

## 第4の天然型エストロゲンとは

2024年12月に月経困難症に適応をもつ卵胞ホルモンと黄体ホルモンの配合薬(**アリッサ®配合錠**)が発売されましたが、その卵胞ホルモンは胎児の肝臓で生成される**エストロール**という天然型で**E4**という略号で紹介されています。今回はこの周辺の話。

### 1) 天然の女性ホルモン(エストロゲン)とは

従来から知られている女性で生合成される女性ホルモンは**卵胞ホルモン**とも言われ、閉経前は主に卵巣で合成されます。卵胞ホルモンは天然、合成を含め複数あるため総称して**エストロゲン**と呼ばれます。従来から知られていた天然型は3種類ありエストラジオール(E2)、エストリオール(E3)、エストロン(E1)になり、その卵胞ホルモン作用はエストリオールを1とするとエストロンが6.7、エストラジオールが80となりエストラジオールの作用が圧倒的に強いとされています(ガイトン生理学より)。各製品を紹介すると下記のようになります。

#### ①エストラジオール(E2) 作用比: 80

製品: **エストラジオール錠、エストラーナテープ、ディビゲル**など。

- ・エストロゲンは他の天然型、合成型を含めて消化管で良く吸収されますが、天然型は肝臓で急速されます。合成型は天然型よりは吸収が遅いとされます。
- ・ほとんどのエストロゲンは皮膚および粘膜からよく吸収されるため、全身作用、局所作用目的も含め外用薬の形の製剤があります。
- ・天然エストロゲンはグルクロン酸抱合体、硫酸塩抱合体として**尿中に排泄**されます。

#### ②エストリオール(E3) 作用比: 1

製品: **エストリール錠、同膣錠**など。

- ・子宮体部への作用はE1、E2と較べてはるかに弱いですが、子宮頸管部や膣の分泌増加、子宮口開大などの作用は強いとされ、膣内の洗浄作用を回復し膣粘膜細胞の角質化を促進し炎症を抑えます。作用の強いE2とE1は肝臓で代謝されて、作用の最も弱いE3に変換されます。

#### ③エストロン(E1) 作用比: 6.7

製品: **プレマリン錠**(結合型エストロゲン)

- ・結合型と説明されていますが、3種類の女性ホルモンの**エストロン**、エクイリン、ジヒドロエクイリンの混合物であって決して互いに結合しているわけでは無さそうです。
- ・本剤のエストロゲンは妊馬尿を抽出源としています。人も同様なのですが妊娠中の胎盤からは女性ホルモンが大量に分泌され①で示したように、それらは尿中排泄されるので本剤も妊馬尿を利用しているわけです。

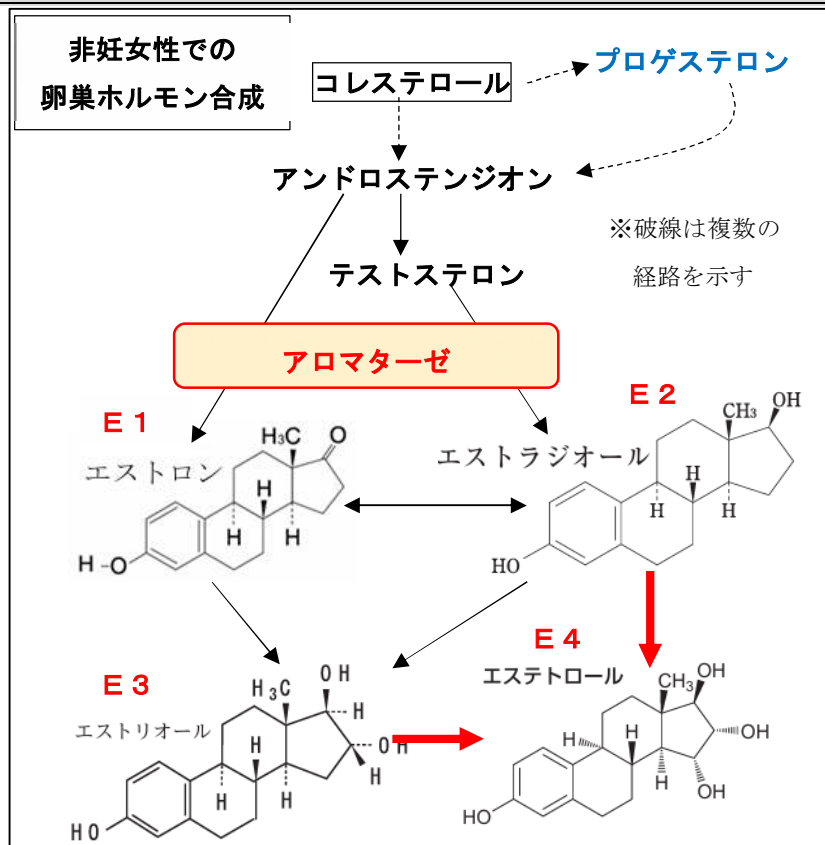
### 2) 2種類あるエストロゲン受容体(ER)

エストロゲンを始めとするステロイドホルモンは細胞質内にある専用の受容体と結合すると核内に移動して特定のDNA領域と結合し特有のmRNAを転写し特有のタンパク質を合成して機能を発揮します。エストロゲンの受容体はエストロゲン受容体(ER)と呼ばれ、**ER $\alpha$** と**ER $\beta$** の2種類が知られており、その存在する部位によって存在数が異なっています。以下、特徴を示します。

**ERβ**：卵巣と前立腺に最も多く存在し、その他に肺、脳、骨組織、血管にも存在します。

### 3) 第4の天然型エストロゲン：エストロロール

さらに肝臓や血管内皮細胞への影響が少ないため血栓症のリスクが低いとも言われています。ただし禁忌や重大な副作用には血栓症がしっかりと記載されているので様々な血栓症の初期症状についてはしっかりと把握しておくことはこれまでのエストロゲン製剤と変わりが無いと言えます。



上図は月経周期の**卵胞期**における卵巢でのエストロゲンの合成過程になります。出発物質はコレステロールでいくつかの過程を経て**アンドロステンジオン**や**テストステロン**という**男性ホルモン**ができます。さらに**アロマターゼ**という酵素により3種類のエストロゲンや今回紹介したエストロールが合成されます。また合成過程で**プロゲステロン**(青字：黄体ホルモン)もできますが、これもいくつかの過程でアンドロステンジオンに変化してエストロゲンへと転換されます。ただし月経周期の**黄体期**になるとエストロゲンに転換される以上の大量のプロゲステロンが合成されるため、血中には大量のプロゲステロンが分泌されます。この時、多くのテストステロンも卵巢から分泌されるのではないかとありますが精巣から男性の血中に分泌される量のおよそ1/15量との記載がありました。**妊娠時**ではエストロゲン、プロゲステロンともに卵巢ではなく**胎盤**から分泌されます。**閉経後**は**副腎皮質由来**のアンドロステンジオンが末梢組織でテストステロンへ変換後され、さらに脂肪細胞や肝臓に存在するアロマターゼによりエストラジオールに変換されて、閉経後の女性ホルモンの供給源になります。(終わり)