



日本女性医学学会 ニューズレター

Vol.27 No.1 Sep. 2021

第27回日本女性医学学会ワークショップを2022年3月26日(土)に、徳島市で開催させていただくことになりました。場所は、徳島駅に隣接しているJRホテルクレメント徳島です。今回のワークショップのテーマは、「閉経に軸足をのいた女性医学」とさせていただきます。2011年に日本更年期医学会から日本女性医学学会に学会名称が変わりました。亡くなられました水沼英樹先生は、私にいつも「女性医学は閉経を軸足に考えてください」とおっしゃられていました。女性医学は、それぞれのライフステージで考えるのではなく、点と点をつなぎ合わせ、女性の一生を考えていく学問であると思います。その背景には内分泌学的な変化があります。女性の一生の中で最も大きな内分泌学的な変化がみられるのは閉経です。人生100年時代を考えたとき、これまでの自分が歩んできた道を見つめ直し、これからの人生をどのようにしたいかを考える時期です。そこで、このような閉経を軸足において女性医学を考えてみたいと思います。

プログラムの紹介

今回のプログラムをどのようにしようかと悩みましたが、女性の一生を考えて若い時からできること、このようなことを若い時にやっておけば年をとっても苦労しないのではないかとこのことを中心に考えてみました。

特別講演では、若い時期から年をとっても関わりの深い疾患として「腰痛」を選びました。ありふれた疾患かもしれませんが、だからこそ重要な疾患だと思います。脊椎外科を専門にされている徳島大学大学院整形外科分野の西良浩一先生に、講演をお願いしました。

教育講演では、女性の一生に焦点をおいた研究であるJapan Nurses' Health Study (JNHS)を取り上げることにしました。この研究の第一人者である群馬大学の林邦彦先生に、講演していただきます。

シンポジウムでは、筋肉をテーマに取り上げることにしました。超高齢化社会においてはフレイルが問題となっています。骨粗鬆症はよく講演に取り上げられますが、筋肉についてはあまり聞かないのではないかと思います。そこで、この機会にぜひ筋肉について考えてみたいと思います。

筋肉における作用として女性ホルモンであるエストロゲンは重要です。エストロゲンと筋肉との関係について北島百合

子先生にご講演いただきます。悪性腫瘍の予後と筋肉については、あまり聞かないお話だと思います。若い時から筋肉をどのように鍛えておけば、万が一悪性腫瘍になってもその予後が悪くさせないことが可能かについて、阿部彰子先生にご講演いただきます。骨盤臓器脱は女性のQOLを妨げる大きな疾患です。そこで、予防やリハビリテーションの観点から骨盤臓器脱を防ぐために、筋肉をどのように鍛えておくかについて井上倫恵先生にお話しいただく予定です。

歳をとってから、あるいは病気になってから筋肉のことを考えるのではなく、若い時からできることとして、筋肉を鍛えることの大切さを、今回のシンポジウムから学んでいただければと思います。

わが国においては、まだホルモン製剤の適切な使用が十分ではなく、そのメリットを十分にわかっていない方もたくさんおられると思います。モーニングセミナーでは、女性の一生を考え、ホルモン製剤を適切に使用するとどのようなメリットがみられるのか？を考えてみたいと思います。小川真里子先生には、OC・LEPを若い時に用いる適切な使用は将来どのようなメリットを生み出すことになるのか？また、篠原康一先生には、周閉経期にHRTを適切に使用することでその後の女性の生活にどのようなメリットがみられる

のかについてご講演いただき、OC・LEPやHRTとの上手な付き合い方を勉強できればと思っています。

さらに、ホルモン製剤以上に、今は大豆イソフラボンやエクオールについての興味は大変高いと思います。そこでランチョンセミナーでは、女性の一生を考えた時に重要であり、興味をもたれるお話として、皮膚や乳房に焦点を置いて、植木理恵先生、善方裕美先生にお話しいただく予定です。

おわりに

現在、ワクチン接種が徐々に進んできていますが、新型コロナウイルス感染の収束はまだ見えていません。来年3月には新たな波はないものと考え、対面での学会を準備しています。四国徳島までお越しいただく機会はそう多くはないと思いますので、この機会にぜひお越しいただければと思っています。感染には十分注意しながらワークショップの運営を行いたいと考えています。たくさんの先生方のお越しを、心よりお待ちしております。

第27回日本女性医学学会 ワークショップのご案内



徳島大学大学院生殖・更年期医療学分野 教授
安井敏之

女性と関節リウマチ

鶴見西口更年期リウマチ科クリニック 院長 宮地清光



はじめに

40歳から60歳までの女性1,900万人のうち少なくとも25%の約500万人は、女性ホルモンの揺らぎと低下、枯渇が女性特有の関節症状を引き起こしている。45歳から55歳にピークがあり、50歳時では最大毎年50万人の方に関節症状が新たに出現する。私のこれまでの20年間の3,000人の経験の中で1.5~2万人が新たに関節リウマチ(RA)を発症することが報告されているのは確かであるが、その3~5倍の変形性関節痛を含め更年期関節症が存在すると推測している。新患の約40万人はほぼ放置しても変形を残さず1時的に軽快すると思われる。しかし多くの方が、整形外科、リウマチ内科、漢方医、鍼灸師を転々とする。

