

1) 更年期障害のホルモン療法

京都府立医科大学
産婦人科助教授

本庄 英雄

座長：大阪大学 教授 谷澤 修君

はじめに

近年、中・高年婦人が著増、その健康管理に対する婦人科医の責務は日ごとに増している。複雑な更年期障害の簡単なとらえ方（私案）、ホルモン療法につき述べる。さらに更年期障害の中に、腰背痛、胸部圧迫感、うつ状態等が含まれるが、各々骨粗鬆症、高脂血症・心・血管系疾患、アルツハイマー型老年痴呆と関連して考えられる。これらの疾患に対し、欧米では、エストロゲン貼布剤、専用の性ステロイドコンビネーション剤等、積極的なホルモン療法が行われている。

〔I. 更年期障害のとらえ方〕

更年期障害の原因を二つに分ける。一つは加齢による卵巣機能、エストロゲン等の急減、一つは当年代の心因的ストレス等である。二つが組合い、器質的な心身の異常と非器質的な心身異常（更年期障害）がおこる。

更年期障害の症状は多岐多彩であるが、

- ①顔のほてり、発汗、冷え性などの血管運動神経障害
- ②肩こり、腰痛などの運動器系障害
- ③頭痛、不安、不眠などの精神神経障害
- ④手足のしびれ、などの知覚障害

に分けられる。これらを簡単に①、②をエストロゲンを中心としたホルモンの急減による症状群とし、ホルモン療法を行う群、③と④を対神経症薬等が有効な群とする。

教室ではアンケート（表1）を使用している。A群では“はい”が多いとうつ状態をはじめ精神系に問題が多いと考えられる。このA群の“はい”、“いいえ”の丸は、カーボンにより転写され、その点数を加算すると正常領域か、神経症領域か、うつ病領域かが示唆される¹⁾。B群は運動器系障害、C群は自律神経失調、D群は血管運動神経障害、E群は知覚障害の症状を並べている。F群はダミーである。

BとD群に“はい”が多いと、エストロゲンの不足が考えられ、エストロゲン投与の適応となる。なお、アンケートを記載してもらうことは次のようなメリットがある。

- ①多種、多様な訴えを一目で把握できる。
- ②来院時ごとの症状の推移、治療の効果がつかめる。
- ③40歳以上の患者さん全員につけてもらうと、スクリーニングでき、更年期障害等の患者さんを多く見出せる。

(表1) 更年期障害用アンケート

京都府立医科大学産婦人科学教室 (主任: 岡田弘二)

伊藤珂史 本任英雄 構成

〔Ⅱ. 更年期障害の治療方針〕

表2は現在我が国で更年期障害に用いられている主なホルモン剤を示した。

更年期障害の早発症状として、発汗、ほてりなどの血管運動神経障害がおこり、卵巣欠落症候群でも顕著となる。これらの血管運動神経障害に対してエストロゲン補充療法は最も効果をあげる。

エストロゲンの種類として我が国では、エストロンサルフェート (estrone sulfate, 以下 E_1-S と略) を主成分とする結合型エストロゲン剤 (プレマリン®など), 合成エストロゲンのメストラノール, エストロゲン効果自身は弱いエストリオールが主として使われている。一方, 欧米では最も活性の強いエストラジオール (estradiol- 17β , 以下 E_2 と略) そのものが使われ, 例えば更年期障害向けのコンビネーション剤, Cyclo-Progynova (イギリス Schering) では1ないし2 mg/日, 経口, 吉草酸エストラジオールが使われ, デンマーク Novo Nordisk の Trisequens, Kliogest, Estrofem では各々2 mg/日, 経口 E_2 が使われている。

従来の更年期障害に対しては表2の投与量を基準として投与する。ヒトによる反応性の違いから症状を治めるべく, より高い量も投与される。高用量で症状を治め, 後, 維持量へ減少させるのも一方法である。

閉経期周辺婦人に対し, 結合型エストロゲン剤を1.25mg/日, 経口, 3週間投与した時, 主成分の E_1-S は血清中で1~8 ng/mlへ上昇, 正常月経周期 (内因性) 血清中 E_1-S^{20} (0.5~3 ng/ml) よりやや高めとなる。しかし, 80歳前後の婦人へ同量投与すると, 平均で21ng/mlと極度に高くなる。老婦人においては, 排泄遅延, 異常高値となることが考えられ, エストロゲン投与でも年代的配慮が必要である。

結合型エストロゲン0.625mg/日では総コレステロールを下げ, 善玉のHDL-コレステロールを上げ, 脂質代謝に良好な影響を与える。しかし, それ以上の量ではかえって悪化させることがある。閉経後の高脂血症, 骨粗鬆症に対しては0.625mg/日が適当と考えら

