



東京医科大学 産婦人科 生殖機能学
2012年 第1巻

中高年女性のQOLをめざして

— ホルモン補充療法を中心に —

東京医科大学大学院 生殖機能学

久保田 俊郎

①

中高年女性と エストロゲン



日本人の平均余命(2007年)

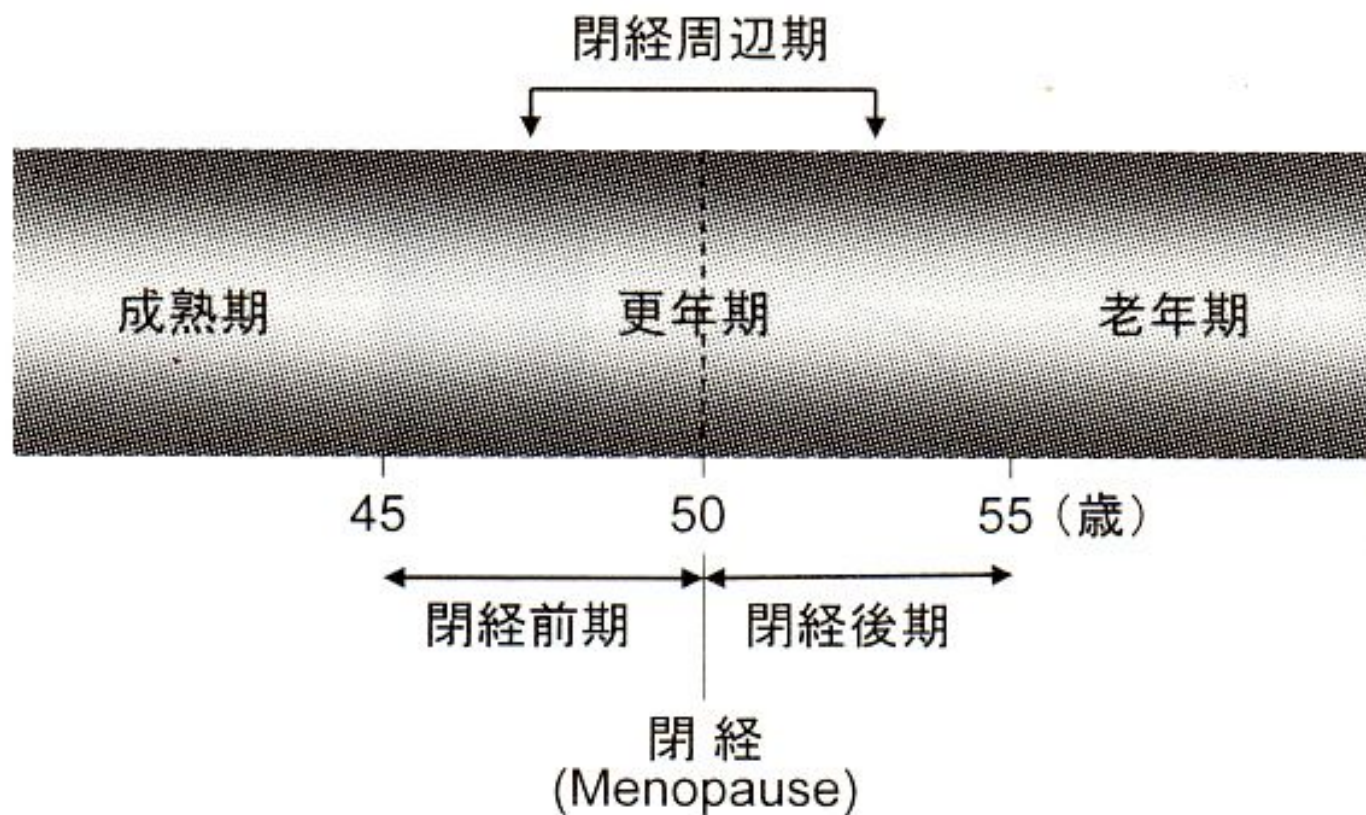
- ・ 男性 79.19 歳
- ・ 女性 85.99 歳

男女それぞれ10万人の出生に対し(H18年 簡易生命表)

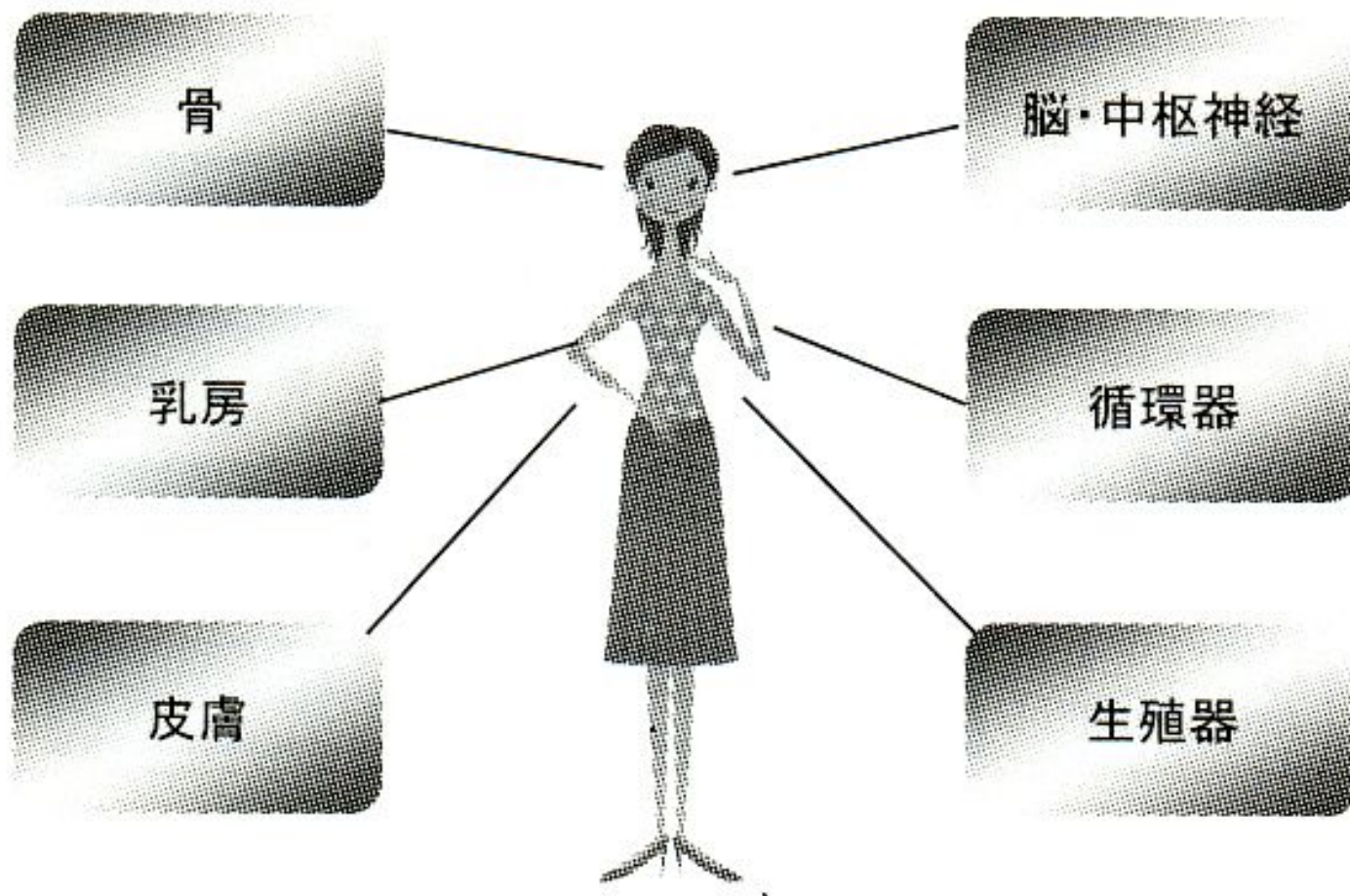
- ・ 65歳まで生存する者の割合は、男性86.1%、女性93.3%
- ・ 75歳までは、男性で70.3%、女性で85.5%
- ・ 90歳までは、男性で20.6%、女性で43.9%

(出典:厚生労働省、簡易生命表)

