

クリニカルディベート 2) ヘルスケア

② HRT は何時まで続けることが可能か

3) 限定的使用の立場に立って

大阪医科大学
大道 正英座長：弘前大学
水沼 英樹

はじめに

ホルモン補充療法(Hormone Replacement Therapy : HRT)は更年期障害の治療法のひとつであり、特に hot flush や腔乾燥感、骨粗鬆症予防、更年期うつ病に対し良好な治療成績が期待できる。それ以外にも、脂質プロファイルの改善、皮膚萎縮の予防といった副効用も認められているのは周知のことである。数多くの observational study の結果から導きだされた HRT の心・血管疾患予防効果から、閉経後女性に対する HRT が強く推奨された時期もあった。ところが2002年に Women's Health Initiative(WHI)が報告した、経口の結合型エストロゲン(conjugated equine estrogen : CEE)とメドロキシプロゲステロン(medroxyprogesterone : MPA)を用いた大規模ランダム化比較試験の結果から、これまで心血管疾患リスクを低下させると信じられていた HRT がむしろリスクを上昇(relative risk : RR 1.29)させることが判り¹⁾、世界中に大きな衝撃が走った。それに加えて、浸潤性乳がんの RR は1.26倍、血栓性疾患に至っては2倍以上のリスク増加を認めたため、HRT は有害な治療法であるかのような負のインパクトを落としてしまった。しかしながら、患者の基礎疾患や背景を無視し、すべての閉経女性を同じスケールにのせた解析に多くの研究者たちが異議を唱えた。その後 WHI のサブ解析とともに世界における良質の臨床試験結果が次々と報告されることとなった。

今回のクリニカルディベートでは「HRT の限定的使用の立場」に立った論理を展開するが、HRT が更年期障害の治療法としては最も効果的であることに間違いはない。より安全で、有害な副作用の出現を抑え、最大限 HRT のメリットを活かせるる使用法とはどのようなものであるか、近年の臨床研究報告をもとに、北米閉経学会(North America Menopause Society : NAMS)や国際閉経学会(International Menopause Society : IMS)、および米国内分泌学会の statement を参考にしながら、現時点でのコンセンサスを今ここで明らかにしたい。

HRT と心・血管系疾患

過去の観察研究²⁾で確認されていた HRT の心・血管系疾患予防効果が、2002年の WHI

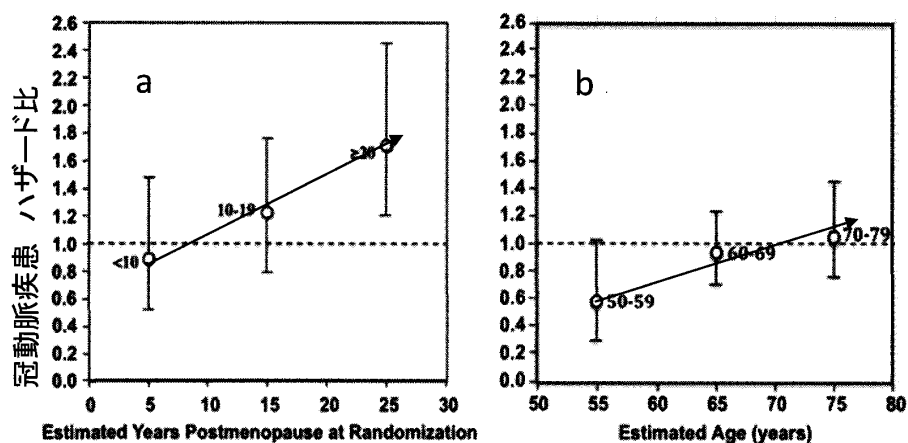
Timing and duration of menopausal hormone treatment

Masahide OHMACHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka-Medical College, Osaka

Key words : HRT · ERT · Breast cancer · Coronary heart disease · Cardiovascular disease · Venous thrombo embolism

A. HRTの開始時期別にみた冠動脈疾患リスクの変化(WHIサブ解析)



Harman SM et al. Am J Med (2011) 124: 199

B. HRTの開始時期と治療期間別にみた冠動脈疾患リスクの変化
(WHIサブ解析・Nurses' Health Study)

治療期間

	Overall	≤2 years	>2 years
All women	1.48 (1.02-2.16)	2.06 (1.49-2.86)	1.28 (0.88-1.86)
Years since menopause			
< 10	0.66 (0.31-1.42)	1.29 (0.64-2.59)	0.53 (0.23-1.18)
≥ 10	1.86 (1.21-2.85)	2.42 (1.67-3.50)	1.58 (1.03-2.42)

