

200/028/

厚生科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

老年者に対するホルモン補充療法に関する総合的研究

平成 13 年度総括・分担研究報告書

主任研究者 武谷 雄二

平成 14 (2002) 年 4 月

目 次

I. 総括研究報告書	
老年人に対するホルモン補充療法に関する総合的研究 武谷 雄二1
II. 分担研究報告書	
1. 閉経後女性における長期低用量女性ホルモン補充療法による血管内皮機能、 ならびに頸動脈中膜内膜厚に対する影響 神崎 恒一15
2. エストロゲンの細動脈および毛細血管への作用 佐久間 一郎25
3. 循環器機能と至適ホルモン補充療法の策定 閉経後女性におけるホルモン補充療法の体重および腹部脂肪分布に及ぼす影響 ホルモン補充療法による高血圧性左室肥大の退縮 — 心肥大調節因子への影響 — 市川 秀一33
4. 高齢女性の精神的健康とホルモン補充療法 大蔵 健義38
5. Amyloid β protein による細胞内カルシウム濃度および細胞内過酸化の増加に 対する 17 β -Estradiol および J861 の効果 本庄 英雄52
6. 高齢者に対するホルモン補充療法の総合的検討 林 登志雄56
7. QOL の向上を目指した至適ホルモン補充療法の策定 武谷 雄二62
8. 閉経後女性の痴呆に関するホルモン補充療法の経済評価に向けて73
III. 研究成果の刊行に関する一覧表85
IV. 別刷87

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

老年者に対するホルモン補充療法に関する総合的研究

主任研究者 武谷雄二 東京大学大学院医学研究科生殖内分泌講座教授

【研究要旨】本研究は、(1)HRTを受けている本邦女性約600例を登録して2-3年間追跡し、本邦女性のHRTに関連してどのような問題点が生じるかを具体的に検討する、(2)65歳以上の高齢者については知的機能を含めた総合的機能評価を経時的に行い、HRTが高齢女性の機能に及ぼす効果を症例対照研究により検証する、(3)前年度までの研究班の課題であった、効果、有害事象からみた本邦女性のためのHRTの至適治療法の確立およびHRTの対費用効果に関する研究を継続し、(4)これらの研究から得られたデータをもとにガイドラインを改訂する、ことを目的としている。(3)に関しては、血管機能、認知機能、後期高齢者に対するHRTないしエストロゲンの効果を臨床的、実験的に検討し、①血管内皮機能改善作用、②頸動脈内膜厚進展抑制効果、③心臓および脳の毛細血管密度増加作用、④心肥大抑制作用、⑤内臓脂肪蓄積抑制作用、⑥神経細胞内カルシウム濃度の増加抑制と細胞内過酸化抑制作用などを明らかにした。また、後期高齢者に対しても、HRTが骨量増加、血管内皮機能改善作用を有すること、低用量HRTが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ことを示した。さらに、本研究では、HRTの対費用効果をアルツハイマー型痴呆に焦点を合わせて検討するための基礎データの収集を行っている。本研究により、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の臨床的意義がさらに明確になることが期待される。

分担研究者

市川秀一	医療法人北関東循環器病院院長
大藏健義	獨協医科大学越谷病院産婦人科教授
神崎恒一	東京大学大学院医学系研究科加齢医学講座講師
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
林登志雄	名古屋大学大学院医学系研究科老年科学
本庄英雄	京都府立医科大学産婦人科学教室教授

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、実施法についてもコンセンサスが得られていない状況であった。そこで、平成 11-13 年度の 3 年間、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」班（主任研究者：大内尉義、以下、大内班）が組織され、血管機能、骨代謝、精神神経疾患（痴呆、うつ）、有害事象の観点から本邦高齢女性のためのリスクの低い HRT 法の開発（通常量の半量投与方法）に関する共同研究を行い、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した。さらに、HRT に対する医師、患者の意識調査を行い HRT の一般化を妨げている要因を分析するとともに、HRT の対費用効果を特に骨粗鬆症について検討した。

本研究班は、大内班の 3 年間にわたる研究成果を引継ぎ、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再度チームを形成し、(1) 参加各施設において既に HRT を受けているか、新規に HRT を開始する女性約 600 例を登録して約 3 年間追跡することにより、本邦女性の HRT に関連してどのような問題点が生じるか、それを解決するにはどうしたらよいか、HRT の満足度はどうであるか、などの臨床的問題点を具体的に検討し、本邦女性により合った HRT を構築するための基礎データを収集すること（全体研究）、(2) そのうち、65 歳以上の高齢者については知的機能を含めた総合的機能評価を経時的に行い、HRT が高齢女性の自立に必要な機能に及ぼす効果を症例対照研究により検証すること（全体研究）、(3) 大内班の課題であった、効果、有害事象からみた本邦女性のための HRT の至適治療法の確立および HRT の対費用効果に関する研究を継続すること、(4) これらの研究から得られたデータをもとに大内班が策定したガイドラインを改訂すること、以上 4 点の研究を行うことを目的としている。本研究により、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 の確立のための研究がさらに進み、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 の臨床的意義がさらに明確になり、また、老年疾患の予防による HRT の医療経済的なメリットが明らかにされることが期待される。

B. 研究方法

<全体研究>

(1) HRT を受けている本邦女性の追跡調査：各施設および関連施設において現在 HRT を施行している、あるいは新規に開始する症例を本人のインフォームド・コンセントを得た後に登録し、本研究班が継続する間、約 3 年間にわたって追跡する。登録場所は本研究班主任研究者の所属施設とし、専任の管理者を置く。年齢、診断名などの臨床的背景となるデータとともに、HRT 開始の理由、HRT の具体的方法などを登録した後追跡を開始する。既に HRT を受けている症例と合わせ全部で約 600 例を見込んで