女性用 M C L 回答用紙

次の質問を読んで、現在のあなたの状態にあてはまればはい、あてはまらなければいいえにボールペンではっきりと○印をつけて下さい。症状が強いときは◎印をして下さい。

年 月 日実施 施設名: カルテ番号:
姓 名: 歳 生年月日: 年 月 日生
月 経: 整, 不順, 閉経 () 最終学歴: 中学校, 高校, 大学
既往歴: 卵巣摘出 (片, 両) 満 年 齢: 30~49歳, 50歳以上

A-1. 何となく淋しい感じがして、物事を悲観的に考える。……	はい	いいえ
2. 日常生活で、これまでとは違い何事にも、あまり興味が…… わなくなってきた。	はい	いいえ
3. 将来の自分のことや家族のことについて、色々と先の事…… を案ずる。	はい	いいえ
4. 自分の責任が十分に果たせてないような気がする。……	はい	いいえ
5. ささいな事で人に迷惑をかけたり、又は悪い事をしたよ…… うで申し訳ない気がする。	はい	いいえ
6. 最近、物忘れがひどくなり、確かに記憶力が低下してき…… たように思う。	はい	いいえ
7. 最近、人から小言を言われるとひどく腹が立ち反発を感…… じるようになった。	はい	いいえ
8. 最近、生きていても仕方がなく、一層のこと死んでしま…… った方がましだと思う。	はい	いいえ
9. 寝付きが悪い。……	はい	いいえ
10. 首の付け根が突っ張ったり、あるいは凝った感じがする。……	はい	いいえ
11. 食べてもおいしくない、時には味が変で、砂を噛むよう…… な感じがする。	はい	いいえ
12. 胸部に圧迫感がして、またそのために息苦しく、息切れ…… することがある。	はい	いいえ
13. 便秘とか、下痢をよくするようになった。……	はい	いいえ

B-1. 背ばねが痛く、背すじがしゃんとしない。……………	はい	いいえ
2. 筋肉痛、特に関節などに痛みがある。……………	はい	いいえ
3. 肩こりがひどい。……………	はい	いいえ
4. 腰の痛みがひどい。……………	はい	いいえ
5. 足がだるい。……………	はい	いいえ
C-1. 目が疲れやすく、物がかすんだようにみえる。……………	はい	いいえ
2. 耳鳴りや、耳がつまった感じがする。……………	はい	いいえ
3. 目まいや、立ちくらみがして、身体が安定しない。……………	はい	いいえ
4. 何となく頭がもやとしてすっきりしない。……………	はい	いいえ
5. 頭が痛いことがよくある。……………	はい	いいえ
D-1. 顔面にほてり感、あるいは冷たい感じがする。……………	はい	いいえ
2. 腰、あるいは手足が冷える。……………	はい	いいえ
3. 涼しいのに、急に汗がでて困ることがある。……………	はい	いいえ
4. 心臓がドキドキする。……………	はい	いいえ
5. 最近、高血圧あるいは低血圧といわれた。……………	はい	いいえ
E-1. 手の先、足の先など、体の一部にしびれ感がある。……………	はい	いいえ
2. 皮膚に虫のはう感じがする。……………	はい	いいえ
3. 皮膚がびりびりすることがある。……………	はい	いいえ
4. 何となく、皮膚の感じがにぶいときがある。……………	はい	いいえ
5. 最近、小便が近くなり、度々便所へ行く。……………	はい	いいえ
F-1. 食事の後、胸につかえ、胃のあたりが気持ちわるい。……………	はい	いいえ
2. 最近、吐き気、あるいはおう吐することがよくある。……………	はい	いいえ
3. 食欲がなく、胃腸の調子がわるい。……………	はい	いいえ
4. お腹がはって、ガスがでる。……………	はい	いいえ
5. お腹が痛いことがよくある。……………	はい	いいえ

その他、何か困ったことがあれば書いて下さい。

--

れる。

エストロゲン投与においては、性器出血、子宮内膜増殖症、子宮内膜癌、乳腺腫瘍等の問題がある。性器出血については、閉経を10～15年延ばして、Quality of life を高めている証とも考えられるが、実際毎月消退出血をみることは当の婦人にとってわずらわしいことで、ヨーロツパでも、医師の指示ではなく、使用者の判断で、E₂製剤（2 mg）を28日×2サイクル、E₂と黄体ホルモン（Norethisterone acetate 1 mg）のコンビネーション剤を28日×1サイクル服用し3月に一度、月経様出血を起こさせていることが多いと聞いている。子宮内膜癌はエストロゲン投与により増加するが、黄体ホルモンを合わせ投与することにより、対照のどちらも投与していない婦人よりもさらに減少する。エストロゲンと乳癌の関係はいまだ結論づけられていない。各種ホルモン混合剤のメサ