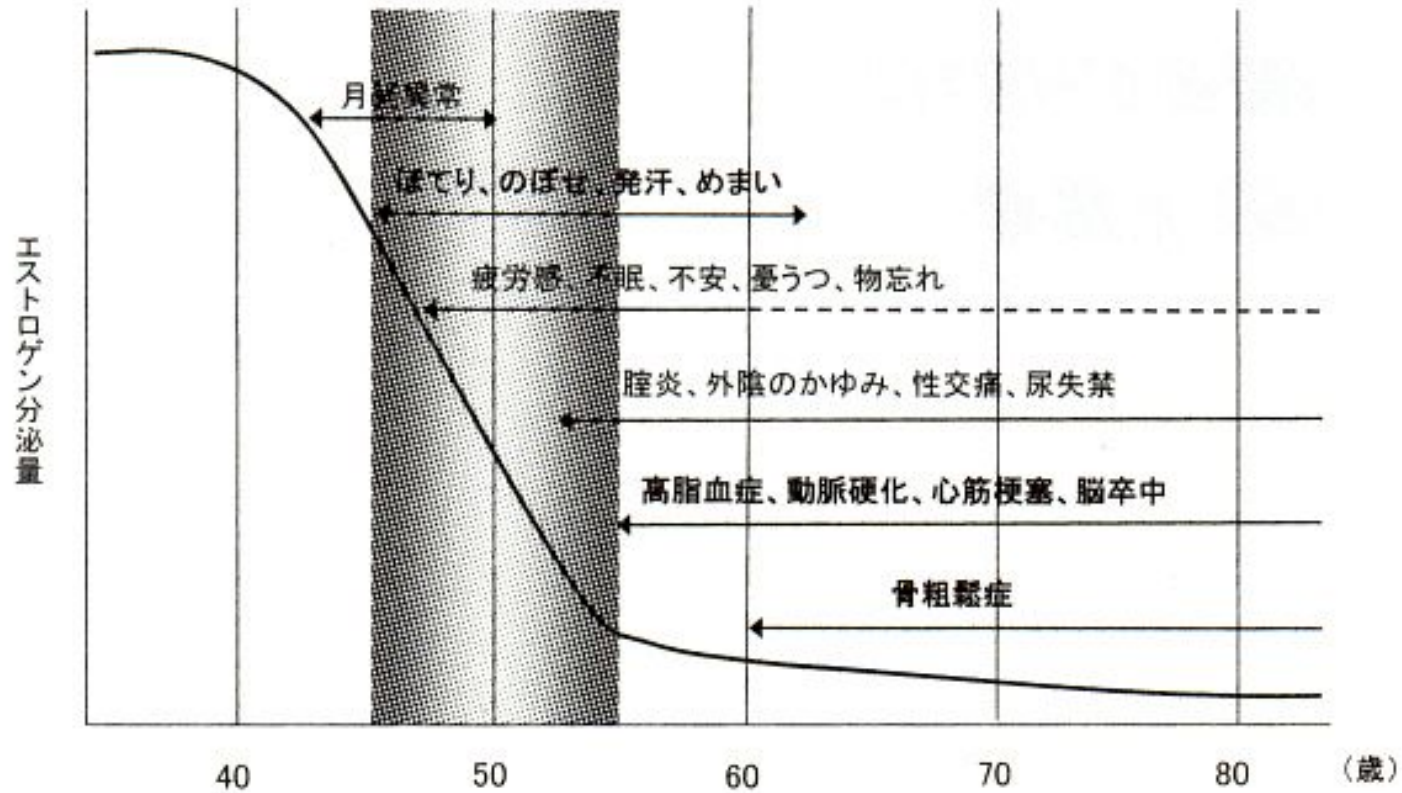
更年期と閉経



エストロゲンの働き



閉経後エストロゲン欠落症の出現と年齢



更年期の三大疾患・病態とその重大性



更年期障害



QOL低下



骨量減少症・骨粗鬆症

大腿骨頸部骨折 → 寝たきり



脂質異常症

動脈硬化 →

虚血性心疾患
脳血管障害

死亡



更年期障害とは？

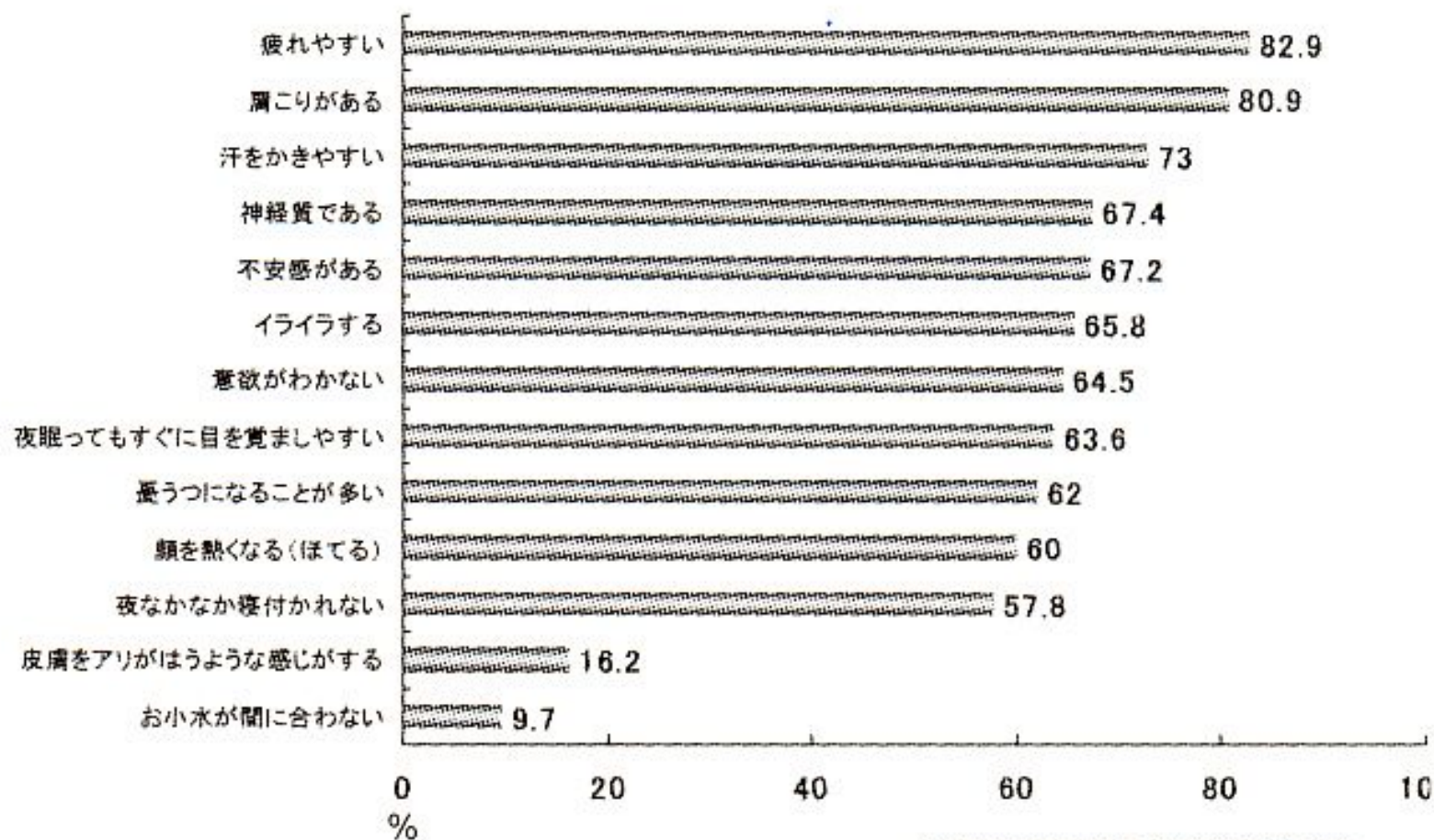
- 更年期に現れる自律神経失調症を中心とした、不定愁訴を主訴とする症候群
- エストロゲンの分泌低下が主な原因となり、さらに心因的・社会的因子、そして性格的因子が、症状発症に大きく影響する
- 不定愁訴の大部分は自覚症状であり、他覚的、器質的変化を伴うことは希である

更年期障害の成因





更年期障害の症状



簡略更年期指数(SMI)

81

症状	強	中	弱	なし	点数
①手足がほてる	10	6	3	0	
②汗をかきやすい	10	6	3	0	
③腰や手足が冷えやすい	14	9	5	0	
④寝つきが悪い、眠りが浅い	12	8	4	0	
⑤寝つきが悪い、眠りが浅い	14	9	5	0	
⑥怒りやすく、イライラする	12	8	4	0	
⑦くよくよしたり、憂うつになる	7	5	3	0	
⑧頭痛、めまい、吐き気がよくある	7	5	3	0	
⑨疲れやすい	7	4	2	0	
⑩肩こり、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0	
合 計 点					

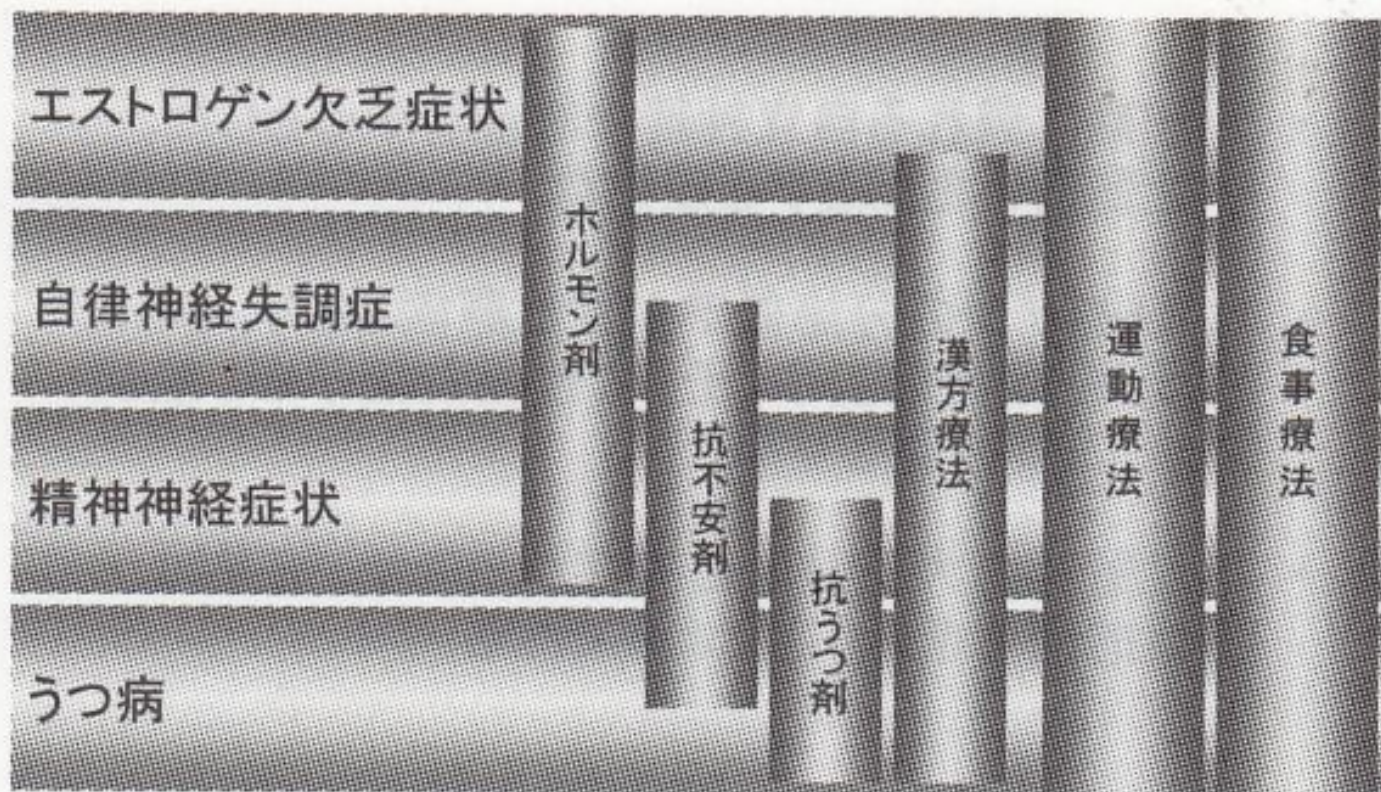
更年期指数の自己採点の評価法

- 0～25点：異常なし
- 26～50点：食事、運動に注意
- 51～65点：更年期・閉経外来を受診
- 66～80点：長期間の計画的な治療
- 81～100点：各科の精密検査、長期の計画的対応

小山嵩夫：日本医師会雑誌，1993

更年期障害の症状と治療法

12



更年期障害の治療

大きく以下の3つに分けられる

- ① カウンセリング
- ② 生活習慣の改善
- ③ 薬物療法

薬物療法

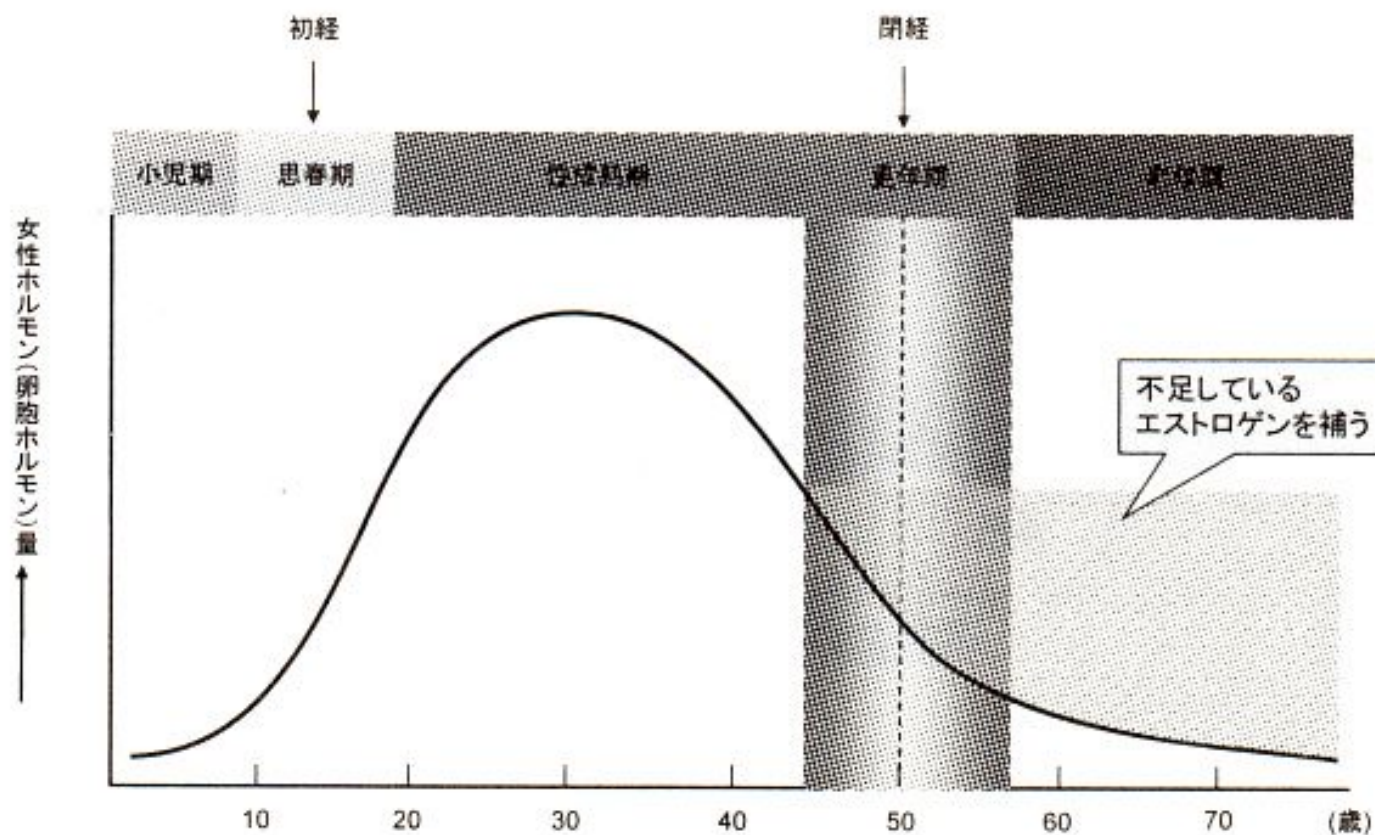
大きく3通りに分けられる

- ① ホルモン補充療法
Hormone Replacement Therapy
- ② 漢方療法
- ③ 対症療法







ホルモン補充療法

卵巣機能の低下または欠落に伴う
ホルモンの不足または欠乏を補充し、
精神・身体機能の改善・維持を目的
にリスクとベネフィットを考慮し、対象
女性の同意を得て行われる治療法

ホルモン補充療法(HRT)とは



HRTの投与方法

		1ヶ月	2ヶ月
A	エストロゲン 単独投与方法		
B	エストロゲン・プロゲステロン 周期的投与方法	5-7日 間休業  10-12日間	5-7日 間休業  10-12日間
C	エストロゲン連続・プロゲステロン 周期的投与方法	 10-12日間	 10-12日間
D	エストロゲン・プロゲステロン 連続的投与方法		

エストロゲン： プレマリン(0.625 mg)、ジュリナ(0.5 mg)、エストラーナテープ(0.72 mg)、ディビゲル1包、ル・エストロジェル(2プッシュ)
 EP 配合剤： ウェールナラ配合錠、メノエイドコンビパッチ(週2回)

**WHI報告がHRTに
及ぼした影響**

ニコライ堂(お茶の水)

Women's Health Initiative(WHI)

米国のNational Institute of Health(NIH)が1991年から2005年までの15年計画で、無作為化試験を行った

その目的は、癌、心疾患、骨粗鬆症などを対象に、HRTの有用性と副作用を調べることであった

子宮のある、閉経女性、HRT群8,506名、対照群8102名、総勢16,608名を対象とした

結合型エストロゲン 0.625mg/day + 酢酸メドロキシプロゲステロン 2.5mg/dayを使用し、冠動脈疾患、浸潤乳がん、大腿骨頸部骨折などの項目を評価した

活用 600万人の米 臨床試験中止

【ワシントン通信】更年期症状の緩和のほか、骨粗しょう症や心筋梗塞の予防に効果があるホルモン補充療法だが、その効果と副作用を再調査するために実施されていた米国の大規模臨床試験が、乳がん発病の危険性が高くなることで中止されることになった。9日付の米紙「ニューヨーク・タイムズ」が報じた。ホルモン補充療法は米東約六百万人もの女性が受けているとされ、この中止は、がんのリスクを過剰に評価し、警告を付けかけることになりそうだ。

中止されるのは間接法の効果を検証するため実施される臨床試験。更年期の女性二万六千人を対象に、女性ホルモンであるエストロゲンと黄体ホルモン（薬を服用して作り出していた）

