



Estradiol/progesterone-releasing vaginal rings for hormone replacement therapy in postmenopausal women

Anna, Lissa Hamada

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2004-03-31

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲3036

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1003036>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



【 1 3 4 】

氏 名・(本 籍) ANNA LISSA HAMADA (フィリピン)
博士の専攻分野の名称 博士 (医学)
学 位 記 番 号 博い第 1 5 9 4 号
学位授与の 要 件 学位規則第 4 条第 1 項該当
学位授与の 日 付 平成 1 6 年 3 月 3 1 日

【 学位論文題目 】

Estradiol/progesterone-releasing vaginal rings for
hormone replacement therapy in postmenopausal
women
(閉経後女性のホルモン補充療法に対する
エストラジオール/プロゲステロン徐放型
vaginal ring の応用)

審 査 委 員

主 査 教 授 横野 浩一
教 授 千原 和夫
教 授 熊谷 俊一

INTRODUCTION

Hormone replacement therapy (HRT) is accepted as an effective treatment of the signs and symptoms of menopause. Ideally, the treatment should be one that is convenient, comfortable and safe, and requires minimum attention with little or no unwanted systemic side effects.

Vaginal rings, initially manufactured for contraceptive purposes, showed good acceptability and efficacy and were tested for the delivery of hormones for HRT. Since unopposed estrogen causes increased risk of endometrial hyperplasia and carcinoma in women with intact uteri, the addition of progesterone to 17 β -estradiol in vaginal rings therefore provides an alternative delivery route for HRT.

This study was conducted to determine the usefulness of the estradiol/progesterone-releasing vaginal rings for managing climacteric symptoms and to evaluate if the vaginal rings could protect against endometrial hyperplasia.

MATERIALS AND METHODS

Two variants of vaginal rings were used in 20 postmenopausal women with the average age of 60 ± 6.7 years for 4 months. One identified as PI-002 (n=8) delivered estradiol 160 μ g/day and progesterone 20 mg/day, while the other, (PI-003; n=12) delivered the same amount of estradiol but only half of the progesterone (10 mg/day).

Serum estrone, estradiol and progesterone were measured at pretreatment, weekly until 4 weeks, then monthly for four months. The incidence of hot flushes, frequency of night sweats, mood scores, vaginal discharge and bleeding profiles were recorded. The women underwent transvaginal sonography examinations before treatment and monthly for 4 months. Endometrial biopsy specimens were obtained before and 4 months after insertion.

RESULTS

The mean estrone levels were about 50 pg/ml throughout the 16 weeks, while the mean estradiol levels were approximately 75 pg/ml during the first 4 weeks then

gradually decreased to 50 pg/ml by 16 weeks. The mean serum levels of progesterone with the PI-002 vaginal ring were about 5 ng/ml during the first 4 weeks then gradually decreased to 3.5 ng/ml at 16 weeks. With the PI-003 vaginal ring, the mean values of progesterone were initially about 3.5 ng/ml and thereafter decreased to about 2.5 ng/ml.

Frequency of hot flushes significantly decreased at 2 weeks of use with both PI-002 and PI-003 rings. Significant decrease in night sweat episodes and improvement of mood scores also became apparent after 2 weeks of use of both vaginal rings.

One subject discontinued use of the PI-002 ring because of irregular bleeding and ring expulsion. Two subjects had spontaneous expulsion of the PI-003 rings.

Endometrial monitoring by transvaginal ultrasound examinations constantly demonstrated endometrial thickness of <3 mm throughout the period of use for both variants. Biopsy specimens of the endometrium obtained at 16 weeks of use were frequently insufficient for histopathologic examination indicating atrophy.

DISCUSSION

Discontinuation of HRT is usually due to several factors ranging from forgetfulness to fear of developing cancer. The need for relief of symptoms and reassurance that therapy will not cause any cancer are of primary concern to menopausal women.

Regardless of the progesterone dosage in vaginal rings, the onset of therapeutic effect on hot flushes and night sweats was apparent within the first 2 weeks of use with both rings, congruent with the stabilization of serum estrogen levels.

Patient complaints of increased discharge and vaginal bleeding during the use of the rings were limited to the first 6 weeks. The increase in vaginal discharge was more frequently apparent in users of the higher progesterone dosage (PI-002 vaginal rings) compared to those of the lower progesterone dosage (PI-003 rings). Serum estradiol levels were within the protective range against bone loss and consequently the estrogen benefits on serum lipids would be expected as well.

Furthermore, ultrasonographic monitoring of the endometrium constantly revealed <3 mm thickness throughout the use for four months. Histological examination of the endometrial specimens obtained at 4 months demonstrated remarkable endometrial atrophy. The vaginal rings with the lower dosage of progesterone may be more beneficial to postmenopausal women because of fewer episodes of vaginal bleeding and spotting.

