

メタボロミクス疫学による個別化女性予防医療研究： 更年期障害の客観評価指標の探索

慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室
助教 飯田 美穂

はじめに

女性活躍社会の実現により、指導的地位に女性が占める割合の増加が期待されている。一方で、その担い手となり得る40-50代女性に好発する更年期障害は労働能力の大幅な低下をもたらすことが報告されており⁽¹⁾、それらの対策は重要な社会的課題である。しかし、更年期の症状は非常に多彩かつ主観的であり、実地臨床においても客観的判断が難しく、医師でさえも専門家以外には真剣に相談に乗ってもらえない等といった問題点がある⁽²⁾。したがって、体内の代謝プロファイルを網羅的に評価することのできる手法であるメタボロミクスを用いることで、更年期障害に対する客観的評価法を見出すことを期待したいと考えた。

本研究は、山形県鶴岡市で2012年より実施している大規模コホート研究のベースライン調査（2012-2014年度）に参加した女性に対して、2018-2019年度のフォローアップ調査時に更年期症状に関する自記式質問票調査を実施し、ベースライン調査時に採取した血漿メタボロームのプロファイリングによって、更年期障害の客観的指標を探索することを目的とした。

方 法

2012-2014年度のベースライン調査時点で60歳未満かつ閉経前の女性で、メタボロームデータに影響を与える悪性腫瘍および循環器疾患の既往、ならびに1年以内のホルモン補充療法実施を除外した。上記選定基準を満たした1,227名のうち、2018-2019年度のフォローアップ調査を受診し、更年期症状の有無に関する自記式質問票に有効な回答のあった1,079名を解析対象候補とした。質問票にて「日常生活に支障をきたす程度の更年期症状を自覚したことがある」と回答した女性は62名で、そのうち、ベースライン調査時に症状があったと申告し、かつ質問票項目に欠損のない30名を「更年期障害あり群」（以下、有症状群）とした。一方、「日常生活に支障をきたす程度の更年期症状を自覚したことがない」と回答した1,017名の中から、有症状群の対象者1例に対し、年齢をマッチさせた無症状者3例を無作為に割り付け、「更年期障害なし群」120名を選定した。合計150名を最終解析対象者とした。

メタボローム解析は、早朝空腹時に採取した血漿を、キャピラリー電気泳動・質量分析（CE/MS）法により実施し、極性代謝物質の濃度を網羅的に完全定量した。本研究では、CE/MS法で十分な精度で安定的に測定できる血漿中の115種の低分子化合物のうち、90%以上の

対象者に検出された94物質を解析に用いた。各物質濃度は対数変換して解析に用いた。

統計学的解析では、更年期障害の病態に影響を及ぼし得る複数の因子について、2群間の比較を行った。次に、対数変換した各血漿メタボローム濃度を用いて部分的最小二乗(partial least squares; PLS) 判別分析を行い、94物質の血漿メタボローム全てを用いて有症状群と無症状群の判別を試みた。また、t検定により、2群間の血漿濃度の差を比較した。解析にはSAS9.4 (SAS Institute Inc) ならびにMetaboAnalyst4.0を使用した。

項目		平均 / N	SD / %
年齢	歳	47.6	3.3
Body Mass Index (BMI)	kg/m ²	22.0	3.6
収縮期血圧	mmHg	122.2	16.0
拡張期血圧	mmHg	71.6	10.9
総コレステロール	mg/dL	207.3	34.3
LDL コレステロール	mg/dL	114.8	31.2
HbA1c (NGSP)	%	5.4	0.3
既婚	あり	135	90.0%
出産経験	あり	125	83.3%
就労の有無_正社員	はい	90	60.0%
最終学歴_短大卒以上	はい	24	16.0%

表1. 対象者の基本属性

結 果

1. 対象者の基本属性 (表1)

全解析対象者の年齢は47.6±3.3歳で、体格・血圧・脂質・糖代謝のいずれにおいても正常範囲内を示した。8割以上が出産を経験しており、正社員として勤務している女性が6割を占めた。

2. 更年期障害有無別の身体的特徴・生活習慣・社会的因子の比較 (表2)

更年期障害の病態に影響を及ぼし得る様々な因子について、有症状群と無症状群で、多角的に比較を行った (表2)。産婦人科関連因子については、現在の月経周期日数、出産に関連する項目等、いずれにおいても2群間で差は認めなかった。一方、身体的健康因子については、現在のBMIには有意差を認めないものの、20歳時と現在とのBMI変化率を求めたところ、有症状群では無症状群と比べて有意にBMIが増加していることが示された(+2.4kg/m², +0.86 kg/m², P=0.001)。その他動脈硬化のリスク因子である血圧や脂質・糖代謝、メタボリック症候群は有意差を認めなかった(結果未記載)。生活習慣因子については、食事・運動・喫煙・飲酒には両群において差はみられなかったが、睡眠については国際基準である