1. RA発症前と発症後

2020年の日本内科学会会長講演で慶應義塾大学医学部リウマチ・膠原病内科の竹内勤教授が引用したスライドでその流れを説明している¹⁾。RAの発症について考えると、まず第1に、RA感受性遺伝子の関与があり、ヒト第6染色体の短腕に存在するHLADRB1*04:05、*01:01などが証明されている(phase A)。続いて細菌感染であるプロテウスミラビリス、歯周病菌、マイコプラズマなどが候補で、ウイルス感染として、パルボウイルスB19、EBウイルス、HTLV-1がこの候補で、そのペプチドと、樹状細胞の表面に発現しているHLADRB1の70-74アミノ酸(15塩基)と電気的チャージで結合する(phase B)。そしてその刺激が、T細胞、B細胞に伝えられ、RF、抗CCP抗体が産生される(phase C)。

45歳くらいからE2の揺らぎ、生理不順さらに閉経になると約半数が関節の痛みが訴える(phase D)。更年期関節症状とは多くはRF、抗CCP抗体が陰性のことが多いが、将来seronegative RAになる可能性が残されている。この時期に月経があれば、超低用量ピル(ultra-LEP)が、閉経であれば、ホルモン補充療法(HRT)が必要で、放置しておくとう関節の腫脹が出現してくる(phase E)。そしてCRPが0.3以上となり、多数の関節腫脹と2ヵ所以上の関節エコーシグナルが確認されれば、RAと診断できる(phase F)。直ちにメトトレキサート8mg/週を、さらに活動性が収まらない場合は生物学的製剤を使用し3~6ヵ月で完全寛解に到達可能である。生物学的製剤は、本院では2年間使用し、現在早期RAであれば90%の患者さんが完全寛解となる。しかし中断後多くの方が6ヵ月から5年で再発する。

2. 閉経後の関節の痛みはどのように診断するか？

閉経後女性の半数は程度の差があるが、朝のこわばり(Morning stiffness: MS)、関節痛を訴える。大多数の方は自然に軽快していくので、医師に相談することはない。しかし疼痛が持続的に2週間以上ある場合は、閉経前では超低用量ピルを投与するが、どちらもこのチャートに従う(図)。

例えば閉経後では、左のRF(16単位以上)あるいは抗CCP抗体(4.5以上)の陽性で、さらに関節の腫れとCRP 0.3以上、かつ関節エコーでエコーシグナルが2ヵ所以上で陽性であればRAと診断できる。もし血清反応があってもCRPが陰性で、関節エコーも炎症シグナルがなければ、まだRAを発症しているとはいえず、ホルモン補充療法(HRT)を直ちに施行する。その経過でMSも消失し、関節痛も70%以上軽減すれば閉経後関節症と診断し、継続する。最初のうちは効果があっても、そのうちにCRPが陽性となり、関節エコーシグナルも

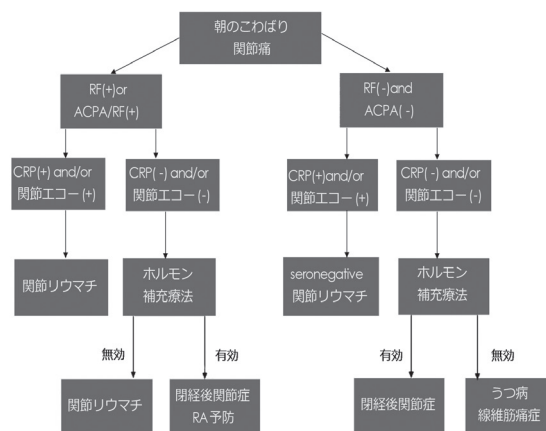


図 閉経後の関節の痛みはどのように診断し治療するか？

確認されればRAが発症したと診断する。

次に右のRFと抗CCP抗体が陰性の場合でも、CRPが次第に陽性になる場合は念のため関節エコーをして、エコーシグナルがあればseronegative RAと診断する。RA全体の15%近くがseronegative RAである。CRP陰性、関節エコーで共に陰性であれば、HRTを行う。多くの方はよく反応し、2ヵ月で関節痛は50%以上軽減する。半年さら1~5年経過しても関節痛の増悪がなければ、閉経後関節症である。ホルモン補充療法を6ヵ月施行しても効果(30%以上の軽減)がなければ、線維筋痛症の可能性が高い²⁻³⁾。

