

201222022B

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

更年期障害に対する加味逍遙散のプラセボ対照二重盲検群間比較試験

平成 22 年度～平成 24 年度 総合研究報告書

研究代表者 水沼 英樹

平成 25(2013)年 3 月

目次

I. 総合研究報告

更年期障害に対する加味逍遙散のプラセボ対照二重盲検群間比較試験	----- 1
---------------------------------	---------

総括責任者：水沼英樹（弘前大学大学院医学研究科産科婦人科）

分担研究者：吉村泰典（慶応義塾大学医学部産科婦人科）

櫻木典明（北海道大学大学院医学研究科 小児・周産・女性科）

高松 潔（東京歯科大学市川総合病院）

苛原 稔（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・医学部）

久保田俊郎（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科・医学部産婦人科）

武田 卓（近畿大学東洋医学研究所）

林 邦彦（群馬大学医学部保健学科医療基礎額）

アドバイザー：加瀬義夫（株式会社 ツムラ研究所）

研究協力者：樋口 毅（弘前大学）、谷口綾亮（青森市民病院）、尾崎浩士（国立病院機構弘前病院）、柞木田 礼子（国立病院機構弘前病院）、飯野香理（国立病院機構弘前病院）、武田 真人（北海道大学）、小林範子（北海道大学）、藤野敬史（手稲溪仁会病院）、堀場裕子（慶応義塾大学）、小川真理子（東京歯科大市川総合病院）、尾林 聡（東京医科歯科大学）、寺内公一（東京医科歯科大学）、山本哲史（徳島大学）、國見幸太郎（徳島大学）、加藤剛志（徳島大学）、松井 寿美佳（徳島大学）、谷 杏奈（徳島大学）

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
総合研究報告書

更年期障害に対する加味逍遙散のプラセボ対照二重盲検群間比較試験

研究代表者 水沼 英樹 弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座

研究要旨

本研究は、更年期障害治療に用いられている加味逍遙散の効果を、二重盲検ランダム化比較研究で確認することを目的としている。西洋医学的な研究手段を用いて漢方薬の効果をみる研究はこれまで皆無であり、かつ日本が世界に発信できる非常に独創的な研究であり、治療学的にも医療経済的にも意義ある成果が得られるものである。

研究の手法としては実薬である加味逍遙散と加味逍遙散に酷似したプラセボを用いて無作為割付けを行い、割り付けられた被験薬を8週間投与し、有効性・安全性の検討を行っていくものである。

A. 研究目的

多種多様な症状の出現を特徴とする更年期障害は、更年期女性のQOLに著しい弊害をもたらす症候群として知られ、その診断や治療に対し過剰検査、不適切投薬などによって医療経済的にも多くの問題を抱える疾患である(1)。また、更年期障害の原因も卵巣機能の低下、個人の生活環境因子、性格因子など多岐にわたるため(2)、治療法の選択に当たってはカウンセリングから薬物療法まで様々な方法が施行されている。薬物療法の中で、ホルモン補充療法(HRT)は卵巣機能の低下に起因する症状に対しては合目的かつ極めて高い奏効率を示すが、それ以外の症状、特に精神神経系の症

状に対する効果は限定的であり(3)、また乳癌リスクの問題も指摘されている(4)。これに対し漢方療法はHRTとは異なる作用機序を持ち安全性が高いという理由から多くの医師や患者の支持を得ているものの(5-8)、その効果を裏付ける科学的エビデンスは極めて少ない。そこで、本研究は、更年期障害に対し有効であるとされる加味逍遙散の効果を二重盲検ランダム化比較研究で確認することを目的とした。

B. 研究方法

対象者：本研究は、多施設共同、二重盲検無作為化平行群間比較試験で行った。参加施設ならびにその関連施設の外来において、ほてり、不眠、頭痛、神経症状などを主訴に受診し、更年期障害と診断された40歳以上60歳以下の症例のうち、重篤な合併疾患（肝疾患、腎疾患、心疾患、肺疾患、血液疾患、悪性腫瘍など）がなく、かつ投与前4週以内にホルモン補充療法、漢方療法などの既往の無い症例を対象とした。これらの症例に対し本試験の意義の説明を行い、文章にて同意の得られた症例を対象者とし、同意取得後全例において、Self-rating Depression Scale (SDS) を施行し61点以下の者を最終試験適格者とした。なお、閉経の有無は考慮しなかった。

