

B 研究方法

本邦閉経期女性における骨量減少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、投与方法およ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骨量減少の程度、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 1 年以上経過した 45 歳以上 75 歳以下で子宮を有する女性で、明らかな骨折を有さず、骨代謝に影響を与える薬剤を服用していない患者である。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 群に無作為に割り付けた。

1. 低用量 HRT 群（結合型エストロゲン 0.625mg/1 日おき、酢酸メドロキシプロゲステロン 2.5mg/1 日おき）
2. 低用量 HRT+ビタミン K2（グラケ-45mg 分 3/日）
3. 低用量 HRT+エチドロネート（400mg/日・2 週間、10 週間休薬）
4. 低用量 HRT+ビタミン K2+エチドロネート

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、生化学、凝固系、E2）のほか、DXA 法による骨量測定、血液による骨代謝マーカーの測定を行った。骨代謝マーカーは月に 1 回ずつ、骨量測定は 24 週間ごとに行った。

C 研究経過

現在、第 1 群 8 例、第 2 群 8 例、第 3 群 4 例、第 4 群 7 例につき研究が進行中で、さらに症例数の増加をはかっている（表 1）。

各群の患者の背景は表 2 のとおりである。現在のところ、研究開始から 24 週後の DXA による骨量測定まで進んでいる例はわずかであるが、ビタミン K2 の同時投与が骨量増加に寄与することを示すデータは得られていない。

（表 1 は次ページ、表 2 とも次々ページ）

D 考察

低用量 HRT 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、コンプライアンスの点から本邦女性に対する HRT として施行しやすいものであるといえる。ビタミン K2 同時投与による骨量変化については、現在までのところ低用量 HRT 単独投与群に比して差は認められていない。これは症例数が少ないことも一因と考えられ、いまだビタミン K2 の効果の有無については言及しがたい。今後の症例数の増加に伴い、ビタミン K2 の何らかの効果が示されることも期待できる。

表1 症例の背景

症例	年齢	身長(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	BMD(g/cm ²)	E2 (pg/ml)
1.1	61	144.9	42.8	20.4	0.721	8.5
1.2	55	146.4	52.1	24.3	0.778	16.2
1.3	61	157.3	43.1	17.4	0.846	8.6
1.4	66	151.0	52.0	22.8	0.596	16.2
1.5	51	153.0	46.0	20.0	0.764	8.5
1.6	48	163.0	43.2	16.2	0.857	19.4
1.7	64	154.7	50.1	21.2	0.794	13.5
1.8	60	151.0	47.2	20.7	0.839	8.5
2.1	52	153.8	46.0	19.4	0.654	8.5
2.2	52	152.0	46.8	20.3	0.828	4.7
2.3	64	157.8	56.0	22.5	0.697	8.5
2.4	65	161.5	54.0	20.7	0.849	8.5
2.5	72	153.0	52.2	22.7	0.860	11.5
2.6	52	155.0	48.0	20.0	0.847	8.5
2.7	58	142.0	40.0	19.8	0.803	12.3
2.8	52	166.0	48.0	17.4	0.782	8.5
3.1	49	159.0	49.0	19.4	0.848	12.9
3.2	67	148.6	58.0	26.3	0.802	8.5
3.3	63	145.3	48.0	22.8	0.857	8.5
3.4	73	149.2	38.0	17.1	0.421	未
4.1	60	162.0	57.0	21.7	0.588	8.5
4.2	63	157.0	46.0	18.7	0.824	8.5
4.3	61	152.0	54.0	23.4	0.695	8.5
4.4	63	160.0	53.0	20.7	0.587	8.5
4.5	53	154.0	46.0	19.4	0.792	8.5
4.6	55	157.0	49.0	19.9	0.721	8.5
4.7	45	150.4	70.4	31.1	未	未

症例 1.1~1.8:低用量 HRT 群

2.1~2.8:低用量 HRT+ビタミン K2 群

3.1~3.4:低用量 HRT+エチドロネート群

4.1~4.7:低用量 HRT+ビタミン K2+エチドロネート群

表2 各群の背景

	低用量 HRT 群 (n=8)	低用量 HRT + ビタミン K2 群 (n=8)	低用量 HRT + エチドロネート群 (n=4)	低用量 HRT+ ビタミン K2+ エチドロネート群 (n=7)
年齢 (歳)	59±6	60±7	50±2	57±6
身長 (cm)	152.7±5.8	155.7±6.9	150.5±5.9	156.1±4.2
体重 (kg)	47.1±3.9	50.6±5.3	48.2±8.2	55.2±9.5
BMI (kg/m ²)	20.4±2.6	20.9±1.7	21.4±4.0	22.1±4.3
BMD (g/cm ²)	0.774±0.086	0.800±0.077	0.725±0.182	0.702±0.101

mean±SD

E 結論

本邦閉経後女性に対して HRT を施行する際に、米国女性よりも低い用量での投与を行い、性器出血出現などコンプライアンスの点からの施行しやすさを考慮した上で、骨量減少の予防に有効な HRT の開発に関する分担研究を開始した。

現時点で、低用量 HRT 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、コンプライアンスの点から本邦女性に対する HRT として施行しやすいものであるといえる。また、骨粗鬆症予防に効果が認められているビタミン K2 を低用量 HRT 同時に投与した検討では、現在までのところビタミン K2 同時投与による骨量減少予防に対する相加効果は認められていない。今後の症例数の増加によりビタミン K2 に低用量 HRT の骨量減少予防効果を増強する作用が認められた場合は、本邦女性に対する有効な HRT として推奨されることも考えられる。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koji Kugu, Tetsu Yano, Yutaka Osuga, Kayo Fukuoka, Yuji Taketani. Effects of bisphosphonate on bone mineral density and biochemical bone marker during treatment with GnRH analogues. *Gynecological Endocrinology*, 15(Suppl 1):19, 2001.
- 2) Yutaka Osuga, Tetsu Yano, Koji Kugu, Osamu Tsutsumi, Yuji Taketani. Effect of GnRH agonist treatment on skin. *Gynecological Endocrinology*, 15(Suppl 1):33, 2001.

