

「ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版」解説

HRT の実際—HRT ガイドラインの改訂を踏まえて

3)HRT のレジメと使用される薬剤の特徴

座長：弘前大学
水沼 英樹徳島大学大学院保健科学部門
生殖補助医療学分野
安井 敏之鹿児島大学
堂地 勉

はじめに

HRT を開始する場合、どのような薬剤をどのように用いるかを考えなくてはならないが、忙しい外来の中で種々の条件を考えて薬剤を選択することは難しい。しかし、投与対象女性の HRT の目的、症状の程度、年齢、体型、合併症の有無などそれぞれ異なるため、画一的に推奨できる方法はない。国際閉経学会(IMS)ならびに北米閉経学会(NAMS)はそれぞれ提唱した Position statement ならびに Recommendation の中で、レジメに関する項目を設けている¹⁾²⁾。本邦においても改訂された「ホルモン補充療法ガイドライン」の中で、薬剤の選択について「薬剤の特徴を充分理解したうえで、患者の年齢や合併症の有無、HRT の目的を考慮して投与薬剤、投与量、投与方法を決める」と記載されており³⁾、①投与する対象女性の特徴と②ホルモン製剤のレジメをポイントとしている。

①投与する対象女性のポイントは、1)HRT の目的、2)患者の年齢、3)合併症の有無である。すなわち、

●HRT の目的が「更年期障害の治療」なのか、「骨粗鬆症の治療」なのかにより投与量を考慮する。

●患者の年齢や閉経状態により、投与量や投与方法を考慮する。

●合併症の存在により、投与量や投与経路を考慮する。

②ホルモン製剤のポイントは1)エストロゲン製剤の種類、2)エストロゲン製剤の投与量、3)エストロゲン製剤の投与経路、4)エストロゲンと黄体ホルモンの投与方法、5)黄体ホルモンの種類である。

1. エストロゲン製剤の種類

本邦で発売されているエストロゲン製剤の種類と特徴を表1に示した⁴⁾。それぞれの製

Regimen for HRT

Toshiyuki YASUI

Department of Reproductive Technology, Institutes of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima

Key words : HRT · Regimen · Route · Progestogen

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

(表1) ホルモン製剤の種類と特徴

エストロゲンの種類	投与経路	用量	黄体ホルモン
プレマリン®	CEE	経口 工夫すれば低用量は可能	MPAやDGなど併用
ジュリナ®	E2	経口 低用量あり	
エストラーナ®	E2	経皮 1プッシュで低用量	
ル・エストロジェル®	E2	経皮 1プッシュで低用量	
ディビゲル®	E2	経皮 1プッシュで低用量	NETA
エストリール®	E3	経口・経腔 低用量	
メノエイドコンビパッチ®	E2	経皮	
ウェルナラ®	E2	経口	LNG

剤の特性を考慮し、患者とよく相談したうえでベストな方法を選択する。エストロゲン製剤には、経口製剤として結合型エストロゲン(CEE)、エストリオール、17βエストラジオール(E2)製剤(マイクロナイズドエストラジオール)が、経皮製剤としてパッチ製剤、ゲル製剤がある。同じエストロゲン製剤であっても種類、投与経路、投与量によって作用の強弱が異なり、効果や副作用を考慮して最小の副作用で最大の効果が得られるように

する。以下にそれぞれの薬剤の特徴を示す。

(1) 結合型エストロゲン(CEE)製剤

CEE製剤であるプレマリン®は、妊馬尿より抽出、精製して得られ、estrone, equilin, equilenin など約10種類のエストロゲン様物質の合剤であり、1錠0.625mgの経口製剤である。純粋なE2製剤ではなく、内服中のE2濃度は通常用いられている測定系では他のエストロゲン様物質とクロスするために高めになる⁵⁾。

(2) エストリオール製剤

生物活性が比較的弱いエストロゲン製剤であり、子宮内膜に対する作用は弱く、萎縮性腔炎や老人性骨粗鬆症などの治療目的で用いる。エストリオール製剤には経腔製剤も存在し、泌尿生殖器系症状に有効性が報告されている¹²⁾。

