



# 一般用女性保健薬の 更年期不定愁訴に対する 改善効果の検証

小林製薬株式会社 中央研究所

長谷川綾郁／上杉晴香／小森園正彦

## Efficacy of Women's Health Drugs for Menopausal Complaints

Ayaka HASEGAWA / Haruka UESUGI / Masahiko KOMORISONO

Central R & D Laboratory, Kobayashi Pharmaceutical Co., Ltd.

### ● 要約

**目的：**一般用女性保健薬は、女性にあらわれる特有な諸症状の緩和と健康増進を目的として以前から用いられてきた。本研究では、一般用女性保健薬の更年期不定愁訴に対する改善効果を検討した。

**方法：**試験は一般用女性保健薬命の母 A（第二类医薬品）を用いて実施した。被験者は、4つ以上の更年期症状を訴え、簡略更年期指数（SMI）が合計 40 点以上の  $49.4 \pm 2.8$  歳の女性 23 例を対象とした。評価は、日本人女性の更年期症状評価表（CSC）を用いた。ほてり、発汗、寝付きが悪いなどの 22 症状について、本剤服用前、1、4、8 週間後の 4 点を評価した。CSC の各項目における症状の程度をスコア化し、症状別スコアとした。症状別スコアの合計点を更年期スコアとし、アンケート調査による総合評価と併せて評価した。また、症状のつらさを VAS スケールで評価した。

**成績：**更年期症状は本剤服用後早期に改善がみられ、更年期スコアは本剤服用 1、4、8 週間後に有意な低下を認めた。本剤服用 8 週間後の更年期症状の総合評価について、総合的な改善度は「やや改善」以上が 72%、総合的な満足度は「やや満足」以上が 76%であった。本剤服用 8 週間後の症状別スコアでは、22 症状すべてにおいて改善がみられ、特に精神症状・自律神経失調症状に有効であった。

**結論：**一般用女性保健薬命の母 A は女性特有の更年期不定愁訴に対して改善効果を有することが示唆された。

**Key words：**婦人薬、生薬製剤、更年期、不定愁訴、自律神経

## はじめに

更年期症状は日本産科婦人科学会による産婦人科用語集・用語解説集によると「更年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」と定義され、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している<sup>1)</sup>。また、本邦において更年期は閉経前の5年間と閉経後の5年間をあわせた10年間であるとされる<sup>1)</sup>。更年期にあらわれる症状としては、イライラ・憂うつなどの精神症状、ホットフラッシュ・のぼせ・発汗などの血管運動神経症状、肩こり・関節痛といった運動器症状など多岐にわたる<sup>2)</sup>。さらに、自覚する症状や重症度は個人差が大きく、Quality of Life (QOL)の低下もきたしている。これらの更年期障害の治療としては、ホルモン補充療法 (HRT) や漢方療法などが用いられる<sup>3)</sup>。東洋医学においては、更年期障害を含むホルモンの変動に伴ってあらわれる精神・身体症状を「血の道症」と定義しており、更年期症状に対する漢方薬や生薬製剤の有用性も多数報告されている<sup>2)4)</sup>。一般用医薬品市場においては、「血の道症」に効能がある女性保健薬が市場に流通

している。セルフメディケーションの選択肢のひとつとして一般用女性保健薬が広く用いられている一方で、どのような症状に有効であるのかといった詳細は不明な点も多い。そこで本研究では、市場に流通する代表的な一般用女性保健薬の更年期障害に対する有用性を検討した。

## I. 対象および方法

## 1. 対象者

試験参加への同意を得られた45～54歳未満の女性で、下記除外基準に抵触しておらず、事前調査で4つ以上の更年期症状を訴え、小山ら<sup>5)</sup>による簡略更年期指数 (Simplified Menopausal Index : SMI) (表1)の合計が40点以上80点未満の女性23例 (49.4 ± 2.8歳)を対象とした。23例の被験者背景を表2に示す。なお、試験期間中に服用を中止した2例は、効果不明として以降の解析からは除外した。

〈除外基準〉

- ・検査結果に影響する可能性があると思われる薬を常用している人 (精神安定剤・ビタミン剤・漢方生薬製剤など)

表1 SMIスコア

項目	強	中	弱	無
① 顔がほてる	10	6	3	0
② 汗をかきやすい	10	6	3	0
③ 腰や手足が冷えやすい	14	9	5	0
④ 息切れ、動悸がする	12	8	4	0
⑤ 寝つきが悪い、または眠りが浅い	14	9	5	0
⑥ 怒りやすく、すぐイライラする	12	8	4	0
⑦ くよくよしたり、憂うつになることがある	7	5	3	0
⑧ 頭痛、めまい、吐き気がよくある	7	5	3	0
⑨ 疲れやすい	7	4	2	0
⑩ 肩こり、腰痛、手足の痛みがある	7	5	3	0

