

日本産婦人科医会第75回記者懇談会
(平成26年4月09日)

大学病院からみた更年期医療の 現状と課題

公益社団法人日本産婦人科医会
女性保健部会 主担当幹事
東京女子医科大学産婦人科 講師
石谷 健 (いしたに けん)

2

はじめに
—大学病院産婦人科医局の最優先課題—

ホーム

ご挨拶

診療の特色と実績

スタッフ紹介

研究内容



『**新人獲得**』 → 医局ホームページを刷新

本日の内容

- ・産婦人科における更年期医療の位置づけの変遷
- ・WHI試験の真相 –世界の更年期医療が一変した–
- ・米国留学で感じたこと
- ・「誰が」大学病院で更年期医療を行うのか？

産婦人科における更年期医療の 位置づけの変遷

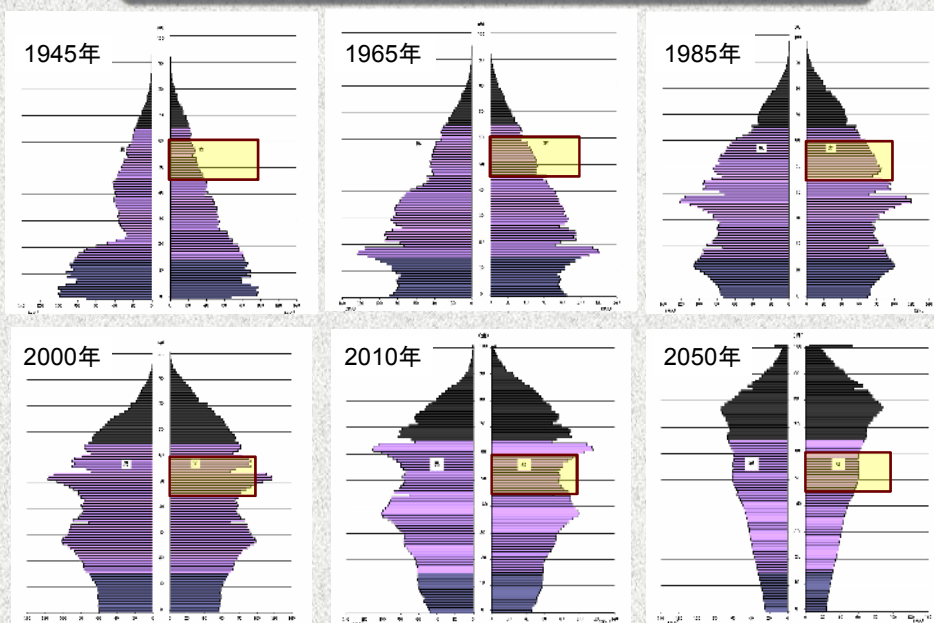
1980年代以前の更年期医療

- ・ 1980年代以前は世界においても更年期医療は認知されていなかった
- ・ 産婦人科3領域（周産期、腫瘍、生殖内分泌）が研究・臨床領域として既に確立されていた

（よって、更年期医療は「その他」のマイナー領域）

- ・ 高齢化（医療費増加）に伴い骨粗鬆症、生活習慣病に対する予防医学が注目され、更年期医療が注目され始めた
- ・ 日本女性医学学会の前身である日本更年期医学会（設立時は研究会）が設立されたのは、1986年

人口ピラミッドにおける更年期



(総務省統計局ホームページ改変)

更年期になると

更年期:閉経の前後5年間(先の統計は45~59歳)

- ・月経が止まる:日本人の平均閉経年齢は50歳
- ・7,8割に症状(種類と程度は人種差がある)が出る:
 - のぼせ・発汗(hot flush)、動悸、不眠、うつ、イライラ
 - 肩こり(日本人に多い)等
- ・原因:主には、卵巣機能(女性ホルモンであるエストロゲン分泌)の低下
これに加齢に伴う身体的変化、精神・心理的な要因、社会文化的な
環境因子などが複合的に影響することにより
様々な症状が出現するが、約8割は2年以内に
自然軽快する(何もしなくても治る)
- ・骨量の急減や生活習慣病のリスクが上昇する

ホルモン補充療法は古くからある (HRT: Hormone Replacement Therapy)

- ・1920年代 欧米で始まる
- ・1942年 経口エストロゲン発売
- ・1980年代 黄体ホルモンの併用、骨粗鬆症予防効果
- ・1986年 経皮エストロゲン製剤発売

日本と比較して欧米で普及率が高い理由

- ・HRTがよく効くホットフラッシュの頻度が高く、
程度も重症
- ・ホルモン剤や服薬に抵抗感が少ない
- ・夫婦生活を重視(膣乾燥症状、性欲減退)

