

日本ナースヘルス (JNHS) 研究班主催
日本更年期医学会後援

日本ナースヘルス研究公開シンポジウム記録

ホルモン補充療法と疫学研究 — 日米のナース・ヘルス研究 —

開催日時：平成 16 年 7 月 31 日 (土) 午後 1 時 30 分～午後 4 時 30 分
会場：東京大学医学部教育研究棟 14 階 鉄門記念講堂
座長：水沼 英樹 (弘前大学医学部産婦人科学 教授)

プログラム

- 13:30～13:35 開会挨拶
林 邦彦 (群馬大学医学部保健学科 教授)
- 13:35～14:30 招待講演「米国ナースヘルス研究からみたホルモン補充療法」
Karin Michels
(ハーバード大学公衆衛生大学院 疫学教室准教授・ハーバード大学医学部准教授)
- 14:30～15:10 シンポジウム
「WHI 研究以降のわが国のホルモン補充療法」
水沼 英樹 (弘前大学医学部産婦人科学 教授)
「ホルモン補充療法の意義と日本更年期学会の取り組み」
久保田俊郎 (東京医科歯科大学大学院生殖機能協関学 助教授)
- 15:10～15:20 <休憩>
- 15:20～16:00 「女性看護職におけるホルモン補充療法利用者の特徴」
片野田耕太 (国立健康・栄養研究所研究員)
「日本ナースヘルス研究とは」
林 邦彦 (群馬大学医学部保健学科 教授)
- 16:00～16:25 フリーセッション (質問等)
- 16:25～16:30 閉会挨拶
武谷 雄二 (東京大学大学院医学系研究科・医学部産婦人科学講座 教授)

日本ナースヘルス (JNHS) 研究班・京都大学大学院医療統計学主催
日本更年期医学会後援

日本ナースヘルス研究・京都大学大学院医療統計学公開セミナー記録

女性の健康とナースヘルス研究 —ホルモン補充療法の評価を中心に—

開催日時：平成16年8月2日(月)午後2時～午後4時
会場：ぱ・る・るプラザ京都 第6会議室
座長：佐藤 俊哉(京都大学大学院医療統計学 教授)

プログラム

- 14:00 講師紹介
14:05 「米国ナースヘルス研究からみたホルモン補充療法」
講師 Karin Michels (カリン・マイケルズ) 博士
ハーバード大学公衆衛生大学院 疫学教室准教授・ハーバード大学医学部准教授
解説 林 邦彦
15:10 「日本ナースヘルス研究とは」
解説 日本ナースヘルス研究 研究責任者 林 邦彦
群馬大学医学部保健学科医療基礎学 教授
15:40 質疑応答
16:00 閉会挨拶

日本ナースヘルス (JNHS) 研究に関するお問合せ先
日本ナースヘルス研究 (JNHS) 研究事務局
群馬大学医学部保健学科医療基礎学 林研究室内
〒371-8514 群馬県前橋市昭和町3-39-15
Tel/Fax. 027-220-8974

Hormone Replacement Therapy : Are the Data from Observational Studies and Randomized Clinical Trials Inconsistent?

Karin B. Michels, ScD, MSc, MPH

Harvard Medical School and Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

Hormone replacement therapy (HRT) has been widely used for several decades to treat symptoms accompanying menopause. Based on the results of observational studies, HRT was also prescribed for the prevention of coronary heart disease. Observational studies have suggested an increase the risk of breast cancer, in particular among women who took a combined regimen of estrogen and progesterone. The recently released data from the Women's Health Initiative (WHI), a large multicenter randomized trial in the United States, indicate an increase in the incidence of coronary heart disease among women who were randomized to the combination therapy of estrogen and progestin. The results from the Women's Health Initiative also suggested an increase in the incidence of stroke and breast cancer among women randomized to estrogen and progestin. Women, who had undergone a hysterectomy and had received estrogen only, did not experience an increase in coronary heart disease, but an increase in stroke, while the incidence for breast cancer appeared to be reduced.

