# ホルモン補充療法ガイドライン 2017 年度版

<案>

(評価委員提出原稿)

日本産科婦人科学会 女性ヘルスケア委員会内 HRT ガイドライン 2017 年度版改訂小委員会

# <目次>

※項目タイトルがグレーの部分の原稿はございません。

### 【総論編】

- 1. HRT に期待される作用・効果
- 1) 更年期障害
- 2) 運動器系
- 3) 脂質代謝
- 4) 糖代謝
- 5) 循環器系 ①血管 ②血圧
- 6) 中枢神経系 ①認知機能 ②気分障害
- 7) 皮膚
- 8) 泌尿器系
- 9) 生殖器系
- 10) 悪性腫瘍(悪性新生物)
- 11) 歯科口腔系

# 2. HRT に予想される有害事象

- 1) 不正性器出血
- 2) 乳房痛
- 3) 片頭痛
- 4) 乳癌
- 5) 動脈硬化 · 冠動脈疾患
  - ① 動脈硬化に及ぼす経口 HRT の影響
  - ② 冠動脈疾患に及ぼす経口 HRT の影響
- 6) 脳卒中
- 7) 静脈血栓塞栓症
- 8) 子宮内膜癌
- 9) 卵巢癌
- 10) その他の腫瘍、類腫瘍

### <u>3.HRT の実際</u>

1) HRT の禁忌症例と慎重投与症例

- ① 禁忌症例
- ② 慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例
- 2) 薬剤の種類と特徴
- 3) 薬剤の投与法・投与量
- 4) 薬物の相互作用
- 5) 投与前・中・後の管理法
- 6) 適応と管理のアルゴリズム

# 【CQ編】

- **CQ1** 関節痛に **HRT** は有効か?
- **CQ2** 不眠に対し **HRT** は有効か?
- CQ3 腰痛に対しHRTは有効か?
- CQ4 骨盤臓器脱に対しHRTは有効か?
- CQ5 舌痛症に対しHRTは有効か?
- CQ6 HRTは性機能障害を改善させるか?
- CQ7 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?
- CQ8 喫煙者にHRTは可能か?
- CQ9 肥満者にHRTは可能か?
- CQ10 子宮内膜症の既往を有する女性にHRTは可能か?
- CQ11 60歳以上の女性に対し新規にHRT は可能か?
- CQ12 冠攣縮および微小血管狭心症に対しHRTは有効か?
- CQ13 高血圧を有する女性にHRTは可能か?
- CQ14 糖尿病を有する女性にHRTは可能か?
- CQ15 早発卵巣不全(POI)に対するHRTは推奨されるか?

- CQ16 子宮を有する女性に対して経口エストリオール製剤の単独使用は可能か?
- CQ17 レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム(LNG-IUS)はHRTに用いる黄体ホルモン製剤として使用可能か?
- CQ18 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?
- CQ19 周術期にHRTは中止すべきか?
- CQ20 HRT施行中に不正出血が起こった場合の対応は?
- CQ21 子宮頸癌治療後のHRTは推奨されるか?
- CQ22 子宮内膜癌治療後のHRTは推奨されるか?
- CQ23 卵巣癌治療後のHRTは推奨されるか?
- CQ24 BRCA1/2遺伝子変異陽性女性に対するHRTは可能か?
- CQ25 エストロゲン欠落症状がない女性にHRTは推奨されるか?
- CQ26 HRTはいつまで投与可能か?
- CQ27 HRT終了時に漸減法は推奨されるか?
- CQ28 骨盤臓器脱(POP)の手術療法において、周術期のエストロゲン投与は推 奨されるか?
- CQ29 過活動膀胱(OAB)に対しHRTは有効か?
- CQ30 プラセンタ療法は更年期障害に対するHRTの代用となるか?

Appendix: 更年期障害と HRT おける保険診療上の留意点

### 本ガイドラインの利用上の注意点

# 【論文のエビデンスの質評価基準(レベル)】

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試験の エビデンス

レベル II: 少なくとも一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

レベルⅢ:少なくとも一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

レベルIV:専門委員会の報告や意見,または権威者の臨床経験

### 【CQ編の推奨レベルとエビデンスレベル】

CQ 編の推奨レベルとエビデンスレベルは, Endocine Society の Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)システムに準じて行った. その概要は, 推奨レベルはシンプルに 1(強い推奨)と 2(弱い推奨)とだけに分け, エビデンスレベルは 4 段階あり, それそれ+または-を用いて表現している. GRADE システムの原文と日本語表記での表を以下示す.

In terms of the strength of the recommendation, strong recommendations use the phrase "we recommend" or "we recommend against" and the number 1, and weak recommendations use the phrase "we suggest" or "we suggest against" and the number 2. Cross-filled circles indicate the quality of the evidence, such that +-- denotes

very low quality evidence; ++--, low quality; +++-, moderate quality; and ++++, high quality.

# 【推奨レベル(強さ)】

推奨度	意味	
1. (強い推奨)	"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)	"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)	意味
++++	High:質の高いエビ	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。
	デンス	
+++-	Moderate : 中等度	効果の推定値が中等度信頼できる。真の効果は、効果の推定
	の質のエビデンス	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	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
	デンス	の推定値と、実質的に異なるかもしれない。
+	Very low:非常に質	効果推定値がほとんど信頼できない。真の効果は、効果の推定
	の低いエビデンス	値と、実質的におおよそ異なりそうである。

# 【略語集】

略語	正式名称	日本語表記
ACE	angiotensin converting	アンジオテンシン変換酵素阻害剤
	enzyme	
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AIS	androgen insensitivity	アンドロゲン不応症
	syndrome	
AMH	anti-müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
AN	anorexia nervosa	神経性やせ症/神経性無食欲症
ARB	angiotensin II receptor	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗剤
	blocker	
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	体格指数
CAVI	cardio-ankle vascular index	
CEE	conjugated equine estrogen	結合型エストロゲン
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
СТ	computed tomography	
CV	coefficient of variation	変動係数
CVD	cardiovascular disease	心血管(系)疾患
DSM	Diagnostic and Statistical	
	Manual of Mental Disorders	
DVT	deep venous thrombosis	深部静脈血栓症
$E_2$	$17 \beta$ estradiol	17βエストラジオール
E <sub>3</sub>	estriol	エストリオール
EPT	estrogen progestin therapy	エストロゲン・黄体ホルモン併用療
		法
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ET	estrogen therapy	エストロゲン単独療法
FH	familial hyperlipidemia	家族性高コレステロール血症
FMD	flow-mediated dilation	
FRAX®	fracture risk assessment tool	骨折リスク評価ツール
_		

FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量率
GH	growth hormone	成長ホルモン
GnRH	gonadotropin releasing	ゴナドトロピン放出ホルモン
	hormone	
GnRHa	gonadotoropin releasing	ゴナドトロピン放出ホルモンアゴ
	hormone agonist	ニスト(作動薬)
HDL-C	high density lipoprotein	HDL コレステロール
	cholesterol	
HERS	Heart and Estrogen/progestin	
	Replacement Study	
HOPE trial	Women's Health,	
	Osteoporosis, Progestin,	
	Estrogen trial	
HR()	Hazard Ratio (括弧内の数字は	
	95%CI を示す)	
HRT	hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
IMT	intima-media thickness	内膜中膜肥厚
JNHS	Japan Nurses' Health Study	
KI	Kupperman index	クッパーマン指数
LDL-C	low density lipoprotein	LDL コレステロール
	cholesterol	
LEP	low dose estrogen progestin	低用量エストロゲン・プロゲスチン
LEP	low dose estrogen progestin	低用量エストロゲン・プロゲスチン 配合薬
LEP LH	low dose estrogen progestin luteinizing hormone	
		配合薬
LH	luteinizing hormone	配合薬 黄体化ホルモン
LH	luteinizing hormone  LNG-IUS levonorgestrel	配合薬 黄体化ホルモン レボノルゲストレル放出子宮内シ
LH	luteinizing hormone  LNG-IUS levonorgestrel intrauterine contraceptive	配合薬 黄体化ホルモン レボノルゲストレル放出子宮内シ
LH LNG-IUS	luteinizing hormone  LNG-IUS levonorgestrel intrauterine contraceptive system	配合薬 黄体化ホルモン レボノルゲストレル放出子宮内シ ステム
LH LNG-IUS MHT	luteinizing hormone  LNG-IUS levonorgestrel intrauterine contraceptive system menopausal hormone therapy	配合薬 黄体化ホルモン レボノルゲストレル放出子宮内シ ステム 閉経後ホルモン療法

MWS	Million Women Study	
NaSSA	noradrenergic and specific	ノルアドレナリン作動性・特異的セ
	serotonergic antidepressants	ロトニン作動性抗うつ薬
NET	norethisterone	ノルエチステロン
NETA	norethisterone acetate	酢酸ノルエチステロン
NHS	Nurses' Health Study	
OC	oral contraceptive	経口避妊薬
OR()	Odds Ratio (括弧内の数字は	
	95%CI を示す)	
PAD	peripheral arterial disease	末梢動脈疾患
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
PEPI trial	Postmenopausal	
	Estrogen/Progestin	
	Interventions trial	
PgR	progesterone receptor	黄体ホルモン受容体
PMDD	premenstrual dysphoric	月経前不快気分障害
	disorder	
PMS	premenstrual syndrome	月経前症候群
POF	premature ovarian failure	早発卵巣不全
POI	primary/premature ovarian	早発卵巣不全
	insufficiency	
POP	pelvic organ prolapse	骨盤臓器脱
PRL	prolactin	プロラクチン
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較対照試験
RR ()	Relative Risk (括弧内の数字は	
	95%CI を示す)	
SERM	selective estrogen receptor	選択的エストロゲン受容体モデュ
	modulator	レーター
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SNRI	serotonin noradrenaline	セロトニン・ノルアドレナリン再取

	reuptake inhibitors	り込み阻害薬
SSRI	selective serotonin reuptake	選択的セロトニン再取り込み阻害
	inhibitors	剤
TC	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	トリグリセライド (中性脂肪)
TSEC	tissue selective estrogen	
	complex	
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
VMS	vasomotor symptoms	血管運動症状
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHI	Women's Health Initiative	
YAM	Young Adult Mean	若年成人平均値

#### 総論

1. HRT に期待される作用・効果

#### 1) 更年期障害

- 1. 経口もしくは経皮エストロゲンはホットフラッシュを緩和する.
- 2. CEE はホットフラッシュ以外に,寝汗,性機能障害,不眠,膣乾燥感, 記憶力低下,頻尿,精神的症状を緩和する.
- 3. CEE+MPA は健康関連 QOL を改善する.
- 4. E<sub>2</sub> はホットフラッシュ以外に睡眠障害, 関節痛, 四肢痛改善効果も示す.

#### ▶ 解説

1. 経口 HRT を 3 カ月から 3 年の期間投与した 24 の二重盲検対照試験(参加者総数 3329 例)のメタ解析の結果では、ホットフラッシュはプラセボ群に比べ1週間の発現回数で 75%減少、症状の強さは 1/10 程度となり、ともに有意な改善であった。乳房痛、浮腫などの有害事象は HRT 群で有意に増えたが、そのために HRT 群において薬剤を中止した症例数の増加はプラセボ群に比して有意ではなかった。他方、プラセボ群で効果がないため中止した症例数の増加は HRT 群に比べて有意であった 10. ホットフラッシュを有する症例への CEE または経皮  $E_2$  投与の効果を 3 カ月以上観察した 14 報告のメタ解析では、CEE  $0.3\sim1.25$ mg/日、経口  $E_2$   $0.5\sim2.0$  mg/日、経皮  $E_2$   $0.02\sim0.1$ mg/日(放出量)の投与群において薬剤の種類、投与方法、投与量によらずホットフラッシュの回数は、プラセボ群に比べ有意に減少したが、薬剤間の効果に有意差は認めなかった 20. 経皮  $E_2$  投与のホットフラッシュへの効果は、通常量の約 30%の低用量 (0.014 mg/日(放出量)) でも期待できる

ことが報告  $^{3}$ されている. 経皮  $E_{2}$ の投与法の比較では,閉経後女性 120 例を  $E_{2}$ の ゲル剤,貼付剤に無作為割付し,dydrogesterone とともに 12 カ月間周期的投与した研究では, 両群ともに投与 1 週間で投与前に比べて有意にホットフラッシュが改善した  $^{4}$  .  $E_{3}$ の効果については,更年期症状を有する自然閉経後もしくは外科的閉経後の 53 例に  $E_{3}$  (2mg/日)を経口投与し,症状の推移を KI で観察した研究がある.投与前に比べ投与後 1 カ月より KI の有意な改善を認めている  $^{5}$  .

- 2. CEE のホットフラッシュ以外の症状への効果は、中等度以上の更年期症状を有する 125 例 (中等度 61 例、高度 64 例) を無作為割付し、CEE 1.25 mg/日投与の更年期症状改善効果を観察したクロスオーバー研究の報告がある。高度な更年期症状を有する群ではホットフラッシュ以外にも不眠、腟乾燥感、記憶力低下、頻尿、精神的症状(イライラ感、不安、年齢や自分に対する煩わしさ、気分の不快感など)に対し有意な改善効果を認めた。中等度障害例でも同様の改善効果を認めたが、前述の精神的症状の改善傾向についてはプラセボ群との間に有意差は認めなかった 60.
- 3. 50~69歳の子宮を有する閉経後女性 3721 例を対象に無作為二重盲検対照試験を行った研究では、経口 CEE 0.625 mg/日と MPA 2.5 もしくは 5.0 mg/日投与を 1年間行い、 更年期の諸症状に関連した 9 の因子の QOL を women's health questionnaire で、同時に 28 に分けた各症状の推移も評価し、さらに一般的な QOLを European quality of life instrument (EuroQol)でそれぞれ評価している. 1年間観察可能であった 2130 例の解析結果からは、HRT 群で血管運動神経、性機能、睡眠の 3 つに関連した QOL は有意に改善していた. 具体的な症状の推移についての比較では、HRT 群でホットフラッシュ、寝汗、関節・筋肉痛、不眠、腟乾燥感

でプラセボ群に比べ有意な改善を認めた反面、乳房痛、帯下増量は有意に増加した。 観察期間内ではうつ状態を含む他の症状や、一般的な QOL について有意差は認めなかった 7.

4.  $E_2$ のホットフラッシュ以外の効果については、中等度の血管運動神経症状を訴える有子宮閉経後女性 441 例を無作為割付して行った報告がある.  $E_2$ +NETA を貼付剤(週2回投与、1日投与換算量  $E_2$  0.025mg+NETA 0.125mg、同  $E_2$  0.05mg+NETA 0.25mg),経口(連日投与、1日投与量  $E_2$ 2mg+NETA 1mg)の3群に分け、連続投与で1年間の効果を比較している. ホットフラッシュ以外にも睡眠障害、関節・四肢痛は投与36週時点で3群とも投与前に比べて良好な改善効果を認めた. 群間では、効果発現に有意差を認めていない8.

#### 文献

- 1) Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al.: Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 4:CD002978. PMID: 15495039 (review)
- 2) Nelson HD.: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. JAMA. 2004; 291:1610-1620 PMID: 15495039 (レベル I)
- 3) Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, et al.: Lowest effective transdermal 176-estradiol done for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2007; 110: 771-779 PMID: 17906008 (レベルII)
- 4) Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlström T, et al.: Effects of transdermal

oestrogen therapy in postmenopausal women; A comparative study of an oestradiol gel and oestradiol delivering patch. Br J Obstet Gynecol. 1997; 104: 26-31 PMID: 9389780 (レベルⅡ)

- 5) Takahashi K, Okada M, Ozaki T, et al.: Safety and efficacy of oestriol for symptoms of natural or surgically induced menopause. Hum Reprod. 2000; 15: 1028-1036 PMID: 10783346 (レベルIII)
- 6) Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome.

  Clin. Obstet. Gynecol. 1977; 4: 31-47 PMID: 322905 (レベルIII)
- 7) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al.: Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: Randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337: a1190 PMID: 18719013 (レベルⅡ)
- 8) Mattsson LA, Bohnet HG, Gredmark T, et al.: Continuous, combined hormone replacement: randomized comparison of transdermal and oral preparations. Obstet Gynecol. 1999; 94: 61-65 PMID: 10389719 (><>>> II)

#### 2) 運動器系(骨・軟骨・関節・筋肉・ロコモ)

- 1. HRT は製剤の違いや投与量によらず骨吸収を抑制し、骨密度を増加させる.
- 2. CEE を用いた HRT は椎体骨,非椎体骨ともに骨折を予防する.
- 3. 経口および経皮吸収の E<sub>2</sub> 製剤も CEE と同等の骨折予防効果が報告されている.
- 4. HRT は骨量減少女性や健常女性においても骨折を予防する.
- 5. HRT には関節保護作用,運動機能改善作用および姿勢バランスの改善作用がある.

#### ▶ 解説

- 1. エストロゲンが骨吸収を抑制し、骨密度を増加させることは数多くの臨床試験 で一貫して認められるエビデンスである. CEE 0.625mg/日とアレンドロネート 10mg/日はほぼ同等の効果である  $^{1)}$ . 57 の RCT のメタ解析によれば CEE(0.3~ 1.25mg/日)および  $E_2$  (0.5 $\sim$ 2mg/日)の経口 HRT, $E_2$  (0.025 $\sim$ 0.1mg/日:放出 量) 経皮 HRT より椎体骨、非椎体骨(前腕,大腿骨)の骨密度は低用量から高用 量までいずれも有意な増加を示し、その程度はエストロゲンの種類、投与経路の違 いによらず同等で、いずれも用量依存性を示した<sup>2)</sup>. PEPI trial では CEE(0.625mg/ 日)により8種類の骨代謝マーカーいずれもが1年後に有意に抑制された3. 閉経 後早期(4年以内)の健常女性に対しする  $CEE(0.3\sim0.625mg/日)$  は、尿中 NTXと血清オステオカルシンを有意に低下させ、用量依存性に腰椎および大腿骨の骨密 度を有意に増加させた 4). 日本人の骨粗鬆症女性に対して, $E_2$  0.5mg/日,1.0mg/日の経口投与群およびプラセボ群で 2 年間観察した RCT5)がある. E2 群はプラセ ボ群に対し有意な骨密度増加を示し,この増加率には有意な用量依存性が認められ た. E<sub>2</sub>(0.025, 0.05, 0.075mg/日:放出量)の経皮投与による腰椎骨密度の有意な 増加も RCT において報告されている  $^{6,7}$ . その他, 低用量の経口 CEE および  $^{6,7}$ による HRT 8-10)のみならず、超低用量の  $E_2$  貼付剤(0.014mg/日:放出量)による HRT<sup>11</sup>でも有意な骨密度増加が報告されている.
- 2. WHI 以前に行われた 22 の RCT を引用したメタ解析によれば、非椎体骨折は全体で RR 0.73 (0.56-0.94) と 27%減少し、その効果は前腕、大腿骨近位部で RR 0.60 (0.40-0.91) と顕著であった  $^{12}$ )。 これらの RCT は  $1\sim3$  年の観察期間のものが多いが、より長期の成績として、一般女性を対象とした WHI では大腿骨近位部、椎体、全骨折でそれぞれ CEE 単独試験で HR 0.61、0.62、0.70、CEE+MPA 試験で HR 0.66、0.66、0.76 といずれも有意に骨折が抑制された  $^{13,14}$ )。 他の大規模 RCT

では、WISDOM で RR 0.69 であったが試験早期終了となり観察期間が 1 年と短いため傾向にとどまり  $^{15}$ )、HERS では有意差がなかった  $^{16}$ が、これは冠動脈疾患の二次予防を目的としたもので対象が特殊であった。通常量(standard dosages)のHRT による骨折予防効果は確立されているが、低用量の CEE による骨折予防は現時点では明らかでない。

- 3. 骨粗鬆症治療の endpoint は骨折抑制であるが、 $E_2$  製剤でこれを確認した大規模な RCT はない. しかし本質的にエストロゲンによる治療であることに変わりはなくメタ解析においても CEE、 $E_2$ あるいは経口、経皮の区別はしないことが多い. 大規模なコホート研究では、MWS において  $E_2$ の経口剤と貼付剤は CEE とほぼ同等に骨折を抑制した  $^{17}$ . その他スウェーデン、デンマーク、フランスなどの大規模コホート研究からも同様に  $E_2$  製剤による骨折予防効果が報告されている  $^{18\cdot20}$ . HRT の骨折予防効果について  $^{28}$  の RCT でメタ解析をした研究におけるサブ解析 $^{21}$  では,CEE の RR  $^{0.77}$  ( $^{0.71\cdot0.83}$ ) に比較し、 $E_2$  製剤では RR  $^{0.55}$  ( $^{0.44\cdot0.70}$ ) と有意に大きな減少を示した。  $E_2$  製剤においても低用量による骨折予防は現時点では明らかでない。
- 4. HRT 開始年齢との関係では、前腕、大腿骨近位部での HRT の骨折抑制効果は 60 歳未満 (RR 0.45) が 60 歳以上 (RR 0.88) よりも効果が高く <sup>12)</sup>、WHI-EPT 研究では年齢に関係なく 50 歳代前半から有意な骨折抑制効果が確認されている <sup>22)</sup>. さらに WHI-EPT 研究における対象者の大腿骨頚部骨密度 T スコアは、EPT 群で -0.94±0.98、プラセボ群で-0.91±1.04(ともに平均±SD)と平均で正常骨密度を示し、前者で 96%が後者で 94%が正常骨量または骨量減少者であった。実際に骨折の約 80%は骨粗鬆症と診断される以前の骨量減少、正常骨量レベルにおいて発生している <sup>23)</sup>ことから、HRT の対象者を選ばない骨折予防効果は、他の骨粗鬆症治療薬に比較し極めて有用性が高いと言える。最もエビデンスの豊富なアレンドロネートでも T スコア-2.5SD より高い骨密度では有意に臨床骨折を抑制できない <sup>24)</sup>. 正常ないし骨量減少レベルの骨折を椎体、非椎体ともに抑制するエビデンスを持つのはエストロゲン のみである。

HRT 終了後の骨折抑制効果については、様々な報告があり一定の結論はない. WHI の CEE 単独試験 <sup>25)</sup>では終了後 3.5 年で、CEE+MPA 試験では終了後 2.4 年で骨折抑制効果が消失していた <sup>26)</sup>. 一方、閉経後早期に開始した 2~3 年間の HRTは、中止後も長期間骨密度や骨折率の減少に寄与するという報告 <sup>27)</sup>おいても、中止後急激に骨密度が減少したサブグループでは骨折抑制効果は消失していた。6 年間 HRT を行った後に中止した際の骨代謝と骨密度検討した研究 <sup>28)</sup>では、急激で有意

な骨代謝マーカーの上昇が認められ、骨密度減少率は同年代の HRT 非使用者に比べ2.2~2.8倍であり、閉経後早期女性と同等であった。E3N コホート研究でも HRT の種類、投与経路によらず 5 年以上継続した HRT には終了後 5 年以上にわたり骨折抑制効果が持続すると報告された 200が、あくまでも同年代の非使用者に比べて骨折リスクが低いという意味である。 HRT 継続中に比べ骨折リスクは高まるため、骨折の高リスク群では HRT 中止後に他の治療薬による骨折予防が必要となる.

エストリオール( $E_3$ ) 製剤はわが国で骨粗鬆症の適応が認められている. 国外で行われた  $E_3$  ( $2\sim12$ mg/日) による試験ではいずれも骨密度の増加は認められていないが, 国内で行われた  $E_3$  2mg/日と 0.8g/日の乳酸カルシウム製剤を 50 週間投与し腰椎骨密度を比較した研究では, 投与前に比べ 1.79%の有意の増加が観察されている 29).

海外で骨粗鬆症予防に対し適応を有している CEE 0.45 mg とバゼドキシフェン (BZA) 20mg を組み合わせた TSEC は大規模 RCT である SMART 試験 30)で腰椎, 大腿骨近位部骨密度を有意に増加させたが, 現時点では骨折抑制に関するデータはない.

5. 関節軟骨、筋肉、腱にはエストロゲンレセプターが存在しエストロゲンはその機能を維持する働きがある. しかし閉経後女性に対する HRT の効果については明らかではない. 変形性関節症は閉経後女性に多くなることが知られている. WHIでは CEE 単独試験で変形性関節症による股関節、膝の関節置換術が有意に減少した(HR 0.84)が、CEE+MPA 試験では有意差はなかった  $^{31}$ ). また、関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)も女性に多い疾患であり、エストロゲンとの関連について多くの研究がなされてきたが一定の結論はでていない. WHIでは有意な RAの発症抑制も、RA 患者の症状改善も認められなかった  $^{32}$ ). 一方 WISDOM ではHRT により閉経後女性の関節痛、筋肉痛が減少したと報告されている  $^{33}$ ).

骨折は運動機能低下や転倒が大きな要因となっている。60 歳以上の女性で血中  $E_2$  レベルが低いほど姿勢バランス機能が悪いこと,HRT はそれを有意に改善すること,閉経後早期の女性においても HRT は姿勢バランス機能を有意に改善することが報告されている  $^{34,35)}$ . 筋力や運動能力の維持に HRT が有効であるとする報告もあり,それらよれば効果は閉経後早期のほうが大きいという  $^{36)}$ .

#### ▶ 文献

1) Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al.: Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density.

- Alendronate/Estrogen Study Group. Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 720-6. PMID: 10690882 (レベルロ)
- 2) Wells G, Tugwell P, Shea B, et al.: Meta-analysis 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: 529-539 PMID: 12202468 (

  / I)
- 3) Marcus R, Holloway L, Wells B, et al.: The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. J Bone Miner Res. 1999; 14: 1583-95. PMID: 10469288(VベルII)
- 4) Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al.: Effect of lower doses of conjugated equine esrtogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA. 2002; 287: 2668-2676 PMID: 12020302 (レベルII)
- 5) 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 ( )
- 6) Notelovitz M, John VA, Good WR.: Effectiveness of Alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women. Menopause 2002; 9: 343-353 PMID: 12218723 (レベル II)
- 7) Delmas PD, Pornel B, Felsenberg D, et al.: International Study Group. Three-year follow-up of the use of transdermal 17beta-estradiol matrix patches for the prevention of bone loss in early postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol. 2001; 184: 32-40 PMID: 11174476 (レベル II)
- 8) Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, , et al.: Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. Osteoporos Int. 2005; 16: 372-379 PMID: 15654581 (レベルII)
- 9) Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, et al.: Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. Maturitas. 2008; 59: 2-6 PMID: 18063490 (レベルⅡ)

- 10) 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)
- 11) Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al.: Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol. 2004; 104: 443-51 PMID: 15339752 (レベルロ)
- 12) Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2001; 285: 2891-2897 PMID: 11401611 (レベル I)
- 13) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al.: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712 PMID: 15082697 (レベル II)
- 14) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288: 321-333 PMID: 12117397 (レベルⅡ)
- 15) Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al.: Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ. 2007; 335: 239 PMID: 17626056 ( VII)
- 16) 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)
- 17) Banks E, Beral V, Reeves G, et al.: Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. JAMA. 2004; 291: 2212-20 PMID: 15138243 (レベル II)
- 18) Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al.: Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. BMJ. 1998; 316: 1858-63 PMID: 9632404 (レベル II)

- 19) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture reducing potential of hormone replacement therapy on a population level. Maturitas. 2006; 54: 285-93 PMID: 16413706 (レベルロ)
- 20) Engel P, Fabre A, Fournier A, et al.: Risk of osteoporotic fractures after discontinuation of menopausal hormone therapy: results from the E3N cohort. Am J Epidemiol. 2011; 174: 12-21 PMID: 21555715 (レベルⅡ)
- 21) Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al.: Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 2016; 23: 461-470 PMID: 26529613 (レベル II)
- 22) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.: Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 290: 1729-1738 PMID: 14519707 (レベル II)
- 23) Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al.: Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 2004; 164: 1108-1112 PMID: 15159268 (レベル II)
- 24) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al.: Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA. 1998; 280: 2077-82 PMID: 9875874 (レベル II)
- 25) LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al.: Health outcomes after stopping conjugated equine esotrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy. JAMA 2011; 305: 1305–14 PMID: 21467283 (レベル II)
- 26) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al.: Health risks and benefit 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299: 1036–45 PMID: 18319414 (レベル II)
- 27) Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al.: Two to three years of hormone replacement in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. Bone 2004; 34: 728-735 PMID: 15050905 (レベルII)
- 28) Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, et al.: Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover: the OFELY study. Bone. 2003; 33: 159-166. (レベルIII)
- 29) 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: 259-265 PMID: 8840712 (レベルIII)
- 30) Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, et al.: Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. Fertil Steril. 2009; 92: 1045-52 PMID: 19635616 (レベルII)
- 31) Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, et al.: Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. Arthritis Rheum. 2006; 54: 3194-204 PMID: 17009251 (レベル II)
- 32) 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)
- 33) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al.: Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337: a1190 PMID: 18719013 (レベル II)
- 34) Naessen T, Lindmark B, Larsen HC. Hormone therapy and postural balance in elderly women. Menopause. 2007; 14: 1020-4 PMID: 17595592 (レベルⅡ)
- 35) Naessen T, Lindmark B, Lagerström C, et al.: Early postmenopausal hormone therapy improves postural balance. Menopause. 2007; 14: 14-9 PMID: 17091024 ( $\nu \sim \nu II$ )
- 36) Sipilä S, Finni T, Kovanen V. Estrogen influences on neuromuscular function in postmenopausal women. Calcif Tissue Int. 2015; 96: 222-233 PMID: 25359124 (review)

#### 6) 中枢神経系

#### ①認知機能

- 1. ET は閉経後女性の記憶などの認知機能を改善する.
- 2. EPT (特に MPA 使用時) は認知機能を改善しない.
- 3. HRT はアルツハイマー病発症のリスクを低下させる可能性がある.
- 4. 認知機能の維持または認知症の予防を主な目的とした HRT は薦められない.

