



日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.25 No.2 Feb. 2020

はじめに

日本女性医学学会の歴史を振り返ってみると、更年期を中心とした医学・医療を行う目的で、産婦人科更年期研究会が1986年に発足し、翌年に更年期医学研究会と名称変更され、1992年には日本更年期医学会として設立されました。日本更年期医学会では、更年期から老年期の女性の健康維持という役割や目的を明確にした学術集会やその他の学会活動が数多く行われてきました。当時、わが国における女性ホルモンを中心とした研究や医療に関する認知度は低かったため、学会の設立は更年期以後の女性のQOL向上に大きく貢献することになりました。

その後、更年期以後の女性だけでなく、思春期から老年期に至るすべての女性の健康管理が必要との考えから、2011年に学会名称を日本女性医学学会に変更いたしました。女性医学とは、学会の定款第3条に「この法人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を目的とする」と記載されており、女性のトータルヘルスケアが主な目的です。

日本女性医学学会に改名後、会員数は急速に増加し、学術集会は活性化されてきました。これまで

日本産科婦人科学会には日本周産期・新生児医学会、日本婦人科腫瘍学会、日本生殖内分泌学会のサブスペシャリティがありました。本学会の重要性が認められ、2014年に4つ目のサブスペシャリティとして正式に認められ、今後、益々の発展が予想されます。

本稿では本学会の会員数の動向やサブスペシャリティとしての役割や今後の方向性について解説します。

日本女性医学学会の会員数の動向

日本更年期医学会の頃の会員数は緩徐に増加傾向ではありましたが、ほぼ2000名で横ばいでした。しかし、2011年に日本女性医学学会へ名称変更以後、会員数は急速に増加し、2019年の8月31日現在で3,755名となっています。学術集会の参加者は、これまで1,000名以下でしたが、名称変更以後、急速に増加し、2年前に大阪で開催された第32回日本女性医学学会から、常に2,000名を超えるようになってきました。ワークショップの参加者も同様に増加し、数年前から500名を超え、今年の東京開催では676名にまで増加しています。また、女性ヘルスケア専門医の受験者数も急増しています。これらのことは女性医学の重要性や必要性が認識されてきたことを意味すると考えられ、今後、本学会の役割が益々大きくなると予想されます。

日本女性医学学会の質的向上と活性化

前述しましたように、会員数は順調に増加して活性化が図られてきました。これからは学会員への情報提供などを中心とした質的向上が必要と考えています。このために昨年から実効性を高めるために特任理事を設置して新たに3つの委員会を立ち上げております。

(1)教育委員会：会員に女性医学の知識を提供する目的で、「女性のヘルスケア研修会」を行うことにしました。内容的には1日に5～6題の女性医学に関わる講演を行い、これを2年間で計6回行う予定で、今年の9月からスタート致しました。

当初、少ない参加希望者への心配もありましたが、予想を大きく上回る数でした。

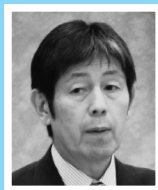
(2)リエゾン委員会：看護師や薬剤師など他職種と連携して学会の発展を図ることを目的としています。看護領域ではアドバンス助産師の制度が2015年8月に始まり、その数は現在1万人以上といわれています。その更新条件としてウイメンズヘルスケア能力が求められており、本学会の教育委員会における「女性のヘルスケア研修会」が更新条件の講習項目になる可能性が高く、現在看護協会と協議中です。また、薬剤師においても同様に本学会との連携を検討中です。

(3)学会相互連携委員会：骨粗鬆症や動脈硬化性疾患などについて他学会と連携し調査・研究を行うことを目的としています。本学会ではすでに、日本動脈硬化学会の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン」に準拠しつつも女性に特化して、「女性の動脈硬化性疾患発症予防のための管理指針2013年度版」を作成していますが、昨年、動脈硬化性疾患予防ガイドラインが2017年度に改定されたのに併せて、この委員会で本管理指針を改定し、2018年度版を作成しました。今後は、骨粗鬆症についても同様に管理指針を作成する予定です。

おわりに

本学会の34年間の歴史の中で、更年期医学のみならず女性ヘルスケアの基礎が確立され、産婦人科領域の4つ目のサブスペシャリティとして認められるようになりました。今後の学会の方向性としては、学会の発展はもちろんですが、軸足は質的向上に置くべきで、そのための様々な対策を行ってきました。また、今年度新たに特任理事を増員してさらなる活性化を計画しております。日本女性医学学会は日本産科婦人科学会学会のサブスペシャリティとして今後さらに活性化し、女性のQOLが向上するように努力したいと考えております。

