

厚生科学研究費補助金

健康安全確保総合研究分野 健康科学総合研究事業

女性の健康寿命のためのホルモン補充療法活用に向けての
基礎的・疫学的研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 本 庄 英 雄

(京都府立医科大学)

平成14年3月

目次

I. 総括研究報告書

1. 全国大学病院更年期外来医療者、患者双方の意識に関する研究 ————— 1
本庄英雄
(資料)アンケート調査用紙 ————— 8
2. 更年期外来におけるカウンセリングの導入に関する研究 ————— 10
本庄英雄
3. 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 17β -Estradiol
および J861 の効果に関する研究 ————— 14
本庄英雄
4. Biological and Cultural Influences on Menopause (Kōnenki) in Japan ————— 18
本庄英雄

II. 分担研究報告書

1. 女性検診の有効性の検討 —子宮がん・乳がん・卵巣がん検診について ————— 47
矢野栄二
2. 女性の高脂血症と動脈硬化性疾患発症の関係に関する研究 ————— 54
寺本民生
3. 保健・介護サービスの利用と男女差に関する研究 ————— 57
田宮菜奈子
4. 性差の統計的データに基づく比較に関する研究 ————— 67
山岡和枝
5. 女性保健医療システムの国際比較研究に関する研究 ————— 79
芦田みどり
- a) 米国における女性保健医療の動向 (芦田みどり) ————— 79
- b) Health Goals for older women in the US: HP 2010 (Patricia O'Campo, Emily Agree, Eden Savino)
————— 89
- c) Appendix: Health Goals for older women in the US: The Healthy People 2010 Report (Patricia
O'Campo, Emily Agree, Eden Savino) ————— 94
- d) 年齢・性別・社会階層別 医療費の国際比較 (鈴木玲子) ————— 137
- e) Report on Social Security and Women's "Citizenship Rights" (Ito Peng) ————— 153

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
総括研究報告書

全国大学病院更年期外来医療者、患者双方の意識に関する研究

主任研究者 本庄英雄 京都府立医科大学産婦人科 教授

研究要旨 わが国が直面する高齢化社会は社会的にも医療費問題としても、われわれ一人一人が決して避けては通ることが出来ない早急に解決すべき問題である。この高齢化社会は特に他国と比較しても長い平均余命を有する日本人女性の老年期における過ごし方と切っても切り離すことが出来ない。寝たきり老人といわれる社会活動はいうに及ばず日常生活すらひとりで行うことが出来ない老人たちをさすが、この寝たきり老人をいかに一人でも減らすことが出来るか、あるいはその状態への移行をいかに遅らすことが出来るかがこの問題を解決する糸口となると思われる。

われわれ女性センター班は女性の老年期の前段階である更年期女性に対して実際の臨床の場で診療を行っている。全国大学附属病院の多くにおいては、更年期医学を専門とした産婦人科医を中心として更年期外来を標榜する専門枠が設けられている。更年期診療においては女性の閉経期から見られる更年期障害、高脂血症、骨粗鬆症、うつ、記憶力障害、泌尿生殖器疾患をその診療の中心とする。これら疾患は老年期障害と直接関係し、ひいては寝たきり老人発症の原因に非常に結びつく。つまりわれわれはこの更年期診療が寝たきり老人を予防する最も重要な時期、位置にあると考えている。更年期診療の中心は各病状の把握、定期的な検診、ホルモン補充療法（HRT）である。HRTは近年上記疾患に対する有効性が明らかにされつつある。アルツハイマー型老年性痴呆症、心・血管疾患への作用や乳癌を中心とした副作用についてはなお課題を残すものの各専門医はその有効性に手ごたえを感じていると思われる。しかし本邦においてはHRTへの偏見、情報量の少なさがそれを普及させる面で弊害になっていると思われる。

この外来を担当する医師、および受診する患者へアンケート調査を行い、寝たきり老人に対してどのような意識を持っているか、いかにしてその発症を予防できるのか、またどのような情報入手するのがよいかの意見を集め検討した。これらの結果が今後更年期・老年期医療を全国的に統一化し医療者、患者ともにわかりやすい総合的な女性医療としていく基になることを希望する。全国大学附属病院産婦人科へ医療者向け、患者向けのアンケート調査を行った。大学附属病院の約9割が更年期外来を標榜している。医療者向け調査では、老年期障害の病態として骨粗鬆症、泌尿生殖器疾患、高脂血症、記憶力障害の4つを主に取り扱っている。有効な治療法としてHRTを約8割が挙げた。

患者向け調査では、主症状は肩こり、腰痛、物忘れ、不眠、ほてり、関節痛、いらいら、のぼせ、動悸、うつ、胸痛の順であった。将来最も気になる疾患は痴呆であった。HRTを実際受けているのは約3分の2で、HRTに対して肯定的意見はやや下がり55%であった。全体の62%が自分が寝たきり老人になると考えたことがあると回答した。更年期・老年期の情報を得る手段はテレビが最も多かった。大学附属病院以外での医療や、一般女性でのデータ比較をすることが今後の課題である。

研究協力者 大久保智治 京都府立医科大学産婦人科 助手

全国大学病院更年期外来医療者の意識に関する研究

A. 研究目的

更年期診療を専門とする担当医が老年期障害の病態をいかにとらえているか、その予防に対していかなる方策を持っているかを明らかにする。

B. 研究方法

全国大学附属病院産婦人科 90ヶ所の医療者に対してアンケート調査を行った。50施設、66人の担当医から解答を得た。

（倫理面への配慮）

個人情報に対する守秘義務に対し最大の配慮をした。

C. 研究結果

50施設中45の施設において更年期外来を標榜し、老年期障害を対象疾患として含

んでいる。つまり国内大学附属病院産婦人科における9割で更年期外来を標榜していることになる。

問3の更年期障害病態・症状として大きく4つのグループに分けられる。骨粗鬆症、排尿障害をはじめとする泌尿生殖器疾患、高脂血症を含む心・血管疾患、アルツハイマー型痴呆症をはじめとする記憶力障害である。その他うつをはじめとする精神・神経疾患や不定愁訴などである。

骨粗鬆症を対象疾患としていない施設は皆無であった。つまり更年期外来を標榜している施設においては、更年期障害の病態として骨粗鬆症をもっとも中心的なものと考えていることがわかる。問4での検査項目で、骨密度測定や骨代謝マーカーといった婦人科医が評価しやすい検査方法が普及していることが理由のひとつであると思われる。その他胸腰椎のレントゲン撮影を検査項目としてあげている施設も見られた。同様に評価しやすい項目として高脂血症が挙げられる。産婦人科を受診する更年期女性に多い泌尿生殖器疾患も当然のごとく対象疾患として大きな比重を占めるだろう。具体的に子宮脱、排尿障害、老人性陰炎などを取り扱う施設もいくつかみられた。18施設でアルツハイマー型老年性痴呆症をはじめとする記憶力障害を対象疾患として取り扱っていた。その検査項目として脳MRI、脳SPECT、脳血管撮影、記憶テスト、痴呆スケールなどが実際に行われている。

