

婦人科におけるホルモン療法

高松赤十字病院産婦人科
後藤真樹

2015/6/18モーニングセミナー

女性ホルモンの働き

- ・脳のほぼ中央下部にある小指頭大の下垂体の前葉から女性ホルモン(卵胞ホルモン:エストロゲン, 黄体ホルモン:プロゲステロン)の産生を促す性腺刺激ホルモン〔卵胞刺激ホルモン(FSH)と黄体化ホルモン(LH)〕が分泌され, 両方とも卵巣に作用する。
- ・FSHの刺激を受けて卵巣では卵胞が成熟し, 多量のエストロゲンを分泌する。その結果, 子宮内膜を増殖・肥厚させ受精卵が着床しやすいようにする。
- ・一方, LHはエストロゲンによって十分発育した成熟卵胞に作用して, 排卵を起こす。排卵後の卵胞は黄体となり, 多量のプロゲステロンを分泌する。エストロゲンによって増殖, 肥厚した子宮内膜にプロゲステロンは分泌機能を与え, 受精卵をより着床しやすくする。プロゲステロンは間脳にある体温調節中枢に作用して基礎体温を高くする。
- ・黄体は着床がない場合退行する。その結果, 子宮内膜ははがれ, 出血とともに子宮の外へ流れて出る(月経)。
- ・女性ホルモン(エストロゲン, プロゲステロン)が分泌過多となった場合は上昇した血液中のホルモン濃度を間脳(視床下部)がキャッチし, 性腺刺激ホルモンの分泌を抑える逆調節の仕組みになっている。
- ・このような自動制御によって, 性周期が繰り返し発現し, また過不足のない調和のとれた生理的営みがなされている。この仕組みを「フィードバックシステム」という。

視床下部・下垂体・卵巢相互間の調節機構

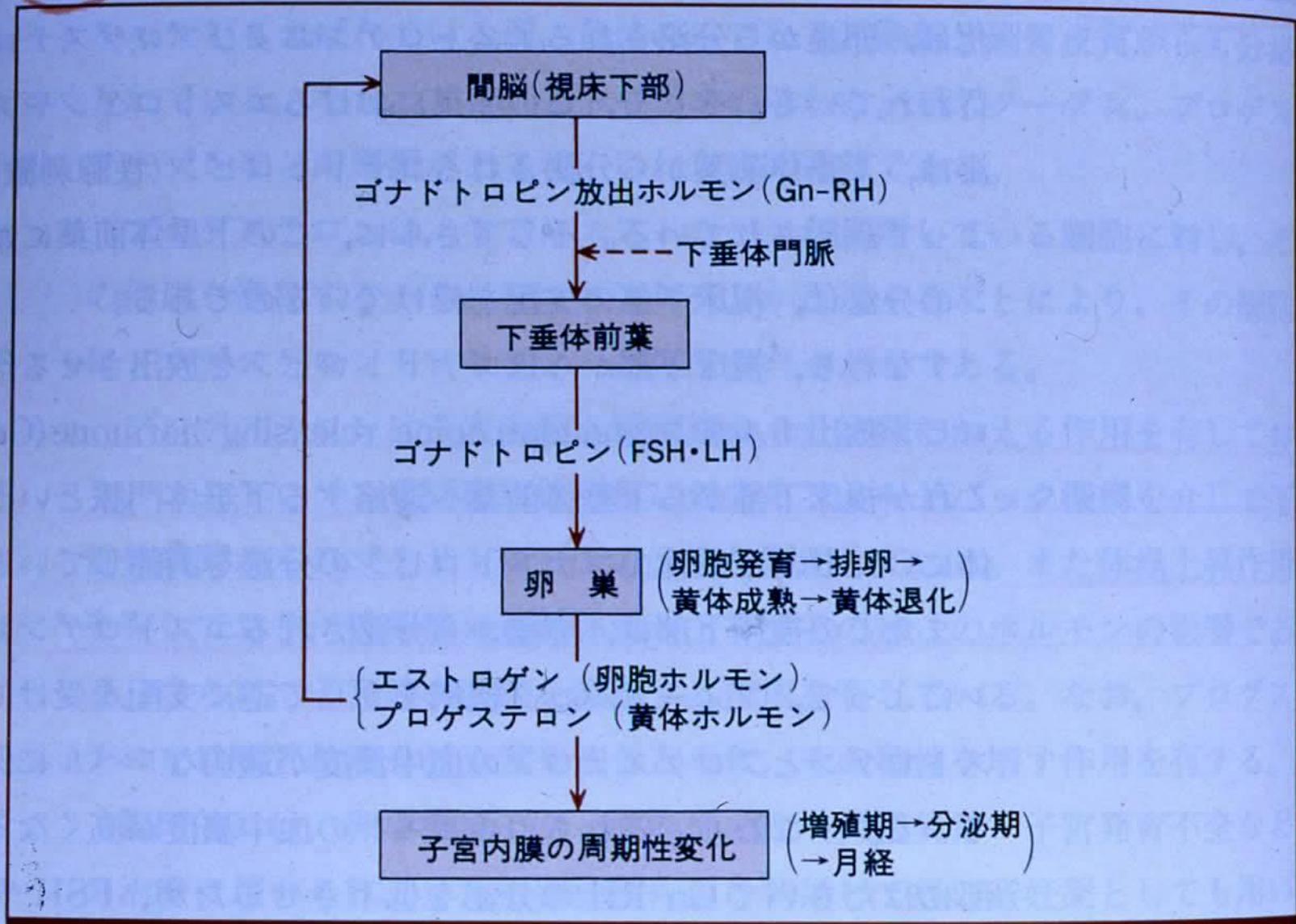
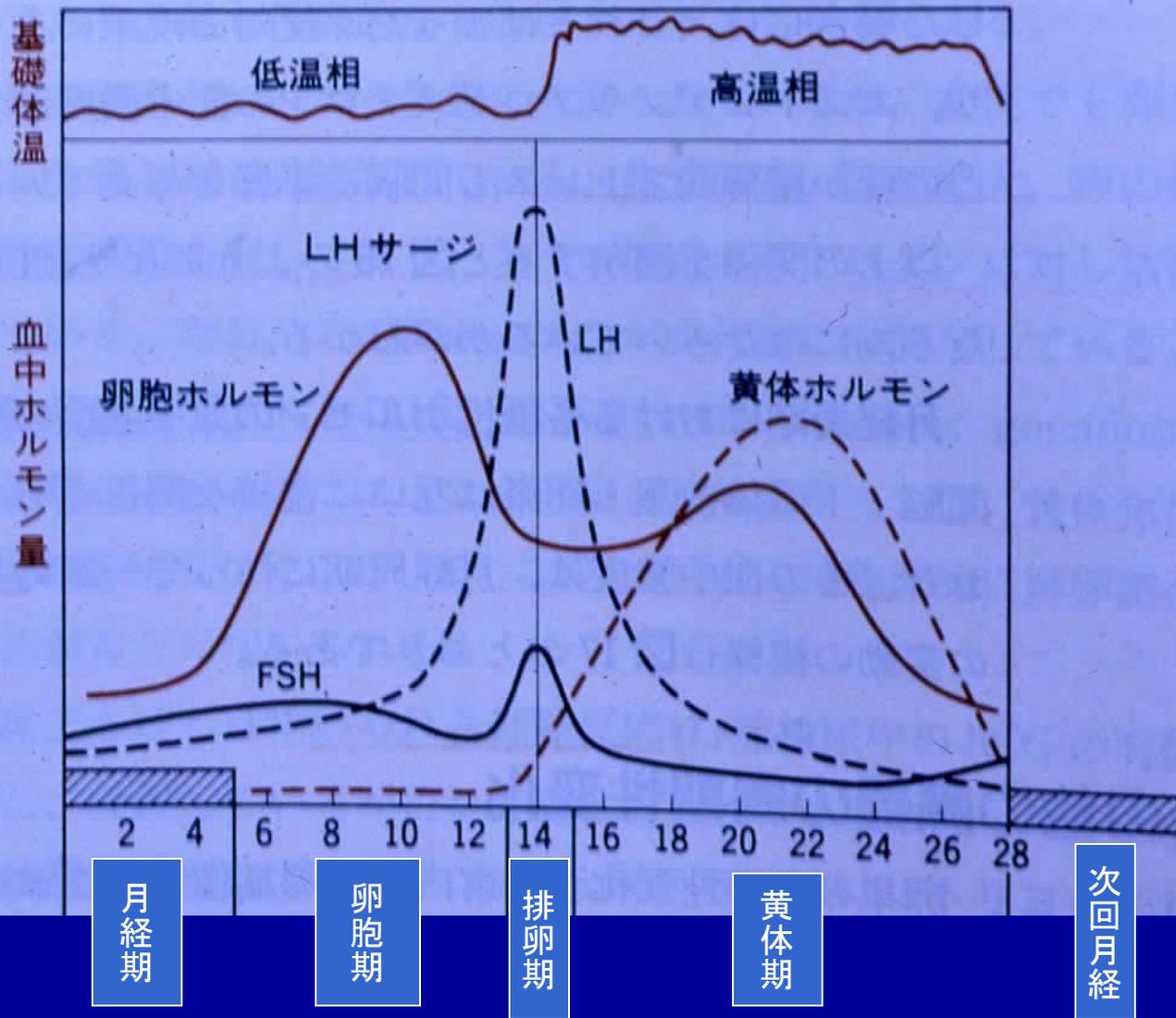
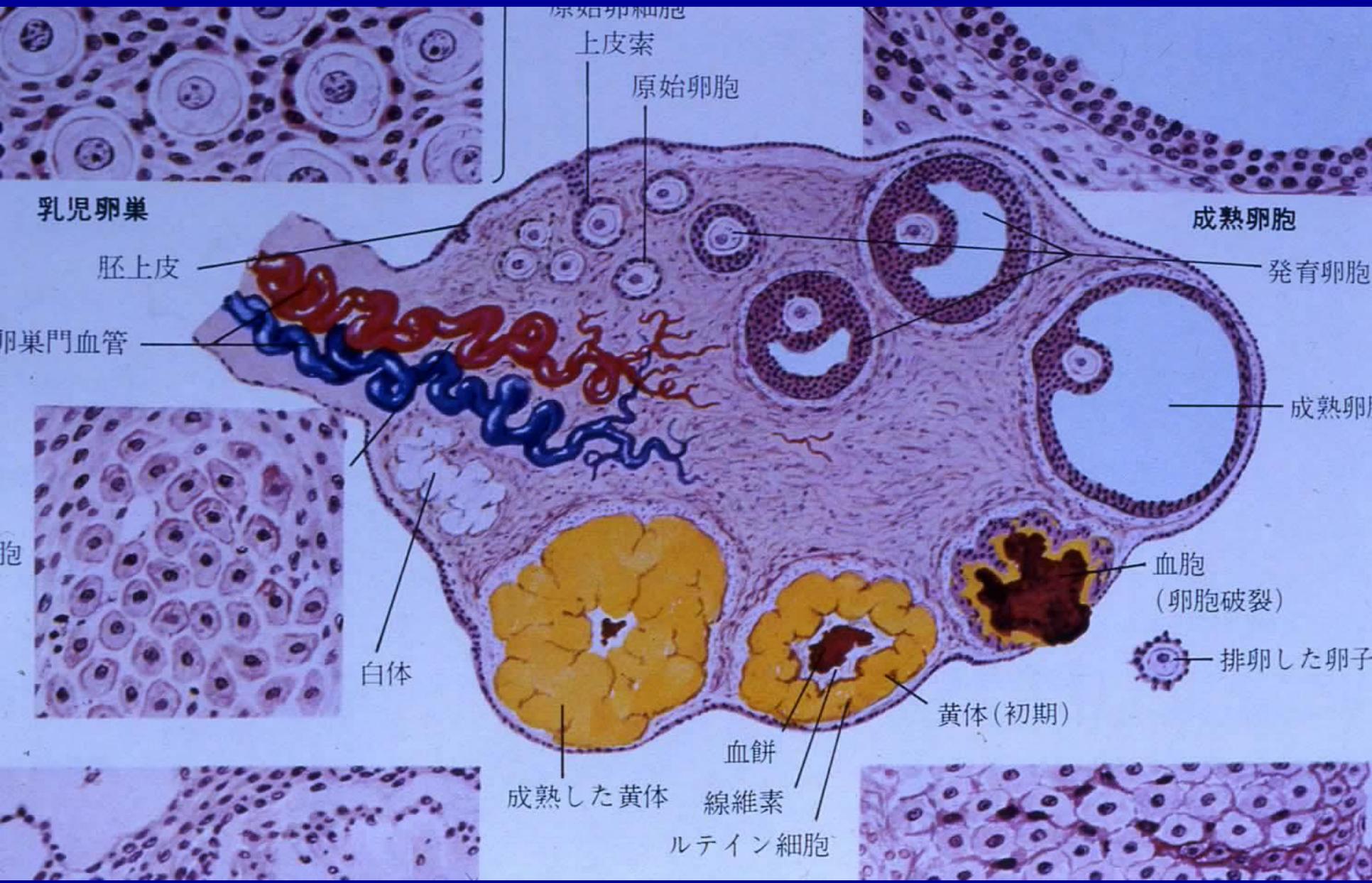


