

質問 この1年の間、どのくらいの頻度でお酒を飲みますか？

| 飲まない | 月に<br>1～3日 | 週に<br>1～2日 | 週に<br>3～4日 | 週に<br>5～6日 | ほぼ毎日 |
|------|------------|------------|------------|------------|------|
| 0    | 1          | 2          | 3          | 4          | 5    |

この1年の間、月に1日以上飲んでいると回答された方におうかがいします。

1回あたりに飲む量はどれくらいですか。種類ごとにお答えください。

| アルコール飲料の種類                   | 1回あたりに飲む量 |        |    |    |    |    |      |      |
|------------------------------|-----------|--------|----|----|----|----|------|------|
|                              | 飲まない      | 0.5本未満 | 1本 | 2本 | 3本 | 4本 | 5～6本 | 7本以上 |
| ビール(缶ビール1本:350mlを基準として)      | 飲まない      | 0.5本未満 | 1本 | 2本 | 3本 | 4本 | 5～6本 | 7本以上 |
| 日本酒(1合:180mlを基準として)          | 飲まない      | 0.5合未満 | 1合 | 2合 | 3合 | 4合 | 5～6合 | 7合以上 |
| 焼酎・泡盛(1合:180mlを基準として)(梅酒も含む) | 飲まない      | 0.5合未満 | 1合 | 2合 | 3合 | 4合 | 5～6合 | 7合以上 |
| ワイン(グラス1杯:60mlを基準として)        | 飲まない      | 0.5杯未満 | 1杯 | 2杯 | 3杯 | 4杯 | 5～6杯 | 7杯以上 |
| ウイスキー・ブランデー(シングル:30mlを基準として) | 飲まない      | 0.5杯未満 | 1杯 | 2杯 | 3杯 | 4杯 | 5～6杯 | 7杯以上 |

質問 あなたは普段(ここ1年の間を考えて)、以下の飲み物を1週間にどの程度飲みますか。当てはまる番号一つに○をつけてください。

(記入の際には、1つの種類につき1つの回答となるようにご注意ください。)

| 飲料名                  | 飲まない | 月1～3回 | 週1～2日 | 週3～4日 | 週5～6日 | 毎日1回 | 毎日2～3回 | 毎日4～6回 | 毎日7回以上 |
|----------------------|------|-------|-------|-------|-------|------|--------|--------|--------|
| コーヒー(ブラック)           | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| コーヒー(砂糖入り)           | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| 紅茶                   | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| 日本茶(せん茶)             | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| 日本茶(番茶・玄米茶)          | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| ウーロン茶                | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| 豆乳                   | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| 乳酸菌飲料(ヤクルト・飲むヨーグルト等) | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| 清涼飲料水(砂糖を含むもの)       | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |
| 清涼飲料水(砂糖を含まないもの)     | 0    | 1     | 2     | 3     | 4     | 5    | 6      | 7      | 8      |

Ⅲ研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

| 発表者氏名 | 論文タイトル名  | 発表誌名                             | 巻号         | ページ     | 出版年  |
|-------|--|----------------------------------|------------|---------|------|
| 太田博明  | ホルモン抑制療法(乳癌・前立腺癌)  | THE BONE                         | 22(2)      | 79-84   | 2008 |
| 太田博明  | ホルモン補充療法で美しく   | 東京女子医科大学雑誌                       | 78(2・3合併号) | 125-131 | 2008 |
| 太田博明  | 女性の健康寿命の延伸に対する更年期医療の役割   | 日本更年期医学会雑誌                       | 16(1)      | 74-81   | 2008 |
| 太田博明  | 骨粗鬆症治療における産婦人科の関与の拡大ー新ガイドラインからー                                  | 日本更年期医学会雑誌                       | 16(1)      | 82-88   | 2008 |
| 太田博明  | 骨粗鬆症   | 産科と婦人科                           | 75(6)      | 692-698 | 2008 |
| 太田博明  | ビタミンDを中心とした栄養疫学的側面からの骨粗鬆症発症予防                                    | THE BONE                         | 22(3)      | 137-141 | 2008 |
| 太田博明  | 骨粗鬆症治療薬で骨折は減っているか  | 骨粗鬆症治療                           | 7(2)       | 46-51   | 2008 |
| 太田博明  | 日常診療における骨折危険性の評価 5 骨粗鬆症の予防と骨の健康管理                                | 治療学                              | 42(8)      | 45-48   | 2008 |
| 太田博明  | 選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)ー乳癌治療薬から骨粗鬆症治療薬としての臨床応用の経緯(Mini-review) | マクロファージフォーラム(今日の移植 2008; 21(5)内) | 15(3)      | 443-448 | 2008 |
| 太田博明  | 乳癌患者におけるアロマターゼ・インヒビターと骨の健康                                       | 骨粗鬆症治療                           | 7(3)       | 78      | 2008 |
| 太田博明  | 前立腺癌における抗アンドロゲン療法における骨量減少に対するアレドロネート週1経口剤による効果                   | 骨粗鬆症治療                           | 7(3)       | 79      | 2008 |



## 薬物療法に伴う骨粗鬆症

## ②ホルモン抑制療法(乳癌, 前立腺癌)

Hormone suppression therapy with aromatase inhibitors in women with breast cancer and androgen deprivation therapy in men with prostate cancer and their effects on osteoporosis

太田 博明

Hiroaki Ohta(教授)/東京女子医科大学産婦人科学教室

key words

骨粗鬆症  
アロマターゼ阻害剤  
乳癌  
抗アンドロゲン療法  
(Androgen Deprivation Therapy)  
前立腺癌

癌患者の生命予後は癌治療の進歩によって延長している。たとえ癌であっても生命予後が保障されるばかりでなく、QOLを最大限に損なうことなく維持することが今や求められつつある。

乳癌や前立腺癌の治療においては、疾病管理として癌組織の成長・発達を促す主因となるホルモンを抑制する治療が全盛となっている。しかし、それに伴い骨組織の脆弱化から骨折を発症するため、原病の管理とともに治療に伴う併発症治療介入のタイミングを失することのない管理も重要である。

## はじめに

骨粗鬆症の発症要因として女性ホルモンであるエストロゲンの関与があることは周知のこととなっている。女性にとって、エストロゲンの分泌低下・欠乏の影響は、閉経直後のみならず、最近では高齢になっても長期間にわたり影響を与えると考えられるようになった。すなわち、高齢女性においても骨代謝異常の原因はエストロゲン欠乏が基本にあることから、老人性骨粗鬆症という分類は使われなくなり、一括して閉経後骨粗鬆症と称するようになった。

一方、男性の骨粗鬆症は50歳以上から発症する例があり、症例数は少ないが、易骨折性で多発例が多く、しかも

重症化しやすいことから最近注目されている。この男性骨粗鬆症の発症要因として、アンドロゲン欠乏に起因する間接的なエストロゲン欠乏が考えられるようになり、エストロゲン欠乏には性差を超えた性腺外作用の存在が示唆されている。

以上の背景から、本稿ではホルモン抑制療法に伴う薬剤性の骨粗鬆症として、女性では乳癌治療において、また男性では前立腺癌治療において発症する骨粗鬆化について記載する。

## 乳癌治療による骨粗鬆化

エストロゲン合成酵素であるアロマターゼの阻害剤は、1990年代中頃に登場して以来、乳癌治療に頻用されてき

た。このアロマターゼ阻害剤(aromatase inhibitors: AIs)はエストロゲン依存性腫瘍を有する閉経後女性においてはタモキシフェン(tamoxifen: TMX)より治療効果において優れているとされてきた<sup>1-3)</sup>。しかしながら、AIsによってエストロゲンを完全に枯渇させると抗腫瘍効果は高いが、骨組織をはじめとした健全臓器にも影響を及ぼす。

そこで、ASCO(American Society of Clinical Oncology)では最近、AIsにおけるホルモン受容体陽性の早期乳癌における閉経後女性に対するアジュバンド治療を、当初からの単独療法やTMX治療後の再治療に推奨<sup>4)</sup>している。現在、AIsのアジュバンド治療による5年以上にわたる効果と健常女性に対する予防効果についての研究が進行

表 AIs アジュバンド治療による臨床骨折率に関する結果

| Trial                           | Comparator              | Median Follow-Up (months) | Clinical Fracture Rate *               | p       | Bone Substudy |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------------|--|---------|---------------|
| AI tamoxifen                    |                         |                           |  |         |               |
| ATAC                            | Anastrozole v tamoxifen | 68                        | 11% (anastrozole) v 7.7% (tamoxifen) † | <0.0001 | Yes           |
| BIG 1-98                        | Letrozole v tamoxifen   | 26                        | 5.7% (letrozole) v 4% (tamoxifen)      | <0.001  | No            |
| TEAM                            | Exemestane v tamoxifen  | NR                        | NR                                     | NR      | Yes           |
| AI after 2-3 years of tamoxifen |                         |                           |  |         |               |
| ABCSG8/ARNO 95                  | Anastrozole v tamoxifen | 28                        | 2% (anastrozole) v 1% (tamoxifen)      | 0.015   | No            |
| ITA                             | Anastrozole v tamoxifen | 36                        | 1% (anastrozole) v 1.3% (tamoxifen)    | 0.6     | No            |
| IES                             | Exemestane v tamoxifen  | 31                        | 3.1% (exemestane) v 2.3% (tamoxifen)   | 0.08    | Yes           |
| BIGFEMTA                        | Letrozole v tamoxifen   | NR                        | NR                                     | NR      | Yes           |
| AI after 5 years of tamoxifen   |                         |                           |  |         |               |
| MA.17                           | Letrozole v placebo     | 31                        | 5.3% (letrozole) v 4.6% (placebo) ‡    | 0.25    | Yes           |

AI : aromatase inhibitor, ATAC : Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination, BIG : Breast International Group, TEAM : Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter, NR : not yet reported.