医療者としてこれら更年期外来の担当医は寝たきり老人を防ぐ具体策として、25の施設の担当医が骨折予防、転倒防止、骨粗鬆症治療をあげている。寝たきり老人になる過程を防止する策として、このように歩行、日常生活、社会生活を最も妨げる因子としてこのような具体的な策を半数の施設で実際に行っていることは興味深い。その他、11の施設の担当医がHRTの啓蒙をあげている。

生活指導に関しては、食事、運動指導が圧倒的に多い。その他社会生活、定期健診があげられる。

問7のもっとも有効な治療法に関しては、約8割の41の施設でHRTとの解答を得た。

これらの更年期外来担当医の回答を調査した。骨粗鬆症、骨折などの運動障害をきたす症候が寝たきり老人を作り出す最大の原因と考えていることが明らかになった。高脂血症治療とともに骨粗鬆症治療はHRT、抗高脂血症剤、骨粗鬆症治療薬により目に見える形で治療効果が明らかとなる。このことがこれら治療の普及に拍車をかけていると思われる。治療としてはHRTを予想通りもっとも有効であると考えていることがわかった。これは徐々にではあるがHRTの情報が普及しつつあることや、複数の疾患に有効であることが理由と思われる。

生活指導に関しては、食事、運動指導が主であったが、実際にどのように指導が行われているかを調査することが今後の課題と思われる。産婦人科医は一般に多忙であり、またそのような指導に精通している例は少数ではないかと思われる。現状を調査し、改善あるいはシステムの構築に寄与していければと考える。

今回の結果は大学附属病院産婦人科という、人員的にも比較的恵まれた環境にあり、各種専門外来を持つという特殊な施設での傾向であると思われる。もうひとつの今後の課題として一般病院や開業医の状況と比較すると大きな違いが見えてくるとと思われる。

D. 考察

全国大学病院更年期外来受診した 602 人の患者へのアンケート調査に関する研究

A. 研究目的

全国大学附属病院産婦人科更年期外来受診者がどのような理由で受診し、HRT に対する意識を持っているのか、寝たきり老人に対する意識、それに対する予防策、更年期医療に関する情報をいかに入手しているか、関連したどのような情報をどのように入手することを希望しているかを明らかにする。

B. 研究方法

全国大学附属病院 90 ヶ所へアンケートを郵送し、アンケート調査を行った。50 施設、更年期外来受診者の計 602 人から解答を得た。アンケート内容は別紙のとおりである。

(倫理面への配慮)

個人情報に対する守秘義務に対し最大の配慮をした。

C. 研究結果

27 歳から 84 歳に世代をまたぎ、平均年齢は 54.6 歳である。更年期外来受診者がまず現在気になる症状を選択させた。最も多い順に、肩こり、腰痛、物忘れ、不眠、ほてり、関節痛、いらいら、のぼせ、動悸、うつ、胸痛と続く (グラフ 1)。その他としては、頭痛、めまい、しびれ、性交痛、耳鳴、排尿障害と続く。肩こりを最も気になる症状とした受診者は各世代ともに最もその占める割合が高く、40 歳から 44 歳の世代で最も高く 68% を占め、年齢が上がるとともに減少している。第 3 位である物忘れの各世代の傾向は 45 歳以上で急激に増加しその後漸増傾向にある。第 4 位の不眠の各世代の傾向は 55 歳以上で増加する。ほてり、のぼせといった症状はちょうど閉経期に当たる 50 歳から 54 歳でピークになるものの、60 歳から 64 歳の世代においても依然それぞれ 21%、13% を占めた。関節痛であるが、これも閉経期の 50 歳以上で急増し、以降約 4 分の 1 の同程度の割合で推移する。いらいら、うつなどの精神症状は閉経期以前で高く、以降は減少する。動悸、胸痛といった自律神経障害症状は精神症状と同様

の世代ごとの傾向を示した。

次に将来気になる疾患を選択させた (グラフ 2)。痴呆がもっとも気になる疾病と選択した患者は 55% にも達した。続いて骨粗鬆症が 47%、脳血管疾患、高脂血症と続く。各世代間の特徴は、49 歳以下で痴呆を選択する率が低いこと、50 歳から 54 歳の世代で高脂血症、脳血管疾患を選択する率が特に高かったことが挙げられる。骨粗鬆症を選択する率は各世代間に大きな差は見られなかった。

問 3,4 で HRT を受けている割合および HRT に対する見方を調査したが、全体で 66% が HRT を実際受けており、HRT に肯定的な意見は全体の 55% であった。実際 HRT を受けている割合と肯定的意見との解離は年齢が上昇するごとに開いていく傾向が見られた。わからないと答えた率は年齢とともに減少した。

問 5 において実際自分自身が寝たきり老人になると考えたことがあるかどうかを質問した。全体の 62% がはいと回答した。50 歳から 54 歳の世代で 69% がはいと答えピークであり年齢とともに漸減傾向であった。

問 6 において患者にどのような病気、障害で寝たきりになると思うかという質問をした (グラフ 3)。脳血管疾患を挙げた患者が最も多く約 2 割に達した。各世代での特徴は世代が上がるとともに骨粗鬆症を選択する割合が増加し、脳血管疾患に迫る傾向があった。

問 7 では寝たきりにならないよう気をつけている点を質問した (グラフ 4)。食事、運動、生活習慣、病院での検査、治療と続いた。どの項目においても世代が上昇するほどその率も上昇した。

問 8 において更年期・老年期の情報を十分得られているか質問した。はいと答えたのは全体で 32% であった。55 歳から 59 歳の世代で最も高く 41% に達した。その世代の関心の高さを反映していると思われる。更年期外来受診者での数字なので実際にはかなり低いことが予想される。

問 9 において情報を得る手段を質問した (グラフ 5)。テレビ、新聞、雑誌、医療者側からの資料と続く。テレビがトップであったが、年齢とともにその率は上昇した。雑誌と異なりテレビからの情報入手はやや受

動的な態度であることが予想される。問10,11で望んでいる情報の種類、入手方法を尋ねた。回答が他の質問と比較して非常に少なかったが、予防策と答えた割合が最も高く、3%であった。方法としては講演、医師の説明がそれぞれ5, 4%で最も多かった。

