

クリニカルディベート 2) ヘルスケア

①低用量 OC は HRT の代用となるか

1) 代用可能の立場に立って

(社)日本家族計画協会
家族計画研究センター
北村 邦夫

座長：弘前大学
水沼 英樹

はじめに

「低用量経口避妊薬(以下「OC」)は HRT の代用となるか」というテーマは、ホルモン製剤の使用経験を有したことがない女性が HRT を行う際に OC で代用するのではなく、閉経に至る前から OC を服用している女性がいつ、どのような条件下で HRT に切り替える必要があるかを論じることを前提として、本稿では以下3点について考察した。

1. 避妊の必要がなくなる閉経をどのように判断するか
2. OC を服用している場合、閉経であるかどうかをどのように判断するか
3. 閉経周辺期まで OC を服用することにはどのような問題があるか

避妊の必要がなくなる閉経をどのように判断するか

妊孕性は40歳を超えると明らかに低下するが、避妊の必要がなくなるわけではない。したがって、意図しない妊娠を回避したいと願うのであれば、閉経までは確実な避妊を実行することが必要である。

日本産科婦人科学会編産科婦人科用語集・用語解説集(改訂新版)によれば、閉経を「12か月以上の無月経を確認するか、黄体ホルモンを投与しても消退出血を認めない場合」と定義している。さらに、閉経年齢の中央値は50.5歳、正常範囲は45～56歳と書かれており、中央値からすれば50.5歳時点ではまだ約50%が閉経に至っていないことになる。

我々は、年齢、更年期徴候、月経歴などを聴取することによって閉経診断に役立てているが、これだけでは閉経を確定できない。また、エストラジオール(E₂)、FSH、卵巣容積、antral follicle 数、AMH の測定値などは閉経診断に役立つとはいうが¹⁾²⁾、通常、健常な更年期女性が閉経を判断するためにこれらを測定することはないし、医療経済の観点からも現実的な診断法とはいえない。

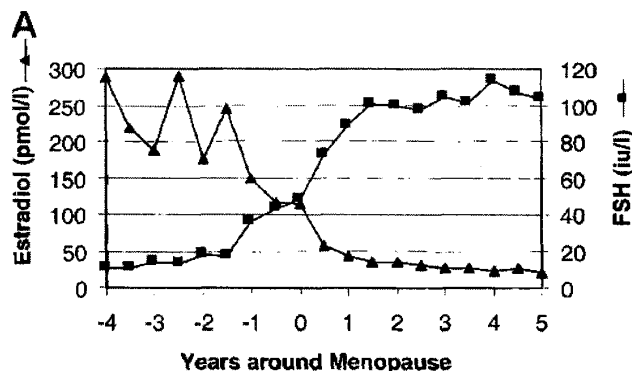
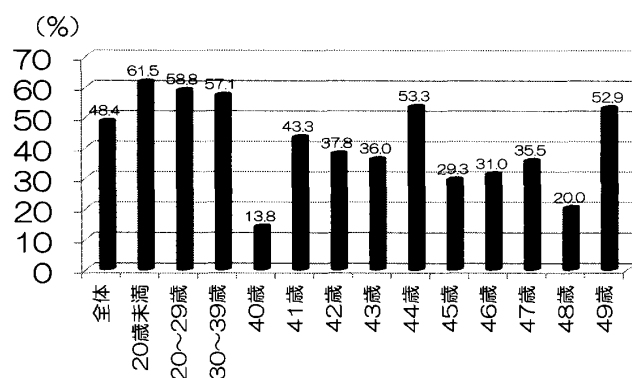
ちなみに、臨床の間では E₂ 値や FSH 値を測定することがあるが、それぞれが徐々に減少し、あるいは増加しており、FSH 値が40mIU/mL 以上であれば閉経だと判断するのは

Does the Low-Dose Oral Contraceptives Become the Substitute of the Hormonal Replacement Therapy?