ABCSG : Austrian Breast and Colorectal Study Group, ARNO : Arimidex-Nolvadex 95 trial,

ITA : Italian Tamoxifen Arimidex trial, IES : Intergroup Exemestane Study,

BIGFEMTA : Breast International Group Femara Tamoxifen,

MA17 : National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MA.17.

\* ATAC and MA.17 are the only trials to specify clinical fracture rates by site.

† Site of fractures specified; hip, spine, wrist/colles, other.

‡ Site of fractures specified; hip, spine, wrist, pelvis, hip, femur, tibia, ankle, other.

(文献8)より転載)

している。このように AIs 治療に関与した長期に及ぶ副作用について検討することが急務となっている。すなわち、AIs の骨密度、骨代謝マーカー、臨床骨折率に対する影響と長期 AIs 治療を受けている女性の骨の健康に関する監理と臨床的運用についての知見が必要である。

AIs 治療による臨床骨折率に関する結果を表に示す。表から明らかなように、ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination)<sup>51</sup>では68ヵ月間の経過観察にて大腿骨頸部、椎体、colles 骨折を含む手首、他の骨折率は、AIs の anastrozole で11%、TMX で7.7%と、anastrozole による骨折が有意

( $p < 0.0001$ )に多いという。また、BIG (Breast International Group) 1-98<sup>61</sup>では letrozole による臨床骨折率は5.7%、TMX では4%と、やはり AIs である letrozole が TMX よりも有意 ( $p < 0.001$ )に骨折が多いという結果が示されている。一方、TMX5年使用後の AIs 治療における臨床骨折率については、MA.17 (National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group MA.17)<sup>71</sup>では、大腿骨頸部、椎体、手首、骨盤、脛骨、足首などの骨折は letrozole で5.3%、placebo で4.6%と、有意差がなかったとしている。

また、NOF (National Osteoporosis Foundation) のガイドラインでは、

AIs 治療を受けている骨の健康に関するマネジメントとして図のようなアルゴリズムを提唱している。ここでは、薬物治療としてはビスフォスフォネート (bisphosphonate : BP) 治療を推奨している。すなわち、年齢や家族歴などから骨粗鬆症のリスクを評価して、骨粗鬆症の危険性の高い症例に対しては、骨密度測定を行うことが推奨されている。骨密度測定によって T-score が -2.0未満の場合には、ライフスタイルの改善<sup>81,91</sup> (食事とサプリメントを含む1日1,250~1,500mg のカルシウム摂取、ビタミン D<sub>3</sub>のサプリメント800U/日、荷重運動、中等量のアルコール摂取：1~2杯/日、禁煙)に加えて、BP



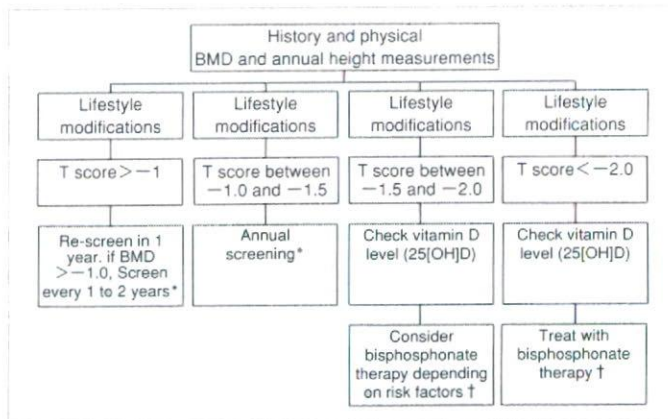


図 閉経後の早期乳癌患者における骨の健康に関する管理法 (NOF ガイドライン)

による治療を開始すべきであるとしている。このBPとしては、経口薬のクロドロネート<sup>10)</sup>やリセドロネート<sup>11)</sup>が有用であると報告されているが、AIsとの併用に関するデータはない。また、観察期間が短く学会報告のみであるが、AIsのletrozoleが投与されている閉経後早期乳癌患者において、ゾレドロネートを同時に予防投与するか途中から投与するかの2群について検討した無作為化比較試験において、予防投与によって骨量低下を有意に抑制したという報告<sup>12)</sup>がある。なお、ラロキシフェン(raloxifene: RLX)は閉経後女性における骨粗鬆症の予防・治療薬としてわが国でも広く使用され、乳癌に対する予防・治療効果も示されている。このことから、AIs使用時には乳癌に対する効果と、骨粗鬆症に対する効果も期待される。しかし、ATAC<sup>5)</sup>においてTMXとAIsとの併用により有害事象が増加し、加えてAIsの乳癌再発抑制効果を阻害することが明ら

かになった。このことから、RLXもTMXと同様の作用を示すと予想され、AIs使用時にはRLXの使用は好ましくないことが予測される。

#### 前立腺癌治療による骨粗鬆化

前立腺癌は、米国においては男性の癌死亡原因<sup>13)</sup>の第2位となっている。前立腺癌に対しては各種の治療があるが、進行癌には抗アンドロゲン療法(androgen deprivation therapy: ADT)がまず用いられ、ADTは現在、非転移性前立腺癌に対して最も頻用されるに至った。すなわち、ADTの使用は最近10年間に2.4倍も増加<sup>14)15)</sup>し、前立腺癌の選択的対症療法として白人男性の45%以上<sup>16)</sup>がADT治療を受けている。しかし、このADT治療は骨折リスクを増加<sup>17)~21)</sup>させることが問題となっている。ADT治療を受けると全身の各部位における骨量低下が認められるとの多くの報告<sup>22)~26)</sup>があり、

Greenspanら<sup>27)</sup>によると、ADT治療開始後、最初の1年目に骨量は最も低下するとされている。

なお、ここでいうADT治療としては、GnRHa (gonadotropin-releasing hormone agonists)による治療であり、除睾術(Orchidectomy)同様に医学的去勢(medical castration)となり、結果として性腺低下症(hypogonadism)となる。そして、その結果、ADT治療後2週間以内にテストステロンの分泌は去勢レベルまで低下<sup>28)</sup>するが、この治療で80~90%の患者において腫瘍増殖の抑制が認められている。このアンドロゲンは、成人男性の身体の健全性を維持する上で必須のものであり、性腺低下症を呈すると男性骨粗鬆症の主要な危険因子<sup>29)</sup>の1つとなる。性腺低下症のエビデンスとして、大腿骨頸部骨折が50%以上に認められ<sup>30)31)</sup>、大腿骨頸部骨折は性腺に異常のない男性と比較すると5倍増加<sup>30)32)</sup>するとされている。一方、前立腺癌のため除睾術を受けてアンドロゲン欠乏になると、7年間の累積骨折発生は13.6%となり、アンドロゲン欠乏のない男性の1.1%に比して著明に増加<sup>33)</sup>する。また、Townsendら<sup>34)</sup>の報告では、前立腺癌にGnRHa治療を行うと大腿骨頸部骨折発生は同世代の健常男性の3倍にもなるという。GnRHa治療による骨量への影響は顕著であり、18ヵ月間の治療で13例中13例が大腿骨頸部の骨減少<sup>35)</sup>を呈することが報告されている。また、Fatayerjiら<sup>36)</sup>は18ヵ月間のGnRHa治療を受けた12例中6例が開始時より6.6%の大腿骨頸部骨密度の有意な減少を認めている。

さらに, これらの患者における骨代謝回転や骨量喪失の機序についての報告や ADT 治療後に体組成が変わる可能性を示唆する報告もある。すなわち, 除脂肪量が減少して, 体脂肪量が増える<sup>37),38)</sup> というものである。以上の結果から Stoch ら<sup>39)</sup> は, GnRHa 治療を受けた前立腺癌の男性患者においては骨代謝マーカー高値と体組成の変化に伴う低骨量をきたし, ひいては骨折リスクの増大につながると結論している。

ADT 治療と骨量低下に関する対応策としては, 前述したごとく, ADT 治療の最初の1年間に骨量の低下は最大となることから, 骨量低下の予防・治療として ADT 治療の開始期が重要となる。事実, いくつかの先行研究<sup>40)-42)</sup> において, ゴレドロネートやパミドロネートによる静注 BP 治療は, ADT 治療中の前立腺癌患者の骨量を維持・改善するとしている。また, Slosman ら<sup>43)</sup> は, RLX も前立腺癌の GnRHa 治療における骨量低下を予防できたと報告している。さらに最近, Greenspan ら<sup>27)</sup> は, 前立腺癌患者にアレンドロネートの週1経口剤を投与し, 骨量低下を予防し, 骨代謝回転を低下させることによって骨量の増加さえも認められたと報告している。

#### おわりに

ステロイドホルモンの使用による続発性骨粗鬆症はよく知られるようになり, ビスフォスフォネート製剤を中心としてその対応策が講じられつつある。しかし, 乳癌治療における AIs およ

び前立腺癌治療における ADT に関しては, 骨の健康を守る意義について最近ようやく一部で注目されているにすぎず, ホルモン抑制療法に起因する続発性骨粗鬆症については緒に就いたばかりである。骨粗鬆化による骨折予防は, これらの癌対策により生存率の延長が図られつつある現状において今後, 重要な課題となりつつある。遅きに失することなく, 骨折防止の薬物介入のタイミングなどが適切になされれば, 患者の QOL が損なわれることなく維持されることが期待される。すなわち, 知らなかったではすまない時代が到来しつつある。

