

「更年期障害に関する研究、 第1報 2,3の臨床的考察と1治療法

岡山大学温泉研究所

講師 熊 本 寛 格

は し が き

更年期及び更年期障害が卵巣機能の衰退期に一致していると言う事実から、本症の発症機序を卵巣に求めようとする研究業績は非常に多い。去勢婦人に於ける、卵巣機能欠落症状は更年期障害のそれと非常に良く似ている事、或は此に対する少量の **Estrogen** 投与は多くの場合著効を収め得る等の臨床的事実は、これらの説の有力な根拠となっている。これに反して、九嶋等は、本症は自律神経失調によって惹起されるものであり、内分泌障害ではないと説いている。而し乍ら卵巣機能の衰退が発症機序の主役を演ずるかどうかは別としても、少なくともその発症素地となっていることには異論がない。一方、卵巣機能の衰退のみでは説明することが出来ない事実もあり、九嶋等の説の如く、心因性原因による自律神経失調をその本態と考えざるを得ない場合も少なくない。

最近の内分泌学的考察は更年期障害の発症機序を次の様に説明している。即ち、卵巣機能の衰退は脳下垂体機能の異常亢進及びそれに伴う多内分泌腺的な平衡破綻を惹起し、これが更に自律神経系及び間脳下垂体系の不安定乃至平衡失調にまで到達し、これらが原因となって、更には感情的、精神的障害にまでも発展するのである。治療に関しては、数多くの方法が報告されているが、現在ではホル

モン療法がその主流を占めている様である。ホルモン療法は、その発効機序は兎に角、実際に著効を示す場合が多い。又一方、精神及感情の安定を目的として精神神経安定剤も可成り使用されている様である。更年期障害の主徴である精神感情の不安定に対する治療としての精神神経安定剤と、卵巣機能衰退に依る脳下垂体及び視床下部の平衡失調を回復する目的としてのホルモン療法とを併用するならば、恐らく間脳及び下垂体の失調状態にはより著効を呈するであろうと考えられる。

著者はこれ等2方法の単独及び併用療法を行い、2,3の臨床的事項につき検討し、興味ある結果を得たのでここに報告する。

実験対象と方法

岡山大学医学部附属病院三朝分院産婦人科を訪れた更年期障害患者25名に就き検討した。

ホルモン療法としては種々の点で優れていると考えられる男女性混合ホルモン剤：テストステロン・エナンタート 65mg + エストラジオールグレリアナート 4mg (以後 **A + E** と略す) を、精神神経安定剤としては **Meprobamate** (以後 **M** と略す) を使用した。

上記の対象を無作意的に **A** 群及び **B** 群に分ち、来院当初は下記の3検査を行い、次の様な治療方法を行った。即ち、**A** 群には来院時、**A + E** 1cc 投与によるホルモン療法を行

い、1ヶ月後にA+ElccとM. 1日1.2gを1週間投与する併用方法を行った。B群には来院時、M. 1日量1.2gを1週間投与し、1ヶ月後にはA+EとMを同時に投与した。

治療効果の判定はそれぞれ単独療法及び併用療法後、1週間目に来院せしめ、来院当時

と同様、下記の3項目につき検討した。

i) 更年期指数 (Menopausal Index) 1953年 Kupperman の提唱した Menopausal Index を採用した。本法によれば、更年期障害の愁訴を可成り客観的に評価できる有利性がある。従って、此を治療効果の判定の一助とした。猶、本指数算法は第1表及びその説明に示されている通りである。

ii) 血圧 更年期に於ては、血圧の変動が大きいので測定は10分隔にて、2回測定し平均値を以て表示した。

iii) 血清総コレステロール ステロイド及び脂質代謝の一目標ともなり得る血清総コレステロール値を求めた。測定方法は Bloorの原法 (斉藤氏変法) に準じた。

実験成績

実験成績は綜括的に第2表、第3表及び第4表に示されている。

第1表 Kupperman の Menopausal Index

Symptoms	Factor
1 Vasomotor Complaints	4
2 Paresthesia	2
{ Numbness, Tingling Sensation }	
{ Temperature change }	
3 Insomnia	2
4 Nervousness	2
5 Melancholia	1
6 Vertigo	1
7 Weakness	1
8 Arthralgia, Myalgia	1
9 Headache	1
10 Palpitation	1
11 Formication	1

