

原 著

## 日本人閉経後女性におけるホルモン補充療法の 継続率に影響する因子の分析

奈良県立三室病院産婦人科

新谷 雅史 別府 謙一 原 裕子

### Compliance of Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women in Japan

Masafumi SHINTANI, Ken-ichi BEPPU and Yuko HARA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Prefectural Mimuro Hospital, Nara*

**概要** 日本人閉経後女性に対するホルモン補充療法(hormone replacement therapy 以下 HRT と略)の継続率に影響を与える因子を解明するために, 1997年時に当科外来にて HRT を受けていた患者348名を3年後の2000年に調査した. その結果, 1997年 HRT を受けていた患者348名中, 3年間 HRT を継続している患者は275名, 中止した患者は73名であり, 継続率は79%であった. 継続率を高める因子は, 1) HRT を開始した年齢が若い, 2) 投与する HRT の量を減量した, 3) 腰椎骨密度の増加率が多い, 4) HRT と ERT の種類では ERT, 5) 医師の勧めにより, また6) 骨粗鬆症予防のために HRT を始めた, であった.

逆に中止率を高める因子は, 1) HRT を受けていると性器出血と乳房痛以外の副作用が困るであった. 1) HRT 開始時の常用量と半量との違い, 2) BMI, 3) 腰椎骨密度, 4) 6カ月以上 HRT を受けていたかどうか, 5) 更年期障害のために HRT を始めた, 6) 性器出血や乳房痛などの副作用は, HRT の継続に影響を与えなかった.

**Abstract** Objective : We studied to assess the compliance of hormone replacement therapy (HRT) in Japanese postmenopausal women.

Methods : We selected 348 postmenopausal women on estrogen therapy at Nara Prefectural Mimuro Hospital, Nara, Japan, in January 1997, and followed these women up for 3 years until January 2000.

Results : 275 women continued and 73 women dropped out. The continuing rate after 3 years was 79%. The factors in the higher continuation rate for HRT were, younger at the start of the therapy, the dose of estrogen was decreased during therapy, a larger percentage of change in lumbar bone mineral density (LBMD), HRT without progesterone (ERT), and the main reasons for starting estrogen therapy were the physician's recommendation and prevention of osteoporosis. The factors in the lower continuation rate for HRT were the side effects of HRT without vaginal bleeding and breast pain. The following factors were not significantly different in the continuation rate for HRT : dose of estrogen, BMI, LBMD at the start of therapy, the reason for starting therapy was vasomotor symptoms, and the side effects of HRT (i.e. vaginal bleeding and breast pain).

Conclusions : The continuation rate for HRT after 3 years was 79%. To increase compliance, the HRT physician Should explain to patients about HRT, and the dose of HRT should be adjusted according to the patient's condition during therapy.

**Key words** : Hormone replacement therapy (HRT) · Compliance · Low dose · Postmenopausal women

Table 1 Baseline characteristics and HRT method

|                             | Mean $\pm$ SD       | Range         |
|-----------------------------|---------------------|---------------|
| Age(Yrs)                    | 54.3 $\pm$ 7.5      | 31 ~ 80       |
| Weight(Kg)                  | 52.6 $\pm$ 6.9      | 32 ~ 75       |
| Height(cm)                  | 153.3 $\pm$ 5.1     | 138 ~ 169     |
| BMI(Kg/m <sup>2</sup> )     | 22.4 $\pm$ 2.7      | 15.2 ~ 30.8   |
| Duration(Mn)                | 23.5 $\pm$ 18.1     | 1 ~ 87        |
| LBMD(g/cm <sup>2</sup> )    | 1.000 $\pm$ 0.190   | 0.349 ~ 1.605 |
| HRT method                  | Numbers of patients |               |
| CEE 0.625mg + MPA 2.5mg/day | 127                 |               |
| CEE 0.625mg/day             | 106                 |               |
| CEE 0.31mg + MPA 2.5mg/day  | 41                  |               |
| CEE 0.31mg/day              | 41                  |               |
| E <sub>3</sub> 1mg/day      | 21                  |               |
| TTS 2mg/2days               | 12                  |               |
| total                       | 348                 |               |

