

ホルモン補充療法 ガイドライン

2025 年度版《案》

2025.2 コンセンサスミーティング用ドラフト

編集・監修 日本女性医学学会

目 次

1. はじめに：本ガイドラインの目的
2. 本ガイドラインの作成手順と利用上の注意点
3. ホルモン補充療法の特色と施行上の一般的注意点

総論編（HRT のエビデンスと実際）

1. HRT に期待される作用・効果

- 1) 更年期障害
- 2) 運動器系（骨・軟骨・関節・筋肉・ロコモ）
- 3) 脂質代謝
- 4) 糖代謝
- 5) 循環器系（血管・血圧）
- 6) 中枢神経系 ①認知機能
- 7) 中枢神経系 ②気分障害
- 8) 皮膚・毛髪
- 9) 泌尿器系
- 10) 生殖器系
- 11) 悪性腫瘍（悪性新生物）
- 12) 歯科口腔系
- 13) 感覚器
- 14) QOL（全死亡率/疲労感/QOL）

2. HRT に予想される有害事象

- 1) 不正性器出血
- 2) 乳房痛
- 3) 乳癌
- 4) 片頭痛
- 5) 動脈硬化・冠動脈疾患
- 6) 脳卒中
- 7) 静脈血栓塞栓症
- 8) 子宮内膜癌
- 9) 卵巣癌
- 10) その他の腫瘍・類腫瘍
- 11) 肝臓・胆嚢系疾患

3. HRT の実際

- 1) 禁忌症例と慎重投与症例
- 2) 薬剤の種類と特徴
- 3) 薬剤の投与法と投与量
- 4) 薬物の相互作用
- 5) HRT 前・中・後の管理法
- 6) 適応と管理のアルゴリズム

CQ 編 (Clinical Question)

I. 症状・疾患

- CQ101 関節痛に対し HRT は有効か？
- CQ102 不眠に対し HRT は有効か？
- CQ103 腰痛に対し HRT は有効か？**
- CQ104 骨盤臓器脱 (POP) に対し HRT は有効か？
- CQ105 骨盤臓器脱 (POP) の手術療法前後にエストロゲン投与は推奨されるか？
- CQ106 過活動膀胱 (OAB) に対し HRT は有効か？
- CQ107 閉経関連尿路性器症候群 (GSM) に対し HRT は有効か？**
- CQ108 舌痛症に対し HRT は有効か？
- CQ109 HRT は性機能障害を改善させるか？
- CQ110 冠攣縮性狭心症及び微小血管狭心症に対し HRT は有効か？
- CQ111 サルコペニア予防に HRT は有効か？**

II. 病態既往

- CQ201 喫煙者に HRT は可能か？
- CQ202 肥満者に HRT は可能か？
- CQ203 子宮内膜症既往または子宮内膜症に罹患している女性に HRT は可能か？
- CQ204 子宮筋腫を有する女性に HRT は可能か？**
- CQ205 高血圧を有する女性に HRT は可能か？
- CQ206 糖尿病を有する女性に HRT は可能か？
- CQ207 早発卵巣不全 (POI) に HRT は推奨されるか？
- CQ208 子宮頸癌治療後の HRT は推奨されるか？
- CQ209 子宮体癌治療後の HRT は推奨されるか？
- CQ210 卵巣癌治療後の HRT は推奨されるか？
- CQ211 BRCA1/2 病的バリエント保持女性に HRT は推奨されるか？
- CQ212 エストロゲン欠落症状がない女性に HRT は推奨されるか？
- CQ213 リウマチ性疾患を有する女性に HRT は推奨されるか？**

CQ214 炎症性腸疾患を有する女性に HRT は可能か？

CQ215 性別不合にホルモン療法は推奨されるか？

III. 薬剤

CQ301 子宮を有する女性に経口エストリオール（E3）製剤の単独使用は可能か？

CQ302 レボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）は

HRT に用いる黄体ホルモン製剤として使用可能か？

CQ303 選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERM）製剤は

HRT における子宮内膜保護目的として使用可能か？

IV. 開始・中止

CQ401 心血管系の有害事象を減らすために HRT の開始時期を考慮すべきか？

CQ402 60 歳以上の女性に対する新規 HRT は可能か？

CQ403 HRT はいつまで継続可能か？

CQ404 HRT 終了時に漸減法は推奨されるか？

CQ405 周術期に HRT は中止すべきか？

V. その他

CQ501 HRT 施行中に不正性器出血が起こった場合の対応は？

CQ502 プラセンタ療法は更年期障害に対する HRT の代替となるか？

Appendix

1. 更年期女性における HRT の有用性
2. 更年期障害と HRT における保険診療上の留意点
3. HRT 問診票

略語集

索引

- ・論文のエビデンスレベルは下表を参照として判定した

論文のエビデンスの質評価基準（レベル）

I	複数のランダム化比較試験のメタアナリシス，または複数のランダム化比較試験のエビデンス
II	少なくとも1つのランダム化比較試験のエビデンス，または複数のよくデザインされた非ランダム化比較試験のエビデンス
III	少なくとも1つの他のタイプのよくデザインされた準実験的研究のエビデンス，または比較研究，相関研究，症例比較研究など，よくデザインされた非実験的記述研究によるエビデンス
IV	専門委員会の報告や意見，または権威者の臨床経験

- ・各 CQ に対する Answer の推奨レベルとエビデンスレベル

推奨レベルとエビデンスレベルは，Endocrine Society に倣い Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) システムに準じて行った。推奨レベルは1（強い推奨）と2（弱い推奨）とだけに分けられ，エビデンスレベルは4段階あり，それぞれ＋または－を用いて表現している。GRADE システムの表を以下に示す。

推奨レベル

推奨度	意味
1（強い推奨：recommend）	“実施する”ことを推奨する
	“実施しない”ことを推奨する
2（弱い推奨：suggest）	“実施する”ことを推奨する
	“実施しない”ことを推奨する

エビデンスレベル（質）

レベル表記	Quality（質）	
++++	High	質の高いエビデンス：真の効果がその効果推定値に近似していると確信できる。
+++-	Moderate	中等度の質のエビデンス：効果推定値が中等度信頼できる。真の効果は，効果推定値におおよそ近いが，それが実質的に異なる可能性がある。
+-+-	Low	質の低いエビデンス：効果推定値に対する信頼は限定的である。真の効果は，効果推定値と実質的に異なるかもしれない。
----	Very low	非常に質の低いエビデンス：効果推定値がほとんど信頼できない。真の効果は，効果推定値と実質的にのおおよそ異なりそうである。

なお，総論編は clinical question の形式をとっておらず，テキストブックの体裁として整えており，推奨レベルを表記する内容にはあたらないためこれを記載していない。ただし，採用した文献におけるエビデンスレベルは表記している。

3）公開

広く利用されるために，本ガイドラインの内容は書籍として出版する。

総論 編

HRTのエビデンスと 実際

総論 1 HRT に期待される作用・効果

5 循環器系（血管・血圧）

1. HRT は上腕動脈の血管内皮機能を改善する。
2. 閉経後早期の HRT は頸動脈の内膜中膜複合体の肥厚を抑制する。
3. ET は大動脈の弾力性（硬化度）を少なくとも悪化させない。
4. エストロゲンには心筋の機能維持作用がある。
5. 経皮 HRT は血圧を変動させない。

解 説

1. 血管の最内層を覆う血管内皮細胞は、一酸化窒素を含め様々な生理活性物質を産生・分泌し、血管の収縮、拡張などの恒常性を維持する重要な役割を果たしている。血管内皮細胞が障害を受けると、血管トーンや血管構造の破綻をきたして動脈硬化を発症するため、血管内皮機能の低下は動脈硬化症の最も初期の変化を反映する。この血管内皮細胞の機能を評価するものとして、内皮刺激に対する内皮細胞依存性血管弛緩反応（血流依存性血管拡張反応）があり、一般的に、高血圧・脂質異常症・糖尿病などの生活習慣病および動脈硬化性疾患を有する症例では低下している。血管内皮機能の評価は、動脈硬化の程度や心血管疾患発症の予測に有用である^{1,2)}。

エストロゲンの血管内皮機能に関する作用として、CEE 0.625 mg または 0.3 mg, E₃ および経皮 E₂ のいずれのエストロゲンも閉経後女性の上腕動脈の血管内皮機能を改善させる。高血圧・脂質異常症・糖尿病などの生活習慣病を有しても、重症でなければ同様の効果を期待できる³⁻¹³⁾。しかし、冠動脈疾患を有する症例では血管内皮機能改善効果を期待できない¹⁴⁾。また、エストロゲンによる子宮内膜癌の発生リスク増加を抑制する目的で併用される MPA の投与は、エストロゲンによる血管内皮機能改善効果を減弱させる^{15,16)}。

2. 頸動脈壁は、内膜・中膜および外膜という 3 層構造で構成されている。動脈硬化の指標として内膜の肥厚が重要ではあるが、超音波ではこれを区別することができず、内膜と中膜をあわせた内膜中膜複合体厚（intima-media thickness : IMT）として観察する。IMT のびまん性肥厚は動脈硬化の初期病変と考えられ、プラークは頸動脈内腔への局所ならびに限局的突出であり、より進行した段階の動脈硬化病変と考えられる。頸動脈の IMT の測定は、頸動脈の動脈硬化の程度や心血管疾患発症の予測に有用である¹⁾。

閉経後早期の HRT は、動脈硬化性疾患のない女性の IMT の肥厚を抑制する。しかしながら、閉経後 10 年以上経過しての HRT では、経皮経口にかかわらず頸動脈の IMT の肥厚抑制効果に対する有用性は低下する^{20,21)}。

3. 血管も年齢に応じてゆっくりと変化する。高血圧、脂質異常症、糖尿病などがあると、実年齢以上に血管の老化を加速させ、動脈硬化が進展する。正常な血管は柔らかく弾力性があるが、動脈硬化が進展すると弾力性を失い硬くなる。動脈の弾力性（硬化度）の測定は、心血管疾患発症の予測に有用である¹⁾。

動脈の弾力性（硬化度）に対するエストロゲンの作用として、CEE および経皮 E₂ 投与は弾力性を改善させるか、または少なくとも悪化させない²²⁻²⁴⁾。

4. エストロゲン α , β 受容体の基礎研究では、 α 受容体は血管内皮機能改善、 β は血管収縮抑制、血管抵抗低下、血圧低下に作用する。 α , β 受容体ともに動脈硬化進展抑制に作用する。 α は脂質沈着、 β は石灰化の抑制作用をもつ。心筋に対して α , β ともに線維化抑制と収縮機能維持に作用し、 α は特に拡張機能にも有効性を発揮する²⁵⁾。これらの作用は心不全発症予防にもつながる可能性があることを意味する。しかし、心不全発症には多くの因子が関与しており、臨床的にはさらなる研究結果が必要である。
5. エストロゲンと血圧：ヒトの血液循環は心臓がポンプとなって血液を送り出しているが、全身を循環するには心臓の力だけでなく、動脈の弾力性と筋肉の動きで静脈の外からの血管への圧迫、静脈弁の働きなどによって血液循環を維持している。そのどれかが欠けても循環がうまくいかなくなり、高血圧やむくみの原因となる。動脈硬化リスク因子があると、実年齢よりも血管の老化を進めることになる。血管の老化が進むと血管の弾力性がなくなり、徐々に硬くなっていく。これが動脈硬化ということになる。その結果として血圧が上昇しやすくなる。エストロゲンは一酸化窒素合成酵素を活性化させ、血管内皮から一酸化窒素を分泌しやすくする²⁶⁾。エストロゲン自身の抗酸化作用は、一酸化窒素が活性酸素により代謝されるのを抑制する²⁶⁾。これらの内皮への作用と血管平滑筋の直接作用を介して血管拡張をきたす²⁶⁾。エストロゲンのレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAA 系）への作用も報告されている。エストロゲンは肝でのアンジオテンシノーゲンを増加させるが、アンジオテンシン変換酵素の発現を抑制する²⁷⁾。また、アンジオテンシンタイプ 1（AT1）受容体を抑制することで血圧上昇を抑える²⁸⁾。血中レニン活性は閉経後に上昇するが、HRT で低下する報告もある²⁹⁾。閉経後女性は副交感神経が抑制され交感神経優位となる。HRT は交感神経系に抑制的に作用する報告もある³⁰⁾。したがって、閉経すると加齢に伴って進んだ血管の弾力性の低下と、エストロゲンの血管への直接作用が低下するため血圧が高くなる傾向になる。実際に本邦の高血圧患者約 3,500 万人を男女別、年代別で見ると、女性は男性に比べて 30 代で約 1/3、40 代で約 1/2 と少ないが、60 歳以降では男女差がなくなる³¹⁾。閉経後に急速に高血圧患者は増加している。

更年期は自律神経の調節がうまくいきにくい時期であり、血圧や脈拍の変動が大きくなりやすい。高血圧既往のある更年期女性への CEE 単独または MPA との併用により、血圧が 1~1.5 mmHg 上昇したことが報告されている³²⁻³⁴⁾。一方、WHI の観察研究では、経口と比較して経皮投与では血圧上昇の発症リスクが低く、血圧に対する影響は中立的であった^{35,36)}。したがって、高血圧症がコントロールされていれば、HRT を検討することができると考えられる。

文 献

- 1) 橋本正良. 高齢者動脈硬化症の非侵襲的診断法とその適応. 日老医誌. 2002 ; 39 : 400-3 (レベルⅣ)
- 2) Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. Hypertension. 1989 ; 13 : 658-67 [PMID : 2661425] (レベルⅣ)
- 3) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 ; 24 : 571-6 [PMID : 14699021] (レベルⅡ)

- 4) Kawano H, Yasue H, Hirai N, et al. Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003; 41 : 346–53 [PMID : 12940591] (レベルⅢ)
- 5) Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2005 ; 96 : 148–53 [PMID : 15979455] (レベルⅢ)
- 6) Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. Hormone replacement effects on endothelial function measured in the forearm resistance artery in normocholesterolemic and hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87 : 4634–41 [PMID : 12364448] (レベルⅡ)
- 7) Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. A comparison of low-dose and standard-dose oral estrogen on forearm endothelial function in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ; 88 : 1303–9 [PMID : 12629123] (レベルⅡ)
- 8) Hayashi T, Ito I, Kano H, et al. Estriol (E3) replacement improves endothelial function and bone mineral density in very elderly women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 ; 55 : B183–90; discussion B191–3 [PMID : 10811145] (レベルⅢ)
- 9) Hayashi T, Kano H, Sumi D, et al. The long-term effect of estriol on endothelial function and bone mineral density in octogenarian women. *J Am Geriatr Soc.* 2002 ; 50 : 777–8 [PMID : 11982688] (レベルⅢ)
- 10) Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, et al. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Hypertension.* 2001 ; 37 : 651–7 [PMID : 11230351] (レベルⅢ)
- 11) Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause.* 2002 ; 9 : 58–64 [PMID : 11791087] (レベルⅢ)
- 12) Lee SJ, Lee DW, Kim KS, et al. Effect of estrogen on endothelial dysfunction in postmenopausal women with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001 ; 54 (Suppl 2) : S81–92 [PMID : 11733113] (レベルⅢ)
- 13) Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, et al. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 1997 ; 30 : 914–9 [PMID : 9316518] (レベルⅢ)
- 14) Yeboah J, Reboassin DM, Waters D, et al. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am Heart J.* 2007 ; 153 : 439–44 [PMID : 17307425] (レベルⅡ)
- 15) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation.* 2001 ; 104 : 1773–8 [PMID : 11591613] (レベルⅡ)
- 16) Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2001 ; 87 : 238–40, A9 [PMID : 11152852] (レベルⅡ)
- 17) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al ; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001 ; 135 : 939–53 [PMID : 11730394] (レベルⅡ)
- 18) Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res.* 2005 ; 28 : 579–84 [PMID : 16335886] (レベルⅢ)
- 19) Takahashi K, Tanaka E, Murakami M, et al. Long-term hormone replacement therapy delays the age related progression of carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Maturitas.* 2004 ; 49 : 170–7 [PMID : 15474762] (レベルⅢ)
- 20) Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, et al ; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease : HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002 ; 22 : 1692–7 [PMID : 12377751] (レベルⅡ)
- 21) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al ; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late

- postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med.* 2016 ; 374 : 1221–31 [PMID : 27028912] (レベルⅡ)
- 22) Miura S, Tanaka E, Mori A, et al. Hormone replacement therapy improves arterial stiffness in normotensive postmenopausal women. *Maturitas.* 2003 ; 45 : 293–8 [PMID : 12927316] (レベルⅢ)
- 23) Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis.* 2006 ; 189 : 436–42 [PMID : 16469323] (レベルⅡ)
- 24) Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes : a prospective study. *Diabetes Care.* 1999 ; 22 : 1401–7 [PMID : 10480500] (レベルⅡ)
- 25) Aryan L, Younessi D, Zargari M, et al. The role of estrogen receptors in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci.* 2020 ; 21 : 4314 [PMID : 32560398] (レベルⅡ)
- 26) SenthilKuma G, Katunaric B, Bordas–Murphy H, et al. Estrogen and the vascular endothelium : the unanswered questions endocrinology. *Endocrinology.* 2023 ; 164 : bqad079 [PMID : 37207450] (review)
- 27) Brosnihan KB, Weddle D, Anthony MS, et al. Effects of chronic hormone replacement on the renin-angiotensin system in cynomolgus monkeys. *J Hypertens.* 1997; 15: 719-26 [PMID: 9222939] (レベルⅢ)
- 28) Harrison-Bernard LM, Schulman IH, Raij L. Postovariectomy hypertension is linked to increased renal AT1 receptor and salt sensitivity. *Hypertension.* 2003; 42: 1157-63 [PMID: 14610098] (レベルⅢ)
- 29) James GD, Sealey JE, Mülle F, et al. Renin relationship to sex, race and age in a normotensive population. *J Hypertens Suppl.* 1986; 4: S387-9 [PMID: 3553481] (レベルⅢ)
- 30) Du XJ, Riemersma RA, Dart AM. Cardiovascular protection by oestrogen is partly mediated through modulation of autonomic nervous function. *Cardiovasc Res.* 1995; 30: 161-5 [PMID: 7585800] (レベルⅢ)
- 31) 厚生労働省. 平成 22 年国民健康・栄養調査報告. p118
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyuu/h22-houkoku.html>
- 32) Mehta J, Manson JE. Menopausal hormone therapy and hypertension : minimizing risk. *Menopause.* 2021 ; 28 : 1201–2 [PMID : 34726660] (review)
- 33) Nair GV, Chaput LA, Vittinghoff E, et al. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Investigators. Pulse pressure and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. *Chest.* 2005 ; 127 : 1498–506 [PMID : 15888820] (レベルⅡ)
- 34) Shimbo D, Wang L, Lamonte MJ, et al. The effect of hormone therapy on mean blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability in postmenopausal women : results from the Women’ s Health Initiative randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2014 ; 32 : 2071–81 [PMID : 24991872] (レベルⅠ)
- 35) Swica Y, Warren MP, Manson JE, et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women’s Health Initiative hormone therapy trials. *Menopause.* 2018 ; 25 : 753–61 [PMID : 29381666] (レベルⅠ)
- 36) Wild RA, Larson JC, Crandall CJ, et al. Hormone therapy formulation, dose, route of delivery and risk of hypertension : findings from the Women’s Health Initiative observational study (WHI-OS) . *Menopause.* 2021 ; 28 : 1108–16 [PMID : 34313617] (レベルⅢ)

13 感覚器

1. 視覚：白内障の発症を予防する可能性がある。
2. 聴覚：難聴に対する効果は一定ではない。
3. 嗅覚：嗅覚障害に対する効果はほとんど研究されていない。

解 説

1. 従来 HRT は眼圧に対して好ましい影響があるだろうと考えられていたが、WHI の二次解析の結果では閉経後女性に対する EPT は眼圧を低下させず ET は眼圧を有意に低下させ、その臨床的意義は不明である¹⁾。また加齢と黒人は開放隅角緑内障のリスク因子であることが知られているが、黒人の閉経後女性において ET はその発症頻度を低下させる効果が認められ、EPT では同様の効果は認められなかった²⁾。したがって、緑内障の予防や改善の効果は一定ではない。

WHI の Sight Exam Study では、HRT は新生血管および軟性ドレーゼン加齢黄斑変性症のリスクを低下させたが、早期および後期黄斑変性症のリスクは低下させなかった³⁾。

