
薬剤師に期待する女性への情報提供
更年期に関すること

篠崎 百合子

女性の健康への薬剤師の役割と情報提供

薬剤師に期待する女性への情報提供 更年期に関すること

篠崎 百合子

埼玉県立大学 非常勤講師/しのぎクリニック

はじめに

日本を含む先進諸国では人口の高齢化が進行し、それに伴い更年期以後の女性の増加も著しい。またこの年代の働く女性の割合も昔にくらべると増えており、更年期問題は社会的にもますます重要で無視できなくなっている。

更年期とは、閉経の前後5年間の時期と定義されている。閉経とは、卵巣の寿命による月経の永久停止時期であり、実際には1年間の無月経をもって閉経と定義している。閉経は女性ならだれもが通過する時期であり、これは生殖能力、産む性の役割が終わり、新しい自分自身のための人生の始まりの折り返し地点の時期ととらえることができよう。ただしこの時期は卵巣機能が急激に低下し、その影響が身体的精神的に発現してくる。女性ホルモンの低下に伴い自律神経失調をはじめとする多彩な症状、いわゆる不定愁訴が出現する。またエストロゲン欠乏が続き、高脂血症、動脈硬化、骨粗鬆症などの罹患率が上昇する時期でもある。女性の閉経年齢は50歳前後であるが、この年齢は時代、人種を問わず一定している。

2014年、超高齢化社会となった現在では日本人女性の平均寿命86.8歳と世界でもっとも長寿となっている。女性の平均寿命がのびた今日、閉経後の人生は約30年以上もある。この人生の後半期を実り多い、健康で自立した生活とす

るためにも、更年期における健康管理は非常に大切である。

体におこる変化

1. ホルモンの変化

卵巣の萎縮にともない卵巣から分泌される女性ホルモンのエストロゲンが急速に低下する。これを感知した視床下部、下垂体にある2種類の性腺刺激ホルモン（卵胞刺激ホルモン：FSH、黄体化刺激ホルモン：LH）は、ネガティブフィードバックの機構の作働により上昇する。血中FSHの値は更年期にあたる40歳代にすでに性成熟期の3.5倍に上昇し、閉経年齢にあたる50歳を境にして、以後は10倍以上に急増する。血中LH値は40歳代で性成熟期の2倍となり50歳以後は5倍以上に上昇する。このように血液中のホルモンの検査によって低エストロゲン、高FSH、高LHを示すのが閉経期の典型的なホルモン状態である。

2. 月経不順

更年期の初期は、卵巣機能が衰える過程で2つの女性ホルモン、卵胞ホルモンであるエストロゲンと黄体ホルモンの分泌が周期的でなくなり、排卵が起きず月経不順となり不正出血などもおこりやすくなる。規則的だった月経が、一