上記の11ヶの症状に個有の Factor を与え、その症状の程度に依じ、Marked=3 Moderate=2 Slight=1 None=0 の積を求め、それぞれの積の総和を Sum=Menopausal Index とする。

第2表 A群に於ける治療前後の変動

				投 与 前			単 独 投 与 後			併 用 投 与 後		
症 例 番 号	年 令	経 産 度	月 経 状 態	M. I.	コ ロ レ ス テ ル	血 圧	M. I.	コ ロ レ ス テ ル	血 圧	M. I.	コ ロ レ ス テ ル	血 圧
1	47	3	閉	30	285	142/ 94	22	260	132/ 84	14	263	128/ 84
2	41	5	不整	18	310	132/ 90	14	290	130/ 85	5	274	124/ 70
3	43	5	不整	24	398	144/ 96	11	255	140/ 88	7	256	133/ 80
4	40	0	閉	39	364	136/ 88	25	300	129/ 82	11	310	128/ 78
5	46	7	閉	20	310	170/122	14	305	166/106	2	305	160/112
6	49	1	閉	16	290	132/ 85	7	262	128/ 88	4	245	130/ 82
7	55	0	閉	45	364	156/108	26	270	148/ 98	17	230	140/ 92
8	44	4	不整	22	280	140/ 92	20	268	132/ 80	10	266	126/ 76
9	39	3	閉	34	370	152/ 89	18	287	146/ 96	6	240	142/ 92
10	52	6	閉	27	356	138/ 78	15	310	136/ 76	3	314	126/ 70
11	43	1	不整	27	420	152/ 98	21	395	149/108	4	342	148/ 96
12	36	4	不整	36	462	127/ 69	13	314	134/ 76	9	290	132/ 74

