

図5 ピオグリタゾンの糖代謝と脂質代謝低下作用

どの「気逆」、抑うつや精神不安などの「気うつ」などの気の異常によっても過食になることがある。肥満の治療にあたっては、これらの気・血・水の異常を把握し、陰陽、虚実を見極め、個々の証に適した漢方薬が処方されている。

頻用される処方としては、実証には防風通聖散、大柴胡湯、水毒を認める場合には越婢加朮湯や防已黄耆湯、瘀血に対しては桃核承気湯、桂枝茯苓丸、気の異常に対しては柴胡加龍骨牡蛎湯、加味逍遥散、抑肝散、半夏厚朴湯などがある。ここでは、代表的処方例である防風通聖散と防已黄耆湯について記載する。

漢方医学的に実証で体力があり堅太りタイプの場合で、かつ太鼓腹で、のぼせや浮

腫があり、腹部は臍を中心として膨満する場合には防風通聖散を用いる。一方、虚証で体力が低下し、色白で水太りタイプの人には防已黄耆湯を用いる（表2）。このうちの防風通聖散は18種類の生薬から構成され、特に麻黄にはエフェドリンが含まれており、また甘草、荊芥、連翹にはカフェイン様の働きを持つキサンチン誘導体が含まれており、ホスフォジエステラーゼ阻害作用を有する。そのため交感神経系が活性化され、白色脂肪細胞の脂肪分解促進と褐色脂肪細胞の熱産生作用が認められ（図6）⁵⁾、その結果、体重を減少させることが報告されている。

また、卵巣摘出ラットの体重増加に対する防風通聖散の効果が実際に検討⁶⁾ されてい

表2 肥満に対する漢方薬

方剤	方位	目標となる身体状況, 症状
防風通聖散	裏熱実証 臑毒発散, 排泄 太鼓腹肥満 脾胃実熱	食物の偏り, 食事時間のずれなどによる肥満 とくに腹部の皮下脂肪が多く, 高血圧に起因する のぼせ, 肩こり, 動悸などを有し, 便秘がち
防己黄耆湯	裏熱虚証 気虚, 風水, 風湿 風湿の身重 脾虚痰湿	気虚があり, 水毒が停滞し, 身体が重く感じる 女性に多い水太り体質で, 疲れやすく, 多汗

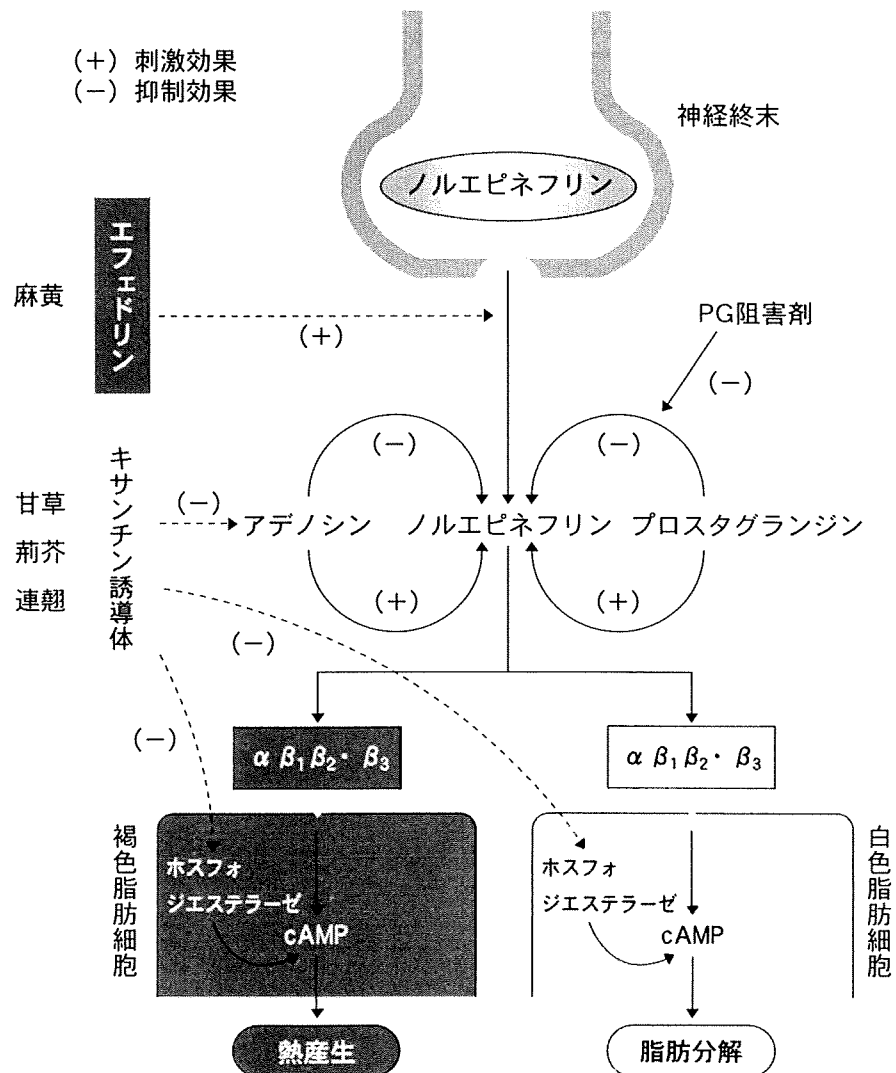


図6 防風通聖散の抗肥満作用機序 (文献5より改変)

る。その結果、摂餌量を制限することによって防風通聖散は、体重増加を有意に抑制し、褐色脂肪細胞や白色脂肪細胞の増加についても有意な抑制作用を示すという。また、対照薬としたエストロゲンも摂餌量、褐色脂肪あるいは白色脂肪の増加を抑制する。しかし、防風通聖散は卵巣摘出によるエストロゲンや子宮重量の減少に対しては全く影響を及ぼさないという。以上から、防風通聖散の抗肥満作用は血中のエストロゲンに影響することなく、褐色脂肪細胞の活性化に基づいていることが示唆されている。

一方、ヒト臨床例においてもカマゲを対照薬とした比較試験⁷⁾において、肥満症で便秘の患者に防風通聖散を6ヵ月投与したところ、防風通聖散群では対照群に比較して体重が約3kg、有意に低下した。しかも安静時の基礎代謝量は対照群に比し、有意な高値を認めている。このことは防風通聖散が基礎代謝量を落とさず、減量させる効果があるということを示唆する。

おわりに

本稿では、「漢方医学とアンチエイジング」という特集によせて、漢方医学的に格好な対象疾患であるMet-sを取り上げた。周知のごとく、漢方医学の基礎は、黄帝内経に「聖人は未病を治す」と記載されているごとく、予防医学である。ここで取り上げたMet-sはまさに未病状態であり、漢方医学的な治療対象となり得る疾患である。Met-s

は放置すれば、やがて動脈硬化を来し、心血管系疾患への進展が予想される。このような病態に対して、西洋医学では各々の原因に対する個別的な原因療法とライフスタイルの是正・改善によって対応しているのが現状であろう。このようにMet-sは多因子的要因によって発症する病態であり、全人的に捉える漢方医学にて対応する格好の対象疾患と思われる。

最後に、本特集は漢方医学とアンチエイジングというテーマにて、各診療科における専門家によって記載していただいた。従来とは異なる観点からアプローチされているので、向後の日常診療のお役に立てていただければ幸いである。

文献

- 1) 太田博明：生活習慣病を視点においた更年期医療のあり方。日本更年期医学会雑誌11(1)：173-179, 2003
- 2) 太田博明：トータルヘルスケアとしての更年期医療—メタボリックシンドロームへの傾きにおける実態の把握と対応。産婦人科治療 93(6)：723-732, 2006
- 3) 柳本茂久, 太田博明ほか：閉経後女性における脂肪蓄積形態の変化とそのメカニズムの解析。日更年医誌 8(Suppl)：130, 2000
- 4) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会：メタボリックシンドロームの定義と診断基準。日本内科学会雑誌94(4)：188-203, 2005
- 5) Yoshida T, Sakane N, Wakabayashi Y et al: Thermogenic, anti-obesity effects of bofu-tsusho-san in MSG-obese mice. Int J Obes Relat Metab Disord. 19(10)：717-22, 1995
- 6) Hioki C, Yoshimoto K, Yoshida T: Efficacy of bofu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance. Clin Exp Pharmacol Physiol. 31(9)：614-9, 2004
- 7) 吉田俊秀, 日置智津子：肥満治療としての漢方薬の作用機序—防風通聖散を中心に。医学のあゆみ, 202(12)：1005-1009, 2002