- 3) Yutaka Osuga, Tetsu Yano, Koji Kugu, Kaori Koga, Kayo Fukuoka, Hiroataka Matsumi, Osamu Wada, Akihiko Kikuchi, Osamu Tsutsumi, Yuji Taketani. Effects of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on skin condition. *Gynecological Endocrinology*, 16(1):57-61, 2002.
 - 4) EBM を考えた産婦人科ガイドライン Update. [編集]武谷雄二、[編集協力]堤治、上妻志郎、メジカルビュー社、東京、2002.
2. 学会・研究会発表
- 1) 王咏梅、矢野哲、菊池昭彦、松見泰宇、矢野直美、福岡佳代、高本真弥、大須賀穰、久具宏司、堤治、武谷雄二. エストロゲン欠乏性骨量減少における OPG/OPG-L システムの関与. 第 53 回日本産科婦人科学会学術講演会 (札幌)、2001 年 5 月.
 - 2) 高本真弥、菊池昭彦、矢野哲、野田政樹、武谷雄二. 軟骨分化におけるヘッジ ホッグシグナルによる Cbfa1 の発現調節. 第 12 回婦人科骨粗鬆症研究会学術集会 (東京)、2001 年 10 月.
 - 3) 矢野哲. 閉経後骨粗鬆症における HRT の EBM. 第 1 回箱根カンファレンス—中高年女性の健康を考える会— (神奈川県)、2002 年 2 月.
 - 4) 矢野哲. 加齢と生殖機能. 第 1 回女性のための抗加齢医学研究会 (東京)、2002 年 5 月.
 - 5) 矢野哲. 中高年女性のプライマリケア—HRT を中心として—. 第 103 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会、2002 年 6 月.

H 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系研究科生殖内分泌学部門産科婦人科学講座助教授

久具宏司 東京大学大学院医学系研究科生殖内分泌学部門産科婦人科学講座講師

菊池昭彦 東京大学医学部附属病院助手

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
予防効果アセスメントモデルに関する研究

分担研究者 佐藤貴一郎 国際医療福祉大学

【研究要旨】わが国は本格的高齢社会を迎えるとともに、老人性痴呆のケアが社会的問題になっている。アルツハイマー型痴呆症が増加し、従来主流であった脳血管型痴呆症を超える先進諸国同様の状況に近づきつつある。アルツハイマー型痴呆症について医学的な解明がなされたわけではないが、ホルモン補充療法は閉経後女性の更年期障害の治療や骨粗鬆症の予防効果と経済性に加えて、近年アルツハイマー痴呆症の予防効果が注目されている。アルツハイマー型痴呆の発症を抑止する、あるいは遅らせることができれば医療や介護施設での費用削減にも寄与すると期待される。そこで、本研究ではアルツハイマー型痴呆のホルモン補充療法の効果を測定するアセスメントモデルを構築し、発症数および各病態の患者数でその効果を確認し、経済評価に向けた課題を明らかにした。

A. 研究目的

わが国はいまや本格的高齢社会を迎え、長寿社会を実現するために寝たきり老人を減らす社会的取り組みなど高齢者ケアの問題解決が要請されている。老人性痴呆の増加もそのひとつであるが、近年アルツハイマー型痴呆症が増加し、従来わが国の痴呆症の主流であった脳血管型痴呆症を超え、先進諸国同様の状況に近づきつつある。いまだアルツハイマー型痴呆症 (AD) については医学的な解明がなされたわけではなく先進諸国で臨床研究や疫学調査が継続されているが、わが国ではとくに広域で大規模な疫学調査は遅れをとり、EBM の道半ばの状況にある。

ホルモン補充療法 (HRT) は閉経後女性の更年期障害の治療や骨粗鬆症の予防効果と経済性に加えて、近年海外でアルツハイマー痴呆症の予防効果が注目されている。アルツハイマー型痴呆の発症を抑止する、あるいは遅らせることができれば医療や介護での費用削減にも寄与すると期待される。

そこで、本研究では現時点で適用可能な臨床研究の成果や疫学調査の結果を利用して、アルツハイマー型痴呆のホルモン補充療法の効果を測定するアセスメント・モデルを構築し、発症および各病態の患者数を把握し、経済評価に向けて課題を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 研究の視点

EBM が提唱されてから時間的に未成熟な経過もあってか、わが国ではまだ臨床研究や疫学調査において定着しているとはいいがたく、研究成果として容易にアクセス可能な段階ではない。AD に関する予防・治療効果についても、ともにわが国では大規模な疫学的調査研究成果に乏しい実態は変わっているとはいいがたい。

そこで、昨年度から引き続き行っている海外先進諸国を中心としたアルツハイマー型痴呆に関する HRT も含めた薬物療法とその費用分析や費用効果分析に関する文献調査に依存せざるを得なかった。

その結果、高齢女性に対するホルモン補充療法の効果について、更年期障害をはじめ骨粗鬆症について海外を中心に臨床研究・疫学調査研究が進められ、評価は確定しつつある一方、老人性痴呆についてもホルモン補充療法が着目されながら海外での疫学的調査でも有効性については全面的に支持されている訳ではない。特に AD の治療効果については批判的な見方も少なくなく 1)、わが国で開発されたこともあり、国内ではドナペジルが治療薬の市場が急速に拡大している。

そうした現状と AD に関する HRT の最新の研究成果を踏まえ、また研究班の見解にもとづいて AD の予防効果に焦点をあてることとした。そして経済評価の前提となる発症を起点にアルツハイマー型痴呆症患者の病態を追跡するアセスメント・モデルを構築し、HRT 群と非 HRT 群を比較考量する方法を採用した。

(2) モデルの分析対象と条件設定

HRT モデル分析のために、ここでは次の条件を設定した。

①HRT 群と非 HRT 群との比較とアウトカム

一般的な薬物療法の評価では対象患者への投与とコントロール群のアウトカムに関する比較で有効性や有用性が論じられる。現在わが国の医療保険では予防給付は対象とならず、その意味では AD に対する予防としての HRT は制度上の治療とは見なされないが、ここで想定しているのは、後述するように更年期障害やその後の骨粗鬆症患者に対する HRT 治療群である。したがって実質的には治療と見なせるはずである。AD に対する HRT のアウトカムは予防効果として AD の発症の抑制・遅延である。指標としては無症候を続けられる人数や AD の病態別患者数であり、その変化を無治療群と比較し評価することとした。

