

症候による更年期不定愁訴症候群の統計学的分類の 臨床的ならびに内分泌学的特長について

東北大学医学部産科婦人科学教室

安部 徹 良 山 谷 義 博
和 田 裕 一 鈴 木 雅 洲

国立仙台病院産婦人科

森 塚 威 次 郎

Clinical and Endocrinologic Features of Statistical Clustering of Women Complaining of Climacteric Symptoms

Tetsuro ABE, Yoshihiro YAMAYA, Yuichi WADA and Masakuni SUZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

Takejiro MORITSUKA

Department of Obstetrics and Gynecology, National Sendai Hospital, Sendai

概要 更年期不定愁訴症候群の病態生理および病因を解明するために、著者らがさきに報告した、症候による本症候群の型分類の特長を臨床的ならびに内分泌学的に検討した。

まず、型の一部併合および呼称の簡略化を行ない、第1型を睡眠障害型、第2型を心機能障害型、第3型を血管運動神経障害型、第4型を神経症型、第5型を知覚障害型、第6型を軽症型とした。ついで、それぞれの型に属する対象婦人の間で、年齢、閉経前・後別割合、血清 estradiol (E_2)、progesterone (P)、FSH および LH 濃度を比較した。

各型の平均年齢は、第1型が最も低く、第4、6、5、2型の順に高くなり、第3型が最も高かった。各型の閉経前婦人の割合は、第3型が最も少なく、第2、5、1、6型の順に増加し、第4型が最も多かった。

各種血清 hormone 濃度を比較した成績は以下の如くであった。すなわち、第3型では、他の型に比して、血清 E_2 濃度が最低値を示したが、血清 FSH および LH 濃度は中等値であった。第2型では、血清 LH 濃度が他の型に比して最高値を示したが、血清 FSH および E_2 濃度は、それぞれ高値および中等値であった。

以上の結果より、第3型には単一の因子（血管運動神経障害様因子）が内在しているので、本因子は血清 E_2 濃度の低下と密接に関連していることが強く示唆された。一方、第2型には複数の因子（心機能障害様・睡眠障害・血管運動神経障害様・知覚障害様・自律神経失調様因子）が内在しているので、血清 LH 濃度の上昇はこれらのいずれかの因子と関連すると推測されたが、その詳細は明らかでなかった。なお、これら以外の型の内分泌学的特長は特に認められなかった。

Synopsis Statistical clustering of women with the climacteric syndrome, reported by the authors previously, was evaluated from clinical and endocrinologic standpoint of view. In advance of this study, the clustering was slightly modified and denomination of each group of the climacteric women, divided by cluster analysis, was simplified as follows; the 1st, insomnia, the 2nd, heart failure-like, the 3rd, vasomotor symptom, the 4th, neurotic, the 5th, tactile abnormality-like, the 6th, mild type.

Mean age was lowest in the 1st and highest in the 3rd group. Proportion of premenopausal women was smallest in the 3rd and largest in the 4th group. In the 3rd group, serum estradiol was at the lowest level but serum FSH as well as LH were at middle level. In the 2nd group, LH was at highest and FSH as well as estradiol were at high and middle level, respectively.

From these results, vasomotor symptom was strongly suggested to correlate with depression of serum estradiol level. On the other hand, elevation of serum LH level was suggestive to be related to either one or all of heart failure-like, insomnia, vasomotor symptom, tactile abnormality and autonomic dysfunction factors.

