

特 集

加齢による変化

—産科婦人科—

獨協医科大学 名誉教授

大藏 健義

はじめに

わが国の女性の平均寿命は85歳を超え、世界一の長寿をほこっている。長寿であることは大変喜ばしいことであるが、その質が重要である。健康寿命を延ばして元気に長寿を享受するためには、老年期への入り口である更年期～閉経期の健康管理に適切に取り組む必要がある。更年期に現れる症状や疾患は、程度の差はあれ卵巣から分泌されるエストロゲンの低下・消失と関連するものが多く、図1に示したように徐々に現れてくる。本稿では更年期女性の健康管理の対象となる主な疾患について、健康管理の必要性と要点を概説する。さらに、更年期のうつ病については更年期障害との合併も多く、また薬物療法としてエストロゲン補充療法(ERT)も効果があることが報告されており、その治療効果の根拠とともに、更年期うつ病の婦人科的対応と治療について言及する。

1. 更年期障害

更年期障害は、この3月に新しく出版された産科婦人科用語集・用語解説集(改訂第2版¹⁾)では「更年期に現れる多種多様な症状の中で、器質的変化に起因しない症状を更年期症状と呼び、これらの症状の中で日常生活に支障を来す病態を更年期障害とする」と定義されている。さらに、「更年期症状、更年期障害の主たる原因は卵巣機能の低下であり、これに加齢に伴う身体的変化、精神・心理的な要因、社会文化的な環境因子など複合的に影響することにより症状が発現すると考えられている」と解説されている。卵巣機能が低下し、やがて廃絶することによるエストロゲン分泌の低下・消失は典型的な更年期症状であるホットフラッシュや発汗を惹起し、これに加えて個人の性格に基づく心理的因子と、社会的な環境因子とが複雑に絡み合って更年期障害が発症する。更年期障害の患者が受診したときには不定愁訴の症状だけに捉われるのではなく、必要に応じて以下に述べる疾患に関連した検査を行って、トータルに更年期～閉経期の健康管理を実施するべきであると考え、

2. 更年期のうつ病

抑うつ気分、不眠、焦燥感、頭重感等は、更年期障害の女性、または更年期・閉経外来を受診した女性がよく訴える症状²⁾であるとともに、うつ病の症状でもある。女性のうつ病の有病率は男性の2倍高く、いずれもホルモン変動の大きい月経前期、分娩後、および更年期の3つの時期にそれぞれの発症のピークがある³⁾。更年期のうつ病は、更年期障害患者の約25%に合併しているとされる⁴⁾。このように、うつ病は婦人科医にとっても重要な疾患であるが、更年期外来では更年期障害としてひとまとめにされ、うつ病が見逃されている危険性も少なくないと思われる。さらに、本邦におけるうつ病患者の初診診療科は内科が圧倒的に多くて64.7%、次いで婦人科9.5%、脳外科8.4%であり、内科に比べればかなり少ないが、婦人科を受診するうつ病患者は内科に次いで多いのである⁵⁾。うつ病の専門医である精神科や心療内科への受診率はそれぞれ5.6%と3.8%であり、意外に低い。これは、うつ病では様々な身体症状が現れ、その症状に応じて診療科を受診していることを示していると考えられる。以上のような理由で、中高年女性の外来診療に従事する医師はうつ病を見逃さないように注意する必要がある。ここでは更年期のうつ病について、第35回日本女性心身医学会の会長講演で筆者が報告した、更年期うつ病の婦人科的対応と治療⁶⁾について述べる。

1) 婦人科的対応

更年期外来におけるうつ病患者の治療対象は、入院を要しない軽度または中等度までのうつ病患者とする。信頼に基づいた医師と患者の関係が必要で、患者の話を傾聴し、受容することが大切である。また、休養と心理的・社会的サポートも必要である。仕事を休めない場合には、仕事の量を減らして、医師と家族が協力して患者をサポートする。さらに、双極性うつ病、自殺念慮が強い症例、2～3ヵ月の薬物療法に反応しない症例、重度のうつ病などは、専門医への紹介が必要である。このように、更年期



