



# 日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.28 No.1 Sep. 2022

第28回 日本女性医学学会ワークショップを2023年3月18日(土)に、獨協医科大学 産科婦人科学教室で主催させていただきます。会場は本年(2022年)11月末に完成予定で、JR宇都宮駅東口直結の新規コンベンションセンターである「ライトキューブ宇都宮」になります。ホテルや商業施設も併設され、1階には新交通システムである次世代型路面電車(LRT)のターミナル開設が予定されていますが、そちらの開業は何度か繰り下げられ2023年8月となったため、今回はおそらく工事中と思われます。

## プログラムの紹介

今回のメインテーマは「薬物治療の新たな展開」といたしました。女性医学の臨床現場ではホルモン剤を含めた多くの薬が日々使用されており、新しい知見を利用した新しい製法の薬剤が、急速に治療における選択肢となっています。そして、その原理や作製のメソッドをキャッチアップすることは、臨床に関わる者として不可避であると考えています。この執筆時においてですが、今回は頭痛症状、ガイドラインの成り立ち、更に新たなワクチン製造について、それぞれご専門の先生方にお話を伺う予定です。

閉経前後に生じる頭痛は、日本における更年期の女性に高い頻度で認められる症状です。ホルモンの漸減による影響がありますが、今回は頭痛への一般的な対応と、今年に入って数社から一斉に発売が開始されたCGRP (calcitonin gene-related peptide) 抑制作用を用いた偏頭痛治療薬のお話を、特別講演として本学副学長、脳神経内科名誉教授で、日本頭痛学会代表理事も務められている平田幸一先生にお願いしています。

もう一つ特別講演として、京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学 教授の中山健夫先生にお願いをしています。ご専門は健康情報学で、日本医療機能評価機

構のMindsや、各種EBM・診療ガイドラインにおける厚生労働科学研究にも深く携わっておられ、日本の医療情報の分野においても大きな影響力をもたれている先生です。女性医学学会から多く策定されている各種ガイドラインにおいて、今回はその質の担保のために大切な点の解説をお願いしたいと考えています。

3年ほど前から拡大しているCOVID-19の緊急対応として、ワクチンを含めた各種薬剤の急速な進歩には、目を見張るものがあります。創薬の視点ではクラシカルな物質の探索にかかっていた新薬の開発時間が著しく短縮され、2019年末に確認されたCOVID-19のワクチン創薬は、一躍脚光を浴びたmRNA医薬品であることもあり、ウイルス・スパイクに対する塩基配列

の目処は数十時間でたてられ、約1年間で臨床応用まで展開されています。従来型の創薬とはかけ離れた時間軸の短縮はまさに驚異的であるといえます。これらのお話を、ファイザーR&D合同会社ワクチン・リサーチ部の小河原先生 他にお願いし、諸外国と本邦との対応の違いや今後の創薬の展開についてご講演していただく予定です。

その他ランチョンセミナーも含めて幾つか予定していますが、具体的な内容は決まり次第お知らせいたします。

## 第28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 産科婦人科学教室 教授

尾林 聡

## おわりに

来年3月のCOVID-19感染状況は予測ができませんが、質疑応答ができる現地開催を可能な限り行いたいと考えています。但し、感染の拡大状況に応じて、オンライン形式や、現地とweb開催併用のハイブリッド形式も行えるような準備をしております。

現地開催が叶う際は、季節も梅から桜へのタイミングで、宇都宮二荒山神社、県庁の北側の祥雲寺などの名所も会場近隣にあり、過ごしやすい時期かと思っております。

皆様が安心してご参加いただけるよう最大限努力いたしますので、スケジュールをご調整いただければ幸いです。

# 産婦人科医にとっての働き方改革



愛知医科大学産婦人科 教授 若槻明彦

## はじめに

これまで我が国の医療は医師の長時間労働に支えられてきたが、今後はさらなる少子化により医師個人へのより一層の負担が危惧されている。こうした中、環境を整備することで、医療の質と安全を確保して持続可能な医療提供体制の維持を目的に、2021年5月に医師の働き方改革関連法として、長時間労働の医師の労働時間短縮及び健康確保のための措置の整備等(医療法)が成立した。これにより2024年4月からは医師についても罰則付き時間外労働上限規制が適用されることになった。

