

卒後臨床研修プログラム

(5) HRT の最近の考え方

鹿児島大学
教授
堂地 勉座長：長崎大学教授
石丸 忠之

はじめに

閉経に伴うエストロゲンの低下は、月経異常、更年期障害、泌尿・生殖器の萎縮、心・血管系疾患、骨粗鬆症、アルツハイマー病と種々の病気を立て続けに起こしてくる。女性の平均寿命は85歳、平均閉経年齢は50歳と古今東西変わらないことから、閉経以降を過ごす期間が非常に長くなってきている。したがって、以前では稀であった疾患に頻繁に遭遇するようになった。超高齢化社会の今、35年以上にわたるエストロゲン欠乏の時期をどのように過ごすかが重要になってきている。

ホルモン補充療法(HRT)はエストロゲンとプロゲステロンを補うことによりエストロゲン不足が原因で起こる種々の病気や症状を予防・治療する目的で1970年代から欧米では使用され始めた。HRTは日本では1980年代の後半に導入され、当初は「エストロゲンは不老長寿の妙薬、魔法の薬、万能薬」としてもはやされ、HRTを誰もが信じ誰もが礼賛した。ところが、2002年 Women's Health Initiative(WHI)から世界を震撼させる衝撃的な報告があり、HRTの臨床試験が打ち切られた。HRTは大腿骨頸部骨折のリスクと大腸がんのリスクは低下させるが、心筋梗塞、脳卒中、脳梗塞、乳がん、静脈血栓のリスクを上昇させるという内容であった。すなわち、HRTはリスクがベネフィットを上回るという結論であった。WHIは今までの常識を覆し、HRTが女性の健康に必ずしも有用でなく、閉経後の女性医療が一筋縄ではいかないことを明らかにした。

2002年のWHIの報告は中高年医療におけるパラダイムシフトといえるかも知れない。本稿では、WHIの報告を受けて最近のHRTの考え方がどのように変わってきたかを概説する。

HRTの背景にあるもの

女性は男性と比較して、その内分泌環境は生涯を通じてダイナミックに変化する。思春期に発動された性周期は間脳・下垂体の成熟に伴い、規則的な性周期を維持し排卵を繰り返し、さらに妊娠を成立させる。性成熟の絶頂期の30歳代を過ぎ40歳代に入ると、微妙な変化が現れてくる。卵巢から分泌されるエストロゲンが徐々に減少傾向を示すようにな

Hormone Replacement Therapy After WHI

Tsutomu DOUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Kagoshima University,
Kagoshima

Key words : Hormone replacement therapy · Menopause · Risk · Benefit

る。さらに、更年期(45~55歳)に突入すると、その減少傾向は顕著になり閉経を迎える。閉経は卵巣機能の停止と廃絶を意味し、女性ホルモンであるエストロゲンの急激な低下をもたらす。この時期に発生する症候群として、更年期障害が以前から治療の対象になっていた。しかし、ホルモン補充療法が登場する以前は、それ以上の発展はなかった。

最近の医学・医療の進歩は、更年期を契機として、あるいは更年期周辺でさまざまな体の急激な変化や疾患が発生することを明らかにしている。しかも、その機能的なあるいは器質的な変化は、加齢よりもエストロゲンの減少が大きな要因になっていることも明らかにしている。一方、女性が社会的に進出し、それが当然のことになった現在では、更年期や更年期周辺に発生するさまざまな体の変化・変調にどのように対応するかが、重要な課題としてクローズアップされている。さらにわが国は世界でも最高の長寿国であり、今や20人に1人は100歳前後である。しかも、その寿命は毎年3カ月ずつ延びている。

このような状況の中で健康であることは、中高年女性のそれぞれの個人のQOL(quality of life)を追求することのみならず、社会的にも重要な意味を持っている。更年期医療や更年期医学の果たす役割はますます重要になってきている。そして、エストロゲン不足が原因で起こる種々の病気や症状を予防・治療する目的で、本邦でもHRTが1980年代の後半から使用され始めたのは自然の成り行きだったと思われる。

