

更年期及びその周辺婦人の記憶機能に関する臨床的研究

獨協医科大学越谷病院産婦人科

*東京都多摩老人医療センター精神科

大蔵 健義 一瀬 邦弘* 渡部 秀樹 瀬川 裕史
三ッ矢和弘 榎本 英夫 林 雅敏 矢追 良正

A Clinical Study on Memory Function in Climacteric and Periclimacteric Women

Takeyoshi OHKURA, Kunihiro ISSE*, Hideki WATABE,

Yushi SEGAWA, Kazuhiro MITSUYA, Hideo ENOMOTO,

Masatoshi HAYASHI and Yoshimasa YAOI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Koshigaya Hospital,**Dokkyo University School of Medicine, Saitama***Department of Psychiatry, Tokyo Metropolitan Tama Geriatric Hospital, Tokyo*

概要 更年期以後の婦人は、種々な程度の物忘れを訴える。エストロゲンが女性の記憶機能に影響を与えるという報告がある。しかし、女性の更年期に関連して年齢層別に記憶検査を行って、記憶力低下があるかどうかを報告した文献はない。本研究は、次の二つを主な目的とした。更年期及びその周辺婦人に関して、1) 記憶力低下があるかどうか。2) もし記憶力低下があるとする、それは、卵巣からのエストロゲン分泌が減少する更年期開始の年齢層やエストロゲン分泌が消失する閉経期の年齢層と関係があるかどうか。1), 2)を明らかにするために、獨協医科大学越谷病院産婦人科外来受診中でかつ通常の日常生活を送っている、31~65歳の婦人200名について三宅式記憶力検査を行って検討した。200名を5歳ごとに年齢層で区分して、A~G群に分けた。A~F群は各群30名で、G群は20名であった。各群の記憶力は、無関係対語3回目の正答数を代表値として、分散分析後多重比較した。

A群(31~35歳)とB群(36~40歳)の正答数(平均±SD)は、それぞれ 8.0 ± 2.0 , 8.2 ± 1.7 で、有意差は認められなかった。この両群は、残りのいずれの群よりも高値であった($p < 0.01$)。C群(41~45歳)とD群(46~50歳)の正答数は、それぞれ 5.9 ± 2.1 , 5.6 ± 2.4 で、両群間に有意差はなかった。E(51~55歳), F(56~60歳), G(61~65歳)の各群の正答数は、それぞれ 4.5 ± 2.4 , 4.2 ± 2.2 , 3.3 ± 1.6 であった。C群は、E~Gの各群より有意に高かった($p < 0.05$)。D群は、F, Gの両群より有意に高かった($p < 0.05$)。E群はG群より有意に高かった($p < 0.01$)。以上をまとめると次のようになる。B群からC群に移行するところで記憶力低下は最大であった。更年期には、C群とE群で記憶力低下が認められた。前者は、血中エストロゲンの周期的変化が減少ないし停止して、更年期が開始する年齢層に一致していた。後者は、閉経期の年齢層に一致していた。更年期以後も緩徐に記憶力低下が進行した。

Synopsis This study was designed to investigate memory function in climacteric and periclimacteric women who lived a normal, ordinary life. Two hundred women treated at the gynecological outpatient clinic of Koshigaya Hospital were divided into 7 groups: groups A(31~35yr), B(36~40yr), C(41~45yr), D(46~50yr), E(51~55yr), F(56~60yr) and G(61~65yr). Each group consisted of 30 women except group G(n=20). The memory function of each group was determined and the mean scores for 10 paired hard-associates after three trials of presentation were compared. The mean scores (±SD) for groups A and B were 8.0 ± 2.0 and 8.2 ± 1.7 , respectively, which were not statistically different. The scores for both groups were significantly higher than those for the other groups ($p < 0.01$). The mean scores for groups C and D were 5.9 ± 2.1 and 5.6 ± 2.4 , respectively, which were not statistically different. The score for group C was significantly higher than those for groups E(4.5 ± 2.4), F(4.2 ± 2.2), and G(3.3 ± 1.6) ($p < 0.05$). The score for

group D was significantly higher than those for groups F and G($p<0.05$). The score for group E was significantly higher than that for group G($p<0.01$). The decrease in memory function was the greatest in group C. In the climacterium, memory impairment was also observed in group E. The former corresponds to the climacteric commencement age group where cyclic changes in serum estrogen levels decrease or cease, and the latter corresponds to the age group for menopause. Memory impairment progressed gradually in postclimacteric women.

