

〔閉経シリーズ〕 閉経と卵巣の老化

京都府立医科大学産婦人科

木下 由之

福井愛育病院副院長

京都府立医科大学臨床教授

山本 宝

はじめに

近代医学の著しい進歩と社会環境の改善により、ヒトの寿命は飛躍的に延長したにもかかわらず、閉経年齢は延びていない。このことは、卵巣が環境などの外的影響を受けにくく、加齢などの遺伝情報に強く支配されているからと考えられている。

そこで、閉経周辺の卵巣の変化とそれに伴うホルモンレベルの変動について概説する。

閉経

閉経は卵巣の活動性が消失し、月経が永久的に停止することをいい、12カ月以上の無月経を確認するか、黄体ホルモン剤を投与しても消退出血を認めないことにより診断する¹⁾。本邦女性の閉経年齢は平均50.5歳であり、また、初経の年齢、分娩回数、人種や地域の違いなどで影響されない²⁾。

加齢に伴う卵巣の形態学的変化

卵巣の重量は、20代初めから30代末まで最高14gにも及ぶ高い上限界から、各排卵周期に応じたさまざまな値を示している²⁾ (図1)。ところが、40代になるとこの分散の上限が著明に低下し、50代以降では1/7程度にまでなる。この40歳頃までみられる卵巣重量の幅広い分散は、卵胞の発育や黄体形成といった卵巣機能を直接に反映したものである。また、加齢による卵巣重量の低下は血中エストラジオール (E₂) 濃度の低下と相関し、成熟卵胞数の減少によると考えられる。

組織学的には、加齢に伴い皮質の菲薄化が進行し、表面は脳回状の凹凸の強い皺壁で被われ、間質の萎縮と線維化や白膜の肥厚がみられる。その結果、閉鎖卵胞で占められ、やがてこれらは結合組織の白体になる。また、閉経後卵巣の血管は狭小化し、ドップラー超音波法では血管抵抗の上昇が観察され、卵巣に供給される血液量の減少が認められる³⁾。

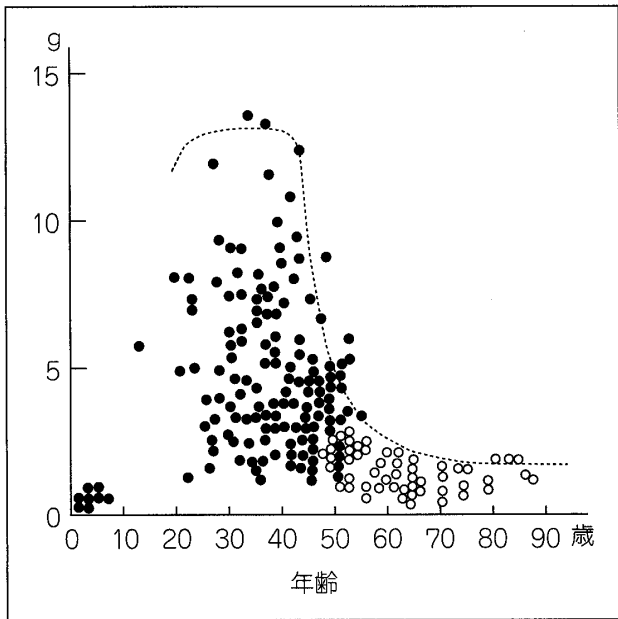
加齢に伴う卵胞数と妊孕能の変化

卵巣内の原始卵胞数は胎生期に最も多く、出生後減少していく。38歳を境に減少は加速され、50歳を過ぎると卵巣内に卵胞を発見するのは困難になる⁴⁾ (図2)。この卵胞数減少の原因は排卵であるが、初経から閉経までの排卵数はせいぜい400~500個であり、大多数の卵は排卵せずに閉鎖卵胞となり消失していくと考えられる。卵胞閉鎖の過程にはアポトーシスが深く関与しており、これを阻止するものとして、下垂体性ゴナドトロピン (LH, FSH) や卵胞由来の成長因子などが挙げられている⁵⁾。最近、Bax欠失マウスでは出生時の卵胞数は正常マウスと同じであるが、生後42日目には正常マウスの3倍の卵胞数が観察されており、顆粒膜細胞や胚細胞で発現するBaxがアポトーシスの中心的な役

Key words : Menopause · Ovarian maturity · Aging

割を担っている可能性が報告されている⁶⁾。そのほか、加齢により残存卵胞数の減少のみならず、卵の質的な低下も指摘されている。加齢により卵の減数分裂の異常⁷⁾やミトコンドリア DNA の突然変異⁸⁾、ミトコンドリアの数的・形態的異常の増加⁹⁾が認められており、これらも卵巣機能低下の一因になっている。