図 17 月経周期における血中性ホルモンの変動と基礎体温曲線





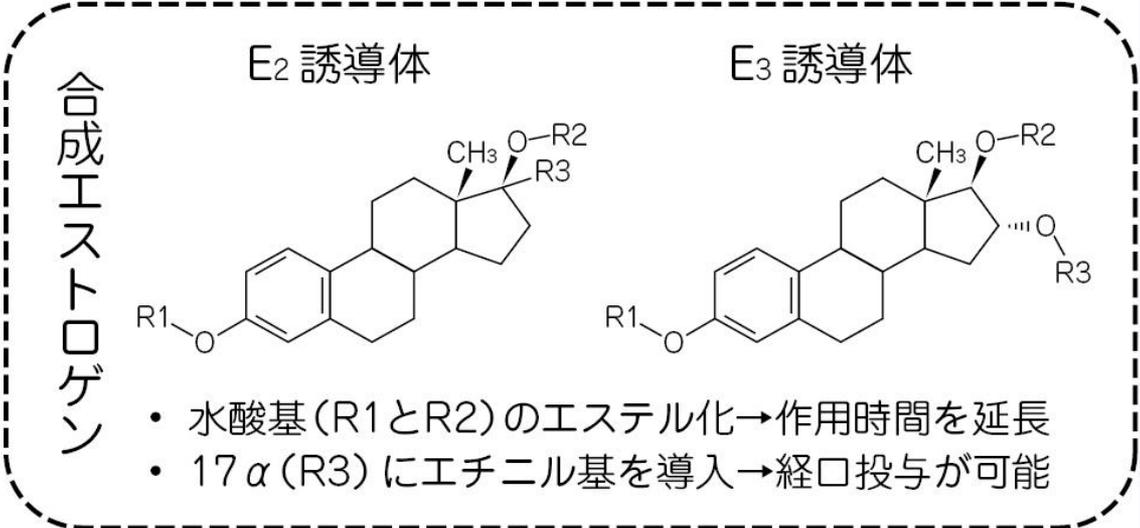
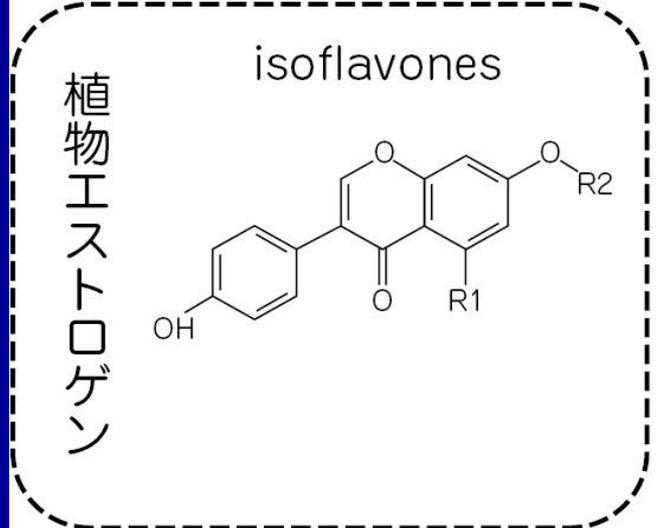
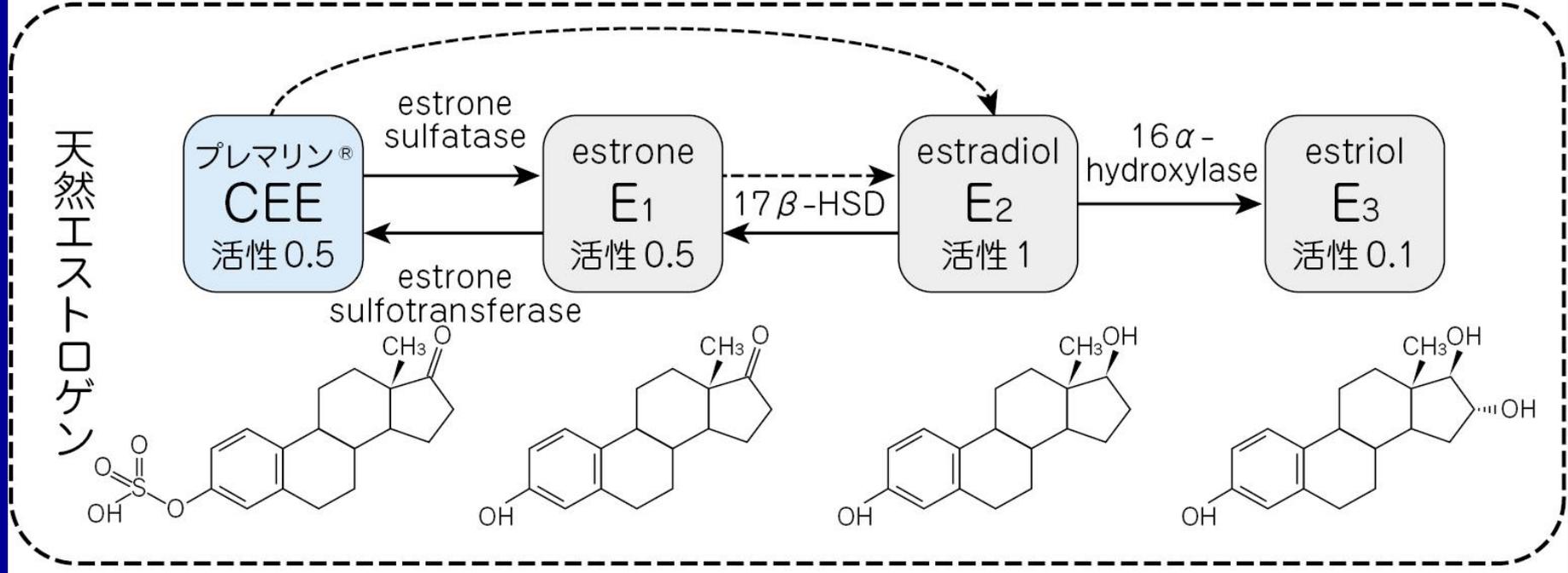
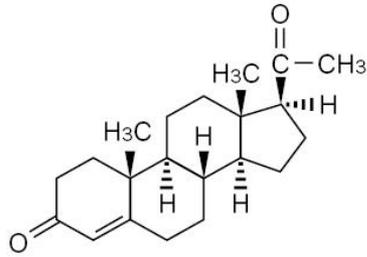
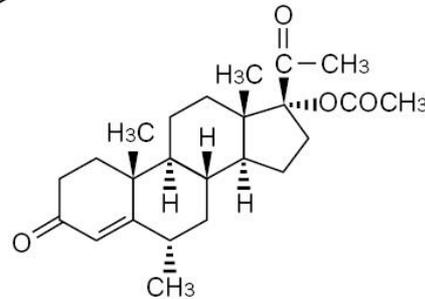


図1. 各種エストロゲンの化学構造

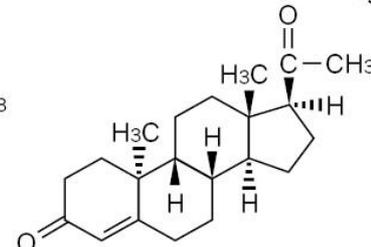
その他のプロゲスチン



Progesterone

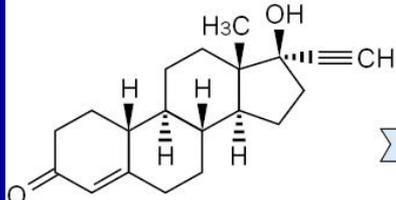


Medroxyprogesterone acetate (MPA)



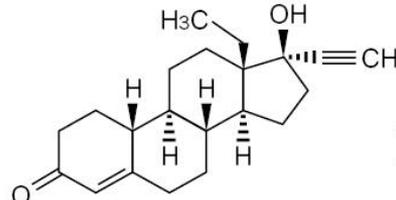
Dydrogesterone (DYG)

第1世代



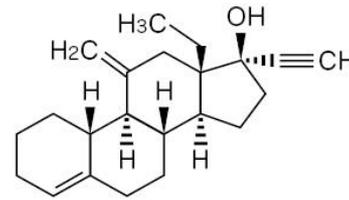
Norethisterone (NET)

第2世代

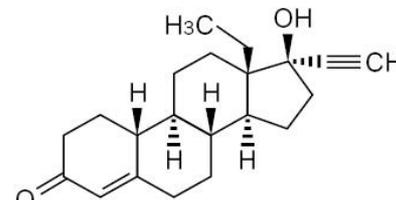


Levonorgestrel (LNG)

第3世代

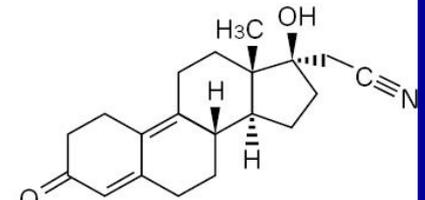


Desogestrel (DSG)

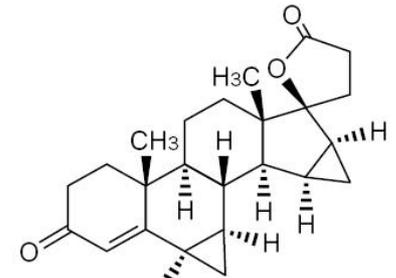


Gestodene (GTD)

第4世代



Dienogest (DNG)



Drospirenone (DSPR)

図2. 各種プロゲスチンの化学構造

表 1. プロゲステロンの世代と代表化合物

世 代	代表化合物	プロゲステロン 活性*	アンドロゲン 活性**	製 剤
第 1 世代	ノルエチステロ ン(NET)	1.0 (1.0)#	1.0 (1.0)#	オーソ M(OC, 1 相性) NET 1mg EE 35 μ g
第 2 世代	レボノルゲスト レル(LNG)	5.3 (0.3~0.7)	8.3 (0.4~1.0)	トリキュラー(OC, 3 相性) LNG 50~125 μ g EE 30~40 μ g
第 3 世代	デソゲストレル (DSG)	9.0 (0.9)	3.4 (0.5)	マーベロン(OC, 1 相性) DSG 150 μ g EE 30 μ g
	ゲストデン (GTD)	12.6 (0.9)	8.6 (0.6)	Gynera(OC, 1 相性, 海外) GTD 75 μ g EE 30 μ g
第 4 世代	ジエノゲスト (DNG)	5.3 (10.6)	0.0 (0.0)	ディナゲスト(内膜症適用) DNG 2mg(1mg \times 2)
	ドロスピレノン (DSPR)	0.6 (1.8)	0.0 (0.0)	ヤーズ(OC, 1 相性) DRS 3mg EE 20 μ g
その他の プロゲス チン	酢酸メドロキシ プロゲステロン (MPA)	0.3 (1.5~4.5)	0.1 (0.5~1.5)	ヒスロン錠 MPA 5~15mg
	ジドロゲステロ ン(DYG)	0.2 (2.0~4.0)	0.0 (0.0)	デュファストン DYG 10~20mg

* : 経口におけるプロゲステロン活性(内膜に対する作用)をノルエチステロンを1とした相対的活性
Dickey 1998 9th edition (NET, LNG, DSG, GTD, MPA)および Schindler 2003(DNG,
DSPR, DYG)を参考

** : ノルエチステロンを1とした相対的活性 NET, LNG, DSG, GTDは Dickey 1998のラッ
ト前立腺検定を参考にして表示
DNG, MPA, DYGは Katsuki et al. 1997より推定. DSPRは Peter M 1995より