おわりに

女性ホルモンとRA、SjSなどの膠原病の発症の関わり合いについては、不明な点が多い。リウマチ関係の書籍を見ると、関係があるものの詳細は不明とされている。1980年代に全身性エリテマトーゼ(SLE)の患者さんが妊娠した折、妊娠初期からSLEが増悪し、中期に最悪となり、分娩後6ヵ月は活動性が持続するという報告^{4,5)}や、マウスの実験からエストロゲンが発症に関わっているという報告が多数あった。しかし本院でのRAを含めた少数例の経験であるが、妊娠中は安定し、分娩後6ヵ月が増悪し、その後安定するという反対の経験をしている。

この10年、エストロゲンの低下が自己免疫病を発症させるという報告が多い⁶⁾。HRTは閉経後の女性には理想的な治療法で、特にエストロゲン低下による閉経後関節症には効果的で、またRAを発症していない方には予防的効果があると思われる⁷⁾。

参考文献

- 1) 竹内勤: 関節リウマチ診療の軌跡と新たな潮流. 日本内科学会雑誌 109 (Suppl): 80a-86a, 2020
- 2) 宮地清光, 猪原明子: 自覚症状からみたリウマチ性疾患—更年期障害としてのリウマチ疾患. 日本内科学会雑誌 108(10): 2107-2115, 2019
- 3) 宮地清光, 大野滋: RA類似疾患—RAとどう鑑別するか? 更年期障害に伴う関節症状. リウマチ科 64(2): 198-207, 2020
- 4) Pollak Y, Kark RM: Systemic lupus erythematosus and pregnancy. N Engl J Med 267: 165-169, 1962
- 5) Zulman JJ, et al: Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 7(1): 37-49, 1980
- 6) Murphy AJ, et al: Estradiol suppresses NF- κ B activation through coordinated regulation of Let-7a and miRNA 125b in primary human macrophages. J Immunol 184(9): 5029-5037, 2010
- 7) Orellano C, et al: Postmenopausal hormone therapy and the risk of rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA population-based case-control study. Eur J Epidemiol 30(5): 449-457, 2015

閉経前後のエストロゲンとゴナドトロピンと月経



飯田橋レディースクリニック 院長 岡野浩哉

はじめに

現在標準的に使用されているSTRAW+10による女性のライフステージ推移の表¹⁾とEndocrine Society提供のエストラジオール(E₂)と卵胞刺激ホルモン(FSH)の閉経を基点とした推移のグラフ(図1)²⁾と日本人女性170名で同様な調査をしたグラフ(図2)³⁾を参照しながら解説する⁴⁾。

表 STRAW+10 による女性のライフステージの分類

初経			FMP:最終月経(O)=閉経時							
Stage	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
用語	生殖期				閉経移行期		閉経後			
	早期	Peak	後期		早期	後期	早期		後期	
					周閉経期					
期間	様々				様々	1～3年	2年(1+1)		3～6年	残りの人生
主要な判定基準										
月経周期	変動～順調	順調	順調	出血量や周期のわずかな短縮	7日以上の周期変化を繰り返す	無月経期間が60日以上				
補助的な判定基準										
FSH			低	変動	↑変動	>25IU/L	↑変動	高安定		
AMH				低	低	低	低	極低		
Inhibin B								極低	極低	
AFC				低	低	低	極低			
認められる特徴										
症状						血管運動症状出現	血管運動症状最も認める			泌尿生殖器萎縮症状

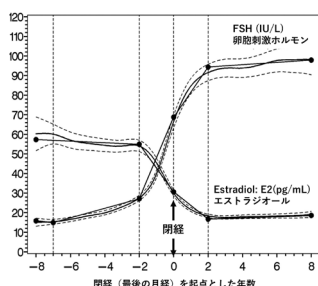


図1 閉経前後のFSHおよびE₂に至る変化の開始

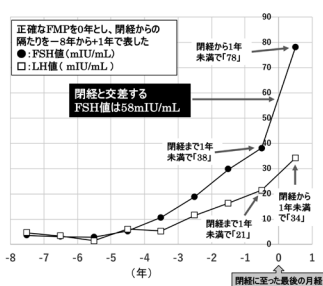


図2 閉経に至る過程におけるゴナドトロピンの変化

生殖期後期

生殖期後期、閉経移行期直前より、FSHのわずかな上昇が始まる。FSHの上昇は卵胞発育の亢進を惹起し、早期の排卵、すなわち卵胞期の短縮、月経周期の短縮を引き起こす。月経周期の長さは、約42歳で最短値に達するとされている。