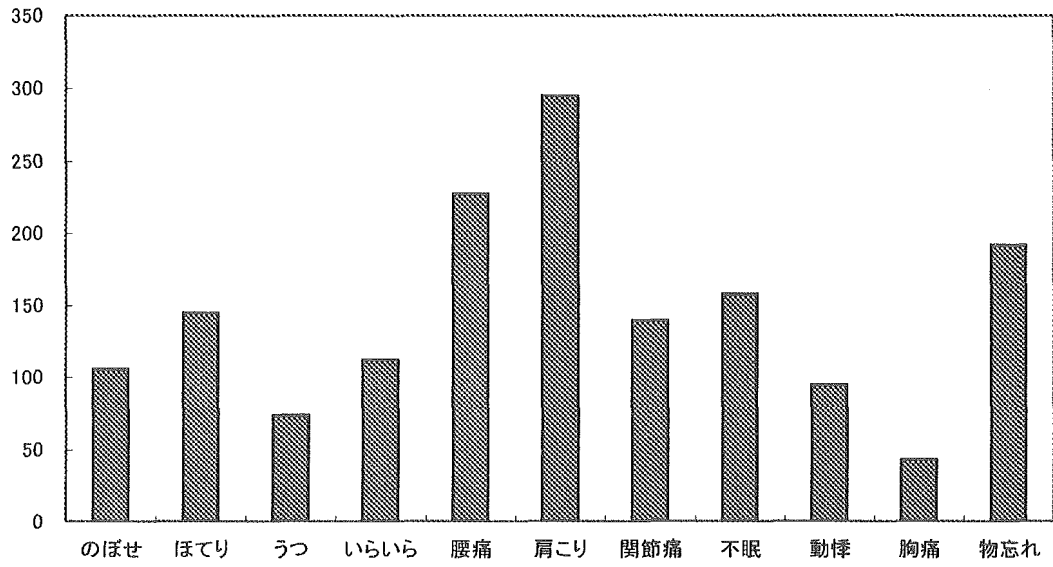
その他の意見を尋ねたところ目だったものには、他科との連携、夫婦の啓蒙、体験談、パンフレット、同志会などが挙げられた。

D. 考察

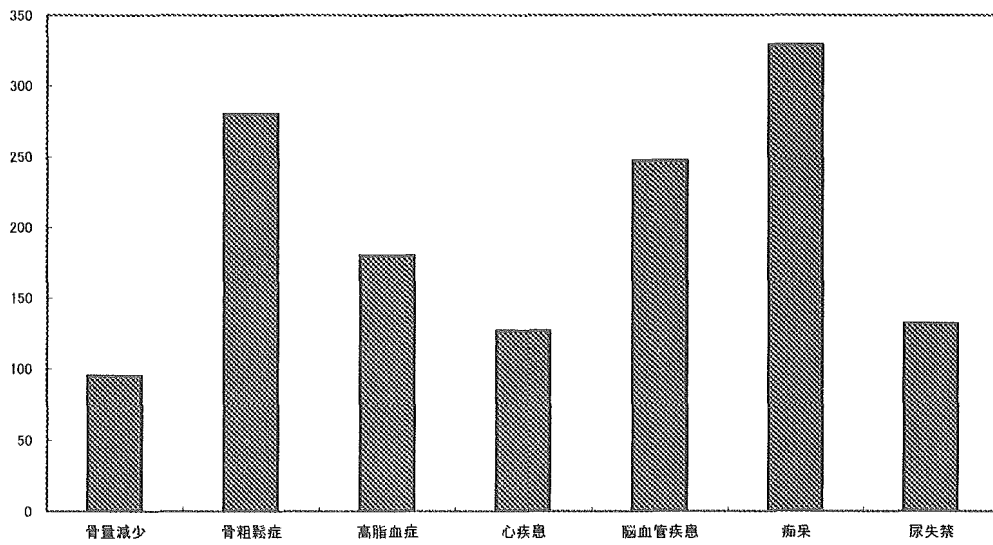
更年期外来受診者602人の回答の結果を検討した。現在気になる症状で肩こり、腰痛、物忘れ、不眠が上位を占めた。婦人科外来受診者の主訴として興味深い。更年期外来を受診する患者は、一般に長期に通院するケースが多いことから治療に反応しない可能性が考えられる。将来気になる疾患のトップが痴呆であった。これは社会的に痴呆が認識されつつあることの反映と考えられ、また恐怖心をあおるのだろうか。50歳から54歳の世代で高脂血症、脳血管疾患を選択する率が特に高かったことは、この年代に高脂血症や高血圧が発現するためと考えられる。HRTを受けているのは全体の約3分の2であったが、HRT以外の治療を更年期外来においてされる機会が増えたためだろうか？実際HRTを受けている割合と肯定的意見との解離は年齢が上昇するごとに開いていく傾向が見られたが、やはり若い世代ではHRTに対する十分な知識と理解があると考えられる。自分が寝たきりになると考えたことがあると答えたのは62%であったが、一般での数字と比較出来れば興味深い。寝たきり予防策としての食事、運動、生活習慣、検査、治療は医療側の意見とほぼ同様の傾向であることがわかる。更年期・老年期の情報を得ていると答えたのは約3分の1であったが、これは老年期という言葉があまり普及していないことが最大の理由と思われる。十分得ていないという解答はさらに情報を欲していることを意味し、更年期外来受診者であるからの数字ではないか。情報入手手段はテレビがもっとも影響力があることがわかる。年々健康問題を主題とした番組は増加して

いると思われる。啓蒙を含めテレビの役割は大きい。他の意見として他科との連携、夫婦の啓蒙、体験談、パンフレット、同志会などは今後の更年期・老年期医療の場において実際直接参考に出来ると思われる。一般女性との差をもっと明確にしていくことが今後の課題である。

