

月経前緊張症に対する乳製品治療効果の検討

東大医学系研究科発達医科学 助教授 福岡秀興

概要

月経前緊張症(premenstrual tension syndrome : PMS)は、多くの女性にみられる女性特有の疾患であるが、有効な治療がないとして積極的な対応が難しく治療を受ける患者は少ない。本疾患は黄体期の月経前3-10日に、精神的または身体的な種々の症状が起こり、月経が来ると消失するもので、有経女性の約40%にある(約1200万人前後と推定)。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。症状は多彩で、150以上も報告されており、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。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18-48歳に分布しているが、40歳代から更年期にかけて比較的多く発症している。QOLは著しく阻害される場合があり、家庭内・仕事場等で周囲へ与える影響も大きい。

原因は栄養、物質代謝の異常といわれ、非選択的セロトニン取り込み阻害剤系の抗うつ薬などを含め歴史的には300以上の治療法が考案されてきたが、大部分治療効果が無いとされている。唯一Caの大量投与のみが、体重増加を抑制し、心理状態、身体症状に治療効果を示しており、本疾患にはCa代謝異常があると想定されてきた。Ca摂取不足があつてPMSが生じていると考えて、昨年はCa及びビタミンD投与を試み、有効な結果が得られた。本年は3ヶ月間、Ca単独、ビタミンD単独または両者併用を行いその効果の検討を試みた。ところが、乳製品の摂取は困難であり、脱落例が多く、その継続は困難であった。その為Ca剤に切り替えて、再検討を試みた。また食事アンケート調査ではPMS群と対照群にはCa、リン酸、ビタミンDの摂取量に差は無かった。Ca・ビタミンD併用投与群でPMSの著しい軽減効果が認められた。この結果より、PMSはCaとビタミンDの併用療法が望ましい治療法であるが、その作用機序としてCa代謝以外への影響が想定される。

キーワード：月経前緊張症、二次性副甲状腺機能亢進症、ビタミンD、Ca、PMS,

はじめに

月経前緊張症(premenstrual tension syndrome : PMS)は、多くの女性にみられる女性特有の疾患であるが、月経前の体調不良は当然であるとの考え方もあり治療を受ける患者は少なく、積極的な治療も難しい。黄体期の月経前3-10日に、精神的または身体的な種々の症状が起こり、月経が来

ると消失するもので、有経女性の約 40%にある（約 1200 万人前後と推定）。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。症状は多彩で、150 以上も報告されており、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。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 18-48 歳に分布しているが、40 歳代から更年期にかけて比較的多く発症している。QOL は著しく阻害されている場合があり、家庭内・仕事場等で周囲へ与える影響も大きい。

原因は栄養、物質代謝の異常によるといわれ、非選択的セロトニン取り込み阻害剤系の抗うつ薬などを含め歴史的には 300 以上の治療法が考案されてきたが、大部分治療効果が無いとされている。唯一 Ca の多量投与のみが、体重増加を抑制し、心理状態、身体症状に治療効果を示しており (1, 2, 3)、本疾患には Ca 代謝異常があると想定されている。昨年は Ca の摂取不足が PMS の原因と考えて、Ca 及びビタミン D の併用投与を試みた。その結果、PMS 症状が、軽快した。ところが腰椎骨密度 (DEXA 法) は低くなく、iPTH の上昇傾向も無かったことより、PMS は、Ca 不足による二次性副甲状腺機能亢進症ではない事が唆された。そこで本年は、乳製品による Ca 補給及びビタミン D の効果を単独または併用投与して比較検討し、どちらの治療効果に由来するかを比較した。

方 法

前年の結果で明らかになった事は Ca 及びビタミン D は、PMS に対し治療効果のある事が明らかとなり、これは PMS は Ca 摂取不足による Ca 代謝異常であるとする Pitkin 説を支持するものであった。しかし二次性副甲状腺機能亢進症が疾患の本態では無い可能性が出てきた。そこで、Ca 剤単独投与、Ca 及びビタミン D 併用投与を行い、両者の比較から、Ca 剤単独でも有効か否かを明らかとする。Ca 剤としては当然ながら乳製品が優れているので、乳製品の有用性を検討した。患者さんからインフォームドコンセントを得て本介入試験を行った。なお本治験は東大医倫理委員会の承認を得て行った。

