【2023年度 第22回セミナー報告　ベーシックコース】

演習レポート

更年期障害におけるホルモン補充療法（HRT）と運動療法による QOL への効果を検討する:ランダム化比較試験

報告者　カランタル　玲奈

グループ名：2/5 遅刻

メンバー：氏　名	所属	（担当）
：長谷川義眞	長谷川労働衛生コンサルタント事務所	（発表者）
：大村千晶	東京都健康長寿医療センター研究所	（発表者）
：荒井一光	東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻	（発表者）
：Shi Yutong	筑波大学スポーツ医学学位プログラム	（書記）
：カランタル玲奈	神奈川県立保健福祉大学保健福祉学研究科	（報告者）

【研究の背景・目的】

閉経前の5年間と閉経後の5年間を併せた10年間を「更年期」という。更年期に現れるさまざまな症状の中で、器質的変化に起因しない症状を「更年期症状」といい、その中でも症状が重く日常生活に支障を来たす状態を「更年期障害」という[1]。更年期症状は、身体的・精神的・性的健康の悪化と関連し、女性の生活の質（Quality of Life : 以下 QOL と省略）を低下させる[2]。2022年における「更年期症状・障害に関する意識調査」では、更年期症状の状況を示す指標である Simplified Menopausal Index（簡略更年期指数）の点数において、医師の診察が推奨される点数である、50点以上の女性が 19%存在すると報告され、中高年女性の QOL 低下の要因の一つと考えられている[3]。

更年期障害の治療であるホルモン補充療法（hormone replacement therapy: 以下 HRT と省略）は、血管運動症状および更年期の泌尿生殖器症候群に対する最も効果的な治療法として知られ、エビデンスレベルが高い手段（レベル B: 実施することが推奨される）とされている[1]。また HRT は、閉経を境に上昇する心血管疾患や骨粗鬆症などの慢性疾患や、生活習慣病リスクへの早期対応としても重要であることが示唆されている[4]。更年期障害の原因は卵巣機能の低下が主であるが、加齢に伴う身体的変化、精神・心理的な要因、社会文化的な環境因子なども複合的に影響することにより、症状が発現すると考えられている。そのため身体的な治療だけではなく、食事や運動を中心とする生活習慣の改善も有用であることが産婦人科診療ガイドラインで指摘されている[1]。つまり更年期障害への対応として、医学的治療と生活習慣の改善の両方が重要となる。

生活習慣改善方法の一つである運動は、ガイドラインでは補完療法に位置づけられ、運動による症状緩和効果も報告されている。Nguyen ら[2]は、運動と QOL に関する Randamized Controlled Trial （以下 RCT と省略）についての系統的レビューとメタアナリシスを実施し、運動療法における最も一般的な介入方法の一つが、ヨガであることを明らかにした。しかし更年期障害に対し、HRT に運動療法を併用した効果を検証した報告はなされていない。我々は、更年期障害の症状緩和・QOL 向上に対し、HRT と運動療法が与える効果について着目し、HRT のみの場合より HRT に加えて運動療法としてヨガを併用することで、更年期女性の QOL

が向上すると仮説を立てた。よって本研究では、更年期障害を抱える女性の QOL において、HRT とヨガを併用する事の効果を明らかにする事を目的とする。

【方法】

1. 研究デザイン

ランダム化比較試験

2. 研究セッティング

電話帳データベースから無作為に抽出した東京都千代田区・新宿区の婦人科系がある病院及びクリニックに依頼する。HRT 療法開始を予定している患者のうち、適格基準に該当する者を抽出する。20 施設をリクルートするために、協力回答率 20%と仮定して、100 施設に依頼を行った抽出された患者のカルテナンバーをコンピューターによる乱数を用いて目標 n 数に到達するまで介入群、対照群をランダムに抽出し、研究対象者候補とする。対象者候補には、主治医から十分な研究の説明をしたのちに参加同意が得られた者を研究対象者とする。

3. 適格基準・除外基準

本研究の目的に合致し、且つ対象者の安全性を確保する観点から以下の選択基準及び除外基準を設けた。

3.1. 適格基準

1. 40 歳～62 歳の女性
2. 最終月経が 3～36 カ月前
3. 更年期障害の診断を受け、これから HRT 療法を受ける者
4. 中程度の有酸素運動実施が 150 分/週以下の人（WHO ガイドライン [5] より）
5. スマートフォンを所持している者
6. 研究参加について主治医の許可がある者

3.2. 除外基準

1. 主治医に運動を禁止されている者。
2. 運動に支障をきたす疾患・身体状況である人
3. 運動習慣のある人
4. 研究参加への同意が得られない者。
5. その他研究責任医師および研究責任者の判断によって、研究参加者として不適格と判断された者。