ホルモン補充療法 (HRT) のメリットとデメリット

- ・メリット: 更年期症状緩和、骨折予防、皮膚萎縮予防
糖・脂質代謝・血管・泌尿生殖器機能改善
抑うつ・認知機能改善*
- ・デメリット (=リスク): 不正性器出血、血栓症、乳房痛、
子宮筋腫、子宮内膜症、発がん、心血管疾患、
脳卒中、片頭痛、体液貯留と体重増加、
肝機能障害、胆嚢疾患、中性脂肪の増加、
炎症マーカーの増加

*: エストロゲン単剤投与の場合

黄体ホルモンの併用

- ・長所: 子宮体癌の予防 (4週で10日以上投与)
- ・短所: 乳癌 ↑ ?
冠動脈疾患 ↑ 原因として
脂質代謝 (HDL ↓)
血管内皮機能の低下
→ 天然プロゲステロンだとリスク少

経皮エストロゲン製剤

- ・ 長所：血中濃度が安定
 肝臓での代謝（初回通過効果）を受けない
 → 血栓症↓、中性脂肪↓、炎症マーカー↓
- ・ 短所：皮膚が過敏だと困難（約半数で発赤が出現）

1990年代：HRTブームの到来

（米国では）

- ・ 1992年 American College of Physician 勧告
 「全ての閉経女性にHRTを考慮」
- ・ 「安価な疾病予防薬」を導入して高騰する医療費抑制を図ろうとした
- ・ その結果、全米の健常更年期女性の4割以上がHRTを行っていた

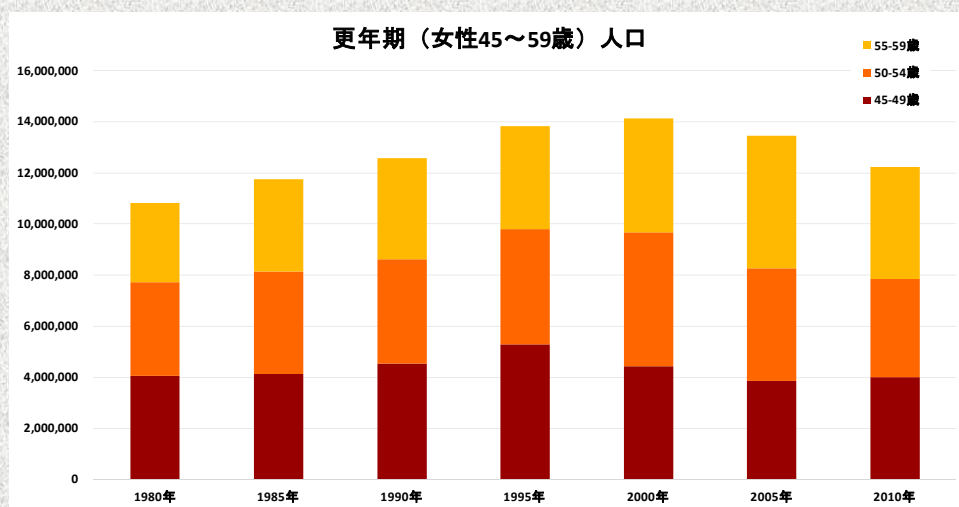
（日本では）

- ・ HRTの副作用である不整性器出血の管理面から、臨床・研究面での主導権を婦人科医がほぼ独占した
- ・ 大学病院では、ベテラン医師の多くが更年期医療にも興味を持って関わるようになった
- ・ 更年期外来が次々に新設され、予防医療の名のもとにTVや雑誌で頻繁に取り上げられ、各地で健康教室が開催された

WHI試験中止後のHRT衰退期 (2002年～現在)

- ・ 1990年代のHRTブームが2002年のWHI試験中止により終息
- ・ 一部の報道によって過度にHRTを危険視する風潮が生まれ、本来HRTを必要とする更年期障害患者の治療までもが萎縮してきた
- ・ その結果、産婦人科医にしかできなかった乳房・子宮がん検診に加え、不整性器出血の副作用を管理しながらHRT主体で行う更年期医療は著減し、採算面でも更年期医療から撤退する産婦人科医が続出した