総 説

更年期から取り組むトータルヘルスケア —その重要性と実践のために—

Total Healthcare Starting from Menopause Onwards :
Its Importance and Practice

太田 博明

(東京女子医科大学産婦人科学教室 教授)

Hiroaki OHTA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, 162-8666

概要 われわれが行ってきた更年期から取り組むトータルヘルスケアとしての成果を記載した。わが国の閉経後女性においても、その多くが動脈硬化を患っており、メタボリックシンドローム (metabolic syndrome: Met-s) に陥っていることが判明している。また閉経後女性は高脂血症化を来しているが、脂質代謝指標のうち、特に高トリグリセリド血症および低 HDL-C 血症であると、PWV 値は高くなり、動脈硬化との関係がより強いことも判明した。これらの原因として閉経によるエストロゲン欠乏が関係しており、それにより脂質代謝は劣化し高脂血症化を来すとともに、欠乏が長期化すると、動脈硬化を呈する。しかし、閉経後早期から HRT を開始すると、PWV 値は未閉経者と変わらず、血管壁は未閉経者レベルを維持している。さらに閉経とともに骨密度も低下するが、この低骨密度自体も動脈硬化の独立した危険因子であることが判明しつつある。われわれの検討でも骨形成マーカーである BAP は、動脈硬化への傾きを示し、骨血管相関を示唆するものではないかと考えている。女性の致命的ライフイベントを阻止するためには、悪性腫瘍対策もさることながら、Met-s への傾きを回避する必要がある。すなわち、更年期から取り組む骨と血管系を守る意義は、寝たきりや介護を抑止する上において、きわめて重要である。(更年期と加齢のヘルスケア 6: 32—39, 2007)

キーワード トータルヘルスケア, メタボリックシンドローム, 動脈硬化, 脳血管障害, 骨粗鬆症, 骨折・転倒

はじめに

わが国の閉経後女性は、閉経とともに脂質代謝は劣化し、高脂血症の頻度が高まるが、同じ頃か

ら高血圧傾向となる。さらに閉経とともに臓器脂肪の蓄積がはじまり、閉経後 5 年以上、年齢的には 55 歳以上となると、さらに臓器脂肪が増量することが判明している。これらのことは最近の調査

第 5 回更年期と加齢のヘルスケア学術集会 (2006 年 11 月 19 日 東京開催) 特別講演にて発表

[受付日] 2007 年 2 月 5 日 [受領日] 2007 年 2 月 15 日

[別刷請求先] 太田博明 東京女子医科大学 産婦人科学教室

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

においても、60歳以上のわが国の女性におけるBMI (body mass index) が25以上の肥満者の割合は20年前よりも10年前が、さらに10年前より、最近の方が明らかに増加していることと一致している。これらはとりもなおさず、過食や運動不足などの不健康な生活習慣によるものであり、内臓脂肪の蓄積を起因とする各種の代謝異常とアディポサイトカインの分泌異常は遺伝素因的に高血糖、高脂血症、高血圧としてあらわれ、放置し続けると動脈硬化を生ずる。この動脈硬化の傾きを今後はいかにして予防（一次予防）し、進展させない（二次予防）かが重要課題となろう。

動脈硬化が確立してからでは遅きに失するので、その対策は更年期から取り組むことが重要である。そこで、本講演では「更年期から取り組むトータルヘルスケアの重要性と実践のために」と題して講演したので、その要旨を記載する。

わが国の閉経後女性におけるメタボリックシンドロームへの傾き

1988年 Reaven GM¹⁾らの syndrome X (X症候群)にはじまり、1989年の Kaplan NM²⁾の deadly quartet (死の四重奏)、1991年の De Fronzo RA³⁾の syndrome of insulin resistance (インスリン抵抗性症候群)、そしてわが国では Matsuzawa Y⁴⁾によって1995年提唱された visceral fat syndrome (内臓脂肪症候群)はいずれも、肥満、高血糖、高脂血症、高血圧の動脈硬化に関する危険因子が個人に集積して出現することを指摘したものであった。これら4つの症候群の

病態の本態は上記のごとく、ほぼ同一であるところから、これらは一括して multiple risk factor syndrome (多危険因子症候群)と総称されるに至った。

その後、高脂血症では高トリグリセリド血症と低HDL-コレステロール (C)血症が脂質代謝異常の主体となるもので、インスリン抵抗性の増大や small dense LDLやレムナントの増加を惹起することが判明した。これらを受けて、米国高脂血症治療ガイドライン (National Cholesterol Education Program :NCEP; Adult Treatment Panel III :ATP III)では、表1の5項目のうち3項目以上を満たす場合をメタボリックシンドローム (metabolic syndrome :Met-s)と定義した。わが国では、この症候群の基礎となるのは腹腔内脂肪蓄積であることに鑑み、表2のごとく、内科系8学会合同委員会にてMet-S診断基準を作成した。

久山町の調査(40~79歳)ではMet-sの罹患者は8.2%といわれているが、東京女子医科大学更年期外来受診者におけるMet-sの罹患者は93例【55.9±6.5歳(33~74歳)】中6例で6.5%に認められた。久山町の調査対象は一般者であり、われわれの対象は更年期外来受診者という特殊なコホートであるため、久山町よりも若干若年齢であることを反映して、罹患者率はやや低値であったが、この罹患者率の類似性は特記される。

次に内臓脂肪型肥満の判定として、内臓脂肪面積100cm²に相当するウエスト周囲径を用いているが、わが国では男性85cm以上、女性90cm以上としている。このウエスト周囲径の値に関しては

表1 メタボリック症候群の定義

米国高脂血症治療ガイドライン (NCEP ATP III)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・内臓脂肪型肥満：ウエスト周囲径 (*：日本人の場合)
男性：> 102 (85 *) cm, 女性：> 88 (90 *) cm ・高TG血症：150 mg/dL以上 ・低HDL-C血症：男性：40 mg/dL未満, 女性：50 (40 *) mg/dL未満 ・高血圧：130/85 mmHg以上 ・空腹時血糖：110 mg/dL以上 |
|--|

NCEP : National Cholesterol Education Program

ATP. III : Adult Treatment Panel III

以上の5項目のうち3項目以上を満たす場合をメタボリック症候群と定義する

JAMA 2001 改変

議論のあるところではあるが、女性は男性と同じウエスト周囲径であっても皮下脂肪によるものが大きく、内臓脂肪はさほどではないということを反映している。

われわれは、腹腔内脂肪蓄積をウエスト周囲径の実測とともに bioelectrical impedance analysis (BIA)法を用いた内臓脂肪面積 (visceral fat area) の測定を行った。その結果、両者には $r=0.824$,

