

# ホルモン補充療法 ガイドライン

2024年度版《案》

2024.9 パブリックコメント募集用ドラフト

編集・監修 日本女性医学学会

## ホルモン補充療法ガイドライン 2024 年度版

## 《2024.9 パブリックコメント募集稿》

## 目次

本ガイドライン利用上の注意点 .....	iv
----------------------	----

## 総論編 (HRT のエビデンスと実際)

## 1. HRT に期待される作用・効果

1) 更年期障害 .....	14
2) 運動器系 (骨・軟骨・関節・筋肉・ロコモ) .....	16
3) 脂質代謝 .....	20
4) 糖代謝 .....	22
5) 循環器系 (血管・血圧) .....	25
6) 中枢神経系 ①認知機能 .....	28
7) 中枢神経系 ②気分障害 .....	31
8) 皮膚・毛髪 .....	33
9) 泌尿器系 .....	35
10) 生殖器系 .....	38
11) 悪性腫瘍 (悪性新生物) .....	40
12) 歯科口腔系 .....	42
13) 感覚器 .....	45
14) QOL (全死亡率/疲労感/QOL) .....	47

## 2. HRT に予想される有害事象

1) 不正性器出血 .....	49
2) 乳房痛 .....	50
3) 乳癌 .....	51
4) 片頭痛 .....	56
5) 動脈硬化・冠動脈疾患 .....	58
6) 脳卒中 .....	60
7) 静脈血栓塞栓症 .....	63
8) 子宮内膜癌 .....	66
9) 卵巣癌 .....	68
10) その他の腫瘍・類腫瘍 .....	70
11) 肝臓・胆嚢系疾患 .....	75

### 3. HRT の実際

1)	禁忌症例と慎重投与症例	77
2)	薬剤の種類と特徴	83
3)	投与方法と投与量	88
4)	薬物の相互作用	92
5)	HRT 前・中・後の管理法	95
6)	適応と管理のアルゴリズム	98

## CQ 編 (Clinical Question)

### I. 症状・疾患

CQ101	関節痛に対し HRT は有効か？	102
CQ102	不眠に対し HRT は有効か？	105
CQ103	腰痛に対し HRT は有効か？	107
CQ104	骨盤臓器脱 (POP) に対し HRT は有効か？	109
CQ105	骨盤臓器脱 (POP) の手術療法前後にエストロゲン投与は推奨されるか？	111
CQ106	過活動膀胱 (OAB) に対し HRT は有効か？	113
CQ107	閉経関連尿路性器症候群 (GSM) に対し HRT は有効か？	115
CQ108	舌痛症に対し HRT は有効か？	118
CQ109	HRT は性機能障害を改善させるか？	120
CQ110	冠攣縮性狭心症および微小血管狭心症に対し HRT は有効か？	123
CQ111	サルコペニア予防に HRT は有効か？	124

### II. 病態既往

CQ201	喫煙者に HRT は可能か？	126
CQ202	肥満者に HRT は可能か？	128
CQ203	子宮内膜症既往または子宮内膜症に罹患している女性に HRT は可能か？	130
CQ204	子宮筋腫を有する女性に HRT は可能か？	133
CQ205	高血圧を有する女性に HRT は可能か？	135
CQ206	糖尿病を有する女性に HRT は可能か？	137
CQ207	原発卵巣不全 (POI) に対する HRT は推奨されるか？	139
CQ208	子宮頸癌治療後の HRT は推奨されるか？	142
CQ209	子宮体がん治療後の HRT は推奨されるか？	144
CQ210	卵巣がん治療後の HRT は推奨されるか？	146
CQ211	<i>BRCA1/2</i> 病的バリエント保持女性に対する HRT は推奨されるか？	148

CQ212	エストロゲン欠落症状がない女性にHRTは推奨されるか？	151
CQ213	リウマチ性疾患を有する女性へのHRTは推奨されるか？	153
CQ214	炎症性腸疾患を有する女性へのHRTは可能か？	155
CQ215	性別不合に対してホルモン療法は推奨されるか？	157
<b>III. 薬剤</b>		
CQ301	子宮を有する女性に対して経口エストリオール (E <sub>3</sub> ) 製剤の単独使用は可能か？	159
CQ302	レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) はHRTに用いる黄体ホルモン製剤として使用可能か？	161
CQ303	選択エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 製剤はHRTにおける子宮内膜保護目的として使用可能か？	164
<b>IV. 開始・中止</b>		
CQ401	心血管系の有害事象を減らすためにHRTの開始時期を考慮すべきか？	166
CQ402	60歳以上の女性に対する新規HRTは可能か？	169
CQ403	HRTはいつまで継続可能か？	171
CQ404	HRT終了時に漸減法は推奨されるか？	173
CQ405	周術期にHRTは中止すべきか？	175
<b>V. その他</b>		
CQ501	HRT施行中に不正出血が起こった場合の対応は？	177
CQ502	プラセンタ療法は更年期障害に対するHRTの代替となるか？	179
<b>Appendix</b>		
1	更年期女性におけるHRTの有用性	181
2	更年期障害とHRTにおける保険診療上の留意点	182
略語集		191

## 本ガイドラインの利用上の注意点

## 論文のエビデンスの質評価基準（レベル）

I	複数のランダム化比較試験のメタアナリシス，または複数のランダム化試験のエビデンス
II	少なくとも1つのランダム化比較試験のエビデンス，または複数のよくデザインされた非ランダム化比較試験のエビデンス
III	少なくとも1つの他のタイプがよくデザインされた準実験的研究のエビデンス，または比較研究，相関研究，症例比較研究など，よくデザインされた非実験的記述研究によるエビデンス
IV	専門委員会の報告や意見，または権威者の臨床経験

・各 CQ に対する Answer の推奨レベルとエビデンスレベル

推奨レベルとエビデンスレベルは，Endocrine Society に倣い Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) システムに準じて行った。推奨レベルは 1（強い推奨）と 2（弱い推奨）とだけに分けられ，エビデンスレベルは 4 段階あり，それぞれ + または - を用いて表現している。GRADE システムの表を以下に示す。

## 推奨レベル

推奨度	意味
1（強い推奨：recommend）	“実施する”ことを推奨する
	“実施しない”ことを推奨する
2（弱い推奨：suggest）	“実施する”ことを推奨する
	“実施しない”ことを推奨する

## エビデンスレベル（質）

レベル表記	Quality（質）	
++++	High	質の高いエビデンス：真の効果がその効果推定値に近似していると確信できる。
+++-	Moderate	中等度の質のエビデンス：効果の推定値が中等度信頼できる。真の効果は，効果の推定値におおよそ近いが，それが実質的に異なる可能性がある。
++--	Low	質の低いエビデンス：効果推定値に対する信頼は限定的である。真の効果は，効果の推定値と実質的に異なるかもしれない。
+---	Very low	非常に質の低いエビデンス：効果推定値がほとんど信頼できない。真の効果は，効果の推定値と実質的におおよそ異なりそうである。

DRAFT

# 総論編

## 総論 1

## HRT に期待される作用・効果

## 1 更年期障害

1. 経口もしくは経皮エストロゲンは血管運動神経症状を緩和する。
2. CEE は血管運動神経症状以外に、寝汗、性機能障害、不眠、腔乾燥感、記憶力低下、頻尿、精神的症状、健康関連 QOL を改善する。
3. E<sub>2</sub> は血管運動神経症状以外に睡眠障害、関節痛、四肢痛改善効果も示す。

## 解説

更年期障害の代表的な症状であるホットフラッシュなど血管運動神経症状（VMS）は、睡眠の質の低下、易怒性、集中力低下、QOL 低下と関連している<sup>1,2)</sup>。VMS は心血管系疾患や認知機能障害のリスク因子ともなる<sup>3,4)</sup>。また、様々な人種や月経状態においても、2 週間に 6 日以上頻度の VMS を認める期間は平均 7.4 年との報告もある<sup>5)</sup>。

1. 経口 HRT を 3 カ月～3 年の期間投与した 24 の二重盲検対照試験（参加者総数 3,329 例）のメタ解析の結果では、VMS はプラセボ群に比べ 1 週間の発現回数で 75% 減少、症状の強さは 1/10 程度となり、ともに有意な改善であった。乳房痛、浮腫などの有害事象は HRT 群で有意に増えたが、そのために HRT 群において薬剤を中止した症例数の増加は、プラセボ群に比して有意ではなかった。他方、プラセボ群で効果がないため中止した症例数の増加は、HRT 群に比べて有意であった<sup>6)</sup>。VMS を有する症例への CEE または経皮 E<sub>2</sub> 投与の効果をも 3 カ月以上観察した 14 報告のメタ解析では、CEE 0.3～1.25 mg/日、経口 E<sub>2</sub> 0.5～2.0 mg/日、経皮 E<sub>2</sub> 0.02～0.1 mg/日（放出量）の投与群において薬剤の種類、投与方法、投与量によらず、VMS の回数はプラセボ群に比べ有意に減少したが、薬剤間の効果に有意差は認めなかった<sup>7)</sup>。経皮 E<sub>2</sub> 投与の VMS への効果は、通常量の約 30% の低用量〔0.014 mg/日（放出量）〕でも期待できることが報告<sup>8)</sup>されている。経皮 E<sub>2</sub> の投与法の比較では、閉経後女性 120 例を E<sub>2</sub> のゲル剤、貼付剤に無作為割付し、ジドロゲステロンとともに 12 カ月間周期的投与した研究において、両群ともに投与 1 週間で投与前に比べて有意に VMS が改善した<sup>9)</sup>。E<sub>3</sub> の効果については、更年期症状を有する自然閉経後もしくは外科的閉経後の 53 例に E<sub>3</sub>（2 mg/日）を経口投与し、症状の推移を Kupperman index（KI）で観察した研究がある。投与前に比べ、投与後 1 カ月より KI の有意な改善を認めている<sup>10)</sup>。更年期症状として中等度以上の VMS 治療の第一選択として認識されている。HRT の中止で、約 50% の女性に VMS が再発すると言われている<sup>11,12)</sup>。
2. CEE の VMS 以外の症状への効果に関しては、中等度以上の更年期症状を有する 125 例（中等度 61 例、高度 64 例）を無作為割付し、CEE 1.25 mg/日投与の更年期症状改善効果を観察したクロスオーバー研究の報告がある。強度な更年期症状を有する群では、VMS 以外にも不眠、腔乾燥感、記憶力低下、頻尿、精神的症状（イライラ感、不安、年齢や自分に対する煩わしさ、気分の不快感など）に対し有意な改善効果を認めた。中等度障害例でも同様の改善効果を認めたが、前述の精神的症状の改善傾向についてはプラセボ群との間に有意差は認められなかった<sup>13)</sup>。50～69 歳の子宮を有する閉経後女性 3,721 例を

対象に無作為二重盲検対照試験を行った研究では、経口 CEE 0.625 mg/日と MPA 2.5 もしくは 5.0 mg/日投与を 1 年間行い、更年期の諸症状に関連した 9 因子の QOL を Women's Health Questionnaire で、同時に 28 に分けた各症状の推移も評価し、さらに一般的な QOL を European Quality of life instrument (Euro-Qol) でそれぞれ評価している。1 年間観察可能であった 2,130 例の解析結果からは、HRT 群で血管運動神経症状、性機能、睡眠の 3 つに関連した QOL は有意に改善していた。具体的な症状の推移についての比較では、HRT 群で VMS、関節・筋肉痛、不眠、腔乾燥感でプラセボ群に比べ有意な改善を認めた反面、乳房痛、帯下増量は有意に増加した。観察期間内ではうつ状態を含む他の症状や、一般的な QOL について有意差は認めなかった<sup>14)</sup>。

3. E<sub>2</sub> の VMS 以外の効果については、中等度の血管運動神経症状を訴える有子宮閉経後女性 441 例を無作為割付して行った報告がある。E<sub>2</sub>/NETA を貼付剤(週 2 回投与、1 日投与換算量 E<sub>2</sub> 0.025 mg/NETA 0.125 mg、同 E<sub>2</sub> 0.05 mg/NETA 0.25 mg)、経口(連日投与、1 日投与量 E<sub>2</sub> 2 mg/NETA 1 mg) の 3 群に分け、連続投与で 1 年間の効果を比較している。VMS 以外にも、睡眠障害、関節・四肢痛は投与 36 週時点で 3 群とも投与前に比べて良好な改善効果を認めた。群間では、効果発現に有意差を認めていない<sup>15)</sup>。

#### 文献

- 1) Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008 ; 371 : 760-70 [PMID : 18313505] (review)
- 2) Whiteley J, Wagner JS, Bushmakina A, et al. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. *Menopause*. 2013 ; 20 : 518-24 [PMID : 23403500] (レベルⅢ)
- 3) Maki PM. Verbal memory and menopause. *Maturitas*. 2015 ; 82 : 288-90 [PMID : 26433715] (review)
- 4) Thurston RC, Aslanidou Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021 ; 10 : e017416 [PMID : 33470142] (レベルⅡ)
- 5) Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al ; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015 ; 175 : 531-9 [PMID : 25686030] (レベルⅡ)
- 6) MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 ; 4 : CD002978 [PMID : 15495039] (review)
- 7) Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes : scientific review. *JAMA*. 2004 ; 291 : 1610-20 [PMID : 15069049] (レベルⅠ)
- 8) Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, et al. Lowest effective transdermal 17beta-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007 ; 110 : 771-9 [PMID : 17906008] (レベルⅡ)
- 9) Hirvonen E, Cacciatore B, Wahlström T, et al. Effects of transdermal oestrogen therapy in postmenopausal women : a comparative study of an oestradiol gel and an oestradiol delivering patch. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 ; 104 (Suppl 16) : 26-31 [PMID : 9389780] (レベルⅢ)
- 10) Takahashi K, Okada M, Ozaki T, et al. Safety and efficacy of oestriol for symptoms of natural or surgically induced menopause. *Hum Reprod*. 2000 ; 15 : 1028-36 [PMID : 10783346] (レベルⅢ)
- 11) Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA*. 2005 ; 294 : 183-93 [PMID : 16014592] (レベルⅢ)
- 12) Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2010 ; 17 : 946-54 [PMID : 20505547] (レベルⅡ)
- 13) Campbell S, Whitehead M. Oestrogen therapy and the menopausal syndrome. *Clin Obstet Gynaecol*. 1977 ; 4 : 31-47 [PMID : 322905] (レベルⅢ)
- 14) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al ; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy : randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 ; 337 : a1190 [PMID : 18719013] (レベルⅡ)
- 15) Mattsson LA, Bohnet HG, Gredmark T, et al. Continuous, combined hormone replacement : randomized comparison of transdermal and oral preparations. *Obstet Gynecol*. 1999 ; 94 : 61-5 [PMID : 10389719] (レベルⅡ)

## 2 運動器系（骨・軟骨・関節・筋肉・ロコモ）

1. HRT は製剤の違いや投与経路によらず用量依存性に骨吸収を抑制し、骨密度を増加させる。
2. CEE を用いた HRT は椎体骨、非椎体骨ともに骨折を予防する効果があり、経口および経皮の E<sub>2</sub> 製剤も CEE と同等の骨折予防効果が報告されている。
3. HRT は閉経後の一般女性においても骨折を予防する。
4. HRT 終了後、骨折抑制効果は一定期間持続するが、骨折の高リスク女性においては引き続き他の治療薬による骨折予防が必要である。
5. HRT には関節保護作用、運動機能改善作用および姿勢バランスの改善作用がある。

### 解 説

1. エストロゲンが骨吸収を抑制し、骨密度を増加させることは、数多くの臨床試験で一貫して認められるエビデンスである。CEE 0.625 mg/日とアレンドロネート 10 mg/日は、ほぼ同等の効果である<sup>1)</sup>。

57 の RCT のメタ解析によれば、CEE (0.3~1.25 mg/日) および E<sub>2</sub> (0.5~2 mg/日) の経口 HRT、E<sub>2</sub> (0.025~0.1 mg/日：放出量) 経皮 HRT により椎体骨、非椎体骨（前腕、大腿骨）の骨密度は低用量から高用量までいずれも有意な増加を示し、その程度はエストロゲンの種類、投与経路の違いによらず同等で、いずれも用量依存性を示した<sup>2)</sup>。PEPI trial では CEE (0.625 mg/日) により 8 種類の骨代謝マーカーいずれもが 1 年後に有意に抑制された<sup>3)</sup>。閉経後早期（4 年以内）の健常女性に対する CEE (0.3~0.625 mg/日) は、尿中 NTX と血清オステオカルシンを有意に低下させ、用量依存性に腰椎および大腿骨の骨密度を有意に増加させた<sup>4)</sup>。日本人の骨粗鬆症女性に対して、E<sub>2</sub> 0.5 mg/日、1.0 mg/日の経口投与群およびプラセボ群で 2 年間観察した RCT<sup>5)</sup>がある。E<sub>2</sub> 群はプラセボ群に対し有意な骨密度増加を示し、この増加率には有意な用量依存性が認められた。E<sub>2</sub> (0.025, 0.05, 0.075 mg/日：放出量) の経皮投与による腰椎骨密度の有意な増加も RCT において報告されている<sup>6,7)</sup>。その他、低用量の経口 CEE および E<sub>2</sub> による HRT<sup>8-10)</sup>のみならず、超低用量の E<sub>2</sub> 貼付剤 (0.014 mg/日：放出量) による HRT<sup>11)</sup>でも有意な骨密度増加が報告されている。

エストリオール (E<sub>3</sub>) 製剤は本邦で骨粗鬆症の適応が認められている。国外で行われた E<sub>3</sub> (2~12 mg/日) による試験ではいずれも骨密度の増加は認められていないが、国内で行われた E<sub>3</sub> 2 mg/日と 0.8 g/日の乳酸カルシウム製剤を 50 週間投与し腰椎骨密度を比較した研究では、投与前に比べ 1.79%の有意な増加が観察されている<sup>12)</sup>。

また、本邦では同一製剤はないが米国 FDA で骨粗鬆症予防に対し承認を得ている CEE 0.45 mg とバゼドキシフェン 20 mg を組み合わせた TSEC は、大規模 RCT である SMART 試験で、腰椎 (2.3%)、大腿骨近位部 (1.4%) それぞれ骨密度を有意に増加させた。

2. WHI 以前に行われた 22 の RCT を引用したメタ解析によれば、骨折リスクは非椎体骨折全体で RR : 0.73 [0.56-0.94] と 27%減少し、その効果は前腕、大腿骨近位部で RR : 0.60 [0.40-0.91] と顕著であった<sup>13)</sup>。これらの RCT は 1~3 年の観察期間のものが多く、より長期の成績として、一般女性を対象とした WHI では大腿骨近位部、椎体、全骨折においてそれぞれ ET 試験で HR : 0.61, 0.62, 0.70, EPT 試験で HR : 0.66, 0.66, 0.76 といずれも有意に骨折が抑制された<sup>14,15)</sup>。他の大規模 RCT では、WISDOM

でRR：0.69であったが試験早期終了となり、観察期間が1年と短いため骨折抑制傾向にとどまり<sup>16)</sup>、HERSでは有意差がなかった<sup>17)</sup>が、これは冠動脈疾患の二次予防を目的とした試験で、骨折は主要評価項目ではなかった。通常量のHRTによる骨折予防効果は確立されているが、低用量のCEEによる骨折予防効果は現時点では明らかでない。

骨粗鬆症治療のエンドポイントは骨折抑制であるが、E<sub>2</sub>製剤でこれを確認した大規模なRCTはない。しかし本質的にエストロゲンによる治療であることに変わりはなく、CEEもE<sub>2</sub>も体内では代謝によりほぼ同程度の割合のエストロンとエストラジオールとなる。メタ解析においてもCEEとE<sub>2</sub>、あるいは経口と経皮の区別はしないことが多い。大規模なコホート研究では、MWSにおいてE<sub>2</sub>の経口剤と貼付剤はCEEとほぼ同等に骨折を抑制した<sup>18)</sup>。その他スウェーデン、デンマーク、フランスなどの大規模コホート研究からも同様にE<sub>2</sub>製剤による骨折予防効果が報告されている<sup>19-21)</sup>。

HRTの骨折予防効果について28のRCTでメタ解析をした研究におけるサブ解析<sup>22)</sup>では、CEEのRR：0.77 [0.71-0.83] に比較し、E<sub>2</sub>製剤ではRR：0.55 [0.44-0.70] と有意に大きな減少を示した。これらの結果から、E<sub>2</sub>製剤もCEEと同様の骨折予防効果をもつと考えてよい。

しかし、E<sub>2</sub>製剤においても、低用量による骨折予防効果は現時点では明らかでない。また、E<sub>3</sub>は骨折予防に関する試験は行われておらず、TSECも併用した場合の骨折予防効果は不明である。

- HRT開始時年齢、骨密度との関係に関して、前腕、大腿骨近位部でのHRTの骨折抑制効果は60歳未満(RR：0.45)が60歳以上(RR：0.88)よりも効果が高く<sup>12)</sup>、WHIのEPT試験では年齢に関係なく50代前半から有意な骨折抑制効果が確認されている<sup>23)</sup>。また骨折リスクとの関係では、WHIのEPT試験における対象者の大腿骨頸部骨密度Tスコアは、EPT群で $-0.94 \pm 0.98$ 、プラセボ群で $-0.91 \pm 1.04$  (ともに平均±SD)と平均で正常骨密度を示し、前者で96%、後者で94%が正常骨量または骨量減少者であった。さらに、WHIのET、EPTを統合した研究では、FRAX値や転倒既往の有無にかかわらず、臨床骨折(HR：0.72)、骨粗鬆症性骨折(HR：0.60)、大腿骨近位部骨折(HR：0.66)のいずれも有意に抑制した<sup>24)</sup>。一方、エビデンスの豊富なアレンドロネートでも、Tスコア $-2.5$  SDより高い骨密度では有意に臨床骨折を抑制できない<sup>25)</sup>。骨折の約80%は実際には骨粗鬆症と診断される以前の骨量減少、正常骨量レベルにおいて発生している<sup>26)</sup>ことから、骨密度や骨折リスクを限定しない一般女性の骨折を抑制するエビデンスをもつエストロゲンは、骨折の一次予防に関して優れていると言える。

HRTは年齢、製剤の違いや投与経路によらず骨密度増加効果、骨折予防効果のエビデンスはあるものの、開始時年齢によるリスクの違いという制約があるため、他の骨粗鬆症治療薬とは同列には扱えない。骨粗鬆症の保険適用はあるにせよ、通常60代以降の骨粗鬆症の第一選択薬としては推奨されない。HRTの特長を生かした骨密度減少防止、骨折予防が主たる使い道であり、年齢やHRTの使用目的を十分に考慮して使用するよう留意しなければならない。

- HRT終了後の骨折抑制効果については、その程度には様々な報告があり一定の結論はない。WHIのCEE単独試験<sup>27)</sup>では終了後3.5年で、CEE+MPA試験では終了後2.4年で骨折抑制効果が消失していた<sup>28)</sup>。一方、閉経後早期に開始した2~3年間のHRTは、中止後も長期間、骨密度や骨折率の減少に寄与するという報告<sup>29)</sup>においても、中止後急激に骨密度が減少したサブグループでは骨折抑制効果は消失していた。6年間HRTを行った後に中止した際の骨代謝と骨密度を検討した研究<sup>30)</sup>では、急激で有意な骨代謝マーカーの上昇が認められ、骨密度減少率は同年代のHRT非使用者に比べ2.2~2.8倍であり、閉経後早期女性と同等であった。E3Nコホート研究では、HRTの種類、投与経路によらず、5年以上継続したHRT使用者では終了後5年以上にわたり、同年代の非使用者に比べて骨折リスクは低いと報告された<sup>21)</sup>。いずれにせよHRT終了後はHRT継続中に比べると次第に骨折リスクは高まるため、骨折の高リスク女性では、HRT終了後に他の治療薬による骨折予防が必要となると考えられる。
- 関節軟骨、筋肉、腱にはエストロゲン受容体が存在し、エストロゲンはその機能を維持する働きがある。

閉経後女性に対する HRT の効果については、十分とは言えないが良い効果があるという報告がみられる。変形性関節症は閉経後女性に多くなることが知られている。WHI では CEE 単独試験で変形性関節症による股関節、膝の関節置換術が有意に減少した (HR: 0.84) が、CEE + MPA 試験では有意差はなかった<sup>31)</sup>。また、関節リウマチ (RA) も女性に多い疾患であり、エストロゲンとの関連について多くの研究がなされてきたが一定の結論はでていない。WHI では、有意な RA の発症抑制も、RA 患者の症状改善も認められなかった<sup>32)</sup>。一方、WISDOM では HRT により閉経後女性の関節痛、筋肉痛が減少したと報告されている<sup>33)</sup>。

骨折は運動機能低下や転倒が大きな要因となっている。60 歳以上の女性で血中 E<sub>2</sub> レベルが低いほど姿勢バランス機能が悪いこと、HRT はそれを有意に改善すること、閉経後早期の女性においても HRT は姿勢バランス機能を有意に改善することが報告されている<sup>34,35)</sup>。筋力や運動能力の維持に HRT が有効であるとする review もあり、それらによれば効果は閉経後早期の方が大きいという<sup>36)</sup>。これらの研究は対象や方法による差異が大きく、必ずしも強いエビデンスとは言えないが、HRT は筋力や運動能力の維持に好ましい作用をもっていると考えられる。

関節痛、サルコペニア、フレイルに対する HRT の効果については、CQ101、CQ111 を参照のこと。

## 文献

- 1) Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 ; 85 : 720-6 [PMID : 10690882] (レベル II)
- 2) 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.* 2002 ; 23 : 529-39 [PMID : 12202468] (レベル I)
- 3) Marcus R, Holloway L, Wells B, et al. The relationship of biochemical markers of bone turnover to bone density changes in postmenopausal women : results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *J Bone Miner Res.* 1999 ; 14 : 1583-95 [PMID : 10469288] (レベル II)
- 4) Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA.* 2002 ; 287 : 2668-76 [PMID : 12020302] (レベル II)
- 5) Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, et al. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. *Climacteric.* 2010 ; 13 : 72-83 [PMID : 19591010] (レベル II)
- 6) Notelovitz M, John VA, Good WR. Effectiveness of Alora estradiol matrix transdermal delivery system in improving lumbar bone mineral density in healthy, postmenopausal women. *Menopause.* 2002 ; 9 : 343-53 [PMID : 12218723] (レベル II)
- 7) Delmas PD, Pornel B, Felsenberg D, et al ; International Study Group. Three-year follow-up of the use of transdermal 17beta-estradiol matrix patches for the prevention of bone loss in early postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 ; 184 : 32-40 [PMID : 11174476] (レベル II)
- 8) Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2005 ; 16 : 372-9 [PMID : 15654581] (レベル II)
- 9) Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, et al. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas.* 2008 ; 59 : 2-6 [PMID : 18063490] (レベル II)
- 10) Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy : a 2-year prospective study. *Maturitas.* 1997 ; 27 : 69-76 [PMID : 9158080] (レベル II)
- 11) Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density : a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2004 ; 104 : 443-51 [PMID : 15339752] (レベル II)
- 12) Minaguchi H, Uemura T, Shirasu K, et al Effect of estriol on bone loss in postmenopausal Japanese women : a multicenter prospective open study. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996 ; 22 : 259-65 [PMID : 8840712] (レベル III)
- 13) Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures : a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2001 ; 285 : 2891-7 [PMID : 11401611] (レベル I)
- 14) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al ; 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 : 1701-12 [PMID : 15082697] (レベルⅡ)
- 15) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al ; 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 : 321-33 [PMID : 12117397] (レベルⅡ)
  - 16) Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al ; WISDOM group. Main morbidities recorded in the women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM) : a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007 ; 335 : 239 [PMID : 17626056] (レベルⅡ)
  - 17) 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 : 605-13 [PMID : 9718051] (レベルⅡ)
  - 18) Banks E, Beral V, Reeves G, et al ; Million Women Study Collaborators. Fracture incidence in relation to the pattern of use of hormone therapy in postmenopausal women. *JAMA*. 2004 ; 291 : 2212-20 [PMID : 15138243] (レベルⅡ)
  - 19) Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture : population based case-control study. The Swedish Hip Fracture Study Group. *BMJ*. 1998 ; 316 : 1858-63 [PMID : 9632404] (レベルⅡ)
  - 20) Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture reducing potential of hormone replacement therapy on a population level. *Maturitas*. 2006 ; 54 : 285-93 [PMID : 16413706] (レベルⅡ)
  - 21) Engel P, Fabre A, Fournier A, et al. Risk of osteoporotic fractures after discontinuation of menopausal hormone therapy : results from the E3N cohort. *Am J Epidemiol*. 2011 ; 174 : 12-21 [PMID : 21555715] (レベルⅡ)
  - 22) Zhu L, Jiang X, Sun Y, et al. Effect of hormone therapy on the risk of bone fractures : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause*. 2016 ; 23 : 461-70 [PMID : 26529613] (レベルⅡ)
  - 23) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density : the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 ; 290 : 1729-38 [PMID : 14519707] (レベルⅡ)
  - 24) Lorentzon M, Johansson H, Harvey NC, et al. Menopausal hormone therapy reduces the risk of fracture regardless of falls risk or baseline FRAX probability—results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Osteoporos Int*. 2022 ; 33 : 2297-305 [PMID : 35833956] (レベルⅡ)
  - 25) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures : results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998 ; 280 : 2077-82 [PMID : 9875874] (レベルⅡ)
  - 26) Siris ES, Chen YT, Abbott TA, et al. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med*. 2004 ; 164 : 1108-12 [PMID : 15159268] (レベルⅡ)
  - 27) LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al ; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011 ; 305 : 1305-14 [PMID : 21467283] (レベルⅡ)
  - 28) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al ; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008 ; 299 : 1036-45 [PMID : 18319414] (レベルⅡ)
  - 29) Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures : the PERF study. *Bone*. 2004 ; 34 : 728-35 [PMID : 15050905] (レベルⅡ)
  - 30) Sornay-Rendu E, Garnero P, Munoz F, et al. Effect of withdrawal of hormone replacement therapy on bone mass and bone turnover : the OFELY study. *Bone*. 2003 ; 33 : 159-66 [PMID : 12919711] (レベルⅢ)
  - 31) Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, et al. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum*. 2006 ; 54 : 3194-204 [PMID : 17009251] (レベルⅡ)
  - 32) Walitt B, Pettinger M, Weinstein A, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Effects of postmenopausal hormone therapy on rheumatoid arthritis : the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2008 ; 59 : 302-10 [PMID : 18311749] (レベルⅡ)
  - 33) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al ; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy : randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 ; 337 : a1190 [PMID : 18719013] (レベルⅡ)
  - 34) Naessen T, Lindmark B, Larsen HC. Hormone therapy and postural balance in elderly women. *Menopause*. 2007 ; 14 : 1020-4 [PMID : 17595592] (レベルⅡ)
  - 35) Naessen T, Lindmark B, Lagerström C, et al. Early postmenopausal hormone therapy improves postural balance. *Menopause*. 2007 ; 14 : 14-9 [PMID : 17091024] (レベルⅡ)
  - 36) Sipilä S, Finni T, Kovanen V. Estrogen influences on neuromuscular function in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 2015 ; 96 : 222-33 [PMID : 25359124] (review)

## 3 脂質代謝

1. 経口 CEE+MPA は LDL-C, Lp (a), レムナントを低下させ, HDL-C を上昇させる。
2. 経口 E<sub>2</sub> は LDL-C を低下させる。
3. 経口 E<sub>2</sub>, 経皮 E<sub>2</sub> は TG を増加させない。
4. 経皮 E<sub>2</sub> は抗酸化作用を有する。
5. 経皮 E<sub>2</sub> は活性酸素に酸化されにくい大型の LDL 粒子を産生する。
6. 経皮 E<sub>2</sub> は血管炎症に対し抑制的に作用する。

## 解 説

1. PEPI trial で経口 CEE および経口 CEE+MPA が LDL-C を低下させることが示されている<sup>1)</sup>。これは経口 CEE が IDL (intermediate-density lipoprotein) から LDL 粒子への変換酵素である肝性リパーゼ活性を抑制することに加え<sup>2)</sup>, 肝の LDL 受容体を増加させる<sup>3)</sup>ためと考えられる。また経口の CEE と CEE+MPA はいずれも HDL-C を増加させるが<sup>1)</sup>, 経口 CEE の肝性リパーゼ活性抑制によるためと考えられる<sup>4)</sup>。HERS では, 経口 CEE+MPA が CVD リスクを有する女性のイベントを増加させたが<sup>5)</sup>, そのサブ解析で Lp (a) 高値の症例においては Lp (a) を低下させ, CVD リスクに有効であったことが示されている<sup>6)</sup>。また, 経口 CEE+MPA はレムナントも低下させることが報告されている<sup>7)</sup>。
2. 経口 E<sub>2</sub> を 8 週間投与した試験によると, E<sub>2</sub> 0.5 mg では変化がないが, E<sub>2</sub> 1.0 mg で LDL-C を有意に低下させることが報告されている<sup>8)</sup>。
3. 経口 CEE は初回肝通過効果により, 肝での TG 産生を増加させるが<sup>9)</sup>, 経皮と経口 E<sub>2</sub> は初回肝通過効果が少ないことから TG は変化させない<sup>8)</sup>, もしくは低下する<sup>10)</sup>。  
最近行われた 73 の試験を対象とした SR/メタ解析によると, MHT は無治療あるいはプラセボと比較して, TC, LDL-C, Lp (a) を低下させることが示されている。一方, 経口 MHT は経皮に比較して TG を上昇させるが, 低用量 MHT は通常量のエストロゲンと比較した場合, TG に対する有益性が認められている。また, 8 の試験において異なるレジメンで比較すると, エストロゲン (E) + 黄体ホルモンレジメン (合成型プロゲステロン使用) は, エストロゲン単独と比較して, TC, LDL-C, Lp (a) を有意に増加させたと報告されている<sup>11)</sup>。
4. 経皮 E<sub>2</sub> は LDL 粒子の lag time を延長させ, 抗酸化作用を有することが示されている<sup>12)</sup>。一方, 経口 CEE 0.625 mg の場合, TG 上昇に伴う LDL の小粒子化のためエストロゲンの抗酸化作用が相殺されるが, CEE を 0.3125 mg に減量すると LDL の小粒子化はなく, LDL 粒子の lag time を延長させることが示されている<sup>10)</sup>。また最近の研究によると, 経口 CEE は血中の活性酸素を上昇させるが, 経皮 E<sub>2</sub> では低下することもわかっている<sup>13)</sup>。
5. 経口 CEE は TG を上昇させるため, LDL が活性酸素に酸化されやすい小型粒子に変化させる。一方, 経皮 E<sub>2</sub> は TG を変化させないか, もしくは低下させることから, 活性酸素に酸化されにくい大型の LDL 粒子を産生し<sup>14)</sup>, 粥状硬化の進展を抑制する可能性がある。また, 経口 CEE では血中の小型 LDL の分布を増加させるが, 経口と経皮 E<sub>2</sub> では変化させないことも報告されている<sup>12)</sup>。
6. 経口 CEE は高感度 CRP, 血清アミロイド蛋白 A などの血管炎症マーカーや matrix metalloproteinase

(MMP)を上昇させ、tissue inhibitor of MMPを低下させることで不安定プラークにさせる可能性がある<sup>15)</sup>。一方、経皮E<sub>2</sub>はMMPを上昇させず、tissue inhibitor of MMPを上昇させることで、プラークを安定化させる可能性がある<sup>16)</sup>。

#### 文献

- 1) The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1995 ; 273 : 199-208 [PMID : 7807658] (レベルⅡ)
- 2) Wakatsuki A, Sagara Y. Lipoprotein metabolism in postmenopausal and oophorectomized women. *Obstet Gynecol*. 1995 ; 85 : 523-8 [PMID : 7898827] (レベルⅢ)
- 3) Arca M, Vega GL, Grundy SM. Hypercholesterolemia in postmenopausal women. Metabolic defects and response to low-dose lovastatin. *JAMA*. 1994 ; 271 : 453-9 [PMID : 8295321] (レベルⅡ)
- 4) Wakatsuki A, Sagara Y. Effects of continuous medroxyprogesterone acetate on lipoprotein metabolism in postmenopausal women receiving estrogen. *Maturitas*. 1996 ; 25 : 35-44 [PMID : 8887307] (レベルⅡ)
- 5) 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 : 605-13 [PMID : 9718051] (レベルⅡ)
- 6) Shlipak MG, Simon JA, Vittinghoff E, et al. Estrogen and progestin, lipoprotein (a), and the risk of recurrent coronary heart disease events after menopause. *JAMA*. 2000 ; 283 : 1845-52 [PMID : 10770146] (レベルⅡ)
- 7) Ossewaarde ME, Dallinga-Thie GM, Bots ML, et al. Treatment with hormone replacement therapy lowers remnant lipoprotein particles in healthy postmenopausal women : results from a randomized trial. *Eur J Clin Invest*. 2003 ; 33 : 376-82 [PMID : 12713450] (レベルⅡ)
- 8) Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, et al. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 ; 285 : 1647-56 [PMID : 22258305] (レベルⅡ)
- 9) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*. 2003 ; 108 : 808-13 [PMID : 12900341] (レベルⅡ)
- 10) Fletcher CD, Farish E, Dagen MM, et al. Short-term changes in lipoproteins and apoproteins during cyclical oestrogen-progestogen replacement therapy. *Maturitas*. 1991 ; 14 : 33-42 [PMID : 1665197] (レベルⅢ)
- 11) Nie G, Yang X, Wang Y, et al. The effects of menopause hormone therapy on lipid profile in postmenopausal women : a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022 ; 13 : 850815 [PMID : 35496275] (レベルⅠ)
- 12) Sack MN, Rader DJ, Cannon RO 3rd. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet*. 1994 ; 343 : 269-70 [PMID : 7905101] (レベルⅢ)
- 13) Nii S, Shinohara K, Matsushita H, et al. Hepatic effects of estrogen on plasma distribution of small dense low-density lipoprotein and free radical production in postmenopausal women. *J Atheroscler Thromb*. 2016 ; 23 : 810-8 [PMID : 26903399] (レベルⅡ)
- 14) 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*. 2002 ; 106 : 1771-6 [PMID : 12356628] (レベルⅡ)
- 15) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate on vascular inflammatory markers in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation*. 2002 ; 105 : 1436-9 [PMID : 11914251] (レベルⅡ)
- 16) 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*. 2003 ; 23 : 1948-9 [PMID : 14555643] (レベルⅡ)

## 4 糖代謝

1. 経口 HRT は血糖とインスリンを低下させ、インスリン抵抗性を改善させる。
2. 経口 HRT は糖尿病の新規発症を抑制する。
3. 糖尿病の治療や発症予防を目的とした使用は推奨されない。

## 解 説

1. 正常な耐糖能（normal glucose tolerance : NGT）と耐糖能異常（impaired glucose tolerance : IGT）をもつ本邦の閉経後女性に HRT を行い、糖・脂質代謝およびインスリン抵抗性（HOMA-IR）に対する効果を調べた報告<sup>1)</sup>では、IGT 16 例と NGT 33 例に CEE 0.625 mg+MPA 2.5 mg を 12 カ月連日経口投与し、未投与の IGT 13 例と NGT 31 例を、それぞれ対照群として観察している。開始時と 12 カ月後に空腹時血糖（fasting blood sugar : FBS）、空腹時インスリン（immunoreactive insulin : IRI）、および HOMA-IR を測定した結果、FBS と HOMA-IR は、IGT および NGT 両方の HRT 群で減少した。さらに HRT の NGT 群では空腹時 IRI が減少したが、対照群では、FBS、空腹時 IRI、HOMA-IR は変化しなかった。この結果より HRT は、本邦閉経後女性の IGT と NGT においてインスリン抵抗性を改善させることが認められた。

48 例の健康な閉経後女性に対し、無作為に経口 E<sub>2</sub> 1 mg/日群、2 mg/日群、プラセボ群を割り当て、12 週間投与し、耐糖能および脂質代謝について調べた報告<sup>2)</sup>では、E<sub>2</sub> 1 mg 群では、末梢インスリン感受性を改善し、HOMA-IR は有意に低下した。一方、E<sub>2</sub> 2 mg の群では、インスリン感受性は有意に低下した。

閉経後の女性に、経口 E<sub>2</sub> 1 mg/日+ドロスピレノン 2 mg/日（E<sub>2</sub>/DRSP）群、あるいは対照群としてカルシウム治療を無作為に割り付け、治療前および治療の 6、12 週間後に評価した報告<sup>3)</sup>では、血中インスリン値、HOMA-IR は治療前・対照群に比較し、E<sub>2</sub>/DRSP 群で有意に減少した。

閉経後女性を無作為にプラセボ、経口 E<sub>2</sub> と 2 種類の黄体ホルモンによる HRT に分けて臨床効果を 12 カ月間比較した研究<sup>2,4)</sup>によると、プラセボ、E<sub>2</sub> 1 mg+酢酸ノルエチステロン 0.5 mg（E<sub>2</sub>/NETA）群、または E<sub>2</sub> 1 mg+ドロスピレノン 2 mg（E<sub>2</sub>/DRSP）群の 3 群で、HOMA-IR はプラセボ群に比較し、E<sub>2</sub>/NETA 群および E<sub>2</sub>/DRSP 群で有意に低下した。また本研究では、併用する黄体ホルモンの種類によって HOMA-IR に差は認めなかった。

27 人の健康な閉経後の女性を対象に、経皮または経口 E<sub>2</sub> またプラセボによる 12 週間治療を行ったヘルシンキでの検討<sup>5)</sup>では、基礎血流およびインスリン刺激による末梢血管の血流と抵抗、動脈硬化、およびグルコース代謝を無作為二重盲検で検討した。全身のインスリン感受性をインスリンクランプ法で、ストレインゲージプレチスモグラフィによる前腕血流、および脈波分析を使用した動脈硬化指標を行った。インスリン作用の測定値（グルコース代謝）は、E<sub>2</sub> またはプラセボ治療によって変化しなかった。12 週間の E<sub>2</sub> 療法の前後で、末梢血流には変化はなかったものの、大動脈の硬度を大幅に減少させた。生理的用量の E<sub>2</sub> は末梢血流を増加させたが、大動脈の硬度には影響を与えなかった。

2. HRT で経口 CEE/MPA で治療を受けた閉経後女性で、2 型糖尿病発症率が低いことが以下 2 つの米国の RCT で報告されている。

HERS<sup>4,6)</sup>では、冠動脈疾患を有する閉経後女性 2,029 例での、EPT またはプラセボを投与した結果、

4年の観察期間中の糖尿病発症率はEPT群では6.2%、プラセボ群で9.5% (HR: 0.65 [0.48-0.89])であった。

WHIのEPT試験<sup>7)</sup>では、15,641例に対して無作為化二重盲検で、1日投与量CEE 0.625 mg/MPA 2.5 mgとプラセボとの間で5.6年間投与の効果と比較している。空腹時血糖、インスリンおよびリポ蛋白質を測定し、糖尿病発症の有無はインスリン治療または経口血糖降下薬治療の自己申告による集計であるが、1年後と3年後で評価している。結果は糖尿病の累積罹患率がHRT群3.5%、プラセボ群4.2%とHRT群で有意に低かった (HR: 0.79 [0.67-0.93])。なお、BMIとウエスト周囲長の補正後の解析でもHRはほとんど変化しなかった。HRT1年後の空腹時血糖値、インスリンの変化はHOMA-IRの有意な減少として認められた。体格に関係なく、EPTはHOMA-IRの低下を通して糖尿病発症が抑制されると結論づけている。

他の文献でも同様に、経口のET、EPTはいずれも糖尿病の新規発症を抑制することが示されている<sup>8-10)</sup>。

フランスの前方視的コホート<sup>11)</sup>では、糖尿病の新規発症と黄体ホルモンの組み合わせとの間に有意差を認めず、またエストロゲン投与経路との間には、経口ではHR: 0.68 [0.55-0.85]、経皮ではHR: 0.87 [0.75-1.00]と経皮よりも経口で糖尿病リスクが有意に低下していた。

3. 糖尿病女性はメタボリックシンドローム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糖尿病女性の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へのHRTは慎重投与である。またコントロール不良の糖尿病がある症例では、糖尿病の治療を目的とした適応はない。

コントロール不良な糖尿病患者にHRTを行い、血糖値をみた報告はない。血糖コントロール良好な2型糖尿病の閉経後女性にCEE常用量単独またはMPAの併用投与を行い、いずれも空腹時血糖の悪化を認めていない<sup>4,6,12)</sup>。しかし、非糖尿病閉経後女性へのMPAの併用投与により糖負荷に対するインスリン反応性が鈍化する傾向<sup>13)</sup>やインスリン感受性を低下させる報告<sup>14)</sup>があり、コントロール不良な糖尿病患者へのHRTは糖代謝を悪化させる可能性がある。糖尿病患者に対しHRTが必要と判断された場合、コントロールの状態なども含め、まず糖尿病専門医にコンサルトすべきである。

## 文献

- 1) Sumino H, Ichikawa S, Itoh H, et al. Hormone replacement therapy decreases insulin resistance and lipid metabolism in Japanese postmenopausal women with impaired and normal glucose tolerance. *Horm Res.* 2003; 60: 134-42 [PMID: 12931041] (レベルⅢ)
- 2) Villa P, Sagnella F, Perri C, et al. Low- and standard-estrogen dosage in oral therapy: dose-dependent effects on insulin and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. *Climacteric.* 2008; 11: 498-508 [PMID: 18991077] (レベルⅡ)
- 3) Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, et al. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric.* 2011; 14: 18-24 [PMID: 20979461] (レベルⅡ)
- 4) Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1401-7 [PMID: 10480500] (レベルⅡ)
- 5) Vehkavaara S, Westerbacka J, Hakala-Ala-Pietilä T, et al. Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and preresistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4663-70 [PMID: 11134125] (レベルⅢ)
- 6) Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 138: 1-9 [PMID: 12513038] (レベルⅡ)
- 7) Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al; Women's Health Initiative Investigators. 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: 1175-87 [PMID: 15252707] (レベルⅡ)
- 8) Howard BV, Hsia J, Ouyang P, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in wom-

- en with abnormal glucose tolerance. *Circulation*. 2004 ; 110 : 201-6 [PMID : 15226212] (レベルⅡ)
- 9) 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 : 459-68 [PMID : 16440209] (レベルⅡ)
  - 10) Salpeter SR, Walsh JM, 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 : 538-54 [PMID : 16918589] (レベルⅠ)
  - 11) de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia*. 2009 ; 52 : 2092-100 [PMID : 19629429] (レベルⅢ)
  - 12) Manning PJ, Allum A, Jones S, et al. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001 ; 161 : 1772-6 [PMID : 11485511] (レベルⅡ)
  - 13) Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, et al. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol*. 1994 ; 84 : 987-95 [PMID : 7970483] (レベルⅡ)
  - 14) Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril*. 1993 ; 60 : 664-7 [PMID : 8405521] (レベルⅢ)

DRAFT

## 5 循環器系（血管・血圧）

1. HRT は上腕動脈の血管内皮機能を改善する。
2. 閉経後早期の ET は頸動脈の内膜中膜複合体の肥厚を抑制する。
3. ET は大動脈の弾力性（硬化度）を少なくとも悪化させない。
4. エストロゲンの心筋への作用は、さらなる研究が必要である。
5. HRT は血圧を変動させない。

## 解 説

1. 血管の最内層を覆う血管内皮細胞は、一酸化窒素を含め様々な生理活性物質を産生・分泌し、血管の収縮、拡張などの恒常性を維持する重要な役割を果たしている。血管内皮細胞が障害を受けると、血管トーンや血管構造の破綻をきたして動脈硬化を発症するため、血管内皮機能の低下は動脈硬化症の最も初期変化を反映する。この血管内皮細胞の機能を評価するものとして、内皮刺激に対する内皮細胞依存性血管弛緩反応（血流依存性血管拡張反応）がある。一般的に、高血圧・脂質異常症・糖尿病などの生活習慣病および動脈硬化性疾患を有する症例では低下している。血管内皮機能の評価は、動脈硬化の程度や心血管疾患発症の予測に有用である<sup>1,2)</sup>。

エストロゲンの血管内皮機能に関する作用として、CEE 0.625 mg または 0.3 mg, E<sub>3</sub> および経皮 E<sub>2</sub> のいずれのエストロゲンも閉経後女性の上腕動脈の血管内皮機能を改善させる。高血圧・脂質異常症・糖尿病などの生活習慣病を有しても、重症でなければ同様の効果を期待できる<sup>3-13)</sup>。しかし、冠動脈疾患を有する症例では血管内皮機能改善効果を期待できない<sup>14)</sup>。また、エストロゲンによる子宮内膜癌の発生リスク増加を抑制する目的で併用される MPA の投与は、エストロゲンによる血管内皮機能改善効果を減弱させる<sup>15,16)</sup>。

2. 頸動脈壁は、内膜・中膜および外膜という 3 層構造で構成されている。動脈硬化の指標として内膜の肥厚が重要ではあるが、超音波ではこれを区別することができず、内膜と中膜をあわせた内膜中膜複合体厚（intima-media thickness: IMT）として観察する。IMT のびまん性肥厚は動脈硬化の初期病変と考えられ、プラークは頸動脈内腔への局所ならびに限局的突出であり、より進行した段階の動脈硬化病変と考えられる。頸動脈の IMT の測定は、頸動脈の動脈硬化の程度や心血管疾患発症の予測に有用である<sup>1)</sup>。

閉経後早期の HRT は、動脈硬化性疾患のない女性の IMT の肥厚を抑制する。しかしながら、閉経後 10 年以上経過しての HRT では、経皮経口にかかわらず頸動脈の IMT の肥厚抑制効果に対する有用性は低下する<sup>20,21)</sup>。

3. 動脈の弾力性（硬化度）は、動脈壁の横軸方向への伸び特性（伸展性）を反映しており、動脈の硬化度に反比例する。大動脈の弾力性は年齢とともに低下し、高血圧・脂質異常症・糖尿病患者でも低下する。大動脈硬化は冠動脈や脳動脈の硬化に先行し、大動脈の硬さは左心室機能と冠血流の規定因子と言われている。動脈の弾力性（硬化度）の測定は、大動脈硬化度の評価および心血管疾患発症の予測に有用である<sup>1)</sup>。動脈の弾力性（硬化度）に対するエストロゲンの作用として、CEE 0.625 mg および経皮 E<sub>2</sub> の投与は大動脈の弾力性を改善するか、または少なくとも悪化させない<sup>22-24)</sup>。
4. エストロゲン  $\alpha$ ,  $\beta$  受容体の基礎研究では、 $\alpha$  受容体は血管内皮機能改善、 $\beta$  は血管収縮抑制、血管抵

抗低下，血圧低下に作用する。 $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体ともに動脈硬化進展抑制に作用する。 $\alpha$ は脂質沈着， $\beta$ は石灰化抑制作用をもつ。心筋に対して $\alpha$ 、 $\beta$ ともに線維化抑制と収縮機能維持に作用し， $\alpha$ は特に拡張機能にも有効性を発揮する<sup>25)</sup>。これらの作用は心不全発症予防にもつながる可能性があることを意味するが，臨床的にはさらなる研究結果が必要である。

5. 血圧は初老期から年齢とともに上昇する。中年期以前は，女性では同世代の男性よりも低い血圧値が観察されるが，その後は逆になる。閉経は女性における血圧上昇の主要な因子と考えられている。妊娠可能な女性はエストロゲンによって心血管リスクから保護されているというものであるが，閉経後の女性が心血管イベントの観点から男性と変わらなくなると，その特権は失われてしまう<sup>26)</sup>。エストロゲンは，生体内での直接的な血管拡張作用や交感神経緊張の調節を介して血圧に影響を与える<sup>27)</sup>。月経周期の間，血圧値と循環エストロゲン濃度の間には逆相関があり<sup>28)</sup>，さらに，レニンとアルドステロンの濃度が著しく変化することから，エストロゲンとプロゲステロンがレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を調節していることが示されている<sup>29,30)</sup>。エストロゲンは閉経前女性の正常な血圧の維持に寄与するとされている。逆に，閉経後のエストロゲン減少は，血管の老化および動脈硬化の促進，心筋梗塞および脳卒中を引き起こすアテローム性動脈硬化性血管疾患の加速など，複数の機序による血圧上昇と関連している<sup>26)</sup>。HRTは，閉経後早期に開始すれば，閉経後の血圧上昇とアテローム性動脈硬化症の進行を緩和することができる<sup>31)</sup>，閉経の開始後何年も経ってから治療を開始すると，この保護効果が失われることが示唆されている<sup>26,32)</sup>。

とは言え，閉経やエストロゲンの減少自体が血圧上昇に関係するという仮説は，まだ議論中である。実際，閉経の進行と加齢が一致していること，また，閉経と血圧の両方に，肥満度，食事，喫煙，社会経済的階層などの共通の決定因子がある。更年期障害が高血圧の依存的な危険因子なのか，独立した危険因子なのかどうか。血圧に対する更年期障害の作用があるとすれば，それはエストロゲンの減少による直接的なものなのか，それとも他の間接的な要因によるものなのか，という点が挙げられる。

## 文献

- 1) 橋本正良，高齢者動脈硬化症の非侵襲的診断法とその適応，日老医誌，2002；39：400-3（レベルⅣ）
- 2) Vanhoutte PM. Endothelium and control of vascular function. State of the Art lecture. Hypertension. 1989；13：658-67 [PMID：2661425]（レベルⅣ）
- 3) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004；24：571-6 [PMID：14699021]（レベルⅡ）
- 4) Kawano H, Yasue H, Hirai N, et al. Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state. Int J Clin Pharmacol Ther. 2003；41：346-53 [PMID：12940591]（レベルⅢ）
- 5) Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. Am J Cardiol. 2005；96：148-53 [PMID：15979455]（レベルⅢ）
- 6) Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. Hormone replacement effects on endothelial function measured in the forearm resistance artery in normocholesterolemic and hypercholesterolemic postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2002；87：4634-41 [PMID：12364448]（レベルⅡ）
- 7) Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. A comparison of low-dose and standard-dose oral estrogen on forearm endothelial function in early postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2003；88：1303-9 [PMID：12629123]（レベルⅡ）
- 8) Hayashi T, Ito I, Kano H, et al. Estriol (E3) replacement improves endothelial function and bone mineral density in very elderly women. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000；55：B183-90；discussion B191-3 [PMID：10811145]（レベルⅢ）
- 9) Hayashi T, Kano H, Sumi D, et al. The long-term effect of estriol on endothelial function and bone mineral density in octogenarian women. J Am Geriatr Soc. 2002；50：777-8 [PMID：11982688]（レベルⅢ）
- 10) Higashi Y, Sanada M, Sasaki S, et al. Effect of estrogen replacement therapy on endothelial function in peripheral resistance arteries in normotensive and hypertensive postmenopausal women. Hypertension. 2001；37：651-7 [PMID：11230351]（レベルⅢ）
- 11) Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothe-

- lial function and intima-media thickness in postmenopausal women. *Menopause*. 2002 ; 9 : 58-64 [PMID : 11791087] (レベルⅢ)
- 12) Lee SJ, Lee DW, Kim KS, et al. Effect of estrogen on endothelial dysfunction in postmenopausal women with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001 ; 54 (Suppl 2) : S81-92 [PMID : 11733113] (レベルⅢ)
  - 13) Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, et al. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol*. 1997 ; 30 : 914-9 [PMID : 9316518] (レベルⅢ)
  - 14) Yeboah J, Reboassin DM, Waters D, et al. Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flow-mediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2007 ; 153 : 439-44 [PMID : 17307425] (レベルⅡ)
  - 15) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women receiving estrogen. *Circulation*. 2001 ; 104 : 1773-8 [PMID : 11591613] (レベルⅡ)
  - 16) Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Effect of medroxyprogesterone acetate plus estradiol on endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 2001 ; 87 : 238-40, A9 [PMID : 11152852] (レベルⅡ)
  - 17) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al ; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001 ; 135 : 939-53 [PMID : 11730394] (レベルⅡ)
  - 18) Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res*. 2005 ; 28 : 579-84 [PMID : 16335886] (レベルⅢ)
  - 19) Takahashi K, Tanaka E, Murakami M, et al. Long-term hormone replacement therapy delays the age related progression of carotid intima-media thickness in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2004 ; 49 : 170-7 [PMID : 15474762] (レベルⅢ)
  - 20) Byington RP, Furberg CD, Herrington DM, et al ; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Effect of estrogen plus progestin on progression of carotid atherosclerosis in postmenopausal women with heart disease : HERS B-mode substudy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 ; 22 : 1692-7 [PMID : 12377751] (レベルⅡ)
  - 21) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al ; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016 ; 374 : 1221-31 [PMID : 27028912] (レベルⅡ)
  - 22) Miura S, Tanaka E, Mori A, et al. Hormone replacement therapy improves arterial stiffness in normotensive postmenopausal women. *Maturitas*. 2003 ; 45 : 293-8 [PMID : 12927316] (レベルⅢ)
  - 23) Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, et al. Different effects of oral conjugated estrogen and transdermal estradiol on arterial stiffness and vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2006 ; 189 : 436-42 [PMID : 16469323] (レベルⅡ)
  - 24) Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes : a prospective study. *Diabetes Care*. 1999 ; 22 : 1401-7 [PMID : 10480500] (レベルⅡ)
  - 25) Aryan L, Younessi D, Zargari M, et al. The role of estrogen receptors in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2020 ; 21 : 4314 [PMID : 32560398] (レベルⅡ)
  - 26) Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension : mechanisms and therapy. *Hypertension*. 2009 ; 54 : 11-8 [PMID : 19470884] (レベルⅡ)
  - 27) Caroccia B, Seccia TM, Barton M, et al. Estrogen signaling in the adrenal cortex : implications for blood pressure sex differences. *Hypertension*. 2016 ; 68 : 840-8 [PMID : 27600178] (レベルⅡ)
  - 28) Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, et al. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res*. 2002 ; 53 : 688-708 [PMID : 11861040] (レベルⅡ)
  - 29) Fommei E, Chatzianagnostou K, Ghione S. The importance of knowing the timing within the menstrual cycle in nonmenopausal hypertensive women in the diagnostic workup for primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 ; 84 : 791-2 [PMID : 26708044] (レベルⅡ)
  - 30) Ahmed AH, Gordon RD, Ward G, et al. Should aldosterone suppression tests be conducted during a particular phase of the menstrual cycle, and, if so, which phase? Results of a preliminary study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 ; 83 : 303-7 [PMID : 25523596] (レベルⅡ)
  - 31) Barton M, Meyer MR, Haas E. Hormone replacement therapy and atherosclerosis in postmenopausal women : does aging limit therapeutic benefits? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 ; 27 : 1669-72 [PMID : 17634518] (レベルⅡ)
  - 32) Barton M, Husmann M, Meyer MR. Accelerated vascular aging as a paradigm for hypertensive vascular disease : prevention and therapy. *Can J Cardiol*. 2016 ; 32 : 680-6.e4 [PMID : 27118295] (レベルⅡ)

## 6 中枢神経系 ①認知機能

1. 閉経早期に開始する ET はアルツハイマー病の発症を予防する可能性がある。
2. 65 歳以上の高齢から開始された MPA を併用した EPT は認知機能を改善しない。
3. 認知機能の維持または認知症予防を目的とした HRT は勧められない。

## 解 説

1. アルツハイマー病 (AD) は女性に多く発症<sup>1)</sup>し、本邦における女性の有病率は 2.7~7.4%と<sup>2,3)</sup>、男性の約 2 倍である。

基礎的検討では、エストロゲンにはコリン<sup>4)</sup>、アドレナリン<sup>5)</sup>の各作動性ニューロンおよび、記憶に重要な役割を果たす海馬への作用があり<sup>6)</sup>、また AD 患者においてエストロゲンは神経原線維変化と神経細胞死を生じるタウ蛋白を抑制し<sup>7)</sup>、エストロゲン欠乏はアミロイドβ蛋白 (Aβ) の形成を促進する<sup>8)</sup>。またエストロゲンは Aβ 産生を直接抑制する<sup>9)</sup>。一方、HRT は記憶、認知機能および脳血流を改善し<sup>10)</sup>、産生酵素である β-secretase も抑制する<sup>11)</sup>。さらに両蛋白を標的とした PET 検査により、早発閉経患者ではタウ蓄積量の増加が観察され<sup>12)</sup>、エストロゲンによる AD の予防効果が示された。

一方、2013 年の ELITE 試験においては、未治療の周閉経期女性の血中ホルモン濃度と認知機能の相関を調べているが、エストロゲンと言語記憶との間に有意な相関は認められていない<sup>13)</sup>。

2. 認知症と HRT の有無に関する疫学調査としては、更年期 (平均 48.7 歳) で HRT を受けた群では認知症の発症が 26%減少したが、老年期 (平均 76.0 歳) からの HRT においては認知症が 48%増加し<sup>14)</sup>、また更年期と老年期の両時期に HRT を受けた群での発症リスクは、非 HRT 群と同様であった。また前述の Aβ を標的とした PET 検査では、閉経 5 年経過以降の HRT では、早期開始群よりも Aβ が多く蓄積し<sup>12)</sup>、タイミング仮説が示唆された。

WHI から 2003 年に EPT<sup>15)</sup>、2004 年に ET<sup>16)</sup>で報告された Memory Study (WHIMS) において、対象年齢は 65~79 歳と高齢であり、HRT による認知症の HR はそれぞれ EPT で 2.05 [1.21-3.48]<sup>15)</sup>、ET で 1.47 [1.04-2.07]<sup>16)</sup>と上昇し、両者を合わせると HR : 1.76 [1.19-2.60] (p=0.005) と認知症のリスクは有意に増加した<sup>17)</sup>。また AD 発症を予測する言語性エピソード記憶検査を用いた 17 研究の SR では、65 歳未満の閉経後女性で ET (CEE) の効果が認められたが、EPT (CEE+MPA) 持続的併用投与では年齢にかかわらず認知機能は悪化し<sup>18)</sup>、その後の調査でも ET を含めるコントロール群よりも EPT 群において、認知症のリスク増加 (HR : 1.24) が示された<sup>19)</sup>。

3. AD と HRT の治療期間に関しては、短期投与 (数カ月) は有効であるが、長期投与ではその効果が認められないと報告されている<sup>20)</sup>。この理由としてダウンレギュレーションによる中枢のエストロゲン受容体減少が挙げられている<sup>21)</sup>。一方、使用期間 3 年以上で AD 発症は HR : 0.59 と有意に減少したという報告もある<sup>22)</sup>。

AD と HRT の薬剤については 2019 年フィンランドにおけるケースコントロール調査 (対象 17 万人) があり、AD の女性では HRT 使用により AD のリスクは 9~17%増加しているが、そのなかで E<sub>2</sub> 単剤 (OR : 1.09 [1.05-1.14]) と E+P 併用 (OR : 1.17 [1.13-1.21]) との間で有意差はなく、また併用した P の種類による差もなかった<sup>23)</sup>。一方、腔内 E<sub>2</sub> 製剤では AD リスクは変わらなかった (OR : 0.99

[0.96-1.01])。全体としてHRTによるADの増加は70代女性で9~18人/年・一万人と推察された。

また、HRT開始年齢とAD発症のリスクを年代別で比較すると、閉経直後の50~63歳でのみADのリスクが65%低下していたとされ<sup>24)</sup>、また2017年のWHIMSでは65歳以上のETによる認知能低下が示された<sup>25)</sup>一方で、HRT開始時期とAD発症とは相関はないとする報告もある<sup>23)</sup>。まとめると、比較的若年から開始すること (timing theory)、あるいは健常に近い認知機能のときから治療を開始すること (healthy cell bias theory) は、HRTの認知機能の改善効果と関連する可能性がある。

以上のことから、認知機能へのエストロゲンの有用性が示されている情報はあが、臨床的に未だ十分な効果を示すエビデンスはなく、認知機能の維持または認知症の予防を主な目的としたHRTは勧められない<sup>26)</sup>。

## 文献

- 1) Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, et al. Alzheimer's disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology*. 1998; 51 (1 Suppl 1): S2-17; discussion S65-7 [PMID: 9674758] (レベルIV)
- 2) Yamada T, Hattori H, Miura A, et al. Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 55: 21-5 [PMID: 11235852]
- 3) Nakamura S, Shigeta M, Iwamoto, et al. Prevalence and predominance of Alzheimer type dementia in rural Japan. *Psychogeriatrics*. 2003; 3: 97-103 (レベルIII)
- 4) Ping SE, Trieu J, Wlodek ME, et al. Effects of estrogen on basal forebrain cholinergic neurons and spatial learning. *J Neurosci Res*. 2008; 86: 1588-98 [PMID: 18431813] (レベルIV)
- 5) Ungar S, Makman MH, Morris SA, et al. Estrogen uncouples beta-adrenergic receptor from the stimulatory guanine nucleotide-binding protein in female rat hypothalamus. *Endocrinology*. 1993; 133: 2818-26 [PMID: 8243309] (レベルIV)
- 6) 大藏健義. エストロゲンと脳機能. *産婦の世界*. 2007; 59: 805-12 (レベルIV)
- 7) Alvarez-de-la-Rosa M, Silva I, Nilsen J, et al. Estradiol prevents neural tau hyperphosphorylation characteristic of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1052: 210-24 [PMID: 16024764] (レベルIII)
- 8) Yue X, Lu M, Lancaster T, et al. Brain estrogen deficiency accelerates Abeta plaque formation in an Alzheimer's disease animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102: 19198-203 [PMID: 16365303] (レベルIII)
- 9) Xu H, Gouras GK, Greenfield JP, et al. Estrogen reduces neuronal generation of Alzheimer beta-amyloid peptides. *Nat Med*. 1998; 4: 447-51 [PMID: 9546791] (レベルIV)
- 10) Ohkura T, Teshima Y, Isse K, et al. Estrogen increases cerebral and cerebellar blood flows in postmenopausal women. *Menopause*. 1995; 2: 13-8 (レベルIII)
- 11) Cui J, Ait-Ghezala G, Sambamurti K, et al. Sex-specific regulation of  $\beta$ -secretase: a novel estrogen response element (ERE)-dependent mechanism in Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2022; 42: 1154-65 [PMID: 34903570] (レベルIV)
- 12) Coughlan GT, Betthausen TJ, Boyle R, et al. Association of age at menopause and hormone therapy use with tau and  $\beta$ -amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol*. 2023; 80: 462-73 [PMID: 37010830] (レベルIII)
- 13) Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013; 110: 20290-5 [PMID: 24277815] (レベルIII)
- 14) Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, et al. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol*. 2011; 69: 163-9 [PMID: 21280086] (レベルIII)
- 15) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289: 2651-62 [PMID: 12771112] (レベルII)
- 16) Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291: 2947-58 [PMID: 15213206] (レベルII)
- 17) Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004; 291: 2959-68 [PMID: 15213207] (レベルII)
- 18) Coker LH, Espeland MA, Rapp SR, et al. Postmenopausal hormone therapy and cognitive outcomes: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 118: 304-10 [PMID: 19932751] (●●●)
- 19) Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update*. 2009; 15: 667-81 [PMID: 19468050] (レベルI)
- 20) Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, et al. Menopausal hormone therapy and dementia: nationwide, nested case-control study. *BMJ*. 2023; 381: e072770 [PMID: 37380194] (レベルII)
- 21) Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analysis of

- treatment trials. *Maturitas*. 2010 ; 66 : 56-71 [PMID : 20202765] (レベルⅠ)
- 21) Brown TJ, Scherz B, Hochberg RB, et al. Regulation of estrogen receptor concentrations in the rat brain : effects of sustained androgen and estrogen exposure. *Neuroendocrinology*. 1996 ; 63 : 53-60 [PMID : 8839355] (レベルⅡ)
  - 22) Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al ; Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women : the Cache County Study. *JAMA*. 2002 ; 288 : 2123-9 [PMID : 12413371] (レベルⅢ)
  - 23) Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland : nationwide case-control study. *BMJ*. 2019 ; 364 : l665 [PMID : 30842086] (レベルⅢ)
  - 24) Henderson VW, Benke KS, Green RC, et al ; MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk : interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 ; 76 : 103-5 [PMID : 15608005] (レベルⅢ)
  - 25) Espeland MA, Rapp SR, Manson JE, et al ; WHIMSY and WHIMS-ECHO Study Groups. Long-term Effects on Cognitive Trajectories of Postmenopausal Hormone Therapy in Two Age Groups. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017 ; 72 : 838-45 [PMID : 27506836] (レベルⅢ)
  - 26) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)

