

東京都精神保健福祉協議会2023年度講演会
現代社会における女性のメンタルヘルス
2023.10.5.

女性特有のうつにどう対応するか？ ～女性ホルモンとの関係を含めて～

東京女子医科大学附属足立医療センター
心療・精神科 大坪天平

大坪天平の利益相反（COI）開示

講演料・原稿料として

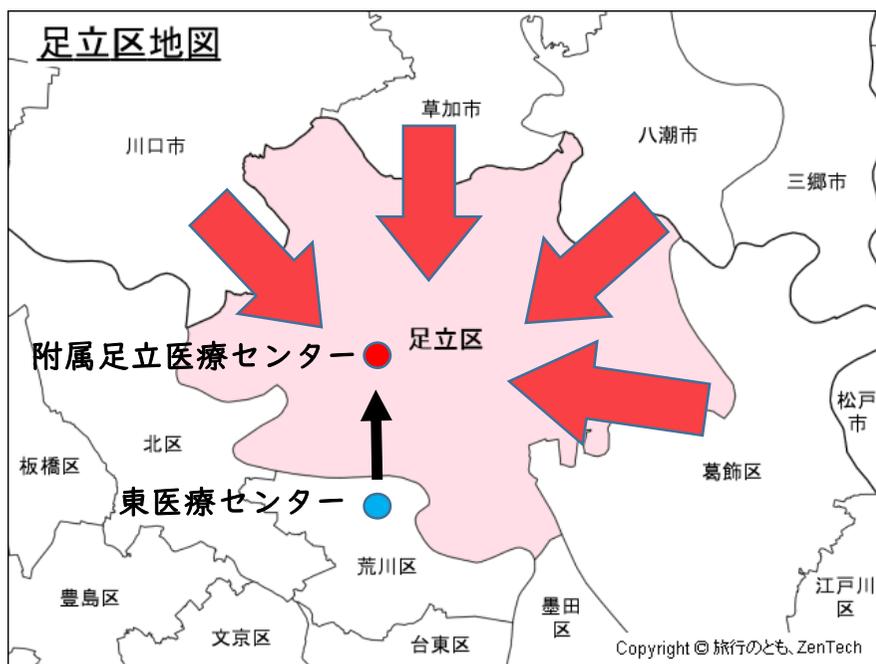
IQVIA, ヴィアトリス, エーザイ, MSD, 大塚製薬, 共和薬品工業, 武田薬品工業,
田辺三菱製薬, 日本イーライリリー, ファイザー, Meiji Seikaファルマ, 持田製薬, 住友ファーマ,
吉富薬品, ルンドベック・ジャパン