表2 8学会*合同委員会によるメタボリックシンドロームの診断基準

2005年

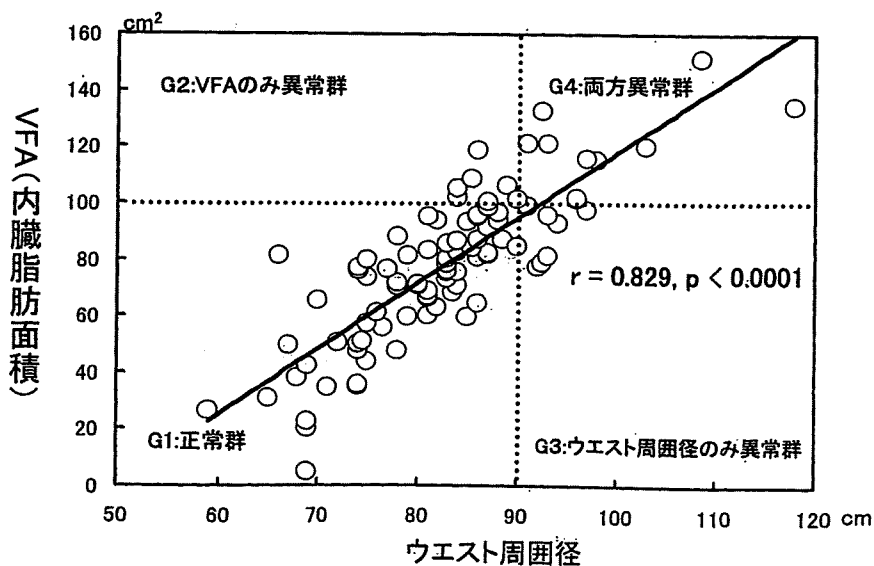
腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100\text{cm}^2$ に相当)
上記に加え以下のうち2項目	
高トリグリセリド血症 かつ/または 低HDLコレステロール血症	$\geq 150\text{mg/dL}$ < 40mg/dL 男女とも
最高(収縮期) 血圧 かつ/または 最低(拡張期) 血圧	$\geq 130\text{mmHg}$ $\geq 85\text{mmHg}$
空腹時高血糖	$\geq 110\text{mg/dL}$

*日本動脈硬化学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本肥満学会, 日本循環器学会, 日本腎臓学会, 日本血栓止血学会, 日本内科学会

$p < 0.0001$ と強い正相関を認めた (図1)。これら2指標の異常の有無で、4群に層別して Met-s の存在を検討した。その結果、両者とも異常例では11例中4例(36%)に Met-s の存在を認めた。また、両者とも正常例では Met-s の存在はなく、VFAのみ、異常例でも Met-s の存在はなく、ウエスト周囲径のみ、異常例では8例中2例(25%)に Met-s の存在を認めた。このような結果は VFA よりもウエスト周囲径の方が Met-s スクリーニングに関し、鋭敏なようにもみえる。そこで、Met-s 診断基準の該当項目である高トリグリセリド血症、低HDL-C血症、高血圧、高血糖の合併症数を4群比較した。その結果、図2に示すように、合併症数はウエスト周囲径90cm以上よりもVFA 100cm^2 以上の方が、合併症数の増加とより関係することが判明した。以上よりBIA法を用いたVFAの測定はMet-sの診断・管理に有益な検査法であることが示唆された。

高脂血症による動脈硬化への傾き

閉経後女性はエストロゲンの低下による脂質代謝の劣化から高脂血症の有症率が高まり、動脈硬化へと進展するとされている。そこで、動脈硬化の初期段階の変化である機能的変化の評価法である脈波伝搬速度 (pulse wave velocity: PWV) による血管壁の硬さを測定し、脂質代謝指標との相関



ウエスト周囲径とVFAは強い相関がある
2指標の異常の有無で4群に層別する

図1 ウエスト周囲径とVFAとの相関と対象の層別化

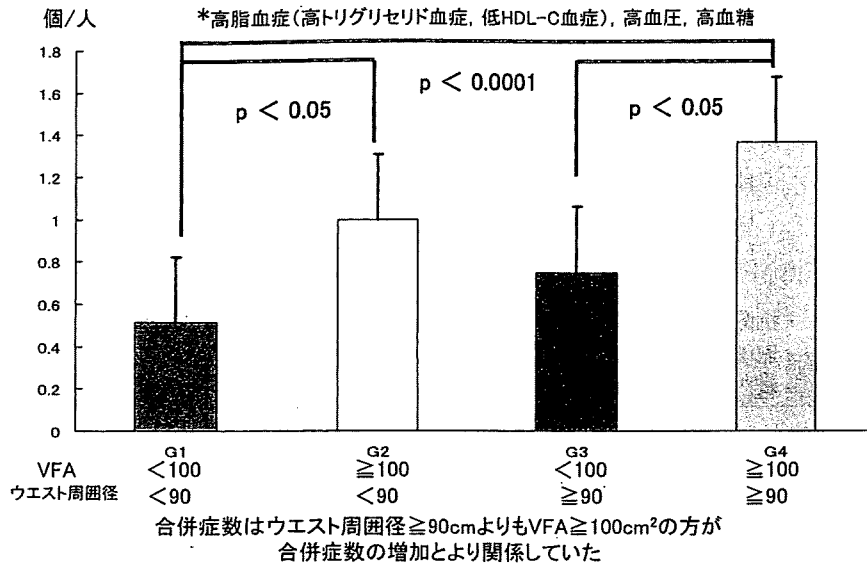


図2 層別した4群における合併症数*の比較

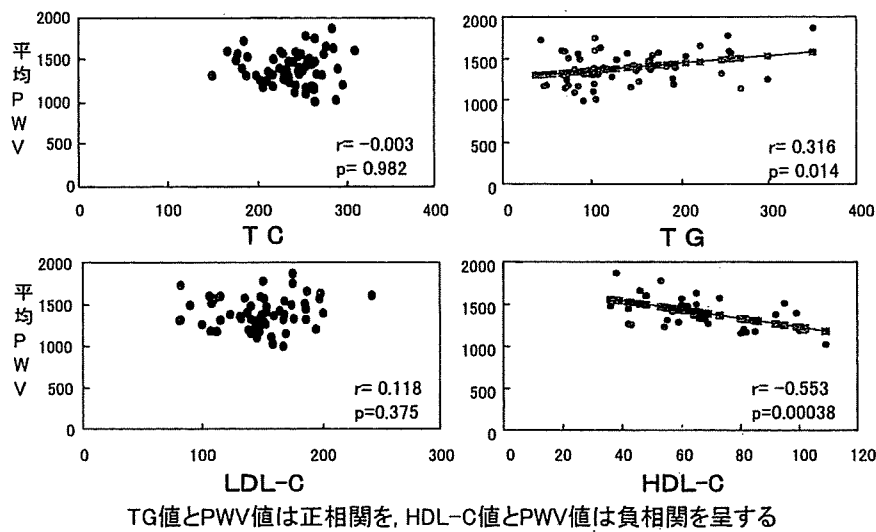


図3 脂質代謝指標とPWV値との相関 n = 62

を検討した。その結果、総コレステロール (total cholesterol: TC) や LDL-C と PWV 値との相関は認められなかったが、トリグリセリドとは有意な正相関 ($r=0.316$, $p=0.014$) を、また HDL-C とは有意な負相関 ($r=-0.553$, $p=0.00038$) を認めた (図3)。なお、ここで Met-s との診断該当項目であるトリグリセリドと HDL-C とのみ PWV 値は相関を認め、TC や LDL-C との相関が認められなかったことは診断基準の妥当性を示すものであるとともに PWV 値は動脈硬化の初期段階の評価法として有用であることを示すものである。

次にこのような動脈硬化性変化の初期段階を評価し得る PWV を用いて、血管壁硬化度から、閉経および HRT が血管に及ぼす影響について検討した。その結果、未閉経例における月経正順と不順とでは PWV 値には有意差はなく、未閉経例と閉経後早期例とでも PWV 値には有意差はなかった。しかし、閉経後後期例では、閉経後早期例と比較すると、PWV 値は上昇し、有意傾向を示した。また、閉経後早期にホルモン補充療法 (hormone replacement therapy: HRT) を導入すると、同じ年齢、閉経後期間であっても PWV は未閉経

表3 エストロゲンによる抗動脈硬化作用

リスクファクターに対する作用	血管に対する直接作用
<p>●脂質代謝に対する作用</p> <p>HDL コレステロール↑ LDL コレステロール↓ Lp (a) ↓</p> <p>・抗酸化作用 ・肥満抑制作用 ・糖代謝改善作用</p>	<p>●内皮依存性血管拡張作用</p> <p>●nitric oxide ↑ ●endothelin-1 ↓</p> <p>・プロスタサイクリン ・内皮細胞保護作用 ・内皮非依存性血管拡張作用 ・カルシウム拮抗作用 ・平滑筋細胞遊走・増殖抑制</p>
<p>●無作為比較試験にて確認</p>	

エストロゲンの動脈硬化抑制作用は、リスクファクターに対する作用と血管に対する直接作用に分けられる

レベルを維持した。以上から、血管硬化度の推移は、月経が正順な時期から閉経後早期までは大きな変化は認められないが、閉経後後期では硬化度が増加する。一方、閉経後早期でのHRT導入は、未閉経と同じPWV値を示したことにより、血管壁弾性力の維持に効果を有すると考えられる。

