

厚生科学研究費補助金

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
関する総合的研究

平成 12 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 大内 尉義

平成 13 (2001) 年 4 月

目 次

I. 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1

大内 尉義

(資料) ホルモン補充療法に対する一般女性の意識調査アンケート用紙

II. 分担研究報告書

1. ホルモン補充療法と血管内皮機能に関する研究1

大内尉義

2. 骨粗鬆症の予防、治療とホルモン補充療法に関する研究

.....23

井上 聡

3. 高齢女性の精神的健康とホルモン補充療法29

大藏 健義

4. ホルモン補充療法の脂質代謝、凝固・線溶系への影響に関する研究

.....42

佐久間一郎

5. QOLの向上を目指した至適ホルモン補充療法の策定

.....50

武谷雄二

6. ホルモン補充療法の対費用効果に関する検討60

佐藤貴一郎

III. 研究成果の刊行に関する一覧表77

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加齢医学講座教授

【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(QOL)に対する効果、臨床上的の問題点と対策、HRTを医療経済学的に評価すること、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。今年度の研究では、HRTの普及を妨げる患者側の要因をさらに検討し、HRTおよびその効果に対する認知率が低いこと、HRTの潜在的ニーズが高いこと、ニーズの具体的内容は、わが国の女性に共通する普遍的なものであると考えてよいことが判明した。HRTに関する基礎知識が乏しいわが国においても、HRTのメリット、デメリットについてきちんと説明を行えばHRTを普及させることが可能であると考えられる。昨年度までの研究により、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〔通常量の半量：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、高齢者において骨量は十分増加し、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維持され、さらに隔日投与による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、HRTの特長であるLp(a)低下作用は通常量と同等であることが判明した。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。しかし、低用量持続投与方法の場合、脳血流量増加効果は1年以内に消失するが、周期的順次投与方法による通常量の長期HRTでは持続的な効果があるため、脳血流量の増加という観点からみた場合、周期的順次投与方法の方がよい可能性がある点、今後の検討課題が残った。さらに、血流依存性血管拡張反応(%FMD)値が3.5%未満の女性でその後の心血管イベントの発症が多く、血管機能の改善からみた場合のHRTの開始基準になりうると思われた。骨粗鬆症の治療と予防におけるHRTの医療経済学的評価においては、HRTの医療経済学的なベネフィットについて具体的な数字を計算したが、その対費用効果はきわめて優れていた。最終年度に当たり、3年間の研究成果を総括し、HRTに関するガイドラインを策定した。

分担研究者

大藏健義 獨協医科大学越谷病院産婦人科教授
佐久間一郎 北海道大学大学院医学系研究科循環病態学講師
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

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 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。今年度は本研究班の最終年度にあたり、班員の研究成果をまとめること、およびHRTに関するガイドラインを策定することに特に主眼をおき、具体的には、(1)昨年行った、HRTに対する一般女性の意識調査の普遍性を検証すること、(2)血管内皮機能からみたHRTの施行基準を検討すること、(3)低用量HRTの骨量、脳血流量、脂質代謝、凝固線溶系、および生殖器に与える影響を引き続き検討すること、(4)HRTの骨粗鬆症治療における医療経済学的なメリットを具体的な数字として示すこと、を目的とした。

B. 研究方法

1. 全体研究：HRTに対する一般女性の意識調査

昨年度に報告したわが国の女性のHRTに対する意識調査結果が、地域差の認められない普遍的な結果であることを確認する目的で、札幌を中心とした一般女性(医療職にあるものは除外)に対し、アンケート調査を施行し、昨年度の結果と比較した。対象は北海道大学医学部附属病院循環器内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であり、昨年度の報告書に添付したものと同一の質問票により25項目にわたる調査を施行した。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。