②対象者

モデル分析の出発点は 65 歳、閉経後の女性で、AD 無症候性 10 万人のコーホート集団を対象とした。開始年齢の根拠としては、まず一般的に老年性の痴呆が発症し始める年代であること、次に Zandi らの最近の疫学調査 2) から、AD の予防効果は 10 年以上の HRT で有意であることが報告されているが、平均的閉経後の更年期障害の HRT による治療期間と、自然閉経後の骨粗鬆症患者を対象とした HRT が 5 年か

ら10年、コンプライアンスを考慮すると平均7年間継続される* (H12年報告書・ガイドライン) ことに依拠して65歳を開始年齢とすることは妥当と考えられる。

③治療内容とシミュレーション期間

ここでのHRTは、自然閉経後の更年期障害の治療および退行期骨粗鬆症患者にプレマリンを0.625mg投与することを標準レジメンとしている。ただし、近年半量投与の有効性も報告されており、今後の臨床研究の成果に対応させることは経済評価の際の課題としたい。投与期間は上に触れたように薬剤や治療の医学的特性からは7年程度とされるが、実際の臨床ではより長期にわたると想定されることから15年間とした。さらに病態別患者数の推計にかかわるモデルによるシミュレーション期間は無症候性コーホートが無治療でほぼ0人となる105歳までの40年を分析対象期間とした。

なお、非HRT群の治療内容はわが国では抗痴呆薬ドナペジル登場以前はいずれも対症療法であり、予防効果を考慮すると実質的には無治療を想定するのと同様といえるが、対象年齢の観点から、骨粗鬆症やそれに起因する骨折患者の従来の標準的な薬物療法であるビタミンDやカルシトニン、カルシウムなどを想定することも可能である。Self-Medicationは除外したが、詳細は次期の病態別費用推定時に標準レジメンを特定化することとする。

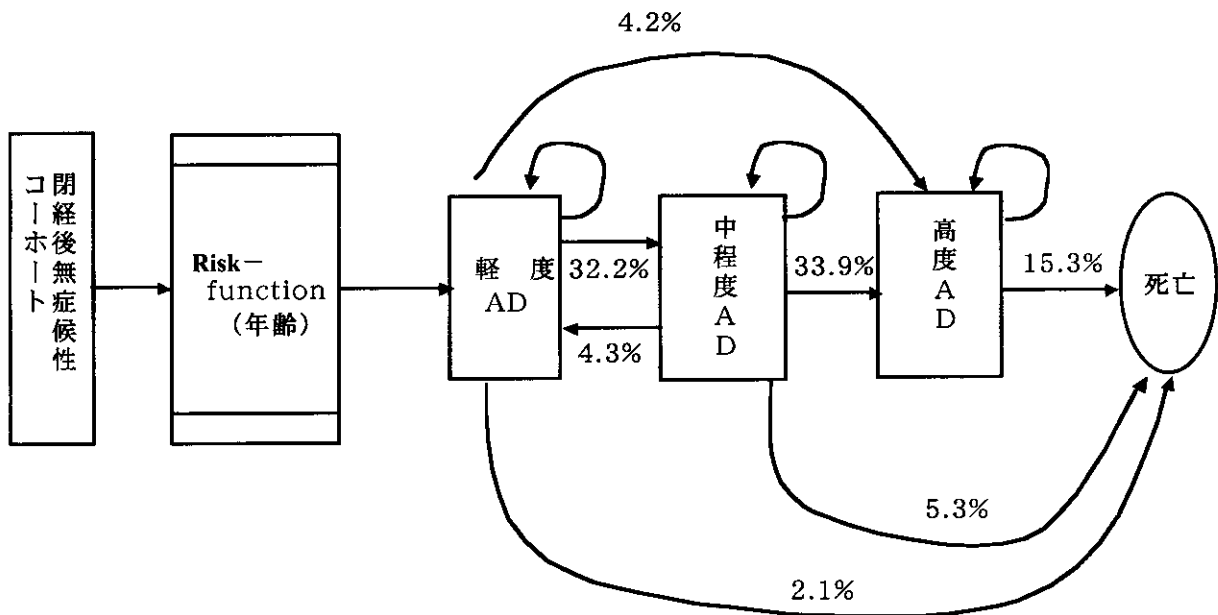
C. 研究結果

1. アセスメント・モデルの構築

分析方法(B)でも触れたように老人性痴呆、とくにアルツハイマー型痴呆症に関して、わが国の疫学調査は疾患の特殊性、すなわち、これまで5%程度で有病率が低く調査に困難がともなうこと、痴呆の診断には専門的知識が必要なこと、痴呆の有病者が各種施設に散在し、地域調査では不十分であることなどが要因となり大規模疫学調査が進んでおらず、久山町を代表とする町単位の地域住民調査が中心である3)。こうしたデータの限界を踏まえて、現時点で得られる最新の情報を利用する形で、HRTの有効性をシステムシミュレーションするためのプロトタイプを構築した。

モデルの構造は図1の通りであるが、前年度に提示した概念モデルを縮小した形となっている。その根拠は、臨床研究としてはADの前段階として注目されている軽度認知機能障害(Mild cognitive impairment, MCA)のADへの年間転化率は15%という報告がなされているものの4)、無症候状態からの転化率が不明であることに加え、HRTによるADの抑制効果が不明であることである。今後の研究の進展に期待しつつ、今回のモデルではMCAの段階をパスして従来の通り、無症候状態からADの発症を起点とした。

図1. 高齢女性のアルツハイマー型痴呆に対する HRT の予防効果アセスメントモデル



いずれにせよ AD 自体の医学的な発症メカニズムや因果関係がまだ解明されていない段階であり、疫学調査による発症率に依存せざるを得ない。海外の先行研究では発症因子と考えられる、性・年齢、学歴・教育レベルなど社会的環境要因を説明変数として、ハザードモデルなど統計的推定にもとづく Risk-function も報告されている。Manly らは米国の Demographic な要因として、年齢、教育レベル、人種、APOE-e4、BMI、既 HRT の有無、Estrone レベル、Estradiol レベル、地域を変数として AD の発症や罹患を論じている 5)。また、Canadian Study 6) は大規模なプロジェクトで性、年齢階層、地域別に罹患率を推定しており、この成果にもとづく費用分析も行われている 7)。また、1984 年から 1993 年までに公表された罹患率についてはメタ分析もされている 8)。

