

今日の医学

今後のホルモン補充療法のありかた

山口大学医学部分子制御系・産科婦人科学講座

杉野法広

Key words: 更年期, 老年期, ホルモン補充療法

はじめに

女性の卵巣機能は50歳をはさむ約10年間で急激に低下し, 女性ホルモンの欠乏状態がおこる。この時期を更年期と呼ぶ。更年期以降の女性では女性ホルモン, 特にエストロゲンが欠乏することにより種々の病的状態がおこる。これには, 更年期を迎えた比較的間もないころにおこる更年期障害と, 更年期から10年以上を経て発症が増加する動脈硬化性疾患や骨粗しょう症が挙げられる。また, 高コレステロール血症, 高血圧も閉経後の女性で増加し, 動脈硬化の発症を促進する因子となる。最近では, 高齢女性のアルツハイマー型老年痴呆の発症にもエストロゲン欠乏が関与していると考えられている。このようなエストロゲン欠落に起因する更年期障害症状の治療や, その後に起こるであろう疾病の予防を目的として, 女性ホルモンを補充し閉経後の女性の QOL の向上を図ろうとする治療法をホルモン補充療法 (HRT) という。この HRT の普及率は, 欧米の 20~30% に比べ, わが国では 2~3% と低い。最近の女性の意識の変化などもあり, 次第に増加してきており本邦でも定着するかに見えた。しかし, 2002年7月に, 米国の HRT に関する大規模臨床試験の途中経過の解析で, 乳癌の増加, 血栓症の増加などの有害事象が予想を超えてみられたため, この試験が中止となり世界中に衝撃的な反響を巻き起こした。本邦でもこのことがマスコミなどにとり上げられたことは記憶に新しい。そして, HRT のネガティブな面ばかりが強調されるようになり, HRT のベネフィット

とリスクを再度確認する必要がでてきた。そこで, これまでに行われた HRT に関する大規模臨床試験の結果を概説し, 今後の HRT のありかたについて述べる。

HRT に関する大規模臨床試験

1. Nurses' Health Study

欧米では女性の死亡原因の第1位は虚血性心疾患であり, なんとかこれを減らさなければならないという背景があった。Nurses' Health Study¹⁾は, 対象症例数が多く, HRT がこれまで万能薬のように頻用されてきた原因となった観察研究である。これは, 1976年当時, 米国で30~55歳の正看護師であった121,700名に対し, 郵送で病歴に関する質問票を送付し, その後2年ごとに回収して解析した観察研究である。質問内容としては, 虚血性心疾患の既往, 閉経, 糖尿病, 高血圧, コレステロール値, 家族歴, 身長, 体重, 喫煙の有無, HRT の使用, 経口避妊薬使用などが記述された。1994年までに85,941例を追跡した調査結果では, HRT により虚血性心疾患による死亡がほぼ半減することが報告された。また, 乳癌, 脳卒中の減少も報告された。

2. Postmenopausal Estrogen/Progestin

Interventions Trial (PEPI試験)

上記の Nurses' Health Study の報告から, 米国では「全ての女性に HRT を考慮すべし」という勧告が学会等から出されていた。1994年に発表された本試験は動脈硬化予防に関連したもので, 女性ホルモンの脂質代謝に及ぼす効果を明らかにしたものである²⁾。45~64歳の閉経女性を対象に, 無作為・二重盲検で3年間, エストロゲン単独, エストロゲンとプロゲステロン, プラセボ群で, 虚血性心疾患の危険因子であるLDL-コレステロール, HDL-コレステロール, 収縮期血圧と子宮内膜生検, 骨密度がモニターされた。エストロゲン投与でHDL-コレステロールの増加, LDL-コレステロールの減少がみられたため, HRT は虚血性心疾患の一次予防や再発防止に有効であろうと結論された。また, エストロゲン単独では子宮内膜が前癌状態となるため子宮がある婦人にはプロゲステロンの併用が必要であることがわかった。尚, 収縮期血圧と体重は変化なかったが, エストロゲン投与により椎体や大腿骨頭の骨塩量が増加した。

3. Heart and Estrogen-progestin

Replacement Study (HERS)

HRT と虚血性心疾患との関係について1998年に発表された randomized placebo-controlled trial (RCT) である³⁾。80歳未満の子宮を有する閉経後の虚血性心疾患を有する患者2,763名を対象として、4.5年にわたり HRT 群とプラセボ群で心事故の発生を比較することを目的とした。しかし、HRT 群で対照群と比較して有効性が認められず、副作用も多かったため、試験安全委員会が4.5年の予定観察期間内の4.1年で試験中止を勧告した。HRT 群では静脈血栓塞栓症の発生が2.89倍多く、胆嚢疾患の発生も1.38倍高かった。特徴として、HRT 群における虚血性心疾患の再発は1, 2年目に多く、4, 5年目には減少する傾向を示した。以上より、虚血性心疾患を有する閉経後女性に対し、再発予防(二次予防)として HRT を開始することは推奨されないと結論づけられた。

