

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22390128

研究課題名(和文) 前向き女性コホート研究による女性ホルモン剤利用の健康影響に関する包括的評価

研究課題名(英文) Comprehensive evaluation of female hormonal drugs in prospective women cohort study

研究代表者

林 邦彦 (Hayashi, Kunihiko)

群馬大学・保健学研究科・教授

研究者番号：80282408

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円、(間接経費) 4,440,000円

研究成果の概要(和文)：日本ナースヘルス研究の13,479人の女性を対象に、ホルモン補充療法(HRT)利用状況および乳癌発症リスクを検討した。更年期症状治療法としては、HRTが最も多く、次いで、漢方薬、精神安定剤であった。閉経後女性でのHRT経験者割合は、コホート登録時16.0%(現使用7.1%)であったが、登録後4年間であらたに閉経を迎えた女性では11.5%(現使用3.6%)と利用者の緩やかな減少がみられた。4年間の乳癌発症は77例で、閉経前女性での発症率が最も高く、閉経前女性に対する相対リスクは、閉経後HRT未使用者で0.60、現使用者で0.70、過去使用者で0.61とリスク増加は見られなかった。

研究成果の概要(英文)：The Japan Nurses' Health Study (JNHS) is a prospective cohort investigation of the effects of lifestyle and healthcare on women's health. Data from the JNHS 4-year follow-up were used to investigate the use of postmenopausal hormone replacement therapy (HRT) and its effect on breast cancer in 13,479 Japanese nurses. The prevalence of HRT user was 16.0% (current user 7.1%) at baseline survey and 11.5% (current user 3.6%) at 4-year follow-up survey.

We identified 77 breast cancer cases during 4-year follow-up period. The 44 cases (57%) were premenopausal women. The relative risk of breast cancer to premenopausal women were 0.60 in HRT non-users, 0.70 in HRT current users, and 0.61 in HRT ex-users. The breast cancer risk was likely to reduce after menopause, in respective HRT use, suggesting that short duration of HRT use does not increase the breast cancer risk in Japanese women.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学

キーワード：健康管理 コホート研究 女性の健康 ホルモン補充療法 乳癌

1. 研究開始当初の背景

欧米では、閉経後女性の40～50%がホルモン補充療法(HRT)の使用経験を有するなど、1990年あたりから女性ホルモン剤が更年期症状の緩和や骨粗鬆症の治療・予防などを目的に広く利用され、HRT使用に関する疫学的エビデンスも数多く報告されてきた。例えば、代表的な女性コホート研究である米国 Nurses' Health Study (NHS) では、閉経後 HRT の利用者における冠動脈疾患、結腸癌、大腿骨頸部骨折などの減少といったベネフィットを報告するとともに、5年以上の利用者における乳癌、全身性エリテマトーデス、胆嚢摘出術の発生増加などリスクも報告している。1993年には、HRTの一次予防効果を、16万人の女性を対象に15年間の前向き観察で検証しようと、プラセボ対照比較試験部分とコホート研究部分を併せもった大規模疫学研究 Women's Health Initiative Study (WHI 研究) が米国で開始された。

ところが、WHI 臨床試験部分の中間解析において、それまで先行研究で観察されていた冠動脈疾患の一次予防効果がみられず、このまま研究を続けても、乳がんなどのリスクを上回るベネフィットは見られないだろうと考えて、HRT プラセボ対照比較試験部分を予定より早期に中止した(2002年にエストロゲン+プロゲステン併用投与試験を、2004年にエストロゲン単独投与試験を早期中止)、これら WHI 臨床試験の早期中止報告を受け、欧米では心血管疾患予防としての HRT 使用者が、一時、大きく減少した。

その後、WHI 研究班からは、いくつかの追加解析結果が報告され、現在では、HRT の冠動脈疾患への作用は、閉経直後に開始すれば予防的に働くが、閉経後あまりに時間が経ってから開始すると逆に有害となるとする「タイミング仮説」が広く受け入れられている。また、乳がんについても、WHI 研究では、エストロゲン+プロゲステン併用投与試験では HRT 投与で有意なリスク増加がみられたが、エストロゲン単独投与試験では逆に有意なリスク減少がみられた。現在では、欧米の女性では、HRT の投与が5年以内であれば、大きなリスク増加は見られないと考えられている。

また、特に HRT の代表的リスクとされる乳がんでは、国間・民族間で好発年齢が異なることが知られている。Matsuno RK ら (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2007) によれば、米国白人女性や日系米国人女性のピーク発症年齢は、閉経後の70歳あたりとなるが、日本人女性では閉経前の40

