

「ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版」解説

HRT の実際—HRT ガイドラインの改訂を踏まえて

1)HRT によるリスク/ベネフィット評価 HRT の禁忌症例と
慎重投与症例—特に合併症をもった女性への投与時の注意点—座長：弘前大学
水沼 英樹独立行政法人国立国際医療研究センター
産婦人科科長
矢野 哲鹿児島大学
堂地 勉

超高齢社会を迎えた現代において、QOL を保持した中高年女性の健康管理が社会的要請になっている。閉経によるエストロゲン分泌の低下は自然の摂理であるが、人為的にそれを補充することにより、閉経後の疾患の治療・予防と QOL の維持を実現できるという意味においてホルモン補充療法(HRT)の果たす役割は大きい。本講演では、このたび上梓された「ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版」における「HRT の禁忌症例と慎重投与症例」(表1)について、最近の報告・コンセンサスに基づき2009年度版からの改訂箇所を中心に解説し、開始時の注意点についても言及する。

禁忌症例

1)現在の乳癌とその既往：乳癌既往患者に対する HRT では、再発リスクを高めたり[HR 2.4]¹⁾、あるいは関係しなかったり²⁾と乳癌に関して一致した意見はない。このスウェーデンの二つの RCT の違いはプロゲステロンの投与法にあり、前者では逐次投与法が連続同時投与法、後者では周期的投与法(100日で2週間の投与)が用いられている。WHI 報告でもみられるように、プロゲステロン投与が結果に影響を与えている可能性がある。現状では乳癌の既往を有する症例にはルーチンの HRT は勧められない。

2)急性血栓性静脈炎または静脈血栓塞栓症とその既往：静脈血栓塞栓症の既往を有する閉経後女性に経口 E2 と NETA の併用を行うと静脈血栓塞栓症の再発が約4.7倍(HRT 群10.7%, プラセボ群2.3%)増加するとする報告があり³⁾、血栓症の既往を有する症例には禁忌と考えるべきである。

3)心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往：冠動脈疾患既往者に対する経口

Commentary on the Contraindications to HRT

Tetsu YANO

Department of Obstetrics and Gynecology, National Center for Global Health and Medicine,
Tokyo**Key words** : HRT · Guideline · Contraindication · Careful administration ·
Complication

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

(表 1) HRT の禁忌症例と慎重投与症例

〔禁忌症例〕	〔慎重投与ないし条件つきで投与が可能な症例〕
●重度の活動性肝疾患	●子宮内膜癌の既往
●現在の乳癌とその既往	●卵巣癌の既往
●現在の子宮内膜癌、低悪性度子宮内膜間質肉腫	●肥満
●原因不明の不正性器出血	●60歳以上または閉経後10年以上の新規投与
●妊娠が疑われる場合	●血栓症のリスクを有する場合
●急性血栓性静脈炎または血栓塞栓症とその既往	●冠攣縮および微小血管狭心症の既往
●心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往	●慢性肝疾患
●脳卒中既往	●胆嚢炎および胆石症の既往
	●重症の高トリグリセリド血症
	●コントロール不良な糖尿病
	●コントロール不良な高血圧
	●子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症の既往
	●片頭痛
	●てんかん
	●急性ポルフィリン症
	●全身性エリテマトーデス(SLE)

EPTによる二次予防効果をみたHERSⅡ試験の報告では、CEE+MPA投与において冠動脈疾患の発症が投与開始後1年以内に52%増加した⁴⁾。既往者には経口エストロゲン製剤は禁忌である。

4)脳卒中の既往：脳卒中既往者に対する経口エストロゲン投与により虚血性脳卒中の再発を増加させた報告がある〔RR 4.4〕⁵⁾。

慎重投与症例

1)子宮内膜癌の既往：子宮内膜癌Ⅰ～Ⅱ期の治療後の患者ではHRTにより再発が増えないと報告されているが⁶⁾、慎重に投与すべきである。

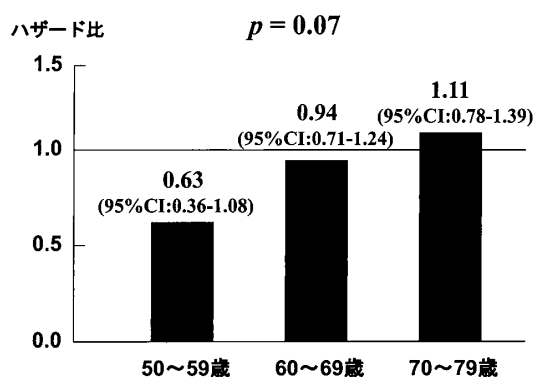
2)卵巣癌の既往：再発に差がないというRCTがあるが⁷⁾、Million Women Studyを含めたメタアナリシスではややリスクが増加しておりHRTを慎重に行うべきである。

3)60歳以上または閉経後10年以上の新規投与：通常量のCEEで冠動脈疾患のリスクが年齢とともに高まる(図1)⁸⁾⁹⁾。特に、閉経後20年以上の症例では有意に増加する〔HR 1.28〕(図2)⁹⁾。また、静脈血栓塞栓症のリスクが50歳代に比べて増加する〔RR 2.0以上〕。さらに、65歳以上の場合には、認知力低下のリスクが高まる。