Key words: Climacterium • Menopause • Memory • Word association test • Estrogen

緒 言

初老期を迎えたヒトの主要な自覚症状の一つである物忘れは、老化の結果起こるとされている。しかし、老化と総称される加齢現象の中で、ホルモン環境の変化という要因は、どの程度物忘れ(記憶力低下)に関与しているのであろうか。特に女性の場合、記憶力低下が、更年期の始まりとされる血中エストロゲンの周期的変化の消失の時期¹⁾や血中エストロゲン濃度の低下する閉経の時期とは、どのような関係にあるのであろうか。血中エストロゲンの周期的変化が停止すると、記憶に重要な役割を果たしている海馬の機能が低下するというラットの実験がある²⁾。一方、ヒトでは両側卵巣を摘出した婦人では短期記憶が低下すると報告されている^{3,4)}。我々は、早発閉経でホルモン補充療法を中断すると、記憶力低下が生じる場合もあることを既に報告した⁵⁾。さらに、ホルモン療法中断後記憶力障害が生じた早発閉経の1症例で、エストロゲン補充療法を行うことにより記憶力が回復した症例も報告した⁶⁾。

男女を一緒にした加齢による記憶低下の報告はあるが、女性の更年期及びその周辺婦人に関して、年齢層別に区分して記憶テストを行った報告は見当たらない。本研究の主な目的は次の二つである。1) 更年期及びその周辺婦人に記憶力低下が存在するかどうか、2) もし記憶力低下があるとする、それは更年期開始の年齢層や閉経期の年齢層とどのような関係にあるのか。1), 2)を明らかにするために、31~65歳の婦人200名について、三宅式記憶力検査^{7,8)}を行って検討した。

対象と方法

1. 対象は、獨協医科大学越谷病院産婦人科外来を受診中の31~65歳の婦人200名で、31~40歳は正常月経周期の人を選んだ。いずれも社会的、職業

的機能に障害を認めない者である。なお、次のような婦人は除外した。妊婦、早発閉経(手術で両側卵巣摘出した婦人を含む)、手術直前や直後の人、抑うつ気分の訴えのある人、などである。日本産科婦人科学会の定義に従って、正常月経周期日数は25~38日とし、これを月経正順とした。希発月経と無月経は、月経不順とした。対象は、5歳ごとに年齢層で区分してA~G群に分けた。A~F群は各群30名で、G群は20名であった。年齢(平均±SD)は、A群(31~35歳); 32.8±1.6, B群(36~40歳); 37.6±1.6, C群(41~45歳); 43.0±1.3, D群(46~50歳); 48.6±1.3, E群(51~55歳); 52.6±1.5, F群(56~60歳); 57.5±1.3, G群(61~65歳); 62.4±1.5, であった。以上の婦人に、外来受診中に無作為に対象を選び、検査の主旨を説明して協力して戴いた。

2. 三宅式記憶力検査の内容と方法

三宅式記憶力検査は、有関係と無関係の対語それぞれ10対で構成されている(表1)。1対ずつ読み聞かせて記憶させ、10対が終わったら対語の一

表1 三宅式記憶力検査に用いる対語表の一例

有関係対語	無関係対語
たばこ—マッチ	少年—たたみ
空—星	つばみ—とら
命令—服従	入浴—財産
汽車—電車	うさぎ—障子
葬式—墓	水泳—銀行
相撲—行司	地球—問題
家—庭	あらし—病院
心配—苦勞	特別—衝突
寿司—弁当	ガラス—神社
夕刊—号外	停車場—真綿

原著論文⁷⁾では、このような有関係対語と無関係対語が、それぞれ5組用意されている。現在では、一部言葉の組替えが行われている。これは、我々が検査に使用した対語表の一例である。

方を検者が言って他方を被検者に言わせる。有関係対語より開始する。各組の間は2秒くらいの間を置いて読み、解答の制限時間は1対につき30秒くらいである⁸⁾。1回目で全部正解の場合は、2, 3回目とも正答とみなす。一つでも誤答がある場合には、もう一度10対すべての対語を聞かせて、同じ手続きで解答を得る。3回目まで施行し、約10秒おいて無関係対語に移る。全部正解すれば正答数は10である。正常人では、有関係対語の3回目には正答数8~10、無関係対語でも3回目には7以上になるとされている⁹⁾。統計的処理は、分散分析後多重比較を行い、Fisher PLSDを用いて、1%と5%の水準で有意差検定を行った。