#### ▶ 解説

- 1 基礎実験からエストロゲン (E) がコリン  $^{10}$ , セロトニン  $^{20}$ , アドレナリン  $^{30}$  各作動性ニューロンおよび, 記憶に重要な役割を果たす海馬への作用があり  $^{40}$ , アルツハイマー病 (AD) 患者において神経原線維変化と神経細胞死を生じるタウ蛋白の活性化を抑制し $^{50}$ , エストロゲン欠乏はアミロイド $^{50}$  蛋白の形成を促進する $^{60}$ . また HRT は記憶, 認知機能および脳血流を改善し  $^{70}$ , アミロイド  $^{50}$  蛋白の沈着を促進するアポリポ蛋白  $^{50}$  を抑制するため, 中枢系に対しては保護的に作用すると考えられている.
- 2 認知機能と HRT に関する疫学調査では、更年期(平均 48 歳)で HRT を受けた群では、認知症の発症が 26%減少したが、老年期(平均 76 歳)での HRT では認知症が 48%増加した 8). 一方、更年期と老年期ともに HRT を受けた群での発症リスクは非 HRT 群と同様であった。

2003 年 の EPT $^9$ と、2004 年の ET $^{10}$ )で報告された WHI Memory Study (WHIMS) において、対象年齢は $65\sim79$ 歳と高齢であったが、HRT による認知症のRR はそれぞれ2.05 (EPT) と1.49 (ET) であり、両者を合わせるとRR 1.76

となり認知症のリスクは増加していた.

3 アルツハイマー病 (AD) は女性に多く発症 <sup>11)</sup>, 本邦における女性の有病率は 2.7~7.4%と <sup>12,13)</sup>, 男性の約 2 倍であった.

将来の AD 発症を予測する言語性エピソード記憶検査を用いた 17 研究のシステマィックレビューでは, 65 歳未満の閉経後女性で ET (CEE) の効果が認められたが, EPT (CEE+MPA) 持続的併用投与では 年齢にかわらず認知機能は悪化した<sup>14)</sup>. また観察研究のメタ解析では, HRT による AD 発症のリスクは 34~44%減少したが <sup>15)</sup>, その後の観察研究では変化が認められていない <sup>16)</sup>.

一方, 2013 年の Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) 試験においては、未治療の周閉経期女性の血中ホルモン濃度と認知機能の相関を調べているが、E<sub>2</sub>と言語記憶との間に明らかな相関は認められず、一方、sex hormone binding globulin (SHBG) が言語記憶と正相関した <sup>17)</sup>.

AD と HRT の治療期間に関しては、数ヶ月間の短期投与は有効であるが、長期投与ではその効果が認められていないと報告されている  $^{16, 18)}$ . この理由としてダウンレギュレーションにより中枢の ER が減少することがあげられている  $^{19)}$ . しかし過去に使用していた場合、使用期間  $^{3}$  年以上で AD 発症は HR  $^{3}$  0.59 と有意に減少したという報告もある  $^{20)}$ .

また、AD と治療開始年齢については、HRT 開始年齢と AD 発症のリスクを年代別で比較すると閉経直後の  $50\sim63$  歳でのみ AD のリスクが 65%低下していた  $^{21}$ .

以上のことから, 現時点では認知機能の維持または認知症の予防を主な目的とした **HRT** は勧められない <sup>22)</sup>.

#### ▶ 文献

- 1) Ping SE, Trieu J, Wlodek ME, Barrett GL: Effects of estrogen on basal forebrain cholinergic neurons and spatial learning. J Neurosci Res. 2008; 86: 1588–1598 PMID: 18431813 (レベルV)
- 2) Kendall DA, Stancel GM, Enna SJ: Imipramine: effect of ovarian steroids on modifications in serotonin receptor binding. Science. 1981; 211: 1183-1185 PMID: 6258229 (レベルV)
- 3) Ungar S, Makman MH, Morris SA, et al.: Estrogen uncouples beta-adrenergic receptor from the stimulatory guanine nucleotide-binding protein in female rat hypothalamus. Endocrinology. 1993; 133: 2818–2826 PMID: 8243309 (レベルV)
- 4) 大藏健義. エストロゲンと脳機能. 産婦の世界. 2007; 59:805-812 (レベルIV)
- 5) Alvarez-De-La-Rosa M, Silva I, Nilsen J, et al.: Estradiol prevents neural tau hyperphosphorylation characteristic of Alzheimer's disease. Ann NY Acad Sci. 2005; 1052: 210-224 PMID: 16024764 (レベルIII)
- 6) Yue X, Lu M, Lancaster T, et al.: Brain estrogen deficiency accelerates Aß plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. Proc Natl Acad Sci USA. 2005; 102: 19198-19203 PMID: 16365303 (レベルIII)
- 7) Ohkura T, Teshima Y, Isse K, et al.: Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flows in postmenopausal women. Menopause. 1995; 2: 13-18 (レベルIII)
- 8) Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, et al.: Yaffe K. Timing of hormone

therapy and dementia: the critical window theory revisited. Ann Neurol. 2011; 69: 163-169 PMID: 21280086 (レベルIII)

- 9) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289: 2651-2662 PMID: 12771112 (レベルII)
- 10) Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004; 291: 2947-2958 PMID: 15213207 (レベルII)
- 11) Cummings JL, Vinters HV, Cole GM: Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. Neurology. 1998; 51: S2-S17 PMID: 9674758 (レベルV)
- 12) Yamada T, Hattori H, Miura A, et al.: Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. Psychiatry Clin Neurosci. 2001; 55: 21-25 (レベルIII) PMID: 11235852
- 13) Nakamura S, Shigeta M, Iwamoto, et al.: Prevalence and predominance of Alzheimer type dementia in rural Japan. Psychogeriatrics. 2003; 3: 97-103 ( ▷ ベルⅢ)
- 14) Maki PM, Sundermann E: Hormone therapy and cognitive function. Hum Reprod Update. 2009; 15: 667-681 PMID: 19468050 (レベル I)
- 15) LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, et al.: Hormone replacement therapy

- and cognition: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2001; 285: 1489-1499 PMID: 11255426 ( $\nu \sim \nu \parallel$ )
- 16) Seshadri S, Zornberg GL, Derby LE, et al.: Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer disease. Arch Neurol. 2001; 58: 435-440 PMID: 11255447 (レベルIII)
- 17) Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al.: Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013; 110: 20290-20295 PMID: 24277815 (レベルIII)
- 18) Hogervorst E, Bandelow S: Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analyses of treatment trials. Maturitas. 2010; 66:56-71 PMID: 20202765 (レベル I)
- 19) Brown TJ, Scherz B, Hochberk RB, et al.: Regulation of estrogen receptor concentrations in the rat brain: effects of sustained androgen and estrogen exposure. Neuroendocrinology. 1996; 63: 53-60 PMID: 8839355 (レベルII)
- 20) Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al.: Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women. JAMA. 2002; 288: 2123-2129 PMID: 12413371 (レベル III)
- 21) Henderson VW, Benke KS, Green RC, et al.: MIRAGE Study Group.

  Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction
  with age. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005; 76: 103-105 PMID: 15608005

(レベルⅢ)

22) North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010; 17: 242-255 PMID: 20154637 (レベルV)

#### 7) 皮膚

- 1. 皮膚のコラーゲン量が増加し、皮膚の厚みが増す可能性がある.
- 2. 皮膚の表層組織のきめ細やかさや皮膚結合組織の粘弾性の改善効果がある.
- 3. 皮膚組織に対する改善効果のみを目的として、HRT を推奨するだけのデータは 不十分である.

#### ▶ 解説

1. 皮膚は、エストロゲンの非生殖器系最大の標的臓器であり、分子生物学的にもエストロゲンの効果はエストロゲン受容体を介した作用であることが証明されている 1-4). エストロゲンの皮膚に対する実際的な効果としては、皮膚の厚みやコラーゲン量の保持、保水効果、創傷治癒過程への関与などが挙げられる 1-4).

閉経に伴うエストロゲンの低下により、更年期女性には皮膚のしわ、乾燥感、蟻 走感、腟粘膜の萎縮症状などの種々の症状が現れる 2-4). 更年期女性に対する HRT の皮膚組織に対する効果については、1980 年代に同一グループからの複数の報告 5-8)がある. これらの報告を要約すると、HRT により、未治療群と比較してコラーゲン量のみならず皮膚の厚みも有意に増加していた. 1990 年代に入ると、主に経皮吸収型エストロゲン製剤や外用クリームエストロゲン製剤を用いた HRT の皮膚に対する効果の報告が、他の複数の施設からもなされるようになった 1). RCT を含む多くの報告で、HRT を施行することにより皮膚のコラーゲン量は増加し、また皮膚の厚みが増すとしている 8-14) が、反対にコラーゲン量に差異はなかったとする報告 15,16)も認められる.

2. 近年では、皮膚のコラーゲン量や厚みのみならず、皮膚の表層組織のきめ細や

かさ 17)や皮膚結合組織の粘弾性 18)への改善効果なども報告されている.

3. 更年期外来受診者を対象としたエストロゲンと皮膚症状に関する調査報告 19)では、HRT の皮膚組織に対する改善効果を実感している者は、HRT 施行者の約3割に過ぎなかったとしている.

以上のことから、エストロゲン低下がもたらす皮膚組織への様々な変化に対して、HRT を行うことにより改善が見込まれることは確かではあるが、それらの効果のみを期待して HRT を積極的に推奨するだけのデータは不十分である.

#### ▶ 文献

- 1) Brincat M.: Hormone replacement therapy and the skin. Maturitas. 2000; 35: 107-117 PMID: 10924836 (レベルV)
- 2) Thornton MJ.: The biological actions of estrogens on skin. Exp Dermatol. 2002; 11: 487-502 PMID: 12473056 (レベルV)
- 3) Hall GK, Philips TJ.: Skin and hormone therapy. Clin Obstet Gynecol. 2004; 47: 437-449 PMID: 15166870 (レベルV)
- 4) Hall GK, Philips TJ.: Estrogen and skin: the effects of oestrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. J Am Acad Dermatol. 2005; 53: 555-568 PMID: 16198774 (レベルV)
- 5) Brincat M, Moniz CF, Studd JW, et al.: Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. Br Med J. 1983; 287: 1337-1338 PMID: 6416400 (レベルIII)
- 6) Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, et al.: Long-term effects of the menopause

and sex hormones on skin thickness. Br J Obstet Gynaecol. 1985; 92: 256-259 PMID: 3978054 (レベルⅢ)

- 7) Brincat M, Moniz CF, Kabalan S, et al.: Decline in skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement. Br J Obstet Gynecol. 1987; 94: 126-129 PMID: 3828252 (レベルIII)
- 8) Brincat M, Versi E, O'Dowd T, et al.: Skin collagen changes in post-menopausal women receiving oestradiol gel. Maturitas. 1987; 9: 1-5 PMID: 3600420 (レベルIII)
- 9) Sauerbronn AV, Fonseca AM, Bagnoli VR, et al.: The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. Int J Gynecol Obstet. 2000; 68: 35-41 PMID: 10687834 (レベルⅡ)
- 10) Maheux R, Naud F, Rioux M, et al.: A randomized, double-blind, placebo controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170: 642-649 PMID: 8116726 (レベル II)
- 11) Castelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J.: Skin collagen changes related to age and hormone replacement. Maturitas. 1992; 15: 113-119 PMID: 1345134 (レベルIII)
- 12) Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, et al.: A prospective, randomized, double-blind, placebo- controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. Climacteric. 2007; 10: 320-334 PMID: 17653959 (レベルII)
- 13) Callens A, Vaillant L, Lecomte P, et al.: Does hormonal skin ageing exist?; A

study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques.

Dermatology. 1996; 193: 289-294 PMID: 8993951 (レベルIII)

- 14) Varila E, Rantala I, Oikarinen A, et al.: The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol. 1995; 102: 985-989 PMID: 8652490 (レベルIII)
- 15) Phillips TJ, Symons J, Menon S.: HT Study Group. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women. Am Acad Dermatol. 2008; 59: 397-404 PMID: 18625536 (レベルII)
- 16)Haapasaari KM, Raudaskoski T, Kallioinen M, et al.: Systemic therapy with estrogen or estrogen with progestin has no effect on skin collagen in postmenopausal women. Maturitas. 1997; 27: 153-162 PMID: 9255750 (レベル III)
- 17) Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H.: Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. J Dermatolog Treat. 2013; 24: 312-317 PMID: 22103800 (レベルⅢ)
- 18) Pierard GE, Hermanns-Le P, Paquet P, et al.: Skin viscoelasticity during hormone replacement therapy for climacteric ageing. Int J Cosmet Sci. 2014; 36: 88-92 PMID: 24152248 (レベルIII)

19) Leitch C, Doherty V, Gebbie A.: Women's perceptions of the effects of menopause and hormone replacement therapy on skin. Menopause Int. 2011; 17: 11-13 PMID: 21427418 (レベルIII)

#### 9) 生殖器系

性器萎縮とそれに関連した性交痛に対し効果がある.

#### ▶ 解説

北米閉経学会によると閉経後女性の 10-40%は性器萎縮による不快感を感じ, その約 40%は性交痛を訴えている 1).

いわゆる閉経後性器尿路症候群(Genitorinary syndrome of menopause, GSM)に含まれる性器萎縮症状を有する閉経後女性に対するエストロゲン製剤の全身または局所投与の効果を、患者の訴え、医師の評価、腟内 pH、腟壁細胞の変化の1つ以上の因子で検討した77の報告のメタ解析では、全身投与、 腟内投与とも治療開始から1-3カ月の間に最大の効果が認められ、 低用量 E2の腟内投与が最も効果的であったと報告されている2)。 閉経後早期の45-58歳の女性1,006例を対象として無作為に HRT とそれ以外の治療に分けて5年間観察し、比較した報告でも、HRT 群においてホットフラッシュ、睡眠障害、 腟乾燥感、 性交痛に有意な改善が認められている3.

腟壁細胞への効果については、HOPE trial のサブ解析から、全身投与の低用量 CEE(0.45 mg/日,もしくは 0.3 mg/日)でも、 通常投与と同様に腟スメアの Maturation Index が改善することが報告されている 4. HRT と腟内細菌叢の関係 については、 閉経後女性 48名を経口 CEE 投与群(0.625 mg/日)とプラセボの RCT で 3ヶ月間介入し、 腟症状、 腟細胞変化、 腟内 pH、 腟細菌叢を調べた報告があり、 CEE 群で症状の改善、 腟表層細胞増加、 腟 pH 低下を認めていたとともに 乳酸菌の増加が認められている 5.

本邦で腟萎縮症状に使われることの多い  $E_3$  についても他のエストロゲン製剤と同様の効果が認められている  $^2$ が, 有子宮女性への長期の単独経口投与では子宮内膜癌のリスク増加に注意が必要であることも報告されている  $^6$ . (CQ16 参照)

エストロゲン製剤の腟内投与は血中エストロゲンレベルへの影響が少なく 70, 即効性が期待できる 80ことから, 腟萎縮症状に対しては局所投与が基本であると考えられる.

ただし、性器萎縮のエストロゲン製剤治療による子宮内膜への影響については 12 ヶ月を越えて検討しているものはない。長期の使用や乳癌の既往を有する女性 での治療においては腟内投与でも個別的な判断が必要である 9).

#### ▶ 文献

- 1) The North American Menopause Society: The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2007; 14: 355-369 PMID: 17438512 (position statement).
- 2)Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al.: Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. Obstet Gynecol. 1998; 92: 722-727 PMID: 9764689 (レベル I).
- 3) Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, et al.: Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure a randomised controlled study. Maturitas. 2003; 46:123-132 PMID: 14559383 (

*ベル* Ⅱ).

- 4) 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; 75:1065-1078 PMID: 11384629 (VII).
- 5) Galhardo CL, Soares JM Jr, Simões RS, et al.: Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. Clin Exp Obstet Gynecol. 2006;33:85-89 PMID: 16903243 (

  NI).
- 6) Weiderpass E1, Baron JA, Adami HO, et al.: Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. Lancet. 1999; 353:1824-1828. PMID: 10359406 (レベルIII).
- 7) Simunić V, Banović I, Ciglar S, et al.: Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. Int J Gynaecol Obstet. 2003; 82:187-197 PMID: 12873780 (レベル II).
- 8)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).
- 9) The North American Menopause Society: Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2013;20:888-902 PMID: 23985562 (position

statement).

## 11) 歯科口腔系

- 1. 顎骨骨密度を増加させる.
- 2. 口腔乾燥症を改善する可能性がある.
- 3. 歯牙喪失を予防し、歯周疾患や他の口腔内症状を予防もしくは改善する可能性があ

る.

## ▶ 解説

- 1. 下顎骨の骨量と腰椎の骨量には相関がある. また, HRT によって下顎骨の骨量が増加し, かつ, その増加量は用量依存性であった 1). アメリカにおける 3 年間のRCT で, HRT 施行者の下顎骨骨密度は未施行者より有意に増加した 2). さらに, 1 年間の縦断研究において, HRT 施行者は上顎および下顎骨の骨密度が高くなっていたが, HRT 未施行者では減少していたという報告がある 3).
- 2. 刺激唾液分泌量が正常な者は、HRT 施行群では 72.3%、HRT 未施行群では 38.5%であり、HRT 施行群の方が有意に多かったという報告がある 4). また、HRT 開始 5 カ月後に刺激唾液分泌量が有意に増加したが、唾液中 Ca 濃度は有意に減少、Na 濃度は有意に増加, K 濃度は変わらなかったという報告がある 5). さらに、口腔乾燥感は消失したという報告 6)や、アレンドロン酸および Ca 投与を併用した HRT により、安静時唾液分泌量は有意に増加し、口腔乾燥感は軽減したが、唾液中 Na、K、Cl、Ca 濃度は変化しなかったという報告がある 7).
- 一方,2年間の縦断研究において,安静時唾液および刺激唾液分泌量は HRT 施行の有無によって,変化しなかったという報告もある 8). さらに,口腔乾燥感の罹患率は,HRT 施行者の15.1%,未施行者の18.0%で,有意差は認められなかったという報告と 9),HRT 施行者の48.8%,未施行者の68.3%で,未施行者の方が有

意に高かったという報告があり100,見解の一致を得ていない.

3. アメリカの地域住民 3921 名における横断研究によると、HRT により無歯顎のRR は 0.64 (0.51-0.79)、義歯装着のRR は 0.81 (0.71-0.93) で未施行者と比較して有意に低い. また、HRT の期間が長いほど歯牙喪失数、無歯顎率、義歯装着者数が有意に少なくなっており、HRT は歯牙喪失と義歯必要性を防止する <sup>11)</sup>. NHSによると、HRT 施行者が歯牙を喪失する RR は 0.76 (0.72-0.80)、過去に HRT を受けた者のRR は 0.91 (0.85-0.96) であったが、HRT の年数や投与量との関連は認めなかった <sup>12)</sup>. 一方、3 年間の RCT では、HRT 施行者の残存歯数 24.24±3.69本、HRT 未施行者 24.47±3.47本で有意差が認められなかったという報告もあり<sup>2)</sup>、コンセンサスが得られていない.

閉経前の女性と比較した歯周炎の OR は、 HRT 施行の更年期女性では 1.19 (0.55・2.54)、HRT 未施行の更年期女性では 2.12 (1.11・4.03) で、HRT は歯周炎の予防に効果があるという報告がある <sup>13)</sup> 地域歯周疾患指数 (Community Periodontal Index; CPI) は、HRT 施行者より HRT 未施行者の方が有意に高いという報告 <sup>10)</sup>や、有意差が認められないという報告 <sup>8)</sup>があり、見解が一致していない、アメリカにおける大規模調査によると、HRT 未施行者より施行者の方がアタッチメントロス(歯肉が退縮し、歯根への付着が喪失すること)が有意に少なかった。また、施行年数が長くなるにつれてアタッチメントロスが有意に抑制された <sup>14)</sup> . 重度のアタッチメントロスは、閉経前の女性(6.3%)と比較すると、HRT 施行者では 11.9%で有意差はなかったが、HRT 未施者では 18.6%と有意に多かった。また、歯槽骨吸収が重度な者は、HRT 未施行者 34%、HRT 施行者 20.3%で、HRT は歯周疾患の重症度と関連する <sup>15)</sup> . また、血清ビタミン D(1, 25-dihydroxyvitamin D3)

値が 20 ng/ml 以上の者については、HRT 施行者の方が、HRT 未施行者よりアタッチメントロスが少なかったという報告がある <sup>16)</sup>.

一方, HRT 施行者は, HRT 未施行者より歯肉出血およびプラークが有意に少ないが, 歯石, ポケット深さ, アタッチメントレベル, 歯槽骨の高さに有意差はなかったという報告もあり 17, コンセンサスが得られていない.

オーストラリアにおける縦断研究によると、HRT 使用によって口腔の不快感が有意に減少していた 18). 3 カ月の HRT によって、口腔の不快感があった更年期女性 27 名のうち 15 名は症状が軽快し、口腔粘膜細胞の成熟度の改善と、エストロゲンおよびプロゲステロンレセプターの発現が認められたとする報告がある 19). また、口腔乾燥感、灼熱感、味覚障害を訴える更年期女性 32 名に対して HRT を行うと、口腔粘膜細胞の成熟度が有意に改善したとする報告がある 20). 一方、口腔の灼熱感あるいは痛み、ドライマウスの罹患率は HRT によって減少しないというフィンランドの横断研究もある 21).

インプラントの失敗率は、HRT 施行者で RR 2.55 (1.72-3.77)、HRT 未施行者で RR 1.14(0.79-1.63) と、HRT 施行者の方が有意に高いとする報告がある <sup>22)</sup>. また、HRT 施行者のインプラント失敗率は 11.3%、未施行者では 7.4%で有意差はなかったとする報告がある。しかしながら、喫煙の有無で分析すると、非喫煙者における HRT 施行者は 4.1%、未施行者は 8.0%と有意差が見られた。一方、喫煙者では HRT 施行者 27.3%、未施行者 5.8%であり、喫煙と HRT が関連している可能性がある <sup>23)</sup>. しかし、上顎のインプラント失敗率は HRT 施行者で 8.1%、HRT 未施行者で 13.6%であったが、有意差は認められなかったという報告もあり <sup>24)</sup>、見解の一致を得ていない。

HRT 施行者は、未施行者より顎関節痛を訴えるものが多い。また、顎関節痛はエストロゲンの用量依存性に増加するが、プロゲスチンの投与量との関連はなかったという報告がある <sup>25)</sup>。トルコにおける横断研究では、HRT の施行と、顎関節および筋痛に有意差は認められなかったと報告されている <sup>26)</sup>。

## ▶ 文献

- 1) Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, et al.: Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. Eur J Oral Sci. 1996; 104: 10-16 PMID: 8653490 (><>>>\nu\_{\infty}\nu\_{
- 2) Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, et al.: Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med. 2002; 162: 1409-1415 PMID: 12076241 ( ><>>> II )
- 3) Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, et al.: The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. J Periodontol. 1997; 68: 24-31 PMID: 9029448 (レベル III)
- 4) Lago ML, de Oliveira AE, Lopes FF, et al.: The influence of hormone replacement therapy on the salivary flow of post-menopausal women. Gynecol Endocrinol. 2015; 31: 109-112 PMID: 25222842 (レベルIII)
- 5) Sewon L, Laine M, Karjalainen S, et al.: The effect of hormone replacement

therapy on salivary calcium concentrations in menopausal women. Arch Oral Biol. 2000; 45: 201-206 PMID: 10761873 (レベルIII)

- 6) Leimola-Virtanen R, Helenius H, Laine M: Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post- and perimenopausal women.

  Maturitas. 1997; 27: 145-151 PMID: 9255749 (レベルIII)
- 7) Yalcin F, Gurgan S, Gurgan T: The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT), alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva. J Contemp Dent Pract. 2005; 6: 10-17 PMID: 15915200 (レベルIII)
- 8) Tarkkila L, Furuholm J, Tiitinen A, et al.: Oral health in perimenopausal and early postmenopausal women from baseline to 2 years of follow-up with reference to hormone replacement therapy. Clin Oral Investig. 2008; 12: 271-277 PMID: 18299902 (レベルIII)
- 9) Jansson C, Johansson S, Lindh-Astrand L, et al.: The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linkoping, Sweden. Maturitas. 2003; 45: 129-135 PMID: 12787971 (レベルIII)
- 10) Yalcin F, Gurgan S, Gul G: Oral health in postmenopausal Turkish women.
  Oral Health Prev Dent. 2006; 4: 227-233 PMID: 17153644 (レベルIII)
- 11) Paganini-Hill A: The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World cohort. Arch Intern Med. 1995; 155: 2325-2329 PMID: 7487257 (レベルIII)
- 12) Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ: Post-menopausal hormone use and

tooth loss: a prospective study. J Am Dent Assoc. 1996; 127: 370-377 PMID: 8819784 (レベルIII)

- 13) Haas AN, Rosing CK, Oppermann RV, et al.: Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. J Periodontol. 2009; 80: 1380-1387 PMID:19722786 (レベル)
- 14) Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, et al.: Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy:cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. J Clin Periodontol. 2000; 27: 778-786 PMID: 11034127 (レベルIII)
- 15) Grossi SG: Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. Compend Contin Educ Dent Suppl. 1998; S30-36 PMID: 12089759 (レベルⅢ)
  16) Jonsson D, Aggarwal P, Nilsson BO, et al.: Beneficial effects of hormone replacement therapy on periodontitis are vitamin D associated. J Periodontol. 2013; 84: 1048-1057 PMID: 23030238 (レベルⅢ)
- 17) Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, et al.: Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. J Periodontol. 1993; 64: 957-962 PMID: 8277404 (レベルIII)
- 18) Wardrop RW, Hailes J, Burger H, et al.: Oral discomfort at menopause. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1989; 67: 535-540 PMID: 2497421 (レベルIII)
- 19) Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, et al.: Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. Oral Surg Oral Med

Oral Pathol. 1992; 73: 570-574 PMID: 1325633 (レベルIII)

- 21) Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, et al.: Oral symptoms at menopause-the role of hormone replacement therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001; 92: 276-280 PMID: 11552144 (レベルIII)
- 22) Moy PK, Medina D, Shetty V, et al.: Dental implant failure rates and associated risk factors. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005; 20: 569-577 PMID: 16161741 (レベルIII)
- 23) Minsk L, Polson AM: Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. Compend Contin Educ Dent. 1998; 19: 859-862 PMID: 9852799 (レベルIII)
- 24) August M, Chung K, Chang Y, et al.: Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. J Oral Maxillofac Surg. 2001; 59: 1285-1289 PMID: 11688027 (レベルIII)
- 25) LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, et al.: Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. Pain. 1997; 69: 153-160 PMID: 9060026 (レベルIII)
- 26) Nekora-Azak A, Evlioglu G, Ceyhan A, et al.: Estrogen replacement therapy among postmenopausal women and its effects on signs and symptoms of temporomandibular disorders. Cranio. 2008; 26: 211-215 PMID: 18686498 (

ベルⅢ)

## 2. HRT に予想される有害事象

## 1) 不正性器出血

有子宮者に行なわれる HRT は、不正性器出血を生じさせる可能性がある.

