

月経前緊張症に対する牛乳治療効果の検討

東京大学大学院医学系研究科 福岡秀興

概要

月経前緊張症 (premenstrual tension syndrome : PMS) は、月経 3-10日前から出現し月経の始まりと共に消失する多様な症状を呈する疾患である。月経のある女性の約40%にあると言われており、日本では約1200万人前後の患者がいると推定されている。多彩な症状があり、精神症状、身体症状よりなる。イライラ、のぼせ、下腹部膨満感、下腹痛、腰痛、頭重感、怒りっぽくなる、頭痛、乳房痛、落ち着かない、憂鬱、食欲亢進、気分の変調、不安感等である。QOLは著しく阻害され、家庭内・仕事場などでの周囲へ与える影響も大きい。

300以上の治療法が考案されてきた。非選択的セロトニン取り込み阻害剤系抗うつ薬、プロモクリプチン、カイロプラクティック療法、GnRHアゴニスト、チボロン投与等の多様な治療が試みられているが、システマティック・レビューでは、大部分治療効果が無い。ところがCaの多量投与のみが治療効果を示している。そこでPMSは二次性副甲状腺機能亢進症であるか否か、Ca剤のみで治療効果があるか否の検討に加え、骨密度、iPTH,25(OH)Dの測定を行った。PMSと診断されインフォームドコンセントを得られた患者に対し、牛乳 1日400ml飲用とCa400mg/日及びビタミンD₃ 4 μ g/日投与の検討を行った。しかし牛乳の飲用は脱落例が多く中止せざるを得なかった。Ca及びビタミンD投与はPMSスコアの著しい改善を生じ、有効な治療法の無い本疾患に対するの新しい治療法となり得る可能性が得られた。しかしiPTH,25(OH)Dは対照群と差はなく、骨密度 (L2-4) にも差は認められなかった。この結果より従来言われてきたPMSは二次性副甲状腺機能亢進症である可能性は低いことが示唆された。

PMS (月経前緊張症)、二次性副甲状腺機能亢進症、PMSスコア、 ビタミンD, Ca大量療法

1. はじめに

月経前緊張症 (premenstrual tension syndrome : PMS) は、太古ヒポクラテスの時代からみられる女性特有の疾患であり、月経 3-10日前から出現し月経の始まりと共に消失する多様な症状を呈する疾患である。ところが月経前の体調不良は当然であるとの考え方もあって、産婦人科を受診して治療を受ける患者は少なく、産婦人科医も有効な治療法がないとして積極的に対応していない。月経のある女性の約40%に発症しているとも言われており、日本では約1200万人の患者がいると推定されている。その中でも器質的な精神疾患とすら思われる重篤な症状を呈するものをpremenstrual

dysphonic syndrome (PMDD) といい、PMSの約5%にある。

150以上もの精神症状、身体症状よりなる多彩な症状が報告されている。イライラ、のぼせ、下腹部膨満感、下腹痛、腰痛、頭重感、怒りっぽくなる、頭痛、乳房痛、落ち着かない、憂鬱、食欲亢進、気分の変調、不安感等である。体重の増加、浮腫を主な症状とする場合もある。発症年齢は若年時から発症する例もあって、18-48歳に分布している。しかし40歳代から更年期にかけて比較的多く発症している。患者は、月経に伴い生ずるもので仕方がないと思って対処しているが、QOLは著しく阻害されている。家庭内・仕事場などでの周囲へ与える影響も大きい。

PMSは40代に好発しており、更年期症状の代表的症状であるホットフラッシュ（ほてり）を示す事がある。更年期に由来するホットフラッシュはエストロゲン低下による自律神経系の失調であるので、ホルモン補充療法が著効を示す。そこでPMSで生ずるホットフラッシュに対しても、多くはホルモン補充療法（HRT）が行われている。しかしPMSのホットフラッシュは、更年期症状とは異なった機序で生ずる症状なので、ホルモン補充療法は無効である。この現況からもその確実な治療法が求められている。