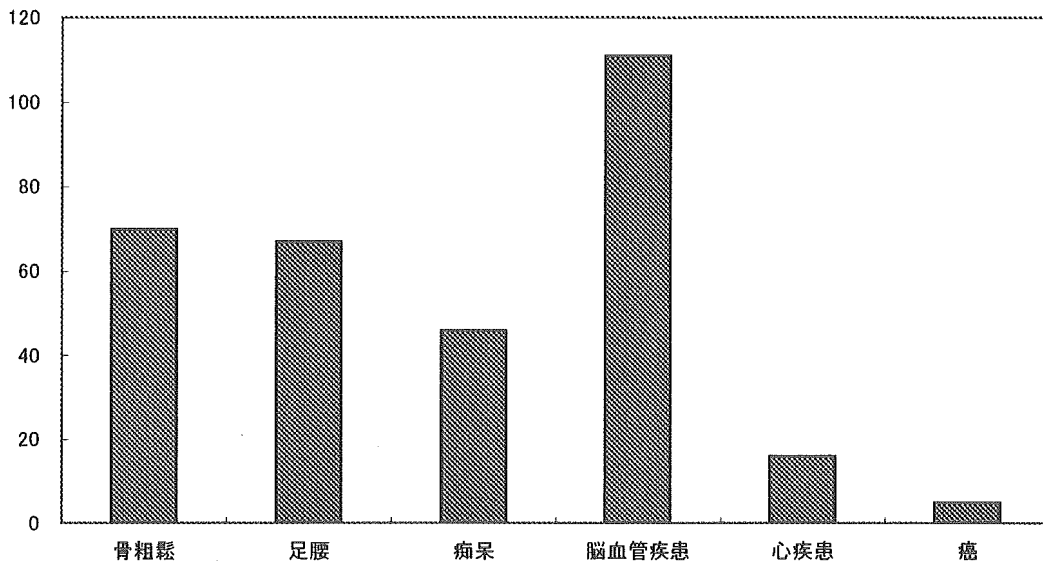
グラフ1



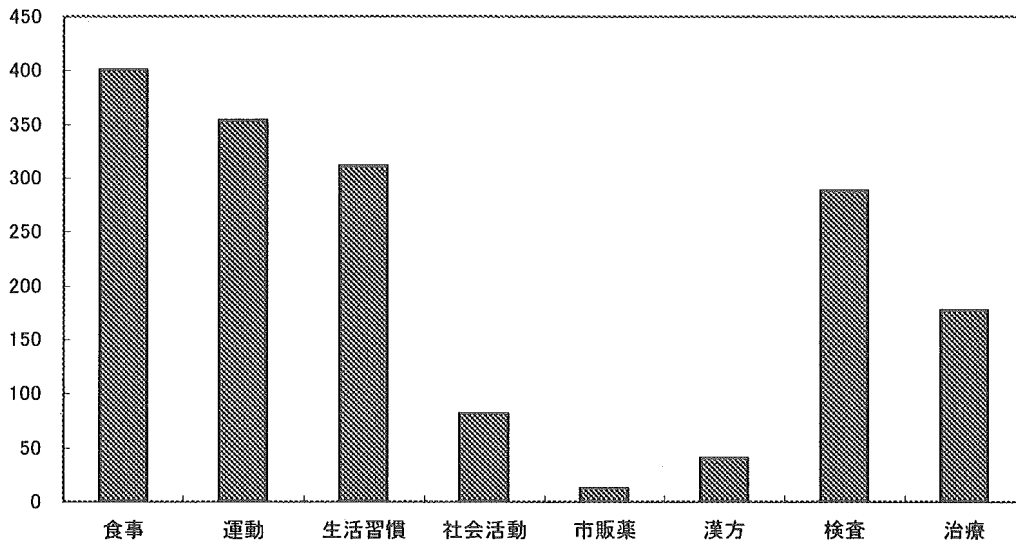
グラフ2



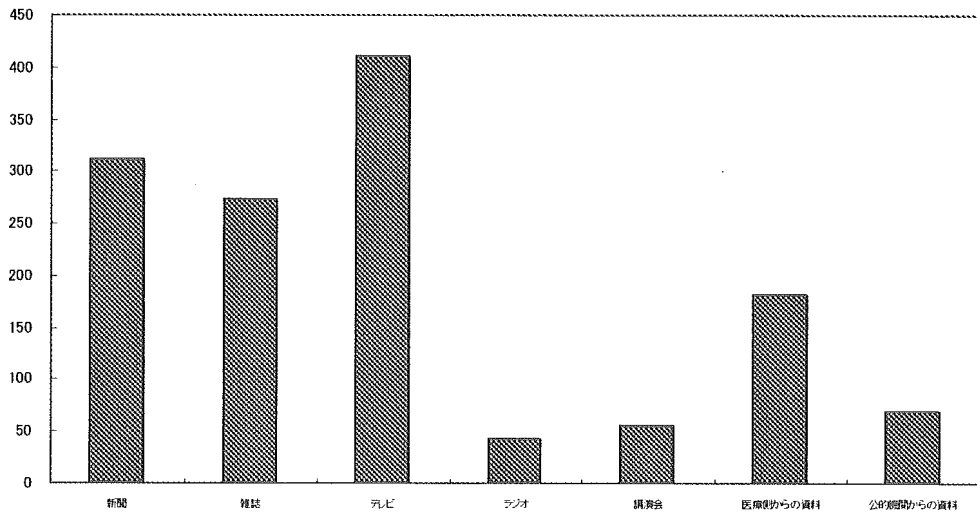
グラフ3



グラフ4



グラフ5



更年期外来等取り扱われている先生方へ、

女性は一般に男性よりも長生きですが、骨粗鬆症などQOLを損なう疾患が多く、いわゆる寝たきり老人になることが多く、障害期間が長いといわれています。今後の超高齢化社会において女性の自立の障害となる疾患の対策、および予防戦略を模索するために私共は女性センター設立を目指しております。

つきましては国内の現状を把握するべくアンケートを作成しましたので、ご協力をお願い申し上げます。

問1 いわゆる更年期外来などを開いておられますか？

(はい いいえ)

問2 はいと答えられた方にお聞きします。更年期外来などにおいて、その対象疾患としていわゆる老年期障害を含めてられますか？

(はい いいえ)

問3 老年期障害のうちどのような病態、症状を中心に考えてられますか？

- 1
- 2
- 3
- 4

問4 寝たきり老人を防ぐのに更年期、老年期障害のうちどのような検査をしておられますか？

- 1
- 2
- 3
- 4

問5 医療側として、寝たきり老人を防ぐためにどのようなことを行なうべきでしょうか？その具体的な対策をお持ちでしたらお教えてください。

- 1
- 2
- 3
- 4

問6 老年期障害に対してどのような生活指導が最も効果的とお考えですか？

- 1
- 2
- 3
- 4

問7 更年期、老年期障害に対してどのような治療がもっとも有効とお考えでしょうか？

問8 その他、寝たきり期間を短くすることについての先生のお考え、コメントなどお教え下さい。

御所属

御記名

御協力有難うございました。

貴大学名
御担当医師名

(その他)

患者様各位

女性センター設立に向けてのアンケート
にご協力をお願い申し上げます。

問 7 あなたは更年期、老年期障害に関する情報を十分に得ることができていると思われませんか？

(はい、いいえ、分からない、その他)

イニシャル ()
御年齢 才

問 8 あなたはどのような方法でそれらの情報を得られますか？ ()の中から選んで○をつけて下さい。

(新聞、雑誌、テレビ、ラジオ、講演会、医療側からの資料)

(その他)

問 1 あなたにとって気になる症状に○をつけて下さい。あるいはその他お書き下さい。

(のぼせ、ほてり、うつ症状、いらいら、腰痛、肩凝り、関節痛、不眠、その他)