## 長時間労働規制とその取り組み

時間外労働時間の上限規制には、A、連携B、B、C1、C2という水準が設けられており、2024年からは1860時間で、3年ごとに短縮し、2036年からは960時間までに制限されている。また、連続勤務時間制限もあり、労働基準法上の宿日直許可を受けている場合を除き、28時間までとされている。勤務間インターバルについては、当直及び当直明けの日を除き、24時間の中で通常の日勤務の次の勤務までに9時間のインターバルを確保することとされており、当直明けの日(宿日直許可がない場合)については、連続勤務時間制限を28時間とした上で勤務間インターバルは18時間とされている。

長時間労働を生む構造的な問題への取り組みとして、医療施設の適正配置、医師偏在の是正、適切な受診の推進を行うことがあげられている。

また、医療機関内での医師の働き方改革の推進として、適切な労務管理やタスク・シフト/シェアの推進などが掲げられている。

## 周産期医療崩壊の危惧

働き方改革の実施により、産婦人科領域で最も危惧されるのは、周産期医療の崩壊である。2021年の日本産婦人科医学会の調査によると、総合、地域の周産期母子医療センターでは、医師不足により10%超が時間外労働時間の上限1860時間であるB・C水準を超えることが報告されている。また、非常勤医師の雇用頻度は、総合・地域周産期母子医療センターで60%以上、分娩取扱数の多い一般病院と診療所でも50%以上と多く、非常勤医師への依存度が高い。時間外労働時間を考える上で極めて重要なのが非常勤医師の「宿日直許可」である。宿日直が許可された施設であれば、原則、宿直中の時間は労働時間から除外されるからである。宿日直許可は労働基準監督署が行い、その基準を満たすには、【①通常の勤務時間の拘束から完全に解放された後である必要がある。②宿日直中

に従事する業務は、一般の宿直業務以外には特殊の措置を必要としない軽度又は短時間の業務に限る。③宿直の場合は、夜間に十分睡眠を取ることが必要】などの条件が必要となる。

産婦人科領域における非常勤医師の業務が、果たして宿日直として許可されるか否かが重要なポイントである。愛知県では分娩数が多く、非常勤医師の雇用のある幾つかの診療所が宿日直許可について労働基準監督署に申請中であり、その結果が注目されている。

連続勤務時間制限について調査した明確なデータはないが、施設内にかなり多くの医師が配置されていないとこの条件はクリアできない。従って、連続勤務時間が制限されると大半の施設では日常診療に支障をきたすことが予想される。仮にこのまま何の対策もなく、また非常勤医師の宿日直が許可されないまま現在の働き方改革が実行されれば、2036年には非常勤医師確保は困難となり、全国で半数以上の妊婦の出産場所が失われ、確実に周産期医療の崩壊につながると考えられる。

先日、我々の大学で全ての診療科の医師に時間外労働時間の調査があった。1週間で2回調査をして1年間での時間外労働時間を推定する方法で行ったのだが、その結果、産婦人科を含めた2~3の診療科で1860時間を超える医師が存在した。学内でのヒアリングを受け、時間外労働時間を1860時間以内にする具体的対策について議論があり、非常勤医師としての業務が宿日直として許可されるか否かが重要であるとの結論に達した。産婦人科で長時間の時間外労働となるのは、他の診療科に比較して過酷な労働条件があるためである。しかしそれ故に、施設経営のみならず地域医療に貢献しているのも事実である。一生懸命頑張ることで長時間労働を課されてきた産婦人科医師が、働き方改革からみて時間外労働の上限時間を超えているという理由で異端視されることに極めて違和感を覚えるとともに、学会の努力でやっと500名超となった産婦人科専攻医の数が、今後減少する可能性もあると危機感を覚える。

## おわりに

2019年5月の「地域医療構想に関するワーキンググループ」において、厚生労働省は「地域医療構想」、「医師の働き方改革」と「医師偏在対策」は相互に関連があるため、3施策を総合的に進めていく必要があることを提案した。しかし、医師の働き方改革だけが実行された場合、地域医療は維持できず、医師偏在はむしろ現在より悪化する可能性が危惧される。厚生労働省は現在の地域医療構想や医師偏在対策が不十分であることは当然把握しているはずなので、現実的に即した三位一体の対策を講じてほしいと願うばかりである。

