—臨床医のために—

閉経期のホルモン補充療法

横田 明重*・越野 立夫**

日本医科大学産婦人科学教室

Hormone replacement therapy on menopausal women

Akishige Yokota and Tatsuo Koshino

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School

はじめに

ホルモン補充療法 (HRT: hormone replacement therapy) とは閉経期に低下した estrogen の分泌を外部から補充しようとするものである。女性の平均寿命が80歳を越え、平均閉経年齢50歳から80歳まで30年間の女性の老年病がクローズアップされてきたため、近年 HRT の有用性、必要性が注目されてきている¹⁾。当院でも平成6年1月より HRT 外来を開設し現在に至っている。

ここに、産婦人科における HRT についてその対象、投与方法、チェックすべき検査などについて述べる。

1. エストロゲン低下による症状

(1) 中枢神経系²⁾

1) 血管運動神経症状: hot flash, 冷え, 発汗などがある (身体型)。

2) 精神神経症状: 心身症型, 神経症型, うつ病型に分類される。

(2) 泌尿・生殖器系

1) 泌尿器: 加齢による性ホルモンの欠乏により骨盤底の支持組織の脆弱化が起こるため尿失禁を起こしやすい^{3,4)}。

2) 生殖器: 子宮の萎縮とともに膣, 外陰部の萎縮をきたし, 膣炎, 性交障害などを引き起こす⁴⁾。

(3) 循環器系

脂質代謝異常が起こり高脂血症からアテローム性動脈硬化を引き起こす。ひいては心筋梗塞を引き起こす⁵⁾。

(4) 骨

エストロゲン欠乏により骨吸収が促進され, 骨量の減少が生じ骨粗鬆症が引き起こされる⁶⁾。

2. 性ホルモンの作用

(1) 脂質代謝

エストロゲン欠乏状態にある閉経女性や卵巣摘出婦人では血清コレステロール (T-C) や LDL コレステロール (LDL-C) が上昇し, HDL コレステロール (HDL-C) が低下する。HRT は, このような脂質代謝を改善し心血管系障害による死亡を減少させるといわれている⁵⁾。

プロゲステロンはエストロゲンの作用を抑制する方向に働くが種類によって異なり, 酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) については脂質代謝に関して抗エストロゲン作用をそれほど考慮しなくて良いといわれている^{5,7)}。

(2) 骨代謝⁶⁾

エストロゲンは骨芽細胞や破骨細胞内のエストロゲンレセプターを介して直接骨に働き骨形成を促進, 骨吸収を抑制していることがわかってきている。また, HRT においてエストロゲンと併用されるプロゲステロンも骨吸収を抑制する作用があり, エストロゲン単独よりもプロゲステロンを併用した方が骨量の改善が見られるという報告もあ

*医員助手, **診療教授

る (図1)⁸⁾。

(3) 中枢作用

1) 血管運動神経障害に対する作用

ほてり (hot flash) を主症状とするがその発生機序は図2のように考えられる⁹⁾。エストロゲン投与はレセプターレベルでのカテコラミン優位を解除し、LHの拍動性分泌、ほてりを改善すると考えられる。

2) 精神症状、痴呆に対する作用

精神症状、痴呆に対しては以下の機序で改善すると考えられている。

i) 抗うつ効果による二次的作用：エストロゲンの抗うつ効果は古くから報告され、行動を活発にする¹⁰⁾。

ii) 中枢神経系の血流改善効果：エストロゲンの抗高脂血症効果、抗動脈硬化作用、中・細動脈

図1 各種 HRT による骨量の変化
(文献8) McNeeley S.G. 1991 より引用)

閉経後エストロゲン低下

図2 ほてり (hot flash) 発生機序仮説
(文献9) 本庄英雄 1992 より引用)

壁の弾性化などにより血流改善が起こり中枢神経の機能の改善が起こる¹¹⁾。

iii) 間脳神経系細胞への直接効果：エストロゲンが間脳細胞を刺激、代謝を活発化させ、その効果がコリン作動性線維を経て大脳皮質へ投射される¹¹⁾。

iv) グリア細胞への影響：エストロゲンはアストログリアを増加させ、機能を高め、ひいては神経細胞機能を維持増進する¹¹⁾。

3. HRT に用いられる薬剤・投与法

HRT にはエストロゲンを中心に副作用予防としてプロゲステロン、補助薬剤として表1のような薬剤が用いられる。

HRT の目的はエストロゲン低下による症状の治療であり治療の中心はあくまでエストロゲンの補充である。しかし、エストロゲンは子宮内膜を刺激し、過形成や悪性化を促すことが知られている。この子宮内膜癌発生に対して有力な手段はプロゲステロン投与で、プロゲステロンを併用することにより内膜癌の発生はほとんど抑えられる。