(文献5より)

表2 被験者背景

項目	値
年齢 (歳)	49.4 ± 2.8
生理周期	安定 12 例, 変動 8 例, 閉経 3 例
簡易更年期指数 (点)	58.7 ± 11.4
身長 (cm)	160.0 ± 5.2
体重 (kg)	57.0 ± 12.3

n = 23, 数値は平均値 ± 標準偏差

- ・重篤な花粉症の症状を有し、薬を常用している人
- ・精神疾患により医師による治療、投薬を受けている人
- ・重篤な脳血管疾患、心疾患、肝疾患、腎疾患、消化器疾患、届け出が必要な感染症などに罹患している人、またはその既往歴のある人
- ・その他の重篤な疾患を有する人
- ・授乳婦、妊婦または妊娠していると思われる人
- ・医薬品または食品に対しアレルギー症状を示す恐れのある人
- ・現在、喘息、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹などのアレルギー性疾患の症状がある人
- ・体が虚弱な人（体力が衰えている人、体の弱い人）
- ・胃腸が弱く、下痢しやすい人、または日常的に軟便傾向にある人
- ・他の臨床試験に参加している人
- ・調査説明会に来ることが不可能な人
- ・その他調査担当者が不相当と判断する人

## 2. 試験品

試験品は「一般用女性保健薬 命の母 A (第2類医薬品)」とした。試験品は13種類の生薬（ダイオウ末、カノコソウ末、ケイヒ末、センキュウ末、ソウジュツ末、シャクヤク末、ブクリョウ末、トウキ末、コウブシ末、ゴシュユ、ハンゲ、ニンジン末、コウカ）と11種類のビタミン類（チアミン塩化物塩酸塩、リボフラビン、ピリドキシン塩酸塩、シアノコバラミン、パントテン酸カルシウム、葉酸、タウリン、dl- $\alpha$ -トコフェロールコハク酸エステル、リン酸水素カルシウム水和物、ビオチン、精製大豆レシチン）を含む婦人薬である。

## 3. 研究デザイン

研究デザインは無対照オープン試験とし、試験実施期間は2016年5月～2016年7月であった。被験者には試験品を1回4錠、1日3回毎食後に水またはお湯で服用させた。試験薬の服用期間は8週間（56日間）とし、服用前、服用1週間後、服用4週間後、服用8週間後の各時点で、自覚症状に関するアンケート調査を実施した。

## 4. 評価

自覚症状に関するアンケート調査では次の4つの評価指標を用いた。

- (1) アンケート調査による総合評価（自覚的所見）

試験薬を服用後に、総合的な改善度・満足度および更年期各症状に対する満足度を5段階評価で回答させた。

### (2) 更年期スコア・症状別スコア

更年期スコアの算定では、日本産婦人科学会が作成した日本人女性の更年期症状評価表（CSC）<sup>6)</sup>を用いた。症状の強さについて「無（まったく症状を感じない）」「弱（軽度の症状、またはたまに症状がある）」「中（中等度の症状、または時々強い症状がある）」「強（常に強い症状がある）」の4段階で評価してもらい、その合計点を更年期スコアとした。更年期スコアの減少率が50%以上を「有効」、20%以上50%未満を「やや有効」、20%未満を「無効」とし、「やや有効」以上を更年期スコアの有効率として算出した。また、各症状について重症度を点数化（強：3、中：2、弱：1、無：0）し、症状別スコアとした。

### (3) 自覚症状改善度（Visual Analogue Scale : VAS）

更年期症状評価表（CSC）の22症状について、症状のつらさをVASスケールで評価した。「全くつらくない」を「0」、「自分が想像できる最大のつらさ」を「10」とし、集計を行った。

## 5. 倫理的配慮

本調査は、チヨダパラメディカルケアクリニックで開催される倫理委員会において、その審査および承認のもと、調査計画書ならびにヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。対象者には説明会場にて調査内容の説明を行い、自由意志による同意を得た上で実施した。

## 6. 統計解析

結果はすべて平均値および標準誤差で示した。有意差の検定はStudentのt検定で行い、いずれの検定においても有意水準は両側5%とした。統計解析にはExcel統計を使用した。