投与方法と評価法：最終試験適格者とされた被件者は中央に登録され、2週間の投与前観察期間をおいた後に薬剤の投与を開始した。投与薬剤は加味逍遙散（ツムラ加味逍遙散エキス顆粒）または外観、におい、味を似せたプラセボ（ツムラにて製造）とし、1日7.5gを3回に分割し食前または食間に服用させた。投与期間は8週間とし、投与前、投与後4週および8週時に、SDS、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、SF-36 および日本産科婦人科学会の更年期症状評価表を用いて評価した。また、ホットフラッシュの回数は毎日患者に記載させ、日誌回収後に平均値を求めた。なお、試

験期間中に評価判定に影響を与えるると判断される薬剤（性ステロイドホルモン、抗不安剤、抗うつ剤、SSRI、SNRI、自律神経調整薬、カリジノゲナーゼ製剤、カンゾウ含有製剤、グリチルリチン酸を含む製剤など）の投与は原則禁止とした。

また、安全性の評価として、投与前、投与後4週、投与中止後には血液科学検査を行った。

統計解析：投与前の成績を供変量とし、加味逍遙散（実薬）群かプラセボ群かを要因として、投与後の成績を目的変数とする供分散分析を行い、さらに、両群の投与前、開始後の成績の差（変化量）および変化率の要約統計量を求め、実薬群とプラセボ群の比較をt検定で行なった。安全性の検討Fisher直接確率法にて検討した。P<0.05を有意差ありとした。

C. 研究結果

本試験に対し同意が得られた症例の中で、各施設で行なったSDSが60点未満で本試験に登録された症例は205名であった。この205名は、ランダム化により101名が加味逍遥散群に、残る104名がプラセボ投与群に割り付けられた。各群に於ける投与中止症例は11名で、その理由は症状の悪化、変化なし、患者の都合などが理由であった。

各群の臨床背景を表1に示す。年齢、身長、体重、血圧、月経状況、出産回数、子宮摘出の割合、卵巣摘出の割合、飲酒習慣、喫煙習慣等において2群間で有意の差は見られなかった。

今回の対象者における投与前のホットフラッシュの平均回数は2.4回/日であった。図1に試験開始後のホットフラッシュの混合効果モデルによるほてり回数の最小二乗平均の変化を示す。加味逍遥散とプラセボ投与群のいずれの群でも通院期間に平行して回数の減少が観察され、特に最初の4週間ではプラセボ群で高い改善効果が見られたが、それ以降では、両群間での差はみられなかった。

プラセボ群および加味逍遥散投与群の治療開始前のSDS値はそれぞれ45.1±0.8、43.2±0.8と両群間で有意な差を認めなかった。加味逍遥散投与群における4週後、8週後のSDS値は、それぞれ42.5±0.8、40.6±0.8であり、また、プラセボ群のそれらは、4週後で40.4±0.8、8週後で39.3±0.9と投

与前に比べていずれも有意の低下を示した ($P<0.001$)。しかしながら、投与開始毎に対するSDSの減少値は両群間で有意の差を認めなかった (図2)。

SDSの程度により効果に差が得られなかった可能性を検証する目的で、投与前のSDS値が44以上と未満の2群にわけて加味逍遥散の効果を検証した (図3)。しかしながら、投与開始後のSDS値の変化は投与前のSDS値の高低に関係なく、プラセボ投与群と同様の変化を示した。同様に、対象者の年齢、月経の有無、閉経後年数およびホットフラッシュの有無などの背景因子と加味逍遥散の効果の関係を検討したが、いずれの要因との間にも有意な関係は見いだせなかった (データ未掲載)。

