

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

本研究の成果については、平成15年にアンケートを作成し、平成16年6月よりケース・コントロール研究を開始した。平成16（2004）年12月10日までに入力された2344症例（ケース：1224例、コントロール：1120例）を対象に、乳がん発症の有無とHRT使用の有無の関連について検討した結果、オッズ比は0.374(95%CI:0.262－0.535)となった。本中間報告の結果は、目標アンケート数6282通のうちの約37%のデータに基づくものであるが、現在、HRTの使用によって乳がん発症のリスクが低くなることが示唆された。これは、本研究の計画段階に想定していた結果、あるいは今までに得られている国内外の知見と一致していない。本結果が日本におけるHRT使用状況の実態を表すものであるか、あるいは何らかの不一致の理由がデータに混在しているかどうかについては、詳細なHRT使用状況による部分母集団の検討などをおとして現在検討中である。

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15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

現代女性のライフサイクルは欧米化しており、女性の社会的進出とともに女性特有の疾患が重要視されている。本邦でも婦人科領域では、閉経期における更年期症状と呼ばれる頭痛・ほてり感・倦怠・食欲不振さらには軽度のうつ状態などの多彩な症状に対する治療が行われている。更年期障害に対する治療薬として婦人科領域ではホルモン補充療法が有効であるが、一方女性ホルモンは乳がんの発症因子の一つであり、ホルモン補充療法による乳がん罹患率の上昇が懸念されている。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。平成15年度、16年度はアンケートの原案を作成した。研究のプロトコルの概要を報告する。

2 研究成果

ケース・コントロール研究

中間解析結果

データ集積状況

2004年12月21日現在で確認されているアンケート配布数、アンケート回収数および回収率 (回収数/配布数×100)、2004年12月10日現在でデータベースに入力されたアンケート数、入力率 (入力数/回収数(2004/12/21現在)×100)を表1にまとめた。

回収されたアンケート数は5035通であり、目標アンケート数6282通に対する達成率は約80%である。

表1：アンケート回収状況および入力状況

施設名	群	送付数	回収数	(%)	入力数	(%)
四国がんセンター	ケース	1750	932	53.3	513	55.0
	コントロール	2000	964	48.2	506	50.6
新潟がんセンター	ケース	2000	1430	71.5	587	41.0
	コントロール	2000	1183	59.2	515	43.5
大阪成人病センター	ケース	0				
	コントロール	0				
京都府立	ケース	0	0			

医科大学	コントロール	100	99	99.0	99	
慈恵会医科大学	ケース	559	427	76.4	124	29.0
	コントロール	—				
川崎医科大学	ケース	0				
	コントロール	0				
大阪大学	ケース	0				
	コントロール	—				
合計	ケース	4309	2789	64.7	1224	43.9
	コントロール	4100	2246	54.8	1120	49.9

乳がん発症と調査因子の関連

ケースおよびコントロールにおけるHRT使用者数は、それぞれ46例と104例であった。各群のHRT使用率はそれぞれ3.8%と9.6%であった。推定されたオッズ比とその95%信頼区間は0.374(0.262-0.535)であり、ケースのHRT使用率はコントロール群のそれに比べて有意に低いという結果が得られた。すなわち、本データからはHRTの使用によって乳がん発症のリスクが低くなることが示唆された。この結果は、日本産婦人科学会、HABITS試験およびWomen's Health Initiative試験の結果と相反するものである。(表2)

その他の項目に関しては、飲酒歴、出産歴、乳がん検診については、「なし」に比べて「あり」のリスクが低くなることが示唆された。一方、乳房手術歴、姉妹の乳がんの既往歴および調査票記載時点の併記の有無については、「なし」に比べて「あり」のリスクが高くなることが示唆された。また、運動習慣に関しては、1週間あたりの運動頻度が多いほどリスクが低くなることが示唆された。出産した子供数(出産歴ありの症例を対象)については、子供数が多いほどリスクが低くなることが示唆された。初産の年齢(出産歴ありの症例を対象)については、初産の年齢が高齢であるほどリスクが高いことが示唆された。閉経年齢に関しては、閉経の年齢が高齢になるほどリスクが低くなることが示唆された。

ホルモン補充療法を行った症例を対象に、使用理由、使用期間の分布および最後に使用したHRTを表3から表4に示した。使用理由に関しては、いずれもケースとコントロールで統計学的な違いは窺われなかった。ケースでHRTを5年以上使用している症例数が4例(8.7%)であるのに対し、コントロールでは21例(20.2%)であった。使用期間に関してWilcoxonの順位検定を行った結果、p値は0.006であり、有意にコントロールでの使用期間が長いことが示唆された。この結果に関しても、HRTを長期服用することにより乳がん発症リスクが増加するという知見と異なるものであった。

