

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
研究報告書

高齢女性の健康増進のための
ホルモン補充療法に関する総合的研究

- 大内 尉義（東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座教授）
大蔵 健義（獨協医科大学越谷病院産婦人科教授）
佐久間一郎（北海道大学医学部附属病院循環器病態内科講師）
佐藤貴一郎（国際医療福祉大学医療福祉学部医療経営管理学科教授）
武谷 雄二（東京大学大学院医学系研究科生殖内分泌学講座教授）
井上 聡（東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座講師）

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合的研究

主任研究者 大内 尉義 東京大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 本研究は、ホルモン補充療法（HRT）の有する老年疾患の発症予防、治療効果とquality of lifeに対する効果、臨床上の問題点と対策、HRTの対費用効果を検証すること、本邦高齢女性におけるHRT適応基準の設定、具体的な実施法に関するガイドラインを作成することを目的としている。本年度の研究では、HRTの普及を妨げる患者側の要因を検討し、HRTに関する知識が普及しておらず、その多面的な効果が認識されていないこと、有害事象としての悪性腫瘍（特に乳癌）発生率の増加が同療法の普及を妨げる患者側の要因であることが明らかになった。初年度の研究により、HRTには血管内皮機能の長期にわたる改善作用、脳血流増加作用による認知機能改善作用のあること、骨量増加作用が認められるが、低用量〔通常の半量：結合型エストロゲン（CEE）0.3125mg + 酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）2.5mg〕のHRTによっても、骨量、脳血流量とも増加し、また通常量から半量にスイッチした症例での血管内皮機能の改善もやや低下傾向はあるものの維持され、さらに脂質代謝改善作用も通常量に比べてやや弱いものの有意に認められることが判明した。一方、低用量のHRTの凝固線溶系に対する影響は通常量に比べて弱く、また、性器出血の頻度、量、子宮内膜肥厚作用もきわめて弱いことが示され、HRTの多面的な効果を維持したまま有害事象を最小に抑制するためには低用量HRTが優れていることが示唆された。さらに、HRTの経済効果を骨粗鬆症について分析するために有用なアセスメントモデルを開発し、HRTは高齢者医療、ケアにかかる費用を軽減し、さらに在宅ケアの社会的負担を軽減することが示唆された。

分担研究者

大蔵健義

獨協医科大学越谷病院教授

佐久間一郎

北海道大学医学部講師

佐藤貴一郎

国際医療福祉大学教授

武谷雄二

東京大学大学院医学系研究科教授

井上 聡

東京大学医学部講師

尿失禁、皮膚の萎縮など、高齢女性のquality of life (QOL)を障害する病態を惹起し、さらに動脈硬化性疾患、骨粗鬆症、老年痴呆、うつなどの老年疾患が著しく増加する基盤となる。この原因は、閉経とともにエストロゲンを初めとする女性ホルモンが急激に欠落することであるので、これらの疾患、病態を予防し、高齢女性の健康を保持、増進するための方法として女性ホルモンの補充療法(HRT)が世界的に注目されている。しかしHRTはわが国ではあまり一般化しておらず、ま

A. 研究目的

女性における閉経は、更年期障害や、

た、高齢女性におけるHRTの適応の決定、実施法についてもまったくコンセンサスが得られていない。しかし、近年のHRTに対する社会的関心を考慮すれば、老年疾患全般の予防と治療を視野に入れたHRT実施法の確立とその効果、臨床上的の問題点とその対策に関する検討は急務である。そこで、本研究は、HRTに関する臨床と研究に実績を持つ老年科医、内科医、婦人科医および医療経済学者がチームを形成し、(1)老年疾患の発症予防、治療効果とQOLに対する効果、臨床上的の問題点と対策、HRTの対費用効果を検証すること、(2)高齢女性におけるHRT適応基準の設定、具体的な実施法に関するガイドラインを作成することを目的とし、高齢女性の健康の保持、増進に、一つの方法で多面的に寄与できるというHRTの臨床的意義と老年疾患の予防によるHRTの医療経済的なメリットを明らかにしようとするものである。

B. 研究方法

1. 全体研究：HRTに対する一般女性の意識調査

分担研究者 佐久間による個別先行研究の経験を土台に、わが国の女性のHRTに対する意識を新たに調査した。対象は、北海道、関東、九州地方の一般女性（医療職にあるものは除外）で、成人病ドック受診者、一般向けの医学講演会受講者、一般企業の勤務者ならびにその家族、華道教室の講師と生徒であり、別掲の質問票による調査を施行した。

2. 個別研究

1) 血管機能に対するHRTの影響

対象は当科外来受診患者で閉経後1年以上を経過した無症候性女性で、骨粗鬆症と診断され女性ホルモン補充療法を開始した8名（年齢 54.8 ± 1.3 歳）を対象とした。HRTとしてはCEE 0.625mgと黄体ホルモンであるMPA 2.5mgの連日経口服用および、HRT開始後2年間を経過した症例のうち6例に対してはCEE 0.3125mg + MPA 1.25mgの低用量を投与し、経時的に内皮依存性血管拡張反応および内皮非依存性血管拡張反応を測定した。内皮依存性血管拡張能としては、超音波を用い右上腕動脈の反応性充血時の血管径増加率(%FMD)を計測した。内皮非依存性血管拡張能としてはニトログリセリン 0.3mg投与後の血管径増加率(%NTG)を計測した。計測時期は治療開始前、開始3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月、および低用量に切り替えて12ヶ月後の時点とし、同時に採血を行い、血清ホルモン濃度、血清脂質、空腹時血糖値等を測定した。（分担：大内）