## ▶ 解説

不正性器出血は、有子宮者に HRT を行った際に予想される有害事象の中では比較的高頻度に認められ、使用した薬剤の種類や投与量・投与方法に関係なく発生する可能性がある. そして不正性器出血は、HRT を中途中断に至らしめる主たる要因となり得る 1,2).

EPT の周期的併用投与法を選択した場合は、消退性出血はほぼ必発である 3. EPT の持続的併用投与法では、理論上は規則的ないし周期的な性器出血は認めないが、日常臨床では投与開始から 3 カ月以内には点状出血や破綻出血が比較的高頻度に認められるという報告がある 4.5. しかしながらそれらの性器出血のほとんどは、子宮内膜が萎縮することで6カ月から最長 1 年以内には消失するという 4.6. 性器出血が持続する場合、HRT 開始直後であれば、まずはその出血の程度や持続期間を出来る限り正確に問診し、出血の程度が次第に減少するか否か慎重に経過観察を行う. 性器出血が減少ないし消失せず持続する場合には、エストロゲンの使用量を下げることで、不正性器出血の頻度が低下する 7) (CQ21 を参照).

#### ▶ 文献

1) Ettinger B, Pressman A, Silver P: Effect of age on reasons of initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. Menopause. 1999; 6: 282-289

PMID: 10614674 (レベルIII)

- 2) 曽田雅之. HRT のコンプライアンス向上のために必要なこと. 更年期医療のコツと落とし穴. 121-122, 中山書店, 東京, 2005 (レベルIV)
- 3) Mattsson LA, Cullberg G, Samsioe G: Evaluation of a continuous combined oestrogen/progestogen regimen for climacteric complaints. Maturitas. 1982. 4: 95-102 PMID: 7121296 (レベルIII)
- 4) 野崎雅裕. ホルモン補充療法における子宮出血とその処置. 産科と婦人科. 1994; 61: 771-777 (レベル IV)
- 5) 寺内公一, 高 英, 己斐秀樹, 他. エストロゲンープロゲストーゲン持続併用投与下の性器出血に関する検討一出血スコアによる評価. 日更年医誌. 1995; 3: 169-173 (レベルⅢ)
- 6) 苛原 稔. HRT の副作用と対策. 臨床医のための女性ホルモン補充療法マニュアル. 137-143, 医学書院, 東京, 1994 (レベル IV)
- 7) 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 (レベル町)

## 2) 乳房痛

- 1. わが国で利用されるエストロゲン製剤による乳房痛の頻度は、添付文書によれば多くが 10%未満である.
- 2. エストロゲン量を減らすことが症状軽減に有効と考えられている.

## ▶ 解説

- 1. HRT は乳房痛の頻度を増加させる 1). ただしその頻度は添付文書によれば多くが 10%未満である. 乳房痛への対応として,カナダ産科婦人科学会は,投与量・投与薬剤・投与スケジュールの変更,あるいは可能であれば中止を考慮することを推奨している 2). しかし、経口投与と経皮投与による乳房痛の頻度には有意差が無いとの報告もある 3)。
- 2. 乳房痛の症状軽減には,エストロゲン量を減らすこと<sup>2)</sup>,少量から開始し dose-up をゆっくり行うこと<sup>2,4)</sup>などが勧められている.

## ▶ 文献

- 1) Goyal A: Breast pain. BMJ Clin Evid. 2011;2011. PMID: 21477394 (レベル II)
- 2) Rosolowich V, Saettler E, Szuck B, et al.: Mastalgia. Journal of obstetrics and gynaecology Canada. 2006; 28: 49-71 PMID: 16533457 (レベルV)
- 3) Akhila V, Pratapkumar: A comparison of transdermal and oral HRT for menopausal symptom control. Int J Fertil Womens Med. 2006; 51: 64-9 PMID: 16881381 (レベル II)
- 4) Pass HA: ETIOLOGY AND MANAGEMENT OF BREAST PAIN. Advanced

Therapy of Breast Disease. 2004; 6(7): 25-36. (PMID なし) (レベルV)

## 4) 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、主として併用される黄体ホルモンの種類と HRT の 施行期間に関連している.
- 3. 乳癌リスクは HRT を中止すると低下する.

#### EPT

- ・ 施行期間の延長とともに浸潤性乳癌リスクは上昇するが、5年未満の施行であれば有意な上昇は認めない.
- 5年以上の施行によるリスクの上昇は生活習慣関連因子によるリスク上昇と同等かそれ以下である.
- ・ 施行されるレジメン、特に黄体ホルモンの種類により、リスクは異なる.

#### ET

- ・ 施行期間の延長とともに浸潤性乳癌リスクは上昇するが、少なくとも7年未満の施行であれば有意な上昇は認めない.
- ・ 7年以上の施行においても、有意なリスク上昇を認めるまでには 10年以上かかると考えられる. また、そのリスク上昇は生活習慣関連因子によるリスク上昇と同等かそれ以下である.

#### ▶ 解説

1. 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<sup>1)</sup>、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り、2013年には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が策定され2、2016年には改訂版が発表されている3.

WHI 研究によれば CEE 0.625mg+MPA 2.5mg による EPT において乳癌リスク はプラセボ群と比較して、5年以上の使用で HR 1.26と上昇した. しかし、日本人 における週 150g を超えるアルコール摂取では RR 1.75 と報告されているとおり, 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4)、絶対リスク表示では10000人・年のEPT施 行によりプラセボにおける 30 名に対し、38 名の発症である  $^{1)}$ . 確かに、WHI 研 究 13 年目までのフォローアップでは、HR 1.28(1.11-1.48)と有意な上昇を認め ているが 5, 上記のとおり、このリスクは他の知られているリスクと比較すると決 して高くはない. 他の RCT では乳癌リスク評価が主たる研究ではないものも含め て,4つの研究で増加しないとされている6-9. また,コホート研究10-19)やメタ解 析 20-22) においてもリスクの上昇が報告されているものがあるが、 $1.2\sim1.7$  倍程度 である. 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おり  $^{23}$ , 上記フォローアップでは HR 0.79 (0.65-0.97) と有意な低下を示していた 5). また, NHS では 20 年未満の施行では有意な上昇を 認めず, 20年以上において RR 1.42(1.13·1.77)であったという <sup>24</sup>.以上のこと から、乳癌リスクに及ぼす HRT の影響は小さいと考えられる 3).

2. HRT による乳癌リスクは併用される黄体ホルモンによって異なることが報告されている. EPT における合成プロゲスチンの併用は ET よりも乳癌リスクを上昇さ

せるが、その種類による差異はないとされている 12.20. 一方、微粒子化された天然型プロゲステロン (日本には未導入) やジドロゲステロンではリスクを変えないという報告がある 20.25. さらに近年、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(tissue selective estrogen complex)において、CEE+バゼドキシフェン (BZA) の検討では、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 26,既に米国では CEE 0.45mg+BZA 20mg の合剤が認可されている。ET に関しては、上記のとおり WHI 研究ではリスクは変わらないか低下していることから、HRT による乳癌リスクは、主として併用される黄体ホルモンの種類に関連していると考えられている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、乳癌のリスクは上昇する 1,5,11,12,26). 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なかった 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 27)、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いる 28·30). 一方、ET 施行においては、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 5)、少なくとも 7 年未満の施行であれば、リスクの上昇は認めないと考えられる. 上記のとおり、NHS では 20 年以上で初めて有意差を認めている 20). 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、経口および経腟 E3では乳癌リスクとの関連

性はないと結論づけている 31). これらのことから, ET においては 10 年程度では リスクの有意な上昇は見られないと考えられ, その上昇は生活習慣関連因子による リスク上昇と同等かそれ以下であると考えられる.

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 <sup>12, 21, 27, 30, 32, 33)</sup>. 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 <sup>34-36)</sup>.

HRTの乳癌リスクに及ぼす影響については、閉経から HRT開始までの期間(Gap time)、レジメン(エストロゲンや黄体ホルモンの種類、投与量、投与経路、投与方法)によって異なることが報告されている。また、以上における報告は欧米のものであるが、日本人を対象とした症例対照研究では 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上昇を認めてはいない 37)。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 38)。しかし、台湾におけるコホート研究では ET、EPT ともに施行者においてリスクの上昇を認めており 39)、韓国におけるコホート研究でも HRT 施行者においてリスクは上昇すると報告されている 40)。個々の症例においては、施行前の乳房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。

#### ▶ 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: 321-333 PMID:

12117397 (レベル II)

- 2) de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ et al.: Global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric. 2013; 16: 203-204 PMID: 23488524 (レベル IV)
- 3) de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV et al.: Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric. 2016; 19:313-315 PMID:27322027 (レベル IV)
- 4) Bluming AZ, Tavris C: Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. Cancer J. 2009; 15: 93-104 PMID: 19390302 (レベル IV)
- 5) 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: 917-924 PMID: 26150583 (Review)
- 6) Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al.: Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA. 2002; 288: 58-66 PMID: 12090863 (レベル II)
- 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) Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B et al.; WISDOM group: Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of

hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ. 2007; 335:239
PMID: 17626056 (レベル II)

9)The North American Menopause Society: KEEPS Report.

http://www.menopause.org/annual-meetings/2012-meeting/keeps-report (平成 28 年 1 月 17 日アクセス)(レベル II)

- 10) Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al.: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med. 1995; 332: 1589-1593 PMID: 7753136 (レベル III)
- 11) Schairer C, Lubin J, Troisi R et al.: Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. JAMA. 2000; 283: 485-491 PMID: 10659874 (レベル III)
- 12) Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362: 419-427 PMID: 12927427 (レベル III)
- 13) Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS et al.: Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. Cancer. 2009; 115: 936-945 PMID: 19156895 (レベル III)
- 14) 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; 6: 1260-1268 PMID: 18323549 (レベル III)
- 15) Flesch-Janys D, Slanger T, Mutschelknauss E et al.: Risk of different histological types of postmenopausal breast cancer by type and regimen of

menopausal hormone therapy. Int J Cancer. 2008; 123: 933-941. PMID:  $18506692 \quad (\, \, \rlap{\rlap{$\vee$}} \, \rlap{\rlap{{\vee}}} \, \rlap{\rlap{$ 

- 16) Brinton LA, Richesson D, Leitzmann MF et al.: Menopausal hormone therapy and breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17: 3150-3160 PMID: 18990757 (レベル III)
- 17) Saxena T, Lee E, Henderson KD et al.: Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 2366-2378 PMID: 20699377 (レベル III)
- 18) 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: 144-156 PMID: 20232395 (レベル III)
- 19) Fournier A, Berrino F, Riboli E et al.: Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort.

Int J Cancer. 2005; 114: 448-454 PMID: 15551359 (レベル III)

20) 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: 1047-1059 PMID: 10213546 (レベル I)

- 21) Collins JA, Blake JM, Crosignani PG: Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. Hum Reprod Update. 2005; 11: 545-560 PMID: 16150813 (レベル II)
- 22) Greiser CM, Greiser EM, Dören M: Menopausal hormone therapy and risk of breast cancer: a meta-analysis of epidemiological studies and randomized controlled trials. Hum Reprod Update. 2005; 11: 561-573 PMID: 16150812 (  $\vee$
- 23) The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. JAMA. 2004; 291: 1701-1712 PMID: 15082697 (レベル II)
- 24) Chen WY, Manson JE, Hankinson SE et al.: Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. Arch Intern Med. 2006; 166: 1027-1032 PMID: 16682578 (レベル III)
- 25) 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; 107:103-111 (レベル III)
- 26) Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K et al.: Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2013; 121: 959-968 PMID: 1733341 (レベル III)
- 27) 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: 1036-1045 PMID: 18319414 (レベル II)

- 28) Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF et al.: Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. Climacteric. 2008; 11: 108-123 PMID: 18365854 (レベル IV) 29) North American Menopause Society: Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2010; 17: 242-255 PMID: 20154637 (レベル IV) 30) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP et al.; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: S1-S66 PMID: 20566620 (レベル IV)
- 31) Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O: Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. Obstet Gynecol. 2006; 108: 1354-1360 PMID: 17138766 (レベル III)
- 32) Beral V, Reeves G, Bull D et al.; for the 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 (V
- 33) 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: 573-587 PMID: 19196674 (レベル II)
- 34) 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: 1670-1674 PMID: 17442911 (レベル III)

- 35) 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)
- 36) 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)
- 37) 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)
- 38) 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: 135-145 PMID: 19816778 (レベル III) 39) 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)
- 40) 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: 415-422 PMID: 21266394 (レベル III)

## 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 では虚血性脳卒中の絶対リスクは少ない.
- 3. 経口低用量 HRT および経皮 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.
- 4. 高血圧患者への HRT は脳卒中を増加させる.
- **5.** HRT による脳卒中リスク増加は中止により消失する.
- 6. HRT に脳血管障害の二次予防効果は無い.

#### ▶ 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 <sup>1)</sup>. 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 <sup>2)</sup>. また、WHI を含む 28 試験によるメタ解析 <sup>3)</sup>でも HRT による脳卒中のリスクは HR 1.29 (1.13-1.47) で、虚血性脳卒中は HR 1.29 (1.06-1.56) であり、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 E<sub>2</sub>) によるリスクの違いは認められなかった.
- 2. 年齢に関わらず HRT により虚血性脳卒中は約30-40%増加するが, 更年期女性

では発症自体が少ないため、絶対リスクの増加数は WHI で 50-59 歳の女性では 1 名/1,000 人/5 年間使用であり、NHS<sup>4)</sup>で 50-54 歳の女性では 2 名/10,000 人/年と極めて少ない.

近年は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てい る. 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名(内子宮摘出者 192 名) を対象とした経口 HRT (E<sub>2</sub> 単独または E<sub>2</sub>+NETA) 10 年間の RCT が 2012 年デンマークから報告された5. 副次評価項目として脳卒中による入院が調査され, HR0.77(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 告されたコクランレビューのサブグループ解析によると、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6. 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  $E_2$  を用いた HRT が脳卒中による死亡を  $18\% \sim 39\%$ 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 7. 3. NHS では, 70,533 名, 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 の相対危険度を 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  $1.35 \ (1.08\text{-}1.68)$ ,  $\ge 1.25 \text{ mg/}$ 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),  $\ge 1.25$  mg/日で RR 2.00 (1.32-3.05) でその関係はより鮮明であっ

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 ®. 虚血性脳卒中に関する症例対照研究 ®では、種々のエストロゲン剤をその力価より 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: RR 0.93 (0.62-1.40)、0.625 mg: RR 1.54 (1.31-1.81)、1.25 mg: RR 1.62 (1.23-2.14))が報告 ゆされている. 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. 英国のコホート内症例対照研究(nested case-control study)によると、経皮エストロゲン吸収製剤を使用した HRTでは脳卒中のリスクが上昇しないこと (RR 0.95 (0.75-1.20)、ET: RR 1.02 (0.78-1.34)、EPT: RR 0.76 (0.47-1.22))が報告されている 10.

- 4. 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 名を対象とし、5 年間追跡した前向きコホート研究がある  $^{11}$ ). 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。
- 5. 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 <sup>12,13)</sup>. EPT 研究において投 与中の HR は 1.34 (1.05-1.71) 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減少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) 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減少した. 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事が示されている 14). 6. 脳血管障害の二次予防に HRT が効果を有するか否かを調査するために企画さ れた RCT として, The Women's Estrogen For Stroke Trial (WEST)がある. 平均 71 歳の虚血性脳卒中または transient ischemic attack(TIA)の既往女性への経口 E<sub>2</sub> 1 mg/日のみの投与群をプラセボ群と比較している. 投与群の致死性脳卒中の RR は 2.9 (0.9-9.0), そのうち虚血性は 4.4 (0.9-20.2), 出血性は 1.4 (0.2-8.7), 他方, 非致死性では 1.0 (0.7-1.4) で, 内訳は虚血性が 1.0 (0.6-1.4), 出血性は 1.3 (0.3-6.0) でいずれの発症でも有意な変化を認めていない <sup>15)</sup>. また, HERS で も冠動脈性疾患の既往女性の HRT 中の脳卒中発症が調査されている. EPT 群 (CEE 0.625 mg/日 + MPA 2.5 mg/日) とプラセボ群で比較し, RR はそれぞれ致 死性脳卒中で 1.61 (0.73-3.55), 非致死性で 1.18 (0.83-1.66), また, 虚血性で 1.18 (0.83-1.67), 出血性で 1.65 (0.47-5.72), TIA で 0.90 (0.57-1.42) で、いずれも HRT による発症の有意な変化は認められなかった  $^{16}$ . これら試験も含めた RCT 5 研究による脳卒中の二次予防効果のコクランレビュー6)でも、RR 1.09 (0.89-1.33)

と同様の結果である.

以上のように、脳血管障害の既往を有する患者および冠動脈疾患の既往をもつ患者に対する HRT に、その後の脳卒中の予防効果は認められない。

# ▶ 文献

- 1) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al.: WHI Investigators.:
  Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. The
  Women's Health Initiative: A Randomized Trial. JAMA. 2003; 289:
  2673-2684 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: 2425-2434 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) 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: 861-866 PMID: 18443262 (レベルIII)
- 5) 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

 $\Pi$ )

- 6) Boardman HMP, 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)
- 7) Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al.: Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. Menopause. 2015; 22: 976-983 PMID: 25803671 (レベルIII)
- 8) 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: 933-941 PMID: 11119394 (レベルIII)
- 9) Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM, et al.: Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2002; 162: 1954-1560 PMID: 12230417 (レベルIII)
- 10) 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)
- 11) 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: 1379-1384 PMID: 14568807 (レベルIII)
- 12) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al.: WHI Investigators.: Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and

- 13) 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: 1305-1314 PMID: 21467283 (レベル II)
- 14) 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: 1204-1210 PMID: 24686450 (レベル I)
- 15) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al.: A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med. 2001; 345: 1243-1249 PMID: 11680444 (レベルⅡ)
- 16) Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). Circulation. 2001; 103: 638-642 PMID: 11156873 (レベル II)

## 7) 静脈血栓塞栓症

- 1. 経口 HRT は VTE のリスクを  $2\sim3$  倍に増加させ、投与初年度のリスクが最も高い.
- 2. 経口 HRT による VTE リスクは年齢および BMI の上昇に依存し増加するが、50 歳代および BMI<25kg/m $^2$ では絶対リスクは少ない.
- 3. VTE 既往者に対する HRT は再発リスクを高める.
- 4. 経皮吸収エストロゲン製剤を用いた HRT では VTE リスクが増加しない可能性がある.

#### ▶ 解説

1. WHI 試験によると、EPT による VTE のリスクはプラセボ群に比べ HR 2.06 (1.57-2.70)、DVT のリスクは HR 1.95 (1.43-2.67)、PE のリスクは HR 2.13 (1.45-3.11) でいずれも有意に増加した リ. 1966 年から 2000 年までのシステマティックレビュー<sup>2)</sup>および 1974 年から 2007 年までのシステマティックレビュー とメタ解析 <sup>3)</sup>では、経口 HRT による VTE リスクの増加(それぞれ RR 2.14(1.64-2.81)、OR 2.5 (1.9-3.4)) が認められたが、ともに HRT 開始後 1 年以内での増加が顕著であった (RR 3.49 (2.33-5.59)、OR 4.0 (2.9-5.7)). この傾向は 2007 年以降の報告も同様である 4). 2015 年に報告されたコクランレビュー<sup>5)</sup>でも、HRT によるVTE リスクの RR1.92 (1.36-2.69) と報告され、サブグループ解析による開経後10 年未満で開始した HRT および閉経後10 年以上経過してから開始した HRT の検討でも増加リスクに差は無かった(それぞれ RR 1.74 (1.11-2.73)、RR 1.96 (1.37-2.80)).

- 一方, WHI-ET 試験では ET による VTE のリスクはプラセボ群に比べ HR 1.33 (0.86-2.08), DVT のリスクは HR 1.47 (0.87-2.47), PE のリスクは HR 1.34 (0.70-2.55)に増加したが有意ではなかった 6. 治療期間別の検討によると開始後 2 年以内の DVT の HR は 2.79 (1.24-6.27), PE の HR は 2.21 (0.77-6.36)であったが, 治療開始後 2~5 年ではそれぞれ 1.18 (0.69-2.01), 1.27 (0.61-2.64), 5 年以上では 1.35 (0.81-2.25), 1.23 (0.69-2.19)であり治療開始後早期の DVT のリスクは有意に増加した 7. またこれら結果に関して、WHI 試験における観察研究部門でも同様な結果が確認されている 8.9). しかしメタ解析 3)では、ET であっても OR 2.2 (1.6-3.0)と有意な VTE リスクの増加が認められており、黄体ホルモンの併用が VTE リスクをどれほど修飾するかに関しては結論に達していない 4).
- 2. 年齢および BMI による層別解析 1)では、50-59 歳のプラセボ群の HR を 1.00 (reference)とした場合、各年齢区分における EPT 群の VTE の HR は 50-59 歳で 2.27 (1.19-4.33)、60-69 歳で 4.28 (2.38-7.72)、70-79 歳で 7.46 (4.32-14.38) であり加齢とともにそのリスクは高まった。また、BMI < 25 kg/m² のプラセボ群の HR を 1.00 (reference)とした場合、BMI < 25, 25-30 および > 30kg/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、1000人・年に対し 50歳代で 1.1人、60歳代で 1.6人、70歳で 3.5人であり、BMI < 25で 0.7人、25-30で 2.0人、>30kg/m²で 2.6人と 50歳代かつ BMI < 25kg/m²では少ない。
- 3. Estrogen in Venous Thromboembolism Trial: EVTET は、VTE 既往を有する 患者に対する経口 HRT (E2+NETA) による VTE の再発率を検討した RCT であ

るが、HRT 群とプラセボ群との再発率はそれぞれ 10.7%、2.3%であった。HRT により VTE 再発リスクは増加し、 かつ全て試験開始後 1 年以内に発症した <sup>10)</sup>. 健康女性の一次予防を目的とした WHI、脳血管障害の既往者の二次予防を目的とした The Women's Estrogen For Stroke Trial : WEST、冠動脈疾患既往者の二次予防を目的とした HERS、血栓症の既往者の二次予防を目的とした EVTET の 4 つの RCT によるメタ解析では、HRT による PE のリスクは RR 2.16(1.47-3.18)で有意なリスク増加が示された <sup>11)</sup>. これらの試験も含めた RCT6 研究による VTE の二次予防効果に対するコクランレビューでも、RR 2.02(1.13-3.62)と有意な増加を報告している <sup>5)</sup>.

4. 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 (Estrogen and Thromboembolism Risk Study: 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 1つ。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 13. 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吸収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 14・17。 さらに観察研究ではあるが、経皮吸収エストエ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 G202010A 変異を有していても 18、肥満であっても 19) 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.これら一貫した結果より経皮吸収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示唆されている.上記知見は経皮では肝初回 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.

#### 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: 1573-1580 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: 680-690 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: 1227-1231 PMID: 18495631 (  $\lor \lor$   $\lor \lor$  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V)
- 5) Boardman HMP, 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: 1701-1712 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: 772-780 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: 589-599 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: 404-414 PMID: 16033876 (レベルII)
- 10) Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, et al.: Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy results of the randomized, double-blind, placebo-controlled estrogen in venous

thromboembolism trial (EVTET). Thromb Haemost. 2000; 84: 961-967 PMID: 11154141 (レベルⅡ)

- 11) Beral V, Banks E, Reeves G: Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. Lancet. 2002; 360: 942-944 PMID: 12354487 (レベルⅡ)
- 12) Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G: Estrogen and ThromboEmbolism Risk Study Group.: Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet. 2003; 362: 428-432 PMID: 12927428 (レベルIII)
- 13) 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: 840-845 PMID: 17309934 (レベルIII)
- 14) 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: 340–345 PMID: 19834106 (レベルIII)
- 15) 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: 979–986 PMID: 20230416 (レベルIII)
- 16) Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al.: Venous thromboembolism risk in

relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. J Thromb Haemost. 2012; 10: 2277–2286 PMID: 22963114 (レベルIII)

- 17) 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: 124-131 PMID: 23136837 (レベルIII)
- 18) 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: 3495–3500 PMID: 16301339 (レベル II)
- 19) Canonico M, Oger E, Conard J, et al.: EStrogen and THromboEmbolism 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: 1259-1265 PMID: 16706969 (レベルII)

## 9) 卵巢癌

- 1. 卵巣癌リスクが上昇する可能性がある.
- 2. 期間が長いほど卵巣癌リスクは上昇する.
- 3. レジメン別による卵巣癌リスクの差異については一定の見解を得ていない.
- 4. 卵巣癌の組織型別の発症リスクは異なる.

### ▶ 解説

1. HRT と卵巣癌のリスクについては、これまでリスクが上昇する可能性について の報告があったが 1-3), エビデンスが不十分であるという理由などからコンセン サスは得られていなかった.これに対し 2015 年に発表された Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (CGESOC) による 52 の疫学研究によるメタ解析では、5 年未満の現 HRT 施行者でも RR 1.43 (1.31-1.56)と有意にリスクが上昇していた. 後ろ向き研究のみの解析では 1.04 (0.93-1.16) と有意差を認めていなかったものの, 前向き研究のみでは, HRT を 受けた女性は RR が 1.37 (1.27-1.48) と上昇していた. これは卵巣癌の罹患が 1000 人の施行に対して 1 人、死亡が 1700 人に対して 1 人増加することを意味 する4). ただしこの報告に対しては、対象の76%が2つの研究に由来しているこ とやゼロリスクの報告が除かれていること、HRT の用量についての評価がされ ていないこと、などの問題点が指摘されている. また、2016年に発表された 12 研究のプール解析においても, HRTによるリスクは1.37倍(95%CI 1.19-1.58) と有意に上昇しており、HRTにより卵巣癌リスクは上昇する可能性があると考 えられる 5).

- 2. HRTの期間が長いほど、卵巣癌のリスクは上昇すると報告されている <sup>2-7)</sup>. 特に CGESOC の報告では、5年間以上 HRT を使用した場合は、中止して 5年以上経 過してもリスクは低下するものの、有意にリスクが残るとしている <sup>4)</sup>.
- 3. 投与方法において EPT と ET を比較すると, EPT のほうがリスクは低いとする報告 6)や不変とする報告 4)がある. また, EPT において周期的併用投与法と持続的併用投与法を比較すると, 周期的併用投与法のほうがリスクは高いとする報告 1.7)や不変とする報告 3.8.9)があり, 黄体ホルモンの併用によりリスクが低下する可能性が示唆される. 併用する黄体ホルモン製剤の種類による差異はないという報告がある 2)3). 投与経路については, 経皮投与と経口投与においてリスクの差はないとする報告がある 3).
- 4. 上皮性卵巣癌の主たる 4 組織型において、HRT による発症リスクに差異があることが報告されており、漿液性癌と類内膜癌のリスクは上昇し、明細胞癌と粘液性癌のリスクは上昇しないという 2,4,10).

