

| | |
|--------------|---|
| Title | ホルモン補充療法(HRT)の功罪 : 婦人科癌とのかかわりについて |
| Author(s) | 奥平, 吉雄 |
| Citation | 癌と人. 25 P.12-P.15 |
| Issue Date | 1998-03-31 |
| Text Version | publisher |
| URL | http://hdl.handle.net/11094/23835 |
| DOI | |
| rights | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<http://ir.library.osaka-u.ac.jp/dspace/>

ホルモン補充療法（HRT）の功罪

—— 婦人科癌とのかかわりについて ——

奥平吉雄*

はじめに

1997年10月23日に刊行されたメディカルトリビューンという医学新聞に、長期女性ホルモン補充療法（Hormone Replacement Therapy；HRTと略します）の是非をめぐる意見が二分という記事が掲載されています。その内容はラブ博士とグラナット博士（共に女性）が、前者は自然に任せるのがベストでHRTは不要とし、後者はほとんどの研究でHRTの有効性を確認、という賛否両論の意見の交換がなされています。このHRTについてはアメリカを中心とした諸国では早くから導入されていますが、日本ではかなり遅れ、1990年ころからHRTをめぐる研究が盛んになり、日本女性に適したHRTを確立しようという試みがなされてきました。そのかいあって現在ではHRTは実地の臨床の場でもゆっくりと浸透しつつあります。そこでこのホルモン補充療法の功罪、特に癌との関連について考えるにあたって、この治療法がどうして、何の目的で行われるようになったかについて少し触れてみようと思います。

平均寿命から計算すると閉経後の余命は30年以上である

閉経後の女性が人口構成の中に占める統計的な現状を調べてみますと、1996年の統計では女性の平均寿命は83.59才で、男性の77.01才と比べてみますと男女差は6.58才となります。そこで閉経年齢を50才とした場合に女性は閉経後30年以上の余命という計算になります。また総務

庁の発表によりますと日本では1995年に65才以上の方が総人口の14%を越え、高齢社会となり、現在では15%を越えているようです。当然のことですが女性高齢者は男性より多く、約1.4倍と報告されております。このような統計上の数字を見ただけでも閉経後女性のクオリティー・オブ・ライフ（生命の質）の重要性を強く認識する必要があり、さらに高齢化する現状からも、その対応は避けては通れない急務でもあります。

ホルモン環境の変化は身体にどのような作用をおよぼすか

さて、女性の一生においてホルモン環境が大きく変動する時期は、成人以後ではいうまでもなく更年期から閉経期にかけてであり、本誌“癌と人”を読まれる方々にも関心のあるテーマと思われますので、更年、閉経期のホルモン環境の変化とそれに伴う精神および身体機能の変化について以下に簡単に説明致します。

更年期に入るのは婦人科学では45才頃とされておりますが、その頃になると卵巣機能は低下しはじめ、主たる役割である女性ホルモンの産生は徐々に衰退してきます。したがってこの間には月経異常を来すようになり、月経周期の乱れ、不正出血などを自覚しながら50才を中心として閉経に至ります。またこの時期になりますと性中枢の機能変調に呼応するように自律神経、精神神経系を中心に全般的な身体機能の調子に乱れが生じ、その結果としていわゆる更年

* 帝国ホテルクリニック婦人科

期障害と呼ばれる諸々の“からだの調子が悪い”という症状が出て参ります。

身体に影響力の大きいホルモンはエストロゲンである

女性ホルモンの中で身体に最も影響力の大きなホルモンはエストロゲンです。このエストロゲンの分泌が低下してきますと第一に影響を受けるのは女性性器、尿路であることは申すまでもありません。膣は萎縮、炎症を起こしやすくなり、性交痛による性交障害を引き起こし、これは性欲減退にも関与してきます。尿路系では膀胱炎、尿失禁などの排尿障害が出てきます。第二には骨粗鬆症の問題を挙げることができます。女性の骨量（骨密度）は更年期になりますとそれまで蓄えてきたミネラル、特にカルシウムがしだいに減少し始め、閉経後もしばらく減少は続きます。種々の研究から骨の代謝活動とエストロゲンは極めて密な関係があることが解り、エストロゲンの減少はもろに骨量の低下につながる事が証明されています。また逆にエストロゲンの服用は骨量の増加によい結果をもたらすことも解っております。第三に脂肪の代謝にもエストロゲンが関与することが知られています。すなわち女性の循環器疾患はホルモン分泌の低下する更年期、閉経期頃から増加しますが、ちょうど同じ時期に血清中のコレステロールと中性脂肪も急上昇する傾向がみられます。しかしこのような閉経期の女性にエストロゲンを補充しますと、総コレステロールや悪玉のコレステロール（LDL）を抑制すると同時に善玉のコレステロール（HDL）を増量させ、その結果として高脂血症をおさえ、脂肪の代謝異常に基づく動脈硬化性の心疾患、たとえば心筋梗塞などの発症を予防するというわけです。またエストロゲンは血管の機能にも作用をおよぼして血管の抵抗を緩和し、あわせて血流動態の改善に寄与するといわれています。外国の雑誌にもエストロゲンを主体としたHRTを受けた女