(1) AD の発症率

AD に関する HRT の予防効果を測定するためには、当然のことながら HRT 群と非 HRT 群ないしは無治療群との比較対照可能な疫学調査データにもとづくことが望ましいが、その多くは海外の研究である。わが国ではいまだ比較可能なデータは得られていないのが現状で、これまでの地域調査の結果はいわば無治療群の有病率や発症率と見なされる。

AD の発症率は男女比が 1:1.5~3 と女性に多いことが特徴的で、Canadian study 6) でも 1:2.1~2.9 と女性に多く、本研究でのモデル分析でも女性に限定した。

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、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が報告され、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。

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 9,10)。

ただし、AD に対する HRT の発症抑制効果については Brenner らの HRT の予防効果に否定的な論文など反論・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 11)。

AD の発症率は 65 歳以上の高齢者でほぼ 1%とされているが、加齢とともに増加すると考えられ、Katzman らは、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 の罹患率は 2 倍になると報告している 12) 。わが国でも大國は痴呆の発症に関するリスクファクターについて 13 年間にわたる地域調査 (大阪) を行ったが、年間罹患率 0.92%であり、多重ロジスティックモデルでの分析によりアルツハイマー型老年痴呆の発症に関与する因子として、調査時年齢が高いこととともに、日常生活不活発、低血圧に有意差がみられ、殊に年齢が大きく関与しているとしている 13) 。

非 HRT 群の発症について年齢 (階級) 別発症率についてはわが国の広域大規模調査による結果は乏しいが、東京都の調査結果をモデル分析のベースとした 14, 15)。

HRT 群の発症については、先進国の調査研究でも幅があるが、最近年の Zandi の前向き調査の結果によると HRT によって相対危険率 0.59、10 年以上 HRT を受けていると 0.41 となること、さらに現在 HRT を受けている患者でも 10 年以上でないと発症率が低下しないことが報告された 2) 。そこで、本モデルでは閉経後の HRT は 10 年が標準的レジューメンであることに準じてこの成果を採用することとした。ただし、東京都の調査では 85 歳以上の高齢者で先進国の率より突出して高いことから Tang の発症率で補正した。このことにより、先の Katzman らの加齢による増加傾向にも対応することになった。

(2) AD の病態と進行推移率

アルツハイマー型痴呆症は変性性あるいは進行性の疾患で、わが国においても厚生省が定めた「痴呆性老人の日常生活自立度判定基準」5 段階のランクが設定されている。各ランクが発症後の病態として各段階の施設入所者数に関する調査 (厚生労働省「介護サービス施設・事業所調査」) が存在するが、病態推移については把握困難である。

これに対し、AD 病態別罹患率や推移確率については、疫学調査や治験データを用

いた海外での研究事例がいくつかあげられる。多くの AD に関する研究において、認知機能レベルを示す Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアを測定基準として病態分類し、病態進行のモデル分析や、薬物治療の費用分析を行っている。Ernst らは MMSE スコアレベルを説明変数とした回帰モデルにより中程度から重症患者についての在宅治療が大きな費用削減効果をもつことを導いている 16)。

J nsson らはスウェーデンにおいて MMSE スコアにより病態を 4 段階に分け、相互の推移確率を算出してマルコフモデルにより認知機能の低下を予防することにより大きな費用削減効果が得られることを示した 17)。また、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の一つである Rivastigmine の費用分析では、Fenn らは英国のデータを用い、Hauber らはカナダでの治験データを用いた分析で、MMSE スコアにより分類した上、病態推移に関して Cox 比例ハザードモデルを適用し、病態の進行を遅らせる効果として削減費用を算定している 18,19)。一瀬らはわが国の HRT 長期投与についての二重盲検試験において、やはり MMSE スコアや長谷川式知能診査スケール (HDS) や改訂版を用いている 20) が推移確率の算定はなされていない。

一方、Neumann や Foster らはドネペジルの治験データを用いて (無治療を対照療法として)、AD の重症度について Clinical Dementia Rating (以下、CDR) をもとに病態を分類して、病態の進行をマルコフモデルによりモデル化して CEA を行っている 21,22)。池田らはこの成果を踏襲して同薬のわが国の治験データに当てはめ経済評価を行っているが、わが国での従来の治療群における AD の病態推移を把握するためのデータが入手出来ないことを理由にあげている。そして、米国における患者データベースである CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer s Disease) から Neumann らが推計した年間推移確率を援用している 23)。

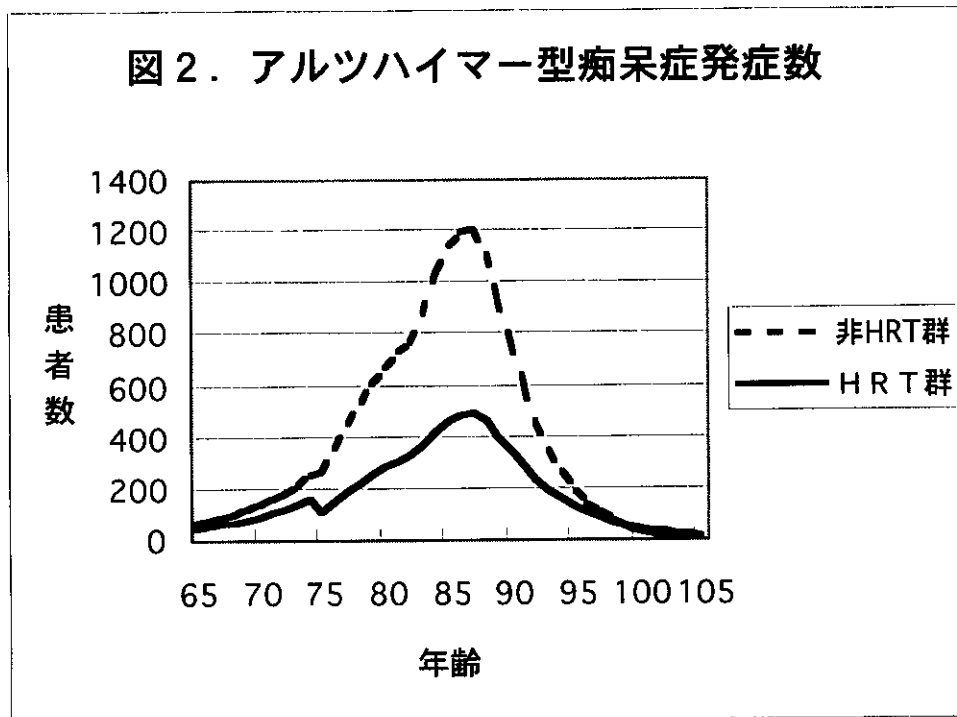
わが国でのこうした病態推移に関するデータの入手可能性については現時点でも変わらない。そこで本研究のモデル分析でもこの推移確率が適用できるはずで、採用することとした。加えて、今後の研究計画の進展とも関連し、本研究モデルが AD の HRT 予防効果を計測するもので、AD 発症後は無治療群ないしは非 HRT 群を想定しているが、わが国の治療実態に即し、抗痴呆薬として頻用されるドナペジルを治療段階で使用するモデル分析の可能性を考慮すると、同じ病態と推移確率を適用することが研究効率の向上につながると考えられる。