老化と卵巣寿命の関係

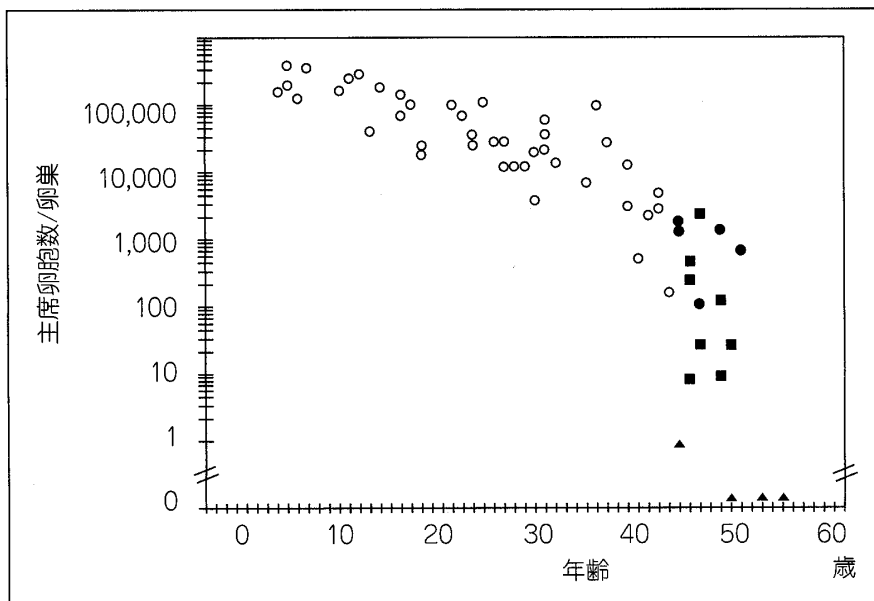


(図1) 加齢による卵巣重量の変化 (文献2)
●有経女性, ○閉経女性

ハッチンソン-ギルフォード病, ヴェルナー症候群, 毛細〔血〕管拡張性運動失調 (ataxia telangiectasia), ダウン症候群の患者では早老を認めるが, 同時に不妊や早発閉経がみられる。これらの患者では細胞分裂の寿命が健常者より短く, テロメア長が健常者より短いことより, 身体的な老化と卵巣寿命との強い関連性が指摘されている¹⁰⁾¹¹⁾。

卵巣の老化と内分泌学的変化

更年期になると, 排卵周期が急減するのみならず月経周期も不規則になる。月経周期の短縮は卵胞期の短縮と卵胞期早期のE₂の上昇が関係している¹²⁾。高エストロゲン・高ゴナドトロピンの内分泌環境の出現も無排卵に関係すると考えられる¹³⁾。



(図2) 加齢と主席卵胞数の関係 (文献4)
○Block's Study, ●有経女性, ■閉経期女性, ▲閉経後女性

性成熟期では卵巢由来の E_2 がエストロゲン作用を発揮するが、閉経後は E_2 が著明に減少し、代わりに末梢の脂肪組織などでアンドロステンジオン (Δ^4A) より芳香化されたエストロン (E_1) が中心的な役割を担う¹⁴⁾ (図3)。すなわち、卵巢におけるアロマトラーゼ活性は閉経を境に低下し、末梢の脂肪組織におけるアロマトラーゼ活性がそれに代わるものと考えられる。また、テストステロン (T) 濃度は加齢により低下し、40代女性の血中 T 濃度は20代前半の女性の約半分になる¹⁵⁾ (図4)。

一方、40歳を過ぎると卵胞数が減少し FSH に対する感受性も低くなり、血中 FSH レベルが急激に上昇してくる。この FSH レベルの上昇は月経周期を通して認められるようになり、閉経後は高レベルを維持するようになる (図3)。また、LH レベルも緩徐ではあるが、40代後半より上昇し、閉経後は平均 $7\mu\text{g/l}$ を維持する (図3)。

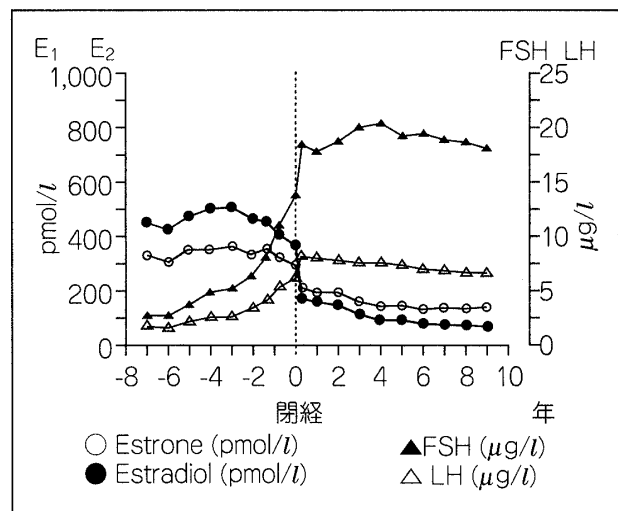
卵巢より分泌され FSH 分泌を抑制するインヒピンは、閉経後減少し FSH の増加と負の相関を示すことより、一連の変化は卵胞数の減少と関連していると考えられる¹⁶⁾。

