

- 6) Jayachandran M, Hayashi T, Sumi D, Thakur NK, Kano H, Ignarro LJ, Iguchi A. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase through b2-adrenergic receptor-The role of a beta-blocker with NO-releasing action. *Biochem Biophys Res Commun* 280; 589-594, 2001
- 7) Sumi D, Hayashi T, Jayachandran M, Iguchi A. Estrogen prevents destabilization of endothelial nitric oxide synthase mRNA induced by tumor necrosis factor α through estrogen receptor mediated system. *Life Sciences* 69; 1651-1660, 2001
- 8) Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Egashira K, Iguchi A. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 104; 376-379, 2001
- 9) Hayashi T, Ito I, Endo H, Kano H, Iguchi A. Estriol (E3) replacement improves endothelial function and bone mineral density for two years in octogenarian women. *J Am Geriatr Soc* (in press)
- 10) Kumar NT, Hayashi T, Sumi D, Kano H, Matsui-Hirai H, Iguchi A. A novel β adrenergic receptor antagonist with NO releasing action retards the progression of severe atherosclerosis induced by high-cholesterol diet with chronic NO synthase inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* (in press)
- 11) Nomura H, Hayashi T, Esaki T, Kanda S, Kano H, Hattori A, Iguchi A. Standardization of plasma brain natriuretic peptide concentration in elderly Japanese- relation to latent renal dysfunction and ischemic heart diseases. *J Am Geriatric Soc* (in press)
- 12) Sakuma I, Liu MY, Sato A, Hayashi T, Iguchi A, Kitabatake A, Hattori Y. Endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries of middle-aged rats: influence of oestrogen. *Br J Pharmacol*. (in press)
- 13) Kano H, Hayashi T, Sumi D, Matsui-Hirai H, Tsunekawa T, Endo H, Iguchi A. Estriol retards and stabilizes atherosclerosis through an NO-mediated system. *Life Science* (in press)
- 14) Stein JH, Carlsson CM, Hayashi T, Tsunekawa T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Iguchi A, Egashira K. Cerivastatin and Endothelial Function in Elderly Patients With Diabetes Mellitus, *Response Circulation* 105: 32e-33e. 2002
- 15) Hashimoto M, Akita H, Hayashi T, Tsunekawa T, Kano H, Sumi D, Matsui-Hirai H, Thakur NK, Iguchi A, Egashira K. Cerivastatin, a Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function in Elderly Diabetic Patients Within 3 Days, *Response. Circulation* 105: 30e-31e. 2002

2) 学会発表

- 1) Hayashi T, Ito I, Kano H, Thakur NK, Sumi D, Iguchi A. Estriol (E3) replacement improves endothelial function and lipid metabolism as well as bone mineral density for two years in octogenarian women. 16th International Congress of Gerontology, July 1-6 2001, Vancouver, Canada
- 2) Tsunekawa T, Hayashi T, Ito I, Kano H, Thakur NK, Sumi D, Iguchi A. The effect of aging

and hyperglycemia on NO mediated action in rat aorta-the relation of eNOS and soluble guanylate cyclase activity. 16th International Congress of Gerontology, July 1-6 2001, Vancouver, Canada

3) TSUNEKAWA T, HAYASHI T, SUMI D, KANO H, IGUCHI A. A HMG-CoA reductase inhibitor improves endothelial function and reduces oxygen radical without affecting plasma lipids in elderly diabetics within 3 days. 第 65 回日本循環器学会学術集会, 2001 年 3 月 25-27 日, 京都

4) NOMURA H, HAYASHI T, IGUCHI A. Standardization of plasma brain natriuretic peptide concentration in Japanese elderly-relation to latent renal and ischemic heart disease and ADL. 第 65 回日本循環器学会学術集会, 2001 年 3 月 25-27 日, 京都

5) KANO H, HAYASHI T, NAVIN KT, ITOH I, IGUCHI A. Estriol (E3) replacement improves endothelial function and bone mineral density for two years in octogenarian women. 第 65 回日本循環器学会学術集会, 2001 年 3 月 25-27 日, 京都

6) ESAKI T, HAYASHI T, KANO H, SUMI Da, TSUNEKAWA T, IGUCHI A. The effect of estriol on progression and regression of rabbit atherosclerosis-the relation of NO- 第 65 回日本循環器学会学術集会, 2001 年 3 月 25-27 日, 京都

7) 林 登志雄. 【シンポジウム/冠危険因子と血管内皮機能】冠危険因子としての性ホルモンと血管内皮機能. 第 1 回 NO 学術集会, 2001 年 5 月 24-25 日, 福岡

8) 林 登志雄、恒川 卓、角 大悟、平井寿子、井口昭久. eNOS の血管内遺伝子導入による内皮擦過及びコレステロール負荷による進行動脈硬化症退縮作用.

