産婦人科医のための
ホルモン補充療法（HRT）Q&A

平成２１年３月

社団法人　日本産婦人科医会

序

女性が生涯を健康に生き生きと過ごしていくことは、男女共にリプロダクティブヘルスを考える上で、大変重要なことであることは言うまでもない。女性はそのライフサイクルに女性ホルモンの産生や消退が大きくかかわっているが、特に更年期における女性ホルモンの消退は種々の生理的、病的変化を引き起こし、女性のQOLを低下させることは良く知られている。我々産婦人科医はホルモンの動態への知識やホルモン剤を使いこなすプロであることから、女性の健康寿命を増進させる大きな使命がある。

更年期のホルモン補充療法（HRT）は、健康寿命を考える上で、特に重要な役割を演じていることは周知であるものの、米国で行われたWHI（Women`s Health Initiative）による大規模調査で、種々の副作用や合併症などネガティブなデータが公表（2002年）されてから、HRTを行うことがためらわれる傾向があった。しかし、実際に日本の更年期女性とこの米国での調査対象との間には大きな違いがあり、HRTの正しい知識や、近年の研究で明らかにされてきたHRTの効果などを知ることは、極めて重要である。

今回発刊の冊子は、女性保健委員会内の更年期小委員会が担当し、「産婦人科医のための生活習慣病マニュアル」（H19.3刊）、「産婦人科医のための生活習慣病診療マニュアル（2007抜粋）」（H20.3刊）に続くものである。我々産婦人科医にとって、さらに更年期を専門にしていない会員にとっても、大変わかりやすく、丁寧にHRTについてまとめられており、更年期障害に悩む、あるいはこれからの老年期を健康に過ごしたいと願う女性たちの疑問に対しても、Q&A式に簡潔に答えがまとめられているので、明日からの診療に大変役立つ冊子と考える。既刊冊子と併せて日常診療でご活用頂ければ幸いである。

なお、本冊子の内容は、日本産科婦人科学会と日本更年期医学会による「ホルモン補充療法ガイドライン」との整合性を図っていることを付記したい。

発刊に際し、水沼英樹理事長はじめとする日本更年期医学会の各位より賜わったご理解とご協力に、厚く御礼を申し上げる次第である。

おわりに、古賀詔子委員長（女性保健委員会）、野崎雅裕小委員長（更年期小委員会）ならびに委員各位、縁の下から支えてこられた安達知子常務理事以下、女性保健部会担当役員各位に謝意を表すものである。

平成２１年３月

会長　寺　尾　俊　彦

目　次

序 ……………… 会長　寺　尾　俊　彦

1．HRTの効果、必要性等 ……………… 1

Q１ ホルモン補充療法（HRT）を行うと、どのような効果がありますか？（略） ……… 1

Q２ HRTはどんな人に必要ですか？（略） ……… 2

2．ＨＲＴの開始、終了時期等について ……………… 3

Q３ いつからやめて、いつまで続ければ良いのですか？（略） ……… 3

Q４ HRTを止めると更年期症状が再発しますか？ ……… 3

Q５ どのような症状があったときにHRTを開始したら良いですか？（略） ……… 3

3．ＨＲＴのリスク、副作用等 ……………… 4

Q６ 副作用には、どんなものがありますか？（略） ……… 4

Q７ HRTは心臓に何か影響しますか？ ……… 4

Q８ ホルモン剤を使うと、がんになりやすいと聞きましたが、本当ですか？（略） ……… 5

Q９ 他の薬との飲み合わせでの注意点は？（略） ……… 5

4．ＨＲＴ使用時の検査等 ……………… 7

Q10 HRT開始時の検査、定期検診はどのようにしたら良いのですか？ ……… 7

5．ＨＲＴの種類と使用法 ……………… 8

Q11 最も適切な黄体ホルモン剤の種類、投与量、投与方法を教えてください？ ……… 8

Q12 HRTに用いられるエストロゲン製剤は何種類もあるのですか？ ……… 8

Q13 HRTは医師によって処方の仕方が違いますか？ ……… 9

Q14 HRTで用いるエストロゲン製剤は、年齢によって使用量は異なるのですか？ ……… 9

Q15 よく薬を飲み忘れるのですが、それでもホルモン補充療法はできますか？ ……… 10

6．他疾患との関連 ……………… 10

Q16 疲れやすく、うつ状態や強い頭痛がよくみられますが、内科、脳神経外科や精神科などを受診しないで、最初にHRTを始めても良いでしょうか？ ……… 10

Q17 HRTは、皮膚のはり、つやに良いと聞きますが本当でしょうか？ ……… 10

7．その他 ……………… 11

Q18 OCを飲んでいますが、更年期になっても続けてよいのでしょうか？ ……… 11

Q19 ホルモン剤と漢方薬、サプリメントには、どんな違いがありますか？ ……… 11

Q20 更年期の治療としてHRTの他にどんな方法がありますか？ ……… 12

Q21 月経前の不快症状が強いのですが、HRTは有効でしょうか？ ……… 13

参考：簡易更年期指数回答用紙 ……………… 14

あとがき ……………… 15

1．HRTの効果、必要性等

Q 1　ホルモン補充療法（HRT）を行うと、どのような効果がありますか？（更年期障害、骨粗鬆症、脂質異常症、高血圧症、冠動脈疾患、子宮体がん、精神神経症状、アルツハイマー病について）