成 績

1. 有関係対語

各群の有関係対語の正答数(平均±SD)は、表2にあげた。A群とB群の間には、1~3回目の平均正答数のいずれでも、有意差は認められなかった。

1) 1回目の平均正答数

A群は、51歳以上の各群より有意に高かった($p<0.01$)。B群は、41歳以上の各群より有意に高かった(C, D群: $p<0.05$, E~G群: $p<0.01$)。これ以外の各群の間に有意差はなかった。有意な平均正答数の差は、最小1.0, 最大1.6であり、年齢層による差は小さかった。

2) 2回目の平均正答数

A群はE群, G群より有意に高かった($p<0.01$)。B群はE群($p<0.01$)、F群($p<0.05$)、G群($p<0.01$)より有意に高かった。C群は、E群, G群より有意に高かった($p<0.05$)。D群は、E群, G群より有意に高かった($p<0.05$)。有意

な平均正答数の差は、最小0.5, 最大0.8であり、年齢層による差は極めて小さかった。

3) 3回目の平均正答数

A~Fの各群の間には有意差はなかった。A~Dの各群は、G群より有意に高かった($p<0.01$)。有意な平均正答数の差は、最小0.4, 最大0.5であり、年齢層による差は極めて小さかった。

2. 無関係対語

各群の無関係対語の正答数(平均±SD)は、表3にあげた。A, B両群の間には、1~3回目の平均正答数で有意差は認められなかった。

1) 1回目の平均正答数

A群は、C~Gの各群より有意に高かった($p<0.01$)。B群は、C, D群($p<0.05$)、E~G群($p<0.01$)より有意に高かった。D群はG群より有意に高かった($p<0.05$)。これ以外の各群の間に有意差はなかった。有意な平均正答数の差は、最小1.4, 最大2.3であり、年齢層による差は有関係対語に比べて大きかった。

2) 2回目の平均正答数

A, B両群は、C~Gの各群より有意に高かった($p<0.01$)。C群はG群($p<0.01$)より、D群はF群($p<0.05$)とG群($p<0.01$)より、それぞれ有意に高かった。これ以外の各群の間に有意差はなかった。有意な平均正答数の差は、最小2.1, 最大4.0であり、1回目より年齢層による差はさらに大きくなった。

無関係対語3回目の平均正答数では、各群の間に有意差が最も多く出現した。さらに、年齢層による差も最大であり、最も鋭敏な指標と考えられたので、これにより各群の記銘力(記憶力)を比較した。項を改めて次に述べる。

表2 有関係対語の正答数(平均±SD)

群 (年齢)	1回目	2回目	3回目
A (31~35)	8.7±1.4	9.7±0.5	9.9±0.3
B (36~40)	9.0±1.2	9.8±0.4	10.0±0.2
C (41~45)	8.0±2.0	9.6±0.7	9.9±0.3
D (46~50)	7.9±1.6	9.6±0.8	9.9±0.3
E (51~55)	7.5±1.9	9.1±1.2	9.7±0.6
F (56~60)	7.5±2.0	9.3±1.0	9.7±0.6
G (61~65)	7.4±2.0	9.0±1.7	9.5±0.9

表3 無関係対語の正答数(平均±SD)

群 (年齢)	1回目	2回目	3回目
A (31~35)	2.9±2.3	6.2±2.3	8.0±2.0
B (36~40)	2.4±1.7	6.2±1.7	8.2±1.7
C (41~45)	1.4±1.6	3.8±2.4	5.9±2.1
D (46~50)	1.5±1.6	4.1±2.1	5.6±2.4
E (51~55)	1.2±1.4	3.2±2.2	4.5±2.4
F (56~60)	1.1±1.1	2.8±1.9	4.2±2.2
G (61~65)	0.6±0.7	2.2±1.2	3.3±1.6