## ➤ 文献

- 1) Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al.: Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. JAMA. 2003; 290: 1739-1748 PMID: 14519708 (レベルⅡ)
- 2) Beral V, Reeves G, Green J, et al.; Million Women Study Collaborators:
  Ovarian Cancer and hormone replacement in the Million Women Study. Lancet.
  2007; 369: 1703-1710 PMID: 17512855 (レベル I)

- 3) Mørch LS, Løkkegard E, Andreasen AH, et al.: Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA. 2009; 302: 298-305 PMID: 19602689 (レベルIII)
- 4) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer: Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet. 2015; 385: 1835-1842 PMID: 25684585 (レベル I)
- 5) Shi LF, Wu Y, Li CY: Hormone therapy and risk of ovarian cancer in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Menopause. 2016; 23: 417-424 PMID: 26506499 (レベル I)
- 6) Pearce CL, Chung K, Pike MC, et al.: Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. Cancer. 2009; 115: 531-539 PMID: 19127543 (レベル I)
- 7) Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, et al.: Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 1397-1405 PMID: 17018786 (レベルIII)
- 8) Riman T, Nilsson S, Persson IR: Review of epidemiological evidence for reproductive and hormone factors in relation to the risk epithelial ovarian malignancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 783-795 PMID: 15315588 (review)
- 9) La Vecchia C: Estrogen-progestogen replacement therapy and ovarian cancer: an update. Eur J Cancer Prev. 2006; 15: 490-492 PMID: 17106327 (レベ

ルⅡ)

10) Lee AW, Ness RB, Roman LD, Terry KL, et al.: Association between menopausal estrogen-only therapy and ovarian carcinoma risk. Obstet Gynecol. 2016; 127: 828-836 (レベルⅡ)

## 3.HRT の実際

## 1)HRT の禁忌症例と慎重投与症例は?

## [禁忌症例]

- ・ 重度の活動性肝疾患
- ・現在の乳癌とその既往
- ・現在の子宮内膜癌, 低悪性度子宮内膜間質肉腫
- ・原因不明の不正性器出血
- ・妊娠が疑われる場合
- ・急性血栓性静脈炎または静脈血栓塞栓症とその既往
- ・心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往
- ・脳卒中の既往

## [慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例]

- ・子宮内膜癌の既往
- ・卵巣癌の既往
- ・肥満
- ・60 歳以上または閉経後10 年以上の新規投与
- ・血栓症のリスクを有する場合
- ・冠攣縮および微小血管狭心症の既往
- 慢性肝疾患
- ・胆嚢炎および胆石症の既往
- ・重症の高トリグリセリド血症
- ・コントロール不良な糖尿病
- ・コントロール不良な高血圧
- ・子宮筋腫,子宮内膜症,子宮腺筋症の既往
- 片頭痛
- ・てんかん
- ・急性ポルフィリン症

### ▶ 解説

## [禁忌症例]

- ・重度の活動性肝疾患:重度の活動性肝疾患が疑われる場合には,エストロゲン製剤の投与により肝機能をさらに悪化させる可能性がある¹゚ので禁忌である.この場合,必ず肝臓専門医にコンサルトするべきである.
- ・現在の乳癌とその既往: 乳癌の既往者が HRT を行った場合に再発のリスクを高めたり  $[RR 3.3]^{2)}$ ,低下させたり  $^{3\cdot5)}$ ,関係しなかったり  $^{6)}$  と乳癌に関 して一致した意見はない.ただし,現状では乳癌の既往を有する症例にはルーチンの HRT は勧められない.
- ・現在の子宮内膜癌,低悪性度子宮内膜間質肉腫:

(CQ2-8) 子宮内膜癌,CQ2-10) その他の癌,腫瘍,類腫瘍の項を参照)

・原因不明の不正性器出血 <sup>1)</sup>:

(CQ2-1) 不正性器出血の項を参照)

- 妊娠が疑われる場合 1)
- ・急性血栓性静脈炎または静脈血栓塞栓症とその既往:静脈血栓塞栓症の既往を有する閉経後女性に経口 E2 と NETA の併用を行うと静脈血栓塞栓症の再発が約 4.7 倍 (HRT 群 10.7%,プラセボ群 2.3%) 増加するとする報告があり,血栓症の既往を有する症例には 禁忌と考えるべきである 1.7 .
- ・心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往:HERS II の報告では CEE+MPA 投与に おいて冠動脈疾患の発症が投与開始後 1 年以内に多発する 8,9) .既往者には経口エストロゲン製剤は禁忌である.経皮エストロゲン製剤は現時

点で RCT データはない.

・脳卒中の既往: 脳卒中既往者に対する経口エストロゲン投与により虚血性脳卒中の再発を増加させた報告がある  $[RR\ 4.4]^{10}$ . 現時点では経皮エストロゲン製剤の RCT データはない.

## [慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例]

- ・子宮内膜癌の既往 <sup>1</sup> : 子宮内膜癌 I -II 期の治療後の患者では HRT により,再発が増えないと報告 <sup>11-15</sup> されているが,慎重に投与すべきである.
- ・卵巣癌の既往:再発に差がないという RCT があるが  $^{16)}$ , $^{16)}$ , $^{17,18)}$ .
- ・肥満:BMI 25 以上の肥満者に対して経口で CEE+MPA 投与,CEE 単独投与を行うと,深部静脈血栓症や肺塞栓症などの静脈血栓塞栓症のリスクが BMI 25 未満に比べて増加 する[RR 2.0 以上] 19-22 .一方,経皮吸収剤による HRT では,そのリスクは増加 しなかった 23 .
- ・60 歳以上または閉経後 10 年以上の新規投与:通常量の CEE で冠動脈疾患のリスクが年齢とともに高まる <sup>24,25)</sup>.特に,閉経後 20 年以上の症例では有意に増加する[HR 1.28].また,静脈血栓塞栓症のリスクが 50 歳代に比べて増加する[RR 2.0以上(]文献 19,20).さらに,65 歳以上の場合には,認知力低下のリスクが高まる <sup>26-29)</sup>.
- ・血栓症のリスクを有する場合:WHI,HERS および HERS II の報告によれば,
   経口の CEE+MPA 投与,CEE 単独投与のいずれの群においても静脈血栓塞栓症のリスクが有意 に高まった[RR 約 2.0] 30-32 .一方,経皮吸収剤による HRT では,

そのリスク は増加しなかった  $^{33)}$ .静脈血栓塞栓症の既往のある女性に対する経口 **ET** により 再発リスクが増加したが,経皮 **ET** ではリスクの増加はみられなかった  $^{34)}$ .

- ・冠攣縮および微小血管狭心症の既往: 冠攣縮性狭心症は日本人に比較的多く,狭心症の約 40%は冠攣縮である 35 .冠動脈に器質的狭窄の無い狭心症に対して経皮エストロゲン投与によって狭心症発作が押さえられた 36 .日本循環器学会ガイドラインで も,冠攣縮に対するエストロゲン投与は禁忌ではなく有効性がある,と報告している.
- ・慢性肝疾患:経口エストロゲン剤投与により肝臓機能が悪化した報告はないが、 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受けるので肝機能が悪化 する可能性がある<sup>1)</sup>.この場合,必ず肝臓専門医にコンサルトすべきである.
- ・胆嚢炎および胆石症の既往: CEE+MPA 投与,CEE 単独投与のいずれの群においても初 回胆嚢炎および胆石症のリスク,さらに,胆嚢・胆管手術のリスクが有意に高まる 8,37·39)が,経口剤に比べ経皮吸収剤による HRT では胆嚢疾患による入院率,胆嚢切除術施行率は有意に低い 40).
- ・重症の高トリグリセリド血症:経口エストロゲン製剤は中性脂肪を上昇させる作用がある.CEE 常用量により中性脂肪を上昇させる 41,42).また,中性脂肪がそれぞれ 400mg/dl 以上と 750mg/dl 以上の重症の家族性高トリグリセリド血症患者に経口エストロゲン製剤投与を行い,ともに高トリグリセリド血症が悪化し,それが原因で急性膵炎を発生した報告 43,44) がある.
- ・コントロール不良な糖尿病:コントロール不良な糖尿病患者に HRT を行い,血糖値を測定した報告はない.しかし,血糖コントロール良好な 2 型糖尿病を有する

閉経後女性に CEE 常用量単独または MPA の併用投与を行い,いずれも空腹時血糖の悪化を認めていない

45-47).非糖尿病閉経後女性への MPA の併用投与により糖負荷に対するインスリン反応性が鈍化する傾向 48) やインスリン感受性を低下させる報告 49) が あり,コントロール不良な糖尿病患者への HRT は糖代謝を悪化させる可能性がある.コ ントロール不良な糖尿病患者への HRT を行う場合,まず糖尿病専門医にコンサルトすべ きである.

- ・コントロール不良な高血圧: 高血圧の場合は動脈硬化による脳卒中のリスクが高くなるため $^{50}$ ,まず血圧のコントロールを行うべきである.
- ・子宮筋腫,子宮内膜症,子宮腺筋症の既往: 周閉経期における 5 年以上の HRT により子 宮筋腫のリスクが 1.7 倍増加したとの報告 51)や HRT 使用における最初の 2 年間に子宮筋腫の容積がわずかに増大したとの報告がある 52).閉経後の HRT,特に ET によって未治療の子宮内膜症が再燃あるいは悪性転化する可能性があるとの意見がある 53,54).(CQ2-10) その他の癌,腫瘍,類腫瘍の項も参照.
- ・片頭痛:これまでに報告された疫学調査 55,56) や cross-sectional study<sup>57)</sup>,症例報告 58) などから判断して,片頭痛を有する女性に対しては HRT 未施行者より HRT 施行者の方が,片頭痛の増悪リスクが高いと言える.しかし,片頭痛 と HRT の関係を検討する際の問題点として,RCT が存在しないことが指摘されている 59).以上のことから,片頭痛の既往がある中高年女性に対して HRT を行う場合には,施行前に症状が増悪する可能性について十分な説明を行った上で,施行後も症状の変化に 留意しながら慎重に行うべきである.
- ・てんかん: 周閉経期のてんかん発作の発生と HRT の間には有意な関連が認めら

れた 60).

- ・急性ポルフィリン症: 急性ポルフィリン症の女性への HRT はその発作を誘発する可 能性があり、注意を要するとの報告がある  $^{61)}$ .
- ・全身性エリテマトーデス (SLE): SLE は,いくつかの他の自己免疫疾患と同様に男性に較べ女性における発生頻度が非常に高く,しかも生殖期年齢に頻発する.このため,エストロゲンが発症要因の一つと考えられているが,確定的でない.最近のランダム化比較 試験によると,1 年間の HRT により対象の 59%において病勢の軽度~中等度増悪が認められたが,重度増悪は 7.5%と僅かであった 62).

### ▶ 文献

- 1) Shoupe D.: Contraindications to hormone replacement. In: Lobo RA, editors.

  Treatment of the postmenopausal women; Basic and clinical aspects. ed.

  Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999; 567-574 (レベルV)
- 2) Holmberg L, Anderson H, for the HABITS steering and data monitoring committees.: HABITS (hormoneal replacement therapy after breast canceris it safe?), a randomized comparison: trial stopped. Lancet 2004; 363:453-455 PMID: 14962527 (レベル II)
- 3) Col NF, Hirota LK, Orr RK, et al.: Hormone replacement therapy after breast cancer: a systemic review and quantitative assessment of risk. J Clin Oncol 2001; 19:2357-2363 PMID: 11304788 (レベル I)
- 4) O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al.: Hormone replacement therapy after diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. J Natl

Cancer Inst 2001; 93:754-762 PMID: 11353785 (レベルIII)

- 5) Natrajan PK, Gambrell Jr RD.: Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer. Am J Obstet Gynecol 2002; 187:289-295 PMID: 12193914 (レベルIII)
- 6) von Schoultz, Rutqvist LE, on behalf of the Stockholm breast cancer study group.: Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. J Natl Cancer Inst 2005; 97:533-535 PMID: 15812079 (レベル II)
- 7) Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H,et al.: Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapy: results of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). Thromb Haemost 2000; 84:961-967 PMID: 11154141 (レベルⅡ)
- 8) Hulley S, Grady D, Bush T, et al.: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280:605-613 PMID: 9718051 (レベル II)
- 9) Grady D, Herrington D, Bittener V et al.: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288:49-57 PMID: 12090862 (レベルII)
- 10) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN et al.: A clinical trial of

- estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345:1243-1249 PMID: 11680444 (レベルⅡ)
- 11) Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W et al.: Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. Obstet Gynecol 1986; 67:326-330 PMID: 3003636 (レベルIII)
- 12) Lee RB, Burke TW, Park RC.: Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1990; 36:189-191 PMID: 2298408 (レベルIII)
- 13) Suriano KA, McHale M, McLaren CE,et al.: Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients: a matched control study. Obstet Gynecol 2001; 97:555-560 PMID: 11275027 (レベルIII)
- 14) Ayhan A, Taskiran C, Simsek S et al.: Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? Int J Gynecol Cancer 2006; 16:805-808 PMID: 16681765 (レベル III)
- Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM et al.: Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2006; 24:587-592 PMID: 16446331 (レベル II)
- 16) Guidozzi F, Daponte A.: Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: A randomized controlled trial. Cancer 1999; 86:1013-1018 PMID: 10491528 (レベル II)

- 17) Lacey Jr JV, Mink PJ, Lubin JH et al.: Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. JAMA 2002; 288:334-341 PMID: 12117398 (レベルIII)
- Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D et al.: Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study.

  Lancet 2007; 369:1703-1710 PMID: 17512855 (レベルIII)
- 19) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004; 292:1573-1580 PMID: 15467059 (レベル II)
- 20) Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J et al.:
  Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism:
  population based case-control study. BMJ 1997; 314:796-800 PMID:
  9081000 (レベルIII)
- 21) Jick H, Derby LE, Myers MW et al.: Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet 1996; 348:981-983 PMID: 8855853 (レベルIII)
- 22) 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; 336:1227-1231 PMID: 18495631 (レベルIII)
- 23) Canonico M, Oger E, Conard J et al.: 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; 4:1259-1265 PMID: 16706969 (レベルIII)
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE et al.: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause.

  JAMA 2007; 297:1465-1477 PMID: 17405972 (レベル I)
- Hsia J, Langer RD, Manson JEet al.: for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med 2006; 166:357-365 PMID: 16476878 (レベルⅡ)
- 26) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR et al.: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289:2651-2662 PMID: 12771112 (レベル II)
- Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA et al.: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a ramdomized controlled trial.

  JAMA 2003; 289:2663-2672 PMID: 12771113 (レベルⅡ)
- 28) Shumaker SA, Legault C, Kuller L et al.: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004; 291:2947-2958 PMID: 15213206 (レベル II)
- 29) Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA et al.: Conjugated equine

estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004; 291:2959-2968 PMID: 15213207 (レベルⅡ)

- 30) 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 control trial.

  JAMA 2002; 288:321-333 PMID: 12117397 (レベルⅡ)
- 31) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized control trial. JAMA 2004; 291:1701-1712 PMID: 15082697 (レベルⅡ)
- 32) Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al.: Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288:58-66 PMID: 12090863 (レベルII)
- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S.: Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. J Thromb Haemost. 2010; 8:979-986 PMID: 20230416 (レベルIII)
- 34) Olié V, Plu-Bureau G, Conard J et al.: Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. Menopause 2011; 18:488-493 PMID: 21178641 (レベルIII)
- 35) JCS Joint Working Group: Guideline for diagnosis and treatment of

- patients with vasospastic angina (coronary spastic angina). Cir J 2010; 74: 1745-1762 PMID: 20671373 (レベル I)
- 36) Kawano H, Motoyama T, Hirai N et al.: Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. J Am Coll Cardiol 2002; 37:735-740 PMID: (レベル II)
- 37) Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ et al.: Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005; 293:330-339 PMID: 11693745 (レベル I)
- 38) 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)
- 39) 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)
- 40) Liu B, Beral V and for the 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)
- 41) The writing group for the PEPI trial.: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273:199-208 PMID: 7807658 (レベル II)
- 42) 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; 108:808-813 PMID: 12900341 (レベル II)

- 43) Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ.: An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. Clin Chim Acta 2003; 332:11-19 PMID: 12763274 (レベルIII)
- 44) Glueck CJ, Lang J, Hamer T et al.: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. J Lab Clin Med 1994; 123:59-64 PMID: 8288962 (レベルIII)
- A5) 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; 22:1401-1407 PMID: 10480500 (レベル II)
- 46) Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al.: Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2003; 138:1-9 PMID: 12513038 (レベルII)
- 47) Manning PJ, Allum A, Jones S et al.: The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a randomized

- 48) Lobo RA, Pickar J, Wild R et al.: Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1994; 84:987-995 PMID: 7970483 (レベル II)
- 49) Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC et al.: A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. Fertil Steril 1993; 60:664-667 PMID: 8405521 (レベルIII)
- 50) 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; 60:1379-1384 PMID: 14568807 (レベルIII)
- 81) Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR et al.: Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas.

  Menopause 2004; 11:214-222 PMID: 15021452 (レベル III)
- 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; 43:35-39 PMID: 12270580 (レベル II)
- 53) Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N et al.: Postmenopausal endometriosis. Acta Obstet Gynecol Scand 2007; 4: 1-7 PMID: 17851817 (  $\nu$

ベル IV)

- Soliman NF, Hillard TC.: Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. Climacteric 2006; 9:325-335 PMID: 17000581 (レベル IV)
- 55) Aegidius K L, Zwart J-A, Hagen Ket al.: Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. Eur J Neurology 2007; 14:73-78 PMID: 17222117 (レベルIII)
- 56) Moorhead T, Hannaford P, Warskyj M.: Prevalence and characteristics associated with use of hormone replacement therapy in Britain. Br J Obstet Gynaecol 1997; 104:290-297 PMID: 9091004 (レベルIII)
- 57) Misakian ALM, Langer R, Bensenor I M et al.: Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. J Women's Health 2003; 12:1027-1036 PMID: 14709191 (レベルIII)
- 58) MacGregor A.: Estrogen replacement and migraine aura. Headache 1999; 39:674-678 PMID: 11279965 (レベルV)
- Bousser MG.: International headache society (IHS) task force on oral contraceptives (OCs) and hormone replacement therapy (HRT) used in migraine sufferers. Cephalalgia 2000; 20:147 PMID: 10997765 (レベルV)
- 60) Harden CL.: Hormone replacement therapy: Will it affect seizure control and AED levels? Seizure 2008; 17:176-180 PMID: 18187348 (レベル IV)
- 61) Andersson C, Innala E, Bäckström T.: Acute intermittent porphyria in

women: clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. J Intern Med 2003; 254:176-183 PMID: 12859699 (レベル III)

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; 142:953-962 PMID: 15968009 (レベル II)

### 4) 薬物の相互作用

エストラジオールの肝代謝に関わる肝薬物代謝酵素チトクローム P-4503A4 (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

エストラジオールは主に肝薬物代謝酵素チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される D.従って、この肝代謝に関わる CYP3A4 に影響を与える、つまり阻害したり、誘導したりする他の医薬品との間で相互作用が予測される。表 1 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、公表されている各製剤のインタビューフォーム Dからまとめた。全ての製剤で、相互作用からの併用禁忌の指摘は無く、併用注意薬剤として記載されている。薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬剤との併用は、エストラジオール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 プロテアーゼ阻害剤、マクロライド系抗生物質、イミダゾール系抗真菌剤、トリアゾール系抗真菌剤などが該当する。逆に薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導する薬剤は、エストラジオール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 D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 に関わる医薬品が併用された場合は、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<sup>2)</sup>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「該当しない」と記載されている(表 2).

# ▶ 文献

- 1) Kuhl H: Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. Maturitas. 1990; 12: 171-197 PMID: 2170822 (レベルIII)
- 2) 各製剤インタビューフォームより
- 3) Madabushi R, Frank B, Drewelow B, et al.: Hyperforin in St. John's wort drug interactions. Eur J Clin Pharmacol. 2006; 62: 225-233 PMID: 16477470 (  $\lor$   $\checkmark$   $\lor$   $\lor$   $\lor$

### 表1 エストロゲン製剤

1-1	投与網	薬剤名	保険適応	用量	特徴	これまでに報告されている効果および作用
1 結合型エストロ ゲン		プレマリン	更年期障害, 卵 巣欠落症状, 萎 縮性膣炎	0. 625mg	妊馬尿から抽出したエストロゲン様物質の合 剤であり、17 <i>B</i> ーエストラジオール以外にも エストロゲン様物質が含有されている.	1) 血管運動神経症状に効果がある。 <sup>7)</sup>
			縮性歷炎		エストロゲン様物質が含有されている.	<b>2)</b> 抑うつ症状に効果がある <sup>8)</sup>
						3) 骨密度増加効果がある <sup>9)</sup> 4) 椎体および大腿骨頸部骨折抑制効果がある 10.111)
						<ul><li>5) 萎縮性膣炎に効果がある<sup>12)</sup></li><li>6) TCやLDL-C低下作用がある<sup>13)</sup></li></ul>
						<b>7)</b> HDL-C増加効果がある <sup>13)</sup>
						<ul><li>8) 血管内皮依存性の血管拡張作用がみられる<sup>1</sup></li><li>9) 認知機能に改善効果がある<sup>15)</sup></li></ul>
2 17β-エストラ ジオール	経口	ジュリナ	巣欠落症状に伴 う血管運動神経 症状および腟萎	0. 5mg	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膣炎に効果がある (6)
			<u>縮症状</u> 更年期障害・卵	1. Omg	_	2) 閉経後骨粗鬆症に対して骨密度増加効果がある。
			巣欠落症状に伴 う血管運動神経 症状, 腟萎縮症 状、 閉経後骨粗			<b>る</b> ³)
3 17β-エストラ ジオール	経皮	エストラーナ	更年期障害およ びに伴を変に は は は は は は は は は は は る は る は る は る は	含有量	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
			松班			<ul><li>2) 血管運動神経症状に効果がある<sup>7)</sup></li><li>3) 抑うつ症状に効果がある<sup>17)</sup></li></ul>
						<ul> <li>4) 骨密度増加効果がある<sup>(8)</sup></li> <li>5) 中性脂肪増加作用がない<sup>(3)</sup></li> <li>6) 血管炎症マーカーを上昇させない<sup>(9)</sup></li> <li>7) 凝固線溶系因子への影響が少ない<sup>(20)</sup></li> </ul>
						8) 血管内皮依存性の血管拡張作用がみられる <sup>2</sup>
		エストラーナ	性腺機能低下症, 性腺摘出又は原	0.36mg/4.5cm	1	1) 血管運動神経症状に効果がある <sup>23,24)</sup>
			発性卵巣不全による低エストロ	2 2日毎に貼付		
			ゲン症	0. 18mg/2. 25c	;	2) 骨密度増加効果がある <sup>25)</sup>
				m <sup>2</sup> 2月年に貼付 0.09mg/1.125 cm <sup>2</sup>	i	- / H III ( - H III )
4 17β-エストラ ジオール	経皮	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	2日毎に貼付 1プッシュ (0.54mg) 2プッシュ (1.08mg)	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 負担が少ない
		ディビゲル	更年期障害およ び卵巣欠落症状 に伴う血管運動	1mg		<ul> <li>2) TG増加作用が少ない<sup>1)</sup></li> <li>3) ゲル状なので皮膚刺激性が少ない<sup>26)</sup></li> <li>4) 骨密度増加効果がある<sup>21)</sup></li> </ul>
		(0.1% gel/1.0g)	神経症状			
5 エストリオール	経口	エストリール	更年期障害,膣 炎	1.0mgを1日1 ~2回		<b>1)</b> 骨密度増加効果がある <sup>28)</sup>
		エストリオール	老人性骨粗鬆症			2) 血管運動神経症状にはエビデンスがない
		ホーリン				
	経腟	メリストラー ク エストリール	萎縮性膣炎	0.5mgを1~2錠		1) 萎縮性膣炎などの局所療法として用いられる
	ヤエル王		A-110 ILIEX	/B		1) 安和11座火などの向門旅法として用いられる 29)
		エストリオー ル				
		ホーリンV	腟炎 (老人性)	1mgを0.5~1錠 /日		

- コメント 1 本邦においては結合型エストロゲン(0.3mg)は発売されていない. しかし, 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<sup>12)</sup>
  - 2) 骨密度増加に対して通常量と同等の効果がある<sup>9)</sup>

     3) 通常量と比較してTG増加作用が少ない<sup>30)</sup>

  - 4) 凝固線溶系因子への影響が少ない<sup>20)</sup>
  - 5) 血管炎症マーカーを上昇させない<sup>31)</sup> 6) 不正出血の頻度が少ない<sup>32)</sup>

  - 2 結合型エストロゲン(0.625mg)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33)
  - 2) 骨密度増加に対して連日投与と同等の効果がある33
  - 3)連日投与と比較してTG増加作用が少ない<sup>33</sup>
     4)凝固線溶系因子への影響が少ない<sup>20)</sup>
     5)不正性器出血の頻度が少ない<sup>33)</sup>

以下のようなホルモン製剤が発	売されている	が、エビデンスに	こ乏しく, ル-	-チンのHRTとしては積極的に推奨されない
1 エストラジオー 注射	オバホルモン	更年期障害・卵	1-10mg/1週~	プロピオン酸エストラジオール
ル誘導体(筋	デポー	巣欠落症状	1ヵ月毎	
注)				
	エストルモン	更年期障害・卵	1-10mg/1週~	
	デポー	巣欠落症状	1ヵ月毎	
	プロギノンデ	更年期障害・卵	5-10mg/1週~	吉草酸エロトラジオール
	ポー	巣欠落症状	1ヵ月毎	30
	ペラニンデ	更年期障害・卵	5-10mg/1週~	
	ポー	巣欠落症状	1ヵ月毎	
2 エストロゲン・ 注射	ボセルモンデ	更年期障害・骨	1ml/2-4週	吉草酸エストラジオールとエナント酸テスト
アンドロゲン合 (筋	ポー	粗鬆症		ステロンおよびプロピオン酸テストステロン
剤 注)				
荆 注》				
	エスジンデ	更年期障害・骨	1ml/2-5週	吉草酸エストラジオールとエナント酸テスト
	-10	40 懸之		フニロン かしがづけ ピーン 砂ニフリフニロン

- 1) 血中エストラジオール濃度を一定に保つことができない
- 2) 消化器症状が少ないとされている
- 1) 男性ホルモンの作用により性欲減退や疲れな どに効果があると考えられる
- 2) 血中エストラジオール濃度を一定に保つこと

### 表2 黄体ホルモン製剤

	投与経路	薬剤名	用量	投与方法
1 メドロキシプロゲステロン酢酸エス経口		プロベラ ネルフィン プロゲストン メドキロン	2. 5mg	1) 周期投与の場合、子宮内膜増殖症の 発生を予防するためには5~10mgを10日以上 投与することが必要である <sup>34)</sup> 2) 持続投与の場合、子宮内膜を保護でき る量は2.5mgである <sup>35)</sup>
		ヒスロン	5mg	<u> </u>
2 ジドロゲステロン	経口	デュファストン	5mg 10mg	1) 周期投与の場合、エストラジオールImに対して10mgを14日間併用、持続投与ではエストラジオールImに対して5mgを併用することが報告されている <sup>4,36</sup> ) 子宮! 膜に対する保護効果は酢酸メドロキシブロゲステロンと変わらない <sup>37)</sup> 2) 持続投与の場合、子宮内膜に対する(護効果はエストラジオール0.5mgに対してドロゲステロン2.5mgでみられる <sup>38)</sup>

- フリ 1) 黄体ホルモン製剤は子宮内膜保護作用があるが、保険適応はない 2) ジドロゲステロンについては周期投与での報告が中心であり、持続投与についてはまだ充分なデータはない 3) ジエノゲストやレボノルゲストレル放出子宮内システムなどが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、現在のところエビデンスはない

### 表3 エストロゲン・黄体ホルモン配合剤

エストロゲン剤	黄体ホルモン剤	投与経路	薬剤名	保険適応	用量	特徴	<u>これまでに報告されている効果および作用</u>
1 17βーエストラジ オール	レボノルゲストレル	経口	ウェールナラ	閉経後骨粗 鬆症	エストラ ジオール 1.0mg	エストロゲンと黄体ホルモンが 配合された経口剤である	1) 骨代謝マーカーを抑制し、腰椎骨密度増加効果がある <sup>3)</sup>
					レボノル ゲストレ ル0.04mg		2) レボノルゲストレルは、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 <sup>3)</sup>
2 17βーエストラジ オール	酢酸ノルエチステロ ン	経皮	メノエイドコ ンビパッチ	更年期障害 果 大落症 学 の 経 が が が に で に で に で に で に で に で に で に で に	ジオール 50µg(放	エストロゲンと黄体ホルモンが 配合された経皮剤である	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
				助作社业认	酢酸ノル エチステ ロン140 μ g(放出		2) 酢酸/ルエチステロンは、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 <sup>39)</sup>

(2016年9月現在)

## 5) 投与前・中・後の管理法は?(表 5)

- 1. HRT 投与前には,血圧・身長・体重の測定,血算・生化学・血糖検査,婦人科 癌検診, 乳癌検診が必須である.
- 2. HRT 投与中には,症状の問診を毎回行い,投与前検査を年1~2回繰り返す.
- 3. HRT 投与中止後 5 年までは 1~2 年毎の婦人科癌検診と乳癌検診を推奨する.

