

200907034B

別紙1

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～21年度 総合研究報告書

研究代表者 並木 隆雄

平成22（2010）年 5月

目 次

I. 総合研究報告	
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-----	1
並木 隆雄	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----9
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----10

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）
（総合）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

研究代表者 並木 隆雄 千葉大学大学院医学研究院

研究要旨 桂枝茯苓丸は、ER β のgenotypeによって有効な症状が一部判明された。これらの結果を利用して、早期に併用療法への変更や他の薬剤への変更を考慮することで、患者の早期社会復帰や医療経済的効果が期待できると考えられた。

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
院先端和漢診療学・助教

A. 研究目的

更年期（Climacteric）とは最終月経の前後5年（計10年間）と定義されており(1)、更年期障害は、日本産科婦人科学会より「この期間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、エストロゲン濃度の低下に伴う内分泌学的変化が更年期障害の成因の一つと考えられているが、他にも子供の独立や夫婦間の人間関係、仕事のストレスなどの家庭や社会での環境の変化などが複雑に関与していると言われている(2)。更年期障害の症状の幅は広く、主な症状としては自律神経失調症状、精神的症状が挙げられる。自律神経失調症状としてのほせやほてりなどの血管運動神経症状や、疲労感や頭痛、肩こりなどの全身症状が挙げられる。次に精神的症状として抑うつ気分やイラ

イラ感、不安感、不眠などが挙げられ、これらも頻度の高い訴えの一つである。その他の症状としては、腰痛や筋肉痛、食欲不振や頻尿などが挙げられ、これらは海外と比べて日本での訴えが多更年期障害の診断は、似た症状を呈する甲状腺疾患やうつ病、神経症などの他疾患の除外診断に基づいて決定される。欧米諸国では更年期障害の治療において、また、は、減少しつつある女性ホルモンを補えばよいという考え方から、ホルモン補充療法(HRT)が第一選択とされてきた。しかし近年米国で行われた大規模臨床試験の結果、血栓性疾患やある種のガンの頻度が高くなることから、見直されつつある。わが国においては、これまで更年期障害の認知度が必ずしも高くなく、HRTに対して患者の抵抗感も多い。現在、更年期障害の薬物療法として、エストロゲン製剤を主として用いるHRTの他に漢方製剤、中枢神経系用薬などが使用されているが、わが国において確立された治療法の実施実績としてはエビデンスが少なく、わが国において確立された治療法の実施実績としてはエビデ

ンスが少なく、医師の経験に頼っているのが現状である。

更年期障害治療の代表的漢方製剤の一つに桂枝茯苓丸が挙げられる。我々のこれまでの更年期障害患者でのエストロゲン受容体 (ER) 遺伝子多型の解析から、CA リピート数が 21 個以下の少ないアレルをホモで持つ SS genotype の患者は、他の長いアレルの genotype 持つ患者に比べて更年期障害が現れやすく、多種類の薬物療法が行われていることを報告した。また、SS genotype の患者は桂枝茯苓丸を選択することが望ましいことが示唆された。この研究では患者数が少ないため今後更なる検討が望まれている。

本研究は、更年期障害症状のうちホルモン補充療法 (HRT) と桂枝茯苓丸 (KBG) の効果は無作為に比較することで、桂枝茯苓丸がどの症状により有効性があるか検討するとともに、桂枝茯苓丸有効例と無効例についてエストロゲン受容体遺伝子多型解析で識別しようとするものである。これにより桂枝茯苓丸有用性の科学的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ことを目的とする。

B. 研究方法

対象患者：問診などにより更年期障害と診断された女性患者。

ただし、1. 子宮または卵巣の手術、合併症がある症例 2. 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 3. 血管拡張作用を有する薬剤を服用している症例を除く。

上記患者にエストロゲン受容体の遺伝子多型 (ER β : CA リピート数及び Rsa 多型) を解析し、SS 型群 (両アレルとも CA リピート数 21 以下) とその他群に分け、それぞれについて、無作為に HRT または KB を処方する。12 週後に症状を調査し、KB 群と HRT 群における有効性・有用性頻度を統計解析することにより、更年期障害の治療と遺伝子多型の相関、症状の改善度を明らかにしようとするものである。

問診表—患者用

Kupperman index : 問診表

Simplified menopausal index (SMI) : 問診表(表 2)