2. 個別研究

1) HRTの適応基準を策定する手段としての血管内皮機能

既報のごとく、血流依存性血管拡張反応の程度(%FMD；反応性充血後の血管径の最大拡張率)を上腕動脈で測定し、その値をもって血管内皮機能とした。上腕動脈におけ

る%FMD を超音波を用いて測定し、その後追跡調査可能であった 318 例のうち、担癌症例等の 14 例を除いた 304 例 (18-87 歳 ; 男性 178 名、女性 126 名) を対象とした。全体の%FMD をプロットするとおおよそ正規分布することから、25 パーセントイル、75 パーセントイル近傍の値として、それぞれ 3.5%、7.0%を区切りとして、%FMD の値により 3.5%未満、3.5 以上 7.0%未満、7.0%以上の 3 群に分けた。この 3 群の群別と心筋梗塞等の心血管イベントの発症の調査を行い、また%FMD の心血管イベント長期予後への関与を Cox 比例ハザードモデルにて検討した。(分担 : 大内)

2) 低用量 HRT が骨量に及ぼす効果および老年期骨粗鬆症に対する低用量 HRT の効果

閉経後女性 36 名を対象に、HRT による骨密度の変化および有害事象の発現頻度・服薬コンプライアンス状況について調査した。HRT 開始時の年齢は 63.3 ± 11.7 (Mean \pm S.D.) 歳 (35 - 86 歳) で、HRT の方法は、基本的に通常の半量すなわち結合型エストロゲン (CEE) 0.3125 mg の連日使用によった。骨量測定は dual energy X-ray absorptiometry を用いて、第 2 腰椎~第 4 腰椎の骨密度 (BMD) を原則として 3 か月毎に測定し、約 2 年間にわたり追跡した。有害事象の発生、服薬のコンプライアンスに関しても調査を行った。

老年期骨粗鬆症に対する低用量 HRT の効果に関する検討では、対象は 60 歳以上の退行期骨粗鬆症の女性 50 例で、(1) 結合型エストロゲン投与群 (HRT 群) : 18 例 (通常の半量の結合型エストロゲン 0.3125mg/日)、(2) ビタミン D 投与群 (ビタミン D 群) : 32 例 (1α (OH)D₃ 0.5~1.0 μ g/日) の 2 群につき 1 年間の薬剤効果を両群で比較した。検査項目は、腰椎 (L 2 - 4) の骨密度 (BMD) と骨代謝マーカーとして、血清アルカリフォスファターゼ (ALP)、尿中カルシウム/クレアチニン比 (Ca/Cr) につき 1 年間の変化につき検討した。(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、結合型エストロゲン (CEE) 0.625mg/日または 1.25mg/日を 25 日間投与し、後半の 12 日間に酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) 5mg/日または 10mg/日 (CEE0.625mg/日に対して MPA 5mg/日の割合) を併用投与して、5 日間休薬する周期的順次投与方法、CEE 0.625mg/日+MPA2.5mg/日の通常量併用持続療法、CEE 0.3125mg/日単独または CEE 0.3125mg/日+MPA1.25mg/日の低用量持続併用療法を、それぞれ 24 名 (50.5 ± 1.0 歳)、15 名 (50.7 ± 1.4 歳)、16 名 (58.7 ± 4.4 歳) に行った。それぞれの方法の HRT 開始前と開始後に ^{99m}Tc-ECD と SPECT を用いて大脳および小脳の血流を経時的に測定した。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。(分担：大藏)

4) 低用量 HRT が血中脂質プロフィールおよび凝固線溶系に及ぼす影響

わが国の女性に対して抗動脈硬化作用を期待して HRT を行う場合、脂質プロフィール改善効果が高く、しかも凝固・線溶系への影響が少なく、心血管系への副作用が少ないという観点から最適な投与方法を決定すべく、CEE と MPA 連日投与方法とその半量投与方法である隔日投与方法による血清脂質・リポ蛋白、凝固・線溶系への影響を比較検討した。

