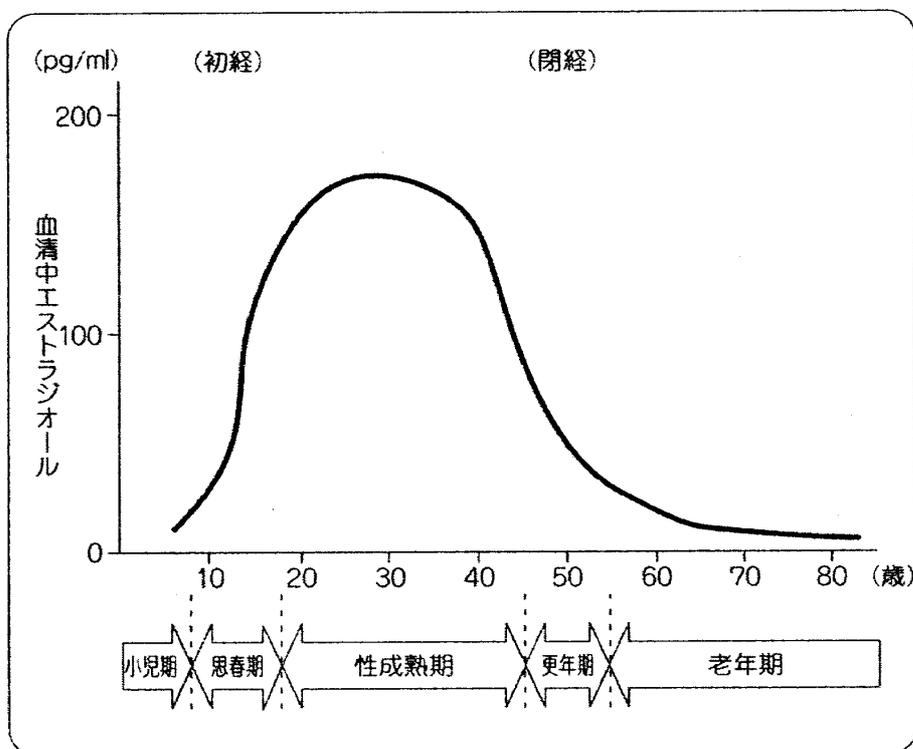


〔婦人科領域における薬物療法〕 ホルモン補充療法(HRT)のリスク、ベネフィット

京都府立医科大学
産婦人科教授 同・助手
本庄 英雄 福岡 正晃

はじめに

エストロゲンの分泌は図1のように閉経の50歳前後を境にして急激に低下してくる。このため閉経後の約30年以上エストロゲン不足によるさまざまな問題が出現する。これらの疾患に対してエストロゲンを中心としたホルモン補充療法（HRT）は理にかなった治療法であり、最近のマスコミ・産婦人科医他の努力啓蒙により、HRTを受けている中高年女性の割合は着実に増加していると考えられる。しかしその割合は45～64歳の日本人女性の1.2%にすぎず、HRTのメリットは分かっているにもかかわらずそのリスクである発癌などの問題が明らかでないとはやはりその使用に対して躊躇しがちである。そのため発癌などのリスク・デメリットを明らかにすることは、女性が安心してHRTを受けるために重要な問題である。今回婦人科領域におけるHRTの利点と弊害につき実際の方法とともに、以下に述べる。



(図1) エストロゲン（エストラジオール）分泌の年齢的変動と女性のライフサイクル

ホルモン補充療法 (HRT) の実際 (図2)

〔I. エストロゲン単独療法〕

子宮摘出症例等に対して結合型エストロゲン (CE) (プレマリン[®]) 0.625 mg~1.25mg/日内服あるいはエストラジール経皮剤 (E₂経皮パッチ) (エストラダーム[®], TTS[®]) 2mg/隔日貼付する。21(22)日間投与し1週間休薬の周期投与をする。また子宮内膜や乳腺に対する作用の少ないエストリオール (E₃) 製剤 (エストリール[®], ホーリン[®]) 1mg~2mg/日を連続使用することも可能である。

