

報 告

生殖・内分泌委員会報告

〔本邦における HRT の現状と副作用発現検討小委員会
(平成9年度～平成10年度検討結果報告)〕

委員長 中 村 幸 雄

小委員長 本庄 英雄

委 員 麻生武志, 相良祐輔, 太田博明, 卜部 諭, 大濱紘三
野崎雅裕, 小林俊三, 土橋一慶, 水沼英樹

2. 「更年期スコアの作成」

緒 言

更年期障害とは卵巣機能が衰退しエストロゲンの相対的な欠乏や本人の性格, 社会的要因, 身体の老化に伴う種々の不定愁訴全体を指すものである。それゆえ, 原因の特定, 症状の特定が難しく, 治療効果の客観的な判断にも苦慮することが多い。この更年期障害を指数化することは, 不定愁訴の客観的な診断を可能にすると共に治療効果の判定を行うのに重要なことである。

更年期症状の程度を表わすものとして, 1953年に米国の Kupperman et al.による更年期指数¹⁾が発表され, 以後このスコアが多くの研究に用いられてきた(表1)。

この Kupperman 指数は外国でのもので更年期症状でも, 肩こりなどの訴えなどが多い日本女性へそのまま用いることについては問題も残る。また, 臨床の現場では, 症状の程度を推定するためにはより簡略化されたものが望まれている。安部ら²⁾はこの Kupperman を参考に17種類の項目について強, 中, 弱, 無の4段階としてその重症度を評価するスコアを作成しておりこれが更年期の重症度の評価としてよく用いられている。しかし, これも記入と採点に時間を要し, 項目自体も Kupperman を参考にしているため, わが国においてはあまり認められない症状も含まれている。小山と麻生も10項目の症状にしばった簡易更年期指数(SMI)³⁾を作成し, より簡易な採点のしやすいスコアと

表1 Kupperman の更年期指数¹⁾

症 状	評価		
1. 血管運動神経障害(vasomotor)	4	なし	評価×0
2. 知覚異常(paresthesia)	2	軽度	評価×1
3. 不眠(insomnia)	2	中等度	評価×2
4. 神経質(nervousness)	2	重度	評価×3
5. ゆうつ(melancholia)	1		
6. めまい(vertigo)	1		
7. 全身倦怠(weakness)	1		
8. 関節痛, 筋肉痛(arthralgia, myalgia)	1		
9. 頭痛(headache)	1		
10. 心悸亢進(palpitation)	1		
11. 蟻走感(formication)	1		
総 計			

重症: 35 以上, 中等症: 21 ~ 34, 軽症: 15 ~ 20

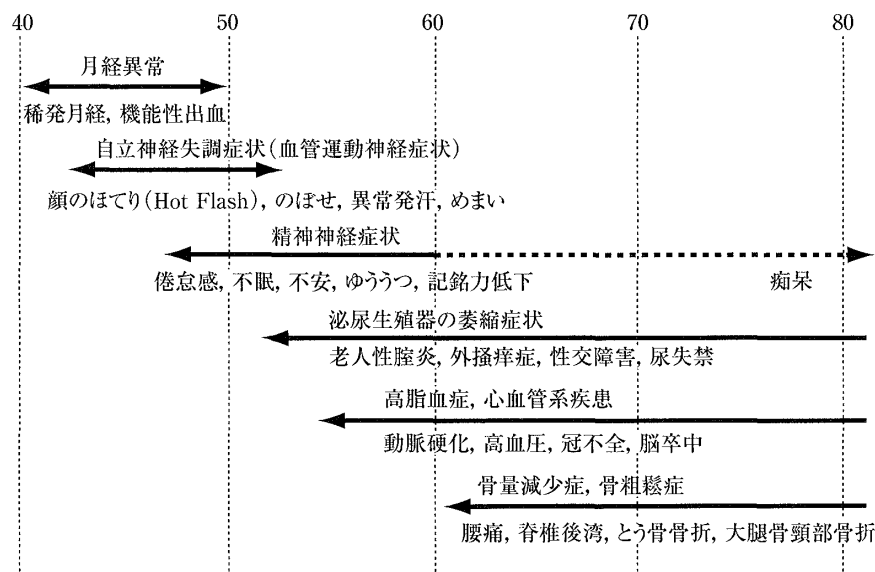


図1 エストロゲン欠乏症状

表2 慶応式中老年健康維持外来調査表の項目

血管運動神経障害様症状	睡眠障害	毛髪症状
1. ほてり 2. 発汗	18. 入眠障害 19. 夜間覚醒	29. 毛髪の減少
3. 腰・手足の冷え 4. 息切れ	知覚障害様症状	膀胱症状
腰背痛	20. 手足のしびれ	30. 頻尿
5. 腰痛 6. 背部痛	21. 手足の感覚鈍化	31. 排尿が間に合わない
関節・筋肉痛	心悸亢進	32. 尿失禁
7. 肩こり 8. 手足の関節痛	22. 動悸	陰症状
全身倦怠	めまい	33. 帯下に色が付く
9. 疲労感	23. めまい 24. 嘔気	34. 陰乾燥感
神経質	蟻走感	35. 陰掻痒感
10. 興奮 11. イライラ	25. 蟻走感	36. 性交時痛
12. 神経質 13. 不安感	認知機能障害様症状	咽頭症状
頭痛	26. もの忘れ	37. のどのつかえ
14. 頭痛	27. 覚えられない	眼症状
ゆううつ	皮膚症状	38. 眼痛 39. 眼の乾燥感
15. くよくよする 16. ゆうつ	28. 皮膚のしわ	消化器症状
17. 意欲低下		40. 腹部膨満感

して現在広く用いられているが項目の少なすぎる点などの問題もある。

そこで、簡略で短時間で実行でき、エストロゲンの低下をよく反映し、日本女性に高頻度に出現する更年期症状を主体としたスコアが必要である。臨床症状と点数がよく一致していること、症状の改善とスコアの改善がよく相関し、治療効果判定の目安となるスコアで、更年期障害の患者によく混在している、うつ病、神経症に代表される、精神神経症状と更年期症状との鑑別をも可能とするスコアが望まれる。