2. モデルによる HRT 効果分析の結果

AD に対する予防効果を把握するためのアセスメント・モデルの操作による効果発現結果は次の通りである。

図 2 は非 HRT 群と HRT 群で予防効果の有無により当然の帰結として AD の新規発症者数 (軽度アルツハイマー型痴呆症) に差が出ることを示している。非 HRT 群では 75 歳の 260 人程度から急激に増加し、87 歳で 1200 人、5 倍を超えるに至る。その

後、急速に減少し 105 歳で 0 人になるが、発症により母体となる無症候集団が減少だけでなく、次の中等度に進行する患者と死亡が加わるためである。これに対し、HRT 群は発症が抑止され、75 歳で 150 人程度、ピーク時の 87 歳でも 490 人程度である。HRT 群ピーク時の発症者でも非 HRT 群に比べ約 10 年の遅れが現れている。(その遅れは 110 歳を超えるまで発症するが、無症候集団からである。)



加齢とともに発症が変化するのに対応して無症候性の高齢者も差が生じる。図 3 (次ページ) は 10 万人の無症候性の高齢者が非 HRT と HRT 群でそれぞれたどるコースを示している。両群とも加齢にともなう発症者の出現にそって単調な傾向で減少を続ける。75 歳位までは両群とも差はあっても発症率が低いため 87,000 人のオーダーである。その後徐々に差がでて、80 歳で約 2,000 人、85 歳で 4,000 人、90 歳で 6,000 人、その後人数そのもの差は減少するが、非 HRT 群での無症候集団自体が 95 歳を超えて 5,000 人を割り、105 歳で 0 人になるが、非 HRT 群では 105 歳を超えても存在するものの人数自身は 95 歳で 10,000 人、100 歳を超えて 3,000 人を割り込むからである。こうした両群の減少傾向はコーホート集団を対象とする特徴のあらわれであり、この両曲線は無症候性骨粗鬆症患者の生存率曲線に相当する。

図 4 から図 6 はアルツハイマー型痴呆症の病態別患者数を両群で比較したものである。まず図 4 は AD 発症後の軽度 AD 患者数の推移を示している。したがって形状は図 2 の発症数に相似しているが、新規発症者が加わるのに、わずか (4.3%) ではある

図3. 無症候高齢者数

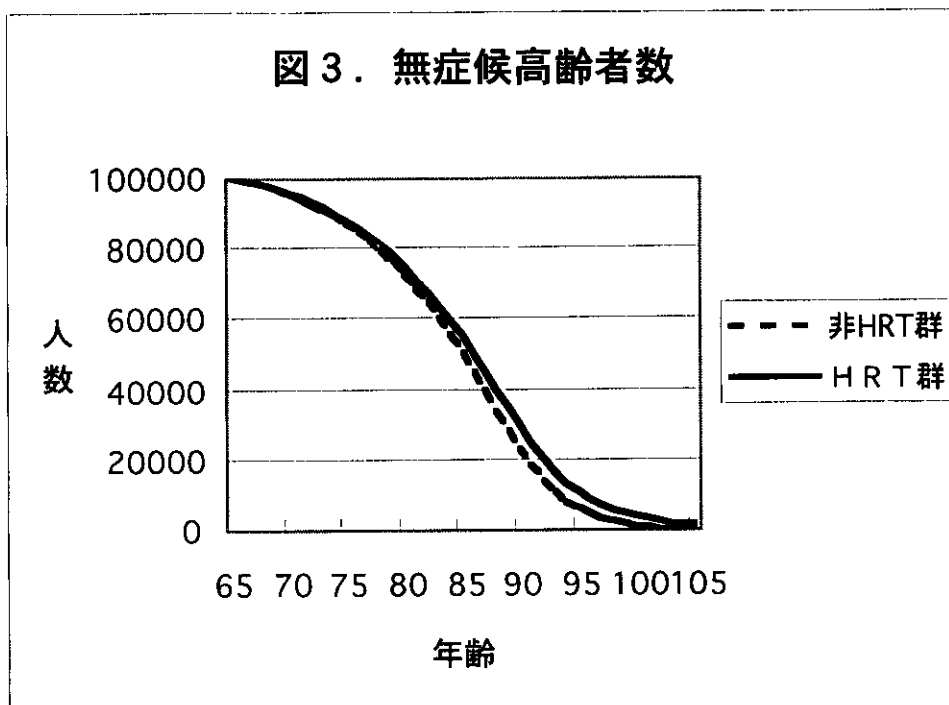
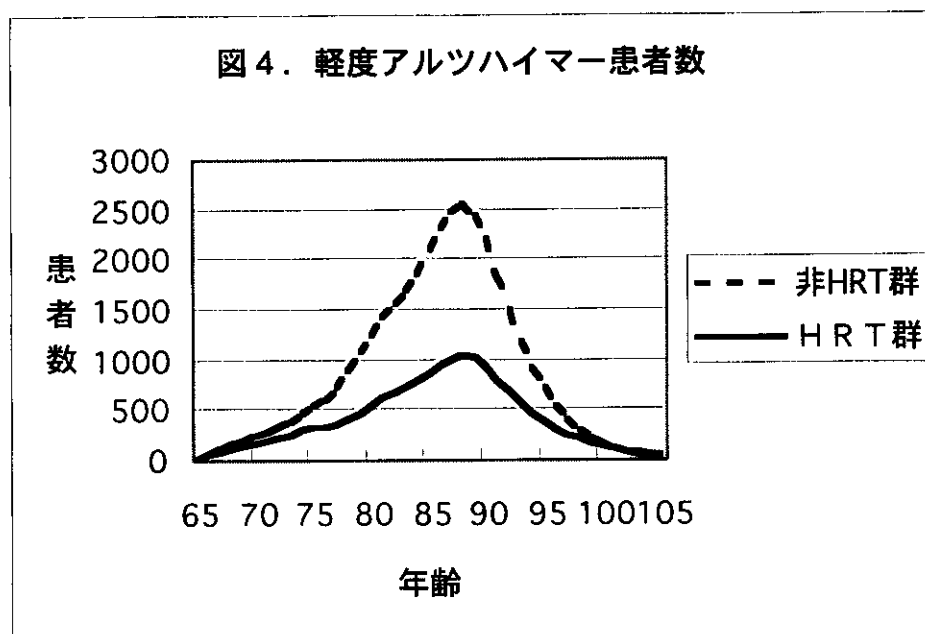