1）更年期障害

更年期障害には様々な訴えが見られます。その症状は、顔のほてり（ホットフラッシュ：hot flash）・発汗などの血管運動神経症状（Q11、13参照）、抑うつ・不安・イライラや睡眠障害などの精神神経症状から、腟乾燥感・性交痛等の腟壁に由来する症状まで多くの愁訴があります。HRTのエストロゲンにはこれらの症状を軽減ないしは消失させる効果があります。特に血管運動神経症状には、速やかで大きな効果があります。

2）骨粗鬆症

エストロゲンには優れた骨吸収抑制作用や骨折予防効果があります。しかし、2006年10月に開催された日本骨粗鬆症学会の「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版」ではエストロゲンは骨量増加作用や骨折予防効果が明らかであるものの、その推奨レベルをグレードC、すなわち「行うように勧めるだけの根拠が明確でない」と判定されました。

米国のFood and Drug Administration （FDA）によればHRTを施行する場合、骨粗鬆症のリスクの予防が、HRTのリスクを上回る場合のみ適応としています。ただし、更年期障害を有する症例にはHRTが適応で、この場合にはHRTによる骨量増加作用のメリットが期待できます。

3）脂質異常症

エストロゲンは、血中の総コレステロール、特にLDLコレステロールを低下させ、HDLコレステロールを増加させて脂質代謝改善作用を有しますが、結合型エストロゲン剤はTGも増加させます。TGの増加は、動脈硬化に促進的な小型のLDL粒子を産生します。一方、経皮エストロゲン剤には、TGを増加させる作用はありません。

4）高血圧症

エストロゲンの血圧と関係する作用として、血管拡張作用（血管内皮からの一酸化窒素（NO）産生・分泌増加）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）の減少、内臓脂肪蓄積による肥満の抑制、食塩感受性の低下、自律神経活動の調節作用等があります。

更年期を迎える頃には、血圧が一時的に不安定になることが多くなります。

高血圧症を有する女性へのHRTは、脳塞栓のリスクを上昇させるといわれていますので、コントロール不良の高血圧症には、HRTは避けた方がよいです。

5）冠動脈疾患

HRTによる冠動脈疾患に対するリスクの上昇は対象者の年齢と密接な関係があり、無症状の動脈硬化症を持つ女性ではそのリスクは高まります。しかし、60歳未満では動脈硬化の進展が少ないため、逆にリスクを減らすことが明らかになっています。

虚血性心疾患に関しては、一次予防に対し良好な成績が乏しいこと、大規模臨床試験（HERS） の結果、二次予防の効果はみられなかったことを考えると、現時点ですべての

女性に一次予防の方法として、HRTを用いるべきではなく、更年期障害に対して必要最少量を短期間使うべきと考えます。

6）子宮体がん

HRTにおいてエストロゲン単独療法では内膜が異常増殖し、子宮体がんのリスクを上昇させる半面、プロゲスチンを併用するEP療法［エストロゲンと黄体ホルモン（プロゲステロン）の併用療法］ではエストロゲン単独投与やホルモン非使用者よりも子宮体がんのリスクが増えないことが報告されています。

しかし、HRT施行中における子宮内膜の管理は重要で、子宮内膜細胞診や経腟超音波による内膜の厚さなどの評価をはじめとする、定期的な内膜のモニタリングが必要です。

また、子宮体がん治療後のHRTは絶対禁忌とは考えられていません。

7）精神神経症状

頭痛、めまい、耳鳴、不安、憂うつ、不眠等、いわゆる更年期症状は、「エストロゲンが減少するために起こる自律神経失調症」と、「性格的要因および女性を取り巻く心理社会的要因に基づく精神神経症状」が単独、もしくは複雑に絡み合った特殊な病態と考えられています。ですから、後者の要因が大きければ、カウンセリングや向精神薬がより有用となります。

エストロゲンには抑うつ気分を軽減させる効果があります。この効果は閉経後よりも閉経周辺期において顕著で、黄体ホルモンを併用するとこのエストロゲンの効果は減弱します。

8）アルツハイマー病

エストロゲンは、脳血流の増加と脳の糖利用の増加をもたらし、神経組織の脱落を予防し、記憶・認知機能などを改善する作用があります。エスロトゲンの減少は、アルツハイマー病の発現に関与していると考えられており、エストロゲン補充療法（ERT）は、アルツハイマー病の発症を予防できる可能性があると推察されています。

HRTは閉経後早期（64歳以下）に一定期間施行すればアルツハイマー病の予防効果がありますが．高齢（65歳以後）になってから始めた場合には、効果がなく、むしろアルツハイマー病のリスクを高める可能性もあると報告されています。