Table 2 Baseline characteristics  
The results of the questionnaire for patients in 1997(Multi-Answers)

| Reasons for starting HRT |       | Merits(Symptoms showing that patients feel better) |       | Demerits(Symptoms showing that patients feel worse) |       | Concerns for HRT |       |
|--------------------------|-------|----------------------------------------------------|-------|-----------------------------------------------------|-------|------------------|-------|
| Menopausal symptoms      | : 110 | Menopausal symptoms                                | : 179 | Bleeding                                            | : 33  | Cancer           | : 70  |
| Osteoporosis             | : 187 | Osteoporosis                                       | : 91  | Breast pain/tenderness                              | : 60  | Side effects     | : 48  |
| Hyperlipidemia           | : 17  | Vaginal symptoms                                   | : 58  | Other symptoms                                      | : 60  | None             | : 190 |
| Vaginal symptoms         | : 16  | Hyperlipidemia                                     | : 16  | None                                                | : 217 |                  |       |
| Others                   | : 33  | None                                               | : 63  |                                                     |       |                  |       |
| Doctor's recommendation  | : 157 |                                                    |       |                                                     |       |                  |       |

## 緒 言

女性ホルモンによるホルモン補充療法(hormone replacement therapy 以下 HRT と略)は骨密度の減少予防だけではなく増加<sup>1)</sup>をもたらし、骨折防止効果があると考えられている。また、HRT は Hot-flash などの更年期症状や陰部症状、脂質代謝異常、アルツハイマー老人性痴呆症<sup>2)</sup>にも有効であり、老人性白内障の予防にも効果があるとの報告<sup>3,4)</sup>がある。このように HRT には多くの利点がある一方、性器出血や乳房痛などの副作用その他の理由により HRT を中止する患者も多く認める。そこで、どのような患者背景が HRT の継続に関係しているかを調査する目的にて前方視的に以

下の検討を行った。

## 研究方法

### I : 対象

1997年1月当科にて HRT を受けていた患者は Table 1に示すとおり348名であり年齢54.3 $\pm$ 7.5歳(平均値 $\pm$ 標準偏差: 最小31~最大80歳), 体重52.6 $\pm$ 6.9Kg(32~75Kg), 身長153.3 $\pm$ 5.1cm(138~169cm), BMI 22.4 $\pm$ 2.7Kg/m<sup>2</sup>(15.2~30.8Kg/m<sup>2</sup>), HRT の継続月数23.5 $\pm$ 18.1月(1~87月), 腰椎骨密度1.000 $\pm$ 0.190g/cm<sup>2</sup>(0.349~1.605g/cm<sup>2</sup>)の患者であった。1997年当時に受けていた HRT の種類は Table 1 下段に示した。

1997年当時の患者からの調査(Table 2)より,

HRT を始めた理由(以下複数回答あり)は「更年期症状のため」110名,「骨粗鬆症の予防・治療のため」187名,「高脂血症の予防・治療のため」17名,「陰外陰部症状のため」16名,「その他の理由」33名,「医師の勧めで始めた」157名であった。

HRT を始めてメリットと感じたことは「更年期症状が軽快した」179名,「骨粗鬆症が良くなった」91名,「陰外陰部症状が良くなった」58名,「高脂血症が良くなった」16名,「メリットを感じない」63名であった。

HRT を始めてデメリットと感じたことは「性器出血が困る」33名,「乳房痛が困る」60名,「その他の副作用が困る」60名,「困ることは全くなし」217名であった。

HRT を受けていて心配なこととして「癌が心配」70名,「副作用が心配」48名,「心配なことはない」190名と回答していた患者であった。

## II : 調査内容

1997年1月にHRTを受けていた患者348名を対象とし,2000年1月に再調査した。HRTを開始した年齢,1997年当時のHRT継続月数,1997年当時の腰椎骨密度と3年間の腰椎骨密度の増加率,HRTの種類,3年間に投与量を減量したかの有無,HRTを始めた理由,HRTを始めてメリットと感じた事項,HRTを始めてデメリットと感じた事項,HRTを始めて心配な事項,等の種々の因子と3年後のHRT継続の有無を解析した。

## III : HRT の用量と用語

酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)2.5mg/日を併用した場合はHRTと表示,併用しなかった場合はERTと表示した。CEE 0.625mg/日かパッチ型エストロゲン製剤を使用した場合は常用量HRTと表示した。CEE 0.31mg/日かエストリオール製剤を使用した場合は半量HRTと表示した。

