

クリニカルカンファレンス6 合併症を持つ女性に対する HRT の実際

3) 内科合併症と HRT

座長：弘前大学
水沼 英樹新潟市民病院
倉林 工鹿児島大学
堂地 勉

はじめに

卵巣欠落症状や更年期障害を訴える内科合併症のある女性に対して、生涯の QOL を考慮して HRT を行うべきか迷うことも少なくない。「ホルモン補充療法ガイドライン2009年度版」¹⁾では、HRT の禁忌症例と慎重投与例が記載されている。

禁忌や慎重投与の理由および臨床的な対応について解説した。

症 例

症例1(61歳, 3妊2産): 48歳時子宮筋腫にて腹式子宮全摘術。55歳から更年期障害(ほてり, 性交痛)に対して HRT 開始(結合型エストロゲン(CEE)0.625mg の持続的投与法)。61歳時に右前腕痛出現し, 血栓性静脈炎の診断にて HRT 中止。ロフラゼブ酸エチル内服に変更した。発症後の問診で, 40歳時に右前腕血栓性静脈炎の既往が判明した。

症例2(39歳 0妊0産): 20歳時から SLE にてフォロー中。32歳から早発閉経にて HRT 開始(CEE1.25mg 24日間+MPA(medroxyprogesterone acetate)5mg 10日間の周期的併用投与法)。39歳時, 左下肢のしびれが出現し, 左膝窩動脈塞栓症の診断。HRT を中止し抗凝固療法を開始した。

急性血栓性静脈炎・血栓塞栓症(VTE)とその既往

経口 HRT と VTE 発症に関する RCT のうち, HERS(heart and estrogen/progestin replacement study)によれば経口 EPT(Estrogen/progestogen therapy)で RH(Relative hazard)2.9 [CI 1.5~5.6] である²⁾。また WHI(Women's Health Initiative)によれば ET(Estrogen therapy)で HR(Hazard ratio)1.3 [1.0~1.8], EPT で HR2.1 [1.6~2.7]であり, さらに50~59歳のプラセボの HR を1とすると, EPT では50~59歳 HR2.3 [1.2~4.3], 60~69歳4.3 [2.4~7.7], 70~79歳7.5 [4.3~14.4] であり, 加齢とと

HRT for the Women with Medical Complications

Takumi KURABAYASHI

Obstetrics, Niigata City General Hospital, Niigata

Key words: HRT · Medical complications · Venous thromboembolism · Transdermal estrogen · Progestogens

(表1) HRT投与経路と黄体ホルモンの種類によるVTEのリスク
(E3N French study)(文献8から改変引用)

Treatment	症例 N = 549	人一年 811,643	HR	95%CI
使用歴なし	181	291,399	1	1
過去の使用	66	100,943	1.1	0.8 ~ 1.5
現在 経口 estrogen	81	93,211	1.7	1.1 ~ 2.8
経皮 estrogen	174	268,481	1.1	0.8 ~ 1.8
Micronized progesterone	47	87,959	0.9	0.6 ~ 1.5
Pregnane	91	125,804	1.3	0.9 ~ 2.0
Norpregnane	69	78,855	1.8	1.2 ~ 2.7
Nortestosterone	22	22,911	1.4	0.7 ~ 2.4

もに増加した^{3,4)}。特に60歳以上の高齢者に対する新規投与では慎重投与が必要である。

VTE 既往者へのEPTのVTE二次予防効果をみるために、EVTET(Estrogen in Venous Thromboembolism Trial)が行われた。VTEの既往をもつ140名をEPT群(E2 2 mg+NETA 1mg)とプラセボ群に分けたところ、プラセボ群で2.3%に対し、EPT群では10.7%にVTEが発症し、すべてが261日以内に発症した⁵⁾。EPTでVTEの再発リスク増加が明らかとなり、試験は早期中止となったことから、VTE 既往者へのHRTは禁忌である。