#### 文 献

- 1) Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF, et al : Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women ; Results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J Clin Oncol* **18** : 3748-3757, 2000
- 2) Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al : Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1 and/or Wrb-2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer ; Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* **19** : 3808-3816, 2001
- 3) Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al : Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women ; Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* **21** : 2101-2109, 2003
- 4) Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al : American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer ; status report 2004. *J Clin Oncol* **23** : 619-629, 2005
- 5) Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al : Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer ; Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* **98** : 1802-1810, 2003
- 6) Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al : A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* **353** : 2747-2757, 2005
- 7) Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al : A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* **349** : 1793-1802, 2003
- 8) Chien AJ, Goss PE : Aromatase inhibitors and bone health in women with breast cancer. *J Clin Oncol* **24** : 5305-5312, 2006
- 9) Ravdin PM : Managing the risk of osteoporosis in women with a history of Early Breast Cancer. *Oncology* **18** : 1385-1390, 2004
- 10) Saarto T, Vehmanen L, Elomaa I, et al : The effect of clodronate and antiestrogens on bone loss associated with oestrogen withdrawal in



- postmenopausal women with breast cancer. *Br J Cancer* **84**(8) : 1047-1051, 2001
- 11) Delmas PD, Balena R, Confravreux E, et al : Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer ; A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Oncol* **15** : 955-962, 1997
  - 12) Brufsky A, Harker W, Beck J, et al : The FAST Study Group Zoledronic acid (ZA) effectively inhibits cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in postmenopausal women (PMW) with breast cancer (BCa) receiving adjuvant Letrozole (Let) 12mons BMD results of the Z-FAST trial. *J Clin Oncol* **23** (16s) : 533, 2005
  - 13) Catalona WJ : Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med* **331** : 996-1004, 1994
  - 14) Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, et al : The changing face of low-risk prostate cancer ; trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* **22** : 2141-2149, 2004
  - 15) Cooperberg MR, Grossfeld GD, Lubeck DP, et al : National practice patterns and time trends in androgen ablation for localized prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* **95** : 981-9, 2003
  - 16) Zeliadt SB, Potosky AL, Etzioni R, et al : Racial disparity in primary and adjuvant treatment for nonmetastatic prostate cancer ; SEER-Medicare trends 1991 to 1999. *Urology* **64** : 1171-1176, 2004
  - 17) Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al : Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* **352** : 154-164, 2005
  - 18) Krupski TI, Smith MR, Lee WC, et al : Natural history of bone complications in men with prostate carcinoma initiating androgen deprivation therapy. *Cancer* **101** : 541-549, 2004
  - 19) Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, et al : Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer* **79** : 545-550, 1997
  - 20) Hatano T, Oishi Y, Furuta A, et al : Incidence of bone fracture in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU Int* **86** : 449-452, 2000
  - 21) Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, et al : Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis ; the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J Urol* **166** : 1724-1728, 2001
  - 22) Stoch SA, Parker RA, Chen L, et al : Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 2787-2791, 2001
  - 23) Daniell HW : Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* **157** : 439-444, 1997
  - 24) Wei JT, Gross M, Jaffe CA, et al : Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology* **54** : 607-611, 1999
  - 25) Kiratli BJ, Srinivas S, Perakash I, et al : Progressive decrease in bone density over 10 years of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Urology* **57** : 127-132, 2001
  - 26) Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, et al : Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dualenergy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J Urol* **167** : 2361-2367, 2002
  - 27) Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al : Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Ann Intern Med* **146** : 416-424, 2007
  - 28) Garnick M, Leuprolide Study Group : Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* **322** : 1281-1286, 1984
  - 29) Seeman E : The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* **98** (Suppl. 2A) : 76S-88S, 1995
  - 30) Stanley H, Schmitt B, Poses R, et al : Dose hypogonadism contribute to the occurrence of a minimal trauma hip fracture in elderly men? *J Am Ger Soc* **39** : 766-771, 1991
  - 31) Jackson J, Spiekerman A : Testosterone deficiency is common in men with hip fractures after simple falls. *Clin Res* **37** : 131-136, 1989
  - 32) Jackson J, Riggs M, Spiekerman A : Testosterone deficiency as a risk factor for hip fractures in men ; a case-control study. *Am J Med Sci* **304** : 4-8, 1992
  - 33) Daniell H : Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J Urol* **157** : 439-444, 1997
  - 34) Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, et al : Bone fractures associated with luteinizing hormone-

- releasing hormone agonists used in the treatment of prostate cancer. *Cancer* **79** : 545-550, 1997
- 35) Cook D, Sinibaldi V, Carducci M, et al : Osteopenia in men with prostate cancer treated with androgen deprivation. *Proc Am Soc for Clin Oncol* **16** : 312a, 1997
- 36) Fatayerji J, Eastell R : Age-related changes in bone turnover in men. *J Bone Miner Res* **14** : 1203-1210, 1999
- 37) Seidell J, Bjorntorp P, Sjostrom L, et al : Visceral fat accumulation in men is positively associated with insulin, glucose, and C-peptide levels, but negatively with testosterone levels. *Metab Clin Exp* **39** : 897-901, 1990
- 38) Katznelson L, Finkelstein J, Schoenfeld D, et al : Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* **81** : 4358-4365, 1996
- 39) Stoch SA, Parker RA, Chen L, et al : Bone loss in men with prostate cancer treated with gonadotropin-releasing hormone agonists. *J Clin Endocrinol Metab* **86**(6) : 2787-2791, 2001
- 40) Stoch SA, Wysong E, Connolly C, et al : Classification of osteoporosis and osteopenia in men is dependent on site-specific analysis. *J Clin Densitom* **3**(4) : 311-317, 2000
- 41) Garnick M : Prostate cancer ; screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med* **118** : 804-818, 1993
- 42) Greenspan S, Maitland L, Myers E, et al : Femoral bone loss progresses with age ; a longitudinal study in women over age 65. *J Bone Miner Res* **9** : 1959-1965, 1994
- 43) Slosman D, Casez J-P, Pichard C, et al : Assessment of whole-body composition with dual-energy x-ray absorptiometry. *Radiology* **185** : 593-598, 1992

太田 博明(Hiroaki Ohta)

昭和45年 慶應義塾大学医学部卒業後、昭和52年に婦人科癌研究にて医学博士を取得。平成3年に慶應義塾大学医学部産婦人科講師、平成7年に同助教授を歴任の後、平成12年より東京女子医科大学産婦人科学教室主任教授に就任。婦人科腫瘍、更年期医学などウィメンズヘルスが専門。





第73回東京女子医科大学学会総会  
シンポジウム「Well-aging—rejuvenation 医療の現状」

(1) ホルモン補充療法で美しく

東京女子医科大学医学部産婦人科学

オオタ ヒロアキ  
太田 博明

(受理 平成20年1月23日)

The 73rd General Meeting of the Society of Tokyo Women's Medical University  
Symposium "Well-aging—Present State of Rejuvenation Medicine"  
(1) Staying Beautiful With Hormone Replacement Therapy (HRT)

Hiroaki OHTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Dermatological changes conventionally associated with peri- and postmenopausal women include "increased freckles", "dryness of the skin", and "a loss of elasticity and flexibility". However, very few of the women who visit menopausal clinics complain of these dermatological changes. Furthermore, skin manifestations proposed as part of the menopausal indices by Kupperman et al. are rarely used in Japan except "formication" as part of the indefinite complaints suggestive of the menopausal syndrome.

However, recent reports from Europe and the USA on the usefulness of hormone replacement therapy (HRT) in alleviating these dermatological symptoms have helped to direct attention to these dermatological symptoms in Japan, as a compelling issue that needs to be addressed to improve the quality of life (QOL) of women during and after menopause.

In this article, we have described the physiological changes in the skin that occur with aging and decreasing estrogen in women and have explored the benefits of HRT in improving these dermatological symptoms (i.e., rejuvenation of the skin), in addition to our experience with HRT in outpatients.

The three most common complaints among our patients are "I have prominent freckles", "the skin feels extremely dry", as well as "I have an itching sensation", and these dermatological symptoms are found to be as frequent as other menopausal symptoms. Furthermore, "increased water content in the stratum corneum", "decreased perspiration", and "decreased skin temperature" have been found to characterize the typical physiological changes that occur in the skin after menopause.

Reports also indicate that HRT helps to maintain skin elasticity, skin thickness and sebum content in women of menopausal age which suggest the need for further research on the role of HRT in dermatological as well as in gynecological practice as an area worthy of further exploration and research.

**Key words:** menopause, female hormones, dermatological changes, aging, hormone replacement therapy

はじめに

Anti-aging とはいかないまでも Well-aging のための主たる対応策として、免疫賦活、抗酸化、ホルモン補充が挙げられる。このうちホルモン補充とし

てはGH (growth hormone) やDHEA (dehydroepiandrosterone) などもあるが、未だ aging 対策としては議論のあるところである。しかし、閉経後女性を対象とした女性ホルモンの1つである卵胞ホルモン



表1 皮膚関連アンケート調査項目

|                          |
|--------------------------|
| 1. 体がむずかゆい               |
| 2. 体の皮膚が乾燥する             |
| 3. 肌荒れ、かさつき（顔）が目立つ       |
| 4. しわが気になる               |
| 5. くすみが気になる              |
| 6. シミが気になる               |
| 7. 皮膚をアリがはうような感じがする（蟻走感） |

「エストロゲン」の補充に関して、エストロゲンは女性の守護神といわれるくらい、女性としての人生を過ごすためには不可欠なホルモンである。これが閉経以降は、同世代の男性のエストロゲン量よりも2分の1になってしまう。このことは女性にとって骨粗鬆症や心血管系イベントをはじめ、少なからぬ各種のdisadvantageをもたらすことになる。

そこで、この女性ホルモン補充療法(hormone replacement therapy: HRT)は、体内でエストロゲンをほとんど産生できなくなった閉経後女性に対して極めて合目的であり、健康管理とQOL (quality of life) 向上の格好のツールとされ、一世を風靡してきた。ところが2002年のWHI (Women's Health Initiative)報告<sup>1)</sup>により、HRTは各種の効能があるが、HRTの使用法によっては乳癌や血管系リスクの増大が生じることが問題となっている。しかし、HRTの適切な使用は閉経後女性にとって捨て難いことも事実である。

