CQ6-04（2） 更年期障害の治療は？

Answer

1. 顔面紅潮，発汗，不眠など自律神経症状が主な症状の場合にはホルモン補充療法を行う.（B）
2. ホルモン補充療法では，子宮摘出後であればエストロゲンのみを，子宮を有する場合にはエストロゲンとプロゲスチンを用いる.（A）
3. 症状がいわゆる不定愁訴と呼ばれる多彩な症状を訴える場合には漢方療法を用いる.（C）
4. 精神神経症状が強い場合にはカウンセリングや向精神薬を考慮する.（C）
5. 抗うつ薬の使用はSSRI，SNRIから開始する.（C）
6. 生活習慣に問題がある場合には改善するよう指導する.（C）
7. その他，状況に応じて適切な対症療法を選択する.（C）

▷解　説

更年期障害の治療法は薬物療法と非薬物療法に分類され，症状の種類，程度によりどれを選択するか考慮する．薬物療法にはエストロゲン製剤，漢方薬，向精神薬などがあり，症状の種類や程度を考慮しながら適切な薬物の選択を行う．

1．ホルモン補充療法（HRT）とは，エストロゲン製剤を投与する治療の総称である．有効性のエビデンスレベルは非常に高く[3]，更年期障害に対する第一選択の治療といえる[1)2)4)5]．2002年に報告されたWomen's Health Initiative（WHI）中間報告での乳癌リスク上昇による試験の中止[6]により，HRTを回避する流れもあったが，現在ではエビデンスに基づきより安全なHRTの方法を行うためのHRTガイドラインも作成されている[2]．投与にあたっては，HRTガイドラインに従い，適応を検討する．禁忌および慎重投与を示す[2]（表3）．

HRTを行うにあたっての投薬前・中・後の管理としては以下のように行う[2]．

・HRT投与前には，血圧・身長・体重の測定，血算・生化学検査，婦人科癌検診（子宮頸部・体部），経腟超音波検査，乳房検査を行うことが勧められる．

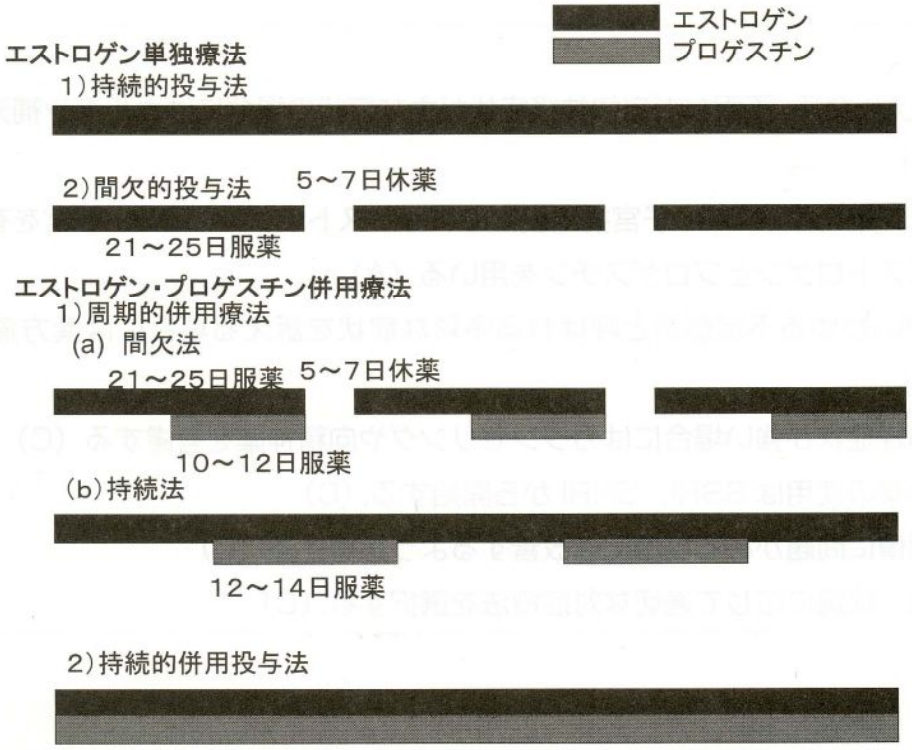
・HRT投与中には，症状の問診を毎回行い，投与前検査を年1～2回繰り返す．

・HRT投与中止後5年までは1～2年ごとの婦人科癌検診と乳癌検診を推奨する．

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い，同意を得ること．

2．通常行われている投与法（表1）および，日本で現在使用可能である主なエストロゲン製剤（表2-1）およびエストロゲン・プロゲスチン合剤（表2-2）を示す．子宮のない場合にはエストロゲン単独投与を行う．有子宮者においてはプロゲスチン併用は子宮内膜増殖症発症予防のために必須である[1)2)4)5]．プロゲスチンとしては酢酸メドロキシプロゲステロン（プロベラ® 2.5mg，ヒスロン® 5mg）が用いられ，子宮内膜増殖症発症予防には周期的投与では5～10mgを10日以上投薬する[1)2)4)5]．持続的投与の場合，子宮内膜を保護でき，脂質代謝に影響を与えない量は2.5mgである．