DRAFT

## 7 中枢神経系 ②気分障害

1. HRT は更年期の抑うつ気分または抑うつ症状を改善する。
2. 更年期のうつ病に対する HRT の効果についてはコンセンサスが得られていない。

## 解説

更年期の気分障害は、①更年期症状としての抑うつ気分 (depressed mood) またはうつ症状 (depressive symptoms)、および②米国精神医学会の DSM-5 で major depressive disorder と併記されるうつ病に分けられる<sup>1)</sup>。

うつ病の発症には脳内のセロトニン系、ノルアドレナリン系の神経伝達物質が関与している。エストロゲンはこれらの神経伝達物質の代謝に影響を与えるとされており、エストロゲンの低下はうつ病発症のリスクを高める<sup>2)</sup>。また、エストロゲンの減少そのものよりもむしろ、エストロゲンの減少によって生じる様々な心身症状がうつ病発症の誘因になるとする「ドミノ説」も提唱されている<sup>3)</sup>。実際、女性の抑うつ症状の有病率は男性よりも高く、その発症の時期はいずれもホルモン変動の大きい月経前期、分娩後および更年期であり、特に更年期では月経停止の数年前に発症のピークがある<sup>2)</sup>。

厚生労働省の患者調査によると、2017 年の「気分障害」(うつ病、躁うつ病、気分変動症等) の総患者数は男性 49.5 万人、女性は 78.1 万人であったが、新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) のパンデミックが始まった 2020 年には男性 66.7 万人、女性 105.4 万人と急増した。全年代を通じて女性の発症数の方が多く、女性の発症のピークは 40~50 代であった<sup>4)</sup>。

エストロゲンにはセロトニン輸送経路の制御機構があり、SSRI と類似の機序により気分障害に有効であると考えられている<sup>5)</sup>。

1. 1997 年に報告された 26 論文を用いたメタ解析では、更年期の抑うつ気分に対してエストロゲン単独で中等度以上の改善が期待できるが、P 単独ないし EPT ではこの効果が減弱した<sup>6)</sup>。さらに 1997~2014 年に報告された 24 論文を用いた解析では、うつ症状のない女性に対して、E<sub>2</sub> が気分 (mood) を改善させるエビデンスは乏しいが、周閉経期の抑うつ症状がある女性に対しては、E<sub>2</sub> に抗抑うつ効果があることを報告している<sup>7)</sup>。ただし、閉経後の女性に対しては、その効果は認められなかった<sup>7)</sup>。周閉経期 (44~55 歳) の女性への RCT である KEEPS 試験において、4 年間の経口投与 (CEE 0.45 mg と微粒子化プロゲステロン 200 mg) により、経皮投与とプラセボ群よりも、うつ症状および不安症状が軽減していた<sup>8)</sup>。172 人の周閉経期もしくは閉経後早期の女性 (45~60 歳) に対して HRT (経皮 E<sub>2</sub> 0.1 mg/日と微粒子化プロゲステロン 200 mg/日、12 日間) とプラセボ群を比較した RCT では、12 カ月の HRT で抑うつ症状の発症が有意に抑えられた<sup>9)</sup>。外科的閉経に関しても、12 研究のメタ解析で、E<sub>2</sub> が術後 6 年以内の患者のうつ症状を有意に改善したと報告されている<sup>10)</sup>。このように周閉経期および閉経後早期の女性の抑うつ症状に対する HRT の有効性を示す論文は、RCT を含めていくつか存在する。
2. その一方で、うつ病に対する HRT の治療成績は一定しない。周閉経期 (44~55 歳) の女性に E<sub>2</sub> 貼付剤を使用してプラセボと比較した比較的少数の二重盲検試験の報告があるが<sup>11,12)</sup>、いずれも貼付剤群ではうつ病の症状が有意に改善していた。一方、うつ病を有する高齢女性 (平均 62 歳) に対して行われた同様の RCT 試験では、明らかな改善効果は認められていない<sup>13)</sup>。実際、60 代の健常女性を対象とし

た WHI 研究<sup>14)</sup>や WISDOM 試験<sup>15)</sup>などの大規模な RCT では、HRT によるうつ症状の予防効果は証明されなかった。また、E<sub>2</sub> の局所投与でも患者の気分を改善させることから、HRT のうつ病に作用するメカニズムの一つとして、HRT によるホットフラッシュや膣粘膜症状の改善が患者の QOL を向上させることにより、結果的にうつ症状を改善させるという「ドミノ効果」も提唱されている<sup>16)</sup>。また、メタ解析で、周閉経期のうつ症状に対しては、抗うつ薬である SSRI と HRT の併用が治療効果を増強すると報告されている<sup>17)</sup>。その一方で、2022 年に報告されたデンマークにおける 825,238 人を対象としたコホート研究では、50 歳未満の全身的な HRT は、むしろうつ病の発症リスクを高めたと報告している<sup>18)</sup>。

以上より、HRT は更年期の抑うつ気分または抑うつ症状を改善するが、HRT のみでは、特に閉経後のうつ病に対しての有効性を否定する論文が複数存在しており、未だコンセンサスは得られていない。

## 文献

- 1) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Association (eds). American Psychiatric Pub, Washington DC, 2013
- 2) Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004 ; 7 : 338-46 [PMID : 15799605] (レベルⅣ)
- 3) Rasgon N, Shelton S, Halbreich U. Perimenopausal mental disorders : epidemiology and phenomenology. *CNS Spectr*. 2005 ; 10 : 471-8 [PMID : 15908901] (レベルⅣ)
- 4) 厚生労働省. 2020 年患者調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/20/dl/toukei.pdf>
- 5) Hernández-Hernández OT, Martínez-Mota L, Herrera-Pérez JJ, et al. Role of estradiol in the expression of genes involved in serotonin neurotransmission : implications for female depression. *Curr Neuropharmacol*. 2019 ; 17 : 459-71 [PMID : 29956632] (レベルⅣ)
- 6) Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology*. 1997 ; 22 : 189-212 [PMID : 9203229] (レベルⅠ)
- 7) Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, et al. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression : so much promise and so few answers. *Depress Anxiety*. 2015 ; 32 : 539-49 [PMID : 26130315] (レベルⅠ)
- 8) Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women : findings from the randomized, controlled keeps-cognitive and affective study. *PLoS Med*. 2015 ; 12 : e1001833 ; discussion e1001833 [PMID : 26035291] (レベルⅡ)
- 9) Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, et al. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition : a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 ; 75 : 149-57 [PMID : 29322164] (レベルⅡ)
- 10) Stuursma A, Lanjouw L, Idema DL, et al. Surgical menopause and bilateral oophorectomy : effect of estrogen-progesterone and testosterone replacement therapy on psychological well-being and sexual functioning ; a systematic literature review. *J Sex Med*. 2022 ; 19 : 1778-89 [PMID : 36175351] (レベルⅠ)
- 11) Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression : a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 ; 183 : 414-20 [PMID : 10942479] (レベルⅡ)
- 12) Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 ; 58 : 529-34 [PMID : 11386980] (レベルⅡ)
- 13) Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, et al. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women : a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2004 ; 55 : 406-12 [PMID : 14960294] (レベルⅡ)
- 14) Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy : results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*. 2005 ; 165 : 1976-86 [PMID : 16186467] (レベルⅡ)
- 15) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al ; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy : randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 ; 337 : a1190 [PMID : 18719013] (レベルⅡ)
- 16) Diem SJ, Guthrie KA, Mitchell CM, et al. Effects of vaginal estradiol tablets and moisturizer on menopause-specific quality of life and mood in healthy postmenopausal women with vaginal symptoms : a randomized clinical trial. *Menopause*. 2018 ; 25 : 1086-93 [PMID : 29738424] (レベルⅡ)
- 17) Tseng PT, Chiu HJ, Suen MW, et al. Pharmacological interventions and hormonal therapies for depressive symptoms in peri- and post-menopausal women : a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2023 ; 326 : 115316 [PMID : 37399764] (レベルⅠ)
- 18) Wium-Andersen MK, Jørgensen TSH, Halvorsen AH, et al. Association of hormone therapy with depression during menopause in a cohort of danish women. *JAMA Netw Open*. 2022 ; 5 : e2239491 [PMID : 36318208] (レベルⅠ)

## 8 皮膚・毛髪

1. 皮膚のコラーゲン量が増加し、皮膚の厚みが増す可能性がある。
2. 皮膚の表層組織のきめ細やかさや皮膚結合組織の粘弾性の改善効果がある。
3. 皮膚組織に対する改善効果のみを目的として、HRT を推奨するだけのデータは未だ不十分である。
4. 閉経後の毛髪密度の低下を緩和する効果に関するデータは未だ不十分である。

## 解説

1. 皮膚はエストロゲンの非生殖器系最大の標的臓器であり、分子生物学的にもエストロゲンの効果は、エストロゲン受容体を介した作用であることが証明されている<sup>1-5)</sup>。エストロゲンの皮膚に対する実際的な効果としては、皮膚の厚みやコラーゲン量の保持、保水効果、創傷治癒過程への関与などが挙げられる<sup>1-5)</sup>。

閉経に伴うエストロゲンの低下により、更年期女性には皮膚のしわ、乾燥感、蟻走感、腔粘膜の萎縮症状など様々な症状が現れる<sup>2-5)</sup>。

閉経後は、20年以上にわたって年平均2.1%ずつコラーゲン量が減少するが、閉経直後5年以内では30%と顕著である<sup>5,6)</sup>。

更年期女性におけるHRTの皮膚組織に対する効果については、1980年代に同一グループからの複数の報告<sup>7-10)</sup>がある。これらの報告を要約すると、HRTにより、未治療群と比較してコラーゲン量のみならず皮膚の厚みも有意に増加していた。1990年代に入ると、主に経皮エストロゲン製剤や外用クリームエストロゲン製剤を用いたHRTの皮膚に対する効果の報告が、他の複数の研究からも認められるようになった<sup>1)</sup>。RCTを含む多くの報告で、HRTを施行することにより皮膚のコラーゲン量は増加し、また皮膚の厚みが増すとされている<sup>10-16)</sup>が、一方でコラーゲン量に差異はなかったとする報告<sup>17,18)</sup>も認められる。

2. 2000年代には、皮膚のコラーゲン量や厚みのみならず、皮膚の表層組織のきめ細やかさ<sup>19)</sup>や皮膚結合組織の粘弾性<sup>20)</sup>への改善効果なども報告されている。

3. しかしながら、更年期外来受診者を対象としたエストロゲンと皮膚症状に関する調査報告<sup>21)</sup>からは、HRTを行うことによる皮膚組織に対する改善効果を実感している人はHRT施行者の約3割に過ぎない。

以上のことから、エストロゲン低下がもたらす皮膚組織に対する様々な変化に対して、HRTを行うことにより改善が見込まれることは確かであるが、それらの効果のみを期待してHRTを積極的に推奨するに足る十分なデータはみられない。

4. 閉経は毛髪密度の低下および女性型脱毛症と関連しているが、このような変化を緩和するHRTの効果についての研究は、今のところ不足している<sup>22)</sup>。

## 文献

- 1) Brincat MP. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas*. 2000 ; 35 : 107-117 [PMID : 10924836] (レベルⅣ)
- 2) Thornton MJ. The biological actions of estrogens on skin. *Exp Dermatol*. 2002 ; 11 : 487-502 [PMID : 12473056] (レベルⅣ)

- 3) Hall GK, Phillips TJ. Skin and hormone therapy. *Clin Obstet Gynecol.* 2004 ; 47 : 437-49 [PMID : 15166870] (レベルⅣ)
- 4) Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin : the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005 ; 53 : 555-68 ; quiz 569-72 [PMID : 16198774] (レベルⅣ)
- 5) Lephart ED. A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women. *J Cosmet Dermatol.* 2018 ; 17 : 282-8 [PMID : 29436770] (レベルⅣ)
- 6) Majidian M, Kolli H, Moy RL. Management of skin thinning and aging : review of therapies for neocollagenesis ; hormones and energy devices. *Int J Dermatol.* 2021 ; 60 : 1481-7 [PMID : 33739464] (レベルⅣ)
- 7) Brincat M, Moniz CF, Studd JW, et al. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 ; 287 : 1337-8 [PMID : 6416400] (レベルⅢ)
- 8) Brincat M, Moniz CJ, Studd JW, et al. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynaecol.* 1985 ; 92 : 256-9 [PMID : 3978054] (レベルⅢ)
- 9) Brincat M, Moniz CF, Kabalan S, et al. Decline in skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement. *Br J Obstet Gynaecol.* 1987 ; 94 : 126-9 [PMID : 3828252] (レベルⅢ)
- 10) Brincat M, Versi E, O'Dowd T, et al. Skin collagen changes in post-menopausal women receiving oestradiol gel. *Maturitas.* 1987 ; 9 : 1-5 [PMID : 3600420] (レベルⅢ)
- 11) Sauerbronn AV, Fonseca AM, Bagnoli VR, et al. The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000 ; 68 : 35-41 [PMID : 10687834] (レベルⅡ)
- 12) Maheux R, Naud F, Rioux M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 ; 170 : 642-9 [PMID : 8116726] (レベルⅡ)
- 13) Castelo-Branco C, Duran M, González-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1992 ; 15 : 113-9 [PMID : 1345134] (レベルⅢ)
- 14) Sator PG, Sator MO, Schmidt JB, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the influence of a hormone replacement therapy on skin aging in postmenopausal women. *Climacteric.* 2007 ; 10 : 320-34 [PMID : 17653959] (レベルⅡ)
- 15) Callens A, Vaillant L, Lecomte P, et al. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology.* 1996 ; 193 : 289-94 [PMID : 8993951] (レベルⅢ)
- 16) Varila E, Rantala I, Oikarinen A, et al. The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995 ; 102 : 985-9 [PMID : 8652490] (レベルⅢ)
- 17) Phillips TJ, Symons J, Menon S ; HT Study Group. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol.* 2008 ; 59 : 397-404. e3 [PMID : 18625536] (レベルⅡ)
- 18) Haapasaari KM, Raudaskoski T, Kallioinen M, et al. Systemic therapy with estrogen or estrogen with progestin has no effect on skin collagen in postmenopausal women. *Maturitas.* 1997 ; 27 : 153-62 [PMID : 9255750] (レベルⅢ)
- 19) Masuda Y, Hirao T, Mizunuma H. Improvement of skin surface texture by topical estradiol treatment in climacteric women. *J Dermatolog Treat.* 2013 ; 24 : 312-7 [PMID : 22103800] (レベルⅢ)
- 20) Piérard GE, Hermanns-Lê T, Paquet P, et al. Skin viscoelasticity during hormone replacement therapy for climacteric aging. *Int J Cosmet Sci.* 2014 ; 36 : 88-92 [PMID : 24152248] (レベルⅢ)
- 21) Leitch C, Doherty V, Gebbie A. Women's perceptions of the effects of menopause and hormone replacement therapy on skin. *Menopause Int.* 2011 ; 17 : 11-3 [PMID : 21427418] (レベルⅢ)
- 22) Desai K, Almeida B, Miteva M. Understanding hormonal therapies : overview for the dermatologist focused on hair. *Dermatology.* 2021 ; 237 : 786-91 [PMID : 33465769] (レベルⅢ)

## 9 泌尿器系

1. 全身エストロゲン投与は、黄体ホルモン併用の有無にかかわらず、閉経後女性の腹圧性尿失禁と混合性尿失禁の発症リスクを高める。
2. 閉経後女性の残尿感や頻尿（GSM の尿道刺激症状）の治療には、低用量のエストロゲン経腔投与が効果的である。
3. 閉経後女性の反復性尿路感染症の予防には、エストロゲン経腔投与が有効である。

## 解 説

1. 閉経前後の年齢で女性の尿失禁保有率は上昇するため、これまで、エストロゲン補充療法により尿失禁の発現や増悪を防止できる可能性が追求されている。しかしながら、閉経後女性の尿失禁を対象とする複数の RCT のメタ解析によれば、経口エストロゲン投与により、プラセボと比較して新たな尿失禁の発症は増加する<sup>1)</sup>。

閉経後女性を子宮摘除されているかどうかで区分し、子宮保有者には経口 CEE + or/MPA、摘除後の人には経口 CEE を単独で投与した大規模研究では、どちらの群でも 1 年後、投与開始時に尿失禁を有していなかった人ではプラセボとの比較で尿失禁の発症が増加し、元から尿失禁を有していた人ではプラセボとの比較で尿もれの回数ともれる量が増大した<sup>2)</sup>。尿失禁の種類別集計では、どちらの群でも腹圧性尿失禁を発症するリスクが最も増大しており、混合性尿失禁を発症するリスクも増大していたが、切迫性尿失禁を発症するリスクの増大は必ずしも明らかでなかった<sup>2)</sup>。全身エストロゲン投与による尿失禁の発症は、主として腹圧性尿失禁リスクへの関与によるとみられる。MPA 投与の有無が尿失禁の発症に影響を与えたかどうかは、投与群と非投与群の間に子宮の保有に違いがあったため、本研究からは結論づけられない。

2. 閉経関連尿路性器症候群（GSM）は、粘膜の老化とエストロゲン欠乏を背景として発症し、腔壁の遷延性炎症により腔と腔に接する器官に器質的ならびに機能的な変容が生じる疾患で、臨床像は、外陰・腔の違和感（乾燥感、不快感、瘙痒、疼痛）、下部尿路刺激症状（残尿感、頻尿）、および性交障害（性交痛、性機能低下）が混合したものである。ときには反復性膀胱炎も併存する<sup>3)</sup>。

GSM の治療としての低用量エストロゲン経腔投与は広く研究され、血中のエストロゲンレベルを増加させずに、下部尿路刺激症状を含む GSM の諸症状を軽減できることが示されている<sup>4)</sup>。疫学的研究では、低用量のエストロゲン経腔投与は乳癌、子宮体がん、心血管イベントを増加させない<sup>5)</sup>。

低用量のエストロゲン経腔投与により、プラセボとの比較で尿意切迫、頻尿、および腹圧性尿失禁、および切迫性尿失禁は軽減した<sup>6)</sup>。低用量のエストロゲン経腔投与が下部尿路機能に及ぼす影響は、経口エストロゲン投与によるそれとはまったく対照的と言える。他の目的で全身エストロゲン投与が行われていなければ、閉経後の下部尿路刺激症状（残尿感、頻尿）の治療として低用量のエストロゲン経腔投与を単独で行うことは、エストロゲン製剤への特殊な禁忌がない限り妥当である<sup>7)</sup>。

閉経後の下部尿路刺激症状（残尿感、頻尿）は、閉経後の女性においては腔とその周囲構造の萎縮性変化と関連している。自覚的な過活動膀胱症状の他、ウロダイナミクス検査の膀胱内圧測定における初覚尿意、強い尿意、膀胱容量など客観的なパラメータも、低用量のエストロゲン経腔投与により改善さ

れた<sup>8)</sup>。

#### 付記 乳がんと GSM 治療

エストロゲン感受性乳がんの治療中もしくは治療歴を有する女性における GSM の治療においては、DHEA、テストステロン、 Ospemifene が研究され一部は実用化されている(本邦では投与可能な製剤なし)<sup>9)</sup>。ただし、これらの薬剤の使用において採用された観察指標は、腔粘膜の状態と局所症状、および性機能であり、下部尿路機能に関する今後の系統的な研究が待たれる。

エストロゲン感受性乳がんの治療中もしくは治療歴を有する女性においても、GSM の治療に低用量のエストロゲン経腔投与を行うことは各国でかなり容認されている<sup>7,9)</sup>。ACOG による最近の指導文書では、非ホルモン治療を筆頭に挙げた上で低用量のエストロゲン経腔投与を第二の推奨としている<sup>9)</sup>。

低用量のエストロゲン経腔投与により乳癌の再発は増加しなかったとする報告はあるものの、これまでに提出された論文は nested case-control 研究に過ぎず、RCT やメタ解析ではない<sup>10)</sup>。内分泌学的には、タモキシフェン服用者では投与されたエストロゲンの効果は打ち消される傾向となり、アロマターゼ阻害薬服用者ではレセプター数の増加によりエストロゲンの効果は増強されることから、個別化した研究が必要である。最近の総説では、アロマターゼ阻害薬服用者におけるデータが必要なこと、今後も最低用量を目指す必要があることを結論としている<sup>11)</sup>。

- 閉経後には反復性尿路感染症が増加する。この原因の一つに、エストロゲンレベルの低下に伴って腔・腔前庭に尿路感染症の起炎菌(腸内細菌や皮膚常在菌)が増えるという問題があり、エストロゲンにより腔・腔前庭の有害な細菌を減らすことができれば、尿路感染症の防止に役立つ可能性がある。しかし、閉経後 HRT の大規模 RCT では、CEE+MPA の経口投与開始から 4.1 年後までに、プラセボ群との比較で尿路感染症の発生率は低下しなかった<sup>12)</sup>。

一方、エストロゲン経腔投与は経口投与とは異なる結果を与えた。腔内リングもしくはクリームにより低用量のエストロゲン経腔投与を行うと、投与開始から 6 カ月以内の新たな尿路感染症の発症はプラセボとの比較で有意に減少した<sup>13)</sup>。最近のメタ解析によっても、経口エストロゲン投与では反復性尿路感染症のリスクが増大し、エストロゲン経腔投与では減少することが確認されている<sup>14)</sup>。

一般に、エストロゲン経腔投与を指示してこの治療が軌道にのる被検者は、理解力があり手指を器用に使うことができる。このような条件が揃っている場合、定期的なエストロゲン経腔投与を指示すると、しばしば外陰部の清拭習慣も向上される。エストロゲン経腔投与と反復性尿路感染症の低減の間には、薬効成分の作用以外の影響が関与している可能性があり、交絡因子についての調査が必要である。

#### 文献

- 1) Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 10 : CD001405 [PMID : 23076892] (review)
- 2) Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA.* 2005 ; 293 : 935-48 [PMID : 15728164] (レベルⅡ)
- 3) Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2019 ; 26 : 431-53 [PMID : 30363010] (レベルⅡ)
- 4) Santen RJ, Mirkin S, Bernick B, et al. Systemic estradiol levels with low-dose vaginal estrogens. *Menopause.* 2020 ; 27 : 361-70 [PMID : 31794498] (レベルⅡ)
- 5) Crandall CJ, Diamant A, Santoro N. Safety of vaginal estrogens : a systematic review. *Menopause.* 2020 ; 27 : 339-60 [PMID : 31913230] (レベルⅡ)
- 6) Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al ; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause : a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014 ; 124 : 1147-56 [PMID : 25415166] (レベルⅠ)

- 7) The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020 ; 27 : 976-92 [PMID : 32852449] (position statement)
- 8) Simunić V, Banović I, Ciglar S, et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 ; 82 : 187-97 [PMID : 12873780] (レベルⅡ)
- 9) Treatment of urogenital symptoms in individuals with a history of estrogen-dependent breast cancer : clinical consensus. *Obstet Gynecol*. 2021 ; 138 : 950-60 [PMID : 34794166] (clinical concensus)
- 10) Le Ray I, Dell’Aniello S, Bonnetain F, et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients : a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 ; 135 : 603-9 [PMID : 22903687] (レベルⅢ)
- 11) Comini ACM, Carvalho BM, Moreira MJB, et al. Safety and serum estradiol levels in hormonal treatments for vulvovaginal atrophy in breast cancer survivors : a systematic review and meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2023 ; 23 : 835-46 [PMID : 37806915] (レベルⅡ)
- 12) Brown JS, Vittinghoff E, Kanaya AM, et al ; Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Research Group. Urinary tract infections in postmenopausal women : effect of hormone therapy and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2001 ; 98 : 1045-52 [PMID : 11755552] (レベルⅡ)
- 13) Ferrante KL, Wasenda EJ, Jung CE, et al. Vaginal estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infection in postmenopausal women : a randomized clinical trial. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2021 ; 27 : 112-7 [PMID : 31232721] (レベルⅡ)
- 14) Chen YY, Su TH, Lau HH. Estrogen for the prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urogynecol J*. 2021 ; 32 : 17-25 [PMID : 32564121] (レベルⅠ)

DRAFT

## 総論 1 HRT に期待される作用・効果

## 10 生殖器系

性器萎縮とそれに関連した性交痛に対し効果がある。

## 解説

エストロゲン低下による外陰腔の萎縮 (vulvovaginal atrophy : VVA) と、それに起因した性交痛は、近年では閉経関連尿路性器症候群 (GSM) の症状の一つとして捉えられる。閉経後女性での GSM の頻度は少なく見積もっても 50%、1 つ以上の GSM 症状を呈するものについては 80%とも推測される<sup>1)</sup>。具体的な症状として、VVA は 50~83%<sup>2,3)</sup>、次に性交痛が 38~59%、腔不快感が 37~77%と続く<sup>4,5)</sup>。

VVA 症状を有する閉経後女性に対するエストロゲン製剤の全身または経腔投与の効果、患者の訴え、医師の評価、腔内 pH、腔壁細胞の変化の 1 つ以上の因子で検討した 77 の報告のメタ解析では、全身投与、経腔投与とも治療開始から 1~3 カ月の間に最大の効果が認められ、低用量 E<sub>2</sub> の経腔投与が最も効果的であったと報告されている<sup>6)</sup>。閉経後早期の 45~58 歳の女性 1,006 例を対象として無作為に HRT とそれ以外の治療に分けて 5 年間観察し比較した報告でも、HRT 群においてホットフラッシュ、睡眠障害、腔乾燥感、性交痛に有意な改善が認められている<sup>7)</sup>。

腔壁細胞への効果については、HOPE trial のサブ解析から、全身投与の低用量 CEE (0.45 mg/日、もしくは 0.3 mg/日) でも、通常投与と同様に腔スメアの Maturation Index が改善することが報告されている<sup>8)</sup>。HRT と腔内細菌叢の関係については、閉経後女性 48 人を経口 CEE 投与群 (0.625 mg/日) とプラセボの RCT で 3 カ月間介入し、腔症状、腔細胞変化、腔内 pH、腔細菌叢を調べた報告があり、CEE 群で症状の改善、腔表層細胞増加、腔 pH 低下とともに乳酸菌の増加が認められている<sup>9)</sup>。

本邦で VVA 症状に使われることの多い E<sub>3</sub> についても、他のエストロゲン製剤と同様の効果が認められている<sup>6)</sup>が、有子宮女性への長期の単独経口投与では、子宮内膜癌のリスク増加に注意が必要であることも報告されている<sup>10)</sup> (☞ CQ301 参照)。

エストロゲン製剤の経腔投与は血中エストロゲンレベルへの影響が少なく<sup>11)</sup>、即効性が期待できる<sup>12)</sup>ことから、VVA 症状に対しては経腔投与が基本であると考えられる。

ただし、VVA に対する経腔エストロゲン製剤投与では黄体ホルモン製剤併用の指定はないが、子宮内膜への安全性については 12 カ月を越えて検討した臨床研究はない<sup>13)</sup>。さらに、乳癌の既往を有する女性での経腔投与でも、再発などの安全性を裏付ける十分なデータは現状ではない<sup>13)</sup>。

## 文献

- 1) Palma F, Volpe A, Villa P, et al; Writing group of AGATA study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study : The AGATA study. *Maturitas*. 2016 ; 83 : 40-4 [PMID : 26421474] (レベルⅡ)
- 2) Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal health : insights, views & attitudes (VIVA) results from an international survey. *Climacteric*. 2012 ; 15 : 36-44 [PMID : 22168244] (レベルⅢ)
- 3) Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women : findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey. *J Sex Med*. 2013 ; 10 : 1790-9 [PMID : 23679050] (レベルⅢ)
- 4) Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, et al. The women's EMPOWER survey : identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J Sex Med*. 2017 ; 14 : 413-24 [PMID : 28202320] (レベルⅢ)

- 5) Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause : an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 ; 215 : 704-11 [PMID : 27472999] (review)
- 6) Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women : second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol.* 1998 ; 92 : 722-7 [PMID : 9764689] (レベルⅠ)
- 7) Vestergaard P, Hermann AP, Stilgren L, et al. Effects of 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure—a randomised controlled study. *Maturitas.* 2003 ; 46 : 123-32 [PMID : 14559383] (レベルⅡ)
- 8) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001 ; 75 : 1065-79 [PMID : 11384629] (レベルⅡ)
- 9) Galhardo CL, Soares JM Jr, Simões RS, et al. Estrogen effects on the vaginal pH, flora and cytology in late postmenopause after a long period without hormone therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2006 ; 33 : 85-9 [PMID : 16903243] (レベルⅡ)
- 10) Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer : a case-control study. *Lancet.* 1999 ; 353 : 1824-8 [PMID : 10359406] (レベルⅢ)
- 11) Simunić V, Banović I, Ciglar S, et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003 ; 82 : 187-97 [PMID : 12873780] (レベルⅡ)
- 12) Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, et al. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas.* 2005 ; 50 : 98-104 [PMID : 15653006] (レベルⅡ)
- 13) The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2020 ; 27 : 976-92 [PMID : 32852449] (position statement)

## 11 悪性腫瘍（悪性新生物）

1. 大腸癌のリスクを低下させる。
2. 胃癌のリスクを低下させる可能性がある。
3. 食道癌（腺癌）のリスクを低下させる可能性がある。
4. 肺癌のリスクを低下させる可能性がある。

### 解 説

1. これまでの観察研究からは、HRT は使用歴のある女性で 20～40%、現在の施行者では 30～40%の大腸癌（結腸癌・直腸癌）リスク減少効果をもつことが示されており<sup>1)</sup>、少なくとも HRT は大腸癌のリスクを有意に上昇させることはないと考えられる。

EPT においては、WHI 研究では大腸癌のリスクは RR : 0.62 [0.43-0.89] と有意に下がることが報告されており<sup>2)</sup>、その後の長期フォローアップ研究の結果でも RR : 0.62 と有意な低下を認めていた<sup>3)</sup>。以上より、2015 年に発表された米国内分泌学会の声明においては、EPT は大腸癌のリスクを低下させると記載され<sup>4)</sup>、2022 年の NAMS position statement でも、観察研究から現在の HRT 施行者では大腸癌の発症率と死亡率が低下することが示唆されると記載されている<sup>5)</sup>。

ET については、デンマークにおける 100 万人希望の大規模前方視的コホート研究では結腸癌、直腸癌の RR はそれぞれ 0.77, 0.83 と有意に低下しており<sup>6)</sup>、コホート研究である CPS- II Nutrition Cohort による検討では ET で有意にリスクが低下していたと報告されている<sup>1)</sup>。一方、WHI 研究では RR : 1.08 であり、その後のフォローアップ研究でも RR : 1.15 と有意差を認めなかった<sup>3,7)</sup>。大規模コホート研究である EPIC 研究においても同様に有意差はなかったという<sup>8)</sup>。

施行期間とリスクの関連については、施行期間が長いほどリスクが下がるというタイムトレンドの報告がある<sup>1,9)</sup>が、WHI 研究においては介入後 13 年ではリスクの低下は認められず、大腸癌死亡率についても差は認められていない<sup>3)</sup>。

経口剤と経皮剤では大腸癌リスクの低下効果に差異がないと報告されている<sup>10,11)</sup>。

2. HRT によって胃癌が有意に減少するとの報告があり、11 論文のメタ解析の結果でも、HRT により RR : 0.72 [0.64-0.81] のリスク低下がみられ、ET で RR : 0.63 [0.51-0.77]、EPT で RR : 0.70 [0.57-0.87] とともに低下していたという<sup>12)</sup>。
3. メタ解析によれば、食道癌（腺癌）リスクは HRT により OR : 0.75 [0.58-0.98] と有意に低下することが報告されている<sup>13)</sup>。
4. HRT の肺癌リスクへの影響としては、観察研究からリスク上昇と低下の相反する結果が得られている<sup>5)</sup>。最近報告された 22 の研究のメタ解析の結果から、コホート研究では現在 HRT を施行している女性は未使用者と比較して肺癌のリスクが RR : 0.91 [0.85-0.98] と低下しており、また症例対照研究では HRT 使用経験者は肺癌の発症リスクが OR : 0.75 [0.69-0.81] と低下していたと報告されており<sup>14)</sup>、肺癌のリスクを低下させる可能性が示唆されている。

## 文献

- 1) Hildebrand JS, Jacobs EJ, Campbell PT, et al. Colorectal cancer incidence and postmenopausal hormone use by type, recency, and duration in cancer prevention study II. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 ; 18 : 2835-41 [PMID : 19843681] (レベルⅢ)
- 2) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al ; 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 : 321-33 [PMID : 12117397] (レベルⅡ)
- 3) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 ; 310 : 1353-68 [PMID : 24084921] (レベルⅡ)
- 4) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause : an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 ; 100 : 3975-4011 [PMID : 26444994] (guideline)
- 5) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)
- 6) Mørch LS, Lidegaard Ø, Keiding N, et al. The influence of hormone therapies on colon and rectal cancer. *Eur J Epidemiol.* 2016 ; 31 : 481-9 [PMID : 26758900] (レベルⅢ)
- 7) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al ; 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 : 1701-12 [PMID : 15082697] (レベルⅡ)
- 8) Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2011 ; 128 : 1881-9 [PMID : 20533550] (レベルⅢ)
- 9) Long MD, Martin CF, Galanko JA, et al. Hormone replacement therapy, oral contraceptive use, and distal large bowel cancer : a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2010 ; 105 : 1843-50 [PMID : 20354510] (レベルⅢ)
- 10) Hoffmeister M, Raum E, Krtuschil A, et al. No evidence for variation in colorectal cancer risk associated with different types of postmenopausal hormone therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2009 ; 86 : 416-24 [PMID : 19606090] (レベルⅢ)
- 11) Saxena T, Lee E, Henderson KD, et al. Menopausal hormone therapy and subsequent risk of specific invasive breast cancer subtypes in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 ; 19 : 2366-78 [PMID : 20699377] (レベルⅢ)
- 12) Jang YC, Leung CY, Huang HL. Association of hormone replacement therapy with risk of gastric cancer : a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 ; 12 : 12997 [PMID : 35906381] (レベルⅡ)
- 13) Lagergren K, Lagergren J, Brusselaers N. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of oesophageal adenocarcinoma : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2014 ; 135 : 2183-90 [PMID : 24676860] (レベルⅠ)
- 14) Wen H, Lin X, Sun D. The association between different hormone replacement therapy use and the incidence of lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2022 ; 14 : 381-95 [PMID : 35280481] (レベルⅡ)

## 12 歯科口腔系

1. 顎骨骨密度を増加させる。
2. 口腔乾燥症を改善する可能性がある。
3. 歯牙喪失を予防し、歯周疾患や他の口腔内症状を予防もしくは改善する可能性がある。

## 解 説

1. 下顎骨の骨量と腰椎の骨量には相関がある。また、HRT によって下顎骨の骨量が増加し、かつ、その増加量は用量依存性であった<sup>1)</sup>。米国における3年間のRCTで、HRT 施行者の下顎骨骨密度は未施行者より有意に増加した<sup>2)</sup>。さらに、1年間の縦断研究において、HRT 施行者は上顎および下顎骨の骨密度が高くなっていったが、HRT 未施行者では減少していたという報告がある<sup>3)</sup>。
2. 刺激唾液分泌量が正常な人は、HRT 施行群では72.3%、HRT 未施行群では38.5%であり、HRT 施行群の方が有意に多かったという報告がある<sup>4)</sup>。また、HRT 開始5カ月後に刺激唾液分泌量が有意に増加したが、唾液中Ca濃度は有意に減少、Na濃度は有意に増加、K濃度は変わらなかったという報告がある<sup>5)</sup>。さらに、口腔乾燥感は消失したという報告<sup>6)</sup>や、アレンドロン酸およびCa投与を併用したHRTにより、安静時唾液分泌量は有意に増加し口腔乾燥感は軽減したが、唾液中Na、K、Cl、Ca濃度は変化しなかったという報告がある<sup>7)</sup>。

一方、2年間の縦断研究において、安静時唾液および刺激唾液分泌量はHRT 施行の有無によって変化しなかったという報告もある<sup>8)</sup>。さらに、口腔乾燥症の罹患率は、HRT 施行者の15.1%、未施行者の18.0%で有意差は認められなかったという報告<sup>9)</sup>や、HRT 施行者の48.8%、未施行者の68.3%で未施行者の方が有意に高かったという報告<sup>10)</sup>、HRT によって口腔乾燥感が改善したという報告<sup>11)</sup>があり、見解の一致を得ていない。

3. 米国の地域住民3,921人における横断研究によると、HRT により無歯顎のRRは0.64 [0.51-0.79]、義歯装着のRRは0.81 [0.71-0.93] で未施行者と比較して有意に低い。また、HRT の期間が長いほど歯牙喪失数、無歯顎率、義歯装着者数が有意に少なくなっており、HRT は歯牙喪失と義歯必要性を防止する<sup>12)</sup>。NHSによると、HRT 施行者が歯牙を喪失するRRは0.76 [0.72-0.80]、過去にHRT を受けた人のRRは0.91 [0.85-0.96] であったが、HRT の年数や投与量との関連は認めなかった<sup>13)</sup>。一方、3年間のRCTでは、HRT 施行者の残存歯数24.24±3.69本、HRT 未施行者24.47±3.47本で有意差が認められなかったという報告もあり<sup>2)</sup>、コンセンサスが得られていない。

閉経前の女性と比較した歯周炎のORは、HRT 施行の更年期女性では1.19 [0.55-2.54]、HRT 未施行の更年期女性では2.12 [1.11-4.03] で、HRT は歯周炎の予防に効果があるという報告がある<sup>14)</sup>。また、HRT 施行者はHRT 未施行者より歯周病罹患者が少ないという報告もある (OR: 0.79 [0.66-0.94])<sup>15)</sup>。地域歯周疾患指数 (Community Periodontal Index : CPI) は、HRT 施行者よりHRT 未施行者の方が有意に高いという報告<sup>10)</sup>や、有意差が認められないという報告<sup>8)</sup>があり、見解が一致していない。

米国における大規模調査によると、HRT 未施行者より施行者の方が、アタッチメントロス (歯肉が退縮し、歯根への付着が喪失すること) が有意に少なかった。また、施行年数が長くなるにつれて、アタッチメントロスが有意に抑制された<sup>16)</sup>。重度のアタッチメントロスは、閉経前の女性 (6.3%) と比較する

と、HRT 施行者では 11.9%で有意差はなかったが、HRT 未施者では 18.6%と有意に多かった。また、歯槽骨吸収が重度な人は、HRT 未施行者の 34%、HRT 施行者の 20.3%で、HRT は歯周疾患の重症度と関連する<sup>17)</sup>。また、血清ビタミン D (1,25-dihydroxyvitamin D3) 値が 20 ng/mL 以上の人については、HRT 施行者の方が、HRT 未施行者よりアタッチメントロスが少なかったという報告がある<sup>18)</sup>。

一方、HRT 施行者は、HRT 未施行者より歯肉出血およびプラークが有意に少ないが、歯石、ポケットの深さ、アタッチメントレベル、歯槽骨の高さに有意差はなかったという報告もあり<sup>19)</sup>、コンセンサスが得られていない。

そのほかの口腔症状について、オーストラリアにおける縦断研究によると、HRT 使用によって口腔の不快感が有意に減少していた<sup>20)</sup>。3 カ月の HRT によって、口腔の不快感があった更年期女性 27 人のうち 15 人は症状が軽快し、口腔粘膜細胞の成熟度の改善と、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体の発現が認められたとする報告がある<sup>21)</sup>。また、口腔乾燥感、灼熱感、味覚障害を訴える更年期女性 32 人に対して HRT を行うと、口腔粘膜細胞の成熟度が有意に改善したとする報告がある<sup>22)</sup>。一方、口腔の灼熱感あるいは痛み、ドライマウスの罹患率は HRT によって減少しないというフィンランドの横断研究もある<sup>23)</sup>。

インプラントの失敗率は、HRT 施行者で RR : 2.55 [1.72-3.77]、HRT 未施行者で RR : 1.14 [0.79-1.63] と、HRT 施行者の方が有意に高いとする報告がある<sup>24)</sup>。また、HRT 施行者のインプラント失敗率は 11.3%、未施行者では 7.4%で有意差はなかったとする報告がある。しかしながら、喫煙の有無で分析すると、非喫煙者における HRT 施行者は 4.1%、未施行者は 8.0%と有意差がみられた。一方、喫煙者では HRT 施行者 27.3%、未施行者 5.8%であり、喫煙と HRT が関連している可能性がある<sup>25)</sup>。しかし、上顎のインプラント失敗率は HRT 施行者で 8.1%、HRT 未施行者で 13.6%であったが、有意差は認められなかったという報告もあり<sup>26)</sup>、見解の一致を得ていない。

HRT 施行者は、未施行者より顎関節痛を訴える人が多い。また、顎関節痛はエストロゲンの用量依存性に増加するが、プロゲステンの投与量との関連はなかったという報告がある<sup>27)</sup>。トルコにおける横断研究では、HRT の施行と、顎関節および筋痛に有意差は認められなかったと報告されている<sup>28)</sup>。

## 文献

- 1) Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, et al. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci.* 1996 ; 104 : 10-6 [PMID : 8653490] (レベルⅢ)
- 2) Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med.* 2002 ; 162 : 1409-15 [PMID : 12076241] (レベルⅡ)
- 3) Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, et al. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol.* 1997 ; 68 : 24-31 [PMID : 9029448] (レベルⅢ)
- 4) Lago ML, de Oliveira AE, Lopes FF, et al. The influence of hormone replacement therapy on the salivary flow of postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2015 ; 31 : 109-12 [PMID : 25222842] (レベルⅢ)
- 5) Sewón L, Laine M, Karjalainen S, et al. The effect of hormone replacement therapy on salivary calcium concentrations in menopausal women. *Arch Oral Biol.* 2000 ; 45 : 201-6 [PMID : 10761873] (レベルⅢ)
- 6) Leimola-Virtanen R, Helenius H, Laine M. Hormone replacement therapy and some salivary antimicrobial factors in post- and perimenopausal women. *Maturitas.* 1997 ; 27 : 145-51 [PMID : 9255749] (レベルⅢ)
- 7) Yalçın F, Gurgan S, Gurgan T. The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT), alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva. *J Contemp Dent Pract.* 2005 ; 6 : 10-7 [PMID : 15915200] (レベルⅢ)
- 8) Tarkkila L, Furuholm J, Tiitinen A, et al. Oral health in perimenopausal and early postmenopausal women from baseline to 2 years of follow-up with reference to hormone replacement therapy. *Clin Oral Investig.* 2008 ; 12 : 271-7 [PMID : 18299902] (レベルⅢ)
- 9) Jansson C, Johansson S, Lindh-Astrand L, et al. The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas.* 2003 ; 45 : 129-35 [PMID : 12787971] (レベルⅢ)
- 10) Yalcin F, Gurgan S, Gul G. Oral health in postmenopausal Turkish women. *Oral Health Prev Dent.* 2006 ; 4 : 227-33 [PMID :

- 17153644] (レベルⅢ)
- 11) Wang L, Zhu L, Yao Y, et al. Role of hormone replacement therapy in relieving oral dryness symptoms in postmenopausal women : a case control study. *BMC Oral Health*. 2021 ; 21 : 615 [PMID : 34861858] (レベルⅢ)
  - 12) Paganini-Hill A. The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World cohort. *Arch Intern Med*. 1995 ; 155 : 2325-9 [PMID : 7487257] (レベルⅢ)
  - 13) Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss : a prospective study. *J Am Dent Assoc*. 1996 ; 127 : 370-7, quiz 392 [PMID : 8819784] (レベルⅢ)
  - 14) Haas AN, Rösing CK, Oppermann RV, et al. Association among menopause, hormone replacement therapy, and periodontal attachment loss in southern Brazilian women. *J Periodontol*. 2009 ; 80 : 1380-7 [PMID : 19722786] (レベルⅢ)
  - 15) Lee Y, Kim I, Song J, et al. The relationship between hormone replacement therapy and periodontal disease in postmenopausal women : a cross-sectional study the Korea National Health and Nutrition Examination Survey from 2007 to 2012. *BMC Oral Health*. 2019 ; 19 : 151 [PMID : 31307452] (レベルⅢ)
  - 16) Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, et al. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy : cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol*. 2000 ; 27 : 778-86 [PMID : 11034127] (レベルⅢ)
  - 17) Grossi SG. Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent Suppl*. 1998 ; (22) : S30-6 [PMID : 12089759] (レベルⅢ)
  - 18) Jönsson D, Aggarwal P, Nilsson BO, et al. Beneficial effects of hormone replacement therapy on periodontitis are vitamin D associated. *J Periodontol*. 2013 ; 84 : 1048-57 [PMID : 23030238] (レベルⅢ)
  - 19) Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, et al. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol*. 1993 ; 64 : 957-62 [PMID : 8277404] (レベルⅢ)
  - 20) Wardrop RW, Hailes J, Burger H, et al. Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1989 ; 67 : 535-40 [PMID : 2497421] (レベルⅢ)
  - 21) Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992 ; 73 : 570-4 [PMID : 1325633] (レベルⅢ)
  - 22) Volpe A, Lucenti V, Forabosco A, et al. Oral discomfort and hormone replacement therapy in the post-menopause. *Maturitas*. 1991 ; 13 : 1-5 [PMID : 1861638] (レベルⅢ)
  - 23) Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, et al. Oral symptoms at menopause--the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001 ; 92 : 276-80 [PMID : 11552144] (レベルⅢ)
  - 24) Moy PK, Medina D, Shetty V, et al. Dental implant failure rates and associated risk factors. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005 ; 20 : 569-77 [PMID : 16161741] (レベルⅢ)
  - 25) Minsk L, Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent*. 1998 ; 19 : 859-62, 864 ; quiz 866 [PMID : 9852799] (レベルⅢ)
  - 26) August M, Chung K, Chang Y, et al. Influence of estrogen status on endosseous implant osseointegration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2001 ; 59 : 1285-9 ; discussion 1290-1 [PMID : 11688027] (レベルⅢ)
  - 27) LeResche L, Saunders K, Von Korff MR, et al. Use of exogenous hormones and risk of temporomandibular disorder pain. *Pain*. 1997 ; 69 : 153-60 [PMID : 9060026] (レベルⅢ)
  - 28) Nekora-Azak A, Evlioglu G, Ceyhan A, et al. Estrogen replacement therapy among postmenopausal women and its effects on signs and symptoms of temporomandibular disorders. *Cranio*. 2008 ; 26 : 211-5 [PMID : 18686498] (レベルⅢ)

## 13 感覚器

1. 視覚：白内障の発症を予防する可能性がある。
2. 聴覚：難聴に対する効果は一定ではない。
3. 嗅覚：嗅覚障害に対する効果はほとんど研究されていない。

## 解説

1. 従来HRTは眼圧に対して好ましい影響があるだろうと考えられていたが、WHIの二次解析の結果では閉経後女性に対するEPTは眼圧を低下させずETは眼圧を有意に低下させ、その臨床的意義は不明である<sup>1)</sup>。また加齢と黒人は開放隅角緑内障のリスク因子であることが知られているが、黒人の閉経後女性においてETはその発症頻度を低下させる効果が認められ、EPTでは同様の効果は認められなかった<sup>2)</sup>。したがって、緑内障の予防や改善の効果は一定ではない。  
WHIのSight Exam Studyでは、HRTは新生血管および軟性ドレーゼン加齢黄斑変性症のリスクを低下させたが、早期および後期黄斑変性症のリスクは低下させなかった<sup>3)</sup>。  
白内障発症リスクに関わるHRTの影響を検討した3件の症例対照研究および4件のコホート研究のメタ解析では、HRT歴のある群ではHRT歴のない群と比較して白内障の発症リスクが有意に低下しており(RR: 0.87 [0.79-0.97], p=0.022)、HRTが白内障発症に保護的な役割を果たす可能性が示唆された<sup>4)</sup>。  
ドライアイに対する効果を検討したSRとメタ解析の結果、HRTによる有意な改善効果は認められなかった<sup>5)</sup>。視神経障害に対する性ホルモンの影響については、まだ不明点が多い<sup>6)</sup>。
2. HRTと難聴を関連付ける観察データには一定の傾向は認められない。米国のNHS IIにおいて閉経状態および閉経後のHRTと難聴リスクとの関連を検討した研究<sup>7)</sup>では、50歳以上で自然閉経した女性における難聴の多変量調整相対リスク(MVRR)は50歳未満と比較して1.10 [1.03-1.17]であった。閉経後女性において、経口HRTは難聴の高リスクと関連し、使用期間が長いほど高リスクと関連した(p<0.001)。HTを使用したことのない女性と比較して、経口HTを5~9.9年間使用した女性における難聴のMVRRは1.15 [1.06-1.24]であり、10年以上使用した女性における難聴のMVRRは1.21 [1.07-1.37]であった。つまりこの研究では、閉経年齢が高く、閉経後のHT使用期間が長いことは、難聴のリスクが高いことと関連していた。逆に、韓国における後方視的横断研究では、エストロゲン曝露期間が長い女性の方が、そうでない女性に比べて聴力が良好であり、またHRTは特に3~6 kHzの高周波領域において難聴の軽減に有効であることが示唆された<sup>8)</sup>。
3. 嗅覚の変化とHRTについては、ほとんど研究がなされていない。嗅覚障害はアルツハイマー病の初期徴候である可能性があることから、HRTが嗅覚障害を軽減するかどうかを検討するために様々なHRT歴のある432人の健康な閉経後女性に対して各種の嗅覚テストと神経認知テストを行った研究があるが、一部の嗅覚テストのスコアとHRTとの間に正の相関が認められたものの、その臨床的意義は不明である<sup>9)</sup>。

## 文献

- 1) Vajaranant TS, Maki PM, Pasquale LR, et al. Effects of hormone therapy on intraocular pressure : the Women's Health Initiative-sight exam study. *Am J Ophthalmol.* 2016 ; 165 : 115-24 [PMID : 26940165] (レベルⅡ)
- 2) Vajaranant TS, Ray RM, Pasquale LR, et al. Racial differences in the effects of hormone therapy on incident open-angle glaucoma in a randomized trial. *Am J Ophthalmol.* 2018 ; 195 : 110-20 [PMID : 30081016] (レベルⅡ)
- 3) Haan MN, Klein R, Klein BE, et al. Hormone therapy and age-related macular degeneration : the Women's Health Initiative Sight Exam Study. *Arch Ophthalmol.* 2006 ; 124 : 988-92 [PMID : 16832022] (レベルⅡ)
- 4) Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health : An umbrella review. *PLoS Med.* 2021 ; 18 : e1003731 [PMID : 34339416] (レベルⅡ)
- 5) Dang A, Nayeni M, Mather R, et al. Hormone replacement therapy for dry eye disease patients : systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2020 ; 55 : 3-11 [PMID : 31712035] (レベルⅡ)
- 6) Nuzzi R, Scalabrin S, Becco A, et al. Sex hormones and optic nerve disorders : a review. *front neurosci.* 2019 ; 13 : 57 [PMID : 30804741] (レベルⅢ)
- 7) Curhan SG, Eliassen AH, Eavey RD, et al. Menopause and postmenopausal hormone therapy and risk of hearing loss. *Meno-pause.* 2017 ; 24 : 1049-56 [PMID : 28486246] (レベルⅢ)
- 8) Suh MJ, Oh SK, Lee SB, et al. Effects of endogenous and exogenous oestrogen exposure on hearing level in postmenopausal women : A cross-sectional study. *Clin Otolaryngol.* 2021 ; 46 : 508-14 [PMID : 33290638] (レベルⅢ)
- 9) Doty RL, Tourbier I, Ng V, et al. Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in postmenopausal women. *Neurobiol Aging.* 2015 ; 36 : 2053-9 [PMID : 25850354] (レベルⅢ)

## 14 QOL（全死亡率/疲労感/QOL）

1. 経口全死亡率を低下させる。
2. 経口疲労感を改善するエビデンスは現時点で存在しない。
3. 経口 HRT は健康関連および更年期関連の QOL を改善させる。

## 解説

1. HRT は多くのベネフィットとリスクがある。その上で、無治療群との全死亡率に差があるかに関しては、WHI 後の 7.3 年に及ぶ追跡調査で EPT, ET ともに、プラセボ群と比較して全死亡率は CEE+MPA 試験で 0.99 [0.91-1.08], CEE 試験で 0.99 [0.90-1.10] であったとしている<sup>1)</sup>。また、投与時の年齢が全死亡率に関係しており、CEE+MPA 試験および CEE 試験における 50~59 歳の女性の HR はそれぞれ 0.67 [0.43-1.04] および 0.70 [0.46-1.09] であったが、60~79 歳の女性では HR は 1.01-1.21 であった<sup>1)</sup>。これらを前提とし、2016 年のグローバルコンセンサスにおいて、ランダム化臨床試験とメタ解析からは 60 歳未満で閉経後 10 年以内の女性において、通常量の EPT または ET が全死亡率を低下させる可能性があるとして示している<sup>2)</sup>。また、更年期女性における MHT の使用について、無作為化対照試験の 102 のメタ解析と観察研究の 38 を含む 60 の公表された SR を対象とした 2021 年のアンブレラレビューでは、MHT は 60 歳以下の全死亡リスクを RR: 0.89 [96%CI: 0.82-0.97] と低下させるとしている<sup>3)</sup>。2022 年の NAMS の提言では、HRT は EPT, ET に限らず 60 歳以下の全死亡率を低下させるとしている<sup>4)</sup>。
2. 疲労感（易疲労）は更年期症状の一つとして Kupperman index として認知されており<sup>5)</sup>、更年期女性では 56%<sup>6)</sup>~89%<sup>7)</sup> と高い有病率とされている。しかしそのメカニズムに関しては不明な点も多く、倦怠感自体はほてり・発汗などの血管運動神経症状と異なり、卵巣機能の低下、閉経の有無によってその有病率・重症率には有意差を認めないこと<sup>8)</sup>から、卵巣機能低下が直接の要因ではないと考えられる。したがって、HRT によって直接的な疲労感の改善は認められない。しかし、閉経前に比べ閉経移行期~閉経後に不眠を訴えるリスクが有意に増加すること<sup>9)</sup>が SWAN 研究からも判明しており、不眠（睡眠効率の低さ）は易疲労と関係している<sup>10)</sup>ことは指摘されている。よって卵巣機能低下が間接的に易疲労感を増悪させる可能性がある。HRT は睡眠の質を改善する効果がある<sup>11)</sup>ため、HRT を行うことにより疲労感が改善しうる可能性はあるが、HRT が易疲労感に関して有効か否かは、十分なエビデンスは存在しない。
3. 更年期症状は身体面、精神面、社会生活面に影響を及ぼすことで主観的な健康感を低下させ、健康関連 QOL と更年期特有の QOL を阻害する<sup>12)</sup>。これは女性の多民族・多人種研究に参加した 13,874 人の SWAN 研究から、国籍や人種によらないことが示されている<sup>13)</sup>。HRT が QOL に及ぼす影響として、50~69 歳の子宮を有する閉経後女性 3,721 例を対象に無作為二重盲検対照試験を行った研究では、経口の CEE 0.625 mg/日と MPA 2.5 または 5.0 mg/日の投与を 1 年間施行し、更年期の諸症状に関連した 9 因子の QOL を Women's Health Questionnaire で同時に 28 の諸症状の推移を評価し、また一般的な QOL を European Quality of life instrument (EuroQol) で評価しており、このうち解析可能であった 2,130 例の HRT 群では血管運動神経障害、性機能、睡眠に関連する QOL が有意に改善していた<sup>14)</sup>。また、2002~2012 年の 9 試験で HRT と QOL（一般的な QOL および健康関連 QOL, 更年期特有の QOL に分けて）を比較検討した文献によると、更年期特有 QOL, 健康関連 QOL は HRT で改善を認めていたが、全般的な

QOLに関してはそのように断定できないとした<sup>15)</sup>。また製剤の違いとして、限られたエビデンスではあるが、2021年までCEE+MPAレジメンとE<sub>2</sub>+その他の黄体ホルモン(DYD/MPなど)をメタ解析した結果で、MPはその他の黄体ホルモン製剤と比較して睡眠を向上させ、QOL改善する可能性が示されている<sup>16)</sup>。NAMSの提言では、更年期症状を有する女性において全身性のET、HRTは更年期特有のQOL、健康関連QOLを改善すると記されている<sup>4)</sup>。

## 文献

- 1) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310:1353-68 [PMID: 24084921] (review)
- 2) Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19: 109-50 [PMID: 26872610] (position statement)
- 3) Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med*. 2021; 18: e1003731 [PMID: 34339416] (review)
- 4) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022; 29: 767-94 [PMID: 35797481] (position statement)
- 5) Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbader H, et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J Clin Endocrinol Metab*. 1953; 13: 688-703 [PMID: 13061588] (レベルⅢ)
- 6) Lu J, Li K, Zheng X, et al. Prevalence of menopausal symptoms and attitudes towards menopausal hormone therapy in women aged 40-60 years: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2023; 23: 472 [PMID: 37667324] (レベルⅢ)
- 7) Yokota M, Makita K, Hirasawa A, et al. Symptoms and effects of physical factors in Japanese middle-aged women. *Menopause*. 2016; 23: 974-83 [PMID: 27272227] (レベルⅣ)
- 8) Kasuga M, Makita K, Ishitani K, et al. Relation between climacteric symptoms and ovarian hypofunction in middle-aged and older Japanese women. *Menopause*. 2004; 11: 631-8 [PMID: 15545791] (レベルⅣ)
- 9) Ciano C, King TS, Wright RR, et al. Longitudinal study of insomnia symptoms among women during perimenopause. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2017; 46: 804-13 [PMID: 28886339] (レベルⅡ)
- 10) Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, et al. Subjective insomnia is associated with low sleep efficiency and fatigue in middle-aged women. *Climacteric*. 2016; 19: 369-74 [PMID: 27175855] (レベルⅢ)
- 11) Terauchi M, Obayashi S, Akiyoshi M, et al. Effects of oral estrogen and hypnotics on Japanese peri- and postmenopausal women with sleep disturbance. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37: 741-9 [PMID: 21395896] (レベルⅣ)
- 12) 須賀 万. QOLを考える. 更年期障害とQOL. *産科と婦人科*. 2021; 88: 311-5 (レベルⅣ)
- 13) Avis NE, Assmann SF, Kravitz HM, et al. Quality of life in diverse groups of midlife women: assessing the influence of menopause, health status and psychosocial and demographic factors. *Qual Life Res*. 2004; 13: 933-46 [PMID: 15233507] (レベルⅢ)
- 14) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al; WISDOM team. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ*. 2008; 337: a1190 [PMID: 18719013] (レベルⅠ)
- 15) Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. *Menopause*. 2013; 20: 1098-105 [PMID: 23799357] (review)
- 16) Graham S, Archer DF, Simon JA, et al. Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins. *Gynecol Endocrinol*. 2022; 38: 891-910 [PMID: 36075250] (review)

## 総論 2

## HRT に予想される有害事象

## 1 不正性器出血

1. 有子宮者に行われる HRT は、不正性器出血を生じさせる可能性がある。
2. 不正性器出血が持続する場合、器質性、機能性疾患のスクリーニングを再度行う。

## 解 説

1. 不正性器出血は、有子宮者に HRT を行った際に予想される有害事象の中では比較的高頻度に認められ、使用した薬剤の種類や投与量・投与方法に関係なく発生する可能性がある。そして不正性器出血は、HRT を中途中断に至らしめる主たる要因となり得る<sup>1,2)</sup>。  
EPT の周期的併用投与法を選択した場合は、消退性出血はほぼ必発である<sup>3)</sup>。EPT の持続的併用投与法では、理論上は規則的ないし周期的な性器出血は認めないが、日常臨床では投与開始から 3 カ月以内には点状出血や破綻出血が比較的高頻度に認められるという報告がある<sup>4,5)</sup>。しかしながら、それらの性器出血のほとんどは、子宮内膜が萎縮することで 6 カ月から最長 1 年以内には消失するという<sup>4,6)</sup>。性器出血が持続する場合、HRT 開始直後であれば、まずはその出血の程度や持続期間をできる限り正確に問診し、出血の程度が次第に減少するか否か、慎重に経過観察を行う。性器出血が減少ないし消失せず持続する場合には、エストロゲンの使用量を下げること、不正性器出血の頻度が低下する<sup>7,8)</sup> (※ CQ501 参照)。
2. EPT 開始後に不正性器出血が持続反復し減少傾向にない場合、子宮内膜ポリープや子宮内膜癌など器質的疾患の存在を念頭に置き、子宮内腔精査を再度行う必要がある<sup>9)</sup>。

## 文 献

- 1) Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause*. 1999 ; 6 : 282-9 [PMID : 10614674] (レベルⅢ)
- 2) 曾田雅之. HRT のコンプライアンス向上のために必要なこと. 麻生武志 編. 更年期医療のコツと落とし穴. 中山書店, 東京, 2005, pp121-122 (レベルⅣ)
- 3) Mattsson LA, Cullberg G, Samsioe G. Evaluation of a continuous oestrogen-progestogen regimen for climacteric complaints. *Maturitas*. 1982 ; 4 : 95-102 [PMID : 7121296] (レベルⅢ)
- 4) 野崎雅裕. ホルモン補充療法における子宮出血とその処置. *産科と婦人科*. 1994 ; 61 : 771-7 (レベルⅣ)
- 5) 寺内公一, 高 英, 己斐秀樹, 他. エストロゲン-プロゲステロン持続併用投与下の性器出血に関する検討: 出血スコアによる評価. *日更年医誌*. 1995 ; 3 : 169-173 (レベルⅢ)
- 6) 苛原 稔. HRT の副作用と対策. 青野敏博 編. 臨床医のための女性ホルモン補充療法マニュアル-閉経前後の care と cure. 医学書院, 東京, 1994, pp137-143 (レベルⅣ)
- 7) Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy : a 2-year prospective study. *Maturitas*. 1997 ; 27 : 69-76 [PMID : 9158080] (レベルⅢ)
- 8) Archer DF, Dorin M, Lewis V, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril*. 2001 ; 75 : 1080-7 [PMID : 11384630] (レベルⅢ)
- 9) Munro MG ; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding : clinical practice recommendations. *Perm J*. 2014 ; 18 : 55-70 [PMID : 24377427] (レベルⅢ)

## 2 乳房痛

1. HRT は乳房痛の頻度を増加させる。
2. 投与するエストロゲン量を減らすことが乳房痛軽減に有効と考えられている。

### 解 説

1. HRT は乳房痛の頻度を増加させることが知られている<sup>1)</sup>。また乳房痛の発症頻度は、投与方法およびエストロゲンの種類による差はないと報告されている<sup>2,3)</sup>。その頻度は添付文書によれば、多くが10%未満である。
2. 経口および経皮投与のいずれにおいても、低用量のHRTではプラセボと比較し乳房痛が増加しなかったとの報告がある<sup>4)</sup>。以上より、乳房痛の出現頻度を少なくする、あるいは乳房痛出現時の症状を軽減するためには、エストロゲン量を減らすこと、少量から開始し dose-up をゆっくりと行うこと<sup>5)</sup>などが勧められている。

### 文 献

- 1) Goyal A. Breast pain. *BMJ Clin Evid.* 2011 ; 2011 : 0812 [PMID : 21477394] (レベルⅡ)
- 2) Gaudard AM, Silva de Souza S, Puga ME, et al. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 ; 8 : CD010407 [PMID : 27479272] (review)
- 3) Akhila V, Pratakumar. A comparison of transdermal and oral HRT for menopausal symptom control. *Int J Fertil Womens Med.* 2006 ; 51 : 64-9 [PMID : 16881381] (レベルⅢ)
- 4) Files JA, Miller VM, Cha SS, et al. Effects of different hormone therapies on breast pain in recently postmenopausal women : findings from the Mayo Clinic KEEPS breast pain ancillary study. *J Womens Health (Larchmt).* 2014 ; 23 : 801-5 [PMID : 25268853] (レベルⅢ)
- 5) Pass HA. Etiology and management of breast pain. *Advanced Therapy of Breast Disease.* 2004 ; 6 : 25-36 (レベルⅣ)

## 3 乳癌

1. 乳癌リスクに及ぼす HRT の影響は小さい。
2. HRT による乳癌リスクは、使用する薬剤、施行期間、レジメン、過去のホルモン暴露歴、個人の特性によって異なる。
3. HRT による乳癌リスクは HRT を中止すると低下する。
4. HRT 施行時は定期的な乳房検診を行うことが必須である。

## 解 説

1. 全身性 HRT と乳癌の関連については 1980 年代から議論されてきた。2000 年代に入り、大規模 RCT である WHI 研究における EPT 施行に関する中間報告がなされたことにより<sup>1)</sup>、HRT と乳癌リスクについて改めて注目され、HRT を忌避する大きな要因の一つとなってきた。しかし、その後の多くの研究結果から、乳癌リスクは決して大きくはないことが明らかとなっている。2013 年に策定された閉経あるいは内分泌に関係する 7 つの国際学会によるコンセンサスの 2016 年の改訂版<sup>2)</sup>、および NAMS (現 Menopause Society) による 2022 年版 position statement<sup>3)</sup>、IMS を含めた 5 つの国際学会の 2020 年の joint statement<sup>4)</sup>ではともに、乳癌リスクに及ぼす HRT の影響は小さいとしている。

EPT については、WHI 研究によれば CEE 0.625 mg+MPA 2.5 mg による乳癌リスクはプラセボ群と比較して、5 年以上の使用で HR: 1.26 と上昇した。しかし、日本人における週 150 g を超えるアルコール摂取では RR: 1.75 と報告されているとおり<sup>5)</sup>、HRT によるリスクはアルコール摂取・肥満・喫煙といった生活習慣関連因子によるリスクと同等かそれ以下であり<sup>6)</sup>、絶対リスク表示では 10,000 人年の EPT 施行によりプラセボにおける 30 人に対し、38 人の発症である<sup>1)</sup>。直近、6 年間に報告されたメタ解析結果では、有意な上昇を認めてはいるものの、リスクは 1.59-2.08 である<sup>7-9)</sup>。また、2017 年以降に報告された EPT と乳癌リスクに関するコホート研究のメタ解析でも有意な上昇ながら HR: 1.72 であった<sup>10)</sup>。

一方、ET に関しては、WHI 研究においては有意差はないものの HR: 0.77 とリスクは低下を示していた<sup>11)</sup>。直近、6 年間に報告されたメタ解析の 4 報告では、有意差なしが 1 報告<sup>12)</sup>、残りの 3 報告は有意な上昇を認めてはいるものの、リスクは 1.14-1.33 であった<sup>7-9)</sup>。また、2017 年以降に報告された ET と乳癌リスクに関するコホート研究のメタ解析でも有意な上昇ながら HR: 1.25 であった<sup>10)</sup>。

以上のことから、乳癌リスクに及ぼす HRT の影響はあるものの、その影響は小さいと考えられる。

2. HRT による乳癌リスクは使用する薬剤、施行期間、レジメン、過去のホルモン暴露歴、個人の特性などの各種要因によって異なると考えられている<sup>3)</sup>。

エストロゲンについては CEE に含まれる代謝物の影響が懸念され、CEE では E<sub>2</sub> よりも有意にリスクが高いというコホート研究の報告があるが<sup>13)</sup>、一方で E<sub>2</sub> との間でリスクに有意差はないとの報告もある<sup>9,14)</sup>。また、投与量については、血中エストロゲン濃度が高いほど乳癌発症リスクが高いという報告があるが<sup>15)</sup>、WHI 研究における血中エストロゲン濃度変化量と乳癌リスクには傾向がみられなかったと報告されており<sup>16)</sup>、また、ET における CEE の投与量と乳癌リスクには傾向がなかったという<sup>17)</sup>。投与経路については、経口剤でリスクが有意に増加していたが経皮貼付剤では有意な増加を認めなかったと

という症例対照研究の報告があるが<sup>18)</sup>、経口と経皮投与で有意差がないという報告もある<sup>9,19)</sup>。一方、閉経からHRT開始までの期間を示す gap time が5年以上では、5年未満と比較して有意にリスクが低下することが報告されている<sup>20)</sup>。

黄体ホルモンについては、EPTにおける合成黄体ホルモンの併用はETよりも乳癌リスクを増加させるが、合成ホルモンの種類による差異はないとされている<sup>9,19,21)</sup>。また、周期的併用投与方法では持続的併用投与よりも有意にリスクが高いという報告がある<sup>9)</sup>。一方、合成黄体ホルモン併用で増加するリスクは微粒子化された天然型黄体ホルモンや、合成黄体ホルモンの範疇ではあるが、天然型黄体ホルモンの立体異性体であるジドロゲステロンでは変わらないという報告がある<sup>21-23)</sup>。さらに、小葉癌ではジドロゲステロンによりリスクが有意に増加したが、天然型黄体ホルモンでは有意な増加は認められなかったという<sup>24)</sup>。2021年より、日本においても天然型黄体ホルモン製剤が投与できる。