4. 介入内容

4.1. 期間：12 週間
4.2. 介入方法

- 介入群：HRT+ヨガを用いた在宅型運動療法
- 対照群：HRT のみ

（介入群・対照群共に、一般的な健康指導（運動を除く）の情報提供を実施する）

対象者へ研究参加の同意取得後、ベースライン調査を実施する（測定項目は後述）。同意取得・ベースライン調査後に対象者の群割り付けを実施し、介入群にはヨガインストラクターが実施するヨガ動画を視聴しながらヨガを毎日 20 分/日実施してもらう事を説明する。説明時に動画視聴用の QR コード・動画視聴用パスワードが記載されたパンフレットを対象者に渡し、対象者が所有する端末で動画を視聴してもらう。その際に、QR コードとパスワードは他者に譲渡しないよう説明する。実施タイミングは問わないが、毎日 21 時に実施のリマインド通知を行う。

動画の内容について、呼吸法・ポーズ・ヨガニドラ（仰向けで行う瞑想法）[6)] を含む 20 分のヨガ指導動画を、5 年以上かつ 500 時間以上のヨガ指導経験のあるヨガインストラクターに作成してもらい、介入に用いる。導入時に同じシーケンスを繰り返すメリット（①日々の体の変化や成長を実感しやすくなる、②1 つ 1 つ練習量が増え、理解が深まる）を説明する。動画を用いてヨガを実施した後、インターネット上のフォームに実施入力をしてもらう。実施入力フォーム URL・動画 QR コードは介入内容説明時に譲渡するパンフレットと、リマインド通知に用いる LINE・メールの本文に記載する。なお、ヨガ実施に伴う副反応（筋骨格系の疼痛等）を記録するフォームも作成し、記載してもらう。1 ヶ月に 1 回の定期受診時に、ヨガ実施に伴う副反応を含め、医師・研究責任者で研究継続の可否を評価する。ベースライン調査から 12 週間で介入を終了し、フォローアップ調査を実施する（測定項目は後述）。
対照群は、介入期間が終了後の 3 ヶ月間、ヨガの動画へのリンクが利用できるようにする。

研究手順のフローチャートを図 1 に、ヨガ実施手順を図 2 に示す。

5. ランダム化の方法

コンピューターが発生させる乱数表をもとに割付表（ID との連結表）を作成する。割付表の作成は、研究に関与しない割付責任者が担当し、割付表は解析が終了するまで開示しないこととする。対象者は割付責任者によって介入群・対照群に 1：1 の比率で、先行研究を参考に閉経症状の頻度に基づいて層別化割付が行う。研究責任者は割付表に従って、対象者に介入内容を説明する。