(3) エストラジオール(E2)製剤

1) 経口E2製剤

経口E2製剤であるジュリナ®は1錠に0.5mgのE2が含まれ、血中E2濃度は約24pg/mLである⁶⁾。E2製剤とCEEは同じ経口エストロゲン製剤であってもエストロゲン活性は同じではない。いずれも肝臓で代謝を受け、脂質代謝や血管炎症マーカーに影響するが、E2製剤の方がCEEに比べて影響が少ない^{7,8)}。中性脂肪が高い症例やbody mass index (BMI)が25を越えているような場合で経口製剤を用いる場合には、E2製剤が望ましい。また、胆石症を合併している症例は慎重投与にあたるが、CEEよりもE2製剤の方が望ましい⁹⁾。

2) 経皮E2製剤

①パッチ製剤

エストラーナ®にはE2が0.72mg含有され、放出量は約50μgである。また、エストロゲン・黄体ホルモン配合剤であるメノエイドコンビパッチ®にはE2が0.62mg含有され、その放出量は約50μgである。血中E2濃度は、エストラーナ®では約50~60pg/mL、メノエイドコンビパッチ®では約70~80pg/mLである。

②ゲル製剤

ル・エストロジェル®は1プッシュで0.54mg、2プッシュで1.08mg、ディビゲル®は1包(1.0g)に1.0mgのE2が含有されている。ル・エストロジェル®の1プッシュは低用量として用いることができ、更年期障害に効果がある¹⁰⁾。ただし、1プッシュでの骨や脂質代謝、血管炎症マーカーなどへの影響について明確なエビデンスは確立されていない。ゲル製剤の血中E2濃度は、ル・エストロジェル®1プッシュで38pg/mL、2プッシュで60~80pg/mL、ディビゲル®は1包で約60pg/mLである。

(表2) 本邦における低用量製剤

	経口 E2		経皮 E2(ジェル)	
	低用量 (0.5mg)	通常量 (1.0mg)	低用量 1 プッシュ (0.54mg)	通常量 2 プッシュ (1.08mg)
血中 E2 濃度	24.1pg/ml	47.1pg/ml	38pg/ml	80pg/ml
性器出血	2.8%	5.6%	4.4%	8.1%
乳房痛・緊満感	0-4.2%	4.2-8.5%	1.1%	2.4%

(Honjo H et al., Climacteric, 2009; Mizunuma H et al, Climacteric, 2010; Mizunuma H, Climacteric, 2011)

2. エストロゲンの投与量

少ない用量でも骨密度の増加に効果があることから「lower-dose HRT」が考えられるようになった。血管運動神経症状の改善にも効果がみられ、性器出血を始めとする副作用を減らすことができることから、骨の健康を考えた長期的な治療として有利である。経口、経皮いずれも低用量でほてりの改善や骨密度増加に効果がみられ^{11)~13)}、通常量による性器出血や乳房痛といった副作用を軽減させる。IMS および NAMS はこれらの結果を踏まえて、CEE は0.3~0.45mg、経口 E2は0.5~1.0mg、E2パッチ製剤は25~37.5 μ g(放出量)、ゲル製剤は0.5~1.0mg を推奨投与量とした¹⁴⁾¹⁵⁾。本邦では低用量 CEE(0.3mg)や低用量経皮パッチは発売されていないが、経口 E2には0.5mg が存在し、経皮ゲルも製剤によっては低用量が可能であり、表2のように副作用の頻度は低いことが示されている⁶⁾¹⁰⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。より少ない用量から開始することが勧められているが、目的とする効果が得られなければ意味はない。

(1) CEE

①低用量 CEE(0.31mg)は、ほてりに有効であり¹⁸⁾、骨密度増加効果もみられる¹⁹⁾。また、中性脂肪や高感度 CRP の増加はみられず²⁰⁾²¹⁾、脳卒中や静脈血栓塞栓症のリスクを上昇させない²²⁾²³⁾。

②通常量(0.625mg)では、LDL-C の減少や HDL-C の増加がみられるが、中性脂肪の増加もみられ、LDL を小粒子化させ酸化されやすくなること、高感度 CRP の増加もみられることから注意が必要である²⁰⁾²⁴⁾。また、用量が多くなると静脈血栓塞栓症のリスクは高くなる²²⁾。

