

b.小脳血流量

HRT 前後の小脳血流量(Cb1BF)の変化と増加率を表 2 に示した。3 週後、1 年後、2 年後、3 年後の平均 Cb1BF はいずれも投与前値に対して有意に増加した。平均増加率は、6.2~9.1%であった。

表 2 長期 HRT(CEE・MPA の周期的順次投与法)前後の小脳血流量(Cb1BF)の推移と変化率

	投与前値 (n=24)	3 週後 (n=24)	1 年後 (n=24)	2 年後 (n=22)	3 年後 (n=16)
CBF (ml/100g/分)	48.7±1.1	51.6±1.1**	52.2±1.2**	52.7±1.0**	51.3±1.3*
変化率		6.2±1.0	7.5±1.6	9.2±1.9	9.1±2.4

平均±SE.*p<0.01, **p<0.0001, vs 投与前値
変化率は、投与前値に対して何%変化したかを示している。

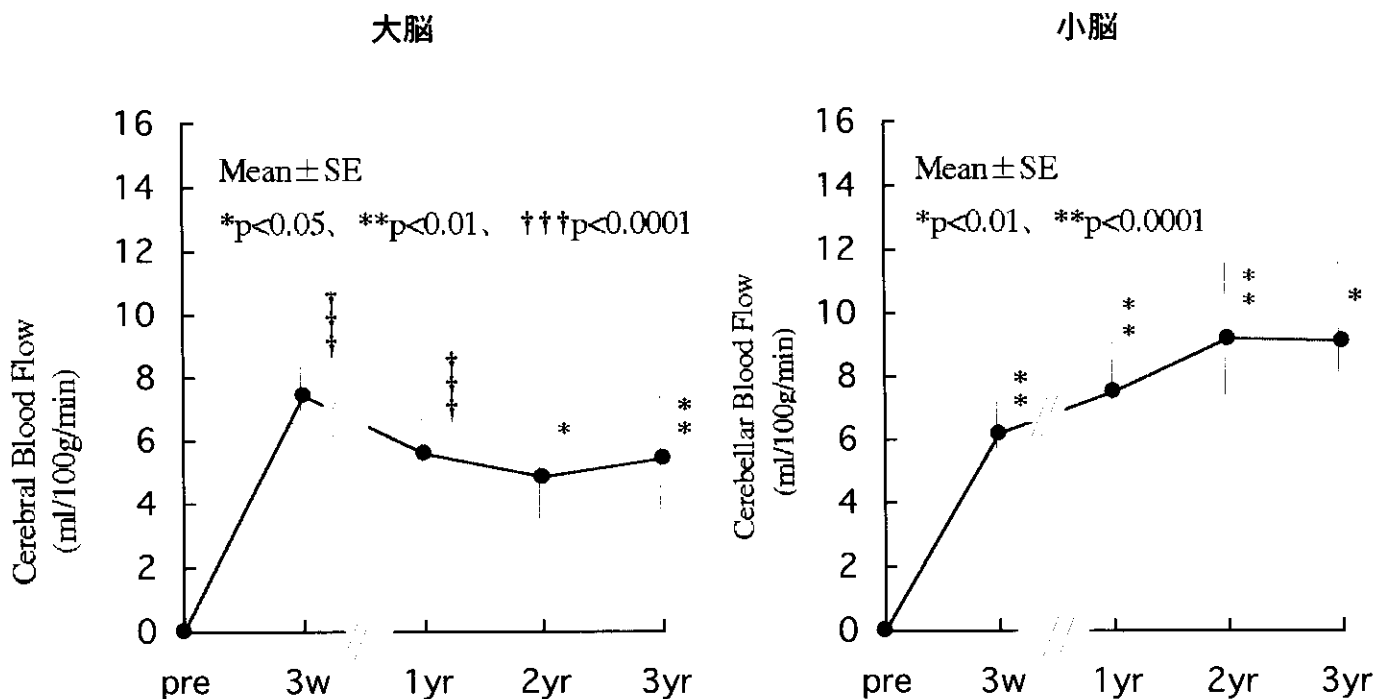


図 1. 長期 HRT (CEE・MPA の周期的順次投与法)前後の大脳血流量(CBF)と、小脳血流量(Cb1BF)の推移

2. 研究課題(II)

a.通常量併用持続療法

HRT 前後の CBF の推移と変化率を表 3 に示した。3 週後、半年後及び 1 年後の平均 CBF 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 週後と半年後の平均 Cb1BF は前値に比べ有意(p<0.05)に増加していたが、1 年後の平均 Cb1BF は前値よりやや低下していた(表 4)。HRT 前後の血中 E2 濃度を表 5 に示した。

表3 CEE0.625mg/日+MPA2.5mg/日併用持続療法前後のCBFの推移と変化率

	投与前値 (n=15)	3週後 (n=15)	6ヶ月後 (n=10)	1年後 (n=10)
CBF (ml/100g/分)	43.4±1.0	44.7±1.2	44.2±0.8	41.4±0.9
変化率		3.1±1.9	4.4±2.4	-2.0±3.0

平均±SE.
変化率は、投与前値に対して何%変化したかを示している。

表4 CEE0.625mg/日+MPA2.5mg/日併用持続療法前後のCb1Fの推移と変化率

	投与前値 (n=15)	3週後 (n=15)	6ヶ月後 (n=10)	1年後 (n=10)
CBF (ml/100g/分)	49.3±1.3	51.7±1.3*	52.1±2.0*	48.8±1.8
変化率		5.3±2.4	7.7±2.9	1.0±3.7