図1 更年期、老年期にみられるエストロゲン欠乏による症状と疾患

表1 更年期うつ病の婦人科的対応と治療

1. 基本的姿勢
信頼関係に基づいた医師と患者関係が必要である。患者が最も苦痛に感じていることを中心に、話しを傾聴し、受容する。
2. 対象
軽症うつ病を中心として、入院を必要としない、中等度までのうつ病患者。
3. 薬物療法
SSRI療法、ERT療法、ERT+SSRI併用療法、SNRI、スルピリド、その他の抗うつ薬。
4. 休養と心理的・社会的サポート
休養も必要である。仕事を休めない場合には、仕事の量を減らす。
医師と家族が協力して患者をサポートする。
5. 専門医への紹介が必要な場合
自殺念慮が強い症例、2～3ヵ月の薬物療法に反応しない症例、双極性うつ病、重度のうつ病、人格障害が疑われるうつ病。
6. 婦人科医、精神科医、心療内科医間の相互連携を密にして診療に当たるべきである。

SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、ERT：エストロゲン補充療法、SNRI：セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬

期外来や婦人科を受診したうつ病の診療では婦人科医、心療内科医、精神科医間の相互連携を密にする必要がある。以上述べたことと、次に述べる薬物療法とを表1にまとめた。

2) 薬物療法

ここでは婦人科医が外来で行うことのできる薬物療法を中心にのべる。

(1) エストロゲン補充療法 (ERT)、ホルモン補充療法 (HRT)

①更年期のうつに対するERT/HRTの理論的背景

うつ病では、セロトニン (5-HT)⁷⁾ やノルエピネフリン (NE)⁸⁾ が不足していると報告されており、臨床で用いられる抗うつ薬はこれらの神経伝達物質を調節する作用を有するものである。エストロゲンはシナプス後部の反応性やセロトニンレセプターの数を増加させたり⁹⁾、中枢のセロトニン活性を調節して¹⁰⁾、セロトニンアゴニストとして作用する。また、エストロゲンはモノアミンオキシダーゼ (MAO) 活性¹¹⁾ やカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 活性¹²⁾ を抑制することにより、NEや5-HTの中枢濃度を高める。このように、エストロゲンは5-HTやNEを介して情緒や行動の面にも影響を与えると考えられている。

②抑うつ気分やうつ病に対するHRTの効果

更年期のうつに対するHRTの効果を論ずる場合、更年期症状または更年期障害症状としての抑うつ気分 (depressed mood) または抑うつ症状に対する効果と、うつ病に対する効果とを分けて考える必要がある。更年期うつとエストロゲンに関する多くの報告は前者に関するものであり、後者に関する報告は前者より少ない。

a. 更年期症状としての抑うつ気分 (depressed mood) に対する効果

これに関して最大の規模でメタアナリシスを行ったの

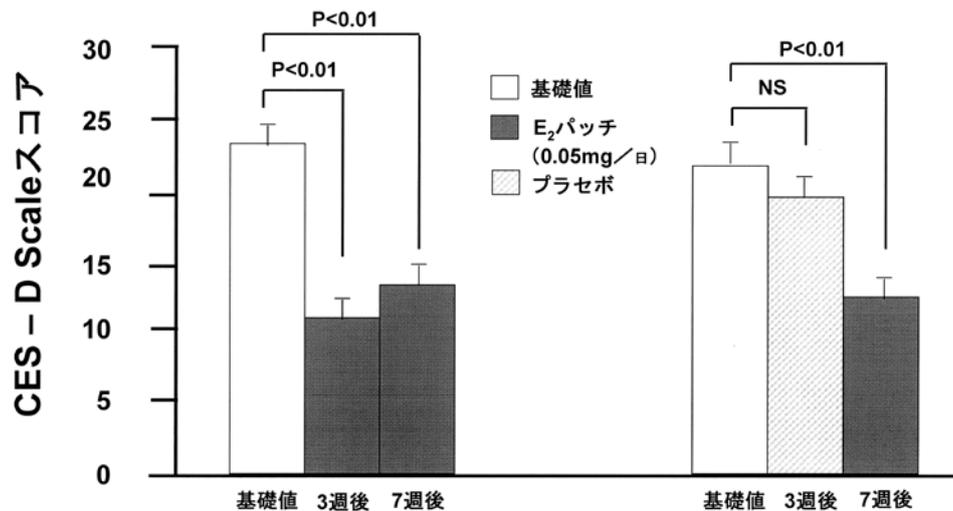


図2 更年期うつ病に対するエストロゲン補充療法の効果
(文献¹⁵⁾より引用)