更年期対象人口の推移

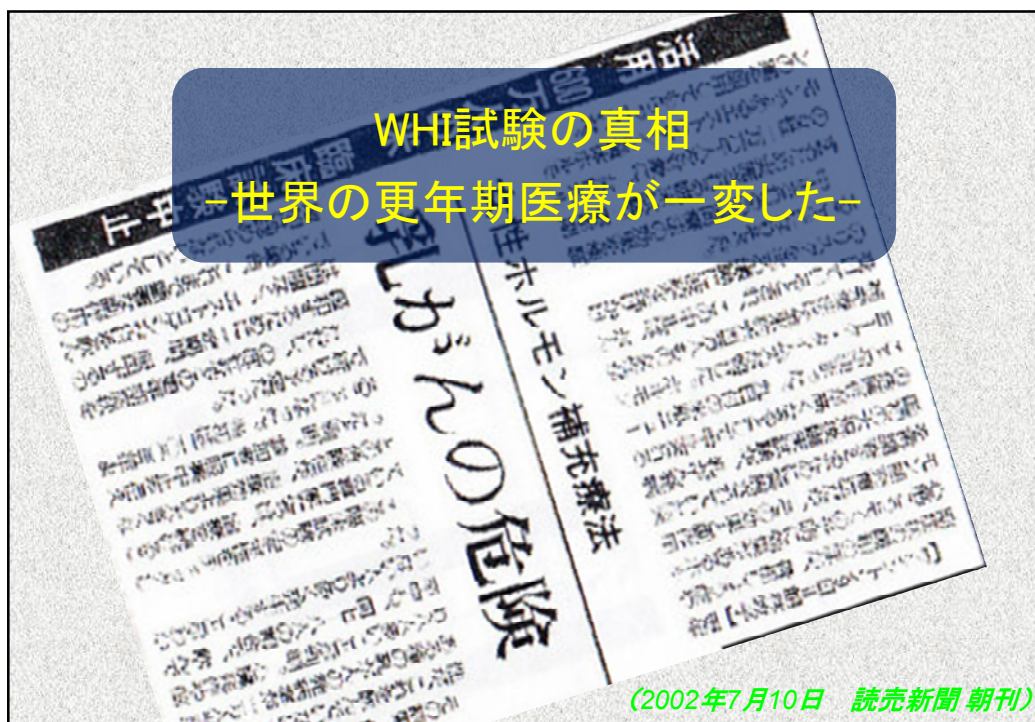


最近2, 30年間の更年期対象人口の増減は少ない

(総務省統計局 国勢調査より)

その他 → 更年期医学 → 女性医学

- ・ 最近数十年間における更年期人口の増減は少なく、寿命の延長に伴い予防医学の重要性は以前にも増していることから、更年期医療の需要は増加しているのが現状
- ・ 国内では「女性のライフステージに沿ったヘルスケア」が重要という概念で、更年期医療は「**女性医学**」（思春期、ピル、ウロギネ（骨盤臓器脱）、閉経後骨粗鬆症・生活習慣病予防を含む）に包含された
- ・ 女性医学は、日本産科婦人科学会において周産期、腫瘍、生殖内分泌に加えて第4の領域として認定された
- ・ 更年期医療の位置づけはHRTの浮沈に連動して時代と共に変遷してきた

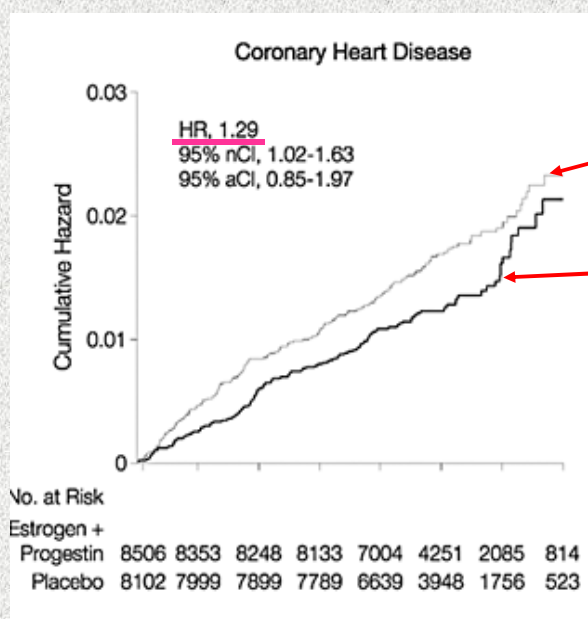


WHI (Women's Health Initiative) 試験の内容

- ・ 1993年からNIHが約800億円（15年間で6億2,800万ドル）かけて行なった閉経後女性における長期健康研究
- ・ 対象：50～79歳の全米閉経後女性、約16万人
- ・ HRT臨床試験部分では、子宮のある16,608人がHRT群とプラセボ群に無作為割付け