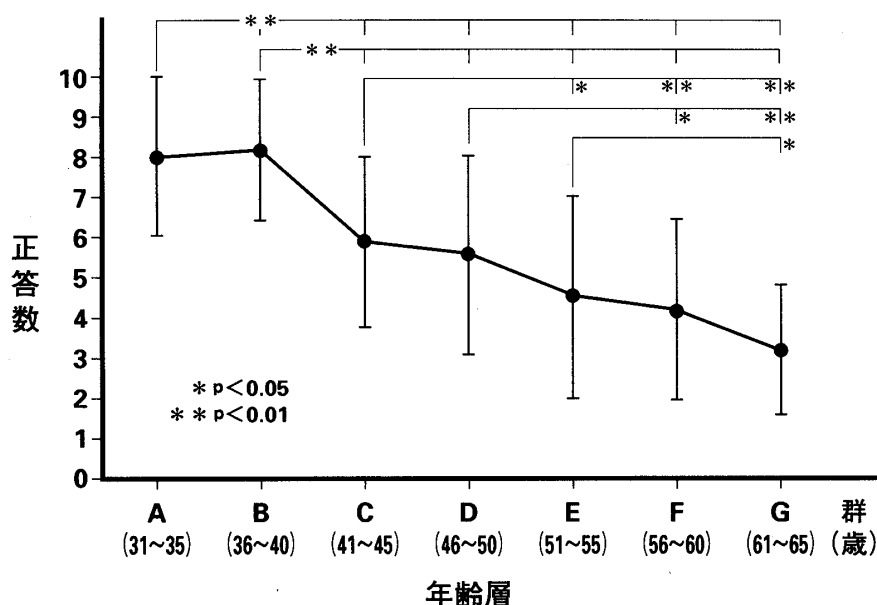


図1 無関係対語3回目の正答数(平均±SD)

3. 無関係対語3回目の平均正答数による各群の比較(図1)

A, B 両群の正答数(平均±SD)は, それぞれ 8.0 ± 2.0 , 8.2 ± 1.7 で, ほぼ同じ値であり有意差は認められなかった. この両群は, 残りのいずれの群よりも有意に高値であった($p < 0.01$). C, D 両群の正答数は, それぞれ 5.9 ± 2.1 , 5.6 ± 2.4 で, 両群間に有意差はなかった. E~G 各群の正答数は 4.5 ± 2.4 , 4.2 ± 2.2 , 3.3 ± 1.6 であった. C 群は, E 群 ($p < 0.05$), F 群 ($p < 0.01$), G 群 ($p < 0.01$) より有意に高かった. D 群は, F 群 ($p < 0.05$), G 群 ($p < 0.01$) より有意に高かった. E 群は G 群より有意に高かった ($p < 0.01$). 有意な平均正答数の差は, 最小2.1, 最大4.9であり, 年齢差が最も顕著に現われた. F, G 両群の間に有意差はなかった. A, B 両群より有意に低値であった C~G の各群のうち, 一つ前の年齢層より有意に低かったのは C 群のみであった. つまり, 一つ前の年齢層と比較した場合, 記憶力の低下は C 群で最大であり, 平均正答数の差は2.3であった. D~G の各群は, それぞれの一つ前の年齢層とは有意差はなく, 二つ前の年齢層に比べて有意に低かった. このことは, 30歳代の前半と後半とでは記憶力に差はないが, 40歳代前半の年齢層では有意な記憶力の低下が出現したことを意味している. 50歳代前

半の年齢層では, 低下の程度が増し, その後も徐々に記憶力低下が進行した.

4. 教育年数でコントロールした場合

教育年数と正答数との相関をもとめた. 有関係対語の1回目, 2回目, 3回目, 無関係対語の1回目, 2回目, 3回目の相関係数 r は, それぞれ 0.407, 0.368, 0.261, 0.330, 0.467, 0.526 であった. いずれも有意 ($p < 0.001$) ではあるが低い相関であった. これらのうち最も高い相関関係を示したのは無関係対語3回目 ($r = 0.526$) であったので, この正答数を教育年数でコントロールして, 各群を比較した. 各群を高卒以上(教育年数12年以上)とそれ以下(教育年数11年以下)とに分けた. ここで, 各種専門学校での修学年数は教育年数に含めた. 高卒以上は, A 群30名, B 群29名, C 群19名, D 群23名, E 群17名, F 群16名, G 群2名の合計136名であり, 分散分析は有意であった ($p = 0.0001$). 教育年数11年以下は, 合計64名であったが, 分散分析は有意ではなかった ($p = 0.0904$). したがって, 教育年数12年以上で各群を比較した (G 群の2名は統計処理により除いた).