これらのことはエストロゲンによる抗動脈硬化作用を示すものと思われる(表3)。エストロゲンの間接作用であるリスクファクターに対する作用としては、従来から脂質代謝に対する作用が知られている。すなわち、HDL-Cを上昇させ、LDL-CおよびLp(a)を低下させる。またエストロゲンのリスクファクターに対する作用としては、それ以外にも抗酸化作用、肥満抑制作用、糖代謝改善作用が知られている。一方、血管に対する直接作用として、エストロゲンには内皮依存性の血管拡張作用があり、nitric oxideを上昇させ、endothelin-1を低下させることがRCTにて確認されている。さらにプロスタサイクリンを介する作用のほかに、内皮細胞保護作用、内皮非依存性血管拡張作用、カルシウム拮抗作用、平滑筋細胞の遊走や増殖抑制などもあるとの見解もある。これらのエストロゲンの抗動脈硬化作用から、HRTの導入の時期によっては好結果をもたらすことが十分に考えられる。

動脈硬化と骨粗鬆症との疾患関連性

古くからカルシウム移動説があり、骨粗鬆症に

てカルシウムが溶出すると、それは血管の石灰化、すなわち動脈硬化を来すというものであった。このように単純なものではないが、骨粗鬆症と動脈硬化、動脈硬化と骨粗鬆症との間には相互に疾患関連性があるという骨血管相関が次第に判明しつつある。そして骨粗鬆症と心血管系病変の基盤にある骨量の低下と血管の石灰化とが極めてリンクした疾患関連性を有していることが、臨床的にも分子細胞学的にも示されている。

それらの事実を示すものとして、閉経後女性における四分位骨量と年齢補正死亡率との関係⁵⁾に関して、図4のごとく、骨量が少ないと骨量の多いものの死亡率よりも約3.5倍となり、しかも、その死因の1つとして心血管死亡率は約4.5倍高いという。また最近でもMORE(multiple outcomes of raloxifene evaluation)試験⁶⁾のプラセボ群において、骨粗鬆症であると骨量減少よりも心血管系イベントの発症率が4年間で約4倍高いという(図5)。さらに、椎体骨折数と心血管系イベント発症程度をオッズ比で表した図6では、骨折のないものを1.0とすると、1個の骨折では1.8(95%信頼区間0.9~3.5)、2個では2.1(0.9~5.1)、3個以上では3.4(1.7~6.9)となるという。すなわち、椎体骨折の有無および数で心血管系イベントの発症率は上昇する。なお、この報告では骨粗鬆症と骨量減少における心血管系イベントの発症リスクについてもさらに検討を加えている。心血管系イベントの発症リスクは通常、わが国では男女ともに順

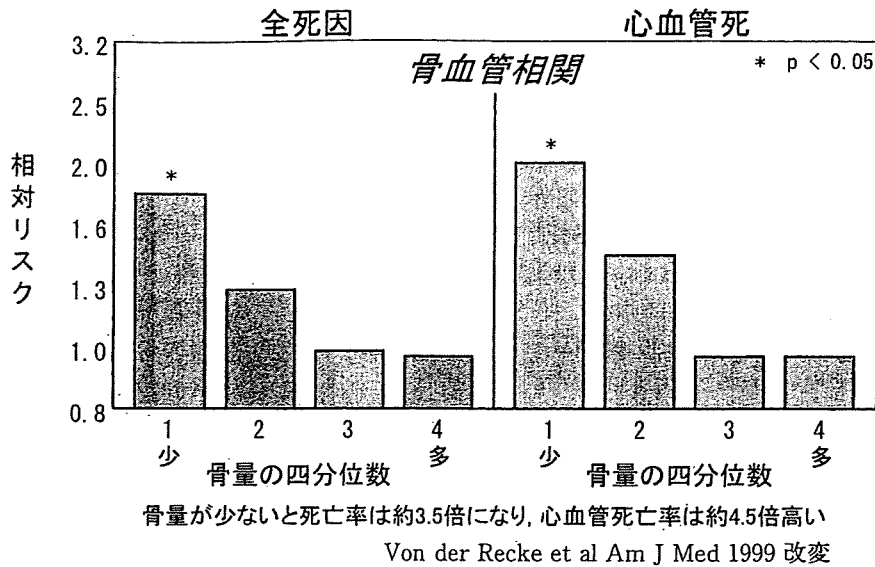


図4 閉経後女性における四分位骨量と年齢補正死亡率との関係

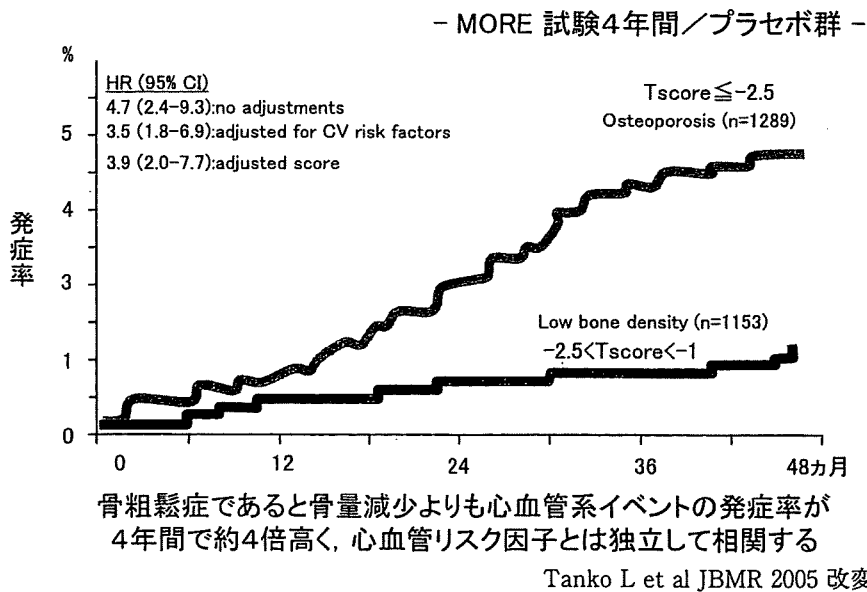
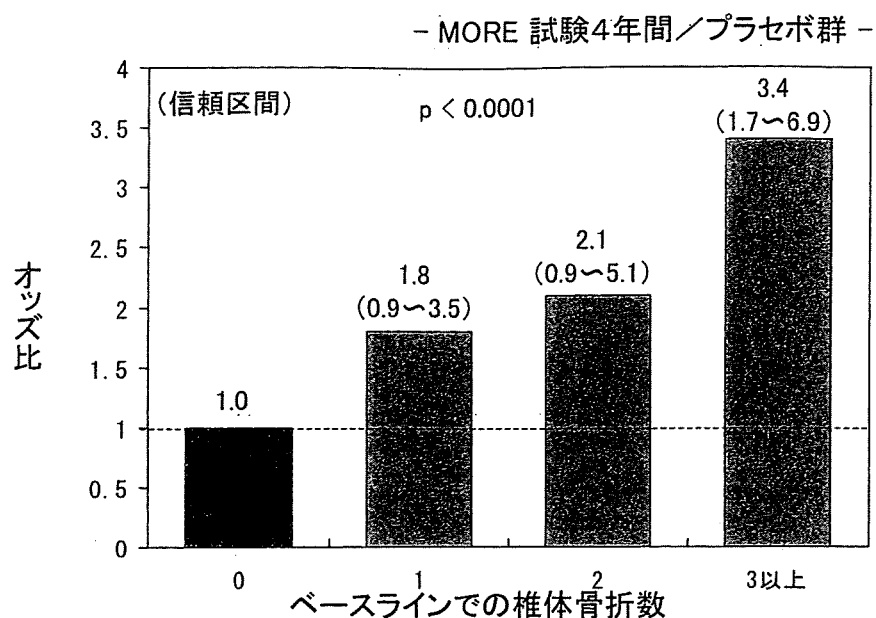


