました。

Congress Sessionsにおいては、特にHRTの投与方法や黄体ホルモン製剤による各臓器や血栓症への影響の違い等々について多くの演題で取り上げられ、聴衆も多く関心の高さが伺われました。

日本からは、シンポジウム“What have we learned from longitudinal studies of women’s health?”において、林邦彦先生が“Lessons from the Japan Nurses Health Study”として、本学会の代表的活動であるJapan Nurses Studyについての現状報告を行われ、また、APMF主催シンポジウム“Health issues in menopause - An Asia Pacific Perspective”では、若槻明彦先生が、“Hormone replacement therapy and the risk of cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women”の題で発表され、いずれも活発な議論が行われていました。

次回のIMSについて

さて、IMSは2年ごとに開催されています。今回は来年の2018年6月6日から6月9日まで、カナダのバンクーバーでの開催が決定しています。写真のように、今回のIMSでもバンクーバーのブースが用意されており、広報が行われていました。

過ごしやすいことで有名なバンクーバーにおいても、6月は晴れの日も多く最も快適な季節だといえます。演題は、こちら <http://www.imsvancouver2018.com/> のホームページから登録可能になっています。日本国内、海外を問わず、普段論文などで目にして多くの著名な先生方が出席されます。東京、名古屋、関西からは直行便もあり行きやすいですし、多くの日本人の参加も期待されています。是非、来年の6月にはカナダでお会いしましょう。



会場の様子



バンクーバーブース

若年女性における 十分な骨量獲得を目指した栄養対策



東京女子医科大学 産婦人科 尾上佳子

はじめに

骨粗鬆症の発症防止には、若年期において高い最大骨量(PBM: Peak Bone Mass)を獲得すること、及び閉経以降に必発する骨密度の低下を抑制することが重要であるとされている。つまりより高い骨密度(BMD: Bone Mineral Density)を獲得しておけば、より将来の骨粗鬆症の骨折リスクを減らすことができる。

BMDは1～4歳および12～17歳の2つの時期に増加し、思春期にスパイクが見られることが報告されている。我々は骨粗鬆症の発症予防のためのコホートを構築し、若年女性における高骨密度獲得の方法論とその管理指標の具体化を検討した結果、獲得したBMDは腰椎骨密度についてはおよそ20歳で最大値に達していたことが判明した¹⁾。また骨代謝マーカー(BAP、NTX)の成長期における上昇は18歳時に基準値にまで低下することなどから、「骨粗鬆症の予防と治療会ガイドライン 2015年度版」では「より高いPBMを得るためには18歳以前の介入が効果的である」としている²⁾。

カルシウムおよびビタミンDの摂取基準と現状

1) カルシウム

骨を構成する成分としての栄養素としてまず考えられるのはカルシウムであり、その摂取量と骨量・骨密度の間には有意な関連を示す報告もある。日本のカルシウム摂取基準は、厚生労働省の「日本人の食事摂取基準(2015年版)」によれば、12～14歳が1日あたり800mg、15歳～29歳では650mgとなっている。この値は骨粗鬆症や骨折を予防する観点から計算されたアメリカ・カナダの摂取基準と比較して低値に設定されている³⁾。さらに実際の日本人の摂取量は日本の摂取基準をはるかに下回る数値であり⁴⁾、積極的なカルシウム摂取を促す必要がある。カルシウムを多く含む食品は、吸収率の高い牛乳や乳製品(ヨーグルトやチーズ)のほか、骨ごと食べる小魚類、緑黄色野菜、大豆製品などである。

2) ビタミンD

ビタミンDは摂取したカルシウムの腸管からの吸収を促進させる作用があり、カルシウムと一緒に摂取することによる骨量増加や骨折防止に効果があるとされる。ビタミンD摂取量は日本人の食事摂取基準(2015年版)では目安量が示され、若年女性では1日あたり5.5～6.0μgとされている。ビタミンDを多く含む食品は魚類およびきのこ類(特に天日干ししたもの)で、日本人は約75%を魚類から摂っ