白内障発症リスクに関わる HRT の影響を検討した 3 件の症例対照研究および 4 件のコホート研究のメタ解析では、HRT 施行歴のある群では HRT 施行歴のない群と比較して白内障の発症リスクが有意に低下しており (RR : 0.87 [0.79-0.97], $p=0.022$)、HRT が白内障発症に保護的な役割を果たす可能性が示唆された⁴⁾。

ドライアイに対する効果を検討した SR/メタ解析の結果、HRT による有意な改善効果は認められなかった⁵⁾。視神経障害に対する性ホルモンの影響については、まだ不明点が多い⁶⁾。

2. HRT と難聴に関連付ける観察データには一定の傾向は認められない。米国の NHS II において閉経状態および閉経後の HRT と難聴リスクとの関連を検討した研究⁷⁾では、50 歳以上で自然閉経した女性における難聴の多変量調整相対リスク (MVR) は 50 歳未満と比較して 1.10 [1.03-1.17] であった。閉経後女性において、経口 HRT は難聴の高リスクと関連し、施行期間が長いほど高リスクと関連した ($p<0.001$)。HRT を施行したことのない女性と比較して、経口 HRT を 5~9.9 年間施行した女性における難聴の MVR は 1.15 [1.06-1.24] であり、10 年以上施行した女性における難聴の MVR は 1.21 [1.07-1.37] であった。つまりこの研究では、閉経年齢が高く、閉経後の HRT 施行期間が長いことは、難聴のリスクが高いことと関連していた。逆に、韓国における後方視的横断研究では、エストロゲン曝露期間が長い女性の方が、そうでない女性に比べて聴力が良好であり、また HRT は特に 3~6 kHz の高周波領域において難聴の軽減に有効であることが示唆された⁸⁾。
3. 嗅覚の変化と HRT については、ほとんど研究がなされていない。嗅覚障害はアルツハイマー病の初期徴候である可能性があることから、HRT が嗅覚障害を軽減するかどうかを検討するために様々な HRT 施行歴のある 432 人の健康な閉経後女性に対して各種の嗅覚テストと神経認知テストを行った研究があるが、一部の嗅覚テストのスコアと HRT との間に正の相関が認められたものの、その臨床的意義は不明である⁹⁾。

- 1) Vajaranant TS, Maki PM, Pasquale LR, et al. Effects of hormone therapy on intraocular pressure : the Women's Health Initiative-sight exam study. *Am J Ophthalmol.* 2016 ; 165 : 115-24 [PMID : 26940165] (レベルⅡ)
- 2) Vajaranant TS, Ray RM, Pasquale LR, et al. Racial differences in the effects of hormone therapy on incident open-angle glaucoma in a randomized trial. *Am J Ophthalmol.* 2018 ; 195 : 110-20 [PMID : 30081016] (レベルⅡ)
- 3) Haan MN, Klein R, Klein BE, et al. Hormone therapy and age-related macular degeneration : the Women's Health Initiative Sight Exam Study. *Arch Ophthalmol.* 2006 ; 124 : 988-92 [PMID : 16832022] (レベルⅡ)
- 4) Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health : An umbrella review. *PLoS Med.* 2021 ; 18 : e1003731 [PMID : 34339416] (レベルⅡ)
- 5) Dang A, Nayeni M, Mather R, et al. Hormone replacement therapy for dry eye disease patients : systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2020 ; 55 : 3-11 [PMID : 31712035] (レベルⅡ)
- 6) Nuzzi R, Scalabrin S, Becco A, et al. Sex hormones and optic nerve disorders : a review. *front neurosci.* 2019 ; 13 : 57 [PMID : 30804741] (レベルⅢ)
- 7) Curhan SG, Eliassen AH, Eavey RD, et al. Menopause and postmenopausal hormone therapy and risk of hearing loss. *Meno-pause.* 2017 ; 24 : 1049-56 [PMID : 28486246] (レベルⅢ)
- 8) Suh MJ, Oh SK, Lee SB, et al. Effects of endogenous and exogenous oestrogen exposure on hearing level in postmenopausal women : A cross-sectional study. *Clin Otolaryngol.* 2021 ; 46 : 508-14 [PMID : 33290638] (レベルⅢ)
- 9) Doty RL, Tourbier I, Ng V, et al. Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in postmenopausal women. *Neurobiol Aging.* 2015 ; 36 : 2053-9 [PMID : 25850354] (レベルⅢ)

14 QOL（全死亡率/疲労感/QOL）

1. 全死亡率を低下させる。
2. 疲労感を改善するエビデンスは現時点で存在しない。
3. 健康関連および更年期関連の QOL を改善させる。

解 説

1. HRT は多くのベネフィットとリスクがある。その上で、無治療群との全死亡率に差があるかに関しては、WHI 後の 7.3 年に及ぶ追跡調査で EPT, ET とともに、プラセボ群と比較して全死亡率は CEE+MPA で 0.99 [0.91-1.08], CEE で 0.99 [0.90-1.10] であったとしている¹⁾。また、投与時の年齢が全死亡率に関係しており、CEE+MPA および CEE における 50～59 歳の女性の HR はそれぞれ 0.67 [0.43-1.04] および 0.70 [0.46-1.09] であったが、60～79 歳の女性では HR は 1.01-1.21 であった¹⁾。これらを前提とし、2016 年のグローバルコンセンサスにおいて、RCT とメタ解析からは 60 歳未満で閉経後 10 年以内の女性において、通常量の EPT または ET が全死亡率を低下させる可能性があるとして示している²⁾。また、更年期女性における HRT の施行について、RCT の 102 のメタ解析と観察研究の 38 を含む 60 の公表された SR を対象とした 2021 年のアンブレラレビューでは、HRT は 60 歳以下の全死亡リスクを RR: 0.89 [96%CI: 0.82-0.97] と低下させるとしている³⁾。2022 年の NAMS の提言では、HRT は EPT, ET に限らず 60 歳以下の全死亡率を低下させるとしている⁴⁾。
2. 疲労感（易疲労）は更年期症状の一つとして Kupperman 更年期指数の指標にもなっており⁵⁾、更年期女性では 56%⁶⁾～89%⁷⁾と高い有症率とされている。しかしそのメカニズムに関しては不明な点も多く、倦怠感自体はほてり・発汗などの血管運動神経症状と異なり、卵巣機能の低下、閉経の有無によってその有症率・重症率には有意差を認めないこと⁸⁾から、卵巣機能低下が直接の要因ではないと考えられる。したがって、HRT によって直接的な疲労感の改善は認められない。しかし、閉経前に比べ閉経移行期～閉経後に不眠を訴えるリスクが有意に増加すること⁹⁾が SWAN 研究からも判明しており、不眠（睡眠効率の低さ）は易疲労と関係している¹⁰⁾ことは指摘されている。よって卵巣機能低下が間接的に易疲労感を増悪させる可能性がある。HRT は睡眠の質を改善する効果がある¹¹⁾ため、HRT を行うことにより疲労感が改善しうる可能性はあるが、HRT が易疲労感に関して有効か否かは、十分なエビデンスは存在しない。
3. 更年期症状は身体面、精神面、社会生活面に影響を及ぼすことで主観的な健康感を低下させ、健康関連 QOL と更年期特有の QOL を阻害する¹²⁾。これは女性の多民族・多人種研究に参加した 13,874 人の SWAN 研究から、国籍や人種によらないことが示されている¹³⁾。HRT が QOL に及ぼす影響として、50～69 歳の子宮を有する閉経後女性 3,721 例を対象に無作為化二重盲検対照試験を行った研究では、経口の CEE 0.625 mg/日+MPA 2.5 または 5.0 mg/日の投与を 1 年間施行し、更年期の諸症状に関連した 9 因子の QOL を Women's Health Questionnaire で同時に 28 の諸症状の推移を評価し、また一般的な QOL を European Quality of life instrument (EuroQol) で評価しており、このうち解析可能であった 2,130 例の HRT 群では血管運動神経障害、性機能、睡眠に関連する QOL が有意に改善していた¹⁴⁾。また、2002～2012 年の 9 試験で HRT と QOL（一般的な QOL および健康関連 QOL、更年期特有の QOL に分けて）を

比較検討した文献によると、更年期特有 QOL、健康関連 QOL は HRT で改善を認めていたが、全般的な QOL に関してはそのように断定できないとした¹⁵⁾。また製剤の違いとして、限られたエビデンスではあるが、2021 年まで CEE+MPA レジメンと E₂+その他の黄体ホルモン（ジドロゲステロン、MPA など）をメタ解析した結果で、MPA はその他の黄体ホルモン製剤と比較して睡眠を向上させ、QOL 改善する可能性が示されている¹⁶⁾。NAMS の提言では、更年期症状を有する女性において全身性の ET、HRT は更年期特有の QOL、健康関連 QOL を改善すると記されている⁴⁾。

文 献

- 1) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310:1353-68 [PMID: 24084921] (review)
- 2) Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19: 109-50 [PMID: 26872610] (position statement)
- 3) Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med*. 2021; 18: e1003731 [PMID: 34339416] (review)
- 4) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022; 29: 767-94 [PMID: 35797481] (position statement)
- 5) Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbader H, et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab*. 1953; 13: 688-703 [PMID: 13061588] (レベルⅢ)
- 6) Lu J, Li K, Zheng X, et al. Prevalence of menopausal symptoms and attitudes towards menopausal hormone therapy in women aged 40-60 years: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2023; 23: 472 [PMID: 37667324] (レベルⅢ)
- 7) Yokota M, Makita K, Hirasawa A, et al. Symptoms and effects of physical factors in Japanese middle-aged women. *Menopause*. 2016; 23: 974-83 [PMID: 27272227] (レベルⅣ)
- 8) Kasuga M, Makita K, Ishitani K, et al. Relation between climacteric symptoms and ovarian hypofunction in middle-aged and older Japanese women. *Menopause*. 2004; 11: 631-8 [PMID: 15545791] (レベルⅣ)
- 9) Ciano C, King TS, Wright RR, et al. Longitudinal study of insomnia symptoms among women during perimenopause. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017; 46: 804-13 [PMID: 28886339] (レベルⅡ)
- 10) Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, et al. Subjective insomnia is associated with low sleep efficiency and fatigue in middle-aged women. *Climacteric*. 2016; 19: 369-74 [PMID: 27175855] (レベルⅢ)
- 11) Terauchi M, Obayashi S, Akiyoshi M, et al. Effects of oral estrogen and hypnotics on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbance. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37: 741-9 [PMID: 21395896] (レベルⅣ)
- 12) 須賀万智, QOL を考える, 更年期障害と QOL, 産科と婦人科, 2021; 88: 311-5 (レベルⅣ)
- 13) Avis NE, Assmann SF, Kravitz HM, et al. Quality of life in diverse groups of midlife women: assessing the influence of menopause, health status and psychosocial and demographic factors. *Qual Life Res*. 2004; 13: 933-46 [PMID: 15233507] (レベルⅢ)
- 14) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 337: a1190 [PMID: 18719013] (レベルⅠ)
- 15) Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause*. 2013; 20: 1098-105 [PMID: 23799357] (review)
- 16) Graham S, Archer DF, Simon JA, et al. Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins. *Gynecol Endocrinol*. 2022; 38: 891-910 [PMID: 36075250] (review)

3 乳癌

1. 乳癌リスクに及ぼす HRT の影響は小さい。
2. HRT による乳癌リスクは、使用する薬剤、施行期間、レジメン、過去のホルモン曝露歴、個人の特性によって異なる。
3. HRT による乳癌リスクは HRT を中止すると低下する。
4. HRT 施行時は定期的な乳がん検診を行うことが必須である。

解 説

1. 全身性 HRT と乳癌の関連については 1980 年代から議論されてきた。2000 年代に入り、大規模 RCT である WHI 研究における EPT 施行に関する中間報告がなされたことにより¹⁾、HRT と乳癌リスクについて改めて注目され、HRT を忌避する大きな要因の一つとなってきた。しかし、その後の多くの研究結果から、乳癌リスクは決して大きくはないことが明らかとなっている。2013 年に策定された閉経あるいは内分泌に関係する 7 つの国際学会によるコンセンサスの 2016 年の改訂版²⁾、および NAMS (現 Menopause Society) による 2022 年版 position statement³⁾、IMS を含めた 5 つの国際学会の 2020 年の joint statement⁴⁾ではともに、乳癌リスクに及ぼす HRT の影響は小さいとしている。

EPT については、WHI 研究によれば CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg による乳癌リスクはプラセボ群と比較して、5 年以上の施行で HR : 1.26 と上昇した。しかし、日本人における週 150 g を超えるアルコール摂取では RR : 1.75 と報告されている通り⁵⁾、HRT によるリスクはアルコール摂取・肥満・喫煙といった生活習慣関連因子によるリスクと同等かそれ以下であり⁶⁾、絶対リスク表示では 10,000 人年の EPT 施行によりプラセボにおける 30 人に対し、38 人の発症である¹⁾。直近、6 年間に報告されたメタ解析結果では、有意な上昇を認めてはいるものの、リスクは 1.59-2.08 である⁷⁻⁹⁾。また、2017 年以降に報告された EPT と乳癌リスクに関するコホート研究のメタ解析でも有意な上昇ながら HR : 1.72 であった¹⁰⁾。

一方、ET に関しては、WHI 研究においては有意差はないものの HR : 0.77 とリスクは低下を示していた¹¹⁾。直近 6 年間に報告されたメタ解析の 4 報告では、有意差なしが 1 報告¹²⁾、残りの 3 報告は有意な上昇を認めてはいるものの、リスクは 1.14-1.33 であった⁷⁻⁹⁾。また、2017 年以降に報告された ET と乳癌リスクに関するコホート研究のメタ解析でも有意な上昇ながら HR : 1.25 であった¹⁰⁾。

以上のことから、乳癌リスクに及ぼす HRT の影響はあるものの、その影響は小さいと考えられる。

2. HRT による乳癌リスクは、使用する薬剤、施行期間、レジメン、過去のホルモン曝露歴、個人の特性などの各種要因によって異なると考えられている³⁾。

エストロゲンについては CEE に含まれる代謝物の影響が懸念され、CEE では E₂ よりも有意にリスクが高いというコホート研究の報告があるが¹³⁾、一方で E₂ との間でリスクに有意差はないとの報告もある^{9,14)}。また、投与量については、血中エストロゲン濃度が高いほど乳癌発症リスクが高いという報告があるが¹⁵⁾、WHI 研究における血中エストロゲン濃度変化量と乳癌リスクには傾向がみられなかったと報告されており¹⁶⁾、また、ET における CEE の投与量と乳癌リスクには傾向がなかったという¹⁷⁾。投与経路については、経口剤でリスクが有意に増加していたが経皮貼付剤では有意な増加を認めなかったという症例対照研究の報告があるが¹⁸⁾、経口と経皮投与で有意差がないという報告もある^{9,19)}。一方、閉

経から HRT 開始までの期間を示す gap time が 5 年以上では、5 年未満と比較して有意にリスクが低下することが報告されている²⁰⁾。

黄体ホルモンについては、EPT における合成黄体ホルモンの併用は ET よりも乳癌リスクを増加させるが、合成黄体ホルモンの種類による差異はないとされている^{9,19,21)}。また、持続的併用投与は周期的併用投与よりも有意にリスクが高いという報告がある⁹⁾。一方、合成黄体ホルモン併用で増加するリスクは微粒子化された天然型黄体ホルモンや、合成黄体ホルモンの範疇ではあるが、天然型黄体ホルモンの立体異性体であるジドロゲステロンでは変わらないという報告がある²¹⁻²³⁾。さらに、小葉癌ではジドロゲステロンによりリスクが有意に増加したが、天然型黄体ホルモンでは有意な増加は認められなかったという²⁴⁾。2021 年より、日本においても天然型黄体ホルモン製剤が投与できる。

また、閉経後骨粗鬆症治療に用いられる SERM の子宮内膜保護効果を期待し、有子宮者に対して HRT における黄体ホルモンの代わりにエストロゲンと併用する TSEC においては、CEE+バゼドキシフェン (BZA) の検討で、乳癌リスクと相関するとされている乳腺濃度の上昇や乳房緊満感の増加を認めなかったと報告されており²⁵⁾、既に米国では CEE 0.45 mg+BZA 20 mg の合剤が認可されている。ただし、乳癌リスクに関する十分なデータは未だないとされている³⁾。

HRT の期間と乳癌リスクとの関連については、施行期間が長いほど、乳癌のリスクは増加する^{1,19,25-27)}。WHI 研究では、EPT においても 5 年未満であれば有意差を認めておらず¹⁾、さらに、5 年で施行を中止した場合、中止後 2.5 年ではリスクの有意差が認められなかったことから²⁸⁾、EPT においては 5 年未満の施行であれば安全であると考えられてきた²⁹⁻³¹⁾。一方、ET においては、WHI 研究では中央値 7.1 年間の投与後 13 年目までのフォローアップにおいてリスクの有意な低下を認めていることから²⁶⁾、少なくとも 7 年未満の施行であれば、リスクの増加は認めないと考えられる。NHS では 20 年以上で初めてリスクに有意差を認めている³²⁾。また、フィンランドの 10 万人規模の ET 施行者における検討でも、経口あるいは経皮の E₂ 投与 5 年以上において 10 年間のフォローアップで 2~3 症例の増加、その他の 5 年未満の経口 E₂、経口および経腔 E₃ では乳癌リスクとの関連性はないと結論づけている³³⁾。これらのことから、ET においては 10 年程度ではリスクの有意な増加はみられないと考えられ、その増加は生活習慣関連因子によるリスク増加と同等かそれ以下であると考えられる。

また、WHI 研究のサブ解析においては、有意差はないものの、HRT の施行歴のない女性では施行歴がある女性よりリスクの低下が認められており^{34,35)}、さらに英国の nested case-control study においても過去の EPT 施行歴がある女性ではリスクが有意に増加することが示されている³⁶⁾。一方、OC 服用の既往歴が HRT による乳癌リスクへ影響するかどうかについては議論がある^{37,38)}。

加えて、従来より乳癌には危険因子があることが知られており、元来、個人の特性により乳癌リスクが異なっている¹⁰⁾。ただし、年齢や家族歴、遺伝的リスクなど基礎的な乳癌リスクの違いにより、HRT による上乗せ効果の差はないとされている³⁾。家族歴については、WHI 研究において、第一度近親者に乳癌歴があるという家族歴をもつ女性への HRT によるリスクの上乗せは、家族歴をもたない女性と有意差がないと報告されており³⁹⁾、BRCA1、BRCA2 病的バリエーション保持者である遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome : HBOC) 女性におけるリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy : RRSO) 後の HRT による乳癌発症リスクについても、3 つの報告のメタ解析において OR : 1.01 [0.66-1.54] とリスクを増加させていなかった⁴⁰⁾。

以上のことから、HRT の乳癌リスクに及ぼす影響は単純ではなく、使用薬剤、投与量、投与経路、EPT では周期的併用投与か持続的併用投与か、さらに施行期間、加えて過去のホルモン曝露歴や個人の特性などに関連するため、症例によって異なる³⁾。

3. HRT による乳癌リスクは HRT の中止により 3~5 年で消失する^{19,20,28,31,41,42)}。実際、いくつかの国において WHI 研究における EPT 試験の中止後に乳癌罹患率が低下したという疫学報告がある⁴³⁻⁴⁵⁾。

4. 以上における報告は主として欧米のものであり、日本人を対象とした検討は少ない。症例対照研究ではHRTによる乳癌リスクはRR: 0.432 [0.352–0.530] と少なくともリスクの増加を認めてはいない⁴⁶⁾。また、日本人を対象としたコホート研究でもリスクの増加は認められなかった⁴⁷⁾。さらに最近報告された日本におけるレセプトデータによる後方視的コホート研究では、HRT 施行者の方がリスクが有意に低下していた⁴⁸⁾。同じアジアの報告としては、最近の韓国における保険データベースを用いた nested case-control study でもET、EPTともに施行者においては有意なリスク増加を認めていなかったという⁴⁹⁾。一方、台湾におけるコホート研究ではET、EPTともにリスクの増加を認めており⁵⁰⁾、上記とは別の韓国におけるコホート研究⁵¹⁾や中国のコホート研究⁵²⁾でも、HRT 施行者においてリスクは増加すると報告されている。前述の通り、HRTによる乳癌リスクは、使用する薬剤、施行期間、レジメン、過去のホルモン曝露歴、個人の特性などが関与することも勘案し、個々の症例においては、施行前の乳がん検診と定期的なフォローアップは必須であると考えられる。