図5 大腿骨近位トータル骨密度と心血管系イベント発症率

番はともかく高血圧, 喫煙, 糖尿病があげられているが, この報告によると表4に示すごとく, ハザード比は心血管系イベントの既往が5.0, 糖尿病4.7, 次いで骨粗鬆症が3.5と続き, 喫煙の2.7, 高血圧の2.6, 高脂血症の1.9よりも高いという。なお, 骨粗鬆症も63.7歳を超えると3.8と上昇し, さらに70.4歳以上であると4.3となり, 糖尿病の4.7に近づく。このように, 骨粗鬆症であることは通常考えられている心血管リスク因子とは独立して心血管イベントと相関するといわれている。

またわれわれは骨密度である L_{2-4} BMDと動脈硬化の機能的指標であるPWV値との関係を検討したが, 両者は有意な負の相関関係($r = -0.320$, $p = 0.006$)を示し, 低骨密度であるとPWV値は高くなり, 動脈硬化傾向にあることが判明している。さらに, 同一対象に対しPWV値と骨代謝マーカーの骨型アルカリホスファターゼ (bone type alkaline phosphatase: BAP) との関係を検討したが, 両者の間には有意な正相関 ($r = 0.248$, $p = 0.032$) を呈した。石灰化を来した中膜の平滑筋細



椎体骨折の有無および数で心血管系疾患の発生頻度は上昇する

Tanko L et al JBMR 2005 改変

図6 椎体骨折数と心血管系疾患発生頻度

表4 骨粗鬆症と骨量減少における心血管系イベントの発症リスク(各種補正後)

項目	ハザード比	95%信頼区間	p 値
骨粗鬆症	3.5	1.8-6.9	< 0.001
年齢 (63.7歳~70.4歳 vs 63.7歳未満)	3.8	1.4-10.0	0.007
年齢 (70.4歳以上 vs 63.7歳未満)	4.3	1.6-11.3	0.003
糖尿病 (有/無)	4.7	1.9-12.1	0.001
心血管系イベントの既往 (有/無)	5.0	2.3-10.8	< 0.001
高血圧 (有/無)	2.6	1.5-4.5	< 0.001
高脂血症 (有/無)	1.9	1.1-3.3	0.02
喫煙 (有/無)	2.7	1.5-4.9	0.001

骨粗鬆症であることは心血管系イベントの既往および糖尿病に次いで心血管系イベントのリスクが高い

Tanko L et al JBMR 2005 改変

胞では骨関連蛋白の発現を伴う形質転換が見出されているが、PWV 値の上昇に伴い、骨芽細胞機能の指標である骨形成マーカーのBAPが高値を示すことが判明した。このことは骨密度の多寡とPWV 値との関係についてのわれわれの検討でも、骨粗鬆症者のみならず、骨量減少者においてもそれぞれPWV 値は骨密度の正常者のそれと比べて、有意に($p < 0.05$)高いことから裏付けられている。

おわりに

現在わが国の介護を受けている人々は440万人いるとされている。このうち、主な介護要因となっているものは男女とも脳血管障害と骨折・転倒であり、これらの2要因は寝たきりの原因としても介護要因同様1位と2位を占めるもので、両者と併せると50%以上にも相当するといわれている。この脳血管障害の基礎疾患は動脈硬化で、高血糖、

高脂血症、高血圧を放置し続けると、動脈硬化を呈し、やがて、脳血管障害である脳卒中をはじめ、心筋梗塞、さらには糖尿病の合併症である腎症や網膜症が悪化し、人工透析や失明に至るとされている。

また、この骨折とは骨粗鬆症性の骨折であり、骨粗鬆症も骨折を来すと、途端にQOL・ADLの低下をもたらす。脳血管障害と骨粗鬆症は一見関係なさそうであるが、両者の疾患関連性は臨床的にも実証され、さらには細胞生物学的にも示唆されている。すなわち、骨代謝を営む破骨細胞の活性を元来は促進するRANKLは動脈硬化の進展にも、また破骨細胞活性を抑制するOPG(osteoprotegerin)は動脈硬化の防止にも作用するといわれている。このように骨粗鬆症による骨折と動脈硬化、ひいては心血管系イベントは個人に集積して出現することが判明しつつある。したがって更年期から取り組む骨格と血管系を守る意義は、女性のライフイベントを阻止する上で最も重要な課題となっており、そのヘルスケアのもつ意義は超高齢社会を迎え、さらに増大している。

【文献】

- 1) Reaven, GM : Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37 : 1595—1607, 1998
- 2) Kaplan, NM : The deadly quartet : upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 149 : 1514—1520, 1989
- 3) DeFronzo RA, Ferrannini E : Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14 (3) : 173—194, 1991.
- 4) Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, et al : Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. *Obes Res. Suppl 2* : 187S—194S. Review, 1995.
- 5) von der Recke P, Hansen MA, Hassager C : The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 106 : 273—278, 1999
- 6) Tanko L, Christiansen C, Cox DA, et al : Relationship between osteoporosis and cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 20 (11) : 1912—1920, 2005.

若年女性における大腿骨頸部骨密度には n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量と身体活動のライフスタイルが関与する

尾上佳子・黒田龍彦・春名由美子・酒井牧知子・折戸征也
宮原優子・吉形玲美・石谷 健・橋本和法・太田博明

はじめに

エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) に代表される n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3) は必須脂肪酸の一種であり, トリグリセリド (TG) 低下や抗血栓作用を介する抗動脈硬化作用から, 冠動脈イベントの発症を低下させることが知られている¹⁾。ヒトにおける n-3 の骨代謝作用のメカニズムは明らかではないが, *in vivo* や *in vitro* において, 骨に対する同化作用が報告されている²⁻⁴⁾。また, スタチン系脂質低下薬は骨量増加作用も有し⁵⁾, 一方, 骨粗鬆症治療薬のビスフォスフォネート製剤は頸動脈の intima-media thickness (IMT) を低下させる作用を有するなど⁶⁾, 脂質代謝と骨代謝は密接な関係にある。しかしながら, n-3 の骨代謝作用の詳細はいまだ不明な点も多い。

われわれは骨粗鬆症の発症予防のためのコホートを構築し, 若年女性における高骨密度 (BMD) 獲得の方法論とその管理指標の具体化を検討している。これまでの研究で BMD は食生活や運動習慣に影響を受けることが判明しており, 若年期における高 BMD 獲得にはライフスタイルが重要であり, 身体活動の必要性, 適度な BMI および 25(OH)D などが関与することを報告してきた⁷⁾。

そこで今回, 若年女性において, n-3 摂取を含めた栄養と身体活動のライフスタイルが BMD に及ぼす影響について検討した。

1 対象および方法

1) 対 象

女子学生を中心とした河田町コホートにおいて, あらかじめ文書による同意を得られた後に登録された 19~30 歳の健常日本人女性ボランティアのうち, 妊娠または授乳中のもの, 骨代謝に影響を及ぼす疾患をもつものや治療中のものを除外した 275 名を対象とした。

2) 方 法

年齢, 月経状況, 初経情報などの背景情報を聞き取り調査後, 身長・体重を実測し, BMI を算出した。hip total および L₂₋₄ BMD を DXA にて測定した。血液検査を施行し, リン (P), カルシウム (Ca), BAP, NTX, 25(OH)D, intact PTH (iPTH), PK, MK4, MK7, 血中脂質 (TC, HDL-C, TG, LDL-C) の血中濃度を測定した。さらに, 自記式食事歴質問票 (DHQ) による栄養調査を行い, 過去 1 カ月における総エネルギー量, 三大栄養素 (蛋白質, 脂質, 炭水化物), および Ca, ビタミン (Vit) D, VitK, 多価不飽和脂肪酸などの経口摂取量を算出した。また現在の身体活動量について, 日本動脈硬化学会による質問票 (JALSPAQ) を用いて 1 日あたりの平均身体活動量を算出した。以上のデータを用いて, n-3 摂取量とライフスタイルとの相関関係および BMD に対する影響を解析した。

Key words : n-3 系多価不飽和脂肪酸, ライフスタイル, 大腿骨頸部骨密度

東京女子医科大学産婦人科学教室

表1 背景情報 (1)