図4. 軽度アルツハイマー患者数



が中等度 AD から回復する患者が加わる。一方、病態推移確率 (33.9%) にもとづき中等度 AD に進行して移行する患者と死亡する患者で減少する。本モデルは軽度 AD 以降の推移確率は非 HRT 群・HRT 群とも同一であるため患者数の差は HRT 効果による発症率と発症数の差が反映していることになる。非 HRT 群では 75 歳 525 人程度から急上昇し、平均寿命の 80 歳で 2,000 人を超え、88 歳 2,500 人強でピークを迎え

る。その後減少傾向に入るが93歳まで1,000人を超える水準にある。HRT群では75歳で330人強から88歳に1,000人を超える水準までなだらかに上昇し、90歳を超えて半減し、105歳50人を割りこむまでなだらかに減少する。ピーク時の患者数の差は1,500人程度である。

図5は中等度の患者数の推移を示している。このレベルの患者は、軽度ADから進行し移行する患者が加わり、次段階の高度ADに進行する患者(33.9%)と、軽度ADに回復する患者および死亡患者が移出する。非HRT群では75歳270人程度から急上昇し、平均寿命の80歳で610人程度、89歳1,460人弱でピークを迎える。その後減少傾向に入るが95歳で500人を割りこみ105歳では25人程度に減少する。HRT群では75歳で180人弱から89歳に600人弱でピークを迎えるまでなだらかに上昇し、95歳を超えて半減し、105歳35人程度までなだらかに減少する。ピーク時の患者数の差は865人程度である。

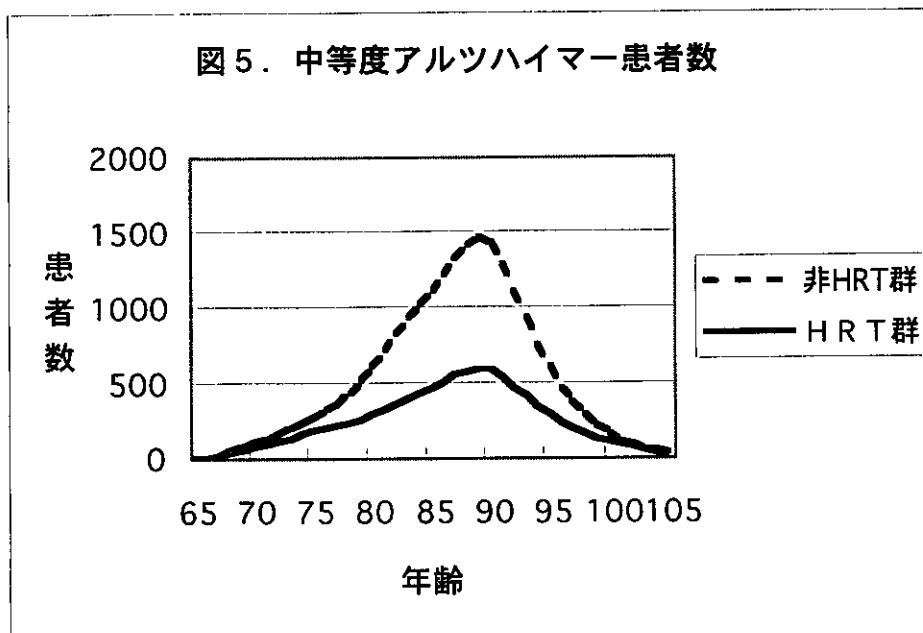
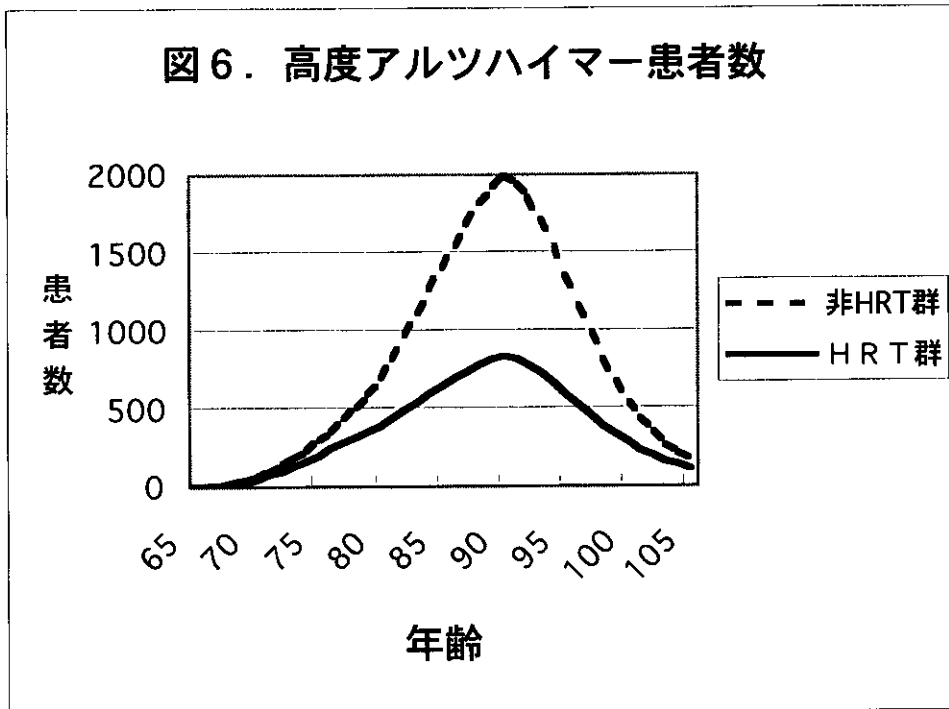


