

---

---

**総 説**

---

---

## ホルモン補充療法(HRT)ガイドラインと実地臨床

若 槻 明 彦\*

短縮表題：HRT ガイドラインと実地臨床

### はじめに

2000年以前では、ホルモン補充療法 (HRT) は心筋梗塞の予防になると考えられ、30-40%の米国の閉経後女性が使用していた。しかし、2002年に HRT は逆に心血管疾患 (CVD) リスクを上昇させると報告され、HRT の使用が再考されるようになった。本邦でも同様に HRT の有害事象ばかりが取り上げられ、その使用は制限されるようになった。一方、2002年以後、HRT に関するサブ解析や臨床試験などが多く報告され、有害事象に対する対策もわかってきた。これらのエビデンスを基に2009年、日本産婦人科学会と日本更年期医学会とが共同で HRT ガイドラインを作成した。

本稿では HRT ガイドラインをもとに、経口と経皮エストロゲンの投与ルートの違いがエストロゲンの有益・有害事象にどのような影響を与えるかについて概説する。

### 1. HRT の有益効果

#### (1)更年期障害

ホットフラッシュを有する更年期女性への経口結合型エストロゲン (CEE)、または経皮17β エストラジオール (E2) の効果を3ヶ月以上観察した14の報告をメタ解析した報告では、薬剤の種類、投与量によらずホットフラッシュはプラセボに比べ有意に発現回数は減少し、薬剤間の効果の

有意差は認めなかったと報告されている<sup>2)</sup>。従って、ホットフラッシュに対するエストロゲンの効果としては経口、経皮で差はなくいずれも有用であることが示唆される。一方、経皮17βE2のなかには貼付剤とゲル剤があるが、2群を無作為割付し、dydrogesterone とともに12ヶ月間周期的投与した報告では、両群ともに投与1週間で有意にホットフラッシュが改善することから、貼付剤とゲル剤はいずれも効果があると考えられる<sup>3)</sup>。

#### (2)骨粗鬆症・骨折

閉経によるエストロゲン低下は骨塩量を低下させ、骨粗鬆症の頻度を上昇させる。閉経後女性に対する経口 CEE および経皮17βE2 はいずれも椎体骨、非椎体骨の骨密度を有意に増加することが示されており<sup>4)</sup>、いずれも骨折予防効果があることが報告されている<sup>1,5)</sup>。従って、骨塩量や骨折に対するエストロゲンの効果としては経口、経皮いずれも有用であると考えられる。

### 2. HRT の有害事象

#### (1)冠動脈疾患

従来、Nurses' Health Study などの観察研究で HRT は CVD リスクを低下することが報告されてきた。これらの結果を踏まえ、虚血性心疾患による死亡率が高率の米国では1990年代、多くの学会団体から HRT を推奨する意見が出され、数多くの閉経後女性が HRT を使用してきた。しかし、2002年に報告された Women's Health Initiative (WHI)<sup>1)</sup> (図1) で、これまでとは逆に HRT が CVD リスクを上昇することが明らかにされた。

---

\*愛知医科大学産婦人科  
(わかつき あきひこ)

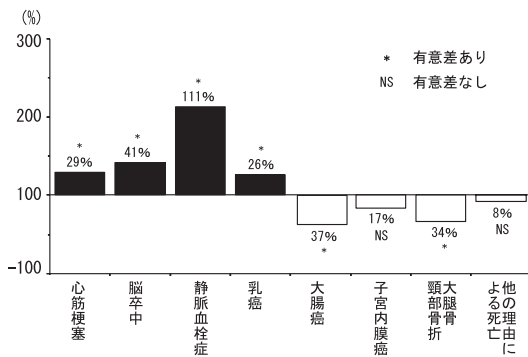


図1 Women's Health Initiative の試験解析結果

この矛盾は以前の臨床研究のほとんどが観察研究であったのに比較し、WHIは信頼性の高い前向き2重盲検試験であったためと考えられている。HRTのCVDリスク上昇の要因について我々は脂質や血管炎症マーカーを中心に研究し、エストロゲンの投与ルートが極めて重要であることがわかってきた。