Key words: Climacteric syndrome・Cluster analysis・Estradiol・Luteinizing hormone・Climacteric symptom

緒 言

私共は、さきに、更年期不定愁訴症候群の病態生理および病因を解明するための1つの接近法として、症候の因子分析およびクラスター分析による本症候群の統計的型分類を報告した¹⁾。すなわち、本症候群の症候に因子分析法を適用し、内在する因子を抽出し、さらに、個々の対象婦人について因子評点を算出して得られた因子評点にクラスター分析法を適用し、本症候群を7型に分類した。

今回は、この型分類の臨床的ならびに内分泌学的特長を検討したので報告する。

研究対象ならびに研究方法

1. 研究対象

研究対象は、前回の報告¹⁾において述べたものと同じで、昭和46年11月より昭和52年10月までの6年間に、東北大学医学部附属病院産婦人科および国立仙台病院産婦人科を受診した更年期不定愁訴症候群婦人194名である。

2. 研究方法

まず、対象婦人について、前報¹⁾に述べたように、質問紙法(表1)および問診により、17種類の症状の重症度を調査した。ついで、静脈血を採取し、血清を分離した後、 -20°C に凍結保存しておき、以下に述べる測定法により、各種 hormone を測定した。すなわち、血清 FSH および LH は、既に報告した2抗体法による radioimmunoassay²⁾(以下、「RIA」と省略)、血清 estradiol (以下、「 E_2 」と省略)は牧野・吉田らの方法³⁾に準じた「RIA」、血清 progesterone (以下、「P」と省略)は、既に報告した方法³⁾⁴⁾で測定した。

一方、上述の対象婦人の症状の重症度データに、因子分析法を適用して、共通因子を抽出した。ついで個々の対象婦人について、因子評点を算出し、因子評点上で対象婦人のクラスターを求め、本症候群を7型に類別した¹⁾。これらの型を、前報においては、それぞれ次のように、仮に命名した。すなわち、第1型は睡眠障害・神経症型、第2型は睡眠障害・心機能障害・神経症型、

表1 質問表

この2, 3日の間に次の症状がありましたら、その程度の強さがあてはまる□の中に○印をつけて下さい。

	強	中	弱	無
1. 顔が熱くなる(ほてる) _____	☐	☐	☐	☐
2. 汗をかき易い _____	☐	☐	☐	☐
3. 腰や手足がひえる _____	☐	☐	☐	☐
4. 息切れがする _____	☐	☐	☐	☐
5. 手足がしびれる _____	☐	☐	☐	☐
6. 手足の感覚がにぶい _____	☐	☐	☐	☐
7. 夜なかなか寝つかれない _____	☐	☐	☐	☐
8. 夜眠ついてもすぐ目をさまし易い _____	☐	☐	☐	☐
9. 興奮し易い _____	☐	☐	☐	☐
10. 神経質である _____	☐	☐	☐	☐
11. つまらないことにくよくよする _____ (ゆううつになることが多い)	☐	☐	☐	☐
12. めまいやほしけがある _____	☐	☐	☐	☐
13. 疲れ易い _____	☐	☐	☐	☐
14. 肩こり、腰痛、手足の節々の痛みがある _____	☐	☐	☐	☐
15. 頭が痛い _____	☐	☐	☐	☐
16. 心臓のどきがある _____	☐	☐	☐	☐
17. 皮膚をアリがはうような感じがする _____	☐	☐	☐	☐

第3型は心機能障害・血管運動神経障害・自律神経失調・神経症型、第4型は血管運動神経障害型、第5型は神経症型、第6型は知覚障害・神経症型、第7型は軽症型である。しかし、前報¹⁾において述べたように、第2型および第3型には、それぞれ複数の代表的因子(高因子評点平均値を有する因子)が存在し、さらに両型には共通の代表的因子が認められたので、両型をそれぞれ独立した型として分離しておく意義が少ないと考えられ、今回は、両型を併合して取扱った。

このような型の一部併合と、さらに型の呼称を簡略化するために、型分類と型の呼称を次の如く改めた。すなわち、前報の第1型はそのまま第1型とし、睡眠障害型と改称した。第2型と第3型は併合して、第2型、心機能障害型とした。また、第4, 5, 6, 7型は、それぞれ、第3, 4, 5, 6型とし、呼称は前報と同様、あるいは改称して、それぞれ血管運動神経障害型、神経症型、知覚障害型および軽症型とした。これらの、それぞれの型に属する対象婦人について、年齢、閉経前・後別割合、各種の血清 hormone 濃度を比較検討した。