我々は今回、日本女性における更年期症状の実態を調査し、その高頻度出現症状を中心に各症状に重症度を設定し、更年期スコアの作成を試みた。

更年期スコアの目的

- 1) 病変の部位と性質を明らかにする
- 2) 治療の設計の基礎を与える
- 3) 予後の推定と経過の観察

更年期スコアが必要な理由

- * 外来での問診が簡略化でき時間が短縮できる
- * 誰が行っても一定の評価が得やすい

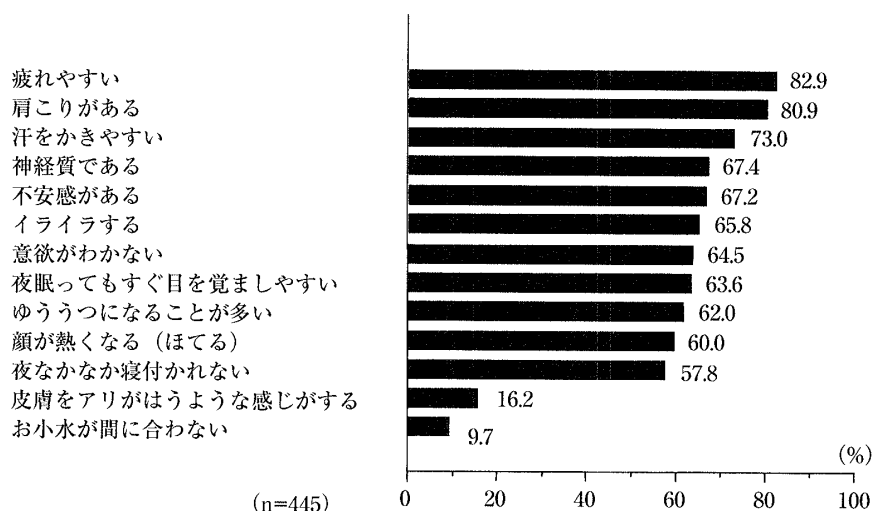


図2 有病率

* 更年期障害の治療の効果判定に必要なことを中心に検討を重ねていった。

1) 更年期症状についての検討

更年期障害はエストロゲンの低下と加齢により起こるが、エストロゲン欠乏症状は図1に示したようにその欠乏期間により症状の出現時期が変わる。そして、更年期障害といわれる時期に現れる症状は血管運動神経症状、精神神経症状などの更年期特有の不定愁訴が中心となる。この更年期症状の程度、症状の判定を目的とした40項目(表2)におけるアンケート調査を行った⁴⁾。

更年期特有の症状として通常「のぼせ(ほてり)」「発汗」のほか「抑うつ」「不眠」など不定愁訴といわれる種々の訴えがある。そこで、更年期症状の実態および特徴について、アンケート調査を行いその頻度を解析し、また、症状の重症度に応じた、0, 1, 2, 3の4段階評価を採用し、その指数総和をHRTによる症状の効果判定の指数とし検討した。

$$\text{有症率(\%)} = \frac{\text{症状を有した患者数}}{\text{全患者数}} \times 100$$

$$\text{更年期症状指数} = \frac{40\text{項目の重症度} \times \text{各患者数}}{\text{全患者数}}$$

更年期外来受診の外来患者の有症率の高かった項目は「疲れやすい」「肩こりがある」が何よりも高頻度であった(図2)。一般に更年期症状の特徴と考えられて

いる血管運動神経症状である発汗は従来からいわれているように高率であったが、「のぼせ(ほてり)」についてはそれほど上位を示さず、全体として血管運動神経症状が特に高率ではなかった。また、「抑うつ」「不眠」なども上位ではなかった。しかし、「神経質である」「不安感がある」「イライラする」「意欲がわからない」などの精神神経症状の訴えは高率に認められる。一方、Kupperman 指数で更年期症状とされている蟻走感も低率にしか認められず、本邦における更年期の特有的症状と考えるににくい。

また、月経の正・不順および閉経の有無とFSH・E₂のホルモンの値により更年期をpremenopause(pre) (FSH: 40IU/ml未満, E₂: 20pg/ml以上), perimenopause(peri) (FSH: 40IU/ml以上, E₂: 20pg/ml未満), postmenopause(post) (1年以上無月経)の三つの時期に分け、症状別にどの時期に高率に、また強く症状が現れるかを検討すると(図3)、「疲れやすい」「肩こり」はどの時期でも高頻度にまた、重症度も高く現れる症状であり、一方血管運動神経症状である「のぼせ(ほてり)」「冷え」はperiに高頻度に現れている。同じ血管運動神経症状の一つである「発汗」は「もの忘れ」と共に次第に重症化する症状である。また、精神神経症状である「イライラ」の項目はpre, periに高頻度に出現するが、postには低くなる症状と考えられる。

更年期障害の各種不定愁訴と閉経/卵摘後期間とFSH値の関係について検討してみると、血管運動神経症状(図4)の「のぼせ(ほてり)」はFSH値の上昇と共に出現し、更年期症状指数は閉経前から閉経後9年ま