図6は高度AD患者数の推移を示している。患者は、中等度ADから進行して移行する患者に加え、軽度ADから直接進行し移行する患者(4.2%)が加わるが、非可逆的で回復する患者の経路はなく、死亡で移出するのみである。非HRT患者数は75歳290人程度から急上昇し、83歳で1,000人を超え、99歳でピークを迎え1980人強と2,000を超えない。その後減少傾向に入るが96歳まで1,000人を超える水準にある。HRT群では75歳で195人強から90歳に825人強でピークを迎えるまでなだらかに上昇し、98歳を超えてようやく半減し、105歳でも100人を多少上回るまでなだらかに

減少する。ピーク時の患者数の差は 1,150 人程度と大きな開きがある。



D. 考察

本研究ではこの分野で疫学的な調査も不十分な実態を踏まえ、HRT の対費用効果を分析する経済評価を志向して、そのベースとなる「HRT の AD 予防効果アセスメントモデル」を構築した。基礎となるデータは海外の先行研究も含め、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、操作可能なモデルの出発点と位置づけられる。

モデルの出発点は「閉経後 AD 無症候性コーホート (女性)」を想定し、最近の疫学踏査結果にもとづき 10 年以上 HRT を続けることにより AD の発症が減少する効果を取り入れた。高齢者という観点と HRT 効果発現の観点から年齢の初期値を 65 歳としてシミュレーション分析した結果、HRT 群では発症数および CDR にもとづく重症度 3 段階における患者数で減少がみられる抑制効果だけでなく、患者数の推移から遅延効果が発揮されることが明らかになった。

しかしながら今後さらにモデルの基礎となった年齢別発症率 (の不突合) や病態推移をわが国の実態に近づける係数の推定やモデルの改訂が必要である。特に、経済評価に向けていくつかの課題が指摘される。

すなわち、まずわが国の病態別ケアの実態と費用の対応を把握しモデルに反映させることが必要である。池田らはエキスパート・オピニオンにもとづき、軽度 AD 患者

で要支援の限度額、中等度 AD 患者で要介護 1 と要介護 2 の限度額の平均、高度 AD 患者では要介護度 3 から要介護度 5 までの 3 段階の限度額の平均を基礎額としている 23)。現在介護保険要介護認定における痴呆の見直し (2002 年) と介護報酬改定 (2003 年) など流動的であるが、可能な限り制度変更にともない実態が安定化するタイミングで評価基準を設定すべきであると考えらる。

第二に、経済評価特に費用効果分析 (CEA) を行う上で Qalys は基本的指標であるが、そのためには各病態別の QOL が計測される必要がある。これについても調査研究の発展途上にあり、池田らは Torrance らの Health Utilities index Mark III (HUI: III) を用いた調査結果を適用している 23)。

本来的に痴呆は知的機能の低下だけでなく、日常生活活動の低下にはじまり、随伴精神症状、行動異常、身体症状など多彩な症状を示すことからわが国でも多くの研究がなされてきた 24)。そして QOL の尺度化やそのための調査票の作成と評価が試みられている 25-28)。これらの研究成果とモデルの病態別との整合性は大きな課題である。

第三に、研究計画と関連するが今回のモデルは HRT の予防効果をアセスメントするために AD 発症率の低下のみに焦点をあてた。HRT が AD の治療薬として医学的に評価されるか否かは未確定で、ドナペジルを対照薬剤とする分析は適切ではないが、わが国の治療薬としてドナペジルが臨床投与されている実態にいかに対応するかも課題である。すなわち、予防段階で HRT と治療段階でのドナペジルの継続的投与モデルの妥当性が問われる。このことは対費用効果上最適な HRT の開始時期と AD 発症にともなう HRT の終了時期を確認することになる。

E. 結論

本研究ではわが国のアルツハイマー型痴呆症に関する疫学的な調査が未整備な実態を踏まえ、海外の先行研究も含めて現時点での臨床研究や、疫学調査研究成果にもとづき、閉経後女性のアルツハイマー型痴呆症に関するホルモン補充療法の予防効果アセスメントモデルを構築し、シミュレーション分析を行った。

その結果、HRT が AD 患者の発症を抑制し、軽度・中等度・高度いずれの病態においても非 HRT 群すなわち無治療や従来の治療に比較して患者数を減少させることで予防効果を発現することが明らかにされた。

AD は高齢者に特異的に発生し、しかも進行性の慢性疾患に類するため予防効果は長期的な成果として評価すべきであるが、このアセスメントモデルは当初より HRT の対費用効果を分析する経済評価を志向しており、AD 発症率の低下を起因とし、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) を効果指標とする費用効果分析 (CEA) の有効な手段として活用可能と判断される。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐藤貴一郎. ホルモン補充療法の対費用効果. 日本医師会雑誌 128(9): 1235-1237, 2002
- 2) 佐藤貴一郎. 日本における高コレステロール治療薬使用の現状と医療費への影響の実際. 日本循環器病予防学会誌 37(3): 207-213, 2002

2. 学会発表

- 1) 佐藤貴一郎. 高コレステロール血症における保健と医療の境目は? 循環器病予防対策にかかわる"ガイドライン"を考える 日本における高コレステロール治療薬使用の現状と医療費への影響の実際. 第37回日本循環器管理研究協議会総会・日本循環器病予防学会、2002年5月、東京 <抄録: 日本循環器病予防学会誌 37(2): 110>

H. 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

<参考文献>

- 1) Brenner, D.E., Kukull, W. A., Stergachis, A. et al. : Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer s disease : a population —based case —control study. Am. J. Epidemiol. 140: 262-267,1994
- 2) Zandi, P.P., Carlson M.C., et al.: Hormone Replacement Therapy and Incidence of Alzheimer Disease in Older Women, The Cache County Study, JAMA, 288 (17): 2123-2129, 2002
- 3) 藤澤道子・安藤富士子・下方浩史、わが国における痴呆性疾患の疫学、クリニカ、29 (3): 172-176, 2002
- 4) 荒井啓行、Biomarker 研究から見た Mild cognitive impairment とアルツハイマー病の早期診断、日本老年医学会雑誌、40 (1): 22-26, 2003