**仮説：HRTは健常中高年女性にとって
（冠動脈疾患を減少させることで）メリットが高い**

仮説の背景：同年代の中年男女では男の方が冠動脈疾患は多いが、閉経期を過ぎるとほぼ同じ頻度になる（フラミンガム心臓研究をはじめ多数のエストロゲンの血管保護作用等に関する基礎・臨床研究が存在する）



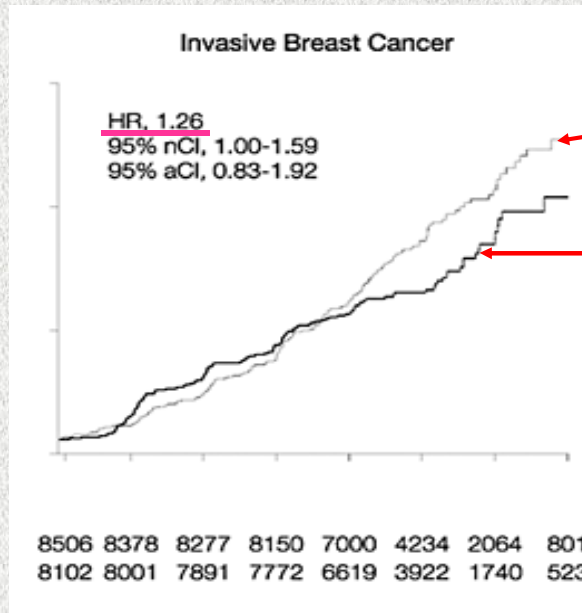
冠動脈疾患

HRT群

プラセボ群

(JAMA 288; 3, 321-333, 2002)

浸潤乳癌

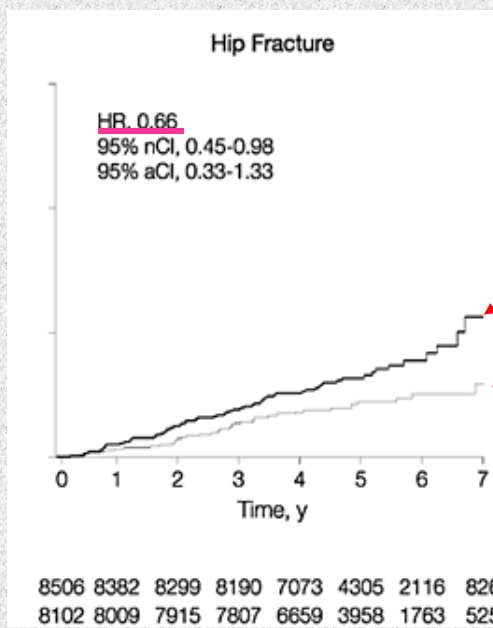


HRT群

プラセボ群

(JAMA 288; 3, 321-333, 2002)

大腿骨頸部骨折



プラセボ群

HRT群

(JAMA 288; 3, 321-333, 2002)

WHI試験は中間解析結果により中止となった

冠動脈疾患の相対危険度 プラセボに対する相対リスク

1.29 (1万人年あたり約7人の発生増加)

→事前予想と異なり、2002年7月に早期中止となった

- ・ **予想通り**の結果

リスク上昇：浸潤乳癌、静脈血栓症

リスク低下：大腿骨頸部骨折

真相は、「HRTは冠動脈疾患リスクを下げる」仮説が覆ったので倫理的観点から早期中止となった

22

臨床試験では想定外の事態を モニタリングする制度が存在する

- ・ 参加者保護目的という倫理的観点から通常、データモニタリング委員会が存在して予め中間解析が計画されている
- ・ 想定外の事態とは：許容できないリスクが出てきた、
差があり過ぎる、または無さ過ぎる

想定外の事態に対して、臨床試験を早期に中止する判断が求められる

(一般には、安全性よりも有効性の根拠がより多く要求される)

WHI試験中止後 -社会の流れ-

- ・ HRTに関わる多くの臨床医は、以下の2点を挙げて反論した
 - ・ WHI試験の問題点
 - ・ 相対・絶対リスク共に低い点
 - ・ 後にプラーク仮説（動脈硬化が出来上がってからHRTを始めると、むしろ脳卒中・冠動脈疾患リスクが増える）が臨床医に受け入れられるようになった
- Q：今なお専門学会の中でも認知されていない中止の真相を、どうして私が知っているのか？
- A：留学して臨床疫学をかじったから（次項目）

WHI試験の問題点

- ・ 対象集団の偏り： 肥満（平均BMI 28.5）、
高血圧（35%）、HRT経験（25%）、
喫煙歴（50%）、高齢（平均 63.3 歳）
- ・ 日本と比較した疾病構造の違い：
 - 乳癌罹患率 3倍以上
 - 静脈血栓症 10～20倍
 - それでは日本のデータは？

