

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)

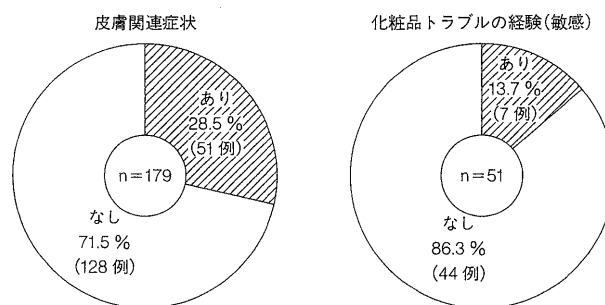
「エストロゲン」の補充に関して、エストロゲンは女性の守護神といわれるくらい、女性としての人生を過ごすためには不可欠なホルモンである。これが閉経以降は、同世代の男性のエストロゲン量よりも2分の1になってしまう。このことは女性にとって骨粗鬆症や心血管系イベントをはじめ、少なからぬ各種の disadvantage をもたらすことになる。

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¹⁾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²⁾。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³⁾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¹⁵⁾

の少ない症状⁴⁾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⁵⁾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^{6,7)}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^{8,9)}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であるとするならば、QOL のためにも当然治療の対象として取り扱う必要があ

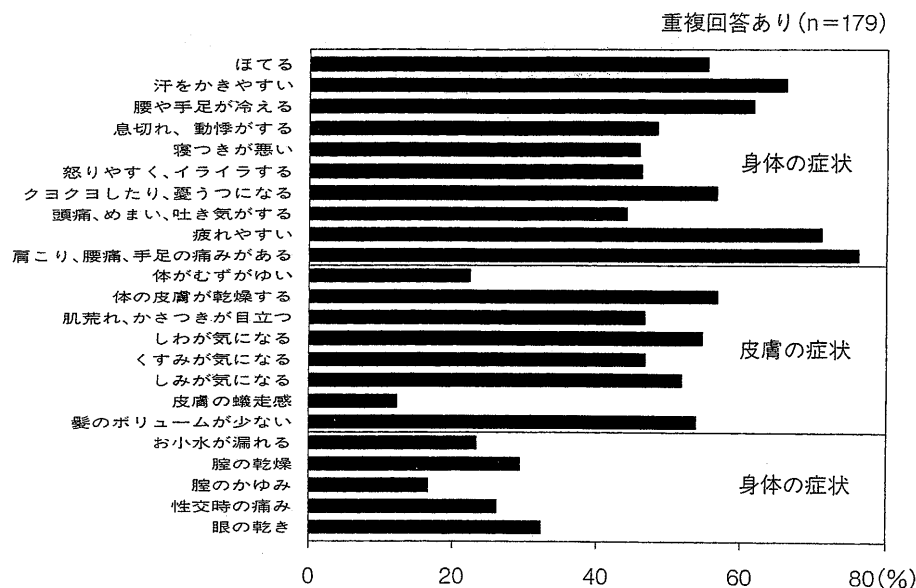


図2 受診者の身体および皮膚症状の発生率—問診時アンケート調査—¹⁵⁾

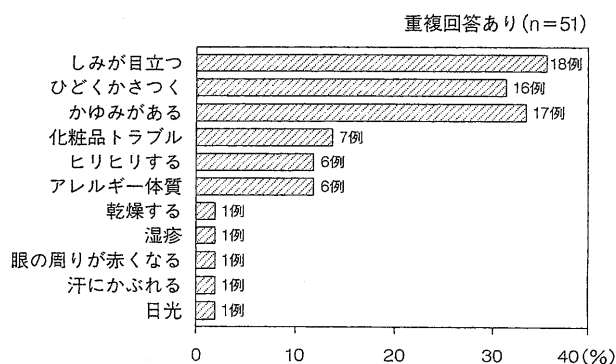


図3 敏感になった皮膚関連症状—以前と比べて—¹⁵⁾

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¹⁰⁾。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¹¹⁾。

- 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とともに未閉経例・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群間で明らか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