平均±SE.*p<0.05vs 投与前値
変化率は、投与前値に対して何%変化したかを示している。

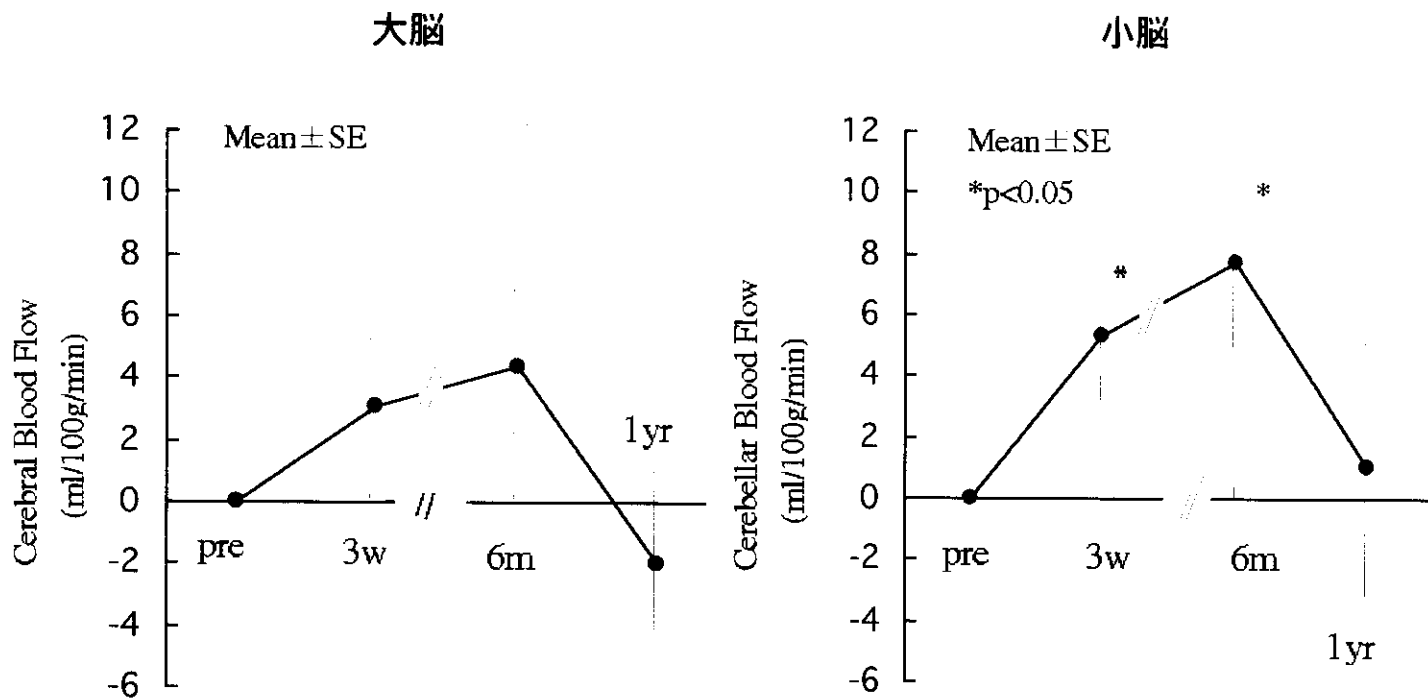


図2. CEE/0.625mg/日+MPA2.5mg/日併用持続療法前後の大脳血流量(CBF)と、小脳血流量(Cb1BF)の推移

表 5. CEE+MPA の通常量および低用量（半量）併用持続療法前後の E2 濃度（pg/ml）

	投与前値	3 週後	6 週後	6 ヶ月後	1 年後
0.625mgCEE+2.5mgMPA	10.3±0.3 (n=15)	95.9±28.2 (n=15)	_____	60.2±8.6 (n=10)	67.8±5.9 (n=10)
0.3125mgCEE+1.25mgMPA	10.1±0.1 (n=18)	_____	39.6±4.9 (n=18)	38.9±5.2 (n=14)	52.5±10.6 (n=5)

平均±SE.
変化率は、投与前値に対して何%変化したかを示している。

b.低用量（半量）併用持続療法

HRTにより平均 CBF は 6 週後に有意に増加した(p<0.01) (表 6)。平均増加率は 8.5±2.5%であった。しかし、半年後には有意な増加は認められず、1 年後には有意に減少し(p<0.05)、減少率は-6.2±2.5%であった。一方、平均 Cb1BF も 6 週後に有意に増加した(p<0.01)(表 7)。平均増加率は 8.2±2.3%であった。しかし、6 ヶ月後の平均 Cb1BF の増加はなく 1 年後には有意に低下して(p<0.001)、減少率は-11.6±1.9%であった。HRT 前後の血中 E2 濃度は、表 5 に示した。

表 6 CEE/0.3125mg/日+MPA1.25mg/日併用持続療法前後の CBF の推移と変化率

	投与前値 (n=18)	6 週後 (n=18)	6 ヶ月後 (n=14)	1 年後 (n=5)
CBF (ml/100g/分)	43.6±0.8	46.8±1.0**	45.3±0.7	42.0±1.2*
変化率		7.7±2.4	4.5±2.3	-6.2±2.5

平均±SE.*p<0.05, **p<0.01 vs 投与前値
変化率は、投与前値に対して何%変化したかを示している。

表 7 CEE/0.3125mg/日+MPA1.25mg/日併用持続療法前後の Cb1BF の推移と変化率

	投与前値 (n=18)	6 週後 (n=18)	6 ヶ月後 (n=14)	1 年後 (n=5)
CBF (ml/100g/分)	49.3±1.1	52.5±1.3*	50.0±0.9	47.5±1.4**
変化率		7.0±2.3	0.4±2.9	-11.6±1.9

平均±SE.*p<0.01, **p<0.001 vs 投与前値
変化率は、投与前値に対して何%変化したかを示している。

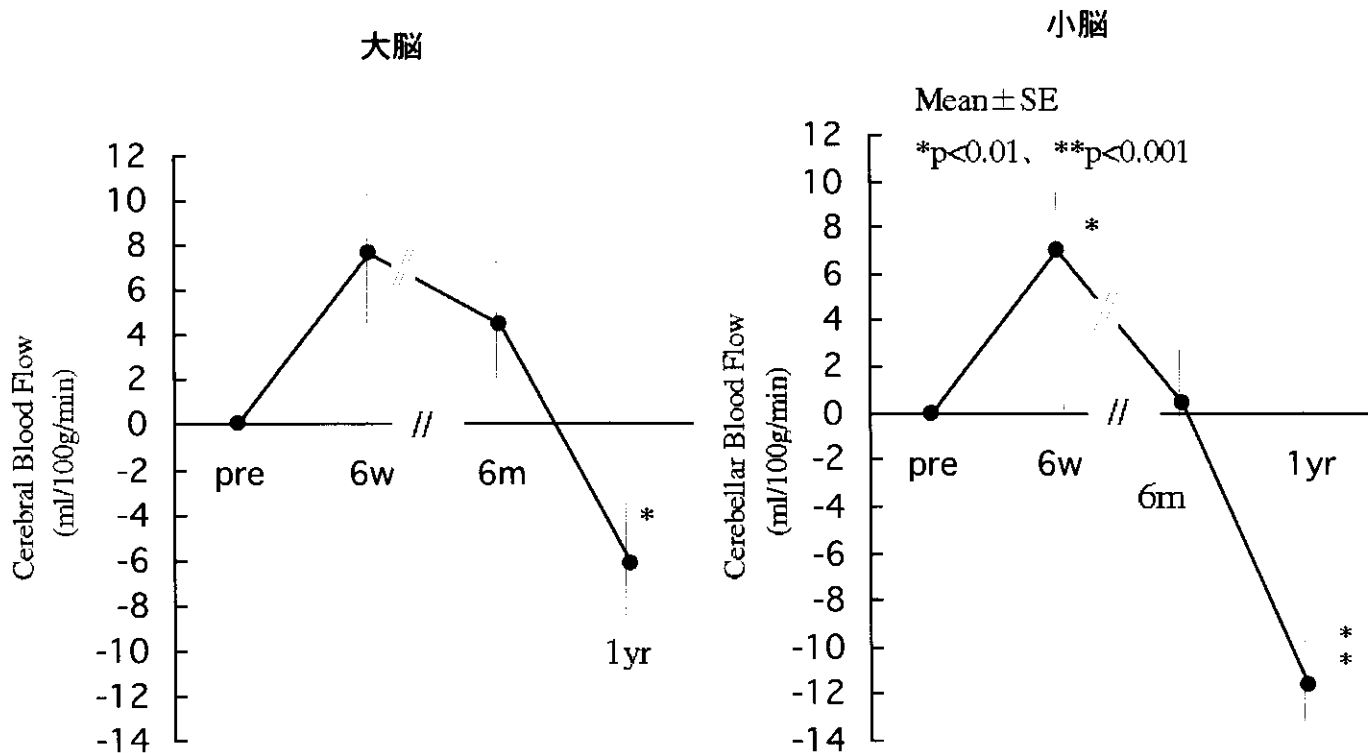


図3. CEE/0.3125mg/日+MPA1.25mg/日併用持続療法前後の大脳血流量(CBF)と、小脳血流量(Cb1BF)の推移

D. 考察

血管内皮細胞⁸⁾や血管平滑筋細胞⁹⁾にエストロゲン・レセプターが存在することが報告されている。エストロゲンは内皮細胞のプロスタサイクリン¹⁰⁾や nitric oxide(NO)¹¹⁾を介して血管を拡張すると考えられる。また、エストロゲンは内皮細胞を介さずに直接血管平滑筋に作用したり、あるいはカルシウム拮抗作用により、血管を拡張すると考えられる¹²⁾。