また、閉経後骨粗鬆症治療に用いられるSERMの子宮内膜保護効果を期待し、有子宮者に対してHRTにおける黄体ホルモンの代わりにエストロゲンと併用するTSEC (tissue selective estrogen complex) においては、CEE+バゼドキシフェン (BZA) の検討で、乳癌リスクと相関するとされている乳腺濃度の上昇や乳房緊満感の増加を認めなかったと報告されており<sup>25)</sup>、既に米国ではCEE 0.45 mg+BZA 20 mgの合剤が認可されている。ただし、乳癌リスクに関する十分なデータは未だないとされている<sup>3)</sup>。

HRTの期間と乳癌リスクとの関連については、施行期間が長いほど、乳癌のリスクは増加する<sup>1,19,25-27)</sup>。WHI研究では、EPTにおいても5年未満であれば有意差を認めておらず<sup>1)</sup>、さらに、5年で施行を中止した場合、中止後2.5年ではリスクの有意差が認められなかったことから<sup>28)</sup>、EPTにおいては5年未満の施行であれば安全であると考えられてきた<sup>29-31)</sup>。一方、ETにおいては、WHI研究では中央値7.1年間の投与後13年目までのフォローアップにおいてリスクの有意な低下を認めていることから<sup>26)</sup>、少なくとも7年未満の施行であれば、リスクの増加は認めないと考えられる。NHSでは20年以上で初めてリスクに有意差を認めている<sup>32)</sup>。また、フィンランドの10万人規模のET施行者における検討でも、経口あるいは経皮のE<sub>2</sub>投与5年以上において10年間のフォローアップで2~3症例の増加、その他の5年未満の経口E<sub>2</sub>、経口および経腔E<sub>3</sub>では乳癌リスクとの関連性はないと結論づけている<sup>33)</sup>。これらのことから、ETにおいては10年程度ではリスクの有意な増加はみられないと考えられ、その増加は生活習慣関連因子によるリスク増加と同等かそれ以下であると考えられる。

また、WHI研究のサブ解析においては、有意差はないものの、HRTの施行歴のない女性では使用歴がある女性よりリスクの低下が認められており<sup>34,35)</sup>、さらに英国のnested case-control studyにおいても過去のEPT施行歴がある女性ではリスクが有意に増加することが示されている<sup>36)</sup>。一方、OC服用の既往歴がHRTによる乳癌リスクへ影響するかどうかについては議論がある<sup>37,38)</sup>。

加えて、従来より、乳癌には危険因子があることが知られており、元来、個人の特性により乳癌リスクが異なっている<sup>10)</sup>。ただし、年齢や家族歴、遺伝的リスクなど基礎的な乳癌リスクの違いにより、HRTによる上乗せ効果の差はないとされている<sup>3)</sup>。家族歴については、WHI研究において、第一度近親者に乳癌歴があるという家族歴をもつ女性へのHRTによるリスクの上乗せは、家族歴をもたない女性と有意差がないと報告されており<sup>39)</sup>、BRCA遺伝子病的バリエーション保持者である遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer syndrome: HBOC) 女性におけるリスク低減卵管卵巣摘出術 (risk reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) 後のHRTによる乳癌発症リスクについても、3つの報告のメタ解析においてOR: 1.01 [0.66-1.54] とリスクを増加させていなかった<sup>40)</sup>。

以上のことから、HRTの乳癌リスクに及ぼす影響は単純ではなく、使用薬剤、投与量、投与経路、EPTでは周期的併用投与か持続的併用投与か、さらに施行期間、加えて過去のホルモン暴露歴や個人の特性などに関連するため、症例によって異なる<sup>3)</sup>。

3. HRTによる乳癌リスクはHRTの中止により3~5年で消失する<sup>19,20,28,31,41,42)</sup>。実際、いくつかの国にお

いてWHI研究におけるEPT試験の中止後に乳癌罹患率が低下したという疫学報告がある<sup>43-45)</sup>。

4. 以上における報告は主として欧米のものであるが、日本人を対象とした検討は少ない。症例対照研究ではHRTによる乳癌リスクはRR: 0.432 [0.352-0.530]と少なくともリスクの増加を認めてはいない<sup>46)</sup>。また、日本人を対象としたコホート研究でもリスクの増加は認められなかった<sup>47)</sup>。さらに最近報告された日本におけるレセプトデータによる後方視的コホート研究では、HRT 施行者の方がリスクが有意に低下していた<sup>48)</sup>。同じアジアの報告としては、最近の韓国における保険データベースを用いた nested case-control studyでもET, EPTともに施行者においては有意なリスク増加を認めていなかったという<sup>49)</sup>。一方、台湾におけるコホート研究ではET, EPTともにリスクの増加を認めており<sup>50)</sup>、上記とは別の韓国におけるコホート研究<sup>51)</sup>や中国のコホート研究<sup>52)</sup>でも、HRT 施行者においてリスクは増加すると報告されている。前述のとおり、HRTによる乳癌リスクは、使用する薬剤、施行期間、レジメン、過去のホルモン暴露歴、個人の特性などが関与することも勘案し、個々の症例においては、施行前の乳房検診と定期的なフォローアップは必須であると考えられる。

なお、本項では全身性HRTについて記載したが、経腔ETについては血中エストロゲン濃度を上昇させるという報告があるものの<sup>53)</sup>、WHIにおける観察研究のサブ解析においては乳癌リスクを高めなかったと報告されている<sup>54)</sup>。この研究での経腔エストロゲン製剤は日本には導入されていないCEEあるいはE<sub>2</sub>のクリームや錠剤、リングであり、日本で用いられる、エストロゲン活性がより低いと考えられるE<sub>3</sub>においても同様に、少なくともリスクは増加させないと考えられる。

## 文献

- 1) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; 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: 321-33 [PMID: 12117397] (レベルII)
- 2) de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19: 313-5 [PMID: 27322027] (レベルIV)
- 3) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022; 29: 767-94 [PMID: 35797481] (position statement)
- 4) BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS Joint Statement on menopausal hormone therapy (MHT) and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations in May 2020  
<https://www.imsociety.org/wp-content/uploads/2020/08/position-statement-hrt-breast-cancer-2020-08.pdf> (2023.8.21 access) (レベルIV)
- 5) Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, et al; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Alcohol consumption-associated breast cancer incidence and potential effect modifiers: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *Int J Cancer*. 2010; 127: 685-95 [PMID: 19960437] (レベルII)
- 6) Bluming AZ, Tavris C. Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. *Cancer J*. 2009; 15: 93-104 [PMID: 19390302] (レベルIV)
- 7) Wang K, Li F, Chen L, et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 2017; 8: 81109-24 [PMID: 29113371] (レベルI)
- 8) Kim S, Ko Y, Lee HJ, et al. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer by histological type and race: a meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2018; 170: 667-75 [PMID: 29713854] (レベルI)
- 9) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019; 394: 1159-68 [PMID: 31474332] (レベルI)
- 10) 日本乳癌学会 編. 乳癌診療ガイドライン2 疫学・診断編 2022年版. 金原出版, 東京, 2022 (guideline)
- 11) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; 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: 1701-12 [PMID: 15082697] (レベルII)
- 12) Yang Z, Hu Y, Zhang J, et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017 ; 33 : 87-92 [PMID : 27898258] (レベルⅠ)
- 13) Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, et al. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann Oncol.* 2018 ; 29 : 1771-6 [PMID : 29917061] (レベルⅢ)
  - 14) Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk : impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2011 ; 128 : 144-56 [PMID : 20232395] (レベルⅢ)
  - 15) Key T, Appleby P, Barnes I, et al ; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women : reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst.* 2002 ; 94 : 606-16 [PMID : 11959894] (レベルⅡ)
  - 16) Farhat GN, Parimi N, Chlebowski RT, et al, Cummings SR. Sex hormone levels and risk of breast cancer with estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst.* 2013 ; 105 : 1496-503 [PMID : 24041978] (レベルⅢ)
  - 17) Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery : findings from the WHI observational study. *Menopause.* 2018 ; 25 : 985-91 [PMID : 29738414] (レベルⅢ)
  - 18) Opatrny L, Dell'Aniello S, Assouline S, et al. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer. *BJOG.* 2008 ; 115 : 169-75 ; discussion 175 [PMID : 18081598] (レベルⅢ)
  - 19) Beral V ; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2003 ; 362 : 419-27 [PMID : 12927427] (レベルⅢ)
  - 20) Beral V, Reeves G, Bull D, et al ; Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2011 ; 103 : 296-305 [PMID : 21278356] (レベルⅢ)
  - 21) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy : collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997 ; 350 : 1047-59 [PMID : 10213546] (レベルⅠ)
  - 22) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 ; 107 : 103-11 [PMID : 17333341] (レベルⅢ)
  - 23) Abenhaim HA, Suissa S, Azoulay L, et al. Menopausal hormone therapy formulation and breast cancer risk. *Obstet Gynecol.* 2022 ; 139 : 1103-10 [PMID : 35675607] (レベルⅢ)
  - 24) Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008 ; 26 : 1260-8 [PMID : 18323549] (レベルⅢ)
  - 25) Pinkerton JV, Harvey JA, Pan K, et al. Breast effects of bazedoxifene-conjugated estrogens : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013 ; 121 : 959-68 [PMID : 23635731] (レベルⅢ)
  - 26) Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL. Menopausal Hormone Therapy Influence on Breast Cancer Outcomes in the Women's Health Initiative. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015 ; 13 : 917-24 [PMID : 26150583] (review)
  - 27) Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2000 ; 283 : 485-91 [PMID : 10659874] (レベルⅢ)
  - 28) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al ; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008 ; 299 : 1036-45 [PMID : 18319414] (レベルⅡ)
  - 29) Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric.* 2008 ; 11 : 108-23 [PMID : 18365854] (レベルⅣ)
  - 30) North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women : 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2010 ; 17 : 242-55 [PMID : 20154637] (レベルⅣ)
  - 31) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al ; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy : an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ; 95 (7 Suppl 1) : s1-s66 [PMID : 20566620] (レベルⅣ)
  - 32) Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006 ; 166 : 1027-32 [PMID : 16682578] (レベルⅢ)
  - 33) Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol.* 2006 ; 108 : 1354-60 [PMID : 17138766] (レベルⅢ)
  - 34) Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al ; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA.* 2006 ; 295 : 1647-57 [PMID : 16609086] (レベルⅡ)
  - 35) Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas.* 2006 ; 55 : 103-15 [PMID : 16815651] (レベルⅡ)
  - 36) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer : nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2020 ; 371 : m3873 [PMID : 33115755] (レベルⅢ)
  - 37) Thorbjarnardottir T, Olafsdottir EJ, Valdimarsdottir UA, et al. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and breast cancer risk : a cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta Oncol.* 2014 ; 53 : 752-8 [PMID : 24460068] (レベルⅢ)

- 38) Lund E, Bakken K, Dumeaux V, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer in former users of oral contraceptives--The Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer*. 2007 ; 121 : 645-8 [PMID : 17372914] (レベルⅢ)
- 39) Gramling R, Eaton CB, Rothman KJ, et al. Hormone replacement therapy, family history, and breast cancer risk among postmenopausal women. *Epidemiology*. 2009 ; 20 : 752-6 [PMID : 19451819] (レベルⅡ)
- 40) Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 ; 132 : 111-5 [PMID : 30447915] (review)
- 41) Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update*. 2005 ; 11 : 545-60 [PMID : 16150813] (レベルⅡ)
- 42) Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al ; WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2009 ; 360 : 573-87 [PMID : 19196674] (レベルⅡ)
- 43) Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007 ; 356 : 1670-4 [PMID : 17442911] (レベルⅢ)
- 44) Marshall SF, Clarke CA, Deapen D, et al. Recent breast cancer incidence trends according to hormone therapy use : the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2010 ; 12 : R4 [PMID : 20064209] (レベルⅢ)
- 45) De P, Neutel CI, Olivotto I, et al. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy in Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2010 ; 102 : 1489-95 [PMID : 20864685] (レベルⅢ)
- 46) Saeki T, Sano M, Komoike Y, et al. No increase of breast cancer incidence in Japanese women who received hormone replacement therapy : overview of a case-control study of breast cancer risk in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2008 ; 13 : 8-11 [PMID : 18307013] (レベルⅢ)
- 47) Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, et al. Reproductive factors, exogenous female hormone use and breast cancer risk in Japanese : the Miyagi Cohort Study. *Cancer Causes Control*. 2010 ; 21 : 135-45 [PMID : 19816778] (レベルⅢ)
- 48) Inayama Y, Mizuno K, Yamaguchi K, et al. Hormone replacement therapy and cancer risks in perimenopausal women : A retrospective cohort study using a Japanese claims database. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 ; 49 : 1805-14 [PMID : 37029559] (レベルⅢ)
- 49) Baek JK, Kim HI, Kang MJ, et al. Relationship between the type of hormone replacement therapy and incidence of breast cancer in Korea. *Climacteric*. 2022 ; 25 : 516-22 [PMID : 35674251] (レベルⅢ)
- 50) Lai JN, Wu CT, Chen PC, et al. Increased risk for invasive breast cancer associated with hormonal therapy : a nation-wide random sample of 65,723 women followed from 1997 to 2008. *PLoS One*. 2011 ; 6 : e25183 [PMID : 21998640] (レベルⅢ)
- 51) Park SB, Shin HR, Lee SY. A population-based cohort study of HRT use and breast cancer in Korea. *Asia Pac J Public Health*. 2012 ; 24 : 415-22 [PMID : 21266394] (レベルⅢ)
- 52) Jiang Y, Xie Q, Chen R. Breast Cancer Incidence and Mortality in Relation to Hormone Replacement Therapy Use Among Postmenopausal Women : Results From a Prospective Cohort Study. *Clin Breast Cancer*. 2022 ; 22 : e206-e213 [PMID : 34548240] (レベルⅢ)
- 53) Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, et al. Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract*. 2012 ; 8 : 144-8 [PMID : 22942807] (レベルⅢ)
- 54) Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018 ; 25 : 11-20 [PMID : 28816933] (レベルⅢ)

## 4 片頭痛

増悪させる可能性があるが、必ずしも禁忌ではない。

### 解 説

15歳以上の日本人男女を対象とした全国規模の疫学調査から、日本人の片頭痛の有病率は全体で8.4%であるが、女性は男性の3.6倍多く認められる<sup>1)</sup>。年代別では、女性は30代および40代に多く認められ、その後徐々に減少傾向を示す<sup>1)</sup>。女性の場合、片頭痛の最も有力なトリガーは月経であり、国際頭痛学会による国際頭痛分類第2版においてA1.1.1「前兆のない純粋月経時片頭痛」とA1.1.2「前兆のない月経関連片頭痛」の診断基準が、付録（Appendix）としてはじめて提示され<sup>2,3)</sup>、その最新版である国際頭痛分類第3版にも踏襲されている<sup>4,5)</sup>。

自然閉経後女性の片頭痛の有病率は10.5%で、未閉経および閉経周期女性の有病率16.7%と比較して、有意に低いとする疫学調査の報告がある<sup>6)</sup>。また、閉経に伴い片頭痛を有する女性の約3分の2では、症状の軽減が認められるとする疫学調査の報告がある<sup>7)</sup>。近年報告されたSRにおいても同様の結果が示されている<sup>8)</sup>。そのreviewに掲載されているが、小規模ながら、未閉経例、閉経周期例と比較して閉経後の女性では片頭痛の発症頻度ならびに重症率が低下するという本邦の報告がある<sup>9)</sup>。

自然閉経と外科的閉経との間で比較すると、自然閉経の方が片頭痛の有病率が低いとする報告がある<sup>7,10,11)</sup>。

これまでに報告された疫学調査<sup>11-13)</sup>やcross-sectional study<sup>14)</sup>、症例報告<sup>15)</sup>、最近報告されたpopulation-based study<sup>16)</sup>などを総合すると、片頭痛を有する女性では、HRT未施行者よりHRT施行者の方が片頭痛の増悪リスクが高い。

HRT施行者を子宮摘出例（ET施行例）と非摘出例（EPT施行例）に分けて、HRT未施行者を対照として片頭痛の増悪に対するRRを検討した報告<sup>13)</sup>によれば、最もそのRRが高かったのは50歳未満の非摘出例であり、adjusted ORで1.7 [1.4-2.1]であった。ETとEPTでは、片頭痛の増悪リスクに差はないとする報告もある<sup>14)</sup>。またEPTの投与方法別では、持続的投与方法の方が周期的投与方法より片頭痛の増悪が少ないとする報告<sup>17,18)</sup>があり、一方で有意差はないとする報告もある<sup>14)</sup>。エストロゲン製剤別では、経皮剤よりも経口剤の方が、片頭痛の増悪頻度が高いとする報告がある<sup>18,19)</sup>。

前兆がある片頭痛を有する女性にOCを使用することは、脳卒中リスクの増大から禁忌とされている<sup>20)</sup>が、HRTに関しては前兆がない片頭痛とともにそのような報告はなく、HRT施行に関しては禁忌ではない<sup>21,22)</sup>。しかしながら、HRT施行後にその頭痛発作が増悪する場合は、当然ながら中止すべきとしている<sup>23)</sup>。

片頭痛とHRTの関係を検討する際の問題点として、それに関連した大規模なRCTが存在しないことが以前から指摘されている<sup>24)</sup>が、これは現在も変わらない<sup>22)</sup>。またこの問題に関連して、HRTを施行した片頭痛を有する閉経後女性に対する後方視的検討で、HRT施行後に片頭痛の増悪は認めず、むしろHRT施行後に片頭痛自体の改善が認められた症例も1例存在したとする本邦の報告がある<sup>25)</sup>。

以上のことから、既往を含めて片頭痛を有する中高年女性に対してHRTを行う場合には、施行前にその症状が増悪する可能性について十分な説明を行った上で、施行後も症状の変化に留意しながら慎重に行うべき

である。

#### 文献

- 1) Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan : a nationwide survey. *Cephalalgia*. 1997 ; 17 : 15-22 [PMID : 9051330] (レベルⅢ)
- 2) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders : 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004 ; 24 (Suppl 1) : 9-160 [PMID : 14979299] (guideline)
- 3) 国際頭痛学会 (頭痛分類委員会)・厚生労働科学研究 (慢性頭痛の診療ガイドライン作成に関する研究班) 共訳. 国際頭痛分類第2版 (ICHD-II). 日本頭痛学会誌. 2004 ; 31 : 13-153-5 (guideline)
- 4) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 ; 38 : 1-211 [PMID : 29368949] (guideline)
- 5) 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会 編. 国際頭痛分類第3版. 医学書院, 東京, 2018 (guideline)
- 6) Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003 ; 43 : 470-8 [PMID : 12752752] (レベルⅢ)
- 7) Neri I, Granella F, Nappi R, et al. Characteristics of headache at menopause : a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993 ; 17 : 31-7 [PMID : 8412841] (レベルⅢ)
- 8) Ornello R, Caponnetto V, Frattale I, et al. Patterns of migraine in postmenopausal women : a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 ; 17 : 859-71 [PMID : 33776441] (レベルⅣ)
- 9) Makita K, Inagaki M, Kitamura S, et al. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women. *Cephalalgia*. 2017 ; 37 : 1088-92 [PMID : 27257303] (レベルⅣ)
- 10) Granella F, Sances G, Zanferrari C, et al. Migraine without aura and reproductive life events : a clinical epidemiological study in 1300 women. *Headache*. 1993 ; 33 : 385-9 [PMID : 8376100] (レベルⅢ)
- 11) Oldenhave A, Jaszmann LJ, Everaerd WT, et al. Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 ; 168 : 765-71 [PMID : 8456877] (レベルⅢ)
- 12) Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007 ; 14 : 73-8 [PMID : 17222117] (レベルⅢ)
- 13) Moorhead T, Hannaford P, Warskyj M. Prevalence and characteristics associated with use of hormone replacement therapy in Britain. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 ; 104 : 290-7 [PMID : 9091004] (レベルⅢ)
- 14) Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 ; 12 : 1027-36 [PMID : 14709191] (レベルⅢ)
- 15) MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache*. 1999 ; 39 : 674-8 [PMID : 11279965] (レベルⅣ)
- 16) Kim S, Lee SB, Hong YJ, et al. The influence of endogenous and exogenous hormonal factors on migraine in spontaneous postmenopausal women : a nationwide population-based study in South Korea. *Cephalalgia*. 2022 ; 42 : 376-84 [PMID : 34579561] (●●●)
- 17) Facchinetti F, Nappi RE, Tirelli A, et al. Hormone supplementation differently affects migraine in postmenopausal women. *Headache*. 2002 ; 42 : 924-9 [PMID : 12390622] (レベルⅢ)
- 18) Nappi RE, Cagnacci A, Granella F, et al. Course of primary headaches during hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2001 ; 38 : 157-63 [PMID : 11306204] (レベルⅢ)
- 19) MacGregor EA, Frith A, Ellis J, et al. Prevention of menstrual attacks of migraine : a double-blind placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 2006 ; 67 : 2159-63 [PMID : 17190936] (レベルⅢ)
- 20) ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG practice bulletin. No. 73 : Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol*. 2006 ; 107 : 1453-72 [PMID : 16738183] (guideline)
- 21) British Association for the Study of Headache. Guideline for all healthcare Professionals in the diagnosis and management of migraine, tension-type, cluster and medication-overuse headache : 3rd edition (1st revision). 2010 (guideline)
- 22) Hipolito Rodrigues MA, Maitrot-Mantelet L, Plu-Bureau G, et al. Migraine, hormones and the menopausal transition. *Climacteric*. 2018 ; 21 : 256-66 [PMID : 29521155] (レベルⅣ)
- 23) MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018 ; 24 : 11-8 [PMID : 28994639] (レベルⅣ)
- 24) Bousser MG. International Headache Society (IHS) Task Force on oral contraceptives (OCs) and hormone replacement therapy (HRT) used in migraine sufferers. *Cephalalgia*. 2000 ; 20 : 147 ; discussion 145-6 [PMID : 10997765] (レベルⅣ)
- 25) 牧田和也. 更年期女性に対するホルモン補充療法 (HRT) が片頭痛に及ぼす影響. 日本頭痛学会誌. 2021 ; 47 : 406-10 (レベルⅣ)

## 5 動脈硬化・冠動脈疾患

1. 閉経早期からの HRT の開始は動脈硬化の進展を抑制する。
2. 心血管疾患の既往のない閉経後女性の HRT はアテローム性動脈硬化の進行を抑制する。
3. 糖代謝異常を有する女性の HRT は動脈硬化の進展を促進する。
4. HRT の心筋梗塞発症リスクは開始年齢および閉経後年数とともに増加する。
5. 冠動脈・心血管疾患の二次予防に経口 HRT を行うべきではない。

## 解 説

1. 閉経後 6 年未満の女性と 10 年以上の女性を、経口 E<sub>2</sub> 群とプラセボ群に分け、HRT のアテローム性動脈硬化への影響を総頸動脈内膜中膜複合体厚 (carotid intima-media thickness : CIMT) 速度または総頸動脈内膜中膜複合体 (intima media-grey scale median : IM-GSM) で評価したところ、閉経後早期開始群ではプラセボ群に比較して動脈硬化の進展の抑制がみられたが、閉経後後期開始群ではプラセボ群との間で有意な差はなかった<sup>1,2)</sup>。
2. 心血管疾患の既往がなく、LDL-C 値が 130 mg/dL 以上の 45 歳以上の閉経後女性を対象とした EPAT 試験では、エストロゲンに関連したアテローム性動脈硬化の進行が減少し<sup>3)</sup>、少なくとも 1 つの冠動脈病変を有する閉経後女性を対象とした WELL-HART 試験では、アテローム性動脈硬化の進行にエストロゲンの影響がないことが報告されている<sup>4)</sup>。したがって、エストロゲンは健康な血管内皮に対しては HRT の初期の有益効果をもたらすが、確立されたプラークに対しては悪影響を及ぼす可能性がある<sup>3-5)</sup>。
3. 糖尿病や境界型を有する女性への経口 ET あるいは EPT は、糖代謝異常のない女性に比較して、血管造影で評価した冠動脈硬化を促進させる<sup>6)</sup>。
4. WHI 研究において、HRT による冠動脈性心疾患 (CHD) リスクは開始時年齢が 50~59 歳のグループにおける HR が 0.93 であるのに対して、60~69 歳では 0.98、70~79 歳では 1.26 と、開始時点の年齢が高くなるほど増加する<sup>7)</sup>。また、閉経後年数が 10 年未満で HRT を開始したグループの CHD リスクの HR が 0.76 であるのに対して、閉経後 10~19 年では 1.10、閉経後 20 年以上では 1.28 と、開始時点での閉経後年数が長くなるほどそのリスクが増加する。一方で CHD による死亡率に関しては、どの年齢層においても有意差はなかった<sup>8)</sup>。また、投与経路による心筋梗塞への影響の違いに関しては<sup>9-14)</sup>、ほぼすべての研究が HRT の有益な効果を示しているが、これらの研究はいずれも投与経路を比較するように設計されたものではなく、その効果の違いについては未だ明確ではない。
5. 冠動脈疾患の二次予防研究である HERS において、経口 EPT は虚血性心疾患を有する女性の冠動脈疾患イベントを最初の 1 年間で 52% 増加させる<sup>15)</sup>。さらに心血管疾患の二次予防試験である WAVE<sup>16)</sup> と PHASE<sup>17)</sup> では、両試験ともに有意差はなかったものの、プラセボ群に比較して HRT 群で心血管イベントが多くみられている。

## 文 献

- 1) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al ; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N Engl J Med. 2016 ; 374 : 1221-31 [PMID : 27028912] (レベル II)

- 2) Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology : results from the early versus late intervention trial with estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022 ; 162 : 15-22 [PMID : 35474254] (レベルⅡ)
- 3) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al ; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001 ; 135 : 939-53 [PMID : 11730394] (レベルⅡ)
- 4) Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al ; Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary-artery atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2003 ; 349 : 535-45 [PMID : 12904518] (レベルⅡ)
- 5) Blankenhorn DH, Hodis HN. George Lyman Duff Memorial Lecture. Arterial imaging and atherosclerosis reversal. *Arterioscler Thromb*. 1994 ; 14 : 177-92 [PMID : 8305407] (review)
- 6) Howard BV, Hsia J, Ouyang P, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation*. 2004 ; 110 : 201-6 [PMID : 15226212] (レベルⅡ)
- 7) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 ; 297 : 1465-77 [PMID : 17405972] (レベルⅡ)
- 8) Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al ; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality : the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017 ; 318 : 927-38 [PMID : 28898378] (レベルⅡ)
- 9) Varas-Lorenzo C, García-Rodríguez LA, Perez-Gutthann S, et al. Hormone replacement therapy and incidence of acute myocardial infarction. A population-based nested case-control study. *Circulation*. 2000 ; 101 : 2572-8 [PMID : 10840007] (レベルⅡ)
- 10) Chilvers CE, Knibb RC, Armstrong SJ, et al. 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 : 2197-205 [PMID : 14659771] (レベルⅡ)
- 11) Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N, et al. A case-control study on the effect of hormone replacement therapy on ischaemic heart disease. *Br J Gen Pract*. 2003 ; 53 : 191-6 [PMID : 14694694] (レベルⅡ)
- 12) de Vries CS, Bromley SE, Farmer RD. Myocardial infarction risk and hormone replacement : differences between products. *Maturitas*. 2006 ; 53 : 343-50 [PMID : 16040209] (レベルⅡ)
- 13) Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. *Eur Heart J*. 2008 ; 29 : 2660-8 [PMID : 18826989] (レベルⅢ)
- 14) Corrao G, Zambon A, Conti V, et al. Menopause hormone replacement therapy and cancer risk : an Italian record linkage investigation. *Ann Oncol*. 2008 ; 19 : 150-5 [PMID : 17785762] (レベルⅡ)
- 15) 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 : 605-13 [PMID : 9718051] (レベルⅡ)
- 16) Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 ; 288 : 2432-40 [PMID : 12435256] (レベルⅡ)
- 17) Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, et al. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease : the Papworth HRT atherosclerosis study. *BJOG*. 2002 ; 109 : 1056-62 [PMID : 12269682] (レベルⅡ)

## 6 脳卒中

1. HRT は虚血性脳卒中のリスクを増加させるが、出血性脳卒中のリスクは増加させない。
2. 閉経後早期から開始した HRT では虚血性脳卒中リスク増加は有意ではなく、その絶対リスクは低い。
3. 低用量の経口エストロゲン製剤を用いた HRT では虚血性脳卒中の発症リスクを増加させない可能性がある。
4. 経皮エストロゲン製剤を用いた HRT では虚血性脳卒中リスクを増加させない可能性がある。
5. 高血圧患者への HRT は脳卒中を増加させる。
6. HRT による脳卒中リスク増加は中止により消失する。

## 解 説

1. WHI 試験によると、EPT による脳卒中のリスクは HR : 1.31 [1.02-1.68] であった。脳卒中を虚血性 (ischemic stroke) と出血性 (hemorrhagic stroke) とに分けて検討すると、虚血性脳卒中は HR : 1.44 [1.09-1.90] であり、出血性脳卒中は HR : 0.82 [0.43-1.56] であった<sup>1)</sup>。一方、ET による脳卒中のリスクは HR : 1.39 [1.10-1.77] で、虚血性脳卒中は HR : 1.55 [1.19-2.01] であり、出血性脳卒中は HR : 0.64 [0.35-1.18] であった<sup>2)</sup>。また、WHI を含む 28 試験による 2005 年のメタ解析<sup>3)</sup>でも HRT による脳卒中のリスクは HR : 1.29 [1.13-1.47]、虚血性脳卒中は HR : 1.29 [1.06-1.56] で、出血性脳卒中は HR : 1.07 [0.65-1.75] であった。さらに、HRT の種類 (ET と EPT) やエストロゲンの種類 (CEE と E<sub>2</sub>) によるリスクの違いは認められなかった。
2. 脳卒中リスクに関し、閉経後早期女性に対する HRT において従来と異なる結果が報告された。WHI のサブ解析では、HRT を 60 歳未満または閉経後 10 年未満で開始した女性における脳卒中リスクは低く (10,000 人年あたり <10)、CEE+MPA 群において HR は 1.41-1.58 であったが統計的に有意な増加ではなく、50~59 歳で開始した場合の絶対リスクは 10,000 人年あたり 5 であった<sup>4,5)</sup>。さらに 50~59 歳で開始した場合の CEE 単独群では、HR は <1 で絶対リスクは治療群で減少した (HR : 0.89, 絶対リスク -2<sup>4)</sup>, HR : 0.99, 絶対リスク -2<sup>5)</sup>)。同様に NHS<sup>6)</sup>では 50~54 歳の女性の絶対リスク増加 2 人/10,000 人年と極めて少ない。

閉経後 2 年以内または周閉経期の 45~58 歳の健康女性 1,006 人 (内子宮摘出者 192 人) を対象とした経口 HRT (E<sub>2</sub> 単独または E<sub>2</sub>+NETA) 10 年間の RCT が 2012 年デンマークから報告された<sup>7)</sup>。副次評価項目として脳卒中による入院が調査され、HR : 0.77 [0.35-1.70] で 10 年間の投与でも増加は認められなかった。2015 年に報告されたコクランレビューのサブグループ解析によると、閉経後 10 年未満で開始した HRT による脳卒中の RR は 1.37 [0.80-2.34] で有意な増加が認められなかった<sup>8)</sup>。さらに、臨床試験ではないがフィンランドにおける全国規模の調査結果では、平均 52.2 歳で開始した E<sub>2</sub> を用いた HRT が脳卒中による死亡を 18~39% 減少させ、絶対リスクは 10 年間の使用で 1,000 人あたり 7 人少ないと報告している<sup>9)</sup>。

虚血性と出血性とに分類していない 2020 年の SR/メタ解析<sup>10)</sup>では、RCT のプール解析において脳卒中リスクの増加 (SE : 1.14 [1.04-1.25]) が認められたが、観察研究のプール解析では増加は認められ

なかった (SE: 0.98 [0.85-1.13])。RCTのサブ解析では、EPT使用者、5年間以上のHRT期間、閉経後後期からのHRT開始、およびHRT開始前より基礎疾患をもつ女性において脳卒中リスクの増加が観察された。RCTでは対象者の年齢が高い要因がリスク因子として抽出され、観察研究では一般的なHRTの使用である閉経後早期症例がほとんどであることが結果の理由と考えられた。以上より、閉経後早期症例では脳卒中の有意な増加は認められないと考えられる。

3. NHSでは、70,533人、808,825人年 (person-years of follow-up) を用いて脳卒中とCEEの投与量との関係を検討している。person-years of follow-upでnever users (358,125人年) とcurrent usersをCEEの投与量で0.3 mg/日 (19,964人年)、0.625 mg/日 (116,150人年)、 $\geq 1.25$  mg/日 (39,026人年) に層別し検討した。Never usersの相対危険度を1.0とすると、0.3 mg/日ではRR: 0.54 [0.28-1.06]、0.625 mg/日ではRR: 1.35 [1.08-1.68]、 $\geq 1.25$  mg/日ではRR: 1.63 [1.18-2.26]であり、用量依存性に脳卒中のリスクが高まることが観察された。このうち、虚血性脳卒中では0.3 mg/日でRR: 0.43 [0.16-1.16]、0.625 mg/日でRR: 1.44 [1.07-1.93]、 $\geq 1.25$  mg/日でRR: 2.00 [1.32-3.05]でその関係はより明確であったが、出血性脳卒中では0.3 mg/日でRR: 0.51 [0.13-2.10]、0.625 mg/日でRR: 1.41 [0.91-2.19]、 $\geq 1.25$  mg/日でRR: 1.18 [0.58-2.38]であり有意な関連は認められなかった<sup>11)</sup>。虚血性脳卒中に関する症例対照研究<sup>12)</sup>では、種々のエストロゲン製剤をその力価よりCEE換算し、エストロゲン量と虚血性脳卒中との関係を検討している。CEE 0.3 mg/日相当のORを1.00とすると、0.625 mg/日相当ではOR: 1.44 [0.81-2.61]であり、 $> 0.625$  mg/日相当ではOR: 2.41 [1.09-5.35]であった。NHSでは8年後に再び同様な結果 (0.3 mgでRR: 0.93 [0.62-1.40]、0.625 mgでRR: 1.54 [1.31-1.81]、1.25 mgでRR: 1.62 [1.23-2.14]) が報告<sup>6)</sup>されている。これらの事実より、低用量 (CEE 0.3 mg/日) HRTでは虚血性脳卒中の発症を回避できる可能性が示唆される。
4. 英国のコホート内症例対照研究 (nested case-control study) によると、経皮エストロゲン製剤を使用したHRTでは脳卒中のリスクが増加しないこと (HRT: RR 0.95 [0.75-1.20]、ET: RR 1.02 [0.78-1.34]、EPT: RR 0.76 [0.47-1.22]) が報告された<sup>13)</sup>。同様な報告がフランスのケースコントロール研究からもなされ、経皮エストロゲン製剤を用いたHRTでは、OR: 0.83 [0.56-1.24]と脳卒中のリスク増加がなかった<sup>14)</sup>。2020年のSR/メタ解析<sup>10)</sup>でも、観察研究のプール解析において、経口エストロゲン製剤を使用したHRTでは脳卒中の増加が認められた (SE: 1.24 [1.11-1.39]) が、経皮エストロゲン製剤を使用したHRTでは脳卒中の増加が認められていない (SE: 0.86 [0.77-0.96])。

以上より、VTEのみならず脳卒中においても経皮エストロゲン製剤によるリスク回避が期待できると言えるが、これを証明したRCTは存在していない。HRTにより誘発される脳卒中においては、加齢による動脈硬化性変化のみならず、外因性ホルモンによる血栓形成傾向が関与していることを示唆している。

5. HRTと高血圧と脳卒中に関して、デンマークにおける閉経後女性13,122人を対象とし、5年間追跡した前方視的コホート研究がある<sup>15)</sup>。HRTの種類はE<sub>2</sub>単独のET、またはE<sub>2</sub>+NETAによるEPTとで、対象者を高血圧患者と正常血圧とに分けて検討している。Never usersのHRを1.0とすると、脳卒中全体でみると高血圧患者に対するETではHR: 1.54 [0.52-4.58]でEPTでは3.00 [1.33-6.76]であった。しかるに正常血圧者において、ETではHR: 0.41 [0.15-1.10]でEPTでは0.76 [0.36-1.59]であった。この傾向は虚血性脳卒中において、より著明であった。高血圧患者に対するHRTは、より脳卒中のリスクを増加させる可能性が高い。2020年のSR/メタ解析<sup>10)</sup>でも、基礎疾患を有する場合は脳卒中リスクが増加することが示されており、HRT開始前における対象者の健康状態の正確な把握が重要である。
6. WHI試験ではEPT研究で中止後平均2.4年間、ET研究で中止後平均3.9年間の追跡調査を行い、その後の発症リスクも調査している<sup>16,17)</sup>。EPT研究において投与中のHRは1.34 [1.05-1.71]であったが、中止後フォローアップ期間でのHRは1.16 [0.83-1.61]でプラセボ群と有意差がなかった。しかし、投与

中と中止後のHRに差はなく、リスクは低下したが有意とは結論されていない。一方、ET研究において投与中のHRは1.36 [1.08-1.71]であったが、中止後フォローアップ期間でのHRは0.89 [0.64-1.24]でプラセボ群と有意差がなく、投与中と中止後のHRには $p < 0.05$ で有意差があり、中止によりリスクは有意に低下した。メタ解析でも、健康女性に対するHRTにより増加した脳卒中リスク(HR: 1.32 [1.12-1.56])が中止によりHR: 1.00 [0.85-1.16]に低下し、リスクが残らないことが示されている<sup>18)</sup>。

## 文献

- 1) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA*. 2003; 289: 2673-84 [PMID: 12771114] (レベルII)
- 2) Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation*. 2006; 113: 2425-34 [PMID: 16702472] (レベルII)
- 3) Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ*. 2005; 330: 342 [PMID: 15640250] (レベルI)
- 4) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007; 297: 1465-77 [PMID: 17405972] (レベルI)
- 5) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310: 1353-68 [PMID: 24084921] (レベルI)
- 6) Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 861-6 [PMID: 18443262] (レベルIII)
- 7) Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012; 345: e6409 [PMID: 23048011] (レベルII)
- 8) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 3: CD002229 [PMID: 25754617] (review)
- 9) Mikkola TS, Tuomikoski P, Lyytinen H, et al. Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality. *Menopause*. 2015; 22: 976-83 [PMID: 25803671] (レベルIII)
- 10) Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020; 10: 20631 [PMID: 33244065] (レベルI)
- 11) Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2000; 133: 933-41 [PMID: 11119394] (レベルIII)
- 12) Lemaitre RN, Heckbert SR, Psaty BM, et al. Hormone replacement therapy and associated risk of stroke in postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2002; 162: 1954-60 [PMID: 12230417] (レベルIII)
- 13) Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010; 340: c2519 [PMID: 20525678] (レベルIII)
- 14) Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke*. 2016; 47: 1734-41 [PMID: 27256671] (レベルIII)
- 15) 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: 1379-84 [PMID: 14568807] (レベルIII)
- 16) Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008; 299: 1036-45 [PMID: 18319414] (レベルII)
- 17) LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305: 1305-14 [PMID: 21467283] (レベルII)
- 18) Gu H, Zhao X, Zhao X, et al. Risk of stroke in healthy postmenopausal women during and after hormone therapy: a meta-analysis. *Menopause*. 2014; 21: 1204-10 [PMID: 24686450] (レベルI)

## 7 静脈血栓塞栓症

1. 経口 HRT は VTE のリスクを 2~3 倍に増加させ、投与初年度のリスクが最も高い。
2. 経口 HRT による VTE リスクは年齢および BMI の上昇に依存し増加するが、50 代および BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> では絶対リスクは少ない。
3. 経皮エストロゲン製剤を用いた HRT では VTE リスクは増加しない。

## 解説

1. WHI 試験によると、EPT による静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスクはプラセボ群に比べ HR : 2.06 [1.57-2.70]、深部静脈血栓症 (DVT) のリスクは HR : 1.95 [1.43-2.67]、肺塞栓症 (PE) のリスクは HR : 2.13 [1.45-3.11] でいずれも有意に増加した<sup>1)</sup>。1966~2000 年の SR<sup>2)</sup>および 1974~2007 年の SR とメタ解析<sup>3)</sup>では、経口 HRT による VTE リスクの増加 (それぞれ RR : 2.14 [1.64-2.81]、OR : 2.5 [1.9-3.4]) が認められたが、ともに HRT 開始後 1 年以内での増加が顕著であった (RR : 3.49 [2.33-5.59]、OR : 4.0 [2.9-5.7])。この傾向は 2007 年以降の報告も同様である<sup>4)</sup>。2015 年に報告されたコクランレビュー<sup>5)</sup>でも、HRT による VTE リスクは RR : 1.92 [1.36-2.69] と報告され、サブグループ解析による閉経後 10 年未満で開始した HRT および閉経後 10 年以上経過してから開始した HRT の検討でも増加リスクに差はなかった (それぞれ RR : 1.74 [1.11-2.73]、RR : 1.96 [1.37-2.80])。

一方、WHI-ET 試験では、ET による VTE のリスクはプラセボ群に比べ HR : 1.33 [0.86-2.08]、DVT のリスクは HR : 1.47 [0.87-2.47]、PE のリスクは HR : 1.34 [0.70-2.55] に増加したが、有意ではなかった<sup>6)</sup>。治療期間別の検討によると開始後 2 年以内の DVT の HR は 2.79 [1.24-6.27]、PE の HR は 2.21 [0.77-6.36] であったが、治療開始後 2~5 年ではそれぞれ 1.18 [0.69-2.01]、1.27 [0.61-2.64]、5 年以上では 1.35 [0.81-2.25]、1.23 [0.69-2.19] であり、治療開始後早期の DVT のリスクは有意に増加した<sup>7)</sup>。またこれらの結果に関して、WHI 試験における観察研究部門でも同様な結果が確認されている<sup>8,9)</sup>。しかしメタ解析<sup>3)</sup>では、ET であっても OR : 2.2 [1.6-3.0] と有意な VTE リスクの増加が認められた。

2018 年のメタ解析<sup>10)</sup>では、経口エストロゲン製剤を用いた ET でも RR : 1.48 [1.40-1.58] とリスク増加が認められ、同年報告の SR/メタ解析<sup>11)</sup>では、経口 ET で OR : 1.43 [1.34-1.53] と有意なリスク増加が報告されている。一方で、2020 年の SR/メタ解析<sup>12)</sup>では、RCT と観察研究の両方のプール解析において、EPT は RCT で SE : 2.28 [1.64-3.18]、観察研究で SE : 2.21 [1.51-3.22] と、ともに VTE の増加リスクが観察されたが、ET では RCT (SE : 1.33 [0.89-1.99])、観察研究 (SE : 0.93 [0.79-1.08]) とともに有意な増加は認められなかった。以上より、経口 ET による VTE リスクは経口 EPT に比し低い可能性はあるものの、一貫した結果が得られていない。黄体ホルモンの併用が VTE リスクをどれほど修飾するかに関しては、未だ結論に達していない<sup>4)</sup>。

2. 年齢および BMI による層別解析<sup>1)</sup>では、50~59 歳のプラセボ群の HR を 1.00 (reference) とした場合、各年齢区分における EPT 群の VTE の HR は 50~59 歳で 2.27 [1.19-4.33]、60~69 歳で 4.28 [2.38-7.72]、70~79 歳で 7.46 [4.32-14.38] であり、加齢とともにそのリスクは高まった。また、BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> のプラセボ群の HR を 1.00 (reference) とした場合、BMI < 25、25~30 および > 30 kg/m<sup>2</sup> の EPT

群のHRはそれぞれ1.78 [0.91-3.51], 3.80 [2.08-6.94], 5.61 [3.12-10.11]であり, VTEリスクの増加が肥満度に依存していることが示されている。しかし, 絶対リスクの増加は, 1,000人年に対し50代で1.1人, 60代で1.6人, 70歳で3.5人であり, BMI<25で0.7人, 25~30で2.0人, >30 kg/m<sup>2</sup>で2.6人と, 50代かつBMI<25 kg/m<sup>2</sup>では希少である。

3. ETによるVTEリスクを経口と経皮とで比較した多施設ケースコントロール研究であるESTHERによると, 非使用者に比しVTEのORは経口で3.5 [1.8-6.8], 経皮で0.9 [0.5-1.6]であった。経皮のVTEリスクを1.0とすると, 経口エストロゲンでは4.0 [1.9-8.3]となった<sup>13)</sup>。この研究は継続されEPTを含め症例数を増やしてさらなる検討がなされたが, ORは経口で4.2 [1.5-11.6], 経皮で0.9 [0.4-2.1]と最初の報告と同様であった<sup>14)</sup>。観察研究のメタ解析<sup>3)</sup>においても, VTEリスクは経口でOR:2.5 [1.9-3.4], 経皮で1.2 [0.9-1.7]であった。その後も同様に, 経皮エストロゲン製剤を用いたHRTではVTEリスクの増加が認められないとする観察研究の結果が各国から報告されている<sup>15-18)</sup>。さらに, 観察研究ではあるが, 経皮エストロゲン製剤を用いたHRTでは, 欧米において代表的な血栓性素因である第V因子ライデン変異またはプロトロンビンG20210A変異を有していても<sup>19)</sup>, 肥満であっても<sup>20)</sup>VTEリスクが増加しなかったという結果が報告され, その後のメタ解析<sup>3)</sup>でも同様の結果が確認されている。

2018年のメタ解析<sup>10)</sup>では, 経皮エストロゲン製剤を用いたET (RR:1.03 [0.74-1.44]), 経皮エストロゲン製剤と天然型黄体ホルモンを用いたEPT (RR:0.93 [0.65-1.33])においてのみVTEリスクが認められなかった。同年報告のSR/メタ解析<sup>11)</sup>では, 対照群に比し経皮エストロゲン製剤ではET (OR:0.95 [0.81-1.10]), EPT (OR:0.92 [0.77-1.09])と有意な増加は認められなかった。2020年のSE/メタ解析<sup>12)</sup>では, 観察研究のみのプール解析において, 経口エストロゲン製剤ではSE:1.41 [1.19-1.67]と有意なVTEリスクの増加に対し, 経皮エストロゲン製剤ではSE:0.81 [0.60-1.09]とVTEリスクの有意な増加は示されなかった。

これらの一貫した結果より, 経皮エストロゲン製剤の使用ではVTEリスクが増加しない可能性が強く示唆され, 経皮では肝初回通過効果がなく血栓形成促進性の変化(蛋白の生合成やクリアランスの変化)を生じさせないことと一致している。しかし, 現在までのところRCTによりこれを証明した研究はない。また, 経口であれ経皮であれEPTの場合, 併用する黄体ホルモン製剤によるリスクの差が考慮されるが, 2022年のNAMSのposition statement<sup>21)</sup>では, 天然型黄体ホルモン製剤を用いたEPTでは他の黄体ホルモン製剤に比べて血栓症のリスクが低い可能性があるとの見解にとどめている。

VTEと一括して述べたが, PEリスクについて, WHIの再解析<sup>22)</sup>では, EPTでHR:1.98 [1.36-2.87]と有意にリスク増加を示したが, ETではHR:1.35 [0.89-2.05]と有意な差がなかったこと, PEリスクに有意な年齢や閉経後年との関係はなかったと報告している。2020年のSR/メタ解析<sup>12)</sup>では, RCTと観察研究の両方のプール解析において, PEリスクの増加が認められた(RCTはSE:1.26 [1.06-1.50], 観察研究はSE:1.44 [1.17-1.76])。RCTのみで行ったサブ解析では, HRTを5年間以上使用, 閉経後後期からのHRT開始, HRT開始前より基礎疾患を有する女性, で特にリスクが明らかであった。

## 文献

- 1) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA. 2004; 292: 1573-80 [PMID: 15467059] (レベルII)
- 2) Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2002; 136: 680-90 [PMID: 11992304] (レベルII)
- 3) 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: 1227-31 [PMID: 18495631] (レベルI)
- 4) Eisenberger A, Westhoff C. Hormone replacement therapy and venous thromboembolism. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 142: 76-82 [PMID: 24007716] (レベルIV)

- 5) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; 3 : CD002229 [PMID : 25754617] (review)
- 6) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al ; 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 : 1701-12 [PMID : 15082697] (レベルⅡ)
- 7) Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med.* 2006 ; 166 : 772-80 [PMID : 16606815] (レベルⅡ)
- 8) Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol.* 2006 ; 163 : 589-99 [PMID : 16484450] (レベルⅡ)
- 9) Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease : toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol.* 2005 ; 162 : 404-14 [PMID : 16033876] (レベルⅡ)
- 10) Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women : an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric.* 2018 ; 21 : 341-5 [PMID : 29570359] (review)
- 11) Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, et al. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy : a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018 ; 168 : 83-95 [PMID : 29936403] (レベルⅡ)
- 12) Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2020 ; 10 : 20631 [PMID : 33244065] (レベルⅠ)
- 13) Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G ; EStrogen and THromboEmbolic Risk Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet.* 2003 ; 362 : 428-32 [PMID : 12927428] (レベルⅢ)
- 14) Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al ; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration and progestogens : the ESTHER study. *Circulation.* 2007 ; 115 : 840-5 [PMID : 17309934] (レベルⅢ)
- 15) 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 : 340-5 [PMID : 19834106] (レベルⅢ)
- 16) Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism : a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010 ; 8 : 979-86 [PMID : 20230416] (レベルⅢ)
- 17) Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al ; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012 ; 10 : 2277-86 [PMID : 22963114] (レベルⅢ)
- 18) Roach RE, Lijfering WM, Helmerhorst FM, et al. The risk of venous thrombosis in women over 50 years old using oral contraception or postmenopausal hormone therapy. *J Thromb Haemost.* 2013 ; 11 : 124-31 [PMID : 23136837] (レベルⅢ)
- 19) Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al ; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration. *Circulation.* 2005 ; 112 : 3495-500 [PMID : 16301339] (レベルⅡ)
- 20) Canonico M, Oger E, Conard J, et al ; EStrogen and THromboEmbolic Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women : differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost.* 2006 ; 4 : 1259-65 [PMID : 16706969] (レベルⅡ)
- 21) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)
- 22) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013 ; 310 : 1353-68 [PMID : 24084921] (レベルⅠ)

## 8 子宮内膜癌

1. 子宮を有する女性にとって ET は子宮内膜癌のリスクを増加させるが、EPT は増加させない。
2. EPT における周期的併用投与法は、持続的併用投与法に比べて子宮内膜癌発症リスクが高い。
3. 使用されるエストロゲン製剤の種類とその用量、また黄体ホルモン製剤の種類とその用量、投与法によりリスクは異なる。

## 解 説

1. 子宮を有する女性に対する ET は、子宮内膜癌のリスクが 2.3 倍に増加し<sup>1)</sup>、ET 中止後 12 年経過してもそのリスクは 1.9 倍である<sup>2)</sup>。一方、EPT によりそのリスクは低下する<sup>3)</sup>。WHI 研究では RR : 0.65 と有意に低下し<sup>4)</sup>、MWS では黄体ホルモンの同時併用投与では RR : 0.71 [0.56-0.90] とリスクが低下し、周期的併用投与で RR : 1.05 [0.91-1.22] と変化を認めていない<sup>5)</sup>。つまり、持続的併用投与法は子宮内膜癌リスクを低下させる。本邦におけるケースコントロール研究では EPT による子宮内膜癌のリスクは RR : 0.93 であり、EPT によりリスクは増加しない<sup>6)</sup>。CEE<sup>7)</sup>、経皮・経口 E<sub>2</sub><sup>7)</sup>、経口 E<sub>3</sub><sup>8)</sup> は単独投与ですべて子宮内膜癌のリスクを増加させるため、プロゲステロンの併用を考慮する。経腔 E<sub>3</sub> 単独投与も子宮内膜癌のリスクを増加させる<sup>7)</sup>。
2. EPT では持続的併用投与法の方が、周期的併用投与に比べて子宮内膜癌の発生が少ない<sup>7)</sup>。持続的投与 10 年までは子宮内膜癌の有意な抑制効果を示すが、10 年以上の持続的投与では RR : 0.79 [0.61-1.02] であった<sup>9)</sup>。少なくとも持続的投与法は子宮内膜癌リスクを上昇させない。
3. 周期的併用投与法においては 1 日 CEE 0.625 mg 投与の場合、少なくとも 28 日間に 10 日以上 MPA 5~10 mg を投与すれば子宮内膜癌発症リスクに変化はないと報告されている<sup>10,11)</sup>が、5 年以上の長期使用ではリスクが増加するとの報告がある<sup>12)</sup>。周期的併用投与法では CEE 0.625 mg または E<sub>2</sub> 1 mg とジドロゲステロン 10 mg を 14 日間併用することで、MPA と同等の効果がある<sup>13,14)</sup>。持続的併用投与法では E<sub>2</sub> 0.5 mg と E<sub>2</sub> 1 mg の場合にはジドロゲステロンを各々 2.5 mg, 5 mg 併用することで子宮内膜癌のリスクを増加させない<sup>13-15)</sup>。LNG-IUS を利用する方法も報告されている<sup>9)</sup>。LNG-IUS と E<sub>2</sub> との持続併用では、5 年未満では OR : 0.39 [0.17-0.88] と子宮内膜癌のリスクを有意に抑制するが、10 年を越すと OR : 1.7 [0.63-4.53] であった<sup>9)</sup>。

閉経後骨粗鬆症治療に用いられる SERM のうち第三世代のバゼドキシフェン 20 mg/日を CEE 0.45 mg あるいは 0.625 mg/日と併用する方法が試みられ、観察期間の 2 年間では子宮内膜増殖症は発生しなかった<sup>16)</sup>。EPT の長所は主として子宮内膜増殖症やエストロゲン依存性（従来タイプ I）子宮内膜癌のリスクを低下させるという報告であったが、EPT の持続的投与はエストロゲン非依存性（従来タイプ II）の子宮内膜癌の発生予防にも有効である可能性が報告されている（RR : 0.45 [0.02-1.01]）<sup>7)</sup>。

## 文 献

- 1) Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992 ; 117 : 1016-37 [PMID : 1443971] (レベル II)
- 2) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al ; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy : an Endocrine Society scien-

- tific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ; 95 (7 Suppl 1) : s1-66 [PMID : 20566620] (review)
- 3) Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk : a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995 ; 85 : 304-13 [PMID : 7824251] (レベルⅠ)
  - 4) Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, et al. Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer : the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015 ; 108 : djv350 [PMID : 26668177] (レベルⅡ)
  - 5) Beral V, Bull D, Reeves G ; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2005 ; 365 : 1543-51 [PMID : 15866308] (レベルⅡ)
  - 6) 水沼英樹. HRT と子宮内膜がんリスク—本邦における調査研究から. *日更医誌.* 2002 ; 10 : 77-80 (レベルⅢ)
  - 7) Mørch LS, Kjaer SK, Keiding N, et al. The influence of hormone therapies on type I and II endometrial cancer : A nationwide cohort study. *Int J Cancer.* 2016 ; 138 : 1506-15 [PMID : 26421912] (レベルⅡ)
  - 8) Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer : a case-control study. *Lancet.* 1999 ; 353 : 1824-8 [PMID : 10359406] (レベルⅡ)
  - 9) Jaakkola S, Lyytinen HK, Dyba T, et al. Endometrial cancer associated with various forms of postmenopausal hormone therapy : a case control study. *Int J Cancer.* 2011 ; 128 : 1644-51 [PMID : 21280035] (レベルⅡ)
  - 10) Voigt LF, Weiss NS, Chu J, et al. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet.* 1991 ; 338 : 274-7 [PMID : 1677110] (レベルⅡ)
  - 11) Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 ; 170 : 1213-23 [PMID : 8178840] (レベルⅡ)
  - 12) Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, et al. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol.* 2009 ; 114 : 1197-204 [PMID : 19935019] (レベルⅢ)
  - 13) Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric.* 2009 ; 12 : 514-24 [PMID : 19905903] (レベルⅢ)
  - 14) Ferenczy A, Gelfand MM, van de Weijer PH, et al. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 beta-estradiol combined with sequential 5-20 mg dydrogesterone. *Climacteric.* 2002 ; 5 : 26-35 [PMID : 11974556] (レベルⅡ)
  - 15) Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone : protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas.* 2010 ; 66 : 201-5 [PMID : 20378287] (レベルⅢ)
  - 16) Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, et al. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril.* 2009 ; 92 : 1018-24 [PMID : 19635613] (レベルⅡ)

## 9 卵巣癌

1. 卵巣癌リスクが増加する可能性がある。
2. HRT の期間が長いほど卵巣癌のリスクは増加する。
3. レジメンと卵巣癌のリスクについては一定の見解を得ていない。
4. 卵巣癌の組織型によりリスクが異なる。
5. 閉経前のリスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）後における HRT は安全である。

## 解 説

1. HRT と卵巣癌のリスクについては、2015 年の CGESOC による 52 の疫学研究や 2019 年の 32 の疫学研究のメタ解析報告では、閉経後の HRT は卵巣癌リスクを増加させる可能性があるとしている<sup>1,2)</sup>。CGESOC では 5 年未満の現施行者で RR : 1.43 [1.31-1.56]、後方視的研究では有意差は認めなかったものの、前方視的研究では 1.37 [1.27-1.48] であった<sup>1)</sup>。36 研究の解析からは、全体で 1.29 [1.19-1.40]、コホート研究で 1.35 [1.19-1.53]、症例対照研究で 1.24 [1.11-1.38] であった<sup>2)</sup>。一方で生存率とリスクは異なるとの観点から、2020 年の Ovarian Cancer Association Consortium の報告では、5 年以上の HRT により予後に好影響を与えるとしている。この機序は不明であるが、HRT が残存病変の debulking に好影響を与える可能性を示唆している<sup>3)</sup>。
2. HRT の期間が長いほど、卵巣癌のリスクは増加すると報告されている<sup>1,4-6)</sup>。特に CGESOC の報告では、5 年間以上 HRT を使用した場合は、中止して 5 年以上経過するとリスクは低下するものの、漿液性または類内膜卵巣癌のリスクは有意に残存するとしている<sup>1)</sup>。
3. HRT のレジメンによる差異については、EPT と ET を比較すると、EPT の方がリスクは低いとする報告<sup>3,4)</sup> や、不変とする報告<sup>1)</sup> がある。EPT において周期的投与方法と同時併用投与方法を比較すると、周期的投与方法の方がリスクは高いとする報告<sup>1,7)</sup> や、不変とする報告<sup>8-10)</sup> がある。また併用する黄体ホルモンの種類によるリスクは不変であるという報告がある<sup>4,8)</sup>。投与経路については、経皮投与と経口投与においてリスクの差はないとする報告がある<sup>8)</sup>。
4. HRT により上皮性卵巣癌の組織型において、漿液性癌と類内膜癌のリスクは増加し、明細胞癌と粘液性癌のリスクは増加しないとする報告がある<sup>1,2)</sup>。この組織型によるリスクの差異は因果関係において重要であり、増加した 2 つの組織型は免疫組織染色でエストロゲン受容体が陽性となる可能性が高い組織型<sup>11)</sup> である。同様に、性索間質腫瘍である顆粒膜細胞腫においても注意が必要と考えられる<sup>12)</sup>。
5. *BRCA1*, *BRCA2* の遺伝子変異保持者における上皮性卵巣癌の累進罹患リスクは高率である。リスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO）はその対策の一つであるが、閉経前に RRSO を行い早発閉経に至った場合、HRT は安全であると考えられている<sup>13)</sup>。

## 文 献

- 1) Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al ; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk : individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015 ; 385 : 1835-42 [PMID : 25684585] (レベル I)

- 2) Liu Y, Ma L, Yang X, et al. Menopausal hormone replacement therapy and the risk of ovarian cancer : a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 ; 10 : 801 [PMID : 31849838] (レベル I)
- 3) Brieger KK, Peterson S, Lee AW, et al ; Ovarian Cancer Association Consortium. Menopausal hormone therapy prior to the diagnosis of ovarian cancer is associated with improved survival. *Gynecol Oncol*. 2020 ; 158 : 702-9 [PMID : 32641237] (レベル II)
- 4) Beral V ; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2007 ; 369 : 1703-10 [PMID : 17512855] (レベル I)
- 5) Pearce CL, Chung K, Pike MC, et al. Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer*. 2009 ; 115 : 531-9 [PMID : 19127543] (レベル I)
- 6) Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 2006 ; 98 : 1397-405 [PMID : 17018786] (レベル III)
- 7) Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures : the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 ; 290 : 1739-48 [PMID : 14519708] (レベル II)
- 8) Mørch LS, Løkkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA*. 2009 ; 302 : 298-305 [PMID : 19602689] (レベル III)
- 9) Riman T, Nilsson S, Persson IR. Review of epidemiological evidence for reproductive and hormone factors in relation to the risk epithelial ovarian malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 ; 83 : 783-95 [PMID : 15315588] (レベル II)
- 10) La Vecchia C. Estrogen-progestogen replacement therapy and ovarian cancer : an update. *Eur J Cancer Prev*. 2006 ; 15 : 490-2 [PMID : 17106327] (レベル II)
- 11) Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics : recent advances. *Hum Pathol*. 2009 ; 40 : 1213-23 [PMID : 19552940] (review)
- 12) Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, et al. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours : guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer*. 2019 ; 116 : 35-44 [PMID : 31170563] (review)
- 13) Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : a meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 ; 132 : 111-5 [PMID : 30447915] (レベル I)

## 10 その他の腫瘍・類腫瘍

1. 子宮頸部扁平上皮癌リスクは変化しないが、5年以上の施行では子宮頸部腺癌リスクが増加する可能性がある。
2. 低異型度子宮内膜間質肉腫に対する HRT は禁忌である。
3. 髄膜腫リスクを増加させる可能性がある。
4. 悪性黒色腫、基底細胞癌のリスクを増加させる可能性がある。
5. 肺がんリスクを低下させる可能性がある。
6. 子宮筋腫を増大させる可能性がある。
7. 子宮内膜症の再発・悪性転化のリスクは低いとされるが、フォローアップは必要である。

## 解 説

1. HRT は HPV 感染リスクに影響を与えないと言われており<sup>1)</sup>、子宮頸癌のうち扁平上皮癌では HRT によりリスクは増加しない<sup>2)</sup>。一方、腺癌リスクが増加したという報告があり<sup>3)</sup>、特に5年以上の EPT でリスクが増加していたという<sup>2)</sup>。  
大規模コホート研究である EPIC 研究の9年間（中央値）の追跡結果では、HRT は浸潤性子宮頸癌のリスク低下と関連がみられている（HR:0.5 [0.4-0.8]）<sup>4)</sup>。2021年のSRでは、HRT と子宮頸癌の全リスクとの間に関連がないことが示されている<sup>5)</sup>。
2. 低異型度子宮内膜間質肉腫はエストロゲンに反応して増殖・進展することが知られており、低用量 ET においても増悪がみられることから<sup>6)</sup>、HRT は禁忌と考えられている<sup>7)</sup>。子宮内膜間質肉腫や平滑筋肉腫に対して、HRT は安全性を評価する十分な研究がないため勧められないとされている<sup>8,9)</sup>。2022年の NAMS position statement においても、子宮内膜間質肉腫に HRT は推奨されていない<sup>10)</sup>。
3. MWS における中枢神経系腫瘍のリスクの解析では、HRT により髄膜腫と聴神経腫瘍のリスクが増加していた<sup>11)</sup>。近年の中国の3つの基幹病院で実施された症例対照研究（50歳以上の女性）において、HRT の使用歴（症例/対照の確認前10年以内と定義）は、OR:1.2 [1.0-1.4] で髄膜腫のリスク増加と関連していた<sup>7)</sup>。HRT が髄膜腫のリスクを増加させるとの報告は多くあり<sup>11-22)</sup>、2015年のメタ解析では HRT 全体と ET で髄膜腫のリスクを有意に増加させていたが、EPT ではリスクの増加は認められなかった<sup>23)</sup>。神経膠腫については、このメタ解析では ET がリスクを有意に増加させていたが<sup>21)</sup>、一方でリスクを増加させないという報告もある<sup>22,24)</sup>。観察疫学研究のメタ解析のアウトカム評価では、HRT の髄膜腫に対する有害性（harms）、神経膠腫に対する有益性（benefits）が高いことが強く示唆されている<sup>25)</sup>。脳腫瘍全般、特に髄膜腫と神経膠腫において、発症率に対する HRT の影響については一貫した結果が得られていないが、エストロゲンさらにはプロゲステロンに感受性が高い可能性があり、これらの患者では HRT を避けた方がよいとされている<sup>26)</sup>。特に髄膜腫のある患者では、HRT を避けることを推奨するのが賢明であると述べられている<sup>27)</sup>。
4. 2011年 WHI の報告において、HRT は皮膚がん全般の発症リスクに影響せず、EPT と ET による差異を認めなかった<sup>28)</sup>。その後、HRT による扁平上皮癌（squamous cell carcinoma: SCC）のリスクに変化はないとの報告<sup>29)</sup>がある一方、リスクが増加するとの報告<sup>30,31)</sup>もあり、EPT は ET よりもリスクが高かつ

た<sup>30)</sup>。基底細胞癌 (basal cell carcinoma : BCC) については、HRT によりリスクが増加するとの報告があり<sup>29,31,32)</sup>、ET では有意差がないが、EPT で有意にリスクが増加すると言われている<sup>32)</sup>。

悪性黒色腫の発症リスクは、HRT との関連はないと言われている<sup>33-35)</sup>一方、HRT によるリスク増加の可能性が示されている<sup>36-38)</sup>。近年では特に表在拡大型黒色腫 (superficial spreading melanoma : SSM) のリスク増加との関連<sup>38)</sup>や、ET・EPT いずれにおいても HRT を 5 年間使用後に悪性黒色腫のリスクが有意に増加したとの報告がある<sup>39)</sup>。生存率に関しては、HRT を行っている皮膚黒色腫生存者の女性は、HRT を行っていない生存者よりも生存率が長いとの報告もある<sup>40)</sup>。

5. 肺がんもエストロゲン依存性腫瘍の一つと考えられるようになってきている<sup>26)</sup>。いくつかの *in vitro* および *in vivo* の研究では、健康な肺細胞と腫瘍細胞におけるエストロゲンとプロゲステロンの受容体発現が確認されており、エストロゲンは肺腫瘍形成を促進し、プロゲステロンはそれを抑制する可能性があることが示されている<sup>41)</sup>。

HRT と肺がんリスクとの関連にはこれまでに様々な報告があり<sup>42-55)</sup>、見解の一致は得られてこなかった。2022 年に報告された SR とメタ解析では、HRT の現在または過去の使用歴は女性の肺がん発生率の低下と部分的に相関していると報告されており<sup>56)</sup>、prostate, lung, colorectal, ovary (PLCO : 前立腺・肺・大腸・卵巣) trial の女性参加者において、試験参加時の HRT 使用は肺がん発症および死亡率の低下と関連する可能性が示された<sup>57)</sup>。また、HRT の使用者は使用歴がない人と比較して、多変量解析で非小細胞肺がんのリスク低下と関連していた<sup>58)</sup>。

6. HRT のエストロゲンとプロゲステロンの組み合わせによっては子宮筋腫が増大する可能性があるが<sup>59-61)</sup>、HRT による子宮筋腫の影響は多くは有意差がないか、あっても変化率は小さく<sup>59,60,62-69)</sup>、臨床症状を起こすほどではないと考えられている<sup>70)</sup>。HRT 中には定期的に検査を受け、子宮筋腫が増大してきている場合は HRT を中止すべきとの意見がある<sup>71)</sup>。
7. HRT により子宮内膜症が再発するリスクは、多くの報告で 10%以下とされており<sup>72-76)</sup>、HRT が子宮内膜症の再発リスクに与える影響は小さい。子宮全摘出術および両側付属器切除術を受けた患者は HRT による再発のリスクは低いが、腹膜浸潤が 3 cm を超える症例に対する HRT は議論の余地があると言われている<sup>76)</sup>。一方で、HRT は手術による閉経後の症候性再発のリスクを増加させる可能性がある<sup>77)</sup>。ただし、HRT の有無にかかわらず、子宮内膜症性嚢胞の悪性転化による卵巣癌発症の可能性のあることを念頭に置いた管理が必要である<sup>78-80)</sup>。子宮内膜症の既往歴がある患者には、エストロゲン単独投与は悪性転化のリスクが高く、エストロゲンとプロゲステロンの併用を推奨する報告もある<sup>81,82)</sup>。

現状では子宮内膜症の患者に行う HRT に関する結論を支持するエビデンスは不十分であり、HRT が子宮内膜症の再発および悪性化のリスクに及ぼす影響も不明である<sup>83)</sup>。