# 産婦人科領域のリフィル処方箋と今後の可能性



特定非営利活動法人 Healthy Aging Projects For Women (NPO法人HAP) 理事長 宮原富士子

## はじめに

産婦人科領域で特に女性のヘルスケア領域において、地域包括ケアの在り方が注目されています。今回、リフィル処方箋という切り口から、患者参加型の医療協働を考えます。まず、リフィル処方箋の説明に続き、本領域における今後の可能性について言及しました。限られた産婦人科医療資源をいかに多くの日本に住む女性の恩恵に繋げるか、そのヒントのひとつに「リフィル処方箋」があるのかもしれない。

## リフィル処方箋について

リフィル処方箋は反復利用ができる処方箋を意味し、1枚の処方箋で最大3回まで繰り返し利用できるものです。リフィル処方箋を発行するかどうかは医師の判断になります。医師と患者が十分な情報を共有し、相談して決められます。但し、日数に制限が定められている医薬品及び湿布薬などは、リフィル処方箋が利用できないことになっているなど、制限も当然あります。

リフィル処方箋の対象として想定されるのは、生活習慣病を含めた慢性疾患で長く症状が安定している患者とされており、高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症の治療などが想定できます。注射などの対応で毎月医療施設を受診することを阻むものでもありません。あくまで患者の希望や生活上の必要性、病状と医師の判断、そしてかかりつけ薬剤師を持っていることなど、安全性が担保されている場合ということになります。

## 女性のヘルスケア領域のリフィル処方箋の今後の可能性について

本題の産婦人科とリフィル処方箋について、今回はまず治療方法別（製品領域別）で考えます。

### 【OC/LEP】

学生や若年で働いている世代の女性だと、受診回数が少なくなる利点が大きいです。一方で、出血や静脈血栓等の初期症状のリスクの管理を考えると、長期には出しにくい場合も

あります。患者側の理解度やセルフマネジメントの能力にもよると考えられます。導入時よりはむしろ安定した頃からのリフィル処方箋は可能性が大きいと考えられます。

### 【HRT/更年期】

更年期世代の女性の場合は、「医師との面談・対話」も重要になります。落ち着いた信頼関係ができた段階で、同じく信頼のおける「かかりつけ薬剤師」がいる場合は、医師と薬剤師が同じスタンスでお話を伺えるということで「傾聴」なども含めてかかりつけ薬剤師が月に一度面談し、その内容を医師に伝えることを前提にリフィル処方箋が役立つようになる可能性があります。

### 【骨粗鬆症】

骨折以外の急変への対応も含め、コンプライアンス、アドヒアランスをあげるために、かかりつけ薬剤師が対応するメリットはあると思います。90日処方よりは、1ヶ月に一度、確認し合うという意味でのメリットになります。自己注射の場合は都度、使い終わった自己注射器を回収することもできます。

## おわりに

今後、産婦人科を主治医とする女性が増えてくることと予測されます。一方で、産婦人科医師の数は限られており、女性のヘルスケア全体の医療資源も限られています。現在の医療機関数・医師数では賅いきれないくらいの女性に対応するために、リフィル処方箋を活用した3ヶ月に一度の受診と、その間の女性（患者）自身の自己観察記録と地域のかかりつけ薬剤師との協働アセスメントが、医師に報告され、次の受診でその内容が継続療養に繋がっていくという仕組みは有用性が高いと考えられます。「リフィル処方箋」を活用し、医療安全・女性（患者）の満足度が高められる方法が活用されると良いと思っています。また、患者自身の理解等も重要なので、それらの啓発も医師・薬剤師からできると考えています。

一人でも多くの日本在住の女性が、女性のヘルスケア領域の医療を継続的に活用できる仕組みの構築が求められています。

## リフィル処方箋の患者、医師、薬剤師に求められる想定要件

### 【患者】

- ・かかりつけ薬剤師を持っている（他の診療科の処方箋も同じかかりつけ薬剤師が調剤）
- ・リフィル処方箋の意味を理解している（医師と薬剤師の連携により3者協働での治療）
- ・体調変化が心配されるときは、必ず医師か薬剤師に相談し、受診することを理解している

