



安全・安心かつ有効な ホルモン補充療法のために

— HRTガイドライン2012年度版改訂の要点と最近の話題—

東京歯科大学市川総合病院 産婦人科

高松 潔

②

ホルモン 補充療法 ガイドライン

Hormone Replacement Therapy

2012年度版

編集 丸山 隆雄
日本産科婦人科学会・日本女性医学学会

HRTガイドライン改訂の基本方針

③

- HRTと記載 ただしET, EPTを用いる
- 前回の形式 (CQ+総説形式) を踏襲
- 内容については基本的に改訂
- 要望のあった項目を追加
- 推奨レベルはあえて付けない
- 経口・経皮剤の差異については可及的に触れる

目次

1	はじめに一本ガイドラインの目的	1
2	本ガイドラインの作成手順と利用上の注意点	2
3	ホルモン補充療法の特徴と施行上の一般的注意点	4
	Clinical Question (CQ)	5
	CQ1 HRT に期待される作用・効果は何か?	5
	1) 更年期症状緩和	5
	2) 骨吸収抑制・骨折予防	7
	3) 糖 脂質代謝改善	10
	4) 血管機能改善	12
	5) 血圧に対する作用	15
	6) 中枢神経機能維持	17
	7) 皮膚萎縮予防	23
	8) 泌尿生殖器症状改善	26
	9) 大腸癌(結腸癌・直腸癌)	28
	10) 口腔における効果	30
	CQ2 HRT に予想される有害事象は何か?	33
	1) 不正性器出血	33
	2) 乳房痛	34
	3) 片頭痛	35
	4) 乳癌	37
	5) 動脈硬化・冠動脈疾患	41
	6) 脳卒中	44
	7) 静脈血栓塞栓症	47
	8) 子宮内膜癌	51
	9) 卵巣癌	54
	10) その他の癌、腫瘍、結核菌	55
	CQ3 HRT の禁忌症例と慎重投与症例は?	58
	CQ4 薬剤の種類と特徴は? 投与方法、投与量はどのようにするのがよいか?	66
	CQ5 投与前、中、後の管理法は?	75
	CQ6 悪性腫瘍治療後のHRTと再発リスクは?	79
	CQ7 HRT の適応と管理のアルゴリズムは?	82
	付記	84
	Appendix HRT 問診票	85

④

⑤

日本人における年齢別の労働時間

⑤



適応と禁忌

付記：更年期女性における以下の状態におけるHRTの有用性

6

更年期女性における以下の状態における HRT の有用性

(ここで言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 ⁺	p. 5	A ⁺ : 有用性がきわめて高い
更年期の抑うつ症状	A	p. 18	A : 有用性が高い
それ以外の更年期症状	B	p. 5	B : 有用性がある
アルツハイマー病の予防	B	p. 18	C : 有用性の根拠に乏しい
尿失禁の治療	C	p. 23	D : 有用ではない
萎縮性膀胱炎・性交痛の治療	A ⁺	p. 26	
骨粗鬆症予防	A ⁺	p. 7	
骨粗鬆症治療	A ⁺	p. 7	
脂質異常症の治療	A	p. 10	
動脈硬化症の予防	B	p. 12	
皮膚萎縮の予防	A	p. 23	
口腔の不快症状	B	p. 30	

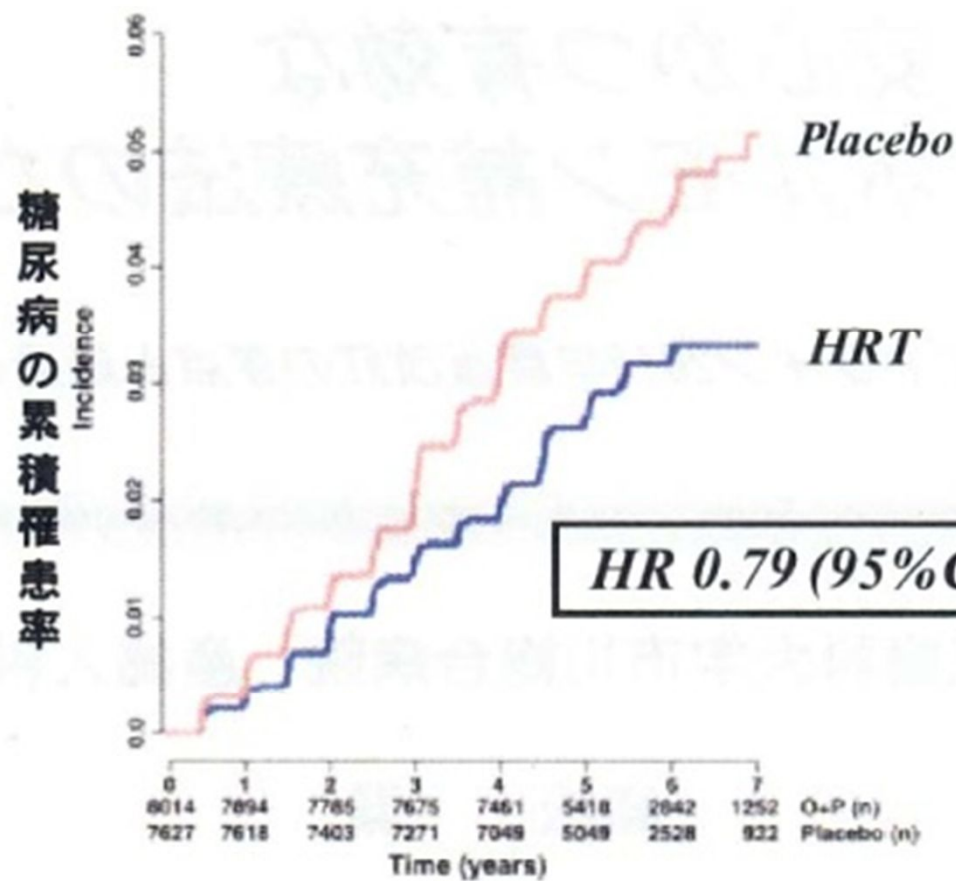
注記：これらの有用性の評価は、対象者の背景因子などの諸条件によって変わるものであることはいうまでもない。実際のHRT施行にあたっては必ず各項目別の本文と解説文を参照すること。

- 経口ETおよび経口EPT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
また、糖尿病の新規発症を抑制する
- . . . ;

HRTは糖尿病リスクを低下させる

(A)

Women's Health Initiative (E+P)



(Margolis KL, et al., Diabetologia, 2004)

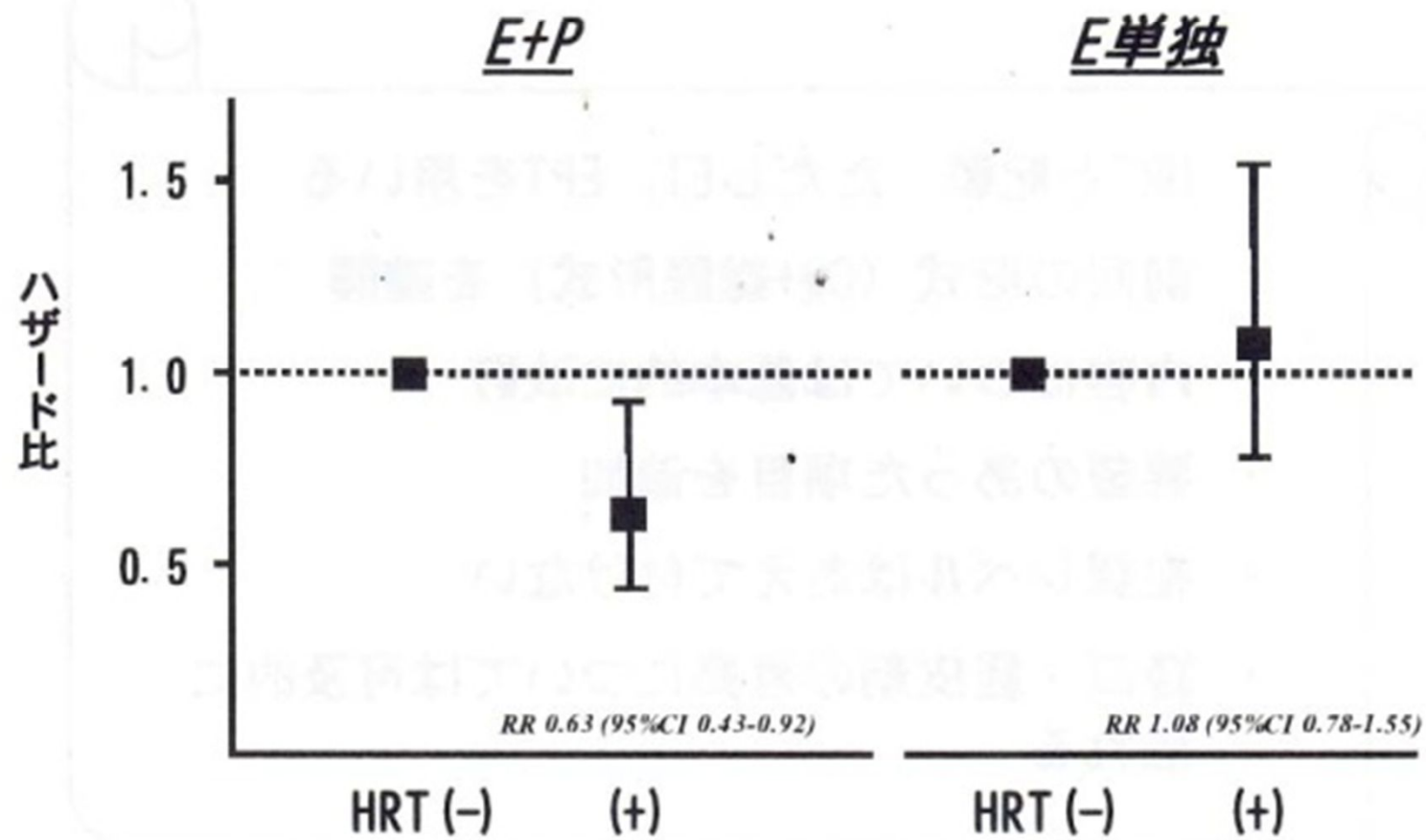
CQ1-9 大腸癌（結腸癌・直腸癌）

9

- HRTは大腸癌のリスクを低下させる

HRTと大腸癌リスク - WHI研究

10

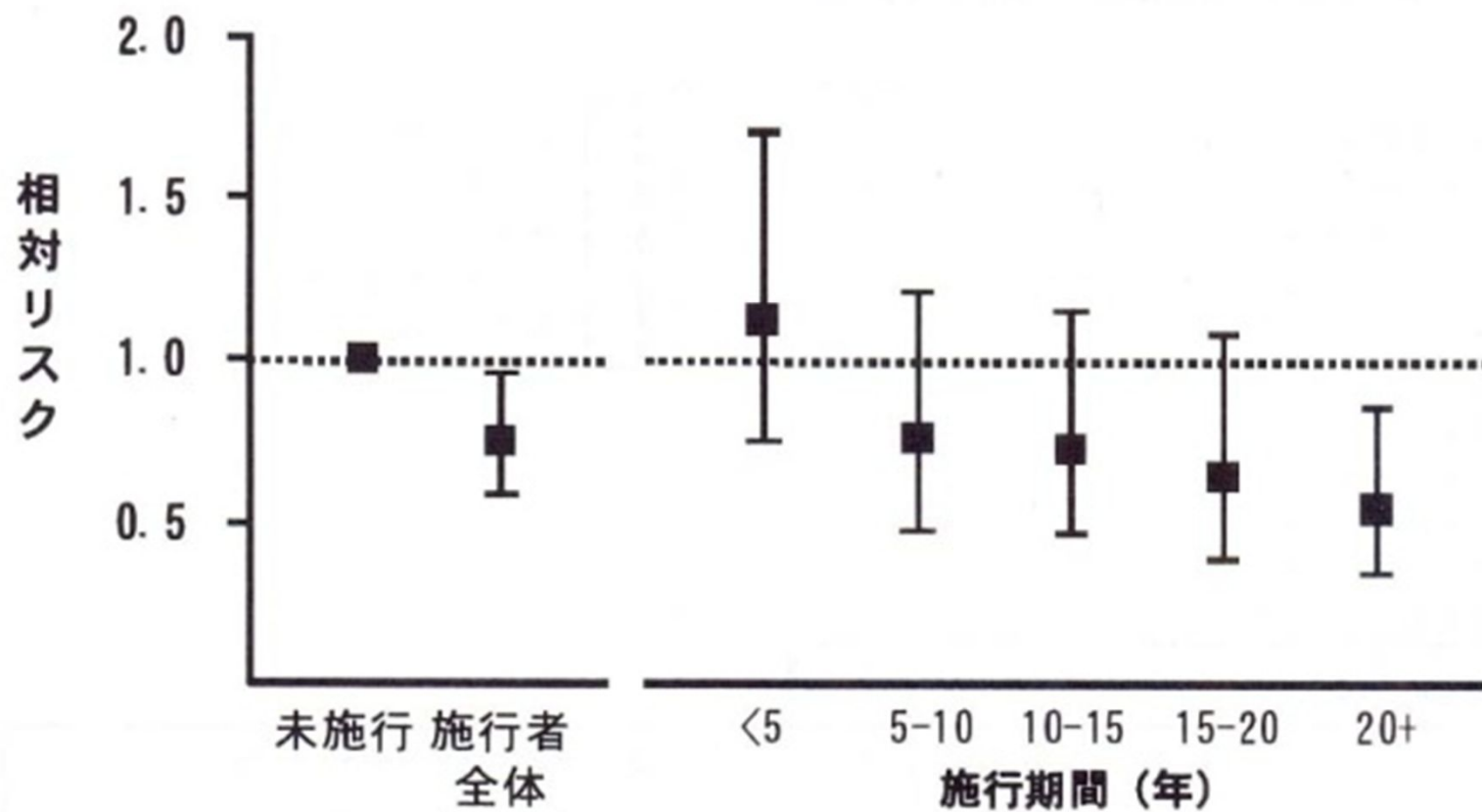


(JAMA, 2002&2004)

ETと大腸癌リスク

⑪

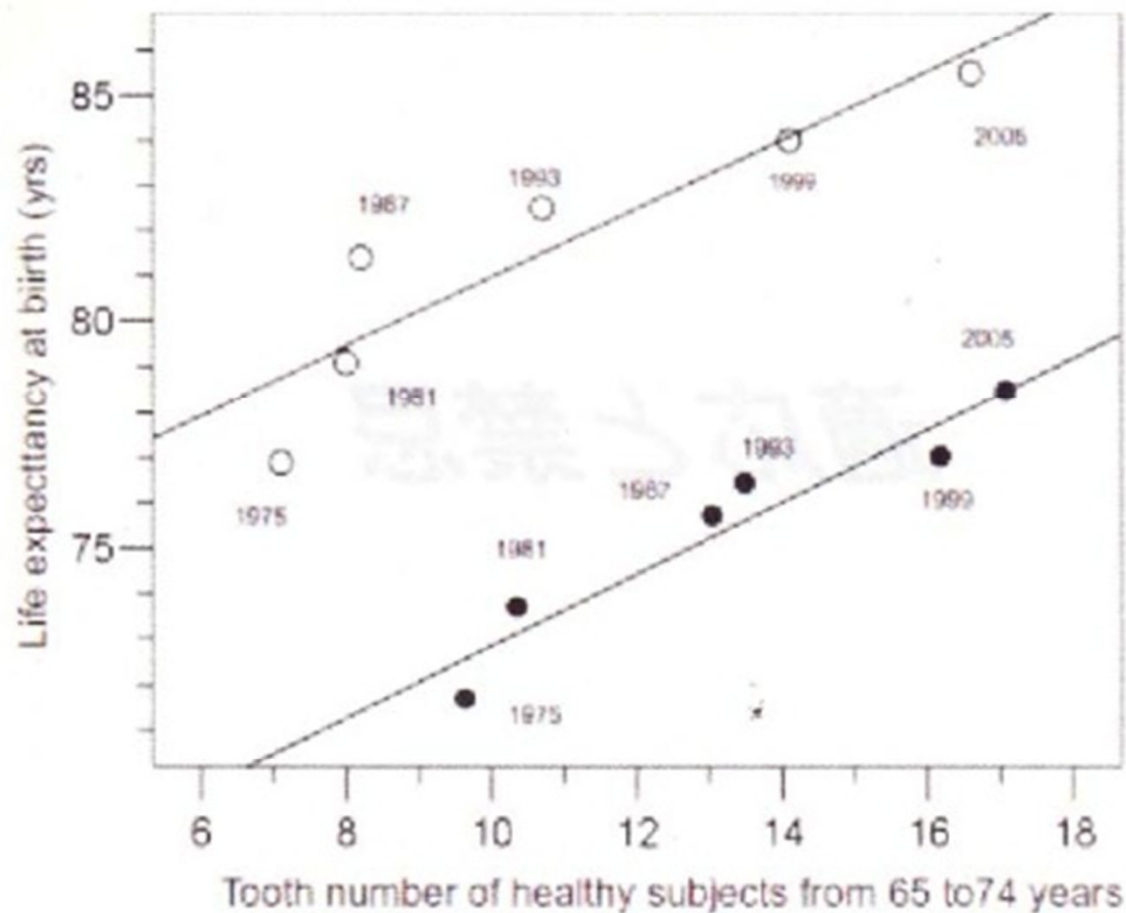
Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort



(Hildebrand JS, et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009)

日本人における寿命の延びと残存歯数

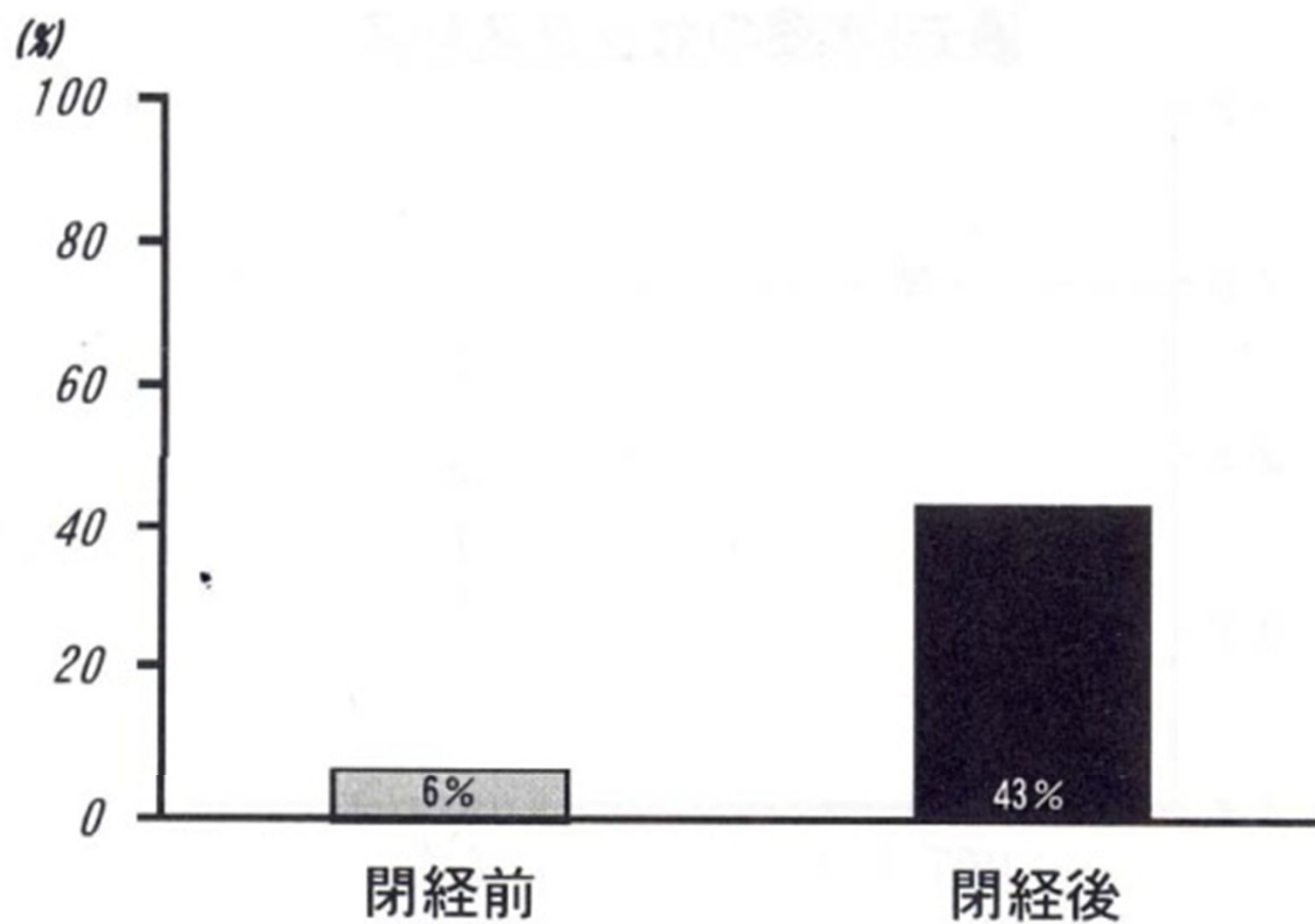
⑫



(Fukai K, et al., Geriatr Gerontol Int, 2010)