いる。追跡項目としては、HRT 継続の有無と理由、HRT による有害事象（性器出血、乳房痛、浮腫など）の発生の有無と内容、処置と経過、合併症（骨粗鬆症、虚血性心疾患、脳血管障害、その他の動脈硬化性疾患、血栓性疾患、痴呆、感染症、悪性腫瘍）の発症の有無を常時モニターし、年に 1 回、HRT の満足度、問題点についてアンケート調査を行い、本邦女性における HRT の実態を明らかにする。さらに半年に 1 回、血液検査を行い、血清脂質プロファイル、血液凝固線溶系、血清エストロゲン、プロゲステロン、卵胞刺激ホルモン濃度、肝腎機能、空腹時血糖およびインスリン値とインスリン抵抗性の指標である HOMA 指数を測定し、特に新規組み入れの症例では前後で比較することにより、それぞれに対する HRT の効果を検討する。さらに、HRT 施行中の有害事象として、米国の Heart and estrogen/progestin Replacement Study (HERS) において大きな問題となった血栓性疾患の発症に関しては、追跡調査組み入れ対象の第 VII 因子遺伝子の R353Q 変異、plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 遺伝子の 4G/5G 多型、フィブリノーゲン遺伝子の-455G/A 多型など、凝固線溶系の遺伝子多型と追跡期間中の血栓性疾患発症の有無の関係を調べ、遺伝子多型からみた HRT 適応基準を策定する。

(2) 高齢女性の知的および自立機能に対する HRT の効果：上記の登録症例のうち、65 歳以上の高齢女性について総合機能評価を行う。評価項目としては、日常生活動作 (ADL および IADL)、知的機能、うつ傾向の有無、QOL、意欲をそれぞれ、Barthel Index、Lawton & Brody、Minimental State Examination (MMSE) およびカナひろいテスト、Geriatric Depression Scale (GDS-15)、Philadelphia Morale Scale、Vitality Index を用いて半年に 1 回追跡する。また、障害を有する症例については厚生労働省・障害老人の日常生活自立度 (J/A/B/C ランク) についても追跡する。本研究については対照群の設定が必要であるため、年齢、機能、居住地域、生活レベルが同等で、HRT を受けていないインフォームドコンセントの得られた症例を、HRT 施行 1 例につき 1 例マッチさせ、症例対照研究の手法により、HRT の高齢女性における機能に及ぼす影響を明らかにする。総合機能評価は各施設で専任の医師が行う。

<個別研究>

(1) 心血管系への HRT の効果

①血管機能および頸動脈壁厚に対する HRT の効果

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た 18 名 (平均年齢 53.7 ± 1.1 歳) を対象とした。11 例は HRT として結合型エストロゲン (CEE) 0.625mg と Medroxyprogesterone acetate (MPA) 2.5mg を連日経口服用した。また、HRT 開始後 3 年間経過した症例のうち 6 例に対して CEE 0.625mg の半量の 0.3125mg と MPA 2.5mg の半量の 1.25mg を投与した。対照として 7 例は経口 Ca 剤 200 mg を服用した。内皮依存性血管拡張能として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。同様に内皮非依存性血管拡張能としてニトログリセリン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、6、12、

18、24、36 カ月後、また6名は低用量に変えてから6カ月後に%FMDを測定し、血圧、血清ホルモン濃度、血清脂質、空腹時血糖値等を同時に測定した。さらに、超音波法にて、右頸動脈中膜内膜厚 (IMT) を経時的に測定した。

②エストロゲンの心、脳組織毛細血管に対する影響 (実験的検討)

胸痛に心電図変化を伴うものの、冠動脈造影で太い冠動脈には有意の狭窄を認めない一連の症候群は Syndrome X と呼ばれている。Syndrome X は細動脈以下の細い血管に障害が存在することで惹起されると考えられているが、閉経後女性に多く、エストロゲン投与により症状が改善することがあるとされている。そこで、エストロゲンの心臓毛細血管への影響を実験的に検討した。さらに、同様の検索を脳の血管について行った。

40 週齢雌性 Wistar ラットを用い、ペントバルビタール麻酔下で卵巣を摘出した群 (OVX 群)、卵巣摘出後、水溶性 17 β エストラジオール (3 μ g/day) を浸透圧ポンプにて補充した群 (ER 群)、偽手術群 (対照群) を用意し、1 カ月後、3 群のラットの下大静脈から血液を採取し、さらに腸間膜動脈、心臓、脳を摘出した。心筋内の毛細血管については内皮細胞を二重染色法により、アルカリ・フォスファターゼを含む動脈性毛細血管内皮細胞を青色に、dipeptidylpeptidase III を含む静脈性毛細血管内皮細胞を赤色に染色した。両方の酵素を含む中間型毛細血管内皮細胞は紫色に染色された。脳に関しては、毛細血管内皮細胞を第 VIII 因子抗体にて染色した。さらに免疫組織染色および in situ hybridization により Vascular endothelial growth factor (VEGF)、KDR (VEGF の angiogenic receptor)、内皮型 NO 合成酵素 (eNOS) の発現を検索した。

③閉経後高血圧女性の心肥大に対する HRT の効果

左室肥大 (Left ventricular hypertrophy : LVH) は心血管疾患の危険因子である。最近、HRT が高血圧症を有する閉経後女性の左室重量を減少させるとの報告があり、これが HRT による心血管保護作用の一つである可能性が指摘されている。また、HRT が血圧、アンジオテンシン変換酵素 (Angiotensin-converting enzyme : ACE) 活性、血漿アルドステロン、インスリン抵抗性などの心肥大調節因子に影響を与えるとの報告がある。そこで、HRT が LVH を退縮させるか否か、また LVH が退縮した場合、HRT による心肥大調節因子の変化が HRT による LVH の退縮に関与しているか否かを調べるため、HRT が高血圧症閉経後女性の LVH、および心肥大調節因子に与える影響を検討した。

3 年以上降圧剤治療下の LVH を有する高血圧症閉経後女性 11 例 (HRT 群) に、CEE 0.625mg/日に MPA 2.5mg/日を併用し 1 年間連続経口投与した。一方、年齢、機能、生活レベルが同等で HRT を希望しなかった同様の降圧剤治療下の LVH を有する高血圧症閉経後女性 10 例をコントロール群として同期間観察した。HRT 施行前、および 1 年後、外来にて血圧、心エコー検査の測定、採血にて心肥大調節因子である血清 ACE 活性、血漿アルドステロン、インスリン抵抗性を調べた。