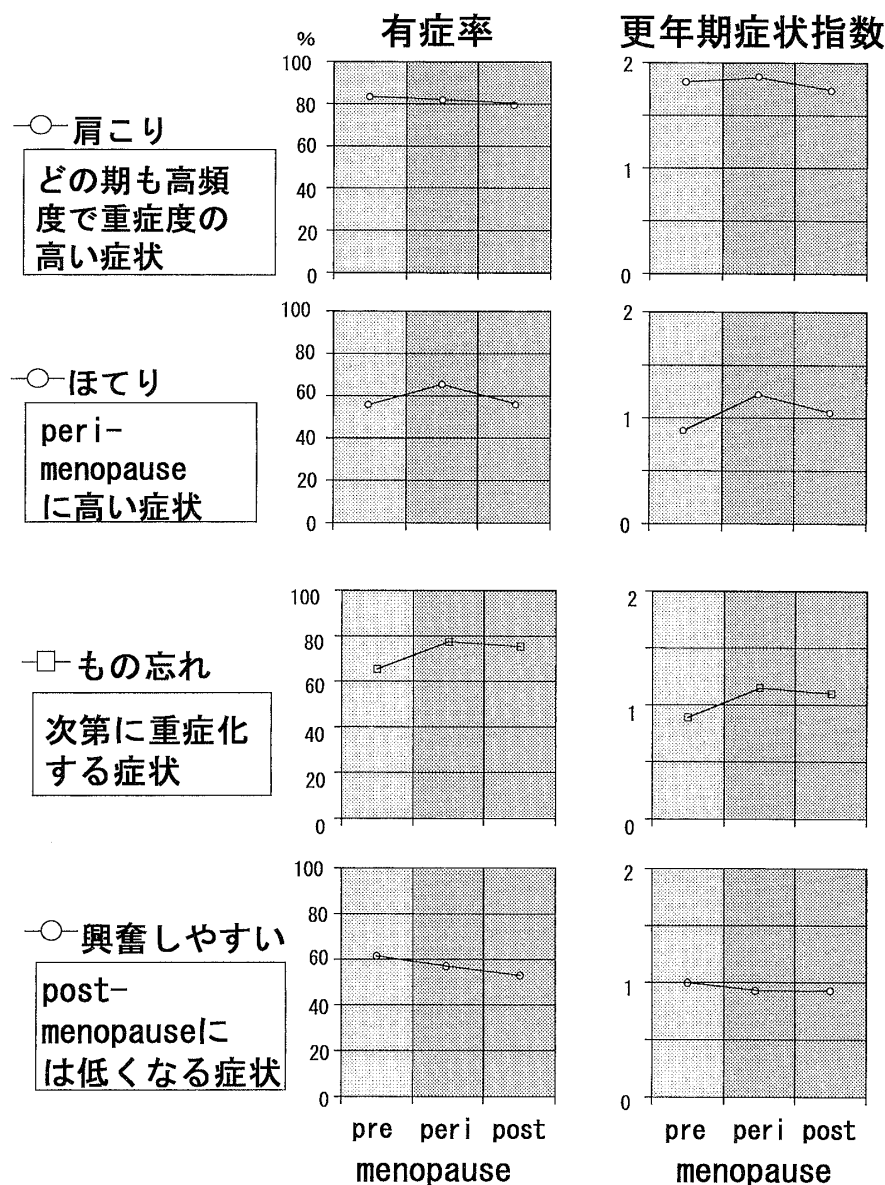


図3 各群別症状

では上昇するが、10年以上経過すると低下するが、FSHの値でみると、高値になっても更年期症状指数はあまり上昇しなかった。しかし、発汗はFSHが高値なほど指数は高く、閉経後10年が経過しても軽減しなかった。このようにFSHの値と強く関連していると考えられている血管運動神経症状においても症状により発症が異なるようである。疼痛関連症状(図5)をみると、関節痛は閉経周辺およびFSH値40~60mIU/mlのレベルでピークを示した。一方、腰痛は閉経/卵摘後期間やFSH値とは無関係であった。睡眠障害・認知機能障害様症状は閉経/卵摘後期間およびFSH値に関連して増強した(図6)。

精神神経症状は更年期指数からみると閉経/卵摘後期間との関連はあまりみられなかったが、一部の症状はFSH値20~40mIU/mlのレベルに一致して明らかな変動を示した。このように更年期の不定愁訴には卵巣機能とのかかわりに強弱があり、症状によっては加齢や心理的背景の影響が強いと思われるものも求められる。

2) Kupperman 指数の再評価³⁾

多種多様の不定愁訴を特徴とする更年期障害の評価において、Kupperman 指数は手間はかかるが学術的な判断には有用で広く使われてきた。しかしながら、日本女性へそのまま適応することへの可否、処理の煩雑