対象は 31 人の閉経後女性(平均年齢 56.2.6(SD) 歳)であり、下記の処方的一方を 3 ヶ月間投与し、その後他法で 3 ヶ月間投与した。

(1) CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg 連日投与

(2) CEE 0.625 mg + MPA 2.5 mg 隔日投与

投与前および各処方投与 3 ヶ月後に空腹時採血を行い、以下の指標を測定した。

<脂質、リポ蛋白>総コレステロール (TC)、中性脂肪 (TG)、HDL-C、LDL-C、apo A1、apo B、apoE、Lp (a)

<凝固・線溶系>フィブリノーゲン (FNG)、プラスミノゲン (PMG)、アンチトロンビン III (ATIII)、D-ダイマー (DDimer)、 α 2 プラスミン・プラスミンインヒビター複合体 (PIC)、トロンビン・アンチトロンビン複合体 (TAT)、プロトロンビンフラグメント 1+2 (PTF1+2)、組織プラスミンアクチベーター (TPA)、プラスミンアクチベーターインヒビター・タイプ 1 (PAI-1) (分担：佐久間)

5) 低用量 HRT が性器出血、子宮内膜に及ぼす影響

わが国の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、経膈超音波法による子宮内膜厚と血中ホルモンレベルの相互関係を解析した。

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 群に無作為に分けた。

(1) 低用量 HRT 群 (CEE0.3125mg/日、MPA2.5mg/2 日) (n = 5)

(2) 通常量 HRT 群 (CEE0.625mg/日、MPA2.5mg/日) (n = 7)

(3) エストリオール 2mg/日群 (n = 7)

(4) エストリオール 4mg/日群 (n = 6)

HRT 開始前に各症例の身長、体重、年齢、閉経年齢の記録、経膈超音波による子宮内膜厚の計測、子宮内膜組織診、血液検査(血算、生化、凝固、E2, FSH)を施行した。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、組織診、採血は 12, 24 週目と 24 週以後は少なくとも 24 週毎に行い、それら

と性器出血の状況の関連を解析した。(分担：武谷)

6) 骨粗鬆症における HRT の医療経済学的分析

HRT の対費用効果を明らかにすることを目的として、骨粗鬆症を対象として HRT の医学的特性を反映したアセスメント・モデルを構築・改訂し(初期条件：55 歳閉経後 BMD 対 YAM70%)、大腿骨頸部骨折の発症や、それに続く病態ごとの患者数の推移から無治療や従来非 HRT 療法に比し、HRT の有用性を検討した。ついで、医療経済学的な分析として、骨粗鬆症に起因する大腿骨頸部骨折者に要する直接・間接費用の推計をもとに、コスト・エフェクティブネス分析を行い、従来わが国で中心的に行われてきた治療法と HRT の結果を比較した。また、HRT が延命効果より骨折に伴う日常生活動作の障害や、寝たきり状態による QOL の改善にあることから、Qaly の推計を試み、同様にコスト・エフェクティブネス分析を行った。(分担：佐藤)

C. 研究結果

1. 全体研究：HRT に対する一般女性の意識調査

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 は年齢を質問したものである。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%ほどいることが明らかとなった。

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。

以上の結果は HRT 施行率が若干高い他は、昨年度の結果とほぼ同様であった。

2. 個別研究

1) HRT の適応基準を策定する手段としての血管内皮機能

全体での心血管イベントは 35 例あり、平均観察期間は 44 ヶ月 (2-67 ヶ月) であった。Kaplan-Meier 法による累積生存曲線の解析を行ったところ、%FMD 3.5%未満の群は他の 2 群に比較して有意に ($p < 0.01$) 心血管イベント発症が多かった。男女に分けて検討したところ、男性 178 名、女性 126 名の男女両群ともに %FMD が 3.5%未満の群は他の 2 群に比較して有意に心血管イベント発症が多く認められた。Cox 比例ハザードモデルにおける検討では、年齢、喫煙習慣、動脈硬化性疾患の既往、%FMD の群別が有意に関与していた。

女性のうち閉経後または閉経を迎えている可能性の高い 45 歳以上の 111 人を対象として解析を行ったところ、平均年齢は 63 歳となり、%FMD 値 3.5%未満の群では他の 2 群に比較して心血管イベント発症がやはり高い傾向があった ($p = 0.09$)。

