

(11) クリニカルカンファレンス(9)：更年期医療における問題点を克服する

3) HRT と発癌を考える

座長：東京医科歯科大学教授

麻生 武志

京都大学

講師

刈谷 方俊

国際医療福祉大学教授

五来 逸雄

はじめに

更年期障害は、その症状の程度に個人差が大きい、症状の強い場合、QOL が強く損なわれることになる。近年、更年期障害にみられるさまざまな症状に対しては、多様な薬剤が知られ、選択枝は多いものの、中心的な症状である hot flush には、エストロゲン(E) 剤以外に適した薬剤がない。このように更年期障害に対して HRT は不可欠であるが、その問題点として乳癌、子宮内膜癌などの性ホルモン依存性腫瘍のリスクを上げることが以前より危惧されてきた。臨床の現場でも、このリスクから HRT の使用を躊躇する患者さんは少なくない。本稿では、改めてこれまでの文献をレビューして HRT の性ホルモン依存性腫瘍に対するリスクを再評価し、発癌リスクの観点からみた現時点での最も望ましいレジメについて検討した。

子宮内膜癌

子宮内膜癌に対しては、これまでの多数の疫学的検討で、E に発癌性があり、プロゲステロゲン(P)がその発癌性を抑制するという結論については一貫性があり、異論はないと思われる。ここでは、E の発癌性抑制のためには P の投与期間、投与量は最低限どれだけ必要かという点について確認したい。

Pike et al. は case-control study で E の発癌リスクの抑制には P を 10 日間以上併用投与することが必要であることを報告している¹⁾。他の疫学的検討も踏まえ、現在、周期的投与では E による発癌リスクを抑制するためには最低限 12~14 日必要とする意見が多い。ただし 2005 年に報告された Million Women Study での meta-analysis では、周期的投与群では非投与群に比べ若干リスクが上昇し、一方同時併用投与ではむしろ非投与群に比べ若干リスクが上昇する傾向が示唆されている(表 1)²⁾。したがって子宮内膜癌に対するリスク回避だけを考慮すると同時併用が好ましいと考えられる。

HRT and Cancer Risk

Masatoshi KARIYA

*Department of Obstetrics and Gynecology Graduate School of Medicine Kyoto University, Kyoto***Key words :** HRT · Oncogenesis · Breast cancer · Progestogen

乳癌

まず HRT の乳癌リスクに関する基礎的な検討をみると、E については rat にエストラジオール投与を続けると平均150日で乳癌が100%発生し³⁾、自然不死化ヒト乳腺上皮細胞に2週間、間歇的に E₂あるいはその代謝産物を作用させると形質転化が誘導される⁴⁾などの発癌性を示す報告がみられる。

次に P の作用であるが、乳腺上皮の細胞分裂数の月経周期内での変動をみると、黄体期では卵胞期よりも増加することから、P は乳腺上皮に対しては増殖刺激に作用する可能性が報告

されている⁵⁾。さらに p53 null mice の乳腺上皮細胞にプロゲステロンを4～5週間作用させると約40%に染色体異常をきたし⁶⁾、BALB/c female mice に酢酸メドロキシプロゲステロンを作用させると40例中16例(40%)に浸潤性乳癌が発生⁷⁾することが報告され、P は乳腺上皮に対しては子宮内膜上皮への作用と全く異なり、発癌性に作用することが示唆されている。

HRT の乳癌リスクに関しては case-control study や cohort study などの多数の観察研究があるが、特に表2⁸⁾に引用したように2000年以降、多数症例を集めた study がいくつか報告された。傾向として E 単独投与では乳癌リスクを若干上げ、EP 併用ではさらにこのリスクが上がることを示唆されている。このリスクの上昇は5年で約2～3割で投与期間依存性と報告されている。がん統計白書によれば、わが国における1998年の子宮体癌および乳癌の罹患患者数の推計値はそれぞれ10万人あたり4.5人と33.8人と乳癌患者の方が約8倍多い⁹⁾。さらに HRT によりどの程度乳癌患者が増えるかという点について検討した。EP 同時併用投与の1年ごとの relative risk を、報告されている最も大きい値1.08とし、日本ではおよそ35万人の HRT 施行者がいると推定されていることから、10万人あたり33という罹患率を考えると HRT により年間10人新たに乳癌患者が発生することになる。