女性ホルモン補充療法 乳がんの危険

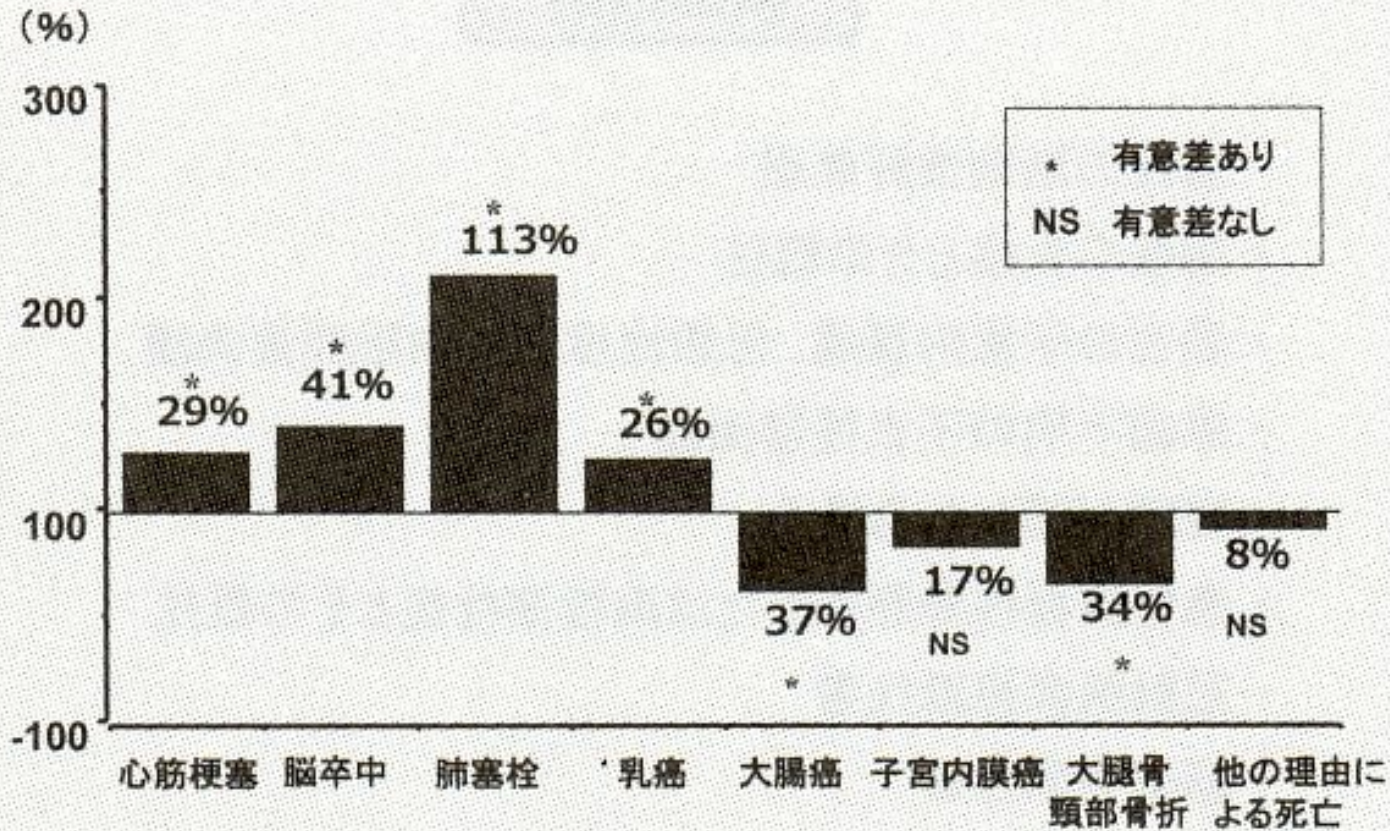
その結果、飲んで約五年経過した女性に、これを飲んでいない女性に比べ、ある種の乳がんの発病率が二万人当たり八人多いことが判明。心臓病や脳卒中も、四七―八人の割合で、飲んでいない人より多く発生すると思わかった。

この臨床試験の安全性をモニタリングしている専門家たちは、治療を続けることとの危険性や、治療効果より大きくなったと判断。参加者に薬物中止を伝えることになった。当初は「五割まで続ける予定だった」。

ただし、のほげなどの更年期症状を緩和するためには一定期間、服用するのは問題なく、エストロゲンだけを飲んでいく場合、これまで過剰な副作用の増加は認められていないことだ。

WHIの解析結果（試験期間5.2年）

21



総合評価でリスクがベネフィットを上回る可能性があるかと判断し、
安全性確保のためこの臨床研究は中止された

(Writing group for the WHI Investigators. JAMA, 2002)

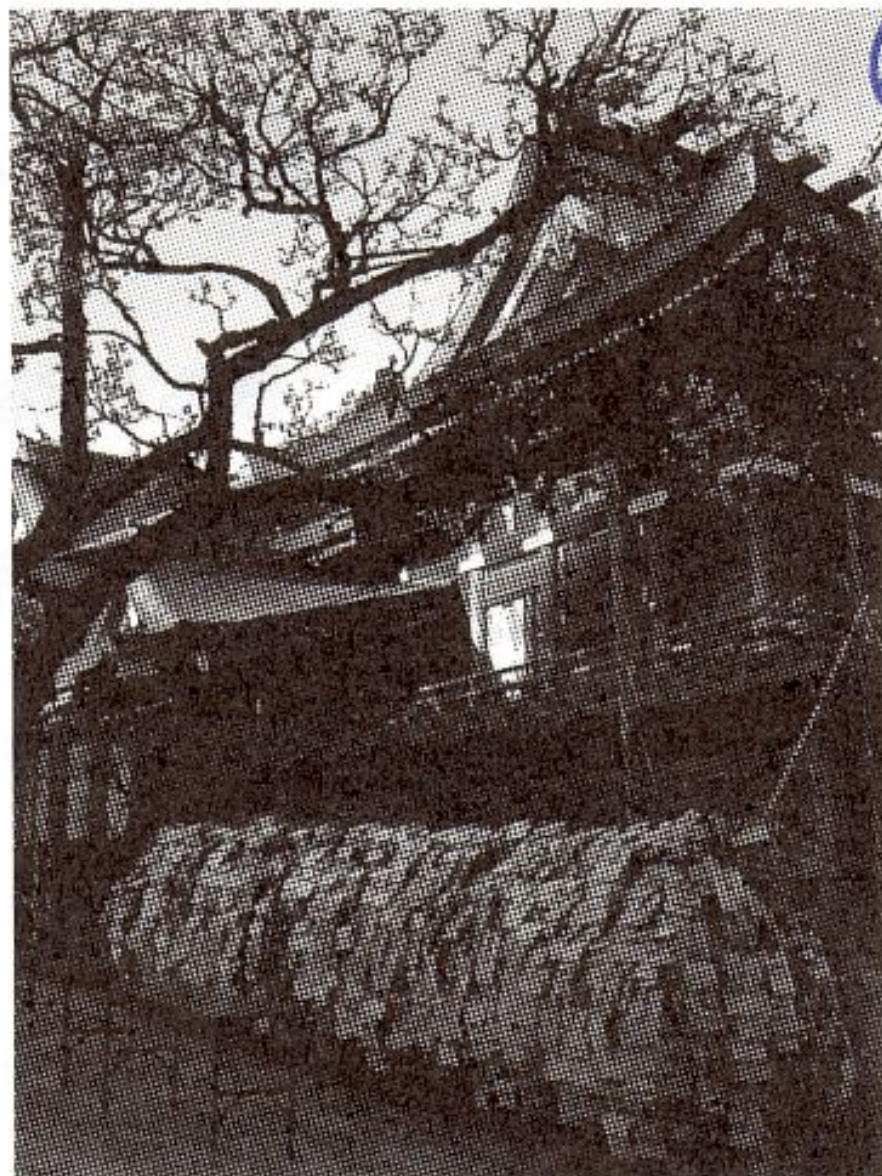
WHI 報告の問題点

22

- ・ 対象の平均年齢が高く(63歳)、閉経初期の比較的若い女性には適応できない
- ・ アジア系対象者は、約2%と少ない
- ・ 対象者のBMI 28.5と高く、BMI 30以上が34%を示し、参加者の70%がBMI25以上の肥満である。
- ・ 喫煙中または喫煙経験者が50%である
- ・ 高血圧の合併症が多い
- ・ 結合型エストロゲンとMPAの合剤の経口投与のみである
- ・ HRT長期服用既往者や、心筋梗塞、狭心症、冠動脈バイパス/経皮的冠動脈形成術、脳卒中、深部静脈血栓症、肺血栓の既往者も含まれている

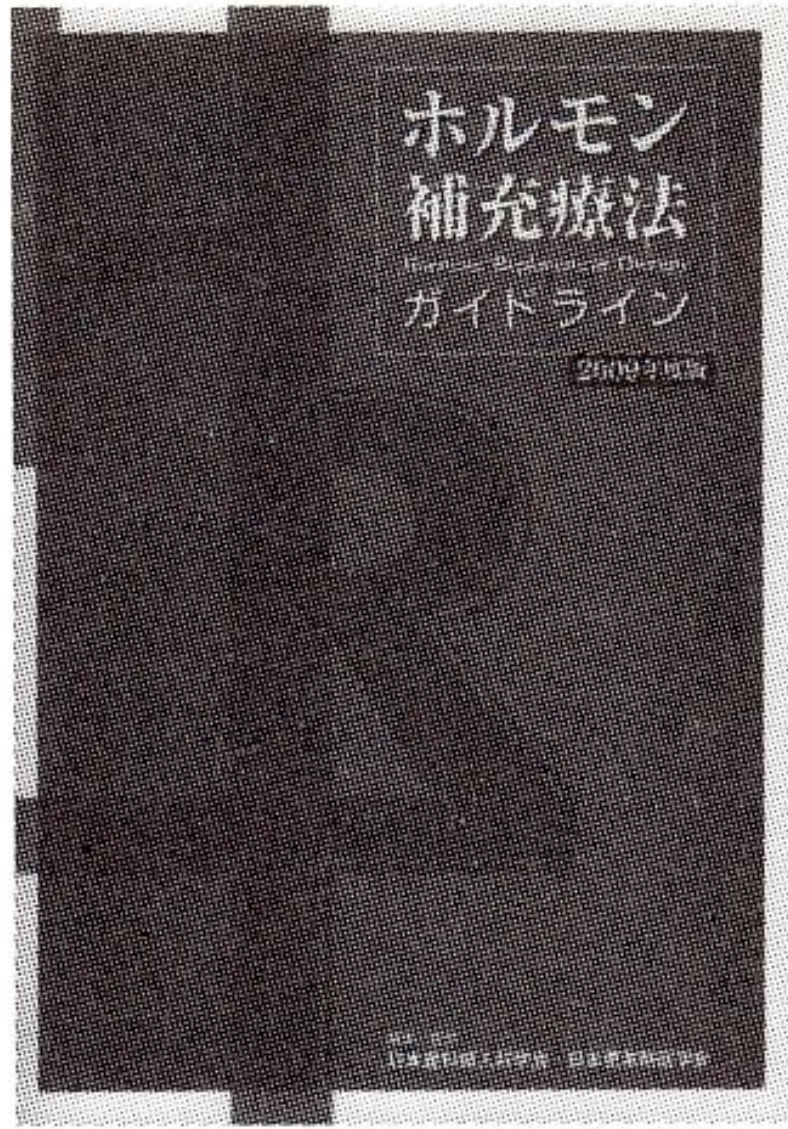
HRTガイドラインに ついて

湯島天神





24



HRTガイドライン

現時点におけるHRTに対する認識を整理し、
より安心してHRTを行えることを目的として、
日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会では
日本更年期医学会と合同でHRTの現状を
整理し、本ガイドラインをまとめた。

HRTの目的

- 症状の緩和や疾患の治療
- 無症状の閉経後女性に対する、
予防薬・健康増進薬

HRTガイドラインの構成

1. ガイドライン作成手順
2. 用語説明
3. ホルモン補充療法の特色と施行上の一般的注意点
4. HRTに期待される作用・効果は何か？
5. HRTに予想される有害事象は何か？
6. HRTの禁忌症例と慎重投与例は？
7. 薬剤の選択と特徴・投与方法・投与量
8. 投与前・中・後の管理法
9. HRT適応と管理のアルゴリズム
10. 付記

HRT施行時のポイント

適応と禁忌

レジユメと使用薬剤

管理法と施行期間

HRTに期待される作用・効果

- 更年期症状緩和
- 骨吸収抑制・予防
- 脂質代謝改善
- 血管機能改善
- 血圧に対する作用
- 中枢神経機能維持
- 皮膚萎縮予防
- 泌尿生殖器症状改善

更年期女性での以下の状態におけるHRTの有用性

血管運動神経症状	A
更年期のうつ症状	B
それ以外の更年期症状	C
アルツハイマー病の予防	C
尿失禁の治療	D
萎縮性膣炎・性交痛の治療	A
骨粗鬆症予防	A
骨粗鬆症治療	A
脂質代謝異常症の治療	B
動脈硬化症の予防	C
皮膚萎縮の予防	B

A: 有用性がきわめて高い
B: 有用性が高い
C: 有用性がある
D: 有用性の根拠に乏しい
E: 有用ではない

HRTが推奨される適応

- 更年期症状の緩和
- 骨吸収の抑制・予防
- 泌尿生殖器症状の改善
- 脂質代謝の改善
- 皮膚萎縮の予防
- 血管機能の改善
- 中枢神経機能の維持

HRTに予想される有害事象

- 不正性器出血
- 乳房痛
- 片頭痛
- * 乳癌
- * 動脈硬化・冠動脈疾患
- * 脳卒中
- * 血栓塞栓症
- * 子宮内膜癌
- 卵巣癌
- その他の癌・腫瘍・類腫瘍

禁忌症例

- ・ 重度の活動性肝疾患
- ・ 現在の乳癌とその既往
- ・ 現在の子宮内膜癌, 低悪性度子宮内膜間質肉腫
- ・ 原因不明の不正性器出血
- ・ 妊娠が疑われる場合
- ・ 急性血栓性静脈炎または血栓塞栓症とその既往
- ・ 冠動脈疾患既往者
- ・ 脳卒中既往者

慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例

- ・ 子宮内膜癌の既往
- ・ 卵巣癌の既往者
- ・ 肥満者
- ・ 60歳以上の新規投与
- ・ 血栓症のリスクを有する症例
- ・ 慢性肝疾患
- ・ 胆嚢炎および胆石症の既往者
- ・ 重症の家族性高トリグリセリド血症
- ・ コントロール不良な糖尿病
- ・ コントロール不良な高血圧
- ・ 子宮筋腫, 子宮内膜症, 子宮腺筋症の既往者
- ・ 片頭痛
- ・ てんかん
- ・ 急性ポルフィリン血症

HRT施行時のポイント

適応と禁忌

レジユメと使用薬剤

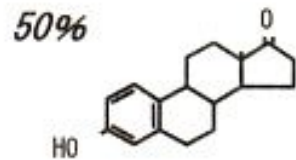
管理法と施行期間

日本で現在使用できるエストロゲン製剤の用量

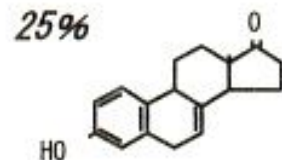
	低用量	通常量	有子宮者
経口	ジュリナ 0.5	プレマリン 0.625	+ MPAが必要
		ジュリナ 0.5 (2Tab) ウェールナラ配合錠	+ MPAが必要
経皮 (パッチ)	フェミエスト 2.17	エストラーナテープ 0.72	+ MPAが必要
		フェミエスト 4.33 エストラジオール貼付剤「F」 メノエイドコンビパッチ	+ MPAが必要 + MPAが必要
経皮 (ゲル)		ディピゲル ル・エストロジェル	+ MPAが必要 + MPAが必要

(2009年2月現在)

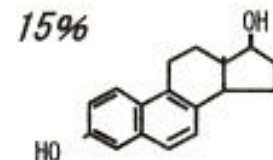
プレマリン[®]に含まれるエストロゲン



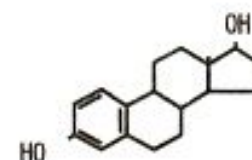
Estrone



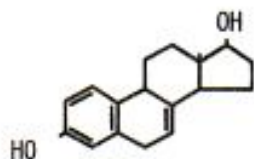
Equilin



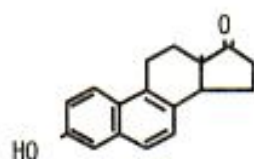
17 α -Dihydroequilenin



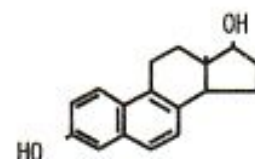
17 β -Estradiol



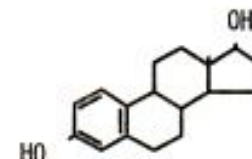
17 β -Dihydroequilin



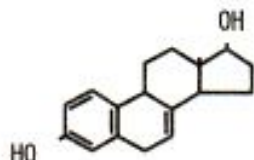
Equilenin



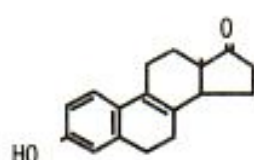
17 β -Dihydroequilenin



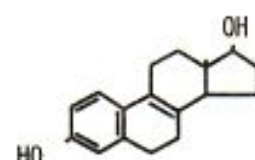
17 α -Estradiol



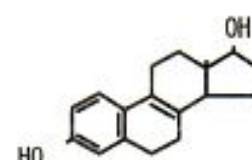
17 α -Dihydroequilin



delta-8-Estrone



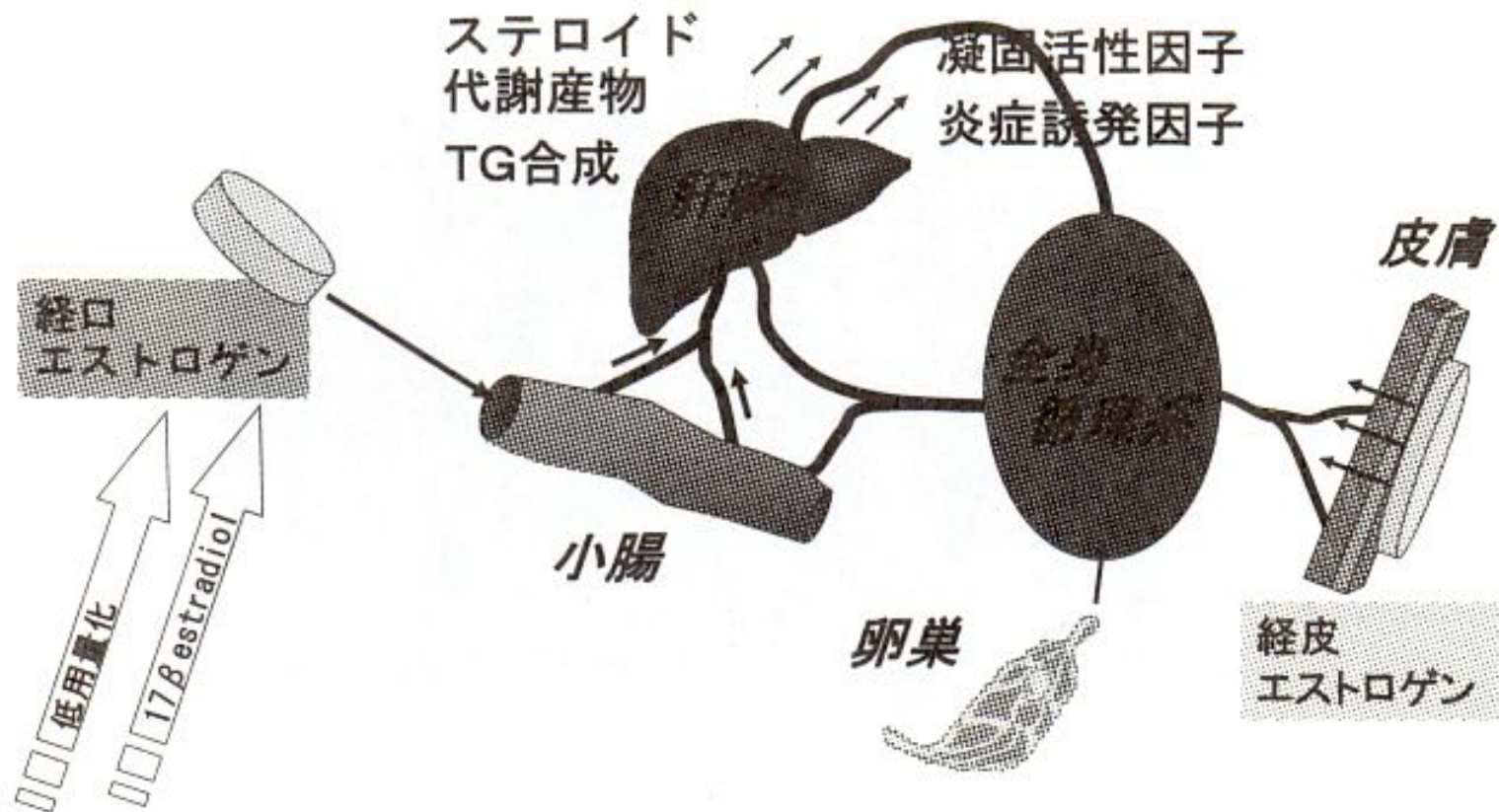
(delta-8, 17 β -Estradiol)



(delta-8, 17 α -Estradiol)

最低10種類のエストロゲン（硫酸エステル）が含まれる

経口エストロゲン剤による肝臓初回通過効果



経皮製剤のメリット

経口剤と比較して・・・

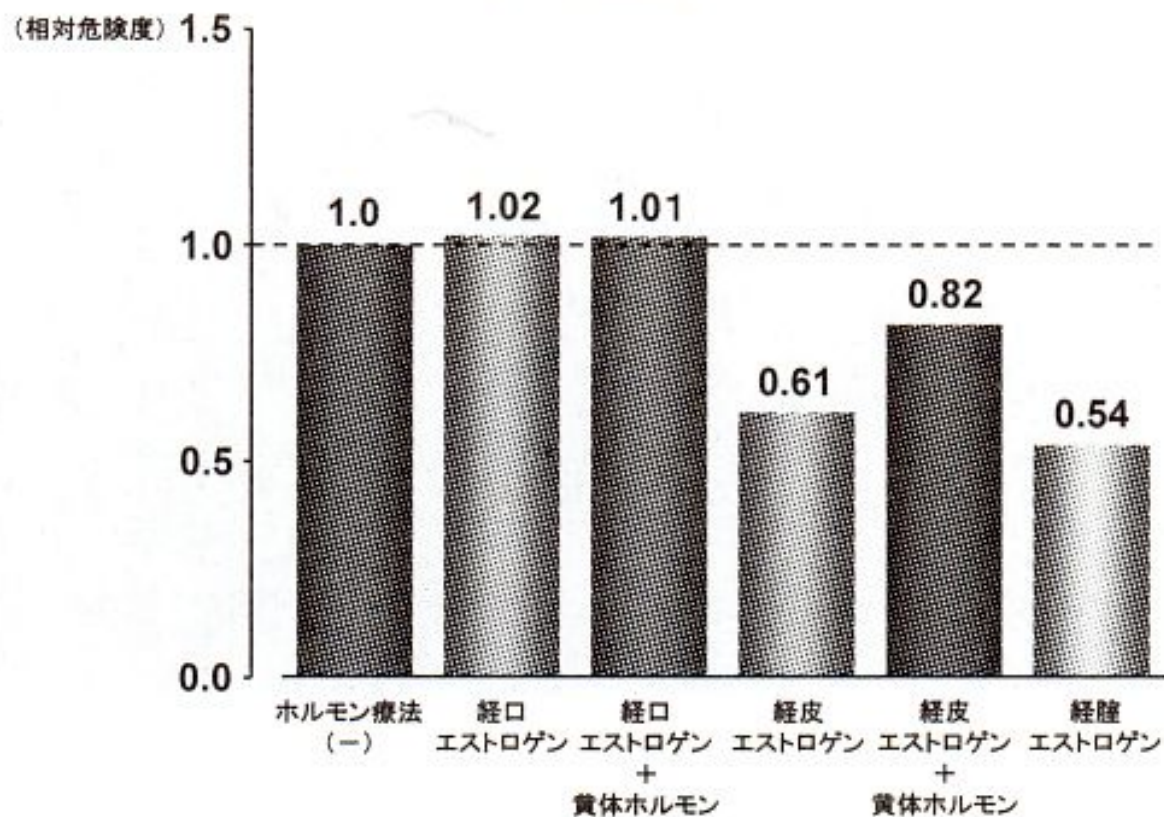
- ・ 肝臓の初回通過効果なし
- ・ 脂質への好影響 (TG, LDLサイズ～)
- ・ 動脈硬化のリスク↓ (血管炎症↓)
- ・ 冠動脈疾患のリスク↓
- ・ 凝固系への影響が少ない
- ・ 血栓症が少ない
- ・ 胆嚢疾患のリスク↓

経口と経皮ERTの差異

	経口 (CEE)		経皮 (17β-E2)
	0.625 mg	0.317 mg	
脂質			
TC	減少	減少	不変
TG	上昇	不変	減少
HDL-C	上昇	不変	不変
LDL-C	減少	減少	不変
LDLサイズ	小型化	不変	大型化
LDL酸化	不変	減少	減少
血管炎症マーカー			
高感度CRP	上昇	不変	減少
血清アミロイド蛋白A	上昇	不変	減少
ICAM-1	不変	不変	減少
VCAM-1	不変	不変	減少
MMP-3	上昇	不変	不変
TIMP-1	減少	不変	上昇

(若槻明彦 2009)

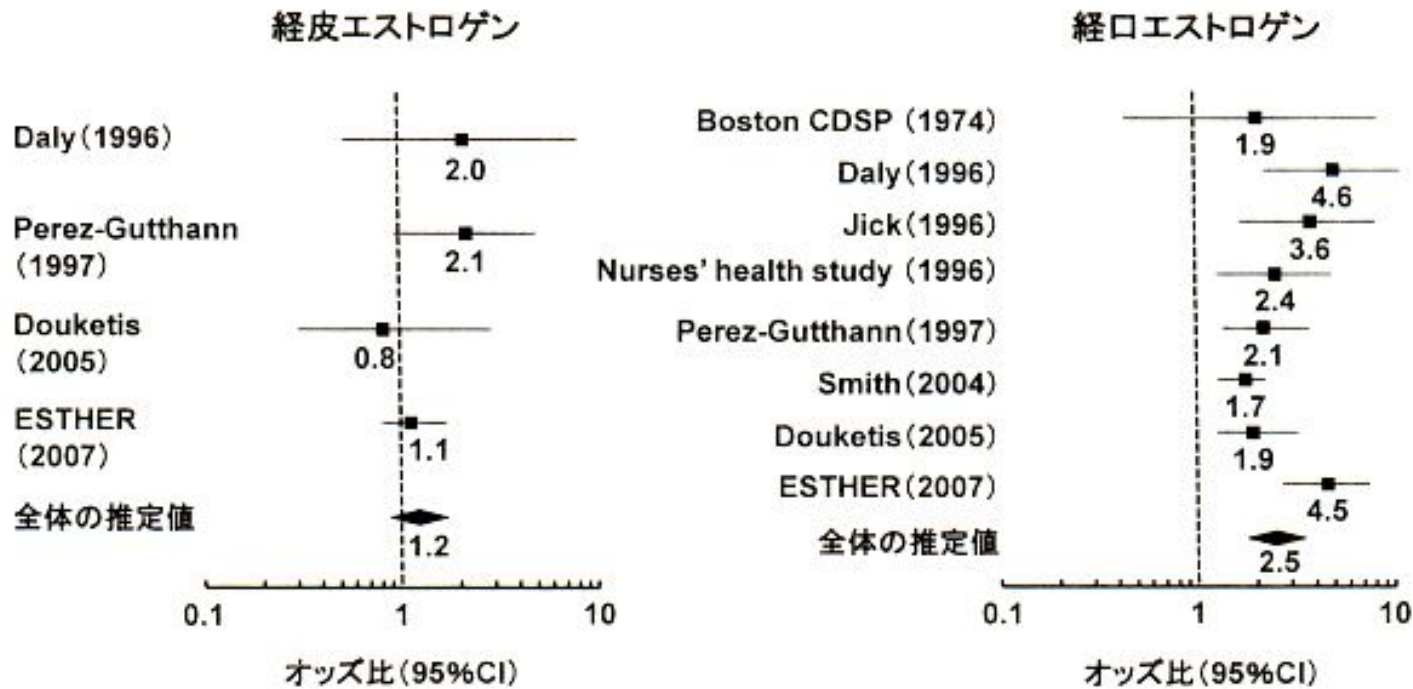
エストロゲン投与ルートの違いによる 心筋梗塞のリスク



(Lokkegaard E et al. Eur Heart J, 2008)