(介入 A) : 産婦人科外来受診者で、理解が得られた方に PMS アンケート用紙に記載を依頼し、PMS スコアから 15 点以上の方に対して、外来担当医が PMS の説明及び治験への参加を説明する。またスコア 10 点以下の例を対照群とした。インフォームドコンセントを得られた方に対し、以下に従った 3 群に分けて検討した。また投与開始前の月経 1 周期は何もせず、経過をみた。その後 3 ヶ月間 Ca 750mg/day 投与群、ビタミン D 4 μ g 単独投与群、更に Ca 750mg/day に加えてビタミン D 4 μ g/day の併用投与群の 3 群に分けて、1 ヶ月毎に来院してもらい、以下の検討を行った。

なお PMDD を除くため PMS スコアで高値群 (30 点以上) を除いた。Ca は 750mg を摂取してもらうが、具体的には、牛乳 (アセプティック牛乳) 朝、夕各 1 本飲用し、あとスキムミルク 1 包を水に溶か

して飲用してもらおう。ビタミンD4 μ gはステイタスD錠（全薬工業）を用いた。そして3群は、それぞれ以下の群に分けて検討した。

I群（Ca）単独群：乳製品由来Caを多く含む食品

（牛乳及びスキムミルク：でCa750mg）

II群：乳製品Ca750mg+ビタミンD 4 μ g

III群：ビタミンD 4 μ g単独

の3群に分けてPMS症状への効果を比較検討する。厳格な意味では3群へのランダム化は困難であると考え、来院の順に3群に振り分けた。

まず最初の1ヶ月間は無介入で、その後3ヶ月間上記の介入を行う。1ヶ月毎に来院してもらい、PMS症状の推移を検討した。またビタミンD投与による高Ca血症の出現の有無を尿中Caの測定を行うことで検討した。

（介入B）：乳製品飲用ができない場合には、乳製品に代えてCa剤750mgを用いた。また3群に介入Aと同じく検討した。

PMSスコア：PMSスコア指標を用いて、症状の推移を検討する。本疾患は自覚症状が主であり、このアンケート調査が主体となる。

食事アンケート：治験開始前に、食事摂取アンケート（佐々木式）による栄養摂取状態（特にCa、ビタミンD摂取量）の調査を行う。

（付記）PMSスコアの高値群では器質的精神疾患を有する可能性がありその群は除いた。即ち、PMSスコアで30以下の症例を対象とした。コンプライアンスを考えると最初の2ヶ月間を非介入とする事は難しいので、最初の1ヶ月間のみ非介入とし、来院時にその前1ヶ月間の症状を思い出し法でPMSスコアアンケートを行った。

介入Aへの治験群の分別化に従い、牛乳を宅配するのがコンプライアンスが良いと考え、2週間毎に乳製品（アセプティック牛乳）を自宅へ宅急便で送付した。

PMSスコア：17の症状の程度を4段階にスコア化して合計したものである。すなわち①気分の変調、②抑うつ気分、③攻撃的となる、④緊張感、⑤なきたい衝動、⑥四肢の浮腫、⑦乳房痛と乳房腫脹、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食欲の亢進または低下、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、月経開始後7日間を月経開始後のスコアとして、比較した。

結 果

(介入 A) : 前年と同じく、牛乳の毎日 1 本の服用とスキムミルクの飲用は、極めて困難であった。昨年牛乳 2 本分 (400ml) の飲用が出来なく中止に至ったのと、同じ結果であった。5 例中 4 例が飲用開始 2 ヶ月以内に脱落した。牛乳とスキムミルクの併用は煩雑であり、継続は困難であった。なお 3 ヶ月間続いた方は、Ca750mg 単独であった。この方々の PMS スコアは、介入前の月経前スコアは、19 と 23 であったが、介入後は 16、21、19 でありほとんど変化はなく、自覚的にも変化はなかった。

(介入 B) : 介入 A の脱落例が多いために遂行はやはり不可能と判断し、介入 B に切り替えて検討した。

症例数が少なく、I 群 6 例 (1 例)、II 群 7 例 (0 例)、III 群 6 例 (0 例) あった。なお脱落は () で示した。

2) PMS スコアの推移

介入前 (表 1)

PMS 群は月経前 19.5 ± 8.3 、月経時 13.3 ± 5.1 と月経開始と共にスコアが減少しており、まさに PMS そのものといえる。

対して対照群では (n=23) 月経前 4.3 ± 2.5 月経後 3.4 ± 2.7 とほとんど変化は無かった。月経後のスコアを見ると PMS 群月経時 13.3 ± 5.1 、対照群 3.4 ± 2.7 と PMS 群が高値 ($p < 0.01$) であり、PMS 群では月経開始後も対照群に比べなんらかの異常が存在している事が窺われる。