## 文献

- 1) Smith EM, Johnson SR, Figuerres EJ, et al. The frequency of human papillomavirus detection in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Oncol.* 1997 ; 65 : 441-6 [PMID : 9190973] (レベルⅡ)
- 2) Jaakkola S, Pukkala E, K Lyytinen H, et al. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer.* 2012 ; 131 : E537-43 [PMID : 22024969] (レベルⅡ)
- 3) Lacey JV Jr, Brinton LA, Barnes WA, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2000 ; 77 : 149-54 [PMID : 10739704] (レベルⅢ)
- 4) Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer : Results from the EPIC Cohort. *PLoS One.* 2016 ; 11 : e0147029 [PMID : 26808155] (レベルⅢ)
- 5) Vargiu V, Amar ID, Rosati A, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer : a systematic review of the literature. *Climacteric.* 2021 ; 24 : 120-7 [PMID : 33236658] (review)
- 6) Serrano C, Nucci MR, Tirumani SH, et al. Hormone dependency in metastatic low-grade leiomyosarcoma following uterine smooth muscle tumour of uncertain malignant potential. *BMJ Case Rep.* 2014 ; 2014 : bcr2013202107 [PMID : 24675802] (レベルⅢ)

- 7) Genazzani AR, Gadducci A, Gambacciani M. Controversial issues in climacteric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo, Pisa, Italy. *Climacteric*. 2001 ; 4 : 181-93 [PMID : 11588941] (レベルⅣ)
- 8) Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer : focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 2020 ; 134 : 56-61 [PMID : 32059825] (review)
- 9) Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2017 ; 146 : 427-35 [PMID : 28625396] (review)
- 10) “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)
- 11) Benson VS, Pirie K, Green J, et al ; Million Women Study Collaborators. Hormone replacement therapy and incidence of central nervous system tumours in the Million Women Study. *Int J Cancer*. 2010 ; 127 : 1692-8 [PMID : 20091865] (レベルⅢ)
- 12) Shu X, Jiang Y, Wen T, et al. Association of hormone replacement therapy with increased risk of meningioma in women : A hospital-based multicenter study with propensity score matching. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019 ; 15 : e147-53 [PMID : 30761745] (レベルⅡ)
- 13) Jhawar BS, Fuchs CS, Colditz GA, et al. Sex steroid hormone exposures and risk for meningioma. *J Neurosurg*. 2003 ; 99 : 848-53 [PMID : 14609164] (レベルⅢ)
- 14) Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, et al. Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 ; 19 : 2562-9 [PMID : 20802020] (レベルⅢ)
- 15) Wigertz A, Lönn S, Mathiesen T, et al ; Swedish Interphone Study Group. Risk of brain tumors associated with exposure to exogenous female sex hormones. *Am J Epidemiol*. 2006 ; 164 : 629-36 [PMID : 16835295] (レベルⅢ)
- 16) Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, et al. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women : a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006 ; 6 : 152 [PMID : 16759391] (レベルⅢ)
- 17) Hatch EE, Linet MS, Zhang J, et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females. *Int J Cancer*. 2005 ; 114 : 797-805 [PMID : 15609304] (レベルⅢ)
- 18) Korhonen K, Raitanen J, Isola J, et al. Exogenous sex hormone use and risk of meningioma : a population-based case-control study in Finland. *Cancer Causes Control*. 2010 ; 21 : 2149-56 [PMID : 20730482] (レベルⅢ)
- 19) Fan ZX, Shen J, Wu YY, et al. Hormone replacement therapy and risk of meningioma in women : a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2013 ; 24 : 1517-25 [PMID : 23702884] (レベルⅡ)
- 20) Andersen L, Friis S, Hallas J, et al. Hormone replacement therapy increases the risk of cranial meningioma. *Eur J Cancer*. 2013 ; 49 : 3303-10 [PMID : 23800670] (レベルⅢ)
- 21) Qi ZY, Shao C, Huang YL, et al. Reproductive and exogenous hormone factors in relation to risk of meningioma in women : a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 ; 8 : e83261 [PMID : 24386167] (レベルⅡ)
- 22) Pines A. Hormone therapy and brain tumors. *Climacteric*. 2011 ; 14 : 215-6 [PMID : 21067422] (review)
- 23) Benson VS, Kirichek O, Beral V, et al. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk : large UK prospective study and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2015 ; 136 : 2369-77 [PMID : 25335165] (レベルⅡ)
- 24) Cowppli-Bony A, Bouvier G, Rué M, et al. Brain tumors and hormonal factors : review of the epidemiological literature. *Cancer Causes Control*. 2011 ; 22 : 697-714 [PMID : 21359526] (review)
- 25) Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, et al. Menopausal hormone therapy and women’s health : An umbrella review. *PLoS Med*. 2021 ; 18 : e1003731 [PMID : 34339416] (review)
- 26) Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors—review of the literature. *Pathol Oncol Res*. 2020 ; 26 : 63-78 [PMID : 30617760] (review)
- 27) Hage M, Plesa O, Lemaire I, et al. Estrogen and progesterone therapy and meningiomas. *endocrinology*. 2022 ; 163 : bqab259 [PMID : 34935947] (review)
- 28) Tang JY, Spaunhurst KM, Chlebowski RT, et al. Menopausal hormone therapy and risks of melanoma and nonmelanoma skin cancers : women’s health initiative randomized trials. *J Natl Cancer Inst*. 2011 ; 103 : 1469-75 [PMID : 21878677] (レベルⅡ)
- 29) Birch-Johansen F, Jensen A, Olesen AB, et al. Does hormone replacement therapy and use of oral contraceptives increase the risk of non-melanoma skin cancer? *Cancer Causes Control*. 2012 ; 23 : 379-88 [PMID : 22215431] (レベルⅡ)
- 30) Kuklinski LF, Zens MS, Perry AE, et al. Sex hormones and the risk of keratinocyte cancers among women in the United States : a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2016 ; 139 : 300-9 [PMID : 26941014] (レベルⅢ)
- 31) Li L, Pei B, Feng Y. Exogenous hormone therapy and non-melanoma skin cancer (keratinocyte carcinoma) risk in women : a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2023 ; 23 : 946 [PMID : 37803321] (review)
- 32) Cahoon EK, Kitahara CM, Ntowe E, et al. Female estrogen-related factors and incidence of basal cell carcinoma in a nationwide US cohort. *J Clin Oncol*. 2015 ; 33 : 4058-65 [PMID : 26527779] (レベルⅢ)

- 33) Lens M, Bataille V. Melanoma in relation to reproductive and hormonal factors in women : current review on controversial issues. *Cancer Causes Control*. 2008 ; 19 : 437-42 [PMID : 18197460] (レベルⅢ)
- 34) Gandini S, Iodice S, Koomen E, et al. Hormonal and reproductive factors in relation to melanoma in women : current review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011 ; 47 : 2607-17 [PMID : 21620689] (review)
- 35) Ma J, Chen YH, Chiang CP, et al. Hormone replacement therapy did not increase risk of melanoma in Chinese female with menopausal and postmenopausal disorders : a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *J Dermatol*. 2023 ; 50 : 1162-9 [PMID : 37365983] (レベルⅡ)
- 36) Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women : ovulatory life, menopause, and use of exogenous estrogens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994 ; 3 : 661-8 [PMID : 7881339] (レベルⅢ)
- 37) Koomen ER, Joosse A, Herings RM, et al. Estrogens, oral contraceptives and hormonal replacement therapy increase the incidence of cutaneous melanoma : a population-based case-control study. *Ann Oncol*. 2009 ; 20 : 358-64 [PMID : 18725391] (レベルⅢ)
- 38) Sun Q, Sun H, Cong L, et al. Effects of exogenous hormones and reproductive factors on female melanoma : a meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2020 ; 12 : 1183-203 [PMID : 33149695] (review)
- 39) Hicks BM, Kristensen KB, Pedersen SA, et al. Hormone replacement therapy and the risk of melanoma in post-menopausal women. *Hum Reprod*. 2019 ; 34 : 2418-29 [PMID : 31803923] (レベルⅢ)
- 40) Fiol G, Lete I, Nieto L, et al. "HMT Eligibility Criteria Group". Associations between menopausal hormone therapy and colorectal, lung, or melanoma cancer recurrence and mortality : a narrative review. *J Clin Med*. 2023 ; 12 : 5263 [PMID : 37629305] (review)
- 41) Eliyahu E, Katz MG, et al. Effects of hormone replacement therapy on women's lung health and disease. *Pulm Ther*. 2023 ; 9 : 461-77 [PMID : 37815696] (レベルⅢ)
- 42) Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk : a case-control analysis. *Clin Cancer Res*. 2004 ; 10 : 113-23 [PMID : 14734459] (レベルⅢ)
- 43) Chen KY, Hsiao CF, Chang GC, et al ; GEFLAC Study Group. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in Chinese. *Cancer*. 2007 ; 110 : 1768-75 [PMID : 17879370] (レベルⅢ)
- 44) Clague J, Reynolds P, Sullivan-Halley J, et al. Menopausal hormone therapy does not influence lung cancer risk : results from the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 ; 20 : 560-4 [PMID : 21266521] (レベルⅢ)
- 45) Ramnath N, Menezes RJ, Loewen G, et al. Hormone replacement therapy as a risk factor for non-small cell lung cancer : results of a case-control study. *Oncology*. 2007 ; 73 : 305-10 [PMID : 18493157] (レベルⅢ)
- 46) Yao Y, Gu X, Zhu J, et al. Hormone replacement therapy in females can decrease the risk of lung cancer : a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 ; 8 : e71236 [PMID : 23967172] (レベルⅠ)
- 47) Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, et al. Hormone use and risk for lung cancer : a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Br J Cancer*. 2013 ; 109 : 1954-64 [PMID : 24002594] (レベルⅡ)
- 48) Jin C, Lang B. Hormone replacement therapy and lung cancer risk in women : a meta-analysis of cohort studies : Hormone replacement therapy and lung cancer risk. *Medicine (Baltimore)*. 2019 ; 98 : e17532 [PMID : 31860945] (レベルⅡ)
- 49) Baik CS, Strauss GM, Speizer FE, et al. Reproductive factors, hormone use, and risk for lung cancer in postmenopausal women, the Nurses' Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 ; 19 : 2525-33 [PMID : 20739629] (レベルⅢ)
- 50) Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al ; HERS Research Group. 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 [PMID : 12090863] (レベルⅡ)
- 51) Clague J, Reynolds P, Sullivan-Halley J, et al. Menopausal hormone therapy does not influence lung cancer risk : results from the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011 ; 20 : 560-4 [PMID : 21266521] (レベルⅢ)
- 52) Bae JM, Kim EH. Hormonal replacement therapy and the risk of lung cancer in women : an adaptive meta-analysis of cohort studies. *J Prev Med Public Health*. 2015 ; 48 : 280-6 [PMID : 26639742] (review)
- 53) Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2010 ; 102 : 1413-21 [PMID : 20709992] (レベルⅡ)
- 54) Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial) : a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 ; 374 : 1243-51 [PMID : 19767090] (レベルⅡ)
- 55) Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer-Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010 ; 65 : 198-204 [PMID : 20031346] (review)
- 56) Wen H, Lin X, Sun D. The association between different hormone replacement therapy use and the incidence of lung cancer : a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2022 ; 14 : 381-95 [PMID : 35280481] (レベルⅠ)
- 57) Abdel-Rahman O. Lung cancer incidence and mortality in relationship to hormone replacement therapy use among women participating in the PLCO trial : a post hoc analysis. *Int J Clin Oncol*. 2020 ; 25 : 885-91 [PMID : 31919692] (レベルⅡ)
- 58) Titan AL, He H, Lui N, et al. The influence of hormone replacement therapy on lung cancer incidence and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2020 ; 159 : 1546-56. e4 [PMID : 31866083] (レベルⅠ)

- 59) Polatti F, Viazzo F, Colleoni R, et al. Uterine myoma in postmenopause : a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas*. 2000 ; 37 : 27-32 [PMID : 11099870] (レベルⅡ)
- 60) Sener AB, Seçkin NC, Ozmen S, et al. The effects of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 1996 ; 65 : 354-7 [PMID : 8566261] (レベルⅡ)
- 61) Palomba S, Sena T, Morelli M, et al. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 ; 102 : 199-201 [PMID : 11950491] (レベルⅡ)
- 62) Ylöstalo P, Granberg S, Bäckström AC, et al. Uterine findings by transvaginal sonography during percutaneous estrogen treatment in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996 ; 23 : 313-7 [PMID : 8794426] (レベルⅢ)
- 63) de Aloysio D, Altieri P, Penacchioni P, et al. Bleeding patterns in recent postmenopausal outpatients with uterine myomas : comparison between two regimens of HRT. *Maturitas*. 1998 ; 29 : 261-4 [PMID : 9699198] (レベルⅡ)
- 64) Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. A randomized study of the effects of tibolone and transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women with uterine myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000 ; 88 : 91-4 [PMID : 10659924] (レベルⅡ)
- 65) Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, et al. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas*. 2000 ; 35 : 167-73 [PMID : 10924843] (レベルⅢ)
- 66) Palomba S, Sena T, Noia R, et al. Transdermal hormone replacement therapy in postmenopausal women with uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2001 ; 98 : 1053-8 [PMID : 11755553] (レベルⅢ)
- 67) Yang CH, Lee JN, Hsu SC, et al. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women--a 3-year study. *Maturitas*. 2002 ; 43 : 35-9 [PMID : 12270580] (レベルⅡ)
- 68) Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, et al. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause*. 2004 ; 11 : 214-22 [PMID : 15021452] (レベルⅢ)
- 69) Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period : tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas*. 2002 ; 42 : 243-6 [PMID : 12161049] (レベルⅢ)
- 70) Ang WC, Farrell E, Vollenhoven B. Effect of hormone replacement therapies and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women with uterine leiomyomas : a literature review. *Climacteric*. 2001 ; 4 : 284-92 [PMID : 11770184] (レベルⅠ)
- 71) Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, et al. The Impact of Hormonal Replacement Treatment in Postmenopausal Women with Uterine Fibroids : A State-of-the-Art Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2019 ; 55 : 549 [PMID : 31480288] (review)
- 72) Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril*. 1995 ; 64 : 898-902 [PMID : 7589631] (レベルⅢ)
- 73) Hickman TN, Namnoum AB, Hinton EL, et al. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1998 ; 91 : 673-7 [PMID : 9572209] (レベルⅢ)
- 74) Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, et al. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas*. 1999 ; 32 : 189-93 [PMID : 10515676] (レベルⅢ)
- 75) Rattanachaiyanont M, Tanmahasamut P, Angsuwatthana S, et al. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. *J Med Assoc Thai*. 2003 ; 86 : 702-7 [PMID : 12948267] (レベルⅢ)
- 76) Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 2002 ; 77 : 303-8 [PMID : 11821087] (レベルⅡ)
- 77) Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, et al. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; 1 : CD005997 [PMID : 19160262] (review)
- 78) Vignali M, Infantino M, Matrone R, et al. Endometriosis : novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril*. 2002 ; 78 : 665-78 [PMID : 12372439] (review)
- 79) Soliman NF, Hillard TC. Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric*. 2006 ; 9 : 325-35 [PMID : 17000581] (レベルⅢ)
- 80) Jeon DS, Kim TH, Lee HH, et al. Endometriosis in a postmenopausal woman on hormonal replacement therapy. *J Menopausal Med*. 2013 ; 19 : 151-3 [PMID : 25371883] (レベルⅣ)
- 81) Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al ; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline : endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 ; 2022 : hoac009 [PMID : 35350465] (レベルⅠ)
- 82) Zanello M, Borghese G, Manzara F, et al. Hormonal replacement therapy in menopausal women with history of endometriosis : a review of literature. *Medicina (Kaunas)*. 2019 ; 55 : 477 [PMID : 31416164] (review)
- 83) Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, et al. Endometriosis after menopause : physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017 ; 20 : 138-143 [PMID : 28286987] (review)

## 11 肝臓・胆嚢系疾患

1. 経口エストロゲン製剤は肝臓での初回通過効果の影響を強く受けるので、肝障害のある患者では、肝機能に影響する可能性がある。
2. 胆嚢疾患および胆道系手術のリスクが増加する。

## 解説

1. HRTにより肝疾患が悪化するという報告はないが、経口エストロゲン製剤は小腸から吸収され門脈を経て、高濃度の状態で初回肝臓に達し、代謝を経てから全身血へ移行するため、肝障害のある患者においては肝機能に影響する可能性があることに注意が必要である<sup>1)</sup>。その一方で、慢性肝疾患におけるエストロゲンの肝保護的役割も報告されている<sup>2)</sup>。さらに、肝細胞癌のリスクが下がることも示されており、エストロゲン使用経験者における肝細胞癌発症のORは0.53 [0.32-0.88]であり、肝細胞癌による死亡リスクは未使用者と比較して有意に低下 (HR: 0.55 [0.40-0.77]) することが報告されている<sup>3)</sup>。
2. エストロゲンにより、肝臓からのコレステロールの産出量が増加し、胆汁へのコレステロール分泌が増加する<sup>4)</sup>。また、黄体ホルモンは、胆道の平滑筋の収縮性を損なうことによって胆汁うっ滞の一因となる<sup>5)</sup>。その結果、コレステロール胆石の形成が促進され、それによって胆嚢癌リスクが増加すると考えられている<sup>6)</sup>。

これまでに経口CEE+MPAを投与した閉経後女性で胆嚢疾患と胆道系手術のリスクが増加することが、以下の2つのRCTで報告されている。

WHI試験では14,203例の閉経後女性に対してCEE 0.625 mg+MPA 2.5 mgあるいはCEE 0.625 mgを投与した結果、CEE+MPA、CEEいずれの群においても、胆嚢炎の増加 (CEE+MPAはHR: 1.54 [1.22-1.94]、CEEはHR: 1.80 [1.42-2.28])、胆石症の増加 (CEE+MPAはHR: 1.68 [1.34-2.11]、CEEはHR: 1.86 [1.48-2.35])、胆嚢摘出術の増加 (CEE+MPAはHR: 1.67 [1.32-2.11]、CEEはHR: 1.93 [1.52-2.44]) が認められた<sup>7)</sup>。

HERS試験では、冠動脈疾患を有する閉経後女性2,253例を対象として解析されたが、CEE 0.625 mg+MPA 2.5 mg投与群ではプラセボ群と比較して、胆道系手術が38%増加したことが示された<sup>8)</sup>。

また、米国で行われた54,845人の閉経後女性を対象とした前方視的コホート研究でも、HRT群は未使用群と比較して胆嚢摘出術が増加することが確認された (RR: 2.1 [1.9-2.4])<sup>9)</sup>。これらの研究によって、HRTにより胆嚢疾患および胆道系手術が増加することが明らかになったが、HRTの種類、投与方法、投与量との関連については、以下2つの前方視的コホート研究で検討が行われている。

まず、英国で行われた前方視的コホート研究MWSにおいて、閉経後女性19,889例を対象としてHRTによる胆嚢疾患リスクについて、投与経路と投与量、HRTの種類と比較が行われた<sup>10)</sup>。その結果、HRT群では未使用群と比較して、胆嚢疾患で入院するリスクが増加したが (RR: 1.64 [1.58-1.69])、そのリスクは経皮投与群 (RR: 1.17 [1.10-1.24]) よりも経口投与群 (RR: 1.74 [1.68-1.80]) の方が高かった ( $p < 0.001$ )。また、CEE (RR: 1.79 [1.72-1.87]) はE<sub>2</sub>製剤 (RR: 1.62 [1.54-1.70]) より胆嚢疾患のリスクがわずかに高く ( $p < 0.001$ )、エストロゲン投与量が多いほど胆嚢疾患のリスクが増加した (CEE > 0.625 mgではRR: 1.91 [1.78-2.04]、CEE ≤ 0.625 mgではRR: 1.76 [1.68-1.84]) (E<sub>2</sub>

製剤>1 mg では RR : 1.68 [1.59-1.77], E<sub>2</sub> 製剤≤1 mg では RR : 1.44 [1.31-1.59])。黄体ホルモン製剤については、併用なし、ノルゲストレル併用、MPA 併用、NET 併用のいずれも、胆嚢疾患リスクに有意な変化を与えなかった。

その後、フランスで行われた前方視的コホート研究では、閉経後女性 70,928 例を対象として、HRT による胆嚢摘出術のリスクに関して、投与経路とホルモン製剤の種類が比較検討された<sup>11)</sup>。経口投与群では経皮投与群と比較して胆嚢摘出術リスクが高く、CEE 単剤投与群、E<sub>2</sub> 単剤投与群のいずれも、非投与群に対して胆嚢摘出術のリスクが増加した (CEE は RR : 1.90 [1.17-2.11], E<sub>2</sub> は RR : 1.83 [1.18-2.86])。この研究において CEE+黄体ホルモン製剤併用群、E<sub>2</sub>+黄体ホルモン製剤併用群では、HRT 未施行群と比較して胆嚢摘出術のリスク増加は認めず、経皮投与群ではエストロゲン単独群、エストロゲン・黄体ホルモン製剤併用群のいずれも、胆嚢摘出術のリスクは増加しなかった。

胆嚢癌のリスクについては、2022 年に報告されたコホート内ケースコントロール研究において、胆道癌 (胆嚢癌, 胆管癌, 十二指腸乳頭部癌, 混合癌) 1,682 例と対照群 8,419 例について HRT との関連性が評価されている<sup>12)</sup>。これによると、エストロゲン・黄体ホルモン製剤の併用は、胆嚢癌リスクの増加と関連していることが示された (OR : 1.97 [1.08-3.59])。また、経皮投与群ではリスク増加を認めなかったものの、経口投与群では胆嚢癌リスクの増加を認めた (OR : 2.28 [1.24-4.17])。一方、エストロゲン単独投与は胆管癌のリスク低下と関連していた (OR : 0.59 [0.34-0.93])。

HRT の投与経路、使用薬剤、投与量によって胆道系へのリスクが異なるため、処方の際には慎重に検討する必要がある。

#### 文献

- 1) Shoupe D. Contraindications to hormone replacement. In : Lobo RA.(eds). Treatment of the postmenopausal women ; Basic and clinical aspects. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp567-574 (レベルⅣ)
- 2) Ezhilarasan D. Critical role of estrogen in the progression of chronic liver diseases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2020 ; 19 : 429-34 [PMID : 32299655] (review)
- 3) Hassan MM, Botrus G, Abdel-Wahab R, et al. Estrogen replacement reduces risk and increases survival times of women with hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 ; 15 : 1791-9 [PMID : 28579181] (レベルⅢ)
- 4) Wang HH, Liu M, Clegg DJ, et al. New insights into the molecular mechanisms underlying effects of estrogen on cholesterol gallstone formation. Biochim Biophys Acta. 2009 ; 1791 : 1037-47 [PMID : 19589396] (レベルⅢ)
- 5) Braverman DZ, Johnson ML, Kern F Jr. Effects of pregnancy and contraceptive steroids on gallbladder function. N Engl J Med. 1980 ; 302 : 362-4 [PMID : 7351927] (レベルⅢ)
- 6) Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease : cholelithiasis and cancer. Gut Liver. 2012 ; 6 : 172-87 [PMID : 22570746] (レベルⅢ)
- 7) Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA. 2005 ; 293 : 330-9 [PMID : 15657326] (レベルⅡ)
- 8) Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The heart and estrogen/progestin replacement study. Ann Intern Med. 2001 ; 135 : 493-501 [PMID : 11578152] (レベルⅡ)
- 9) Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. Obstet Gynecol. 1994 ; 83 : 5-11 [PMID : 8272307] (レベルⅢ)
- 10) Liu B, Beral V, Balkwill A, et al ; Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women : prospective cohort study. BMJ. 2008 ; 337 : a386 [PMID : 18617493] (レベルⅢ)
- 11) Racine A, Bijon A, Fournier A, et al. Menopausal hormone therapy and risk of cholecystectomy : a prospective study based on the French E3N cohort. CMAJ. 2013 ; 185 : 555-61 [PMID : 23509128] (レベルⅢ)
- 12) Jackson SS, Pfeiffer RM, Gabbi C, et al. Menopausal hormone therapy and risk of biliary tract cancers. Hepatology. 2022 ; 75 : 309-21 [PMID : 34766362] (レベルⅢ)

## 総論 3

## HRT の実際

## 1 HRT の禁忌症例と慎重投与症例

## 1. 禁忌症例

- ・重度の活動性肝疾患
- ・現在の乳癌とその既往
- ・現在の子宮内膜癌，低異型度子宮内膜間質肉腫
- ・原因不明の不正性器出血
- ・妊娠が疑われる場合
- ・急性血栓性静脈炎または静脈血栓塞栓症とその既往
- ・心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往
- ・脳卒中の既往

## 2. 慎重投与あるいは条件付きで投与が可能な症例

- ・子宮内膜癌の既往
- ・卵巣癌の既往
- ・肥満
- ・60 歳以上または閉経後 10 年以上の新規投与
- ・血栓症のリスクを有する場合
- ・冠攣縮性狭心症および微小血管狭心症の既往
- ・慢性肝疾患
- ・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）

## 解 説

## 1. 禁忌症例

- ・重度の活動性肝疾患：HRT は肝臓がんのリスクを下げる報告がある<sup>1)</sup>一方で，重度の活動性肝疾患が疑われる場合には，エストロゲン製剤の投与により肝機能をさらに悪化させる可能性がある<sup>2)</sup>ため禁忌である。この場合，肝臓専門医にコンサルトするべきである。
- ・現在の乳癌とその既往：乳癌の既往者が HRT を行った場合に再発のリスクを高めたり（RR：3.3）<sup>3)</sup>，低下させたり<sup>4-6)</sup>，関係しなかったり<sup>7)</sup>と，乳癌に関して一致した意見はない。ただし，乳癌既往を有する症例

へのHRTは勧められない<sup>3)</sup>。

- ・現在の子宮内膜癌，低異型度子宮内膜間質肉腫：（☞総論 2-8. 子宮内膜癌，総論 2-10. その他の腫瘍，類腫瘍 参照）
- ・原因不明の不正性器出血<sup>2)</sup>：（☞総論 2-1. 不正性器出血 参照）
- ・妊娠が疑われる場合<sup>2)</sup>
- ・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E<sub>2</sub>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%）増加するという報告があり，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<sup>2,9)</sup>。
- ・心筋梗塞および冠動脈に動脈硬化性病変の既往：HERS II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年以内に多発する<sup>10,11)</sup>。既往者には経口エストロゲン製剤は禁忌である。現時点では経皮エストロゲン製剤のRCTデータはない。
- ・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）<sup>12)</sup>。現時点では経皮エストロゲン製剤のRCTデータはない。

## 2. 慎重投与あるいは条件付きで投与が可能な症例

- ・子宮内膜癌の既往<sup>2)</sup>：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<sup>13-17)</sup>されているが，慎重に投与すべきである。
- ・卵巣癌の既往：再発に差がないというRCTがあるが<sup>18)</sup>，HRTを慎重に行うべきである<sup>19,20)</sup>。
- ・肥満：BMI 25以上の肥満者に対して経口でCEE+MPA投与，CEE単独投与を行うと，深部静脈血栓症や肺塞栓症などの静脈血栓塞栓症のリスクがBMI 25未満に比べて増加する（RR：2.0以上）<sup>21-24)</sup>。一方，経皮剤によるHRTでは，そのリスクは増加しなかった<sup>25)</sup>。
- ・60歳以上または閉経後10年以上の新規投与：新規にHRTを開始する際には，60歳以上から，あるいは閉経後10年以上経過してからHRTを開始しても冠動脈疾患の発生リスクや全死因死亡率に影響を与えなかった<sup>26,27)</sup>とする一方で，脳卒中<sup>26)</sup>，VTE<sup>21,22)</sup>，認知症などの発症リスクが高くなる<sup>28-31)</sup>ことが示されている。60歳以上の女性に対して新規にHRTを考慮する場合には，明確な適応がありベネフィットがリスクを上回る場合に限り，十分な説明の上で行うのが望ましい（☞CQ402参照）。
- ・血栓症のリスクを有する場合：WHI，HERSおよびHERS II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）<sup>32-34)</sup>。一方，経皮剤によるHRTでは，そのリスクは増加しなかった<sup>35)</sup>。静脈血栓塞栓症の既往のある女性に対する経口ETにより再発リスクが増加したが，経皮ETではリスクの増加はみられなかった<sup>36)</sup>。しかしながら，経口剤と経皮剤の血栓症リスクを真に比較したRCTは，未だなされていない。
- ・冠攣縮性狭心症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<sup>37)</sup>。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り狭心症発作が抑えられた<sup>38)</sup>。日本循環器学会ガイドラインでも，冠攣縮性狭心症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<sup>39)</sup>。
- ・慢性肝疾患：HRTが閉経後女性の肝機能を改善する可能性を示唆する報告がある<sup>40,41)</sup>。一方，経口エストロゲン製剤投与により肝臓機能が悪化した報告はないが，経口エストロゲン製剤は肝臓での初回通過効果の影響を受けるので肝機能が悪化する可能性がある<sup>2)</sup>。この場合，必ず肝臓の専門医にコンサルトすべきである。
- ・胆嚢炎および胆石症の既往：CEE+MPA投与，CEE単独投与のいずれの群においても初回胆嚢炎および胆石症のリスク，さらに胆嚢・胆管手術のリスクが有意に高まる<sup>10,42-44)</sup>が，経口剤に比べ経皮剤によるHRTでは胆嚢疾患による入院率，胆嚢切除術施行率は有意に低い<sup>45)</sup>。

- ・重症の高トリグリセリド血症：経口エストロゲン製剤は中性脂肪を上昇させる作用がある。CEE 常用量により中性脂肪を上昇させる<sup>46,47</sup>。また、中性脂肪がそれぞれ 400 mg/dL 以上と 750 mg/dL 以上の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、ともに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報告<sup>48,49</sup>がある。
- ・コントロール不良な糖尿病：コントロール不良な糖尿病患者に HRT を行い、血糖値を測定した報告はない。しかし、血糖コントロール良好な 2 型糖尿病を有する閉経後女性に CEE 常用量単独または MPA の併用投与を行い、いずれも空腹時血糖の悪化を認めていない<sup>50-52</sup>。非糖尿病閉経後女性への MPA の併用投与により糖負荷に対するインスリン反応性が鈍化する傾向<sup>53</sup>やインスリン感受性を低下させる報告<sup>54</sup>があり、コントロール不良な糖尿病患者への HRT は糖代謝を悪化させる可能性がある。コントロール不良な糖尿病患者への HRT を行う場合、まず糖尿病専門医にコンサルトすべきである。
- ・コントロール不良な高血圧：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<sup>55</sup>、まず血圧のコントロールを行うべきである。
- ・子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症の既往：周閉経期における 5 年以上の HRT により子宮筋腫のリスクが 1.7 倍増加したとの報告<sup>56</sup>や HRT 使用における最初の 2 年間に子宮筋腫の容積がわずかに増大したとの報告がある<sup>57</sup>。閉経後の HRT、特に ET によって未治療の子宮内膜症が再燃あるいは悪性転化する可能性があるとの意見がある<sup>58,59</sup>（※総論 2-10. その他の腫瘍、類腫瘍 参照）。
- ・片頭痛：HRT の使用は片頭痛の管理に役立つ可能性がある一方で<sup>60</sup>、これまでに報告された疫学調査<sup>61,62</sup>や cross-sectional study<sup>63</sup>、症例報告<sup>64</sup>などから判断して、片頭痛を有する女性に対しては HRT 未施行者より HRT 施行者の方が、片頭痛の増悪リスクが高いと言える。しかし、片頭痛と HRT の関係を検討する際の問題点として、RCT が存在しないことが指摘されている<sup>65</sup>。以上のことから、片頭痛の既往がある中高年女性に対して HRT を行う場合には、施行前に症状が増悪する可能性について十分な説明を行った上で、施行後も症状の変化に留意しながら慎重に行うべきである。
- ・てんかん：周閉経期のてんかん発作の発生と HRT の間には有意な関連が認められる報告<sup>66</sup>もあるが、近年の SR では良質な RCT は存在しないと指摘されている<sup>67</sup>。
- ・急性ポルフィリン症：急性ポルフィリン症の女性への HRT はその発作を誘発する可能性があり、注意を要するとの報告がある<sup>68</sup>。
- ・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、男性に比べて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。RCT 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報告がある<sup>69</sup>一方、更年期障害の HRT は、2 年間の治療期間中、疾患活動性を変化させないという報告もある<sup>70</sup>。

## 文献

- 1) McGlynn KA, Hagberg K, Chen J, et al. Menopausal hormone therapy use and risk of primary liver cancer in the clinical practice research datalink. *Int J Cancer*. 2016 ; 138 : 2146-53 [PMID : 26662112] (レベル II)
- 2) Shoupe D. Contraindications to hormone replacement. In : Lobo RA.(eds). *Treatment of the postmenopausal women ; Basic and clinical aspects*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp567-574 (レベル IV)
- 3) Holmberg L, Anderson H ; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison : trial stopped. *Lancet*. 2004 ; 363 : 453-5 [PMID : 14962527] (レベル II)
- 4) Col NF, Hirota LK, Orr RK, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer : a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol*. 2001 ; 19 : 2357-63 [PMID : 11304788] (レベル I)
- 5) O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2001 ; 93 : 754-62 [PMID : 11353785] (レベル III)
- 6) Natrajan PK, Gambrell RD Jr. Estrogen replacement therapy in patients with early breast cancer. *Am J Obstet Gynecol*.

- 2002 ; 187 : 289-94 ; discussion 294-5 [PMID : 12193914] (レベルⅢ)
- 7) 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 : 533-5 [PMID : 15812079] (レベルⅡ)
  - 8) 日本乳癌学会 編. 乳癌診療ガイドライン 1 治療編 2022 年版. 金原出版, 東京, 2022, pp260-261 (guideline)
  - 9) 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 : 961-7 [PMID : 11154141] (レベルⅡ)
  - 10) 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 : 605-13 [PMID : 9718051] (レベルⅡ)
  - 11) Grady D, Herrington D, Bittner V, et al ; HERS Research Group. 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 [PMID : 12090862] (レベルⅡ)
  - 12) Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2001 ; 345 : 1243-9 [PMID : 11680444] (レベルⅡ)
  - 13) Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1986 ; 67 : 326-30 [PMID : 3003636] (レベルⅢ)
  - 14) Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990 ; 36 : 189-91 [PMID : 2298408] (レベルⅢ)
  - 15) Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients : a matched control study. *Obstet Gynecol.* 2001 ; 97 : 555-60 [PMID : 11275027] (レベルⅢ)
  - 16) Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, et al. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer.* 2006 ; 16 : 805-8 [PMID : 16681765] (レベルⅢ)
  - 17) Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, et al ; Gynecologic Oncology Group Study. 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 : 587-92 [PMID : 16446331] (レベルⅡ)
  - 18) Guidozi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors : A randomized controlled trial. *Cancer.* 1999 ; 86 : 1013-8 [PMID : 10491528] (レベルⅡ)
  - 19) Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA.* 2002 ; 288 : 334-4 [PMID : 12117398] (レベルⅢ)
  - 20) Beral V ; Million Women Study Collaborators, Bull D, Green J, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 2007 ; 369 : 1703-10 [PMID : 17512855] (レベルⅢ)
  - 21) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2004 ; 292 : 1573-80 [PMID : 15467059] (レベルⅡ)
  - 22) Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism : population based case-control study. *BMJ.* 1997 ; 314 : 796-800 [PMID : 9081000] (レベルⅢ)
  - 23) Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet.* 1996 ; 348 : 981-3 [PMID : 8855853] (レベルⅢ)
  - 24) 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 : 1227-31 [PMID : 18495631] (レベルⅢ)
  - 25) Canonico M, Oger E, Conard J, et al ; ESTrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women : differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost.* 2006 ; 4 : 1259-65 [PMID : 16706969] (レベルⅢ)
  - 26) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 ; 3 : CD002229 [PMID : 25754617] (レベルⅠ)
  - 27) Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2020 ; 10 : 20631 [PMID : 33244065] (レベルⅠ)
  - 28) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al ; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : the Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 ; 289 : 2651-62 [PMID : 12771112] (レベルⅡ)
  - 29) Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al ; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women : the Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 ; 289 : 2663-72 [PMID : 12771113] (レベルⅡ)
  - 30) Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al ; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA.* 2004 ; 291 : 2947-58 [PMID : 15213206] (レベルⅡ)
  - 31) Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al ; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and

- global cognitive function in postmenopausal women : Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004 ; 291 : 2959-68 [PMID : 15213207] (レベルⅡ)
- 32) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al ; 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 : 321-33 [PMID : 12117397] (レベルⅡ)
- 33) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al ; 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 : 1701-12 [PMID : 15082697] (レベルⅡ)
- 34) Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al ; HERS Research Group. 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 [PMID : 12090863] (レベルⅡ)
- 35) Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism : a population-based study. *J Thromb Haemost*. 2010 ; 8 : 979-86 [PMID : 20230416] (レベルⅢ)
- 36) Olié V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*. 2011 ; 18 : 488-93 [PMID : 21178641] (レベルⅢ)
- 37) JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008) : digest version. *Circ J*. 2010 ; 74 : 1745-62 [PMID : 20671373] (レベルⅠ)
- 38) Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. *J Am Coll Cardiol*. 2001 ; 37 : 735-40 [PMID : 11693745] (レベルⅡ)
- 39) 日本循環器学会, 日本冠疾患学会, 日本胸部外科学会, 他. 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン (2013年改訂版).  
[https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/\(guideline\)](https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/(guideline))
- 40) Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002 ; 122 : 1649-57 [PMID : 12016429] (review)
- 41) McKenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, et al. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes : a randomized placebo-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 ; 65 : 40-4 [PMID : 16817817] (レベルⅡ)
- 42) Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005 ; 293 : 330-9 [PMID : 15657326] (レベルⅠ)
- 43) Simon JA, Hunninghake DB, Agarwal SK, et al. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med*. 2001 ; 135 : 493-501 [PMID : 11578152] (レベルⅡ)
- 44) Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol*. 1994 ; 83 : 5-11 [PMID : 8272307] (レベルⅢ)
- 45) Liu B, Beral V, Balkwill A, et al ; Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women : prospective cohort study. *BMJ*. 2008 ; 337 : a386 [PMID : 18617493] (レベルⅡ)
- 46) The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA*. 1995 ; 273 : 199-208 [PMID : 7807658] (レベルⅡ)
- 47) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*. 2003 ; 108 : 808-13 [PMID : 12900341] (レベルⅡ)
- 48) 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 : 11-9 [PMID : 12763274] (レベルⅢ)
- 49) Glueck CJ, Lang J, Hamer T, et al. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med*. 1994 ; 123 : 59-64 [PMID : 8288962] (レベルⅢ)
- 50) Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes : a prospective study. *Diabetes Care*. 1999 ; 22 : 1401-7 [PMID : 10480500] (レベルⅡ)
- 51) Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al ; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy : the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003 ; 138 : 1-9 [PMID : 12513038] (レベルⅡ)
- 52) Manning PJ, Allum A, Jones S, et al. The effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes : a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2001 ; 161 : 1772-6 [PMID : 11485511] (レベルⅡ)
- 53) Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, et al. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol*. 1994 ; 84 : 987-95 [PMID : 7970483] (レベルⅡ)

II)

- 54) Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, et al. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril*. 1993 ; 60 : 664-7 [PMID : 8405521] (レベルⅢ)
- 55) 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 : 1379-84 [PMID : 14568807] (レベルⅢ)
- 56) Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, et al. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause*. 2004 ; 11 : 214-22 [PMID : 15021452] (レベルⅢ)
- 57) Yang CH, Lee JN, Hsu SC, et al. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women--a 3-year study. *Maturitas*. 2002 ; 43 : 35-9 [PMID : 12270580] (レベルⅡ)
- 58) Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, et al. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007 ; 86 : 1158-64 [PMID : 17851817] (レベルⅣ)
- 59) Soliman NF, Hillard TC. Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric*. 2006 ; 9 : 325-35 [PMID : 17000581] (レベルⅣ)
- 60) MacGregor EA. Perimenopausal migraine in women with vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2012 ; 71 : 79-82 [PMID : 22115567] (review)
- 61) Aegidius KL, Zwart JA, Hagen K, et al. Hormone replacement therapy and headache prevalence in postmenopausal women. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007 ; 14 : 73-8 [PMID : 17222117] (レベルⅢ)
- 62) Moorhead T, Hannaford P, Warskyj M. Prevalence and characteristics associated with use of hormone replacement therapy in Britain. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 ; 104 : 290-7 [PMID : 9091004] (レベルⅢ)
- 63) Misakian AL, Langer RD, Bensenor IM, et al. Postmenopausal hormone therapy and migraine headache. *J Womens Health (Larchmt)*. 2003 ; 12 : 1027-36 [PMID : 14709191] (レベルⅢ)
- 64) MacGregor A. Estrogen replacement and migraine aura. *Headache*. 1999 ; 39 : 674-8 [PMID : 11279965] (レベルⅣ)
- 65) Bousser MG. International Headache Society (IHS) Task Force on oral contraceptives (OCs) and hormone replacement therapy (HRT) used in migraine sufferers. *Cephalalgia*. 2000 ; 20 : 147 ; discussion 145-6 [PMID : 10997765] (レベルⅣ)
- 66) Harden CL. Hormone replacement therapy : will it affect seizure control and AED levels? *Seizure*. 2008 ; 17 : 176-80 [PMID : 18187348] (レベルⅣ)
- 67) Carvalho V, Colonna I, Curia G, et al ; Gender and Diversity Issues in Neurology Task Force of the European Academy of Neurology. Sex steroid hormones and epilepsy : effects of hormonal replacement therapy on seizure frequency of postmenopausal women with epilepsy--a systematic review. *Eur J Neurol*. 2023 ; 30 : 2884-98 [PMID : 37326003] (レベルⅠ)
- 68) Andersson C, Innala E, Bäckström T. Acute intermittent porphyria in women : clinical expression, use and experience of exogenous sex hormones. A population-based study in northern Sweden. *J Intern Med*. 2003 ; 254 : 176-83 [PMID : 12859699] (レベルⅢ)
- 69) 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 Intern Med*. 2005 ; 142 : 953-62 [PMID : 15968009] (レベルⅡ)
- 70) Sánchez-Guerrero J, González-Pérez M, Durand-Carbajal M, et al. Menopause hormonal therapy in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007 ; 56 : 3070-9 [PMID : 17763408] (レベルⅡ)

## 2 薬剤の種類と特徴

HRT に用いるホルモン製剤には、エストロゲン製剤、黄体ホルモン製剤、エストロゲン・黄体ホルモン配合剤がある。

HRT を開始する場合、それぞれのホルモン製剤の特徴を理解し、適切なレジメンを考える。

## 解説

HRT に用いるホルモン製剤には、エストロゲン製剤、黄体ホルモン製剤、エストロゲン・黄体ホルモン配合剤がある。エストロゲン製剤には経口剤として CEE、微粒子化エストラジオール ( $E_2$ ) およびエストリオール ( $E_3$ )、経皮剤として  $E_2$  のみが含有されたパッチとゲル、経腔剤として  $E_3$  がある (表 1)。微粒子化  $E_2$  は  $E_2$  のみを含む製剤だが、CEE は妊馬尿から抽出、精製したもので、エストロン、エクイリンなど約 10 種類のエストロゲン様物質を含む合剤である。 $E_3$  は生物活性が比較的弱いエストロゲン製剤である。黄体ホルモン製剤としては、経口剤の MPA、ジドロゲステロン、および微粒子化された天然型黄体ホルモンが用いられる (表 2)。

また、エストロゲンと黄体ホルモンの配合剤には、経口剤として  $E_2$  とレボノルゲストレル (LNG) が含有されたもの、経皮剤として  $E_2$  と NETA が含有されたものがある (表 3)。エストロゲン欠乏が更年期障害や骨粗鬆症の一因となるため、HRT においてはエストロゲン製剤の補充が基本となる。また、子宮を有する女性にエストロゲン製剤を単独で投与すると子宮内膜増殖症や子宮内膜癌のリスクが高まるため、黄体ホルモン製剤の併用が必要となる。一方、子宮を摘出している女性では、黄体ホルモン製剤の併用は不要である。

黄体ホルモン製剤は天然型と合成型に分けられ、合成型はプレグナン系とエストラン系/ゴナン系に大別される。MPA などのプレグナン系は天然型に比べて子宮内膜増殖抑制作用が強い。LNG や NETA などのエストラン系/ゴナン系は、プレグナン系よりもさらに子宮内膜増殖抑制作用が強いが、アンドロゲン作用を有するため脂質・糖代謝に好ましくない作用を与える可能性がある。経皮投与としての NETA は、エストロゲンによる LDL-C の減少や中性脂肪の減少を妨げず<sup>1)</sup>、 $E_2$  と NETA を含む経皮剤では血糖値の有意な低下が得られる一方で子宮内膜増殖症の発現はみられない<sup>2)</sup>。LNG は  $E_2$  の骨密度増加作用を妨げず、子宮内膜萎縮率は  $E_2$  と MPA を併用した場合と同等である<sup>3)</sup>。天然型黄体ホルモンの立体異性体であるジドロゲステロンは、脂質代謝に影響を及ぼさず、エストロゲンによる HDL-C 増加や LDL-C 減少を妨げない<sup>4)</sup>。また、他の黄体ホルモン製剤に比べてインスリン抵抗性の改善作用が高く<sup>4)</sup>、子宮内膜癌のリスクに差はなく<sup>5)</sup>、浸潤性乳癌に対する影響も少ない<sup>6,6)</sup>。天然型黄体ホルモンは乳癌の発生に影響を及ぼさず、エストロゲンと天然型黄体ホルモンを併用した際の乳癌発症リスクは HRT 非使用者と同等であった<sup>7)</sup>。また、天然型黄体ホルモンは脂質代謝や糖代謝に影響を及ぼさず<sup>8,9)</sup>、入眠までの時間を短縮する作用がある<sup>10)</sup>。HRT に用いる黄体ホルモン製剤として、実際には LNG-IUS やジエノゲストも使用されているが、保険適用などの点から一般的ではない。

表1 エストロゲン製剤

	投与経路	商品名	保険適用 (抜粋)	用量	特徴	これまでに報告されている効果および作用
結合型エストロゲン (CEE)	経口	プレマリン®	更年期障害, 卵巣欠落症状, 腔炎 (老人, 小児および非特異性)	0.625 mg	妊馬尿から抽出したエストロゲン様物資の合剤	1) 血管運動神経症状に効果がある <sup>11)</sup> 2) 抑うつ症状に効果がある <sup>12)</sup> 3) 骨密度増加効果がある <sup>13)</sup> 4) 椎体および大腿骨頸部骨折抑制効果がある <sup>14,15)</sup> 5) 萎縮性腔炎に効果がある <sup>16)</sup> 6) TC や LDL-C 低下作用がある <sup>17)</sup> 7) HDL-C 増加効果がある <sup>17)</sup> 8) 血管内皮依存性の血管拡張作用がみられる <sup>18)</sup> 9) 認知機能に改善効果がある <sup>19)</sup>
			更年期障害・卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状および腔萎縮症状	0.5 mg		純粋な17βエストラジオール
17βエストラジオール	経口	ジュリナ®	更年期障害・卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状および腔萎縮症状	1.0 mg	純粋な17βエストラジオール	
			更年期障害・卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状および腔萎縮症状, 閉経後骨粗鬆症			
17βエストラジオール	経皮 (パッチ)	エストラーナ®	性腺機能低下症, 性腺摘出または原発性卵巣不全による低エストロゲン症	0.09 mg, 0.18 mg, 0.36 mgのいずれかを2日ごとに貼付	純粋な17βエストラジオール	1) 肝臓での初回通過効果がなく肝臓への負担が少ない 2) 血管運動神経症状に効果がある <sup>11)</sup> 3) 抑うつ症状に効果がある <sup>21)</sup> 4) 骨密度増加効果がある <sup>22)</sup> 5) 中性脂肪増加作用がない <sup>17)</sup> 6) 血管炎症マーカーを上昇させない <sup>23)</sup> 7) 凝固線溶系因子への影響が少ない <sup>24)</sup> 8) 血管内皮依存性の血管拡張作用がみられる <sup>25,26)</sup>
			更年期障害および卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状, 泌尿生殖器の萎縮症状, 閉経後骨粗鬆症	0.72 mgを2日ごとに貼付		1) 血管運動神経症状に効果がある <sup>27,28)</sup> 2) 骨密度増加効果がある <sup>29)</sup>
17βエストラジオール	経皮 (ゲル)	ル・エストロジェル®	更年期障害および卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状	1プッシュ (0.54 mg) または 2プッシュ (1.08 mg)	純粋な17βエストラジオール	1) 肝臓での初回通過効果がなく肝臓に対する負担が少ない 2) TG 増加作用が少ない <sup>1)</sup> 3) ゲル状なので皮膚刺激性が少ない <sup>30)</sup> 4) 骨密度増加効果がある <sup>31)</sup>
		ディビゲル®		1 mg		
エストロール	経口	エストリールエストロールホーリン®	更年期障害, 腔炎, 老人性骨粗鬆症	1.0 mgを1日1~2回		1) 骨密度増加効果がある <sup>32)</sup> 2) 血管運動神経症状にはエビデンスがない
エストロール	経腔	エストリールホーリン® V	萎縮性腔炎, 腔炎 (老人性)	0.5 mgを1~2錠/日, 1 mgを0.5~1錠/日		1) 萎縮性腔炎などの局所療法として用いられる

(2023年10月現在)

## コメント

1. 日本においては CEE (0.3 mg) は発売されていないが, 下記のような効果および作用が報告されている。

- 1) 血管運動神経症状に対して通常量と同等の効果がある<sup>16)</sup>
- 2) 骨密度増加に対して通常量と同等の効果がある<sup>13)</sup>
- 3) 通常量と比較して TG 増加作用が少ない<sup>34)</sup>
- 4) 凝固線溶系因子への影響が少ない<sup>24)</sup>
- 5) 血管炎症マーカーを上昇させない<sup>35)</sup>
- 6) 不正性器出血の頻度が少ない<sup>36)</sup>

2. CEE (0.625 mg) の隔日投与については, 下記のような効果および作用が報告されている。

- 1) 血管運動神経症状に対して連日投与と同等の効果がある<sup>37)</sup>
- 2) 骨密度増加に対して連日投与と同等の効果がある<sup>37)</sup>
- 3) 連日投与と比較して TG 増加作用が少ない<sup>37)</sup>
- 4) 凝固線溶系因子への影響が少ない<sup>24)</sup>
- 5) 不正性器出血の頻度が少ない<sup>37)</sup>

表2 黄体ホルモン製剤

	投与経路	商品名	用量	これまでに報告されている効果および作用
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル (MPA)	経口	プロベラ® プロゲストン®	2.5 mg	1) 周期的投与の場合、子宮内膜増殖症の発生を予防するためには5~10 mgを10日以上投与することが必要である <sup>38)</sup> 2) 持続的投与の場合、子宮内膜を保護できる量は2.5 mgである <sup>39)</sup>
		ヒスロン®	5 mg	
ジドロゲステロン	経口	デュファストン®	5 mg 10 mg	1) 周期的投与の場合、エストラジオール1 mgに対して10 mgを14日間併用、持続的投与ではエストラジオール1 mgに対して5 mgを併用することが報告されている <sup>4,40)</sup> 2) 子宮内膜に対する保護効果はMPAと変わらない <sup>41)</sup> 3) 持続的投与の場合、子宮内膜に対する保護効果はエストラジオール0.5 mgに対してジドロゲステロン2.5 mgでみられる <sup>42)</sup>
プロゲステロン	経口	エフメノ®	100 mg 200 mg	1) エストロゲンの投与開始から100 mgを連日投与またはエストロゲン投与15日目から28日目まで200 mgを投与する

(2023年10月現在)

## コメント

- 1) 更年期障害に対して保険適用があるのはプロゲステロン (エフメノ®) のみである。
- 2) ジドロゲステロンについては周期的投与での報告が中心であり、持続的投与については十分なデータがない。
- 3) ジエノゲストやレボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) などがHRTの黄体ホルモン製剤として用いられる可能性があるが、現在のところ保険適用はない。

表3 エストロゲン・黄体ホルモン配合剤

エストロゲンの種類	黄体ホルモンの種類	投与経路	商品名	保険適用	用量	これまでに報告されている効果および作用
17β エストラジオール	レボノルゲストレル (LNG)	経口	ウェールナラ®	閉経後骨粗鬆症	エストラジオール 1.0 mg レボノルゲストレル 0.04 mg	1) 骨代謝マーカーを抑制し腰椎骨密度増加効果がある <sup>3)</sup> 2) LNGは他の黄体ホルモンと同様に子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発現を抑制する効果がある <sup>3)</sup>
ジドロゲステロン	酢酸ノルエチステロン (NETA)	経皮	メノエイドコンビ® パッチ	更年期障害および卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状	エストラジオール 50 μg (放出量) 酢酸ノルエチステロン 140 μg (放出量)	1) 肝臓での初回通過効果がなく肝臓に対する負担が少ない 2) NETAは他の黄体ホルモンと同様に子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発現を抑制する効果がある <sup>43)</sup>

(2023年10月現在)

## 文献

- 1) Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations : analysis of studies published from 1974-2000. Fertil Steril. 2001 ; 75 : 898-915 [PMID : 11334901] (レベルⅢ)
- 2) 真田光博, 水沼英樹, 閉経後女性を対象とした新期 E2/NETA 配合パッチ RPR106522 と既存のホルモン補充療法の更年期障害に対する有効性と安全性の比較 (第Ⅲ相臨床試験). 日更医誌 2008 ; 16 : 220-31 (レベルⅡ)
- 3) Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, et al. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. Climacteric. 2010 ; 13 : 72-83 [PMID : 19591010] (レベルⅡ)
- 4) Mueck AO, Seeger H, Bühling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. Maturitas. 2009 ; 65 (Suppl 1) : S51-60 [PMID : 19836909] (review)
- 5) Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. Climacteric. 2009 ; 12 : 514-24 [PMID : 19905903] (レベルⅢ)
- 6) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. Breast Cancer Res Treat. 2008 ; 107 : 103-11 [PMID : 17333341] (レベルⅢ)
- 7) Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk : a systematic review. Climacteric. 2018 ; 21 : 111-22 [PMID : 29384406] (レベルⅠ)
- 8) The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. JAMA. 1995 ; 273 : 199-208 [PMID : 7807658] (レベルⅡ)
- 9) Coquoz A, Gruetter C, Stute P. Impact of micronized progesterone on body weight, body mass index, and glucose metabolism : a systematic review. Climacteric. 2019 ; 22 : 148-61 [PMID : 30477366] (レベルⅡ)
- 10) Nolan BJ, Liang B, Cheung AS. Efficacy of micronized progesterone for sleep : a systematic review and meta-analysis of ran-

- domized controlled trial data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 ; 106 : 942-51 [PMID : 33245776] (レベル I)
- 11) Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes : scientific review. *JAMA.* 2004 ; 291 : 1610-20 [PMID : 15069049] (レベル II)
  - 12) Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology.* 1997 ; 22 : 189-212 [PMID : 9203229] (レベル I)
  - 13) Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy : a 2-year prospective study. *Maturitas.* 1997 ; 27 : 69-76 [PMID : 9158080] (レベル II)
  - 14) Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al ; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density : the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003 ; 290 : 1729-38 [PMID : 14519707] (レベル II)
  - 15) Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al ; 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 : 1701-12 [PMID : 15082697] (レベル II)
  - 16) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001 ; 75 : 1065-79 [PMID : 11384629] (レベル II)
  - 17) 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.* 2002 ; 106 : 1771-6 [PMID : 12356628] (レベル II)
  - 18) Sanada M, Higashi Y, Nakagawa K, et al. Hormone replacement effects on endothelial function measured in the forearm resistance artery in normocholesterolemic and hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 ; 87 : 4634-41 [PMID : 12364448] (レベル III)
  - 19) Maki PM. A systematic review of clinical trials of hormone therapy on cognitive function : effects of age at initiation and progestin use. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 ; 1052 : 182-97 [PMID : 16024761] (レベル I)
  - 20) Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate : effective menopausal symptom relief. *Climacteric.* 2007 ; 10 : 120-31 [PMID : 17453860] (レベル II)
  - 21) Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression : a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 ; 183 : 414-20 [PMID : 10942479] (レベル II)
  - 22) Wells G, Tugwell P, Shea B, et al ; Osteoporosis Methodology Group, 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.* 2002 ; 23 : 529-39 [PMID : 12202468] (レベル I)
  - 23) Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, et al. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2003 ; 41 : 1358-63 [PMID : 12706932] (レベル II)
  - 24) 佐久間一郎. ホルモン補充療法の臨床的作用 血液凝固・線溶系. 大内尉義 編. 高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン. メディカルレビュー社, 東京, 2001, pp134-141 (レベル IV)
  - 25) Kawano H, Yasue H, Hirai N, et al. Effects of transdermal and oral estrogen supplementation on endothelial function, inflammation and cellular redox state. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2003 ; 41 : 346-53 [PMID : 12940591] (レベル III)
  - 26) Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2005 ; 96 : 148-53 [PMID : 15979455] (レベル III)
  - 27) Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, et al. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 1996 ; 88 : 587-92 [PMID : 8841224] (レベル II)
  - 28) Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. The Esclim Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 ; 181 : 71-9 [PMID : 10411798] (レベル II)
  - 29) Evans SF, Davie MW. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 ; 44 : 79-84 [PMID : 8706298] (レベル III)
  - 30) Samsioe G. Transdermal hormone therapy : gels and patches. *Climacteric.* 2004 ; 7 : 347-56 [PMID : 15799606] (review)
  - 31) Naunton M, Al Hadithy AF, Brouwers JR, et al. Estradiol gel : review of the pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and safety in menopausal women. *Menopause.* 2006 ; 13 : 517-27 [PMID : 16735950] (review)
  - 32) Minaguchi H, Uemura T, Shirasu K, et al. Effect of estriol on bone loss in postmenopausal Japanese women : a multicenter prospective open study. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996 ; 22 : 259-65 [PMID : 8840712] (レベル III)
  - 33) Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, et al. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas.* 2005 ; 50 : 98-104 [PMID : 15653006] (レベル II)

- 34) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation*. 2003 ; 108 : 808-13 [PMID : 12900341] (レベルⅡ)
- 35) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004 ; 24 : 571-6 [PMID : 14699021] (レベルⅡ)
- 36) Archer DF, Dorin M, Lewis V, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril*. 2001 ; 75 : 1080-7 [PMID : 11384630] (レベルⅡ)
- 37) Yasui T, Irahara M, Aono T. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy in relation to serum estrogen levels. In : Studd J (ed). *The Management of the Menopause*. Parthenon Publishing, London, 2000, pp27-33 (レベルⅢ)
- 38) Whitehead MI, Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 ; 156 : 1313-22 [PMID : 3555093] (レベルⅢ)
- 39) Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 ; 162 : 1534-9 ; discussion 1539-42 [PMID : 2360587] (レベルⅢ)
- 40) Ferenczy A, Gelfand MM, van de Weijer PH, et al. Endometrial safety and bleeding patterns during a 2-year study of 1 or 2 mg 17 beta-estradiol combined with sequential 5-20 mg dydrogesterone. *Climacteric*. 2002 ; 5 : 26-35 [PMID : 11974556] (レベルⅡ)
- 41) Gelfand MM, Fugere P, Bissonnette F, et al. Conjugated estrogens combined with sequential dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women : Effects on lipoproteins, glucose tolerance, endometrial histology, and bleeding. *Menopause*. 1997 ; 4 : 10-8 (レベルⅡ)
- 42) Bergeron C, Nogales FF, Rechberger T, et al. Ultra low dose continuous combined hormone replacement therapy with 0.5 mg 17beta-oestradiol and 2.5 mg dydrogesterone : protection of the endometrium and amenorrhoea rate. *Maturitas*. 2010 ; 66 : 201-5 [PMID : 20378287] (レベルⅢ)
- 43) Samsioe G, Boschitsch E, Concin H, et al ; Estalis 50/140 Study Group. Endometrial safety, overall safety and tolerability of transdermal continuous combined hormone replacement therapy over 96 weeks : a randomized open-label study. *Climacteric*. 2006 ; 9 : 368-79 [PMID : 17080587] (レベルⅢ)

DRAFT

### 3 薬剤の投与方法・投与量

薬剤の特徴を十分に理解した上で、HRT の目的、症状の程度、年齢、体型、合併症の有無などを確認し、投与薬剤、投与経路、投与量、投与方法を決める。

#### 解説

HRT を開始する場合、HRT を行う目的を確認し、症状の程度、年齢、体型、合併症の有無などを確認し、投与する薬剤、経皮か経口かといった投与経路、通常投与量かより少ない用量かといった投与量、周期的投与か持続的投与かといった投与方法を決める。

投与経路は経口と経皮に分けられるが、いずれも血管運動神経症状の改善や骨密度の増加に有効である<sup>1)</sup>。経口 CEE (0.625 mg) では、LDL-C の減少や HDL-C の増加がみられるが、TG の増加もみられ、LDL-C を小粒子化させ酸化されやすくなり、高感度 CRP の増加もみられる<sup>2,3)</sup>。経口 E<sub>2</sub> (1.0 mg) では、TG、HDL-C や高感度 CRP に有意な変化はみられないが<sup>4)</sup>、LDL-C の低下作用はみられる<sup>5)</sup>。ただし、乳房不快感や乳房痛などが報告されている<sup>6)</sup>。一方、経皮エストロゲンは肝臓での初回通過効果がないため、LDL-C や HDL-C に影響せず、TG は低下あるいは変化なく、LDL 粒子サイズは大型化する<sup>7)</sup>。また、静脈血栓塞栓症や脳卒中のリスクを有意に高めないとする報告<sup>8-15)</sup>、胆嚢疾患のリスクは経皮製剤より経口製剤で高いという報告がある<sup>16)</sup>。

経口、経皮いずれも、通常投与量よりも少ない用量のエストロゲン製剤でも血管運動神経症状の改善や骨密度の増加に効果がみられ、不正性器出血をはじめとする有害事象を減らすことができる<sup>17-19)</sup>。IMS および NAMS は、投与量に関して、CEE 0.3~0.45 mg、経口 E<sub>2</sub> 0.5~1.0 mg、経皮 E<sub>2</sub> 貼付剤 25~37.5 μg/日 (放出量)、経皮 E<sub>2</sub> ゲル製剤 0.5~1.0 mg を推奨している<sup>20,21)</sup>。用量の少ない CEE (0.31 mg) は、ほてりに有効であり<sup>22)</sup>、骨密度増加効果もみられる<sup>23)</sup>。また、TG や高感度 CRP の増加はみられず<sup>2,3)</sup>、脳卒中や静脈血栓塞栓症のリスクを増加させない<sup>24,25)</sup>。ただし、本邦では発売されていない。また、経口 E<sub>2</sub> (0.5 mg) は、ほてりや腔乾燥感の改善<sup>26)</sup>や腰椎骨密度の増加がみられ<sup>6)</sup>、乳房の不快感も少ないが<sup>6)</sup>、脂質代謝に有意な変化を及ぼさない<sup>5)</sup>。また、ゲル剤の 1 プッシュは更年期障害に有効であり、有害事象の頻度も低い<sup>27)</sup>。放出量が 25 μg の貼付剤も更年期障害の改善や骨密度の増加に効果がみられ、有害事象の頻度は少ない<sup>18,19,28)</sup>。本邦においても用量の少ない貼付剤が存在するが、エビデンスの蓄積が必要である。低用量であっても子宮内膜への影響を考慮し、黄体ホルモン製剤を併用する。

MPA は、周期的投与では 5~10 mg を 10 日間以上用いることにより子宮内膜増殖症の抑制効果がみられ<sup>29)</sup>、持続的投与では 2.5 mg と 5 mg で子宮内膜増殖症の抑制効果に有意差はなく、脂質代謝に悪影響を及ぼさない量として 2.5 mg が用いられる<sup>30)</sup>。ジドロゲステロンについては、周期的併用投与では経口 E<sub>2</sub> (1 mg) に対して 10 mg を 14 日間、持続的併用投与では経口 E<sub>2</sub> (1 mg) に対して 5 mg で子宮内膜が保護されるとする報告がある<sup>31)</sup>。投与方法には、エストロゲン製剤と黄体ホルモン製剤を周期的に投与して定期的な出血を起こす周期的投与方法と、エストロゲン製剤と少量の黄体ホルモン製剤を持続的に投与して子宮内膜を萎縮させ、出血を起こさないようにする持続的投与方法がある (図 1)。また、本邦初の「更年期障害および卵巣欠落症状に対する卵胞ホルモン製剤投与時の子宮内膜増殖症の発症抑制」を効能または効果とする経口天然型黄体ホルモン製剤が、2021 年より日本においても使用可能になった。天然型黄体ホルモンを周期的併用

## エストロゲン単独療法〔対象：子宮を摘出した患者〕

- 1) 持続的投与法  E
- 2) 間欠的投与法  E

## エストロゲン・黄体ホルモン併用療法〔対象：有子宮患者〕

- 1) 周期的併用投与法
- (1) 間欠法  EP
- (2) 持続法  EP
- 2) 持続的併用投与法
- (1) 2剤使用  EP
- (2) 配合剤使用  EP配合剤

図1 投与方法

E：エストロゲン；結合型エストロゲン，経口エストラジオール，経皮パッチ製剤，経皮ゲル製剤  
P：黄体ホルモン；メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（MPA），ジドロゲステロン（DG）  
EP 配合剤（経口および経皮エストロゲン・黄体ホルモン配合剤）；P 剤として酢酸ノルエチステロン（NETA），レボノルゲストレル（LNG）

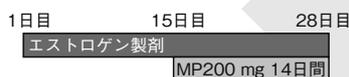


図2 エフメノ®投与

周期投与ではエストロゲン剤の投与開始日を1日目として，エストロゲン製剤の投与15日目から28日までプロゲステロンとして200 mg（2カプセル）を1日1回就寝前に経口投与する。これを1周期とし，以後この周期を繰り返す。持続的併用投与法ではプロゲステロン（エフメノ®カプセル）をエストロゲン製剤の投与開始日から100 mg（1カプセル）を同様に投与する。

療法で使用する場合は，エストロゲン製剤の投与開始日を1日目として，エストロゲン製剤の投与15日目から28日目までプロゲステロンとして200 mgを1日1回就寝前に経口投与する。これを1周期とし，以後この周期を繰り返す。また，持続的併用療法を選択する場合，エストロゲン製剤の投与開始日からプロゲステロンとして100 mgを併用し，1日1回就寝前に経口投与する。閉経期あるいは閉経後まもない時期で定期的に出血が起こることに抵抗感がなければ周期的投与法を，閉経後後期では持続的投与法を考慮する<sup>32)</sup>。持続的投与法では，最初の数カ月には不規則な出血がみられるが，継続すると徐々に減少する。ただし，不正性器出血が減少しない場合や増加してくる場合には精査が必要である。

周期的投与法では大脳血流量が増加し，脳血流に好影響を与えることが報告されている<sup>33)</sup>，閉経後に再度出現する性器出血を考慮しておく必要がある。持続的投与法は，周期的投与法に比べて子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生が少ないことが報告されている<sup>34,35)</sup>，心筋梗塞発生のリスクは持続的投与法に多いことも報告されている<sup>36)</sup>。黄体ホルモン製剤を3カ月に一度，周期的に投与する方法については，子宮内膜癌の発生に注意が必要である<sup>35,37)</sup>。また，併用される黄体ホルモンの種類により，乳癌リスクに差異があることも知られている。MPAをはじめとする，現在日本でHRTに利用できる合成黄体ホルモンは乳癌のリスクを増加させ，種類による差異は認めないが，天然型黄体ホルモンや，合成黄体ホルモンではあるもののその立体異性体であるジドロゲステロンではリスクを増加させないことが報告されている<sup>38-40)</sup>。エストロゲン・黄体ホルモン配合剤は経口，経皮いずれも持続的投与として使用する。他の経口あるいは経皮エストロゲン製剤と組み合わせることで周期的投与は可能であるが，明らかなエビデンスは存在しない。