閉経に伴う口腔関連の愁訴の実態

⑬



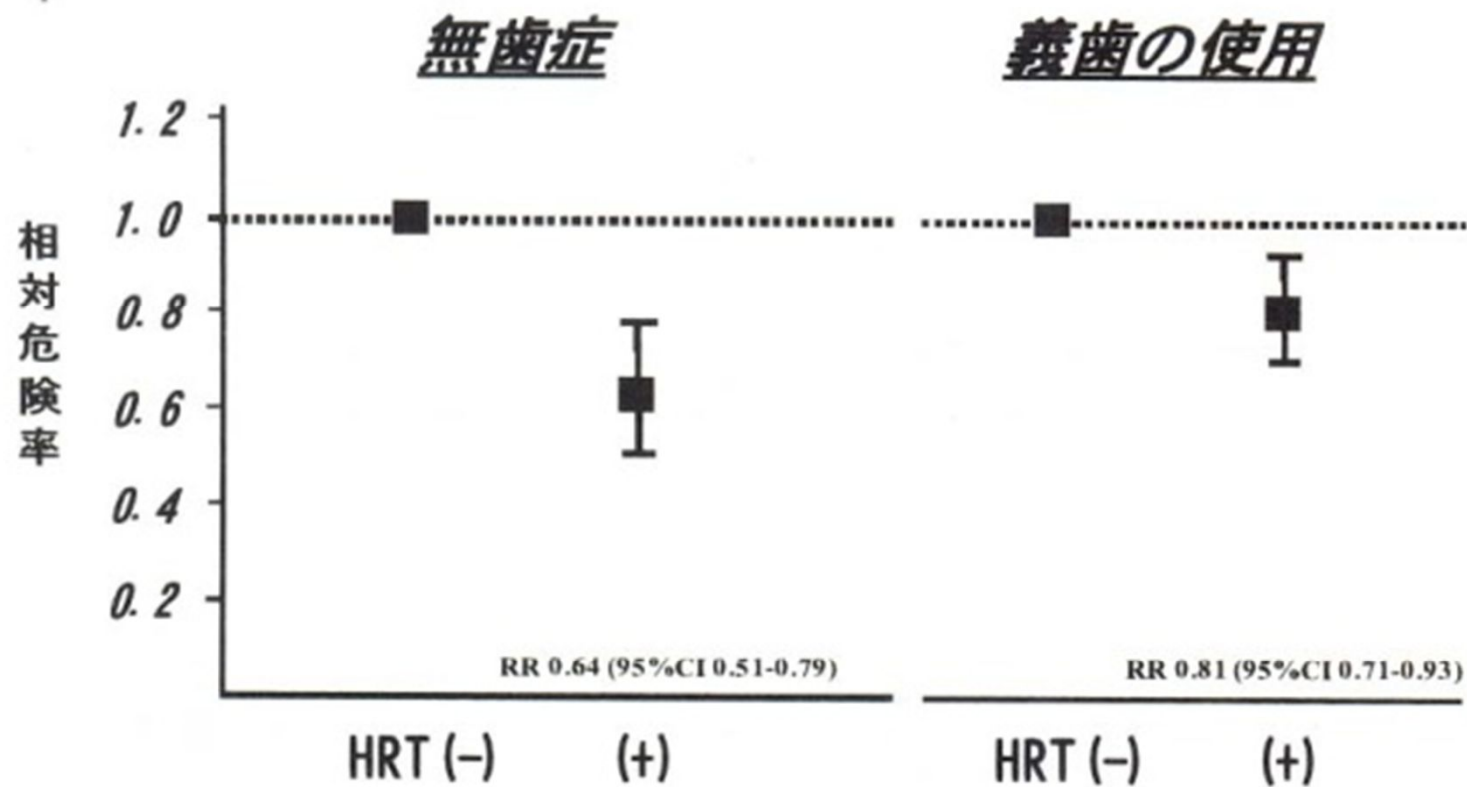
(Wardrop RW, et al., Oral Surg Oral Med Oral Path, 1989)

- HRTは顎骨骨密度を増加させる
- HRTが歯牙喪失を予防し，歯周疾患や他の口腔内症状を予防もしくは改善するか否かについてはコンセンサスが得られていない

HRTと歯の温存の可能性

15

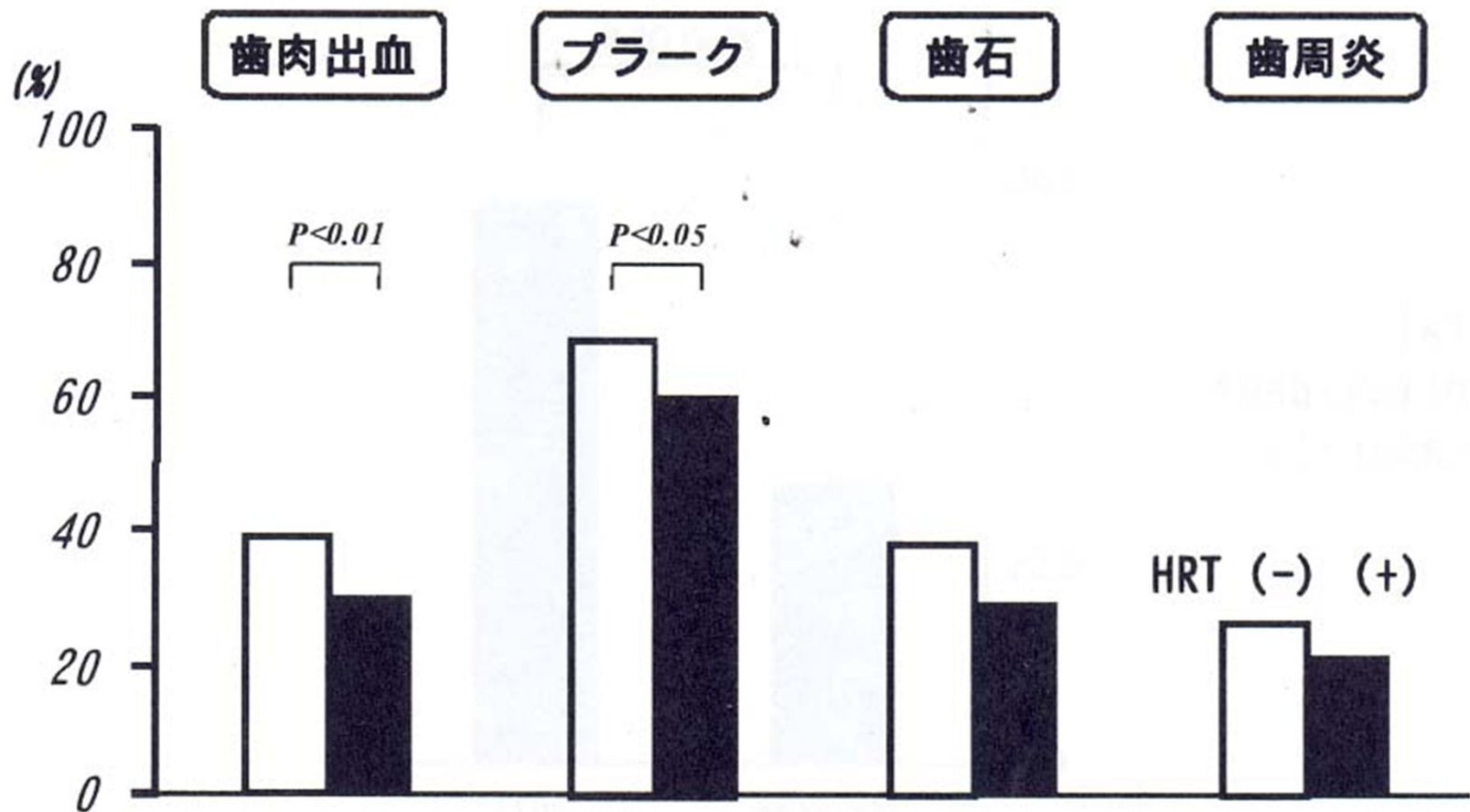
Leisure World Cohort Study



(Paganini-Hill A, Arch Intern Med, 1995)

HRTと歯周病

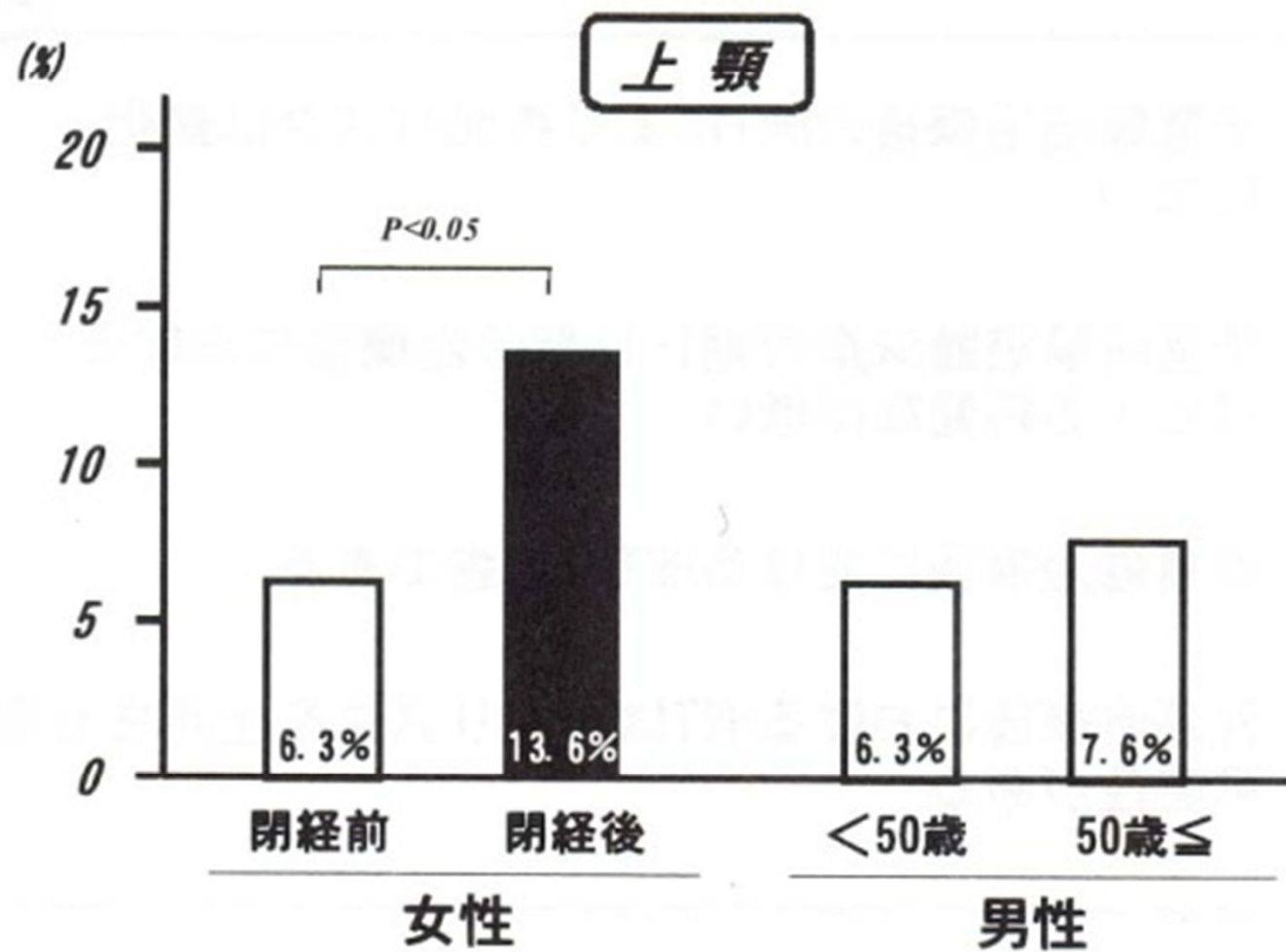
16



(Norderyd OM, et al., J Periodontol, 1993)

ホルモン環境とインプラント失敗率

17



(August M, et al., J Oral Maxillofac Surg, 2001)

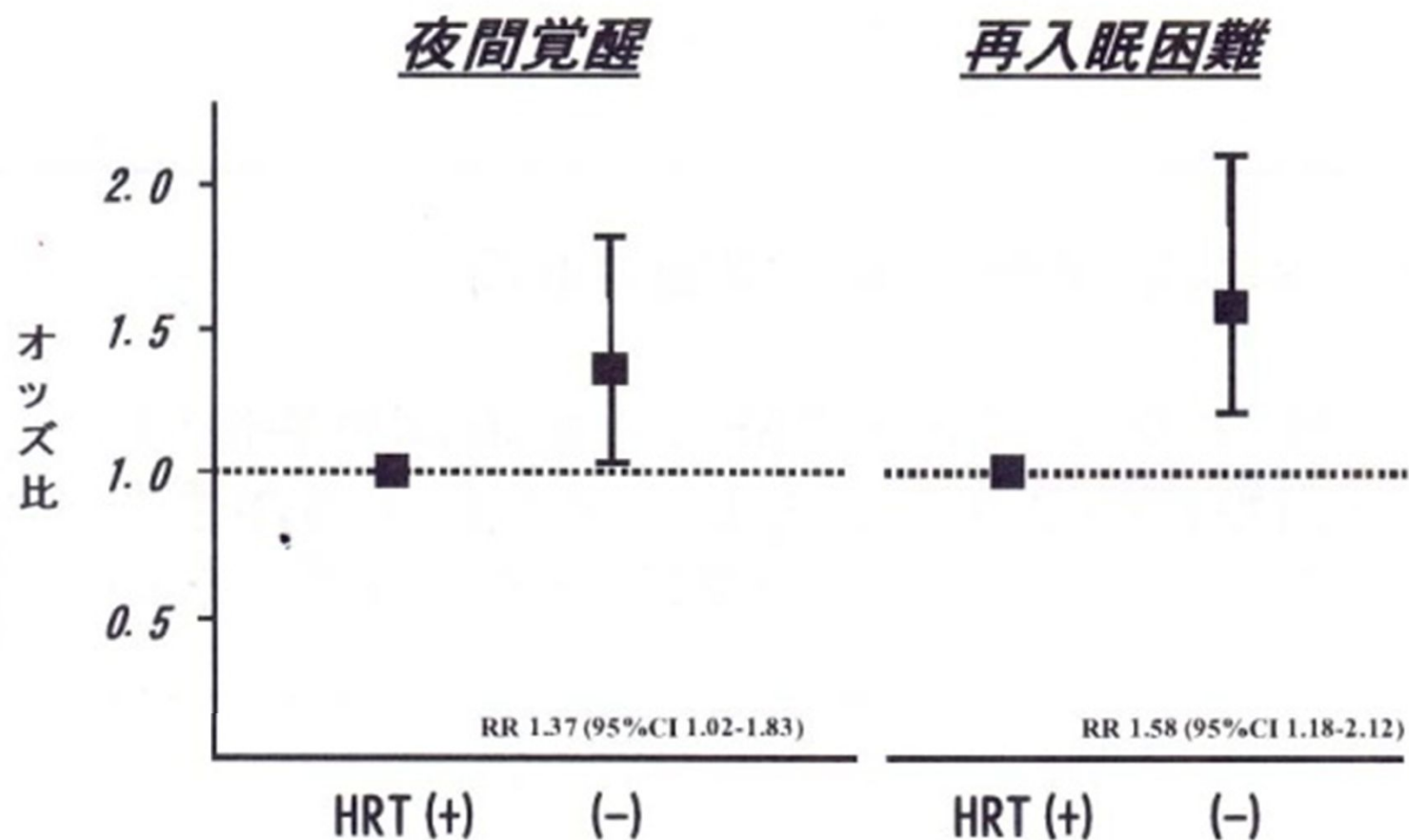
18

18

HRTの新たな効用

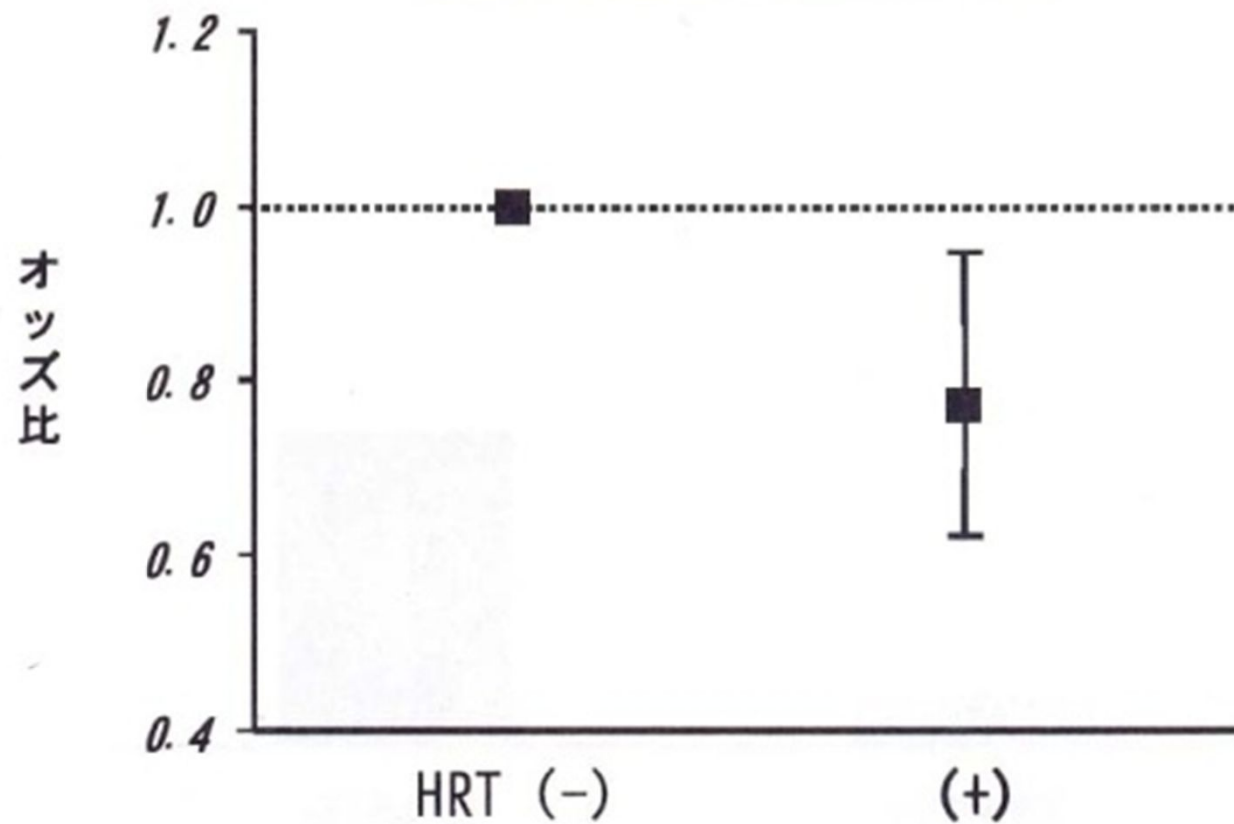
HRTは睡眠を改善する

19



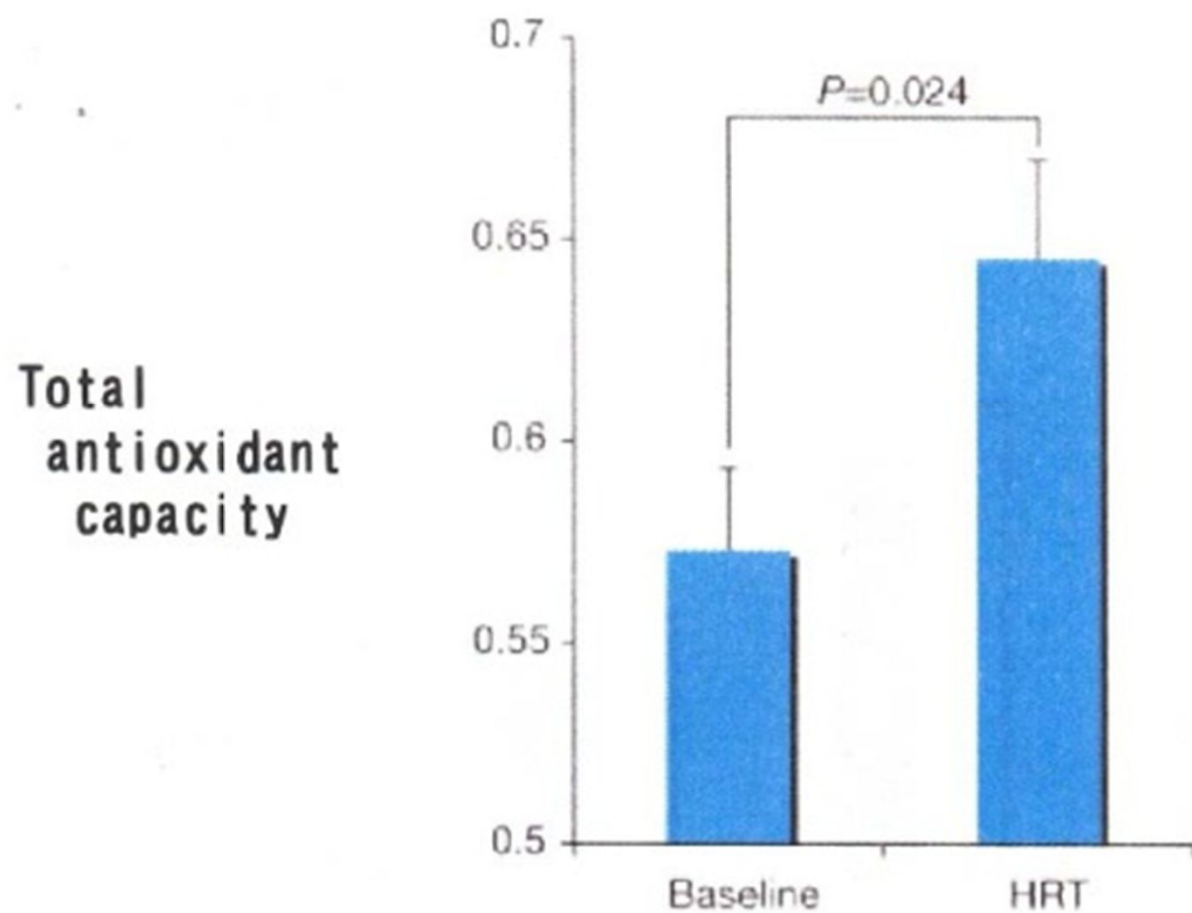
(Tranah GJ, et al., BMC Women's Health, 2010)