2) 低用量HRTが骨量に及ぼす効果および骨量の新しい遺伝的マーカーの開発

a. 低用量HRTが骨量に及ぼす効果

閉経後骨粗鬆症患者36名（年齢 63 ± 12 歳）を対象とし、CEE 0.3125mg + MPA 2.5mgを投与し、3ヶ月毎に経時的に第2-4腰椎の骨密度(L2-4BMD)をdual energy X-ray absorptiometryにて測定し、約2年間（ 25.8 ± 18.3 ヶ月）にわたり追跡した。服薬コンプライアンス、有害事象の発生に関しても検討した。

b. エストロゲン受容体(ER)遺伝子の多

型性分析

非血縁閉経後女性306名を対象として、末梢血の白血球分画よりDNAを抽出した。ERの各エクソン(エクソン1からエクソン8まで)の全長を挟み込むようにPCRプライマーを作成し、各エクソン毎にPCRを行なった。得られたPCR産物をPCR-SSCPに供した。このPCR-SSCPでは、熱解離させた一本鎖DNAが分子内塩基対を形成することにより、未変性ゲル内で独自の立体構造をとるため、見かけの分子サイズが塩基配列の違いにより異なってくるのを泳動度の差で検出しようとするものである。PCR-SSCPゲルより、移動度の異なるバンドを切り出し、クローニングし、dideoxy法によりDNA塩基配列を決定した。また、PCR-SSCPにより分類できるgenotypeと、BMDや各種骨代謝マーカとの関連性について検討した。

また、ER β の多型性と骨量との関連を検討するために、非血縁日本人閉経後女性204人を対象とし、末梢血DNAを用いてCAリピートを含む領域をPCR法にて増幅後、シークエンス法により遺伝子多型を同定した。(分担：井上)

3) 種々のHRTが脳血流に及ぼす影響

獨協医科大学越谷病院産科婦人科更年期外来を受診中で、更年期症状を有するが、脳血管障害を始めとして神経学的徴候を示さない閉経後女性を対象とし、周期的順次投与法による通常量HRT、持続併用療法による通常量および低用量(半量)のHRTが脳血流に及ぼす影響を検討した。脳血流は technetium-99m

ethylcysteinate dimer (99mTc-ECD)と single photon emission computed tomography (SPECT) を用いて定量した。すなわち、大動脈弓と大脳半球および小脳のスライス面に関心領域を設定し、松田らの方法に従って Patlak-Plot 解析を行い、脳血流指標である brain perfusion index (BPI) を大脳、小脳において算出し、脳血流値 (ml/100g/min) に変換した。脳血流の測定は、午前9:00~10:30の間に行い、同一対象に関しては同じ時間帯に行った。

周期的順次投与を行った群 (n=21; 平均年齢 50.7 \pm 5.1(SD)歳) ではHRT開始直前、開始3週間後、1年後に脳血流を測定した。このうち15名では2年後に、8名では3年後の脳血流を測定している。持続併用療法による通常量のHRTを行った群 (n=15; 年齢 50.7 \pm 5.6歳) では、開始直前および3週間後に脳血流を測定した。このうち9名では6ヶ月後に、4名では1年後の脳血流も測定済みである。低用量のHRTを行った群 (n=7; 平均年齢 58.7 \pm 4.4歳) では投与直前と投与開始6週間後に脳血流を測定した。(分担：大藏)

4) 本邦高齢女性におけるHRTの至適投与量に関する検討

本邦閉経後女性への至適HRT用法・用量を凝固線溶系の面から検討し、副作用の少ない方法を決定することを目的とし、CEE 0.625mg+MPA同時継続投与法、結合型エストロゲン0.3125mg+MPA同時継続投与法および貼付型エストラジオール2mg/2日+MPA同時継続投与とエストリオール2mg連続投与法を各3ヶ月間行い、

血栓線溶系に関してDDダイマーのみならず各種の指標の変化を観察した。(分担：佐久間)

また、婦人科の視点から、HRTの至適投与量を検討するために、対象を、閉経後一年以上経過した50歳以上の、子宮を有する婦人でHRTの適応のある患者とし、インフォームドコンセントを得た後に対象者を4群に無作為に分けた(CEE 0.3125mg/日+MPA2.5mg/2日の低用量HRT群、通常量のHRT群、エストリオール2mg/日群、エストリオール4mg/日群)。HRT開始前に各症例の身長、体重、年齢、閉経年齢の記録、経膈及び子宮内超音波による子宮内膜の観察(内膜像と厚さ)、子宮内膜細胞診・組織診、血中ホルモンレベル(E2, P, FSH, LH)の測定を行った。HRT開始後は患者に所定の日誌を配布し、日々の服薬状況と性器出血量を記入させた。超音波、細胞診、組織診、採血は12週間毎に行い、それらと性器出血の状況の関連を解析した。(分担：武谷)

5) HRTの対費用効果に関する検討

HRTに関する班員からの医学的情報等に基づいて、HRTの対費用効果を計算し、HRTの医療経済上のメリットを明らかにすることを目的とし、本年度は骨粗鬆症をターゲットとし、HRTの経済効果を評価するアセスメントモデルの開発を試み、その有用性について検討した。(分担：佐藤)

(倫理面での配慮)

本研究については各施設の倫理委員会の許可を申請中である。対象者には、書面で本研究の意義、予想される効果と有

害事象、不参加でも不利益を受けないこと、いつでも参加辞退ができること、プライバシーの保護などについて説明し、書面により同意を得ている。HRT対象者については、各施設の婦人科医により施行前、施行後半年ごとに子宮癌、乳癌検診を行い、また起こりうる有害事象に細心の注意を払っている。

