

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、アンケートによるケース・コントロール研究は本年度2月に最終解析を終了した。わが国における45～69歳の女性9000人中回答のあった5861人を解析対象とした。ケース3316例中、164名(5%)、2355例のコントロールのうち253例(10.4%)の女性がホルモン補充療法を受けていた。合計では、必要な項目の回答が記入されていない190例を除いた5671例では417例(7.4%)がホルモン補充療法を受けていた。現在、ケースとコントロールの各背景についてサブセット解析を行なっているが、今回の研究ではホルモン補充療法を受けた女性に乳がんの発症が高いという傾向は見出せなかった。

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	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と解析(臨床への応用)
佐野宗明	新潟県立がんセンター新潟病院 副院長	閉経期女性における生理と病態
本庄英雄	京都府立医科大学 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—乳がん術後のホルモン療法
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(化学療法と閉経状態)
落合和徳	東京慈恵会医科大学 教授	乳癌患者および閉経期婦人の血中ホルモンプロフィールについて
菰池佳史	大阪府立成人病センター 医長	薬物療法に伴う乳がん患者の骨塩量の推移

研究報告

1 研究目的

日本産婦人科学会は、更年期障害の実態とその治療法であるホルモン補充療法の実態を調査するために、1997

年から2001年に約2000例の初回治療例を対象とした調査を実施した。その結果、①HRTの実施率は2%、②閉経後の女性のQOLを高めることを報告した。また、③閉経後の乳がん患者群(756名)とそうでない患者群に区分

した場合、HRTを受けた患者は55例であり、健常女性のHRT使用率と比較して約1.4倍高いことを報告した。

日本でも卵胞ホルモンが更年期症状、骨粗しょう症に対して使用されている実態がある。しかし、2000例規模の調査では症例数が少なく、大規模なケース・コントロール研究による調査が必要である。

2 研究方法

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。

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歳時点)、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18年2月に解析を終了し、研究班でサブセット解析を含めた結果に対する考察を行なう予定である。

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、新潟県立がんセンター、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、新潟県立がんセンター、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HRTを受けている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した。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。

3 研究成果

乳がん発症と調査因子の関連

データベースに入力された6183症例(ケース:3686例、コントロール:2497例)を対象に、乳がん発症の有無と主たるHRT使用の有無および他の因子のクロス集計を表1に示した。ここでは年齢項目(生年月の欄)が欠損値であるものを除外し、更に45歳から69歳というプロトコルにおける年齢要件を満たす5861例(ケース:3434例、コントロール:2427例)のみを解析対象集団とした。

表1: 乳がん発症と調査因子との関連

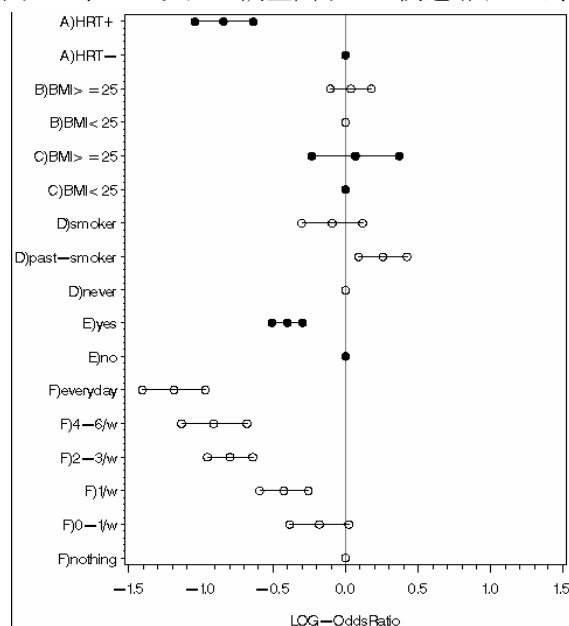
因子	ケース 症例数: 3434	コントロール 症例数: 2427	合計 症例数: 5861	オッズ比 (95%CI)
A) HRT				
あり	164(5.0)	253(10.7)	417(7.4)	0.432(0.352 - 0.530)
なし	3152(95.1)	2102(89.3)	5254(92.7)	1
小計	3316	2355	5671	
不明・欠測	118[3.4]	72[3.0]	190[3.2]	
B) *現在(乳がん診断時)のBMI				
例数	3394	2418	5812	*1.009(0.991 - 1.028)
中央値	22.0	22.1	22.1	
[Min, Max]	[14.6, 39.8]	[14.9, 38.4]	[14.6, 39.8]	
{25%, 75%}	{20.4, 24.0}	{20.4, 24.0}	{20.4, 24.0}	