さらにエストロゲンを投与されていない閉経女性の内膜癌発生率よりも低くなると報告されている¹²⁾。

こうしたことから現在 HRT ではエストロゲン・プロゲステロン併用療法が主体となっており、その投与法の代表的なものは周期的投与、連続的投与の2つである (図3)。

その他のエストロゲン製剤、プロゲステロン製剤などは、以前より臨床に用いられてきたものであり、表1に示した用量で用いられることが多い。

(1) 卵巣欠落症に対する投与の実際

若年者の場合、子宮が残存していれば毎月月経様出血を発生させることの精神的効果も期待して周期的エストロゲン・プロゲステロン投与を考慮する。

症例により漢方製剤を併用したり、精神的症状の強い場合は精神安定剤などを併用する。

(2) 更年期障害に対する投与の実際

閉経前の場合、月経に合わせて周期的エストロゲン・プロゲステロン投与を選択、閉経後の場合

1 : 連続的エストロゲン・プロゲステロン投与

1	7	14	21	28
結合型エストロゲン0.625mg/日				
MPA 2.5mg/日				

MPA : 酢酸メドロキシプロゲステロン

2 : 周期的エストロゲン・プロゲステロン投与

A.				
1	10-12	29	38-40	
結合型エストロゲン0.625mg/日				
MPA 2.5mg/日		MPA 2.5mg/日		
B.				
1	14-16	25	29	42-44
結合型エストロゲン0.625mg/日			結合型エストロゲン0.625mg/日	
MPA 2.5mg/日			MPA 2.5mg/日	

図3 エストロゲン・プロゲステロン併用療法

表1 HRT に用いられる主な薬剤

1. エストロゲン製剤	0.625~1.25 mg/日
① 結合型エストロゲン (プレマリン, ロメダ)	0.02~0.08 mg/日
② メストラノール (デボシン)	内服 0.2~2 mg/日, 膣錠 0.5~1 mg/日
③ エストリオール (エストリール, ホーリン etc.)	0.5~1 mg/日
④ エチニルエストラジオール (プロセキソール)	0.2~1 mg/週~月
⑤ 安息香酸エストラジオール (オバホルモン, ベラニン, エストルモン)	0.2~1 mg/週~月
(プロギノンB)	5 mg/週~月
⑥ プロピオン酸エストラジオール (エストルモンデポー, オバホルモンデポー)	5~10 mg/週~月
⑦ 吉草酸エストラジオール (プロギノンデポー, ベラニンデポー)	5~10 mg/週~月
2. プロゲステロン製剤	
① 酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) (プロベラ, ヒスロン)	2.5~5 mg/日
② ジドロゲステロン (デュファストン)	5~10 mg/日
③ 酢酸クロルマジノン (ルトラル)	2~12 mg/日
④ ノルエチステロン (ノアルテン, プリモルトN)	5~10 mg/日
⑤ プロゲステロン (ルテウム, プロゲホルモン)	10~50 mg/日
⑥ カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン	
(プロルトンデポー, オオホルミンルテウムデポー, プロゲデポー)	65~125 mg/週~月
3. エストロゲン・アンドロゲン合剤	
① ボセルモン	1~2 アンプル/1~2 日
② プリモジアンテポー, ダイホルモンデポー, ボセルモンデポー	1 アンプル/2~4 週
③ 複合代謝性ホルモン (メサルモンF)	2 錠/日
4. ビタミンD製剤	
① アルファカシドール (アルファロール, ワンアルファ)	0.5~1 μg/日
② カルシトリオール (ロカルトロール)	0.5 μg/日
5. カルシトニン (エルシトニン, サーモトニン, カルシトラン)	10~20 U/週
6. イブラフラボン (オステン)	600 mg/日
7. カルシウム (乳酸カルシウム, アスバラカルシウム)	
8. 漢方薬	
① 八味地黄丸 (頻尿, 尿失禁) ② 当帰芍薬散, 加味逍遙散 (虚症) ③ 桂枝茯苓丸 (実症)	

