

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Disease

9.

11) 月経前症候群(Premenstrual syndrome : PMS)

1. 定義

月経前症候群(PMS)は日本産科婦人科学会用語解説集¹⁾では、「月経前3～10日の間続く精神的あるいは身体的症状で、月経発来とともに減退ないし消失するもの。」と示されている。その頻度は全女性の50～80%との報告があり、症状も200～300といわれているが、治療の希望をされるあるいは治療が必要となる症例は3～7%程度である。

欧米のPMSの定義、発症頻度、出現症状の頻度、治療方法は本邦とは異なっている。本邦でも近年PMSの症例報告が多くされているが、対象症例の症状の消退については「月経発来とともに減退する」症例を含み、厳密には日産婦の定義「月経発来とともに消失するもの」よりもAmerican College of Obstetricians and Gynecologists(ACOG)practice bulletinのPMSの診断基準(表E-9-11)-1)²⁾を用いていることが多い。Mortola et al.³⁾の診断基準からACOGのPMS診断基準が作成されているが、この診断基準はMortolaの診断基準5の下記部分が除かれており表E-9-11)-2にその部分を記載する。またACOGは「13日目まで再発しない」としているが、原案となるMortola et al. は「12日目まで再発しない」としている。これらの症状・診断基準は重要であり、覚えておく和良好的。

2. 病因・病態生理

PMSの発生には多岐にわたる要因が相互に密接に関与し複雑であり、現在でも不明な点が多い。病因を表E-9-11)-3に示すが、以前は β エンドルフィン説、卵巣女性ホルモンの周期的変化(図E-9-11)-1)⁴⁾が有力な説であった。うつ病患者ではセロトニン活性が低下していることが知られているが、プロゲステロンの低下はセロトニン分泌の低下をきたし、抑うつ、易疲労性、イライラなどをきたすとされ、またプロゲステロンの代謝物であるallopregnanoloneの低下は脳内GABA活性低下をきたし、易疲労性、不安、抑うつなどの症状が起きるとい説からである。しかし、欧米ではプロゲステロンの重要性については否定的である。これは下記の報告からである。

①：黄体期後期のプロゲステロンの低下が、GABAなど神経伝達物質にも作用し月経前症状を引き起こすと考えられたことがあったが、多くの女性が黄体期前期から症状を持つ^{5)~7)}。

②：排卵前のエストロゲンのピークと排卵後のプロゲステロンの上昇が症状発現を想定した仮説があったが、これは、あるものは排卵後、その他の者は黄体期後期に症状が起きるということから、個人個人のPMS症状の発現の違いを女性ホルモンだけでは説明できない。

③ PMSの治療としてGnRHaによる卵巣機能の抑制をしても、1カ月のプロゲステロン投与で症状が引き起こされ、プロゲステロンの投与は効果的でなかった⁵⁾。

④：PMS症状発現において、エストロゲンと比較してプロゲステロンの重要性は明らかでない。なぜなら気分障害を引き起こすのはエストロゲンよりプロゲステロンに責任があると示唆されている。エストロゲンが閉経周辺期のうつ女性に対し抗うつの作用する

(表 E-9-11)-1) PMS の診断基準(ACOG practice bulletin 2000)¹⁾

1. 過去3回の月経周期において、月経前の5日間に以下の身体症状または精神症状の少なくとも1つが存在する。	
情緒的	身体的
抑うつ 怒りの爆発 いら立ち 不安 混乱 社会からの引きこもり	乳房圧痛 腹部膨満感 頭痛 四肢のむくみ
2. これらの症状は月経開始後4日以内に軽快し、13日目まで再発しない。	
3. これらの症状は薬物療法、ホルモン内服、薬物あるいはアルコール使用によるものでない。	
4. 症状は次の2周期の前方視的な記録によって再現している。	
5. 社会的あるいは経済的能力のはっきりした障害が認められる。	

(表 E-9-11)-2) ACOG の診断基準に示されていない Mortola らの診断基準(1990)²⁾

5. 社会的あるいは経済的能力のはっきりした障害が認められる。 結婚生活あるいは人間関係における不和がその相手により確認される。 育児における困難 職場または学業成績の低下、欠席、遅刻、欠勤 社会的孤立の悪化 法的なもめごと 死の願望 身体症状の治療を希望している