9) 角 大悟、林 登志雄、恒川 卓、平井寿子、井口昭久. エストロゲンの NADPHoxidase を介する抗動脈硬化作用. 第 1 回 NO 学術集会, 2001 年 5 月 24-25 日, 福岡

10) 朝倉雄介、林 登志雄、角大悟、井口昭久. 血管障害機構としての NF-kB による NO の調節機構-CpG Oligonucleotide と PKR の関係の検討を通じて. 第 1 回 NO 学術集会, 2001 年 5 月 24-25 日, 福岡

11) 林 登志雄. 【シンポジウム/若手企画-高齢者における生活習慣病、予防 治療の最前線-】高齢者 QOL と動脈硬化性疾患. 第 43 回日本老年医学会学術集会, 2001 年 6 月 13-15 日, 大阪

12) 朝倉雄介、林 登志雄、角大悟、井口昭久. 病的老化、血管障害に重要な NF-kB の調節機構-CpG Oligonucleotide と PKR の関係の検討を通じて. 第 43 回日本老年医学会学術集会, 2001 年 6 月 13-15 日, 大阪

13) 加納初世、伊藤いづみ、林 登志雄、井口昭久. 介護老人保健施設における CGA を用いた検討. 第 43 回日本老年医学会学術集会, 2001 年 6 月 13-15 日, 大阪

14) 林 登志雄、加納初世、井口昭久. 無症候性心筋虚血をきたす高齢者糖尿病罹患者の特徴. 第 44 回日本糖尿病学会総会, 2001 年 4 月 16-18 日, 京都

15) 加納初世、林 登志雄、恒川 卓、井口昭久. HMG-CoA 還元酵素阻害剤は高齢糖

尿病患者の血管内皮機能を3日間で改善する. 第44回日本糖尿病学会総会, 2001年4月16-18日, 京都

16) 林 登志雄、恒川 卓、角 大悟、井口昭久. eNOSの血管内遺伝子導入は、内皮擦過及びコレステロール負荷による進行動脈硬化症を退縮させる - iNOS, eNOS+, iNOSの無効性、NOとO₂⁻の関与. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001年6月7-8日, 東京

17) 恒川 卓、林 登志雄、角 大悟、井口昭久 HMG-CoA還元酵素阻害剤による家兎動脈硬化病変退縮、安定化の機序-NO基礎分泌増加及び活性酸素低下作用の寄与. 第33回日本動脈硬化学会総会, 2001年6月7-8日, 東京

18) 林 登志雄. 【特別講演】NOと動脈硬化. 第1回 Vasculara Biology Meeting, 2001年6月, 東京

19) 林 登志雄. 【特別講演】NOと動脈硬化. 第16回バイエリアサマーフォーラム, 2001年8月, 東京

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 鈴木佳克 名古屋市立大学医学部産婦人科学>

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 東京大学大学院医学研究科生殖内分泌講座教授

【研究要旨】女性における閉経は女性ホルモンの急激な欠落により、更年期障害など、高齢女性の quality of life (QOL) を障害する病態を引き起こす。これらの疾患を予防・治療し、高齢女性の健康を維持、増進するための方法として、女性ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy; HRT) が注目されている。HRT は一つの方法で多面的な疾患の予防と治療が可能となる方法であるが、本邦においては十分に一般化していると言えず、高齢女性における HRT の適応の決定、実施法についても全くコンセンサスが得られていない。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（通常量結合型エストロゲン(CEE) 0.3125mg/day, 酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA) 2.5mg/2days)
2. 通常量HRT群（CEE 0.625mg/day, MPA 2.5mg/day)
3. エストオール(E3) 2mg/day 群
4. E3 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)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。

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、E3 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た(表5)。

表1

HRT日誌 日付	CEE0.3125mg	CEE0.625mg	MPA2.5mg)カルテ番号 (出血量
				朝	夕	朝	夕	
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								
13								
14								
15								
16								
17								
18								
19								
20								
21								
22								
23								
24								
25								
26								
27								
28								
29								
30								
31								

薬を内服したときに、その日付と内服した薬の欄に○をつけてください。

出血量の欄には毎日0～3のいずれかを御記入ください。

0：出血なし

1：少量出血 (ほとんど生理用パットの交換を必要としなかった程度)

2：中等量出血 (1と3の間)

3：多量出血 (生理用パットを1日に数回交換した場合)