歳代後半がピーク発症年齢となっている。このことは、閉経後 HRT の乳がんへの影響も、欧米女性と本邦女性とでは大きく異なる可能性を示唆している。

しかしながら、わが国では HRT 使用に関する調査研究は少なく、その使用実態や WHI 研究報告の影響などは詳らかではなかった。また、わが国における HRT 使用の疾患発症への影響を評価した疫学研究もなかった。そのような状況の中、わが国初めての大規模女性コホート研究として、日本ナースヘルス研究 (Japan Nurses' Health Study: JNHS) を2001年末に開始した。JNHS は、日本看護協会、47都道府県看護協会、日本女性医学学会などの協力を得て、全国の25歳以上の女性看護職有資格者(看護師、准看護師、保健師、助産師)を対象に参加者を募集し、自記式調査票を用いた郵送法による調査を継続して行っている。ベースライン調査では、生活保健習慣、身体状況、生殖機能関連事象、各種の疾患既往歴、家族歴などの設問からなる調査票に、研究概要説明書、継続調査同意書、写真付き女性ホルモン剤リストを同封した。ベースライン調査は2001年11月～2007年3月に実施し、全国49,971人の女性から回答を得た。

世界の代表的女性コホート研究である NHS (米国)、WHI (米国)、MWS (英国) での HRT 使用状況と比較したところ、図1に示すように、JNHS ベースライン調査では、45～64歳の閉経後女性における HRT 使用経験者の割合は13.3% (現使用者5.8% + 過去使用者7.5%)、手術や薬剤での人工閉経例を除いた自然閉経の女性でみると、使用経験者の割合は11.5% (現使用者4.9% + 過去使用者6.6%) と、わが国の使用経験者割合は、海外の女性コホート研究の1/3～1/4程度に過ぎなかった。

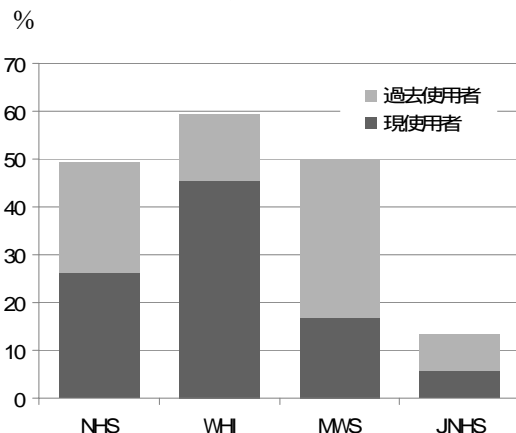


図1. 世界の女性コホート研究における HRT 利用割合

また、HRT 過去使用者における HRT 使用期間をみると、10 年以上に及ぶ長期使用者は WHI で 40.1% と多く、MWS でも 9.0% いた。一方、JNHS では HRT 過去使用者の 91.6% が 5 年未満の使用であった（図 2）。使用期間が短いことがわが国の HRT 使用の大きな特徴であった。

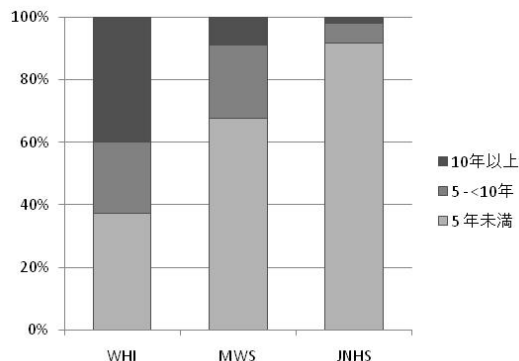


図 2. HRT 使用期間の分布 (HRT 過去使用者)

2. 研究の目的

本研究課題では、前向き女性コホート研究である「日本ナースヘルス研究 (Japan Nurses' Health Study: JNHS)」において、女性ホルモン剤使用の経時変化を検討すること、および閉経や閉経後 HRT 使用による健康事象への影響、特に乳がん発症頻度への影響を、包括的に評価することを目的とした。

3. 研究の方法

JNHS 前向き追跡調査では、ベースライン調査時に継続調査への参加に書面にて同意をした 14,971 人の女性を対象に、2 年に 1 度の継続調査票送付を行った。また、これらの前向きコホート研究対象者には、JNHS の進捗状況報告や最近の女性の健康に関する研究成果などの話題を載せたニュースレターを毎年末に郵送した。