(表 E-9-11)-3) PMS の病因

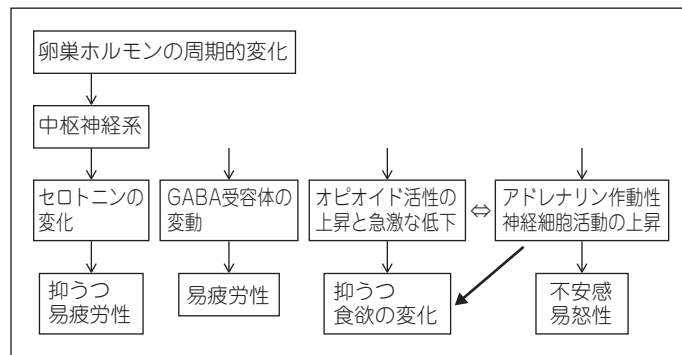
1. 性格説
2. 心因説
3. エストロゲン過剰説
4. プロゲステロン不足説
5. E/P 比高値説
6. オピオイドペプチド消退説
7. ビタミン欠乏説
8. 神経伝達物質代謝異常説
9. プロスタグランジン分泌異常説
10. プロラクチン分泌異常説
11. 骨盤内鬱血説

ことは知られているが、一方エストロゲンはPMS様症状の発症に対してゲスターゲンと同じ位効果があると報告されている。さらにエストロゲンはゲスターゲン誘発気分障害を増悪させるとの報告がある。

⑤：PMS症状の有無により性ステロイドホルモンの産生は異ならない。PMS患者は正常者に比べ性ステロイドホルモン反応性の増強が関係しているかもしれない。

近年ではセロトニン説が注目されている。セロトニンはPMSの病態生理に関わることが示唆されている。その理由として、下記が考えられる。

①：月経前の症状はSSRIのみならずセロトニンが増強する治療により効果的に軽快す

(図 E-9-11)-1) PMS の病態⁴⁾

る⁸⁾.

②：セロトニン生成に必要なトリプトファンのない食事やセロトニン受容体アンタゴニストによる処置などで、セロトニン神経系の障害は月経前症状を引き起こす⁹⁾.

③：セロトニン伝達系のさまざまな指標は PMS 女性において異常を呈していると報告されている。

また、PMS に関連する神経伝達物質に GABA がある。プロゲステロン代謝物質は GABA-A 受容体に相互作用するという事実がある。しかし、PMS 女性だけが GABA-A が調節しているプロゲステロン代謝物質の異常を有しているということについては疑問である。注目すべきことは、GABA ニューロンとセロトニンニューロンの間には重要な相互関係があることである。このことはセロトニン同様 PMS の病態生理において GABA は重要であるということを示している。いくつかの SSRI は、GABA-A 受容体を調節するプロゲステロン代謝物の産生に関与する酵素に深く影響すると報告されている¹⁰⁾。

一方、ビタミン B₆ はドパミンとセロトニン生成の補酵素であり、この低下は症状の一因になると考えられている。

3. 症状・診断

月経前の身体的症状で多いものは腹痛(約25%)、乳房緊満感(約25%)、腰痛(約20%)、頭痛・頭重感(約20%)など、精神的・行動的症状で多いものはいら立ち(約50%)、易怒感(21~29%)、眠気(11.5~28.7%)、抑うつ感(5.8~11.4%程度)などである¹¹⁾。PMS の症状・診断基準については表 E-9-11)-1、表 E-9-11)-2を参照されたい。診断に最も重要なのは即時的記録・前方視的記録である。症状を記載した複写式症状記入基礎体温用紙¹²⁾、「PMS メモリー」(計52症状のリストが記載)¹³⁾も有用で多く活用されている。独自に日誌を作られるのであれば、評価する質問紙などはいくつか報告されているが、MDQ (Menstrual Distress Questionnaire: 月経随伴症状に対する質問表47項目で質問している)¹⁴⁾、DRSP(Daily record of severity of problems)¹⁵⁾、DSR(Penn daily symptom rating)¹⁶⁾は PMS および月経前気分不快障害(Premenstrual Dysphoric Disorder: PMDD、後述)を診断することができるので参考にされると良い。本邦における PMS の実態調査が報告¹⁷⁾では PMS の症状は年齢・出産・就労によってその症状頻度に差異があると報告されている。年齢別では20歳代後半では頭痛、肩こり、乳房の張り、イライラが有意に高く、30歳代前半は①20歳代後半に比し有意に高い症状はむくみ、アレルギー、攻撃的になる症状で、②30歳代後半・40歳代前半に比し有意に高い症状は頭重、食欲増加、一人でいたいであったと報告している。出産歴では経産婦で有意に高い症状はアレ

