

〈診療・資料〉

更年期以降の外陰部乾燥, 搔痒に対する  
estrogen 含有クリーム剤 (バストミン™) の効果

<sup>1)</sup>御茶ノ水・浜田病院 産婦人科, <sup>2)</sup>小平記念・東京日立病院 産婦人科, <sup>3)</sup>横浜元町女性医療クリニック・LUNA

合阪 幸三<sup>1)</sup> 関口 由紀<sup>3)</sup> 生月 弓子<sup>1)</sup> 有田 白峰<sup>2)</sup>  
長阪 一憲<sup>2)</sup> 入山 高行<sup>2)</sup> 松岡 良<sup>2)</sup> 小畑清一郎<sup>1)</sup>

Effect of estrogen cream administration on itching and dryness of  
external genitalia in post-menopausal women

Kohzo AISAKA<sup>1)</sup>, Yuki SEKIGUCHI<sup>3)</sup>, Yumiko IKEZUKI<sup>1)</sup>, Shirane ARITA<sup>2)</sup>, Kazunori NAGASAKA<sup>2)</sup>,  
Takayuki IRIYAMA<sup>2)</sup>, Ryo MATSUOKA<sup>2)</sup> and Seiichiro OBATA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics & Gynecology, Hamada Hospital, Tokyo

<sup>2)</sup>Odaira Memorial Tokyo Hitachi Hospital

<sup>3)</sup>Yokohama Motomachi Women's Clinic · LUNA

**概要** 更年期以後の婦人では卵巣からの estrogen 分泌が低下する結果, 様々な症状が出現することはよく知られている。外陰部の乾燥に伴う搔痒感もそのひとつで, QOL の改善を求める社会的な背景より最近注目されつつある。HRT により多くは改善するが, 全身的なホルモン療法を希望しない患者に対しては, 従来は estrogen 膣錠を用いて治療していた。今回, そのような症例に対して estrogen 含有クリーム剤を投与し, その臨床効果を検討した。外陰部乾燥・搔痒感を訴えた患者 37 例を対象とし, estrogen 含有クリーム剤 (バストミン™, 大東製薬工業株式会社, 1g 中に estradiol 0.6mg, ethinyl estradiol 0.2 mg 含有) を 0.1g/day 外陰部に 1 カ月塗布させ, かゆみ, 乾燥度を 0~3 の 4 段階に分けて評価した。投与前後で血中 estradiol 値および経膣超音波法による子宮内膜厚を測定した。外陰部のかゆみ ( $2.76 \pm 0.5 \rightarrow 0.30 \pm 0.46$ ,  $p < 0.001$ ), 乾燥度 ( $2.81 \pm 0.40 \rightarrow 0.27 \pm 0.45$ ,  $p < 0.001$ ) はいずれも有意に改善した。血中 estradiol 値: 全て測定感度 (10pg/ml) 以下  $\rightarrow 13.87 \pm 3.76$ pg/ml, 子宮内膜厚:  $1.12 \pm 0.39 \rightarrow 1.20 \pm 0.45$  mm といずれもバストミン投与により軽度上昇した。重篤な副作用は認められなかった。Estrogen 含有クリーム剤は外陰部乾燥, 搔痒症に悩む更年期婦人の QOL 改善に極めて有用であることが明らかとなった。

**Summary** It is well known that the post-menopausal women complain of the itching and dryness of their external genitalia due to decreasing of estrogen secretion from their ovaries. Most of these patients can be treated by the systematic hormone replacement therapy; however, there are some patients who do not want to take the systematic hormone therapy. The present study was performed to elucidate whether the local administration of estrogen containing cream was effective to treat these symptoms. 37 cases of the post-menopausal women who complained of the itching and dryness of their external genitalia were subjected with the enough informed consent. Then, the estrogen containing

受付日 2008 年 8 月 19 日 改訂日 2008 年 11 月 5 日 受領日 2008 年 11 月 6 日

別刷請求先: 合阪幸三 御茶ノ水・浜田病院 産婦人科

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 2-5

Received for publication: August 19, 2008 Revised: November 5, 2008 Accepted: November 6, 2008