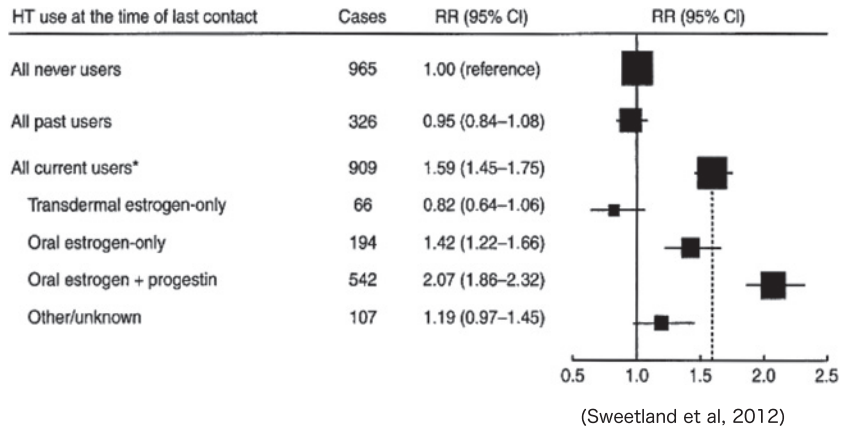
(2) E2製剤

①0.5mg でほてりや腔乾燥感に効果がみられ⁶⁾、腰椎骨密度の増加がみられるが¹⁶⁾、乳房の不快感は少ない¹⁶⁾。また脂質代謝には有意な変化を及ぼさない¹⁷⁾。

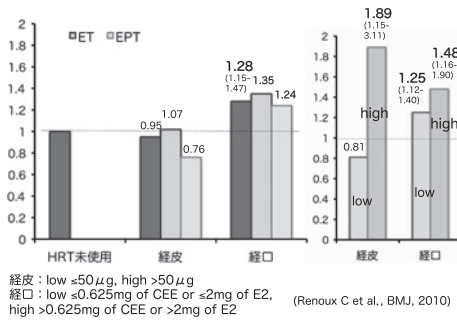
②1.0mg では中性脂肪の増加はみられず、HDL-C や高感度 CRP に有意な変化はみられない⁷⁾が、本邦では LDL-C の低下が報告されている¹⁷⁾。また、乳房不快感や乳房痛などはみられる¹⁶⁾。

③2.0mg では LDL-C の有意な低下や HDL-C の有意な増加を認めるが、中性脂肪や高感度 CRP の増加もみられる²⁵⁾²⁶⁾。

●更年期障害の程度が強い場合は、通常量を考える。症状が改善し、骨粗鬆症の治療や予防を考える場合は漸減し、低用量を考える。ただし、肥満があれば経皮投与を考慮する。



(図 1) 経口と経皮における静脈血栓塞栓症のリスク



(図 2) 経口と経皮における脳卒中のリスク

(表 3) 合併症をもった女性における薬剤の選択

合併症	望ましい方法
高血圧	コントロールされていること
糖尿病	コントロールされていること
肥満	経皮あるいは低用量経口
高トリグリセリド血症	経皮あるいは低用量経口
メタボリック症候群	経皮
胆石症および胆嚢炎	経皮
慢性肝疾患	経皮

- HRTの目的が更年期障害よりも骨粗鬆症の治療ならびに予防の場合は、低用量を考える。
- 早発閉経の場合は、通常量を考える。肥満があれば経皮投与を考慮する。
- 年齢が60歳を越える場合は、低用量を考える。

3. エストロゲンの投与経路

投与経路で分類すると、経口と経皮に分けられる。経口と経皮の違いは、肝臓における初回通過効果があるかどうかであり、経皮投与では中性脂肪や血管炎症マーカーへの影響が少ない。また、経皮投与は図1のように静脈血栓塞栓症のリスクを有意に高めず²⁷⁾²⁸⁾、図2のように脳卒中のリスクを上昇させない²⁹⁾。したがって、中性脂肪が高い症例やBMIが25を越えているような場合、すなわち生活習慣病に関連した合併症を有する女性には経皮製剤が望ましい(表3)。

