

閉経 (Seminar) The Lancet, Mar. 1, 2008

Menopause

著者

Heidi D Nelson, MD,

Oregon Evidence-based Practice Center, Oregon Health and Science University

The Lancet 3月1日号に「閉経 Menopause」のセミナーがありました。

著者はオレゴン健康科学大学の Heidi D Nelson という女性です。ハイジなんて本当にある名前なんですねえ。Oregon Evidence-based Practice Center のドクターで、随分 EBM が強調された総説です。

Hot-flash で患者さんに相談されたことは小生、今まで一度もありませんし、そもそも閉経の定義（無月経が 12 ヶ月続く）さえ知りませんでした。

無月経が 3 ヶ月、月経周期が 42 日以上になると閉経が切迫（impending）しているのだそうです。40 歳以前の閉経を早発閉経（premature menopause）というそうです。

Hot-flash で困っている女性もいるらしく、治療としては、子宮がある女性に対しては estrogen と progesteron の併用（子宮内膜増殖、子宮内膜癌を防ぐ）。子宮がなければ estrogen 単独も可とのことでした。

両者併用しても stroke や DVT のリスクが減るわけではないそうです。

意外なことに hot-flash にガパペン、パキシル（SSRI）、カタプレスも有効だそうです。

Hot-flash は視床下部でセロトニン受容体が絡んでいるために SSRI（selective serotonin reuptake inhibitor）が有効なのだそうです。

最重要点は以下の 15 点です。

西伊豆 仲田和正

.....

「閉経」最重要点

1. 閉経の定義は無月経が 12 ヶ月続いた時である。
2. 閉経切迫は無月経 3 ヶ月、月経周期 42 日以上の時である。
3. 最後の月経は 40 歳から 58 歳の間である。
4. 40 歳以前の閉経を早発閉経（premature menopause）という
5. 血管運動神経症状は hot-flash(5 分以内)、寝汗が数ヶ月から数年続く。

6. 膣乾燥、性交痛 (dyspareunia) も多い。
7. hot-flash、寝汗に対して子宮がある女性は estrogen と progesteron 併用。
8. hot-flash、寝汗に対して子宮のない女性は estrogen 単独で可。
9. 定期的にホルモン減量、中止を試みよ。
10. エストロゲン副作用は乳房圧痛と子宮出血。
11. エストロゲン、プロゲステロン併用しても stroke と DVT の発症は高い。
12. エストロゲン禁忌は心血管疾患、DVT、乳癌、子宮癌、肝臓疾患。
13. hot-flash にガバペン、パキシル、カタプレスも有効。
14. hot-flash は視床下部のセロトニン受容体が関与し SSRI が有効らしい。
15. 大豆 (soy) 製品が hot-flash に多少有効かも。

.....

Seminar : 閉経 Menopause、 the Lancet, March1, 2008

西伊豆早朝カンファランス 仲田 2008. 3

著者 : Heidi D Nelson MD, オレゴン健康科学大学医学部、Oregon Evidence-based Practice Center, Department of Medical Informatics and Clinical Epidemiology. The Women and Children's Health Research Center, Providence Health and Services, Portland, Oregon, USA

閉経は卵巣の estrogen と progesteron 分泌が減少し月経が終わる時期である。女性にとっては正常の出来事であるが症状は個人差が大きい。多くの症状があるが疫学で扱われているのは血管運動異常 (vasomotor dysfunction) と膣乾燥 (vaginal dryness) のみである。気分変化 (mood change)、睡眠障害、尿失禁、認知変化 (cognitive change)、somatic complaints、性機能障害、QOL 低下などは他の症状の二次的なものであろう。血管運動異常は estrogen、gabapentin(ガバペン)、paroxetine(パキシル)、clonidine(カタプレス)で改善するがその他の薬剤では改善はない。

1. Introduction

閉経は有限個の卵巣濾胞 (卵胞) の枯渇により estrogen と progesteron が減少することによる。無月経が 12 ヶ月続いた時 (病的原因がなくて) に閉経と診断する。最初、卵巣ホルモン減少で月経周期が乱れ始め FSH (follicle-stimulating hormone) 濃度が上昇する。人によっては無月経が 3 ヶ月持続、月経周期が 42 日以上延びたときに閉経が迫ったことの (impending menopause) 指標となる。

閉経への移行は普通 40 代中頃あるいは晩期から 4 年ないし 5 年続く。
最後の月経は 40 歳から 58 歳の間である。40 歳以前の閉経は早発閉経 (premature menopause) という。喫煙と低社会層で早発閉経が多い。
イタリア、イラン、スロベニア、米国では最終月経平均が 50 歳から 51 歳。
韓国、レバノン、シンガポール、ギリシア、モロッコ、メキシコ、台湾、トルコでは最終月経は 47 歳から 50 歳である。

2. 臨床症状

血管運動発作 (vasomotor episode) は、胸部、頸部、顔面の熱感で発汗、動悸、不安感を伴うことが多い。Hot flush は熱感を指し、hot flash は発汗、ときに悪寒を伴う熱感を言うが、混同して使われる。熱感はずっと 5 分以内で、暖かな環境、熱い飲食物、ストレスが引き金になることがある。日常生活や睡眠に支障をきたすこともある。メカニズムはよくわかっていない。一説に estrogen 濃度低下で視床下部の endorphin 濃度低下を起こしこれが norepinephrine や serotonin の放出を起こし、これが温度調節核の閾値を下げて不適切な熱放出を起こす。