既往歴・併用薬・がん検診の有無等の問診表

寺澤の気血水スコア

自己評価式抑うつ性尺度 (Self-rating Depression Scale : SDS)

SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey)

治療効果調査は診察および書面を用いる対面聞き取り方式で行った。治療前後で更年期障害の自覚スコアおよび他覚スコアを求める。

遺伝子解析は患者より末梢血を採取し、DNA を抽出する。PCR により ER 遺伝子領域を増幅し、ダイレクトシーケンシング法、DNA フラグメント解析法および RFLP 法を用いて多型解析を行う。

●血液検査項目

卵巣刺激ホルモン (FSH) が 20 mIU/mL 以上または、

17 β -エストラジオール (E2) が 20 pg/mL 以下または

抗ミューラー管ホルモン (AMH) が 14.28 pmol/L 以下

の 3 項目のうちいずれかを満たすこと

【遺伝子多型解析とランダム化による群決定】

同意を取得した患者の血液より ER β 遺伝子 CA リピート多型の解析を行った。

CA リピート数が 21 以下を S allele、22 以上を L allele とし、SS genotype・非 SS genotype (SL+LL) に分け、ランダム化封筒法による抽選を行い、治療群を決定した。

桂枝茯苓丸 (KBG) 群：

ツムラ桂枝茯苓丸エキス顆粒 (医療用)

7.5g 分 3 day 1~day 28 の 28 日間

ホルモン補充療法 (HRT) 群：ディビゲル®

1mg (エストラジオール軟膏剤)

1 包 day 1~day 28 の 28 日間

1 日 1 回 左右いずれかの大腿部もしくは下腿部の約 400 cm² の範囲に塗布

プロベラ®錠 2.5mg (メドロキシプロゲステロン酢酸エステル錠)

2 錠 分 2 day 15~day 28 の 14 日間

【治療】

桂枝茯苓丸およびホルモン補充療法剤を処方し、3ヶ月間服用していただいた(図1)。期間中、1ヶ月ごとに来院していただき、治療経過を観察した。明らかに治療効果がみられなかった場合や副作用が生じた場合、他の漢方薬に変更した。有効率は、Kupperman indexでの重症度が1段以上改善を有効として評価した(倫理面への配慮)

研究は、生命倫理委員会の承認を得て実施した。対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)については、生命倫理委員会に提出した書類に基づいて行った。

また本研究はヘルシンキ宣言(2000年 英国エジンバラ改訂版)に基づく倫理的原則に従っている。

C. 研究結果

2008年9月~2010年1月の期間に28名の患者のエントリーがあった。このうち除外項目がなく、ホルモン基準値を満たし、ランダム化比較試験に組み込むことができた患者は12名であった。除外項目があった患者は16名であった。ランダム化に組み込まれた12名のうち桂枝茯苓丸群は9名、HRT群3名であった。HRT群に組み込まれた患者1名は治療を開始したが、副作用発現により治療中止となり、漢方薬での治療を行うこととなった。HRT群で3ヶ月間の治療を終えた患者はいない。

このため本報告では、エントリー患者で、HRT脱落例も含めて、最初の漢方薬を桂枝茯苓丸で治療開始した連続26名(KBG群と漢方治療群の総和)を検討した。治療が無効で内服を中断したものが5名であった。残り3ヶ月目の診察を受けた患者21名について、後日の評価で治療前のKupperman indexが正常だった者1名、ホルモン値がすべて正常のもの2名がいたため、更年期障害でないと診断し解析から除外し解析した。遺伝子多型別に桂枝茯苓丸による治療効果の治療前後の比較は3か月継続者18名で行った。また、治療判定は脱落者も含む更年期患者23名で行った。その結果LL群(N=6)が67%の有効率で有ったが、SS群(N=8)、SL群(N=9)それぞれ、38%、33%と低値であったが、症例が少ないため、群間に有意な差は認めなかった

このため本報告では、2010年3月31日までに治療開始から3ヶ月目の診察を受けた患者のうち、ホルモン検査で卵巣機能が低下していると考えられる18名について、遺伝子多型別に桂枝茯苓丸による治療効果の治療前後の比較を行った。

遺伝子多型解析によるgenotypeの結果については患者21名のCAリピート分布を図2に示したようになった、19リピートと24リピートを頂点とする二峰性の分布となった。CAリピート数の平均値は21.6であり、中央値は21.9であった。21リピートと22リピートを境に群分けを行ったところ、SS genotype 5名、SL genotype 8名、LL genotype 8名であった。