項目	更年期障害あり (n=30)		更年期障害なし (n=120)		
産婦人科関連因子	平均／N	SD／%	平均／N	SD／%	P 値
現在の月経周期 (日)	28.0	(7-90)	28.0	(6-180)	0.28
出産回数 (回) ^{a)}	2.5	(1.2)	2.3	(0.7)	0.35
初産年齢 (歳) ^{a)}	27.7	(4.0)	27.4	(4.2)	0.76
母乳育児経験 (あり) ¹⁾	25	96.2%	91	91.9%	0.46
身体的特徴					
BMI (kg/m ²)	22.7	(3.2)	21.7	(3.5)	0.13
20歳時のBMI (kg/m ²) ^{b)}	20.3	(2.2)	20.8	(2.3)	0.32
20歳からのBMI変化率 (%)	2.4	(-2.0-6.1)	0.86	(-6.5-12.1)	0.001
生活習慣因子					
推定エネルギー摂取量 (kcal/日)	1575.2	(303.0)	1561.2	(299.4)	0.83
総身体活動量 MetS*時/日	12.8	(0.8-47.4)	9.7	(0.75-54.7)	0.42
喫煙習慣 (あり)	3	10.0%	8	6.7%	0.46
飲酒習慣 (あり)	12	40.0%	52	43.3%	0.84
睡眠時間 (時間)	6.2	(1.1)	6.5	(0.8)	0.25
アテネ不眠尺度 (点)	4.9	(3.2)	3.9	(3.2)	0.06
社会的因子					
高ストレス (K6 ≥ 5) (あり) ^{c)}	22	73.3%	54	45.0%	0.008
子供と同居 (あり)	22	73.3%	86	71.7%	0.44
勤務形態:					
正社員勤務	12	40.0%	78	65.0%	0.02
パートアルバイト等	16	53.3%	40	33.3%	
無職・専業主婦	2	6.7%	2	1.7%	
家族のサポート (点) ^{d)}	12	(2-14)	12	(2-14)	0.62
友人のサポート (点) ^{d)}	15	(5-21)	15	(3-21)	0.95
地域との交流 (あり) ^{d)}	12	40.0%	39	32.5%	0.52
ストレス対処行動 ^{e)} :					
感情を表出する	4	13.3%	24	20.0%	0.6
情緒的サポートを希求する	8	26.7%	51	42.5%	0.14
肯定的に解釈する	9	30.0%	67	55.8%	0.01
積極的に問題解決する	15	50.0%	72	60.0%	0.41

表2. 更年期障害とその病態と関連する様々な要因との関連

^{a)} 出産経験のある116名のデータより算出 ^{b)} 自記式質問票上の20歳時体重と現在の身長から算出。

^{c)} K6スコア (Furukawa TA, et al. The performance of the Japanese version of the K6 and K10 in the World Mental Health Survey Japan. Int J Methods Psychiatr Res. 2008;17:152-158.) ^{d)} 日本語版「ソーシャル・サポート尺度」(岩佐一ら. 日本語版「ソーシャル・サポート尺度」の信頼性ならびに妥当性—中高年を対象とした検討—. 厚生指標54:26-33,2007)。家族からのサポート (14点満点)、友人からのサポート (21点満点)。 ^{e)} General Coping Questionnaire (GHQ) より (佐々木恵ら. コーピング尺度 (GCQ) 特性版の作成および信頼性・妥当性の検討。日本公衆衛生雑誌。49:399-408,2002)。

アテネ不眠尺度が有症状群において有意に高く、更年期障害を有する群において睡眠の質が低下していることが示唆された。社会的因子に着目すると、精神疾患のスクリーニング尺度として用いられるK6尺度から算出された高ストレス群の割合が、有症状群において有意に高いことが示された(73.3%, 45.0%, $P=0.008$)。ストレスの社会的背景因子を検討すると、勤務形態に関して群間に違いを認め、無症状群でより正社員として勤務している女性の割合が多く、有症状群では契約社員・パートやアルバイトとして就労している女性、ならびに専業主婦の割合が有意に高かった。また、日常経験する問題や出来事に対する対処の仕方(ストレス対処行動)のうち「肯定的に解釈する」割合が、無症状群に比して有症状群で有意に低いことが示された(55.8%, 30.0%, $P=0.01$)。

3. 更年期障害の代謝プロファイリングによる客観的指標の探索(図1)