## IV : 統計方法

統計の検定は2段階に分けて行った。第1段階としては,連続変数はMann-WhitneyのU検定,カテゴリー変数は $\chi^2$ 独立性の検定(p値はFisherの直接法)を施行した。第1段階にてp値が0.1未満の因子を第2段階として,ロジスティック回帰分析にて再度検定した。

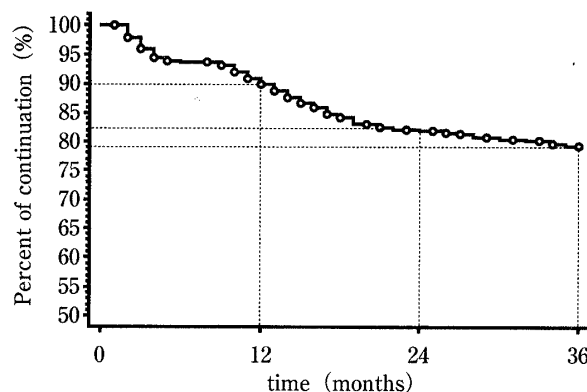


Fig. 1 Compliance of 348 postmenopausal women with HRT for 36 months

## 研究結果

### I : HRT の継続率

348名の患者を2000年1月まで経過観察した結果(Fig. 1),1年後の継続率は90%であり,2年後の継続率は82%となり,3年後にはHRTを継続している患者は275名,中止した患者は73名であり,継続率は79%であった。

### II : 継続患者と中止患者の比較

HRT開始時の年齢は継続群 $53.7 \pm 7.1$ 歳(平均値 $\pm$ 標準偏差),中止群 $56.4 \pm 8.5$ 歳となり,継続群が有意( $p=0.004$ )に若かった。体重,身長に有意差はなかったが,BMIは継続群 $22.2 \pm 2.7\text{Kg/m}^2$ ,中止群 $23.0 \pm 2.6\text{Kg/m}^2$ となり,BMIの小さい患者の方が有意( $p=0.024$ )に継続していた。1997年当時のHRT継続月数は継続群 $24.5 \pm 18.4$ 月,中止群 $19.5 \pm 16.1$ 月と有意差( $p=0.032$ )を認めた。HRT開始時の腰椎骨密度には有意差を認めなかったが,3年間の腰椎骨密度の変化率は継続群 $7.88 \pm 9.93\%$ ,中止群 $4.86 \pm 8.98\%$ (3年間補正值)と有意差( $p=0.038$ )を認めた(Table 3)。

HRTの投与量として,常用量投与の3年後継続率は77.6%,半量投与の継続率は82.5%であり差( $p=0.317$ )はなかった。HRTの継続率は75.0%,ERTの継続率は82.7%であり,ややERTの継続率が高い傾向( $p=0.087$ )を認めた。3年間に投与量を減量した患者の3年後継続率は95.9%,減量しなかった患者の継続率は74.5%であり,減量患者は有意( $p<0.001$ )に継続率が高かった。1997年度の調査時に6カ月以上HRTを受けていた患者(279

Table 3 Baseline characteristics in continuation group and discontinuation group

| Characteristics           | Continuation group | Discontinuation group | Mann-Whitney |
|---------------------------|--------------------|-----------------------|--------------|
| Age (years)               | 53.7 ± 7.1         | 56.4 ± 8.5            | 0.004        |
| Duration of HRT (months)  | 24.5 ± 18.4        | 19.5 ± 16.1           | 0.032        |
| Weight (Kg)               | 52.3 ± 6.9         | 53.5 ± 6.6            | 0.151        |
| Height (cm)               | 153.5 ± 5.1        | 152.6 ± 5.1           | 0.165        |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> )  | 22.2 ± 2.7         | 23.0 ± 2.6            | 0.024        |
| LBMD (g/cm <sup>2</sup> ) | 0.998 ± 0.187      | 1.008 ± 0.203         | 0.607        |
| Δ LBMD (%)                | 7.88 ± 9.93        | 4.86 ± 8.98           | 0.038        |

values are the mean ± SD

Δ LBMD (%) means a percent change in LBMD from the baseline.