本試験の結果について、なぜ以前からの期待に反し、HRT の虚血性心疾患二次予防への有効性が認められず、むしろ静脈血栓症という副作用が明らかとなったのかという点に関しては、本試験が過去のどの試験よりも症状の重い不健康な患者を対象としていることが挙げられている。

4. The Million Women Study (MWS)

MWS は HRT による乳がんの発症を検索するために英国で行なわれた大規模臨床試験である⁴⁾。1996年から2001年の間に、英国の50~64歳の女性1,084,110名が登録され、HRT の施行歴を初めとする個人情報と癌の発症が検討され、2003年に発表された。約半数の人が HRT の施行歴があるか現在行なっていた。HRT 施行中の女性は施行経験がない女性に比べ、乳癌発症の相対危険度は1.66と有意に高い。エストロゲン単独では1.30であるがエストロゲンとプロゲステロンの併用 HRT では2.00であった。HRT を以前に行なっていた人は施行経験がない女性に比べ相対危険度は1.01であった。また、使用期間に比例して乳癌発症は増加し、HRT 10年間の使用により、1,000人あたりエストロゲン単独で5例、プロゲステロン併用 HRT で19例増加した。したがって、本試験は、HRT で乳癌が有意に増加することを示した。

5. Women's Health Initiative (WHI)

この臨床試験が2002年7月に米国から発表され、全世界に反響を巻き起こし、わが国においてもマスコミで取り上げられたものである。WHI は1991年に米国の NIH が企画して開始された15年計画の HRT と、食生活、健康補助食品、喫煙、運動などの生活改善が虚血性心疾患、癌、骨粗しょう症に及ぼす影響を解析する RCT を含む非常に大規模な臨床試験である。本試験は randomized clinical trial (CT) と observational study (OS) とに分かれ、CT は HRT trial と dietary modification trial と calcium/vitamine D supplemental trial に分かれる。まず結果が出たのは HRT trial である⁵⁾。50~79歳の子宮残存者を対象にエストロゲンとプロゲステロンを連日服用した群(8,506名)とプラセボ群(8,102名)で比較した。主要評価項目は冠動脈疾患と乳癌で、副評価項目として脳卒中、静脈血栓症、大腸がん、大腿骨頸部骨折である。結果として HRT 群で大腿骨頸部骨折(相対リスク0.66)と大腸がん(0.63)が有意に減少したものの、冠動脈疾患(1.29)、脳卒中(1.41)、静脈血栓症(2.11)、乳癌(1.26)の有意な増加が認められた(表1)。もう少し表1の数値の意味するところを説明すると、5.2年の調査観察期間中に、10,000人に HRT を1年間行なった場合につき、対照群と HRT 群での発症症例数を比較すると、冠動脈疾患は30 vs 37(7人増)、脳卒中は21 vs 29(8人増)、静脈血栓症は16 vs 34(18人増)、乳癌は30 vs 38(8人増)となり、一方、大腸がんは16 vs 10(6人減)、大腿骨頸部骨折は15 vs 10(5人減)となる。当初8.5年間追跡する予定であったが、リスクがベネフィットを上回り、試験安全委員会が5.2年の時点で中止

表1 WHIによるホルモン補充療法臨床試験の結果

発生した事象	相対リスク	絶対リスクの増加	絶対ベネフィットの増加
冠動脈疾患	1.29	7	
脳卒中	1.41	8	
静脈血栓症	2.11	18	
乳がん	1.26	8	
大腸がん	0.63		6
大腿骨頸部骨折	0.66		5
総対象数=16,608人	HRT 群=8,506人		対照群=8,102人

を勧告した。したがって、この HRT を虚血性心疾患の一次予防を目的として開始すべきではないし、現在その目的で HRT を行なっている場合は継続すべきではないと結論づけた。

しかし、この報告をただちに日本人女性に当てはめるには多くの問題点が残されている。この臨床試験の対象者をみると、平均年齢は63.2歳と高齢であること、過去にホルモン剤の投与を受けていて更に今回の試験に組み込まれた人が25%もいること、喫煙率が50%と著しく高いこと、BMI が平均28.5%とかなり肥満の人が多く、高血圧の人が35%と、日本では到底 HRT の対象にならない患者さんが相当数含まれている。これが米国の通常健康女性かもしれないが、すでに生活習慣病のハイリスク群である。また、上記に挙げた疾患の米国における発症率はいずれも日本に比べて高く、乳癌では3倍以上、血栓症は10~20倍に達するといわれている。本邦では HRT は50歳代の人が多く、主に更年期障害の治療に用いられている。したがって、今回の WHI の報告は、日本とは疾病構造、遺伝的背景、生活習慣が異なる対象集団での試験であることに留意すべきである。