There are several possible explanations for the discordant findings from the observational studies and the randomized trial :

- (1) The two types of studies included different study populations : while observational studies included women who took HRT mainly for the relief of menopausal symptoms, WHI participants had to be largely free of menopausal symptoms. The endogenous hormone profile of women with and without menopausal symptoms is likely different.
- (2) WHI participants started HRT several years into menopause
- (3) Follow-up in WHI was considerably shorter than in observational studies
- (4) Problems with non-compliance in WHI
- (5) Potential for confounding in the observational studies

The decision to use HRT should be governed by menopausal symptoms. Long-term treatment with HRT may not be necessary for many women.

ホルモン補充療法： 観察研究と無作為化臨床試験のデータは 一致していないのだろうか？

Karin B. Michels, ScD, MSc, MPH

Harvard Medical School and Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

ホルモン補充療法（HRT）は、更年期に伴う症状を治療するために数十年間、広く使用されてきた。観察研究の結果に基づいて、HRTは冠状動脈心疾患の予防のためにも処方されていた。観察研究は、乳癌の危険性の増加を示唆したが、特にエストロゲンとプロゲステロンを併用した治療法をとった女性において多かった。

Women's Health Initiative 研究（WHI）（米国の大規模な多施設無作為化臨床試験）から最近報告されたデータは、無作為にエストロゲンとプロゲステロンの併用療法に割り当てられた女性のグループにおいて冠状動脈心疾患の発生の増加を示した。さらに WHI からの結果は、エストロゲンとプロゲステロンの併用療法に割り当てられた女性のグループの脳卒中および乳癌の発生の増加を示唆した。

子宮摘出術を受け、エストロゲンのみの治療を受けた女性では、冠状動脈心疾患の増加はなかったが、脳卒中の増加が見られ、一方、乳癌の発生は減少したように見えた。

観察研究と無作為化試験で相反する知見が得られた理由として、いくつかの可能性がある。

(1) 2つのタイプの研究での研究対象集団が異なっていた：

観察研究では、主として更年期症状を改善するために HRT を服用した女性を対象とし、WHI 参加者の大部分は更年期症状がない女性を対象としていた。更年期の症状がある女性と、ない女性での内因性ホルモンは、おそらく異なるだろう。

(2) WHI 参加者は閉経し、数年経ってから HRT を始めた。

(3) WHI 参加者の追跡期間は観察研究よりもかなり短かった。

(4) WHI の中の服薬非遵守に関する問題

(5) 観察研究の中の交絡に関する可能性

HRT 使用の決定は、更年期症状によって決めるべきであり、HRT の長期的治療は、多くの女性に必ずしも必要ではないのかもしれない。

Women's Health Initiative 報告後の 我が国における HRT の現況

弘前大学医学部産婦人科学 教授 水 沼 英 樹

2002年7月に報告された Women's Health Initiative (WHI) 報告は、それまで有用とされてきたホルモン補充療法 (HRT) の効果に対する認識を覆す程の影響を我々にもたらした。日本更年期医学会では WHI 報告が出て1年の時間が経過した時点で、我が国の HRT の実情を把握する目的で、本会員を対象にアンケート調査を行ったので報告する。

日本更年期医学会が平成13年に行った「HRT アンケート」調査に参加した320名の本会会員に対し WHI 報告の1年後に調査票を送付し、244名(76.3%)から回答を得た(回収率76.3%)。回答者の勤務機関は医育機関勤務者15.2%、公立・私立総合病院勤務者28.7%、開業50.8%、その他5.3%、また、96.0%が産婦人科医であった。160名(65.6%)は11年以上の HRT の処方経験があり、159名(65.2%)が30名以上に HRT を処方していた。

回答者の84.3%において WHI 報告が報道された後、患者から HRT に関し何らかの質問を受けたことがあると回答し、影響の程度が類推された。これらの環境下で、多くの医師は HRT を継続していたが、HRT を行う上で適応の選択(23.4%)、薬剤の変更(21.4%)、治療期間の変更(26.1%)、管理方法の変更(14.3%)など HRT の方法の変更を行っていた。一方、25名(6.9%)は HRT の施行を中止したと回答した。また WHI 報告の前後における各疾患、症状に対する適応の可否についての調査では、ほとんどの疾患、症状で HRT を適応とすると答えた率が低下した。特に、WHI 以前においては高脂血症、動脈硬化、アルツハイマーの予防に対してはそれぞれ、68.1%、58.5%、49.1%の医師が HRT の適応ありとしていたが、WHI 報告以後ではこれらを HRT の適応と考える医師は著明に減少した。これに対し、更年期障害様症状、卵巣摘出後諸症状、骨量減少・骨粗鬆症予防、陰萎縮・老人性陰炎、性交痛、早発閉経・去勢後の予防投与などに対しては WHI 前で80%以上が適応ありとしており、またこの傾向は WHI 報告以後でも大きな減少を示さなかった。WHI 前後における HRT の投与方法については、使用薬剤の変更、プレマリン投与量の減少、併用連続投与から逐次的投与方法への変更など、様々な工夫が見られた。また、投与期間もできるだけ短期間にとどめようとする傾向がみられたが、患者の希望を優先する意見も37.7%と少なくなかった。