これを各判定基準の項目に従って検討して見ると次の通りである。

〔I〕 更年期指数に就いて

(a) A群に於けるA+E単独療法前後の変化

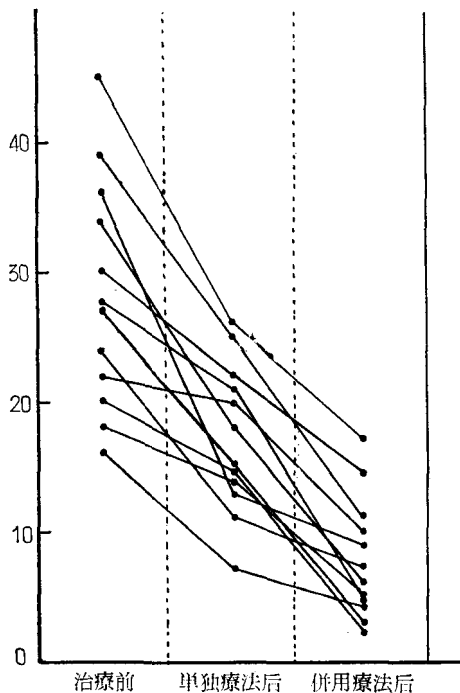
治療前に於ける更年期指数の平均値は28.2

であり、治療後では17.1と低下しており著明

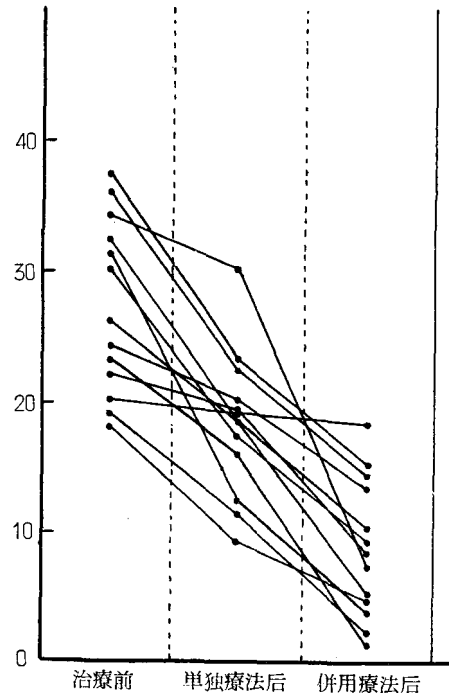
第3表 B群に於ける治療前後の変動

症例番号	年令	経産度	月経状態	投 与 前			単 独 投 与 後			併 用 投 与 後		
				M・I・	コレステル	血 圧	M・I・	コレステル	血 圧	M・I・	コレステル	血 圧
1	39	2	不整	32	310	136/ 95	30	290	125/ 81	7	247	120/ 78
2	51	4	閉	34	415	146/100	20	410	140/ 95	18	294	135/ 90
3	44	4	閉	24	390	145/ 90	18	344	130/ 87	5	310	124/ 82
4	49	5	閉	36	315	150/102	22	297	140/ 95	14	282	133/ 75
5	41	4	不整	30	417	162/115	17	410	148/102	9	220	140/ 92
6	37	3	不整	18	280	128/ 80	9	284	120/ 80	5	287	126/ 85
7	45	7	閉	22	295	144/102	20	305	145/ 97	8	223	132/ 88
8	52	5	閉	26	320	129/ 75	17	290	125/ 80	10	280	126/ 80
9	51	3	不整	32	415	160/112	12	390	164/115	4	315	158/108
10	40	4	不整	19	325	130/ 90	11	308	132/ 94	2	274	125/ 90
11	43	0	不整	20	267	132/ 82	19	235	126/ 74	18	240	130/ 70
12	47	5	閉	23	284	170/114	15	264	140/ 87	1	284	147/ 97
13	42	1	閉	37	344	138/ 95	23	275	142/ 90	15	253	139/ 93

第1図 A群の治療前後のM.I.の変化



第2図 B群の治療前後のM.I.の変化



なる愁訴の減少を示している。

(b) A群に於けるA+E及びM併用療法前後の変化

A+E単独療法後、再び1ヶ月目に来院せしめて本併用療法を行い、1週間後に於ける指数の平均値は7.5と更に著しい低下を示した。

(c) B群に於けるM単独療法前後の変化

B群に於けるM単独投与では治療前指数は平均値27.1であり、M投与後では平均値17.9と著明な減少を認めた。

(d) B群に於けるM及びA+E併用療法前後の変化

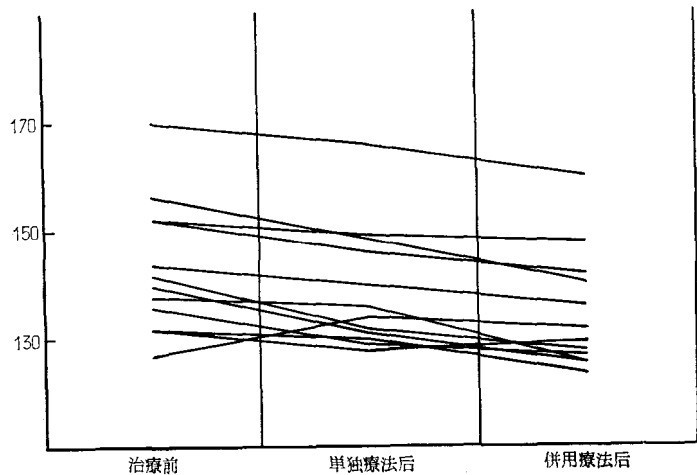
B群に於てもA群同様に単独療法後1ヶ月目に来院せしめ、再びM及びA+Eの併用療法を行った。1週間後に於ける更年期指数は平均値8.9と更に著明な減少を示した。

更年期指数を基準とした更年期障害の愁訴に関しては、本症の治療には単独療法よりも併用療法の方がより有効であることが示されている。(第1図及び第2図参照のこと)

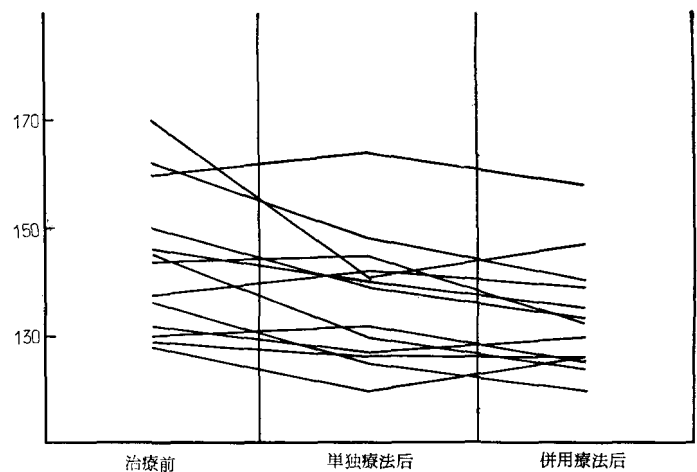
〔II〕最高血圧に就いて

治療前後に於て測定した最高血圧の結果は第2表及び第3表に示されている通りである。猶、これを図示すれば第3図及び第4図の如くとなる。即ち、確かに血圧を低下せしめる傾向は認められるが、更年期に於ては血圧の変動が可成り特異的に見られるもので、無症状のものと比較して見なければ、必ずしも治療によって惹起されたものとはいえない。又同一人の更年期に於ても気候の変動

