

## HRTと乳がんに関するケース・コントロール研究 －両群の観察対象期間の違いについての検討－

Analytical approach to the appropriate observational period of case-control study

－ Difference of observational period on the study concerning with a relationship between hormone replacement therapy (HRT) and breast cancer among Japanese women －

北里大学大学院 薬学研究科 臨床薬学研究センター 臨床統計部門  
(Division of Biostatistics, Kitasato University Graduate School)

菅野 弘美 (Hiromi Sugano), 竹内 正弘 (Masahiro Takeuchi)

### 【研究背景】

日本女性の平均寿命は過去 20 年間連続で世界トップの位置を保っており, 2004 年度のデータによるとその値は 85.59 歳となっている. このような長寿社会では, 更年期および老年期人口の QOL を保つことが重要視される. 特に更年期の女性においては女性特有の悩みがあるのも事実で, その 1 つに更年期障害があげられる. 欧米をはじめ, 本邦においても, ホルモン補充療法 (以下 HRT とする) は更年期症状をはじめ骨粗鬆症等のエストロゲン欠乏症状に起因する疾患に対して広く用いられている.

米国国立心肺血管研究所による Women's Health Initiative は, 健康な閉経後女性における HRT について, そのリスクおよびベネフィットを評価する目的で臨床試験を実施したが, 試験期間中に, HRT を受けていた閉経後女性における浸潤性乳がんの発症がプラセボ投与群に比較して有意に増加し (ハザード比 1.26 ; 両側 95 % 信頼区間 [1.00 – 1.59]), リスクがベネフィットを上回ったため試験が中止された<sup>1),2)</sup>. また, 英国で実施された Million Women Study においても, HRT が乳がん発症リスクを上昇させるという知見が得られた<sup>3),4)</sup>. これら報告をふまえ, 本邦の HRT 添付文書にも乳がん発症の危険性が明記されるようになったが, 本邦における HRT に関する大規模な前向き試験およびケースコントロール研究については未だ結果が明らかにされていない. そこで, 厚生労働省がん研究助成金計画研究 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』班は, 日本女性における HRT の実態を明らかにすべく, 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・コントロール研究の実施方法】

上記研究班は, 乳がん組織診歴のあるケース 4500 症例, およびケースと同施設の非乳がん患者 (コントロール; 入院・外来理由から, 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く) 4500 症例に対し, 自己記入型アンケートを送付した. 両群共通して, 調査時年齢が 45 歳から 69 歳までの女性を適格性基準とし, アンケートでは過去の HRT 歴をはじめとした全 16 項目について調査した.

本研究のデータセンターは北里大学薬学部 臨床統計部門に設置され, 試験データの入力, 管理および統計解析を本部門にて実施した. この際, 統計解析パッケージとして, Windows 版 SAS®(version9.1) を使用した.

### 【主たる解析の結果】

本研究における主たる解析対象集団 5135 例 (ケース：2928 例, コントロール：2207 例) を対象に, 乳がん発症の有無と HRT 使用歴の有無との関連について検討した結果, 推定されたオッズ比は 0.546[0.431 – 0.693] となった (表 1 参照). 本結果より, 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, あるいは現在までに得られている多くの国内外の知見とは一致していない.

### 【主たる解析結果の問題点】

本研究では, ケースについては乳がん発症時点を起点とした過去を, コントロールについてはアンケート実施時点を起点とした過去を観察対象期間としているのと同時に, 調査実施時の年齢に関する適格規準は両群とも同じであったことから, 試験デザイン上, 総観察期間はケースの方がコントロールに比べて平均的に短くなっており, ケースにおける HRT 暴露機会はコントロールのそれに比べて相対的に少なくなっていたことが示唆される (図 1 参照). さらに, より過去の時点で既に乳がんを発症していたケースに関して, 本邦における当時の HRT 普及状況 (図 2 参照) を考慮した場合, それは HRT の暴露を受けるチャンスの極めて低い乳がん患者であったという可能性も考えられる. すなわち, この観察対象期間の相対的な違いが, ケースにおける HRT 使用率をより低くする方向への交絡の原因となり, 乳がんと HRT 使用歴に関する主たる解析結果に影響を及ぼしうると考えられたため, その影響の検討および調整を試みることとした.

### 【観察対象期間の違いに関する検討方法】

ケース・コントロール研究の仮想実施時期を過去に遡らせ, 各時点におけるオッズ比の値を求めたところ, 時点ごとに値の変動がみられたこと (表 2 参照), およびエストロゲン製剤普及率年次推移データを時間依存性共変量と設定し, Inverse Probability Integral Transform の性質 (付録 1 参照) を利用したシミュレーションの結果 (図 3 参照) より, 両群間にみられた観察対象期間の違いが, HRT 使用と乳がん発症との関連性に対し, 交絡因子として作用していることが示された<sup>5)</sup>. そこで, 次に紹介するような, 観察対象期間の違いおよびそれに付随した HRT 普及推移に関する調整を行うこととした.