2) 低用量 HRT が骨量に及ぼす効果および老年期骨粗鬆症に対する低用量 HRT の効果

治療開始直前の第 2 腰椎～第 4 腰椎 BMD は $0.791 \pm 0.173 \text{ g/cm}^2$ (0.373-1.146, $n=36$) であった。HRT により BMD は 24 ヶ月までのすべての測定において、初回時に比較すると増加し、3 か月 (0.784 ± 0.198 ; +1.3%, $p < 0.10$)、6 か月 (0.800 ± 0.160 ; +2.0%, $p < 0.05$)、9 か月 (0.802 ± 0.162 ; +2.4%, $p < 0.05$) であり以後 +2%前後を推移した。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継続に支障を来たすようなものは認められなかった。服薬の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 例であり、不良と判定された 3 例はすべて 60 歳未満の症例であり、やや良好と判定された 5 例中 2 例は 50 歳代、3 例は 60 歳代と若年者のコンプライアンスは低い傾向を認めた。

老年期骨粗鬆症に対する低用量 HRT の効果に関する検討では、HRT 群 (平均年齢 71.2 ± 4.9 歳)、ビタミン D 群 (平均年齢 70.6 ± 6.9 歳) で、両群間に差を認めなかった。その他、身長、体重、BMI、閉経時期、初潮年齢、開始時 BMD に有意差を認めな

かった。HRT 群の骨密度は、 0.732 ± 0.130 から 0.757 ± 0.128 へと有意に増加 ($p < 0.01$)、ビタミンD群でも 0.752 ± 0.167 から 0.771 ± 0.153 へと有意に増加した ($p < 0.05$)。骨代謝マーカーの変化は、ALP(IU)は、HRT 群で 143 ± 69 から 99 ± 41 へ、ビタミンD群で 151 ± 44 から 130 ± 31 へと両群ともに有意に減少した(それぞれ、 $p < 0.0001$, $p < 0.01$)。尿中 Ca/Cr では HRT 群のみで有意の減少を認めた。

3) 種々の HRT が脳血流に及ぼす影響

<周期的順次投与方法による長期 HRT が脳血流に及ぼす影響>

CEE 0.625mg/日または 1.25mg/日を 25 日間投与し、後半の 12 日間に MPA 5mg/日または 10mg/日を併用投与し、5 日間休薬する周期的順次投与方法による HRT では、1 年後 (n=24)、2 年後 (n=21)、3 年後 (n=14) の大脳及の血流量はいずれも増加し、その平均増加率は 4.8~7.4%で、各測定時の増加率には有意差はなかった。HRT 前後の小脳血流量も、3 週後、1 年後、2 年後、3 年後のいずれの時点でも投与前値に対して有意に増加し、その平均増加率は、6.2~10.8%であった。以上の結果から、休薬期間を置いた周期的順次投与方法では、大脳及び小脳血流の改善効果は 3 年間の長期にわたって維持された。

<併用持続療法による HRT が脳血流に及ぼす影響>

(1) 通常量併用持続療法

CEE0.625mg/日+MPA2.5mg/日併用持続療法を行った女性において、HRT 開始前と開始後 3 週 (n=15)、半年 (n=10)、1 年 (n=9) に脳血流を測定したところ、大脳血流量では有意な変化は観察されなかった。小脳血流量は 3 週後と半年後に半年後に有意に増加し ($p < 0.05$) 平均増加率はそれぞれ $5.3 \pm 2.4\%$ と $7.7 \pm 2.9\%$ であった。しかし、1 年後には増加は認められず、投与前値のレベルに戻った。この投与方法では、大脳血流量と小脳血流量に対する HRT の効果に乖離が認められた。