治療開始前では、年齢、初経年齢、閉経率、身長、体重、BMI、SDSにおいてgenotype間に有意な差はなかった(表1)。また、ホルモン値にも差はなかった(表2)。

更年期スコアの治療前後の比較を表3、4に、示す。各genotypeにおける治療前後のスコアを比較したところ、更年期症状の全体スコアにおいては、Kupperman indexにおいてSS SL genotypeで有意な改善がみられ、SMIではSL・LL genotypeにおいて有意な改善がみられた(表3)。症状の詳細ではSL genotypeは不眠、ゆううつで有意に改善。LL genotypeで不眠は有意に改善などの精神的な症状の改善が認められた(表4)。またLL genotypeで、血管運動神経障害の様症状の改善傾向と瘀血の有意に改善が、またSL genotypeで水毒が有意に改善した(表5)。

D. 考察

今回の研究では治療前のスコアにgenotype間で有意な差はみられなかった。治療効果に関してはSS genotypeにおいて桂枝茯苓丸のKupperman indexの重症度での治療効果が有意であった。以前の研究においてはSS genotypeで症状が強く、HRTを行っている患者が多かったという結果であった(3,4)。Kupperman indexと日本で開発されたSMIの評価の違いは、Kupperman indexよりSMIのほうが、血管運動神経障害の様症状に対する比重が大きい点である。つまり、SMIはのぼせなどの症状の変化が評価しやすい。L alleleを持つLL genotypeとSL genotypeにおいて、SMIでの重症度や血管運動神経障害の様症状および瘀血に対し効果がみられた。即ち、SS genotypeにおいては更年期障害全般の改善、LL genotypeは血管運動性神経障害を中心とした症状(漢方所見：瘀血)を改善。

また両方の性格をもつSL genotypeは不眠・精神症状とむくみなどの症状(漢方所見：水滞)の改善しやすいことがわかった。

漢方療法は古くから更年期障害治療に用いられ、HRTと同等(5)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ホットフラッシュに漢方製剤が効果を示すという報告がされている(6)。

桂枝茯苓丸は瘀血の代表的治療薬であり、のぼせやほてりなどの血管運動神経症状に効果が高い報告がある(7)。今回の検討から桂枝茯苓丸はLL genotype 血管運動神経症状や瘀血に対し桂枝茯苓丸が効果的であることが判明した。SL genotype では精神症状(不眠、憂鬱)や水滯を改善させた。SS genotype では、特異的な症状はないが、幅広く改善させる可能性がある。

E. 結論

1) 桂枝茯苓丸は、ER β の genotype によって有効な症状が判明した。これらの結果を利用して、早期に併用療法への変更や他の薬剤への変更を考慮することで、患者の早期社会復帰や医療経済的効果が期待できると考えられた。

2) また、分担研究者が報告した更年期障害患者の診断におけるAMHの有用性は本研究から得られた成果である。今後、診断の確立のための検討が必要である。

3) さらに、男性におけるAMHは、他の性ホルモンとは独立したパラメーターである可能性が示唆され、今後臨床的な意味を検討していく必要がある。

なお、2)、3)は、平成21年度報告書に詳細を記載したため、結論のみ記載した。

F. 引用文献

- (1) CAMS menopause-related definitions. 2000 日本更年期医学会雑誌 8(1):116-117
- (2) 日本更年期医学会 更年期医療ガイドブック. 金原出版、東京、
- (3) Takeo C, Negishi E, Nakajima A, Ueno K, Tatsuno I, Saito Y, Amano K, Hirai A 2005 Association of cytosine-adenine repeat polymorphism of the estrogen receptor-beta gene with menopausal symptoms. *Gender medicine* 2(2):9-105
- (4) Takeo C, Ugai K, Araki J, Zhang L, Baba M, Ohashi W, Ueno K, Suzuki Y, Amano K, Hirai A, Muramatsu M 2008 Pharmacogenetics of hormone replacement therapy for climacteric symptoms. *Biochem Biophys Res Commun* 374(4):604-608

(5) Ushiroyama T, Sakuma K, Nosaka S 2005 Rate of identification of eight-principle pattern and physiological activity in women with climacteric symptoms in Japanese kampo medicine. *Japanese Journal of Oriental Medicine* 56(5):779-787