C. 研究結果

1. 全体研究：HRTに対する一般女性の意識調査

a. 対象の年齢分布、月経の状態、更年期症状の経験：総計1,014名の女性(年齢19-86歳；平均48.7歳)より解答が得られた。年齢別内訳は、30歳未満123名(12.2%)、30-40歳未満142名(14.0%)、40-50歳未満223名(22.0%)、50-60歳未満261名(25.7%)、60-70歳未満183名(18.0%)、70-80歳未満(5.9%)、80歳以上6名(0.6%)、不明16名(1.6%)であった。月経の状態に関しては、閉経前451名(44.5%)、不規則114名(11.2%)、自然閉経337名(33.2%)、子宮摘出者60名(5.9%)、不明52名(5.2%)であった。50歳以上の510名のうち、更年期症状の経験のある者394名(77.3%)、「経験しなかった」と答えた者95名(18.6%)、不明21名(4.1%)であった。

b. HRTの認知率と認知経路およびHRTの経験：HRTをまったく知らない者519名(51.2%)、名前を聞いたことのあるが内容をよく知らない者319名(31.6%)、知っている者162名(16.0%)、不明14名(1.4%)で、知っている者のうち、過

去にHRTを受けた経験のある者は14名、現在受けている者は12名であり、両者を併せると26名（2.6%）であった。「知らなかった」と答えた者の割合は40歳未満では60-70%であったが、40歳-70歳未満までは45%程度と低下し、逆に「知っている」と答えた者の割合はそれぞれ3-8%、15-20%であった。HRTの認知は最終学歴が高等学校、旧制女学校卒業以上ではほぼ同等（知らないと答えた者約40-60%）であったが、中学校卒業では知らないと答えた者が多かった（約70%）。認知の経路については、新聞、テレビ、一般雑誌、医学雑誌が10-15%とほぼ同数であり、「かかりつけの医師から」と答えた者は5.8%であった。

c. 更年期障害に対するHRTの有効性の認知：HRTが更年期障害に有効であることを知っていた者123名（12.1%）、知らなかった、あるいは良く知らなかった者はそれぞれ566名（55.8%）、299名（29.5%）であり、両者を併せると85.3%であった。不明は26名（2.6%）であった。知らなかったと答えた者の率は70歳までは加齢とともに低下する傾向があった。

d. 骨粗鬆症に対するHRTの有効性の認知：HRTが骨量増加に有効であることを知っていた者101名（10.0%）、知らなかった、あるいは良く知らなかった者はそれぞれ740名（73.0%）、152名（15.0%）であり、両者を併せると88.0%であった。不明は21名（2.0%）であった。

e. 高脂血症に対するHRTの有効性の認知：HRTが高脂血症に有効であることを知っていた者46名（4.6%）、知らなかった、

あるいは良く知らなかった者はそれぞれ869名（85.7%）、78名（7.7%）であり、両者を併せると93.4%であった。不明は21名（2.0%）であった。

f. 生殖器症状に対するHRTの有効性の認知：HRTが性交障害などの生殖器症状に有効であることを知っていた者53名（5.3%）、知らなかった、あるいは良く知らなかった者はそれぞれ840名（82.8%）、103名（10.2%）であり、両者を併せると93.0%であった。不明は18名（1.7%）であった。

g. 泌尿器症状に対するHRTの有効性の認知：HRTが失禁など泌尿器症状に有効であることを知っていた者23名（2.3%）、知らなかった、あるいは良く知らなかった者はそれぞれ920名（90.7%）、55名（5.4%）であり、両者を併せると96.1%であった。不明は16名（1.6%）であった。

h. 痴呆に対するHRTの有効性の認知：HRTが痴呆の発症を遅延させる可能性のあることを知っていた者42名（4.2%）、知らなかった、あるいは良く知らなかった者はそれぞれ855名（84.3%）、105名（10.4%）であり、両者を併せると94.7%であった。不明は12名（1.1%）であった。

i. 皮膚症状に対するHRTの有効性の認知：HRTが皮膚を若々しく保つ働きのあることを知っていた者103名（10.2%）、知らなかった、あるいは良く知らなかった者はそれぞれ676名（66.7%）、223名（22.0%）であり、両者を併せると88.7%であった。不明は12名（1.1%）であった。

j. HRTに期待する効果（複数回答可）：多かったものは、痴呆の遅延効果

(47.9%)、更年期障害の改善(43.7%)、骨粗鬆症の予防・治療(42.2%)、皮膚を若々しく保つ(38.7%)であり、逆に低かったものは、生殖器症状の改善(9.1%)、泌尿器症状の改善(18.0%)であった。「どれも期待しない」と答えた者は182名(17.9%)であった。

k. 悪性腫瘍などの問題点を踏まえた上でのHRT受療の意向とその理由：「受けたい」と答えた者は38名(3.7%)、「受けたいが不安が残る」と答えた者は315名(31.1%)、「受けたくない」と答えた者は368名(36.3%)であった。「わからない」と答えた者は268名(26.4%)であった。HRTを「受けたくない」、または「不安が残る」と答えた理由については、「癌が心配」と答えた者456名(45.0%)、乳房痛、浮腫などが206名(20.3%)、「薬剤を使ってまで症状を改善しようと思わない」203名(20.3%)が多かった。「生理が始まる可能性があること」は、38名(3.7%)と低率であった。また、回答に最終学歴による明らかな差は認められなかった。

l. HRTを受けたい診療科：全体では、婦人科393名(38.9%)、内科270名(26.7%)、何科でもよい169名(16.7%)、不明190名(18.7%)であった。婦人科での受療希望は30歳未満では62.6%と高かったが、30歳以上では加齢とともに低下し、逆に内科での受療希望が増加する傾向があった。

2. 個別研究

1) 血管機能に対するHRTの影響

閉経後女性の%FMDは治療開始後経時的に増加の傾向を示し、治療開始前 $4.7 \pm$

0.7% 、開始3ヶ月 $6.4 \pm 0.6\%$ 、6ヶ月 $7.2 \pm 0.6\%$ 、12ヶ月 $8.2 \pm 0.8\%$ 、18ヶ月 $7.9 \pm 0.7\%$ 、開始24ヶ月 $8.1 \pm 0.9\%$ であり、治療開始前に比し開始6ヶ月以降で%FMDは有意に増加していた。一方、%NTGは治療開始前で $13.4 \pm 1.2\%$ 、開始3ヶ月 $14.6 \pm 1.6\%$ 、6ヶ月 $16.2 \pm 1.6\%$ 、12ヶ月 $15.5 \pm 0.6\%$ 、開始18ヶ月 $14.8 \pm 0.9\%$ 、開始24ヶ月 $14.9 \pm 1.1\%$ であり、治療開始前に比し各時期で有意な変化は認められなかった。