なお、本項では全身性HRTについて記載したが、経腔ETについては血中エストロゲン濃度を上昇させるという報告があるものの⁵³⁾、WHIにおける観察研究のサブ解析においては乳癌リスクを増加させなかったと報告されている⁵⁴⁾。この研究での経腔エストロゲン製剤は日本には導入されていないCEEあるいはE₂のクリームや錠剤、リングであり、日本で用いられる、エストロゲン活性がより低いと考えられるE₃においても同様に、少なくともリスクは増加させないと考えられる。

文 献

- 1) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; 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. 2002; 288: 321–33 [PMID: 12117397] (レベルⅡ)
- 2) de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric. 2016; 19: 313–5 [PMID: 27322027] (position statement)
- 3) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022; 29: 767–94 [PMID: 35797481] (position statement)
- 4) BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS Joint Statement on menopausal hormone therapy (MHT) and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations in May 2020
<https://www.imsociety.org/wp-content/uploads/2020/08/position-statement-hrt-breast-cancer-2020-08.pdf> (2023.8.21 access) (position statement)
- 5) Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, et al; Japan Public Health Center–Based Prospective Study Group. Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. Int J Cancer. 2010; 127: 685–95 [PMID: 19960437] (レベルⅡ)
- 6) Bluming AZ, Tavaris C. Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. Cancer J. 2009; 15: 93–104 [PMID: 19390302] (レベルⅣ)
- 7) Wang K, Li F, Chen L, et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Oncotarget. 2017; 8: 81109–24 [PMID: 29113371] (レベルⅠ)
- 8) Kim S, Ko Y, Lee HJ, et al. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. Breast Cancer Res Treat. 2018; 170: 667–75 [PMID: 29713854] (レベルⅠ)
- 9) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019; 394: 1159–68 [PMID: 31474332] (レベルⅠ)
- 10) 日本乳癌学会 編. 乳癌診療ガイドライン 2 疫学・診断編 2022 年版. 金原出版, 東京, 2022 (guideline)
- 11) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291: 1701–12 [PMID: 15082697] (レベルⅡ)
- 12) Yang Z, Hu Y, Zhang J, et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Gynecol Endocrinol. 2017; 33: 87–92 [PMID: 27898258] (レベルⅠ)

- 13) Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, et al. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2018 ; 29 : 1771-6 [PMID : 29917061] (レベルⅢ)
- 14) Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk : impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2011 ; 128 : 144-56 [PMID : 20232395] (レベルⅢ)
- 15) Key T, Appleby P, Barnes I, et al ; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women : reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002 ; 94 : 606-16 [PMID : 11959894] (レベルⅡ)
- 16) Farhat GN, Parimi N, Chlebowski RT, et al, Cummings SR. Sex hormone levels and risk of breast cancer with estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2013 ; 105 : 1496-503 [PMID : 24041978] (レベルⅢ)
- 17) Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery : findings from the WHI observational study. *Meno-pause*. 2018 ; 25 : 985-91 [PMID : 29738414] (レベルⅢ)
- 18) Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, et al. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG*. 2008 ; 115 : 169-75 ; discussion 175 [PMID : 18081598] (レベルⅢ)
- 19) Beral V ; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 ; 362 : 419-27 [PMID : 12927427] (レベルⅢ)
- 20) Beral V, Reeves G, Bull D, et al ; Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011 ; 103 : 296-305 [PMID : 21278356] (レベルⅢ)
- 21) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997 ; 350 : 1047-59 [PMID : 10213546] (レベルⅠ)
- 22) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 ; 107 : 103-11 [PMID : 17333341] (レベルⅢ)
- 23) Abenham HA, Suissa S, Azoulay L, et al. Menopausal hormone therapy formulation and breast cancer risk. *Obstet Gynecol*. 2022 ; 139 : 1103-10 [PMID : 35675607] (レベルⅢ)
- 24) Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2008 ; 26 : 1260-8 [PMID : 18323549] (レベルⅢ)
- 25) Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013 ; 121 : 959-68 [PMID : 23635731] (レベルⅢ)
- 26) Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL. Menopausal Hormone Therapy Influence on Breast Cancer Outcomes in the Women's Health Initiative. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 ; 13 : 917-24 [PMID : 26150583] (review)
- 27) Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*. 2000 ; 283 : 485-91 [PMID : 10659874] (レベルⅢ)
- 28) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al ; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008 ; 299 : 1036-45 [PMID : 18319414] (レベルⅡ)
- 29) Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric*. 2008 ; 11 : 108-23 [PMID : 18365854] (レベルⅣ)
- 30) North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women : 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010 ; 17 : 242-55 [PMID : 20154637] (position statement)
- 31) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al ; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy : an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 ; 95 (7 Suppl 1) : s1-s66 [PMID : 20566620] (レベルⅣ)
- 32) Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006 ; 166 : 1027-32 [PMID : 16682578] (レベルⅢ)
- 33) Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol*. 2006 ; 108 : 1354-60 [PMID : 17138766] (レベルⅢ)
- 34) Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al ; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA*. 2006 ; 295 : 1647-57 [PMID : 16609086] (レベルⅡ)
- 35) Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas*. 2006 ; 55 : 103-15 [PMID : 16815651] (レベルⅡ)
- 36) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer : nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020 ; 371 : m3873 [PMID : 33115755] (レベルⅢ)
- 37) Thorbjarnardottir T, Olafsdottir EJ, Valdimarsdottir UA, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk : a cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta Oncol*. 2014 ; 53 : 752-8 [PMID : 24460068] (レベルⅢ)
- 38) Lund E, Bakken K, Dumeaux V, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contracep-

- tives--The Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer*. 2007 ; 121 : 645-8 [PMID : 17372914] (レベルⅢ)
- 39) Gramling R, Eaton CB, Rothman KJ, et al. Hormone replacement therapy, family history, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Epidemiology*. 2009 ; 20 : 752-6 [PMID : 19451819] (レベルⅡ)
- 40) Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 ; 132 : 111-5 [PMID : 30447915] (review)
- 41) Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update*. 2005 ; 11 : 545-60 [PMID : 16150813] (レベルⅡ)
- 42) Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al ; WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009 ; 360 : 573-87 [PMID : 19196674] (レベルⅡ)
- 43) Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007 ; 356 : 1670-4 [PMID : 17442911] (レベルⅢ)
- 44) Marshall SF, Clarke CA, Deapen D, et al. Recent breast cancer incidence trends according to hormone therapy use : the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2010 ; 12 : R4 [PMID : 20064209] (レベルⅢ)
- 45) De P, Neutel CI, Olivotto I, et al. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy in Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2010 ; 102 : 1489-95 [PMID : 20864685] (レベルⅢ)
- 46) Saeki T, Sano M, Komoike Y, et al. No increase of breast cancer incidence in Japanese women who received hormone replacement therapy : overview of a case-control study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2008 ; 13 : 8-11 [PMID : 18307013] (レベルⅢ)
- 47) Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, et al. Reproductive factors, exogenous female hormone use and breast cancer risk in Japanese : the Miyagi Cohort Study. *Cancer Causes Control*. 2010 ; 21 : 135-45 [PMID : 19816778] (レベルⅢ)
- 48) Inayama Y, Mizuno K, Yamaguchi K, et al. Hormone replacement therapy and cancer risks in perimenopausal women : A retrospective cohort study using a Japanese claims database. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 ; 49 : 1805-14 [PMID : 37029559] (レベルⅢ)
- 49) Baek JK, Kim HI, Kang MJ, et al. Relationship between the type of hormone replacement therapy and incidence of breast cancer in Korea. *Climacteric*. 2022 ; 25 : 516-22 [PMID : 35674251] (レベルⅢ)
- 50) Lai JN, Wu CT, Chen PC, et al. Increased risk for invasive breast cancer associated with hormonal therapy : a nation-wide random sample of 65,723 women followed from 1997 to 2008. *PLoS One*. 2011 ; 6 : e25183 [PMID : 21998640] (レベルⅢ)
- 51) Park SB, Shin HR, Lee SY. A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in Korea. *Asia Pac J Public Health*. 2012 ; 24 : 415-22 [PMID : 21266394] (レベルⅢ)
- 52) Jiang Y, Xie Q, Chen R. Breast Cancer Incidence and Mortality in Relation to Hormone Replacement Therapy Use Among Postmenopausal Women : Results From a Prospective Cohort Study. *Clin Breast Cancer*. 2022 ; 22 : e206-e213 [PMID : 34548240] (レベルⅢ)
- 53) Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract*. 2012 ; 8 : 144-8 [PMID : 22942807] (レベルⅢ)
- 54) Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018 ; 25 : 11-20 [PMID : 28816933] (レベルⅢ)

5 動脈硬化・冠動脈疾患

1. 閉経早期からの HRT の開始は動脈硬化の進展を抑制する。
2. 心血管疾患の既往のない閉経後女性の HRT はアテローム性動脈硬化の進行を抑制する。
3. 糖代謝異常を有する女性の HRT は動脈硬化の進展を促進する。
4. HRT の心筋梗塞発症リスクは開始年齢および閉経後年数とともに増加する。
5. 冠動脈・心血管疾患の二次予防に経口 HRT を行うべきではない。

解 説

1. 閉経後 6 年未満の女性と 10 年以上の女性を、経口 E₂ 群とプラセボ群に分け、HRT のアテローム性動脈硬化への影響を総頸動脈内中膜複合体厚（carotid intima-media thickness : CIMT）変化率または総頸動脈内中膜複合体（intima media-grey scale median : IM-GSM）で評価したところ、閉経後早期開始群ではプラセボ群に比較して動脈硬化の進展の抑制がみられたが、閉経後後期開始群ではプラセボ群との間で有意な差はなかった^{1,2)}。
2. 心血管疾患の既往がなく、LDL-C 値が 130 mg/dL 以上の 45 歳以上の閉経後女性を対象とした EPAT 試験では、エストロゲンに関連したアテローム性動脈硬化の進行が抑制され³⁾、少なくとも 1 つの冠動脈病変を有する閉経後女性を対象とした WELL-HART 試験では、アテローム性動脈硬化の進行にエストロゲンの影響がないことが報告されている⁴⁾。したがって、エストロゲンは健康な血管内皮に対しては HRT の初期の有益効果をもたらすが、確立されたプラークに対しては悪影響を及ぼす可能性がある³⁻⁵⁾。
3. 糖尿病や境界型を有する女性への経口 ET あるいは EPT は、糖代謝異常のない女性に比較して、血管造影で評価した冠動脈硬化を促進させる⁶⁾。
4. WHI 研究において、HRT による冠動脈性心疾患（CHD）リスクは開始時年齢が 50～59 歳のグループにおける HR が 0.93 であるのに対して、60～69 歳では 0.98、70～79 歳では 1.26 と、開始時点の年齢が高くなるほど増加する⁷⁾。また、閉経後年数が 10 年未満で HRT を開始したグループの CHD リスクの HR が 0.76 であるのに対して、閉経後 10～19 年では 1.10、閉経後 20 年以上では 1.28 と、開始時点での閉経後年数が長くなるほどそのリスクが増加する。一方で CHD による死亡率に関しては、どの年齢層においても有意差はなかった⁸⁾。また、投与経路による心筋梗塞への影響の違いに関しては⁹⁻¹⁴⁾、ほぼすべての研究が HRT の有益な効果を示しているが、これらの研究はいずれも投与経路を比較するように設計されたものではなく、その効果の違いについては未だ明確ではない。
5. 冠動脈疾患の二次予防研究である HERS において、経口 EPT は虚血性心疾患を有する女性の冠動脈疾患イベントを最初の 1 年間で 52% 増加させる¹⁵⁾。さらに心血管疾患の二次予防試験である WAVE¹⁶⁾ と PHASE¹⁷⁾ では、両試験ともに有意差はなかったものの、プラセボ群に比較して HRT 群で心血管イベントが多くみられている。

文 献

- 1) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al ; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N Engl J Med. 2016 ; 374 : 1221-31 [PMID : 27028912] (レベル II)

- 2) Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology : results from the early versus late intervention trial with estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022 ; 162 : 15-22 [PMID : 35474254] (レベルⅡ)
- 3) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al ; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001 ; 135 : 939-53 [PMID : 11730394] (レベルⅡ)
- 4) Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al ; Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003 ; 349 : 535-45 [PMID : 12904518] (レベルⅡ)
- 5) Blankenhorn DH, Hodis HN. George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb*. 1994 ; 14 : 177-92 [PMID : 8305407] (review)
- 6) Howard BV, Hsia J, Ouyang P, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation*. 2004 ; 110 : 201-6 [PMID : 15226212] (レベルⅡ)
- 7) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 ; 297 : 1465-77 [PMID : 17405972] (レベルⅡ)
- 8) Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al ; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality : the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017 ; 318 : 927-38 [PMID : 28898378] (レベルⅡ)
- 9) Varas-Lorenzo C, García-Rodríguez LA, Perez-Gutthann S, et al. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation*. 2000 ; 101 : 2572-8 [PMID : 10840007] (レベルⅡ)
- 10) Chilvers CE, Knibb RC, Armstrong SJ, et al. Post menopausal hormone replacement therapy and risk of acute myocardial infarction--a case control study of women in the East Midlands, UK. *Eur Heart J*. 2003 ; 24 : 2197-205 [PMID : 14659771] (レベルⅡ)
- 11) Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N, et al. A case-control study on the effect of hormone replacement therapy on ischaemic heart disease. *Br J Gen Pract*. 2003 ; 53 : 191-6 [PMID : 14694694] (レベルⅡ)
- 12) de Vries CS, Bromley SE, Farmer RD. Myocardial infarction risk and hormone replacement : differences between products. *Maturitas*. 2006 ; 53 : 343-50 [PMID : 16040209] (レベルⅡ)
- 13) Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. *Eur Heart J*. 2008 ; 29 : 2660-8 [PMID : 18826989] (レベルⅢ)
- 14) Corrao G, Zambon A, Conti V, et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk : an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol*. 2008 ; 19 : 150-5 [PMID : 17785762] (レベルⅡ)
- 15) Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998 ; 280 : 605-13 [PMID : 9718051] (レベルⅡ)
- 16) Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 ; 288 : 2432-40 [PMID : 12435256] (レベルⅡ)
- 17) Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease : the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 2002 ; 109 : 1056-62 [PMID : 12269682] (レベルⅡ)

6 脳卒中

1. HRT は虚血性脳卒中のリスクを増加させるが、出血性脳卒中のリスクは増加させない。
2. 閉経後早期から開始した HRT では虚血性脳卒中リスク増加は有意ではなく、その絶対リスクは低い。
3. 低用量の経口エストロゲン製剤を用いた HRT では虚血性脳卒中の発症リスクを増加させない可能性がある。
4. 経皮エストロゲン製剤を用いた HRT では虚血性脳卒中リスクを増加させない可能性がある。
5. 高血圧患者への HRT は脳卒中リスクを増加させる。
6. HRT による脳卒中リスク増加は中止により消失する。

解 説

1. WHI 試験によると、EPT による脳卒中のリスクは HR : 1.31 [1.02-1.68] であった。脳卒中を虚血性 (ischemic stroke) と出血性 (hemorrhagic stroke) とに分けて検討すると、虚血性脳卒中は HR : 1.44 [1.09-1.90] であり、出血性脳卒中は HR : 0.82 [0.43-1.56] であった¹⁾。一方、ET による脳卒中のリスクは HR : 1.39 [1.10-1.77] で、虚血性脳卒中は HR : 1.55 [1.19-2.01] であり、出血性脳卒中は HR : 0.64 [0.35-1.18] であった²⁾。また、WHI を含む 28 試験による 2005 年のメタ解析³⁾でも HRT による脳卒中のリスクは HR : 1.29 [1.13-1.47]、虚血性脳卒中は HR : 1.29 [1.06-1.56] で、出血性脳卒中は HR : 1.07 [0.65-1.75] であった。さらに、HRT の種類 (ET と EPT) やエストロゲンの種類 (CEE と E₂) によるリスクの違いは認められなかった。
2. 脳卒中リスクに関し、閉経後早期女性に対する HRT において従来と異なる結果が報告された。WHI のサブ解析では、HRT を 60 歳未満または閉経後 10 年未満で開始した女性における脳卒中リスクは低く (10,000 人年あたり <10)、CEE+MPA 群において HR は 1.41-1.58 であったが統計的に有意な増加ではなく、50~59 歳で開始した場合の絶対リスクは 10,000 人年あたり 5 であった^{4,5)}。さらに 50~59 歳で開始した場合の CEE 単独群では HR は <1 で、絶対リスクは治療群で減少した (HR : 0.89, 絶対リスク -2⁴⁾, HR : 0.99, 絶対リスク -2⁵⁾)。同様に NHS⁶⁾では 50~54 歳の女性の絶対リスク増加 2 人/10,000 人年と極めて少ない。

閉経後 2 年以内または周閉経期の 45~58 歳の健康女性 1,006 人 (うち子宮摘出者 192 人) を対象とした経口 HRT (E₂ 単独または E₂+NETA) 10 年間の RCT が 2012 年デンマークから報告された⁷⁾。副次評価項目として脳卒中による入院が調査され、HR : 0.77 [0.35-1.70] で 10 年間の投与でも増加は認められなかった。2015 年に報告された Cochrane review のサブ解析によると、閉経後 10 年未満で開始した HRT による脳卒中の RR は 1.37 [0.80-2.34] で有意な増加が認められなかった⁸⁾。さらに、臨床試験ではないがフィンランドにおける全国規模の調査結果では、平均 52.2 歳で開始した E₂ を用いた HRT が脳卒中による死亡を 18~39% 減少させ、絶対リスクは 10 年間の使用で 1,000 人あたり 7 人少ないと報告している⁹⁾。

虚血性と出血性とに分類していない 2020 年の SR/メタ解析¹⁰⁾では、RCT のプール解析において脳卒中リスクの増加 (SE : 1.14 [1.04-1.25]) が認められたが、観察研究のプール解析では増加は認められ

なかった (SE : 0.98 [0.85-1.13])。RCT のサブ解析では、EPT 施行者、5 年間以上の HRT 期間、閉経後後期からの HRT 開始、および HRT 開始前より基礎疾患をもつ女性において脳卒中リスクの増加が観察された。RCT では対象者の年齢が高いことがリスク因子として抽出され、観察研究では一般的な HRT の使用である閉経後早期症例がほとんどであることが結果の要因と考えられた。以上より、閉経後早期症例では脳卒中の有意な増加は認められないと考えられる。

3. NHS では、70,533 人、808,825 人年 (person-years of follow-up) を用いて脳卒中と CEE の投与量との関係を検討している。person-years of follow-up で never users (358,125 人年) と current users を CEE の投与量で 0.3 mg/日 (19,964 人年)、0.625 mg/日 (116,150 人年)、 ≥ 1.25 mg/日 (39,026 人年) に層別し検討した。Never users の RR を 1.0 とすると、0.3 mg/日では RR : 0.54 [0.28-1.06]、0.625 mg/日では RR : 1.35 [1.08-1.68]、 ≥ 1.25 mg/日では RR : 1.63 [1.18-2.26] であり、用量依存性に脳卒中のリスクが高まることが観察された。このうち、虚血性脳卒中は 0.3 mg/日で RR : 0.43 [0.16-1.16]、0.625 mg/日で RR : 1.44 [1.07-1.93]、 ≥ 1.25 mg/日で RR : 2.00 [1.32-3.05] でその関係はより明確であったが、出血性脳卒中では 0.3 mg/日で RR : 0.51 [0.13-2.10]、0.625 mg/日で RR : 1.41 [0.91-2.19]、 ≥ 1.25 mg/日で RR : 1.18 [0.58-2.38] であり有意な関連は認められなかった¹¹⁾。虚血性脳卒中に関する症例対照研究¹²⁾では、種々のエストロゲン製剤をその力価より CEE 換算し、エストロゲン量と虚血性脳卒中との関係を検討している。CEE 0.3 mg/日相当の OR を 1.00 とすると、0.625 mg/日相当では OR : 1.44 [0.81-2.61] であり、 >0.625 mg/日相当では OR : 2.41 [1.09-5.35] であった。NHS では 8 年後に再び同様な結果 (0.3 mg で RR : 0.93 [0.62-1.40]、0.625 mg で RR : 1.54 [1.31-1.81]、1.25 mg で RR : 1.62 [1.23-2.14]) が報告⁶⁾されている。これらの事実より、低用量 (CEE 0.3 mg/日) HRT では虚血性脳卒中の発症を回避できる可能性が示唆される。
4. 英国のコホート内症例対照研究 (nested case-control study) によると、経皮エストロゲン製剤を使用した HRT では脳卒中のリスクが増加しないこと (HRT : RR 0.95 [0.75-1.20]、ET : RR 1.02 [0.78-1.34]、EPT : RR 0.76 [0.47-1.22]) が報告された¹³⁾。同様な報告がフランスのケースコントロール研究からもなされ、経皮エストロゲン製剤を用いた HRT では、OR : 0.83 [0.56-1.24] と脳卒中のリスク増加がなかった¹⁴⁾。2020 年の SR/メタ解析¹⁰⁾でも、観察研究のプール解析において、経口エストロゲン製剤を使用した HRT では脳卒中の増加が認められた (SE : 1.24 [1.11-1.39]) が、経皮エストロゲン製剤を使用した HRT では脳卒中の増加が認められていない (SE : 0.86 [0.77-0.96])。

