

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いのが現状である。それは更年期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も大きな原因があると思われる。更年期女性の物忘れの多くはいわゆる良性健忘であり、初めから長谷川式簡易知能テスト（HDS）や Mini-Mental State Examination（MMSE）などの痴呆スクリーニングテストを行うのは適当ではない。しかし、一般に良性健忘であるといっても、話をよく聞いてみると日常生活の中で、自分の物忘れに悩んでいる女性も少なくない。またこの中の一部が将来アルツハイマー病を発症する可能性もあり、更年期女性の物忘れについて詳しく分析してみる必要がある。その分析の手段として更年期の物忘れアンケートを開発して試用した。

B.研究方法

1.対象

2000年1月～2001年9月に当科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。調査時に閉経していたかどうか、あるいはHRT施行の有無については表1に示した。子宮は摘出してあるが卵巣を温存させてある患者では閉経の時期は不明であるが、このような症例では血中ホルモン測定を行って、エストラジオール（E₂）値が≤10pg/mlかつFSH≥30IU/mlは閉経とした。

表 1. 対象者の背景

平均年齢	53.8±7.3 歳 (Mean±SD)	(38-77 歳)
外来	更年期障害患者	112 (66.7%)
	更年期障害以外の患者	56 (33.3%)
	計	168 (100.0%)
閉経の有無	閉経	127 (75.6%)
	未閉経	39 (23.2%)
	不明	2 (1.2%)
HRT 施行の有無	HRT 施行中	38 (22.6%)
	HRT 未施行	130 (77.4%)

調査の方法

1) 大蔵式更年期物忘れアンケート (Ohkura's Climacteric Questionnaire for Forgetfulness: OCQF) の開発

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、の4項目に分類し、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(表2)。表2の質問1~4が(1)、5~8が(2)、9~12が(3)、13~16が(4)、17~20が(5)のそれぞれの項目に相当する。外来の待ち時間に各質問について、「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することになっ

ている(表2)。ただし問3については、今回の調査終了までは「ペットの名前を忘れることがありますか」を質問として使用していたが、ペットを飼っていない人もあり、また、後述するように回答率も78.6%と低く、不適と判断して2001年10月以降は表2の問3の文章を用いている。この第1報では、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、について検討することを主な目的とした。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。

C. 研究結果

1. 更年期障害群と非更年期群を含めた全症例での検討

1) 各質問別の「なし」、「たまに」、「ときどき」、「頻ぱんに」の出現頻度と各別の回答状況を図1に示した。

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%)に多かった。(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

表2. 大蔵式更年期もの忘れアンケート (OCQF)

下記質問の各項目について なし、たまに、ときどき、頻ぱんに、のいずれかのあてはまるものの□に「レ」をつけてください。

	なし	たまに	ときどき	ひんぱんに
1. 友人の名前を忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. 果物とか野菜の名前を忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. 歴史上の人物の名前を忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. 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を忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. 電話や他の用事で思考が中断した時に、何をしようとしていたかを忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. 大事な買い物を忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. 買い物のメモ自体を忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. 水道の水を止め忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ガスコンロやストーブの火を消し忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. アイロンのスイッチを切り忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. 家の鍵をかけたかどうか忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. 伝言があることを忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. 伝言の内容を忘れて、正しく伝えられないことがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. 約束を忘れ、指摘されて思い出すことがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. 約束を忘れ、指摘されても思い出せないことがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. 今朝の朝食のメニューを忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. 家族から「この頃忘れっぽくなった」と言われることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. 覚えるべきことが覚えられないことがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. 財布・カギ・メガネなど、よく身につけるものをどこにしまったのか忘れることがありますか	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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になる。