Reprint requests: Kohzō Aisaka: Department of Obstetrics & Gynecology, Hamada Hospital, 2-5, Kanda-Surugadai, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-0062, Japan

cream (Bustmin™, Daito Pharmaceutical, estradiol 0.6mg and ethinyl estradiol 0.2mg/1g) was administered 0.1g/day, and the clinical effects were evaluated by the scoring system (0-3). Plasma estradiol levels were examined and the thicknesses of the endometrium were also measured by the trans-vaginal ultrasonography. The clinical symptoms were improved significantly by the administration of the estrogen cream; the itching:  $2.76 \pm 0.5 \rightarrow 0.30 \pm 0.46$ ,  $p < 0.001$ , the dryness:  $2.81 \pm 0.40 \rightarrow 0.27 \pm 0.45$ ,  $p < 0.001$ . Plasma estradiol levels (less than 10  $\rightarrow 13.87 \pm 3.76$  pg/ml), and the thickness of the endometrium ( $1.12 \pm 0.39 \rightarrow 1.20 \pm 0.45$  mm) showed slight increases, however, there were no statistical significances. No side effects of using estrogen cream were observed during this study. The estrogen containing cream is much effective and may be a good optional method for the improvement of the QOL of the postmenopausal women.

(J Jpn Menopause Soc 2008; 16: 252-257)

**Key words:** estrogen cream, estradiol, dryness of external genitalia, itching

## 緒 言

更年期以後の婦人では卵巣からの estrogen 分泌が低下する結果、様々な症状が出現することはよく知られている。外陰部の乾燥に伴う掻痒感もそのひとつで、以前はあまり重要視されることはなかったようであるが、生活の質 (Quality of Life, QOL) の改善を求める社会的な背景もあり、患者が症状を訴えることが多くなったことから最近注目されつつある。外陰部の乾燥および掻痒は血中のエストロゲン低下に伴う外陰・陰萎縮症を基本的病態とし、ホルモン補充療法 (Hormone Replacement Therapy, HRT) により多くは改善する。しかしながら全身的なホルモン療法を希望しない患者に対しては、従来は estrogen 錠剤を用いて治療がなされていた。しかしそのような患者では、自己挿入した場合に陰内の乾燥により錠剤が溶けきらないことから、症例によっては必ずしも満足のいく治療が施行できていなかった場合も多かった。一方、諸外国ではこのような患者に対して、エストロゲン含有クリーム剤が有効であると報告されている<sup>1)~6)</sup>。

そこで今回、外陰陰乾燥・掻痒症の症例に estrogen 含有クリーム剤を投与し、その臨床効果を検討した。

## 研究対象および研究方法

研究施行前にプロトコルを公開し院内の倫理委員会に諮り許可を得た。また、実際に症例の選択の際も、プロトコルのすべてを患者に公開し、

十分なインフォームドコンセントを行い、同意の得られた症例のみを対象とした。その結果、外陰部乾燥・掻痒感を訴えた患者 37 例 (平均年齢:  $68.6 \pm 4.6$  歳) を対象とした。対象とした症例は、いずれも外陰部の症状以外に器質的な疾患はなく、内科的な合併症も認められなかった。

Estrogen 含有クリーム製剤は、バストミン™ (大東製薬工業株式会社製、1g 中に estradiol 0.6 mg, ethinyl estradiol 0.2mg を含有するクリーム製剤) を使用し、0.1g/day (軟膏をチューブより絞り出して約 1cm がそれに相当するので、患者にはそのように指導) を外陰部に約 1 カ月間塗布させ、外陰部のかゆみ、乾燥度を 0~3 (0: 症状無し, 1: 軽度症状あり, 2: 中等度症状あり, 3: 強い症状あり) の 4 段階に分けて評価した。投与前後で血中 estradiol, ethinyl estradiol 値および経膈超音波法による子宮内膜厚を測定した。

また、同意の得られた一部の症例 (8 例) では、バストミン™ 使用時の経時的な血中ホルモン動態を検討するため、投与前、投与 1, 2, 4, 8, 24 時間後に採血を行い、血中の estradiol および ethinyl estradiol 値を測定した。血中 estradiol 値は SRL 社に依頼し、ECLIA 法により、ethinyl estradiol は常盤化学工業株式会社に依頼し、ELISA 法により施行した。それぞれの測定感度は、前者は 10pg/ml 以上、後者は 5pg/ml 以上であった。それぞれのホルモン測定時の intra, inter assay CV は、estradiol: 4.3~4.9%, ethinyl estradiol: 3.6~4.7% と、いずれも 5% 以下であった。推計学