エストロゲン投与経路と静脈血栓症の発症リスク —観察研究のメタアナリシス—

42

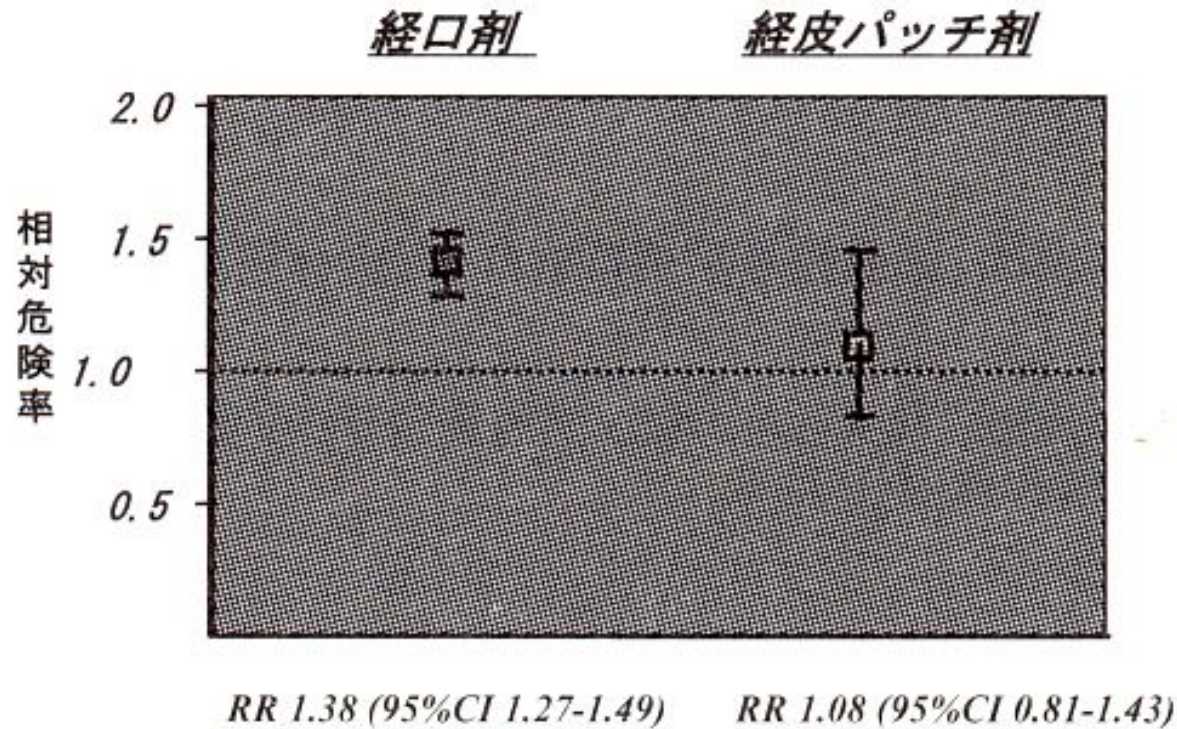


静脈血栓症に対し経皮エストロゲンはリスクが低い

(Canonico M. et al. BMJ, 2008)

経口剤と経皮パッチ剤との乳癌リスクの差異

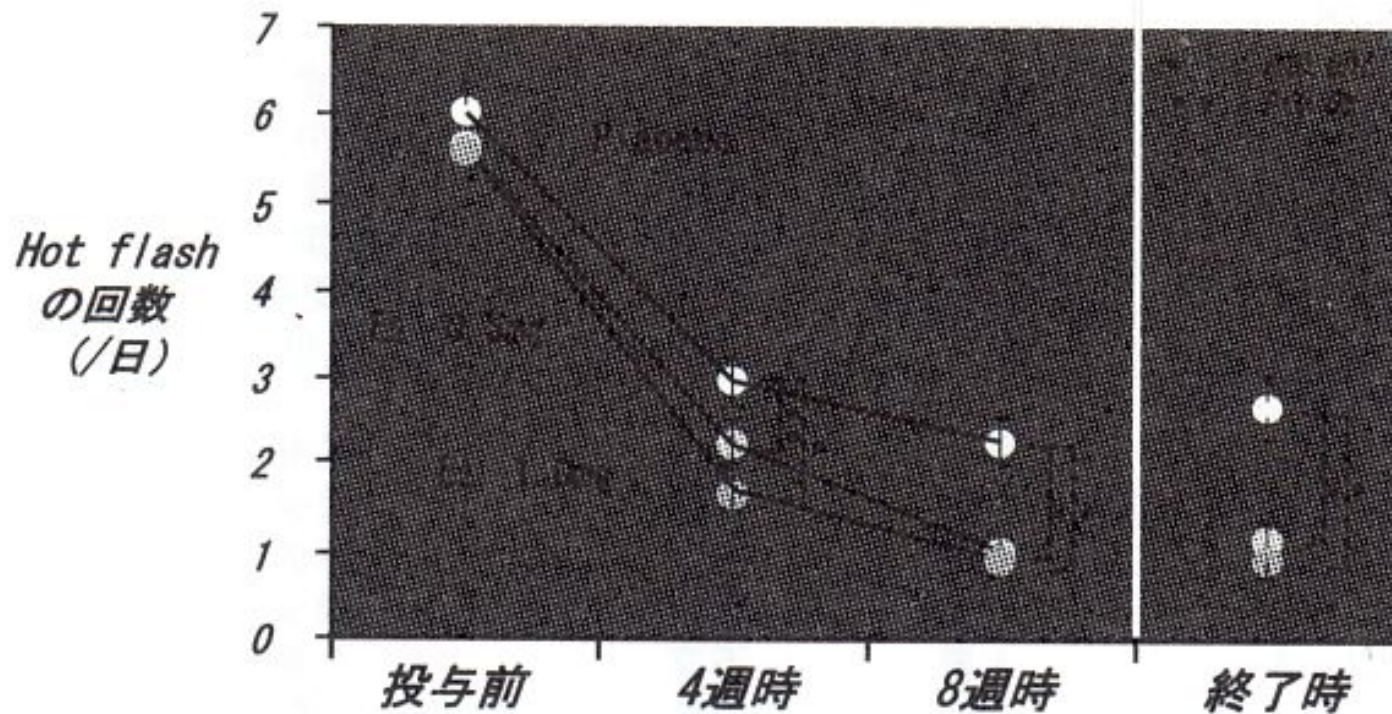
Case-control study



(Opatrny L, et al., BJOG, 2008)

経口低用量17βE₂の更年期障害への効果

Hot flash

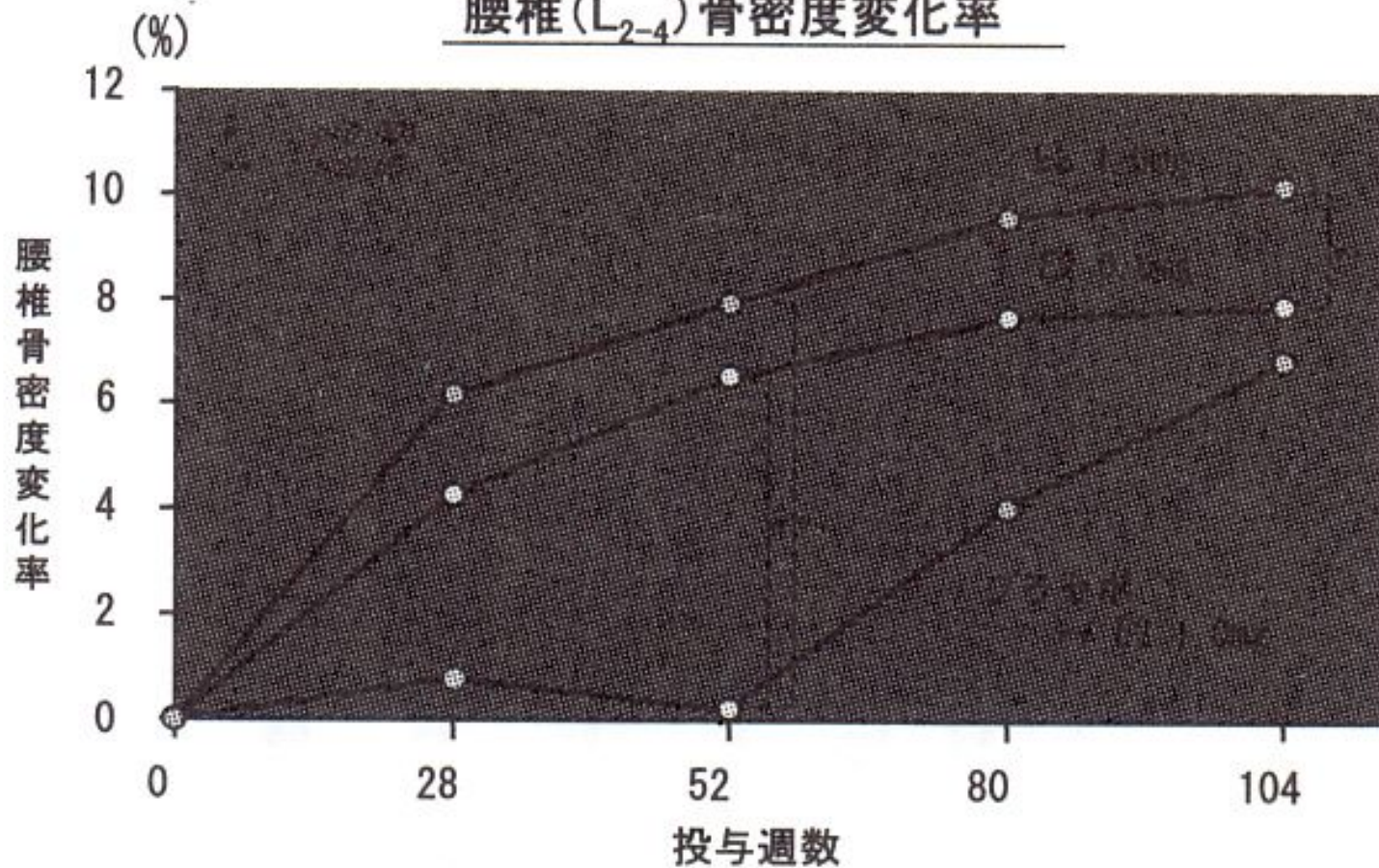


(Honjo H and Taketani Y, Climacteric, 2009)

経口低用量 17β E2 の骨量への効果

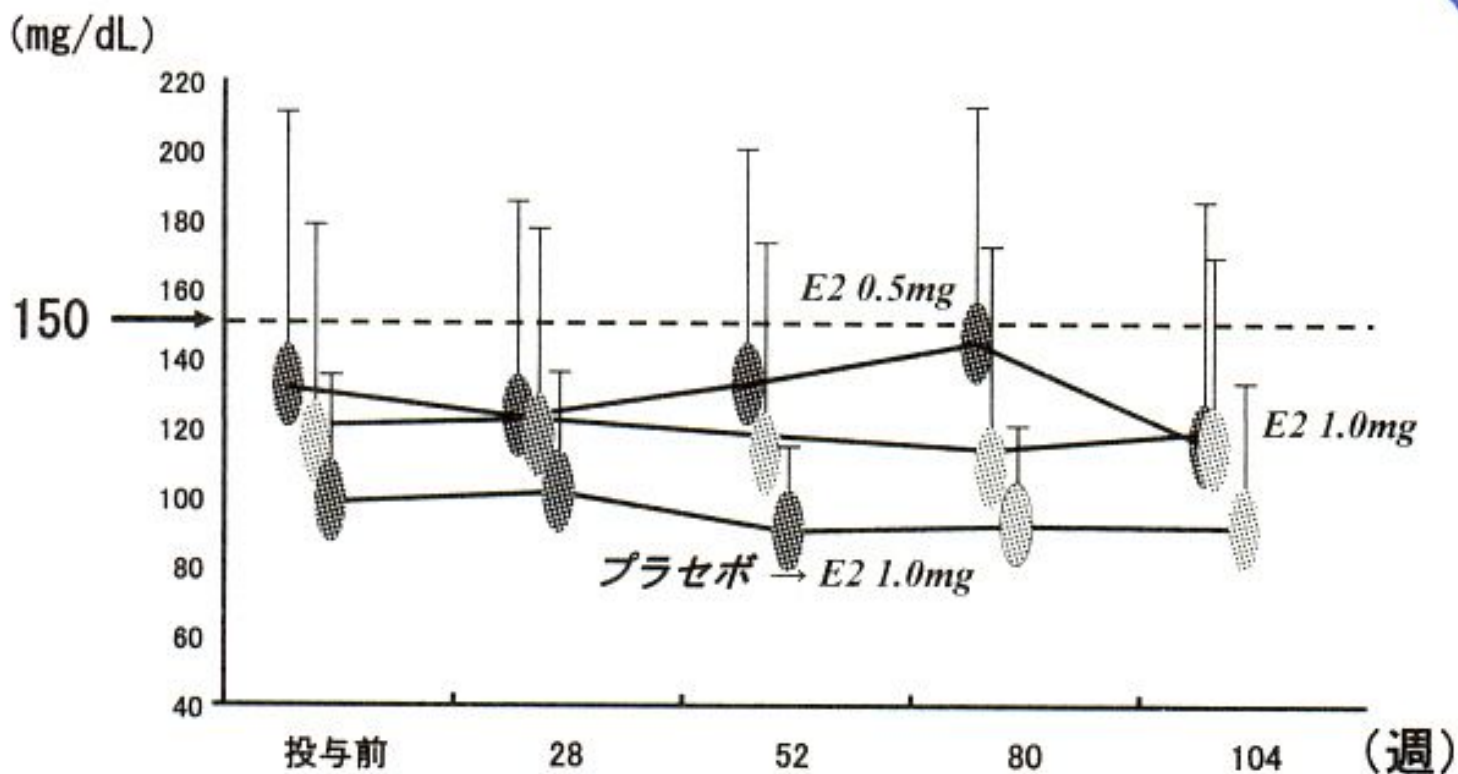
45

腰椎(L₂₋₄)骨密度変化率



(ジュリナ錠0.5mg・ウェールナラ配合錠国内臨床試験結果)