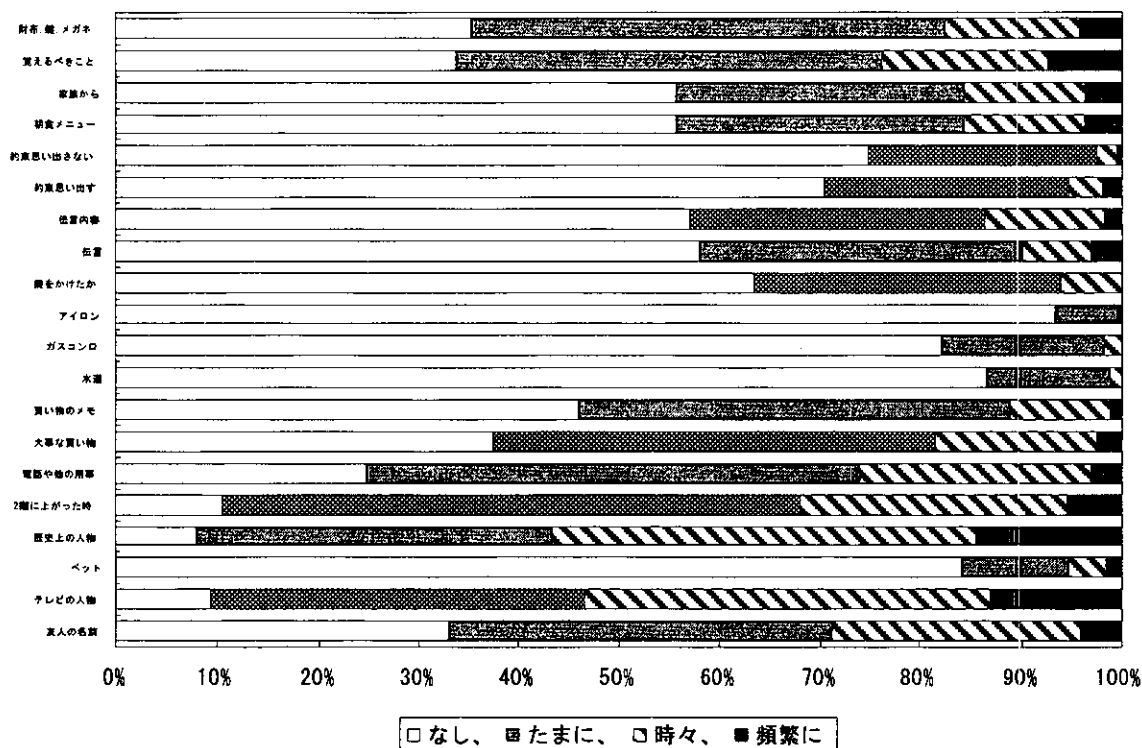


図 1. 各質問別回答状況

2) 質問別の「頻ぱんに」の出現頻度

各質問別に「頻ぱんに」の出現頻度を図 2 に示した。「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。

3) 「頻ぱんに」の回答回数とその頻度

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(

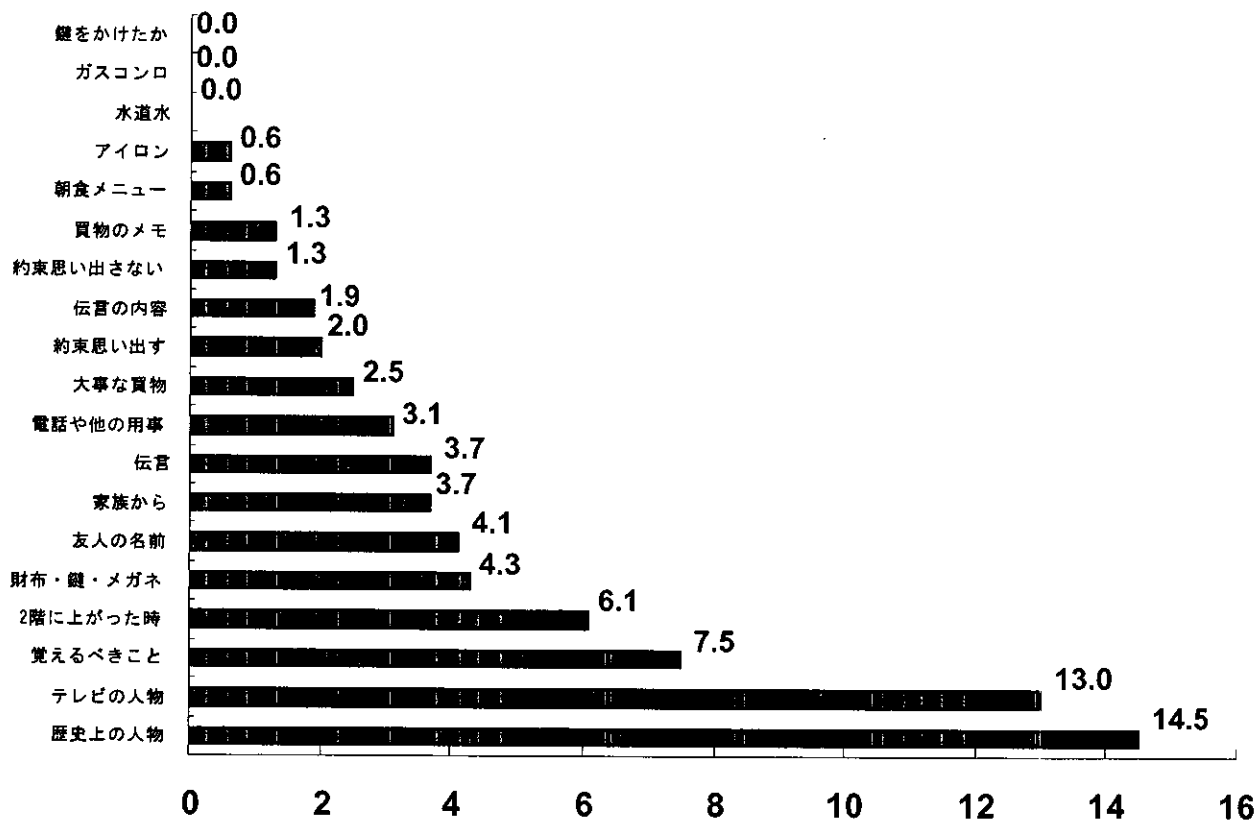


図 2. 各質問別「頻ぱんに」の出現頻度

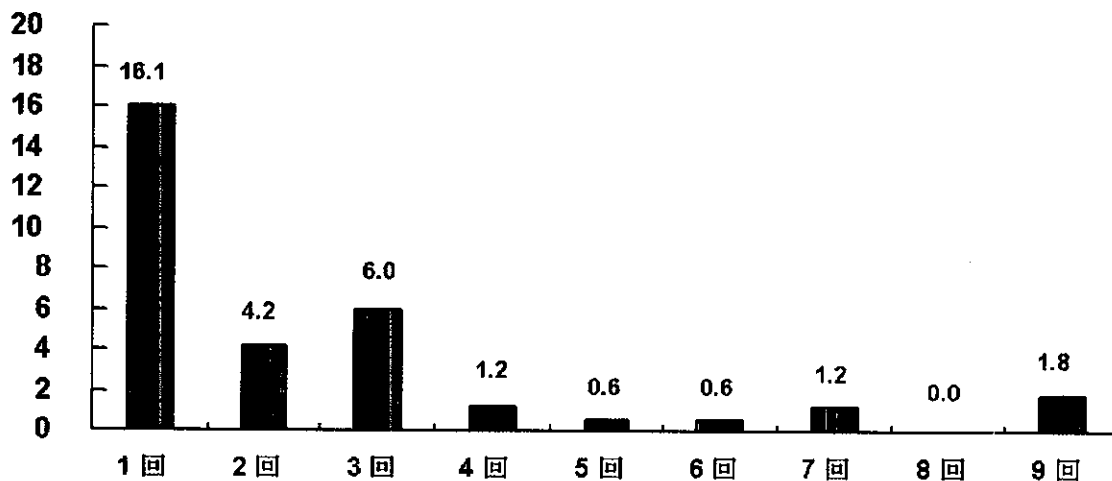


図 3. 「頻ぱんに」の回答回数とその頻度

9回) に「頻ぱんに」と答えた症例が 1.8% 存在した。

4) 「頻ぱんに」の回答回数が増えるリスク

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」と答える回数が増えるか、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（ $p=0.0001$ ）。