コホート登録者 14,971 人のうち、2012 年 3 月までに 4 年後調査に回答した 12,420 人 (4 年後調査票回収率 83.0%) を対象に、

- (1) HRT 利用状況の変化、および HRT 使用経験者における使用開始理由の分析、
- (2) 21 項目からなる日本産科婦人科学会「日本人女性の更年期症状評価表」の年齢階級別の有症状割合、および更年期症状を改善するため利用した治療法の分析、
- (3) 追跡 4 年間で発生した乳癌について、閉経前女性、閉経後 HRT 未利用女性、利用女性での比較を行った。

4. 研究成果

- (1) HRT 利用状況の変化と HRT 利用理由

2010 年度研究成果

2010 年末までに 4 年後調査票を回答した 11,505 人において、45 歳以上の閉経後女性は 3,686 人であった。そのうち、HRT 使用経験者は 521 人、閉経後女性の 14.1% であった (現使用者 165 人、4.4%; 過去使用者 385 人、10.2%)。2007 年までのベースライン調査時での 45 歳以上閉経後女性における HRT 使用経験者割合 13.3% (現使用者 5.8%、過去使用者 7.5%) に比べて大きな変化はなかった。

HRT 使用経験者における使用開始理由では、更年期症状緩和が 219 人 (42.0%) と最も多く、骨粗鬆症治療をあげたものは 75 人 (14.4%) であった。更年期症状緩和を理由とした女性での更年期症状は、ほてり 113 人 (51.6%)、発汗 101 人 (46.1%)、動悸 57 人 (26.0%) といった血管運動性症状の訴えが多かった。このように、わが国では心血管疾患予防としての HRT 使用はほとんどみられないと考えられた。

2011 年度研究成果

コホート登録時にすでに閉経を迎えていた 1,800 人において、HRT 利用経験者は 288 人 (16.0%) [過去使用者 160 人 (8.9%)、現使用者 128 人 (7.1%)] であった。現使用者 128 人のうち、4 年後調査時にも継続使用していた女性は 60 人と半数以下であった。一方、4 年後調査時での閉経後女性 4,018 人において、HRT 利用経験者は 583 人 (14.5%) [過去使用者 401 人 (10.0%)、現使用者 182 人 (4.5%)] であった。特に、登録後 4 年間であらたに閉経を迎えた 2,218 人の女性では、4 年後調査時点での HRT 利用経験者は 256 人 (11.5%) [過去使用者 177 人 (8.0%)、現使用者 79 人 (3.6%)] であった (図 3)。欧米のような急激な減少ではないものの、新規利用者の減少など、わが国でも HRT 利用者割合の緩やかな減少がみられた。

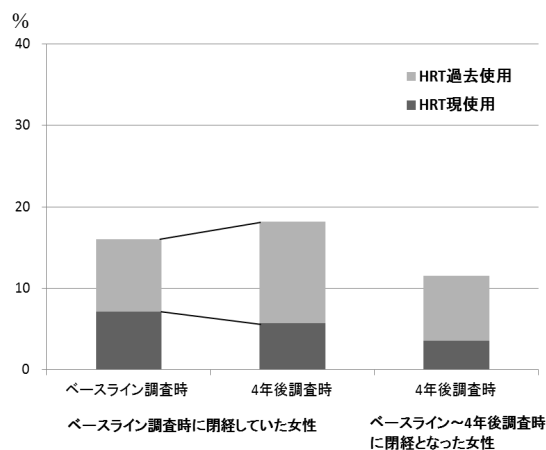


図 3. HRT 使用期間の分布 (HRT 過去使用者)

(2) 更年期症状有症割合と利用した治療法
2012, 2013 年度研究成果

コホート登録者 14,971 人のうち、2012 年 3 月までに 4 年後調査に回答した 12,420 人 (4 年後調査票回収率 83.0%) を対象に、21 項目からなる日本産科婦人科学会「日本人女性の更年期症状評価表」の年齢階級別の有症割合を検討した。

閉経直後の女性が多い 50 歳代前半に有症割合が最も高くなっていた症状は、「顔や上半身がほてる」(図 4-1)、「汗をかきやすい」(図 4-2)、「目が疲れる」、「覚えにくい、物忘れ」であった。

