

Relation Between Serum Hormone Levels and Climacteric Symptoms in Middle-aged Women

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8559

中高年女性における各種血中ホルモン値の推移と 更年期症状との関連性

金沢大学医学部産科婦人科学講座 (主任: 西田悦郎教授)

中 川 俊 信

中高年女性における内分泌環境の変化と更年期症状 (更年期不定愁訴) との関連性を検討するために、合併疾患がなく、子宮または付属器の摘除術を受けていない33歳から65歳の女性184例 (閉経前66例, 自然閉経118例) の血中ホルモン濃度と更年期不定愁訴について検索した。検索した血中ホルモンは、黄体化ホルモン (luteinizing hormone, LH), 卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone, FSH), プロラクチン (prolactin, PRL), エストロン (estrone, E_1), エストラジオール (estradiol, E_2), プロゲステロン (progesterone, PRG), テストステロン (testosterone, T), アンドロステンジオン (androstenedione, ADD), デヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone, DHA), 硫酸抱合型デヒドロエピアンドロステロン (DHA-sulfate, DHA-S) で、いずれもラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay) 法で測定した。そのうち40歳から55歳の更年期女性 (更年期群) 103例 (閉経前50例, 閉経後53例) に対しては、質問紙法により不定愁訴の調査を行ない、12種類の症状の有無とその程度を4段階に分けてスコア化し、また、症状の内容から無症状群、血管運動神経症状群、運動器系症状群、精神神経系症状群の4群に区別した。血中ホルモン値の年齢の進行に伴う変動では、LH, FSH, FSH/LH 比は閉経後に急上昇し、一方 E_1 , E_2 , PRL, PRG, ADD は低下した ($p < 0.01$)。DHA, DHA-S は年齢が進むにつれ低下した。更年期群における各種血中ホルモン値間の関連関係では、LH と FSH の間に正、LH と E_2 , FSH と E_2 の間に負の強い相関が認められた ($p < 0.01$)。更年期不定愁訴スコアと血中ホルモン値との間には、「顔のほてり」と LH, FSH との間に正の相関、「顔のほてり」と PRG, ADD, 「めまい」と PRG, ADD, DHA, 「頭重感」、「いらいら」と PRG との間にそれぞれ負の相関が認められた ($p < 0.05$)。各更年期症状群における血中ホルモン値では、有経者の血管運動神経症状群で PRL の上昇, PRG, DHA の低下, 運動器系症状群で PRL の上昇を認めた ($p < 0.05$)。また、閉経者の精神神経症状群で LH の低下を認めた ($p < 0.05$)。以上より、中高年女性では、閉経を境として性腺系とともに副腎系のホルモンにも加齢に伴う変動が認められ、また更年期不定愁訴の発症には、卵巢機能の低下のみならず、副腎性アンドロゲンの分泌動態の変化も密接に関与していることが示唆された。

Key words climacteric, aging, adrenal androgens, estrogens, gonadotropins

閉経期を境に、女性の内分泌環境は大きな変貌を遂げる。生殖期から非生殖期への移行期である更年期には、卵巢機能の衰退を中心とした間脳-下垂体-性腺系の大きな変動が認められる。すなわち、卵巢性エストロゲンの低下によって中枢への抑制的フィードバック機序が解除され、視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモン (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) の拍動性分泌の亢進、下垂体からの卵胞刺激ホルモン (follicle-stimulating hormone, FSH), 黄体化ホルモン (luteinizing hormone, LH) の拍動性分泌の亢進が生じる。末梢血中のエストロゲンの減少やゴナドトロピンの増加傾向は閉経に先だって成熟期後期より認められるが、閉経後にさらに著明となる。その結果として、膣・外陰・子宮・乳腺などエストロゲン依存性雌性臓器の萎縮のみならず、脳機能の変調、脂質代謝や骨代謝の悪化など全身的にも大きな影響が現われてくる。

また、更年期の多くの女性にみられる自律神経失調症状を主

体とする種々の症状は、更年期障害症状、更年期不定愁訴とも呼ばれているが、その大部分は数年で軽快する一過性のものである。このことから更年期不定愁訴は従来積極的な治療の対象とみなされない傾向にあったが、近年の健康に対する関心の高まりや、女性の社会参加機会の増加、平均余命の延長など、種々の環境変化に伴い、さらに更年期・閉経後期をより健康的かつ活動的に過ごしたいという欲求の増大によって、更年期障害に対する関心が高まってきている。更年期障害が、老化の一過程ともいえる閉経に関連していることは既によく知られているが、その発症の機序は十分に明らかにされてはいない。

一方、中高年女性においては、老化とともに副腎系のホルモンとくに副腎性アンドロゲンにも変動がみられる。デヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone, DHA), 硫酸抱合型デヒドロエピアンドロステロン (dehydroepiandrosterone sulfate, DHA-S) は女性においても副腎皮質より大量に分泌さ

平成6年3月29日受付, 平成6年5月9日受理

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropin; ADD, androstenedione; β -EP, β -endorphin; DHA, dehydroepiandrosterone; DHA-S, dehydroepiandrosterone sulfate; E_1 , estrone; E_2 , estradiol; FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone; MCR, metabolic clearance rate; PRG, progesterone; PRL, prolactin; T, testosterone

れているが、思春期に急増し、20歳前後にピークを示した後、年齢の進行とともに減少する¹⁹⁾。しかし、閉経周辺期における変動の詳細や更年期障害との関連性については、あまり検討されていない。

本研究では、中高年女性における加齢に伴う内分泌環境の変化を、性腺系のホルモンのみならず副腎性アンドロゲンも含めて、その血中ホルモンの動態面から検索し、また同時に更年期不定愁訴の個々の症状と血中ホルモンとの関連性について検討したので報告する。

対象および方法

I. 対象と検体採取

対象は、1986年4月より7月までの4カ月間に、成人病検診を目的として受診した女性で、検診にて合併疾患などの異常が認められず、子宮又は付属器の摘除術を受けていない184例である。年齢は33歳から65歳までであった。問診にて既往歴、月経歴、不定愁訴の有無を調査した。とくに月経歴については、有経者では、最終月経開始日と月経周期、閉経者においては、閉経年齢を確認した。

採血は、仰臥位にて10分間の安静後、午前9～10時に肘静脈より行ない、直ちに血清を分離し、各種ホルモンの測定まで-20℃で凍結保存した。

II. 内分泌学的検索

血中ホルモンの測定は、LH、FSH、プロラクチン (prolactin, PRL)、エストロン (estrone, E₁)、エストラジオール (estradiol, E₂)、プロゲステロン (progesterone, PRG)、テストステロン (testosterone, T)、アンドロステンジオン (androstenedione, ADD)、DHA、DHA-S について行った。

LH、FSH、PRL は、それぞれ LH キット「第一」、FSH キット「第一」、PRL キット「第一」(第一ラジオアイソトープ研究所、東京)を用いて測定した。E₁は、E₁キット (Bühlmann Laboratories, Basel, Switzerland)を用いて測定した。E₂、PRG、T は、CIS キット(ミドリ十字、大阪)を用いて測定した。DHA-S は、DPC-DHA-S キット (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, U. S. A.)を用いて測定した。ADD および DHA は、血清をジエチルエーテルで抽出後、セファデックス LH-20 (Pharmacia, Uppsala, Sweden) カラム(ヘキサン:ベンゼン:メタノール=8:1:1)にてそれぞれの分画を回収し、それぞれのラジオイムノアッセイ (radioimmunoassay, RIA) 系にて測定した²⁰⁾。なお、使用した有機溶媒はすべて特級試薬であり、和光純薬(大阪)より購入した。

各測定法における測定内変動 (intra-assay variance) および測定間変動 (inter-assay variance) はそれぞれ15%以下であった。

III. 血中ホルモン値の経年的推移

今回検索した184例(閉経前女性66例、閉経後女性118例)において、年齢に伴う各種血中ホルモン値の変動について検討した。

IV. 更年期の年齢的範囲と更年期症状(更年期不定愁訴)

今回検索した184例のうち、40歳から55歳までの103例(うち有経者50例、閉経者53例)を更年期女性(更年期群)とし、閉経前(有経者)と閉経後(閉経者)に分けて各種血中ホルモンの平均値を比較検討した。なお、過去1年以内に月経を認めたものを有経者、最終月経から1年間以上無月経が持続しているものを閉経者として検討した。更年期群における有経者の年齢は40.