25 以上	559(16.5)	386(16.0)	945(16.3)	1.038(0.901 - 1.196)
25 未満	2835(83.5)	2032(84.0)	4867(83.7)	1
小計	3394	2418	5812	
欠測	40[1.2]	9[0.3]	49[0.8]	
C) †18歳時点のBMI				*0.987(0.964 - 1.011)
例数	3290	2356	5646	
中央値	20.4	20.5	20.4	
[Min, Max]	[12.3, 32.4]	[11.1, 39.1]	[11.1, 39.1]	
{25%, 75%}	{19.1, 21.9}	{19.2, 21.9}	{19.2, 21.9}	
25 以上	109(3.3)	73(3.1)	182(3.2)	1.071(0.793 - 1.448)
25 未満	3181(96.7)	2283(96.9)	5464(96.8)	1
小計	3290	2356	5646	
欠測	144[4.2]	71[2.9]	215[3.7]	
D) 喫煙歴				
現在も喫煙	214(6.3)	170(7.1)	384(6.6)	0.913(0.740 - 1.125)
過去に喫煙	439(12.9)	246(10.2)	685(11.8)	1.294(1.095 - 1.528)
喫煙経験なし	2748(80.8)	1992(82.7)	4740(81.6)	1
小計	3401	2408	5809	
欠測	33[1.0]	19[0.8]	52[0.9]	
E) 飲酒歴				
あり	1497(44.2)	1277(54.1)	2774(48.2)	0.671(0.603 - 0.745)
なし	1893(55.8)	1083(45.9)	2976(51.8)	1
小計	3390	2360	5750	
欠測	44[1.3]	67[2.8]	111[1.9]	
F) 運動歴				
毎日度	140(4.2)	235(9.9)	375(6.5)	0.305(0.245 - 0.381)
週に4~6度	145(4.3)	184(7.8)	329(5.7)	0.404(0.321 - 0.508)
週に2~3度	383(10.4)	434(18.3)	817(14.2)	0.452(0.387 - 0.529)
週に1度	390(11.6)	305(12.9)	695(12.1)	0.655(0.554 - 0.775)
週に1度より少	282(8.4)	173(7.3)	455(7.9)	0.836(0.682 - 1.024)
なし	2031(60.3)	1041(43.9)	3072(53.5)	1
小計	3371	2372	5743	
欠測	63[1.8]	55[2.3]	118[2.0]	

現在のBMI, 18歳時点のBMI, 初産年齢, 初潮年齢および閉経年齢に関しては、欠測データを除き、更に、各BMI値については値が50未満のものを、初産年齢については10歳以上69歳以下の値を、初潮年齢については5歳以上45歳以下の値を、閉経年齢については20歳以上69歳以下の値を限定して解析対象とした場合の中央値, 最小値, 最大値, 25%点および75%点を示した。これらの連続量の因子のうち、BMIに関しては25未満と25以上, 初産年齢に関しては25歳未満と25歳以上, および30歳未満と30歳以上の2つに区分した。それ以外の連続量の因子および初産年齢に関しては、ケースとコントロールを併合した集団での中央値で対象集団を2つに区分し、分割表にまとめた集計解析も実施した。またその他の因子に関しては頻度と、欠測データを除いたアンケート数に対する百分率を示し

た。加えて各因子における欠測データ数および総アンケート数に対する百分率を示した。さらに、各因子について、乳がん発症の有無を応答変数とし、切片とその因子を説明変数としたロジスティック回帰分析を実施し、得られたオッズ比とその両側95%信頼区間を示した。なお、オッズ比は各因子で欠測データを除いて算出している。加えて、カテゴリ変数である共変量については、オッズ比の対数をとったものを図1に順次示した。

図1：乳がん発症と調査因子との関連(表1に対応)