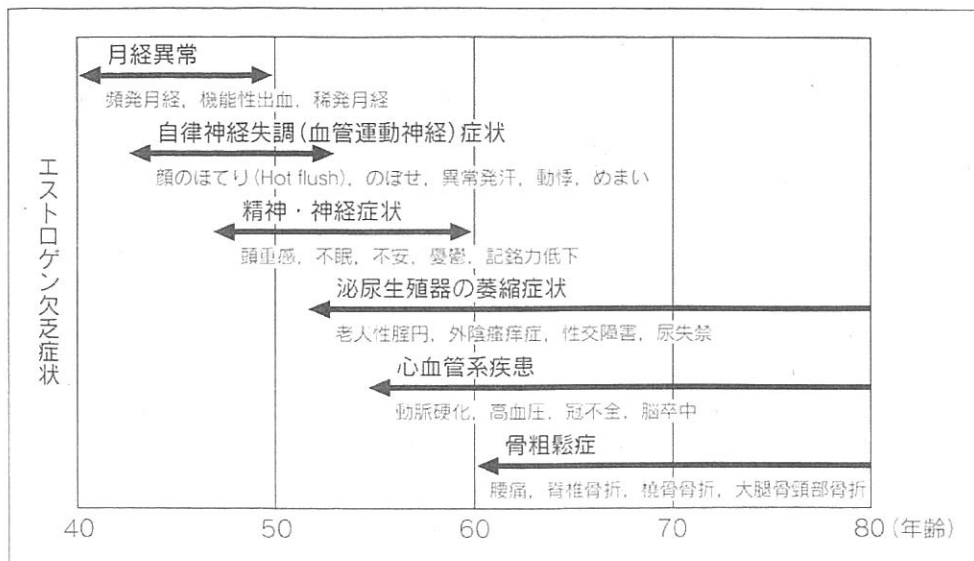


図1 更年期、老年期に認められるestrogen欠乏症状
(青野敏博：臨婦産，45：576-577，1991)

般に月経が短縮して頻発月経となったり，機能性出血，希発月経あるいは無月経となる。

このように卵巣機能が衰えてくると，脳の視床下部にある性中枢から分泌されるFSHは通常の数十倍もでてきて卵巣を刺激する．するとこの性中枢近くにある自律神経中枢にも影響をおよぼし，心臓や血管をコントロールしている自律神経が影響をうけ，身体にさまざまな不調をおこすようになる．のぼせたり，大量の汗がでたり，動悸などが生じる．これが更年期症状とよばれる症状である．この後もエストロゲン欠乏症状が順を追って出現してくる（図1）¹⁾．この更年期症状は人により程度や感じ方が異なり，ほとんど苦痛を感じないまま過ごす人もいれば，症状が重いため日常生活や仕事に支障をきたす場合もある．この場合は，更年期障害としての治療を必要とする状態である．

2008年における更年期にあたると思われる45歳から59歳の女性は1280万人もいる．なんらかの症状を有する女性は60～70%にもおよび，更年期障害として治療を要する割合は20

～30%と，たいへん多くの女性が遭遇する頻度の高い疾患といえる．したがってこの年代の女性への理解はことに重要である．

3. ホットフラッシュなどの不定愁訴

ホットフラッシュは更年期にみられる一過性の顔面の紅潮，発汗，熱感などの諸症状であり，いずれも突然におこり繰り返して発症する．しばしば動悸や不安感を伴い，程度には個人差がみられる．持続時間の平均は3分くらいといわれているが，数秒から6分もの幅がみられる．発現部位は胸，顔，耳，頭，全身と多様であるが，最初は胸におき，上方に放散することが多い．ホットフラッシュは血管運動神経症状ととらえられ，更年期障害のもっとも典型的な頻度の多い症状の1つである．発症の機序としては，更年期の卵巣機能の低下に伴うエストロゲンの低下が引き金となって，性腺刺激ホルモンや性腺刺激ホルモン放出ホルモンの上昇などがみられ，この内分泌環境の急激な変動が，大脳皮質の血管運動中枢に反映し，血管拡張を引き起こしてホットフラッシュが発症すると考えら

れる。軽度のものも含めると80%の人に起こる不快な症状で、閉経後2～3年にわたることが多い。なかには数年以上、10数年にわたることもある。夜間におこると不眠の原因にもなる。

動悸を訴える女性もいるが、その場合、通常心臓の病気を心配して内科を訪れ心電図などの検査をして、異常がないといわれ、そのままの症状を長年かかえている女性もめずらしくない。そのほかにも寝汗、手足の冷え、肩こり、腰痛、めまい、疲労感、うつ症状など各種の症状が出現する。

4. 乳房

乳腺組織はエストロゲン感受性が強い組織であり、エストロゲンの低下に伴い萎縮する。

5. 泌尿、生殖器におこる変化

外陰部の変化は閉経後しばらく経過してから起こる。特に外陰部や膣壁はホルモンの影響を直接うけやすく、膣粘膜の萎縮がすすむといろんな症状が出現する。いわゆる萎縮性あるいは老人性膣炎という状態になり、性交痛を訴えたり、外陰部にしみるような痛みを感じたりするようになる。これは女性の性行動にも大きく影響をおよぼす。日本女性の性生活調査によると年齢別の性交回数が減少する女性の割合は更年期から増加し、その減少頻度は70歳代後半にいたるまで経年的に減少を示している。これは夫婦生活にも影響をおよぼす。閉経者の割合が多いほど性交痛を訴える頻度は増加する。なかにはヒリヒリと焼け付くような痛みと表現する人もいたり、また我慢をして性交したために不正出血を訴えて来院する人も少なくない。性交痛のため性欲が減少してしまう人も多い。