泌尿生殖器症状、たとえば膣乾燥 (vaginal dryness)、かゆみ、性交疼痛症 (dyspareunia) は estrogen、androgen 濃度の低下によりおこる。膣血流や膣分泌の低下、PH の酸性から中性への変化も起こる。そのほか、不安、抑うつ、気分変化、尿失禁、尿漏れ、睡眠障害、認知障害、somatic complaints、性機能障害もある。

閉経への移行なのか、老化なのかの区別は難しい。疫学研究も hot flash 以外の変数評価が難しいし年齢、既往歴、ホルモン療法既往などの層化が困難である。

Cohort study では、特に hot flashes (odds ratio [OR] 1.3 から 13) と、寝汗 night sweats (OR 2.4 から 4.3) が閉経期に増加する。この 2 つは閉経期婦人の 50% 以上に見られる。大抵数ヶ月で軽快するが閉経後数年続く人もいる。60 歳女性の 29% は hot flashes が持続している。

膣乾燥も閉経期婦人の 1/3 位までに見られる。不眠 (OR 1.3 から 1.5) も多く閉経期、閉経後の婦人の 40% から 60% にある。

日本人や中国人よりも白人、さらに黒人の方が vasomotor dysfunction が多い。

アジアの婦人は vasomotor symptom よりも体性痛、関節痛が多い。

3. 治療

a. ホルモン

vasomotor dysfunction に最も効果のあるのはエストロゲンであるが最早長期投与は勧められない。子宮のある女性に対しては estrogen と progestagen の合剤 (opposed regimen または combined regimen) を投与し、子宮内膜の肥厚や子宮内膜癌を防ぐ。

合剤は周期的 (月の何日か) あるいは持続的に投与する。

子宮のない婦人では estrogen 単独投与 (unopposed regimen) でも良い。

用量は症状軽減するのに最小量を最小期間投与する。定期的に estrogen の減量あるいは中止を試みる。症状が再発する女性では中止は難しい。

経口 Estrogen により hot flashes は、プラシボに比し 2.6 回/日少なかった (95%CI 1.9–3.3)。これは 75% の頻度減少である。Hot flashes 減少には opposed regimen でも unopposed regimen でも効果は変わらない。経口 estradiol より transdermal estradiol の方がやや有効である。

エストロゲンの短期治療の副作用は乳房の圧痛と子宮出血が最も多い。その他には吐気、嘔吐、頭痛、体重変化、めまい、DVT、心血管イベント、発疹、痒み、胆嚢炎、肝臓障害がある。エストロゲン使用者は乳房濃度が増し mammography 検査で引っかかりやすい。

エストロゲン単独でもプロゲステロンとの併用でも stroke と DVT の発症は同じように高い。冠動脈疾患、乳癌発症も両者の併用で高いが estrogen 単独では低かった。

閉経後 10 年以内にホルモン治療を始めた者はそれ以降に始めた者より冠動脈疾患のリスクは低い。エストロゲンは心血管疾患、DVT 既往者、乳癌、子宮癌、肝臓疾患では投与してはならない。

b. ホルモン以外の治療

gabapentin(ガバペン : 200mg, 300mg, 400mg/錠)は hot-flash の頻度と重症度を減らす。900mg/日では効果があったが 300mg/日では効果がなかった。

SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor) の paroxetine(パキシル 10mg, 20mg/錠) と SNRI(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor)の venlafaxine も hot-flash を減らす。

その他の SSRI や SNRI では効果がなかった。

Hot-flash は視床下部の serotonin receptor でのオーバーロードに依ると思われ、そのために SSRI や SNRI が効果があるらしい。

Clonidine(カタプレス)は α -adrenergic agonist の降圧薬であるが 50% で hot-flash に有効である。末梢血管の反応を抑えるためと思われる。

c. 一般医薬品

一般医薬品は内容量がそれぞれ異なることから効果判定が難しい。

Phytoestrogen は植物由来の物質で estrogen receptor と結合し弱いエストロゲンあるいは反エストロゲン作用がある。(オステンのようなイプリフラボン製剤のことか? 仲田)。

Soy isoflavone はプラシボに比較して効果がある。大豆 (soy) 製品 (飲料、粉、蛋白、マフィン、flour) は hot-flash にある程度効果がある。

マッサージ (reflexology) 、マグネット、エアロビックスは hot-flash に効果はない。

d. vasomotor symptom 以外の症状の治療

膣乾燥、性交痛 (dyspareunia) に対しては経口、または経膣エストロゲン (estradiol ring, tablet, cream) が有効である。エストロゲンは頻尿、尿失禁には無効である。

まとめ

1. 閉経の定義は無月経が 12 ヶ月続いた時である。
2. 閉経切迫は無月経 3 ヶ月、月経周期 42 日以上の時である。
3. 最後の月経は 40 歳から 58 歳の間である。
4. 40 歳以前の閉経を早発閉経 (premature menopause) という。
5. 血管運動神経症状は hot-flash (5 分以内)、寝汗が数ヶ月から数年続く。

6. 膣乾燥、性交痛 (dyspareunia) も多い。
7. hot-flash、寝汗に対して子宮がある女性は estrogen と progesteron 併用。
8. hot-flash、寝汗に対して子宮のない女性は estrogen 単独で可。
9. 定期的にホルモン減量、中止を試みよ。
10. エストロゲン副作用は乳房圧痛と子宮出血。

11. エストロゲン、プロゲステロン併用しても stroke と DVT の発症は高い。
12. エストロゲン禁忌は心血管疾患、DVT、乳癌、子宮癌、肝臓疾患。
13. hot-flash にガバペン、パキシル、カタプレスも有効。
14. hot-flash は視床下部のセロトニン受容体が関与し SSRI が有効らしい。
15. 大豆 (soy) 製品が hot-flash に多少有効かも。