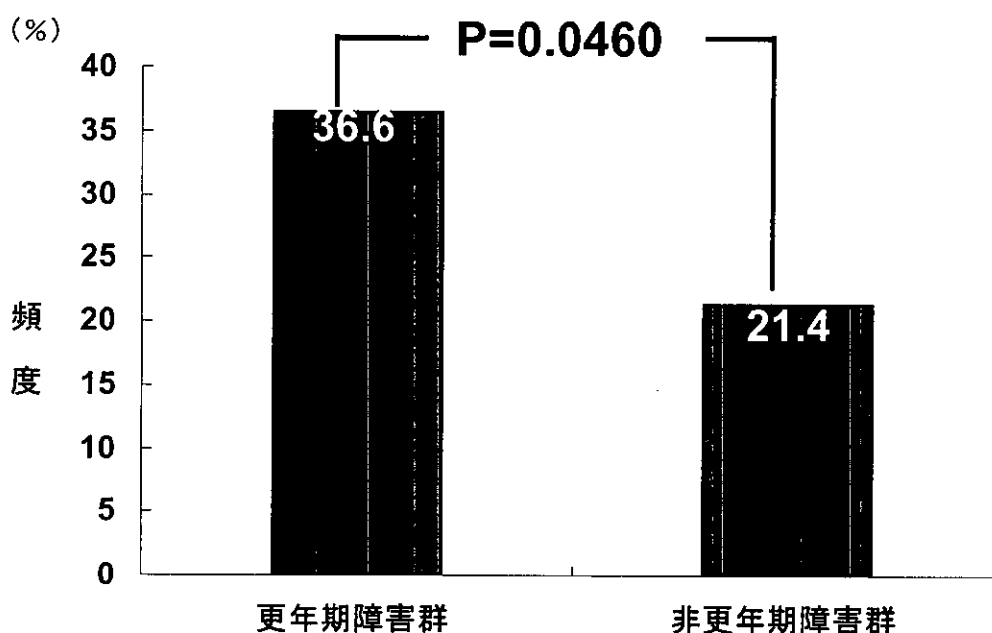
表 3. ある質問に「頻ぱんに」と答えた時に、他の質問でも「頻ぱんに」と答える回数が増えるリスク

	p value	OR	95%CI
覚えるべきことが・・	0.0001	3.822	1.991-7.339
大事な買物を忘れる	0.0001	2.170	1.416-3.326
家族から・・	0.0001	1.907	1.395-2.608

2. 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%、 $p=0.0460$ ）（図4）。

図 4. 更年期障害群と非更年期障害群での「頻ぱんに」の頻度比較



D.考察

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、このアンケートの質問を作成した。したがって日常生活で更年期の女性の誰にでも起こり得る物忘れの状況を想像して、4項目16題の質問を作成し、さらに最新の記憶に関する質問を4題追加して、計5項目20問とした。物忘れ自体は老若男女を問わず、誰でも経験するものであり、更年期女性特有の症状ではない。しかし、女性では更年期の始まる頃より急速に物忘れを自覚する頻度が増加してくる。沼(1989)は、ある地域の30~64歳の女性228例を5歳ごとに年齢層で区別して、「物忘れが多い」と自覚する頻度を調査した。これによると、30歳代前半と後半、及び40歳代前半はその頻度は10%程度で変わらないが、40歳代後半から50歳代にかけて直線的に増加して約50%に達したと報告している。この報告で対象とされた女性は更年期障害の女性も、非更年期障害の女性も含めた一般女性であった。更年期障害の女性や更年期外来受診者のみに限定すると、物忘れを訴える頻度はさらに高くなることは「研究目的」で述べた。事実この調査でも「研究結果」2.から更年期女性の方が「頻ぱんに」の出現頻度は有意に高いことを証明した。しかし、全症例168例の2/3は更年期障害女性で、非更年期障害女性は1/3であり、後者が少なかった。さらに、平均年齢±SDが53.8±7.3歳で更年期の女性が中心となっているが、年齢分布は38~77歳と幅広く老年期の女性も一部含んでいる。このような理由で、今回の調査の主な目的は、更年期障害、非更年期障害を含めた上述の年代における物忘れの分析であった。

各質問別の「頻ぱんに」の出現頻度は、「ペットの名前の物忘れ」を除いた「名前に関する物忘れ」が多かった。外来で物忘れを訴える女性にどのような物忘れかを聞くと、「まず、人の名前が出てこなくなった」と答える女性をよく経験するが、この結果はこれらの事実とよく一致する。また、「水道水の止め忘れ」、「ガスコンロやストーブの消し忘れ」、「家の鍵のかけ忘れ」や「アイロンのスイッチの切り忘れ」で「頻ぱんに」の頻度が0%かあるいは極めて低かったことは、痴呆ではない一般女性では当然のことかと思われる。逆に、これらの質問に「頻ぱんに」と答えた女性では、物忘れの進行を注意深く観察する必要があると思われる。