(2) 低用量持続併用療法

CEE0.3125mg/日単独または CEE0.3125mg/日+MPA1.25mg/日持続併用療法を 16 名の閉経後女性に行い、HRT 開始前と開始後 6 週 (n=16)、半年 (n=18)、1 年 (n=4) に脳血流を測定した。大脳及び小脳血流量はいずれも 6 週後に有意に増加し ($p < 0.01$) が、平均増加率はそれぞれ $8.5 \pm 2.5\%$ と $8.2 \pm 3.2\%$ であった。しかし、半年後と 1 年後では増加は認められなかった。

4) 低用量 HRT が血中脂質プロフィールおよび凝固線溶系に及ぼす影響

CEE+MPA の連日投与方法および隔日法では、血中エストロジオールはそれぞれ 79、35pg/ml ($p < 0.001$) となり、FSH および LH はいずれも前値より低下した。総コレステロール (C) 低下、中性脂肪増加、LDL-C 低下は、常用量で隔日法と比較して程度が強かった。各種アポ蛋白の変化は常用量で強く、Lp(a) は前値の 16.5.08 から 13.5.8 ($p < 0.01$) および 12.8.8mg/dl ($p < 0.001$) に低下した。凝固線溶系の変化も常用量で強

く(プラスミノーゲン増加、アンチトロンピン III 低下、PAI-1 活性低下、tPA 低下)、隔日法で弱かったが、フィブリノーゲン、D-ダイマー、PIC、PTF1+2、TAT などはこちらの用法によっても変化しなかった。

5) 低用量 HRT が性器出血、子宮内膜に及ぼす影響

異なる HRT を施行された 4 群間で、エストリオール 4mg 群の年齢と閉経後年数が他群に比してやや高い傾向を認めた他は、対象の背景に関して 4 群間に差はなかった。

子宮内膜厚については、低用量 HRT 群と通常量 HRT 群では HRT の前後で大きな変化は認められなかった。エストリオール 2mg 群の 1 症例とエストリオール 4mg 群の 1 症例では子宮内膜の著明な肥厚化を認めたため、投薬を中止した。この 2 例では投薬中止により、子宮内膜厚は再び減少した。子宮内膜組織所見は、エストリオール 4mg 群の 1 症例で 24 週に明らかな hyperplastic な像を示したが、他は atrophic な像を呈していた。悪性所見を示したものはなかった。

低用量 HRT 群では出血をほとんど認めなかったが、通常量 HRT 群では頻回かつ多量の出血を認める例があった。これらの出血は貧血に至る程度のもものではなかったが、2 例で患者から HRT の中止を希望した主因と考えられた。エストリオール群では全く出血をみないことの方が多かったものの、子宮内膜の肥厚化した 2 症例では服薬中止前から多めの出血が見られるようになっていた。この 2 例ではエストリオール内服の中止により、徐々に止血に至った。

その他、血液検査や自他覚所見上で HRT によると思われる合併症や副作用の発生は認められなかった。

6) 骨粗鬆症における HRT の医療経済学的分析

まず HRT の骨粗鬆症に対する医学的特性を反映したアセスメント・モデルを構築・改訂した。その結果、大腿骨骨折の発症やそれに続く各病態ごとの患者数から HRT の有用性が確認された。さらに、医療経済学的な分析としてコストエフェクティブネス分析を行い従来わが国で中心的に行われてきた治療法に較べ、HRT が費用・効果的であることを明らかにした。

すなわち、HRT 群では骨密度の増加が著明であり、この結果、骨粗鬆症および大腿骨頸部骨折に要する直接、間接費用を著しく軽減する。非 HRT 群(無治療群ならびにビタミン D 群)と比較した HRT 群の増分費用/効果比はマイナスであり、HRT 群の非 HRT 群に対する優位性(費用・効果的であること)は明らかで、HRT は骨折患者の発生を顕著に低下させ、費用削減効果のあることが確認された。

さらに、Qaly の推計を試みた結果、HRT は延命効果よりも QOL 面で効果を発揮していることが明らかであり、また、HRT5 年群では Qaly1 年延命するのに無治療群に比べ 1 人当たり費用が低く、-915.08 円となり、以下費用・効果の高い療法順に、HRT10 年群 1,708.94 円、ビタミン D3 群 44,899.52 円と骨粗鬆症治療における HRT