①脂質代謝

エストロゲン濃度の低下は血中のLDLコレステロールや中性脂肪(TG)を上昇させる。上昇したTGはLDLを酸化されやすい超悪玉の小型の粒子に変化させ、粥状硬化への進展を促す<sup>6)</sup>。小型LDLが超悪玉である理由としては、肝のLDL受容体との親和性に乏しいため血中にLDLが停滞しやすく<sup>7)</sup>、血管壁内では容易に活性酸素に酸化変性され<sup>8)</sup>、マクロファージに取り込まれ、粥状硬化に進展しやすいなどである。経口CEEはLDLコレステロールやLp(a)を低下し、HDLコレステロールを増加する脂質代謝改善作用を有するが、TGも増加させる<sup>9,10)</sup>。従来、エストロゲンによるTG増加の臨床的意義はないとされてきたが、我々の検討により、閉経により小型化したLDLをさらに小粒子化させ、粥状硬化への進展を促す可能性を明らかにした<sup>9)</sup>。

一方、経皮エストロゲンは経口の場合とは異なり、逆にTGは低下し、LDLは大型化する<sup>9)</sup>。このため、エストロゲン自身の抗酸化作用が発揮され、血管壁内では活性酸素に酸化されにくく、粥状硬化に進展しにくいLDLに変化することが

わかっている。

②血管炎症

動脈硬化の発症、進展には血管の炎症が密接に関与することが注目されている。急性冠症候群の発症機序としてはまず、血管プラーク内の炎症が活発になり、さらに蛋白分解酵素のmatrix metalloproteinase (MMP)が活性化され、プラークの線維性被膜が脆弱化し、最終的に破綻する。破綻後は血管内に血栓が急速に充満するため、急性冠症状を呈する。経口エストロゲンは高感度CRPや血清アミロイド蛋白A(SAA)、interleukin-6(IL-6)などの急性血管炎症マーカーを上昇し、MMPを上昇、MMPに抑制的に作用するtissue inhibitor of MMP (TIMP)を低下させることが報告されている<sup>11)</sup>。従って、経口エストロゲンの血管炎症促進作用はプラークを不安定にさせる可能性がある。

一方、経皮エストロゲンでは血管炎症マーカーやMMPの上昇はなく、TIMPはむしろ上昇することから、血管炎症に抑制的に作用し、プラークを安定化させる可能性が考えられる<sup>11)</sup>。

経口と経皮エストロゲンの違いは、経口エストロゲンの場合、初回肝通過効果があるために肝臓内のエストロゲン濃度が急激に上昇し、肝内でのTG合成や血管炎症マーカーの産生を亢進する。しかし、経皮エストロゲンの場合、初回肝通過の影響がないため経口にみられる悪影響はないと考えられる。

以上の如く、動脈硬化性疾患には経口より経皮エストロゲンのメリットが多いことがわかってきた。しかし、経皮エストロゲンによる大規模臨床試験の報告がこれまでなかったため、その有用性については明らかではなかった。しかし、2008年に経口と経皮エストロゲンと心筋梗塞リスクに関する論文が報告された。その結果、心筋梗塞のリスクはHRTを使用していない女性と比較すると経口エストロゲンの場合は差がないが、経皮エストロゲンでは有意なリスクの低下が示されており(図2)<sup>12)</sup>、経皮エストロゲンのメリットが示唆されている。