一方、加齢による皮膚変化としては「皮膚のしみの増加」、「皮膚の乾燥感」、「皮膚の弾性や柔軟性の喪失」などが従来より考えられており、これらは加齢やエストロゲン欠乏によるものとされ、女性にとってのcrisisとなっている。そこで本稿は皮膚に主たる焦点を絞り、女性における加齢とエストロゲンの消退による皮膚の生理機能の変化とHRTの施行による皮膚症状の改善、rejuvenationについて記載する。

### 1. 更年期症状としての皮膚症状

更年期にみられる各種症状のうち日常生活に支障を及ぼす更年期障害は、hot flushといわれるのほせ、ほてり、発汗と抑うつ、不眠の5大症状である<sup>2)</sup>。一方、皮膚に関連した症状は、更年期障害に対する産婦人科医の取り組みが大きく変化した現在でも、ほとんど関心を払われていないのが現状である。皮膚に関連した症状としては、かつてKuppermanら<sup>3)</sup>の提唱による「Kupperman更年期指数」には「蟻走感」が唯一含まれていたが、わが国においては頻度

図1 皮膚に関連した症状の有無<sup>15)</sup>

の少ない症状<sup>4)</sup>である。

そこで、われわれは更年期外来受診者(平均年齢52.0歳)から表1の皮膚に関連したアンケート調査および問診<sup>5)</sup>を行った。

その結果、皮膚に関連した1~7のいずれかの皮膚症状があると回答した者は、179例中51例(28.5%)であり、またこれら51例のうち7例(13.7%)が、「今まで使用していた化粧品が急に使えなくなった」などの化粧品トラブルを経験していた(図1)。また、他の身体症状と皮膚症状を分けて、その症状発生率をみても、図2のごとく更年期障害として代表的なhot flush, 肩こり, 腰痛, 手足の痛みなどと同程度に皮膚に関連した症状が認められた。さらに以前と比べて敏感になった皮膚の関連症状を図3に示すが、「しみが目立つ」、「ひどくかさつく」、「かゆみがある」の3症状がそれぞれ18例(35.2%), 16例(31.4%), 17例(33.3%)と最も多く、次いで「化粧品トラブル」7例(13.7%), 「ヒリヒリする」6例(13.8%), 「アレルギー体質」6例(13.8%)が挙げられた。以上の調査結果から、更年期女性にみられる皮膚関連症状として、「しみが目立つ」、「ひどくかさつく」、「かゆみがある」の3症状は代表的なものであると考えられ、皮膚科領域の報告<sup>6)7)</sup>にはほぼ一致している。

更年期は、性成熟期と老年期の間に位置し、更年期女性にみられるこのような変化も「老化」の一過程とも考えられる。しかし特に更年期女性に目立つ変化と考えるならば、女性ホルモンであるエストロゲンの消退がこれらの症状の発現に関与している可能性が示唆される。以上のように皮膚に関連した変化は、実際には他の更年期障害の症状と同程度の頻度に認められており、更年期障害を取り扱う際には皮膚の変化の有無も十分聴取すべきである<sup>8)9)</sup>と考えられる。そして、それらが患者にとって日常生活の中できわめて不快なものとするならば、QOLのためにも当然治療の対象として取り扱う必要があ



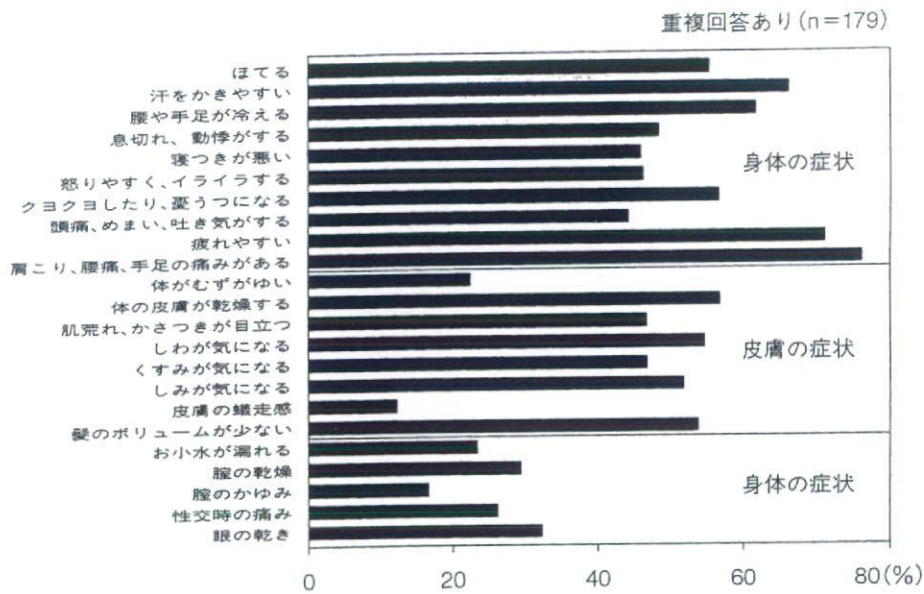


図2 受診者の身体および皮膚症状の発生率—問診時アンケート調査—<sup>15)</sup>

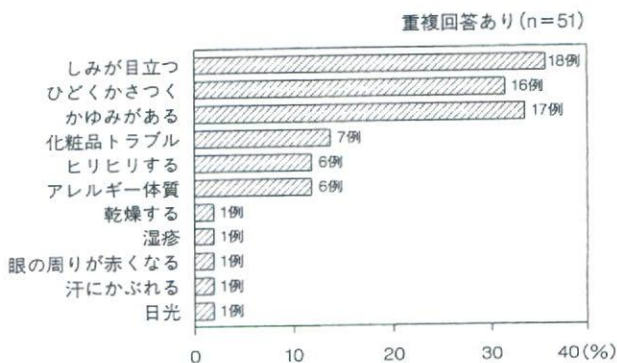


図3 敏感になった皮膚関連症状—以前と比べて—<sup>15)</sup>

と思われる。

## 2. 更年期における皮膚の生理的機能変化

エストロゲンの消退と関連がある皮膚の成分としては、皮膚の水分量とその保持に関係するヒアルロン酸とコラーゲンが従来より考えられてきた<sup>10)</sup>。そこでわれわれは以下に示す6項目の皮膚の生理学的測定法を用いて、41~70歳までの平均年齢約54歳の中高年女性46例を対象とし、更年期女性の皮膚生理機能の変化を以下の方法を用いてさらに検討した<sup>11)</sup>。

- 1) セブメーターによる額と眼下部の皮脂量の測定
- 2) コルネオメーターによる額・頬・眼瞼・口元の角質水分量の測定
- 3) 局所発汗量連続記録装置による暗算刺激に対

する発汗量の測定

- 4) Avio Thermal Video System による額・頬・鼻・手・足甲・足先の皮膚温度の測定

5) ニコチン酸メチル皮膚パッチテストによる皮膚透過性の測定

6) Misawa Precare Graph により指尖容積加速度脈波の測定

対象の46例は、月経歴およびホルモン値から未閉経例9例、閉経に至る前の月経不順の時期である閉経周期例8例、閉経後5年以内の閉経早期例12例、閉経後6年以上の閉経後期例17例の4群に分類した。4群における額と眼下部の皮脂量は、未閉経例や閉経早期例に比べ、閉経後期例で有意な減少を認めた(図4)。しかし角層水分量は、頬・眼瞼・口元において4群間で有意差を認めなかったが、額においては未閉経例や閉経周期例に比べ、閉経後期例においてむしろ有意な増加を認めた。また暗算刺激による皮膚発汗量は、閉経早期例および閉経後期例はともに未閉経例・閉経周期例に比し、有意な減少を呈したことから、精神的刺激による発汗量は、閉経以後に有意な減少がある可能性が示唆された(図5)。さらに皮膚温度に関しては、額および頬では閉経例においては未閉経例や閉経周期例に比し有意な低下を認めたが、鼻・手・足甲および足先では4群間に有意差を認めなかった。皮膚透過性は4群間で明確な有意差はなかったが、閉経周期例において皮膚透過性はニコチン酸メチルの濃度依存的な上昇を認

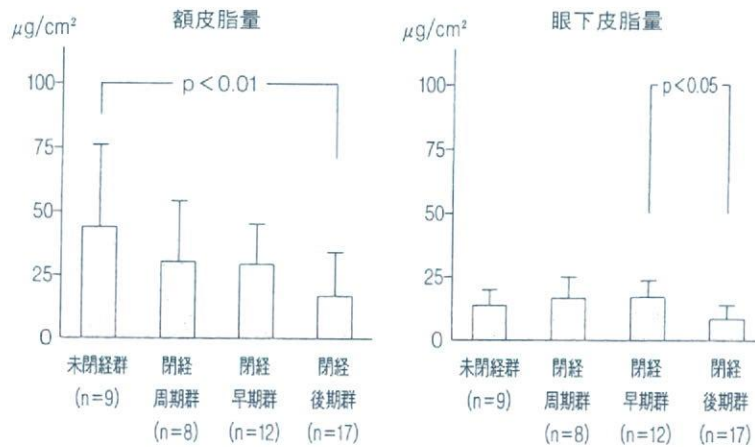


図4 ホルモン環境と皮脂量

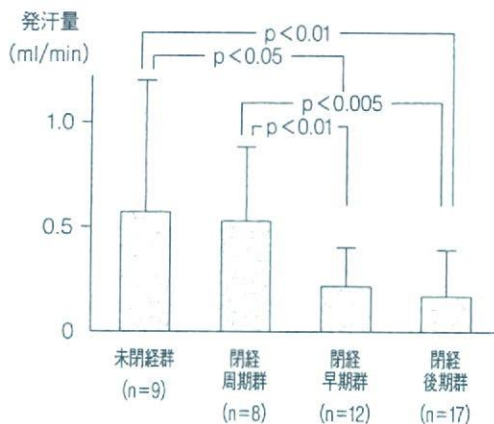


図5 ホルモン環境と暗算刺激に対する皮膚発汗量

めた。また指尖容積加速度脈波は閉経周期例および閉経後期例にて未閉経例に比し各々有意な低下を認めた。

これら6項目の測定結果から、閉経に近づくとき、皮脂分泌能の低下・皮膚透過性の亢進・末梢血管循環機能の低下が認められた。さらに閉経後には、角質水分量の増加・発汗量の低下・皮膚温度の低下が認められた。これらのことから、女性における皮膚の生理機能はエストロゲンの変化によって大きく影響される可能性が考えられた。しかしこれらの皮膚生理機能の変化は、老化の一過程として男性においても生じる可能性はあり、エストロゲンの変化によるものか、そしてエストロゲン量に依存的な変化であるのかについては、今後さらに確認する必要がある。