脳血流量は、男女いずれも年齢とともに減少するが、女性の脳血流量は、同じ年齢の男性よりも多い¹³⁾。しかし、45~50歳を過ぎるころより男女差がなくなる。これには、卵巣からのエストロゲン分泌の低下または永久的停止(閉経)が関与しているものと思われるが、そのことを著者らが先に述べた報告書で初めて証明した。さらに、血中 E2濃度が 50pg/ml 前後あれば脳血流量は増加することや、これ以上の血中 E2濃度でも脳血流量増加の程度は同じであることも同時に明らかにした。本研究はこうした実績の延長線上で行われたものである。

研究課題(I)の結果から、CEE・MPAの周期的順次投与方法では、HRT開始後1~3年を経過してもHRTの大脳及び小脳血流に及ぼす改善効果は、CEEを3週間投与したときと同じ程度に維持されていることを明らかにした。

研究課題(II)の結果から、CEE+MPAの通常量併用持続療法では、大脳血流量では有意

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。このように通常量併用持続療法では、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/日を併用投与すると大脳血流量ではエストロゲンの効果が打ち消されるが、小脳血流量では3週後と半年後に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。もう1つ重要なことは、エストロゲンを持続投与していると、脳内のエストロゲン・レセプターがdown-regulationにより減少することがラットの実験で報告されている¹⁴⁾。つまり、併用持続投与では黄体ホルモンの影響と、エストロゲンの長期持続投与によるエストロゲン・レセプターの減少という2つの異なった種類の影響を受けることになり、大脳血流量は全く増加せず、3週後と半年後に増加した小脳血流量も1年後には投与前値に戻っている。MPAの量をさらに少なくしてMPA1.25mg/日にすると、エストロゲン投与量も半減しているのに6週間後には、大脳及び小脳血流量は有意に増加した。これらの事実は2つの重要なことを意味している。1つは併用持続投与で通常用いるMPA量を半減すると、大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である。もう1つは、エストロゲンの投与量を半減しても、持続投与の場合には血中E2濃度は6週後に平均で38.8pg/mlであり、この血中E2濃度でも、脳血流量は増加することを示した。しかし、6ヵ月後(平均E2=31.1pg/ml)では大脳、小脳とも血流量は増加しておらず、1年後(平均E2=52.5pg/ml)には大脳、小脳とも血流量は有意に低下した。これはエストロゲン・レセプターのdown-regulationによる影響と考えられ、今後1年後の症例数を増やしてさらに検討する必要がある。同時に、現在広く行われているCEE+MPAの通常量併用持続療法は大脳血流の改善という観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。長期に脳血流改善効果を維持するには休薬期間を置いた周期的順次投与方法が適当であると考えられる。

E. 結論

研究課題(I)と(II)をまとめて結論とした。

- ① CEE・MPAの周期的順次投与方法ではHRT開始後1~3年経過してもHRTの大脳及び小脳血流の改善効果は3週後と同じ程度に維持された。
- ② CEE+MPAの通常量併用持続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3週後と半年後に有意に増加した。大脳血流と小脳血流に対する効果に乖離が認められた。しかし、1年後には小脳血流量も投与前値に復していた。
- ③ CEE+MPAの低用量(少量)併用持続療法では6週後に大脳及び小脳血流量は有意

に増加したが、半年後ではいずれの血流量の増加も認められなかった。さらに、1年後には大脳、小脳とも血流量は有意に低下したが、1年後の例数が少ないこともあり、今後さらに検討する必要がある。

④②の通常量併用持続療法では黄体ホルモンの影響だけでなく、エストロゲンの持続投与により脳内エストロゲン・レセプターの down-regulation による減少が、半年後または1年後の脳血流が増加しなかった主な原因ではないかと推察された。③の低用量併用療法では、MPA によるエストロゲン効果抑制作用の影響は消失したと考えられる。しかし、この低用量のエストロゲンでも持続投与を続けると、down-regulation による脳内エストロゲンレセプターの減少があることが推察された。

引用文献

- 1) 大藏健義、田々谷浩邦、新垣浩：Alzheimer 病のエストロゲン療法. 臨床医 26 : 1849-1853, 2000
- 2) Greene RA : Estrogen and cerebral blood flow : a mechanism to explain the impact of estrogen on the incidence and treatment of Alzheimer's disease. Int J Fertil 45 : 253-257, 2000
- 3) Gangar KF, Vyas S, Whitehead M, et al : Pulsatility index in internal carotid artery in relation to transdermal oestradiol and time since menopause. Lancet 338: 839-842, 1991
- 4) Penotti M, Nencioni T, Gabrielli L, et al : Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 169 : 1226-1232, 1993
- 5) Belfort MA, Saade GR, Snabes M, et al : Hormonal status affects the reactivity of the cerebral vasculature. Am J Obstet Gynecol 172 : 1273-1278, 1995
- 6) 大藏健義：高齢女性の精神的健康とホルモン補充療法(HRT)に関する研究. 大内尉義、大藏健義、佐久間一郎、ほか(編)：H10 年度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」,1998, pp.1-6
- 7) 大藏健義、岩崎尚彌、矢追良正：平成8年度・9年度科学研究費補助金[基盤研究(C)(2)]研究成果報告書「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」, 1999, pp.1-57
- 8) Colburn P, Buonassisi V : Estrogen-binding sites in endothelial cell cultures. Science 201 : 817-819, 1978
- 9) Orimo A, Inoue S, Ikegami A, et al : Vascular smooth muscle cells as target for estrogen. Biochem Biophys Res Commun 195 : 730-736, 1993

- 10) Mueck AO, Seeger H, Korte K, et al : The effect of 17β -estradiol and endothelin 1 on prostacyclin and thromboxane production in human endothelial cell culture. Clin Exp Obstet Gynecol 20 : 203-206, 1993
- 11) Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, et al : Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17β -estradiol and norethisterone acetate ; a two-year follow-up study. Hypertension 25(part2) : 848-853, 1995
- 12) Han S-Z, Karaki H, Ouchi Y, et al : 17β -estradiol inhibits Ca^{2+} influ and Ca^{2+} release induced by thromboxane A₂ in porcine coronary artery. Circulation 91 : 2619-2626, 1995
- 13) Rodriguez G, Warkentin S, Risberg J, et al : Sex differences in regional cerebral blood flow. J Cerebr Blood F Met 8 : 783-789, 1988
- 14) Brown TJ, Scherz B, Hochberg RB, et al : Regulation of estrogen receptor concentrations in the rat brain : effects of sustained androgen and estrogen exposure.