ている。また、日光(紫外線)照射により皮膚においてもビタミンDが生成される。ビタミンD摂取量は各年代とも目安量を上回っており⁴⁾、一見、問題はないように見受けられる。しかし実際に1日の必要量は15μgとなっており。この目安量とは日光照射により生成されると推測されるビタミンD量を差し引いた値である。ビタミンDの充足度を示す血中25(OH)D値では各年代を通じて低値を示す報告が多く、総じてビタミンD不足が懸念され、日光暴露時間の減少によるものと考えられる。また、乳幼児くる病の原因としてビタミンD不足女性の母乳栄養が危険因子のひとつにあげられている。摂取量が充分とはいえ、魚類の摂取量は年々減少傾向にある上に、近年の過度な紫外線対策などが問題視されており、特に適度な日光照射すら回避する傾向に対しては今後より対策を講じる必要がある。

食習慣(朝食欠食)

朝食欠食率の年次推移は年々上昇しており、国民健康・栄養調査報告では、20歳代女性の朝食欠食率は他の年代と比較して特に際だって高く、平成27年の朝食欠食率は全体で10.1%であるのに対し、この年代では25.6%にもおよんでいる。我々の調査では、この年代の朝食欠食群は朝食摂取群に比してBMD、カルシウムやビタミンDなどの経口摂取量ともに有意な低値を認め、栄養状態や骨代謝に影響を及ぼすことを報告している⁵⁾。若年期における生活習慣、特に食習慣は成人後の生活習慣に多大な影響を及ぼすことが容易に推測される。若年期により良い生活習慣を身につけることは骨粗鬆症に限らず、多くの生活習慣病予防に重要である。

骨格形成は先天的な遺伝要因と後天的な環境要因に依存するといわれている。腰椎骨密度に関する遺伝相関は母親から12～18歳の女子生徒へ約60%であり、残りは環境要因に寄与すると報告されている⁶⁾。よって生活習慣を改善することはより効果的な介入となり得る。家族間における生活習慣は少なからず類似することから、その改善は家庭内の日常生活における取り組みが最善であると考えられる。

文献

- 1) Orito S, Kuroda T, Onoe Y, Sato Y, Ohta H. J. Bone Miner Metab 2009; 27: 698-704
- 2) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版
- 3) 厚生労働省「日本人の食事摂取基準(2015年版)」
- 4) 厚生労働省「平成27年 国民健康・栄養調査」
- 5) Kuroda T, Onoe Y, Yoshikata R, Ohta H. Asia Pac J Clin Nutr. 2013; 22: 583-9.
- 6) Kuroda T, Onoe Y, Miyabara Y, Yoshikata R, Orito S, Ishitani K, Okano H, Ohta H. J. Bone Miner Metab 2009; 27: 379-785

表 カルシウム、ビタミンDの摂取基準量と摂取状況(女性)

カルシウム			ビタミンD				
推奨量(mg/day) ²⁾	摂取量(mg/day) ³⁾		目安量(μg/day) ²⁾	摂取量(μg/day) ³⁾			
12～14(歳)	800	7～14(歳)	620	12～14(歳)	5.5	7～14(歳)	5.5
15～17(歳)	650	15～19(歳)	434	15～17(歳)	6.0	15～19(歳)	6.1
18～29(歳)	650	20～29(歳)	427	18～29(歳)	5.5	20～29(歳)	6.5