表2：乳がん発症と調査因子との関連

因子	ケース 症例数：1224	コントロール 症例数：1120	合計 症例数：2344	オッズ比 (95%CI)
授乳歴				
母乳のみ	252(24.3)	248(24.9)	500(24.6)	0.776(0.567 - 1.062)
一部母乳	656(63.1)	647(65.0)	1303(64.1)	0.774(0.584 - 1.026)
なし	131(12.6)	100(10.1)	231(11.4)	1
小計	1039	995	2034	
欠測	185[15.1]	125[11.2]	310[13.2]	
母親の乳がんの既往				
あり	61(5.3)	58(5.7)	119(5.5)	0.916(0.633 - 1.326)
なし	1093(94.7)	925(94.3)	2045(94.5)	1
小計	1154	1010	2164	
不明・欠測	70[5.7]	110[9.8]	180[7.7]	
姉妹の乳がんの既往				
あり	114(9.7)	43(4.1)	157(7.0)	2.400(1.664 - 3.464)
なし	698(59.3)	632(59.5)	1330(59.4)	1
姉妹なし	366(31.1)	387(36.4)	753(33.6)	
小計	1178	1062	2240	
欠測	46[3.8]	58[5.2]	104[4.4]	
娘の乳がんの既往				
あり	8(0.7)	7(0.7)	15(0.7)	1.088(0.392 - 3.017)
なし	642(57.8)	611(59.7)	1253(58.7)	1
娘なし	461(41.5)	406(39.7)	867(40.6)	
小計	1111	1024	2135	
欠測	113[9.2]	96[8.6]	209[8.9]	
経口避妊薬				
あり	88(7.3)	86(7.9)	174(7.6)	0.925(0.679 - 1.260)
なし	1110(92.7)	1003(92.1)	2113(92.4)	1
小計	1198	1089	2287	
欠測	26[2.1]	31[2.8]	57[2.4]	
閉経の有無				
あり	955(82.6)	744(66.4)	1699(76.6)	2.024(1.656 - 2.475)
なし	201(17.4)	317(28.3)	518(23.4)	1
小計	1156	1061	2217	
欠測	68[5.6]	59[5.3]	127[5.4]	
*閉経の年齢（閉経した症例を対象）				0.976(0.958 - 0.995)
例数	856	652	1508	
中央値	49	50	50	
[Min,Max]	[-52,64]	[-2,60]	[-52,64]	
{25%,75%}	{46,25}	{47,52}	{46,52}	
50歳以下	551(64.4)	393(60.3)	944(62.6)	1.191(0.965 - 1.469)
50歳超	305(35.6)	259(39.7)	564(37.4)	1
小計	856	652	1508	
欠測	99[10.4]	92[12.4]	191[11.2]	
施設				
四国がん C	513(41.9)	506(45.2)	1019	
新潟がん C	587(48.0)	515(46.0)	1101	
京都府立大学	0	99(8.8)	99	
慈恵会医科大学	124(10.1)	0	124	

*年齢が負の値をとる場合など誤記と思われるデータを含み集計している。

**出産した子供の数を連続量として取り扱った場合のオッズ

比とその95%信頼区間を示した。

表3：HRT 使用理由（重複カウント）

HRT 使用理由	ケース 症例数：46	コントロール 症例数：104
更年期症状の出現	18(39.1)	32(30.8)
閉経前に両側卵巣摘出	46(100.0)	97(93.3)
早発閉経	38(82.6)	96(92.3)
骨粗しょう症	45(97.8)	96(92.3)
骨粗しょう症危険因子（予防）	45(97.8)	102(98.1)
高脂血症（予防）	46(100.0)	101(97.1)
不明	41(89.1)	101(97.1)

表4：最後に使用した HRT

最後に使用した HRT	ケース 症例数：46	コントロール 症例数：104	計 症例数：150
(a) プレマリン	8(17.4)	16(15.4)	24(16.0)
(b) エストラダー	0(0.0)	8(7.7)	8(5.3)
ム、フェミエスト			
(a)+(b)	1(2.2)	9(8.7)	10(6.7)
(a)+ヒスロン、プロ	2(4.3)	12(11.5)	14(9.3)
ベラ			
その他	9(19.6)	16(15.4)	25(16.7)
分からない	22(47.8)	23(22.1)	45(30.0)
欠測	4(8.7)	20(19.2)	24(16.0)

中間解析のまとめ

2004 年 12 月 10 日までに入力された 2344 症例（ケース：1224 例、コントロール：1120 例）を対象に、乳がん発症の有無と HRT 使用の有無の関連について検討した結果、オッズ比は 0.374(95%CI:0.262-0.535)となった。本中間報告の結果は、目標アンケート数 6282 通のうちの約 37%のデータに基づくものであるが、現在、HRT の使用によって乳がん発症のリスクが低くなることが示唆された。これは、本研究の計画段階に想定していた結果、あるいは今までに得られている国内外の知見と一致していない。本結果が日本における HRT 使用状況の実態を表すものであるか、あるいは何らかの不一致の理由がデータに混在しているかどうかについては、詳細な HRT 使用状況による部分母集団の検討などをおして現在検討中である。これに関しては追って報告する。

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。