表2 各型の閉経前・後別の割合

型 閉経前・後 症例数(%)	1		2		3		4		5		6		計	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
閉 経 前	19	63.3	22	52.4	7	41.2	35	68.6	12	63.2	23	65.7	118	60.8
閉 経 後	11	36.7	20	47.6	10	58.8	16	31.4	7	36.8	12	34.3	76	39.2
計	30	100.0	42	100.0	17	100.0	51	100.0	19	100.0	35	100.0	194	100.0

*: $P < 0.05$

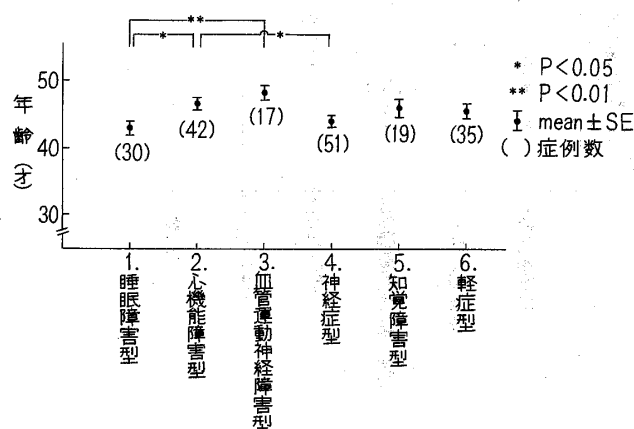
n: 症例数

成 績

1. 年齢分布

各型に属する症例群の平均年齢は図1に示す如く、第1型が 42.9 ± 1.0 歳 (mean $\pm$ SE) で最も低く、第4, 6, 5, 2型の順に高くなり、第3型が 48.1 ± 0.8 歳 (mean $\pm$ SE) で最も高かった。また、各型の平均年齢を比較すると、第1型と第3

図1 各型の年齢分布



型との間には1%以下の危険率で、第1型と第2型、あるいは第2型と第4型との間には5%以下の危険率で、推計学的に有意差が認められた。すなわち、神経症傾向を示すものが比較的低年齢者であるのに対して、血管運動神経障害様症状を示すものが比較的高年齢者であるということができた。

2. 閉経前・後別割合

各型に類別された症例群の閉経前・後別の割合は、表2に示す如くで、第3型は他の型に比して、閉経前が最も少なく、閉経後が最も多かった。これに対して、第4型は閉経前が最も多く、

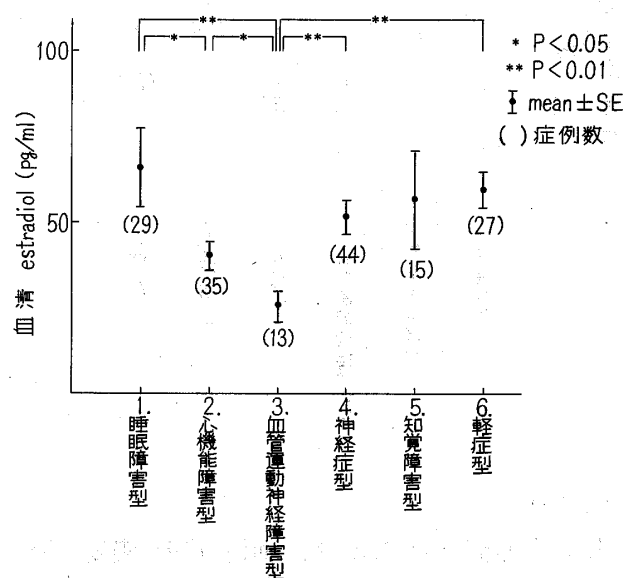
閉経後が最も少なかった。また、第3型と第4型との間には、閉経前・後の割合の間に有意差 ($p < 0.05$) が認められたが、その他の型の間の差は有意ではなかった。