問 9 情報量が不十分だと思われる方はどのような情報をさらにお望みですか？

問 2 あなた (65 歳以上) にとって現在、あるいは将来の健康上、気になっていることに○をつけてください。

(骨量減少症、骨粗鬆症、高脂血症、心疾患、脳血管疾患、痴呆、尿失禁、その他)

問 10 新たな情報源として、あなたはどのような方法を望まれますか？いい案がありましたら御記入をお願いします。

問 3 あなたはホルモン補充療法を受けられますか？

(はい いいえ)

問 4 あなたはホルモン補充療法についてどのようにお考えをお持ちですか？ ()の中から選んで○をつけて下さい。具体的なお考えをお持ちでしたらお教えてください。

(否定的、肯定的、分からない)

(その他)

御協力ありがとうございました。

問 5 あなたは寝たきり老人にご自身になるかもと考えられたことがありますか？

(はい いいえ)

問 6 もしおありでしたら、寝たきり老人にならないためにあなたが気をつけてられることは何ですか？ ()の中から選んで○をつけて下さい。

(運動、食事、市販薬、漢方、病医院での検査、病医院での治療)

更年期、老年期外来におけるカウンセリング導入に関する研究

主任研究者 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 本研究事業の女性研究班では女性センター設立に向けての一つの試みとして、更年期、老年期外来にカウンセリングを実験的に導入し、その有効性及び今後の課題等を探る。男性のみの医師からなる婦人科外来に女性によるカウンセリングを導入することによって患者の心理的サポートをし、その治療的効果を見る。

A. 研究目的

女性の健康寿命のために生活習慣の改善やホルモン補充療法、医療サービスの充実など様々な方法があるが、これまで、個別の心理的なサポートにたいする配慮が十分になされてこなかった。特に更年期においてはホルモンバランスの崩れからのみでなく、環境要因からも心身に大きな揺れを体験することが多い。カウンセリングを導入することによって、十分に話を聞き、患者が自らの力で、文字通り、更年期を乗り越えて行けるようサポートシステムを作り上げていく。

B. 研究方法

カウンセリングへの導入

面接への導入はほとんどが担当医師からの勧めによるもので、問診票の鬱スケールが高かった患者、多種にわたる身体症状を訴える患者、心理的な背景があることが想定される患者、および女性センター設立に向けて、多彩なケースを知るための患者も含まれていたようだ。どの患者も概ね好意的で、積極的に話ってくれた。

(倫理面への配慮)

カウンセリングの性格上、当然のことながら守秘義務には最大の配慮をした。

場所

京都府立医科大学産婦人科外来の一室。

時間

基本的に1時間

C. 研究結果

回数

平成13年10月3日より平成14年3月20日まで週2日勤務で、面接した回数は延

べ138回で、面接した人は44人であった。そのうち1回限りの面接は22人であった。通常1回限りの面接はカウンセリングとは言わず、ガイダンスまたはインテイクと呼ばれ、心理検査的なものもここに含まれる。44人中、継続していくカウンセリングとなったのは22人であった。カウンセリングのそれぞれの頻度は、受診の日と関係なくカウンセリングのために通う人が9人、受診のたびにカウンセリングを受ける人が13人であった。これまでの一人あたりの最高の頻度は10回である。なおカウンセリングは現在も継続中である。

面接した44人の内訳

20代	1人
30代	2人
40代	10人
50代	20人
60代	8人
70代	2人
80代	1人

50代後半の患者の場合、体の訴えよりも、これまでの人生を語る人も多く、カウンセラーがどこでうち切るか困ることも多々あった。1回の面接のみで、気持ちの整理がついたのか、さわやかになって退室する人も結構あった。

ホルモン補充療法 (HRT)

面接した中でHRTを受けている人は約半数であったが、この内訳は更年期障害の症状があるか、または子宮、卵巣摘出によってホルモンが低下した人がほとんどであった。HRTの効果を実感し面接した人とHRTとの関連の数値は次の通りである。

HRTを受けている人 19人(44人中)
 その効果を実感またはやや実感している人
 13人(19人中)
 その効果のほどが分からない人
 6人(19人中)
 HRTを受けていなかった人
 15人(44人中)
 受けた人 5人(15人中)
 HRTを止めていた人 10人(44人中)
 再開した人 4人(10人中)

D 考察

記録

カウンセリングは患者の前ではほとんどメモもとらず、記録は後でとることが一般的なルールとなっているが、病院では受け持つ患者も多く、混乱するので、一応の走り書きをカルテにして、後で、ワープロで記録をとって、整理している。それ故、カウンセラーは患者と面接している時間のみでなく、ほとんど同じくらいのエネルギーを記録に費やす。これはカウンセリングの仕事として、ほとんどのカウンセラーがしているが、いわば患者に対して仕事として会っているという意味で、自分と患者の関係性、その経緯、問題点、課題などをカウンセラー自身が考察し、検討していくための資料づくりである。この記録は患者との守秘義務のもとに作られているので、誰に対しても見せてはならないのが鉄則であり、カウンセラーの最も基本的な倫理である。医学的な配慮、他の科への紹介が必要なケースは当然担当医師に知らせなければならないので、面接の報告をしている。これまで報告したのは、分裂病の疑いがあったのを含めて、3ケースであった。

先に述べたように、特に、婦人科に来る更年期以降の患者は病的ではない自分の人生を語る人が多く、その中で、医学的な援助の及ばない、非常にプライベートで人には知られたくない出生、過去、夫婦関係、親子関係を語る人も多く、そのほとんどがカウンセラーとの信頼関係の中で語られていく。カウンセラーにはっきりと守秘義務の確認を要求した人も2人いたが、それ以外の人にも守秘義務が守られるのは当然である。

医療の現場では医師とカウンセラーの位置づけをはっきりとして、どこまで専門性が尊重され、どのように連携、協力しあい、カウンセラーは担当医師にどのように報告するか等、双方納得がいくまで話し合わなければならないだろう。

料金

無料。カウンセリング導入前には料金を患者から取ることも検討されたそうだが、公立病院でもあり、保険の適用もなく、制度的にも難しく無料となったと聞いている。

無料というのは経済的に困難な状況にある人も公平にカウンセリングを受けられるというメリットはあるが、問題も多いと思われる。無料にすると、カウンセリングを一つのサービスとして定着させてしまう。大学病院では待ち時間が長く、診察時間はその何分の一または何十分の一かで終わることが多いが、患者にとっては背後に抱えている問題を短時間で語ることもできず、ただ症状のみを訴えるにとどまることも多いだろう。こうした状況では、無料のカウンセリングは語る時間が与えられない患者へのサービスになり、現在の医療システムを緩和する機能をもつ。しかし中には、生活保護を受けている患者が、経済的な困難や行政への苦情を切々と訴え続けるというようなケースも混じってくる。これはこれで、患者にとってはメリットにはなるが、医療サイドにとっては何になるのだろうか？ 病院の評判を上げるのには役立つだろうが、そのためには病院側の資金的な余力があるか、カウンセラーのボランティアに頼らなければならないだろう。

