## 周閉経期ならびに閉経後における内分泌とホルモン補充療法

安井 敏之1, 松井寿美佳2, 毛山 薫2, 谷 杏奈2, 加藤 剛志2, 苛原 稔2

- 1) 徳島大学大学院生殖補助医療学分野
- 2) 徳島大学大学院産科婦人科学分野

#### 周閉経期における内分泌・代謝

#### 1. 周閉経期を再考する

周閉経期に入ると、エストロゲンをはじめとする内分 泌学的変化が起こり、月経異常がみられる。それまで規則的にみられた月経は頻発月経となり、やがて稀発月経となる。月経がみられてから1年経過しても月経が発来しない場合、閉経と定義される。閉経年齢は人種によって少しずつ異なるが、看護師を対象とした Japan Nurses' Health Study の結果によると、本邦女性における閉経年齢は中央値で52.1歳である[1]。また、本邦女性において閉経年齢を早める要因として、喫煙や子宮内膜症と関連した不妊の既往が明らかになった[2]。さらに、47歳までに閉経した女性では、77歳の時点で死亡率、骨粗鬆症のリスク、骨折率が高いことも報告されている[3]。閉経年齢が早まることは一生におけるエストロゲンの曝露期間が短いことにつながり、将来の心血管系疾患や骨粗鬆症が早期に発症する可能性が考えられる。

周閉経期におけるエストロゲンは直線的に減少するのではなく、巧みなフィードバック機構によって増減を繰り返しながら減少する。その変化は個人によって異なることから、周閉経期を「年齢」よりも「月経状態とホルモンレベル」から捉えた方がより適切であると考え、周閉経期を細分化した STRAW (stages of reproductive aging proposed by workshops) 分類が提唱され、現在では10の時期に細分化されている [4]. 代謝系や免疫系の変化は、エストロゲンが完全に低下した閉経後よりも不規則なエストロゲン状態にある段階で生じていることが考えられ、周閉経期における変化の違いが閉経後にみられる疾患の発症に関与する可能性もでてきた。したがって、エストロゲンの存在および非存在として閉経前および閉経後で検討されてきた内容について周閉経期を

連絡先:安井敏之, 徳島大学大学院保健科学部門生殖補助医

療学分野

〒770-8503 徳島市蔵本町 3 丁目18-15

TEL: 088-033-9023 FAX: 088-631-2630

E-mail: tosyasui@tokushima-u.ac.jp

細分化して再考することが必要である.

私たちは、STRAW 分類をもとに周閉経期を細分化し、周閉経期を8つの群(A:月経が規則的かつ FSH が正常の群、B:月経は規則的であるが FSH が増加している群、C:頻発月経から不規則月経となり FSH が増加している群:early menopausal transition, D:稀発月経となり FSH が増加している群:late menopausal transition, E:閉経後1年未満、F:閉経後1年以上5年未満、G:閉経後5年以上)に分け、内分泌や代謝における動態を検討した.

#### 1) エストロゲンの変化

エストラジオールは、月経が不規則な段階で一過性に 増加しその後減少するパターンを示した(図1)[5].

#### 2) テストステロンの変化

テストステロンは減少するものの,エストラジオールのように急激な変化を示さず,徐々に低下した[5].

#### 3) T/E の変化

テストステロンとエストラジオールの比(T/E)は徐々に増加し、閉経後は閉経前に比べて高値を示した[5].

## 4) DHEA-S の変化

Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) は徐々に低下するが、不規則月経の段階で一過性に増加がみられた(図 2). Crawford らも、late perimenopause および early postmenopause において一過性に増加することを報告している [6].

#### 5) 抗ミュラー管ホルモンの変化

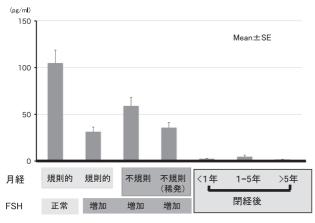
抗ミュラー管ホルモン(AMH)は閉経の5年前に感度未満になり、インヒビンBは閉経の4年前に感度未満となることが報告されている[7]. 私たちの検討では、AMHは不規則月経の段階で56.5%が感度未満となり、稀発月経になると89.1%が感度未満であった(図3).

#### 6) 脂質代謝の変化

総コレステロール,中性脂肪,LDL-コレステロールは不規則月経の段階で有意に増加していた.

