

15 - 19 ホルモン補充療法が乳がんの診療に及ぼす影響とその対策に関する研究

主任研究者 埼玉医科大学 佐 伯 俊 昭

研究成果の要旨

ケース・コントロール研究を行う為の、プロトコールを作成した。調査項目は、記入日、生年月日、最終学歴、乳がん診断、身長、平均体重、18歳時点の体重、喫煙歴、飲酒歴および摂取量、運動習慣、出産歴、初産時年齢、授乳経験、乳がん検診受診歴、良性疾患・良性腫瘍の既往歴、乳がん家族歴（母親、姉妹、娘）、ホルモン補充療法（有無、服用開始日、服用期間、最後に使用したホルモン補充療法およびその服用期間）、経口避妊薬の使用歴、閉経の有無と種類、初潮年齢である。また、乳がん術後患者の骨塩量の変化を調べ、特に術後補助療法との関連を検討した。対象は大阪成人病センター外来通院中で骨塩量測定を行った138人。内訳は乳がん36、婦人科癌43、血液腫瘍8、悪性疾患以外（検診目的など）52症例。方法は、骨塩量測定はDEXA法を用いた。血液疾患において他疾患に比して骨塩量が低値であった。（ $p=0.044$ ）乳がん患者においては特に特徴を認めなかった。治療後の年数と骨塩量との間に相関を認めなかった。（相関係数 -0.196 $p=0.089$ ）術後年数と骨密度との間には相関は認めなかった。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
佐 伯 俊 昭	* ¹ 国立病院機構四国がんセンター 臨床研究部長 * ² 埼玉医科大学 教授	乳がん患者におけるホルモン補充療法の実態調査
佐 野 宗 明	新潟県立がんセンター新潟病院 副院長	ホルモン補充療法の得失に関する閉経期乳癌を対象とする症例対照研究
本 庄 英 雄	京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学 教授	更年期女性に対するホルモン補充療法の乳がんへの影響
園 尾 博 司	川崎医科大学 教授	乳癌術後補助化学療法によるエストロゲン低下の影響とその対策に関する研究
落 合 和 徳	東京慈恵会医科大学 教授	ホルモン補充療法が乳がんの診療に及ぼす影響に関する研究
菰 池 佳 史	大阪府立成人病センター 乳腺・内分泌外科診療主任	乳がん術後補助内分泌療法が骨代謝に与える影響に関する研究

*1：平成16年4月1日～平成16年6月30日

*2：平成16年7月1日～平成17年3月31日

総括研究報告

1 研究目的

2002年7月、Women's Health Initiative (WHI) によるホルモン補充療法(HRT)に関する大規模臨床試験の中止が報道され、ホルモン補充療法(Hormone replacement therapy ;HRT)の危険性がクローズアップされた。中止の最大の理由は、乳がんの発症がHRT群においてコントロール群に比較して1.26倍に増え、有害性がある有効性を上回ると判断された結果であった。

当研究班の最大の目的は、本邦における実態調査と、乳癌罹患率との関係を明らかにすることである。その目的のために、ケース・コントロール研究を実施した。研究のプロトコルの概要を報告する。この研究の目的は、日本におけるHRTと乳がんの発症との関連を調査するために、9000例のケース・コントロール研究を実施することとした。ケースは、組織診により乳がんの診断がなされた女性患者とした。初めて乳がんと診断された時点の年齢が45～60歳の患者に限定し、四国がんセンター、新潟がんセンター、大阪府立成人病センターの退院記録、外来記録から選択し、各施設1500例の回答を目標とした。コントロールは、ホスピタル・ベースド・コントロールとし、ケースが選択された施設と同一の四国がんセンター、新潟がんセンター、大阪府立成人病センターの退院記録、外来記録の中で、乳がん以外の患者から選択した。ただし、調査票記入時の年齢が、45～60歳となる患者のうち、入院・外来理由となる疾患からホルモン補充療法を受けていないことが予想される患者(たとえば婦人科疾患、ホルモン性疾患、新生物疾患、子宮全摘出などが確認される患者)を除いた集団に限定する。コントロールについても、各施設1500例の調査回収を目標とした。

2 研究成果

[1] ケース・コントロール研究

1 調査項目の選定を行なった。調査項目は、記入日、生年月日、最終学歴、乳がん診断、身長、平均体重、18歳時点の体重、喫煙歴、飲酒歴および摂取量、運動習慣、出産歴、初産時年齢、授乳経験、乳がん検診受診歴、良性疾患・良性腫瘍の既往歴、乳がん家族歴(母親、姉妹、娘)、ホルモン補充療法(有無、服用開始日、服用期間、最後に使用したホルモン補充療法およびその服用期間)、経口避妊薬の使用歴、閉経の有無と種類、初潮年齢である。

