

宇佐俊郎先生 テーマ抄読会

「エストロゲン補充療法 ～問題点と今後～」

本日使用した論文は、Nakamura T, Cell. 2007 (130):811-823, N Engl J Med. 1997 (336):1769-1775, JAMA. 2002 (288):221-222, Obstet Gynecol 2009 (113):65-73, JCEM 1999 (84):4559-4565, JAMA 2007 (297): 1465-1477,

女性の骨密度は、閉経後に急速に減少しますが、その原因として閉経を境にエストロゲンが、ガクッと減少することが原因と考えられています。

では、なぜ、エストロゲンの低下が骨密度の減少につながるのかについては、これまで不明でしたが、東京大の加藤教授のグループは、破骨細胞特異的にエストロゲン受容体(ER α)を欠損したマウスを作成し、ER α 欠損が、破骨細胞の Fas/FasL の発現を低下させたことから、エストロゲンは破骨細胞のアポトーシスに重要な役割をはたしていることを突き止めました(Cell. 2007 (130):811-823)。他にも、エストロゲン欠乏は、骨芽細胞のアポトーシスや炎症性サイトカイン→RANKL を増加させることで、骨密度の減少につながっています。

エストロゲンの血管系への効果として、大きく genome-effect と non-genome-effect があり、non-genome-effect は細胞膜の ER を介した rapid の反応で、NO 産生や血管拡張に関与していることから、更年期障害、さらには、血管れん縮性狭心症との関連が示唆されています。このことから、閉経後のエストロゲン補充療法は、心血管イベントや死亡率を低下させるのではないかと期待され、30-55 歳の看護師のコホート研究(Nurses' Health study,1974-1994)を利用した、インタビューデータの解析が行われました。1997 年、その結果が発表され、補充療法を現在行っている人では、心血管イベント、脳卒中、発癌、乳癌のリスク低下を認め、一挙にエストロゲン補充療法が注目されることとなります(N Engl J Med. 1997 (336):1769-1775)。

その後、Women's Health Initiative(WHI)研究にて、16,500 名の閉経女性を対象に エストロゲン+プロゲステロン(E+P) 補充とプラセボ群によるランダム化二重盲検試験が行われ、2002 年には、E+P 療法が心血管イベント、脳卒中、肺塞栓、乳癌のリスクを高めてしまい、研究が5. 2年間で中断されてしまいました(JAMA. 2002 (288):221-222)。サブ解析の結果においても、50歳代あるいは、閉経後 10 年以内の群において、エストロゲン単独であれば、若干 CHD を減少する傾向は認めますが、有意に減少させるデータは得られず、またプロゲステロンの併用は、乳癌リスクを高めてしまう可能性が示唆されています。

但し、このエストロゲン補充療法、悪人というだけではなく、大腸がんの減少や、非椎体骨折を減少させる唯一の薬剤であることが証明されており、現在の考え方では、エストロゲン補充療法は、虚血性心疾患予防目的のみでは使用せず、長期投与でなく、閉経直後から5年以内の使用であれば、更年期症状の軽減・骨折閾値に達する年齢を遅らせる可能性があると考えられます。今後は、エストロゲン+プロゲステロン補充療法だけでなく、エストロゲン単独、E2 製剤、パッチ剤ならびに、先日の中島先生の抄読会に登場した、SERM 製剤など、いろいろなエストロゲン関連の薬剤の臨床研究が発表されるであろうというお話でした。(文責 阿比留教生)

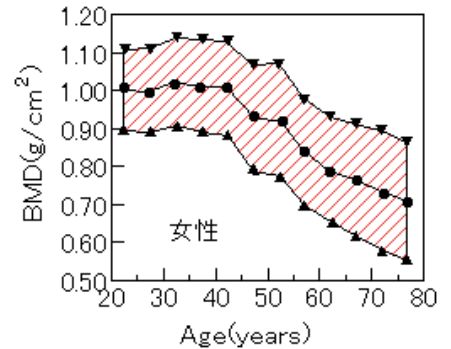


TABLE 1. RISK OF DEATH AMONG ALL POSTMENOPAUSAL HORMONE USERS IN THE NURSES' HEALTH STUDY, 1976 TO 1994.*

CAUSE OF DEATH	Hormone Use		
	NEVER	CURRENT	PAST
All causes			
No. of cases	2051	574	1012
Relative risk (95% CI)			
Crude	1.0	0.58 (0.52-0.64)	1.00 (0.92-1.08)
Adjusted	1.0	0.63 (0.56-0.70)	1.03 (0.94-1.12)
Coronary heart disease			
No. of cases	289	43	129
Relative risk (95% CI)			
Crude	1.0	0.35 (0.25-0.49)	0.84 (0.67-1.05)
Adjusted	1.0	0.47 (0.32-0.69)	0.99 (0.75-1.30)
Stroke			
No. of cases	91	28	48
Relative risk (95% CI)			
Crude	1.0	0.56 (0.35-0.89)	1.00 (0.68-1.47)
Adjusted	1.0	0.68 (0.39-1.16)	1.07 (0.68-1.69)
All cancer			
No. of cases	1103	353	529
Relative risk (95% CI)			
Crude	1.0	0.67 (0.59-0.76)	1.01 (0.90-1.13)
Adjusted	1.0	0.71 (0.62-0.81)	1.04 (0.92-1.17)
Breast cancer			
No. of cases	246	85	94
Relative risk (95% CI)			
Crude	1.0	0.77 (0.59-1.00)	0.80 (0.62-1.03)
Adjusted	1.0	0.76 (0.56-1.02)	0.83 (0.63-1.09)

*CI denotes confidence interval. Values are adjusted for age, age at menopause, type of menopause, body-mass index (quintiles), diabetes (yes, no), high blood pressure (yes, no), high cholesterol (yes, no), smoking (never, past, or current [1 to 14, 15 to 24, 25 to 34, or 35 or more cigarettes per day]), past oral-contraceptive use (yes, no), family history of myocardial infarction (yes, no), family history of breast cancer (yes, no), parity (no children or at least one), age at menarche (<13 years or >13), and time period (eight two-year periods).

Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Hazards for Selected Clinical Outcomes

