

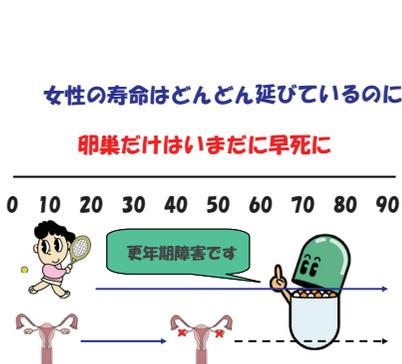
更年期障害の女性に対するホルモン補充療法と 乳がん発症リスクに関する疫学的研究 —愛知県および熊本県の地域住民を対象とした前向き研究—

岡崎市医師会公衆衛生センター

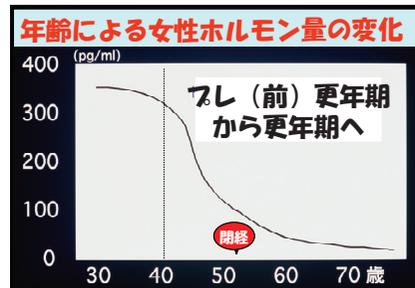
副センター長（兼）乳腺診療統括部長 山下純一

【研究の背景と目的】

女性のライフサイクルにおいて、閉経の時期が50歳前後であることは、今も昔も変化していないのに対し、平均寿命が著しく延びたために、閉経以降の人生が女性の生涯の3分の1を占めるようになりました(図1, 2)。



40歳を越えると
血中の女性ホルモンは急激に低下します



閉経後に発症する様々な更年期の障害に対し、女性ホルモンを投与するホルモン補充療法(HRT)は、極めて有効な予防、治療の戦略となっています。

更年期障害の症状



ホルモン補充療法 (HRT)

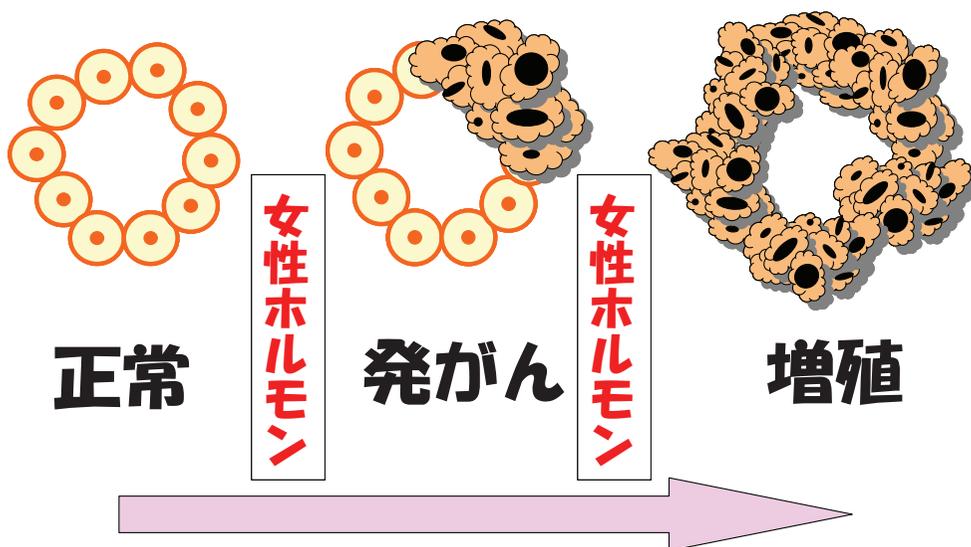
「若い自分を取り戻し
残りの人生をエンジョイしよう！」



一方で、乳がんは増加の一途をたどっており、わが国においても現在、女性がん罹患率のトップを占めています。乳がんはその発生 (initiation) の段階では、ほぼ 100% が女性ホルモン依存性であり、またその後の増殖