Kunio KITAMURA

Family Planning Research Center, Japan Family Planning Association, Inc., Tokyo

Key words : Low-dose oral contraceptives · Hormonal replacement therapy · Sexual behavior · Artificial abortion · Menopause

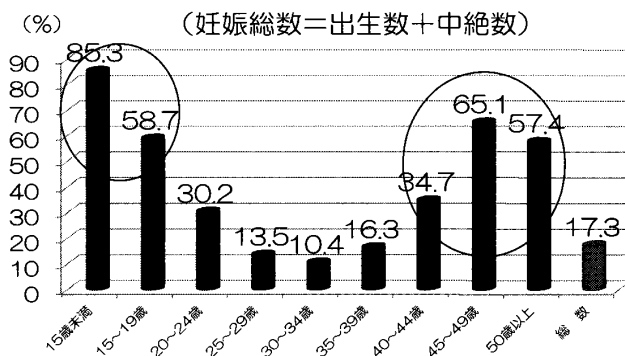
(図1) 閉経周辺期女性の Estradiol 値と FSH 値¹⁾(図2) この1カ月間に1度以上セックスがあった頻度(女性)²⁾

早計である(図1)³⁾。このように、閉経診断が完璧にできない限り、確実な避妊法を手放すことは望まない妊娠に直結する危険性が残ることを忘れてはならない。

日本人女性の場合、何歳まで性交が行われるか

名奉行、大岡越前守は、裁きをまかされた事件で女性の性について疑問を抱き、母親に尋ねたという。「女性は、何歳くらいまで性欲があるものなのか？」これに対して、母親は黙して語らず、恥ずかしそうに火鉢の灰をかき回すだけだった。しかし、そのしぐさから大岡越前守は母親の答えを、「女性の性欲は灰になるまで」と読み取ったという。

日本人女性が「灰になるまで」性交を続けることを裏付けるデータはないが、筆者らが厚生労働科学研究の一環として、16~49歳の男女3,000人を対象に実施した「第5回男女の生活と意識に関する調査」の結果によれば⁴⁾、「この1カ月間のセックス頻度」は、45~49歳の女性であっても20.0~52.9%とセックスが高率に行われていることを明らかにした(図2)。この結果を反映してか2009年度には45~49歳の人工妊娠中絶件数は1,274件、50歳以上は27件と実数としては決して多くはないが、出生数と中絶数を便宜的に妊娠総数とした場合の中絶の割合をみると、45歳以上での中絶率は若年者と同等か、それをやや上回っている(図3)。このような意図しない妊娠、中絶を回避するためには、避妊効果が確実で、安全性が高く、しかも女性が主体的に取り組める避妊法選択が重要であること



(図3) 妊娠総数 100 に占める中絶の割合 (%)
(平成 21 年人口動態統計, 平成 21 年度衛生行政報告例)

(表1) OC を 3 周期服用中の閉経期女性の FSH 値と LH 値⁵⁾

(単位: mIU/mL)

	Baseline		Day14		Day28	
	FSH	LH	FSH	LH	FSH	LH
Group1	67.6±22.9	34.7±11.8	10.5±12.2	8.8±9.7	26.2±12.3	12.1±10.9
Group2	62.5±25.6	34.0±14.6	6.0±6.4	3.6±4.0	28.5±13.6	10.7±5.4
Total	65.1±23.9	34.3±13.0	8.3±9.8	6.2±7.7	27.4±12.7	11.4±8.4

Group 1: 三相性 OC 服用, Group 2: 一相性 OC 服用

Day14: OC 服用 3 周期の 14 日目, Day28: OC 服用 3 周期の 28 日目(休薬 7 日目)

はいうまでもない。そのひとつが低用量 OC であり、高い避妊効果を期待するのであれば、閉経までの間、OC の服用を継続することに異論を挟む余地はない。

OC を服用している場合、閉経であるかどうかをどのように判断するか

その一方、閉経周辺期まで確実な避妊法である OC を服用している女性の場合には、閉経周辺期女性に認められる更年期症状などが隠されてしまうために、なおさら閉経診断が困難になる。Mitchell は、閉経と診断され、除外条件をクリアできた女性を 2 つのグループに分けて、グループ 1 は三相性 OC を、グループ 2 は一相性 OC を 3 周期分服用してもらい、3 周期目の 14 日目と 28 日目に諸検査を実施している⁹⁾。従来から、OC 服用者の閉経診断には、プラセボの 7 錠目あるいは休薬の 7 日目に採血して FSH、LH、E₂ を測定することが推奨されてきたが、休薬 7 日目の FSH、LH の値はともに baseline とはほど遠い結果となっており、閉経診断にはふさわしくないことがわかる(表 1)。