出生時から閉経に至るまでの卵胞数は減少の一途をたどり、その減少率は加齢とともに加速する。通常37~38歳で卵胞数は25,000まで減少し、妊孕性のひとつの分岐点ともされている。FSHの上昇の少し前に、卵胞数の減少を反映しインヒビン(特にInhibinB)の低下がみられる。FSHの上昇は、エストロゲンの低下によるものではなく、顆粒膜細胞から分泌されるインヒビンの低下が原因である。インヒビンは下垂体からのFSH分泌を調節する重要なnegative feedback機構を担っている、唯一の卵巣の状況を直接、下垂体に伝える情報伝達物質である。しかし、LHはこの調節を受けないので、卵巣機能の低下を予測するホルモンとしては用いられない。

閉経移行期の早期

この時期の開始は月経不順により定義されている。臨床的には卵胞期初期でFSHが2桁以上、20mIU/mL前後までの上昇であるが、LHはいまだ正常レベルにとどまっている。この期間の長さは個人差が大きい。その後の不順は月経周期の

延長という形で現れる。無排卵周期が増加してくるのもこの時期であるが、50日以上周期であっても排卵は多くて25%の周期に認められる。そのため著しい生殖能力の低下が起こる一方で、意図しない妊娠の可能性は残る。E₂レベルは徐々に低下するのではなく、高FSHレベルを背景に閉経前のレベルを維持する。

閉経移行期の後期

この時期は60日以上月経周期の延長が認められ、FSHは25mIU/mLよりも上昇する期間とされ、閉経前1~3年で認められ、歴年齢に左右されない“閉経の兆し”である。維持されてきたE₂レベルは閉経前1~2年ほどで急激に減少し、FSHはさらなる急激な増加を示し、正常を保ってきたLHも増加する。これらの総合的な変化をもって初めて閉経がみえてくる。一般に、数ヵ月以上の無月経とFSH 40mIU/mL以上が単発ではなく持続して認められれば、信頼できるサインとして閉経が近いかすでに閉経している(がまだ無月経が1年経過していない)状態といえる。またこの時期に、更年期特有の血管運動症状が発現してくる。

詳細は記載できないが、これらホルモン値の評価基準は、月経困難症や子宮内膜症のためまたは避妊のため、閉経までホルモン治療を行っている女性に対し、いつ治療を終了できるか、終了しても月経が回復しないかの目安ともなる。

閉経移行期は平均約45歳で始まり、平均5年間程度である。ただし、わずかに10%の女性は、月経周期の延長という変動期間をもたずに突然月経が停止し閉経に至る。上記は典型的な経過だが、閉経に至るまでのこの時期の持続期間は極めて個人差が大きく、ホルモン値の変動も極めて大きいことを再度確認していただきたい。

閉経後早期

閉経後早期とはFinal Menstrual Period : FMP(人生最後の月経)から5~8年間をいう。FMP以降もE₂が低下をFSHは上昇を続ける。FSH値は閉経後約2年で最高点に達し、この2年間が典型的な更年期症状が最も発現しやすい時期である。その後FSHレベルは安定した高値からわずかに低下を示し、低E₂も含め閉経後の新たな基準値を形成する。

おわりに

閉経の予測に抗ミューラー管ホルモン(AMH)が用いられるが、Inhibin Bと異なり下垂体ゴナドトロピンと卵巣間のfeedback機構を担っていない。そのため、月経の変化を鋭敏に反映するホルモンとはいえない。一方、FSH分泌がいかに関与しているかは常に目にしている。周閉経期や閉経後に行うHRTにより、上昇したFSHは有意な低下を示す。しかし、それほど血中E₂が高くともFSHは決して閉経前のレベルまで低下することはない。その理由はインヒビン低下によるFSH分泌亢進はE₂と関係なく持続するからである。

参考文献

- 1) Harlow SD, et al: Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. J Clin Endocrinol Metab 97(4): 1159-1168, 2012
- 2) Randolph JF Jr, et al: Change in Follicle-Stimulating Hormone and Estradiol Across the Menopausal Transition: Effect of Age at the Final Menstrual Period. J Clin Endocrinol Metab 96(3): 746-754, 2011
- 3) 岡野浩哉: 日本人女性における定義に基づいた閉経年齢とゴナドトロピンの推移について. 日本女性医学学会雑誌28(1): 107(抄録), 2020
- 4) Hugh S, et al: Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Ninth Edition Wolters Kluwer, 2019



現代の食生活は豊かなのか？

現代日本の食生活は豊かであると一般に考えられており、事実、日本では食べられずに破棄される「食品ロス」は莫大である。そうして、飢餓に苦しむ人よりも、体重を減らすことに四苦八苦している人の方がずっと多いのではなかろうか。しかし、食品が豊富にあることは栄養素の充足を意味しない。実際、ビタミン(特にビタミンDや葉酸)やミネラル(鉄、亜鉛、カルシウム、マグネシウム)、食物繊維などは、摂取量が食事摂取基準の推奨量に達していない者が少なくない。さらに、女性ではやせ願望によるエネルギー摂取量の低下が顕著である(2017年国民健康・栄養調査によれば、20代の女性の22%は体格指数18.5未満の「やせ」である)。やせ願望が重度かつ病的になって発症する神経性やせ症は、女性に圧倒的に多く、死亡率も6%という数字があり¹⁾、重大な病態である。しかし、近年、そうした極端な例でなくとも種々の栄養不足が存在し、一般に女性に多いとされるうつ病などのリスクを高めていることを示すエビデンスが蓄積されている。