# ▶ 解説

- 1. HRT 投与前の管理法は以下のように行う.
- 1)投与前・HRT の目的と投与期間を確認する.
- (a) 治療目的:更年期症状の治療.症状の動向にあわせて治療期間を決める. (b) 予防目的:骨粗鬆症や萎縮性腟炎などの予防的投与.冠動脈疾患や脳卒中を増加させないために,閉経後できる限り早期に開始する 1).5 年以上の使用は乳癌のリスクを有意に増加するといわれており 2,3),一応5年間の投与を一つの基準とし,以後はリスクとベネフィットを考慮して決定する.
- 2) 問診にて投与を避けるべき症例でないことを確認する.(総論 3-1 を参照)
- 3) 薬剤の種類(内服,貼付剤,ゲル剤),投与法(周期的,持続的),投与量を決める.(総論 3-2,3-3 を参照)
- 4) 以下の投与前検査は必須である
- (a) 血圧,身長,体重の測定:高血圧の場合は動脈硬化による脳卒中,血栓症や心血管系疾患のリスクが高くなるため,まず血圧のコントロールを行うべきである 4.BMI 25 以上の肥満者は血栓症のリスクが高くなるため慎重な投与が必要である 5.

- (b) 血算,生化学検査(肝機能,脂質:ALT,AST,LDH,総コレステロール または LDL-コレステロール,トリグリセリド,HDL-コレステロール),血糖[ただし,これらの検査項目については,HRT 開始の約 6 カ月以内に特定健康診断やドッグにて検査済みの場合には代用可]:経口エストロゲン製剤による肝臓での初回通過効果の影響で肝機能がさらに悪化する可能性があるため,活動性の肝障害は HRT の禁忌 となる 6).脂質異常症の場合には,必要に応じて心血管系疾患,糖代謝異常,甲状腺機能異常等も否定しておく.糖尿病女性はメタボリック・シンドロームを合併していることが多く,肥満,脂質異常症,高血圧,動脈硬化などを伴う糖尿病女性の HRT では,血栓症,脳卒中や心血管系疾患の高率な発症が危惧されるため,コントロール不良な糖尿病は慎重投与である.
- (c) 内診,経腟超音波診断法にて子宮筋腫,子宮内膜症,卵巣腫瘍の有無をチェックする.また子宮頸部細胞診(HRT 開始前1年以内),子宮内膜細胞診または組織診を行う.病理学的検索が不可能な場合には経腟超音波診断法で子宮内膜厚を測定し,閉経後症例で5mm以上の場合は子宮内膜癌等の疑いが否定できないので精査を行う7. (d) 触診と画像診断(マンモグラフィーまたは超音波診断法)による乳癌検診を行う.
- 5) 以下の投与前検査は任意に行う
- (a) 骨量測定
- (b) 心電図:脂質異常症の場合に追加
- (c) 腹囲:メタボリック・シンドロームが疑われる場合(高血圧、高血糖、脂質異常症のいずれかがあり、さらに内臓脂肪型肥満が疑われる時など)に追加
- (d) 甲状腺機能検査 : TSH,fT3,fT4

- (e) 凝固系検査:検査してもよいが,将来の血栓症発症を予知できる特異的なマーカーは現在のところ無い.
- (f) 生化学検査:骨代謝異常ではカルシウム,リン,ALP,薬物療法の必要な脂質異常症では CPK,クレアチニンを追加.
- (g) 血中  $E_2$ , FSH:必要に応じて子宮摘出後で月経がない女性の卵巣機能状態を調べる.一般には FSH 値 40mIU/ml 以上かつ血中  $E_2$  値 20pg/ml 以下をもって閉経と判断する $^{8)}$ .
- (h) 心理テスト
- 6) 以上の事項をチェックのうえ,HRT についての十分なインフォームドコンセントを行う.
- 2. HRT 投与中の管理法は以下のように行う.
- 1)毎回,更年期症状の変化やマイナートラブル(出血の状態,乳房腫脹の有無,血栓症の有無など)を含む症状について問診する.また,10 日間以上の長期あるいは平常の月経より多量の出血がある場合には,子宮内腔検査(子宮内膜細胞診または組織診)を行う.
- 2) 年に 1~2 回、HRT の継続について検討し、以下の検査を行う.
- (a) 血圧,身長,体重の測定を行う.
- (b) 血算,生化学検査,血糖[ただし,これらの検査項目については,特定健康診査やドックにて検査済みの場合には代用可]
- (c) <任意検査>血中 E2 (薬剤吸収状況を確認する場合に有用である)
- 3)1年毎に以下の検査を行う.
- (a) 内診,経腟超音波診断法にて子宮筋腫,子宮内膜症,卵巣腫瘍の有無をチェックす

- る.また子宮頸部細胞診,子宮内膜細胞診または組織診を行う.病理学的検索が不可能な場合には経腟超音波診断法で子宮内膜厚を測定する<sup>9)</sup>.
- (b) 画像診断(マンモグラフィー または超音波診断法)による乳癌検診を行う.
- 3. 投与終了後(HRT 中止後 5 年まで)の管理法は以下のように行う 1).
- 1)1~2年毎の婦人科癌検診と乳癌検診を推奨する.
- 2) HRT 中止後も女性の生涯の QOL の維持を目的とした健康管理をしていくことが望まれる.

### ▶ 文献

- 1) 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: 1465-1477 PMID: 17405972 (レベル I)
- 2) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.: Breast cancer and hormone replacement therapy; collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. Lancet. 1997; 350: 1047-1059 PMID: 10213546 (Vベン) I)

  3) 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: 321-333 PMID: 12117397 (Vベン) II)
- 4) 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: 1379-1384 PMID: 14568807 (レベル III)
5) 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: 1227-1231 PMID: 18495631 (レベル I)

Shoupe D. Contraindications to hormone replacement. In: Lobo RA, editors.

Treatment of the postmenopausal women; Basic and clinical aspects. ed.

Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999; 567-574 (レベル IV)

- 7) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al.: Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding- a Nordic multicenter study. 1995, Am J Obstet Gynecol. 1995; 172: 1488-1494 PMID: 7755059 (レベル III)
- 8) 女性医学ガイドブック 更年期医療編 2014 年度版; 日本女性医学学会編, 東京, 金原出版, 2014 (レベル IV)
- 9) Affinito P, Palomba S, Pellicano M, et al.: Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998; 11: 343-346 PMID: 9644774 (><>>> III)

### 表5 HRT投与前・中・後の管理法

OHRTの目的の確認(治療か、予防か?)

投与前 〇問診にて禁忌や慎重投与症例でない事を確認

OHRT投与法の選択

〇投与前検査

<必須項目> ● 血圧、身長、体重

●血算、生化学検査(肝機能、脂質)1)、血糖

● 内診および経腟超音波診断、子宮頸部細胞診(1年以内)、子宮内膜癌検診<sup>2)</sup>

●乳房検査<sup>3)</sup>

<選択項目> 以下の項目はオプション検査として考慮しても良い.

●骨量測定、●心電図、●腹囲、●甲状腺機能検査、●凝固系検査<sup>4)</sup>、●生化学検査(追加)、●E2, FSH、●心理テスト

Oインフォームドコンセント

投与中 (毎回)

〇問診:症状の変化やマイナートラブル(出血、乳房腫脹、血栓症の有無など)を含めた症状の聴取

OHRT継続について検討

(年に1-2回)〇投与中検査

<必須項目> ●血圧、身長、体重

●血算、生化学検査(肝機能、脂質)<sup>1)</sup>、血糖

<選択項目> ●E2

○投与中検査 ● 内診および経腟超音波診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜癌検診2)

(1年毎)

●乳房検査<sup>3)</sup>

投与終了後

〇投与終了後検査(HRT中止後5年までは婦人科癌検診および乳房検査を勧める)

● 内診および経腟超音波診断、子宮頸部細胞診、子宮内膜癌検診

●乳房検査<sup>3)</sup>

1) ALT. AST. LDH. T-Chol or LDL-C. TG. HDL-C. (Ca. P. ALP. CPK. Crはオプションとする.)

血算、生化学検査、血糖については、約6ヶ月以内に特定健康診査やドックにて検査済みの場合には代用可.

2)原則的には子宮内膜細胞診(組織診)を行う. 病理学的検索が不可能な場合には経膣超音波診断法で子宮内膜厚を測定する

3) 画像検査(マンモグラフィーまたは超音波診断)を行う.

4)検査してもよいが、血栓症を予測できる特異的なマーカーは現在のところない.

# CQ1 関節痛に HRT は有効か

Answer: HRT は関節痛発症を予防する可能性がある.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (++--)

### ▶ 解説

関節痛は更年期に認められやすい症状の一つとして取り上げられてきたが、従来のコホート研究では、ホットフラッシュ、発汗異常、vulvo vaginal atrophyのように明らかなエストロゲン低下・欠落症状との関連、エストロゲンの投与が効果的であるかどうかの結論は出ていなかった 10.45-55 歳の 2001 例のメルボルン在住の女性において背景、生活様式因子、健康状態を聞き取りで調べたコホート研究では、関節痛、関節の硬化症状の訴えは 51.7%と最も多く、関節炎と診断されたと報告されている女性は、閉経後では閉経前に比べて有意に多かった(それぞれ 39%、27%、p<0.001) 2). 関節炎症状の訴えと関連のある因子として高年齢(OR 1.09、95%CI 1.05-1.13)、高 BMI(1.04、1.02-1.07)、閉経(1.88、1.33-2.66)、強いうつ状態(1.80、1.13-2.87)、性欲減退(1.58、1.26-1.97)が指摘されており、エストロゲン低下・欠落症状と関節痛との関連はあるものと考えられている 2).

HRT による改善効果については、横断的観察研究としては、53-54歳のスウェーデンの閉経後女性 1760 例において性器萎縮以外の症状についての更年期症状の頻度や HRT との関連を調べている報告があるが、閉経後早期の関節痛の頻度、HRTによる効果に有意差は認めていない 3).

一方、WHI の解析からは、ベースラインで有意差がなく、EPT で 1 年後有意な改善を認めた症状はホットフラッシュ(OR 4.40, 95%CI 3.40-5.71)、寝汗(2.58, 2.04-3.26)、腟外陰部乾燥感(2.40, 1.90-3.02)、関節痛・硬化(1.43,1.24-1.64)、身体疼痛(1.25,1.08-1.44)であり HRT は新たな筋骨格系症状発現を抑制しているり、ET についても WHI のサブ解析で関節症状についての評価がされており、ベースラインでプラセボ群と有意差がなかった関節痛や関節腫脹が、CEE 投与 1 年後には関節痛発症の頻度と疼痛の程度でプラセボ群に比較して有意な改善を認め、3 年後も同様の結果であったと報告されているが、関節腫脹の発症は CEE で有意に高いという結果であったり、WHI よりも若い集団である 50-69 歳までの閉経後女性 3721 例を対象とした WISDOM 研究では、健康関連 QOL と更年期症状に対する効果を 1 年間調べているが、有意な改善を認めたものは、ホットフラッシュ、寝汗、関節痛、不眠、性器乾燥感であり、ここでも関節痛への HRT の効果が確認されている。

WHIの中止後の更年期症状の再発に関する研究からは、平均 5.7 年の HRT の後、 $8\sim12$  カ月経過した症状を調べているが、血管運動神経症状 (OR 5.82, 4.92-6.89)、関節痛・硬化 (5.36,1.95-2.40) がプラセボに比べ有意に高く、また再発は HRT 開始時に有症状であった群に有意に多いことが報告されている 70.

### ▶ 文献

1) Coope J.: Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. Maturitas. 1996; 23: 159-168 PMID: 8735354 (Review)

- 2) Szoeke CE, Cicuttini F, Guthrie J et al.: Self-reported arthritis and the menopause. Climacteric. 2005; 8: 49-55 PMID: 15804731 (レベルII)
- 3) Jansson C, Johansson S, Lindh-Astrand L et al.: The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in

Linköping, Sweden. Maturitas. 2003; 45: 129-135 PMID: 12787971 (レベルIII)

- 4) Barnabei VM1, Cochrane BB, Aragaki AK et al.: Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol. 2005; 105: 1063-1073 PMID: 15863546 (レベルII)
- 5) Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB et al.: Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. Menopause. 2013; 20: 600-608 PMID: 23511705 (レベルII)
- 6) Welton AJ, Vickers MR, Kim J et al.: Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomized controlled trial. BMJ. 2008; 21; 337: a1190 PMID: 18719013 (レベルII)
- 7) Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB et al.: Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. JAMA. 2005; 294: 183-193 PMID: 16014592 (レベルIII)

# CQ2 不眠に対しHRT は有効か?

Answer: 有効である.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (+++-)

### ▶ 解説

自覚的不眠症状は HRT による改善の報告が多い症状の一つであり、特に HRT の精神症状に対する効果の大部分を否定した大規模プラセボ対照ランダム化比較 試験 WHI<sup>1, 2)</sup>や WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogen after the Menopause) 3)において、基本的に健康で無症状な平均年齢 60歳代の女性集団に対して唯一効果が見られたのが不眠症状である. WHIの EPT 研究では、平均年齢 63 歳の子宮を有する女性 16,608 名を CEE 0.625mg と MPA 2.5mg の合剤またはプラセボに無作為に割り付け、1年後の不眠症状の変化を5項 目からなる WHI Insomnia Rating Scale で評価しているが、プラセボ群の変化量 が 0.1±3.6 (平均値±標準偏差) であったのに対し、HRT 群では 0.5±3.7 と、プラ セボ群に比較して有意に大きな改善が見られた 1). 同じく WHI の ET 研究でも, 平均年齢 64歳の子宮を有さない女性 10,739名を CEE 0.625mg またはプラセボに 無作為に割り付け,1年後の不眠症状の変化を WHI Insomnia Rating Scale で評 価し、プラセボ群の変化量が  $0.1\pm3.9$  であったのに対し HRT 群では  $0.5\pm3.8$  と、 プラセボ群に比較して有意な改善が見られた<sup>2)</sup>. また WISDOM 研究では平均年齢 64 歳の子宮を有する女性 3,721 名を CEE 0.625mg と MPA 2.5/5.0mg の合剤また

はプラセボに無作為に割り付け、1 年後の不眠症状の変化を Women's Health Questionnaire 中の睡眠に関わる 3 項目の平均値で評価しているが、プラセボ群の 平均値が 0.657 から 0.703 へと変化したのに対し、HRT 群では 0.637 から 0.740 へと変化しており、HRT 群における変化量の差(95%CI)は 0.05(0.02-0.07)と プラセボ群に較べて HRT 群で有意に大きかった 3).

ただし、これらの大規模臨床試験で確認された HRT の不眠症状に対する効果は、その effect size の小ささから、「統計学的に有意ではあるが臨床的には有意でない」
Dと研究者自身によって評価されている点には注意が必要である。また一方で、エストロゲン投与時のポリソムノグラフィ所見では徐派睡眠の頻度に有意な変化がないことが報告されており 4)、HRT による自覚的・他覚的不眠の改善度には乖離があると考えられる。さらに、更年期女性の不眠症状は血管運動神経症状のほか、うつや不安との関連も強く 5)、HRT がうつや不安を緩和することによって睡眠状態の知覚が改善され、自覚的不眠が解消する可能性がある。実際、治療開始時における Beck depression inventory score で評価したうつ症状の強さが、エストロゲンによる睡眠の改善度を予測する、つまり HRT による睡眠改善効果がうつ症状の強い群で大きかったという報告がある 6.

実臨床では HRT の効果について、「周閉経期の不眠症状に対して催眠鎮静薬と HRT のどちらがより有効なのか」、という設問も重要であり、不眠症状を有する更 年期女性に対して催眠鎮静薬と HRT との効果を比較した RCT が存在する  $^{7}$ . 40  $^{8}$  ~60 歳の女性 72 名がゾルピデム 10 mg/日、経皮  $^{8}$   $^{9}$ 

ラセボ群で 3.8±4.8 (平均±標準偏差), HRT 群で 2.5±4.8 であったのに対し, ゾルピデム群で 5.7±3.8 と有意に大きかった. 従って, 更年期の不眠症状に対しては HRT よりも催眠鎮静薬の有効性が高いと考えられる.

## ▶ 文献

- 1) Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al.: Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. N Engl J Med. 2003; 348: 1839-54 PMID: 12642637 (レベル II)
- 2) Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al.: Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative randomized clinical trial. Arch Intern Med. 2005; 165: 1976-86 PMID: 16186467 (レベル II)
- 3) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al.: Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. BMJ. 2008; 337: a1190 PMID: 18719013 (レベル II)
- 4) Montplaisir J, Lorrain J, Denesle RG, et al.: Sleep in menopause: differential effects of two forms of hormone replacement therapy. Menopause. 2001; 8: 10-16 PMID: 11201509 (レベル II)
- 5) Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, et al.: Associations between anxiety, depression and insomnia in peri- and post-menopausal women. Maturitas. 2012; 72: 61-65 PMID: 22326659 (レベル III)
- 6) Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, et al.: When does estrogen

replacement therapy improve sleep quality? Am J Obstet Gynecol. 1998; 178: 1002-09 PMID: 9609575 (レベル II)

CQ3: 腰痛に対しHRTは有効か?

Answer: 器質的疾患が否定され、更年期障害の一症状と考えられる腰痛に対して HRTは有効である.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (+---)

### ▶ 解説

HRTは更年期障害に対し有効な治療法で、ほてり、発汗などの他に、イライラなどの精神症状にも有効であることはよく知られている。腰痛も更年期障害の症状のひとつとして認識されており $^{1-3)}$ 、実際HRT施行により腰痛が軽減するとの報告がある $^{4,5)}$ . しかし腰痛の改善をエンドポイントとしたHRTのRCTは存在せず、腰痛改善のメカニズムに関しても不明である.

腰痛は我が国の女性が多く訴える症状である.一方で、腰痛の原因には様々なものがあり、腰椎椎体骨折による変形、脊椎症、脊柱管狭窄症、ヘルニアなどはHRTでは改善が期待できない.これらが原因と考えられる腰痛に対して、特にADLの低下を来している場合には、生活習慣の改善、理学療法、薬物療法(HRTを含まず)が第一選択の治療法であり、疾患や病態によっては手術療法が適応となるため、整形外科などの専門的治療が考慮される.

以上より、器質的原因が否定される腰痛症に対してHRTは考慮されて良いと考えられるが、その作用機序や有効性を示す十分な報告がないことを認識する必要がある.

- 1) Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH: Contemporary therapy of the menopausal syndrome. JAMA. 1959; 21;171: 1627-37 PMID: 14412840 (レベル
  IV)
- 2) 小山 嵩夫: 更年期 閉経外来 更年期から老年期の婦人の健康管理について 日本医師会雑誌 1993; 109: 259-264 (レベルIV)
- 3) 日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会: 「日本人用更年期・老年期スコアの確立とHRT副作用調査小委員会」報告: 日本人女性の更年期症状評価表の作成: 平成11年~平成12年度検討結果報告 日本産科婦人科學會雜誌 2001; 53: 883-888 (レベルIV)
- 4) Mattsson LA, Bohnet HG, Gredmark T et al.: Continuous, combined hormone replacement: randomized comparison of transdermal and oral preparations.

  Obstet Gynecol. 1999; ;94: 61-5 PMID:10389719 (レベルIII)
- 5) 安井 敏之, 冨田 純子, 宮谷 友香他:【中高年女性のQOL向上を目指して】 わが教室における更年期障害の治療 . 産婦人科治療. 2006; 93: 89-96 (レベルⅢ)

# CQ4 骨盤臓器脱に対しHRTは有効か?

推奨レベル:2

エビデンスレベル (++--)

### ▶ 解説

骨盤臓器脱は結合織の脆弱性をきたす遺伝的な因子,経腟分娩,手術などの物理的に骨盤底を破綻させる誘発因子,エストロゲン欠乏,肥満,腹圧などの助長因子,加齢の非代償性因子が関与する多因子疾病である.エストロゲン欠乏が骨盤臓器脱のリスク因子であることは臨床的,基礎的な研究で証明されている<sup>1)</sup>.

骨盤臓器脱に対する治療においては下垂臓器の解剖学的な復元を目的とした治療と、合併する症状の緩和を目的とした治療が必要である.

骨盤臓器脱に合併する下部尿路症状,外陰,腟粘膜症状に関するHRTについては,全身投与および局所投与による有効性の報告が多数ある. 過活動膀胱に対する全身的HRTメタ解析では切迫性尿失禁,頻尿,夜間頻尿に対してプラセボに比較して有意に改善させている<sup>2)</sup>. 局所投与(腟内投与)でも尿意切迫感の有意な改善が認められている.

腹圧性尿失禁に対するHRTは多数の臨床研究が報告されてきたが,近年の報告ではエストロゲンの効果はほとんど認められていない.むしろ全身的HRTは尿失禁を悪化させるという否定的な報告が多い<sup>3,4)</sup>.全身投与HRTの有害事象を上回る効果

はないので腹圧性尿失禁治療の目的で全身的HRTは薦められない. 局所投与はいくつかの報告や2015年のコクランレビューでも有効性が確認されている5-8). 局所投与は骨盤底筋トレーニングとの併用で尿流量動態検査の尿道圧のパラメーターの改善を大規模なRCTで確認されている9. さらに局所投与での腟内環境の改善は19のRCTで腟萎縮および関連する症状の改善が認められる8,10). なお, 腟内リングペッサリー管理時のエストロゲン局所投与のRCTでは合併症の頻度において有意差は認められていない9. しかし, 腟萎縮に伴う腟炎や外陰痛などの症状に対する局所HRTの効果を認める報告は多数あるので使用する症例は増加している.

一方,エストロゲン補充療法の骨盤臓器脱の予防および治療に対する有効性はいまだ証明されておらず<sup>10,11)</sup>,脱出する子宮,腟,膀胱の位置の改善をHRTによる治療で直接的に確認できた報告はない.ただし,骨盤臓器脱術前の3カ月間の局所HRTで術後1カ月間の膀胱炎の発症が抑制されたRCTによる報告はある<sup>12)</sup>.また,小規模のRCTではあるが,骨盤底筋トレーニングとの併用でエストリオールの全身投与での有効性の報告がある<sup>13)</sup>.

以上のように、現在までのところ全身投与のHRTによる骨盤臓器脱に対する直接的な有効性、予防的効果は認められていない。

## ▶ 文献

1) Chung da J, Bai SW.: Roles of sex steroid receptors and cell cycle regulation in pathogenesis of pelvic organ prolapse. Curr Opin Obstet Gynecol. 2006; 18: 551-554 PMID: 16932051 (レベル II)

- 2) Cardozo L, Lose G, McClish D, et al.: A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 892-897 PMID: 15453881 (review)
- 3) Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al.: Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA. 2005; 293: 935-948 PMID: 15728164 (レベルⅡ)
- 4) Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, et al.: Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol. 2001; 97: 116-120 PMID: 11152919 (レベルⅡ)
- 5) Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, et al.: Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet. 2014; 289: 601-608
  PMID: 24057079 (レベルⅡ)
- 6) Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, et al.: Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. Menopause. 2004; 11: 49-56 PMID: 14716182 (レベル II)
- 7) Simunic V, Banovic I, Ciglar S, et al.: Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. Int J Gynaecol Obstet. 2003; 82: 187-197 PMID: 12873780 (レベルII)
- 8) Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, et al.: Local Oestrogen for Pelvic Floor Disorders: A Systematic Review. PLoS One. 2015; 10: e0136265 PMID: 26383760 (review)

- 9) Capobianco G, Donolo E, Borghero G, et al.: Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet. 2012; 285: 397-403 PMID: 21706345 (レベル II)
- 10) Ismail SI, Bain C, Hagen S.: Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ prolapse in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2010; CD007063 PMID: 20824855 (レビュー)
- 11) Trutnovsky G, Guzman-Rojas R, Martin A, et al.: Pelvic floor dysfunction-does menopause duration matter? Maturitas. 2013; 76: 134-138 PMID: 23860336 (レベルⅡ)
- 12) Felding C, Mikkelsen AL, Clausen HV, et al.: Preoperative treatment with oestradiol in women scheduled for vaginal operation for genital prolapse. A randomised, double-blind trial. Maturitas. 1992; 15: 241-249 PMID: 1465038  $(\preduce{5}$
- 13) Ishiko O, Hirai K, Sumi T, et al.: Hormone replacement therapy plus pelvic floor muscle exercise for postmenopausal stress incontinence. A randomized, controlled trial. J Reprod Med. 2001; 46: 213-220 PMID: 11304861 (レベル II)

# CQ6 HRTは性機能障害を改善させるか?

Answer:性的疼痛および腟潤滑に対して改善効果がある.

推奨レベル:1

エビデンスレベル (+++-)

### ▶ 解説

らをつなぐ神経系の反応と説明され、興奮期、高原期、オルガズム期、消退期とい う4つのプロセスをたどる $^{1)}$ . すなわち, 性的興奮は骨盤内の血流増加(充血)と骨 盤底や四肢伸展筋などの緊張で示され、その結果、女性では外陰や腟が発赤・腫脹 し、腟潤滑液が流出する(lubrication). また、骨盤底筋群、特に腟の周囲の筋が 緊張、伸展すると腟入口部は拡張する、ピークに達した筋緊張を収束させるオルガ ズムは交感神経の反射である、その後、骨盤底筋群はリズミカルな収縮を反復しな がら弛緩し、骨盤内の充血が消退する2).この一連の反応に動脈硬化や骨盤内血栓 症といった加齢変化・疾患が影響すると、 腟潤滑液の分泌不全を起こしうる. さらに、エストロゲンおよびテストステロンの性ホルモンは性機能に影響する. エ ストロゲン欠乏により、腟・外陰の粘膜、皮膚が萎縮すると性的興奮反応である腟 潤滑液の分泌が減少し、性交疼痛が生じやすくなる. 萎縮した性器 (vulvovaginal atrophy; VVA) は容易に感染や炎症を起こし、QOL低下の原因となる. 中等度か ら重症のVVAに対してはエストロゲン療法が最も有効である<sup>3)</sup>. テストステロンは 性欲亢進作用があるといわれているが,女性では性欲が無くとも親密な関係性の中

女性の性的反応(性機能)の生理学的変化は血管系と筋肉系の変化ならびにそれ

では性的反応が進むことが認められている<sup>4)</sup>. したがって, 性機能は内分泌因子だけでなく, 心理的(思考と感情)・社会的因子など多様な因子が関与していると考えられる.

Sexual Function Questionnaire (SFQ) とFemale Sexual Function Index (FSFI) は信頼性と妥当性が検証されており、世界的に用いられている. FSFIはdesire (性欲), arousal (性的興奮), lubrication (腟潤滑), orgasm (オルガズム), satisfaction

女性性機能を多次元的かつ客観的に測定する評価尺度として複数あるうち.