: 括弧内は各製剤に含まれるプロゲスチン量を加味した活性

EE: エチニルエストラジオール

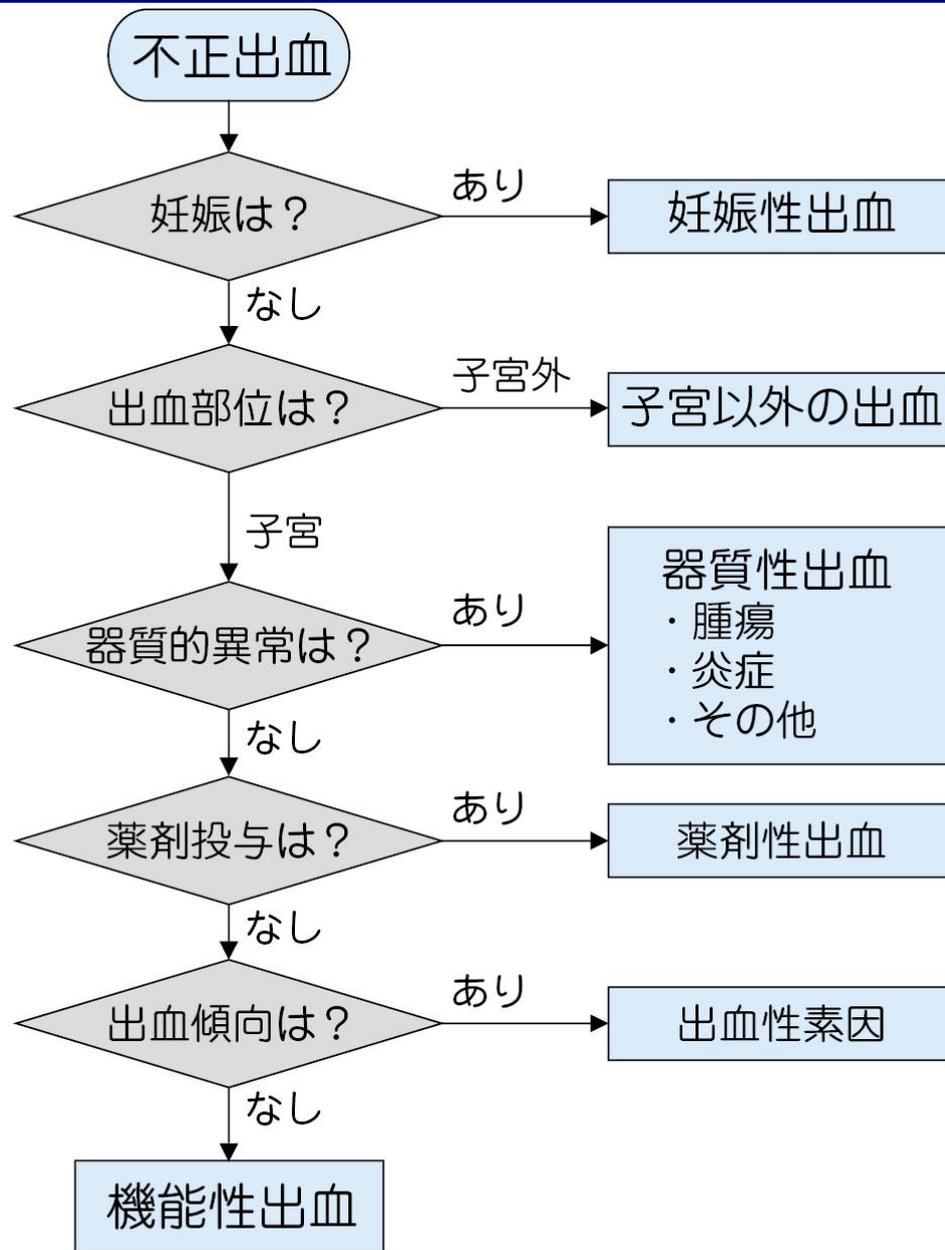


図 8. 機能性子宮出血を診断するまでの流れ

機能性子宮出血

器質性疾患を認めない子宮内膜からの出血をいう。視床下部-下垂体-卵巣系にわたる内分泌系の失調により子宮内膜組織が異常に反応して起こる。

無排卵が原因であることが多い。卵胞の発育はある程度まで起こるために子宮内膜は増殖するが、排卵や黄体の形成が阻害されるために卵胞が長期間存続し、エストロゲンによって子宮内膜が増殖し続け、破綻出血や消退出血の形で不正性器出血を起こす。

このような狭義の機能性出血のほかに、薬剤性や全身性の出血性素因などが原因で、器質的異常がないのにもかかわらず出血する場合がある。

消退出血(withdrawal bleeding)

血中で比較的高いレベルで存在していたエストロゲンやプロゲステロンが急激に減少し、一定レベル以下にまで下降することによって惹起される子宮出血をいう。生理的には月経はこの機構によって起こる。エストロゲンやプロゲステロンの単独あるいは共同投与によりこのような消退出血をみることがあり、続発性無月経の分類の診断に用いられることがある。

破綻出血(break-through bleeding)

内因性あるいは外因性エストロゲンに長期間さらされ、増殖した子宮内膜の表層部が破綻して出血するもの。エストロゲン・プロゲステロンの合剤により一度止血させ、合剤投与中止により、子宮内膜を剥離させて消退出血を起こす。エストロゲン単独投与によりまず止血させその後にエストロゲン・プロゲステロン合剤を投与することが必要な場合もある。