第3図 A群の血圧の変動



第4図 B群の血圧の変動



によって、不安定な時期と可成り安定した時期がある（発表予定）ので、この点も考慮する必要がある、現段階では断定的なことは言

い難い。

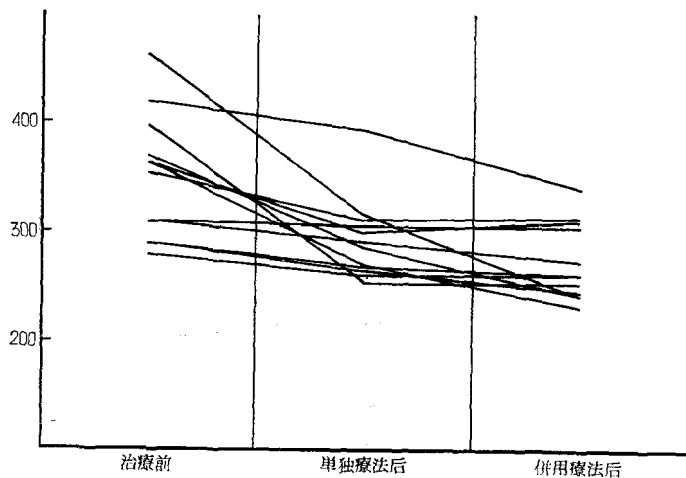
〔Ⅱ〕血清総コレステロール値に就いて

A. B 両群に於ける治療前後の血清総コレ

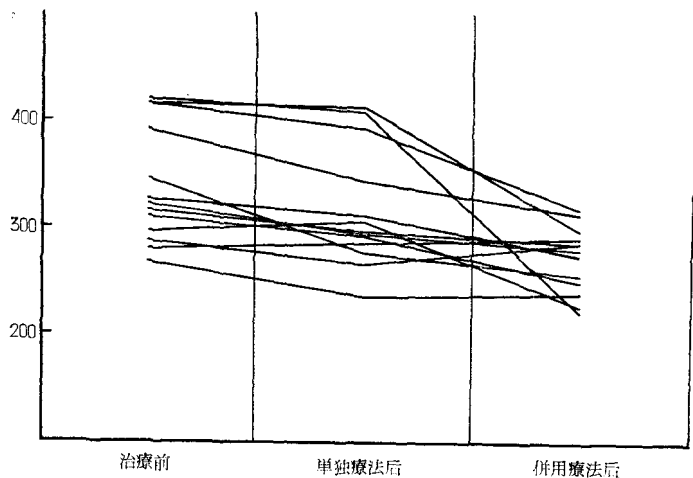
第4表 両群に於ける M.I 及血清コレステロールの治療前後の平均値

	投 与 前	単独投与後	併用投与後	群
更 年 期	28.2	17.1	7.5	A
指 数	27.1	17.9	8.9	B
血 清	351	293	278	A
総コレステロール	337	315	270	B

第5図 A群のコレステロールの変動



第6図 B群のコレステロールの変動



ステロール値は第2表に示す通りである（第5図及び第6図参照のこと）。

(a) A群に於ける単独療法

治療前総コレステロール平均値は351であり、A+E投与後1週間目に於ける平均値は293と著明に減少した。A+Eには総コレステロール値を低下せしめる作用のあることが示されている。

(b) A群に於ける併用療法前後の変化

単独療法後1ヶ月目にA+E及びM併用療法を行った。A群に於ける併用療法のコレステロール値に与える影響は次の通りである。併用療法後1週間目に於けるコレステロール平均値は278と、前回よりは多少低下しているが、軽微である。即ち、A+Eはコレステロール値を低下せしめる作用があるが、Mにはその作用が殆んどないと言っても過言ではない。