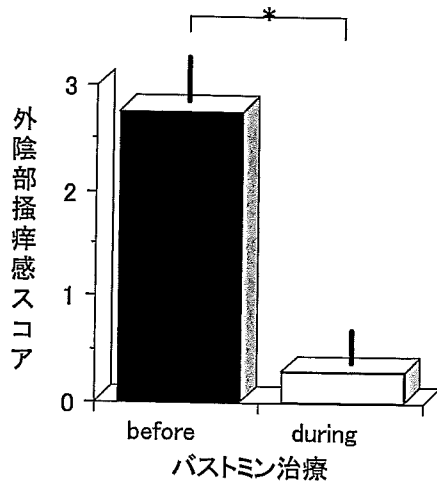


図1 バストミン投与による外陰部掻痒感の変化。\*:  $p < 0.001$

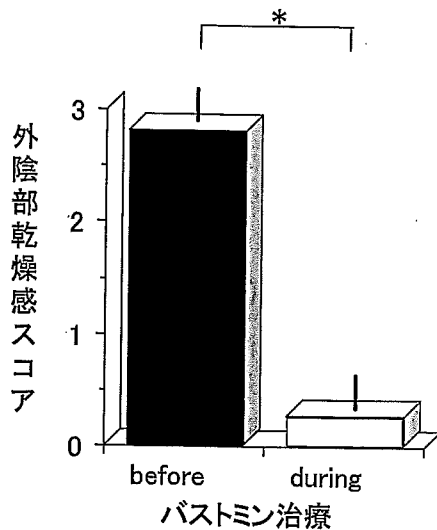


図2 バストミン投与による外陰部乾燥感の変化。\*:  $p < 0.001$

的処理は Mann-Whitney の U 検定により施行した。データは平均±標準偏差で表した。  $P < 0.05$  を有意差ありと判定した。

### 研究成績

Estrogen 含有クリーム製剤の投与により, 投与前後でそれぞれ, 外陰部のかゆみ ( $2.76 \pm 0.5 \rightarrow 0.30 \pm 0.46$ ,  $p < 0.001$ ), 乾燥度 ( $2.81 \pm 0.40 \rightarrow 0.27 \pm 0.45$ ,  $p < 0.001$ ) は, いずれも有意に改善した (図 1, 2)。一方, 血中の estradiol 値は, 薬剤投与前は全て測定感度 ( $10 \text{ pg/ml}$ ) 以下であったが, 投与後は  $13.87 \pm 3.76 \text{ pg/ml}$  となり, ethinyl estradiol 値

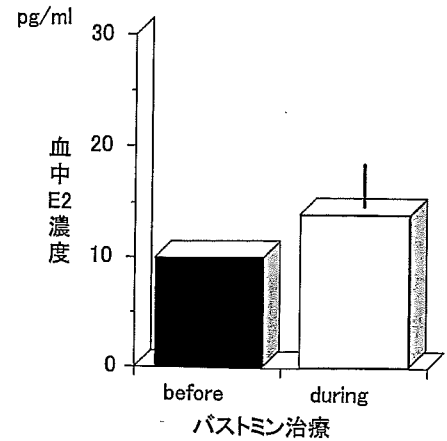


図3 バストミン投与による平均血中 estradiol 値の変化。薬剤投与前では全例が測定感度以下であったため,  $10 \text{ pg/ml}$  として表現した。

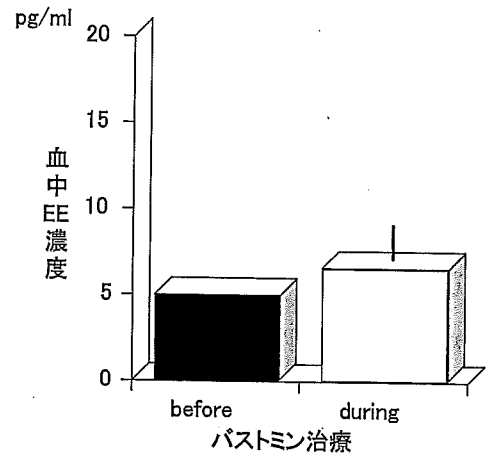


図4 バストミン投与による平均血中 ethinyl estradiol 値の変化。薬剤投与前では全例が測定感度以下であったため,  $5 \text{ pg/ml}$  として表現した。

も, 投与前は全て測定感度 ( $5 \text{ pg/ml}$ ) 以下であったが, 投与後は  $6.58 \pm 1.79 \text{ pg/ml}$  と, いずれも若干の上昇を示した (図 3, 4)。なお今回対象とした症例では, 血中の estradiol 値はすべて  $10 \text{ pg/ml}$  以下, ethinyl estradiol 値はすべて  $5 \text{ pg/ml}$  以下であったので, それぞれの値はグラフ上では  $10 \text{ pg/ml}$ ,  $5 \text{ pg/ml}$  と表示した。

経膈超音波断層法により測定した子宮内膜厚は, 投与前後で, それぞれ  $1.12 \pm 0.39 \rightarrow 1.20 \pm 0.45 \text{ mm}$  で, 薬剤投与により軽度の増加を示したが, 有意の変化は認められなかった (図 5)。