の優位性が明らかにされた。

D. 考察

1. 全体研究：HRT に対する一般女性の意識調査

昨年度に行ったわが国の一般女性における HRT の意識調査により、(1) 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ること、(2) HRT の実施率がこのように低い理由として、HRT の認知率が 16% ときわめて低いこと、また、HRT の具体的な効果についても認知率がきわめて低いこと、(3) しかし、HRT の潜在的なニーズは決して低くなく、約 1/3 の女性に関心をもち、特に、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ことなどに対する期待が大きいこと、(4) HRT に対する不安は悪性腫瘍の発症に対するものが大きいこと、(5) 中高年女性が HRT を受ける場合、全身的な管理を希望していること、などを報告した。札幌市における今回の調査結果は、HRT 受療率が若干高かったことをのぞいて、ほぼ同様であった。したがって、HRT およびその効果に対する認知率が低いこと、HRT の潜在的ニーズが高いこと、またニーズの具体的な内容は、わが国の女性に共通する普遍的なものであると考えてよいことを示している。すなわち、わが国の女性は HRT に関する基礎知識が乏しいが、HRT のメリット、デメリットについて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と考えられる。また、HRT の普及には内科医への HRT 治療法の普及も必要と思われた。

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 Initiative、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。

2. 個別研究

1) HRT の適応基準を策定する手段としての血管内皮機能

本研究では、血管内皮機能 (%FMD 値) の低下が今後の動脈硬化性イベントの発症予測因子となりうるかについて検討したが、その結果、%FMD 値が男性、女性ともその後の心血管イベントの発症に独立した因子として関係し、その予測に有用である可能性が示唆された。したがって、血管内皮機能が著しい低値を示す例には早期から内皮機能を改善させるような介入が必要と考えられる。血管内皮機能を改善する方法としては、高脂血症や高血圧治療、適度な運動、ビタミン C、E の摂取、食品中に含まれる抗酸化

物質(ポリフェノールなど)の摂取などが報告されている。本報告にあるように、HRTは閉経後女性の血管内皮機能を改善させ、心血管イベントの一次、二次予防につながる可能性があるため、血管内皮機能が著しい低値を示す閉経後女性にはHRTを考慮すべきと考えられる。

しかしながら、女性のうち閉経後または閉経を迎えている可能性の高い45歳以上の111人を対象として解析を行ったところ、%FMD値が3.5%未満の群は他の2群に比較して傾向はあるものの有意差を認めるまでには至らなかった。これは少ない対象人数ならびに少ないイベント数によるものと考えられ、より多くの症例とより長い経過観察が必要と考えられる。また、今回の検討では心血管イベントとして初発と再発の両方が含まれているが、今後症例が十分蓄積されれば心血管イベントの初発と再発を分けた検討も可能になり、今後の検討課題である。

2) 低用量HRTが骨量に及ぼす効果および老年期骨粗鬆症に対する低用量HRTの効果

閉経後女性において低用量HRTの意義およびコンプライアンスについて検討したところ、(1)通常量の半量(CEE 0.3125 mg/日)のHRTでも骨量は増加し、最高値は+8%にも達した。効果は追跡期間中維持された。また、平均閉経後期間15年という高齢者においてもHRTは有効であり、また高齢者でのコンプライアンスも良好であった。低用量HRTは有害事象が軽度であり高齢者においても継続的な使用が可能であった。以上より、低用量HRTは閉経後の骨量減少および退行期骨粗鬆症に対する極めて有効な治療法であると考えられた。