ミネラル不足

鉄不足は世界で最も頻度の高い栄養欠乏症で、特に閉経前の成人女性では、およそ5人に1人が鉄欠乏性貧血といわれている。鉄不足とメンタルヘルスとの関係はあまり注目されてこなかったが、筆者らのインターネットを用いた大規模調査の解析では、鉄欠乏性貧血とうつ病の既往やストレス症状との間に関連がみられた²⁾。出産は出血による鉄の喪失を伴うが、出産後のフェリチン低値が産後うつ病のリスクを高めると報告もある。鉄は必須アミノ酸であるフェニルアラニンからチロシンを経てドパミンが産生させる過程で必要な補因子である。事実、鉄不足が要因となっているレストレスレッグス症候群(むずむず脚症候群)は女性に多く(男性の1.5~2倍)、ドパミン作動薬によって改善するという事実からも、鉄不足がドパミン機能低下と関係することは明らかである。したがって、血清鉄や、フェリチン値による潜在的鉄欠乏をチェックし、食事や鉄剤による治療を行うことが重要である。

亜鉛欠乏もうつ病リスクと関連する。亜鉛は脳内のドパミントランスポーターに結合しドパミンの再取り込みを阻害し、細胞外ドパミンを増やす作用がある。亜鉛の血中濃度が低いとうつ病リスクを高めることがメタアナリシスによって示されている³⁾。さらに、亜鉛の補充療法のうつ病への効果を結論付けたメタアナリシスもある。従って、うつ状態の患者に対しては血清亜鉛値についてもチェックすべきである。近年、亜鉛製剤も亜鉛欠乏症に対して適応拡大されたこともあり、医薬品による補充が可能である。特に、食品添加物の多い食品(リンを含み、亜鉛の吸収を阻害)やアルコール(亜鉛の排出を促進)の摂取量が多い者、菜食主義(亜鉛は動物性

食品に多い)などの人は要注意である。

ビタミン不足

葉酸不足とうつ病との関連は比較的一致して報告されており、筆者らの調査でもうつ病患者は、健常者と比較して葉酸欠乏(<4.0ng/mL)の者に多かった(オッズ比3.2)⁴⁾。葉酸は妊娠中の必要量が高まることもあり、産前・産後のうつ病との関連も指摘されている⁵⁾。葉酸製剤は医薬品としても承認されており、うつ病やうつ状態では血中葉酸を測定し、不足の患者に補充するのが適当であろう。

ビタミンDは小腸と腎臓でカルシウムとリンの吸収促進作用があり、骨や歯の形成を促進するため、その欠乏は成人では骨軟化症や骨粗鬆症をきたす。女性では閉経後に骨粗鬆症のリスクが高まるため注意が必要である。ビタミンD受容体や活性型ビタミンD生成に必要な酵素が脳にも存在することが知られ、脳での機能が注目されている。うつ病患者は健常者と比較して、血中ビタミンD濃度が低いというメタアナリシスの報告もある。出産前後の縦断的研究のメタアナリシスにより、出産前の25(OH)D濃度が50nmol/L未満であると産後うつ病のリスクが2.7倍になるという結果も報告されている⁶⁾。季節性うつ病は冬季の日照時間の短縮によるビタミンD欠乏が関係しているのではないかという意見もあり(実際、ヒトのビタミンD濃度は顕著な季節変動を示す)、季節性うつ病に対するビタミンD補充療法の有効性を報告した論文もある。女性は日焼け防止から日光を避ける傾向があるが、ビタミンDが不足しないよう適度に(15~30分)日光に当たるべきである。

おわりに

以上のように現代の食生活は栄養素の観点からすると不十分な点が多く、メンタルヘルスを良好に保つには、バランスのとれた食生活を心がけるほか、栄養不足をチェックし、必要に応じて補充する必要がある。ビタミンやミネラルのほかにも食物繊維やポリフェノールの摂取にも注意する必要がある。

参考文献

- 1) Amemiya N, et al: The outcome of Japanese anorexia nervosa patients treated with an inpatient therapy in an internal medicine unit. *Eat Weight Disord* 17(1): e1-8, 2012
- 2) Hidese S, et al: Association between iron-deficiency anemia and depression: A web-based Japanese investigation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 72(7): 513-521, 2018
- 3) Swardfager W, et al: Zinc in depression: a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 74(12): 872-878, 2013
- 4) 功刀浩, ほか: うつ病患者における栄養学的異常. *日本生物学的精神医学会誌* 26(1): 54-58, 2015
- 5) Khan R, et al: Association of Maternal depression with diet: A systematic review. *Asian J Psychiatr* 52: 102098, 2020
- 6) Wang J, et al: Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gynecol Obstet* 298(6): 1045-1059, 2018