3. 各種血清 hormone 濃度

A. estradiol

各型の血清「E₂」濃度の平均値は、図2に示す如く、第1型が最高値を示し、第6, 5, 4, 2型の順に低下し、第3型が最低値であった。これらの血清「E₂」濃度を各型の間で比較すると、第

図2 各型の血清 estradiol 濃度

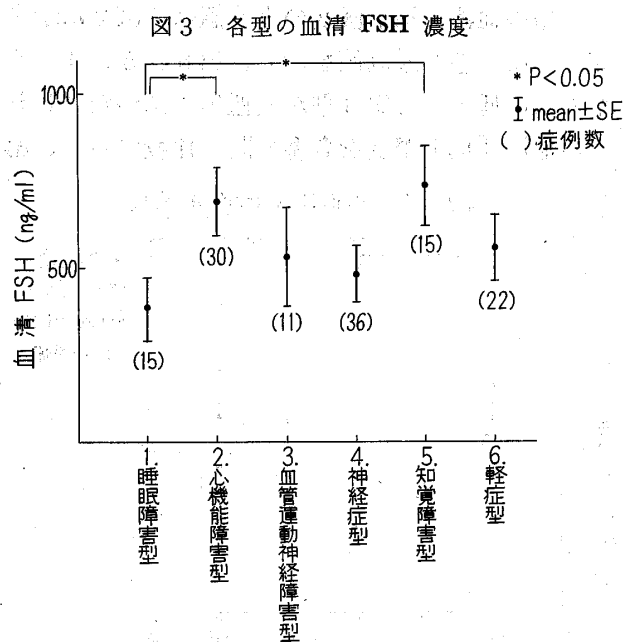


3型と第1, 2, 4および6型との間には、それぞれ、1%, 5%, 1%, 1%の危険率で推計学的に有意差が認められた。また、第3型13名は閉経前6名と閉経後7名から成り、それぞれの血清「E₂」濃度は 29.0 ± 2.5 pg/ml (mean $\pm$ SE) および 23.0 ± 4.5 pg/ml (mean $\pm$ SE) であった。第3型

以外の5型も閉経前および閉経後に分けて、それぞれの平均値と第3型の閉経前あるいは閉経後の平均値を比較すると、第3型の閉経前・後群はともに、第3型以外の型の閉経前・後群のいずれよりも低値を示した。従つて、第3型は、閉経前であつても、血清「E₂」level はすでに、第3型以外の型の閉経後 level 以下に低下していることが分つた。

B. FSH

血清 FSH 濃度は、血清「E₂」濃度とは逆に、第1型が最も低く、ついで第4, 3, 6, 2, 5型の順に高値を示し、第1型と第2型、第1型と第5型との間に、5%以下の危険率で推計学的に有意差が認められた(図3)。



C. LH

各型の血清 LH 濃度は、血清 FSH 濃度の場合と同様に、第1型が最も低く、第3, 6, 4, 5, 2型の順に高値を示した。また、各型の間で比較すると、第1型と第2型との間に1%以下の危険率で、第1型と第5型との間に5%以下の危険率で、第2型と第3型あるいは第6型との間に5%以下の危険率で、それぞれ推計学的に有意差が認められた(図4)。