原因は栄養、物質代謝の異常によるといわれ、歴史的には300以上の治療法が考案されてきた。非選択的セロトニン取り込み阻害剤系抗うつ薬、プロモクリプテン、カイロプラクティック療法、認知行動療法、ダナゾール、Mgサプリメント、利尿剤、GnRHアゴニスト、チボロン、子宮内膜焼灼、マツヨイグサ、腹腔鏡下両側卵巣摘出等の多様な治療が試みられている。しかしシステムティック・レビューでは、それらは大部分治療効果が無い。ところが唯一、Caの多量投与のみが、体重増加を抑制し、心理状態、身体症状によい結果を与えている事が示されている(1,2,3)。そのため本疾患にはCa代謝異常があると想定されてきた。20年以上に、産婦人科医のPitkinは、PMSにはCaの代謝異常があることを指摘している。しかし当時は、まだ結論が出ていなかった。PMSは二次性副甲状腺機能亢進症であるか否か、またCa剤のみでその症状の軽減効果があるか否か等についての検討は日本でなされていない。そこで、PMSに対しCa投与が有効であるか、もし有効ならば如何なる機序で有効なのかについて検討した。Ca源として牛乳は、最も吸収効率が高く優れている。また牛乳Caは体脂肪を減らすとの報告が増えてきている。その為、牛乳をCa源として用いた。また二次性副甲状腺機能亢進症であれば、骨密度は対照群に比べ低いことが想定される。そこで骨密度の検討も行った。

なおPMSの程度や、症状の推移を客観的に判断するバイオマーカーは現在はない。全て、本人の自覚症状及びPMSスコアの推移で判断せざるを得ない点はPMS研究の困難性を示している。主観に頼らざるを得ない点がこの疾患に対する治療法の開発を遅らせている可能もある。Ca代謝、骨密度等を検討して、PMSの病態生理についての手掛かりを見出せば新たな治療法の開発に通ずるものとの期待がもたれる。

2. 方法及び対象

産婦人科外来で、PMS症状の有無を問診し、確実にPMSと診断されインフォームドコンセントを得られた患者に対し、以下の介入実験1と2を行った。

(介入実験1) 自宅で牛乳400mlを飲用してもらい、PMS症状の推移をみる事を予定した。まず、最初の1月経周期は牛乳を飲用せずに経過をみた。その後4ヶ月間毎日400mlの牛乳を飲用してもらい、その間PMS症状の経過をみた。最初の一ヶ月の間に、腰椎骨密度(L2-4)、iPTH, 25(OH)D3をみた。

(介入実験2) 介入実験1は残念ながら、脱落例が多く、更に継続した方でも、PMS症状の改善が認められなかった。その為に、介入実験1は、中止せざるを得なかった。そこで、次の介入実験として、最初の月経一周期は何も投与せず、それ以降、Ca剤(400mg/day)に加えてビタミンD製剤(4µg/day)を併用して、4ヶ月間、経過を観察した。

同様に、iPTH, 25(OH)D3を最初の一ヶ月の間に測定した。

PMSスコアの推移及び月経周期に伴う体重の変化をみた。PMSスコアは、Thys-Jacobsらの作成した自記式PMSアンケート用紙(ダイアリー)を用いた。また二次性副甲状腺機能亢進症の状態があると文献から推察されたので、DEXAで骨量を測定した。また全経過で基礎体温を測定した。またPMSでは月経前に体重増加があるので、体重は入浴時に2回/週測定した。腰椎骨密度はDEXA法で正面L2-4の平均を求めた(g/cm^2)。なお、Ca、ビタミンD製剤の服用による高Ca血症の発症を恐れ、毎回の受診時(午前中)に尿中Ca排泄量を検討した(データ未掲載)。