「OC・LEPガイドライン」2020年度版

—改訂の要点—



東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科茨城県地域産科婦人科学講座 教授 寺内公一

連続投与について

「OC(低用量経口避妊薬)・LEP(低用量エストロゲン・プロゲステン配合薬)ガイドライン」2015年度版の発刊後にLEP連続投与と製剤の導入という大きな変化がみられた。そこで2020年度版では、CQ102「連続投与についての説明は？」とCQ103「周期投与と連続投与の比較についての説明は？」の2つのCQを新設した。CQ102では、そもそも「連続投与」という言葉が何を意味しているのか、CQ103では、連続投与が周期投与に対してどんな利点を有しているか、についての説明を行っている。

連続投与についてはCQ102・103以外にも、CQ116「服用中に不正出血が続いた場合の対処法は？」、CQ201「避妊効果の説明は？」、CQ202「長期間服用後の妊孕性の説明は？」、CQ203「服用終了後の排卵回復についての説明は？」、CQ204「月経痛に対する効果の説明は？」、CQ206「PMSやPMDDに対する効果の説明は？」、CQ207「子宮内膜症性疼痛に対する効果の説明は？」、CQ208「子宮内膜症の病巣縮小に対する効果の説明は？」、CQ209「子宮内膜症の術後再発予防に対する効果の説明は？」、CQ304「骨に対する効果の説明は？」、CQ401「不正出血、気分変動、体重増加などへの影響の説明は？」、CQ601「原発性卵巣不全への投与時の説明は？」などにも記載を追加しており、全体を通して連続投与と製剤の使用を念頭に置いた構成となっている。

服用年齢について

2015年度版のCQ117「何歳まで服用可能か？」のAnswer 1は「健常女性では閉経移行期まで服用することができるが、40歳以上の未閉経者では慎重投与とし、閉経以降あるいは50歳以降は投与しない(推奨度C)」と「40歳以上の慎重投与」を強く打ち出した文言となっていた。以前よりOC・LEPの添付文書には「使用上の注意>慎重投与」として、「40歳以上の患者[一般に心筋梗塞等の心血管系の障害が発生しやすい年代であるため、これを助長するおそれがある]」等の記載があり、ガイドラインの記載が特にこれから乖離していたわけではない。

しかし、2015年度版執筆時より禁忌・慎重投与に関する基本的な参考文献としてきた世界保健機関(WHO)による「避妊薬の使用に関する医学的適格基準」2015年版(WHO適格基準)のカテゴリー分類によれば、「初経から40歳未満」はカテゴリー1、「40歳以上」はカテゴリー2となっている。WHO適格基準のカテゴリーは1から4に分かれているが、カテゴリー1は「その避妊法の使用にまったく制限がない」、

カテゴリー2は「多くの場合、その避妊法の使用による利益がリスクを上回る」であり、どちらも「原則的に使用可能」とされるカテゴリーである。例えば「35歳以上で前兆のない片頭痛」のカテゴリー3「多くの場合、その避妊法の使用によるリスクが利益を上回る」や、「前兆のある片頭痛」のカテゴリー4「その避妊法の使用には容認できない健康上のリスクがある」のように、「原則的に使用不可能」とされるカテゴリーとは明らかにリスク階層が異なっている。これは他の基本的参考文献である米国疾病予防管理センター(CDC)による「避妊薬の使用に関する医学的適格基準(2016年版)」「(米国CDC適格基準)や、英国産科婦人科学会性生殖ヘルスケア委員会(FSRH)による「避妊薬の使用に関する医学的適格基準(2019年版)」「(英国FSRH適格基準)においてもまったく同様である。

必ずしも40歳以上の女性におけるOC・LEP使用を積極的に勧奨するというのではないが、一方で国際的な適格基準との整合性を保つために、2020年度版のCQ119「何歳まで服用可能か？」のAnswerは、「1. 健常女性に対しては閉経まで投与することができるが、50歳以降は投与しない(推奨度B)」 「2. 40歳以上の未閉経者に対して投与可能であるが、有益性と危険性について十分に検討する(推奨度C)」として、「有益性と危険性について十分に検討すれば、投与可能である」という前向きな表現に改めている。