Toh S et al. Ann Intern Med (2010) 152: 211

(図1) HRT・ERTの冠動脈疾患リスク

の報告で否定された。16,608名の閉経後女性を対象とした CEE 0.625mg+MPA 2.5mg/day と placebo の二重盲検(RCT)である。そこでは経口 HRT で心筋梗塞が29%増加したというものであり、それ以降 HRT を心・血管疾患予防目的で処方することは避けるべきという米国食品医薬品局(Food and Drug Administration: FDA)の勧告は、いまだ訂正されていない。一方で、その後のサブ解析により閉経後早期の女性への経口 ERT は決して冠動脈疾患リスクを上げないが、開始年齢が上昇するとともにそのリスクも上昇することが示された³⁾⁴⁾。最近の解析⁵⁾でも同様な結果であり(図1A), HRT 開始時の閉経後経過年数が経てば経つほど(図1A-a), また開始時年齢が高齢になればなるほど(図1A-b)リスクは上昇する。

さらに投与期間による検討から(図1B)閉経後10年以上経過した女性に HRT をすると、初めの2年間のリスクが最も高く2.42倍であったが、2年以上投与継続すると1.58倍にリスクが緩和される。閉経後10年未満の女性に HRT すると初めの2年間ににおけるリスクの変化はないが、2年以上継続すると0.53倍にリスクが減少した⁶⁾。ERT による冠動脈疾患の年間発症率を placebo と比較した研究によると、ERT を6年以上継続した群において

は、placebo 群と比較して有意に冠動脈疾患が減少することが判明した⁵⁾。他の観察研究においても同様に、HRT は数年間使用しないと心血管疾患予防効果が表れないという結果を導き出している^{7,8)}。以上より、HRT のもつ血管内皮保護作用や脂質プロファイル改善効果などといった良い作用が臨床的に心・血管疾患予防効果として発揮するには、最低数年を有するということが考えられる。

NAMS が2010年に発表した position statement(<http://www.menopause.org/PSht10.pdf>)および IMS が2011年に発表した recommendation⁹⁾では、閉経後10年以上経過した女性や高齢女性に対する短期間のホルモン治療はむしろリスクを上昇させる可能性があるが、閉経後早期に開始し、長期間施行すれば心・血管疾患リスクを下げるエビデンスがあると明記された。もちろん次に説明する HRT と乳がんとの関連も考慮しながら患者個々に対応すべきという注意喚起もしている。

HRT と乳がん

乳がんは人種によっても住んでいる国によってもリスクが異なるため、過去の臨床データがそのまま世界共通のコンセンサスにはなり得ないと前置きしたうえで⁹⁾、一般的に HRT は乳がんのリスクを上昇させるが、ERT は必ずしも乳がんを増加させるとは断定できないといえるだろう。

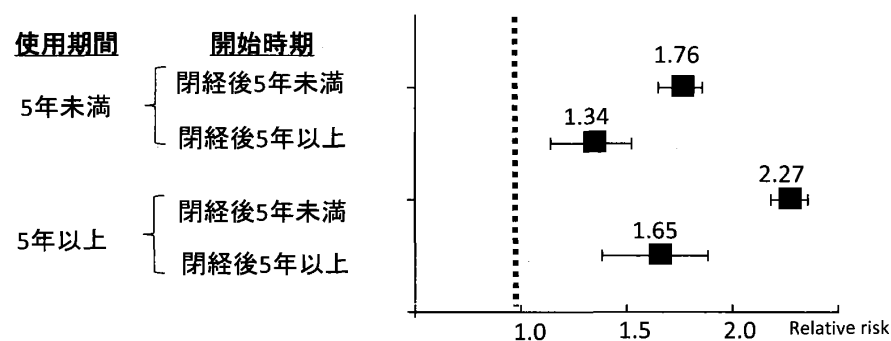
最近、乳がんのリスク因子として“HRT 開始時の閉経後からの年数”が心・血管疾患リスクと同様に重要であることが注目されているが、その内容は全く異なっている。フランスの大規模コホートである E3N は閉経後女性53,310名を平均8.1年間追跡し、乳がんリスクについて分析している。閉経後3年以内に HRT を開始すると、たとえ2年という短い治療期間であっても1.54倍の浸潤性乳がんリスクが生じるが、閉経後3年以上経過している場合、治療期間が2年以内であればリスクは上昇しない¹³⁾。イギリスの Million Women Study による解析結果が最近報告された¹⁴⁾。HRT 開始時期が閉経後5年経過する前か後かで乳がんリスクがどう変化するか、そしてさらに HRT 継続期間を5年の前後で細分類して検討している。判りやすく図2A に表記した。閉経後5年未満、つまり閉経早期に HRT を開始すると、閉経後5年以上経過して開始した群と比較して乳がんリスクが上昇していることが判明した。そして HRT の使用期間が5年未満と比較して5年以上でリスクが上昇している。