Women's Health Initiative(WHI)の解析結果

HRTはリスクがベネフィットを上回るという2002年のWHIの報告はわれわれに大きなインパクトを与えた¹⁾。WHIは、1993~1998年にわたり米国の40カ所のセンターで、米国在住の50~79歳(平均年齢63.6歳)の子宮を有する健康な閉経後女性16,608名を対象として調査を行った。対象を無作為にHRT群(結合型エストロゲン(CEE)0.625mg/日とmedroxyprogesterone acetate(MPA)2.5mg/日の合剤を1日1錠服用)8,506例と偽薬服用群8,102例に分け、8.5年間の追跡期間の予定でHRTの効果と副作用調査を開始した。冠動脈性心疾患(CHD)(非致死的な心筋梗塞とCHDによる死亡)予防を第一の効果、また浸潤性乳がんを第一の副作用として、脳卒中、肺塞栓、子宮内膜癌、大腸がん、大腿骨骨折、その他の原因による死亡を調査した。2002年5月の中間報告(追跡期間5.2年)で、HRTは浸潤性乳がんの発生を上昇させ、全体的な危険度がベネフィットを上回るという理由で計画半ばで中止された。

JAMA誌に掲載された効果、副作用のハザード比の一部を表1に示す。HRTは冠動脈性心疾患、浸潤性乳がん、脳卒中、肺塞栓のリスクを増す。また、総括的指数でみても、HRTがもたらす危険性の方が有益性を上回ることが分かる。一方、大腸がん、大腿骨頸部骨折については、HRTがそのリスクを下げることもわかった。この5.2年間の期間では全体的な死亡数に差はみられなかった。また、服用年数との関係では、多くの副作用はHRT服用1~2年のうちに出現するが、乳がんのリスクは3年経たないと現れないことが報告された。絶対数でみると、HRTによる10,000人1年間当りの増加は、冠動脈性心疾患が7人増、脳卒中が8人増、肺塞栓が8人増、浸潤乳がんが8人増である。一方、大腸がんは6人、大腿骨頸部骨折は5人それぞれ減である。

以上の結果を受けて、冠動脈性心疾患の一次予防として、HRT(エストロゲン・プロゲステリン合剤によるホルモン補充療法)を始めてはならないし、また現在行っているものでは続行すべきではない、とWHIは結論付けた。

WHIは今回中止となった臨床研究に加えて、子宮のない女性を対象としてエストロゲン単独の臨床試験も同時進行で行っていたが、エストロゲン単独療法(ERT, CEE 0.625

(表1) HRT(エストロゲンとプロゲステロン合剤)による主な効果, 副作用の発生数とハザード比

効果, 副作用の結果	患者数 (年あたり発生数 %)		ハザード比 ¹⁾	95% 信頼区間 ²⁾
	HRT 群 (n=8,506)	偽薬群 (n=8,102)		
冠動脈性心疾患	164 (0.37)	122 (0.30)	1.29	1.02 ~ 1.63
浸潤乳がん	166 (0.38)	124 (0.30)	1.26	1.00 ~ 1.59
脳卒中	127 (0.29)	85 (0.21)	1.41	1.07 ~ 1.85
肺塞栓	70 (0.16)	31 (0.08)	2.13	1.39 ~ 3.25
大腸がん	45 (0.10)	67 (0.16)	0.63	0.43 ~ 0.92
子宮内膜がん	22 (0.05)	25 (0.06)	0.83	0.47 ~ 1.47
hip fracture	44 (0.10)	62 (0.15)	0.66	0.45 ~ 0.98
他の原因による死亡	165 (0.37)	166 (0.40)	0.92	0.74 ~ 1.14
総括的指数 ³⁾	751 (1.70)	623 (1.51)	1.15	1.03 ~ 1.28
死亡	231 (0.52)	218 (0.53)	0.98	0.82 ~ 1.18

¹⁾ ハザード比: HRT を用いた場合の効果, 副作用の起こりやすさ

²⁾ Nominal 95% confidence interval

³⁾ 総括的指数 (Global index): 冠動脈性心疾患, 浸潤乳がん, 脳卒中, 肺塞栓, 大腸がん, 子宮内膜がん, hip fracture, 他の原因による死亡のうち, 最初に出現した病気をいう.

mg/日)の場合については, 2002年の時点でここに述べたプロゲステロン併用療法と異なり, 中止せざるを得ないような重大な結果は得られておらず臨床試験は続行されていた. しかし2004年, ERH も心疾患には影響しないが, 脳卒中のリスクが上昇するという事で中止された²⁾.