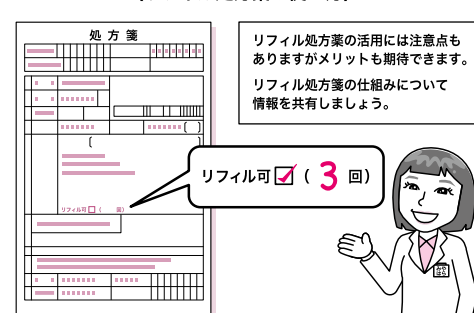
### 【医師】

- ・リフィル処方箋の意義を理解している（患者にかかりつけ薬剤師がいることを確認する）
- ・かかりつけ薬剤師の制度に理解があり、かかりつけ薬剤師との間で診療情報提供書、服薬情報提供書等をやり取りする体制が整備されている。患者（お薬手帳に挟むなど）を通じて、診療情報を共有することも重要

### 【薬剤師】

- 「保険薬局の保険薬剤師は、リフィル処方箋により調剤を行うに当たって、患者の服薬状況等の確認を行い、リフィル処方箋により調剤を行うことが不適切と判断した場合には、調剤を行わず、受診勧奨を行うとともに、処方医に情報提供を行うこと。また、リフィル処方箋により調剤した場合は、調剤した内容、患者の服薬状況等について必要に応じ処方医へ情報提供を行うこと。」とされている。
- ・当該患者から、かかりつけ薬剤師の同意を得ている業務を行っている
  - ・産婦人科領域の薬効評価ができる薬剤師が対応する体制が整っている
  - ・服薬情報提供書の記載/提出等を作成する体制が整い、担当医師と連携をとっている

### (リフィル処方箋の使い方)



図作成：NPO法人HAP\_2022

(出典：厚生労働省 令和4年度診療報酬改定の概要)



# 骨への影響を考慮しながら、 各世代でLEP製剤を使用する意義を再考する



東京歯科大学市川総合病院産婦人科 小川真里子

## 女性の各ライフステージにおけるOC・LEPの骨への影響

骨密度は思春期に上昇し、およそ20歳で最大値に達し、40歳代前半までそれが持続し、女性ではその後閉経前よりも低下することが明らかになっている。そのため骨粗鬆症の発症予防には、若年期に高い最大骨量(PBM)を獲得することと、閉経後に必発する骨密度低下を抑制することが重要である<sup>1)</sup>。

OC(低用量経口避妊薬)・LEP(低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬)はエストロゲンとプロゲステンの合剤であり、そのうち月経困難症などの治療目的で保険適用を受けている製剤を日本国内ではLEPと呼称している<sup>2)</sup>。

OC・LEPの使用により、内因性のエストロゲン分泌が抑制されるため、内服中の血液中のエストラジオールは、非内服時と比較し低値となることから、骨への影響が懸念されることがある。OC・LEPは、成人女性の骨量や骨代謝マーカー、骨折リスクには影響を与えないことが『OC・LEPガイドライン2020年度版』に記載されており<sup>2)</sup>、性成熟期以降の女性の使用は骨量に関する懸念はないと考えて良い。一方、閉経後早期の若年女性の場合では、PBMの獲得にOC・LEPが影響するかが議論となることがある。

## 若年女性における骨密度の変化とLEP製剤の影響

### 1. 若年女性の月経困難症に対するLEP使用の意義

OC・LEPなどのホルモン製剤は、主として排卵と子宮内膜の肥厚を抑制することによってプロスタグランジンとロイコトリエンの産生を減少させ、月経痛を軽減させると考えられている。若年女性の月経困難症は器質的疾患を伴わない機能性月経困難症がほとんどと考えられてきたが、最近の報告では若年女性の月経困難症と子宮内膜症との関連が指摘されており、子宮内膜症予防及び治療の観点からもLEPの使用が勧められる。

### 2. 若年女性におけるLEPの骨への影響

世界保健機関(WHO)の医学的適格基準によるOCとLEPの各年齢の推奨度は、閉経後40歳まではカテゴリー1(制限なく使用できる)で<sup>3)</sup>、日本国内でもそれに準じている。一方、『OC・LEPガイドライン2020年度版』で、「CQ118:閉経発来後から開始できるが、骨成長、骨密度への影響を考慮する必要がある」、「CQ304:思春期女性においては、獲得骨量が低下する可能性がある」といった記載があることから<sup>2)</sup>、思春期の月経困難症女性へのLEP使用に対する骨への影響を心配する声が聞かれることがある。