閉経後女性と閉経周辺期女性については OC を 63 錠継続服用し 7 日の休薬をとり、前者は 7 日目と 14 日目に、後者は 7 日目に E₂、FSH、LH を測定し、生殖可能年齢女性については通常の服用方法で測定したという研究もある⁹⁾。これによれば、E₂ 値については、閉経後女性では基準値とほとんど変わらない値であるが、閉経周辺期女性の E₂ 値は生殖可能年齢女性と異なっているとは言い難い。同様に、FSH 値、LH 値についても、OC の休薬あるいはプラセボ 7 日目においても、あるいは OC を服用せずにさらに 7 日を経た時点

(表2) OC服用者と非服用者とのコホート研究結果⁸⁾

	服用経験なし		服用経験あり		補正後の死亡の 相対危険度
	観察率 (対象人数)	標準化率	観察率 (対象人数)	標準化率	
すべての原因	462.16(1,747)	417.45	349.62(2,864)	365.51	0.88 (0.82-0.93)
すべての癌	205.29(776)	194.55	160.16(1,312)	165.45	0.85 (0.78-0.93)
大腸・直腸	21.16(80)	20.05	11.84(97)	12.41	0.62 (0.46-0.83)
胆嚢・肝臓	3.17(12)	3.12	1.83(15)	2.03	0.65 (0.30-1.39)
肺	26.45(100)	26.08	31.49(258)	31.70	1.22 (0.96-1.53)
メラノーマ	2.65(10)	2.67	1.95(16)	1.95	0.73 (0.33-1.61)
乳房	44.44(168)	43.91	38.09(312)	39.41	0.90 (0.74-1.08)
浸潤性子宮頸部	3.70(14)	4.02	5.62(46)	5.38	1.34 (0.74-2.44)
子宮体部	5.03(19)	4.47	1.59(13)	1.94	0.43 (0.21-0.88)
卵巣	19.84(75)	18.04	9.16(75)	9.47	0.53 (0.38-0.72)
主要な婦人科癌	28.57(108)	26.51	16.36(134)	16.80	0.63 (0.49-0.82)
中枢神経一下垂体	5.03(19)	4.47	3.42(28)	3.74	0.84 (0.47-1.50)
部位不明	22.22(84)	20.50	17.21(141)	18.02	0.88 (0.67-1.15)
その他癌	51.59(195)	47.19	37.96(311)	39.39	0.83 (0.70-1.00)

(標準化率とは、1年間の10万人女性対年齢、出産回数、喫煙の有無、社会階層で調整したもの)・文献2)原図改変

でも、検査値から閉経を正確に判断することは難しいことが明らかにされた。

これらの結果から、筆者としてはOC服用女性の閉経を判断するためにFSH値を測定することは、以下の理由から無意味ではないかとの結論に達した。

1. 閉経周辺期女性では、FSH値がある月は上昇し、翌月は低下することがよくある。このような年齢では、1回だけFSH値を測定した結果から、もはや避妊の必要がなくなったとはいえない。

2. 最後のOC実薬を飲んだ後、7日を超えてもFSHが抑制されていることが多いことから、OC休薬7日目にFSHを測定することには意味がない。

閉経周辺期までOCを服用することにはどのような問題があるか

わが国で発売されている低用量OC1錠中に含まれるエチニル・エストラジオール(EE)は0.03~0.04mg。これはHRTで使用されるプレマリン0.625mgと比較すると、生物活性では6~8倍に相当するといわれている⁷⁾。OC服用の主目的が避妊であるならば、閉経が確定した後にはHRTに切り替えるのが妥当であることに異論はない。しかし、閉経周辺期の女性に、ホルモン含有量の多いOCを使用することはそれほど問題なのだろうか。