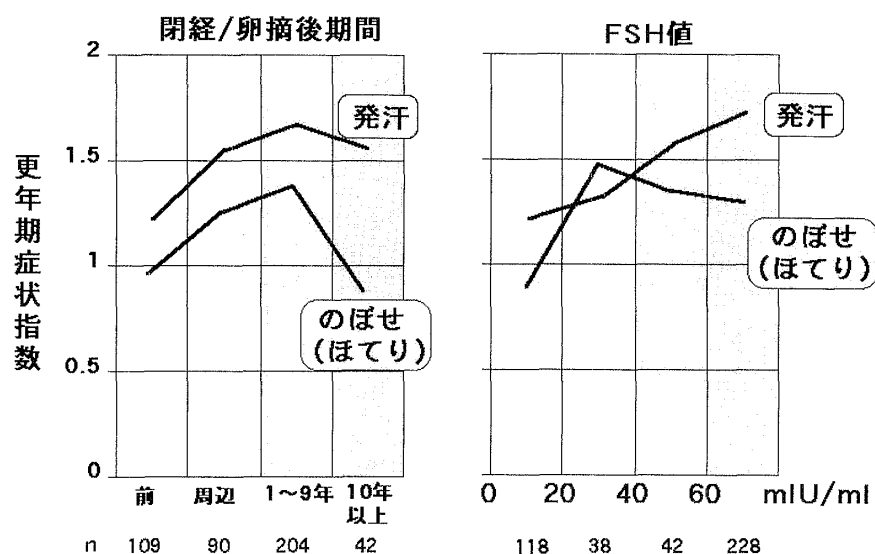


図4 血管運動神経障害様症状

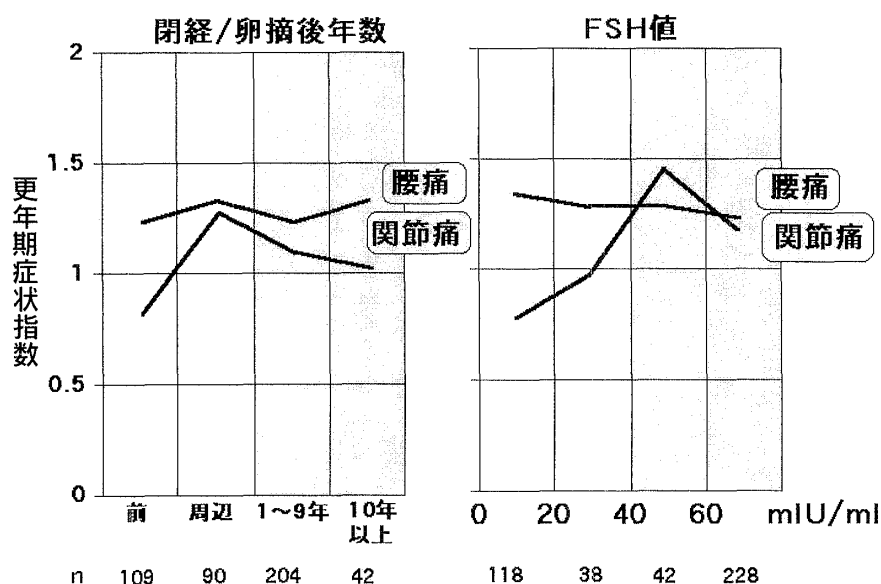


図5 疼痛関連症状

さなどの批判があり、一方では血管運動神経に重点を置いたスコア化の試みが施設ごとに行われており、また、治療効果の判定法の未確立や、個別的な対応化など数多くの問題が残されている。そこで、今回、できるだけ多くの症状から簡便に定量的に更年期障害の診断、および治療の効果判定が行えるか否かを目的に Kupperman 指数の再評価を行った。

Kupperman 指数の原法は11項目39症状を用いた。なお、症状の程度はなし(0点)、軽度(1点)、中等度(2点)、強度(3点)の4段階評価とした。

図7は、更年期障害群と同年代の更年期外来を受診した対照群の各症状の2点以上の発現頻度を比較したものである。 χ^2 検定を用いて統計処理をすると、39症状中、シャドーで示した27症状が更年期障害群に有意に高値だった。しかしながら、蟻走感については1.7%と低率であり、両群間にも差はみられず、日本女性においては蟻走感には特有な症状ではないものと考えられる。また、有意差のみられた27症状については熱感や冷感といった血管運動神経症状が特に高率というわけではなく、「不眠」「肩こり」「腰痛」「頭