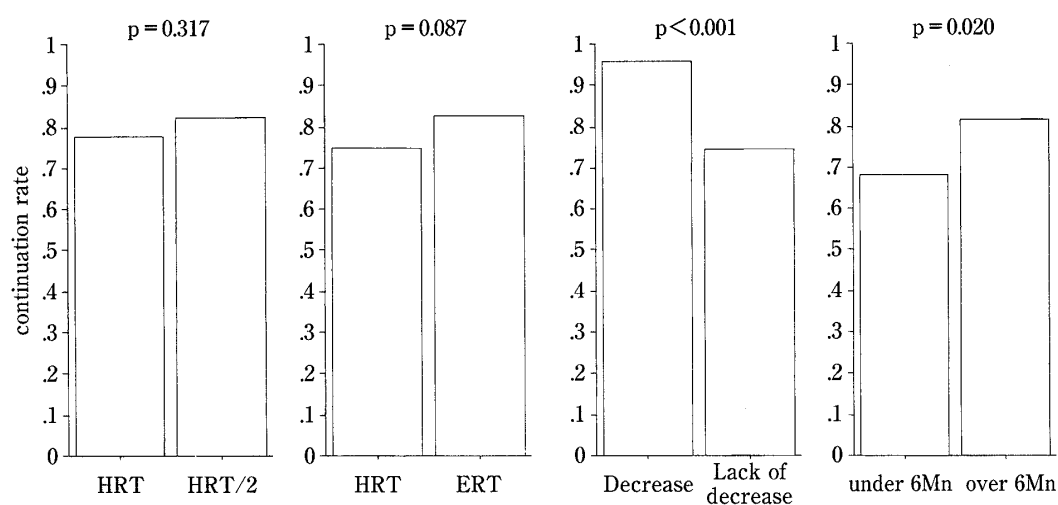


Fig. 2 Compliance in HRT methods

The analytic approach was a chi-square test for independence. p-values showed Fisher's exact probability test.

名)の3年後継続率は81.7%, 6カ月以内の患者(69名)の継続率は68.1%であり, 6カ月以上HRTを受けていた患者の方が有意( $p=0.020$ )に継続率が高かった(Fig. 2).

HRTを始めた理由では、「更年期症状, 高脂血症, 腔外陰部症状のため」にHRTを始めた患者とそうでない患者の間には継続率に差を認めなかったが,「骨粗鬆症( $p=0.065$ )の予防のため」,「医師の勧め( $p=0.085$ )にて」HRTを始めた患者は継続率が高い傾向を認めた。

患者からみたHRTのメリットとしての,「更年期症状, 骨粗鬆症, 高脂血症, 腔外陰部症状が良くなった」ことは継続率に影響を与えなかった。

患者からみたHRTのデメリットとしての,「性器出血や乳房痛が困る, デメリットと感じたこと

はなし」等は継続率に影響を与えなかったが, HRTを受けてから「性器出血, 乳房痛以外の副作用が困る」と答えた患者は有意( $p=0.005$ )に中止していた。

HRTを受けている患者が不安と感じている項目としての,「癌(乳癌, 子宮体癌), 副作用が不安, 不安なし」等の項目は継続率に影響を与えなかった(Table 4)。

### Ⅲ: ロジステック回帰分析(Table 5)

HRTを継続しているか中止しているかについて前述Ⅱ: 継続患者と中止患者の比較の検討でp値が0.1未満の項目について重み付けを行うためにロジステック回帰分析を施行した。ただし, 1997年当時のHRT継続月数と1997年当時に6カ月以上HRTを受けていたかどうかは, 独立した因子で