## II. 結 果

### 1. 総合的な改善度・満足度

服用1, 4, 8週間後の総合的な改善度・満足度を図1に示す。服用8週間後の更年期症状の総合評価について、総合的な改善度は「やや改善」以上が71.4%、総合的な満足度は「やや満足」以上が76.1%であった。また、改善度・満足度ともに服用を続けるごとに上昇した。

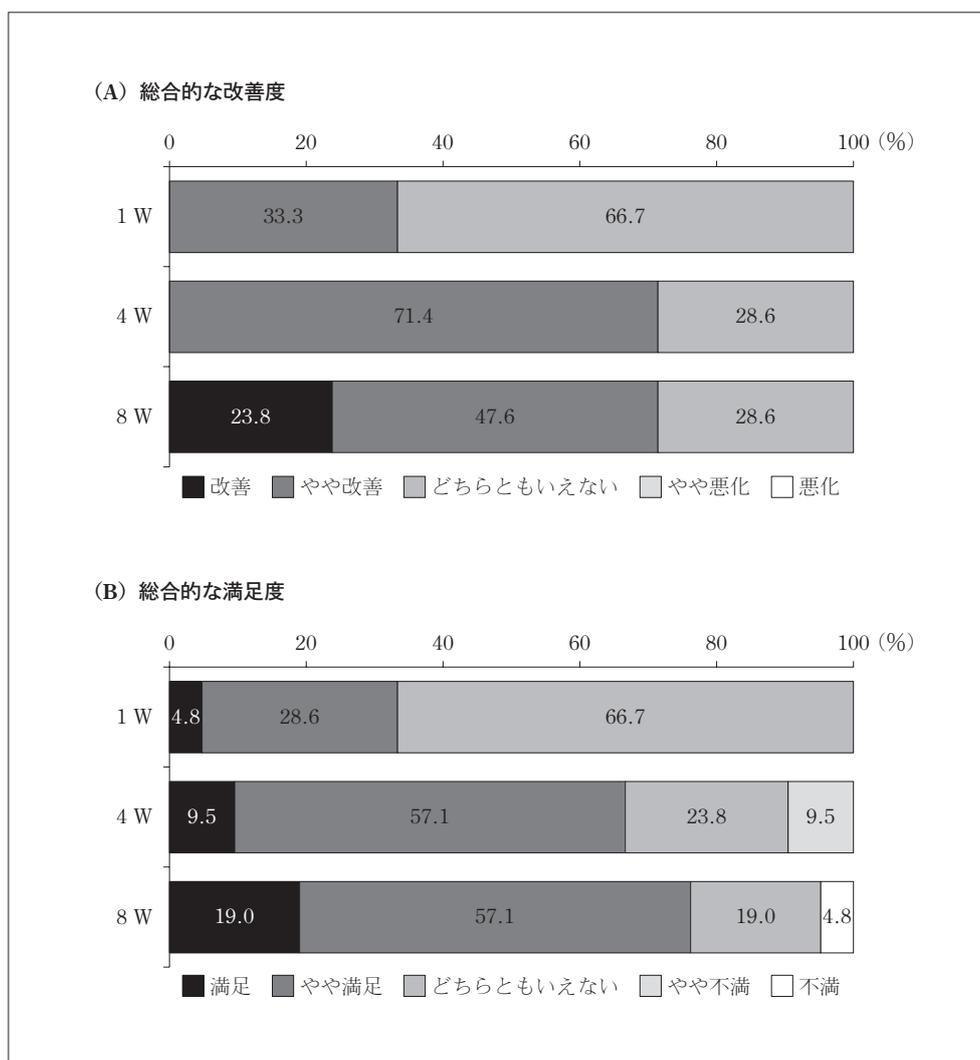


図1 総合的な改善度・満足度

## 2. 更年期スコア・症状別スコア

更年期スコアは、服用前と比較して服用1, 4, 8週間後いずれも有意に低下した(図2A)。また、更年期スコアの減少率から有効・やや有効・無効に分類したところ、継続的な服用により有効・やや有効の割合は上昇し、服用8週間後はやや有効以上が71.5%であった(図2B)。

症状別スコアについては、服用前に対する8週間後のスコア減少値から「著効」「有効」「やや有効」「無効」の4段階で判定を行い(著効:服用前後で3点→1点もしくは2点→0点, 有効:3点→1点もしくは1点→0点, やや有効:3点→2点もしくは2点→1点, 無効:変化なしもしくは悪化), 有症例数に対するそれぞれの割合を算出した。その結果、著効・有効・やや有効の割合が高い症状としては「胸のしめつけ」「眠りが浅い」「不眠」「腰や手