〔II. エストロゲン・黄体ホルモン併用療法〕

1. 周期投与法

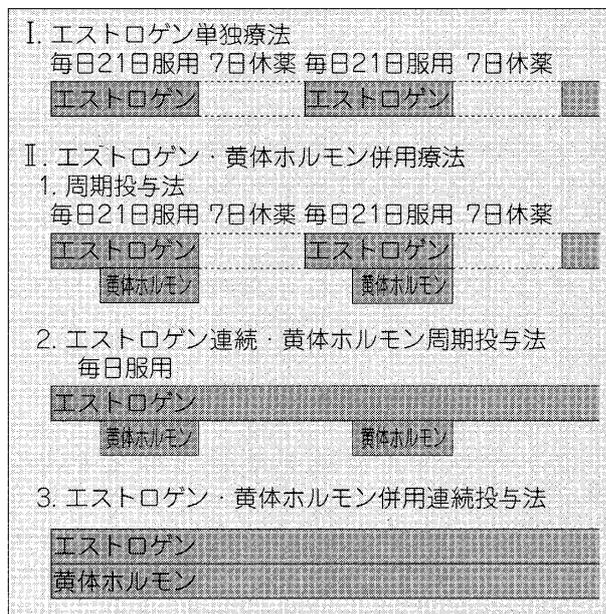
CE 0.625mg~1.25mg/日を21日間内服あるいはE₂経皮パッチ隔日貼付22日間施行し、後半の10日間酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) (プロベラ[®], ヒスロン[®]) 2.5mg~5mgを併用し、7日間休薬する。消退出血が休薬期間中にみられる。

2. エストロゲン連続・黄体ホルモン周期投与法

CE 0.625mg~1.25mg/日を連日投与あるいはE₂経皮パッチ隔日貼付しMPAを10日間毎月ほぼ一定の時期に服用する。この方法は1.の方法に比べて休薬中ののぼせ等の更年期障害の再発がなく、またMPAの服用時期を一定の時期にすることが可能なため、飲み忘れの防止になる。

3. エストロゲン・黄体ホルモン併用連続投与法

CE 0.625mg および MPA 2.5mg/日を連日併用する。服用初期は不正出血 (破綻出血) がみられるが、3カ月~6カ月以上経つと子宮内膜が萎縮して子宮出血がほとんどみられなくなる。これにより薬剤服用に対するコンプライアンスがよくなる。



(図2) ホルモン補充療法 (HRT) の実際

ベネフィット (表1)

HRTによる主な利点を以下に述べる。

〔I. 更年期障害〕

更年期症状にはさまざまな訴えがみられる。その症状は、①顔のほてり (ホットフラッシュ)・発汗などの血管運動障害、②肩こり・腰痛・関節痛などの運動器官系障害、③頭痛・不安・いらいらや不眠などの精神神経症状、④手足のしびれ感・感覚が鈍るなどの知覚障害に大別される。これらの症状のうち、①と②に対してエストロゲン補充により症状の軽減・改善が認められる。投与量は比較的高用量のCE 1.25mg以上より開始し、効果があればその後減量する。

〔II. 骨粗鬆症〕

女性の骨量は20歳頃頂値となり40歳台半ば頃まで骨量が保たれ、閉経を契機に急激に

減少する。エストロゲンは破骨細胞による骨吸収の抑制作用を有すると考えられる。臨床的にもエストロゲン投与により低下した骨量の増加が認められる。また疫学的にも大腿骨頸部骨折と骨量にある程度の相関が認められ、閉経後の骨量低下群あるいは骨粗鬆症群に対してHRTは有効な治療法である。

〔Ⅲ. 高脂血症〕

厚生省「原発性高脂血症」調査研究班によると虚血性心疾患の合併率は総コレステロール(TC)値の上昇により直線的に上昇する。また、TC値は閉経を前後して急激な上昇をする。エストロゲンは肝臓に作用してLDLコレステロール(LDL-C)の取り込みを増加させ、LDL-Cの血中濃度を低下させる。肝性トリグリセライドリパーゼを抑制しTCを下げ善玉のHDL-Cを上昇させる。さらにエストロゲンは抗酸化作用、血管平滑筋細胞の遊走・増殖の抑制により抗動脈硬化作用を発揮する。また血管壁の拡張作用ももっている。

〔Ⅳ. 痴呆症〕

アルツハイマー型老年痴呆に対してエストロゲンが治療効果あるいは予防効果をあげることが報告されている。エストロゲンの抗うつ効果、脳血流の改善、コリン作動性神経細胞の賦活化、グリア細胞への効果などにより臨床的に改善、アポリポ蛋白Eの抑制一老人斑の形成の抑制によりアルツハイマー型老年痴呆の予防に働くと考えられる。HRTが今後期待される分野である。