Q 2　HRT はどんな人に必要ですか？ 更年期になったら何ら症状がなくても受けた方が良いのですか？

更年期には、精神的、内分泌学的に、また生活環境も大きく変化する時期でもあります。中高年になると加齢に伴う能力（身体的・精神的）の低下もみられますが、女性では、エストロゲンが急激に低下し、身体的愁訴に伴う訴え、すなわち、身体がだるい、疲れやすい、足が重い、動悸がする、息が切れる、肩がこるなどの訴えが多種多様に起こります。日常生活に影響を及ぼす場合はHRTが必要です。

一方、エストロゲンには、骨粗鬆症をはじめとする種々の疾患の予防効果があります。これらの予防効果を期待してHRTを行う場合には、HRTの有効性ならびにリスクを十分に説明し、インフォームド・コンセント取得後に、HRTを閉経後の短期間施行してもよいでしょう。

2．ＨＲＴの開始、終了時期等について

Ｑ３ いつから始めて、いつまで続ければ良いのですか？ 月経は規則正しくあるのですが、始めて良いでしょうか？ 何歳ぐらいまで続けても良いのですか？

閉経が近づく40代後半から女性ホルモン（エストロゲン）が減少し始めます。女性ホルモンは自然には増えませんので、更年期症状がつらくQOL（生活の質）が低下し始めたら月経があってもHRTを試みることも可能です。卵巣機能については、エストラジオール、FSHを測定して、ホルモン値による評価を行うことも有用です。HRTをいつ開始し、いつまで続けるかについては、意見の分かれるところです。

動脈硬化症のリスクを軽減するためには、閉経後できるだけ早期より開始することが望ましく、また、乳がんのリスクを減らすためには5年以内の使用に留めることが勧められます。5年以上の長期使用も可能ですが、その際は、リスクとベネフィットを十分検討することが大切です。

Ｑ４ HRT をやめると更年期症状が再発しますか？

更年期障害の治療でHRTを行っている場合、急にHRTを中止すると症状がぶり返すことがあります。したがって、HRTを中止する際は、エストロゲンを半量にする、あるいはさらに隔日投与にするなどして投与量を徐々に減らす方法が一般的です。

Ｑ５ どのような症状があったときに HRT を開始したら良いですか？ どのようなときに HRT を控えた方が良いですか？

HRTが最も効果的なのは、40歳以降で卵巣機能の低下［血中エストラジオール（E2）値30pg/ml以下の時の血中FSH値 30mIU/ml以上が目安］に伴う脳内カテコールアミン動態の変化などにより現れる血管運動神経症状（のぼせ、ほてり、発汗異常、冷えなど）を訴える場合です。多くが無月経や、月経の遅延・乱れを伴っています。精神神経症状については、うつ病を除外し、それらの訴えが強く現れ、抗不安薬や漢方薬を投与してみても効果が乏しい場合などで、HRTを併用すると効果の得られることがあります。

また、泌尿・生殖器症状（性交障害や尿もれなど）にもHRTは有効な場合があります。

一般婦人科外来では、診察前に簡略更年期指数（SMI）回答用紙（参考参照）に記載していただき、それをもとに症状の種類や程度をより客観的に判断し、HRTの適応の有無などを診断するのがよいでしょう。SMI表は他の評価法よりもHRT開始後の個々の症状の推移や治療効果を簡便に判断でき使いやすいと思われます。

合併症をもつ女性に対するHRTについては、その合併する疾患の程度・HRTによる疾患への影響なども考慮し、慎重に個別に対応してください。

3．ＨＲＴのリスク、副作用等

Ｑ６ 副作用には、どんなものがありますか？ どのようにしたら副作用を回避し、安全に使用できますか？

HRTを開始して数時間から数日以内にはホルモン剤によるアレルギー等の副作用をチェックしておく必要があります。皮膚の発赤や浮腫などのアレルギー症状が出た場合にはHRTを中止して経過を注意深く観察します。

HRT開始前に肝機能検査を含めた血液検査を実施し、肝機能障害のチェックを行います。開始前の肝機能障害がなければ1年毎にチェックします。HRTによる肝機能障害の頻度は非常に低いと考えられています。

ホルモン剤本来の作用として、乳房緊満や乳房痛が起こりますので、HRT開始当初は毎回問診で乳房の状態を聞き、必要に応じてホルモン量の調節を行います。

乳房と同様に子宮についても血流の増加や内膜の肥厚などで、腰痛や性器出血が起こります。EPの同時連続療法での初期には性器出血の量や頻度について経過を観察し、増加していくようであれば、エストロゲンとプロゲステロンの順次・周期投与に切り替えて、定期的に性器出血を起こすように変更します。

また、常に念頭においておくべき副作用に動静脈血栓症、頭痛や胸痛の問題があります。頻度はまれですが可能性はありますので、ふくらはぎの痛みやむくみなどがあれば直ちに連絡していただくような体制をとっておくことが重要です。

Ｑ７ HRTは心臓に何か影響しますか？

エストロゲンは血液凝固因子に影響を与えます。特に経口の結合型エストロゲン剤は凝固因子を増加させ血栓形成を促す可能性がありますので、体を動かすことのあまりない生活を送る女性では注意が必要です。経皮投与型のエストラジオール製剤では凝固因子に対する悪影響は少ないといわれています。やはり血栓形成には注意する必要があります。