PMSスコア(PMSダイアリー)(7) : 自記式の症状を日記としてつけ、17の症状の程度を4段階にスコア化したものである。すなわち①気分の変調、②抑うつ気分、③緊張感、④攻撃的となる、⑤泣きたい衝動、⑥四肢の浮腫、⑦乳房痛と腫脹、⑧腹部膨満感、⑨下腹部痛、⑩全身の痛み(節々の痛み)⑪腰背部痛、⑫頭痛、⑬全身倦怠感、⑭食欲の亢進又は低下、⑮甘いものや塩辛いものが無性に食べたくなる、⑯不眠、⑰不安、(ホットフラッシュ)の17項目よりなっており、これを表にして、それぞれの症状をスコア化(0-3)したもので、月経開始前7日の平均を月経前のスコア、月経開始7日間の平均を月経開始後の平均として比較した。

3. 結果

(介入実験1) 対象は婦人科外来を受診した方に対し、問診からPMSと診断され、規則正しい月経周期を有し、月経前のPMSスコア15点以上の5例を対象とした。第2月経周期から、自宅で牛乳朝夕200mlを飲用してもらい、経過を見た。ところが、1日400ml〔Ca400mg〕の飲用は殆どどの症例で、続かなく脱落例が多かった(9例中6例)。また継続できた例でも、3ヶ月間、牛乳の飲用を続けた時点で、月経前のPMSスコアは 介入前 21.5 ± 8.3 、介入後は 19.8 ± 7.3 と殆ど差が無かった。

そこで、介入実験1は中止せざるを得なかった。

(介入実験2)

1) 対象：対象は婦人科外来を受診した方に対し、問診からPMSと診断され、規則正しい月経周期を有し、月経前のPMSスコア15点以上の5例を対象とした。年齢は31歳から47歳であった。

なお対照群は、23-27歳の規則正しい月経周期を有し、月経前のPMSスコア10点以下の5例を対照群とした。

2) PMSスコアの推移

①介入前〔表1〕

PMS群 (n=5) は 月経前 18.5 ± 7.6 、月経時 10.2 ± 4.3 と、月経開始と共にスコアは減少しており、月経前に多様な症状が発現しているPMSといえる。

対照群 (n=5) は 月経前 3.7 ± 2.7 、月経時 3.4 ± 1.8 と殆ど変化は無く、PMSは否定された人々である。月経時のPMSスコアは、PMS群 10.2 ± 4.3 、対照群 3.4 ± 1.8 とPMS群が高値 ($p < 0.01$) であり、PMSは月経前に加え月経開始後も対照群に対し何らかの異常が存在しており、PMS群では月経前のみ症状が発現するものでないことが示唆される。

〔表1〕 介入前の PMS 及び対照群

	PMS 群	対照群	
n	5	5	
年齢	31-47	23-27	
月経前 PMS スコア	18.5 ± 7.6	3.7 ± 2.7	**
腰椎骨密度 ($g \cdot cm^2$)	1.124 ± 0.191	1.201 ± 0.183	
iPTH (pg/ml)	29.1 ± 21.4	33.7 ± 13.0	
25(OH)D3 (ng/ml)	18.6 ± 8.5	20.7 ± 6.5	

**<0.01 (PMS 群 vs 対照群)

②介入後〔表2〕

PMS群に対し、Ca剤、ビタミンDを4ヶ月間併用投与した。4ヵ月後では、月経前 5.8 ± 3.2 、月経

時 3.7 ± 2.6 と、スコア上で大きな症状の改善効果が認められた。しかし月経前スコアは、対照群の 3.7 ± 2.7 に対し、PMS群は有意差は無いものの 5.8 ± 3.2 でやや高値を呈していた。

〔表2〕 月経前及び月経中の PMS スコアの推移

	月経前	月経中
PMS 群介入前	18.5 ± 7.6	$10.2 \pm 4.3^{**}$
対照群	3.7 ± 2.7	3.4 ± 1.8
PMS 群介入後	$5.8 \pm 3.2^{++}$	$3.7 \pm 2.6^{###}$

** : $p < 0.01$ (月経前 vs 月経中)、
 ++: $p < 0.01$ (PMS 群介入前 vs 介入後)
 ###: $p < 0.01$ (PMS 群月経中の介入前 vs 介入後)

3) 腰椎骨密度 (L2-4) [表 1]

