

---

根拠に基づく更年期障害治療推進のための

洋漢統合医学的エビデンスの構築

---

平成20年度 総括研究報告書

LION FILE

研究代表者 並木 隆雄

---

平成21年3月

---

厚生労働科学研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業

根拠に基づく更年期障害治療推進のための  
洋漢統合医学的エビデンスの構築

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 並木 隆雄

目 次

I. 総括研究報告

根拠に基づく更年期障害治療推進のための洋漢統合医学的エビデンスの構築

並木 隆雄 ----- 3

厚生労働科学研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業

根拠に基づく更年期障害治療推進のための  
洋漢統合医学的エビデンスの構築

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 並木 隆雄

#### 研究要旨

個人差を考慮し、患者一人一人に合った医療を提供するテーラーメイド医療の実現に向けて、男女の差である性差および遺伝子多型に注目し、研究を行なった。更年期障害患者におけるER・遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果を比較することで、より患者に適した薬剤選択が可能になると考え、研究の立ち上げを行なった。現時点の解析では、患者数が少なく相関を認めることができなかったが、今後も桂枝茯苓丸の有効性とER $\beta$  遺伝子多型との相関について検討を続ける予定である。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名  
上野光一・千葉大学大学院薬学研究院薬理学高齢者薬剤学・教授  
地野充時・千葉大学大学院医学研究院先端和漢診療学・助教

#### 研究協力者

仲栄真 さつき	千葉大学大学院医学薬学府	大学院生
伊藤 彩乃	千葉大学大学院医学薬学府	大学院生
柿倉 遥	千葉大学大学院医学薬学府	大学院生
菅井 波名	千葉大学大学院医学薬学府	大学院生



はじめに

近年、個々の患者の病態や病期での治療薬の選択が強く求められており、患者一人一人に合った医療を提供する”テーラーメイド医療”や”個別化医療”が求められている。ある疾患に対する単一治療薬の処方という図式から、患者一人一人を異なるものと捉え、医学的に適切な治療薬の選択が必須のものとなる。また、科学的根拠に裏付けされた最新の医療知識をもとに、患者中心の医療を提供するEBM (Evidence-Based Medicine) に基づく治療薬の選択も重要と考えられている(1)。

テーラーメイド医療の必要性が訴えられた背景の一つとして、治療薬の副作用発現が挙げられる。米国の統計では、年間 222 万人の入院患者のうち 6.7% が重篤な副作用を呈し、0.32% にあたる 12 万人が副作用のために死亡しており、米国の死因の 6 位以内に位置するといわれている(2)。また、ドイツにおいても、新規入院患者の入院の原因の 6% が薬の副作用によるものだといわれている(3)。その中で、テーラーメイド医療とは、患者個人の持つ分子・遺伝情報と疾患の原因や病態を形成する分子・遺伝子異常に関する情報に基づいて、主作用を最大化しかつ副作用を最小化するための治療計画を立案・実行することをいい、患者の QOL の最適化を図ることができる可能性がある(4)。副作用の原因の一つとして、個人差が挙げられる。薬物の効果・副作用には個人差が存在することが知られており、その要因は、薬物動態的な要因 (pharmacokinetics: PK) と薬動学的な要因 (pharmacodynamics: PD) の 2 つに大別される。前者は、投与薬物の循環血中ならびに標的組織中の経時的な濃度推移の個人差であり、吸収・分布・代謝・排泄を担う組織における代謝酵素・トランスポーターなどの機能や発現の個人差と考えられる。一方、後者は、薬物が薬効・副作用標的分子に結合した以降の一連の反応過程の個人差を意味する。これらの個人差に影響を与える因子として、病態や食事、年齢、性別、遺伝的素因などが挙げられる。

このうち、性別の差である性差による薬効の違いには、体格の差のみならず遺伝的な性差、薬物動態での性差、薬物受容体での性差、そして社会的な性差など様々な要因が関与している。一般的に、男性は女性に比べて肺活量が大きく、体重が重く、体内水分量、循環血液量や筋肉量が多く、脂肪量が少ない。従って、吸入薬は男性に取り込まれやすく、水溶性薬物の分布容積は男性が大きく、脂肪性薬物の分布容積は女性大きいことが知られている(5)。また、副作用発現に関しても、薬剤誘発の QT 延長(6)や降圧薬誘発の空咳(7)、糖尿病治療薬による浮腫(8)などが女性に多いことが分かっている。

また、個人差に影響を与える他の大きな要因として、遺伝子が考えられ、「ファーマコゲノミクス」としてテーラーメイド医療に向けて注目されてきている(9)。実際に、薬物動態に関与する薬物代謝酵素であるチトクロム P450(10-12)やトランスポーター(13, 14)などの遺伝子多型により、薬物の体内動態が影響を受けることも多く報告されている。ファーマコゲノミクスは、ヒトゲノムプロジェクトに