	Mean±SD	n
年齢 (歳)	20.6±1.4	275
身長 (cm)	158.7±5.0	275
体重 (kg)	53.5±7.5	275
BMI (kg/m ²)	21.2±2.7	275
初経年齢	12.0±1.3	273
hip total BMD (g/cm ²)	0.90±0.10	275
L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)	1.00±0.11	275

表2 背景情報 (2)

	Mean±SD		Mean±SD	国民健康・ 栄養調査
L ₂₋₄ BMD (SD)	-0.003±1.003	VitD intake (μg/日)	12.2±8.2	6.9
hip total BMD (SD)	-0.003±0.998	VitK intake (μg/日)	287.2±214.8	217
BMI (SD)	0.000±1.000	Ca intake (mg/日)	524.3±256.7	459
Mets total (METs/hr)	33.3±2.6	n-3 intake (g/日)	2.5±1.5	2.5*
BAP (U/L)	22.5±5.9	n-6 intake (g/日)	12.1±5.8	10.8*
NTX (nmol BCE/L)	13.4±4.2	n-6/n-3	5.2±1.1	4.3*
serum Ca (mg/dL)	9.5±0.3	VD/Kcal (μg/Kcal)	6.4±3.6	—
serum P (mg/dL)	3.7±0.4	VK/Kcal (μg/Kcal)	152.1±85.2	—
25(OH)D (ng/mL)	18.7±4.8	Ca/Kcal (mg/Kcal)	280.0±100.7	—
iPTH (pg/mL)	40.5±11.6	n-3/Kcal (g/Kcal)	1.3±0.5	—
PK (ng/mL)	0.8±0.6	n-6/Kcal (g/Kcal)	6.4±1.7	—
MK4 (ng/mL)	0.2±0.3			
MK7 (ng/mL)	8.0±13.9			
TC (mg/dL)	181.7±29.6			
HDL-C (mg/dL)	69.8±12.6			
TG (mg/dL)	78.3±39.1			
LDL-C (mg/dL)	94.7±23.9			

* : 国民健康・栄養調査の結果をもとに再計算した値

2 結 果

対象者 275 名の背景情報を表 1 に示した。平均 BMD は hip total 0.90±0.10g/cm², L₂₋₄ 1.00±0.11 g/cm² と年齢相応の値であった。

DHQ による経口摂取量は 20 歳以上の全国平均と差はみられず、対象者はほぼ平均的な食習慣を有していると判断された (表 2)。対象者における n-3 摂取量は L₂₋₄ BMD (SD) とは相関を認めなかったが、hip total BMD (SD) とのあいだに相関を認めた ($p=0.021$) (表 3)。また、血中 Ca, 25(OH)D 各値とのあいだにも有意な正相関

を認め ($p=0.018, 0.007$)、iPTH 値とは有意な負相関を認めた ($p=0.011$)。さらに n-3 摂取量は、VitD および VitK 摂取量とも強く相関することを確認した (各 $p<0.001$)。しかし BMI や身体活動量、血中脂質とのあいだには、有意な相関関係は認められなかった。

一方、BMD に対する相関性を解析したところ、hip total BMD (SD) と有意な相関性を認めた因子は、BMI, BAP, HDL-cholesterol (HDL-C), n-3 摂取量, VitD 摂取量および身体活動量であったが、L₂₋₄ BMD (SD) とは BMI, BAP, HDL-C,

表3 各指標と多価不飽和脂肪酸摂取量との相関

	n-3/Kcal		n-6/Kcal		n-6/n-3	
	r	p	r	p	r	p
L ₂₋₄ BMD	0.079	0.194	0.030	0.624	-0.098	0.105
hip total BMD	0.136	0.025*	0.109	0.072	-0.104	0.087
L ₂₋₄ BMD (SD)	0.081	0.178	0.031	0.613	-0.102	0.092
hip total (SD)	0.139	0.021*	0.111	0.066	-0.107	0.076
BMI (SD)	0.067	0.270	0.086	0.153	-0.011	0.861
BAP	0.079	0.191	0.101	0.093	-0.048	0.426
NTX	-0.010	0.869	0.017	0.776	0.034	0.577
Serum Ca	0.142	0.018*	0.108	0.073	-0.117	0.054
Serum P	-0.082	0.176	-0.085	0.161	0.038	0.533
25(OH)D	0.162	0.007**	0.044	0.464	-0.236	<0.001**
iPTH	-0.152	0.011*	-0.098	0.105	0.132	0.029*
VitD/Kcal	0.515	<0.001**	0.274	<0.001**	-0.546	<0.001**
VitK/Kcal	0.386	<0.001**	0.312	<0.001**	-0.289	<0.001**
Ca/Kcal	0.058	0.337	-0.057	0.348	-0.132	0.029*
n-6/n-3	-0.687	<0.001	-0.207	0.001	1.000	-
n-3/Kcal	1.000	-	0.822	<0.001	-0.687	<0.001
n-6/Kcal	0.822	<0.001	1.000	-	-0.207	0.001
METs total	0.024	0.696	0.016	0.795	-0.020	0.738

* : p<0.05, ** : p<0.01

表4 骨密度と相関性を認めた因子

	L ₂₋₄ BMD (SD)		hip total BMD (SD)	
	r	p	r	p
BMI (SD)	0.414	<0.001**	0.425	<0.001**
BAP	-0.167	0.005**	-0.142	0.019*
HDL-C	-0.134	0.026*	-0.172	0.004**
n-3/Kcal	0.081	0.178	0.139	0.021*
VitD/Kcal	0.076	0.207	0.145	0.016*
METs total	0.156	0.010*	0.179	0.003**

* : p<0.05, ** : p<0.01

および身体活動量が有意な相関性を認めた (表4)。さらにBMDを従属変数とし、単相関にて有意性を示した因子を説明変数として多変量解析を行ったところ、hip total BMD (SD) においては、BMI, BAP, n-3 摂取量および身体運動量がそれぞれ独立した影響因子として抽出された。一方、L₂₋₄ BMD (SD) に対してはBMIとBAPの

みが抽出された (表5)。

3 考 察

n-3 摂取の骨代謝に対する影響は *in vivo* において、卵巣摘出 (OVX) マウスに魚油を投与すると骨密度の低下を抑制すること⁸⁾、また *in vitro* においては、マウス単球細胞株における破骨細胞

表5 骨密度に対する多変量解析結果

(1) 従属変数: Hip total BMD (SD) ($r^2=0.253$)

	標準化係数 β	有意確率
BMI (SD)	0.432	<0.001
BAP	-0.148	0.005
n-3/Kcal	0.122	0.021
METs total	0.148	0.005

(2) 従属変数: L₂₋₄BMD (SD) ($r^2=0.227$)

	標準化係数 β	有意確率
BMI (SD)	0.458	<0.001
BAP	-0.157	0.003

形成抑制⁹⁾, ヒト骨芽細胞用細胞株においてアラキドン酸により誘導される IL-1, TNF- α , M-CSF の各 mRNA 発現抑制¹⁰⁾などが報告されている。ヒトにおいても, 高齢女性に Ca と多価不飽和必須脂肪酸を摂取させると BMD が増加し, さらに多価不飽和脂肪酸が欠乏すると骨量低下に影響する¹¹⁾などの報告がある。今回のわれわれの調査では, 健常若年女性においても, n-3 摂取量は hip total BMD とのあいだに正相関を認め, 骨代謝に対して正の影響を及ぼすことを認めた。

さらに, n-6/n-3 比を低下させる (10:1→5:1) と骨量減少やプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 産生を予防するという報告がある¹²⁾。一方, 本研究において L₂₋₄ BMD と n-3 摂取量とは相関性は認めなかったが, Hogstrom らは逆に, 血中 n-3 値は成長期における男性の腰椎 BMD および peak bone mass (PBM) に影響を及ぼすことを報告している¹³⁾。さらに同じ n-3 系であっても, EPA と DHA では OVX ラットにおける骨量減少に対する効果が異なるという報告¹⁴⁾もあり, n-3 の種類および骨の部位や質などによってそれぞれ異なった作用が存在しうる可能性がこれらの報告からも十分に考えられる。

EPA 製剤はおもに TG を抑制するといわれているが, 本研究において n-3 摂取量は血中脂質指標のいずれとも相関性を認めず, n-3 の脂質代謝に対する効果は確認されなかった。その理由は明