しかし無料であることの一番の問題は、カウンセリングは心理療法であり、一つの治療法であるという概念を定着させられないことではないだろうか？ 例えば、婦人科の場合でいえば、更年期障害で困難を感じながらもHRTは受けたくない人もいるし、精神科の受診をためらう人もいる。そうした人たちにとって、カウンセリングは代替医療になる。またHRTを受け、抗鬱剤を服用しながらも症状が緩和されない人もいる。そういう人にとって、カウンセリングは併用を試みる値打ちのある新しい治

療法でもある。現在、HRTは日本ではまだまだ広く普及していないが、カウンセリングはそれ以上に日本の医療の中で普及していない。心理療法が医療の中に進出していくのは、料金のことも含めて、非常に難しいが、カウンセリングは先進国では有効な治療法としての存在理由が認められている。日本の医療の現場にカウンセリングを取り入れていくためには、それはサービスではなく、自分の問題に積極的に向き合い、生き方を問うて、新しい自分を作り出していく治療法であることを定着させるために治療料金を取らなければならないと考える。

HRTとカウンセラー

面接したうちの一人が、「周りで十中八、九の人たちはホルモン補充療法に否定的で、婦人科以外の医師でさえ、否定的な人がいる」と語っていたが、おそらく病院に来ていない一般の人の意識はその通りではないかと思う。日本ではまだ歴史も浅く、知識も少なく、薬一般に対する抵抗感が強いせいもあり、またホルモンという名前に抵抗がある人も多い。癌に対する警戒心も強い。こうした日本の現状の中で、医学の側からの、長期の公平なデータの提示、情報の提供、啓蒙等は当然、非常に大事である。しかし迷っている患者にとって、生身の人の体験はそれ以上に説得力があるようだ。HRTを受けるかどうか決めかねている人にはカウンセラー自身のHRTに出会うまでの経過と効果を話すことが多い。みんな一様に驚くが、HRTを身近に感じ、拒否的であった人も考え直すようになることが多い。またHRTをしていたが止めた人の中には、子宮筋腫のせいで出血が多くなり、恐くなって止めたとか、薬を飲んだり飲まなかったりで、効果が分からずに止めた人もいる。こうした人の中には、カウンセリングによって、閉経して大分経つから再開しようとか、今度はきちんと飲もうと再挑戦する人もいる。また胃が荒れるとか、喉が乾く等の副作用の出る人もいるという知識からためらう患者には、そうした副作用が他の人に出ることがあるとしても、肝心なのは自分に出るか出ないかであって、それは自分で試してみるより他ないと説明すると、試

してみようとする人もいる。

ピアカウンセラーという言葉は同じ障害を持っているカウンセラーのことをいうが、(例えば、視覚障害の人には同じ痛みが分かる視覚障害者がカウンセラーになるなど、) HRTを普及させるひとつの非常に有効な方法は、HRTを受けているカウンセラーを導入することだと確信している。

E 結論

カウンセリングの効果

現在多くの大学病院の医師はあまりにも職務が多すぎ、特に産婦人科の場合には、多くの患者の診察、出産、手術、病棟巡回、急患対応、研究、会議等々に追われ、実際問題として体の症状以外の話じっくりと耳を傾ける時間的余裕はない。しかし薬だけでは十分に改善しない更年期障害を訴える患者の多くにとって、耳を傾けてもらって語ることこそ何にも増して治療的効果がある。またここ京都府立医大産婦人科では女性の医師が一人もいない。患者の中には女性の気持ちを男性医師に伝えるのは難しいと感じている人もいる。子宮を失った女性の喪失感、閉経がもたらす女性性へのこだわり、近代化したとはいえまだまだ残っている家意識の中での女性の重荷等々に耳を傾けていくのには女性の存在が必須である。こうした状況の中で、女性のカウンセラーを導入することには計り知れない効果がある。

HRTを普及させるための提案

カウンセリングをしていて気づいたことは身近な人の体験からの情報が非常に効果があるという事実であった。HRTにためらっていた患者が待合室で、たまたま隣り合わせになった人から、療法を受けてとても良くなったと聞いて、受けてみる決心をした人もいた。最近では幾多の講演、シンポジウム、新聞、雑誌で更年期障害がテーマとして取り上げられることも多く、HRTが紹介されているが、その殆どが医師による学術的な紹介である。そうした機会に、実際に療法を受けて、自分はこれほど変わったという体験の持ち主の話が聞けるようにしたらどうだろうか。日本では普及率が非常に低く、まだまだ先入観、偏見が

多く、自分はHRTを受けていると、病院以外でカミングアウトすることは勇気のいることである。しかし医師と同様、またはそれ以上にHRTを普及させる力を持っているのはこの療法の恩恵を受けている人たちである。さらに気づいたことは、更年期障害を緩和するためのHRTだけでなく、更年期以降の女性の健康維持、特に骨粗鬆症を予防するためのHRTをもっと強くアピールする必要である。骨粗鬆症から生じるかも知れない寝たきり老人になることへの恐れは多くの女性が持っていて、その予防にHRTが役立つというのは女性にとって福音である。HRTへの否定的な先入観を払拭させるためにもぜひ、HRTの予防的効果も啓蒙してほしい。

成果としての更年期の人達の自助グループの誕生

6ヶ月間、個別にカウンセリングをしてきた患者の中から自助グループを作りたいという意見がでてきて、グループを発足させることにした。このこと自体が個別のカウンセリングをしてきた成果である。グループを作ることによって、効率も良くなり、ネットワークも広がっていくだろう。第1回の会には本庄教授、並びにHRTに関して質の高いニュースレターを10年来発行してきた「日本アマラント協会」の事務局代表をゲストに迎える。今後、外来の新患、及び、地域の更年期の人達にも呼びかけて、HRTの選択を含め、多くの人と共に更年期を積極的に考えていく場として、月に1回のペースでグループを開いていく予定をしている。グループに関しても、今回の厚生労働省科学研究の企画の一つである女性センターの貢献は大いに期待できる。

カウンセラーとして考えていること

これまで、主にHRTとの関連で報告してきたが、心理療法の観点から、更年期障害を述べてみたい。総じて更年期ではホルモンバランスの崩れによる心身の揺れから、エネルギーの低下が生じ、これまでの生活が維持出来なくなることが多い。また子どもの独立、夫婦の軋轢、親の介護、職場での責任増大等の環境要因から来る戸惑い、躓き、息切れもある。HRTの薬はすべての