経口低用量 17β E2 の長期投与によるTGへの影響



長期投与においてTGへの影響はみられなかった

(ジュリナ錠0.5mg・ウェールナラ配合錠国内臨床試験結果)



エストロゲン製剤選択のポイント

- CEE よりも 17β E2のほうが副作用は少ない
- 投与経路は、経皮投与が経口投与より副作用は少ない
- 効果が同様に認められれば、低用量のほうが通常量よりも副作用は少ない

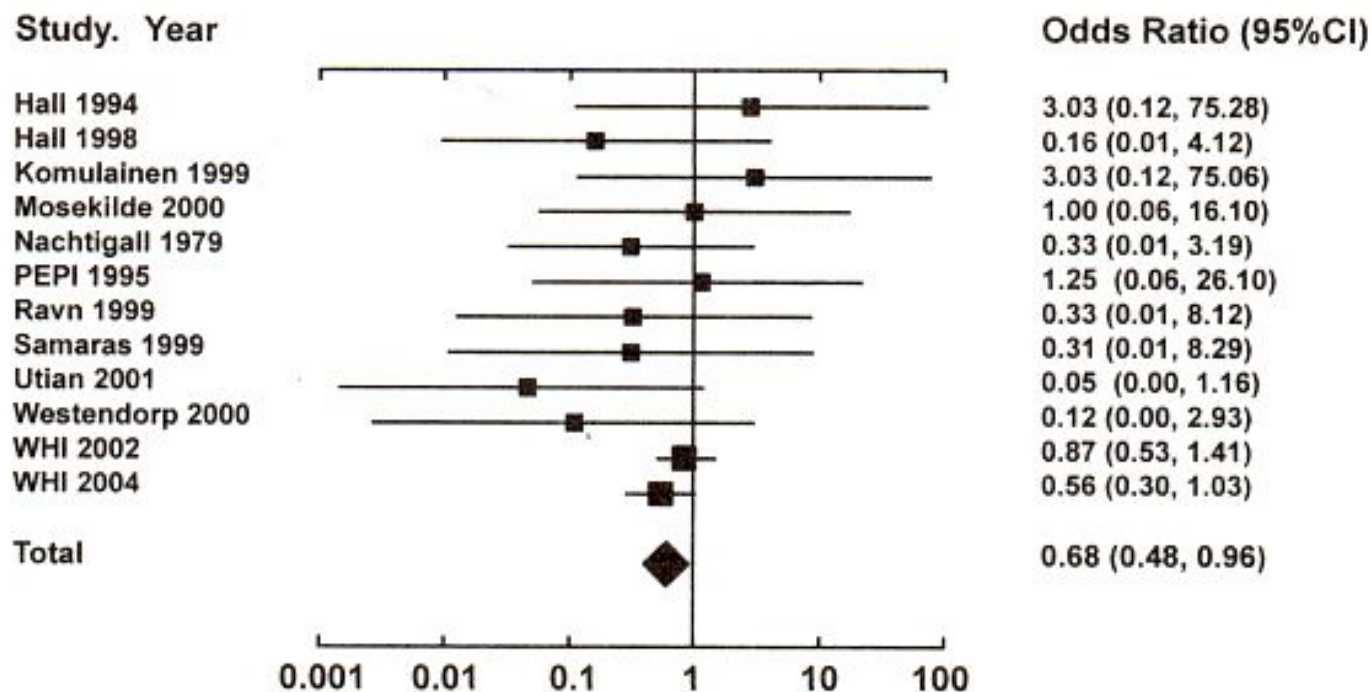
HRT施行時のポイント

適応と禁忌

レジユメと使用薬剤

管理法と施行期間

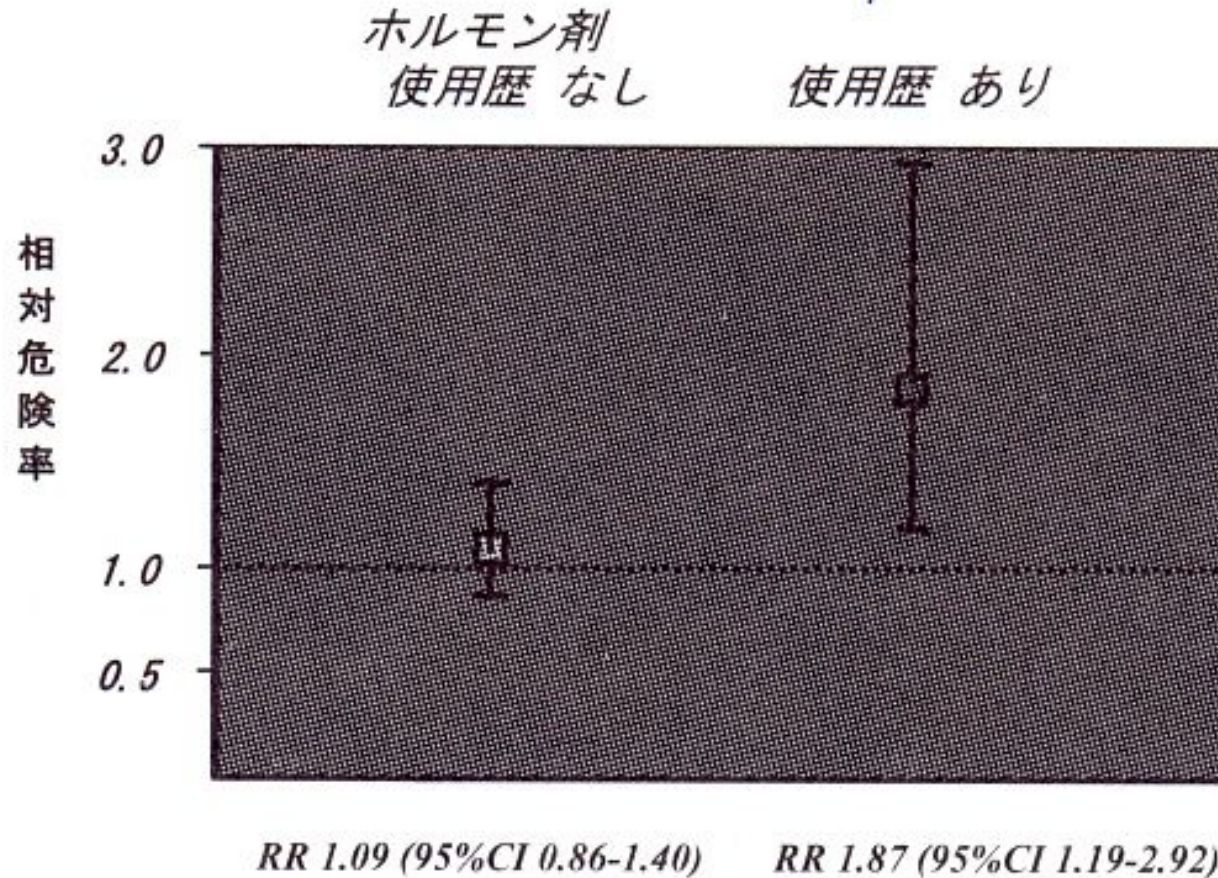
60歳未満でのHRTの冠動脈疾患に関する 無作為比較試験のメタアナリシス



60歳未満の女性ではHRTは冠動脈疾患のリスクをオッズ比0.68と低下させる

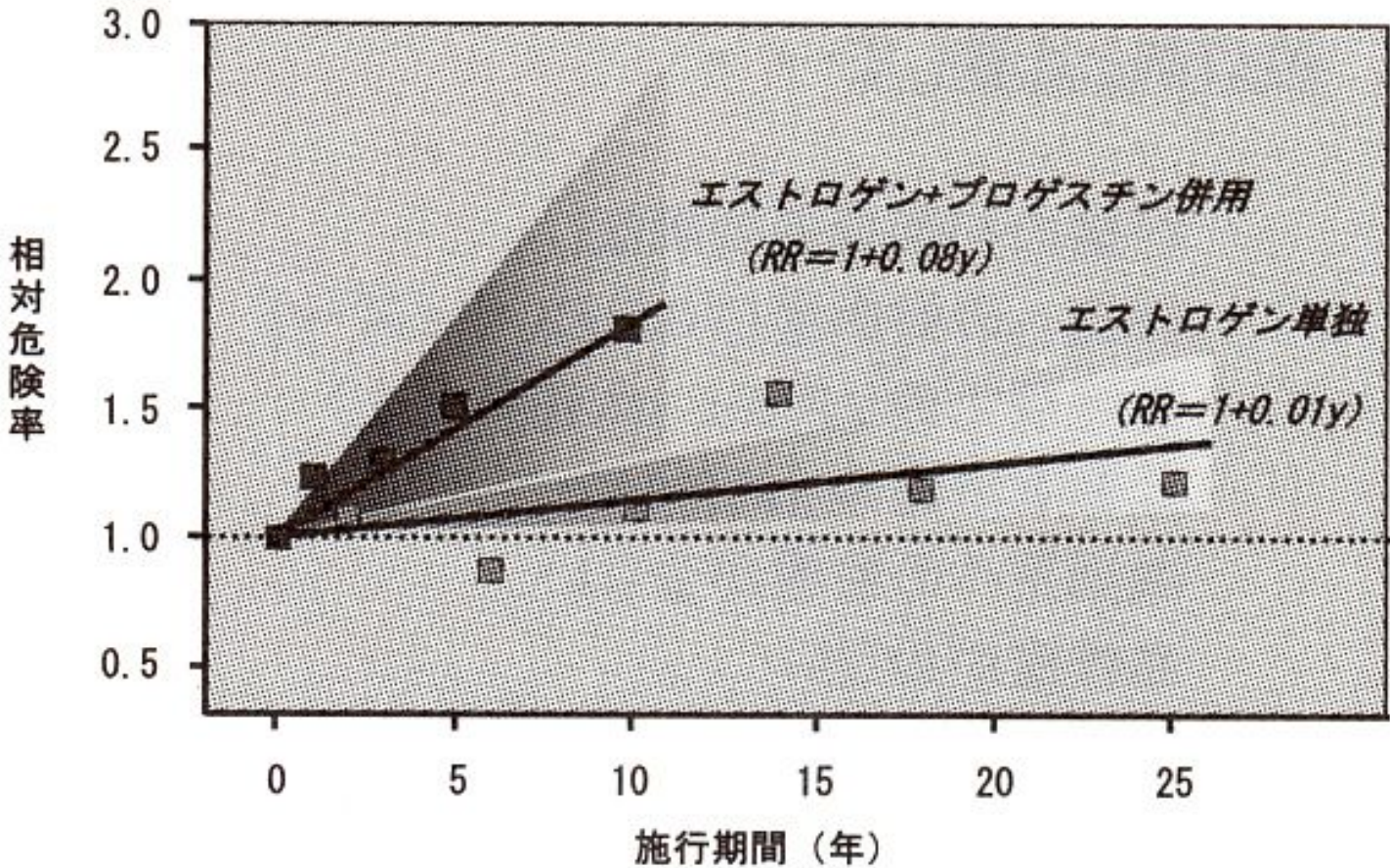
(Salpeter SR et al. J Gen Intern Med, 2006)

WHIにおけるEPT施行による乳癌の相対リスク



(Anderson GL, et al., Maturitas, 2006)