らかではないが, 一つにはこの集団は健常人のコホートであり, 脂質代謝異常に対する効果は現れにくいことにあるとも考えられる。

また, 食物中に含まれる n-3 多価不飽和脂肪酸は植物 (しそ, えごま) と魚類に由来している。今回のわれわれの検討で, n-3 摂取量と VitD 摂取量は正相関を認めており, このコホートにおける n-3 は, 主に魚類から摂取されたものに由来していると推測することができる。一方で不飽和脂肪酸の VitD 代謝に対する正の影響を示唆する報告¹⁵⁾もあり, これらの骨代謝への作用に相互関係が存在する可能性も考えられる。

結 論

若年女性における大腿骨頸部 BMD にはライフスタイルとして, 必須脂肪酸である n-3 系多価不飽和脂肪酸摂取量と身体活動量がおのおの独立して正の影響を及ぼすことが判明した。

文 献

- 1) Abedin M, Lim J, Tang TB, Park D, Demer LL, Tintut Y. N-3 fatty acids inhibit vascular calcification via the p38-mitogen-activated protein kinase and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma pathways. *Circ Res* 2006;98:727-9.
- 2) Salari P, Rezaie A, Larijani B, Abdollahi M. A systematic review of the impact of n-3 fatty acids in bone health and osteoporosis. *Med Sci Monit* 2008;14:RA37-44.
- 3) Poulsen RC, Moughan PJ, Kruger MC. Long-chain polyunsaturated fatty acids and the regulation of bone metabolism. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232:1275-88.
- 4) Watkins BA, Li Y, Lippman HE, Feng S. Modulatory effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids on osteoblast function and bone metabolism. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;68:387-98.
- 5) Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007;40:1581-7.
- 6) Delibasi T, Emral R, Erdogan MF, Kamel N. Effects of alendronate sodium therapy on carotid intima media thickness in postmenopausal women with

- osteoporosis. *Adv Ther* 2007;24:319-25.
- 7) Miyabara Y, Onoe Y, Harada A, Kuroda T, Sasaki S, Ohta H. Effect of physical activity and nutrition on bone mineral density in young Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2007;25:414-8.
 - 8) Fernandes G, Lawrence R, Sun D. Protective role of n-3 lipids and soy protein in osteoporosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2003;68:361-72.
 - 9) Rahman MM, Bhattacharya A, Fernandes G. Docosahexaenoic acid is more potent inhibitor of osteoclast differentiation in RAW 264.7 cells than eicosapentaenoic acid. *J Cell Physiol* 2008;214:201-9.
 - 10) Priante G, Bordin L, Musacchio E, Clari G, Baggio B. Fatty acids and cytokine mRNA expression in human osteoblastic cells: a specific effect of arachidonic acid. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:403-9.
 - 11) Kruger MC, Coetzer H, de Winter R, Gericke G, van Papendorp DH. Calcium, gamma-linolenic acid and eicosapentaenoic acid supplementation in senile osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998;10:385-94.
 - 12) Watkins BA, Li Y, Seifert MF. Dietary ratio of n-6/n-3 PUFAs and docosahexaenoic acid: actions on bone mineral and serum biomarkers in ovariectomized rats. *J Nutr Biochem* 2006;17:282-9.
 - 13) Högström M, Nordström P, Nordström A. n-3 Fatty acids are positively associated with peak bone mineral density and bone accrual in healthy men: the NO2 Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:803-7.
 - 14) Poulsen RC, Firth EC, Rogers CW, Moughan PJ, Kruger MC. Specific effects of gamma-linolenic, eicosapentaenoic, and docosahexaenoic ethyl esters on bone post-ovariectomy in rats. *Calcif Tissue Int* 2007;81:459-71.
 - 15) Poulsen RC, Kruger MC. Detrimental effect of eicosapentaenoic acid supplementation on bone following ovariectomy in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006;75:419-27.

特集

各診療科における漢方医学からみたアンチエイジング

産婦人科領域からみたアンチエイジングと
漢方医学の関わり

石谷 健, 太田博明

*Key words anti-aging, Obstetrics and Gynecology, estrogen,
Kampo medicine*

はじめに

近年、急速に進行しつつある高齢社会化においてメタボリックシンドロームや特定健診等の用語の普及に伴い、アンチエイジングという用語も巷で広く認知されるようになってきた。しかし、今なおアンチエイジングは「不老不死や美容・商業主義の追求」として捉えられ、医学とはかけ離れた領域として誤解されている面も存在する。一方、漢方医学は紀元前3世紀頃の古代中国から発祥し、16世紀以降にわが国独自の診断治療体系として発展してきたが、近年ようやく医学教育のカリキュラムにおいても採り入れられるようになってきている¹⁾。これまでの経緯からアンチエイジング医

学および漢方医学は、共に現代医学において発展途上であると同時に今後のさらなる発展や社会的ニーズがとりわけ注目されている。そこで、本稿では図1にまとめたように産婦人科日常臨床で遭遇する女性特有のライフステージにおける精神・身体機能の変化の観点から、心身一如、標本同治を基本とした全人的医療を目指す漢方医学の役割に関し記載する。

1. 卵巣のエイジングは胎生期から始まる

加齢のプロセスは既に受精が成立した時点から始まっており、エイジングの問題は生物学的に決して中高年者に限られたもの

2009年1月10日受理

ISHITANI Ken, OHTA Hiroaki : Kampo medicine and anti-aging medicine from the view of Obstetrics and Gynecology

東京女子医科大学産婦人科学教室：〒162-8666東京都新宿区河田町8-1

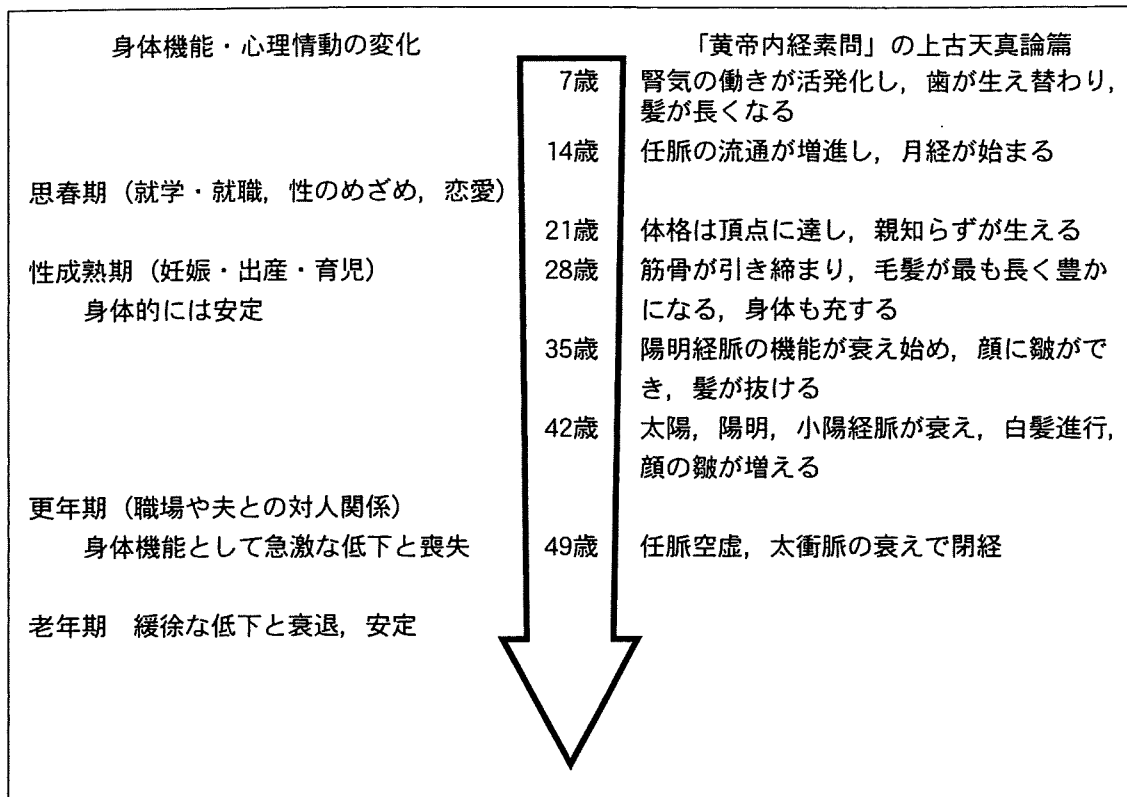


図1 女性の加齢に伴う精神・身体機能の変化と漢方医学的解釈

ではない。

卵巣では胎生期に約200万個ある卵母細胞がアポトーシスにより出生時には約50万個にまで減少する。その後も閉経までにはほとんどの卵母細胞はアポトーシスにより減少し、排卵による減少は生涯通じて数百個以下とごく僅かである²⁾。