足の冷え」が挙げられた(図3)。

さらに、各症状を「自律神経症状(血管運動神経症状)」「自律神経症状(全身的症状)」「精神症状」「その他の症状」の4系統に分類<sup>2)</sup>したところ、精神症状(65.2%)と血管運動神経症状(54.6%)とで平均有効率が5割を超えていた(図4)。

## 3. VAS 評価

VASの値は、服用前と比較して期間依存的に低下傾向を認め、服用8週間後ではすべての症状で有意な低下を示した(表3)。また、各症状の効果発現までの期間を検討するために、VASの値が20%以上減少した症例を有効と判定し、20%を超えた最短の服用期間からグラフ化した(図5)。評価した22症状のうち、1週目に有効と判定されたのは11症状、4週目は7症状、8週後は4症状であった。特に自律神経症状においては服用1週間で効果

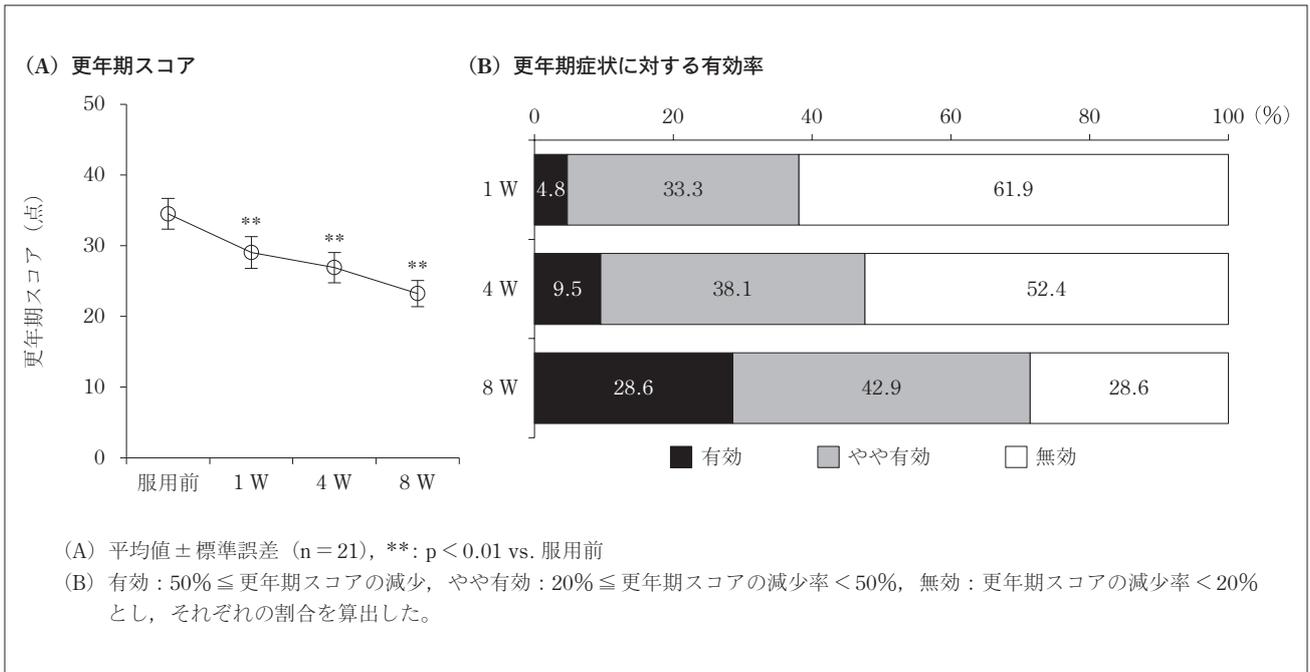


図2 更年期スコア・更年期症状に対する有効率

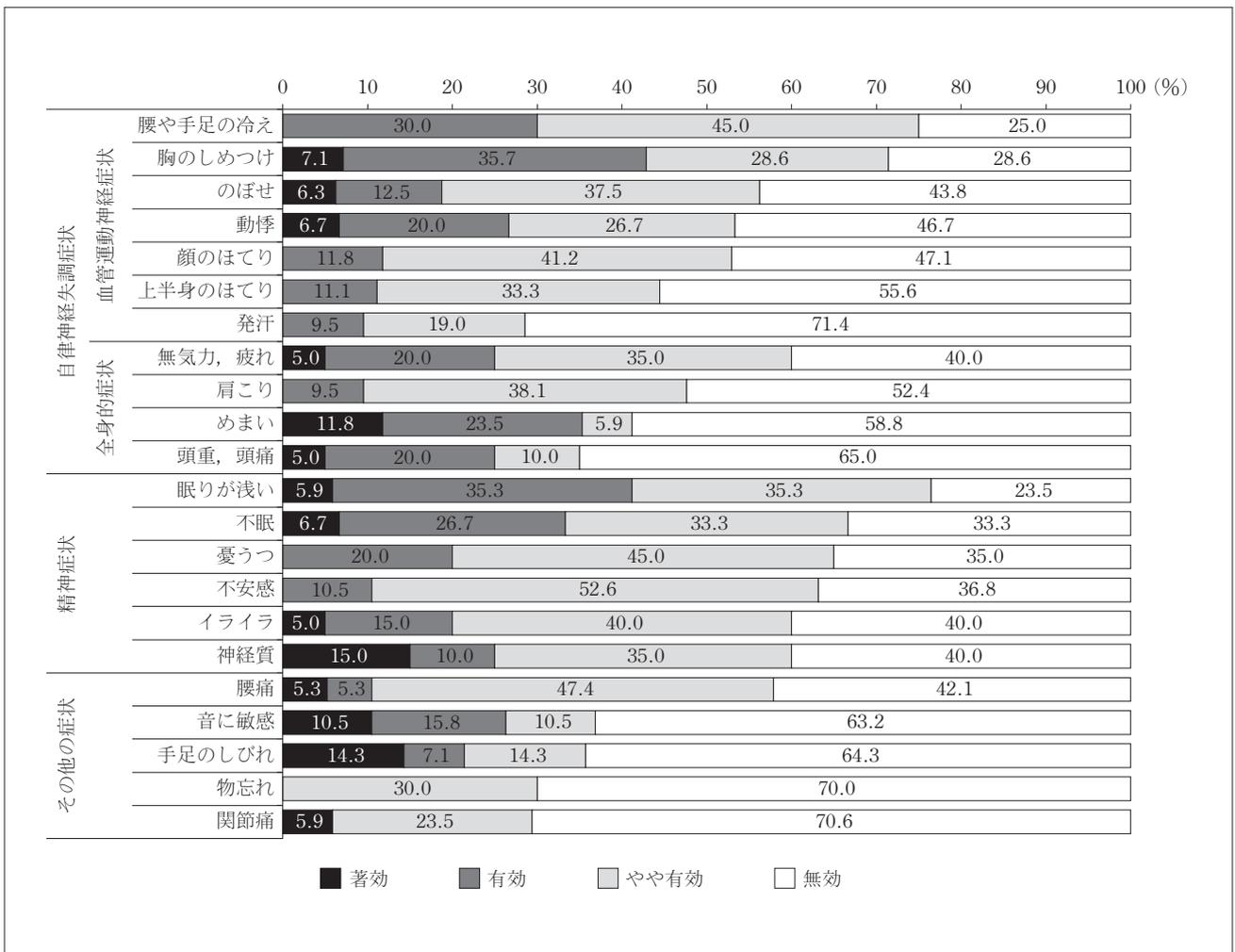


図3 症状別有効性

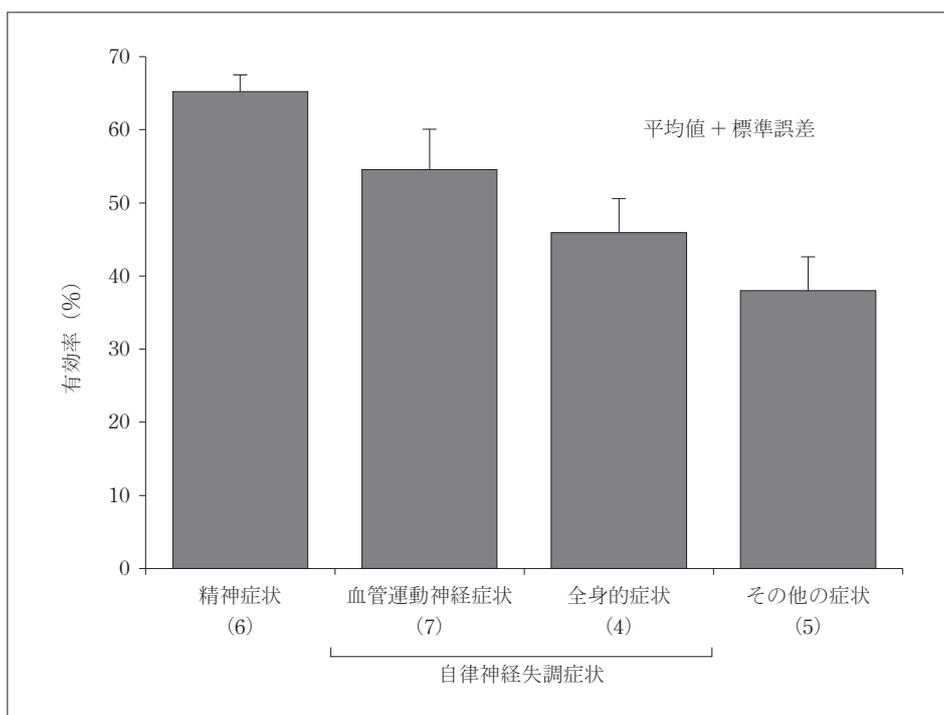


図4 分野別有効性

を示す症状が多くみられる傾向にあった。