6. ブラインディング

介入の特性上、医師・研究責任者・対象者の盲検化は困難である。そのため、解析担当者のみ群割り付けの盲検化を実施する。

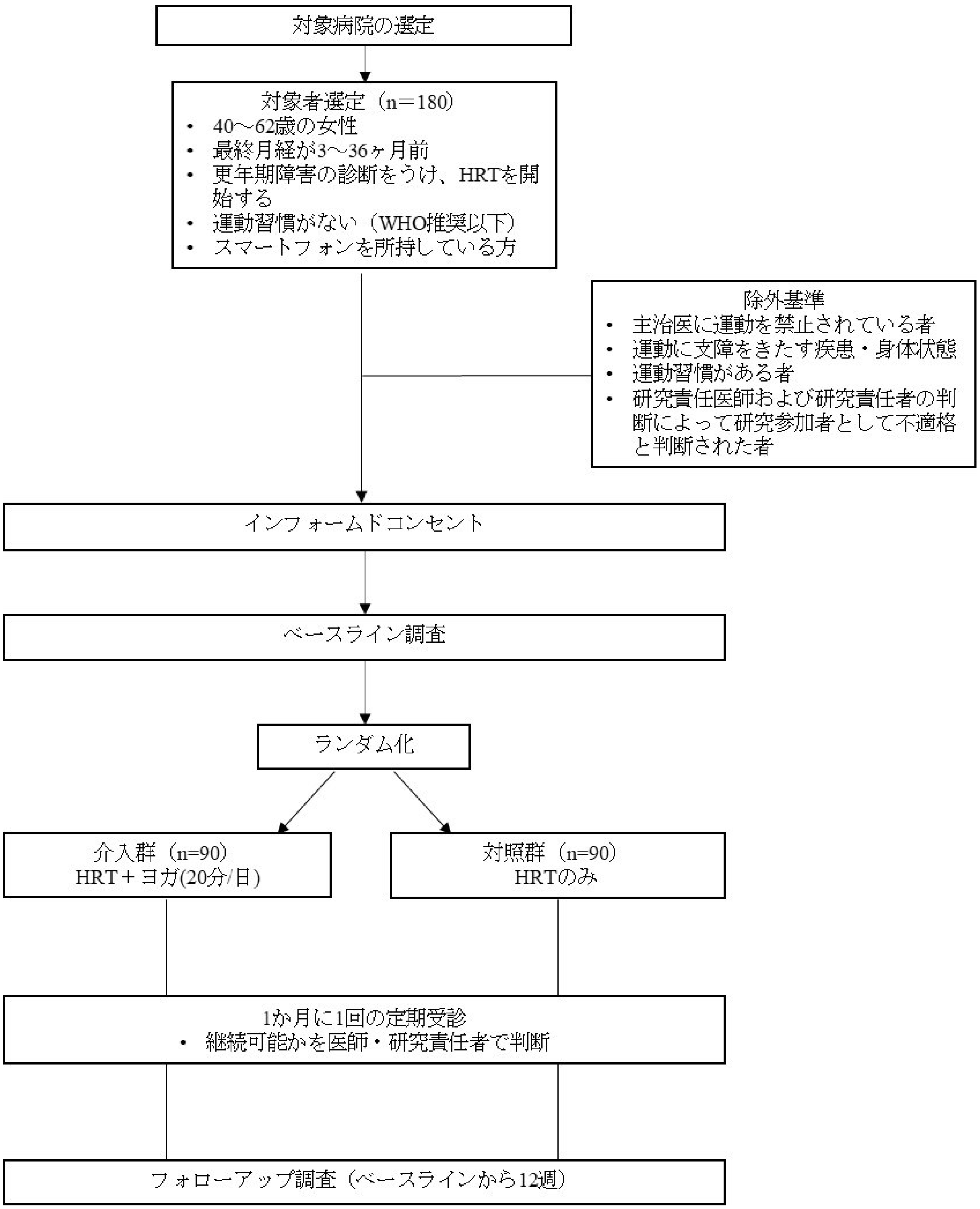

図 1. 研究手順フローチャート

1	毎日21時に実施のリマインドを送信するように設定 (LINEまたはメール、実施入力フォーム・動画QRコード付き)
2	QRコードから動画を読み取る。
3	動画を見ながら20分間ヨガを実施する。
4	終了後に実施の有無の送信を行う。 （LINE登録者はLINEから、メール登録の方は実施のフォームから送信)

図 2. ヨガ実施手順

7. 測定項目・アウトカム

7.1. 測定項目

- ベースライン時：
  年齢・身長・体重・結婚状況・家族構成・最終月経・併存症の有無・
  menopause-specific quality of life（以下、MENQOL と省略）
- フォローアップ時（ベースラインより 12 週後）：MENQOL

7.2. 主要アウトカム

- 主要アウトカム：MENQOL

MENQOL は更年期に関連する QOL を測定する質問紙である。4 領域（血管運動・身体・心理社会・性機能症状）29 項目について、1 から 8 までの 8 段階で評価し、スコアが高い程更年期症状による QOL が低い事を示す。Cronbach α（内部一貫性係数）は先行研究では 0.8 であった [7]。本評価項目は、日本語版が未開発のため、本研究に先んじて、日本語版の開発及び妥当性・再現性の評価を実施・公表した上で使用する。

8. 症例数（サンプルサイズ）

ヨガ実施群と日常生活活動群（新たに運動・ヨガを始めない様に指示されたコントロール群）との MENQOL を比較した先行研究 [8] の効果量は、Cohen's d = 0.2 である。同先行研究では対象者選択の際に、研究前の対象者の身体活動量を考慮していない。また同研究においては、対象者選択の際に運動習慣のない人を対象としている。本研究では推奨レベルの運動習慣のない者を対象としているため、ヨガによる MENQOL 改善の効果が、先行研究よりも見られると予想する。これを本研究の強みとし、d＝0.4 を想定した。また先行研究の離脱率は約 15％であった。α＝0.05・検出力 80％と設定し、これらからサンプルサイズを両群 90 名ずつ、計 180 名と設定する。

