44 pg／mlになり、先に述べた50 pg／mlに近い血中E_2濃度は維持できることである。以上のことから、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大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。

エストロゲンは閉経後女性の記憶や認知機能の維持・改善に関与しているが、その重要な機序の1つとして、エストロゲンによる脳血流の改善効果が関与しているものと推察される。

E. 結論

研究課題IとIIをまとめて結論とした。

1. CEE・MPAの周期的順次投与法では、HRT開始後2～3年経過してもHRTの大脳血流の改善効果は3週後と同じ程度に維持された。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、大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。

2. CEE+MPAの通常量持続併用療法では大脳血流量は有意な変化を示さなかったが、小脳血流量は増加した。大脳血流と小脳血流に対する効果に乖離が認められた。

3. CEE+MPAの低用量持続併用療法では6週後に大脳血流量は増加の傾向を示し、小脳血流は有意に増加した。この投与法は投与量を最小にして副作用を軽減するだけではなく、脳血流改善の観点からも好ましく、今後症例数を増やしてさらに検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 大藏健義、星本和倫　更年期と脳機能. からだの科学 204：24-28,1999

2) 大藏健義、星本和倫、夏井　哲、岩崎尚彌. ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす効果について　-短期及び長期投与についての検討-. 産婦人科の実際 48: 1541-1545,1999

3) 大藏健義. エストロゲンと脳機能. 第113回日本医学会シンポジウム記録集「中高年の生活の質改善のための医療」, p.23-29,1999

4) Ohkura T. Discontinuation of HRT, memory diorder and cerebral blood flow. Climacteric 2(3): 232-234,1999

5) 大藏健義、岩崎尚彌、矢追良正. 閉経とエストロゲン補充療法が女性の脳血流に及ぼす影響について 平成8・9年度文部省科学研究費補助金研究成果 報告書（一般研究C）（A4版. 総頁数 57頁）,1999年3月

6) 大藏健義. 産婦人科医のための内科知識9. 性ホルモンとアルツハイマー型痴呆. Reproductive Medicine 9：2-3,1999
大藏健義. アルツハイマー型痴呆の病態とホルモン補充療法. 女性心身医学 4 (1):11-17,1999

7) Ohkura T. Effects of menopause and estrogen replacement therapy on

cerebral blood flow in women. In : Aso T,ed. The Menopause at the Millennium, Parthenon Publishing Group, London, in press

8) 大藏健義、新垣　浩、田ヶ谷浩邦、田中邦明、一瀬邦弘. Alzheimer病のエストロゲン療法. 臨床医28(8), 印刷中.

2. 学会・研究会発表

1) 大藏健義. ［特別講演］ホルモン補充療法と脳機能 -記憶、脳血流、アルツハイマー病とエストロゲンとの関わりを中心にして- . 第11回所沢産婦人科臨床研究会（所沢), H11.1.8

2) 平林英雄、星本和倫、友部勝実、矢追正幸、堀中俊孝、三ツ矢和弘、榎本英夫、林　雅敏、大藏健義. ERT前後に於ける血清中 vascular endothelial growth factorについての検討. 第51回日本産科婦人科学会学術講演会（東京）, H11.4.10-13

3) 大藏健義. ［特別講演］エストロゲンと脳機能 -記憶、脳血流、アルツハイマー病との関わりを中心にして- . 第12回東総地区合同産婦人科医会学術講演会（千葉), H11.7.2

4) 大藏健義. ［特別講演］更年期におけるホルモン補充療法の意義 -脳機能、心血管系疾患、及び骨粗鬆症に関して- . 多摩市医師会学術講演会（多摩市), H11.7.14

5) 大藏健義. ［特別講演］アルツハイマー型痴呆の病態とホルモン補充療法. 第28回日本女性心身医学会学術集会（東京), H.11.7.17

6) 大藏健義. ［教育講演］骨粗鬆症及びアルツハイマー型痴呆の予防・治療とホルモン補充療法. 第6回日本リハビリテーション医学会　九州地方会（鹿児島), H.11.9.12

7) Ohkura T. Effects of menopause and estrogen replacement therapy on cerebral blood flow in women. Symposium "Brain Function and Aging" , 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause , Yokohama Oct.17-21,1999

8) 大藏健義、小池和範、星本和倫、新島　季　［パネルディスカッション］各科からみた骨粗鬆症診療上の問題点婦人科の視点から -ホルモン補充療法が著効を示した閉経後腰椎圧迫骨折の症例を中心にして- . 第5回埼玉骨粗鬆症研究会（浦和), H.11.11.6

9) 大藏　健義. ［特別講演］アルツハイマー型痴呆の予防と治療に関するエストロゲン補充療法について. 第１３回東北老年期痴呆研究会（仙台), H11.11.13