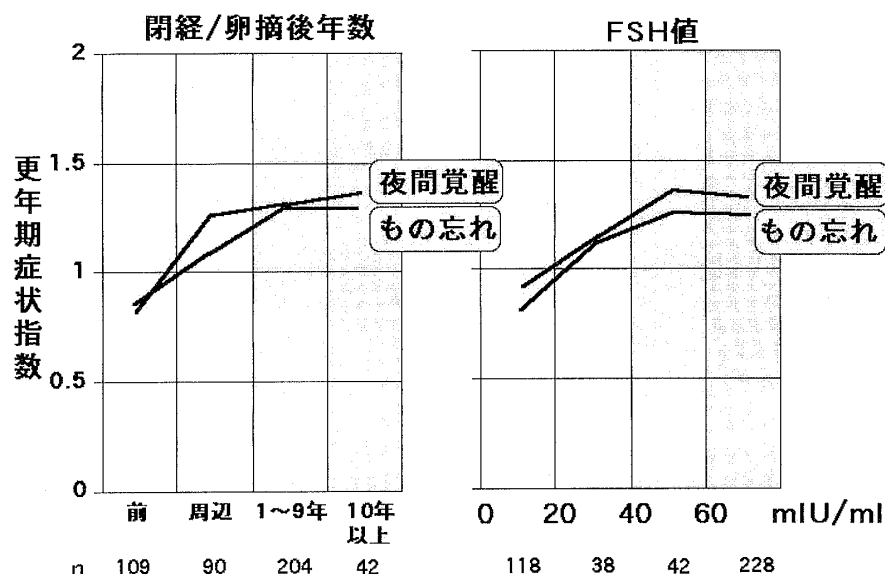


図6 睡眠障害・認知機能障害様症状

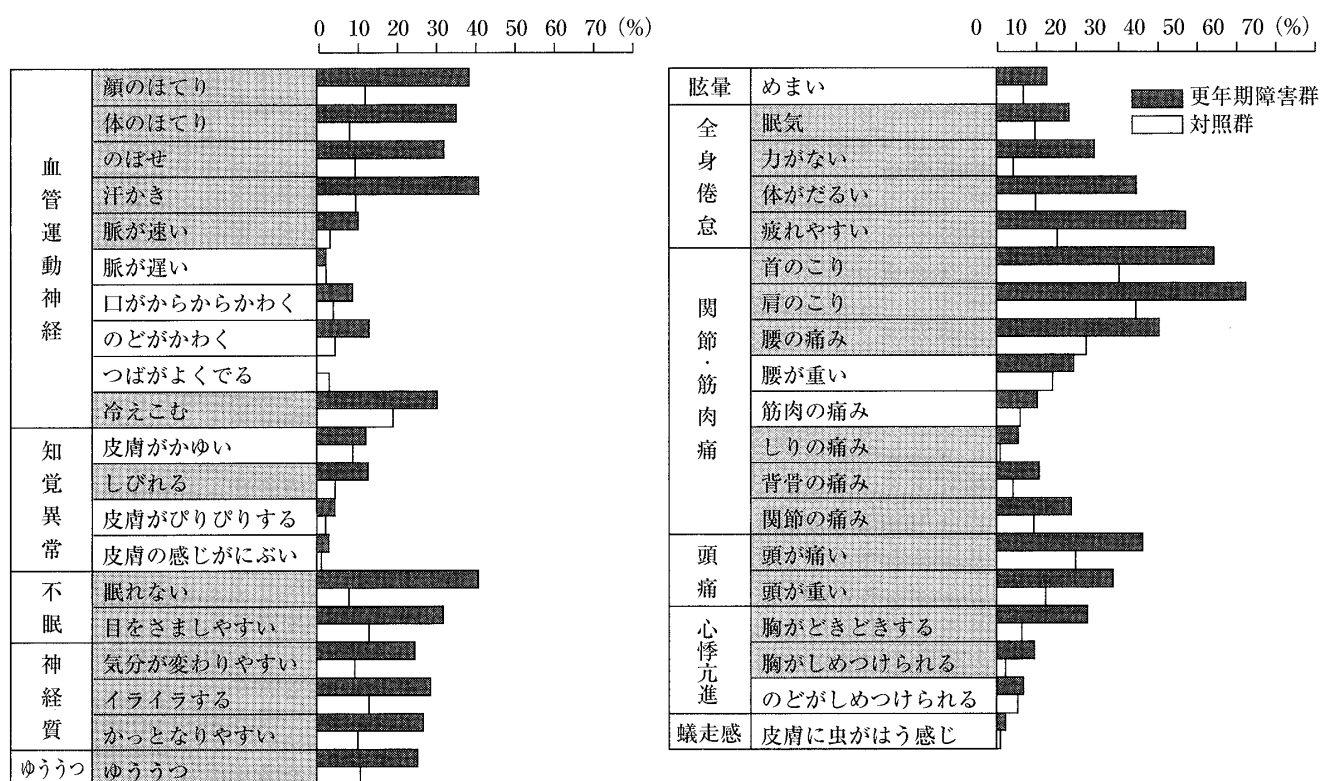


図7 更年期障害患者と対照群の各因子の頻度の比較

痛」といった症状の発現頻度も血管運動神経症状に匹敵し、しかも高度の有意性をもって更年期障害群で高率に認められた。

図8は、各症状の頻度とスコアとの2要因を定量化し、更年期障害患者の各症状の特異性をMann-

Whitney 順位和検定を用いて検討し、39症状中シャドーで示した23症状に両群間で有意の差がみられ、これらが更年期障害患者に特有な症状であることが示された。

また、症状間では「顔のほてり」「体のほてり」「の

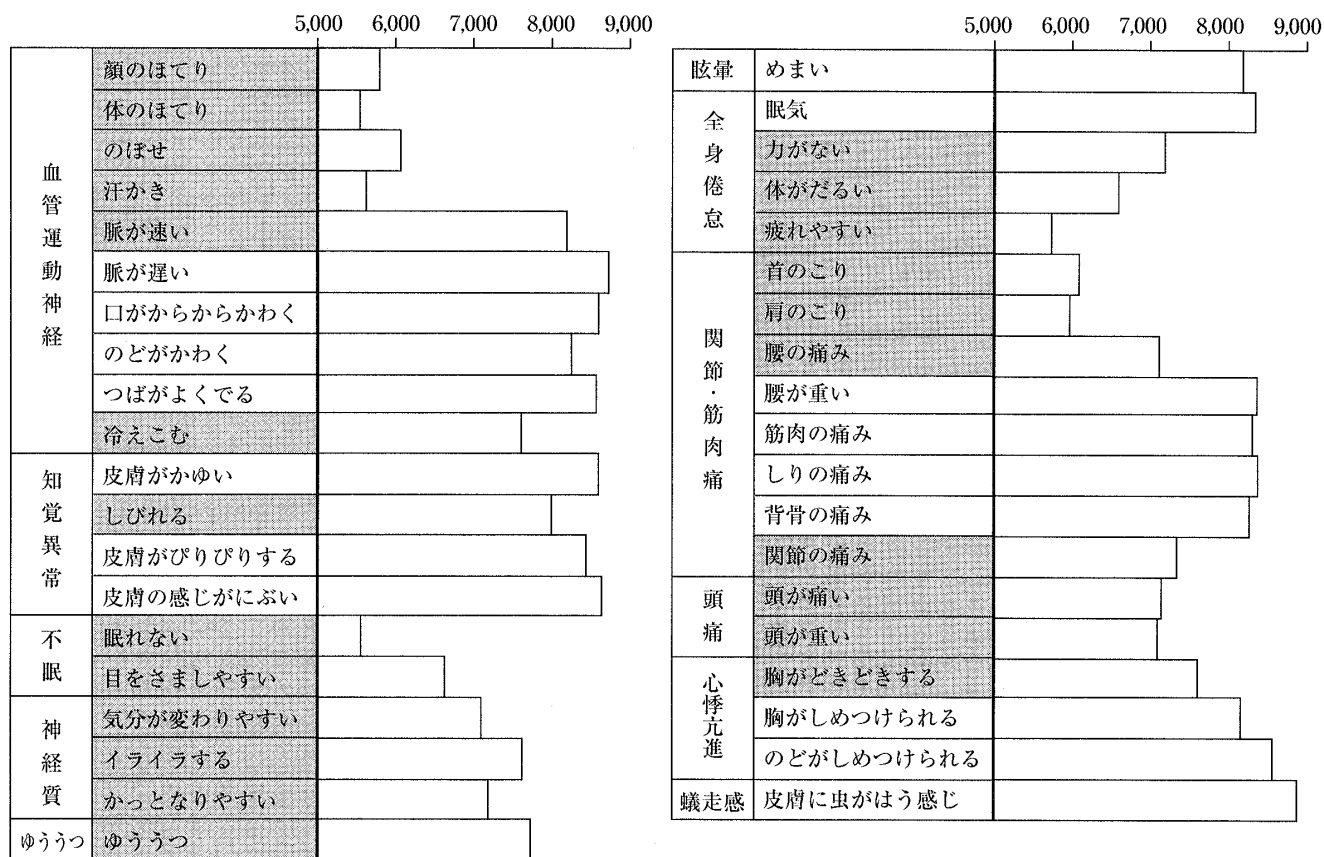


図8 Mann-Whitney 順位和検定

ほせ」「汗かき」といった熱感因子が強く関与するが、「不眠」「疲れやすい」「首のこり」「肩こり」といった症状も熱感の症状と同程度の重みづけをもって関与していることが示された。これらに続くものとして「冷感」「しびれ」「神経質」「ゆううつ」「頭痛」などの症状がほぼ同程度の重みづけをもっていた。

Kupperman 指数は症状の程度の評価のみならず、治療の効果判定としても用いられる。そこで、次に HRT 前後の各症状のスコアの変化について検討すると、「しりの痛み」「脊骨の痛み」「胸がしめつけられる」の3症状を除いた24症状が HRT 後にスコアの有意な減少がみられた。

したがって以上の検討から更年期障害患者に特有な症状として23症状が、また、HRT の効果判定の検討からは24症状が抽出された。

そこでこの両者を満足するものとして、図9に示す9項目、23症状を選択し検討した。Kupperman 指数による自覚症状の総括的評価は資料に示すように各項目ごとに1～4点までの因子を設置し、各項目間に重みづけを行うことでなされてきた。そこで、この重みづ

けが HRT による効果判定を行う際に妥当なものであるか否かを検討する目的で、HRT 8 週後の各因子のスコア減少率をみてみた。

結果、「首のこり」「肩こり」「頭が重い」の3症状については40%代のやや低値を示すが、他の症状はすべて55～80%のほぼ同一レベルの減少率を示し、特に血管運動神経症状の減少率が高いというものではなかった。