治療開始前のSTAIによる状態不安と特性不安値は加味逍遥散投与群で44.3±1.1、48.8±1.2であり、またプラセボ群のそれらは47.0±1.1、48.6±1.1であり、両群間で有意な差を認めなかった。投与前の値に比べて投与開始後4週、8週では、状態不安、特性不安のスコアはいずれの群においても有意に低下したが、加味逍遥散投与群とプラセボ投与群間では有意な差は見られなかった (図4)。

QOL を指標である SF-36 では(1)身体機能、(2)日常役割機能、(3)体の痛み、(4)全体的健康感 (5)活力、(6)社会生活機能、(7)日常役割機能(精神) (8)心の健康の8つの下位尺度の変化について検討した。これらの中で、加味逍遥散の投与により、身体機能を除くすべての尺度で有意の改善が認められたが、プラセボ群においても同様な改善が見られ、その改善度においては2群間で有意差は見られなかった(データ未掲載)。

D. 考察

更年期症状・障害の特徴は、出現する症状が多種多であり、かつその要因が多岐にわたる点にある。更年期障害の要因の中でも卵巣機能の低下は、いわゆるエストロゲン欠落症状として、顔面紅潮、発汗、不眠等の要因となっている。これに対し、不定愁訴と呼ばれる精神神経症状は、必ずしもエストロゲン欠乏と関連している訳ではなく、エストロゲン投与の効果はあっても、その有効性は40%前後と高くはない(3)。このため、エストロゲン欠落症状を伴わない精神神経症状に対しては、向精神薬や漢方療法が推奨されている。漢方療法は、副作用が少なく、患者にも容易に受け入れられるという特徴があり、これまでも更年期症状に対する漢方療法の意義や効果について多数の報告が行われてきた(5-8)。しかしながら、それらの報告は対照者を持たないオープン試験

の結果であり、更年期障害の治療に対し漢方療法が本当に効果を示すか否かを科学的に検証した報告はほとんど見当たらない。特に、更年期症状は自律神経系の機能異常と密接な関連性を有するために、いわゆるプラセボ効果に影響を受けやすいことが知られている(9)。漢方製剤の有効性を検証するためには、このプラセボ効果に起因するバイアスをできるだけ排除した条件での検討が必須である。本研究は更年期女性に発症している精神神経症状に対し、漢方療法の効果を二重盲検法にて検証を試みた最初の報告である。

本研究では、更年期障害の適応を持つ複数の漢方薬の中から、加味逍遥散を選択した。加味逍遥散は、柴胡、生姜、ソウジュツ、牡丹皮など中枢の鎮静作用を持つ生薬を含む製剤で、更年期障害の適応を持ち、のぼせ感があり、肩がこり、疲れやすく、精神不安やいらだちなどの精神神経症状を持つ女性に適した製剤として、産婦人科診療で頻用されていることがその理由である(5-8)。一方、今回の試験では、主評価項目をホットフラッシュの回数の変化、および、SDS、STAI、SF-36における総合点の変化で行なった。これは、ホットフラッシュはエストロゲン欠落に基づく代表的な症状であり、その存在と治療による変化を観察することは狭義の更年期症状に対する加味逍遥散の効果判定に有用である

(2)と考えたこと、また、更年期症状・障害の中でも精神神経症状は不定愁訴として最もQOLを損なうとされ(10)、したがって、うつに対する効果判定は広義の更年期障害の治療薬としての位置づけを明確にできるものと判断したからである。これらの理由により、本研究では更年期に対する加味逍遙散の治療効果判定にSDS、STAI、SF-36を採用した。SDSはうつの評価を行う上で、STAIは不安の評価を行う上で、またSF-36はQOLの評価を行なう上で国際的にも広く使用されており、更年期障害に対する治療の効果判定に有用であることが報告されている(11-13)。これらの評価法において、いずれの評価法においても、治療開始とともに症状の有意の改善が見られたが、加味逍遙散とプラセボ投与群の2群間の比較では、ホットフラッシュの回数、SDS、STAI、SF-36のいずれにおいても有意な差を見ることはできなかった。一方、SDSにおいては、来院時における症状が軽いために加味逍遙散に対する効果が十分発揮されなかった可能性も考慮して、SDS44点以上と以下の2群にわけて同様の検討を行ったが、図4に示すように結果は同じであった。また、対象者の年齢、閉経の有無、およびホットフラッシュの有無等を背景因子にて層別化を行ない、あらためてサブ解析を行なったが、いずれの因子もSDS、STAI、SF-36(下位尺度を含む)の変化対し有意な関連を見ることはできなかった(データ未掲載)。