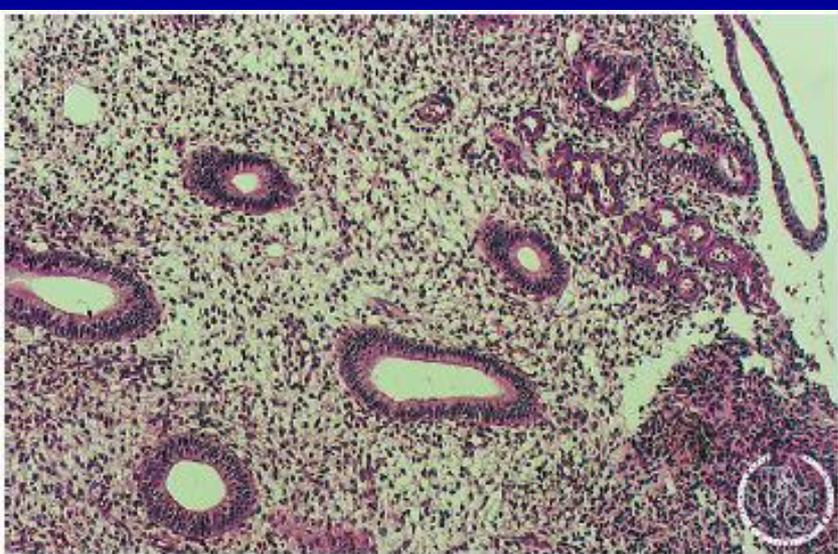


图 11. 剥脱不全内膜

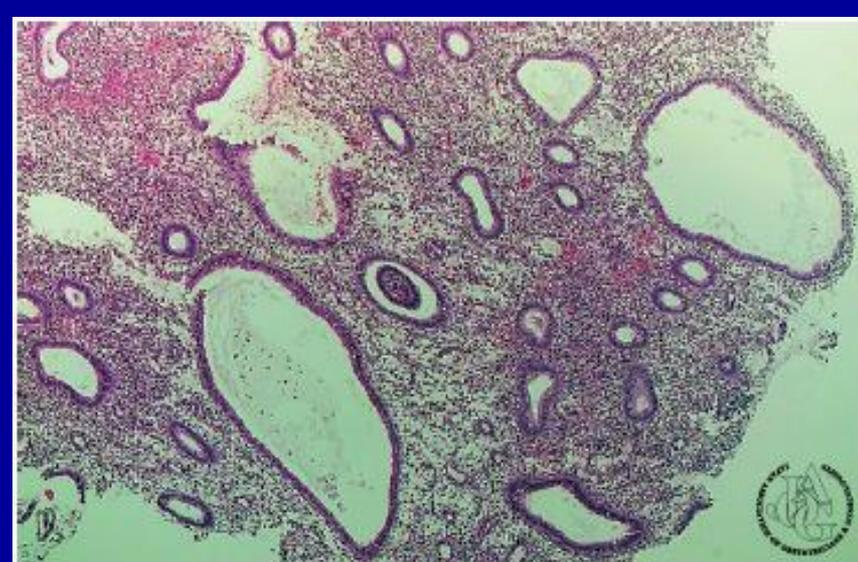


图 12. 不調增殖期内膜

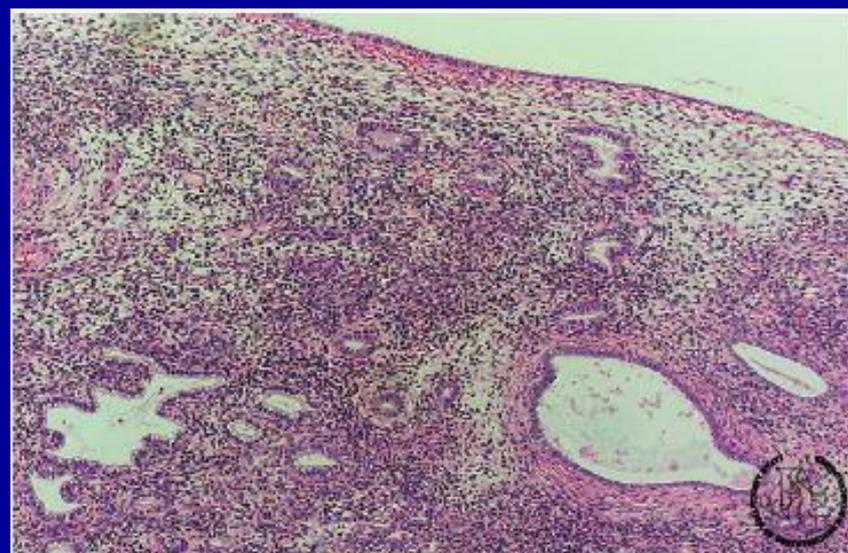


图 13. 萎缩内膜

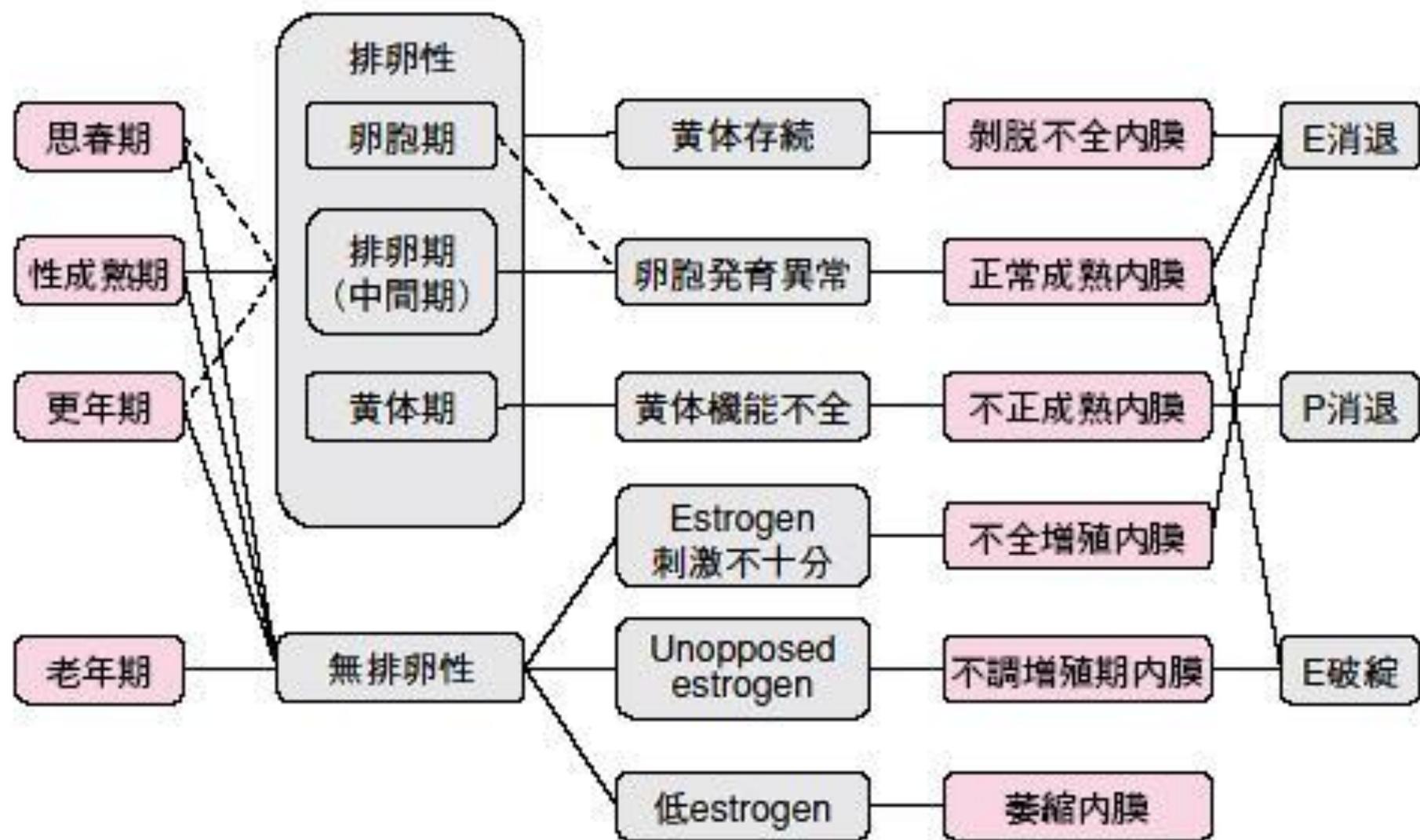


図 10. 機能的出血のさまざまな分類と病態との関係

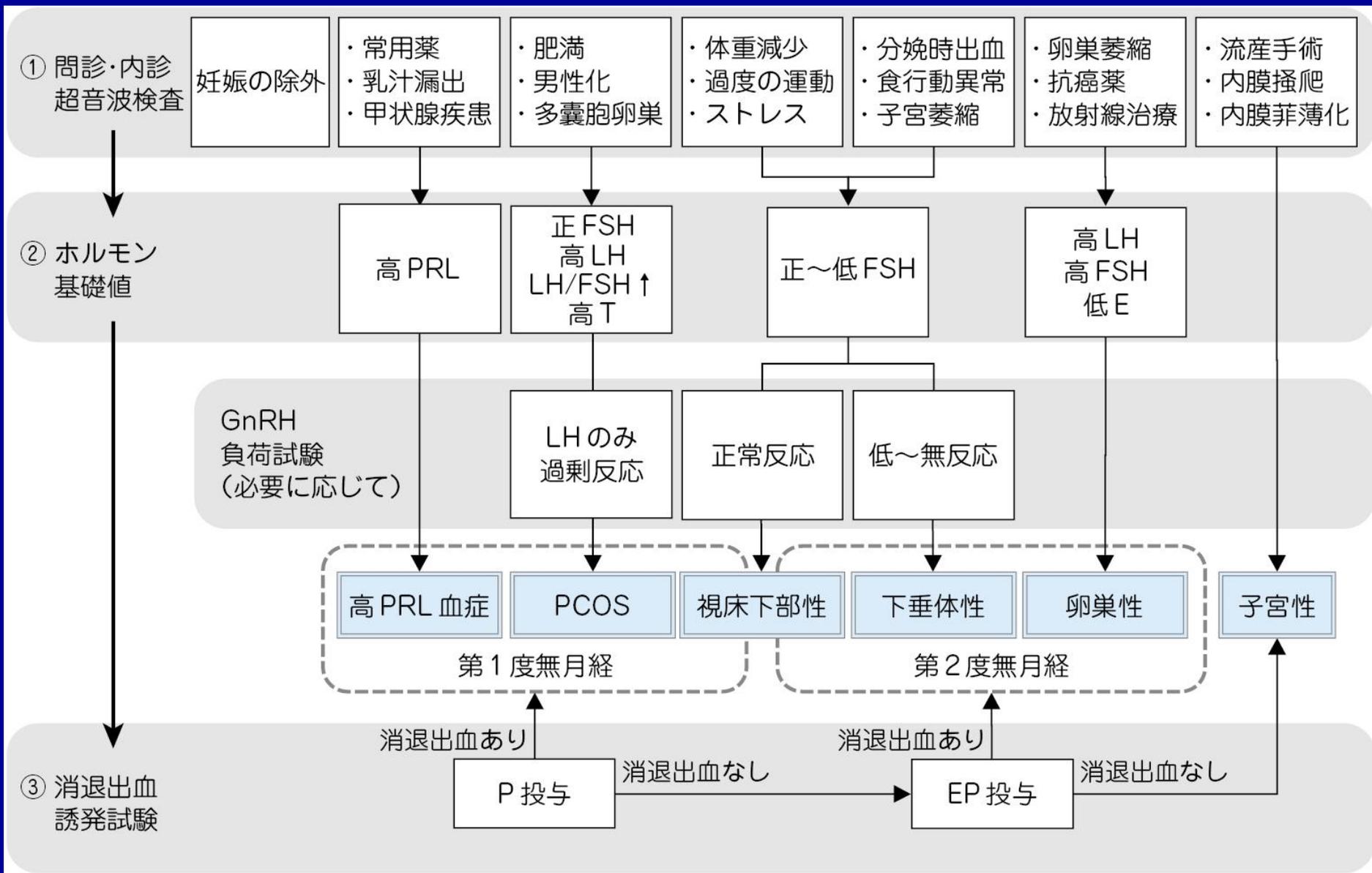


図6. 月経周期異常の診断の進め方

表 2. 不正出血治療に使用する女性ホルモン剤

	商品名	プロゲスチン		エストロゲン		注意点
		種類	mg/錠 (or 管)	種類	mg/錠 (or 管)	
*EP 配合薬	ソフィア A [®]	NET	1	ME	0.05	いわゆる中用量経口避妊 (EP 配合)薬
	プラノバル [®]	NG	0.5	EE	0.05	
	ルテジオン [®]	Chl A	2	ME	0.05	
	EP ホルモンデ ポー [®]	カプロン酸 OH-P	50 mg/管	プロピオ ン酸 E2	1 mg/管	筋肉注射(1 管 = 1 mL)
E 製剤	プレマリン [®]	(－)		CEE	0.625	経口薬
	オバホルモン デポー [®]	(－)		プロピオ ン酸 E2	5mg/A	5~10mg/回 筋肉注射
P 製剤	ノアルテン [®]	NET	1.0	(－)		経口薬
	プロベラ [®]	MPA	2.5			
	デュファストン [®]	ジドロゲス テロン	5.0			
	プロゲデポー [®]	カプロン酸 OH-P	125.0	(－)	筋肉注射(1 管 = 1 mL)	

*低用量 EP 配合薬は、月経移動の項を参照

EP：エストロゲン・プロゲスチン，NET：ノルエチステロン，NG：ノルゲストレル，Chl A：酢酸
クロルマジノン，OH-P：ヒドロキシプロゲステロン，ME：メストラノール，EE：エチニルエスト
ラジオール，CEE：結合型エストロゲン，E2：エストラジオール

エチニルエストラジオール(EE)のエストロゲン活性：E₂の約60倍
メストラノール(ME)のエストロゲン活性：E₂の約30倍

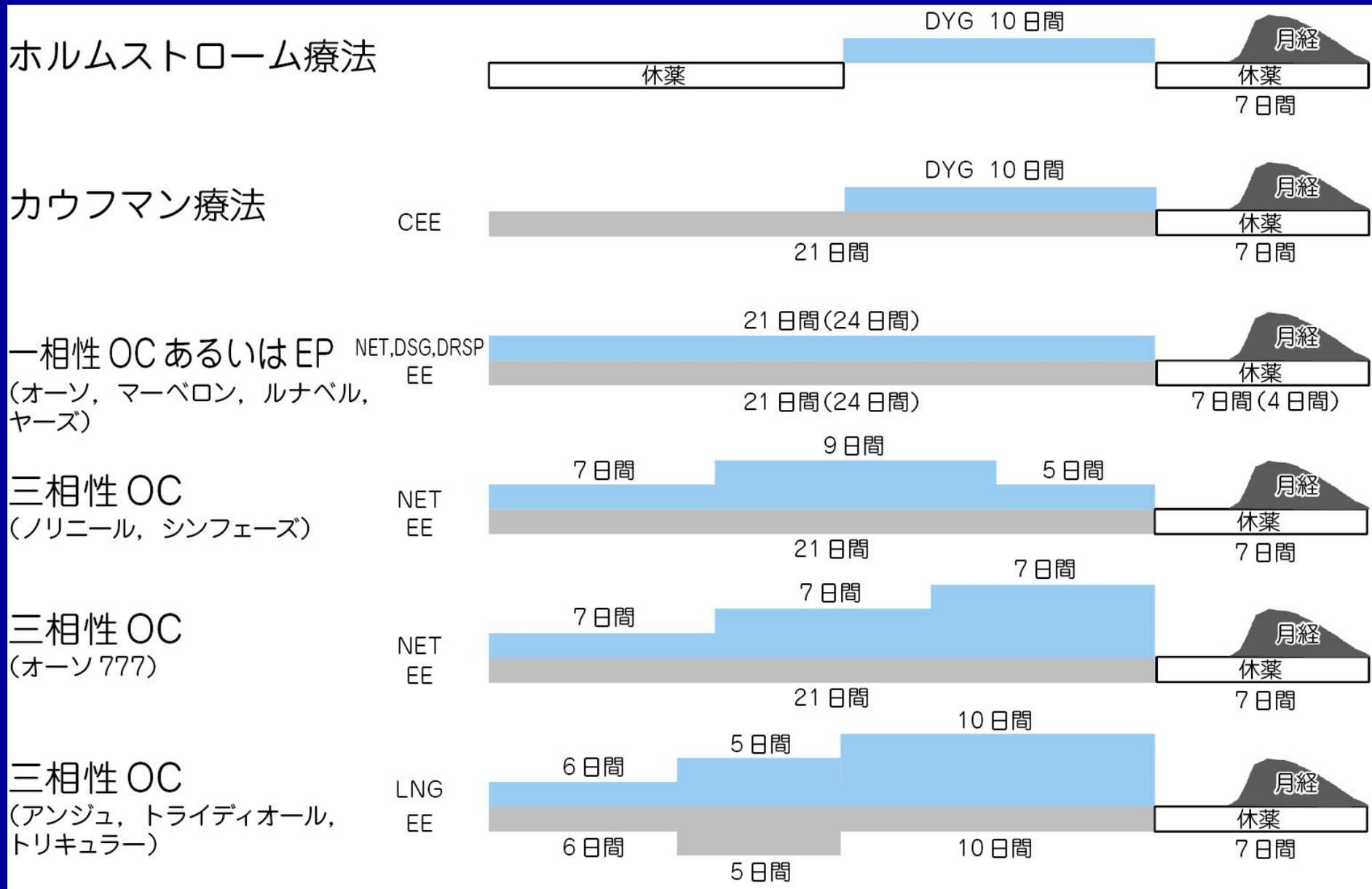


図 3. 代表的なホルモン療法

Holmstrom療法

下記のいずれか。

- ・デュファストン錠 5mg 3錠/日 分3 食後 10日間
月経周期14～20日目から内服
- ・プロベラ錠2.5mg 2錠/日 分2 食後 10日間
月経周期14～20日目から内服

Kaufmann療法

月経開始5日目から①を服用し、後半10日間は②のいずれかを併用する。

①プレマリン錠0.625mg 2錠/日 分2 食後 21日間

②デュファストン錠 5mg 2錠/日 分2 食後 10日間

ルトラール錠 2mg 2錠/日 分2 食後 10日間

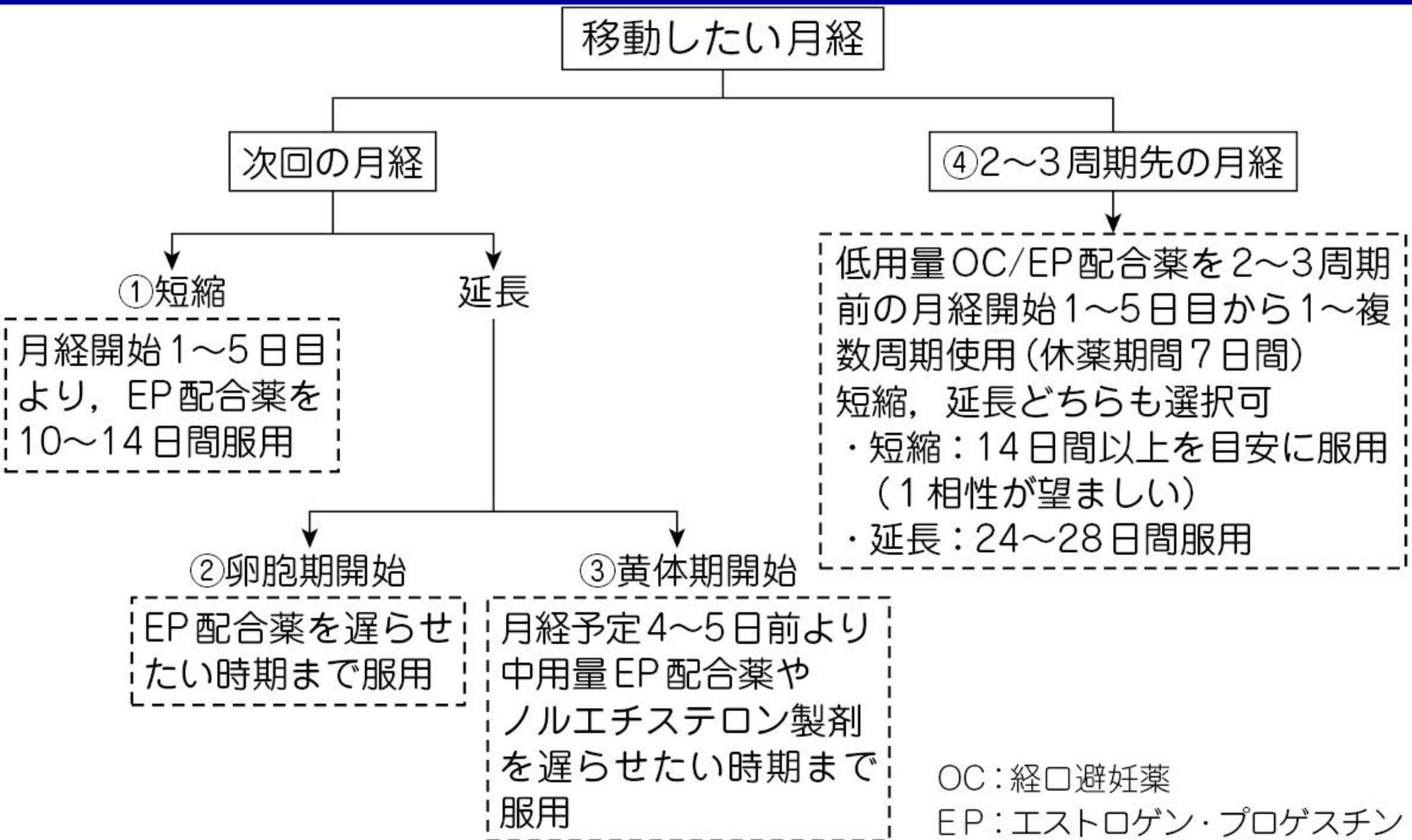


図 月経の移動のフローチャート

表2. 月経移動に使用する女性ホルモン剤

		商品名	プロゲスチン		エストロゲン		注意点	
			種類	mg/錠	種類	mg/錠		
配合薬	低用量 OC	オーソ M21	NET	1.0	EE	0.035	③には適さない ①では14日間以上使用することを目安とするが、ルナベルULDおよびヤーズはエストロゲン用量がきわめて低いため、できれば避けるほうが良い	
		マーベロン 21	DSG	0.15	EE	0.03		
		フォアボワール 21						
	低用量 EP	ルナベル LD	NET	1.0	EE	0.035	①では10～14日間使用が原則、きわめて短くするには、2錠/日を7～9日間とする	
		ルナベル ULD	NET	1.0	EE	0.020		
		ヤーズ	DRSP	3.0	EE	0.020		
	中用量 EP	ソフィア A	NET	1.0	ME	0.050		③のみ使用に適する
		プラノバール	NG	0.5	EE	0.050		
		ルテジオン	Chl A	2.0	ME	0.050		
P製剤		ノアルテン	NET	1.0	(-)			

