



愛知医科大学医学部
産婦人科学教室

主任教授

若槻 明彦 先生

HRTの最新情報

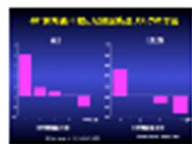
はじめに 07:05



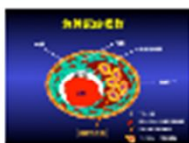
1 HRT投与時期
04:57



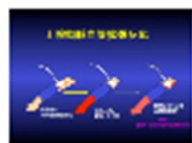
2 HRT投与期間
04:58



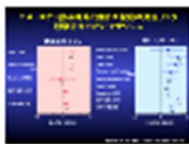
3 HRT投与ルート
12:17



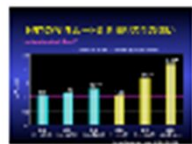
4 黄体ホルモンの種類
08:57



5 HRTと塞栓・血栓症
01:15



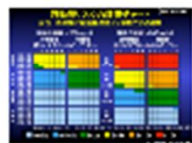
6 HRTと乳癌
04:17



7 悪性腫瘍治療後のHRT
01:13



8 HRTと糖代謝
06:21



おわりに（これからのHRTのありかた） 02:12



このCD-ROMについて▶

HRTの最新情報

愛知医科大学産婦人科学

若槻 明彦

ホルモン 補充療法

Hormone Replacement Therapy
ガイドライン

2009年度版

2009年に策定し、今年改訂

編集／監修
日本産科婦人科学会・日本更年期医学会

日本産科婦人科学会・ 女性のヘルスケア委員会設立

- 2010年日本産科婦人科学会に新しい委員会設立
 1. 周産期委員会
 2. 生殖・内分泌委員会
 3. 婦人科腫瘍委員会

4. 女性のヘルスケア委員会

1. 中高年女性のヘルスケアのための管理指針作成小委員会
 - ① HRTガイドライン2009年度版の改訂
 - ② 心血管疾患に対する産婦人科医師の意識調査と閉経後女性におけるリスク因子の頻度に関する調査
2. 婦人科術後患者のヘルスケアに関する小委員会
3. 本邦における骨盤臓器脱およびその治療法に関する実態調査小委員会
4. 本邦における産婦人科感染症に関する実態調査小委員会
 - ① 婦人科HIV感染の実態調査
 - ② 非特異性膣炎、細菌性膣症の実態調査
 - ③ 婦人科術後感染症の起因菌と菌交替現象に関する実態調査

2009年度版HRTガイドライン

HRT に期待される作用・効果は何か？

- 1)更年期症状緩和
- 2)骨吸収抑制・骨折予防
- 3)脂質代謝改善
- 4)血管機能改善効果
- 5)血圧に対する作用
- 6)中枢神経機能維持
- 7)皮膚萎縮予防
- 8)泌尿生殖器症状改善

HRT に予想される有害事象は何か？

- 1)不正性器出血
- 2)乳房痛
- 3)片頭痛
- 4)乳癌
- 5)動脈硬化・冠動脈疾患
- 6)脳卒中
- 7)血栓塞栓症
- 8)子宮内膜癌
- 9)卵巣癌
- 10)その他の癌、腫瘍、類腫瘍

2012年度版HRTガイドライン

HRT に期待される作用・効果は何か？

- 1)更年期症状緩和
- 2)骨吸収抑制・骨折予防
- 3)糖・脂質代謝改善
- 4)血管機能改善効果
- 5)血圧に対する作用
- 6)中枢神経機能維持
- 7)皮膚萎縮予防
- 8)泌尿生殖器症状改善
- 9)大腸癌(結腸癌・直腸癌)
- 10)口腔における効果

HRT に予想される有害事象は何か？

- 1)不正性器出血
- 2)乳房痛
- 3)片頭痛
- 4)乳癌
- 5)動脈硬化・冠動脈疾患
- 6)脳卒中
- 7)静脈血栓塞栓症
- 8)子宮内膜癌
- 9)卵巣癌
- 10)その他の癌、腫瘍、類腫瘍

悪性腫瘍治療後のHRTと再発リスクは？

これまでのHRTに関する歴史

HRTは更年期障害の治療以外にも動脈硬化の予防効果があることがわかっていた

アメリカ内科学会

1992年: 全ての閉経後女性にHRTを考慮すべし。

National Cholesterol Education Program

1993年: 脂質異常症の閉経後女性はHRTを受けべきである。

アメリカ循環器学会

1995年: 全ての虚血性心疾患を有する閉経後女性にHRTを考慮すべし。

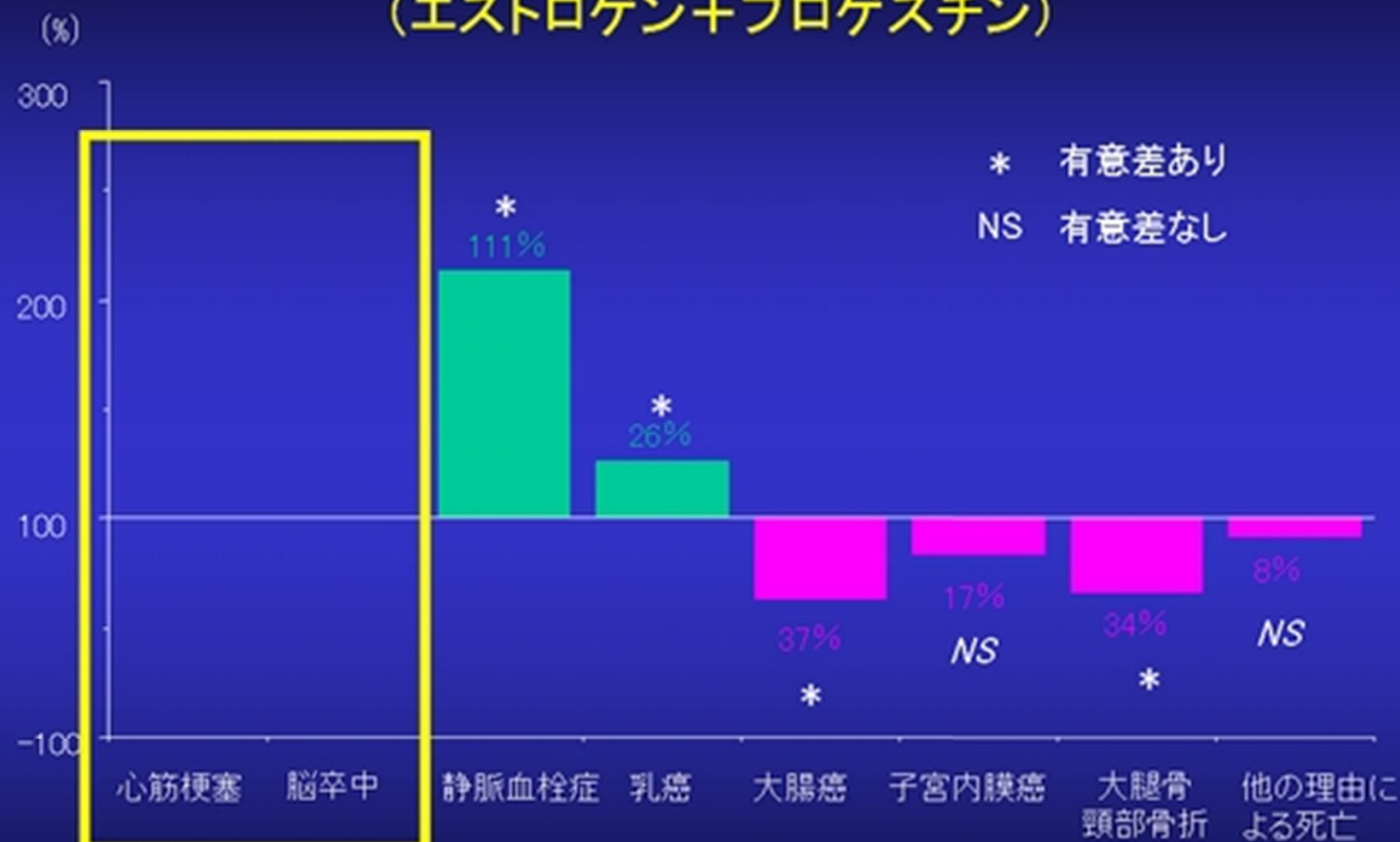
1997年: 虚血性心疾患の1次予防に関し、高LDLコレステロール血症のような危険因子を多数有する閉経後女性にはHRTを考慮すべし。

HRTの使用頻度

アメリカ: 閉経後女性の30~40%

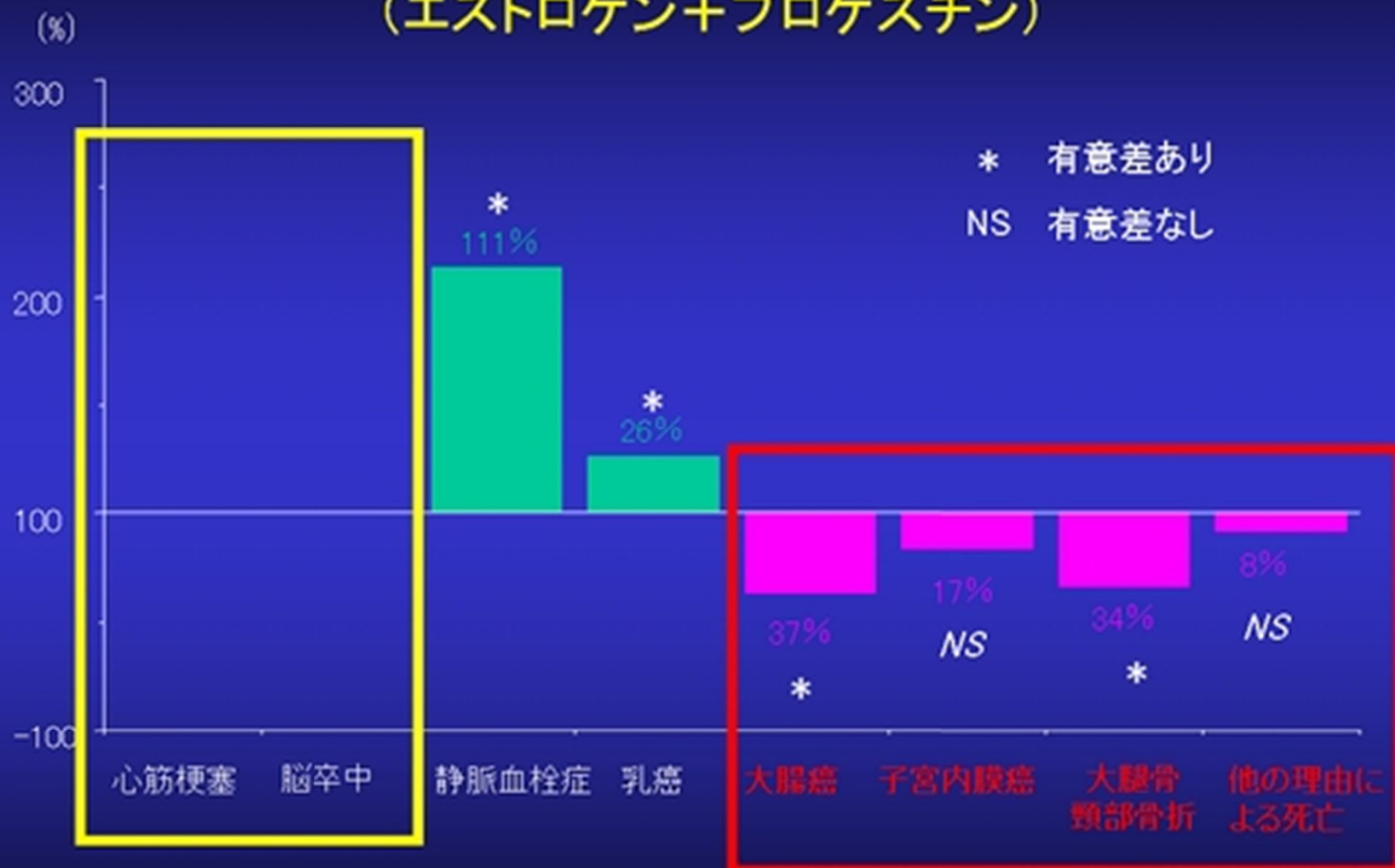
日本: 閉経後女性の2%未満

Women's Health Initiative (WHI) (エストロゲン+プロゲステロン)



(Writing group for the WHI Investigators. JAMA, 2002)

Women's Health Initiative (WHI) (エストロゲン+プロゲステロン)



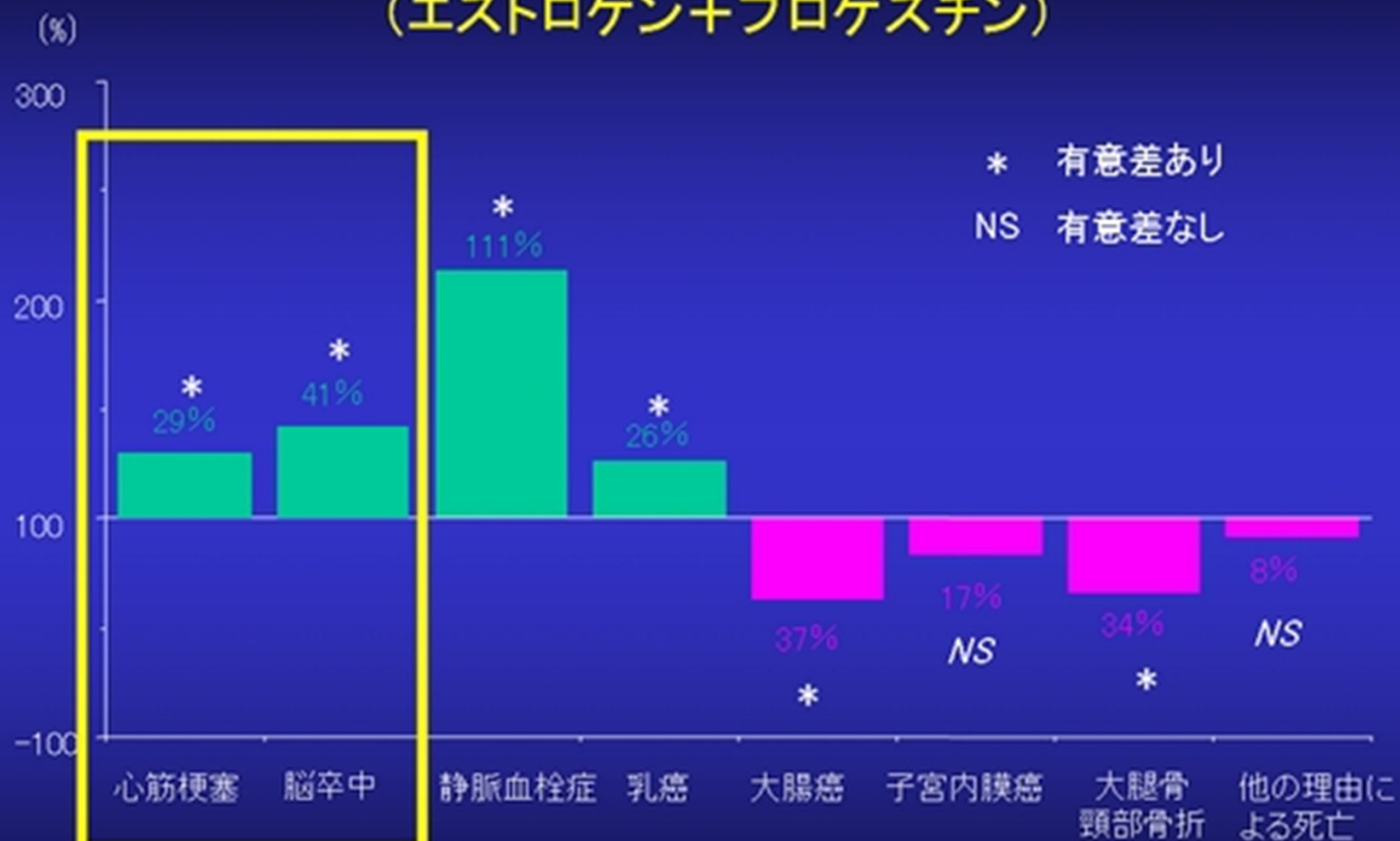
(Writing group for the WHI Investigators. JAMA, 2002)

Women's Health Initiative (WHI) (エストロゲン+プロゲステロン)



(Writing group for the WHI Investigators. JAMA, 2002)

Women's Health Initiative (WHI) (エストロゲン+プロゲステロン)



(Writing group for the WHI Investigators. JAMA, 2002)

本日の講演内容

- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

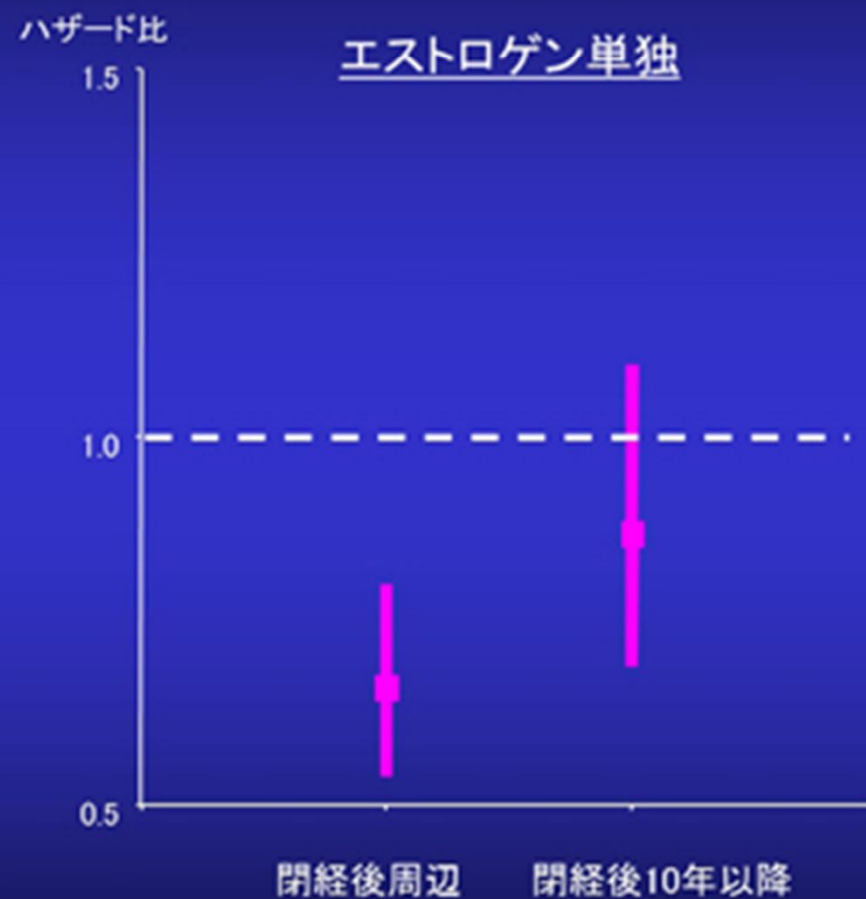
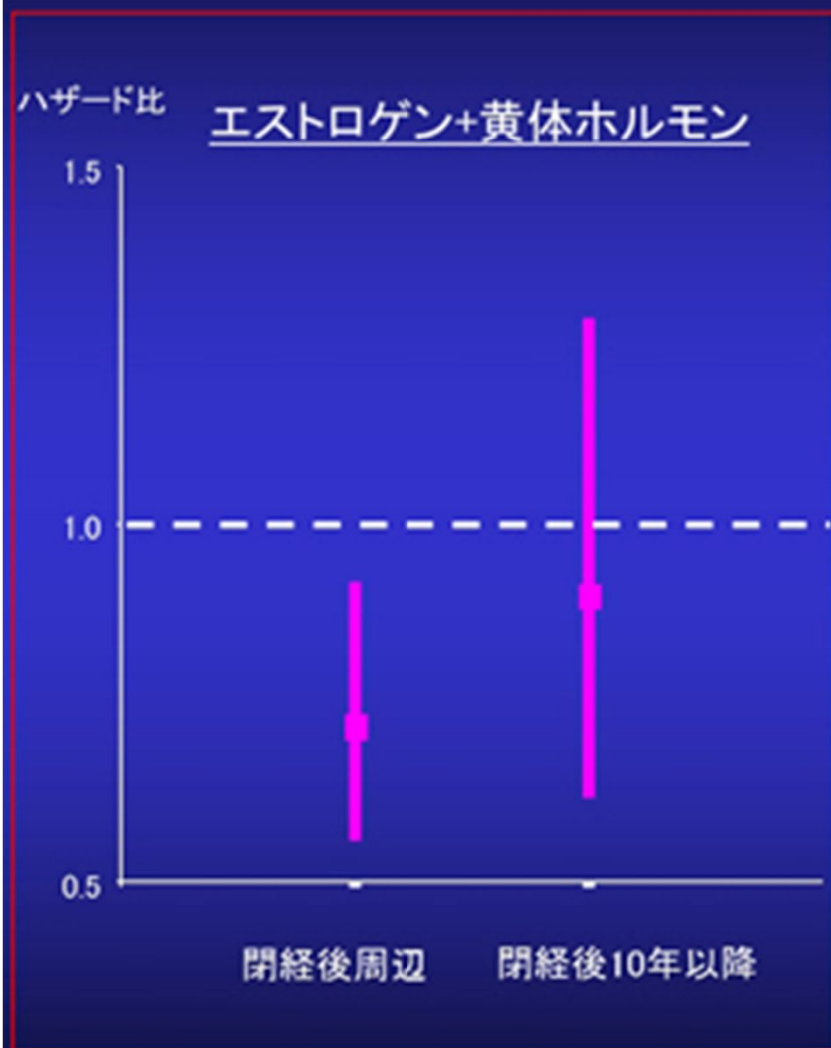
本日の講演内容

- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

これまでのWHIやHERSなどの研究の
対象患者のHRT開始年齢は60歳以上
だったが、NHSでの対象患者の
HRT開始年齢は50歳代であった。

HRT開始時期と冠動脈疾患リスク

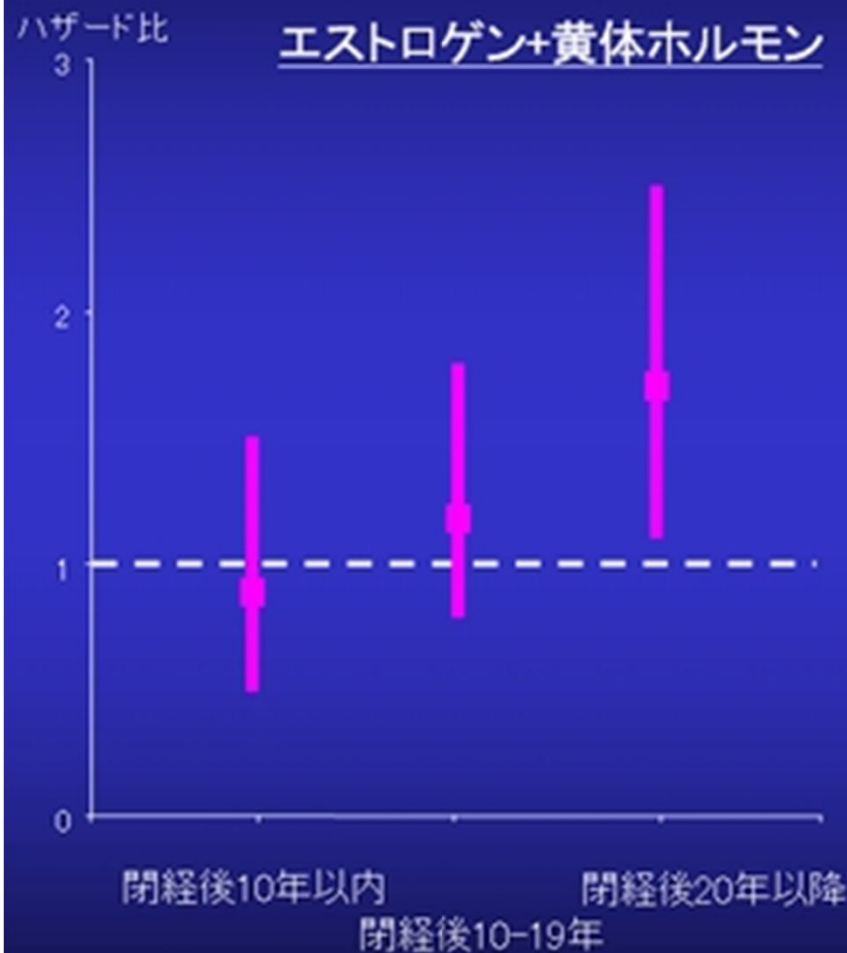
(Nurses' Health Study)



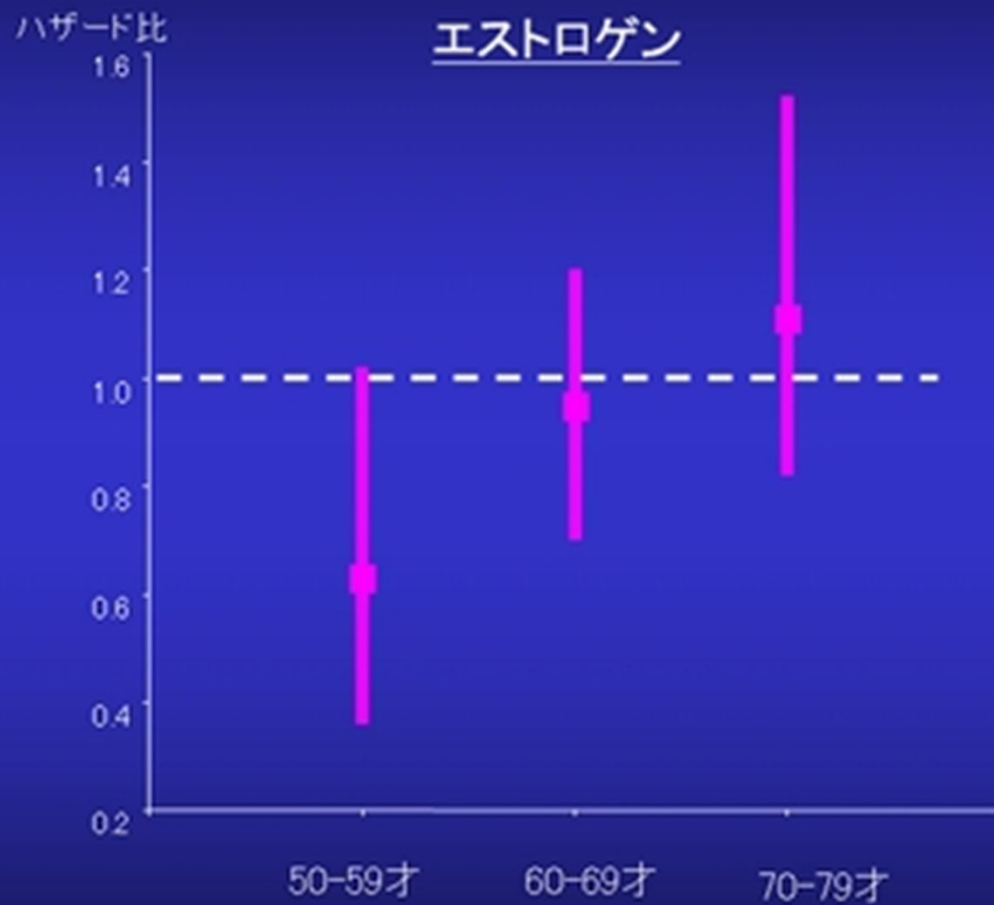
(Grodstein F et al. J womens Health, 2006)

HRT開始時期と冠動脈疾患リスク

(Womens' Health Initiative)



(Manson JE et al. N Engl J Med, 2003)



(Anderson GL et al. JAMA, 2004)

(Hsia J et al. Arch Intern Med, 2006)

現在、HRTの投与時期に関する研究が進行中

1, the Kronos Early Estrogen Prevention :

CEE vs Transdermal E2で閉経後3年以内に開始し、
動脈硬化の進展を確認する。

2、the Early Versus Late Intervention Trial with Estradiol :

経口E2を閉経後早期に投与し、動脈硬化の進展を
確認する。

本日の講演内容

- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

FDAによる勧告

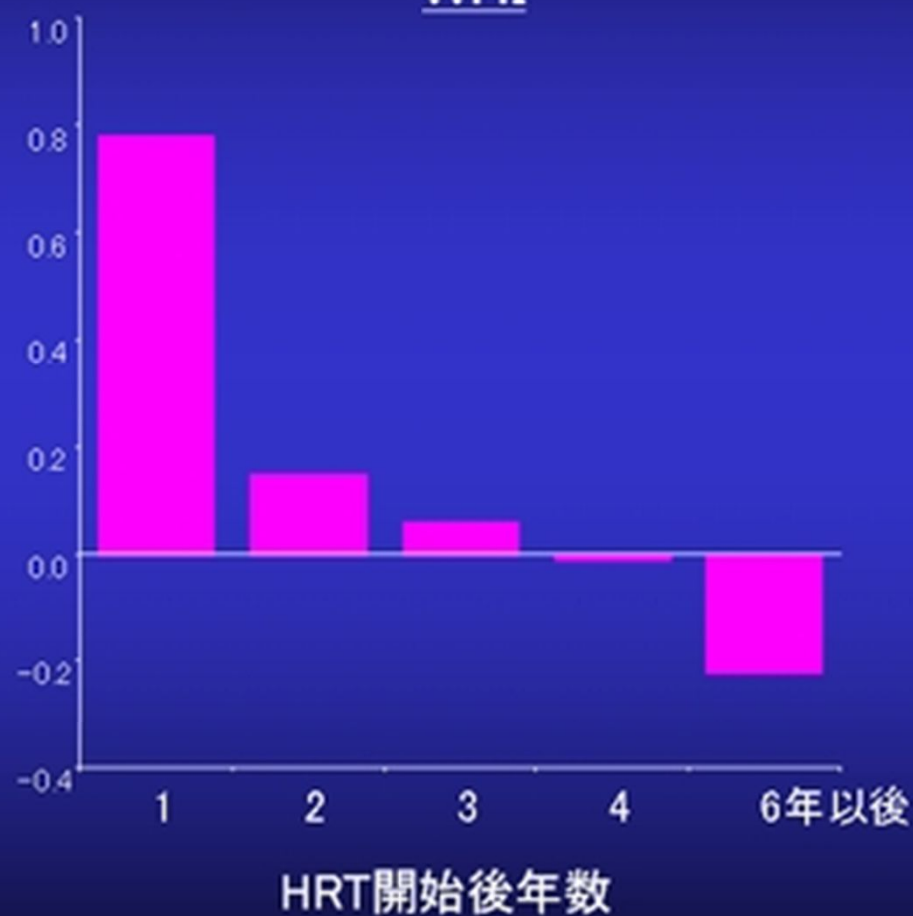
Estrogen with and without progestins should be prescribed at the **lowest effective doses** and for the **shortest duration** consistent with treatment goals and risks for the individual woman.

エストロゲン単独やエストロゲン+黄体ホルモン療法は個々の女性のリスクを勘案しながら、**最少量で最短期間**投与するべきである。

最短期間: HRTで乳癌リスクが上昇しはじめる5年間を指すと考えられる。

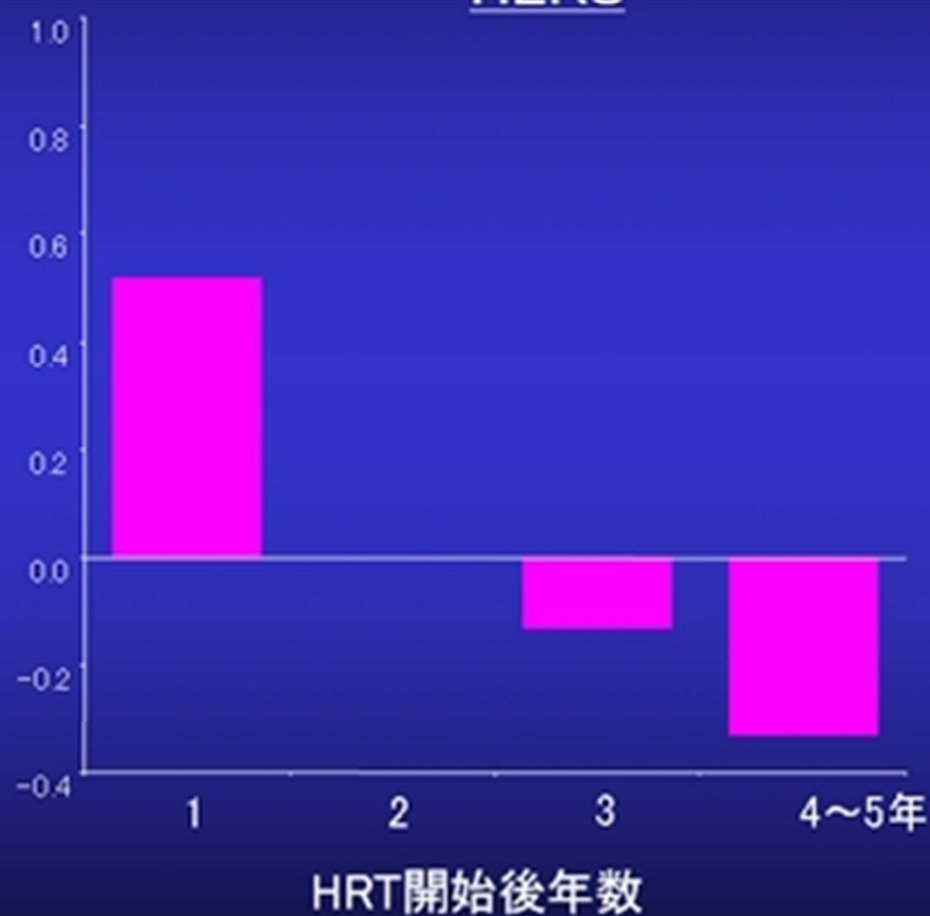
HRT開始後年数と冠動脈疾患リスクの増減

WHI



(Writing group for WHI. JAMA, 2002)

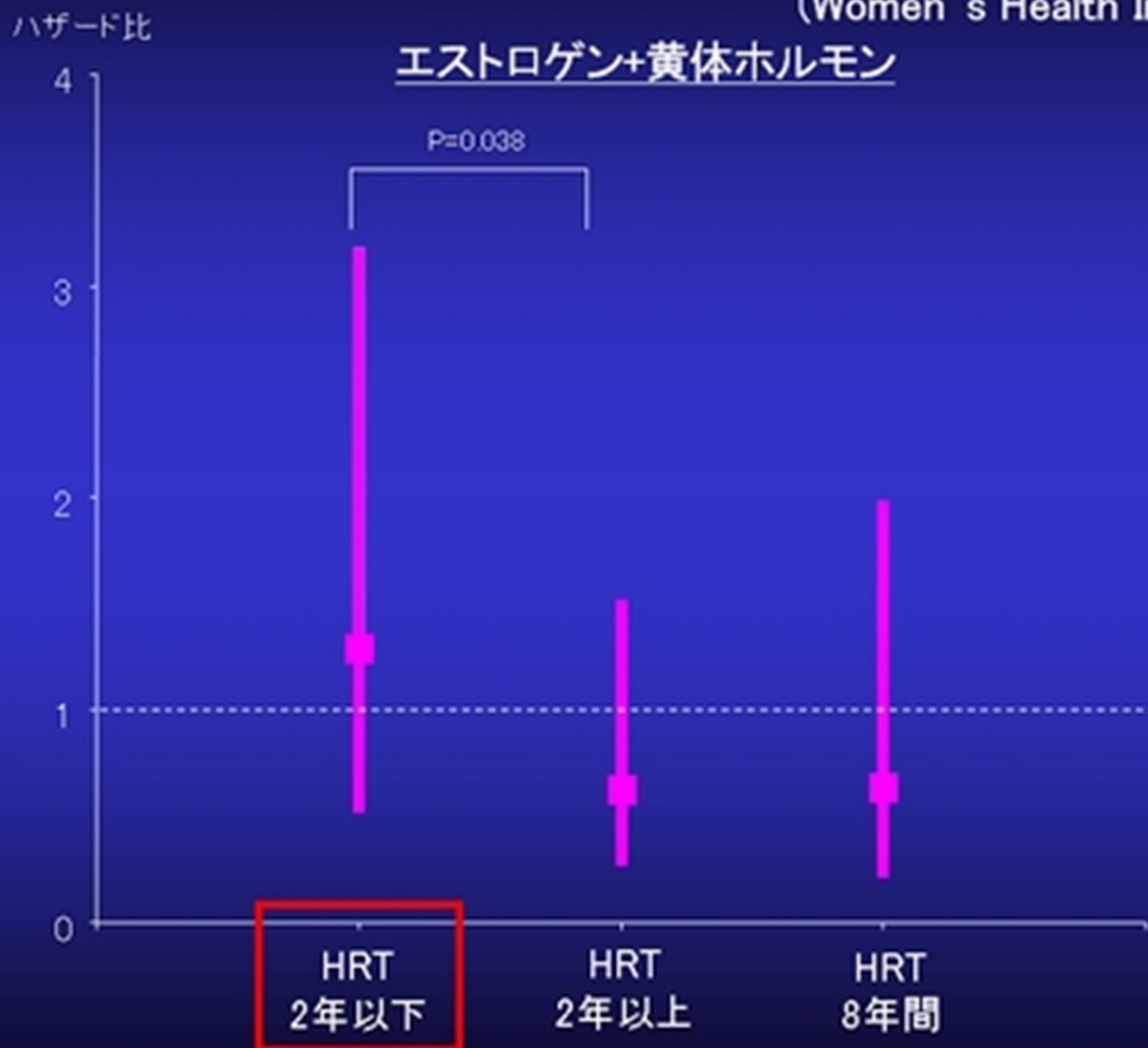
HERS



(Hulley S et al. JAMA, 1998)

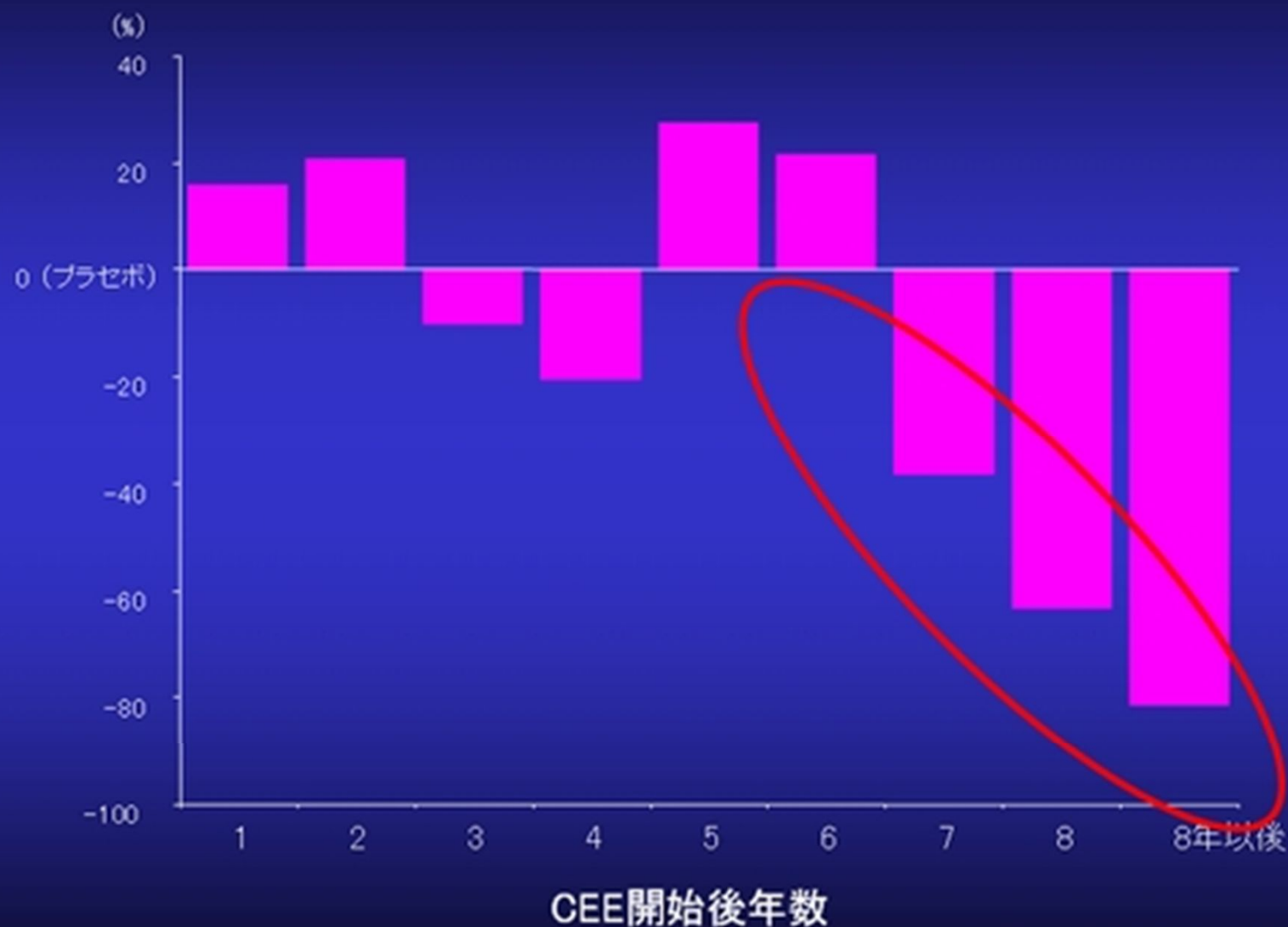
HRT投与期間と冠動脈疾患リスク

(Women's Health Initiative)