すなわち、今回の検討からは、更年期症状はプラセボ効果の影響が著明に出やすいことが改めて確認されたものの、加味逍遙散が更年期女性のエストロゲン欠落症状の治療効果や更年期女性のQOLの改善効果をもつという結果は確認できなかった。なお、今回の検討では、東洋医学で言うところの「証」の考慮は行なわなかった。証の判定は主治医の主観に左右される要因が強く多施設共同研究にはそぐわないこと、更年期障害を訴える女性の多くが中間証であり加味逍遙散の証と合致する可能性が高いこと、完全なプラセボを用いた研究であり証の関与はあっても薄まると考えたことがそれらの理由である。

E. 結論

今回の方法では、更年期障害と判断された症例の治療薬として、加味逍遙散が有用であるという結論は示されなかった。しかしながら、本研究は更年期女性の持つ種々の症状に対する効果までを否定したものではない。今回の検討では効果判定に当たり、種々の症状(ホットフラッシュを除いて)に対する直接的な効果を評価したのではなく、それらの症状の存在の結果、二次的に起こる症状を包括的に評価したことを考慮しておく必要がある。これまでのオープン試験の成績によれば、加味逍遙散は精神不安やいらだちな

どの精神神経症状に有効であるとされ、実際のところ、「不安」、「イライラ」、「不眠」、「めまい」、「頭痛」などの症状緩和に有効であるとされている(5-8)。更年期女性が種々多彩な症状を訴えたとしても、それらが結果的に健康感に対して影響を及ぼすためには、発症してから暫くの時間的経過を要すると思われ、今回の研究ではその時間的因子を全く考慮しなかったという弱点がある。今後は、各症状ごとの効果を検証する目的で、各症状に焦点を当てての検討が必要であると思われた。

参考文献

- 1) 小山崇夫 更年期障害への多剤投与を考える 更年期と加齢のヘルスケア 2007;6(2):274-276
- 2) Report of a WHO Scientific Group: Research on the Menopause. 1981 World Health Organization. Geneva
- 3) 松井寿美佳、安井敏之、山本哲史、他 更年期障害 産科と婦人科 2012;79(4):413-419
- 4) 日本産科婦人科学会・日本女性医学学会編 ホルモン補充療法ガイドライン 2012年度版
- 5) 玉舎輝彦、伊藤美穂、伊藤俊哉 不定愁訴症候群、特に更年期障害に対する漢方剤（柴胡桂枝柴胡桂枝乾姜湯、加味逍遙散、柴胡加竜骨牡蠣湯）の有用性の検討 日本東洋医学雑誌 1994;44(3):333-343
- 6) 高松 潔、武者 稚枝子、岡野 浩哉、東館 紀子、太田 博明 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 産婦人科漢方研究のあゆみ 2002;19:111-116
- 7) 後山 尚久 女性診療科における実践漢方理論と不定愁訴への臨床応用 産婦人科の進歩 2002;54(6):465-478
- 8) 日高 隆雄、内 尚子、齋藤 滋、他 更年期障害に対する桂枝茯苓丸及び加味逍遙散の効果 産婦人科漢方研究のあゆみ 2003;20:37-41

9) Mizunuma H. Clinical usefulness of a low-dose maintenance therapy with transdermal estradiol gel in Japanese women with estrogen deficiency symptoms. Climacteric. 2011;14(5):581-9