絶対リスクと相対リスク

- ・絶対リスク：日本人女性における罹患率

乳がんは生涯で5%（低い、女性のがんでは最多）

椎体骨折は50歳以上で37%

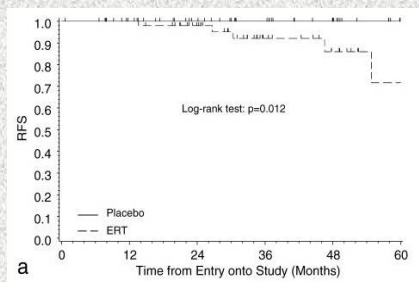
- ・乳がん発症の相対リスク

4倍以上：女性、加齢、乳癌の既往、BRCA1,2遺伝子変異

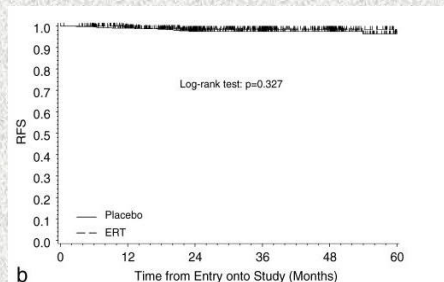
2～4倍：胸部への大量放射線被ばく、閉経後の高い骨密度

1～2倍：HRTの長期使用、出産・授乳経験なし、遅い閉経年齢、高身長、高い社会的地位、アルコール摂取

大規模臨床試験では、全体における結果のみに注目されやすい



黒人110例



白人1,049例

I, II期の子宮体癌症例を平均3年間追跡した後方視的検討

黒人の場合、術後のHRTが再発率に影響？ (Maxwell GL Cancer, 2008)

- ・がん等、発症頻度の低い疾患では万単位の集団が必要(差が小さい)
- ・臨床医としては一部にリスク集団の存在に配慮する必要がある

米国留学で感じたこと

WHI試験の影響をきっかけに留学

- ・ 期間：2007年10月～2008年9月（1年間）
- ・ 施設：Division of Preventive Medicine,
Brigham and Women's Hospital



JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Professor of Medicine, Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School, Chief, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts; Immediate Past President, North American Menopause Society



WHI試験責任者であるManson教授に直接メールしたら、偶然受け入れてもらった

私に与えられたテーマ

Women's Health Study という大規模臨床試験データを用いた解析

テーマ1 「総合ビタミン剤服用と乳がん発症リスク」

- ・ 国際学会：2007年NAMS（米国閉経学会）口演
New Investigator Award受賞
- ・ 論文：American Journal of Epidemiology
(Impact factor 5.241), 167(10):1197-1206, 2008

テーマ2 「カフェイン摂取と乳がん発症リスク」

- ・ 国際学会：2008年ASCO（米国臨床腫瘍学会）ポスター
- ・ 論文：Archive of Internal Medicine
(Impact factor 7.920), 168:2022-2031, 2008

Q: これらの結果がどうして高評価となるのか？

Women's Health Study

- ・ 主要評価項目は心血管疾患等の予防効果における
アスピリンとビタミンEの無作為二重盲検試験
- ・ 登録期間 (1992-1995)
 - ・ 39,876 人の米国医療職女性
 - ・ 45歳以上
 - ・ がんや心血管疾患の既往なし

Women's Health Study関連の論文数

雑誌名	論文数	雑誌名	論文数
the New England Journal of Medicine	3	Circulation	14
JAMA	17	Cancer Research	4
Lancet	2	Archive of Internal Medicine	3
Journal of National Cancer Institute	4	American Journal of Epidemiology	10
Annal of Internal Medicine	5	その他	89

2007年9月現在

1. 大規模臨床試験は、一連の研究における最終段階で行われる

- ・ 実験における各ビタミンにおける生理作用やメカニズムの解明
- ・ 症例報告・集積や横断臨床試験
- ・ それでは、実際にヒトに効くのか効かないのか？

回答1. 大規模臨床試験結果は、一連の研究における最終結論 (=強力なエビデンス) となり得る

2. 単に対象症例が多いだけでなく、十分に計画されている

30ページ以上ある研究計画書（＝研究費申請書）には、必要症例数、経費、調査項目について全て根拠が示されている

回答2. 研究内容の質は、結果よりも大元の大規模臨床試験の計画内容に依存する

Women's Health Studyに関する最初の研究計画書

Principal Investigator/Program Director (Last First Initial) - Buring, Julie E.