「頻ぱんに」の回答回数とその頻度では、1つ以上の質問に「頻ぱんに」と答えた頻度は31.5%であり、全体の約1/3の女性は何らかの物忘れに悩んでいる可能性を示唆している。更年期障害群と非更年期障害群で「頻ぱんに」の出現頻度が違うことは先に述べた。

「覚えるべきことが覚えられないか」、「大事な買物を忘れるか」、「家族から

この頃物忘れが多くなったと言われるか」の各質問に「頻ぱんに」と答えると、他の質問でも「頻ぱんに」と答えるリスクが高くなることを証明した。「頻ぱんに」と答えた物忘れの内容により、その他にも頻繁な物忘れがあることを、ある程度推測することが可能であると思われる。

以上のようにこの第一報では物忘れの種類と「頻ぱんに」の出現頻度を中心に分析した。今後は、「頻ぱんに」と答えた症例と答えなかった症例との間に物忘れの程度に差があるかどうかについて、記憶テストを用いて検討する必要がある。さらに、「なし」、「たまに」、「ときどき」、「頻ぱんに」をそれぞれスコア化することにより、OCQF を「更年期もの忘れスケール」として応用できるかどうかについても検討する必要がある。

E. 結論

OCQF を用いた調査により、更年期女性（一部老年期女性を含む）の物忘れでは「頻ぱんに」の頻度が高いことが判明した。さらに、「頻ぱんに」の出現する質問内容によっては、他の質問でも「頻ぱんに」の出現するリスクが高いことを証明した。これらの結果から、OCQF は更年期女性の物忘れの内容分析に有用であると考えられる。今後は、「なし」、「たまに」、「ときどき」、「頻ぱんに」をそれぞれスコア化することによって、OCQF を「更年期もの忘れスケール」としても応用できるかどうか、さらに検討する必要がある。

研究課題Ⅱ： ホルモン補充療法（HRT）が脳血流に及ぼす効果に関する研究（第4報）

A. 研究目的

平成 10～12 年度厚生省長寿科学総合研究事業の「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」（大内尉義主任研究者）の分担研究で、HRT が大脳および小脳の脳血流に影響を及ぼすことを明らかにしてきた。特に昨年度は、休薬期間を置いた周期的順次投与方法では大脳および小脳の脳血流増加は3年間は維持されるが、通常量併用持続療法〔結合型エストロゲン（CEE）0.625mg/日+酢酸メドロキシプロゲステロン（MPA）2.5mg/日〕では大脳血流量の有意な増加は認められなかったことを報告した。一方、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が、1年後には投与前値のレベルに戻り、大脳血流量と小脳血流量に対する併用持続療法の効果に乖離が認められた。併用持続療法で大脳血流量に有意な血流増加が認められなかった原因

として、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（down-regulation）と黄体ホルモン併用の影響（エストロゲン効果の抑制）という 2 つの異なった因子による影響であると推察された。2 つの因子のうちどちらがより関与しているかを明らかにするために、子宮摘出後の閉経後女性に CEE0.625mg/日を単独で持続投与して脳血流量の推移を観察した。さらに、昨年度報告した低用量(半量)併用持続療法が脳血流に及ぼす効果について、症例数を追加したので併せて報告する。

B. 研究方法

対象と方法

1. 通常量 CEE 単独持続療法

当科更年期外来を受診中で既に子宮を摘出している閉経後女性 15 名（平均年齢±SD: 51.5±4.6 歳）を対象として、CEE0.625mg/日を連日投与した。

1. 低用量(半量)単独持続療法または併用持続療法

当科更年期外来を受診中の閉経後女性 21 名（平均年齢±SD: 58.2±6.4 歳）を対象とした。このうち 9 名は子宮摘出後であるために CEE0.3125mg/日を単独で持続投与し、残りの 12 名は子宮を有するために CEE0.3125mg/日+MPA1.25mg（いずれも通常量の半量）を持続投与したが、統計処理は計 21 名として一緒に行った。なお、昨年度の報告より増加した症例数は、投与前、6 週後、半年後がそれぞれ 3 例の増加であったが、1 年後は 5 例から 12 例へ 7 例増加した。(1)、(2) の通常量単独および低用量持続療法とも、脳血流の測定は投与前と、投与開始 6 週後、半年後および 1 年後に行った。脳血流の測定法は昨年度の報告に詳細に述べてあるが、^{99m}Tc-ECD 法を用いて松田らの方法により定量的に測定した。統計的処理は、paired t-test を用いて行った。

C. 研究結果

1. 通常量 CEE 単独持続療法

CEE 投与前後の平均大脳血流量（CBF）の推移と変化率を表 1 に示した。3 週後の平均 CBF は有意に（ $p < 0.05$ ）増加したが、半年後および 1 年後の平均 CBF はいずれも投与前値に比べて有意な変化は認められなかった。6 週後の平均増加率は 3.1 ± 4.4 (SD) % で小さかった。一方、平均小脳血流量（CbIBF）は 6 週後に有意に（ $p < 0.05$ ）増加したが、半年後は有意ではなかった（表 2）。しかし、1 年後には再び有意な（ $p < 0.05$ ）増加が認められた。平均増加率は、6 週後では 3.0 ± 4.5 % で小さかったが、1 年後では 7.5 ± 6.6 % の増加率であった。（表 2）。

表 1 CEE/0.625mg/日単独持続療法前後の大脳血流量 (CBF) の推移と変化率

	基礎値 (n=15)	6 週後 (n=15)	半年後 (n=11)	1 年後 (n=8)
CBF (ml/100 g/min)	45.3±3.1	47.3±3.7*	46.4±4.6	48.5±5.3
変化率	——	3.1±4.4	1.8±7.0	3.9±7.6