10) 星本和倫、大藏健義、小池和範、星本和種、友部勝美、矢追正幸、渡部秀樹、堀中俊孝、三ツ矢和弘、榎本英夫、林雅敏. 閉経後女性におけるエストロゲン補充療法(ERT)前後の脳血流の変化について. 越谷市医師会第１回学術集会（越谷), H11.11.27

G. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者　佐久間　一郎　北海道大学医学部附属病院講師

研究要旨　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、各種ホルモン補充療法（HRT）投与法を各３カ月間行い、血栓線溶系に関し各種の指標の変化を観察した。その結果どの投与法を用いても、凝固系がやや亢進する可能性が示唆された。しかしその程度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やエストリオール、結合型エストロゲンの半量などでは軽度であった。また、本邦女性のHRTへの意識を調査する目的で、本研究班において平成11年度に施行した全国規模質問票調査の札幌市での予備調査の結果を解析した。その結果、わが国でもHRTについてメリット・デメリットを正確に説明すれば、HRTを受けようとする女性の多いことが確認された。

A. 研究目的

１）本邦閉経後女性へのホルモン補充療法における用法・用量と凝固線溶系への影響

ホルモン補充療法（HRT）は、欧米では女性の死因の第一位である虚血性心疾患を半減させ、さらに骨粗鬆症も改善することなどから、内科や一般家庭医でも広く処方され、治療効果を挙げている。しかるに、本邦ではあまり普及していない。その理由には種々の副作用の存在があり、そのひとつに静脈血栓症の増加がある。最近報告された米国における虚血性心疾患の二次予防試験HERSの報告では、脂質プロファイルの改善にもかかわらず、HRT群で対照群と比べ血栓症が多く、HRTの虚血性心疾患の二次予防効果は証明されなかった。さらにHRTでは、血栓線溶亢進の指標であるＤＤダイマーが増加することなども報告されている。

本分担研究では、平成10年度と11年度、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、各種HRT用法を受けた患者において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。

２）札幌市在住女性におけるホルモン補充療法への意識調査の解析

本邦ではHRTの施行率は対象閉経後女性の２％弱のみである。その原因として、本邦ではHRTは婦人科のみで行われ、一般の内科医や家庭医はほとんど行わないことや、対象となる女性がHRTを知らないか、もし知っていてもその効果や副作用について疑念を持っている可能性がある。そのため、本邦女性のHRTへの意識を調査する目的で、本研究班では平成11年度に全国規模の質問票調査を施行した。本分担研究ではその予備調査として、平

成10年度に札幌市の女性への質問票調査を行っており、平成11年度はその結果を解析した。

B. 研究方法

1）本邦閉経後女性へのホルモン補充療法における用法・用量と凝固線溶系への影響

北海道大学医学部附属病院循環器内科および関連病院受診患者で、最終月経より１年以上経過し、自然閉経した者で満７０歳未満の者。半年以内の乳癌および子宮癌検診で異常の認められなかった者。さらに医師が危険と認める合併症および既往症を有しない者を対象とした。

方法としては第一治療期（３ヶ月間）および第二治療期（3ヶ月間）を設定し、下記処方のうちa、b、cのいずれかとdを無作為で第一および第二治療期に振り分けた。

a. 結合型エストロゲン0.625mg・酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）同時継続投与法

b. 結合型エストロゲン0.3125mg・MPA同時継続投与法

c. 貼付型エストラジオール2mg/2日・MPA同時継続投与

d. エストリオール2mg連続投与法

ただし、MPAは子宮残存者にのみ投与した。

また、第一および第二治療期を完了した同様な組み合わせがまだ少ないため、Ａ～Ｄのいずれかに組み入れられたが一剤しか投与されなかった症例についても、各治療法についての解析を行った。

検査時期は治療前、第一治療期後および第二治療期後とし、採血により以下の検査項目を実施した：血液学検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数）、生化学検査（ＧＯＴ、ＧＰＴ、ＣＰＫ、ＬＤＨ、総コレステロール、中性脂肪、ＨＤＬ－コレステロール、ＬＤＬ－コレステロール、アポリポ蛋白Ａ１、Ｂ、Ｅ、Ｌｐ（ａ））、凝固線溶系検査（ＴＡＴ、ＤＤダイマー、プロトロンビンフラグメント（F1+2）、フィブリノーゲン、ＡＴIII、ＰＩＣ、プラスミノーゲン、ＰＡＩ－１抗原、ＰＡＩ－１活性、ｔ－ＰＡ）、内分泌検査（エストロン、エストラジオール、エストリオール、ＦＳＨ、ＬＨ）。

2）本邦女性におけるホルモン補充療法への意識の予備調査

北海道大学医学部公衆衛生学教室、同産婦人科学教室などの協力を得て、HRTに関する25項目の質問票を作成した（別掲）。平成11年2月より同年5月まで、北海道大学医学部附属病院循環器科外来を再来受診した女性患者、札幌市中央区健康づくりセンターを健康診断および運動療法を目的に訪問した女性、およびNTT札幌病院健康管理科成人病ドックを受診した女性を対象に、質問票（別掲）による調査を施行した。