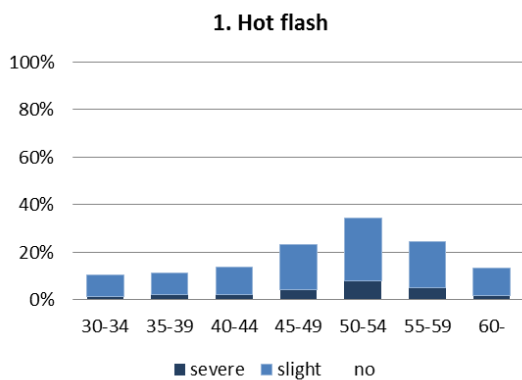


図 4-1. 「顔や上半身がほてる」年代別の有症状者割合

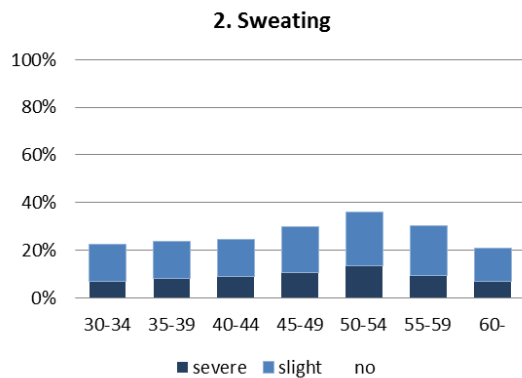


図 4-2. 「汗をかきやすい」年代別の有症状者割合

閉経後女性において、更年期症状を改善するため利用した治療法としては、HRT が最も多く、次いで、漢方薬、精神安定剤、健康食品・サプリメントであった (図 5)。

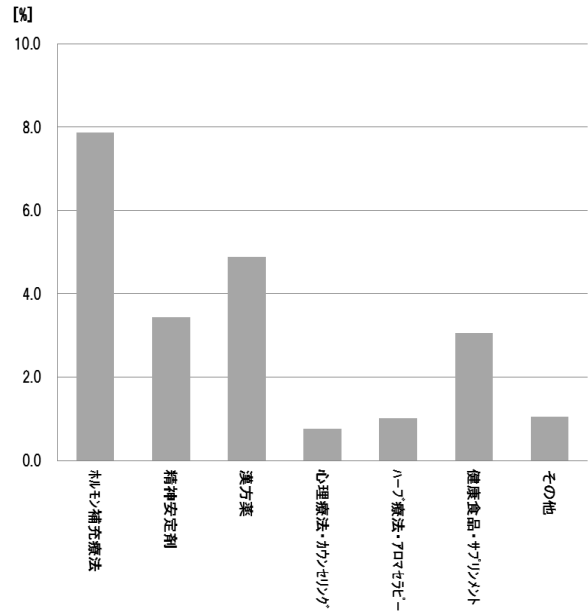


図 5. 各種の更年期治療法の利用 (閉経後女性における利用割合)

(3) 乳癌の発症での閉経と HRT の影響
2012, 2013 年度研究成果

HRT 使用で懸念される代表的リスクの乳癌について、登録後 4 年間における閉経および HRT 利用の影響を検討した。ベースライン調査時に 35-59 歳の 9,549 人を対象に、前向き観察の 4 年間で 77 例の乳癌発症を特定した。このうち、44 例 (57%) が閉経前の発症であった。

対象女性 9,549 人のうち、4 年後調査時において、閉経前 5,414 人 (59.1%)、閉経後 4,073 人 (42.7%)、月経状況不明 62 人 (0.6%) であった。閉経後女性における HRT 利用では、現使用者 [4 年の観察期間中の使用者] 439 人 (10.8%)、過去使用者 [観察期間前での使用者] 120 人 (2.9%) であった。

閉経前女性での乳癌発生率が最も高く、閉経前女性に対する粗オッズ比 (95%CI) は、閉経後 HRT 未使用者で 0.60 (0.31-1.2)、閉経後 HRT 現使用者で 0.70 (0.22-2.2)、閉経後 HRT 過去使用者で 0.61 (0.08-4.9) であった。また、多変数調整オッズ比 (年齢、喫煙、飲酒、BMI による調整) をロジスティック回帰分析により算出したところ、閉経前女性に対して、閉経後 HRT 未使用者で 0.57 (0.29-1.1)、閉経後 HRT 現使用者で 0.69 (0.22-2.1)、閉経後 HRT 過去使用者で 0.58 (0.07-4.8) であった。

閉経後女性では、HRT 使用の有無にかかわらず、閉経前女性に比べて乳がん発症リスクは低いものであった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Matsubara H, Hayashi K, Sobue T, Mizunuma H, Suzuki S: Association between cancer screening behavior and family history among Japanese women. Preventive Medicine 56(5): 293-8, 2013, 査読有

Lee JS, Hayashi K, Mishra G, Yasui T, Kubota T, Mizunuma H: Independent association between age at menopause and hypercholesterolemia, hypertension and diabetes mellitus-Japan Nurses' Health Study. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis 20(2): 161-9, 2013, 査読有