より整備されてきたゲノム情報、ゲノムテクノロジーといったゲノム科学をもとに、薬効の個人差の背景にある遺伝的素因を明らかにすることにより、新薬の探索研究から開発、臨床使用にまで適応しようとするものであり、最近急速に発展してきた。探索研究においては、ヒトゲノム情報により疾患発症機構解明に基づく疾患関連遺伝子、治療関連遺伝子の絞込み、同定、更にはそれらを標的とする低分子化合物の探索が期待される。また、既存薬物に対するレスポナー、ノンレスポナー、副作用発現群におけるゲノム解析情報から、特定の患者集団に対する新たな医薬品開発も可能になるであろう。このように、ファーマコゲノミクスは、現在臨床医学が目指している EBM を強力に推進する方法論であり、テーラーメイド医療による効果のない薬物の使用や副作用の減少により医療費全体の削減にも貢献すると考えられる(15)。

こうした流れを受け、米国食品医薬品局 (FDA) は 2005 年に治験薬申請や新薬承認申請、生物製剤承認申請におけるファーマコゲノミクスデータの提出に関するガイダンスを発表した。ガイダンスには、「薬剤に反応する患者を選択し、個別に最適用量を調節し、副作用を回避するための事前の調査・診断をする」という方針が掲げられている。我が国においても、2005 年 3 月に薬食審査発第 0318001 号として、製薬企業に対してゲノム検査を伴う臨床試験に関する情報を求める通達が出された(16)。2007 年 8 月、FDA は抗凝固薬として広く使用されているワルファリンの添付文書の改訂を承認した。この改訂により、PK と PD の両方の遺伝子変異の情報により開始用量の調節の必要性が添付文書に記載されることとなった。薬物動態の遺伝子多型による用量の調節については、他にもメルカプトプリンおよびアザチオプリン、イリノテカンなどが米国添付文書に記載されている(17)。このような世界の動きからも、臨床開発から実際の処方に至るまで、性差や遺伝子素因などを含む個人差を考慮したテーラーメイド医療の実現が求められていることが示唆された。

そこで本研究では、テーラーメイド医療実現のための助けとなるべく、まず処方薬財の処方頻度に関する男女差を把握し性差を考慮した医薬品の適正使用を目指す目的で、医療機関から処方された医薬品の処方調査・解析を行い、つぎに女性に特徴的な疾患である更年期障害の薬物療法について、遺伝子多型という新たな切り口からエビデンスを構築し臨床応用することを目的として、エストロゲン受容体 (ER) ・遺伝子多型の解析を行った。

なお、医療機関における処方薬剤情報および遺伝子情報は個人のプライバシーに深く関わる重要な情報であるため、スタンドアローンのパソコンで管理し、その取り扱いには十分配慮した。また、本研究は千葉大学大学院薬学研究院および千葉大学大学院医学研究院の生命倫理審査委員会の承認を得て行った。



## 1) 更年期障害患者に対する薬物療法の効果と ER・遺伝子多型にする研究

更年期障害とは、「閉経の前後5年間を更年期といい、この時期に現れる多種多様な症状の中で、器質的変化に起因しない症状を更年期症状と呼び、これらの症状の中で日常生活に支障をきたす病態を更年期障害と定義する」とされている(18)。更年期障害の治療法としては、カウンセリングや心理療法などの非薬物療法の他に薬物療法があり、ホルモン補充療法(HRT)や漢方療法、中枢神経系用薬(抗うつ薬や向精神薬など)等が用いられている。HRTは不足したエストロゲンを補充する方法で、多く使われその効果は認められていた(19)。しかし、2002年にWHI(Woman's Health Initiative)により行われた大規模臨床試験の中間報告において、HRTが心血管系疾患、脳卒中、血栓症、乳がんのリスクを増加させることが示され、社会的にも大きな影響を与えた。しかし、対象となった閉経女性の年齢が50~79歳であったことなど様々な解釈がなされ、再度検討の必要があると考えられている(20)。日本においても生殖・内分泌委員会によりHRT使用に関するガイドラインの作成が行われている(21)。一方、漢方療法はHRTと同様に広く用いられ、種類の豊富さや副作用の頻度が少ないこと、一人一人に合った治療を行えることが利点として挙げられる。更年期障害によく用いられる漢方製剤としては、3大婦人科漢方製剤である当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸があり、患者の体質や多様な愁訴に合わせて処方されている(19)。本研究で用いる桂枝茯苓丸は、漢方医学でいう”瘀血”を改善するとされている。”瘀血”とは生体の物質的側面を支える血(けつ)の流通に障害をきたした病態を指し、その症状としては不眠や精神不穏、顔面の発作的紅潮、腰痛などがある(22)。しかし、漢方療法については大規模臨床試験が少なくエビデンスが乏しいため、その薬剤選択を医師の経験に頼っているのが現状である。

