更年期障害

北里大学北里研究所病院婦人科副部長
石　谷　　健
（聞き手　山内俊一）

更年期障害におけるメカニズムと治療法について最近の知見をご教示ください。

＜東京都勤務医＞

山内　更年期障害は非常によく使われる言葉ですが、そもそもこれは医学用語なのでしょうか。それとも俗称なのでしょうか。

石谷　一応医学用語になっていると思います。保険病名上は更年期症候群ということになっていると思います。

山内　医学用語となりますと、診断基準というのがあるべきでしょうが、いかがでしょうか。

石谷　明確な判断基準は今、学会でも定められておりません。昔からいわれていますが、いろいろ多彩な症状を呈する症候群だと考えています。

山内　更年期の定義はどうなのでしょうか。

石谷　更年期というのは閉経前後５年ということになっていますが、まず閉経というのは、最後の月経から１年以上、生理が来ないことをいいます。１年以上たたないとわからないので、現実的にはなかなかすぐには判断がつかないところがあると思います。

山内　そうすると、このあたりの年齢に差しかかった女性がいろいろ言っても、更年期かどうか自体がまだはっきりしないケースもあるのですね。

石谷　そういうことになると思います。

山内　いつも感じることは非常に多彩な症状ですね。こんなに多くの症状が一つのホルモンの欠落だけで本当に出てくるのかというところがまずあるのですが、そのあたり少しうかがえますか。

石谷　まずエストロゲン、いわゆる女性ホルモンは、グルココルチコイド、いわゆるステロイドホルモンと同じよ

うな骨格をしていると思います。そういうものは全身に受容体があるので、いろいろなところに作用すると考えられます。

山内　確かにステロイド骨格を持っているホルモンは多いですから、それを考えますといろいろな交叉反応が起きて、多彩な症状が出ると考えてもいいのですね。

石谷　そのとおりだと思いますし、実際、更年期の時期というのは、いわゆる空の巣症候群みたいな社会・心理学的な影響や、気候とか、温度にも影響されます。人種差もありますので、多彩な症状を呈すると考えられます。

山内　代表的な症状として出てくるものというと、のぼせとかほてり感の訴えが多いのですが、このあたりが主な症状なのでしょうか。

石谷　そうですね。まず、のぼせ、ほてり、発汗というのは卵巣欠落症状といいまして、エストロゲン、卵巣が減ったときにHRT、ホルモン補充療法をするとてきめんによくなる症状と考えられています。

山内　逆に、治療的な診断から裏付けられるものと考えてよいのですね。

石谷　そういうことになると思います。

山内　のぼせ、ほてり、発汗ということでメカニズムはわかっているのでしょうか。

石谷　なかなか難しいところですが、まず歴史的なことからいえば、1990年ごろにエストロゲンレセプター、いわゆる受容体がクローニングされて、ノックアウトマウスがつくられ始めました。そのときには、いわゆる骨代謝とか生殖機能の知見が集まりましたが、なかなか更年期症状のメカニズムまで到達することはなかったと思います。でも、21世紀になり、神経ペプチド、特にダイノルフィン、ニューロキニン、そしてキスペプチンという視床下部に局在する神経ペプチドがだいぶ注目されてきました。

山内　視床下部にあるホルモンが、更年期に女性ホルモンが低下することに何らかのかたちで反応して、そちらが増えたり減ったりというかたちをとるのでしょうか。

石谷　そういうことです。まず、事の発端はおそらく加齢による卵巣機能の低下なのですが、それによってエストロゲンが減ると、特に神経ペプチドの中でもおそらくニューロキニンの受容体のシグナル経路が活性化されるといわれています。実際、ニューロキニンの受容体の阻害剤を使うと、有意差を持って更年期症状が抑えられることが2018年の「ランセット」誌でも掲載されています。

山内　のぼせとかほてり、発汗、いかにも血管が開いたという感じの症状ですが、こういったものを女性ホルモン単独で説明可能なのかというところ

もあるわけです。別のホルモンを介してということになると、かなり実際にありそうな話になってきていますね。

石谷　いろいろありますが、実際、末端の末梢神経、毛細血管は、いわゆる血管拡張物質や自律神経によって血流が増えて皮膚温度が高くなることが、更年期、のぼせ、ほてり、発汗の実態だと考えています。