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hayashi M, Tomobe K, Hirabayashi H, Hoshimoto K, Ohkura T, Inaba N. Increased excretion of N-acetyl-b-D-glucosaminidase and b₂-microglobulin in gestational week 30. Am J Med Sci., in press
- 2) Hoshimoto K, Hayashi M, Ohkura T. Plasma levels of soluble Fas during normal pregnancy. Gynecol Obstet Invest. in press
- 3) Hoshimoto K, Hayashi M, Ohkura T. CD26 and CD30 expression on the surface of lymphocyte during normal pregnancy, Gynecol Obstet Invest. in press
- 4) 大藏健義. 更年期障害. 多賀須幸男、尾形悦郎、山口徹、北原光夫編「今日の治療指針 2001年版」p.743-744、2001.1、医学書院、東京
- 5) Hoshimoto K, Ohta N, Ohkura T, Inaba N. Changes in plasma soluble CD26 and CD30 during pregnancy : markers of Th1/Th2 balance? Gynecol Obstet Invest.2000 May ; 50(4) : 260-263.
- 6) Hoshimoto K, Ohkura T. Vascular endothelial growth factor in human milk. Br J Biomed Sci 57(3) : 215-217, 2000

- 7) Hayashi M, Mori Y, Nogami K, Takagi Y, Yaoi M, Ohkura T. A hypothesis to explain the occurrence of inner myometrial laceration causing massive postpartum hemorrhage. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Feb ; 79(2) : 99–106.
 - 8) Ohkura T, Isse K, Tanaka K, Akazawa K, Hamamoto M, Iwasaki N. HRT and Brain Function–Clinical Aspects. In : Kato J, Minaguchi H, Nishino Y ed. *Hormone replacement therapy and osteoporosis, Ernst schering research foundation workshop supplement 4*. Springer–Verlag, Berlin Heidelberg, 2000 May : pp.75–97
 - 9) Ohkura T. Effects of menopause and estrogen replacement therapy on cerebral blood flow in women. In : Aso T, Yanaihara T and Fujimoto S, ed. *The Menopause at the Millennium*, UK, 2000 Oct : pp.333–336
 - 10) Hayashi M, Mori Y, Takagi Y, Hoshimoto K, Ohkura T. Primary small cell neuroendocrine carcinoma of the vagina ; Marked effect of combination chemotherapy : a case report. *Oncology–Basel* 58 : 300–304, 2000
 - 11) Hoshimoto K, Mitsuya K, Ohkura T. Osteochondroma of the pubic symphysis associated with sexual disturbance. *Gynecol Obstet Invest* 50(1) : 70–72, 2000
 - 12) Ota Y, Watanabe H, Fukasawa I, Kamemori T, Kuroda H, Yoshida H, Hirabayashi H, Tanaka M, Masaoka K, Ohkura T, Inaba N. A case of pregnancy complicated by thyroid cancer with vertebral metastasis. *Dokkyo J MedSci* 27(2) : 413–416, 2000
 - 13) Hoshimoto K, Hayashi M, Ohkura T. Regulation of dosage of conjugated equine estrogen is useful for add– back therapy. *J Med* 31(1) : 167–175, 2000
 - 14) 星本和倫, 小池和範, 濱田佳伸, 太田順子, 林 雅敏, 大藏健義. ERT 前後における血清中 Vascular Endothelial Growth Factor, 血漿中ホモシステイン、可溶性トロンボモジュリンについての検討. *日本更年期医学会雑誌* 8(2) : 186–191, 2000
2. 学会・研究会発表
- 1) 大藏健義. [教育講演] ホルモン補充療法に関する今日的话题–適応と禁忌、動脈硬化、心血管系疾患、乳癌、骨粗鬆症、アルツハイマー病–. 第74回東部ブロック産婦人科勉強会(南越谷), H13.3.12
 - 2) 大藏健義. HRT と記憶. 第6回日本更年期医学会ワークショップランチ&ラウンドディスカッション(京都), H13.2.4
 - 3) 大藏健義. [特別講演] エストロゲンと脳機能. 第2回岐阜 HRT 研究会(岐阜), H13.1.26
 - 4) Ohkura T, Hoshimoto K, Ohta Y, Hayashi M. Effect of Menopause on Cerebral and Cerebellar Blood Flows in Women. XVth FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Washington, D.C, 2000.9.3–8, Book of Abstracts

(Thursday), p.136

5) Hoshimoto K, Ohta Y, Ohkura T. Changes in Plasma Soluble CD26 and CD30 during Pregnancy. Application for Marker of TH1/TH2 Balance. XVIth FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, Washington, D.C, 2000.9.3-8, Book of Abstracts (Tuesday), p.152

6) Hayashi M, Tomobe K, Hoshimoto K, Ohkura T. Urinary excretion of N-acetyl-b-D-glucosaminidase and b2- microglobulin in preeclampsia. The 17th Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology, Singapore, 2000.7.9-14, Book of Abstracts, pp.222

7) 大藏健義. [教育講演] 女の一生と女性ホルモン. 平成 12 年度こしがや女性大学(越谷), H12.10.15

8) 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(札幌), H12.10.14-15, プログラム 要旨集 p.136

9) 大藏健義. Alzheimer's Disease Update. サテライトシンポジウム「Estrogen New Science」第 15 回日本更年期医学会学術集会(札幌), H12.10.14-15

10) 大藏健義. アルツハイマー病とエストロゲン. 第 15 回日本更年期医学会学術集会 ランチョンセミナー(札幌), H12.10.14

11) 大藏健義. エストロゲンと脳機能. 第 23 回日本神経科学大会公開シンポジウム(横浜), H12.9.3

12) Ohkura T. Effects of menopause and estrogen replacement therapy on cerebral blood flow. Symposium「Brain Function and Aging」, 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause, Abstracts p.44 (Yokohama), 1999.10.17-21

13) 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. 越谷医師会第 1 回学術集会(越谷), 抄録集 p.4, H11.11.27

14) 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

15) 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

16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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 (東京), H11.6.17
- 21) 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
- 22) Ohkura T. Effects of menopause and estrogen replacement therapy on cerebral blood flow in women. Symposium13. Brain Function and Aging, 9th International Menopause Society World Congress on the Menopause (Yokohama), 1998.10.17-21
- 23) Ohkura T. HRT and brain function-clinical aspects. Joint Workshop of Nihon Schering and Ernst Schering Foundation on Hormone Replacement Therapy. Its Basic and Clinical Aspects, (Osaka), 1998.11.8-10
- 24) 大藏健義. エストロゲンと脳機能 シンポジウム「脳の老化とエストロゲン」第 13 回下垂体研究会学術集会 (埼玉), H10.8.24-29、抄録集 pp.13-14
- 25) 大藏健義. [特別講演] 性ステロイドと脳機能. 第 40 回埼玉県産婦人科医会ホルモン研究会 (浦和), H10.8.8
- 26) 大藏健義、平林英雄、友部勝実、矢追正幸、星本和倫、渡部秀樹、堀中俊孝、三ツ矢和弘、榎本英夫、林 雅敏、稲葉憲之. ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす効果について-1年以上の長期投与についての検討-第 50 回日本産科婦人科学会 (仙台), H10.4.15-21, 日産婦誌 1998;50 (suppl) : S-340