一方、更年期障害発症に大きくかかわっているエストロゲンは、エストラジオール、エストロン、エストリオールなどのステロイドホルモンの総称であり、女性生殖器の発達機能維持や、脂質・骨組織での代謝調節などの幅広い生理用を有することは古くより知られている。しかし最近、エストロゲン受容体(estrogen receptor: ER)遺伝子欠損マウスにおいて、精子形成や雄型の骨代謝や骨形成にエストロゲンが必須である事が証明され、エストロゲンは性を越えた極めて重要なステロイドホルモンとして認識されつつある(23)。エストロゲンはERを介してその生理作用を発現する。組織分布について、ERは下垂体、膣、子宮、精巣上体、睪丸、腎臓、副腎、滑膜などに、ERは卵巣、前立腺、睪丸、子宮、膀胱、脳において発現が確認されている(24)。

また、ERでは遺伝子多型に関する研究が盛んに行われている。現在までにER遺伝子多型との相関が報告されている疾患は、うつ病(25)、前立腺がん(26)、子宮体がん(27)、乳がん(28)、骨粗鬆症(29)、静脈性潰瘍(30)、心血管疾患(31)などがあり、特に閉経後女性において罹患率の高い骨粗鬆症や心血管疾患、女性生殖器疾患に関する検討が多く行われていることから、更年期障害に対して何らか



の関与を示すことが考えられる。

本研究で解析する CA リピートは ER $\beta$  遺伝子のマイクロサテライト多型の一つで、1998年に Tsukamoto らによって同定され(32)、日本人の ER $\beta$  遺伝子における最初の遺伝子多型である。CA リピート多型は intron 5 に存在する Cytosine-Adenine の 2 塩基の繰り返し配列数の違いであり、約 13 リピートから 30 リピートまでの分布を有し、特に研究の盛んな多型の一つである。

そこで本研究では、更年期障害の症状と ER $\cdot$  遺伝子多型との相関、および更年期障害に対する漢方製剤の一つである桂枝茯苓丸の治療効果と、ER $\beta$  遺伝子多型との相関を解析することとした。これにより、桂枝茯苓丸の有用性のエビデンスが蓄積できるとともに、桂枝茯苓丸の服用効果が期待できる患者を科学的に推定でき、漢方療法のエビデンス、漢方製剤の適正使用を遺伝子多型解析という新たな切り口から確立できると考え、次に述べる研究方法の確立および同意の取得、ER $\beta$  遺伝子多型解析を行い、更年期障害症状の強さとの相関を検討した。

## 2) 研究方法および協力患者の募集

### 1. 方法

本研究を始めるにあたり、当研究室における更年期障害患者の ER $\cdot$  遺伝子多型解析に関する以前の報告に基づき研究方法の確立を行ったので以下に示す(83)。ただし、CA リピート多型の分布頻度の中央値である 21 リピートをカットオフ値とし、Short allele (S: 21 リピート以下) と Long allele (L: 22 リピート以上) に区分し、解析を行っている。

- ・ SS genotype の患者は、SL genotype および LL genotype の患者に比べて更年期障害の症状が強かった。
- ・ SS genotype の患者は他の genotype の患者に比べて多種類の薬物療法が行われることが多く、漢方薬を用いた治療では桂枝茯苓丸を処方される割合が高かった。

このときの研究を検討し、症例集積研究のため無作為化による更なる検討が望まれた。そこで、更年期障害症状および更年期障害治療薬である桂枝茯苓丸の有用性と ER $\cdot$  遺伝子多型関与の科学的エビデンスを蓄積する目的で、更年期障害症状を訴える新規患者を対象に研究協力への同意取得を行い、本研究を行うこととした。研究の前後で血液検査を行い、17 $\beta$  エストラジオール (E $_2$ ) および卵胞刺激ホルモン (FSH) の血中濃度を測定した。また、広く更年期障害治療薬として用いられているホルモン補充療法 (HRT: Hormone Replacement Therapy) 薬剤の一つであるエストラーナテープ<sup>®</sup>0.72 mg およびプロベラ<sup>®</sup>2.5 mg を対照薬として用い、薬物療法の効果が現れる時間を考慮し、研究期間を 12 週間とした。症状の程度に関しては、一般的な更年期障害症状スコアである Kuppermann 更年期指数を用い、治療開始前と治療開始後 4 週間ごとに計 4 回のスコア記入を実施し、治療効