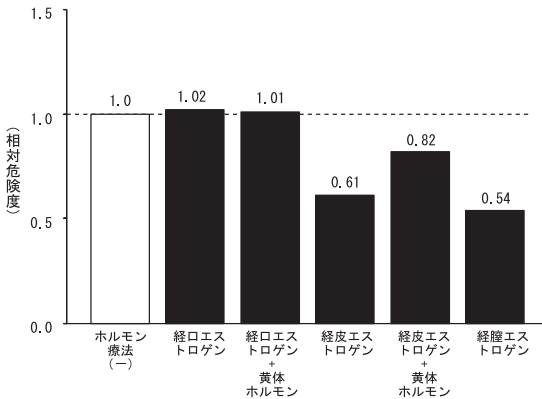


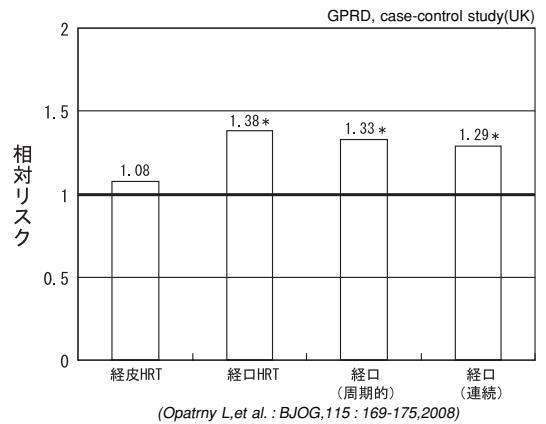
図2 エストロゲン投与ルートの違いによる心筋梗塞のリスク

(2)脳卒中

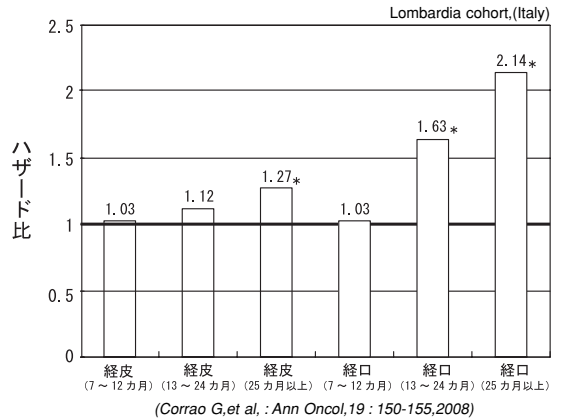
冠動脈疾患の場合とは異なり、経口エストロゲン投与は脳卒中リスクを増加する。とくに虚血性脳卒中はハザード比が1.93と増加するが、出血性脳卒中は逆に0.64と低下する。虚血性脳卒中について年齢別に検討してみると、年齢や閉経後年数に関係なくエストロゲンはそのリスクを増加することが示されている<sup>13)</sup>。また、別の臨床試験でも同様にエストロゲン投与が年齢に関係なく脳卒中リスクを増加することが報告されている<sup>14)</sup>。従って、経口エストロゲンには脳卒中リスクを増加させる作用があると考えられる。しかし、経皮エストロゲンでの報告はなく、今後、臨床研究が期待される。

(3)乳癌

WHI試験の経口CEEと酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)の合剤を投与した群の解析によれば、5年未満の使用では乳癌リスクはプラセボ群と有意な差を認めず、5年以上の使用で有意に上昇する<sup>1)</sup>。しかし、経口CEE単独群では6年間の投与でも有意の増加はみられていない<sup>15)</sup>。従って、MPAが乳癌リスクを増加させる可能性が示唆される。一方、2008年にイギリスとイタリアから経口と経皮エストロゲンの乳癌に対するリスクが報告された。いずれも経口では明らかなリスクの増加を認めるが、経皮の場合にはその傾向は少ないことが示されている(図3)<sup>16,17)</sup>。



(Opatrny L, et al. : BJOG, 115 : 169-175, 2008)



(Corrao G, et al. : Ann Oncol, 19 : 150-155, 2008)

図3 HRTの投与ルート別乳癌リスクの違い

(4)静脈血栓症

経口と経皮エストロゲン剤による静脈血栓症のリスクを多施設のケースコントロールスタディーより検討した研究(Estrogen and Thromboembolism Risk Study: ESTHER)によれば、Non-userを1.0とした時、静脈血栓症のオッズ比は、経口で3.5、経皮で0.9であり、経口エストロゲンで増加する静脈血栓症は経皮では増加しないことが示されており、経口エストロゲン投与による静脈血栓症の頻度は最初の1年目が最も多く、その後、徐々に低下することも示されている<sup>18)</sup>。また、昨年報告されたエストロゲンの投与経路と静脈血栓症の発症リスクをみた観察研究のメタアナリシスでも同様に経口に比較し、経皮エストロゲンでリスクが低いことが示されている(図4)<sup>19)</sup>。