一方で、プロゲステロンを併用しない ERT の場合についても検討されており、図2B に示した。閉経後5年以上経過した症例への ERT は、使用期間にかかわらず乳がんのリスクは上げないが、閉経後5年未満に ERT すると、たとえ5年未満の使用期間であってもリスクは上昇する。

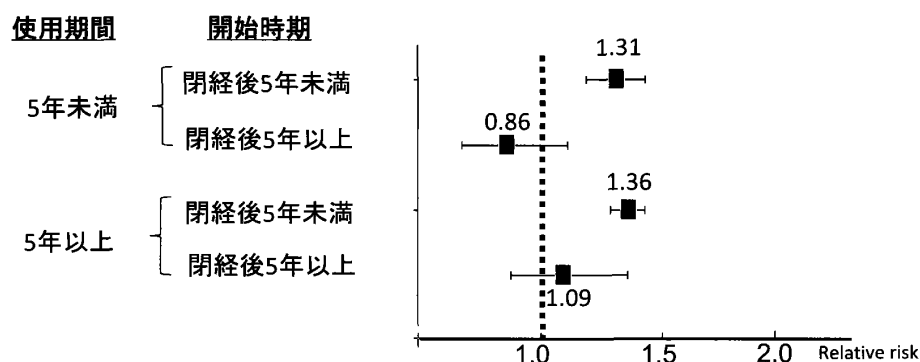
WHI のサブ解析でも開始年齢の閉経後からの年数 (Gap time) により乳がんのリスクを調べている(図3)。閉経後5年未満に HRT を開始すると有意に乳がんのリスクが上昇し、閉経後5年以上経過して開始すれば閉経後5年未満のリスクを有意に下げる。また、閉経後5年以上経過して ERT を開始すると有意に乳がんのリスクが下がる。WHI の報告で、HRT を5年以上続けると浸潤性乳がんリスクがハザード比(Hazard Ratio: HR)1.26と有意な上昇を認めた¹⁾が、ERT ではむしろ HR 0.80に減少した¹⁰⁾。その理由として、ERT 群の約90%が閉経後5年以上経過していたことが考えられている。

これらの結果から、閉経早期(5年未満)の HRT、ERT は乳がんリスクを上昇させるため特に注意を要するが、閉経後5年以上経過して開始する ERT は、5年以内であればリスク上昇を認めない。しかし使用期間5年以上で有意なリスク上昇を認めるため、5年経過し