DESCRIPTION: (From the 2002-2011 book, *Using Women's Health Study to Evaluate New, Emerging Interventions in the Heart and Blood Vessels of the Project Women* covered the reasons and methods for making these goals, a summary of past accomplishments and the use of the full dataset. The description is meant to serve as a succinct and accurate description of the program used when submitted for the application. If the application is funded, the description is to become public information. Therefore, do not include proprietary/clinical information. DO NOT EXCEED THE SPACE.

This application proposes to extend the Women's Health Study (WHS) for an additional 3 years of randomized treatment and follow-up. The WHS is an ongoing randomized, double-blind, placebo-controlled, 2x2 factorial trial evaluating the balance of benefits and risks of low-dose aspirin and vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer among 29,876 U.S. female health professionals aged 45 and older. Its goal is to provide either clear positive results or definitive null results on which sound clinical and public health recommendations for the use of low-dose aspirin and vitamin E can be made. Based on a review of the unblinded data, both the clinical and methodologic members of the trial's Data and Safety Monitoring Board unanimously recommended an extension of both randomized components beyond the trial's scheduled termination in August 2011. The primary rationale for the Board's recommendation was the likelihood of ambiguity at the scheduled end of the trial regarding the findings of both agents on both endpoints, ambiguity that could result in considerable clinical confusion. Three additional years will help clarify these ambiguities, more conclusively determine the balance of benefits and risks of these agents for the primary prevention of cardiovascular disease, and allow an adequate latent period to elapse for assessing the effects of both agents on cancer, thus providing clear clinical recommendations for health care providers and patients.

The Women's Health Study is in a unique position to answer these important questions. Average duration of treatment is 6 years; morbidity and mortality follow-up rates are 98% and 100%, respectively. Compliance with both agents at 72 months is 75.6%. Pilot data indicate that 97% of completers would definitely be willing to continue the trial for 3 additional years or would consider continuing. This trial is cost effective, at \$75 per randomized participant per year in direct costs. Given the gaps in knowledge this study is intended to address, as well as the certain intense interest in its findings by the medical, lay, and regulatory communities, the proposed extension of this trial in women is timely and important.

PROVIDER:

Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts

PERFORMER: (From 2002-2011 book, *Using Women's Health Study to Evaluate New, Emerging Interventions in the Heart and Blood Vessels of the Project Women*)

KEY PERSONNEL: See instructions on Page 11. Use each team's name as needed to provide the required information in the format shown below.

Name	Organization	Role or Title
Julie E. Buring, ScD	Brigham and Women's Hospital	Principal Investigator
JoyAnn E. Manson, MD, DrPH	Brigham and Women's Hospital	Co-Principal Investigator
Thomas Lee, MD, MS, ScD	Brigham and Women's Hospital	Co-Investigator
J. Michael Gaziano, MD, MPH	Brigham and Women's Hospital	Co-Investigator
Paul M. Ridker, MD, MPH	Brigham and Women's Hospital	Co-Investigator
James O. Taylor, MD	Brigham and Women's Hospital	Co-Investigator
Nancy R. Cook, ScD	Brigham and Women's Hospital	Statistician
David S. Gordon, MAT	Brigham and Women's Hospital	Project Coordinator

WHS 106 (Rev. 6/06) Page _____

Number (page, name, title) of the investigator and the sponsor. Use the space provided for the sponsor's name.

3. 過去に行われた他の臨床試験と比較して

- French Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI.MAX) trial
- American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort
- Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial
- Nurses' Health Study (NHS)

↓

これらは、以下の問題点が指摘されている。

- 女性に特化した臨床試験でないため、乳癌のリスクファクターが十分に調査されていない。
- 総合ビタミン剤の調査項目が不十分なため、詳細な解析が困難

回答3. 過去に報告された同様の大規模臨床試験における問題点がクリアされている

4. データの管理や論文作成に関して きちんとしたルールが存在する

- ラボの出入りはカードキーが必要、調査票は全て鍵付きキャビネットに保管されている
- SASを用いている データセットが固定されている
解析プログラムのログは請求があれば提供可能
- データシートの作成、データの入力は2人で行ない照合する
- 投稿までに原稿のチェック体制がシステム化されている