エストロゲン用量・期間とVTE発症リスクの関連について、CEEが低用量ほど発症が少なく、投与開始1年以内の発症が多い⁶⁾。

HRTの投与経路とVTE発症リスクを比較検討した観察研究のmeta-analysisによれば、経口エストロゲンではVTEのOR(Odds ratio)2.5 [1.9~3.4] に対して、経皮エストロゲンではOR 1.2 [0.9~1.7] であり、経皮エストロゲンによりVTEリスクが低下する可能性が示唆された⁷⁾。この差異は、肝臓初回通過効果により説明される。しかし、現在までに経皮エストロゲンの効果を証明したRCTはない。さらにこのmeta-analysisでは、BMI>25ではHRTなしでもVTEのOR 2.6 [2.1~3.3] となり、経口エストロゲン併用でOR 5.4 [2.9~10.0]、経皮エストロゲン併用でOR 3.5 [2.0~6.2] と報告しており、投与経路にかかわらず肥満者へのHRTは慎重投与が必要である。

E3N French Studyでは、HRT投与経路と黄体ホルモンの種類によるVTEのリスクが報告されている(表1)。天然型黄体ホルモン(progesterone)併用ではVTEを上昇させないが、合成型黄体ホルモン(progestin)、特にnorpregnaneではVTEを上昇させる可能性がある⁸⁾。この機序として、黄体ホルモンの種類により、プロトロンビン状態や血流速度、血管壁の変化が異なる可能性の関与が推測されている。しかし、現在までに黄体ホルモンの種類による効果の違いを証明したRCTはない。本邦ではまだ天然型黄体ホルモンの使用ができない状態である。

VTEのハイリスク群として、高齢、肥満、悪性疾患、不動、既往歴、家族歴、経口エストロゲン、特殊なSERMsなどがある。またProthrombin mutationとHRTによるVTE発症率の関連を調べたESTHER studyによれば、Factor V Leidenまたはprothrombin G20210Aのどちらかのmutationがあると特に経口エストロゲン使用にてVTEのORが有意に増加した⁹⁾。しかし、実際の臨床現場でのVTEのハイリスク群のスクリーニングには、VTEの既往歴と家族歴(第1, 2親等での既往歴)が現時点では最も有

用であろう。

冠動脈疾患(CHD)既往者

WHIでは経口EPTが心筋梗塞を29%増加させることが示された¹⁰⁾。その後のWHIサブ解析では、60歳未満女性に対する経口ETはCHDを増加させないが、加齢とともにそのリスクは上昇した¹¹⁾。

CHD既往者への経口EPTのCHD二次予防効果を目的としたHERS II (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up)によれば、最初の1年間でCHDを52%増加させた¹²⁾。このことからCHD既往者へのHRTは禁忌である。

経皮ETは経口に比べCHDリスクを有意に低下させるという報告もあるが、RCTはなくその効果はまだ不明である¹³⁾。

脳卒中既往者とコントロール不良な高血圧

脳卒中既往者へのEPTの二次予防効果を目的としたWEST (Women's Estrogen for Stroke Trial)では、平均71歳の虚血性脳卒中またはTIAの既往女性に平均2.8年間のET (E2 1mg)を行ったところ、プラセボに比べ致死性脳卒中RR 2.9 [0.9~9.0] (うち虚血性RR 4.4 [0.9~20.2], 出血性RR 1.4 [0.2~8.7])であり、ETによる脳卒中の二次予防効果は認められなかった¹⁴⁾。このことから脳卒中既往者へのHRTは禁忌である。

低用量アスピリン(100mg)の脳卒中・心筋梗塞予防効果を調べた報告では、女性において虚血性脳卒中の予防効果を認めたが、HRT中の女性ではHRTなしの女性に比べアスピリンの効果が減弱した¹⁵⁾。アスピリンによるHRT中の血栓予防効果については、さらなる検討が必要である。