質問票各項目についての解答を解析ソフトExcelを用いて解析した。

C. 研究結果および考案

1）本邦閉経後女性へのホルモン補充療法における用法・用量と凝固線溶系への

影響

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。

以前よりHRTでは凝固は亢進傾向となり、線溶も亢進するとの報告がある。しかし、ピルで報告されているように、特にエストロゲンの濃度が高くなると血栓が形成されやすい状態に陥る可能性が危惧される。わが国でも、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結合型エストロゲン常用量（0.625mg（+MPA））による通常の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、本研究では現在のところ、そのような患者では凝固系亢進、線溶系低下のためむしろ血栓傾向が増加する可能性が示唆された。本邦女性におけるHRTの用法・用量としては、比較的弱いものの骨塩量が有意に増加することが証明されている、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。

２）本邦女性におけるホルモン補充療法への意識の予備調査

790名の女性より解答が得られ、年齢の記入がなされていた772例について解析を行った。

問１は年齢を質問し、年齢は18歳から81歳であった。40代の女性が比較的少数となったが、これには対象とした施設が関係すると考えられた。

問２は生理の状態を問うもので、更年期、閉経の時期に対応した結果となった。また、子宮摘出者が50代以上で15％ほどいることが明かとなった。

問３はＨＲＴに関する知識を問うものである。ＨＲＴを聞いたことがないという女性が全体の46％に達し、特に若年者で多く、40歳以上でも３分の１近く存在した。今回の解答ではＨＲＴを現在受けている、もしくは受けたことのある女性が7％いたが、これは北海道大学医学部附属病院循環器科およびNTT札幌病院においてＨＲＴを積極的に施行している結果と考えられる。

問４はＨＲＴの内容を問うものであるが、各種の製剤が用いられており、またその内容を知らない女性も多いことが明かとなった。

問５は更年期障害の症状として現れる症状の経験について質問したものである。更年期障害では各種の症状が出現するが、50代で更年期障害様の症状を経験していない女性は10％ほどしかおらず、かなり

の女性が一度はそれらの症状に苦しむことがわかる。症状として多いものに肩こり（32.5％）、発汗（23.8％）、腰痛（22.2％）、顔や体のほてり（20.9％）があるが肩こりや腰痛は更年期障害と関係なく出現する場合もあると思われる。

問５～問１８まではＨＲＴが有効とされている更年期障害、骨粗鬆症、高脂血症、生殖器症状、泌尿器症状、膀胱炎、アルツハイマー病、皮膚の若返りなどについて、それらの症状の経験の有無と、ＨＲＴがそれらに有効であることを知っていたか否かを問う質問である。更年期症状や骨粗鬆症に対しては、その症状の経験や検査を受けた経験のある場合が多く（骨粗鬆症で約50％：問７）、ある程度の女性が有効性について知っていたり、聞いたことがあると解答した。その率は年齢と共に増加したが、更年期障害で45％（問６）、骨粗鬆症では31％（問８）であり、高いとはいえないと考えられる。

高脂血症は特に更年期以降罹患率が急上昇しているが（問９）、ＨＲＴが有効であることを知っていたり、聞いたことのある女性はわずかに11％であった（問１０）。また生殖器症状も更年期以降急上昇し、50％近くとなっているが（問１１）、ＨＲＴの有効性についての知識がある女性は20％であった（問１２）。尿失禁も40歳代以降40～50％の女性が経験しているが（問１３）、ＨＲＴの有効性を知っている女性はわずかに8％ほどであった（問１４）。膀胱炎は15％ほどの女性が起こりやすいとしているが（問１５）、ＨＲＴが有効であることを知っていた女性は6.5％のみであった（問１６）。さらに、ＨＲＴがアルツハイマー病の発症を遅らせる可能性のあることを知っていた女性は13.7％であった（問１７）。一方、ＨＲＴが皮膚の若返りに有効であることは36％の女性が知っていたり、聞いたことがあるとした（問１８）。

これらは日本人としてはかなりＨＲＴ施行経験が多い対象での結果であり、ＨＲＴについて本邦女性が知識を十分に与えられていないことを如実に示すものと考えられる。この原因としては、わが国ではＨＲＴはほぼ婦人科のみで施行され、内科医や骨粗鬆症を治療する整形外科医がＨＲＴに関する知識を有しないか、ＨＲＴに積極的ではないためと思われる。