4. エストロゲンと黄体ホルモンの投与方法

エストロゲンと黄体ホルモンの投与方法

投与方法は、周期投与方法と持続投与方法とに大別される。周期経期あるいは閉経後まもな

い時期には周期投与法を、閉経後後期では持続投与法を考慮する³⁰⁾。エストロゲンとともに少量の黄体ホルモンを併用する持続投与法では子宮内膜の萎縮をきたし、出血がみられなくなる。女性の生理的状态を考慮すると周期投与法は理想的と考えられるが、閉経後に再度出現する性器出血を考慮しておく必要がある。持続投与法は、周期投与法に比べて子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生が少ないことが報告されているが³¹⁾³²⁾、心筋梗塞発生のリスクは持続投与法に多いことも報告されており³³⁾、投与方法の選択も重要な課題である。なお、黄体ホルモンを3か月に一度周期的に投与方法については、子宮内膜癌の発生に注意が必要である³²⁾³⁴⁾。

●周閉経期あるいは閉経後まもない時期で、定期的に出血があることに抵抗感がなければ周期投与法で行う。

●閉経後で、定期的に出血があることに抵抗感がある場合には持続投与法を行う。

5. 併用する黄体ホルモン製剤の種類

子宮を有する女性にHRTを施行する場合、子宮内膜増殖症や子宮内膜癌の発生を防ぐ目的で黄体ホルモン製剤の併用が必要である。しかし、黄体ホルモン製剤は、エストロゲンによる効果をさまざまな方向へ修飾する。

黄体ホルモン製剤は、自然のプロゲステロン(プロゲステロン)と合成プロゲステロンに分けられ、合成プロゲステロンは、プレグナン系とエストラン系/ゴナン系に大別される。プレグナン系には酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)が含まれ、エストラン系/ゴナン系にはノルエチステロン(NE)やレボノルゲステレル(LNG)が含まれる。

これまで本邦では、MPAが主に用いられてきたが、エストロゲンと黄体ホルモン製剤の配合剤も発売され、ジドロゲステロン(DG)についてのエビデンスも報告されてきており、黄体ホルモン製剤について再認識する必要がある。理論的にはミレーナやジェノゲストも考えられるが、現在のところHRTに用いる黄体ホルモン製剤として確立されたエビデンスがない。望ましい黄体ホルモン製剤とは、エストロゲンの良い効果を促進し、抗アンドロゲン作用および抗ミネラルコルチコイド作用を有するものである³⁵⁾。現在本邦で用いられている黄体ホルモン製剤にはこれらの作用を有しておらず³⁶⁾、今後これらの作用を有したホルモン製剤の導入が期待される(表4)。

<黄体ホルモン製剤とその特徴>

1) 酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA)

①脂質代謝 MPAはCEEによるHDL-Cの増加効果を弱め、MPAの用量が多くなるとその作用が強くなる³⁾。LDL-Cの減少にはほとんど影響を与えない。

②子宮内膜 周期投与では5~10mgの10日間の使用によって子宮内膜増殖症の抑制効果がみられる。持続投与では、2.5mgと5mgで子宮内膜増殖症の抑制効果に有意差はなく、脂質代謝に悪影響を及ぼさない量として2.5mgが用いられる。

③乳房 MPAの併用はマンモグラフィーでの乳腺濃度を増加させ、その増加にMPAの用量が関係する³⁷⁾。MPAによる浸潤乳癌の相対危険度は、他のプロゲステロン製剤と同様である³⁸⁾。