#### 7) 骨代謝の変化

骨吸収マーカーである尿中 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTx) は early menopausal transition, 酒



(Yasui T et al., J Med Invest, 2012)

図 1 周閉経期におけるエストラジオール濃度の変化 (Yasui T et al., J Med Invest, 2012)

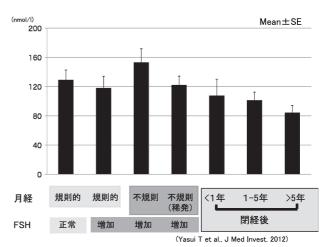


図 2 周閉経期における DHEA-S の変化 (Yasui T et al., J Med Invest, 2012)

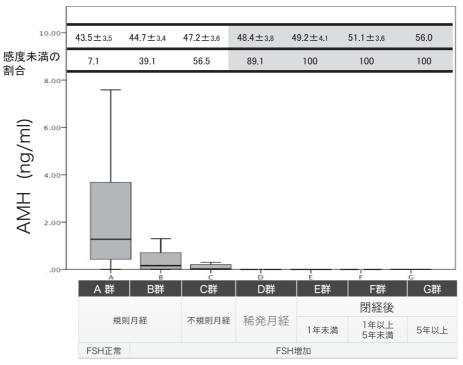


図3 周閉経期における抗ミュラー管ホルモンの変化

石酸抵抗性酸性ホスファターゼ(TRACP-5b)は late menopausal transition から増加し、骨形成マーカーである骨型アルカリフォスファターゼ(BAP) は閉経後になってから増加した。なお、骨質のマーカーとされている非カルボキシル化オステオカルシン(ucOC) は、late menopausal transition から増加した。

#### 8) アディポネクチンの変化

脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは、図4のように閉経移行期にかけて低下し、その後増加するU字型の変化を示した[8].

#### 9) サイトカインの変化

動脈硬化の初期段階に関与するサイトカインのうち, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は稀発月経で増加し、IL-8は閉経後早期に増加した(図5)[9].

以上のように、代謝系や免疫系はエストロゲンが完全に低下してから変化がみられるわけではなく、エストロゲンが減少し FSH が増加し始めている時期から変化し始めるものも存在する.

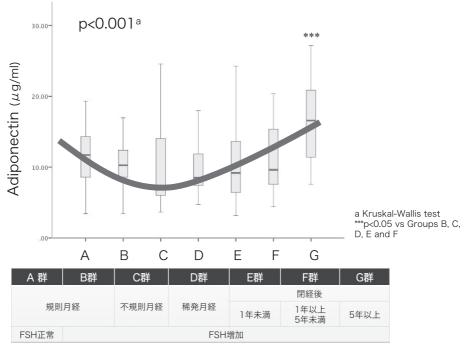
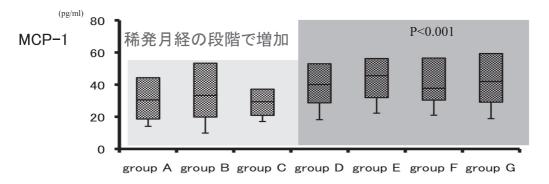
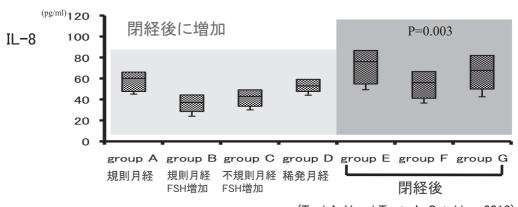


図 4 周閉経期のアディポネクチンの変化 (Matsui S, Yasui T et al., Maturitas, 2013)





(Tani A, Yasui T, et al., Cytokine, 2013)

図5 周閉経期における MCP-1および IL-8の動態 (Tani A, Yasui T, et al., Cytokine, 2013)

# 2. 周閉経期に変化するサイトカインは症状とも関係する

前述したように、周閉経期に変化する IL-8は動脈硬 化の発症に関与することが推測されるが、更年期障害で あるホットフラッシュの発現とも関係する. ホットフ ラッシュがみられる部位では血管の拡張がみられ、血管 拡張にはIL-8, IL-6, TNF-αといったサイトカインの 関与が考えられている. ホットフラッシュの程度を FDA の基準により, mild, moderate, severe に分類し, 17種 類のサイトカインならびにケモカインの血中濃度との関 係を検討した. その結果, severe なホットフラッシュ を有する周閉経期女性ならびに両側卵巣摘出後女性は、 ホットフラッシュがみられない女性に比べてIL-8の値 が有意に高かった[10]. ヒトのIL-8は、ラットにおけ る cytokine induced neutrophil chemoattractant (CINC) に相当することから、ラットにおいてその産生部位や作 用について検討した. 両側卵巣摘出術後のラット脳室内 に LH-RH を投与すると30分後に皮膚温の上昇(ホット フラッシュ) がみられ、1時間後に視床下部において CINC mRNA の増加が、2時間後に血中 CINC の増加 がみられた. CINC の産生部位を in situ hybridization により検討すると、視床下部の paraventricular area で あることが明らかとなった [11]. また, CINC を投与 すると皮膚温は低下し、深部体温は上昇したことから、 CINC には深部体温を上昇させ皮膚温を下げようとする 働き、すなわちホットフラッシュを抑えようとする作用 が存在すること推察された [11]. CINC および IL-8は 本来、白血球の血管内皮細胞への接着の増加や好中球機 能の活性化を有しているが、ホットフラッシュに対応す る因子の可能性もでてきた. ホットフラッシュに対する 治療として、エストロゲンは有効である。エストロゲン によるサイトカインの変化を検討すると、エストロゲン の経皮投与によって IL-8は有意に減少した[12]. また, 加味逍遥散や桂枝茯苓丸といった更年期障害に用いられ る漢方製剤は、ホットフラッシュに効果がみられた群に おいて IL-8を有意に低下させた [13].

IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ といったサイトカインは、うつや不安と関連することが報告され [14-16]、更年期障害としてうつや不安がみられる女性では血中 IL-6が高いことが報告されている [17]. 周閉経期女性にみられる更年期障害としての精神神経症状を Greene's score を用いて評価し、サイトカインとの関連を検討すると、不安や抑うつなどの症状を有する女性では IL-6、IL-8、IL-10の値が有意に高かった [18]. IL-6は単球、Tリンパ球、血管内皮細胞、脂肪細胞などから産生されるサイト

カインであるが、視床下部一下垂体一副腎系の強力な活性化因子であり、副腎でも産生されることが報告されている。また、精神神経症状に対する治療として用いられる選択的セロトニン再取り込み阻害剤(SSRI)や加味逍遥散はIL-6を有意に低下させた[19]。さらに、経皮エストロゲン、桂枝茯苓丸、SSRI は症状に対して有効であるとともにMCP-1の抑制効果も有しており[12, 13, 19]、症状の改善とともに動脈硬化への進展を阻止する作用も有している。

#### 3. ホットフラッシュと症状との間に関連がみられる

周閉経期になるとエストロゲンの急激な減少によって 更年期障害がみられ、エストロゲンの持続的欠乏状態は 泌尿生殖器の萎縮症状、骨粗鬆症や心血管系疾患などの 疾病の発生にも影響する.最近、中等度から重症のホットフラッシュを有する女性では、症状のない女性に比べ て血管内皮機能の指標である flow-mediated diameter が 有意に低いことが報告された[20].また、ホットフラッシュが2週間に6日以上みられる女性では、症状がない 女性に比べてインスリン抵抗性の指標である HOMA 指 数が高いことも報告された[21].さらに、ホットフラッシュの程度が強い女性では骨密度の減少が大きいことも 示されている[22].したがって、更年期障害を放置せ ず治療することは、それ以降に発生する疾患の発生を防 ぐことができる可能性が考えられる.

#### ホルモン補充療法の現状

更年期障害ならびにエストロゲン欠乏に伴う骨粗鬆症や動脈硬化などの疾患に対する治療ならびに予防を目的として、ホルモン補充療法(HRT)が行われる。現在、本邦で用いられているホルモン製剤を図6に示したが、どのように使い分けるかがポイントである。国際閉経学会(IMS)や北米閉経学会(NAMS)はPosition statementやRecommendationのなかでレジュメについてのポイントを述べており[23、24]、本邦では「ホルモン補充療法ガイドライン」のなかで「薬剤の特徴を十分理解したうえで、患者の年齢や合併症の有無、HRTの目的を考慮して投与薬剤、投与量、投与方法を決める」と記載されている[25]、投与する対象女性の特徴を把握し、それに基づいて表1に示したレジュメを決定する.

#### 1. エストロゲン製剤の種類

エストロゲン製剤には、経口製剤として結合型エストロゲン (CEE)、エストリオール、エストラジオール (E

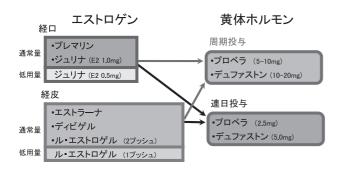




図 6 本邦で用いられているホルモン製剤

表1 ホルモン補充療法におけるレジュメのポイント

| 1 | エストロゲンの種類     | 結合型エストロゲン      |
|---|---------------|----------------|
|   |               | エストラジオール       |
| 2 | エストロゲンの投与量    | 低用量            |
|   |               | 通常量            |
| 3 | エストロゲンの投与経路   | 経口             |
|   |               | 経皮             |
| 4 | エストロゲン・黄体ホルモン | 周期投与           |
|   | の投与方法         | 持続投与           |
| 5 | 黄体ホルモンの種類     | 酢酸メドロキシプロゲステロン |
|   |               | ジドロゲステロン       |
|   |               | レボノルゲストレル      |
|   |               | 酢酸ノルエチステロン     |
|   |               |                |

2) 製剤が、経皮製剤としてパッチ製剤、ゲル製剤がある。同じエストロゲン製剤であっても種類、投与経路、投与量によって作用の強弱が異なる。

## 1) 結合型エストロゲン(CEE)製剤

CEE 製剤であるプレマリン®は、妊馬尿より抽出、精製して得られた製剤であり、estrone、equilin、equileninなど約10種類のエストロゲン様物質の合剤で、1錠0.625 mg の経口製剤である。純粋な E2製剤ではないため、内服中の E2濃度は通常用いられている測定系では他のエストロゲン様物質とクロスするために高めの値になる [26].