以上、アンケートの回答から WHI 報告は日常診療において少なからぬ影響を与えたことが明らかにされた。影響の大半は HRT の安全性と問題点に関する患者からの問い合わせであり、実際、HRT の中止を希望する症例の増加や HRT の新規導入に困難を来すとの回答が寄せられた。しかしながら、HRT を中止した医師は7%弱であり、ほとんどは HRT の投与方法を変えることで対応していた。一方、我が国においては HRT の適応をエストロゲン欠落症状に対し主として使用されており、動脈硬化症や高脂血症、アルツハイマーの予防に使う頻度が比較的少ないことも示された。WHI 後にはこれらの疾患や症状に対して HRT の適応としないとする回答が著明に増加したが、安全性を考慮しての結果であるものと理解された。米国女性と我が国の女性とでは生活スタイルが異なり、また疾患構造も決して同じではない。したがって、WHI の成績をそのまま導入することには科学的な妥当性を欠くものと思われるが、WHI 報告は特殊ではあるが一つの事実を提示したことには間違いなく、この成績を真摯にとらえた上で、より安全性の高い治療法の開発や導入を目指すことが大切であると考えられる。

HRT の意義と日本更年期医学会の取り組み

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・生殖機能協関学 助教授 久保田 俊郎

ホルモン補充療法(HRT)は更年期障害の代表的な治療法の1つで、エストロゲン欠落に基づく hot flash, 発汗異常, 冷え症等の血管運動神経症状に著効を示し, 骨粗鬆症や高脂血症に対する予防的投与の意義も大きい。本邦の HRT については, 10 数年前より本格的に臨床の現場で行われるようになり, 日本人を対象とした数多くの有用な HRT の臨床報告がなされ, この治療法への関心も高まっている。18 年前に発足し現在約 1,600 人の会員を擁する日本更年期医学会では, これまで HRT に関する現状の把握と啓発を図り, 一貫してその普及活動を進めてきた。まず 2000 年に, 更年期医療に関わっている 1,306 名の学会員を対象とした HRT 第一次アンケート調査を実施し, この結果をもとに学会員が日常診療で行う HRT に直結するような企画を立案・実行した。さらに 2001 年には, HRT を積極的に実施している学会員 629 名に対し二次アンケートを実施した。この結果により現在の HRT 実施状況, HRT の種類, これを行う際の検査項目, HRT の課題と将来の展望などが調査され, 非常に有用な成果が得られた。

2002 年, 米国国立衛生研究所 (NIH) から HRT の大規模な二重盲検試験の報告 (Women's Health Initiative ; WHI 報告) が発表された。その内容は心血管障害, 肺塞栓症, 浸潤乳癌の発症のリスクが HRT の効用上回るため, 臨床試験を中止するという衝撃的なものであり, 米国を中心として HRT の臨床現場に大きな影響を与えた。これを受け日本更年期医学会では, 直ちに「WHI 中間報告」に対する見解と「現時点での本邦における HRT のあり方」というコメントを他学会に先がけて提示した。引き続き 2003 年には, 乳癌と HRT との関連を検討した英国での研究「Million Women Study」が報告され, この乳癌に関する結果は WHI 報告とほぼ同様と解釈され, 本邦で HRT を行なう上で重要な意義を持つと思われた。同医学会では 2004 年に, 「Million Women Study」に対する見解と「現時点での本邦における HRT のあり方」を新たに提示した。また 2004 年には国際閉経学会から発表された「閉経移行期およびそれ以降の女性に対するホルモン療法の指針」を日本更年期医学会ホームページに掲載し, さらに厚生労働省から提示された医薬品・医療器具等安全性情報「卵胞ホルモン製剤の長期投与と安全性について」を, 同ホームページに掲載している。これとは別に, 現在進行中の日本女性における HRT の実態調査である Japan Nurses' Health Study は, 日本更年期医学会が協力して実施されている。以上述べたごとく, 専門医の責務として HRT から得られる女性への大きな利益を担保するために積極的に情報を開示・提供し, 適切で安全な HRT のあり方を模索している日本更年期医学会の取り組みについて, 解説したい。