性の問題は、恥ずかしさが先立って相談しにくいものであるが悩んでいる人は多い。また膣粘膜と同様に尿道の粘膜も萎縮し、尿道炎、残尿感、ホルモン失調による無菌性の膀胱炎も起

きやすくなり頻尿、排尿障害の訴えも増加する。更年期になるとホルモンの失調が血液循環に影響を与え、足、腰の冷えが併発している女性も多く、これらの症状に伴って、トイレに近い、年中トイレに行きたいような不快感があると訴える女性も少なくない。

もう1つの大きな泌尿器症状として尿失禁がある。尿失禁は不随意的尿もれで日常生活の質を損なう。わが国では30歳以上の女性の3人に1人は経験があるといわれている。閉経後の女性は30%以上が罹患し、このうち60～70%がくしゃみや咳をしたり、急に立ち上がった時などに尿が漏れる腹圧性尿失禁で、お産の回数の多い女性に多くみられる。これは腹圧がかかったりしたときに尿道を閉じる力が弱く尿が漏れてしまう状態である。一番の誘因は、妊娠・分娩による骨盤底筋の損傷であるが、肥満により骨盤底臓器が支えきれない、更年期による女性ホルモンの低下、加齢による筋肉の弱まりなどさまざまな複合的要素が関係している。

一方、切迫性尿失禁といって、突然、尿意をもよおし、トイレに駆け込まないと間に合わないといった尿失禁が、閉経後の女性の20%にみられる。これは膀胱排尿筋が不随意に収縮することによって急激に膀胱内圧がたかまり、尿が漏れてしまうものである。原因が急性膀胱炎や膀胱腫瘍などによる場合は治療でなおる。加齢に伴い脳血管障害による切迫性尿失禁の割合がふえるが、明らかな原因となる基礎疾患がないことも多く、この場合を過活動膀胱と呼んでおり、抗コリン薬や、三環系抗鬱薬での治療が中心となる。

6. 骨の変化

女性のライフサイクルにおいて骨量の変化はエストロゲンの変化と密接に関連している。思春期以降、骨量は増加する。これは初経に伴い卵巣で旺盛に産生されはじめるエストロゲンの

影響である。その後、18～20歳ころで骨量はピークに達する。したがって思春期以降は骨量の獲得に大切な時期であり、バランスのとれた食生活が大切である。無謀なダイエットなどで無月経の状態となると骨量が十分に蓄えられず、骨粗鬆症の予備軍となってしまう。30代、40代はほぼ同じ値を推移する。更年期に入ると骨量の減少は急激に加速するという特徴的な時期に至る。

女性では閉経後、エストロゲンの低下とともに骨密度も急速に減少する。この理由は、骨の新陳代謝のバランスは骨吸収と骨形成が一定となって保たれているが、骨吸収抑制因子であるエストロゲンの低下により骨から血中へカルシウムが溶けだして、骨量、骨密度が減少してしまうからだ。骨粗鬆症は女性に多い疾患である。女性における骨量の変化の特徴は、女性ゆえに男性に比べもともと最大骨量が低いこと、また閉経後に急速な減少をみるという2つの原因が重なるため、男性に比べ骨粗鬆症は圧倒的に女性に多い。現在、日本では高齢化を背景に骨粗鬆症患者が急増しており、その数は約1,280万人と推定され、そのうち女性が980万人にのぼり患者数の76.8%を占めるにいたっている。骨粗鬆症となった場合、骨折しやすい部位は、脊椎、大腿骨頸部、前腕骨の3カ所である。骨粗鬆症は無症状のことが多く、脊椎の圧迫骨折、大腿骨頸部骨折で判明することも多い。大腿骨頸部骨折は寝たきり状態の原因となり、生命を脅かすことになる。したがって骨粗鬆症を老化に伴う自然の摂理として受け止めるのではなく、病気とみなして積極的に治療する必要がある。