歳から54歳で平均46.8±4.1歳 (mean±SD, n=50)であり、閉経者の年齢は48歳から55歳で平均52.4±2.3歳 (n=53)、閉経者の閉経後の経過年数は1年から11年までで平均2.89±2.45年であった。

さらに、更年期群においては、自覚症状を質問表を用いて調査した。調査した不定愁訴は、頭重感 (head compression)、耳鳴り (tinnitus)、めまい (dizziness)、いらいら (irritability)、のぼせ (rushes of blood to the head)、顔のほてり (hot flushes)、動悸 (palpitations)、息苦しさ (shortness of breath)、不安感 (anxiety)、肩こり・腰痛 (shoulder stiffness/low backache)、体の冷え (chilliness)、知覚異常 (pins and needles) の12の症状である。それぞれの自覚症状の程度を4段階(一:全く自覚しないもの、土:自覚しても日常生活に影響しないもの、+:自覚にて日常生活は影響されるが治療を要しないもの、++:自覚が強く治療を要するもの)に分けて、スコア化(一を0点、土を1点、+を2点、++を3点)を行なった。この結果に基づき閉経の前後それぞれの時期における各症状の発生頻度を検討し、さらに症状のスコアと血中ホルモン値との相関関係について検討した。加えて、更年期群を更年期不定愁訴の程度および内容から、無症状群(いずれの愁訴も認めない)、血管運動神経症状群(「のぼせ」または「顔のほてり」を認める)、運動器系症状群(「肩こり・腰痛」を認める)および精神神経系症状群(「いらいら」または「不安感」を認める)の4群に分け、それぞれの群における有経者・閉経者の各種血中ホルモン値について比較検討した。

V. 統計学的検討

以上の結果について、平均値の差の検定は、等分散の検定をF検定 (F-test) にて行ない、その後、Student の t 検定もしくは Welch の t 検定を用いて行なった。閉経の前後における各症状の発生頻度の差の検定には χ^2 独立性の検定 (chi-square test for independence)を用いた。血中ホルモン相互の相関関係の検定および更年期不定愁訴スコアと血中ホルモン値との相関関係の検定には Spearman の順位相関係数を使用した。

成 績

I. 各種血中ホルモン値の経年的推移と閉経前後における変動

1. 血中 LH、FSH および PRL (図1)

血中 LH 値 (mIU/ml) は、有経者では40歳後半頃より高値を示すものが多くなり、閉経後では急上昇し、その後閉経後年数の経過とともにやや低下する傾向がみられた。更年期群では、有経者の 41.8±9.3 (mean±SEM) に対し、閉経者は96.0±5.2と有意に増加していた ($p<0.001$)。

血中 FSH 値 (mIU/ml) にも LH とよく類似した年齢的变化が認められた。しかし、閉経後年数の進行に伴う漸減傾向は LH ほど明らかではなかった。更年期群では、有経者の29.3±5.0に対し、閉経者では93.8±5.4と著増していた ($p<0.001$)。閉経前後の比較では、LH に比べて FSH の増加率が大きく、血中 FSH/LH 比は有経者の0.746±0.039に対して、閉経者では0.990±0.032と有意に上昇していた ($p<0.001$)。なお、FSH/LH 比は閉経後において年齢の進行とともにやや上昇する傾向が認められた。

血中 PRL 値 (ng/ml) は、有経期から閉経期にかけて次第に低下する傾向を示し、更年期群では、有経者の17.7±1.5に比

し閉経者では 12.9 ± 1.0 と有意に減少していた ($p < 0.005$)。さらに閉経後においては年齢の進行とともに漸減する傾向がみられた。

2. 血中 E_1 , E_2 および PRG (図 2)

血中 E_1 値には、有経期・閉経期を通じて年齢の進行とともに漸減する傾向が認められた。更年期群の有経者では 125.4 ± 15.7 であったが、閉経者では 56.8 ± 5.8 と著しい減少を認めた ($p < 0.001$)。

血中 E_2 値 (pg/ml) は、 E_1 と同様に閉経後に著減したが、有経期と閉経後のそれぞれの期間内では明らかな経年的変動の傾向は認められなかった。更年期群の有経者では 80.4 ± 9.0 であったが、閉経者では 18.5 ± 4.3 と約 4 分の 1 のレベルに著減した ($p < 0.001$)。

血中 PRG 値 (ng/ml) は、有経者では、性周期に伴う高低

様々な値を示したが、年齢の進行とともに低値となり、とくに 45 歳以後急速に低値を示す症例が増加した。閉経後では、低値例のみを認めた。更年期群において、有経者では 2.76 ± 0.48 であり、閉経者では 0.43 ± 0.06 と著減していた ($p < 0.001$)。

3. 血中 T, ADD, DHA および DHA-S (図 3, 4)

血中 T 値 (ng/dl) には、有経者、閉経者のいずれにおいても年齢に伴う著明な変動は認められなかった。更年期群の有経者では 59.0 ± 4.0 、閉経者では 50.3 ± 4.6 と、両者の間で有意の差は認められなかった。

血中 ADD 値 (ng/ml) は、有経期には年齢の進行とともに低下し、閉経後においてもやや低下する傾向を示した。更年期群においても有経者の 0.712 ± 0.041 に対し、閉経者では 0.508 ± 0.028 と有意に減少していた ($p < 0.001$)。

血中 DHA 値 (ng/ml) は、中高年の全期間を通じて年齢と

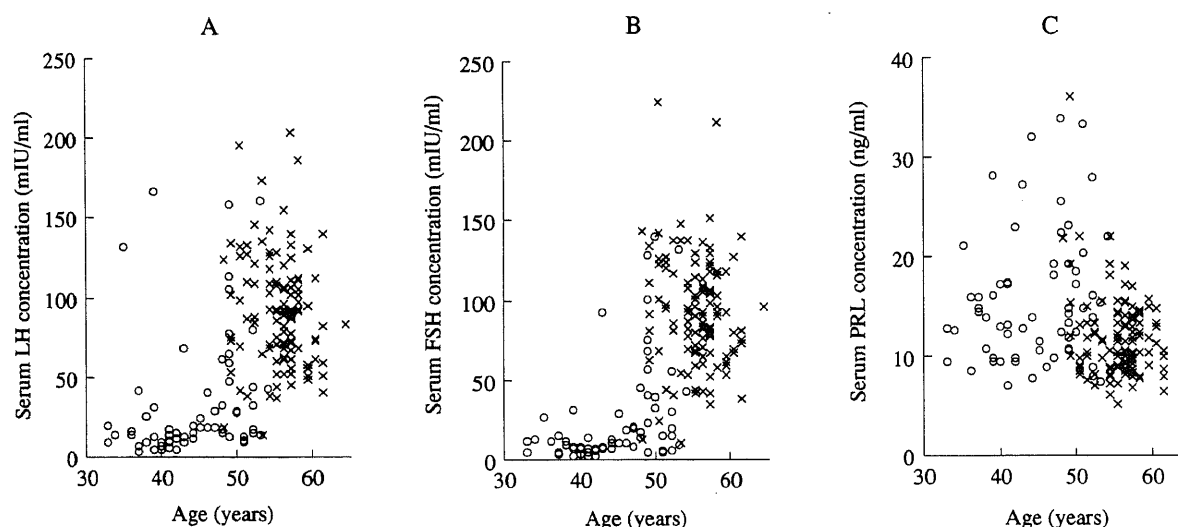


Fig. 1. Changes of serum LH (A), FSH (B) and PRL (C) concentrations with age in normal women aged 33 to 65 years. ○, menstruating woman; ×, postmenopausal woman.

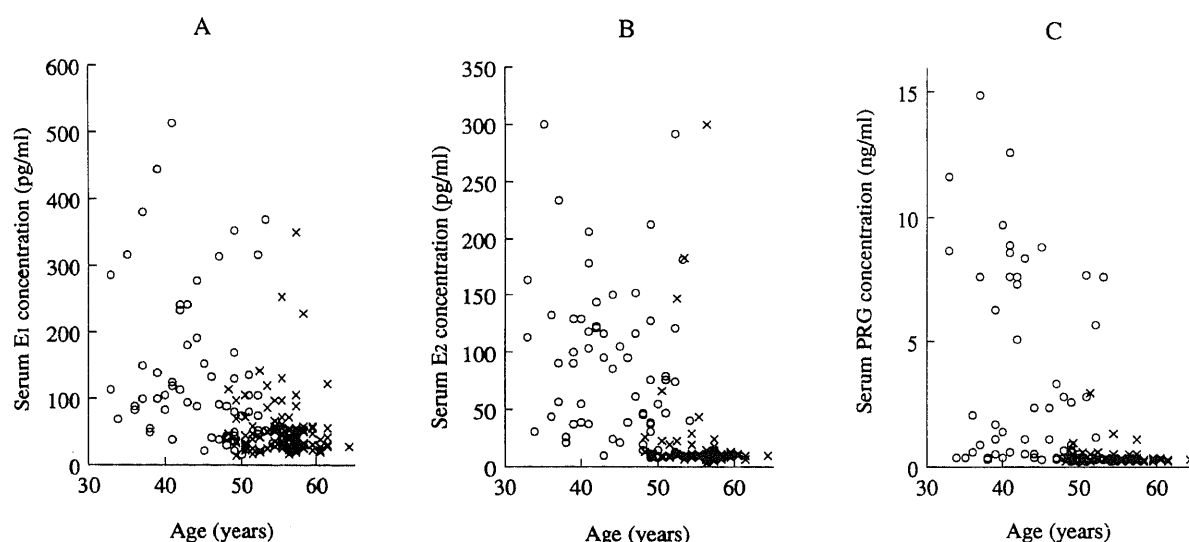


Fig. 2. Changes of serum E_1 (A), E_2 (B) and PRG (C) concentrations with age in normal women aged 33 to 65 years. ○, menstruating woman; ×, postmenopausal woman.

もにやや低下する傾向を示した。更年期群では、有経者の 2.80 ± 0.27 に比べて、閉経者では 2.26 ± 0.22 とやや低下する傾向が認められた。

血中 DHA-S 値 ($\mu\text{g/dl}$) も、DHA と同様に、年齢の進行とともに減少する傾向を示した。更年期群では、有経者の 85.2 ± 5.2 に比べて、閉経者では 71.5 ± 4.2 と閉経を境として有意の減少が認められた ($p < 0.025$)。

II. 更年期不定愁訴と各種血中ホルモン値

1. 更年期群における各種血中ホルモン値の相関関係 (図 5)

40~55歳の更年期群103例の各種血中ホルモン値について、それぞれの相関関係について検討したところ、PRL 以外の9種のホルモン相互の間に有意の相関が認められた。とくに LH と FSH (ρ corrected for ties=0.954) との間には正の強い相関 ($p < 0.0001$)、LH と E_2 (ρ corrected for ties=-0.707)、FSH と E_2 (ρ corrected for ties=-0.792) の間に、それぞれ負の強い相関が認められた ($p < 0.0001$, $p < 0.0001$)。

2. 更年期不定愁訴の発生頻度 (表 1)

今回検索した12の不定愁訴につき、更年期群における発生頻度を求めたところ、「のぼせ」、「顔のほてり」、「動悸」の3症状

は閉経者において有経者より有意に高かった ($p < 0.05$)。その他の症状については、閉経の前後では発生頻度に有意差を認めなかった。

3. 更年期不定愁訴と血中ホルモン値との相関 (図 6)

更年期群における個々の不定愁訴スコアと各血中ホルモン値との相関関係では、「顔のほてり」と LH, FSH との間に正の相関 ($p < 0.05$)、PRG, ADD との間に負の相関が認められた ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。「めまい」は PRG, ADD, DHA との間に負

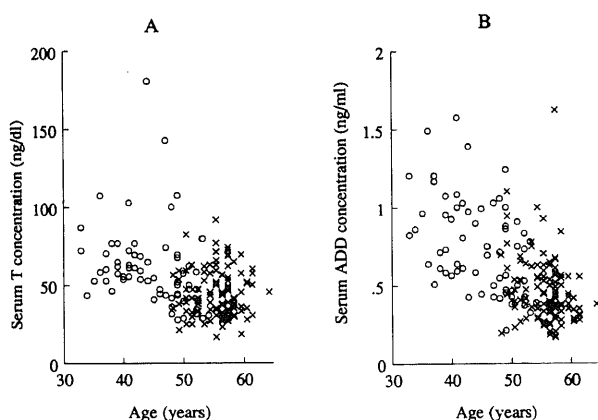


Fig. 3. Changes of serum T (A) and ADD (B) concentrations with age in normal women aged 33 to 65 years. ○, menstruating woman; ×, postmenopausal woman.

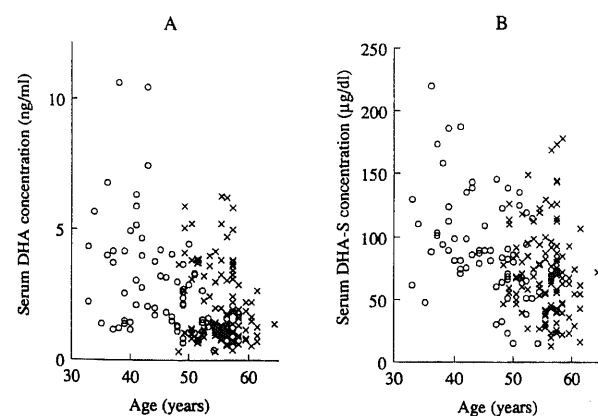


Fig. 4. Changes of serum DHA (A) and DHA-S (B) concentrations with age in normal women aged 33 to 65 years. ○, menstruating woman; ×, postmenopausal woman.

	LH	FSH	E ₂	E ₁	PRG	PRL	T	ADD	DHA	DHA-S	FSH/LH
LH											
FSH	***										
E ₂	**	**									
E ₁	*	*									
PRG	*	*	*								
PRL											
T			*		*						
ADD		*			*		*				
DHA					*		*	*			
DHA-S					*		*	*	*		
FSH/LH		*	*		*						

Fig. 5. The matrix showing correlation among serum hormones examined in perimenopausal women aged 40 to 55 years. □, positive correlation; ■, negative correlation. Correlation coefficient ρ : *, $\pm 0.40 \sim \pm 0.70$, $p < 0.001$; **, $\pm 0.70 \sim \pm 0.90$, $p < 0.0001$; ***, $\pm 0.90 \sim \pm 1.00$, $p < 0.0001$.

Symptom	Serum hormone										
	LH	FSH	E ₂	E ₁	PRG	PRL	T	ADD	DHA	DHA-S	FSH/LH
Head compression					*						
Tinnitus											
Dizziness					**			*	*		
Irritability					*						
Rushes of blood to the head											
Hot flushes	*	*			*			**			
Palpitations											
Shortness of breath											
Anxiety											
Shoulder stiffness / low backache											
Chilliness											
Pins and needles											

Fig. 6. The matrix showing correlation among serum hormones and climacteric symptoms in perimenopausal women aged 40 to 55 years. □, positive correlation; ■, negative correlation. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$.

の相関 ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$), 「頭重感」, 「いらいら」も PRG との間に負の相関がみられた ($p < 0.05$, $p < 0.05$). いずれの症状とも有意の相関を認めなかった血中ホルモンは E_2 , E_1 , PRL, T, DHA-S であり, 複数の症状と有意の相関を示したものは, PRG と ADD であった.

更年期群の有経者と閉経者のそれぞれにおいて, 同様の検討を試みたところ, 有経者では, 「顔のほてり」と LH との間に正の相関, T および DHA との間に負の相関が認められた ($p < 0.05$). また, 「いらいら」, 「頭重感」, 「めまい」のそれぞれと PRG との間に負の相関 ($p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.05$), 「動悸」と DHA-S との間に正の相関が認められた ($p < 0.05$). 「耳鳴り」, 「肩こり・腰痛」については, いずれも FSH/LH 比との間に負の相関が認められた ($p < 0.05$, $p < 0.05$). さらに, 「体の冷

え」と E_2 との間に正の相関が認められた ($p < 0.05$). 閉経者では, 「耳鳴り」と PRL との間に負の相関 ($p < 0.05$), 「肩こり・腰痛」と E_1 との間に正の相関を認めたが ($p < 0.05$), それ以外には有意の相関は認められなかった.

さらに同様の検討を33歳から65歳までの全例について行なったところ, 「のぼせ」と ADD, DHA-S との間に有意の負相関 ($p < 0.05$, $p < 0.01$), 「顔のほてり」と E_1 , T および DHA-S との間に負の相関が認められた ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$). また更年期群と同様, 「顔のほてり」は ADD との間で最も強い負の相関を示した ($p < 0.01$). さらに「耳鳴り」と PRL との間に, 「めまい」と ADD との間に, 「肩こり・腰痛」と FSH/LH 比との間にそれぞれ負の相関が認められた ($p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.05$).

Table 1. The incidences of climacteric symptoms in the menstruating women and in the postmenopausal women aged 40 to 55 years

Symptom	Number (%) of symptom-positive women in	
	Menstruating women (50) ^{a)}	Postmenopausal women (53)
Head compression	16 (32.0)	18 (34.0)
Tinnitus	8 (16.0)	15 (28.3)
Dizziness	14 (28.0)	15 (28.3)
Irritability	15 (30.0)	16 (30.2)
Rushes of blood to the head	3 (6.0)	10 (18.9)*
Hot flushes	4 (8.0)	14 (26.4)*
Palpitations	6 (12.0)	17 (32.1)*
Shortness of breath	5 (10.0)	4 (7.5)
Anxiety	6 (12.0)	11 (20.8)
Shoulder stiffness/low backache	27 (54.0)	32 (60.4)
Chillness	13 (26.0)	18 (34.0)
Pins and needles	4 (8.0)	3 (5.7)

^{a)} Numbers of women examined.

* $p < 0.05$ vs. the menstruating women.

Table 2. The comparison of serum hormone levels among the subgroups formed with climacteric symptoms in premenopausal women aged 40 to 55 years

Group ^{a)}	Number of subjects	Serum level (mean±SEM) of									
		LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	PRL (ng/ml)	PRG (ng/ml)	E_2 (pg/ml)	E_1 (pg/ml)	DHA (ng/ml)	DHA-S (μg/dl)	ADD (ng/ml)	T (ng/dl)
Control	15	33.7±10.4	30.8±9.7	13.8±1.2	3.07±1.16	68.5±17.3	120.8±35.3	3.30±0.65	78.1±4.9	0.78±0.10	60.6±9.7
1	5	66.3±25.2	47.2±21.0	20.0±3.2*	0.48±0.19*	73.1±21.4	59.5±13.7	1.37±0.41*	50.3±19.2	0.48±0.09	58.5±21.8
2	27	45.8±16.0	26.5±6.9	19.8±2.6*	2.81±0.62	82.6±9.6	114.3±15.4	2.80±0.32	90.7±8.3	0.69±0.05	60.1±4.9
3	16	58.9±25.2	34.6±9.5	17.7±2.6	0.88±0.32	68.7±13.9	103.2±18.2	2.50±0.45	74.3±9.2	0.66±0.07	51.9±5.2

^{a)} Control, asymptomatic women; 1, women with vasomotor symptoms; 2, women with somatic symptoms; 3, women with psychotic symptoms.

* $p < 0.05$ vs. control by Student's t-test or Welch's t-test.

Table 3. The comparison of serum hormone levels among the subgroups formed with climacteric symptoms in postmenopausal women aged 40 to 55 years

Group ^{a)}	Number of subjects	Serum level (mean±SEM) of									
		LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	PRL (ng/ml)	PRG (ng/ml)	E_2 (pg/ml)	E_1 (pg/ml)	DHA (ng/ml)	DHA-S (μg/dl)	ADD (ng/ml)	T (ng/dl)
Control	9	105.1±6.3	103.4±11.4	15.4±3.0	0.47±0.08	25.0±15.2	58.1±11.9	2.42±0.69	81.9±14.3	0.52±0.09	47.2±2.4
1	16	93.8±10.9	96.3±12.2	12.1±0.9	0.51±0.17	28.8±10.9	55.6±9.3	2.68±0.43	70.1±6.8	0.46±0.05	56.6±14.3
2	32	90.2±7.4	88.4±7.4	13.0±1.4	0.45±0.09	19.6±5.7	65.1±8.4	1.99±0.26	70.0±5.2	0.49±0.03	50.5±7.4
3	22	83.5±8.2*	80.6±8.2	14.5±1.9	0.38±0.05	24.7±8.1	53.2±6.7	2.26±0.33	68.6±5.1	0.53±0.04	55.1±10.4

^{a)} Control, asymptomatic women; 1, women with vasomotor symptoms; 2, women with somatic symptoms; 3, women with psychotic symptoms.

* $p < 0.05$ vs. control by Student's t-test or Welch's t-test.

4. 各更年期症状群における血中ホルモン値 (表2, 3)

有経者においては、血管運動神経症状群では無症状対照群に比べ PRL は有意に高値 ($p < 0.05$), PRG および DHA は有意に低値 ($p < 0.05$, $p < 0.05$) を示した。運動器系症状群では無症状対照群に比べ PRL は有意に高値であった ($p < 0.05$)。精神神経系症状群ではすべての血中ホルモン値において無症状対照群との間に有意の差は認められなかった。

また、閉経者では、精神神経系症状群では無症状対照群に対し LH は有意に低値であったが ($p < 0.05$)、その他のホルモン値はいずれの症状群においても無症状対照群との間に有意の差は認められなかった。

考 察

女性の加齢に伴う変化の中で最も明確な区別をつけられる身体機能として生殖機能があげられ、その変化の面から女性の一生は 1) 出生から初経発来までの幼若期、2) 初経発来から閉経に至るまでの成熟期、3) 閉経以降の老年期の 3 期に大きく分けられる。

更年期とは成熟期 (生殖期) から老年期 (非生殖期) への移行期であり、この期には卵巣機能の衰退を中心とした内分泌機能の変動がみられ、身体的・精神的異常が発症しやすい。内分泌機能の中で閉経を境として著明な変動を示すものは性腺系のホルモンであり、この期によくみられる更年期症状すなわち更年期不定愁訴の発現に性腺系ホルモンが密接に関与していることはよく知られている。しかし、その発生原因を性腺系ホルモンの変動からのみで説明することは現在のところ困難である。

本研究では、加齢に伴い卵巣機能が低下してから完全に消失するまでに相当する中高年期の女性を対象として、この期における下垂体性ゴナドトロピンおよび卵巣性ステロイドの変動とともに副腎性のアンドロゲンがどのような変動を示し、またこれらのホルモンが更年期の不定愁訴の発現にどのように関連しているのかについて検討した。

卵巣は、種々の内分泌臓器の中で最も遅くその機能を開始する臓器であるが、同時にまた最も早くその機能が停止する臓器でもある。すなわち、老化に伴う機能低下は、ほかの内分泌臓器では緩やかに進行すると考えられるのに対し、卵巣ではきわめて早い時期から始まり、急速に進行してその機能の終焉 (生殖能の消失) を迎える。卵巣機能停止の明確な徴候でもある閉経は、人種や年代などによらずほぼ 50 歳で起こることが知られており⁵⁶⁾、女性の平均余命が 80 歳を超える現代では、卵巣機能の終焉すなわち“卵巣の死”は個体の死に 30 年以上も先行することになる。

ヒト卵巣一側の原始卵胞数は出生時に約 100 万個を認めるが、その後加齢に伴って減少する⁵⁶⁾。40 歳を越えると原始卵胞数の減少速度は速くなり、40 歳台後半には原始卵胞は卵巣内にほとんど認められなくなる。これに併行して、発育卵胞・成熟卵胞数も減少し、卵巣重量も減少する。やがて、排卵可能な卵胞はほぼ枯渇して、50 歳頃に排卵の停止、すなわち閉経に至る⁵⁷⁻⁵⁹⁾。

この加齢に伴う卵巣の形態学的変化に並行して、卵巣からのエストロゲン分泌の低下は 40 歳頃から始まり、50 歳頃には成熟期のおよそ 1/5 のレベルに低下する⁶⁾。これには、発育卵胞数の減少や顆粒膜細胞のアロマターゼ活性の低下、ゴナドトロピンに対する感受性の低下などが関与しているものと推察される^{10,11)}。閉経後には、血中エストロゲンはさらに低下して、周期

性分泌パターンも喪失する。黄体期に分泌される PRG も同様に、40 歳頃から低下を示し、閉経後には周期性分泌がみられなくなる¹²⁾。

血中 E_2 および E_1 に関する今回の検索成績においては、これまでに報告されている諸家の報告や教室の研究成績と同様の年齢的推移のパターンと閉経に伴う変化が認められた。また血中 E_2 と E_1 値の間には高い相関関係がみられ、 E_1/E_2 比は閉経後に高値を示し、閉経後における E_1 の低下は、 E_2 の減少に比し小さいことが認められた。閉経後女性のエストロゲンとしては、今回の成績にも認められるごとく、 E_2 の急激な低下により、 E_1 がその主体を占めるようになる。この E_1 は、副腎性アンドロゲンが脂肪組織などで転換されて産生されるものであり、その転換率は閉経後におよそ 4 倍に上昇する¹³⁾。Longcope ら¹⁴⁾ は更年期の女性において、T, ADD, E_1 , E_2 の代謝性クリアランス (metabolic clearance rate, MCR) を 2 年間隔で 2 回測定し、月経状態の変遷によって 1) 初回、2 回目とも有経であった群、2) 初回は有経、2 回目は閉経後であった群、3) 初回、2 回目とも閉経後であった群の 3 群に分類し比較検討した。それによれば、いずれの群においても、2 年の間で MCR の変化はみられないが、ADD の末梢での E_1 への芳香化は有意に増加しており、増加率は 1) 群、2) 群、3) 群の順に大きかったと報告している。このことから、末梢における ADD の E_1 への変換率は、加齢のみならず月経状態の推移にも大きく影響されているものと推測されるが、いずれにせよ、 E_1 の生成に副腎性アンドロゲンが大きく関与しており、 E_1 は E_2 ほどその生理作用は強くないが、更年期以降では E_2 の低下を補償するように作用しているものと考えられる。

血中 PRG 値には、有経者では排卵周期の反映として高低の大きなばらつきが認められたが、45 歳以後では有経者においても低値を示す例が多くなり、このことから閉経が近づくと排卵頻度の低下や黄体機能の低下などの生じていることが示唆された。無排卵となる閉経者では、低値のみ認めるようになった。

このような卵巣性ステロイドの低下は、中枢に作用し、視床下部-下垂体系に変化をもたらすと考えられている。閉経に伴うゴナドトロピン (FSH, LH) 分泌の変化の特徴は、1) 周期性分泌の消失、2) 拍動性分泌の亢進、3) FSH 優位の分泌の 3 点にまとめられる。血中 E_2 レベルの低下により抑制的フィードバック機序が解除されて、視床下部からの GnRH の拍動性分泌が亢進し、下垂体からの FSH・LH の拍動性分泌も亢進するとされている¹⁵⁾。教室の研究でも、GnRH 値の上昇傾向が末梢血においても認められている¹⁶⁾。しかし、更年期・閉経後女性の LH 放出ホルモン (LH-releasing hormone, LH-RH)、エストロゲン、クロミフェンなどの各種ホルモン負荷試験における間脳-下垂体系の反応性はかなり高齢に至るまで維持されていることが教室の一連の研究からも明らかにされており¹⁷⁻¹⁹⁾、一般に閉経の発来は間脳-下垂体系の老化によるものではなく卵巣自体の老化 (寿命) によるものと考えられている。

また FSH の分泌を調節する因子としてインヒビンが注目されている。性成熟期では、卵胞の顆粒膜細胞から分泌されるインヒビンが FSH の分泌を抑制しているのに対し²⁰⁾、閉経前後では、卵巣からのインヒビン分泌が低下して FSH が優位に増加するものと考えられている²¹⁾。今回の成績では、更年期群の閉経前におけるゴナドトロピン値と閉経後のそれを比較すると

FSHの上昇率がLHのそれよりも高く、これまでの報告を裏付けるものと思われた。FSH/LH比は年齢の進行とともに明らかに上昇し、また、閉経の直前ではFSHの増加がLHの増加に先行して認められた。このことから、FSH先行・優位の増加には E_2 の分泌低下のみならずインヒビンの低下などの機序が関与しているものと考えられた。

血中PRL濃度には、加齢に伴う大きな変動はみられないとされているが^{22,23)}、今回の検索では更年期群の閉経前後の比較において閉経後に有意に低下することが認められた。 E_2 がPRL産生遺伝子の発現に関与しているとする報告もあるが^{24,25)}、今回の結果においてはPRLと E_2 の末梢血中濃度の間に相関関係は認められず、他の要因の関与が示唆された。

副腎皮質で産生・分泌されるホルモンのうち、糖質コルチコイドであるコルチゾール(cortisol)の血中濃度には、加齢や閉経に伴う変化はほとんど認められていない⁶⁾。電解質コルチコイドのアルドステロン(aldoosterone)の血中濃度は、加齢に伴い若干の低下を示すことが知られているが^{26,27)}、この低下はレニン-アルドステロン系の機能の低下を反映したもので閉経と直接関連した変動ではないとされている²⁸⁾。

一方、ヒト副腎皮質より最も大量に生産されている性ステロイドは、DHAとその硫酸抱合型であるDHA-Sであり、副腎性アンドロゲンとして注目されている。教室の荒木¹⁾によれば、その血中濃度は思春期に急激に上昇し、20歳前後にピークを示す。DHAは20歳台後半にはピーク時の1/2に減じ、50歳台まではほぼ同レベルを維持し、60歳以後ではピーク時の約1/3のレベルとなる。DHA-Sは30歳台でピーク時の1/2、50歳台で1/3、60歳台で1/5と年齢の進行とともに漸減する²⁹⁾。DHA-Sに関しては、有経女性で分娩既往のある者では、未分娩の者に比べ血中DHA-S値が高いが³⁰⁾、閉経後では両群の間で有意差がみられなかったとの報告がある³¹⁾。このことは年齢それ自体のDHA-S代謝に対する影響がより大きいものであることを示唆している。本研究でも従来の教室の成績とはほぼ同様の年齢的推移を認めたが、更年期群においては、血中DHA-S値は有経者に對し閉経者で有意に低下していたが、血中DHA値には閉経による明らかな影響は認められなかった。卵巢は閉経後も数年の間アンドロゲンを産生しているとされており⁶⁾、この点から、DHA濃度に対する閉経後卵巢の寄与がDHA-Sに比しより大きいものと考えられた。

女性では、閉経後血中 E_2 値は著明に減少するが、血中DHA・DHA-S値は閉経期前後の十数年間にわたって年齢依存性の変化が不明瞭となり、ほぼ一定の値を維持することが認められている¹⁰⁾。このような年齢的推移のパターンは男性では報告されていない。更年期女性において副腎性アンドロゲンの年齢に伴う低下傾向が不明瞭となる原因としては、更年期では副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropin, ACTH)値が若干高値を示す傾向があること³²⁾、かなり高齢になってはじめてACTHに対するDHA・DHA-S分泌反応の低下が高度となること³³⁾、更年期障害などにみられるように一種のストレス状態にあることなどが考えられているが、その詳細は未だ不明である。しかし、少なくとも加齢に伴うエストロゲンの血中濃度の低下のパターンと副腎性アンドロゲンであるDHA・DHA-Sの低下のパターンは異なっており、このことは卵巢と副腎の老化の進み方は異なり、個体保存の面で副腎性アンドロゲンが重要な役割を果たしていることを反映しているものと考えられる。ま

た、DHA、DHA-Sには、抗腫瘍作用³⁴⁾、抗肥満作用³⁵⁾、抗糖尿病作用^{34,36)}、動脈硬化予防作用³⁶⁾、記憶の維持³⁷⁾、免疫反応の増強³⁸⁾など広い作用のあることが指摘されており、老化に関係する重要なホルモンとして位置づけられている。なお、加齢に伴って漸減するというDHA、DHA-Sの血中濃度の経年的推移は男性においても同様に観察されるため、この点から血中副腎性アンドロゲン濃度が、個体の加齢を示す生物学的指標としての意義が近年注目されている。

ADDも副腎から主に分泌されているが、血中濃度に対する卵巢の寄与はDHAやDHA-Sに比べて大きい。血中ADD値は閉経を境におよそ2/3に低下するが³⁹⁾、これは卵巢からのADDの分泌が閉経後激減するためであり、閉経後の血中ADDは主に副腎皮質に由来するものである。また、外陰皮膚などの標的臓器におけるADDの組織内濃度は血中濃度以上に激減するとされている⁴⁰⁾。今回の成績における血中ADD値には、DHAやDHA-Sと同様に年齢の進行とともに低下する年齢依存的変動がみられ、閉経後では成熟期のレベルの1/2~1/3程度に著減していた。閉経後の変動については、加齢に伴う減少は明瞭でないとする報告⁴¹⁾もあるが、一般に閉経後には年齢の進行とともに低下するものと考えられており^{32,39)}、今回の結果もこれと一致するものであった。

血中Tは、卵巢および副腎から直接分泌されるTと、卵巢および副腎から分泌されるADDが末梢でTに変換されるものと由来している。閉経後においては、发育卵胞からのTやADDの分泌は減少するが、卵巢の間質細胞がアンドロゲン産生能を維持しているため、血中T値の低下は E_2 に比べて少ない⁴²⁾。血中T値も閉経後には加齢に伴って漸減傾向を示すものと考えられるが、今回の検索範囲では閉経後の加齢に伴う変動を明らかにすることはできなかった。

以上のごとく、女性においては閉経を境に卵巢から分泌される性ステロイドは急減し、それまでの卵巢由来のエストロゲン優位の分泌パターンは、副腎を主体としたアンドロゲン優位の分泌パターンに変化する⁹⁾。一方、副腎由来の糖質コルチコイドは年齢に伴う変化を認めないが、副腎性アンドロゲンは年齢と共に次第に低下するため、副腎性アンドロゲンの作用が減少して、糖質コルチコイドの作用が相対的に増強し、異化優位の代謝環境に変化する。これらの内分泌環境の変化は、標的臓器のみならず個体全体の老化にも深く関わっているものと推察される。

更年期障害は、加齢による卵巢機能の低下に伴って閉経周辺期に認められることが多い不定愁訴のことを指し、更年期不定愁訴症候群あるいは更年期自律神経失調症とも呼称され、臨床的にはこれらの用語はほぼ同義に用いられている⁴³⁾。

視床下部および大脳辺縁系には情動活動、本態行動、自律神経、内分泌などの各中枢があり、これらが相互に密接に関連して内外環境の変化に適応している。これら中枢に及ぼす上位・下位からの変化刺激に対して、生体が十分適合・調整活動のできない場合には、自律神経失調症や情動障害が生じ不定愁訴の形で出現してくるものと考えられている。更年期不定愁訴を更年期であるが故に起こるものであると規定するならば、その発症に関与する更年期女性にだけみられる特有の内部および外部環境が存在すると思われる。

更年期の内部環境の変化として最も大きなものは既述のように内分泌系の変化であり、とくに間脳-下垂体-性腺系に認め

られる。一方、外部環境の変化の特徴は、更年期が人生の大きな転換期であり、心理的問題の生じやすい時期に相当することである。すなわち、家庭状況の変化、夫婦間のトラブル、体力の減退、閉経・生殖機能の喪失、癌・成人病罹患に対する危険などの心理的・社会的要因によって情動中枢に乱れが生じ、情動反応として不定愁訴が現われやすい。したがって、更年期不定愁訴とは、加齢に伴う卵巣機能の衰退を基盤として、これに心理的・社会的要因が加わって現われるものと考えられる。

今回の検索において、末梢血中の各種ホルモンの値といわゆる更年期不定愁訴の間にみられる関連性を知る目的で統計学的解析を行なった。教室の以前の不定愁訴に関する調査⁽⁴⁾においては、症状初発の平均年齢は 48.1 ± 3.9 (mean $\pm$ SD) 歳 (39~56歳) であり、平均閉経年齢 50.2 ± 3.5 歳に比べ約2年間先行しており、症状の持続期間は平均約3年間であった。この調査結果と諸家の報告に基づき、更年期の年齢的範囲を40~55歳とし、今回更年期群として検討した。

更年期不定愁訴の症状は多種多様であるが、全く主観的・観念的な症状と自律神経系・内分泌系の失調に伴う機能異常による症状が含まれている。不定愁訴の特徴としては、同時に複数の症状を訴えること、また時間的経過によって訴える症状の数が変化したり、その性状や程度の変換が挙げられている。したがって、それらを客観的に評価し把握することが診断・治療の面で重要なことであり、症状の数量化などの試みがなされている。今回用いた質問表では自覚症状の強さを4段階に分け、血中ホルモン値との相関を知るためにノンパラメトリック法であるスピアマンの順位相関係数を用いて検討した。

今回検索した12項目の症状のうち頻度の最も高いものは、「肩こり・腰痛」であり、閉経前、閉経後のそれぞれで半数以上の例に認められたが、症状とホルモン値に明らかな相関関係を認めず、内分泌環境との関連は小さいものと考えられた。

更年期障害のなかで最も特徴的な症状である熱感 (hot flushes) は、今回の質問表の項目では「顔のほてり」に該当する。閉経前で8%にみられ、閉経後では14%に増加しており、閉経後では有意に増加していた。「顔のほてり」と同様、「のぼせ」、「動悸」の2項目も閉経後に有意の増加が認められた。この3項目は血管運動神経症状とみなされ、発症機序に共通の基盤が存在すると思われる。「顔のほてり」と「のぼせ」は、症状間の相関関係の検討においても最も強い相関を示した。「顔のほてり」と最も強い相関を示した血中ホルモンは、ADDであった。更年期に著明に変化する LH, FSH やエストロゲンに比べ、ADDにより強い相関がみられたことは、ADD から E_1 への転換も含めて、副腎性アンドロゲンが更年期障害の発症にも何らかの影響を及ぼしているものと考えられた。

近年、更年期における熱感の成因に関していろいろな研究が試みられているが、これまでのところ以下に示すような機序が考えられている。卵巣由来のエストロゲン分泌の減少により、脳内エストロゲンが低下し、カテコールアミン作動性神経の活動性が高まり、一方オピオイド作動性神経の調節機構にも変調が惹起される。この変化は視床下部の副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (corticotropin-releasing factor, CRF) 分泌神経の活動性にも変化をもたらす。熱感の発現に同調した下垂体からの LH の拍動性放出 (LH スパイク) と同時にプロオピオメラノコルチン (pro-opiomelanocortin, POMC) を前駆物質とする ACTH, β -リポトロピン (β -lipotropin, β -LPH), β -エンドルフィン

(β -endorphin, β -EP) などの拍動性放出が起こり、これを介して、副腎皮質ステロイド (コルチゾール, DHA, ADD) の血中濃度の上昇がみられる。一方、視床下部の内側視索前野にある体温調節中枢の設定温度またはその閾値が低下し、これが交感神経のコリン作動性神経の刺激と、アドレナリン作動性神経の α_2 作用を抑制するという相反する反応が同時に生じることににより、末梢血管拡張、発汗、頻脈を引き起こすとされている^{(4)~(6)}。教室の成績でも⁽¹⁰⁾、血中 ACTH 値は、40歳以降で高値傾向を示し、血中 LH 値との間に正の相関が認められ、また熱感症状を有する更年期女性においては血中 β -EP 値と正の相関を認めている。また、 β -EP がエストロゲン-2-水酸化酵素 (estrogen-2-hydroxylase) 活性を低下させることによってカテコールエストロゲンの生成をさらに低下させるといわれており、この機序が逆に GnRH 神経の活動性を高めている可能性も示唆されている。ただ、未だに未知の過程も含まれており、その詳細については今後の検討が必要である。一般に熱感の症状が閉経直後に多く認められることから、この期のエストロゲンの急激な消退がその原因と説明されているが、今回血中 ADD 値と「顔のほてり」との間に比較的強い相関がみられたことは、熱感の発症に副腎皮質機能の変動と副腎系機構の調節異常も関与している可能性が示唆された。さらに、血中 LH, FSH, PRG 値と「顔のほてり」との間にも有意の相関が認められ、視床下部、下垂体、性腺系を含む広範な変化が発症に関わっているものと考えられた。

同時に検索した症状のうち、「顔のほてり」以外に血中ホルモン値と有意の相関が認められた症状は、「頭重感」、「耳鳴り」、「めまい」、「いらいら」の4つであったが、前3者はいずれも血管運動神経障害症状とみなされているものであり、これらと有意の相関を示したのは、PRG, PRL, ADD, DHA であった。また、各血中ホルモン値について各症状群における平均値を閉経前と閉経後に分けてそれぞれ比較した結果では、PRL, PRG, DHA, LH において無症状群との間に有意の差が認められた。

これらのことから、更年期症状の発現には性ステロイドばかりでなく、下垂体ホルモンである PRL, LH や、副腎性アンドロゲンである DHA, ADD なども関与している可能性が示唆された。しかし、個々の更年期障害患者において血中ホルモンを測定することは、性機能の周期的・年齢的变化を把握するうえで参考となるが、更年期症状の出現やその種類・程度と直接関連づけることは困難であると思われた。

結 論

中高年女性における内分泌環境の変化と更年期症状との関連性を検討するために成人病検診にて異常の認められなかった33歳から65歳の女性184例 (閉経前66例、自然閉経118例) の各種血中ホルモン濃度と更年期不定愁訴を検索し、以下の結論を得た。

1. 血中 LH, FSH は閉経に先だって高値を示すものが多くなり、閉経後は急増し、以後は漸減する傾向が見られた。40歳から55歳の更年期群103例における LH, FSH (mIU/ml) は、有経者の 41.8 ± 9.3 , 29.3 ± 5.0 に比して、閉経者では 96.0 ± 5.2 , 93.8 ± 5.4 へと著増した。FSH/LH 比も、有経者の 0.746 ± 0.039 に対し閉経者で 0.990 ± 0.032 と有意に上昇した。PRL (ng/ml) は、有経者の 17.7 ± 1.5 に比し閉経者で 12.9 ± 1.0 と有

意に減少した。血中 E_1 , E_2 は閉経を境に著減したが, E_1 の減少は E_2 に比べ軽度であった。更年期群では, E_1 , E_2 (pg/ml) は, 有経者の 125.4 ± 15.7 , 80.4 ± 9.0 に比べて, 閉経者では 56.8 ± 5.8 , 18.5 ± 4.3 と有意に低下した。血中 PRG は, 45歳頃より低値例が増加し, 閉経後は低値であった。血中 T は, 中高年期に著明な変動を示さなかった。血中 ADD は, 加齢とともに低下し, 更年期群では有経者 0.712 ± 0.041 (ng/ml) に比べて, 閉経者は 0.508 ± 0.028 と有意に減少した。血中 DHA, DHA-S は年齢の進行とともに低下傾向を示した。DHA-S は, 更年期群有経者の 85.2 ± 5.2 (μ g/dl) に比べ, 閉経者では 71.5 ± 4.2 と有意に低下した。

2. 更年期群における血中ホルモン間相互の相関関係の検討では, LH と FSH の間に正, LH と E_2 , FSH と E_2 の間にそれぞれ負の強い相関が認められた。

3. 更年期不定愁訴のうち, 「のぼせ」, 「顔のはてり」, 「動悸」は, 更年期群において有経者より閉経者で有意に増加した。

更年期不定愁訴スコアと血中ホルモン値との相関を更年期群で検討し, 「顔のはてり」と LH, FSH との間に有意の正の相関, PRG, ADD との間に有意の負の相関を認めた。また, 「めまい」は PRG, ADD, DHA との間に有意の負の相関を認め, 「頭重感」, 「いらいら」は PRG との間に有意の負の相関を示した。

4. 更年期症状群別に行なった無症状群との血中ホルモン値の比較においては, 有経者の血管運動神経症状群では PRL が有意に高値, PRG, DHA が有意に低値であり, 運動器系症状群では PRL が有意に高値であった。閉経者の精神神経系症状群では LH が有意に低値であった。

以上より, 中高年女性においては, 閉経を境として性腺系のホルモンとともに副腎系のホルモンにも加齢に伴う変動が認められ, また, 性腺系ホルモンのみならず, 副腎性アンドロゲンの変動も更年期不定愁訴とくに血管運動神経症状の発現に深く関わっていることが示唆された。

謝 辞

稿を終えるに当たり, 御指導と御校閲を賜りました西田悦郎教授に謹んで謝意を表します。また, 終始直接御指導を頂きました赤祖父一知教授並びに研究面で御協力頂きました寺田 督講師はじめ教職員各位, 並びに穴田幸子, 相川みち代事務官に深く感謝致します。

なお, 本論文の要旨は, 第36回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会総会(富山市, 1988)において発表した。

文 献

- 1) 荒木克己: 女性における血中 dehydroepiandrosterone の動態に関する研究. 十全医会誌, 89, 852-876 (1980).
- 2) Orentreich, N., Brind, J. L., Rizer, R. L. & Vogelmann, J. H.: Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. J. Clin. Endocrinol. Metab., 59, 551-555 (1984).
- 3) 吉田孝雄, 胤森和幸, 稲富顕二, 尾崎晴彦, 高木繁夫, 牧野拓雄, 神戸川明: 性ステロイドホルモンの Radioimmunoassay (その6) Δ^4 -androstenedione の radioimmunoassay. ホと臨床, 22, 109-114 (1974).
- 4) Sekihara, H. & Ohsawa, N.: A non-chromatographic radioimmunoassay for serum dehydroepiandrosterone using a

mixture of antisera. Steroids, 24, 317-326 (1974).

- 5) 赤祖父一知, 寺田 督, 荒木克己, 西田悦郎: 卵巣の寿命. 産婦人科治療, 49, 35-41 (1984).
- 6) 一戸喜兵衛, 馬淵義也, 北嶋朋子: 更年期の卵巣背景. 産婦の世界, 42, 797-806 (1990).
- 7) Richardson, S. J., Senikas, V. & Nelson, J. F.: Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. J. Clin. Endocrinol. Metab., 65, 1231-1237 (1987).
- 8) 一戸喜兵衛, 馬淵義也, 北嶋朋子: 更年期での生殖能と卵巣. 産婦の世界, 43, 395-400 (1991).
- 9) 赤祖父一知, 荒木克己, 西田悦郎: 加齢に伴う内分泌学的変化—その他の内分泌系—. 産婦人科 Mook, No. 30, 65-73 頁, 金原出版, 東京, 1985.
- 10) 宇野洋一: ヒト卵巣における顆粒膜細胞の加齢現象. 北海道医誌, 62, 558-563 (1987).
- 11) 相良祐輔: 更年期の卵巣機能. 産婦人科治療, 64, 802-806 (1992).
- 12) 西田悦郎: 産科婦人科学領域における老年医学的研究. とくに閉経後婦人における副腎性アンドロゲンの意義と応用. 日産婦誌, 21, 887-894 (1969).
- 13) Hemsell, D. L., Grodin, J. M., Brenner, P. F., Siiteri, P. K. & MacDonald, P. C.: Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. J. Clin. Endocrinol. Metab., 38, 476-479 (1974).
- 14) Longcope, C. & Johnston, Jr., C. C.: Androgen and estrogen dynamics: Stability over a two year interval in peri-menopausal women. J. Steroid Biochem., 35, 91-95 (1990).
- 15) Yen, S. S. C., Tsai, C. C., Naftolin, F., Vandenberg, G. & Ajabor, L.: Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. J. Clin. Endocrinol., 34, 671-675 (1972).
- 16) 赤祖父一知: 中高年女性と内分泌変動. 産婦の世界, 41, 9-16 (1989).
- 17) 一戸喜兵衛, 吉田 裕, 金丸英彦, 横田栄夫: 老令婦人の血清 LH, FSH と LH-RH 授与による下垂体機能の検討. 日産婦誌, 25, 293-294 (1973).
- 18) Scaglia, H., Medina, M., Pinto-Ferreira, A. L., Vázques, G., Gual, C. & Pérez-Palacios, G.: Pituitary LH and FSH secretion and responsiveness in women of old age. Acta Endocrinol., 81, 673-679 (1976).
- 19) 赤祖父一知: 中高年女性とその内分泌環境. 母性衛生, 20, 22 (1979).
- 20) Bicsak, T. A., Tucker, E. M., Cappel, S., Vaughan, J., Rivier, J., Vale, W. & Hsueh, A. J. W.: Hormonal regulation of granulosa cell inhibin biosynthesis. Endocrinology, 119, 2711-2719 (1986).
- 21) DePaolo, L. V.: Age-associated increases in serum follicle-stimulating hormone levels on estrus are accompanied by a reduction in the ovarian secretion of inhibin. Exp. Aging Res., 13, 3-7 (1987).
- 22) Vekemans, M. & Robyn, C.: Influence of age on

serum prolactin levels in women and men. *Brit. M. J.*, **4**, 738-739 (1975).