以上より、VTE のみならず脳卒中においても経皮エストロゲン製剤によるリスク回避が期待できると言えるが、これを証明した RCT は存在していない。HRT により誘発される脳卒中においては、加齢による動脈硬化性変化のみならず、外因性ホルモンによる血栓形成傾向が関与していることを示唆している。

5. HRT と高血圧と脳卒中に関して、デンマークにおける閉経後女性 13,122 人を対象とし、5 年間追跡した前方視的コホート研究がある¹⁵⁾。HRT の種類は E_2 単独の ET、または E_2 + NETA による EPT とで、対象者を高血圧患者と正常血圧とに分けて検討している。Never users の HR を 1.0 とすると、脳卒中全体でみると高血圧患者に対する ET では HR : 1.54 [0.52-4.58] で EPT では 3.00 [1.33-6.76] であった。しかるに正常血圧者において、ET では HR : 0.41 [0.15-1.10] で EPT では 0.76 [0.36-1.59] であった。この傾向は虚血性脳卒中において、より著明であった。高血圧患者に対する HRT は、より脳卒中のリスクを増加させる可能性が高い。2020 年の SR/メタ解析¹⁰⁾でも、基礎疾患を有する場合は脳卒中リスクが増加することが示されており、HRT 開始前における対象者の健康状態の正確な把握が重要である。
6. WHI 試験では EPT 研究で中止後平均 2.4 年間、ET 研究で中止後平均 3.9 年間の追跡調査を行い、その後の発症リスクも調査している^{16,17)}。EPT 研究において投与中の HR は 1.34 [1.05-1.71] であったが、中止後フォローアップ期間での HR は 1.16 [0.83-1.61] でプラセボ群と有意差がなかった。しかし、投与

中と中止後の HR に差はなく、リスクは低下したが有意とは結論されていない。一方、ET 研究において投与中の HR は 1.36 [1.08-1.71] であったが、中止後フォローアップ期間での HR は 0.89 [0.64-1.24] でプラセボ群と有意差がなく、投与中と中止後の HR には $p < 0.05$ で有意差があり、中止によりリスクは有意に低下した。メタ解析でも、健康女性に対する HRT により増加した脳卒中リスク (HR : 1.32 [1.12-1.56]) が、中止により HR : 1.00 [0.85-1.16] に低下し、リスクが残らないことが示されている¹⁸⁾。

文献

- 1) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women : the Women's Health Initiative : a randomized trial. *JAMA*. 2003 ; 289 : 2673-84 [PMID : 12771114] (レベルⅡ)
- 2) Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al ; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006 ; 113 : 2425-34 [PMID : 16702472] (レベルⅡ)
- 3) Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke : a meta-analysis. *BMJ*. 2005 ; 330 : 342 [PMID : 15640250] (レベルⅠ)
- 4) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 ; 297 : 1465-77 [PMID : 17405972] (レベルⅠ)
- 5) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 ; 310 : 1353-68 [PMID : 24084921] (レベルⅠ)
- 6) Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke : role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008 ; 168 : 861-6 [PMID : 18443262] (レベルⅢ)
- 7) Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women : randomised trial. *BMJ*. 2012 ; 345 : e6409 [PMID : 23048011] (レベルⅡ)
- 8) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ; 3 : CD002229 [PMID : 25754617] (review)
- 9) Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause*. 2015 ; 22 : 976-83 [PMID : 25803671] (レベルⅢ)
- 10) Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020 ; 10 : 20631 [PMID : 33244065] (レベルⅠ)
- 11) Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000 ; 133 : 933-41 [PMID : 11119394] (レベルⅢ)
- 12) Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM, et al. Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2002 ; 162 : 1954-60 [PMID : 12230417] (レベルⅢ)
- 13) Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke : a nested case-control study. *BMJ*. 2010 ; 340 : c2519 [PMID : 20525678] (レベルⅢ)
- 14) Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke : impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke*. 2016 ; 47 : 1734-41 [PMID : 27256671] (レベルⅢ)
- 15) Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, et al. Increased risk of stroke in hypertensive women using hormone therapy : analyses based on the Danish Nurse Study. *Arch Neurol*. 2003 ; 60 : 1379-84 [PMID : 14568807] (レベルⅢ)
- 16) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al ; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008 ; 299 : 1036-45 [PMID : 18319414] (レベルⅡ)
- 17) LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al ; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 ; 305 : 1305-14 [PMID : 21467283] (レベルⅡ)
- 18) Gu H, Zhao X, Zhao X, et al. Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy : a meta-analysis. *Menopause*. 2014 ; 21 : 1204-10 [PMID : 24686450] (レベルⅠ)

m² の EPT 群の HR はそれぞれ 1.78 [0.91-3.51], 3.80 [2.08-6.94], 5.61 [3.12-10.11] であり, VTE リスクの増加が肥満度に依存していることが示されている。しかし, 絶対リスクの増加は, 1,000 年人に対し 50 代で 1.1 人, 60 代で 1.6 人, 70 歳で 3.5 人であり, BMI<25 kg/m² で 0.7 人, 25~30 kg/m² で 2.0 人, >30 kg/m² で 2.6 人と, 50 代かつ BMI<25 kg/m² では稀である。

3. ET による VTE リスクを経口と経皮とで比較した多施設ケースコントロール研究である ESTHER によると, 非使用者に比し VTE の OR は経口で 3.5 [1.8-6.8], 経皮で 0.9 [0.5-1.6] であった。経皮の VTE リスクを 1.0 とすると, 経口エストロゲンでは 4.0 [1.9-8.3] となった¹³⁾。この研究は継続され EPT を含め症例数を増やしてさらなる検討がなされたが, OR は経口で 4.2 [1.5-11.6], 経皮で 0.9 [0.4-2.1] と最初の報告と同様であった¹⁴⁾。観察研究のメタ解析³⁾においても, VTE リスクは経口で OR: 2.5 [1.9-3.4], 経皮で 1.2 [0.9-1.7] であった。その後も同様に, 経皮エストロゲン製剤を用いた HRT では VTE リスクの増加が認められないとする観察研究の結果が各国から報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。さらに, 観察研究ではあるが, 経皮エストロゲン製剤を用いた HRT では, 欧米において代表的な血栓性素因である第 V 因子ライデン変異またはプロトロンビン G20210A 変異を有していても¹⁹⁾, 肥満であっても²⁰⁾ VTE リスクが増加しなかったという結果が報告され, その後のメタ解析³⁾でも同様の結果が確認されている。

2018 年のメタ解析¹⁰⁾では, 経皮エストロゲン製剤を用いた ET (RR: 1.03 [0.74-1.44]), 経皮エストロゲン製剤と天然型黄体ホルモンを用いた EPT (RR: 0.93 [0.65-1.33]) においてのみ VTE リスクの増加が認められなかった。同年報告の SR/メタ解析¹¹⁾では, 対照群に比し経皮エストロゲン製剤では ET (OR: 0.95 [0.81-1.10]), EPT (OR: 0.92 [0.77-1.09]) と有意な増加は認められなかった。2020 年の SE/メタ解析¹²⁾では, 観察研究のみのプール解析において, 経口エストロゲン製剤では SE: 1.41 [1.19-1.67] と有意な VTE リスクの増加に対し, 経皮エストロゲン製剤では SE: 0.81 [0.60-1.09] と VTE リスクの有意な増加は示されなかった。

これらの一貫した結果より, 経皮エストロゲン製剤の使用では VTE リスクが増加しない可能性が強く示唆され, 経皮では肝臓での初回通過効果がなく血栓形成促進性の変化 (蛋白の生合成やクリアランスの変化) を生じさせないことと一致している。しかし, 現在までのところ RCT によりこれを証明した研究はない。また, 経口であれ経皮であれ EPT の場合, 併用する黄体ホルモン製剤によるリスクの差が考慮されるが, 2022 年の NAMS の position statement²¹⁾では, 天然型黄体ホルモン製剤を用いた EPT では他の黄体ホルモン製剤に比べて血栓症のリスクが低い可能性があるとの見解にとどめている。

VTE と一括して述べたが, PE リスクについて, WHI の再解析²²⁾では, EPT で HR: 1.98 [1.36-2.87] と有意にリスク増加を示したが, ET では HR: 1.35 [0.89-2.05] と有意な差がなかったこと, PE リスクに有意な年齢や閉経後年数との関係はなかったことを報告している。2020 年の SR/メタ解析¹²⁾では, RCT と観察研究の両方のプール解析において, PE リスクの増加が認められた (RCT は SE: 1.26 [1.06-1.50], 観察研究は SE: 1.44 [1.17-1.76])。RCT のみで行ったサブ解析では, HRT を 5 年間以上施行, 閉経後後期からの HRT 開始, HRT 開始前より基礎疾患を有する女性, で特にリスクが明らかであった。

文 献

- 1) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA. 2004; 292: 1573-80 [PMID: 15467059] (レベル II)
- 2) Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002; 136: 680-90 [PMID: 11992304] (レベル II)
- 3) Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2008; 336: 1227-31 [PMID: 18495631] (レベル I)
- 4) Eisenberger A, Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 142: 76-82 [PMID: 24007716] (レベル IV)

- 5) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ; 3 : CD002229 [PMID : 25754617] (review)
- 6) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al ; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 ; 291 : 1701-12 [PMID : 15082697] (レベルⅡ)
- 7) Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med*. 2006 ; 166 : 772-80 [PMID : 16606815] (レベルⅡ)
- 8) Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol*. 2006 ; 163 : 589-99 [PMID : 16484450] (レベルⅡ)
- 9) Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease : toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol*. 2005 ; 162 : 404-14 [PMID : 16033876] (レベルⅡ)
- 10) Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women : an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric*. 2018 ; 21 : 341-5 [PMID : 29570359] (review)
- 11) Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy : a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2018 ; 168 : 83-95 [PMID : 29936403] (レベルⅡ)
- 12) Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020 ; 10 : 20631 [PMID : 33244065] (レベルⅠ)
- 13) Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G ; EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet*. 2003 ; 362 : 428-32 [PMID : 12927428] (レベルⅢ)
- 14) Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al ; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration and progestogens : the ESTHER study. *Circulation*. 2007 ; 115 : 840-5 [PMID : 17309934] (レベルⅢ)
- 15) Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism : results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010 ; 30 : 340-5 [PMID : 19834106] (レベルⅢ)
- 16) Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism : a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010 ; 8 : 979-86 [PMID : 20230416] (レベルⅢ)
- 17) Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al ; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012 ; 10 : 2277-86 [PMID : 22963114] (レベルⅢ)
- 18) Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost*. 2013 ; 11 : 124-31 [PMID : 23136837] (レベルⅢ)
- 19) Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al ; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration. *Circulation*. 2005 ; 112 : 3495-500 [PMID : 16301339] (レベルⅡ)
- 20) Canonico M, Oger E, Conard J, et al ; EStrogen and THromboEmbolic Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women : differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost*. 2006 ; 4 : 1259-65 [PMID : 16706969] (レベルⅡ)
- 21) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)
- 22) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 ; 310 : 1353-68 [PMID : 24084921] (レベルⅠ)

11 肝臓・胆嚢系疾患

1. 経口エストロゲン製剤は肝臓での初回通過効果の影響を強く受けるので、肝障害のある患者では、肝機能に影響する可能性がある。
2. 胆嚢疾患および胆道系手術のリスクが増加する。

解 説

1. HRT により肝疾患が悪化するという報告はないが、経口エストロゲン製剤は小腸から吸収され門脈を経て、高濃度の状態で初回肝臓に達し、代謝を経てから全身血へ移行するため、肝障害のある患者においては肝機能に影響する可能性があることに注意が必要である¹⁾。その一方で、慢性肝疾患におけるエストロゲンの肝保護的役割も報告されている²⁾。さらに、肝細胞癌のリスクが下がることも示されており、エストロゲン使用経験者における肝細胞癌発症の OR は 0.53 [0.32-0.88] であり、肝細胞癌による死亡リスクは未使用者と比較して有意に低下 (HR : 0.55 [0.40-0.77]) することが報告されている³⁾。
2. エストロゲンにより、肝臓からのコレステロールの産出量が増加し、胆汁へのコレステロール分泌が増加する⁴⁾。また、黄体ホルモンは、胆道の平滑筋の収縮性を損なうことによって胆汁うっ滞の一因となる⁵⁾。その結果、コレステロール胆石の形成が促進され、それによって胆嚢癌リスクが増加すると考えられている⁶⁾。

これまでに経口 CEE+MPA を投与した閉経後女性で胆嚢疾患と胆道系手術のリスクが増加することが、以下の 2 つの RCT で報告されている。

WHI 試験では 14,203 例の閉経後女性に対して CEE 0.625 mg+MPA 2.5 mg あるいは CEE 0.625 mg を投与した結果、CEE+MPA、CEE いずれの群においても、胆嚢炎の増加 (CEE+MPA は HR : 1.54 [1.22-1.94]、CEE は HR : 1.80 [1.42-2.28])、胆石症の増加 (CEE+MPA は HR : 1.68 [1.34-2.11]、CEE は HR : 1.86 [1.48-2.35])、胆嚢摘出術の増加 (CEE+MPA は HR : 1.67 [1.32-2.11]、CEE は HR : 1.93 [1.52-2.44]) が認められた⁷⁾。

HERS 試験では、冠動脈疾患を有する閉経後女性 2,253 例を対象として解析されたが、CEE 0.625 mg +MPA 2.5 mg 投与群ではプラセボ群と比較して、胆道系手術が 38%増加したことが示された⁸⁾。

また、米国で行われた 54,845 人の閉経後女性を対象とした前方視的コホート研究でも、HRT 群は未使用群と比較して胆嚢摘出術が増加することが確認された (RR : 2.1 [1.9-2.4])⁹⁾。これらの研究によって、HRT により胆嚢疾患および胆道系手術が増加することが明らかになったが、HRT の種類、投与法、投与量との関連については、以下 2 つの前方視的コホート研究で検討が行われている。

まず、英国で行われた前方視的コホート研究 MWS において、閉経後女性 19,889 例を対象として HRT による胆嚢疾患リスクについて、投与経路と投与量、HRT の種類の比較が行われた¹⁰⁾。その結果、HRT 群では未使用群と比較して、胆嚢疾患で入院するリスクが増加したが (RR : 1.64 [1.58-1.69])、そのリスクは経皮投与群 (RR : 1.17 [1.10-1.24]) よりも経口投与群 (RR : 1.74 [1.68-1.80]) の方が高かった ($p < 0.001$)。また、CEE (RR : 1.79 [1.72-1.87]) は E₂ 製剤 (RR : 1.62 [1.54-1.70]) より胆嚢疾患のリスクがわずかに高く ($p < 0.001$)、エストロゲン投与量が多いほど胆嚢疾患のリスクが増加した (CEE > 0.625 mg では RR : 1.91 [1.78-2.04]、CEE ≤ 0.625 mg では RR : 1.76 [1.68-1.84]) (E₂

製剤>1 mg では RR : 1.68 [1.59-1.77], E₂ 製剤≤1 mg では RR : 1.44 [1.31-1.59])。黄体ホルモン製剤については, HRT non user に比べてリスクに差はなかった。黄体ホルモンの製剤間の有意差は解析していない。

その後, フランスで行われた前方視的コホート研究では, 閉経後女性 70,928 例を対象として, HRT による胆嚢摘出術のリスクに関して, 投与経路とホルモン製剤の種類が比較検討された¹¹⁾。経口投与群では経皮投与群と比較して胆嚢摘出術リスクが高く, CEE 単独投与群, E₂ 単独投与群のいずれも, 非投与群に対して胆嚢摘出術のリスクが増加した (CEE は RR : 1.90 [1.17-2.11], E₂ は RR : 1.83 [1.18-2.86])。この研究において CEE+黄体ホルモン製剤併用群, E₂+黄体ホルモン製剤併用群では, HRT 未施行群と比較して胆嚢摘出術のリスク増加は認めず, 経皮投与群ではエストロゲン単独群, エストロゲン・黄体ホルモン製剤併用群のいずれも, 胆嚢摘出術のリスクは増加しなかった。

胆嚢癌のリスクについては, 2022 年に報告されたコホート内ケースコントロール研究において, 胆道癌 (胆嚢癌, 胆管癌, 十二指腸乳頭部癌, 混合癌) 1,682 例と対照群 8,419 例について HRT との関連性が評価されている¹²⁾。これによると, エストロゲン・黄体ホルモン製剤の併用は, 胆嚢癌リスクの増加と関連していることが示された (OR : 1.97 [1.08-3.59])。また, 経皮投与群ではリスク増加を認めなかったものの, 経口投与群では胆嚢癌リスクの増加を認めた (OR : 2.28 [1.24-4.17])。一方, エストロゲン単独投与は胆管癌のリスク低下と関連していた (OR : 0.59 [0.34-0.93])。

HRT の投与経路, 使用薬剤, 投与量によって胆道系へのリスクが異なるため, 処方の際には慎重に検討する必要がある。

文献

- 1) Shoupe D. Contraindications to hormone replacement. In : Lobo RA.(eds). Treatment of the postmenopausal women ; Basic and clinical aspects. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp567-574 (レベルⅣ)
- 2) Ezhilarasan D. Critical role of estrogen in the progression of chronic liver diseases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2020 ; 19 : 429-34 [PMID : 32299655] (review)
- 3) Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, et al. Estrogen replacement reduces risk and increases survival times of women with hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 ; 15 : 1791-9 [PMID : 28579181] (レベルⅢ)
- 4) Wang HH, Liu M, Clegg DJ, et al. New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. Biochim Biophys Acta. 2009 ; 1791 : 1037-47 [PMID : 19589396] (レベルⅢ)
- 5) Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. N Engl J Med. 1980 ; 302 : 362-4 [PMID : 7351927] (レベルⅢ)
- 6) Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease : cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012 ; 6 : 172-87 [PMID : 22570746] (レベルⅢ)
- 7) Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA. 2005 ; 293 : 330-9 [PMID : 15657326] (レベルⅡ)
- 8) Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The heart and estrogen/progestin replacement study. Ann Intern Med. 2001 ; 135 : 493-501 [PMID : 11578152] (レベルⅡ)
- 9) Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol. 1994 ; 83 : 5-11 [PMID : 8272307] (レベルⅢ)
- 10) Liu B, Beral V, Balkwill A, et al ; Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women : prospective cohort study. BMJ. 2008 ; 337 : a386 [PMID : 18617493] (レベルⅢ)
- 11) Racine A, Bijon A, Fournier A, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy : a prospective study based on the French E3N cohort. CMAJ. 2013 ; 185 : 555-61 [PMID : 23509128] (レベルⅢ)
- 12) Jackson SS, Pfeiffer RM, Gabbi C, et al. Menopausal hormone therapy and risk of biliary tract cancers. Hepatology. 2022 ; 75 : 309-21 [PMID : 34766362] (レベルⅢ)

2 薬剤の種類と特徴

HRT に用いるホルモン製剤には、エストロゲン製剤、黄体ホルモン製剤、エストロゲン・黄体ホルモン配合製剤がある。

HRT を開始する場合、それぞれのホルモン製剤の特徴を理解し、適切なレジメンを考える。

解 説

HRT に用いるホルモン製剤には、エストロゲン製剤、黄体ホルモン製剤、エストロゲン・黄体ホルモン配合製剤がある。エストロゲン製剤には経口剤として CEE、微粒子化エストラジオール (E_2) およびエストリオール (E_3)、経皮剤として E_2 のみが含有された貼付剤 (パッチ) とゲル製剤、経腔剤として E_3 がある (表 1)。微粒子化 E_2 は E_2 のみを含む製剤だが、CEE は妊馬尿から抽出、精製したもので、エストロン、エクイリンなど約 10 種類のエストロゲン様物質を含む合剤である。 E_3 は生物活性が比較的弱いエストロゲン製剤である。黄体ホルモン製剤としては、経口剤の MPA、ジドロゲステロン、および微粒子化された天然型黄体ホルモンが用いられる (表 2)。