Mean±SD. *p<0.05 vs 基礎値

表 2 CEE/0.625mg/日単独持続療法前後の小脳血流量 (CbIBF) の推移と変化率

	基礎値 (n=15)	6 週後 (n=15)	半年後 (n=11)	1 年後 (n=8)
CbIBF (ml/100 g/min)	51.6±3.9	53.2±4.5*	53.2±5.8	54.7±5.1*
変化率	——	3.0±4.5	4.4±9.3	7.5±6.6

Mean±SD. *p<0.05 vs 基礎値

2. 低用量(半量)単独持続療法または併用持続療法

平均 CBF は 6 週後に有意に ($p < 0.05$) 増加したが、半年後と 1 年後ではいずれも有意な変化は認められなかった。6 週後の平均増加率は $6.4 \pm 10.1\%$ であった。平均 CbIBF も 6 週後には有意に ($P < 0.01$) 増加したが、半年後と 1 年後ではいずれも有意な変化は認められなかった。6 週後の平均増加率は $5.9 \pm 9.4\%$ であった。

表 3 CEE/0.3125mg/日単独持続療法または CEE 0.3125mg+MPA1.25mg/日併用持続療法前後の大脳血流量 (CBF) の推移と変化率

	基礎値 (n=21) †	6 週後 (n=21)	半年後 (n=17)	1 年後 (n=12)
CBF (ml/100g/min)	43.6±3.2	46.2±4.3*	44.9±3.0	42.3±2.5
変化率	——	6.4±10.1	3.5±8.7	-3.0±7.3

† 単独療法 n=9、併用療法 n=12. Mean±SD. *p<0.05 vs 基礎値

表 4 CEE/0.3125mg/日単独持続療法または CEE 0.3125mg+MPA1.25mg/日併用持続療法前後の小脳血流量 (CblBF) の推移と変化率

	基礎値 (n=21) †	6 週後 (n=21)	半年後 (n=17)	1 年後 (n=12)
CblBF (ml/100g/min)	49.7±4.5	52.3±5.0*	50.1±3.5	49.0±2.9
変化率	—————	5.9±9.4	1.0±10.6	-1.8±11.6

†単独療法 n=9、併用療法 n=12. Mean±SD. *p<0.01 vs 基礎値

D. 考察

昨年度大内班で報告した CEE 0.625mg/日+MPA 2.5mg/日の通常量併用持続療法では、3 週後、半年後および 1 年後の平均 CBF には、いずれも有意な変化は認められなかった。しかし、3 週後と半年後の CblBF は、いずれも投与前値に比べて有意に ($p < 0.05$) 増加したが、1 年後には投与前値まで低下した。今回の結果から、黄体ホルモン (MPA) 併用の影響を除いた場合には 6 週後の CBF は有意に増加するが、半年後と 1 年後の CBF では有意な増加が認められないことが判明した。つまり、エストロゲン投与開始後 6 週間までは有意に増加していた CBF も、半年後以後は脳内エストロゲンレセプターの減少により脳血流の増加作用が消失することが推察された。CEE 0.625mg/日を単独で 3 週間投与した時の CBF と CblBF の平均増加率 (\pm SD) は、それぞれ $7.4 \pm 5.4\%$ と $6.5 \pm 4.9\%$ であった (大藏健義、他：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、平成 11 年 3 月)。今回報告した CEE 0.625mg/日の 6 週間投与での増加率は CBF $3.1 \pm 4.4\%$ 、CblBF $3.0 \pm 4.5\%$ であり、3 週後に比べていずれも半分程度の増加率に低下していた。このことは、エストロゲンを連続投与していると脳血流の増加作用はこのように短い期間でも down-regulation により低下してくる可能性を示唆しているが、半年後までのどの週で効果が消失するかは今後検討されるべき課題といえる。一方、CblBF では 1 年後に再び有意に増加しており、増加率も $7.5 \pm 6.6\%$ で CEE 0.625mg/日単独の 3 週後の増加率とほぼ同じであった。この大脳と小脳の脳血流増加作用の乖離は、大脳と小脳とではエストロゲンレセプターの down-regulation に差があるのか、あるいは他の何らかの因子が関与しているのかは不明であり、今後検討を要する。

低用量(半量)投与では 6 週後の平均増加率は CBF $6.4 \pm 10.1\%$ 、CblBF 5.9

±9.4%であり、ほぼ通常量の CEE0.625mg/日単独持続投与の3週後の平均増加率に匹敵しているが、SD が示す通り、バラツキが大きかった。さらに、昨年度の報告ではこの半量投与で、1年後の CBF と C b1 B F は有意に低下したが、例数を増やした今回の報告では有意な低下はいずれも認められなかった。今後、半量投与の例数はさらに増加してくるので、次年度は今回一緒に統計処理した単独療法と併用療法を分離して報告できると考えている。

E. 結論

通常量の CEE 単独持続療法でも6週後には大脳血流量に有意な増加が認められた。しかし、持続投与を続けていると大脳血流量の増加効果は消失した。一方、小脳血流量でも6週後と1年後に有意な増加が認められた。このように CEE 単独の持続療法でも、CEE+MPA の併用持続療法の時に同じように大脳血流量と小脳血流量の反応に乖離が認められた。しかし、単独療法では小脳血流量は1年後に有意に増加したが、併用療法では投与前値（基礎値）のレベルまで低下した。

低用量(半量)の持続投与でも大脳および小脳の血流量は6週後に有意に増加したが、半年後および1年後では有意な変化は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 星本和倫、大藏健義：自然閉経後女性のエストロゲン補充療法前後における血漿中ホモシステイン濃度の変化についての検討. 臨床婦人科産科 55 (1) : 76-79、2001.
- 2) 大藏健義：閉経後女性の脳血流とホルモン補充療法に関する研究. 大内尉義 編. 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、p.223-229、2001.