また通常量のHRTを施行し2年間経過した症例のうち6例に対して低用量HRTに切り替えて1年後の%FMDは $6.7 \pm 0.7\%$ であり、その6名の24ヶ月時の%FMD値 $8.2 \pm 1.3\%$ と比較すると、若干低下傾向はあるものの統計的な有意差は認められなかった(6名の患者の治療開始前の%FMD値は $5.4 \pm 0.7\%$)。%NTGは $15.2 \pm 0.6\%$ と変化しなかった。血清 17β -estradiol (E2)濃度は治療開始前 22pg/ml と低値であったが、通常量のHRT施行中は 80pg/ml 前後のほぼ一定の濃度を維持したが、低用量のHRTに切り替えて1年後では $53.3 \pm 3.2\text{pg/ml}$ と低下傾向が認められた。(分担：大内)

2) 低用量HRTが骨量に及ぼす効果および骨量の新しい遺伝的マーカーの開発

a. 低用量HRTが骨量に及ぼす効果

治療開始直前の L_{2-4} BMDは $0.791 \pm 0.173\text{g/cm}^2$ であり、低用量HRTによりBMDは24ヶ月までのすべての測定点において治療開始前に比べ増加し、3ヶ月後(0.784 ± 0.198 ; $+1.3\%$, $p < 0.1$)、6ヶ月後(0.800 ± 0.160 ; $+2.0\%$, $p < 0.05$)、9ヶ月後(0.802 ± 0.162 ; $+2.4\%$, $p < 0.05$)であり、

以後、+2%前後を推移した。服薬コンプライアンスの不良(2/3未満の服薬率)を除外すると9ヶ月後に+5%と骨量は有意に増加し、以後、+2~+3%を推移した。年齢により65歳未満と65歳以上の群で骨量増加を比較すると、より高齢群で治療効果が優れ、9ヶ月後の骨量増加は+7%であった。

一方、有害事象は36例中15例に認め、その内訳は帯下の増加9例、性器出血5例、乳房緊満感4例であったが、いずれも一過性の軽度のもので治療の中断が必要な症例はいなかった。服薬コンプライアンスは良好(90%以上服薬)28例、やや良好(2/3以上服薬)5例、不良3例であったが、65歳未満の若年群でのコンプライアンスが低い傾向であった。

b. ER遺伝子の多型性分析

ER α 遺伝子の各エクソン毎にPCR-SSCPを行なった結果、エクソン4のPCR-SSCPにおいて、3種の泳動パターンが得られた。PCR-SSCPゲルの各バンドを切り出して、クローニングし、dideoxy法により、塩基配列を決定したところ、975番目のシトシンがグアニンに塩基置換を起こしているalleleが存在することがわかった。このalleleを持たないgenotypeをMM、一つ持つgenotypeをMm、二つ持つgenotypeをmmと名付けた。それぞれのgenotypeの出現頻度は、それぞれ、81名(26.5%)、132名(43.1%)、93名(30.4%)であった。この新しい多型性(MM, Mm, mm)と骨塩量や各種骨代謝パラメータとの関連につき解析を行なった。その結果、無治療群での骨塩量の減

少率(6ヶ月後、腰椎)については、MM群が他のgenotypeと比較して、骨塩量の減少率が速い傾向にあることがわかった。また、MM群で尿中カルシウム排泄量(早朝空腹時尿、クレアチニン補正值)が他のgenotypeに対して有意に多いことが判明した(MM vs mm, 0.247 vs 0.200)。

一方、ER β 遺伝子の多型性については、ER β CAリピートは18~32の範囲で認めた。特にER β 26CAリピートを有する群とそれ以外の2群間において、腰椎骨骨密度との相関を解析したところ、前者では有意に高値を示した(Z score; 0.674 vs. 0.128; p=0.027)。(分担: 井上)

3) 種々のHRTが脳血流に及ぼす影響

a. 周期的順次投与方法による通常量のHRTが脳血流に及ぼす影響

通常量のHRT前後の大脳血流量については、3週後、1年後、2年後、3年後においていずれも前値に対して有意に増加した。平均増加率は5.8~8.0%で、各増加率間に有意差はなかった。小脳血流量も、3週後、1年後、2年後、3年後において、いずれも前値に対して有意に増加した。平均増加率は5.9~13.6%であり、2年後と3年後の平均増加率は3週後の平均増加率よりも有意に大きかった。

b. 持続投与方法による通常量HRTが脳血流に及ぼす影響

3週後、6ヶ月後、1年後の大脳血流量は、いずれも前値に比べて有意な変化は認められなかった。一方、3週後と6ヶ月後の小脳血流量は前値に比べ有意に増加していたが、1年後では有意な増加を示さなかった。

c. 持続投与法による低用量HRTが脳血流に及ぼす影響

大脳血流量は 45.1 ± 3.2 ml/100g/minから6週後に 49.2 ± 5.1 ml/100g/minに変化し増加の傾向にあった($p < 0.07$)。平均増加率は $9.1 \pm 11.0\%$ であった。一方、小脳血流量は 53.0 ± 2.9 ml/100g/minから6週後に 57.3 ± 5.0 ml/100g/minに有意に増加した($p < 0.05$)。平均増加率は $8.2 \pm 8.7\%$ であった。血中E2濃度は、投与前 10.0 ± 0.0 pg/mlであり、6週後は 44.0 ± 17.9 pg/mlであった。(分担：大藏)