(6) Pan B, Kato Y, Sengoku K, Takuma N, Niizeki N, Ishikawa M 2004 Treatment of climacteric symptoms with herbal formulas of traditional Chinese medicine. *Gynecol Obstet Invest* 57(3):144-148

(7) 寺澤 捷年 症例から学ぶ 和漢診療学 1998 医学書院、東京

G. 研究発表

1. 論文発表
(1) 上野光一、松本友香理、佐藤洋美. 薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方. (2010) 更年期と加齢のヘルスケア 第9号 (印刷中)
2. 学会発表
(1) 菅井波名、鵜飼加奈子、竹尾愛理、平井愛山、天野恵子、佐藤洋美、山浦克典、村松正明、上野光一: 更年期障害におけるER β 遺伝子多型解析と臨床応用 (*Journal of Traditional Medicines* 26 s uppl. p.116, 2009 8月、幕張)
(2) 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一: 医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査 (*Journal of Traditional Medicines* 26 suppl. p.122, 2009年 8月、幕張)
(3) 柿倉遙、仲栄真さつき、伊藤彩乃、佐藤洋美、山浦克典、上野光一: 医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査 (第19回日本医療薬学会年会講演要旨集、p394, 2009 10月、長崎)
(4) 松本友香理、柿倉遙、伊藤彩乃、菅井波名、地野充時、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年: 桂枝茯苓丸とHRTの更年期障害患者に対する効果比較とエストロゲン受容体との関連に関する研究 (第3回 性差医学・医療学会学術大会、2010 2月、東京)
- (5) Sugai H, Ugai K, Takeo C, Hirai A, Amano K, Namiki N, Sato H, Yamaura K, Muramatsu M, Ueno K: Association of ER β gene polymorphisms with climacteric symptoms. (国際東洋医学会、2010年 2月、幕張)
- (6) Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K: Association of serum Anti-mullerian hormone (AMH) level for climacteric symptoms (国際東洋医学会、2010年2月、幕張)

- (7) Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, Kaneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K: Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms (国際東洋医学会、2010年2月、幕張)
- (8) Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K: Association of serum Anti-mullerian hormone (AMH) level for climacteric symptoms (国際東洋医学会、2010年 2月、幕張)
- (9) Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, Kaneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K: Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms (国際東洋医学会、2010年 2月、幕張)

柿倉遙、並木隆雄、松本友香理、地野充時、伊藤彩乃、菅井波名、久永明人、喜多敏明、佐藤洋美、山浦克典、上野光一：更年期障害患者におけるエストロゲン受容体 β 遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果に関する研究（第130回日本薬学会年会、2010年 3月、岡山）

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許出願

出願番号：特願 2010-29562 号

出願日：平成 22 年 2 月 12 日

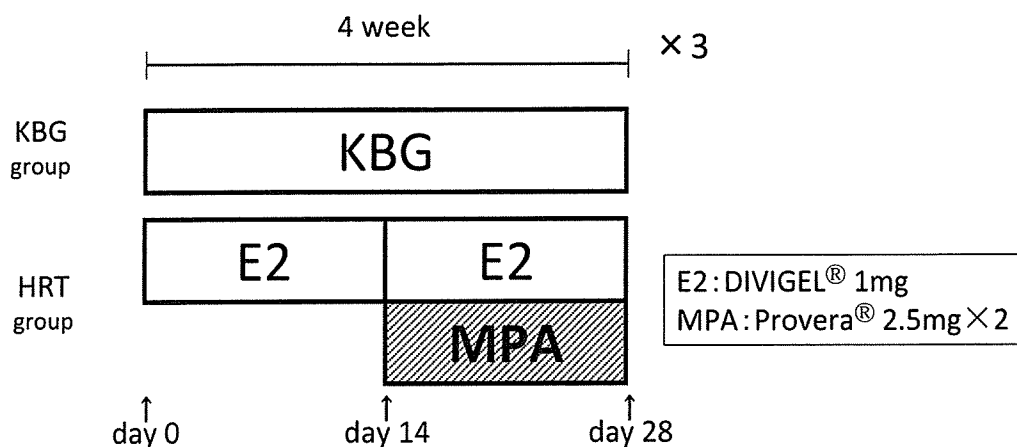


図1 桂枝茯苓丸およびホルモン補充療法剤の投与プロトコール
桂枝茯苓丸およびホルモン補充療法剤を処方し、3ヶ月間服用していただいた。期間中、1ヶ月ごとに来院していただき、治療経過を観察した。明らかに治療効果がみられなかった場合や副作用が生じた場合、他の漢方薬に変更した

