

(11) クリニカルカンファレンス(9) ; 更年期医療における問題点を克服する

2) non-responder に対する対応

座長：東京医科歯科大学教授
麻生 武志

京都府立医科大学大学院
助教授
北脇 城

国際医療福祉大学教授
五来 逸雄

はじめに

更年期には、卵巣からのエストロゲン分泌低下から閉経に至る。この劇的な内分泌的変化に伴って生じる身体あるいは精神症状を、厳密な意味での狭義の更年期障害と呼ぶことができる。その意味でも、ホルモン補充療法(HRT)は理にかなった治療法といえる。しかし、そこに個人の素因や、この年代における特有の身体的、精神的、あるいは社会的なストレスが絡み合っ、更年期に特徴的な多彩な病態を呈するようになると考えられる。

本稿では、HRT の効果と限界、そして HRT が効かない症状に対する対策について考察する。

HRT の効果と限界

更年期女性には、ホットフラッシュをはじめ、肩こり、腰痛、頭痛、めまい、冷えなどのさまざまな身体症状を訴えるほか、睡眠障害、不安、不満、抑うつなどの精神症状を同時に訴えてくる。更年期障害でも精神疾患に起因する場合いずれにおいても、身体症状と精神症状を訴えることが多いため、これらの鑑別が困難となる。

現在 HRT の有効性についてコンセンサスが得られている更年期症状は、ホットフラッシュと尿道、腔粘膜の萎縮性変化に起因する症状だけである。ホットフラッシュによる中途覚醒には有効であるが、抑うつに対する有効性は確立していない(表1)。最近の大規模臨床試験で、HRT はホットフラッシュを伴う症例においてはメンタルヘルスやうつ症状を有意に改善するが、ホットフラッシュを伴わない症例においては運動機能や活力/疲労感をむしろ悪化させることが報告された¹⁾。ホットフラッシュを伴う場合には、それに付随する精神症状にも効果があると考えられる。

また、HRT には老化の予防というもうひとつの重要な作用がある。骨粗鬆症の予防効果についてはコンセンサスが得られている。しかし、最近の大規模臨床試験²⁾³⁾で冠動脈

Management of Non-responder to Hormone Replacement Therapy

Jo KITAWAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

Key words : Hormone replacement therapy · Depression · Psychiatric disease · Alzheimer's disease

(表1) ホルモン補充療法の効果

症状	効果
治療効果	
ホットフラッシュ	有効
睡眠障害	ホットフラッシュによる中途覚醒にのみ有効
骨格筋症状(肩こり, 腰痛)	有効ではない
頭痛, めまい, 耳鳴り	有効ではない
萎縮性膣炎	有効
尿失禁	有効ではない
性欲低下	有効ではない. ただし低用量のアンドロゲンを付加することにより有効
うつ症状	ホットフラッシュを伴う症例には有効
予防効果	
骨粗鬆症	治療, 予防ともに有効
冠動脈性心疾患	有効ではない
脳卒中	有効ではない
アルツハイマー病	治療の有効性はコンセンサスが得られていない. 予防には閉経後早期に行えば, 有効である.
皮膚症状	コラーゲンの増加, 保湿性の維持, 弾性力の維持に有効であるとされる一方, 色素沈着やメラノーマ発症増加が懸念される. 皮膚加齢性変化に対する有効性は確立されていない.

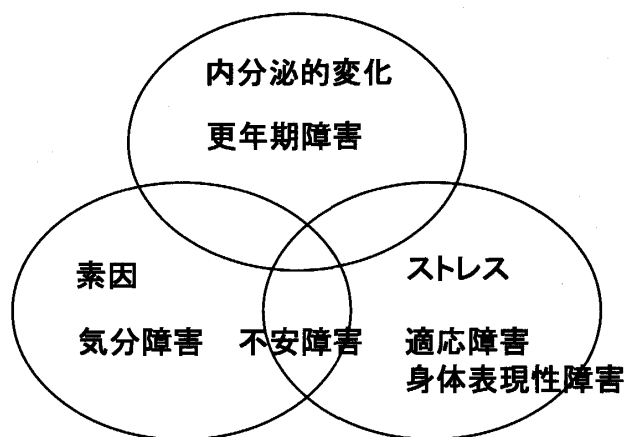
性心疾患や脳卒中の予防効果は否定的である.