Estrogen 含有クリーム製剤を投与した際の血

中各種ホルモン動態については、図6、7に示すように estradiol, ethinyl estradiol ともに薬剤塗布1時間後にピーク（平均で約30pg/ml）を示した後、速やかに低下し、投与24時間後にはほぼ投与前の値に復帰した。

今回の試験中、本薬剤投与による重篤な副作用は1例も認められなかった。

考 察

わが国の女性の平均余命は、約86歳と世界一となり、われわれ産婦人科医にとっても、更年期以

後およそ40年間、女性のQOLの向上を考慮に入れた治療が望まれている。閉経期婦人に対する主要なケアとしては、骨粗鬆症、心血管イベント、高脂血症の予防などが挙げられるが、estrogenの低下に伴う外陰・膣の萎縮も軽視できない症状のひとつである。症状が強く治療が必要な場合、基本的にはHRTとなるが、WHIの報告<sup>7)</sup>以来、全身的なestrogen投与は必要最低限とするよう勧告されていることから、局所療法が中心となりつつある。諸外国ではこのような症状に対して、estrogen含有クリーム製剤が使用され、その有効性も報告されている<sup>1)~6)</sup>。とくにヨーロッパでは1980年代からestrogen含有クリームの有用性が指摘され<sup>1)2)</sup>、最近の文献でもestrogen膣錠と同等の有用性が報告されている<sup>3)~5)</sup>。Santen et alは外陰・膣萎縮症に対して、低容量のestradiolの局所投与が有効であると報告している<sup>6)</sup>。

一方、わが国では、estrogen製剤による局所療法としてはestriol膣錠以外に利用できる製剤がなかったため、施設によっては白色ワセリンにestrogen製剤を溶かし込ませて、院内製剤として使用されてきた<sup>8)</sup>。今回われわれが使用したバストミン<sup>TM</sup>は、1965年よりOTC(薬局向け)製剤として販売されているestrogen含有クリーム剤である。発売当初は今回のような利用法ではなく、主