4) 本邦高齢女性におけるHRTの至適投与量に関する検討

a. 現時点までの結果として、脂質プロファイルへの効果では、以前より報告されているものと同様に、LDL-コレステロール、アポB、アポB/A1、Lp(a)の低下、HDL-コレステロール、アポA1の増加が認められた。これらの効果は、結合型エストロゲンの通常量が一番強く、経皮貼付型エストラジオール、エストリオール、結合型エストロゲンで徐々に減少した。また、結果どの投与法を用いても、凝固系がやや亢進し、線溶系が低下する傾向が示されたが、この効果も結合型エストロゲンの通常量で一番強く、経皮貼付型エストラジオール、エストリオールや結合型エストロゲンでは軽度となった。(分担：佐久間)

b. 本分担研究の症例登録は平成10年10月15日より開始したが、途中、脱落症例もあり、現在全体で19例登録されている。全症例とも閉経後であるため、HRT開始前に施行した超音波では子宮内膜は薄く、

組織診でもatrophic endometriumを示し、血中E2の低下とFSHの上昇が認められた。現時点までの研究結果としては、

(1) 低用量HRT群では、治療開始後12週以内に性器出血を起こすことがあるものの、その頻度、量ともに少なく、12週以降はほとんど起こらなくなり、子宮内膜の肥厚も生じにくかった。

(2) 通常量HRT群には治療開始後早期からの比較的多量の性器出血の連続により、治療中止にいたる症例があった。治療を継続できたものでは、12週以後は性器出血の減少傾向を認めたが、24週でも中等量の出血をみることがあった。

(3) エストリオール2mg、4mg群ともに性器出血はほとんどみられず、コンプライアンスの点からは低用量HRT群よりもすぐれていた。しかし、治療開始後12週で子宮内膜厚が10mmを越える症例が認められた。(分担：武谷)

5) HRTの対費用効果に関する検討

ホルモン補充療法の対費用効果を明らかにするために、骨粗鬆症を対象に取り上げ、臨床研究成果を踏まえて経済評価分析のベースとなる医学的特性を反映したアセスメントモデルを構築し、非HRT群とHRT群それぞれの大腿骨骨折の発症や、それに続く在宅治療や施設収容など寝たきりを中心とする各病態ごとの患者数を推計することによりホルモン補充療法の有効性を明らかにした。

閉経直後の無症候性骨粗鬆症患者へのHRTは、閉経によるBMD減少を抑制し、遅延させる効果を持つことから、寝たきり老人の主たるリスク要因である大腿骨

骨折の発症を減少させること、そして無症候性の骨粗鬆症患者が対象であることから、骨折から寝たきりにいたる過程を予防する効果が認められた。（分担：佐藤）

D. 考察

1. 全体研究

本研究の対象におけるHRTの実施率は2.6%と欧米（40-50%）に比べてきわめて低率であり、これは従来の調査とほぼ一致する結果であった。わが国において、HRTの実施率がこのように低い理由として、受ける側からの要因としては、本研究の結果からHRTの認知率が16%ときわめて低いことがあげられる。また、HRTの具体的な効果についても認知率がきわめて低く、とりわけ高脂血症の改善、泌尿生殖器症状の改善、痴呆の発症遅延効果が知られていなかった。更年期障害の改善、骨量の増加、皮膚を若々しく保つ、などはそれらに比べると知られていた。これらの結果は、HRTという治療法の内容とその具体的な効果について、国民にもっと啓発する必要のあることを示している。最終学歴がHRTの認知率に及ぼす影響をみると、高等学校または旧制女学校卒業以上では、中学校卒業者に比べ認知率が高かったが、大学などの高等教育経験者と差はなく、高等教育を受けるといふこととHRTの認知率は相関しないと考えられた。「HRTをすでに知っていた」と答えた者の認知経路を調査すると、新聞、テレビ、雑誌などのマスメディアが主であったが、「かかりつけの医師」と

答えた者が低率であったことは、一般の国民だけでなく、医療に携わる者に対する啓発も同時に必要であることを示している。

HRTに対するニーズを調べた結果からは、痴呆の遅延効果、更年期障害の改善、骨粗鬆症の予防・治療、皮膚を若々しく保つ、などが上位に挙げられた。HRTが更年期症状、骨粗鬆症、皮膚の萎縮に効果のあることは既によく知られているが、この調査結果からは、痴呆に対する効果にもっとも関心がもたれていることがわかる。今後、国民のニーズに答えるためには、HRTの抗痴呆効果に関する基礎的、臨床的研究を推進する必要があると考えられる。逆に、関心の低かった効果は生殖器症状、泌尿器症状の改善であった。特に生殖器症状は低率であり、欧米と異なり、わが国の高齢女性の「性」に対する関心が低いことと関係があると考えられる。

本調査結果から、HRTに対して不安を抱く人が多いことがわかる。実際、HRTを積極的に「受けたい」と答えた者の割合はわずか3.7%であり、31.1%が「受けたいが不安が残る」と回答している。その理由については、予想したとおり、45%が癌に対する不安であった。このことが、わが国においてHRTがなかなか普及しない大きな原因になっているものと考えられる。この問題については、今後、selective estrogen receptor modulators (SERMs)の臨床への導入、また、乳癌を含め悪性腫瘍による死亡率はかえって低いことなどをインフォーム

する必要があるであろう。また、性器出血の再来はあまり大きな問題と意識されていないことも本調査から判明した。

HRTをどの診療科で受けたいか、に関する調査では、30歳未満の若い世代では婦人科がもっとも多かった(62.6%)が、30歳以降では婦人科での受療は年齢とともに低下し、逆に老年科を含めた内科での受療希望が増加する傾向があった。このことは、中高年女性がHRTを受ける場合、全身的な管理をしてほしいという国民のニーズを反映していると考えられる。したがって、HRT実施率のきわめて低い内科領域の医師にHRTを普及させることがきわめて重要と考えられる。