## 文献

- 1) Dören M, Nilsson JA, Johnell O. Effects of specific post-menopausal hormone therapies on bone mineral density in post-menopausal women : a meta-analysis. *Hum Reprod.* 2003 ; 18 : 1737-46 [PMID : 12871893] (レベル I)
- 2) Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, et al. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation.* 2003 ; 108 : 808-13 [PMID : 12900341] (レベル II)
- 3) Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, et al. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004 ; 24 : 571-6 [PMID : 14699021] (レベル II)
- 4) Störk S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17beta-estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women : a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis.* 2002 ; 165 : 301-7 [PMID : 12417281] (レベル II)
- 5) Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, et al. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 ; 285 : 1647-56 [PMID : 22258305] (レベル II)
- 6) Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, et al. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. *Climacteric.* 2010 ; 13 : 72-83 [PMID : 19591010] (レベル II)
- 7) 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.* 2002 ; 106 : 1771-6 [PMID : 12356628] (レベル II)
- 8) 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.* 2003 ; 362 : 428-32 [PMID : 12927428] (レベル II)
- 9) Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women : impact of the route of estrogen administration and progestogens : the ESTHER study. *Circulation.* 2007 ; 115 : 840-5 [PMID : 17309934] (レベル II)
- 10) 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 : 340-5 [PMID : 19834106] (レベル II)
- 11) Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism : a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010 ; 8 : 979-86 [PMID : 20230416] (レベル III)
- 12) Laliberté F, Dea K, Duh MS, et al. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause.* 2011 ; 18 : 1052-9 [PMID : 21775912] (レベル II)
- 13) 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 : 1227-31 [PMID : 18495631] (レベル I)
- 14) Sweetland S, Beral V, Balkwill A, et al; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost.* 2012 ; 10 : 2277-86 [PMID : 22963114] (レベル II)
- 15) Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke : a nested case-control study. *BMJ.* 2010 ; 340 : c2519 [PMID : 20525678] (レベル III)
- 16) Liu B, Beral V, Balkwill A, et al; Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women : prospective cohort study. *BMJ.* 2008 ; 337 : a386 [PMID : 18617493] (レベル II)
- 17) Lobo RA, Whitehead MI. Is low-dose hormone replacement therapy for postmenopausal women efficacious and desirable? *Climacteric.* 2001 ; 4 : 110-9 [PMID : 11428175] (review)
- 18) Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, et al. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol.* 1996 ; 88 : 587-92 [PMID : 8841224] (レベル II)
- 19) Evans SF, Davie MW. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 ; 44 : 79-84 [PMID : 8706298] (レベル III)
- 20) Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric.* 2008 ; 11 : 108-23 [PMID : 18365854] (recommendation)
- 21) Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al; North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women : July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2008 ; 15 : 584-602 [PMID : 18580541] (position statement)
- 22) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001 ; 75 : 1065-79 [PMID : 11384629] (レベル II)
- 23) Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose

- continuous estrogen/progestin therapy : a 2-year prospective study. *Maturitas*. 1997 ; 27 : 69-76 [PMID : 9158080] (レベルII)
- 24) Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996 ; 348 : 981-3 [PMID : 8855853] (レベルIII)
- 25) Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and stroke : role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med*. 2008 ; 168 : 861-6 [PMID : 18443262] (レベルIII)
- 26) Honjo H, Taketani Y. Low-dose estradiol for climacteric symptoms in Japanese women : a randomized, controlled trial. *Climacteric*. 2009 ; 12 : 319-28 [PMID : 19330598] (レベルII)
- 27) Mizunuma H. Clinical usefulness of a low-dose maintenance therapy with transdermal estradiol gel in Japanese women with estrogen deficiency symptoms. *Climacteric*. 2011 ; 14 : 581-9 [PMID : 21848497] (レベルIII)
- 28) Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. The Esclim Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 ; 181 : 71-9 [PMID : 10411798] (レベルII)
- 29) Whitehead MI, Fraser D. Controversies concerning the safety of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 ; 156 : 1313-22 [PMID : 3555093] (レベルIII)
- 30) Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 ; 162 : 1534-9 ; discussion 1539-42 [PMID : 2360587] (レベルIII)
- 31) Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of estradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric*. 2009 ; 12 : 514-24 [PMID : 19905903] (レベルIII)
- 32) Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Postmenopausal hormone therapy : risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 ; 9 : 216-27 [PMID : 23419265] (review)
- 33) 大藏健義. HRTの投与方式における問題点. 更年期医療のコツと落とし穴. 麻生武志 編. 中山書店, 東京, 2005, pp108-109 (レベルIV)
- 34) Lethaby A, Suckling J, Barlow D, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women : endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 ; 3 : CD000402 [PMID : 15266429] (review)
- 35) Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, et al. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009 ; 114 : 1197-204 [PMID : 19935019] (レベルIII)
- 36) Løkkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, et al. Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. *Eur Heart J*. 2008 ; 29 : 2660-8 [PMID : 18826989] (レベルIII)
- 37) Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, et al. Long-term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 ; 19 : 475-83 [PMID : 20086105] (レベルIII)
- 38) Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 ; 107 : 103-11 [PMID : 17333341] (レベルII)
- 39) Yang Z, Hu Y, Zhang J, et al. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women : a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2017 ; 33 : 87-92 [PMID : 27898258] (レベルII)
- 40) Gompel A. Micronized progesterone and its impact on the endometrium and breast vs. progestogens. *Climacteric*. 2012 ; 15 (Suppl 1) : 18-25 [PMID : 22432812] (レベルIII)

## 4 薬物の相互作用

エストロジオールの肝代謝に関わる肝薬物代謝酵素チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) に影響する医薬品との間で相互作用が予測される。

## 解 説

エストロジオールは主に肝薬物代謝酵素チトクローム P-450 3A4 (CYP3A4) で代謝される<sup>1)</sup>。したがって、この肝代謝に関わる CYP3A4 に影響を与える他の医薬品との間で相互作用が予測される。表 4 にエストロゲン製剤と相互作用があるとされる医薬品を、各製剤のインタビューフォームからまとめた。すべての製剤で、相互作用を理由とした併用禁忌の記載はなく、併用注意薬剤として記載されている。

薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害する薬剤との併用は、エストロジオールの代謝が阻害されるため血中濃度が増加し、その作用が増強されるおそれがある。例えば、HIV プロテアーゼ阻害薬、マクロライド系抗生物質、イミダゾール系抗真菌薬、トリアゾール系抗真菌薬などが該当する。逆に、CYP3A4 を誘導する薬剤はエストロジオールの代謝を促進するため、血中濃度が減少し、作用が減弱されるおそれがある。リファンピシン、バルビツール酸系製剤、カルバマゼピン、セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品<sup>2)</sup>などが該当する。

ただし実臨床においては、報告がある上記以外でも、この代謝酵素 CYP3A4 に関わる医薬品などの併用は、同様に相互作用が出現する可能性があることを認識しておくことは重要である。

一方、インタビューフォームによると、黄体ホルモン製剤では MPA において、他のホルモン製剤との併用で血栓症を起こすおそれがあると、併用注意として記載されているが、ジドロゲステロンでは、併用禁忌・併用注意とも「該当しない」と記載されている。プロゲステロンでも併用禁忌は「設定されていない」との記載であるが、併用注意ではエストロゲン製剤と同様に、CYP3A4 の酵素誘導を起こす薬剤が記載されている (表 5)。プロゲステロンは大部分が肝臓で代謝される<sup>3)</sup>ためにこのような記載があるが、各プロゲステロンでは肝臓以外でも代謝される可能性があるため、このような記載がないのかもしれない。プロゲステロン全体としては、程度に差はあるものの、プロゲステロン同様の併用薬剤の影響があるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Kuhl H. Pharmacokinetics of oestrogens and progestogens. *Maturitas*. 1990 ; 12 : 171-97 [PMID : 2170822] (レベルⅢ)
- 2) Madabushi R, Frank B, Drewelow B, et al. Hyperforin in St. John's wort drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 ; 62 : 225-33 [PMID : 16477470] (レベルⅢ)
- 3) 梅原千治, 佐藤武雄. ステロイドホルモン: 製剤・生理・臨床, 第 4 (黄体ホルモン). 南江堂, 東京, 1967, p576 (review)

表4 卵胞ホルモン含有製剤（各製剤のインタビューフォームより）

相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由：該当しない
- (2) 併用注意とその理由：本剤は主に薬物代謝酵素チトクローム P-450 (CYP3A4) で代謝されるので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して使用すること。

成分名	商品名	併用注意（併用に注意すること）		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エストラジオール	エストラーナ® テープ ル・エストロ ジェル® ディビゲル®	リファンピシン 抗てんかん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン HIV 逆転写酵素阻害薬 エファビレンツ セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 ステロイドホルモン	本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下するおそれがある	これらの薬剤等は薬物代謝酵素チトクローム P-450 (CYP3A4) を誘導することにより、本剤の代謝を促進し、血中濃度を低下させる可能性がある
		プロテアーゼ阻害薬 リトナビル ネルフィナビル等	本剤の血中濃度が変化するおそれがある	これらの薬剤は薬物代謝酵素チトクローム P-450 (CYP3A4) を誘導または阻害する可能性がある
	ジュリナ®	HIV プロテアーゼ阻害薬 リトナビル等 マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン等 イミダゾール系抗真菌薬 ケトコナゾール等 トリアゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール等	本剤の血中濃度が増加し、作用が増強されるおそれがある	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を阻害することにより、本剤の代謝を阻害すると考えられる
エストラジオール+ レボノルゲ ストレル	ウェールナラ®	リファンピシン バルビツール酸系製剤 フェノバルビタール等 カルバマゼピン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の血中濃度が減少し、作用が減弱するおそれがある	これらの薬剤等は薬物代謝酵素 CYP3A4 を誘導することにより、本剤の代謝を促進すると考えられる
結合型エストロゲン	プレマリン®	イプリフラボン	エストロゲン作用（帯下、不正性器出血、経血量の変化等）が増強する可能性がある	エストロゲンの作用を増加させる
		血糖降下薬 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド等	血糖降下薬の作用が減弱することがあるので、併用する場合には血糖値その他患者の状態を十分に観察し、血糖降下薬の用量を調節するなど注意すること	エストロゲンは耐糖能を低下させ、血糖を上昇させる作用が認められている
		副腎皮質ホルモン プレドニゾロン等	これらの薬剤の作用が増強するおそれがある	エストロゲンはこれらの薬剤の代謝を抑制すると考えられる
エストロ オール	ホーリン® エストリール® 等	血糖降下薬 グリベンクラミド グリクラジド アセトヘキサミド等	血糖降下薬の作用が減弱することがある。血糖値その他患者の状態を十分に観察し、血糖降下薬の用量を調節するなど注意すること	卵胞ホルモン（主に結合型エストロゲン、合成エストロゲン）は耐糖能を変化させ、血糖を上昇させる作用が認められている
エストラジオール+ 酢酸ノル エチステロン	メノエイド® コンビパッチ	抗てんかん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン メプロバメート フェニルブタゾン リファンピシン HIV 逆転写酵素阻害薬 ネビラピン エファビレンツ プロテアーゼ阻害薬 リトナビル ネルフィナビル セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	本剤の代謝が促進されることによって効果が減弱する可能性がある	これらの薬剤が肝薬物代謝酵素チトクローム P-450 を誘導することによって、本剤の代謝を促進する

表5 黄体ホルモン製剤（各製剤のインタビューフォームより）

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル，ジドロゲステロン，プロゲステロンにおける相互作用

併用禁忌とその理由：ともに該当しない（プロゲステロンは「設定されていない」）

併用注意とその理由：ジドロゲステロンは「該当しない」

成分名	商品名	併用注意（併用に注意すること）		
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	プロベラ <sup>®</sup> ヒスロン <sup>®</sup> 等	ホルモン製剤 黄体ホルモン 卵胞ホルモン 副腎皮質ホルモン等	血栓症を起こすおそれが高くなる	もともと血栓症を起こすおそれがある
プロゲステロン	エフメノ	肝酵素誘導薬 抗てんかん薬 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 リファンピシン	本剤の作用を減弱させることがある	これらの薬剤の肝薬物代謝酵素誘導作用による

## 5 HRT 前・中・後の管理法

1. HRT 前には、血圧・身長・体重の測定、血算・生化学・血糖検査、婦人科癌検診、乳癌検診を行う。
2. HRT 中には、服薬状況、効果、有害事象について問診を行い、投与前検査を年1~2回行う。
3. HRT 終了後は、5年経過するまでは1~2年毎の婦人科癌検診と乳癌検診を行うことを推奨する。

## 解 説

1. HRT 前の管理法は以下のように行う。

## 1) HRT の目的と投与期間を確認する。

- (a) 更年期症状の治療目的の場合は、症状の程度にあわせて治療期間を決める。
- (b) 骨粗鬆症や萎縮性膀胱などの予防目的の場合は、冠動脈疾患や脳卒中を増加させないように、閉経後できる限り早期に開始する<sup>1)</sup>。5年以上の使用は乳癌のリスクを有意に増加させるとされており<sup>2,3)</sup>、以後はリスクとベネフィットを考慮して決定する。

## 2) 問診で投与を避けるべき症例ではないことを確認する (総論 3-1 参照)。

## 3) 薬剤の種類 (内服、貼付剤、ゲル剤)、投与方法 (周期的、持続的)、投与量を決める (総論 3-2, 3-3 参照)。

## 4) 以下の投与前検査を行う。

- (a) 血圧、身長、体重の測定：高血圧症の場合は動脈硬化による脳卒中、血栓症や心血管系疾患のリスクが増加するため、血圧のコントロールを行うべきである<sup>4)</sup>。BMI 25 以上の肥満者は血栓症のリスクが高くなるため慎重な投与が必要である<sup>5)</sup>。
- (b) 血算、生化学検査 (肝機能、脂質：ALT、AST、LDH、総コレステロールまたは LDL-コレステロール、トリグリセリド、HDL-コレステロール)、血糖《ただし、これらの検査項目については、HRT 開始の約 6 カ月以内に特定健康診査やドックにて検査済みの場合には代用可》：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、活動性の肝障害は HRT の禁忌となる<sup>6)</sup>。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。糖尿病女性はメタボリックシンドローム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糖尿病女性の 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。
- (c) 内診や、超音波診断法により子宮筋腫、子宮内膜症、卵巣腫瘍等の婦人科疾患の有無を確認する。また子宮頸部細胞診 (HRT 開始前 1 年以内)、子宮内膜細胞診または組織診を行う。病理学的検索が不可能な場合には経腔超音波診断法で子宮内膜厚を測定し、閉経後症例で 5 mm 以上の場合は子宮内膜癌等の疑いが否定できないので精査を行う<sup>7)</sup>。ただし、HRT 症例ではないが、本邦では 4 mm をカットオフ値とする報告<sup>8)</sup>があるが、検査を必要とする症例が増えることを考慮して、本ガイドラインでは子宮出血がなければ 5 mm をカットオフ値とした。
- (d) 画像診断 (原則としてマンモグラフィー) による乳癌検診を行う。

## 5) 以下の投与前検査は任意に行う。

- (a) 骨量測定

- (b) 心電図：脂質異常症の場合に追加
- (c) 腹囲：メタボリックシンドロームが疑われる場合（高血圧，高血糖，脂質異常症のいずれかがあり，さらに内臓脂肪型肥満が疑われるとき等）に追加
- (d) 甲状腺機能検査：TSH,  $fT_3$ ,  $fT_4$
- (e) 凝固系検査：検査してもよいが，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。
- (f) 生化学検査：骨代謝異常ではカルシウム，リン，ALP，薬物療法の必要な脂質異常症ではCPK，クレアチニンを追加。
- (g) 血中  $E_2$ , FSH：必要に応じて子宮摘出後で月経がない女性の卵巣機能状態を調べる。一般にはFSH値40 mIU/mL以上かつ血中  $E_2$  値20 pg/mL以下をもって閉経と判断する<sup>9)</sup>。
- (h) 心理テスト

6) 以上の事項を確認の上，HRT についての十分なインフォームドコンセントを行う。

2. HRT 中の管理法は以下のように行う。

1) 受診ごとに，服薬状況や更年期症状，有害事象（出血の状態，乳房腫脹の有無，血栓症の有無など）について問診する。また，10日間以上の長期あるいは平常の月経より多量の出血がある場合には，子宮内腔検査（子宮内膜細胞診または組織診）を行う。

2) 年に1~2回，HRTの継続について検討し，以下の検査を行う。

- (a) 血圧，身長，体重の測定を行う。
- (b) 血算，生化学検査，血糖《ただし，これらの検査項目については，特定健康診査やドックにて検査済みの場合には代用可》
- (c) [任意検査] 血中  $E_2$ （薬剤吸収状況を確認する場合に有用である）

3) 1年毎に以下の検査を行う。

- (a) 内診，経腔超音波診断法により子宮筋腫，子宮内膜症，卵巣腫瘍の有無を確認する。また子宮頸部細胞診，子宮内膜細胞診または組織診を行う。病理学的検索が不可能な場合には経腔超音波診断法で子宮内膜厚を測定する<sup>10)</sup>。
- (b) 画像診断（原則としてマンモグラフィー）による乳癌検診を行う。

3. HRT 後（HRT 中止後5年まで）の管理法は以下のように行う<sup>1)</sup>。

1) 1~2年毎の婦人科癌検診と乳癌検診を推奨する。

2) HRT 中止後も女性の生涯におけるQOLの維持と向上を目的とした健康管理を継続することが望まれる。

文献

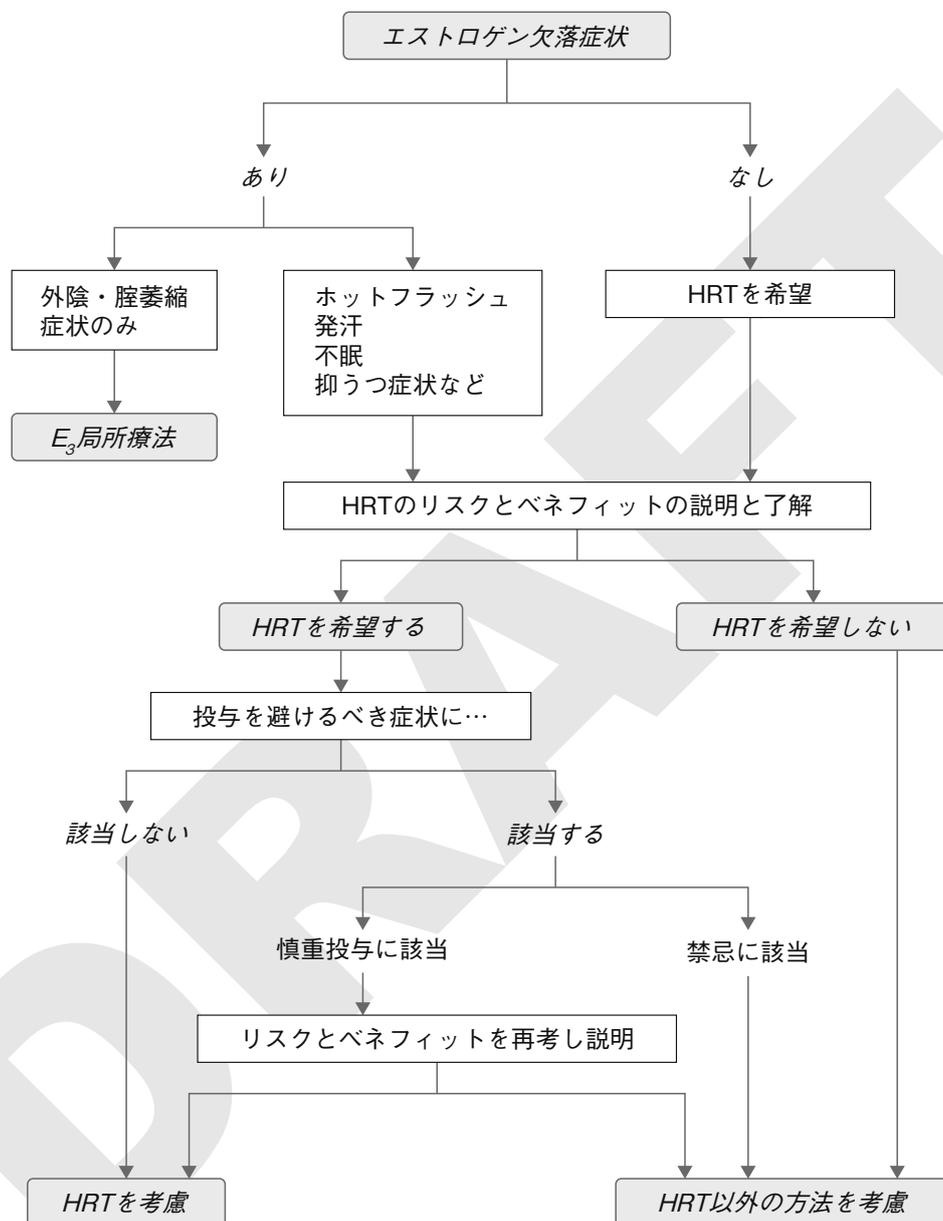
- 1) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007; 297: 1465-77 [PMID: 17405972] (レベルI)
- 2) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet. 1997; 350: 1047-59 [PMID: 10213546] (レベルI)
- 3) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; 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: 321-33 [PMID: 12117397] (レベルII)
- 4) 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: 1379-84 [PMID: 14568807] (レベルIII)
- 5) 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: 1227-31 [PMID: 18495631] (レベルI)

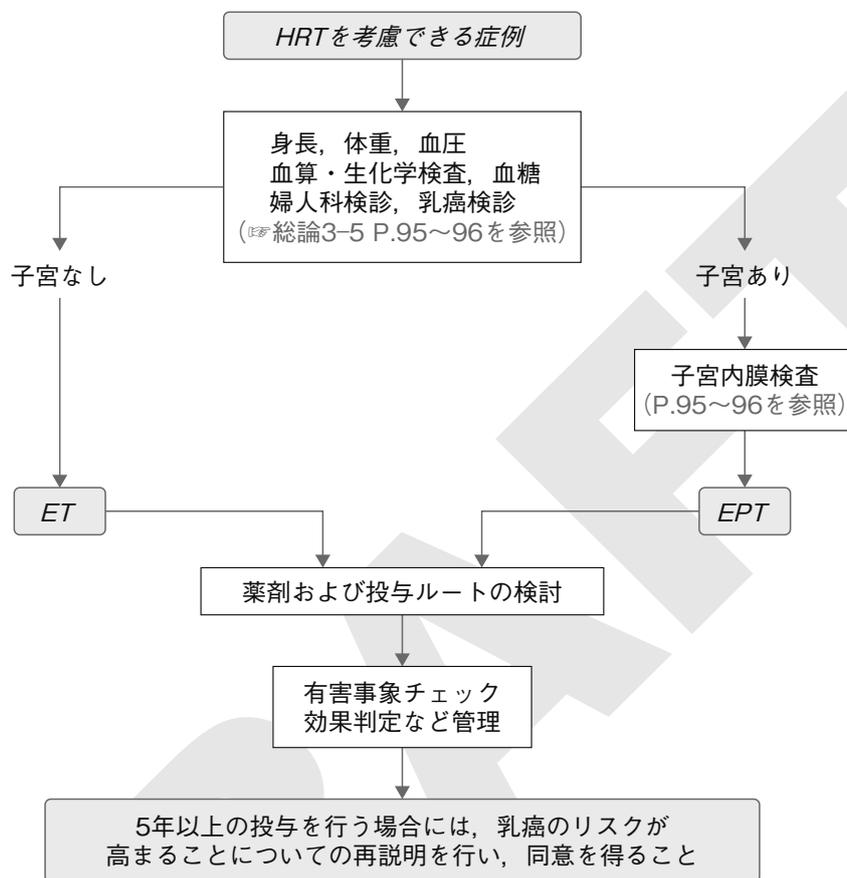
- 6) Shoupe D. Contraindications to hormone replacement. In : Lobo RA (eds). Treatment of the postmenopausal women ; Basic and clinical aspects. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, pp567-574 (レベルⅣ)
- 7) Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 1995 ; 172 : 1488-94 [PMID : 7755059] (レベルⅢ)
- 8) Tsuda H, Nakamura H, Inoue T, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in postmenopausal Japanese women. Gynecol Obstet Invest. 2005 ; 60 : 218-23 [PMID : 16103680] (レベルⅢ)
- 9) 日本女性医学学会 編. 女性医学ガイドブック 更年期医療編 2019年度版. 金原出版, 東京, 2019 (レベルⅣ)
- 10) Affinito P, Palomba S, Pellicano M, et. Ultrasonographic measurement of endometrial thickness during hormonal replacement therapy in postmenopausal women. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998 ; 11 : 343-6 [PMID : 9644774] (レベルⅢ)

DRAFT

総論 3 HRT の実際

6 適応と管理のアルゴリズム





DRAFT

# CQ 編

CQ

101

## 関節痛に対し HRT は有効か？

## Answer

有効な可能性がある。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：93.8% (15/16 人)

## 解説

関節痛は更年期に認められやすい症状の一つとして取り上げられてきたが、従来のコホート研究では、明らかなエストロゲン低下・欠落症状との関連、エストロゲン投与が効果的であるかどうかの結論は出ていない<sup>1)</sup>。45～55歳の2,001例のメルボルン在住の女性で健康状態などを聞き取りで調べたコホート研究では、関節痛、関節の硬化症状の訴えは51.7%と最も多く、かつ関節炎と診断されている女性は、閉経後では閉経前に比べて有意に多く（それぞれ39%、27%、 $p < 0.001$ ）、関節炎症状と関連のある因子として高年齢（OR：1.09 [1.05-1.13]）、高BMI（1.04 [1.02-1.07]）、強いうつ状態（1.80 [1.13-2.87]）、性欲減退（1.58 [1.26-1.97]）とともに閉経（1.88 [1.33-2.66]）が指摘されている<sup>2)</sup>。医原性閉経でも関節炎の発症率には有意差が認められ<sup>3)</sup>、アロマトラーゼ阻害薬関連の関節痛リスクは、最終月経5年以内の女性で高く<sup>4)</sup>、エストロゲン低下・欠落症状と関節痛との関連はあるものと考えられる。米国の民間保険登録者で変形性関節炎（osteoarthritis：OA）と診断された手指、膝、股関節OAの発症を調べた報告<sup>5)</sup>では、いずれも50歳くらいで増加するが、この年代を境に最も増加するのは手指OAであり、手指関節がエストロゲン低下の影響を受けやすい関節痛と考えられる。

HRTによる改善効果については、横断的研究として、53～54歳のスウェーデン女性1,760例において性器萎縮以外の更年期症状の頻度を調べているが、閉経後でHRTの有無、また同年代で月経の有無で関節痛の頻度に有意差は認めていない<sup>6)</sup>。診断されたOAとHRTとの関連を調べている大規模な横断的研究では、手指OA発症においてHRT期間5年未満の群についてのみではあるが、ヘバーデン結節の発症頻度、手指OAの重症例の有意な増加を認めている<sup>7)</sup>。また、1年以上のHRTで手指OAの診断基準を満たしやすい傾向も報告されている<sup>8)</sup>。

一方、WHIの解析からは、ベースラインで有意差がなく、EPTで1年後有意な改善を認めた症状はホットフラッシュ、寝汗、膣外陰部乾燥感とともに関節痛・硬化（1.43 [1.24-1.64]）、身体疼痛（1.25 [1.08-1.44]）があり、新たな筋骨格系症状発現を抑制している<sup>9)</sup>。ETについてもWHIのサブ解析で関節症状についての評価がされており、ベースラインでプラセボ群と有意差がなかった関節痛や関節腫脹が、CEE投与1年後には関節痛発症の頻度と疼痛の程度でプラセボ群に比較して有意な改善を認め、3年後も同様の結果であったと報告されているが、関節腫脹の発症はCEEで有意に高いという結果であった<sup>10)</sup>。WHIよりも若い集団である50～69歳までの閉経後女性3,721例を対象としたWISDOM研究では、健康関連QOLと更年期症状に対する効果を1年間調べているが、有意な改善を認めたものは、ホットフラッシュ、寝汗、関節痛、不眠、性器乾燥感であり、ここでも関節痛へのHRTの効果が確認されている<sup>11)</sup>。

WHI 中止後の更年期症状の再発に関する研究からは、平均 5.7 年の HRT の後、8~12 カ月経過した症状を調べているが、血管運動神経症状 (OR 5.82 [4.92-6.89]) とともに関節痛・硬化 (5.36 [1.95-2.40]) の発症がプラセボに比べ有意に高く、また再発は HRT 開始時に有症状であった群に有意に多いことが報告されている<sup>12)</sup>。

関節痛としてではなく、診断基準を満たす OA 発症と HRT の関連をみた SR<sup>13)</sup>からは、ET が大腿骨頭置換術や関節置換術の施行を回避する効果、X 線学的膝 OA を予防する傾向、長期の ET では X 線学的な股関節 OA を回避する効果や、他方 HRT により臨床的股関節 OA が有意に増加するなどのエビデンスもあるが限定的であることが示され、発症率については HRT と手指末節骨の X 線学的 OA、いずれかの関節 OA、また ET と臨床的膝 OA との関係については相反する報告結果になっている。使用する女性ホルモン製剤と結果評価の多様性が研究ごとのエビデンスの蓄積を困難にし、OA との間に推測されるような関係が把握できないが、ET の方が EPT よりも関節への好ましい効果が期待されるとしている。

有症状の手指 OA を有する閉経後女性への HRT についての小規模の RCT があり、CEE と SERM (バゼドキシフェン) 投与を 24 週間行いプラセボと比較している<sup>14)</sup>。有意差を認めない項目も多いが、実薬群では疼痛の強さ、疼痛のある関節数、QOL では概ね改善される傾向を示し、治療として許容されると考察している。

2016 年の手指 OA と HRT の総説でも、エストロゲンや SERM の潜在的 OA 病態抑制効果の可能性が記載されているが、標準的な治療に対するこれらの薬剤投与の効果を比較するためにより良くデザインされた研究の必要性が強調されている<sup>15)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016 年 1 月~2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), joint pain, arthralgia, joint stiffness, osteoarthritis, rheumatoid arthritis のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、関節痛、関節拘縮、関節硬化、変形性関節症、関節リウマチのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 33 件、Cochrane 26 件、医中誌 37 件の計 96 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 15 件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Coope J. Hormonal and non-hormonal interventions for menopausal symptoms. *Maturitas*. 1996 ; 23 : 159-68 [PMID : 8735354] (review)
- 2) Szoeki CE, Cicuttini F, Guthrie J, et al. Self-reported arthritis and the menopause. *Climacteric*. 2005 ; 8 : 49-55 [PMID : 15804731] (レベルⅡ)
- 3) Spector TD, Hart DJ, Brown P, et al. Frequency of osteoarthritis in hysterectomized women. *J Rheumatol*. 1991 ; 18 : 1877-83 [PMID : 1795326] (レベルⅢ)
- 4) Magliano M. Menopausal arthralgia : fact or fiction. *Maturitas*. 2010 ; 67 : 29-33 [PMID : 20537472] (review)
- 5) Oliveria SA, Felson DT, Reed JL, et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum*. 1995 ; 38 : 1134-41 [PMID : 7639811] (レベルⅢ)
- 6) Jansson C, Johansson S, Lindh-Astrand L, et al. The prevalence of symptoms possibly related to the climacteric in pre- and postmenopausal women in Linköping, Sweden. *Maturitas*. 2003 ; 45 : 129-35 [PMID : 12787971] (レベルⅢ)
- 7) Cooley HM, Stankovich J, Jones G. The association between hormonal and reproductive factors and hand osteoarthritis. *Maturitas*. 2003 ; 45 : 257-65 [PMID : 12927312] (レベルⅢ)
- 8) Von Mühlen D, Morton D, Von Mühlen CA, et al. Postmenopausal estrogen and increased risk of clinical osteoarthritis at the hip, hand, and knee in older women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2002 ; 11 : 511-8 [PMID : 12225625] (レベルⅢ)
- 9) Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progesterin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol*. 2005 ; 105 : 1063-73 [PMID : 15863546] (レベルⅡ)
- 10) Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause*. 2013 ; 20 : 600-8 [PMID : 23511705] (レベルⅡ)
- 11) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy : random-

- ized controlled trial. *BMJ*. 2008 ; 21 : 337 : a1190 [PMID : 18719013] (レベルⅡ)
- 12) Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA*. 2005 ; 294 : 183-93 [PMID : 16014592] (レベルⅢ)
  - 13) de Klerk BM, Schiphof D, Groeneveld FP, et al. Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip : a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 ; 48 : 104-12 [PMID : 19000994] (レベルⅠ)
  - 14) Williams JAE, Chester-Jones M, Minns Lowe C, et al. Hormone replacement therapy (conjugated oestrogens plus bazedoxifene) for post-menopausal women with symptomatic hand osteoarthritis : primary report from the HOPE-e randomised, placebo-controlled, feasibility study. *Lancet Rheumatol*. 2022 ; 4 : e725-e737 [PMID : 36341025] (レベルⅡ)
  - 15) Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 ; 83 : 13-8 [PMID : 26471929] (review)

DRAFT

CQ

102

## 不眠に対し HRT は有効か？

## Answer

有効である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

自覚的不眠症状は HRT による改善の報告が多い症状の一つであり、特に HRT の精神症状に対する効果の大部分を否定した大規模プラセボ対照 RCT の WHI<sup>1,2)</sup> や WISDOM<sup>3)</sup> において、基本的に健康で無症状な平均年齢 60 代の女性集団に対して唯一効果がみられたのが不眠症状である。WHI の EPT 研究では、平均年齢 63 歳の子宮を有する女性 16,608 人を CEE 0.625 mg と MPA 2.5 mg の合剤またはプラセボに無作為に割り付け、1 年後の不眠症状の変化を 5 項目からなる WHI Insomnia Rating Scale で評価し、プラセボ群の変化量が  $0.1 \pm 3.6$  (平均値±標準偏差) であったのに対し HRT 群では  $0.5 \pm 3.7$  と、プラセボ群に対して有意に大きな改善がみられた ( $p < 0.001$ )<sup>1)</sup>。同じく WHI の ET 研究でも、平均年齢 64 歳の子宮を有さない女性 10,739 人を CEE 0.625 mg またはプラセボに無作為に割り付け、1 年後の不眠症状の変化を WHI Insomnia Rating Scale で評価し、プラセボ群の変化量が  $0.1 \pm 3.9$  であったのに対し HRT 群では  $0.5 \pm 3.8$  と、プラセボ群に対して有意に大きな改善がみられた ( $p < 0.001$ )<sup>2)</sup>。また WISDOM 研究では、平均年齢 64 歳の子宮を有する女性 3,721 人を CEE 0.625 mg と MPA 2.5/5.0 mg の合剤またはプラセボに無作為に割り付け、1 年後の不眠症状の変化を Women's Health Questionnaire 中の睡眠に関わる 3 項目の平均値で評価し、プラセボ群の平均値が 0.66 から 0.70 へと変化したのに対し、HRT 群では 0.64 から 0.74 へと変化した、その変化量の差 (95%CI) が 0.05 (0.02-0.07) とプラセボ群に較べて HRT 群で有意に大きかった ( $p < 0.001$ )<sup>3)</sup>。ただしこれらの大規模臨床試験で確認された HRT の不眠症状に対する効果は、その effect size の小ささから、「統計学的に有意ではあるが臨床的には有意でない」<sup>1)</sup> と研究者自身によって評価されている点には注意が必要である。これら 3 件の大規模研究を含む 12 件の RCT のメタ解析では、HRT の不眠症状に対する有効性が示されている<sup>4)</sup>。その一方で、HRT の睡眠に対する効果をポリソムノグラフィにより評価した研究のメタ解析では、全睡眠時間・睡眠潜時・睡眠効率・覚醒回数のすべてにおいてプラセボとの間に有意な差がなく<sup>4)</sup>、HRT による自覚的・他覚的不眠の改善度には乖離がある。更年期女性の不眠症状は血管運動神経症状のほか、うつや不安との関連も強く<sup>5)</sup>、HRT がうつや不安を緩和することによって睡眠状態の知覚が改善され、自覚的不眠が解消する可能性がある。実際に治療開始時のうつ症状の強さ (Beck Depression Inventory score) が、エストロゲンによる睡眠の改善度を予測する (HRT による睡眠改善効果が、うつ症状の強い群で大きかった) という報告がある<sup>6)</sup>。

また 12 件の RCT のメタ解析のサブグループ解析では、経口と経皮、CEE と E<sub>2</sub>、MPA とプロゲステロン等いずれのサブグループにおいても、HRT の自覚的不眠に対する有効性が示されている<sup>4)</sup>。

「周閉経期の不眠症状に対して、催眠鎮静薬と HRT のどちらがより有効なのか」という設問も臨床的に重

要であり、不眠症状を有する更年期女性に対して催眠鎮静薬とHRTとの効果を比較したRCTが存在する<sup>7)</sup>。40~60歳の女性72人がゾルピデム10mg/日、経皮E<sub>2</sub>50μg/日(放出量)、またはプラセボのいずれかの群に無作為に割り付けられ、8週間にわたる治療を受けたところ、Pittsburgh Sleep Quality Indexで評価した主観的な不眠症状の改善度は、プラセボ群で3.8±4.8(平均±標準偏差)、HRT群で2.5±4.8であったのに対し、ゾルピデム群で5.7±3.8と有意に大きかった(p=0.049)。このように、更年期の不眠症状に対してはHRTよりも催眠鎮静薬の有効性が高いと考えられる。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月~2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT(hormone replacement therapy)/MHT(menopausal hormone therapy)、sleep disturbance, insomniaのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、睡眠障害、不眠のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed115件、Cochrane44件、医中誌47件の計206件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計7件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med.* 2003 ; 348 : 1839-54 [PMID : 12642637] (レベルⅡ)
- 2) Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy : results from the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Arch Intern Med.* 2005 ; 165 : 1976-86 [PMID : 16186467] (レベルⅡ)
- 3) Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Health related quality of life after combined hormone replacement therapy : randomised controlled trial. *BMJ.* 2008 ; 337 : a1190 [PMID : 18719013] (レベルⅡ)
- 4) Pan Z, Wen S, Qiao X et al. Different regimens of menopausal hormone therapy for improving sleep quality : a systematic review and meta-analysis. *Menopause.* 2022 ; 29 : 627-35 [PMID : 35102100] (レベルⅠ)
- 5) Terauchi M, Hiramitsu S, Akiyoshi M, et al. Associations between anxiety, depression and insomnia in peri- and post-menopausal women. *Maturitas.* 2012 ; 72 : 61-5 [PMID : 22326659] (レベルⅢ)
- 6) Polo-Kantola P, Erkkola R, Helenius H, et al. When does estrogen replacement therapy improve sleep quality? *Am J Obstet Gynecol.* 1998 ; 178 : 1002-9 [PMID : 9609575] (レベルⅡ)
- 7) Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 ; 96 : E1044-54 [PMID : 21525161] (レベルⅡ)

CQ

103

## 腰痛に対し HRT は有効か？

## Answer

有効であるというエビデンスは乏しい。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：+----

合意率：94.1% (16/17 人)

付記：エビデンスが十分でなく賛否両論がある。これまでは効果があるとされていたが、最近のエビデンスはない。将来の研究成績の蓄積が望まれる。

## 解説

腰痛（背部痛）は更年期症状の一つとして認識されているが、HRTの有効性については定見が得られていない。

閉経後5年以内の女性を対象にし、HRTと腰痛の関連を2年間観察したRCTでは、HRT群では脊椎の可動性維持に作用したものの、腰痛の予防および改善効果はみられなかった<sup>1)</sup>。オランダの研究成績(MORGEN study)では、更年期のエストロゲンレベル上昇に関連する因子が腰痛リスクの原因になることを示しており<sup>2)</sup>、ノルウェーの大規模研究による報告(HUNT study)でも、長期のHRT(特にERT)が慢性腰痛のリスクを高めると結論付けられている<sup>3)</sup>。

一方、146人の閉経女性を対象とした腰痛側弯症患者の調査では、HRTが本症に起因する腰痛を抑える可能性が示唆され<sup>4)</sup>、一般には、HRTが変形性関節症や椎間板に保護的に作用することも知られている<sup>5-7)</sup>。

このように、HRTと腰痛の関連については、エビデンスが十分でなく賛否両論があることから<sup>8)</sup>、将来の大規模な研究成績の蓄積が望まれる。なお、HRTにより、腰椎椎体骨折、脊椎症、脊柱管狭窄症などの改善は期待できないことに留意し、それらの疾患では整形外科による専門的管理を考慮する。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT(hormone replacement therapy)/MHT(menopausal hormone therapy)、Estrogen, low back pain, backacheのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、エストロゲン、腰痛のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed1件、Cochrane8件、医中誌3件の計12件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計8件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) Kyllönen ES, Heikkinen JE, Väänänen HK, et al. Influence of estrogen-progestin replacement therapy and exercise on lumbar spine mobility and low back symptoms in a healthy early postmenopausal female population: a 2-year randomized controlled trial. *Eur Spine J.* 1998; 7: 381-6 [PMID: 9840471] (レベルII)
- 2) Wijnhoven HA, de Vet HC, Smit HA, et al. Hormonal and reproductive factors associated with chronic low back pain and chronic upper extremity pain in women- the MORGEN study. *Spine.* 2006; 31: 1496-502 [PMID: 16741461] (レベルIII)
- 3) Heuch I, Heuch I, Hagen K, et al. Menopausal hormone therapy, oral contraceptives and risk of chronic lowback pain: the

- HUNT Study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2023 ; 24 : 84 [PMID : 36721124] (レベルⅡ)
- 4) Marty-Poumarat C, Ostertag A, Baudoin C, et al. Does hormone replacement therapy prevent lateral rotatory spondylolisthesis in postmenopausal women? *Eur Spine J.* 2012 ; 21 : 1127-34 [PMID : 22033571] (レベルⅢ)
  - 5) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy : an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ; 95 (7 Suppl 1) : s1-66 [PMID : 20566620] (レベルⅣ)
  - 6) Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause.* 2013 ; 20 : 600-8 [PMID : 23511705] (レベルⅡ)
  - 7) Baron YM, Brincat MP, Galea R, et al. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight post-menopausal women. *Hum Reprod.* 2005 ; 20 : 3566-70 [PMID : 16113041] (レベルⅢ)
  - 8) Wang YXJ. Menopause as a potential cause for higher prevalence of low back pain in women than in age-matched men. *J Orthop Translat.* 2016 ; 8 : 1-4 [PMID : 30035087] (レベルⅣ)

DRAFT

CQ

104

## 骨盤臓器脱（POP）に対し HRT は有効か？

## Answer

1. 全身性 HRT は骨盤臓器脱の予防効果，治療効果はない。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++++

2. エストロゲン経腔投与は合併する下部尿路症状，腔萎縮，腔乾燥，術後の感染症を緩和する効果がある。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

骨盤臓器脱は、結合織の脆弱性をきたす遺伝的因子，経腔分娩や手術などの物理的に骨盤底を破綻させる誘発因子，エストロゲン欠乏，肥満，腹圧などの助長因子，加齢による非代償性因子が関与する多因子疾病である。エストロゲン受容体は腔，尿道，尿道括約筋，仙骨子宮靭帯，骨盤底筋などの骨盤底組織に広く分布しており<sup>1)</sup>，エストロゲン欠乏が骨盤底機能不全（pelvic floor dysfunction）のリスク因子であることは臨床的，基礎的な研究で証明されており<sup>2)</sup>，閉経後に出現する骨盤臓器脱に対して HRT が有効である可能性は示唆される。骨盤臓器脱の治療においては下垂・脱出臓器の解剖学的な復元を目的とした治療と，合併症状の緩和を目的とした治療の二面が必要である。

1. 全身性 HRT による骨盤臓器脱の予防および治療に対する有効性は現在まで証明されておらず<sup>3)</sup>，脱出する子宮，腔，膀胱の位置の改善を HRT による治療で直接的に確認できた報告はない。2002 年の WHI では脳卒中などの HRT 有害事象の報告が確認され，全身性 HRT は骨盤臓器脱にはむしろ有害であると結論づけられている<sup>4)</sup>。過活動膀胱（OAB）ではエストロゲン経腔投与は有効であることが示されている（**☞ CQ106**）が，腹圧性尿失禁の治療としての全身性 HRT は症状を悪化させ，新たな尿失禁の発症も誘発される<sup>5)</sup>。
2. 経腔投与のエストロゲンは閉経後の腔乾燥，痒痒感，OAB，尿路感染症の症状軽減が無作為化比較試験のメタ解析（RCT）で報告され<sup>6)</sup>，骨盤底筋トレーニングとの併用で尿流量動態検査の尿道圧の改善が大規模 RCT で確認されている<sup>7)</sup>。また 2021 年の 98 人の RCT では，腔内ペッサリーと併用群はペッサリー単独群と比較して細菌性腔症，尿意切迫を減少させたが，腔びらん率には有意差を認めていない<sup>8)</sup>。120 人の二重盲検無作為 RCT では，骨盤臓器脱手術前後に使用する経腔エストロゲンは手術単独と比較して術後尿路感染症の減少と関連していた<sup>9)</sup>。しかし，データを提供した研究のデザインが大きく異なるため，これらの知見は慎重に解釈されるべきと結論づけられている。最近の大規模 RCT では腔エストロゲン錠，腔保湿剤も，プラセボよりさらなる利益はもたらさないと結論づけられている<sup>10)</sup>。

以上のように，現在までのところ全身投与の HRT による骨盤臓器脱に対する直接的な有効性や予防的効果は認められず，エストロゲン経腔投与は悪影響を与えてはいないが，結果としての効用のエビデ

スにはばらつきが認められる。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), pelvic organ prolapse, lower urinary tract symptom, estrogen, pelvic floorのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、骨盤臓器脱、女性下部尿路症状、エストロゲン、骨盤底のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 51件、Cochrane 13件、医中誌43件の計107件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計10件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Alperin M, Burnett L, Lukacz E, et al. The mysteries of menopause and urogynecologic health : clinical and scientific gaps. *Menopause*. 2019 ; 26 : 103-11 [PMID : 30300297] (review)
- 2) Chung da J, Bai SW. Roles of sex steroid receptors and cell cycle regulation in pathogenesis of pelvic organ prolapse. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 ; 18 : 551-4 [PMID : 16932051] (レベルⅡ)
- 3) Trutnovsky G, Guzman-Rojas R, Martin A, et al. Pelvic floor dysfunction--does menopause duration matter? *Maturitas*. 2013 ; 76 : 134-8 [PMID : 23860336] (review)
- 4) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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 : 321-33 [PMID : 12117397] (review)
- 5) Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; 10 : CD001405 [PMID : 23076892] (review)
- 6) Cardozo L, Bachmann G, Mcclish D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women : second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol*. 1998 ; 92 : 722-7 [PMID : 9764689] (レベルⅡ)
- 7) Capobianco G, Donolo E, Borghero G, et al. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 ; 285 : 397-403 [PMID : 21706345] (レベルⅡ)
- 8) de Albuquerque Coelho SC, Giraldo PC, Brito LGO, et al. ESTROgen use for complications in women treating pelvic organ prolapse with vaginal PESSaries (ESTRO-PESS)-a randomized clinical trial. *Int Urogynecol J*. 2021 ; 32 : 1571-8 [PMID : 33501563] (レベルⅡ)
- 9) Marschalek ML, Bodner K, Kimberger O, et al. Surgical assessment of tissue quality during pelvic organ prolapse repair in postmenopausal women pre-treated either with locally applied estrogen or placebo : results of a double-masked, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Med*. 2021 ; 10 : 2531 [PMID : 34200470] (レベルⅡ)
- 10) Taithongchai A, Johnson EE, Ismail SI, et al. Oestrogen therapy for treating pelvic organ prolapse in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 ; 7 : CD014592 [PMID : 37431855] (review)

CQ

105

## 骨盤臓器脱（POP）の手術療法前後にエストロゲン投与は推奨されるか？

## Answer

エストロゲン経腔投与が推奨される。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

閉経後女性の腔は、加齢とエストロゲン欠乏により、性成熟期よりも活動が衰えている。POP手術を受ける女性の大半は閉経後であり、腔は伸展されて血行が不良で、外翻によって粘膜には慢性炎症が生じている。ペッサリー使用者ではしばしば腔内異物によって腔粘膜が傷つき腔腔は汚染されている。萎縮性腔炎は閉経後のPOPの病像の一部である。

これらの条件を考慮し、POP手術の前後には、手術創の感染を防止し治癒を促進するための治療が行われる。萎縮性腔炎にはエストロゲン製剤が有効で、全身投与でも経腔投与でも治療効果が証明されている<sup>1,2)</sup>。

エストロゲン経腔投与を用いると、血中のエストロゲンレベルをほとんど上昇させずに腔にエストロゲン効果を与えることが可能で、血栓塞栓症のリスク増大も少ない<sup>3)</sup>。POP手術前後のエストロゲン投与は、経腔投与が第一選択である。E<sub>3</sub>腔錠（0.5 mg）を週2回程度で投与する。海外では国や地域によりCEE、E<sub>2</sub>、E<sub>3</sub>を含む腔用のクリームやジェル剤が実用化されているが、日本ではこの用途に適応をもつ製剤はE<sub>3</sub>を含有する腔錠のみである。腔壁の乾燥や角化が高度な場合、E<sub>2</sub>経皮投与も萎縮性腔炎の治療効果がある<sup>1)</sup>。

エストロゲン経腔投与は経皮投与よりも全身的影響が少ないが<sup>4)</sup>、子宮内膜には有意な影響を与える<sup>5)</sup>。このため、手術前後の短期的な投与の場合も、子宮内膜の増殖や異型を除外する必要がある。

POPの手術療法前後のエストロゲン投与に関する前方視的研究は、ほとんどがエストロゲン経腔投与を対象としており、スケジュールは週2回（ただし、投与開始時のみ毎日投与するプロトコルあり）、投与期間は術前6～12週間である<sup>6-8)</sup>。子宮を有する症例にクリーム製剤でCEE（0.625 mg）の経腔投与を7週間行うと、腔の状態は十分に成熟状態に達する<sup>6)</sup>。ただし、本邦では該当の製剤は発売されていない。

POP手術の前に6～7週間エストロゲン経腔投与を行っても、萎縮性腔炎の局所症状（乾燥感、痛み、性交痛、帯下、かゆみ）、性機能、および下部尿路症状の改善は得られない<sup>7,8)</sup>。腔粘膜には十分なエストロゲン効果が観察されたが自覚的改善は明らかでなかったという報告もある<sup>8)</sup>。

POP手術後の創治癒観察期間は、術前と同様、エストロゲン経腔投与によって腔の成熟状態を維持することが望ましい。また萎縮性腔炎との関連で、腔式生体組織修復を行った単群に関する術後の前方視的研究では、術前からのエストロゲン経腔投与を術後も継続した群は、中止した群と比較して、術後12週の局所症状と下部尿路症状が有意に改善されていたと報告されている<sup>9)</sup>。

エストロゲン経腔投与に、内骨盤筋膜など内性器周囲構造の栄養状態を改善し外科治療の結果を向上させる効果を期待する考え方がある。しかしながら、生体組織修復手術もしくは腹腔鏡下仙骨腔固定術の実施において、手術前後のエストロゲン経腔投与が手術成績を改善するという直接的な報告はない。

また、エストロゲン経腔投与は、術後の腔へのメッシュ露出の治療に用いられるが、単群の前方視的研究において、術前のエストロゲン経腔投与は経腔メッシュ手術後のメッシュ露出を減らさなかったと報告されている<sup>10)</sup>。メッシュ露出の頻度から試算すると、メッシュ露出の有無をエンドポイントとしてエストロゲンの影響を検出するためには、1,000例以上のマッチングした2群を用意する必要がある<sup>11)</sup>。現在では経腔メッシュ手術はグローバルに実施数が限られ、実証的な研究の見通しは立っていない。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), pelvic organ prolapse, surgical treatment, estrogen replacement, vaginal estrogen, transvaginal surgery, vaginal surgery, adverse eventsのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、骨盤臓器脱、外科治療、エストロゲン補充、腔内エストロゲン投与、経腔手術、副障害のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 12件、Cochrane 77件、医中誌6件の計95件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計11件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, et al. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol.* 2005 ; 105 : 779-87 [PMID : 15802405] (レベルⅢ)
- 2) Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril.* 2001 ; 75 : 1065-79 [PMID : 11384629] (レベルⅡ)
- 3) Bhamra RK, Margolis MB, Liu JH, et al. A randomized, multiple-dose parallel study to compare the pharmacokinetic parameters of synthetic conjugated estrogens, A, administered as oral tablet or vaginal cream. *Menopause.* 2011 ; 18 : 393-9 [PMID : 21107298] (レベルⅡ)
- 4) Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 ; 8 : CD001500 [PMID : 27577677] (review)
- 5) Einer-Jensen N, Cicinelli E, Galantino P, et al. Uterine first pass effect in postmenopausal women. *Hum Reprod.* 2002 ; 17 : 3060-4 [PMID : 12456603] (レベルⅢ)
- 6) Rahn DD, Good MM, Roshanravan SM, et al. Effects of preoperative local estrogen in postmenopausal women with prolapse : a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ; 99 : 3728-36 [PMID : 24947034] (レベルⅡ)
- 7) Marschalek M-L, Bodner K, Kimberger O, et al. Does preoperative locally applied estrogen treatment facilitate prolapse-associated symptoms in postmenopausal women with symptomatic pelvic organ prolapse? A randomised controlled double-masked, placebo-controlled, multicentre study. *BJOG.* 2021 ; 128 : 2200-8 [PMID : 34464489] (レベルⅡ)
- 8) Rahn DD, Richter HE, Sung VW, et al. Effects of preoperative intravaginal estrogen on pelvic floor disorder symptoms in postmenopausal women with pelvic organ prolapse. *Am J Obstet Gynecol.* 2023 ; 229 : 309.e1-309.e10 [PMID : 37244454] (レベルⅡ)
- 9) Caruso S, Cianci S, Vitale SG, et al. Effects of ultralow topical estriol dose on vaginal health and quality of life in postmenopausal women who underwent surgical treatment for pelvic organ prolapse. *Menopause.* 2017 ; 24 : 900-7 [PMID : 28350758] (レベルⅢ)
- 10) Sun Z, Zhu L, Xu T, et al. Effects of preoperative vaginal estrogen therapy for the incidence of mesh complication after pelvic organ prolapse surgery in postmenopausal women : is it helpful or a myth? A 1-year randomized controlled trial. *Menopause.* 2016 ; 23 : 740-8 [PMID : 27163518] (レベルⅢ)
- 11) Weidner AC, Wu JM, Kawasaki A, et al. Computer modeling informs study design : vaginal estrogen to prevent mesh erosion after different routes of prolapse surgery. *Int Urogynecol J.* 2013 ; 24 : 441-5 [PMID : 22801937] (レベルⅣ)

CQ

106

## 過活動膀胱（OAB）に対しHRTは有効か？

## Answer

エストロゲン経腔投与は有効である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：+++-

合意率：100%（17/17人）

## 解説

過活動膀胱に対するエストロゲン経腔投与の有効性を評価したRCTがいくつか報告されている<sup>1)</sup>。このうち、1,612例を対象とした多施設二重盲検プラセボ対照試験において、エストラジオール（E<sub>2</sub>）錠を12カ月間投与した群では、過活動膀胱の症状である昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁（切迫性、腹圧性の区別はなし）の有意な改善が認められ、尿流動態検査でも有意な排尿筋過活動の減少と初発尿意・最大尿意時膀胱容量の増加がみられた<sup>2)</sup>。他の二重盲検プラセボ対照試験では、110例にE<sub>2</sub>錠を3カ月投与し、尿流動態検査において知覚性の尿意切迫感を認めた症例でvisual analogue scaleにおける尿意切迫感の有意な改善が認められたが、排尿記録における下部尿路症状の有意な改善はみられなかった<sup>3)</sup>。また、抗コリン薬の経口投与にエストロゲン経腔投与と併用した治療については、併用療法に有効性があるという報告<sup>4,5)</sup>と併用療法に相乗効果はないという報告<sup>6-8)</sup>があり、一貫性が示されていない。これまでエストロゲンの経腔投与に使用するエストロゲンの種類はE<sub>2</sub>であったが、近年、エストリオール（E<sub>3</sub>）の経腔投与でも尿流動態検査の所見が改善したと報告され、有効性が示されている<sup>9)</sup>。

一方、エストロゲンの全身投与（経口・経皮）の過活動膀胱に対する有効性については、2004年のメタ解析の報告が参考になる<sup>10)</sup>。エストロゲン経腔投与の効果を検討した4つの研究とエストロゲンの全身投与の効果を検討した7つの研究を比較したところ、エストロゲン経腔投与では、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、尿失禁に加えて、尿流動態検査における初発尿意・最大尿意時膀胱容量がプラセボと比べ有意に改善した。他方、エストロゲンの全身投与では、尿失禁と初発尿意時膀胱容量に関してはプラセボと比べ有意に改善したが、夜間頻尿に関してはむしろ有意に悪化した<sup>10)</sup>。この結果から、エストロゲンの全身投与は過活動膀胱に対して有効とは言えない。

以上より、エストロゲン経腔投与は過活動膀胱に有効であると考えられる<sup>11-13)</sup>。ただし、現時点で過活動膀胱の第一選択薬として推奨される薬剤はβ<sub>3</sub>作動薬と抗コリン薬である<sup>11-13)</sup>。また、本邦ではエストロゲン経腔投与と併用した治療で過活動膀胱の治療に保険適用のあるものはないことに留意する必要がある。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), overactive bladder, estrogenのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、過活動膀胱、エストロゲンのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 25件、Cochrane 6件、医中誌 16件の計47件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計13件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) Weber MA, Kleijn MH, Langendam M, et al. Local oestrogen for pelvic floor disorders : a systematic review. *PLoS One*. 2015 ; 10 : e0136265 [PMID : 26383760] (review)
- 2) Simunić V, Banović I, Ciglar S, et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 ; 82 : 187-97 [PMID : 12873780] (レベル I)
- 3) Cardozo LD, Wise BG, Bennes CJ. Vaginal oestradiol for the treatment of lower urinary tract symptoms in postmenopausal women--a double-blind placebo-controlled study. *J Obstet Gynaecol*. 2001 ; 21 : 383-5 [PMID : 12521832] (レベル II)
- 4) Tseng LH, Wang AC, Chang YL, et al. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2009 ; 28 : 47-51 [PMID : 19089890] (レベル II)
- 5) Chughtai B, Forde JC, Buck J, et al. The concomitant use of fesoterodine and topical vaginal estrogen in the management of overactive bladder and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Post Reprod Health*. 2016 ; 22 : 34-40 [PMID : 26883688] (レベル II)
- 6) Serati M, Salvatore S, Uccella S, et al. Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol*. 2009 ; 55 : 713-9 [PMID : 18584946] (レベル I)
- 7) Ellington DR, Szychowski JM, Malek JM, et al. Combined tolterodine and vaginal estradiol cream for overactive bladder symptoms after randomized single-therapy treatment. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016 ; 22 : 254-60 [PMID : 26945271] (レベル II)
- 8) Jiang F, Zhu L, Xu T, et al. Efficacy and safety of solifenacin succinate tablets versus solifenacin succinate tablets with local estrogen for the treatment of overactive bladder in postmenopausal women--a multicenter, randomized, open-label, controlled comparison study. *Menopause*. 2016 ; 23 : 451-7 [PMID : 26757270] (レベル II)
- 9) Matarazzo MG, Caruso S, Giunta G, et al. Does vaginal estriol make urodynamic changes in women with overactive bladder syndrome and genitourinary syndrome of menopause? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 ; 222 : 75-9 [PMID : 29367168] (レベル IV)
- 10) Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 ; 83 : 892-7 [PMID : 15453881] (review)
- 11) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン 第2版. リッチヒルメディカル, 東京, 2015 (guideline)
- 12) 日本排尿機能学会, 日本泌尿器科学会 編. 女性下部尿路症状診療ガイドライン 第2版. リッチヒルメディカル, 東京, 2019 (guideline)
- 13) 日本排尿機能学会, 日本泌尿器科学会 編. 過活動膀胱診療ガイドライン 第3版. リッチヒルメディカル, 東京, 2022 (guideline)

CQ

107

## 閉経関連尿路性器症候群 (GSM) に対し HRT は有効か？

### Answer

エストロゲン経腔投与は有効である。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (17/17 人)

### 解説

閉経関連尿路性器症候群 (GSM) とは、閉経後のエストロゲン低下に伴う腔・尿路の粘膜の萎縮、腔内 pH の変化に伴う腔内細菌叢の変化に起因する外陰部の不快感、痒痒感、腔乾燥感、灼熱感、性交痛、帯下増加、帯下臭、排尿痛、頻尿感、尿漏れ、反復する尿路感染などの腔・外陰症状、性機能障害、下部尿路症状を指す。米国の報告では、13~80%の閉経女性がなんらかの GSM 症状を有し、また閉経女性の 13~78%が GSM への特異的な治療を受けていたとされ、有病率・受療率ともに幅が広いため、有症状の女性が必ずしも有効な治療を受けられていないと推察されている<sup>1)</sup>。

GSM の治療には様々なものが適応されるが、大まかに非ホルモン療法とホルモン療法とに分かれ、ホルモン療法は局所療法と全身療法に分けられる。また、最近ではレーザーやラジオ波を利用した照射療法も適応されている<sup>2)</sup>。

非ホルモン療法には、腔乾燥感や性交痛に対して、潤滑剤や保湿剤あるいはリドカインのゲル (クリーム) 剤が腔局所に使用されている。非ホルモン療法は GSM に対して第一選択に考慮される。本邦では保険上の処方薬としては適用がなく、薬局等で購入することができる。

局所へのホルモン療法の一つとしてエストロゲン製剤があり、使用されるエストロゲンの種類にはエストラジオール、エストリオール、CEE がある。これらには錠剤、クリーム、リング、ゲルなど様々な剤形があり、用量も多様である。米国で FDA に認可され GSM に対して使用されているものは、本邦で使用可能なエストロゲン製剤と異なる<sup>2)</sup>。また、米国等では GSM に対する HRT 以外の薬物療法として、アンドロゲン製剤による局所ホルモン療法<sup>3)</sup>や SERM の経口療法<sup>4)</sup>が試みられている。

GSM の症状のみに対して、全身療法としての HRT は推奨されていない。血管運動神経症状がある場合には、全身的な ET あるいは EPT が考慮される。

GSM に対するエストロゲン療法の効果は、症状等の主観的なものと、腔粘膜の細胞形態や腔内 pH の変化といった客観的なもので評価される。

腔・外陰の萎縮症状に対するエストロゲンの効果を検証した 2016 年の Cochrane review では、19 の研究が採択され、これらにおいては様々な種類と剤形のエストロゲン製剤を比較した RCTs が混在して検討されているが、結論として、閉経後の性交痛や腔乾燥感を主とした腔・外陰症状に対して、それほど高いエビデンスではないが、エストロゲン製剤はプラセボに比して有効であるとしている<sup>5)</sup>。剤形ごとの効果の違いや有害事象の違いは明らかでない。

尿失禁に対する経腔エストロゲンの効果を評価した Cochrane review では、経腔エストロゲンには尿失禁

に対する効果が認められたが (RR: 0.74 [0.64-0.86]), 全身的な HRT (ET および EPT) では逆に症状の増悪リスクがあるとされた (ET の RR: 1.32 [1.17-1.48], EPT の RR: 1.11 [1.04-1.18])<sup>6)</sup>。一方, 採用された研究は尿失禁をエンドポイントとして行われたものは少なく, 結果も臨床的意義に乏しいと判断され, 尿失禁の重症度はエストロゲン療法により有意には変化しないと考察されている。

44 の RCTs から GSM に対するエストロゲン療法の効果を検討した SR では, 性交痛や腔乾燥感を主とした腔・外陰症状に比して, 尿路症状へのエストロゲン局所療法の効果は, 各々の研究で評価された症状により異なる。切迫性尿失禁や反復する尿路感染に対して, 経腔エストロゲンは中等度のエビデンスをもって効果があるとされたが, 排尿痛, 頻尿や尿切迫症状, 夜間頻尿, ストレス性尿失禁に対しての効果についてはエビデンスが乏しいとされた<sup>7)</sup>。

本邦で局所ホルモン療法として使用できる腔剤はエストリオール錠であり, 0.5 mg あるいは 1 mg 錠が 1 日 1 回の用量で腔炎の病名で適用されている。2018 年に報告された RCTs の SR では, エストリオール製剤の臨床的有用性を評価した 6 つ研究から, エストリオール 0.5~1.0 mg の腔投与はエストラジオールの局所製剤と同様の効果が示されている<sup>8)</sup>。いずれの研究でもエストラジオールの腔リングあるいは錠とエストリオールのクリーム剤あるいは坐剤 (本邦で使用されているものと剤形が異なる) が比較されており, いずれの製剤も使用前に比して有意な症状改善 (尿路症状を含む) あるいは腔内 pH および腔粘膜へのエストロゲン効果が認められた。エストラジオールとエストリオールの用法や用量が研究間で異なるため, 両者間での効果の相違は明確でない。また, いずれも 3 週間から 26 週間の観察期間での検討であるため, それらより長期の投与に関する知見は必ずしも明らかでない。

局所療法の有害事象として, 帯下増加, 出血, 外陰腔カンジダ症, 乳房痛などが挙げられる。経腔的に投与されたエストロゲンは局所で吸収され, 投与量依存的に全身的な血中エストロゲン濃度に影響する可能性がある。低用量であれば血中濃度に影響を与えることはないとしている。子宮内膜への作用について, 2016 年の Cochrane review あるいはその後の SR においても, 局所療法により子宮体癌や子宮内膜増殖症のリスクが有意に増加することはないとしている。また, 深部静脈血栓のリスクは増加しないとされる<sup>2)</sup>。

エストロゲン依存性疾患 (乳癌・子宮内膜癌など) の既往のある女性の GSM に対しては, ホルモン受容体発現や進行期などの原疾患の臨床背景や症状の重症度, あるいは患者の希望等を考慮して, 個別化された対応が必要である。閉経後乳癌に対してアロマターゼ阻害薬を投与している例では, GSM 症状が強くなることがある。潤滑剤や保湿剤といった非ホルモン療法が第一選択であるが, ホルモン治療を行う場合は原疾患の担当医と相談して治療にあたるのが望ましい<sup>9)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて, 2016 年 1 月~2023 年 5 月の検索期間において, PubMed と Cochrane にて, HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), genitourinary syndrome of menopause (GSM), vulvovaginal atrophy (VVA), vaginal estrogen therapy, DHEA, prasterone, ospemifene, progesterone, QOL, adverse effects, cost のキーワードを, また, 医中誌にて, ホルモン補充療法, 閉経関連泌尿生殖器症候群, 外陰腔萎縮, 経腔エストロゲン療法, デヒドロエピアンドロステロンのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 382 件, Cochrane 15 件, 医中誌 290 件の計 687 件およびその参考文献から論文をリストアップし, さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 9 件の文献を選択し, 引用した。

#### 文献

- 1) Mili N, Paschou SA, Armeni A, et al. Genitourinary syndrome of menopause : a systematic review on prevalence and treatment. *Menopause*. 2021 ; 28 : 706-16 [PMID : 33739315] (レベル I)
- 2) The NAMS 2020 GSM position statement editorial panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020 ; 27 : 976-92 [PMID : 32852449] (review)
- 3) Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dys-

- pareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2018 ; 25 : 1339-53 [PMID : 30358731] (レベルⅡ)
- 4) Simon JA, Ferenczy A, Black D, et al. Efficacy, tolerability, and endometrial safety of ospemifene compared with current therapies for the treatment of vulvovaginal atrophy : a systematic literature review and network meta-analysis. *Menopause*. 2023 ; 30 : 855-66 [PMID : 37369079] (レベルⅠ)
  - 5) Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ; 8 : CD001500 [PMID : 27577677] (review)
  - 6) Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, et al. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 ; 10 : CD001405 [PMID : 23076892] (review)
  - 7) Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al ; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause : a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014 ; 124 : 1147-56 [PMID : 25415166] (review)
  - 8) Biehl C, Plotsker O, Mirkin S. A systematic review of the efficacy and safety of vaginal estrogen products for the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2019 ; 26 : 431-53 [PMID : 30363010] (review)
  - 9) Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer : consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018 ; 25 : 596-608 [PMID : 29762200] (review)

CQ

108

## 舌痛症に対し HRT は有効か？

## Answer

有効であるとする報告はあるが、積極的に推奨するだけのエビデンスは乏しい。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：+----

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

舌痛症は、「器質的変化がみられないにもかかわらず舌の痛みを訴える病態の総称」と定義されている<sup>1)</sup>。原因不明の舌のヒリヒリ、ピリピリした灼熱感が持続することが主症状で、味覚異常やザラザラするといった異常感を伴うことも多い。40～50代の女性に多く、摂食時には痛みが消失あるいは軽減することが臨床的特徴の一つである<sup>2)</sup>。欧米などでは舌痛症 (glossodynia) よりも口腔灼熱感 (burning mouth syndrome : BMS) として報告されることが圧倒的に多く、舌痛症は BMS の一症状として捉えられているのが現状である<sup>3)</sup>。BMS の有病者率は 0.6～15% で、閉経後の女性の 12～18% に生じているという報告がある<sup>4)</sup>。