また、エストロゲンと黄体ホルモンの配合剤には、経口製剤として E_2 とレボノルゲストレル (LNG) が含有されたもの、経皮剤として E_2 と酢酸ノルエチステロン (NETA) が含有されたものがある (表 3)。エストロゲン欠乏が更年期障害や骨粗鬆症の一因となるため、HRT においてはエストロゲン製剤の補充が基本となる。また、子宮を有する女性にエストロゲン製剤を単独で投与すると子宮内膜増殖症や子宮内膜癌のリスクが高まるため、黄体ホルモン製剤の併用が必要となる。一方、子宮を摘出している女性では、黄体ホルモン製剤の併用は不要である。

黄体ホルモン製剤は天然型と合成型に分けられ、合成型はプレグナン系とエストラン系/ゴナン系に大別される。MPA などのプレグナン系は天然型に比べて子宮内膜増殖抑制作用が強い。LNG や NETA などのエストラン系/ゴナン系は、プレグナン系よりもさらに子宮内膜増殖抑制作用が強いが、アンドロゲン作用を有するため脂質・糖代謝に好ましくない作用を与える可能性がある。経皮投与としての NETA は、エストロゲンによる LDL-C の減少や中性脂肪の減少を妨げず¹⁾、 E_2 と NETA を含む経皮剤では血糖値の有意な低下が得られる一方で子宮内膜増殖症の発現はみられない²⁾。LNG は E_2 の骨密度増加作用を妨げず、子宮内膜萎縮率は E_2 と MPA を併用した場合と同等である³⁾。天然型黄体ホルモンの立体異性体であるジドロゲステロンは、脂質代謝に影響を及ぼさず、エストロゲンによる HDL-C 増加や LDL-C 減少を妨げない⁴⁾。また、他の黄体ホルモン製剤に比べてインスリン抵抗性の改善作用が高く⁴⁾、子宮内膜癌のリスクに差はなく⁵⁾、浸潤性乳癌に対する影響も少ない^{5,6)}。天然型黄体ホルモンは乳癌の発生に影響を及ぼさず、エストロゲンと天然型黄体ホルモンを併用した際の乳癌発症リスクは HRT 非使用者と同等であった⁷⁾。また、天然型黄体ホルモンは脂質代謝や糖代謝に影響を及ぼさず^{8,9)}、入眠までの時間を短縮する作用がある¹⁰⁾。HRT に用いる黄体ホルモン製剤として、ジエノゲストを使用する場合も見受けられるが、保険適用はなく、一般的ではない。

表1 エストロゲン製剤

	投与経路	商品名	保険適用（抜粋）	用量	特徴	これまでに報告されている効果および作用
結合型エストロゲン（CEE）	経口	プレマリン®	更年期障害、卵巣欠落症状、腔炎（老人、小児および非特異性）	0.625 mg	妊馬尿から抽出したエストロゲン様物資の合剤	1) 血管運動神経症状に効果がある ¹¹⁾ 2) 抑うつ症状に効果がある ¹²⁾ 3) 骨密度増加効果がある ¹³⁾ 4) 椎体および大腿骨頸部骨折抑制効果がある ^{14,15)} 5) 萎縮性腔炎に効果がある ¹⁶⁾ 6) TC や LDL-C 低下作用がある ¹⁷⁾ 7) HDL-C 増加効果がある ¹⁷⁾ 8) 血管内皮依存性の血管拡張作用がみられる ¹⁸⁾ 9) 認知機能に改善効果がある ¹⁹⁾
17β エストラジオール	経口	ジュリナ®	更年期障害・卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状および腔萎縮症状	0.5 mg	純粋な17β エストラジオール	1) 血管運動神経症状や萎縮性腔炎に効果がある ²⁰⁾ 2) 脂質代謝に有意な変化を及ぼさない ⁵⁾
			更年期障害・卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状および腔萎縮症状、閉経後骨粗鬆症	1.0 mg		1) 閉経後骨粗鬆症に対して骨密度増加効果がある ³⁾
17β エストラジオール	経皮（パッチ）	エストラーナ®	更年期障害および卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状、泌尿生殖器の萎縮症状、閉経後骨粗鬆症、性腺機能低下症、性腺摘出または原発性卵巣不全による低エストロゲン症	0.72 mg を2日ごとに貼付	純粋な17β エストラジオール	1) 肝臓での初回通過効果がなく肝臓への負担が少ない 2) 血管運動神経症状に効果がある ¹¹⁾ 3) 抑うつ症状に効果がある ²¹⁾ 4) 骨密度増加効果がある ²²⁾ 5) 中性脂肪増加作用がない ¹⁷⁾ 6) 血管炎症マーカーを上昇させない ²³⁾ 7) 凝固線溶系因子への影響が少ない ²⁴⁾ 8) 血管内皮依存性の血管拡張作用がみられる ^{25,26)}
			性腺機能低下症、性腺摘出または原発性卵巣不全による低エストロゲン症	0.09 mg, 0.18 mg, 0.36 mg のいずれかを2日ごとに貼付		1) 血管運動神経症状に効果がある ^{27,28)} 2) 骨密度増加効果がある ²⁹⁾
17β エストラジオール	経皮（ゲル）	ル・エストロジェル®	更年期障害および卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状	1 プッシュ (0.54 mg) または 2 プッシュ (1.08 mg)	純粋な17β エストラジオール	1) 肝臓での初回通過効果がなく肝臓に対する負担が少ない 2) TG 増加作用が少ない ¹⁾ 3) ゲル状なので皮膚刺激性が少ない ³⁰⁾ 4) 骨密度増加効果がある ³¹⁾
		ディビゲル®		1 mg		
エストロール	経口	エストリール エストリオール ホーリン®	更年期障害、腔炎、老人性骨粗鬆症	1.0 mg を1日1～2回		1) 骨密度増加効果がある ³²⁾ 2) 血管運動神経症状にはエビデンスがない
エストロール	経腔	エストリール ホーリン® V	萎縮性腔炎、腔炎（老人性）	0.5 mg を1～2錠/日、1 mg を0.5～1錠/日		1) 萎縮性腔炎などの局所療法として用いられる

(2023年10月現在)

コメント

1. 日本においては CEE（0.3 mg）は発売されていないが、下記のような効果および作用が報告されている。

- 1) 血管運動神経症状に対して通常量と同等の効果がある¹⁶⁾
- 2) 骨密度増加に対して通常量と同等の効果がある¹³⁾
- 3) 通常量と比較して TG 増加作用が少ない³⁴⁾
- 4) 凝固線溶系因子への影響が少ない²⁴⁾
- 5) 血管炎症マーカーを上昇させない³⁵⁾
- 6) 不正性器出血の頻度が少ない³⁶⁾

2. CEE（0.625 mg）の隔日投与については、下記のような効果および作用が報告されている。

- 1) 血管運動神経症状に対して連日投与と同等の効果がある³⁷⁾
- 2) 骨密度増加に対して連日投与と同等の効果がある³⁷⁾
- 3) 連日投与と比較して TG 増加作用が少ない³⁷⁾
- 4) 凝固線溶系因子への影響が少ない²⁴⁾
- 5) 不正性器出血の頻度が少ない³⁷⁾

表2 黄体ホルモン製剤

	投与経路	商品名	用量	これまでに報告されている効果および作用
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA)	経口	プロベラ [®] プロゲストン [®]	2.5 mg	1) 周期的投与の場合、子宮内膜増殖症の発生を予防するためには5~10 mgを10日以上投与することが必要である ³⁸⁾ 2) 持続的投与の場合、子宮内膜を保護できる量は2.5 mgである ³⁹⁾
		ヒスロン [®]	5 mg	
ジドロゲステロン	経口	デュファストン [®]	5 mg 10 mg	1) 周期的投与の場合、エストラジオール1 mgに対して10 mgを14日間併用、持続的投与ではエストラジオール1 mgに対して5 mgを併用することが報告されている ^{4,40)} 2) 子宮内膜に対する保護効果はMPAと変わらない ⁴¹⁾ 3) 持続的投与の場合、子宮内膜に対する保護効果はエストラジオール0.5 mgに対してジドロゲステロン2.5 mgでみられる ⁴²⁾
プロゲステロン	経口	エフメノ [®]	100 mg 200 mg	1) エストロゲンの投与開始から100 mgを連日投与またはエストロゲン投与15日目から28日目まで200 mgを投与する

(2023年10月現在)

コメント

- 1) 更年期障害に対して保険適用があるのはプロゲステロン (エフメノ[®]) のみである。
- 2) ジドロゲステロンについては周期的投与での報告が中心であり、持続的投与については十分なデータがない。
- 3) ジエノゲストやレボノルゲステレル放出子宮内システム (LNG-IUS) などがHRTの黄体ホルモン製剤として用いられる可能性はあるが、現在のところ保険適用はない。

表3 エストロゲン・黄体ホルモン配合製剤

エストロゲンの種類	黄体ホルモンの種類	投与経路	商品名	保険適用	用量	これまでに報告されている効果および作用
17 β エストラジオール	レボノルゲステレル (LNG)	経口	ウェールナラ [®]	閉経後骨粗鬆症	エストラジオール1.0 mg レボノルゲステレル0.04 mg	1) 骨代謝マーカーを抑制し腰椎骨密度増加効果がある ³⁾ 2) LNGは他の黄体ホルモンと同様に子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発現を抑制する効果がある ³⁾
17 β エストラジオール	酢酸ノルエチステロン (NETA)	経皮	メノエイドコンビ [®] パッチ	更年期障害および卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状	エストラジオール50 μ g (放出量) 酢酸ノルエチステロン140 μ g (放出量)	1) 肝臓での初回通過効果がなく肝臓に対する負担が少ない 2) NETAは他の黄体ホルモンと同様に子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発現を抑制する効果がある ⁴³⁾

(2023年10月現在)

文献

- 1) Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations : analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril. 2001 ; 75 : 898-915 [PMID : 11334901] (レベルⅢ)
- 2) 真田光博, 水沼英樹. 閉経後女性を対象とした新时期E2/NETA配合パッチRPR106522と既存のホルモン補充療法の更年期障害に対する有効性と安全性の比較 (第Ⅲ相臨床試験). 日更医誌 2008 ; 16 : 220-31 (レベルⅡ)
- 3) Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, et al. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. Climacteric. 2010 ; 13 : 72-83 [PMID : 19591010] (レベルⅡ)
- 4) Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. Maturitas. 2009 ; 65 (Suppl 1) : S51-60 [PMID : 19836909] (review)
- 5) Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. Climacteric. 2009 ; 12 : 514-24 [PMID : 19905903] (レベルⅢ)
- 6) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2008 ; 107 : 103-11 [PMID : 17333341] (レベルⅢ)
- 7) Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk : a systematic review. Climacteric. 2018 ; 21 : 111-22 [PMID : 29384406] (レベルⅠ)
- 8) 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 [PMID : 7807658] (レベルⅡ)
- 9) Coquoz A, Gruetter C, Stute P. Impact of micronized progesterone on body weight, body mass index, and glucose metabolism : a systematic review. Climacteric. 2019 ; 22 : 148-61 [PMID : 30477366] (レベルⅡ)
- 10) Nolan BJ, Liang B, Cheung AS. Efficacy of micronized progesterone for sleep : a systematic review and meta-analysis of ran-

domized controlled trial data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 ; 106 : 942-51 [PMID : 33245776] (レベルⅠ)

- 11) Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes : scientific review. *JAMA.* 2004 ; 291 : 1610-20 [PMID : 15069049] (レベルⅡ)
- 12) Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology.* 1997 ; 22 : 189-212 [PMID : 9203229] (レベルⅠ)
- 13) Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy : a 2-year prospective study. *Maturitas.* 1997 ; 27 : 69-76 [PMID : 9158080] (レベルⅡ)
- 14) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density : the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003 ; 290 : 1729-38 [PMID : 14519707] (レベルⅡ)
- 15) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al ; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 ; 291 : 1701-12 [PMID : 15082697] (レベルⅡ)
- 16) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001 ; 75 : 1065-79 [PMID : 11384629] (レベルⅡ)
- 17) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation.* 2002 ; 106 : 1771-6 [PMID : 12356628] (レベルⅡ)
- 18) Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. Hormone replacement effects on endothelial function measured in the forearm resistance artery in normocholesterolemic and hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87 : 4634-41 [PMID : 12364448] (レベルⅢ)
- 19) Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function : effects of age at initiation and progestin use. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 ; 1052 : 182-97 [PMID : 16024761] (レベルⅠ)
- 20) Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate : effective menopausal symptom relief. *Climacteric.* 2007 ; 10 : 120-31 [PMID : 17453860] (レベルⅡ)
- 21) Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression : a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 ; 183 : 414-20 [PMID : 10942479] (レベルⅡ)
- 22) Wells G, Tugwell P, Shea B, et al ; Osteoporosis Methodology Group, The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002 ; 23 : 529-39 [PMID : 12202468] (レベルⅠ)
- 23) Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, et al. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2003 ; 41 : 1358-63 [PMID : 12706932] (レベルⅡ)
- 24) 佐久間一郎, ホルモン補充療法の臨床的作用 血液凝固・線溶系, 大内尉義 編, 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン, メディカルレビュー社, 東京, 2001, pp134-141 (guideline)
- 25) Kawano H, Yasue H, Hirai N, et al. Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 ; 41 : 346-53 [PMID : 12940591] (レベルⅢ)
- 26) Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2005 ; 96 : 148-53 [PMID : 15979455] (レベルⅢ)
- 27) Speroff L, Whitecomb RW, Kempfert NJ, et al. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 1996 ; 88 : 587-92 [PMID : 8841224] (レベルⅡ)
- 28) Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. The Esclim Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 ; 181 : 71-9 [PMID : 10411798] (レベルⅡ)
- 29) Evans SF, Davie MW. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 ; 44 : 79-84 [PMID : 8706298] (レベルⅢ)
- 30) Samsioe G. Transdermal hormone therapy : gels and patches. *Climacteric.* 2004 ; 7 : 347-56 [PMID : 15799606] (review)
- 31) Naunton M, Al Hadithy AF, Brouwers JR, et al. Estradiol gel : review of the pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and safety in menopausal women. *Menopause.* 2006 ; 13 : 517-27 [PMID : 16735950] (review)
- 32) Minaguchi H, Uemura T, Shirasu K, et al. Effect of estriol on bone loss in postmenopausal Japanese women : a multicenter prospective open study. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996 ; 22 : 259-65 [PMID : 8840712] (レベルⅢ)
- 33) Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, et al. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas.* 2005 ; 50 : 98-104 [PMID : 15653006] (レベルⅡ)

- 34) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*. 2003 ; 108 : 808-13 [PMID : 12900341] (レベルⅡ)
- 35) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 ; 24 : 571-6 [PMID : 14699021] (レベルⅡ)
- 36) Archer DF, Dorin M, Lewis V, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril*. 2001 ; 75 : 1080-7 [PMID : 11384630] (レベルⅡ)
- 37) Yasui T, Irahara M, Aono T. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy in relation to serum estrogen levels. In : Studd J (ed). *The Management of the Menopause*. Parthenon Publishing, London, 2000, pp27-33 (レベルⅢ)
- 38) Whitehead MI, Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 ; 156 : 1313-22 [PMID : 3555093] (レベルⅢ)
- 39) Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 ; 162 : 1534-9 ; discussion 1539-42 [PMID : 2360587] (レベルⅢ)
- 40) Ferenczy A, Gelfand MM, van de Weijer PH, et al. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 beta-estradiol combined with sequential 5-20 mg dydrogesterone. *Climacteric*. 2002 ; 5 : 26-35 [PMID : 11974556] (レベルⅡ)
- 41) Gelfand MM, Fugere P, Bissonnette F, et al. Conjugated estrogens combined with sequential dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women : Effects on lipoproteins, glucose tolerance, endometrial histology, and bleeding. *Menopause*. 1997 ; 4 : 10-8 (レベルⅡ)
- 42) Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone : protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. 2010 ; 66 : 201-5 [PMID : 20378287] (レベルⅢ)
- 43) Samsioe G, Boschitsch E, Concin H, et al ; Estalis 50/140 Study Group. Endometrial safety, overall safety and tolerability of transdermal continuous combined hormone replacement therapy over 96 weeks : a randomized open-label study. *Climacteric*. 2006 ; 9 : 368-79 [PMID : 17080587] (レベルⅢ)

3 薬剤の投与法と投与量

薬剤の特徴を十分に理解した上で、HRT の目的、症状の程度、年齢、体型、合併症の有無などを確認し、投与薬剤、投与経路、投与量、投与方法を決める。

解 説

HRT を開始する場合、HRT を行う目的を確認し、症状の程度、年齢、体型、合併症の有無などを確認し、投与する薬剤、経皮か経口かといった投与経路、通常投与量かより少ない用量かといった投与量、周期的投与か持続的投与かといった投与方法を決める。



投与経路は経口と経皮に分けられるが、いずれも血管運動神経症状の改善や骨密度の増加に有効である¹⁾。経口 CEE (0.625 mg) では、LDL-C の減少や HDL-C の増加がみられるが、TG の増加もみられ、LDL-C を小粒子化させ酸化されやすくなり、高感度 CRP の増加もみられる^{2,3)}。経口 E₂ (1.0 mg) では、TG、HDL-C や高感度 CRP に有意な変化はみられないが⁴⁾、LDL-C の低下作用はみられる⁵⁾。ただし、乳房不快感や乳房痛などが報告されている⁶⁾。一方、経皮エストロゲンは肝臓での初回通過効果がないため、LDL-C や HDL-C に影響せず、TG は低下あるいは変化なく、LDL 粒子サイズは大型化する⁷⁾。また、静脈血栓塞栓症や脳卒中のリスクを有意に高めないとする報告⁸⁻¹⁵⁾、胆嚢疾患のリスクは経皮剤より経口剤が高いという報告がある¹⁶⁾。

経口、経皮いずれも、通常投与量よりも少ない用量のエストロゲン製剤でも血管運動神経症状の改善や骨密度の増加に効果がみられ、不正性器出血をはじめとする有害事象を減らすことができる¹⁷⁻¹⁹⁾。IMS および NAMS は、投与量に関して、CEE 0.3~0.45 mg、経口 E₂ 0.5~1.0 mg、経皮 E₂ 貼付剤 25~37.5 µg/日 (放出量)、経皮 E₂ ゲル製剤 0.5~1.0 mg を推奨している^{20,21)}。用量の少ない CEE (0.31 mg) は、ほてりに有効であり²²⁾、骨密度増加効果もみられる²³⁾。また、TG や高感度 CRP の増加はみられず^{2,3)}、脳卒中や静脈血栓塞栓症のリスクを増加させない^{24,25)}。ただし、本邦では発売されていない。また、経口 E₂ (0.5 mg) は、ほてりや乾乾燥感の改善²⁶⁾や腰椎骨密度の増加がみられ⁶⁾、乳房の不快感も少ないが⁶⁾、脂質代謝に有意な変化を及ぼさない⁵⁾。また、ゲル製剤の 1 ブッシュは更年期障害に有効であり、有害事象の頻度も低い²⁷⁾。放出量が 25 µg の貼付剤も更年期障害の改善や骨密度の増加に効果がみられ、有害事象の頻度は少ない^{18,19,28)}。本邦においても用量の少ない貼付剤が存在するが、エビデンスの蓄積が必要である。低用量であっても子宮内膜への影響を考慮し、黄体ホルモン製剤を併用する。

MPA は、周期的投与では 5~10 mg を 10 日間以上用いることにより子宮内膜増殖症の抑制効果がみられ²⁹⁾、持続的投与では 2.5 mg と 5 mg で子宮内膜増殖症の抑制効果に有意差はなく、脂質代謝に悪影響を及ぼさない量として 2.5 mg が用いられる³⁰⁾。ジドロゲステロンについては、周期的併用投与では経口 E₂ (1 mg) に対して 10 mg を 14 日間、持続的併用投与では経口 E₂ (1 mg) に対して 5 mg で子宮内膜が保護されたとする報告がある³¹⁾。