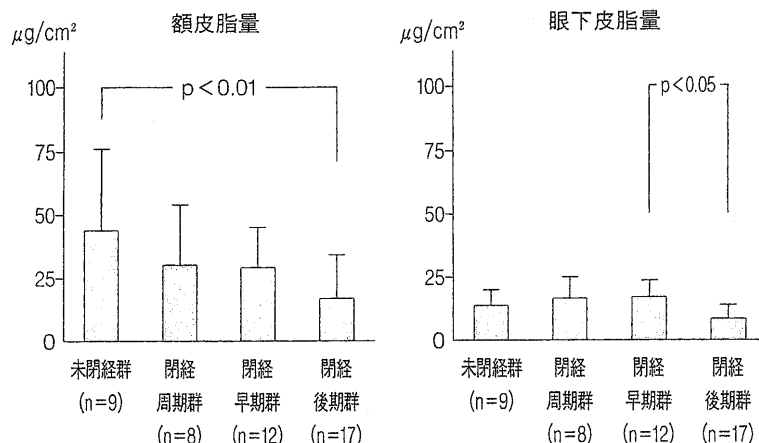


図4 ホルモン環境と皮脂量

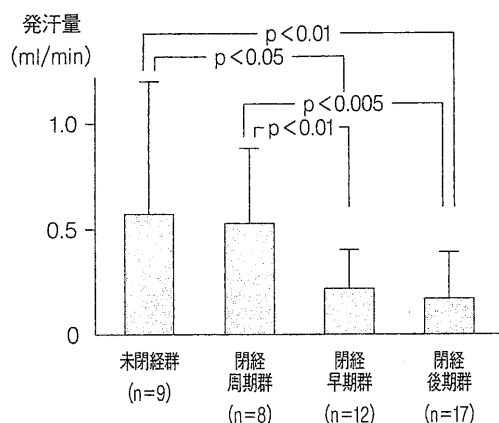


図5 ホルモン環境と暗算刺激に対する皮膚発汗量

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¹²⁾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/mm²を示し、対照群のコラーゲン量156.21μg/mm²に比し約48%も増加していたという(図6)。さらに Brincat ら¹³⁾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¹⁴⁾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¹⁵⁾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¹⁶⁾は