おわりに

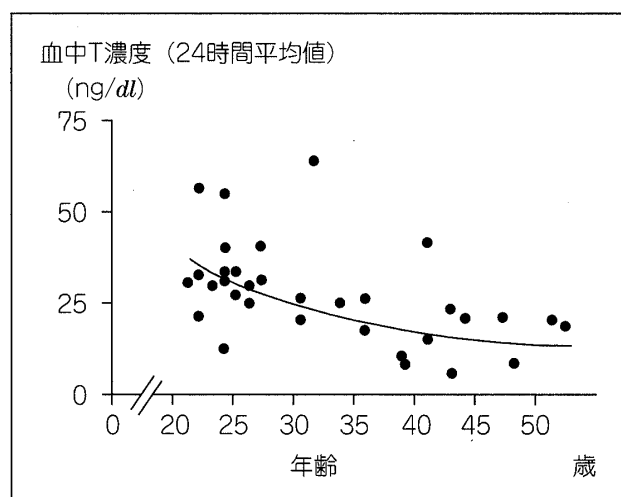
大部分の哺乳動物では死にいたるまで卵巢機能の廃絶はないが、ヒトの場合は平均寿命が著しく延長し、卵巢機能の消失に伴う骨粗鬆症、動脈硬化やアルツハイマー型老年痴呆などの老年期障害がクローズアップされている。今後、分子生物学的な手法を用いた卵巢の老化機序の解明が老年期への積極的な対応のうえからも、重要な課題になるだろう。

《参考文献》

- 1) 日本産科婦人科学会編. 産科婦人科用語解説集第2版. 東京: 金原出版株式会社, 1997; 181
- 2) 一戸喜兵衛, 田中俊誠. 更年期の始まりと閉経齢について. 産婦人科の世界 1987; 841—849
- 3) Kurjak A, Kupesic S. Ovarian senescence and its significance on uterine and ovarian perfusion. Fertil Steril 1995; 64: 532—537
- 4) Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the meno-



(図3) 閉経と血中 FSH, LH, E_2 , E_1 濃度の関係 (文献14)



(図4) 加齢と血中 T 濃度の関係 (文献15)

- pausal transition : evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987 ; 65 : 1231—1237
- 5) 仲野良介, 重根俊彦. 2. 生殖 a. 生殖におけるアポトーシス. *日産婦誌* 1996 ; 48 : 721—732
 - 6) Perez GI, Robles R, Knudson CM, Flaws JA, Korsmeyer SJ, Tilly JL. Prolongation of ovarian lifespan into advanced chronological age by Bax-deficiency. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 200—203
 - 7) Eichenlaub Ritter U. Parental age-related aneuploidy in human germ cells and offspring : a story of past and present. *Environ Mol Mutagen* 1996 ; 28 : 211—236
 - 8) Kitagawa T, Suganuma N, Nawa A, Kikkawa F, Tanaka M, Ozawa T, Tomoda Y. Rapid accumulation of deleted mitochondrial deoxyribonucleic acid in postmenopausal ovaries. *Biol Reprod* 1993 ; 49 : 730—736
 - 9) Muller-Hocker J, Schafer S, Weis S, Munscher C, Strowitzki T. Morphological-cytochemical and molecular genetic analyses of mitochondria in isolated human oocytes in the reproductive age. *Mol Hum Reprod* 1996 ; 2 : 951—958
 - 10) Vaziri H, Schachter F, Uchida I, Wei L, Zhu X, Effros R, Cohen D, Harley CB. Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. *Am J Hum Genet* 1993 ; 52 : 661—667
 - 11) Metcalfe JA, Parkhill J, Campbell L, Stacey M, Biggs P, Byrd PJ, Taylor AM. Accelerated telomere shortening in ataxia telangiectasia. *Nat Genet* 1996 ; 13 : 350—353
 - 12) Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, Soules MR. Reproductive aging : accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1038—1045
 - 13) Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 81 : 1495—1501
 - 14) Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition : altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 1995 ; 21 : 103—113
 - 15) Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 1429—1430
 - 16) Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, Dennerstein L, Morse C. The endocrinology of the menopausal transition : a cross-sectional study of a population-based sample [see comments]. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 3537—3545
-