【本日の講演に関して開示すべきCOI関係にある企業等】

なし

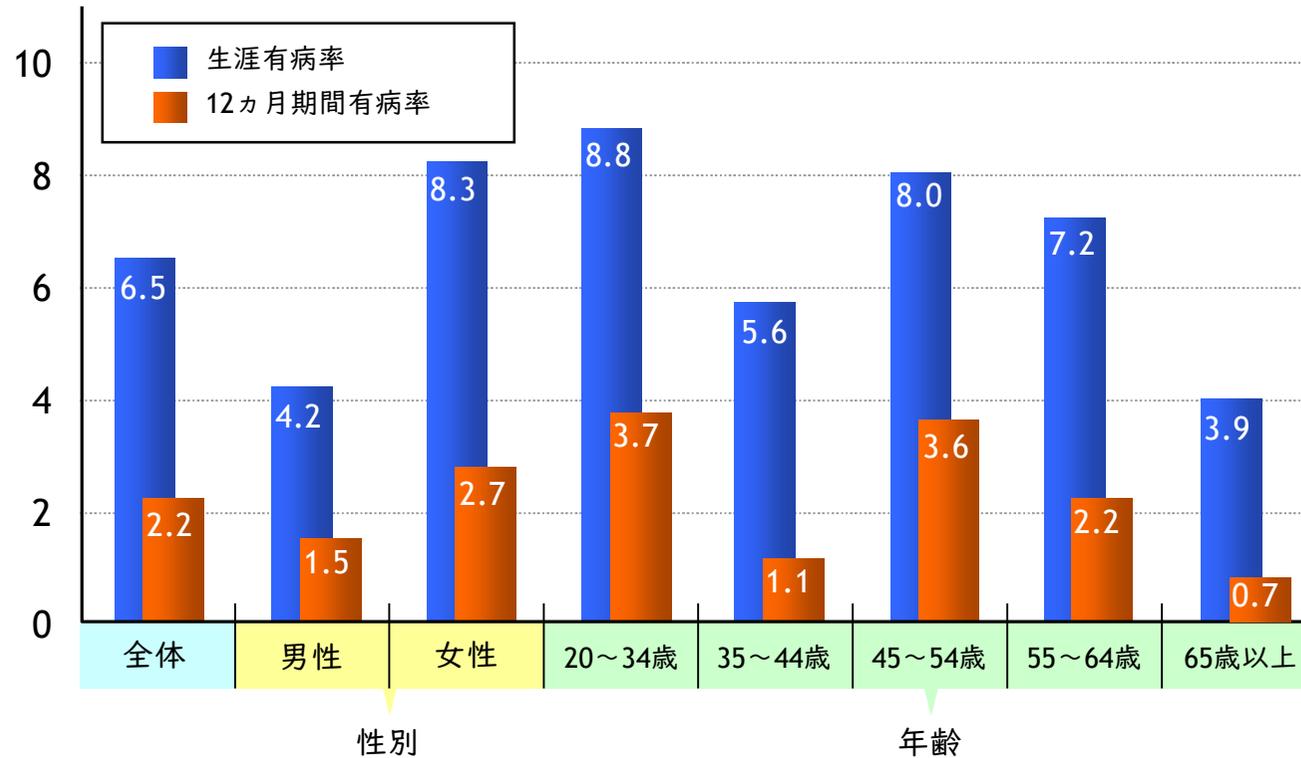
東京女子医科大学附属足立医療センター

2022年1月1日，足立区江北に
東京女子医科大学附属足立医療センターとして移転



日本におけるうつ病の有病率

地域住民におけるうつ病の頻度（DSM-IV診断基準による「大うつ病」）



調査方法：岡山市，長崎市および鹿児島県の2市町の20歳以上の住民1664人を対象に面接調査を実施

女性はうつ病になりやすい

1. 性ホルモンの変動
月経，妊娠，出産，産褥，更年期
2. 政治・社会・文化環境・女性観
男女差別（ジェンダーギャップ），
嫁姑問題，ハラスメント，
仕事と家庭・育児のバランス，
高齢者介護，DV・レイプ

Kessler RC, et al., J Affect Disord 1994: 30(1): 15-26

Kessler RC, J Affect Disord 2003: 74(1): 5-13

Seedat S, et al., Arch Gen Psychiatry 2009: 66(7): 785-95

Accortt EE, et al., J Womens Health (Larchmt) 2008: 17(10): 1583-90 より引用改変

精神疾患の性差（生物学的・心理社会的）

1. 小児期はうつ病の性差は目立たないが，13歳を超えると，女性は男性より劇的にうつ病になりやすくなり¹⁾，閉経後は劇的に減少する²⁾
2. 女性はストレスフルな出来事に直面すると，それを「反芻」する傾向が男性より強い³⁾
3. 女性のうつ病の危険因子として，対人関係のストレスが主なものに対して，男性は対外的ストレスフルイベントが主であった⁴⁾
4. 女性は他者からの情緒的サポートがあると，うつ病発症リスクを有意に低下させたが，男性の場合，情緒的サポートによるうつ病発症の低下は認められなかった⁵⁾

1) Hankin, B.L., et al.: J. Abnorm. Psychol., 107: 128-140, 1998.

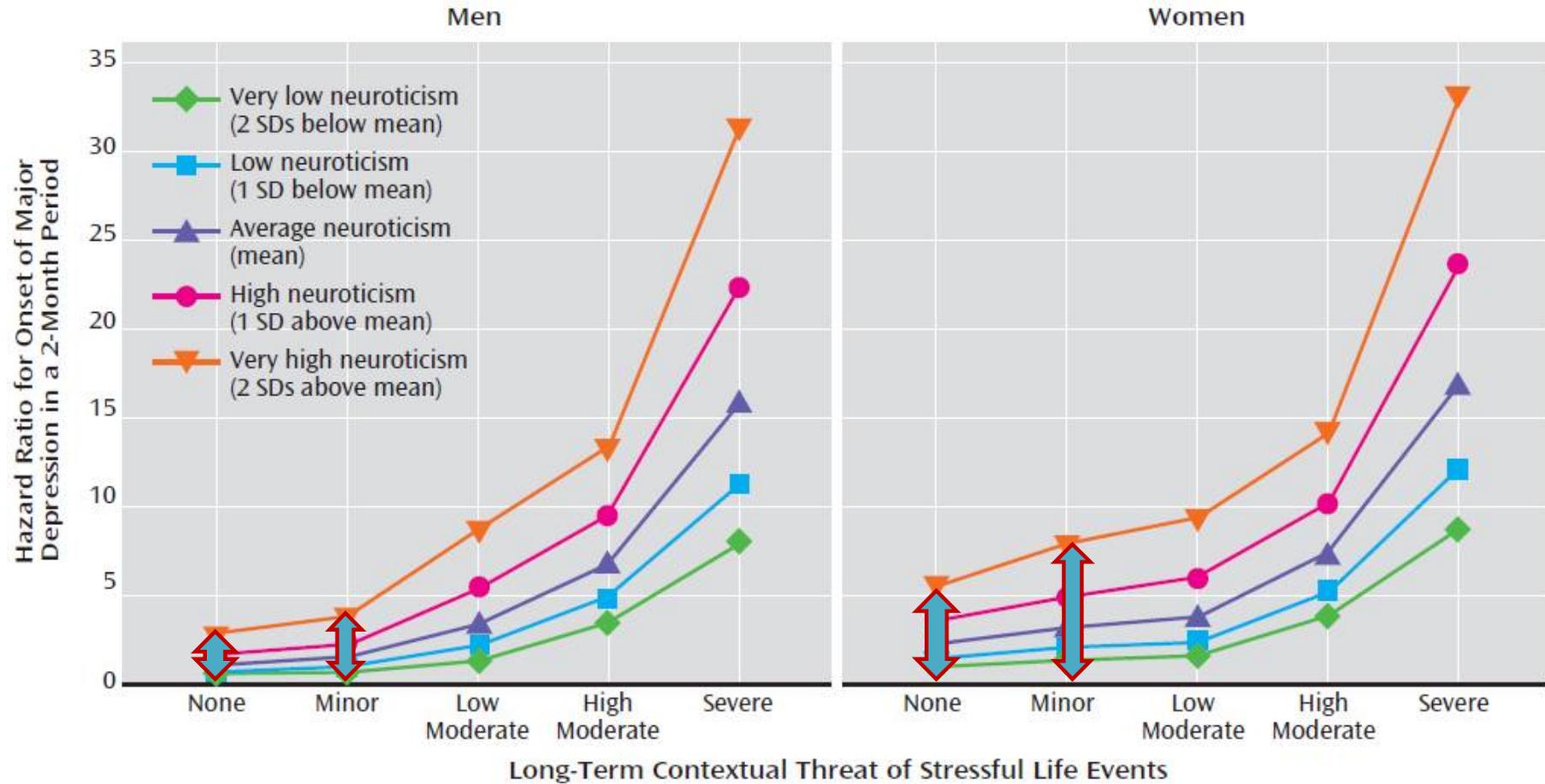
2) Freeman, E.W., et al.: JAMA Psychiatry, 71: 36-43, 2014.