### 3. ホルモン補充療法による皮膚症状に対する効果

更年期女性の皮膚症状に対してHRTが有効であるという報告は多数みられる。1983年Brincatら<sup>12)</sup>は、平均年齢49.1歳の対照群29例と、エストラジオール50mgとテストステロン100mgを皮下移植した平均年齢50.3歳のホルモン治療群26例に対して、右大転子より5cm下の大腿部より皮膚を採取し、コラーゲン量の測定を行った。その結果、ホルモン治療群のコラーゲン量は230.89μg/mm<sup>2</sup>を示し、対照群のコラーゲン量156.21μg/mm<sup>2</sup>に比し約48%も増加していたという(図6)。さらにBrincatら<sup>13)</sup>は、1985年にはホルモン治療群では未治療群に比し、コラーゲン量のみならず皮膚の厚みも有意に増加していたという。また閉経による長期的影響については未治療群におけるコラーゲン量は、閉経後漸減するとし、ホルモン治療を行うことでその減少を抑制できるとしている(図6)。皮膚コラーゲン量については1992年Castelo-Brancoら<sup>14)</sup>により、エストロゲンの連続的経口投与でも周期的経口投与でも増加するとし、このことは経皮投与でも同様であると報告している(図7)。

さらにエストロゲン経皮剤に加えて外用クリーム剤を用いたHRTの皮膚に対する効果の報告もある。Schmidtら<sup>15)</sup>は、更年期女性の皮膚症状に対する治療として8例(平均年齢58歳)に0.3%エストリオールクリームを、10例(平均年齢56歳)に0.01%エストラジオールクリームをそれぞれ顔面に1g/日6ヵ月間塗布した。その結果、皮膚の弾性・柔軟性、角層水分量が、治療後約7週で全例において100%改善されたと報告している。同様にMaheuxら<sup>16)</sup>は



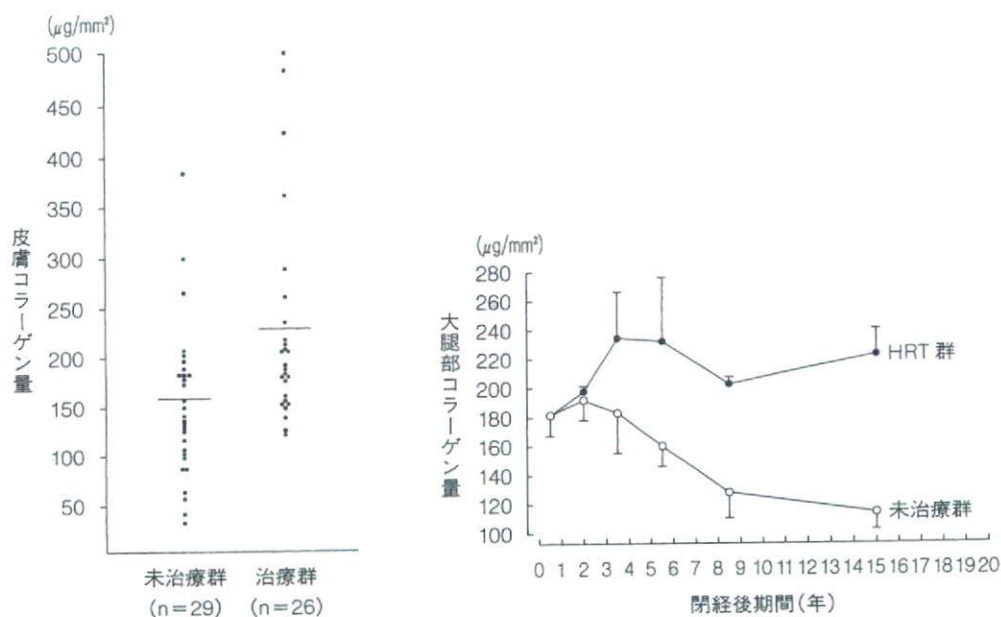


図6 HRTによる大腿部皮膚コラーゲン量の変化と大腿部皮膚コラーゲン量と閉経後期間

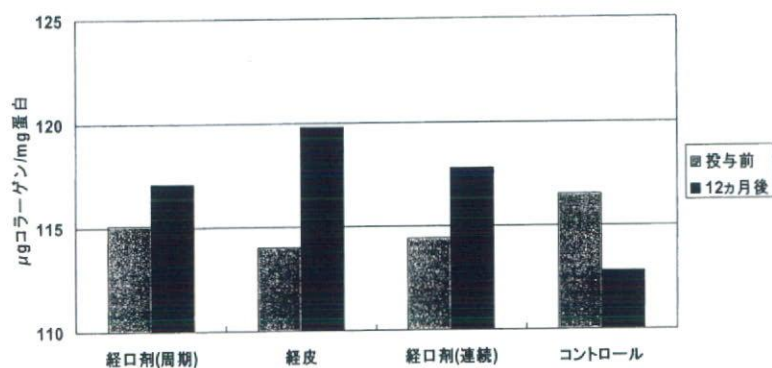


図7 HRTと皮膚コラーゲン量<sup>14)</sup>

エストロゲンの経口投与による皮膚厚の変化を超音波と皮膚生検で評価し、12ヵ月にて皮膚厚はプラセボよりも有意に ( $p < 0.05$ ) 厚くなったとしている (図8)。他にも Cicinelli ら<sup>17)</sup> や Callens ら<sup>18)</sup> は、閉経後女性に対する HRT で、皮脂産生量の増加と皮膚の水分量の増加による乾燥感の改善が認められたとの報告をしている。さらに Haenggi ら<sup>19)</sup> は指の爪の下にある毛細血管の血流量を顕微鏡で測定している。経口でも経皮でも HRT の12ヵ月投与にて皮膚血流量の改善を認めている (図9)。今年の報告<sup>20)</sup> では0.01%の17β-エストラジオールゲルを16週間顔面に1日1回塗布し、表皮厚・真皮厚・コラーゲン量を前後で比較している。それによるとコラーゲン量の有意な増加は認められなかったが、表皮厚のみならず真皮厚も有意に ( $p < 0.01$ ) 増加したという

(表2)。

一方、日本人女性においては、われわれが行った問診ならびにアンケート調査では、種々の更年期障害の治療前後で皮膚関連症状は蟻走感以外はいずれの項目も明らかな変化を認めなかった<sup>4)</sup>。しかし2000年、落合ら<sup>21)</sup> はHRT施行者71名を含む計187名の34~73歳の健常日本人女性を対象に皮膚厚・皮膚弾力性・角層水分量・角層水分保持率、皮脂量などを測定し、非HRT施行者と比較検討を試みている。その結果、閉経後には皮膚厚、皮膚弾力性、角層水分量・水分保持量、皮脂量の減少および皮膚色調の変化が顕著であるが、HRT施行者においてはこれらの退行変化が非HRT施行者と比べて抑制されたとしている。この結果は、欧米の報告とほぼ同様であり、内服によるHRTでも、皮膚症状の改善が