一方、エストロゲン製剤は脂質代謝改善効果や血管拡張作用などを有するので、心疾患の発作を予防するともいわれています。しかし、潜在性の無症候性動脈硬化症を有する女性では、経口エストロゲンの服用により、動脈硬化の悪化が指摘されているため、高齢女性、特に60歳以降の女性で初めてHRTを開始する場合には注意が必要です。

Ｑ８　ホルモン剤を使うと、がんになりやすいと聞きましたが、本当ですか？（子宮がん、乳がんはどうですか？）

子宮がんのうち、子宮頸がんと HRT の関連はあまり指摘されていません。経口避妊薬（OC）では子宮頸がんのリスクが少し高まることが報告されていますが、ホルモン剤との関連は明らかではありません。一方、子宮体がんはホルモンとの関連があり、黄体ホルモン剤を併用しないエストロゲンの単独使用では子宮内膜増殖症が起こりやすくなり、子宮体がんの発症率が高まります。また、エストロゲン剤に黄体ホルモン剤を併用すると体がんのリスクは上昇しません。OC 使用でも子宮体がんの発生率は下がります。

乳がんと HRT との関係ですが、経口の結合型エストロゲン剤と酢酸メドロキシプロゲステロン剤の併用で乳がんの関連をみた信頼できる報告はありません。しかし、他の経皮エストロゲン剤（エストラジオール）や天然型プロゲステロンの使用では乳がんの発生が高まるという報告はなく、子宮摘出後で経口の結合型エストロゲン剤単独使用の方でも乳がんの発生率は高まらなかったという報告もあります。

いずれにしても、子宮がん、乳がんは年に一度の検診を行い、HRT 施行の有無にかかわらずチェックしておくことが重要です。

Ｑ９　他の薬との飲み合わせでの注意点は？高血圧、脂質異常症の薬を飲んでいるのですが、大丈夫ですか？

下記にエストロゲンの作用に影響を及ぼす可能性のある薬剤を列記します。

１）女性ホルモン製剤と相互作用をもつ可能性のある薬剤

(1) 降圧剤（高血圧症）（エストロゲンにより作用減弱の可能性がある）
(2) β作用薬（喘息）（エストロゲンにより作用増強の可能性がある）
(3) β遮断薬（狭心症、不整脈、高血圧症等）（エストロゲンにより作用減弱の可能性がある）
(4) 糖尿病薬（糖尿病）
①インスリン製剤
②スルホニル尿素系製剤（オイグルコン、パミルコン等）
③ビグアナイド系製剤（メルビン、グリコラン等）
④スルホンアミド系経口血糖降下薬（グリブゾール等）………… 過剰なエストロゲンには耐糖能を低下させ、血糖を上昇させる作用が認められています。逆に低下したエストロゲンを補充することで血糖が改善する場合もあります。そのため経口糖尿病薬、インスリンを使用している場合は血糖の変動に注意する必要があります。
(5) 抗血液凝固薬（血栓塞栓症等）
〇ワーファリン、アスピリン等 ……………………………… エストロゲンと併用することによって、抗凝固薬の作用が弱くなる可能性があります。機序は十分に解明され

ていませんが、エストロゲンの持つ血液凝固促進作用の関与が考えられています。

(6) 抗うつ薬

エストロゲンと併用することによって、抗うつ薬の作用が強くなる可能性があります。機序は十分に解明されていませんが、エストロゲンの持つ抗うつ作用の関与が考えられています。

２）エストロゲンの作用を強くする可能性のある薬剤

(1) 抗生物質

①テトラサイクリン（ドキシサイクリン等）

②マクロライド系抗生物質（エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン等）

③ケトライド系

(2) 抗トリコモナス薬：メトロニダゾール

(3) 消化性潰瘍治療剤（シメチジン）

(4) 抗結核薬（結核）：イソニアジド

(5) その他

①トリアゾール系真菌剤（イトラコナゾール）

②抗ウィルス剤、抗 HIV 剤（リトナビル）

③免疫抑制剤（シクロスポリン）…………… 本剤の肝臓での薬物代謝酵素を抑制する作用によって、併用する薬剤の代謝が抑制される可能性があります。HRT と併用することによって、エストロゲンの作用が強くなる可能性があります。

(6) 骨粗鬆症薬

①イプリフラボン …………………………… 本来もつエストロゲン様作用のためエストロゲンの作用（帯下、不正出血経血量の変化など）が増強する可能性もあります。

②ラロキシフェン …………………………… 海外において、本剤と経口エストロゲン製剤を併用した閉経後女性で子宮内膜の厚さが増加したとの報告があります。

(7) ビタミンC（アスコルビン酸）

大量（1000mg/日）のビタミンＣと一緒に低用量ピルを服用すると中用量ピルと同じ作用になったという報告があり、エストロゲン作用を強める可能性があります。

３）エストロゲンの作用に影響する可能性のある薬剤

(1) 入眠薬

○バルビツール酸誘導体（バルビタール等）

(2) 抗てんかん薬

①カルバマゼピン

②フェニトイン

(3) 抗結核薬（結核）

○リファンピシン …………………………… 本剤の肝臓での薬物代謝酵素を誘導する作用によって、併用する薬剤の代謝が促進される可能性があります。HRT と併用することによって、エストロゲンの作用が弱くなる可能性があります。