(表 E-9-11)-4) 月経前不快気分障害(PMDD)研究用基準案(DSM-IV)¹⁹⁾

- A. 過去1年の間の月経周期のほとんどにおいて、以下の症例の5つ(またはそれ以上)が黄体期の最後の週の大半の時間に存在し、卵胞期の開始後2、3日以内に消失し始め、月経後1週間は存在しなかった。(1)、(2)、(3)、または(4)のいずれかの症状が少なくとも1つ存在する。
- (1) 著しい抑うつ気分、絶望感、自己卑下の観念
 - (2) 著しい不安、緊張、“緊張が高まっている”とか、“いらだっている”という感情
 - (3) 著しい情緒不安定(例：突然、悲しくなるまたは涙もろくなるという感じ、または拒絶に対する敏感さの増大)
 - (4) 持続的で著しい怒り、易怒性、または対人関係の摩擦の増加
 - (5) 日常の活動に対する興味の減退(例：仕事、学校、友人、趣味)
 - (6) 集中困難の自覚
 - (7) 倦怠感、易疲労性、または気力の著しい欠如
 - (8) 食欲の著明な変化、過食、または特定の食べ物への渴望
 - (9) 過眠または不眠
 - (10) 圧倒される、または制御不能という自覚
 - (11) 他の身体症状、例えば、乳房の圧痛または腫瘍、頭痛、関節痛または筋肉痛、“膨らんでいる”感覚、体重増加
- 注：月経のある女性では、黄体期は排卵と月経開始の間の時期に対応し、卵胞期は月経とともに始まる。月経のない女性(例：子宮摘出を受けた女性)では、黄体期と卵胞期の時期決定には、循環血中性ホルモンの測定が必要であろう。
- B. この障害は、仕事または学校、または通常の社会的活動や他者との対人関係を著しく妨げる(例：社会的活動の回避、仕事または学校での生産性および効率の低下)。
- C. この障害は、大うつ病性障害、パニック障害、気分変調性障害、または人格障害のような、他の障害の症状の単なる悪化ではない(ただし、これらの障害のどれに重なってもよい)。
- D. 基準 A, B, および C は、症状のある性周期の少なくとも連続2回について、前方視的に行われる毎日の評定により確認される(診断は、この確認に先立ち、暫定的に下されてもよい)。

ギー、イライラ、怒りやすい、攻撃的になる、つまらない人間だと思う、健康管理ができない、家族への暴言としている。就労別では専業主婦では便秘、怒りやすい、フルタイム就労者ではいつも通りに仕事ができない、他人と口論するが有意に高い症状であるとしている。海外では就業につけない、仕事に支障をきたすなど PMS は社会問題になっている疾患である。

4. 鑑別診断

最も重要なのは月経困難症(機能的・器質的)とうつ病、PMDD、気分変調性障害不安障害、甲状腺機能低下症などを診断、除外する。また PTSD、DV などとの関連を調査する。

その鑑別診断のためにも即時的記録・前方視的記録が必要である。

PMS は10歳代からの発症例もあるが、「30歳代中期症候群」といわれており、うつ病もまた30歳代からの発症が多いので最初に鑑別することが重要である。M.I.N.I.(精神疾患簡易構造化面接法)¹⁸⁾はうつ病の疑いがあるか診断に簡易である。うつ病の疑い、死の願望などがある場合には精神科に依頼する。

精神化領域では、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV(DMS-IV)で PMS の重症型として PMDD の研究用基準案(表 E-9-11)-4)¹⁹⁾が報告されている。PMDD は PMS に比較してより精神的症状が主体となる症候群であるが、表に示す厳しい基準を用いることによってより一般的な、身体症状が強い、PMS と区別することができる。