NET：ノルエチステロン，DSG：デソゲストレル，LNG：レボノルゲストレル，DRSP：ドロスピレノン，NG：ノルゲストレル，Chl A：酢酸クロルマジノン，EE：エチニルエストラジオール，ME：メストラノール，P：プロゲスチン

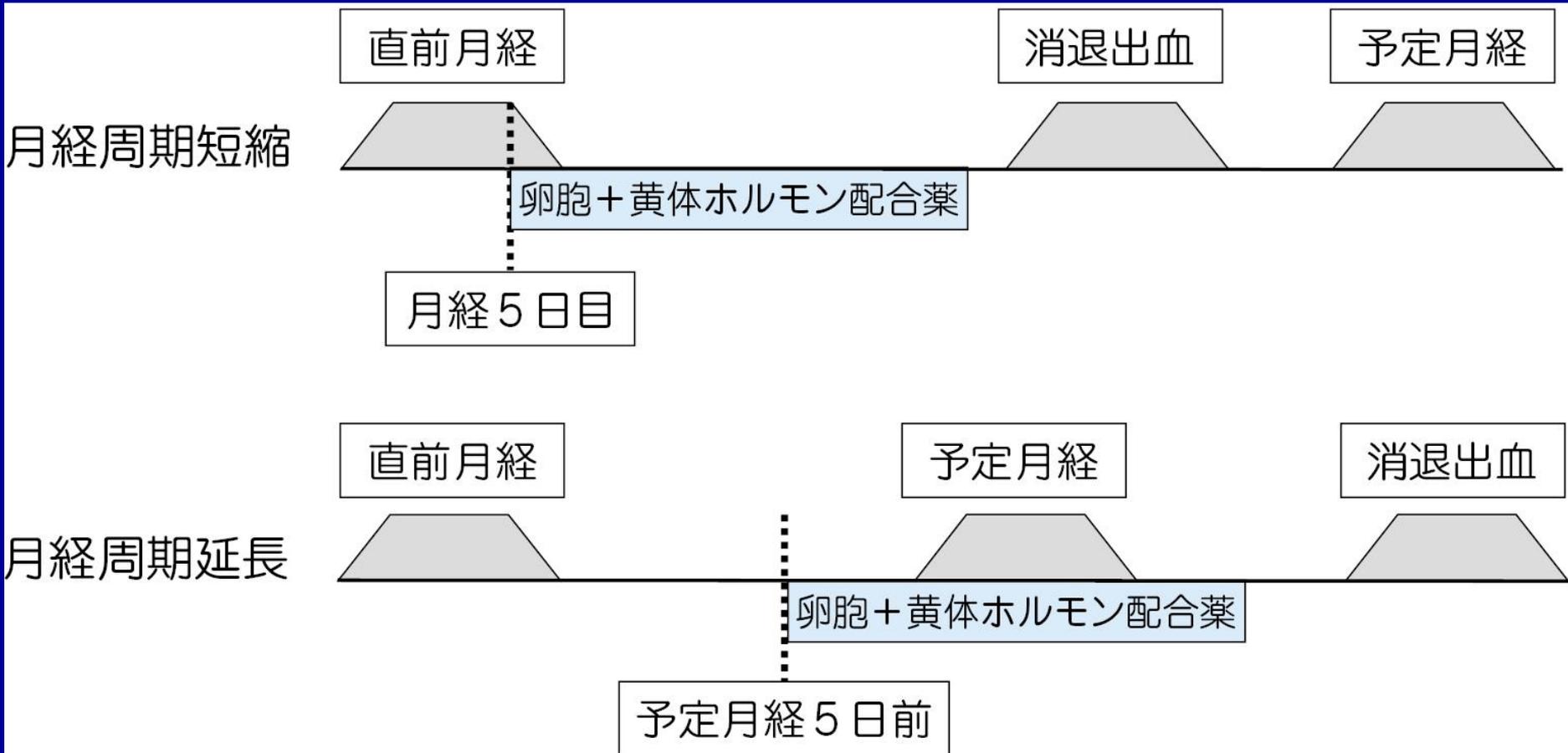


図 12. 月経時期の変更(月経周期の変更)方法

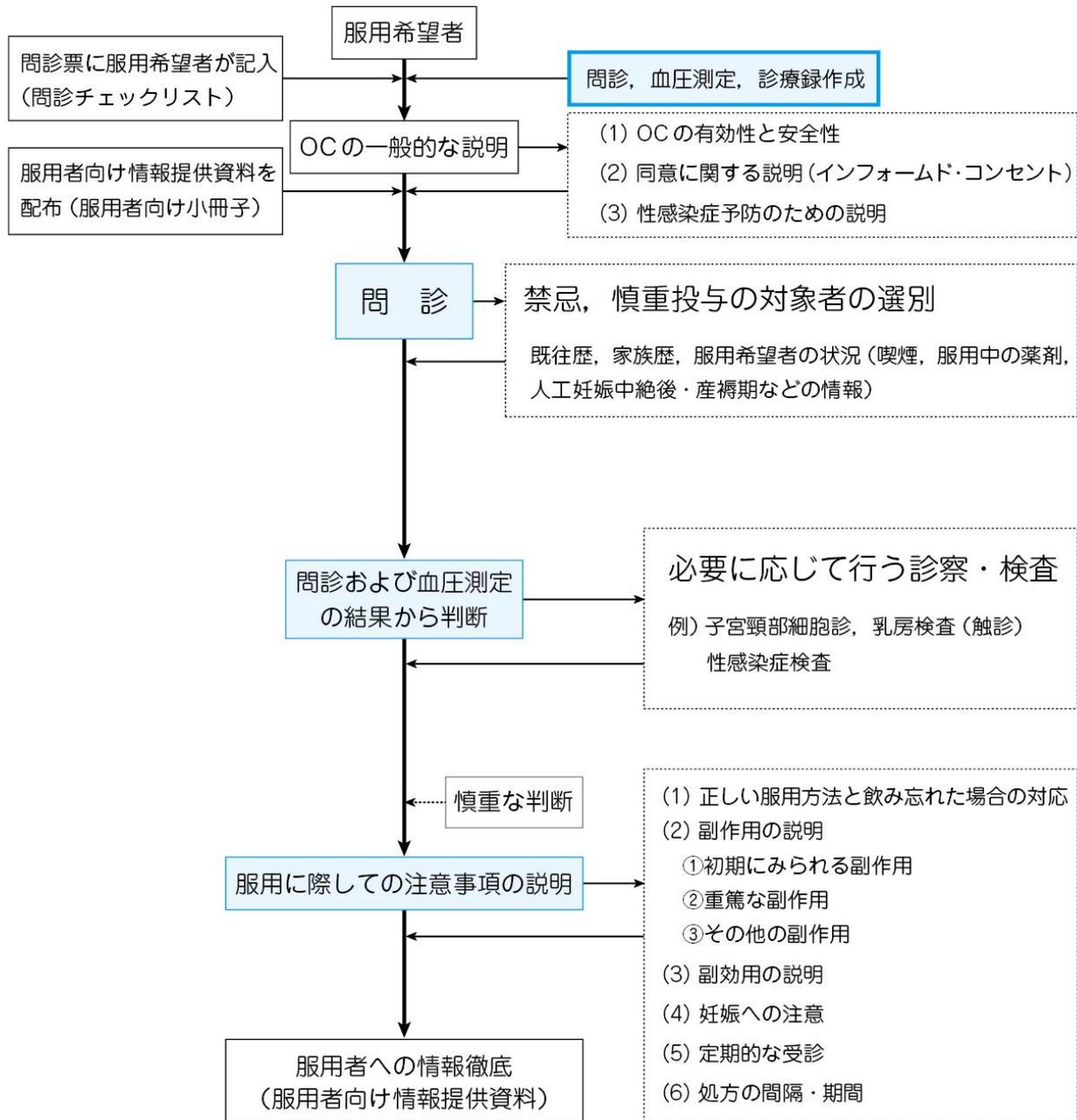


図 1. 低用量経口避妊薬(OC)の処方の手順概略(初回処方時)

(日本産科婦人科学会編「低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン」(改訂版)より作成)

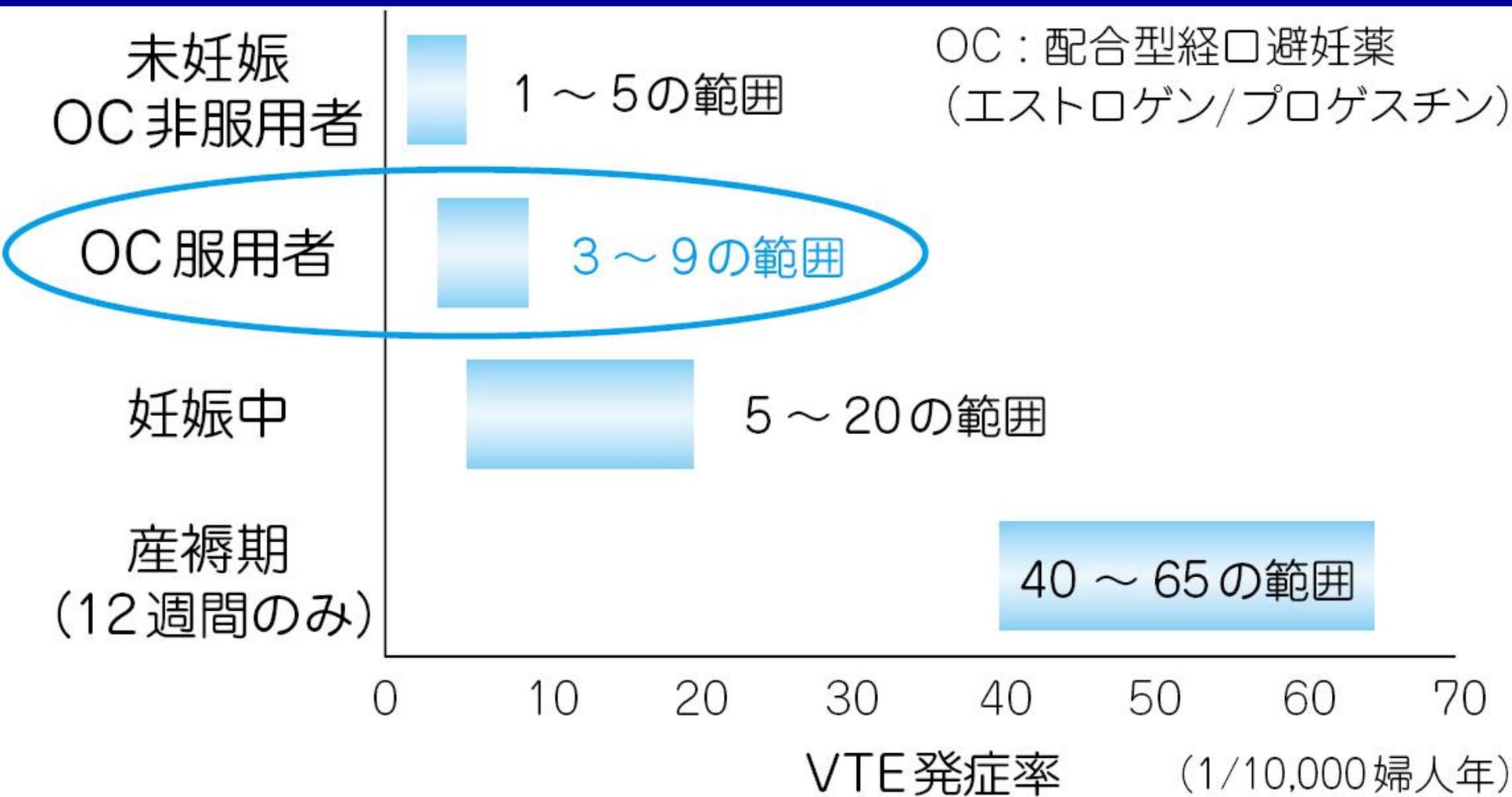


図 2. 生殖年齢における女性の VTE 発症の可能性

FDA : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm299305.htm>

経口避妊薬(oral contraceptives:OC)

エストロゲンとプロゲステロンの合剤である。

エストロゲンはすべてエチニルエストラジオールであり、プロゲステロンは第1世代のノルエチステロンあるいは第2世代のレボノルゲストレル、第3世代のデソゲストレルを含む。

低用量ピルはエストロゲン(エチニルエストラジオール)の量を50 μ g未満に抑えたものをいい、50 μ gのものを中用量ピル、50 μ gより多いものを高用量ピルという。

表 2. 主な低用量経口避妊薬

	ホルモン配合パターン	1周期当たりの総量(mg)		錠数	服用開始日	製品名
		エストロゲン	プロゲステロン			
一相性	21日間 NET 1mg EE 0.035mg 1日 21日 28日 休薬	EE 0.735	NET 21.0	21	Day 1 スタート	オーソM-21 [®]
	21日間 DSG 0.15mg EE 0.03mg 1日 21日 28日	EE 0.63	DSG 3.15	21	Day 1 スタート	マーベロン21 [®] マーベロン28 [®]
三相性	7日間 9日間 5日間 NET 0.5mg 1mg 0.5mg EE 0.035mg 1日 21日 28日 プラセボ	EE 0.735	NET 15.0	28	Sunday スタート	ノリニールT28 [®]
	7日間 7日間 7日間 NET 0.5mg 0.75mg 1mg EE 0.035mg 1日 21日 28日 プラセボ	EE 0.735	NET 15.75	28	Day 1 スタート	オーソ777-28 [®]
	6日間 5日間 10日間 LNG 0.05mg 0.075mg 0.125mg EE 0.03mg 0.04mg 0.03mg 1日 21日 28日 休薬又は プラセボ	EE 0.680	LNG 1.925	21 28	Day 1 スタート	アンジュ21 [®] アンジュ28 [®] ----- トライディオール21 [®] トライディオール28 [®] ----- トリキュラー21 [®] トリキュラー28 [®] -----