統計解析は、主たる解析はケースとコントロールにおけ

るホルモン補充療法の有無の比較とする。logistic 回帰分析を用いて、主たる暴露因子であるホルモン補充療法の有無、および以下に示した検討因子についてのオッズ比および対応する両側95%信頼区間を算出する。なお、記述統計として、下記の検討項目およびそれから算出される指標(年齢、BMI など)について、データの尺度の性質に応じ、頻度集計、要約統計量の算出をケースとコントロールそれぞれで行った。

主たる暴露因子

1) ホルモン補助療法(有無、ホルモン療法の種類、期間)

その他に検討する因子

2) 乳がん診断時の年齢、3) BMI(乳がん診断時、18時点)、4) 喫煙の習慣、5) アルコールの摂取の習慣、6) 運動の習慣、7) 出産歴(有無、子供の数、初産年齢)、8) 乳がん検診歴、9) 既往歴(良性疾患、良性腫瘍)、10) 乳房手術歴、11) 初経年齢、12) 授乳歴、13) 乳がん家族歴(母親、姉妹、娘)、14) 経口避妊薬の使用歴、15) 閉経(有無、閉経年齢)

2 データの入力および品質管理

北里大学大学院 薬学研究科 臨床統計部門が実施した入力データおよび解析結果の品質保証への取り組みを述べる。データの入力は、Microsoft Access2000を用いて、入力画面およびリレーショナルデータベースを構築した。データ入力はシングルエントリーで実施した。入力データの均一性を図るために入力手順書を作成し、入力指示者の指導の下にデータ入力を実施した。

3 結果は平成17年7月に集計予定である。

[2] 閉経前・術後補助化学療法が卵巣機能に及ぼす影響
2.1 目的・対象および方法

術後補助化学療法が閉経前乳癌症例の卵巣機能などに及ぼす影響を検討した。対象は、1998年から2002年までの4年間に川崎医科大学乳腺甲状腺外科で手術を施行した閉経前(49歳以下)乳癌症例のうち月経状況、更年期障害などの検討が可能であった112例を対象とした。閉経、更年期障害などをカルテおよびアンケート集計により調査し、補助化学療法別に比較検討した。また、更年期障害の検討は、患者に簡略更年期指数表を郵送し、各症状の強さに丸印をつけてもらい、集計時には強(3点)中(2点)弱(1点)で点数化し、合計点数を更年期指数とした。統計学的検定は、カイ2乗検定、t検定を用い、5%を有意水準とした。

2.2 結果

1) 治療法別の閉経率

治療法別の閉経率は、CPA(cyclophosphamide) 94%、LHRH アゴニスト 100%であり、TAM(tamoxifen) 63%、5-FU 30%と比較して有意に高率であった。これを年齢別に検討すると、45歳未満と45歳以上で差がみられ、45歳未満ではTAMの閉経率が11%で、LHRH アゴニスト 100%、CPA 94%と比較して有意に低いのにに対して、45歳以上ではTAMの閉経率は83%と高くなっており、CPA 94%、LHRH アゴニスト 100%との間に有意差がみられなかった。

2) 更年期障害発生率

治療法別の更年期障害発生率はLHRH アゴニスト 85%、CPA 67%、TAM 61%、5-FU 40%であり、LHRH アゴニストと5-FU間のみに有意差を認めた。これを年齢別検討すると45歳未満ではCPA 63%、LHRH アゴニスト 85%とTAM 22%、5-FU 40%の間に有意差($p<0.05$)を認めたが、45歳以上ではCPA 71%、LHRH アゴニスト 85%、TAM 74%、5-FU 40%の間に有意差を認めなかった。

3) 治療法別の更年期障害スコア

治療法別の更年期障害スコア(平均値±標準誤差)には、有意差はみられなかった。これを年齢別検討すると、45歳未満と45歳以上で差がみられ、45歳未満ではLHRH アゴニスト 34.5 ± 5.6 とTAM 11.7 ± 4.9 の間に有意差を認めたが、45歳以上ではいずれの治療法のスコアにも有意差がみられなかった。更年期障害スコアが高度で更年期外来受診を要するスコア 51 点以上の頻度を年齢別、治療法別に検討すると、45歳未満ではLHRH アゴニスト 20%とTAM 0%との間のみに有意差がみられた。一方、45歳以上ではどの治療法にも有意差がみられなかった。