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

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

分担研究者 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

【研究要旨】 ホルモン補充療法(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、結合型エストロゲン(CEE) 0.625 mg と酢酸メドロキシプロゲステロン(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-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、脂質への影響および凝固線溶系への影響から検討し、副作用の少ない方法を決定することを目的とし、通常量のCEE 0.625mgとMPA 2.5mg連日投与と、その隔日投与をクロスオーバー法にて各3カ月間行い、脂質、リポ蛋白、各種凝固線溶系の諸指標の変化を観察した。その結果、CEE+MPAの隔日投与法では、脂質・リポ蛋白への好影響が残存し、しかも連日投与法と比較して凝固線溶系への影響がわずかであることから、初期投与法として望ましいと考えられた。

A. 研究目的

欧米ではHRTを受けている閉経後女性では、受けていない閉経後女性と比較し、虚血性心疾患の発症やその死亡率が半減することが統計学的に証明されているため、HRTが閉経後女性に対し虚血性心疾患の発症・再発予防を目的に投与されてきた。しかし、今までの研究は後ろ向き研究がほとんどであり、そのためHRTの効果は、HRTを受けている女性が受けていない女性よりも学歴が高く、健康に注意を払い、医療を受ける余裕があるなどのバイアスの結果である可能性を否定できず、前向き大規模臨床試験の必要性が叫ばれていた。その最初の前向き大規模臨床試験HERS(Heart and Estrogen-progestin Replacement Study)では、閉経後の子宮を有する虚血性心疾患患者において、結合型エストロゲン(CEE) 0.625 mg + 酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA) 2.5 mg/日投与群とプラセボ群において心事故の発生が検索された。しかるにHERSの結果、CEEとMPAの併用投与は、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-Cが低下し、HDL-Cが増加しており、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。

これらの結果を踏まえ、米国では「HRTは虚血性心疾患患者には開始すべきでないが、現在投与中の患者では継続してもかまわない」、しかし一次予防に関しては、「前向き大規模臨床試験であるWHIの結果(2005年に終了)が明らかとなるまでは、HRTは更年期障害や骨粗鬆症治療に限定すべきであり、高脂血症治療にはスタチン系脂質低

下薬を第一選択とすべきであろう」との意見が主流となり、1999年の米国心臓学会のガイドラインでは「HRTには効用はあるが、患者のメリットとデメリットを斟酌した後に投与すべき」とトーンダウンされている。

HERSにおいてHRT群で心事故が1年目に増加した理由として、HRTでは凝固亢進および線溶亢進がともに惹起される結果、各々静脈血栓症およびvulnerable plaqueの破綻の原因となった可能性が指摘されている。また、3年目以降のHRT群での心事故減少傾向は、HRTによる脂質プロファイル改善、特にHRTのLp(a)低下効果による可能性がある。実際、HERSではよりLp(a)高値の群で、HRTによりイベントの低下が認められた。従って、脂質へは好影響があり、凝固線溶系には影響が少ないHRTの用法が見つければ、それをHRTの開始用法とすることにより1年目の心事故が回避され、良好な結果がえられるものと思われる。

今後わが国でも、虚血性心疾患の予防のみならず、骨粗鬆症予防、ぼけ防止、女性機能の保持等、閉経後女性のquality of lifeを向上させる目的で、HRTはもっと頻用されるべきものと思われる。本研究では、わが国の女性に対して抗動脈硬化を企図してHRTを行う場合、脂質プロファイル改善効果が高く、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法を決定すべく、CEEとMPA連日投与法とその半量投与である隔日投与法による血清脂質・リポ蛋白、凝固・線溶系への影響を比較検討した。

B. 研究方法

対象は31人の閉経後女性(平均年齢 56.2 ± 6.6 (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)

C. 研究結果

CEE+MPAの連日投与法および隔日法では、血中エストラジオールはそれぞれ 79 ± 7 、

35±5pg/ml (p<0.001) となり (図1)、FSH および LH はいずれも前値より低下した。

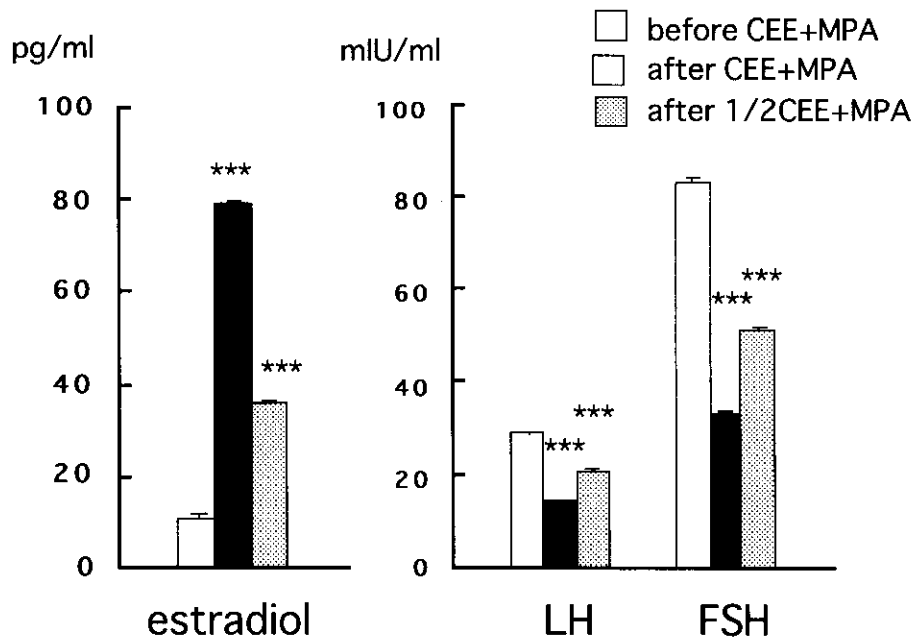


図1. 連日投与と隔日投与による血中ホルモンへの影響

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 (図2)。各種アポ蛋白の変化は常用量で強く、Lp(a) は前値の 16.5±3.08 から 13.5±2.8 (p<0.01) および 12.8±2.8mg/dl (p<0.001) に低下した (図3)。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、アンチトロンビン 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 などどちらの用法によっても変化しなかった (図4-6)。