10) 吉形 玲美, 宮原 優子, 尾上 佳子, 他 更年期医療の質の向上のために 更年期症状評価表の活用 日本更年期医学会雑誌 2005;13(1):156

F. 研究発表

現段階で該当するものはない。

G. 知的所有権の取得状況

現段階で該当するものはない。

表1 対象者の臨床背景

	加味逍遙散群(N=101)	対照群(N=104)
年齢(歳)	50.6±4.3	50.8±4.3
身長(cm)	156.9±4.8	157.9±7
体重(kg)	56.1±9.3	56.4±9.9
収縮期血圧(mmHg)	127.0±18.8	127.2±19.0
拡張期血圧(mmHg)	79.0±13.4	80.0±13.1
未閉経(人(%))	35.6	32.7
出産回数(回)	1.7±1.2	1.3±1.1
飲酒あり(%)	59.4	51
喫煙あり(%)	22.2	18.4
前治療あり(%)	14.9	10.6
既往歴あり(%)	56.4	53.8
合併症あり(%)	50.5	55.8
併用薬療法あり(%)	40.6	47.1
投与前 SDS	43.7±7.8	44.2±7.8
投与前 SDS		
最小—中央—最大	27—44—59	28—44—61

図1. ホットフラッシュの変化。ホットフラッシュの平均回数は患者日誌に記載された数値をもとに混合効果モデルを用いて算出した。回数が零回であった場合には、 $\log(\text{回数} + 1)$ 回として計算した。

