

1. レクチャーシリーズ

1) 産婦人科医療における最近のトピック

(5) 更年期医療における SERM (selective estrogen receptor modulator) の位置づけ

弘前大学
教授
水沼 英樹

座長：東京医科歯科大学教授
麻生 武志

更年期医療とは？

更年期以降の女性に特有な疾患の治療や予防を目的とする医療がこれに相当する。更年期以降の女性の特徴として慢性的なエストロゲンの欠落状態があげられ、事実エストロゲン欠落は更年期症状の発症、脂質代謝の変化、骨吸収の亢進をはじめとして様々な身体変化を引き起こす。これらのエストロゲン欠落症状に対しホルモン補充療法(HRT)は根本的な療法として認知されてきたが、2002年に報告された Women's Health Initiative (WHI) 報告¹⁾は結合型エストロゲン0.25mg と酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mg の合剤を用いた HRT により心疾患、脳卒中、胚塞栓、乳癌が増えたとの結果を示し、以来、HRT の有用性として考えられてきた動脈硬化症や骨粗鬆症の予防や治療を目的とした HRT の使用に制限が加えられてきた。

SERM とは？

エストロゲン受容体を介して生理効果を発揮するが組織特異的にエストロゲン作用を示したり、あるいは抗エストロゲン作用を示す化学物質の総称をさす。排卵誘発に用いられているクロミフェン、乳癌のアジュバンド療法に用いられるタモキシフェンも SERM の一種である(図1)。今回、骨粗鬆症治療薬として認可されたラロキシフェンは骨、脂質代謝ではエストロゲン作用を示すも、乳腺、子宮内膜に対しては抗エストロゲン作用を示す。

ラロキシフェンの骨に対する生理作用

ラロキシフェンは骨吸収面を減少させ、また破骨細胞数を減少させるので、骨に対するラロキシフェンの作用は骨吸収抑制作用と考えられる。また、この効果はエストロゲンとは相乗作用を示さないこと、骨折治癒過程もエストロゲンと同質であるとされている。いずれも骨代謝を低下させるが、骨芽細胞面積の抑制効果はエストロゲンに比べ弱く、また用量依存性もない。

Role of Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) in Climateric Medicine

Hideki MIZUNUMA

Department of Obstetrics and Gynecology Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki

Key words : SERM · Menopausal symptoms · Bone loss · Osteoporosis

**骨粗鬆症治療における
ラロキシフェンの意義**

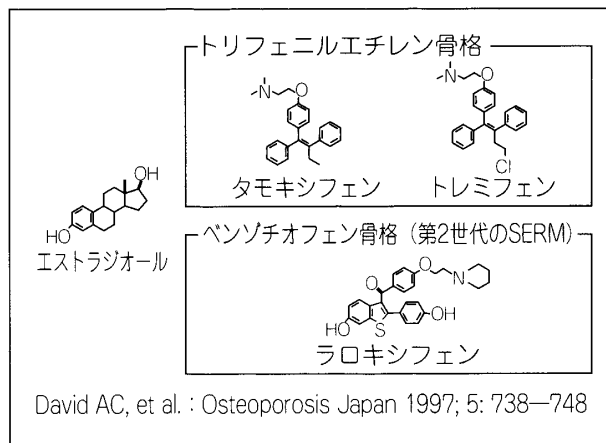
平均年齢66.5歳の閉経後骨粗鬆症婦人を対象に行われた MORE 試験の結果²⁾によれば、ラロキシフェン 60mg/日の4年間の投与により、椎体骨密度を2~3%、大腿骨骨密度は1~2%増える。ラロキシフェンの骨密度増加作用は HRT やビスフォスフォネート製剤の投与により報告されている骨密度増加率に比べ約半分と弱い。一方、骨折抑制率は投与1年で新規椎体骨折を68%抑制するなど治療開始後短期間で効果が得られること、また既存骨折のない群で49%、ある群で34%の新規椎骨骨折予防効果を示し、その効果は4年目でも持続していた(図2)。さらに、2個以上の骨折を有する女性においては93%もの骨折予防効果を発揮するなどより重症な症例においても優れた効果を発揮する。大腿骨に対しては有意な骨折予防効果は得られなかったが、ラロキシフェンが効かないというのではなく、対象者が65歳と若年であるために十分な差がみられなかったためと考えられている。また、ラロキシフェン投与により骨代謝マーカーは有意に低下するが、その低下は閉経前の女性のレベルに留まる。