④閉経後女性の肥満に対する HRT の効果

女性は閉経後に体重および体脂肪が増加する。さらに腹部脂肪分布は閉経前では皮下脂肪型であったが、閉経後には内臓脂肪型へと移行する。これらの原因の一つに、閉経に伴うエストロゲンの低下が関与している可能性がある。しかし、HRTが閉経後女性の体重および腹部脂肪分布に与える影響については意見が一致しない。そこで、腹部脂肪分布を内臓脂肪型と皮下脂肪型に正確に測定できる装置である Computed tomography (CT) を用いて、閉経後女性に対する1年間のHRTが、体重および腹部脂肪分布に与える影響について検討した。

閉経後女性35例(HRT群)に、CEE 0.625mg/日にMPA 2.5mg/日を併用し1年間連続経口投与した。一方、年齢、機能、生活レベルが同等でHRTを希望しなかった閉経後女性26例をコントロール群として同期間観察した。HRT施行前、および1年後、外来にて体重測定、CTにて腹部脂肪分布の測定を行った。腹部脂肪分布による腹部総脂肪(皮下脂肪+内臓脂肪)、皮下脂肪、内臓脂肪は、CT上、腰椎のL2~L4レベルでの腹部脂肪面積で示した。また、皮下脂肪優位か内臓脂肪優位かを評価するため皮下脂肪と内臓脂肪との比(皮下脂肪/内臓脂肪)をSubcutaneus:Visceral(S:V)比として採用した。

(2) 認知機能障害に対するHRTの効果

①閉経後女性の健忘を評価する指標の開発

更年期外来を受診する女性が訴える症状の中では物忘れの頻度が高く、70%近くが訴える症状である。しかし、どのような種類の物忘れがどの程度に存在するのか、物忘れの内容を詳細に分析した調査報告はなく、それは外来で使用できる物忘れアンケート(質問表)や物忘れスケールがないことに大きな原因があると思われる。そこで、HRTが閉経後女性の認知機能に及ぼす影響を検討するためのツールとして、更年期の物忘れアンケートを開発し、試用した。

対象は、更年期外来及び一般婦人科外来を受診した168例で、年齢は38~77歳(平均±SD:53.8±7.3)であった。このうち更年期障害と診断されたものは(更年期障害群)は112例(66.7%)で、更年期障害以外の疾患(非更年期障害群)は56例(33.3%)であった。ここで更年期障害群とは何らかの更年期症状を訴えて来院した女性や、更年期症状の治療を希望した女性とした。軽い更年期症状はあっても、特に気にならないし、治療するほどではないとする女性は非更年期障害群に分類した。血中ホルモン測定を行って、エストラジオール(E2)値が $\leq 10\text{pg/ml}$ かつ卵胞刺激ホルモン(FSH) $\geq 30\text{IU/ml}$ は閉経とした。

日常生活でよく経験される物忘れを、(1)名前に関する物忘れ、(2)何かしようとしていた時の物忘れ、(3)家事に関する物忘れ、(4)約束や伝言に関する物忘れ、に分類し、さらに、(5)最近の記憶に関する質問、を加えて計5項目とした。各項目に4題ずつ質問を設定して計20問とした。各質問について、「なし」、「たまに」、「ときどき」、「頻ぱんに」の4段階に、患者本人が自己評価して記載してもらった。今回の報告では、物忘れの種類とその出現頻度、特に物忘れの程度を知る上で最も重要な「頻ぱんに」が

それぞれの質問にどの程度の頻度で出現するか、について検討した。統計的処理は、 χ^2 検定および多変量解析を用いて行った。

② Amyloid β protein が神経細胞に及ぼす影響に対する 17 β -estradiol と J861 の効果 (実験的検討)

エストロゲンが脳機能の保護、維持や改善に働くことを示唆する多くの基礎的報告がなされている。Amyloid β protein (A β) の過剰の沈着と神経細胞死がアルツハイマー病 (Alzheimer Disease; 以下 AD) の病理組織学的所見の特徴であるが、エストロゲンは A β の生成抑制、抗酸化作用という二重の働きにより神経細胞を保護すると考えられる。AD の神経細胞死の機序の一つとして、A β により誘導される神経細胞内のカルシウム濃度上昇および細胞内過酸化の増加が関与するという報告が多くなされている。そこで、17 β -estradiol (E2) およびその誘導體である J861 が、A β による神経細胞内カルシウム濃度および細胞内過酸化の増加に対してどのような効果を持つかを検討した。J861 は子宮や乳腺にほとんど作用しない特徴を有する。

PC12 細胞 (ラット褐色神経細胞腫由来) を NGF (nerve growth factor) 存在下にて neuronal phenotype に分化させ、 10^{-12} 、 10^{-10} 、 10^{-8} M の E2 および J861 の存在下で 3 日間の前培養した。前培養後に A β を添加し、さらに 24 時間培養した後に、細胞内カルシウム濃度および細胞内過酸化を調べた。細胞内カルシウム濃度は fura-2 により標識した細胞内カルシウムの蛍光強度を flow cytometry にて測定した。細胞内過酸化は細胞内酸化物を DCFH-DA にて標識にし、その蛍光強度を flow cytometry にて測定することにより調べた。また、エストロゲン受容体拮抗薬である ICI 182780 によるそれらの効果に対する影響も同時に調べた。

(3) 後期高齢者の骨、血管機能に及ぼす HRT の効果

後期高齢者に対する HRT の効果を検討した成績は殆どない。そこで、性器外作用に比し性器作用が弱いエストロゲン製剤であるエストリオール (E3、2mg/day) を後期高齢者に投与し、骨、血管機能に及ぼす影響を検討した。

対象は、平均年齢 80.3 才の高齢女性 12 名であり、エストリオールを 2 年間投与した。コントロール群として非投与群 12 名をおいた。血清脂質変動、血管内皮機能、骨塩量を検討した。性器出血等の副作用も観察した。

(4) 有害事象からみた HRT の安全性の評価

性器出血は HRT における最大の QOL 阻害要因であるので、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し、有害事象からみた低用量 HRT の安全性の評価を例数を増加して行った。