介入後 (介入 B: 表 2-1、表 2-2、表 2-3)

介入 B 群に関し、I 群、II 群、III 群とおのおの 3 群毎に月経前、月経中の PMS スコアを介入前及び介入 3 ヶ月後のスコアを比較した。

まず月経前の PMS スコアの比較では、I 群ではあまり変化が認められなかった。それに対し II 群での効果が著しく、ついで III 群で PMS スコアが減少していた。3 ヶ月後の II 群では対照群のスコアに近く PMS は軽快したのではとも思わせるものであった。

3) 栄養摂取アンケート (表 1)

PMS と対照群について摂取 Cal, Ca, Mg, 磷酸で比較したが差は無かった。PMS 群で摂取量が少ないのではと予想していたが、その予想を覆す結果であった。

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いる。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栄養剤、サプリメントの効果を文献的に検討したところ、Mg、ビタミンE、糖質はやや有効、長期投与するとビタミンB6はやや有効、ツキミソウ油は無効、漢方薬の中にはきわめて稀に有効なものもある、などの結果が報告されている。しかし確実に有効な治療はない（4、5、6）。唯一、Ca の多量摂取(1,000mg 前後/日)のみは、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、Ca 代謝異常が想定されてきた。

この様に PMS は古くから、Ca 代謝異常が想定されており、20 年以上前、Pitkin も 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。それに対し、Thys-Jacobs ら(7)は、PMS 群と非 PMS 群（健常群）の 12 名を対象として、PMS スコア（PMS 群 20.5 ±7, 817 対非 PMS 群 1.2 ±1.6:5 名、p=0.05）、エストロゲン (E2)、イオン化 Ca、iPTH、 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ の推移を検討して興味ある結果を報告している。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。排卵期に、PMS 群は対照群に比べ、より低値であった。 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、iPTH、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ は、対照群では変化しないが、PMS 群は前 2 者が高値となり、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ は低値であった。即ち排卵期に PMS 群は、対照群に比較して、イオン化 Ca が低く、低 $25(\text{OH})\text{D}$ 血症(対象群の約 1/2)を示し、一方では高 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 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が生じている可能性が示唆された。なお排卵期にイオン化 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が、E2 が排卵直前には増加して最高値となる為に、骨よりの Ca 漏出・骨吸収が抑制される。そこで Ca 摂取量が少ない場合には、イオン化 Ca が低下して二次性副甲状腺機能亢進症が起ると考えられる。通常月経中期に唾液中の Ca 濃度は減少するが、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 ヶ月間ビタミン 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見られている(8、9)。

PMS は排卵に関係して生ずる疾患なので、排卵を抑制する（黄体ホルモンの分泌抑制）と症状は軽快する。そこで臨床的には、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、低用量ピルは本質的な治療でなく、逆に身体へは悪影響があるのではと考えられる。即ち低用量ピルは、血中のエストロゲン濃度を極端に減少させるが、3 年以内の連続使用であれば OPG は持続的に高値を維持するので、骨量減少は起こらない。しかし 3 年以上の長期に用いると、OPG が減少し、低エストロ

ゲン状態が持続するので骨量は減少する。この現象から、本疾患に長期にピルを用いることは、骨量を減少させる可能性がある。逆に排卵抑制は本質的な治療ではない為に、ピルを中止すると症状は容易に再発して、3年以上の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示唆される。その為日本で広く行われている PMS に対する低容量ピルでの治療は禁忌でなかろうかと私は考えている。

昨年は、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 400ml 飲用してもらい、その効果を見る事を試みた。ところが、女性の 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に至らない結果 (9 例中 6 名まで脱落) 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。そこで当初の申請計画と異なり、Ca 剤 (400 mg/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、多くの例で症状が消失し、QOL の上昇を認めた。PMS には Ca 代謝異常の可能性を示唆する結果であった (10)。

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、むしろ低値例が多く、骨代謝回転指標も正常範囲にあった。さらに脊椎の骨密度は寧ろ高値例が多かった。この結果からは、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にあるとは考えられない結果であった (10)。

この結果より、PMS が Ca 不足による Ca 代謝異常である可能性はすくない事が示唆される。逆にその病態生理がますます不明となった。しかし Ca、ビタミン D が著効を示すことは、この両者が中枢への新たな作用機序がある事を示唆するものであり、更に症例を増やし検討することが必要である。