3) Nolen-Hoeksema, S., et al.: Personal. Individ. Differ., 51: 704-708, 2011.

4) Kendler, K.S., et al.: Gardner, C.O.: Am. J. Psychiatry, 171: 426-435, 2014.

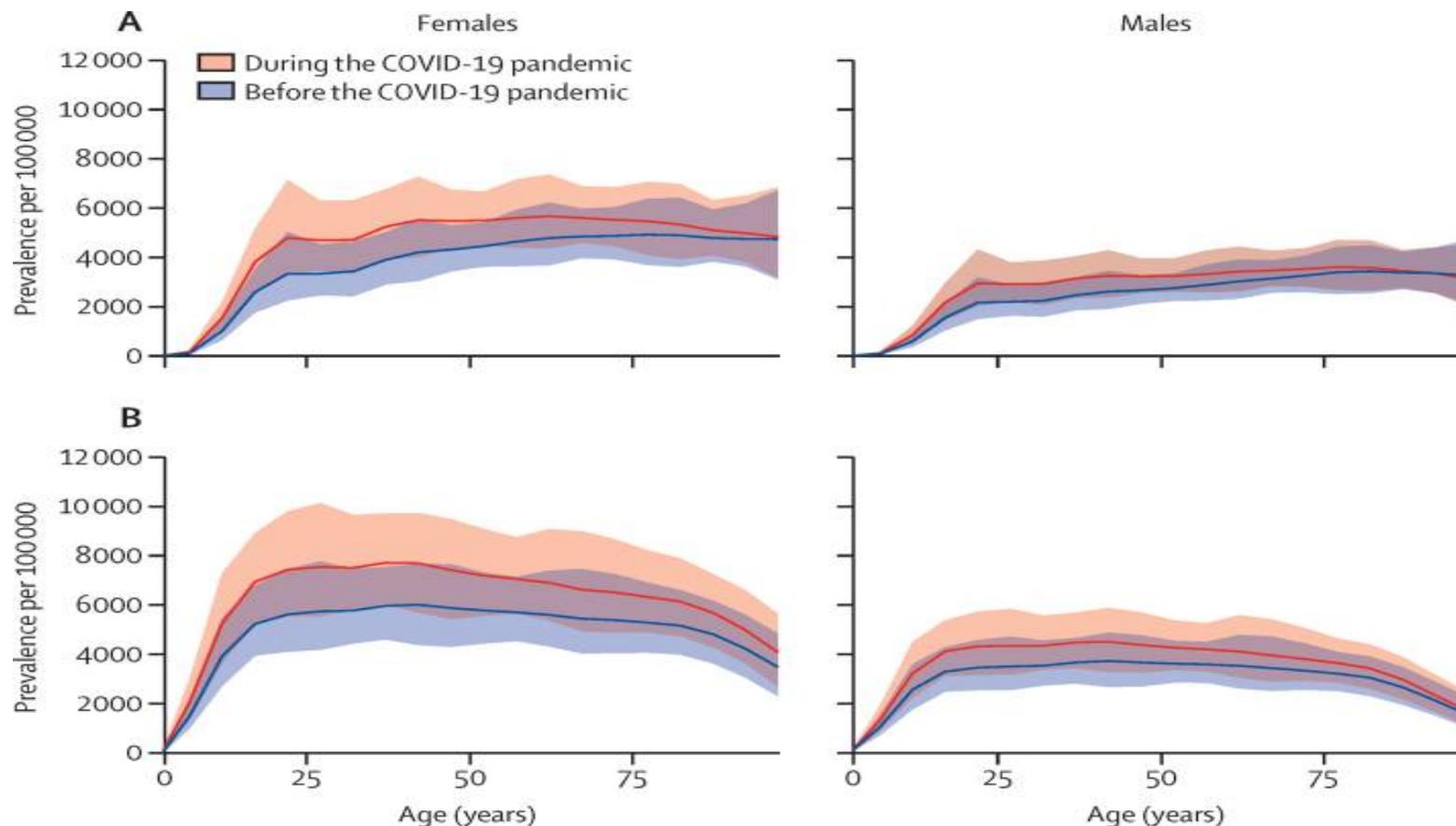
5) Kendler, K.S., et al.: Am. J. Psychiatry, 162: 250-256, 2005.