#### 2) エストリオール製剤

生物活性が比較的弱いエストロゲン製剤であり、子宮 内膜に対する作用は弱く、萎縮性腟炎や老人性骨粗鬆症 などの治療目的で用いる.

#### 3) エストラジオール(E2) 製剤

#### ①経口 E2製剤

経口 E2製剤であるジュリナ®は1錠に0.5mg の E2が含まれ、血中 E2濃度は約24pg/ml である [27]. E2製剤と CEE は同じ経口エストロゲン製剤であるが、エストロゲン活性は同じではない、いずれも肝臓で代謝を受け、

脂質代謝や血管炎症マーカーに影響するが、E2製剤の 方が CEE に比べて影響が少ない [28, 29]. 中性脂肪が 高い症例や body mass index (BMI) が25を超えており 経口製剤を用いる場合には、E2製剤が望ましい。また、 胆石症を合併している症例は慎重投与にあたるが、CEE よりも E2製剤の方が望ましい [30].

#### ②経皮 E2製剤

パッチ製剤であるエストラーナ®には E2が0.72mg 含有され、放出量は約50 $\mu$ g である。ゲル製剤であるル・エストロジェル®は1プッシュで0.54mg、2プッシュで1.08mg、ディビゲル®は1包(1.0g)に1.0mg の E2が含有されている。ル・エストロジェル®の1プッシュは低用量として用いることができ、更年期障害に効果があるが[31]、1プッシュでの骨や脂質代謝、血管炎症マーカーなどへの影響について明確なエビデンスは確立されていない。

#### 2. エストロゲンの投与量

少ない用量でも骨密度の増加に効果があることから「lower-dose HRT」が考えられるようになった。低用量HRT は血管運動神経症状の改善にも効果がみられ、性器出血を始めとする副作用を減らすことができ、長期的な治療として有利である。経口、経皮いずれも低用量でほてりの改善や骨密度増加に効果がみられ [32–34]、性器出血や乳房痛といった副作用が少ない。世界的に IMSおよび NAMS は、CEE は $0.3\sim0.45$ mg、経口 E2は $0.5\sim1.0$ mg、E2パッチ製剤は $25\sim37.5\mu$ g(放出量)、ゲル製剤は $0.5\sim1.0$ mgを推奨投与量としている [35、36]。本邦では低用量 CEE(0.3mg)や低用量経皮パッチは発売されていないが、経口 E2には0.5mg が存在し、経皮ゲルも製剤によっては低用量が可能であり、副作用の頻度も低い [27、31、37、38]。

#### 1) CEE

低用量 CEE (0.31mg) は、ほてりに有効であり [39]、骨密度増加効果もみられる [40]. また、中性脂肪や高感度 CRP の増加はみられず [41,42]、脳卒中や静脈血栓塞栓症のリスクを上昇させない [43,44]. 通常量 (0.625mg) になると、中性脂肪の増加がみられ、LDLを小粒子化させ酸化されやすくなること、高感度 CRP の増加もみられることから注意が必要である [41,45]. さらに用量が多くなると、静脈血栓塞栓症のリスクは高くなる [43].

#### 2) E2製剤

0.5mgでほてりや腟乾燥感に効果がみられ[27],腰椎骨密度の増加がみられるが[37],乳房の不快感は少

ない [37]. また脂質代謝には有意な変化を及ぼさない [38]. 1.0mg でも中性脂肪や高感度 CRP に有意な変化 はみられず [33], LDL-C が低下することが報告されているが [38], 乳房不快感や乳房痛などがみられる [37]. 2.0mg になると, LDL-C の有意な低下や HDL-C の有意な増加を認めるが, 中性脂肪や高感度 CRP の増加もみられる [46, 47].

したがって、更年期障害の程度が強い場合は通常量を考え、症状が改善し、骨粗鬆症の治療や予防を考える場合は漸減し、低用量を考える。HRTの目的が更年期障害よりも骨粗鬆症の治療ならびに予防の場合は、低用量を考える。早発閉経の場合は通常量を考え、年齢が60歳を越える場合は低用量を考える。

#### 3. エストロゲンの投与経路

投与経路で分類すると経口と経皮に分けられ、経皮投与では肝臓における初回通過効果がない。そのため、経皮投与では中性脂肪や血管炎症マーカーへの影響が少なく、静脈血栓塞栓症のリスクを有意に高めず[48, 49]、脳卒中のリスクも上昇させない [50]. 中性脂肪が高い症例や BMI が25を超えているような場合、生活習慣病に関連した合併症を有する女性には経皮製剤が望ましい。