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164例と253例であった。各群のHRT使用率はそれぞれ5.0%と10.7%であった。推定されたオッズ比とその両側95%信頼区間は0.432(0.352-0.530)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試験の結果とは相反するものである。

4 倫理面への配慮

倫理面への配慮については、アンケートの送付に当たって、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っている北里大学とし、保管を厳重にした。現在、主

任研究者である埼玉医科大学 佐伯俊昭が鍵のかかる保管庫で管理している。

【研究協力者氏名】

高嶋成光 独立行政法人国立病院機構四国がんセンター
竹内正弘 北里大学大学院薬学研究科
小林 直 東京慈恵会医科大学
小林俊三 名古屋市立城西病院
三好康雄 大阪大学大学院医学系研究科
土橋一慶 千川産婦人科医院
岡村 仁 広島大学医学部
沢井清司 京都府立医科大学

研究成果の刊行発表

外国語論文

1. Ebi, H., Saeki, T., et al., Pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoropyrimidine derivatives, capecitabine and 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR), *Cancer Chemother Pharmacol*, 56 : 205-211, 2005.
2. Saeki, T., et al., Drug resistance in chemotherapy for breast cancer, *Cancer Chemother and Pharmacol* (2005) 56 (Suppl. 1) : s84-s89, 2005.
3. Koshiba, H., Honjo, H., et al., Expression of Allograft Inflammatory Factor-1 in Human Eutopic Endometrium and Endometriosis: Possible Association with Progression of Endometriosis, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(1) : 529-537, 2005.
4. Honjo, H., et al., Progestins and estrogens and Alzheimer's disease, *Journal of Steroid Biochemistry & molecular Biology*, 93 : 305-308, 2005.
5. Honma, S., Ochiai, K., et al., Cancer immunotherapy by fusions of dendritic and tumor cells and rh-IL-12, *European Journal of Clinical Investigation*, 35 : 279-286, 2005.
6. Saito, E., Ochiai, K., et al., Genes associated with the genesis of leiomyoma of the uterus in a commonly deleted chromosomal region at 7q22, *Oncology Reports*, 13 : 469-472, 2005.
7. Komoike, Y., et al., Ipsilateral breast tumor recurrence (IBTR) after breast-conserving treatment for early breast cancer, *Cancer*, 106(1) :

35-41, 2006.

日本語論文

1. 佐伯俊昭、家族性乳がんの遺伝子診断、*毎日ライフ*、10 : 103, 2005.
2. 佐治重豊、佐伯俊昭、他、抗がん剤適正使用のガイドライン 乳がん、*International Journal of Clinical Oncology*、10 : 15-55, 2005.
3. 高塚雄一、佐伯俊昭、他、化学的根拠に基づく 乳癌診療ガイドライン ②外科療法 2005年版、日本乳癌学会編集、金原出版、2005.
4. 本庄英雄、治療 Alzheimer 病に対するエストロゲン、黄体ホルモンの効果：更年期医療のコツと落とし穴 *Pitfalls & Knack*、麻生武志編集、中山書店、2005.
5. 本庄英雄、特集 今、改めてホルモン補充療法を考える ホルモン補充療法の問題点と対策—国際閉経学会ホルモン補充療法指針から—、*産婦人科治療*、90 (5) : 868-871, 2005.
6. 菊地典子、本庄英雄、最新 薬物治療の実際 更年期障害におけるホルモン補充療法 (HRT) の現状と投与の実際、*CLINIC magazine*、6 : 46-51, 2005.
7. 園尾博司、乳癌のホルモン療法の臨床—そのポイントと問題点…、*乳腺外科の要点と盲点 (第2版)*、霞富士雄編集、文光堂、東京、2005.
8. 園尾博司、乳腺専門医をめぐる、乳癌の臨床、20 (1) : 59-63, 2005.
9. 中島一毅、園尾博司、これからの乳癌診療、治療学、39 (2) : 182-186, 2005.
10. 園尾博司、ホルモン療法長期施行例の管理をどのようにしたらよいか、*Mamma*、52 : 1-6, 2006.
11. 落合和徳、他、日本婦人科腫瘍専門医制度 癌の臨床、51 : 427-431, 2005.
12. 菰池佳史、5. 薬物療法 A 術前科学内分泌療法、乳癌診療ハンドブック、福富隆志編集、中外医学社、2005.