うつ病発症に影響する 神経症的性格傾向とストレスの役割



大うつ病性障害 (A) と不安症 (B) の世界的有病率の推移 COVID-19パンデミック前後 (2020年) 一年齢と性別一

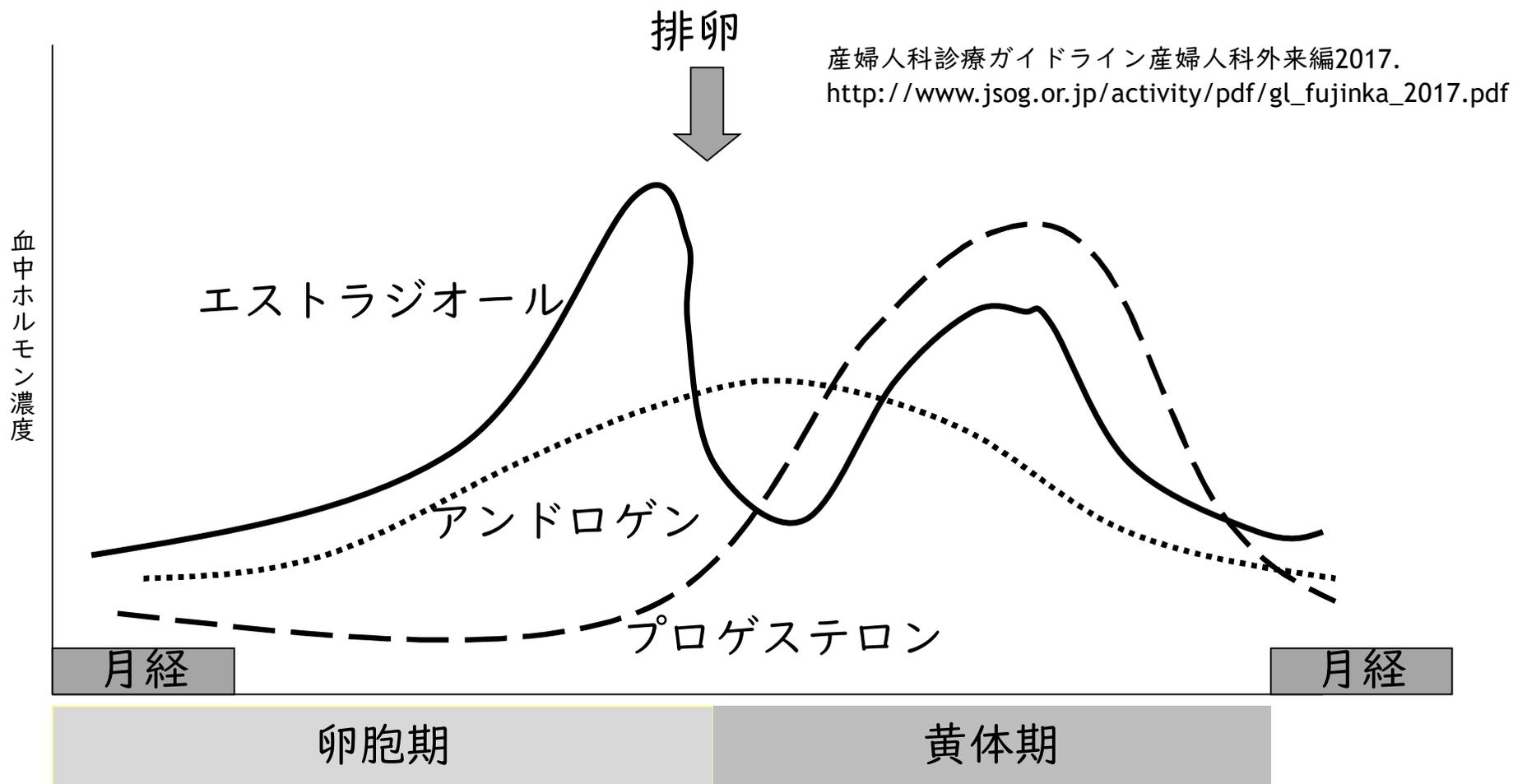
大うつ病性障害



不安症

COVID-19 Mental Disorders Collaborators: Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. Lancet 2021;398(10312):1700-1712.