しかしながら、閉経後における骨への影響として、骨成長に関して、OC・LEPの使用で阻害されるという報告はない。

骨端線の閉鎖は、女性の場合エストロゲンの急速な分泌により惹起されるが、これは初経より前に起こるため骨成長への影響を懸念してLEP処方をためらう必要はない。

骨密度に関しては、思春期初期から中期は骨量獲得におけるcritical windowとも呼ばれる重要な時期である。思春期のOC・LEP投与により、無投与の女性と比較し投与中に獲得する骨量が減少することが、コクラン・レビューを含む幾つかの論文で示唆されており<sup>4)</sup>、またエチニルエストラジオール(EE)の含有量として低用量より超低用量(EE 30 $\mu$ g未満)でこの影響が大きいという報告もある<sup>5)</sup>。

但し、OC・LEPによる獲得骨量減少の程度は小さく、将来の骨折リスクへの影響は明らかでない。また、骨量獲得に係る因子はエストロゲン以外にも多岐にわたっている。2016年に発表されたNational Osteoporosis Foundationのポジションステートメントでは、小児期後期及び思春期にPBMを得るための推奨として、カルシウム、ビタミンD、乳製品の摂取、及び運動をGrade A(強いエビデンス)またはB(中等度のエビデンス)と記載しており、OC・LEPの使用を避けることはGrade D(不適切なエビデンス)としている<sup>6)</sup>。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版』でも、「栄養が充足している場合、少なくとも18歳以前に強度のある運動を行うことが、骨粗鬆症の発症予防に最も効果的である(グレードB:行うよう勧められる)と記載しており<sup>1)</sup>、若年女性の骨量獲得に最も重要なのは適切な栄養と運動であることは論をまたない。

## 各世代における骨量を考慮したLEP使用の意義とは?

ここまで示した通り、骨量への影響という点では成人女性におけるLEPの使用の妨げにはならない。若年女性に対しては獲得骨量を少し減少させる可能性はあるが、その一方で若年女性のLEP使用における利点として、にきびなどの軽減や月経調節、避妊効果といったQOLに大きく関わる事項も多いため<sup>7)</sup>、個別的な対応を行うことが重要である。

### 参考文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編:骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版。
- 2) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会:OC・LEPガイドライン2020年度版。
- 3) WHO: Medical eligibility criteria for contraceptive use fifth edition. 2015
- 4) Nappi C, et al: Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. Contraception 86(6):606-621, 2012
- 5) Cibula D, et al: Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. Eur J Endocrinol 166(6):1003-1011, 2012
- 6) Weaver CM, et al: The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. Osteoporos Int 27(4):1281-1386, 2016
- 7) Bachrach LK: Hormonal Contraception and Bone Health in Adolescents. Front Endocrinol (Lausanne) 11:603, 2020

# 日本人月経困難症患者を対象としたQOL・労働生産性に関するePRO研究



吉野修<sup>1)</sup> 吉原圭亮<sup>2)</sup> 鈴嶋よしみ<sup>3)</sup>

山梨大学医学部産婦人科<sup>1)</sup>、バイエル薬品株式会社 マーケットアクセス本部<sup>2)</sup>  
東北大学大学院医学系研究科障害科学専攻肢体不自由学分野<sup>3)</sup>

## はじめに

日本人女性の約75%が痛み、頭痛等の月経随伴症状を経験し、健康に関連したQOL(健康関連QOL)や労働生産性への悪影響を及ぼしている<sup>1)</sup>。一方で月経困難症の治療薬として使用される低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤(LEP)の服用が健康関連QOLや労働生産性に与える影響を明らかにした研究は非常に少ない。今回、webを介した患者アンケート調査研究(ePRO: electronic Patient-Reported Outcome)として、LEP服用による月経困難症患者の月経随伴症状、健康関連QOLおよび労働生産性の変化について調査を行った。