PMS群のL2-4骨密度は 1.124 ± 0.191 g/cm², 対照群は 1.201 ± 0.183 g/cm² であり、両群で差は見られなかった。対照群は年齢が20代 (22- 27歳) と、PMS群に比べ若年であり平均よりも寧ろ高値を呈している。しかしPMS群の年齢は32-47歳とやや高齢であるにも関わらず、高値を呈している。この結果は、PMSが果たして二次性副甲状腺機能亢進症にあるとは言えない可能性を示唆している。

4) iPTH [表 1]

Ca、ビタミンDを投与する前の、iPTHを見ると、対照群は、 33.7 ± 13.0 pg/mlに対し、PMS群は 29.1 ± 21.4 pg/mlであった。今回月経中又は月経直前でなく、月経全周期で採血したものである。そこで基礎体温上から月経周期の何時得られた検体であるかを検討した。一例のみ、月経直前に採取したが、高値を示すものではなかった (iPTH:36.8pg/ml)。この結果から、PMS群が月経直前に副甲状腺機能が亢進した状態であったとは言えない。

5) 25(OH)D3 [表 1]

Ca、ビタミンDを投与する前に、25(OH)D3を測定した。対照群 20.7 ± 6.5 ng/ml、PMS群 $18.6 \pm$

8.5ng/mlで両群に差はなく、ビタミンDの不足がPMS群にあるとは言えない事を示唆するものである。

4. 考察

PMSの発症機序は不明であり、栄養、物質代謝、摂取栄養が本症発症に深くかかわっているといわれてきた。歴史的には300以上の治療法が考案されてきた。PMSに対する古くより行なわれている種々の治療法について、栄養剤、サプリメントを含めてその効果を文献的に検討したシステマティックレビューが行われている(4,5,6)。その結果は、Mg、ビタミンE、糖質はやや有効、ビタミンB6投与は長期投与が必要である(但し、多量に投与すると神経系への影響もある)、ツキミソウ油には効果がない、漢方薬も中には有効なものもある、などの結果が報告され、確実に有効な治療法はないというのが現状である。しかし唯一、Caの多量摂取(1,000mg前後/日)のみが、水分貯留を抑制し、心理状態、月経関連症状に対しよい結果を与えると報告されている。

PMSは古くから、Ca代謝異常が想定されており、20年以上前に、PitkinはPMSにはCa代謝異常があることを指摘している。しかし当時は、なお結論が出ていなかった。

Thys-Jacobsら(8)は、PMS群と非PMS群(健常群)の12名を対象として、PMSスコア、エストロゲン(E2)、イオン化Ca、iPTH、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の推移を検討した。重要な結果なので煩雑であるが説明する。月経周期に従い、イオン化Caは、卵胞期から減少傾向を示し、排卵時に最低となり以降黄体期に上昇する。その経過で、排卵期をみると、PMS群は非PMS群に比べ、より低値を示していた。 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、iPTH、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ は、健常群では変化しないが、PMS群は前者が共に高値となり、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ は低値であった。即ち排卵期を見ると、PMS群は、健常群に比較して、イオン化Caが低く、低 $25(\text{OH})\text{D}$ 血症(対象群の約1/2の濃度)を示していた。一方高 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 血症、高PTH血症(月経中期で30%上昇)を示した。これらの結果より、PMS群は、Ca及びビタミンDの摂取量が少ないため、卵胞期には二次性副甲状腺機能亢進症にある事が示唆される。なおイオン化Caが排卵時に低下する機序として、E2はPTHの骨吸収作用を抑制するので、E2が排卵直前に増加する為に、骨よりのCa漏出・骨吸収が抑制される(estrogen-induced blockade of PTH at the bones during the midcycle)。その結果もしCa摂取量が少ない場合には、イオン化Caが低下するので二次性副甲状腺機能亢進症が起ると考えられる。通常の月経中期に唾液中のCaは減少するが、これも排卵期にイオン化Caが低下することを示す現象である。