6. WHI におけるエストロゲン単独補充療法

WHI では上記のエストロゲンとプロゲステロンによる HRT の臨床試験は中止したが、子宮摘出者を対象としたエストロゲン単独療法 (ERT) は継続されていた。しかし、これも2004年の3月に6.8年の時点で中止になった⁶⁾。子宮摘出後の女性10,739人を対象としてエストロゲンのみを連日服用した群 (5,310人) とプラセボ群 (5,429人) を比較した (表2)。評価項目は前記の WHI と同じである。再確認されるものもあったが、驚いたことに一

表2 WHIによるエストロゲン単独療法臨床試験の結果

発生した事象	相対リスク	絶対リスクの増加	絶対ベネフィットの増加
冠動脈疾患	0.91		5
脳卒中	1.39	12	
静脈血栓症	1.33	7	
乳がん	0.77		7
大腸がん	1.08	1	
大腿骨頸部骨折	0.61		6

総対象数=10,739人 ERT群=5,310人 対照群=5,429人

部では随分違う結果がでた。冠動脈疾患や乳癌は、エストロゲンとプロゲステロン併用の HRT では増加していたが、今回のエストロゲン単独の ERT では有意差はないものの抑制効果がみられた。大腿骨頸部骨折は有意に減少することが確認された。ところが、HRT と同様に脳卒中と静脈血栓症は有意差をもって増加し、リスクがベネフィットを上回ったということで中止勧告が出された。HRT と ERT の結果から、エストロゲンによる骨粗しょう症に対する効果は裏づけられたが、脳卒中、静脈血栓症には、特に注意しなければならないことが明らかとなった。乳癌と冠動脈疾患は結果が異なっており、プロゲステロンによる影響を示唆するものである。また、英国の MWS の報告もあり、ERT も乳癌の発症に関して安全であると言い切れないのが現状であろう。

7. その他

最近、HRT に代わるものとして SERM (selective estrogen receptor modulator) が注目されている。SERM は臓器特異的にエストロゲン作用と抗エストロゲン作用を発揮する。最近発売された Raloxifene は、骨に対してはエストロゲン作用を示すので、骨吸収が抑制され骨折の予防効果が高いが、乳腺に対しては抗エストロゲン作用で乳癌発生を抑制する。また、子宮内膜に対しては、Tamoxifen のように増殖させることはなく、萎縮をもたらすことが報告されている。ただ、ほてり、顔面紅潮などの更年期障害症状に対しては、効果は低い。また、米国で問題にされている虚血性心疾患に対しても効果がありそうである。Raloxifene の虚血性心疾患に対する効果については、1998年6月から2000年8月までに10,101名が登録された大規模臨床試験が行なわれており、近く報告されることであろう。今後 SERM を治療のひとつに入れれば、治療の選択肢が広がり患者さんにとってはメリットが大きい。

今後のホルモン補充療法のありかた

- 1) 更年期・閉経後女性に対するヘルスケアの基本は、従来から強調されてきたように、精神・身体機能の評価と、これらに基づいた食事・運動・栄養などの生活習慣の適正化であり、それ

で十分効果がみられない場合には薬物療法を行なう。

- 2) HRT は薬物療法の一つと捉えるべきである。当然副作用もある。更年期症状のなかでも、顔面紅潮、発汗などの血管運動神経症状や萎縮性陰炎などの泌尿生殖器萎縮症状には、今なおエストロゲン補充に勝るものはなく、HRT は第一選択の治療法である。治療前には、禁忌でないことを確認し、また、患者一人一人についてそのリスクとベネフィットを考え、インフォームド・コンセントを得る。
- 3) HRT を行なうときには、投与量や投与期間を最小限にするため、適時、効果を判定すると共に、乳癌やその他の異常所見の有無をチェックし安全性を確認しながら治療の継続・中止を判断する。
- 4) 閉経後の骨粗しょう症に対する HRT の予防・治療効果は明らかであるが、更年期症状がなく年齢も50歳後半以降の患者さんで骨粗しょう症の治療のみが唯一の目的ならば、HRT 以外の薬剤（ビスフォスフォネート、Raloxifene）が望ましい。
- 5) HRT を心疾患の予防を目的として行なわない。

おわりに

HRT は急性のエストロゲン欠落による更年期障害に対しては、非常に有効であり、今後も閉経後女性の QOL の維持に大きな役割を果たしていくものと思われる。これまでの欧米の大規模臨床試験については、対象症例などに問題はあったものの、HRT はある程度リスクをもった薬物療法であることを認識すべきであろう。しかし、WHI の結果のみで HRT がメリットのない危険な治療法のごとく考え、有害事象を恐れるあまり治療の選択肢から外してしまうのも間違いである。今後は個々の患者さんの適応をよく考慮し、適切な管理を行なうことでリスクを減少させ、ベネフィットを享受できるものと考えている。

文 献

- 1) Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 756-762.
- 2) The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995 ; 273 : 199-208.
- 3) Hully S, Grady D, Bush T. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998 ; 280 : 605-613.
- 4) Beral V. Million Women Study Collaborations: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419-427.
- 5) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002 ; 288 : 321-333.
- 6) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004 ; 291 : 1701-1712.