また、LEP以外の薬剤で治療された月経困難症患者における効果についても検討を行った<sup>2)</sup>。

## 研究デザイン

対象は22施設において2020年9月~12月に原発性または続発性月経困難症と診断された患者のうち、インフォームドコンセントで同意取得が得られた患者に対し、webを介して調査票への回答をお願いした。倫理的承認は中央IRB方式において取得した。研究デザインは前向き、非介入であり、使用する薬剤に関しては主治医、患者の意向により決定された。LEP群の患者数は251名、LEPの種類に関しては特に分類は行わず、またnon-LEP群146名への治療薬にはNSAIDs・漢方薬が含まれ、LEP以外のホルモン剤は含まなかった。なお、LEP治療群および非LEP治療群における治療開始前の患者背景情報には月経痛による日常生活の制限度等含め、差を認めなかった。月経随伴症状、健康関連QOLおよび労働生産性について、それぞれmMDQ(月経前、中、後の不快症状の質問表)、SF-36v2(代表的なQOL評価法で、身体的・精神的・社会的評価を行う)、およびmWPAI-GH(就労不能状態であるアブセンティーズムや、質が落ちている状況での勤務を示すプレゼンティーズムなどを評価する質問表)にて評価を行った。治療開始前と治療60日目・120日目のこれら指標の変化を比較検討した。LEP群 対 non-LEP群の直接の比較ではないことを留意されたい。

## 結果

結果の要点を表に示す。

### 表 結果のまとめ

1. 月経随伴症状 (mMDQ スコア)
  - ・ LEP治療は、月経由来の様々な不快症状の軽減作用を示した。
2. 健康関連 QOL (SF-36v2)
  - ・ LEP治療は、痛みだけでなく精神面のスコア改善に寄与した。
3. 労働生産性 (mWPAI-GH)
  - ・ LEP治療は、月経中の労働生産性低下を改善させる効果を示した。
  - ・ LEP連続投与群のみ、アブセンティーズム(健康問題による欠勤)の改善を認めた。

### 1. 月経随伴症状

LEP群では、mMDQスコア(月経前/中)が治療60、120日

目に大幅に減少していたことから、LEP治療は、月経由来の様々な不快症状の軽減に対する効果を有することが示唆された。一方、non-LEP群では治療120日間でスコア変化を認めなかった。

### 2. 健康関連QOL

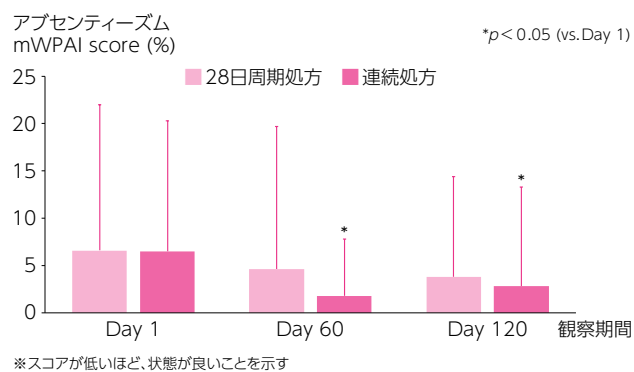
LEP群のSF-36v2において、治療60、120日目で精神的サマリースコアと身体機能以外の7サブスケール(身体的日常役割機能、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、精神的日常役割機能、心の健康)で改善を認めた。すなわち、LEP治療は、痛みと精神面の改善に大きく寄与していることが示唆された。今回の検討で、LEPが精神的QOLの改善に寄与することは特筆すべき効果と思われた。一方でnon-LEP群では治療120日間でスコア変化を認めなかった。

### 3. 労働生産性

LEP群では治療60、120日目にmWPAIのすべての項目(アブセンティーズム、プレゼンティーズム、全労働への障害率、活動性障害)でスコアの改善が認められ、LEP治療は労働生産性の低下を改善させる効果を有することが示唆された。non-LEP群では治療120日目の評価で活動障害性のスコア改善を認めた。またサブグループ解析においてLEP製剤の28日周期処方と連続処方を比較したところ、連続投与群にのみアブセンティーズム(健康問題による欠勤)の改善を認めた(図)。

今回の検討においてLEP製剤は月経随伴症状および健康関連QOL、労働生産性の改善を示し、月経随伴症状および健康関連QOLの改善は、労働生産性の改善とも相関していた。

図 28日周期処方 vs. 連続処方



## まとめ

LEP療法は月経随伴症状および健康関連QOLの改善とともに、労働生産性も改善することが示唆された。LEP治療は月経困難症の患者において、身体的・精神的、および社会的な側面を改善するための患者ベネフィット(日常生活の改善)が大きく、患者にとって有益な治療法となる可能性をePRO研究で明らかにすることができた。