回答4. データの信憑性が高い

TECHNICAL REVIEW FORM MANUSCRIPT CHECK AND APPROVAL FORM	
TITLE OF PAPER:	<u>A Prospective Study of Chlorinated Biphenyls Use and Risk of Breast Cancer</u>
MAIN AUTHOR:	<u>Ken Ishihara, Jennifer Lim, Debra E. Masney, Julie E. Buring, Stuart M. Zhang</u>
SUBMITTED TO:	<u>American Journal of Epidemiology</u>
CHECKLIST TO BE COMPLETED BY MAIN AUTHOR OF THE PAPER WHO SHOULD RETAIN A COPY FOR HIS/HER FILES. THE ORIGINAL MUST BE FORWARDED TO THE DIVISION OF PREVENTIVE MEDICINE.	
1. Have you reviewed all of the primary data involved in this paper?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
2. Have all coauthors of this paper reviewed the manuscript?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
3. Have you included the separate coauthor contribution form?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
4. Are the original data available in Preventive Medicine?	Yes <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
5. Has a substantial portion of the data included in this manuscript been previously published?	Yes <input type="checkbox"/> No <input checked="" type="checkbox"/>
6. Have the parts of this paper which have been published previously been acknowledged in this manuscript?	Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N/A
Ken Ishihara	<u>Ken Ishihara</u> Aug 3, 2007 Name (main author) Signature Date
The data presented in the manuscript have been independently verified by:	
Jennifer Lim	<u>Jennifer Lim</u> 9-19-2007 Name (co-author) Signature Date
Independent technical review:	
Natalya Gornikova	<u>Natalya Gornikova</u> 9/18/07 Name (Analyses Team) Signature Date

最終チェックフォーム
これを完成させてはじめて論文
を投稿できる

統計チェックや回覧されている
ことを筆頭著者、共著者、統計
チーム担当者、各々がサインし
て確認する

大規模臨床試験由来の論文
データは社会的影響力が甚大
であることを強く認識し、
責任あるシステムを構築して
いる

留学における研究で学んだこと

英文論文を出す (=世界に通用する研究をする) コツ

1. 周到な研究計画
→ 研究計画段階で既に論文の骨格はできている
 2. 厳重なデータ管理
→ ミスや捏造が発生しにくい体制が重視されている
 3. 投稿前のチェック
→ 多種の専門家に原稿を回覧して批判を仰ぐ
- × 欧米人と共同研究する、ハーバードで研究する、
英語表現を磨く etc...

大学病院の実状

周産期

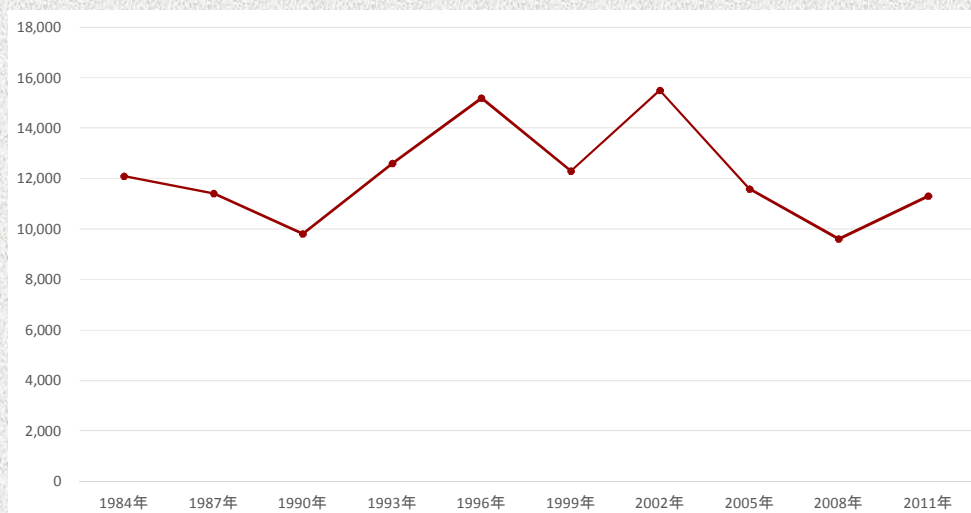
腫瘍

生殖内分泌

女性医学

- ・他診療科との密接な連携、高度医療機器の必要性
- ・緊急性(24時間対応)や生命に関わる重篤性
- ・設備や人員スタッフに見合った採算性
- ・学術研究としての専門性