（表1） ホルモン投与方法



（表2-1） エストロゲン製剤

投与経路	薬物名	商品名	投与量
経口	結合型エストロゲン	プレマリン	0.625mg
	17β-エストラジオール	ジュリナ	0.5mg(低用量)
経皮(貼付)	17β-エストラジオール	エストラーナ	0.72mg(2日毎)
	17β-エストラジオール	フェミエスト	4.33mg(週2回) 2.17mg(週2回)(低用量) (供給一時停止中平成21年8月現在)
経皮(ジェル)	17β-エストラジオール	ル・エストロジェル	1.08mg
	17β-エストラジオール	ディビゲル	1mg

（表2-2） エストロゲン，プロゲスチン合剤(持続的併用投与法に使用)

投与経路	薬物名(投与量)	商品名
経口	17β-エストラジオール(1mg) レボノルゲストレル(0.04mg)	ウエールナラ (保険適用は閉経後骨粗鬆症)
経皮(貼付)	17β-エストラジオール(50μg/日) 酢酸ノルエチステロン(140μg/日)	メノエイドコンビパッチ (週2回)

注射製剤(デポー剤)についてはエビデンスが乏しく標準的治療としては現時点では推奨されない[2].
エストリオール製剤はホットフラッシュ，睡眠障害，関節痛，四肢痛改善効果があると報告されており，また低骨密度を呈した女性ではカルシウム剤との併用で骨密度の増加がみられた報告が存在してい

（表 3） ホルモン補充療法における禁忌・慎重投与

HRT をするべきでない症例（禁忌）

・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

投与について再度検討を要する症例（慎重投与）

・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
・急性ポルフィリン症

るが，他のエストロゲン製剤と比較して効果はマイルドである[2]．エストリオール製剤単独経口投与により，子宮内膜異型増殖症や子宮内膜癌のリスクを上昇させる報告もなされている[7]．

持続的投与法は，プロゲスチンの持続投与により子宮内膜萎縮をおこし，無月経を期待する方法であるが，施行後 1 年でも約 30% に出血を認める．子宮出血の頻度は加齢と閉経後年数に比例して減少する[8]．周期的投与法と持続的投与法の選択にはそれぞれのメリット・デメリットを考慮して，患者と相談することが必要である．

エストロゲン低用量投与法については，結合型エストロゲンの低用量(半量)投与(0.3125mg)や隔日投与からのデータによれば，副作用(中性脂肪増加作用，凝固線溶系因子への影響，不正出血の頻度)が少ない利点があり[2]，利用可能な製剤において低用量から開始することが望ましい．ただし本邦で発売されている結合型エストロゲン製剤の最小含有量は 0.625mg である．

経皮剤は理論的には経口剤にみられる副作用の発症が少ないと考えられているが(CQ6-6 参照)，経口剤に比べてエビデンスが少ない状況にある．

3．漢方治療については，CQ6-15 参照．

4．更年期障害に対する，認知行動療法の有効性が報告されている[9]．更年期女性の抑うつ症状の治療について，米国のエキスパートガイドラインでは，抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)と精神療法の組み合わせが推奨されている[10]．

5．SSRI，セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤(SNRI)は，抑うつ症状などの精神的症状

のみならず自律神経失調症状に対する有効性も認められている[11]．ただし，更年期障害に対する保険適用はない．

6．生活習慣改善指導：自律神経失調症状に対する「衣服を薄着する」「冷たい飲食物をとり，熱い飲食物摂取をさける」「運動習慣」「太りすぎない」「たばこを吸わない」等の生活習慣への改善であり，軽症の更年期障害治療に対して行われる[1][2]．ただし，これらの指導の有効性に関する検証は十分になされていない．

文献

1）Cobin RH, Futterweit W, Ginzburg SB, et al.. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force.: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocr Pract 2006; 12 (3): 315—337 (Guideline)

2）日本産科婦人科学会・日本更年期医学会編：ホルモン補充療法ガイドライン 2009 年度版，東京，社団法人日本産科婦人科学会，2009（Guideline）

3）Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. JAMA 2004; 291: 1610—1620 (I)

4）North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: March 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14 (2): 168—182 (Guideline)

5）American College of Obstetricians and Gynecologists Women's Health Care Physicians: Vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 2004; 104 (4 Suppl): 106S—117S (Guideline)

6）Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321—333 (I)

7）Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergström R, Correia N, Persson I: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. Lancet 1999; 353 (9167): 1824—1828 (III)

8）Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinderton JA, Sturdee DW: Updated practidal recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric 2008; 11: 108—123 (III)

9）Alder J, Eymann Besken K, Armbruster U, Decio R, Gairing A, Kang A, Bitzer J: Cognitive-behavioural group intervention for climacteric syndrome. Psychother Psychosom 2006; 75: 298—303 (III)

10）The Expert Consensus Guideline Series: Treatment of Depression in Women 2001, McGraw-Hill (Guideline)

11）Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al.: Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 2057—2071 (I)