したがって、HRT の効果判定の観点からは Kupperman 指数に設定された、血管運動神経症状に特に重点をおいた指数の必然性を裏付けるものではない。

次に Kupperman 指数では1項目内に同種の症状が存在するため、各項目の関連性を検討し、最終的に更年期指数の対照として、9項目に「冷感」と関節痛の2項目を加えて図10に示すように11項目とした。また、症状の総括的評価としては HRT 後の各症状のスコアの減少率に大差がみられないことから、各項目に Kupperman 指数のような因子化をせず、単に症状の強さにより4段階評価にとどめた。

3) 各症状における HRT の効果判定

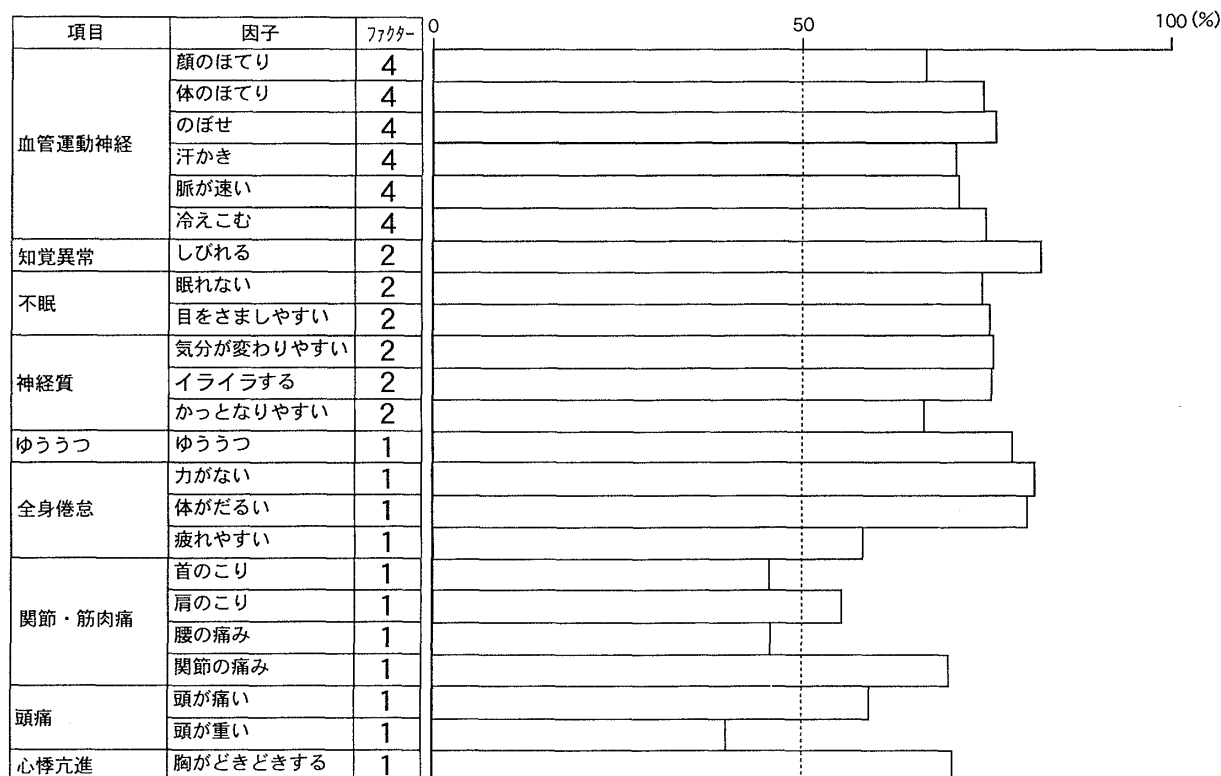


図9 HRT後の各因子のスコア減少率

更年期症状の治療における効果判定は患者の自己申告にたよることが常で、その判定をより客観的にするためにも、更年期スコアが必要となる。しかし、効果については各症例間でばらつきがあり、また、症状においてもHRTの効果が異なる。

そこで、実際にどのような症状にHRTが効果を示し、また効果の発現時期についても検討した。HRTの効果発現により「HRT有効(即効型)症状群」「HRT有効(緩徐型)症状群」「HRT無効症状群」「評価不能症状群」の4タイプに分類した。

「HRT有効(即効型)症状群」は血管運動神経症状、腰背痛、神経質、頭痛、ゆううつ、睡眠障害で、HRT開始後1カ月で症状の改善をみている。

「HRT有効(緩徐型)症状群」は知覚障害様症状、膣症状、眼症状、消化器症状で、HRT開始後6カ月で改善している。

「HRT無効症状群」はHRT開始後12カ月経過しても改善しない症状群で、関節・筋肉痛、全身倦怠感、皮膚症状、毛髪症状などである。

「評価不能症状群」はHRT開始前からほとんどみられない症状でめまい、蟻走感、膀胱症状、咽頭症状がある。

一方、Kupperman 指数の再検討で、指数総和で減少率が40%以上の有効症例群と以下の無効群について各症状のスコアの減少率を検討すると、図11に示すようにOpen columnで示した有効群ではいずれの症状もHRT後に50%以上の症状改善がみられる。一方、Closed columnで表わした無効群では血管運動神経症状の項目では有効群ほどでないにしても45~55%と比較的高い改善率がみられるのに対し、「不眠」「気分がかわりやすい」「ゆううつ」「全身倦怠感」「関節・筋肉痛」の改善は不良であった。

4) 簡易更年期アンケート

以上の結果を考察すると、日本女性における更年期症状としてはKupperman 指数が重視している熱感、冷感とはとくに高頻度ではなく、むしろ、肩こり、腰痛、全身倦怠感の頻度が高く、特に肩こりの頻度が高いのが本邦における更年期症状の特徴と思われる。また、睡眠障害も高率に認められた。その他には頭痛、イライラする、興奮しやすいなどの精神神経症状も多く認められた。