初めに

閉経周辺期は無排卵周期を伴う不規則な月経を呈し、排卵も不規則になります。従来、基礎体温法などで避妊してきた女性にとっては、思いがけない妊娠を経験することがあります。むしろ45才以降の妊娠率は低下しますが、一度でも望まない妊娠を経験することは精神的にも避けたいものです。ですから、閉経周辺期の避妊は、不規則な排卵を鑑みて、基礎体温法などの周期を考慮する方法より、薬物やIUDによる確実な避妊を選んでいただくことが望ましいと考えられます。一方、最も本法で普及している避妊薬であるOC(経口避妊薬)はエチニルエストラジオールが配合されており、40才以上の女性への使用はOC/LEPガイドラインにおいても血栓症リスクの上昇を考慮して、「慎重投与」とされています。このOCに配合されるエチニルエストラジオールの意義は主に使用中の不正出血の抑制を目的としていますので、不正出血のコントロールを除けば、プロゲステロンのみの避妊が40才代以降の避妊には適していると考えられます。海外においては、すでにプロゲステロン単剤によるミニピルも上市され、今後の選択肢の一つとなり得ると思います。

また40才以上の女性は、子宮内膜症、子宮腺筋症などの進行性疾患、反復帝王切開術による帝王切開症候群、無排卵周期による子宮内膜ポリープや子宮内膜増殖症、子宮筋腫など若年に比較して、婦人科合併症が伴う確率が高く、これらの疾患も考慮して、より効果的で安全な避妊法を選択していただくことが大切であると思います。

閉経周辺期の診断

閉経周辺期の診断は個人差があり、一概に年齢では診断できません。私は月経周期約3週目にエストラジオール(E2)、プロゲステロン(P)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、黄体刺激ホルモン(LH)を計測し、まずFSHが30pg/mlを越えていたら、周期閉経期と診断しています。また同時にPが10ng/ml以下であれば、E2が正常であっても無排卵周期が疑われます。無排卵周期は排卵をしていないのではなく、周期的な排卵がないことを指し、予期せぬ妊娠を懸念されます。特に無排卵周期症は、unopposed estrogensに暴露され、子宮内膜の増殖性疾患(子宮内膜増殖症、子宮内膜ポリープ、子宮体癌)のリスクが上昇することから、プロゲステロンによる避妊法が同時にこれらの疾患への予防の一助になると考えられます。

閉経周辺期の避妊

以上より、閉経周辺期の女性の避妊法はプロゲステロン単剤療法が望ましいと考えられます。本邦におけるプロゲステロン単

独療法による避妊薬は、levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS)がありますが、経口剤はいまだ上市が待たれます。LNG-IUSは子宮内に1日20 μ g、レボノルゲストレルを子宮内腔に放出するドラッグデリバリーシステム(DDS)です。WHOでも「世界で最も安全で効果的な避妊法」と言及されています。最大のメリットは、血中に移行するレボノルゲストレル量が236pg/mlと軽微であり、通常女性周期の内因性プロゲステロン量より少ないことです。ですから子宮筋腫・循環器疾患などの合併症が存在しても使用できます。またプロゲステロン単剤であるため、血栓症リスクは上昇せず、肥満・喫煙・糖尿病にも適応が可能です。加えて子宮内膜のレボノルゲストレル濃度は経口剤に比較して高いため、より確実な避妊効果と経血量の減少が期待できます。その使用期間は5年間ですが、使用期間中に閉経を迎えた場合に、LNG-IUSは体内のホルモン環境に影響しないため、使用中に血液検査で閉経の診断が可能であることも閉経周辺期女性にとっては大きなメリットとなります。私は閉経をFSH30pg/ml以上、E2 30pg/ml以下で診断しておりますが、同時に更年期症状が発症した場合は、LNG-IUSがエストロゲンからの子宮内膜保護作用を有するため、そのままE2のみのホルモン補充療法(ET)が可能です。この場合のHRT(全身へのE2投与と子宮内腔のみへのプロゲステロンの局所投与法)はE2製剤の連続療法で、経口剤でも経皮剤でも間欠期を設けずに施行できます。

一方、デメリットとしては子宮内に留置する手技が必要であることと、脱出のリスクがあることです。加えて挿入後、約6か月以内は不正出血を管理しなくてはならないことです。そしてすべての女性の選択肢であることが望ましいのですが、重複子宮、双角子宮など子宮奇形を伴う場合、粘膜下筋腫を有する場合は使用禁忌です。