(c) B群に於ける単独療

法前後の変化

治療前のコレステロール値は337であり、M単独療法後1週間目に於けるコレステロール値は315であり、少々減少の傾向を認めた。

(d) B群に於ける併用療法前後の変化

B群に於ける単独療法後1ヶ月目にM及びA+E剤の併用療法を行った。治療後1週間目に於けるコレステロールの平均値は270と、著明に低下し、A群に於ける併用療法後のコレステロール値とあまり大差のない成績を示した。

以上の如く、コレステロール値に対する単独及び併用療法の結果から確かにA+Eはコレステロール値を抑制する作用があることを認めた。M単独に於ても少々低下の傾向があるが、極く軽微であるため殆んど影響がないと言えよう。

考 按

更年期障害に対するホルモン療法の意義はホルモンの不足を補うものでなく、中枢抑制作用及び他の作用、例えば性ホルモンの全身的な作用、或は性ホルモンの代謝への影響を目的とするものであることは周知のことである。事実、臨床面で性ホルモンによる更年期障害の治療は確かに有効である以上、その作用機序は兎に角、患者の苦痛を取り除いてやることは臨床的に重要なことである。現在、性ホルモンによる本症の治療にも Estrogen, Androgen, 或は Progesterone 等の単独に使用する方法もあれば、又それ等を組合せによる併用の方法もあり、それぞれ良好な成績が報告されている。Riley の成書も Estrogen と Androgen 混合剤による方法はそれぞれの単独使用法よりも優れていると述べてい

る。その理由として、Estrogen のみの使用に依る中枢抑制作用は強いが、不快なる Withdrawal bleeding を惹起することが多く、Androgen 療法には出血の虞れはないが、中枢抑制作用が弱く、更に masculinizing の恐れがある。然し、これに反して Androgen+Estrogen 療法には種々の点に於てこれに優っていると考えられている。即ち

i) 中枢抑制のための Estrogen の量を減量できること。

ii) Androgen の混在により、Withdrawal bleeding の可能性を減少せしめ得ること。

iii) Androgen の anabolic activity が得られること。

iv) Androgen による精神昂揚作用及び精神安定作用が得られることなどである。

最近、種々の新しい合成ホルモン剤も現れ、可成り広い範囲に使用されているが、それ等の Steroid の性格を熟知して置くことは必要であり、又それに依ってそれ等の合成ステロイドの特徴を上手に生かして本症の治療にも使用することが出来る。最近、Meprobamate の精神神経安定作用も更年期障害の治療に広く使用され、良好な成績が報告されている。Riley や Israel 等はホルモン療法だけが本症の治療法でもなく、又一様に良好な成績を収めるものでない、と述べている。又ホルモン療法は長期に連用すべきものでないのは改めて言うまでもない。更年期障害の本態が不明で、従ってその本態を改善するといった様な療法が確立されていない今日、短期間の治療で根本的に治癒せしめると言うことは至難の技である。而も、更年期障害それ自体、或る期間の process 的な面が

ある以上、本症の治療には可成りの長期間を必要とするものと考えねばならない。然らば、治療効果の面だけでなく、治療形式にも長期連用性を持たせる必要がある。ホルモン剤及び精神神経安定剤の併用方法に依り、長期連用性と治療効果の増強を図ることは理論に叶ったものと言えよう。即ち、両者の単独投与と併用投与を適宜交互に行うならば、該目的を達成し得ると考えられる。事実、本実験の結果も、それぞれの単独療法より併用療法に更に良好な効果があると示されている。この他、本症に対する温泉療法も単独に、或は併用的に用いて、甚だ興味深い成績を示しているが、これに就いては、次回に報告する予定である。

一般に更年期婦人は血圧が不安定で、而も、軽度乃至中等度の高血圧を示すことが多いとされているが、更年期障害患者に於ても、治療前には最高血圧130mmHg以上のものが84%と高率であるが、併用療法後には60%に減少して居り、血圧を減少せしめる傾向を示している。此は恐らく、本治療法により血圧の低下を招来せしめたと言うよりは、寧ろ、血圧を安定せしめたと考えるべきであろう。又、足立等はこの血圧の低下に対しては、意味があるかどうか疑わしいとしている。

更年期に於けるコレステロール値は一般に高値を示すとされているが、著者の実験も同様の成績を示している。更年期婦人及び更年期障害患者のコレステロール値の高値は単に卵巣機能衰退による卵巣でのコレステロールより性ステロイドへの変換の低下の為とは考えられない。これには副腎皮質、甲状腺機能、或は全身の物質代謝も大いに影響するも