月経周期と性ホルモン, PMS, PMDD症状



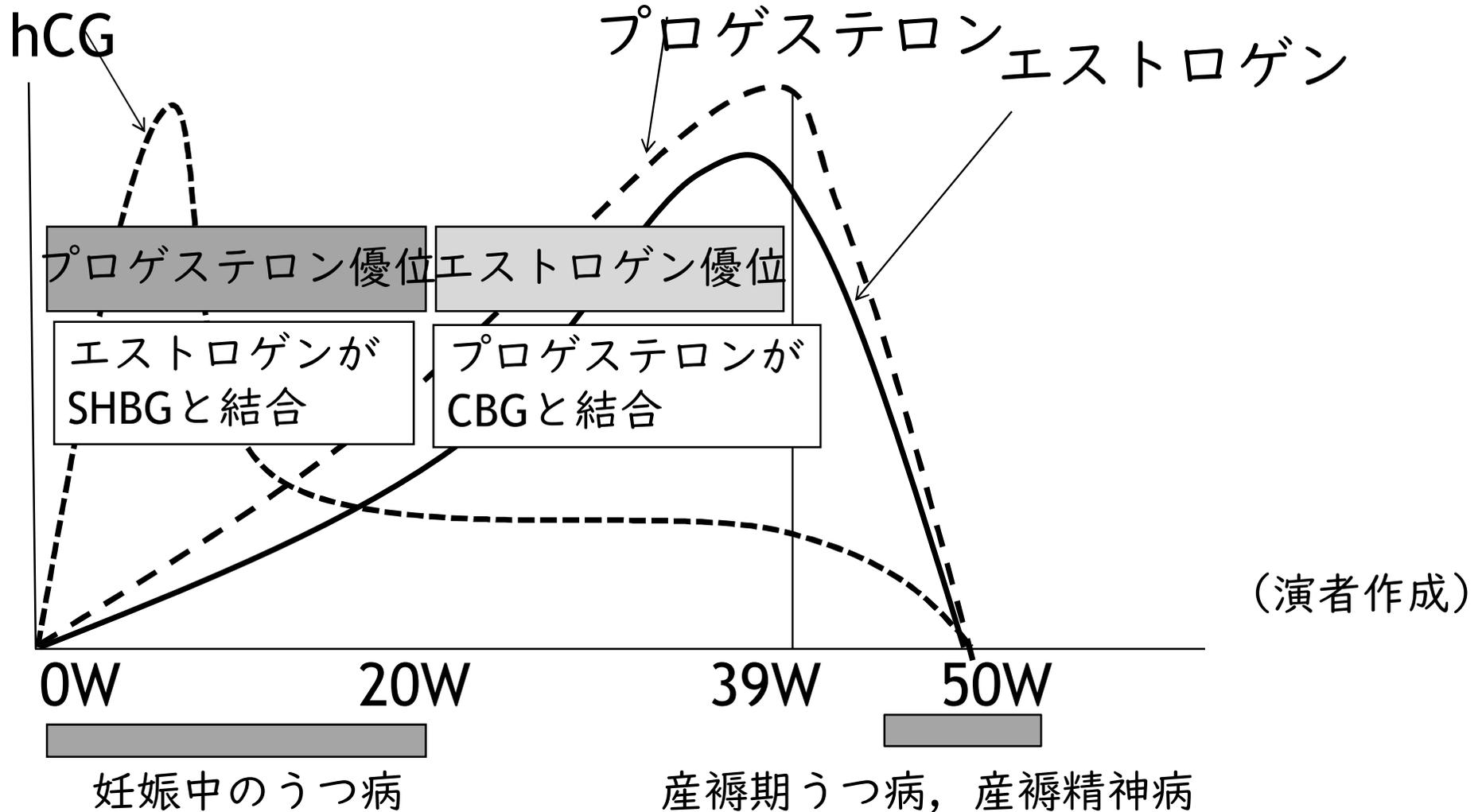
GnRHアゴニストで排卵抑制するとPMS, PMDDは生じにくいのでプロゲステロンも関係あるのは確か。しかし、排卵期前後に症状悪化する人も多く、エストロゲンの減少も関係すると思われる。