アルツハイマー病の治療効果は, 有効であるとする報告と無効であるとするものがあり, 未だコンセンサスが得られていない. その予防については, 2003年の Women's Health Initiative Memory Study(WHIMS)⁴⁾によると, 65歳以上の女性を対象に5年間のHRT(結合型エストロゲン+酢酸メドロキシプロゲステロン)とプラセボを前方視的に比較した結果, ハザード比が2.05とむしろ有意に上昇した. HRTをすると逆にアルツハイマー病に罹りやすくなるというショッキングなデータが得られた. しかし翌年, WHIMSは子宮摘出後の女性を対象とした結合型エストロゲン単独とプラセボとの比較試験を報告し, ハザード比が1.49と今度は有意差が得られなかったとした⁵⁾. このように, 同じHRTと言ってもプロゲステロンを含むか否かによって効果が異なる可能性があるので, 報告を鵜呑みにせず, 慎重に評価を下す必要がある. しかし, Cache County Study⁶⁾では, HRTの服用歴が10年以上の場合においてのみハザード比が0.41と有意にアルツハイマー病の発症を予防できるとした. MIRAGE Study⁷⁾は, 50~63歳の閉経後早期にHRTを行った場合においてオッズ比が0.35とアルツハイマー病発症を有意に抑制するが, 64歳以上では有意な効果が得られなかったとした. このように, HRTは閉経後早期に一定期間服用すればアルツハイマー病の予防効果があるが, 高齢になってから始めた場合には効果がないかむしろリスクを高める可能性もあると考えられる.

更年期障害と精神疾患の鑑別

上述のように, 更年期女性にはホットフラッシュをはじめとする血管運動神経性障害以外にもさまざまな精神症状を訴える. 更年期症状を治療するうえでまずポイントとなることは, 更年期障害と精神疾患の鑑別である. 更年期における劇的な内分泌的变化を主因と

する身体、精神症状を厳密に更年期障害と呼ぶとすれば、これと精神疾患による身体、精神症状との鑑別は困難であり、しばしば混同されている。更年期障害の病態において、①内分泌的变化、②個人の素因、③ストレス・社会的環境、が絡み合って病因を形成している(図1)。気分障害は、主として個人の遺伝的な素因に基づくものと考えられ、ひとつの責任遺伝子があるわけではなく、多因子遺伝要因が関与すると言われている。適応障害は、心理社会的ストレスが直接の原因で発症する病態をさす。身体表現性障害は、身体症状が存在するが、その原因が器質疾患や薬物の影響を受けていない場合をさす。そして、不安障害は、疾患の1症状としての不安以外に、医療側からの説明不足のための不安もある。



(図1) 閉経周辺期の病因

更年期障害の診断手順と治療指針

1. 診断手順(図2)

そこで、更年期の新患女性に最初にMenopausal check list(MCL)⁸⁾を行う。精神症状が強い場合には、

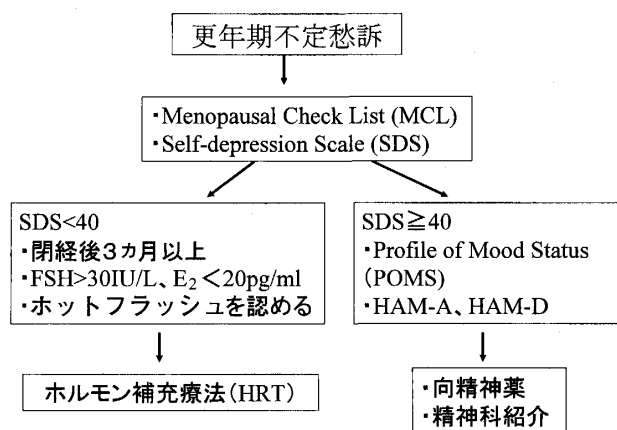
Self-rating depression scale(SDS)を行い、点数別に40点未満は正常範囲、40点～49点が軽度の抑うつ、50点～59点が以前いわれていた神経症の範疇、60点以上はうつ病の範疇と大雑把に把握でき、精神疾患との鑑別の目安にできる。SDSが高得点で精神疾患の方が強く疑われれば、さらにProfile of mood status(POMS)、Hamilton depression scale(HAM-D)、Hamilton anxiety scale(HAM-A)を行う。おおむね、ホットフラッシュが強く、精神症状が軽度なものが更年期障害で、精神症状が強いものは精神疾患であると考えて良いと思われる。当科の統計では、抑うつや不安など精神症状を訴える場合、更年期障害、DSM-IV TR分類で適応障害、気分障害、身体表現性障害の順に頻度が多かった。