3) 種々のHRTが脳血流に及ぼす影響

HRTで一番生理的な投与方法であるエストロゲンと黄体ホルモンの周期的順次投与方法では、1~3年後の長期投与でも大脳及び小脳の脳血流改善効果は維持されることを、昨年度よりさらに症例数を増やして明らかにした。これは閉経後女性の脳機能を改善することにつながり、長期にHRTを行う際の重要な根拠の1つになる。最近、CEE 0.625mg/日または1.25mg/日を1年間子宮摘出を受けているアルツハイマー病患者に持続投与した研究が報告された(Mulnard et al., JAMA 283:1007-1015,2000)。この報告によると、エストロゲン投与群ではプラセボ群に比べて認知機能の改善が認められなかったばかりか、臨床痴呆症状評価尺度(CDR)ではむしろ痴呆が悪化した。すなわち、高い血中エストロゲン濃度を1年間持続すると、脳機能にはかえって有害である可能性が考えられた。さらに、エストロゲンを連続投与するとdown-regulationによりラット脳内のエストロゲンレセプターが減少することがすでに報告されていることから、脳機能に関する限り、持続投与よりも休薬期間を置いた生理的な周期投与の方が良い可能性を示した。

次に、最近広く行われるようになったエストロゲン+黄体ホルモンの通常量持続併用療法では、大脳血流は改善されないことが示された。持続投与された黄体ホルモンがエ

エストロゲンの大脳血流の改善効果を打ち消しているだけでなく、エストロゲンの持続投与により down-regulation による脳内エストロゲンレセプターの減少の関与が推察された。一方、CEE と MPA の量を半減した低用量持続併用療法の結果から、低用量持続併用療法では大脳、小脳とも血流改善効果が期待できることが示された。しかし、この半量投与でも持続投与していると脳血流量改善効果は消失するので、周期的順次投与法に準じ、毎月 5 日間程度の休薬が必要である可能性が示唆された。今後はこの休薬期間を置いた半量投与法に関する検討が必要であると考えられる。

4) 低用量 HRT が血中脂質プロフィールおよび凝固線溶系に及ぼす影響

HRT による初の虚血性心疾患の二次予防試験である HERS (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study) において、CEE 0.625 mg と MPA 2.5 mg の連日投与は、プラセボ群と比較して心事故防止に効果がなく、むしろ静脈血栓症と胆石を増加させることが明らかとなった。しかし同時に、HRT 群では LDL-コレステロール (C) が低下、HDL-C が増加し、さらに Lp(a) が低下しており、試験開始 1 年目には心事故発生がプラセ群に比し多かったが、3 年目以降はむしろ減少する傾向が認められた。本邦閉経後女性への至適 HRT 用法・用量を決定するに当たっては、血清脂質・リポ蛋白に良い影響を与え、かつ凝固・線溶系を過度に亢進させない用法が、抗動脈硬化を企図した HRT の初期用法として望ましいと考えられる。脂質および凝固線溶系への影響から検討した本研究の結果、CEE と MPA の隔日投与法 (低用量 HRT) では、通常の連日投与法に比べ、脂質およびリポ蛋白への効果が減弱するものの残存し、しかも Lp(a) 低下効果は保持されることが明確となった。隔日投与法による HRT は Lp(a) 減少作用が強く残り、かつ凝固線溶系への影響が弱いことから、HRT の初期用量として、また動脈硬化進展抑制のための HRT としてより安全で望ましいものと考えられた。

5) 低用量 HRT が性器出血、子宮内膜に及ぼす影響

本邦閉経女性に対して HRT を施行する際に、性器出血の発生を最小にとどめることのできる最適な投与薬剤、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、経膈超音波法による子宮内膜厚と血中ホルモンレベルの相互関係を解析した。その結果、(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、さらに、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、(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認められた。すなわち、低用量 HRT 群では性器出血、子宮内膜肥厚を生じにくいことが示され、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 として低用量 HRT が優れていると考えられた。