Table 4 Correlation between the results of the questionnaire in 1997 and the continuation of HRT

| Reasons for starting HRT                    |     |     |            | Demerits (Symptoms showing that patients feel worse) |     |     |            |
|---------------------------------------------|-----|-----|------------|------------------------------------------------------|-----|-----|------------|
|                                             | Yes | No  | Fisher's p |                                                      | Yes | No  | Fisher's p |
| Menopausal symptoms                         | 74% | 82% | 0.119      | Bleeding                                             | 85% | 78% | 0.503      |
| Osteoporosis                                | 83% | 75% | 0.065      | Breast pain/tenderness                               | 78% | 79% | 0.863      |
| Hyperlipidemia                              | 88% | 79% | 0.542      | Other symptoms                                       | 65% | 82% | 0.005      |
| Vaginal/vulval symptoms                     | 76% | 79% | 0.662      | None                                                 | 81% | 76% | 0.225      |
| Others                                      | 75% | 79% | 0.721      |                                                      |     |     |            |
| Doctor's recommendation                     | 83% | 75% | 0.085      |                                                      |     |     |            |
| Merits (Symptoms that patients feel better) |     |     |            | Concerns for HRT                                     |     |     |            |
|                                             | Yes | No  | Fisher's p |                                                      | Yes | No  | Fisher's p |
| Menopausal symptoms                         | 82% | 76% | 0.239      | Cancer                                               | 84% | 78% | 0.254      |
| Osteoporosis                                | 79% | 79% | 0.999      | Side effects                                         | 72% | 81% | 0.113      |
| Vaginal/vulval symptoms                     | 81% | 79% | 0.859      | None                                                 | 79% | 78% | 0.895      |
| Hyperlipidemia                              | 69% | 80% | 0.343      |                                                      |     |     |            |
| None                                        | 82% | 78% | 0.595      |                                                      |     |     |            |

Table 5 Logistic regression for HRT compliance

| Characteristics           | $\chi^2$ value | Odds ratio | 95%CI        | p-value |
|---------------------------|----------------|------------|--------------|---------|
| Age                       | 11.839         | 0.924      | 0.883—0.967  | 0.0006  |
| Decrease in estrogen dose | 9.543          | 7.091      | 2.046—24.568 | 0.0021  |
| $\Delta$ LBMD (%)         | 8.101          | 1.059      | 1.018—1.101  | 0.0044  |
| other side effects of HRT | 6.932          | 0.359      | 0.168—0.766  | 0.0085  |
| ERT                       | 6.633          | 0.414      | 0.212—0.810  | 0.0101  |
| Physicians recommendation | 6.316          | 2.697      | 1.193—6.096  | 0.0121  |
| Osteoporosis *            | 4.081          | 2.154      | 1.013—4.581  | 0.0434  |
| BMI                       | 2.079          | 0.918      | 0.818—1.031  | 0.1493  |
| Duration > 6M             | 0.094          | 1.137      | 0.513—2.516  | 0.7589  |

$\Delta$  LBMD (%) : the percent change in LBMD

side effects of HRT : side effects except vaginal bleeding and breast pain

\* : as a reason to start HRT

はなく重複していると考えたので、p 値がより少ない1997年当時に6カ月以上HRTを受けていたかどうかを項目として選択した。

HRTを継続しているか中止しているかを目的変数とし、連続変数(年齢, BMI, LBMD 変化率)とカテゴリー変数(「HRTかERTか」, 「1997年から2000年度調査時まで投与法を減量していた」, 「1997年度の調査時に6カ月以上HRTを受けていた」, 「骨粗鬆症の予防のため、また医師の勧めでHRTを開始した」, 「HRTの性器出血と乳房痛以外の副作用が困る」)を説明変数としてロジステック回帰分析を行った。

その結果、HRTを継続する患者の説明変数とし

て有意な因子を関連の強い順番に表示すると、1：HRTを開始した年齢(Odds ratio 0.924, (95%CI 0.883～0.967),  $p=0.0006$ )が若いほど継続していた、2：HRTの投与量を減量した(Odds ratio 7.091, (95%CI 2.046～24.568),  $p=0.0021$ )患者ほど継続していた、3：LBMDの増加率が多い(Odds ratio 1.059, (95%CI 1.018～1.101),  $p=0.0044$ )患者ほど継続していた、4：副作用(性器出血と乳房痛以外)が困る(Odds ratio 0.359, (95%CI 0.168～0.766),  $p=0.0085$ )と答えた患者ほど中止していた、5：HRTの種類ではERT(Odds ratio 0.414, (95%CI 0.212～0.810),  $p=0.0101$ )の方が継続していた、6：医師の勧めでHRTを始めた(Odds ratio