(表 E-9-11)-5) 月経前に症状の増悪する疾患

1. 月経困難症(機能的, 器質的)
2. うつ病片頭痛
3. 不安障害(anxiety disorder):パニック障害(panic disorder)を含む
4. 周期性乳房痛(cyclic mastalgia)
5. けいれん性疾患
6. 気管支喘息
7. 慢性疲労性症候群
8. アレルギー
9. 甲状腺機能異常
10. 副腎機能異常
11. 閉経への移行時期

(表 E-9-11)-6) 非薬物療法

1. 食事: 炭水化物の摂取
: カルシウム 1,200mg/day
: マグネシウム
: ビタミン E
: ビタミン B₆
: γ -リノレン酸含有食品
2. 嗜好品 カフェイン, アルコール制限, 禁煙(受動を含む)
3. 運動 有酸素運動
4. 支持療法 認知行動療法など

表 E-9-11)-5)に鑑別診断する代表的疾患を示す。真の月経期片頭痛(menstrual migraine)は、黄体期あるいは月経期だけに認める頭痛であるが一般的ではない。しかしこの時期に片頭痛が増悪することがあり、これを月経関連片頭痛(menstrual-associated migraine)という。また本邦では乳房痛を PMS の症状としているが、ACOG の診断基準は乳房痛でなく乳房圧痛であり、鑑別診断にされていると考える。しかし本症状は PMS/PMDD に良くみられる症状である。精神的症状が優位である PMDD の乳房痛は重度ではなく特別な治療の必要性はないといわれている。

5. 治療

本邦では、PMS の実態については報告されているが、治療 strategy のエビデンスはない。しかし肝要なのは PMS と診断することであり、その重症度の把握である。

非薬物療法を表 E-9-11)-6)に、PMS/PMDD の重症度別治療方針²⁰⁾を表 E-9-11)-7)に示す。

①毎日症状日誌をつけることは主訴の改善につながる。症状日誌としては(独自に作られた)症状記入基礎体温用紙、PMS メモリーなどを用いる。質問項目が多い場合は PMS と診断された後は必要な症状の程度の記載のみでよいと考えるが、経過中新たな症状が出現した場合は日誌に追加するよう指導する。PMS は患者の生活に障害をきたす症状をもつのであるが、障害が治療されなくても続発症を起こすことは通常ない。

②患者が症状改善を希望する場合に治療することを決定する。最初に行われる治療は非薬物療法である。軽症から中等症の PMS は食事療法、毎日の運動、ストレス管理、リラクゼーション、支持療法などの非薬物療法を行う。毎日日誌をつけること、月経に関連した症状について家族や第三者と討論すること、行動の改良などは支持療法と考えられている。

③身体症状が優位な PMS には、本邦では排卵抑制を目的とした EP 剤や漢方療法、疼痛に対して NSAIDs あるいは乳房(圧)痛にプロモクリプチンを投薬する。

④重症の PMS では非薬物療法を補助療法として薬物療法が行われる(表 E-9-11)-7)。イライラ、抑うつがセロトニン低下による症状と考えられることから、情緒的症状が強い場合は SSRI が使用される。PMS/PMDD に対する SSRI の効果は60~90%(プラセボは30~40%)と報告されている。SSRI は他の抗うつ薬のように持続的に使用されるのみならず、他の抗うつ薬と比較しその効果が早く出現するといわれており、黄体期のみの投与で十分効果がみられると報告されている。

(表 E-9-11)-7) PMS/PMDD の重症度別治療方針²⁰⁾

Level 1：軽症から中等症の PMS

ライフスタイル：有酸素運動，栄養療法(カフェイン，塩分，アルコール摂取の減量，炭水化物摂取の増量)