WHI の報告を受けて

WHI は, 今までの常識を覆し HRT が女性の健康に必ずしも有用でなく, 閉経後の女性医療が一筋縄ではいかないことを明らかにした. すなわち, 冠動脈性心疾患を有する患者に対する HRT の 2 次的予防は, 予想に反して効果がないばかりか, イベントのリスクを増すという報告が以前になされた³⁾. 今回の WHI の報告は, 健康な女性を対象とした一次予防においても, HRT によりリスクがベネフィットを上回るということを示したものであり, HRT を冠動脈性心疾患の予防のために用いるべきではないと思われる.

しかし, WHI の報告内容には以下のような問題点もある.

1) HRT に使用されたホルモン剤の種類

CEE も MPA もそれぞれ人工の卵胞ホルモンと黄体ホルモンであり, 天然のホルモンではない. 両者とも連日投与の内服薬である. エストロゲンやプロゲステロンの種類, 量, 投与経路, 投与法で効果や副作用は異なる可能性もある.

2) 閉経後年数

WHI では, 閉経からかなり経った女性に HRT を行っていること(平均年齢63.6歳)である. これが WHI の検討結果に影響した可能性もある. WHI の検討では, 50~54歳の女性はそれほど多くは含まれていない. 故に, WHI の検討結果をすべての年齢の女性に普遍化すべきではない. HRT を行うには最適の年齢, すなわち "The window of opportunity" があるのかも知れない⁴⁾. 動脈内皮が正常な状態では, HRT は心血管保護作用が

あるが、高齢女性でアテローム動脈硬化症成立後には HRT は無効の可能性がある⁵⁾。サルの実験でも、同様の結果が報告されている⁶⁾。

3) 使用薬剤の量

WHI で使用された CEE 0.625mg+MPA 2.5mg/日は、量が多いのではないかという指摘がある。低用量投与を勧める向きもある。実際、従来の半量の低用量 HRT や従来の量の隔日投与でも血管、血清脂質や骨に対する改善効果は十分得られる^{7)~10)}。

4) E 製剤の工夫や剤形の工夫

これまでの HRT のほとんどは経口投与であり、初回肝通過効果が血清脂質や凝固系に影響を及ぼしていると考えられていた。この点、経皮 estradiol 投与では、薬剤が最初に肝臓を経由しないために CRP や血液凝固系、LDL サイズへの悪影響もみられない¹¹⁾¹²⁾。表 2 に経皮 estradiol パッチのメリットについてまとめた(表 2)。それ以外に estradiol の点鼻剤、注射剤、経腔剤、ジェル製剤、インプラント製剤なども考慮する必要がある。

estradiol を成分とするジェル製剤は、フランスで 1975 年に承認され、現在まで 60 カ国以上で承認されており、有効性・安全性については既に高い評価を得ている。本邦においても、更年期障害および卵巣欠落症状を有する閉経後女性に対するプラセボ対象比較試験および長期投与試験において、有効性および安全性が確認されている。本剤では、貼付剤で発生する皮膚刺激性や発汗・入浴による製剤の剥がれなどの問題点も回避できる。経口剤によるトリグリセライド上昇、LDL の小粒子化、血管炎症促進作用による心血管疾患リスクの上昇を回避できる利点もある。

5) プロゲスチン製剤の工夫

WHI ではプロゲスチン製剤として MPA が用いられた。MPA のような合成型プロゲスチン製剤はアンドロゲン作用を有するために、HDL-C や血管内皮機能には抑制的に作用するが、天然型プロゲスチン製剤にはアンドロゲン作用がないために、副作用が認められない可能性がある¹⁰⁾。今後、エストロゲンに併用するプロゲスチン製剤には、天然型製剤が考慮されるべきかも知れない。レボノルゲストレルなどの黄体ホルモンの併用も考慮すべきときに来ている。