A, B 両群の正答数(平均±SD)は, それぞれ 8.0 ± 2.0 , 8.2 ± 1.7 であり, 有意差は認められなかった. この両群は, 残りのいずれの群よりも有意に高値であった (A 群 vs. C 群は $p < 0.05$, これ

表4 各群の月経の状態

群	(年齢)	正 順	不 順	閉 経	不 明
A	(31~35)	30(100)	0(0)	0(0)	0
B	(36~40)	30(100)	0(0)	0(0)	0
C	(41~45)	21(77.8)	6(22.2)	0(0)	3
D	(46~50)	12(42.9)	12(42.9)	4(14.3)	2
E	(51~55)	0(0)	8(27.6)	21(72.4)	1
F	(56~60)	0(0)	1(3.3)	29(96.7)	0
G	(61~65)	0(0)	0(0)	20(100)	0

数字は人数を表わしている。()は不明を除いた%を示している。

以外はすべて $p < 0.01$). C~E の各群の正答数は、それぞれ 6.4 ± 2.3 , 6.0 ± 2.4 , 5.2 ± 2.7 であり、これらの間に有意差はなかった。C 群は、F 群 (4.8 ± 2.5) より有意に高かった ($p < 0.05$)。

4. 各群の月経の正順、不順と閉経

各群の月経の状態については、表4にまとめた。A, B 両群では、全例が正常周期で月経は規則的であった。C 群は77.8%が月経正順で、22.2%が不順であった。年齢層が進むにつれて不順の割合が増加し、D 群では正順と不順の割合がともに42.9%で同じ値であった。E 群では、72.4%が閉経しており、残り27.6%は不順であった。56歳以上の群では1例を除いて、すべて閉経していた。

考 察

A, B 両群の無関係対語3回目の平均正答数は、今までに報告された正常者の平均正答数⁸⁾よりやや低値であったが、その差は0.5~1.0の間であった。この記銘力検査に用いられている言葉の中には現在の若い世代にとって馴染みのないものもあり、時代背景を考えると過去の正常者の平均とほぼ同じか又はそれに近いと考えてよいであろう。C 群ではA, B 両群より有意な記銘力低下が認められ、E 群ではC 群よりさらに低下した。このことは、女性では、40歳代前半から記憶力低下が始まり、50歳代前半ではさらにその程度が増すことを意味している。前者は、更年期開始の年齢層¹¹⁾¹⁰⁾に一致しており、後者は、大部分の女性が閉経して、卵巣からのエストロゲン分泌が消失する年齢層に一致していた。柳沼¹¹⁾が報告した更年期婦人の「物忘れが多い」という訴えの頻度は、40歳代前半は30歳代と変わらず低いが、40歳代後半より

50歳代後半にかけて直線的に増加している。調査対象が異なるので年齢層だけで我々の結果と比較するのは難しいが、これらの事実は、物忘れを自覚する以前から既に物忘れが始まっていることを示唆しているのではなからうか。そのことは、記銘力検査などを実施することにより、初めて明らかになるのではないかと思われる。C 群(41~45歳)では、77.8%が月経は正順であった。しかし40歳代では、月経周期が規則的であっても、月経周期中間期のエストロゲン・ピークは認められないという¹⁾。エストロゲンが記憶に影響を及ぼすことは、緒言で述べたが、これ以外にも次のようなことが報告されている。記憶や学習にとって最も関係の深い神経伝達物質は、アセチルコリン(Ach)である¹²⁾¹³⁾。エストロゲンは、このAchの合成酵素であるコリン・アセチルトランスフェラーゼ(CAT)の活性や合成を促進させる^{14)~16)}だけでなく、ニコチン性Achレセプターのbinding siteも増加させる¹⁷⁾。これらのエストロゲンと記憶との関係を報告した文献を考慮に入れると、更年期の記憶低下の原因とされる加齢(老化)現象には、更年期開始と閉経の時期の血中エストロゲン濃度の低下が関与している可能性を示唆するものと思われる。しかし、我々のデータは、記憶低下と血中エストロゲン濃度の変化との直接的な関係を証明したわけではなく、記憶低下の時期が、血中エストロゲン濃度の低下する時期(年齢層)に一致したことを証明しただけである。この間のホルモン環境以外の加齢(老化)の影響も考慮に入れなくてはならない。

教育年数と正答数との間に有意ではあるが低い正の相関関係が認められた。高齢になるほど教育年数が低くなるのは、我が国の歴史的、社会的事情によるもので仕方のないことである。したがって、この相関が純粋に教育年数だけを反映しているとは考え難い。高齢になるほど、正答数は一般に少なくなり、教育年数も低くなるからである。しかし、高卒以上の教育年数でコントロールした場合、C 群の記憶力低下は、教育年数でコントロールしない時と同じように出現したが、E 群の記憶力低下の進行は、5歳遅れてF 群になって出現し