94物質の血漿メタボローム濃度を用いたPLS判別分析を行ったところ、更年期障害あり群となし群を、一定の精度で判別可能であることが確認された(図1A)。図1Bは、2群の判別に寄与した代謝物を寄与の大きい順に示しているが、メチオニン、N-アセチルアスパラギン酸、イソロイシン、ペラルゴン酸、トリメチルアミン、イソクエン酸、アミノ酪酸、ジメチルグリシン、ロイシンの順に、更年期障害と関連がある可能性が示唆された。次に、t検定によって各物質の血漿濃度の差を比較した結果、図1Cに示す6物質が有意差を認めたが、多重比較の調整を行うといずれも有意差が消失した。

考 察

本研究では、血漿メタボロームプロファイリングにより、更年期障害と関連のある可能性がある代謝物が複数示された。また、CE/MS法で安定的に検出測定できる94物質を用いることで、一定の精度で更年期障害の有無を判別できる可能性があることも示唆された。

更年期障害のバイオマーカー探索は、様々な研究がなされてきた。エストラジオールや卵胞刺激ホルモンの測定が、更年期障害診断に検討されてきたが、閉経の約2年後まで大きく変動することから必ずしも有用ではなく、「あくまで参考にとどめるべきである」とされている⁽⁴⁾。生殖補助医療において卵巣予備能を予測する指標に用いられる抗ミュラー管ホルモン(Anti-Mullerian Hormone: AMH)について、更年期障害患者と健常人40-50代のホルモン値の比較を行った先行研究では、健常人よりも患者群においてAMHが有意に低く、血清中濃度が14.28pmol/L以下を更年期障害の判定基準として提唱している⁽⁵⁾。しかしながら、エビデンスが不十分であり、今日に至るまで未だ臨床応用はなされておらず、その他も含め明確な客観的指標は明らかにされていないのが実状である。本研究で示された複数の代謝物についても、その生物学的機序も明らかでないため、この結果からこれらの物質が更年期障害と関連していると短絡することは難しい。今後、更に追跡調査を継続しデータを蓄積していきたい。