のであり、簡単に断定し難い。然し乍ら、本実験にも示されている様に、治療前に於ける血清コレステロール値の高値が性ホルモンの投与によって著明に減少していることは、興味ある問題である。足立等は、これは性ホルモンの全身物質代謝への影響、或は体外性性ホルモンの脳下垂体を通じての副腎皮質、或は全身臓器への影響等によるものであらうと推論して居る。これに関しては将来の詳細な研究に俟つよりない。

然し、いずれにしても、治療による変動から観て、コレステロール値は、確かに、更年期障害に於ける、物質代謝の一目標となる。と言う足立の説は興味深いものがある。

結 論

更年期障害に対する治療法として、長期間の連用及び効果の上昇を期待して、男性、女性ホルモン混合剤と精神神経安定剤であるMeproamateとの併用療法を施行し、更年期指数、血圧、血清総コレステロールの3点につき治療前後に検討した。その結果は次の通りである。

1) 更年期指数では、単独療法よりも併用療法に著しい低下を認めた。即ち、愁訴の減少では併用療法が遙かに秀れている。

2) 血圧は治療により低下の傾向を示し、可成りの安定性を得ることが出来た。

3) 総コレステロールに対しては、併用療法A+E単独療法、M単独療法の順に低下することを認めた。又A+Eはコレステロールを著明に減少せしめるが、Mではその作用が軽微であることを認めた。

以上から、これらの単独及び併用療法を適宜交互に行えば、本法は有効且副作用少な

く、更に長期連用の可能性を具備した秀れた方法の一つであると考えられる。

拙筆に臨み、本実験に御協力頂いた、山口博氏に感謝致します。本論文の要旨は昭和36年6月17日、岡山産婦人科会総会の席上で発表した。

文 献

- 九嶋; 更年期 1958 医学書院.
古賀; 産婦治療 2, 67, 1958.
渡辺; 日産婦誌 10, 971, 19, 1958.
長谷川他; 臨産婦 15, 361, 1961.
植田; 産と婦 28, 10, 1961.
Kupperman H. S. ; J. Clin. Endocrinol. & Metab. 13, 688, 1953.
足立; 産婦治療 3, 49, 1961.
足立他; 日独医報 4, 25, 1959.
赤須他; 産婦の実際 5, 562, 1956.
Riley, G. M. ; Gynecologic Endocrinology 1960, Hoeber-Harper Book.
Isreal, S. L. ; Diagnosis & Treatment of Menstrual Disorders and Sterility. 4th Ed, 1961.
Goldberg, M. B. ; Medical Management of the Menopause 1959, Grune & Stratton, New York.
Greenblatt, R. B. et al; Am. J. Obst. & Gynec. 63, 153, 1952.
原田他; 産婦の世界 6, 121, 1954.
蓮池; 広島医学, 別刊号 10 (1), 80, 1957.
Kaufman, H. S. et al; Dtsch. M. Wschr. 76, 519, 1951.
貴家他; ホと臨床 2, 739, 1954.
Lehfeld, H. ; Am. J. Obst. & Gynec. 64, 1355, 1952.
斎藤; ホと臨床 3, 870, 1955.

SOME CLINICAL OBSERVATIONS ON THE MENOPAUSAL SYNDROME AND ITS THERAPEUTIC APPROACH

by

Hirotsada KUMAMOTO, M. D.

Institute for Thermal Spring Research Okayama University,
Misasa, Tottori-ken, Japan.

In order to observe the effectiveness of the androgen+estrogen therapy used singly or in combination with the meprobamate therapy, the author has determined the menopausal index, the total serum cholesterol and the systolic blood pressure before and after the administration of these treatments.

The following results have been obtained.

- 1) The menopausal index (Kupperman, 1953) declines more markedly following the application of the combined therapies than after the use of either, administered singly.
- 2) Total serum cholesterol decreases most pronouncedly following the use of the combined therapies, to a lesser degree following the administration of A+E, still less following a single administration of meprobamate. It has been found, moreover, that although A+E therapy appreciably decreases total serum cholesterol, the effectiveness of meprobamate is slight in this respect.
- 3) Either therapy tends to stabilize blood pressure, but the combined treatment is more effective in this regard.

It may safely be concluded that the use of these therapies singly or combined, will provide one of the most effective therapeutic approaches to the menopausal syndrome, the more especially so because of the absence of side effects, an important consideration when long term treatment, required in most such cases, is contemplated.