表 2 : 症例の背景

症例	年齢	閉経年齢	閉経後年数	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	FSH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)	内膜厚 (mm)
1.1	51	49	2	152	58	25	90.5	11	3.5
1.2	62	50	12	155	56	23	98.5	0	1
1.3	50	47	3	153	45	19	140.4	4.8	1.3
1.4	61	53	8	153	48	21	187.3	1.7	1.5
1.5	56	50	6	150	49	22	132.5	0.8	1.1
2.1	52	50	2	160	56	22	175.3	4.3	0.8
2.2	60	50	10	152	50	22	99.9	4.7	2.2
2.3	55	50	5	158	60	24	56.4	1.2	0
2.4	66	52	14	155	49	20	122.9	2	1.3
2.5	52	50	2	153	54	23	102.9	2.7	3.5
2.6	59	50	9	155	52	22	57.3	4.4	1.2
2.7	54	51	3	150	54	24	53.3	4.5	3.5
3.1	65	52	13	157	75	30	91	0	0
3.2	53	48	5	154	52	22	72	0	6.4
3.3	56	53	3	149	44	20	118.6	2.6	1.8
3.4	50	47	3	150	38	17	128.7	0	3.1
3.5	55	42	13	150	59	26	142	9.7	1.1
3.6	57	52	5	164	65	24	81.3	0	1.4
3.7	59	50	9	154	52	22	101.8	0	1
4.1	53	50	3	156	49	20	83.8	0	1.4
4.2	67	51	16	151	52	23	168.2	1	4.9
4.3	55	50	5	157	52	21	114.6	0.1	0.7
4.4	57	48	9	151	50	22	364.3	11.4	1.8
4.5	72	53	19	150	52	23	126.5	10.5	3.1
4.6	57	49	8	149	55	25	101.3	1.4	0.5

症例 1.1~1.5: 低用量 HRT 群

2.1~2.7: 通常量 HRT 群

3.1~3.7: エストリール 2mg/day 群

4.1~4.6: エストリール 4mg/day 群

表 3 : 各群の背景

	低用量HRT群 (n=5)	通常量HRT群 (n=7)	E3 2mg 群 (n=7)	E3 4mg 群 (n=6)
年齢	56.0±5.5	56.9±5.1	56.4±4.8	60.2±7.5
閉経年齢	49.8±2.2	50.4±0.8	49.1±3.8	50.2±1.7
閉経後年数	6.2±4.0	6.4±4.6	7.3±4.4	10.0±6.3
身長(cm)	152.6±1.8	154.7±3.5	154.0±5.3	152.3±3.3
体重(kg)	51.2±5.5	53.6±3.7	55.0±12.5	51.7±2.1
BMI	22.0±2.2	22.4±1.4	23.0±4.2	22.3±1.8
FSH(mIU/ml)	129.8±38.6	95.4±44.5	105.1±25.7	159.8±104.2
E2(pg/ml)	3.7±4.5	3.4±1.4	1.8±3.6	4.1±5.4
内膜厚(mm)	1.7±1.0	1.8±1.3	2.1±2.1	2.1±1.7

6. 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 群の症例 3.4, 3.5 と E3 4mg 群の症例 4.2, 4.5 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(表6)。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。

7. 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ではなかったが、症例 2.2, 2.3, 2.6, 2.7 の4例で患者から 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症例 3.4, 4.5 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。症例 4.6 でも出血の急激な出現により、服薬を中止した(表7)。

8. 子宮内膜組織所見は、症例 3.7 の48週と4.5の24週で明らかな 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. 症例 1.5 は経過良好だったが、92週より突然来院しなくなった。また症例 4.3 は4週間に一度の通院が困難であると訴えたため、服薬中止に至った。

10. 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。

表4：FSH(mIU/ml)の値

症例	HRT前	12W	24W	36W	48W	60W	72W	84W	96W	108W	120W	132W	144W
1.1	90.5	111.7	60.5	81.2	66.2	86	転居						
1.2	98.5	41.4	46.6	43	46.4				44.8		40.6		36.4
1.3	140.4	97	87.7	83.7	79.1		89		81.4			72.5	
1.4	183.7		94.6		104.5		91.7		103.4		98.5		107.8
1.5	132.5	69.6	76.8		84.6		77.6	92W中止					
2.1	175.3	70.6	80.8		84.9		142.2		82.1				
2.2	99.9	20.7	33.5	56.8	42W中止								
2.3	56.4	17.9	12.1	34W中止									
2.4	122.9	22.8	21.5		18.1		24.6		28.5		25.2		12.5
2.5	102.9	29.8	30.1	37.8	41.1		27.5		33		34.1		
2.6	57.3	14.4	18.6		18.4		22.5		16.7	119W中止			
2.7	53.3	24.4	19W中止										
3.1	91	64.8	67.6	80.5	80.1		80.1		81.1		85.6		67.1
3.2	72	79	76.3		72.3	71.8			66.8		63.6		62.9
3.3	118.6		92.2	97.3	95.2	94.3	107.1		93.6		104.6		
3.4	128.7	75.1	82.9	82.5	79.2	48W中止							
3.5	142	93.4	81.8	102.1	77.2		76.5		82.4	96W中止			
3.6	81.3	69.6	61.4		66.9		65.9		63.4		52.6		
3.7	101.8	31.5	36.4		26.6	52W中止							
4.1	83.8	31.3	32.6	30.7	35.1		38.8		38.6		33.3		28.9
4.2	168.2	74.8	88.1	82.4	81.5	82.8	67.9		59.8	96W中止			
4.3	114.6		93.1		85.8		97.2	82W中止					
4.4	364.3	100.5	99		104.7		88.6		81.2				73.3
4.5	126.5	52	27.4	28W中止									
4.6	101.3	10W中止											