このようにラロキシフェンの骨作用の特徴として、骨量の増加率が他剤に比べて低いにも拘わらず、他剤に匹敵する骨折予防効果を持つという点があげられる。

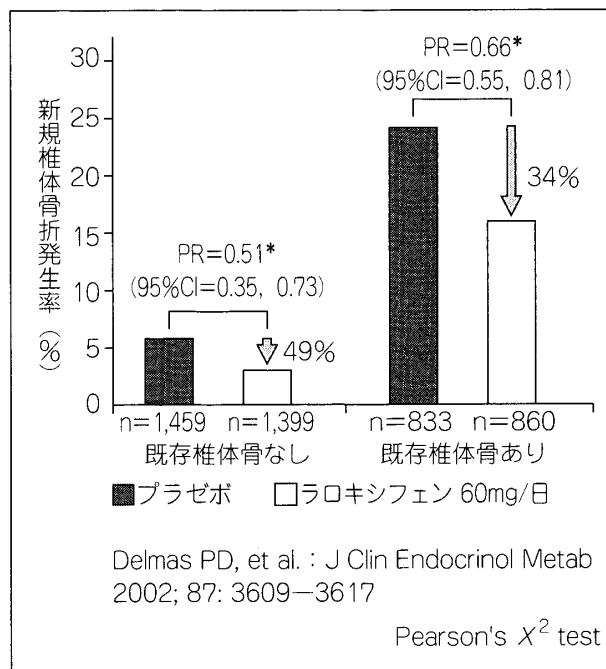
最近、骨の強度は骨量と骨質の二つの要素で規定されると考えられるようになってきたが³⁾、ラロキシフェンは骨代謝を閉経前のレベルに維持することにより骨質の改善を促し、骨強度を増強させる薬剤であると考えられている。

ラロキシフェンの骨外作用と安全性

大規模臨床試験中に観察された子宮出血の頻度、パターン、程度、および超音波検査による子宮内膜厚はラロキシフェン服用群とプラセボ群で差がみられず、子宮内膜に対しラ



(図1) エストロゲンと主な SERM



(図2) 新規椎体骨折に対するラロキシフェンの効果
(既存椎体骨折の有無別)
—MORE 試験4年—

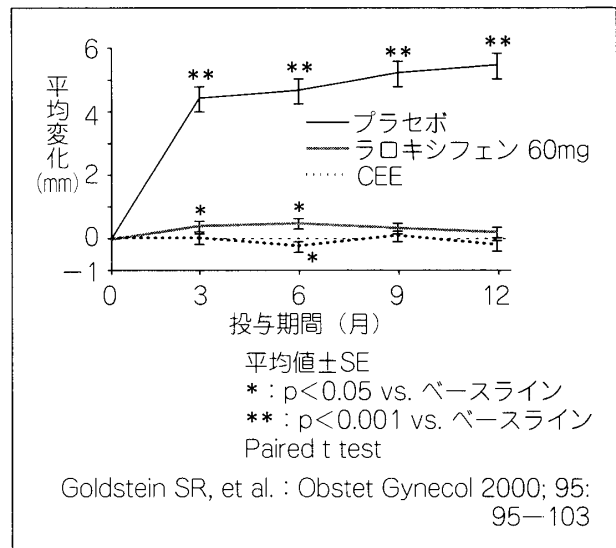
ロキシフェンはエストロゲン作用を示さないことが確認されている(図3)²⁾⁴⁾。一方, MORE 試験4年間の観察中に3,960名のロキシフェン服用群で9名の子宮内膜癌の発生が観察されたが, プラセボ群1,999名中でも5例の発癌症例がみられ, ロキシフェン服用による子宮内膜癌の相対危険度は0.91(95%CI, 0.31~0.71)と見積もられた。

MORE 試験4年間の追跡期間中に77例の乳癌患者が観察されたがロキシフェン群における乳癌の発生率は1,000例当たり1.9, プラセボ群で5.3とプラセボ群に比べ有意に少なかった(相対危険度0.38(95%CI, 0.24~0.58)。また, 浸潤性乳癌の相対危険度も0.28(95%CI, 0.17~0.6)と有意に減少していた⁵⁾。しかも, ロキシフェン服用群ではエストロゲン受容体陽性の乳癌の発生が有意に低下していた(図4)。このほか, ロキシフェン投与により乳房痛, 乳腺密度などプラセボと差がなかった。

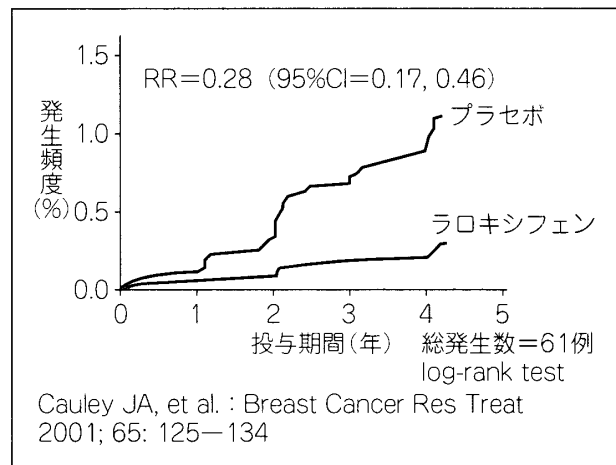
ロキシフェン60mg/日の6カ月の投与によりロキシフェンは総コレステロール, LDL コレステロール, およびフィブリノゲンを有意に低下させたが, HDL コレステロールやトリグリセリドは増加させなかった²⁾。一方, 心筋梗塞の既往, 糖尿病の合併, 70歳以上, 喫煙, 高血圧, 高脂血症などの冠動脈疾患のリスクを有する女性ではリスクの高い群でロキシフェン投与により冠動脈疾患/脳卒中の発生頻度が抑制された(図5)⁶⁾。HRTでは血管内皮障害作用を有するCRPが上昇するのに対し, ロキシフェンにはCRP上昇作用はみられない。