女性看護職におけるホルモン補充療法利用者の特徴

(独)国立健康・栄養研究所 健康栄養情報教育研究部 片野田 耕 太

背景と目的

欧米諸国ではホルモン補充療法 (HRT) の使用者が多く, 使用者は一般的に健康や美容に対する意識が強いことが知られています. HRT の認知度が低い日本において, どのような女性がどのくらいの割合で HRT を使用しているのかは明らかではありません. そこで, 本研究では日本人看護職女性における HRT 使用の割合と使用者の特徴を調べました.

方法

日本全国の女性看護職を対象とした前向きコホート研究 Japan Nurses' Health Study のベースライン調査 (2001-2002) の回答者 39,028 名のうち, 45 歳以上の閉経後女性 5,444 名を対象としました. 自記式 (自分で記入する) 調査票で HRT 使用経験を調べ, 年齢階級別および閉経理由別の HRT 使用者の割合を算出しました. また, 同じ調査票で看護資格, 学歴, リプロダクティブヘルスの状況 (妊娠・出産回数, HRT 以外のホルモン使用), 喫煙・飲酒・運動経験, 生活習慣病・婦人病の家族歴, 18 歳時および現在の Body Mass Index (BMI), がん検診受診行動を調べ, これらの変数と HRT 使用経験との関連から HRT 使用者の特徴を考察しました.

結果

表 1 は HRT 使用経験者の割合を, 年齢階級別および閉経理由別に算出した結果です. 45 歳以上の閉経女性における HRT 使用者の割合は, 全体で 12.6% でした.

表 2 は自然閉経のみを対象として, HRT 使用経験有無と関連のあった項目を示したものです. HRT 使用経験者の割合が大きかったのは, 助産師, 喫煙者, 飲酒者, 10 代~20 代での運動経験者, がん検診受診者, HRT 以外の女性ホルモン剤 (ピルなど) 使用経験者, 心筋梗塞または骨粗鬆症家族歴保有者, および妊娠回数が多い人でした. 教育歴, BMI, および出産回数と HRT 使用経験との関連は観察されませんでした.

表 1 年齢階級別および閉経理由別にみたホルモン補充療法使用経験者の割合
(Table 1 Prevalence of HRT ever-users according to age group & reason of menopause)

		45 ~ 49 yrs	50 ~ 54 yrs	55 ~ 59 yrs	60 yrs ~	計 (Total)
閉経後 (Postmenopause)	数 (N)	926	2,693	1,580	245	5,444
	使用者割合 (Prevalence)	16.7%	12.1%	11.5%	10.6%	12.6%
自然閉経 (Natural menopause)	数 (N)	490	2,192	1,330	217	4,229
	使用者割合 (Prevalence)	18.0%	11.0%	9.6%	8.3%	11.2%
外科手術 / 放射線・化学療法による閉経 (Menopause by surgery, chemo/radiotherapy)	数 (N)	436	501	250	28	1,215
	使用者割合 (Prevalence)	15.4%	17.0%	21.2%	28.6%	17.5%

表2 ホルモン補充療法使用経験と関連があった項目（自然閉経のみ）
 (Table 2 Factors associated with HRT ever-use (natural menopause only))