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 (CEE 0.3125mg/day, MPA 2.5mg/2days)

2. 通常量 HRT 群 (CEE 0.625mg/day, MPA 2.5mg/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 週以後は可能な限り少なくとも 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。

(5) HRT の対費用効果に関する検討

HRT の対費用効果に関する研究として、今回の研究班ではアルツハイマー病 (AD) を対象とした。初年度である今年度は、研究の第 1 段階として、文献・資料研究にもとづく基礎的・準備的研究を行った。まず海外先進諸国を中心に AD の先行研究について、ついで HRT も含めた薬物療法について、そして AD への HRT を含めた薬物療法の費用分析や費用効果分析に関する文献調査を行った。

C. 研究結果

<全体研究>

本研究では、(1) HRT を受けている本邦女性の追跡調査および、(2) 高齢女性の知的および自立機能に対する HRT の効果を検討するために、症例の組み入れを平成 13 年度末までに行う予定であったが、各施設の倫理委員会またはヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会での承認が大幅に遅れ、主任研究者の所属する東京大学医学系研究科ではようやく、平成 14 年 3 月 28 日付けで承認された。したがって、症例組み入れ期間を半年延長し、追跡していく予定である。各施設の組み入れ可能な症例数は目標の 600 例を越えている。

<個別研究>

(1) 心血管系への HRT の効果

①血管機能および頸動脈壁厚に対する HRT の効果

HRT 開始後の各時期において、Body mass index (BMI)、ウェスト/ヒップ比、ankle arm index、平均血圧、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、ヘモグロビン、HbA1c、フィブリノーゲン、Lipoprotein(a)において有意差は認められなかった。HDL コレステロールは 24 カ月の時点で上昇する傾向が認められた。血清エストラジオール濃度は HRT 開始後、3 カ月以降著明に上昇した。この上昇は CEE/MPA を半量に変えると幾分低下したが、開始以前に比べると有意な上昇を保った。一方、血清プロゲステロン濃度は HRT 開始以前に比べて明らかな上昇は認められず、CEE/MPA を半量に変えても変化は認められなかった。

対象の %FMD は HRT 開始 6~12 カ月後まで経時的に増加し(開始前 $4.4 \pm 0.6\%$ 、3 カ月後 $6.6 \pm 0.6\%$ 、6 カ月後 $7.8 \pm 0.7\%$ 、12 カ月後 $8.2 \pm 0.8\%$)、36 カ月後まで高値

を持続した。また低用量に変更した6名の6カ月の時点での%FMDは $7.2 \pm 0.7\%$ であり、投与前($5.0 \pm 0.7\%$)に比べて有意に上昇しており、通常量投与群と同程度の改善効果が認められた。一方、Ca製剤を服用した対照群では%FMDの改善は認められなかった。同時に測定した、IMTは対照群で12カ月の時点で治療開始前に比べて有意に増加したが、HRT群では有意な増加は認められなかった。

②エストロゲンの心、脳組織毛細血管に対する影響（実験的検討）

心臓および脳において、OVX群では対照群に比し、毛細血管密度が減少した。ER群ではこれが対照群のレベルまで回復したされた。心臓の毛細血管では卵巣摘出により動脈性毛細血管が減り、エストロゲン補充では静脈性毛細血管が増加した。また、中年雌性ラットでは、心臓内の血管にはエストロゲン受容体として α と β 両受容体が存在したが、卵摘によりエストロゲン β 受容体が減少し、エストロゲン補充によりそれがreverseされた。心臓でも脳でも、OVX群では対照群に比して、VEGFとKDR、さらにeNOSの発現が減少し、エストロゲン補充によりそれらはreverseされた。また、OVX群ではanti-apoptotic markerであるBclの発現が減少し、エストロゲン補充によりreverseした。

③閉経後高血圧女性の心肥大に対するHRTの効果

HRTにより両群ともに血圧の変化はなかった。HRT群において、左室重量係数および心室中隔壁厚がHRT施行前 $145 \pm 7\text{g/m}^2$ 、 $12.7 \pm 1.2\text{mm}$ に比べ、1年後に $132 \pm 7\text{g/m}^2$ 、 $11.7 \pm 0.9\text{mm}$ とそれぞれ有意($p < 0.01$ 、 $p < 0.05$)に減少した。一方、コントロール群においては、左室重量係数、心室中隔壁厚ともに変化はなかった。また、HRT群において、血清ACE活性、および血漿アルドステロンがHRT施行前 $13.4 \pm 1.0\text{IU/L}$ 、 $75.5 \pm 9.2\text{ng/L}$ に比べ、1年後に $10.9 \pm 1.1\text{IU/L}$ 、 $56.5 \pm 8.6\text{ng/L}$ とそれぞれ有意($p < 0.01$ 、 $p < 0.01$)に減少したが、インスリン抵抗性は低下傾向があるものの有意ではなかった。血清ACE活性、および血漿アルドステロンの変化は左室重量係数の退縮と相関しなかった。コントロール群においては、血清ACE活性、血漿アルドステロン、インスリン抵抗性は変化しなかった。

④閉経後女性の肥満に対するHRTの効果

体重は両群で変化しなかった。HRT群で腹部脂肪分布は変化しなかった。コントロール群では、1年後に腹部総脂肪、皮下脂肪がそれぞれ有意($p < 0.05$ 、 $p < 0.05$)に増加した。両群でS:V比は変化しなかった。コントロール群の内臓脂肪の増加は、HRT群の変化に比べ有意($p < 0.05$)に大きかった。全61症例の平均S:V比の値によってそれぞれ2群に分け、内臓型肥満-HRT群(19例)、皮下脂肪型肥満-HRT(16例)、内臓型肥満-コントロール群(16例)、皮下脂肪型肥満-コントロール群(10例)の計4群に分割した。4群とも体重は変化しなかった。内臓型肥満-HRT群において皮下脂肪、S:V比がそれぞれ有意($p < 0.05$ 、 $p < 0.01$)に増加した。さらに内臓型肥満-コントロール群においては、内臓脂肪が有意($p < 0.05$)に増加した。両皮下脂肪肥満群では腹部脂肪分布は変化しなかった。内臓型肥満-HRT群のS:V比の変化は内臓型肥満-コントロー