過去1年間のセックスレス



HRTによる抗酸化能の変化

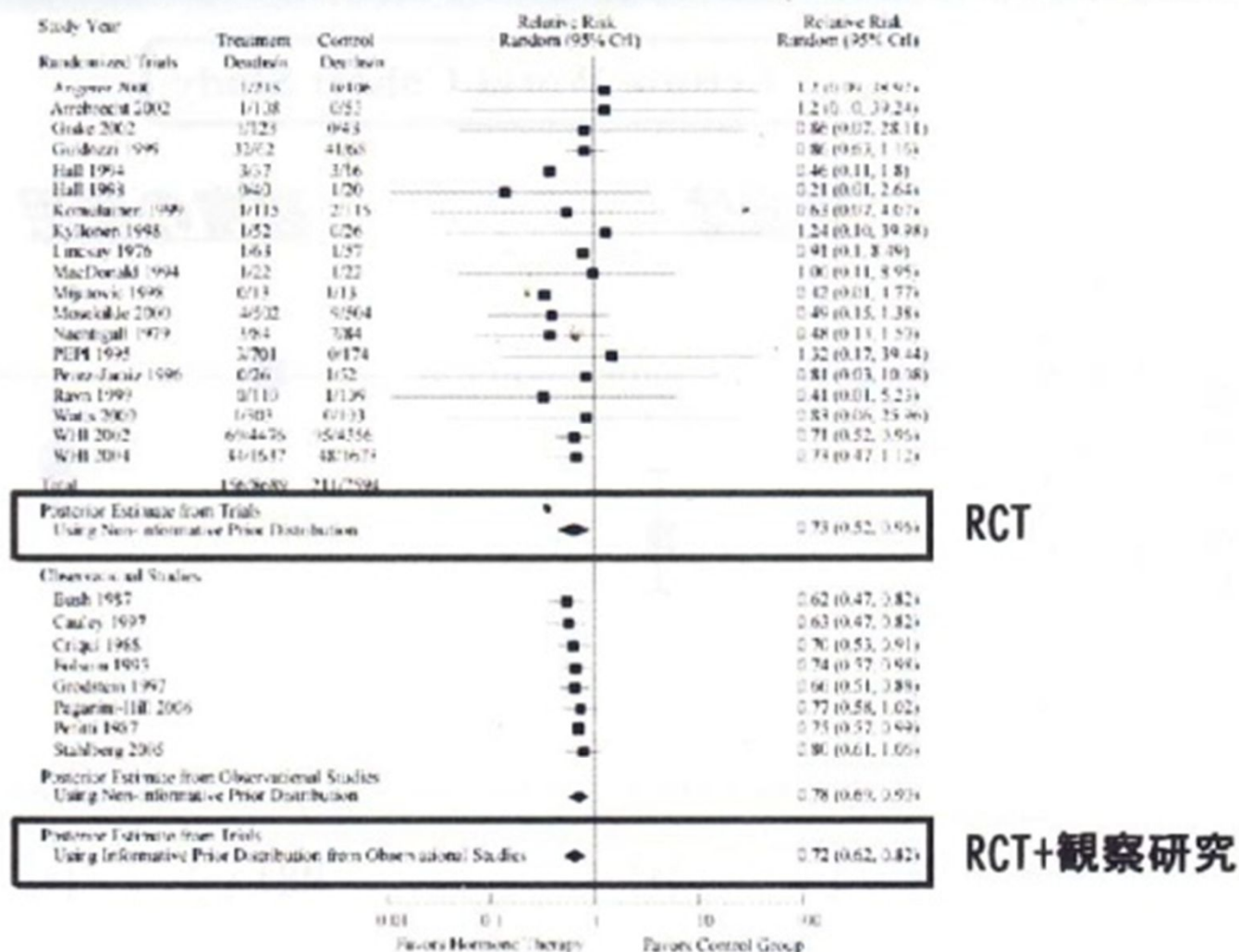
②



(Darabi M, et al., Endocrine J, 2010)

Mortalityに及ぼすHRTの影響

22



RCT

RCT+観察研究

(Salpeter SR, et al., Am J Med, 2009)

23

CQ6

悪性腫瘍治療後のHRTと
再発リスクは？

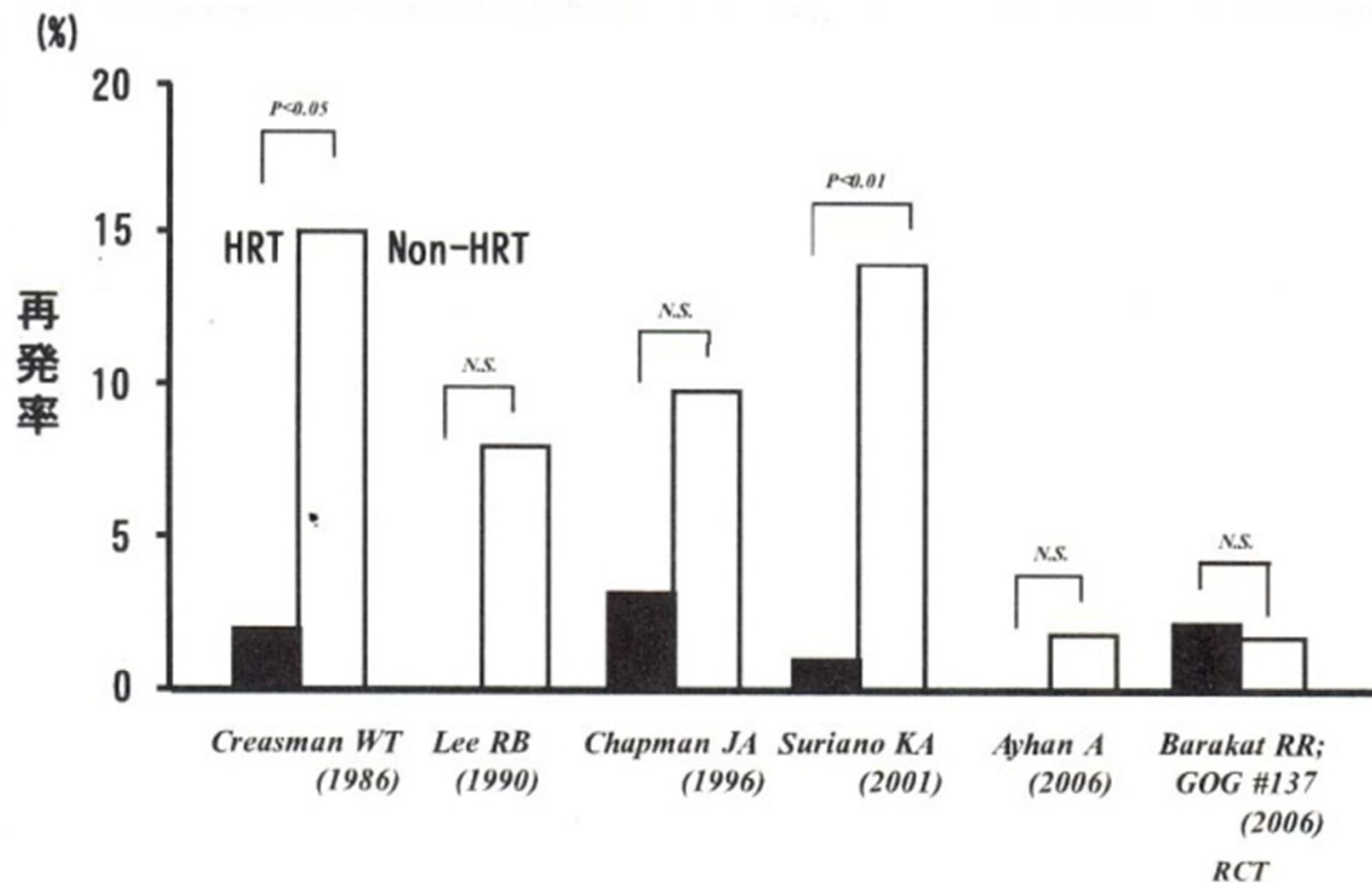
HRTガイドライン - 悪性腫瘍治療後のHRTと再発リスクは？

24

- 子宮頸癌治療後のHRTにより再発リスクは変化しない
- 子宮内膜癌臨床進行期I-II期の治療後におけるETによる再発率は低い
- 卵巣癌治療後におけるHRTは考慮できる
- 乳癌治療後におけるHRTは再発リスクを上昇させる可能性がある

子宮体癌術後のHRTと再発リスク

25



卵巣癌術後のHRTと死亡リスク

26

著者 (発表年)	HRT群のリスク	Study design
<i>Eeles RA</i> (1991)	mortality RR 0.73 (0.44-1.20) DFS RR 0.90 (0.52-1.54)	retro. case-control study
<i>Guidozzi F</i> (1999)	OS HRT 44ヵ月 non-HRT 34ヵ月 (<i>p</i> =0.354) DFS 34ヵ月 27ヵ月 (<i>p</i> =0.785)	RCT
<i>Uršič -Vrščaj M</i> (2001)	mortality OR 0.90 (0.24-5.08)	retro. case-control study
<i>Mascarenhas C</i> (2006)	mortality HR 0.57 (0.42-0.78)	prospective cohort study
<i>Li L</i> (2012)	OS HRT 1108±52 days non-HRT 1086±43 days (<i>P</i> =0.9399)	retro. case-control study

手術・治療後のHRTは可能か？

27

■ 子宮頸癌

■ 子宮体癌

G1, G2

～II期

■ 卵巣癌

CQ3 HRTの禁忌症例と慎重投与例は？

2A

[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、低悪性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

CQ3 HRTの禁忌症例と慎重投与例は？

29

[慎重投与ないしは条件付きで投与が可能な症例]

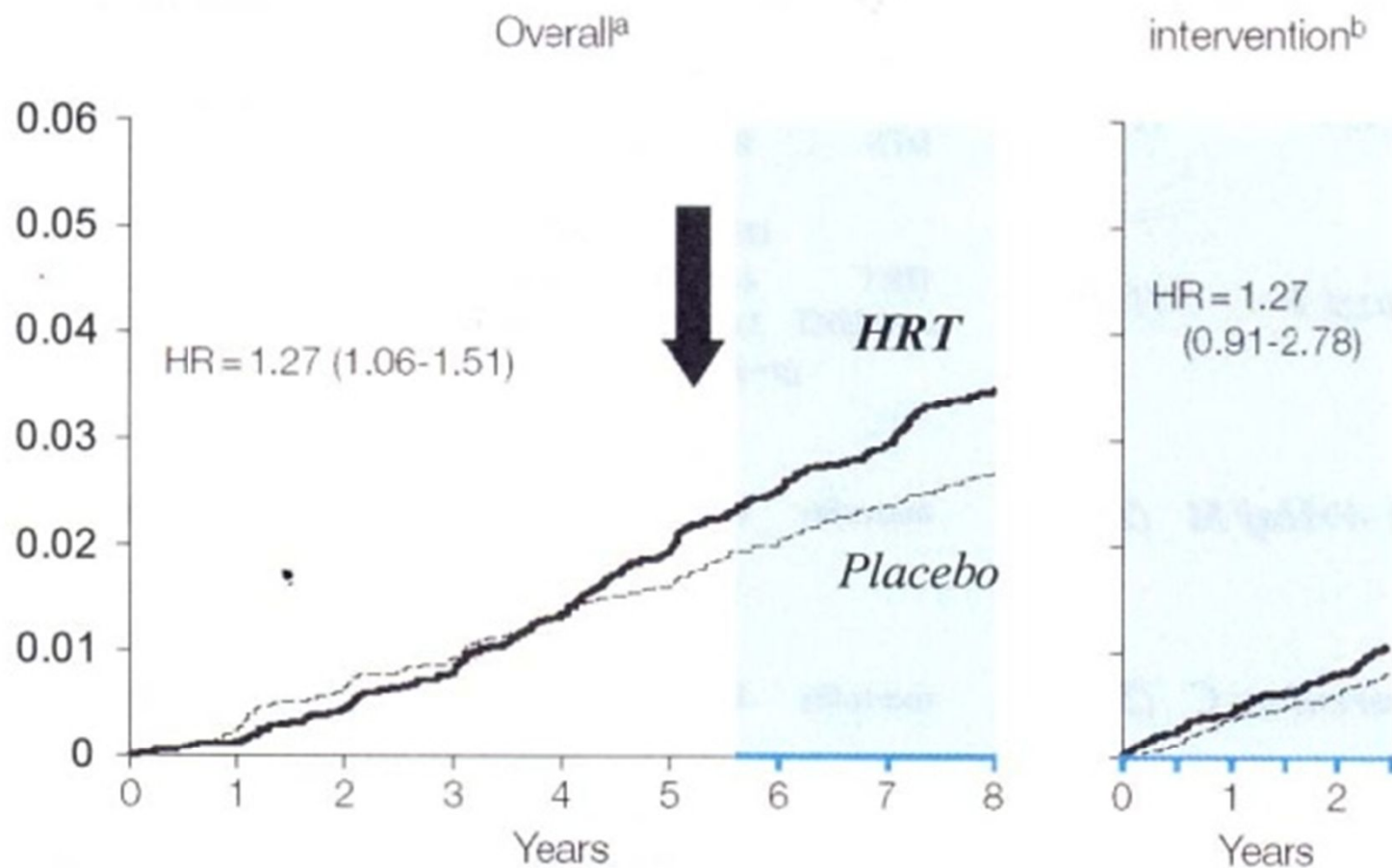
- ・子宮内膜癌の既往
- ・卵巣癌の既往
- ・肥満
- ・60歳以上または閉経後10年以上の新規投与
- ・血栓症のリスクを有する場合
- ・冠攣縮および微小血管狭心症の既往
- ・慢性肝疾患
- ・胆嚢炎および胆石症の既往
- ・重症の高トリグリセリド血症
- ・コントロール不良な糖尿病
- ・コントロール不良な高血圧
- ・子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症の既往
- ・片頭痛
- ・てんかん
- ・急性ポルフィリン血症
- ・全身性エリテマトーデス(SLE)

CQ2-4)

乳癌リスクに与える
HRTの影響は？

WHI報告における累積乳癌リスク

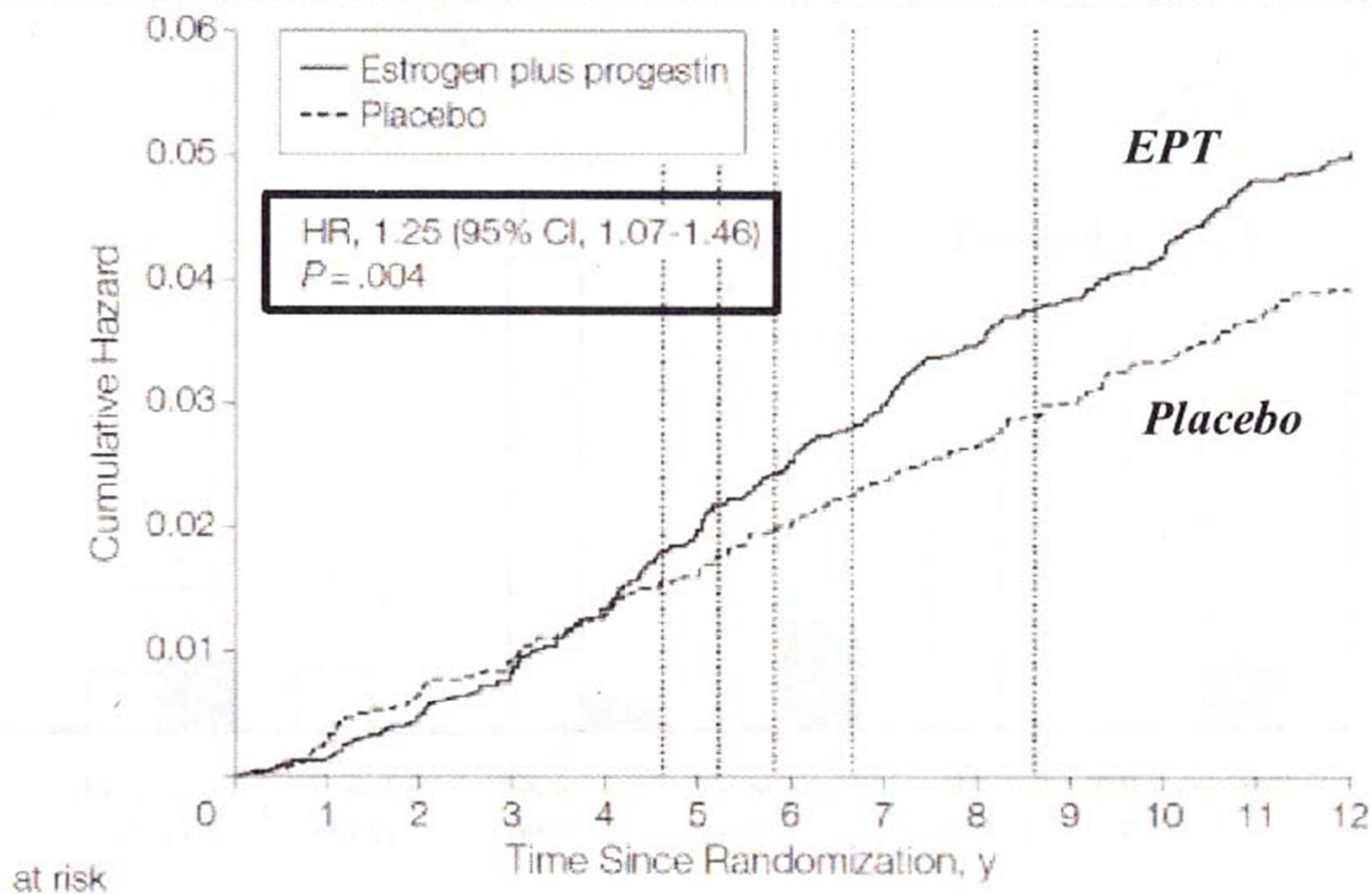
31



(Heiss G, et al., JAMA, 2008)

EPTはやはり乳癌リスクに関連し、
死亡率も上昇させる - WHI 11年の追跡研究

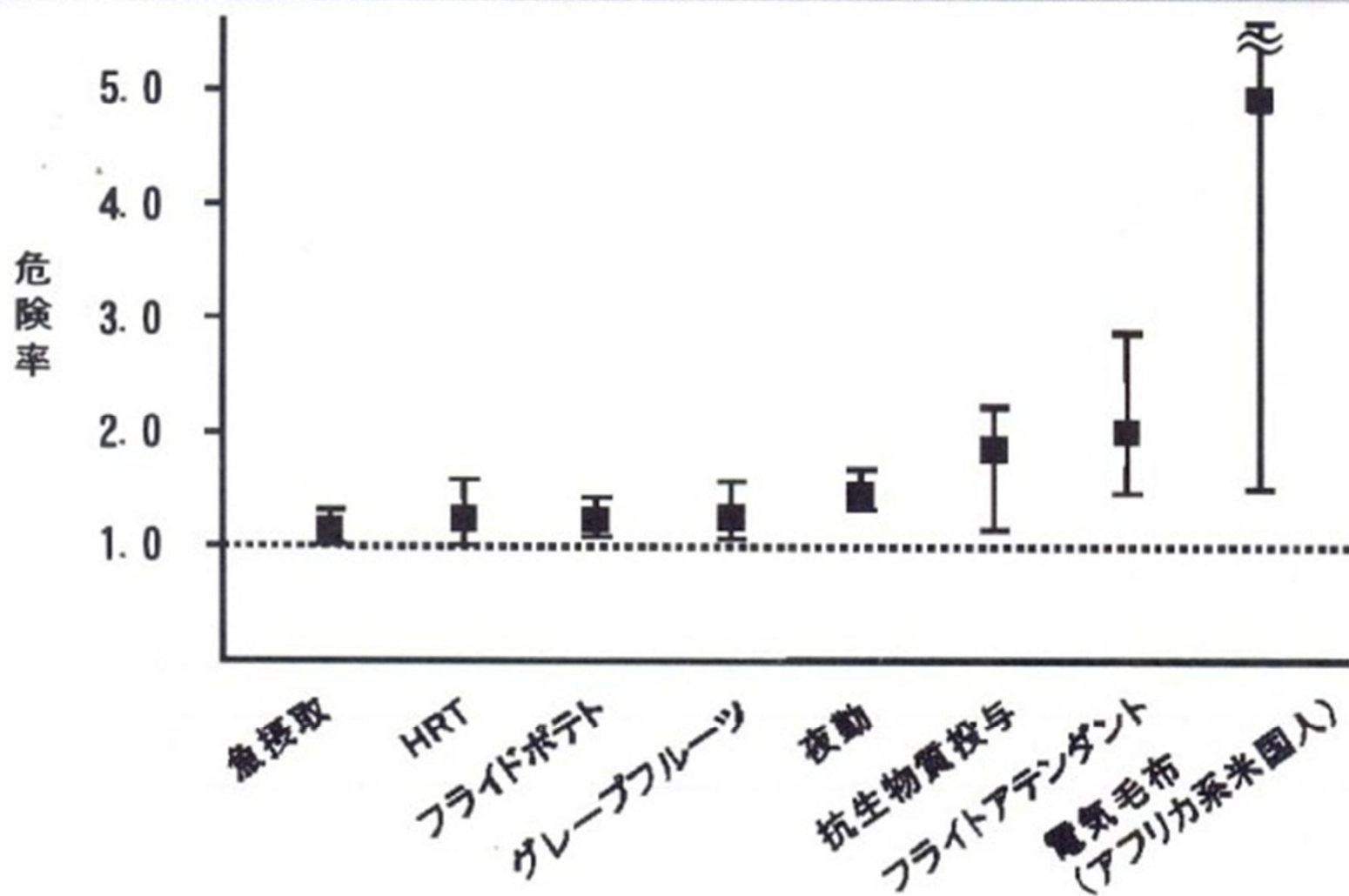
32



(Chlebowski RT, et al., JAMA, 2010)