(Toh S et al. Ann Intern Med, 2010)

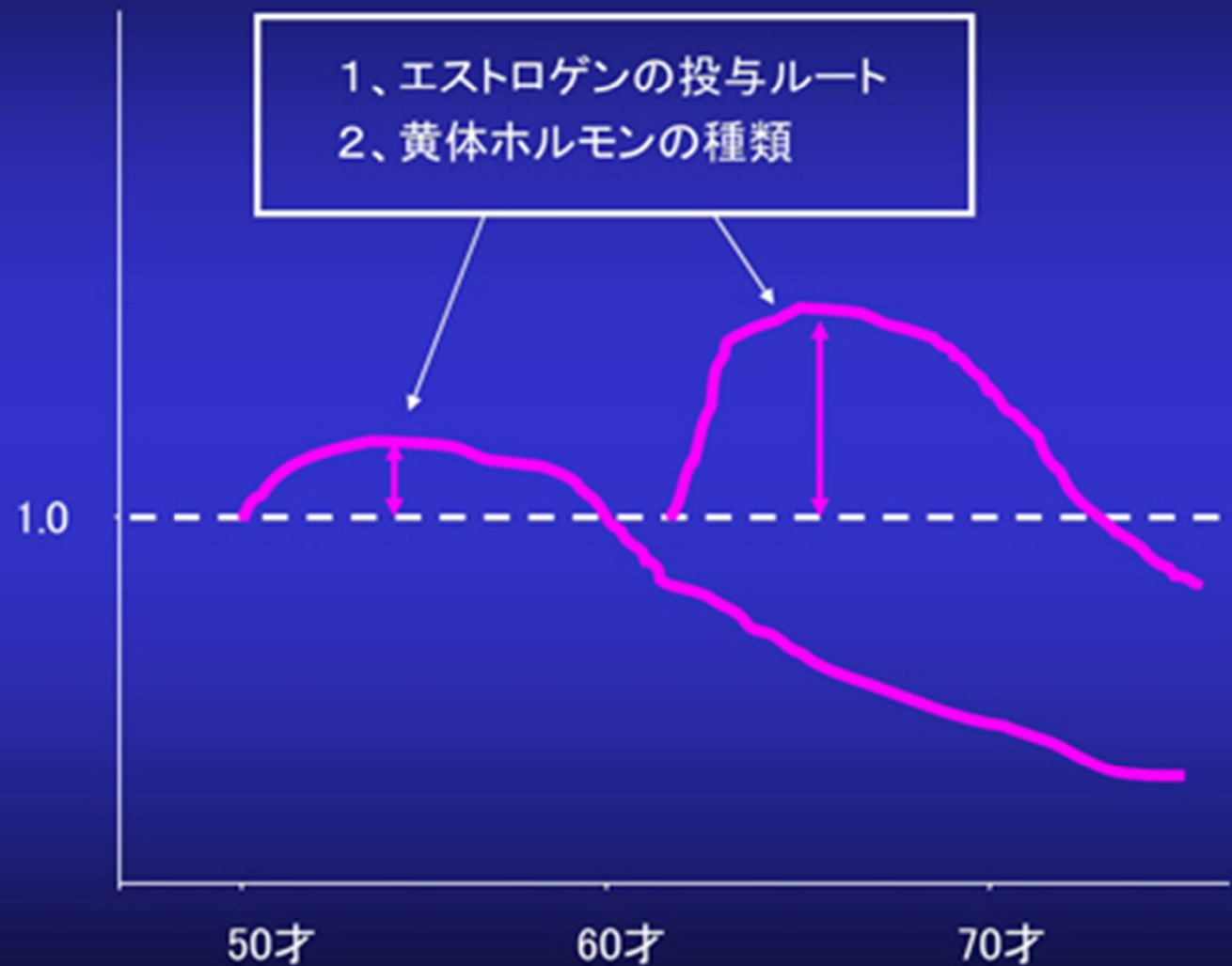
CEE開始後年数と冠動脈疾患リスク比



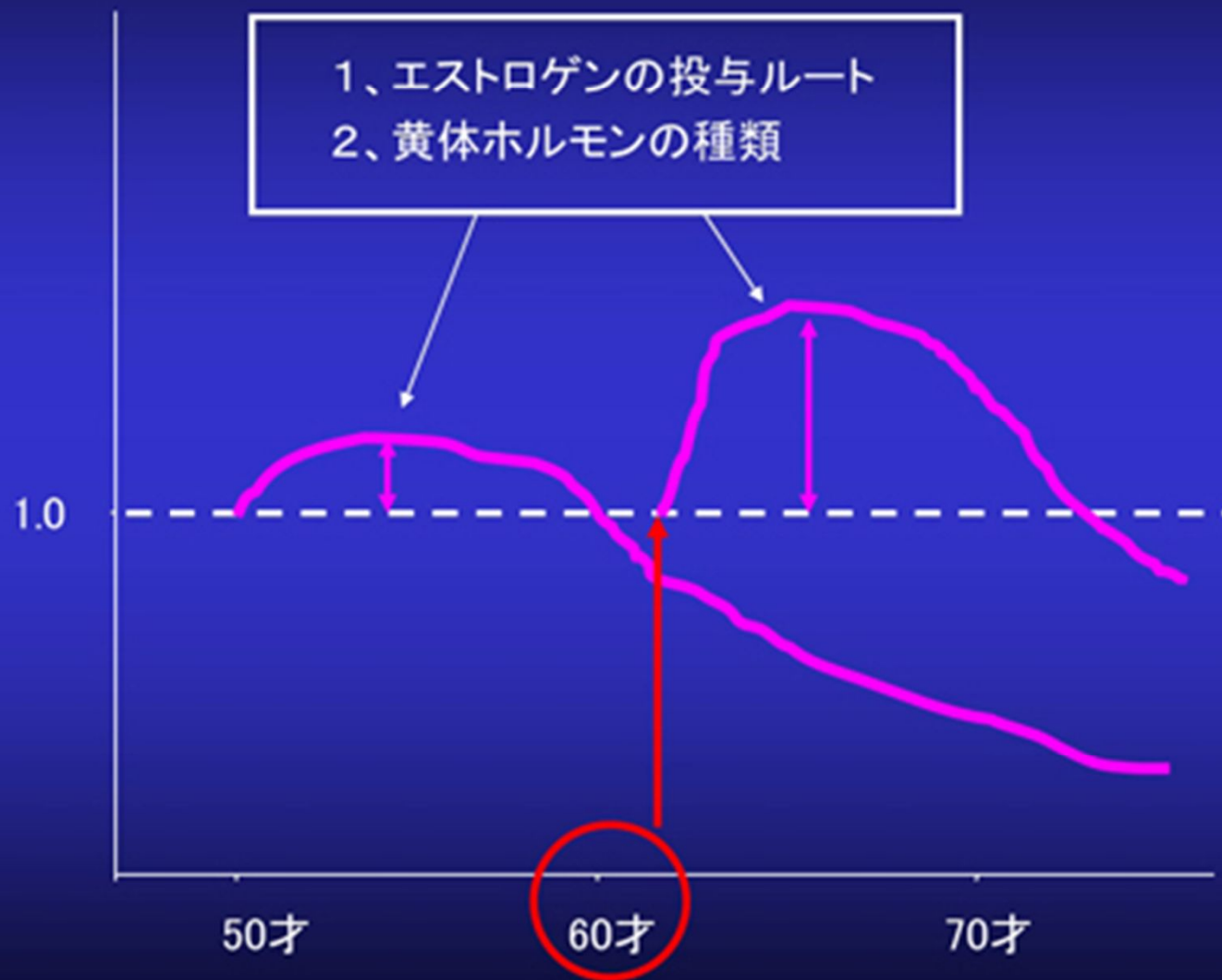
(Anderson GL et al. JAMA, 2004)

(Hsia J et al. Arch Intern Med, 2006)