## 4. エストロゲンと黄体ホルモンの投与方法

投与方法は、周期投与法と持続投与法とに大別される. 周閉経期あるいは閉経後まもない時期で、定期的に出血があることに抵抗感がなければ周期投与法を、閉経後で定期的に出血があることに抵抗感がある場合には持続投与法を行う [51]. エストロゲンとともに少量の黄体ホルモンを併用する持続投与法では子宮内膜の萎縮をきたし、出血がみられなくなる. 女性の生理的状態を考慮すると周期投与法は理想的と考えられるが、閉経後に再度出現する性器出血を考慮しておく必要がある. 持続投与法は、周期投与法に比べて子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生が少ないことが報告されているが [52,53], 心筋梗塞発生のリスクは持続投与法に多いことも報告されており [54], 投与方法の選択も重要な課題である.

#### 5. 併用する黄体ホルモン製剤の種類と特徴

エストロゲンは、心血管系疾患におけるサロゲートマーカー (インスリン感受性、空腹時血糖、血圧、脂質代謝、血管拡張因子 NO など) に対して基本的によい効果を有している。しかし、黄体ホルモンはエストロゲンによる効果をさまざまな方向へ修飾する。特にアンド

ロゲン作用を有する黄体ホルモンは、これらのエストロゲンの作用に拮抗する [55]. 抑うつ気分についてもエストロゲンにより中等度以上の改善効果が認められるが、黄体ホルモンはその効果を減弱させる [56]. また、乳癌の長期的な影響についても、エストロゲン単独では乳癌の増加はみられないが、エストロゲンと黄体ホルモンの併用により乳癌の発生は増加する [57]. これらのことを考えると、エストロゲンを単独で用いることが望ましい. しかし、エストロゲンを単独で用いると、用いていない群に比べて2.31倍、8年以上の投与では8.22倍など、子宮内膜癌の発生が増加する [58]. したがって、子宮を有する女性に HRT を施行する場合、子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生を防ぐ目的で黄体ホルモン製剤の併用が必要である.

黄体ホルモン製剤は、自然のプロゲストーゲン(プロ ゲステロン)と合成プロゲストーゲンに分けられ、合成 プロゲストーゲンは、プレグナン系とエストラン系/ゴ ナン系に大別される. プレグナン系には酢酸メドロキシ プロゲステロン (MPA) が含まれ, エストラン系/ゴナ ン系にはノルエチステロン (NE) やレボノルゲストレ ル (LNG) が含まれる. これまで本邦では、MPA が主 に用いられてきたが、エストロゲンと黄体ホルモン製剤 の配合剤も発売され、ジドロゲステロン (DG) につい てのエビデンスも報告されており、 黄体ホルモン製剤に ついて再認識する必要がある. 望ましい黄体ホルモン製 剤とは、エストロゲンの良い効果を促進し、抗アンドロ ゲン作用および抗ミネラロコルチコイド作用を有するも のである [55] (表 2). 現在本邦で用いられている黄体 ホルモン製剤はこれらの作用を有しておらず [59]. 今 後これらの作用を有したホルモン製剤の導入が期待され

本邦で使用されている黄体ホルモン製剤についてその特徴を示す.

#### 1) 酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)

#### ①脂質·糖代謝

CEE による HDL-C の増加効果を弱め、MPA の用量が多くなるとその作用が強くなる [29]. LDL-C の減少にはほとんど影響を与えない、また、CEE と MPA (10 mg) の周期投与は、糖負荷による血糖値を有意に増加させ、糖代謝に影響を与える可能性がある [62].

#### ②子宫内膜

周期投与では5~10mgを10日間使用することによって子宮内膜増殖症の抑制効果がみられる. 持続投与では, 2.5mgと5mgで子宮内膜増殖症の抑制効果に有意差はなく. 脂質代謝に悪影響を及ぼさない量として2.5