サブスペシャリティとしての女性医学



愛知医科大学産婦人科学講座教授
若槻明彦

ホルモン補充療法とアルツハイマー病



東京女子医科大学東医療センター産婦人科学講座教授 橋本和法

はじめに

日本人女性の平均寿命は87歳を超え、人口推計によれば2015年に50歳だった人の10人に1人は100歳まで生きる、まさに「人生100年時代」を迎えようとしている。このような未曾有の高齢化社会においては、介護を必要としない健康寿命の延伸は、本人のQOLや家族をはじめとする周囲の負担の観点からたいへん重要である。しかしながら女性の不健康期間は、現在男性と比較すると3.5年も長く、要介護者の65.7%を女性が占めている。また女性の介護要因として男性と比較し多いものとしては、認知症と高齢による衰弱であるフレイルや骨折・転倒・関節疾患であるロコモティブシンドロームであり、合わせて61.5%を占めている。今回、閉経後のホルモン補充療法が認知症に及ぼす影響について解説する。

認知症

認知症にはアルツハイマー型、脳血管性、レビー小体型、前頭側頭型の4つのタイプがあり、アルツハイマー型認知症とは、大脳皮質のアセチルコリン作動性神経細胞が消失・脱落し、老人斑の沈着、神経原線維性変化が生じる疾患である。臨床症状として近時記憶障害、失見当識障害に始まり、次第に被害妄想や暴言、徘徊などの周辺症状が出てくる。日本においては認知症の約50%がアルツハイマー型認知症であるが、女性は男性の2~3倍多く発症することが知られており、閉経後に認知機能の低下を認めることから、エストロゲン欠乏との関連が指摘されてきた。

1998年に、閉経後のエストロゲン療法が認知機能の改善や認知症の進展予防、重症度の改善に効果があるかについて、10編の観察研究論文によるメタアナリシスの結果が発表されたが、エストロゲン療法は閉経周期の更年期症状がない女性の認知機能を改善し、29%の認知症への進展予防効果があると報告された¹⁾。

しかしながら、2003年に報告されたWHI研究と同じ対象に対して行われたWHIMS (Women's Health Initiative Memory Study) では、CEE 単独療法およびCEE/MPA 併用療法は認知症や軽度の認知障害のリスクを高める結果となった (RR: CEE=1.49, CEE/MPA=2.05)。結論として、ホルモン療法は特に65歳以上の女性の認知症や認知機能低下予防に用いることは勧められないと述べている²⁾。

この相反する結果に関する考察として、WHIのサブ解析として行われたホルモン療法対象の閉経後年数と冠動脈疾患リスクに関する検討と同様の解析が認知症についても行われた。結果として50~55歳の閉経後女性に対するCEEをベースとしたホルモン療法は認知機能に対して中立的な影響で

あった³⁾。このタイミング仮説に基づいて、その後行われた無作為化二重盲検プラセボ対照比較臨床試験としてKronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS) と Early Versus Late Intervention Trial (ELITE) の2つの研究がある。KEEPSの認知症関連研究であるKEEPS-Cogでは、閉経後ホルモン療法は閉経後早期に開始しても、認知機能に対して影響を与えなかったとしている⁴⁾。ELITEの認知症関連研究であるELITE-Cogでは、閉経後6年未満の群においてのみ、estradiol投与群がプラセボ投与群に比べ言語記憶においてより良いパフォーマンスが得られとの仮説をもって臨床試験が行われたが、結果として有意差は認められなかった⁵⁾。

以上の結果から2017年の北米閉経学会のposition statementでは以下のように述べられている⁶⁾。

- ① CEE/MPAを65歳以上で開始すると認知症のリスクをやや増加させる (WHI 研究)。
ホルモン療法を認知機能改善や認知症予防目的で行うことはいかなる年齢でも推奨されない。
- ② エストロゲン補充療法は両側卵巣摘出術後早期に開始すれば認知機能に好ましい影響を与える可能性がある。
- ③ 閉経後早期においてKEEPSの結果は中立的であった。
- ④ 試験的な観察研究はアルツハイマー病予防におけるホルモン療法のcritical window仮説を支持している。

おわりに

現時点ではホルモン療法は認知機能改善や予防に有用であるとの明らかなエビデンスはないが、閉経後早期における治療は悪影響を及ぼさないことも明らかとなった。一方で女性のヘルスケアにおいて、高血圧や糖尿病などの認知機能の悪化を招く可能性のある疾患の管理に関与することは、産婦人科医として重要であると考えられる。

参考文献

- 1) Yaffe K, Sawaya G, Lieberberg I, et al: Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognition and dementia. JAMA 279(9): 688-695, 1998.
- 2) Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al: Conjugated equine estrogen and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 291(24): 2947-2958, 2004.
- 3) Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al: WHIMSY Study Group. Long term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50-55 years. JAMA Intern Med 173(15): 1429-1436, 2013.
- 4) Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al: Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women; findings from randomized controlled KEEPS-cognitive and affective study. PLoS Med 12(6): e1001833, 2015.
- 5) Henderson VW, John JA S, Hodis HN, et al: Cognitive effects of estradiol after menopause; a randomized trial of the timing hypothesis. Neurology 87(7): 699-708, 2016.
- 6) The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause 25(11): 1362-1387, 2018.