2. 学会・研究会発表

- 1) Ohkura T : Brain Function, HRT and Alzheimer s disease : Mechanism of neuroprotective action, 1ST Scientific Meeting of the Asia-Pacific Menopause Federation Symposium V Seoul, Abstracts p.42, May, 2001.
- 2) 大藏健義：エストロゲンと脳機能. 第2回岐阜 HRT 研究会 特別講演、岐阜、2001.1
- 3) 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、2001.2.
- 4) 大藏健義：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、アルツハイマー病一、第 74 回埼玉県産婦人科医会東部ブロック産婦人科勉強会 教育講演、越谷、2001.3.
- 5) 大藏健義：HRT と脳機能. 第 49 回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会総会・学術集会 ランチョンセミナー、 仙台、2001.9.
 - 6) 星本和倫、大藏健義、夏井哲、宿谷俊郎、風見章、野崎美和子：ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす影響に関する検討—周期的投与法と連続投与法の違いについて—、 第 19 回埼玉核医学同好会、越谷、2001.9
 - 7) 大藏健義：レジメの選択：HRT に用いられる薬剤の種類と特徴. HAP 会員向セミナー「HRT の実際～HRT の効果と継続性を高めるために～」、東京、2001.10.
 - 8) 大藏健義：更年期の物忘れアンケート調査に関する検討（第 1 報）. 第 16 回日本更年期医学会学術集会 、東京、2001.11. 日更年医誌 9(Suppl)：85,2001.
 - 9) 星本和倫、濱田佳伸、大藏健義：ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす影響に関する検討—周期的順次投与法と併用連続投与法の違いについて—、第 16 回日本更年期医学会学術集会、東京、2001.11. 日更年医誌 9 (Suppl)：89、2001.

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

厚生労働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

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

分担研究者 本庄英雄 京都府立医科大学産婦人科学教室教授

【研究要旨】 Amyloid β protein (A β) による神経細胞障害の機序である細胞内カルシウムの増加、細胞内過酸化に対する 17 β -estradiol および non-feminizing estrogen J861 の効果を検討した。Estrogen は A β が引き起こす細胞内カルシウム濃度上昇と細胞内過酸化を抑制することにより A β の細胞毒性から神経細胞を保護することが再確認された。J861 は E2 に比べてより強い抗酸化作用を示した。J861 の抗酸化作用は ICI 182780 による影響がないことより ER を介さない直接作用が強いことがわかった。

A. 研究目的

エストロゲンがアルツハイマー病 (AD) に対して予防的効果をもつことが疫学的にほぼ明らかになったが、治療的効果に関しては現在論争中である。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) の過剰の沈着と著明な神経細胞死が AD の病理組織学的所見の特徴である。エストロゲンは α セクレターゼ活性を亢進しアミロイド前駆蛋白からの A β 生成を抑制する。またエストロゲンは強い抗酸化作用を有し、A β により誘発される過酸化より神経細胞を保護する。すなわちエストロゲンは 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 の神経細胞死の一機序として、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は数多くなされている。我々も神経細胞モデルを用いた *in vitro* の研究において、A β により神経細胞内のカルシウム濃度および細胞内過酸化の増加が起ることを確認している。今回我々は 17 β -estradiol (E2) および J861 が A β により誘発される神経細胞内の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検討した。J861 は化学構造上、17 α -estradiol のステロイド環の 8, 9 部位を二重結合とした Δ 8, 9-dehydro estrogen の一種であり強い神経栄養作用をもつ。さらに D リングにメチル基をつけ抗酸化作用を強めたものである。J861 のもう一つの優れた特徴は子宮や乳腺にほとんど作用しないということである。疫学的報告によればより長期にエストロゲンを投与することにより、AD 発症の相対危険度がさらに低くなる。エストロゲンの長期投与を行う上で最大の懸案は子宮および乳腺に対する有害作用である。J861 はこの問題をクリアし、今後 AD の予防、治療に有効であることが期待される。

B. 研究方法

PC12 細胞（ラットの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、Estrogen Receptor (ER) Antagonist 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。

C. 研究結果

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。

D. 考察

A β の過剰沈着と著名な神経細胞死が AD の特徴といわれる。A β 過剰沈着の背景には、アストロサイトの A β 貪食能の低下や、炎症、神経損傷によるアミロイド前駆蛋白の産生増加などが存在する。A β の神経細胞毒性は、細胞膜に calcium pore を形成しカルシウムの細胞内流入を亢進することにより、一酸化窒素合成酵素 (NOS) の活性をもたらす細胞内の過酸化をひきおこすことによるといわれている。E2 は 10^{-8} M で細胞内カルシウム濃度の増加を抑制および細胞内過酸化の抑制を認めた。生理的な濃度で E2 は十分に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、生体における濃度コンプライアンスが E2 よりかなり高い可能性がある。このことはさらに高濃度の 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望めることを意味する。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。