そこで、3ヵ月間ビタミンD(1,600IU)とCa 1,500mgを投与する介入実験を行った。その結果は、PMSスコアの著しい改善と、PTH分泌量の低下、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の上昇がみられた。二次性副甲状腺機能亢進症は改善されたのである。この成果は多くのPMS治療法のうち、Ca投与のみが効果があるといわれてきた事実を証明するものといえる。その他にも同様の効果が報告されている(9,10)。

以上の報告から、牛乳(Ca)の投与によりPMSの症状が軽快するか否かを検討した。そこで牛乳を毎日400ml飲用してもらい、その効果を見る事を試みた。ところが、牛乳の400ml飲用は極めて困

難であり脱落例が多く、牛乳の飲用効果を見るまでに至らない結果（9例中6名脱落）となった。牛乳を一日400ml飲用することは女性には無理との結論に達した。3例のみが、3ヶ月間牛乳飲用したが、PMSスコアでは何ら軽快傾向は無く、その時点で4ヶ月間の継続をせず中止した。Thys-Jacobsら(8)は、ビタミンD（1,600IU）とCa1,500mgをPMS患者に投与して症状の改善をみている。Ca400mg/dayのみでは、症状の改善は期待できないことが示唆された。CaのみではThys-Jacobsと同じく1,500mg以上が必要であるかもしれない。しかし1,500mg以上を毎日服用するのは極めて困難であるといえる。600mg/day前後の単独Ca投与の効果も見べきかも知れない。

そこで当初の申請計画と異なり、Ca剤（400mg/day）に加えてビタミンD製剤（4 μ g/day）を併用して、症状軽減効果の有無を検討した。その結果、牛乳（400mg/day）のみでは多くの症状が軽減されなかったが、この2剤の併用は著効例が多く、症状が消失し、多くの例でQOLの上昇を認めた。PMSは確かに、Ca代謝異常の存在する可能性を示唆する結果を得たと当初は考えた。

そこで二次性副甲状腺機能亢進症の可能性を考慮して、Ca・骨代謝を検討した。iPTH値は、大部分正常範囲内に留まり、むしろ低値例が多かった。さらに脊椎の骨密度は、非PMS群に比べるとやや低い値であったが、年齢を考慮すると寧ろ高値例が多いといえる。また25(OH)D3の濃度にも対照群と差は無かった。この3つの結果からは、予想とは異なり、PMSは、Ca不足あるいは二次性の副甲状腺機能亢進症、またはビタミンD摂取不足にあるとは考えられないといえる。

しかし、Thys-Jacobsら[8]はビタミンD（1,600IU）とCa1,500mgを3ヶ月間投与して改善効果を見た。我々は、小数例であるが、Ca 400mg、ビタミンD 4 μ gを3ヶ月間投与して著しい改善効果を見た。この結果は、システマティック・レビューで認められたCaの大量投与法が、PMSに有効であるとの結論を裏付ける結果といえる。今後はこの治療効果がビタミンDの作用なのか、Caの作用なのか、両者の作用なのか等を明らかにしていかななくてはならない。また今回は高Ca血症、ミルクアルカリ症候群の発症は無かったが、これらの発症の可能性を見ることも重要である。また更に症例を増して検討しなくてはならないが、有効な治療法が無いといわれているPMSに、この比較的簡単とも言える治療法が有効であるとの結果が得られれば、その福音は計り知れない。

少数例の検討であるので結論は避けたいが、Thys-Jacobsらの提唱している、PMSがCa不足によるCa代謝異常である可能性はすくないと言える。逆にその病態生理が不明となった。しかしCa、ビタミンDの併用が著効を示したことは、CaあるいはビタミンDそれぞれの単独か、両者の作用であるかは不明であるが、Ca代謝とは異なった中枢への新たな作用機序の存在を示唆するものといえる。老人に1 α (OH)D製剤を投与すると、転倒頻度が著しく減少することが報告されており、ビタミンDの中枢への新たな作用機序が想定されている。今後この視点で、PMS症例を増やし検討することが必要である。