表 5 : E2(pg/ml)の変化

症例	HRT前	12W	24W	36W	48W	60W	72W	84W	96W	108W	120W	132W	144W
1.1	11	42.8	38.1	62.3	49.7	27.6	転居		64.7		66.7		28.5
1.2	0	46.8	76.2	76.2	72				64.4			65.6	
1.3	4.8	45.2	53.3	40.4	30.7		8.1						
1.4	1.7		64.9		66.2		85.4		53		24.9		30
1.5	0.8	67	104.2		49.4		79.4	92W中止					
2.1	4.3	80.9	53.2		70.8		0		30.5				
2.2	4.7	67	38.9	72.4	42W中止								
2.3	1.2	48.6	84.3	34W中止									
2.4	2	140.1	108.9		106.8		103.1		140.6		92.2		119
2.5	2.7	48.2	123	43.4	49.7		74.1		31.1		63.4		
2.6	4.4	102.5	87.8		114.9		99.9		76.2	119W中止			
2.7	4.5	109.7	19W中止										
3.1	0	17.7	17.2	15.9	13.4		1.9		0		4		7.9
3.2	0	15.9	0		0	1.7			2		0		0
3.3	2.6		12.3	15.4	5.1	5.3	0		17.9		0		
3.4	0	16.1	10.3	0	12.2	48W中止							
3.5	9.7	7.3	18.2	0.9	13.5		2.2		5.9	96W中止			
3.6	0	21.1	11		0	52W中止	7		11.5		18		
3.7	0	12.8	0		0								
4.1	0	27.5	8.1	24.2	11.3		13		14.9		6.3		19
4.2	1	20.1	23	14.5	9.9	32.6	23.5		18.4	96W中止			
4.3	0.1		14.2		14.7		6.3	82W中止					
4.4	11.4	37.9	20.7		14.1		18		21.2				16.8
4.5	10.5	10	25.6	28W中止									
4.6	1.4	10W中止											

表 6 : 子宮内膜厚(mm)の変化

症例	HRT前	12W	24W	36W	48W	60W	72W	84W	96W	108W	120W	132W	144W
1.1	3.5	3.5	5	2.7	3.8	1.8	2.6, 転居						
1.2	1	2.1	1.5	2.3	1.5				1.3		2.2		2.4
1.3	1.3	2	1.4	2.5	1				0.7			2	
1.4	1.5		2.6		2.3				1.9		1		1.2
1.5	1.1	3.3	0.9		1.1			92W中止					
2.1	0.8	2.9	1.3		2.3				1.6				
2.2	2.2	6.2	4.8		42W中止								
2.3	0	3.3	4	34W中止									
2.4	1.3	2.2	2		3.4				4.2		2.2		2.9
2.5	3.5	2.5	2.2	3.9	1.9				2.5		2.7		
2.6	1.2	3.1	4.3		2.7				2.9	119W中止			
2.7	3.5	3	19W中止										
3.1	0	2.1	6.5	3.3	3.2				4.6		3		2
3.2	6.4	4.2	3.8	7	2.2	4.7			1.8		1.1		2.6
3.3	1.8		2.9	2	4.1				2.9		2.2		
3.4	3.1	11	13	12	15	48W中止							
3.5	1.1	5.2	6.5	3.7	4.6				10	96W中止			
3.6	1.4	1.3	2.6		1				6.7		5.4		
3.7	1	7.7	9.4		9.7	52W中止							
4.1	1.4	2.9	4.4	4.7	3.6				3.6		3.3		4.2
4.2	4.9	4.2	4.3	6.4	9.4	7.3			16	96W中止			
4.3	0.7		2.3		2.4								
4.4	1.8	4.7	3.1		3.2			82W中止	2.6				2.3
4.5	3.1	12	16	28W中止									
4.6	0.5	10W中止											

表7. 出血スコアの推移

症例	0W	12W	24W	36W	48W	60W	72W	84W	96W	108W	120W	132W	144W	156W
1.1	13	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
1.3	3	0	0	0	0	39	4	0	0	0	0	0	0	0
1.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.1	9	4	19	4	0	5	17	4	12	7	5	9	10	24
2.2	45	34	25	42W中止										
2.3	68	110	34W中止											
2.4	7	0	0	0	0	0	0	0	2	0	8	7	4	0
2.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2.6	116	94	89	91	50	33	49	21	7	119W中止				
2.7	49	19W中止												
3.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.4	0	0	0	0	1	48W中止								
3.5	0	0	0	0	0	0	0	8	96W中止					
3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3.7	0	0	8	0	52W中止									
4.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	96W中止				
4.3	0	0	0	0	0	0	0	82W中止						
4.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4.5	1	0	28W中止											
4.6	10W中止													

出血スコア：HRT日誌（表1）の日々の「出血量」の欄に記入された数値を12週間分合計したものの。

D. 考察

1. 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・量ともに少ない。また、子宮内膜の肥厚を生じにくく、コンプライアンスと安全性の点から本邦高齢女性に対する HRT として施行しやすいものであることが示された。