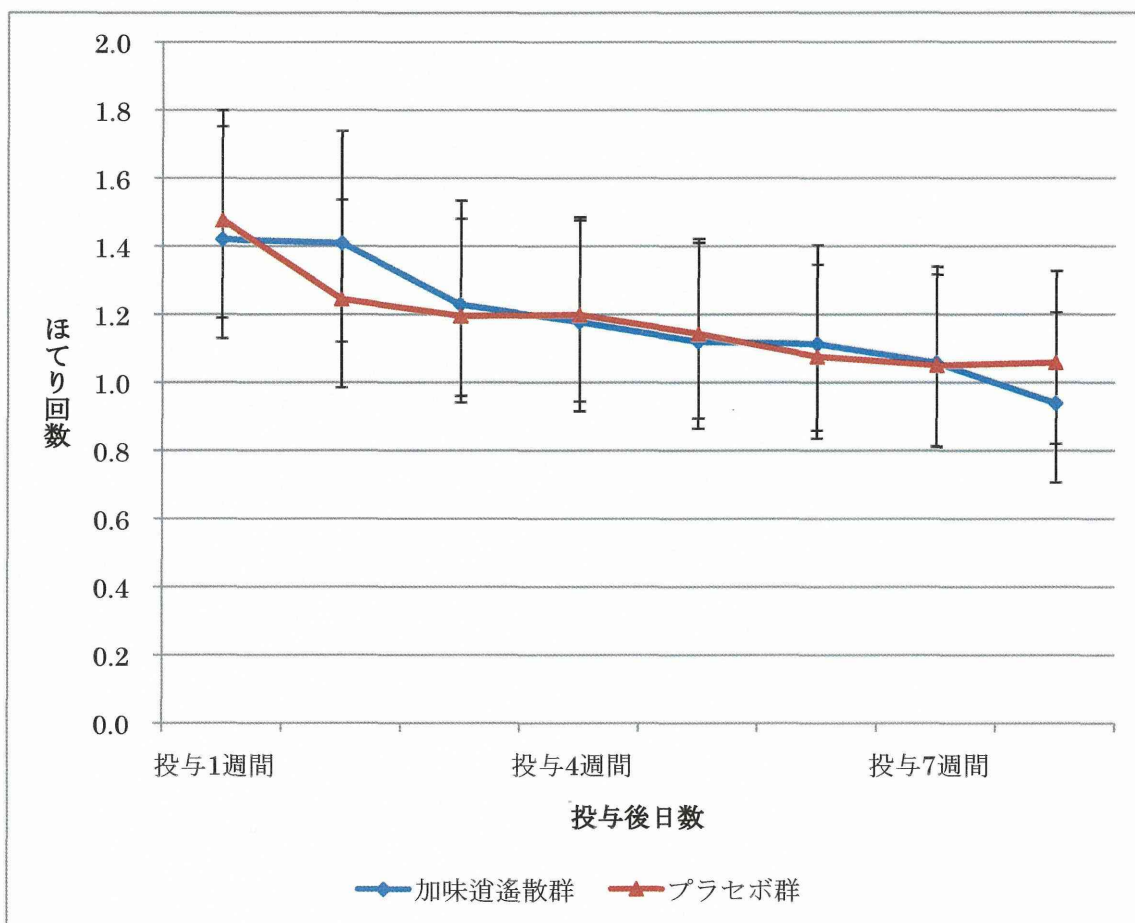


図2. 投与開始後の SDS の変化。加味逍遙散投与群、プラセボ群とも治療とともに SDS 値は低下したが、両群間で差は見られなかった。縦軸は投与開始前に比べた SDS の減少スコア一値を示す。

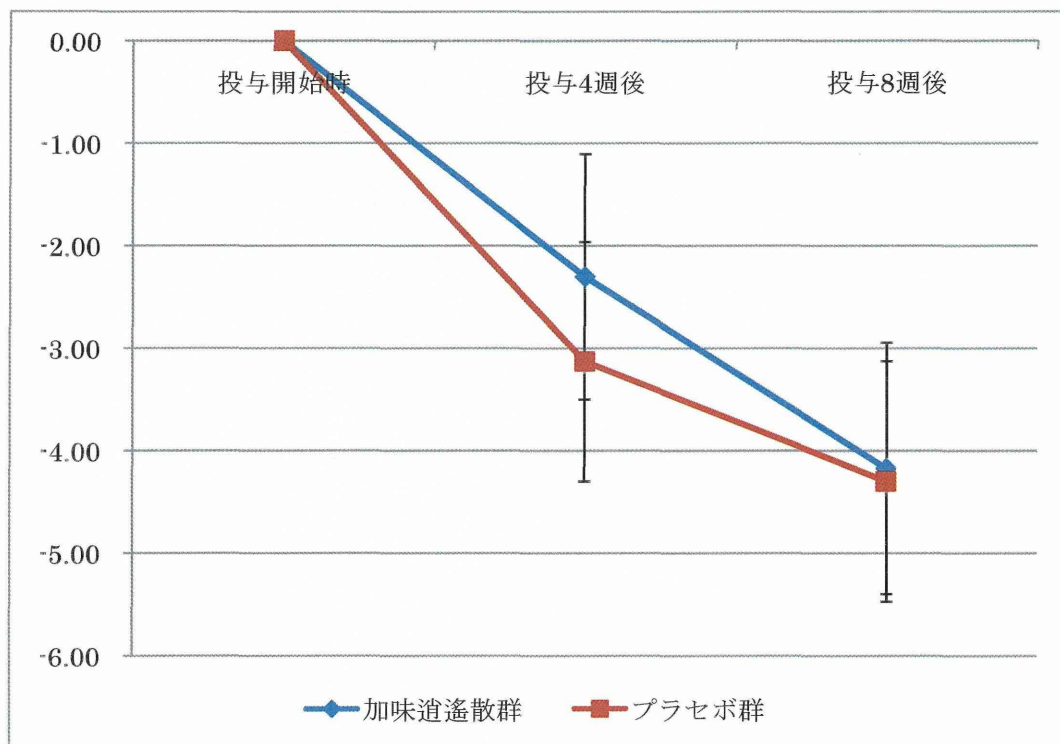


図 3. SDS の重症度と治療効果。対象者を投与開始前の SDS 値でもって 2 群に分けて、治療開始後の変化を検討したが、SDS の重症度と反応性の間に関連性は見られなかった。なお、縦軸は SDS の粗点を示す。