9. 統計解析

解析は ITT の原則に沿い、実際のヨガ実施の有無に限らず全対象者を群割り付けに沿って解析する。

ベースライン時の測定項目は、t 検定もしくはカイ二乗検定を用いて比較する。

主要アウトカムである MENQOL スコアは、ベースラインから 12 週時点でのスコアについて、

t 検定を用いて群間比較を実施する。また、ヨガ実施の有無が MENQOL に与える影響を調査するために、線形混合モデルを用いた解析を実施する。

また本研究における解析では、

感度分析については、運動習慣が 75 分/週以下の者のみを対象にした解析を実施し、主分析の結果の頑健性（有意性に変化がないかどうか）を確認する。

有意水準は 5%とし、解析ソフトは、IBM SPSS Statistics 29 を用いる。

10. 倫理的配慮

研究参加について同意した者のみを研究対象者とし、研究への不同意・同意の途中撤回について、通常治療における不利益は一切生じない事を説明する。

利益として全ての研究参加者は一般的な健康指導が書かれたパンフレットを入手することができる。また介入群は運動習慣の改善に伴う体力の向上等の効果が期待される。これらを無償で得られる。

介入群はヨガを毎日 20 分実施する事が求められ、時間的拘束が発生する。またヨガ実施に伴う有害事象も予想されるため、1 か月に 1 回の定期受診時に有害事象の確認を行う。万が一自宅でヨガを実施に伴う怪我等が発生し、医療費が生じた場合はその実費分を補償する。

対照群は、介入期間が終了後の 3 ヶ月間、ヨガの動画へのリンクが利用できるようにする。

本研究は、UMIN 臨床試験登録システムへ登録する。

【研究予算】

No	項目	単価（円）	人数	回数	計（円）
1	運動指導用の動画作成費用 人件費 動画作成費 (パッケージ)	 20,000 180,000			200,000
2	対象者の謝礼	10,000	180人		1,800,000
3	データ入力委託費	500	180件	2回	180000
4	調査依頼 郵送費 印刷代 送料等	200,000 94 10,000 20,000	180	4	300,000
5	学会発表	50,000	5人		250,000
6	論文投稿				0
合計					2,730,000

【参考文献】

1) 産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編, 2020）
2) Nguyen,T.M.et al , Int J Environ Res Public Heaklth, 2020
3) 厚生労働省,更年期症状・障害に関する意識調査, 2022
4) Warburton D.E.R. et al, Curr. Opin. Cardiol, 2017
5) WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour, 2020.

6) Sternfeld B, LaCroix A, Caan BJ, Dunn AL, Newton KM, Reed SD, et al. Design and methods of a multi-site, multi-behavioral treatment trial for menopausal symptoms: the MsFLASH experience. Contemp Clin Trials. 2013;35: 25–34.
7) Hilditchn J.R., Lewisn J., Petern A., Guyattn G.H., Norton P.G., Dunn E. A menopause—Specific quality of life questionnaire: Development and psychometric properties. Maturitas. 1996;24:161–175. doi: 10.1016/0378-5122（96）01038-9.
8) Reed SD, Guthrie KA, Newton KM, Anderson GL, Booth-LaForce C, Caan B, et al. Menopausal quality of life: RCT of yoga, exercise, and omega-3 supplements. Am J Obstet Gynecol. 2014;210: 244.e1–11.

【質疑応答の記録】

- 先行研究にヨガとホルモン補充療法の組み合わせはなかったといっていましたが、なぜなかったのか？
  ⇒更年期障害のありなし、ホルモン療法＋運動療法はホルモン補充療法が禁忌の人の代替療法の位置づけとしてあるため、ホルモン療法が受けられている場合、運動療法は必要ではないかという想定。

- ホルモン療法の中でヨガの有効性が言われているようだが、アウトカムは具体的何ですか？
  ⇒先行研究では QOL が多い。ほかにもホットフラッシュや睡眠などの症状をアウトカムにしている研究も多いが、症状から QOL につなげている研究もある。

- ほかの運動に比べてヨガが優れているという考え方もあるのか？
  ⇒先行研究ではヨガの研究が多かった。運動、ヨガ、運動なしの３群で見ている研究もあった。

- 治療法の介入は順守率が重要だが、ヨガのやっている、やっていないはどのように把握するのか？動画を読み取るという方法をとるなら、視聴回数をカウントしたらよいのではないか。
  ⇒活動量計など考えたが、現実的に難しい。実施したらフォームに入力といった方法と考えているが、改善の余地があると考えている。

- クラスターRCT にした理由？
  ⇒対象者同士での会話でコンタミの可能性があるのではないかと考えている。

- 基本的にブラインドではないので、知られても情報がいかなければ大丈夫なのでコンタミを防げる。クラスターRCT は施設全体でやるもので、この研究は個人のため、クラスターにする必要がないのではないか。クラスター内相関を入れているか？
  ⇒配慮に及んでない。