問１９はＨＲＴを受ける場合に期待する効果についての質問である。期待する効果としては、皮膚の若返り（56％）、骨粗鬆症の改善（55％）、アルツハイマー病の抑制によりボケを遅らせる（52％）であった。また、期待する効果として一番少ないものは生殖器症状（17％）であった。この老人性膣炎への効果に対する期待度は欧米でと大きな相違点であり、わが国女性の特性と考えられる。一方、ＨＲＴに何も期待しないという女性は、記入なしを含めても13％ほどであった。

問２０はＨＲＴのデメリットである出血や乳房痛、体重増加、乳癌発生の1.5倍の増加などについて説明し、それを踏まえてＨＲＴを受けたいか否かを問うものである。全体として、受けたいと答えた女性は8.3％、受けたいが不安が残るとした女性が39.5％、わからないが25.6％で

あった。一方、受けたくないとした女性は24.4％と４分の１であった。受けたくない女性は年齢と共に増加しており、若い女性ではわからないが多く、受けたいが不安が残るとした女性がどの若年から50歳代までは40～50％ほど存在した。問２１で受けたくない理由や心配な点を質問したところ、一番多いのは癌で（42%）、次いで乳房痛、むくみ、体重増加などであり、出血は3～12％であった。また、ＨＲＴをしてまで若返りたいと思わないと答えたのは10ほどで、60歳代では18.5％、70歳代以上では13.3％であった。このようにわが国でも、ＨＲＴについてきちんとメリット・デメリットを説明した場合、ＨＲＴを受ける可能性のある女性はかなりの数にのぼると考えられる。説明では、癌やホルモン由来の症状について綿密に行うことの重要性が再確認された。

問２２はＨＲＴを受けるならばどの科で受けたいかを質問したもので、内科、婦人科、そのどちらでも良いがそれぞれ３分の１ずつとなった。傾向として若い女性は婦人科で、年輩の女性は内科への受診を希望するとしている。この点からも、ＨＲＴ施行率増加のためには、内科医がＨＲＴにもっと積極的になることが必要と考えられた。

問２３から問２５は対象者の職業歴、最終学歴、年収を質問したものである。職業は専業主婦が55％を占めた。

D. 結論

１）本邦閉経後女性へのホルモン補充療法における用法・用量と凝固線溶系への影響

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、各種HRT投与法を各３カ月間行い、血栓線溶系に関し各種の指標の変化を観察した。その結果結合型エストロゲンを用いる通常のHRTを行うと、他の用法を用いた場合と比較して凝固系がやや亢進する可能性が示唆された。

２）本邦女性におけるホルモン補充療法への意識の予備調査

本研究の結果より、ＨＲＴのメリット・デメリットについて女性にきちんと説明を行えば、わが国でもＨＲＴを普及させることが可能であることが明かとなった。今後本邦閉経後女性にＨＲＴを施行した場合に、その施行率に上昇によって虚血性心疾患、骨粗鬆症、乳癌等の罹患率がどのように変化するか、その結果本邦女性の生命予後にどのような影響を及ぼすかを医療統計学的手法を用いて検討し、さらにその際、医療費はどのように増減するかを医療経済学的に検討することにより、ＨＲＴの国民総医療費に及ぼすメリットが明かとなると期待される。

ＨＲＴによるわが国女性の生命予後の変化、医療費の変化を計算するにはＨＲＴの効果・悪影響に関する過去の統計資料が必要である。欧米においてはある程度データの蓄積があり、さらに現在、米国ではＮＩＨが企画し、最も安全とされるＨＲＴの処方法とプラセボを用い、虚血性心疾患、骨粗鬆症、乳癌等の発症が

どう変化するかについての多施設大規模臨床試験を、内科医・循環器内科医・産婦人科医が中心となって進めている（WHI：Women's Health Incentive、2005年に終了）。

わが国においてはこのようなデータの蓄積は少なく、未だ大規模前向き臨床試験が行えない状況にあるが、今後そのような試験を企画・施行する際には、本研究のデータが非常に有用となると思われる。その結果、平成11年度に作成する全国版の質問票の内容に関し有用な情報が得られた。

E. 研究発表

1．論文発表

1. Ichiro Sakuma, Atsushi Sato, Ming-yue Liu, Morio Kanno, Akira Kitabatake. Gender difference in, and contribution of estrogen to the functions of endothelium-derived hyperpolarizing factor in middle-aged rats. In: Vanhoutte P.M. ed. Endothelium-Dependent Hyperpolarizations. Harwood Academic Publishers, Amsterdam, pp331-333, 1999

2. 佐久間一郎、北畠　顕：閉経後女性に対するホルモン補充療法—脂質プロファイルの改善は虚血性心疾患の発症・再発予防に結びつくか．北海道リポ蛋白研究会誌 21: 29-33, 1999