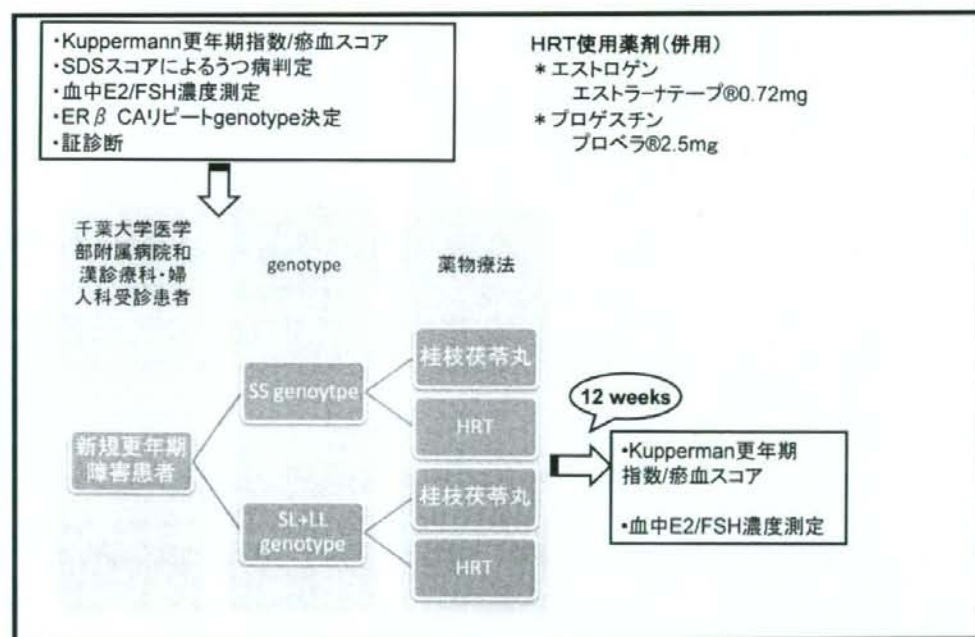


果を比較することとした。ただし、更年期障害症状の一つであるうつ症状とうつ病を区別するために、治療開始前に自己評価式抑うつ性尺度 (Self-rating Depression Scale: SDS) を実施し、うつ病と判断された場合は除外した。その他、更年期障害症状や薬物効果に影響を与えられとされる以下の除外項目を規定した。

- ・子宮または卵巣の手術、合併症がある症例
- ・甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症を発症した症例
- ・血管拡張作用を有する薬剤を服用している症例
- ・エストロゲン製剤が禁忌の症例 (エストロゲン依存性腫瘍・乳がんの既往歴、血栓症が疑われるもの、妊婦、重篤な肝障害、異常性器出血のあるもの)

以上のように研究方法を決定し、千葉大学医学部附属病院和漢診療科および千葉大学環境健康フィールド科学センター・柏の葉診療所にて対象患者の同意取得を行った。

#### 参照 1. 研究の流れ



## 2. 結果

10名の更年期症状を訴える新規患者がエントリーした。その中で、3名は除外項目に当てはまったため除外した。残る7名に対して同意説明を行ったところ、7名同意が得られた (Fig 1-1)。

また、7名全員のSDSうつ性尺度の結果、うつ病でないことが確認された。同意が得られた患者の平均年齢は $49.0 \pm 3.4$ 歳であり、全員未閉経であった。

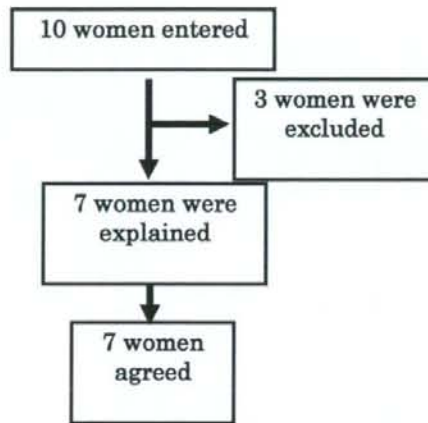


Fig. 2-1 Breakdown of patients who entered this research.