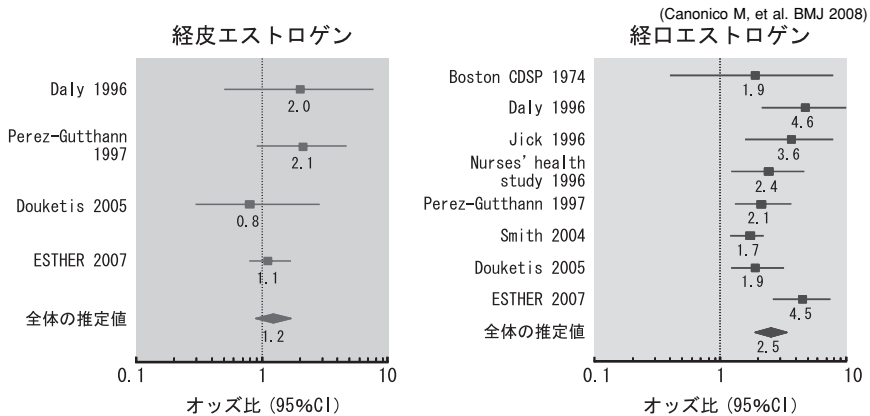


図4 エストロゲン投与経路と静脈血栓症の発症リスク—観察研究のメタ・アナリシス—

おわりに

HRTに関する否定的な考え方が、ここ数年間で大きく変わってきた。とくにこれまで経口エストロゲンの臨床試験しがなく、投与ルートの違いについて注目されることはなかった。しかし、最近の様々な研究により、経皮が経口エストロゲンに比較し、メリットの大きいことが明らかになってきた。また、経口エストロゲンでも低用量化すればCVDリスクが低下するとの報告もある。さらにはWHIのサブ解析などでHRTを閉経後早期に開始すれば冠動脈疾患リスクは低下することもわかってきた。しかし、エストロゲンに併用する黄体ホルモンの種類についての検討が未だ十分とはいえない。米国や本邦ではほとんどが酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)を使用しているが、CVDや乳癌リスク上昇の要因になっている可能性がある。最近、天然型黄体ホルモンはMPAとは異なり、悪影響がないとの報告も散見されている。さらなる研究により適切な黄体ホルモンの導入が望まれる。

関連文献

1. 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 288: 321-333, 2002
2. Nelson HD: Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. JAMA 291:1610-

- 1620,2004
3. Hirvone E, Cacciatore B, Wahlstrom T, et al: Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women; A comparative study of an oestradiol gel and oestradiol delivering patch. Br J obstet Gynecol 104:26-31,1997
4. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al: Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev 23:529-539,2002
5. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. Ann Intern Med 117:1-9, 1992
6. Ikenoue N, Wakatsuki A, Okatani Y: Small low-density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. Obstet Gynecol 93: 566-570, 1999
7. Arca M, Vega GL, Grundy SM: Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. JAMA 271: 453-459, 1994
8. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, et al: Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. J Lipid Res 32: 1741-1753, 1991
9. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al: Different effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen replacement therapy on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. Circulation 106: 1771-1776; 2002
10. Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E et al: Estrogen and progestin, lipoprotein(a), and the risk of recurrent coro-

- nary heart disease events after menopause. *JAMA* 283: 1845-1852, 2000
11. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al: Different effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on matrix metalloproteinase and their inhibitor in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 1948-1949, 2003
  12. Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK et al: Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 29: 2660-2668, 2008
  13. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC et al: Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 113: 2425-2434, 2006
  14. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L et al: Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 197: 1465-1477, 2007
  15. The Women's Health Initiative Steering Committee: Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 291: 1701-1712, 2004
  16. Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S et al: Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG* 115: 169-175, 2008
  17. Corrao G, Zambon A, Conti V et al: Menopause hormone replacement therapy and cancer risk: an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol* 19: 150-155, 2008
  18. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G; Estrogen and Thromboembolism Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 362: 428-432, 2003
  19. 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* 336: 1227-31, 2008