#### 4. 有害事象

本試験実施中に重篤な有害事象の発生は認められなかった。試験期間中に認められた有害事象は23症例中9例（下痢1例，頭痛1例，月経不順7例）であり，試験品との因果関係は下痢1例が「あるらしい」，月経不順1例が不明とされたが，いずれも軽度でありその後症状は消失している。ほか7例は試験品との因果関係は「なし」とされた。

### Ⅲ. 考 察

更年期障害は内分泌的素因だけでなく，社会環境的要因や心理的要因などが複雑に絡みあっており<sup>7)</sup>，必ずしもエストロゲン欠乏だけが成因となっているわけではないため，エストロゲン補充のみによる治療にも限界がある。一方，漢方薬や生薬製剤のような多成分系は多彩な薬理作用を有しており，複合的な症状に対して有用である<sup>8)</sup>。実際，更年期症状に対する試験品の有効率をみると，8週後には7割の有効率を示した（図1）。漢方薬の場合は随証療法によって処方が行われることが一般的であるが，命の母Aの場合は証によらずとも，服用により一定の有効性が得られた。また，服用後の更年期スコアは経時的に低下していき，服用前と比較する

と服用1週目から有意なスコアの改善が認められた（ $p < 0.01$ ）ことから，継続的な服用が自覚症状の改善に寄与している可能性が示唆された。

更年期症状は自律神経症状・精神症状・その他の症状と大きく3つに分類できる<sup>2)</sup>。日本人女性の更年期症状評価表における各症状を自律神経症状（血管運動神経症状・全身的症状）・精神症状・その他の症状に分けて解析したところ，特に精神症状と自律神経失調症状（血管運動神経症状）に対して有効率が高かった（図4）。血管運動神経症状や精神症状の発症には，視床下部-下垂体-卵巣のフィードバック機構が関与している。エストロゲン分泌の衰退に伴い，このフィードバック機構が破綻すると，自律神経系の乱れを引き起こして身体的・精神的な不定愁訴があらわれるとされている<sup>9)</sup>。試験品に含まれる人參や芍薬といった生薬には自律神経調整作用があることが報告されており<sup>10)~12)</sup>，試験品も同様に自律神経を調整することで更年期の不定愁訴を改善したことが考えられる。また，当帰・蒼朮・川芎は中枢抑制作用が報告されており<sup>13)</sup>，当帰は $\gamma$ -アミノ酪酸や5-HT受容体への作用も知られている<sup>14)</sup>。精神症状への改善作用については自律神経や女性ホルモン調整以外の作用も関与している可能性も考えられる。