アンケートの項目としては血管運動神経症状を第1の項目に設置し3症状を、次に日本人の更年期症状の特徴として思われる肩こり、腰背痛の項目を「2. 関節

			治療前	治療後
1	熱感	顔のほてり	3	1
		体のほてり		
		のぼせ		
		汗かき		
2	冷感	冷えこむ	0	0
3	しびれ	しびれる	0	0
4	不眠	眠れない	3	2
		目をさましやうい		
5	神経質	気分が変わりやうい	1	1
		イライラする		
		かっとなりやうい		
6	ゆううつ	ゆううつ	0	0
7	全身倦怠	力がない	1	0
		体がだるい		
		疲れやうい		
8	筋肉の痛み	首のこり	3	2
		肩のこり		
		腰の痛み		
		腰が重い		
9	関節痛	関節の痛み	1	1
10	頭痛	頭が痛い	1	0
		頭が重い		
11	心悸亢進	胸がどきどきする	1	0
指数総和			14	7

図10 更年期指数の対象項目と指数化

痛、筋肉痛、腰背痛」とまとめ4症状を選択した。これらの項目に続き多い「疲れやすい」「眠れない」「頭痛」などの症状を「3. 全身倦怠」、「4. 睡眠障害」を2症状、「5. 頭痛」の項目として列記した。

不定愁訴として多くみられる精神神経症状はうつ病、神経症との鑑別などの問題もあるので、他の項目に比べやや多く、「6. 精神・神経症状」とまとめ、6症状を選択した。その他、更年期症状として多くみられるものを、「7. 心悸亢進」、「8. 知覚異常」、「11. 記憶障害」を加えた。蟻走感はいわゆる低発現率であったため削除した。

これらアンケートの最後に現在のホルモン状態を記載する項目、月経の正・不順および閉経(年齢)、既往

歴、現病歴を追加した。

以上9項目、22症状のアンケートを作成した。

次にこのアンケートのスコア化を検討した。HRT 8週後におけるスコアの減少率をみると「肩こり」、「腰の痛み」、「頭痛」の改善率は悪いが、それ以外は50%以上の改善を認め、Kuppermann 指数では血管運動神経症状に重点をおいた指数化がなされているが、必ずしも血管運動神経症状のみに重点をおくべきでないことがうかがわれる。また、HRT 後の各症状のスコア、減少率に大差を認めないことから、各項目に Kuppermann 指数のような重みづけは行わず、各症状の重症度に応じた、0, 1, 2, 3 の4段階評価を採用し、その指数総和をあくまでも症状の効果判定の参考としての総和とし、スコアの案を作成したのが表3の更年期アンケート(案)である。

5) 更年期スコア

更年期アンケート(案)を基にさらに検討を重ねたものが表4の「更年期スコア」である。まず日本人の更年期の特徴を環境、歴史、生活習慣など多方面から再検討した。

外国人(特に欧米人)においてはキリスト教、社会的環境、物事に関する考え方の違いなどから論理的に考える傾向があり、エストロゲンの症状を中心とした Kupperman 指数で更年期症状を考えることができる。しかし、日本においては心理的、精神的な因子がかなり更年期症状を及ぼすのではないだろうか。特に、日本女性における生理的な嫌悪感(性的な因子：性交障害などの訴え)などの影響も考慮する必要がある。エストロゲンの症状のみを中心と考えたスコアでは問題が残ると思われる。また、日本においては母親と子供の関係は欧米と比較し密であり、逆に子供の成長による親離れによる精神的疎外感、逆に夫との共通の会話、趣味のなさによる夫の定年退職後のストレスなど欧米と異なる心理、精神的ストレスの存在をも考慮する必要がある。そこで、精神障害の項目が日本においては重要であるとした。症状群、症状名においても Kupperman 指数の分類にとらわれない分類、および「熱感」「痛み」「胸部症状」など、Kupperman の表現にとらわれない表現を使うこととした。また、更年期症状と一口にいっても「エストロゲンと深く関係しているもの」と「エストロゲンとはあまり関係がないけれども更年期によく現れる症状」とが認められ、いずれもスコアの中に組み込むこととした。これらのことに加え、Kupperman 指数における症状の指数化を中心とした