オーストラリアにおける 149 例の女性を対象とした 8 週間の縦断研究では、HRT によって、口腔乾燥感、灼熱感、口内炎、味覚障害を含む口腔の不快感が有意に減少したと報告されている<sup>5)</sup>。また、3 カ月の HRT によって、口腔乾燥感、灼熱感、口内炎、味覚障害を含む口腔の不快感があった更年期女性 27 例のうち 15 例は症状が軽快し、口腔粘膜細胞の maturation index の改善と、エストロゲンおよびプロゲステロン受容体発現が認められたとするイタリアの報告がある<sup>6)</sup>。さらに、口腔乾燥感、灼熱感、味覚障害を訴える更年期女性 32 例に対して 3 カ月間 HRT を行ったところ、E<sub>3</sub> クリームを塗布した 22 例中 12 例、および、CEE とノルエチステロンクリームを塗布した 10 例中 7 例の自覚症状が改善し、口腔粘膜細胞の maturation index が有意に改善した<sup>7)</sup>。一方で、マンモグラフィーを受けた 3,172 例の女性を対象としたフィンランドの横断研究によると、口腔の灼熱感あるいは痛みは HRT 施行者に有意に多かったと報告されている<sup>8)</sup>。口腔の灼熱感と痛みは、更年期症状と有意な関連があるが、HRT を施行しても予防することはできない可能性があると考えられている。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), glossodynia, burning mouth syndrome, oral muco-sa のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、舌痛症、口腔灼熱症候群、口腔粘膜のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 15 件、Cochrane 6 件、医中誌 17 件の計 38 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 8 件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) 日本歯科心身医学会 編. 歯科心身医学 第 1 版. 医歯薬出版, 東京, 2003 (review)
- 2) 豊福 明. “歯科心身症”としての舌痛症. 日歯心身. 2006 ; 21 : 43-8 (review)

- 3) 松野智宣. 舌痛への対処. 舌痛の原因と対処 総論. 舌痛症と Burning Mouth Syndrome を up to date する. 歯科薬物療法. 2016 ; 35 : 53-6 (review)
- 4) Aravindhani R, Vidyalakshmi S, Kumar MS, et al. Burning mouth syndrome : a review on its diagnostic and therapeutic approach. J Pharm Bioallied Sci. 2014 ; 6 (Suppl 1) : S21-5 [PMID : 25210377] (review)
- 5) Wardrop RW, Hailes J, Burger H, et al. Oral discomfort at menopause. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1989 ; 67 : 535-40 [PMID : 2497421] (レベルⅢ)
- 6) Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992 ; 73 : 570-4 [PMID : 1325633] (レベルⅢ)
- 7) Volpe A, Lucenti V, Forabosco A, et al. Oral discomfort and hormone replacement therapy in the post-menopause. Maturitas. 1991 ; 13 : 1-5 [PMID : 1861638] (レベルⅢ)
- 8) Tarkkila L, Linna M, Tiitinen A, et al. Oral symptoms at menopause--the role of hormone replacement therapy. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001 ; 92 : 276-80 [PMID : 11552144] (レベルⅢ)

DRAFT

CQ

109

## HRT は性機能障害を改善させるか？

## Answer

性的疼痛および腔潤滑に対して改善効果がある。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

女性の性機能（性的欲求・動機，主観的興奮，性器の充血，オルガズム，消退）についての生理は完全にはわかっていないが，内分泌系および中枢神経系の因子が関与している。エストロゲンは，性器組織の感受性，腔 pH，常在菌叢，潤滑，弾性，尿禁制，骨盤底筋の緊張の維持など性的反応に影響を与える<sup>1)</sup>。テストステロンは性欲亢進作用があると言われているが，女性では性欲がなくとも親密な関係性の中では性反応は進む<sup>2)</sup>。したがって，性機能は内分泌因子だけでなく，心理的（思考と感情）・社会的因子など多様な因子が関与していると考えられている。

女性性機能障害（female sexual dysfunction：FSD）は，女性の性的な機能や性的な関心に関連する問題や困難を指す用語であり，そのカテゴリーには以下のようなものがある<sup>3)</sup>。

- ①低性欲（hypoactive sexual desire disorder）：性的欲求が不足していると感じる状態で，性的興奮に対する関心が薄いことを特徴とする。
- ②性的興奮障害（female sexual arousal disorder）：性的刺激に対する身体的な反応が不足していると感じる状態で，例えば陰核への血流が不十分であることが含まれる。
- ③性的関心・興奮障害（female sexual interest/arousal disorder）：性的興奮に関する興味と身体的な興奮の両方に問題がある場合に診断される。
- ④オルガズム障害（female orgasmic disorder）：性交や性的刺激を受けても，オルガズムに達することが難しい状態。
- ⑤性交痛（dyspareunia）：性交時に疼痛や不快感がある状態で，身体的な原因や心理的な原因によるものがある。
- ⑥腔痙攣（vaginismus）：腔の筋肉が痙攣し，挿入が難しいか，痛みを伴う状態。

女性性機能を多次元のかつ客観的に測定する評価尺度として，Sexual Function Questionnaire（SFQ）とFemale Sexual Function Index（FSFI）は信頼性と妥当性が検証されており，世界的に用いられている。FSFIはdesire（性欲），arousal（性的興奮），lubrication（腔潤滑），orgasm（オルガズム），satisfaction（性的満足），pain（性的疼痛）の6ドメインについて過去1カ月間の状況を質問するものである<sup>4)</sup>。

コロンビア女性を対象にした横断的分析では，HRTを施行している女性は未施行の女性よりも性的満足度は高かったが，性欲と性的興奮に対する改善効果は認めなかった<sup>5)</sup>。種々のエストロゲン製剤を使用したHRT 6カ月間における検討では，経口あるいは経腔E<sub>2</sub>が腔潤滑と性的疼痛の改善度が最も高く，オルガズムはチボロン（日本未発売）が最も有効であった<sup>6)</sup>。また，子宮摘出後女性に対するETは腔血流を増加させ，

性機能を改善させる可能性があるが、性欲の改善には結び付かなかった<sup>7)</sup>。経口または経皮 HRT の性機能に対する効果を見た KEEPS の付随研究 (670 人, 平均 52.7 歳) では、経皮 HRT はプラセボと比較して、すべての時点において FSFI スコアの有意な改善を示したが、経口 HRT では、FSFI スコアに有意差は認められなかった。また、経皮 HRT はプラセボと比較して、腔潤滑の有意な増加と痛みの減少がみられた。全体として、FSFI スコア 26.55 (36 点満点) 以下の低性機能を有する女性の割合は、プラセボと比較して、経皮 HRT 後に有意に少なかった<sup>8)</sup>。ACOG によると、FSD の主要因はオルガズム、性欲、性的興奮の障害であり、SSRI が薬物療法の第一選択となっている<sup>9)</sup>。コクランレビューでも、ET および EPT の FSD に対する効果は性的疼痛の改善にあるとしている<sup>10)</sup>。

2022 年の北米閉経学会 (NAMS) の position statement には、

- ・全身ホルモン療法と低用量腔 ET は、いずれも腔組織の潤滑、血流、感覚を増加させる (レベル I)
- ・全身ホルモン療法は一般に、GSM に対する効果とは無関係に、性機能、性的関心、興奮、オルガズム反応を改善しない (レベル I)
- ・更年期症状のある女性において性機能または性欲が懸念される場合、経皮 ET は、性ホルモン結合グロブリンおよび遊離テストステロン濃度への影響が最小限であるため、経口 ET よりも望ましい可能性がある (レベル II)
- ・低用量の腔内 ET は、閉経後の GSM 女性の性機能を改善する (レベル I)
- ・性交痛に対して FDA が承認した非エストロゲン代替薬には、オスペミフェンおよび腔内 DHEA がある (レベル I)

と記載されている<sup>11)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), female sexual dysfunction, female sexual function index, female orgasm disorder, insertion disorders, hypoactive sexual desire disorder のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、女性性機能障害、女性性機能指数、女性オルガズム障害、挿入障害、性的関心・興奮障害のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 84 件、Cochrane 38 件、医中誌 101 件の計 223 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 11 件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) 大川玲子. 女性の性反応. 日本性科学会 監修. セックス・カウンセリング入門. 金原出版, 東京, 2005, pp33-35 (●●●)
- 2) Basson R. Female sexual response : The role of drugs in the management of sexual dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2001 ; 98 : 350-3 [PMID : 11506856] (レベル III)
- 3) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5).* American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013 (日本精神神経学会 日本語版用語監修. 高橋三郎, 大野 裕 監訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2014 (●●●))
- 4) Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Index (FSFI) : a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000 ; 26 : 191-208 [PMID : 10782451] (●●●)
- 5) González M, Viáfara G, Caba F, et al. Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas.* 2004 ; 48 : 411-20 [PMID : 15283933] (レベル III)
- 6) Cayan F, Dilek U, Pata O, et al. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol+drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *J Sex Med.* 2008 ; 5 : 132-8 [PMID : 17961145] (レベル III)
- 7) Long CY, Liu CM, Hsu SC et al. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. *Menopause.* 2006 ; 13 : 737-43 [PMID : 16946685] (レベル II)
- 8) Taylor HS, Tal A, Pal L, et al. Effects of oral vs transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopause : ancillary study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA Intern Med.* 2017 ; 177 : 1471-9 [PMID :

28846767] (レベルII)

- 9) ACOG Practice Bulletin No. 119: Female sexual dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2011 ; 117 : 996-1007 [PMID : 21422879] (guideline)
- 10) Natri CO, Lala LA, Ferriani RA, et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 ; 6 : CD009672 [PMID : 23737033] (review)
- 11) “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)

DRAFT

## I. 症状・疾患

CQ

110

冠攣縮性狭心症および微小血管狭心症に対し  
HRT は有効か？

## Answer

有効であるとする報告はあるが、積極的に推奨するだけのエビデンスは乏しい。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：+----

合意率：94.1% (16/17 人)

## 解説

安静時胸部症状、特に深夜から早朝にかけて発作が出現する場合、冠攣縮性狭心症または微小血管狭心症が疑われる。冠動脈攣縮が主因であるため狭窄病変がなくても発症し、欧米諸国に比較して本邦に多い<sup>1)</sup>。一般的な治療としては、カルシウム拮抗薬または硝酸薬を投与するが、HRT も治療の一助となる<sup>2,3)</sup>。微小血管狭心症にも、カルシウム拮抗薬や硝酸薬を投与することが一般的であるが、治療効果がない場合は、ACE 阻害薬やスタチンなど nitric oxide 産生を増加させる薬剤が有効である可能性がある<sup>3)</sup>。その他、K チャネル開口薬であるニコランジルや、閉経後女性に限っては HRT が有効であるという報告もある<sup>3,4)</sup>が、効果がないとの報告もある<sup>5)</sup>。これらの疾患は、一般的には予後が良好とされているが、長期にわたり症状が持続し入院を繰り返すことも多いため、注意が必要である。ただし、その治療として HRT が有効なケースはあるが、現時点で積極的に推奨するだけのエビデンスは乏しい。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), estrogen, coronary spasm, angina pectoris のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、エストロゲン、冠攣縮、狭心症のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 292 件、Cochrane 0 件、医中誌 156 件の計 448 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 5 件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) Kawano H, Ogawa H. Endothelial function and coronary spastic angina. Intern Med. 2005 ; 44 : 91-9 [PMID : 15750267] (review) (レベルⅣ)
- 2) Kawano H, Motoyama T, Hirai N, et al. Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. J Am Coll Cardiol. 2001 ; 37 : 735-40 [PMID : 11693745] (レベルⅢ)
- 3) 日本循環器学会. 冠攣縮性狭心症の診断と治療に関するガイドライン. 2008 (guideline)
- 4) Knuuti J, Kalliokoski R, Janatuinen T, et al. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris. Am J Cardiol. 2007 ; 99 : 1648-52 [PMID : 17560868] (レベルⅡ)
- 5) Merz CNB, Olson MB, McClure C, et al. A randomized controlled trial of low-dose hormone therapy on myocardial ischemia in postmenopausal women with no obstructive coronary artery disease : results from the National Institutes of Health/ National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). Am Heart J. 2010 ; 159 : 987 e1-7 [PMID : 20569710] (レベルⅡ)

CQ

111

## サルコペニア予防に対し HRT は有効か？

## Answer

有効であるというエビデンスは乏しい。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

サルコペニアとは、加齢により筋肉量および筋力が低下する現象である。2010 年以降、欧州やアジアにおいて診断基準が策定され、疫学研究・臨床研究が促進された結果から、サルコペニアは健康上の有害事象に関連することが示されている。サルコペニアの有病率は、地域や用いられる診断基準、筋肉量の測定方法によっていくぶん異なるが、男女とも人口の 10%程度と見積もられている<sup>1)</sup>。一方で、高齢期に生理的な予備能が低下し、ストレスへの脆弱性が亢進した状態をフレイルと呼び、これは回復の見込みのある可逆的な状態である。フレイルへの該当は要介護、死亡のリスクを高めるため、効果的な介入が期待される。フレイルの評価法は複数存在するが、体重減少、疲労感、日常生活活動量、歩行速度、握力の 5 つの要素による評価法が国際的に普及している。後者 2 つはサルコペニアの診断にも用いられる指標であり、サルコペニアはフレイルに影響を及ぼす病態であると言える。

疫学的にエストロゲン不足と筋力低下の関連性が指摘されている<sup>2)</sup>。エストロゲン受容体は骨格筋において発現しており、動物モデルや細胞を用いた研究から、エストロゲンは筋組織に保護的な効果を有していることが推測されている<sup>3)</sup>。HRT によるサルコペニアの予防効果に関しては、RCT を含む複数の臨床研究が行われ、それらに対するメタ解析が報告されている。閉経後の女性を対象とした 2009 年に報告されたメタ解析では、HRT と筋力の関連が解析された。その結果、HRT 群は対照群よりも有意に 5%ほど高い筋力を呈していた<sup>4)</sup>。このメタ解析は 23 の臨床研究を対象としているが、観察研究も多く含んでおり、RCT は 5 つのみであった。また、補充された女性ホルモンのタイプや量も研究ごとに異なり、量が明示されていない研究も含まれていた。その後、大規模な RCT である WHI 研究の集団を用いた解析が報告された。これは、WHI の参加者の 25%にあたる 65 歳以上の障害のない女性を対象に 6 年間、身体機能をフォローアップしたものであった。結果は、非白人において EPT と握力維持に有意な結果が得られたが、椅子立ち上がりテスト、歩行速度に関しては ET、EPT による有益な効果は認められなかった<sup>5)</sup>。2020 年に、WHI の解析も含めて HRT と筋力の関連を調べたメタ解析が報告された。これは、閉経後の女性を対象として、HRT (Tibolone も含む) の 9 つの RCT のみを対象とするものであった。結果としては、HRT と筋力には有意な関連が認められないというものであり、EPT のみのサブグループ解析でも同様の結果であった<sup>6)</sup>。一方、筋力ではなく、筋量を対象とした臨床試験のメタ解析が 2019 年に報告された。50 歳以上の女性を対象とした HRT と筋量の関係が解析された。これは 12 の RCT を用いたメタ解析であるが、対照群と有意な差は認めなかった<sup>7)</sup>。近年は有害事象の面で安全性が高いとされるエストロゲン貼付剤を用い、さらに運動 (レジスタンストレーニング) を組み合わせた RCT が報告されている。この臨床試験においては、エストロゲン貼付剤を用いた群において

大腿四頭筋断面積および握力で有意な増加を生じたが、跳躍、立ち上がり、歩行距離など他の項目では対照群と有意差は生じていない<sup>8)</sup>。

現在までに報告された臨床試験の結果を総合すると、HRTがヒトにおいて筋量、筋力の維持に効果的であると主張し、推奨するには不十分であると考えられる。HRTは、乳癌、動脈硬化性疾患、肺塞栓のリスクとして報告されており、有効性のエビデンスが乏しいアウトカムに関しては、基本的に推奨されない。一方で、サルコペニアの予防や治療には身体運動が重要であり、HRTの効果の前提として、ある程度の運動が必要である可能性も示唆されている。北米閉経学会（NAMS）のHRTに関するposition statementにおいては、臨床試験の裏付けはないとしながらも、運動と併用した場合にHRTが筋量・筋力の低下を予防できる可能性について記載されている<sup>9)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), sarcopenia, frailty, estrogen, estrogen replacement therapy, physical activity, fall, lean body mass, skeletal muscle, skeletal muscle mass, muscle strength, grip strength, gait speed, calf circumference, rise from chair, timed up and go test, short physical battery score, SARC-Fのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、サルコペニア、フレイル、エストロゲン、エストロゲン補充療法、身体活動、転倒、除脂肪体重、骨格筋、骨格筋量、筋力、握力、歩行速度、下腿周囲長、椅子立ち上がりテスト、アップアンドゴーテストのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 43件、Cochrane 6件、医中誌 31件の計80件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計9件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Shafiee G, Keshtkar A, Soltani A, et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2017; 16: 21 [PMID: 28523252] (review)
- 2) Cheng MH, Wang SJ, Yang FY, et al. Menopause and physical performance--a community-based cross-sectional study. *Menopause.* 2009; 16: 892-6 [PMID: 19455071] (レベルⅢ)
- 3) Ikeda K, Horie-Inoue K, Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 191: 105375 [PMID: 31067490] (review)
- 4) Greising SM, Baltgalvis KA, Lowe DA, et al. Hormone therapy and skeletal muscle strength: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64: 1071-81 [PMID: 19561145] (レベルⅠ)
- 5) Michael YL, Gold R, Manson JE, et al. Hormone therapy and physical function change among older women in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Menopause.* 2010; 17: 295-302 [PMID: 19858764] (レベルⅡ)
- 6) Xu Y, Deng KL, Xing TF, et al. Effect of hormone therapy on muscle strength in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2020; 27: 827-35 [PMID: 32187131] (レベルⅠ)
- 7) Dam TV, Dalgaard LB, Ringgaard S, et al. Transdermal estrogen therapy improves gains in skeletal muscle mass after 12 weeks of resistance training in early postmenopausal women. *Front Physiol.* 2021; 11: 596130 [PMID: 33542694] (レベルⅡ)
- 8) Javed AA, Mayhew AJ, Shea AK, et al. Association between hormone therapy and muscle mass in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019; 2: e1910154 [PMID: 31461147] (レベルⅠ)
- 9) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022; 29: 767-94 [PMID: 35797481] (position statement)

## II. 病態既往

CQ

201

## 喫煙者に HRT は可能か？

## Answer

禁煙を含む生活習慣の適正化のもとでは可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

エストロゲン代謝に対する喫煙の影響を解明するために、136人の閉経後女性を対象とした調査<sup>1)</sup>がある。3つの異なる投与量で EPT 群およびプラセボ群に分類し、1年間の治療を受けた症例に対し、喫煙の有無、血中  $E_1$  および  $E_2$  値の投与前・投与後の測定結果を比較検討したところ、3つのすべての用量群で、血中  $E_1$  および  $E_2$  値は非喫煙者に比べて喫煙者で有意に減少した。喫煙者における血中  $E_1$  および  $E_2$  値の低下は、経口  $E_2$  を 4 mg/日投与した群で最も顕著で、非喫煙者に比して 50%であった。プラセボ群では有意な変化を認めなかった。また、毎日の喫煙本数と血中  $E_1$  および  $E_2$  値の変化率には有意な逆相関を認めた。これらの結果は、喫煙者における肝代謝の増加がエストロゲンレベルの低下につながる可能性を示唆している。

一方、ノルウェーにおいて行われた、14人の健常閉経後女性（喫煙者6人と非喫煙者8人）に対し HRT を無作為に前方視的に行い、薬剤をクロスオーバーし、投与経路の影響（経口および経皮エストロゲン）と喫煙時の血中エストロゲンレベルを測定した試験<sup>2)</sup>がある。本試験では、 $E_2$ +NETA による HRT を経口あるいは経皮で6カ月間投与を行った後、それぞれクロスオーバーし、HRT の施行前と施行後に血中  $E_1$ 、 $E_2$  および  $E_1$  硫酸 ( $E_1S$ ) を評価しているが、それらの結果を喫煙者と非喫煙者と比較すると、すべての喫煙者で経口 HRT による血中  $E_1$ 、 $E_2$  および  $E_1S$  は、非喫煙者に対し 40~70%低いことが判明した。一方、経皮 HRT では血中  $E_1$  および  $E_2$  は、喫煙者と非喫煙者間で有意差を認めなかった。以上より、喫煙は経口 HRT の血中エストロゲンレベルを低下させ、エストロゲンの有益な効果を減少させる可能性がある。これら効果の減少は主に肝クリアランスの上昇によって引き起こされることが証明されていることから<sup>2,3)</sup>、喫煙者に対する HRT は、肝臓をバイパスしエストロゲンの有益な効果を失わない経皮エストロゲン製剤の投与が望ましいと考えられる<sup>3)</sup>。

脂質プロファイルについて、経口 HRT では LDL コレステロール、VLDL コレステロールおよび TG のレベルは非喫煙者に比べて喫煙者では高値であった<sup>4,5)</sup>が、経皮 HRT ではこの効果の減弱は認められなかった<sup>4)</sup>。すなわち、喫煙は経口 HRT における脂質代謝改善効果を減弱させる。プラセボを対照とした二重盲検試験では、経口 HRT におけるエストロゲンの心血管系に対する良い影響（血管抵抗低下、平均動脈圧低下、心臓の1回拍出量増加）は喫煙によって阻害されるが、経皮では阻害されなかった<sup>2)</sup>。フラミンガム研究では 1,234人の閉経後女性を対象に経口 CEE による8年間の治療を行っており、経口 CEE は喫煙者において心血管保護を示さず、逆に 50%以上のリスク増加が認められたが、非喫煙者ではリスク増加を認めなかった<sup>6)</sup>。

以上のように、喫煙者に対する経口 HRT は、治療効果が減弱する可能性と、有害事象を増加させる可能性がある。一方、経皮 HRT は、喫煙者であってもエストロゲンの有利な効果は失われていない。この投与ルー

トによる違いは重要ではあるが、喫煙の影響は複雑で多要因に依存するため、臨床的には禁煙をはじめとした生活習慣の適正化の指導が肝要である<sup>7)</sup>。

受動的または能動的な喫煙曝露と、閉経後女性の血清銅濃度に対するHRTの影響を評価した研究<sup>8)</sup>では、42～69歳の健康な閉経後女性のうち、HRT群(n=76)または非HRT群(n=76)に対し、唾液中コチニンおよび血清銅濃度を測定した。唾液中のコチニンは、HRT群14人(18.5%)と非HRT群16人(21.1%)で14 ng/mLを超えた。最大41人(27%)の被験者の血清銅が正常上限値(1.17 mg/L)を超えていた。コチニン濃度が14 ng/mL未満の女性では、唾液コチニンと血清銅の間に相関関係は見出されず、コチニン濃度が14 ng/mLを超える被験者では、これら2つのパラメータは弱い相関を認めた。唾液中のコチニン濃度は、HRT群では血清銅レベルとともに増加したが、非HRT群では増加しなかった。HRTを使用した喫煙者は、非喫煙者よりも有意に高い血清銅値を示した。この結果は、HRTは非喫煙者の血清銅濃度には影響を与えないが、HRTは、受動喫煙者および能動喫煙者の血清銅の好ましくない増加に寄与している。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), smoking, serum estrogens, bone loss, early after menopauseのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、喫煙者、経口HRT、経皮HRT、更年期症状、脂質代謝、骨粗鬆症、生活習慣、喫煙、飲酒、運動のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 74件、Cochrane 54件、医中誌14件の計142件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計8件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Jensen J, Christiansen C, Rødbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med.* 1985 ; 313 : 973-5 [PMID : 4047104] (レベルⅢ)
- 2) Geisler J, Omsjøl IH, Helle SI, et al. Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy : influence of route of administration and cigarette smoking. *J Endocrinol.* 1999 ; 162 : 265-70 [PMID : 10425465] (レベルⅢ)
- 3) Mueck AO, Seeger H. Smoking, estradiol metabolism and hormone replacement therapy. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents.* 2005 ; 3 : 45-54 [PMID : 15638743] (レベルⅠ)
- 4) Jensen J, Christiansen C. Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 ; 159 : 820-5 [PMID : 2972209] (レベルⅡ)
- 5) Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations : an analysis of published data. *BMJ.* 1989 ; 298 : 784-8 [PMID : 2496857] (レベルⅠ)
- 6) Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking, and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Engl J Med.* 1985 ; 313 : 1038-43 [PMID : 2995808] (レベルⅡ)
- 7) Ruan X, Mueck AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. *Cimacteric.* 2015 ; 18 : 38-46 [PMID : 25072165] (レベルⅠ)
- 8) Jasińska-Starczewska M, Szydłowska I, Mroczek B, et al. The influence of cigarette smoke exposure on the copper concentration in the serum depending on the use of menopausal hormone therapy. *Biomed Res Int.* 2017 ; 2017 : 5732380 [PMID : 28884126] (レベルⅢ)

## II. 病態既往

CQ

202

## 肥満者に HRT は可能か？

## Answer

減量を含む生活習慣の適正化のもとでは可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

WHI 研究によると、EPT による VTE のリスクはプラセボ群に比べ HR：2.06 [1.57-2.70]、DVT のリスクは HR：1.95 [1.43-2.67]、PE のリスクは HR：2.13 [1.45-3.11] でいずれも有意に増加した。BMI による層別解析では、BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> のプラセボ群の HR を 1.00 (reference) とした場合、BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>、25~30 kg/m<sup>2</sup> および > 30 kg/m<sup>2</sup> の EPT 群の HR は、それぞれ 1.78 [0.91-3.51]、3.80 [2.08-6.94]、5.61 [3.12-10.11] であり、肥満度が VTE リスクの増加に関連していることが示されている<sup>1)</sup>。特に、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満者は血栓症のリスクが有意に高くなっていたことから、慎重な投与が必要である<sup>2)</sup>。したがって HRT 投与前には、血圧・身長・体重の測定などが必須である（総論 3-5. 投与前・中・後の管理法参照）。

その他の研究でも、BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 以上の肥満者に対して、経口で CEE+MPA 投与、CEE 単独投与を行うと、DVT や PE などの静脈血栓塞栓症のリスクが BMI 25 kg/m<sup>2</sup> 未満に比べて RR：2.0 以上に増加すると報告されている<sup>1-4)</sup>。一方、経皮剤による HRT ではそのリスクは増加していなかった<sup>5)</sup>。European Menopause and Andropause Society (EMAS) では 2011 年に position statement の中で、「HRT が必要な肥満女性には、経皮エストロゲン製剤を第一選択とすべきである」と述べている<sup>6)</sup>。

心血管系リスクについて、WHI 研究では HRT による冠動脈性心疾患 (CHD) の発症率増加に対し、BMI や糖尿病との間に関連性はなかった<sup>7)</sup>。しかし、糖尿病患者では CHD のベースラインリスクが大幅に増加しており、デンマークの看護師に対して行われた研究で、HRT を使用している糖尿病患者の CHD の発生率は、HRT を使用していない糖尿病患者に比べ 4 倍高いとされている<sup>8)</sup>。また、アメリカの糖尿病女性の観察研究では、心筋梗塞の再発率は HRT 使用者の方が 4 倍高く<sup>9)</sup>、HRT と糖尿病の相乗作用を示している。

脳卒中に対しては、WHI 研究では HRT の使用と糖尿病との間に相互作用はなかったが、BMI に関しては研究されていない<sup>10)</sup>。

HRT が肥満者のホットフラッシュなどの血管運動神経症状に対して、やせた女性と比較してより効果的であるかどうかは明らかでないが<sup>11)</sup>、肥満でかつ重度の更年期症状を有する女性に行った小規模なオープンラベルクロスオーバー試験では、HRT は肥満の 2 型糖尿病女性の更年期症状を改善すると報告されている<sup>12)</sup>。しかしながら、肥満女性では脂質異常症、高血圧、動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病の合併率が高いため、HRT を実際に行う際には、そのリスクとベネフィットを十分に勘案して慎重に行うべきである。

BMI の増加、アルコール摂取、HRT は、閉経後乳がんの危険因子である。浸潤性乳がんのリスクに関連して、HRT の使用とアルコール使用/高 BMI 状態の間の相互作用を、全体的およびエストロゲン受容体 (ER) 状態に応じて調査したデンマーク人の前方視的コホートでは、50 歳以上の女性 30,789 人を含む 2 つの前方

視的コホートをプールした（研究期間 1981～2009 年）<sup>13)</sup>。その結果、392,938 人年で診断された 1,579 人の浸潤性乳がんのなかで、HRT を行っていない人では、過体重/肥満およびアルコール摂取量の増加により、乳がんのリスクがわずかに増加した。すべての BMI 層にわたって、標準体重の非使用者と比較して、HRT 使用者の乳がんのリスクが高かった ( $p=0.003$ )。アルコールと HRT の併用では、禁酒かつ HRT 非使用者と比較して、乳がんのリスクが著しく高かった ( $p=0.02$ )。これらの影響は主に ER 陽性症例に限定されていた。HRT は更年期症状の軽減に効果があるが、高い BMI、アルコール摂取に注意を要する。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), obesity, venous thromboembolism, postmenopausal women, route of estrogen administration, estrogenic efficacy, hyperlipidemia のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法, BMI, 肥満, VTE, 経口 HRT, 経皮 HRT, 糖尿病, 更年期症状, 脂質代謝, 生活習慣のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 60 件, Cochrane 37 件, 医中誌 24 件の計 121 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 13 件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004 ; 292 : 1573-80 [PMID : 15467059] (レベルⅡ)
- 2) 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 : 1227-31 [PMID : 18495631] (レベルⅠ)
- 3) Pérez Gutthann S, García Rodríguez LA, Castellsague J, et al. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism : population based case-control study. *BMJ*. 1997 ; 314 : 796-800 [PMID : 9081000] (レベルⅢ)
- 4) Jick H, Derby LE, Myers MW, et al. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet*. 1996 ; 348 : 981-3 [PMID : 8855853] (レベルⅢ)
- 5) Canonico M, Oger E, Conard J, et al. Obesity and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women : differential impact of hormone therapy by route of estrogen administration. The ESTHER Study. *J Thromb Haemost*. 2006 ; 4 : 1259-65 [PMID : 16706969] (レベルⅢ)
- 6) Tremollieres F, Brincaat M, Erel CT, et al; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement : Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas*. 2011 ; 69 : 195-8 [PMID : 21489728] (レベルⅣ)
- 7) Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2003 ; 349 : 523-34 [PMID : 12904517] (レベルⅡ)
- 8) Løkkegaard E, Pedersen AT, Heitmann BL, et al. Relation between hormone replacement therapy and ischaemic heart disease in women : prospective observational study. *BMJ*. 2003 ; 326 : 426 [PMID : 12595383] (レベルⅡ)
- 9) Ferrara A, Quesenberry CP, Karter AJ, et al. Current use of unopposed estrogen and estrogen plus progestin and the risk of acute myocardial infarction among women with diabetes : the northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry, 1995-1998. *Circulation*. 2003 ; 107 : 43-8 [PMID : 12515741] (レベルⅡ)
- 10) Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women : the Women's Health Initiative : a randomized trial. *JAMA*. 2003 ; 289 : 2673-84 [PMID : 12771114] (レベルⅡ)
- 11) Verhaeghe J. Menopause care for obese and diabetic women. *Facts Views Vis Obgyn*. 2009 ; 1 : 142-52 [PMID : 25478079] (review)
- 12) Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, et al. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes : a prospective study. *Diabetes Care*. 1999 ; 22 : 1401-7 [PMID : 10480500] (レベルⅡ)
- 13) Hvidtfeldt UA, Tjønneland A, Keiding N, et al. Risk of breast cancer in relation to combined effects of hormone therapy, body mass index, and alcohol use, by hormone-receptor status. *Epidemiology*. 2015 ; 26 : 353-61 [PMID : 25695354] (レベルⅢ)

## II. 病態既往

CQ

203

## 子宮内膜症既往または子宮内膜症に罹患している女性に HRT は可能か？

## Answer

臨床症状の再燃や病変の増悪・悪性転化に留意しつつ可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：87.5% (14/16 人)

## 解説

子宮内膜症は性成熟期女性の6~15%、閉経後女性の2~5%にみられる。子宮内膜症はエストロゲン依存性疾患であるため、閉経後には子宮内膜症およびそれに由来する症状は軽快することが多い。しかし、閉経後女性における子宮内膜症の発生率は2~5%と推定されている<sup>1,2)</sup>ことから、閉経後においても子宮内膜症病変が完全に寛解するわけではないことに留意しなければならない。更年期症状などの理由で子宮内膜症既往および罹患女性においてもHRTが適応となる機会があり、これらの女性に対しHRTを施行する場合には、子宮内膜症病変の再発・増大、悪性転化が懸念されていた。しかし、HRTは血管運動神経症状と閉経関連尿路性器症候群(GSM)に対して最も効果的な治療法であり、その他の更年期関連の愁訴やQOLにも有益な効果が期待できると考えられていることから、子宮内膜症既往および罹患女性に対するHRTは、原則として禁忌ではないと考えてよい<sup>3-6)</sup>。したがって、子宮内膜症のため外科的閉経となった女性にHRTを行うことに合理性はある<sup>7)</sup>が、個々の患者に即してHRTの適応と用いるレジメンを考える必要があり、HRTを行う場合には慎重なフォローアップが必要である。

## 子宮内膜症女性と閉経後の疾患リスクについて

子宮内膜症患者は喘息、自己免疫疾患、心血管疾患、骨粗鬆症(骨量減少)、認知症などの発症リスクが高いとされている<sup>8)</sup>。NHS IIのサブグループ解析によると、子宮内膜症既往女性では、家族歴、生活習慣などの交絡因子を加味しても冠動脈性心疾患リスクが有意に高く(RR:1.62)<sup>9)</sup>、同じコホートにおいて、高コレステロール血症(RR:1.25)および高血圧症(RR:1.14)の発症リスクが高いことも判明している。このリスクは約40%において両側卵巣摘出既往と手術時年齢の早さと関連していたことから、子宮内膜症性卵巣嚢胞に対し手術を行うと、卵巣予備能低下のため若年での閉経になりうることに留意しなければならない。

## HRT 施行時の子宮内膜症病変の再発と悪性化について

子宮内膜症既往または罹患女性に対するHRTの臨床試験は少なく、多くは少数コホートで、RCTは存在するが質が低い<sup>5)</sup>。閉経後の再発や発症が稀なため研究デザインを構築するのが難しいことや、再発の診断が疼痛などの症状または画像診断によることや、HRTのレジメンの比較も考えなければならないことなどが理由として挙げられる。以前のCochrane review<sup>10)</sup>では、HRT施行と子宮内膜症病変の再発に弱いながらも関連があると言われていたが、最近のレビュー<sup>5,6)</sup>では、研究の質に問題はあっても、HRT群と対照群との間に有意な再発・悪性化リスクは認められなかったと結論づけている。

子宮内膜症既往または罹患女性は卵巣癌リスクが高いが、HRTを施行した場合、卵巣癌のリスクがさらに高くなるかどうかの研究は乏しい。52報の臨床研究をメタ解析した報告<sup>11)</sup>において、卵巣癌リスクは、HRT

未使用者よりも使用経験者で有意に高かった（前方視研究 RR：1.20 [1.15-1.26]，全研究 RR：1.14 [1.10-1.19]）こと、リスクは HRT を中止すると低下したが、長期 HRT を中止して約 10 年経過しても漿液性癌または類内膜癌リスクが残る（RR：1.25 [1.07-1.46]）ことが報告されている。しかしこの報告<sup>11)</sup>において HRT の投薬内容・レジメンは考慮されていないことにも留意する必要がある。症例報告および症例シリーズに基づく検討<sup>5)</sup>では、HRT を受けている閉経後女性における子宮内膜症の再発は 17/42 例、悪性化が 25/42 例でみられたが、年齢中央値 52（範囲：30～75）歳、31 例が子宮全摘後のためエストロゲン単剤の HRT を受けていたことに注意が必要である。子宮内膜症病変の再発と悪性化を考える上で、エストロゲン単剤 HRT には問題があると考えられるので、以下に述べるレジメンの問題には注意を払わなければならない。

子宮内膜症既往女性の卵巢癌発症率は、浸潤癌 OR：1.46 [1.31-1.63]，低異型度漿液性癌 OR：2.11 [1.39-3.20]，高異型度漿液性癌 OR：1.13 [0.97-1.32]，類内膜癌 OR：2.04 [1.67-2.48]，粘液性癌 OR：1.02 [0.69-1.50]，明細胞癌 OR：3.05 [2.43-3.84] と報告されており<sup>12)</sup>，子宮内膜症既往というだけでも卵巢癌リスクが増加する。子宮内膜症病巣不活化を狙って、病巣を除去した後一定期間をおいてからのタイミングで HRT を行っても再発の予防にはならないかもしれない<sup>13)</sup>が、類似研究はなく、今後の検討が必要である。

### 用いるべき HRT のレジメンとその他製剤について

子宮内膜症既往または罹患女性における HRT のレジメンに関するエビデンスは限られている<sup>4)</sup>が、子宮全摘・両側卵巢切除後であっても残存している異所性子宮内膜組織の性ステロイドホルモンに対する反応による悪性転化や過形成のリスクを減らすために、HRT を必要とする患者には、子宮の有無にかかわらずエストロゲン-プロゲステロゲンの持続的投与が望ましいとしている報告はみられ<sup>3,14)</sup>，ESHRE の子宮内膜症ガイドライン<sup>7)</sup>においても、強い推奨で「エストロゲン単剤の HRT は避けるべき」という記載がある。EMAS position statement では、子宮の有無にかかわらず低用量の EPT を勧めている<sup>15)</sup>。

その一方、プロゲステロンが周閉経期女性における子宮内膜症の悪性転化や病変再発率を明らかに減少させるという報告はなく、ET と EPT で子宮内膜症病変の再発に差がなかったという報告<sup>16)</sup>もあり、最近の narrative review<sup>6)</sup>では、質の低いエビデンスながら、病変再発予防については ET や EPT と比較し Tibolone（日本未認可）が最良であると述べており、最適なレジメンに関する臨床研究の進展が望まれる。

レジメンとしてエストロゲンに加える黄体ホルモン製剤として、ジエノゲスト、LNG-IUS などを用いるという報告（いずれも日本において保険適用はない）も存在し、CEE・バゼドキシフェン合剤（日本未認可）を用いたという報告もある。植物性エストロゲンは、少なくとも 2 年間は子宮内膜増殖を促進しない<sup>17)</sup>が、長期使用者における安全性は不明である。閉経後子宮内膜症女性におけるイソフラボンサプリメントの効果の検証はされていないこと、高濃度イソフラボンサプリメントを 5 年間使用したところ子宮内膜症および尿管悪性ミューラ管癌肉腫がみられたという症例報告がある一方、植物エストロゲンで子宮内膜症発症リスクが軽減できるというものもあることから、現時点では植物エストロゲンが子宮内膜症既往または罹患女性における HRT の代替となりうるかどうかは不明である。

### 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), endometriosis, relapse/recurrence, malignancy のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、子宮内膜症、再発、悪性化のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 27 件、Cochrane 10 件、医中誌 36 件の計 73 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 17 件の文献を選択し、引用した。

### 文献

- 1) Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, et al. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017; 20: 138-43 [PMID: 28286987] (レベルⅣ)

- 2) Matalliotakis M, Matalliotaki C, Trivli A, et al. Keeping an eye on perimenopausal and postmenopausal endometriosis. *Diseases*. 2019 ; 7 : 29 [PMID : 30870972] (レベルⅣ)
- 3) MacLennan AH. HRT in difficult circumstances : are there any absolute contraindications? *Climacteric*. 2011 ; 14 : 409-17 [PMID : 21355685] (レベルⅣ)
- 4) Baber RJ, Panay N, Fenton A ; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 ; 19 : 109-50 [PMID : 26872610] (レベルⅣ)
- 5) Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis : a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017 ; 23 : 481-500 [PMID : 28498913] (レベルⅠ)
- 6) Zanello M, Borghese G, Manzara F, et al. Hormonal replacement therapy in menopausal women with history of endometriosis : a review of literature. *Medicina*. 2019 ; 55 : 477 [PMID : 31416164] (レベルⅠ)
- 7) Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al ; ESHRE Endometriosis Guideline Group. ESHRE guideline : endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 ; 2022 : hoac009 [PMID : 35350465] (レベルⅣ)
- 8) Shigesu N, Kvaskoff M, Kirtley S, et al. The association between endometriosis and autoimmune diseases : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019 ; 25 : 486-503 [PMID : 31260048] (レベルⅠ)
- 9) Mu F, Rich-Edwards J, Rimm EB, et al. Association between endometriosis and hypercholesterolemia or hypertension. *Hypertension*. 2017 ; 70 : 59-65 [PMID : 28559401] (レベルⅡ)
- 10) Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, et al. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 ; 1 : CD005997 [PMID : 19160262] (レベルⅠ)
- 11) Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer ; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk : individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015 ; 385 : 1835-42 [PMID : 25684585] (レベルⅠ)
- 12) Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al ; Ovarian Cancer Association Consortium. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer : a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012 ; 13 : 385-94 [PMID : 22361336] (レベルⅠ)
- 13) Hickman TN, Namnoum AB, Hinton EL, et al. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1998 ; 91 : 673-7 [PMID : 9572209] (レベルⅣ)
- 14) Soliman NF, Hillard TC. Hormone replacement therapy in women with past history of endometriosis. *Climacteric*. 2006 ; 9 : 325-35 [PMID : 17000581] (レベルⅣ)
- 15) Moen MH, Rees M, Brincat M, et al ; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement : managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas*. 2010 ; 67 : 94-7 [PMID : 20627430] (レベルⅣ)
- 16) Tanmahasamut P, Rattanachaiyanont M, Techatraisak K, et al. Menopausal hormonal therapy in surgically menopausal women with underlying endometriosis. *Climacteric*. 2022 ; 25 : 388-94 [PMID : 34783284] (レベルⅢ)
- 17) North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health : report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause*. 2011 ; 18 : 732-53 [PMID : 21685820] (レベルⅣ)

CQ

204

## 子宮筋腫を有する女性に HRT は可能か？

## Answer

増大に注意しつつ、可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：93.8% (15/16 人)

## 解説

子宮筋腫は子宮平滑筋細胞を由来とし単一細胞から発生する良性腫瘍であり、生殖可能年齢女性に多くみられ、その有病率は臨床診断で 35%、超音波検査で 50%、子宮摘出標本で 80%であるという報告がある<sup>1)</sup>。子宮筋腫は有月経状態で増大傾向を示し、初経前には観察されず、閉経後は縮小すると考えられていることから、子宮筋腫の増殖は性ステロイドホルモン、エストロゲンとプロゲステロンに依存すると考えられる。子宮筋腫におけるエストロゲン受容体 (ER) とプロゲステロン受容体 (PR) の発現分布は、周囲の子宮内膜および筋層と比較して子宮筋腫組織で上昇しており、子宮筋腫のエストロゲンおよびプロゲステロンに対する反応性は、子宮筋腫組織上の ER と PR の増加と関連しているようである。

このようなデータに基づいて、子宮筋腫に罹患している女性における HRT の使用は広く議論されてきた。実際に临床上、有子宮筋腫女性に対して HRT を行うべきかどうか判断に迷うことがありうる。閉経後女性では、非補充、エストロゲン単独補充と比較してエストロゲンとプロゲステロン併用療法により子宮筋腫細胞が増殖するという報告<sup>2)</sup>や、分泌期前期において子宮筋腫細胞が増殖する、黄体期において子宮筋腫の増殖が上昇する<sup>3)</sup>、などといった報告もある。子宮筋腫の診断歴は HRT の処方に対する相対的禁忌とさえ考えられていた時代もあったが、子宮筋腫既往および罹患女性に対する HRT のメリットは、子宮筋腫再燃リスクを上回ると考えられ、原則として禁忌ではないと考えてよい。NAMS position statement (2022) には言及がなく、EMAS position statement<sup>4)</sup>には、無症候性子宮筋腫に対する HRT は禁忌ではないものの、データは限られており、HRT が子宮筋腫を有意に増加させることはないが、粘膜下筋腫のある女性では異常出血のリスクを増加させる可能性があることに言及している。個々の患者に即して HRT の適応を考える必要があり、HRT を行う場合には慎重なフォローアップが必要である。

子宮筋腫既往または罹患女性に対する HRT の臨床試験は少なく、多くは少数コホートからのデータである。HRT 施行時の子宮筋腫病変のサイズ変化については、2019 年に発表された SR 論文<sup>5)</sup>が最も包括的に検討している。この論文によると、周閉経期女性に対し HRT を行った臨床研究は 13 報 (前方視 RCT : 6, 前方視観察研究 : 5, 後方視観察研究 : 1, 後方視ケースシリーズ : 1) 存在し、914 人の女性が含まれているが、増大傾向があると指摘する論文と、増大傾向がないという論文数が相半ばしている。HRT 開始前の子宮筋腫のサイズや個数、投与されている HRT の製剤種類と投与量などはすべて不揃いであり、研究デザインを構築するのが難しいことがうかがわれる。また、投与の観察期間は概ね 12 カ月であり、HRT を通常行う期間としては短い。この論文では、MPA 使用量が多くなると増大傾向が生じるのではないかとということが言及されている。また、この論文に含まれる研究<sup>6)</sup>では、1 年間の HRT で、3 cm 以上の子宮筋腫は 3 cm 未満の

ものと比べ大きくなる傾向を示したとされており、HRT 開始前の子宮筋腫のサイズには留意する必要があるかもしれない。

有子宮筋腫女性に3年間HRTを行った報告<sup>7)</sup>があり、HRT使用者では、子宮筋腫体積は3年目にベースラインと比較して有意に増加したが、2年目以降では有意な増加はなかった。試験終了時、HRT非使用者と使用者では、それぞれ1/34人と3/34人で、ベースラインと比較して子宮筋腫容積が25%以上増加したことから、長期間のHRT投与に関して参考になろう。HRT希望者に対し事前に子宮筋腫を摘出してからHRTを行った研究があり<sup>8)</sup>、1年間HRTを行っても子宮筋腫の再発はみられなかったことから、3cm以上の子宮筋腫がある症例においてHRTを行う場合、事前に子宮筋腫を摘出しておくとも有用である可能性がある。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), uterine fibroid/leiomyoma, relapse/recurrence, growth/growのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、子宮筋腫、再発、増大のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed7件、Cochrane1件、医中誌8件の計16件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計8件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Manta L, Suci N, Toader O, et al. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*. 2016; 9: 39-45 [PMID: 27974911] (レベルIV)
- 2) Lamminen S, Rantala I, Helin H, et al. Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 1992; 34: 111-4 [PMID: 1356890] (レベルIV)
- 3) Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, et al. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 1989; 160: 637-41 [PMID: 2929683] (レベルIV)
- 4) Pérez-López FR, Ornat L, Ceausu I, et al. EMAS position statement: management of uterine fibroids. *Maturitas*. 2014; 79: 106-16 [PMID: 24975954] (レベルIV)
- 5) Moro E, Degli Esposti E, Borghese G, et al. The impact of hormonal replacement treatment in postmenopausal women with uterine fibroids: a state-of-the-art review of the literature. *Medicina*. 2019; 55: 549 [PMID: 31480288] (レベルI)
- 6) Colacurci N, De Franciscis P, Cobellis L, et al. Effects of hormone replacement therapy on postmenopausal uterine myoma. *Maturitas*. 2000; 35: 167-73 [PMID: 10924843] (レベルIII)
- 7) Yang CH, Lee JN, Hsu SC, et al. Effect of hormone replacement therapy on uterine fibroids in postmenopausal women--a 3-year study. *Maturitas*. 2002; 43: 35-9 [PMID: 12270580] (レベルIII)
- 8) Gavai M, Berkes E, Takacs ZF, et al. Can myomectomy be suggested for perimenopausal women before administering hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2007; 58: 107-10 [PMID: 17629638] (レベルIII)

## II. 病態既往

CQ

205

## 高血圧を有する女性に HRT は可能か？

## Answer

コントロールされている高血圧を有する女性への HRT は可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (14/14 人)

## 解説

日本高血圧学会ガイドラインでは、75歳未満成人では診察室血圧<130/80、家庭血圧<125/75が治療目標血圧である<sup>1)</sup>。臨床試験のメタ解析では、収縮期血圧の1 mmHgの低下は、主要心血管疾患の相対リスク低下(約2%)と心不全イベントの低下(約3%)につながる<sup>2)</sup>。HRTのみでも血圧が下がるとする報告もある<sup>3)</sup>。一方、HRTで血圧が1~1.5 mmHg上昇する報告もある<sup>4,5)</sup>。WHI-OSの報告では、経皮ETは経口HRTと比し、高血圧発症リスクが低かった<sup>6,7)</sup>。血圧がコントロールできていない状態でのHRTは推奨することは難しいが、血圧がコントロールされれば、HRTを再考することができると思われる<sup>8)</sup>。注意すべき点は、高血圧患者は冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患を合併している場合もあることである。

事前のスクリーニングとして、血圧のコントロールに加えて、現時点での動脈硬化性疾患の有無およびその既往、喫煙歴、血糖値、血清脂質、腎機能などを評価しリスクとベネフィットを勘案した上で、HRTを考慮すべきである。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月~2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), blood pressure, hypertension, estrogenのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、血圧、高血圧、エストロゲンのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 39件、Cochrane 66件、医中誌 21件の計126件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計7件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 編. 高血圧治療ガイドライン2019. ライフサイエンス出版, 東京, 2019 (guideline)
- 2) Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; 387: 957-67 [PMID: 26724178] (レベルII)
- 3) Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. *Int J Womens Health*. 2014; 6: 745-57 [PMID: 25143757] (review) (レベルII)
- 4) Madika AL, MacDonald CJ, Fournier A, et al. Menopausal hormone therapy and risk of incident hypertension: role of the route of estrogen administration and progestogens in the E3N cohort. *Menopause*. 2021; 28: 1204-8 [PMID: 34581294] (レベルII)
- 5) Shimbo D, Wang L, Lamonte MJ, et al. The effect of hormone therapy on mean blood pressure and visit-to-visit blood pressure variability in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2014; 32: 2071-81 [PMID: 24991872] (レベルII)

- 6) Swica Y, Warren MP, Manson JE, et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Menopause*. 2018 ; 25 : 753-61 [PMID : 29381666] (レベルⅡ)
- 7) Wild RA, Larson JC, Crandall CJ, et al. Hormone therapy formulation, dose, route of delivery and risk of hypertension : findings from the Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS). *Menopause*. 2021 ; 28 : 1108-16 [PMID : 34313617] (レベルⅡ)
- 8) Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy : for whom, what, when and how long? *Circulation*. 2023 ; 147 : 597-610 [PMID : 36780393] (レベルⅡ)

DRAFT

## II. 病態既往

CQ

206

## 糖尿病を有する女性に HRT は可能か？

## Answer

動脈硬化性疾患がなく、良好な血糖コントロールがなされた状態では可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (14/14 人)

## 解説

2007年には、アジア・オセアニアで11,350万人、ヨーロッパで5,320万人、北米で2,830万人もの糖尿病患者がいると報告されている。さらに、2025年にはアジア・オセアニアで18,000万人、ヨーロッパで6,410万人、北米で4,050万人とさらなる糖尿病患者の増加が予想されている。糖尿病の病態が高血糖による合併症であると考えた場合、血糖コントロールの重要性は明らかである。日本糖尿病学会ガイドラインでは、糖尿病合併症予防目標はHbA1c<7.0である<sup>1)</sup>。厳密にしすぎると低血糖にもなり得るので注意が必要である。糖尿病に特徴的である細小血管障害（糖尿病三大合併症：糖尿病性腎症、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経障害）は、高血糖を是正することで発症・進展を防ぐことが可能である。このことを初めて証明したエビデンスとしては、1型糖尿病を対象としたDCCT<sup>2)</sup>および2型糖尿病を対象としたKumamoto Study<sup>3)</sup>、UKPDS<sup>4)</sup>が有名である。

現在のところ、細小血管障害および大血管障害を防ぐための決定的な糖尿病治療薬はない。特に、動脈硬化性疾患（大血管障害）は血糖のみならず、血清脂質、血圧を含めた総合的な管理がその発症予防に重要である。糖尿病は女性では心血管疾患のリスクが男性よりも約2倍高い。しかも、男性に比べて心筋梗塞後の転帰が悪く、心不全も多い<sup>5)</sup>。WHI試験ではHRTの治療にかかわらず、糖尿病女性では全死亡、心血管疾患死亡、癌死亡のリスクが2~3倍高かった<sup>6,7)</sup>。

経口HRTでは、インスリン感受性を改善することで血糖コントロールに有効性をもたらすのではないかという報告がある<sup>8)</sup>。しかしながら、このことは心血管イベントの減少には結びついておらず、糖尿病予防のためのHRTの使用に関する臨床的推奨にも、現在のところなっていない<sup>9-11)</sup>。WHI試験では、糖尿病女性におけるHRTおよびETの使用は死亡率および心血管イベントを増加させなかった。糖尿病女性は、メタボリックシンドローム、肥満、高血圧、高脂血症（特に高トリグリセリド血症）などの合併症を伴い、心血管系イベントのリスクが高いことを考慮すると、更年期症状のある糖尿病女性には経皮的ET投与が望ましいかもしれないとの意見もある<sup>12)</sup>。注意すべき点は、糖尿病患者は冠動脈疾患を含めた動脈硬化性疾患を合併している場合もあることである。

事前のスクリーニングとして、血糖のコントロールに加えて、現時点での動脈硬化性疾患の有無およびその既往、喫煙歴、血圧、血清脂質、腎機能などを評価しリスクとベネフィットを勘案した上で、HRTを考慮すべきである。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), insulin, diabetes, estrogenのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、インスリン、糖尿病、エストロゲンのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 44件、Cochrane 55件、医中誌 42件の計141件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計11件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) 日本糖尿病学会 編・著. 糖尿病診療ガイドライン2024. 南江堂, 東京, 2024 (guideline)
- 2) Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993; 329: 977-86 [PMID: 8366922] (レベルⅢ)
- 3) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 28: 103-17 [PMID: 7587918] (レベルⅢ)
- 4) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53 [PMID: 9742976] (レベルⅡ)
- 5) Cho L, Davis M, Elgendy I, et al. Summary of updated recommendations for primary prevention of cardiovascular disease in women: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75: 2602-18 [PMID: 32439010] (レベルⅡ)
- 6) Ma Y, Hébert JR, Balasubramanian R, et al. All-cause, cardiovascular, and cancer mortality rates in postmenopausal white, black, Hispanic, and Asian women with and without diabetes in the United States: the Women's Health Initiative, 1993-2009. *Am J Epidemiol.* 2013; 178: 1533-41 [PMID: 24045960] (レベルⅡ)
- 7) Stuenkel CA. Menopause, hormone therapy and diabetes. *Climacteric.* 2017; 20: 11-21 [PMID: 28064520] (review)
- 8) Kimmerle R, Heinemann L, Heise T, et al. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause.* 1999; 6: 36-42 [PMID: 10100178] (レベルⅡ)
- 9) Wild RA, Wu C, Curb JD, et al. Coronary heart disease events in the Women's Health Initiative hormone trials: effect modification by metabolic syndrome: a nested case-control study within the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *Menopause.* 2013; 20: 254-60 [PMID: 23435021] (レベルⅡ)
- 10) Slopian R, Wender-Ozegowska E, Rogowicz-Frontczak A, et al. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas.* 2018; 117: 6-10 [PMID: 30314563] (レベルⅡ)
- 11) de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, et al. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia.* 2009; 52: 2092-100 [PMID: 19629429] (レベルⅡ)
- 12) Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, et al. Rethinking menopausal hormone therapy: for whom, what, when and how long? *Circulation.* 2023; 147: 597-610 [PMID: 36780393] (レベルⅡ)

## II. 病態既往

CQ

207

## 早発卵巣不全（POI）に対する HRT は推奨されるか？

## Answer

推奨される。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++++

合意率：100%（16/16人）

## 解説

早発卵巣不全（premature/primary ovarian insufficiency：POI）とは、40歳未満で正常な卵巣機能が失われたものをいう<sup>1)</sup> [POIの類義語として早発閉経（premature menopause）、早発卵巣不全（premature ovarian failure：POF）、早発卵巣機能不全（premature ovarian dysfunction：POD）などの用語も用いられるが、用語の統一はなされておらず、本項ではPOIとしている]。発症率は約1%とされ、原因として遺伝子疾患や染色体異常、自己免疫疾患などが知られているが、多くの場合で不明である<sup>2,3)</sup>。最も重要な問題は原因によらず、結果としての排卵障害に伴う不妊症と低エストロゲン状態にあると考えられる。特に年齢や挙児希望の有無などの背景にかかわらず低エストロゲン状態は重大な問題であり、実際にPOI女性ではホットフラッシュなどのいわゆる更年期障害様症状、骨量低下、脂質プロファイルの悪化や心血管疾患リスクの増加、認知能低下などが多いことが報告されている<sup>4)</sup>。したがって、同様にエストロゲン低下状態にある閉経後女性に対するHRTの効果を勘案すれば、エストロゲンの投与は有用であると考えられる。IMSの管理指針<sup>3)</sup>やACOGのcommittee opinion<sup>5)</sup>、NAMS<sup>6)</sup>やEMAS<sup>7)</sup>のposition statement、ESHREのガイドライン<sup>8)</sup>、英国NCC-WCHのガイドライン<sup>1)</sup>、英国閉経学会（BMS）の管理指針<sup>9)</sup>においても、POIに対するHRTが推奨されている。

実際のレジメンやその効果については、コンセンサスが得られるほどのエビデンスはない<sup>1)</sup>。投与量は閉経前後のHRTより多い量が必要と考えられているが、適切なホルモンレベルは不明である。症状の状況を勘案しながら調節すべきであるという意見<sup>10)</sup>がある一方、 $17\beta$ -E<sub>2</sub>の経皮貼付剤100 $\mu$ g/日（放出量）またはE<sub>2</sub>経皮ゲル剤0.75mgを3~4回/日の使用により、正常月経周期の平均E<sub>2</sub>レベルである約100pg/mL<sup>11)</sup>から卵胞期中期のE<sub>2</sub>レベルである300~400pg/mLにすることができるとされ<sup>12)</sup>、多くの総説で推奨されている。

投与量としてはE<sub>2</sub>経皮貼付剤100 $\mu$ g/日（放出量）またはE<sub>2</sub>経皮ゲル剤0.75mgを3~4回/日のほか、CEE 0.625~1.25mg/日、E<sub>2</sub>経口剤1~2mg/日も勧められている<sup>13,14)</sup>。エストロゲン量としては、日本において閉経後のHRTに通常使用される量のほぼ倍量が適当であると考えられるが、人種差を考慮することも必要である。また、至適用量については、低用量から開始し、4~5週間で状況をチェック、症状軽減の状況からdose upを考慮するという考え方もある<sup>15)</sup>。

いわゆるOC・LEP製剤は、HRT製剤よりも1錠あたりのエストロゲン活性が高いため、代謝系への影響が大きいこと、また、エストロゲン・フリーの期間があることなどから第一選択としては推奨しないとされている<sup>5,16)</sup>。ただし、同年代の女性と同じ製剤を服用するという安心感やパッケージになっている使いやすさから受け入れられやすいという長所があり、継続率を考慮するとOC製剤を勧める意見もある<sup>17)</sup>。

黄体ホルモンの種類や至適用量についても、いまだコンセンサスはない。日本で2021年11月より発売と

なった天然型黄体ホルモンは、100~200 mg/日あるいはMPA 5~10 mg/日を30日間のうち14日間投与する方法<sup>11)</sup>や、MPA 10 mg/日を30日間のうち12日間投与する周期的投与方法がある<sup>3,5,11)</sup>。一方、持続的投与方法では、天然型黄体ホルモンを100 mg/日あるいはMPA 2.5~5 mg/日を連日投与する<sup>3,5)</sup>。なお、POI女性が妊娠を望む場合は、排卵する可能性の高い周期的投与や、生殖補助医療へのステップアップを検討する<sup>3,18)</sup>。

POI女性では閉経後と異なり、萎縮内膜ではないことが多いため、持続的併用投与方法では閉経後よりも不正性器出血が多いと言われている<sup>10)</sup>。心理的にも周期的併用投与により消退出血を起こすことはメリットがあると考えられる。逆に、既に1年以上無月経の場合には持続的併用投与が勧められるかもしれないという意見<sup>12)</sup>や、骨量維持・増加には持続的併用投与の効果が高いという意見もある<sup>19)</sup>。黄体ホルモン製剤を持続的投与とするか周期的投与とするかは、POI女性の挙児希望や、不正性器出血などの合併症の有無によって決定する。

またPOI女性では、予期しない妊娠とそれに気が付かない状況が起こりうることが知られている。POIの原因にもよるが、POIの診断後、5~15%に時々自然排卵が回復することが知られており、HRTでは排卵抑制は不十分であることも周知である<sup>7,12)</sup>。したがって、妊娠と避妊に関する情報提供と、周期的併用投与方法での消退出血未発来時には妊娠検査を考慮することは必須である。

多くの総説において、POI女性へのHRTは想定される閉経年齢、つまり日本ならば50歳ぐらいまでは施行することを勧められており<sup>3,5,20)</sup>、その後については閉経後女性における適応や禁忌と同様に判断することが望ましいとされている<sup>7)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月~2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), POI, premature ovarian insufficiency, amenorrhoeaのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、早発卵巣不全、無月経のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 58件、Cochrane 11件、医中誌 32件の計101件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計21件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Menopause : Full Guideline. 2015.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0079648/pdf/PubMedHealth\\_PMH0079648.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0079648/pdf/PubMedHealth_PMH0079648.pdf) (2023.10.8 access) (guideline)
- 2) Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986 ; 67 : 604-6 [PMID : 3960433] (レベルⅢ)
- 3) Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency : an International Menopause Society white paper. *Climacteric.* 2020 ; 23 : 426-46 [PMID : 32896176] (review)
- 4) De Vos M, Devroey P, Frause BC. Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* 2010 ; 376 : 911-21 [PMID : 20708256] (review)
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee opinion No. 698 : hormone therapy in primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2017 ; 129 : e134-41 [PMID : 28426619] (guideline)
- 6) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)
- 7) Vujovic S, Brincat M, Erel T, et al ; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement : managing women with premature ovarian failure. *Maturitas.* 2010 ; 67 : 91-3 [PMID : 20605383] (review)
- 8) Webber L, Davies M, Anderson R, et al ; European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI. ESHRE Guideline : management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016 ; 31 : 926-37 [PMID : 27008889] (guideline)
- 9) British Menopause Society. Premature ovarian insufficiency, Summary of recommendations.  
<https://thebms.org.uk/publications/consensus-statements/premature-ovarian-insufficiency/> (2023.10.8 access) (guideline)
- 10) Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 2005 ; 11 : 391-410 [PMID : 15919682] (review)

- 11) Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *New Engl J Med.* 2009 ; 360 : 606-14 [PMID : 19196677] (review)
- 12) Maclaran K, Panay N. Premature ovarian failure. *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2011 ; 37 : 35-42 [PMID : 21367702] (review)
- 13) Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009 ; 113 : 1355-63 [PMID : 19461434] (review)
- 14) Divasta AD, Gordon CM. Hormone replacement therapy and the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 ; 22 : 363-8 [PMID : 20724926] (review)
- 15) Luisi S, Orlandini C, Billiotti G, et al. Hormone replacement therapy in menopause and in premature ovarian insufficiency. *Minerva Ginecol.* 2013 ; 65 : 607-20 [PMID : 24346249] (review)
- 16) Rafique S, Sterling EW, Nelson LM. A new approach to primary ovarian insufficiency. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012 ; 39 : 567-86 [PMID : 23182561] (review)
- 17) Davies MC, Cartwright B. What is the best management strategy for a 20-year-old woman with premature ovarian failure? *Clin Endocrinol.* 2012 ; 77 : 182-6 [PMID : 22587818] (review)
- 18) Popat VB, Vanderhoof VH, Calis KA, et al. Normalization of serum luteinizing hormone levels in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2008 ; 89 : 429-33 [PMID : 17509587] (レベルⅢ)
- 19) Papagianni V, Deligeoroglou E, Makrakis E, et al. Response to hormonal treatment of young females with primary or very premature ovarian failure. *Gynecol Endocrinol.* 2011 ; 27 : 291-9 [PMID : 21381875] (review)
- 20) de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2016 ; 19 : 313-5 [PMID : 27322027] (レベルⅣ)

## II. 病態既往

CQ

208

## 子宮頸癌治療後の HRT は推奨されるか？

## Answer

推奨される。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (16/16人)

## 解説

子宮頸癌術後の外科的閉経に伴う低エストロゲンレベルに対し、HRTは閉経の症状（更年期症状）を軽減させるだけでなく、放射線照射による尿路や直腸、膣の合併症も緩和させると報告されている<sup>1-3</sup>。

子宮頸部の扁平上皮癌の細胞には、エストロゲン受容体が発現していることが知られているが、臨床的にはエストロゲン反応性腫瘍とは考えられておらず、HRTはHPV感染に影響を与えないという報告<sup>4</sup>もある。また、子宮頸部の腺癌については従来、エストロゲンとの関連性が議論されてきたが、結論には至っていない。

現在までのところ、子宮頸部の扁平上皮癌や腺癌の治療後においてHRTが癌の再発リスクを増加させるという報告はなく、子宮頸癌手術時の卵巣温存のデータ<sup>5</sup>からも安全である。臨床進行期Ⅰ～Ⅱ期の子宮頸癌の治療後におけるHRTの影響を検討した唯一のRCTでは、癌の再発率がHRT群で20%、対照群で32%と有意差はなく、5年生存率や無増悪生存期間にも有意差がなかったと報告されている<sup>3</sup>。子宮頸癌治療後の外科的閉経患者に対するHRT施行に関する国内唯一の後方視的検討では、再発/死亡率はHRT施行群で21.5%/14.0%、未施行群で34.7%/23.0%であり、無増悪生存期間（PFS）および全生存期間（OS）はHRT施行群が未施行群と比較して長い傾向にあり、サブ解析でも有意なPFS延長、多変量解析ではHRT施行により予後を改善する傾向が認められたと報告されている<sup>6</sup>。また、HRTの施行は問題ないので、若い子宮頸癌サバイバーの早期閉経の管理のためにはHRTを提供すべきであるとの意見<sup>7</sup>や、米国をはじめとする複数の国の学会組織が子宮頸癌術後のHRTの施行に対する安全性への懸念は少なく、大きな利点があると謳っている<sup>8</sup>。

子宮頸部腺癌に関しては、前述のとおり、その発生にエストロゲン投与に関連している可能性は否定できないものの、最近では子宮頸部腺癌治療後のHRT施行でもOS、PFSはともに変わらないとの報告<sup>9</sup>がある。また、子宮頸部腺癌の性格は子宮内膜癌と同じなので問題はないという論文<sup>10</sup>もあり、これまでのデータでは再発リスクが高まるということは示されていない。このように、最近の報告では子宮頸部腺癌術後のHRT施行はQOLの改善や生存率の向上をもたらす、安全に使用できると推奨する論文<sup>11,12</sup>が多い。

以上のことを踏まえると、子宮頸癌治療後のHRTは推奨されると考えられる。

HRTの方法としては、子宮摘出術後の患者においてはETを行う。放射線治療または化学療法の施行後など子宮が摘出されていない患者においては、子宮内膜の反応性が不明であるため、ETは子宮内膜増殖症のリスクを増加させる可能性があることから、EPTが勧められる<sup>1,2</sup>。