図2 Allele 頻度

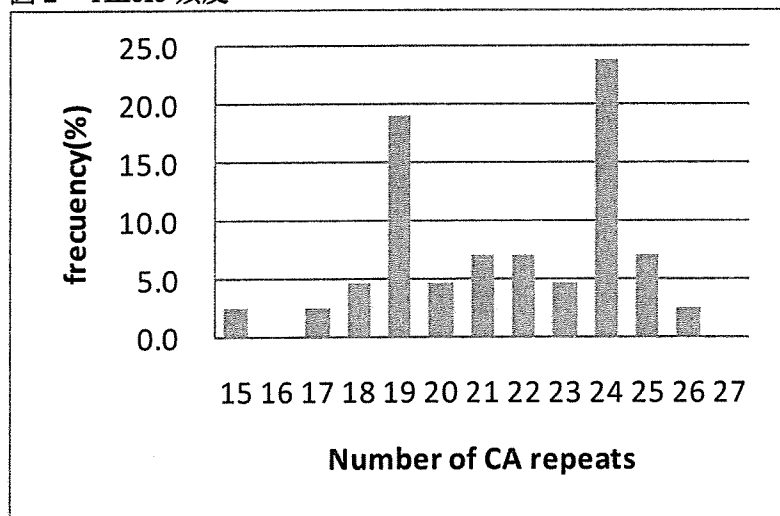


表1 対象患者の特徴

	genotype			P
	SS (n=5)	SL (n=7)	LL (n=6)	
Age (y)	49.6 ± 2.61	47.8 ± 2.12	48.0 ± 6.39	0.4150
Age at Menarche (y)	13.2 ± 1.10	12.0 ± 1.29	12.7 ± 1.37	0.2915
ration of manopause (%)	20.0	71.4	50.0	0.2590
Height (cm)	158.5 ± 2.55	155.7 ± 2.54	158.4 ± 3.16	0.1599
Weight (kg)	52.0 ± 7.62	50.6 ± 5.64	50.6 ± 6.45	0.9188
BMI (kg/m ²)	20.8 ± 3.49	20.9 ± 2.60	20.1 ± 2.08	0.8691
SDS	43.2 ± 6.46	46.6 ± 5.29	46.2 ± 7.49	0.6442

Results are shown as mean ± SD.

P-values of ration of menopause is calculated by Fisher exact test and others are calculated by 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis test.

表2 ホルモン値の変動

	month	genotype			P	P ^a		
		SS (n=5)	SL (n=7)	LL (n=6)		SS	SL	LL
E2 (pg/mL)	0	93.2 ± 116.9	98.0 ± 106.5	140.9 ± 205.8	0.8351	0.5179	0.2084	0.2084
	3	64.5 ± 117.2	49.4 ± 48.1	67.0 ± 61.2	0.9058			
FSH (mIU/mL)	0	48.1 ± 36.8	58.6 ± 33.6	33.4 ± 33.3	0.4390	0.9903	0.3525	0.2084
	3	48.0 ± 31.7	59.4 ± 38.6	31.4 ± 30.3	0.3639			
AMH (pmol/L)	3	1.0 ± 0.00	1.0 ± 0.00	4.52 ± 6.46	0.1439	-	-	-

Results are shown as mean ± SD.

P-values are calculated by 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis test. SS vs SL vs LL

P^a-values are calculated by Parired t test or Signed Wilcoxon test. 0 vs 3 months

表3 KI および SMI の total スコアでの評価

		genotype			P	P ^a		
		SS (n=5)	SL (n=7)	LL (n=6)		SS	SL	LL
KI	before	23.8 ± 2.77	28.1 ± 7.67	27.5 ± 6.92	0.4994	0.0288*	0.0219*	0.1160
	after	20.2 ± 4.21	24.4 ± 8.20	19.3 ± 11.9	0.5563			
SMI	before	50.4 ± 9.13	54.6 ± 10.72	55.83 ± 11.4	0.6842	0.1229	0.0362*	0.0235*
	after	39.0 ± 12.00	44.0 ± 13.5	35.8 ± 20.1	0.6466			

Results are shown as mean ± SD.