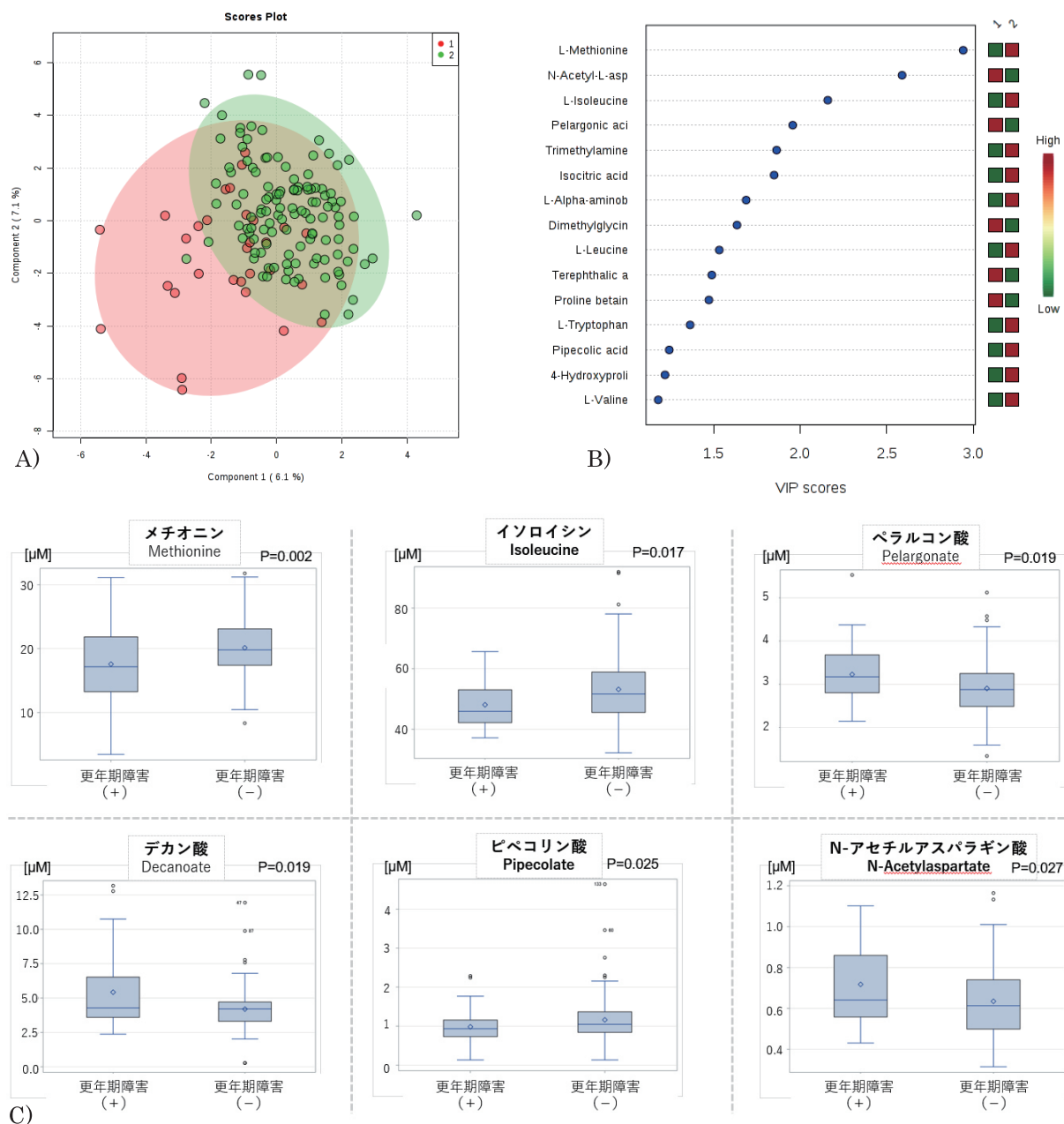


図1. 更年期障害の代謝プロファイリング

A) PLS判別分析のscore plot (Red:有症状群 Green:無症状群) B) 判別に寄与の高い代謝物 C) 更年期障害と有意な関連を認めたメタボロームの血漿濃度の比較(縦軸:対数変換した血漿濃度[μM])

本研究には幾つかの限界点がある。はじめに、サンプルサイズが小さく検出力が十分でないことが挙げられる。今後更に追跡調査を行って対象者数を増やし、結果を検証していく必要がある。次に、本研究集団における更年期障害有病率は、約5.7% (1,079名中62名)で、厚生労働省の患者調査における「閉経期及びその他の閉経周辺期障害」の外來受療率(平成5～23年: 10%前後)よりも低い数字であった。この理由としていくつか考えられる。1つは、1,079名の中には40代前半の女性も含まれており、今後更年期障害を発症する可能性

があることから、追跡を進めていく中で増加することが予想される。次に、メタボロームに影響を与える可能性があるため1年以内のホルモン補充療法施行者を解析対象から除外したことが挙げられる。ホルモン補充療法者の中には更年期障害に罹患している女性が一定数含まれていた可能性があるため、過小評価されている可能性がある。また、地域の特性で更年期障害の概念が一般集団と異なっている可能性も否定できず、外的妥当性に注意が必要である。本研究では、ベースライン調査から約6年後に実施したフォローアップ調査時に、更年期症状に関する質問票への回答を依頼した。そのため、症状を自覚していた年齢や症状の程度に関する記憶が正確でない可能性も限界点として挙げられる。

要 約

更年期障害の客観的評価法を見出すことを目的に、地域在住の周閉経期女性150名を対象に血漿中の極性代謝物を網羅的に測定し、そのプロファイルと更年期障害との関連を時間断面的に解析した。その結果、更年期障害の有無によって代謝プロファイルが異なることが示されたほか、複数の物質が更年期障害と関連している可能性が示された。サンプルサイズが小さく検出力が十分でないことから、今後更に追跡調査を行って対象者数を増やすことで、更年期指数や多彩な表現型の症状分類に応じたプロファイリングも含め、結果を検証していきたい。また、更年期障害は骨粗鬆症や耐糖能異常、血管内皮傷害等との関連も報告されており、追跡調査により疾患罹患データが蓄積することで、将来の疾患発症に対する個別化予防に関する知見へとつなげていきたい。

文 献

1. 特定非営利活動法人日本医療政策機構. 働く女性の健康増進に関する調査2018, 2018; 9-12.
2. 武谷雄二. 働く女性と健康－多様な視点からのヘルスケア. 東京：産業医学振興財団, 2015; 53-57.
3. Tehrani, FR. A single test of antimullerian hormone in late reproductive-aged women is a good predictor of menopause. *Menopause*. 16:797-802, 2009.
4. 公益社団法人日本産科婦人科学会. 産婦人科診療ガイドライン－婦人科外来編2017. 日本産科婦人科事務局, 260-262, 2017.
5. T Namiki, et al. Clinical efficacy of anti-Mullerian hormone inspection in supporting diagnosis for climacteric disorders. *Open Journal of Internal Medicine*. 1: 93-98, 2011.