〔Ⅴ. 皮膚粘膜の強化, 老人性陰炎・性交障害の改善〕

リスク(表1)

主なリスクあるいはデメリットについて以下に述べる。

〔Ⅰ. 発癌〕

1. 子宮体癌

子宮内膜は過剰なエストロゲンにより異常増殖、つまり分化が起こらず過形成、非定型の過形成、子宮体癌を引き起こす。エストロゲン単独療法では長期投与により子宮体癌のリスクは有意に2~8倍に上昇する。ただこれらHRT施行者における子宮体癌による死亡率に変化はみられない。つまりエストロゲン療法により発生した子宮体癌は出血しやすく発見されやすく、また薬剤服用中は定期検診の機会が増え早期発見につながる。一方エストロゲンと黄体ホルモンの併用療法では子宮体癌のリスクは単独療法に比べて有意に減少し、さらにホルモン非使用者以下に減少するとみられている。以上のように子宮体癌に関しては黄体ホルモン剤を併用すれば問題ないとの意見が一般的である。

2. 乳癌

乳癌に関しては過去20年以上にわたってさまざまな報告があり、一定した見解が得られていない。最近でもHRTによりその発生率が明らかに上昇すると述べた報告が出されたり、逆に有意に減少するとした報告もみられた。調査する母集団によりある程度の偏りがどうしても含まれるが、大方の傾向としては、エストロゲン剤の使用による乳癌の相対危険率は全体ではほとんど変化がなく、長期使用で発生率の軽度の上昇がみられると考えられる。黄体ホルモン剤の併用の影響に関しては報告数は少ないが、おそらく影響しない。自己検診やマンモグラフィ・超音波による6カ月から1年に1回の定期検診が薦められる。

〔Ⅱ. 出血〕

エストロゲン・黄体ホルモンの併用療法では、特に周期投与法で消退性出血と投与中の

(表1) HRTのリスク,ベネフィット

ベネフィット	
I. 更年期障害	血管運動障害の改善 運動器官系障害の改善
II. 骨粗鬆症	骨吸収の抑制, 骨折の予防
III. 高脂血症	TC, LDL-Cの抑制, HDL-Cの増加 血管壁への抗動脈硬化作用
IV. アルツハイマー型老年痴呆症	症状の改善と予防
V. 皮膚粘膜の強化・老人性陰炎・性交障害の改善	
リスク・デメリット	
I. 発癌	1. 子宮体癌 2. 乳癌
II. 子宮出血	
III. 血栓症	
IV. 乳房緊満・乳房痛	
V. 頭痛	

破綻出血を2～3周期後より来す。閉経後年数が経た症例あるいは長期間の投与が必要になる骨粗鬆症に対する治療の場合、投与方法を選択すべきである。また先に述べた子宮体癌の有無の検索は出血のあるなしにかかわらず細胞診・組織診等にて6カ月から1年に1回の検査は必要である。異常出血があればその時点でさらに検査する。

〔Ⅲ. 血栓症〕

経口避妊薬に比べてHRTで使用するホルモン量は少なく、HRTによる静脈血栓症の発生増加の報告は少なかった。最近の報告によると、血栓・塞栓症患者のうちHRT施行者の割合が多いという報告やHRT施行者で血栓・塞栓症の発生率が高いという海外の文献が散見される。ただその発生率は全体でも低いため、心疾患抑制等のメリットが優先されると考えられる。

おわりに

以上述べてきたように、HRTにはさまざまな利点があるとともにいくつかのリスクを伴う。しかし起こり得るデメリットを知ることにより、その発生を防いだり、また発癌に関しては予防するとともに早期発見につとめ、ダメージを最小限にすることが可能である。HRT施行開始時、リスク、ベネフィットを十分考慮して施行すべきである。

またこれらの報告はほとんどが欧米を中心とした白人における調査で、乳癌の発生率が上昇してきているとはいえ、HRT施行者の割合が少ない日本人においては子宮体癌を含め大規模な調査はほとんどなされていない。現在、日本産科婦人科学会でこの問題の検討をしており、その結果が待たれる。

《参考文献》

- 1) 本庄英雄. 更年期・老年期外来マニュアル. 京都: 金芳堂, 1993