2. 治療指針

表2に処方例を示す。

ホットフラッシュや尿道腔粘膜症状を訴える場合にはHRTを推奨する。精神疾患が疑われれば、カウンセリングを行い、抗不安薬や抗うつ薬による治療を勧める。自殺念慮のある症例は、心療内科や精神科にはじめから紹介する。

睡眠障害は入眠障害、中途覚醒、早朝覚醒に大別される。エストロゲンが有効であるのはホットフラッシュが原因となる中途覚醒である。早朝覚醒はうつ病によくみられる。



(図2) 更年期障害の診断手順と治療指針

(表2) 更年期女性の諸症状に対する治療法

症状	選択薬		
ホットフラッシュ	HRT	グランダキシン® リーゼ®	漢方療法 桂枝茯苓丸 加味逍遙散 当帰芍薬散など
萎縮性膀胱	エストリール® (経口, 経腔)	ユベラ®	八味地黄丸
尿失禁	バップフォー®	スピロペント®	
睡眠障害 入眠障害 途中覚醒 早朝覚醒	マイスリー® HRT 抗うつ薬	レンドルミン® ドラル®	ユーロジン®
不安	メイラックス®	セルシン®	デパス®
抑うつ	パキシル®	デプロメール®	トレドミン®
頭痛 筋緊張性 片頭痛	ロキソニン® イミグラン®	デパス® レルバックス®	
めまい	メリスロン®	アデホス®	漢方療法 苓桂朮甘湯 半夏白朮天麻湯など
肩こり	漢方療法 桂枝茯苓丸 加味逍遙散 当帰芍薬散など	ノイロトロピン®	ミオナール®
冷え	漢方療法 桂枝茯苓丸 加味逍遙散 当帰芍薬散など	ノイロトロピン®	
美肌	HRT	シナール®	
高脂血症	メバロチン® リボバス®	リピトール® リパロ®	ベザトール® エパデール®
骨粗鬆症	フォサマック® ベネット®	HRT エピスタ®	ワンアルファ®

骨粗鬆症や高脂血症に対しては、HRTを第一選択とせずに、ビスフォスフォネートやスタチンを使う。

肩こりや腰痛などの骨格筋症状や頭痛、めまい、耳鳴りなどの症状に対しては、症状に応じた対症療法を行う。肩こりや冷えなどの強い症例には、漢方療法を考慮する。

おわりに

更年期症状を治療するうえで、更年期障害と精神疾患との鑑別は重要である。身体症状の改善が精神症状の改善にもつながりうる。中高年女性の身体、精神症状を大きく捉え、

HRT をひとつの選択肢として適切な治療を行うことによって QOL 改善に努めたい。

《参考文献》

1. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy : results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002 ; 287 : 591-597
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women : principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002 ; 288 : 321-323
3. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy : the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004 ; 291 : 1701-1712
4. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J ; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : the Women's Health Initiative Memory Study : a randomized controlled trial. JAMA 2003 ; 289 : 2651-2662
5. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix SL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH. Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women : Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004 ; 291 : 2947-2958
6. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC. Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women : the Cache County Study. JAMA 2002 ; 288 : 2123-2129
7. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA ; MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk : interaction with age. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 ; 76 : 103-105
8. 岩佐弘一, 本庄英雄. 更年期に好発する症状・疾患とその対策. 更年期症状. 産婦治療 2004 ; 88 : 1234-1239