一般的に経口HRTは血圧に変化を与えない¹⁾。しかし、Danish Nurse Studyにおいて、正常血圧患者ではHRT(ET, EPT)により脳卒中が増加しないが、高血圧患者では増加した¹⁶⁾。脳卒中に限らず、VTE, CHD発症に関しても高血圧自体がハイリスクである。よって、コントロール不良な高血圧に対するHRTは慎重投与であり、まず血圧のコントロールを行うべきである。

コントロール不良な糖尿病

エストロゲンと糖代謝の関連について、基礎的な研究では、エストロゲンが膵臓β細胞のERを刺激しインスリン分泌を増加させる、エストロゲンが末梢のインスリン抵抗性を下げる、エストロゲンが筋肉量を増やし体脂肪量を減らすなどの報告があり、negativeな報告は少ない。WHIではEPT, ETによる糖尿病(DM)発症率を低下させた¹⁷⁾¹⁸⁾。DM女性はメタボリック症候群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場合の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。

重症の家族性高トリグリセリド血症

表2に107研究のmeta-analysisによる非糖尿病女性に対するHRTでのメタボリック症候群の諸因子に関する影響を示す。経口エストロゲンでは経皮に比べ有意なトリグリセリドとCRPの上昇、プロテインSの低下を示す¹⁹⁾。経口エストロゲンで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症した報告あり、重症の家族性高トリグリセリド血症に対する経口HRTは慎重投与が必要である。

(表2) メタボリック症候群・心血管系疾患・血栓症に関する諸因子に対する HRT の影響(107study の meta-analysis)(文献 19 から改変引用)

Outcome	全 HRT (%)	経口 (%)	経皮 (%)	P(経口 vs 経皮)
HOMA-R	- 12.9*	- 13.5*	- 6.8	NS
LDL/HDL	- 11.0*	- 17.4*	- 8.4*	0.004
TG	2.1	<u>6.0</u>	- 6.5	0.004
Lp(a)	- 25.0*	- 25.1*	- 22.8*	NS
Mean BP	- 1.7*	- 2.2*	- 0.8	NS
CRP	<u>37.7</u>	<u>47.0</u>	2.0	0.02
E-selectin	- 17.3*	- 18.6*	- 6.0	NS
Fibrinogen	- 5.5*	- 5.8*	- 4.7*	NS
PAI-1 Ag	- 25.1*	- 27.0*	- 3.0	0.03
Protein C	- 0.8	- 1.7	- 1.2	NS
Protein S	- 4.8	<u>- 8.6</u>	- 2.2	0.01

*Positive, beneficial effects:p < 0.05 下線 Negative effects:p < 0.05

肝疾患と胆嚢疾患

エストロゲンの肝臓への影響は、抗酸化物質の分泌促進作用、肝線維化の防止効果、肝臓で産生される DNA・RNA・肝酵素・血漿蛋白合成、肝臓での脂質代謝、糖代謝、胆汁の輸送の変化による黄疸・胆石症発症などに関する。

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、重度の活動性肝炎では HRT 禁忌である。また慢性肝疾患では慎重投与である。C 型肝炎に対する経皮 EPT では肝臓初回通過を避けられるため、肝機能や凝固因子に影響を与えないという報告があるが、肝硬変など重症肝障害症例に対する安全性は不明である²⁰⁾。

Million Women Study では、HRT により胆嚢疾患による入院リスクが上昇するが、経口エストロゲン(RR 1.74 [1.68~1.80])より経皮(RR 1.17 [1.10~1.24])の方がリスクが小さい²¹⁾。経口エストロゲンが胆嚢疾患をより引き起こす理由は、門脈を經由して肝臓に高濃度に集まったエストロゲンが代謝され、胆汁中に移行するためと考えられる。胆嚢炎・胆石症の既往は慎重投与である。

自己免疫系疾患：慢性関節リウマチ、SLE

性ホルモンは T 細胞、B 細胞、サイトカインを介して免疫系にさまざまな効果を与え、自己免疫疾患の病態に重要な役割を示す。

HRT による慢性関節リウマチ(RA)の罹患率、重症度への影響を調べた meta-analysis では、HRT により RA 患者の病状を再燃させる事はなく、むしろ病状改善効果がある²²⁾。