はZweifelら¹³⁾の報告である。更年期症状としての抑うつ気分に対するHRTの効果と比較した26論文についてメタアナリシスを行っている。26論文中16編は閉経後、2編は閉経周辺期、6編は閉経後と閉経周辺期の両方を対象としていたが、残りの2編は不明であった。メタアナリシスを行った結果、HRTは抑うつ気分の改善に効果があり、次のような結論が得られた。うつ症状に対する改善効果については、エストロゲン単独投与で中等度以上の改善効果があったが、黄体ホルモンを併用すると効果は減弱した。しかし、アンドロゲン単独投与またはエストロゲンとアンドロゲンの併用は抑うつ気分の改善に最大の効果があったという。

b. 更年期のうつ病に対するエストロゲン補充療法 (ERT) の効果

ここ20数年以内に行われた二重盲検法によるうつ病に対するERTは、Klaiberら¹⁴⁾の報告が最初である。彼らは抗うつ薬に反応しない閉経前後の女性23名(プラセボ群は13名)に比較的多量の結合型エストロゲン(CEE)を3ヵ月間投与して、難治性うつ病に対してERTの効果があったことを証明した。その後報告された、ERTのうつ病に対する二重盲検試験にはSchmidtら¹⁵⁾とSoaresら¹⁶⁾の論文がある。

Schmidtら¹⁵⁾は閉経周辺期のうつ病16名(小うつ病13名、大うつ病3名)にエストラジオール(E₂)パッチ剤0.05mg/日、他のうつ病18名(小うつ病13名、大うつ病5名)にプラセボを3週間、続く3週間は実薬を投与し、3週後と6週後に効果を評価しているが、実薬群では有意にスコアが改善した(図2)。これらの対象群はホットフラッシュの無い女性を選んでおり、ホットフラッシュがERTで改善されることにより、うつ症状が改善したの

ではないと報告している。Soaresら¹⁶⁾は、うつ病の閉経期周辺女性50名に、E₂パッチ剤(50μg)またはプラセボを12週間用いて、ERTが有効であったことを証明している。筆者ら¹⁷⁾は、オープン試験ではあるが、うつ病の閉経後女性45名に、CEE 0.625mg/日(n=15)、パロキセチン10~20mg/日(n=15)、およびこれらの併用(n=15)を12週間投与して、いずれの投与方法も有効であったが、併用群で効果がより早く現れたことを証明した(図3)。この治験ではエストロゲン単独の効果調べるために、12週間はERTのみとした。13週以後は、子宮を有する女性には酢酸メドロキシプロゲステロン5mg/日を毎月12日間、周期的に併用した。

(2) 抗うつ薬

抗うつ薬には三環系や四環系、その他など非常に種類が多く、副作用もいろいろとあり、婦人科医では従来の抗うつ薬はなかなか使いにくかった。しかし、比較的最近、本邦でも発売された選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)は、三環系抗うつ薬とほぼ同等の効果を示すが、副作用が少なく、婦人科医でも使いやすい。これを大量に服用しても自殺はできないとされている。わが国では、SSRIとしてパロキセチン、フルボキサミン、およびセルトラリンが利用できる。パロキセチン(パキシル[®])は、最初の1~2週間は10mg/日を夕食後に投与し、その後20mg/日に増量する。40mg/日まで使用できるが、婦人科では20mg/日程度で通常は十分であり、眠気が残る場合には10mg/日に減量することもある。また、ERT/HRTと併用すると効果が早く現れたり、増強することもある¹⁷⁾。フルボキサミン(ルボックス[®])は、1日50mgを初期用量として1日150mgまで増量し、1日