症状

PMS, PMDD
症状出現

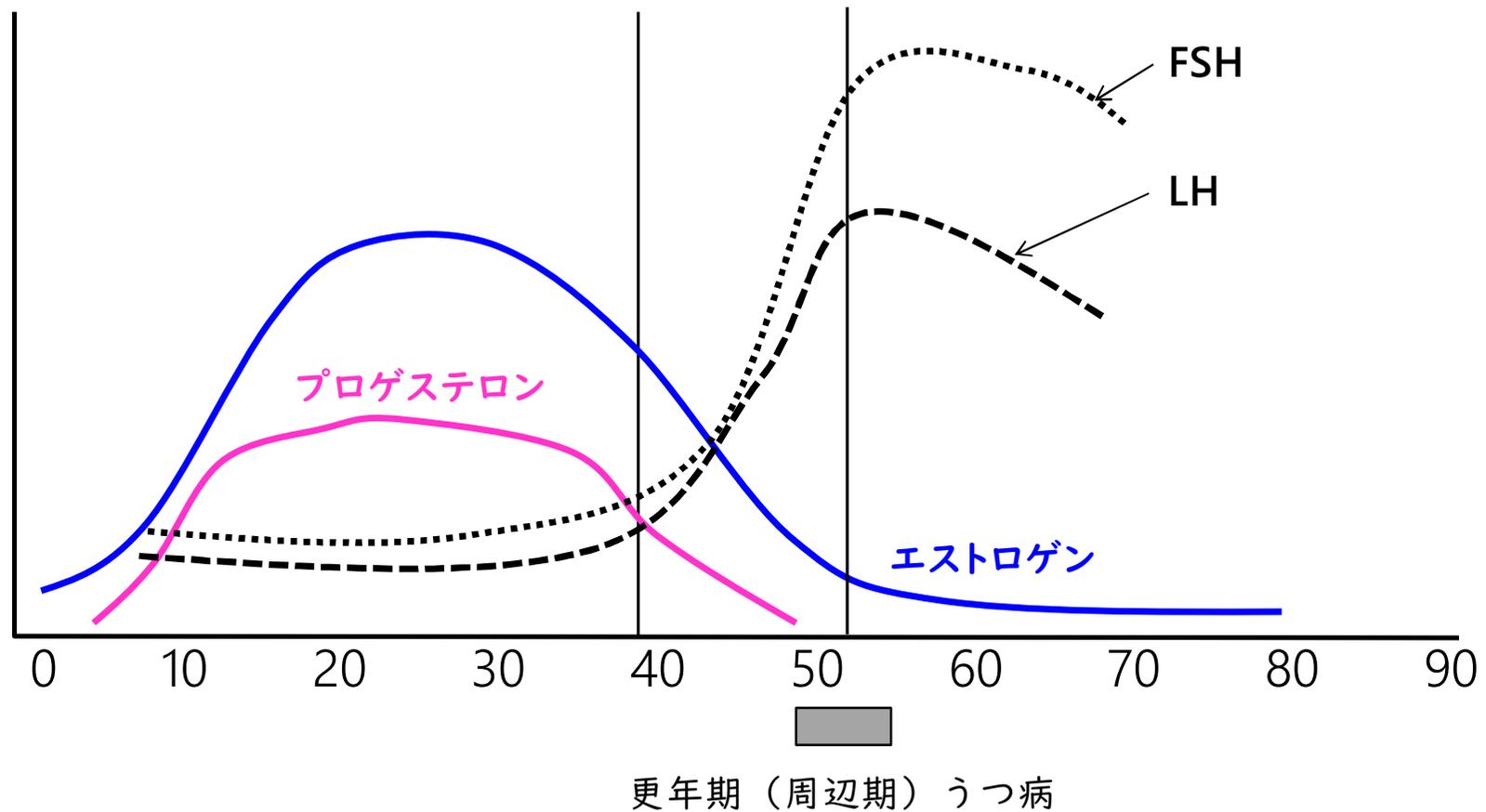
妊娠とホルモンの変化

産婦人科診療ガイドライン産婦人科外来編2017.
http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2017.pdf



年齢と性ホルモン

産婦人科診療ガイドライン産婦人科外来編2017.
http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2017.pdf



(演者作成)

女性に特有の抑うつ

- 月経前症候群（PMS）
- 月経前不快気分症候群（PMDD）
- 妊娠期のうつ病
- マタニティー・ブルーズ
- 産後うつ病
- 更年期障害に伴なううつ病
- Premenstrual exacerbation（PME）

月経前気分障害の疫学

- 月経前に小さなまたは孤立性の変化→75%
- PMS →20~50%（中等度以上5.4%）
- PMDD →2~17.6%（約5%）（わが国1.2~4.2%）

American Psychiatric Association（2000）：Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fourth edition Text revision: DSM-IV-TR. American Psychiatric Press, Washington DC.

産婦人科診療ガイドライン-婦人科外来編2017.

http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2017.pdf

de Carvalho AB, et al. Psychiatry Res. 2018;268:42-45.

大坪天平, 尾鷲登志美：女性心身医学, 2007;12(1-2), 268-272.

PMSの診断基準 (ACOG)

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（抑うつ、怒りの爆発、いらだち、不安、混乱、社会的ひきこもり）
身体的（乳房緊満感・圧痛、腹部膨満感、頭痛、関節痛、四肢のおくみ、体重増加）
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. 薬物やアルコールによらない
4. その後2周期の前方視的記録によって再現している
5. 社会的、経済的能力に障害がみられる

American College of Obstetricians and Gynecologists. Premenstrual Syndrome. Guidelines for Women's Health Care. A Resource Manual, Fourth Edition, 2014; 607-613. (Guideline)

PMDDの診断基準 (DSM-5)

- A. ほとんどの月経周期において、月経開始前最終週に少なくとも5つの症状が認められ、月経開始数日以内に軽快し始め月経終了後の週には最小限になるか消失する。
- B. 以下の症状のうち1つまたはそれ以上が存在する。
- (1) 著しい感情の不安定性 (例：気分変動；突然悲しくなる，または涙もろくなる，または拒絶に対する敏感さの亢進)
 - (2) 著しいいらだたしさ，怒り，易怒性，または対人関係の摩擦の増加
 - (3) 著しい抑うつ気分，絶望感，自己批判的思考
 - (4) 著しい不安，緊張，および/または“高まっている”とか“いらだっている”という感覚
- C. さらに，以下の症状のうち1つ（またはそれ以上）が存在し，上記基準Bの症状と合わせると，症状は5つ以上になる。
- (1) 通常の活動（例：仕事，学校，友人，趣味）における興味の減退
 - (2) 集中困難の自覚
 - (3) 倦怠感，易疲労性，または気力の著しい欠如
 - (4) 食欲の著しい変化，過食，または特定の食物への渴望
 - (5) 過眠または不眠
 - (6) 圧倒される，または制御不能という感じ
 - (7) 他の身体症状，例えば，乳房の圧痛または腫脹，関節痛または筋肉痛，“膨らんでいる”感覚，体重増加