HRT (CEE+MPA)開始時期と冠動脈疾患リスク



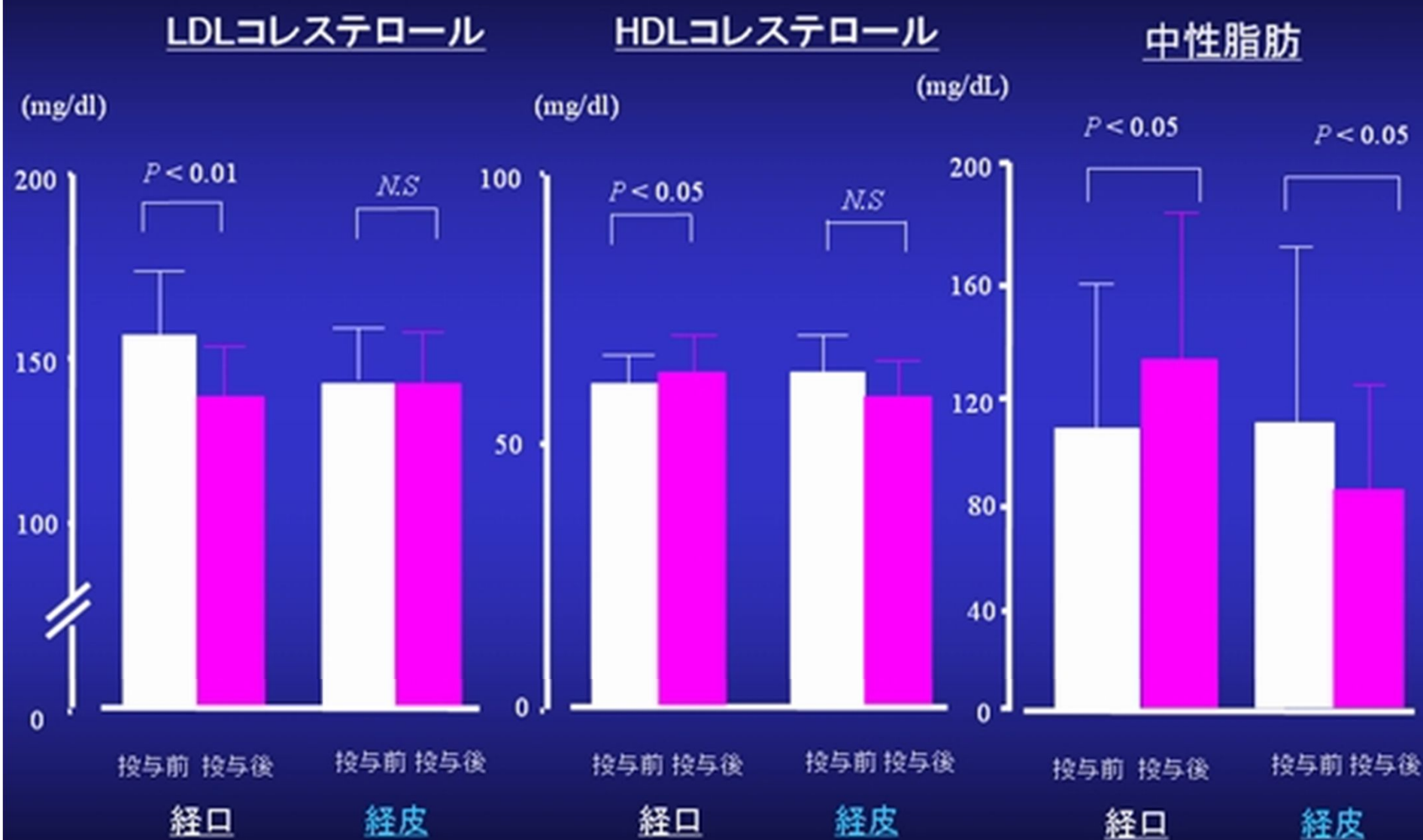
HRT (CEE+MPA)開始時期と冠動脈疾患リスク



本日の講演内容

- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

脂質濃度

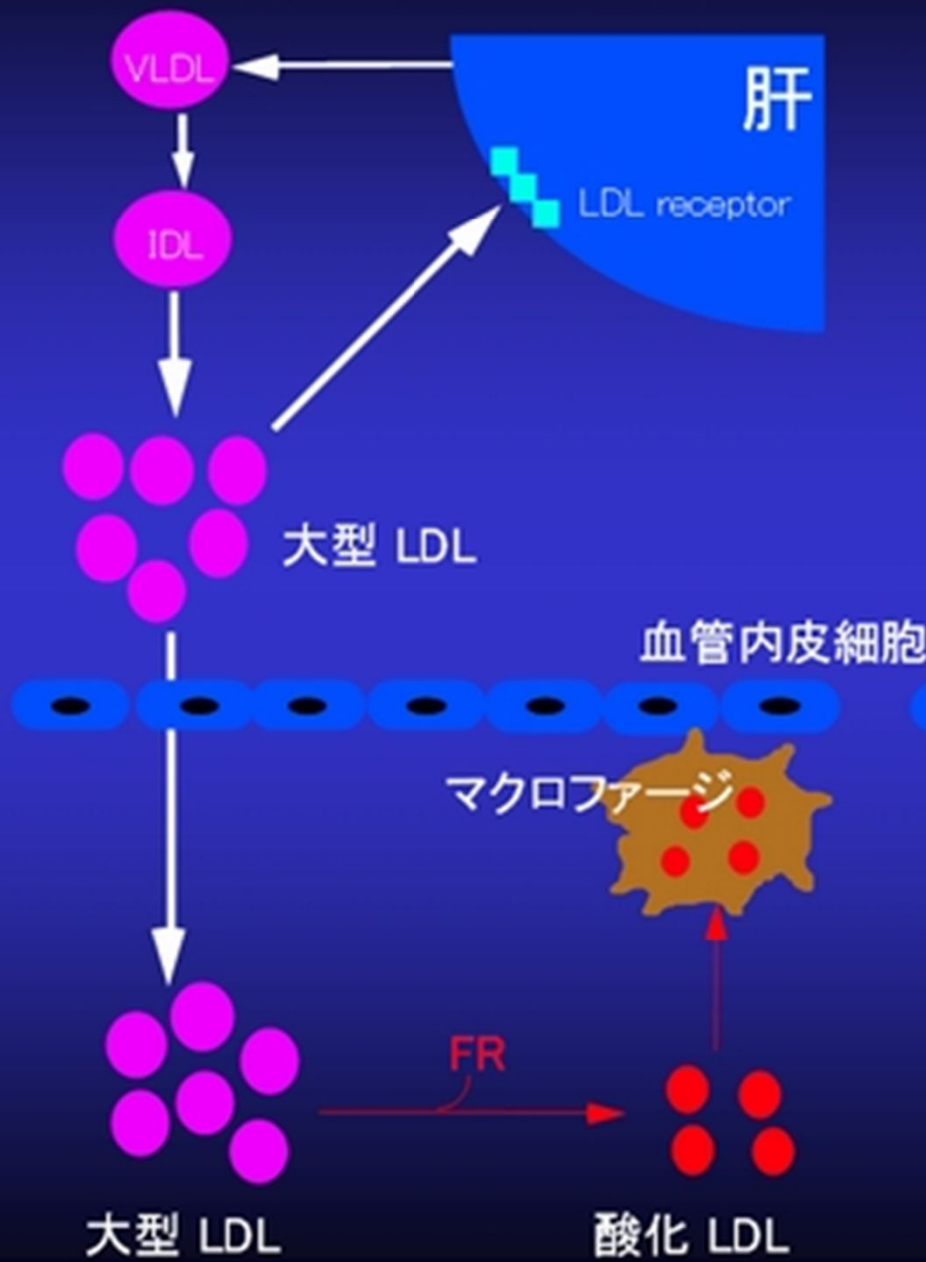


(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

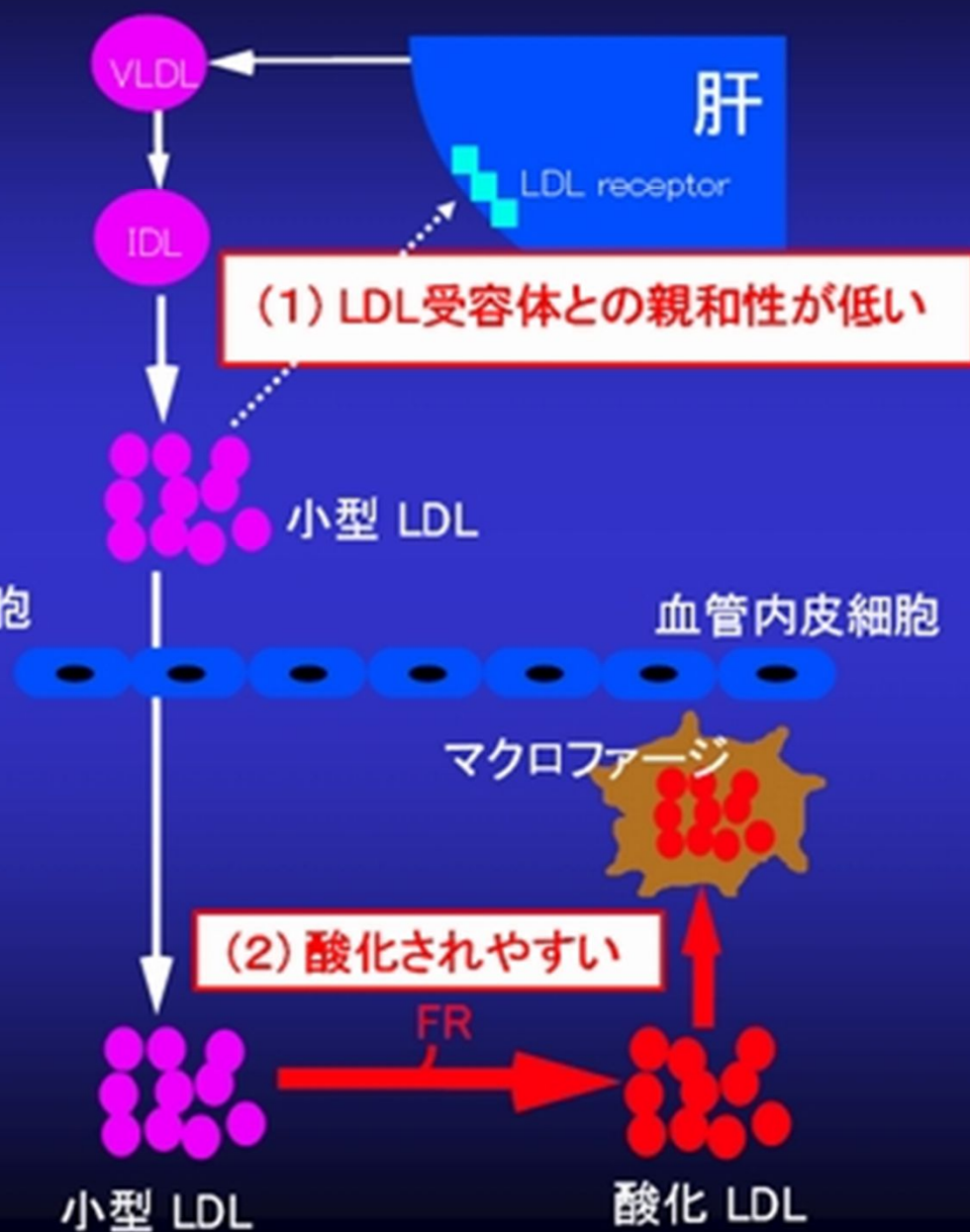
高トリグリセライド血症の問題点

- 1, LDLの小粒子化
- 2, 低HDL血症
- 3, インスリン抵抗性
- 4, 肥満
- 5, 高血圧
- 6, 血栓線溶
- 7, 血管内皮機能低下

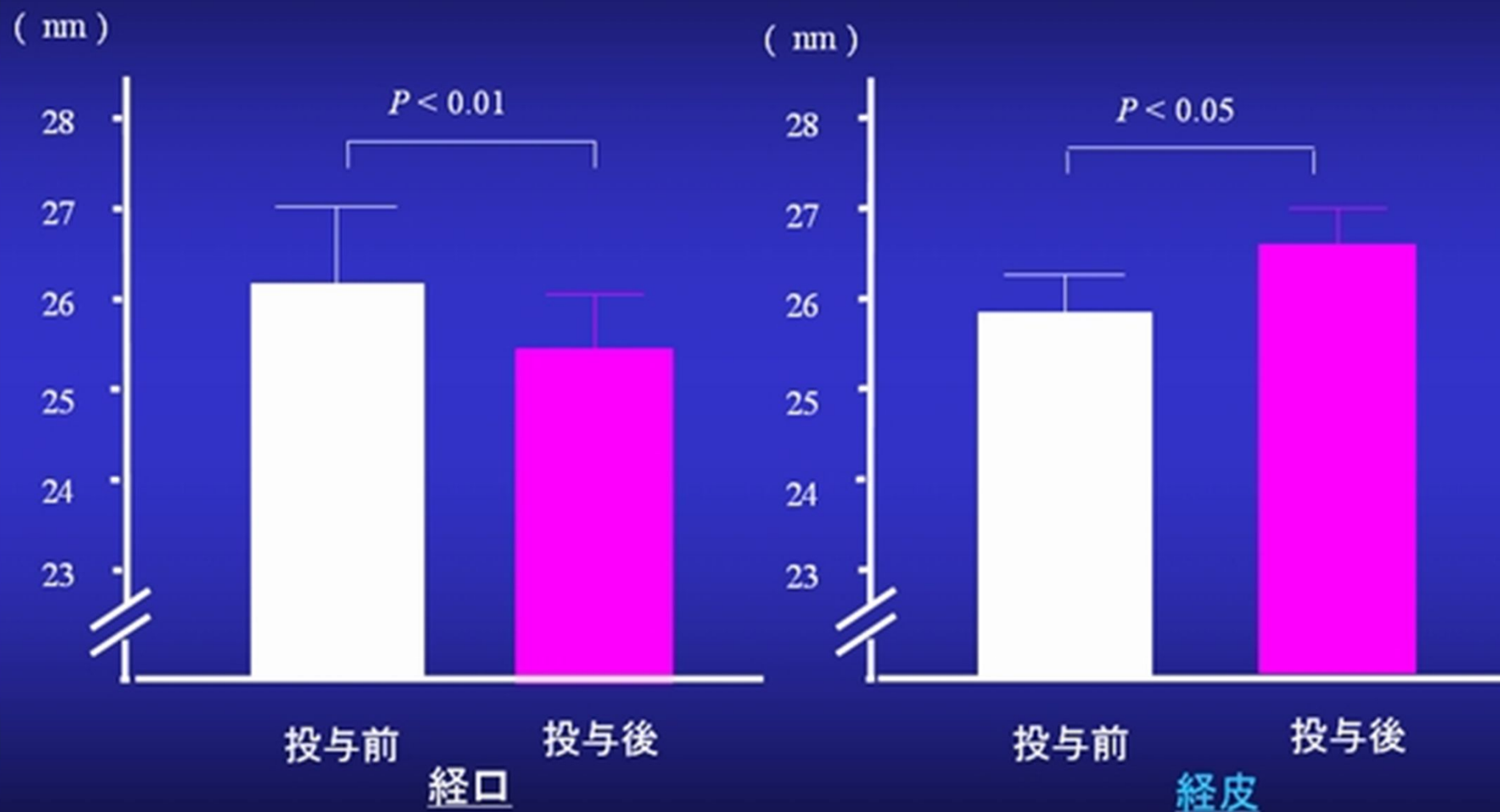
大型LDL粒子



小型LDL粒子



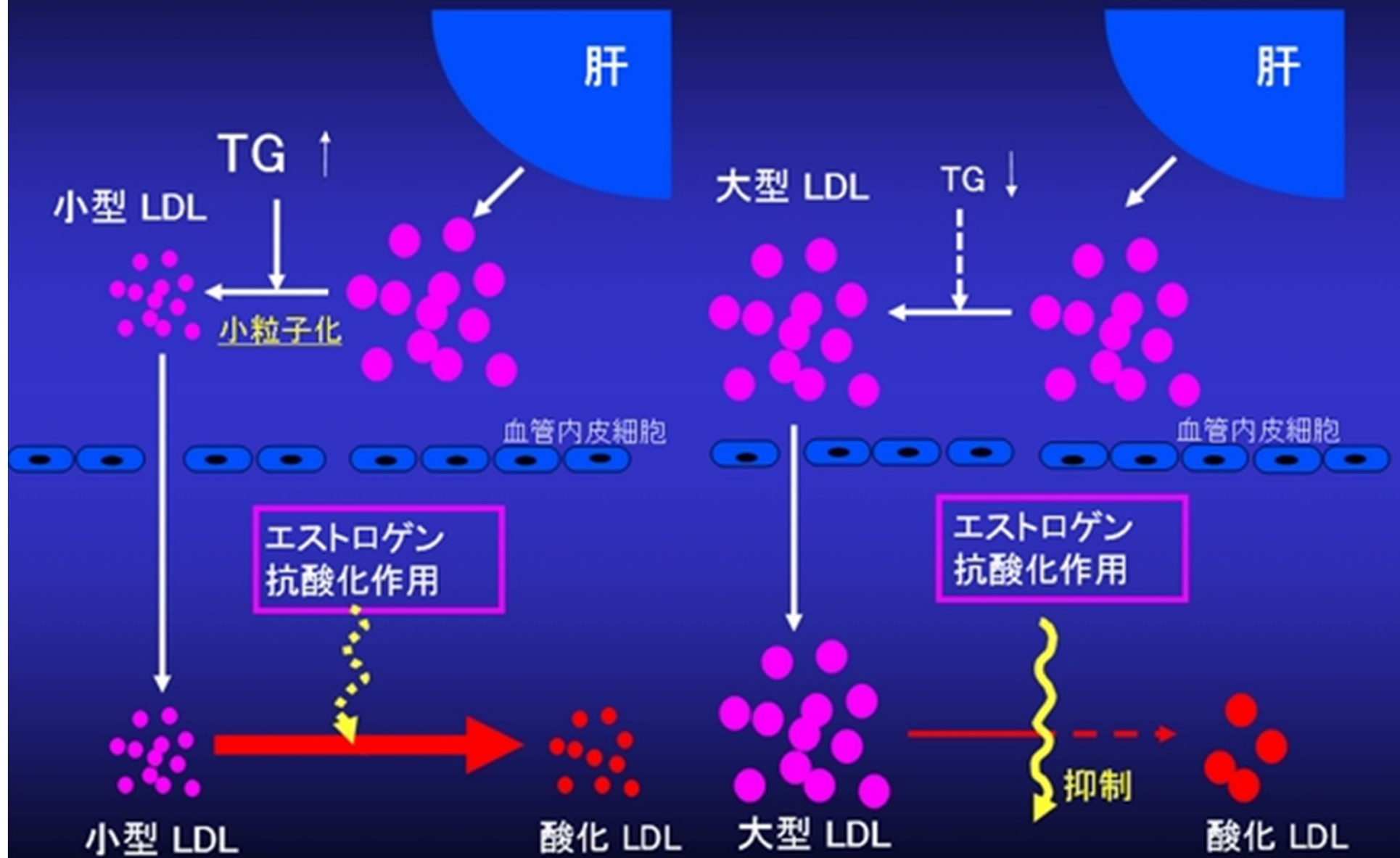
LDL粒子サイズ



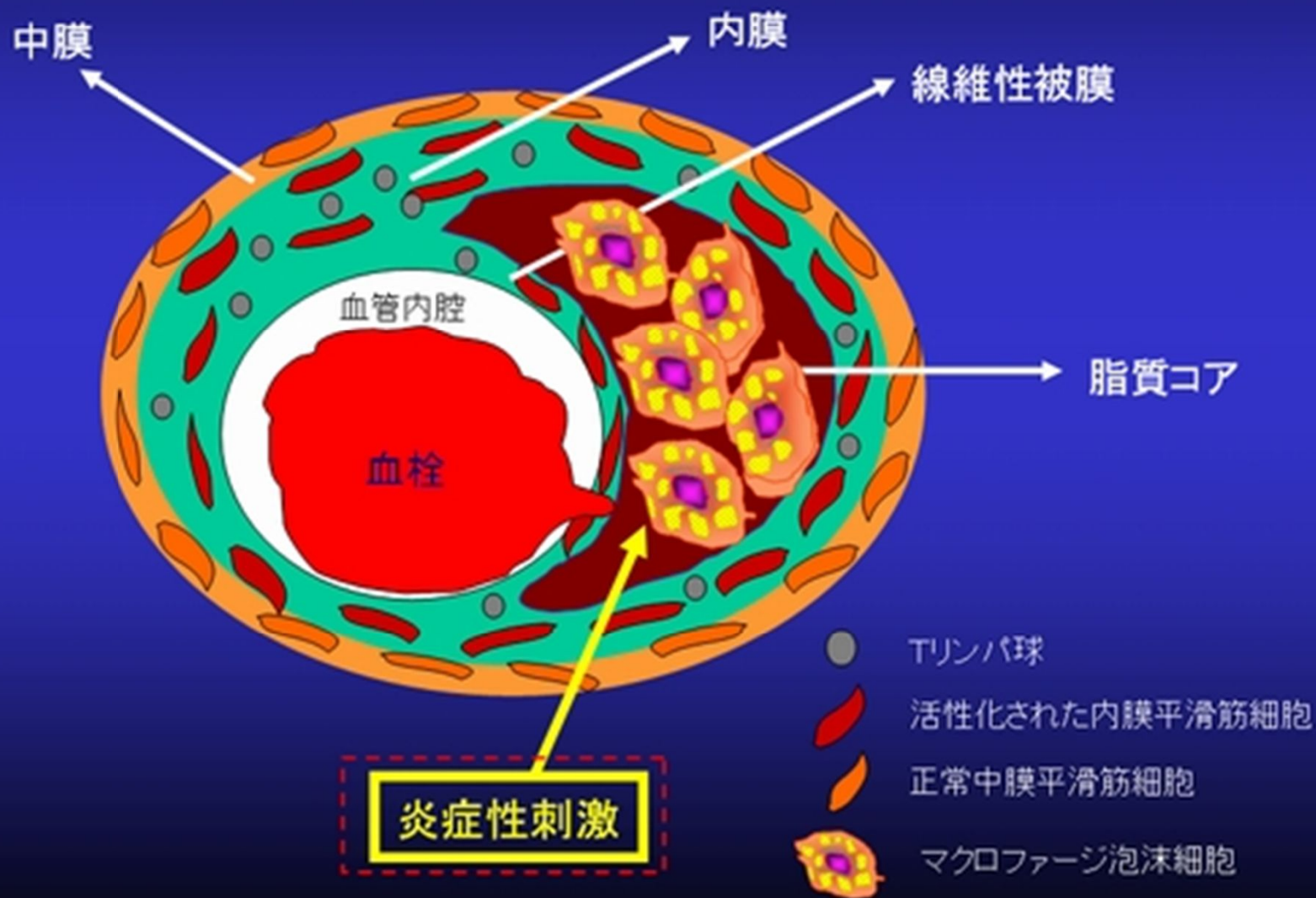
(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