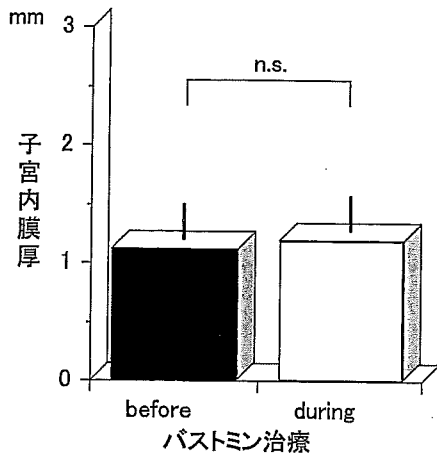


図5 バストミン投与による子宮内膜の変化. n.s.: not significant

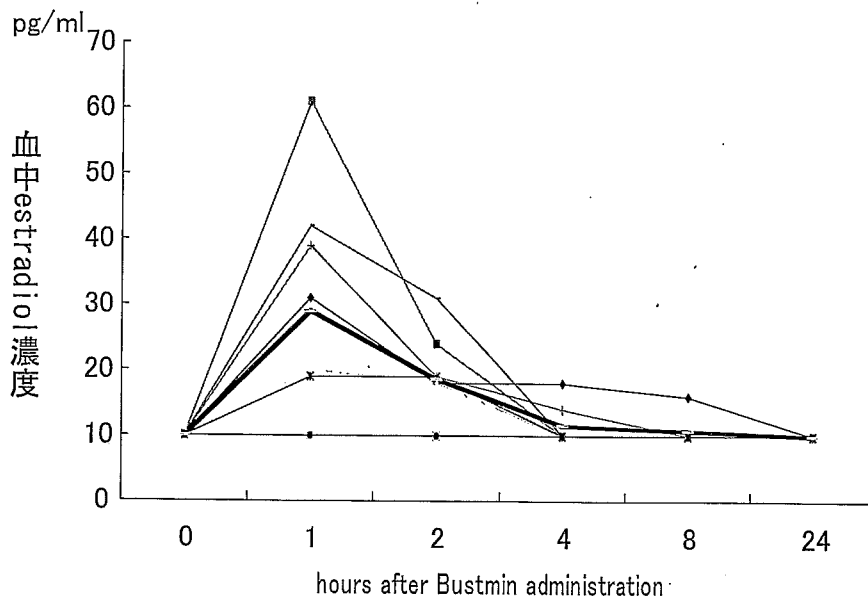


図6 バストミン投与による血中 estradiol 値の経時的変動. 太線は平均値を示す。

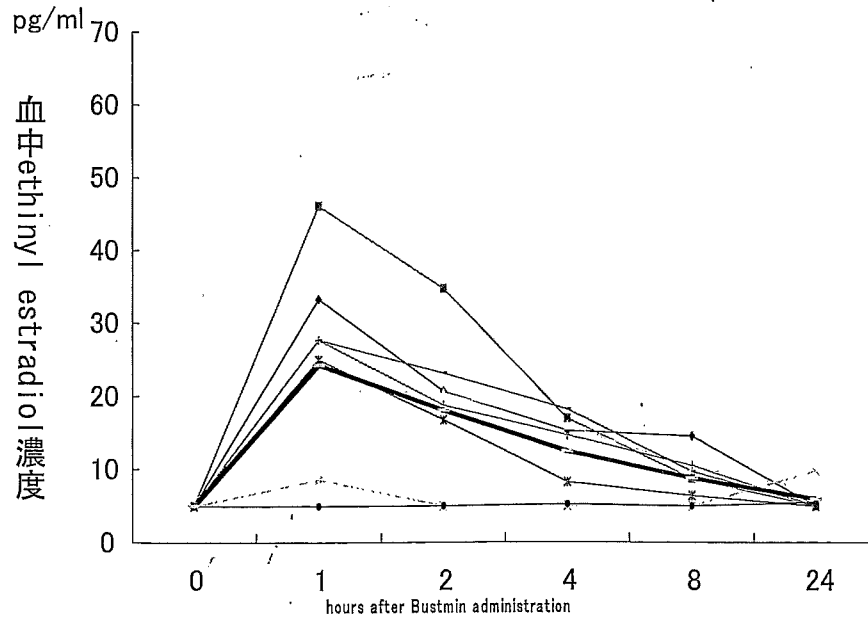


図7 バストミン投与による血中 ethinyl estradiol 値の経時的変動. 太線は平均値を示す.

に性行為の補助薬品として用いられてきた。しかしながら、更年期障害に対する適応もあることから、外陰部の乾燥、掻痒感に有効であると考えられ、今回研究に使用した。

今回の検討から、バストミン™の投与により外陰部の乾燥、掻痒感は著明に改善することが明らかとなった。薬剤の投与により重篤な副作用は認められず、子宮内膜に対しても増殖効果は認められなかった。また、血中のestrogen動態でも、投与1時間でピーク（estradiol値で平均約30pg/mlと低値）を形成したが、その後スムーズに低下し、24時間後にはほぼもとのレベルに復帰した。従って、本薬剤は更年期以後の外陰部乾燥、掻痒症に対して安全に使用できると考えられた。

冒頭にも述べたように女性の平均寿命が世界一となり、QOLの向上が重要視される現代社会では、患者の幅広いニーズに応えるきめ細やかな治療が求められている。Estrogen含有クリーム製剤は、局所の症状を迅速に改善し、しかも錠剤と異なり患者自身による使用が極めて容易であること、また血中estrogenレベルから考えて全身的な作用が少ない点などを考慮すれば、更年期以後の外陰部乾燥、掻痒症に対してfirst choiceとして試

みられてよい薬剤であると考えられた。

#### 文 献

1. Luisi M, Franchi F, Kicovic PM. A group-comparative study of Ovestin cream versus Premarin cream in post-menopausal women with vaginal atrophy. *Maturitas* 2: 311—319, 1980
2. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Milojevic S, Haspels AA, Aljinovic A. The treatment of postmenopausal vaginal atrophy with Ovestin vaginal cream or suppositories: Clinical, endocrinological and safety aspects. *Maturitas* 2: 275—282, 1980
3. Rioux JE, Devlin C, Gelfand MM, Steinberg WM, Hepburn DS. 17 Beta-estradiol vaginal tablet versus conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 7: 156—161, 2000
4. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: A review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Women's Health* 11: 857—877, 2002
5. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: A comparative study. *J Obstet Gynecol Res* 27: 255—260, 2001
6. Santen R, Pinkerton JA, Conaway M, Ropka M, Wisniewski L, Demers L, Klein KO. Treatment of uro-

- genital atrophy with low-dose estradiol : preliminary results. *Menopause* 9 : 179—187, 2002
7. *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 : 321—333, 2002
8. 石川哲也, 小出馨子, 野口有生, 国村利明. 尿失禁を来した閉経後の陰唇癒着症の1症例. *日産婦関東連会誌* 45 : 27—29, 2008
-