2. 個別研究

1) 血管機能に対するHRTの影響

短期間の女性ホルモン補充療法が内皮機能に及ぼす影響の検討としては、Liebermanらによる平均年齢55歳の閉経後女性12人を対象にプラセボ、エストラジオール1mg、2mgの9週間投与によるクロスオーバー・二重盲検臨床試験の報告がある。彼らは9週間という比較的短期間のエストロゲン投与によって、明らかな上腕動脈における血流依存性血管拡張反応の改善が認められたことを報告している。しかしながら、長期にわたるHRTにおいて内皮機能改善が保たれるか否かと、低用量のHRTが内皮機能改善を保つかについては不明であった。本研究の結果では、内皮非依存性血管拡張反応は変化しないため、%FMDの変化は血管内皮機能を反映すると考えてよい。したがって、長期にわたるHRTによって少なくと

も24ヶ月は内皮機能改善が保たれ、さらに低用量に切り替えても若干低下傾向はあるものの内皮機能改善が維持されることが示唆された。今後さらに経過を追跡する必要がある。閉経後女性における%FMD値とHRT開始基準、および低用量HRT単独の血管内皮機能に及ぼす影響は現在検討中である。

2) 低用量HRTが骨量に及ぼす効果および骨量の新しい遺伝的マーカーの開発

本研究から低用量HRTによっても骨量は増加し、しかも有害事象も軽度であった。骨量の増加は服薬コンプライアンスが良好であった群で著明であり、最高値は+8%にも達し、効果はその後やや低下するものの、追跡期間中維持された。骨量の増加が高齢群で高かったことは高齢群で服薬コンプライアンスが良好であったことによるものと考えられる。本研究の結果から、少なくとも骨量の維持、増加の観点からは、低用量HRTは高齢者におけるHRTとして優れた方法であると考えられた。

骨量の新しい遺伝的マーカーの開発に関する研究では、ER α の第4エクソン内に新しい骨量関連マーカーを見いだした。これは、エクソン4内の975番目の塩基であるシトシン(C)がグアニン(G)に1塩基置換を起こしたものである。各genotypeと骨塩量や各種骨代謝マーカーの関連について検討したところ、尿中カルシウム排泄量の多いMM群はmm群と比べて骨塩量の減少率が速い傾向にあることがわかった。この塩基置換はナンセンス変異であったが、ER α のエクソン内の多型性につい

ては高血圧や自然流産の発症頻度との関連性が示唆されているエクソン1の突然変異以外には現在までに報告はなく、エクソン内に新たな多型性を検出した本研究の意義は大きいと考えられる。閉経直後の女性は尿中カルシウム排泄量が多く、HRTにより、尿中カルシウム排泄量が減少するという報告もあり、新たに見出したER α のこの多型性がカルシウム代謝を介して骨量に影響を及ぼす可能性がある。

一方、新たに発見されたER β のマイクロサテライト多型（CAリピート数）が骨代謝に関与している可能性が示され、骨量予測に用いる遺伝子マーカーとしての有用性が示唆された。現在、WAVE法を用いて、ER β の新しいSNP（single nucleotide polymorphism）の検索、ならびに骨密度との相関を解析している。

3) 種々のHRTが脳血流に及ぼす影響

本研究の結果から、周期的順次投与方法では、HRT開始後2～3年経過してもHRTの脳血流に及ぼす効果は、CEEを3週間投与した時と同じ程度に維持されていることを初めて明らかにした。一方、小脳血流量は2年、3年と経過するにつれて3週後の増加率よりもさらに大きい増加率が認められた。このことは長期HRTでは、脳血流と小脳血流に及ぼす効果に差が出る可能性があることを示唆している。また、通常量持続併用療法では、1年後は例数が少ないので除くとして、3週後と半年後の脳血流量は有意な増加は認められなかった。しかし、小脳血流量では3週後と半年後に有意な増加が認められた。このように通常量持続併用療法では、大

脳血流量に及ぼす効果と小脳血流量に及ぼす効果に乖離が認められた。持続的にMPA2.5mg/日を併用すると脳血流量ではエストロゲンの効果が打ち消されるが、小脳血流では周期的順次投与方法と同じ程度の血流増加作用が認められたことになる。しかし、MPAの量をさらに少なくしてMPA1.25mg/日にとすると、例数が少ないにもかかわらず、またエストロゲン投与量も半減しているのに6週間後には、脳血流量は増加の傾向を示し、小脳血流量は有意に増加した。これらの事実は、持続併用投与で通常用いるMPA量を半減すると、脳血流と小脳血流量に及ぼすエストロゲンの効果を抑制しないであろうということ、また、エストロゲンの量を半減しても、持続投与の場合には血中E2濃度は6週後に平均で44pg/mlになり、先に述べた50pg/mlに近い血中E2濃度は維持できることを示している。したがって、脳血流改善効果からみた場合、持続併用療法では低用量を用いた方が良いと思われる。今後症例数を増やして長期の検討が必要である。同時に、現在広く行われているCEE+MPAの通常量併用療法は脳血流の改善という視点からは好ましくない可能性があり、これもまた今後長期の検討が必要である。

4) 本邦高齢女性におけるHRTの至適投与量に関する検討

本研究では、本邦高齢女性におけるHRTの至適投与量を決定するために、内科的、婦人科的な有害事象の発生を検討している。まず、HRTにおける用法・用量と凝固線溶系への影響をみた検討から、