ケース 1 症例に対し施設および年齢をマッチさせたコントロール 1 症例をランダムに抽出し, 各マッチごとに, 選択されたコントロールの HRT 開始年齢が対応するケースの乳がん診断年齢よりも後であった場合, コントロールの HRT 歴「あり」を「なし」と置き換えた. この操作によって, 両群の観察対象期間および HRT 累積暴露が事後的に一致することとなる. 以上の手順を各ケース毎に繰り返すことにより作成されたデータセットについて, 主たる解析と同様のロジスティック回帰分析を行い, オッズ比の推定値を求め, HRT 暴露が乳がん発症リスクに及ぼす影響を検討した. この際, コントロールの選択はランダムに行われるため, 一連の手順を 200 回繰り返すことで, モンテカルロシミュレーションによるばらつきの影響も検討した.

### 【調整解析の検討結果・議論】

上記シミュレーションの結果 (図 4 参照), いずれも, オッズ比の推定値および 95 % 信頼区間上限は 1 を超え, 主たる解析結果と同様の傾向は 1 回もみられなかった. なお, 200 回中 89 回の試行においては, オッズ比の 95 % 信頼区間下限も 1 を超えており, 主たる解析結果とは逆の結果を示すものとなった.

これより, 主たる解析結果は安定しておらず, 本邦における HRT 使用と乳がん発症の関連性は依然として明確ではないことが示された. むしろ, シミュレーションによる結果からは,

本邦においても欧米と同様の結論となる可能性も十分ありうることを示唆された。この関連性の是非を明らかにするためには、本邦における前向き調査の実施など、更なる検討が必要となるであろう。

現時点の日本における HRT については、諸外国のガイドライン同様、個々の患者様に対するリスクとベネフィットについて医療従事者が十分に議論を行い、インフォームド・コンセントがなされた上で使用されることが最善と考える。また、更年期障害に対するヘルスケアの基本として、心身機能および生活習慣の適正化（一次予防）に取り組むことを第一とし、それでも十分な効果が得られなかった場合に HRT という選択肢を用意すべきであることを今一度確認しておきたい。本研究は日本女性の HRT をはじめとしライフスタイル全般と乳がんの関連について調査された大規模研究であり、わが国においては新規性の高いものであった。本結果が、日本女性の公衆衛生の一助となることを、期待している。

#### 【図表、付録】

表 1: 主たる解析結果

|         | ケース  | コントロール | オッズ比 [95 % C.I.]   |
|---------|------|--------|--------------------|
| HRT 歴あり | 126  | 169    | 0.546[0.431-0.693] |
| HRT 歴なし | 2695 | 1975   | 1                  |

表 2: 観察対象期間の違いに関する検討結果 (各時点における年齢および施設変数で調整)

| 仮想実施時期 | オッズ比  | 両側 95 % C.I. |
|--------|-------|--------------|
| 1990 年 | 0.269 | 0.035-2.079  |
| 1995 年 | 1.213 | 0.685-2.148  |
| 2000 年 | 0.797 | 0.547-1.162  |
| 2005 年 | 0.615 | 0.460-0.822  |