ル群のものより有意 ($p < 0.05$) に大きかった。

(2) 認知機能障害に対する HRT の効果

①閉経後女性の健忘を評価する指標 (大藏式更年期もの忘れアンケート ; OCQF) の開発と、それを用いた更年期前後の健忘の実態調査

<更年期障害群と非更年期群を含めた全症例での検討>

各質問に対する回答率は質問 1 : 86.9%、質問 3 : 78.6%、質問 4 : 90.5%、質問 7 : 93.5%、質問 15 : 90.5%、質問 16 : 94.6%であったが、残りの 14 質問に関してはすべて 95%以上 (95.2~97.0%) であった。物忘れが「なし」と答えた項目は、(3) 家事に関する物忘れ (63.4~93.2%) や、(4) 約束や伝言に関する物忘れ (56.9~74.8%) が多かった。(1) 名前に関する物忘れ (7.9~84.1%)、(2) 何かしようとしていた時の物忘れ (10.4~46.0%) および、(5) 最近の記憶に関する質問 (33.8~55.6%) で「なし」と答えた頻度は、質問内容によりかなりの差が認められた。特に、質問 3 の「ペットの名前を忘れることがありますか」に対しては、「なし」と答えた頻度は 84.1% であり、他の物忘れに比べて大きな差があった。質問別では「なし」の回答率が低かったのは「歴史上の人物を忘れることがありますか」(7.9%)、「テレビに出てくる人物の名前を忘れることがありますか」(9.3%)、「2 階に上がった時や、どこかに移動した時に、何をしようとしていたか忘れることがありますか」(10.4%) であった。つまりこれらの 3 つの物忘れについては、89.6~92.1%以上の女性が程度の差はあれ、ある程度の物忘れを自覚していることが判明した。

各質問別も「頻ぱんに」の出現頻度については、「歴史上の人物の名前の物忘れ」が最も多く 14.5% (22/152) であり、次いで「テレビに出てくる人物の物忘れ」13.0% (21/161) であった。第 3 位は「覚えるべきことが覚えられない」7.5% (12/160) で、第 4 位は「2 階に上がった時やどこかに移動した時に、何をしようとしていたか忘れる」6.1% (10/163) であり、最も高い「頻ぱんに」の出現頻度の半分程度に低下した。第 5 位以下は図 2 に示したように、各質問の「頻ぱんに」の頻度は少しずつ減少して行き、「水道水の止め忘れ」、「ガスコンロやストーブの火の消し忘れ」、「家の鍵のかけ忘れ」についてはいずれも 0% であった。

各質問の中で 1 つ以上の質問に「頻ぱんに」と答えた頻度は 31.5% (53/168) であった。1 つの質問 (1 回) のみに「頻ぱんに」と答えた症例は 16.1%、2 つの質問 (2 回) に答えた症例は 4.2%、3 つの質問 (3 回) に答えた症例は 6.0% であった (図 3)。4 回以上はいずれも 2% 未満であった。最高で 9 つの質問 (9 回) に「頻ぱんに」と答えた症例が 1.8% 存在した。

どの質問に「頻ぱんに」と答えた時に、他の質問でも「頻ぱんに」と答える回数が多くなるか、そのリスクを検討するため、多変量解析を行い、オッズ比 (OR) を求めた。有意にリスクが高くなるのは表 3 に示した 3 つの質問についてであり、特に「覚えるべきことが覚えられない」ではそのリスクが 3.8 倍に増加した ($p = 0.0001$)。

<更年期障害群と非更年期障害群の「頻ぱんに」の頻度比較>

更年期障害群は非更年期障害群に比べ「頻ぱんに」の出現頻度が有意に高かった (36.6% vs 21.4%、 $p=0.0460$)。

② Amyloid β protein が神経細胞に及ぼす影響に対する 17β -estradiol と J861 の効果 (実験的検討)

A β の添加により細胞内カルシウム濃度および細胞内過酸化はともに著明に増加したが、それらの変化はこれらの薬剤の存在下での前培養にて抑制された。細胞内カルシウム濃度の増加は 10^{-8} M の E2 下および 10^{-8} M の J861 下に有意に抑制を認めた。細胞内過酸化の増加も濃度依存性に抑制される傾向にあり、 10^{-8} M の E2 投与下に有意な抑制を認めた。J861 では 10^{-10} M から有意に細胞内過酸化が抑制された。J861 の方が E2 に比較しより強く細胞内過酸化を抑制した。また、J861 に関しては ICI 182780 による影響は E2 の場合に比べ小さかった。

(3) 後期高齢者の骨、血管、認知機能、日常生活動作の及ぼす HRT の効果

後期高齢者において、エストリオール投与群は非投与群に比し投与後 6 ヶ月から 2 年にわたり血管内皮機能の改善、骨塩量の有意な上昇が認められた。性器出血を 2 名に認め、継続を拒否され脱落例となった。その他の副作用は認めなかった。

(4) 有害事象からみた HRT の安全性の評価

1. 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. 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。

3. E2 は CEE を用いた 2 群で明らかな上昇を示した。

4. 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。E3 2mg 群の 2 症例と E3 4mg 群の 2 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。

5. 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、患者から HRT の中止を希望した主因と考えられた。E3 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 E3 内服の中止により、徐々に止血に至った。

8. 子宮内膜組織所見は、E3 群の 2 症例 (各群 1 症例) で明らかな hyperplastic な像を示し服薬中止に至ったが、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。