高脂血症のみならず高血圧、糖尿病、肥満など、動脈硬化性疾患を発症し易い患者に対して通常のHRTを行った場合、脂質プロファイルの改善を筆頭に、種々の作用により動脈硬化の進展を抑制し、ひいては虚血性心疾患発症を抑制する可能性があるものの、このような患者では凝固系亢進、線溶系の低下のため血栓傾向となる確率が高くなることが危惧される。そのため、本邦女性におけるHRTの用法・用量としては、結合型エストロゲン0.3125mg (+MPA) もしくはエストリオール2mgが至適となる可能性がある。一方、婦人科的には、HRTによる有害事象として重要な子宮内膜の性状に関する検討を行っている。組織閉経期の子宮内膜は萎縮しており、超音波断層法では薄く描出されること、それらの症例にHRTを開始すると内膜は厚みを増し、組織学的にも変化が認められることは、すでに多くの報告がある。

しかし、異なるHRTを本邦婦人に行った場合の血中ホルモンレベルの変化と子宮内膜組織像・超音波像の変化と性器出血のパターンの関連についての報告はない。本研究の結果からは、通常量HRT群には治療開始後早期からの比較的多量の性器出血の連続により、治療中止にいたる症例があり、欧米女性に対して標準的な本法を、本邦女性の標準的HRTとしてそのまま適用することは困難と考えられた。これに対し、低用量HRT群では、性器出血の頻度、量ともに少なく、また、子宮内膜の肥厚を生じにくく、コンプライアンスと安全性の点から本邦高齢女性

に対するHRTとして施行しやすいものであることが示された。また、エストリオールでは性器出血はほとんどみられず、コンプライアンスの点からは低用量HRT群よりもすぐれていたが、子宮内膜が著明に肥厚する症例が認められるため、本法の安全性に関しては子宮内膜組織診と経過観察により、さらに検討する必要があると考えられる。

5) HRTの対費用効果に関する検討

本研究で構築したモデルについて、HRT効果の主要因で外生変数であるBMD増加率を標準ケースである投与最初の2年間3.2%に対して5%から10%の間で変化させる感度分析を行ったが、HRT上昇効果に対応する変化が表現されるというシステムの安定性が証明された。したがって、閉経直後の無症候性骨粗鬆症患者へのHRTは、閉経によるBMD減少を抑制し、遅延させる効果を持つことから、寝たきり老人の主たるリスク要因である大腿骨骨折の発症を減少させること、そして無症候性の骨粗鬆症患者が対象であることから、骨折から寝たきりにいたる過程を予防する効果が認められた。このことから、高齢者の医療費を軽減する効果やケア費用の軽減という直接効果、そして在宅ケアの社会的負担を軽減するだけでなく、施設収容の社会的受容負担の軽減につながる経済性が期待できる。さらに、骨折、寝たきりという身体的活動性を大きく損なう事象を回避できることは高齢者のQOLの維持、向上に有効であることが期待される。

E. 結論

1) わが国においてHRTの普及を妨げる一般国民側の要因は、HRT自体の存在およびその多面的な効果が認識されていないこと、悪性腫瘍（特に乳癌）に対する不安である。しかし、HRTを受けてみたいというニーズはかなり高いことが明らかになった。

2) HRTには血管内皮機能の長期にわたる改善作用、脳血流増加作用があり、HRTの低用量でもこれらの効果が期待できることが示唆された。

3) 低用量のHRTでも骨量増加作用は十分期待できることが明らかになった。

4) HRTの欠点である性器出血、血栓形成傾向、子宮内膜肥厚作用は低用量HRTでは少ないことが示唆された。

5) HRTの経済評価にいたる一段階として、医学的特性に沿ったアセスメント・モデルの有用性が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

各分担研究報告書に記載

2. 学会発表

各分担研究報告書に記載

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

アンケートにご協力下さい

このアンケートは、中高年女性が、より健康でいきいきとした生活を送るための「ホルモン補充療法」について、皆さんがどのようなお考えを持っていらっしゃるかの調査を目的として、厚生省の補助を受けて企画されています。

アンケートの結果はこの研究企画のためのみに用いられ、個人の秘密は守られます。

【厚生省長寿科学総合研究事業】

高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法に関する総合研究班

班長・東京大学加齢医学教授	大内尉義
東京大学加齢医学助手	井上 聡
獨協医科大学越谷病院産婦人科教授	大蔵健義
北海道大学循環病態内科講師	佐久間一郎
国際医療福祉大学教授	佐藤貴一郎
東京大学産婦人科教授	武谷雄二

「ホルモン補充療法」について

日本の女性では、月経が完全になくなる「閉経」は、50歳くらいです。

閉経前後から、卵巣から出る「女性ホルモン」がだんだん減り、いわゆる「更年期障害」の症状が起こることがあります。

また、「女性ホルモン」がなくなると、骨がもろくなる「骨粗鬆症(こつそしょうしゅう)」が起きたり、コレステロールが高くなり、「高脂血症」が起きやすくなります。さらに、泌尿器・生殖器の粘膜が弱くなり、「膀胱炎(ぼうこうえん)」にかかりやすくなったり、「老人性陰炎」となり性交時に痛みを感じるようになります。

このような症状は、閉経後に「女性ホルモン」が少なくなったために起こるので、女性ホルモンをほんの少し使用すると、とてもよくなることが多いのです。

この、閉経後の女性に「女性ホルモン」を使用する治療法を「ホルモン補充療法」と言います。使用するのは「女性ホルモン」であり、膠原病のときに使用する「副腎皮質ホルモン」や、小人症に用いる「成長ホルモン」とは違うものです。

「ホルモン補充療法」を行うと、50歳以上の女性では、「更年期障害」が抑えられ、骨のカルシウムが増えて「骨粗鬆症」が良くなり、コレステロールが低下して「高脂血症」が良くなります。「膀胱炎」にかかりにくくなり、性交時痛も改善されます。また、肌にハリがでて、みずみずしくなります。さらに、脳の血の巡りがよくなるので記憶力が改善し、「ほけ」の症状が若いうちに起こる「アルツハイマー病」になりにくくなるとされています。