産婦人科診療における アンチ・ドーピングの基礎知識



東京大学医学部附属病院女性診療科・産科 能瀬 さやか

アンチ・ドーピング

アンチ・ドーピングとは、ドーピング行為に反対し、スポーツがスポーツとして成り立つための、教育・啓発や検査といった様々な活動のことである。禁止される物質や方法は、世界アンチ・ドーピング機構禁止表国際基準（以下、禁止表）に記載されており、少なくとも1年に1回（毎年1月1日）更新されるため、最新の禁止表を確認する必要がある。ドーピング検査は、競技会に参加したすべてのものが対象となる「競技会検査」と競技会以外でアスリートの自宅やトレーニング場所などで実施される「競技会外検査」に分けられ、それぞれ禁止となる物質や方法の範囲が異なる。

産婦人科医領域で使用される薬剤

1) 使用可能な薬剤（表）

① **OC・LEP** 以前は、一部のOC・LEPに含まれているノルエチステロンは、その代謝物質が禁止物質である19-ノルアンドロステロンに代謝されることがあり陽性が疑われる可能性があったが、現在は検査技術の向上により禁止物質に当てはまらず使用可能である。また、一部のOC・LEPは、弱い利尿作用をもつドロスピレノンを含んでいる。利尿剤は、意図的に尿検査において禁止物質を薄めている可能性があることから禁止物質となっているが、禁止表には「ドロスピレノンは禁止物質には含まない」ことが明記されているため使用可能である。

② **エストロゲン製剤 / プロゲステロン製剤** 経口や注射等様々な種類があるが、投与経路にかかわらず使用可能である。

③ **GnRH アゴニスト / アンタゴニスト** GnRH アゴニスト投与開始直後は、一過性にゴナドトロピンが上昇しテストステロンも上昇することから、以前は男女ともに禁止物質となっていた。しかし、LHとhCGの構造が類似していること

表 婦人科領域で使用可能な薬剤の例（2020年1月21日現在）

種類	剤形	商品名
エストロゲン	外用	ル・エストロジェル、デビゲル、エストラナテープ
	内服	ジュリナ錠、プレマリン錠
プロゲステロン	内服	プロベラ錠、デュファストン錠、ルトラル錠、ノアルテン錠
	その他	ミレーナ
EP 配合薬	内服	ソフィア-A 配合錠、ソフィア-C 配合錠、ルテジオン配合錠、プラナバル配合錠、ウェールナラ配合錠、メノエイドコンビパッチ
LEP 配合薬	内服	ヤーズ配合錠、ヤーズフレックス配合錠、ジェミーナ配合錠、ルナバル配合錠 LD/ULD、フリウエル配合錠 LD
経口避妊薬	内服	アンジュ 21 錠/28 錠、トリキュラー錠 21/28、マーベロン 21/28、シンフェーズ T28 錠、ファボワール錠 21/28、ラベルフィーユ 21 錠/28 錠
緊急避妊薬	内服	ノルレボ錠
GnRH	点鼻	スプレキア点鼻液、ナサニール点鼻液
	注射	リュープリン注射用、ゾラデックスデポ
子宮内膜症治療薬	内服	レルミナ錠
	内服	ディナゲスト錠

東京大学産婦人科学教室、Health Management for Female Athletes ver.3 一部改変

から、女性でこれらの薬剤を禁止物質とするとドーピング検査結果から妊娠や疾病が発覚し、社会的かつ精神的弊害が大きいため、現在では男性のみで禁止物質となっている。一方、GnRH アンタゴニストについては、男女共に禁止物質に指定されておらず使用可能である。

2) 禁止物質を含む薬剤

① **抗エストロゲン薬** 排卵誘発剤であるクロミフェン、シクロフェニルは、下垂体からゴナドトロピンを継続的に分泌させ蛋白同化作用を示す男性ホルモンの産生が増加することから、禁止物質に含まれている。

② **ダナゾール** 今日使用される機会は少なくなっているが、子宮内膜症の治療薬として使用され、強い男性ホルモン作用があることから禁止物質となる。

③ **選択的エストロゲン受容体モジュレーター (Selective Estrogen Receptor Modulators : SERMs)** SERMs は、骨粗鬆症や乳がんの治療薬として用いられるが、体内のホルモンバランスを相対的に男性ホルモン産生へ傾けるため禁止物質に含まれている。

④ **女性・男性ホルモン配合薬** 更年期障害、骨粗鬆症、卵巣欠乏症状などで使用され、男性ホルモンを含むため禁止物質となっている。

⑤ **漢方薬** 漢方薬は動植物や天然物由来であり含まれているすべての成分を明らかにできないため、禁止物質が含まれていないという保証ができないという問題点がある。このため、アスリートでは原則漢方薬の使用は勧められない。麻黄、麻子仁、半夏等は、明らかに禁止物質を含んでいる。

⑥ **アロマトマーゼ阻害剤** 男性ホルモンであるアンドロゲンがエストロゲンへ変換される際に必要となる酵素を阻害するため、結果的にアンドロゲンが増加することから禁止物質となっている。

治療使用特例 (Therapeutic Use Exemptions : TUE)