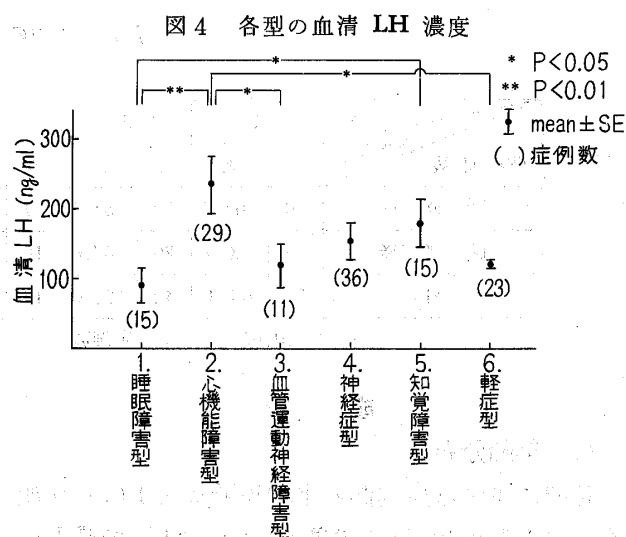
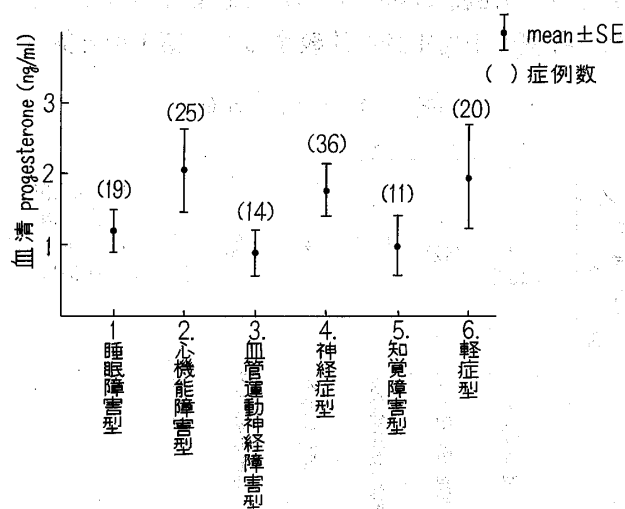


図5 各型の血清 progesterone 濃度



D. progesterone

各型の血清「P」濃度は、図5に示す如く、血清「E₂」の場合と同様に、第3型が最も低値を示したが、各型との比較では、いずれの組み合わせでも有意差は認められなかった。

考 案

更年期不定愁訴症候群(更年期障害?)は、古くから、内分泌疾患の1つとして位置づけられてきたが、どのような内分泌学的異常に起因するかは必ずしも明確にされていない。すなわち、古くは、卵巢機能低下説¹⁵⁾、副腎皮質機能低下説⁹⁾などがあるが、いずれも詳細な発症機序を説明するに至っていない。

近年, Utian¹⁷⁾ は閉経期症状および卵巣欠落症状に estrogen 剤を single blind 法によつて投与し, これらの種々の症状のうち, 真に estrogen 剤が有効な症状は hot flushes, night sweats などの vasomotor symptom であり, depression, irritability, insomnia, palpitation, anxiety, headache などは, placebo によつても軽快する心理的なものであると報告している. しかし, その後, Campbell et al¹³⁾ は, Utian et al. の成績が single blind 法によるものであること, 症候の重症度の評価方法が適当でないこと, および estrogen と placebo の投与期間の割り付けが適当でないことを批判し, 閉経期症状に対して独自に Premarin の double-blind 試験を行ない, Premarin は hot flushes のみならず, insomnia, irritability, poor memory, anxiety, headache などにも有効であるとしている.

このように, 欧米においても, 閉経期症状と内分泌性因子との関連については未だ一致した結論が得られていないようである. しかし, 少なくとも vasomotor symptom は estrogen 療法に反応するという点では一致しており, 本症候は estrogen と密接な関連を有することが推測されている.

このような臨床上的治療成績から, 更年期不定愁訴症候群の症候を本症候群婦人の視床下部・下垂体-卵巣系内分泌機能に関連づけようとする試みは, これまで数多くなされてきたが, いずれも積極的に両者の間の因果関係を証明するに至っていない. さらに, 女性のすべてが, 視床下部・下垂体-卵巣系内分泌機能の更年期性変化を経験する筈であるにも拘らず, 一部のもののみが更年期不定愁訴症候群を発症するという事実が, 本症候群の原因を更年期の視床下部・下垂体-卵巣系機能に求めようとする考えを否定する根拠の1つになつている. しかし, 私共は, 更年期不定愁訴症候群の重症度を kupperman 更年期指数¹⁶⁾ (以下, 「K指数」と省略) で表現した場合に, 閉経前期婦人のうち, 35~39歳の年齢階級群において, 「K指数」が血清「E₂」濃度と負の, 血清 LH 濃度と正の有意の相関を示すことを見出した¹⁰⁾. こ