喫煙者への投与について

2015年度版のCQ117「何歳まで服用可能か？」のAnswer 2は「習慣的喫煙者は35歳以上で服用を原則不可とする(推奨度B)」となっている。従来禁忌とされた「35歳以上15本以上」は上述のWHO適格基準ではカテゴリー4であるが、15本未満であっても35歳以上の習慣的喫煙者はカテゴリー3である。いずれにせよ「原則的に使用不可能」であることを上述の「40歳以上」と併記して強調するため、年齢に関するCQに包含されたわけであるが、「年齢」と「喫煙」はそれぞれ独立のリスク因子であり、同じCQに含まれているのは不適切であるとの観点から、2020年度版ではCQ610「喫煙者への説明は？」を独立させた。

Answerは「1. 35歳以上で1日15本以上の喫煙者への投与は禁忌である(推奨度A)」 「2. 35歳以上の習慣的喫煙者への投与は原則不可である(推奨度B)」 「3. 35歳未満の習慣的喫煙者に対しては投与を慎重に検討する(推奨度B)」 「4. 禁煙をすると心血管疾患のリスクが低下する(推奨度C)」の4つである。

コロナ禍における 思春期女性の月経随伴症状

近畿大学東洋医学研究所 所長・教授 武田 卓



はじめに

地球温暖化による気候変動や頻発する大地震による激甚自然災害の増加、COVID-19感染症に代表されるような新興感染症のパンデミックにより、世界中の人々は持続的なストレスにさらされている。思春期は小児から成人への移行期であり、身体的・精神的発達過程にあるため、特に外部変動に対して脆弱であるとされている。そのなかで、最近のわが国における女性や思春期での自殺者の増加が示すように、特に思春期の女性はストレスの影響を受けやすいことが想定される。戦争や虐待経験等による研究から、ストレスが月経痛や月経前症候群(PMS)の増悪因子として作用することが報告されている¹⁻³⁾。我々はこれまでに東日本大震災、COVID-19それぞれによるストレスと月経随伴症状との関連を報告しており、本稿において概略を紹介したい。

1. 東日本大震災からの経験

我々は2008年より仙台市内の女子高校生(2校、約1,300名)を対象に、月経随伴症状について毎年継続的に調査研究を行ってきた。2011年3月11日に発生した東日本大震災は物的・心的に未曾有の影響をもたらした。震災後9ヵ月に実施した調査結果から、地震によるPTSD症状(PTSS)と月経痛やPMSの重症度に相関関係を認め、月経痛やPMSは震災前後の調査結果を比較すると増悪を認めた^{4, 5)}。また、震災前に月経随伴症状に関する疾患教育を実施した生徒では、震災後の症状増悪を認めておらず、教育が予防的に作用した可能性が示唆された⁶⁾。

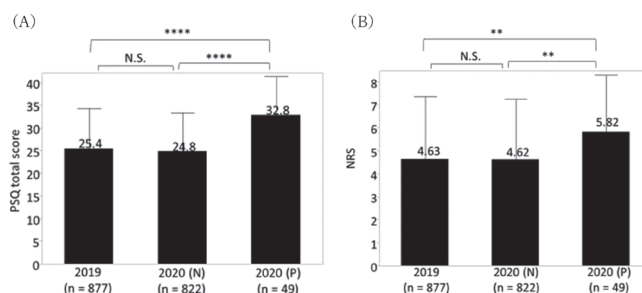
2. パンデミックが思春期の子供達に及ぼす影響

地震やハリケーンといった自然災害からのストレスが突発的・局所的に発生するのに対して、パンデミックからのストレスは自然災害ほど突発的ではなく、影響は持続し、世界規模となる。ロックダウン下での思春期の子供たちへの影響としては、感染への不安・恐怖以外には、突然の休校によるストレス、家庭内での虐待増加、インターネット・スマホ使用の増加、家庭の経済的不安等が考えられている⁷⁾。これまでの多くの検討により、PTSD、うつ、不安は災害時に思春期のメンタルヘルスにおいて潜在的な問題となることが報告されている。そのなかで、女性とくに少女はPTSDのリスクファク

ターとなることが知られている⁸⁾。エピセンターとなった中国の武漢における思春期(12~18歳)を対象とした報告では、COVID-19による、うつ(43%)、不安(31%)を認め、女性が最も重大なリスクファクターであることが報告されている⁹⁾。

3. コロナ禍における思春期女性の月経随伴症状

これまでに、パンデミックからのPTSSと月経随伴症状との関連性に関する報告は世界的にも認めない。前述の仙台市内の高校2校を対象に、東日本大震災時と同様の調査方法により、2020年12月にCOVID-19によるPTSSとPMS症状・月経痛との関連性を検討した¹⁰⁾。PTSD疑い例を女子生徒の約5.6%に認め、東日本大震災によるPTSD疑い例が約10%であったのと比較して有意に低い結果となった。欧米と比較して、わが国におけるCOVID-19の感染状況はマイルドであり、そのためロックダウンといわれるような厳重な社会活動制限は行われていない現状から考えると、むしろこの値は予想外に高い結果であった。PMSの重症度と月経痛の重症度に関しては、2019年度に実施した調査結果と比較すると、PTSD疑い例において有意な増悪を認めた(図)。また、重回帰分析を用いた結果からは、PTSSの重症度や月経痛の重症度はPMSの有意な増悪因子となった。