P-values are calculated by 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis test. SS vs SL vs LL

P^a-values are calculated by Parired t test or Signed Wilcoxon test. 0 vs 3 months

KI:kupperman index,SMI: Simplified menopausal index

*P<0.05

表4 KIの詳細スコアについて

		genotype			P	P ^a		
		SS (n=5)	SL (n=7)	LL (n=6)		SS	SL	LL
血管運動神経障害様症状	before	9.60 ± 12.2	10.3 ± 2.14	10.7 ± 2.07	0.7120	0.3739	0.3559	0.0890
	after	8.80 ± 1.79	9.14 ± 3.02	6.00 ± 4.90	0.2651			
知覚障害様症状	before	1.20 ± 1.79	1.43 ± 1.79	1.67 ± 1.97	0.9076	0.3739	0.3559	0.6952
	after	0.40 ± 0.89	1.14 ± 1.07	1.33 ± 2.42	0.6181			
不眠	before	2.80 ± 1.79	2.86 ± 1.95	1.67 ± 2.34	0.5364	0.1229	0.0362*	0.0235*
	after	2.40 ± 1.67	2.29 ± 2.14	1.00 ± 1.79	0.3847			
神経質	before	2.80 ± 1.91	3.43 ± 1.90	3.00 ± 2.10	0.8246	1.0000	1.0000	0.5761
	after	2.80 ± 2.28	3.43 ± 0.98	2.33 ± 2.34	0.5896			
ゆううつ	before	2.00 ± 0.71	2.14 ± 0.69	1.50 ± 1.38	0.4928	0.2080	0.0162*	0.2031
	after	1.40 ± 0.55	1.29 ± 0.49	1.00 ± 1.26	0.7168			
めまい	before	0.80 ± 0.84	11.5 ± 1.07	0.83 ± 0.98	0.7935	1.0000	0.0781	1.0000
	after	0.80 ± 0.84	0.71 ± 0.76	0.83 ± 1.33	0.9758			
全身倦怠	before	1.40 ± 0.89	2.29 ± 0.49	2.50 ± 0.84	0.0620	0.3739	0.3559	0.2031
	after	1.20 ± 0.84	2.00 ± 0.58	2.00 ± 1.10	0.2336			
関節痛・筋肉痛	before	1.80 ± 0.84	1.86 ± 1.07	2.50 ± 0.84	0.3847	0.3739	0.7358	0.4650
	after	1.60 ± 0.55	1.71 ± 0.95	2.17 ± 0.98	0.5219			
頭痛	before	0.80 ± 0.84	1.57 ± 0.96	1.67 ± 1.51	0.4205	0.0705	0.1723	0.6952
	after	0.20 ± 0.45	1.29 ± 1.11	1.50 ± 1.22	0.1187			
心悸亢進	before	0.60 ± 0.55	0.71 ± 0.76	1.00 ± 1.26	0.7549	1.0000	0.6891	0.2354
	after	0.60 ± 0.55	0.86 ± 0.69	0.33 ± 0.52	0.3189			
蟻走感	before	0.00 ± 0.00	0.42 ± 0.79	0.50 ± 1.22	0.8018	1.0000	0.6036	0.6109
	after	0.00 ± 0.00	0.57 ± 0.53	0.83 ± 0.97	0.1412			

Results are shown as mean ± SD.

P-values are calculated by 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis test. SS vs SL vs LL

P^a-values are calculated by Paired t test or Signed Wilcoxon test. 0 vs 3 months

*P<0.05

表5 気血水スコア

		genotype			P	P ^a		
		SS (n=5)	SL (n=7)	LL (n=6)		SS	SL	LL
気虚	before	34.2 ± 10.3	38.1 ± 8.19	37.7 ± 21.4	0.8856	0.7075	0.0609	0.6750
	after	30.6 ± 14.3	45.7 ± 6.21	34.8 ± 11.1	0.0621			
気鬱	before	24.8 ± 20.2	45.6 ± 20.4	38.7 ± 28.0	0.3341	0.1253	0.9210	0.2713
	after	38.4 ± 28.2	44.9 ± 16.4	34.5 ± 27.3	0.7354			
気逆	before	38.2 ± 19.2	46.1 ± 19.5	35.7 ± 22.6	0.6387	0.6784	0.1849	0.6354
	after	42.2 ± 14.7	37.9 ± 13.4	31.2 ± 18.4	0.5075			
血虚	before	50.4 ± 12.6	49.9 ± 13.0	45.0 ± 10.5	0.7069	0.2522	0.5970	0.1767
	after	39.4 ± 7.60	47.3 ± 15.6	38.2 ± 10.2	0.3633			
瘀血	before	55.2 ± 11.8	56.8 ± 12.6	53.0 ± 11.7	0.8542	0.3834	0.3519	0.0393*
	after	47.6 ± 21.3	49.9 ± 14.0	40.3 ± 4.32	0.6425			
水滞	before	21.4 ± 11.3	33.3 ± 12.0	29.8 ± 19.2	0.3974	0.7962	0.0263*	0.2340
	after	22.9 ± 10.9	26.7 ± 16.5	26.6 ± 19.6	0.9100			