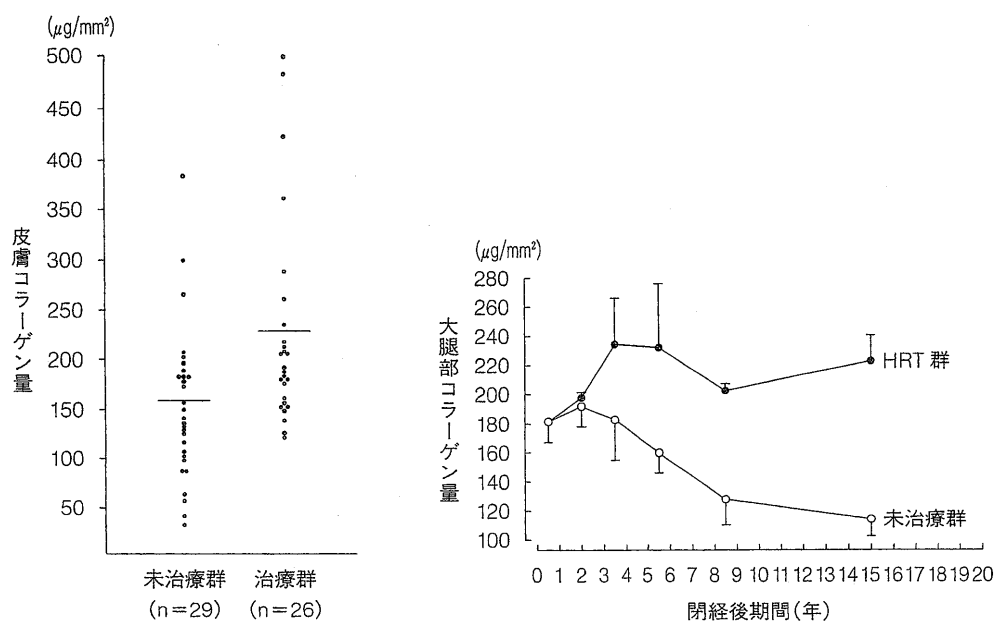


図6 HRTによる大腿部皮膚コラーゲン量の変化と大腿部皮膚コラーゲン量と閉経後期間

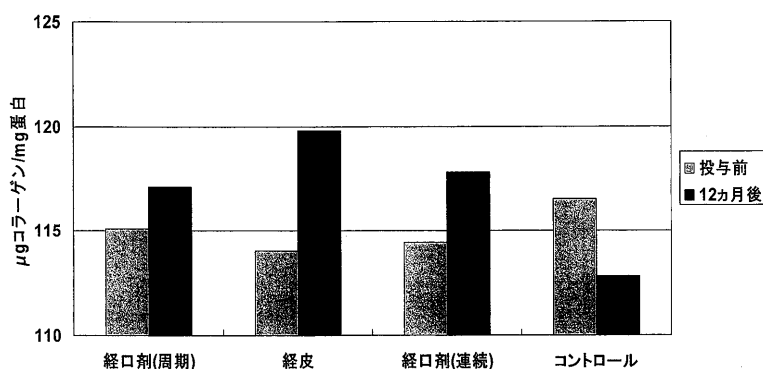
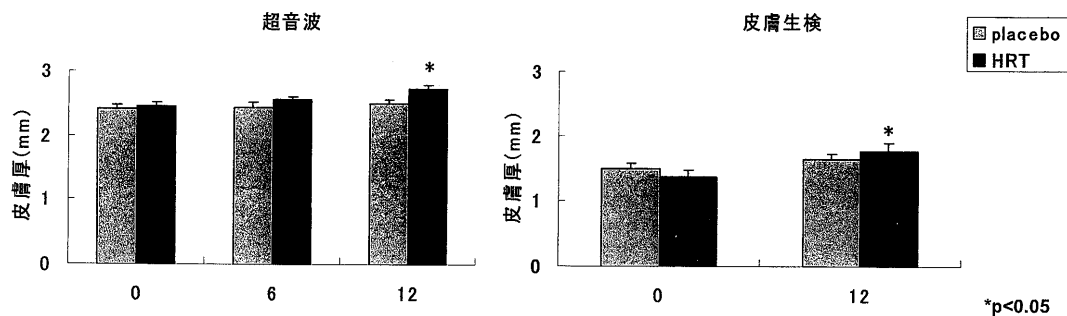
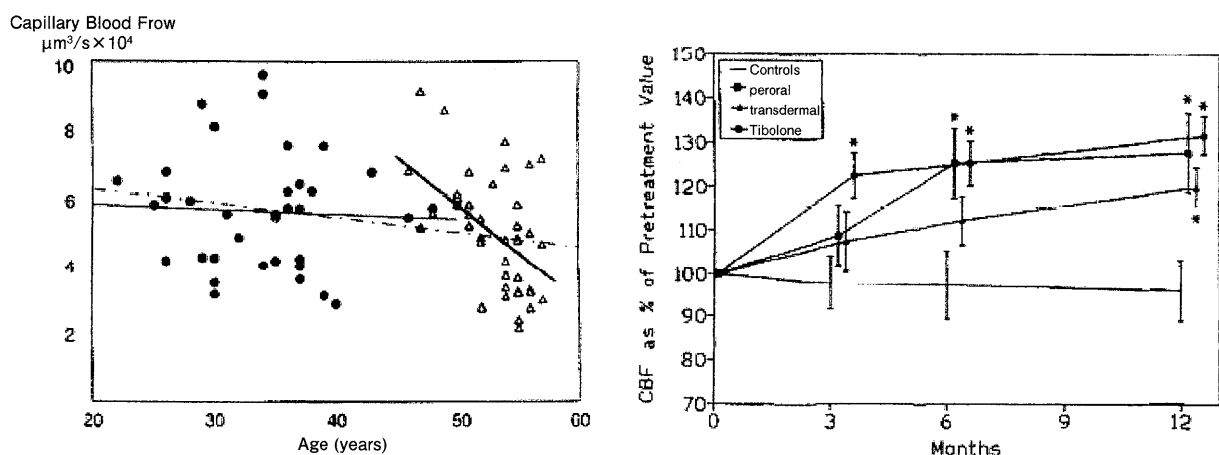


図7 HRTと皮膚コラーゲン量¹⁴⁾

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¹⁷⁾や Callens ら¹⁸⁾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¹⁹⁾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²⁰⁾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⁴⁾。しかし2000年、落合ら²¹⁾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¹⁶⁾図9 HRTと皮膚血流量¹⁹⁾表2 HRTによる皮膚厚²⁰⁾

*p < 0.01

| | 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 |

17β-E₂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の個別的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, Briksaeuser 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