(性的満足),pain(性的疼痛)の6ドメインについて過去1ヶ月間の状況を質問するものである5).これらの評価尺度を用いた報告は極めて少なく,女性性機能を第1エンドポイントにしたETのRCTはない60.

コロンビア女性を対象にした横断的分析では、HRTを施行している女性は未施行の女性よりも性的満足度は高かったが、性欲と性的興奮に対する改善効果は認めなかった $^{7}$ . 種々のエストロゲン製剤を使用した6カ月間のHRTによる検討では、経口あるいは経腟 $E_2$ で腟潤滑と性的疼痛の改善度が最も高く、オルガズムはチボロン(日本未発売)が最も有効であった $^{8}$ . また、子宮摘出閉経後女性に対するETは腟血流を増加させ、性機能を改善させる可能性があるが、性欲の改善には結びつかなかったという $^{9}$ . ACOGによると、女性性機能障害(female sexual dysfunction; FSD)の主要因はオルガズム、性欲、性的興奮の障害であり、SSRIが薬物療法の第1選択となっている $^{10}$ . コクランレビューでも、ETおよびEPTのFSDに対する効果は性的疼痛の改善にあるとしている $^{11}$ .

一方, テストステロンはリビドーや性的反応を高める効果がある. 2005年のコクランレビューによると, ETにテストステロン療法 (TT) を併用することで閉経後女

性の性欲障害が改善したという<sup>12)</sup>. また, TT単独 (テストステロンパッチ300μg/日:日本未発売)でも約60%の女性でリビドーが改善したと報告されている<sup>13)</sup>. しかし, 短期間のTTにより多毛, にきび, 声の低音化といった男性徴候の副作用が現れること, 長期のTTでは心血管疾患や乳がんなどの副作用が危惧されることから, 北米閉経学会は有効性と安全性の観点から6カ月以上の使用は十分な評価ができていないと注意を促している.

- 1) Masters WA, Johnson VE.: Human Sexual Response. Boston; Little Brown & Co.,1966 (book)
- 2) 大川玲子: 女性の性反応 日本性科学会監修 セックス・カウンセリング入門、 2005;33-35, 東京, 金原出版 (book)
- 3) The North American Menopause Society: Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2013; 20:888-902 PMID: 23985562 (position statement)
- 4) Basson R: Female sexual response: the role of drugs in the management of sexual dysfunction. Obstet Gynecol. 2001; 98:350-353 PMID: 11506856 (レベル)
- 5) Rosen R, Brown C, Heiman J, et al.: The female sexual index (FSFI); a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. J Sex Marital Ther. 2000; 26: 191-208 PMID: 10782451 (レベルIII)

- 6) Santoro N, Worsley R, Miller KK et al.: Role of estrogens and estrogen-like compounds in female sexual function and dysfunction. J Sex Med. 2016; 13: 305-316 PMID: 26944462 (レベル I)
- 7) Gonzalez M, Viafara G, Molina E: Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT). Maturitas. 2004; 48: 411-420 PMID: 15283933 (レベルIII)
- 8) Cayan F, Dilek U, PataO, et al.: Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol+drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. J Sex Med. 2008; 5: 132-138 PMID: 17961145 (レベルIII)
- 9) Long CY, Liu CM, Hsu SC, et al.: A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. Menopause. 2006; 13: 737-743 PMID: 16946685 (レベル II)
- 10) ACOG Practice Bulletin No119: Female sexual dysfunction. Obstet Gynecol.2011; 117: 996-1007 PMID: 21422879 (guideline)
- 11) Nastri CO, Lala LA, Ferriani RA, et al.: Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 6:CD009672.DOI:10.1002/14651858 PMID: 23737033 (review)
- 12) Samboonporn W, Davis S, Seif NW, et al.: Testosterone for peri- and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 4:CD004509.

PMID: 16235365 (review)

13) Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al.: Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. N Engl J Med. 2008; 359: 2005-2017 PMID: 18987368 (V<)V II)

CQ7 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?

Answer: 考慮すべきである.

推奨レベル:1

エビデンスレベル (+++-)

▶ 解説

HRTは観察研究では、心血管疾患に対して予防効果があると信じられていたが、WHI試験によって否定された.しかし、その後のWHIサブ解析によって、HRTを開始する時期が心血管疾患発症に影響を及ぼすというタイミング仮説が提唱された.

WHI研究で閉経後から10年未満,10~19年、20年以上経過した女性にHRTを行うと, 冠動脈疾患のリスクは,各群において有意差は見られていないが,リスクは閉経後年数と共に増加し,それぞれ0.76,1.10,1.28になる<sup>1)</sup>. HRT開始時年齢別に解析した結果,50~59歳でEPT開始すると、冠動脈疾患発生リスクHRは1.34(0.82-2.19)であるのに対し、ETではHR 0.60(0.35-1.04)であり、特に心筋梗塞のリスクは HR 0.55(0.31-1.00)と予防効果がみられる。またこの効果は60歳以上の使用で消失する<sup>2)</sup>。乳がんおよび冠動脈疾患を含めた主な疾患のリスクとベネフィットを総合的に評価したglobal indexを50~59歳,60~69歳,70~79歳で比較してみると,EPTでは年齢間で有意な差はなかったが,ETではそれぞれ,0.55,0.95,1.24と開始時年齢が若いほどベネフィットが大きかった<sup>2)</sup>.

121

DOPS研究(The Danish Osteoporosis Prevention Study)では、平均年齢49.7歳、平均閉経後の期間が約7カ月の女性を、HRT群( $E_2$ 単独、または $E_2$ およびNETAの併用)とプラセボ群に分けて、総死亡、心不全および心筋梗塞の発生リスクについて、これらの複合エンドポイントで評価している。その結果、観察期間10年における、HRT群のプラセボ群に対する総死亡、心不全および心筋梗塞発生リスクはHR0.48 (0.26-0.87)と有意にリスクが減少することがわかった $^{3}$ .

HRT開始時期と心疾患発症についてのメタ解析によると、閉経後10年未満もしくは60歳未満にHRTを開始すると心疾患発症リスクがOR 0.68 (0.48-0.96)と有意に減少し、予防効果が見られるのに対し、閉経後10年以上もしくは60歳以上で開始するとリスクがOR 1.03 (0.78-1.21)と予防効果が消失する4).

2016年に国際閉経学会(IMS: The International Menopause Society)は、グローバルコンセンサスとして、60歳未満または閉経後10年未満の女性において、ETは心血管疾患を減少する可能性を有するが、EPTについては心血管疾患を増加させないと報告しているが、また、最新のコクランビューによると、閉経後10年未満に開始したHRTは冠動脈疾患(心血管疾患による死亡と非致死性心筋梗塞による複合判定)の発生リスクを有意に減少させることが明らかになった(RR 0.52 (0.29-0.96))、しかし10年未満に開始したHRTは脳卒中の発生リスクは増加させないものの、VTEのリスクは増加する、閉経後10年以上経過してから開始したHRTは、冠動脈疾患発生の予防効果は消失し、さらに脳卒中とVTEのリスクを有意に増加させるの、現在タイミング仮説を評価するために、KEEPS試験(Kronos Early Estrogen Prevention Study)とELITE試験 (Early versus Late Intervention Trial with Estradiol)の2つのRCTが行われている7.8)、KEEPS試験は平均52歳の健常女性を対

象に, 低用量CEE (0.45 mg/日)群, 経皮E2に微粒子化プロゲステロンの併用投与群, プラセボ群の計3群で、総頸動脈内膜中膜複合体厚(CIMT: carotid intima-media thickness)と冠動脈カルシウム(CAC: coronary artery calcium) 蓄積量を比較して いる. 48カ月間観察したが、各群における平均IMT肥厚速度は0.007 mm/年で群間 に差はなく、またCAC蓄積量も差が見られていない<sup>7)</sup>. EPAT試験(Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis) ではHRT使用群はプラセボ群に比較して有意に IMT肥厚速度が抑制されていたが9)、KEEPS試験ではその差が見られていない.こ の理由としてKEEPS試験対象者はEPAT試験に比較して,心血管疾患リスクや動脈 硬化性変化の少ない女性を対象にしたため、4年間の介入では変化が見られなかっ たと考えられている. ELITE試験は閉経後6年未満の女性(平均年齢55歳)と閉経 後10年以上の女性(平均年齢65歳)を、経口E2(子宮がある場合は微粒子化プロ ゲステロンの腟ゲル剤併用)群とプラセボ群に分け、CIMTおよびCACに及ぼす影 響を調べるものである8. 平均5年間の経口E2使用により、閉経後6年未満の女性で はCIMT肥厚速度がプラセボ群に比較して有意に抑制(P=0.007)されたのに対し、閉 経後10年以上の女性では経口 $E_2$ 群とプラセボ群に差を認めなかった $^{10}$ .このように CIMT肥厚に関しては、HRT開始時期が関与することが明らかになった. 一方、CAC 蓄積に関しては、閉経後年数の違い、およびE2使用の有無に関わらず差を認めなか った $^{10}$ .

- 1) 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: 1465-1477 PMID: 17405972 (レベルII)
- 2) 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: 1353-1368 PMID: 24084921 (レベルII)
- 3) 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)
- 4) Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al.: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis.
- J Gen Intern Med. 2006; 21: 363-366 PMID: 16686814 (レベルI)
- 5) de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al.: Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric. 2016; 19: 313-315 PMID: 27322027 (guideline)
- 6) 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)
- 7) Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al.: Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial.

  Ann Intern Med. 2014; 161: 249-260 PMID: 25069991 (レベルII)

- 8) Hodis HN, Mack WJ, Shoupe D, et al.: Methods and baseline cardiovascular data from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol testing the menopausal hormone timing hypothesis. Menopause. 2015; 22: 391-401 PMID: 25380275 (レベルII)
- 9) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al.: Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 2001; 135: 939-953. PMID: 11730394 (レベルII)
- 10) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al.: Vascular Effects of Early versus
  Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. N Engl J Med. 2016; 374:
  1221-1231 PMID: 27028912 (レベルII)

CQ9:肥満者にHRTは可能か?

Answer: 慎重投与ないしは条件付きでの投与が可能である.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (++--)

## ▶ 解説

WHI 研究によると、EPTによるVTEのリスクはプラセボ群に比べHR 2.06 (1.57-2.70)、DVTのリスクはHR 1.95 (1.43-2.67)、PEのリスクはHR 2.13 (1.45-3.11)でいずれも有意に増加した。BMIによる層別解析では、BMI < 25 kg/m²のプラセボ群のHRを1.00 (reference)とした場合、BMI < 25 kg/m²、25-30 kg/m² および>30kg/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、肥満度がVTEリスクの増加に関連していることが示されている<sup>1)</sup>、特に、BMI 25kg/m³以上の肥満者は血栓症のリスクが有意に高くなっていたことから、慎重な投与が必要である<sup>2)</sup>、従ってHRT投与前には、血圧・身長・体重の測定などが必須である(投与前・中・後の管理参照)。

その他の研究でも、BMI 25 kg/m²以上の肥満者に対して、経口でCEE+MPA投与、CEE単独投与を行うと、DVTやPEなどの静脈血栓塞栓症のリスクがBMI 25 kg/m²未満に比べてRR 2.0以上に増加すると報告されている <sup>3-6)</sup>. 一方、経皮吸収剤によるHRTではそのリスクは増加していなかった<sup>7)</sup>. EMAS(European Menopause and Andropause Society)では2011年にPosition

statementの中で、「HRTが必要な肥満女性には、経皮吸収エストロゲン製剤を第一選択とすべきである.」と述べている<sup>8</sup>.

心血管系リスクについてWHI 研究では、HRTによる冠動脈疾患(coronary heart disease;CHD)の発症率増加に対し、BMIや糖尿病との間に関連性はなかった<sup>9)</sup>. しかし、糖尿病患者ではCHDのベースラインリスクが大幅に増加しており、デンマークの看護師に対して行われた研究で、HRTを使用している糖尿病患者のCHDの発生率は、HRTを使用していない糖尿病患者に比べ4倍高いとされている<sup>9)</sup>. またアメリカの糖尿病女性の観察研究では、心筋梗塞の再発率はHRT使用者のほうが4倍高く<sup>11)</sup>、HRTと糖尿病の相乗作用を示している.

脳卒中に対しては、WHI 研究ではHRTの使用と糖尿病との間に相互作用はなかったが、BMIに関しては研究されていない<sup>12)</sup>.

HRTが肥満者のホットフラッシュなどの血管運動神経症状に対して、やせた女性と比較してより効果的であるかどうかは明らかでないが<sup>13)</sup>、肥満でかつ重度の更年期症状を有する女性に行った小規模なオープンラベルクロスオーバー試験では、HRTは肥満の2型糖尿病女性の更年期症状を改善すると報告されている<sup>14)</sup>. しかしながら、肥満女性では脂質異常症、高血圧、動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病の合併率が高いため、HRTを実際に行う際には、そのリスクとベネフィットを十分に勘案して慎重に行うべきである.

#### ▶ 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: 1573-1580 PMID:15467059 (レベル II)

2) 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: 1227-1231

PMID:18495631 (レベルI)

- 3) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA. 2004; 292: 1573-1580 PMID:15467059
- 4) Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, et al.: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ. 1997; 314: 796-800 PMID:9081000 (レベルIII)
- 5) Jick H, Derby LE, Myers MW, et al.: Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. Lancet. 1996; 348: 981-983 PMID:8855853 (レベルIII)
- 6) 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: 1227-1231

PMID:18495631 (レベルIII)

7) Canonico M, Oger E, Conard J, et al.: 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: 1259-1265 PMID:16706969 (レベルIII)

- 8) Tremollieres F, Brincat M, Erel CT, et al.: EMAS position statement:
  Managing menopausal women with a personal or family history of VTE.
  Maturitas. 2011; 69: 195-198 PMID: 21489728 (レベルIV)
- 9) Manson Je, Hsia J, Johnson KC, et al.:Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med. 2003; 349: 523-534 PMID: 12904517 (レベル II)
- 10) Lokkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al.: Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women: prospective observational study. BMJ. 2003; 326(7386): 426 PMID: 12595383 (レベル II)
- 11) Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, et al.: Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes: the northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. Circulation. 2003; 107: 43-48 PMID: 12515741 (レベルII)
- 12) 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: 2673-2684 PMID: 12771114 (レベルⅡ)
- 13) Verhaeghe J: Menopause care for obese and diabetic women. Facts Views Vis Obgyn. 2009; 1: 142-152 PMID: 25478079 (review)

14) 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: 1401-1407 PMID: 10480500 (レベルⅡ)

CQ11:60歳以上の女性に対し新規にHRT は可能か?

Answer:明確な適応があり、そのベネフィットがリスクを上回る場合に限り可能である.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (+++-)

### ▶ 解説

60歳以上の女性に対して新規にHRTを行うことによる問題として, 冠動脈疾患 (coronary heart disease: CHD) のリスクの増加<sup>1-3)</sup>, VTEのリスクの増加<sup>4,5)</sup>, 65歳以上での認知力低下のリスクの増加<sup>6-9)</sup>に関する報告がある.

# 1. CHDのリスクの増加

通常量のCEE で、CHDのリスクが高まるとするWHI研究3に関連した報告がある1.2). ひとつは、WHI研究にエントリーした子宮摘出例10,739例と非子宮摘出例16,608例において、プラセボ投与例ではCHDが379例、脳卒中(Stroke)が239例に認められたのに対して、HRT施行例ではCHDが396例、Strokeが329例に認められたとした上で、開始時の年齢が50~59歳のグループのHRが0.93に対して、60~69歳のグループでは0.98、70~79歳のグループでは1.26と開始時点の年齢が高くなるほど、そのリスクが増加するとしている1). また、HRT開始時点での閉経後年数が10年未満のグループのHRが0.76なのに対して、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からの年数が長くなるほどそのリスクが増加するとしている.その一方で、Strokeに関しては、HRTによりそのリスクは増

加 ( HR: 1.32 ) するが、CHDのように開始時の閉経後年数や年齢に依存していない.

もう1つの報告では<sup>2)</sup>,同じくWHI 研究にエントリーした子宮摘出例10,739例におけるCHDに関する報告であるが、プラセボ投与例においてCHDが217例に認められたのに対して、CEE単独投与例では201例であり、そのHR は0.95 (0.79-1.16)であったと報告している。また、HRT開始時の年齢別の検討では、50~59歳のHRが0.63 (0.36-1.08)、60~69歳のHRが0.94 (0.71-1.24)、70~79歳のHRが1.11 (0.82-1.52)と60歳以上のHRが上昇していた。

## 2. VTEのリスクの増加

VTEのリスクに関する報告としては、 WHI 研究に関する報告4)とpopulation based case control study 5) とがある.

前者<sup>4</sup>では、WHI 研究にエントリーした非子宮摘出例16608例の中で、 VTEの発症がプラセボ投与例で76例 (1.7人/1000人・年)、EPT施行例で167例 (3.8人/1000人・年) に認められ、そのHR は2.06と報告している。そして、HRT開始時の年齢が50~59歳のプラセボ投与群のリスクを基準として、 CEEとMPAの併用投与で HRTを行うことによるVTEの発症リスクは年齢とともに上昇する (60~69歳で HR 4.28、70~79歳で HR 7.46) と指摘している。

一方後者の検討50では、347,253人の女性コホートの中から、肺血栓塞栓症 および深部静脈血栓症の初回治療で医療機関を訪れた292症例を抽出し、HRT施行の有無や年齢因子について、コントロール群と比較検討を行っている。それによれば、元々VTE自体は高齢女性で増加する傾向にあるが、HRT施行者では非施行者に比べてORが2.1(1.4-3.2)とし、特にHRT開始1年以内のリスクが高い(最初の6ヵ

月以内でOR 4.6 (2.5-8.4), 6~12ヵ月でOR 3.0 (1.4-6.5)) と指摘している. また, 50~60歳におけるHRT施行者と非施行者との間のadjusted ORを1.0とした時, 61~70歳のHRT施行者のそれが2.1 (1.5-2.9), 70歳以上では3.7 (2.6-5.1) であり, 61歳以上でそのリスクが高まっていた.

## 3. 65 歳以上での認知力低下のリスクの増加

認知力低下のリスクに対する報告は、全てWHI研究 3)から派生したWomen's Health Initiative Memory Study (WHIMS) からの報告<sup>6-9)</sup>である。これらの結果から、CEE+MPAの併用投与<sup>6,7)</sup>でも、CEE単独投与<sup>8,9)</sup>でも、65歳以上の閉経後女性においては、プラセボ群と比較して認知症の発症リスクが増加し、かつ軽度の認知機能の低下に関してもプラセボ群と比較してそのリスクが増加したと報告されている。

日常診療の中で、60歳以上の女性にHRTを考慮する可能性のある疾患としては、血管運動神経症状を中心とした更年期障害ないし卵巣欠落症状、萎縮性腟炎が挙げられる.血管運動神経症状は、自然閉経前の月経周期が不順となる周閉経期や閉経後の比較的早期に初発することが多く、60歳以上ないし閉経後10年以上を経過してからの初発は少ない.また現在では、閉経前後に発症した更年期の諸症状に対する適切な治療を全く受けずに60歳ないし閉経後10年以上を迎えるというケースも少ないと思われる.

しかしながら、50代半ば以降に自然閉経を迎える症例は少なからず存在するため、60歳を超えてHRTを開始するというケースは想定出来る. さらに血管運動神経症 状以外の症状でも、HRTが効果を発揮する場合があるので、他科で治療を行っても 効果が芳しくない場合には、60歳以上で新規にHRTを考慮すべきケースはあり得る.

また萎縮性腟炎は、50歳代や閉経後早期よりも60歳以上あるいは閉経後10年以上の方が、HRTの適応としては多いと考えられる。自覚症状が軽度の場合は、エストロゲンの腟坐剤を比較的短期間で使用することが多いため、有害事象の関与は少ないと言えるが、中等度以上の場合は経口剤ないし経皮剤を使用したHRTを行うことがあり、その場合は有害事象への配慮も必要となる。

以上のことから、60歳以上の女性に対して新規にHRTを施行することは可能であるが、HRTの施行そのものがCHDやVTEのリスクを高めることになり得るので、明確な適応があり、そのベネフィットがリスクを上回る場合に限るべきである.そしてVTEのリスクを考慮するならば経皮吸収エストロゲン製剤(総論2-7参照)が、Strokeのリスクを考慮するならばエストロゲンの使用量を少なくする(総論2-6参照)ことが望ましい.

- 1) 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: 1465-1477 PMID: 17405972 (レベル II)
- 2) Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al.: Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. Arch Intern Med. 2006; 166: 357-365 PMID: 16476878 (レベル II)

- 3) Writing Group for 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 trial.

  JAMA. 2002; 288: 321-333 PMID: 12117397 (レベルⅡ)
- 4) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA. 2004; 292: 1573-1580 PMID: 15467059 (レベル II)
- 5) Perez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Castellsague J, et al.: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. BMJ. 1997; 314: 796-800 PMID: 9081000 (レベル II)
- 6) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al.: Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289: 2651-2662 PMID: 12771112 (レベル II)
- 7) Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al.: Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: a ramdomized controlled trial.

  JAMA. 2003; 289: 2663-2672 PMID: 12771113 (レベル II)
- 8) Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al.: Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in

- postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004; 291: 2947-2958 PMID:15213206 (  $\lor \land \lor \lor \lor \lor \lor$
- 9) Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al.: Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA. 2004; 291: 2959-2968 PMID: 15213207 (  $\nu$

CQ12: 冠攣縮および微小血管狭心症に対しHRTは有効か?

Answer: 有効であるとする報告はあるが、積極的に推奨するだけのエビデンスに乏しい.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (++--)

### ▶ 解説

安静時胸部症状,特に深夜から早朝にかけて発作が出現する場合,冠攣縮性狭心症または微小血管狭心症が疑われる.冠動脈攣縮が主因であるため狭窄病変が無くても発症し,欧米諸国に比較してわが国に多いり.一般的な治療としては,カルシウム拮抗剤または硝酸薬を投与するが,HRTも治療の一助となる2.3).微小血管狭心症にも,カルシウム拮抗剤や硝酸剤を投与することが一般的であるが,治療効果が無い場合は,ACE阻害薬やスタチンなどnitric oxide産生を増加させる薬剤が有効である可能性がある3.その他,Kチャネル開口薬であるニコランジルや,閉経後女性に限ってはHRTが有効であるという報告もある3.4が,効果がないとの報告もある5.これらの疾患は,一般的には予後が良好とされているが,長期にわたり症状が持続し入院を繰り返すことも多いため注意が必要である. ただし,その治療としてHRTが有効なケースはあるが,現時点で積極的に推奨するだけのエビデンスに乏しい.

- 1) Kawano H, Ogawa H: Endothelial function and coronary spastic angina.

  Intern Med. 2005; 44: 91-99 (review) PMID: 15750267 (レベルV)
- 2) Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al.: Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 735-40 PMID: 11693745 (レベルⅢ) 3) 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン. 日本循環器学会. 2008 (guideline)
- 4) Knuuti J, Kalliokoski R, Janatuinen T, et al.: Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris. Am J Cardiol. 2007; 99: 1648-1652 PMID: 17560868 (レベル II)
- 5. Merz CNB, Olson MB, McClure C, et al.: A randomized controlled trial of low-dose hormone therapy on myocardial ischemia in postmenopausal women with no obstructive coronary artery disease. Am Heart J. 2010; 159: 987 e1-7 PMID: 20569710 (レベル II)

CQ13: 高血圧を有する女性にHRTは可能か?

Answer:コントロールされている高血圧を有する女性へのHRTは可能である.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (++--)

### ▶ 解説

更年期女性の血圧の特徴として、血圧変動が大きいことが挙げられる。血圧変動は、カルシウム拮抗剤やアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬などの一般的に使用されている降圧剤ではコントロールが難しい。更年期障害を合併していれば、HRTを行うことで更年期障害の諸症状が改善し、そのことが血圧の変動を抑制することにつながり、有効性が高いと考えられる。HRTのみでも血圧が下がるとする報告も多いり。一方、OCは血圧を上昇させることが知られており、エストロゲン製剤と血圧についてはcontroversialの部分もある。留意すべき点は、高血圧患者には冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患を合併している場合もあることである。事前のスクリーニングとして、血圧のコントロールに加えて、現時点での動脈硬化性疾患の有無およびその既往、喫煙歴、血糖値、血清脂質、腎機能などを評価しリスク&ベネフィットを勘案した上で、HRTを考慮すべきである。

- 1) Cannoletta M, Cagnacci A.: Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. Int J Womens Health. 2014; 6: 745-757 PMID: 25143757 (review)
- 2) Pimenta E: Hypertension in women. Hypertens Res. 2012; 35: 148-152 PMID: 22129517 (review)

CQ14:糖尿病を有する女性にHRTは可能か?

Answer:動脈硬化性疾患がなく、良好な血糖コントロールが成された状態では可能である.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (++--)

### ▶ 解説

2007年には、アジア・オセアニアで11,350万人、ヨーロッパで5,320万人、北米 で2,830万人もの糖尿病患者がいると報告されている. さらに, 2025年にはアジア・ オセアニアで18,000万人, ヨーロッパで6,410万人, 北米で4,050万人と更なる糖尿 病患者の増加が予想されている. 糖尿病の病態が高血糖による合併症であると考え た場合、血糖コントロールの重要性は明らかである、糖尿病に特徴的である細小血 管障害 (糖尿病3大合併症:糖尿病性腎症,糖尿病性網膜症,糖尿病性神経障害) は、高血糖を是正することで発症・進展を防ぐことが可能である. この事を初めて 証明したエビデンスとしては、1型糖尿病を対象としたDCCT<sup>1)</sup>および2型糖尿病 を対象としたKumamoto Study<sup>2)</sup>, UKPDS<sup>3)</sup>が有名である. 現在のところ, 細小 血管障害および大血管障害を防ぐための決定的な糖尿病治療薬は無い. 特に, 動脈 硬化性疾患(大血管障害)には血糖のみならず,血清脂質,血圧を含めた総合的な 管理がその発症予防に重要である. 経口HRTでは, インスリン感受性を改善するこ とで血糖コントロールに福音をもたらすのではないかという報告がある4. したが って、糖尿病治療薬を用いて良好な血糖コントロールが得られた状態では、HRT

を行うことで血糖コントロールの一助となる可能性がある5-7. ただし注意すべき点は, 糖尿病患者には冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患を合併している場合もあることである. 事前のスクリーニングとして, 血糖コントロールに加えて, 現時点での動脈硬化性疾患の有無およびその既往, 喫煙歴, 血糖値, 血清脂質, 腎機能などを評価しリスク&ベネフィットを勘案した上で, HRTを考慮すべきである.

- 1) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329: 977-986 PMID: 8366922 (レベルIII)
- 2) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al.: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes: a randomized prospective 6-year study. Diabetes res Clin Prac.1995; 28: 103-117 PMID: 7587918 (レベル II)
- 3) UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group.: Intensive blood-glucose control with sulphonylurease or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). Lancet. 1998; 352: 837-853 PMID: 9742976 (レベル II)
- 4) Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, et al.: Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in

postmenopausal nondiabetic women. Menopause. 1999; 6: 36-42 PMID: 10100178 (レベル II)

5) Bonds\_DE, Lasser N, Qi L, et al.: The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial.

Diabetologia. 2006; 49: 459-468 PMID: 16440209 (レベル II)

- 6) Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al.: Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. Diabetologia. 2004; 47: 1175-1187 PMID: 15252707 (レベル II)
- 7) Crespo CJ, Smit E, Snelling A, et al.: Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Diabetes Care. 2002; 25: 1675-1680 PMID: 12351460 (レベルIII)

CQ15:早発卵巣不全(POI)に対するHRTは推奨されるか?

Answer: 推奨される.