Results are shown as mean ± SD.

P-values are calculated by 1-way ANOVA or Kruskal-Wallis test. SS vs SL vs LL

P^a-values are calculated by Paired t test or Signed Wilcoxon test. 0 vs 3 months

*P<0.05

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
上野光一	女性ホルモンはどのような働きを持っているの？薬剤への影響は？	上野光一、松田昌子、河端恵美子	女性とくすり Q&A	じほう	東京	2008	13・15他

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
上野光一、松本友香理、佐藤洋美	薬剤師の立場から考える更年期障害との上手な付き合い方	更年期と加齢のヘルスケア	第9号 (印刷中)		2010

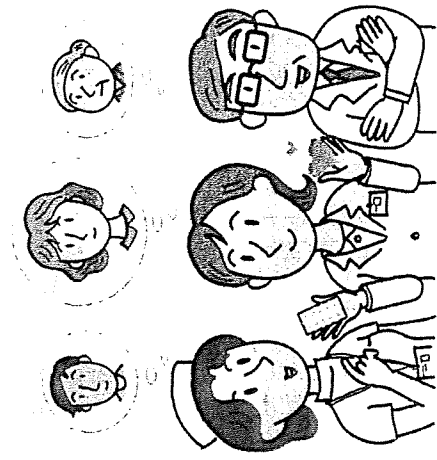
テーマメイド薬物治療の第一歩

女性とくすりQ&A

患者に適した薬剤選択のために

監修

上野 光一 千葉大学大学院 薬学研究院 教授
松田 昌子 山口大学大学院医学系研究科保健学専攻 教授
河端恵美子 静岡県立大学短期大学部看護学科 教授



れる傾向があります。

閉経前でも、糖尿病や喫煙習慣があると、危険因子としての作用は男性以上に心筋梗塞の発症に影響します。エストロゲンが血清コレステロールの低下作用をもつため、閉経前の女性の多くは正常な血清脂質レベルを示しますが、閉経後はしばしば男性以上に上昇します。

2) 糖尿病

糖尿病の有病率は男性が高い傾向を示しますが、それには女性ホルモンと男性ホルモンのバランスが男性ホルモン優位となるためインスリン抵抗性が増加することが関与しているようです³⁾。しかし、閉経後はエストロゲン低下とともに、女性の肥満者も増加し、糖尿病の発症率も男性なみに近づくか、男性以上に増加するといわれています。

また、心血管疾患の危険因子として、女性の糖尿病は男性に比較しイベント発症率を高めるため、より積極的な治療が必要だと考えられます。

(松田 昌子)

参考文献

- 1) Legato MJ: Eye's rib. Harmony Books, 2002.
- 2) National Institute of Allergy and Infectious Diseases: Progress in autoimmune diseases research, 2005.
- 3) 大野裕: 女性のメタヘルルス。性差と医療 3: 622, 2006.
- 4) McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, et al: Women's early Warning Symptoms of Acute Myocardial Infarction. Circulation 108: 2619-2623, 2003.
- 5) 池上博司, 張原俊男: 2型糖尿病における性差。性差と医療 1: 127-130, 2004.

Q4 女性ホルモンはどのような働きをもって いるの? 薬剤への影響は?