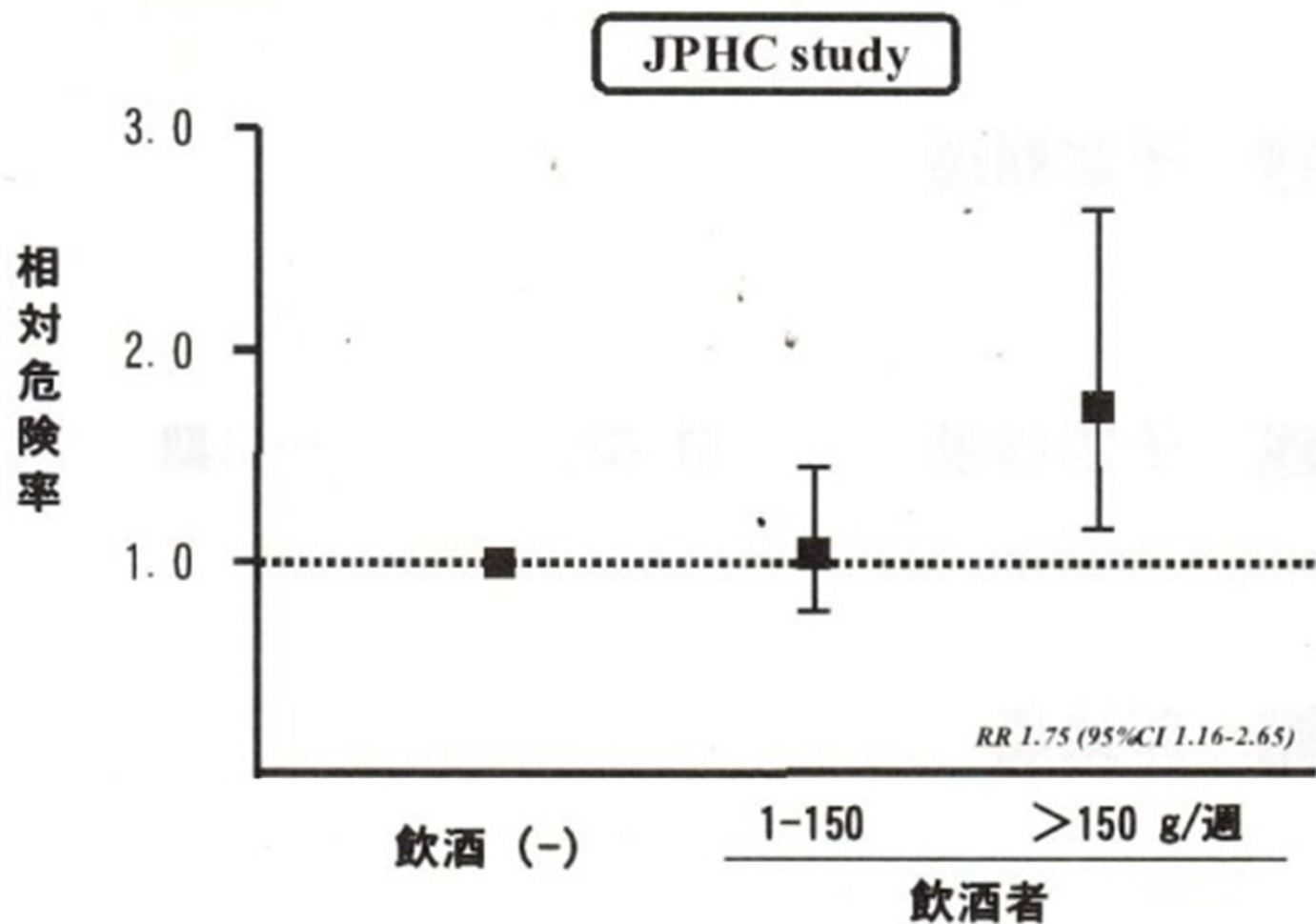
各種因子が乳癌リスクに与える影響

33



(Bluming AZ, et al., Cancer J, 2009)

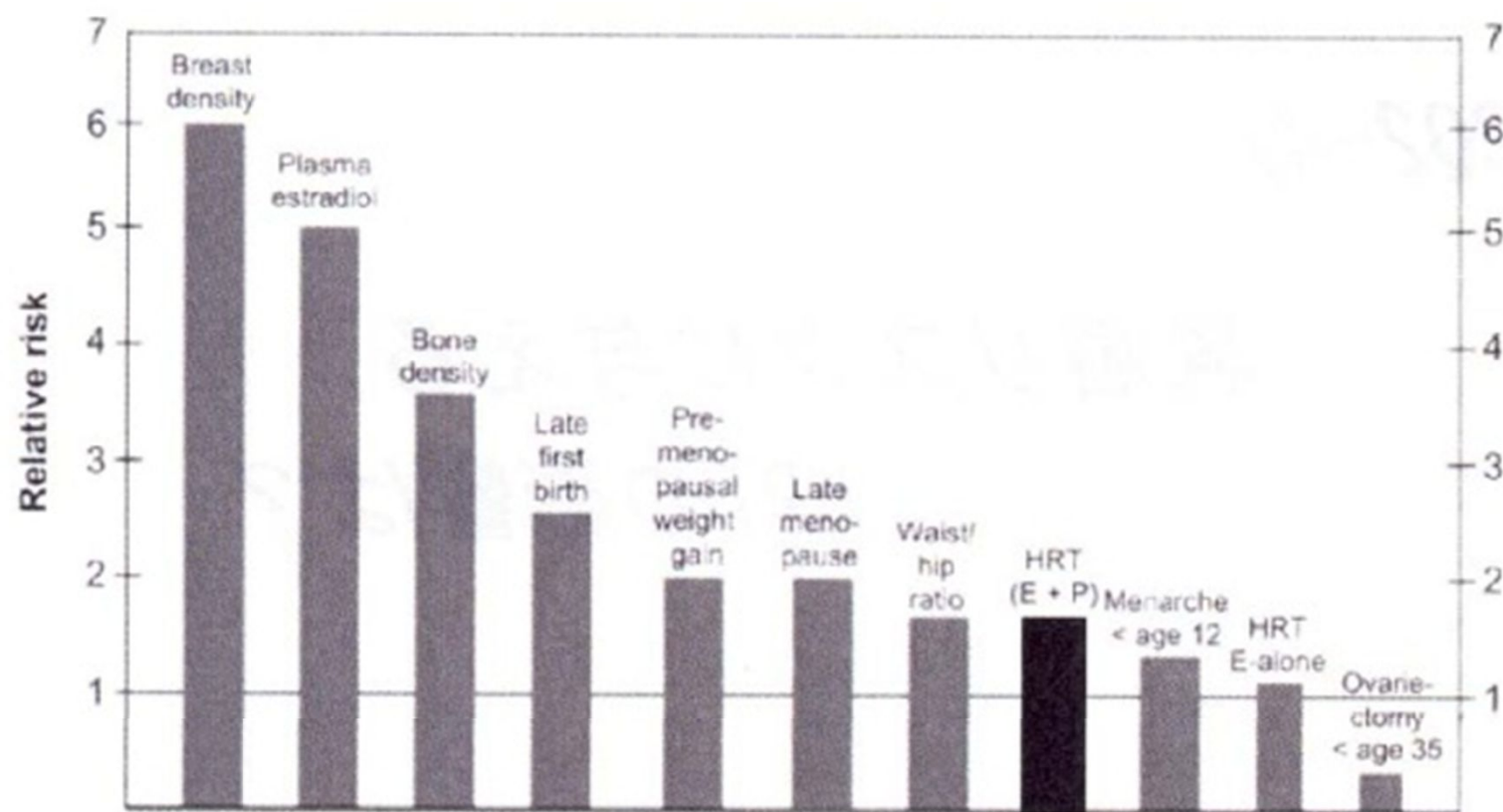
日本人におけるアルコール摂取と乳癌リスク (34)



(Suzuki R, et al., Int J Cancer, 2010)

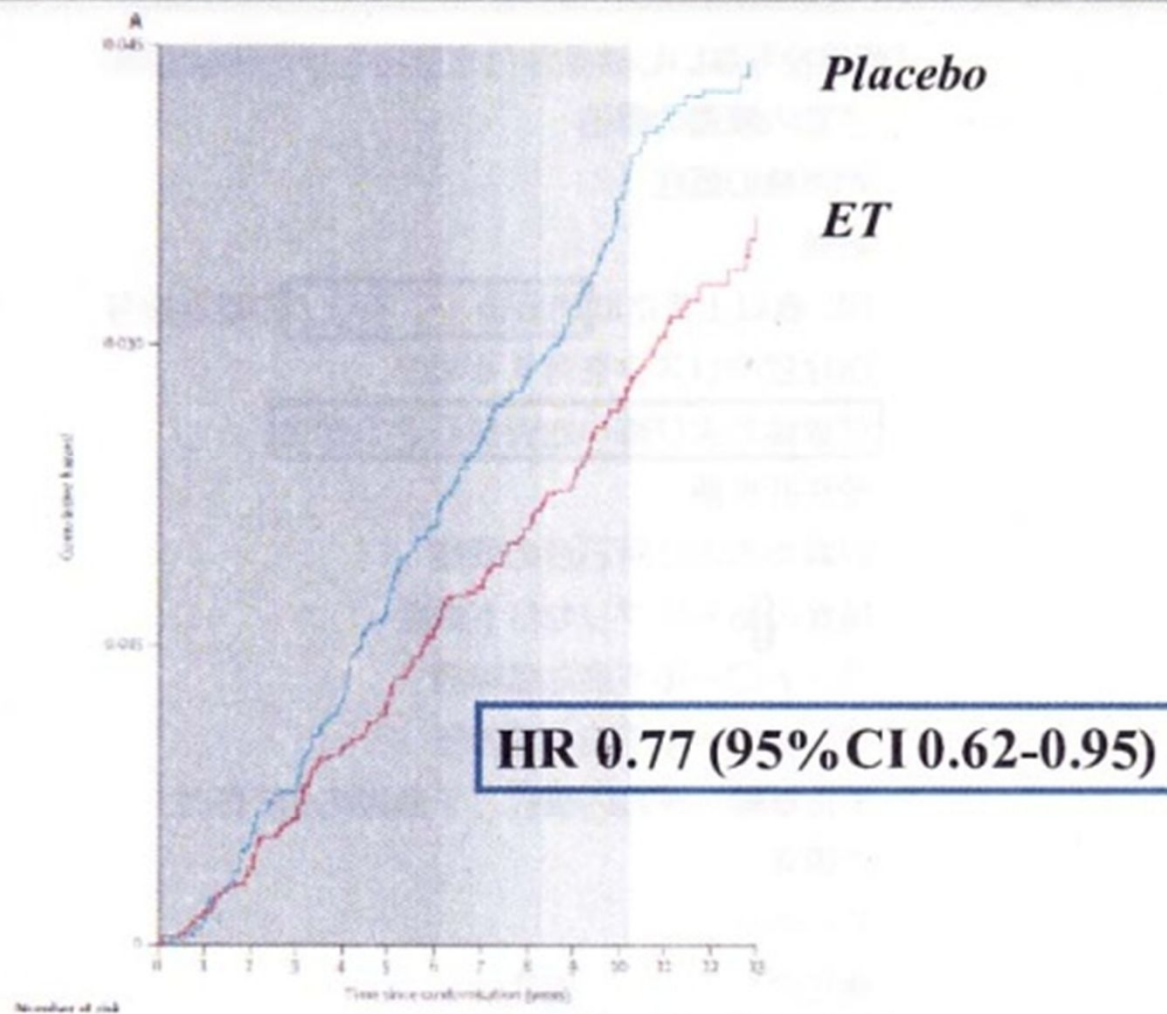
各種因子が乳癌リスクに与える影響

35



(Gompel A, et al., Climacteric, 2012)

WHI研究におけるETのフォローアップ結果 - 11.8年 30



(Anderson GL, et al, Lancet Oncol, 2012)

E単独

- ETは乳癌リスクを減少させる

E+P

- EPTは乳癌リスクを上昇させる
、(ただし, 生活習慣による上昇などと同程度)

(Gompel A, et al., Climacteric, 2012)

(Chlebowski R, et al., J Natl Cancer Inst, 2012)

- 長期のEPTの施行は浸潤性乳癌リスクを増加させるが、5年未満の施行であればリスクは上昇しない
- ETに関しては5年未満の施行ではリスクは変化しない
- HRTによる乳癌リスクは施行期間が長くなると共に上昇するが、HRTの中止により消失する

39

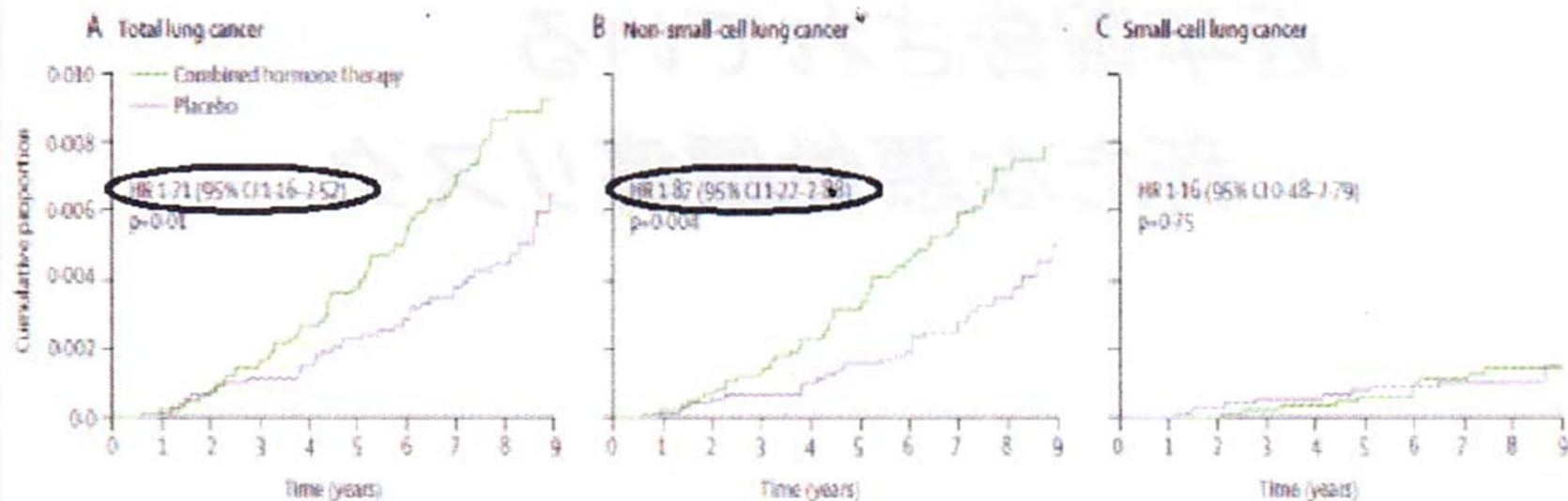
肺癌

EPTによる肺癌リスクの変化

40

Women's Health Initiative

死亡率



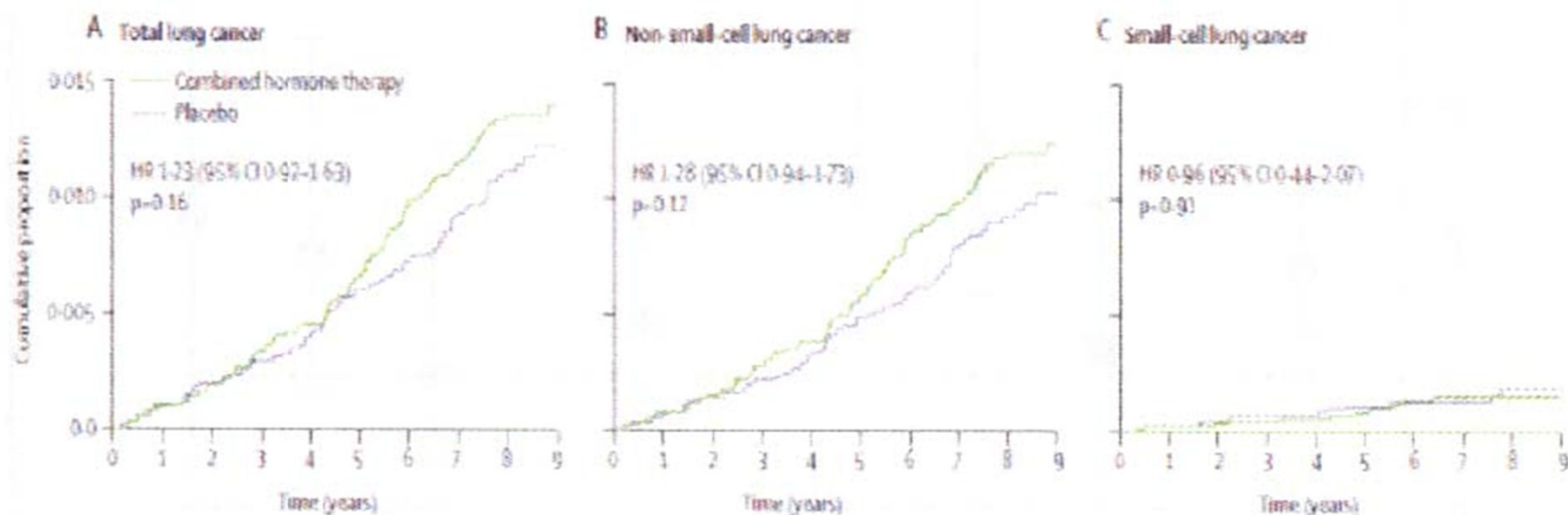
(Chlebowski RT, et al., Lancet, 2009)

EPTによる肺癌リスクの変化



Women's Health Initiative

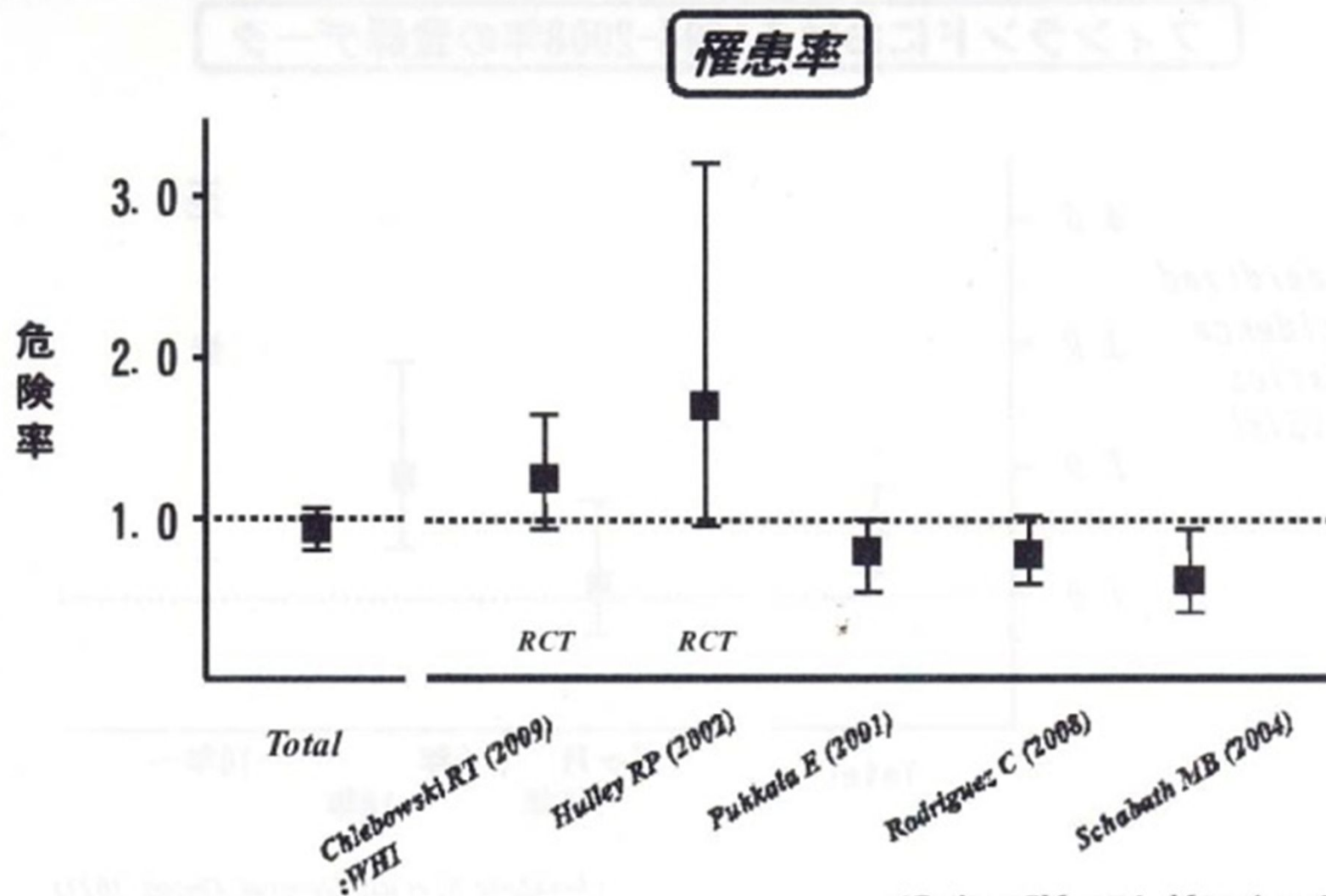
罹患率



(Chlebowski RT, et al., Lancet, 2009)