生殖内分泌学的な視点からエイジングに注目すると、女性ホルモン分泌が劇的に変動するのは思春期・更年期だけでなく、それ以上に変動するのが実は胎生期である。すなわち、卵母細胞のアポトーシスにより、1/4へと急激に減少することは殆ど知られていない。視点を変えてみると、エイジングの最たるものは、胎生期の卵母細胞にあるのである。

2. 女性の生涯における内分泌変化とその作用

女性の生体内における内分泌環境は、生涯にわたりダイナミックに変動する。特に血清エストロゲン濃度は、月経発来と共に平均約100 pg/mlに上昇し、月経周期に伴い変動する。また、妊娠時には非妊時の数十倍まで上昇するが、閉経後は平均6.1 pg/mlの低値となり、同年代男性の平均血清エストロゲン濃度である20.1 pg/mlを下回る³⁾。エストロゲンの作用は性成熟期における排卵や月経、妊娠や分娩等の生殖機能の維持に重要であるが、一方でエストロゲン受容体は全身に存在し、エストロゲン

は核内受容体情報伝達系を介して記憶や自律神経系, 血管・血液凝固系, 脂質・骨代謝等, 多彩な作用を発揮している⁴⁾。

このようにエストロゲンは生体における恒常性の維持に重要な役割を担っているが, さらに女性における性成熟期においては, 子孫のための生殖機能を維持する役割をも担う。その結果, エストロゲン環境のめまぐるしい変化に順応困難となると全身機能のバランスが乱れ, エストロゲン分泌が急激に上昇する思春期もさることながら, 急激に低下する更年期においてQOLを大きく損なう各種の不定愁訴といわれる症状として顕著に出現する。

更年期における心身の失調は, 要因としてエストロゲンの急激な減少による症状と加齢に伴う症状とに区別をしがちであるが, 一般にホルモンは加齢に伴い漸減することから, エストロゲンの変動に伴う心身の変化はエイジングに包含され则认为られる。したがって産婦人科診療, 特に女性医学分野においてはgender specific medicineであることを意識した上での, のぼせやほてり, 発汗, 冷え, さらにはうつ, イライラ感, 不眠から粘膜や皮膚の萎縮, 動脈硬化から骨粗鬆症等に至るまで女性のライフステージにおける加齢に対する健康支援を行っている。この女性医学における医療はアンチエイジング医療の何ものでもない。

3. アンチエイジング医療における 婦人科頻用漢方エキス製剤の役割

当科では, 外来診療を中心に更年期障害

や更年期不定愁訴症候群, 骨粗鬆症や肥満・メタボリックシンドロームの予防, 悪性腫瘍治療中の症状緩和や免疫賦活等, 女性のエイジングに伴うあらゆる症状に対して思春期から老年期の幅広い年代層を対象に漢方エキス製剤を用いた診療を行っている。エイジングに対する漢方処方の基本理念は診療科によらずほぼ同様と考えられる⁵⁻⁸⁾。そのなかでも女性に特徴的である瘀血症状に対する駆瘀血剤を中心とした治療の実際を述べたい。

表1に当科で頻用する駆瘀血剤を挙げたが, 当帰芍薬散, 桂枝茯苓丸, 加味逍遥散は三大婦人漢方薬とも呼ばれ, 更年期不定愁訴症候群に対してはこれらが無作為に投与しても全ての方剤において60%以上の有効率を示す⁹⁾といわれている。

瘀血は, 内分泌系の失調以外にも微小循環障害も加わった複雑な病態と考えられるが, 女性のエイジングに伴いQOLを損なう各種の症状に対して, 駆瘀血剤を一剤投与することのメリットは, 有効率だけでなく医療経済効果においても少なくない。したがって, まずは駆瘀血剤を処方してその効果を確認しながら, 個々の医師の技量に応じて随証治療を行うこともその1つとして有用と考えられる。

おわりに

特にエストロゲンをはじめとする性ホルモンの分泌量の変化からみた女性の生涯における身体的・精神的機能の変化と大学病院における更年期専門外来で頻用する駆瘀

表1 婦人科外来で頻用される駆瘀血剤

使用目標	漢方薬	構成生薬
顔色不良, むくみ, めまい, 立ちくらみ, 冷え, 貧血	当帰芍薬散	芍薬, 蒼朮, 澤瀉, 茯苓, 川芎, 当帰
のぼせ, 発汗, 肩こり, 頻尿, 不眠	桂枝茯苓丸	桂皮, 芍薬, 桃仁, 茯苓, 牡丹皮
発作的発汗, 不眠, 耳鳴, 動悸, 冷え, 易疲労感	加味逍遥散	柴胡, 芍薬, 蒼朮, 当帰, 茯苓, 山梔子, 牡丹皮, 甘草, 生姜, 薄荷
手足の冷え, しもやけ, 腰痛, レイノー症状	当帰四逆加呉茱萸生姜湯	大棗, 桂皮, 芍薬, 当帰, 木通, 甘草, 呉茱萸, 細辛, 生姜
手荒れ, 冷え, 口唇乾燥, 脱毛, 顔のほてり	温経湯	麦門冬, 半夏, 当帰, 甘草, 桂皮, 芍薬 川芎, 人参, 牡丹皮, 呉茱萸, 生姜, 阿膠
腰痛, 便秘, 肩こり, 発汗, 左下腹痛	桃核承気湯	桃仁, 桂皮, 大黄, 甘草, 芒硝
イライラ, 動悸, 喉のつか え, 耳閉塞感, 吐き気	女神散	香附子, 川芎, 蒼朮, 当帰, 黄芩, 桂皮, 人参, 檳榔子, 黄連, 甘草, 丁子, 木香

血剤を中心とした漢方エキス製剤の特徴について概説した。疾病予防や健康寿命の延長を目指したアンチエイジング医学にとって気血水理論をはじめとする精神活動を含めた個体全体としての機能的生命活動の調和を図る漢方医学の役割は、今後ますます大きくなることが想定される。そのような観点からアンチエイジング医学の領域に関し、漢方医学の各種関与が少なからず期待されることである。

文献

- 1) 後山尚久：女性診療科医のための漢方医学マニュアル, 大阪, 永井書店. 555, 2003
- 2) Matsumine M, Shibata N, Ishitani K et al: Pentosidine

accumulation in human oocytes and their correlation to age-related apoptosis, Acta Histochem Cytochem. 41:97-104, 2008

- 3) 安井敏之, 苛原 稔：女性ホルモンの測定とその臨床的意義, 産婦治療 96:129-135, 2008
- 4) Beato M, Herrlich P, Shutz G : Steroid hormone receptors: many actors in search of a plot, Cell 83:851-857, 1995
- 5) 牧田和也, 太田博明, 冬城高久ほか：婦人科薬物療法 更年期障害, 産婦実際 48:1751-1757, 1999
- 6) 渡辺賢治：漢方医学にみる老化, Anti-aging medicine 4:85-89, 2008
- 7) 岩崎 鋼：高齢者における漢方薬の使い方, 医学のあゆみ, 222:405-411, 2007
- 8) 佐藤 弘：高齢化社会と漢方, 東京都医師会雑誌, 60:215-232, 2007
- 9) 高松 潔, 武者稚枝子, 岡野浩哉ほか：更年期障害に対する漢方療法の有用性の検討—三大漢方婦人薬と十全大補湯の無作為投与による効果の比較, 産婦人漢方研究のあゆみ 19:111-116, 200