4) 閉経例における月経回復率

各種治療法により一旦閉経になった症例における月経回復率を検討した。月経回復率は、CPA 13%、LHRH アゴニスト 54%、TAM 5%、5-FU 0%であった。年齢別にみると、45歳未満と45歳以上で月経回復率に大きな差がみられたのはTAMであり、45歳未満では100%回復したのに対して45歳以上では回復例は全くみられなかった。LHRH アゴニストは45歳未満で50%と意外に回復率が不良であり、45歳以上の60%と差がみられなかった。

[3] 乳がん術後補助療法が骨代謝に与える影響に関する影響

3.1 目的

乳がん術後患者の骨塩量の変化を調べ、特に術後補助療法との関連を検討し、術後経過観察における留意点を明

らかにする。対象は当院外来通院中で骨塩量測定を行った138人。内訳は乳がん36、婦人科癌43、血液腫瘍8、悪性疾患以外(検診目的など)52症例。方法は、骨塩量測定はDEXA法により行った。原疾患別の骨塩量を比較、乳がん患者については治療法別の骨塩量の比較を行い検討を加えた。

3.2 結果:

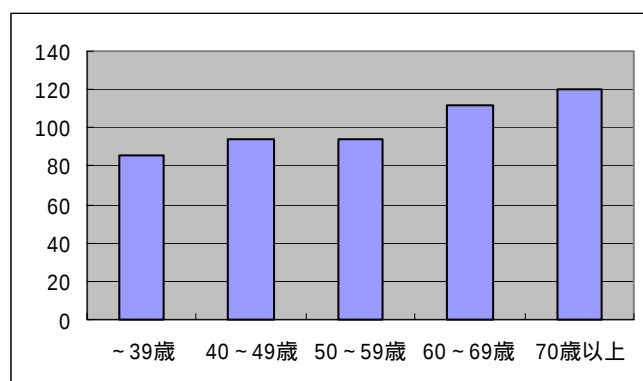
I-1. 疾患別の骨塩量

疾患	乳癌	婦人科癌	血液腫瘍	非癌
mean age(測定時)	57.8	55.6	31.9	61.2
mean BMD (g/cm ²)	0.871 ± 0.39	0.84 ± 0.28	0.8 ± 0.20	0.78 ± 0.31
mean AM (%)	100.6 ± 45	97.7 ± 35	79 ± 21	96.2 ± 37

BMD; 骨塩量、AM; 同年齢の平均値と比べた骨塩量(%)

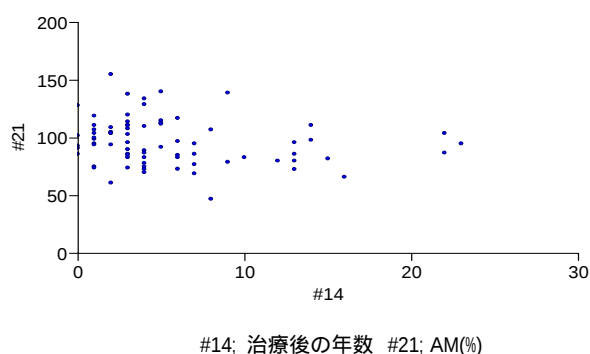
血液疾患において他疾患に比して骨塩量が低値であった。
($p=0.044$)乳がん患者においては特に特徴を認めなかった。

I-2. 初期治療時の年齢と骨塩量の関係



初期治療時期 39歳以下において、60歳以上に比べ骨塩量が低かった。
($p<0.005$)

I-3. 初期治療後の年数と骨塩量との関係



治療後の年数と骨塩量との間に相関を認めなかった。(相関係数 -0.196 p=0.089)

I-4. 化学療法の有無と骨塩量の関係

	AM (%)	SD
化学療法なし	99.5	19.8
化学療法あり	87.7	16

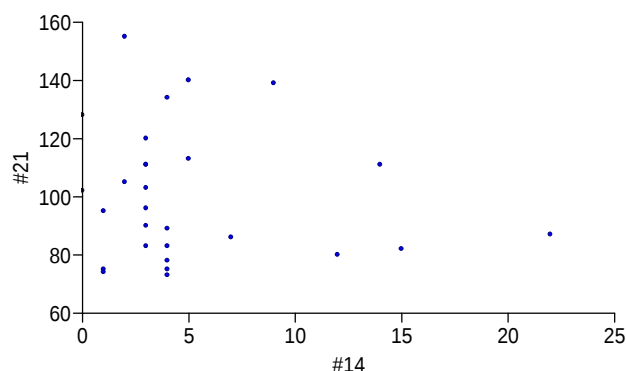
化学療法を施行した群は骨塩量(AM)が有意に低かった。(p=0.004)