問題を解決する万能薬ではなく、不老の薬でもない。根本的には更年期とはこれからの生き方が問われる時期でもある。

何割かの女性は妊娠した胎児を自分の中で育てていく初期の段階で激しい吐き気等に襲われる。しかしそうした時を経てやがて子どもを産む。それと同様に何割かの女性は更年期にエネルギーだけでなくこれまでの自分を失ってしまうような喪失感に襲われる。そうした激しい心身の揺れを経て熟年期に移行していくのだが、これはいわば、古い自分を脱皮して、新しい自分を産んでいく産みの苦しみとも考えられないだろうか。心理療法としてのカウンセリングは主に「言葉」を媒介として、これまでの人生を見直し、整理してだけでなく、これからの道を用意し、創っていく作業でもある。この作業は、別の言葉を使うなら、新しい自分を「産む」作業でもある。新しい自分を「産む」ことができるのは産みの苦しみの中にいる人たちである。だとするならば、更年期障害とはマイナスばかりではなく、可能性も宿している。その可能性が育ち、産まれていくのを見守るのがカウンセリングだと考えている。産婦人科でカウンセリングをする意味はまことに大きい。

厚生科学研究費補助金（健康科学総合研究事業）
総括研究報告書

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 の効果に関する研究

主任研究者 本庄英雄 京都府立医科大学産婦人科 教授

研究要旨 神経細胞モデルを用いた *in vitro* の研究において、Amyloid 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こること、またそれらに対し Estrogen が抑制効果を持つことを確認し発表してきた。強い抗酸化作用を持つとされている scavestrogen である J861 の効果について同様の検討を加えた。PC12 細胞を NGF 存在下にて neuronal phenotype に分化させ、17 β -Estradiol(E2)および J861 の存在下で 3 日間の前培養の後に、Amyloid β を添加し 24 時間後に細胞内カルシウム濃度および細胞内過酸化をそれぞれ fura-2、DCFH-DA 標識による蛍光強度を flow cytometry にて測定することにより調べた。また、Estrogen Receptor 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。Amyloid 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、その効果は J861 の方が E2 より強い傾向が認められた ($p>0.01$)。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。このことは、E2 に比べ J861 はエストロゲンレセプターを介した機序よりも、それ自身による抗酸化作用を強く有することを示している。Estrogen は Amyloid 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 Amyloid 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 の効果は E2 に比べて強く Alzheimer 病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。

た。

A. 研究目的

Alzheimer 病(AD)の神経細胞死において、Amyloid β protein(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。

我々も現在までに、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こること、またそれらに対し Estrogen が抑制効果を持つことを確認し発表してきた。

今回、強い抗酸化作用を持つとされている scavestrogen である J861(14 α ,15 α -Methylenestra-1,3,5(10),8-tetraene-3,17 α -diol)の効果について同様の検討を加え

B. 研究方法

PC12 細胞を NGF 存在下にて neuronal phenotype に分化させ、10⁻¹²,10⁻¹⁰,10⁻⁸ M の 17 β -Estradiol(E2)および J861 の存在下で 3 日間の前培養の後に、A β を添加し 24 時間後に細胞内カルシウム濃度および細胞内過酸化をそれぞれ fura-2、DCFH-DA 標識による蛍光強度を flow cytometry にて測定することにより調べた。また、Estrogen Receptor 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。

(倫理面への配慮)

培養細胞を用いたため、今回の系では特に倫理面への配慮は払わなかった。

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、その効果は J861の方がE2より強い傾向が認められた(p>0.01)。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。このことは、E2に比べ J861 はエストロゲンレセプターを介した機序よりも、それ自身による抗酸化作用を強く有することを示している。

D. 考察

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 Estrogen Receptor を介さない直接作用が強いことがわかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Estrogen protects neuronal cells from amyloid β -induced apoptotic cell death. Hosoda T, Nakajima H, Honjo H. *NEUROREPORT* 2001; 12(9): 1965-1970.

Alzheimer's Disease and Estrogen. Honjo H, Kikuchi N, Hosoda T, Kariya K, Kinoshita Y, Iwasa K, Okubo T, Tanaka K, Tamura T, Urabe M, Kawata M. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001; 76(1-5): 227-230.

(その他の基礎研究)

1. Alzheimer 病におけるエストロゲンの影響

-エストロゲンおよび non-feminizing estrogen のコリン作動性神経細胞保護作用

雌のラットの卵巣を摘出後、コントロール (プラセボ) 群、エストロゲン投与群

(17 β -estradiol E₂)、non-feminizing estrogen である J-861 (14 α ,15 α -Methylenestra

-1,3,5(10),8-tetraene-3,17 α -diol) 投与

群の3群に分けて、各薬剤を連日投与し1

4日目に、脳の還流固定を行った。その際

に、子宮の大きさ、重量を観察した。抗ア

セチルコリン抗体を使って脳の免疫染色を

行い、無名核および脊髄前核におけるコ

リン作動性神経細胞の数、形態およびアセ

チルコリンの局在を群間比較した。比較の

方法は客観性をもたせるために第3者らに

よる鏡検で神経細胞の数、軸索の伸張、樹

状突起の数、濃染性について順位づけをお

こなした。無名核および脊髄前核における

コリン作動性神経細胞の数はコントロール

群に比べて、エストロゲン投与群や

non-feminizing estrogen 投与群で多かつ

た。non-feminizing estrogen 投与群では

コントロール群に比べ、軸索の伸長がよく

樹状突起の数も多かったが、エストロゲン

投与群はコントロール群とほとんど差はな

かった。抗アセチルコリン抗体による染色

性は、non-feminizing estrogen 投与群、

エストロゲン投与群、コントロール群の順

に濃染した。エストロゲンおよび

non-feminizing estrogen は神経細胞の保

護に働く可能性が示唆された。

non-feminizing estrogen はエストロゲン

よりも強い神経栄養作用 (neurotrophic

effect) を有すると考えられた。エストロ

ゲンおよび non-feminizing はアセチルコ

リンの代謝に影響することが示唆された。

子宮の大きさ、重量はエストロゲン投与群

であきらかに大きかったが、

non-feminizing estrogen 投与群ではコン

トロール群とほとんど変わらなかった。

2. Alzheimer 病におけるエストロゲンの影響

-Amyloid β 蛋白により誘導される神経

細胞死における Advanced glycation

endproducts (AGE) の関与と Estrogen の

影響

Advanced glycation endproducts (AGE) は老化に密接に関与しているとされ注目されている。しかし Alzheimer 病 (AD) における AGE の関与についてはまだ一定の見解を得ていない。そこで、AD における Estrogen の有効性を調べるため、AD の原因物質と考えられている Amyloid β 蛋白 ($A\beta$) の AGE 化と分化させた PC12 細胞での RAGE (Receptor for AGE) の発現について着目し、これらに対する Estrogen の作用を *in vitro* にて調べた。