表3 VASスコア推移

			服用前	1 W		4 W		8 W	
			score	score	pvalue (0-1 W)	score	pvalue (0-4 W)	score	pvalue (0-8 W)
自律神経失調症状	血管運動神経症状	腰や手足の冷え	57.8 ± 6.7	46.0 ± 5.8	0.013	42.0 ± 6.3	<0.001	29.7 ± 5.0	<0.001
		胸のしめつけ	41.5 ± 5.8	22.3 ± 6.1	0.015	14.2 ± 4.3	0.001	17.8 ± 6.1	<0.001
		のぼせ	44.7 ± 4.0	36.6 ± 4.7	0.003	32.3 ± 4.3	0.002	21.8 ± 3.5	<0.001
		動悸	52.7 ± 6.4	37.7 ± 6.7	0.002	29.2 ± 5.7	<0.001	28.7 ± 7.6	<0.001
		顔のほてり	38.9 ± 4.9	31.0 ± 5.0	0.002	26.2 ± 4.4	0.001	22.7 ± 4.7	0.001
		上半身のほてり	42.9 ± 5.6	38.2 ± 6.0	0.310	35.4 ± 5.3	0.117	26.7 ± 4.7	0.004
		発汗	52.1 ± 5.7	4.05 ± 6.2	0.137	38.5 ± 5.9	0.004	39.9 ± 6.4	0.009
	全身的症状	無気力, 疲れ	67.3 ± 4.0	55.4 ± 5.2	0.003	48.7 ± 5.6	<0.001	36.3 ± 5.3	<0.001
		肩こり	75.6 ± 3.8	64.9 ± 5.3	0.007	58.7 ± 5.3	0.001	56.5 ± 5.6	<0.001
		めまい	37.1 ± 5.4	35.1 ± 5.2	0.463	28.0 ± 5.5	0.172	18.8 ± 4.5	0.007
		頭重, 頭痛	54.9 ± 5.5	38.3 ± 5.4	0.004	35.0 ± 5.6	0.002	30.7 ± 6.2	<0.001
	精神症状	眠りが浅い	53.1 ± 5.2	47.4 ± 5.6	0.147	42.3 ± 3.5	0.011	21.8 ± 3.7	<0.001
		不眠	52.6 ± 5.2	44.0 ± 4.6	0.005	39.6 ± 4.7	0.001	27.6 ± 5.1	0.003
		憂うつ	56.2 ± 5.4	43.2 ± 6.4	0.006	47.9 ± 6.4	0.018	32.2 ± 5.3	<0.001
不安感		58.3 ± 4.8	50.5 ± 4.8	0.053	46.8 ± 5.9	0.005	32.4 ± 4.9	<0.001	
イライラ		59.1 ± 5.7	49.1 ± 6.4	0.004	42.2 ± 5.3	0.001	31.8 ± 4.4	<0.001	
神経質		52.9 ± 4.7	45.4 ± 6.5	0.064	39.5 ± 6.6	0.004	30.5 ± 5.4	<0.001	
その他の症状	腰痛	67.9 ± 5.2	55.0 ± 6.9	0.003	50.2 ± 6.5	<0.001	44.9 ± 6.8	<0.001	
	音に敏感	48.1 ± 5.3	33.6 ± 5.9	0.005	29.3 ± 5.0	<0.001	29.3 ± 5.8	0.002	
	手足のしびれ	45.7 ± 6.8	32.7 ± 7.1	0.025	24.9 ± 4.4	0.001	23.0 ± 6.3	0.004	
	物忘れ	54.8 ± 5.0	45.9 ± 5.4	0.002	43.5 ± 5.6	<0.001	38.2 ± 5.1	0.001	
	関節痛	54.1 ± 5.7	49.7 ± 6.5	0.280	42.6 ± 5.2	0.006	40.5 ± 7.4	0.017	