米国FDAが世界で初めてOCを承認・発売したのが1960年。以来50年が経過しているが、この間、OCの安全性と有効性に関する多数の研究結果が報告されている。中でも、Royal College of General Practitioners(英国一般医協会)が1968年5月から、23,000人

のOC服用女性と同数のOC非服用女性について実施したOCの大規模コホート研究の結果が注目されている⁹⁾。これによれば、非服用者のうちすでに1,747人が、服用者では2,864人の女性が死亡している。年齢、出産回数、喫煙の有無、社会階層で補正した結果、死亡相対リスクは0.88(95%信頼区間0.82~0.93)でOC服用者での死亡率が非服用者に比べて低いことが明らかとなった(表2)。特に、大腸/直腸、子宮体癌、卵巣癌、虚血性心疾患、その他の疾患による死亡率の低いことが寄与している。一方、暴力による死亡は高率であった。全体的としての死亡率とOCの服用期間には関係がなかった。これはあくまでも英国におけるコホート研究の結果であって、OC服用に伴うリスクとベネフィットについては、OCの服用方法や疾患のリスクの背景など国による違いがあるかも知れないが、OCが死亡率を高めることにはならないことが証明されたといえよう。

OCを服用することで骨量の減少を遅らせ、閉経後の骨粗鬆症による骨折の頻度を低下させ、さらに、月経周期の安定化、閉経周辺期女性によくみられる血管運動神経症状の改善、リウマチ性関節炎の進行抑制、子宮外妊娠や骨盤内感染症の減少などにも効果を発揮していることは今さらいうまでもない。これらを考慮すると、中高年女性であっても、喫煙していない、健康状態が良好であるならば、乳癌リスクを始め、脳卒中、心筋梗塞、静脈血栓塞栓症のリスクも軽微であることからOCの使用を中止する理由は見当たらない。もちろん、OC服用の有無に限らず、子宮頸がんの早期発見のための定期的な検査は必要である。閉経周辺期までOCを継続的に服用している女性であれば、快適に閉経を迎えることができ、OCを服用しない人よりもQOLの改善が図られると確信している。

結 語

日本産科婦人科学会編「低用量経口避妊薬(OC)の適正使用に関するガイドライン」(改訂版)では、「医学的禁忌がない限り、初経から閉経までOCを使用してよい」と記されている。そのためにも、OC服用女性の閉経をどう確定するかは臨床的には重要であるが、OC服用者の閉経診断には、OCの服用を一時中断してFSHやE2などを測定する必要がある。しかし、このような検査を行う際に妊娠リスクを必ずしも回避できるわけではない。

そのような意味からは、OCを服用することでQOLが高められている女性であれば、50代の半ばくらいまではOCを継続してもよいのではないか。その後、女性がHRTに切り替えたいと希望するのであれば、特に検査する必要はない。これはevidence-based, patient-friendly, cost-effective approachの視点からも推奨できるものとはいえないだろうか。

《参考文献》

1. Flaws JA, Langenberg P, Babus JK, et al. Ovarian volume and antral follicle counts as indicators of menopausal status. *Menopause* 2001; 8: 175—180
2. Tehrani FR, Shakeri N, Solaymani-Dodaran M, et al. Predicting age at menopause from serum antimüllerian hormone concentration. *Menopause* 2011; 18: 766—770 (The Journal of The North American Menopause Society)
3. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, et al. Prospective measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4025—4030
4. 北村邦夫. 平成22年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研

究事業)「望まない妊娠防止対策に関する総合的研究」(主任研究者 竹田 省).「第5回男女の生活と意識に関する調査」報告書. 2011 ; 137

5. Creinin MD. Laboratory criteria for menopause in women using oral contraceptives. *Fertil and Steril* 1996 ; 66 : 101—104
6. Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW. When is it safe to switch from oral contraceptives to hormonal replacement therapy? *Contraception* 1995 ; 52 : 371—376
7. Fred P. Mandel, Flor L. Geola, John K.H. LU, et al. Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982 ; 59 : 673—679
8. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, et al. Mortality among contraceptive pill users : cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. Cite this as : *BMJ* 2010 ; 340 : c927 doi : 10.1136/bmj.c927