使用者割合 (Prevalence)	助産師 (Midwife)		現在の喫煙 (Current smoking)		現在の飲酒 (Current drinking)		
	Yes	No	Yes	No	Yes	No	
	24.0%	10.9%	13.7%	11.3%	12.8%		9.9%
	15～22歳での運動 (Exercise at 15-22 yrs old)		過去5年以内のがん検診 (Cancer screening within past 5 yrs)		HRT以外の女性 ホルモン剤使用経験 (Ever-use of hormone other than HRT)		
使用者割合 (Prevalence)	Yes	No	Yes	No	Yes	No	
	12.6%	9.7%	13.0%	4.8%	23.8%		8.6%
	心筋梗塞家族歴(父母) (Family history of MI)		骨粗鬆症家族歴(父母姉妹) (Family history of osteoporosis)		妊娠回数 (# of pregnancy)		
使用者割合 (Prevalence)	Yes	No	Yes	No	0回	1-2回	3回以上
	14.9%	11.1%	14.2%	11.0%	10.0%	11.0%	13.1%

考察

看護職従事者に関する限り、日本でも1割強の女性がHRTを使用した経験があり、その健康影響を調べることに意義があることがわかりました。

米国などではHRTの利用者にはやせ型、非喫煙、運動習慣あり、高学歴など、比較的健康志向が高いという特徴があると言われていますが、日本ではBMIと喫煙に関して米国とは異なる傾向が見られました。助産師、または妊娠回数が多い人にHRT使用経験者が多かったことは、婦人科へのアクセスがHRT使用に影響している可能性を示しています。また、父母などに心筋梗塞と骨粗鬆症の既往がある人にHRT使用経験者が多かったことから、これらの疾患のリスクが大きいことがHRT使用と関連している可能性があります。ただ、心筋梗塞に関しては、HRT使用でリスクが上昇するとの論文が本調査の後に発表されましたので、今後利用者の特徴が変化することが予想されます。

日本ナース・ヘルス研究 JNHS とは

群馬大学医学部保健学科医療基礎学 教授 林 邦彦

(JNHS 研究グループを代表して)

女性の健康問題におけるエビデンス：

米国では Nurses' Health Study を代表とする大規模女性コホート研究が実施され、その研究結果は、大規模臨床試験の成績などとともに、さまざまな女性固有の健康問題の解明に大きく役立ってきた。しかし、わが国ではこのような女性のみを対象とする大規模疫学研究はほとんどなく、欧米諸国とは生活習慣や体型など大きく異なる日本の女性での健康増進に役立つ科学的根拠は十分ではない。研究の目的と方法：

Japan Nurses' Health Study (JNHS：日本ナース・ヘルス研究) は、女性における生活習慣の健康への影響、女性ホルモン剤の長期的使用にかかわる有効性や安全性の評価など、わが国の女性の健康増進に役立つ疫学的知見を得ることを目的に、全国の30歳以上の女性看護職を対象に2001年から開始した大規模前向きコホート研究である。

喫煙、飲酒、運動、睡眠、食事といった生活習慣、女性ホルモン剤（薬剤写真リストで特定）やビタミン剤などの利用状況、またリプロダクティブ・ヘルスなどに関する自己記入式調査票によるベースライン調査を実施し、その後、対象者の生活習慣の変化や疾病発生状況を2年ごとの郵送による継続調査にて10年間にわたり調査するものである。

研究の対象者は、医学的知識を有し、自己記入式調査において正確に疾患や治療法を回答できる上、疫学研究の意義、また長期間にわたる継続調査の必要性への理解があると期待され、30歳以上の女性看護職（看護師、准看護師、保健師、助産師）を対象としている。

対象者募集状況：

1999年夏から開始した群馬パイロット研究、2001年11月からのJNHS第一次募集、2002年12月からの第二次募集と、現在までベースライン調査では累積約46,000人の女性看護師（うち継続調査同意者約15,000人）から回答を得ている。最終的には50,000人の方々から継続調査の同意を得ることを目標に、現在も第三次募集が広く全国の女性看護師に呼びかけて実施中である。第一次募集ベースライン調査のホルモン補充療法の利用歴の分析では、30歳代では1%に満たないが、40歳代前半で1.4%、40歳代後半で4.0%、50歳代前半で8.6%、50歳代後半で10.9%、60歳代前半で10.4%など、わが国での利用割合や薬剤別利用状況も明らかとなりつつある。

調査応募先：〒371-8514 群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学医学部保健学科医療基礎学林研究室 JNHS 研究事務局

FAX：027-220-8974, e-mail：eba@health.gunma-u.ac.jp

研究ホームページ：http://jnhs.umin.jp/