投与方法には、エストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤を周期的に投与して定期的な出血を起こす周期的投与法と、エストロゲン製剤と少量の黄体ホルモン製剤を持続的に投与して子宮内膜を萎縮させ、出血を起こさないようにする持続的投与法がある (図 1)。また、本邦初の「更年期障害および卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン製剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制」を効能または効果とする経口天然型黄体ホルモン製剤

エストロゲン単独療法〔対象：子宮を摘出した患者〕

- 1) 持続的投与法  E
- 2) 間欠的投与法  E

エストロゲン・黄体ホルモン併用療法〔対象：有子宮患者〕





- 1) 周期的併用投与法
 - (1) 間欠法  E
P
 - (2) 持続法  E
P
- 2) 持続的併用投与法
 - (1) 2剤使用  E
P
 - (2) 配合剤使用  EP配合剤

図1 投与方法

E：エストロゲン；結合型エストロゲン，経口エストラジオール，経皮貼付剤，経皮ゲル製剤
P：黄体ホルモン；メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MPA），ジドロゲステロン（DG）
EP 配合剤（経口および経皮エストロゲン・黄体ホルモン配合製剤）；P 剤として酢酸ノルエチステロン（NETA），レボノルゲストレル（LNG）

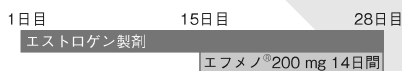


図2 エフメノ® 投与

周期的併用投与ではエストロゲン製剤の投与開始日を1日目として，エストロゲン製剤の投与15日目から28日目までプロゲステロンとして200 mg（2カプセル）を1日1回就寝前に経口投与する。これを1周期とし，以後この周期を繰り返す。持続的併用投与法ではプロゲステロン（エフメノ®）をエストロゲン製剤の投与開始日から100 mg（1カプセル）を同様に投与する。

が，2021年より日本においても使用可能になった。天然型黄体ホルモンを周期的併用投与法で使用する場合は，エストロゲン製剤の投与開始日を1日目として，エストロゲン製剤の投与15日目から28日目までプロゲステロンとして200 mgを1日1回就寝前に経口投与する（図2）。これを1周期とし，以後この周期を繰り返す。また，持続的併用投与法を選択する場合，エストロゲン製剤の投与開始日からプロゲステロンとして100 mgを併用し，1日1回就寝前に経口投与する。周閉経期あるいは閉経後まもない時期で定期的に出血が起こることに抵抗感がなければ周期的併用投与法を，閉経後後期では持続的併用投与法を考慮する³²⁾。持続的併用投与法では，最初の数カ月是不規則な出血がみられるが，継続すると徐々に減少する。ただし，不正性器出血が減少しない場合や増加してくる場合には精査が必要である。

周期的併用投与法では大脳血流量が増加し，脳血流に好影響を与えることが報告されているが³³⁾，閉経後に再度出現する性器出血を考慮しておく必要がある。持続的併用投与法は，周期的併用投与法に比べて子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生が少ないことが報告されているが^{34,35)}，心筋梗塞発生のリスクは持続的併用投与法において高いことも報告されている³⁶⁾。黄体ホルモン製剤を3カ月に一度，周期的に投与する方法については，子宮内膜癌の発生に注意が必要である^{35,37)}。また，併用される黄体ホルモンの種類により，乳癌リスクに差異があることも知られている。MPAをはじめとする，現在日本でHRTに利用できる合成黄体ホルモンは乳癌のリスクを増加させ，種類による差異は認めないが，天然型黄体ホルモンや，合成黄体ホルモンではあるもののその立体異性体であるジドロゲステロンではリスクを増加させないことが報告されている³⁸⁻⁴⁰⁾。

エストロゲン・黄体ホルモン配合製剤は経口，経皮いずれも持続的投与として使用する。他の経口あるいは経皮エストロゲン製剤と組み合わせることで周期的投与は可能であるが，明らかなエビデンスは存在しない。

- 1) Dören M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women : a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2003 ; 18 : 1737-46 [PMID : 12871893] (レベルⅠ)
- 2) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation.* 2003 ; 108 : 808-13 [PMID : 12900341] (レベルⅡ)
- 3) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 ; 24 : 571-6 [PMID : 14699021] (レベルⅡ)
- 4) Störk S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women : a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis.* 2002 ; 165 : 301-7 [PMID : 12417281] (レベルⅡ)
- 5) Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, et al. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 ; 285 : 1647-56 [PMID : 22258305] (レベルⅡ)
- 6) Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, et al. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. *Climacteric.* 2010 ; 13 : 72-83 [PMID : 19591010] (レベルⅡ)
- 7) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation.* 2002 ; 106 : 1771-6 [PMID : 12356628] (レベルⅡ)
- 8) Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G ; EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003 ; 362 : 428-32 [PMID : 12927428] (レベルⅡ)
- 9) Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al ; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration and progestogens : the ESTHER study. *Circulation.* 2007 ; 115 : 840-5 [PMID : 17309934] (レベルⅡ)
- 10) Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism : results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 ; 30 : 340-5 [PMID : 19834106] (レベルⅡ)
- 11) Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism : a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010 ; 8 : 979-86 [PMID : 20230416] (レベルⅢ)
- 12) Laliberté F, Dea K, Duh MS, et al. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause.* 2011 ; 18 : 1052-9 [PMID : 21775912] (レベルⅡ)
- 13) Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women : systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2008 ; 336 : 1227-31 [PMID : 18495631] (レベルⅠ)
- 14) Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al ; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012 ; 10 : 2277-86 [PMID : 22963114] (レベルⅡ)
- 15) Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke : a nested case-control study. *BMJ.* 2010 ; 340 : c2519 [PMID : 20525678] (レベルⅢ)
- 16) Liu B, Beral V, Balkwill A, et al ; Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women : prospective cohort study. *BMJ.* 2008 ; 337 : a386 [PMID : 18617493] (レベルⅡ)
- 17) Lobo RA, Whitehead MI. Is low-dose hormone replacement therapy for postmenopausal women efficacious and desirable? *Climacteric.* 2001 ; 4 : 110-9 [PMID : 11428175] (review)
- 18) Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, et al. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 1996 ; 88 : 587-92 [PMID : 8841224] (レベルⅡ)
- 19) Evans SF, Davie MW. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 ; 44 : 79-84 [PMID : 8706298] (レベルⅢ)
- 20) Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric.* 2008 ; 11 : 108-23 [PMID : 18365854] (recommendation)
- 21) Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al ; North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women : July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2008 ; 15 : 584-602 [PMID : 18580541] (position statement)
- 22) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001 ; 75 : 1065-79 [PMID : 11384629] (レベルⅡ)
- 23) Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose

- continuous estrogen/progestin therapy : a 2-year prospective study. *Maturitas*. 1997 ; 27 : 69-76 [PMID : 9158080] (レベルⅡ)
- 24) Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996 ; 348 : 981-3 [PMID : 8855853] (レベルⅢ)
- 25) Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke : role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008 ; 168 : 861-6 [PMID : 18443262] (レベルⅢ)
- 26) Honjo H, Taketani Y. Low-dose estradiol for climacteric symptoms in Japanese women : a randomized, controlled trial. *Climacteric*. 2009 ; 12 : 319-28 [PMID : 19330598] (レベルⅡ)
- 27) Mizunuma H. Clinical usefulness of a low-dose maintenance therapy with transdermal estradiol gel in Japanese women with estrogen deficiency symptoms. *Climacteric*. 2011 ; 14 : 581-9 [PMID : 21848497] (レベルⅢ)
- 28) Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. The Esclim Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 ; 181 : 71-9 [PMID : 10411798] (レベルⅡ)
- 29) Whitehead MI, Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 ; 156 : 1313-22 [PMID : 3555093] (レベルⅢ)
- 30) Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 ; 162 : 1534-9 ; discussion 1539-42 [PMID : 2360587] (レベルⅢ)
- 31) Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009 ; 12 : 514-24 [PMID : 19905903] (レベルⅢ)
- 32) Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Postmenopausal hormone therapy : risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 ; 9 : 216-27 [PMID : 23419265] (review)
- 33) 大藏健義. HRTの投与方式における問題点, 更年期医療のコツと落とし穴, 麻生武志 編, 中山書店, 東京, 2005, pp108-109 (レベルⅣ)
- 34) Lethaby A, Suckling J, Barlow D, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women : endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 ; 3 : CD000402 [PMID : 15266429] (review)
- 35) Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, et al. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009 ; 114 : 1197-204 [PMID : 19935019] (レベルⅢ)
- 36) Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. *Eur Heart J*. 2008 ; 29 : 2660-8 [PMID : 18826989] (レベルⅢ)
- 37) Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, et al. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 ; 19 : 475-83 [PMID : 20086105] (レベルⅢ)
- 38) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 ; 107 : 103-11 [PMID : 17333341] (レベルⅡ)
- 39) Yang Z, Hu Y, Zhang J, et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women : a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017 ; 33 : 87-92 [PMID : 27898258] (レベルⅡ)
- 40) Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. *Climacteric*. 2012 ; 15 (Suppl 1) : 18-25 [PMID : 22432812] (レベルⅢ)

4 薬物の相互作用

エストラジオール (E_2) の肝代謝に関わる肝薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) に影響する医薬品との間で相互作用が予測される。

解 説

エストラジオール (E_2) は主に肝薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) で代謝される¹⁾。したがって、この肝代謝に関わる CYP3A4 に影響を与える他の医薬品との間で相互作用が予測される。表 4 にエストロゲン製剤と相互作用があるとされる医薬品を、各製剤のインタビューフォームからまとめた。すべての製剤で、相互作用を理由とした併用禁忌の記載はなく、併用注意薬剤として記載されている。

肝薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬剤との併用は、 E_2 の代謝が阻害されるため血中濃度が増加し、その作用が増強されるおそれがある。例えば、HIV プロテアーゼ阻害薬、マクロライド系抗生物質、イミダゾール系抗真菌薬、トリアゾール系抗真菌薬などが該当する。逆に、CYP3A4 を誘導する薬剤は E_2 の代謝を促進するため、血中濃度が減少し、作用が減弱されるおそれがある。リファンピシン、バルビツール酸系製剤、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品²⁾などが該当する。

ただし実臨床においては、報告がある上記以外でも、この代謝酵素 CYP3A4 に関わる医薬品などの併用は、同様に相互作用が出現する可能性があることを認識しておくことは重要である。

一方、インタビューフォームによると、黄体ホルモン製剤では MPA において、他のホルモン製剤との併用で血栓症を起こすおそれがあると、併用注意として記載されているが、ジドロゲステロンでは、併用禁忌・併用注意とも「設定されていない」と記載されている。プロゲステロンでも併用禁忌は「設定されていない」との記載であるが、併用注意ではエストロゲン製剤と同様に、CYP3A4 の酵素誘導を起こす薬剤が記載されている (表 5)。プロゲステロンは大部分が肝臓で代謝される³⁾ためにこのような記載があるが、各プロゲステロンでは肝臓以外でも代謝される可能性があるため、このような記載がないものと思われる。プロゲステロン全体としては、程度に差はあるものの、プロゲステロン同様の併用薬剤の影響があるものと考えられる。

文 献

- 1) Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. Maturitas. 1990 ; 12 : 171-97 [PMID : 2170822] (レベルⅢ)
- 2) Madabushi R, Frank B, Drewelow B, et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62 : 225-33 [PMID : 16477470] (レベルⅢ)
- 3) 梅原千治, 佐藤武雄, ステロイドホルモン : 製剤・生理・臨床, 第 4 (黄体ホルモン), 南江堂, 東京, 1967, p576 (review)

表 4 卵胞ホルモン含有製剤（各製剤のインタビューフォームより）

相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由：該当しない，設定されていない
 (2) 併用注意とその理由：本剤は主に薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）で代謝されるので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には，注意して使用すること。

成分名	商品名	併用注意（併用に注意すること）		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エストラジオール	エストラーナ® テーブル・エストロジェル® ディビゲル®	リファンピシン 抗てんかん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン HIV 逆転写酵素阻害薬 エファビレンツ セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 ステロイドホルモン	本剤の代謝が促進され，血中濃度が低下するおそれがある	これらの薬剤等は薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）を誘導することにより，本剤の代謝を促進し，血中濃度を低下させる可能性がある
		プロテアーゼ阻害薬 リトナビル ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が変化するおそれがある	これらの薬剤等は薬物代謝酵素チトクローム P450（CYP3A4）を誘導または阻害する可能性がある
	ジュリナ®	マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌薬 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し，作用が増強されるおそれがある	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより，本剤の代謝を阻害すると考えられる。
		リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン 非マクレオシド系逆転写酵素阻害薬 ネビラピン，エファビレンツ セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が減少し，作用が減弱されるおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより，本剤の代謝を促進すると考えられる。
		HIV プロテアーゼ阻害薬 リトナビル等	本剤の血中濃度が変化するおそれがある。	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害または誘導する可能性がある。
	エストラジオール+レボノルゲストレル	ウエルナラ® リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が減少し，作用が減弱されるおそれがある	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより，本剤の代謝を促進すると考えられる
結合型エストロゲン	プレマリン®	イブリフラボン	エストロゲン作用（帯下，不正出血，経血量の変化等）が増強する可能性がある	エストロゲンの作用を増加させる
		血糖降下薬 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド等	血糖降下薬の作用が減弱することがあるので，併用する場合には血糖値その他患者の状態を十分観察し，血糖降下薬の用量を調節するなど注意すること	エストロゲンは耐糖能を低下させ，血糖を上昇させる作用が認められている
		副腎皮質ホルモン ブレドニゾロン等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある	エストロゲンはこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる
エストロオール	ホーリン® エストリール等	血糖降下薬 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド等	血糖降下作用が減弱することがある。血糖値その他患者の状態を十分観察し，血糖降下薬の用量を調節するなど注意すること	卵胞ホルモン（主に結合型エストロゲン，合成エストロゲン）は耐糖能を変化させ血糖を上昇させる作用が認められている

（表 4 つづく）

表 4 (つづき)

エストラジオール+酢酸ノルエチステロン	メノエイドコンピ® パッチ	抗てんかん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン メプロバメート フェニルブタゾン リファンピシン HIV 逆転写酵素阻害薬 ネビラピン エファビレンツ プロテアーゼ阻害薬 リトナビル ネルフィナビル セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進されることによって効果が減弱する可能性がある	これらの薬剤が肝薬物代謝酵素チトクローム P450 を誘導することによって、本剤の代謝を促進する
---------------------	---------------	---	--------------------------------	--

表 5 黄体ホルモン製剤（各製剤のインタビューフォームより）

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル，ジドロゲステロン，プロゲステロンにおける相互作用

併用禁忌とその理由：ともに「設定されていない」

併用注意とその理由：ジドロゲステロンは「設定されていない」

成分名	商品名	併用注意（併用に注意すること）		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	プロベラ® ヒスロン® 等	ホルモン製剤 黄体ホルモン 卵胞ホルモン 副腎皮質ホルモン等	血栓症を起こすおそれが高くなる	ともに血栓症を起こすおそれがある
プロゲステロン	エフメノ®	肝酵素誘導薬 抗てんかん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 リファンピシン	本剤の作用を減弱させることがある	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による

CQ 編

Clinical Question

腰痛に対し HRT は有効か？

Answer

有効であるというエビデンスは乏しい。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：＋――

合意率：94.1% (16/17 人)

付記：エビデンスが十分でなく賛否両論がある。これまでは効果があるとされていたが、最近のエビデンスはない。
将来の研究成績の蓄積が望まれる。

解 説

腰痛（背部痛）は更年期症状の一つとして認識されているが、HRT の有効性については定見が得られていない。

閉経後 5 年以内の女性を対象にし、HRT と腰痛の関連を 2 年間観察した RCT では、HRT 群では脊椎の可動性維持に作用したものの、腰痛の予防および改善効果はみられなかった¹⁾。オランダの研究成績(MORGEN study)では、更年期のエストロゲンレベル上昇に関連する因子が腰痛リスクの原因になることを示しており²⁾、ノルウェーの大規模研究による報告(HUNT study)でも、長期の HRT（特に ERT）が慢性腰痛のリスクを高めると結論づけられている³⁾。

一方、146 人の閉経女性を対象とした腰椎側弯症患者の調査では、HRT が本症に起因する腰痛を抑える可能性が示唆され⁴⁾、一般には、HRT が変形性関節症や椎間板に保護的に作用することも知られている⁵⁻⁷⁾。

このように、HRT と腰痛の関連については、エビデンスが十分でなく賛否両論があることから⁸⁾、将来の大規模な研究成績の蓄積が望まれる。なお、HRT により、腰椎椎体骨折、脊椎症、脊柱管狭窄症などによる腰痛の改善は期待できないことに留意し、それらの疾患では整形外科による専門的管理を考慮する。

検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2015 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, back pain, backache のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、腰痛のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 1 件、Cochrane 8 件、医中誌 3 件の計 12 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 8 件の文献を選択し、引用した。

文 献

- 1) Kyllönen ES, Heikkinen JE, Väänänen HK, et al. Influence of estrogen-progestin replacement therapy and exercise on lumbar spine mobility and low back symptoms in a healthy early postmenopausal female population: a 2-year randomized controlled trial. *Eur Spine J*. 1998 ; 7 : 381-6 [PMID : 9840471] (レベルⅡ)
- 2) Wijnhoven HA, de Vet HC, Smit HA, et al. Hormonal and reproductive factors associated with chronic low back pain and chronic upper extremity pain in women- the MORGEN study. *Spine*. 2006 ; 31 : 1496-502 [PMID : 16741461] (レベルⅢ)
- 3) Heuch I, Heuch I, Hagen K, et al. Menopausal hormone therapy, oral contraceptives and risk of chronic lowback pain : the

- HUNT Study. BMC Musculoskelet Disord. 2023 ; 24 : 84 [PMID : 36721124] (レベルⅡ)
- 4) Marty-Poumarat C, Ostertag A, Baudoin C, et al. Does hormone replacement therapy prevent lateral rotatory spondylolisthesis in postmenopausal women? Eur Spine J. 2012 ; 21 : 1127-34 [PMID : 22033571] (レベルⅢ)
 - 5) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy : an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010 ; 95 (7 Suppl 1) : s1-66 [PMID : 20566620] (レベルⅣ)
 - 6) Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. Menopause. 2013 ; 20 : 600-8 [PMID : 23511705] (レベルⅡ)
 - 7) Baron YM, Brincat MP, Galea R, et al. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight post-menopausal women. Hum Reprod. 2005 ; 20 : 3566-70 [PMID : 16113041] (レベルⅢ)
 - 8) Wang YXJ. Menopause as a potential cause for higher prevalence of low back pain in women than in age-matched men. J Orthop Translat. 2016 ; 8 : 1-4 [PMID : 30035087] (レベルⅣ)

CQ

107

閉経関連尿路性器症候群（GSM）に対し HRT は有効か？

Answer

エストロゲン経腔投与は有効である。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：+++-

合意率：100%（17/17 人）

解説

閉経関連尿路性器症候群（GSM）とは、閉経後のエストロゲン低下に伴う腔・尿路の粘膜の萎縮、腔内 pH の変化に伴う腔内細菌叢の変化に起因する外陰部の不快感、痒痒感、腔乾燥感、灼熱感、性交痛、帯下増加、帯下臭、排尿痛、頻尿感、尿漏れ、反復する尿路感染症などの腔・外陰症状、性機能障害、下部尿路症状を指す。米国の報告では、13～80%の閉経女性がなんらかの GSM 症状を有し、また閉経女性の 13～78%が GSM への特異的な治療を受けていたとされ、有病率・受療率ともに幅が広いこと、有症状の女性が必ずしも有効な治療を受けられていないと推察されている¹⁾。

GSM の治療には様々なものが適応されるが、大まかに非ホルモン療法とホルモン療法とに分かれ、ホルモン療法は局所療法と全身療法に分けられる。また、最近ではレーザーやラジオ波を利用した照射療法も適応されている²⁾。

非ホルモン療法には、腔乾燥感や性交痛に対して、潤滑剤や保湿剤あるいはリドカインのゲル（クリーム）製剤が腔局所に使用されている。非ホルモン療法は GSM に対して第一選択に考慮される。本邦では保険上の処方薬としては適用がなく、薬局等で購入することができる。

局所へのホルモン療法の一つとしてエストロゲン製剤があり、使用されるエストロゲンの種類にはエストラジオール（ E_2 ）、エストリオール（ E_3 ）、CEE がある。これらには錠剤、クリーム、リング、ゲルなど様々な剤形があり、用量も多様である。米国で FDA に認可され GSM に対して使用されているものは、本邦で使用可能なエストロゲン製剤と異なる²⁾。また、米国等では GSM に対する HRT 以外の薬物療法として、アンドロゲン製剤による局所ホルモン療法³⁾や SERM の経口療法⁴⁾が試みられている。