|                        | Progesto-<br>genic | Anti-gona-<br>dotropic | Estrogenic | Androgenic | Anti-andro-<br>genic | Glucocorti-<br>coid | Anti-miner-<br>alocorticoid |
|------------------------|--------------------|------------------------|------------|------------|----------------------|---------------------|-----------------------------|
| プロゲステロン                | +                  | +                      | -          | -          | ±                    | +                   | +                           |
| ジドロゲステロン               | +                  | -                      | -          | -          | ±                    | -                   | ±                           |
| 17α-hydroxy 誘導体        |                    |                        |            |            |                      |                     |                             |
| 酢酸クロルマジノン              | +                  | +                      | -          | -          | +                    | +                   | -                           |
| 酢酸シプロテロン               | +                  | +                      | -          | -          | + +                  | +                   | -                           |
| MPA                    | +                  | +                      | -          | ±          | -                    | +                   | -                           |
| 19-Norprogesterone 誘導体 |                    |                        |            |            |                      |                     |                             |
| 酢酸ノメゲストロール             | +                  | +                      | -          | -          | ±                    | -                   | -                           |
| プロメゲストン                | +                  | +                      | -          | -          | -                    | -                   | -                           |
| スピロノラクトン誘導体            |                    |                        |            |            |                      |                     |                             |
| ドロスピレノン                | +                  | +                      | -          | -          | +                    | -                   | +                           |
| 19-Nortestosterone 誘導体 |                    |                        |            |            |                      |                     |                             |
| ノルエチステロン               | +                  | +                      | +          | +          | -                    | -                   | -                           |
| レボノルゲストレル              | +                  | +                      | -          | +          | -                    | -                   | -                           |
| デソゲストレル                | +                  | +                      | -          | +          | -                    | _                   | _                           |
| ゲストデン                  | +                  | +                      | -          | +          | -                    | +                   | +                           |
| ジェノゲスト                 | +                  | +                      | ±          | _          | +                    | _                   | _                           |

表 2 黄体ホルモンの生理学的活性 (Schindler AE, Maturitas, 2008)

mg が用いられる.

#### ③乳房

MPAの併用はマンモグラフィーでの乳腺濃度を増加させ、その増加に MPA の用量が関係する [60]. MPA による浸潤乳癌の相対危険度は、他のプロゲスチン製剤と同様である [61].

最近、MPAについては血栓症のリスクとの関係が指摘されている [49].

## 2) ジドロゲステロン (DG)

DG はプロゲステロンの立体異性体と考えられている. 周期投与では経口 E2 1mg に対して DG 10mg を14 日間, 持続投与では経口 E2 1mg に対して DG 5 mg が用いられることが多い [63].

#### ①脂質・糖代謝

エストロゲンによる HDL-C 増加や LDL-C 減少を妨げない [64]. 他の黄体ホルモン製剤に比べてインスリン抵抗性を改善し、糖負荷による血糖値にも影響しない [64]. 最近、DG は経皮 E2のよい効果を妨げないことが報告された [66].

#### ②子宮内膜

子宮内膜癌のリスクは、他の黄体ホルモン製剤と差がない [63].

## ③乳房

他のプロゲスチン製剤に比べて浸潤乳癌に対する影響は少ない [63, 65].

#### 3) 酢酸ノルエチステロン(NETA)

E2 (放出量 $50\mu g$ )、NETA (放出量 $140\mu g$ ) の経皮製剤であるメノエイドコンビパッチ<sup>®</sup>は、持続投与法として使用する。経皮でのNETA は、エストロゲンによるLDL-C の減少や中性脂肪の減少を妨げない [29]. 経皮E2/経皮NETA では子宮内膜増殖症の発現はみられず、経皮E2/MPA と比較して子宮内膜の厚さの変化に差はみられない [67].

## 4) レボノルゲストレル(LNG)

E2 (1.0mg) と LNG ( $40\mu g$ ) の経口配合剤であるウエールナラ®は、閉経後骨粗鬆症に適応があり、持続投与法として使用する。 LNG は E2の骨密度増加効果を妨げず、維持し[37]、総コレステロール、中性脂肪、HDL-C、血糖におけるエストロゲンの作用に影響しない。また、子宮内膜萎縮率は MPA と同等である [37].

本邦において、使用できるホルモン製剤の種類が豊富になってきたことは望ましいことであるが、これらのホルモンをどのように使い分けるかが今後のポイントである。最近では、黄体ホルモンの種類による影響が注目されており、今後の研究の課題である。ホルモン製剤の特性を熟知し、対象女性の背景をふまえたうえでホルモン製剤を使い分け、個人個人にあったレジュメを作り上げることが必要である。