た。

健常者の加齢に伴う記憶の変化に関する実験的研究による討論は、ほぼ一貫しているという¹⁸⁾、これによると、感覚記憶ならびに記憶スパンなどの受動的な短期記憶課題では、年齢による差は有意であるが、きわめて小さい。しかし、同じ短期記憶課題のカテゴリの中でも、記憶させた単語のリストをアルファベット順に並び変えて報告させるような積極的な操作を必要とする作動記憶課題になると、若年者に比較して顕著な年齢の低下が認められるという。三宅式記憶力検査は、短期記憶を検査する方法である。有関係対語は受動的な短期記憶課題に相当し、一部の群の間で有意な年齢差が認められたが、その程度はきわめて小さかった。無関係対語は作動記憶課題に対応しており、年齢層別に明らかな記憶力低下が観察された。女性の更年期に関連して、年齢層別に記憶力検査を行った報告は文献検索上はみつからず、我々の報告は新しいものと思われる。

以上のことより、緒言で述べた本研究の目的1)、2)について明らかにした。要約すると次のようになる。1) 女性の記憶力の低下は、加齢によって段階的に進行するものではない。2) 更年期開始の年齢層で記憶力は著明に低下する。3) 閉経期及びその周辺の年齢層でも明らかな記憶力低下が出現する。4) 以上の事実から、更年期の記憶力低下には、卵巣から分泌される血中エストロゲンの動態の変化が関与している可能性が示唆された。

エストロゲンと記憶との直接的な関係を証明するには、今後、多くの基礎的、臨床的研究が必要である。エストロゲンと記憶又は脳機能との関係については、これからの産婦人科医が関心をもつべき重要かつ興味ある課題だと思われる。

本研究の一部は文部省科学研究費補助金によった。

文 献

1. 古橋信晃. 婦人における血清 estradiol, progesterone, LH および FSH 値の経年的変化と閉経発来機序. 日産婦誌 1975; 27: 963—972
2. Hagino N. Aged limbic system. Interactions of estrogen with catecholaminergic and peptidergic synaptic transmissions. Biomed Res 1981; 2: 85—108

3. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. Psychoneuroendocrinology 1988; 13: 345—347
4. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. Psychoneuroendocrinology 1992; 17: 485—495
5. 大蔵健義, 一瀬邦弘. 更年期と記憶障害. 治療 1992; 74: 1225—1230
6. 大蔵健義, 渡部秀樹, 瀬川裕史, 三ツ矢和弘, 榎本英夫, 林 雅敏, 矢追良正, 一瀬邦弘. ホルモン補充療法中断後記憶力障害が生じた早発閉経の1症例. 日産婦誌 1993; 45: 1413—1416
7. 三宅紘一, 内田勇三郎. 記憶に関する臨床の実験成績 (上, 中, 下). 神経学雑誌 1923; 23: 458—488, 23: 523—565, 24: 12—45
8. 長谷川和夫. 三宅式記憶力検査法. 長谷川和夫 編, 老人の精神機能検査法 東京: サンド薬品 (株), 1977; 43—48
9. 浅井昌弘. 記憶力検査法の臨床. 島蘭安雄, 保崎秀夫 編, 精神科 Mook, No. 10 東京: 金原出版, 1985; 15—28
10. 安部徹良. 卵巣の内分泌機能からみた更年期. 産婦の世界 1989; 41: 1053—1056
11. 柳沼 恣. 更年期の定義と範囲—症状からの考察—. 産婦の世界 1989; 41: 1057—1060
12. Drachman DA, Leavitt J. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? Arch Neurol 1974; 30: 113—121
13. Perry E. Acetylcholine and Alzheimer's disease. Br J Psychiatry 1988; 152: 737—740
14. Luine V, Park D, Joh T, Reis D, McEwen B. Immunochemical demonstration of increased choline acetyltransferase concentration in rat preoptic area after estradiol administration. Brain Res 1980; 191: 273—277
15. Luine VN. Estradiol increases cholineacetyltransferase activity in specific basal forebrain nuclei and projection areas of female rats. Exp Neurol 1985; 89: 484—490
16. Kaufman H, Vadasz C, Lajtha A. Effects of estradiol and dexamethasone on choline acetyltransferase activity in various rat brain regions. Brain Res 1988; 453: 389—392
17. Morley BJ, Rodriguez-Sierra JF, Clough RW. Increase in hypothalamic nicotinic acetylcholine receptors in prepuberal female rats administered estrogen. Brain Res 1983; 278: 262—265
18. 本間 昭, 小林 充. 痴呆の初期診断. 日更年医誌 1993; 1: 67—74

(No. 7454 平5・11・5受付)