推奨レベル:1

エビデンスレベル (++--)

### ▶ 解説

POIとは40歳未満で正常な卵巣機能が失われたものをいう<sup>1)</sup> (POIの類義語とし て早発閉経 (Premature Menopause), 早発卵巣不全 (premature ovarian failure: POF), 早発卵巣機能不全 (Premature Ovarian Dysfunction: POD) などの用語 も用いられるが、用語の統一はなされておらず、本稿ではPOIとしている). その 原因は多岐にわたることが知られているが、最も重要な問題は原因によらず、結果 としての排卵障害に伴う不妊症と低エストロゲン状態にあると考えられる. 特に年 齢や挙児希望の有無などの背景にかかわらず低エストロゲン状態は重大な問題で あり、実際、POI女性ではホットフラッシュなどのいわゆる更年期障害様症状、骨 量低下, 脂質プロファイルの悪化や心血管疾患リスクの上昇, 認知能低下などが多 いことが報告されている2). したがって、同様にエストロゲン低下状態にある閉経 後女性に対するHRTの効果を勘案すれば、エストロゲンの投与は有用であると考え られる. 米国産婦人科学会 (ACOG) のCommittee Opinion<sup>3)</sup>, European Menopause and Andropause Society (EMAS) のポジション・ステートメント4), 英国 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (NCC-WCH) のガイド

ライン¹), 英国閉経学会(BMS)のコンセンサス・ステートメント⁵)やPOIの管理 指針⑥においても管理法の一番目としてホルモン療法が推奨されている.

実際のレジメンやその効果についてはコンセンサスが得られるほどのエビデンスはない<sup>1)</sup>. 投与量は閉経後のHRTより多い量が必要と考えられているが、適切なホルモンレベルは不明である. 症状の状況を勘案しながら調節すべきであるという意見がある一方 $^n$ , 178- $E_2$ の経皮貼付剤100 $\mu$ g/日(放出量)の使用により、正常月経周期の平均 $E_2$ レベルである約100 $\mu$ g/메 <sup>8)</sup> から卵胞期中期の $E_2$ レベルである300-400 $\mu$ g/메にすることができるとされ<sup>9)</sup>, 多くの総説で推奨されている. 投与量としては $E_2$ 経皮貼付剤100 $\mu$ g/日(放出量)のほか、CEE 0.625~1.25 $\mu$ g/日, $E_2$ 経口剤1~2 $\mu$ g/日も勧められている<sup>10,11)</sup>.  $E_2$ 経皮がル剤については日本で用いられているゲル剤の通常量を1日2回投与することを勧める意見がある $\mu$ 0. つまり、エストロゲン量としては、日本において閉経後のHRTに通常使用される量のほぼ倍量が適当であると考えられるが、人種差を考慮することも必要であると考えられる. また、至適用量については、低用量から開始し、4~5週間で状況をチェック、症状軽減の状況からdose  $\mu$ pを考慮するという考え方もある $\mu$ 2.

いわゆるOC・LEP製剤は、HRT製剤よりも1錠あたりのエストロゲン活性が高いため、代謝系への影響が大きいこと、また、エストロゲン・フリーの期間があることなどから第一選択としては推奨しないとされている<sup>3,6,13)</sup>.ただし、同年代の女性と同じ製剤を服用するという安心感やパッケージになっている使いやすさから受け入れられやすいという長所があり、継続率を考慮するとOC製剤を勧める意見もある<sup>14)</sup>.OC・LEP製剤の中ではプラセボ期間が短い、実薬24日+プラセボ4日の

タイプが勧められ $^{6}$ 、さらに $^{1}$ 相性 $^{0}$ CやLEP製剤の $^{2}$  $^{2}$ シート分の実薬の連続投与も考慮され $^{3}$  $^{1}$ .

黄体ホルモンの種類や至適用量についてもいまだコンセンサスはない.日本では未発売である天然型プロゲステロン100~200mg/日あるいはMPA 5~10mg/日を30(~60)日間に14日間投与することを勧める意見100やMPA 10mg/日を30日間のうち12日間投与することを勧める意見がある13).POI女性では閉経後と異なり,萎縮内膜ではないことが多いため,持続的併用投与法では閉経後よりも不正出血が多いと言われている7).心理的にも周期的併用投与により消退出血を起こすことはメリットがあると考えられる.逆に,既に1年以上無月経の場合には持続併用投与が勧められるかもしれないという意見9や骨量維持・増加には持続併用投与の効果が高いという意見もある15).

POI女性に対するHRTによる有害事象のデータは少ない.しかし、POI女性においては同年代の女性程度の高いレベルに維持されるべきエストロゲンがやや下がっている状態になるため、POI女性でのHRTでは禁忌はほとんどない<sup>14</sup>、あるいは明らかな副作用の報告はない<sup>16</sup>とされており、ベネフィット/リスク比は閉経後より高いかもしれないという意見もある<sup>17</sup>.一方で、長期投与による影響は不明であるため、フォローアップの重要性も指摘されていることには注意を要する<sup>14</sup>.

また、POI女性では予期しない妊娠とそれに気が付かない状況が起こりうることが知られている。POIの原因にもよるが、POIの診断後、 $5\sim15\%$ に時々自然排卵が回復することが知られており、HRTでは排卵抑制は不十分であることも周知である4.90. 従って、妊娠と避妊に関する情報提供と周期的併用投与法施行時の消退出血の未発来時に妊娠検査を考慮することは必須である.

多くの総説において、POI女性へのHRTは想定される閉経年齢、つまり日本ならば 50歳ぐらいまでは施行することを勧めており<sup>18)</sup>、その後については閉経後女性にお ける適応や禁忌に同様に従って判断することが望ましいとされている<sup>4)</sup>.

# ▶ 文献

- 1. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health:
- Menopause: Full Guideline. 2015

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0079648/pdf/PubMedHealth\_PMH0079648.pdf (平成27年12月26日アクセス) (guideline)

- 2. De Vos M, Devroey P, Frause BC: Primary ovarian insufficiency. Lancet. 2010; 376: 911-921 PMID: 20708256 (review)
- American College of Obstetrics and Gynecologists: Committee Opinion No.
   Primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. Obstet
   Gynecol. 2014; 124: 193-197 PMID: 24945456 (review)
- 4. Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al.; European Menopause and Andropause Society: EMAS position statement: Managing women with premature ovarian failure. Maturitas. 2010; 67: 91-93 PMID: 20605383 (review)
- 5. British Menopause Society: BMS consensus statements: 3 summary and practice points. Premature menopause.

http://www.thebms.org.uk/statementpreview.php?id=3(平成27年12月26日アクセス) (guideline)

- 6. Panay N, Kalu E: Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2009; 23: 129-140 PMID: 19091633 (review)
- 7. Goswami D, Conway GS: Premature ovarian failure. Hum Reprod. 2005; 11: 391-410 PMID: 15919682 (review)
- 8. Nelson LM: Primary ovarian insufficiency. New Engl J Med. 2009; 360: 606-614 PMID: 19196677 (review)
- 9. Maclaran K, Panay N: Premature ovarian failure. J Fam Plann Reprod Health Care. 2011; 37: 35-42 PMID: 21367702 (review)
- 10. Rebar RW: Premature ovarian failure. Obstet Gynecol. 2009; 113: 1355-1363PMID: 19461434 (review)
- 11. Divasta AD, Gordon CM: Hormone replacement therapy and the adolescent.Curr Opin Obstet Gynecol. 2010; 22: 363-368 PMID: 20724926 (review)
- 12. Luisi S, Orlandini C, Biliotti G, et al.: Hormone replacement therapy in menopause and in premature ovarian insufficiency. Minerva Ginecol. 2013; 65: 607-620 PMID: 24346249 (review)
- 13. Rafique S, Sterling EW, Nelson LM: A new approach to primary ovarian insufficiency. Obstet Gynecol Clin North Am. 2012; 39: 567-586 PMID:23182561 (review)
- 14. Davies MC, Cartwright B: What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? Clin Endocrinol. 2012; 77: 182-186 PMID: 22587818) (review)

- 15. Papagianni V, Deligeoroglou E, Makrakis E, et al.: Response to hormonal treatment of young females with primary or very premature ovarian failure.

  Gynecol Endocrinol. 2011; 27: 291-299 PMID: 21381875 (review)
- 16. Jin M, Yu YQ, Huang HF: An update on primary ovarian insufficiency. Sci China Life Sci. 2012; 55: 677–686 PMID: 22932883 (review)
- 17. Medicine and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): Hormone replacement therapy: update advice. Drug safety update 1(2):2-4, 2007. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20141205150130/http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con2032233.pdf (review) (平成27年12月26日アクセス)
- 18. de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al.: Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric. 2016; 19:313-315 PMID:27322027 (レベルIV)

CQ17 レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム (LNG-IUS) はHRTに用いる黄体ホルモン製剤として使用可能か?

Answer:使用可能である.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (+++-)

# ▶ 解説

レボノルゲストレル放出子宮内避妊システム(LNG-IUS)(ミレーナ®)は、子宮内避妊システム(IUS)に第2世代プロゲスチンであるレボノルゲストレル(LNG) 52mgが付加されており、子宮内に挿入、留置することで10~20µg/日の薬剤が5年間継続して放出されるデバイスである.子宮腔内に装着されると、LNGの直接作用で子宮内膜の増殖を抑制し、アポトーシスを促進して子宮内膜は著しく菲薄化し、月経血量が著明に減少する.LNG-IUS挿入3ヶ月で月経血量は80%以上減少し、LNG-IUS挿入時45歳以上で挿入後無月経になった場合は閉経まで避妊効果がある.そのため、年令を問わず安全・確実な避妊効果が得られると同時に、子宮筋腫や子宮腺筋症による過多月経や月経困難症に対して改善効果が認められている.本邦では2007年に避妊の効能・効果で承認された後、2014年には過多月経および月経困難症の治療薬として承認され、保険適応となっている.

子宮を有する女性に対するHRTにおいて、黄体ホルモンを併用する目的は唯一、 子宮内膜保護にある. LNG-IUS使用時のLNG局所濃度は、子宮内膜で470~ 1500ng/gと高濃度であるが、子宮筋層で1.8~2.4ng/g、血漿では0.1~0.2ng/mlと 非常に低濃度である.したがって、隣接する子宮内膜へは局所作用を発揮するが、 肝臓での代謝を受けないため心血管系や脂質プロファイルなど全身への影響はき わめて少ない.LNG-IUSによるVTEリスク増加の報告はなく<sup>1)</sup>、活性化プロテイ ンC抵抗性の減少を示す報告<sup>2)</sup>からはむしろVTEリスク低下が示唆される.平均 BMI 38.5という肥満閉経後女性を対象に、LNG-IUSがVTEの発症なく、子宮内膜異 型増殖症や子宮内膜癌を予防でき得たという後方視的研究もある<sup>3)</sup>.

エストロゲン製剤およびLNG-IUSという組み合わせのHRTが合理的であると考えられるのは以下の通りである.

# 1)子宮内膜保護作用

 $E_2$ ゲル剤とLNG-IUS,経口あるいは経腟の天然型黄体ホルモンを組み合わせた HRTにおいて1年間,子宮内膜の形態を観察した報告がある.いずれの黄体ホルモンを使用しても,子宮内膜の肥厚は認められなかったが,LNG-IUS併用者すべて に間質細胞の脱落膜化を伴う上皮の萎縮が見られた $^4$ ).さらに, $E_2$ 貼付剤あるいは 経口 $E_2$ 剤とLNG-IUSのレジメで5年間フォローした報告では,6ヶ月後に正常性周期の後期分泌期内膜の子宮内膜組織像を示し,5年後まで維持されていた $^5$ ).

# 2) HRTとしての有効性

LNG-IUSをETと併用した6つのRCTのメタアナリシスによると、LNG-IUSでも 黄体ホルモンの全身的投与でも、脂質プロファイルや更年期症状に対しての効果に 有意差はなく、性器出血に対しても同様であった.しかし、LNG-IUSを使用した 方が黄体ホルモンの全身的投与より子宮内膜増殖症の発生率は少なかった.特に、 MPAの周期的投与では子宮内膜増殖症を高率に発症した.また、HRTの継続率は LNG-IUS併用の方が高い傾向にあった6) 経口 $E_2$  1mg連日投与+LNG-IUS挿入のグループと経口 $E_2$  1mg+経口ドロスピレノン2mg連日投与のグループで6ヶ月間にわたりQOLならびにクッパーマン更年期指数を評価した。クッパーマン更年期指数は両群ともに減少したが、LNG-IUS群の方がより顕著であり、QOLインデックスも両群で増加を示したが、LNG-IUS群の方がEQ VAS (EuroQoL Visual Analog Scale) インデックスは有意に増加した $^7$ )。避妊目的でLNG-IUSを挿入していた女性に更年期症状が出現し、 $E_2$ 貼付剤もしくは $E_2$ 経口剤を追加投与しても出血は増加せず、83.9%の継続率であった。不正性器出血というマイナートラブルでHRTを中止することなく、閉経後のHRTにスムーズに移行できることが示されている $^8$ )。

経口 $E_22mg$ /日に量の異なるLNG-IUS( $10\mu g$  vs  $20\mu g$ )とMPA周期的投与とで出血パターンならびに脂質プロファイルを比較検討した検討では,MPA周期的投与では典型的な周期的出血を認めたが, $10\mu g$ , $20\mu g$ ,どちらのLNG-IUS使用でも出血は認められなかった。すべての治療者で血清TCの減少を認めたが,HDL-Cの増加はMPA併用者に顕著であった $^9$ )。

# 3) 有害事象

LNG-IUSは生殖年齢の女性では乳がんに影響するという報告としないという報告がある $^{10}$ . また、原発性卵管癌は非常に稀な疾患であるが、HRTのレジメとしてLNG-IUSを5年以上使用すると、卵管癌のリスクが2倍以上(OR; 2.84, 1.10-7.38)になるというcase-control studyがある。EPT連続投与やETではリスク増加は認められなかったが、5年以上のEPT周期的投与ではOR; 3.37 (2.23-5.08) であった $^{11}$ .

- ▶ 文献
- 1) Mantha S, Karp R, Raghaven V, et al.: Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis.BMJ. 2012; 345: e4944 PMID: 22872710 (レベルI)
- 2) Yamaguti EM, Brito MB, Ferriani RA, et al.: Comparison of the hemostatic effects of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and leuprolide acetate in women with endometriosis: a randomized clinical trial. Thromb Res. 2014; 134: 1193-1197 PMID: 25283586 (レベルII)
- 3) Morelli M, Di Cello A, Venturella R, et al.: Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system(LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer:retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. Gynecol Endocrinol.2013; 29: 156-159 PMID: 23134558 (V~)VIII)
- 4) Suvanto-Luukkonen E, Malinen H, Sundström H, et al.: Endometrial morphology during hormone replacement therapy with estradiol gel combined to levonorgestrel-releasing intrauterine device or natural progesterone Acta Obstet Gynecol Scand. 1998; 77: 758-763 PMID: 9740525 (レベルIII)
- 5) Varila E, Wahlström T, Rauramo I: A 5-year follow-up study on the use of a levonorgestrel intrauterine system in women receiving hormone replacement therapy. Fertil Steril. 2001; 76: 969-973 PMID: 11704119 (レベルIII)
- 6) Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, et al.: Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in

perimenopausal and postmenopausal women:systemic review and meta-analysis. Menopause. 2011; 18: 1060-1066 PMID: 21720280 (レベル)

- 7) Pirimoglu ZM, Ozyapi AG, Kars B, et al.: Comparing the effects of intrauterine progestin system and oral progestin on health-related quality of life and Kupperman index in hormone replacement therapy. J Obstet Gynecol Res. 2011; 37: 1376-1381 PMID: 21599801 (レベルIII)
- 8) Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomas E, et al.: Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response.

  BJOG. 2002; 109: 136-144 PMID: 11888095 (レベルIII)
- 9) Depypere HT, Hillard T, Erkkola R, et al.: A 60-month noncomparative study on bleeding profiles with the levonorgestrel intrauterine system from the late transition period to estrogen supplemented menopause. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 153: 176-180 PMID: 20888118 (レベルIII)
- 10) Lyytinen HK, Dyba T, Ylikorkala O, et al.:A case-control study on hormone therapy as a risk factor for breast cancer in Finland: intrauterine system carries a risk as well. Int J Cancer. 2010; 126: 483-489 PMID: 19588504 (レベル III)
- 11) Koskela-Niska V, Pukkala E, Lyytinen H, et al.: Postmenopausal hormone therapy-also use of estradiol plus levonorgestrel- intrauterine system is associated with an increased risk of primary fallopian tube carcinoma. Int J Cancer. 2015; 137: 1947-1952 PMID: 25846583 (レベルIII)

CQ18: 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?

Answer: SERM製剤の一つであるバゼドキシフェンは結合型エストロゲンとの併用で、子宮内膜保護作用を示し、黄体ホルモンの代用となる可能性がある.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (++--)

#### ▶ 解説

子宮を有する女性に対するETは、子宮内膜を増殖させ、子宮内膜癌のリスクを上昇させることはよく知られている。このため子宮を有する女性に対してHRTを施行する際には、子宮内膜保護作用を目的に黄体ホルモンを併用する。

SERM製剤の一つであるタモキシフェン (TAM) はエストロゲン受容体陽性の乳癌に対する治療薬であり、乳腺に対しアンタゴニストとして作用するが、子宮に対しては部分的アゴニストとして作用し子宮内膜癌リスクを上昇させる。また、閉経後骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェン (RLX) は、子宮内膜に影響を与えないと考えられている。TAMとRLXを比較したSTAR試験において、RLXは子宮内膜癌の前癌病変とされる子宮内膜増殖症のリスクをRR 0.16 (0.09-0.29)に有意に減少させ1)、プラセボとのRCTでも子宮内膜増殖のリスクはRR 1.3 (0.4-5.1)、子宮内膜癌のリスクはRR 0.9 (0.3-2.7)と有意差を認めていない2)。

バゼドキシフェン(BZA)も閉経後骨粗鬆症の治療薬として使用されている SERMの一つであるが、閉経後において子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の可能性を示 すとされる子宮内膜の肥厚について、HRTと比較して有意に少なく、プラセボと有意差がないことが報告されている<sup>3)</sup>. RLXやBZAでは副作用として導入初期にホットフラッシュが認められ、ETでは子宮内膜癌のリスク上昇という問題がある。両者のこれらの問題点を解決する目的で、有子宮女性に対して黄体ホルモンの代わりにエストロゲンとSERMを併用する、すなわちtissue selective estrogen complex (TSEC) が検討されてきた.

E2 1mg+RLX 60mgを1年間投与したRCTでは子宮内膜厚の有意な増加があり、さらに2例の子宮内膜増殖症の発症が認められた4). このためRLXを用いたTSECは臨床導入には至っていない. 一方、BZAを用いた検討では、CEE 0.625mgとBZA 20mg以上の組み合わせにおいて、1年間は子宮内膜に対する安全性が確認されておりが、不正性器出血の出現もプラセボと有意差がなかった6). 第Ⅲ相臨床試験(SMART試験)7).8)では、子宮内膜に対しては、BZA 20mgまたは40mgとCEEの併用では過形成は1%以下と抑制されたが、BAZ 10mgとCEEの併用では過形成の抑制は認められなかった. ホットフラッシュや外陰部/腟症状においては有意に改善を認め、骨粗鬆症に関しては有意に骨密度の増加と骨代謝マーカーの改善を認めた. 深部静脈血栓症や心血管イベントの発症率は、プラセボと比較し有意差は認められなかった. 脂質代謝に関しても、プラセボと比較して有意にLDLの低下とHDLの上昇を認めた. ただし、長期使用による乳腺や心血管に対する影響はまだ確立されていない、

上記のようにBAZとCEEの組み合わせのTSECは、閉経に関連した中等度から高度な血管運動神経症状と閉経後骨粗鬆症の予防を適応とし、BZA 20mgとCEE

0.45mgの組み合わせにおいてのみFDAでは認可されている. しかし, わが国では 子宮内膜保護作用を目的としたSERM のTSECとしての使用は保険適応がない.

# ▶ 文献

- 1) Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al.: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA. 2006; 295: 2727-41 PMID: 16754727 (レベルII)
- 2) Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al.: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators.: Safety and adverse effects associated with raloxifene: multiple outcomes of raloxifene evaluation. Obstet Gynecol. 2004; 104: 837-844 PMID: 15458908 (レベルII)
- 3) Ronkin S, Northington R, Baracat E, et al.: Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 2005; 105: 1397-1404 PMID: 15932835 (レベルII)
- 4) Stovall DW, Utian WH, Gass ML, et al.: The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety.

Menopause. 2007; 14: 510-517 PMID: 17314736 (レベルII)

5) Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, et al.: Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a

menopausal therapy. Fertil Steril. 2009; 92: 1018-24 PMID: 19635613 (  $\nu$   $\sim$   $\nu$ 

- 6) Archer DF, Lewis V, Carr BR, et al.: Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. Fertil Steril. 2009; 92: 1039-1044 PMID: 19635614 (レベルIII)
- 7) Kagan R, Williams RS, Pan K, et al.: A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women.

Menopause. 2010; 17: 281-289 PMID: 19779382 (レベルII)

8) Levine JP.: Treating menopausal symptoms with a tissue-selective estrogen complex. Gend Med. 2011; 8: 57-68 PMID: 21536225 (レベルIII)

# CQ19 周術期にHRTは中止すべきか?

Answer: 手術のリスクによって4~6週間前から、術後2週間または完全に歩行ができるまで中止する.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (+---)

#### ▶ 解説

経口HRTによりVTEのリスクは約2倍に増加し(WHI研究)1.2, リスク因子(年齢,肥満,血栓性素因など)の数が増えると,さらに2倍ずつ増加する.外科手術,骨折,不動もVTEのリスク因子であり,下肢骨折,最近の手術をともなう入院,手術をともなわない入院によるVTEリスクはそれぞれ,RR 18.1 (5.4-60.4),4.9 (2.4-9.8),5.7 (3.0-10.8) となる3. しかし,HRT中止により周術期のVTEリスクが減少するというエビデンスはなく,冠動脈バイパス術時にHRTを使用していた女性としていなかった女性の周術期合併症を比較した2つのコホート研究4.5)と,関節置換手術後のVTE発症とVTE非発症女性のHRT使用を比較した症例対照研究6が1つあるのみである.

冠動脈バイパス術を施行された4782例(HRT使用女性144例, HRT非使用女性798例, 男性3840例)を対象とした前向きコホート研究では, 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使用の有無で差がなかった. 術後の新鮮凍結血漿輸血の頻度はHRT使用女性で有意に低率であった(16% vs. 25%)4). 同様に, 冠動脈バイパス術を施行された女性734例(HRT使用102例, HRT非使

用632例)を対象とした後向きコホート研究でも,手術死亡率,周術期の心疾患罹患率,術後合併症(早期,後期)ともにHRTの使用の有無で差はなかった<sup>5)</sup>. また,318例の膝または股関節置換手術を施行された閉経後女性を対象とした症例対照研究(VTE/PE 108例,対照210例)では,HRTの使用はVTE/PEのリスクとはいえなかった(17% vs. 23%, OR 0.66 (0.35-1.18))<sup>6)</sup>.

しかしながら、経口HRTによりVTEリスクが 2 倍となり、VTEの30%までが手術に関連して起こったことからも<sup>1,2)</sup>、HRTは手術までに中止し、かつ/または周術期にVTEの予防を行うことが推奨される<sup>7)</sup>. いつからHRTを中止し、術後いつから再開してよいかについては根拠がないものの、The British National FormularyはOC/LEPに準じ、4~6週間前までに中止し、術後 2 週間または完全に歩行ができるまでは再開すべきでないとしている<sup>8)</sup>.

## ▶ 文献

- 1) Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al.: Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. Arch Intern Med. 2006; 166: 772-780 PMID: 16606815 (レベル II)
- 2) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al.: Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA. 2004; 292: 1573-1580 PMID: 15467059(レベルⅡ)
- 3) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al.: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: s1-s66 PMID: 20566620 (guideline)

- 4) 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: 507-514 PMID: 16429894 (レベルIII)
- 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: 732-735 PMID: 10775739 (

  III)
- Hurbanek JG, Jaffer AK, Morra N, et al.: Postmenopausal hormone replacement and venous thromboembolism following hip and knee arthroplasty. Thromb Haemost. 2004; 92: 337-343 PMID: 15269830 (レベル III)
- 7) Mosca L, Collins P, Herrington DM, et al.: Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2001; 104: 499-503 PMID: 11468217 (レベルV)
- 8) Whitehead EM, Whitehead MI: The pill, HRT and postoperative thromboembolism: cause for concern? Anaesthesia. 1991; 46: 521-522 PMID: 1862887 (レベルV)

# CQ21. 子宮頸癌治療後のHRTは推奨されるか?

Answer: 推奨される.

推奨レベル:1

エビデンスレベル (+---)

### ▶ 解説

子宮頸部の扁平上皮癌の細胞には、エストロゲン受容体が発現していることが知られているが、臨床的にはエストロゲン反応性腫瘍とは考えられていない<sup>1,2)</sup>.また、子宮頸癌の発生に関して、扁平上皮癌、腺癌ともにヒトパピローマウイルス (Human papillomavirus: HPV)の子宮頸部への持続感染が原因となっていること は広く知られている事実であるが、HRTとHPVの保持や増殖との関連を支持するような報告はない<sup>1,2)</sup>.

子宮頸部の腺癌については従来からエストロゲンとの関連性が議論されて来た. HRT施行後の子宮頸部腺癌の発生リスクに関しては、ETではRR 2.7であったのに対し、EPTではRR 1.1であったという報告がある3. また、5年間のEPT施行者において、子宮頸癌の発生の標準化罹患比率(SIR)を検討した報告では、扁平上皮癌のSIR 0.34に対し、腺癌はSIR 1.83と有意に上昇したという報告もある4. 一方、エストロゲン補充療法による子宮頸癌の発生リスクはRR 0.5であり、増加を認めなかったという報告もある5. この報告では扁平上皮癌や腺癌などの組織型が一括して取り扱われており、各々の組織型についてRRは評価されていない5. 全体として、

他の報告を含めても報告数が少ないため、エストロゲンが子宮頸部の腺癌の発症の 危険率を高めると結論することはできないと考えられる<sup>6-8)</sup>.

現在までのところ、子宮頸部の扁平上皮癌や腺癌の治療後においてHRTが癌の再発のリスクを上昇させるという報告はない $^{11}$ . 臨床進行期  $I \sim II$  期の子宮頸癌の治療後におけるHRTの影響を検討したRCTでは、癌の再発率がHRT群で20%、コントロール群で32%と有意差は無く、5年生存率や無増悪生存期間にも有意差が無かったと報告されている $^{90}$ .

以上のことを踏まえると、子宮頸癌の治療後のHRTは推奨されると考えられる. 但し、子宮頸部腺癌に関しては、前述のとおり、その発生にはエストロゲン投与が 関連している可能性が否定できないため、子宮頸部腺癌の治療後のHRT施行にあた っては患者への十分なインフォームド・コンセントを行うことが必要である<sup>10)</sup>.

HRTの方法としては、子宮摘出術後の患者においてはETを行う. 放射線治療または化学療法の施行後など子宮が摘出されていない患者においては、ETは子宮内膜増殖症のリスクを上昇させる可能性があるため、EPTが勧められる<sup>1), 2)</sup>. なお、HRTは閉経の症状(更年期症状)を軽減させるだけでなく、放射線照射による尿路や直腸、腟の合併症も緩和させると報告されている<sup>1, 2, 9)</sup>.