9. その他、血液検査結果や自覚所見上で HRT によると思われる著明な合併症や副

作用の発生はなかった。

(5) HRT の対費用効果に関する検討

AD の発症抑制・遅延効果をベースとした HRT の対費用効果を計算するためのデータの収集を行った。基本的な考え方の骨子は以下の通りである。

HRT の対費用効果を分析するための経済評価モデル、そしてそのコアとなる「HRT の AD 抑制・遅延効果アセスメントモデル」は、現時点での臨床研究や、疫学調査研究成果にもとづくもので、操作可能なモデルというより試行的な概念的なモデルから出発せざるを得ない。具体的には、AD に対する HRT の効果を閉経後女性の AD 発症を抑制する、あるいは遅らせる予防効果と、初期から軽度の AD 患者の病態進行を抑制、遅延させる治療効果の 2 段階で捉えたもので、アセスメントモデルとしても 2 層ないし 2 段階モデルとなる。AD に対する HRT 経済評価のアウトカムについてはまず AD 発症率の低下、そして AD 発症率の低下を起因とする AD 患者発症 1 人当たり医療・介護費ならびに Qalys (質調整生存年) である。アセスメントモデルはこれらを効果指標とする費用効果分析 (CEA) の有効な手段となる。

モデルの出発点は「閉経後 AD 無症候性コーホート (女性)」を想定する。年齢の初期値は AD が一般に 65 歳から発症し、加齢とともに罹患者が増加する傾向にあること、および予防効果の観点から 60 歳ないしは 65 歳とする。最終的には操作モデル上でシミュレーション分析により、対費用効果上最適な HRT の開始時期を確認することになる。HRT と比較するのは無治療ないしは従来療法とする。

D. 考察

本研究班の全体研究としては、(1) HRT を受けている本邦女性の追跡調査および、(2) 高齢女性の知的および自立機能に対する HRT の効果を検討することが企画された。各施設の倫理委員会またはヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会での承認が大幅に遅れたため、本格的な症例の組み入れは 2 年度前半までに延長されたが、このような実態調査はわが国では皆無であったため、今後のわが国における HRT の動向に大きく影響するデータが得られるものと期待される。

個別研究としては、大きく、心血管系、認知機能障害に対する HRT の効果を検討するプロジェクト、後期高齢者に対する HRT の効果、有害事象を検討するプロジェクト、HRT の婦人科的な有害事象を検討するプロジェクト、そして、HRT の医療経済学的な検討を痴呆をターゲットにして分析するプロジェクトから成っている。

まず、心血管系への HRT の効果を検討するプロジェクトからは、従来、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は検討されていたが、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、また、低用量 HRT が内皮機能を改善するかは不明であった。本研究の結果、36 カ月の長期にわたって内皮機能の改善が維持され、その改善効果は低用量の HRT においても維持されることが示された。血管内皮機能の異常は動脈硬化の初期変化と考えられており、HRT によって血管内皮機能を保つこと

は、動脈硬化の進展防止につながると考えられる。今回のわれわれの検討では通常の半量でも血管内皮機能は保持されることが示され、本邦閉経後婦人への HRT 投与量として半量でも十分効果が期待できる可能性が示された。また、同時に測定した頸動脈内膜厚も HRT により増加が抑制された点も新しい知見である。

また、エストロゲンの心、脳組織毛細血管に対する影響をみる実験的検討では、エストロゲンが心臓および脳の毛細血管密度を増加させることが明らかとなった。この結果は、Syndrome X が閉経後に増加し、エストロゲンが症状軽減に有効な場合がある臨床知見と合致するものと言える。また、脳での変化も、エストロゲンが痴呆の発症を遅延させる理由として、エストロゲンによる脳の血管網増加による血流改善を想定させる。いずれの場合も、今後、心筋虚血と、脳循環および神経機能・学習能との関係を明らかにする必要があると考えられる。

さらに、閉経後高血圧女性の心肥大および、肥満に対する HRT の効果を検討した成績では、エストロゲンは心筋細胞に対する直接作用、また他の心肥大調節因子の変化を介して心肥大を抑制する働きのあること、さらに、HRT は閉経後女性における内臓脂肪の蓄積を抑制し、内臓型肥満を有する閉経後女性の腹部脂肪分布を内臓型肥満から皮下脂肪型肥満に移行させることが判明した。エストロゲンの持つこれらの作用が HRT の心血管保護作用の一部になっている可能性が示唆される。

次に認知機能障害に対する HRT の効果を検討するプロジェクトからは、まず、閉経後女性の健忘を評価する指標の開発と、それを用いた更年期前後の健忘の実態調査が行われた。物忘れと一言にいても物忘れにはいろいろな種類があり、物忘れの出現もそれぞれのおかれた状況によって異なる。本研究では、どのような物忘れがどのような状況で出現するのかに重点を置いて、この指標を作成した。今後、これを用いて HRT の効果を検討していく予定である。次に、Amyloid β protein が神経細胞に及ぼす影響に対する 17 β -estradiol と J861 の効果を実験的に検討した成績では、E2 は 10^{-8} M で神経細胞内カルシウム濃度の増加を抑制し、細胞内過酸化を抑制することが明らかになった。すなわち、E2 は抗酸化作用を発揮し、A β による細胞毒から神経細胞を保護すると考えられる。J861 は E2 よりさらに強い抗酸化作用を発揮することが示唆された。J861 は子宮や乳腺に対する影響がほとんどないので、さらに高濃度の J861 を投与することによって、いっそう強い神経保護作用も期待できる。J861 は E2 に比べて ICI18270 による影響が少なかったが、このことから J861 の抗酸化作用には ER を介する作用の他、強い直接作用の存在が示唆される。

後期高齢者の骨、血管機能に及ぼす HRT の効果を検討した成績からは、後期高齢者に対しても、HRT が骨病変のみならず、血管内皮機能の改善にも有効である可能性が示唆された。日本人後期高齢者に対する HRT の効果を検討した成績としては初めてのものである。重篤な有害事象も認められなかった。

有害事象からみた HRT の安全性を評価した成績からは、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。低用量 HRT 群では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、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。

最後に、HRT の対費用効果を AD に焦点を合わせて検討するプロジェクトは、HRT の AD 予防効果に重点をおき、治療効果と 2 段階で対費用効果の面から有用性を評価しようとするものである。その目的のために、まず経済評価を前提とするアセスメントモデルの可能性を検討した。概念モデルとしては可能であるが、実証するための操作モデル構築にはいくつかの必要事項や課題が抽出された。今後、わが国での臨床・疫学研究によるのデータを収集し、その対費用効果を算出する予定である。