経口エストロゲン

経皮エストロゲン

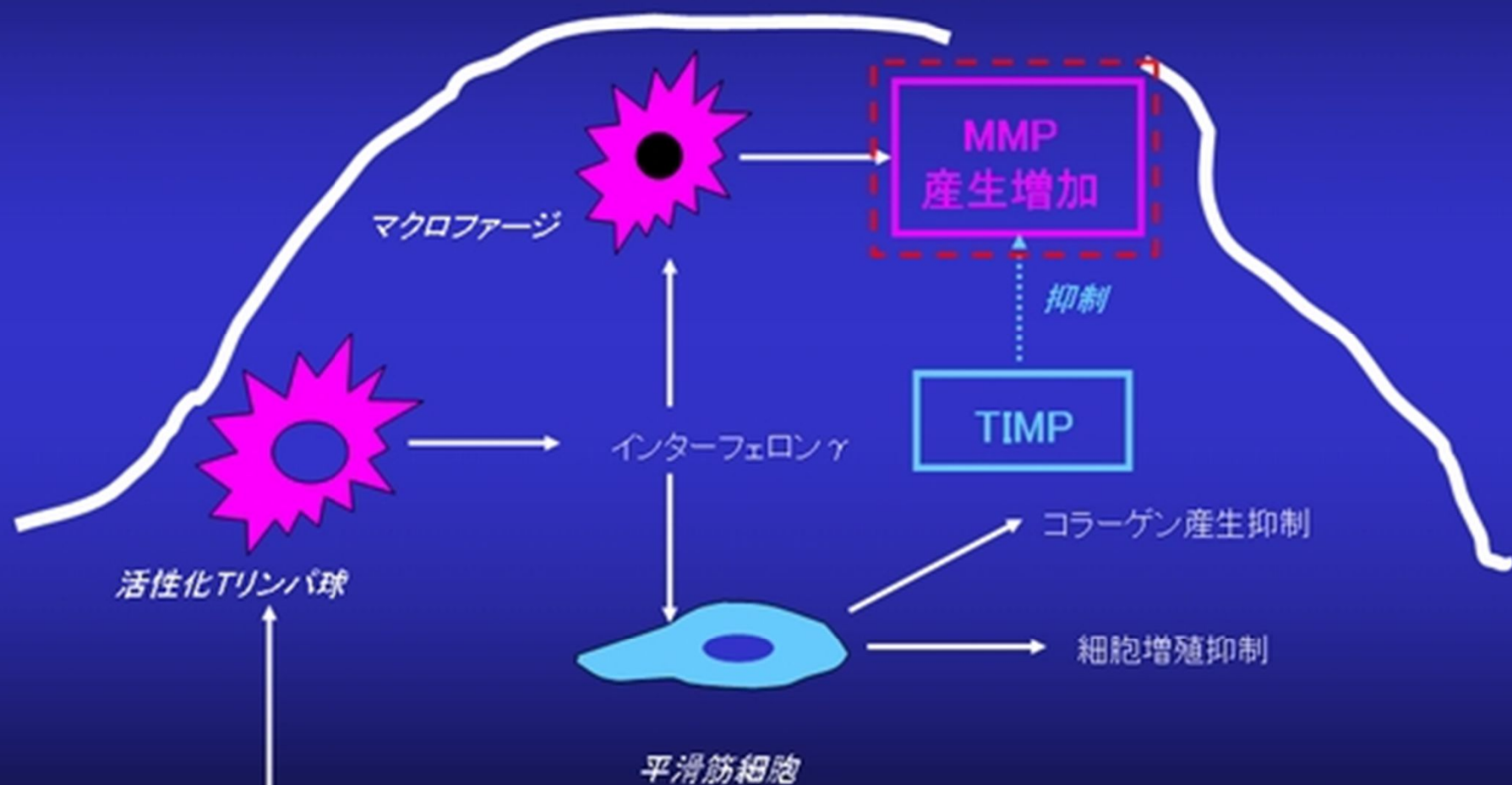


急性冠症候群



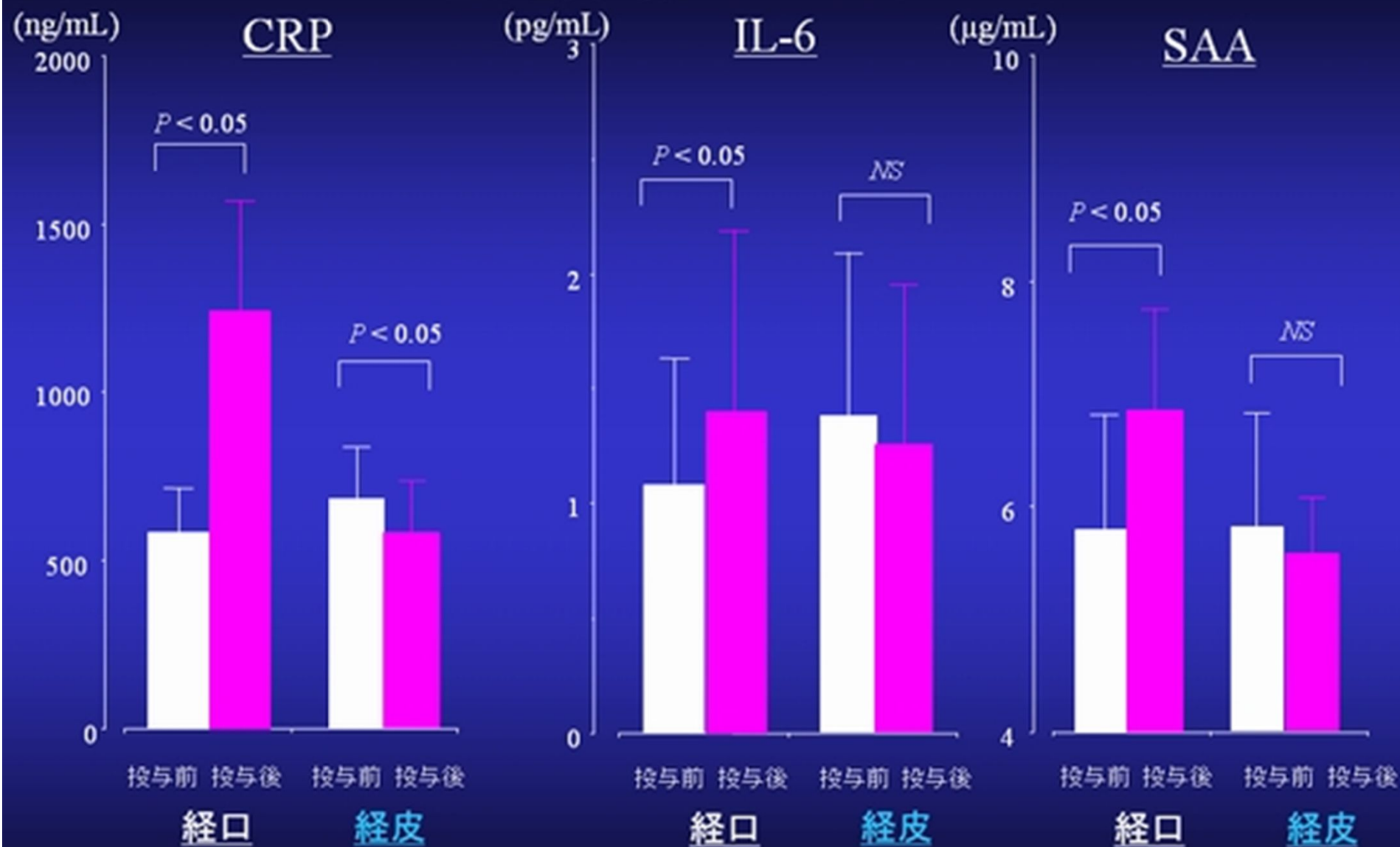
線維性被膜脆弱化の機序

線維性被膜の脆弱化 → プラーク破綻



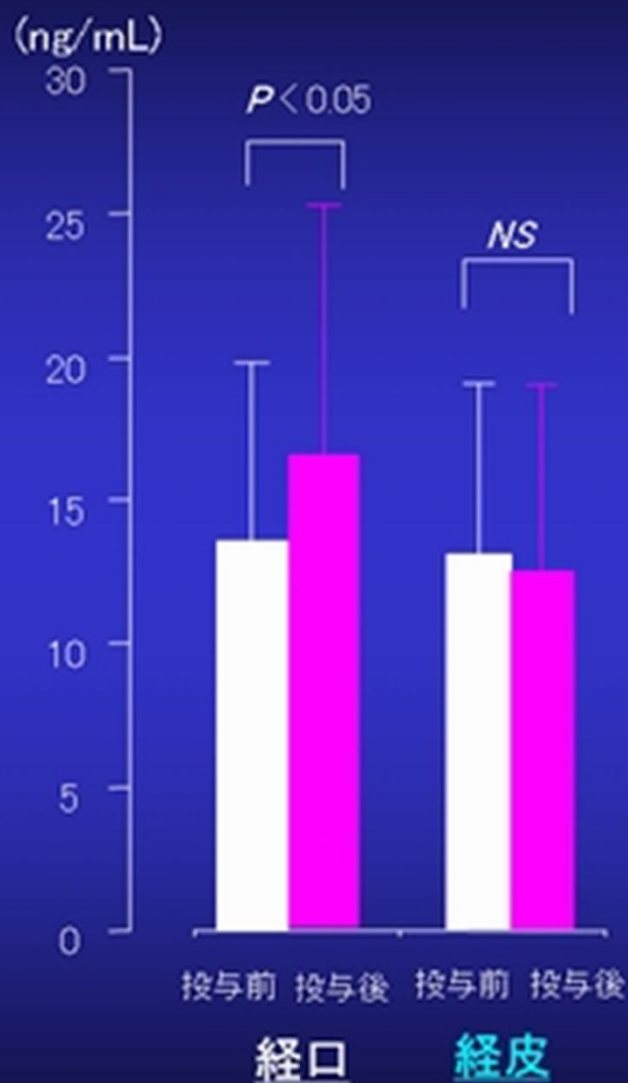
炎症促進 : CRP, IL-6, 血清アミロイド蛋白 A (SAA) 高値

血管炎症マーカー

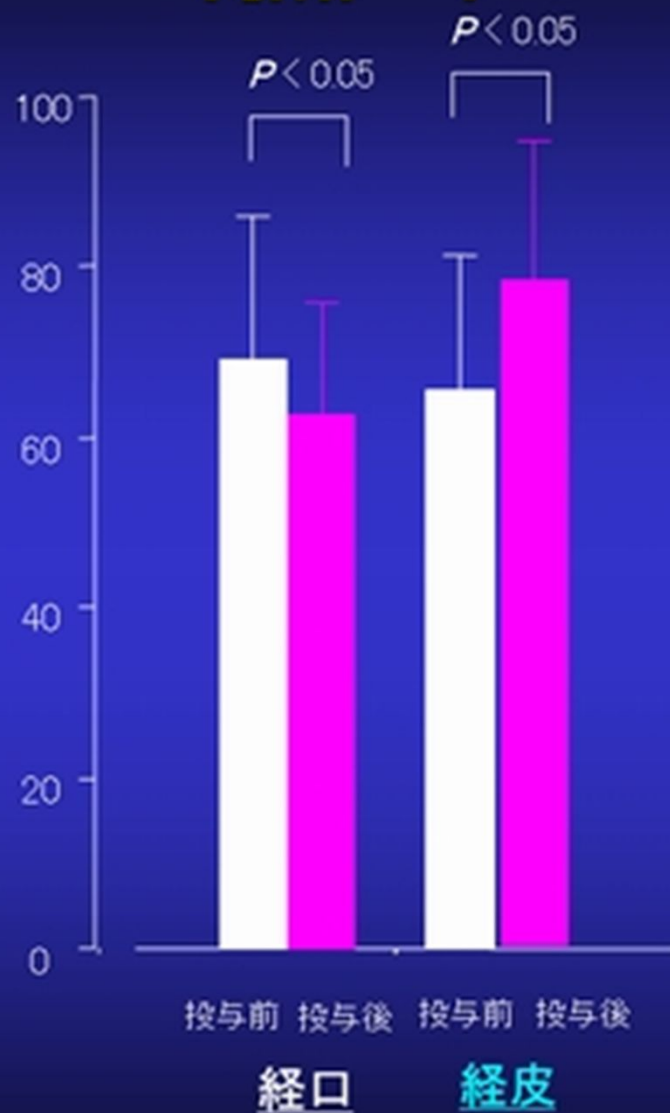


(Wakatsuki A et al., Circulation, 2002)

MMP-3

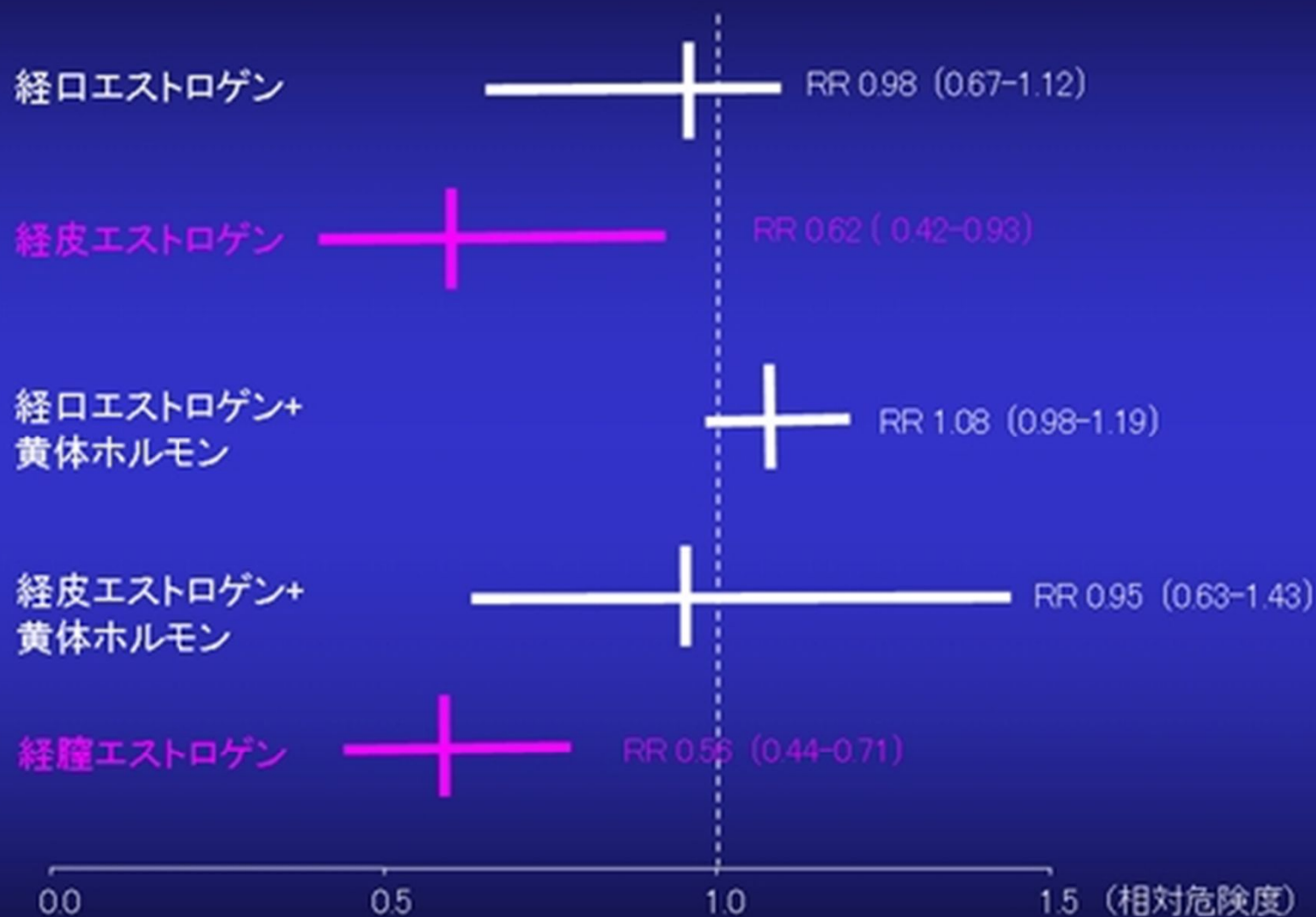


TIMP-1



(Wakatsuki A et al., Arterioscler Throm Vasc Biol, 2003)

経皮エストロゲンは心筋梗塞のリスクを低下させる



(Lokkegaard E et al., *European Heart J*, 2008)

本日の講演内容

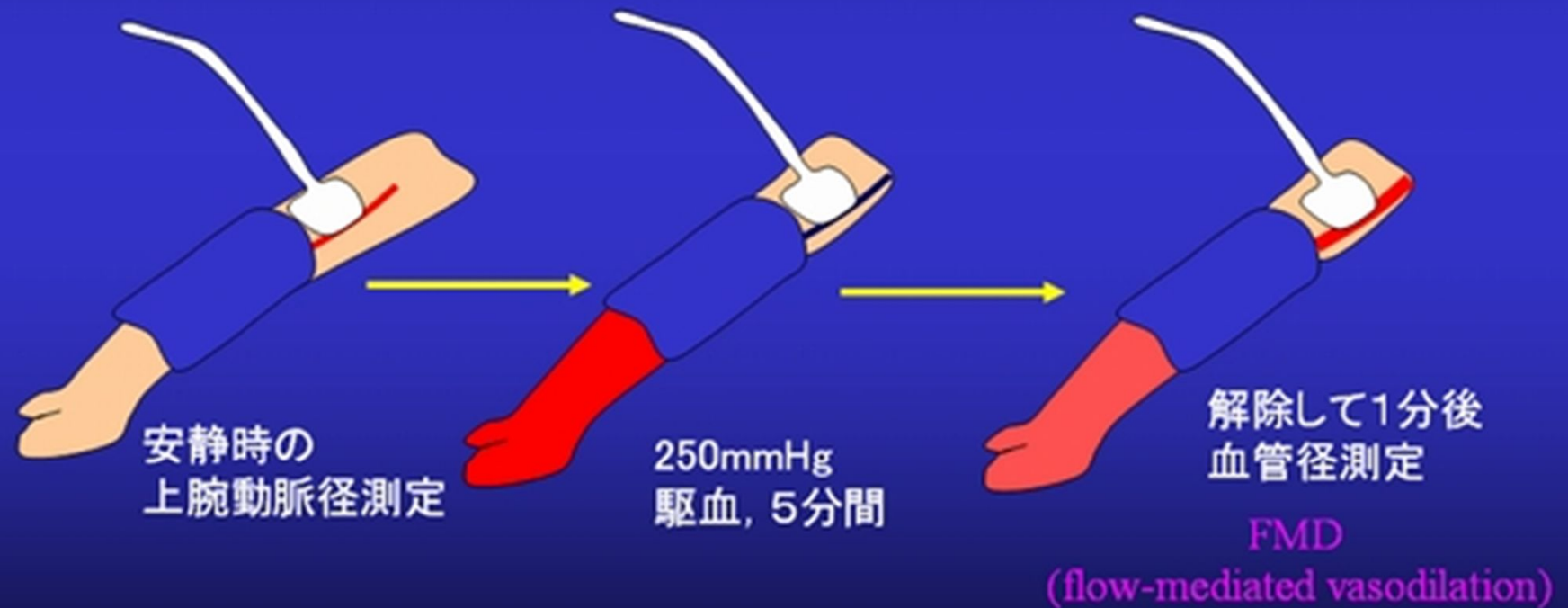
- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

黄体ホルモンのプロファイル

| | プロゲステロン 作用 | アンドロゲン 作用 | 抗アンドロゲン 作用 | グルココルチコ イド作用 | 抗ミネラルコ ルチコイド作用 |
|------------|---------------|--------------|---------------|-----------------|-------------------|
| プロゲステロン | + | - | ± | + | + |
| ジドロゲステロン | + | - | ± | - | + |
| MPA | + | + | - | + | - |
| ノルエチステロン | + | + | - | - | - |
| ノルゲストレル | + | + | - | - | - |
| デンゲストレル | + | + | - | - | - |
| ドロスピレノン | + | - | + | - | + |
| ジエノゲスト | + | - | + | - | - |

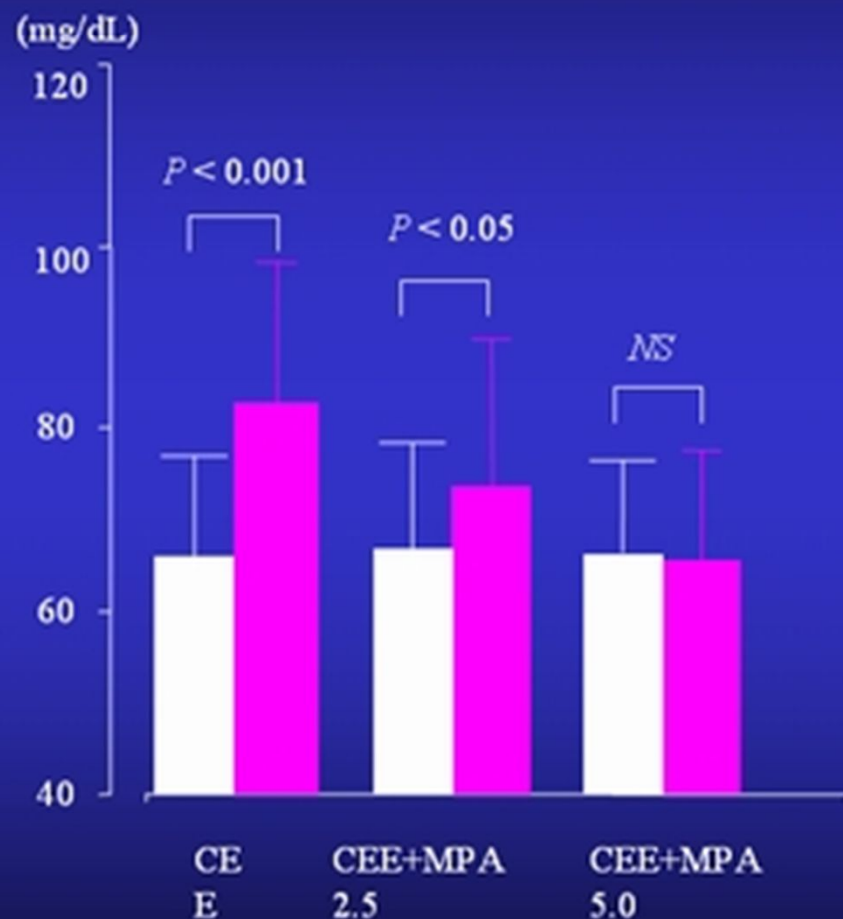
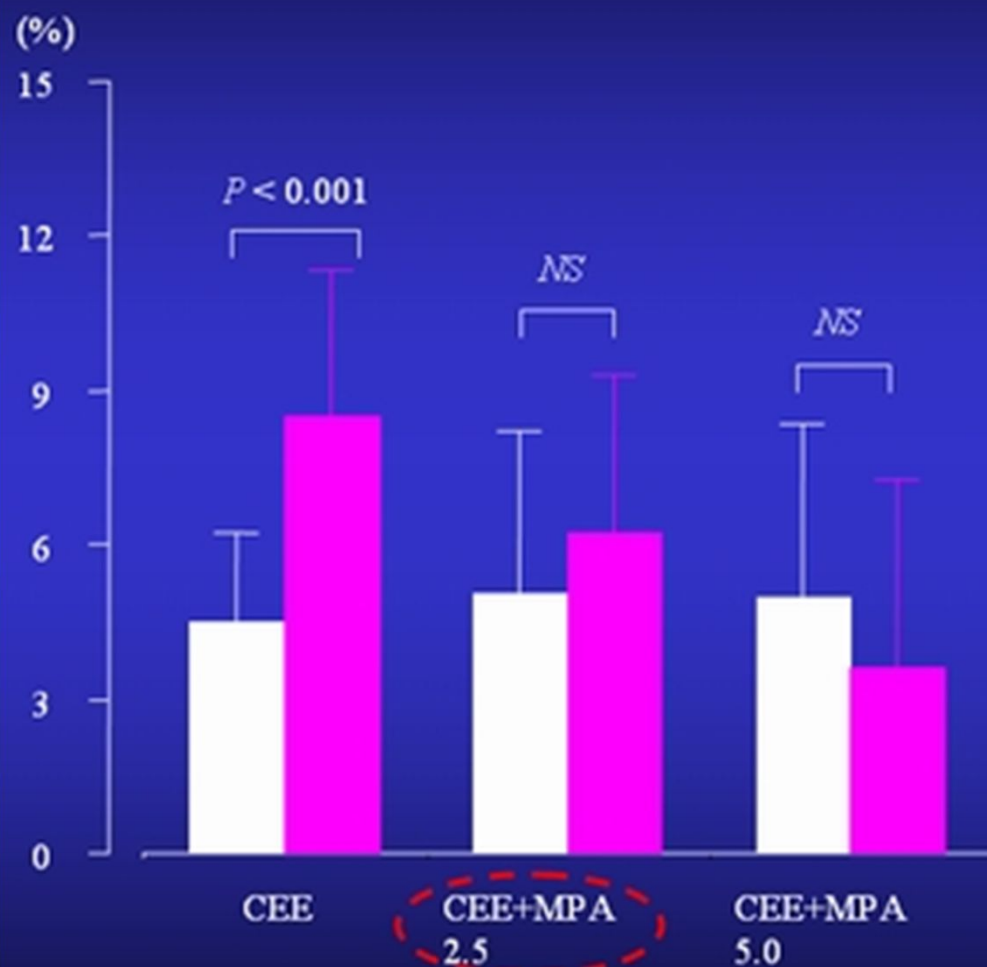
(Shindler AE et al. Maturitas 2003)

上腕動脈血管拡張反応



血管内皮機能 (FMD)

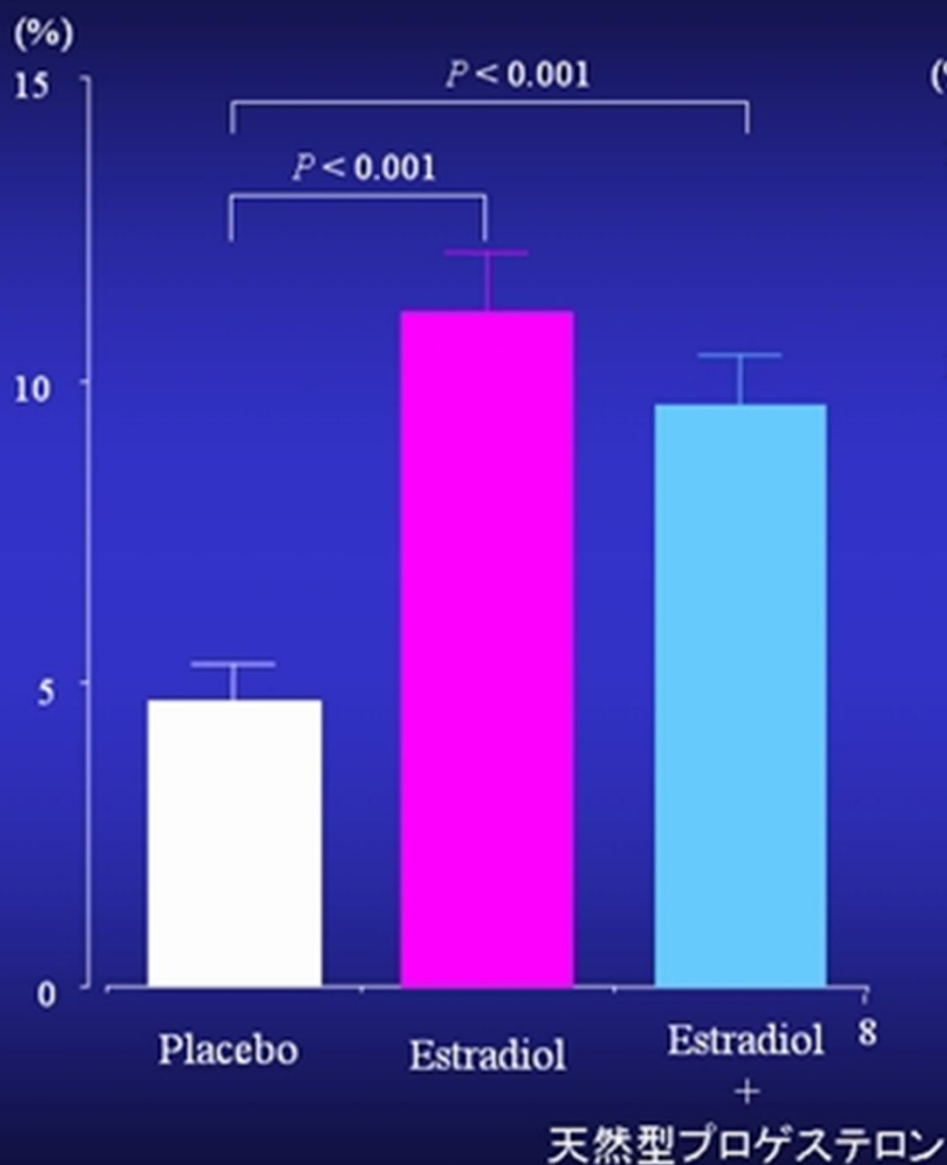
HDLコレステロール



(Wakatsuki et al., Circulation, 2001)