更年期症候群患者数の年次推移



実際の患者数は横這いで、減少傾向を認めない

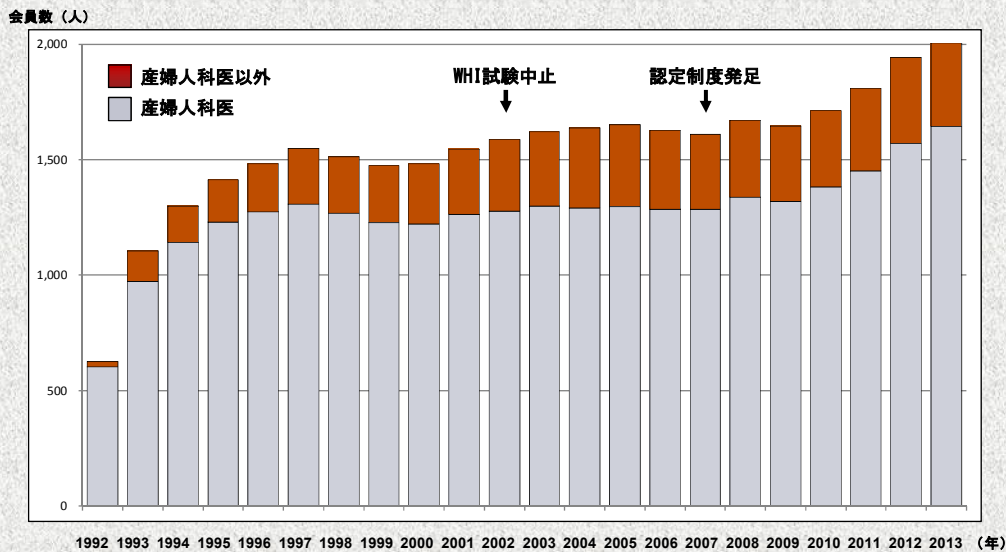
(厚生労働省 平成23年度患者調査)

更年期症候群患者数の年次推移

	総患者数（人）	入院患者数（人）	外来患者数（人）
1984年	12,100	100	12,000
1987年	11,400	200	11,200
1990年	9,800	100	9,800
1993年	12,600	100	12,500
1996年	15,200	100	15,100
1999年	12,300	100	12,300
2002年	15,500	100	15,400
2005年	11,600	0	11,600
2008年	9,600	0	9,600
2011年	11,300	0	11,300

(厚生労働省 平成23年度患者調査)

日本女性医学学会の会員数は年々増加している！



2013年度は2,000人を突破した、産婦人科医以外の会員割合が増加している

(日本女性医学学会データ)

現状と課題

- ・更年期の人口、更年期症候群の患者数は横這いで需要はむしろ増加傾向
- ・女性産婦人科医師割合の急増で更年期医療・女性医学に興味を持つ若手医師が大学病院に多く存在する
- ・HRTは、割合が減ったものの更年期医療には必須の治療法であり、内科・精神科医だけでは困難
- ・採算面から大学病院に必須な領域のみのスタッフ配置となり、大学病院に必須な領域以外の指導者の育成や研究が進まない
- ・その結果、更年期医療・女性医学に関する適切な教育や研修を受ける機会が少ない

対策

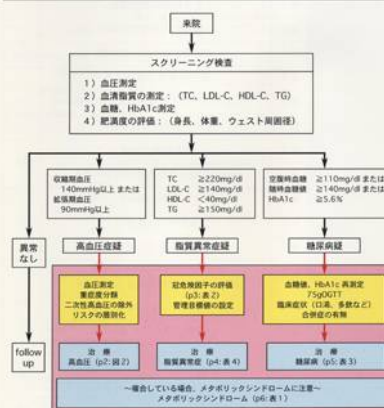
- ・地域の周産期・がんセンターとの棲み分け、病病連携を意識した各大学病院の役割を自覚する
- ・女性、ベテラン、非常勤医師を教育スタッフとして活用
- ・専門医制度を利用した他診療科医師も対象に含めた教育研修システムの確立
(2004, 2005年の時点で高松先生が指摘している、資料1)
- ・フィールドワーク等、大学病院外にも研究対象を見出す

産婦人科医会女性保健部会の取り組み

- ・ 予防医学は重要だが、普段発症後の患者を診察していないと重要性を認識しにくい
例) 小児科・内科医によるHPVワクチン接種
- ・ 生活習慣病予防（脂質異常症、高血圧、慢性腎臓病、糖尿病）に関しては、産婦人科医の立場から理解しやすい教材作成の必要が出てきた
(例外：骨粗鬆症予防は、エストロゲンと密接に関連するため、産婦人科医にとって比較的容易に受け入れられた)

産婦人科医のための生活習慣病診療マニュアル (2007抜粋)

生活習慣病のスクリーニング



社団法人 日本産婦人科医会

今後の展望

- ・ 大学病院の特性・役割を意識して、女性医学分野における指導者を確保する
- ・ 女性医学学会の専門医育成のための研修制度を確立・利用して、ニーズの多い若手女性医師らの養成を行う
- ・ 産婦人科医会（女性保健部会）を通じて医療の実践や一般社会への発信にも貢献する