A. HRTの開始時期と使用期間による乳癌リスク

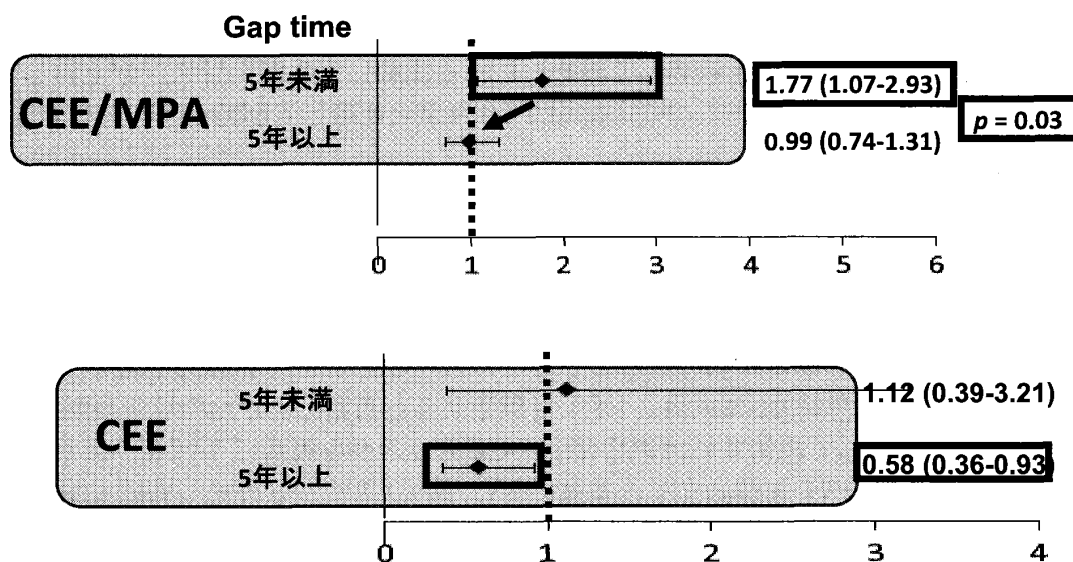


B. ERTの開始時期と使用期間による乳癌リスク

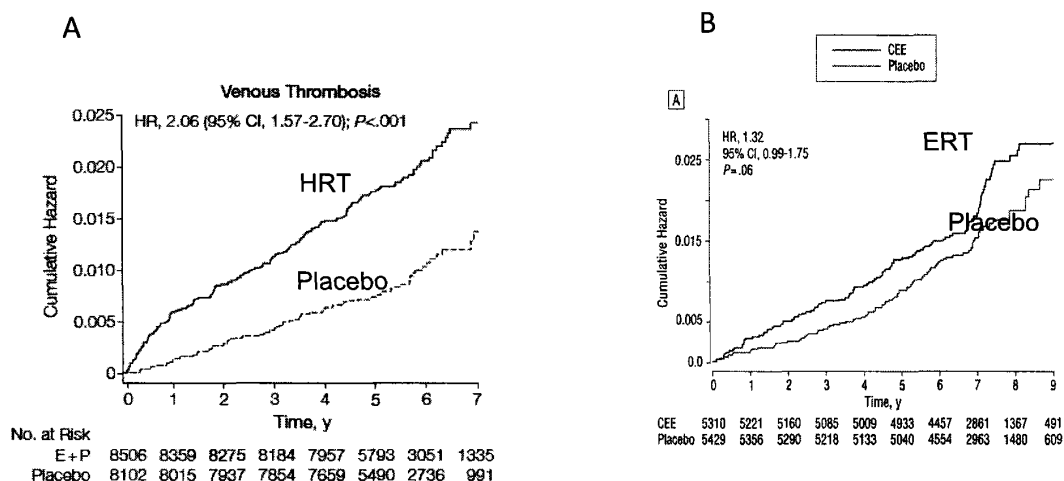


Million Women Study: J Natl Cancer Inst 103: 296-, 2011

(図2) Timing theory に基づいた乳がんリスクの検討(Million Women Study)



(図3) Timing theory に基づいた乳がんリスクの検討(WHI サブ解析)



Cushman M et al. JAMA 292: 1573, 2004

Curb JD et al. Arch Intern Med 166: 772, 2006

(図 4) HRT・ERT の深部静脈血栓症リスク

たのちに治療を続けるか否かの選択は患者本人とともに決断していくことが重要である。

HRT と静脈血栓症

WHI の結果から静脈血栓症(venous thrombo embolism: VTE)に関するサブ解析が行われ、2004年に報告された¹⁵⁾。図4AにVTEの累積ハザード曲線を抜粋したので参照いただきたい。実線のCEE+MPA群は点線のplacebo群と開始直後から解離しており、HRTの期間にかかわらず投薬直後からリスクが約2倍に上昇している。言い換えるとCEE+MPAによるHRTのVTEリスクは治療期間が短期間でも存在することになり、短期間の治療だからといってリスクが小さいわけではないことを覚えておかねばならない。

ERTでは(図4B)、治療開始後2年以内は約2倍に有意に上昇し、2年以上経過すると有意差を認めなかった。エストロゲン製剤の剤型によりリスクが変化することもわかってきている¹⁶⁾。観察研究のメタ解析(図5)では、経口エストロゲンは有意にVTEのリスクを上げるが、経皮では有意にはリスクを上げないことが明らかとなった。

またVTEを左右するリスク、たとえば年齢やBMI別にリスクの比較を行った報告がある¹⁵⁾。予想通り、対象年齢が上がれば上がるほどplaceboであってもVTEリスクは生理的に上昇してくるが、HRTによりさらに倍のリスクを負うことになる。またBMIにおいても、BMIの上昇に従ってリスクは上昇し、HRTによりさらに倍のリスクを有することが分かった。HRTを行う対象の選択も重要である。

米国内分泌学会 Scientific statement¹⁷⁾においてはHRTはVTEリスクを約2倍に増加させ、年齢、肥満度、血栓性素因、手術、可動度に応じてさらに増加する(evidence level A)ことを強調していた。一方NAMSのposition statementでは、VTEリスクの少ない年齢層は60歳未満であり、RCTでの裏付けはないが経口剤よりも経皮剤でリスクが減少すると記載されている。