### 参考文献

- 1) Tanaka E, et al: J Med Econ 16(11):1255-1266, 2013
- 2) Yoshino O, et al: Adv Ther 39(6):2562-2577, 2022



## 閉経関連泌尿生殖器症候群 (GSM) の病態とマネジメント



社会福祉法人三井記念病院産婦人科 医長 中田真木

### 閉経関連泌尿生殖器症候群 (GSM) とは

2014年米国において、北米閉経学会と国際女性性機能学会が2年越しの検討を経て外陰萎縮 (vulvovaginal atrophy : 以下、VVA) に替わる genitourinary syndrome of menopause (以下、GSM) なる用語の導入を提唱した。VVA に新しい呼名が必要な理由は、VVA は局所の痒みや痛みなどの不快な症状を引き起こし、性生活を難しくし、頻尿、尿もれ、尿意切迫感など下部尿路症状の原因にもなるなど、複数の機序により閉経後女性のQOLを低下させており倍旧の取り組みが求められるためである<sup>1)</sup>。この運動には上記2学会の他、有力な2学会 (欧州更年期医学会、国際閉経学会) が加わった。

このように、GSM という用語の真髄は「unmet needsへの医学的対応」にある。GSM の診断には格式ばった診断基準は要らず、症候性のVVAはGSMと呼んでよい。また、GSMへの介入は更年期の不定愁訴対応に留まらず、VVAの病態に即して行われるべきとされている。

### GSMの病態

GSMは「閉経関連」とも称され閉経によって加速されるが、体表構造の老化という性格も有する複合的な病態である。GSMの重要な変化は、3つのポイントに集約される。

#### ① 上皮基底層

腔は角化傾向のない重層扁平上皮に覆われ、深部の基底層で上皮が新生されている。基底層には水平・垂直に再生可能な基底細胞が豊富に準備されているが、加齢により再生可能な細胞の数は減少し、個々の細胞の機能も低下する。

#### ② 固有層

基底層の下に位置する中胚葉由来の固有層は、疎性結合組織の中に毛細血管、リンパ系組織、線維芽細胞などを容れている。上皮には血管がないため、入り組んだ境界面を介して物質やガスを上皮へ送り届けるのは固有層の役割である。加齢により、固有層にも線維化や毛細血管の減少など器官の老化が進み、免疫能の低下も起こる。

#### ③ エストロゲン

生殖活動期にはエストロゲンの作用により腔上皮の増殖・分化は促進され、グリコーゲンを豊富に含む厚い上皮細胞層では嫌氣的解糖により乳酸が作られる。これによって腔内は酸性になり安定した微生物環境が維持される。思春期発動前と閉経後にはエストロゲンの作用が乏しく、外界からの化学的・生物学的侵襲に対して抵抗力が低い。

### GSMの予防と治療

#### ① 全年齢に共通する課題 腔と外陰部の衛生管理

GSMが問題化するのほとんどの場合に閉経後であるが、腔の老化や劣化は閉経前から始まっている。閉経前から細菌性腔症や腔炎を繰り返していた人は40歳前後から乾燥感など腔の違和感を自覚し始める。腔の衛生管理に気を配り、排泄物や微生物による侵襲を減らすことは、閉経前からの有力なGSM予防策である。腹圧性尿失禁を有する女性では少量

ずつ腔前庭に放出された尿の一部が腔に入り込み、尿中の活性成分や塩分の作用により粘膜が炎症を起こす。腔壁の炎症は尿道の機能不全を引き起こすため、閉経した女性の腹圧性尿失禁は長期的に混合性尿失禁に移行していきやすい。出産後の尿もれを減らすことはGSM予防の一端である。近年では人工的に尿中にブドウ糖を排出させる薬剤が開発され (SGLT2阻害薬)、糖尿病や腎不全・心疾患の治療に使用されている。糖尿病については、主として閉経後のBMIの高い人が対象となる (女性の場合)。SGLT2阻害薬の服用により、GSMの局所症状や尿道刺激症状が顕在化し、局所の痒みや痛み、尿もれを経験する症例は多い。副障害で苦しむ女性についてはSGLT2阻害薬を中止する必要がある。