れらの事実は本症候群が複数の成分で構成されており, その一部の成分のみが視床下部・下垂体-卵巣系機能と密接な関係にあることを示しているとも考えられる. 従つて, 本症候群を症候をパラメーターとして数個の型に層別すれば, 各型は層別前よりも著しく均質性を増すであろうから, 視床下部・下垂体-卵巣系内分泌機能との関係も見出し易くなるであろうと考え, 前報¹⁾に報告した型分類を行なつた. ついで本研究では, これらの各型の臨床的ならびに内分泌学的な特長を検討した.

その結果, 第3型(血管運動神経障害型)は, 平均年齢が最も高く, 閉経前婦人の割合が最も少なかった. また, この型の閉経前および閉経後婦人のいずれも, 血清「E₂」濃度が他の型に比して最も低かつた. これは, 第3型の代表的因子である血管運動神経障害因子¹⁾が血清「E₂」濃度の低下と密接に関連していることを示すものと考えられる.

他方, 第3型の血清 FSH および LH 濃度は, 他の型に比して, 特長的な変化を示さなかつたので, 第3型の血管運動神経障害様症状は血清 gonadotropin 濃度の変化との間に直接的な関連は考えにくいと思われる.

また, 第2型は, 平均年齢および閉経婦人の割合が, 第3型について高値を示し, また, 血清「E₂」濃度は, 第3型について低値を示した. さらに, 第2型においては, 血清 LH 濃度は, 血清 FSH 濃度と異つて, 他の型に比して最高値を示した. 第2型には複数の代表的因子が内在している¹⁾ので, 第2型の血清 hormone 濃度 pattern, 特に血清 LH 濃度の上昇が第2型の代表的因子のいずれかと関連していることは推測されるが, その詳細は今後の検討にまたなければならない.

ひるがえつて, 一般の更年期婦人における視床下部・下垂体-卵巣系内分泌機能を見ると, 閉経前期では, 末梢血の「E₂」level が成熟期婦人の正常範囲にあるにも拘らず, gonadotropin, 特に FSH level が閉経1年以上前から上昇を始めることが知られている⁹⁾¹²⁾. 私共の成績¹¹⁾でも, 初

期卵胞期の血清 hormone level を, 閉経前期婦人と20歳代正常月経周期婦人との間で比較すると, 「E₂」は両者の間で有意差が認められないのに対し, gonadotropin, 特に FSH は前者において著明な高値を示した。また, 閉経後期では, 閉経1年後に血漿「E₂」level は正常月経周期の初期増殖期 level の約20%に低下するが, FSH, LH それぞれ13.4倍, 3.0倍に上昇するという報告¹⁴⁾がある。教室の古橋の成績²⁾では, 血清「E₂」level は閉経後2年以内は正常月経周期婦人の初期卵胞期との間に有意差は認められないが, 血清 FSH および LH level は, それぞれ, 正常月経周期1~10日の level の10倍以上および5~10倍に上昇している。以上に述べた, 一般の更年期婦人における視床下部・下垂体-卵巢系内分泌動態を概観すると, 血清 gonadotropin level は閉経前より上昇を開始し, 閉経後も上昇を続けるのに対し, 血清「E₂」level は少なくとも閉経前期においては, 成熟期の初期卵胞期と同じ basal level に維持されていると云えよう。

しかるに, 本研究において示された第3型に属する閉経前期婦人の血清「E₂」あるいは LH 濃度を, 前述の一般閉経前期婦人の初期卵胞期の血清「E₂」あるいは LH 濃度と, それぞれ比較すると, 第3型に属する閉経前期婦人の血清「E₂」あるいは LH 濃度は, 有意に低値あるいは高値であった¹¹⁾。このように, 型分類によつて, 特定の型の内分泌学的特長が明らかになったことは, 更年期不定愁訴症候群の層別化が行なわれたために, 本症候群の成分と視床下部・下垂体-卵巢系内分泌機能との間に特長的な対応づけが見出されたと考えることができる。もちろん, これを足がかりにして, 両者の間の詳細な関係を明らかにするためには, さらに今後の検討が必要であることは云うまでもない。