Note: ** $P < .01$; **** $P < .0001$

Abbreviations: PSQ, Premenstrual Symptoms Questionnaire; NRS, Numerical Rating Scale; 2019, 2019 groups; 2020 (N), non-PTSS groups in 2020; 2020 (P), PTSS groups in 2020

図 非PTSS、PTSS、および2019年調査グループ間のPMS症状(A)と月経痛(B)の重症度比較¹⁰⁾

おわりに

COVID-19によるPTSSとPMS症状・月経痛との関連性を認めた。月経痛は症状として一番認知されやすいが、その背後にPTSSやPMSが併存している可能性を考慮する必要がある。

一般社団法人日本女性医学学会入会手続きのご案内

2021年7月31日で会員数4,370名となっております。
入会希望のかたは、右記事務局までご連絡ください。
なお、当ニューズレターについてのお問い合わせ、
ご投稿先は最終面に記載してあります。

一般社団法人日本女性医学学会 事務局連絡先:

〒103-0027 東京都中央区日本橋 3-10-5
オンワードパークビルディング(株) コングレ内
TEL 03 (3510) 3743
FAX 03 (3510) 3748



参考文献

- 1) Wittchen HU, et al: Trauma and PTSD - an overlooked pathogenic pathway for premenstrual dysphoric disorder? Arch Womens Ment Health 6(4): 293-297, 2003
- 2) Laszlo KD, et al: Work-related stress factors and menstrual pain: a nationwide representative survey. J Psychosom Obst Gyn 29(2): 133-138, 2008
- 3) Takeda T: Dysmenorrhea and PTSD. In: Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder : 1-11, 2015
- 4) Takeda T, et al: Relationship between dysmenorrhea and posttraumatic stress disorder in Japanese high school students 9 months after the Great East Japan Earthquake. J Pediatr Adolesc Gynecol 26(6): 355-357, 2013
- 5) Takeda T, et al: Premenstrual symptoms and posttraumatic stress disorder in Japanese high school students 9 months after the great East-Japan earthquake. Tohoku J Exp Med 230(3): 151-154, 2013
- 6) Takeda T, et al: Effect of an educational program on adolescent premenstrual syndrome: lessons from the Great East Japan Earthquake. Adolesc Health Med Ther 9: 95-101, 2018
- 7) Guessoum SB, et al: Adolescent psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic and lockdown. Psychiatry Res 291: 113264, 2020
- 8) Liu N, et al: Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. Psychiatry Res 287(1872-7123 [Electronic]): 112921, 2020
- 9) Zhou SJ, et al: Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19. Eur Child Adolesc Psychiatry 29(6): 749-758, 2020
- 10) Takeda T, et al: Association between premenstrual symptoms and posttraumatic stress symptoms by COVID-19: A cross-sectional study with Japanese high school students. Tohoku J Exp Med, 2021; in press



編集後記

COVID-19感染の第5波がやや落ち着いてきた状況で、ニューズレターの第27巻1号をお届けします。今回は巻頭で安井敏之先生に、第27回日本女性医学学会ワークショップのご案内を頂き、テーマは「閉経に軸足をのいた女性医学」で、女性の一生を考え「若い時にできること」に焦点をあて企画されています。宮地

清光先生には「女性と関節リウマチ」について、閉経後の関節痛の診断と治療や女性ホルモンとRAについて解説して頂きました。岡野浩哉先生には「閉経前後のエストロゲンとゴナドトロピンと月経」について、STRAW+10による女性のライフステージとE₂、FSHの推移からFSH分泌に対するインヒビンの影響を含め解説を頂きました。功刀浩先生には「食事と女性のメンタルヘルス」について、メンタルヘルスを良好に保つには、うつ病のリスクと関連するビタミンやミネラ

ルの摂取を含めバランスの取れた食生活が重要であるとの解説を頂きました。寺内公一先生には「OC・LEPガイドライン」2020年度版の改訂の要点に関して、連続投与、服用年齢や喫煙者への投与について2015年度版から改訂された部分の解説を頂きました。武田卓先生には「コロナ禍における思春期女性の月経随伴症状」について、COVID-19のストレスによる思春期女性のPTSDとPMS・月経痛の関連性を解説頂きました。

(編集担当 橋本 和法 2021年9月16日記)

2021 年 9 月発行



■ 発行／一般社団法人 日本女性医学学会 ■ 編集担当／橋本 和法

■ 制作(連絡先)／株式会社 協和企画

〒170-8630 東京都豊島区東池袋 3-1-3 ワールドインポートマートビル 8 階
TEL : 03-5979-1400 FAX : 03-5992-5925