(4) ステロイドホルモン

エファビレンツ（抗 HIV 薬）

セントジョーンズ・ワート含有食品（セイヨウオトギリソウ）

これらの薬品は薬物代謝酵素 CYP ３ Ａ ４を誘導し、エストロゲン代謝を促進し血中濃度を低下させる恐れがあります。

4）エストロゲンの作用が変化する可能性のある薬剤

○高脂血症薬（脂質異常症）

(1) クロフィブラート

(2) フェノフィブラート

(3) ベザフィブラート ……… 薬物が血中で結合する血清アルブミンを併用薬剤と競合的に奪い合うために、併用薬剤の血中濃度や薬理作用を増強する可能性があります。

(4) シンバスタチン

(5) アトルバスタチン ……… CYP3A4 による代謝薬。そのため併用薬剤の代謝や薬理作用に影響を与える可能性があります。

その他、HRT そのものですが、黄体ホルモン剤はエストロゲンとの併用で血栓症を起こす可能性が高くなるので、HRT 全般の注意事項として周知しておく必要があります。

4．ＨＲＴ使用時の検査等

Q 10　HRT 開始時の検査、定期検診はどのようにしたら良いのですか？

HRTは副作用が少ないとはいえ、多くが40歳以降の女性に対して女性ホルモン剤を長期間投与するため、使用に先立って、女性ホルモンの標的臓器である子宮、乳房、卵巣の異常の有無を診察（子宮がん細胞診を含む）、超音波検査などで検索するばかりでなく、投与するホルモン剤の代謝・排泄に関与する肝臓や、腎臓機能のチェックの他、脂質、血圧、体重測定などを必須項目として検査しておきます。

また、血液検査は、その後定期的（6ヵ月毎）に行い、子宮がん検診は1年毎に受けるように指導しましょう。

なお、乳房については、日頃から自己検診も有用であることを伝え、出来れば人間ドックや職場の健康診査なども利用して、毎年マンモグラフィー検査（触診、超音波検査のみでは不十分）を受けるように指導することが大切です。

５．ＨＲＴの種類と使用法

Q 11　最も適切な黄体ホルモン剤の種類、投与量、投与方法を教えてください？

黄体ホルモン剤は、子宮を有する場合のHRTにおいて子宮内膜保護（子宮体がんの発生予防）の目的でエストロゲン剤に併用します。黄体ホルモン剤は、一般に酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）の使用が多いようです。併用のデメリットとして、静脈血栓症や冠動脈疾患、乳がんの発生頻度を高める、脂質代謝に悪影響を及ぼす、抑うつ症状を誘発する、記憶力を低下させるなどの精神機能に影響する、という報告があります。至適投与量についてはまだ十分な検討が行われていないのが現状です。

黄体ホルモン剤の併用法は、4週間のエストロゲン剤に対して10日間以上の併用が好ましいことが知られていますが、黄体ホルモンの投与周期を3ヵ月に1回に少なくするなどの様々な方法もありますが、十分なデータはまだありません。主な投与方法には、4週間のエストロゲン使用の後半2週間に併用する周期的併用投与法と、エストロゲンと共に毎日服用し続ける持続的併用投与法があります。周期的併用投与法には、さらにエストロゲンに休薬期間を設ける間欠法と、休薬期間のない持続法があります。休薬により月経様の消退出血が生じます。一日の投与量は周期的投与法ではMPA 5～10mg、持続的投与法ではMPA 2.5mgが一般的です。

なお、HRTとしては、日本では保険適用外ではありますが、黄体ホルモン放出型子宮内避妊システム（IUS）挿入下では、エストロゲン単独療法が可能という報告もあります。IUSにより、子宮内膜への黄体ホルモンの局所作用によって強い子宮内膜の増殖抑制が起こるため、内膜が保護されるからです。

Q 12　HRT に用いられるエストロゲン製剤は何種類もあるのですか？

現在日本で使用されているエストロゲン製剤としては、内服剤ではプレマリン®（結合型エストロゲン：CEE）、ジュリナ錠®（エストラジオール/E2）、エストリール®（エストリオール/E3）、貼付剤ではエストラーナ®、ジェル剤ではディビゲル®、ル・エストロジェル®（すべてE2）があります。またエストリオール製剤には膣錠もあります。また、EP製剤として経口のウェールナラ®、経皮のメノエイド・コンビパッチ®も承認されました。

E_1、E_2、E_3の生物学的活性は$E_2>E_1>E_3$の順です。E_2は、内服剤では初回肝通過によりほとんどが失活してしまうので、貼布剤が開発されましたが、現在経口薬も開発され、最近発売されました。