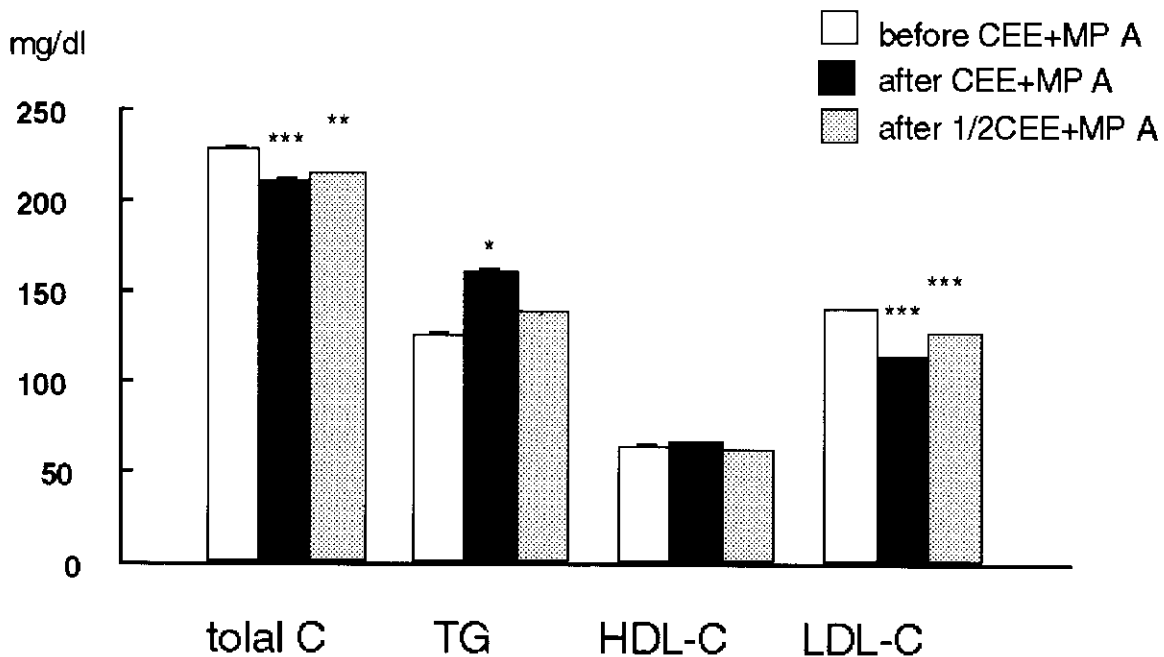


図2. 連日投与と隔日投与による脂質およびリポ蛋白への影響

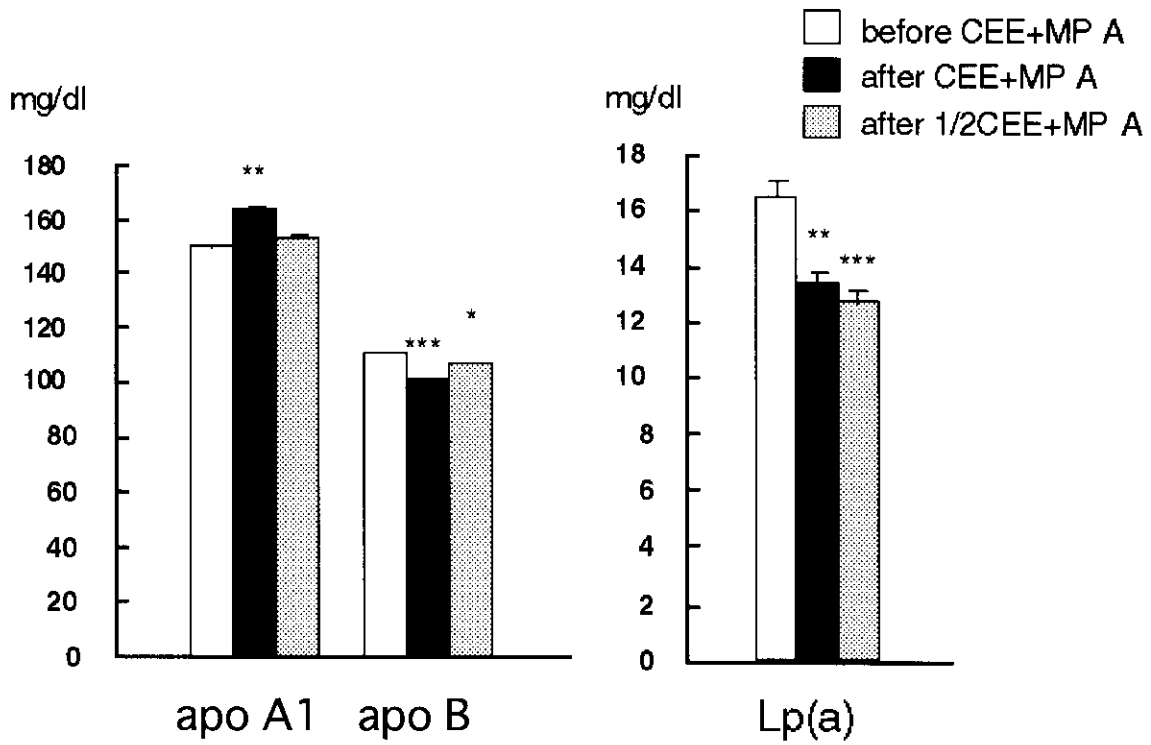


図3. 連日投与と隔日投与によるアポリポ蛋白およびLp(a)への影響

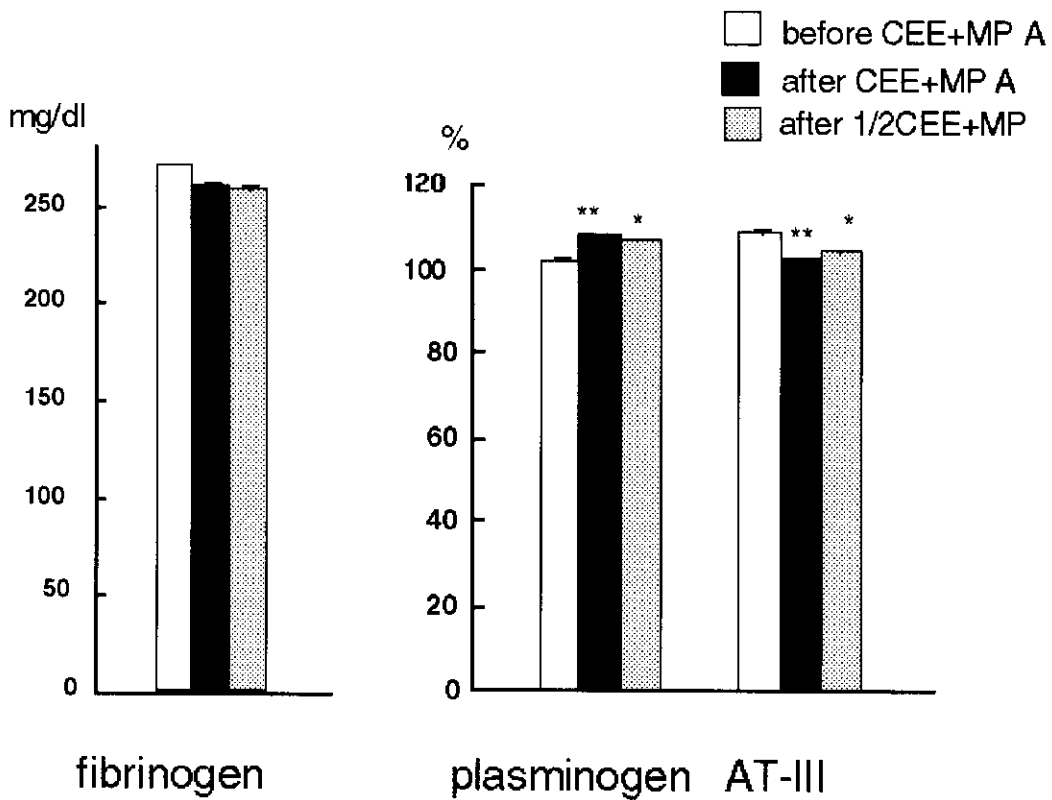


図4. 連日投与と隔日投与による凝固線溶系への影響

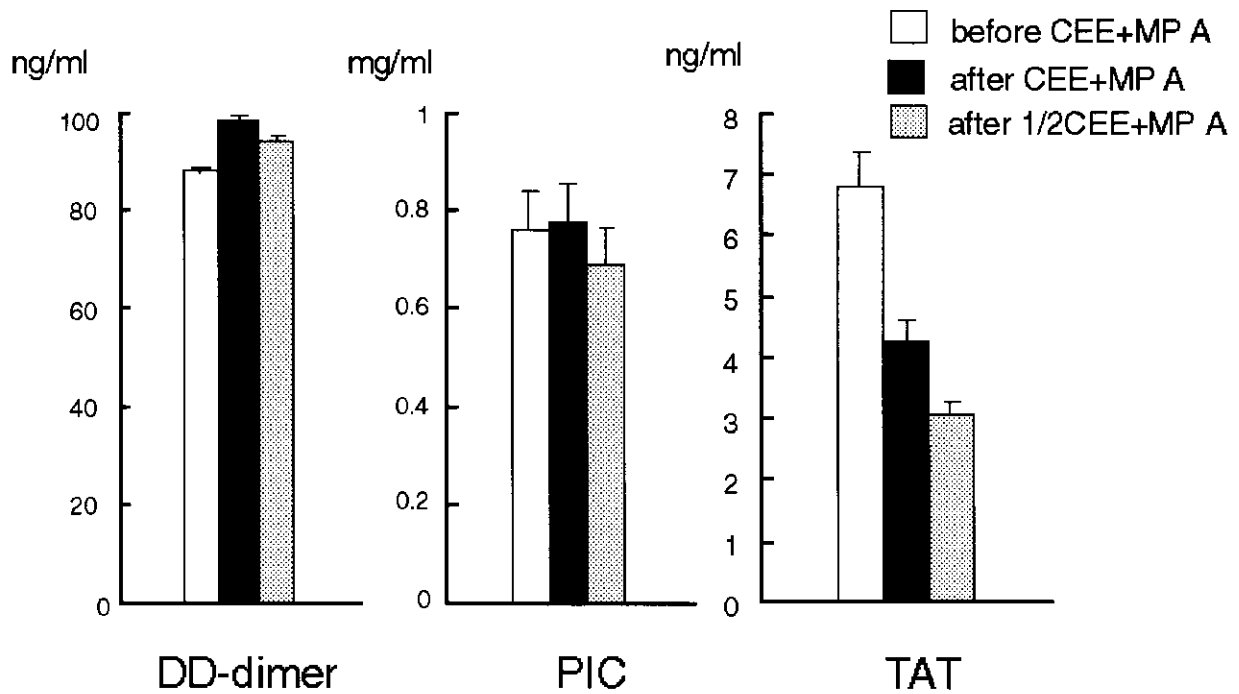


図5. 連日投与と隔日投与による凝固線溶系への影響

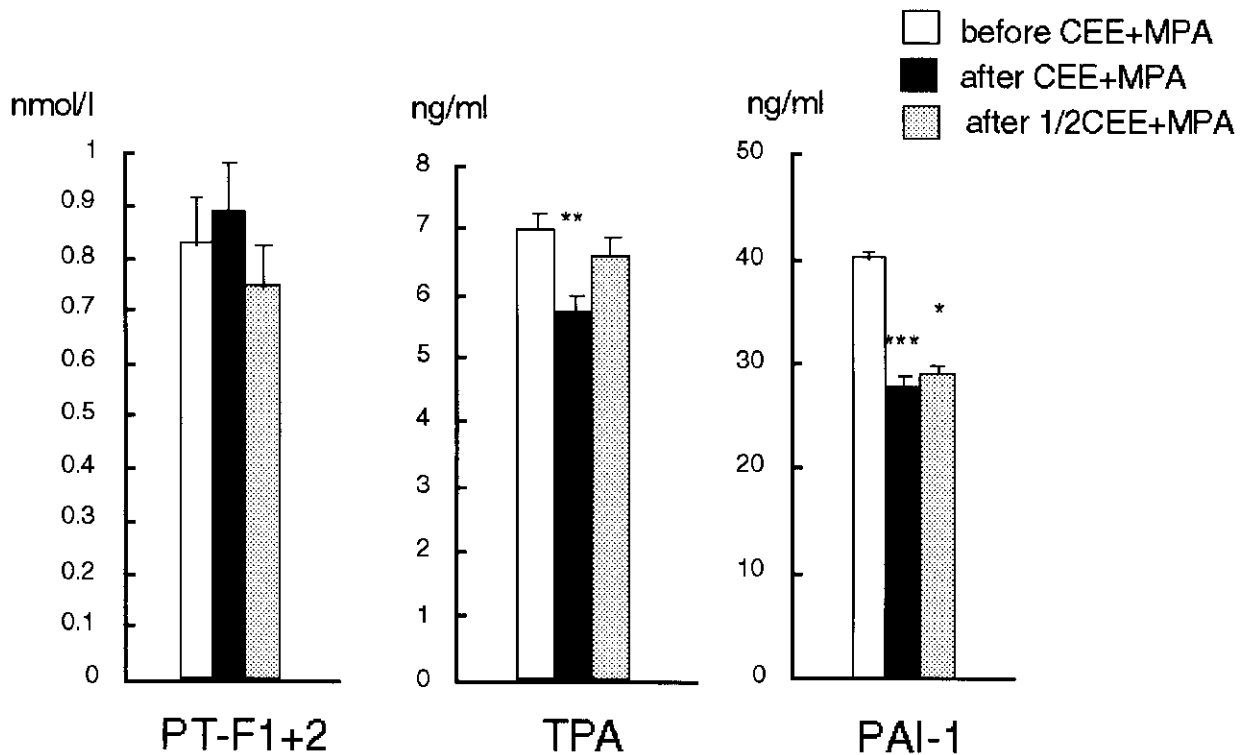


図6. 連日投与と隔日投与による凝固線溶系への影響

D. 考察

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。CEEと

MPA の隔日投与法、では、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。

E. 結論

本邦閉経後女性への至適 HRT 用法・用量を脂質および凝固線溶系への影響から検討し、副作用の少ない方法を決定することを目的とし、CEE と MPA の連日投与と隔日投与をクロスオーバー法にて 3 カ月間行い、脂質、リポ蛋白、各種凝固線溶系の諸指標の変化を観察した。その結果、隔日投与法で、脂質改善作用が残り、凝固線溶系への影響が弱く、しかも Lp(a) 低下効果は保持された。従って、CEE と MPA の隔日投与法がわが国閉経後女性への HRT 法としてまず試みられる用法と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hiroshi Tomioka, Yuichi Hattori, Mitsuhiro Fukao, Watanabe H, Yasuhiro Akaishi, Atsushi Sato, Kim TQ, Ichiro Sakuma, Akira Kitabatake, Morio Kanno: Role of endothelial Ni^{2+} -sensitive Ca^{2+} entry pathway in regulation of EDHF in porcine coronary artery. *Am J Physiol* 280(2): H730-H737, 2001

2) MingYue Liu, Yuichi Hattori, Mitsuhiro Fukao, Atsushi Sato, Ichiro Sakuma, Morio Kanno: Alterations in EDHF-mediated hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries of female rats in long-term deficiency of oestrogen and during oestrus cycle. *Br J Pharmacol* 132(5): 1035-1046, 2001

3) 佐久間一郎、北畠 顕：未病管理の方法：高齢女性の健康を守るホルモン補充療法。日本未病システム学会雑誌 6: 201-206, 2000

2. 学会発表

1) Mitsuhiro Fukao, Satoshi Nawate, Ichiro Sakuma, Atsushi Sato, Takao Makino, Akira Kitabatake, Morio Kanno: Estrogen Upregulates Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Responses Through the Increased Expression of Gap Junctional Protein Connexin-43 in Mesenteric Arteries of the Middle-Aged Female Rat. The 3rd Workshop on Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor. 2000.6.15. Abbaye des Vaux de Cernay, France

- 2) Ichiro Sakuma: Effects of Various Estrogen Regimens on Coagulation/Fibrinolysis. Gachon Cardiovascular Symposium and Live Demonstration 2000. 2000.6.17. Incheon, Korea
- 3) Ichiro Sakuma, Takao Makino, Satoshi Nawate: Comparison of Effects of Full and Half Dose of Conjugated Equine Estrogen Plus Medroxyprogesterone Acetate on Lipid Profile, Fibrinolysis and Coagulation in Postmenopausal Women: Is the Half Dose Better for Hormone Replacement Therapy to Prevent Atherosclerosis? The 73rd Scientific Sessions of American Heart Association, 2000.11.13. New Orleans, U.S.A. Circulation 102: II-838
- 4) Satoshi Nawate, Mitsuhiro Fukao, Ichiro Sakuma, Atsushi Sato, Yasuhiro Akaishi, Takao Makino, Satoko Watanuki: Estrogen Upregulates Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Responses Through the Increased Expression of Gap Junctional Protein Connexin-43 in Mesenteric Arteries of the Middle-Aged Female Rat. The 73rd Scientific Sessions of American Heart Association, 2000.11.14. New Orleans, U.S.A., Circulation 102: II-186, 2000
- 5) 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 回日本内科学会総会・講演会, 2000.4.8. 東京、日本内科学会雑誌 89(Suppl): 242, 2000
- 6) 佐久間一郎, 北畠 顕: 閉経後女性への動脈硬化進展抑制を目的としたホルモン補充療法における望ましい用法の検討. 第 48 回日本心臓病学会学術集会, 2000.9.13. 大阪
- 7) 佐久間一郎, 北畠 顕, 和田博司: わが国閉経後女性へのホルモン補充療法による血清脂質・リポ蛋白、凝固・線溶系への影響-各種用法・用量の比較. 第 21 回日本臨床薬理学会年会, 2000.9.28. 札幌、臨床薬理 32(1): 41S-42S, 2000
- 8) 佐久間一郎: 「Estrogen New Science」 Cardiovascular Disease Update. 第 15 回日本更年期医学会学術集会サテライトシンポジウム, 2000.10.14. 札幌、日更年医誌 8(Suppl): 87, 2000
- 9) 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. 札幌、日更年医誌 8(Suppl): 136, 2000
- 10) 佐久間一郎, 藤野敬史, 松田ひとみ, 西島宏隆, 西野哲男, 岸 玲子, 藤本征一郎, 北畠 顕. 札幌市の女性におけるホルモン補充療法への意識調査. 第 15 回日本更年期医学会学術集会, 2000.10.14. 札幌、日更年医誌 8(Suppl): 136, 2000
- 11) 佐久間一郎, 和田博司, 北畠 顕: わが国閉経後女性へのホルモン補充療法の至適用

法の検討：各種用法による血清脂質・リポ蛋白，凝固・線溶系への影響の比較．第15回日本更年期医学会学術集会，2000.10.14. 札幌、日更年医誌 8(Suppl): 138, 2000

12) 佐久間一郎：更年期における内科系疾患とHRT．第15回日本更年期医学会学術集会，2000.10.15. 札幌、日更年医誌 8(Suppl): 54, 2000

13) 佐久間一郎：循環器内科から見たHRT．第15回日本更年期医学会学術集会，2000.10.15. 札幌、日更年医誌 8(Suppl): 101, 2000

14) 縄手 聡，深尾充宏，佐藤篤司，佐久間一郎，牧野隆雄，山田陽一，服部裕一，當瀬規嗣，北畠 顕：血管内皮由来過分極因子(EDHF)反応に対するエストロゲンの影響-ギャップ結合蛋白-コネキシン(Cx)43発現変化の関与．第4回分子生理研究会(第37回日本臨床生理学会総会サテライト研究会)．2000.11.18. 奈良、日本臨床生理学会雑誌 30(Suppl): 114, 2000

15) 佐久間一郎、北畠 顕：性差からみた未病としての戦略-その診断と治療．第7回日本未病システム学会，2001.1.19. 名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

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は言えず、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。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した。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厚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した。

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/day, MPA2.5mg/2days)
2. 通常量 HRT 群 (CEE0.625mg/day, MPA2.5mg/day)
3. エストリオール 2mg/day 群
4. エストリオール 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(表 1, 次ページ)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。

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。登録症例の背景を表 2 に示す。各群毎の背景を表 3 に示す。表 4 から表 7 に各々、FSH, E2, 子宮内膜厚、出血量の症例毎の推移を示した。

1. 表 1 の HRT 日誌を患者に配布し、日々の服薬状況と出血量の記載を徹底させた。その結果、4 週毎の外来受診時に持参した日誌をチェックすることで、これらの情報を的確に確認しながら HRT が施行できた。日誌によれば、ほとんどの患者ではほぼ指示通りに服薬されていた。患者からは、日誌をつけることが日課になり、薬の飲み忘れを最小限にでき、HRT 中のセルフチェックになって良かったという声も聞かれた。
2. 登録された症例には、FSH の上昇、E2 の低下、子宮内膜厚の減少といった閉経女性に特徴的な所見が認められた(表 2)。
3. 無作為に分けられた HRT の異なる 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高めの傾向を認めた他は、患者の背景に関してほとんど差異を認めなかった(表 3)。
4. 4 群ともに、HRT 開始後は開始前に比し、FSH の低下を認めた。FSH は HRT 開始後 12 週で明らかに低下していた。12 週以後は各症例毎に大きな変動はなく推移した(表 4)。
5. E2 は CEE を用いた 2 群で明らかな上昇を示し、通常量 HRT 群の方が低用量 HRT 群に比して、高値の傾向を認めた(表 5)。1. 子宮内膜厚については、低用量 HRT