#### ② 腔粘膜の防御能を高める エストロゲン補充

閉経後のエストロゲン補充療法は、腔の防御能を高め、腔腔と腔前庭から腸内細菌や有害な皮膚常在菌を減らすのに役立つ。エストロゲンにより、腔粘膜は新陳代謝が盛んになり、粘液の産生が増加し、性的能力も向上する。エストロゲンの投与方法には全身投与と腔内投与があり、年齢や状況により使い分ける。性生活の維持を含め長期に腔を守りたい場合は、全身的な補充療法が適する。子宮を有する女性ではプロゲステロン作用が不可欠であるが、消退出血を頻繁に起こすと腔腔をおりる血液によってGSMは一次的にも悪化する。GSMへの介入では消退出血の機会を減らすことが必要である。高齢者の萎縮性腔炎やペッサリー使用者の腔障害などには、E<sub>3</sub>製剤の腔内投与が頻用されている。E<sub>3</sub>製剤の腔内投与は一般的に奏効するが、高齢者ではかえって痛みや痒みが増悪し、あるいは分泌物の増加を本人が許容しないことも経験する。この場合も少ない量による全身投与方法への切り換えを検討する。GSMに適応を持つ粘膜修復薬が販売されていない実情ではあるが、イルソグラジンマレイン酸塩は粘膜の上皮細胞間接合を強化、レバミピドはPG生成促進と水酸化ラジカルを捕捉する作用を持ち、局所投与により腔壁の炎症を鎮静する効果をあらわす (適応外使用)。

#### ③ 腔リサーフェシング (resurfacing)

エルビウムヤグレーザーやCO<sub>2</sub>レーザーなど、物理的手段で腔粘膜 (上皮層、固有層) に微小損傷を与え、創傷治癒とともに湧き上がる組織の再生能力により粘膜の活力を取り戻そうとする治療法である (薬事未承認)。同様のレーザー照射による皮膚のリサーフェシングには光老化へのすぐれた整容効果が知られているが、反復使用には限界があり、基底細胞の予備能を超えて繰り返せば取り返しのつかない皮膚の劣化を招く。蒸散や凝固により基底細胞が失われるとき再生可能な細胞の数は減っている。また、損傷を作ることにより細胞老化と細胞老化随伴分泌現象が惹起されることもまた、避けられない<sup>2)</sup>。

おこたわり) 誌面の関係で、腔潤滑剤については説明を割愛させていただいた。

#### 参考文献

- 1) Portman DJ, et al: Menopause 21(10):1063-1068, 2014
- 2) 大谷直子: 阪市医誌 66: 1-6, 2017



## 編集後記

残暑が残り、COVID-19感染の蔓延がやや落ち着いてきた中で、ニューズレターの第28巻1号をお届けします。今回は巻頭で尾林聡先生に、第28回日本女性医学学会ワークショップのテーマである「薬物治療の新たな展開」について、頭痛症状、ガイドラインの成り立ち、新たなワクチン製造などの講演紹介を頂きました。若槻明彦先生には「産婦人科医にとっての働き方改

革」について、2024年4月より適応される働き方改革により、地域医療構想や医師偏在対策が不十分な状況では周産期医療崩壊を招く危惧があることを解説して頂きました。宮原富士子先生には「産婦人科領域のリフィル処方箋と今後の可能性」について、女性ヘルスケア領域医師と薬剤師連携の重要性を解説して頂きました。小川真里子先生には「骨への影響を考慮しながら、各世代でLEP製剤を使用する意義を再考する」にて、若年女性では獲得骨量が少し減少する可能性はあるがQOLに関わる利点も多く、個別的な対応が重要である

ことを解説して頂きました。吉野修先生には「日本人月経困難症患者を対象としたQOL・労働生産性に関するePRO研究」について、LEP療法は月経随伴症状および健康関連QOLの改善と共に労働生産性も改善することを解説して頂きました。

中田真木先生には「閉経関連泌尿生殖器症候群 (GSM) の病態とマネジメント」について、GSMの用語導入の経緯から、その病態、予防と治療に至るまでの解説をして頂きました。

(編集担当 橋本 和法 2022年9月12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

2022年7月31日で会員数4,577名となっております。入会希望のかたは、下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

〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-10-5 オンワードパークビルディング(株) コングレ内  
TEL 03 (3510) 3743 FAX 03 (3510) 3748

2022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

〒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