欧米では「ホルモン補充療法」は、閉経後女性を「いつまでも若く美しくいきいきとさせ、生活の質を向上させる」ものとして知られてされており、閉経後女性の30～50%が受けています。また、韓国でも閉経後女性の10%が受けています。その結果、それらの国では骨折の件数や心臓病の患者さんが減って、国民総医療費の削減にも役立っています。

しかし日本では、「ホルモン補充療法」を閉経後女性の1%ほどしか受けていません。その原因として、日本では「ホルモン補充療法」は婦人科を中心に行われ、一般の内科医や家庭医はほとんど行わないこと、また、皆さんが「ホルモン補充療法」をご存知ないか、もし知っていらしても、その効果や副作用について疑問をお持ちだったり、「ホルモン」ということばに不安を感じていらっしゃる可能性が大きいことが指摘されているのです。

このアンケートは、今後日本でも「ホルモン補充療法」を広め、高齢でも健康で生き生きした女性を増やすため、皆さんが「ホルモン補充療法」に対しどのようなお考えをお持ちかを調査するものです。

次の質問の該当する部分の記号に○をつけるか、又はひらがなで下線部にご記入ください。

問1 年齢はおいくつですか。

_____ 歳

問2 最近の生理(月経)の状態はどうか。

- a. 以前どおり続いている。
- b. 不規則になった。(最後の生理は1年以内にあった)
- c. 閉経した。(最後の生理から1年以上経っている)
- d. 手術で子宮をとった。→ (年前)

問3-1 「ホルモン補充療法」をご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが良くは知らない。
- c. 知ってはいるが、まだ受けたことはない。
- d. 受けたことがあるが、今は受けていない。
- e. 現在も受けている。

問3-2 ご存じの場合、何を通じてお知りになりましたか (いくつでも結構です)。

- a. テレビ b. ラジオ c. 新聞 d. 一般雑誌 e. 医学・健康雑誌
- f. かかりつけの医師から g. 講演会などを聞いて h. インターネット
- i. 本を読んで タイトル j. その他 _____.

問4 問3-1でdまたはeの場合、その治療法は下のどれですか(いくつでも結構です)。

- a. プレマリン錠 (またはプレマリン錠と黄体ホルモン剤)
- b. エストラダームTTS (はり薬) (またははり薬と黄体ホルモン剤)
- d. エストリール錠やホーリン錠など活性の弱いホルモン剤
- e. メサルモンF f. ホルモンの注射をしてもらっている g. 何かわからない

問5 以下は「更年期障害」として出てくる症状ですが、なったことがある(なっている)症状があればいくつでも選んでください。そのうち、一番つらかった(つらい)症状に◎印をつけてください。

- a. のぼせ b. 顔や体のほてり c. 発汗 d. 手足の冷え e. 動悸
- f. めまい g. 立ちくらみ h. 耳鳴り i. 肩こり j. 腰痛
- k. 関節痛 l. 頭痛・頭重感 m. 不安感 n. イライラ感 o. 不眠
- p. 憂うつ q. 疲労感 r. 手足のしびれる感じ s. 感覚がにぶる
- t. 蟻が体をはう感じ u. もの忘れ v. その他 _____
- w. 「更年期障害」はとくに経験していない。

問6 「更年期障害」に対し、「ホルモン補充療法」がよく効くことをご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが、良くは知らなかった。
- c. 知っている。

問7 「骨粗鬆症」もしくは「骨量減少」と診断されたことがありますか。

- a. 検査を受けたことがない。
- b. 検査を受けたが正常範囲、もしくは年齢相応と診断された。
- c. 「骨量減少」や「骨粗鬆症」と診断されたことがある。
- d. わからない

問8 「骨粗鬆症」や「骨量減少」に対し、「ホルモン補充療法」がよく効いて、骨量が増えることをご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが、良くは知らなかった。
- c. 知っている。

問9 コレステロール値が高い「高脂血症」と診断されたことがありますか。

- a. 診断されたことはない。
- b. 診断されたことがある。
- c. わからない。

問10 「高脂血症」に対し、「ホルモン補充療法」がよく効くことをご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが、良くは知らなかった。
- c. 知っている。

問11 50代を過ぎると、外陰部のかゆみやおりものなどの症状、あるいは膣粘膜の乾燥などの症状が出てくることがあります。これらの症状は、性交時の外陰部の痛みの原因となるので、性生活をさまたげます。このような生殖器症状を経験したことがありますか。

- a. 経験したことはない。
- b. 経験したことがある。
- c. わからない

問12 このような生殖器症状に対し、「ホルモン補充療法」が有効なことをご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが、良くは知らなかった。
- c. 知っている。

問13 更年期を過ぎると、お腹に少し力を入れただけで尿モレを起こすことがあります。このような泌尿器症状を経験したことがありますか。

- a. 経験したことはない。
- b. 経験したことがある。
- c. わからない

問14 このような泌尿器症状に対し、「ホルモン補充療法」が有効なことをご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが良くは知らなかった。
- c. 知っている。

問15 更年期を過ぎると、膀胱（ぼうこう）の粘膜が弱くなり、トイレが近くなるなどの膀胱炎のような症状が起こりやすくなります。このような症状が起こりやすいですか。

- a. 起こりやすくはない。
- b. 起こりやすい。
- c. わからない

問16 この膀胱炎のような症状に対し、「ホルモン補充療法」が有効であることをご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが良くは知らなかった。
- c. 知っている。

問17 早期に「ほけ」症状を起こす病気に「アルツハイマー病」があります。「ホルモン補充療法」がこの「ほけ」の発症を遅らせる可能性があることをご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが良くは知らなかった。
- c. 知っている。

問18 「ホルモン補充療法」をすると、肌がみずみずしく保てることをご存知でしたか。

- a. 知らなかった。
- b. 聞いたことはあるが良くは知らなかった。
- c. 知っている。