DNG: デソゲステレル EE: エチニルエストラジオール LNG: レボノルゲステレル
NET: ノルエチステロン

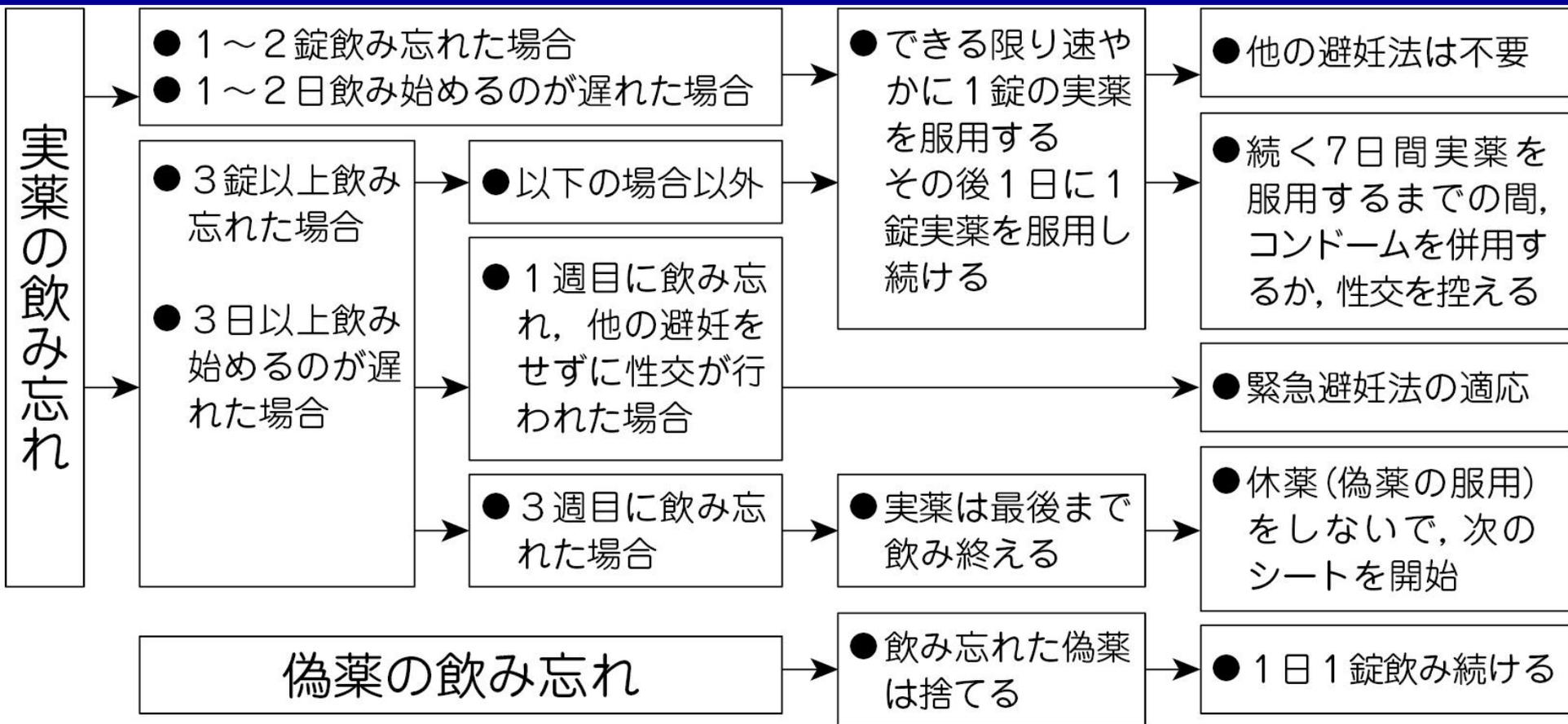


図3. OCの飲み忘れに関する指導

表 1. 低用量 OC/ 低用量 EP 配合薬の禁忌

1. 乳癌患者
2. 血栓症関連(既往, 素因, 周術期)
3. 35 歳以上のヘビースモーカー
4. 重症高血圧
5. 非代償性肝硬変
6. 血管病変合併の DM
7. 巣症状のある片頭痛
8. 分娩後 3 週間以内のすべての褥婦や 6 週間以内の授乳婦
9. 思春期前の女性, 妊婦 など

(低用量経口避妊薬使用に関するガイドライン www.jsog.or.jp/kaiin/pdf/guideline01feb2006.pdf より作成)

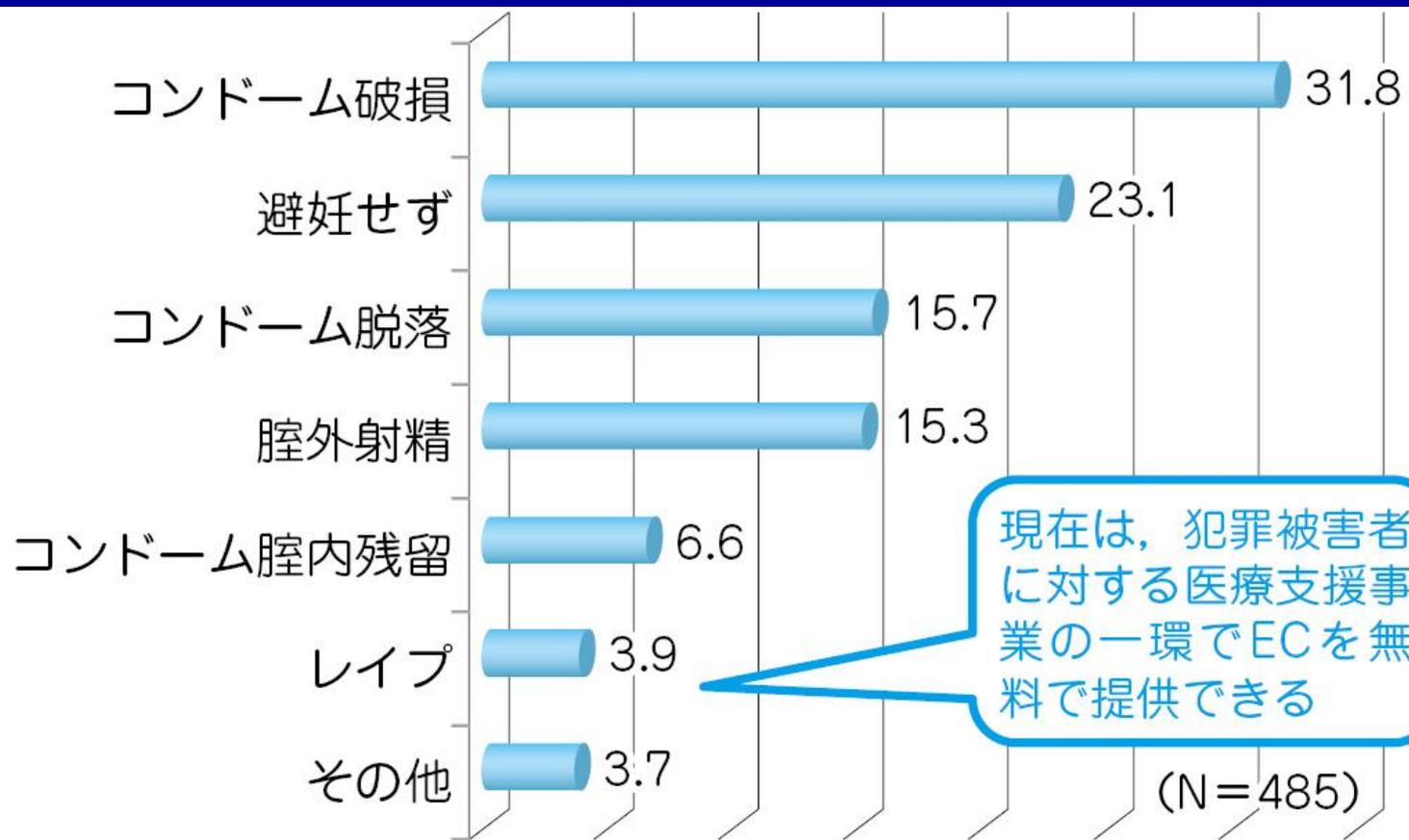


図 1. 緊急避妊外来受診理由(%) (2005年4月～2013年3月)

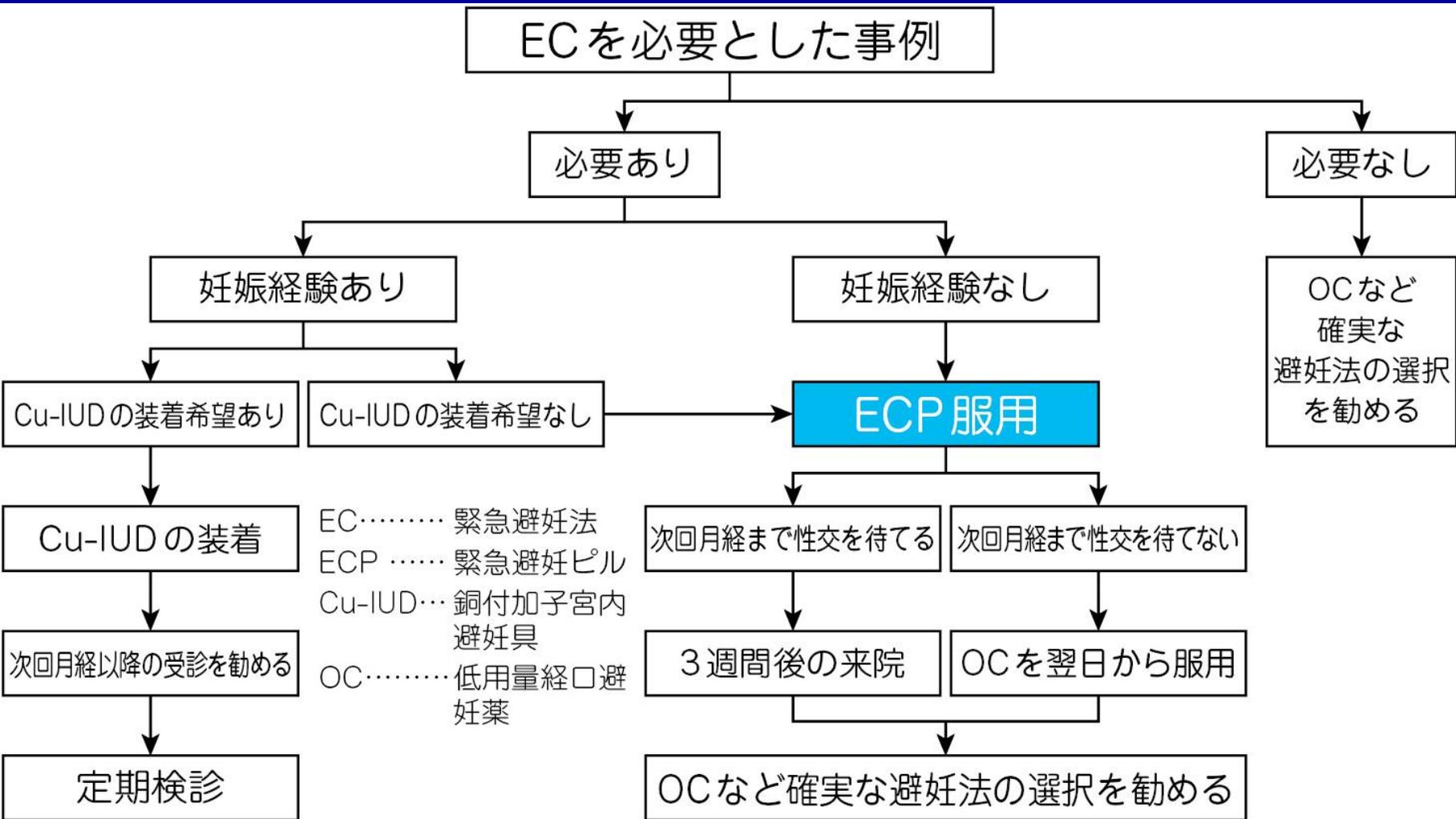


図 2. 緊急避妊法選択のアルゴリズム

(緊急避妊法の適正使用に関する指針(平成23年2月日本産科婦人科学会編))