今回の介入試験で、Ca750mg では軽度 PMS スコアが軽減するが、ビタミン D の併用で著しい改善が認められた。Ca とビタミン D 併用が著効を示したのである。しかし、カルシウムの吸収が増える事で効果が出たのか否かは考え難い。即ち介入前の食事調査で、対照群と Ca の摂取量を比較してもほとんど差が見られない。Ca 不足では PMS の発症が説明できないのである。むしろ中枢への作用でないかと想定される。Calbindin D28K は中枢に多数局在している様に、ビタミン D の受容体が中枢には存在している。また 1α OHD は、老人の転倒を予防する効果を示しており中枢への作用が想定されている。

日本で PMS の患者数は正確に調査されていないが、欧米では月経周期を有する女性の約 40 と推定されており、日本でも相当数の患者がいると想定される。実際、臨床の場で精しく問診すると相当数の患者が存在している。しかし有効な治療法がなく放置に近い状況である。その時効率的に Ca を摂取できる乳製品を Ca 源として用い、更にビタミン D を併用して PMS が軽快完治するならば、Ca 摂取の少ない女性への福音となり、健康に対する認識が改められ、女性 QOL は上昇すると考えられる。しかし前年及び本年共に牛乳の飲用を継続する事が困難であった。この現実に対し対応を如何

にすべきか、難しいテーマである。

カルシウム剤のサプリメントのみでも、PMSの治療は可能である。しかし本疾患は40に好発するので、肥満の始まる年齢でもある。食事由来のCaは肥満を抑制し寧ろ脂肪量を減らす効果のある事が既に知られているので、牛乳・乳製品に由来するCaの摂取が望ましい。これを考慮すると、サプリメントCaより、乳製品が理想といえる。潜在的な患者を含めて予想以上に多くのPMS患者が放置され日常生活でQOLが低下していると予想される。その為、乳製品（チーズ・スキムミルク等）によるCa投与が行われたならばその福音は計り知れない。

今回ビタミンDのPMSに対する有用性が改めて明らかとなった。このビタミンDの重要性を考えると、PMSは増加傾向にあるのではと懸念される。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の血中減少が起こっていると想定されるからである。実際乳幼児、小児のくる病及びその予備軍は増加しており、母親の摂取量及び血中ビタミンDの減少が進行している。その意味で本疾患は、女性のQOLを低下させ、老年期の骨粗鬆症の予備軍と言うべき疾患と位置づけられる可能性が示唆される。牛乳Caは、肥満を防止・抑制することが次第に明らかとなってきた。それ故中高年女性の健康及びQOLを考慮すると、牛乳及び乳製品の重要性は今後更に増大していくべきであるといえる。同時にビタミンDを積極的に摂取する必要も痛感される。

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BP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, 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.

- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) 福岡秀興. 月経前緊張症に対する牛乳治療効果の検討. 平成17年度牛乳栄養学術研究会委託研究報告書 pp120-128. 2006.

(表1) 介入前の栄養調査 (佐々木法)

	PMS群	対象群
n	21	25
年齢 (才)	29-48	23-36
月経前PMSスコア	19.9±8.3	4.3±2.5
カルシウム (mg)	471± 338	417± 219
リン酸 (mg)	823 ± 3334	836 ± 423
Mg (mg)	205± 73	208±74
ビタミンD (μg)	5.3 ± 3.2	5.9 ± 3.6
エネルギー (Cal)	1722 ± 444	1754 ± 442

(表2) 月経前及び月経中のPMSスコア

		月経前	月経中	
I群 n=6	介入前	20.3±8.5	15.8±6.3	**
	介入3ヶ月後	18.3±7.4	14.7± 8.8	**
II群 n=7	介入前	19.2±7.3	15.8±7.0	**
	介入3ヶ月後	3.2 ±4.7 ###	3.4 ±21	**、###
III群 n=6	介入前	20.7±7.4	16.3±7.1	**
	介入3ヶ月	11.9±9.5 ##	5.2 ± 5.8	** : ##
対照群		4.3±2.5	3.4 ±2.7	

** : p<0.01 (月経前と月経中)

##:p<0.001 (III群での介入前と介入後の各々月経前と、月経中の比較)

###: P<0.001 (II群での介入前と介入後の各々月経前と月経中の比較)