性は受けなかった女性と比べると心血管異常の発現率が著しく低下したという発表がみられます。第四に脳の代謝と血流に対するエストロゲンの効果も認められており、クオリティー・オブ・ライフに大に関わる問題として、短期記憶増強、気分の高揚効果、ひいては老人のボケ現象にもある程度ブレーキをかける効果があります。

軽い物忘れは加齢にともなう自然の変化ではありますが、更年期では記憶障害を主な症状とするアルツハイマー痴呆の初期変化が現れる時期でもあります。その発生原因はなお不明ですが、この記憶力の低下に対してエストロゲンは効果があるとも言われており、発症を数年遅らせるものと期待されています。

更年期から閉経期にみられる種々の障害とその対策

以上を少しまとめてみますと、女性の更年期から閉経期にみられる障害は、

- 1) 更年期障害：自覚症状だけからなる病態で、症状はエストロゲンの低下によるものと年齢のおよび社会的な状況に基づく心身のストレスが加わって現れるものがあります
- 2) 性交障害、尿失禁
- 3) 骨量低下（骨粗鬆症）
- 4) 高脂血症（動脈硬化、虚血性心疾患、脳梗塞、脳卒中）
- 5) 老人性痴呆、アルツハイマー型痴呆

以上の5項目に大きく分類されます。このような変化の背景には、①加齢による卵巣機能の低下（結果としてエストロゲンの低下）、②社会的その他の環境の変化、③性格あるいは心因的な要因、などが複雑に絡んでおり、単にエストロゲンの低下だけが要因というわけではありません。したがってホルモン投与、つまりHRTだけでは解決できないものが多数混じってくるということです。更年期障害でHRTによって解決

できるものは全体の三分の一程度であると言われており、他の治療法との選択、あるいは組み合わせに留意することはもちろんですが、HRTそのもののメリットやデメリットを充分理解しておく必要があります。

ホルモン補充療法を続けるにはホルモンを充分理解する必要がある

以上述べてきましたような諸々の事実を知ったうえで、コンセンサスの成立のもと開始しなければ治療は決して長続きしないといえると思います。事実HRTを長期間続けることはなかなか難しいというのが現状です。

また高脂血症などに対しては他にもっとよい薬があるのではないかとの反論も混じってきます。もう一つ付け加えますと、女性ホルモンを服用することに対し、どう説明しようもない拒絶感というような考えが根強くあるということです。たとえば、おりものが多く、それに血液が混じる。そして膣の入口にしみるような不快な痛みがあるという症状を訴えて受診される方があります。これは閉経期を中心に割と多い症状です。診察の上、強い萎縮性膣炎（老人性膣炎ともいう）なので少量のエストロゲン剤を服用すれば比較的短期間で治癒するむね説明し、薬を処方しましょうかと尋ねますと、「いえ、結構です。ホルモンはいりません。でも何とかしてください。」こういったやりとりをくり返すことになります。理由は多分副作用に対する漠然とした不安でしょう。

別の話になりますが、ある調査で経口避妊薬（いわゆるピル：これもホルモン剤です）を使いたくない理由として副作用の心配をあげる人が大半を占めたという事実があります。そしてこのピルとHRTに用いる薬とは、エストロゲン剤とプロゲステロン剤からなるという点でまったく同じ組成であります。なぜこのホルモンに対する不安、不信が根強いかを考えてみますと、ホルモン治療に関する情報、ひいてはホルモン

剤というものに対する情報の交換がこれまであまりにも少な過ぎたということが出来ます。しかも残念ながら現在ではまだHRTの巧罪についての統一的な意見は出されておられません。特にわが国ではHRTが導入されてからの時間も短く、欧米にみられるような大がかりな調査結果も出ていないというのが実情です。