EPTによる肺癌リスク - meta-analysis

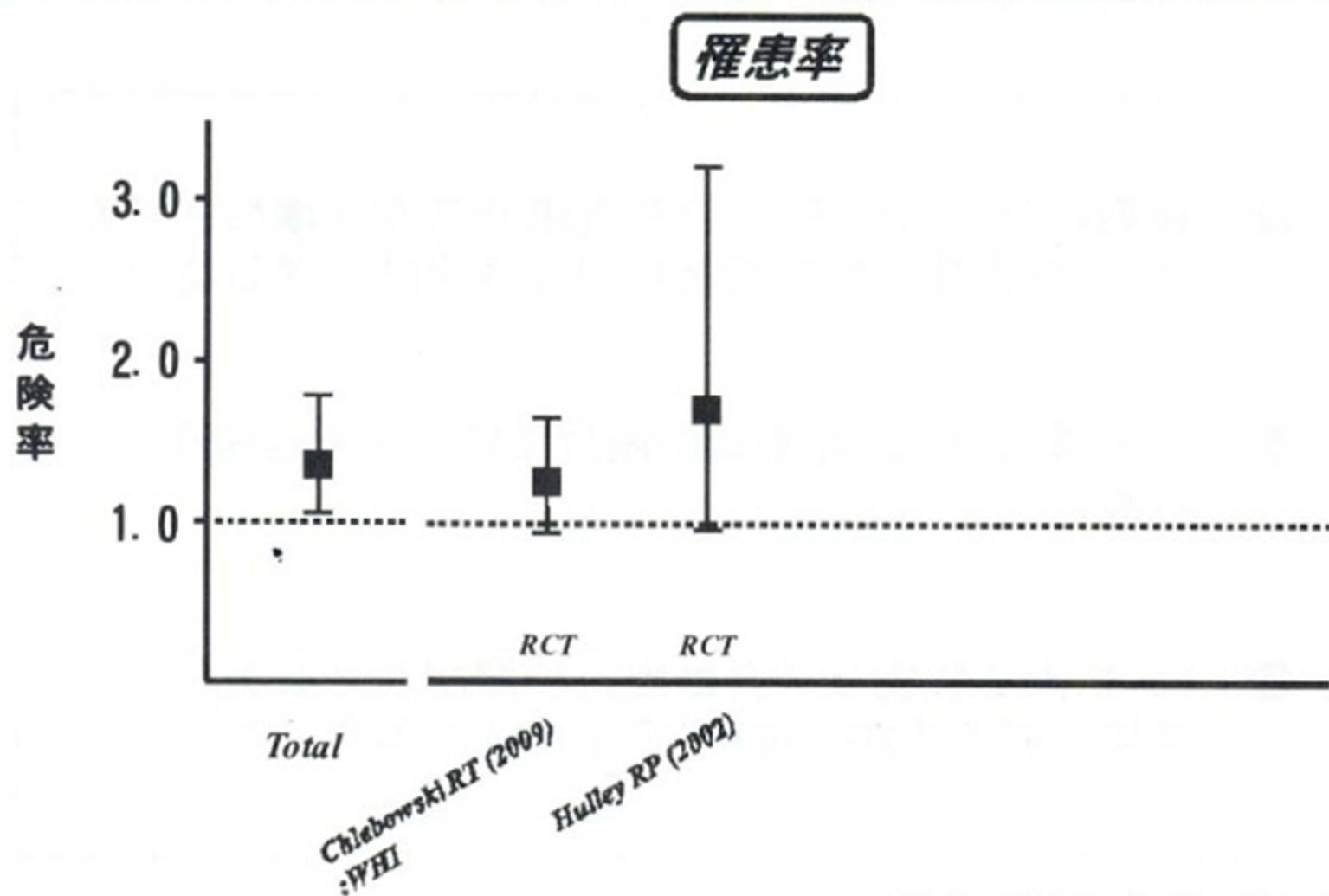
42



(Greiser CM, et al., Maturitas, 2010)

EPTによる肺癌リスク - meta-analysis

43



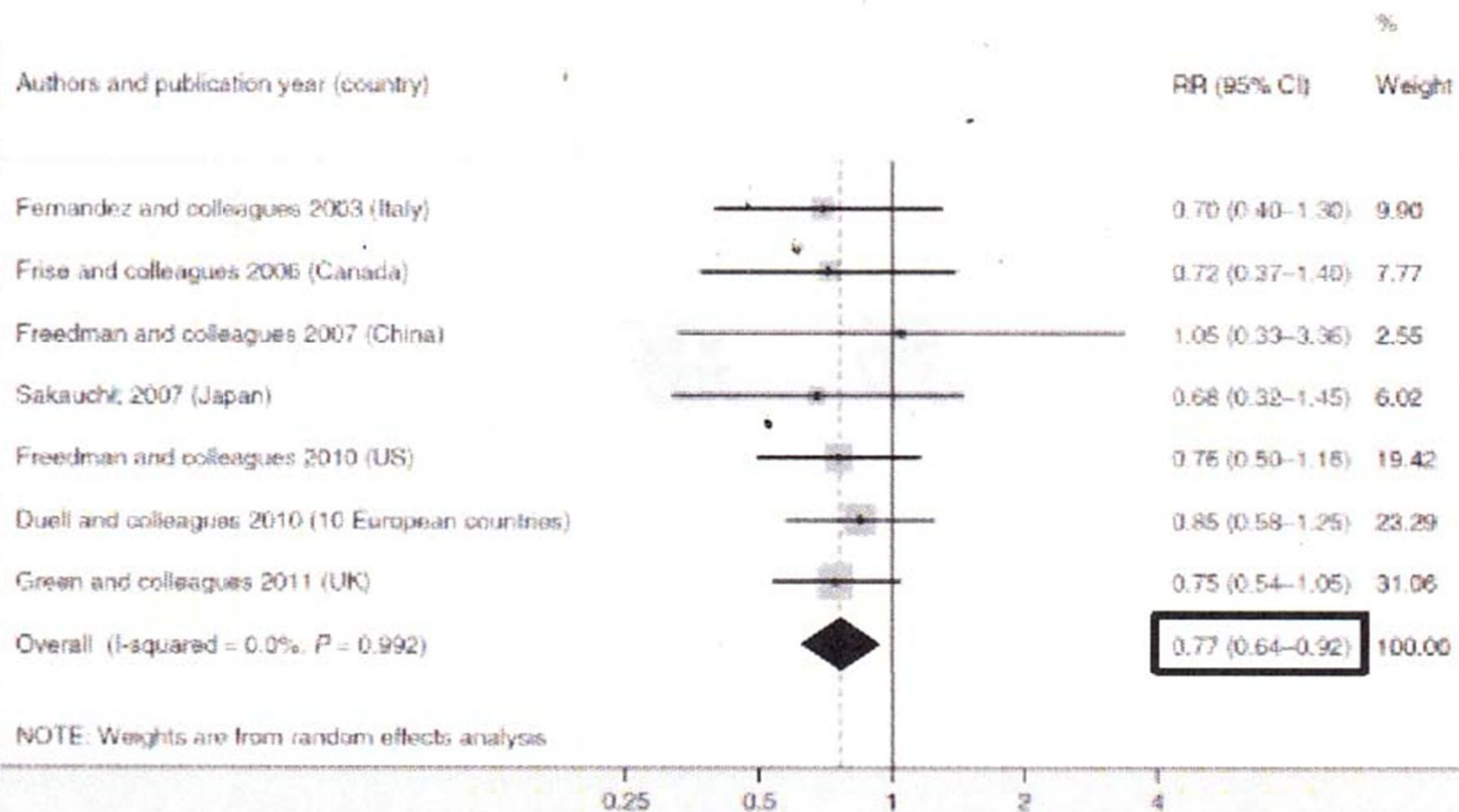
(Greiser CM, et al., Maturitas, 2010)

- HRTにより子宮頸部扁平上皮癌のリスクは変化しないが, 子宮頸部腺癌のリスクが上昇する可能性がある
- 低悪性度子宮内膜間質肉腫に対するHRTは禁忌である
- HRTは悪性黒色腫のリスクを上昇させる可能性がある
- HRTは肺癌リスクを上昇させる可能性が否定できない
- HRTによって子宮筋腫が増大したり, 子宮内膜症が再燃する可能性がある

近年報告されている
新たな悪性腫瘍リスク

HRTと胃癌リスク

46

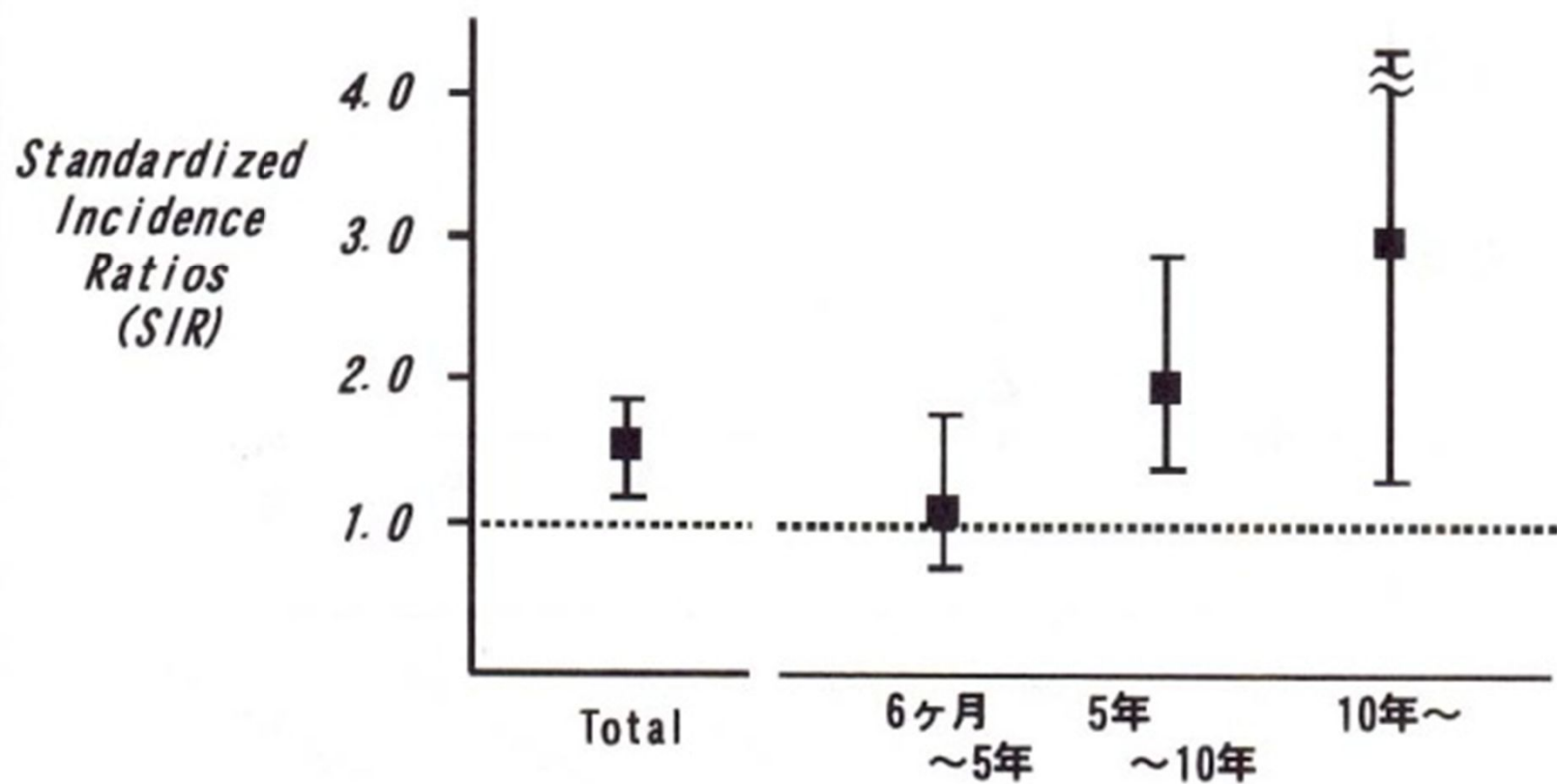


(Camargo MC, et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011)

EPTによる子宮肉腫リスクの変化

47

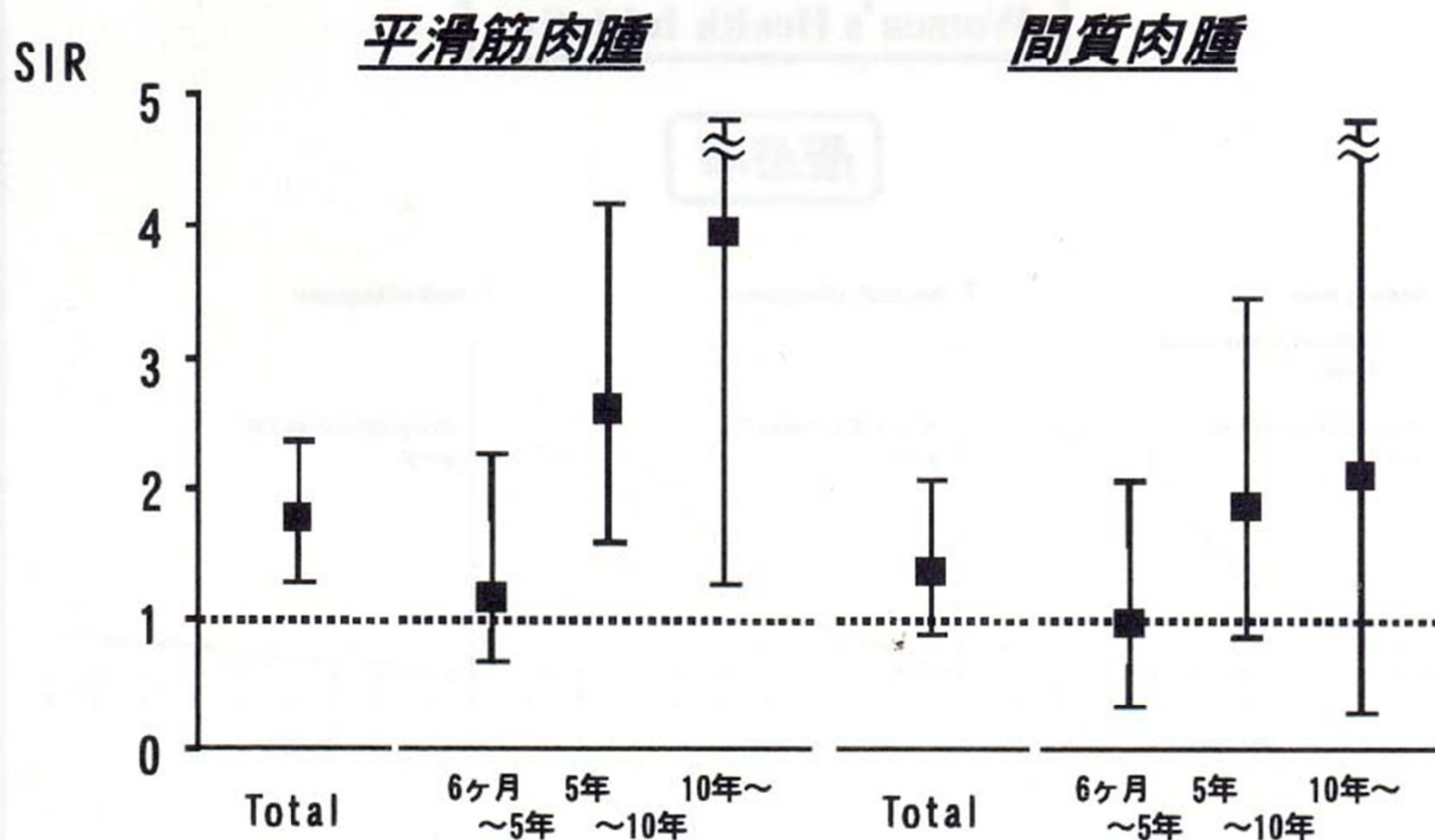
フィンランドにおける1994-2008年の登録データ



(Jaakkola S, et al., Gynecol Oncol, 2011)

EPTによる子宮肉腫リスクの変化

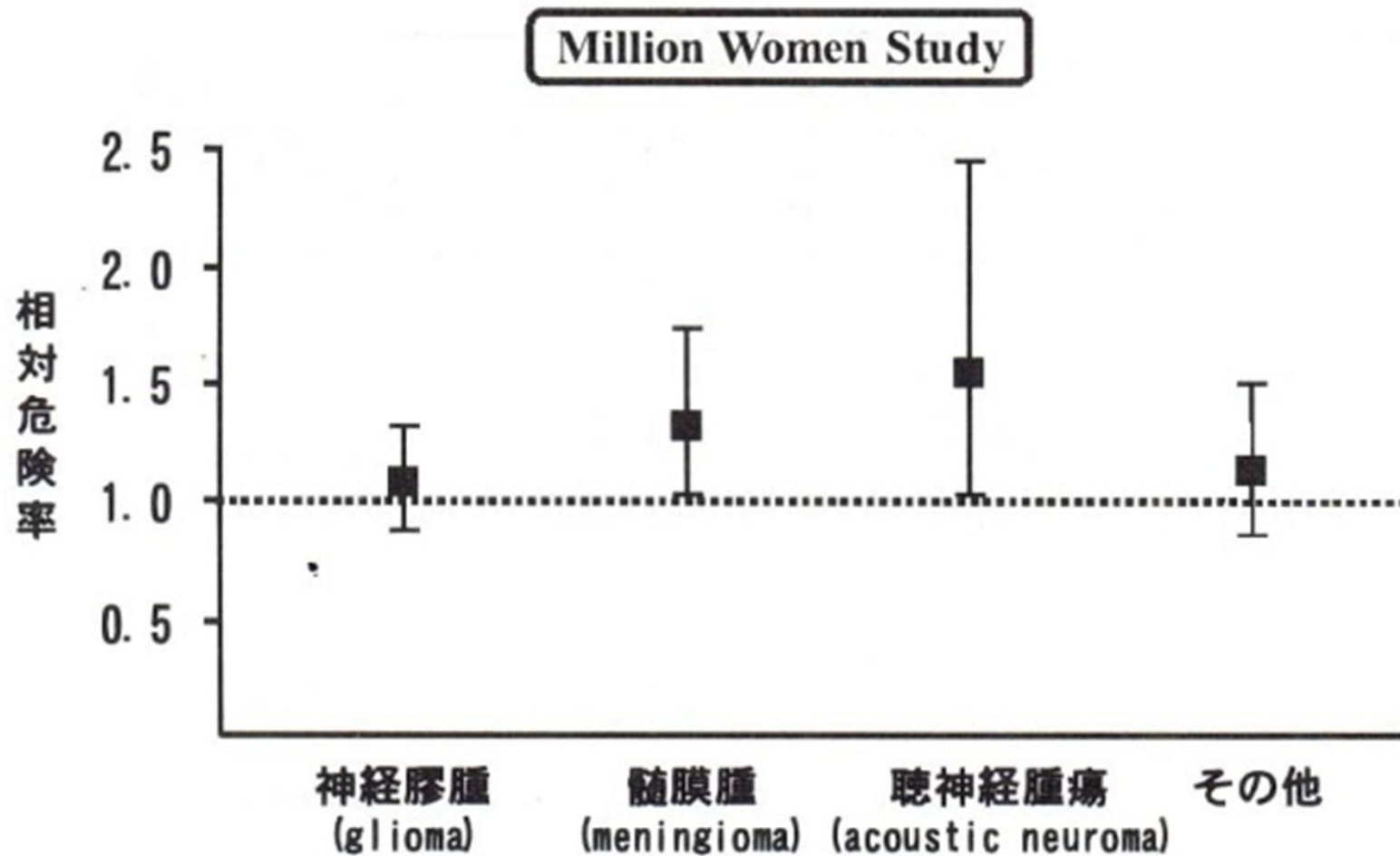
48



(Jaakkola S, et al., Gynecol Oncol, 2011)

HRTによる脳腫瘍リスクの変化

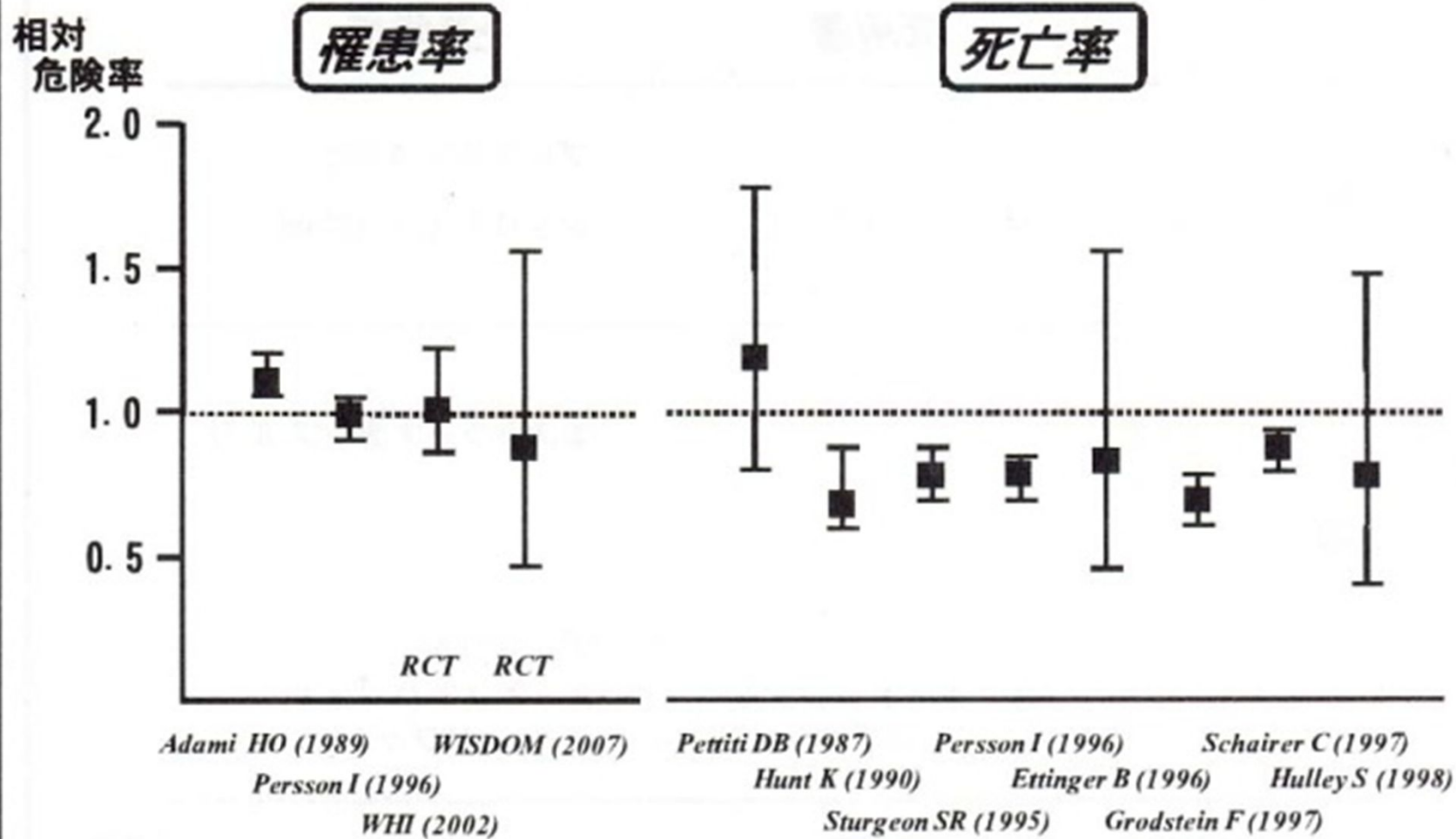
49



(Benson VS, et al., Int J Cancer, 2010)

ホルモン療法施行者における 全悪性腫瘍の罹患・腫瘍死の相対危険率

50



⑤

施行前検査

CQ5 投与前・中・後の管理法は？

12

- HRT投与前には、血圧・身長・体重の測定、血算・生化学・血糖検査、婦人科癌検診、乳癌検診が必須である
- . . .