E. 結論

今回の結果により Estrogen は A β が引き起こす細胞内カルシウム濃度上昇と細胞内過

酸化を抑制することにより A β の細胞毒性から神経細胞を保護することが再確認された。そして、J861 の効果は E2 に比べて強く AD における発症予防や進行遅延効果における有効性が示唆された。また、J861 の抗酸化作用は ICI 182780 による影響がないことより ER を介さない直接作用が強いことがわかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hosoda T, Nakajima H, Honjo H. Estrogen protects neuronal cells from amyloid β -induced apoptotic cell death. *NeuroReport* 12(9); 1965-1970, 2001
- 2) Mizunuma H, Honjo H, Aso T, Urabe M, Ohta H, Kobayashi S, Sagara Y, Sanada M, Tanaka K, Dobashi K, Hayashi K, Ohama K. Postmenopausal hormone replacement therapy use and risk of endometrial cancer in Japanese women. *Climacteric*. 2001; 4(4):293-8.
- 3) Kusuki I, Kitawaki J, Ishihara H, Koshihara H, Kado N, Ohshima K, Honjo H. Immunohistochemical localization of aromatase and apoptosis-associated proteins in ovarian serous cystadenocarcinoma arising from ovarian endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001; 98(1):114-8.
- 4) Honjo H, Kikuchi N, Hosoda T, Kariya K, Kinoshita Y, Iwasa K, Ohkubo T, Tanaka K, Tamura T, Urabe M, Kawata M. Alzheimer's disease and estrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001; 76(1-5):227-30.
- 5) Kataoka Y, Iijima N, Yano T, Kakihara K, Hayashi S, Hinuma S, Honjo H, Hayashi S, Tanaka M, Ibata Y. Gonadal regulation of PrRP mRNA expression in the nucleus tractus solitarius and ventral and lateral reticular nuclei of the rat. *Brain Res Mol Brain Res*. 2001; 87(1):42-7.
- 6) Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshihara H, Kusuki I, Kado N, Tsukamoto K, Hasegawa G, Nakamura N, Honjo H. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum Reprod*. 2001; 16(1):51-55.
- 7) Okubo T, Urabe M, Tsuchiya H, Iwasa K, Yokota K, Kikuchi N, Yamamoto T, Honjo H. Effect of estrogen and progesterone on gene expression of growth regulatory molecules and proto-oncogene in vascular smooth muscle cells. *Endocr J*. 2000; 47(3):205-14.
- 8) Kitawaki J, Koshihara H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Progesterone induction of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(9):3292-6.
- 9) Kikuchi N, Urabe M, Iwasa K, Okubo T, Tsuchiya H, Hosoda T, Tatsumi H, Honjo H. Atheroprotective effect of estriol and estrone sulfate on human vascular smooth muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000; 72(1-2):71-8.

10) ト部諭, 後山尚久, 山本嘉昭, 本庄英雄. 【グループスタディ報告】 HRT の副作用調査. 産婦人科の進歩 53(2): 177-182, 2001

11) 細田哲也, 仮家恵子, 辰巳弘, 菊池典子, 田中一範, 田村尚也, 本庄英雄. Amyloid β protein による神経細胞の Apoptosis に対する Estrogen の抑制効果 Alzheimer 病における ERT の有効性についての考察. 産婦人科の進歩 53(2); 165-166, 2001

2. 学会発表

1) 大久保智治, 上野有生, 本庄英雄. ヒト卵巣上皮細胞におけるアロマターゼ発現調節. 第 30 回日本婦人科腫瘍学会学術集会, 平成 13 年 7 月, 横浜. <抄録: 日本婦人科腫瘍学会雑誌 19(1): 99, 2001>

2) 田中一範, 本庄英雄. 女性心身医学とホルモン 黄体ホルモンとうつ症状. 第 30 回日本女性心身医学会学術集会, 2001 年 7 月, 京都. <抄録: 女性心身医学 6(1): 23, 2001>

3) 藤澤秀年, ト部優子, ト部諭, 本庄英雄. アルツハイマー病におけるエストロゲンの役割 microglia 活性に及ぼす影響の検討. 第 16 回日本更年期医学会学術集会, 2001 年 11 月 10-11 日, 東京. <抄録: 日本更年期医学会雑誌 8(suppl): 152, 2000>

4) 石原広章, 北脇城, 門紀子, 小柴寿人, 楠木泉, 塚本克美, 本庄英雄. 子宮内膜症, 子宮腺筋症, および子宮筋腫とエストロゲン受容体 α の遺伝子多型の関連. 第 53 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会, 2001 年 5 月, 札幌. <抄録: 日本産科婦人科学会雑誌 53(2): 338, 2001>

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

<研究協力者 岩佐 弘一 京都府立医科大学産婦人科学教室>

厚生労働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

高齢者に対するホルモン補充療法の総合的検討

分担研究者 林 登志雄 名古屋大学大学院医学研究系老年科学

【研究要旨】 1) 後期高齢者に対するホルモン補充療法をパイロット研究として23名を対象に二年間施行した。骨塩量、血管内皮機能の有意な改善を認めた。2) 高齢者総合機能評価を用いた高齢者に対するホルモン補充療法を計画開始した。高齢者65名と更年期女性16名が登録され、二年間の予定でフォローされている。3) エストリオールはエストロゲンに匹敵する程度の家兎動脈硬化進展抑制作用を認め、血管内皮機能の改善も認められた。その作用機序に関して、eNOSへの作用が注目された。

A. 研究目的

性器外作用に比し性器作用が弱く、高齢者骨粗鬆症に保険適用されているエストロゲン製剤、エストリオール (E3、2mg/day) を後期高齢者に投与し、骨、血管、認知機能、日常生活動作の及ぼす影響を検討する。

B. 研究方法

1) 後期高齢者を対象とするパイロット研究、2) それに基づき、高齢者総合機能評価を用いた高齢者に対するホルモン補充療法 3) 動物実験、分子生物学的技法を用いた基礎検討の三点から検討した。

1) 平均年齢80.3才の高齢女性12名にエストリオールを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詳細に観察した。

2) 高齢者総合機能評価 (comprehensive geriatric assessment ;CGA) は多臓器障害、複数の疾患を抱えており、個々の疾患に対して最先端の治療をする事が必ずしも患者のQOLにとって最善であるとは限らない。疾病よりむしろ患者の抱える障害を把握する事が重要である。この障害は機能形態障害 (impairment), 能力障害 (disability) 社会的障害、不利 (handicap) にわけられ、これらの全体像の把握が不可欠である。以上の観点から考えられたCGAは高齢者の疾病の診断に留まらず、上記の各障害をも含めて総合的に評価し、医療のみならず介護も加えて高齢者のQOLを改善する手法である。この手法の有用性は1988年NIHの会議報告でも、様々な介入試験の患者選択及び経時的な変化の把握としてとりあげられている。