④糖代謝 CEEとMPA(10mg)の周期投与は、糖負荷による血糖値を有意に増加させ、糖代謝に影響を与える可能性がある³⁹⁾。

最近、図3のようにMPAについて血栓症のリスクとの関係が指摘されている²⁸⁾。

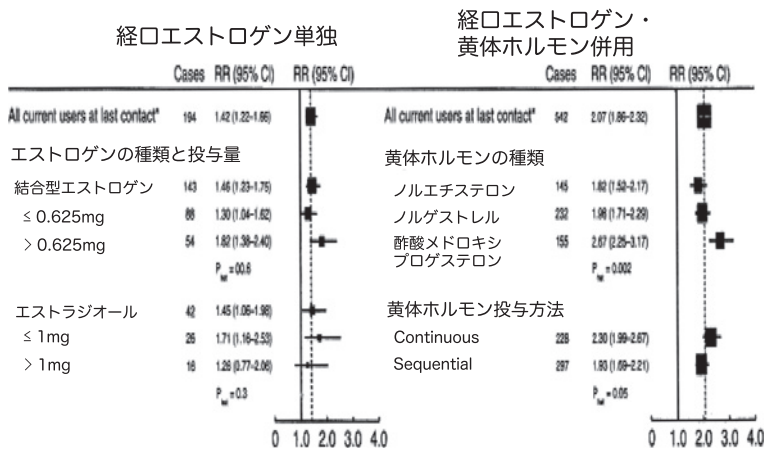
2) ジドロゲステロン(DG)

周期投与では経口E2 1mgに対してDG 10mgを14日間、持続投与では経口E2 1mg

(表 4) 黄体ホルモンの生理学的活性

	Pro-gestogenic	Anti-gonadotropic	Estrogenic	Androgenic	Anti-androgenic	Glucocorticoid	Anti-mineralocorticoid
プロゲステロン	+	+	-	-	±	+	+
ジドロゲステロン	+	-	-	-	±	-	±
<i>17α-hydroxy</i> 誘導体							
酢酸クオルマジノン	+	+	-	-	+	+	-
酢酸シプロテロン	+	+	-	-	++	+	-
MPA	+	+	-	±	-	+	-
<i>19-Norprogesterone</i> 誘導体							
酢酸ノメゲストール	+	+	-	-	±	-	-
プロメゲストン	+	+	-	-	-	-	-
スピロラクトン誘導体							
ドロスピレノン	+	+	-	-	+	-	+
<i>19-Nortestosterone</i> 誘導体							
ノルエチステロン	+	+	+	+	-	-	-
レボノルゲストレル	+	+	-	+	-	-	-
デソゲストレル	+	+	-	+	-	-	-
ゲストデン	+	+	-	+	-	+	+
ジェノゲスト	+	+	±	-	+	-	-

(Schindler AE, Maturitas, 2008)



(Sweetland et al, 2012)

(図 3) HRT の種類による静脈血栓塞栓症のリスク

に対して DG 5mg が用いられることが多い⁴⁰⁾。表5に黄体ホルモンの投与量を示した³⁶⁾。

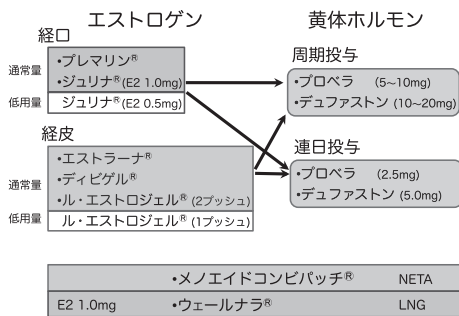
①脂質代謝 DG は、エストロゲンによる HDL-C 増加や LDL-C 減少を妨げない⁴¹⁾。

②糖代謝 他の黄体ホルモン製剤に比べてインスリン抵抗性を改善する。糖負荷による

(表5) 子宮内膜に作用する黄体ホルモン量

Progestin	Daily dose	
	Sequential	Continuous
Progesterone micronized	200 ~ 300	100
Dydrogesterone	10 ~ 20	5 ~ 10
Medrogestone	10	—
Cholormadinone acetate	10	—
Cyproterone acetate	1	—
Medroxyprogesterone acetate	5 ~ 10	2.5
Nomegestrol acetate	5	2.5
Promegestone	0.5	0.25
Trimegestone	0.25 ~ 0.5	—
Norethisterone	1	0.5

(Schindler AE, Maturitas, 2008)



(図4) HRTとして用いられる薬剤

血糖値にも影響しない⁴¹⁾。③子宮内膜 子宮内膜癌のリスクは他の黄体ホルモン製剤と差がない⁴⁰⁾。④乳房 他のプロゲステロン製剤に比べて浸潤乳癌に対する影響は少ない⁴⁰⁾⁴²⁾。

3) 酢酸ノルエチステロン(NETA)