禁止物質・禁止方法の使用を要する医学的状態にある競技者が TUE を申請し、認められれば、禁止物質・禁止方法を治療目的で使用することができる。必ず客観的に診断根拠を証明する医療情報の提出が必要となる。例えば、不妊症や多嚢胞性卵巣症候群でクロミフェンを使用する際、事前に TUE を申請し、承認が得られれば使用可能となる。

検索サイト

処方薬や市販薬が禁止物質か否かについては、Global DRO JAPAN (<http://www.globaldro.com/JP/search>) のサイトで検索可能である。ただし、サプリメントや漢方薬は検索できない。また、日本アンチ・ドーピング機構の HP より公認スポーツファーマシストを検索し、直接問い合わせることも可能である。

一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2019年12月31日で会員数3,863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
TEL 03-3263-4035
FAX 03-3263-4032

女性のヘルスケア①⑦

女性と大腸がん —閉経後女性における血中性ホルモンと大腸がん罹患との関連についての研究報告¹⁾より—

国立がん研究センター社会と健康研究センター予防研究部 森 渚



はじめに

大腸がんは、世界で最も罹患率が高いがんのひとつであり、女性の罹患率は男性と比べて低いことが明らかとなっている。欧米の研究では、経口避妊薬やホルモン補充療法が大腸がん罹患リスクを抑えるという報告もあり、エストロゲンがこのような性差をもたらしている可能性も考えられる。閉経後女性を対象とし、血中エストロゲンと大腸がん罹患の関連を調べた疫学研究はいくつかあるが、結果は一貫していない。2015年にアメリカで行われたコホート内症例対照研究²⁾では、血中エストロロールと大腸がんリスクの間に負の関連を報告しているが、アジア人を対象とした研究は行われていなかった。

日本人はイソフラボンを多く含む大豆製品の摂取量が高い

日本では、欧米に比べ大豆の摂取量が高く、大豆中のイソフラボンはエストロゲンに似た働きを持つことが知られている。2009年のメタアナリシスによると、有意ではないものの、大豆またはイソフラボンの摂取により、エストロゲン濃度が14%上昇していた($p=0.07$)³⁾との報告があり、血中性ホルモンと大腸がん罹患の関連に影響を与えている可能性が考えられた。

大腸がん診断前血液を用いた、コホート内症例対照研究

今回われわれが行った研究では、Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC 研究)⁴⁾の5年後調査時のアンケートに回答し、健診時などに血液を提供した45~74歳の女性約1万2千人を対象に追跡調査を行った。約12年間にわたる追跡の結果、197人が大腸がん罹患した。大腸がん症例1人に対し、非罹患患者から条件をマッチさせた2人を無作為に選び、対照群とした。そのうち、閉経後女性のみ(症例群:185人、対照群:361人)を今回の研究の対象者とした。

本研究では、保存血液を用い、エストラジオール、性ホルモンの輸送タンパクである性ホルモン結合グロブリン(sex hormone-binding globulin: SHBG)、プロゲステロンおよびテストステロン濃度の測定を行った。

テストステロン濃度が高い群で大腸がんリスクが上昇していた

ホルモン濃度の値によって3群に分け、大腸がんリスクとの比較を行った。図に示すように、エストラジオール濃度が高い

群で、低い群と比較し、大腸がんリスクが高い傾向が見られたが、有意な関連は認められなかった(傾向性 $P=0.09$)。SHBG、およびプロゲステロンと大腸がん罹患の間には関連は認められなかったが、テストステロン濃度が高い群で、低い群と比較し、有意に大腸がんリスクが上昇していた(傾向性 $P=0.03$)。血中エストラジオールやSHBG濃度の影響を取り除いても関連は変わらなかった。

イソフラボン摂取が低い場合、SHBG濃度が高いグループで大腸がんリスクが上昇

イソフラボン摂取量で2群に分け、SHBG濃度と大腸がんリスクの関連を比較したところ、摂取量が低い群で、有意に大腸がんリスクが上昇していた。一方、摂取量が高い群では大腸がんリスクが減少する傾向を示した。

なぜテストステロンが高いと大腸がんになりやすいのか?

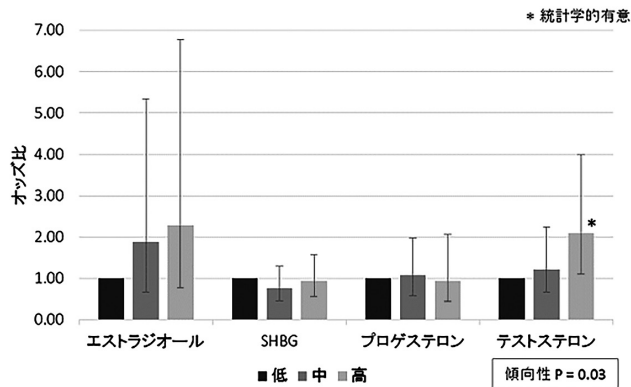
テストステロン濃度が高い群において、大腸がんリスクが上昇していた。過去の研究では、テストステロン濃度と大腸がんリスクの間に有意な関連を認めず、閉経後女性を対象とした研究では世界で最初の報告である。詳しいメカニズムについては今後の解明が待たれるが、動物モデルにおいてテストステロン投与により大腸腺腫の発生を促進する可能性⁵⁾や、アンドロゲン受容体の遺伝子配列が大腸がん患者と健常者で異なる⁶⁾などの報告がある。また、エストラジオールの生成が増加すると、ネガティブフィードバックによりテストステロンの分泌が制御される。このアロマトイゼーション(芳香化)の論理に基づくと、テストステロンの分泌はエストラジオール濃度が低いことによる可能性も考えられるが、確かな結論には至っていない。