は連続的投与を選択する。症状によって漢方製剤, 抗うつ剤, マイナートランキライザー, 精神療法などを選択, 併用する。

(3) 骨粗鬆症に対する投与の実際

連続的エストロゲン・プロゲステロン投与を基礎としてカルシウム剤, カルシトニン製剤, 活性

型ビタミンD₃製剤, イブリフラボンなどを適宜追加処方する。

(4) 性交障害に対する投与の実際

エストリオール (E₃) 剤 (経口剤, 膣坐薬), エストロゲン軟膏, 連続的エストロゲン・プロゲステロン投与などがある。

(5) その他

尿失禁、痴呆などには通常の薬剤で治療困難な場合に HRT が考慮されるべきである。

4. HRT の副作用

(1) 性器出血

エストロゲン・プロゲステロン併用療法を施行しても開始初期には高頻度に不正性器出血が見られる。投与法の変更、プロゲステロンの増量などに対応する。

(2) 肝障害

エストロゲンにより肝内胆汁のうっ滞が起こるとされており、黄疸、胆石症、肝腫瘍などが発見されればすぐに投薬を中止する¹³⁾。

(3) 子宮内膜癌

エストロゲン単独療法では、子宮内膜癌の発症頻度は2～12倍に増加するとされている。プロゲステロンを併用することにより子宮内膜癌の発症が抑えられる¹²⁾。

(4) 乳腺疾患

乳癌はエストロゲン依存性の癌といわれエストロゲン投与は乳癌の危険因子であるが、プロゲステロン投与により予防できる。しかし、乳癌既往者には HRT は禁忌である。

(5) 血栓、塞栓症

高用量のエストロゲンは血液凝固能を亢進させる可能性があるため HRT 中も注意が必要となる。

5. HRT の禁忌

表2に HRT の禁忌を示した¹⁴⁾。HRT は有用な治療法であるが前述したような副作用があるために症例を選んで施行しなければならない。

6. HRT 開始前、施行中のチェックポイント¹⁵⁾

HRT 開始前には対象疾患に対しての検査とともに表3にあげた検査を施行すべきであり、HRT 施行中にも効果判定とともに諸検査を継続するべきである。

表2 HRT の禁忌

1: 絶対的禁忌

- ① エストロゲン依存性腫瘍 (疑いも含む)
- ② 原因不明の不正性器出血
- ③ 血栓性疾患
- ④ 肝臓疾患

2: 比較的禁忌

- ① 血栓静脈炎の既往
- ② 子宮筋腫
- ③ 高血圧
- ④ 糖尿病
- ⑤ 脂質代謝障害

表3 HRT 開始前、施行中のチェックポイント

1: 開始前

- ① 血中 FSH 値 (15 mIU/ml 以上は卵巣機能不全)
- ② 禁忌の除外
- ③ 子宮頸部スミア
- ④ 子宮内膜組織診
- ⑤ 乳癌検診

2: 施行中

- ① 年1回の子宮頸部及び内膜スミア、乳癌検診、肝機能検査、血糖値
- ② 定期的な乳房自己診断
- ③ 不正性器出血があれば子宮内膜組織診

あとがき

本稿では現在行われている HRT の実際を総説した。今後、HRT は治療としての HRT から予防としての HRT へとその幅を広げていくものと考えられ、実施期間も以前は更年期から10年～15年といわれていたが今後はより長期化していくものと思われる。

また、対象となる女性も一層多くなり、更年期以降の女性の quality of life の向上により安全に、より有効に HRT が役立つことを期待している。

文 献

- 1) 五十嵐正雄：閉経後障害に対するホルモン補充療法 (HRT) の必要性。臨婦産，47，804～806，1993。
- 2) 郷久敏二：HRT の背景；更年期障害。臨婦産，47，807～809，1993。
- 3) 桑原慶紀，町田正弘：HRT の背景；尿失禁。臨婦産，47，818～819，1993。

- 4) 東敬二郎：閉経前後の症状。臨床医のための女性ホルモン補充療法マニュアル（青野敏博 編）。p. 17～19，医学書院，東京，1994。
- 5) 大浜鉦三：性ホルモンの作用効果；脂質代謝。臨婦産，47，820～822，1993。
- 6) 太田博明：性ホルモンの作用効果；骨代謝作用。臨婦産，47，823～829，1993。
- 7) Weinstein, L.: Efficacy of a continuous estrogen progestin regimen in the menopausal patient. *Obstet. Gynecol.*, 69, 929～932, 1987.
- 8) McNeeley, S.G.: Prevention of osteoporosis by medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 34, 253～256, 1991.
- 9) 本庄英雄：更年期障害の病態。産と婦，59，351～354，1992。
- 10) Klaiber, E.L., Broverman, D.M., Vogel, W., Kobayashi, Y.: Estrogen therapy for severe persistent depression in women. *Arch. Gen. Psychiat.*, 36, 550～554, 1979.
- 11) 本庄英雄：性ホルモンの作用効果；中枢作用。臨婦産，47，830～831，1993。
- 12) 苛原 稔：HRT と腫瘍。臨床医のための女性ホルモン補充療法マニュアル（青野敏博 編）。p. 145～150，医学書院，東京，1994。
- 13) 鈴木 瞭：HRT の副作用；肝障害。臨婦産，47，866～867，1993。
- 14) 青野敏博：HRT の将来。臨床医のための女性ホルモン補充療法マニュアル（青野敏博 編）。p. 151～157，医学書院，東京，1994。
- 15) 安井敏之：HRT 施行中のフォローアップ。臨床医のための女性ホルモン補充療法マニュアル（青野敏博 編）。p. 125～136，医学書院，東京，1994。

(受付：1994年 6 月 9 日)