平均値 ± 標準誤差

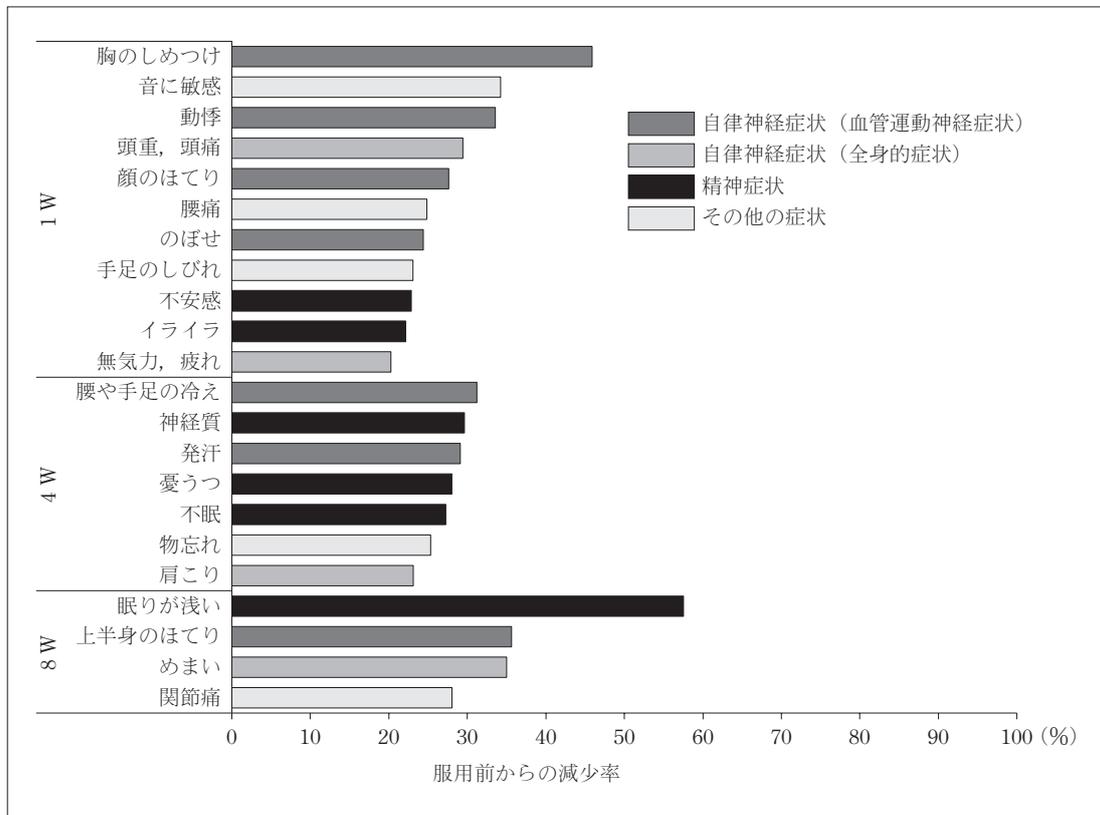


図5 効果発現までの期間

症状の強弱を評価した更年期スコア・症状別スコアの結果と症状のつらさを評価したVASスコアは同様の傾向を示した。VASスコアより効果発現までの期間を検討したところ、1週目から有効と判定された11症状のうち6症状は自律神経症状であり、服用4週目になると精神症状の割合が高くなった。すなわち主観的な効果の実感としては、まず血管運動神経症状や全身的症状の変化を感じ、その後精神症状が軽快していくと推察される。

以下に本研究の限界を示す。まず、比較対象群がないオープン試験でありプラセボ効果の影響がある可能性も否定できない。また本研究のサンプルサイズは23例と小さいため、今後はさらにサンプルサイズを大きくしたうえでプラセボ対照比較試験を実施することが検討課題となる。

以上の結果より、一般用女性保健薬命の母Aは更年期の不定愁訴に対して有効な薬剤であることが示され、「血の道症」を効能に持つ漢方薬や生薬製剤には同様の効果がある可能性が示唆された。

#### IV. 引用文献

- 1) 日本産科婦人科学会. 産科婦人科用語集・用語解説集 [改訂第4版]. (日本産科婦人科学会, 2018).
- 2) 前林亜紀. 更年期障害. 日大医学雑誌 **80**, 177-180 (2021).
- 3) 日本女性医学学会. 女性医学ガイドブック 更年期医療編 2019年度版. (金原出版, 2019).
- 4) 鈴木めぐみ, 渡辺和悟, 平野泰雅, 丁宗鐵. 女性の不眠と関連愁訴に対する生薬製剤の効果. 日本未病システム学会雑誌 **13**, 96-100 (2007).
- 5) 小山嵩夫. 更年期婦人における漢方治療: 簡略化した更年期指数による評価. 産婦人科漢方研究のあゆみ **9**, 30-34 (1992).
- 6) 日本産科婦人科学会 生殖・内分泌委員会. 「日本人用更年期・老年期スコアの確立とHRT副作用調査小委員会」報告: 日本人女性の更年期症状評価表の作成: 平成11年~平成12年度検討結果報告. 日本産科婦人科学会雑誌 **53**, 883-888 (2001).
- 7) 木村好秀. 更年期障害と愁訴. 産婦人科治療 **76**, 136-143 (1998).
- 8) 佐藤廣康. 伝統医療(漢方薬)と近代医学の統合と融合 漢方薬の利益的效果. 日本薬理学雑誌 **143**, 56-60 (2014).
- 9) McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* **14**, 103-115 (1992).
- 10) 立川英一, 工藤賢三, 榎本威志, 高橋栄司. 薬用人蔘サポニンの受容体刺激-応答に対する効果. 日本薬理学雑誌 **110**, 126-131 (1997).
- 11) Kaneko H, Nakanishi K. Proof of the Mysterious Efficacy of Ginseng: Basic and Clinical Trials: Clinical Effects of Medical Ginseng, Korean Red Ginseng: Specifically, Its Anti-stress Action for Prevention of Disease. *J Pharmacol Sci* **95**, 158-162 (2004).
- 12) 森田聡. 女性にやさしい漢方薬. 兵庫県薬剤師会誌 **603**, 37-41 (2006).
- 13) 藤原道弘, 江頭伸昭, 内田直樹. 認知症の問題行動における漢方製剤の有用性 抑肝散の薬理を中心に. 医薬ジャーナル **43**, 103-110 (2007).
- 14) Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF. Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* **19**, 151-158 (1995).