注：基準A～Cの症状は，先行する1年間のほとんどの月経周期で満たされている。

PMDD患者の具体的主訴

- 些細なことで激昂し，ひどい言葉で夫や母親をディスる
- 子供にも手を挙げそうになり，隣室退避後ふて寝する
- 泣きたいわけでもないのに，涙が出る
- 隣室の換気扇の臭いや室外機の音が気になる
- 人に会いたくないのに，放置されると怒る
- 昼は眠だるく，夜は眠れない
- 生きている意味や自分の価値を感じず，消えてしまった方がいいのかと思う（死にたいのとは違う）
- 自分がドタキャンするのが怖くて予定を入れられない

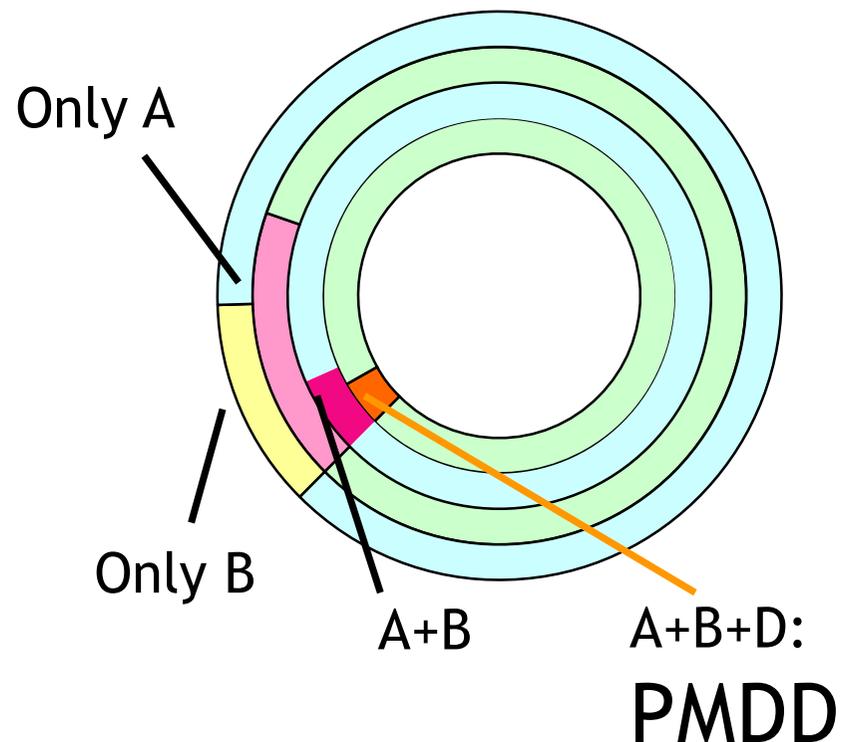
（演者作成）

PMDD専門外来で印象に残った症例

- 月経前の1～2日間，体がどうしても動かず必ず学校を休む真面目な高校生（海外留学予定）
- 「PMDDの症状があまりにもつらいから卵巣を取りたい．ここに来たら卵巣を取ってくれる医師を紹介してくれると思ったのに」と泣きながら訴える38歳の女性
- PMDDの症状のせいで，20代の間，周囲も本人も境界性人格障害だと思っていた30代の女性

PMDDの有病率（本邦データ）

- PMDD 4.2 %
(DSM-IVの診断基準項目A,B,Dを満たす)
- 診断基準項目A,Bを満たす 5.9 %
- 診断基準項目 A を満たす 17.9 %



PMDDの有無によるpersonalityの比較

	PMDD		Non-PMDD		P (t-test)
	Average	SD	Average	SD	
EPQ- 神経症性	16.6	3.6	>14.7	3.7	.003
EPQ- 外向性	16.0	2.5	=16.1	3.1	.376
NEO-神経質	30.1	6.9	>25.6	6.7	.000
NEO-外向性	22.2	5.2	<24.7	6.1	.009
NEO-開拓性	28.1	4.5	=27.7	4.5	.42
NEO-愛想のよさ	27.3	4.7	<28.7	4.6	.082
NEO-誠実さ	24.9	5.8	<26.5	5.6	.11

大坪天平, 尾鷲登志美: 女性心身医学, 2007:12(1-2), 268-272.

PMDDの有無に関連する要因 Logistic解析

	B value	Odd Ratio	95%CI	P
夜勤回数	1.684	5.389	1.033-28.102	.046
ストレスサー	.420	1.522	1.123-2.063	.007
ソーシャル サポート	.012	1.012	.985-1.039	.380
EPQ-神経症性	.168	1.183	.944-1.482	.145
EPQ-外向性	-.057	.945	.737-1.212	.656
喫煙指数	-.274	.760	.537-1.076	.121
年齢	.088	1.092	.979-1.217	.115
アルコール	-.111	.895	.086-9.271	.926