そのためには予防および早期発見がきわめて大事である。実際に骨密度の検査を行い、自分の現在の骨量を知ることが最初のステップとなる。日本産婦人科学会では骨粗鬆症は予防が大切であるという観点から、40歳以降は子宮癌、乳癌検診などの機会をとらえ骨量測定を

おこなうことが望ましいとしている。

骨量の測定は、最近ではX線による骨量測定装置 (dual photon absorptiometry ; DXA) の開発で精度がよくなり、この測定がよく使用されて、世界的に主流となってきている。平均最大骨密度の80%を下回った場合を骨量減少、平均最大骨密度の70%以下となった場合を骨粗鬆症と診断する。

一旦、失われた骨量は薬物療法などによって大きく増加させることは困難であることから、20%以上減少の閉経後骨量減少を管理対象としている。食事からのカルシウム摂取、運動の指導を行うとともに、低下した女性ホルモンの補充を行うことがもっとも理にかなっている。

7. 脂質代謝の変化

動脈硬化の危険因子として高脂血症はよく知られている。特に女性の場合、閉経後に高頻度となる。男女別の血清総コレステロール値 (T.C) が220mg/dLを越えている者の割合は、40歳代までは男性のほうが高いが、50歳代では男性に比べ女性のほうが急に高くなり、60歳代では男性の約2倍にも達している。女性の場合、閉経前2～3年前から総コレステロールと悪玉コレステロールの低比重リポ蛋白コレステロール (LDL) が増加し始め、閉経後1～2年でそのまま高値を維持する²⁾。これは閉経後エストロゲンが低下すると肝臓のLDLの受容体が減少する。その結果、血中のLDLの濃度が上昇し、粥状硬化が進行する。すなわち血中のLDLの上昇は、動脈硬化による虚血性心疾患の発症に深くかかわっている。

■ ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy : HRT)

HRTはエストロゲン欠乏による更年期障害、萎縮性陰炎、動脈硬化症、骨粗鬆症、尿失禁などの治療としてホルモンを補充する方法である。

必要なホルモンはエストロゲンの補充である。しかしエストロゲン単独投与による補充療法は、子宮体がんの発生率の増加が報告されてからおこなわれていない。近年おこなわれているHRTは黄体ホルモンを併用する方法である。黄体ホルモンは子宮体がんの発生予防のために投与される。これにより子宮内膜増殖症、子宮体がんの発生の増加はみられず、逆に子宮体がんの発生は通常の頻度よりむしろ低くなっている。

HRTとして使用されるホルモン剤としてはエストロゲン製剤として結合型エストロゲン、エストラジオール、エストリオールがあげられる。結合型エストロゲンは商品名プレマリン(0.625mg, 1.25mg)で現在、わが国でもっとも頻用されているエストロゲン剤である。

エストラジオール製剤は貼付剤で、経皮的に吸収され、肝を経ずに直接血中に入るので血中濃度は安定している。使い方は2日に1枚を下腹部や腰にはる。皮膚がかぶれやすい人は使にくい。

エストリオールは非常に弱いエストロゲン剤である。エストロゲン効果としては不十分であるが唯一、健康保険で骨粗鬆症の治療薬として認められており、また子宮内膜への作用も弱く、性器出血も起こりにくい。単独での使用が可能であり、使いやすい薬である。高齢者にも使いやすい。またエストリール錠は萎縮性膣炎に著効を示す。

黄体ホルモンとしてはプロゲステロン系のものが子宮内膜抑制作用が強く、しかも脂質代謝や糖代謝に大きく影響をおよぼさないことからHRTとして利用しやすい。この意味で酢酸メドロキシプロゲステロン<商品名プロベラ(2.5mg)、ヒスロン(5mg)>が使われる。