HRT開始の約6ヶ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

Appendix : HRT問診票

(53)

Appendix HRT問診票

お一人の状況を詳しくお話しを希望されるか。

お薬にHRTが使えるかどうかを判断するために、以下の質問についてお返事を記入ください。

- あなたの現在の年齢は？ _____ 歳
- 最近に妊娠がなかったかはいくつあるのかお返事を記入できますか？ _____ 年 _____ 月 _____ 歳
- 現在の身長・体重は？ 身長 _____ cm 体重 _____ kg
- 以前にHRTを受けていたことがありますか？ はい いいえ
[はい] の場合 いつからいつまでして使いましたか？ _____ 年 _____ 月 _____ 年 _____ 月
何の薬剤が処方されましたか？ _____
それ以外のお薬はありましたか？ _____
- 現在、避妊の方法をどう行っていますか？ はい いいえ
[はい] の場合 避妊は行っていますか？ _____
- 現在、右乳房でがん細胞などを検出していますか？ はい いいえ
[はい] の場合 それ以外の部位は？ _____
- 今まで検査結果として片乳片一葉状（じんまじん葉）を指摘されたことがありますか？ はい いいえ
[はい] の場合 それ以外はいくつありましたか？ _____
- 過去に大きな出血があったことがありますか？ はい いいえ
[はい] の場合 それ以外の部位は？ _____
- 以前に出血する手術を受けたことがありますか？ はい いいえ
- これまでに避妊に失敗があるという場合は、妊娠の兆候に気づいたことがありますか？ はい いいえ
- 乳癌と診断され、手術をしたことがありますか？ はい いいえ
- 二重乳や腋窩に乳癌と診断されたことがありませんか？ はい いいえ
- 現在、乳癌に手術を受けたことがありますか？ はい いいえ
- 婦人科の病、特に子宮内膜症や卵巣、あるいは閉経前と診断されたことがありますか？ はい いいえ
- これまでに子宮筋腫・子宮内腺症あるいは子宮憩室と診断されたことがありますか？ はい いいえ
- 現在、骨がもろくなることや骨密度が低下している状態はありますか？ はい いいえ
- 現在、産婦科にかかっている状態はありますか？ はい いいえ
- 現在、心くらくら感、息苦しさ、突然のめまい、足のむくみ、新しい頭痛、失声、目のぼやけ、顔がつかぬことがありますか？ はい いいえ
- これまでに赤んぼ、心臓病、高血圧、脳出血、脳梗塞、脳血管障害、脳血管疾患、脳神経疾患、認知症、糖尿病、高脂血症、肥満、腎臓病、甲状腺疾患、骨質改善薬などになったことがありますか？ はい いいえ
- 生まれたときの体重が重い、あるいは高血圧や糖尿病に罹患しているということがありますか？ はい いいえ

- これまでに合併症にかかったことのある方はいませんか？ はい いいえ
- 現在、天窓を穿ち抜いたことがありますか？ はい いいえ
- 最近の対応薬剤の種類、あるいは経路の種類については記入がありますか？ はい いいえ
- これから手術を予定されているか、あるいは手術は済ませましたか？ はい いいえ
- 心臓や腎臓に異常があるという状態はありますか？ はい いいえ
- 新鮮な出血や血腫の症状などについて記入がありますか？ はい いいえ
- 血圧が高いという状態はありますか？ はい いいえ
- 腎臓病にかかっている、腎臓が弱るといわれることがありますか？ はい いいえ
- 糖尿病、糖尿病が原因となる合併症があるという状態はありますか？ はい いいえ
- 肝臓病があるという状態はありますか？ はい いいえ
- なお、月経痛や腰痛などに新しい治療を受けたことがありますか？ はい いいえ
- これがHRTの副作用と判断されていますか？ はい いいえ
- 生理性甲状腺機能亢進症と判断されていますか？ はい いいえ

その他、過去の経緯のこと、あるいは最新の検査結果についてお返事をいただく場合がありますので記入してください。

〒160-0814 東京都千代田区千代田1-2-1 国立がん研究センター 総合診療センター
〒160-0814 東京都千代田区千代田1-2-1 国立がん研究センター がん相談支援センター
〒160-0814 東京都千代田区千代田1-2-1 国立がん研究センター がん相談支援センター
〒160-0814 東京都千代田区千代田1-2-1 国立がん研究センター がん相談支援センター
〒160-0814 東京都千代田区千代田1-2-1 国立がん研究センター がん相談支援センター
〒160-0814 東京都千代田区千代田1-2-1 国立がん研究センター がん相談支援センター

HRT問診票は必ずお読みください。

この問診票にはお名前を記入してください。

ご署名 _____

12

54



レジメンの選択

薬物
増量ぐでロイスエ

増量増分のぐでロイスエの増量増分、増量増分の増量増分

日本で現在使用できるエストロゲン製剤の種類

55

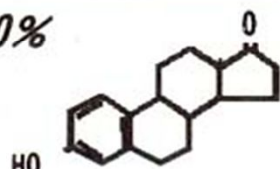
	低用量	通常量
経口	ジュリナ 0.5	プレマリン 0.625 ジュリナ 0.5 (2Tab)
経皮 (パッチ)		エストラーナテープ 0.72
経皮 (ゲル)	ル・エストロジェル (1プッシュ)	ディビゲル ル・エストロジェル (2プッシュ)

(2013年10月現在)

プレマリン[®]に含まれるエストロゲン

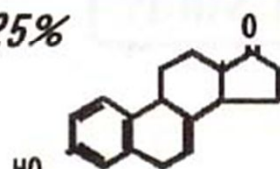
56

50%



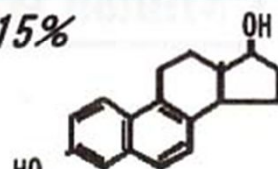
Estrone

25%

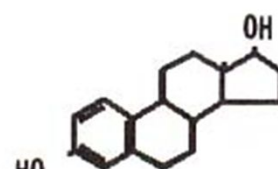


Equilin

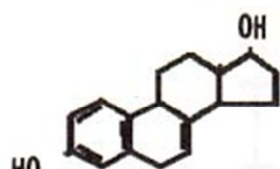
15%



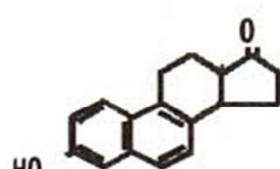
17α-Dihydroequilenin



17β-Estradiol



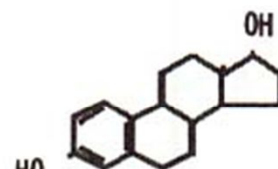
17β-Dihydroequilin



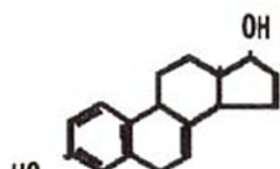
Equilenin



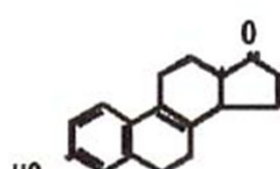
17β-Dihydroequilenin



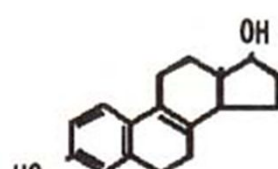
17α-Estradiol



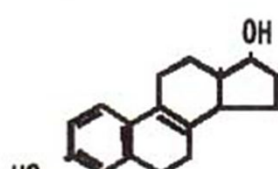
17α-Dihydroequilin



delta-8-Estrone



(delta-8, 17β-Estradiol)



(delta-8, 17α-Estradiol)

最低10種類のエストロゲン (硫酸エステル) が含まれる

低用量 (low dose) とは?

57

国際閉経学会 (IMS) の定義

Table 1 Terminologies for dosing of different estrogens in hormone replacement preparations. Available doses may vary in different countries. Bioequivalence not tested

	High	Standard	Low	Ultra-low
Conjugated equine estrogens (mg)	1.25/0.9*	0.625	0.3/0.45	
Micronized 17 β -estradiol (mg)	4.0	2.0	1.0	0.5
Estradiol valerate (mg)		2.0	1.0	
Transdermal 17 β -estradiol (μ g)	100	50	25	14*

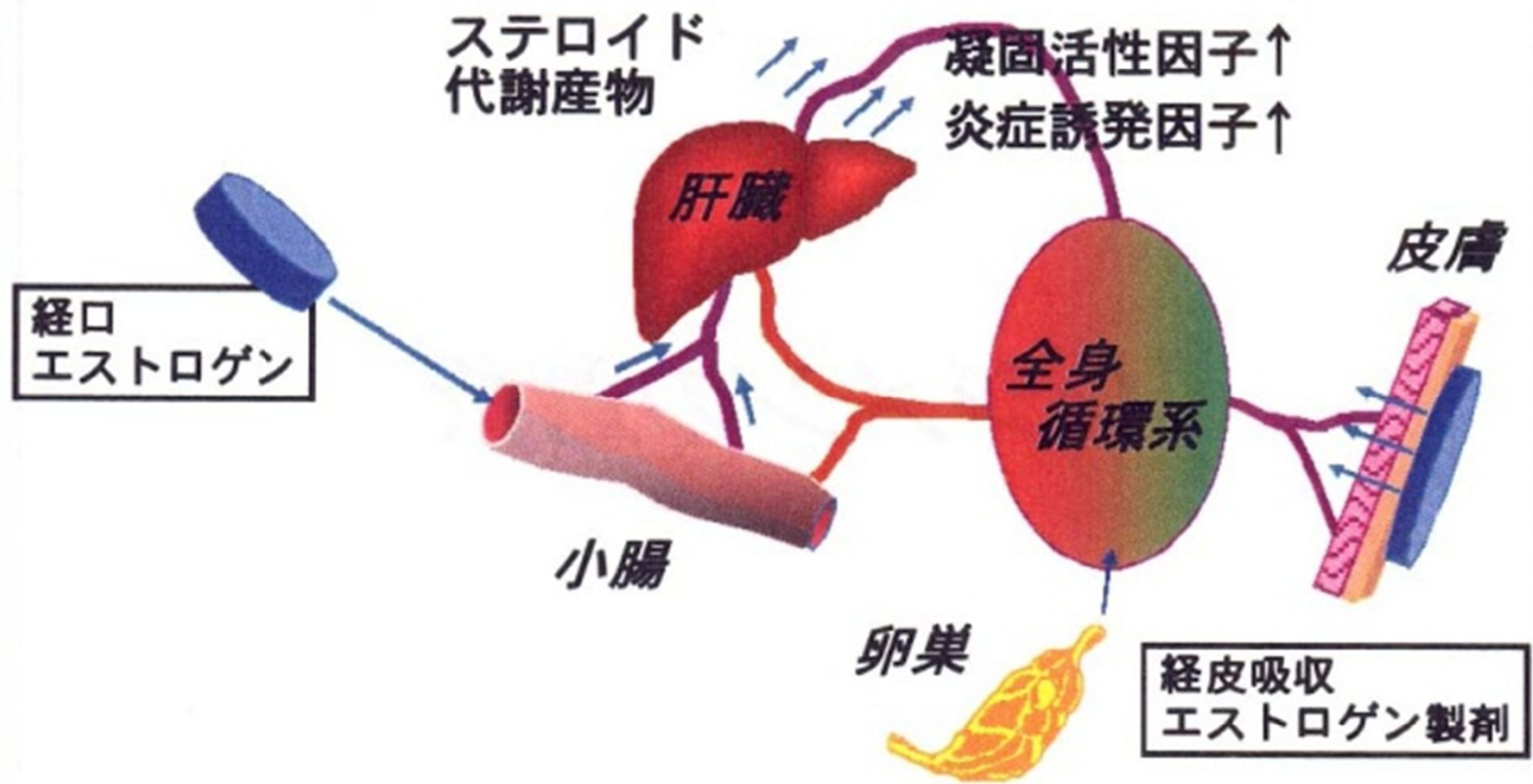
*, Just one per-oral (0.9 mg conjugated equine estrogens) and one transdermal (14 μ g 17 β -estradiol) product available in the US only. 14 μ g 17 β -estradiol is indicated only for prevention of osteoporosis

経口剤と比較して・・・

- ・ 肝臓の初回通過効果なし
- ・ 脂質への好影響 (TG, LDLサイズ～)
- ・ 動脈硬化のリスク↓ (血管炎症↓)
- ・ 冠動脈疾患のリスク↓
- ・ 凝固系への影響が少ない
- ・ 血栓症が少ない
- ・ 胆嚢疾患のリスク↓
- ・ 乳腺濃度への影響が少ない
- ・ 乳癌リスクが低い

経口エストロゲン剤による肝臓初回通過効果

59



潜在的な血栓傾向，炎症傾向のリスクの抑制を期待

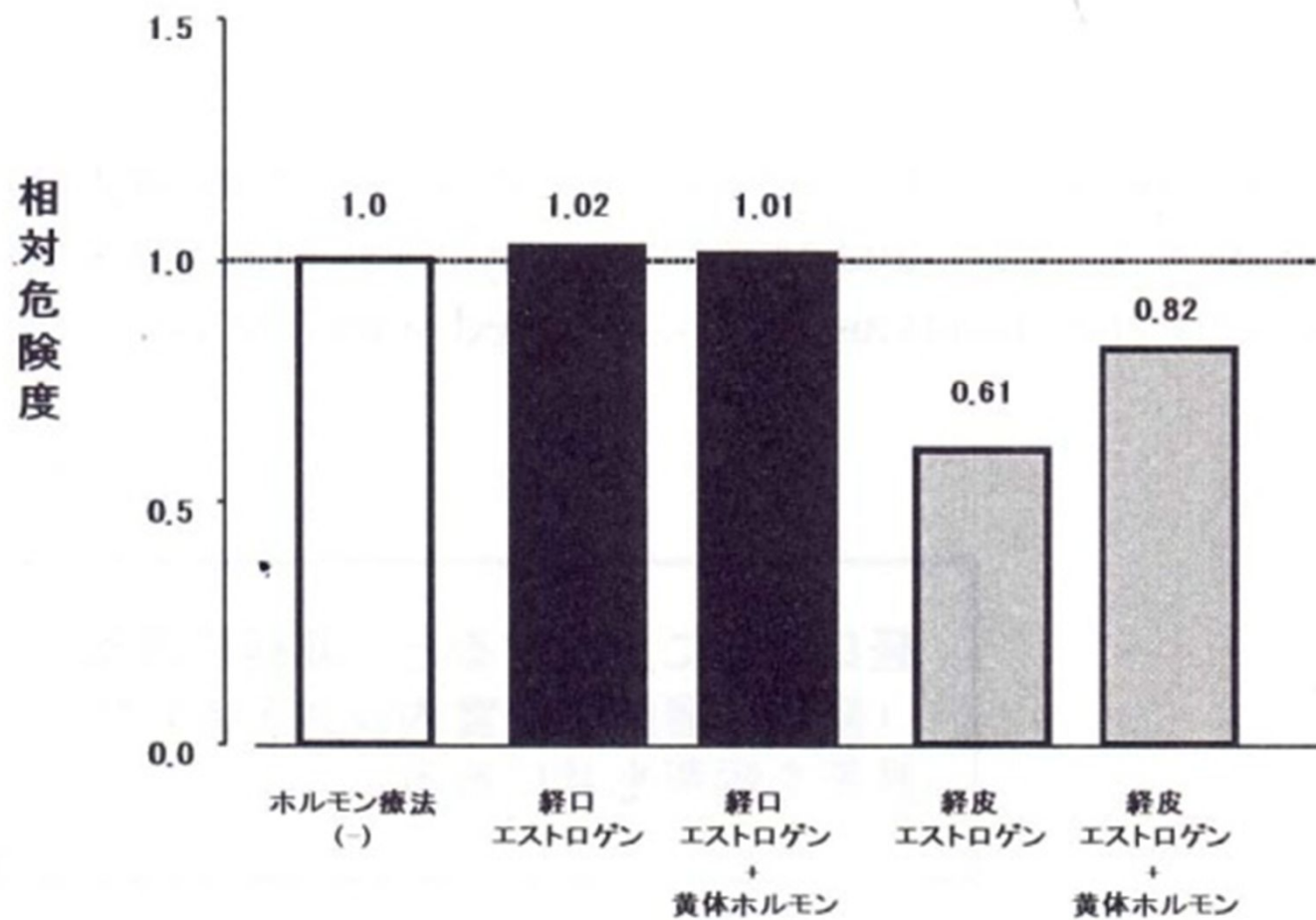
脂質に対する影響

60

		経口エストロゲン	経皮エストロゲン
		0.625mg	
脂質	TC	減少	不変
	TG	上昇	減少
	HDL-C	上昇	不変
	LDL-C	減少	不変
	LDLサイズ	減少	増加
	LDL酸化	不変	減少
血管炎症マーカー	高感度CRP	上昇	減少
	血清アミロイド蛋白A	上昇	不変
	MMP/TIMP	上昇	低下
	ICAM-1	不変	減少
	VCAM-1	不変	減少
	E-selectin	減少	減少
血管内皮機能	FMD	上昇	上昇

(若槻 治療学, 2005)

エストロゲン投与経路の違いによる心筋梗塞のリスク



(Løkkegaard E, et al., European Heart J, 2008)

経皮HRTはVTEリスクが低い

62

Observational studies

Oral oestrogen

経口剤

- Boston CDSF 1974^{w7}
- Daly 1996^{w1}
- Jick 1996^{w3}
- Nurses' health study 1996^{w4}
- Perez-Gutthann 1997^{w5}
- Smith 2004^{w9}
- Douketis 2005^{w10}
- ESTHER 2007^{w11}

Pooled odds ratio

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

Transdermal oestrogen

経皮剤

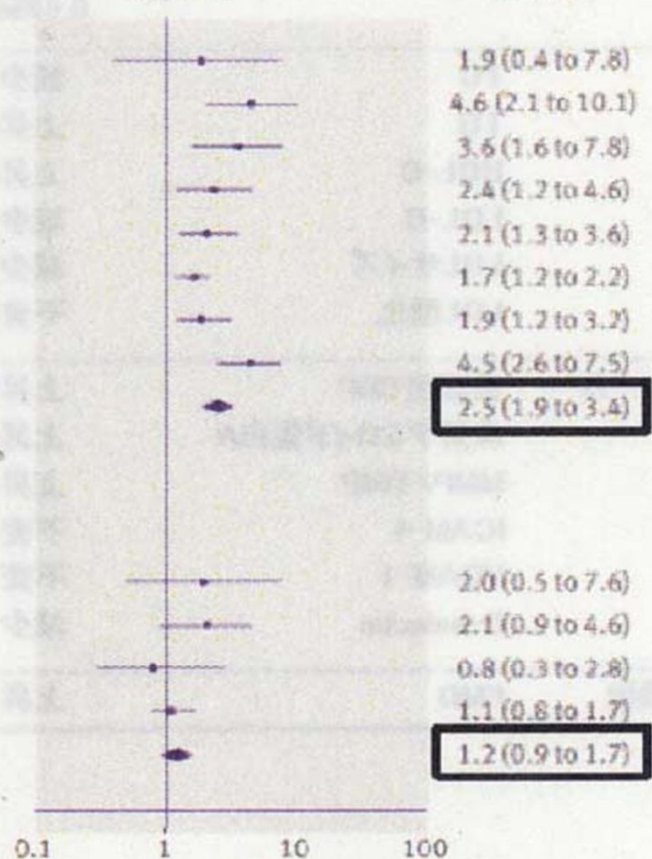
- Daly 1996^{w1}
- Perez-Gutthann 1997^{w5}
- Douketis 2005^{w10}
- ESTHER 2007^{w11}

Pooled odds ratio

Test for homogeneity: $\chi^2=2.93$, $P=0.40$, $I^2=0\%$

Odds ratio
(95% CI)

