

ホットフラッシュの測定と解析

馬場 亜沙美 (BABA Asami)^{1*}, 鈴木 直子 (SUZUKI Naoko)¹, 野田 和彦 (NODA Kazuhiko)¹,
波多野 絵梨 (HATANO Eri)¹, 高橋 德行 (TAKAHASHI Noriyuki)¹, 新林 史悠 (SHINBAYASHI Fumiharu)¹,
板橋 怜央 (ITABASHI Reo)¹, 柿沼 俊光 (KAKINUMA Toshihiro)¹, 山本 和雄 (YAMAMOTO Kazuo)¹

Key Words: ヒト臨床試験, ヒト試験, 特定保健用食品, 機能性表示食品, ホットフラッシュ (ほてり)

Measurement and analysis of Hot flush.

Authors: Asami Baba^{1*}, Naoko Suzuki¹, Kazuhiko Noda¹, Eri Hatano¹, Noriyuki Takahashi¹,
Fumiharu Shinbayashi¹, Reo Itabashi¹, Toshihiro Kakinuma¹, Kazuo Yamamoto¹

* **Corresponding author:** Asami Baba

Affiliated institution:

¹ ORTHOMEDICO Inc. [2F Sumitomo Fudosan Korakuen Bldg., 1-4-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo, 112-0002, Japan.]

Keywords: clinical trials, clinical research, Foods for Specified Health Uses (FOSHU), Foods with Function Claims (FFC), Hot flush

はじめに

更年期障害は、閉経前後のホルモンバランスの変動による自律神経機能の低下に伴い現れることが特徴である。自律神経機能の低下は血管運動の調節を乱し、それによって引き起こされる顔や上半身への突然の数秒から数分程度の発汗や熱感覚は一般に「ホットフラッシュ (ほてり)」と呼ばれ、更年期障害の代表的な自覚症状である^{1,2)}。ホットフラッシュは、生活の質を低下させるだけでなく¹⁾、心血管疾患や糖尿病のリスク増加にも関連している^{3,4)}。

ホットフラッシュの軽減対策の一つに栄養介入が挙げられる。例えば、全粒穀物、果物、野菜を豊富に含む食事は腸内細菌叢の変化を介してホットフラッシュの症状を軽減させることが示唆されている⁵⁾。日本で平成27年4月より新たに創設された機

能性表示食品制度では、その制度の範囲における栄養成分および表示であれば、届出することができる。したがって、制度としてはホットフラッシュ症状を緩和する表示も可能ではあるが、未だホットフラッシュ症状を対象とした表示は存在しない。要因はさまざまあるが、一つは日本人においてホットフラッシュ症状を評価するコンセンサスの得られたツールがないことが考えられる。ホットフラッシュの頻度や重症度は人種によって異なり⁶⁾、日本人向けに開発されたツールは未だない。

そこで本稿では、今後日本人向けのホットフラッシュを測定するツールが開発されることを期待し、海外で使用されているホットフラッシュの測定ツールや解析手法について紹介する。

* **責任著者:** 馬場 亜沙美 (Asami Baba)¹

¹ 株式会社オルトメディコ

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル 2 階

ホットフラッシュ記録日誌

ID: _____

検査: _____

※ホットフラッシュが起きたら、すぐに該当する欄に記入してください。
このシートは常に携帯してください。夜間のほてり/寝汗は、その日の朝までに記録してください。

日付	/	/	/	/	/	/	/
軽度:汗はかかないが暑さを感じる / 湿気がある	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
夜間, 目は覚めないが, 起床後 シーツや衣服が湿っていることに気がついた。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
中等度: 発汗 / 湿潤を伴う熱感だが, 現在の活動を続けることができる。一時的に弱ぐ程度。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
夜間, 暑くて目が覚めたり, 汗をかいたりして目が覚めるが, シーツを取り替える以外には何もする必要がない。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
激しい: 発汗を伴う激しい暑さの感覚により, 現在の活動が妨げられる	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
夜間, 暑くて汗をかいて目が覚め, じっとしてられない(衣服を一枚脱ぐ, 窓を開ける, ベッドから出る等)。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
一昼夜中, ホットフラッシュがなかった場合, この丸に記入してください。	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

図1 ホットフラッシュ測定日誌

1. ホットフラッシュの測定

1-1. ホットフラッシュの定義

閉経後女性における血管運動症状は、一般にホットフラッシュまたはほてりとして知られている。産業界主導のホットフラッシュ臨床試験では、食品医薬品局（FDA）および欧州医薬品庁（EMA）が作成したホルモン補充療法における臨床評価のガイドラインよりホットフラッシュの重症度を3つのカテゴリー（軽度、中等度、重度）で評価することが求められており、以下のように定義されている⁷⁾。