E2(放出量50 μ g), NETA(放出量140 μ g)の経皮製剤であるメノイドコンビパッチ[®]は持続投与として使用する。他の経口あるいは経皮エストロゲン製剤と組み合わせることで周期投与は可能であるが、明らかなエビデンスが存在しないため、種類や投与量など注

意が必要である。

①脂質代謝 経皮投与としてのNETAは、エストロゲンによるLDL-Cの減少や中性脂肪の減少を妨げない⁵⁾。

②糖代謝 経皮E2/経皮NETAでは血糖値の有意な低下がみられる。

③子宮内膜 子宮内膜増殖症の発現はみられず、子宮内膜の厚さの変化も経皮E2/MPAと比較して差はみられない⁴³⁾。

4) レボノルゲストレル(LNG)

E2(1.0mg)とLNG(40 μ g)の経口配合剤であるウェールナラ[®]は、閉経後骨粗鬆症に適応があり、持続投与として使用する。周期投与の場合は併用するエストロゲン製剤に注意が必要である。

①骨密度 E2の骨密度増加効果を妨げず、維持する¹⁶⁾。

②脂質代謝・糖代謝 総コレステロール、中性脂肪、HDL-C、血糖におけるエストロゲンの作用に影響しない。

③子宮内膜 子宮内膜萎縮率はMPAと同等である¹⁶⁾。

本邦において、使用できるホルモン製剤の種類が豊富になってきたことは望ましいことであるが、その一方で、これらのホルモンをどのように使い分けるかが今後のポイントで

ある。ホルモン製剤の特性を熟知し、対象女性の背景をふまえたうえでホルモン製剤を使い分け、個人個人にあったレジュメを作り上げることが必要である。

《参考文献》

1. Sturdee DW, Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011 ; 14 : 302—320
2. Position statement. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012 ; 19 : 257—271
3. 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会. 薬剤の種類と特徴は? 投与方法, 投与量はどのようにするのがよいか? ホルモン補充療法ガイドライン2012年度版. 日本産科婦人科学会, 日本女性医学学会 (編), 2012 ; 66—74
4. 安井敏之, 松井寿美佳, 谷 杏奈, 加藤剛志, 國見幸太郎, 苛原 稔. ホルモン療法実践マニュアル HRTの種類と使用方法. 産科と婦人科増刊号 2013 ; 80(Supple) : 263—271
5. Yasui T, Yamada M, Kinoshita H, Uemura H, Yoneda N, Irahara M, Aono T, Sunahara S, Mito Y, Kurimoto F, Hata K. Combination of automatic HPLC-RIA method for determination of estrone and estradiol in serum. *J Clin La Anal* 1999 ; 13 : 266—272
6. Honjo H, Taketani Y. Low-dose estradiol for climacteric symptoms in Japanese women : a randomized, controlled trial. *Climacteric* 2009 ; 12 : 319—328
7. Stork S, von Schacky C, Angerer P. The effect of 17 β -estradiol on endothelial and inflammatory markers in postmenopausal women : a randomized, controlled trial. *Atherosclerosis* 2007 ; 165 : 301—307
8. Godsland IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations : analysis of studies published from 1974-2000. *Fertil Steril* 2001 ; 75 : 898—915
9. Liu B, Beral V, Balkwill A, Green J, Sweetland S, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women : prospective cohort study. *BMJ* 2008 ; 337 : 1—9
10. Mizunuma H. Clinical usefulness of a low-dose maintenance therapy with transdermal estradiol gel in Japanese women with estrogen deficiency symptoms. *Climacteric* 2011 ; 14 : 581—589
11. Lobo RA, Whitehead MI. Is low-dose hormone replacement therapy for postmenopausal women efficacious and desirable? *Climacteric* 2001 ; 4 : 110—119
12. Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 1996 ; 88 : 587—592
13. Evans SF, Davie WJ. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-