CGAの構成は

A) 身体所見 (血液検査所見、服薬内容、転倒歴、失禁の有無等)

B) 身体機能評価

a) 基本的日常生活動作 basic activities of daily living (Barthel Index)

b) 手段的日常生活動作 instrumental ADL (Lawton Index)

C) 精神心理機能 Mini-Mental State Examination (MMSE)、うつスケール、
Geriatric Depression scale 15

D) 社会的状態 家族状況、主要な介護者、コミュニケーション、経済状態

等からなる。1) HRT 開始時は C) 認知機能検査 Minimental state とうつスコア GDS15 を全員に行った。介護保険申請者、認定者及び最近脳血管障害等の障害があった患者には HRT 開始前に Bartherl Index, Lawton Index を行った。認定者は何度かを記載した。HRT 終了時として、2年間の投与終了時に上記 (MMSE, GDS15, 介護認定者は認定度、Bartherl Index, Lawton Index を再度、行うこととした。

3) エストリオールの動脈硬化病変進展抑制作用の検討

エストリオール (E3) は本邦では高齢者骨粗鬆症に保険適用されている唯一のエストロゲン製剤で、性器への作用が少なく広く用いられているが、血管への作用は不明な点が多い。コレステロール食負荷家兎動脈硬化進展及び血管内皮機能変化に対する E3 の効果を検討した。24羽の卵巣摘出雌性ニュージーランド白色家兎を以下の3群に分け0.5%コレステロール食で12週間飼育した。

1群; コントロール群、

2群; 17βエストラジオール (0.1mg/kg/day) 投与群

3群; エストリオール (0.3mg/kg/day) 投与群

とした。各群、飼育終了後屠殺し、以下について検討した。血液より、血清脂質、NO代謝物 (NOx) 濃度、摘出胸部大動脈においては、動脈硬化病変 (表面積占有率、内膜肥厚度、血管壁内脂質濃度)、血管反応 (acetylcholine; ACh, A23187, nitroglycerin; NTG, L-monomethyl-NG-arignine; L-NMA)、血管壁内 cGMP 濃度、RT-PCR 法による eNOS, iNOS mRNA 及び western blot による蛋白量、動脈硬化病変構成細胞および eNOS, iNOS (免疫組織学)。

C. 研究結果

後期高齢者に対するパイロット研究においては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。

家兎の実験においては、動脈硬化病変 (表面積、内腔占有率は動脈硬化コントロール群に比しエストリオール、エストラジオール各投与群が有意に改善していた。ACh, LNMA による血管反応も動脈硬化コントロール群に比し、エストリオール、エストラジオール群では有意に改善していた。血管壁 eNOS mRNA は、普通食群に比し動脈硬化コントロール群には上昇していたが、エストリオール、エストラジオール群はさらに

上昇していた。動脈硬化病変中のマクロファージ、iNOS 陽性部位は、動脈硬化コントロール群に比し、エストリオール、エストラジオール群では減少傾向にあった。

D. 考察

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。但し、同一の投与量であった場合、高齢になる程、血中ホルモン濃度が上昇する可能性が示唆され、今後の研究課題と考えられた。さらに、投与量を考慮した上での製剤間の比較、冠動脈疾患罹患者の二次予防効果等検討する課題は多いと考えられた。

E. 結論

エストリオール投与により、平均80歳の女性においても、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。性器出血を一部に認めた。エストリオールはエストロゲンに匹敵する程度の家兎動脈硬化進展抑制作用を認め、血管内皮機能の改善も認められた。その作用機序に関して、eNOSへの作用が注目された。こういった成果を元に、本邦での大規模臨床研究の成果が期待され、認知機能等、高齢者総合機能評価を加えて検討した研究がなされる事は意義があると思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe H, Tran Q, Takeuchi M, Fukao M, Liu M, Kanno M, Hayashi T, Iguchi A, Seto M, Ohashi K. Myosin light chain kinase regulates endothelial calcium entry and endothelium-dependent vasodilatation. *FASEB J.* 15; 282-284, 2001
- 2) Kumagai Y, Hayashi T, Endo A, Iguchi A, Kiriya-sakai M, Sakai S, Miyauchi T, Shimojo N. Inhibition of endothelial nitric oxide synthase and suppression of vasorelaxation by phnanthraquinone, a component of diesel exhaust particle. *American Journal of Physiology -Regulatory Integrative Physiol* 281;R25-30, 2001
- 3) Kumar NT, Hayashi T, Sumi D, Kano H, Iguchi A. Stabilization of atherosclerosis by a HMG-CoA reductase inhibitor - Effects of increasing basal NO and decreasing superoxide. *American Journal of Physiology -Heart Circ Physiol* 281; H75-83, 2001
- 4) Jayachandran M, Hayashi T, Sumi D, Iguchi A, Miller VM. Temporal effects of 17beta-estradiol on caveolin-1 mRNA and protein in bovine aortic endothelial cells. *American Journal of Physiology -Heart Circ Physiol* 281; H1327-1333, 2001
- 5) Sumi D, Hayashi T, Thakur NK, Matsui-Hirai H, Kano H, Iguchi A. HMG-CoA reductase inhibitor possess a novel anti-atherosclerotic effect other than serum lipid lowering effects - the relevance of endothelial nitric oxide synthase and superoxide anion scavenging action. *Atherosclerosis* 155; 347-357, 2001