

★P-352 ホルモン補充療法(HRT, ERT)における心血管疾患予防効果の検討  
—経口, 経皮, およびスタチン投与における hs-CRP と TC/HDL の変動—

九州大

永田英明, 野崎雅裕, 古恵良桂子, 山田陽子, 江上りか, 中野仁雄

【目的】NIH による HRT(CEE+MPA)介入試験(WHI)中止理由の一つは, 心筋梗塞の発症率が1.29(CI:1.02-1.63)と高いことであった。現在, 心血管イベントと炎症との関連が明らかにされ, 血液生化学的検査においては, hs-CRP と TC/HDL を組み合わせたマーカーが心筋梗塞発症と最も高い相関を示すことが報告されている(Ridker, NEJM, 2000)。今回, 経皮, 経口投与による HRT, ERT さらにスタチン投与による, 心血管疾患の予防効果を検討とするためにこれらのマーカーの変動を検討した。【方法】当科更年期外来登録患者の中で, インフォームドコンセントを得て治療を施行した480名(4263歳)を対象とした。子宮摘出例には結合型エストロゲン0.625mg/日を経口投与(1群), 17 $\beta$  エストラジオール0.72 mg/2日を経皮投与(2群), 子宮を有する例には酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mg/日を併用し, 経口併用群(3群), 経皮併用群(4群)とした。アトルバスタチン(10 mg/日)投与群(5群)およびコントロール群(6群)において治療前後の hs-CRP と TC/HDL を2年間観察し, 多因子解析により検討した。(SPSS.11.0J)【成績】hs-CRP, TC/HDL は, 経皮投与が経口投与に比し有意な低下を認め(p<0.01), 単独投与がプロゲステロン併用に比し有意に低下した(p<0.01)。また, hs-CRP, TC/HDL の低下率はスタチン群で最大であった(p<0.001)。観察期間中の心血管イベントは認めなかった。【結論】ホルモン補充療法においてエストラジオールの経皮投与は, 心血管疾患の発生を予測する血液生化学マーカーを改善する。

★P-353 エストロゲン補充療法の血管炎症マーカーに与える影響—経口と経皮ルートの差異を中心に—

高知医大

若槻明彦, 池上信夫, 篠原康一, 渡辺員支, 深谷孝夫

【目的】近年, ホルモン補充療法は心血管疾患(CVD)の発症やイベントを増加すると報告されている。経口のエストロゲン補充(ERT)は脂質代謝を改善する反面, 血管の炎症マーカーを上昇し, 動脈硬化に促進的にも作用するといわれている。しかし, 経皮的 ERT に関する検討はない。今回, 経皮 ERT が動脈硬化の進展やプラークの破綻と密接に関係する血管炎症マーカーおよび接着因子に与える影響を検討し, 経口の場合と比較した。【方法】同意を得た閉経後女性を対象とし, 経口で結合型エストロゲン0.625mg を連日あるいは経皮的に estradiol patch 0.72mg を隔日に3ヶ月間投与した。治療前後において, 1)高感度CRP(hs-CRP)とアミロイド蛋白 A(SAA)を測定した。2)matrix metalloproteinase(MMP)とその抑制因子である tissue inhibitor of MMP(TIMP)-1を測定した。3)vascular cell adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1, E-selectin を測定した。【成績】1)経口 ERT により, hs-CRP は521.0 $\pm$ 486.7ng/mL から1282.2 $\pm$ 1341.4ng/mL へ有意に増加したが, 経皮 ERT では逆に440.0 $\pm$ 419.7ng/mL から331.9 $\pm$ 255.4ng/mL へ有意に低下した。SAA も同様の傾向であった。2)経口 ERT で MMP-3は増加し, TIMP-1は低下したが, 経皮 ERT では MMP は変化せず, TIMP-1は逆に増加した。3)経口 ERT では E-selectin のみが低下したが, 経皮 ERT では全ての接着因子が低下した。【結論】経口 ERT は血管炎症を増強し, CVD リスクの増加に関与する可能性が考えられた。一方, 経皮 ERT は血管炎症に逆に抑制的に作用することから, CVD 予防に効果的である可能性が示唆された。

P-354 当院更年期外来でのホルモン補充療法(HRT)施行患者における乳癌発生についての検討

九州大

古恵良桂子, 野崎雅裕, 永田英明, 中山幾恵, 江上りか, 中野仁雄

【目的】閉経後女性に関する大規模臨床試験 Women's Health Initiative(WHI)において, 結合型エストロゲン(CEE)と酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)とを併用した HRT のプログラムが中止された経緯の一つに, 浸潤乳癌発生の危険性が予想を越えたことがある。この結果が我が国にそのまま適応可能であるか疑問視されているが, 本邦における HRT 施行中の乳癌発症に関する報告は少ない。そこで, われわれは当院における HRT 患者の乳癌発生について後方視的に検討した。【方法】1990年から2002年における当院更年期外来登録患者1740名のうち, 少なくとも年1回の乳房超音波検査またはマンモグラフィーのいずれかを受け, 同意を得て HRT を施行した患者1460名を対象として以下の成績を得た。【成績】1460名中17名に乳癌が発生し, うち12名は CEE0.625mg/日と MPA2.5mg/日とを併用し, 残り5名は CEE0.625mg/日のみを使用していた。8名は乳房超音波検査で, 9名はマンモグラフィーで乳癌を検出され, 触診だけでなく画像診断も導入した1997年以降に乳癌症例の多くが発見された。17名の HRT 施行期間は1~8.3年(平均5.2 $\pm$ 2.4年)で, 全患者の組織型は invasive ductal carcinoma であった。全例が乳房温存治療または胸筋温存乳房切除術を受け, 現在のところ再発した患者はいない。【結論】当院更年期外来における HRT 患者の乳癌累計発生率は17/1460(1.16%)で, WHI 同様, CEE 単独使用群よりも MPA 併用群に多い傾向があった。発見には画像診断が有用であり, 5年以上 HRT を継続した患者に乳癌発生が多くなることが示唆された。HRT 施行時には薬剤の選択, 十分な検診体制および治療期間の設定が必要と考えられる。