山内　そこにおそらく非常に複雑なネットワークがあるのが次第にわかりつつあるのですね。

石谷　徐々にわかってきつつある状況だと考えています。

山内　それ以外にも本当に多彩な症状が出てきますが、よくあるのが肩凝りやめまいです。こういったものに関してはいかがでしょう。

石谷　いわゆる更年期症状の中でも不定愁訴と呼ばれるカテゴリーに入ると思いますが、特に肩凝りは人種差において日本人に特徴的だといわれています。また、のぼせ、ほてり、発汗よりはホルモン補充療法が効きにくいといわれています。

山内　複数のいろいろな原因も絡みがちなところではありますし、年齢的な問題もありますから、すぐに更年期障害と決めつけないで、ほかの因子もしっかり除外しないとだめだということですね。

石谷　原則は除外診断になると思います。やはり器質的疾患の除外が大切になると思います。

山内　女性ホルモンがだんだん減ってくる。ただ、女性の場合、加齢に伴って本当に女性ホルモンが限りなくゼロ近くまで減ってきますね。こういった方々ではあまり更年期症状が出ていないような気もするのですが、いかがでしょう。

石谷　おっしゃるとおりで、閉経の時期の急減するときが一番症状が出やすいといわれています。それでも７割ぐらいの方といわれており、残りの３割の方はほとんど症状が出ていません。また、７割の方も２年以内ぐらいに、８割の方は無治療でも、症状が軽快するといわれています。

山内　自然に治ってくる。

石谷　そういうことですね。五十肩みたいな感じで自然軽快する方もけっこういらっしゃいます。

山内　慣れてくるというよりは、むしろ自然に消えていく、そんな印象をお持ちですか。

石谷　そのような方もけっこういらっしゃると思いますので、いわゆるサプリメントとか食品程度で様子を見られる方もけっこう多いと思います。

山内　診断基準がなかなかないということですが、閉経などになってきますから、これは女性ホルモン、エストロゲン、あるいはその上位のFSHですか、このあたりはサロゲートマーカーとして用いられることはあるのでしょ

うか。

石谷　実際、卵巣機能が低下していることに関して言いますと、FSHはサロゲートマーカーとしては有用と考えます。

山内　具体的にはどのあたりが目安なのですか。

石谷　30mIU/mL程度以上が閉経状態と考えていいと思います。

山内　そのあたり、かなり厳格なものなのでしょうか。

石谷　そのようなホルモンは律動的に出るので、必ずしも１回の測定で診断できるものではないかと思います。

山内　何回か測定しながらということになるのでしょうね。

石谷　そういうことになると思います。

山内　そういったホルモンの値と症状の程度、重症度との相関はいかがでしょうか。

石谷　ほとんどの方はエストロゲンが測定感度以下になってしまいます。軽症の方も重症の方もあまり差が出ないと思われますので、重症度とホルモンの低下が比例するとはちょっと言えないと思います。ただ、外科的に例えば卵巣を取るとか、放射線をかけるとか、急激にホルモンが低下した方は、ホットフラッシュなどの症状が出やすいとはいわれています。

山内　そちらでも経験的には実証されているということですね。

石谷　はい。

山内　最後に治療ですが、女性ホルモンの補充療法でよいのでしょうか。

石谷　メインは女性ホルモンの補充療法になります。特に卵巣欠落症状、のぼせ、ほてり、発汗に関しては一番効果が高いと考えられます。

山内　いつまでやるのかが疑問なのですが。

石谷　実際、女性医学学会の指針では、現時点では特に大きなトラブルがないかぎり、症状が続くかぎり年齢制限はないとされています。ただ、長期間使用することによって、血栓症のリスクや脳卒中、乳がんの発症リスクが、微々たるものですが、わずかずつ上がってきますので、きちんとした管理のうえでの長期使用が望まれると思います。

山内　先ほどのお話ですと、年齢が上がっていくと自然に治っていくところもあるので、そのあたりのソフトランディングも必要な技術ですね。

石谷　多くの方は数年以内に軽快しますので、その間を適切な対症療法によってしのいでいただくのがいいと思います。

山内　経験的には非常に優れた治療法と考えてよいのでしょうか。

石谷　昔からある確立された安全な治療法と考えています。

山内　どうもありがとうございました。