II. 乳がん患者における骨塩量の検討

II-1. 閉経の有無および治療法別にみた骨塩量

			AM (%)	
月経状況		閉経前	107.6	
		閉経後	94.6	p=0.07
化学療法	全患者	なし	105.8	
		あり	93.7	p=0.08
	閉経前	なし	108.8	
		あり	103	p=0.396
	閉経後	なし	100.3	
		あり	89.7	p=0.143
内分泌療法	全患者	なし	98.8	
		あり	102	p=0.39
	薬剤別	なし	98.8	
		TAM	99.5	
		ZOL ± TAM	107.3	
		ANA	103.7	N.S.

II-2. 術後年数と骨塩量の推移



#14: 術後年数 #21 AM(%)

術後年数と骨密度との間には相関は認めなかった。

3 倫理面への配慮

アンケートの送付に当たっては、各施設での倫理審査委員会の承認を条件に調査対象者のプライバシーを重視して行われた。返信は無記名で、返信の事実をもって同意を得られる旨を、調査票に添付した説明文書に明記した。資料の保管は統計解析を行なっている北里大学とし、保管を厳重にした。

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Saeki, T., Phase I and pharmacokinetic study of KW-2170, a novel pyrazoloacridone compound, in patients with malignant tumors. Cancer Chemother Pharmacol, 54:459-468, 2004.
2. Chujo, M., Saeki, T., et al., A feasibility study of psychosocial group intervention for breast cancer patients with first recurrence, Support Care Cancer. 2004.
3. Kitaoka, Y., Honjo, H., et al., Aromatase cytochrome P450 and estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas: correlation with clinical parameters. The Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 88(2):183-189, 2004.
4. Yanaihara, N., Ochiai, K., et al., Reduced expression of MYO18B, a candidate tumor-suppressor gene on chromosome arm 22q, in ovarian cancer. Int J Cancer, 112:150-154, 2004.

日本語論文

1. 佐伯俊昭、乳がんの治療後、早期閉経しました。更年期障害の治療法は？、きょうの健康、193(4):139、2004.
2. 大谷克弥、佐伯俊昭、他、外来がん化学療法の副作用対策、外科治療、91(2):246-253、2004.
3. 青儀健二郎、佐伯俊昭、他、インフォームド・コンセント取得における2段階式乳癌診療用クリニカルパスの有用性、乳癌の臨床、19(1):97-102、2004.
4. 佐野宗明、卵巣摘出・タモキシフェン、別冊医学のあゆみ 乳腺疾患 - state of arts、伊藤良則、戸井雅和編集、医歯薬出版株式会社、2004.
5. 本庄英雄、第9章 加齢と疾患 D. 中・高年女性の健康管理—老年期障害 1.老年期障害 2.高脂血症(高コレステロール血症) 動脈硬化 3.骨(塩)量減少(症) 骨粗鬆症 4.アルツハイマー病、標準産科婦人科学第3版、医学書院、2004.
6. 岩佐弘一、本庄英雄、更年期に好発する症状・疾患とその対策 更年期症状、産婦人科治療、88(六):1234-1239、2004.
7. 園尾博司、【乳癌】乳癌検診の有用性-マンモグラフィ検診を中心に、性差と医療、1(2):153-157、2004.
8. 園尾博司、【今日の乳腺疾患の内分泌学と臨床】乳癌外科治療についての最近の考え方 乳房温存療法その現況と最近の考え方、ホルモンと臨床、52(7):703-708、2004.
9. 落合和徳、卵巣癌の治療—治療概論、日本臨床、62: Suppl 10: 517-521、2004.
10. 落合和徳、卵巣癌治療の最前線、日本産科婦人科学会雑誌、56(11):1253-1257、2004.
11. 菰池佳史、乳癌 乳癌術後補助療法 EC療法(外来) エビデンスに基づいた癌化学療法ハンドブック、メディカルレビュー社、2004.
12. 菰池佳史、第8章 がん患者の精神症状—外科医からの提言、がん患者の精神症状とその対応、診療新社、2004.