緊急避妊

- LNG法

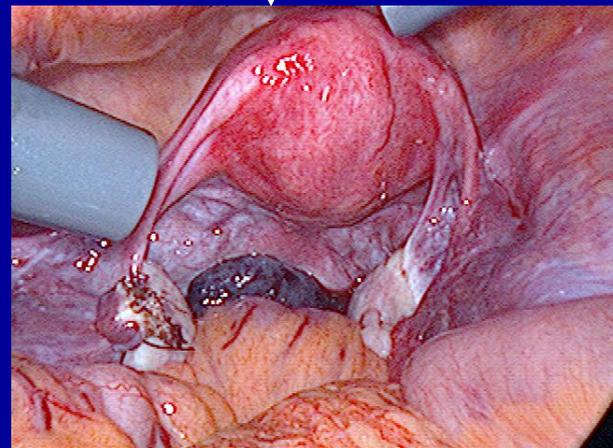
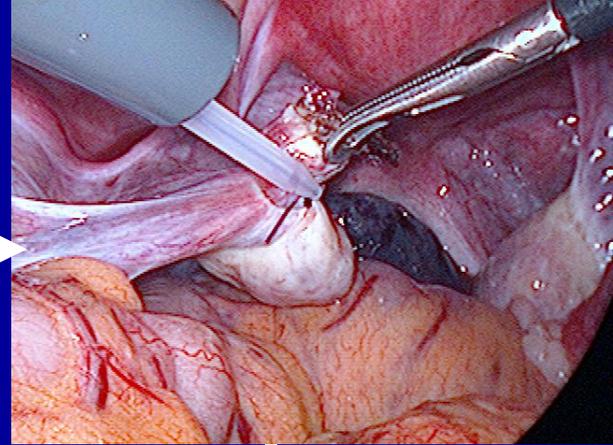
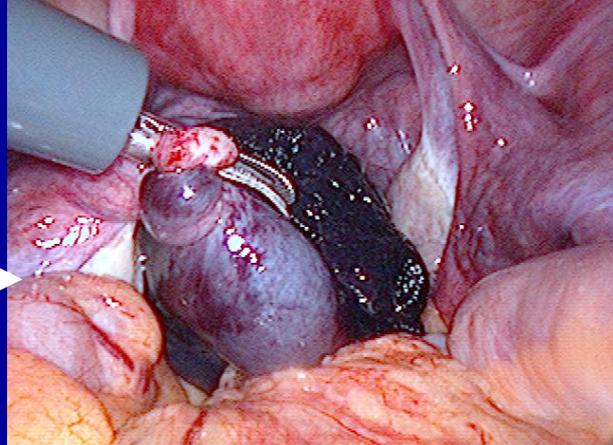
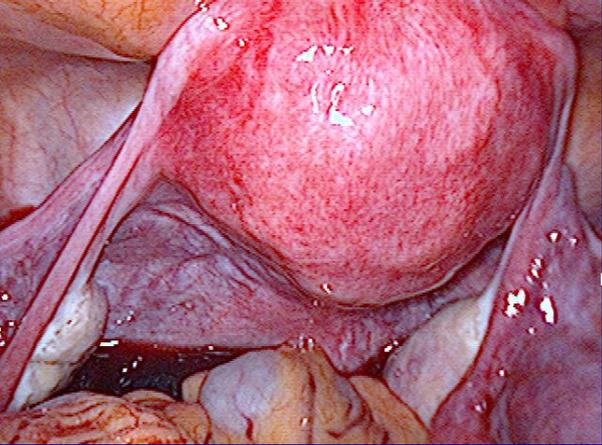
レボノルゲストレル(ノルレボ錠0.75mg) 1回2錠を
性交後72時間以内に1回内服

* 妊娠率 2.1%, 妊娠阻止率 85%

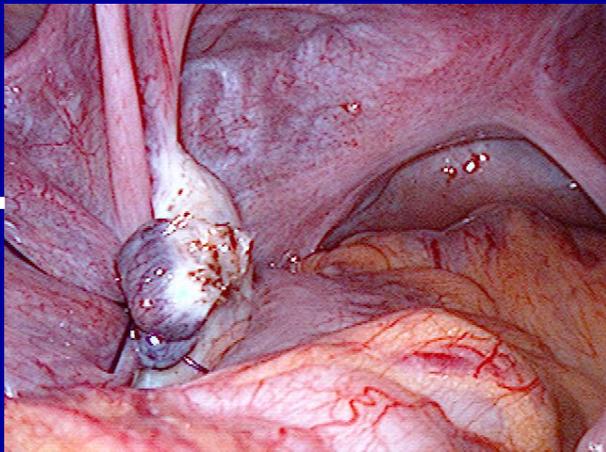
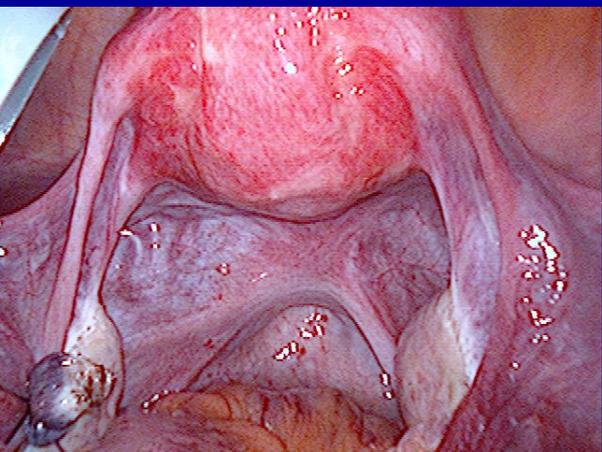
- Yuzpe法

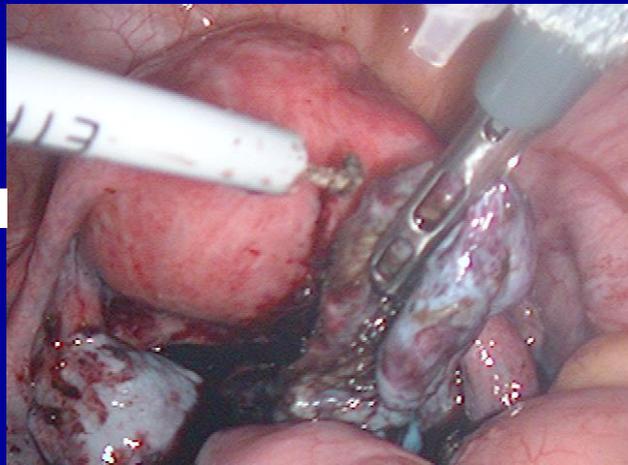
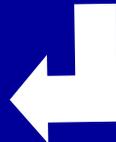
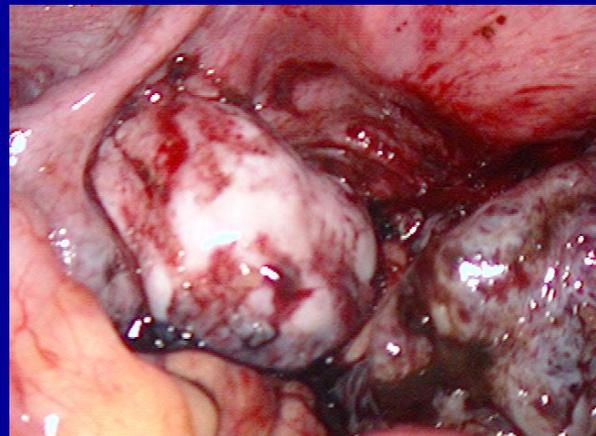
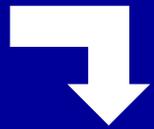
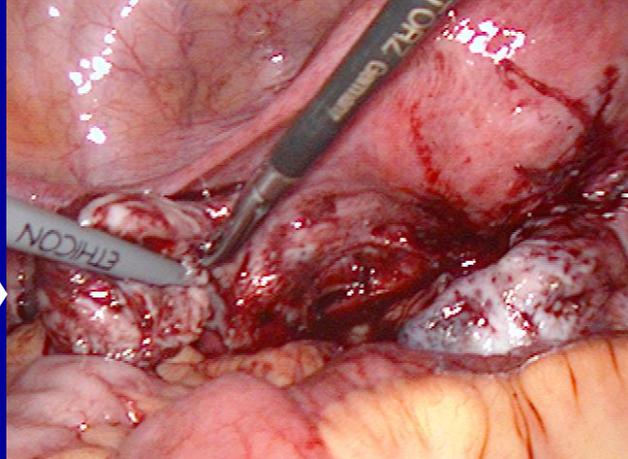
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール
(プラノバル配合錠)1回2錠 2回内服
(性交後72時間以内とその12時間後)

* 妊娠率 2.6%, 妊娠阻止率 57%



腹腔鏡下左卵管切除術(左卵管捻轉)





腹腔鏡下右卵巢チョコレート嚢胞病巣除去術
癒着剝離術

子宮内膜症の疼痛対策

疼痛



薬物療法
NSAIDS
OC
GnRHa
ディナゲスト

軽快

無効・再発

卵巣チョコレート嚢胞



腹腔鏡下手術

軽快

再発

術後薬物療法
OC
GnRHa
ディナゲスト

薬物療法
OC持続投与
ディナゲスト
GnRHa+add back
低用量ダナゾール
レボノゲストレル含有IUD

根治手術

(原田省による)

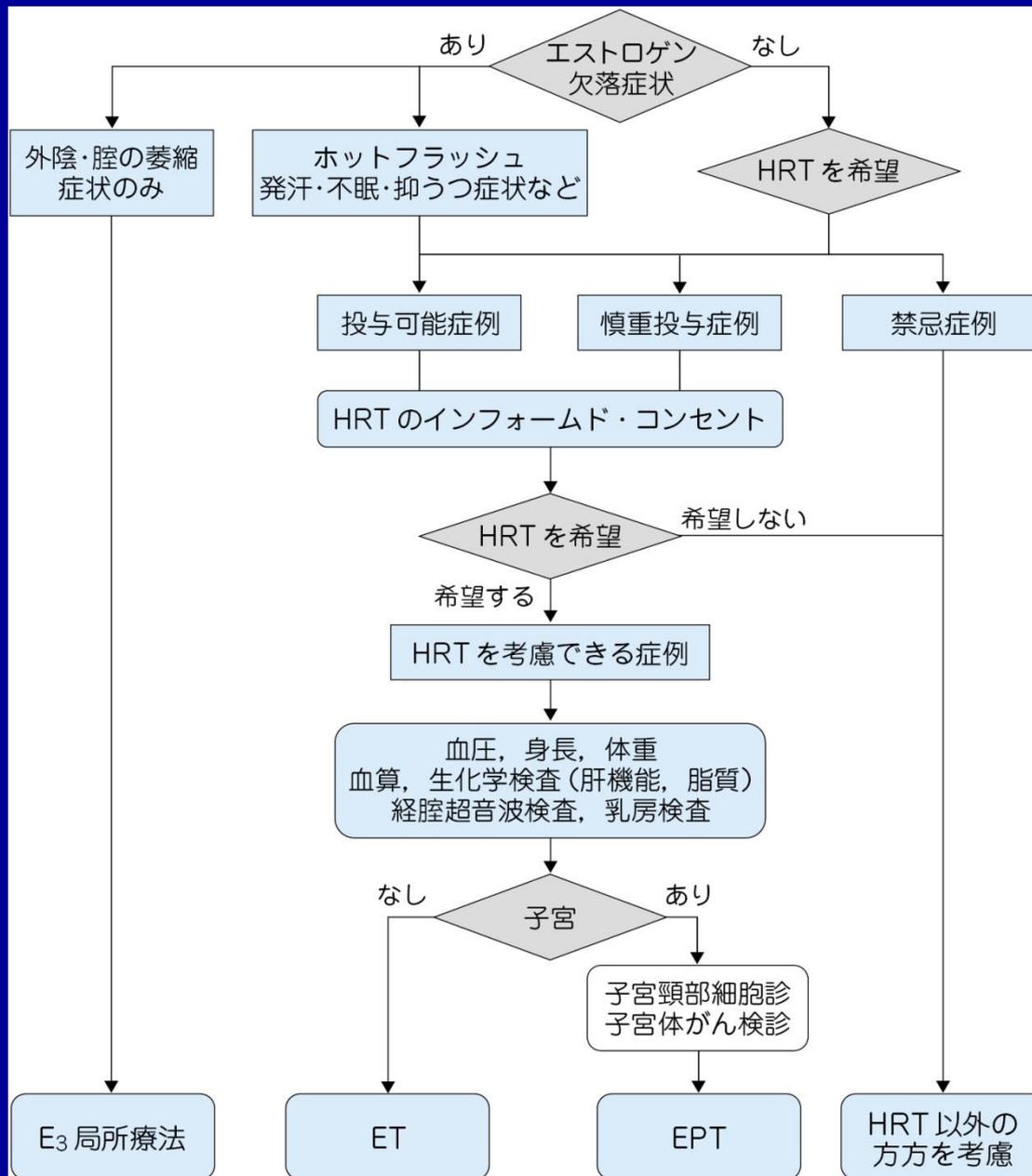
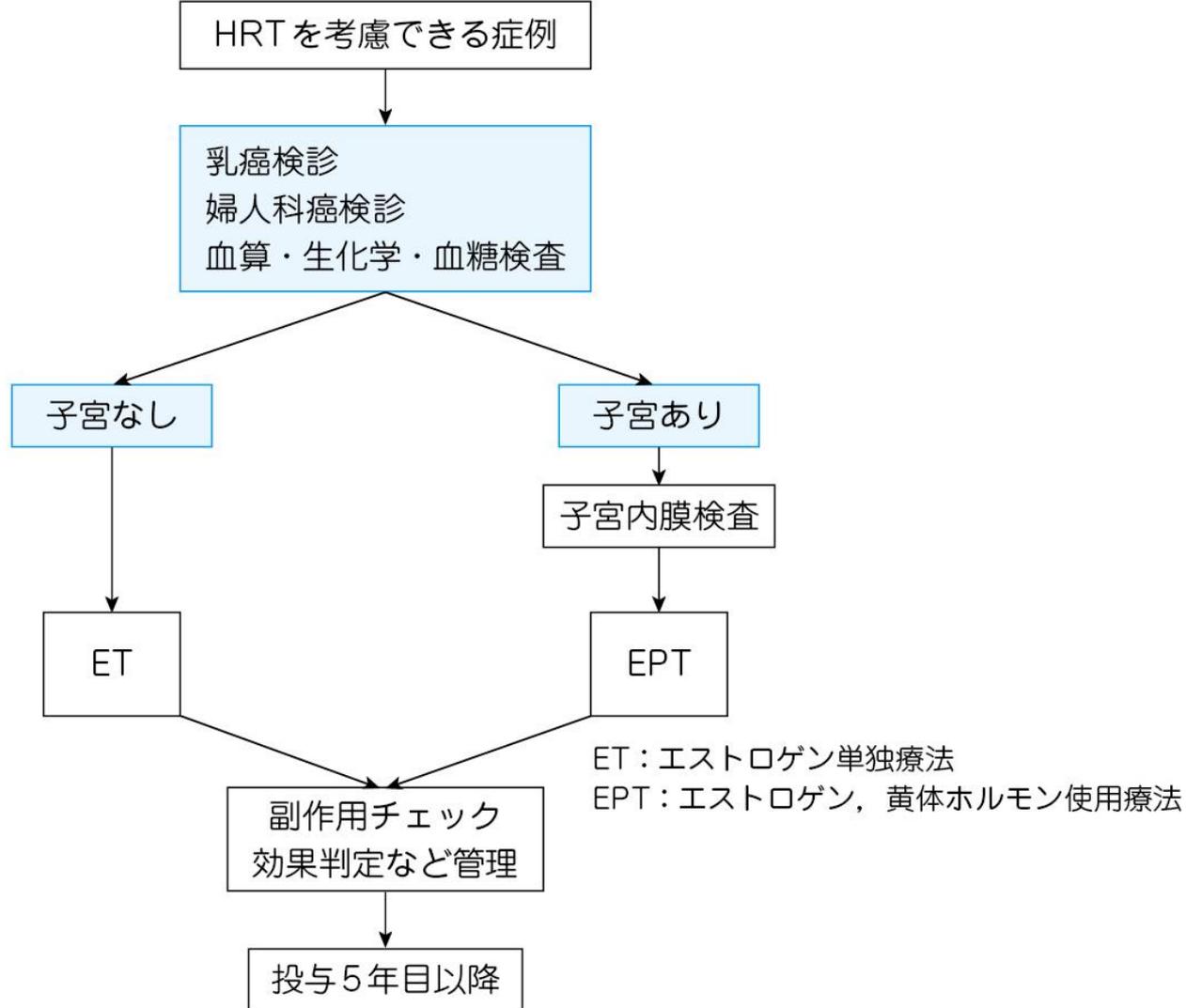