## 引用文献

- Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, Lee JS, Suzuki S (2012) Factors associated with premature ovarian failure, early menopause and earlier onset of menopause in Japanese women. Maturitas 72, 249-255
- Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, Lee JS, Suzuki S (2011) Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. Maturitas 69, 279-283.
- Svejme O, Ahlborg HG, Nilsson JÅ, Karlsson MK (2012)
   Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women.BJOG 119, 810-816.
- Burger HG (2013) The stages of reproductive aging proposed by workshops held in 2001 and 2010 (STRAW and STRAW+10): a commentary. Climacteric 16, 5-7.
- Yasui T, Matsui S, Tani A, Kunimi K, Yamamoto S, Irahara M (2012) Androgen in postmenopausal women. J Med Invest 59, 12-27.
- Crawford S, Santoro N, Laughlin GA, Sowers MF, MaConnell D, Sutton-Tyrrell K, Weiss G, Vuga M, Randolph J, Lasley B (2009) Circulating dehydroepiandrosterone sulfate concentrations during the menopausal transition. J Clin Endocrinol Metab 94, 2945-2951.
- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF (2009) Anti-Mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. J Clin Endocrinol Metab 93, 3478-3483.
- Matsui S, Yasui T, Tani A, Kato T, Kunimi K, Uemura H, Kuwahara A, Matsuzaki T, Irahara M (2012) Association of circulating adiponectin with testosterone in women during the menopausal transition. Maturitas 73, 255-260.
- Tani A, Yasui T, Matsui S, Kato T, Kunimi K, Tsuchiya N, Yuzurihara M, Kase Y, Irahara M (2013) Different circulating levels of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 during the menopausal transition. Cytokine 62, 86-90.
- 10. Yasui T, Uemura H, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Kuwahara A, Matsuzaki T, Maegawa M, Tsuchiya N, Yuzurihara M, Takeda S, Irahara M (2006) Association of interleukin-8 with hot flashes in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women and bilateral oophorectomized women. J Clin Endocrinol Metab 91, 4805-4808.
- Noguchi M, Yuzurihara M, Kase Y, Yasui T, Irahara M (2008) Involvement of cytokine-induced neutrophil chemoattractant in hypothalamic thermoregulation of luteinizing hormone-releasing hormone. Endocrinology 149, 2899-2906.
- 12. Yasui T, Saijo A, Uemura H, Matsuzaki T, Tsuchiya N, Yuzurihara M, Kase Y, Irahara M(2009) Effects of oral and transdermal estrogen therapies on circulating cytokines and chemokines in postmenopausal women with hysterectomy. Eur J Endocrinol 161, 267-73.
- Yasui T, Matsui S, Yamamoto S, Uemura H, Tsuchiya N, Noguchi M, Yuzurihara M, Kase Y, Irahara M (2011) Effects of Japanese traditional medicines on circulating cy-

- tokine levels in women with hot flashes. Menopause 18, 85-92
- 14. Maes M, Meltzer HY, Bosmans E, Bergmans R, Vandoolaeghe E, Ranjan R, Desnyder R (1995) Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. J Affective Disorders 34, 301-309.
- 15. Alesci S, Martinez PE, Kelkar S, Ilias I, Ronsaville DS, Listwak SJ, Ayala AR, Licinio J, Gold HK, Kling MA, Chrousos GP, Gold PW (2005) Major depression is associated with significant diurnal elevation in plasma interleukin -6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab 90, 2522-2530.
- 16. Haack M, Hinze-Selch T, Fenzel T, Kraus T, Kühn M, Schuld A, Pollmächer T (1999) Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. J Psychi Res, 33, 407-418.
- Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M (2002) Elevated plasma interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor concentrations in menopausal women with and without depression. Int J Gynecol Obstet 79, 51-52.
- 18. Yasui T, Maegawa M, Tomita J, Miyatani Y, Yamada M, Uemura H, Ueno S, Numata S, Ohmori T, Tsuchiya N, Yuzurihara M, Takeda S, Irahara M (2007) Association of serum cytokine concentrations with psychological symptoms in midlife women. J Reprod Immunol 75, 56-62.
- Yasui T, Yamada M, Uemura H, Ueno S, Numata S, Ohmori T, Tsuchiya N, Noguchi M, Yuzurihara M, Kase Y, Irahara M (2009) Changes in circulating cytokine levels in midlife women with psychological symptoms with selective serotonin reuptake inhibitor and Japanese traditional medicine. Maturitas 62, 146-152.
- 20. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A, Papanikolaou O, Kaponis A, Katsouras C, Georgiou I, Chrousos GP, Michalis LK (2010) Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. J Clin Endocrinol Metab 95, 1199-1206.
- Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Sternfeld B, Joffe H, Gold EB, Selzer F, Matthews KA (2012) Vasomotor symptoms and insulin resistance in the study of women's health across the nation. J Clin Endocrinol Metab 97, 3487-94.
- 22. Gast GM, Grobbee DE, Pop VJM, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, Nilsson PM, van der Schouw YT (2009) Vasomotor symptoms are associated with a lower bone mineral density. Menopause 16, 231-238.
- Sturdee DW, Pines A(2011) Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 14, 302-320.
- Position statement (2012) The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause 19, 257-271.
- 25. 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会 (2012) 薬剤の種類と特徴は? 投与法,投与量はどうするのがよいか? ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版.日本産科婦人科学

- 会・日本女性医学学会編,66-74.
- Yasui T, Yamada M, Kinoshita H, Uemura H, Yoneda N, Irahara M, Aono T, Sunahara S, Mito Y, Kurimoto F, Hata K (1999) Combination of automatic HPLC-RIA method for determination of estrone and estradiol in serum. J Clin La Anal 13, 266-272.
- 27. Honjo H, Taketani Y (2009) Low-dose estradiol for climacteric symptoms in Japanese women: a randomized, controlled trial. Climacteric 12, 319-328.
- Stork S, von Schacky C, Angerer P (2007) The effect of 17β-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. Atherosclerosis 165, 301-307.
- Godsland IF (2001) Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein

   (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril 75, 898-915.
- 30. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G, Million Women Study Collaborators (2008) Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. BMJ 337, 1-9.
- Mizunuma H (2011) Clinical usefulness of a low-dose maintenance therapy with transdermal estradiol gel in Japanese women with estrogen deficiency symptoms. Climacteric 14, 581-589
- Lobo RA, Whitehead MI (2001) Is low-dose hormone replacement therapy for postmenopausal women efficacious and desirable? Climacteric 4, 110-119.
- Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP (1996) Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 88, 587-592.
- Evans SF, Davie WJ (1996) Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. Clin Endocrinol 44, 79-84.
- 35. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinkerton JA, Sturdee DW (2008) Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric 11, 108-213.
- 36. The Board of Trustees of The North American Menopause Society (2008) Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 15, 584-603.
- 37. Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, Honjo H, Gorai I, Itabashi A, Shiraki M (2010) Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. Climacteric 13, 72-83.
- Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, Aso T (2012) Effects of oral estradiol and leveonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet 285, 1647-1656.
- 39. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH (2001) Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 75, 1065-1079.

- Mizunuma H, Okano H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Tokizawa T, Honjo S, Ibuki Y (1997) Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy; a 2year prospective study. Maturitas 27, 69-76.
- Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T (2003) Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. Circulation 108, 808-813.
- 42. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T (2004) Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24, 571-576.
- Jick H, Derby JE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM (1996) Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 348, 981-983.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K (2008)
   Postmenopausal hormone therapy and stroke. Arch Intern Med 168, 861-866.
- 45. 若槻明彦 (2008) エストロゲンの種類と投与ルートによる作用・副作用の違い. Hormone Frontier in Gynecology 15, 209-214.
- 46. Villa P, Sagnella F, Perri C, Suriano R, Costantini B, Macrí F, Ricciardi L, Lanzone A (2008) Low- and standard-estrogen dosage in oral therapy: dose-dependent effects on insulin and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. Climacteric 11, 498-508.
- Eilertsen AL, Sandvik L, Steinsvik B, Sandset PM (2008)
   Differential impact of conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. J Thrombo Haemost 6, 928-934.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY(2008)
   Hormone replacement therapy and risk of venous throm-boembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ 336, 1227-1231.
- 49. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK (2012) Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. J Thrombo Haemost 10, 2277-2286.
- Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S (2010) Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ 340, c 2519-2525.
- Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C (2013) Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. Nat Rev Endocrinol 9, 216-227.
- 52. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H (2004) Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Review). Cochrane Database, 1-113.
- Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O (2009) Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol
  -progestin therapy. Obstet Gynecol 114, 1197-1204.
- 54. Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH,

- Agger C, Lidegaard  $\emptyset$  (2008) Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. Eur Heart J 29, 2660-2668.
- Nath A, Sitruk-Ware R(2009) Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. Climacteric 12, 96-101.
- Zweifel JE, O'Brien WH (1997) A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. Psychoneuroendocrinol 22, 189-212.
- 57. Chlebowski RT, Manson JE, Anderson GL, Cauley JA, Aragaki AK, Stefanick ML, Lane DS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, Chen C, Qi L, Yasmeen S, Newcomb PA, Prentice RL (2013) Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in the Women's Health Initiative Observational Study. J Natl Cancer Inst 105, 526-535.
- 58. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR (1992) Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 117, 1016-1037.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH (2008) Classification and pharmacology of progestins. Maturitas 61, 171-180.
- Topal NB, Ayhan S, Topal U, Bilgin T (2006) Effects of hormone replacement therapy regimens on mammographic breast density: The role of progestins. J Obstet Gynecol Res 32, 305-308.

- Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 362, 419-427.
- 62. Gelfand MM, Fugere P, Bissonnette F, Wiita B, Yang HM, Lorrain J, Ferenczy A (1997) Conjugated estrogens combined with sequential dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: effects on lipoproteins, glucose tolerance, endometrial histology and bleeding. Menopause 4, 10-18.
- Schneider C, Jick SS, Meier CR (2009) Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. Climacteric 12, 514-524.
- Mueck AO, Seeger H, Buhling KJ (2009) Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. Maturitas 65, S51 -60
- 65. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F (2008) Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat 107, 103-111.
- 66. Kuba VM, Teixeira MA, Meirelles RM, Assumpção CR, Costa OS (2013) Dydrogesterone does not reverse the cardiovascular benefits of percutaneous estradiol. Climacteric 16, 54-61.
- 67. 真田光博,水沼英樹(2008) 閉経後女性を対象とした新期 E 2/NETA 配合パッチ RPR106522と既存のホルモン補充療法 の更年期障害に対する有効性と安全性の比較(第Ⅲ相臨床 試験). 日更医誌 16,220-231.