CONCLUSION

The estradiol/progesterone-releasing vaginal rings provide a potential alternative to long-term hormone replacement therapy for postmenopausal women, with minimum attention required. Further study will be needed to determine the long-term effects of prolonged continuous usage of the estradiol/progesterone-releasing vaginal rings on bone density and serum lipid profiles.

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲第 1581 号	氏 名	ANNA LISSA HAMADA
論文題目	Estradiol/progesterone-releasing vaginal rings for hormone replacement therapy in postmenopausal women 閉経後女性のホルモン補充療法に対するエストラジオール/プロゲステロン徐放型 vaginal ring の応用		
審査委員	主 査 横野 浩一 副 査 千原 和夫 副 査 熊谷 俊一		
審査終了日	平成 16 年 3 月 3 日		

（要旨は1,000字～2,000字程度）

<p>ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy; HRT)は更年期・閉経後女性の不定愁訴治療に有効であり、経口、注射、経皮ならびに経膣（腔錠）投与が行われているが、各法とも長期連続投与の上で問題を有している。</p> <p>更年期不定愁訴はエストロゲン欠乏に起因するため、エストロゲン投与が基本となるが、エストロゲン単独投与では子宮内膜増殖症から子宮内膜癌を誘発するため、子宮を有する女性に対してはプロゲステロンの併用投与が原則となっている。しかし、自然型プロゲステロンは経口投与では吸収されないため、C-21プロゲステロンや19-nortestosterone誘導体が用いられるが、経口投与に伴う肝臓でのfirst-pass代謝が問題となる。そこで、本研究では新しく開発された17β-estradiol (E2)/プロゲステロン(P4)徐放型膣リングの閉経後女性HRTへの有効性につき検討した。</p> <p>本研究では、インフォームド・コンセントが得られた20名の閉経後女性（平均年齢60.2\pm7.1歳）に対して、長径56mmの2種類(PI-002とPI-003)のドーナツ型膣リングが用いられた。PI-002はE2 360mgとP4 3.6gを、PI-003はE2 360mgとP4 1.8gを含み、ホルモン徐放量は前者ではE2 160μg/day, P4 20mg/day, 後者ではE2 160μg/day, P4 10mg/dayとなっている。リング挿着後4ヶ月間にわたって、血中E1, E2, P4, hot flushとnight sweatの発生頻度、mood scoreの推移を検討し、vaginal dischargeと不正出血の有無を記録した。</p> <p>その結果、血中E1濃度は4ヶ月間にわたって50 pg/ml前後を維持し、血中E2濃度はHRT施行時のoptimal windowに一致して75 pg/ml\sim50 pg/mlで推移することを認めた。他方、血中P4濃度はPI-002では5 ng/ml前後、PI-003では2.5 ng/ml前後で維持することを認めた。Hot flush, night sweatの頻度は膣リング挿着後2週間以内に劇的に低下し、mood scoreは著しく改善することを認めた。Vaginal dischargeはリング挿着後1ヶ月間は増量するが、その程度はPI-003で軽いことを認めた。不正出血の発生頻度もPI-003で軽いことを認めた。さらに経膣超音波検査で子宮内膜肥厚の有無をモニターしたところ、全例とも</p>
--

<p>4ヶ月間にわたって厚さは3mm以内で、子宮内膜の萎縮を認めた。</p> <p>閉経後不定愁訴はE2/P4徐放型膣リング挿着によって著明に改善し、副作用として使用開始から1ヶ月間はvaginal discharge増量と不正出血をみるが継続使用によって消失し、特にP4徐放量が低いE2/P4膣リングで副作用の発生頻度は低く、子宮内膜の増殖抑制効果にも差がないことが明らかとなった。</p> <p>結論として、17β-estradiol (E2)とprogesterone (P4) を同時に経膣粘膜的に投与できるE2/P4徐放型膣リングは、E2単独連続投与に伴う子宮内膜癌発生増加のリスクがなく、更年期ならびに閉経後女性の不定愁訴の改善とそれに伴うQOL向上に対して、有効なホルモン補充療法の新しい手段になると考えられる。特に本法は肝臓でのfirst-pass代謝を受けずに4ヶ月間の連続使用が可能なことより、閉経後不定愁訴管理への積極的な応用が期待される。</p> <p>以上より、本研究は更年期女性に対するホルモン補充療法の効果を検討したものであるが、従来ほとんど行われなかったエストロゲン／プロゲステロン徐放型膣リングの臨床的有効性について、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があるとみとめる。</p>