プレマリンは古くから使われており、効果も副作用もよく知られていて使いやすい薬ですが、血栓症や脳梗塞などのリスクが高まるなどの報告があります。

貼付剤/ジェル剤などでは吸収に個人差が少なく、肝臓での初回通過効果がないため、凝固系やCRP系などの炎症性マーカーへの影響は少ないです。貼付剤では、貼る日の間隔を空

けたり薬剤を半分にすることで用量の調節が行いやすいのですが、皮膚のかぶれや汗によるはがれの問題があります。

エストリールは、エストロゲンとしての活性は弱いのでHot flashなどの血管運動神経症状の改善効果はあまり期待できませんが、子宮内膜や乳腺に対する作用は弱いため、不正出血や乳房緊満感などの副作用の発生が少なく、萎縮性腟炎には有効です。

また、以下のようなエストロゲン誘導体の注射薬やエストロゲン・アンドロゲン合剤が発売されていますが、HRTに使用することのエビデンスに乏しく、血中エストロゲン濃度を一定に保つことができないことなどが報告されています。そのため、ルーチンのHRT用製剤としては積極的に推奨できないことを付記いたします（製品名：オバホルモンデポー、エストルモンデポー、プロギノンデポー、ペラニンデポー、ボセルモンデポー、エンジンデポー、プリモジアンデポー、ダイホルモンデポー）。

Q 13　HRTは医師によって処方の仕方が違いますか？

HRTの処方は、改善したい主な症状の内容や年齢、合併症の有無、継続期間などの医学的な要素によって決まりますが、同じ症状に対しても処方の仕方は何通りかあり、また処方する医師個人の考え方によっても違いはあります。しかし、HRTは患者個人の希望やライフスタイルにあったものでなければ続けられませんから、よく相談の上で患者自身にあった方法を選ぶのが良いと思います。

Q 14　HRTで用いるエストロゲン製剤は、年齢によって使用量は異なるのですか？

HRTで用いるエストロゲンの量は、年齢や継続年数に応じて漸減していくのが一般的です。閉経周辺期でエストロゲンの急激な低下によって引き起こされる多彩な症状に対しては、CEE 0.625mg/日または1.25mg/日、あるいは貼布薬を用います。エストラジオール製剤の内服（ジュリナ錠0.5mg/日）も有効です。

閉経からある程度時間が経つと、腟や子宮の萎縮が進み、エストロゲン量が多いと腟の腫脹感や帯下の増量、乳房緊満感が出現する場合があり、CEEでは半量に（あるいは隔日投与）します。また腟の萎縮に伴う局所症状に対してはエストリオール製剤1mg/日内服、または腟錠が有効です。

より高齢では、エストリオール製剤をさらに減量したり、長い休薬期間を設けたりします。最近では、“低用量HRT”による効果が通常量と大きくは変わらないことも示され、年齢に関わらずより少ない量での処方が推奨されます。

Q 15　よく薬を飲み忘れるのですが、それでもホルモン補充療法はできますか？

飲み忘れの少ない、その人にあったやり方を選べば、ホルモン補充療法は可能です。なるべくスケジュール通りに服用するのが望ましいので、開始して飲み忘れが目立つようなら、よく相談し、より飲みやすいスケジュールに変更するのがよいと思います。

毎日の内服の方が習慣になって飲み忘れがない場合もあれば、できる限り内服薬が少ないように隔日投与などの方がよい場合もあり、患者個人にあった処方の工夫が必要です。

エストロゲン製剤については内服の他に貼布剤やジェル剤などがあり、日程や量の調節が可能です。

６．他疾患との関連

Q 16　疲れやすく、うつ状態や強い頭痛がよくみられますが、内科、脳神経外科や精神科などを受診しないで、最初にHRTを始めても良いでしょうか？

更年期障害はこの時期に起きる他の疾患を除外した後に診断が成り立ちます。更年期症状として、疲れやすい、気分がはれない、やる気がでない、頭痛などの症状が出ることはよくありますが、同時にこの時期は甲状腺疾患、高血圧、糖尿病、うつ病などの好発時期でもあり、これらの疾患との鑑別が重要です。一般的血液・尿検査、内分泌検査、不定愁訴の評価などを実施し、器質的疾患や他科疾患を除外し、更年期障害の診断をつけてからHRTを始めることが原則です。

また更年期障害は「更年期に現れる多種多様の症候群で、器質的変化に相応しない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をいう」と定義されており、エストロゲンの低下という身体的要因による自律神経失調症状と心理社会的要因による精神症状とが相互に影響を及ぼしあっている病態です。

除外診断を行った後、治療としてHRTを行う場合にも、奏功しない時は向精神薬や漢方薬、家族関係などの環境調整をするなどの柔軟な対応が求められます。

Q 17　HRTは、皮膚のはり、つやに良いと聞きますが本当でしょうか？

皮膚のはり、つやに効果があることが知られています。

表皮の下にある真皮は線維芽細胞とコラーゲンやエラスチン、糖タンパクなどからできています。コラーゲンは３本鎖の構造をもった線維で真皮の大部分を占めています。エラスチンはそのコラーゲンの間に網の目のように張りめぐらされていて、真皮の下になるほどその線維束は太くなり、真皮を非常に強い弾性のある構造体にしています。これらの間にあるヒ