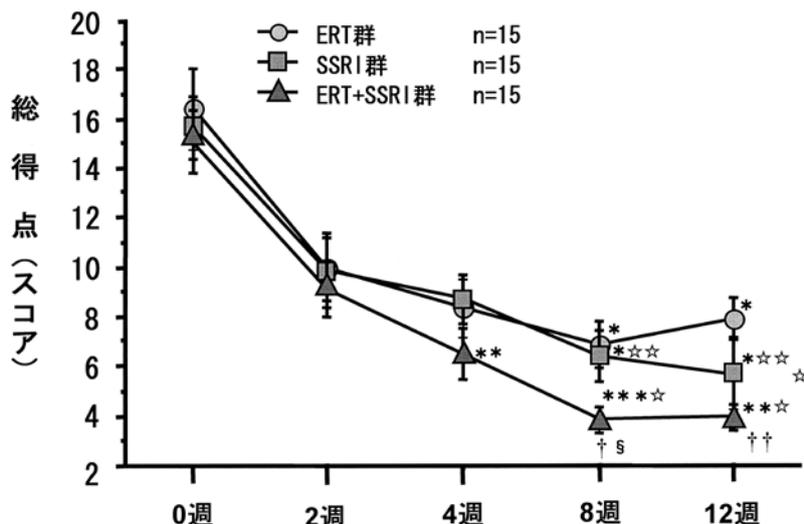


図3 HAM-Dの推移

各群の2～12週のすべての平均スコアは、基礎値に比べて有意 ($p < 0.01 \sim p < 0.001$) に低下しているが、図中には明示していない。* $p < 0.05$ vs 2週, ** $p < 0.01$ vs 2週, *** $p < 0.001$ vs 2週, ☆ $p < 0.01$ vs 4週, ☆☆ $p < 0.001$ vs 4週, 各群の群内比較で8週と12週の間有意差は認められなかった。† $p < 0.01$ vs ERT群, †† $p < 0.001$ vs ERT群, § $p < 0.05$ vs SSRI群。

(文献¹⁷⁾より引用)

2回に分けて経口投与する。セルトラリン (ジェイゾロフト[®]) は1日25 mgを初期用量とし、1日100 mgまで増量し、1日1回経口投与する。副作用として、胃腸症状が強く出る場合には、胃腸薬を併用する。また、このような症例には胃腸薬 (消化性潰瘍剤) でもあり、抗うつ薬でもあるスルピリド (ドグマチール[®]) もよく効く。これを若い女性に投与すると、高プロラクチン血症を生じて月経不順をきたすが、更年期や閉経後女性では使いやすい。スルピリド150～300 mg/日を1日3回に分けて服用するが、600 mg/日まで増量可能である。

3. 骨粗鬆症

エストロゲンは骨芽細胞および破骨細胞の両方に作用し、骨吸収と骨形成のバランスをとることにより骨量を維持している。すなわち、骨芽細胞に対してはアポトーシスを抑制して骨形成を促進し、逆に破骨細胞に対してはアポトーシスを促進して骨吸収を抑制する。閉経後骨粗鬆症の発症には、エストロゲンの低下と老化とが関与している。骨粗鬆症は閉経後女性に圧倒的に多く発症し、骨折が起こった場合にはADLやQOLを著しく阻害するので、骨折を未然に防止することは高齢化社会の到来に備えて極めて重要なことである。骨量は、閉経後の6～10年間に15～20%減少する。骨粗鬆症の治療は、食事療法と運動療法が有効であるが、骨折防止効果が最も期待できるのは薬物療法である。現在本邦でも、骨量増加

表2 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準

- | | |
|----|--|
| I | 脆弱性既存骨折がない場合 |
| 1) | 腰椎、大腿骨、橈骨または中手骨BMDがYAM 70%未満 |
| 2) | YAM 70%以上、80%未満の閉経後女性および50歳以上の男性で、過度のアルコール摂取 (1日2単位以上)、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか一つを有する場合。 |
| II | 脆弱性既存骨折がある場合 (男女とも50歳以上) |
| ※ | 過度のアルコール摂取 (1日2単位以上)、現在の喫煙、大腿骨頸部骨折の家族歴は骨折のリスクを約2倍に上昇させる。 |

(文献¹⁸⁾より引用)

作用のある多くの薬剤を使用することができる。

骨粗鬆症の薬物療法適応となる患者を選択する場合には骨密度のほかいくつかの危険因子を考慮する必要がある。それらの中で最も重要な危険因子は既存骨折である。既存骨折があると、その後に再び骨折を発症する危険率が非常に大きいことが分かっている。表2は骨粗鬆症診療ガイドライン¹⁸⁾による治療開始基準を示したものである。脆弱骨折がない場合には骨密度を測定して、YAM値 (若年成人平均値) が70%未満、あるいは骨密度がYAM値80%未満～70%以上 (骨量減少) である場合でも骨折の危険因子、すなわち閉経後女性で年齢が50歳以上で、過度のアルコール摂取 (1日2単位以上)、現