2.697, (95%CI 1.193~6.096),  $p=0.0121$ )患者は継続率が高かった, 7:骨粗鬆症のため HRT を始めた (Odds ratio 2.154, (95%CI 1.013~4.581),  $p=0.0434$ )患者は継続率が高かった, であった。

しかし, BMI (Odds ratio 0.918, (95%CI 0.818~1.031),  $p=0.1493$ ), 1997年度の調査時に6ヵ月以上 HRT を受けていた (Odds ratio 1.137, (95%CI 0.513~2.516),  $p=0.7589$ )は有意な因子とはならなかった。

### 考 案

HRT の継続率に関しては外国では多くの報告がある。HERS 研究<sup>5)</sup>として, Cardio-vascular disease 合併の平均年齢66.7歳の閉経後女性2,763人を HRT 群 (1,380人) CEE 0.625mg/日と MPA 2.5mg/日と Placebo 群 (1,383人)を平均4.1年間追跡調査し, HRT の継続は1年後82%, 3年後75%であった。また PEPI 研究<sup>6)</sup>では1年後の継続率は HRT 90%, ERT 82%, 3年後の継続率は HRT 78%, ERT 56%であり, Archer et al.<sup>7)</sup>は1年後の継続率は71.6~83.2%であったと報告した。しかし, これらの HRT 継続率は臨床研究における継続率であり, 一般臨床での HRT 継続率ではない。一般臨床での HRT の継続率は, 米国の Ettinger et al.<sup>8)</sup>は1年後には50%である, デンマークにおいては Eiken and Kolthoff<sup>9)</sup>は持続投与法の8年後の継続率は46%, 間歇投与法の継続率は32%であり, 持続投与法の継続が良い。ノルウェーにおいては Björn and Bäckström<sup>10)</sup>は3年後の継続率は75%であると報告し, ドイツにおいては Dören and Schneider<sup>11)</sup>は HRT の継続率は5年後76%, 9年後58%であると報告し, イスラエルにおいては Goldman et al.<sup>12)</sup>は1年後 HRT 73.0%, ERT 80.5%であると報告し, トルコにおいては Karakoç and Erenus<sup>13)</sup>は4.5ヵ月後の HRT 継続率は71.2%であり, 北欧において高い継続率が報告されている。また中止の主な原因は性器出血であると報告されている。

本邦において石塚<sup>14)</sup>は6ヵ月後の累積ドロップアウト率は22%とし, 米田ら<sup>15)</sup>は CEE 0.625mg/日と MPA 2.5mg/日の連続投与法31例の1年後の継続率は58.1%であり, 隔日投与法の1年後の継続

率は83.8%であり, 隔日投与法の方が性器出血や乳房痛によるドロップアウトが減少すると報告した。曾田ら<sup>16)</sup>は1994年の調査にて HRT の継続使用者は2年間で4割以下であったと報告した。本邦における HRT の大規模な3年間以上の長期間にわたる継続率に関しての前方視的な報告はいまだみられない。今回, 我々の HRT 継続調査における継続率は3年後に79%と日本においてはもちろん世界的にも高率であった。

HRT の継続率に最も強く影響する因子は今回の検討でも Ettinger et al.<sup>8)</sup>が報告したのと同様に年齢であった。次に影響を与えた因子は, 患者の状態にあわせて女性ホルモンの投与量を減量したことであった。このことは性器出血や乳房痛等の副作用を防止し快適な HRT をめざし, 半量 HRT を施行している当科の特徴がでた結果であると考ええる。腰椎骨密度の絶対値について継続群と中止群とに差は認めなかったが, 腰椎骨密度の増加率には継続群が中止群に比し高かった。中止群には3年後の腰椎骨密度の測定値がない症例があり, 3年間換算値を使用したため完全な対応した測定値の比較ではないが, 腰椎骨密度が増加しているとの説明が HRT 継続の動機付けになった可能性は強いと考える。性器出血, 乳房痛が起これなければ他のマイナートラブルは継続率に大きな影響を与えないと考えていたが性器出血, 乳房痛以外の副作用を訴えていた患者は有意に中止していた。曾田ら<sup>16)</sup>は子宮のない群 (ERT) では継続率が高いが, 子宮のある群 (HRT) は中止例が多く, 中止の主な原因は性器出血などのエストロゲン関連の症状であったと報告した。我々の今回の結果からも, 子宮のない患者に対する ERTの方が子宮のある患者に対する HRT よりも継続率が高かった。しかし, 性器出血が中止の大きな原因でないのであれば, MPA の直接的な影響, 例えば鬱症状の悪化を考えなければならない。