投与方法はエストロゲンと黄体ホルモン製剤を併用する。黄体ホルモンの用量は周期的投与方法では1日量が5mgを1周期28日間に12～14日間投与する。また持続的使用法では毎日の量

が2.5mgをエストロゲンと併用する。

HRTの投与スケジュールを示す(図2)。

- 1) 周期的投与方法：エストロゲンを25日間投与し、後半の12～14日間に黄体ホルモンを併用する方法で5～6日間休薬し消退出血をおこして、また次の周期を開始する方法である。この方法は閉経間もない女性に適しており服用中の出血はなく、出血を予測しやすいというメリットがある。
- 2) 周期的併用投与方法：1)の変法でエストロゲンは休薬することなく投与し続け、毎月の1日から黄体ホルモンを12～14日間投与し続ける。この方法はエストロゲンの中断による症状の再発を防げること、薬剤の服用日を間違えないという利点がある。
- 3) 持続併用投与方法：エストロゲンと黄体ホルモンの療法を連日投与する持続併用投与方法である。これは消退出血をおこさずに長期投与する際に用いるもので閉経後しばらくたった女性にむいている。最初のうちは不正出血がおこるが1年近く続けていくうちに子宮内膜が萎縮してきて7割くらいの人に出血がおこらなくなる。
- 4) 単独投与方法：子宮筋腫などで子宮を摘除した女性にはエストロゲンのみ投与する。

HRTはその期待する効果により、短期的効果、中期的効果、長期的効果に分けられる。短期的効果は更年期症状の緩和に著しい効果を発揮する。中期的効果としては膣粘膜の萎縮、泌尿器症状の予防に効果的である。また長期的には骨粗鬆症の予防および治療、冠動脈疾患の予防として有効である。

治療期間は短期の場合2～3年、中期の場合5～6年、長期の場合10年以上となる。

1. HRTと更年期障害

のぼせ、ほてり、発汗などの血管運動神経症状、動悸、めまいなどの自律神経症状、うつ状



図2 HRT投与スケジュール

態，不眠，頭痛などの精神神経症状また肩凝り関節痛，腰痛などの運動器系症状，手足のしびれなどの更年期障害はHRTの適応となる．治療開始後，早ければ1～2週間で症状の改善をみる．

症 例

患者：Y.N. 58歳，職業：大学教員
 閉経：50歳
 主訴：全身のほてり感・動悸，極度の疲労感，気分のおちこみ感
 現病歴：3週間前から動悸がして，友人に勧められて来院．
 診断：更年期障害
 検査：骨密度(DXA) 82%，T.C 211mg/dL
 治療：プレマリン 1錠/日
 ヒスロン 1錠/日(プレマリン開始後14日目から併用)
 経過：2週間後にはイライラ改善し，気分爽快感出現した．

著効を示し，中断していた仕事ができるようになった．

2. HRTと骨粗鬆症

骨粗鬆症の予防と治療は，生活習慣病の指導，食事療法が基本となるが，HRTの効果は著しい．閉経後の脊椎骨粗鬆症患者におけるエストロゲン療法の治療効果をまとめた代表的な成績を示す(図3)．骨量に対するHRTの影響を示したものでHRT開始後3年を経過すると，骨量が約4%ほど増加している．一方，途中でHRTを中止しプラセボに変えると，明らかに骨量が減少するのがわかる³⁾．

症 例

患者：M.M. 49歳，職業：パート
 月経：28日型 7日間持続 量多い 2経産
 既往歴：8年前に子宮筋腫があると言われていた．
 現病歴1年前から生理不順があり，ほてり，