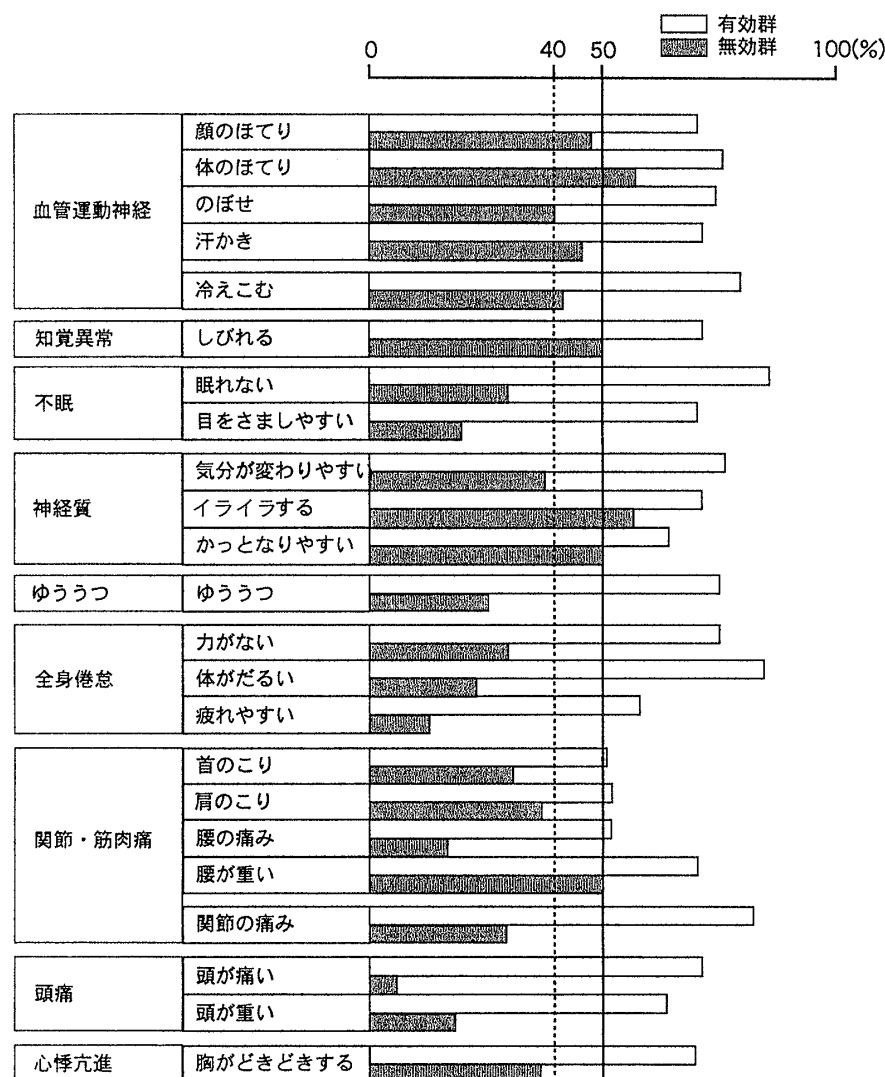


図11 HRT 有効群と無効群の治療前後の各因子減少率

考えにとらわれず、各症状の重要度における指数化は行わず「症状群別指数」、「指数の総和」は必要ないと判断し、症状の程度での「中」の項目は患者も判断しづらく必要ないと考えた。

そして、最終的に以下の項目を再考し最終案とした。名称について：「更年期スコア」とする。

使用方法：更年期の診断を含め、HRT 以外の治療についても効果判定の目的のために用いることとする。

アンケートの順番について：estrogen dependent と考えられるものを先に、independent と考えられるもの、あるいは不明なものを後にもってくる。

症状群、症状名：Kupperman 指数の症状群分類にとらわれない分類、および「熱感」「痛み」「胸部症状」など、Kuppermann の表現にとらわれない表現を使う。

「血管運動神経症状」→「熱感」

「睡眠障害」→「不眠」

「精神・神経症状」→「神経質・ゆううつ」

「心悸亢進」→「胸部症状」

「関節痛…」「頭痛」→「疼痛症状」

症状：全体として、項目数を減らし、一方全体を網羅するようにする。また、患者がみてわかりやすい表現形にする。

「腰や手足が冷える」の症状は「知覚異常」の症状群の中に含める。

「目の疲れ」を加える(いわゆる「ドライアイ」は含まない)。「胸がしめつけられる(胸部圧迫感)」を加える。「興奮しやすい」と「イライラする」をまとめる。「手足の感覚がにぶい」は省く。

表3 更年期アンケート(案)

症状群	症状	症状の程度				症状群別指数
		強	中	弱	無	
1. 血管運動神経障害症状	1. 顔が熱くなる(ほてり, のぼせ)					
	2. 汗をかきやすい					
	3. 腰や手足が冷える					
2. 関節痛, 筋肉痛, 腰背痛	4. 肩や首がこる					
	5. 手足の節々(関節)の痛みがある					
	6. 腰が痛い					
	7. 背中が痛い					
3. 全身倦怠	8. 疲れやすい					
4. 睡眠障害	9. 夜なかなか寝付かれない					
	10. 夜眠ってもすぐ目をさましやすい					
5. 頭痛	11. 頭が痛い(重い)					
6. 精神・神経症状	12. 興奮しやすい					
	13. イライラする					
	14. 神経質である					
	15. 不安感がある					
	16. くよくよする(ゆううつになる)					
	17. 意欲がない					
7. 心悸亢進	18. 胸がドキドキする					
8. 知覚異常	19. 手足がしびれる					
	20. 手足の感覚がにぶい					
9. 記憶障害	21. もの忘れ					
	22. 覚えにくい					
指数の総和						

(重症度; 強 = 3, 中 = 2, 弱 = 1, なし = 0)

月経: 正, 不順 閉経年齢:

FSH 値: E₂ 値:

更年期の時期: Premenopause Perimenopause Postmenopause

既往歴: 乳がん(), 子宮体癌(), 肝機能障害(), 血栓症()

その他()

現病歴: 乳がん(), 子宮体癌(), 肝機能障害(), 血栓症()

その他()

症状の程度: 「中」を省き, 「強」「弱」「無」の3つにする。

症状群別指数: 省く。

指数の総和: 省く。

下段(月経状態, 既往歴, 現病歴): 省く。

今後この更年期スコアを臨床の場において使用し,

さらに煮詰めていきたいと考える。

文 献

1. Kupperman HS, Blatt HMG, Weisbader H, et al. Comparative clinical evaluation of estrogenic preparation by the menopausal and amenorrhea incidences. J Clin Endocrinol 1953; 13: 688-703
2. 安部徹良, 山谷義博, 鈴木雅洲, 森塚威次郎. 症候

表4 更年期スコア

	症状	症状の程度		
		強	弱	無
熱感	1. 顔がほてる			
	2. 上半身がほてる			
	3. のぼせる			
	4. 汗をかきやすい			
不眠	5. 夜なかなか寝付かれない			
	6. 夜眠っても目をさましやすい			
神経質, ゆううつ	7. 興奮しやすく, イライラすることが多い			
	8. いつも不安感がある			
	9. 神経質である			
	10. くよくよし, ゆううつになることが多い			
倦怠感	11. 疲れやすい			
	12. 眼が疲れる			
記憶障害	13. ものごとが覚えにくくなったり, もの忘れが多い			
胸部症状	14. 胸がときどきする			
	15. 胸がしめつけられる			
疼痛症状	16. 頭が重かったり, 頭痛がよくする			
	17. 肩や首がこる			
	18. 背中や腰が痛む			
	19. 手足の節々(関節)の痛みがある			
知覚異常	20. 腰や手足が冷える			
	21. 手足(指)がしびれる			
	22. 最近音に敏感である			

- による更年期不定愁訴症候群の型分類の試み—クラスタ分析による型分類—. 日産婦誌 1979; 31: 607—614
3. 小山嵩夫, 麻生武志. 更年期婦人における漢方療法. 簡略化した更年期指数による評価. 産婦人科漢方研究のあゆみ 1992; IX: 30—34
 4. 太田博明, 牧田和也, 高松 潔, 他. 症状のとらえ方. 矢内原巧, 麻生武志編, 更年期外来 東京: メディカルビュー社, 1999/16—23
 5. 岡谷裕二. Kupperman 指数の再評価—更年期外来の管理基準の設立—. 日本更年期医学会雑誌 1998; 6: 102—108