- コストが低い？動画作成やマネジメントをする人などの人件費が必要ではないか。
  ⇒インストラクターや Youtube の動画編集などを含めてこの金額を挙げている。維持は含めていない。

- インフォームドコンセントをとるのでしょうか。考えているのでしょうか。
  ⇒IC はとる予定です。クラスターRCT への理解が及んでなかった、コンタミを避けたい気持ちがあった。

- 臨床試験登録はしてないのか？特定臨床試験にも該当するのでは。
  ⇒臨床試験の話はしていない。

- 強度が高いのか、リラックスどんなヨガをするのか？
  ⇒睡眠前 10 分に行うという先行研究を用いているので、負荷は軽いものを想定している。

【感想】

- ◆ 運動疫学セミナーに初めて参加させていただきました。疫学の手法を学びたいと思っておりましたが、実際にグループワークを行う中で研究の意義や研究者として調べて、悩んで、議論する楽しさを体験することができました。改めて不勉強な点、ご指導いただいた点を今後の糧としたいと思います。講師の方々や参加メンバーが楽しく研究に取り組んでいる光景がとても印象的でした。最後にこのような素晴らしいセミナーを主催された先生方に心より敬意と感謝 を申しあげます。

（長谷川　義眞）

- ◆ 今回初めて運動疫学セミナーに参加させていただきました。疫学・研究デザイン・統計手法など、自分自身の勉強不足な面を感じましたが、グループワークを通じて 3 日間で研究計画を立案するという経験は、今後の研究生活において非常に糧となる経験でした。また自分のグループだけでなく、他グループのプレゼンを拝聴させていただく事で様々な視点に触れさせていただく事が出来ました。自分の知識を高めつつ、アドバンスコースにも参加させていただきたいと思っております。最後に、先生方・グループワークを遂行してくださった皆様、短い間でしたがありがとうございました。

（荒井　一光）

- ◆ まず指導していただいた先生方、グループ内メンバーズ、コミュニケーションを取った皆さんに感謝いたします。コロナ禍で修士の時に参加できなくて、今回は初めて運動疫学セミナーを参加して、すごく勉強になったと思います。ベーシックコースなのですが、今まで自分が曖昧な知識についてきちんと再認識できました。自分にとって合宿も初めての体験なので、行く前に期待と不安が半分ずつありましたが、みんな親切で付き合いやすい方でした。来年も参加したくて、アドバンスコースにチャレンジしてみたいと思います！最後、運動疫学セミナーに参加して本当によかったと実感して、後輩たちにも勧め担当にな

るように頑張りたいと思います！

（Shi　Yutong）

◆ 疫学初心者の私にとって大変濃厚で充実した3日間でした。グループのテーマがまとまるまでかなり時間を要しましたが、講義の内容を踏まえながらディスカッションすることで、疫学研究をさらに理解することに繋がったと感じました。自分の研究の知識、スキルがないことを痛感しましたので、より知識を深め、このセミナーを今後の研究に生かしていきたいです。講師の先生方、セミナーの参加者に皆さまに感謝申し上げます。本当にありがとうございました。

（カランタル　玲奈）

◆ 本学会の講師の先生方の熱量に圧倒される3日間でした。事前の動画など、教材も大変丁寧にご準備下さり、苦手な統計を基礎から学ぶことができました。またテクニカルな内容だけではなく、根底に潜む運動疫学分野の考え方を知ることができたことが一番大きな学びでした。お若くて優秀な皆さま方とのディスカッションもとっても楽しかったです！全ての皆さまに心から感謝いたします。ありがとうございました！

（大村千晶）

【講師コメント】

清原　康介（大妻女子大学）

チーム「2/5遅刻」の皆様、3日間のグループワークとレポート作成、本当にお疲れ様でした。メンバーのうち2名が遅刻するという非常事態にもかかわらず、ピンチはチャンス！ということで、多様なバックグラウンドを持つメンバーが一丸となって、素晴らしい議論が展開されたと思います。

今回取り上げたテーマの更年期障害は、多くの女性が直面する問題です。それに伴うQOLの改善は、社会全体に対しても影響を及ぼします。このグループでは、オンラインヨガを通じた運動療法の効果についての研究計画を立てました。ヨガのプログラム内容や対象者のリクルート方法、分析手法など、更に詳細に検討すべき点もあるかもしれませんが、フィージビリティや比較妥当性の面からも充実した研究計画が出来上がったと感じています。

これからの皆様の研究生活に、今回の運動疫学セミナーの成果が生きてくることを心より願っています。今後の皆様のご活躍をお祈りしています。