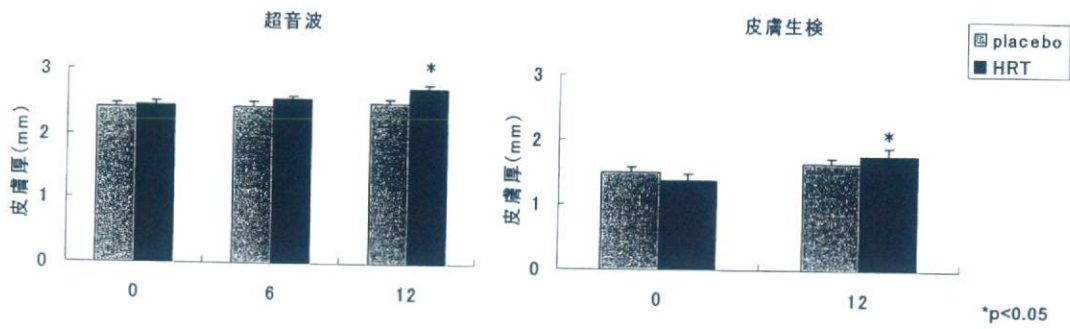


図8 HRTと皮膚厚・弾力性<sup>16)</sup>

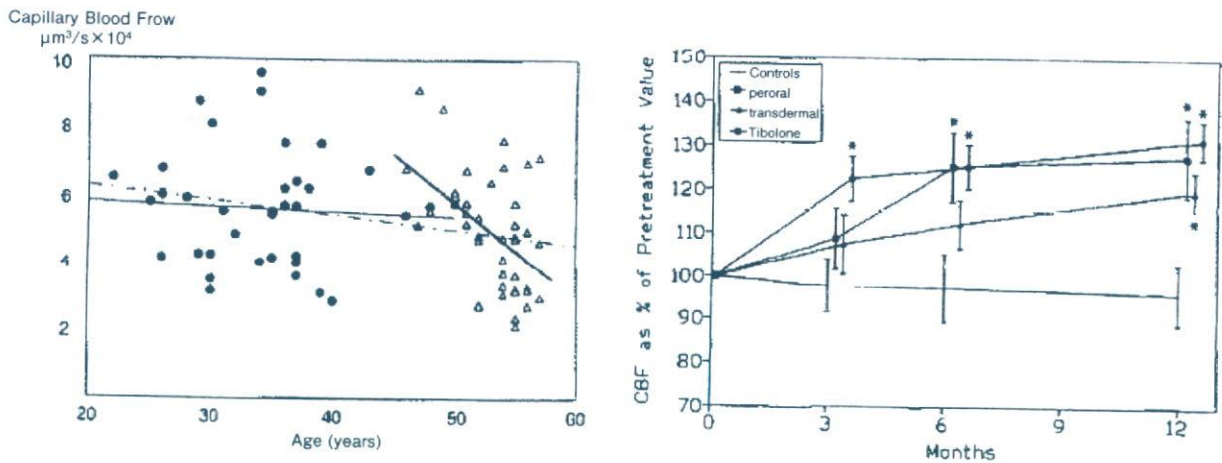


図9 HRTと皮膚血流量<sup>19)</sup>

表2 HRTによる皮膚厚<sup>20)</sup>

|          | 治療前              | 治療後 (16週間)        |
|----------|------------------|-------------------|
| 表皮厚 (μm) | 669.81 ± 7.30    | 846.43 ± 6.11*    |
| 真皮厚 (μm) | 2,091.12 ± 23.92 | 2,322.96 ± 38.64* |
| コラーゲン量   | 56.86 ± 2.23     | 73.45 ± 2.27      |

\*p < 0.01  
 17β-E<sub>2</sub>ゲルの16週間顔面塗布にて表皮厚・真皮厚は有意に厚くなった。  
 (Patriarca MT et al: Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007 改変)

表3 皮膚における閉経後の変化とHRTによる改善効果に関するまとめ

| 項目          | 閉経後 | HRT |
|-------------|-----|-----|
| 皮膚コラーゲン量    | 低下  | 増加  |
| 皮膚厚         | 低下  | 増加  |
| 皮膚弾力性       | 低下  | 増加  |
| 角層水分量・水分保持能 | 低下  | 増加  |
| 皮脂量         | 低下  | 増加  |
| 皮膚血流量       | 低下  | 増加  |
| 皮膚色         | 暗・黄 | 明・赤 |

閉経によって皮膚のこれらの指標はいずれも劣化するがHRTの施行により、いずれも改善を示す。

ある程度期待できることを示唆している。以上から皮膚における閉経による変化とHRTによる改善をまとめてみると表3のようになる。

おわりに

女性における閉経後の変化には、光老化を含めた加齢によるものにエストロゲンの欠落によるものが加わり、両者を区別することは難しいようである。一方、HRTは乳癌や血管系リスクの増大も認められていることから、その使用に当たっては注意が必要

である。しかし、粘膜のみならず皮膚においてもその症状の改善効果は示唆されているが、まだ十分なエビデンスは確立されていない。また、他の退行期疾患と比べると、皮膚症状の改善としてHRTを開始する症例はまだ少ないことも事実である。幸い、最近エストロゲンのゲル剤が製造承認を受け、更年期障害を対象として使用可能となった。このゲル剤こそ皮膚症状の直接的効果が期待されるので、産婦



人科のみならず皮膚科などとの学際的レベルにおけるエビデンスの収集が急務であると思われる。HRTも各種の投与法が導入されたため、個々のニーズに合ったHRT、すなわちHRTの個別対応が従来以上に必要となっている。これらを通して、HRTによる皮膚症状の改善、rejuvenationが期待される。

#### 文 献

- 1) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al: 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* **288** (3): 321-333, 2002
- 2) 太田博明: 更年期外来。「女性外来診療マニュアル産婦人科治療 2007 増刊号」, pp20-28, 永井書店, 大阪 (2007)
- 3) Kupperman HS, Blatt MHG, Wiesbader H et al: Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol* **13**: 688-703, 1953
- 4) 牧田和也: 更年期障害はこんな症状である—その症候と診断—。「更年期女性のヘルスケア」(野澤志朗監・太田博明編), pp75-84, 医薬ジャーナル社, 大阪 (1994)
- 5) 牧田和也, 太田博明, 冬城高久ほか: ホルモン環境による皮膚症状に関する検討. *日更年期医学会誌* **5**: 166-172, 1997
- 6) 矢尾板英夫: 他の臓器の更年期における生理と病理の特徴 皮膚の変化. *カレントセラピー* **8**: 90-92, 1990
- 7) 牧野田知, 小葉松洋子, 藤本征一郎: 中高年女性の身体機能の特徴。「図説産婦人科VIEW11」(麻生武志, 水口弘司, 八神喜昭編), pp18-43, メジカルビュー社, 東京 (1994)
- 8) 太田博明: 更年期外来の基本 外来での更年期患者の治療の進め方. *JIM* **5**: 114-118, 1995
- 9) 太田博明, 牧田和也, 高松 潔ほか: 症状のとらえ方。「産婦人科外来シリーズ3 更年期外来」, pp16-23, メジカルビュー社, 東京 (1996)
- 10) 三宅 侃: 閉経と皮膚. *HORM FRONT GYNECOL* **2**: 53-56, 1995
- 11) Ohta H, Makita K, Kawashima T et al: Relationship between dermato-physiological changes and hormonal status in pre-, peri-, and postmenopausal women. *Maturitas* **30**: 55-62, 1997
- 12) Brincat M, Moniz CF, Studd JWW et al: Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J* **287**: 1337-1338, 1983
- 13) Brincat M, Moniz CJ, Studd JWW et al: Longterm effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol* **92**: 256-259, 1985
- 14) Castelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J: Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* **15** (2): 113-119, 1992
- 15) Schmidt JB, Binder M, Macheiner W et al: Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds; A pilot study. *Maturitas* **20**: 25-30, 1994
- 16) Maheux R, Naud F, Rioux M et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol* **170** (2): 642-649, 1994
- 17) Cicinelli E, Schonauer S, Schonauer LM et al: Sebum production in postmenopausal women: effects of hormone replacement therapy. *J Applied Cosmetol* **13**: 133, 1995
- 18) Callens A, Vaillant L, Lecomte P et al: Does hormonal skin ageing exist?; A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* **193**: 289-294, 1996
- 19) Haenggi W, Linder HR, Brikhäuser MH et al: Microscopic findings of the nail-fold capillaries—dependence on menopausal status and hormone replacement therapy. *Maturitas* **22** (1): 37-46, 1995
- 20) Patriarca MT, Goldman KZ, Dos Santos JM et al: Effects of topical estradiol on the facial skin collagen of postmenopausal women under oral hormone therapy: A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **130** (2): 202-205, 2007
- 21) 落合信彦, 矢野喜一郎, 伝田澄美子ほか: 更年期前後における皮膚状態の変化とHRTの効果について. *日更年期医学会誌* **8**: 33-40, 2000

〈会長講演〉

## 女性の健康寿命の延伸に対する更年期医療の役割

東京女子医科大学産婦人科学教室

太田 博明

### Role of Menopause Medicine in Extending Healthy Life Expectancy in Women

Hiroaki OHTA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University*

**概要** 日本人女性の平均寿命の長寿は世界でも特筆されているが、ライフイベントとして脳血管障害や骨粗鬆症による骨折などにより、介護例や寝たきり例も多く、必ずしも十分な健康長寿を獲得できているとは言い難い。一方、産婦人科ではその果たす役割として、昨今、女性の生涯に亘る健康支援を標榜している。その実践的窓口の主体となるのが、20 年来の歴史がある産婦人科更年期専門外来であり、わが更年期医療である。

そこで、我々が実践してきた更年期専門外来におけるウイメンズルスサポートについて記載した。この外来では更年期障害のみ対応するのではなく、中高年女性を中心に、婦人科悪性腫瘍はもとより、肥満、高血圧、脂質異常、耐糖能異常など血管系に加え、骨粗鬆症をはじめとした骨格系の健康管理と QOL の維持の改善を目標に行っている。すなわち、メタボリック・シンドロームと骨粗鬆症を視野に入れた、血管系と骨格系の健康を守ることに傾注している。

多くの高齢者の願いは、医療や介護を必要としない健康長寿を延伸した健全老化であるが、この健全老化とはまず疾患・障害がなく、かつ各種の危険因子を抑制していることとされている。一方、病的老化とは肥満、高脂血症、耐糖能低下などの危険因子のレベルを超えた高血圧、糖尿病、動脈硬化症などのメタボリック・シンドロームに加えて、骨粗鬆症に罹患したものを指している。

以上から、女性の健康長寿を損なう介護や寝たきり要因となる病態や疾患を阻止するためには、血管系と骨格系の健康を守る意義は極めて重要である。さらに最近では両者には疾患関連性があることが基礎的・臨床的に示されている。

血管系と骨格系の健康維持に積極的に介入することによって心血管系イベントの防止ばかりでなく、脆弱性骨折の防止も可能であり、健全老化に向けての有効な施策となる。

**Key words:** 健康寿命, メタボリックシンドローム, 動脈硬化, 骨粗鬆症, 健全老化

#### はじめに

平均寿命において世界一の長寿をほこる日本人女性ではあるが、それは介護や寝たきりの期間を含めたもので、今後は生命量ばかりでなく生命の質の向上が重要視されている。生命の質の向上とは、とりまなおさず、障害や疾病のない健康寿命の延伸である。一方、産婦人科ではその果たす役割として、昨今、女性の生涯に亘る健康支援を標