4)血栓症のリスクを有する場合：WHI、HERSおよびHERSⅡの報告によれば、経口のCEE+MPA投与、CEE単独投与のいずれの群においても静脈血栓塞栓症のリスクが有意に高まった〔RR 約2.0〕¹⁰⁾。

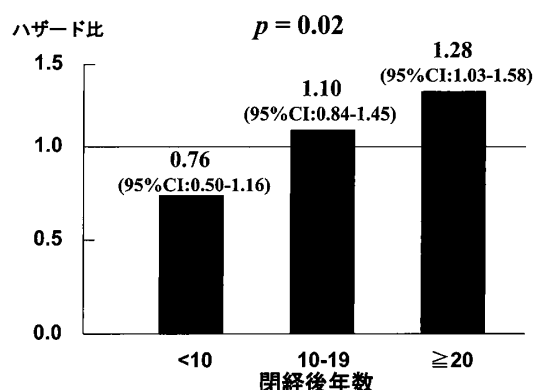
5)冠攣縮および微小血管狭心症の既往：冠攣縮性狭心症は日本人に比較的多く、狭心症の約40%は冠攣縮である。冠動脈に器質的狭窄のない狭心症に対して経皮エストロゲン投与によって狭心症発作が押さえられた¹¹⁾。日本循環器学会ガイドラインでも、冠攣縮に対するエストロゲン投与は禁忌ではなく有効性がある、と報告している。

6)重症の高トリグリセリド血症：CEE常用量により中性脂肪を上昇させる。重症の家族性高トリグリセリド血症患者に経口エストロゲン製剤投与を行い、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生したとの報告がある¹²⁾。



Arch Intern Med 166: 357-365, 2006.

(図1) CEE 単剤投与による冠動脈疾患リスク(WHI 試験サブ解析)



JAMA 297: 1465-1477, 2007.

(図2) HRT による冠動脈疾患リスク(WHI 試験サブ解析)

7)全身性エリテマトーデス(SLE)：SLEは、いくつかの他の自己免疫疾患と同様に男性に比べ女性における発生頻度が非常に高く、しかも生殖期年齢に頻発する。このため、エストロゲンが発症要因の一つと考えられているが、確定的でない。また、SLEには血栓症リスクのある高リン脂質抗体症候群が合併することが多い。最近のランダム化比較試験によると、1年間のHRTにより対象の59%において病勢の軽度～中等度増悪が認められたが、重度増悪は7.5%と僅かであった¹³⁾。

2012年度版における修正項目と追加項目のまとめ

禁忌症例において、

①「冠動脈疾患既往者」を「心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往」という具体的な表現に修正した。

また慎重投与症例においては、

②「心筋梗塞のリスクについて、60歳未満あるいは閉経後10年以内でのHRTの開始は安全である」というタイミング仮説を考慮し「60歳以上の新規投与」を「60歳以上または閉経後10年以上の新規投与」に修正した。

③「冠攣縮および微小血管狭心症の既往」を追加した。

④「重症の家族性高トリグリセリド血症」を「重症の高トリグリセリド血症」に修正した。

⑤「全身性エリテマトーデス(SLE)」を追加した。

HRT 開始時の注意点

HRT 施行前に「HRTの禁忌症例と慎重投与症例」を把握するためには、掲載されているHRT問診票を用い、心筋梗塞・静脈血栓塞栓症・脳卒中・肝疾患をはじめとする内科合併症、乳癌・子宮内膜癌などのエストロゲン依存性腫瘍の有無と既往歴・家族歴を詳細に問診することが重要である。そして、血圧・身長・体重の測定、血算・生化学・血糖検査、婦人科癌検診、乳癌検診などのスクリーニングが必須である。

《参考文献》

1. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E,

- Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J ; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 475—482
2. von Schoultz E, Rutqvist LE ; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer : the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 533—535
 3. Høibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, Wickstrøm E, Sandset PM. 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
 4. Grady D, Herrington D, Bittener V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N. 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
 5. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1243—1249
 6. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer : a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 587—592
 7. Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors : A randomized controlled trial. *Cancer* 1999 ; 86 : 1013—1018
 8. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R. for the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease : the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 : 357—365
 9. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007 ; 297 : 1465—1477
 10. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, Knopp R, Lowery M, Satterfield S, Schrott H, Vittinghoff E, Hunninghake D. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 ; 288 : 58—66
 11. Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 : 735—740

-
12. Goldenberg NM, Wang P, Glueck CJ. An observational study of severe hypertriglyceridemia, hypertriglyceridemic acute pancreatitis, and failure of triglyceride-lowering therapy when estrogens are given to women with and without familial hypertriglyceridemia. *Clin Chim Acta* 2003 ; 332 : 11—19
 13. Buyon JP, Petri MA, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Merrill JT, Sammaritano L, Lockshin M, Alarcón GS, Manzi S, Belmont HM, Askanase AD, Sigler L, Dooley MA, Von Feldt J, McCune WJ, Friedman A, Wachs J, Cronin M, Heath-Holmes M, Tan M, Licciardi F. The effect of combined estrogen and progesterone hormone replacement therapy on disease activity in systemic lupus erythematosus : A randomized trial. *Ann Intern Med* 2005 ; 142 : 953—962