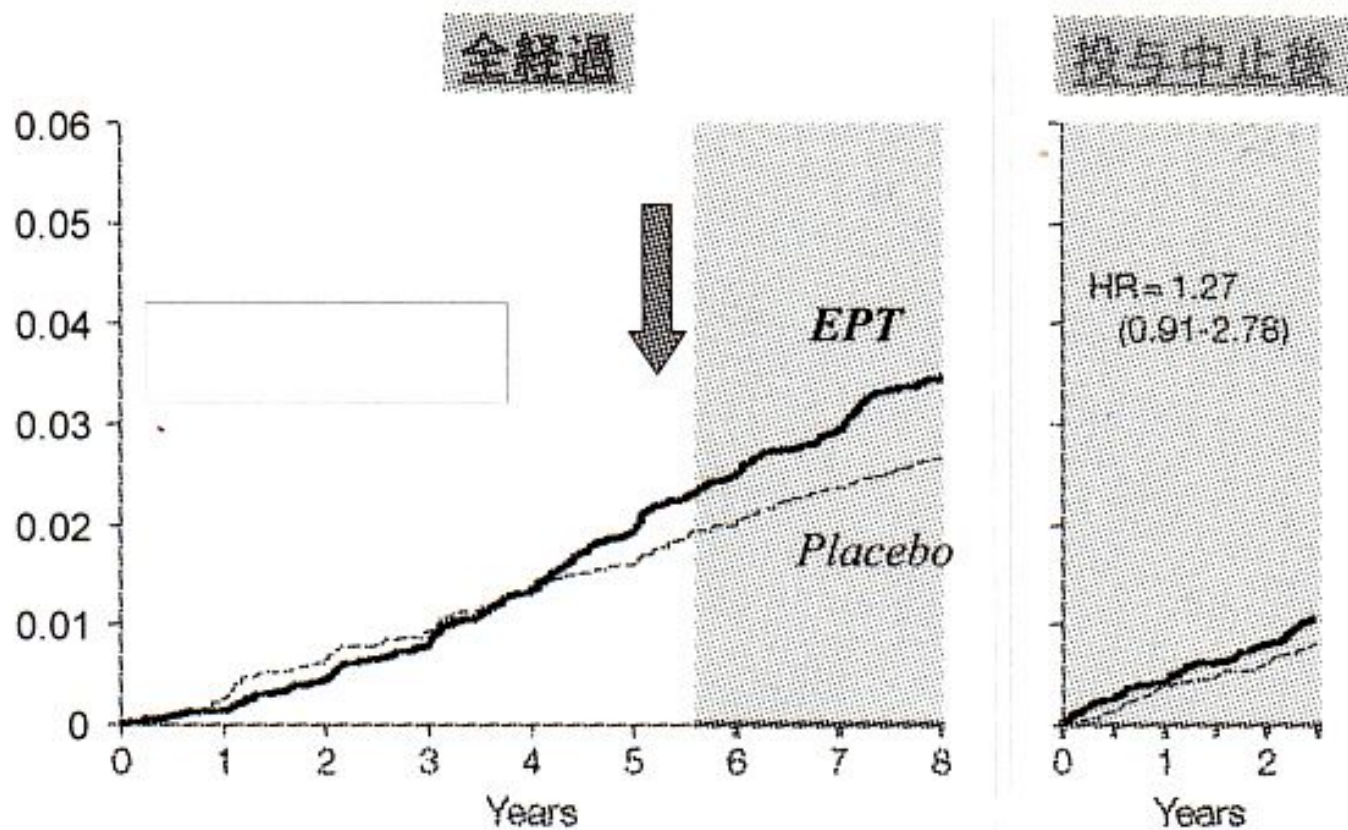
HRT施行期間と乳癌罹患の相対危険率



(Schairer C, et al., JAMA, 2000 改変)

52

WHI報告における累積乳癌リスク



(Heiss G, et al., JAMA, 2008)

管理法と施行期間のポイント

- 60歳未満では、HRT施行時の冠動脈疾患や血栓症に罹患するリスクは低い
- HRT施行期間が5年以内なら、乳癌に罹患するリスクは低い

HRT投与前・中・後の管理法

54

投与前検査

必須項目

問診・触診
身長・体重・血圧
血算、生化学検査
内診
経腔超音波検査
子宮頸部・内膜細胞診
乳癌検診

任意項目

骨量測定、心電図、腹囲
甲状腺機能検査
凝固系検査
心理テスト

投与前

毎回問診

月経様出血がある場合には子宮内腔検査

1～2回 /年

身長・体重・血圧
血算、生化学検査

12カ月毎

血算、生化学検査
内診
経腔超音波検査
子宮癌
乳癌検診

投与終了後

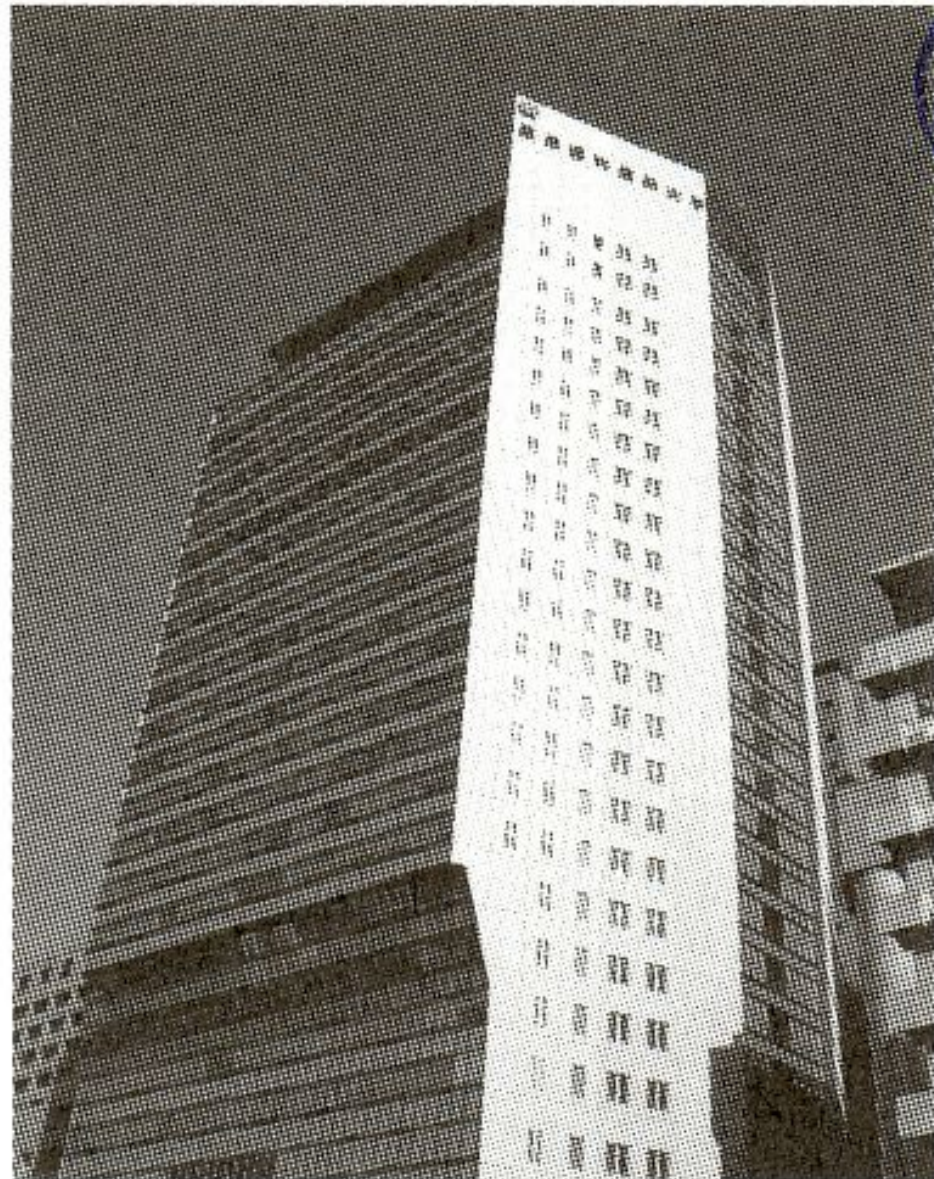
(中止後5年まで)

子宮癌
乳癌検診
健康管理



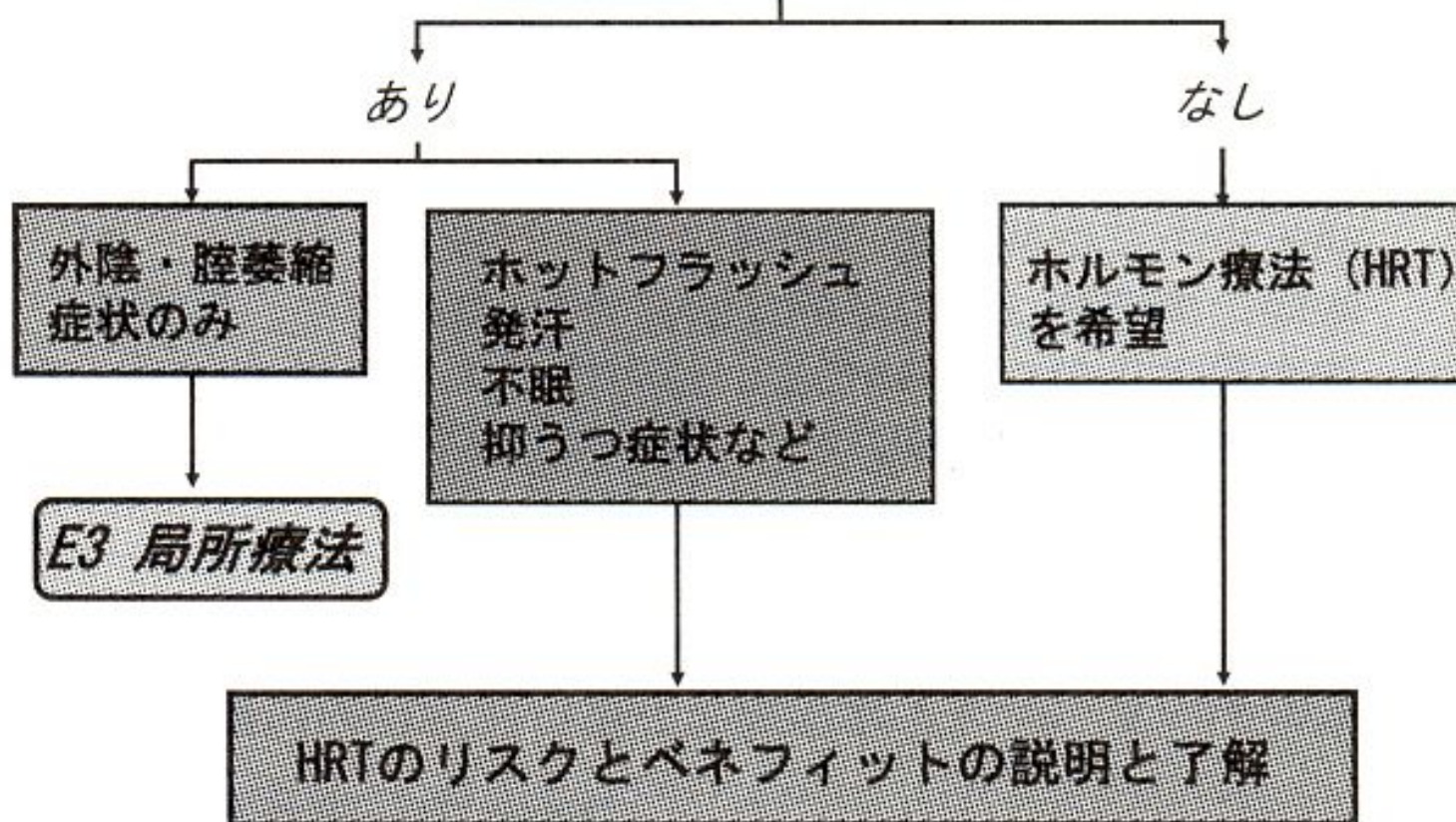
HRT適応と管理の アルゴリズム

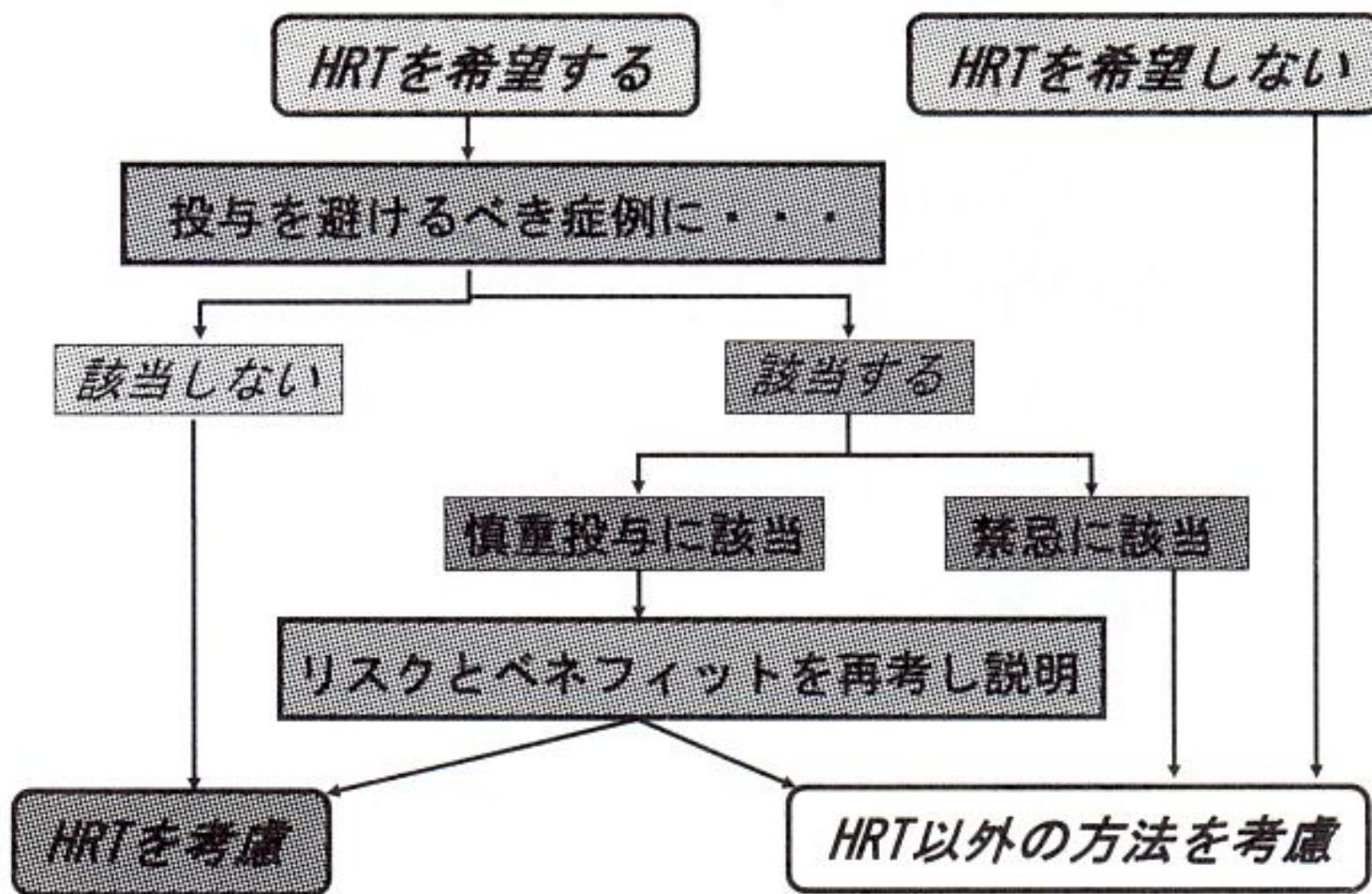
東京医科歯科大学
M&D タワー



55

エストロゲン欠落症状





HRTを考慮できる症例

乳房検査
肝機能検査
末梢血検査

子宮なし

子宮あり

ET

子宮内膜検査

EPT

5年以上の投与を必要とする場合には、乳癌のリスクの高まることについての再説明を行ない、同意を得ること

まとめ

- 閉経後のエストロゲン消退に伴う諸症状に対して、HRTはまず考慮されるべきである
- 健常女性での、閉経後早期(60歳未満)で投与期間が5年以内のHRTは、安全である
- エストロゲン・プロゲステンの投与経路・種類・量を考慮する必要がある