### 3) ER・遺伝子CAリピート多型解析

#### 1. 方法

##### 【CAリピート多型解析】

概略を示す。

##### 1. DNA抽出

QIAamp<sup>®</sup> DNA Blood Mini Kit を用い、プロトコールに従って末梢血 200・L より DNA 抽出を行った。

##### 2. PCR 反応

得られた PCR 産物の解析は、CEQ<sup>™</sup>2000XL (Beckman Coulter) を用いた Sequence (ダイターミネーター法) および WAVE system<sup>®</sup> (Transgenomic) を用いた DNA フラグメント解析法 (DHPLC: Denaturing High Performance Liquid Chromatography) を用いて行った。

##### 3. フラグメント解析

<Sequence (ダイターミネーター法)>

1. PCR 産物の精製
2. Sequence 反応

<DNA フラグメント解析法 (DHPLC 法)>

##### 1. DNA フラグメント解析

WAVE system<sup>®</sup> (Transgenomic) を用い、以下の解析条件でサンプルの PCR 産物をサイズごとに分離した。

##### 2. CA リピート数算出

得られたサンプルと 25 bp DNA Ladder の保持時間から、以下の計算方法を用いてサンプルのサイズ (bp) を算出し、CA リピート数を求めた。なお、サンプルのサイズと CA リピート数の関係はデータベース上で公開されている配列 (22CA リピート=248 bp) を基準とした。

— 計算方法 —

$$1\text{bp あたりの時間 (min)} = \frac{(250\text{ bp の保持時間}) - (225\text{ bp の保持時間})}{25\text{ bp}}$$

$$\text{サンプルのサイズ (bp)} = 260 - \frac{(250\text{ bp の保持時間}) - (\text{サンプルの保持時間})}{1\text{ bp あたりの時間}}$$

※<sub>1</sub> 225 bp および 250 bp の保持時間は、各 6 回の injection の結果を平均して用いた。

※<sub>2</sub> サンプルのサイズは、算出された値が偶数になるように小数点第一位の切り上げ、または切捨てを行い、最終的にサイズを決定した。

### 3. CA リポート数決定

以上の解析を各サンプルにつき 3 回行い、同じ CA リポート数 3 回得られた場合はその値で決定した。

#### 自覚症状の調査

患者さまについては以下の調査を行い、更年期障害の有無、本研究への対象適否、重症度判定などを行った。

##### 【更年期障害症状の調査】

更年期障害症状については、Kuppermann 更年期指数に従った問診表を用い、項目ごとに自覚スコアを記入していただいた。自覚スコアについては無・弱・中・強の 4 段階表示を用い、症状群ごとに最も強い自覚症状のスコア点数と評価度の積を各症状群の値とし、各症状群の値の合計を Kuppermann 更年期指数とした。

また、更年期症状の主な症状である血管運動神経障害症状、精神神経症状、筋頭痛症状の評価を行った。血管運動神経障害症状は Kuppermann 更年期指数の症候群の一つである①血管運動神経障害症状の値を用いて、精神神経症状は③不眠および④神経質、⑤ゆううつ の値の合計を用いて、また、筋頭痛症状は⑧関節痛・筋肉痛および⑨頭痛の値の合計を用いて評価した。



参照 2. Kuppermann 更年期指数の採点表

クッパーマン指数							
氏名: _____		年齢: _____		日付: ____ / ____ / ____			
次の質問を読んで、現在あなたの状態に <u>最もよくあてはまる</u> と思われる欄の数字に <u>○印</u> をつけてください。すべての質問に答えて下さい。							
症状の種類	症状の強さ				評価度	値	症候群
	強	中	弱	無			
顔が熱くなる(ほてる)	3	2	1	0	4		① 血管運動 神経障害様症状
汗をかきやすい	3	2	1	0			
腰や手足が冷える	3	2	1	0			
息切れがする	3	2	1	0			
手足がしびれる	3	2	1	0	2		② 知覚障害様症状
手足の感覚が鈍い	3	2	1	0			
なかなか寝つけない	3	2	1	0	2		③ 不眠
寝ついても目を覚ましやすい	3	2	1	0			
興奮しやすい	3	2	1	0	2		④ 神経質
神経質である	3	2	1	0			
つまらないことでよくよする	3	2	1	0	1		⑤ ゆううつ
ゆううつになることが多い	3	2	1	0			
めまいや吐き気がする	3	2	1	0	1		⑥ めまい
疲れやすい	3	2	1	0	1		⑦ 全身倦怠
肩こり、腰痛、手足の節々に痛みがある	3	2	1	0	1		⑧ 関節痛・筋肉痛
頭が痛い	3	2	1	0	1		⑨ 頭痛
心臓の動悸がある	3	2	1	0	1		⑩ 心悸亢進
皮膚を蟻が這うような感じがする	3	2	1	0	1		⑪ 蟻走感
					指数		
<p>更年期の症状を数値化して表します。            症状をその程度に応じて4段階(強い=3、中程度=2、弱い=1、無し=0)で表現し、            その結果を指数化して更年期障害の程度を判断します。            それぞれの症状の種類のうち、一番強い症状の強さを、その症候群の強さとしします。            得られた指数を合計した数値がクッパーマン指数です。</p>							
<p>判定: 16~20:軽症      21~34:中等度      35以上:重症</p>							