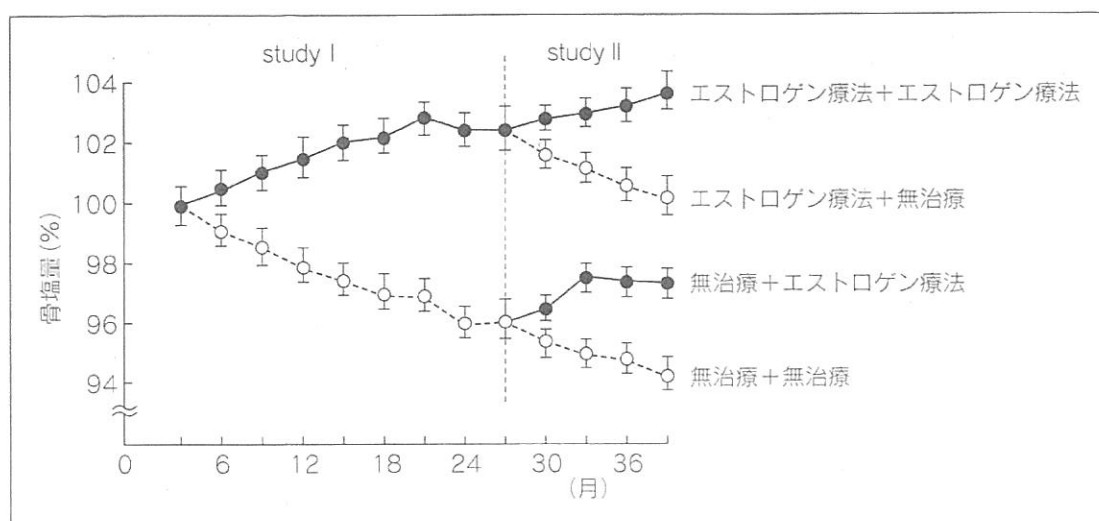


図3 エストロゲン療法に伴う骨量の変化

発汗、めまいがある。耳鼻科を受診し、めまいは少し軽快したが、頭がボーとする。集中力がなくなり、体がふらつき、目が疲れ、動悸があり、内科を受診したところ貧血の薬を処方された。特に改善しなかったので、当クリニックを受診した。

診断：骨粗鬆症，更年期障害，子宮筋腫

検査：血液検査 血色素 12.2mg/dL

LH 6.4mIU/mL FSH 40mIU/mL ↑

エストラジオール 10pg/mL 以下

骨密度 (DXA) 70%

治療：プレマリン 1錠/日

ヒスロン 1錠/日 (プレマリン開始後14日目から併用)

経過：治療開始後1週間後、体が軽快になる。

2ヵ月後頭重感，肩凝りなどがとれ，5ヵ月後，めまいも消失して，パートの仕事を再開している。

骨密度は，3年経過した時点で，74%と増加している。

症例

患者：K.S. 54歳，主婦

閉経：52歳時，1経産

主訴：不正出血

既往歴：53歳頃から腰痛を認めた。近医で前腕の骨量検査で骨粗鬆症と診断された。現病歴：1年前から微量出血があり，当クリニックを受診した。

診断：骨粗鬆症，頸管ポリープ，萎縮性腔炎

検査：子宮体部・頸部細胞診 (診断；正常)

治療：プレマリン 1錠/日

ヒスロン 1錠/日 (プレマリン開始後14日目から併用)

経過：1ヵ月後，再受診で，腰痛は消失し，10年来続いていた膝痛も軽快し，患者本人が驚いていた。『若い頃に戻ったようだ』と感想を述べていた。

3. HRTと高脂血症

エストロゲンを投与すると肝臓へのHDLの取り込みを抑制し，血中HDLコレステロールが上昇する。またエストロゲンは肝のLDL受容体を増やし，血中LDLコレステロールの肝への取り込みを増加させ，血中LDLコレステロールは低下する。結果的に血中LDLコレステロールを低下させる。一般に心臓発作のリスクは非使用者に比べエストロゲン使用者は50%減少するといわれている¹⁾。HRTは更年期

の高脂血症に望ましい効果が示されている⁵⁾。

症例

患者：Y.R. 54歳，主婦
閉経：43歳で子宮全摘術施行
主訴：全身のほてり感・動悸
現病歴：50歳頃からほてり感・動悸や肩凝りがあり来院した。
検査：骨密度(DXA)90%，T.C 263mg/dL
LH 16.8mIU/mL，FSH 72.1mIU/mL，
エストラジオール10pg/mL未満
診断：更年期障害 高コレステロール血症
治療：エストラダームM 1枚隔日貼付
経過：エストラダーム3ヵ月使用後のT.Cが
202mg/dLに低下している。