- menopausal ages. *Clin Endocrinol* 1996 ; 44 : 79—84
14. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D, Burger H, Gambacciani M, Goldstein S, Pinkerton JA, Sturdee DW. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008 ; 11 : 108—213
 15. The Board of Trustees of The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women : July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008 ; 15 : 584—603
 16. Mizunuma H, Taketani Y, Ohta H, Honjo H, Gorai I, Itabashi A, Shiraki M. Dose effects of oral estradiol on bone mineral density in Japanese women with osteoporosis. *Climacteric* 2010 ; 13 : 72—83
 17. Terauchi M, Honjo H, Mizunuma H, Aso T. Effects of oral estradiol and levonorgestrel on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012 ; 285 : 1647—1656
 18. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001 ; 75 : 1065—1079
 19. Mizunuma H, Okano H, Soda M, Kagami I, Miyamoto S, Tokizawa T, Honjo S, Ibuki Y. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy ; a 2-year prospective study. *Maturitas* 1997 ; 27 : 69—76
 20. Wakatsuki A, Okatani Y, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dose of oral conjugated equine estrogen on size and oxidative susceptibility of low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Circulation* 2003 ; 108 : 808—813
 21. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004 ; 24 : 571—576
 22. Jick H, Derby JE, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996 ; 348 : 981—983
 23. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 861—866
 24. 若槻明彦. エストロゲンの種類と投与ルートによる作用・副作用の違い. *Hormone Frontier in Gynecology* 2008 ; 15 : 209—214
 25. Villa P, Sagnella F, Perri C, Suriano R, Costantini B, Macrí F, Ricciardi L, Lanzzone A. Low- and standard-estrogen dosage in oral therapy : dose-dependent effects on insulin and lipid metabolism in healthy postmenopausal women. *Climacteric* 2008 ; 11 : 498—508
 26. Eilertsen AL, Sandvik L, Steinsvik B, Sandset PM. Differential impact of
-

- conventional-dose and low-dose postmenopausal hormone therapy, tibolone and raloxifene on C-reactive protein and other inflammatory markers. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2008 ; 6 : 928—934
27. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GDO, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008 ; 336 : 1227—1231
 28. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thrombo Haemost* 2012 ; 10 : 2277—2286
 29. Renoux C, Dell’Aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke : a nested case-control study. *BMJ* 2010 ; 340 : c2519—c2525
 30. Rozenberg S, Vandromme J, Antoine C. Postmenopausal hormone therapy : risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol* 2013 ; 9 : 216—227
 31. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women : endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Review). *Cochrane Database*, 2004 ; 1—113
 32. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009 ; 114 : 1197—1204
 33. Lokkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard Ø. Hormone therapy and risk of myocardial infarction : a national register study. *Eur Heart J* 2008 ; 29 : 2660—2668
 34. Razavi P, Pike MC, Horn-Ross PL, Templeman C, Bernstein L, Ursin G. Long term postmenopausal hormone therapy and endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 475—483
 35. Nath A, Sitruk-Ware R. Different cardiovascular effects of progestins according to structure and activity. *Climacteric* 2009 ; 12 : 96—101
 36. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008 ; 61 : 171—180
 37. Topal NB, Ayhan S, Topal U, Bilgin T. Effects of hormone replacement therapy regimens on mammographic breast density : The role of progestins. *J Obstet Gynecol Res* 2006 ; 32 : 305—308
 38. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003 ; 362 : 419—427
 39. Gelfand MM, Fugere P, Bissonnette F, Wiita B, Yang HM, Lorrain J, Ferenczy A. Conjugated estrogens combined with sequential dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women : effects on lipoproteins, glucose tolerance, endometrial histology and bleeding. *Menopause* 1997 ; 4 : 10—18
 40. Schneider C, Jick SS, Meier CR. Risk of gynecological cancers in users of es-
-

tradiol/dydrogesterone or other HRT preparations. *Climacteric* 2009 ; 12 : 514—524

41. Mueck AO, Seeger H, Buhling KJ. Use of dydrogesterone in hormone replacement therapy. *Maturitas* 2009 ; 65 Suppl 1 : S51—S60
42. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies : results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008 ; 107 : 103—111
43. 真田光博, 水沼英樹. 閉経後女性を対象とした新期 E2/NETA 配合パッチ RPR 106522 と既存のホルモン補充療法の更年期障害に対する有効性と安全性の比較 (第Ⅲ相臨床試験). *日更医誌* 2008 ; 16 : 220—231