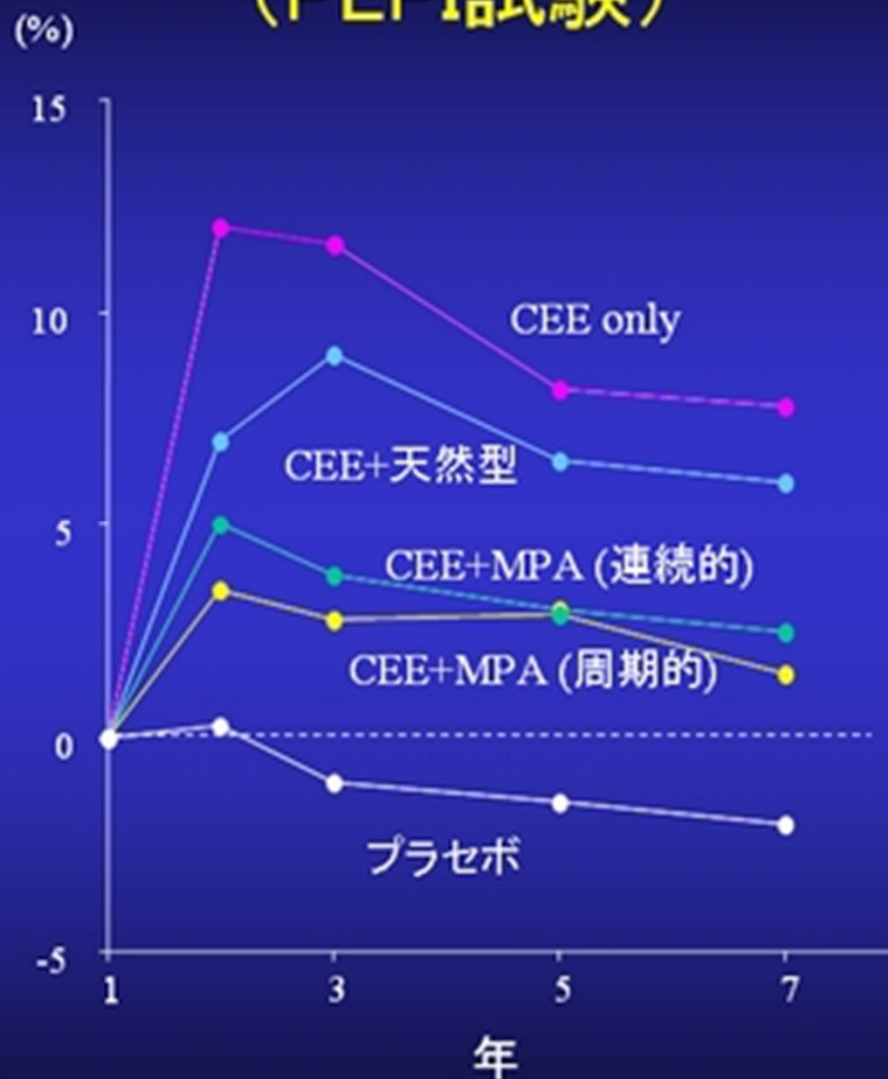
(Wakatsuki et al., Maturitas, 1996)

血管内皮機能



(Gerhard M et al., Circulation, 1998)

HDLコレステロール (PEPI試験)



(The Writing Group. JAMA, 1995)

試験デザイン

①

結合型エストロゲン 0.625 mg/日

3ヶ月間

②

結合型エストロゲン 0.625 mg/日

MPA 5.0 mg/日
12日間

3ヶ月間

③

結合型エストロゲン 0.625 mg/日

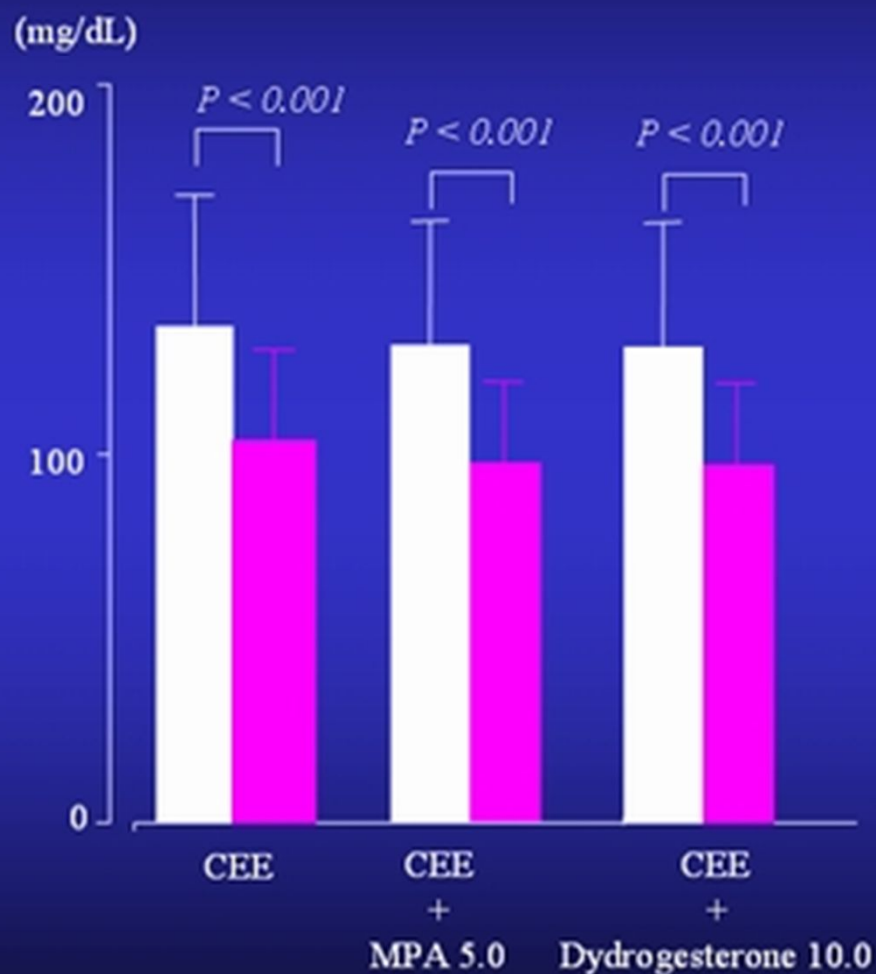
dydrogesterone
10.0 mg/日
12日間

3ヶ月間

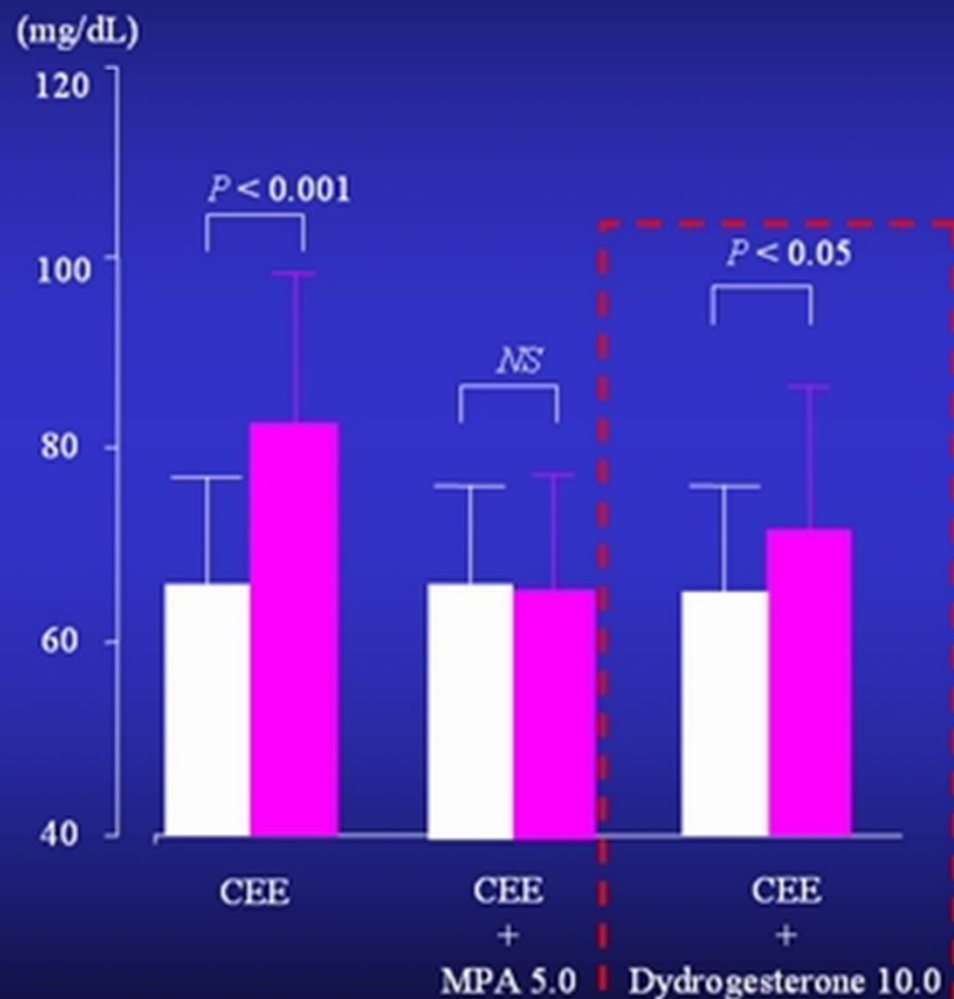
↑
1. 脂質濃度
2. 血管内皮機能

↑
1. 脂質濃度
2. 血管内皮機能

LDLコレステロール

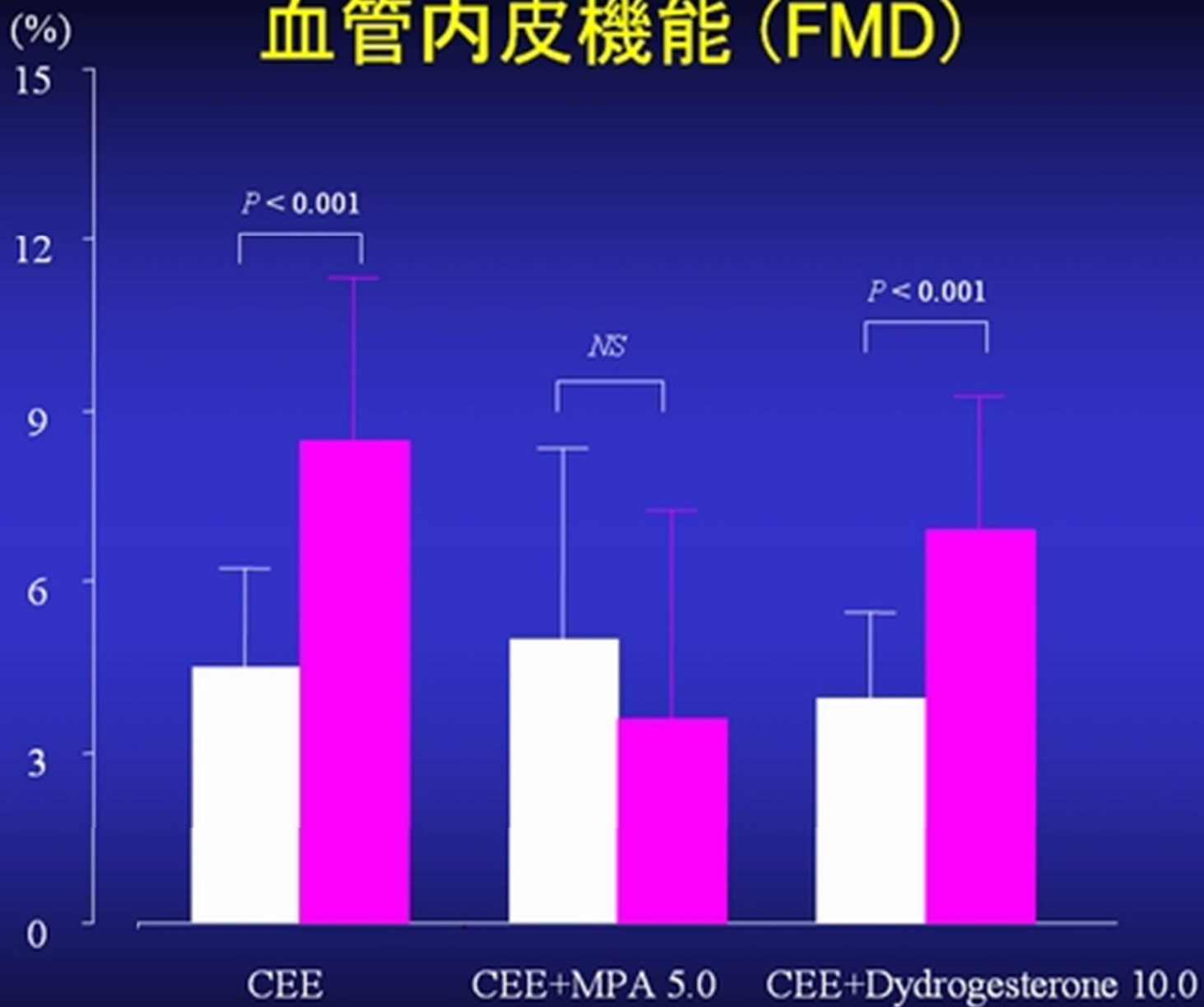


HDLコレステロール

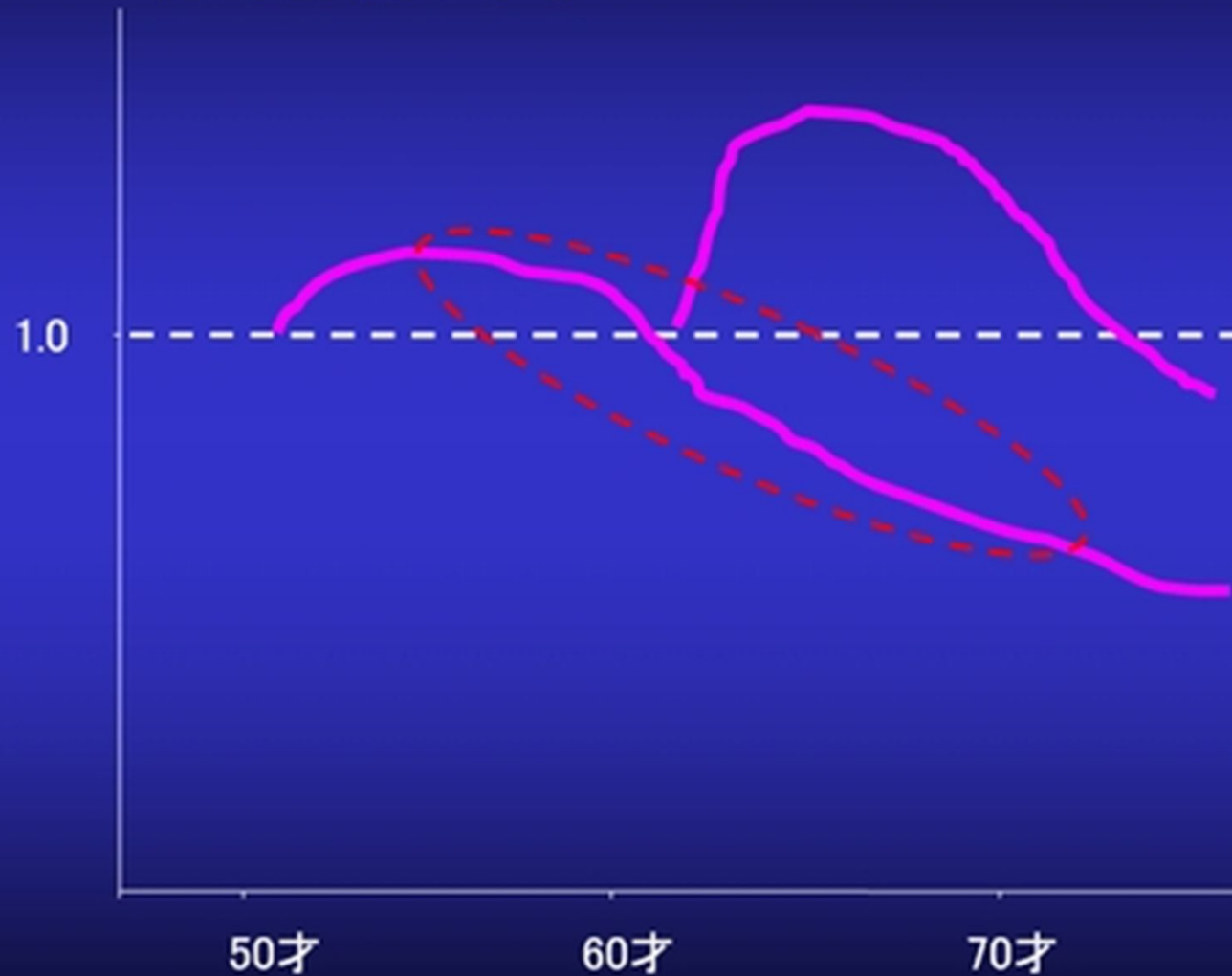


(Unpublished data)

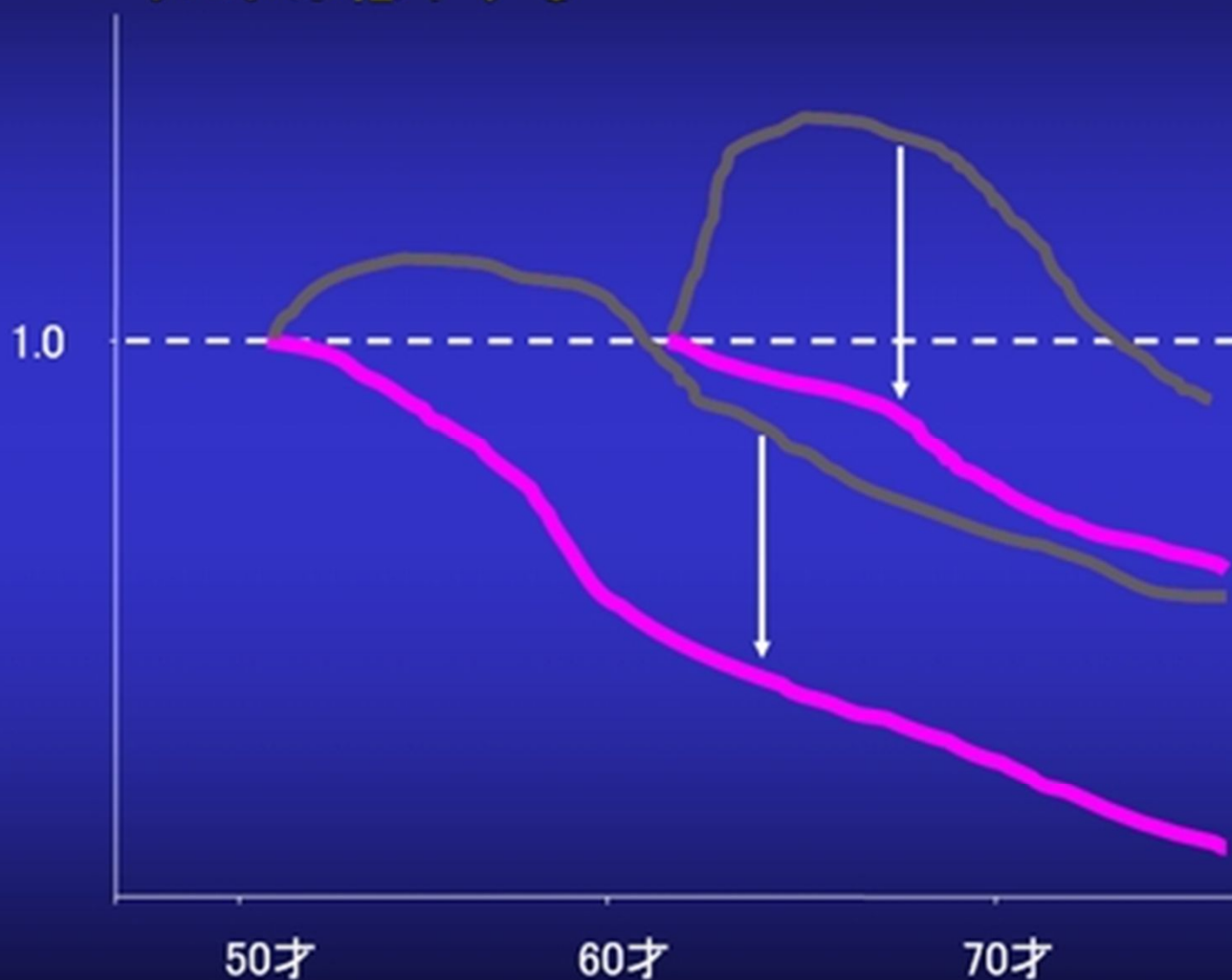
血管内皮機能 (FMD)