6) 骨粗鬆症における HRT の医療経済学的分析

本研究では、自然閉経後の骨密度減少により骨粗鬆症域に達した女性患者のコーホートを想定して、HRTの骨量増加効果と骨量減少遅延効果について、わが国で従来普及している活性型ビタミンD3の投与、および無治療の非HRT群と比較するモデル分析を行った。その結果、大腿骨頸部骨折の発症を抑えるのにHRTが大きな効果を発揮することが患者数の推定を通して得られた。ついで、骨粗鬆症域の女性に多く見られる自然閉経後の骨密度減少による患者を対象にホルモン補充療法の効果を医療経済学的視点から評価した。その結果、大腿骨頸部骨折について、HRTがその発症を抑制することにより医療費を軽減する効果やケアの費用を軽減する効果を発揮することが確認され、現在推計されている骨粗鬆症患者数にHRTのもつ効果を適用することによって国民医療費ベースでの経済性が期待されることが明らかにされた。さらには、閉経直後からのHRTにより、予防効果が大きくなることが示唆された。このことは、HRTは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や、在宅ケアの社会的負担の軽減だけでなく、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こと、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により、閉経後女性のQOLの維持・向上も期待できることを示している。このように、HRTの医療経済学的なベネフィットは明らかであり、今後わが国におけるHRTの普及が医療費の面での効率化およびQOLの改善に役立つことが期待される。

E. 結論

- (1) HRT およびその効果に対する認知率が低いこと、HRTの潜在的ニーズが高いこと、ニーズの具体的内容は、わが国の女性に共通する普遍的なものであると考えてよい。したがって、HRTに関する基礎知識が乏しいわが国においても、HRTのメリット、デメリットについてきちんと説明を行えばHRTを普及させることが可能であると考えられる。
- (2) 閉経後女性では、血流依存性血管拡張反応により測定した血管内皮機能(%FMD値)が3.5%未満であることが血管機能の改善からみた場合のHRTの開始基準になりうると考えられる。
- (3) 低用量HRTは閉経後の骨量減少および退行期骨粗鬆症に対する極めて有効な治療法である。
- (4) 低用量持続投与法のHRTの場合、脳血流量増加効果は1年以内に消失するが、周期的順次投与法による通常量のHRTでは長期に持続する効果があるため、脳血流量の増加という観点からみた場合、周期的順次投与法の方がよい可能性がある。
- (5) 低用量HRT(隔日投与法)は、Lp(a)減少作用が強く残り、かつ凝固線溶系への影響が弱いことから、HRTの初期用量として、また動脈硬化進展抑制のためのHRTとしてより安全な方法と考えられる。

- (6) 低用量 HRT 群では性器出血、子宮内膜肥厚を生じにくいことが示され、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 として優れていると考えられる。
- (7) HRT の医療経済学的なベネフィットは明らかであり、今後わが国における HRT の普及が医療費の面での効率化および QOL の改善に役立つことが期待される。
- (7) 以上、老年疾患の予防および医療経済学的な観点から、わが国においても今後 HRT の普及をはかるべきであることは明らかであるが、その方法として低用量(半量または隔日投与)の HRT を用いる方が効果、有害事象の観点から優れていると考えられた。しかし、脳血流増加作用についてはさらに検討を要すると考えられた。
- (8) 最終年度に当たり、3年間の研究成果を総括し、別添の HRT に関するガイドラインを策定した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 大内尉義、大藏健義、佐久間一郎、佐藤貴一郎、武谷雄二、井上 聡、他、「高齢女性の健康増進のためのホルモン補充療法ガイドライン」、メディカルレビュー社、東京、印刷中

2. 学会・研究会発表

1) 大内尉義、細井孝之、佐久間一郎、大藏健義、佐藤貴一郎、井上 聡、武谷雄二、閉経後女性のホルモン補充療法に関する医師の意識調査. 第 42 回日本老年医学会学術集会, 2000.6.15-17, 仙台(日老医誌 37 : 130, 2000)

2) 大藏 健義、大内尉義、細井孝之、佐久間一郎、佐藤貴一郎、井上聡、武谷雄二、熊坂高弘、ホルモン補充療法に関する一般女性の意識調査. 第 15 回日本更年期医学会学術集会, 2000.10.14-15, 札幌(プログラム・要旨集 p.136)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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、「老人性膣炎」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