最後にLNG-IUS使用時の子宮外妊娠は一般的なIUDの子宮外妊娠の発生率と変わりません。OCは排卵自体を抑制しますので、LNG-IUSおよびIUDに比較して子宮外妊娠の発生率は低下します。LNG-IUSにおいては排卵が保たれ、子宮内膜への着床を阻害する作用と子宮頸管への精子の侵入を低下させる作用のみを有しておりますので、残念ながら子宮外妊娠の発生をゼロにすることは困難です。子宮外妊娠、子宮体癌など閉経周辺期で発症しうる疾患に留意していただくと、より安全で効果的に使用していただけたと思います。

終わりに

閉経周辺期はホルモンバランスが大きく変化する過渡期です。変化に応じて、避妊からHRTの一翼として長期に使用できるLNG-IUSは閉経周辺期の避妊において、効果的な選択肢であると思います。

連続投与 LEP 登場で変わる 月経困難症治療



鳥取大学医学部産科婦人科学教室 原田 省

はじめに

低用量EP配合薬(Low dose estrogen and progestin: 以下LEP製剤と略す)は2009年に発売されて以来、子宮内膜症などに起因する器質性月経困難症と機能性月経困難症に対する有用性が認められて広く普及している。これまでLEP製剤の内服法としては、21あるいは24日間服用して7日ないし4日間の休薬期間をおく周期的投与法が一般的であったが、最大で120日間連続服用するフレックス投与法が開発された^{1,2)}。

LEP 製剤内服に伴う不快症状

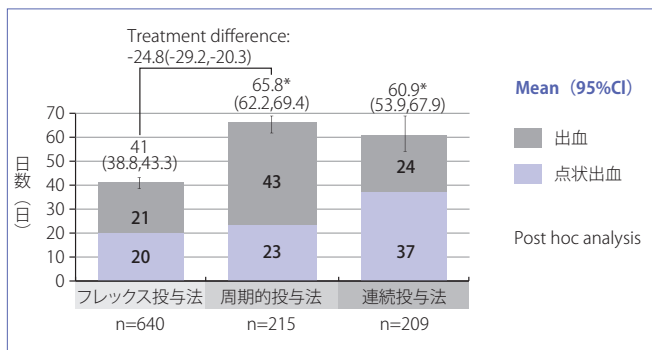
OCならびにLEP製剤を内服しても休薬期間に出血した際には、腹痛や腰痛は多くの場合軽減するものの、完全になくなるわけではない。また、頭痛、乳房痛、腹部膨満感などの不快症状も休薬期間に高頻度に発生することが知られている。もともと、月経困難症で苦しんでいる患者に月経を来させる必要はなく、子宮内膜症の重症例に対する休薬期間をおかない連続投与の有用性が報告されていた。

連続投与における性器出血日数

LEP製剤を連続的に投与する際に問題となるのは、予期しにくい不正出血の発来である。出血日数を減らすことは、LEP製剤内服中の不快症状を軽減することに繋がる。そこで、今回開発されたフレックス投与法はLEP製剤内服中の出血日数の減少を目的とした連続投与法の改良法である。

避妊目的にヤーズを服用した患者を対象にして、周期的投与法、連続投与法およびフレックス投与法における出血の発現日数を比較した報告がある。性器出血の平均日数は周期的投与法が65.8日であり、連続投与法は60.9日であったのに対して、フレックス投与法を行うと41日と有意に少なかった(図1)。フレックス投与法はLEP製剤の連続投与を行う際の、出血軽減策として有用であることが示された。

図1 海外第Ⅲ相臨床試験(避妊/ドイツ、カナダ、オランダ) : 出血/点状出血の発現日数(平均値)

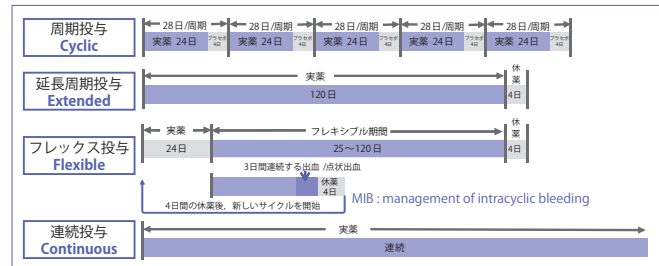


Klipping C et al. : J Fam Plann Reprod Health Care 2012;38:73-83

フレックス投与法の実際

月経が開始したらヤーズフレックス® 配合錠(エチニルエストラジオール: 0.020mg/ドロスピレノン: 3.0mg)を1日1錠、不正出血の有無にかかわらずに24日間連続して服用を続ける。その後も服用を続けるが、3日間連続する出血があった場合は4日間休薬して、新たに服用を開始する。また、服用期間が120日になったら4日間の休薬期間をおく(図2)。

図2 EP 配合剤のレジメンの分類



フレックス投与による月経困難症治療

本邦で行われた第3相臨床試験において、月経困難症患者216例を対象として周期的投与(n=105)とフレックス投与(n=107)の間で、140日の評価期間における月経痛を伴う日数を主要評価項目とした無作為化比較試験が行われた。フレックス投与群では、月経痛を伴う日数は平均11.9±9.4日と、周期的投与群の15.3±11.8日に比較して有意に短縮された¹⁾。フレックス投与群の一部(n=59)では、続けて52週間にわたって投与が継続され有効性と安全性が確認された。

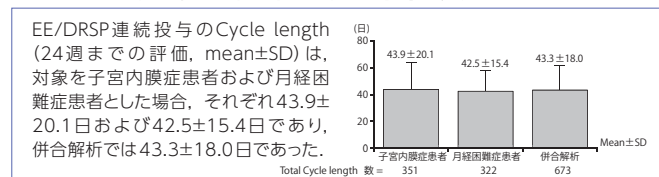
フレックス投与による子宮内膜症治療

子宮内膜症患者312例を対象とした国内第3相臨床試験において、フレックス投与(n=130)とプラセボ(n=128)を比較する二重盲検無作為化比較試験が行われた。プラセボ群では24週以降は実薬が投与され、不正出血に関する対照薬としてジエノゲスト群(n=53)も割り付けられた。主要評価項目は比較試験期における「最も高度な骨盤痛」の変化(VAS値)であり、フレックス群で-32.4±2.20(mm)と、プラセボ群の-6.2±2.22に比較して有意に減少した²⁾。この効果は、52週の長期投与期間にわたって維持された。ダグラス窩の硬結、子宮可動性及び骨盤の圧痛などの他覚所見も改善された。点状出血または出血のあった日数は、ジエノゲストに比較して少なかった。

フレックス投与による周期日数

フレックス投与を行った場合の平均周期日数は、月経困難症と子宮内膜症の両試験を合わせて平均43.3±18.0日であった(図3)。海外で行われた避妊症例を対象とした試験では、平均周期日数は78.2日と報告されており今回の結果と大きな差があるが、点状出血に対する評価に差があったことも推測される。実臨床においては、極めて少量の出血には過敏にならない方が本薬剤の有用性が高まると考える。

図3 国内第Ⅲ相臨床試験: 平均周期日数



承認時評価資料: パイエル薬品社内資料 [国内第Ⅲ相臨床試験: 月経困難症]

参考文献

- Momoeda M et al. : Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study. Int J Womens Health 2017;9:295-305.
- Harada T et al. : Ethinylestradiol 20ug/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. Fertil Steril 2017 in press.