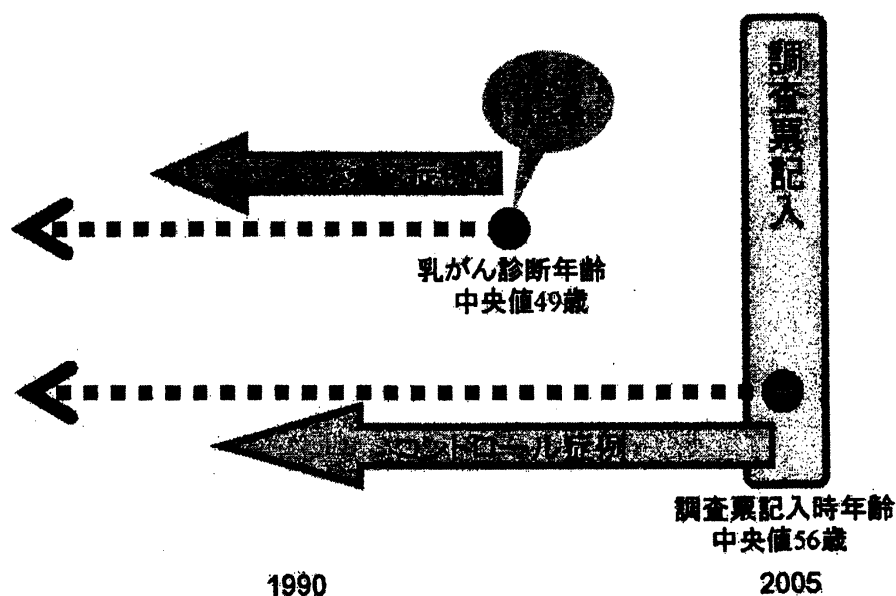


図 1 : 両群間の観察対象期間の違い

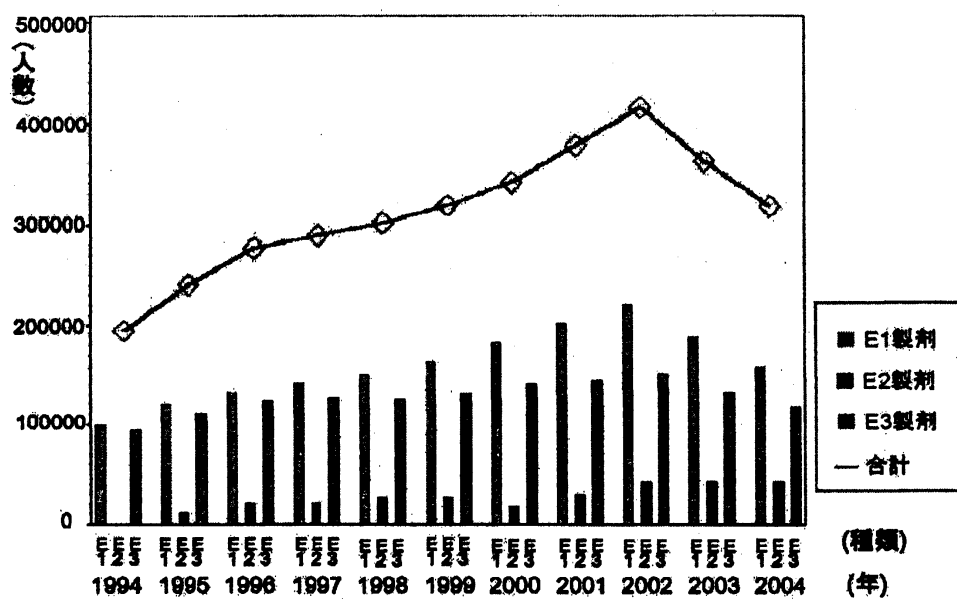


図2：本邦におけるエストロゲン製剤使用患者数の年次推移<sup>6),7)</sup>

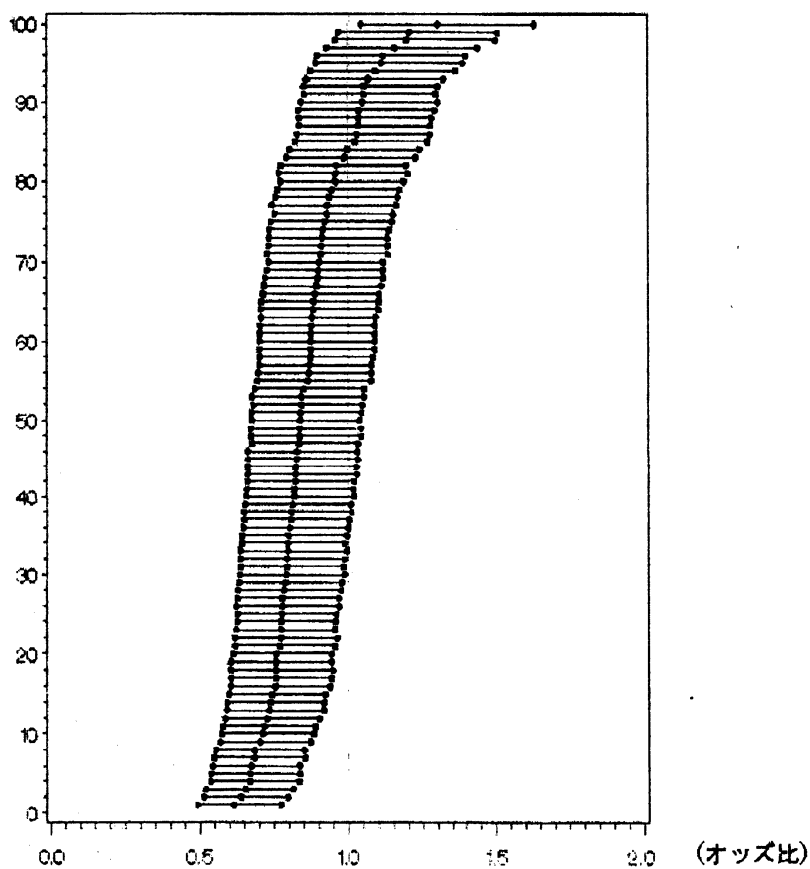


図3：観察対象期間の違いに関する検討のシミュレーション結果(オッズ比, 両側95%信頼区間)