## 2. 結果

ER $\beta$  遺伝子 CA リピート多型を含む DNA 配列の PCR 産物の電気泳動結果を (Fig 2-2) に示した。PCR 産物のサイズにより異なるが、およそ 250 bp 付近にバンドが確認され、1 人の患者が持つ 2 つの allele で CA リピート数が同じである場合 (homozygous) は 1 本のバンドが、CA リピート数が異なる場合 (heterozygous) は 2 本のバンドが確認された。また、ダイレクトシーケンス法により (Fig 2-3) のような結果が得られた。Fig 2-3 (a) には 19/19 リピート homozygous の、Fig 2-3 (b) には 19/23 リピート heterozygous の結果を示した。また、DHPLC 法による結果を (Fig 2-4) に示した。最も保持時間の長い値のピークが高い場合は homozygous、2 番目に保持時間の長い値のピークの方が高い場合は heterozygous を表す。

CA リピート多型解析を行った結果、SS genotype の患者が 1 名、SL genotype の患者が 4 名、LL genotype の患者が 2 名であった。各 genotype 別に、治療開始前の Kupperman 更年期指数の総合点、および更年期障害の主な症状である血管運動神経症状、精神神経症状、筋頭痛症状についてスコア分布および平均値を示した (Fig 2-5, 2-6)。

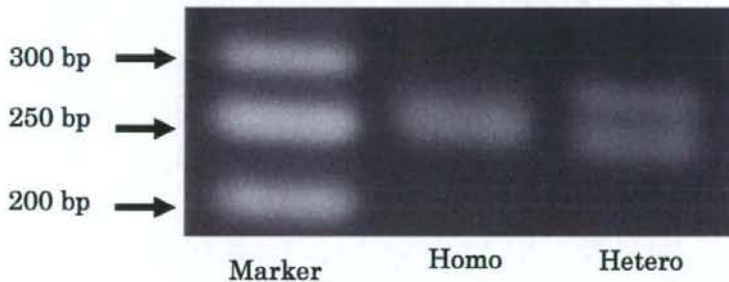


Fig 2-2. PCR products of CA repeat polymorphism site in ER gene.





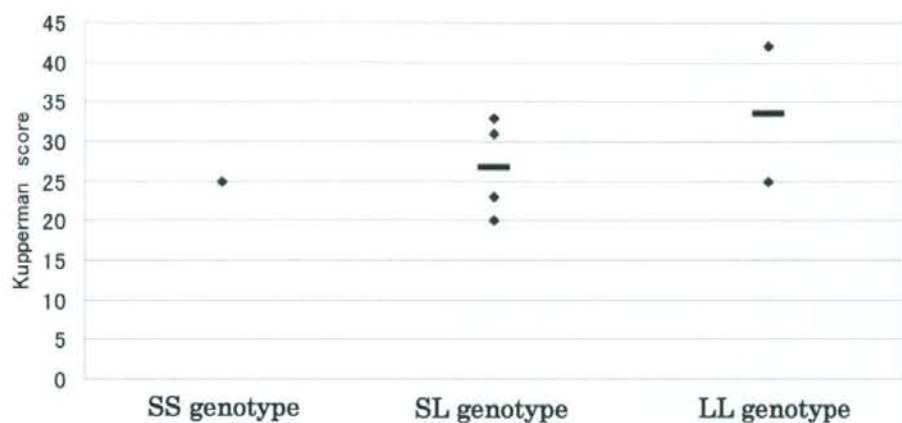
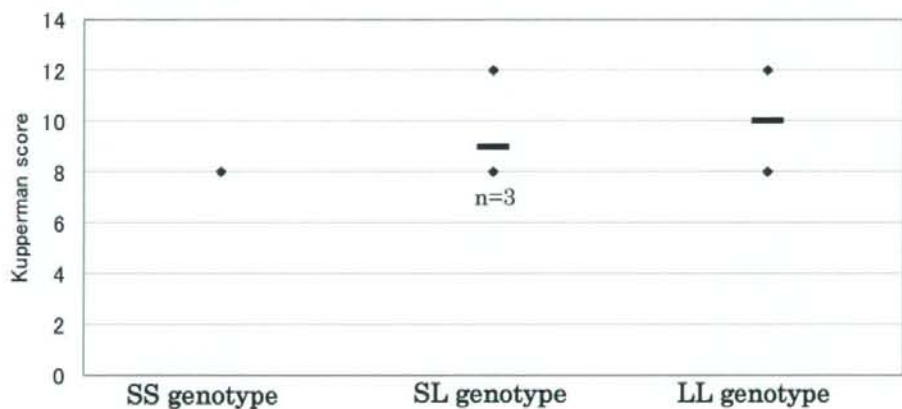
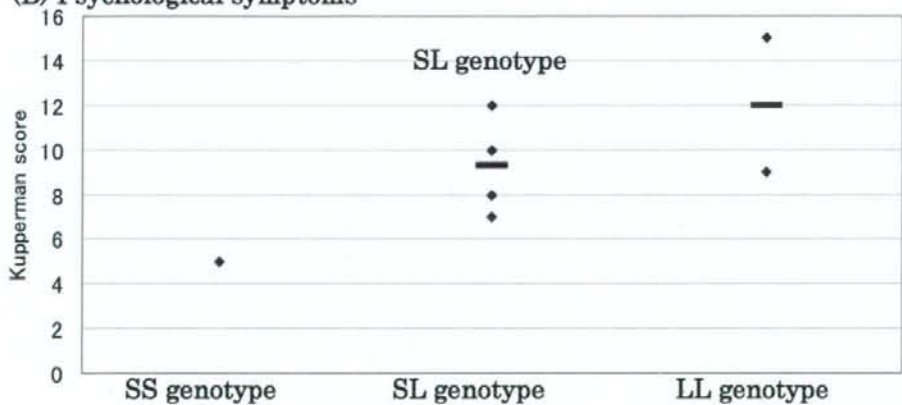