アルロン酸の結合した糖タンパクは、水を含むことができ、皮膚にみずみずしさを与え、エラスチンネットワークとともに皮膚にはりのある弾力性を与えています。

加齢により皮膚が乾燥しやすくなるとともに、はり、つやがなくなってくるのは、皮膚コラーゲンの減少とそれに伴い皮膚が薄くなることによるものと考えられています。HRT を行うことにより、コラーゲン量が増えたとの報告もあり、エストロゲンとの関係が示唆されています。

女性にとって肌の状態は気にかかるところであり、トータルヘルスケアの一環として受けとめることも大切でしょう。

7．その他

Q 18　OC を飲んでいますが、更年期になっても続けてよいのでしょうか？

避妊薬としてのOCをいつまで飲むかということですが、排卵があり妊娠の可能性がある閉経まではOC、閉経後はHRTといわれています。更年期から閉経期になると卵巣機能の衰えによって、排卵の停止に続いてエストロゲンの分泌低下が起こり、更年期障害という不快な症状が出てきます。

閉経期前には時々散発性に排卵がありますので、予期しない妊娠を避けるためにはOCは有効です。またこの時期は無排卵周期が多く、黄体ホルモンが分泌されないため子宮内膜肥厚を起こし、不正出血が続くことがあります。この場合、OCを飲むと子宮内膜の増殖を抑えることができます。しかし閉経後の女性はかなり事情が異なります。排卵を抑制して避妊をする必要がありません。また規則的に消退出血を起こす必要もないので、副作用を抑えるためにも、ホルモン量がより少なく、より天然型に近いホルモンを用いるHRTが適切です。

結合型エストロゲンは、OCに使われているエチニルエストラジオールの200分の1の生物活性しかないとされていますので、HRTに通常使用される結合型エストロゲンの一日量は、OC（エチニルエストラジオール30μg）の6分の1にしかならないのです。したがって、排卵があり妊娠の可能性がある閉経まではOC、閉経後はHRTと指導するとよいでしょう。

Q 19　ホルモン剤と漢方薬、サプリメントには、どんな違いがありますか？

更年期障害に対する治療法として現在利用できるものは、HRT、漢方療法、向精神薬、各種心理療法などがあります。それぞれの治療法には長所と短所があり、効果についても偏りがあるため、その使い分けが重要なポイントになります。

のぼせ・ほてり・発汗などの更年期症状に対してHRTは有効な治療方法ですが、血栓・塞栓症の急性期や乳がん・最近の子宮体がんの既往がある人など、使えない場合もあります。また閉経に伴って出現する不定愁訴には、急激な内分泌変動によるものだけではなく、身体

的症状に発展しやすい心理社会的要因も加わるため、HRTのみでは効果が不十分な場合もあります。このような時に「心身一如」として人をとらえる漢方療法は理にかなっており、虚実や気血水などの「証」を考慮した上で方剤を選択すれば、漢方薬は有効な治療薬です。

サプリメントは栄養補助食品（内容においては薬品と同様のものもある）と呼ばれ、患者がインターネットなどで容易に情報を得たり、入手したりできます。一方、偏った知識や宣伝に振り回される場合もありますので、正確な医療情報を解説し、患者の理解を助ける必要があります。

更年期障害に使われているサプリメントには大豆イソフラボン、ブラックコホッシュ、月見草、ムラサキツメクサ、貞操木、朝鮮人参、当帰、ビタミンE、ロイヤルゼリーなどがありますが、この中で大豆イソフラボンは更年期ののぼせに効果があるという報告があります。

Q 20 更年期の治療としてHRTの他にどんな方法がありますか？

1）漢方療法

漢方における治療薬の決定は、「虚実」の区別と「気血水」異常を判別し、処方薬の絞り込みをある程度を行います。病態の絞り込みが困難なときは、更年期障害に最も使われる３大婦人薬の当帰芍薬散（虚証）、加味逍遙散（中間証～虚証）、桂枝茯苓丸（中間証～実証）のいずれかを選択することになります。

添付書による更年期障害での適応は14品目で、前記のほかに温経湯、桃核承気湯、八味地黄丸、温清飲、通導散、五積散、四物湯、三黄瀉心湯、柴胡桂枝乾姜湯、大黄牡丹皮湯、当帰芍薬散加附子があります。

2）サプリメント

多くのサプリメントが市中に出回っていますが、実際臨床に応用するには確固たるエビデンスと安全性が確保されてからの使用が必要です。

A）大豆イソフラボン

HRTの代替療法としてもっとも一般的に使用されています。植物性エストロゲンとしての大豆イソフラボンにはゲニステイン（genistein）とダイゼイン（daidzein）などがあり、大豆イソフラボンはhot flashの頻度を40％減らすことが報告されています。大豆製品に限らず植物性エストロゲンを有する製品は、乳がんや子宮体がん患者は使用しないことが望ましいとされています。

厚生労働省は平成18年5月に大豆イソフラボンの1日の摂取上限量を大豆イソフラボンアグリコン換算で70～75mgと定めていますので、摂取量については留意が必要です。