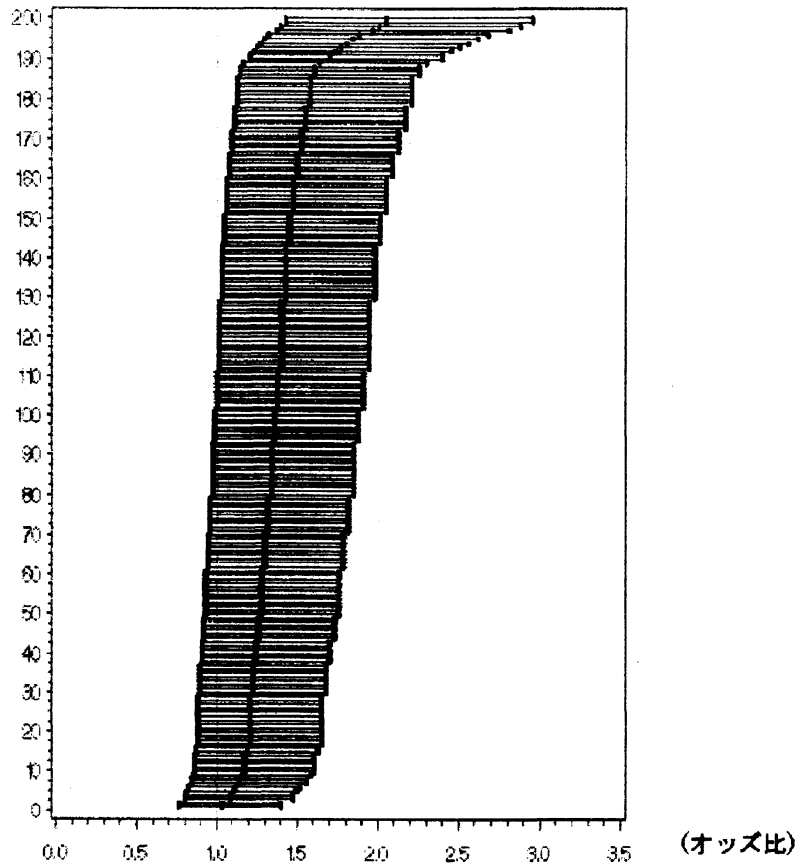


図4：調整解析におけるシミュレーション結果 (オッズ比, 両側 95 %信頼区間)

#### 付録1：Inverse Probability Integral Transform の性質

$U \sim uni[0, 1]$  に従う一様乱数を  $u$  とおく.

ある分布  $f(\cdot)$  の  $cdf$  の逆関数が存在する時,

$u$  を  $F(\cdot)$  の逆関数にて変換し,  $v$  を発生させるとする.

$$v = F^{-1}(u), \quad u = F(v)$$

$$p\{t \geq v\} = P\{t \geq F^{-1}(u)\} = P\{F(t) \geq u\} = F(t)$$

ゆえに,  $F(t) = p\{t \geq v\}$   $v$  はこれに従うことが証明された.

よって,  $F(\cdot)$  を生存関数とおくと, 一様乱数  $u$  を  $F(\cdot)$  の逆関数により変換した  $v$  は生存時間となることがわかる.

この性質を利用し, 本研究では, 個々の生存関数より生存時間をシミュレートした.

## 【参考文献】

- 1) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, Risks and Benefits of Estrogen plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. JAMA 2002; 288(3):321-333.
- 2) Garnet L. Anderson; Howard L. Judd; Andrew M. Kaunitz; David H. Barad; Shirley A. A. Beresford; Mary Pettinger; James Liu; S. Gene McNeeley; Ana Maria Lopez, Effects of Estrogen Plus Progestin on Gynecologic Cancers and Associated Diagnostic Procedures: The Women's Health Initiative Randomized Trial. JAMA 2003; 290: 1739 - 1748.
- 3) Million Women Study Collaborators, Breast cancer and hormone- replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-27
- 4) The Million Women Study Website (Questionnaire is available)  
(<http://www.icnet.uk/research/studies/mws/index2.html>)
- 5) Charles Poole. Exposure Opportunity in Case-Control Studies. American Journal of Epidemiology. 1986;123(2):352-358
- 6) IMS JAPAN K.K.: 「医薬品市場統計 (JPM)」 (1994 - 2004 年度)  
Copyright 2006 IMS JAPAN K.K. or its affiliates. All rights reserved.  
Reprinted and translated with permission.
- 7) 本庄英雄他: 本邦における HRT の現状と副作用発現検討小委員会. 日産婦誌 1999;52(9)