また、イソフラボンの摂取量により、SHBG濃度と大腸がんリスクの関連は異なることが示唆された。SHBG濃度が高い群では、SHBGに結合していないエストラジオールの濃度が低いと考えられる。先行研究の結果より、イソフラボンを多く摂取することで、エストラジオール濃度が上昇することが示唆されているため、摂取量が高い群では、エストラジオール濃度が上昇し、SHBG濃度が高い場合でも、大腸がんリスクが減少したのではないかと考えている。

血中性ホルモンと大腸がんとの関連については、異なる集団での研究報告および詳しいメカニズムの解明が待たれるところである。

参考文献

- 1) Mori N, Sawada N, Iwasaki M, et al: Circulating sex hormone levels and colorectal cancer risk in Japanese postmenopausal women: The JPHC nested case-control study. *Int J Cancer* 145(5): 1238-1244, 2019
- 2) Murphy N, Strickler HD, Stanczyk FZ, et al: A Prospective Evaluation of Endogenous Sex Hormone Levels and Colorectal Cancer Risk in Postmenopausal Women. *J Natl Cancer Inst* 107(10): 2015
- 3) L Hooper, MJ Messina, WR Phipps, et al: Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 15(4): 423-440, 2009
- 4) われわれの研究グループでは、多目的コホート研究(JPHC研究)を基盤とし様々な生活習慣と、がん・循環器疾患などの病気の関連を明らかにし、日本人の生活習慣病予防と健康寿命の延伸に役立てるため、日々研究を行っている。
- 5) Amos-Landgraf JM, Heijmans J, Wielenga MC, et al: Sex disparity in colonic adenomagenesis involves promotion by male hormones, not protection by female hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 16514-16519, 2014
- 6) Huang R, Wang G, Song Y, et al: Polymorphic CAG repeat and protein expression of androgen receptor gene in colorectal cancer. *Mol Cancer Ther* 14(4): 1066-1074, 2015



※BMI、喫煙状況、飲酒状況、身体活動量を統計的に調整済み

図 血中性ホルモン濃度と大腸がん罹患との関連

子宮筋腫患者の対応法

— どのようなときに手術を勧め、どのようなときに薬物を選択するか —



愛知医科大学産婦人科学講座特任教授 篠原康一

子宮筋腫による主な症状は過多月経や過長月経である。まれに増大した筋腫による排便障害や頻尿・排尿障害もある。日常生活に影響を及ぼす場合、子宮摘出や筋腫核出を勧めるが、術前に GnRH アゴニストを使用することは過多月経による貧血の改善や、筋腫縮小効果による手術時間や術出血減少に寄与するとされている。

レルゴリクスとは

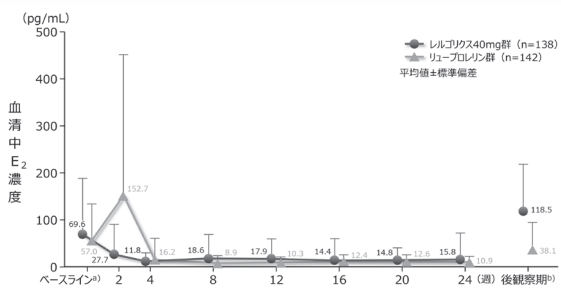
今回上梓された一般名：レルゴリクス(製品名：レルミナ錠) 40mg は GnRH アンタゴニストに分類され、構造がペプチドでない低分子化合物のため経口投与が可能である。その効能・効果は子宮筋腫に基づく過多月経、下腹痛、腰痛、貧血の改善である。用法・用量としては、通常成人にはレルゴリクスとして 40mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、初回投与は月経周期 1~5 日目に行う。

子宮筋腫に対する作用機序

レルゴリクスは、下垂体の GnRH 受容体で GnRH に拮抗することにより、黄体形成ホルモン(LH)、卵胞刺激ホルモン(FSH)の分泌を阻害する。その結果卵巣からのエストロゲン及びプロゲステロンが抑制されるため、子宮筋腫の主要な症状である過多月経、下腹痛、腰痛、貧血を改善することが期待できる。

実際、閉経前健康成人女性(9例)に月経周期の3~7日目から本剤 40mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した結果では、LH、FSH、エストラジオール(E₂)の血清中濃度は投与 1 日以内に低下し、プラセボ群と比較して低く推移した(図)。