$A\beta$ を基本培地に溶解しその AGE 化の経時変化を抗 AGE 抗体 (抗 Carboxymethyllysine 抗体) をもちいた competitive ELISA にて定量したところ、 $A\beta$ の AGE 化は時間経過とともに有意に増加した。

同時に神経細胞に分化させた PC12 細胞において $A\beta$ の AGE 化による細胞毒性の変化を MTT 法にて定量を行ったところ、 $A\beta$ は AGE 化に伴いその細胞毒性が増強することが解った。しかし、 17β -Estradiol (E2) を添加した培地で $A\beta$ を培養し同様に調べたところ、 $A\beta$ の AGE 化は変化しなかった。そこで、分化させた PC12 細胞において RAGE の発現に及ぼす E2 の影響を調べるため、先ず分化させた PC12 細胞における RAGE の mRNA および蛋白レベルでの発現を RT-PCR および抗 RAGE 抗体による免疫染色にて確認した。また、RAGE の発現を抗 RAGE 抗体を用いた flow cytometry にて定量したところ、E2 存在下の前培養により RAGE の発現が抑制されることを確認した。

AGE はその発生段階や RAGE を介して細胞内外に活性酸素種を発生し細胞毒性を発揮する等の報告があり、今回の結果により $A\beta$ は脳内で AGE 化され細胞毒性を増強させる可能性が示唆されるとともに、E2 は神経細胞における RAGE の発現を抑制することで AGE-RAGE interaction による毒性から神経細胞を保護する可能性が示唆された。

3. Alzheimer 病におけるエストロゲンの影響

—アストログリア系細胞株に対するエストロゲン様物質 J861 の抗酸化作用について

更年期におけるホルモン補充療法として

は一般にエストロゲンが用いられているが、子宮体癌、乳癌のリスクを増加させるためその使用には注意を要する。それに対し中枢神経、骨、血管内皮に特異的に作用するエストロゲン様作用を持った物質 J861 がある。今回我々はその抗酸化作用をアストログリア系培養株細胞 RNB を対象に検討した。RNB 細胞は 0.5mM 以上の濃度の H_2O_2 により酸化を受けて死滅した。 H_2O_2 を含む通常の培養液で培養し、48 時間後に細胞の生存率を測定した。また J861 および 0.5mM H_2O_2 含む培養液で培養し、48 時間後の細胞の生存率を測定した。細胞の生存率は培養液中の LDH 及び細胞内に残った LDH の測定により評価した。

その結果 J861 を培養液に添加した群は添加しなかった群に比し生存率が高値を示した。J861 はエストロゲン様作用に加え高い抗酸化作用を持っているが中枢神経においてもグリア系細胞に対し酸化ストレスから保護する作用を持っていることが示唆された。

4. Alzheimer 病におけるエストロゲンの影響

—J861 が単球の血管内皮接着に及ぼす影響

Alzheimer 病に対する血管因子が今ひとつのテーマとされているが、動脈硬化発生の初期段階において、TNF- α や IL-1 β などのサイトカインにより刺激された血管内皮から産生される接着分子 (E-selectin, ICAM-1, VCAM-1) を介した循環血液中の単球の血管内皮への接着が重要な役割を演じている。接着には主に 2 過程あり、まず E-selectin を介した 'loose adhesion' を経て、引き続き ICAM-1, VCAM-1 を介した 'firm adhesion' が起こる。またエストロゲンおよび抗酸化物質により、これらの接着分子発現が抑制されるという報告が近年増加している。そこで今回われわれは 17α -derivative のひとつであり強力な抗酸化作用を持つ J861 が stable condition において接着分子発現に及ぼす影響について、 α -tocopherol と比較した。さらに flow condition において単球の接着に及ぼす影響についても比較、検討した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて、

IL-1 β , J861, α -tocopherol を単独、併用投与後接着分子発現を ELISA 法で比較。flow chamber system において単球系細胞(U937)を 1.0 dyne/cm² shear stress 下で HUVEC 上に流入させ U937 の接着数についても検討した。J861 添加群は有意に U937 の HUVEC への接着および接着分子発現を抑制した。

Basic and epidemiological research on the practical use of hormone replacement therapy for women's health and longevity

First Annual Report

Biological and Cultural Influences on Menopause (*Kōnenki*) in Japan

Melissa K. Melby, Hideo Honjo, Yoshiyuki Watanabe

AIMS AND OBJECTIVES

The observation that Japanese women report fewer menopausal symptoms than their North American counterparts was made more than a decade ago (Lock 1986; Lock, Kaufert et al. 1988; Lock 1993). Explanations for this disparity range from a lack of cultural salience of symptoms to the influence of diet, particularly soy (Murkies, Lombard et al. 1995; Clarkson, Anthony et al. 1998; Rygwelski and Smith 1998; Seidl and Stewart 1998). However, assessment of the contributions of diet, belief systems, and personal experience is limited by the paucity of biological data from non-Western populations and differing models of the physiology of menopause. This study aims to create a multidimensional profile of midlife symptomatology and to test a reproductive ecology model of whether and how soy consumption affects the menopausal transition in Japan.

To our knowledge, this is the first study to apply a broad reproductive ecology approach to the study of the menopausal transition by combining epidemiological, nutritional, neuroendocrine and cultural methods and data. Furthermore, regional variation in soy consumption in Japan (Japanese Ministry of Health 1996) provides a natural experiment on the effects of soy (and its phytoestrogens (PEs)) on hormonal profiles and the experience of perimenopause.

By measuring hormone levels, diet (soy consumption), and midlife symptomatology in women aged 45-55, this study will provide a descriptive natural history of the menopausal/midlife transition in Japan from: (1) an endocrinological/ physiological perspective (using hormone measures), (2) an ecological perspective (using food frequency questionnaires (FFQ), dietary recall (DR) and measuring PE concentrations), and

(3) an experiential perspective (using symptom checklists, surveys, and interviews). Our main objective in this study is to assess the influence of PEs on the endocrinology and symptomatology of the menopausal/midlife transition. PEs provide an investigative wedge for the exploration of the influence of hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis activity on the etiology of menopausal symptoms. Due to the very high levels of PEs found in Japanese women, this is an unparalleled opportunity to study the pathways involved. In providing a biocultural characterization of midlife in Japan, our project will contribute data that are sorely needed in reproductive ecology models of cross-cultural variation at the end of the reproductive lifespan, and will allow us to begin modeling the influence of the environment on endocrinology and experience over the midlife transition.

SPECIFIC HYPOTHESES

HYPOTHESIS 1A. A peripheral mediation (PM) model will be insufficient to explain hormonal changes in the perimenopause. Additional data from centrally mediated (CM) pathways will be needed to characterize the menopausal transition.

HYPOTHESIS 1B. Variance in gonadotropins (follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)) will be negatively correlated with phytoestrogen