2. 通常量 HRT 群には治療開始後早期からの比較的多量の性器出血の連続により、治療中止にいたる症例があった。欧米女性に対して標準的な本法を、本邦女性の標準的 HRT としてそのまま適用することは困難と考えられた。

3. E3 2mg, 4mg 群では性器出血をほとんど認めない症例が多かった反面、子宮内膜厚が 10mm を越えていったり内膜組織像が hyperplastic になったものや、出血の増量を認めた症例を経験した。したがって E3 使用時にも MPA の併用を考慮すべきと思われた。

4. 経過良好と考えられた症例の中にも、lost follow-up に至ったものがあった。長期間外来で HRT 施行患者を定期的に follow up する上で、通院間隔の問題や HRT 継続の motivation をどう維持していくか等の問題が浮き彫りになった。

E. 結論

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。

本研究により、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・量ともに少ないことや、子宮内膜の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 として最も施行しやすいものであると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Osuga Y, Yano T, Kugu K, Kikuchi A, Taketani Y, et al: Effects of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on skin condition. *Gynecol Endocrinol* 16:57-61, 2002.

2) Kanai T, Kikuchi A, Taketani Y, et al: Soluble HLA-G influences the release of cytokines from allogeneic peripheral blood mononuclear cells in culture. *Mol Hum Reprod* 7:195-200, 2001.

3) Kuroda K, Kikuchi A, Taketani Y, et al: Cephalopagus conjoined twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:293, 2000.

4) Kuroda K, Kikuchi A, Taketani Y, et al: Prenatal evaluation of cephalopagus conjoined twins by means of three-dimensional ultrasound at 13 weeks of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:264-266, 2000.

5) Wang Y, Yano T, Kikuchi A, Taketani Y, et al: Comparison of the effects of add-back therapy with various natural oestrogens on bone metabolism in rats administered a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. J Endocrinol 165:467-473, 2000.

6) 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)

4) 渡辺理子、八杉利治、矢野哲、吉川裕之、武谷雄二。婦人科悪性腫瘍治療後の骨粗鬆症に対するホルモン補充療法に関する検討。第38回日本癌治療学会総会, 2000年10月22-24日, 仙台(日本癌治療学会誌 35(2); 424, 2000)

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>

矢野 哲 東京大学大学院医学研究科生殖内分泌講座助教授

久具 宏司 東京大学大学院医学研究科生殖内分泌講座講師

菊池 昭彦 東京大学大学院医学研究科生殖内分泌講座助手

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

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

分担研究者 佐藤貴一郎 国際医療福祉大学教授

【研究要旨】先進国では高齢化にともない老人性痴呆、特にアルツハイマー型痴呆の治療やケア、そして費用の増加が問題となっている。ホルモン補充療法は閉経に伴う更年期障害の治療や骨粗鬆症の予防効果と経済性が明らかにされているが、アルツハイマー痴呆症の予防や治療においても近年注目されている。わが国での研究実績は限られているが、アルツハイマー型痴呆の発症や罹患リスクの高い閉経後の女性に対する薬物治療がその発症を抑止する、あるいは遅らせることができれば、寝たきり老人や介護施設での費用削減に大きく寄与することが期待される。そこで、本研究ではアルツハイマー型痴呆の薬物療法、ホルモン補充療法を経済評価の面から検討し、アセスメントモデルに向けた課題を抽出した。

A. 研究目的

わが国の平均寿命は生活水準の向上や医療技術の進歩により伸び続けており、人口の新推計では男性でも80歳、女性で85歳に迫る勢いである。先進国では高齢化にともない老人性痴呆、特にアルツハイマー型痴呆の治療やケア、そして費用の増加が問題となっていて、真の長寿社会の実現に向けて解決が望まれる。ホルモン補充療法は閉経にともなう更年期障害の治療や骨粗鬆症の予防効果と経済性が明らかにされているが、その作用機序からアルツハイマー痴呆の予防や治療においても近年注目されている。わが国では医学的にも実績が少なく、研究の黎明期にあるが、アルツハイマー型痴呆の発症や罹患リスクの高い閉経後の女性に対する薬物治療がその発症を抑止する、あるいは遅らせる効果が明らかになれば、老年者のQOLの改善に貢献するだけでなく、2000年にスタートした介護保険においても痴呆に関して要介護度認定とケアの実態との乖離が問題視されているように在宅で十分なケアが行われるとは限らず、施設ケアの充実が合わせて課題となっており、社会的コストの増大の一因である寝たきり老人や介護施設での費用削減に大きく寄与すると期待され、大きな経済的な効果を持つはずである。

そこで、本研究は医学的に老年者、特に閉経後の高齢女性の健康増進・QOL改善に有効とされるホルモン補充療法が、経済学的にも効果があり、医療財政的な観点からも従来の治療法（無治療を含む）に比べ効果が大きいことを検証することが目的である。すなわち、本年度はアルツハイマー型痴呆を対象にホルモン補充療法の効果について臨床研究や疫学調査をもとにEBM/EBHの観点から接近し、経済評価の面から検討を加えて効果を測定するアセスメントモデルの構築と作動に向けた課題を抽出することを目的としている。