Fig 2-5. Total score distribution of each genotype.

(A) Vasomotor symptoms



(B) Psychological symptoms



(C) Musculoskeletal symptoms



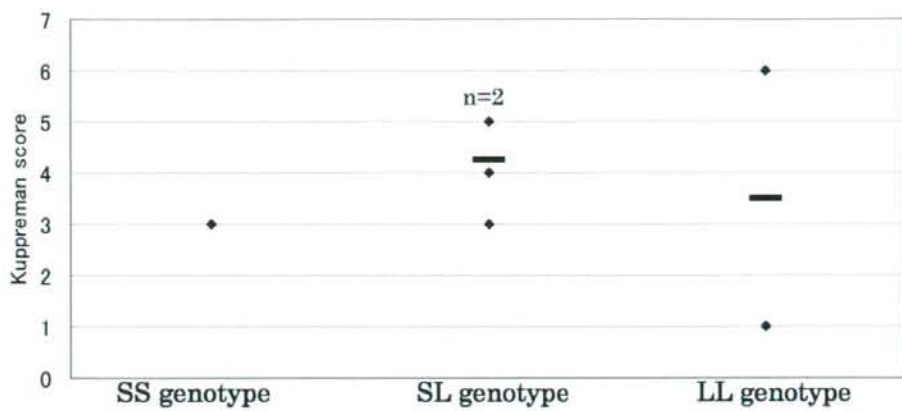


Fig2-6. Score distribution of principle symptom of each genotype.

### 3. 考察

更年期障害は、その症状を引き起こす要因の複雑さから、患者が訴える症状と発症頻度を明確に関連づけることが難しく、更年期障害治療に広く用いられる漢方製剤である桂枝茯苓丸の有効性と ER $\beta$  遺伝子多型 CA リピートとの相関を解析し、漢方製剤の適正使用について遺伝子多型解析という新たな切り口からの確立を目的とし、研究を行った。

桂枝茯苓丸は 3 大婦人科漢方薬の一つであり、体格がしっかりしているのぼせやめまいなどを訴える人に用いられる(22)。漢方療法は古くから更年期障害治療に用いられ、HRT とその効果を比較しても、同等(33)またはそれ以上(34)の治療効果があるという報告や、更年期症状の中でも特に血管運動神経症状に漢方製剤が効果を示すという報告(35)、さらには加味逍遙散や当帰芍薬散の服用によりエストロジールの血中濃度が上昇したという報告(34, 36, 37)もある。エストロゲンに対する作用を解明するため Kumagai らは、MCF-7 細胞を用いた高感度ルシフェラーゼ遺伝子アッセイを確立し、漢方製剤のエストロゲン様活性の有無について検討している。その結果、桂枝茯苓丸を含む婦人科疾患治療薬 24 種にエストロゲン様作用が検出されたと報告している(38)。また、桂枝茯苓丸や加味逍遙散は ER $\cdot$  に対するアゴニストだという報告もある(39)。このように桂枝茯苓丸をはじめとした婦人科疾患に使用される漢方製剤の効果やエストロゲンに対する作用の可能性は多く報告されているが、その詳細な機序においては未だ不明瞭な点が多い。従って、本研究により ER $\cdot$  遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果の相関を解析することで、桂枝茯苓丸のエストロゲン様作用の検討や、その他の ER への直接または間接的な作用の可能性について考察することができると考えられる。