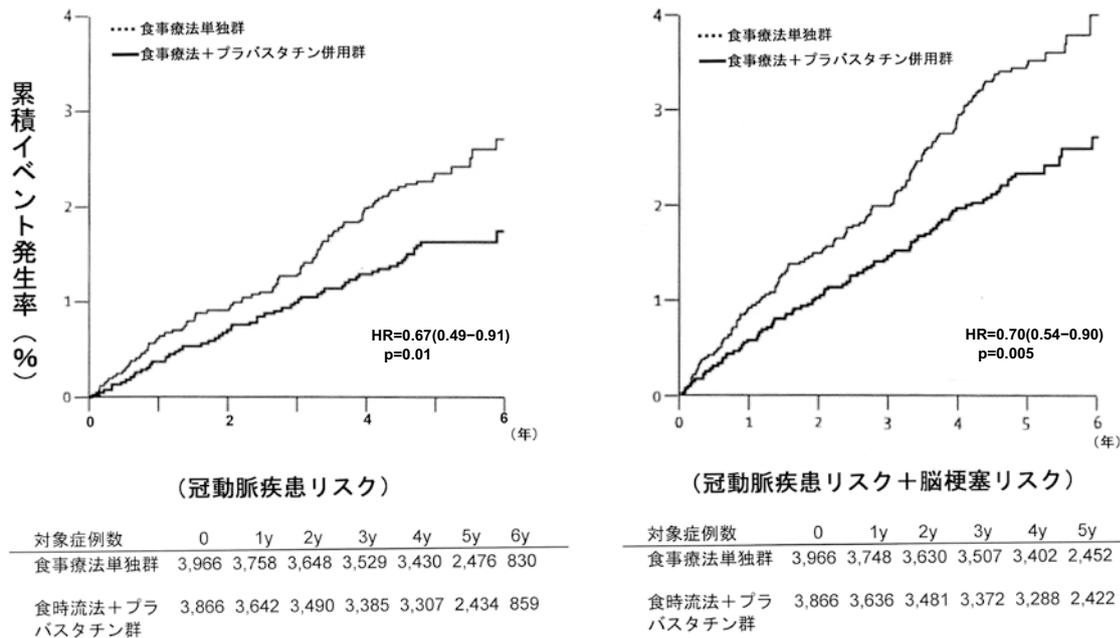


図4 MEGA試験
(文献²⁰⁾より引用, 一部改変)

在の喫煙, 大腿骨頸部骨折の家族歴のいずれか一つを有する場合には治療を開始してよい。

4. 脂質異常症

エストロゲンは脂質代謝と密接に関連しており, 閉経後のエストロゲン低下は脂質代謝異常を惹起して, 閉経後女性に脂質異常症を増加させる。従来, 総コレステロール (TC) 220 mg/dl以上, 中性脂肪 150 mg/dl以上, LDL-C 140 mg/dl以上, HDL-C 40 mg/dl未満を高脂血症と呼んできたが, HDL-Cは低値のときに病的意義があるので, 名称が脂質異常症に変更された¹⁹⁾。閉経後に女性の脂質異常症は増加するが, 虚血性心疾患は男性よりも少なく, 閉経後女性の脂質異常症に対する薬物療法が有用か否かについては明らかではなかった。ところが, 最近のわが国におけるMEGA試験(女性の登録患者数が5,386人で68.4%を占めた)で, 食事療法単独よりも食事療法+プラバスタチン10~20 mg/日併用群は冠動脈疾患を33%, さらに冠動脈疾患+脳梗塞の発症を30%, それぞれ有意に減少させた(図4)²⁰⁾。本臨床試験の対象はTC 220~270 mg/dlであり, スタチンが軽度~中等度の脂質異常症に有効であることが世界で始めて実証された。このことは, 閉経後の脂質異常症は軽度~中等度であっても心血管系疾患の重大なリスク因子となる可能性を示唆している。

表3 メタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積	
ウエスト周囲径	男性 ≥ 85 cm 女性 ≥ 90 cm (内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm ² に相当)
上記に加え以下のうち2項目以上	
高トリグリセライド血症	≥ 150 mg/dl かつ/または 低HDLコレステロール血症 < 40 mg/dl
収縮期血圧	≥ 130 mmHG かつ/または 拡張期血圧 ≥ 85 mmHG
空腹時高血糖	≥ 110 mg/dl