また、わが国の医療提供の場では、いまだホルモン補充療法とその効果が充分認識さ

れていない実態を考慮すれば、閉経後女性の更年期障害や骨粗鬆症に加え、アルツハイマー型痴呆への予防・治療効果が老年者のQOLを高め医療費や介護費用の抑制効果を持つなど経済的な効果が期待でき、さらに研究成果として治療のガイドライン策定が実現することにより、医師および患者（国民）両面からわが国の高齢女性に対するホルモン補充療法の認識を高め、普及・促進することも副次的目的である。

B. 研究方法

老年者のアルツハイマー型痴呆に対するエストロゲン治療の有効性について海外では従来から臨床研究・疫学調査研究が進められてきたが、わが国では「ホルモン補充療法」が閉経後高齢女性の健康の維持・増進に有用であることの認識が近年ようやく高まってきたものの、研究成果はまだ限られている。とくにわが国では大規模な疫学的調査研究に乏しく、比較的小規模な症例データによる臨床研究が依然として中心であり、EBMとしての有効性を確立するのは困難である。また、個別臨床データにもとづいた経済評価では一般性を持ちにくいことは医学評価と同様であるが、わが国の現状では制約条件のひとつとして捉えざるを得ない面は否めない。

今年度は、こうした状況を理解することも含め研究の第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アルツハイマー型痴呆の先行研究について、ついでホルモン補充療法も含めた薬物療法について、そしてアルツハイマー型痴呆への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。高齢化にともない高齢者の痴呆への社会的関心が高まり、抗痴呆薬が登場したことから本格的経済評価モデル分析も実施されるようになったといえる。

治療法もまたHRTの効果もいまだ確たる水準に至っていないことから、「薬剤経済学 pharmacoeconomics」的経済効果に結びつける要因をいかに探索するかが今後の課題となる。

C. 研究結果

1. 老人性痴呆症と薬物療法

(1) 老人性痴呆と社会的費用

超高齢社会は長寿社会であることが望ましいことは言うまでもないが、長寿社会実現の大きな壁の一つにいわゆる「寝たきり・痴呆老人」の問題があげられる。厚生労働省の推計によれば、寝たきり・痴呆性・虚弱高齢者は2000年に280万人、2010年には390万人、2025年には520万人に達するとしている。そのうち寝たきりであって痴呆を含む高齢者はそれぞれ、140万人、200万人、270万人と増加の一途をたどる¹⁾。また、別の推計によれば、現在すでに痴呆性的高齢者は160万人、8世帯に1人の割合に達しており、まさに痴呆の時代になりつつある。

こうした高齢者の多くが介護や支援を必要とするが、先の厚労省推計で、寝たきりの高齢者を除く要介護の高齢者のみでも、2000年以降それぞれ20万人、30万人、40万

人と推計されている。但し、本来痴呆 (dementia) とは精神医学で使われる場合、知能の異常に属し、「いったん正常なレベルまで発達した機能が、何らかの脳の障害のために病的なレベルまで低下した状態」と定義され、痴呆には知的・認知機能の障害を有することが必須であり、身体的な要因については言及されていない。言い換えれば自然経過で寝たきりの状態になるのは変性性痴呆では相当進行してからであると考えられる²⁾。

一方、わが国の社会構造は大きく変化し、女性の社会参加が当然視されるとともに世帯の構造も変化したことから介護力が低下し、介護の社会化が必要となった。介護保険はこうした世帯の介護力低下をカバーすることを主眼として2000年よりスタートした。訪問介護やヘルパーによるケアの支援により在宅での介護を充実することをベースに、社会的入院の問題の解消を図るために、医療と介護の連携を促進し、従来の老人保健施設や特別養護老人ホームといった介護関連施設とサービスを一元化し、措置制度から利用者の選択に移行することにより、市場原理そして競争原理を導入するという画期的なケアシステムの時代に突入した。制度発足から間がないため問題点の解決や見直しは今後に期待せざるを得ないが、サービス量を決定するケアプランの根幹をなす「要介護認定」において現在最大の問題点とされているのが介護施設内の痴呆性老人の認定である。それだけ痴呆症は介護との関係で困難を伴うと考えられる。

先進国においても痴呆性高齢者で最も費用を要しているのが施設内介護であり、痴呆症状の進行抑制効果は介護度の増加を抑制し、施設入所の時期を延期させることができれば、医療・福祉費の抑制につながることになる。すなわち、痴呆患者や家族のQOLの改善とあいまって、人口高齢化がさらに進行するわが国の保健医療に大きく寄与することが期待される。痴呆の初期状態、痴呆の予防は今後増加が懸念されている高齢者痴呆患者にかかわる治療・介護に要する社会的費用の節減につながる。