3. 佐久間一郎、和田博司、北畠　顕：ホルモン補充療法－循環器障害を考える－循環器内科の立場から．日獨医報 44(1): 232-245, 1999

4. 佐久間一郎、北畠　顕：高齢女性の健康を守るホルモン補充療法．Geriatric Medicine 38(2): 201-206, 2000

2．学会発表

1. Ichiro Sakuma, Jesmin Sabrina, Akira Kitabatake: Effects of estriol on coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. The 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause, 1999.10.18. Yokohama, Japan

2. Ichiro Sakuma, Atsushi Sato, Liu Mingao, Yuichi Hattori, Morio Kanno, Akira Kitabatake: Contribution of estrogen to membrane potential and endothelium-derived hyperpolarization of arterial smooth muscle in middle-aged rats. The 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause, 1999.10.18., Yokohama, Japan

3. Ichiro Sakuma, Sabrina Jesmine: Effects of Estriol on Coagulation and Fibrinolysis in Postmenopausal Women Coronary Risk Factors. The 72nd Scientific Sessions of American Heart Association, 1999.11.10. Atlanta, USA

4. Ichiro Sakuma: Lipids, Menopause and Coronary Heart Disease in Japanese Women. Symposium 5. Lipid and Atherosclerosis. 2nd Congress of the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular

Diseases. 2000.02.02. Chiang Mai, Thailand

5. 佐藤　篤、佐久間一郎、劉　明月、服部裕一、北畠　顕、菅野盛夫：血管平滑筋膜電位および血管内皮由来過分極因子（EDHF）による反応に対するエストロゲン の作用. 第４回高血圧と動脈硬化研究会部会. 1999.6.5. 東京

6. 佐久間一郎、北畠　顕、和田博司：閉経後女性へのホルモン補充療法による凝固・線溶系への影響-エストリオールの効果. 第20回日本臨床薬理学会. 1999.12.4. 横浜

7. 佐久間一郎、北畠　顕：エストリオールを用いた閉経後女性へのホルモン補充療法が血液凝固線溶系に及ぼす影響. 第97回日本内科学会講演会. 2000.4.8. 京都

F. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

別掲：調査票質問内容

「ホルモン補充療法」について

日本の女性では、生理が完全になくなる閉経は、だいたい50歳です。

閉経前後には、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」といった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、急に骨がもろくなる「骨粗鬆症（こつそしょうしょう）」が起きたり、急に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・生殖器系の粘膜が萎縮し、「膀胱炎」にかかりやくすなり、「老人性膣炎」となり性交時に痛みが生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投与すると、劇的に改善することが多いのです。

この閉経後の女性に「女性ホルモン」を投与する治療法を「ホルモン補充療法」と言います。投与するのは「女性ホルモン」であり、膠原病のときに投与する「副腎皮質ホルモン」や、家畜に投与されて問題となっている「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、「骨粗鬆症」が良くなって骨のカルシウムが増え、「高脂血症」が良くなりコレステロールが低下します。「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、皮膚に張りがでてきて、みずみずしくなります。さらに、痴呆症状が若くして起こる「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認知されており、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、それらの国々では骨折の件数が減ったり、心臓病が減ったりして、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、この「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」は婦人科のみで行われ、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、もし知っていても、その効果や副作用について疑念を持っていたり、「ホルモン」ということばに不安を感じたりする可能性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御婦人を増やすため、まず皆さんの「ホルモン補充療法」に対しどのような意識をお持ちか調査することにしたものです。

該当する部分の記号に○をつけるか、下線部に記入して下さい。

問１　あなたの年齢はおいくつですか。

問２　最近の生理の状態はどうですか。

ａ．以前どおり続いている。

ｂ．不規則となった。（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ので閉経となった。→（　　年前）

問３「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4　問3でdもしくはeの場合、その治療法は以下のどれですか（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．なにかわからない

問5　以下は「更年期障害」として出現する症状ですが、経験した（している）症状があればいくつでも選んで下さい。
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．その他、
v．「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」が非常に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7　「骨粗鬆症」もしくは「骨量減少症」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．「骨量減少症」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「骨量減少症」に対し、「ホルモン補充療法」が非常に有効であり、骨量が増加す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１１　50代を過ぎると、外陰部のかゆみや、おりものなどの炎症症状、あるいは膣粘膜の乾燥症状が出現することがあります。これらの症状は、性交時の外陰部の痛みの原因となり、スムーズな性生活を障害します。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１３　更年期を過ぎると、膀胱や尿道の粘膜が萎縮し、腹に少し力を入れただけで尿失禁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１５　更年期を過ぎると、膀胱の粘膜が弱くなり、頻尿などの膀胱炎様の症状が起こりやすくなります。このような膀胱炎様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　このようなに膀胱炎様の症状対し、「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「ぼけ」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「ぼけ」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、皮膚が若返り、肌を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。