- 5) Manly, J. et al. Endogenous estrogen levels and Alzheimer's disease among postmenopausal women. *NEUROLOGY* 54 Feb. (2 of 2): 833-837, 2000
- 6) Canadian study of Health and Aging Working Group. Canadian study of Health and Aging : study methods and prevalence of dementia. *CAN MED ASSOC J* 1994 : 150 (6)
- 7) Hux. M. J. et al., Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring, *CMAJ* Sept. 8, 1998; 159 (5): pp457-465
- 8) Corrada. M. et al., Sources of Variability in Prevalence Rates of Alzheimer's Disease, *IJE* vol.
- 9) Tang, M-X, et al., Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 348:429-432, 1996
- 10) Giacobini, E., Aging, Alzheimer's disease, and estrogen therapy, *Experimental Gerontology*, vol.33 No8. 7/8, pp 865-869, 1998
- 11) 大内尉義、高齢者と薬物 ホルモン補充療法、寝たきりの予防と治療 4 : p200, 長寿科学振興財団、2001
- 12) Katzman R., et al., The epidemiology of dementia and Alzheimer disease. In : Alzheimer disease. ed. by Terry, R. D., Katzman, R., Bick, K. L., Raven Press, New York, 1994. pp 105-122
- 13) 大國美智子、老年期痴呆の発症に関する諸要因の研究、*日本老年医学会雑誌*、30 (12) : 1039-1045, 1993
- 14) 石井徹郎、本間 昭、痴呆の疫学と実態、*日本医師会編 老年期痴呆マニュアル* 第2版 : 41-54、日本医師会/南江堂、1999
- 15) 大内尉義、高齢者と薬物 ホルモン補充療法、寝たきりの予防と治療 4: p200, 長寿科学振興財団、2001
- 16) Ernst R.L, et al., Cognitive Function and the Costs of Alzheimer Disease, *ARCH NEUROL* Vol. 54 June 1997, pp. 687-693
- 17) J nsson L et al. Costs of Mini Mental State Examination-Related Cognitive Impairment, *Pharmacoeconomics* 1999 Oct. 16 (4): 409-416
- 18) Fenn P. et al., Estimating Long Term Cost Savings from Treatment of Alzheimer's Disease: A Modeling Approach, *Pharmacoeconomics* 1999 Aug. 16 (2); 165-174
- 19) Hauber A. B., et al., Potential Savings in the Cost of Caring for Alzheimer's Disease: Treatment with Rivastigmine, *Pharmacoeconomics* 2000 Apr. 17 (4), 351-360
- 20) 一瀬邦弘、大蔵健義他、女性アルツハイマー型痴呆に対するエストロゲン治療の試み、*Dementia* 9 : 273-260, 1995
- 21) Neumann J. et al., Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease, *NEUROLOGY* 52 April (1 of 2), 1999 1138-1145

- 22) Foster R. H. et al. Donepezil: Pharmacoeconomic Implications of Therapy, *Pharmacoeconomics*, 1999 Jul. 16 (1), 99-114
- 23) 池田他、抗痴呆薬ドナペジルの経済評価、医療と社会、vol.10 No.3、p27-37、2000
- 24) 難波悦子、横山奈緒枝、小幡太志、痴呆老人の行動評価と生活の質 (QOL) 、吉備国際大学保健福祉研究所紀要、1、35-42、2000
- 25) 池田俊也、庭田聖子、五十嵐裕子、痴呆における QOL 評価、薬剤疫学、5 (2)、99-105、2001
- 26) 寺田整司、石津秀樹、藤沢嘉勝他、痴呆性高齢者の QOL 調査票作成とそれによる試行、臨床精神医学、30 (9) 、1105-1102、2001
- 27) 黒木辰朗、浜田博文、窪田正大、痴呆老人の QOL に関する検討、鹿児島大学医学部保健学科紀要、11 (2) 、175-184、2001
- 28) 森本美奈子、柿木達也、柏木哲夫他、アルツハイマー型痴呆患者の Quality of Life 評価尺度「Dementia Happy Check -Home Care Version-」の開発、老年精神医学雑誌 13 : 1501-1060、2002

<研究協力者>

島津 望 流通科学大学サービス産業学部教授

赤澤とし子 那須大学年経済学部専任講師

研究成果の刊行に関する一覧

著者	タイトル	雑誌	年, 巻(号): ページ
Y Osuga, Y Taketani, et al.	Effects of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on skin condition.	Gynecol Endocrinol	2002; 16(1):57-61,
Kozaki K, Raines EW, et al.	Blockade of platelet-derived growth factor or its receptors transiently delays but does not prevent fibrous cap formation in ApoE null mice.	Am J Pathol.	2002;161(4):1395-407
Hashimoto M, Kozaki K, et al.	Effects of long-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women.	Menopause	2002;9(1):58-64.
Iijima K, Kozaki K, et al.	Red wine polyphenols inhibit vascular smooth muscle cell migration through two distinct signaling pathways.	Circulation	2002; 105(20):2404-10
Sakuma I, Hayashi T, et al.	Endothelium-dependent hyperpolarization and relaxation in mesenteric arteries of middle-aged rats: influence of oestrogen.	Br J Pharmacol.	2002;135:48-54.
Jesmin S, Sakuma I, et al.	In vivo estrogen manipulations on coronary capillary network and angiogenic molecule expression in middle-aged female rats.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	2002; 22:1591-1597,
Sumino H, Ichikawa S, et al.	Effects of hormone replacement therapy on serum angiotensin-converting enzyme activity and plasma bradykinin in postmenopausal women according to angiotensin-converting enzyme-genotype.	Hypertens Res	2003; 26: 53-58.
Sumino H, Ichikawa S, et al.	Effects of hormone replacement therapy on circulating docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid levels in postmenopausal women.	Endocr J	2003; 50: 51-59.
Sumino H, Ichikawa S, et al.	Effects of hormone replacement therapy on office and ambulatory blood pressure in Japanese hypertensive postmenopausal women.	Hypertens Res	in press
Kitawaki J, Honjo H, et al.	Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease.	J Steroid Biochem Mol Biol.	2002; 83(1-5):149-55.

Kano H, Hayashi T, et al.	Estriol retards and stabilizes atherosclerosis through an NO-mediated system.	Life Sci.	2002; 71:31-42.
Hayashi T, Kano H, et al.	The long-term effect of estriol on endothelial function and bone mineral density in octogenarian women.	J Am Geriatr Soc.	2002;50:777-778.