※日本動脈硬化学会, 日本糖尿病学会, 日本高血圧学会, 日本肥満学会, 日本循環器学会, 日本腎臓学会, 日本血栓止血学会, 日本内科学会 (8学会合同委員会, 2005年)

5. メタボリックシンドローム

肥満症, 高血圧, 脂質異常症, および糖尿病などの生活習慣病は動脈硬化の危険因子であり, それぞれが独立した別々の疾患ではなく, 肥満, 特に内臓に脂肪が蓄積した内臓脂肪型肥満がそれらの上流にあって原因となっていることがわかってきた。このように, 内臓脂肪型肥満によりいろいろな病気を引き起こされ易くなった状態をメタボリックシンドロームという。動脈硬化による心

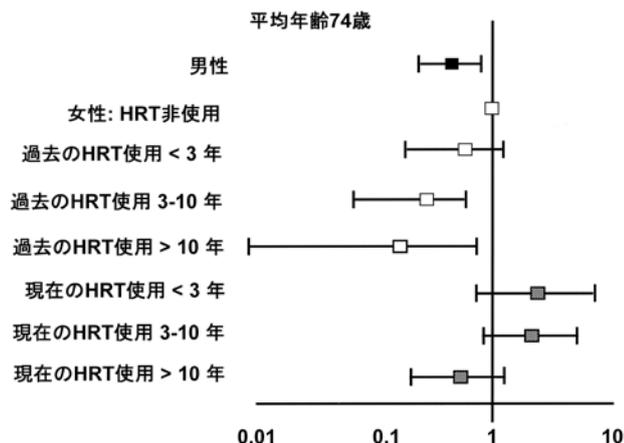


図5 HRTの開始時期と使用期間によるアルツハイマー病発生のリスク—アメリカユタ州キャッシュ・スタディから— (文献^{22,23)}より引用)

血管系疾患を予防するために、本年度から健診により内臓型肥満を抽出して保健指導を実施することになった。メタボリックシンドロームの診断基準を表3に示した。肥満はメタボリックシンドロームの原因であるだけでなく、子宮体癌や乳癌のリスクをそれぞれ1.59～2.52と1.12～2.25に増加させる²¹⁾ので、そのコントロールが大変重要になってくる。

5. アルツハイマー病

アルツハイマー病 (AD) の初期の中核症状は物忘れに始まる記憶障害で、ごく一部の早発性家族性ADを除き、一般に閉経前後から発症が報告されるようになる。ADは男性よりも女性に多く、その発症率は男性に比べて女性は1.7～3倍高いことが報告されている。エストロゲンが脳神経細胞に及ぼす影響や、記憶・認知機能、脳血流などの脳機能に及ぼす影響などと、ADの病態や、閉経後に発症することが多いことなどをすべて考慮に入れると、加齢による卵巣からのエストロゲン分泌の減少や永久的停止 (閉経) が、多面的にAD発症の促進的因子として関与している可能性が推察される。逆に、エストロゲン補充療法 (ERT) はAD発症に対して抑制的に働き、発症を予防できる可能性がある。しかし、そのためにはERTを早期に、少なくとも64歳未満で開始することが必要である (図5)^{22,23)}。結合型エストロゲンを用いて、平均65歳以降に開始した場合には、ADはかえって増加したので注意する必要がある。

ADのリスクファクターに関して、近年血管性因子が注目されている²⁴⁾。つまり、ADと血管性認知症 (VD) とはリスクファクターが類似しており、ADの発症にも血管性因子が関与しているという説が近年提唱されてき

表4 アルツハイマー病と粥状性動脈硬化の共通の環境・遺伝因子

アポEε4遺伝子多型
高コレステロール血症
高血圧
高ホモシステイン血症
糖尿病
メタボリックシンドローム
喫煙
全身性炎症
脂肪摂取量の増大と肥満

(文献²⁵⁾より引用、一部改変)

た。その背景には、高脂血症 (脂質異常症)、高血圧、糖尿病、耐糖能異常などはもともと脳血管障害のリスクファクターであるが、ADのリスクファクターにもなるとする報告が多く出されてきたことである。例えば、ADの発症に高血圧が先行したり、また糖尿病や耐糖能異常ではADの発症が増加するという疫学的研究報告がある。表4にADとVDの共通リスクファクター²⁵⁾を示した。さらに、先に述べたうつ病についてもその既往はADの独立したリスクファクターである²⁴⁾。