更年期障害のために HRT を受ける患者は更年期症状の改善と共に HRT を中止する<sup>12)</sup>といわれていたが, 我々の検討は関連を認めなかった。Karakoç and Erenus<sup>13)</sup>や曾田ら<sup>16)</sup>は HRT は更年期障害や陰外陰部症状の改善のみを目指すのではな

く、骨粗鬆症や高脂血症などの予防を目的として長期間のHRTが必要であることをHRT服用患者に理解させることが必要であると述べているが、今回の検討でも医師にHRTのメリットとデメリットを説明された患者は有意にHRTを継続しており、長期間のHRTが閉経後早期から必要であるとの理解がなされたと考える。

臨床の現場での印象として6カ月間以上HRTを続けた患者は以後も長期間HRTを受けると考えていたが、 $\chi^2$ 独立性の検定ではその傾向を認めるもののすべての因子を同時に検討したロジステック回帰分析では関連を認めなかった。

### 結 論

「年齢が若く」、3年間の治療中に患者の状態にあわせて「半量HRTに変更」し、「骨密度が増加し」、HRTの種類としては「ERT」にて、「医師の勧めにてHRTを始め」、「骨粗鬆症の治療を目的」にした患者ほどHRTの継続率が高かった。「HRTを受けていると性器出血や乳房痛以外の副作用が困る」と答えた患者はHRTを有意に中止していた。「BMI」、HRTを「6カ月以上継続した」等の因子はHRTを継続するか中止するかの大きな要因ではなかった。

### 文 献

1. Christiansen C, Christiansen MS, Transbøl I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1: 459—461
2. Fillit H, Weireb H, Cholst I, Luine V, McEwen B, Amador R, Zabriskie J. Observation in a preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia-Alzheimer's type. *Psychoneuroendocrinology* 1986; 11: 337—345
3. Benitez del Castillo JM, Rio T, Garcia-Sanchez J. Effects of estrogen use on lens transmittance in postmenopausal women. *Ophthalmology* 1997; 104: 970—973
4. Duncan G, Wormstone IM, Davies PD. The aging human lens: structure, growth, and physiological behaviour. *Br J Ophthalmology* 1997; 81: 818—823
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herringtin D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605—613
6. The writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the postmenopausal Estrogen/Progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1997; 276: 1389—1396
7. Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati N, Arce J. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 323—329
8. Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6: 282—289
9. Eiken P, Kolthoff N. Compliance with long-term oral hormone replacement therapy. *Maturitas* 1995; 22: 97—103
10. Björn I, Bäckström T. Drug related negative side-effects is a common reason for poor compliance in hormone replacement therapy. *Maturitas* 1999; 32: 77—86
11. Dören M, Schneider HPG. Long-term compliance of continuous combined estrogen and progestogen replacement in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 25: 99—105
12. Goldman GA, Kaplan B, Leiserowitz DM, Pardo Y, Amater R, Fisch B. Compliance with hormone replacement therapy in postmenopausal women. A comparative study. *Clin Exp Obst Gyn* 1998; 25: 18—19
13. Karakoç B, Erenus M. Compliance considerations with hormone replacement therapy. *Menopause* 1998; 5: 102—106
14. 石塚文平. ホルモン補充療法のコツ. 産婦人科治療 1996; 73: 181—188
15. 米田直人, 上村浩一, 安井敏之, 東敬次郎, 苛原稔, 青野敏博. 更年期障害に対する女性ホルモン補充療法における隔日投与法の有効性とコンプライアンスに関する検討. 日更年期誌 1996; 4: 65—71
16. 曾田雅之, 水沼英樹, 岡野浩哉, 本庄滋一郎, 松井啓人, 時沢俊也, 青木一成, 宮本純考, 伊吹令人. 中高年女性に対するホルモン補充療法のコンプライアンスに対する検討. *Osteoporosis Jpn* 1995; 3: 362—364  
(No. 8131 平12・5・25受付, 平12・9・11採用)