症例

患者：A.M. 48歳，会社員
主訴：月経不順
現病歴：2ヵ月前からほてり感，気分不快，
発汗と月経不順を訴えて来院した。
検査：LH 22.9mIU/mL FSH 49.1mIU/mL
エストラジオールM41pg/mL
T.C 293mg/dL
診断：更年期障害 高コレステロール血症
治療：プレマリン 1錠
ヒスロン 1錠(プレマリン開始後15日目から開始)
経過：2週間後にはほてり感消失し
T.C 250mg/dLになる。さらに3ヵ月後には
T.C 227mg/dLに低下した。その他の
不定愁訴も改善した。

4. HRTとがん

エストロゲンの標的臓器である子宮内膜にエストロゲンのみを投与し続けると子宮内膜の増殖症とがんは増加し，その増加は用量と投与期間に比例する。この作用を無くすには同時に黄体ホルモンを投与する必要がある。この作用は1ヵ月のエストロゲン投与に対して12～14日間，使用することにより防止することができる。

乳がんとの関連においては，一般的にはやや発生頻度を高くするという意見が多いが，必ずしも意見の一致をみていない。興味あることは，HRTの使用中に発見された乳がんは悪性度が低く，転移が少ない。さらに乳がん患者でHRTをした女性としなかった女性を比較したところ再発と死亡の危険はHRTをした女性のほうが低く，この結果は乳がん後のHRTが再発や死亡に関して悪い効果を示していないとの報告である⁶⁾。

5. HRTと出血

HRTに伴う出血はやっかいな問題である。周期的投与方法では周期的な出血をもたらす，連続的な投与では不規則な破綻出血をもたらす。この出血は，加齢およびHRTの持続期間とともに減少の傾向をみせるが，継続率に影響をもたらす最大の要因である。ある調査によればHRT開始者の20%が9ヵ月以内で出血を理由にHRTを中止している。黄体ホルモンの増加は出血の頻度を低下させる。これは黄体ホルモンが，子宮内膜細胞中のエストロゲン受容体を減少させ，子宮内膜の増殖を抑制するためである。

6. 日本におけるHRTの普及率

欧米では45歳以上の婦人の10～30%がHRTを受けている。しかし日本ではその割合がまだ低く2～3%程度にとどまっている。明確な理由は不明であるが，ホルモンに対する漠然とした不安感，知識の不足などが考えられる。

HRTは脊椎骨量を維持し，閉経後の大腿骨頸部骨折を守り，60歳を過ぎてからでさえこれらの利益はある。さらに，エストロゲン補充とHRT使用者は大腸直腸がんの危険を34%減少，アルツハイマーの危険に対しては20から60%減少させる。総じて多くの閉経後の女性のQOLを増進し，平均余命を増大させる⁷⁾。ひとりでも多くの女性がHRTの恩恵を受けるため

には、おりにふれ正確で適切な情報の提供が重要である。

参考文献

- 1) 青野敏博：臨床婦人科産科，45：576-577，1991
- 2) T Ushiroyama, Y Okamoto, O Sugimoto：Plasma lipid and lipoprotein levels in perimenopausal women-Clinical research in 1198 Japanese women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 72：428-433, 1993
- 3) C Christiansen et al：Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet*, 28：459-461, 1981
- 4) J M Sullivan, L P Fowlkes：The clinical aspects of estrogen and the cardiovascular system. *Obstet Gynecol*, 87(2)：s36-s43, 1996
- 5) L Mosca：Hormon replacement therapy in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Current atherosclerosis reports*, 2(4)：297-302, 2000
- 6) E S O'Meara, M A Rossing, J R Daling, J G Elmore, W E Barlow and N S Weiss：Hormon replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Nat Cancer Inst*, 93(10)：754-762, 2001
- 7) R T Burkman, J A Collins, and R A Greene：Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*, 185：s13-s23, 2001