対照薬として HRT 製剤であるエストラーナテープ<sup>®</sup>0.72mg およびプロベラ<sup>®</sup>2.5mg を使用した。HRT 製剤は、低下したエストロゲンを補う目的で広く更年期障害治療薬として用いられており、血管運動神経障害症状の一つであるのぼせやほてり (hot flush) の改善や、骨粗鬆症の予防などが適応として考えられる(40)。このように広く使用され、その効果が示されている HRT を桂枝茯苓丸の対照薬とし、更年期障害症状への治療効果を比較することは妥当だと考えられる。

CA リピート多型について、21 リピート数をカットオフ値とし、S allele と L allele に区分して genotype ごとに治療開始前の Kuppermann 指数の比較を行った (Fig 2-5, 2-6)。現段階では、患者数が少ないために詳細な検討を行うことができなかった。今後、更に患者数を増やし、4 週間毎および研究終了時の更年期症状スコア評価をもとに、桂枝茯苓丸の有効性と ER $\beta$  遺伝子多型との相関について検討を続ける予定である。

## まとめ

- ・今年度は、患者登録及び倫理審査通過などの体制の確立が終了した。本研究により、更年期障害患者への桂枝茯苓丸の治療効果のエビデンスが、ER $\beta$ 遺伝子CAリピート多型との相関を検討する事により科学的に蓄積できると考えられた。
- ・研究対象となる患者を募集し、7名の患者を得てCAリピート多型解析を行った結果、SS genotypeを1名、SL genotypeを4名、LL genotypeが2名であった。今期間中では患者数が少なく、治療開始前の更年期障害症状とCAリピート多型との相関は検討できなかったため、次年度も引き続き患者の登録を行っている。今後、その結果を今回検討した方法にのっとり、検討していく予定である。



## 文献

1. 和田功. テーラーメイド医療を目指した治療薬の選択と使用法ガイドライン Update. *Medical Practice* 2008;Vol.25 No.9:1473.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* [serial online] 1998;279:1200-5.
3. Dormann H, Neubert A, Criegee-Rieck M, et al. Readmissions and adverse drug reactions in internal medicine: The economic impact. *Journal of internal medicine* [serial online] 2004;255:653-63.
4. Cancer Related Gene 北海道大学. 個別化医療とは [online]. Available at: <http://www.igm.hokudai.ac.jp/crg/personalize.html>.
5. 上野光一. 【性差医療】 性差医療の実際 薬物療法の基礎. *総合臨床* 2006;55:258-263.
6. Hreiche R, Morissette P, Turgeon J. Drug-induced long QT syndrome in women: Review of current evidence and remaining gaps. *Gender medicine* [serial online] 2008;5:124-35.
7. Os I, Bratland B, Dahlöf B, Gisholt K, Syvertsen JO, Tretli S. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *American journal of hypertension* [serial online] 1994;7:1012-5.
8. 添付文書検索 ピオグリタゾン [online]. Available at: [http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3969007F1024\\_1\\_17/](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3969007F1024_1_17/).
9. 千葉康司, 諏訪俊男, 杉山雄一. 【薬理遺伝学の最近の進歩】 薬理遺伝学に基づく薬物動態予測. *BIO Clinica* 2007;22:1239-1248.
10. Brockmüller J, Meineke I, Kirchheiner J. Pharmacokinetics of mirtazapine: Enantioselective effects of the CYP2D6 ultra rapid metabolizer genotype and correlation with adverse effects. *Clinical pharmacology and therapeutics* [serial online] 2007;81:699-707.
11. Kirchheiner J, Brockmüller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clinical pharmacology and therapeutics* [serial online] 2005;77:1-16.
12. 和田英夫, 中谷中, 登勉, et al. ワルファリン治療関連遺伝子多型とワルファリンの治療効果について. *Therapeutic Research* 2008;29:744-745.
13. 前田和哉, 杉山雄一. 【ファーマコゲノミクス テーラーメイド医療への道のり】 トランスポーターの遺伝子多型と薬物動態の個人差. *医学のあゆみ* 2004;209:357-363.
14. Abdelmalik N, Ruhé HG, Barwari K, et al. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine on platelet function is modified by a SLC6A4 serotonin transporter polymorphism. *Journal of thrombosis and haemostasis* [serial online] 2008;6:2168-74.