B）ブラックコホッシュ

米国で人気の高いサプリメントです。古くから月経不順、無月経、更年期障害の治療に用いられてきました。更年期障害に有効であるとする報告もありますが、最近行われた大規模臨床試験では無効であるとされています。

C）レッドクローバー

レッドクローバーには、大豆には含まれていない２成分（バイオカニンA、フォルモノネチン）のイソフラボンが含まれており、選択的エストロゲン調節物質と呼ばれ、のぼせやイライラなどの更年期症状を緩和します。

D）ロイヤルゼリー

ロイヤルゼリーには、自律神経の中枢である間脳の老化を防止する作用があります。ロイヤルゼリーの成分中に発見された糖タンパクは、動悸、息切れ、不整脈、心臓神経症、更年期障害などの予防に良いとされているほか、三大栄養素であるタンパク質、糖質、脂質をはじめ、各種ビタミン、ミネラルもバランス良く含まれています。

3）アロマセラピー

アロマセラピーとは、アロマ〈芳香〉、セラピー〈療法〉という意味です。植物から抽出される天然の芳香成分である精油（エッセンシャルオイル）を用いて、心と身体のバランスを整え、人間本来の自然治癒力や抵抗力を高めるものです。嗅覚は脳を直接刺激し、ホルモンバランスや免疫力に影響を与えますので、更年期障害にも有効です。

Q 21 月経前の不快症状が強いのですが、HRT は有効でしょうか？

月経前の身体的、精神的症状などを引き起こす月経前症候群の原因は卵巣ホルモン、水分貯留、糖質代謝異常、プロスタグランジン代謝異常、ビタミンB6不足、アレルギー、神経伝達物質の関与など、いろいろといわれており、発生機序がいまだ解明されていないため確立された治療法はありません。現時点では、症状の種類と程度に応じ、薬物療法や非薬物療法など様々な方法が用いられています。薬物療法としては対症療法、ホルモン療法、向精神薬、漢方薬などがあります。

月経周期を調節し、ホルモンの周期性変化をなくすホルモン治療は従来から行われており、有効なことがあります。排卵を抑制するために、HRTではなくOCを使います。したがって、月経前症候群に対してHRTを使うことはほとんどありません。また最近ではGnRHアナログ製剤やダナゾールが使われる場合があります。この2種の薬剤は、長期投与になるとエストロゲン欠乏症状や肝機能障害を起こすことがあるので注意が必要です。

参考：簡易更年期指数回答用紙

No.＿＿＿＿

年　　月　　日　　　　カルテ番号

氏名：　　　　　　　　　　　年齢　　　歳

次の質問を読んで、現在のあなたの状態にあてはまる所に、〇印をつけてください。

症状	症状の程度（点数）			
	強	中	弱	無
1）顔がほてる	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）息切れ、動悸がする	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、すぐイライラする	12	8	4	0
7）くよくよしたり、ゆううつになる	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）肩凝り、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0
合計点				

簡略更年期指数回答結果

合計点の評価法

0～25点	上手に更年期を過ごしています。これまでの生活態度を続けていいでしょう。
26～50点	食事、運動などに注意をはらい、生活様式等にも無理をしないようにしましょう。
51～65点	医師の診察を受け、生活指導、カウンセリング、薬物療法を受けた方がいいでしょう。
66～80点	長期間（半年以上）の計画的な治療が必要でしょう。
81～100点	各科の精密検査を受け、更年期障害のみである場合は、専門医での長期の計画的な対応が必要でしょう。

（小山嵩夫：日本医師会雑誌109. 259. 1993より改変）

あとがき

このたび「産婦人科医のためのホルモン補充療法（HRT）Q&A」を発刊させて頂く運びとなりました。この冊子は、HRTに関する様々な疑問点を女性保健委員会のメンバーから募り、現時点で可能な限り日常の診療で役に立てていただけるように作成されました。2009年には、日本産婦人科学会と日本更年期医学会による「ホルモン補充療法ガイドライン」も出る予定であると思いますが、HRTがより身近なものとなるよう本冊子も同様にご活用ください。

我々産婦人科医は、女性の健康を一生にわたり支えていく立場にあり、女性のヘルスケアを積極的に行う役割を与えられています。エストロゲン欠乏による疾病を治療し、女性のQOLを高めるために、この冊子を日常の診療でお役立ていただければ幸いです。

女性保健委員会 更年期小委員会
委員長　野　崎　雅　裕

社団法人　日本産婦人科医会

平成19-20年度

女性保健委員会		女性保健部会	
委員長	古賀詔子 ※	副会長	竹村秀雄
副委員長	野崎雅裕 ※	常務理事	安達知子
委　員	大田尚司 ※	〃	鈴木光明
〃	北村邦夫	理　事	東條龍太郎
〃	椎名香織 ※	〃	成田　収
〃	進士雄二	幹　事	山田榮子
〃	野口まゆみ ※	〃	土居大祐 ※
〃	松本隆史 ※	〃	前村俊満
〃	山本　宝 ※		

※：更年期小委員会