# ▶ 文献

- 1) Singh P, Oehler MK: Hormone replacement after gynaecological cancer.
- Maturitas. 2010; 65: 190-197 PMID: 20018467, (review)
- 2) Guidozzi F: Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. Climacteric.
- 2013; 16: 611-617 PMID: 23952524, (review)

- 3) Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al.: Use of hormone Replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. Gynecol oncol. 2000; 77: 149-154 PMID: 10739704 (レベルIII)
- 4) Jaakkola S, Pukkala E, K.Lyytinen, et al.: Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. Int J Cancer. 2012; 131: E537-E543 PMID: 22024969 (レベルIII)
- 5) Parazzini F, Vecchia CL, Negri E, et al.: Case-control study of oestrogen replacement therapy and risk of cervical cancer. BMJ. 1997; 315: 85-88 PMID: 9240046 (レベルIII)
- 6) 若林 晶, 久保田俊郎. ホルモン(補充)療法と婦人科がんリスク. 産科と婦人 科 2010; 77: 56-59 (レベルIV)
- 7) 宮城 悦子, 佐藤美紀子. 婦人科悪性腫瘍(境界・低悪性度を含む)の治療後に卵巣機能消失・低下した場合のホルモン補充療法は? 臨床婦人科産科2014; 68: 944-947 (レベルIV)
- 8) 髙松 潔. 婦人科がん治療後のヘルスケア. 日本産科婦人科学会雑誌 2014; 66: 2075-2080 (レベルIV)
- 9) Ploch E.: Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. Gynecol Oncol. 1987; 26: 169-177 PMID: 2433195 (レベル II) 10) 小川真里子, 髙松 潔. 悪性腫瘍術後のホルモン補充療法. 臨床婦人科産科 2014; 68: 159-161 (レベルIV)

# CQ23 卵巣癌治療後のHRTは推奨されるか?

Answer: 推奨される

推奨レベル:1

エビデンスレベル (++--)

### ▶ 解説

上皮性卵巣癌治療後にHRTを施行した際の予後については,2015年のメタ解析 によれば<sup>1,2)</sup>, HRTによる再発率上昇, 全生存率や無病生存率低下は観察されてい ない. また, 中央値19年以上の観察期間を設定したRCTにおいては, HRTは卵巣 癌の予後に悪影響を与えず、全生存率のHR 0.63 (0.44-0.90), 無病生存率のHR 0.67 (0.47-0.97)とHRT施行群において患者の生存期間延長が認められたと報告さ れている<sup>3)</sup>. これらのことから、HRTが卵巣癌の予後に悪影響を与えることはなく、 患者のQOL改善や健康維持が期待される場合にはHRTの施行について検討するこ とが求められる.

卵巣癌は治癒困難な進行期で発見されることが多く, また早期の症例であっても 術後化学療法を施行される場合が多い. したがって担癌状態または治療中である患 者へのHRT開始は許容されるかが重要な問題となる.先行研究の多くは対象にIII 期、IV期の進行卵巣癌症例を含んだ上で初回手術後早期にHRTを開始した結果を 報告しており、いずれもHRTによる重篤な合併症は認められなかった.特に上記の RCTでは心血管イベントの発症率を詳細に解析しているが3), HRT群におけるイベ ント発症率は対照群と有意差はなかった、したがって、担癌または化学療法中でも

エストロゲン欠落症状に苦しむ女性にHRTを禁忌とする根拠はない.しかしながら、これまでの検討での解析例数は稀な合併症を解析するには必ずしも十分とは言えないという意見があるとともに、近年卵巣癌の維持療法に用いられているBevacitumabはそれ自体が血栓症のリスクを上昇させることが知られており、HRTとの併用時の安全性など、検討されるべき課題もある.したがって個々の症例に応じてメリット・デメリットを十分に勘案することが重要である.

HRTを施行する際の薬剤,投与法に関しては,卵巣癌症例に最適な投与方法に関するコンセンサスはない.子宮残存の有無など個々の状態に応じて適切な治療法を選択する.

上皮性卵巣癌以外の悪性卵巣腫瘍術後のHRTについては症例数が少ないため一定の見解は得られていない. 胚細胞性腫瘍に関しては若年女性に発症することが多く,しばしば健側卵巣が温存されることからも,HRTは一般的な適応で施行することができると考えられる. 性索間質性腫瘍は稀であり,HRTによる疾患への影響は明らかになっていない. 最も頻度の高い顆粒膜細胞腫については,基礎研究ではエストロゲンによる腫瘍細胞増殖作用は確認されていないが,血中エストラジオール値を腫瘍マーカーとして利用している場合にはHRT施行を慎重に考慮すべきとの意見もある4).

#### ▶ 文献

1. Li D, Ding CY, Qiu LH: Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis.

Gynecol Oncol. 2015; 139: 355-362 PMID: 26232517 (レベル I)

- 2. Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A: Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. Menopause. 2016; 23:335-342 PMID:26308232 (レベル I)
- 3. Eeles RA, Morden JP, Gore M, et.al.: Adjuvant Hormone Therapy May
  Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Results of the AHT
  Randomized Trial. J Clin Oncol. 2015; 33: 4138-4144 PMID: 26417001 (レベル
  II)
- 4. Singh P, Oehler MK: Hormone replacement after gynaecological cancer.

  Maturitas. 2010; 65: 190-197 PMID: 20018467 (レベルIII)

CQ24: BRCA1/2遺伝子変異陽性女性に対するHRTは可能か?

Answer: 短期の施行は可能である

推奨レベル:1

エビデンスレベル (+++-)

▶ 解説

近年、遺伝性腫瘍が注目されているが、中でも遺伝性乳癌卵巣癌(Hereditary breast and ovarian cancer: HBOC)は*BRCA1*または*BRCA2(BRCA1/2*)の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝の疾患であり、HBOC家系では家系内に乳癌や卵巣癌の罹患者が多く存在する. *BRCA1/2*遺伝子変異保持者では、乳癌の生涯発症リスクは40-80%、卵巣癌の生涯発症リスクは11-40%であると報告されている<sup>1)</sup>.

BRCA1/2遺伝子変異保持者に対するがん発症を予防するがん一次予防法には、リスク低減手術としてリスク低減卵管卵巣摘出術(risk-reducing salpingo-oophorectomy; RRSO)およびリスク低減乳房摘出術(risk-reducing mastectomy; RRM)があり、また化学的予防法として卵巣癌に対する経口避妊薬投与や乳癌に対するタモキシフェン投与の効果が報告されているが、現時点で最も効果が高いがん一次予防法はRRSOである。RRSOは乳癌や卵巣癌のがん発症リスク低減効果のみならず、乳癌や卵巣癌による死亡や全死亡を低減することが報告されており 2.3)、生命予後を改善することがほぼ確実とされていることから、国内外の各種ガイドラインで推奨されている4.5)。しかし、一方でRRSOは自然閉経前の

外科的閉経を招くことになるため、HRTが考慮される. もちろん、乳癌発症症例においてはHRTは禁忌であり、以下では未発症例におけるHRTについて検討する.

RRSOを施行した *BRCA1*遺伝子変異陽性女性を対象とした前向きコホート研究ではRRSO後のHRTによる乳癌リスク上昇は認められていない<sup>6,7)</sup>. また, RRSO未施行例では, *BRCA1*変異陽性女性におけるHRT施行者の乳癌リスクはHR 0.29(95% CI 0.13-0.69), *BRCA2*変異陽性女性ではHR 0.73(95% CI 0.42-1.27)であり, *BRCA1*変異陽性女性では有意にリスクが低下していた<sup>7)</sup>. また, 症例対照研究でも, HRT施行群では, HRT非施行群と比較してOR 0.83(95% CI 0.55-1.16)と乳癌リスクに有意差を認めないことが報告されている<sup>8)</sup>.

乳癌以外の悪性腫瘍リスクとしては、*BRCA1/2*遺伝子変異陽性女性でのHRT施行による卵巣癌リスク<sup>9)</sup>、子宮内膜癌リスクはともに未施行者と比較して、差異を認めていないことが報告されている<sup>10)</sup>.

ただし、これらの報告はHRTの影響を長期的にみたものではなく、また、ホルモン投与量などレジメンに関する考察がないことなどには注意が必要である。従って、RRSO施行前の遺伝カウンセリングなどにおいては、早期の閉経に伴う各種リスク(骨粗鬆症、心血管疾患、認知機能の変化、血管運動症状の変化、性的な問題など)について伝え、RRSO後は自然閉経の年齢までの可及的短期間のHRTについて呈示することが奨められる5.

近年、RRSO後のHRTについては、変異遺伝子(*BRCA1*または*BRCA2*)や乳癌・卵巣癌の既往などに応じた個別化が提唱されている。乳癌の既往がない *BRCA1*変異陽性例に対しては、RRSO施行後、自然閉経の年齢(50-52歳)までHRTを施行することを「提唱 (may be offered)」する一方、*BRCA2*変異陽性の女性におけるHRT

の安全性に関するデータは限られているため、HRTを「考慮できる(may be considered)」とするという意見<sup>11)</sup>や、乳癌既往のある*BRCA1/2*遺伝子変異陽性の女性に対するHRTを禁忌としている一方で、乳癌の既往がないRRSO施行後の女性には自然閉経の年齢までHRTを「行うべき(should be offered)」であると提唱する意見<sup>6)</sup>がある.

### 文献

- 1. GeneReviews® [Internet]: BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1247/)
- 2. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al.: Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. JAMA. 2010; 304: 967-975 PMID: 20810374 (レベル III)
- 3. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al.: Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. BMC Womens Health. 2014; 14: 150 PMID: 25494812 (レベル II)
- 4. 日本乳癌学会. 科学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン 2疫学・診断編 2015 年版 金原出版 2015 (guideline)
- 5. NCCNガイドライン 日本語版 乳がんおよび卵巣がんにおける遺伝学的/家族性 リスク評価 2015年 第2版

(http://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/f\_guidelines.asp) (guideline)

- 8. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al.: Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. 26780555 Breast Cancer Res Treat. 2016; 155: 365-373.

  PMID: 26780555 (レベル III)
- 6. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al.: Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. J Clin Oncol. 2005; 23: 7804-7810 PMID:16219936 (レベル III)
- 11. Finch A, Evans G, Narod SA: BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. Womens Health (Lond Engl). 2012; 8: 543-555 PMID: 22934728 (review)
- 7. Domchek SM, Friebel T, Neuhausen, SL, et al.; PROSE Consortium: Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)- and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? [abstract]. J Clin Oncol. 2011;29(suppl):Abstract 1501. (V
- 9. Kotsopoulos J, Lubinski J, Neuhausen SL, et al.: Hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.

  Gynecol Oncol. 2006; 100: 83-88 PMID: 16137751 (レベルIII)
- 10. Segev Y, Rosen B, Lubinski J, et al.: Hereditary Breast Cancer Study Group.

  Risk factors for endometrial cancer among women with a *BRCA1* or *BRCA2*

mutation: a case control study. Fam Cancer. 2015; 14: 383-391 PMID: 25838159  $(\checkmark \checkmark ) \checkmark ) \checkmark )$ 

CQ25: エストロゲン欠落症状がない女性にHRTは推奨されるか?

Answer: 明確な目的があり、ベネフィットがリスクを上回る場合は推奨される 推奨レベル: 1

エビデンスレベル (+---)

### ▶ 解説

エストロゲン欠落症状とは、周閉経期や閉経後の卵巣機能低下や両側卵巣摘出 術後に伴うほてり、発汗などの血管運動神経症状や発症時期がそれより遅い腟の 乾燥感、性交痛などの腟萎縮症状が典型的な症状をいう。エストロゲン欠落症状に ついてはHRTが有用であることは周知であり(総論編参照)、2016年に改訂された 閉経や内分泌に関連した7つの国際学会によるGlobal consensusにおいては、目的 に応じて投与量や期間を考慮するとされている<sup>1)</sup>.

一方、エストロゲン欠落症状がない、つまりヘルスケアやアンチエイジングを目的とするHRTについては、HRTの有効性から施行は可能であると考えられる.しかし、有害事象に対する配慮が必要となる.そのためにはHRTの施行目的を正確に認識することが重要であり、リスクとベネフィットについてのインフォームド・コンセントを得る必要がある.また、施行前のチェックを行うとともに、生活指導についての説明を加えることにより、治療効果の増加が期待できるとされている<sup>2)</sup>.個々の症例に応じた至適な開始時期やレジメン、継続期間についても、HRTの目的を明確にすることにより判断が可能であると考えられる.

# ▶ 文献

- de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al.: Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric. 2016; 19:313-315
   PMID: 27322027 (guideline)
- 2. Jane FM: A practitioner's toolkit for managing the menopause. Climacteric 2014; 17: 564-579 PMID: 24998761 (guideline)

# CQ26 HRTはいつまで投与可能か?

Answer:HRTの投与継続を制限する一律の年齢や投与期間はない

推奨レベル:1

エビデンスレベル (+---)

### ▶ 解説

WHIでは5年以上の投与で乳癌リスクが有意の上昇を示した事から、本ガイドラ インでは5年以上の投与を行なう場合には再度乳癌リスクについて説明し継続につ いては同意をとることとした。しかし、 HRTには骨代謝や脂質プロファイルに対 するベネフィトがあり、長期の施行も考慮される. HRTの継続期間については、エ ビデンスと言える報告はないものの, 最近の各種推奨やガイドラインでは下記のと おりである. 2016年に改訂された閉経や内分泌に関連した7つの国際学会による Global consensusにおいては「治療目的に応じて、投与量や期間を決めるべきであ る」<sup>1)</sup>、2016年に発表されたIMSの推奨では「HRTの施行に一律の期間を決める理 由はない」<sup>2)</sup>、さらに2015年に発表された米国内分泌学会のPractice Guidelineで は「HRTの継続については、治療目的と個々の女性のリスク評価を元にして、少な くとも1年に一度検討することを勧める」3としている. すなわち、HRT施行の明 確な目的があり、ベネフィットとリスクを上回る場合には、患者が継続を望んでお り、リスクについてインフォームド・コンセントが取れていれば、いつまでも継続 は可能であると言える. ただし, 少なくとも1年に一度、あるいは来院毎に、患者 とその症例におけるHRT継続の必要性とリスク評価を共有することが必要である.

# ▶ 文献

- 1) de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al.: Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Climacteric. 2016; 19: 313-315 PMID: 27322027 (guideline)
- 2) Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group.:2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016 19:109-150. PMID: 26872610 (guideline)
- 3) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al.: Treatment of symptoms of the menopause; An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 3975-4011. PMID: 26444994 (guideline)

# CQ27 HRT終了時に漸減法は推奨されるか?

Answer: 漸減法が中断法よりも推奨されるという明確な根拠はない

推奨レベル:2

エビデンスレベル (++--)

### ▶ 解説

HRTを中止する際にとる方法として、即時に中断する方法(中断法)とHRTの 投与量を徐々に減らしていく方法(漸減法)の2種類が考えられる。どちらの方法 がHRT中止後の更年期症状の再発やHRTの再開に影響しないかについては、いく つかの研究が行われてきた。

中断法と漸減法を比較した研究としては、4つのRCTが行われている. いずれも中断法と漸減法について更年期症状の再発頻度などを比較しているが、漸減の方法はそれぞれ異なっている.

91例の女性を中断法と漸減法に無作為に割り付け、HRT中止後1,3,6,9カ月後にGreene Climacteric scaleを用いて更年期症状を評価した研究では、漸減の方法として、6カ月で完全に終了となるように徐々に経口エストロゲン製剤を減量し、検討している。その結果、HRT中止後3カ月間は、漸減法よりも中断法で血管運動症状が強かったが、6カ月後では漸減法でより症状が強く、さらに9カ月後以降では両群間に差はみられなかったと報告している1).

また,70例の女性を中断法と漸減法に均等に割り付け,HRT中止前,中止後2週, 4週の血管運動症状を評価した検討では,中止2週後と4週後の両方において,血管 運動症状の頻度と重症度には有意差は無かったと報告している<sup>2)</sup>.

ホットフラッシュのためにHRTを施行していた81例の女性を漸減法と中断法に割り付けし、中止後の血管運動症状やHRQoL(Health-related quality of life)を比較した検討では、漸減法としては、中止前4週間の内服を1日おきとしているが、12カ月のフォローアップの間、ホットフラッシュの重症度やHRTQoL、HRTを再開した者の頻度については2群間に差は無かった3).

一方、60例の女性を、プラセボ群、 $E_2$ 製剤1mgを2カ月間ののちプラセボ4カ月使用した群、 $E_2$ 製剤1mgを4カ月使用したのちプラセボを2カ月使用した群の3群に分け、それぞれ試験開始前と2、4、6カ月後にKuppermann更年期指数を用いて評価した検討では、HRTを低用量にしてもホットフラッシュは増悪しなかったが、中断法、漸減法のいずれにおいてもHRT中止後の血管運動症状は同様に増悪していたと報告している4

また、836名へのアンケート調査から得た結果からは、漸減法を行った女性では HRT中止後の更年期症状の再発が有意に少なかったが、後日HRTを再開する割合 も高かったと報告している5).

上記の結果などを踏まえ、米国内分泌学会のガイドラインでは、HRTの中止について検討している女性に対して、中断法か漸減法かについては個々の状況に応じて判断することを勧めている<sup>6</sup>. また、英国のMenopause Full guidelineでも、中断法と漸減法の比較では、どちらの方法も更年期症状の再発を改善するものでも無け

れば有害でも無いため、その選択は患者の希望に基づいて行われるべきであると結論づけている<sup>7</sup>.

# ➤ 文献

- 1) Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al.: Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. Menopause. 2006; 13: 370-6 PMID: 16735933 (レベル II)
- 2) Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, et al.: How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? Maturitas. 2007; 56: 78-83 PMID: 17046182 (レベルⅡ)
- 3) Lindh-Astrand L, Bixo M, Hirschberg AL, et al.: A randomized controlled study of taper-down or abrupt discontinuation of hormone therapy in women treated for vasomotor symptoms. Menopause. 2010; 17: 72-9 PMID: 19675505 (  $\vee \swarrow / \nu \coprod$  )
- 4) Cunha EP, Azevedo LH, Pompei LM, et al.: Effect of abrupt discontinuation versus gradual dose reduction of postmenopausal hormone therapy on hot flushes. Climacteric. 2010; 13:362-7 PMID: 20151792 (レベルⅡ)
- 5) Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K: Discontinuing postmenopausal hormone therapy: an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms?

Menopause. 2009; 16:494-9 PMID: 19182695 (レベルIII)

- 6) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al.: Treatment of symptoms of the menopause: An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 3975-4011 PMID: 26444994 (guideline)
- 7) Menopause: Full guideline. National collaborating centre for women's and children's health (UK). London: National institute for health and care excellence (UK); 2015 PMID: 26598775 (guideline)

CQ29:過活動膀胱(OAB)に対しHRTは有効か?

Answer:エストロゲンの局所投与は有効である.

推奨レベル:2

エビデンスレベル (+++-)

### ▶ 解説

過活動膀胱に対するエストロゲンの局所投与(主に経腟)の有効性に関するRCT はこれまでいくつか報告されている1). このうち多施設二重盲検プラセボ対照試験 として1,612症例にE2腟錠を12カ月間投与したところ, 頻尿, 夜間頻尿, 尿意切迫 感, 尿失禁(切迫性, 腹圧性の区別はなし) の有意な改善を認めた. また尿流動態 検査で、有意な無抑制排尿筋収縮頻度の減少と初発尿意・最大尿意時膀胱容量の増 加を認めた $^{2}$ . 他の二重盲検プラセボ対照試験では110例に $E_{2}$ 腟錠を3カ月間投与し、 尿流動態検査で知覚性尿意切迫感を認めた症例でvisual analogue scaleにおける 尿意切迫感の有意な改善を認めたが、排尿記録における症状の有意な改善は認めな かった3). またエストロゲン腟内投与とHRT以外の治療法を比較したRCT4では、 59例で3カ月 $E_2$ リングと経口抗コリン薬オキシブチニンの効果を比較したところ, 尿意切迫感、頻尿、切迫性尿失禁の改善は同等であり、抗コリン薬服用群は口内乾 燥, 便秘などの副作用と服薬中止例が有意に多かった5. さらに経口抗コリン薬ト ルテロジンに腟用エストロゲンクリームを併用した2つのRCTでは、トルテロジン 単独群、併用群ともに過活動膀胱は有意に改善し、併用療法に相加効果はないとい う報告6と,群間比較で併用群において有意な排尿回数減少と膀胱容量増加を認め

た報告がある $^{7}$ . 以上より、エストロゲンの腟内局所投与は過活動膀胱に有効であると考えられる $^{8,9}$ . 但し、 $\mathbf{E}_3$ 製剤での報告は無い.

一方、エストロゲンの全身投与(経口・経皮)の過活動膀胱に対する有効性については、2004年のメタアナリシスの報告が参考になる<sup>10)</sup>. 局所投与の効果を検討した4つの研究と全身投与の効果をみた7つの研究を比較したところ、局所投与では検討したすべてのパラメータ、すなわち過活動膀胱の症状である昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁に加えて、初発尿意時膀胱容量、最大膀胱容量がプラセボと比較して有意に改善したのに対して、全身投与ではこれらのパラメータのうちプラセボと比較して有意に改善したのは、尿失禁と初発尿意時膀胱容量だけであり、夜間頻尿はむしろ有意に悪化していた<sup>10)</sup>.

以上より、エストロゲンの局所投与(経腟)は過活動膀胱に有効であると考えられる。ただし現時点で、過活動膀胱の第一選択薬として推奨される薬剤は抗コリン薬と $6_3$ 作動薬である8.90. また本邦ではエストロゲン局所投与製剤で過活動膀胱治療に保険適用のあるものはないことに留意する必要がある.

## ▶ 文献

- 1) Weber MA, Kleijin MH, Langendam M, et al.: Local oestrogen for pelvic floor disorders: A systematic review. PLoS One. 2015; 10: e0136265 PMID: 26383760 (review).
- 2) Šimunic V, Banovic I, Ciglar S, et al.: Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. Int J Gynecol Obstet. 2003; 82: 187-197 PMID: 12873780 (レベル I)

- 3) Cardozo LD, Wise BG, Benness CJ.: Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women. A double-blind placebo-controlled study. J Obstet Gynaecol. 2001; 21: 383-385 PMID: 12521832 (レベル II)
- 4) Rahn DD, Ward RM, Sanses TV, et al.: Vaginal estrogen use in postmenopausal women with pelvic floor disorders: systematic review and practice guidelines. Int Urogynecol J. 2015; 26: 3-13 PMID: 25392183 (review)
- 5) Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, et al.: Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder.

  Menopause. 2011; 18: 962-966 PMID: 21532512 (レベルⅡ)
- 6) Serati M, Salvatore S, Uccella S, et al.: Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? Eur Urol. 2009; 55: 713-719 PMID: 18584946 (レベル I)
- 7) Tseng LH, Wang AC, Chang YL, et al.: Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome.

  Neurourol Urodyn. 2009; 28: 47-51 PMID: 19089890 (レベル II)
- 8) 日本排尿機能学会 女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2013:115, 164-165 (guideline)

- 9) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 2015: 76-77, 154-156 (guideline)
- 10) Cardozo L, Lose G, McClish D, et al.: A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. Acta Obstet Gynecol Scand. 2004; 83: 892-897 PMID: 15453881 (review)

CQ30:プラセンタ療法は更年期障害に対するHRTの代用となるか?

Answer: HRTの代用とはならない.

推奨レベル:1

エビデンスレベル (+---)

▶ 解説

いわゆるプラセンタ療法とは胎盤抽出物を用いた治療法の総称である.現在,日本において保険適用がある薬剤は2つあり,1956年に発売された1種類の皮下注射製剤に更年期障害に対する保険適用がある.

本製剤はヒト胎盤を塩酸により加水分解後、加熱滅菌して得られた成分からなり、16種類のアミノ酸、核酸塩基、キサンチンおよび6種類のミネラルを含むとされている<sup>1)</sup>. 含有物の分子量は1000以下であり、ホルモンやサイトカインなどの高分子性蛋白性因子は含有されていないという<sup>1)</sup>. 液体クロマトグラフ-質量分析法による定量においても、本製剤中のエストロゲン・プロゲステロン・LH・FSH・PRL・甲状腺関連ホルモン(TSH、free T3、free T4)濃度はすべて定量下限値以下であり、分子量の大きいヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)の含有もないことが確認されている<sup>1)</sup>. また、両側卵巣摘出ラットへの投与においても子宮重量に有意な変化を及ぼさないことが報告されている<sup>2)</sup>. 従って、本製剤にはホルモン作用がないと考えられ、この点でHRTの代用とはならない.

本製剤は韓国とロシアに輸出されており、日本を含めてこれら3カ国においての み承認されている薬剤である. 更年期障害に対する効果に関する本製剤の欧米での

185

文献は検索されない.日本においては1981年に報告された1件のみが検索される3).本研究はRCTであり、週3回、2週間投与による効果を検討している.解析除外例以外の実薬31例、プラセボ24例に対し、自覚症状間診票におけるスコアの変化をもとに担当医が判定した有効性(著効・有効・やや有効・無効・悪化)による評価では、著効+有効が実薬群で77.4%とプラセボ群の25.0%と比較して有意に高いという結果であった.

現在までのところ、本製剤による重篤な有害事象は報告されていない<sup>1)</sup>. ただし、本製剤は特定生物由来製品であるため、製品について献血や臓器提供制限があることなど含めて患者へ説明すること、また、使用記録を20年間保存する義務があることには注意を要する.

他のヒト胎盤抽出物による更年期障害の効果については、海外におけるプラセボ 対照RCTによる検討が2件検索されるが4050, いずれも更年期指数の総点が有意に低 下したというものであり、製剤中にエストラジオールが検出されているものもある 40. 一方、和文では、簡易更年期指数 (SMI) における粗点および合計点の変化からみた有効性評価による41例の評価において、有効であったという報告がある60. これらの報告では、いわゆるプラセンタ製剤における更年期障害への効果を点数化した更年期指数の変化を検討しているが、これらは妥当性確認が取られているかどうかは不明であることには注意を要する.

その他、サプリメントとしてのいわゆる「プラセンタ」に関しては、ブタ胎盤抽 出物の経口投与について、当帰芍薬散と比較したオープンラベルのRCTによる検討 があり<sup>7)8)</sup>、簡易更年期指数の総点により評価した更年期障害<sup>7)</sup>、Visual Analogue Scale (VAS) にて評価した肩こり<sup>8)</sup> について有意に改善したと報告されている. また、同様にブタ胎盤抽出物を含有したドリンクの摂取によりSMIの粗点、合計点が有意に改善したという報告がある<sup>9</sup>.

# ▶ 文献

- 1. メルスモン製薬株式会社 社内資料 (レベルIV)
- 2. 田村豊幸,藤井彰,小林寿美,他:胎盤製剤(メルスモン)の抗疲労性およびホルモン様作用に関する研究.薬理と治療. 1978; 6: 2993-2998 (レベルⅢ)
- 3. 唐沢陽介, 岩崎由雄, 香川繁, 他: "メルスモン"の更年期障害に対する臨床治験. 薬理と治療. 1981; 9: 1096-1102 (レベルⅡ)
- 4. Kong MH, Lee EJ, Lee SY, et al.: Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. Menopause. 2008; 15: 296-303 PMID: 18090035 (レベル II)
- 5. Lee YK, Chung HH, Kang SB: Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Obstet Gynaecol Res. 2009; 35: 1096-1101 PMID: 201444174 (レベル II)
- 6. 堂園貞巳, 堂園加代, 伊藤まゆ, 他: 更年期障害に対する"JBP Plamon"の有用性. 薬理と臨床. 2005; 15: 561-569 (レベルⅢ)
- 7. Koike K, Yamamoto Y, Suzuki N, et al.: Efficacy of porcine placental extract on climacteric symptoms in peri- and postmenopausal women. Climacteric.

2013; 16: 28-35 PMID: 22920723 (レベルII)

- 8. Koike K, Yamamoto Y, Suzuki N, et al.: Efficacy of porcine placental extract on shoulder stiffness in climacteric women. Climacteric. 2013; 16: 447-452 PMID: 23113540 ( $\nu$  )  $\nu$  II)
- 9. 江水保, 広瀬富美子, 薦野裕加, 他:プラセンタエキス含有ドリンクの更年期障害改善効果. 診療と新薬. 2011; 48: 47-58 (レベルⅢ)