エストロゲンの肝臓に対する作用



愛知医科大学産婦人科 若槻明彦

はじめに

閉経後女性のホルモン補充療法（HRT）でエストロゲン製剤を内服すると、エストロゲンは消化管から吸収され、門脈を経由して肝臓に取り込まれる。肝内で上昇したエストロゲンは脂質代謝や金属イオンの産生などに影響することがわかっている。本稿では、HRTの際に使用する経口の結合型エストロゲン（CEE）、経口の 17β エストラジオール（ 17β E2）、経皮の 17β E2の肝刺激作用が脂質代謝動態と活性酸素産生に与える影響について概説する。

1. エストロゲンによる肝刺激作用

エストロゲン投与による肝刺激程度は肝から分泌される sex hormone binding globulin（SHBG）の産生量が指標になることがわかっており、SHBGの上昇は投与された薬剤の総エストロゲン活性を意味するといわれている。SHBGの上昇度は経口CEE、経口 17β E2、経皮 17β E2の順に大きい（図1）¹⁾。従って、肝刺激効果すなわちエストロゲン強度は経口CEEが最も高く、経口 17β E2、経皮 17β E2の順であることが示唆される。

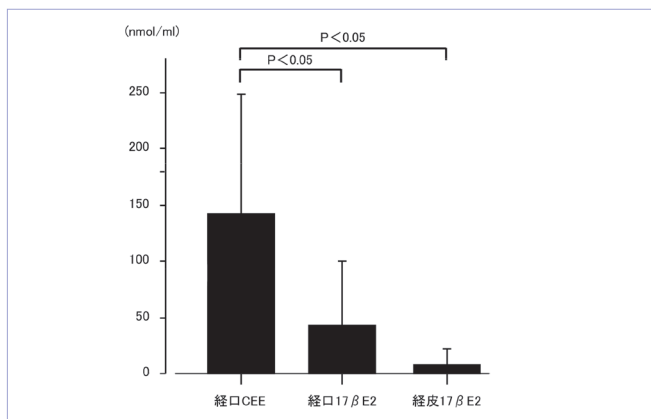


図1. エストロゲン投与によるSHBGの変化

2. エストロゲンの肝刺激作用と脂質代謝

肝刺激効果が高い経口CEEの場合にはLDLコレステロールは低下し、HDLコレステロールは上昇するが、経皮 17β E2では脂質代謝改善効果は期待できない。一方、中性脂肪（TG）は肝刺激により経口CEEで上昇するが、経皮 17β E2ではむしろ低下する。TG上昇はLDLを動脈硬化に促進的

な小型粒子に変化させることがわかっている²⁾。小型LDLコレステロールの血中分布は、TGが上昇する経口CEE群で大きくなることが報告されている（図2）¹⁾。

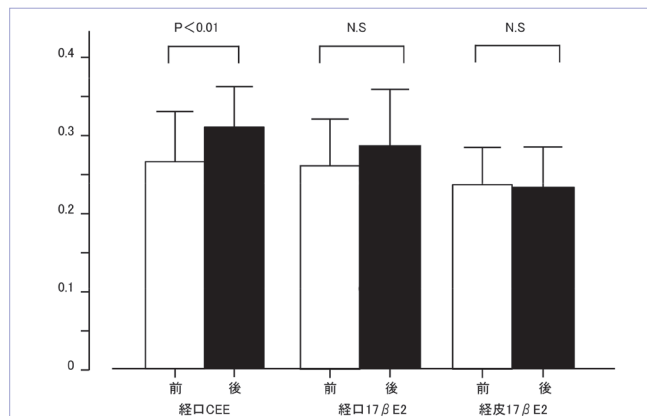


図2. エストロゲン投与によるSd-LDL-C/LDL-C比の変化

3. エストロゲンの肝刺激作用と活性酸素

エストロゲン投与による肝刺激は銅イオンの産生を促す。エストロゲン投与の3群においてはSHBG上昇度に依存して銅イオンは上昇する。銅や鉄など2価の金属イオンはフェントン反応により活性酸素の産生を誘導する。実際に3群における活性酸素代謝物を測定すると、経口CEEで上昇し、経皮 17β E2ではむしろ低下することがわかっている（図3）¹⁾。エストロゲン自身には抗酸化作用があるにも関わらず、経口CEEのように肝刺激が強いと銅イオンの産生から酸化ストレス亢進につながる。一方、経皮