WHI で検討されなかったこと

1) HRT による更年期障害の治療

更年期症状(hot flush, 発汗などの血管運動神経症状、陰萎縮、性交痛)を適応とする比較的短期の症状に対する HRT には依然としてベネフィットが存在する。更年期障害の改善効果のためには、HRT が first choice であり、WHI の報告も HRT の更年期障害および閉経後骨粗鬆症さらには女性の QOL 向上への HRT の役割を否定するものではない⁴⁾。

2) HRT の皮膚の老化防止

WHI の主な目的は HRT の心血管障害と乳がんに対するリスクを検討したものである。

(表 2) CEE と 17β-E₂ のメリットとデメリット

プレマリン (内服薬)	17β-E ₂ (E ₂ 経皮パッチ)
メリット ・ TC, HDL, LDL 改善 ・ BMD 増加 (4% 以上/年) デメリット ・ TG 増加 ・ 肝障害, 凝固異常 (MPA 併用ではなおさら)	・ 更年期障害に著効 ・ 高TGや血栓のリスクなし ・ 動脈硬化のリスクなし ・ 肝障害なし ・ 凝固系への影響少ない ・ 皮膚がかぶれる ・ TC 低下作用は弱い

*乳がんの発生リスクは同等、心血管系疾患にはパッチが有益の可能性あり。

HRTと皮膚の老化に及ぼす影響については言及されていない。HRTは皮膚の老化を予防し容貌を若く維持することができるという利点がある。閉経による皮膚のコラーゲンの減少をHRTは食い止めることができる¹³⁾¹⁴⁾。Wolff et al.¹⁵⁾は閉経後の女性においてHRTを長期に用いると、顔の皮膚の弾性は高くなり皺の数が少なくなり美容上有益であると報告している。

3) HRTと上半身型体脂肪分布への移行の軽減

肥満が体脂肪組織の過剰な蓄積であると定義すれば、その蓄積量の多寡(肥満度)よりも蓄積部位の異常(体脂肪分布の異常)が高血圧症、糖尿病、高脂血症、動脈硬化症などのさまざまな内分泌・代謝異常や生活習慣病の発生と関連して重要であることが明らかになりつつある。上半身型体脂肪分布は内臓(腸間膜や大網)に脂肪が過剰に蓄積し、下半身型体脂肪分布に比較して月経異常、高脂血症、糖尿病および高血圧症が多い¹⁶⁾¹⁷⁾。上半身型体脂肪分布と関連する高脂血症、高血圧症および糖尿病などの内分泌・代謝異常は、インスリン抵抗性(インスリンに対する感受性の低下)を共通の基盤として病因論的に密接に関連する疾患として認識されるようになっていく。

更年期(中高年)になると、体脂肪分布は上半身型にシフトする。このような体脂肪分布の変化に、閉経に伴うエストロゲンの低下が一部関連する^{18)~20)}。閉経によるエストロゲン欠乏はインスリン感受性を低下させ、インスリン抵抗性を惹起する²¹⁾。HRTによるエストロゲン補充はインスリン抵抗性を防ぐとしている。HRTに含まれるエストロゲンは大腿部の lipoprotein lipase activity を高め、腹部の lipolytic activity を高める。このような機序を介してHRTは上半身型体脂肪分布への移行を軽減しているのかもしれない。実際に、Haarbo et al.²²⁾は、2年間の縦断的研究でHRTは上半身型体脂肪分布への以降を防止できたとしている。Reubinoff et al.²³⁾も1年間の縦断的研究で同様の結果を得ている。ここで注意すべきは、HRTは肥満の予防効果はあるが、肥満の治療効果があるかは不明ということである。さらに、体脂肪分布や体型を維持する目的だけでHRTを行うことは、HRTが長期的には心・血管系イベントのリスクを上昇させることを考えると問題がある。肥満の防止は食事療法、運動療法が基本であることに変わりはない。