わが国の老人性痴呆症は従来脳血管性痴呆 (vascular dementia、以下VD) 中心といわれていたが、痴呆症に対する診断の精度向上³⁾ や、80歳以上の後期高齢者人口の増加によりアルツハイマー型痴呆 (Alzheimer's disease、以下AD) の罹患率が増加していることから⁴⁾、近年(1990年以降)はADがVDを上回る傾向にあるとされている⁵⁾。Canadian study⁶⁾で全痴呆症の64%がADであることが報告されていて、欧米先進国型に近づいているといえよう。⁷⁾

こうした傾向のみならず、本研究がHRTに焦点をあてており、HRTの性質上閉経後の更年期障害や骨粗鬆症を中心に女性を対象としていることと、ADが男性よりも女性に多く、女性の発生率は男性の1.7~3倍高いとされること、そして薬物治療としてHRTがADをターゲットにしていることから、本論では以下痴呆症について高齢女性の痴呆の代表であるADに限定して扱うこととする。

(2) アルツハイマー型痴呆症の薬物療法

高齢者の痴呆は更年期障害同様、かつて疾患としての認識が高いとはいえ、有効な治療法がないため「歳だから仕方がない」、「どうせ治らないのだから」という意識が少なからずあり、問題行動や身体症状が出現してはじめて受診するという状況が見られ、

したがって早期診断を受けないために適切な介護が行われず廃用症候群 (disuse syndrome) のために寝たきりになる時期を早めたというケースも少なくないという²⁾。そして、痴呆の症状である精神症状や行動異常に対する対症療法として抗精神病薬、抗うつ病薬、抗不安薬、抗てんかん薬が使用されてきた。また痴呆症の中心がVDだったということもあり、脳血流をあげる薬物の投与がなされてきた。

現在、先進国病のひとつとして増加する一方のADと、それに対する医療費が増加していることを背景に海外先進国ではADの研究が進められ、精神科学的な側面だけでなく、発症の要因に対する研究や疫学的研究成果にもとづいて薬物療法に関する研究が本格化している。その目標とするところは、ADにともなう認知機能の低下を食い止める治療や、ADの発症や進行を遅らせる治療が注目されている。ADの基礎的研究をベースにした発症予防については、まだ臨床研究に至らない段階であるとされ、中心はADの進行を少しでも遅らせることをアウトカムとする薬物療法の開発が中心である。そうした状況下で、ADの発症を遅らせる、あるいは発症後の進行を少しでも遅らせる薬物として、抗酸化薬、抗炎症薬、アセチルコリン分解酵素阻害剤、およびエストロゲンによるHRTなどの臨床研究が進められている³⁾。

①抗酸化薬

脳は酸素消費量が高く、神経細胞は不飽和脂肪酸を多く含むため酸化によって活性酸素の一種である過酸化脂質を生成しやすく、脳はその活性酸素によって攻撃にさらされやすい。ADなどの病的老化と考えられる疾患に酸化的ストレス状態が何らかの役割を果たしていると考えられ、それを抑制する薬物が研究されている。抗酸化作用を発揮する最も重要な抗酸化物として、脂溶性ビタミンである α -トコフェロール (α -tocopherol、ビタミンE) と酸化酵素阻害剤であるセレギリン (selegiline) があげられるが、なかでもビタミンEは多くのAD患者に投与されていると考えられる。SanoらによるとAD患者にこれらの薬物あるいは両者を投与し、プラセボを対照にした2年間にわたる追跡により施設入所を約7ヶ月遅らせる効果が得られた。大規模な二重盲検試験で効果を確認する必要からアメリカ国立老化研究所 (NIA) は1999年から軽度認知障害を α -トコフェロール、塩酸ドネペジル (後述)、プラセボ投与群3群に分け3年間にわたり症状を追跡する臨床研究を進めている。

②抗炎症薬

AD患者の脳には炎症性の組織反応の関与が明らかにされてきたことと、疫学的研究での非ステロイド系抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAID) を長期服用している群では、AD発症率が低いという成果が得られたことから、NSAIDが治療戦略に加わったといえる。インドメタシンおよびジクロフェナクを治療目的で投与した二重盲検試験が行われ認知機能について効果が認められたが、同時に相当数が消化器系の副作用で投与中断され、より安全な薬物が必要とされている。

③アセチルコリン分解酵素阻害剤

塩酸ドネペジル (donepezil) はわが国でADの適応薬として登場した (1999年10

月) 最初の治療薬であり、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬である。本剤の AChE 阻害作用は、欧米での先行治療薬である tacrine に比べて強力でしかも中枢神経系への選択性がより明らかであるとされた。AChE 阻害薬は AD 患者の脳内において低下している ACh の量を補充することから脳のシナプス間隙におけるアセチルコリンの増加により学習能低下が改善されるとされた。ACh の量を補充することにより臨床効果を期待するある意味では「対症療法」であるが、認知障害に対して一定の効果が認められている。また、一定期間に限れば痴呆の進行を抑制するということもできる。しかしながら、アルツハイマー病患者全体に対する有用性が確認されたわけではない。さらに、本剤の適用対象は AD の軽～中等症であり、重症アルツハイマー病患者に対する薬剤、さらにはアルツハイマー病の予防のための薬剤の開発が続けられている。そのため、現時点で AChE 阻害薬は安全性の高い専門治療薬として期待できるものの、あくまでも補充療法であり治療薬としての限界も認識することが重要であると指摘されている。