毎日カルシウムあるいはマグネシウムのサプリメントの摂取，イチゴ類などの摂取

Level 1a：身体症状の優位な PMS

Spironolactone：乳房圧痛，腹部膨満感

経口避妊薬や酢酸メドロキシプロゲステロンデポ剤：乳房痛，急激な腹痛(あるいはこむら返り)，その他の腹痛

消炎鎮痛薬：黄体期におきるほとんどの身体症状

Level 3：気分障害が強い PMS/PMDD

A. 症状のある日にのみ SSRI を使用

B. 毎日 SSRI を使用

C. SSRI の効果がない，許容されない場合は SSRI 投与を断念する前に少なくとも 2 つの SSRI(venlafaxine を含む)を加え試みる。

D. 黄体期の buspirone 投与

Level 4：Level 1 から 3 の治療に反応しない PMDD

A. 持続的高用量 progestin(medroxyprogesterone acetate 20-30mg daily, or depo medroxyprogesterone acetate 150mg every 3 months)

B. GnRHa 投与(6 カ月以上続ける場合には add back)

C. 両側卵巢摘出(GnRHa が有効であることが示され唯一の選択である場合のみ)

2-4 周期効果が得られなかった場合は次のレベルに進展する。

《参考文献》

1. 社団法人日本産科婦人科学会. 産科婦人科用語解説集 (第2版). 東京：金原出版, 1999 ; 34
2. ACOG practice bulletin. Premenstrual syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2001 ; 73 : 183—191
3. Mortola JF, Girton L, Beck L, Yen SSC. Diagnosis of Premenstrual Syndrome by a Simple, Prospective, and Reliable Instrument : The Calendar of Premenstrual Experiences. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 302—307
4. 矢本希夫. [日常臨床で遭遇したら] 月経前症候群(PMS)への対応. 日産婦誌 1999 ; 51 : N151—N154
5. Schmidt PJ, Nieman LK, Danaceau MA, Adams LF, Rubinow DR. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. N Engl J Med 1998 ; 338 : 209—216
6. Smith SS, Ruderman Y, Frye C, Homanics G, Yuan M. Steroid withdrawal in the mouse results in anxiogenic effects of 3alpha, 5beta-THP : a possible model of premenstrual dysphoric disorder. Psychopharmacology 2005 ; 29 : 1—11
7. Sundstrom Poromaa I, Smith S, Gulinello M. GABA receptors, progesterone and premenstrual dysphoric disorder. Arch Women Ment Health 2003 ; 6 : 23—41
8. Landen M, Eriksson O, Sundblad C, Andersch B, Naessen T, Eriksson E. Compounds with affinity for serotonergic receptors in the treatment of premenstrual dysphoria : a comparison of buspirone, nefazodone and placebo. Psy-

- chopharmacology 2001 ; 155 : 292—298
9. Menkes DB, Coates DC, Fawcett JP. Acute tryptophan depletion aggravates premenstrual syndrome. *J Affect Disord* 1994 ; 32 : 37—44
 10. Bhagwagar Z, Wylezinska M, Talor M, Jezzard P, Matthews PM, Cowen PJ. Increased brain GABA concentrations following acute administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 368—370
 11. 玉田太朗. わが国の月経随伴症状の実態と特徴. *臨婦産* 2005 ; 59 : 947—935
 12. 白土なほ子, 長塚正晃, 千葉 博, 木村武彦, 岡井 崇. 若年者の月経前症候群. *産婦治療* 2005 ; 91 : 516—522
 13. 松本清一. 月経らくらく講座. 東京 : 文光堂, 2005
 14. Moos RH. The Development of a Menstrual Distress Questionnaire. *Psychosom Med* 1968 ; 30 : 853—867
 15. Endicott J, Freeman EW, Kielich AM, Sondheimer SJ. PMS : new treatment that really work. *Patient Care* 1996 ; 30 : 88—123
 16. Freeman EW, DeRubeis RJ, Rickels K. Reliability and validity of a daily diary for premenstrual syndrome. *Psychiatry Res* 1996 ; 65 : 97—106
 17. 川瀬良美, 森 和代, 吉崎晶子, 和田充弘, 松本清一. 本邦における成熟期女性の PMS の実態. *女性心身誌* 2004 ; 9 : 119—133
 18. 大坪天平. 「内科医のためのうつ病診療」診療のノウハウ M.I.N.I.の使い方. *Modern Physician* 2002 ; 22 : 1069—1073
 19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV* (fourth ed.). Washington, D.C. : American Psychiatric Association, 1994
 20. Johnson SR. Premenstrual Syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder, and Beyond : A Clinical Primer for Practitioners. *Obstet Gynecol* 2004 ; 104 (4) : 845—859

〈長塚 正晃*〉

*Masaaki NAGATSUKA

**Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo*

Key words : Menstrual symptoms · Premenstrual syndrome (PMS) · Premenstrual Dysphoric Disorder (PMDD) · Menstrual Distress Questionnaire (MDQ)

索引語 : 月経随伴症状, 月経前症候群, 月経前不快気分障害, 月経窮迫度調査