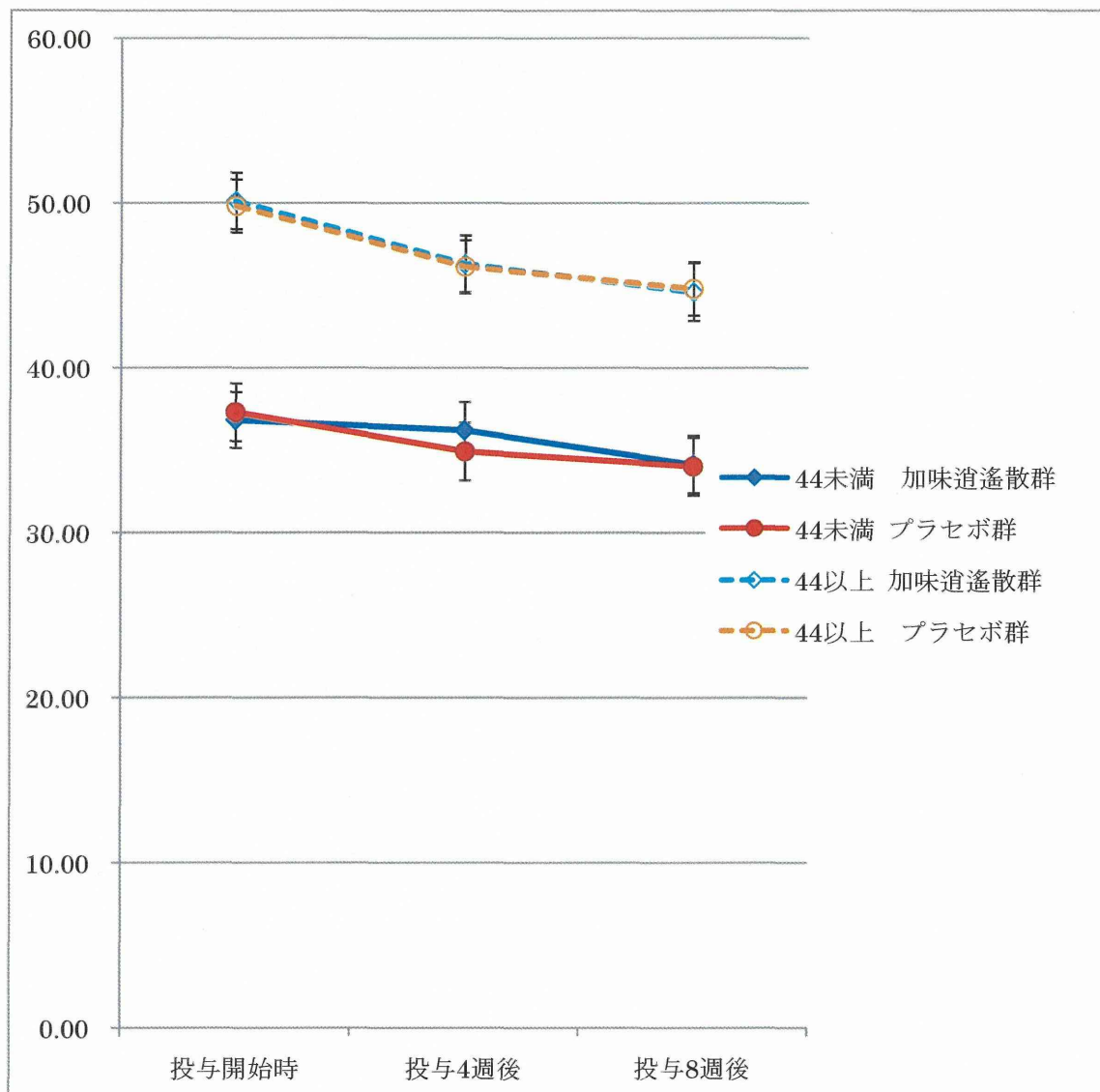


図4. STAI を用いた状態不安（上段）および特性不安（下段）の変化。
縦軸はいずれも投与開始時を0とした場合の変化を示す。状態不安、特性不安
のいずれも治療開始後に有意の低下を示したが、両群間での差は見られなかつ
た。