- 軽度：発汗を伴わない熱感
- 中等度：発汗を伴う熱感，活動継続可能
- 重症：発汗を伴う熱感があり，活動を中止せざるを得ない。

1-2. ホットフラッシュの測定方法

ホットフラッシュの頻度と重症度を臨床試験で測定するために、一般的には日誌が用いられ、12週間の測定が推奨されている⁷⁾。学会主導のホットフラッシュを評価した臨床試験で最も一般的に使用されている日誌では、ホットフラッシュの重症度を4つのカテゴリー（軽度、中等度、重度、非常に重度）で評価しているが⁸⁾、その定義はガイドラインに準拠しておらず、また、多くの参加者がこの日誌に含まれる重症度の定義について混乱しているとの報告があった⁹⁾。そこで、Thomas Guttuso Jr. らによってガイドラインに準拠した3つのカテゴリーで評価する日誌が作成された¹⁰⁾。この日誌の日本語版を図1に示す。この日誌には、試験参加者のホットフラッシュをリアルタイムで記録するため、48個の空白の丸が各日毎のホットフラッシュの重症度カテゴリー別に配置されている。各丸は、試験参加者が記入したホットフラッシュの回数を表す。試験参加者には、可能な限り常に日誌を肌身離さず持ち歩き、記憶想起による二次的なエラーを減らすために、ホットフラッシュが発生したら直ちに記録させることが重要である。なお、1日中ほてりがなかった場合は、別の丸に記入する。

作成された日誌については、合計151人の試験参加者を登録した2つのランダム化比較試験（RCT）で使用され検証された^{11,12)}。そして、どの重症度カテゴリーにおいても、1日に48個の丸がすべて埋

められたことはすべての日誌において一度もなく、日誌のスペース不足のためにほてりが記録されないということはなかったことが報告されており、臨床試験に使用できると結論づけられている¹⁰⁾。

2. ホットフラッシュの評価方法

2-1. アウトカムの設定

中等度から重度の血管運動症状の治療を目的としたエストロゲン単独製剤の場合、介入群では対照群と比較して、ホットフラッシュの頻度と重症度の両方において、治療開始後4週間以内に臨床的および統計学的に有意な減少が認められ、治療開始後12週間を通じて維持されることを示すことが推奨されている。そして、以下の4つが主要評価項目として推奨されている。

- ベースラインから4週目までの中等度から重度の血管運動症状の頻度の変化の平均値
- ベースラインから12週目までの中等度から重度の血管運動症状の頻度の変化の平均値
- ベースラインから4週目までの中等度から重度の血管運動症状の重症度の変化の平均値
- ベースラインから12週目までの中等度から重度の血管運動症状の重症度の変化の平均値

しかし、機能的表示食品の場合は、介入効果は医薬品と比べて劣ることは明確であるため、4週目までに効果があらわれるとは限らない。そのため、12週目のみを主要アウトカムにするなど工夫が必要であろう。また、頻度と重症度の両方をアウトカムに設定すると多重性のリスクが発生することや、機能的表示食品においてはホットフラッシュの軽度な症状も重要な指標となるため、ホットフラッシュをスコア化するなどの対処が場合によって必要である。例えば、「ホットフラッシュ複合スコア」として、軽度、中等度、重度のホットフラッシュにそれぞれ1, 2, 3の数字を割り当て、ホットフラッシュを1週間ごとに合計することで、頻度と重症度を1つのスコアに組み合わせる方法がある¹²⁾。したがって、上記を考慮すると主要アウトカムは以下のようなになる。

- 摂取12週間目のホットフラッシュ複合スコアの

ベースラインからの変化量

このように、必要に応じてアウトカムを設定することが重要である。

2-2. 統計解析手法

ホットフラッシュ複合スコアは、前項で記述したように1週目から12週目までのスコアが集計される、経時測定データである。このようなデータを解析する際、反復測定分散分析を用いて各時点の評価する解析手法を用いることが多々ある。しかしこの解析手法は、データに欠測があった場合はデータ欠測者を解析から除外するか、欠測データをベースラインデータあるいは直前の測定データ等で補完しなければ解析できないなど、いくつか欠点がある。したがって、このような欠測を伴う可能性がある経時測定データの解析において、一つの標準的な方法として線形混合モデルが用いられ、特に、時点間の結果変数間の相関構造を周辺的にモデル化したMixed-effect Models for Repeated Measures (MMRM) が推奨される¹³⁾。この手法は、尤度に基づく方法(likelihood-base method)であり、欠測データに対して何かしらの値を代入する必要がない点が特徴の一つであり、解析対象者が試験途中で脱落したかどうか、また、欠測データが単調か非単調かどうかに関わらず、得られたデータをそのまま利用できる。