一方, HRTで観察された静脈血栓症の発生はロキシフェンでもほぼ同じ頻度で観察され, その相対頻度は2~3であった。現時点で静脈血栓症はロキシフェンの副作用の中で最も重篤な有害事象と考えられるが, 国内ブリッジング試験⁷⁾, アジアパシフィックロキシフェン試験⁸⁾ではその発生はみられなかった。肥満者, 長期臥床, 術後あるいは血液凝固能の亢進状態にあるものでは, その投与を控えるべきであるとする。

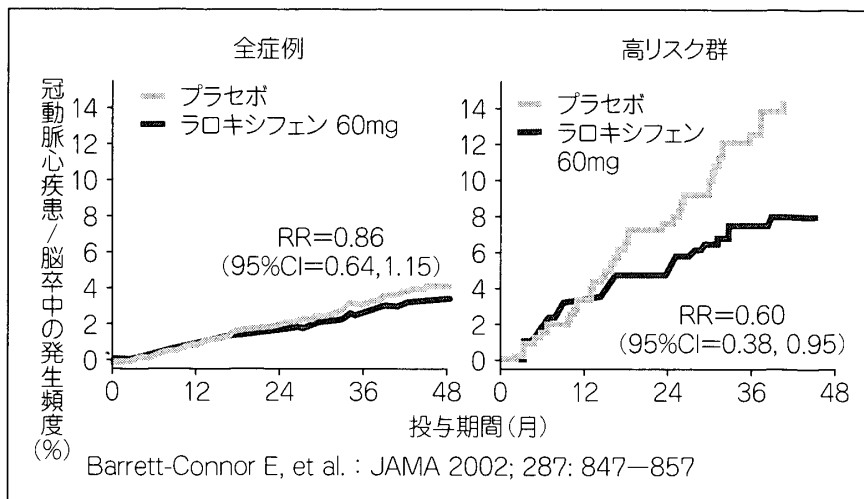
また, 抗エストロゲン作用に起因する顔面紅潮はアジア女性では臨床的に問題となる症例はみられなかった。



(図3) 子宮内膜厚に対する影響 (経腔超音波による測定)



(図4) 浸潤性乳癌の発生頻度 —MORE 試験4年—



(図5) 冠動脈心疾患/脳卒中の発生頻度
—MORE試験4年—

更年期医療におけるラロキシフェンの位置づけ

ラロキシフェンは骨粗鬆症の治療薬として認可された薬剤であるが、ラロキシフェンはHRTの目的とした薬理作用を有し、しかもHRTの有害事象である乳腺や子宮に対する作用を持たないという特徴があるので、閉経後女性の総合的な健康管理という観点に立った使用が考慮できる。これまで骨粗鬆症の治療戦略として閉経後の若年者ではHRTを、高齢者ではビスフォスフォネートを使用するといった認識が得られていたが、ラロキシフェンの登場はHRTとビスフォスフォネート製剤の狭間をつなぐ治療薬としての期待がよせられる。

《参考文献》

- 1) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principle results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 2002 ; 288 : 321—332
- 2) Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene : results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. JAMA 1999 ; 282 : 637—645
- 3) NIH consensus Development Panel. JAMA 2001 ; 285 : 785—795
- 4) Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 95—103
- 5) Cauley JA, Norton L, Lippman ME, Eckert S, Krueger KA, Purdie DW, Farrerons J, Karasik A, Mellstrom D, Ng KW, Stepan JJ, Powles TJ, Morrow M,

-
- Costa A, Silfen SL, Walls EL, Schmitt H, Muchmore DB, Jordan VC, Ste-Marie LG. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene : 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Breast Cancer Res Treat* 2001 ; 65 : 125—134
- 6) Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD : MORE Investigators (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation). Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women : four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002 ; 287 : 847—857
- 7) Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, Sarkar S, Harper K. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis : results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2003 ; 14 : 793—800
- 8) Kung AW, Chao HT, Huang KE, Need AG, Taechakraichana N, Loh FH, Gonzaga F, Sriram U, Ismail NM, Farooqi A, Rachman IA, Crans GG, Wong M, Thiebaud D. Efficacy and safety of raloxifene 60 milligrams/day in postmenopausal Asian women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 3130—3136
-