おわりに

更年期～閉経期の健康管理にとって重要な疾患とその要点について概説した。ここに挙げた5疾患は、いずれもその発症がエストロゲンの低下と関連していると考えられる。更年期外来を受診したときに更年期の症状だけに捉われずに、前述した疾患に関連する検査を一部でも行って、この時期の健康管理をトータルに行うことが大切である。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第2版、金原出版、東京、p162、2008。
- 2) 中村幸雄、本庄英雄、麻生武志、他：本邦におけるHRTの現状と副作用発現検討小委員会 (生殖・内分泌委員会報告)。日産婦誌、**51**：1193-1204、1999。
- 3) Studd, J.W.W., Smith, R.N.J.: Estrogens and depression in women. *Menopause*, **1**：33-37、1994。
- 4) Healthy Aging Projects for Women：エイジングとうつ。Healthy Aging, **7**：1-10、2005。
- 5) 三木治：プライマリ・ケアにおけるうつ病の実態と治療。心身医学、**42**：585-591、2002。
- 6) 大藏健義：婦人科医が行なう更年期うつ病のプライマリケアの実際。日本女性心身医学会雑誌、**12**：250-255、

- 2007.
- 7) Asberg M, Thoren P, Traskman L. "Serotonin depression" : a biochemical subgroup within the affective disorders? *Science*, **191** : 478-480, 1976.
 - 8) Klaiber EL, Broverman M, Vogal W, et al : Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry*, **36** : 550-554, 1979.
 - 9) Halbreich U. Role of estrogen in postmenopausal depression. *Neurology* 48 suppl, **7** : S16-S20, 1997.
 - 10) Cohen IR, Wise PM. Effects of estradiol on the diurnal rhythm of serotonin activity in microdissected brain areas of ovariectomized rats. *Endocrinology*, **122** : 2619-2625, 1988.
 - 11) Klaiber EL, Kobayashi Y, Broverman DM, et al : Plasma monoamine oxidase activity in regularly menstruating women and in amenorrheic women receiving cyclic treatment with estrogen and a progestin. *J Clin Endocrinol Metab*, **33** : 630-638, 1971.
 - 12) Ball P, Knuppen R, Haupt M, et al : Interactions between estrogens and catechol amines. 3. Studies on the methylation of catechol estrogens, catechol amines and other catechols by the catechol-O-methyltransferases of human liver. *J Clin Endocrinol Metab*, **34** : 736-746, 1972.
 - 13) Zweifel, J.E., O'Brien, W.H. : A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoendocrinol.*, **22** : 189-212, 1997.
 - 14) Klaiber, EL, Broverman M, Vogal W, et al : Estrogen therapy for severe persistent depressions in women. *Arch Gen Psychiatry*, **36** : 550-554, 1979.
 - 15) Schmidt PJ, Nielman L, Danaseau MA, et al : Estrogen replacement therapy in perimenopause-related depression : a preliminary report. *Am Obstet Gynecol*, **183** : 414-420, 2000.
 - 16) Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al : Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, **58** : 529-534, 2001.
 - 17) 大藏健義, 濱田佳伸, 矢追正幸, 他 : 閉経後女性のうつ病と更年期障害に対するエストロゲン補充療法 (ERT), 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) 療法, およびERT+SSRI併用療法の治療効果に関する臨床的研究. *日本更年期医学会雑誌*, **12** : 34-41, 2004.
 - 18) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編 : 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版, 東京, ライフサイエンス出版, 2006.
 - 19) 日本動脈硬化学会編 : 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2007年版.
 - 20) Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al : Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study) : a prospective randomized controlled trial. *Lancet*, **368** : 1155-1163, 2006.
 - 21) Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, et al : Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe., **91** : 421-430, 2001.
 - 22) Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al : Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women. *JAMA*, **288** : 2123-2129, 2002.
 - 23) Maki PM. : Effects of hormone therapy on cognitive function : state of the science post-WHI. *Menopause Management*, **14** : 10-21, 2005.
 - 24) 大藏健義 : 認知症のリスクファクター. *臨床と研究*, **85** : 549-553.
 - 25) Casserly, I, Topol, E. : Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease : inflammation, cholesterol, and misfolded protein. *Lancet*, **363** : 1139-1146, 2004.