GSM の症状のみに対して、全身療法としての HRT は推奨されていない。血管運動神経症状がある場合には、全身的な ET あるいは EPT が考慮される。

GSM に対するエストロゲン療法の効果は、症状等の主観的なものと、腔粘膜の細胞形態や腔内 pH の変化といった客観的なもので評価される。

腔・外陰の萎縮症状に対するエストロゲンの効果を検証した 2016 年の Cochrane review では、19 の研究が採択され、これらにおいては様々な種類と剤形のエストロゲン製剤を比較した RCT が混在して検討されているが、結論として、閉経後の性交痛や腔乾燥感を主とした腔・外陰症状に対して、それほど高いエビデンスではないが、エストロゲン製剤はプラセボに比して有効であるとしている⁵⁾。剤形ごとの効果の違いや有害事象の違いは明らかでない。

尿失禁に対する経腔エストロゲンの効果を評価した Cochrane review では、経腔エストロゲンには尿失禁

に対する効果が認められたが (RR: 0.74 [0.64-0.86]), 全身的な HRT (ET および EPT) では逆に症状の増悪リスクがあるとされた (ET の RR: 1.32 [1.17-1.48], EPT の RR: 1.11 [1.04-1.18])⁶⁾。一方, 採用された研究は尿失禁をエンドポイントとして行われたものは少なく, 結果も臨床的意義に乏しいと判断され, 尿失禁の重症度はエストロゲン療法により有意には変化しないと考察されている。

44 の RCT から GSM に対するエストロゲン療法の効果を検討した SR では, 性交痛や陰乾燥感を主とした腔・外陰症状に比して, 尿路症状へのエストロゲン局所療法の効果は, 各々の研究で評価された症状により異なる。切迫性尿失禁や反復する尿路感染症に対して, 経腔エストロゲンは中等度のエビデンスをもって効果があるとされたが, 排尿痛, 頻尿や尿切迫症状, 夜間頻尿, ストレス性尿失禁に対しての効果についてはエビデンスが乏しいとされた⁷⁾。

本邦で局所ホルモン療法として使用できる腔剤は E₃ 錠剤であり, 0.5 mg あるいは 1 mg 錠が 1 日 1 回の用量で腔炎の病名で保険適用となっている。2018 年に報告された RCT の SR では, E₃ 製剤の臨床的有用性を評価した 6 つ研究から, E₃ 0.5~1.0 mg の経腔投与は E₂ の局所製剤と同様の効果が示されている⁸⁾。いずれの研究でも E₂ の腔内リングあるいは錠剤と E₃ のクリームあるいは坐剤 (本邦で使用されているものと剤形が異なる) が比較されており, いずれの製剤も使用前に比して有意な症状改善 (尿路症状を含む) あるいは腔内 pH および腔粘膜へのエストロゲン効果が認められた。E₂ と E₃ の用法や用量が研究間で異なるため, 両者間での効果の相違は明確でない。また, いずれも 3~26 週間の観察期間での検討であるため, それらより長期の投与に関する知見は必ずしも明らかでない。

局所療法の有害事象として, 帯下増加, 出血, 外陰腔カンジダ症, 乳房痛などが挙げられる。経腔投与されたエストロゲンは局所で吸収され, 用量依存的に全身的な血中エストロゲン濃度に影響する可能性がある。低用量であれば血中濃度に影響を与えることはないとされている。子宮内膜への作用について, 2016 年の Cochrane review あるいはその後の SR においても, 局所療法により子宮体癌や子宮内膜増殖症のリスクが有意に増加することはないとしている。また, 深部静脈血栓症のリスクは増加しないとされる²⁾。

エストロゲン依存性疾患 (乳癌・子宮内膜癌など) の既往のある女性の GSM に対しては, ER, PR 発現や進行期などの原疾患の臨床背景や症状の重症度, あるいは患者の希望等を考慮して, 個別化された対応が必要である。閉経後乳癌に対してアロマターゼ阻害薬を投与している例では, GSM 症状が強く出ることがある。潤滑剤や保湿剤といった非ホルモン療法が第一選択であるが, ホルモン治療を行う場合は原疾患の担当医と相談して治療にあたることが望ましい⁹⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて, 2015 年 1 月~2023 年 5 月の検索期間において, PubMed と Cochrane にて, hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, genitourinary syndrome, urogenital, female urogenital diseases, genitourinary syndrome of menopause, GSM, Menopause, urogenital diseases のキーワードを, また, 医中誌にて, 泌尿生殖器疾患-女性, 閉経関連泌尿生殖器症候群, Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM, 閉経, 泌尿生殖器疾患, ホルモン補充療法のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 382 件, Cochrane 15 件, 医中誌 290 件の計 687 件およびその参考文献から論文をリストアップし, さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 9 件の文献を選択し, 引用した。

文 献

- 1) Mili N, Paschou SA, Armeni A, et al. Genitourinary syndrome of menopause : a systematic review on prevalence and treatment. Menopause. 2021 ; 28 : 706-16 [PMID : 33739315] (レベル I)
- 2) The NAMS 2020 GSM position statement editorial panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2020 ; 27 : 976-92 [PMID : 32852449] (position statement)
- 3) Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Meno-

- pause. 2018 ; 25 : 1339-53 [PMID : 30358731] (レベルⅡ)
- 4) Simon JA, Ferenczy A, Black D, et al. Efficacy, tolerability, and endometrial safety of ospemifene compared with current therapies for the treatment of vulvovaginal atrophy : a systematic literature review and network meta-analysis. *Menopause*. 2023 ; 30 : 855-66 [PMID : 37369079] (レベルⅠ)
 - 5) Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ; 8 : CD001500 [PMID : 27577677] (review)
 - 6) Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; 10 : CD001405 [PMID : 23076892] (review)
 - 7) Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al ; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause : a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014 ; 124 : 1147-56 [PMID : 25415166] (review)
 - 8) Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019 ; 26 : 431-53 [PMID : 30363010] (review)
 - 9) Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer : consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018 ; 25 : 596-608 [PMID : 29762200] (review)

CQ

111

サルコペニア予防に HRT は有効か？

Answer

有効であるというエビデンスは乏しい。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：+++-

合意率：100% (17/17 人)

解 説

サルコペニアとは、加齢により筋肉量および筋力が低下する現象である。2010 年以降、欧州やアジアにおいて診断基準が策定され、疫学研究・臨床研究が促進された結果から、サルコペニアは健康上の有害事象に関連することが示されている。サルコペニアの有病率は、地域や用いられる診断基準、筋肉量の測定方法によって多少異なるが、男女とも人口の 10%程度と見積もられている¹⁾。一方で、高齢期に生理的な予備能が低下し、ストレスへの脆弱性が亢進した状態をフレイルと呼び、これは回復の見込みのある可逆的な状態である。フレイルへの該当は要介護、死亡のリスクを高めるため、効果的な介入が期待される。フレイルの評価法は複数存在するが、体重減少、疲労感、日常生活活動量、歩行速度、握力の 5 つの要素による評価法が国際的に普及している。後者 2 つはサルコペニアの診断にも用いられる指標であり、サルコペニアはフレイルに影響を及ぼす病態であると言える。

疫学的にエストロゲン不足と筋力低下の関連性が指摘されている²⁾。ER は骨格筋において発現しており、動物モデルや細胞を用いた研究から、エストロゲンは筋組織に保護的な効果を有していることが推測されている³⁾。HRT によるサルコペニアの予防効果に関しては、RCT を含む複数の臨床研究が行われ、それらに対するメタ解析が報告されている。閉経後の女性を対象とした 2009 年に報告されたメタ解析では、HRT と筋力の関連が解析された。その結果、HRT 群は対照群よりも有意に 5%ほど高い筋力を呈していた⁴⁾。このメタ解析は 23 の臨床研究を対象としているが、観察研究も多く含んでおり、RCT は 5 つのみであった。また、補充された女性ホルモンのタイプや量も研究ごとに異なり、量が明示されていない研究も含まれていた。その後、大規模な RCT である WHI 研究の集団を用いた解析が報告された。これは、WHI の参加者の 25%にあたる 65 歳以上の障害のない女性を対象に 6 年間、身体機能をフォローアップしたものであった。結果は、非白人において EPT で握力維持に有意な結果が得られたが、椅子立ち上がりテスト、歩行速度に関しては ET、EPT による有益な効果は認められなかった⁵⁾。2020 年に、WHI の解析も含めて HRT と筋力の関連を調べたメタ解析が報告された。これは、閉経後の女性を対象として、HRT〔チボロン（日本未承認）も含む〕の 9 つの RCT のみを対象とするものであった。結果としては、HRT と筋力には有意な関連が認められないというものであり、EPT のみのサブ解析でも同様の結果であった⁶⁾。一方、筋力ではなく、筋量を対象とした臨床試験のメタ解析が 2019 年に報告された。50 歳以上の女性を対象とした HRT と筋量の関係が解析された。これは 12 の RCT を用いたメタ解析であるが、対照群と有意な差は認めなかった⁷⁾。近年は有害事象の面で安全性が高いとされるエストロゲン貼付剤を用い、さらに運動（レジスタンストレーニング）を組み合わせた RCT が報告されている。この臨床試験においては、エストロゲン貼付剤を用いた群において大腿四頭

筋断面積および握力で有意な増加を生じたが、跳躍、立ち上がり、歩行距離など他の項目では対照群と有意差は生じていない⁸⁾。

現在までに報告された臨床試験の結果を総合すると、HRT がヒトにおいて筋量、筋力の維持に効果的であると主張し、推奨するには不十分であると考えられる。HRT は、乳癌、動脈硬化性疾患、肺塞栓症のリスクとして報告されており、有効性のエビデンスが乏しいアウトカムに関しては、基本的に推奨されない。一方で、サルコペニアの予防や治療には身体運動が重要であり、HRT の効果の前提として、ある程度の運動が必要である可能性も示唆されている。NAMS の HRT に関する position statement においては、臨床試験の裏付けはないとしながらも、運動と併用した場合に HRT が筋量・筋力の低下を予防できる可能性について記載されている⁹⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2015 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, frail, frailty, sarcopenia のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、フレイル、虚弱高齢者、筋肉減少症、運動能力、身体能力のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 43 件、Cochrane 6 件、医中誌 31 件の計 80 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 9 件の文献を選択し、引用した。

文 献

- 1) Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2017 ; 16 : 21 [PMID : 28523252] (review)
- 2) Cheng MH, Wang SJ, Yang FY, et al. Menopause and physical performance--a community-based cross-sectional study. *Menopause.* 2009 ; 16 : 892-6 [PMID : 19455071] (レベルⅢ)
- 3) Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019 ; 191 : 105375 [PMID : 31067490] (review)
- 4) Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, et al. Hormone therapy and skeletal muscle strength : a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 ; 64 : 1071-81 [PMID : 19561145] (レベルⅠ)
- 5) Michael YL, Gold R, Manson JE, et al. Hormone therapy and physical function change among older women in the Women's Health Initiative : a randomized controlled trial. *Menopause.* 2010 ; 17 : 295-302 [PMID : 19858764] (レベルⅡ)
- 6) Xu Y, Deng KL, Xing TF, et al. Effect of hormone therapy on muscle strength in postmenopausal women : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2020 ; 27 : 827-35 [PMID : 32187131] (レベルⅠ)
- 7) Dam TV, Dalgaard LB, Ringgaard S, et al. Transdermal estrogen therapy improves gains in skeletal muscle mass after 12 weeks of resistance training in early postmenopausal women. *Front Physiol.* 2021 ; 11 : 596130 [PMID : 33542694] (レベルⅡ)
- 8) Javed AA, Mayhew AJ, Shea AK, et al. Association between hormone therapy and muscle mass in postmenopausal women : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 ; 2 : e1910154 [PMID : 31461147] (レベルⅠ)
- 9) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)

CQ

204

子宮筋腫を有する女性に HRT は可能か？

Answer

増大に注意しつつ、可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：93.8% (15/16 人)

解 説

子宮筋腫は子宮平滑筋細胞を由来とし単一細胞から発生する良性腫瘍であり、生殖可能年齢女性に多くみられ、その有病率は臨床診断で 35%、超音波検査で 50%、子宮摘出標本で 80%であるという報告がある¹⁾。子宮筋腫は有月経状態で増大傾向を示し、初経前には観察されず、閉経後は縮小すると考えられていることから、子宮筋腫の増殖は性ステロイドホルモン、エストロゲンとプロゲステロンに依存すると考えられる。子宮筋腫における ER と PR の発現分布は、周囲の子宮内膜および筋層と比較して子宮筋腫組織で上昇しており、子宮筋腫のエストロゲンおよびプロゲステロンに対する反応性は、子宮筋腫組織上の ER と PR の増加と関連しているようである。

このようなデータに基づいて、子宮筋腫に罹患している女性における HRT の施行は広く議論されてきた。実際に临床上、有子宮筋腫女性に対して HRT を行うべきかどうか判断に迷うことがありうる。閉経後女性では、非施行、ET と比較して EPT により子宮筋腫細胞が増殖するという報告²⁾や、分泌期前期において子宮筋腫細胞が増殖し、黄体期において子宮筋腫が増大する³⁾、などといった報告もある。子宮筋腫の診断歴は HRT の処方に対する相対的禁忌とさえ考えられていた時代もあったが、子宮筋腫既往および罹患女性に対する HRT のメリットは、子宮筋腫再燃リスクを上回ると考えられ、原則として禁忌ではないと考えてよい。NAMS position statement (2022) には言及がなく、EMAS position statement⁴⁾には、無症候性子宮筋腫に対する HRT は禁忌ではないものの、データは限られており、HRT が子宮筋腫を有意に増殖させることはないが、粘膜下筋腫のある女性では異常出血のリスクを増加させる可能性があることに言及している。個々の患者に即して HRT の適応を考える必要があり、HRT を行う場合には慎重なフォローアップが必要である。

子宮筋腫既往または罹患女性に対する HRT の臨床試験は少なく、多くは少数コホートからのデータである。HRT 施行時の子宮筋腫病変のサイズ変化については、2019 年に発表された SR 論文⁵⁾が最も包括的に検討している。この論文によると、周閉経期女性に対し HRT を行った臨床研究は 13 報（前方視 RCT：6、前方視観察研究：5、後方視観察研究：1、後方視ケースシリーズ：1）存在し、914 人の女性が含まれているが、増大傾向があると指摘する論文と、増大傾向がないという論文数が相半ばしている。HRT 開始前の子宮筋腫のサイズや個数、投与されている HRT の製剤種類と投与量などはすべて不揃いであり、研究デザインを構築するのが難しいことがうかがわれる。また、投与の観察期間は概ね 12 カ月であり、HRT を通常行う期間としては短い。この論文では、MPA 使用量が多くなると増大傾向が生じるのではないかとということが言及されている。また、この論文に含まれる研究⁶⁾では、1 年間の HRT で、3 cm 以上の子宮筋腫は 3 cm 未満のものと比べ大きくなる傾向を示したとされており、HRT 開始前の子宮筋腫のサイズには留意する必要がある

かもしれない。

有子宮筋腫女性に3年間HRTを行った報告⁷⁾があり、HRT施行者では、子宮筋腫体積は3年目にベースラインと比較して有意に増加したが、2年目以降では有意な増加はなかった。試験終了時、HRT非施行者と施行者では、それぞれ1/34人と3/34人で、ベースラインと比較して子宮筋腫容積が25%以上増加したことから、長期間のHRT施行に関して参考になろう。HRT希望者に対し事前に子宮筋腫を摘出してからHRTを行った研究があり⁸⁾、1年間HRTを行っても子宮筋腫の再発はみられなかったことから、3cm以上の子宮筋腫がある症例においてHRTを行う場合、事前に子宮筋腫を摘出しておくとう有用である可能性がある。

検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2015年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, leiomyomaのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、子宮筋腫のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed7件、Cochrane1件、医中誌8件の計16件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計8件の文献を選択し、引用した。

文 献

- 1) Manta L, Suciu N, Toader O, et al. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016;9:39-45 [PMID:27974911] (レベルⅣ)
- 2) Lamminen S, Rantala I, Helin H, et al. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 1992;34:111-4 [PMID:1356890] (レベルⅣ)
- 3) Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, et al. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;160:637-41 [PMID:2929683] (レベルⅣ)
- 4) Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*. 2014;79:106-16 [PMID:24975954] (position statement)
- 5) Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, et al. The impact of hormonal replacement treatment in postmenopausal women with uterine fibroids: a state-of-the-art review of the literature. *Medicina*. 2019;55:549 [PMID:31480288] (レベルⅠ)
- 6) Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, et al. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas*. 2000;35:167-73 [PMID:10924843] (レベルⅢ)
- 7) Yang CH, Lee JN, Hsu SC, et al. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women--a 3-year study. *Maturitas*. 2002;43:35-9 [PMID:12270580] (レベルⅢ)
- 8) Gavai M, Berkes E, Takacs ZF, et al. Can myomectomy be suggested for perimenopausal women before administering hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2007;58:107-10 [PMID:17629638] (レベルⅢ)

CQ
213

リウマチ性疾患を有する女性に HRT は推奨されるか？

Answer

1. 関節リウマチに対する短期間の投与は推奨される。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

2. 病態安定かつ抗リン脂質抗体陰性の全身性エリテマトーデス（SLE）に対する HRT は可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：+++-

3. 変形性関節症の関節痛に対して有効である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100%（16/16 人）

解 説

リウマチ性疾患は、関節、骨、筋肉等の運動器における痛みを伴う疾患の総称である。膠原病の多くを含み、100 種類以上の疾患がリウマチ性疾患に分類されている。比較的頻度の高い代表的な疾患に、関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）、変形性関節症があるが、これらの疾患は女性に多いという特徴があり、更年期女性の併存症としてしばしば遭遇する。

- 63 例の既診断 RA と 105 例の偶発的診断 RA を対象とした WHI のサブ解析では、閉経後 HRT は RA 発症および症状変化に有意な影響を及ぼさなかったと報告されている¹⁾。さらに 88 人の閉経後 RA 女性を対象とし、カルシウム製剤とビタミン D₃ 製剤に併用する HRT の有無で割り付けを行った研究では、RA の疾患活動性指標である DAS28 と骨密度の治療前からの変化は、HRT 群で有意に良好であったと報告されている²⁾。2022 年の総説では、これら複数の観察研究の結果に基づき、HRT は RA に保護的に作用すると結論づけられている³⁾。しかしながら、RA 女性に対する HRT の心血管疾患リスクについてのデータは限定的であり長期の HRT を推奨できる根拠はなく、骨粗鬆症治療としては他の選択肢があるため、この目的での HRT は推奨されないが、RA 女性の更年期症状に対する HRT に際し、骨量と原疾患に対する保護効果は副効用として期待できるとする意見もある⁴⁾。
- HRT の SLE に及ぼす影響として、2015 年の SR では、RCT 2 編、観察研究 3 編を採用し、RCT 1 編を除いて、疾患増悪イベント、疾患活動性指標である SLE-DAI について有意な変化はなかったと報告している⁵⁾。該当の RCT では、重症フレアについては有意差がなかったものの、軽症～中等症のフレアについては HRT 群で有意な増加を認めたと報告している⁶⁾。本研究は 351 人の閉経後非活動性/安定 SLE 女性に対する HRT とプラセボの RCT であり、0.625 mg CEE 連日投与+5 mg MPA 12 日/月投与を 12 カ月間フォローしている。本研究では、抗カルジオリピン抗体価高値、ループスアンチコアグラント陽性、

血栓症既往は除外されている。12カ月の観察期間であり長期的な投与については結論できないことに加え、有意差はないもののプラセボ群の深部静脈血栓症（DVT）1例に対し、HRT群では死亡1例、脳卒中1例、DVT2例、グラフト血栓1例が発生している。これらのエビデンスに基づき2016年のEULARのrecommendationでは、安定かつ抗リン脂質抗体陰性のSLE女性に対する血管運動神経症状緩和目的のHRTは実施可能（エビデンスレベルⅠ，推奨度A）、抗リン脂質抗体陽性の場合は、血栓症・心血管疾患リスクを考慮した上で慎重に検討（エビデンスレベルなし，推奨度D，エキスパートオピニオン）とされており、投与期間について明確なエビデンスはないが、必要最低限にとどめると言及している⁷⁾。