(promotion)の段階でも、女性ホルモンが重要な役割を果たしていることから、HRTにより乳がん発生が増加する可能性が危惧されています。

乳がんの発生と進展



乳癌が女性ホルモン依存性に発生し増殖することから、海外においては、米国においてHRTのリスクとベネフィットを明らかにする目的で、Women's Health Initiative (WHI)の大規模なランダム化比較試験が行われ、HRT群の乳がんリスクが、当初設定されていた基準値を超えたために研究が中止され、このことが大きな話題となりました。また、英国でも、Million Women Study と呼ばれる観察研究が行われ、エストロゲン、プロゲステロン併用群では、1年未満でも乳がんのリスクが増加することが示されました。

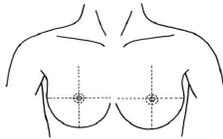
一方で、わが国においては、HRTと乳がん発生のリスク上昇の関連に関する研究はほとんどありません。このような現状のもと、本研究は熊本の数施設と共同で、HRT施行中の検診受診者を対象に、乳がん発生に関する前向きフォローアップを行っています。

【研究成果】

財団法人大和証券ヘルス財団より研究助成をいただいた 1 年間の実態調査により、HRT 試行中に下記 8 例の乳癌が発見されました(症例 1~8)

症例1 60歳女性 (53歳閉経)

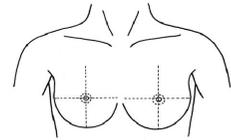
HRT歴: E+P 5年
発見契機: マンモグラフィ。
非触知。



術式: 左乳房温存術 + 腋窩リンパ節郭清術
腫瘤径: 11ミリ
リンパ節転移: なし
組織型: 乳頭腺管癌

症例2 51歳女性 (49歳閉経)

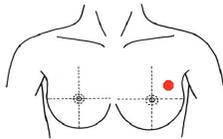
HRT歴: E+P 2年
発見契機: マンモグラフィ。
非触知。



術式: 右乳房温存術 + 腋窩リンパ節郭清術
腫瘤径: 10ミリ
リンパ節転移: なし
組織型: 充実腺管癌

症例3 56歳女性 (49歳閉経)

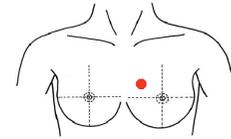
HRT歴: E+P 4年
発見契機: 触診と
マンモグラフィ



術式: 左乳房温存術 + 腋窩リンパ節郭清術
腫瘤径: 25ミリ
リンパ節転移: あり
組織型: 粘液癌

症例4 57歳女性 (42歳人工閉経)

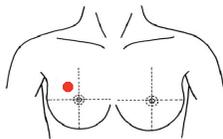
HRT歴: E+P 10年
発見契機: 触診と
超音波検査。



術式: 左乳房温存術 + 腋窩リンパ節郭清術
腫瘤径: 6ミリ
リンパ節転移: なし
組織型: 充実腺管癌

症例5 50歳女性 (47歳閉経)

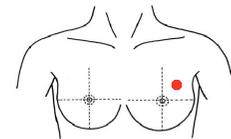
HRT歴: E+P 3年
発見契機: 触診と
超音波検査。



術式: 右乳房温存術 + 腋窩リンパ節郭清術
腫瘤径: 10ミリ
リンパ節転移: なし
組織型: 充実腺管癌

症例6 55歳女性 (49歳閉経)

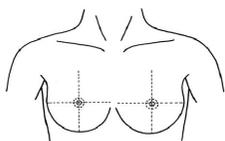
HRT歴: E+P 4年
発見契機: 触診と
マンモグラフィ。



術式: 左乳房温存術 + 腋窩リンパ節郭清術
腫瘤径: 14ミリ
リンパ節転移: なし
組織型: 乳頭腺管癌

症例7 51歳女性（50歳閉経）

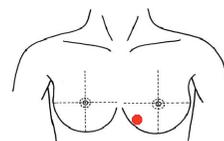
HRT歴: E+P 1年
発見契機: 超音波検査。
非触知。



術式: 右乳房温存術 + 腋窩リンパ節郭清術
腫瘍径: 7 ミリ
リンパ節転移: なし
組織型: 充実腺管癌

症例8 50歳女性（46歳閉経）

HRT歴: E+P 3年
発見契機: 触診と
マンモグラフィ。



術式: 左乳房温存術 + 腋窩リンパ節郭清術
腫瘍径: 20ミリ
リンパ節転移: なし
組織型: 硬癌

表: HRT 施行中発見乳がんの臨床病理学的因子
(大和証券ヘルス財団研究助成期間中)