PMS群でのPMSスコアを月経前と月経時を比較すると、月経前は当然高いが、月経開始後も対照群に比較するとスコアが高値である。しかし介入により、月経前のスコアの低下と共に、月経時のスコアの減少が生じている。これからPMS群では、治療前は、月経開始後にPMS症状の軽減はある

が対照群に比べるとスコアが高かった。治療によりそのスコアの低下が認められた。この結果はPMS群では、月経後も何らかの病態が存在しており、詳細に検討するとPMS群では全月経周期にわたって、精神・身体症状が存在する可能性が示唆される。CaビタミンDはそれを調整し軽減する可能性があるといえる。今後その視点からも検討が求められる。

PMSの症状としてホットフラッシュについて述べる。ホットフラッシュは更年期症状としての代表的な症状である。PMSでもこの症状は比較的多いが、PMSは30代後半から40代前半に頻度が高いために、更年期症状として誤って治療される例がある。即ちホルモン補充療法が行われるが、月経周期は正常ありエストロゲンの低下も無いので補充療法はまったく無効である。我々の介入治療群に3例がホットフラッシュ症状を呈していたが、Ca・ビタミンD投与により月経3周期目には殆んど消失していた。改めてこの治療の著効に驚いた次第である。

また今の日本で行われているピルを用いたPMS治療について言及したい。PMSは排卵に関係して生ずる疾患なので、排卵を抑制（黄体ホルモンの分泌抑制）すると症状は軽快する。そこで、排卵を抑制し黄体ホルモンの上昇を抑制することが、PMSの最適な治療法であるとして、低用量ピルが広く用いられている。治療効果は認められるが、低用量ピルは、血中のエストロゲン濃度を極端に減少させ、3年以上の長期に（3年以内であれば、OPGの上昇を起こすことにより骨量減少は起こらないが）用いると、そのみで骨量を減少させる。即ち、本疾患にピルを長期に用いることは、骨量を減少させる可能性がある。また排卵抑制は本質的な治療でないので、3年以上のピル長期投与が予想される。その結果骨量減少の危険性は高く、骨粗鬆症の予備軍を作る可能性が高い。広く行われている低容量ピルを用いた治療は必ずしも望ましいものではないと考えられる。

今回、PMSを新しい視点から見直し、新たな視点から治療法を開発できる可能性が得られた。また今回の成績から、即ちCa摂取量の減少（国民栄養調査）及び日焼け止め（紫外線よけ）クリームの汎用によるビタミンDの血中濃度の減少が進行していることが想定されるので、PMSは増加傾向にある事が懸念される。この視点からの分析も行っていかななくてはならない。

文 献

- (1) Stevenson C, Emst E. Complimentary/ alternative therapies for premenstrual syndromew : a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 227-- 235.
- (2) 日本クリニカルエビデンス編集員会訳. クリニカルエヴィデンス日本語版 日経B P社、東京、2004。
- (3) Johnson SR. Premenstrual syndrome, premenstrual dysphoric disorder, and beyond: a clinical primer for practitioners. *Obstet Gynecol.* 104:845-59, 2004.
- (4) Bendich A. The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms. *J Am Coll Nutr* 19: 3-12, 2000.
- (5) Rapkin A. A review of treatment of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Sychoneuroendocrinology.* 28 Suppl 3:39-53, 2003.
- (6) Grady-Weliky TA. Clinical practice. Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med.* 34 :433-8, 2003.
- 7) Thys-Jacobs S. Comparative analysis of three PMS assessment instruments: the identification of premenstrual symptome with coer syntomatis. *Psychopharm Bull* 31:389-96.1995.
- 8) Thys-Jacobs S, Alvir MAJ. Calcium-regualting hormones across the menstrual cycles: evidence of a secondary hyperparathyroidism in women with PMS. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2227-2232, 1995.
- 9) Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. *Premenstrual Syndrome Study Group.* *Am J Obstet Gynecol.* 179:444-52, 1998.
- 10) Shamberger RJ. Calcium, magnesium, and other elements in the red blood cells and hair of normals and patients with premenstrual syndrome *Biol Trace Elem Res.* 94:123-9, 2003.