経皮エストロゲンと天然型プロゲステロンを
閉経後早期から長期間投与することで冠動脈疾患
リスクは低下する



経皮エストロゲンと天然型プロゲステロンを
閉経後早期から長期間投与することで冠動脈疾患
リスクは低下する

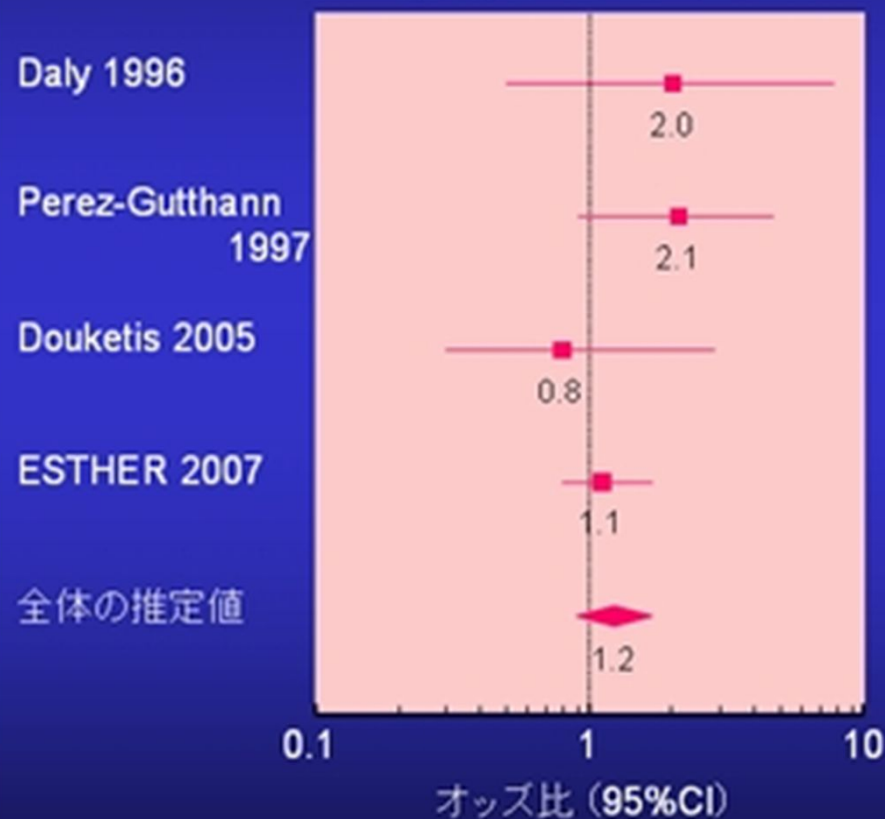


本日の講演内容

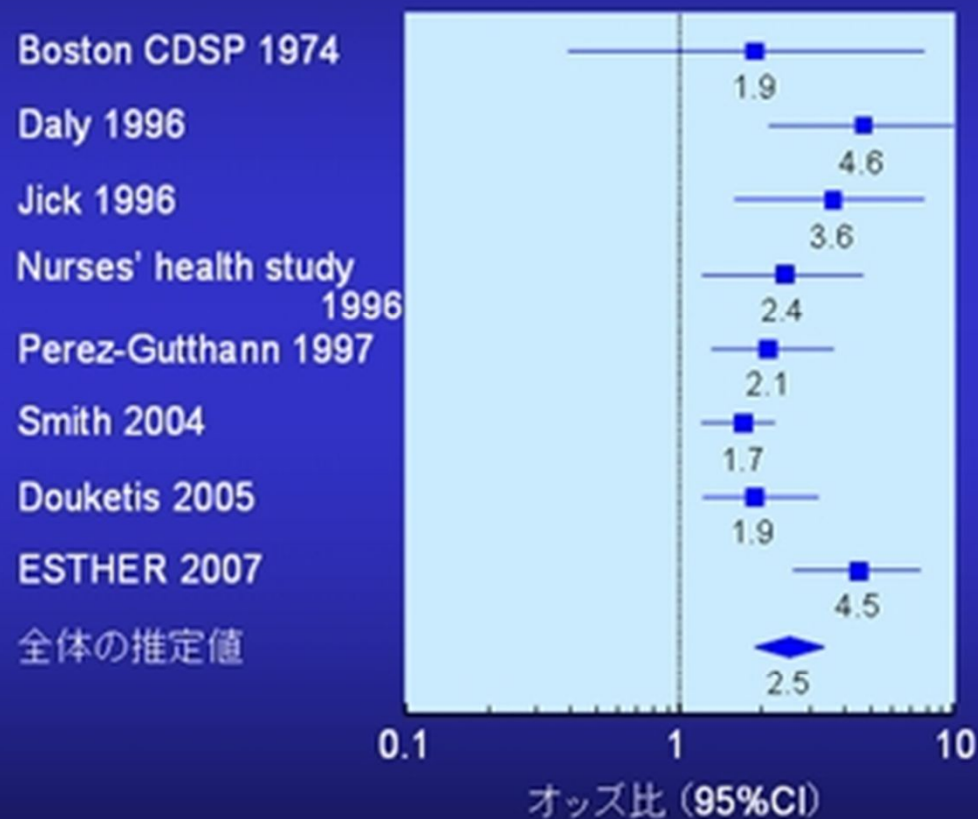
- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

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

経皮エストロゲン



経口エストロゲン



本日の講演内容

- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

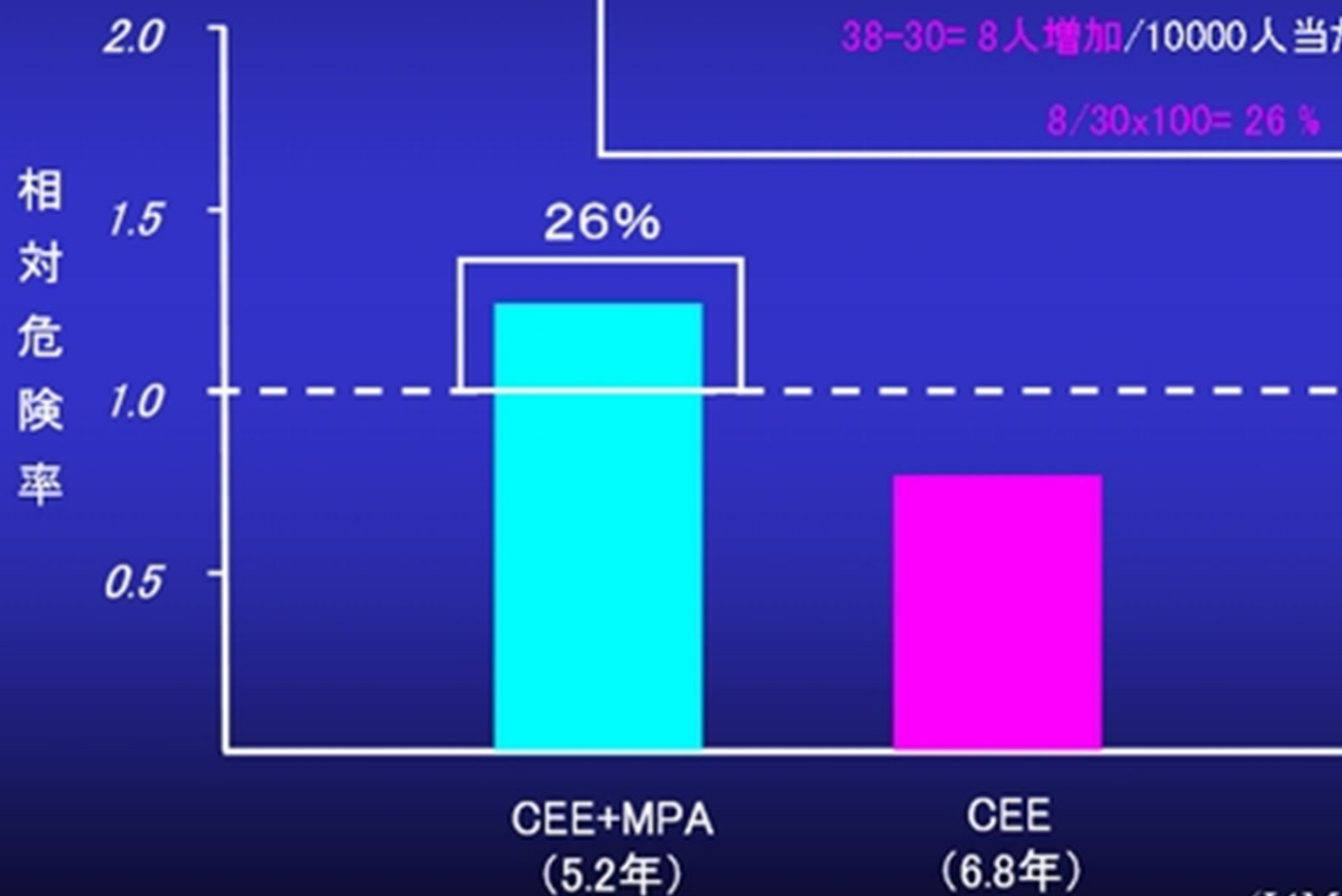
WHIにおける乳癌の相対リスク

HRTしなかった群の乳癌患者: 30人/10000人当たり/年間

HRTした群の乳癌患者: 38人/10000人当たり/年間

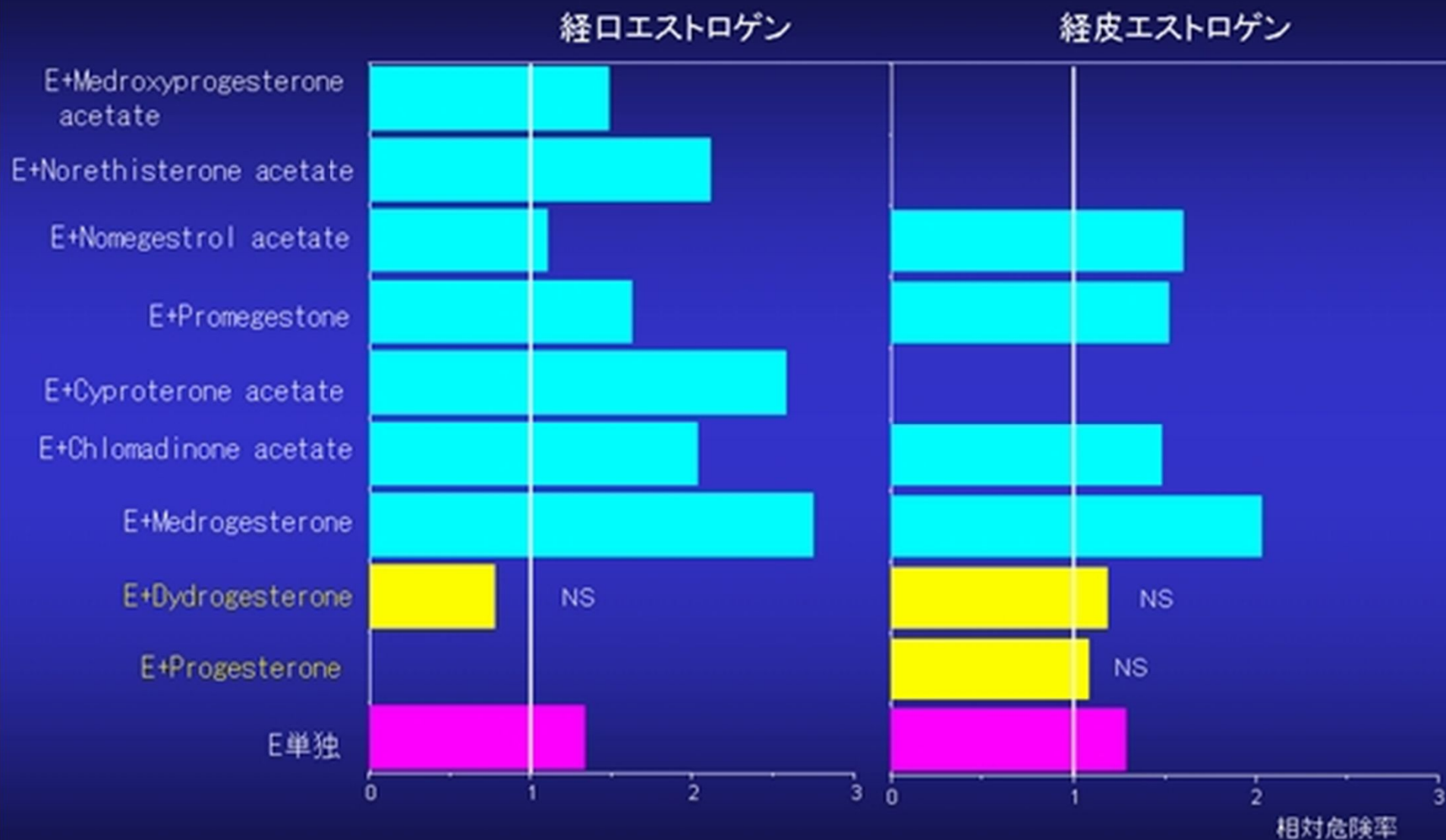
$38 - 30 = 8$ 人増加/10000人当たり/年間

$8 / 30 \times 100 = 26\%$



(JAMA, 2002)

黄体ホルモンと乳癌リスク

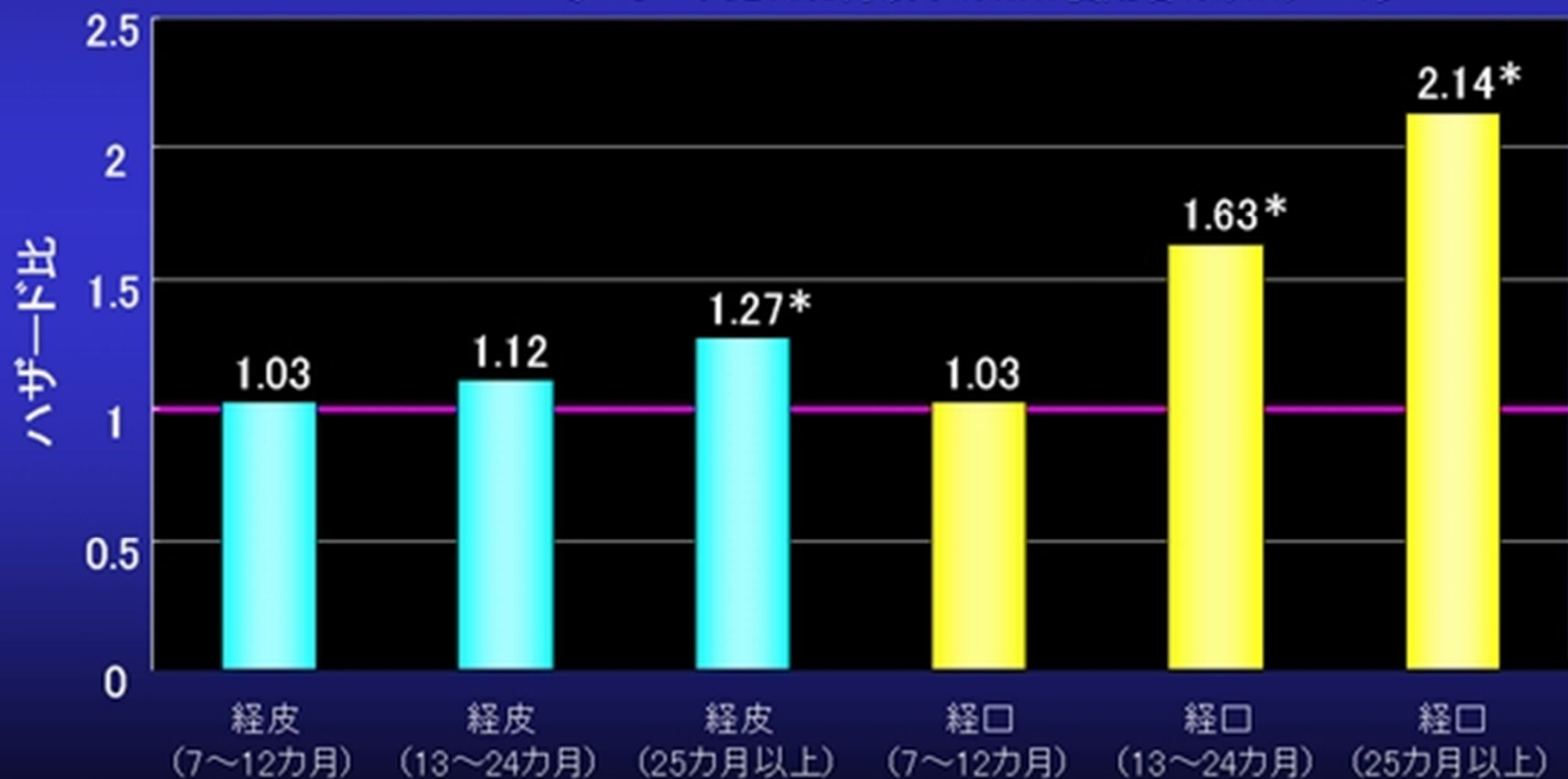


(Fournier A et al., Breast Cancer Res Treat, 2008)

HRTの投与ルート別乳癌リスクの違い

Lombardia cohort, (Italy)²⁾

〔ハザード比:6カ月以下のHRT使用者のリスク=1〕



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

エストロゲン投与ルートの違いによるリスク・ベネフィット

| | 経口エストロゲン | 経皮エストロゲン | |
|---------------|----------|----------|-----|
| 更年期障害 | 改善 | 改善 | |
| 骨折 | 予防 | 予防 | |
| 冠動脈疾患 | 上昇 | 低下 | |
| 脳卒中 | 上昇 | ? | |
| <u>脂質</u> | | | |
| TC | 減少 | 不変 | 好影響 |
| TG | 上昇 | 低化 | 悪影響 |
| 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 | 抑制 | |
| <u>血管内皮機能</u> | | | |
| FMD | 上昇 | 上昇 | |
| <u>血管炎症</u> | | | |
| | 促進 | 抑制 | |
| 静脈血栓 | 上昇 | 不変 | |
| 乳癌 | 上昇 | 不変～上昇 | |
| 胆嚢疾患 | 上昇 | 不変 | |

本日の講演内容

- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

悪性腫瘍治療後のHRTと再発リスクは？

- 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エストロゲン単独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。

本日の講演内容

- 1, HRT投与時期
- 2, HRT投与期間
- 3, HRT投与ルート
- 4, 黄体ホルモンの種類
- 5, HRTと塞栓・血栓症
- 6, HRTと乳癌
- 7, 悪性腫瘍治療後のHRT
- 8, HRTと糖代謝