解析計画の事前明記の観点から、MMRMを解析計画に組み入れることを視野に入れておくことが重要である。

2-3. 解析モデル

実際に臨床試験から得られる経時測定データにMMRMを適用する際は、測定データが正規分布に従うと仮定し、平均モデルに、群、時点(ともにカテゴリ変数)、群と時点の交互作用を含めることが一般的である。また、共変量として測定値のベースラインを含めることも推奨されている。ベースラインの大きさに依存した介入効果の大きさを考慮することにより、検出力の増加が期待される¹⁴⁾。必要に応じて詳とベースライン値の交互作用、年齢、性別等を含めることも可能である。

臨床試験では、右に裾を引くデータが得られることもあるが、適宜対数変換等を使用すれば正規分布に近づけることが可能である。

基本は、試験計画時に解析手法、データの取り扱い等を固めておくのがベストであるが、実際の臨床試験ではどのようなデータが得られるかは不明である。したがって、盲検化レビューを行い、適宜解析手法を見直すことも重要である。

まとめ

本稿では、ホットフラッシュの測定と解析方法について、ホルモン補充療法における臨床評価のガイドラインを参考に紹介した。このガイドラインはホットフラッシュ治療のためのガイドラインであるため、重症度が高い症状を評価しているが、健常者を評価対象者とする機能性表示食品等の臨床試験に適用するには、健常者の範囲内で、ホットフラッシュが評価できるように試験デザインを工夫することが重要である。また、軽度なホットフラッシュの症状が日本人の健常者にどこまで適用できるかを今後検討していきたい。

参考文献

1. Whiteley J, DiBonaventura M, Wagner J, Alvir J, Shah S: The Impact of Menopausal Symptoms on Quality of Life, Productivity, and Economic Outcomes. *Journal of Women's Health* 2013, **22**(11): 983-990.
2. Kronenberg F: A Review of Physiology and Biosociocultural Perspective on Methods of Assessment. *The Journal of Nutrition* 2010, **140**(7): 1380S-1385S.
3. Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Anderson DJ, Kuh D, Hardy R, Brunner EJ, Avis NE, Gold EB, El Khoudary SR, Crawford SL, Mishra GD: Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. *Am J Obstet Gynecol* 2020, **223**(6): 898.e1-898.e16.
4. Iliodromiti S, Sattar N, Delles C, Nelson SM, Gill JMR, Lumsden M: Menopausal hot flashing and endothelial function in two vascular beds: findings from a cross-sectional study of postmenopausal women. *Menopause* 2019, **26**(9): 1002-1009.
5. Kahleova H, Holtz D, Strom N, La Reau A, Kolipaka S, Schmidt N, Hata E, Znayenko-Miller T, Holubkov R, Barnard N: A dietary intervention for postmenopausal hot flashes: A potential role of gut microbiome. An exploratory analysis. *Complementary Therapies in Medicine* 2023, **79**: 103002.
6. Freeman E, Sammel M, Lin H, Liu Z, Gracia C: Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstetrics and gynecology* 2011, **117**(5): 1095-1104.
7. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER): Guidance for Industry Estrogen and Estrogen/Progestin Drug Products to Treat Vasomotor Symptoms and Vulvar and Vaginal Atrophy Symptoms — Recommendations for Clinical Evaluation. 2003.
8. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavarasseur BI, Windschitl H: Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001, **19**(23): 4280-90.
9. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Messing S, DiGrazio W, Thornburg L, Guzick DS: Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2006, **108**(1): 41-8.
10. Guttuso T, DiGrazio WJ, Reddy SY: Review of hot flash diaries. *Maturitas* 2012, **71**(3): 213-216.
11. Guttuso T, McDermott MP, Su H, Kiebertz K: Effects of L-isoleucine and L-valine on hot flushes and serum homocysteine: a randomized controlled trial. *Obstetrics and Gynecology* 2008, **112**(1): 109-15.
12. Guttuso T, McDermott MP, Ng P, Kiebertz K: Effect of L-methionine on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009, **16**(5): 1004-8.
13. 五所正彦, 丸尾和司: 経時測定データ解析における mixed-effects models for repeated measures (MMRM) の利用. *応用統計学* 2017, **48**(2): 53-65.
14. 清見文明: ベースラインを共変量とした共分散分析に関する考察: 無作為化比較臨床試験での適用について. *計量生物学* 2003, **24**(2): 95-115.