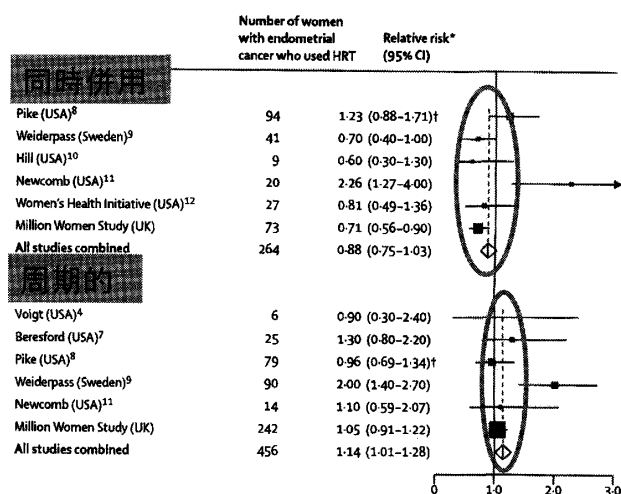
ただし、これまでの観察研究では consistency に問題があり、メタアナリシスを含めて否定的な報告がみられる点が、体癌における一貫した結論とは対照的である。したがって、観察研究では HRT による乳癌リスクの軽度の上昇は示唆されるものの、明確な結論が出ているといいがたいということになる。

そこで2002年、2004年に報告された WHI(women's health initiative)の randomized control study が重要なものとなる。

WHI study

WHI は HRT の利点とリスクについて初めて大規模な prospective randomized study

(表1) HRT による子宮体癌発癌リスク：同時併用および周期的投与の比較



(文献2)より引用、一部改変)

(表2) HRTと乳癌リスク

(文献8)より引用, 一部改変)

WHI : E + P (2002) Total study population (n = 16,608)	1.26 (1.00 ~ 1.59)
WHI : Estrogen only (2004) Total study population (n = 10,739)	0.77 (0.59 ~ 1.01)
Million Women Study (n = 1,084,110) (2003) All HRT users	1.70 (1.56 ~ 1.86)
Estrogen only	1.30 (1.21 ~ 1.40)
Ross et al (n = 3,534) (2000) Any HRT	1.10 (1.02 ~ 1.28)
Estrogen only	1.06 (0.97 ~ 1.15)
Schairer et al (n = 46,355) (2000) Combined HRT	1.3 (1.06 ~ 1.6)
Estrogen only	1.1 (1.0 ~ 1.3)

relative risk (90%CI)

を施行しEとP併用の作用について2002年に、子宮摘出後の女性を対象にE単独の作用について2004年に報告した¹⁰⁾¹¹⁾。子宮内膜癌についてはWHI報告では結合型エストロゲン0.625mgおよびメドロキシプロゲステロン2.5mgの同時併用のレジメで5年までの投与では発癌率が上昇しないことが報告された。また、乳癌については、閉経後の女性に対し、EP併用投与は5年以上の長期投与により乳癌の相対危険度を26%上昇させるという結果であった。ただし子宮摘出後のE単独でのHRTでは、乳癌の有意な上昇はなかった。初めての大規模なprospective randomized studyでEP同時併用投与により乳癌リスクが上昇することが証明されたことになる。

ただしWHI報告では年齢構成上60歳以上が2/3を占め、またBMI30以上が1/3と高度肥満者の割合が多く、喫煙者が1/2など、本邦でのHRT対象者の平均像と比較してベースラインリスクに偏りがあることが指摘されており¹²⁾、わが国での日常臨床に適応しがたいという問題がある。

まとめ

発癌リスクからみて、HRTのどのようなレジメが現時点で最も望ましいかについて考える。更年期障害に対して必要なのはEであり、PはEによる子宮体癌のリスク抑制のために必要である。一方、乳癌に対しては、E単独で若干リスクが上がり、P併用により一層発癌リスクが高くなることが示唆されている。このPの投与レジメをどうするべきかが問題である。理論的には乳癌のリスク軽減にはPをなるべく少なくすべきであり、子宮体癌リスクを抑制できる最小量を投与することが合理的となる。周期的投与でPの最小限の投与量、投与期間を選択すべきと考えるが、疫学的な検討では子宮体癌リスクを上げずにどこまで投与量、投与期間を減らせるかという点については必ずしも明確ではない。周期的投与として一般的にはPの12日から14日間の投与で十分とされているが、同時併用に比べると若干リスクが上昇することが示唆される報告があることは既述のとおりである。また乳癌についてのリスクは示唆されるものの、確定的とはいいがたい状況である点も改めて述べたい。観察研究は過去に多数あり、リスクを示唆する報告が多い一方で、