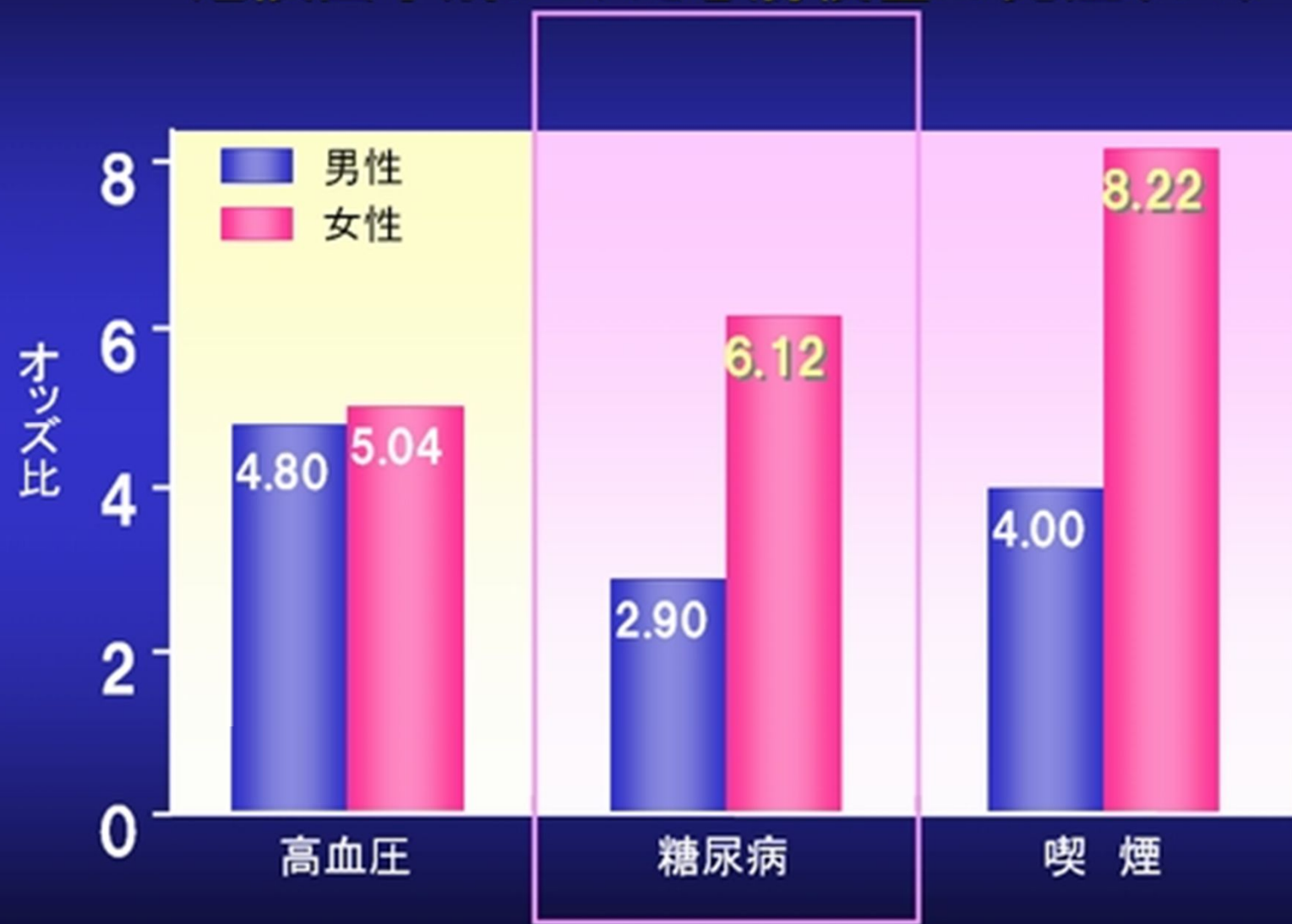
動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012 改定

絶対リスク評価とそれに応じた治療目標値が設定される見込み

| CADによる10年 以内の死亡率 | 追加のリスク因子(and/or) | | |
|---------------------|--------------------|------------------------|-------------------------|
| | なし | 低HDL-C、 CADの家族歴、IGT | DM、CKD、脳血管障 害、末梢動脈疾患 |
| <0.5% | Management 1 | Management 2 | Management 3 |
| 0.5-1.9% | Management 2 | Management 3 | Management 3 |
| 2.0%- | Management 3 | Management 3 | Management 3 |

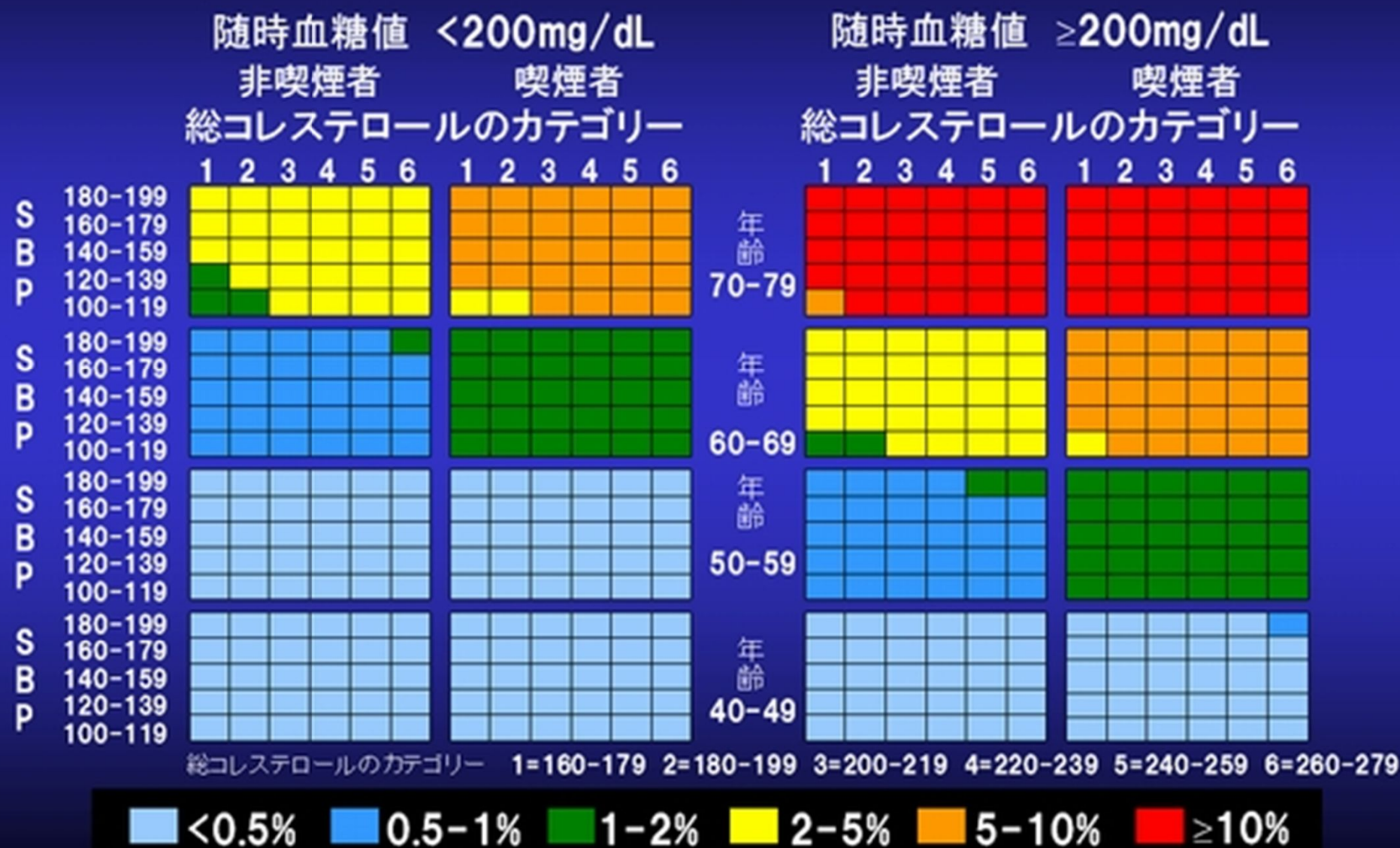
| | LDL-C | HDL-C | TG | Non HDL-C (TG高値の場合) |
|----------------|-------|-------|------|------------------------|
| Management 1 | <160 | ≥40 | <150 | <190 |
| Management 2 | <140 | | | <170 |
| Management 3 | <120 | | | <150 |
| History of CAD | <100 | | | <130 |

危険因子別にみた心筋梗塞の発症リスク

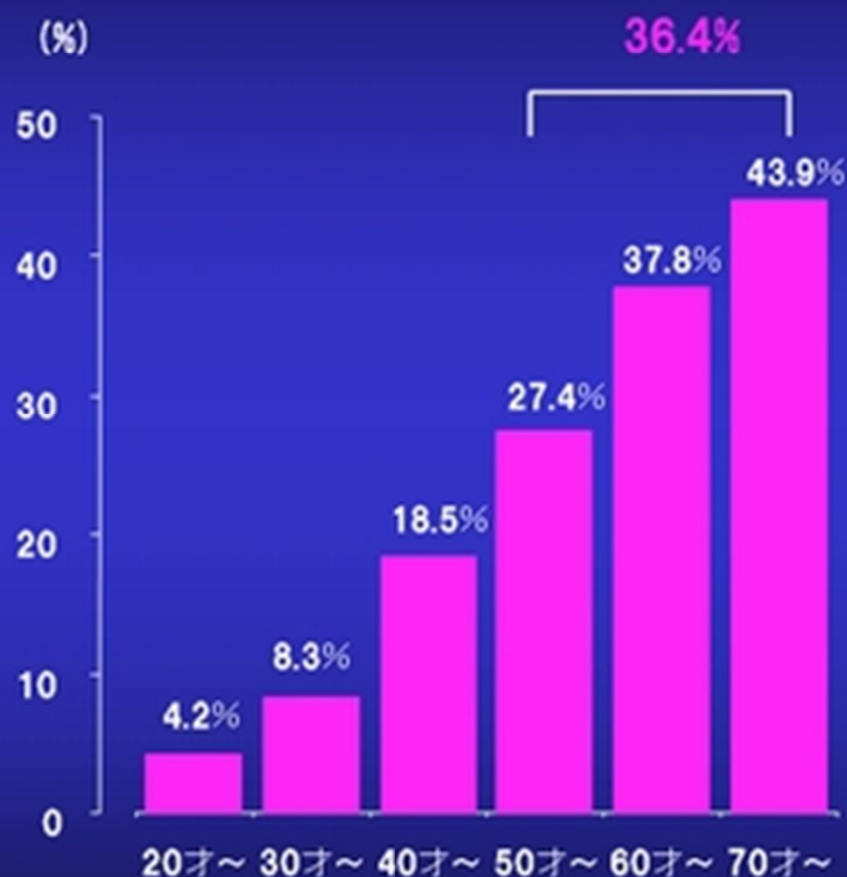


冠動脈リスクの評価チャート

女性: 10年間に冠動脈疾患により死亡する確率

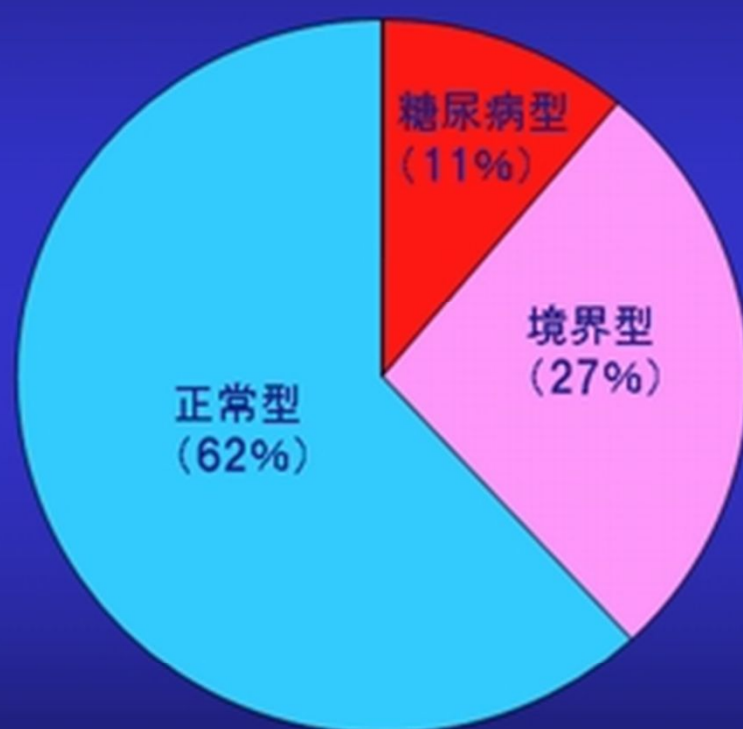


女性において HbA1Cが5.5%以上の割合



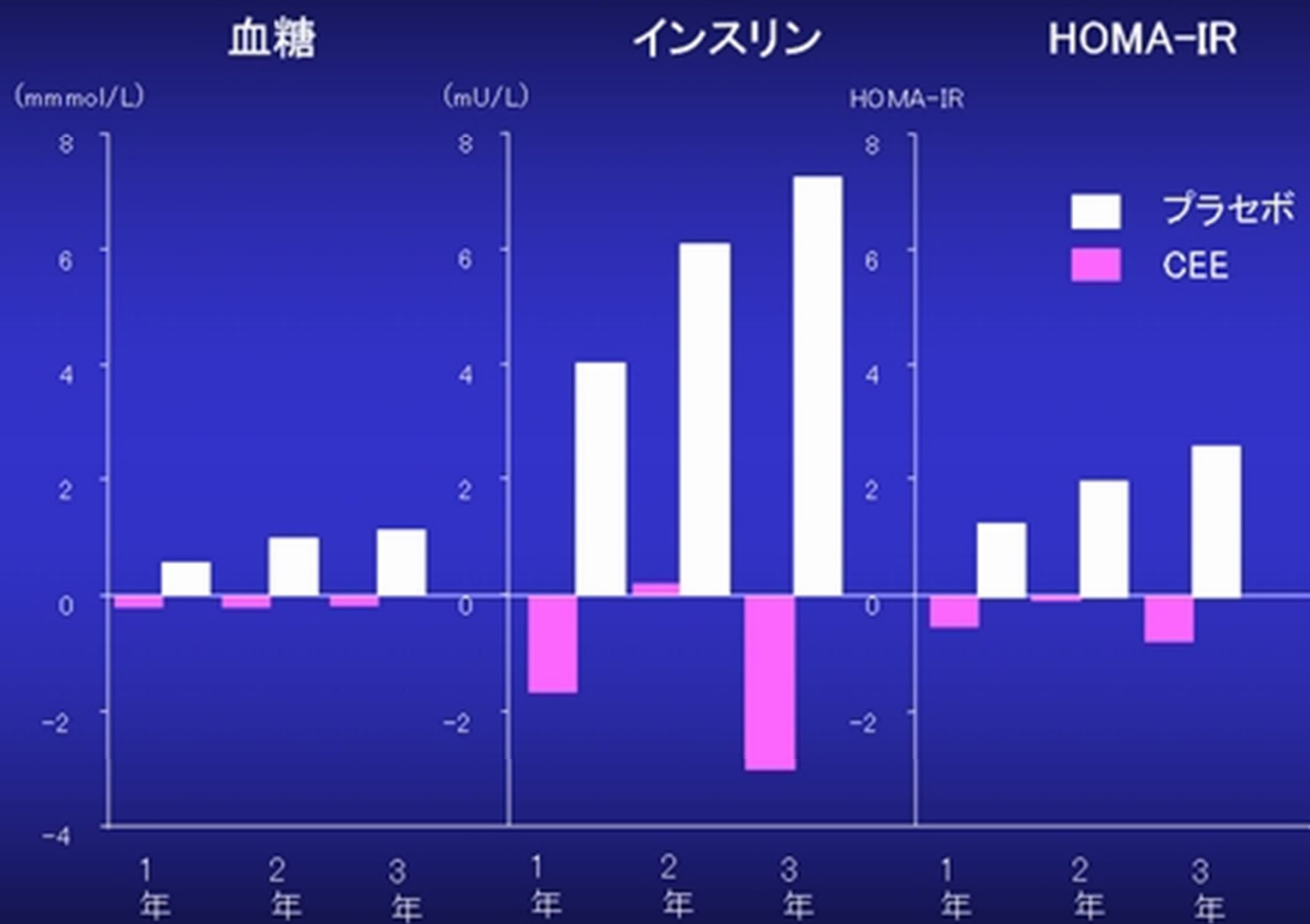
(平成18年、国民健康・栄養調査結果の概要)

閉経後女性における75g OGTT



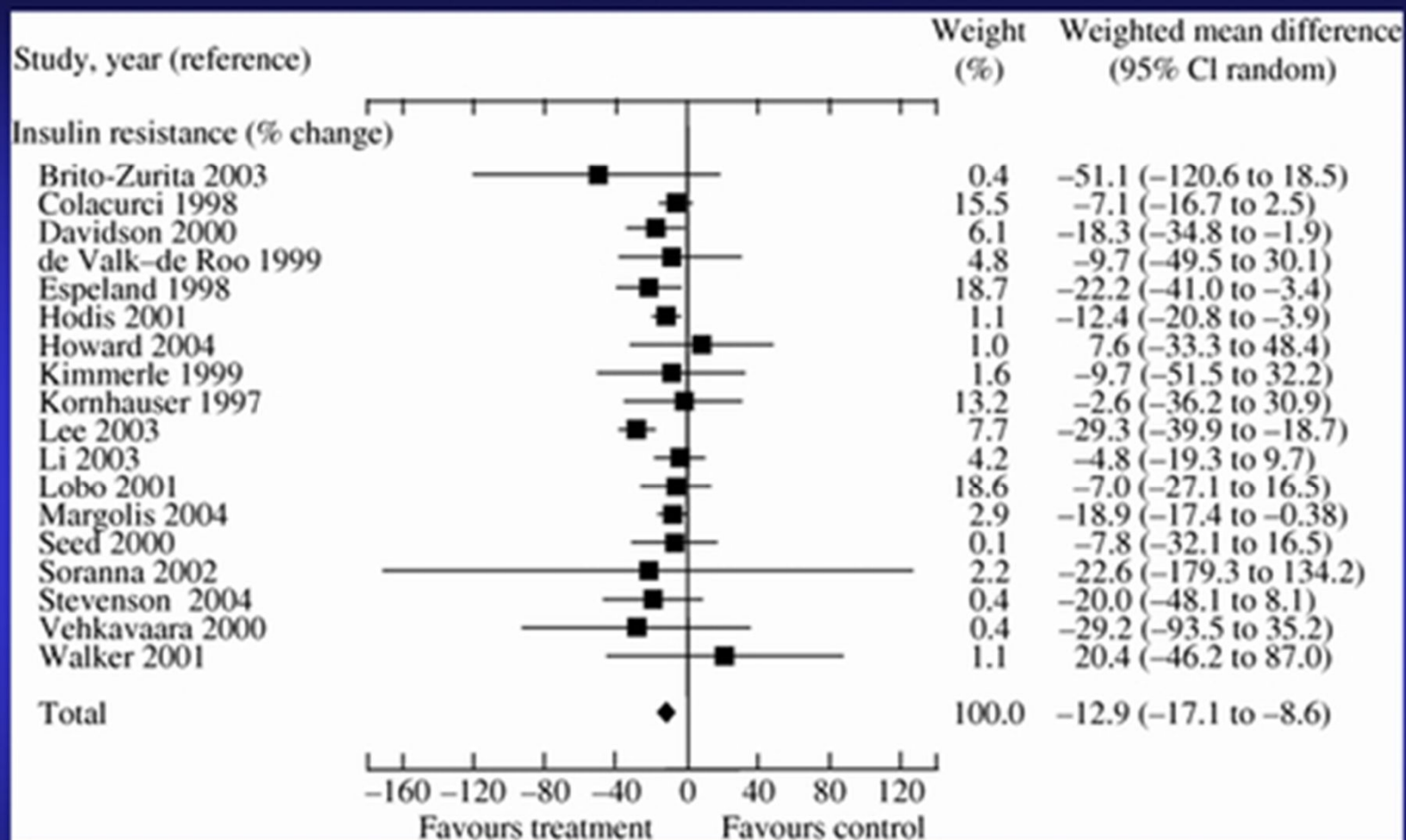
(若槻明彦 Prog in Med. 2010; 30: 861-867)

CEE (プレマリン)が糖代謝に与える影響 (WHI)



(Bonds ED et al., Diabetologia, 2006)

HRTとインスリン抵抗性、新規糖尿病発症



新規糖尿病発症: HRTによる相対危険率は 0.70 (CI; 0.6-0.9)

(Salpeter ER et al., *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2006)

これからのHRTのありかた

1. HRTの投与時期を考慮する
(HRT開始は50才代あるいは閉経後10年以内とする)
2. HRTの投与期間を考慮する
(5年以上で冠動脈疾患リスク低下する)
3. HRTの投与方法を考慮する
(経皮HRTあるいは低用量とした経口HRT)
4. 併用するプロゲステロン製剤を考慮する
(天然型プロゲステロン製剤)

投与例;

50歳代にE2 patch + 天然型プロゲステロン or ジドロゲステロン
(連続的あるいは周期的)を開始して、5年間以上継続する。

HRTの最新情報



愛知医科大学医学部
産婦人科学教室

主任教授

若槻 明彦 先生

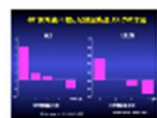
はじめに 07:05



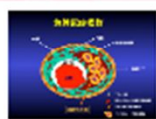
1 HRT投与時期
04:57



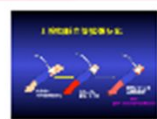
2 HRT投与期間
04:58



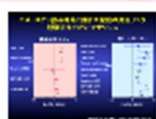
3 HRT投与ルート
12:17



4 黄体ホルモンの種類
08:57



5 HRTと塞栓・血栓症
01:15



6 HRTと乳癌
04:17



7 悪性腫瘍治療後のHRT
01:13



8 HRTと糖代謝
06:21



おわりに（これからのHRTのありかた） 02:12



このCD-ROMについて▶