最後に

閉経後10年以上経過した、もしくは60歳を超えた女性に対してHRTを新たに開始す

Observational studies

Oral oestrogen

Boston CDSP 1974^{w21}Daly 1996^{w1}Jick 1996^{w3}Nurses' health study 1996^{w4}Perez-Gutthann 1997^{w5}Smith 2004^{w9}Douketis 2005^{w10}ESTHER 2007^{w11}

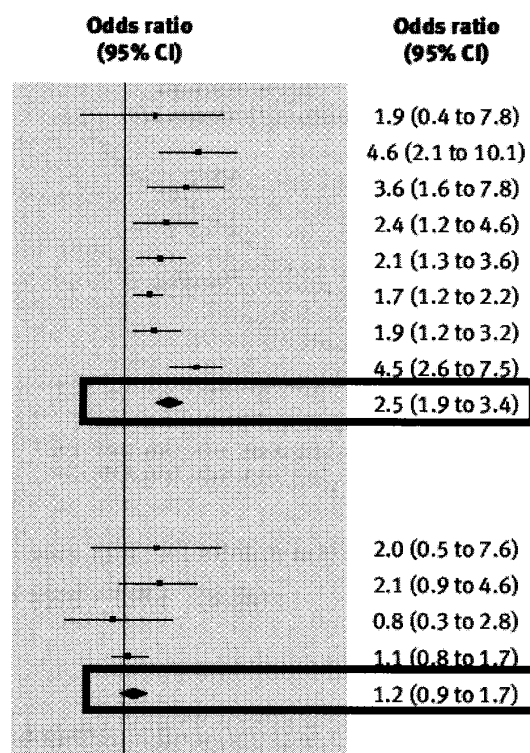
Pooled odds ratio

Test for homogeneity: $\chi^2=14.99$, $P=0.03$, $I^2=53.3\%$

Transdermal oestrogen

Daly 1996^{w1}Perez-Gutthann 1997^{w5}Douketis 2005^{w10}ESTHER 2007^{w11}

Pooled odds ratio

Test for homogeneity: $\chi^2=2.92$, $P=0.40$, $I^2=0\%$ 

Canonico M et al. BMJ 336: 1227, 2008

(図5) 経口・経皮投与による深部静脈血栓症リスク

べきではないということは共通の見解であろう。HRT がもつ各々の副作用の点から考えると、心・血管疾患のリスクを考えれば閉経後早期に開始し、2年以上の投与が望ましいと思われるが、乳がんリスクを重要視すると閉経後5年以上経過して開始し、5年以内に終了することが望ましいと考えられる。一方 VTE リスクは服用開始と同時に約2倍に上昇しているため、症例の選択には注意を有するであろう。

現時点でのコンセンサスを短くまとめると、HRT を行う場合、可能性のある risk and benefit をよく理解している女性を対象で、処方する医師も十分理解している必要がある。そして治療目標を明確に持ち、効果のある最低用量で治療を行う。さらに、理学的所見や家族歴、ライフスタイルの変化を含めた問診をまめに行い、経過によりリスクのみならず治療目標が変化する可能性があることを敏感に知り、その時点での最適な治療法を再選択する機会を設けるべきであろう。

《参考文献》

1. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA 2002; 288: 872—881
2. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med 1991; 325: 756—762
3. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, et al. Conju-

- gated equine estrogens and coronary heart disease : the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 357—365
4. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report : Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006 ; 21 : 363—366
 5. Harman SM, Vittinghoff E, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Lobo RA, et al. Timing and duration of menopausal hormone treatment may affect cardiovascular outcomes. *Am J Med* 2011 ; 124 : 199—205
 6. Toh S, Hernandez-Diaz S, Logan R, Rossouw JE, Hernan MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy : does the increased risk ever disappear? A randomized trial. *Ann Intern Med* 2010 ; 152 : 211—217
 7. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001 ; 135 : 1—8
 8. Chilvers CE, Knibb RC, Armstrong SJ, Woods KL, Logan RF. Post menopausal hormone replacement therapy and risk of acute myocardial infarction—a case control study of women in the East Midlands, UK. *Eur Heart J* 2003 ; 24 : 2197—2205
 9. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhauser MH, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011 ; 14 : 302—320
 10. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006 ; 295 : 1647—1657
 11. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419—427
 12. Shapiro S. The Million Women Study : potential biases do not allow uncritical acceptance of the data. *Climacteric* 2004 ; 7 : 3—7
 13. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer : does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 5138—5143
 14. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 296—305
 15. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004 ; 292 : 1573—1580
 16. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 ; 336 : 1227—1232
-

-
17. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al.
Postmenopausal hormone therapy : an Endocrine Society scientific statement.
J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 (7 Suppl 1) : s1—s66