第Ⅲ相非劣性検証試験(二重盲検比較試験-CCT-002試験)



a) 治療開始時(月経1~5日目) b) 最終投与から28日後

対象：過多月経を伴う成人子宮筋腫患者281例
方法：レルゴリクス40mgを1日1回、朝食前12-24時間経口投与又はリレープロリン1.88mg又は3.75mgを4週間隔で皮下投与した。
レルゴリクスの臨床試験成績(国内第Ⅲ相子宮筋腫検証試験) (承認審判時添付資料)

図 血清中 E₂ 濃度の推移(レルゴリクス VS リュープロレリン)

投与前に考慮する点

- ①頸部細胞診や体部細胞診の結果、悪性所見はないのか？他に考慮する子宮疾患(筋腫なのか・肉腫の否定)が必要。
- ②過多月経に対しては性器出血の適応のあるトラネキサム酸などでは効果があることも知られている。
- ③低用量エストロゲン-プロゲステロン配合剤(LEP)は、OC・LEP ガイドライン2015 でも子宮筋腫を原因とする過多月経に有効であるが、LEP は適応にならないか？
- ④過多月経が保険適用であるレボノルゲステロ放出子宮内システム(LNG-IUS)も子宮筋腫を原因とする過多月経を減少することが、産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2017でも記載されている。
- ⑤閉経間近で、血中FSHが比較的高値であれば、GnRH アゴニストによる自然閉経への逃げ込みが期待できる。閉経までの年数・手術時期までの期間を考慮する(特にGnRHαの

使用期間が6カ月・また再使用までに6カ月間の間隔をあけると限られているため)。圧迫症状や貧血症状を改善する。

⑥挙児希望の有無についても重要な問診である。

子宮筋腫の治療におけるレルゴリクスの有利な点

①子宮筋腫に対する手術時期に関しても、女性の社会進出が進むなか、患者の都合で手術を延期する場合も少なくない。また、筋腫の好発年齢からみて、子供の受験や親の介護など、様々な社会要因にも影響されるため、都合がつくまでの間、過多月経や手術を延期せざるを得ないこともしばしば遭遇する。この様な術前投与や、偽閉経療法の際にしばしば用いられてきたのが、リュープロレリンなどのGnRHアゴニスト製剤であったが、特に注意を要するのは、過多月経を伴う粘膜炎下筋腫の場合である。多くの患者は過多月経で医療機関を受診するため、重度の貧血を合併していることが多い。この際EP配合剤などを用いた過多月経のコントロールでは即効性がなく、また緊急手術が想定されるため、術前4週前のEP配合剤の使用は避けたいところである。一方、トラネキサム酸などでは効果が不十分なことが多い。

②GnRHアゴニスト製剤はそのアゴニスト作用のため、投与直後のエストロゲンのフレアアップによる過多月経の増悪が懸念される。レルゴリクスは、添付文書にもフレアアップの記載がなく、作用機序からもエストロゲンの速やかな低下が期待でき、次周期の過多月経を待つよりも安全と考える。自験例でもフレアアップによる出血の経験はなく、過多月経を回避できている。

③初回月経時の来院が不要：GnRHアゴニスト注射剤の場合は、注射剤であるため、初回投与は月経周期1~5日目に行うために来院が必要であった。レルゴリクスはGnRHアンタゴニストであるが、ペプチドでなく、分子量が少ない低分子化合物であるため経口投与が可能であり、あらかじめ処方しておく月経開始後の来院が不要であるため、有用な投与方法である。本剤は経口剤であるため、更年期症状が辛い場合やうつ症状が現れた場合、すぐに服用を中止できるという点が注射剤に比較してアドバンテージとなる。

レルゴリクスの不利な点

- ①リュープロレリンではそのアゴニスト作用のため、投与終了後の排卵回復までの期間が中央値で約65日とされているが、レルゴリクスでは37日と、比較的是やい月経の回復が報告されている。
- ②このため、長期間月経回復までの期間を伸ばしたい症例では比較的早く症状が増悪することが懸念される。術前投与などの使用後の切れ味のよい薬剤である。
- ③本剤は経口剤であるため投与期間を日にち単位で設定できる点がメリットとなるが、その反面、服薬が守れない患者においては、不正出血を引き起こす原因となりうるので、服薬が守れない患者には注射剤の選択が好ましい。

おわりに

本剤の上梓により、経口投与が可能な子宮筋腫治療剤が選択肢として加わり、過多月経の管理が容易になると考えられる。一方でEP配合剤やIUSで管理できる症例までも本剤で管理することによる長期の低エストロゲン環境による2次的な副作用や、治療の簡便さから、診断をおろそかに安易に投与開始することのないよう注意も必要である。