E. 結論

- 1) 本研究班の全体研究として、HRT を受けている本邦女性の追跡調査および、高齢女性の知的および自立機能に対する HRT の効果を検討しており、今後のわが国における HRT の動向に大きく影響するデータが得られるものと期待される。
- 2) 長期にわたる HRT において内皮機能改善は保たれ、さらに、その改善効果は低用量の HRT においても維持されることが示された。また、HRT は頸動脈内膜厚の進展を抑制することが判明した。
- 3) エストロゲンは心臓および脳の毛細血管密度を増加させることが明らかとなった。
- 4) HRT は高血圧における心肥大を抑制すること、また、HRT は閉経後女性における内臓脂肪の蓄積を抑制し、内臓型肥満を有する閉経後女性の腹部脂肪分布を内臓型肥満から皮下脂肪型肥満に移行させることが判明した。
- 5) 閉経後女性の健忘を評価する指標の開発と、それを用いた更年期前後の健忘の実態調査を行った。
- 6) エストロゲンは神経細胞内カルシウム濃度の増加を抑制し、細胞内過酸化を抑制することが明らかになった。エストロゲンの誘導体である J861 は E2 よりさらに強い抗酸化作用を発揮することが示唆された。
- 7) 後期高齢者に対しても、HRT が骨病変のみならず、血管内皮機能の改善にも有効である可能性が示唆された。
- 8) 低用量 HRT 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。
- 9) HRT の対費用効果を AD に焦点を合わせて検討するためのデータを収集した。

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、2001

2. 学会・研究会発表

1) 大内尉義、佐久間一郎、大藏健義、井上聡、佐藤貴一郎、武谷雄二。ホルモン補充療法に対する一般女性の意識 長寿科学総合研究によるアンケート調査結果。第43回日本老年医学会学術集会, 2001.6.13-15, 大阪(日老医誌 38(suppl); 122, 2001)

2) 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)

3) 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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究者 神崎 恒一 東京大学大学院医学系研究科講師

閉経後女性における長期低用量女性ホルモン補充療法による血管内皮機能、
ならびに頸動脈中膜内膜厚に対する影響

【研究要旨】 閉経後女性に対する短期間の女性ホルモン補充療法（HRT）は内皮依存性血管拡張反応を改善させることが報告されている。しかしながら、長期でまた、低用量のホルモン補充療法の内皮依存性血管拡張反応に対する影響を検討した報告はない。我々は、外来受診対象者で閉経後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、HRTを受けた11名とCa製剤を内服した対照7名を対象として、内皮（血流）依存性血管拡張反応（FMD）と頸動脈中膜内膜厚（IMT）の推移を調べた。FMDは治療開始6～12カ月後まで経時的に増加し、36カ月後まで高値を維持した。また通常の半量によるHRTでも通常量投与群と同程度にFMDの改善が認められた。一方、IMTは対照群で12カ月の時点において治療開始前に比べて有意な中膜内膜厚の増加が認められたが、HRT群では有意な中膜内膜厚の増加は認められなかった。以上より、通常量もしくは通常の半量のHRTによって長期間、内皮依存性血管拡張反応は改善され、これによって、動脈硬化性疾患の発症が抑制される可能性が示唆された。

A. 研究目的

Framingham Studyをはじめとする多くの疫学的研究、ならびに閉経後女性に対する女性ホルモン補充療法により動脈硬化性疾患の発症が約50%に抑えられるといった事実から、エストロゲンは抗動脈硬化作用を有すると考えられている。また動物実験モデルを用いた検討でもエストロゲンの抗動脈硬化作用が確認されている。エストロゲンには脂質代謝改善効果があり、これによって動脈硬化の進行が抑制されることが指摘されているが、血管壁への直接作用があるほか、すべての抗動脈硬化作用を脂質代謝改善作用で説明することはできない。Liebermanらは短期間（9週間）のエストロゲン補充療法によって内皮依存性血管拡張反応が改善することを報告している。

一方、骨量減少をきたした閉経後女性に対して低用量の女性ホルモン補充療法を行うと、骨量の改善効果を損なうことなく、子宮内膜肥厚が抑制され、また合併症としての血栓症の発症が予防できることが期待されている。

本研究では、閉経後女性を対象に通常の半量の女性ホルモン補充療法を行い、3、6、12、18、24、36カ月という長期間にわたって、内皮依存性血管拡張能と右頸動脈中膜内膜厚を追跡測定し、ホルモン補充療法の効果について検討した。

B. 研究方法

当科外来受診対象者で閉経後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た18名（平均年齢 53.7 ± 1.1 歳）を対象とした。11例は女性ホルモン補充療法として結合型エストロゲン（Conjugated estrogen; CEE）0.625 mg/日と酢酸メドロキシプロ

ロゲステロン (Medroxyprogesterone acetate; MPA) 2.5mg/日を連日経口服用した。また女性ホルモン補充療法を開始後3年間経過した症例のうち6例に対してCEE0.625mgの半量の0.3125mgとMPA 2.5mgの半量の1.25mgを投与した。対照として7例は経口Ca剤200mgを服用した。内皮依存性血管拡張能として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。同様に内皮非依存性血管拡張能としてNitroglycerin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、6、12、18、24、36カ月後、また6名は低用量に変えてから6カ月後に%FMDを測定し、血圧、血清ホルモン濃度、血清脂質、空腹時血糖値等を同時に測定した。

C. 研究結果

被験者閉経後女性11名の基礎データと血液生化学データの推移を表1(次ページ)、2に示す。HRT開始後の各時期において、BMI、ウェスト/ヒップ比、ankle arm index、平均血圧、総コレステロール、中性脂肪、空腹時血糖、ヘモグロビン、HbA1c、フィブリノーゲン、Lipoprotein(a)において有意差は認められなかった。HDLコレステロールは24カ月の時点で上昇する傾向が認められた。血清Estradiol濃度はHRT開始後、3カ月以降著明に上昇した。この上昇はCEE/MPAを半量に変えると幾分低下したが、開始以前に比べると有意な上昇を保った。一方、血清Progesterone濃度はHRT開始以前に比べて明らかな上昇は認められず、CEE/MPAを半量に変えても変化は認められなかった。