以上がHRT、すなわちホルモン補充療法をとりまく現状ですが、この治療法を長年続けるにあたってはやはり公平な立場から、経験豊富な医師による巧罪分析の結果に耳を傾ける必要があります。と申しますのは、冒頭に書きましたように各国から発表されている同じデータを参考にしながら二人が導き出したのがまったく逆の結論であるからです。ただ違うところはラブ博士は乳癌外科の先生であり、一方グラナット博士は家庭医学医で、実地医療の場におられる先生であるということです。

ホルモン補充療法と副作用

ホルモン補充療法の巧罪を云々する場合、どうしても避けられないのが副作用の問題で、前述の二人のドクターもこの点で大いに悩んでおられます。この副作用は1) ホルモン剤によるマイナートラブルたとえば悪心、偏頭痛、乳房緊満、倦怠感などの問題、2) 身体のいろいろな代謝系に影響を与えること、3) これが非常に重要なことですが、発癌との関連について、と3つに大別することができます。本稿ではこれらのうちHRTと癌とはどのような関わりがあるかを乳癌、子宮癌、卵巣癌について触れてみたいと思います。

乳癌に関しては主に欧米から多数の大がかりな追跡調査のデータが発表されており、HRTは乳癌発生と関係ありとするもの、関係なしとするものと意見のくい違いが見られました。1998年1月15日号のメディカルトリビューンには“長期HRTの乳癌リスク論争に終止符か”というタイトルで、「長期間ホルモン補充療法に

より閉経後の女性において乳癌の危険性が增大することが明らかになった」との発表がなされています。しかし乳癌の危険はHRT中止後に低くなり、中止後5年後で影響はなくなります。また、もちろんこれは確実に癌になると考えるのではなく、その可能性があると思えるべきで、今後の課題としては長期間のエストロゲンの使用に際して、明らかにリスクを上回る効果が得られる患者群をどのように明確にするかということであるとしています。しかしこのベラル博士の発表はHRTを否定するものではありません。特にわが国の場合、乳癌は最近増加しているというものの欧米に比べるとまだまだ少なく、また日本の女性にこのデータがそのままあてはまるかどうかについての疑問が残ります。今後の研究により日本女性における独自のデータを尊重すべきでしょう。

つぎに子宮癌、特にホルモンと密接な関係のある子宮体癌について述べてみます。もともとわが国では子宮体癌は少なく、子宮癌の約20%を占めるものですが、現在のいくつかの発表では子宮体癌はHRTにより減少するとされています。また同じような組成をもつピル服用の場合においてもその服用期間が1年を越えますと体癌発生の相対危険率、つまり服用していない人と比べてその発生率は4割とほぼ半分に減少したとの報告があります。

卵巣癌についてもあまりデータはありませんがHRTを受けた女性では卵巣癌の発生の危険率は低下し、一方ピルの場合でも長期服用すれば相対危険率は約半分に減少します。しかしなぜ減少するかについてはまだよく解っていません。

おわりに

ここで冒頭のHRTの是非論に戻ってみます。ラブ博士は、「女性は閉経を自然現象として捉え直すべきであり、HRTは閉経で女性が失うものを補っているのではなく自然には存在しないものを付け加えているだけであり、製薬会社の

マーケティング戦略に惑わされてはならない」と乳癌発生のリスクを挙げて解説しています。一方グラナット博士は、「ホルモンのさまざまな作用を観察した研究のほとんどすべてが心疾患、骨粗鬆、泌尿生殖器の機能低下、尿失禁、皮膚の状態、認知能に対するHRTの有効性を認めている。医学はこれまでも生を改善してきたし、現在でも影響因子を調節しようと試みており、エストロゲンもそうした影響因子の一つである。閉経は疾患ではないが、エストロゲンの欠乏はそれが自然現象であっても欠乏症には違いない。骨折、記憶力の低下、心筋梗塞、性交痛などがすばらしい自然現象だというならば自然のなり行きに任せておけばよい。ラブ博士は自然を改善する方法を理解して老年期に隠せずたちまわることのできない女性に思える」と反論しています。

いずれを是とするか、HRTには乳癌の発生リスクの問題を含めてまだ充分なコンセンサスは得られていません。現実には婦人科医は個々の患者さんについてそのメリットとリスクを検討した上で、詳しく説明し、決定権は患者さんに委ねます。そこでまず必要なことは更年期、閉経期におけるの身体的変化をよく理解して頂くことだと思います。自分をよく知る、そしてベストの生きざまを模索する努力、それはおのずとクオリティー・オブ・ライフの更なる向上に資するところが大きいといえるのではないのでしょうか。