本剤による治療は根治療法ではないことに留意し、手術が適応となる患者の手術までの保存療法並びに閉経前の保存療法としての適用に留意することが重要である。

子宮筋腫の新しい薬物療法 — 経口GnRHアンタゴニストの使い方 —



東京大学医学部附属病院産科婦人科学教室准教授 平池 修

子宮筋腫の疫学

子宮筋腫は子宮体部を中心に発生する代表的な婦人科良性腫瘍であり、生殖可能年齢女性において最も高頻度にみられる疾患である。子宮筋腫の発生に関しては9.5万人の閉経前女性(25~44歳)を対象とした海外報告によると、白人女性(8.9人/1千人)よりも黒人女性(30.6人/1千人)は発症率が高く、年齢別の発症率は25~29歳3.3%、30~34歳6.8%、35~39歳10.3%、40~44歳16.0%と年齢依存的に高くなって¹⁾。同様の報告は多数あり、子宮筋腫の発生については人種差があること、加齢によりその発生頻度が上昇することが知られている。子宮筋腫の発生機序はいまだに一元論的には説明ができないが、単一細胞由来である類腫瘍性疾患である²⁾こと、MED12 (mediator complex subunit 12)³⁾、HMGA2 (High mobility group AT-hook2)などの転写因子などの異常がその発生に影響を及ぼしていること、家族歴が関連すること、などの報告があり、近年ではゲノムワイドスクリーニング検査を行い発症に関連する領域を同定したという報告もみられる。

子宮筋腫による症状と治療の適応

子宮筋腫は剖検レベルでは80%以上にみられるといわれており、その発生頻度が多い割に約半数は無症状であるとされている。子宮筋腫による代表的な症状としては、過多月経、月経困難症、腹部膨満感といったものが挙げられる。また、症状がなくても、子宮内膜に炎症を惹起することから不妊症との関連を示唆する報告もあり、ある程度の大きさがあると切迫早産の原因にもなり得ることから予防的手術を考慮しても良いとガイドライン⁴⁾上は記載されている。原則的には無症状の子宮筋腫の多くは治療不要と考えられ、われわれが治療の対象とするのは「symptomatic fibroid」である。そのため、症状の乏しい場合は3~6カ月ごとの経過観察で対応するようガイドライン上記載されている。

子宮筋腫の治療法—非薬物治療と薬物療法・新薬の登場

子宮筋腫の治療法は、非薬物療法と薬物療法に大別される。子宮筋腫の根治治療は手術療法であり子宮全摘術(腹式、腹腔鏡下、腔式)が選ばれる。子宮温存術として子宮筋腫核出術(腹式、腹腔鏡下、子宮鏡下)がある。近年では子宮動脈塞栓術UAEやMRIガイド下収束超音波療法MRgFUSなども選択されるようになってきている(図1)⁵⁾。

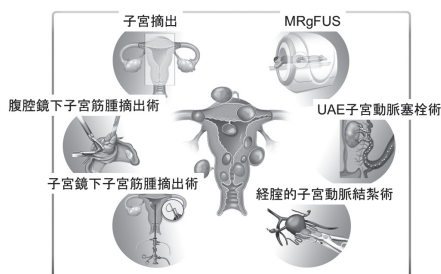


図1 子宮筋腫の治療選択肢(薬物療法以外)
文献5より引用改変

子宮筋腫治療は現在でも手術療法が中心であるが、合併リスクも少なからず存在するため、リスク回避を重視する場合などには薬物療法も行われる。特に、術前に子宮筋腫を縮小させることは、近年の手術療法の低侵襲化に必須の手法であ

る。子宮筋腫のホルモン療法には、GnRHアゴニストによる偽閉経療法、月経困難症治療剤(エストロゲン・プロゲステロン配合剤:EP配合剤)、レボノルゲストレル放出子宮内システム(LNG-IUS)などが用いられてきたが、2019年3月にわれわれの新たな選択肢としてGnRHアンタゴニスト製剤(経口)・レルゴリクスが登場し、今後の子宮筋腫治療の選択肢に大きな幅を持たせることが可能となった。効能・効果は「子宮筋腫に基づく下記諸症状の改善:過多月経、下腹痛、腰痛、貧血」とされている。GnRHアゴニスト製剤は、GnRH受容体のダウンレギュレーションと脱感作を引き起こしゴナドトロピン分泌が抑制され、結果として卵巣からのエストロゲン分泌が低下するというメカニズムを持つが、その投与初期には下垂体のGnRH受容体の刺激がみられ、一過性にゴナドトロピン、さらにエストロゲンの分泌亢進がみられるフレアアップ現象が不可避である。従来のGnRHアンタゴニスト製剤はペプチド製剤のみであり、投与方法は注射剤のみに限られていたが、受容体との親和性をもつ化合物の開発により、非ペプチド製剤で経口投与可能な第4世代GnRHアンタゴニスト製剤が開発された。本剤はリュープロレリン酢酸塩との非劣性が二重盲検・ダブルダミー法で検討されており、投与初期2~6週時点における月経血減少効果(図2)はリュープロレリン酢酸塩と比較して有意差があり、同様に投与初期2週時点での子宮筋腫体積の変化率(図3)は、リュープロレリン酢酸塩と比較して有意差があることから、レルゴリクスは「早期」に「月経血減少およ