榜している。その実践的窓口の主体となるのが、20 年来の歴史がある産婦人科更年期専門外来であり、本学会で実践しているわが更年期医療である。

そこで、我々の実践してきた更年期専門外来における女性の健康寿命を脅かす病態や疾患に対する健康支援をテーマに会長講演とさせていただいた。



### 1. 高齢化の現状と健康寿命を脅かす病態や疾患とその性差

健康関連 QOL の指標としての SF-36 からみた QOL の加齢変化は、20 歳以降 60 歳まで、8 つの下位尺度のうち身体機能と身体的日常役割機能がやや低下するものの、ほとんど変化はない。しかし、60 歳代となると社会生活機能、心の健康、活力を除いて、身体機能や体の痛み、全体的健康感など 5 つの下位尺度は明らかに低下する。さらに 70 歳以降には、心の健康を除いて 7 つの下位尺度がいずれも低下する。このようにいくつになっても心の健康が失われないのが、我々ヒトの健康関連 QOL のようである。

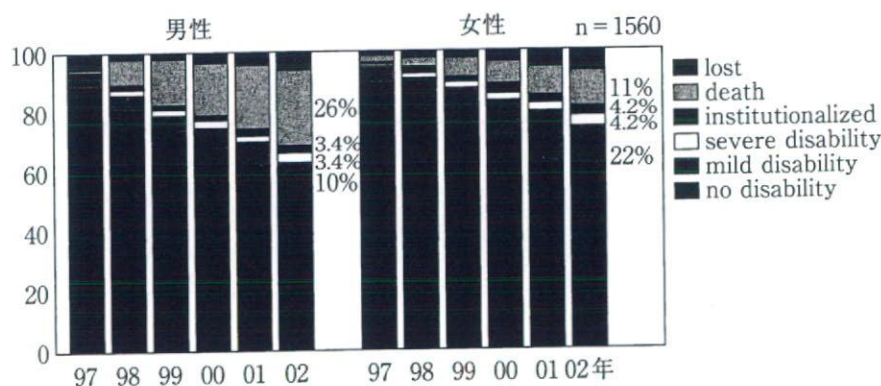
また、約 12 万人の国民生活基礎調査による 1,000 人あたりの一般市民が訴える症状としては、高齢者といわれる 65 歳以上では、腰痛が 201 人、手足関節痛が 152 人、肩こりと目のかすみ が 128 人と、そのほとんどは運動器の症状である。これらの運動器の症状が、高齢者で通常多いと考えられる見づらい、物忘れ、などよりも多いことは注意を要する。

一方、Okochi ら<sup>1)</sup>の長崎県 O 島在住 65 歳以上の高齢者（男女合わせて 1,560 人）における 1997 年から 7 年間の健康調査追跡によると、図 1 のようになる。65 歳から 72 歳の 7 年間の死亡者は女性では 11%、男性では 26% と、男性の方が多いが、軽度障害の介護例は女性では 22%、男性では

10% をはじめ、中等度および高度障害による介護例はいずれも女性が多い。さらにこれらの介護例における 7 年間の縦断観察における年次別男女の割合は、重度介護例は男女とも増加せず、これらは死亡に至っていることを物語っている。一方、軽度ないし中等度の介護例は男女とも増加し、特に女性にこのことは顕著であり、死亡せずに介護が持続し、介護例が蓄積・増加することを示している（図 2）。このように介護例にも性差が存在する。さらにこれらの軽度ないし中等度の介護を要する疾患として、その相対危険率が最も高いものは心血管系症病変で 5.6、次いで骨粗鬆症で 4.4 であり、これらの疾患によって介護を要する率が他疾患に比べて特に高いことが示されている（図 3）。

また、危険因子にも性差があり、Kawano H ら<sup>2)</sup>の研究では急性心筋梗塞に対して報告されている。すなわち、急性心筋梗塞に対する危険因子として、そのオッズ比は男性では高血圧 4.8、喫煙 4.0、糖尿病 2.9、の順であるのに対して、女性では喫煙 8.2、糖尿病 6.1、高血圧 5.0 と、これらの 3 つの危険因子は男性に比していずれも高く、しかもその順番にも異なりがある（図 4）。さらに、女性の喫煙と糖尿病による罹患は男性に比べてそのリスクは 2 倍高く、そのリスクにも性差があることが伺える。

一方、人生の終末の迎え方にも性差があり、男

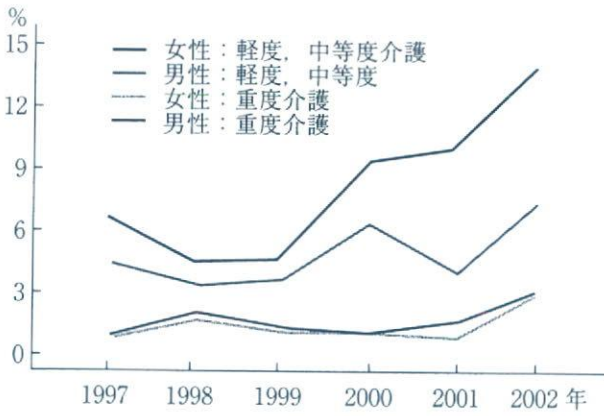


軽度障害の介護例は女性では男性の約 2 倍である  
女性は長生きをするが、介護例も 2 倍ある

Okochi J BMC Public Health 2005 改変

図 1 O 島在住 65 歳以上の高齢者における 7 年間の健康調査追跡

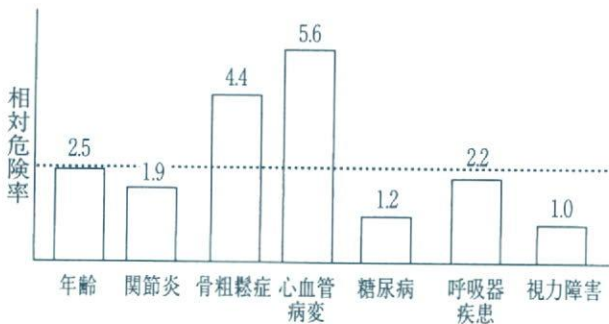




重度介護例は男女とも増加しないが、軽度ないし中等度の介護例は男女とも増加し、特に女性に顕著で蓄積・持続する

Okochi J BMC Public Health 2005 改変

図2 7年間の縦断観察における介護例の年次別割合



骨粗鬆症と心血管病変は軽度・中等度障害による介護を要する率が他疾患に比べ特に高い  
Okochi J BMC Public Health 2005 改変

図3 軽度・中等度介護を要する疾患の相対危険率

性はほとんど寝たきりの期間に年齢による差はないが、女性では84歳を境に急に個体差があるという。すなわち、女性では84歳以降の介護期間には長短があり、個体差が現れるとされている。

## 2. 閉経後女性におけるメタボリックシンドロームへの傾き

わが国では8学会の合同委員会によって、2005年メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Met-s) の診断基準<sup>3)</sup>が作成されたことは周知のこととなっている。この診断基準では内臓脂肪面積が100cm<sup>2</sup>を超え、脂質異常症や高血圧、空腹時高血糖の3項目のうち、2項目が備わると

| 危険因子        | オッズ比 | 95%信頼区間 |
|-------------|------|---------|
| 高血圧*        | 4.8  | —       |
| 喫煙*         | 4.0  | —       |
| 糖尿病         | 2.9  | —       |
| 家族歴         | 2.1  | —       |
| 高コレステロール血症* | 1.5  | —       |
| 肥満          | 1.1  | —       |

\*Framingham Study

男性は高血圧、喫煙、糖尿病の順である。一方、女性は喫煙、糖尿病、高血圧の順である

女性の喫煙と糖尿病は、男性に比べリスクは2倍でリスクには性差がある

Kawano H et al Circ J 2006 改変

図4 急性心筋梗塞に対する危険因子の性差

Met-sと診断することとなった。これらの状況が備わると内皮機能障害を呈し、NOの産生低下、炎症性サイトカインの産生亢進、接着因子の発現亢進などにより、血管は動脈硬化を発症し、さらに進展するというものである。このMet-sは閉経後急増するといわれているが、我々は<sup>4)</sup>閉経と内臓脂肪の蓄積に関して検討を行った。脂肪量の評価として、第3腰椎レベルにてfat CTを施行し、皮下脂肪および内臓脂肪の面積測定を行った。さらにICの上、開腹手術時、皮下脂肪の採取とともに臓器脂肪として膀胱周囲の脂肪を採取し、 $\beta_3$ -アドレナリンレセプター (adrenalin receptor: AR) の相対発現量をPCRで評価した。このことは閉経前にてエストロゲンの分泌が十分にあれば $\beta_3$ -ARの発現が十分になされ、それによって脂肪分解が亢進し、内臓脂肪の蓄積にならないという仮定の上であった。そこで、 $\beta_3$ -ARの発現量と脂肪量の閉経に伴う変化を検討した。その結果、図5に示すように、同年齢、同じような体格であっても、閉経になると内臓脂肪の $\beta_3$ -ARの発現量が有意に低下し、内臓脂肪量が有意に増加した。さらに、閉経者の中で、5年以上経過するとそれ以前との比較にて図6の結果を得た。この図6から、閉経後5年以上ではそれ以前に比べて内臓脂肪の $\beta_3$ -ARの発現量が有意に低下し、内臓脂肪量がさらに有意に増加することが判明した。