子宮頸癌は罹患年齢が比較的低く、治療後のエストロゲン欠乏状態に対するHRTが、がんサバイバーへの

ルスクエアとして重要である。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), estrogen, oncologic risk, cervical cancer recurrence, cervical cancer survivors, after cervical cancer treatment のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、エストロゲン、腫瘍学的リスク、子宮頸がんのがん再発、子宮頸がん治療後の患者、子宮頸がん治療後の患者のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 12件、Cochrane 3件、医中誌 17件の計32件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計12件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2010 ; 65 : 190-7 [PMID : 20018467] (review)
- 2) Guidozi F. Estrogen therapy in gynecological cancer survivors. *Climacteric*. 2013 ; 16 : 611-7 [PMID : 23952524] (review)
- 3) Ploch E. Hormone replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol*. 1987 ; 26 : 169-77 [PMID : 2433195] (レベルⅡ)
- 4) Ferenczy A, Gelfand MM, Franco E, et al. Human papillomavirus infection in postmenopausal women with and without hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 1997 ; 90 : 7-11 [PMID : 9207803] (review)
- 5) Matsuo K, Machida H, Shoupe D, et al. Ovarian conservation and overall survival in young women with early-stage cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2017 ; 129 : 139-51 [PMID : 27926642] (レベルⅢ)
- 6) 津田明奈, 松野香苗, 上田 和, 他. 子宮頸がん術後外科的閉経患者に対するホルモン補充療法の検討. *日女性医会誌*. 2022 ; 29 : 251-8 (レベルⅢ)
- 7) Vargiu V, Amar ID, Rosati A, et al. Hormone replacement therapy and cervical cancer : a systematic review of the literature. *Climacteric*. 2021 ; 24 : 120-7 [PMID : 33236658] (review)
- 8) Suzuki Y, Huang Y, Ferris J. Prescription of hormone replacement therapy among cervical cancer patients with treatment-induced premature menopause. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 ; 33 : 26-34 [PMID : 36543392] (レベルⅢ)
- 9) Biglia N, Gadducci A, Ponzio R, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas*. 2004 ; 48 : 333-46 [PMID : 15283925] (review)
- 10) Richardson A, Watson L, Persic M, et al. Safety of hormone replacement therapy in women with a history of cervical adenocarcinoma. *Post Reprod Health*. 2021 ; 27 : 167-73 [PMID : 34255590] (レベルⅢ)
- 11) Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors—review of the literature. *Pathol Oncol Res*. 2020 ; 26 : 63-78 [PMID : 30617760] (review)
- 12) Lee SH, Cho YJ, Cho KJ, et al. Effect of tibolone on the survival of early stage cervical adenocarcinoma patients. *Obstet Gynecol Sci*. 2018 ; 61 : 584-9 [PMID : 30254994] (レベルⅢ)

## 子宮体がん治療後の HRT は推奨されるか？

## Answer

推奨される。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

子宮体がん手術では、若年者であっても原則として卵巣温存をしないことが推奨されている<sup>1)</sup>。外科的閉経による更年期障害や精神的障害は自然閉経よりも程度が重いことが知られており<sup>2)</sup>、治療後の更年期症状への対応は QOL の維持・改善に重要である。45 歳以下での卵巣摘出は、対照群と比較して死亡リスクが有意に高くなることも報告されている<sup>3)</sup>。また、子宮内膜癌のサバイバーは再発よりも心血管疾患で亡くなることが 3 倍高いと報告されていることから<sup>4)</sup>、適切な健康管理が重要である。

子宮体がん、特に子宮内膜癌治療後の HRT と再発リスクに関して、これまで 1 つの RCT と 6 つの観察研究があるが、少なくとも HRT によって再発率が上昇したという報告はない<sup>5-11)</sup>。I～II 期 (FIGO 1988) の子宮内膜癌を対象とした ET 群、プラセボ群それぞれ 618 例でのランダム化二重盲検試験 (GOG137 試験) では、再発リスクは ET 群において RR : 1.27 [80%CI : 0.916-1.77] と、プラセボ群との有意差を認めていない<sup>9)</sup>。この RCT を含めた 7 つの報告を検討したメタ解析によれば、子宮内膜癌治療後の HRT の再発リスクの HR は 0.63 [95%CI : 0.48-0.83] と、子宮内膜癌治療後の HRT は再発を有意に低下させるという結果であった<sup>12)</sup>。

その結果を踏まえ、EMAS, IGCS, NAMS は、早期の高分化・中分化類内膜癌術後では HRT は禁忌ではなく、術後の卵巣欠落症状の治療の選択肢になり得るという声明を出している<sup>13,14)</sup>。これらはエビデンスベースで策定された推奨ではないことに注意を要する。日本婦人科腫瘍学会のガイドラインでも、治療後の HRT について、ベネフィットとリスクを十分に説明した上で HRT を行うことを提案している<sup>1)</sup>。低異型度子宮内膜間質肉腫術後<sup>15)</sup>、子宮平滑筋肉腫術後<sup>13)</sup>の HRT は勧められていない。

術後 HRT を継続的に受けた米国黒人女性では、再発リスクが HR : 7.58 [95%CI : 1.96-29.31] であり、人種差があることが示唆される<sup>12)</sup>。しかし、韓国の大規模なコホート研究では子宮内膜癌術後の HRT は再発リスクを増加させなかった<sup>11)</sup>。EPT による周期的投与が子宮内膜癌の再発リスクをより低下させるというメタ解析結果がある<sup>12)</sup>。一方で、ET と EPT では再発リスクには差がないというメタ解析結果もある<sup>16)</sup>。HRT の短期投与、長期投与で再発に影響はない<sup>12)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), endometrial cancer, estrogen therapy, surgical menopause, disease free survival, overall survival, recurrence, progestins, ethnic origin のキーワードを、また、医中誌にて、ホル

モン補充療法, 子宮体癌, エストロゲン補充療法, 外科的閉経, 無病生存率, 全生存率, 再発, 黄体ホルモン, 人種差のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 67 件, Cochrane 17 件, 医中誌 29 件の計 113 件およびその参考文献から論文をリストアップし, さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 16 件の文献を選択し, 引用した。

## 文献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会 編. 子宮体がん治療ガイドライン 2023 年版. 金原出版, 東京, 2023 (guideline)
- 2) Singh P, Oehler MK. Hormone replacement after gynaecological cancer. *Maturitas*. 2010 ; 65 : 190-7 [PMID : 20018467] (レベルⅢ)
- 3) Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women : a population-based cohort study. *Lancet Oncol*. 2006 ; 7 : 821-8 [PMID : 17012044] (レベルⅡ)
- 4) Lees B, Hampton JM, Trentham-Dietz A, et al. A population-based study of causes of death after endometrial cancer according to major risk factors. *Gynecol Oncol*. 2021 ; 160 : 655-9 [PMID : 33422300] (レベルⅢ)
- 5) Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, et al. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 1986 ; 67 : 326-30 [PMID : 3003636] (レベルⅢ)
- 6) Lee RB, Burke TW, Park RC. Estrogen replacement therapy following treatment for stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1990 ; 36 : 189-91 [PMID : 2298408] (レベルⅢ)
- 7) Suriano KA, McHale M, McLaren CE, et al. Estrogen replacement therapy in endometrial cancer patients : a matched control study. *Obstet Gynecol*. 2001 ; 97 : 555-60 [PMID : 11275027] (レベルⅢ)
- 8) Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, et al. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer*. 2006 ; 16 : 805-8 [PMID : 16681765] (レベルⅢ)
- 9) Barakat RR, Bundy BN, Spiratos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer : a Gynaecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2006 ; 24 : 587-92 [PMID : 16446331] (レベルⅡ)
- 10) Arteaga-Gómez AC, Castellanos-Barroso G, Colin-Valenzuela A, et al. Hormone therapy effect in postmenopausal women with history of endometrial cancer. *Ginecol Obstet Mex*. 2011 ; 79 : 11-7 [PMID : 21966778] (レベルⅢ)
- 11) Cho HW, Ouh YT, Lee JK, et al. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors : a nationwide study using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Gynecol Oncol*. 2019 ; 30 : e51 [PMID : 31074237] (レベルⅢ)
- 12) Londero AP, Parisi N, Tassi A, et al. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors : a meta-analysis. *J Clin Med*. 2021 ; 10 : 3165 [PMID : 34300331] (レベルⅠ)
- 13) Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer : focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 2020 ; 134 : 56-61 [PMID : 32059825] (review)
- 14) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)
- 15) Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2017 ; 146 : 427-35 [PMID : 28625396] (レベルⅢ)
- 16) Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors : a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 ; 50 : 1628-37 [PMID : 24685478] (レベルⅠ)

## II. 病態既往

CQ

210

## 卵巣がん治療後の HRT は推奨されるか？

## Answer

推奨される。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

上皮性卵巣癌罹患後の HRT について、3 件の RCT<sup>1-3)</sup>と複数の観察研究が実施されているが、HRT による卵巣癌の予後に対する悪影響は示されていない。一部の研究では、HRT 施行群で全生存期間や無病生存期間が良好な可能性も示されているが、後方視的観察研究では予後良好な患者ほど HRT が実施される選択バイアスの影響が排除できない。そのため RCT のみを対象としたメタ解析が行われ、エビデンスレベルは低いものの卵巣癌罹患後の HRT は全生存期間を改善させる可能性があり (HR: 0.71 [0.54-0.93])、さらに無病生存期間や再発率は HRT 未施行群と有意差がないことが示された<sup>4)</sup>。したがって、卵巣癌罹患患者の QOL 改善や健康維持が期待される場合には、HRT の施行を検討することが求められる。

上皮性卵巣癌で組織型別の RCT は行われておらず、コホート研究では高異型度漿液性癌以外の組織型でも HRT 投与による予後への悪影響は示されていない<sup>5,6)</sup>。腫瘍の生物学的特徴を踏まえて留意すべき組織型は存在するが、実際の検討は少ないため、海外のガイドラインも HRT の是非に関するエビデンスの高い推奨はしていない。類内膜癌はエストロゲン感受性であるため、EMAS/IGCS の statement では子宮体癌と同様に、早期で残存腫瘍のない患者に対して実施することが妥当と述べられている<sup>7)</sup>。低異型度漿液性癌では治療薬として抗エストロゲン剤の有用性が示唆されていることから<sup>8)</sup>、海外のガイドライン<sup>7,9,10)</sup>等は FIGO 進行期Ⅱ期以上の低異型度漿液性癌に対する HRT を推奨していない。また、一般の HRT で漿液性境界悪性腫瘍の罹患率が上昇するというメタ解析<sup>11)</sup>の結果から、腹膜インプラントなど再発リスクの高い漿液性境界悪性腫瘍に対する HRT は患者ごとに検討する必要がある。

卵巣癌は治癒困難な進行期で発見されることが多く、また早期の症例でも術後化学療法が施行される場合が多い。そのため、担癌状態または治療中の患者への HRT 開始が許容されるかが問題となる。先行研究の多くは対象にⅢ期、Ⅳ期の進行卵巣癌症例を含んだ上で初回手術後早期に HRT を開始した結果を報告しており、いずれも HRT による重篤な合併症は認められなかった。特に心血管イベントの発症率を詳細に解析した RCT<sup>3)</sup>では、HRT 群におけるイベント発症率は対照群と有意差がなかった。したがって、担癌または化学療法中でもエストロゲン欠落症状に苦しむ女性に HRT を禁忌とする根拠はない。一方で、進行・再発卵巣癌に使用されるベバシズマブは血栓症の発症率を上昇させる<sup>12)</sup>。しかし、HRT によりリスクが上乘せされるかのエビデンスはない。血栓発症のリスクは残存腫瘍や併存疾患などの患者背景によって異なり、また経皮 HRT では血栓発症リスクの増加が明らかでないことから (☞総論 2-7. 参照)、患者ごとにベネフィットとリスクを勘案して HRT の開始時期と投与法を決定することが重要である。

上皮性卵巣癌以外の悪性卵巣腫瘍は症例数が少なく、治療後の HRT についても一定の見解は得られていな

い。胚細胞腫瘍はホルモン感受性が報告されておらず、一般的な適応でのHRTが許容される<sup>7,10)</sup>。性索間質性腫瘍は稀であり、HRTによる疾患への影響は明らかになっていない。しかし最も頻度の高い顆粒膜細胞腫では抗エストロゲン療法の有用性が示唆されていることから<sup>13)</sup>、HRTを避けるべきとする意見がある<sup>7,10)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), ovarian cancer, estrogen, climactericのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、卵巣がん、エストロゲン、更年期症候群のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 107件、Cochrane 23件、医中誌 31件の計161件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計14件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 1999; 86: 1013-8 [PMID: 10491528] (レベルII)
- Li L, Pan Z, Gao K, et al. Impact of post-operative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy. *Oncol Lett*. 2012; 3: 244-9 [PMID: 22740889] (レベルII)
- Eeles RA, Morden JP, Gore M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33: 4138-44 [PMID: 26417001] (レベルII)
- Saeai N, Peeyananjarassri K, Liabsuetrakul T, et al. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 1: CD012559 [PMID: 31989588] (review)
- Mascarenhas C, Lambe M, Bellocco R, et al. Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. *Int J Cancer*. 2006; 119: 2907-15 [PMID: 16998830] (レベルIII)
- Power L, Lefas G, Lambert P, et al. Hormone use after nonserous epithelial ovarian cancer: overall and disease-free survival. *Obstet Gynecol*. 2016; 127: 837-47 [PMID: 27054933] (レベルIII)
- Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 2020; 134: 56-61 [PMID: 32059825] (statement)
- Gershenson DM, Bodurka DC, Coleman RL, et al. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 1103-11 [PMID: 28221866] (レベルIII)
- Sinno AK, Pinkerton J, Febbraro T, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol*. 2020; 157: 303-6 [PMID: 32067815] (statement)
- Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, et al. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. *Eur J Cancer*. 2019; 116: 35-44 [PMID: 31170563] (guideline)
- Beral V, Gaitskell K, Hermon C, et al; Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015; 385: 1835-42 [PMID: 25684585] (レベルI)
- Saerens M, De Jaeghere EA, Kanervo H, et al. Risk of thrombo-embolic events in ovarian cancer: does bevacizumab tilt the scale? A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2021; 13: 4603 (レベルI)
- van Meurs HS, van Lonkhuijzen LR, Limpens J, et al. Hormone therapy in ovarian granulosa cell tumors: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2014; 134: 196-205 [PMID: 24713548] (レベルI)

## II. 病態既往

CQ

211

## BRCA1/2 病的バリエント保持女性に対する HRT は推奨されるか？

## Answer

推奨される。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++++

合意率：88.2% (15/17 人)

## 解説

BRCA1 または BRCA2 (BRCA1/2) 生殖細胞系列病的バリエント保持者では、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌などの関連癌を高率に発症する。前方視的研究をもとに、乳癌と卵巣癌の累積発症リスクは BRCA1 病的バリエント保持女性では 80 歳までに乳癌 72%、卵巣癌 44% であり、BRCA2 病的バリエント保持女性では乳癌 69%、卵巣癌 17% であると報告されている<sup>1)</sup>。

BRCA1/2 病的バリエント保持者に対して最も効果が高い卵巣がん一次予防法は、リスク低減卵管卵巣摘出術 (risk-reducing salpingo-oophorectomy: RRSO) である。遺伝性乳癌卵巣癌 (hereditary breast and ovarian cancer: HBOC) 患者に対する RRSO は乳癌と婦人科癌を含めた発症リスクを 75% 低減させることが報告されている (HR: 0.25 [0.08-0.74])<sup>2)</sup>。また別の報告では、メタ解析で BRCA1/2 病的バリエント保持者に対して RRSO を施行することにより、卵巣癌と卵管癌の発症リスクを HR: 0.21 に減少した<sup>3)</sup>。RRSO は乳癌や卵巣癌の発症リスク低減効果のみならず、乳癌・卵巣癌による死亡、全死亡を低減する<sup>4,5)</sup>。そのため国内外の各種ガイドラインでは、BRCA1/2 病的バリエント保持女性に対する RRSO は「推奨」とされている。ESMO ガイドライン<sup>6)</sup>および NCCN ガイドライン<sup>7)</sup>において、RRSO は挙児希望がなくなった後に、BRCA1 病的バリエント保持者では 35~40 歳で、BRCA2 病的バリエント保持者では 40~45 歳で実施すべきであるとされている。

生来乳癌発症リスクが高いことが判明している BRCA1/2 病的バリエント保持女性においては、HRT によって乳癌の発症リスクは変化するのが最大の関心事である。特に HBOC 女性で RRSO の推奨年齢は平均閉経年齢前であり、BRCA1/2 病的バリエントを保持している当事者にとっては、両側卵巣摘出術後の卵巣欠落症状に対する不安は RRSO 施行の意思決定に大きな影響を及ぼす。なお、乳癌罹患例については BRCA1/2 病的バリエント保持の有無によらず、添付文書上で HRT が禁忌とされているため、本項では乳癌非罹患例を対象に検討する。

乳癌家族歴がある女性、BRCA1/2 病的バリエント保持女性で卵巣摘出術後の女性、または乳房生検で良性の診断を受けた女性において、HRT は乳癌の相対リスクをさらに増加させることがないことが示唆されている<sup>8-18)</sup>。両側卵巣摘出術を受けた乳癌既往歴のない BRCA1 病的バリエント保持者を対象とした前方視的コホート研究では、両側卵巣摘出術後の HRT による乳癌発症リスク増加はみられなかった (平均年齢 43.4 歳、平均追跡期間は 7.6 年)。しかし、ET と EPT の間には差があり、後者では、有意ではないものの乳癌発症リスクの増加がみられた<sup>18)</sup>。50 歳未満の乳癌の姉妹 1,419 例を対象とした Two Sister Study も同様の結果であり、1,665 人の EPT の使用による若年性乳がんのリスクの増加は示されず (OR: 0.80 [0.41-1.59])、エス

トロゲン未使用例では若年性乳がん発症の低減と関連していた (OR : 0.58 [0.34-0.99])<sup>19)</sup>。若年でRRSOを施行したBRCA1/2病的バリエーション保持女性では、乳癌の絶対リスクは低く、HRTの使用は許容されると言える。

EMASとIGCSは婦人科がんとヘルスケアに関するposition statementのなかで、平均の閉経年齢前にRRSOを施行したBRCA1/2病的バリエーション保持女性に対する短期間のHRTは安全であると述べている<sup>20)</sup>。同年に公表されたSGOとNAMSでも同様に、RRSOを施行したBRCA1/2病的バリエーション保持女性に対する短期間HRTは、RRSOの乳癌発症予防効果を否定することなく、QOLを改善し、平均余命を延ばす可能性があるとしている<sup>21)</sup>。

本項ではRRSO施行例に対するHRTに注視した記載としたが、本邦の『遺伝性乳癌卵巣癌診療ガイドライン2024年版』<sup>22)</sup>において、RRSOの実施を選択しないBRCA1/2病的バリエーション保持者に対するHRTについては「5年を超えない短期間の使用が望ましい」としている。

以上のことから、乳癌未発症のBRCA1/2病的バリエーション保持女性に対する、エストロゲン低下による諸症状を緩和する目的での短期間のHRTは可能であるとする。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), BRCA1, BRCA2, hereditary breast and ovarian cancer (HBOC), breast cancer, side effect, cost, QOLのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法, BRCA1, BRCA2, 遺伝性乳癌卵巣癌, 乳癌発症リスク, 副作用, 費用対効果, QOLのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 23件, Cochrane 3件, 医中誌5件の計31件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計22件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017 ; 317 : 2402-16 [PMID : 28632866] (レベルⅢ)
- 2) Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002 ; 346 : 1609-15 [PMID : 12023992] (レベルⅢ)
- 3) Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2009 ; 101 : 80-7 [PMID : 19141781] (レベルⅢ)
- 4) Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010 ; 304 : 967-75 [PMID : 20810374] (レベルⅢ)
- 5) Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy : a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health*. 2014 ; 14 : 150 [PMID : 25494812] (レベルⅢ)
- 6) Sessa C, Balmaña J, Bober SL, et al ; ESMO Guidelines Committee. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes : ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 2023 ; 34 : 33-47 [PMID : 36307055] (guideline)
- 7) NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>). Genetic/Familial High-Risk Assessment : Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 2.2024  
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503> (2023.9.27 access) (guideline)
- 8) Fournier A, Mesrine S, Dossus L, et al. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 ; 145 : 535-43.(Erratum in : *Breast Cancer Res Treat*. 2014 ; 147 : 225) [PMID : 24781971] (レベルⅢ)
- 9) Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med*. 1991 ; 151 : 67-72 [PMID : 1824675] (レベルⅢ)
- 10) Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer : results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 ; 168 : 1473-80 [PMID : 8498430] (レベルⅢ)
- 11) Lécuru F, Laforest H, Darles C, et al. Does hormone replacement therapy increase the risk of breast cancer? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995 ; 62 : 159-66 [PMID : 8582489] (レベルⅢ)
- 12) Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al ; PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast

- cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005 ; 23 : 7804-10 [PMID : 16219936] (レベルⅢ)
- 13) Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al ; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2008 ; 100 : 1361-7 [PMID : 18812548] (レベルⅢ)
  - 14) Domchek SM, Mitchell G, Lindeman GJ, et al. Challenges to the development of new agents for molecularly defined patient subsets : lessons from BRCA1/2-associated breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011 ; 29 : 4224-6 [PMID : 21931031] (レベルⅢ)
  - 15) Chai X, Domchek S, Kauff N, et al. Re : breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers : revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015 ; 107 : djv217 [PMID : 26264690] (レベルⅢ)
  - 16) Gabriel CA, Tigges-Cardwell J, Stopfer J, et al. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer.* 2009 ; 8 : 23-8 [PMID : 18758995] (レベルⅢ)
  - 17) Heemskerk-Gerritsen BAM, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al ; Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers : revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015 ; 107 : djv033 [PMID : 25788320] (レベルⅢ)
  - 18) Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al ; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol.* 2018 ; 4 : 1059-65 [PMID : 29710224] (レベルⅢ)
  - 19) O'Brien KM, Fei C, Sandler DP, et al. Hormone therapy and young-onset breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2015 ; 181 : 799-807 [PMID : 25698646] (レベルⅢ)
  - 20) Rees M, Angioli R, Coleman RL, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer : focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Int J Gynecol Cancer.* 2020 ; 30 : 428-33 [PMID : 32046979] (guideline)
  - 21) Sinno AK, Pinkerton J, Febraro T, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer : a Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement : this practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol.* 2020 ; 157 : 303-6 [PMID : 32067815] (guideline)
  - 22) 日本遺伝性乳癌卵巣癌総合診療制度機構. 遺伝性乳癌卵巣癌 (HBOC) 診療ガイドライン 2024 年版 第3版. 金原出版, 東京, 2024, pp254-263 (guideline)

## II. 病態既往

CQ

212

## エストロゲン欠落症状がない女性に HRT は推奨されるか？

## Answer

明確な目的があり、リスクとベネフィットを理解した上で推奨される。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：+----

合意率：94.7% (18/19 人)

## 解説

エストロゲン欠落症状とは、周閉経期や閉経後の卵巣機能低下や両側卵巣摘出術後に伴う顔面紅潮（ほてり）、発汗などの血管運動神経症状や、発症時期がそれより遅い腔の乾燥感、性交痛などの腔萎縮症状が典型的な症状と考えられる。血管運動神経症状に対しては CEE や E<sub>2</sub>、腔萎縮症状については E<sub>3</sub> の経腔投与による HRT が最も有用性が高いとされる。ガイドラインでは、閉経早期における中等度～高度の血管運動神経症状に対して、HRT は個々の状態によって個別化されるべきとされている<sup>1)</sup>。

一方、エストロゲン欠落症状はないが欠落に伴う諸疾患、例えば骨粗鬆症、脂質異常症などのリスク低下やヘルスケアを目的とした HRT を行うことが推奨されるかについて考えてみる。エストロゲンの最も期待されたヘルスケア効果としては、疫学研究、観察研究や実験研究などから、HRT の抗動脈硬化作用や血管内皮拡張作用を介した心血管疾患に対する有用性があった。しかしながら、虚血性心疾患の二次予防目的で行われた前方視的研究である HERS 研究<sup>2)</sup>や WHI 研究<sup>3)</sup>では、予防効果は認められなかった。WHI 研究では CEE と MPA 投与により骨粗鬆症や大腸癌のリスクは低下したが、心血管疾患、脳卒中、血栓症、乳癌のリスクは増加した。その後のサブセット解析や他の研究により、WHI で認められた有害事象は、エストロゲンの種類、投与量、投与方法、投与経路、投与開始時期、投与期間などにより軽減できることが明らかとなった<sup>4)</sup>。

またエストロゲン欠落症状がない女性に、希望により HRT を行う際は、まず治療目的を認識することが重要で、次にリスクとベネフィットの説明についての理解が得られれば、施行は可能と考えられる。リスクのスクリーニングとして、禁忌症例・慎重投与例に関連する既往歴の詳細な聴取や治療前の検査を行う。これらに生活指導についての説明を加えることにより、さらなる治療効果の増加が期待できる<sup>5,6)</sup>。HRT の目的を明確にすることにより、至適な開始時期や期間（いつまで継続するか）については以下が参考となる。例えば心血管疾患においては、開始時期に関して WHI 研究のサブセット解析や他のメタ解析により、60 歳未満の女性では HRT により心筋梗塞の発症増加は認めないが、年齢とともにそのリスクは増加することが報告されている<sup>7)</sup>。このことはタイミング仮説として、その機序に関する考察がその後もなされている<sup>8)</sup>。また骨粗鬆症を例にとれば、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版では、CEE は本邦では保険適用外であるが、骨密度の上昇、椎体骨折抑制、非椎体骨折抑制、大腿骨近位部骨折抑制効果のいずれにおいても推奨度はグレード A である<sup>9)</sup>。エストロゲン欠落症状を訴えない POI や周閉経期の女性においても HRT は骨脆弱化の予防が期待され、骨粗鬆症の予防・治療において、女性のライフステージの一定期間における選択薬として考慮される。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), women's healthのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、女性の健康のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 100件、Cochrane 45件、医中誌19件の計164件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計10件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al; Endocrine Society. Postmenopausal hormone therapy : an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ; 95 (7 suppl 1) : s1-s66 [PMID : 20566620] (guideline)
- 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 : 605-13 [PMID : 9718051] (レベルII)
- 3) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; 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 : 321-33 [PMID : 12117397] (レベルII)
- 4) North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of : the North American Menopause Society. *Menopause.* 2012 ; 19 : 257-71 [PMID : 22367731] (guideline)
- 5) Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. *Climacteric.* 2014 ; 17 : 564-79 [PMID : 24998761] (guideline)
- 6) 適応と管理のアルゴリズム, 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会 編. ホルモン補充療法ガイドライン 2017年度版. 日本産科婦人科学会, 東京, 2017, pp92-93 (guideline)
- 7) Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, et al. Brief report : coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006 ; 21 : 363-6 [PMID : 16686814] (レベルI)
- 8) Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy : a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. Part 1 : comparison of therapeutic efficacy. *J Am Geriatr Soc.* 2013 ; 61 : 1005-10 [PMID : 23414520] (review)
- 9) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (日本骨粗鬆症学会, 日本骨代謝学会, 骨粗鬆症財団) 編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版. ライフサイエンス出版, 東京, 2015, pp88-89 (guideline)

## II. 病態既往

CQ

213

## リウマチ性疾患を有する女性への HRT は推奨されるか？

## Answer

## 1. 関節リウマチに対する短期間の投与は推奨される。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

## 2. 安定かつ抗リン脂質抗体陰性の全身性エリテマトーデス（SLE）に対する HRT は可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：+++--

## 3. 変形性関節症の関節痛に対して有効である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100%（16/16人）

## 解説

リウマチ性疾患は、関節、骨、筋肉等の運動器における痛みを伴う疾患の総称である。膠原病の多くを含み、100種類以上の疾患がリウマチ性疾患に分類されている。比較的頻度の高い代表的な疾患に、関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）、変形性関節症があるが、これらの疾患は女性に多いという特徴があり、更年期女性の併存症としてしばしば遭遇する。

- 63例の既診断RAと105例の偶発的診断RAを対象としたWHIのサブ解析では、閉経後HRTはRA発症および症状変化に有意な影響を及ぼさなかったと報告されている<sup>1)</sup>。さらに88人の閉経後RA女性を対象とし、カルシウム製剤とビタミンD<sub>3</sub>製剤に併用するHRTの有無で割り付けを行った研究では、RAの疾患活動性指標であるDAS28とBMDの治療前からの変化は、HRT群で有意に良好であったと報告されている<sup>2)</sup>。2022年の総説では、これら複数の観察研究の結果に基づき、HRTはRAに保護的に作用すると結論づけられている<sup>3)</sup>。しかしながら、RA女性に対するHRTの心血管疾患リスクについてのデータは限定的であり長期のHRTを推奨できる根拠はなく、骨粗鬆症治療としては他の選択肢があるため、この目的でのHRTは推奨されないが、RA女性の更年期症状に対するHRTに際し、骨量と原疾患に対する保護効果は副効用として期待できるとする意見もある<sup>4)</sup>。
- HRTのSLEに及ぼす影響として、2015年のSRでは、RCT2編、観察研究3編を採用し、RCT1編を除いて、疾患増悪イベント、疾患活動性指標であるSLE-DAIについて有意な変化はなかったと報告している<sup>5)</sup>。該当のRCTでは、重症フレアについては有意差がなかったものの、軽症～中等症のフレアについてはHRT群で有意な増加を認めたと報告している<sup>6)</sup>。本研究は351人の閉経後非活動性/安定SLE女性に対するHRTとプラセボのRCTであり、0.625mg CEE連日投与+5mg MPA 12日/月投与を12カ月間フォローしている。本研究では、抗カルジオリピン抗体価高値、ループスアンチコアグラント陽性、

血栓症既往は除外されている。12カ月の観察期間であり長期的な投与については結論できないことに加え、有意差はないもののプラセボ群のDVT 1例に対し、HRT群では死亡1例、脳卒中1例、DVT 2例、グラフト血栓1例が発生している。これらのエビデンスに基づき2016年のEULARのrecommendationでは、安定かつ抗リン脂質抗体陰性のSLE女性に対する血管運動神経症状緩和目的のHRTは実施可能（エビデンスレベルI，推奨度A），抗リン脂質抗体陽性の場合は、血栓症・心血管疾患リスクを考慮した上で慎重に検討（エビデンスレベルなし，推奨度D，エキスパートオピニオン）とされており、投与期間について明確なエビデンスはないが、必要最低限にとどめると言及している<sup>7)</sup>。

3. NAMSのstatementでは、変形性関節症に対するHRTが及ぼす影響の評価は定まっていなかったと言及しているが、本statementでは、WHI（CEE+MPAでプラセボに比較し、joint painとstiffnessは改善）と他の研究により、HRTがjoint painとstiffnessを改善することについてエビデンスレベルIをつけている<sup>8)</sup>。一方で、HRTの膝変形性関節症リスクについての13研究統合のメタ解析では、HRTのHRは1.24 [1.07-1.45] で有意に増加すると報告している。サブ解析では、現HRT施行者でHR: 1.40 [1.16-1.68]，既施行者でHR: 1.16 [0.94-1.42] となっており、現HRT施行者が閉経3年後からHRTを開始していることに言及している<sup>9)</sup>。変形性関節症女性に対するHRTについては、年齢、処方内容、閉経からの期間、他リスク因子を考慮した個別化が必要とする意見もある<sup>10)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), rheumatic disease, rheumatoid arthritisのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、リウマチ性疾患、関節リウマチのキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 12件、Cochrane 6件、医中誌 15件の計33件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計10件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 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: 302-10 [PMID: 18311749] (レベルII)
- D'Elia HF, Larsen A, Mattsson LA, et al. Influence of hormone replacement therapy on disease progression and bone mineral density in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003; 30: 1456-63 [PMID: 12858441] (レベルIII)
- Cutolo M, Straub RH. Sex steroids and autoimmune rheumatic diseases: state of the art. *Nat Rev Rheumatol.* 2020; 16: 628-44 [PMID: 33009519] (レベルIV)
- Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. *J Autoimmun.* 2012; 38: J170-6 [PMID: 22261500] (レベルIV)
- Khafagy AM, Stewart KI, Christanson MS, et al. Effect of menopause hormone therapy on disease progression in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Maturitas.* 2015; 81: 276-81 [PMID: 25882762] (レベルI)
- 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 Intern Med.* 2005; 142: 953-62 [PMID: 15968009] (レベルII)
- Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 476-85 [PMID: 27457513] (レベルIV)
- "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022; 29: 767-94 [PMID: 35797481] (position statement)
- Hou WY, Zhu CY, Gu YF, et al. Association of hormone replacement therapy and the risk of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Medicine.* 2022; 101: e32466 [PMID: 36595852] (レベルI)
- Mei Y, Williams JS, Webb EK, et al. Roles of hormone replacement therapy and menopause on osteoarthritis and cardiovascular disease outcomes: a narrative review. *Front Rehabil Sci.* 2022; 3: 825147 [PMID: 36189062] (レベルIV)

## II. 病態既往

CQ

214

## 炎症性腸疾患を有する女性へのHRTは可能か？

## Answer

症状などの増悪に注意しながら施行可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：+----

合意率：100% (17/17人)

## 解説

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) として潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) やクローン病 (crohn's disease : CD) が知られているが、ともに世界的に罹患率が上昇している<sup>1)</sup>。本邦における患者の男女比は、UC はほぼ同じ<sup>2)</sup>、CD は 2 : 1 と報告されている<sup>3)</sup>。

UC と CD の発症には環境的危険因子が極めて重要な役割を果たしている可能性が高い。先行する観察研究では、外因性ホルモンの使用と UC および CD のリスクとの関連が示唆されている。具体的には、経口避妊薬 (OC) の使用と CD のリスク、HRT と UC のリスクとの関連が示されている<sup>4)</sup>。これらの関連性の正確なメカニズムはほとんど不明であるが、いくつか報告されている<sup>5)</sup>。

閉経後女性における HRT の使用と CD や UC のリスクとの関連については、様々な報告がある。米国の General Practice Research Database を用いた症例対照研究では、ホルモンの使用を含む多くの危険因子と IBD の発症率との関係性を評価し、CD と正の統計学的有意な関連を認めたと、UC との関連は認めなかった<sup>6)</sup>。しかし、この研究はホルモン使用者の症例が少なく (UC は 7 例、CD は 12 例)、追跡期間が短かった (平均 2.2 年) ため、リミテーションがあったと考えられる。対照的に、NHS に登録された米国女性の大規模な前方視的コホートでは、HRT の現在の使用は UC のリスク増加 (HR : 1.71 [1.07-2.74]) と関連していたが、CD (HR : 1.19 [0.78-1.82]) とは関連していなかった。リスクは使用期間が長いほど増加し、使用中止後は減少していた<sup>4,5)</sup>。

ホルモン製剤を使用したことのない女性と比較して、UC の多変量調整 HR は、現在ホルモン製剤を使用している女性では 1.71 [1.07-2.74]、過去に使用していた女性では 1.65 [1.03-2.66] であった<sup>4)</sup>。

UC のリスクはホルモン使用期間が長いほど (p trend=0.04) 増加し、中止してからの期間が長いほどリスクは低下し、使用した HRT の種類 (エストロゲン、エストロゲン+プロゲステロン) によるリスクの差はなかったが、他方、現在のホルモン製剤使用と CD リスクとの関連は観察されず (多変量調整 HR : 1.19 [0.78-1.82])、UC と CD のリスクに対するホルモンの影響は、年齢、肥満度、喫煙によって変化することはなかった<sup>4)</sup>。

さらに、ホルモン製剤の種類によるリスクの差は認められず、いずれのホルモン製剤も使用したことがない場合と比較して、UC の多変量 HR は、過去または現在エストロゲンのみを使用した場合では 1.55 [0.94-2.56]、エストロゲンとプロゲステロンを併用した場合では 1.62 [0.98-2.67] であった<sup>4)</sup>。

UC と CD の発症機序に関する理解はまだ不完全であるが、両疾患の異なる遺伝的的感受性遺伝座が発見されたことから、外因性ホルモンによって異なる影響を受ける可能性のある生物学的経路が分岐している可能性が指摘されている。例えば、UC と CD は免疫学的に異なる消化管粘膜サイトカインプロファイルをもち、CD の粘膜炎症は主に Th1 関連サイトカインによって、UC の粘膜炎症は Th2 関連サイトカインによって媒

介されることが証明されている<sup>5,7-10)</sup>。

閉経後ホルモンの使用はUCのリスク増加と関連していたが、CDとは関連していなかった。このような疾患発症との関連が、既存のUCまたはCDを有する患者における閉経後ホルモン製剤の安全性に意味をもつかどうかは不明である。

閉経後IBD女性におけるHRTの疾患活動性に対する報告では、有意な保護効果が認められ(HR:0.18)、その使用期間が長いほどHRが増加する用量反応効果も認められたとして、これはエストロゲンの抗炎症作用である可能性が示唆されている<sup>11)</sup>。他の報告では、HRTを受けた閉経後IBD女性においてPGA (physician global assessment) スコア $\geq 2$ の頻度が有意に減少し、単変量ロジスティック回帰分析ではHRTは対照と比較してHRT後のPGAスコア改善オッズが5.6倍上昇するとしており、HRTを受けた閉経後IBD女性は、HRTを受けなかった閉経後IBD女性と比較して、IBD症状の改善を認めたとしている<sup>12)</sup>。

以上より、HRTによるUC発症リスクは増加する報告があるものの、発症後の病勢進行については症状を改善する可能性が報告されている。しかし現時点では質の高いエビデンス報告がなく、HRT施行についてのコンセンサスは得られていない。したがって、実臨床においてIBD患者にHRTを施行する際は、個々の症例に応じてリスクとベネフィットを十分に勘案することが重要である。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), colitis, ulcerative, inflammatory bowel diseases, menopause, estrogen replacement therapyのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、大腸炎、潰瘍性疾患、炎症性腸疾患、更年期、エストロゲン補充療法のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 4件、Cochrane 2件、医中誌1件の計7件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計12件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017; 390: 2769-78 [PMID: 29050646] (レベルⅢ)
- 2) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木班). 潰瘍性大腸炎の皆さんへ. 知っておきたい治療に必要な基礎知識. 2020年3月改訂. <http://www.ibdjapan.org/patient/pdf/01.pdf> (最終閲覧2024年8月21日)
- 3) 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究 (鈴木班). クロウン病の皆さんへ. 知っておきたい治療に必要な基礎知識. 2020年3月改訂. <http://www.ibdjapan.org/patient/pdf/02.pdf> (最終閲覧2024年8月21日)
- 4) Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1199-206 [PMID: 22841783] (レベルⅢ)
- 5) Khalili H. Risk of inflammatory bowel disease with oral contraceptives and menopausal hormone therapy: current evidence and future directions. *Drug Saf*. 2016; 39: 193-7 [PMID: 26658991] (レベルⅢ)
- 6) García Rodríguez LA, González-Pérez A, Johansson S, et al. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 309-15 [PMID: 16097997] (レベルⅢ)
- 7) Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1490-7 [PMID: 15146247] (レベルⅢ)
- 8) Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol*. 1996; 157: 1261-70 [PMID: 8757634] (レベルⅢ)
- 9) Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005; 129: 550-64 [PMID: 16083712] (レベルⅢ)
- 10) Monteleone G, Biancone L, Marasco R, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology*. 1997; 112: 1169-78 [PMID: 9098000] (レベルⅢ)
- 11) Kane SV, Reddy D. Hormonal replacement therapy after menopause is protective of disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1193-6 [PMID: 18177456] (レベルⅢ)
- 12) Freeman M, Lally L, Teigen L, et al. Hormone replacement therapy is associated with disease activity improvement among post-menopausal women with inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2023; 13: 88 [PMID: 38202098] (レベルⅢ)

## II. 病態既往

CQ

215

## 性別不合に対してホルモン療法は推奨されるか？

## Answer

推奨される。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：94.1% (16/17 人)

## 解説

性同一性障害 (gender identity disorder : GID) とは「身体の性」と「性自認 (gender identity)」とが一致せず、性別違和感をもつ状態であり、精神疾患の中に分類される (国際疾病分類 第 10 版 : ICD-10)。2022 年に発効した ICD-11 では gender incongruence (邦訳は「性別不合」の予定) と改称され、定義は「出生時に割り当てられた性 (assigned sex)」と「実感する性別 (experienced gender)」との不一致となり、性の健康に関連する状態 (conditions related to sexual health) の中に分類された<sup>1)</sup>。

出生時に割り当てられた性が女性で、実感する性別が男性の場合はトランス男性 (assigned female at birth : AFAB)、出生時に割り当てられた性が男性で、実感する性別が女性の場合はトランス女性 (assigned male at birth : AMAB) と呼ばれる<sup>1)</sup>。

岡山大学ジェンダークリニックの受診者の約 9 割が中学生までに性別違和感もち、初診時までの経験は、不登校 29.5%、自殺念慮 58.0%、自傷・自殺未遂 30.0%、うつや不安症などの精神科的合併症 16.9% であった<sup>2)</sup>。ホルモン療法により外観は変化し、性別表現 (gender expression) を変え、望む性での生活 (real life experience : RLE) を開始、戸籍の性別変更などにより性別役割 (gender role) や実現できること (結婚など) も変化する。しかし、性別不合へのホルモン療法に関しては、科学的エビデンスの高い論文は不足している。

トランス女性へのエストロゲン療法の作用・副作用 (作用が現れ始める時期、作用が最大になる時期) を見てみると、乳房の発達 (3~6 カ月, 2~3 年)、女性型の体脂肪分布 (3~12 カ月, 2~5 年)、筋量・筋力の減少 (3~6 カ月, 1~2 年)、性欲減退 (1~3 カ月, 3~6 カ月)、勃起の減少 (1~6 カ月, 3~6 カ月)、精巣重量の減少 (3~6 カ月, 2~3 年)、精子形成の減少 (個人差が大きい, 3 年以上) とされる<sup>1,3-5)</sup>。ひげや体毛の減少は少ないためレーザー脱毛等が有効、声の女性化はみられず、言語聴覚士等によるボイストレーニングが有効である。

トランス男性へのアンドロゲン療法の作用・副作用は、男性型の体脂肪の分布 (1~6 カ月, 2~5 年)、筋量・筋力の増加 (6~12 カ月, 2~5 年)、ひげや体毛の増加 (6~12 カ月, 4~5 年)、声の低音化 (6~12 カ月, 1~2 年)、月経停止 (1~6 カ月)、陰核の腫大 (1~6 カ月, 1~2 年)、脂肌・ニキビ (1~6 カ月, 1~2 年)、頭髮の脱毛 (6~12 カ月, 不明) とされる<sup>1,3,4)</sup>。乳房の縮小はほとんどなく、乳房切除術が必要である。

ホルモン療法により、うつや不安症の減少、QOL の向上につながるとされる<sup>5,6)</sup>。しかし、ホルモン療法に伴い社会的な性別移行が始まると、解雇や離職、家族や友人との離別などが発生することがあり、うつや不

安症、自殺などの発生にも注意して経過を観察する。このような少数者が社会生活で感じるマイノリティストレスは、精神状態の悪化のみではなく、心血管イベントなどにもつながる可能性がある<sup>7)</sup>。

ホルモン療法開始前には、全血算、凝固系、肝機能、糖・脂質等の血液検査（トランス女性の場合はプロラクチン、甲状腺機能等も）、尿蛋白・糖定性、心電図などを施行し、その後も定期的に血液検査や血圧・体重測定を行う。血栓症等の有害事象予防のため、体重管理や禁煙を指導する。性別適合手術後はホルモン製剤を減量可能である。

治療開始前には、その効果や限界、有害事象について説明する。トランス女性のなかには精子の凍結保存を行う例もある。トランス男性ではホルモン療法中止で排卵は再開し、稀ではあるが妊娠例もみられる。いずれの場合も、ホルモン療法開始前に子どもをもつことについて自己決定できるような説明が推奨される<sup>1,4)</sup>。また、日本産科婦人科学会の倫理に関する見解や生殖医療民法特例法、性同一性障害特例法（2023年10月の最高裁による生殖不能要件の違憲判決の内容等）などについて説明する。

小児では、二次性徴の開始（Tanner分類2期）で性別違和感が増強し、希望があれば、保護者の同意のもとでGnRHアゴニスト等による二次性徴抑制療法を行う<sup>1-4)</sup>。トランス女性では最終的容姿を希望する性に近付けやすくなり、トランス男性では月経が停止する<sup>1-4)</sup>。精神的に安定し、不登校が回避できれば学歴を確保できる可能性がある。また、二次性徴抑制療法により、成人後の自殺率が低下するとの報告がある<sup>8)</sup>。長期の二次性徴抑制療法では、同級生と身体的変化が乖離することによる心理的影響、骨塩量増加の抑制などにも配慮する。診断確定後は、ホルモン療法に移行する。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), transgender, transsexual, endocrine treatment, hormone therapy, muscularization, feminization, depression, anxiety, quality of lifeのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、トランスジェンダー、性同一性障害、性別違和、性別不合、ホルモン療法、エストロゲン、アンドロゲン（テストステロン）、QOL、うつ、不安症のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 92件、Cochrane 1件、医中誌4件の計97件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計8件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 編集・監修, CQ432 性別不合 (性同一性障害) のホルモン療法の取り扱いは? 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023, 日本産科婦人科学会, 東京, 2023, pp264-267 (guideline)
- 2) 中塚幹也, 封じ込められた子ども, その心を聴く: 性同一性障害の生徒に向き合う. ふくろう出版, 岡山, 2017
- 3) Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric/gender-incongruent persons: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102: 3869-903 [PMID: 28945902] (guideline)
- 4) WPATH. Standards of care for the health of transgender and gender diverse people, version 8. *Int J Transgend Health.* 2022; 23 (sup1): S1-S259 [PMID: 36238954] (guideline)
- 5) Chen D, Berona J, Chan YM, et al. Psychosocial functioning in transgender youth after 2 years of hormones. *N Engl J Med.* 2023; 388: 240-50 [PMID: 36652355] (レベルⅢ)
- 6) Rowniak S, Bolt L, Sharifi C. Effect of cross-sex hormones on the quality of life, depression and anxiety of transgender individuals: a quantitative systematic review. *JBI Database System Rev Implement Rep.* 2019; 17: 1826-54 [PMID: 31021971] (review)
- 7) Masumori N, Nakatsuka M. Cardiovascular risk in transgender people with gender-affirming hormone treatment. *Circ Rep.* 2023; 5: 105-13 [PMID: 37025940] (review)
- 8) Rew L, Young CC, Monge M, et al. Review: puberty blockers for transgender and gender diverse youth—a critical review of the literature. *Child Adolesc Ment Health.* 2021; 26: 3-14 [PMID: 33320999] (review)

CQ

301

子宮を有する女性に対して経口エストロール（E<sub>3</sub>）製剤の単独使用は可能か？

## Answer

可能であるが、長期投与では黄体ホルモンの併用を考慮する。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++--

合意率：100%（14/14人）

## 解説

E<sub>3</sub>製剤の歴史は古く、日本では1960年から使用されてきた。E<sub>3</sub>は通常のHRTよりも活性が弱いエストロゲンながら、更年期障害、萎縮性膀胱炎、老人性骨粗鬆症などに保険適用があり、特に泌尿生殖器症状の改善など、女性のQOLを高める有用な薬剤である。出血などの有害事象が起きにくいことから、マイルドな効果を好む女性や高齢女性を対象に、比較的使用しやすい薬剤として頻用されている。

E<sub>3</sub>は通常のHRTに用いられるE<sub>2</sub>やCEEの主成分であるE<sub>1</sub>とは異なった代謝経路をもつエストロゲンであり、条件によってエストロゲン作用や抗エストロゲン作用をもつ<sup>1)</sup>。E<sub>2</sub>がER $\alpha$ とER $\beta$ を同程度に刺激するのに対して、E<sub>3</sub>はER $\alpha$ よりもER $\beta$ への刺激が強いことが特徴である<sup>2)</sup>。すなわち、E<sub>3</sub>はエストロゲン活性が低いのみならず、ER $\beta$ 刺激作用優位である。E<sub>3</sub>は経口でも経腔でも血中E<sub>1</sub>、E<sub>2</sub>濃度をほとんど変化させないため、子宮内膜や乳腺に対する刺激作用が少ないと考えられている。

泌尿生殖器症状に対しE<sub>3</sub>経腔投与が主に用いられ、国内では錠剤が主であるが、海外では腔リングやゲル製剤でも用いられる。E<sub>3</sub>経腔投与の有効性や、子宮内膜癌や乳癌に対する安全性の報告が多い<sup>3-5)</sup>。E<sub>3</sub>経腔投与では子宮内膜を増殖させるエストロゲンレベルには達しないので、黄体ホルモンの併用は不要である。ただし、1年以上のE<sub>3</sub>経腔単独投与での内膜生検による安全性に関する十分な報告はない。

一方、E<sub>3</sub>経口投与では、子宮内膜肥厚や不正性器出血を生じることがあるので注意が必要である。ヨーロッパでの大規模な症例対照研究によれば、ホルモン製剤非使用者に比べ、5年以上の経口E<sub>3</sub>単独投与での子宮内膜増殖症のリスクは8.3倍、子宮内膜癌のリスクは3.0倍と有意に増加したが、経腔投与では増加を認めていない<sup>6)</sup>。その後のE<sub>3</sub>経口投与を含めた前方視的研究では、ホルモン製剤非使用者に比べ、低力価エストロゲン単独（経口E<sub>3</sub>、経腔E<sub>1</sub>かE<sub>2</sub>含む）で2.0倍、高力価エストロゲン単独（経口CEE、経口か経皮E<sub>2</sub>）で2.5倍の子宮内膜癌を増加させた<sup>7)</sup>。国内では、75人の閉経後骨量減少女性への50週の経口E<sub>3</sub>2mg/日単独の周期的投与（4週内服、1週休薬）において内膜組織診あるいは細胞診で内膜異常を認めなかった報告<sup>8)</sup>や、27人の自然閉経後女性への12カ月間の経口E<sub>3</sub>2mg/日単独投与において内膜生検で内膜異常を認めなかった報告がある<sup>9)</sup>。一方、6年間の長期間E<sub>3</sub>単独内服において子宮内膜が肥厚し、子宮内膜組織診で子宮内膜癌の診断がついた症例報告がある<sup>10)</sup>。

以上のように、経口E<sub>3</sub>の単独投与の安全性は確立しているとは言い難い。日常臨床では一定の割合で子宮内膜肥厚や不正性器出血、乳房痛や乳房緊満感を訴えることも経験する。他のHRT製剤と同様に、子宮内膜や乳房に関する有害事象のフォロー、具体的には、不正性器出血や乳房腫瘤感の有無の問診や、定期的な超音波断層法による子宮内膜厚チェックや子宮内膜検査、乳房検診が必要である。ただし、黄体ホルモン併用

投与中は、浮腫、不安や抑うつなどが起こりやすく、エストロゲン単独に比べ乳癌の発症率が高くなり、活性の弱いE<sub>3</sub>のエストロゲンのベネフィットが打ち消される可能性がある。また、E<sub>3</sub>の欧米での使用報告は経腔投与例がほとんどで経口E<sub>3</sub>製剤の報告が非常に少ないこともあり、黄体ホルモンの必要性やその種類と用量についてのコンセンサスが得られていない。これらの点について患者に十分に説明し理解を得た上で、黄体ホルモンの有害事象やエストロゲン効果の抑制作用を考慮して、子宮内膜肥厚や不正性器出血に注意しつつ数カ月以内のE<sub>3</sub> 1~2 mg/日の経口単独投与を行うことも可能であるが、さらなる長期投与では原則的に黄体ホルモンの併用投与が望ましい。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月~2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), Estriol/administration & dosage, Estriol/adverse effects, Endometrial hyperplasia, Endometrial neoplasia, breast cancerのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、エストリオール、投与方法、内服、副作用、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌、子宮体癌、乳癌のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 254件、Cochrane 159件、医中誌137件の計550件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計10件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) 藤野敬史, 小林範子. エストリオールの使い方は? 水沼英樹, 高松 潔 編著. 今日からできるホルモン補充療法—HRT 実践マニュアル. 中外医学社, 東京, 2013, pp108-114 (レベルⅣ)
- 2) Zhu BT, Han GZ, Shim JY, et al. Quantitative structure-activity relationship of various endogenous estrogen metabolites for human estrogen receptor alpha and beta subtypes: Insights into the structural determinants favoring a differential subtype binding. *Endocrinology*. 2006; 147: 4132-50 [PMID: 16728493] (レベルⅢ)
- 3) “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022; 29: 767-94 [PMID: 35797481] (position statement)
- 4) Hirschberg AL, Bitzer J, Cano A, et al. Topical estrogens and non-hormonal preparations for postmenopausal vulvovaginal atrophy: An EMAS clinical guide. *Maturitas*. 2021; 148: 55-61 [PMID: 33896654] (guideline)
- 5) Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, et al. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric*. 2017; 20: 321-30 [PMID: 28622049] (review)
- 6) Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet*. 1999; 353: 1824-8 [PMID: 10359406] (レベルⅢ)
- 7) Epstein E, Lindqvist PG, Olsson H. A population-based cohort study on the use of hormone treatment and endometrial cancer in southern Sweden. *Int J Cancer*. 2009; 125: 421-5 [PMID: 19326453] (レベルⅢ)
- 8) Minaguchi H, Uemura T, Shirasu K, et al. Effect of estriol on bone loss in postmenopausal Japanese women: a multicenter prospective open study. *J Obstet Gynaecol Res*. 1996; 22: 259-65 [PMID: 8840712] (レベルⅢ)
- 9) Takahashi K, Okada M, Ozaki T, et al. Safety and efficacy of oestriol for symptoms of natural or surgically induced menopause. *Hum Reprod*. 2000; 15: 1028-36 [PMID: 10783346] (レベルⅢ)
- 10) 倉林 工. HRT中に発生した子宮体癌にどう対処するか. 麻生武志 編. 更年期医療のコツと落とし穴. 中山書店, 東京, 2005, pp133-135 (レベルⅣ)

## Ⅲ. 薬剤

CQ

302

## レボノルゲストレル放出子宮内システム (LNG-IUS) は HRT に用いる黄体ホルモン製剤として使用可能か？

## Answer

使用可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (14/14 人)

## 解説

LNG-IUS (ミレーナ® 52 mg) は、子宮内避妊システム (IUS) に第 2 世代プロゲスチンであるレボノルゲストレル (LNG) 52 mg が付加されており、子宮内に挿入、留置することで 10~20 µg/日の薬剤が 5 年間継続して放出されるデバイスである。子宮腔内に装着されると、LNG の直接作用で子宮内膜の増殖を抑制し、アポトーシスを促進して子宮内膜は著しく菲薄化し、月経血量は著明に減少する。LNG-IUS 挿入 3 カ月で月経血量は 80%以上減少し、LNG-IUS 挿入時 45 歳以上で挿入後無月経になった場合は、閉経まで避妊効果がある。そのため、年齢を問わず安全・確実な避妊効果が得られると同時に、子宮筋腫や子宮腺筋症による過多月経や月経困難症に対して改善効果が認められている。本邦では 2007 年に避妊の効能・効果で承認された後、2014 年に過多月経と月経困難症の保険適用が追加されたが、HRT 施行時の子宮内膜増殖症発現抑制の適応はなく、日本人でのエビデンスは確立していない。一方、海外では子宮内膜保護を目的として使用承認されており、介入研究や観察研究でその有効性は確認されている。

LNG-IUS 使用時の LNG 局所濃度は、子宮内膜で 470~1,500 ng/g と高濃度であるが、子宮筋層で 1.8~2.4 ng/g、血漿では 0.1~0.2 ng/mL と非常に低濃度である。したがって、隣接する子宮内膜へは局所作用を発揮するが、肝臓での代謝を受けないため心血管系や脂質プロファイルなど全身への影響は極めて少ない。LNG-IUS による VTE リスク増加の報告はなく<sup>1)</sup>、活性化プロテイン C 抵抗性の減少を示す報告<sup>2)</sup>からはむしろ VTE リスク低下が示唆される。平均 BMI 38.5 という肥満閉経後女性を対象に、LNG-IUS が VTE の発症なく、子宮内膜異型増殖症や子宮内膜癌を予防でき得たという後方視的研究もある<sup>3)</sup>。

エストロゲン製剤+LNG-IUS という組み合わせの HRT が合理的であると考えられるのは、以下の通りである。

## HRT としての有効性ならびに子宮内膜保護作用

更年期女性における HRT 中の子宮内膜増殖症の予防に対する LNG-IUS の 5 年間の有効性を検討する前方視的試験がある。血管運動神経症状および精神神経症状の改善を認めた上で、子宮内膜過形成は 1 例も報告されず、一方、95.2%の患者で非増殖性子宮内膜と診断された<sup>4)</sup>。

閉経後女性に対する 3 年間の前方視的研究では、LNG-IUS の小型版である更年期レボノルゲストレルシステム (MLS) が使用された。MLS は子宮頸管狭窄や子宮が小さいために通常の LNG-IUS デバイスの挿入が困難な更年期女性に使用する目的で特別に設計された。294 人の閉経後女性に対し MLS は容易に初回で 94%に挿入され、エストロゲンは経皮貼付剤の形で投与された。3 年後の時点で、患者の 87%は出血を経験しておらず、子宮内膜の厚さは全例で 4 mm 以下であった<sup>5)</sup>。

HRTにLNG-IUSを使用した6つのRCTのメタ解析によると、LNG-IUSでも黄体ホルモンの全身的投与でも、脂質プロファイルや更年期症状に対しては同等に有効であった。また、増殖性子宮内膜に対しては、MPAの周期的投与を除いて、黄体ホルモンの全身的投与とLNG-IUSでは有意差は見られなかった。HRTの継続率は、LNG-IUS併用の方が高い傾向にあった<sup>6)</sup>。さらに、HRTにおけるLNG-IUSの子宮内膜増殖症予防を目的とした11件のSRでは、LNG-IUSは他のプロゲステロン投与経路と同等に子宮内膜過形成を予防した<sup>7)</sup>。これらの結果より、エストロゲン製剤の投与量や投与方法にかかわらず、子宮内膜増殖症の予防に有効であると結論づけられている。

避妊目的でLNG-IUSを挿入していた女性に更年期症状が出現し、E<sub>2</sub>貼付剤もしくはE<sub>2</sub>経口剤を追加投与しても出血は増加せず、83.9%の継続率であった。不正性器出血というマイナートラブルでHRTを中止することなく、閉経後のHRTにスムーズに移行できることが示されている<sup>8)</sup>。

### 有害事象

乳がんに対するLNG-IUSの影響をみたSR(計10件の研究のうちコホート研究6件、症例対照研究3件、系統的レビュー/メタ解析1件)では、6件の研究で乳がんとLNG-IUS使用に正の関連を認め、1件の研究では40~45歳の女性のサブグループにおいてのみ浸潤性乳がんのリスク増加が認められた。一方、3つの研究では乳がんリスクの増加を示唆するものはなかった<sup>9)</sup>。その中で、LNG-IUSをHRTとして使用した後方視的症例対照研究では、交絡因子の多さや解析された研究の異質性があるものの、LNG-IUS使用者で特に閉経後女性、使用期間が長いほど乳がんリスクが増加することが示唆された<sup>10)</sup>。

その他のがんの発生率を一般集団のそれと比較すると、子宮内膜癌(RR:0.5 [0.35-0.70])、卵巣がん(RR:0.6 [0.45-0.76])、膵臓がん(RR:0.50 [0.28-0.81])、肺がん(RR:0.68 [0.49-0.91])は有意に減少していたが<sup>11)</sup>、5年以上のLNG-IUSの使用で卵管癌のリスクが2倍以上(OR:2.84 [1.10-7.38])に増加した<sup>12)</sup>。

### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月~2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT(hormone replacement therapy)/MHT(menopausal hormone therapy), levonorgestrel releasing intrauterine device, gynecologic cancer, breast cancerのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、レボノルゲストレル放出子宮内システム、婦人科癌、乳癌のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed13件、Cochrane2件、医中誌7件の計22件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計12件の文献を選択し、引用した。

### 文献

- 1) Mantha S, Karp R, Raghaven V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ*. 2012; 345: e4944 [PMID: 22872710] (レベルI)
- 2) Yamaguti EM, Brito MB, Ferriani RA, et al. Comparison of the hemostatic effects of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and leuprolide acetate in women with endometriosis: a randomized clinical trial. *Thromb Res*. 2014; 134: 1193-7 [PMID: 25283586] (レベルII)
- 3) Morelli M, Di Cello A, Venturella R, et al. Efficacy of the levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) in the prevention of the atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer: retrospective data from selected obese menopausal symptomatic women. *Gynecol Endocrinol*. 2013; 29: 156-9 [PMID: 23134558] (レベルIII)
- 4) Hampton NRE, Rees MCP, Lowe DG, et al. Levonorgestrel intrauterine system (LNG-IUS) with conjugated oral equine estrogen: a successful regimen for HRT in perimenopausal women. *Hum Reprod*. 2005; 20: 2653-60 [PMID: 15905289] (レベルII)
- 5) Sturdee DW, Rantala ML, Colau JC, et al. The acceptability of a small intrauterine progestogen-releasing system for continuous combined hormone therapy in early postmenopausal women. *Climacteric*. 2004; 7: 404-11 [PMID: 15799612] (レベルII)
- 6) Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systemic review and meta-analysis. *Menopause*. 2011; 18:

- 1060-6 [PMID : 21720280] (レベル I)
- 7) Clark K, Westberg SM. Benefits of levonorgestrel intrauterine device use vs. oral or transdermal progesterone for postmenopausal women using estrogen containing hormone therapy. *Innov Pharm.* 2019 ; 10 : 10.24926/iip.v10i3.2002 [PMID : 34007573] (レベル II)
  - 8) Depypere HT, Hillard T, Erkkola R, et al. A 60-month non-comparative study on bleeding profiles with the levonorgestrel intrauterine system from the late transition period to estrogen supplemented menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 ; 153 : 176-80 [PMID : 20888118] (レベル III)
  - 9) Zürcher A, Knabben L, Janka H, et al. Influence of the levonorgestrel intrauterine system on the risk of breast cancer : a systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 ; 307 : 1747-61 [PMID : 35716207] (レベル I)
  - 10) Conz L, Mota BS, Bahamondes L, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer risk : a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 ; 99 : 970-82 [PMID : 31990981] (レベル I)
  - 11) Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol.* 2014 ; 124 : 292-9 [PMID : 25004338] (レベル II)
  - 12) Koskela-Niska V, Pukkala E, Lyytinen H, et al. Postmenopausal hormone therapy-also use of estradiol plus levonorgestrel-intrauterine system is associated with an increased risk of primary fallopian tube carcinoma. *Int J Cancer.* 2015 ; 137 : 1947-52 [PMID : 25846583] (レベル III)

## Ⅲ. 薬剤

CQ

303

## 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 製剤は HRT における子宮内膜保護目的として使用可能か？

### Answer

バゼドキシフェンは使用可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (16/16 人)

### 解説

子宮を有する女性に対する ET は、子宮内膜を増殖させ、子宮内膜癌のリスクを増加させることはよく知られている。このため子宮を有する女性に対して HRT を施行する際には、子宮内膜保護作用を目的に黄体ホルモンを併用する。

SERM 製剤の一つであるタモキシフェン (TAM) はエストロゲン受容体陽性の乳癌に対する治療薬であり、乳腺に対しアンタゴニストとして作用するが、子宮に対しては部分的アゴニストとして作用し子宮内膜癌リスクを増加させる。一方、閉経後骨粗鬆症治療薬であるラロキシフェン (RLX) は、子宮内膜には影響を与えない。RLX とプラセボとの RCT では、子宮内膜増殖症・子宮内膜癌、いずれの発症率も上昇させなかった<sup>1)</sup>。また TAM と RLX を比較した STAR 試験では、RLX は子宮内膜増殖症のリスクを有意に低下させた<sup>2)</sup>。バゼドキシフェン (BZA) も閉経後骨粗鬆症の治療薬として使用されている SERM の一つであり、子宮内膜に影響を与えない。閉経後に用いた際に子宮内膜肥厚を来すリスクは、CEE と MPA を用いた HRT と比較して有意に低く、プラセボと有意差がないことが報告されている<sup>3)</sup>。

これら RLX や BZA の有害事象は、導入初期にホットフラッシュが認められることである。一方、ET はホットフラッシュは改善させるが子宮内膜癌のリスクを増加させる。そこで両者の問題点を解決する目的で、有子宮女性に対してエストロゲンを投与する際、黄体ホルモンの代わりに SERM を併用する、すなわち tissue selective estrogen complex (TSEC) が検討されてきた。しかし、RLX 60 mg/E<sub>2</sub> 1 mg を 1 年間投与した RCT では子宮内膜厚の有意な増加があり、さらに 2 例の子宮内膜増殖症の発症が認められた<sup>4)</sup>。このため RLX を用いた TSEC は臨床導入には至らなかった。

一方、BZA と CEE を併用した第Ⅲ相臨床試験 (SMART 試験)<sup>5-10)</sup> では、BZA 20 mg もしくは 40 mg と CEE 0.45 mg もしくは 0.625 mg の組み合わせにおいて、1 年間は子宮内膜に対する安全性が確認されており<sup>5)</sup>、不正性器出血の出現もプラセボと有意差がなかった<sup>6)</sup>。一方、ホットフラッシュや外陰部/膣症状に対しては有意な改善を認め、骨粗鬆症に関しては有意な骨密度の増加と骨代謝マーカーの改善を認めた。脂質代謝に関しても、プラセボと比較して有意な LDL の低下と HDL の上昇を認めた。深部静脈血栓症や心血管イベントの発症率は、プラセボと比較して有意差は認められなかった。ただし、長期使用による乳腺や心血管に対する安全性はまだ確立されていない。米国食品医薬品局 (FDA) は、BZA 20 mg と CEE 0.45 mg の組み合わせにおいてのみ、閉経に関連した中等度～高度な血管運動神経症状と閉経後骨粗鬆症の予防を適応とし、認可している。しかし、本邦では、SERM には TSEC の一部とし、子宮内膜保護作用を目的として使用する適応症はなく、保険適用もない。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM), conjugated estrogens (CE), Ethinyl estradiol (EE), Bazedoxifene, Tamoxifen, Raloxifene, Tissue Selective Estrogen Complex (TSEC), Endometrial protection, Endometrial cancerのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、選択的エストロゲン受容体調節薬、結合型エストロゲン、エチニルエストラジオール、バゼドキシフェン、タモキシフェン、ラロキシフェン、TSEC、子宮内膜保護、子宮内膜癌のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 73件、Cochrane 31件、医中誌 77件の計181件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計10件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) Grady D, Ettinger B, Moscarelli E, et al. Safety and adverse effects associated with raloxifene : multiple outcomes of raloxifene evaluation. *Obstet Gynecol.* 2004 ; 104 : 837-44 [PMID : 15458908] (レベルⅡ)
- 2) Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al ; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes : the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA.* 2006 ; 295 : 2727-41 [PMID : 16754727] (レベルⅡ)
- 3) Ronkin S, Northington R, Baracat E, et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2005 ; 105 : 1397-404 [PMID : 15932835] (レベルⅡ)
- 4) Stovall DW, Utian WH, Gass ML, et al. The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause.* 2007 ; 14 : 510-7 [PMID : 17314736] (レベルⅡ)
- 5) Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, et al. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril.* 2009 ; 92 : 1018-24 [PMID : 19635613] (レベルⅡ)
- 6) Archer DF, Lewis V, Carr BR, et al. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE) : incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2009 ; 92 : 1039-44 [PMID : 19635614] (レベルⅢ)
- 7) Kagan R, Williams RS, Pan K, et al. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause.* 2010 ; 17 : 281-9 [PMID : 19779382] (レベルⅡ)
- 8) Levine JP. Treating menopausal symptoms with a tissue-selective estrogen complex. *Gend Med.* 2011 ; 8 : 57-68 [PMID : 21536225] (レベルⅢ)
- 9) Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone : a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ; 99 : E189-98 [PMID : 24438370] (レベルⅡ)
- 10) Mirkin S, Pinkerton JV, Kagan R, et al. Gynecologic safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene : Pooled analysis of five phase 3 trials. *J Womens Health.* 2016 ; 25 : 431-42 [PMID : 27058301] (レベルⅠ)

CQ

401

## 心血管系の有害事象を減らすために HRT の開始時期を考慮すべきか？

### Answer

考慮すべきである。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++++

合意率：100% (15/15 人)

### 解説

2002 年の WHI 試験によって心血管疾患に対する予防効果が否定された。しかし、その後の WHI サブ解析によって、HRT を開始する時期が心血管疾患発症に影響を及ぼすというタイミング仮説が提唱された。

タイミング仮説は、アテローム性動脈硬化の自然な進行に対するエストロゲンの効果の二重性を説明する「健康な内皮仮説」の前提に基づいて構築された。仮説によると、健康な内皮に対しては HRT は有益な効果をもたらすが、確立されたプラークに対しては悪影響を及ぼすことである。この HRT タイミング仮説を検証するために設計された ELITE 試験では、閉経後 6 年未満の女性（平均年齢 55 歳）と閉経後 10 年以上の女性（平均年齢 65 歳）を対象として、経口 E<sub>2</sub>（子宮がある場合は微粒子化プロゲステロンの腔ゲル剤併用）群とプラセボ群におけるアテローム性動脈硬化をエコー輝度の定量化で評価する内膜中膜複合体（IM-GSM）を測定し、比較検討した。その結果、閉経後早期開始群では動脈硬化の改善がみられたが、閉経後後期開始群ではプラセボ群との間で有意な差はなかった<sup>1,2)</sup>。また、心血管疾患の既往のない閉経後早期開始患者を対象とした KEEPS 試験では、低用量 CEE（0.45 mg/日）群、経皮 E<sub>2</sub>に微粒子化プロゲステロンの併用投与群、プラセボ群の計 3 群で、総頸動脈内膜中膜複合体厚（CIMT）と冠動脈カルシウム（CAC）蓄積量を比較している。48 か月間観察したが、各群における平均 IMT 肥厚速度は 0.007 mm/年で群間に差はなく、CAC 蓄積量も差がみられていない<sup>3)</sup>。一方で、同様にタイミング仮説の評価を目的とした EPAT 試験では、HRT 使用群はプラセボ群に比較して有意に IMT 肥厚速度が抑制されていた<sup>4)</sup>。KEEPS 試験では差がみられていなかった理由として、EPAT 試験に比較して、心血管疾患リスクや動脈硬化性変化の少ない女性を対象にしたためと考えられている。