否定的なものもあり consistency に問題がある。唯一の prospective randomized study である WHI study については日本人へ適応するうえで問題がある。

以上より、十分なエビデンスに基づく合理的なレジメのためにはさらなる検討が必要であるが、筆者としては現時点では、結合型エストロゲン0.625mg と酢酸メドロキシプロゲステロン2.5mg の同時併用が標準レジメとして妥当と考えている。まずエビデンスのはっきりしている子宮体癌のリスクをしっかり抑えることを優先するという考えである。なお子宮摘出後の婦人についてはE 単独投与とすべきである。

その他の臨床的な問題について

P は結局子宮体癌の抑制だけを目的としており、したがって子宮内膜局所のみ作用して、他の部位には不要といえることから、より合理的な別の方法として P 含有 IUD が検討され、その有効性が報告されている。

肥満患者では HRT による乳癌リスクが低下することが知られており、これは内因性のホルモン環境がすでにリスク状態にあり、HRT の影響をマスクするためと考えられている。臨床的な意味合いとしては、肥満患者では、それ自体すでに高い乳癌リスク状態であることを患者に警告すべきということになる¹³⁾。

他腫瘍の性ホルモン依存性については、卵巣癌では、性ステロイドホルモン受容体の存在や、ダナゾールの効果から性ホルモン依存性が疑われ、これまで多数の検討がなされているが、いまだ結論は出ていない。子宮頸部腺癌がホルモン依存性腫瘍である可能性を示唆した報告がある¹⁴⁾。

E₃ 製剤について疫学的報告は少ないものの、経口剤で子宮内膜癌の発癌リスクの上昇を示唆する報告がある¹⁵⁾。一方腔剤では発癌リスク上昇の報告はない。

婦人科悪性腫瘍治療後の HRT については、子宮体癌は当然禁忌であるが、治療にて癌細胞が消滅したものでは HRT は理論的に可能という考えに基づいて検討がなされており、再発リスクを特に上昇させないとの報告がみられる。再発リスクを上昇させずに実際に対象患者が選別可能かという問題と思われる。卵巣癌については、既述のように性ホルモン依存性が疑われているが、結論は出ていないことから現在のところ HRT は可である。子宮頸癌については扁平上皮癌については可であり、一方頸部腺癌ではホルモン依存性を示唆した報告があり、不可と考える。

《参考文献》

1. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1110—1116
2. Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365: 1543—1551
3. Shull JD, Spady TJ, Snyder MC, Johansson SL, Pennington KL. Ovary-intact, but not ovariectomized female ACI rats treated with 17beta-estradiol rapidly develop mammary carcinoma. Carcinogenesis 1997; 18: 1595—1601
4. Russo J, Lareef MH, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. J Steroid Biochem Mol Biol 2003; 87: 1—25
5. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, en-

- dometrium and ovary. *Oncogene* 2004 ; 23 : 6379—6391
6. Goepfert TM, Mccarthy M, Kittrell FS, Stephens C, Ullrich RL, Brinkley BR, Medina D. Progesterone facilitates chromosome instability(aneuploidy)in p53 null normal mammary epithelial cells. *FASEB J* 2000 ; 14 : 2221—2229
 7. Lanari C, Molinolo AA, Pasqualini CD. Inhibitory effect of medroxyprogesterone acetate on foreign body tumorigenesis in mice. *J Natl Cancer Inst* 1986 ; 77 : 157—164
 8. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms : what shall we do now? *Lancet* 2005 ; 366 : 409—421
 9. 日本がん統計白書2004. 東京 : 篠原出版新社
 10. 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
 11. 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 Controlled Trial *JAMA* 2004 ; 291 : 1701—1712
 12. 青野敏博. ホルモン補充療法(HRT)を安全に行うために. *メディカルトリビューン* 2002 ; 35 : 34
 13. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419—427
 14. Lacey JV, 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
 15. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergstrom R, Correia N, Persson I. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer : a case-control study. *Lancet* 1999 ; 353 : 1824—1828