（表2）更年期障害に用いられている主なホルモン剤

エストロゲン剤	結合型エストロゲン剤（プレマリン [®] 、ロメタ [®] 、ハイホリン [®] 、セファック [®] ） メストラノール（デボシン [®] ） エストリオール（ホーリン [®] 、エストリール [®] 、オバポース [®] ）	0.625～1.25mg/日、経口 0.02～0.16mg/日、経口 0.1～2mg/日、経口
	ジプロピオン酸エストラジオール（オバホルモンデポー [®] ） 吉草酸エストラジオール（プロギノンデポー [®] ）	1～10mg/1週～1ヵ月、筋注 5～10mg/1～4週、筋注
アンドロゲン剤	エナント酸テストステロン＋プロピオン酸テストステロン＋ 吉草酸エストラジオール（ボセルモンデポー [®] ）	1ml/2～4週、筋注
	エナント酸テストステロン＋吉草酸エストラジオール （プリモジアンデポー [®] 、ダイホルモンデポー [®] 他）	1ml/2～4週、筋注
	テストステロン＋エストラジオール（エスジン [®] 、ボセルモン [®] 他）	1～2ml/日～隔日、筋注
各種ホルモン混合剤	エストロン＋乾燥甲状腺＋テストステロン他（メサルモン-F [®] ）	2錠/日

ルモン-F®は、中に含まれる乾燥甲状腺などにより、更年期障害、卵巢欠落症状を全般的に改善する。

A群の項目に“はい”が多いと抗うつ剤等が適応となる。うつ状態に対してはエストロゲン療法を奏効することも報告されている。本格的なうつ病、抗うつ剤が奏効しない時、睡眠障害特に早期覚醒が強い時、自殺念慮がある時は、精神科医にその診療をゆだねる。

C群の項目に“はい”が多い時、マイナートランキライザーを投与する。自律神経調整剤、トフィソパム（グランダキシン®）は種々の更年期障害症状に広く効果をあげ、効果の早い使いやすい薬である。

〔Ⅲ．骨粗鬆症〕

骨粗鬆症は、完成した老年期ではなく更年期における治療が効果的である。さらに成熟、若年婦人でも月経異常あるいは腰痛があれば骨塩低下を検査、治療することが重要である³⁾、骨塩を増加させるものとして、洋の東西で認められているものは唯一エストロゲンである。若年では、結合型エストロゲンとして1.25mg、高齢になれば0.625mgをいずれも21日間投与し、7日間休薬する。可能な例では投与第3週にあるいは3～6カ月に1度黄体ホルモン剤を投与する。

〔Ⅳ．高脂血症〕

婦人においては閉経後、高脂血症が著増、それに比例して心・血管系疾患が著増する。血清総コレステロールが220mg/dl以上、あるいは血清トリグリセリドが150mg/dl以上、あるいはいわゆる善玉のHDL-コレステロールが40mg/dl以下であれば治療を開始しなければならない（日本動脈硬化学会）。

我々の外来でも、血清総コレステロールが220mg/dl以上の婦人は30人中10人と多数にのぼる。閉経後でエストロゲンを服用している婦人では脂質改善がみられた。

HMG-CoA還元酵素阻害剤、メバロチン®はよくコレステロールを低下させた。

〔Ⅴ．アルツハイマー型老年痴呆〕

閉経を契機にアルツハイマー型老年痴呆が増加する。結合型エストロゲン1.25mg/日を投与すると痴呆スコアは改善した。エストロゲンによる血流の改善が報告され、さらに直接的な神経系細胞への刺激がみられた。

おわりに

骨粗鬆症、高脂血症等を含めた広い意味での更年期の障害に、ホルモン療法がより積極的に行われることを祈念する。

《参考文献》

- 1)葉賀 弘：うつ病チェックリスト（KDCL）の作製とその臨床的応用に関する研究。京府医大誌，97：125，1988。
- 2)Honjo, H., et al.: Serum and urinary estrone sulfate during the menstrual cycle, measured by a direct radioimmunoassay and fate of exogenously injected estrone sulfate. Hormone Res., 27：61，1987。
- 3)Honjo, H., et al.: Study of low back pain and osteoporosis in OB/GYN with DPA, MD, MD/MS and CR—Treatment with elcatonin, Osteoporosis 1990 (eds. C. Christianasen, et al.), 1464. Osteopress ApS, Copenhagen, 1991。