林邦彦: わが国の女性の加齢と健康状態・骨粗鬆症治療 12(4): 243 - 8, 2013、査読無

李廷秀 林邦彦, Gita Mishra 安井敏之, 久保田俊郎, 水沼英樹: 自然閉経時年齢と高コレステロール血症, 高血圧, 糖尿病との関連 - 日本ナースヘルス研究 (JNHS) - . 日本女性医学学会雑誌 22(1): 42-3, 2013、査読有

Wakabayashi C, Hayashi K, Nagai K, Sakamoto N, Iwasaki Y: Effect of stamped reply envelopes and timing of newsletter delivery on response rates of mail survey: A randomised controlled trial in a prospective cohort study. BMJ Open 2(5):1-7(e001181), 2012, 査読有

Hosokawa M, Imazeki S, Mizunuma H, Kubota T, Hayashi K: Secular trends in age at menarche and time to establish regular menstrual cycling in Japanese women born between 1930 and 1985. BMC Women's Health 12: 19 (1-10), 2012, 査読有

林邦彦: 女性の生活習慣と健康に関する疫学調査 (JNHS) の概要 . 日本女性医学学会雑誌 20(1): 153-5, 2012、査読無

林邦彦: 女性の生活習慣と健康 . 産婦人科治療 102(1): 9-14, 2011、査読無

林邦彦: HRT ガイドライン発行後の現状と今後 わが国における閉経後ホルモン補充療法利用の実態 . 日本更年期医学会雑誌 18(1): 131-6, 2010、査読無

〔学会発表〕(計 10 件)

Lee JS: Women's lifestyle and health - Results from Japan Nurses' Health Study. APMF Session Part-2 Epidemiological studies for women's health in Asia-Pacific region. 6th Asia and Pacific Menopause Federation

(Tokyo), 18 October, 2013

林邦彦: 教育講演「疫学研究から見た女性看護職の健康」看護研究学会第 39 回学術集会 (秋田), 2013 年 8 月 22 日

Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Yasui T, Katanoda K, Lee JS, Nagai K, Suzuki S: Breast cancer and post-menopausal hormone therapy in a Japanese cohort of women: An interim analysis of Japan Nurses' Health Study. The 29th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management (Montreal). Aug. 25-28, 2013

林邦彦: モーニングセミナー JNHS 報告 . 第 27 回日本女性医学学会学術集会 (山形), 2012 年 10 月 14 日

林邦彦: 女性の生活習慣と健康に関する疫学研究 . ワークショップ JNHS 報告 . 第 26 回日本女性医学学会学術集会 (神戸), 2011 年 11 月 13 日

長井万恵, 林邦彦, 磯博康, 清原裕, 若槻明彦, 久保田俊郎, 水沼英樹: 女性コホートにおける既往疾患と疾患併存リスクの検討: JNHS ベースライン調査から . 第 26 回日本女性医学学会学術集会 (神戸), 2011 年 11 月 12 日

Lee JS, Hayashi K, Nagai K, Imazeki S, Yasui T, Kubota T, Aso T, Mizunuma H: Influence of age at menopause on cardiovascular risk factors in the Japanese women. IMS2011 - 13th World Congress on Menopause (Rome), June 9, 2011

林邦彦: 女性の生活習慣と健康に関する疫学研究 (JNHS) - フォローアップ調査の進捗報告 . 第 25 回日本更年期医学会学術集会 (鹿児島), 2010 年 10 月 2-3 日

坂口けさみ, 今関節子, 井伊久美子, 福井トシ子, 李廷秀, 佐橋こずえ, 徳田史恵, 林邦彦: Japan Nurses' Health Study から見た看護職の生活習慣 . 日本看護協会学術集会-看護管理 (新潟), 2010 年 10 月 27 日

Hayashi K: Metabolic diseases in an Asian community- Data from the Japan Nurses' Health Study. 5th Asia and Pacific Menopause Federation (Sydney), 27 September, 2010

〔図書〕(計 3 件)

林邦彦: JNHS (Japan Nurses' Health Study). 日本女性医学学会 編「女性医学ガイドブック 更年期医療編 2014 年度版」, 金原出版 p433-6, 2014.

林邦彦: 水沼英樹, 高松潔 編「今日からできるホルモン補充療法 - HRT 実践マ

ニユアル - 」。中外医学社 ,東京 .P223-30,
2013

林邦彦、今関節子：日本ナースヘルス研
究 .日本看護協会編「平成 22 年度看護白
書」日本看護協会出版会 p158-162 ,
2010, 査読無

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

<http://jnhs.umin.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

林 邦彦 (HAYASHI KUNIHICO)

群馬大学・大学院保健学研究科・教授

研究者番号：8 0 2 8 2 4 0 8