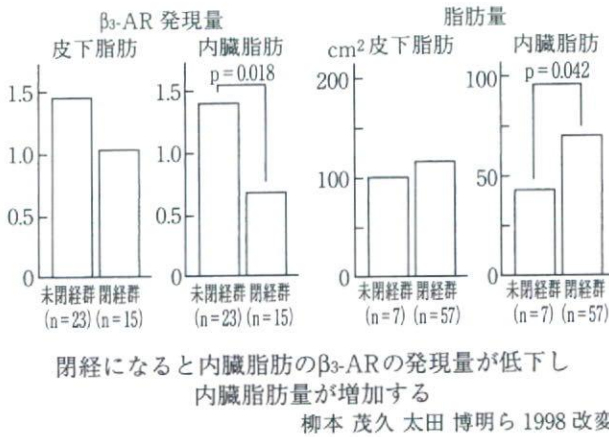


図5 β<sub>3</sub>-AR 発現量と脂肪量の閉経に伴う変化

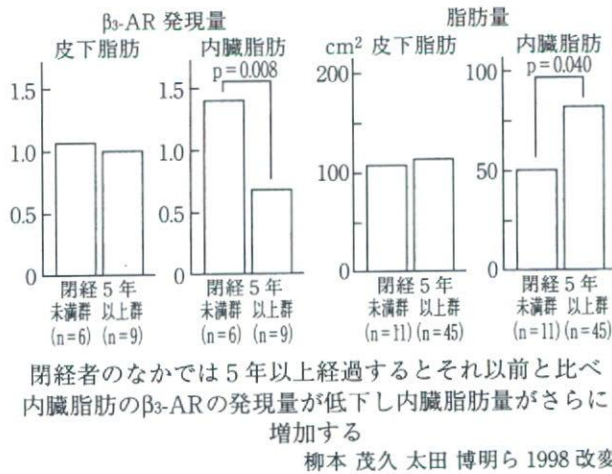


図6 β<sub>3</sub>-AR 発現量と脂肪量の閉経後期間による変化

次に Met-s 診断の基盤となるものとしてウエスト周囲径があるが、我々は Bioelectrical impedance analysis (BIA) 法を用いた内臓脂肪の測定が Met-s 診断・管理に有用であるか否かを検討した。その結果、臍部ウエスト周囲径と BIA 法によって測定した内臓脂肪面積 (Visceral fat areas: VFA) との関係は  $r=0.829, p<0.0001$  と有意な正相関を呈した (図7)。このようにウエスト周囲径と VFA とは強い相関があることが判明したが、さらにこの2指標の異常の有無で4群に層別し、Met-s の存在の有無について検討した。ウエスト周囲径によって Met-s の診断は 93 例中 6 例 (6.5%) に認められ、久山町の調査<sup>5)</sup> の 8.2% とほぼ同等であった。さらに脂質異常症、高血圧、高血

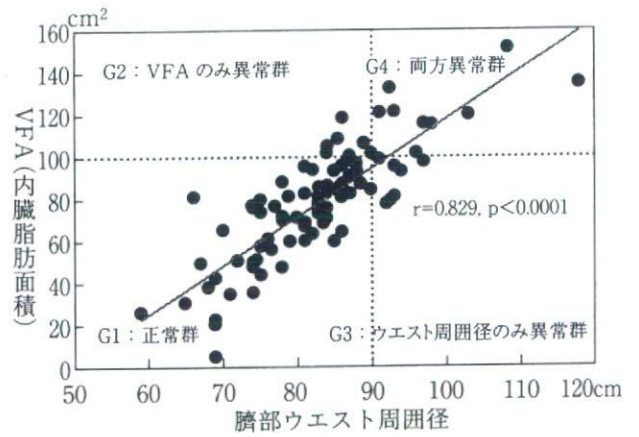


図7 臍部ウエスト周囲径と VFA との相関と層別化

糖の合併症数の比較を行ったところ、合併症数はウエスト周囲径  $\geq 90$ cm 以上よりも VFA  $\geq 100$  cm<sup>2</sup> の方が合併症の増加とより関係していることが判明した。以上から、BIA 法による VFA は Met-s 診断および管理に有用性があることが示唆された。

### 3. 閉経、脂質異常症および HRT の血管硬化症への影響

閉経後女性はエストロゲン分泌の低下により脂質代謝の劣化から脂質異常症の有症率が高まり、動脈硬化へ進展するといわれている。一方、Pulse wave velocity (PWV: 脈波伝播速度) は簡便に動脈の弾力を測定し、動脈硬化の器質的変化を伴わない、初期の動脈硬化としての機能変化の出現を把握しうる検査といわれている。そこで、PWV の加齢変化を検討したところ、閉経前は低い PWV 値を維持するが、閉経後から直線的に上昇し、動脈血管は硬化する。そこで、脂質代謝指標と PWV 値との関係を検討した。その結果、総コレステロール (TC) 値および LDL-C 値とは相関を認めなかったが、中性脂肪 (TG) 値と PWV 値とは有意な正相関を、また HDL-C 値とは有意な負相関を呈した。このことは Met-s 診断基準として、TC や LDL-C ではなく TG や HDL-C が取り上げられていることと一致し、この診断基準の妥当性を示唆するものと思われる。



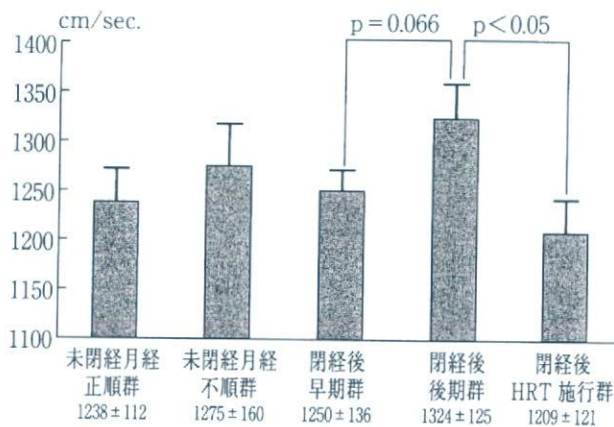
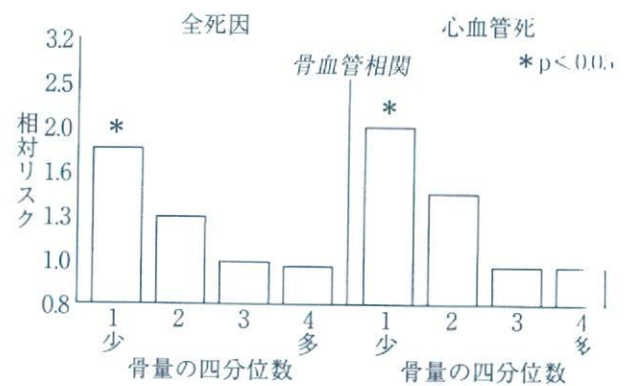


図8 各群でのPWV値の比較

次に動脈硬化性変化の初期段階を評価できるPWVを用い、血管壁硬化度の観点から、閉経およびHRTが血管に及ぼす影響について検討した。未閉経者は月経正順群と不順群に層別し、閉経者は閉経後期間 $2.1 \pm 1.3$ 年の早期群と $9.4 \pm 3.2$ 年の後期群に、また閉経後HRT施行群は閉経後期間 $9.2 \pm 6.7$ 年で、これらの5群でのPWV値を比較した結果を図8に示す。未閉経月経正順群のPWV値は $1,238 \pm 112$ cm/sec、不順群では $1,275 \pm 160$ cm/secと閉経前では変化はなかった。しかし、閉経後早期群のそれは $1,250 \pm 136$ cm/secとなり未閉経群と有意差を認めなかったが、後期群では $1,324 \pm 125$ cm/secと有意に( $p=0.066$ )高値を示した。しかし、閉経後後期群と同じ閉経後期間を有しているHRT施行群のそれは $1,209 \pm 121$ cm/secと未閉経レベルを維持していた。このことから、閉経後10年近く経過すると血管は確実に硬化するが、閉経後早期からHRTを施行すると、血管の硬化は防止できることが判明した。

#### 4. 動脈硬化と骨粗鬆症との疾患関連性

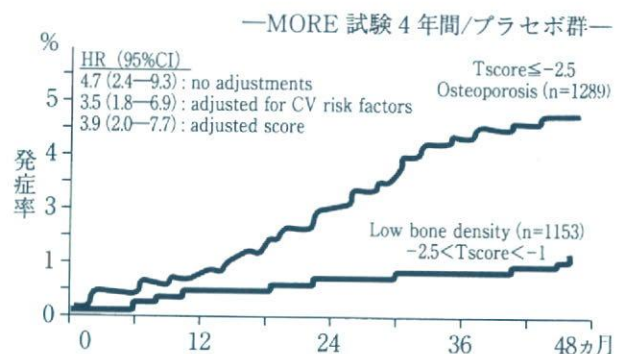
骨粗鬆症による椎体および大腿骨頸部骨折後の5年間における累積生存率は、Cooper C<sup>®</sup>によると椎体骨折で約60%、大腿骨頸部骨折で約50%という。このことから骨折後5年後には約半数が死亡するということがわかる。また大腿骨頸部骨折は特に6カ月以内の死亡率が高いことが特筆される。骨折後の死因については各種のものがあるが、最近の研究では特に心血管死が多いという。



骨量が少ないと死亡率は約3.5倍になり、心血管死亡率は約4.5倍高い

von der Recke P et al Am J Med 1999 改訂

図9 閉経後女性における四分位骨量と年齢補正死亡率との関係



骨粗鬆症であると骨量減少症よりも心血管系イベントの発症率が4年間で約4倍高く、心血管リスク因子とは独立して関連する

Tanko L et al JBMR 2005 改定

図10 大腿骨近位トータル骨密度と心血管系イベント発症率

また、骨折に至らなくても骨量が少ないと死亡率が高くなるという。すなわち、図9に示すごとく、骨量が少ないだけで死亡率は約3.5倍となり、心血管死亡率は約4.5倍高い<sup>7)</sup>という。このことは骨量が少ないと心血管系イベントの発症率が高くなることに起因する。Tanko L<sup>®</sup>は、骨粗鬆症であると骨量減少症よりも心血管系イベントの発症率が約4倍高いと報告している(図10)。また骨粗鬆症であるということは、先に記載した高血圧、喫煙、糖尿病などのリスク因子とは独立したリスク因子であるという(表1)。表1によると、骨粗鬆