本研究の一部は昭和53年度文部省科学研究費(一般研究 C, No. 357475)によつて行なわれた。

文 献

1. 安部徹良, 山谷義博, 鈴木雅洲, 森塚威次郎:
症候による更年期不定愁訴症候群の型分類の

試み—クラスター分析による型分類: 日産婦誌, 31: 607, 1979.

2. 古橋信晃: 婦人における血清 estradiol, progesterone, LH および FSH の経年的変化と閉経発来機序. 日産婦誌, 27: 963, 1975.
3. 古橋信晃, 大橋一夫, 安部徹良, 五十嵐章, 中川公夫, 鈴木雅洲: 閉経前後および去勢婦人の血中 LH, FSH, progesterone, estradiol 動態について. 産と婦, 42: 65, 1975.
4. 古橋信晃, 大橋一夫, 安部徹良, 中川公夫, 平野睦男: Radioimmunoassay による血中 progesterone の測定—合成 LH-RH 投与時の血中 progesterone 動態—. 日不妊会誌, 20: 41, 1975.
5. 牧野拓雄: 性ステロイドホルモンの radioimmunoassay. 日内分泌会誌, 49: 629, 1973.
6. 町野硬夫: 所謂更年期障害症に関する基本的観察並びにその治療と予後判定について. 日産婦誌, 15: 777, 1963.
7. 鈴木雅洲, 安部徹良: 更年期障害(補習講座—内分泌疾患). ホルモンと臨, 19: 999, 1971.
8. 鈴木雅洲, 平野睦男, 中川公男, 五十嵐章, 広瀬洋子: 無月経婦人の下垂体前葉予備能の検討—LH-RH 試験による判定—. 産と婦, 41: 1201, 1974.
9. Abe, K., Nagata, N. and Saito, S.: Effects of synthetic luteinizing hormone-releasing hormone on plasma levels of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man. Endocrinol. Jpn., 19: 77, 1972.
10. Abe, T., Furuhashi, N., Yamaya, Y., Wada, Y., Hoshiai, A. and Suzuki, M.: Correlation between climacteric symptoms and serum levels of estradiol, progesterone, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone. Am. J. Obstet. Gynecol., 129: 65, 1979.
11. Abe, T., Yamaya, Y., Wada, Y. and Suzuki, M.: Analysis of serum concentrations of estradiol, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone during menstrual cycles in premenopausal women with and without climacteric symptoms. J. Clin. Endocrinol. Metab. in print.
12. Arimura, A., Kastin, A.J. and Schally, A.V.: In Gonadotrophins, (ed. B. Saxena, C.G. Beling, and H.M. Gandy), 32. Wiley Interscience, New York, 1972.
13. Campbell, S. and Whitehead, M.: In Clinics in Obstetrics and Gynecology, Vol. 4 (ed. R.G. Greenblatt and J.W.W. Studd), 31. W.B. Saunders, London, 1977.
14. Chakravarti, S., Collins, W.P., Forecaat, J.D., Newton, J.R., Oram, D.H. and Studd, J.W.W.:

- Hormonal profiles after the menopause. *Br. Med. J.*, 2: 784, 1976.
15. *Kaiser, R. and Gordes, W.*: Pathophysiologie und Therapie des klimakterischen Syndroms. *Med. Klin.*, 63: 1197, 1968.
16. *Kupperman, H.S., Blatt, M.H., Wiesbader, H. and Filler, W.*: Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 13: 688, 1953.
17. *Utian, W.H.*: The true clinical features of postmenopause and oophorectomy, and their response to oestrogen therapy. *S. Afr. Med. J.*, 46: 732, 1972.
- (特別掲載 No. 4592 昭54・9・10受付)