問１９　もしあなたが「ホルモン補充療法」を受ける（受けている）とすれば、以下のどの効果を期待して「ホルモン補充療法」を受けようと思いますか（受けていますか）。（いくつでも結構です）
a．更年期障害を改善する
b．コレステロールを下げる
c．骨粗鬆症を予防・治療する
d．生殖器症状を改善する
e．尿失禁を改善する
f．膀胱炎様症状を予防する
g．ぼけを遅らせる
h．皮膚症状を改善し、皮膚を若々しく保つ
i．受けるつもりはない・どれも期待しない

問２０　「ホルモン補充療法」では、乳房の張りやむくみ、また食欲増進により体重増加が起きることがあります。また、子宮の粘膜が若返りますので、生理様の出血が起こる場合があります。しかし、これらの症状は投与法を調節すると改善されることが多いものです。さらに「ホルモン補充療法」と癌との関係では、「ホルモン補充療法」によって明らかに癌が増えるとは考えられていませんが、長期間（５年以上）のホルモン使用者では、乳癌の発生が使用しない女性と比べて1.5倍程度増える可能性はあると言われています。ただし、一般に「ホルモン補充療法」中に発生した乳癌は比較的治りやすく、また、発見が早い場合が多いので、治癒率は高いとされています。このような問題を勘案した場合、あなたは将来「ホルモン補充療法」を受け（継続し）ようと思いますか。
a．受けようとは思わない。
b．受けたい（継続したい）が、やはり不安が残る。
c．受けたい（継続したい）。
d．わからない。

問２１　問２０でａまたはｂとした方で、「ホルモン補充療法」を受けたくない理由、もしくは不安な理由は以下のどれですか。（いくつでも結構です）
a．ホルモンを使用してまで症状を改善したり、若返りたいとは思わない。
b．また生理が始まるかもしれないのが苦痛。
c．女性ホルモンによる症状（乳房の張り、むくみ、体重増加など）が心配。
d．癌が心配。

ｅ．その他。

問２２　「ホルモン補充療法」を受けるとすれば、どのような科で受けたいですか。
ａ．婦人科
ｂ．「ホルモン補充療法」を行っている内科
ｃ．「ホルモン補充療法」を受けることができれば、何科でもかまわない。

問２３　あなたの現在の職業を教えて下さい。（現在専業主婦の方で、以前職業に就かれていた方はａに○をつけ、以前の職業に△をつけて下さい。）
ａ．専業主婦、ｂ．会社員、ｃ．会社管理職、ｄ．公務員、ｅ．公務員管理職、
ｆ．教員、ｇ．農業、ｈ．自由業（　　）、ｉ．医療従事者（　　）、
ｊ．自営業、ｋ．パート、ｌ．無職、ｍ．その他（　　）

問２４　あなたの最終学歴を教えて下さい。
ａ．大学院、ｂ．大学、ｃ．短大、ｄ．旧制女学校、ｅ．専門学校、ｆ．高校、
ｇ．中学、ｈ．その他（　　）

問２５　あなたのご家庭の総年収を教えて下さい。
ａ．～400万円、ｂ．400～600万円、ｃ．600～800万円 ｄ．800～1,000万円、
ｅ．1,000～1,200万円、ｆ．1,200～1,500万円、ｇ．1,500万円以上

ご協力いただきありがとうございました。

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

QOLの向上を目指した至適ホルモン補充療法の策定

分担研究者　　武谷　雄二　東京大学医学部産婦人科教授

研究要旨　女性における閉経は女性ホルモンの急激な欠落により、更年期障害など、高齢女性のquality of life (QOL)を障害する病態を引き起こす。これらの疾患を予防・治療し、高齢女性の健康を維持、増進するための方法として、女性ホルモン補充療法(hormone replacement therapy; HRT)が注目されている。HRTは一つの方法で多面的な疾患の予防と治療が可能となる方法であるが、本邦においては十分に一般化していると言えず、高齢女性におけるHRTの適応の決定、実施法についても全くコンセンサスが得られていない。そこで、本研究班は、老年疾患全般の予防と治療を視野に入れた、本邦高齢女性に対する適切なHRTの確立を目指すものであるが、本分担研究では性器出血のリスクの低いHRT法の開発に関する研究を行い、本邦高齢女性のHRTの適応決定、至適治療法、臨床上の注意点に関するガイドラインを策定することを目的とする、そのために、様々な投与様式によるHRT施行中の対象女性の性器出血の状態、子宮内膜組織像、超音波断層法による子宮内膜像および血中ホルモンレベルの相互関係を解析し、対象に応じた最適な投与方法の個別化を検討する。

A. 研究目的

女性における閉経は、更年期障害や、尿失禁、皮膚の萎縮など、高齢女性のQOLを障害する病態を引き起こし、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はじ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いない。その理由として、性器出血などによりコンプライアンスがあまり良くないことなどが考えられる。また現在わが国では米国女性と同量のホルモン剤が投与されているが、日本人の体格や薬物代謝能などを考慮すると、米国女性よりも血中エストロゲン濃度が高くなり、性器出血などの有害事象の発生頻度が高くなる可能性がある。本研究班は、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ているが、われわれは主に性器出血のリスクの低いHRT法の開発に関する分担研究を行い、本邦高齢女性のHRTの至適治療法、臨床上の注意点に関するガイドラインを策定することを目的とし、本邦高齢女性に対する適切なHRTの確立を目指すものである。