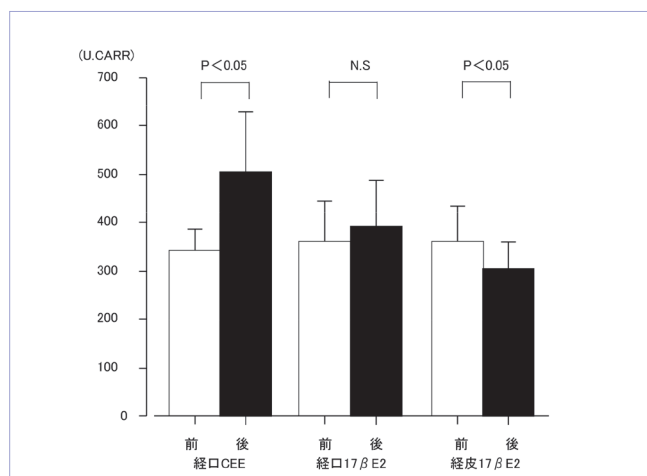


図3. エストロゲン投与によるd-ROMs（活性酸素産生の指標）の変化

一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2017年8月31日で会員数3,404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



17βE2は肝刺激が弱いのでエストロゲン自身の抗酸化作用によって活性酸素は減少すると考えられる。

おわりに

エストロゲンには脂質代謝改善効果、血管拡張作用、抗酸化作用など抗動脈硬化作用のあることがわかっている。エストロゲンによる肝刺激が強い場合には脂質は改善するが、TG上昇から小型LDLコレステロールの分布が大きく

なり、銅イオン産生から活性酸素の産生が多くなる。また、エストロゲンによる肝刺激は凝固因子も増加させ、静脈血栓塞栓症のリスクになることもわかっている。このように3つのエストロゲン投与群には各々メリットとデメリットがある。実地臨床の場においては、これらの特徴を理解した処方が望ましい。

文献

1. Nii S et al: J Atheroscler Thromb. 2016; 23: 810-818.
2. Wakatsuki A et al: Circulation 2002; 106: 1771-1776.

編集後記

日本女性医学会ニューズレターの編集担当を、第23巻より東京女子医科大学産婦人科の橋本和法が甲村弘子先生から引き継ぐことになりました。甲村先生は本学会の時宜を得たトピックスについて大変魅力的でかつ丁寧な編集をされていたので、プレッシャーを感じますが私もできるだけ頑張っていきたい所存です。本号では、まず今年度開催予定

の第23回ワークショップについて倉林工先生にテーマや主なプログラムのご案内を頂きましたが、先生の熱い意気込みが感じられました。また学会便りとして、小川真理子先生には昨年プラハで開催された第15回国際閉経学会について、トピックスを含めた学会の様子と次回開催予定について報告して頂きました。尾上佳子先生には骨粗鬆症発症予防に重要な高い最大骨量獲得のために、若年期における生活および食習慣が大切であることを解説頂きました。太田郁子先生には閉経周辺期におけ

る避妊について、安全性と確実性からプロゲステンのみの避妊が適しており、LNG-IUSの有用性と留意点について解説を頂きました。

原田省先生には月経困難症治療におけるLEP製剤のフレックス投与について、他の投与方法との比較によりその有用性を中心に解説を頂きました。若槻明彦先生にはエストロゲンの種類や投与経路による肝刺激作用の違いとそれによる脂質代謝や活性酸素産生に及ぼす影響につきまして解説を頂きました。

(編集担当 橋本 和法 2017年9月13日記)

2017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／橋本 和法

■ 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
TEL : 03-6838-9219 FAX : 03-6838-9222

■ 発行協力／バイエル薬品株式会社