3. NAMSのstatementでは、変形性関節症に対するHRTが及ぼす影響の評価は定まっていまいと及しているが、本statementでは、WHI（CEE+MPAでプラセボに比較し、joint painとstiffnessは改善）と他の研究により、HRTがjoint painとstiffnessを改善することについてエビデンスレベルⅠをつけている⁸⁾。一方で、HRTの膝変形性関節症リスクについての13研究統合のメタ解析では、HRTのHRは1.24[1.07-1.45]で有意に増加すると報告している。サブ解析では、現HRT施行者でHR：1.40[1.16-1.68]、既施行者でHR：1.16[0.94-1.42]となっており、現HRT施行者が閉経3年後からHRTを開始していることに言及している⁹⁾。変形性関節症女性に対するHRTについては、年齢、処方内容、閉経からの期間、他リスク因子を考慮した個別化が必要とする意見もある¹⁰⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2015年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, rheumatic diseases, rheumatic, rheumatoid, female, womenのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、リウマチ性疾患のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed12件、Cochrane6件、医中誌15件の計33件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計10件の文献を選択し、引用した。

文 献

- 1) Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis: the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum.* 2008; 59: 302-10 [PMID: 18311749] (レベルⅡ)
- 2) D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003; 30: 1456-63 [PMID: 12858441] (レベルⅢ)
- 3) Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16: 628-44 [PMID: 33009519] (レベルⅣ)
- 4) Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2012; 38: J170-6 [PMID: 22261500] (レベルⅣ)
- 5) Khafagy AM, Stewart KI, Christianson MS, et al. Effect of menopause hormone therapy on disease progression in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Maturitas.* 2015; 81: 276-81 [PMID: 25882762] (レベルⅠ)
- 6) Buyon JP, Petri MA, Kim MY, et al. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 953-62 [PMID: 15968009] (レベルⅡ)
- 7) Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 476-85 [PMID: 27457513] (レベルⅣ)
- 8) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022; 29: 767-94 [PMID: 35797481] (position statement)
- 9) Hou WY, Zhu CY, Gu YF, et al. Association of hormone replacement therapy and the risk of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Medicine.* 2022; 101: e32466 [PMID: 36595852] (レベルⅠ)
- 10) Mei Y, Williams JS, Webb EK, et al. Roles of hormone replacement therapy and menopause on osteoarthritis and cardiovascular disease outcomes: a narrative review. *Front Rehabil Sci.* 2022; 3: 825147 [PMID: 36189062] (レベルⅣ)

炎症性腸疾患を有する女性に HRT は可能か？

Answer

症状などの増悪に注意しながら施行可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：＋――

合意率：100% (17/17 人)

解 説

炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease：IBD）として潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis：UC）やクローン病（Crohn's disease：CD）が知られているが、ともに世界的に罹患率が上昇している¹⁾。本邦における患者の男女比は、UC はほぼ同じ²⁾、CD は 2：1 と報告されている³⁾。

UC と CD の発症には環境的危険因子が極めて重要な役割を果たしている可能性が高い。先行する観察研究では、外因性ホルモンの使用と UC および CD のリスクとの関連が示唆されている。具体的には、経口避妊薬（OC）の使用と CD のリスク、HRT と UC のリスクとの関連が示されている⁴⁾。これらの関連性の正確なメカニズムはほとんど不明であるが、いくつか報告されている⁵⁾。

閉経後女性における HRT の施行と CD や UC のリスクとの関連については、様々な報告がある。米国の General Practice Research Database を用いた症例対照研究では、HRT 施行を含む多くの危険因子と IBD の発症率との関係を評価し、CD と正の統計学的有意な関連を認めたと、UC との関連は認めなかった⁶⁾。しかし、この研究は HRT 施行者の症例が少なく（UC は 7 例、CD は 12 例）、追跡期間が短かった（平均 2.2 年）ため、リミテーションがあったと考えられる。対照的に、NHS に登録された米国女性の大規模な前方視的コホートでは、HRT の現在の施行は UC のリスク増加（HR：1.71 [1.07-2.74]）と関連していたが、CD（HR：1.19 [0.78-1.82]）とは関連していなかった。リスクは施行期間が長いほど増加し、中止後は減少していた^{4,5)}。

HRT を施行したことのない女性と比較して、UC の多変量調整 HR は、現在 HRT を施行している女性では 1.71 [1.07-2.74]、過去に施行していた女性では 1.65 [1.03-2.66] であった⁴⁾。

UC のリスクは HRT の施行期間が長いほど増加し（p trend=0.04）、中止してからの期間が長いほどリスクは低下し、施行した HRT の種類（ET、EPT）によるリスクの差はなかったが、他方、現在の HRT 施行と CD リスクとの関連は観察されず（多変量調整 HR：1.19 [0.78-1.82]）、UC と CD のリスクに対する HRT の影響は、年齢、肥満度、喫煙によって変化することはなかった⁴⁾。

さらに、HRT で使用する製剤の種類によるリスクの差は認められず、HRT を施行したことがない場合と比較して、UC の多変量 HR は、過去または現在エストロゲンのみを使用した場合では 1.55 [0.94-2.56]、エストロゲンとプロゲステロンを併用した場合では 1.62 [0.98-2.67] であった⁴⁾。

UC と CD の発症機序に関する理解はまだ不完全であるが、両疾患の異なる遺伝的的感受性遺伝子座が発見されたことから、外因性ホルモンによって異なる影響を受ける可能性のある生物学的経路が分岐している可能性が指摘されている。例えば、UC と CD は免疫学的に異なる消化管粘膜サイトカインプロファイルをもち、CD の粘膜炎症は主に Th1 関連サイトカインによって、UC の粘膜炎症は Th2 関連サイトカインによって媒

介されることが証明されている^{5,7-10)}。

閉経後 HRT は UC のリスク増加と関連していたが、CD とは関連していなかった。このような疾患発症との関連が、既存の UC または CD を有する患者における閉経後 HRT の安全性に意味をもつかどうかは不明である。

閉経後 IBD 女性における HRT の疾患活動性に対する報告では、有意な保護効果が認められ (HR:0.18)、その施行期間が長いほど HR が増加する用量反応効果も認められたとして、これはエストロゲンの抗炎症作用である可能性が示唆されている¹¹⁾。他の報告では、HRT を受けた閉経後 IBD 女性において PGA (physician global assessment) スコア ≥ 2 の頻度が有意に減少し、単変量ロジスティック回帰分析では HRT は対照と比較して HRT 後の PGA スコア改善オッズが 5.6 倍上昇するとしており、HRT を受けた閉経後 IBD 女性は、HRT を受けなかった閉経後 IBD 女性と比較して、IBD 症状の改善を認めたとしている¹²⁾。

以上より、HRT による UC 発症リスクは増加する報告があるものの、発症後の病勢進行については症状を改善する可能性が報告されている。しかし現時点では質の高いエビデンス報告がなく、HRT 施行についてのコンセンサスは得られていない。したがって、実臨床において IBD 患者に HRT を施行する際は、個々の症例に応じてリスクとベネフィットを十分に勘案することが重要である。

検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2015 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, inflammatory bowel disease, female, women のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、大腸炎・潰瘍性、潰瘍性大腸のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 4 件、Cochrane 2 件、医中誌 1 件の計 7 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 12 件の文献を選択し、引用した。

文 献

- 1) Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century : a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017 ; 390 : 2769-78 [PMID : 29050646] (レベルⅢ)
- 2) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木班). 潰瘍性大腸炎の皆さんへ、知っておきたい治療に必要な基礎知識. 2020 年 3 月改訂. <http://www.ibdjapan.org/patient/pdf/01.pdf> (2024. 8. 21 access)
- 3) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木班). クロウン病の皆さんへ、知っておきたい治療に必要な基礎知識. 2020 年 3 月改訂. <http://www.ibdjapan.org/patient/pdf/02.pdf> (2024. 8. 21 access)
- 4) Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012 ; 143 : 1199-206 [PMID : 22841783] (レベルⅢ)
- 5) Khalili H. Risk of inflammatory bowel disease with oral contraceptives and menopausal hormone therapy : current evidence and future directions. *Drug Saf*. 2016 ; 39 : 193-7 [PMID : 26658991] (レベルⅢ)
- 6) García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, et al. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 ; 22 : 309-15 [PMID : 16097997] (レベルⅢ)
- 7) Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004 ; 113 : 1490-7 [PMID : 15146247] (レベルⅢ)
- 8) Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol*. 1996 ; 157 : 1261-70 [PMID : 8757634] (レベルⅢ)
- 9) Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005 ; 129 : 550-64 [PMID : 16083712] (レベルⅢ)
- 10) Monteleone G, Biancone L, Marasco R, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology*. 1997 ; 112 : 1169-78 [PMID : 9098000] (レベルⅢ)
- 11) Kane SV, Reddy D. Hormonal replacement therapy after menopause is protective of disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 ; 103 : 1193-6 [PMID : 18177456] (レベルⅢ)
- 12) Freeman M, Lally L, Teigen L, et al. Hormone replacement therapy is associated with disease activity improvement among post-menopausal women with inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2023 ; 13 : 88 [PMID : 38202098] (レベルⅢ)

CQ

215

性別不合にホルモン療法は推奨されるか？

Answer

推奨される。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：94.1% (16/17 人)

解 説

性同一性障害（gender identity disorder：GID）とは「身体の性」と「性自認（gender identity）」とが一致せず、性別違和感をもつ状態であり、精神疾患の中に分類される（国際疾病分類 第10版：ICD-10）。2022年に発効したICD-11ではgender incongruence（邦訳は「性別不合」の予定）と改称され、定義は「出生時に割り当てられた性（assigned sex）」と「実感する性別（experienced gender）」との不一致となり、性の健康に関連する状態（conditions related to sexual health）の中に分類された¹⁾。

出生時に割り当てられた性が女性で、実感する性別が男性の場合はトランス男性（assigned female at birth：AFAB）、出生時に割り当てられた性が男性で、実感する性別が女性の場合はトランス女性（assigned male at birth：AMAB）と呼ばれる¹⁾。

岡山大学ジェンダークリニックの受診者の約9割が中学生までに性別違和感を持ち、初診時までの経験は、不登校 29.5%、自殺念慮 58.0%、自傷・自殺未遂 30.0%、うつや不安症などの精神科的合併症 16.9%であった²⁾。ホルモン療法により外観は変化し、性別表現（gender expression）を変え、望む性での生活（real life experience：RLE）を開始、戸籍の性別変更などにより性役割（gender role）や実現できること（結婚など）も変化する。しかし、性別不合へのホルモン療法に関しては、科学的エビデンスの高い論文は不足している。

トランス女性へのエストロゲン療法の作用・副作用（作用が現れ始める時期、作用が最大になる時期）を見てみると、乳房の発達（3～6カ月、2～3年）、女性型の体脂肪分布（3～12カ月、2～5年）、筋量・筋力の減少（3～6カ月、1～2年）、性欲減退（1～3カ月、3～6カ月）、勃起の減少（1～6カ月、3～6カ月）、精巣重量の減少（3～6カ月、2～3年）、精子形成の減少（個人差が大きい、3年以上）とされる^{1,3-5)}。ひげや体毛の減少は少ないためレーザー脱毛等が有効で、声の女性化はみられず、言語聴覚士等によるボイストレーニングが有効である。

トランス男性へのアンドロゲン療法の作用・副作用は、男性型の体脂肪の分布（1～6カ月、2～5年）、筋量・筋力の増加（6～12カ月、2～5年）、ひげや体毛の増加（6～12カ月、4～5年）、声の低音化（6～12カ月、1～2年）、月経停止（1～6カ月）、陰核の腫大（1～6カ月、1～2年）、脂肌・ニキビ（1～6カ月、1～2年）、頭髮の脱毛（6～12カ月、不明）とされる^{1,3,4)}。乳房の縮小はほとんどなく、乳房切除術が必要である。

ホルモン療法により、うつや不安症の減少、QOLの向上につながるとされる^{5,6)}。しかし、ホルモン療法に伴い社会的な性別移行が始まると、解雇や離職、家族や友人との離別などが発生することがあり、うつや不安症、自殺などの発生にも注意して経過を観察する。このような少数者が社会生活で感じるマイノリティストレスは、精神状態の悪化のみではなく、心血管イベントなどにもつながる可能性がある⁷⁾。

ホルモン療法開始前には、全血算、凝固系、肝機能、糖・脂質等の血液検査（トランス女性の場合はプロラクチン、甲状腺機能等も）、尿蛋白・糖定性、心電図などを施行し、その後も定期的に血液検査や血圧・体重測定を行う。血栓症等の有害事象予防のため、体重管理や禁煙を指導する。性別適合手術後はホルモン製剤を減量可能である。

治療開始前には、その効果や限界、有害事象について説明する。トランス女性のなかには精子の凍結保存を行う例もある。トランス男性ではホルモン療法の中止で排卵は再開し、稀ではあるが妊娠例もみられる。いずれの場合も、ホルモン療法開始前に子どもをもつことについて自己決定できるような説明が推奨される^{1,4)}。また、日本産科婦人科学会の倫理に関する見解や生殖医療民法特例法、性同一性障害特例法（2023年10月の最高裁による生殖不能要件の違憲判決の内容等）などについて説明する。

小児では、二次性徴の開始（Tanner分類2期）で性別違和感が増強し、希望があれば、保護者の同意のもとでGnRHアゴニスト等による二次性徴抑制療法を行う¹⁻⁴⁾。トランス女性では最終的容姿を希望する性に近付けやすくなり、トランス男性では月経が停止する¹⁻⁴⁾。精神的に安定し、不登校が回避できれば学歴を確保できる可能性がある。また、二次性徴抑制療法により、成人後の自殺率が低下するとの報告がある⁸⁾。長期の二次性徴抑制療法では、同級生と身体的変化が乖離することによる心理的影響、骨塩量増加の抑制などにも配慮する。診断確定後は、ホルモン療法に移行する。

検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2015年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, transgenderのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、トランスジェンダーのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed92件、Cochrane1件、医中誌4件の計97件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計8件の文献を選択し、引用した。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 編集・監修. CQ432 性別不合（性同一性障害）のホルモン療法の取り扱いは？ 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023. 日本産科婦人科学会, 東京, 2023, pp264-267 (guideline)
- 2) 中塚幹也, 封じ込められた子ども, その心を聴く：性同一性障害の生徒に向き合う. ふくろう出版, 岡山, 2017
- 3) Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102: 3869-903 [PMID: 28945902] (guideline)
- 4) WPATH. Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. Int J Transgend Health. 2022; 23 (sup1): S1-S259 [PMID: 36238954] (guideline)
- 5) Chen D, Berona J, Chan YM, et al. Psychosocial functioning in transgender youth after 2 years of hormones. N Engl J Med. 2023; 388: 240-50 [PMID: 36652355] (レベルⅢ)
- 6) Rowniak S, Bolt L, Sharifi C. Effect of cross-sex hormones on the quality of life, depression and anxiety of transgender individuals: a quantitative systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2019; 17: 1826-54 [PMID: 31021971] (review)
- 7) Masumori N, Nakatsuka M. Cardiovascular risk in transgender people with gender-affirming hormone treatment. Circ Rep. 2023; 5: 105-13 [PMID: 37025940] (review)
- 8) Rew L, Young CC, Monge M, et al. Review: puberty blockers for transgender and gender diverse youth—a critical review of the literature. Child Adolesc Ment Health. 2021; 26: 3-14 [PMID: 33320999] (review)

IV. 開始・中止

CQ
405

周術期に HRT は中止すべきか？

Answer

一律に中止する必要はないが，静脈血栓塞栓症のリスクに注意する。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：81.3%（13/16 人）

解説

静脈血栓塞栓症（VTE）リスクは CEE（OR：1.49 [1.39–1.60]），E₂（OR：1.27 [1.16–1.39]）による経口 HRT で増加するが，E₂（OR：0.97 [0.85–1.11]）による経皮 HRT では増加しない¹⁾。添付文書では経口エストロゲン（CEE，E₂，E₃），経皮エストロゲンのいずれも，術前の使用により血液凝固能が亢進され，心血管系の有害事象の危険性が高くなることがあるとの記載がみられる。さらに，CEE では手術前 4 週以内は有益性投与との記載がみられる。このため，予定手術では，術前 4 週，術後 2 週もしくは自動歩行可能な時期まで休薬が望ましいとしている医療施設が多いが，周術期に HRT を中止すべきであるというエビデンスは乏しい。

周術期合併症に関しては，冠動脈バイパス術を施行した 4,782 例（HRT 施行女性 144 例，非施行女性 798 例，男性 3,840 例）を対象とした前方視的コホート研究で，女性の術後合併症（死亡，心筋梗塞，中枢神経障害，腎機能障害）は HRT 施行の有無で差がなかった²⁾。同様に冠動脈バイパス術を施行した女性 734 例（HRT 施行 102 例，非施行 632 例）を対象とした後方視的コホート研究でも，手術死亡率，周術期の心疾患罹患率，術後合併症（早期，後期）のいずれも HRT 施行の有無で差はなかった³⁾。

術後の VTE 発症に関しても，膝または股関節置換術を施行した閉経後女性 318 例（HRT 施行 37 例，非施行 251 例）を対象とした症例対照研究では，HRT 施行例（18 例：26.9%）と非施行例（90 例：35.9%）で周術期の HRT 施行による VTE リスクに差は認めなかった（VTE，OR：0.66 [0.35–1.78]）⁴⁾。また，人工股関節置換術を施行した 40 歳以上の女性 3,936 例（HRT 施行 3,936 例，対照 39,360 例）を含む後方視的データベースレビュー（VTE，OR：0.94 [0.70–1.25]，肺塞栓症，OR：0.80 [0.47–1.36]）⁵⁾でも，周術期の HRT は術後 VTE のリスクとは言えなかった。

『肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2017 年改訂版）』によれば，VTE 発症の付加的な危険因子の強度は 3 段階（弱い，中等度，強い）に分類され，エストロゲン治療のリスク強度は「弱い」に含まれる⁶⁾。近年のカナダ産科婦人科学会のガイドラインでは，周術期の HRT 中止は支持しておらず，Caprini スコアなどの VTE リスク評価モデルにより VTE リスクを評価すべきとし，また可能であれば前もって経皮 HRT への切り替えを行うべきとしている⁷⁾。一方，Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement（SPAQI）の consensus statement では，HRT のリスクとベネフィットを考慮した上で手術当日までの HRT も可能であるとしている⁸⁾。

検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて，2015 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において，PubMed と Cochrane にて，hormone replacement therapy, estrogen replacement therapy, perioperative のキーワードを，また，医中誌にて，ホルモン補充療法，周術期のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 15 件，Cochrane 3 件，医中誌 19 件の計 37 件およびその参考文献から論文をリストアップし，さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 8 件の文献を選択し，引用した。

文 献

- 1) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism : nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019 ; 364 : k4810 [PMID : 30626577] (レベルⅢ)
- 2) Nussmeier NA, Mora-Mangano C, Fontes M, et al. Hormone replacement therapy is safe in women undergoing coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J*. 2005 ; 32 : 507-14 [PMID : 16429894] (レベルⅢ)
- 3) Shackelford DP, Daniels S, Hoffman MK, et al. Estrogen therapy in women undergoing coronary artery bypass grafting : effect on surgical complications. *Obstet Gynecol*. 2000 ; 95 : 732-5 [PMID : 10775739] (レベルⅢ)
- 4) Hurbanek JG, Jaffer AK, Morra N, et al. Postmenopausal hormone replacement and venous thromboembolism following hip and knee arthroplasty. *Thromb Haemost*. 2004 ; 92 : 337-43 [PMID : 15269830] (レベルⅢ)
- 5) McCormick BP, Sequeira SB, Hasenauer MD, et al. Hormone replacement therapy does not increase thrombosis risk following THA : a national database study. *J Exp Orthop*. 2023 ; 10 : 60 [PMID : 37261550] (レベルⅢ)
- 6) 日本循環器学会，日本医学放射線学会，日本胸部外科学会，他．肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン（2017 年改訂版）．2020.8 更新
<https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/> (guideline)
- 7) Tafler K, Kuriya A, Gervais N, et al. Guideline No. 417 : Prevention of venous thromboembolic disease in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 ; 44 : 82-96.e1 [PMID : 33878456] (guideline)
- 8) Pfeifer KJ, Selzer A, Mendez CE, et al. Preoperative management of endocrine, hormonal, and urologic medications : Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc*. 2021 ; 96 : 1655-69 [PMID : 33714600] (レベルⅣ)