B. 研究方法

本邦女性における性器出血の発生を最小にとどめることのできる、対象に応じた最適な投与薬剤、投与方法及び投与量の策定をはかるために、投与様式の異な

るHRT施行中の対象女性の性器出血の状態、子宮内膜組織所見、経膣及び子宮内超音波法による子宮内膜像と血中ホルモンレベルの相互関係を解析する。

対象は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の適応のある患者である。インフォームドコンセントを得た後に対象者を以下の４群に無作為に分ける。

１．　低用量HRT群（プレマリン0.3125mg/day, プロベラ2.5mg/2days）

２．　通常量HRT群（プレマリン0.625mg/day, プロベラ2.5mg/day）

３．エストリール2mg/day群

４．エストリール4mg/day群

HRT開始前に各症例の身長、体重、年齢、閉経年齢の記録、経膣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)の測定を行う。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してもらう。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する。

C. 研究結果

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。途中、フォローアップ症例のドロップアウトもあり、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を示す。

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る。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。

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。

３．エストリール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を越える症例が散見され、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、現在検討中である。

D. 考察

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パターンの関連についての報告はない。これらの関連が今後の本分担研究で明らかになれば、本邦高齢婦人に対するHRTの個別化が可能となり、QOLの向上に寄与すると考えられる。

E. 結論

今後さらなる症例数の増加と上記４群のHRTの長期続行により、QOLの向上を目指した至適ホルモン補充療法の策定が可能になると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Pregnancy rates after laparoscopic treatment. Differences related to tubal status and presence of endometriosis. J Reprod Med. 45(2):89-93, 2000

2) Igarashi T, Osuga U, Tsutsumi O, Momoeda M, Ando K, Matsumi H, Takai Y, Okagaki R, Hiroi H, Fujiwara O, Yano T, Taketani Y. Expression of Ah receptor and dioxin-related genes in human uterine endometrium in women with or without endometriosis. Endocr J. 46(6):765-72, 1999

3) Nakayama H, Yano T, Sagara Y, Kikuchi A, Ando K, Wang Y, Watanabe M, Matsumi H, Osuga Y, Momoeda M, Taketani Y. Estriol add-back therapy in the long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of uterine leiomyomata. Gynecol Endocrinol. 13(6):382-9, 1999

4) Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, Yano T, Momoeda M, Yasugi T, Taketani Y, Esumi H. Fertil Steril. Clonality analysis of bilateral ovarian endometrial cysts. 72(6):1142-3, 1999

5) Mishima M, Yano T, Jimbo H, Yano N, Morita Y, Yoshikawa H, Schally AV, Taketani Y. Am J Obstet Gynecol. Inhibition of human endometrial cancer cell growth in vitro and invivo by somatostatin analog RC-160. 181(3):583-90, 1999

6) Osuga Y, Tsutsumi O, Momoeda M, Okagaki R, Matsumi H, Hiroi H, Suenaga A, Yano T, Taketani Y. Mol Hum Reprod. Evidence for the presence of hepatocyte growth factor expression in human ovarian follicles. 5(8):703-7, 1999

7) Matsumi H, Kozuma S, Osuga Y, Yano T, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y. Ultrasound imaging of pseudomyxoma peritonei with numerous vesicles in ascitic fluid. Ultrasound Obstet Gynecol. 13(5): 378-9, 1999

8) Osuga Y, Tsutsumi O, Okagaki R, Takai Y, Fujimoto A, Suenaga A, Maruyama M, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Hepatocyte growth factor concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. Hum Reprod. 14(6):1611-3, 1999

9) Molecular analysis of clonality in ovarian endometrial cysts. Yano T, Jimbo H, Yoshikawa H, Tsutsumi O, Taketani Y. Gynecol Obstet Invest. 7 (Suppl 1):41-5; discussion 46, 1999

10) Matsumi H, Koji T, Yano T, Yano N, Tsutsumi O, Momoeda M, Osuga Y, Taketani Y. Evidence for an inverse relationship

between apoptosis and inducible nitric oxide synthase expression in rat granulosa cells: a possible role of nitric oxide in ovarian follicle atresia. Endocr J. 45(6):745-51, 1998

11) Momoeda M, Tsutsumi O, Morita Y, Igarashi T, Suenaga A, Osuga Y, Shiotsu H, Yano T, Taketani Y. Differential effect of exogenous human chorionic gonadotrophin on progesterone production from normal or malfunctioning corpus luteum. Hum Reprod. 13(7):1907-11, 1998