表2. 対象者における血液生化学データの推移

	治療前	3カ月	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月	36カ月	低用量 12カ月
	(n=11)	(n=9)	(n=10)	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=9)	(n=6)
総コレステロール (mmol/L)	5.66±0.24	5.69±0.20	5.50±0.28	5.35±0.24	5.30±0.21	5.41±0.14	5.27±0.15	6.01±0.34
HDL-コレステロール (mmol/L)	1.90±0.16	2.16±0.14	2.05±0.14	1.98±0.14	2.11±0.17	2.27±0.17	2.08±0.11	2.36±0.31
トリグリセリド (mmol/L)	0.88±0.08	0.97±0.11	1.03±0.14	0.98±0.07	0.93±0.08	0.92±0.10	0.95±0.14	0.86±0.11
空腹時血糖 (mmol/L)	4.74±0.14	4.76±0.07	4.77±0.09	4.70±0.09	4.72±0.10	4.78±0.13	4.69±0.13	4.36±0.24
Hb A1c(%)	5.1±0.1	5.1±0.2	5.0±0.1	5.0±0.1	4.9±0.1	4.9±0.1	4.9±0.1	4.7±0.2
フィブリノーゲン (g/L)	3.18±0.11	3.37±0.23	2.72±0.18	3.18±0.22	3.09±0.13	3.14±0.15	3.12±0.17	2.90±0.26
リポ蛋白 (a) (mg/dl)	25±6	14±7	16±8	20±5	19±4	18±4	15±3	21±8

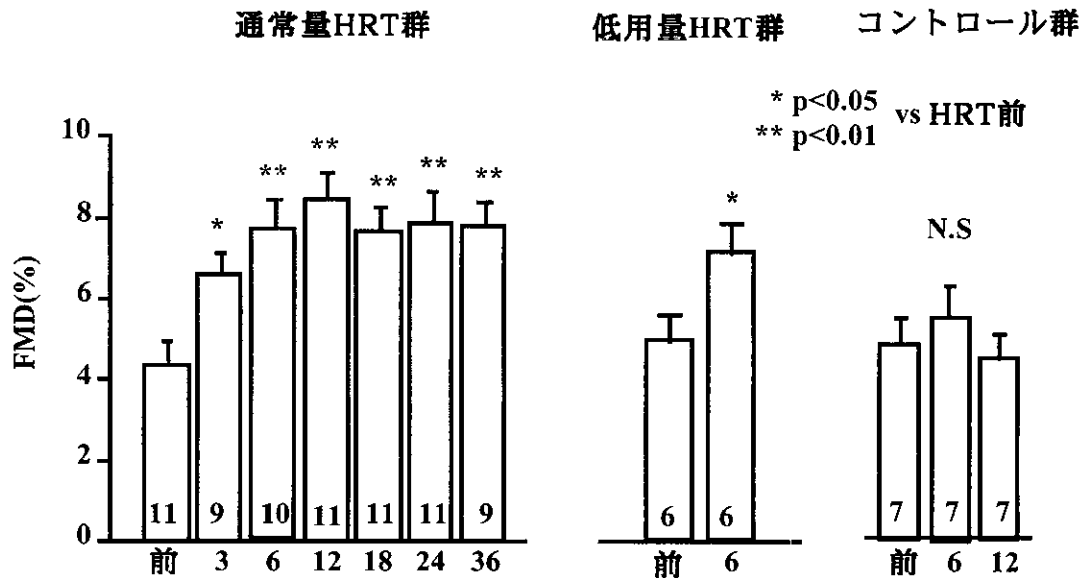
表 1. 対象者の背景と血中卵巣ホルモン濃度

	ホルモン補充療法群								経口カルシウム剤投与前		
	治療前	3カ月	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月	36カ月	低用量 12カ月	投与前	6カ月	12カ月
年齢 (歳)	54±1 (n=11)	(n=9)	(n=10)	(n=11)	(n=11)	(n=11)	(n=9)	(n=6)	(n=7)	(n=7)	(n=7)
BMI (kg/m ²)	20.1±0.8	20.7±0.9	20.3±0.8	20.3±0.8	20.3±0.7	20.3±0.7	20.6±0.9	20.2±0.4	21.0±0.6	21.0±0.6	21.0±0.6
W/H比	0.79±0.01	0.79±0.02	0.82±0.03	0.79±0.01	0.81±0.02	0.79±0.01	0.79±0.01	0.81±0.02	0.83±0.04	0.84±0.04	0.82±0.04
平均血圧 (mmHg)	84±3	81±4	79±3	82±2	83±3	86±4	79±4	83±5	81±4	80±2	80±3
ankle arm index	1.07±0.03	1.04±0.02	1.05±0.02	1.06±0.01	1.06±0.03	1.03±0.03	1.06±0.02	1.04±0.03	1.05±0.01	1.02±0.01	1.00±0.05
血中エストロジ オール濃度 (pmol/L)	9.8±6.6	317.5±42.6**	287.7±32.2**	268.4±43.5**	278.8±33.7**	310.0±52.7**	190.1±60.8**	163.8±40.4*	Δ	Δ	Δ
血中プロゲステ ロン濃度 (pmol/L)	0.7±0.2	0.4±0.2	0.6±0.1	0.7±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1	0.5±0.2	0.9±0.2	0.6±1.0	1.2±0.1	1.0±0.2

Mean±SEM, *p<0.05, **p<0.01 vs ホルモン補充療法前

図1に示すように閉経後女性の%FMDはHRT開始6~12カ月後まで経時的に増加し（開始前4.4±0.6%、3カ月後6.6±0.6%、6カ月後7.8±0.7%、12カ月後8.2±0.8%）、36カ月後まで高値を持続した。また低用量に変更した6名の6カ月の時点での%FMDは7.2±0.7%であり、投与前（5.0±0.7%）に比べて有意に上昇し、通常量投与群と同程度の改善効果が認められた。一方、Ca製剤を服用した対照群では%FMDの改善は認められなかった。

図1



一方、右頸動脈中膜内膜厚は、図2に示すように、対照群で12カ月の時点で治療開始前に比べて有意な中膜内膜厚の増加が認められたが、HRT群では有意な増加は認められなかった。

図2