不眠症状に対するHRTの効果

- 対象：

1995 - 2009年に東京医科歯科大学医学部附属病院更年期外来の系統的健康・栄養教育プログラムに参加し、初診時に中等度以上の不眠を訴えた712名のうち、薬物治療を受けなかった119名と、結合型エストロゲン0.625mgが投与された55名、睡眠薬が定時投与された28名

- 平均160日間の治療期間前後の変化について、プログラムのデータベースと診療録とを基に後方視的に検討

系統的健康・栄養教育プログラム

61

スクリーニング

- ・ 外来受診
- ・ 医師による問診と臨床検査

アセスメント

- ・ 管理栄養士による健康・栄養アセスメント

計画と実施

- ・ 医師による薬物療法
- ・ 栄養士による個人教育と健康教室

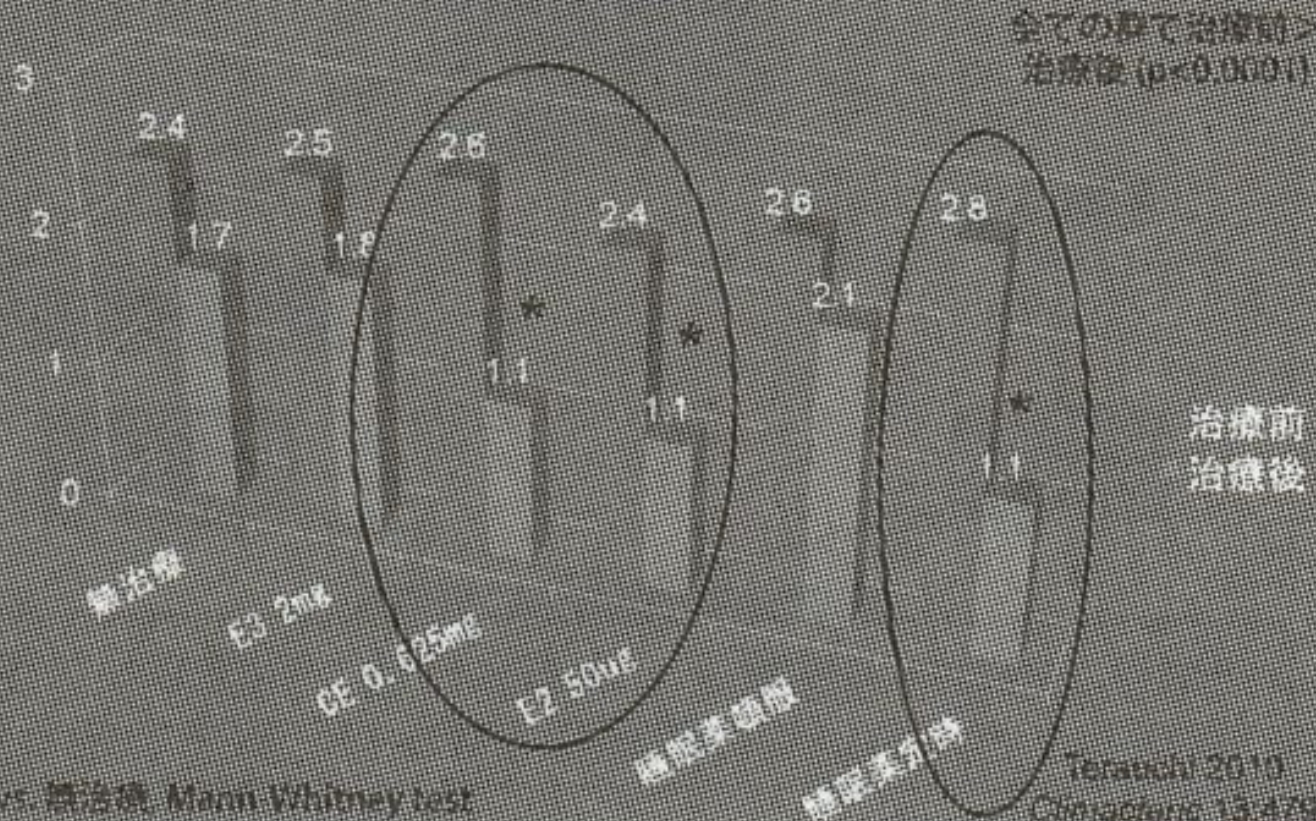
評価

- ・ 医師・管理栄養士による3ヵ月毎の評価

不眠症に対する最新治療の効果

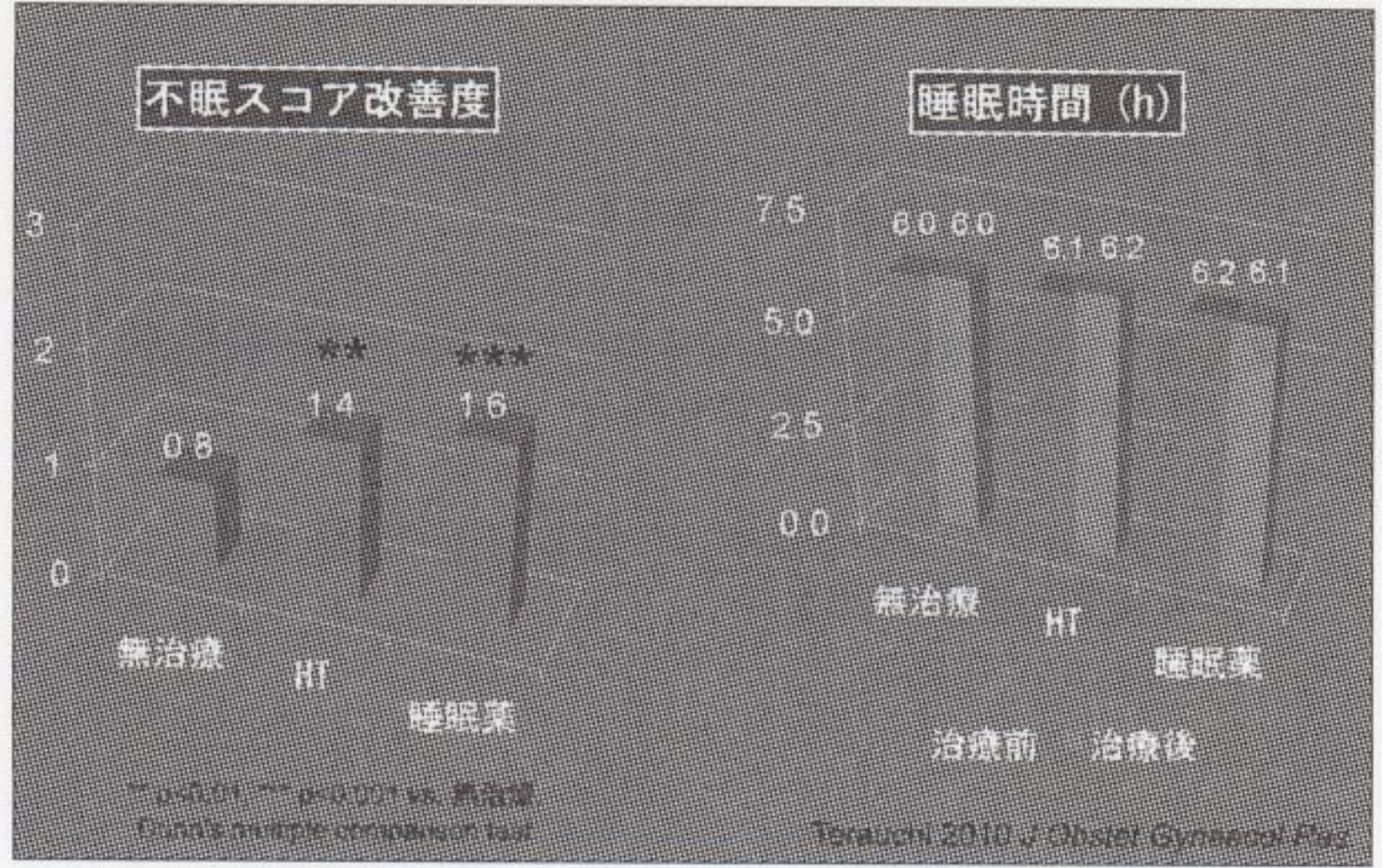
67

不眠スコア

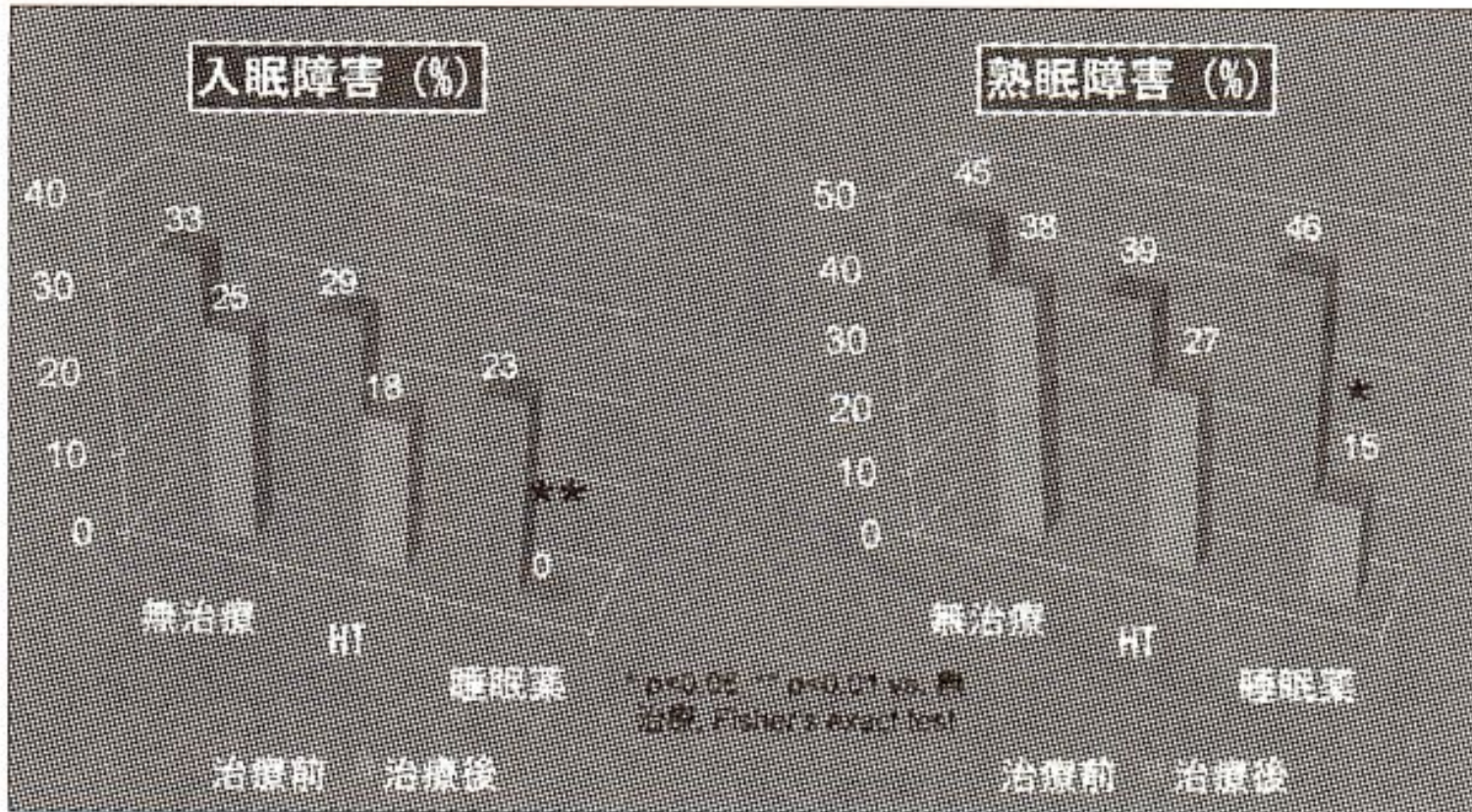


63

不眠症に対する薬物治療の効果 (1)



不眠症状に対する薬物治療の効果 (2)



睡眠薬だけでなくHRTも、不眠症状に対し改善効果がみら



TMDU
東京医科大学

中高年女性でのヘルスケアの基本



東京医科大学雑誌 第100号 1999年12月
第100号 1999年12月

中高年女性のQOLをめざして

— ホルモン補充療法を中心に —

東京医科大学大学院 生殖機能協同学

久保田 俊郎

66