図 16. HRT の適応

(日本産科婦人科学会・日本更年期医学会編集/監修「ホルモン補充療法ガイドライン2009年版」を改変)



(付記) 5年以上の投与を必要とする場合には，乳癌のリスクが高まることについての再説明を行い同意を得ること

図 4. HRT の管理のアルゴリズム

(日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編，ホルモン補充療法ガイドライン 2012年度版，2012より引用)

エストロゲン単独療法

1) 持続的投与法



結合型エストロゲン,
経口エストラジオール,
パッチ, ジェル

2) 間欠的投与法

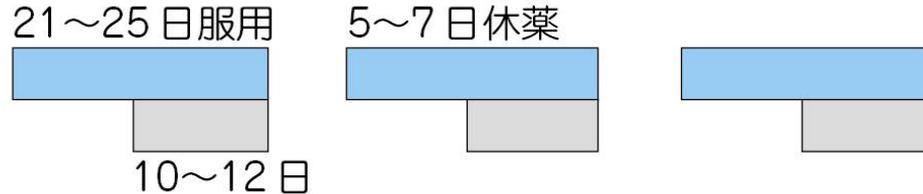


結合型エストロゲン,
経口エストラジオール,
パッチ, ジェル

エストロゲン・プロゲスチン併用療法

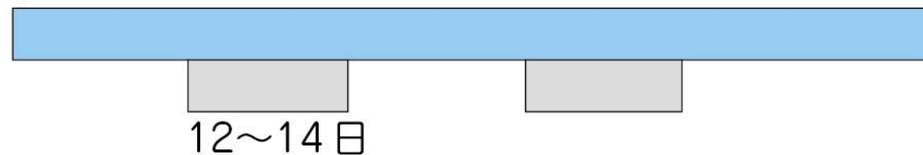
1) 周期的併用投与法

(1) 間欠法



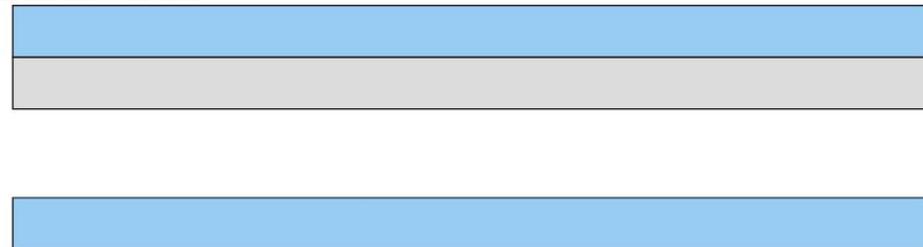
結合型エストロゲン,
経口エストラジオール,
パッチ, ジェル,
酢酸メドロキシプロ
ゲステロン5~10mg

(2) 持続法



結合型エストロゲン,
経口エストラジオール,
パッチ, ジェル,
酢酸メドロキシプロ
ゲステロン5~10mg

2) 持続的併用投与法



結合型エストロゲン,
経口エストラジオール,
パッチ, ジェル,
酢酸メドロキシプロ
ゲステロン2.5mg

経口および経皮エス
トラジオール・プロゲ
スチン配合薬

図 17. HRT の投与法

エストロゲン単独療法 (ET)

1) 持続的投与方法



2) 間欠的投与方法



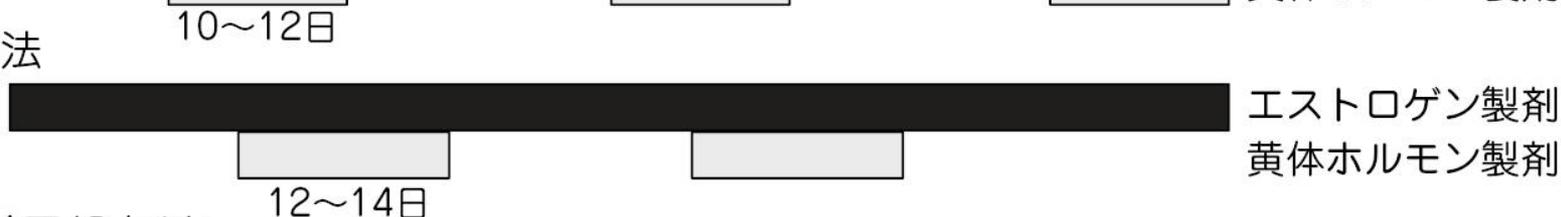
エストロゲン・黄体ホルモン併用療法 (EPT)

1) 周期的併用投与方法

(1) 間欠法 21~25日服用 5~7日休薬



(2) 持続法



2) 持続的併用投与方法

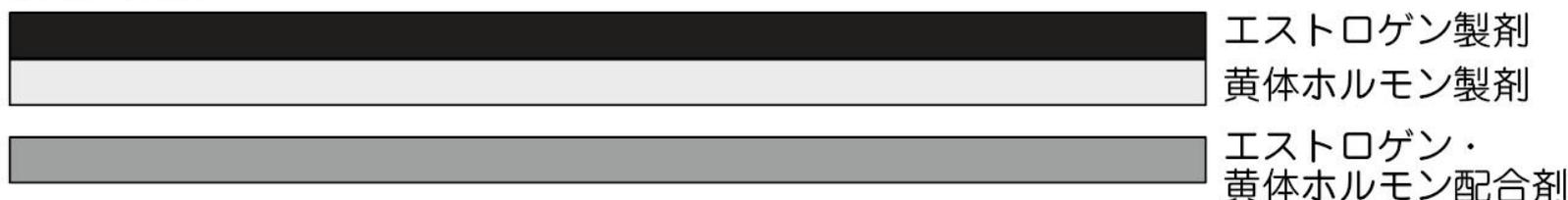


図 5. HRT における投与方法

表 5. HRT に使用される製剤

		子宮摘出後女性	有子宮者	
経口		プレマリン [®] 錠 ジュリナ [®] 錠	プレマリン [®] 錠 ジュリナ [®] 錠 ウェールナラ [®] 配合錠	+ 黄体ホルモン製剤 + 黄体ホルモン製剤
経皮	(貼付)	エストラーナ [®] テープ	エストラーナ [®] テープ メノエイド [®] コンビパッチ	+ 黄体ホルモン製剤
	(ゲル)	ディビゲル [®] ル・エストロジェル [®]	ディビゲル [®] ル・エストロジェル [®]	+ 黄体ホルモン製剤 + 黄体ホルモン製剤

表 16. HRT 投与前, 中, 後の管理法

投与前

- HRT の目的の確認 (治療か, 予防か?)
- 問診にて禁忌のないことを確認
- HRT 投与法の選択

○投与前検査

< 必須項目 >

- 血圧, 身長, 体重
- 血算, 生化学検査 (肝機能, 脂質)¹⁾
- 内診および経腔超音波診断, 子宮頸部細胞診 (1 年以内の), 子宮内膜癌検診²⁾
- 乳房検査³⁾

< 選択項目 >

以下の項目はオプション検査として考慮してもよい。

- 骨量測定
- 心電図
- 凝固系検査⁴⁾
- 心理テスト

○インフォームド・コンセント

投与中 (毎回)

- 問診: マイナートラブルを含めた症状の聴取⁵⁾

投与中 (年に 1~2 回)

○HRT 継続について検討

○投与中検査

- 血圧, 身長, 体重
- 血算, 生化学検査 (肝機能, 脂質)¹⁾

投与中 (1 年ごと)

○投与中検査

- 内診および経腔超音波診断, 子宮頸部細胞診, 子宮内膜癌検診⁶⁾
- 乳房検査³⁾

投与終了後 (1~2 年ごと)

○投与後検査 (HRT 中止後 5 年までは乳房検査および婦人科癌検診を勧める)

- 内診および経腔超音波診断, 子宮頸部細胞診, 子宮内膜癌検診²⁾
- 乳房検査³⁾

- 1) ALT, AST, LDH, T-Chol, TG, HDL-C, LDL-C (間接法でも可とする). (F)BS, Ca, γ GTP, ALP, CPK, Cr はオプションとする.
- 2) 原則的には子宮内膜細胞診(組織診)を行う. 病理学的検索が不可能な場合には経腔超音波診断法で子宮内膜厚を測定する.
閉経後症例で 5mm 以上の場合は子宮内膜癌の疑いがあるので精査を行う.
- 3) 触診および画像検査 (マンモグラフィー, または超音波診断) を行う.
- 4) 検査することが望ましいが, 血栓症を予測できる特異的なマーカーは現在のところない.
- 5) 出血の状態 (長期間, もしくは多量の出血を認めた場合は適宜子宮内腔検査)
- 6) HRT 中は子宮内膜厚を子宮内膜癌の予測には使用できない.

表 25. HRT の有害事象としての婦人科関連発癌事項

1. 有子宮者に対するエストロゲン単独療法は子宮内膜増殖症・子宮体癌のリスクを上昇させるが、エストロゲン・プロゲスチン併用療法(EPT)は上昇させない
2. エストリオール(E_3) (1~2mg/日)単独経口投与は5年の投与により子宮体癌のリスクを上昇(RR: 3.0)させる
3. EPTの周期的投与方法と持続的投与方法では後者のほうが子宮内膜増殖症のリスクが低い。周期的投与方法では28日間に少なくとも10日以上プロゲスチンを投与すればリスクに変化はない。ただし、周期的投与方法では5年あるいは6年以上の長期の使用で子宮体癌のリスクが上昇する
4. HRTで乳癌の発症リスクは、わずかに高くなるが、エストロゲン単独では結論が出ていない。乳癌発症リスクはHRTの治療期間が長いほど高くなり、中止により戻る
5. HRTと卵巣癌リスクについては controversial であるが、近年の報告ではリスクが少ないながらも上昇(RR: 1.10)するとの報告が多い
6. 子宮頸部腺癌のリスクが上昇する可能性がある

表 14. HRT の禁忌症例と慎重投与例

[禁忌症例]

- ・ 重度の活動性肝疾患
- ・ 現在の乳癌とその既往
- ・ 現在の子宮内膜癌，低悪性度子宮内膜間質肉腫
- ・ 原因不明の不正性器出血
- ・ 妊娠が疑われる場合
- ・ 急性血栓性静脈炎または血栓塞栓症とその既往
- ・ 冠動脈疾患既往者
- ・ 脳卒中既往者

[慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例]

- ・ 子宮内膜癌の既往
- ・ 卵巣癌の既往者
- ・ 肥満者
- ・ 60 歳以上の新規投与
- ・ 血栓症のリスクを有する症例
- ・ 慢性肝疾患
- ・ 胆嚢炎および胆石症の既往者
- ・ 重症の家族性高トリグリセリド血症
- ・ コントロール不良な糖尿病
- ・ コントロール不良な高血圧
- ・ 子宮筋腫，子宮内膜症，子宮腺筋症の既往者
- ・ 片頭痛
- ・ てんかん
- ・ 急性ポルフィリン症