女性では、性腺機能の成熟から老化過程にかけて、初経と閉経に代表される血中女性ホルモン濃度の変化があります。女性ホルモンは、 17β -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・機能維持をはじめ、さまざまな働きをすることが知られています。

女性ホルモンの多彩な作用

女性ホルモンは多様な生理作用や薬理作用をもっています。たとえば、心血管系において女性ホルモンは、血管内皮細胞におけるNO産生促進を介した血管拡張作用や、LDL-コレステロールおよび中性脂肪などの脂質低下作用をもっています。また、血液凝固・線溶系に対して血小板凝集を抑制するが、アンチトロンピンⅢや血管壁プラスミノゲンアクトゥベータを低下させるなどの多彩な作用をもっています。

中枢神経系においては、女性ホルモンは種々の神経伝達物質や疾患関連蛋白質の分泌や代謝などに影響を与えることによって女性のうつ病や統合失調症、アルツハイマー病などの発症を抑制すると考えられています。

骨代謝系においては、女性ホルモンによる骨吸収抑制作用が知られています。近年ではその分子メカニズムも明らかとなり、塩酸ラロキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体作動薬 (SERM) が閉経期の骨代謝改善薬として開発されました。

免疫調節作用に関しては、女性のライフサイクルにおけるエストロゲン量の変動が個々の免疫系疾患の発症に大きな影響を与えています。妊娠期間のように血中エストロゲン濃度が高い状態ではヘルパーT細胞のう

1. 女性にやさしい医療とは

ちTh2細胞へより多く分化し、液性免疫が優位となる結果、全身性エリテマトーデス (SLE) や多発性硬化症 (MS) などB細胞依存的な疾患の発症が促進するといわれています。一方、閉経期のように血中エストロゲン濃度が低下すると、Th1へ多く分化し細胞性免疫が優位となる結果、関節リウマチ (RA) のような組織傷害性T細胞の寄与が大きい疾患の発症が促進されます。

ところで、現在使用されている医薬品の多くは、チトクロムP450 (CYP) の分子種であるCYP3A4によって代謝されますが、この薬物代謝活性に対しても女性ホルモンが影響を及ぼします。また女性ホルモンを含む経口避妊薬と他の薬物との相互作用も知られています (表)。

表 CYP3A4で代謝される薬物と相互作用を示す主な医薬品

ステロイド薬	プレドニゾロン、デキサメタゾン、エストラジオール、プロゲステロンなど
免疫抑制薬	タクロリムス、シクロスポリン
抗真菌薬	クラリスロマイシン、リファンピリン
抗ウイルス薬	イトラコナゾールなど
抗ヒスタミン薬	リトナビル、インジナビル、アタザナビルなど
抗ヒスタミン薬	オキサトミド、terfenadine、ロラタジン
PPI	オメプラゾール、ラベプラゾール
スタチン類	アトルバスタチン、シンバスタチン
ベンゾジアゼピン類	プロチゾラム、ミダゾラム、トリアゾラム、ジアゼパムなど
抗がん薬	イリノテカン、ケフィチニブ、タモキシフェン
吸入ステロイド薬	ブデソニド、フルチカゾンなど
抗うつ薬	イミプラミン、トラゾドン
鎮痛薬	フェンタニル、methadone、プロピロフェン
Ca拮抗薬	ニフェジピン、ベラパミル、ニカルジピン
局所麻酔薬	リドカイン、プリバカイン、ロピバカイン
その他	ジゴキシン、シメナジン、tillazadなど

Q-4 女性ホルモンはどのような働きをもっているの？ 薬剤への影響は？

女性ホルモンと薬物代謝および相互作用

女性ホルモンは核内受容体であるプレグナX受容体 (PXR) を介した転写調節によりCYP3A4を誘導します。そのため月経期や妊娠末期には、小腸や肝臓でのCYP3A4発現量が増加することが考えられます。女性ホルモン自体はCYP3A4で代謝されますが、CYP3A4発現量増加が作用薬の代謝や効果に影響を及ぼすことがあります。また、女性ホルモンを含む経口避妊薬との薬物相互作用としては、血中濃度が低下し効果が減少する薬物として、フェニトインやリファンピリンなどがあります。逆に、血中濃度が上昇し効果が増強される薬物として、イミプラミン、プレドニゾロンやテオフィリンなどが知られています。表にCYP3A4で代謝される薬物と相互作用を示す主な医薬品を示しました。

以上のように、女性ホルモンは多彩な生理作用・薬理作用に加え、薬物の代謝などにも深く関わっています。

(脚削 加奈子, 上野 光一)

参考文献

1) 上野光一: 性差医療, 日薬理誌 130: E30-E32, 2007.
 2) Schwartz JB: Drug Metabolism: Principles of Gender-Specific Medicine (editor Legato MJ), pp825-830, Elsevier-Academic Press, 2004.