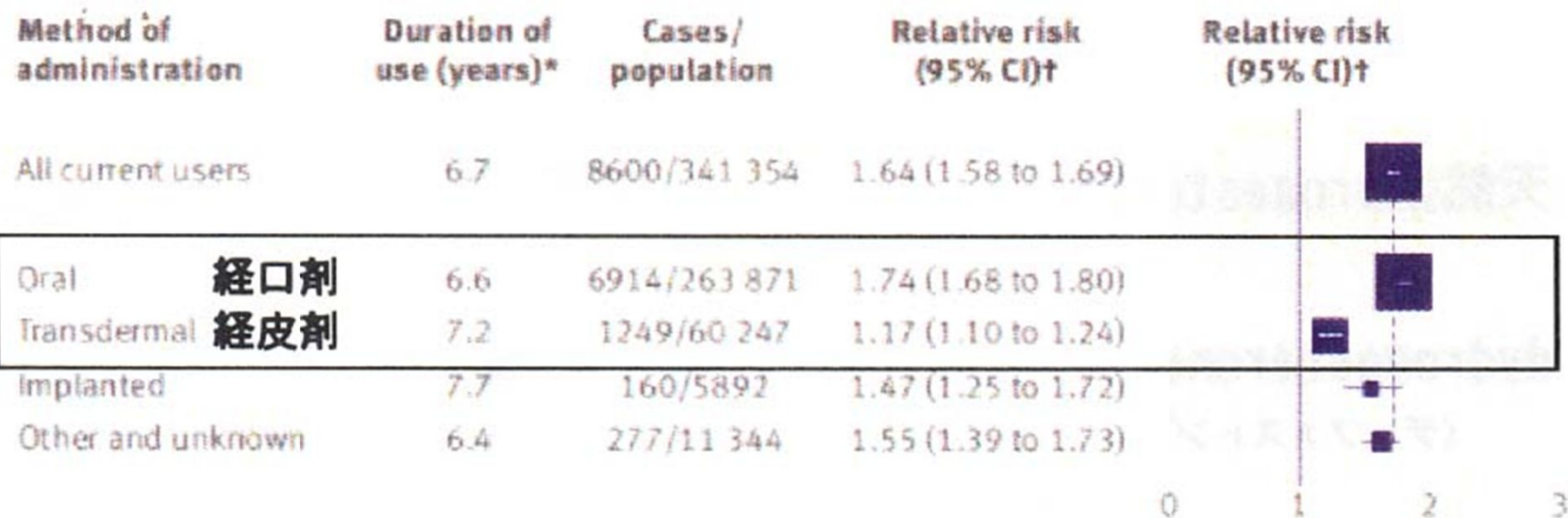
Odds ratio
(95% CI)



(Canonico M, et al., BMJ, 2008)

投与経路による胆嚢疾患の差異

63

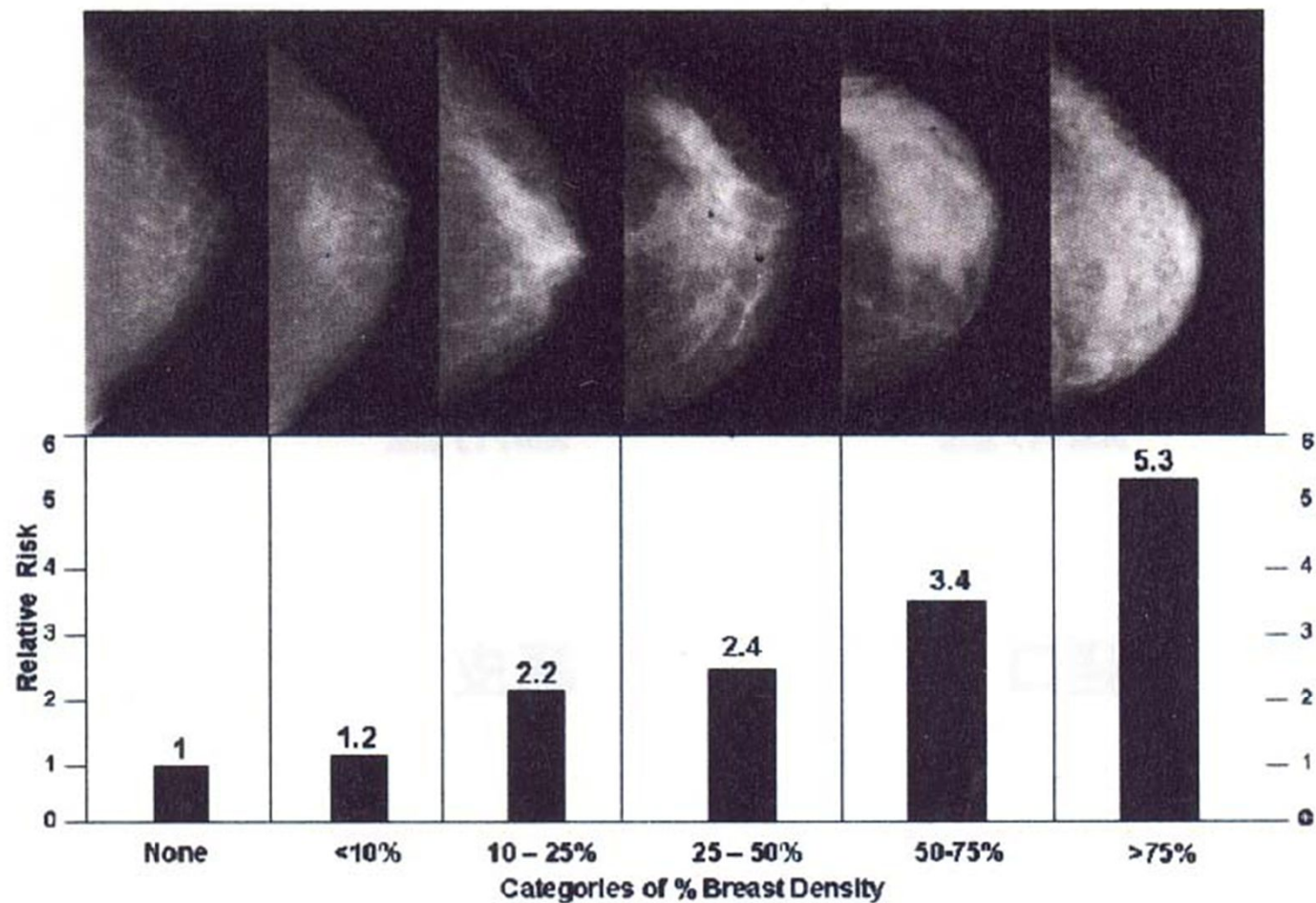


経皮投与は経口投与よりも
胆嚢疾患リスクが低い

(Liu B, et al., BMJ, 2008)

乳腺濃度と乳癌の危険率

69



(<http://knol.google.com/k/richard-j-santen/breast-painlumps-in-women/C7SqxB0M/a68vpw#>)

HRTとbreast density

65

経口投与

同時併用療法	46-50%	↑
周期的投与方法 or エストロゲン単独	10-25%	↑

経皮投与

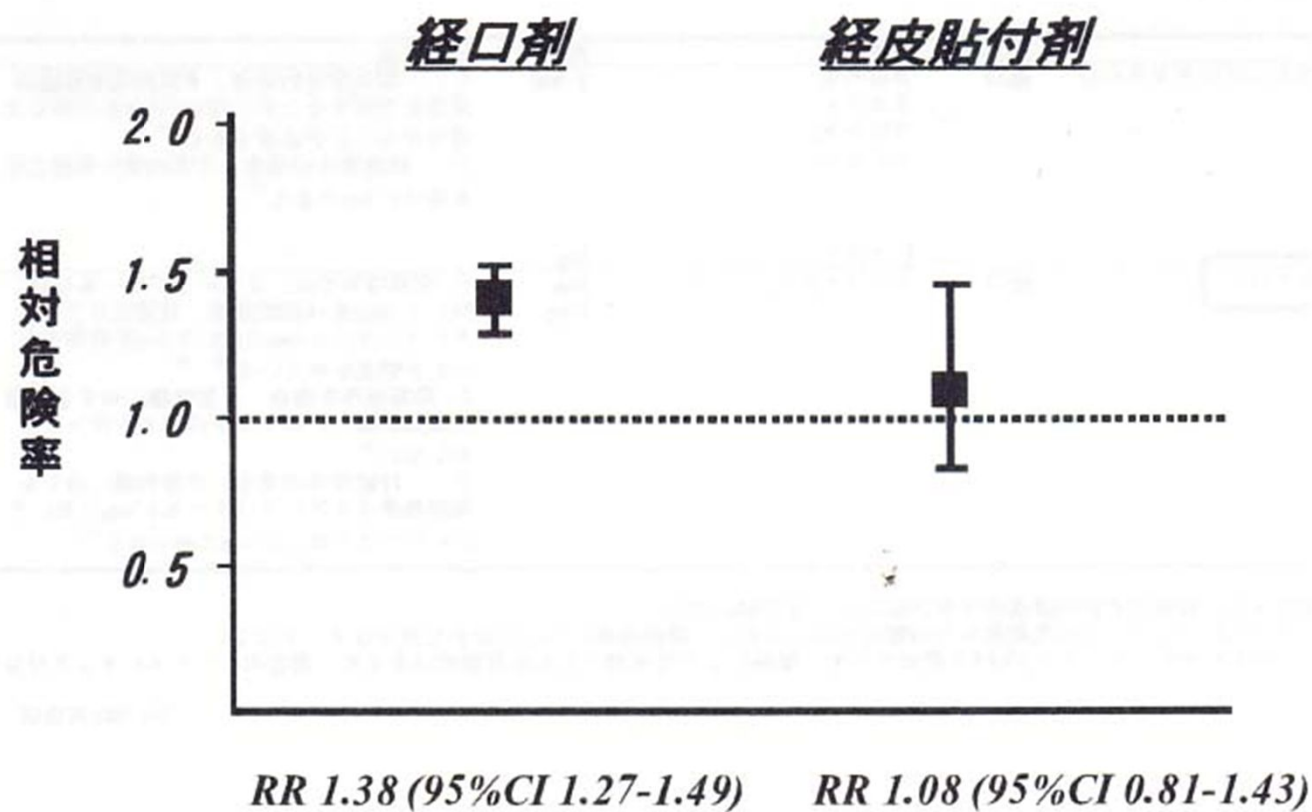
経皮投与全体	2-6%	↑
--------	------	---

(Svane G, 2003., Lundström E et al., 2002, 1999, 2001)

経口剤と経皮貼付剤との乳癌リスクの差異

66

Case-control study



(Opatrny L, et al., BJOG, 2008)

脂質に対する影響

67

		経口エストロゲン		経皮エストロゲン
		0.625mg	0.3mg	
脂質	TC	減少	減少	不変
	TG	上昇	不変	減少
	HDL-C	上昇	不変	不変
	LDL-C	減少	減少	不変
	LDLサイズ	減少	不変	増加
	LDL酸化	不変	減少	減少
血管炎症マーカー	高感度CRP	上昇	不変	減少
	血清アミロイド蛋白A	上昇	不変	不変
	MMP/TIMP	上昇	—	低下
	ICAM-1	不変	不変	減少
	VCAM-1	不変	不変	減少
	E-selectin	減少	減少	減少
血管内皮機能	FMD	上昇	上昇	上昇

(若槻, 治療学, 2005)

北米閉経学会のPosition statement 2012

6A

pausal symptoms. Nonoral routes of administration including transdermal, vaginal, and intrauterine systems may offer both advantages and disadvantages compared with the oral route,

経口投与に比較すると、非経口投与
(経皮・経膣・子宮内システム)は
長所も短所も共にある

(NAMS, Menopause, 2012)

レジメンの選択

69

CEE

17 β estradiol

通常量

低用量

経口

経皮

黄体ホルモンの種類による乳癌リスクの差異

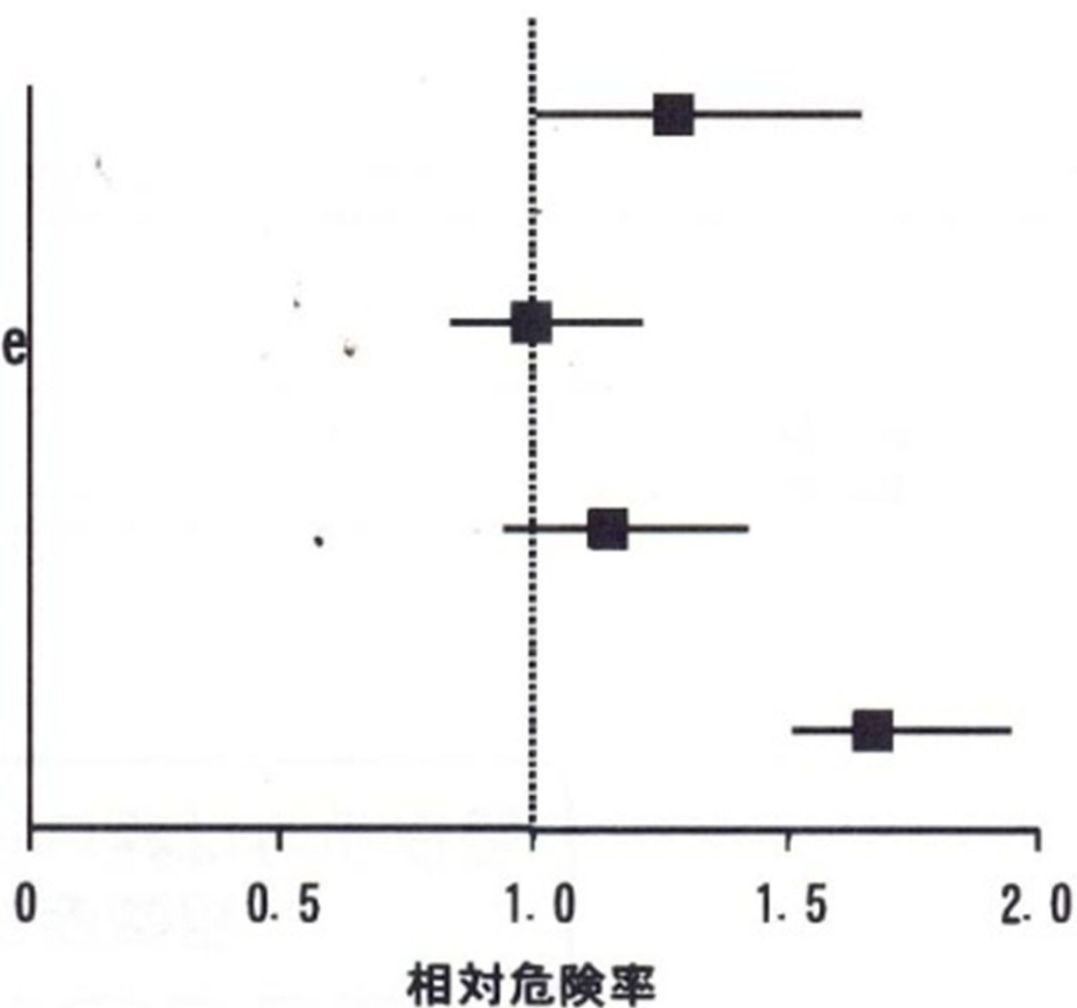
70

Estrogen 単独

+ 天然型progesterone

+ dydrogesterone
(デュファストン[®])

+ 合成黄体ホルモン



(Fournier A, et al., Breast Cancer Res Treat, 2008)

CQ4 薬剤の種類と特徴は？

71

表2 黄体ホルモン製剤

	投与経路	薬剤名	用量	投与方法
1) 酢酸メドロキシプロゲステロン	経口	プロベラ ネルフィン プロゲストン メドキロン	2.5mg	1) 周期投与の場合、子宮内膜増殖症の発生を予防するためには5~10mgを10日以上投与することが必要である ²⁷⁾ 2) 持続投与の場合、子宮内膜を保護できる量は2.5mgである ²⁸⁾
2) ジドロゲステロン	経口	ヒスロン デュファストン	5mg 5mg 10mg	1) 周期投与では、エストラジオール1mgに対して10mgを14日間併用、持続投与ではエストラジオール1mgに対して5mgを併用することが報告されている ²⁹⁾ ³⁰⁾ 2) 周期投与の場合、子宮内膜に対する保護効果は酢酸メドロキシプロゲステロンと変わらない ³¹⁾ 3) 持続投与の場合、子宮内膜に対する保護効果はエストラジオール0.5mgに対してジドロゲステロン2.5mgでみられる ³²⁾

コメント

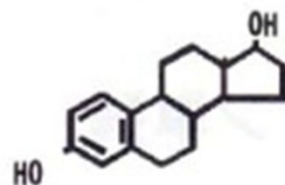
- 1) 黄体ホルモン製剤は子宮内膜保護作用があるが、保険適応はない
- 2) デュファストンについては周期投与での報告が中心であり、持続投与についてはまだ十分なデータはない
- 3) ジェノゲストやミレーナなどが4FETの黄体ホルモン製剤として将来用いられる可能性はあるが、現在のところエビデンスはない

(2011年8月現在)

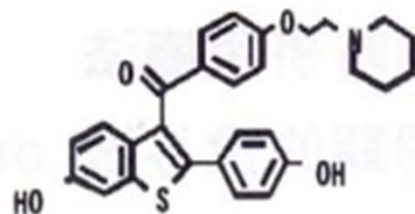
選択的エストロゲン受容体モジュレーター
(*Selective Estrogen Receptor Modulator ; SERM*)

72

17 β -estradiol



SERM



骨代謝

agonist

agonist

脂質代謝

agonist

agonist

子宮内膜

agonist

antagonist

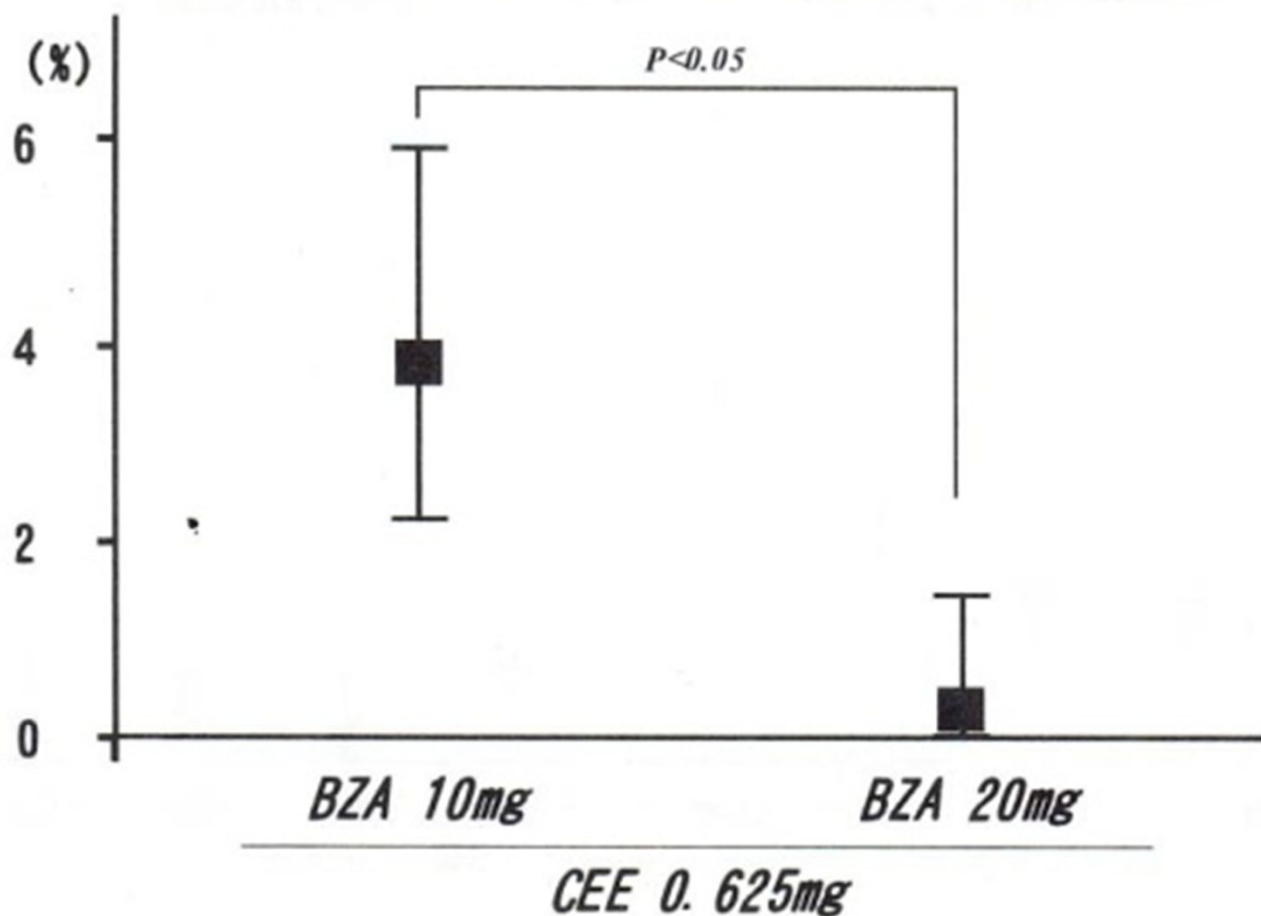
乳腺

agonist

antagonist

SERM + Estrogen の子宮内膜に対する効果 (73)

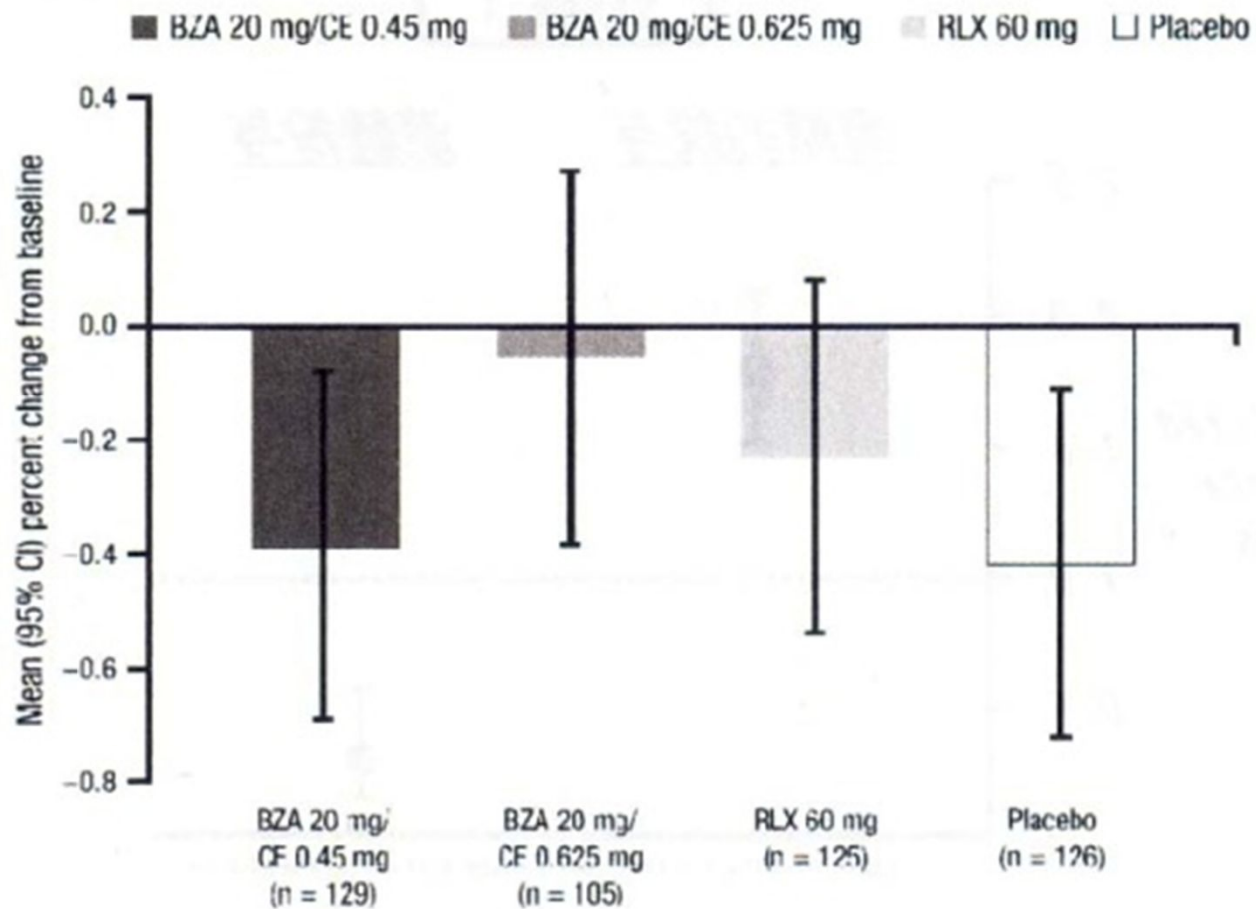
投与12ヶ月時における子宮内膜増殖症



(Pickar JH, et al., Fertil Steril, 2009)