症例	年齢	HRT (年)	BMI	検診歴	腫瘍径 (ミリ)	リンパ 節転移	組織型	発見 契機	非触知
1	60	5	25	有	11	無	乳頭	MMG	YES
2	51	2	17	有	10	無	充実	MMG	YES
3	56	4	19	無	25	有	粘液	MMG	NO
4	57	10	24	有	6	無	充実	超音波	NO
5	50	3	22	有	10	無	充実	超音波	NO
6	55	4	18	有	14	無	乳頭	MMG	NO
7	51	1	20	有	7	無	充実	超音波	YES
8	50	3	19	有	20	無	硬	MMG	NO

【考察および今後の課題】

1、HRTに関する要因

これまでの前向き実態調査研究の現時点における結果は、HRTを受けている(あるいは受けていた)女性群の乳がん発症率は、受けていない女性群に比し高率です。HRTは大病院よりも、自宅近くの医院などかかりつけ医で行われていることが多く、子宮内膜癌の発生を危惧して、エストロゲン単独よりもプロゲステロン併用療法が多い傾向にあります。しかし、申請者らがSDラットを用いて行った発がん実験からは、プロゲステロンの投与は乳がんの発生を有意に増加させるという結果が得られています。今後、HRTによる乳がん発症の相対危険度、およびエストロゲン単独、プロゲステロ

ン併用などの方法の違いにより、発症率に差があるのか否かについて、長期間の研究の積み重ねを行い、詳細な統計学的解析により要因分析を行う予定です。

2、宿主側の要因

一般に body mass index が高いことが乳がん罹患のリスク因子に挙げられています。現時点での傾向として、HRT 中に発見される乳がん女性は、痩せた方に多いという結果が得られております。このような宿主要因との関連についても、今後徹底した解析を行ってまいります。

3、HRT 中乳がんの生物学的特性

HRT 施行中の乳がんは、そうでない乳がんに比し、比較的小さい腫瘍径で発見されています。この結果が、HRT 施行中に発生する乳がんの生物学的悪性度の低さに起因しているのか、あるいは HRT を受けている女性が乳がんリスクを認識して早期に受診していることに起因しているのか、現時点で不明であり、今後の症例の蓄積とその解析が必要です。

4、HRT 中乳がん発見の modality

HRT 施行中乳がんを発見するための modality として、これまでの研究結果ではマンモグラフィより超音波検診が有効です。女性ホルモンの投与により乳腺が刺激を受け、不均一高濃度乳腺状態になるため、マンモグラフィによる発見が困難になるのではないかと推測しておりますが、現時点で明確な結論を得るに至っておりません。

5、その他の問題

これまでの研究の中で、効果不明のまま漫然と長期間にわたって HRT を行い、その後に乳がんを発症するというような、医原性の苦痛を与えている可能性のある症例を経験しています。このことは、HRT の効果そのものについても、実態調査が必要であることを示唆しています。女性の QOL を高め、より快適な人生を過ごしていただくことが HRT 本来の目的です。意味もなく医原性の乳がんを発生させることを防止するため、乳がん検診の場において受診者に的確な教育的指導を行うことができるよう、HRT の有効性についての判断基準を構築したいと考えております。

【謝辞】

大和証券ヘルス財団より賜りました研究助成は、主として実態調査の旅費、その他、印刷費、通信費、文具代などに使用させていただきました。おかげさまで、現在もなお有意義な研究を続行できております。貴財団の皆様は、心より厚くお礼を申し上げます。