臨床研究では WHI のサブ解析で閉経後から 10 年未満、10～19 年、20 年以上経過した女性に HRT を行うと、冠動脈疾患のリスクは各群において有意差はみられていないが、閉経後年数とともにリスクが増加し、それぞれの HR は 0.76, 1.10, 1.28 になる<sup>5)</sup>。HRT 開始時年齢別に解析した結果、50～59 歳で EPT 開始すると冠動脈疾患発生リスク HR は 1.34 (0.82-2.19) であるのに対し、ET では HR 0.60 (0.35-1.04) であり、特に心筋梗塞のリスクは HR 0.55 (0.31-1.00) と予防効果がみられる。また、この効果は 60 歳以上の使用で消失する<sup>6)</sup>。乳がんおよび冠動脈疾患を含めた主な疾患のリスクとベネフィットを総合的に評価した global index を 50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳で比較してみると、EPT では年齢間で有意な差はなかったが、ET ではそれぞれ 0.55, 0.95, 1.24 と開始時年齢が若いほどベネフィットが大きかった<sup>6)</sup>。2015 年のコクランレビューによる RCT データのレビューでは、閉経後 10 年以内に HRT を開始すると、閉経後女性の冠動脈疾患発症リスクが低下 (RR : 0.52 [0.29-0.96]) し、さらに全死因死亡率が低下 (RR : 0.70 [0.52-

0.95) した<sup>7)</sup>。2000年から2019年までに出版された26件のRCTと47件の観察研究論文を検討した報告において、RCTでは閉経後早期のHRT開始による冠動脈疾患への有意な効果はなかった(HR:0.94 [0.66-1.33])が、心血管死のリスクは低下(HR:0.26 [0.11-0.64])していた。また心筋梗塞の発症(HR:0.74 [0.50-1.11])および全死因死では有意差はなかった。一方で、観察研究では心筋梗塞発症リスクは低下(HR:0.78 [0.62-0.98])しており、また全死因子死においても低下(HR:0.68 [0.51-0.92])していた。この違いはベースラインにおいてRCTの参加者に基礎疾患をもっている患者が多かったことが原因と考えられている<sup>8)</sup>。HRT使用者と非使用者を比較したHRTのタイミング仮説を調査した31件のRCTのメタ回帰分析では、HRTの開始が若年(60歳未満)であるほど冠動脈疾患の発症率が低く(OR:0.61 [0.37-1.00])、全死因死亡率(OR:0.72 [0.57-0.91])および心疾患による死亡率(OR:0.61 [0.37-1.00])も低かった<sup>9)</sup>。

一方、閉経開始から10年以上経過、または60歳以上からHRTを開始した女性について、2015年のコクランレビューでは、HRTによる冠動脈疾患への有意な効果はなく(RR:1.07 [0.96-1.20])、また全死因死亡率(RR:1.06 [0.95-1.18])への影響もなかった<sup>7)</sup>。また、このコクランレビューと同様の方法で行ったその後の調査でも、60歳以上の女性、または閉経後10年以上にHRTを開始した場合、冠動脈疾患(HR:1.00 [0.87-1.14])への有意な効果はなく、死亡率(HR:1.00 [0.96-1.05])への有意な影響もなかった。一方で脳卒中(HR:1.17 [1.01-1.37])およびVTE(HR:1.79 [1.39-2.29])のリスクは有意に増加した<sup>8)</sup>。さらにHRT使用者と非使用者を比較したHRTのタイミング仮説を調査したRCTのメタ回帰分析でも、60歳以上でHRTを開始した女性はHRT非使用者と比較して、冠動脈疾患および全死因死亡率に対する影響はなかったが、脳卒中、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症のリスクが高かった(OR:1.52 [1.39-1.71])<sup>9)</sup>。

2022年の北米閉経学会(NAMS)のposition statementでは、閉経から10~20年以上経過、もしくは60歳以上になってからのHRT開始は、閉経早期に比べCHD、脳卒中、VTEの絶対リスクがより高いと述べている<sup>10)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月~2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), the timing of initiation of hormone therapy (The Timing Hypothesis), coronary heart disease (Cardiovascular disease), stroke, transit Ischemic Attack (TIA), embolismのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、ホルモン補充療法の開始時期(タイミング仮説)、冠動脈疾患(心血管疾患)、脳卒中、過性脳虚血発作、塞栓症のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 101件、Cochrane 68件、医中誌23件の計192件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計10件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med*. 2016 ; 374 : 1221-31 [PMID : 27028912] (レベルII)
- 2) Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology : results from the early versus late intervention trial with estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022 ; 162 : 15-22 [PMID : 35474254] (レベルII)
- 3) Harman SM, Black DM, Naftolin F, et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women : a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014 ; 161 : 249-60 [PMID : 25069991] (レベルII)
- 4) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001 ; 135 : 939-53 [PMID : 11730394] (レベルII)
- 5) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 ; 297 : 1465-77 [PMID : 17405972] (レベルII)
- 6) Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013 ; 310 : 1353-68 [PMID : 24084921] (レベルII)
- 7) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal wom-

- en. Cochrane Database Syst Rev. 2015 ; 3 : CD002229 [PMID : 25754617] (review)
- 8) Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 2020 ; 10 : 20631 [PMID : 33244065] (review)
  - 9) Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ. A systematic review and meta-regression analysis to examine the ‘timing hypothesis’ of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019 ; 22 : 123-31 [PMID : 30705938] (review)
  - 10) “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)

DRAFT

CQ

402

## 60歳以上の女性に対する新規 HRT は可能か？

## Answer

明確な適応があり、ベネフィットがリスクを上回る場合に限り可能である。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++++

合意率：94.1% (16/17 人)

## 解説

60歳以上の女性に新規にHRT開始を考慮する疾患として、血管運動神経症状（vasomotor symptoms：VMS）を中心とした更年期障害や卵巣欠落症状、萎縮性膀胱炎が挙げられる。VMSは自然閉経前の月経周期が不順となる周閉経期や閉経後早期に発症することが多く、60歳以上あるいは閉経後10年以上を経過してから初めて症状が出現することは稀である。そのため高齢女性における新規発症のVMSは、エストロゲン欠乏が原因である可能性以外にも、他の基礎疾患（甲状腺機能亢進症、リンパ腫、結核、閉塞性睡眠時無呼吸症候群など）や薬剤（抗うつ薬、血糖降下薬、アルコールなど）の使用に関連して生じる可能性について考慮する必要がある<sup>1)</sup>。

60歳以上という年齢軸を設けてHRTのベネフィットとリスクについてこれまで解析した大規模臨床研究は、いずれもWHI報告から派生したものであり<sup>2-4)</sup>、ホルモンレジメンとしてCEE+MPAが主に使用されていることに留意する必要がある。また、これまでタイミング仮説を検証するSRやメタ解析においては、60歳以上という年齢軸に加えて、閉経後10年以上経過した群を併せて解析している。2015年に報告されたCochrane reviewでは、60歳以上から、あるいは閉経後10年以上経過してからHRTを開始しても冠動脈疾患（心血管疾患による死亡と非致死性心筋梗塞による複合判定）の発生リスク（RR：1.07 [0.96-1.20]）や全死因死亡率（RR：1.06 [0.95-1.18]）に影響を与えなかったとする一方で、脳卒中（RR：1.21 [1.06-1.38]）やVTEの発症リスク（RR：1.96 [1.37-2.80]）が増加したことが示されている<sup>5)</sup>。2020年のmeta-analysisにおいてもCochrane reviewの結果と同様に、CHDや全死亡率には影響を及ぼさないが、脳卒中やVTEのリスクを増加させたと報告している（HR：1.17 [1.01-1.37]、HR：1.79 [1.39-2.29]）<sup>6)</sup>。さらに2019年のタイミング仮説を検証したRCTのメタ解析でもやはり、60歳以上でHRTを開始した場合にはプラセボまたはホルモン非使用者との比較でCHDや全死亡率に対して影響はなかったが、脳卒中、一過性脳虚血発作、VTEの発症リスク（OR：1.52 [1.39-1.71]）が高いことが明らかにされている<sup>7)</sup>。

認知力低下のリスクについてもこれまでいくつか報告されており<sup>8-10)</sup>、いずれもWHI研究から派生したWomen's Health Initiative Memory Study (WHIMS)からのものである。65歳以上の閉経後女性にHRT (CEE+MPA) を新規に開始した場合には、プラセボ群に比べて約2倍、認知症の発症リスクが増加したこと（10,000人年あたり23例）が示されている<sup>8)</sup>。

2022年のNAMS position statementでは、「ホルモン療法の安全性は、60歳未満の健康な女性または閉経後10年以内に開始した場合に最も良好であるため、60歳以上の更年期女性がホルモン療法を開始する場合は、個々のベネフィットとリスクを慎重に検討する必要がある」と言及している。上述のように60歳以上

の女性に対して新規にHRTを開始する際には、CHDや脳卒中、VTE、認知症などの発症リスクが高くなることが示されている。60歳以上の女性に対して新規にHRTを考慮する場合には、明確な適応がありベネフィットがリスクを上回る場合に限り、十分な説明の上で行うのが望ましい。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), initiation of hormone therapy, coronary heart disease, venous thromboembolism, dementiaのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、開始時期、CHDリスク、VTEリスク、認知症のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 279件、Cochrane 8件、医中誌104件の計391件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計10件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)
- 2) Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA*. 2007 ; 297 : 1465-77 [PMID : 17405972] (レベルI)
- 3) Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease : the Women’s Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2006 ; 166 : 357-65 [PMID : 16476878] (レベルII)
- 4) Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004 ; 292 : 1573-80 [PMID : 15467059] (レベルII)
- 5) Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ; 3 : CD002229 [PMID : 25754617] (レベルI)
- 6) Kim JE, Chang JH, Jeong MJ, et al. A systematic review and meta-analysis of effects of menopausal hormone therapy on cardiovascular diseases. *Sci Rep*. 2020 ; 10 : 20631 [PMID : 33244065] (レベルI)
- 7) Nudy M, Chinchilli VM, Foy AJ, et al. A systematic review and meta-regression analysis to examine the ‘timing hypothesis’ of hormone replacement therapy on mortality, coronary heart disease, and stroke. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019 ; 22 : 123-31 [PMID : 30705938] (レベルI)
- 8) Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : the Women’s Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 ; 289 : 2651-62 [PMID : 12771112] (レベルII)
- 9) Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al ; Women’s Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 ; 91 : 1802-10 [PMID : 16522699] (レベルII)
- 10) Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al ; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women : the Women’s Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 ; 289 : 2663-72 [PMID : 12771113] (レベルII)

CQ

403

## HRT はいつまで継続可能か？

## Answer

HRT の継続を制限する一律の年齢や投与期間はない。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (17/17 人)

## 解説

WHI では 5 年以上の HRT 継続で乳がんリスクが有意に増加を示したことから、本ガイドラインでは、5 年以上の継続を行う場合には乳がんリスクについて再度説明し、継続について同意を取ることとした。中央値 17.6 年に及ぶデンマークからの大規模追跡コホート研究からも、乳がん死亡率が上昇したことが報告されている (HR: 1.34 [1.05-1.72])<sup>1)</sup>。一方、同研究では HRT 継続による大腸がん死亡率の低下 (HR: 0.64 [0.32-0.92]) が示されており、またその他にも骨代謝や脂質プロファイルに対するベネフィットが報告されている<sup>2,3)</sup>。以上の観点から、ベネフィットとリスクを理解した上での HRT の長期使用は考慮できる。

「HRT をいつまで継続することが適正か」について明確に示した質の高い RCT は存在しないが、今のところ、各種ガイドラインや学会からのステートメントでは以下の見解が示されている。

2016 年に改訂された閉経や内分泌に関連した 7 つの国際学会による Global Consensus においては「治療目的に応じて、投与量や期間を決めるべきである」<sup>4)</sup>、2016 年に発表された国際閉経学会 (IMS) のステートメントでは「HRT の施行に一律の期間を決める理由はない」<sup>5)</sup>、さらに 2015 年に発表された米国内分泌学会の Practice Guideline では「HRT の継続については、治療目的と個々のリスク評価を元にして、少なくとも 1 年に 1 度検討することを勧める」<sup>6)</sup>としている。また 2022 年の北米閉経学会 (NAMS) からのステートメントでは、「60 歳あるいは 65 歳以上という年齢によって HRT をルーチンに中止する必要はない」と述べている<sup>7)</sup>。

これらの見解から、HRT を行うことのベネフィットがリスクを上回る場合には、患者が継続を望んでおり、かつその起こり得るリスクについてインフォームドコンセントが取れていれば、継続は可能であると言える。ただし、少なくとも 1 年に 1 度程度、あるいは来院ごとに、患者とその症例における HRT 継続の必要性と個々のリスク評価を共有することが重要である。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において、PubMed と Cochrane にて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), discontinuation, long-duration hormone therapy のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、中止時期、長期投与のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 30 件、Cochrane 9 件、医中誌 75 件の計 114 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 7 件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) Holm M, Olsen A, Yeung SLA, et al. Pattern of mortality after menopausal hormone therapy : long-term follow up in a population-based cohort. *BJOG*. 2019 ; 126 : 55-63 [PMID : 30106241] (レベルⅢ)
- 2) Khosla S, Monroe DG. Regulation of bone metabolism by sex steroids. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 ; 8 : a031211 [PMID : 28710257] (review)
- 3) Goldštajn MŠ, Mikuš M, Ferrari FA, et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopause : a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 ; 307 : 1727-45 [PMID : 35713694] (review)
- 4) de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016 ; 19 : 313-5 [PMID : 27322027] (position statement)
- 5) Baber RJ, Panay N, Fenton A ; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 ; 19 : 109-50 [PMID : 26872610] (position statement)
- 6) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause : an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 ; 100 : 3975-4011 [PMID : 26444994] (guideline)
- 7) "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 ; 29 : 767-94 [PMID : 35797481] (position statement)

DRAFT

CQ

404

## HRT 終了時に漸減法は推奨されるか？

## Answer

推奨されるというエビデンスは乏しい。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (16/16人)

## 解説

HRT を中止する際にとる方法として、即時に中断する方法（中断法）と HRT の使用量を徐々に減らしていく方法（漸減法）の 2 種類が考えられる。どちらの方法が HRT 中止後の更年期症状の再発や HRT の再開に影響しないかについては、いくつかの研究が行われてきた。

中断法と漸減法を比較した研究としては、4 つの RCT が行われている。いずれも中断法と漸減法について更年期症状の再発頻度などを比較しているが、漸減の方法はそれぞれ異なっている。

91 例の女性を中断法と漸減法に無作為に割り付けた検討では、HRT 中止後 1, 3, 6, 9 カ月後に Greene Climacteric Scale を用いて更年期症状を評価した。漸減の方法としては、6 カ月で完全に終了となるように徐々に経口エストロゲン製剤を減量した。その結果、HRT 中止後 3 カ月間は、漸減法よりも中断法で血管運動症状が強かったが、6 カ月後では漸減法でより症状が強くなり、さらに 9 カ月後以降では両群間に差はみられなかったと報告している<sup>1)</sup>。

また、別の報告では 70 例の女性を中断法と漸減法に均等に割り付け、HRT 中止前、中止後 2 週、4 週の血管運動症状を評価した結果、中止 2 週後と 4 週後の両方において、血管運動症状の頻度と重症度には有意差はなかったとしている<sup>2)</sup>。

ホットフラッシュのために HRT を施行していた 81 例の女性を漸減法と中断法に割り付けし、中止後の血管運動症状や health-related quality of life (HRQoL) を比較した報告では、漸減法としては、中止前 4 週間の内服を 1 日おきとした。その結果、12 カ月のフォローアップの間、ホットフラッシュの重症度や HRTQoL、HRT を再開した者の頻度については 2 群間に差はなかった<sup>3)</sup>。

血管運動症状の治療目的で通常量の E<sub>2</sub>製剤 (2 mg) を含む HRT を行っている 60 例の閉経後女性を、継続する治療としてプラセボを 6 カ月使用する群、E<sub>2</sub>製剤 1 mg を 2 カ月間ののちプラセボを 4 カ月使用する群、E<sub>2</sub>製剤 1 mg を 4 カ月間ののちプラセボを 2 カ月使用する群の 3 群に分け、それぞれ試験開始前と 2, 4, 6 カ月後に Kupperman 更年期指数を用いて評価した報告がある。その結果では、HRT を低用量にしてもホットフラッシュは増悪しなかったが、中断法、漸減法のいずれにおいても HRT 中止後の血管運動症状は同様に増悪していたという<sup>4)</sup>。

その他、836 人へのアンケート調査により得た結果から、漸減法を行った女性では HRT 中止後の更年期症状の再発が有意に少なかったが、後日 HRT を再開する割合も高かったとの報告もある<sup>5)</sup>。

上記の結果から米国内分泌学会のガイドラインでは、HRT の中止について検討している女性に対しては、中断法か漸減法かについては推奨レベル 2 (低いクオリティのエビデンス) として、個々の状況に応じて判

断することを勧めている<sup>6)</sup>。また、英国の Menopause Full guideline でも、中断法と漸減法の比較では、どちらの方法も更年期症状の再発を改善するものでもなければ有害でもないため、その選択は患者の希望に基づいて行われるべきであると結論づけている<sup>7)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), estrogen replacement therapy, Menopause, Discontinuation, abrupt, gradual, immediate, tapering, Recurrenceのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、中止、中断法、漸減法のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 155件、Cochrane 75件、医中誌70件の計300件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計7件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms : a randomized prospective study. *Menopause*. 2006 ; 13 : 370-6 [PMID : 16735933] (レベルⅡ)
- 2) Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, et al. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy : immediate or tapered? *Maturitas*. 2007 ; 56 : 78-83 [PMID : 17046182] (レベルⅡ)
- 3) Lindh-Astrand L, Bixo M, Hirschberg AL, et al. A randomized controlled study of taper-down or abrupt discontinuation of hormone therapy in women treated for vasomotor symptoms. *Menopause*. 2010 ; 17 : 72-9 [PMID : 19675505] (レベルⅡ)
- 4) Cunha EP, Azevedo LH, Pompei LM, et al. Effect of abrupt discontinuation versus gradual dose reduction of postmenopausal hormone therapy on hot flashes. *Climacteric*. 2010 ; 13 : 362-7 [PMID : 20151792] (レベルⅡ)
- 5) Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K. Discontinuing postmenopausal hormone therapy : an observational study of tapering versus quitting cold turkey : is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause*. 2009 ; 16 : 494-9 [PMID : 19182695] (レベルⅢ)
- 6) Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause : an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 ; 100 : 3975-4011 [PMID : 26444994] (guideline)
- 7) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Menopause : Full Guideline*. London : National Institute for Health and Care Excellence (UK) ; 2015 [PMID : 26598775] (guideline)

CQ

405

## 周術期に HRT は中止すべきか？

## Answer

一律に中止する必要はないが、静脈血栓塞栓症のリスクに注意する。

推奨レベル：2

エビデンスレベル：++--

合意率：81.3% (13/16 人)

## 解説

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism : VTE) リスクは CEE (OR : 1.49 [1.39-1.60]), E<sub>2</sub> (OR : 1.27 [1.16-1.39]) による経口 HRT で増加するが, E<sub>2</sub> (OR : 0.97 [0.85-1.11]) による経皮 HRT では増加しない<sup>1)</sup>。添付文書では経口エストロゲン (CEE, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>), 経皮エストロゲンのいずれも, 術前の使用により血液凝固能が亢進され, 心血管系の有害事象の危険性が高くなることのあるとの記載がみられる。さらに, CEE では手術前 4 週以内は有益性投与との記載がみられるものの, 周術期に HRT を中止すべきであるというエビデンスは乏しい。

周術期合併症に関しては, 冠動脈バイパス術を施行した 4,782 例 (HRT 使用女性 144 例, 非使用女性 798 例, 男性 3,840 例) を対象とした前方視的コホート研究で, 女性の術後合併症 (死亡, 心筋梗塞, 中枢神経障害, 腎機能障害) は HRT 使用の有無で差がなかった<sup>2)</sup>。同様に冠動脈バイパス術を施行した女性 734 例 (HRT 使用 102 例, 非使用 632 例) を対象とした後方視的コホート研究でも, 手術死亡率, 周術期の心疾患罹患率, 術後合併症 (早期, 後期) のいずれも HRT 使用の有無で差はなかった<sup>3)</sup>。

術後の VTE に関しても, 膝または股関節置換手術を施行した閉経後女性 318 例 (HRT 使用 37 例, 非使用 251 例) を対象とした症例対照研究 (VTE, OR : 0.66 [0.35-1.78])<sup>4)</sup>, 人工股関節置換術を施行した 40 歳以上の女性 3,936 例 (HRT 使用 3,936 例, 対照 39,360 例) を含む後方視的データベースレビュー (VTE, OR : 0.94 [0.70-1.25], 肺塞栓症, OR : 0.80 [0.47-1.36])<sup>5)</sup>でも, 周術期の HRT は術後 VTE のリスクとは言えなかった。

『肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017 年改訂版)』によれば, VTE 発症の付加的な危険因子の強度は 3 段階 (弱い, 中等度, 強い) に分類され, エストロゲン治療のリスク強度は「弱い」に含まれる<sup>6)</sup>。近年のカナダ産科婦人科学会のガイドラインでは, 周術期の HRT 中止は支持しておらず, Caprini スコアなどの VTE リスク評価モデルにより VTE リスクを評価すべきとし, また可能であれば前もって経皮 HRT への切り替えを行うべきとしている<sup>7)</sup>。一方, Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) のコンセンサスステートメントでは, HRT のリスクベネフィットを考慮した上で手術当日までの HRT も可能であるとしている<sup>8)</sup>。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は 2017 年度版執筆時のハンドサーチに加えて, 2016 年 1 月～2023 年 5 月の検索期間において, PubMed と Cochrane にて, HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), Perioperative, Venous thromboembolism (throm-

bosis), Estrogens, Hormone replacement therapy, Surgery のキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、周術期、静脈血栓症(血栓症)、肺塞栓、エストロゲン、ホルモン補充療法、手術のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献として PubMed 15 件, Cochrane 3 件, 医中誌 19 件の計 37 件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計 8 件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism : nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019 ; 364 : k4810 [PMID : 30626577] (レベルⅢ)
- 2) Nussmeier NA, Mora-Mangano C, Fontes M, et al. Hormone replacement therapy is safe in women undergoing coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J*. 2005 ; 32 : 507-14 [PMID : 16429894] (レベルⅢ)
- 3) Shackelford DP, Daniels S, Hoffman MK, et al. Estrogen therapy in women undergoing coronary artery bypass grafting : effect on surgical complications. *Obstet Gynecol*. 2000 ; 95 : 732-5 [PMID : 10775739] (レベルⅢ)
- 4) Hurbanek JG, Jaffer AK, Morra N, et al. Postmenopausal hormone replacement and venous thromboembolism following hip and knee arthroplasty. *Thromb Haemost*. 2004 ; 92 : 337-43 [PMID : 15269830] (レベルⅢ)
- 5) McCormick BP, Sequeira SB, Hasenauer MD, et al. Hormone replacement therapy does not increase thrombosis risk following THA : a national database study. *J Exp Orthop*. 2023 ; 10 : 60 [PMID : 37261550] (レベルⅢ)
- 6) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017 年改訂版), 2020.8 更新  
[https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/\(guideline\)](https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/(guideline))
- 7) Tafler K, Kuriya A, Gervais N, et al. Guideline No. 417 : Prevention of venous thromboembolic disease in gynaecological surgery. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 ; 44 : 82-96.e1 [PMID : 33878456] (guideline)
- 8) Pfeifer KJ, Selzer A, Mendez CE, et al. Preoperative management of endocrine, hormonal, and urologic medications : Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI) Consensus Statement. *Mayo Clin Proc*. 2021 ; 96 : 1655-69 [PMID : 33714600] (レベルⅣ)

CQ

501

## HRT 施行中に不正性器出血が起こった場合の対応は？

### Answer

出血の原因となりうる器質的疾患の検索を行う。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：++--

合意率：100% (15/15 人)

### 解説

HRT では乳房緊満、消化器症状、頭痛、下腿浮腫などのトラブル以外に、子宮を有する女性では 40～60% の使用者で不正性器出血が有害事象として挙げられ、HRT 中止の動機となりうる<sup>1)</sup>。実際、HRT を継続する上で、不正性器出血やそれに伴う癌への不安などから開始後短期間で脱落してしまう患者が多い<sup>2)</sup>。HRT を行う以上、出血は避けがたい有害事象であるため、アドヒアランスを向上させ継続率を上げる目的から、不正性器出血に対する適切な対応が必要である。

子宮を有する閉経後女性に対しては、必ず黄体ホルモンを併用することが必要であるが、持続的併用投与方法では子宮内膜の萎縮が期待されるものの、予期しないときに出血するという欠点がある。特に服用初期は破綻出血を起こすことが多い。周期的投与では、エストロゲン単独投与中あるいは黄体ホルモン製剤投与中の破綻出血、または黄体ホルモン製剤投与後の消退出血の増加・持続を起こすこともある。実際の報告では、1年以内に予期しない性器出血があった患者は周期的投与方法では 38%、持続的併用投与方法では 41%であり、それぞれ 12%、20%で子宮内膜生検を要したとの報告もある<sup>3)</sup>。ただしほとんどの場合で器質的疾患はなく、経過観察で軽快する<sup>4)</sup>。出血の時期に関しては投与開始直後（最初の 3 カ月）に多く、次第に頻度は減少していく。持続的併用投与方法では半年～1 年で子宮内膜は萎縮し性器出血は消失することが多く、最初の 6 カ月で約 80%の使用者が予期しない出血を経験するが、通常その後は出血しなくなる<sup>5)</sup>。周期的投与方法では、半数以上の使用者が P 投与 11 日より前に出血を認めるものの、破綻出血を繰り返すものは 10%未満である<sup>6)</sup>。出血量と頻度にもよるが、患者の同意が得られるようであれば投与を継続する。出血の頻度はエストロゲンの投与量に相関するため、低用量 HRT に移行することで性器出血の頻度は減少するとの報告もある<sup>7)</sup>。破綻出血を頻回に認める場合、または周期的投与方法で P 投与後に消退出血が重く長い場合は、プロゲステロンの投与量または種類を変更することで症状改善に有効なことがある<sup>4)</sup>。HRT に伴う不正性器出血を、EPT のレジメン変更あるいは投与経路の変更で改善しうる確固たるエビデンスはない。

EPT 開始後の性器出血が持続反復し減少傾向にない場合、子宮内膜ポリープや子宮内膜癌など器質的疾患の存在を念頭に置き、子宮内腔精査を行う必要がある<sup>8)</sup>。EPT では子宮内膜細胞診は HRT 開始前・施行中ともに不要としているが<sup>9)</sup>、出血量が多いとき、あるいは開始後 6 カ月以上経ても出血が続く場合は子宮内膜検査が必要であるとされている<sup>8)</sup>。本ガイドラインでは、投与前の必須検査に子宮内膜細胞診または組織診を行うが、病理学的検索が不可能な場合には経腔超音波断層法で子宮内膜厚を測定し、閉経後症例で 5 mm 以上の場合は子宮内膜癌等の疑いが否定できないので精査を行うとしている（[総論 3-4](#)、参照）。

## 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), breakthrough bleeding, unexpected vaginal bleeding, endometrial bleeding, uterine bleedingのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、不正性器出血、破綻出血、子宮出血のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed ●件、Cochrane ●件、医中誌●件の計●●件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計9件の文献を選択し、引用した。

## 文献

- 1) Al-Azzawi F, Habiba M. Regular bleeding on hormone replacement therapy : a myth? *Br J Obstet Gynaecol.* 1994 ; 101 : 661-2 [PMID : 7947498] (レベルⅣ)
- 2) Limouzin-Lamothe MA. What women want from hormone replacement therapy : results of an international survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996 ; 64 : S21-4 [PMID : 8732469] (レベルⅢ)
- 3) Ettinger B, Li DK, Klein R. Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy : comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil Steril.* 1998 ; 69 : 865-9 [PMID : 9591494] (レベルⅢ)
- 4) Elliott J, Connor ME, Lashen H. The value of outpatient hysteroscopy in diagnosing endometrial pathology in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 ; 82 : 1112-9 [PMID : 14616256] (レベルⅢ)
- 5) Dave FG, Adedipe T, Disu S, et al. Unscheduled bleeding with hormone replacement therapy. *The Obstetrician & Gynecologist.* 2019 ; 21 : 95-101 (review)
- 6) Lou YY, Kannappar J, Sathiyathasan S. Unscheduled bleeding on HRT-do we always need to investigate for endometrial pathology? *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017 ; 6 : 4174-8 (review)
- 7) Archer DF, Dorin M, Lewis V, et al. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril.* 2001 ; 75 : 1080-7 [PMID : 11384630] (レベルⅢ)
- 8) Munro MG ; Southern California Permanente Medical Group's Abnormal Uterine Bleeding Working Group. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding : clinical practice recommendations. *Perm J.* 2014 ; 18 : 55-70 [PMID : 24377427] (review)
- 9) Furness S, Roberts H, Majoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 ; 8 : CD000402 [PMID : 22895916] (review)

CQ

502

## プラセンタ療法は更年期障害に対する HRT の代替となるか？

### Answer

HRT の代替とはならない。

推奨レベル：1

エビデンスレベル：+----

合意率：100% (16/16 人)

### 解説

いわゆるプラセンタ療法とは胎盤抽出物を用いた治療法の総称である。現在、日本において保険適用がある薬剤は2つあり、1956年に発売された1種類の皮下注射製剤に更年期障害に対する保険適用がある。

本製剤はヒト胎盤を塩酸により加水分解後、加熱滅菌して得られた成分からなり、16種類のアミノ酸、核酸塩基、キサンチンおよび6種類のミネラルを含むとされている<sup>1)</sup>。含有物の分子量は1,000以下であり、ホルモンやサイトカインなどの高分子性蛋白性因子は含有されていないという<sup>1)</sup>。液体クロマトグラフ-質量分析法による定量においても、本製剤中のエストロゲン・プロゲステロン・LH・FSH・PRL・甲状腺関連ホルモン (TSH, free T<sub>3</sub>, free T<sub>4</sub>) 濃度はすべて定量下限値以下であり、分子量の大きいヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の含有もないことが確認されている<sup>1)</sup>。また、両側卵巣摘出ラットへの投与においても子宮重量に有意な変化を及ぼさないことが報告されている<sup>2)</sup>。したがって、本製剤にはホルモン作用がないと考えられ、この点で HRT の代替とはならない。

本製剤は韓国とロシアに輸出されており、日本を含めてこれら3カ国においてのみ承認されている薬剤である。更年期障害に対する効果に関する本製剤の欧米での文献は検索されない。日本においては1981年に報告された1件のみが検索される<sup>3)</sup>。本研究はRCTであり、週3回、2週間投与による効果を検討している。解析除外例以外の実薬31例、プラセボ24例に対し、自覚症状問診票におけるスコアの変化をもとに担当医が判定した有効性 (著効・有効・やや有効・無効・悪化) による評価では、著効+有効が実薬群で77.4%とプラセボ群の25.0%と比較して有意に高いという結果であった。

現在までのところ、本製剤による重篤な有害事象は報告されていない<sup>1)</sup>。ただし、本製剤は特定生物由来製品であるため、製品について献血や臓器提供制限があることなどを含めて患者へ説明すること、また、使用記録を20年間保存する義務があることには注意を要する。

他のヒト胎盤抽出物による更年期障害の効果については、海外におけるプラセボ対照 RCT による検討が2件検索されるが<sup>4,5)</sup>、いずれも更年期指数の総点が有意に低下したというものであり、製剤中にエストラジオールが検出されているものもある<sup>4)</sup>。その他、2019年に韓国からヒトプラセンタ抽出物を用いた RCT のプロトコールの論文が発表されているものの<sup>6)</sup>、結果の報告は検索されない。一方、本邦では、簡易更年期指数 (SMI) における粗点および合計点の変化からみた有効性評価による41例の評価において、有効であったという報告がある<sup>7)</sup>。これらの報告では、いわゆるプラセンタ製剤における更年期障害への効果を点数化した更年期指数の変化を検討しているが、これらは妥当性確認が取られているかどうかは不明であることには注意を要する。

その他、サプリメントとしてのいわゆる「プラセンタ」に関しては、ブタ胎盤抽出物の経口投与について、当帰芍薬散と比較したオープンラベルのRCTによる検討があり<sup>8-10)</sup>、妥当性が検討されていないSMIの総点により評価した更年期障害<sup>8,9)</sup>、Visual Analogue Scale (VAS)にて評価した肩こり<sup>10)</sup>について有意に改善したと報告されている。また、同様にブタ胎盤抽出物を含むドリンクの摂取によりSMIの粗点、合計点が有意に改善したという報告がある<sup>11)</sup>。

#### 検索式・参考にした二次資料

検索は2017年度版執筆時のハンドサーチに加えて、2016年1月～2023年5月の検索期間において、PubMedとCochraneにて、HRT (hormone replacement therapy)/MHT (menopausal hormone therapy), Placenta extracts, menopause or climactericのキーワードを、また、医中誌にて、ホルモン補充療法、胎盤抽出物、更年期のキーワードを用いて検索した。今回の検索による該当文献としてPubMed 3件、Cochrane 10件、医中誌0件の計13件およびその参考文献から論文をリストアップし、さらにハンドサーチによる文献を加えた。原文査読により合計11件の文献を選択し、引用した。

#### 文献

- 1) メルスモン製薬株式会社 社内資料 (レベルⅣ)
- 2) 田村豊幸, 藤井 彰, 小林寿美, 他. 胎盤製剤 (メルスモン) の抗疲労性およびホルモン様作用に関する研究. 薬理と治療. 1978; 6: 2993-8 (レベルⅢ)
- 3) 唐沢陽介, 岩崎由雄, 香川 繁, 他. “メルスモン”の更年期障害に対する臨床治験. 薬理と治療. 1981; 9: 1096-102 (レベルⅡ)
- 4) Kong MH, Lee EJ, Lee SY, et al. Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women. Menopause. 2008; 15: 296-303 [PMID: 18090035] (レベルⅡ)
- 5) Lee YK, Chung HH, Kang SB. Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Obstet Gynaecol Res. 2009; 35: 1096-101 [PMID: 20144174] (レベルⅡ)
- 6) Choi SJ, Kim DI. To evaluate the efficacy and safety of PLC in perimenopausal or postmenopausal women with Hot Flashes: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2019; 20: 415 [PMID: 31291984] (protocol)
- 7) 堂園貞巳, 堂園加代, 伊藤まゆ, 他. 更年期障害に対する“JBP Plamon”の有効性. 薬理と臨床. 2005; 15: 561-9 (レベルⅢ)
- 8) Koike K, Yamamoto Y, Suzuki N, et al. Efficacy of porcine placental extract on climacteric symptoms in peri- and postmenopausal women. Climacteric. 2013; 16: 28-35 [PMID: 22920723] (レベルⅡ)
- 9) Kitanohara M, Yamamoto T, Masunaga S, et al. Effect of porcine placental extract on the mild menopausal symptoms of climacteric women. Climacteric. 2017; 20: 144-50 [PMID: 28112981] (レベルⅡ)
- 10) Koike K, Yamamoto Y, Suzuki N, et al. Efficacy of porcine placental extract on shoulder stiffness in climacteric women. Climacteric. 2013; 16: 447-52 [PMID: 23113540] (レベルⅡ)
- 11) 江水 保, 広瀬富美子, 薦野裕加, 他. プラセンタエキス含有ドリンクの更年期障害改善効果. 診療と新薬. 2011; 48: 507-18 (レベルⅢ)

## 更年期女性における HRT の有用性

これまで示したように、ホルモン療法は閉経後女性の QOL の維持や改善に対し有用性が高いことが示唆された。そこで委員会では、閉経後女性に特徴的な病態や疾患に対するエストロゲン使用の有用性についての検討を行った。しかしながら、エストロゲン製剤の保険適応疾患は限定的であり、これを本文中に記載した場合には様々な不整合が予想される。そこで委員会ではこれを「Appendix」とした参考意見として掲載することとした。

### 更年期女性の以下の状態における HRT の有用性

(ここでいう有用性と健康保険上の適応とは異なる)

状態	有用性	参照頁	
血管運動神経症状	A <sup>+</sup>	P.14	A <sup>+</sup> :有用性がきわめて高い
更年期の抑うつ症状	A	P.31	A:有用性が高い
それ以外の更年期症状	B	P.14	B:有用性がある
アルツハイマー病の予防	B	P.28	C:有用性の根拠に乏しい
尿失禁の治療	C	P.35	D:有用ではない
萎縮性膣炎・性交痛の治療	A <sup>+</sup>	P.38	
骨粗鬆症予防	A <sup>+</sup>	P.16	
骨粗鬆症治療	A <sup>+</sup>	P.16	
脂質異常症の治療	A	P.20	
動脈硬化症の予防	B	P.25	
皮膚萎縮の予防	A	P.33	
口腔の不快感	B	P.42	

注記：これらの有用性の評価は、対象者の背景因子などの諸条件によって変わるものであることは言うまでもない。実際の HRT 施行にあたっては必ず各項目別の本文と解説文を参照すること。

## 更年期障害と HRT における保険診療上の留意点

### はじめに

医科点数表の解釈<sup>1)</sup>、診療点数早見表医科<sup>2)</sup>や各種ガイドラインに記載されている事項を参考に「更年期症候群」、「萎縮性膣炎」等の保険的考え方について解説する。

### I 初・再診料, その他

#### 1. 初診料算定上の注意事項

- (1) 特に初診料が算定できない旨の規定がある場合を除き、患者の傷病について医学的に初診といわれる診療行為があった場合に、初診料を算定する。なお、同一の保険医が別の医療機関において、同一の患者について診療を行った場合は、最初に診療を行った医療機関において初診料を算定する。
- (2) 情報通信機器を用いた診療については、初診料算定には、厚生労働省「オンライン診療の適切な実施に関する指針」に沿って情報通信機器を用いた診療を行った場合に算定する。なお、詳細は医科点数表の解釈<sup>1)</sup>、診療点数早見表医科<sup>2)</sup>参照。
- (3) 現に診療継続中の患者につき、新たに発生した他の傷病で初診を行った場合には、新たに発生した傷病について初診料は算定できない。
- (4) 患者が任意に診療を中止し、1 月以上経過した後、再び同一の保険医療機関において診療を受ける場合には、その診療が同一病名または同一症状によるものであっても、その際の診療は、初診として取り扱う。
- (5) 慢性疾患等明らかに同一の疾患または負傷であると推定される場合の診療は、初診として取り扱わない。  
(令 4. 保医発 0304-1)
- (6) 同一保険医療機関において、同一患者についての診療が自費診療から保険診療に切り換えの際には初診はないものであるから初診料を算定することはできない。  
(昭和 32.7.31. 保医発 112)

なお、令和 4 年から診療料に情報通信機器を用いた記載はあるが、婦人科関連の疾患指導料は認められていない。他方、情報通信機器の使用許可を得て届出を出している医師と医療機関での薬剤処方等は可能である。

### 解 説

更年期症候群（更年期障害）、萎縮性膣炎などの診断名は、慢性疾患群に属するものと考えられるため、いったんこれらの傷病名で算定した場合には、患者が任意に診療を中止した場合であっても、初診料を算定することは難しい。患者も納得の上で初診料を算定する場合には、再度、医療面接など初診時にとる 1 号紙等の書類をあたえる必要がある（保険ではなく医療監査に対する対応）。また、ホルモン補充療法を患者が納得の上で自費診療を行っている場合で、患者が違和を訴えて諸検査等を行った場合、初診料でなく再診料と検査料等を算定する。ただし、自費診療での診察料・処方箋料を算定している場合には、再診料の算定もしない。診療報酬明細書へは、診察料を自費診療で徴収済みと記載し、検査料・処置料等のみ算定する。

## 2. 再診料・外来診療料（病床数 200 床以上の医療機関）算定上の注意事項

- (1) 再診料は、再診の都度（同一日において 2 以上の再診があってもその都度）算定できる。
- (2) 情報通信機器を用いた再診については、初診料算定と同様であるが、外来管理加算の算定はできない。
- (3) 2 以上の傷病について同時に再診を行った場合の再診料は、1 日につき 1 回に限り算定する。ただし、同一保険医療機関において、同一日に他の疾患について、患者の意思に基づき、別の診療料を再診として受診した場合は、現に診療継続中の診療料 1 つに限り、所定点数を算定できる（同日に 2 科まで再診料は算定可）。
- (4) A 傷病について診療報酬中の患者が、B 疾患に罹り、B 傷病について初診があった場合、当該初診については、初診料を算定できないが、再診料を算定できる。（令 4. 保医発 0304-1）

### 解 説

再診料・外来診療料の複数回の算定には、いったん医療機関を離れる必要がある。例えば、更年期症候群で治療中の患者が医療機関の会計を済ませ、その後、腹痛を訴えて来院した際には、新たな疾病として初診料を算定するのではなく、再診料として算定することになる。これは同一医療機関の管理下にあると考える。

また、全身性疾患、例えば糖尿病のような場合、糖尿病の治療を内科が行っており、白内障あるいは糖尿病性網膜症の検査で、同一医療機関内の眼科を受診した場合には、再診療を算定できない。2 つの疾患が別の要因で起こっている疾患にのみ、再診料・外来診療料の 2 科まで算定できると規定されている。

注：再診料算定医療機関では、情報通信機器とは別に電話再診料を算定可能である。

## 3. 病名に関して

### 解 説

更年期症候群は保険病名で、薬剤の添付文書、例えばエストラーナ® テープの更年期に関連する効能・効果には、更年期障害、更年期障害および卵巣欠落症状に伴う症状〔血管運動神経症状（ホットフラッシュおよび発汗）、泌尿生殖器の萎縮症状〕、閉経後骨粗鬆症など、保険病名と合致しないものが記載されている。病名登録の際には、病名のデータベースが内閣府 IT 戦略会議（平成 20 年 2 月）および厚生労働省の意向を受け、平成 21 年 4 月に「効能効果の対応標準病名」として独立行政法人医薬品医療機器総合機構の Web サイト<sup>3)</sup>からも一般無料公開されているが、保険請求である以上、更年期症候群と読み替えて登録するようにし、未登録のものを無理に作成すると、保険者および審査機関で機械的チェックがかかるので行わない。

## 4. 診療情報提供書（I）

- (1) 保険医療機関が、診療に基づき、別の保険医療機関での診療の必要を認め、これに対して患者の同意を得て、診療情報を示す文章を添えて患者の紹介を行った場合に、紹介先保険医療機関ごとに患者 1 人につき 1 回に限り算定する。
- (2) 紹介先は保険医療機関だけでなく、市町村、保健所、精神保健福祉センターなどがあり、さらに、外来で「うつ病等の精神障害の疑い」があり、診断治療のため他医精神科に紹介した場合には、診療情報提供料に加算点数を合算して算定することができる。

## 解 説

更年期症候群の中には、うつ状態、うつ病が隠れている場合がある。積極的に精神科医師と連携を密にして患者の状態把握、治療管理を行うことも必要であり、このような仕組みをよく理解しておくことが重要である。また、最近ではコミュニティセンターを多くの自治体が運営しているので、そちらへの紹介も有効利用する。

### 5. 心身医学療法（1回につき）

- (1) 精神科を標榜する保険医療機関以外の保険医療機関においても算定できるものとする。
- (2) 初診料を算定する初診の日において心身医学療法を行った場合は、診療に要した時間が30分を超えた時に限り算定する。
- (3) 外来の患者については、初診日から起算して4週間以内の期間に行われる場合にあっては週2回を、初診日から起算して4週間を超える期間に行われる場合にあっては週1回をそれぞれ限度として算定する。

## 解 説

心身医学療法は、初診時には診察時間が30分を超えた場合に限り算定できる。この場合において診療時間とは、医師自らが患者に対して行う問診、理学的初見（視診、聴診、打診および触診）および当該心身医学療法に要する時間をいい、これ以外の診療に要する時間は含まない。なお、初診時に心身医学療法を算定する場合にあっては、診療報酬明細書の摘要欄に当該診療に要した時間を記載する。心身医学療法を算定する場合にあっては、診療報酬明細書の傷病名欄に、心身症による当該身体的傷病の傷病名の次に「(心身症)」と記載し、その要点を診療録に記載する。

更年期症候群の患者では、しばしば患者の状態把握（簡便型精神分析療法）のためと患者への十分な説明のために多くの時間をかけて診療を行うことがある。この場合には、傷病名欄に「更年期症候群（心身症）」と記載、摘要欄に診療時間を記載する。心身医学療法を行った場合は、その要点を診療録に記載することが必要である。

### 6. 検査、画像診断（保険医療費担当規則第20条1に診療の項目がある）

- (1) 各種の検査は、治療上必要があると認められる場合に行う。
- (2) (1) によるほか、各種の検査は、研究の目的を持って行ってはならない。ただし、治験に係る検査については、この限りではない。

## 解 説

過去には、症状の出現による補助診断としての血液検査であったものが、最近では治療前に検査を行いその結果でさらなる検査や治療がなされるなど、ある程度治療前の状態把握としての血液検査を行うことは可能という判断はなされている。血液一般検査はどの疾患においても、初診時に今後の薬物療法を勘案し、血算、生化学（肝機能、腎機能、脂質代謝、電解質など）的検査を行うのが一般的と考えられている。また、薬物療法中は特に症状の変化がない場合には、3～6カ月に1度程度の検査は妥当と考える。

## II 更年期症候群

### 1. 認知機能検査その他の心理検査（医科点数表の精神科専門療法に記載されている）

更年期症候群を主訴に来院した場合、一般的には更年期指数やうつ性自己評価尺度などを用いて状態の把握をしていることが多いと思われる。このような場合には、臨床心理・神経心理検査のうち、認知機能検査その他の心理検査の操作が容易なものを算定する。ただし、本人が記入するだけでなく、検査および結果処置に40分以上を要して最終的に医師が評価する必要がある、そのことを診療録に記載しておく必要がある。また、通常3カ月程度の期間の後、治療効果が得られていることの評価を行った場合には、再度算定することも可能である。

### 2. 血液検査

#### (1) ホルモン測定

「更年期症候群疑い」で、血液検査を行う場合のホルモン検査は、FSH（卵胞刺激ホルモン）とE<sub>2</sub>（エストロジオール）が一般的である。

#### 保険上の注意

月経状態が不安定である場合には、FSH・E<sub>2</sub>にLH（黄体形成ホルモン）・P<sub>4</sub>（プロゲステロン）を加えて算定しても問題ないことが多い。しかし、明らかに閉経期以降であれば、前二者のみとするのが妥当と考えられる。この場合ホルモン検査は2項目までは各々定められた点数での算定になるが、それ以上の場合には3項目以上5項目以下と一定点数（包括点数）しか算定できない。

また、治療効果がなかなか得られない場合には、E<sub>2</sub>値を測定して50~120 pg/mL程度の状況であれば更年期障害様症状の緩和が得られていることが多いとされ、その状態が確保できているかの確認検査である旨、診療報酬明細書の摘要欄に記載しておくことが望ましい。仮に、検査結果が目標値の状況であれば、その薬量で維持するのが一般的であろう。最近の薬剤は一般的にE<sub>2</sub>値を50 pg/mL程度以上に維持できるように設定されている。投与ごとに検査を行うことは必要ないもの（過剰）と判断される。

#### 解説

月経周期が不安定な状態でのホルモン測定には「卵巣機能不全」の病名を用いている場合が多いようである。閉経以前には用いるが、閉経自体は自然な卵巣機能不全であり病的意味はないと考える。したがって、この病名を閉経以降も使用することは適当でない。

#### (2) 凝固機能検査

エストロゲンは、肝における血液凝固因子の産生を促進させるため凝固能を亢進させる作用を有しているとされる。また、黄体ホルモンは平滑筋弛緩作用を有し、静脈を弛緩させる作用を有しているとされる。ホルモン補充療法は、静脈血栓症に対する影響を有するものとされている。

#### 保険上の注意

血液凝固検査もホルモン製剤投与中には必要とする添付文書が出ている。その文章には、「静脈血栓症」に注意するだけ書かれており、ガイドライン<sup>4)</sup>ではDダイマーによるチェックの記載がある。この場合、「静脈血栓の疑い」病名が必要であるが、この病名を残したまま薬剤の投与を継続すると、保険者は併用禁忌薬であるとして、保険者からの再審査請求を出してくる。また、症状の出現時に検査を行うのが一般的で、処

方ごとに検査を行うものではない。

## 解説

審査会では、類似の検査に対する同時算定に対し厳重審査する方向になっている。特に線溶系検査と凝固系検査の同時測定は相当重症例でしか起こらないものと考えられている。また、同一日の近似した複数検査、例えば FDP と D ダイマーに関しては類似の検査であると判断されることが多い。なお、「各疾患の疑い」病名での検査は、原則 1 回である。

### 3. 超音波検査

「下肢静脈血栓症」を疑った場合には、超音波検査を行って血流状態を確認することが一般的である。

#### 保険上の注意

超音波断層法（心臓超音波検査を除く）の下肢血管の点数で算定する。パルスドプラ法を使用し血流状態を確認した場合には、定められた点数に加算点数を合算して算定する。

## 解説

平成 30 年の改定で、下肢血管が新たに設けられたので、この点数を用いて請求する。同一日に子宮・付属器等の超音波検査と下肢血管の超音波検査を施行しても超音波断層法（心臓超音波検査を除く）の所定点数で請求する。ただし、同一日に下肢血管の超音波検査にパルスドプラ加算を算定した場合には、超音波断層法（心臓超音波検査を除く）の所定点数より高くなるので、下肢血管の超音波検査にパルスドプラ加算を算定した点数で請求する。同様に、乳房超音波検査と経腔超音波検査は、検査の区分上同一項目の中に存在しているため、超音波断層法（心臓超音波検査を除く）の所定点数のみで算定する。

## Ⅲ 萎縮性腔炎

### 1. 培養同定検査

肉眼的に腔壁の萎縮状態を確認することは可能であり、分泌物の異常を認めた場合に培養検査を行うのが一般的であろう。

#### 保険上の注意

同一起因菌による各種箇所からの培養同定検査は行わないこととされている。例えば、「子宮頸管炎疑い」での、細菌培養検査、淋菌核酸同定検査または淋菌・クラミジア核酸同定検査は、点数の低い検査が査定されることになっている。

## 解説

「萎縮性腔炎」の病名を初めて用いる場合には、細菌培養検査を行うことは可能であるが、古い病名のままでの培養検査は認められない。新たに「細菌性腔炎の疑い」の病名を用いる。培養検査で菌が検出された場合は、「細菌性腔炎」として治療を行う。また、腔内は嫌気性の状態にはないと考えられているため、一般的には嫌気性培養加算は認められない。

感受性検査は診療実日数 1 日ではその算定は不可とされており、月 2 日以上を受診日が必要で、かつ感受

性検査の検査日は検査日以降の記載でなければならないとしている。月末の場合は翌月の算定になるので適用欄へ詳記して算定する。

## 2. 細胞診検査

細胞診検査は子宮頸癌や子宮体がんなどの悪性腫瘍に対する検査として発展してきたが、現在のように採血によるホルモン検査が簡単にできなかった時代には、smear indexとしてホルモン状態の把握に使用されていた歴史的背景もあり、「萎縮性膀胱炎」の病名で細胞診検査（ただし腔壁細胞診）を行うことは支障なしとしている地区が多い。

### 保険上の注意

細胞診は（1部位につき）婦人科材料等によるものとして点数が設定されている。液状検体として保存液に回収した検体から標本を作製して、診断した場合には加算点数を加えて算定する。隣接した部位より同時に数検体を採取して標本作製を行った場合でも1回として算定する。

### 解説

外陰・腔壁細胞診では、採取料の算定はしない。子宮腔部・子宮頸管および子宮体部の細胞診では、前者は頸管粘液採取料を、後者は子宮内膜組織採取料を算定する。頸管粘液採取料は本来、頸管粘液検査の採取料用のものであった。また、子宮内膜組織採取料も本来は一掻き搔爬用のものであるが、近年では細胞診検査時にも用いられることになった。

ホルモン製剤使用時には、病名に注意する必要がある。OC（経口避妊薬）やLEP（月経困難症治療薬）の添付文書の禁忌項目に、「エストロゲン依存性悪性腫瘍（例えば乳癌、子宮内膜癌）、子宮頸癌およびその疑いのある患者〔腫瘍の悪化あるいは顕性を促すことがある〕」とされ、他方、重要な基本的注意として「本剤投与開始前および投与中は、1年に1回以上、子宮・卵巣を中心とした骨盤内臓器の検査を行うこと。また1年に1回、子宮頸部の細胞診の実施を考慮すること」となっている。

## IV 治療（保険医療費担当規則第20条2.投薬）

治療上1剤で足りる場合には1剤を投与し、必要があると認められる場合に2剤以上を投与する。同一の薬剤はみだりに反復せず、症状の経過に応じて投薬の内容を変更する等の考慮をしなければならない、とされている。

### 保険上の注意

平成28年の診療報酬改定で投薬の項が大きく改定された。医師が処方する投薬に関しては、予見することができる必要期間に従ったものでなければならず、30日を超える長期の投薬を行うに当たっては、長期の投薬が可能な程度に病状が安定し、服薬管理が可能である旨を医師が確認するとともに、病状が変化した際の対応方法および当該保険医療機関の連絡先を患者に周知する。なお、上記の要件を満たさない場合は、原則として次に挙げるいずれかの対応を行うこと。

- ①30日以内に再診を行う。
- ②200床以上の保険医療機関にあっては、患者に対して他の保険医療機関（200床未満の病院または診療所に限る）に文書による紹介を行う旨の申し出を行う。
- ③患者の病状は安定しているものの服薬管理が難しい場合には、分割指示に係る処方箋を交付する。

これらは、200床以上の病院で、初診料・外来診療料を減額で算定しなければならない医療機関についての縛りである。診療所や200床未満の病院は30日を超えての処方可能であるが、再診料、服薬管理可能な状態について十分に考慮する必要はある。

## 解 説

多種類の薬剤を使用するのではなく、有効かつ効率的な薬剤の使用を促している。例えば、鎮痛薬を使用してその有害事象を防止するために抗潰瘍薬を用いて、病名を「月経困難症」と「胃潰瘍」と併記すると、「胃潰瘍」の禁忌薬である鎮痛薬が査定されている。この場合には、「胃炎」と併記するのが良い。胃薬も、両者に効能・効果のある薬剤を選ぶ注意も必要である。

また、長期処方が可能になったとはいえ、期間は3カ月程度が妥当と考えられている。

保険的には17点ルールという考え方がある。内容は効能・効果のない薬剤であっても、その処方内容に矛盾がない場合であれば、病名がなくても認められる。現在も紙による診療報酬明細書で請求する施設がありこのルールが適用されているが、診療報酬明細書の電子化に移行しており、17点ルールに関しても効能・効果のない薬剤は査定の対象となるような時代になってきた。

保険医として、保険診療を行っている以上、自身が処方している薬剤の薬科にも心を配り、患者の状況を見て判断することも重要であることは、保険診療上必要なことである。

## 1. 更年期症候群

### (1) 保険適応病名が整備されていない

ICD10によるレセプト病名は更年期症候群であるが、日本医薬品集<sup>4)</sup>の適応病名は更年期障害である。また更年期に関連する診療報酬請求書上の病名は、更年期症候群、更年期神経症、更年期浮腫、更年期無月経、更年期卵巣機能低下症となっている。

(2) 黄体ホルモン製剤で更年期障害の適応を有しているのは、エフメノ<sup>®</sup>カプセルのみである。

(3) 適応年齢が極めて幅が広い。

一応、更年期年齢は個体差が大きく審査側から見ると閉経後5年程度の期間はホルモン補充療法の施行期間として妥当としている。閉経年齢は個体差が極めて大きく、審査側から見ると極めてファジーである。診療報酬明細書の摘要欄に閉経年齢を記載しておくとう理解されやすい。

### 参考 ホルモン製剤薬価（2022年4月現在）

近年、ホルモン製剤の原材料の提供中止、出荷制限薬があり確認を必要とする。

#### ①エストロゲン製剤

##### ●エストラジオール

ジュリナ<sup>®</sup>錠 0.5 mg (53.6 円/錠)

エストラジオール錠「F」 0.5 mg (23.4 円/錠)

ディビゲル<sup>®</sup> 1 mg (50.1 円/1 mg 1 包)

##### ●エストラジオール吉草酸エステル

プロギノン<sup>®</sup>・デポー筋注 10 mg (310 円/10 mg)

##### ●エストリオール

エストリオール錠 1 mg 「F」 (10.1 円/錠)

ホーリン<sup>®</sup>錠 1 mg (13.2 円/錠)

エストリール錠 100γ (9.8 円/錠), 0.5 mg (11.9 円/錠), 1 mg (12.3 円/錠)

エストリール錠 0.5 mg (17.2 円/錠)

ホーリン® V 腔用錠 1 mg (24.9 円/錠)

- 結合型エストロゲン

プレマリン® 錠 0.625 mg (18.9 円/錠)

- 卵胞ホルモン・黄体ホルモン（プロゲステン：プロゲステロンの類似物質）の配合製剤

メノエイドコンビ® パッチ (383.5 円/1 枚)

- 女性・男性ホルモン配合錠

プリモジアン®・デポー筋注 (530 円/1 mL・1 管)

## ②黄体ホルモン製剤

- 天然型

エフメノ® カプセル 100 mg (1 カプセル) (229.3 円/Cap)

- 天然型類似構造

デュファストン® 錠 5 mg (29 円/錠)

- 合成

ヒスロン® 錠 5 (28.9 円/錠)

プロベラ® 錠 2.5 mg (20.1 円/錠)

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 2.5 mg 「トーフ」 (6.9 円/錠)

メドキロン® 錠 2.5 (8.7 円/錠)

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 2.5 mg 「F」 (15.2 円/錠)

メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠 5 mg 「F」 (16.1 円/錠)

プロゲストン® 錠 2.5 mg (18 円/錠)

プロゲストン® 錠 5 mg (18.4 円/錠)

ルトラール® 錠 2 mg (24.4 円/錠)

## 2. 萎縮性腔炎

### (1) 腔錠

- エストリール腔錠（経腔エストロゲン製剤）
- クロラムフェニコール系腔錠（細菌性腔炎：細菌感染症を合併している場合）
- メトロニダゾール腔錠（細菌性腔症，トリコモナス腔炎）

### 解 説

萎縮性腔炎の病名では、これまでホルモン系の腔錠とクロラムフェニコール系の腔錠の併用は可能としてきた。しかし、抗原虫薬系の併用使用に関しては十分に検討されたい。ただ、細菌性腔炎と細菌性腔症に関しては、同義語的と広く解している。

#### 参考（2022年4月現在）

- クロラムフェニコール

クロマイ® 腔錠 100 mg (71.7 円/錠)

クロラムフェニコール腔錠 100 mg 「F」 (71.7 円/錠)

- メトロニダゾール腔錠

フラジール® 腔錠 250 mg (36.2 円/1 錠)

#### <トリコモナス腔炎>

通常成人 1 クールとして 1 日 1 回 250 mg を 10～14 日間腔内に挿入する。

### <細菌性膣症>

通常成人には、1日1回250mgを7～10日間膣内に挿入する。

適用によって日数が異なるので注意する。

### (2) 経口薬

#### ●エストリール

経口薬使用時には黄体ホルモン製剤を併用する

#### ●エストラジオール

ジュリナ®錠0.5mgの効能・効果あり

#### ●結合型エストロゲン

プレマリン®錠0.625mg

## 解 説

ル・エストロジェル®, ディビゲル®は、エストラジオール成分を含んでいるが、更年期障害および卵巣欠落症状に伴う血管運動神経症状（ホットフラッシュおよび発汗）の効能・効果はあるが、泌尿生殖器の萎縮症状、膣炎（老人、小児および非特異性）の効能・効果の記載はない。

長期使用に関しては、子宮体癌検査も行うことが勧められているが、「不正性器出血」、「子宮内膜増殖症」、「子宮体癌」の保険病名は禁忌項目として保険者より再審査請求としてよく扱われる。「子宮内膜増殖症の疑い」、「子宮体癌の疑い」を用いる。「不正性器出血」のみの病名は膣、子宮頸部、子宮体部どの部位からの出血であるか明確でないため、この病名は用いないようにすること。

## おわりに

保険請求は、診療報酬明細書の記載ですべてが判断されるものと考えべきであり、単に病名が一致すれば問題ないというものではない。適応や禁忌項目を熟知し、疑義があった場合に適切な説明ができるように請求することを勧める。これまでは、科別の審査員がいるため、ガイドラインに記載されている項目に関しては極力配慮されていたが、保険者が直接、医療機関で作成した診療報酬明細書を審査する時代がすぐそこまできている。保険者の審査は、病名と適応薬による治療、検査項目が正しいかどうかを機械的に判断され、禁忌項目など少しでも適合しないものは査定されることになる。保険医は医療保険制度を熟知して保険請求にあたることを勧められる。

### 文献

- 1) 医科点数表の解釈 令和4年4月版, 社会保険研究所, 東京, 2022
- 2) 診療点数早見表 医科 2022年4月版, 医学通信社, 東京, 2022
- 3) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA). アクセス: 2023年8月 <https://www.pmda.go.jp>
- 4) 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 他, 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版), 2020.8 更新 <https://www.j-circ.or.jp/guideline/guideline-series/>
- 5) 一般財団法人日本医薬情報センター 編, JAPIC 医療用医薬品集 2023, 丸善出版, 東京, 2022

## 略語集

ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists	米国産科婦人科学会
AD	Alzheimer's disease	アルツハイマー病
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AIS	androgen insensitivity syndrome	アンドロゲン不応症
AMH	anti-Müllerian hormone	抗ミュラー管ホルモン
AN	anorexia nervosa	神経性やせ症/神経性無食欲症
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシンII受容体拮抗薬
BMD	bone mineral density	骨密度
BMI	body mass index	体格指数
BMS	British Menopause Society	英国閉経学会
BMS	burning mouth syndrome	口腔灼熱感
CAC	coronary artery calcium	冠動脈カルシウム
CAVI	cardio-ankle vascular index	心臓足首血管指数
CD	crohn's disease	クローン病
CEE	conjugated equine estrogen	結合型エストロゲン
CGESOC	Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer	
CHD	coronary heart disease	冠動脈性心疾患
CIMT	carotid intima-media thickness	総頸動脈内膜中膜複合体厚
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CPS- II	The Cancer Prevention Study II	
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CV	coefficient of variation	変動係数
CVD	cardiovascular disease	心血管(系)疾患
DHEA	dehydroepiandrosterone	デヒドロエピアンドロステロン
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	精神疾患の診断・統計マニュアル
DVT	deep venous thrombosis	深部静脈血栓症
E <sub>1</sub>	estrone	エストロン
E <sub>2</sub>	estradiol	エストラジオール
E <sub>3</sub>	estriol	エストリオール
ELITE	Early versus Late Intervention Trial with Estradiol	
EMAS	European Menopause and Andropause Society	
EPAT	Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis	
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition	
EPT	estrogen progestogen therapy	エストロゲン・黄体ホルモン併用療法
ER	estrogen receptor	エストロゲン受容体
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	欧州ヒト生殖医学会
ESTHER	Estrogen and Thromboembolism Risk Study	
ET	estrogen therapy	エストロゲン単独療法
EULAR	(旧) European League Against Rheumatism/(新) European Alliance of Associations for Rheumatology	欧州リウマチ学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FH	familial hyperlipidemia	家族性高コレステロール血症
FMD	flow-mediated dilation	血流依存性血管拡張反応検査
FRAX <sup>®</sup>	fracture risk assessment tool	骨折リスク評価ツール
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン

GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量率
GH	growth hormone	成長ホルモン
GnRH	gonadotropin releasing hormone	ゴナドトロピン放出ホルモン
GnRHa	gonadotropin releasing hormone agonist	ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト (作動薬)
GOG	Gynecologic Oncology Group	
GSM	genitourinary syndrome of menopause	閉経関連尿路性器症候群
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HDL-C	high density lipoprotein cholesterol	HDL コレステロール
HERS	Heart and Estrogen/progestin Replacement Study	
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HOMA-IR	homeostasis model assessment for insulin resistance	
HOPE trial	Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen trial	
HPV	human papillomavirus	
HR [ ]	hazard ratio (括弧内の数字は 95%CI を示す)	ハザード比
HRT	hormone replacement therapy	ホルモン補充療法
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
IGCS	International Gynecologic Cancer Society	国際婦人科腫瘍学会
IMS	International Menopause Society	国際閉経学会
IMT	intima-media thickness	内膜中膜複合体厚
JNHS	Japan Nurses' Health Study	
KEEPS	Kronos Early Estrogen Prevention Study	
KI	Kupperman index	クッパーマン指数
LDL-C	low density lipoprotein cholesterol	LDL コレステロール
LEP	low dose estrogen progestin	低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬
LH	luteinizing hormone	黄体化ホルモン
LNG-IUS	levonorgestrel-releasing intrauterine system	レボノルゲストレル放出子宮内システム
Lp(a)	lipoprotein A	リポ蛋白 (a)
MHT	menopausal hormone therapy	閉経後ホルモン療法
MLS	menopausal levonorgestrel system	更年期レボノルゲストレルシステム
MPA	medroxyprogesterone acetate	メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像法
MVRR	multivariable relative risk	多変量調整相対リスク
MWS	Million Women Study	
NAMS	North American Menopause Society	北米閉経学会
NaSSA	noradrenergic and specific serotonergic antidepressants	ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬
NCC-WCH	National Collaborating Centre for Women's and Children's Health	
NET	norethisterone	ノルエチステロン
NETA	norethisterone acetate	酢酸ノルエチステロン
NHS	Nurses' Health Study	
OAB	overactive bladder	過活動膀胱
OC	oral contraceptives	経口避妊薬
OR [ ]	odds ratio (括弧内の数字は 95%CI を示す)	オッズ比
OS	overall survival	全生存期間
PAD	peripheral arterial disease	末梢動脈疾患
PE	pulmonary embolism	肺塞栓症
PEPI trial	Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions trial	
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
PHASE	Papworth HRT Atherosclerosis Study	
PMDD	premenstrual dysphoric disorder	月経前不快気分障害

PMS	premenstrual syndrome	月経前症候群
POF	premature ovarian failure	早発卵巣不全
POI	premature/primary ovarian insufficiency	早発卵巣不全
POP	pelvic organ prolapse	骨盤臓器脱
PR	progesterone receptor	黄体ホルモン受容体
PRL	prolactin	プロラクチン
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較対照試験
RR [ ]	relative risk (括弧内の数字は95%CIを示す)	相対危険度
SE*	summary estimates	
SERM	selective estrogen receptor modulator	選択的エストロゲン受容体モジュレーター
SGO	Society of Gynecologic Oncology	
SHBG	sex hormone binding globulin	性ホルモン結合グロブリン
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SMART	the Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy	
SMI	simplified menopausal index	簡易更年期指数
SNRI	serotonin noradrenaline reuptake inhibitors	セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬
SR	systematic review	システマティックレビュー
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors	選択的セロトニン再取り込み阻害薬
STAR	study of Tamoxifen and Raloxifene	
SWAN	Study of Women's Health Across the Nation	
TC	total cholesterol	総コレステロール
TG	triglyceride	トリグリセライド (中性脂肪)
TSEC	tissue selective estrogen complex	
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
VMS	vasomotor symptoms	血管運動神経症状
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WAVE	Women's Angiographic Vitamin and Estrogen trial	
WHI	Women's Health Initiative	
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WISDOM	Women's International Study of long-Duration Oestrogen after Menopause	
YAM	young adult mean	若年成人平均値

\*システマティックレビュー/メタ解析に用いられるSEとは、異なる研究から収集されたデータを統合した結果を要約した統計的な推定のリスク値である。