12) Kikuchi A, Kozuma S, Marumo G, Machida Y, Yano T, Taketani Y. J Clin Ultrasound. Local dynamic changes of the cervix associated with incompetent cervix before and after Shirodkar's operation. 26(7):371-3, 1998

13) Matsumi H, Yano T, Koji T, Ogura T, Tsutsumi O, Taketani Y, Esumi H. Expression and localization of inducible nitric oxide synthase in the rat ovary: a possible involvement of nitric oxide in the follicular development. Biochem Biophys Res Commun. 243(1):67-72, 1998

14) Nakayama H, Yano T, Sagara Y, Ando K, Kasai Y, Taketani Y. Clinical usefulness of urinary CrossLaps as a sensitive marker of bone metabolism. Endocr J. 44(4):479-84, 1997

15) Ayabe T, Tsutsumi O, Sakai H, Yoshikawa H, Yano T, Kurimoto F, Taketani Y. Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer. Endocr J. 44(3):419-24, 1997

16) Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, Yano T, Momoeda M, Sakamoto A, Tsutsumi O, Taketani Y, Esumi H. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. Am J Pathol. 150(4):1173-8, 1997

17) Yano T, Yano N, Matsumi H, Morita Y, Tsutsumi O, Schally AV, Taketani Y. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone analogs on the rat ovarian follicle development. Horm Res. 48 (Suppl 3):35-41, 1997

18) 水口 弘司, 伊吹 令人, 武谷 雄二他. 閉経後骨粗鬆症患者に対するインカドロネート(YM175)錠の臨床的有用性の検討. 産科と婦人科66: 141-151, 1999

19) 廣井 久彦,武谷 雄二. エストロゲン受容体αとβの役割分担. 内分泌・糖尿病科 7: 243-248, 1998

20) 武谷 雄二. HRTの最新情報. 臨床婦人科産科 52: 1340-1343, 1998

21) 廣井 久彦, 百枝 幹雄, 堤 治, 武谷 雄二. マウス初期胚におけるエストロゲン受容体α,β及びエストロゲン応答遺伝子efpの発現について. 日本不妊学会雑誌 43:526, 1998

22) 武谷 雄二. 閉経後のホルモン補充療法. ホルモンと臨床 45: 375-379, 1997

2. 学会発表

1) 高井泰、堤治、廣井久彦。藤本晃久、末永昭彦、亀井良政、百枝幹雄、矢野哲、武谷雄二：マウス初期胚の発育に及ぼす、内分泌撹乱物質ビスフェノールAの影響、第51回日本産科婦人科学会（東京）：1999年4月

2)高井泰、堤　治、廣井久彦、大須賀穣、藤原敏博、亀井良政、百枝幹雄、武谷雄二：マウス初期胚の発育に及ぼす内分泌撹乱物質ビスフェノールAのエストロゲンレセプターを介した影響、第40回日本哺乳動物卵子学会（東京）：1999年5月

3)高井泰、堤　治、廣井久彦、大須賀穣、百枝幹雄、武谷雄二：マウス初期胚の発育に及ぼす内分泌撹乱物質ビスフェノールAのエストロゲンレセプターを介した影響、第72回日本内分泌学会学術総会（横浜）：1999年5月

4)廣井久彦、百枝幹雄、大須賀穣、堤治、武谷雄二：ビスフェノールA(BPA)のエストロゲン受容体α、βを介した内分泌撹乱物質の作用の検討、第72回日本内分泌学会（横浜）：1999年5月

5)廣井久彦、堤治、百枝幹雄、高井泰、末永昭彦、武谷雄二：内分泌撹乱物質ビスフェノールA(BPA)のエストロゲン作用について、第51回日本産婦人科学会（東京）：1999年4月

6) YM. Wang, T. Yano, H. Matsumi, N. Yano, A. Kikuchi, R. Okagaki, K. Ando, M. Watanabe, M. Tomita, M. Takamoto, Y. Osuga, Y. Taktetani. Involvement of Fas-Fas ligand system in osteoblast apoptosis accompanied with estrogen withdrawal. 第9回国際閉経学会（横浜）：1999年10月

7) T. Yano, H. Ohta, H. Mizunuma, T. Aso, Y. Taketani . Continuous-combined formulations of 17 β -estradiol and norethindrone acetate increase bone mineral density in Japanese women with osteopenia and osteoporosis. 第9回国際閉経学会（横浜）：1999年10月

8)高井泰、甲斐裕子、生月弓子、廣井久彦、大須賀穣、藤原敏博、百枝幹雄、武谷雄二、堤　治：マウス初期胚の発育に及ぼす内分泌撹乱化学物質ビスフェノールAのエストロゲンレセプターを介した影響、第17回日本受精着床学会（熊本）：1999年7月

G. 知的所有権の所有状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし