

## 早期閉経を予防し得る修正可能な関連要因の探索的 検討（研究報告）

著者	呉代 華容, 志摩 梓, 森本 明子, 園田 奈央, 辰巳 友佳子, 河津 雄一郎, 宮松 直美
雑誌名	滋賀医科大学看護学ジャーナル
巻	13
号	1
ページ	35-38
発行年	2015-03-31
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10422/9300">http://hdl.handle.net/10422/9300</a>

## —研究報告—

## 早期閉経を予防し得る修正可能な関連要因の探索的検討

呉代華容<sup>1</sup>, 志摩梓<sup>1,2</sup>, 森本明子<sup>1</sup>, 園田奈央<sup>1</sup>, 辰巳友佳子<sup>1,3</sup>, 河津雄一郎<sup>2</sup>, 宮松直美<sup>1</sup><sup>1</sup>滋賀医科大学医学部看護学科臨床看護学講座, <sup>2</sup>平和堂健康管理室<sup>3</sup>大阪大学大学院医学系研究科

## 要旨

本研究では、早期閉経の頻度および閉経後女性の生活習慣病の頻度を把握すること、早期閉経の修正可能な予防因子を探求することを目的に、一企業で2014年に定期健康診断を受診した女性3,056名を対象に生殖機能関連事象についての自記式質問紙調査を実施した。45歳未満での自然閉経を早期閉経と定義し、主要項目に欠損値のない2,043名を解析対象者とした。早期閉経は43名(2.1%)に認められた。閉経後の生活習慣病については、早期閉経者で肥満者が多かった。過去の生殖機能関連事象を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、早期閉経と有意な関連を示した過去の事象は、20歳時の肥満(オッズ比4.53, 95%信頼区間1.44-14.24)、20歳頃の月経周期が不安定(オッズ比0.29, 95%信頼区間0.10-0.82)であった。若年時の肥満や月経周期が、その後の早期閉経に関連することが示唆された。

**キーワード:** 早期閉経、予防、生殖機能関連事象、肥満、月経周期

## はじめに

女性の閉経後において、急激なエストロゲン減少に伴い、心血管疾患の発症リスクが高まることが知られている。中でも、40歳未満など、より若年での閉経は心血管疾患の発症および死亡リスク<sup>1)</sup>、虚血性脳卒中の発症リスクをさらに高めることが報告されている<sup>2)</sup>。加えて、早期の閉経は疾患の発症および死亡リスクを高めるだけでなく、夫婦生活の障害、妊孕性の喪失、更年期障害、うつ症状等を早くに引き起こすことにつながることから、女性の一生の健康及びQuality of life (QOL) に大きな影響を及ぼすと言える。

日本人女性の閉経年齢は約50歳とされている。早期の閉経については海外での先行研究から30歳までに1,000人に1人、40歳までで100人に1人と報告されており<sup>3)</sup>、日本人女性においても同等の割合であることが報告されている<sup>4)</sup>。40歳未満での閉経の原因として、自己免疫疾患、染色体異常、卵胞障害、医原性、薬剤、ウイルス感染、人種、喫煙等が明らかにされてきた<sup>5)</sup>。しかしながら、その原因は十分には明らかになっておらず、また、修正不可能な因子がほとんどである。そこで、本研究では、早期閉経の頻度および早期閉経の有無別に閉経後女性の現在の生活習慣病の頻度を把握すること、早期閉経の関連因子を過去の生活習慣、生殖機能関連事象から探索的に検討し、修正可能な予防因子を探求することを目的とした。

## 研究方法

## 1. 調査対象

滋賀県に本社をおく一企業に勤務する、45歳以上の

女性従業員3,056名を調査対象者とした。

## 2. 調査方法および用語の定義

2014年1~3月に行われた定期健康診断時に、過去から現在にわたる生活習慣や生殖機能関連事象に関連した自記式質問調査票を企業を通じて配布し、健康診断の間診票とともに回収した。

閉経は1年以上月経がないこととし、“現在月経(生理)はありますか”との質問に対し、“1. ある、2. 不順、3. 妊娠中、4. 閉経(1年以上月経がない)”のうちから回答を求めた。さらに、“閉経”と回答した者には、閉経年齢の記入および閉経の原因について“1. 自然に閉経した、2. その他(手術などによる摘出も含む)”から選択するよう求めた。自然閉経かつ閉経年齢が45歳未満を早期閉経とした。

定期健康診断結果より、身長、体重、血圧、血糖値、喫煙習慣、既往歴、内服有無について確認した。閉経後女性の現在の生活習慣病として、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上、降圧剤内服、現病歴または既往歴ありのうち1つでも当てはまる者を高血圧とした。BMIを身長および体重から算出し、18.5kg/m<sup>2</sup>未満をやせ、18.5以上25kg/m<sup>2</sup>未満を標準、25kg/m<sup>2</sup>以上を肥満とした。空腹時血糖126mg/dl以上、随時血糖200mg/dl以上、HbA1c(NGSP)6.5%以上、血糖降下剤内服、現病歴または既往歴ありのうち1つでも当てはまる者を糖尿病とした。必ずしも空腹時採血ではなかったため、HDLコレステロール40mg/dl未満、高脂血症治療薬内服、現病歴または既往歴ありのうち1つでも当てはまる者を脂質異常症とした。

また、生殖機能関連事象について、自記式質問調査票より、初潮年齢、妊娠回数、出産回数、20歳頃の月経周期、経口避妊薬の服薬経験、現在の女性ホルモン補充療法の有無、現在または過去の月経困難症、20歳時の体重についての回答を得た。加えて、喫煙習慣、喫煙年数、禁煙年数、閉経年齢のデータより、閉経以前に喫煙していたことが確認された者を、閉経以前の喫煙ありとした。

### 3. 解析方法

月経の有無、閉経原因、閉経年齢に欠損のある者を除外し、早期閉経の頻度を求めた。

次に、閉経女性を対象に、早期閉経者と45歳以上の閉経（以下、非早期閉経）者の2群間で、現在の生活習慣病の保有頻度について $\chi^2$ 検定を用いて比較した。p<0.05で有意差ありとした。

さらに、早期閉経者と非早期閉経者の生殖機能関連事象について記述した。また、閉経以前の喫煙および生殖機能関連事象を説明変数とし、早期閉経を応答変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。過去の生殖機能関連事象のうち、早期閉経を予防し得る因子を探索するため、閉経以前の事象である、初潮年齢、20歳時の肥満、閉経以前の喫煙歴、20歳頃月経周期、出産経験を説明変数として用いた。

解析には統計解析ソフトSPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows Ver22.0を使用した。

### 4. 倫理的配慮

本研究は滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：23-134）。調査の実施にあたっては、対象者宛依頼文書および企業内の広報により趣旨と方法を対象者に説明し、調査票を提出しないことでの調査拒否の権利を保障した。調査票は大学内でデータ化し、対象企業の健康保険組合内で匿名化された健診データと個別のIDをもとに突合した。

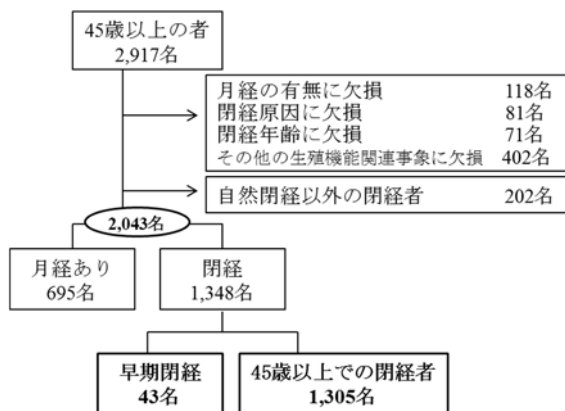


図1. 解析対象者

### 結果

回答が得られた2,917名（回答率：95.5%）のうち、生殖機能関連事象に欠損のある者672名、自然閉経以外の閉経者202名を除外した2,043名中、既に閉経が認められる者は1,348名（66.0%）、早期閉経者は43名（2.1%）、非早期閉経者は1,305名（63.9%）であった。自然閉経者の閉経年齢（平均±標準偏差）は50.8±3.2歳であった。

早期閉経有無別の現在の生活習慣病の保有頻度について表1に示す。早期閉経者と非早期閉経者の2群間で、現在の年齢、現在の肥満の割合に有意差が見られた。早期閉経者は非早期閉経者に比べて、現在の年齢が若く、肥満者が多かった。高血圧の割合は非早期閉経者の方が多く、糖尿病、脂質異常症の割合は早期閉経者の方が多かったが、いずれも統計学的有意差は認められなかった。

次に、早期閉経者と非早期閉経者の生殖機能関連事象について表2に示す。2群間で20歳時の肥満、20歳頃の月経周期に有意差が見られた。早期閉経者で20歳時の肥満が多く、20歳頃の月経周期が安定していた者が多かった。出産経験、月経困難症、婦人科疾患既往の頻度は2群間に差は無く、閉経以前の喫煙は早期閉経者でやや多かったが、統計学的有意差は認めなかった。初潮年齢は2群でほぼ同等であった。

早期閉経と閉経以前の生殖機能関連事象との関連について、多変量ロジスティック回帰分析を行った結果を表3に示す。20歳時のBMI標準と比較すると20歳時の肥満は早期閉経のリスク（95%信頼区間）が4.53倍（1.44-14.24）であった。また、20歳頃の月経周期安定と比較すると20歳頃の月経周期不安定は早期閉経のリスク（95%信頼区間）が0.29倍（0.10-0.82）であった。初潮年齢、閉経までの喫煙、出産経験と早期閉経とは有意な関連を認めなかった。

表1. 早期閉経の有無と現在の生活習慣病保有との関連

	早期閉経者 (n=43)	非早期閉経者 (n=1,305)	p
現在の年齢	55.8±4.8	57.5±3.7	0.003 *
閉経年齢	41.7±2.0	51.2±2.8	<0.001 *
閉経後年数	13.8±5.8	6.1±3.9	<0.001 *
BMI※	23.2±4.2	22.3±3.6	0.081
収縮期血圧※	121.8±13.3	128.5±18.4	0.057
拡張期血圧※	74.3±8.9	76.9±10.6	0.166
高血圧あり	13 (30.2)	496 (38.0)	0.301
肥満あり	14 (32.6)	256 (19.6)	0.037 *
糖尿病あり	3 (7.0)	72 (5.5)	0.247
脂質異常症あり	13 (30.2)	317 (24.3)	0.373
心疾患既往あり	0 (0.0)	6 (0.5)	—
脳血管疾患既往あり	0 (0.0)	13 (1.0)	—

連続量：平均±標準偏差，分散分析（※は現在の年齢を調整した共分散分析）

離散量：人（%）， $\chi^2$ 検定

\*：5%水準で有意とした

表2. 早期閉経の有無と生殖機能関連事象との関連

		早期閉経者 (n=43)	非早期閉経者 (n=1,305)	P
初潮年齢		13.0±1.4	13.0±1.4	0.969
20歳時BMI3群	やせ	9 (20.9)	217 (16.6)	0.018 *
	標準	30 (69.8)	1,055 (80.8)	
	肥満	4 ( 9.3)	33 ( 2.5)	
閉経以前の喫煙	あり	17 (39.5)	362 (27.7)	0.090
20歳頃の月経周期	安定	39 (90.7)	990 (75.9)	0.024 *
出産経験	あり	38 (88.4)	1,218 (93.3)	0.204
ピル内服	あり	5 (11.6)	94 ( 7.2)	0.274
月経困難症	あり	20 (46.5)	590 (45.2)	0.866
婦人科疾患既往	あり	8 (18.6)	272 (20.8)	0.722

連続量：平均±標準偏差, 分散分析 (※は現在の年齢を調整した共分散分析)  
 離散量：人 (%),  $\chi^2$ 検定  
 \* : 5%水準で有意とした

考察

本研究の対象である一企業に就業する45歳以上の女性集団において、早期閉経は2.1%に認められた。また、閉経後の現在の生活習慣病について、早期閉経者において肥満者の割合が多かった。閉経以前の生殖機能関連事象と早期閉経の関連を検討したところ、20歳時の肥満が約4.5倍の早期閉経リスクを示した。一方、20歳頃の月経周期不安定は逆に早期閉経を減じることが示された。

閉経年齢については、本研究の対象集団における自然閉経者の平均閉経年齢は50.8±3.2歳であり、過去の報告と同等であった<sup>4,6)</sup>。早期閉経頻度については、邦人を対象とした先行研究で45歳未満での早期閉経は1.7-5.0%であることが報告されており<sup>4,7,8)</sup>、日本人は欧米に比して早期閉経者の割合が少ない人種であることが指摘されているが<sup>9)</sup>、本研究においても先行研究と合致する結果が得られた。

肥満と閉経に関しては、閉経後に体重増加、総コレステロール量の増加を生じることが広く知られている<sup>9)</sup>。今回の調査では閉経時のBMIが把握されていないため、閉経後に体重が増加したかどうかについては不明であるものの、20歳時に肥満だった者を除外しても早期閉経者で肥満者の割合が比較的多いことから（早期閉経者の26.2%、非早期閉経者の17.6%）、早期閉経が閉経後の肥満に影響する可能性がある。

本研究では、20歳時に肥満であった者はBMI標準であった者に比べて早期閉経のリスクが約4.5倍であったことから、若年時の肥満が早期閉経に影響する可能性が示唆された。先行研究においてはBMIと閉経年齢、早期閉経との関連について結果が一致していない。しかしながら、メカニズムは十分に明らかになっていないものの、肥満により卵巣機能不全が生じるとされており<sup>10)</sup>、若年者の肥満が将来の早期閉経につながる可能性は否定できない。早期の閉経は疾患の発症および死亡リスクを高め、女性のQOLに大きな影響を及ぼすこと

表3. 早期閉経と閉経以前の生殖機能関連事象との関連

初潮年齢		1.03	(0.83-1.28)
20歳時BMI3群	標準	ref	
	やせ	1.55	(0.72-3.33)
	肥満	4.53	(1.44-14.24)
閉経までの喫煙	なし	ref	
	あり	1.67	(0.89-3.13)
20歳頃生理周期	安定	ref	
	不安定	0.29	(0.10-0.82)
出産経験	なし	ref	
	あり	0.65	(0.24-1.72)

多変量ロジスティック回帰分析  
 応答変数：早期閉経

から、より若年から体重管理を行うべきであることが示唆された。今後は20歳時の体重のみならず、閉経までのBMI変化、閉経時のBMIについても検討する必要があると考える。

本研究の対象者においては、予想に反して、20歳頃の月経周期が不安定と回答した者は早期閉経のリスクが低かった。これは月経周期の質問方法に起因すると考えられる。先行研究からは、20~35歳時に月経周期が26日未満の女性は、26~32日周期の女性に比べて、閉経年齢が1.4年早まることが報告されている<sup>11)</sup>。本研究では、「20歳頃の生理周期が安定していたかどうか」と尋ねたため、月経周期についての詳細は把握できていないが、月経周期が不安定と回答した者に月経周期が長い者が多く、そのため早期閉経リスクが低かった可能性が考えられる。

喫煙が閉経年齢を早める、または早期閉経や40歳未満での早発閉経に影響することが明らかにされている<sup>12)</sup>。本研究においては、閉経以前の喫煙ありの割合は早期閉経者で39.5%、非早期閉経者で27.7%と早期閉経で多かったが、有意差は認めなかった。その理由として、対象者数および早期閉経者数が少なかったためであることが考えられる。また、喫煙本数が多いほど閉経年齢を早めることも報告されており、量反応関係についての検討は今後の課題である。

本研究の限界として、血中卵胞刺激ホルモン濃度の測定を行わず早期閉経を評価したこと、生殖機能関連事象を自記式質問票で調査したことが挙げられる。また、本研究では婦人科疾患既往についての詳細は把握できていない。脂肪組織の増加は性ホルモンバランス異常と関連することが知られており、肥満者は子宮内膜症や月経困難症を併発しやすいことから<sup>10)</sup>、それら婦人科疾患との関連についても慎重に評価していくべきであると考えられる。しかしながら、通常健康診断時の問診票による評価のみでも早期閉経と若年肥満との関連を認めたことで、現実社会での保健活動の取り組みに対して一定の提言ができるものと考えられる。

## 結論

本研究の対象者における自然閉経者の閉経年齢は50.8歳、45歳未満での早期閉経は2.1%に認められ、過去の報告と同等の結果が得られた。早期閉経者は現在の年齢が若く、現在の肥満者の割合が多かった。20歳頃の月経周期や肥満が早期閉経に影響する可能性が示唆され、若年からの体重管理が求められると考える。

## 謝辞

本研究は、平成25年度学長裁量経費(若手萌芽研究)「早発閉経を予防し得る修正可能な関連要因の探索的検討」の助成を受け実施された。

本研究にご協力いただきました対象者の皆様、平和堂健康保険組合の皆様にご心より感謝申し上げます。

## 文献

- 1) Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ. : Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med*, 159(10), 1061-1066, 1999.
- 2) Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, Murabito JM, Kelly-Hayes M, Wolf PA. : Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham heart study. *Stroke*, 40(4), 1044-1049, 2009.
- 3) Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. : Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol*, 67(4), 604-606, 1986.
- 4) Yasui T, Hayashi K, Mizunuma H, Kubota T, Aso T, Matsumura Y, Lee JS, Suzuki S. : Factors associated with premature ovarian failure, early menopause and earlier onset of menopause in Japanese women. *Maturitas*, 72(3), 249-255, 2012.
- 5) De Vos M, Devroey P, Fauser BC. : Primary ovarian insufficiency. *Lancet*, 376(9744), 911-921, 2010.
- 6) Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. : Predictors of the timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol*, 167(11), 1287-1294, 2008.
- 7) Cramer DW, Xu H. : Predicting age at menopause. *Maturitas*, 23(3), 319-326, 1996.
- 8) Cassou B, Derriennic F, Monfort C, Dell'Accio P, Touranchet A. : Risk factors of early menopause in two generations of gainfully employed French women. *Maturitas*, 26(3), 165-174, 1997.
- 9) Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. : Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res*, 3(1), 90-95, 2013.
- 10) Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. : Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update*, 9(4), 359-372, 2003.
- 11) Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR, Weinberg CR. : Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol*, 131(4), 625-632, 1990.
- 12) Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. : Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*, 43(5), 1542-1562, 2014.