更年期医療に果たす SERM の役割

HRTは更年期障害、骨粗鬆症、性交痛(これは離婚や家庭内暴力の原因となる)、肌の老化対策(美肌効果)、には有効であるから、「墓に懲りて膾を吹く」べきではない。しかし、HRTは心血管系疾患、脳卒中、血栓症、乳癌、胆嚢疾患、認知症などのリスクを高める。故に、リスクとベネフィットについて十分話をし、インフォームドコンセントを得たうえで治療をするのが望ましい。このようなHRTの短所を克服する形でSERM(Selective Estrogen Receptor Modulator)が登場してきた。SERMとは、たとえば乳癌術後ホルモン療法薬であるタモキシフェン(TAM)は乳腺組織にはエストロゲンアンタゴストとして作用し、子宮内膜組織にはエストロゲンアゴニストとして作用する。このように同じ薬剤で組織によって異なる作用を有するものをSERMという。SERMには第一世代の clomiphene(排卵誘発剤)や tamoxifen、第二世代の raloxifene(RLX)などがある。しかし、TAMの歴史がSERMの歴史といっても過言ではない。

1) Raloxifene(RLX)の作用

HRTの長所を残し、短所を克服した理想的なSERMにHRTの代替としての期待が寄せられている。現在、SERMの中でこの条件に近いのはRLXである²⁴⁾。欧米ではRLXの作用とその大規模臨床試験(Multiple Outcome of RLX Evaluation: MORE試験)の無

(表3) SERMsの副次的作用
(Riggs et al, 2003)

副次的作用	TAM	RLX
顔のほてり	↑	↑
子宮出血	↑	→
子宮内膜癌	↑	→
骨粗鬆症改善	↑	↑↑
乳がん	↓↓	↓↓
血清脂質の改善	↑	↑
静脈血栓塞栓症	↑↑	↑↑

(表4) SERMに求められるもの
(本庄²⁴⁾による)

HRTの代替としての効果
1) 骨塩量増加
2) 更年期障害に対する効果
3) 泌尿・生殖器萎縮に対する効果
4) 皮膚に対する効果
SERMそのものの効果
1) 乳房疾患に対する効果
2) 心血管系に対する効果
3) 認知機能に対する効果
安全性
1) 子宮に対する安全性
2) 静脈血栓症のリスクを高めない

作為化臨床試験が行われている。RLXの脊椎椎体骨折を主要評価項目として、非椎体骨折、心血管系疾患、乳癌、子宮に対する安全性や認知機能に対する効果が検討された。MORE試験3年の結果²⁵⁾では、新規椎体骨折は既存椎体骨折の有無に関わらず有意に減少した。RLXには骨折予防効果、骨密度増加効果、骨吸収抑制効果が認められる。骨以外に対する効果としては、浸潤性乳がんのリスクを減少させる²⁶⁾²⁷⁾、認知機能(方向感覚、記憶、集中力、言語能など)に及ぼす効果では、RLXは認知機能のリスクを軽減させる可能性があることが示されている²⁸⁾。現在、SERMの心血管系リスクや乳がんリスクの低減効果を明らかにする目的で、RUTH(RLX USE for the HEART)試験ならびにSTAR(Study of the TAM and RLX)試験が進行中である。子宮内膜に影響しないRLXに乳癌予防の突破口としての期待が集まる可能性もある。表3²⁹⁾にRLXとTAMの比較を示す。

RLXの登場により高齢女性の健康増進におけるSERMの役割が大きくなっている。本庄は理想的なSERM像としては、表4のような、①HRTの代替としての効果、②SERMそのものの効果、③安全性、が求められるとしている。これにRLXの効能を当てはめると、RLXには、①更年期障害に対する治療効果がない(むしろ更年期障害を悪化させる)、②泌尿・生殖器の萎縮に対する効果がない、③静脈血栓症のリスクがHRTと同程度ある、というなどのデメリットもあり今後の発展が望まれる。

これからの更年期医療におけるHRTの役割

更年期・閉経期のヘルスケアの基本は、従来から強調されているように、精神・身体機能の評価とこれらに基づいた食事、運動、休養などの生活習慣の適正化であり、それで十分な効果が得られない場合にはじめてHRTなどの薬物療法を行う。更年期障害の薬物療法としては漢方薬もあることから、HRTは薬物療法の一つという認識を持って選択するにあたっては、一人一人の女性について、そのリスクとベネフィットを慎重に判断する必要がある。閉経後骨粗鬆症に対するHRTの予防・治療効果は明らかであるが、他にも骨折予防効果のある薬剤(SERMやBisphosphonateなど)があることを伝えるべきである。

《参考文献》

1. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: prin-