BZA/CEEの乳腺濃度に対する効果 - SMART-1

24



(Harvey JA, et al., Menopause, 2013)

E単独

- ETは乳癌リスクを減少させる

E+P

- EPTは乳癌リスクを上昇させる
(ただし, 生活習慣による上昇などと同程度)
- 黄体ホルモンの種類を考慮することでリスクを低下させることができる

(Gompel A, et al., Climacteric, 2012)

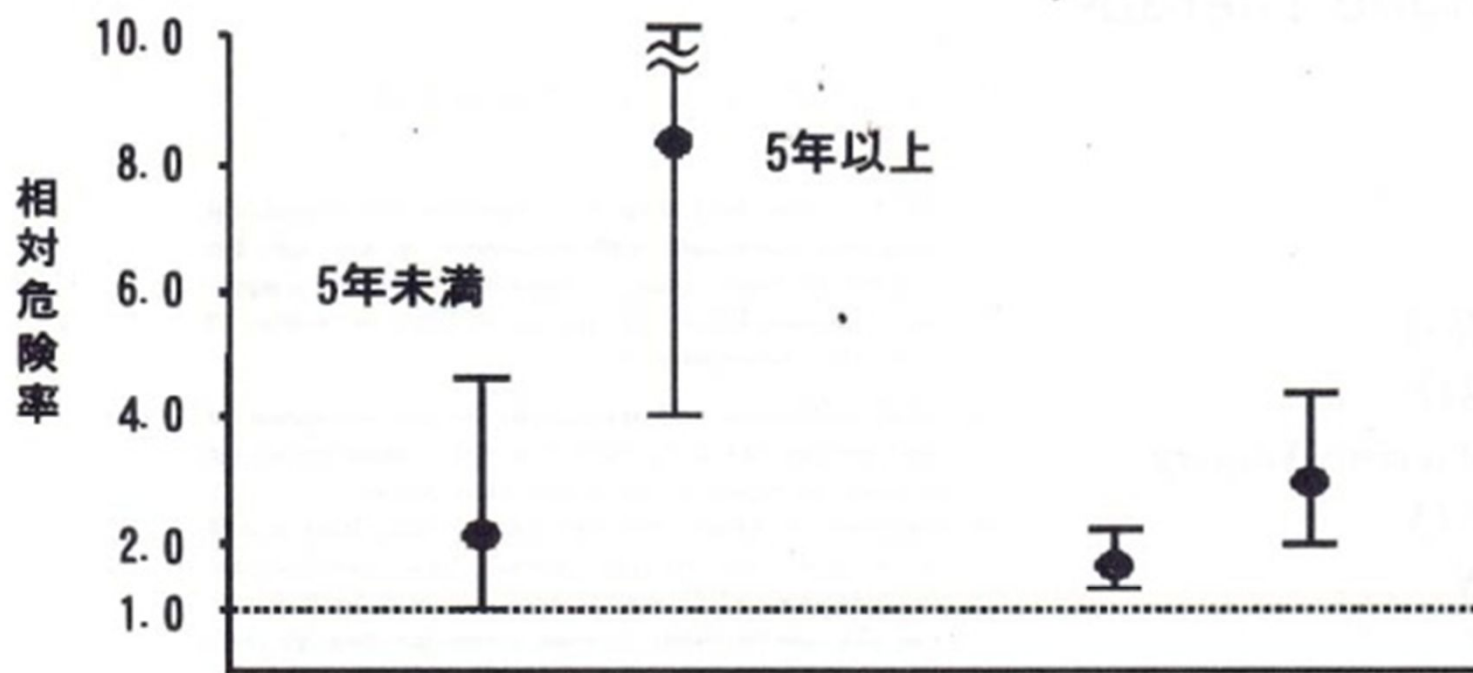
(Chlebowski R, et al., J Natl Cancer Inst, 2012)

Estriol単独による子宮内膜増殖症・子宮内膜癌リスク

異型内膜増殖症

子宮内膜癌

76



(Weiderpass E, et al., Lancet, 1999)

Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study

Elisabete Weiderpass, John A Baron, Hans-Olov Adami, Cecilia Magnusson, Anders Lindgren, Reinhold Bergström, Nestor Correia, Ingemar Persson

Summary

Introduction

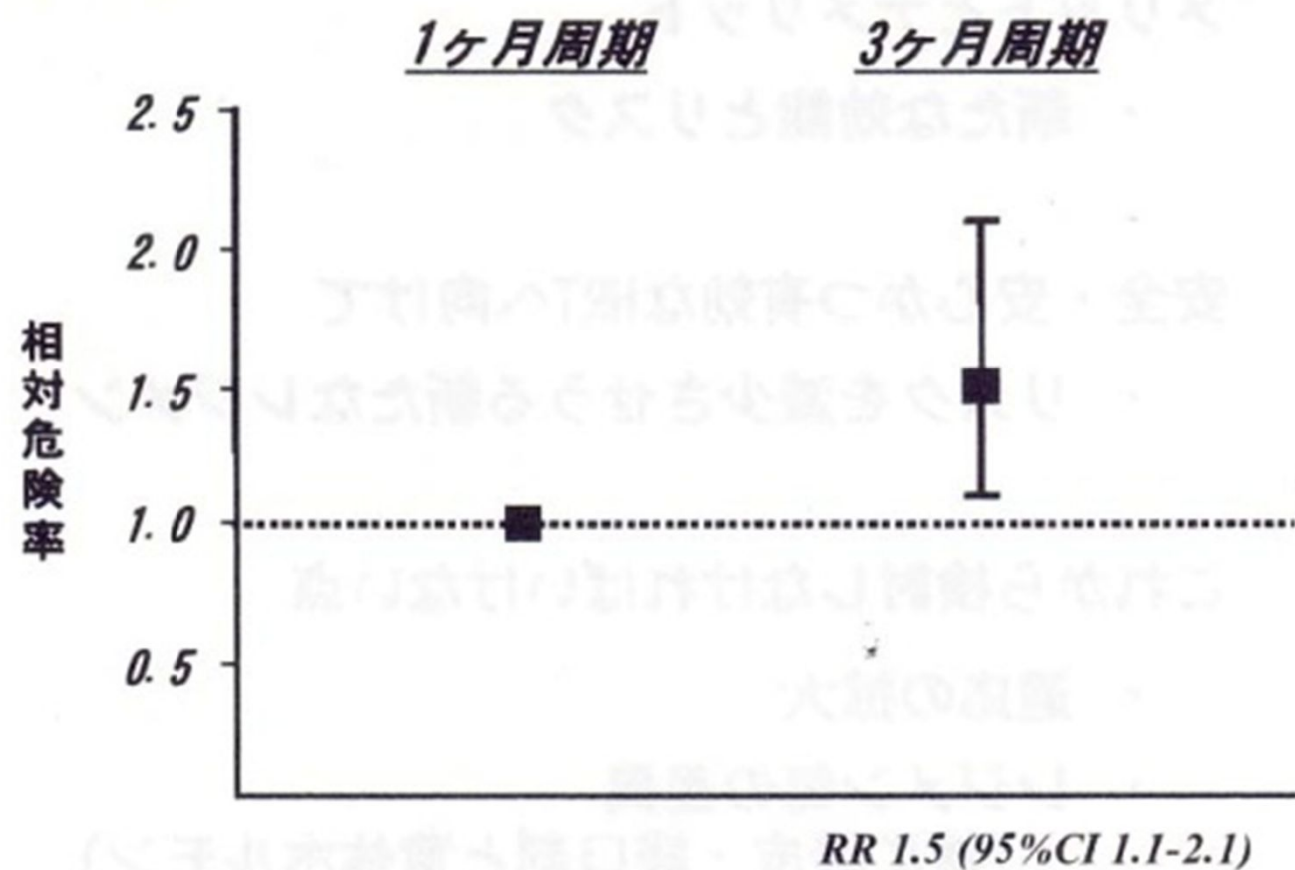
Interpretation Oral, but not vaginal, treatment with low-potency oestrogen formulations increases the relative risk of endometrial neoplasia. Thus close surveillance of patients is needed, and addition of a progestagen should be considered.

review, 80 cases were reclassified as atypical hyperplasia. Odds ratios and 95% CIs were estimated by conditional logistic regression with unconditional logistic regression.

Findings After multivariate adjustment, use of 1–2 mg daily increased the relative risk of endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia for at least 5 years of use compared with no use to 3.0 (95% CI 2.0–4.4) and 8.3 (4.0–17.4), respectively. The association was stronger for well-differentiated than for those with limited invasion. The excess risk returned to baseline rapidly after cessation of treatment. Only

経膣とは異なり，経口では低力価エストロゲン投与でも子宮内膜増殖症のリスクは上昇する
従って，注意深い観察と黄体ホルモンの投与は必須である

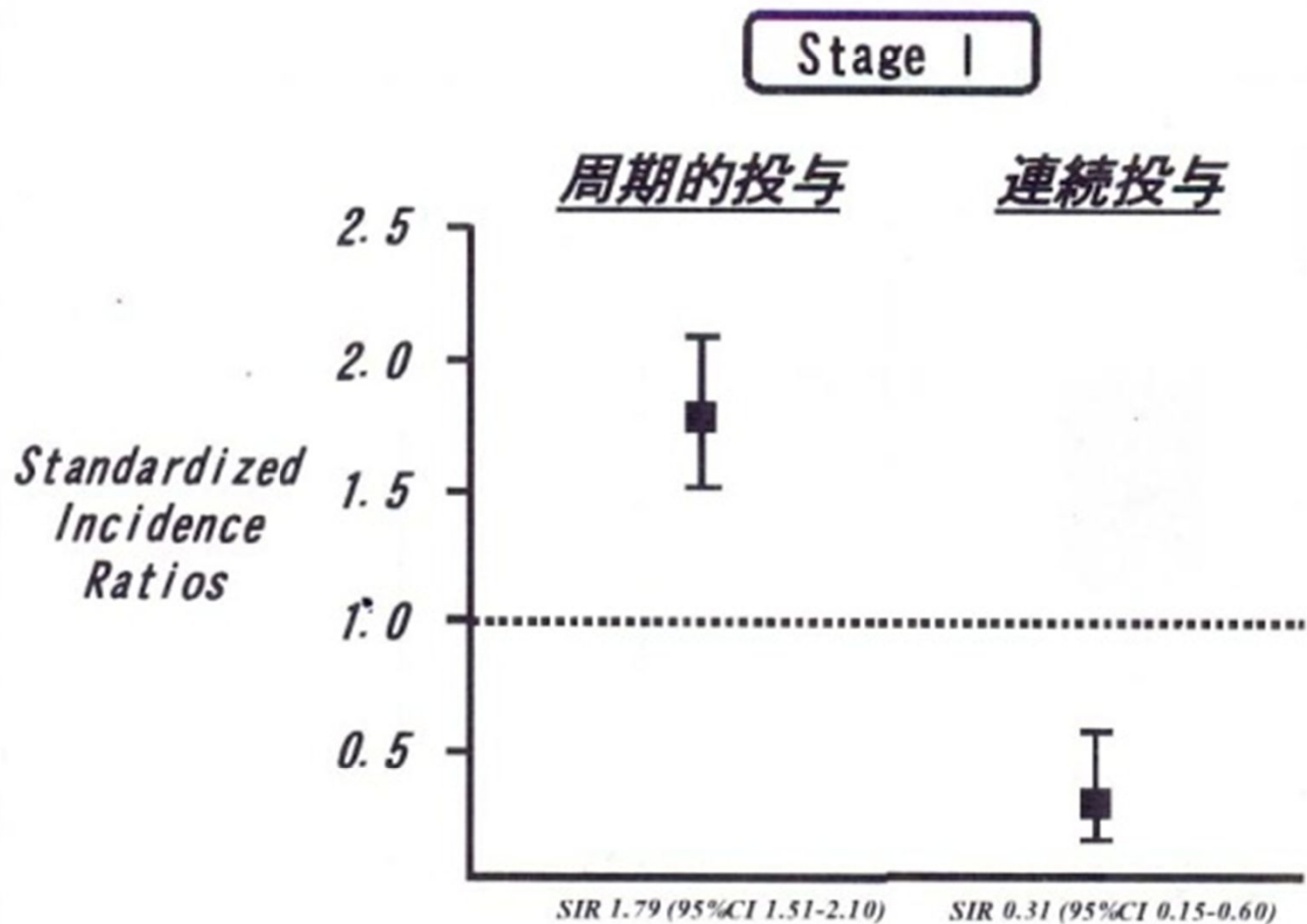
3ヶ月に一度の黄体ホルモン投与と子宮体癌リスク



(Pukkala E, et al, Cancer Causes Control, 2001)

周期的投与と連続投与における子宮内膜癌リスク

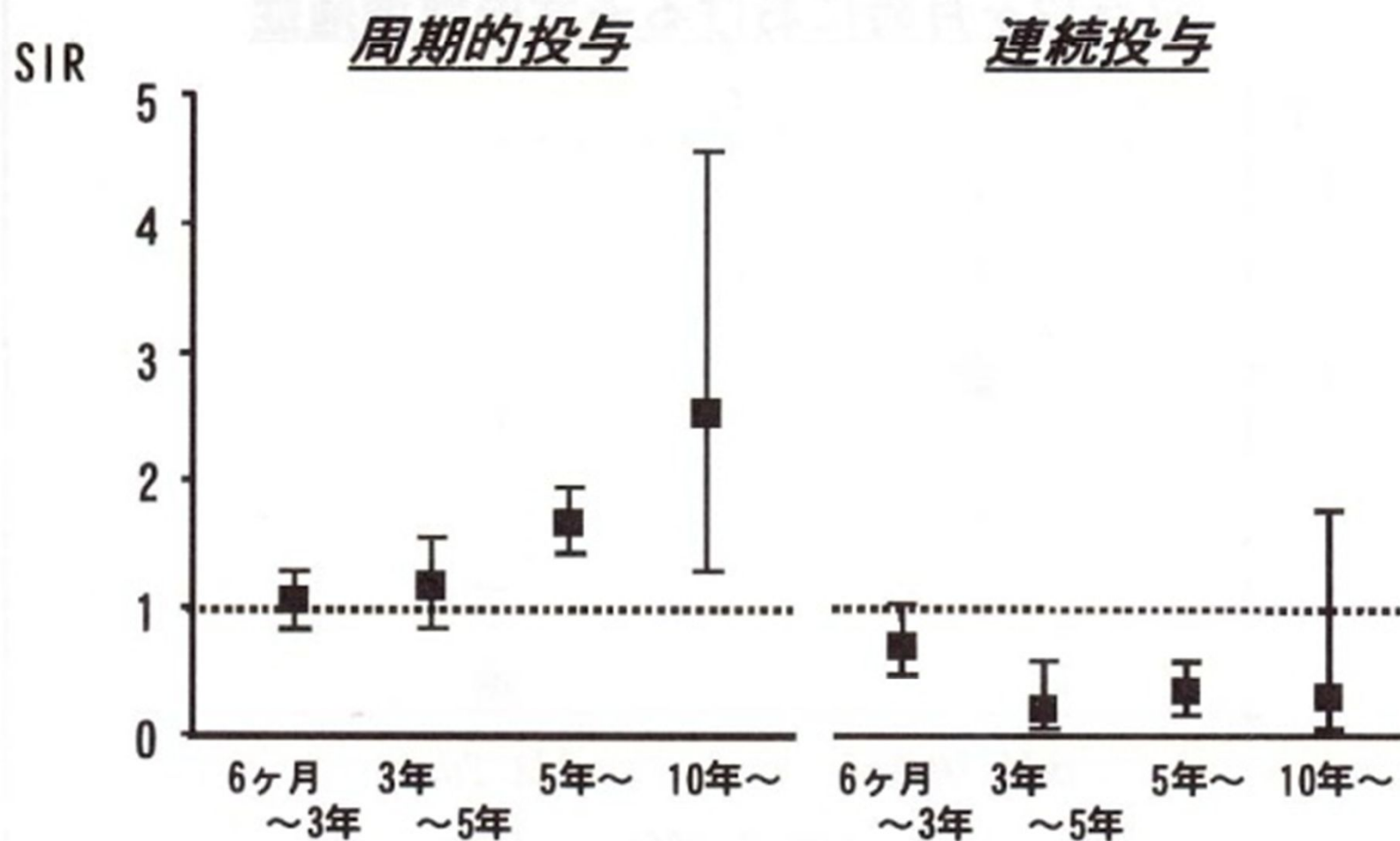
79



(Jaakkola S, et al., Obstet Gynecol, 2009)

周期的投与と連続投与における子宮内膜癌リスク

80



(Jaakkola S, et al., Obstet Gynecol, 2009)

CLIMACTERIC 2013;16:203-204

Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers, M. L. S. Gass², C. J. Haines¹, J. E. Hall³, R. A. Lobo^{4,5}, D. D. Pierruc⁶ and M. Rees⁴

ASRM
APMF
Endocrine Society
EMAS
IMS
IOF
NAMS

- MHT is the most effective treatment for vasomotor symptoms associated with menopause at any age, but benefits are more likely to outweigh risks for symptomatic women before the age of 60 years or within 10 years after menopause.
- MHT is effective and appropriate for the prevention of osteoporosis-related fractures in at-risk women before age 60 years or within 10 years after menopause.
- Randomized clinical trials and observational data as well as meta-analyses provide evidence that standard-dose estrogen-alone MHT may decrease coronary heart disease and all-cause mortality in women younger than 60 years of age and within 10 years of menopause. Data on estrogen plus progestogen MHT in this population show a similar trend for mortality but in most randomized clinical trials no significant increase or decrease in coronary heart disease has been found.

HRTに関する国際的なコンセンサス 2013

A2

- HRTはどの年齢でも血管運動神経症状には最も有効
(60歳未満か閉経後10年以内で、ベネフィットがリスクを上回る)
- 60歳未満か閉経後10年以内では、HRTは骨粗鬆症による骨折予防に有効で適している
- 60歳未満か閉経後10年以内では、通常量のETは冠動脈疾患と総死亡リスクを低下させる
(EPTでもその傾向はあるが有意差はない)
- HRTによる乳癌リスクは主として併用される黄体ホルモンとHRT施行期間に関連している

- メリットとデメリット
 - ・ 新たな効能とリスク

- 安全・安心かつ有効なHRTへ向けて
 - ・ リスクを減少させる新たなレジメン

- これから検討しなければいけない点
 - ・ 適応の拡大
 - ・ レジメン毎の差異
(特に経皮・経口剤と黄体ホルモン)

AG

今日からできる ホルモン補充療法

—HRT実践マニュアル

法政大学大学院医学研究科産科婦人科の教授 水沼英樹
東京医科大学付属北町病院産科部長 高松 潔

中外医学社

謝 辞

15

今回の講演の機会を与えていただきました
広島市臨床産婦人科医会の先生方 ならびに
バイエル薬品株式会社, また, 座長の労を
お取りいただきました 工藤 美樹 教授に
深甚の謝辞を捧げます

第258回広島市臨床産婦人科医会研修会のご案内

謹啓 時下先生におかれましては、益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、この度「第258回広島市臨床産婦人科医会研修会」を下記の要領にて開催致します。
ご多忙中とは存じますが、万障お繰り合わせの上、ご出席賜りますようお願い申し上げます。

謹白

記

日時：平成25年10月31日（木） 19:00～

場所：広島医師会館 3階健康教育室
広島市西区観音本町1-1-1 Tel 082-232-7211

[製品紹介] 19:00～ 「月経困難症治療剤 ヤーズ配合錠」
バイエル薬品株式会社

[特別講演] 19:15～

座長：広島大学大学院 産科婦人科学 教授 工藤 美樹 先生

『安全・安心かつ有効なホルモン補充療法のために
～HRTガイドライン2012年度版改訂の要点と最近の話題』

東京歯科大学 市川総合病院 産婦人科
教授 高松 潔 先生

※当日は軽食をご用意させていただきます。

※本研修会は、日本医師会生涯教育講座として認定されております。

※日産婦シール、医会シールが発行されます。

※勤務医の先生方・会員以外の先生方には当日参加費500円を頂きますので宜しくお願い致します。

当番幹事：真田病院 児玉一郎

河田産婦人科医院 向井 啓司

連絡先：河田産婦人科医院 TEL:082-921-3501

共催：広島市臨床産婦人科医会
バイエル薬品株式会社