なお、本剤については池田らがわが国での適用について経済評価研究を行っている⁹⁾。AD 患者は痴呆の基本症状としての認知機能の顕著な低下とともに、感情・意欲面の障害と性格変化を伴い、日常生活の過程でさまざまな精神症状と行動異常の問題を起こしやすく、「痴呆の行動および心理学的症候」(BPSSD; Behavioral and Psychological Signs and Symptoms of Dementia) と呼ばれている。これらの症状に対しても抗精神薬などの薬物療法が行われるが本研究の範疇から外れるため除くことにする。

2. AD と HRT

AD は変性性あるいは進行性の疾患で、発症率の男女比は 1 : 1.5~3 と女性に多いことが特徴的である。先に欧米先進国の例としてあげた Canadian study でも 1 : 2.1~2.9 と女性に多く、しかも AD は閉経後加齢とともに増加し、65~90 歳では 5 歳増すごとに AD の罹患率 (prevalence) は 2 倍になるとの報告がある¹⁰⁾。

閉経後の HRT に用いられるエストロゲンには脳血流増加作用はじめ神経細胞の成長や分化の促進作用、損傷した修復作用、神経細胞における糖の輸送や利用を高めるなど、脳神経細胞に対する複合的・直接的作用があるため、HRT には AD の発症を抑制する効果が期待されている。その根拠としては AD 患者の estradiol レベルは健常者より低く、必ずしも統計的に有意とは言えないが estrone についても同様であることが明らかにされている¹¹⁾。HRT を受けている女性には AD の発症が少なく、また AD と診断されたうち HRT を受けていない群の率が高いこともこれまで報告されている。Tang らによればアポ蛋白 E 遺伝子型 (apoE4) など他の要因で補正しても HRT は発症リスクを 60%抑制するという^{12,13)}。

大蔵はエストロゲンが脳神経細胞におよぼす影響、および認知機能や脳血流におよぼす影響などと、AD の病態や閉経後に発症することが多いことなどをすべて考慮に入れると、加齢による卵巣からのエストロゲン分泌の減少や永久的停止 (閉経) が多面的に AD 発症の促進因子として関与しているのではないかと推察し、逆にエストロゲンは発

症に対して抑制的に働き、また AD を発症した女性に対しては、治療としても応用できる可能性を示唆しているとして理論的根拠をまとめた。ただし、以下展望するように AD に対する HRT の発症抑制効果については反論・反証も少なくなく、未だ確立した知見とは言えず、大規模前向き試験の必要性が指摘されている¹⁴⁾。

(1) HRT の AD 予防効果

HRT の AD 発症に関する初期の疫学的研究では HRT には AD の発症を減少させる効果はないとする報告が多かったが、その後 1994 年以降の研究では一部を除いて、いずれも HRT を受けていた女性の AD 発症の相対危険度が 0.24 から 0.69 まで幅があるものの、AD の発症予防効果があったと報告されている。ただし、Brenner らの HRT の予防効果に否定的な論文では、過半数がエストロゲンを経膣投与されていることから、血中エストロゲン濃度が上昇したか否かが問題とされている。

(2) HRT の AD 治療効果

大蔵によれば、HRT の AD 治療への適用に関して Fillit らの研究成果 (1986 年) 以来 1996 年までの 8 編の報告では 1 編を除き AD の治療効果を認めているが、いずれも症例数が少なく、また無作為化二重盲検試験による治験によるものは 2 編のみであった。ところが、近年 (2000 年)、発表された 3 編の論文はいずれも無作為化二重盲検試験による治験であるが、いずれの報告も AD に対する HRT の治療効果を認めていないばかりか、12 ヶ月連続投与した HRT 群では臨床的痴呆尺度 (CDR) のスコアがプラセボ群に比較して悪化している。但し、大蔵らは HRT の連続投与に疑義をもち、高齢者の認知機能や痴呆症状に関する限り、HRT の投与法は連続投与よりも周期的順次投与の方が適していると主張している¹⁵⁾。

いずれにせよ、これらに関して結論を得たわけではなく今後引き続き研究課題として検証しなくてはならない。

3. HRT アセスメントモデルの概要と課題

(1) AD アセスメントモデルの概要

未だ AD に関する HRT の有効性は医学的に確立されたわけではなく、臨床研究が続けられている。これは HRT に限らず、当初期待されていた塩酸ドネペジルが治療薬として限定的として扱わざるを得ない状況になりつつあり、より有効な薬剤の開発が待たれるのと同じである。

そこで、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。図 1 はその試行モデルの構造を示している。