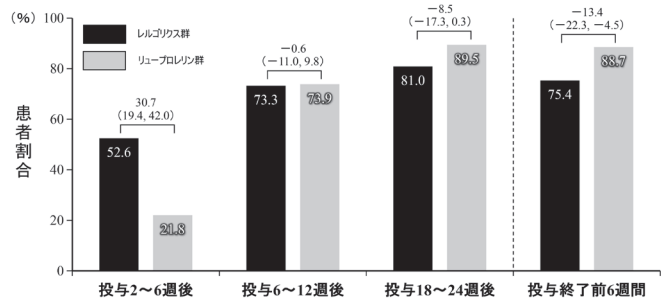


図2 PBAC: Pictorial Blood loss Assessment Chart スコア合計点が0点(無月経)の患者割合
リュープロレリン群との群間差の点推定値(両側95%CI)を示している。

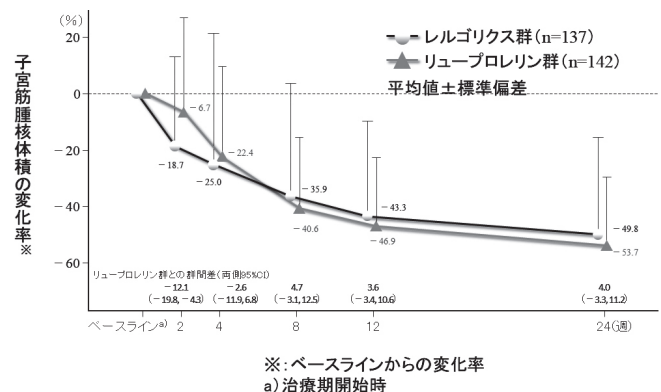


図3 子宮筋腫核体積の変化率

図2、3は、レルミナ錠の製品情報概要の掲載ページ
<http://www.aska-pharma.co.jp/iryoiyaku/lp/filedownload.php?name=f69c3664d58f01f8647dd47cea114cd1.pdf>より引用改変

び子宮筋腫縮小効果」が期待されるというプロファイルが期待される⁶⁾。

子宮筋腫術前には子宮筋腫縮小目的で偽閉経療法が行われることが多いが、経口 GnRH アンタゴニスト製剤を投与することにより、速やかな出血および疼痛の抑制が得られること、子宮筋腫縮小効果が早期に得られることから、待機期間を短くして手術療法に橋渡しする場合の最適な選択肢となろう。特に子宮鏡下子宮筋腫摘出術の子宮内膜調整には最適と考えられる。海外においては類似薬が慢性骨盤痛の治療適応を取っていることから、今後さらなる適応拡大が期待されるが、早期に月経血減少および子宮筋腫縮小効果が期待されるという性質と合わせて、どのような症例で本剤が最適かという知見が今後蓄積することが期待される。

参考文献

- 1) Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al: Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol* 90: 967-973, 1997
- 2) Szotek PP, Chang HL, Zhang L, et al: Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation. *Stem Cells* 25: 1317-1325, 2007
- 3) Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, et al: MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 334: 252-255, 2011
- 4) 日本産婦人科医会, 日本産科婦人科学会: 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2017. 2017
- 5) Donnez J, Dolmans MM: Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 22: 665-686, 2016
- 6) Osuga Y, Enya K, Kudou K, et al: Oral Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist Relugolix Compared With Leuporelin Injections for Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 133: 423-433, 2019

編集後記

2020年のオリンピックイヤーを迎え、ニューズレターは25巻の第2号の発行となりました。本号にて若槻明彦先生には、「サブスペシャリティとしての女性医学」について、日本女性医学学会の質的向上と活性化へ向けての取り組みとして、教育・リエゾン・学会相互連携委員会の立ち上げに関する解説を頂きました。私は「ホル

モン補充療法とアルツハイマー病」について、北米閉経学会の position statement に関する解説をさせて頂きました。能勢さやか先生には「産婦人科診療におけるアンチ・ドーピングの基礎知識」について、産婦人科領域で使用する薬剤において、使用可能な薬剤と禁止物質を含む薬剤に関する解説と処方薬や市販薬が禁止物質か否かに関する検索サイトを紹介して頂きました。森渚先生には「女性と大腸がん」について JPHC 研究の結果から、閉経後女性における血中性ホルモンと大腸がん罹患との関連についての解説をし

て頂きました。血中テストステロン高値と大腸がんリスクの上昇の関連についてのメカニズム解明が期待されます。篠原康一先生には「子宮筋腫患者の対応法」について、GnRH アンタゴニストであるレゴリスクが子宮筋腫治療における有利な点と不利な点に関する解説を頂きました。平池修先生には、「子宮筋腫の新しい薬物療法」について、レゴリスクの「早期」に「月経血減少および子宮筋腫縮小効果」が期待されるというプロファイルに関する解説をして頂きました。

(編集担当 橋本 和法 2020年1月27日記)

2020年2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

〒170-8630 東京都豊島区東池袋 3-1-3 ワールドインポートマートビル 8 階
TEL : 03-5979-1400 FAX : 03-5992-5925

■ 発行協力／あすか製薬株式会社