351名の閉経後 SLE 患者に対する EPT の影響を調べた SELENA trial(Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus, National Assessment)では、軽~中等度 flare は EPT で有意に高率(RR 1.34 [1.07~1.66])となるも、高度 flare は有意差なく、また血栓塞栓症状が HRT 群で4例、プラセボ群で1例に認められた²³⁾。HRT により閉経後 SLE 患者の病状を軽~中等度再燃させる可能性がある。特に経口エストロゲンは血栓形成をおこす可能性があり、炎症状態、特に抗リン脂質抗体陽性(抗カルジオリピン抗体、ループ

スアンチコアグラントなど)や過去の血栓症既往の場合には禁忌である。経皮エストロゲンによるSLE患者での安全性について現時点では確立していない。

ホルモン補充療法ガイドラインにおける投与前・中の管理法

これまで述べた内科合併症の有無をチェックし、有効にHRTを行うための実際の方法がガイドラインにまとめられている¹⁾。ポイントは以下のとおり。

A. 投与前の管理

(1)問診にて禁忌例や慎重投与例でないことを確認する。

(2)薬剤の種類(内服, 貼付剤, ゲル剤), 投与方法(周期的, 連続的), 投与量を決める。

(3)投与前の必須検査

●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。BMI 25以上の肥満者では血栓症のリスクが高いため慎重な投与が必要である。

●血算, 生化学検査(ALT, AST, LDH, 総コレステロール, トリグリセライド, HDL-コレステロール, LDL-コレステロール), 血糖の測定: 重度の肝障害はHRTの禁忌となる。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。

(4)投与前の任意検査

●凝固系検査: 検査することが望ましいが, 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ない。

B. 投与中の管理

(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。

(2)年1~2回

●HRTの継続について検討する。

●投与中検査として以下の項目を行う: 血圧, 身長, 体重, 血算, 生化学検査, 血糖。

まとめ

(1)内科合併症のある女性に対するHRTを検討する際には, 「ホルモン補充療法ガイドライン」に従い, 既往歴・家族歴を詳細に問診するとともに, 投与前検査項目(必須項目)のチェックが重要である。

(2)慎重投与症例では, 原疾患の病状をもとにHRTのリスクとベネフィットを症例ごとに検討する。①低用量, ②経皮剤の使用, ③黄体ホルモンの選択の工夫, ④抗凝固剤併用などにてHRTのリスクを減らせる可能性もある。

(3)現時点では, 上記①~④の対策により禁忌・慎重投与の内科合併症例でもより安全にHRTを行えるという十分なRCTがないため, 今後のデータの蓄積が必要である。

《参考文献》

1. 日本産科婦人科学会, 日本更年期医学会(編). ホルモン補充療法ガイドライン2009年度版. 東京: 日本産科婦人科学会, 2009
2. 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—613
3. 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
 4. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004 ; 292 : 1573—1580
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. Straczek C, Oger E, de Jonage-Canonico M, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women : Impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005 ; 112 : 3495—3500
 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. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 357—365
 12. Grady D, Herrington D, Bittner 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
 13. Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 2660—2668
 14. 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
 15. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1293—1304

16. 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
17. 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
18. 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
19. Salpeter SR, Walsh JME, Ormiston TM, et al. Meta-analysis : effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006 ; 8 : 538—554
20. Padua MAF, Fonseca AM, Deguti MM, et al. Hormone therapy in Brazilian postmenopausal women with chronic hepatitis C : a pilot study. *Climacteric* 2010 ; 13 : 179—186
21. Liu B, Beral V, Balkwill A, et al. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women : prospective cohort study. *BMJ* 2008 ; 337 : 386—394
22. 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 : 308—310
23. 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 Int Med* 2005 ; 143 : 953—962