- 23) Yamaji, T., Shimamoto, K., Ishibashi, M., Kosaka, K. & Orimo, H.: Effect of age and sex on circulating and pituitary prolactin levels in human. *Acta Endocr.*, **83**, 711-719 (1976).
- 24) Maurer, R. A.: Estradiol regulates the transcription of the prolactin gene. *J. Biol. Chem.*, **257**, 2133-2136 (1982).
- 25) Waterman, M. L., Adler, S., Nelson, C., Greene, G. L., Evans, R. M. & Rosenfeld, M. G.: A single domain of the estrogen receptor confers deoxyribonucleic acid binding and transcriptional activation of the rat prolactin gene. *Mol. Endocrinol.*, **2**, 14-21 (1988).
- 26) Weidmann, P., Myttenaere-Bursztein, S., Maxwell, M. H. & Lima, J.: Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int.*, **8**, 325-333 (1975).
- 27) Parker, L., Gral, T., Perrigo, V. & Skowsky, R.: Decreased adrenal androgen sensitivity to ACTH during aging. *Metabolism*, **30**, 601-604 (1981).
- 28) Tsunoda, K., Abe, K., Goto, T., Yasujima, M., Sato, M., Omata, K., Seino, M. & Yoshinaga, K.: Effect of age on the renin-angiotensin-aldosterone system in normal subjects: Simultaneous measurement of active and inactive renin, renin substrate, and aldosterone in plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **62**, 384-389 (1986).
- 29) Akasofu, K., Tomita, Y., Araki, K., Shinohara, H., Seki, K., Yamashiro, G. & Nishida, E.: Influence of aging on serum dehydroepiandrosterone, DHA sulfate and 11-deoxy-17-ketosteroids in women. *Acta Obst. Gynaec. Jap.*, **31**, 1871-1876 (1979).
- 30) Musey, V. C., Collins, D. C., Brogan, D. R., Santos, V. R., Musey, P. I., Martino-Saltzman, D. & Preedy, J. R. K.: Long term effects of a first pregnancy on the hormonal environment: estrogens and androgens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **64**, 111-118 (1987).
- 31) Carlström, K., Lagrelus, A., Lunell, N., Möllerström, G., Rannevik, G. & Schoultz, B.: Dehydroepiandrosterone sulfate in postmenopausal women: Lack of influence of parity. *Gynecol. Obstet. Invest.*, **28**, 35-37 (1989).
- 32) 森 一郎, 河野伸造, 西村哲一, 儀保善英, 林 信昌: 内分泌, 性機能—女性. *総合臨床*, **30**, 63-65 (1981).
- 33) Gordon, G. B., Shantz, L. M. & Talalay, P.: Modulation of growth, differentiation and carcinogenesis by dehydroepiandrosterone. *Adv. Enzyme Regul.*, **26**, 355-382 (1987).
- 34) Coleman, D. L., Schwizer, R. W. & Leiter, E. H.: Effect of genetic background on the therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetes-obesity mutants

and in aged normal mice. *Diabetes*, **33**, 26-32 (1984).

- 35) Coleman, D. L., Leiter, E. H. & Applezweig, N.: Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone metabolites in diabetes mutant mice (C57BL/KsJ-db/db). *Endocrinology*, **115**, 239-243 (1984).
- 36) Gordon, G. B., Bush, D. E. & Weisman, H. F.: Reduction of atherosclerosis by administration of dehydroepiandrosterone. A study in the hypercholesterolemic New Zealand white rabbit with aortic intimal injury. *J. Clin. Invest.*, **82**, 712-720 (1988).
- 37) Flood, J. F. & Roberts, E.: Dehydroepiandrosterone sulfate improves memory in aging mice. *Brain Res.*, **448**, 178-181 (1988).
- 38) Schwartz, A. G., Nyce, J. W. & Tannen, R. H.: Inhibition of tumorigenesis and autoimmune development in mice by dehydroepiandrosterone. *Modern Aging Res.*, **6**, 177-184 (1984).
- 39) 荒谷穰治, 山西久美子, 荒木克己, 赤祖父一知: 閉経後女性における血中 androgen, とくに androstenedione の動態について. *十全医会誌*, **91**, 905-906 (1982).
- 40) Deslypere, J. P. & Vermeulen, A.: Influence of age on steroid concentrations in skin and striated muscle in women and in cardiac muscle and lung tissue in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **61**, 648-653 (1985).
- 41) Meldrum, D. R., Davidson, B. J., Tataryn, I. V. & Judd, H. L.: Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.*, **57**, 624-628 (1981).
- 42) 西田悦郎, 赤祖父一知: 更年期不定愁訴症候群の病態と治療. *日産婦誌*, **38**, 797-801 (1986).
- 43) 赤祖父一知: 中高年女性におけるホルモン療法. —更年期障害を中心として—. *日産婦神奈川会誌*, **25**, 225-230 (1989).
- 44) Casper, R. F., Yen, S. S. & Wilkes, M. M.: Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science*, **205**, 823-825 (1979).
- 45) Meldrum, D. R., Tataryn, I. V., Frumar, A. M., Erlik, Y., Lu, K. H. & Judd, H. L.: Gonadotropins, estrogens, and adrenal steroids during the menopausal hot flash. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **50**, 685-689 (1980).
- 46) Genazzani, A. R., Petraglia, F., Facchinetti, F., Facchini, V., Volpe, A. & Alessandrini, G.: Increase of proopiomelanocortin-related peptides during subjective menopausal flushes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **149**, 775-779 (1984).
- 47) Casper, R. F. & Yen, S. S.: Neuroendocrinology of menopausal flushes: An hypothesis of flush mechanism. *Clin. Endocrinol.*, **22**, 293-312 (1985).
- 48) Tulandi, T. & Lal, S.: Menopausal hot flush. *Obstet. Gynecol. Surv.*, **40**, 553-563 (1985).

Relation Between Serum Hormone Levels and Climacteric Symptoms in Middle-aged Women Toshinobu Nakagawa, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med Soc., 103, 610—620 (1994)

Key words climacteric, aging, adrenal androgens, estrogens, gonadotropins

Abstract

To elucidate the endocrinological milieu of middle-aged women and the correlation between serum hormone levels and climacteric symptoms, one hundred and eighty-four women were examined (66, premenopausal; 118, natural menopausal) aged 33 to 65 years who had no organic disease and no previous gynecological operation. One hundred and three women aged 40 to 55 years (50, premenopausal; 53, postmenopausal) were especially defined as the climacteric group and a questionnaire concerning the 12 climacteric symptoms was prepared. The strength of each symptom was ranked into four degrees for the analysis. Furthermore the relation between serum hormone levels and climacteric symptoms was evaluated in the climacteric group, which was sub-grouped into subjects with a) no symptoms, b) vasomotor symptoms, c) somatic symptoms, and d) psychotic symptoms. Using radioimmunoassay, serum concentrations of the following hormones were measured: luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), estrone (E_1), estradiol (E_2), progesterone (PRG), testosterone (T), androstenedione (ADD), dehydroepiandrosterone (DHA) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHA-S). Serum LH, FSH levels and FSH/LH ratio increased and serum E_1 , E_2 , PRL and PRG levels declined after menopause ($p < 0.01$). Serum DHA and DHA-S levels decreased with age. In the climacteric group, a strong positive correlation between serum LH and FSH levels and strong negative correlations between LH and E_2 , FSH and E_2 were observed ($p < 0.01$). On the correlations between each symptom and hormone levels, "hot flushes" showed a positive correlation with serum LH and FSH levels, but a negative correlation with PRG and ADD ($p < 0.05$). "Dizziness" showed a negative correlation with PRG, ADD and DHA ($p < 0.05$). "Head compression" and "irritability" showed a negative correlation with PRG ($p < 0.05$). Among the premenopausal subjects, the women complaining of vasomotor symptoms showed elevated PRL and decreased levels of PRG and DHA, and the women complaining of somatic symptoms had higher PRL levels than the asymptomatic women ($p < 0.05$). In the postmenopausal group, subjects complaining of psychotic symptoms showed decreased LH levels compared with the asymptomatic subjects ($p < 0.05$). The present study found age-related changes in serum levels in gonadal and adrenal hormones around menopause, and a close relation between climacteric symptoms and both the decline of the ovarian function and also changes of adrenal androgens secretion with age.