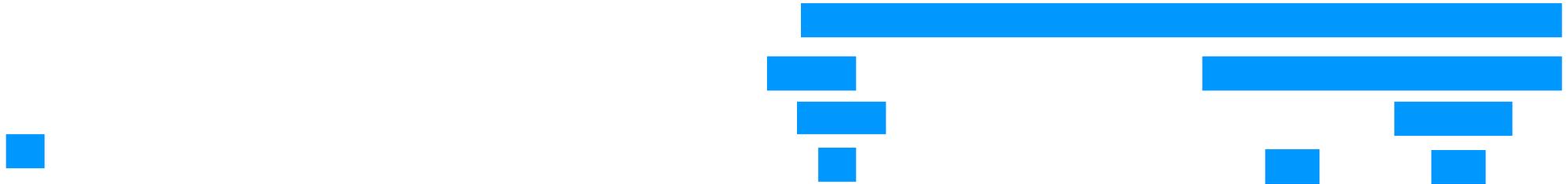
95% CI: 95% Confidence Interval

大坪天平, 尾鷲登志美: 女性心身医学, 2007:12(1-2), 268-272.

当院での処方パターン



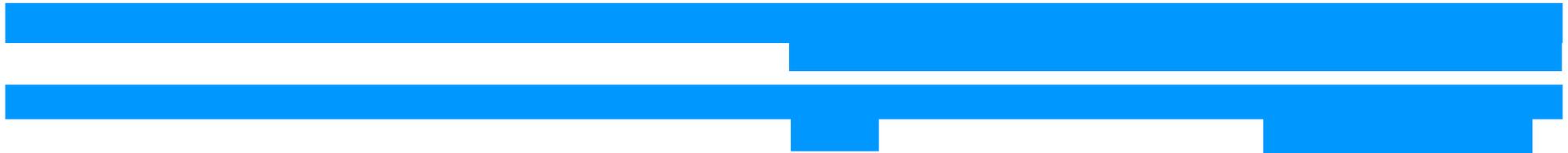
1. 間欠療法 SSRI-A(25)0.5-1錠 or SSRI-B(10)0.5-1錠



2. 連日投与 連日同用量



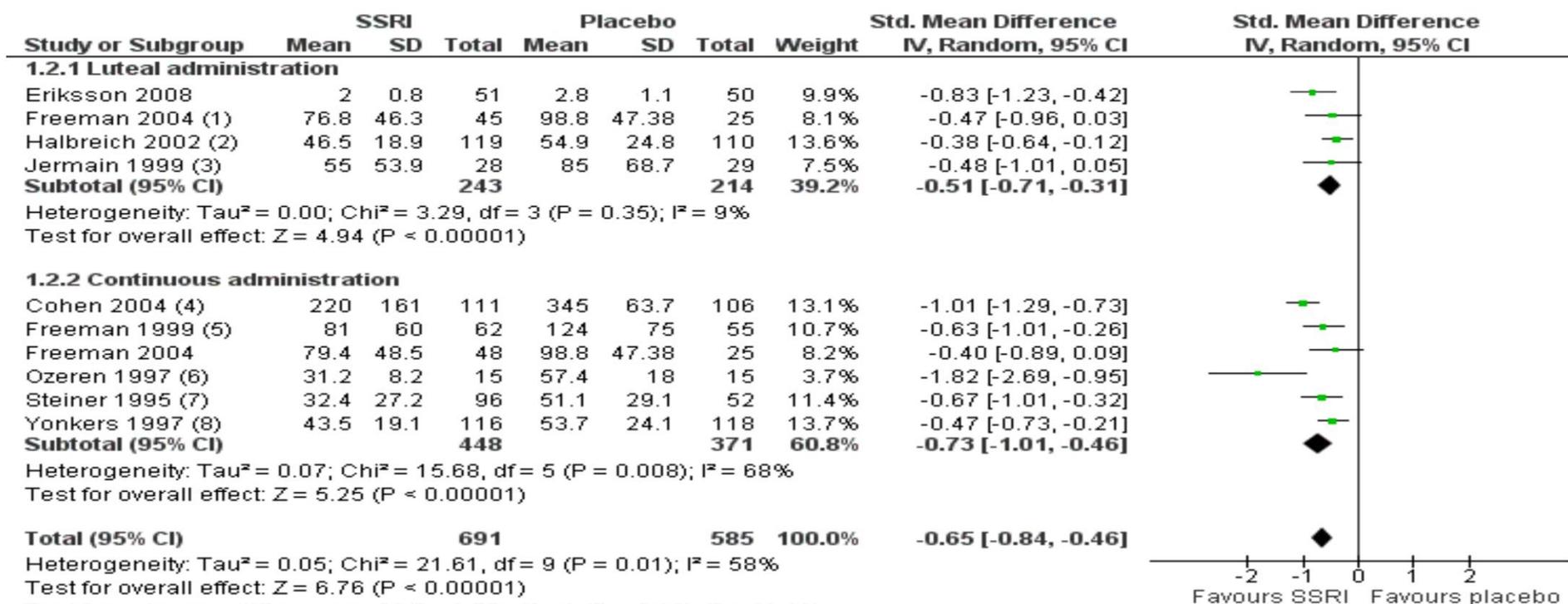
3. 連日投与＋月経前増量 連日1錠＋月経前2錠など



「演者作成，本邦未承認」

PMS/PMDDに対するSSRIのメタ解析 (Cochrane Rev)

Forest plot of comparison: 1 SSRIs versus placebo - all symptoms (end scores), outcome: 1.2 Moderate dose SSRI.

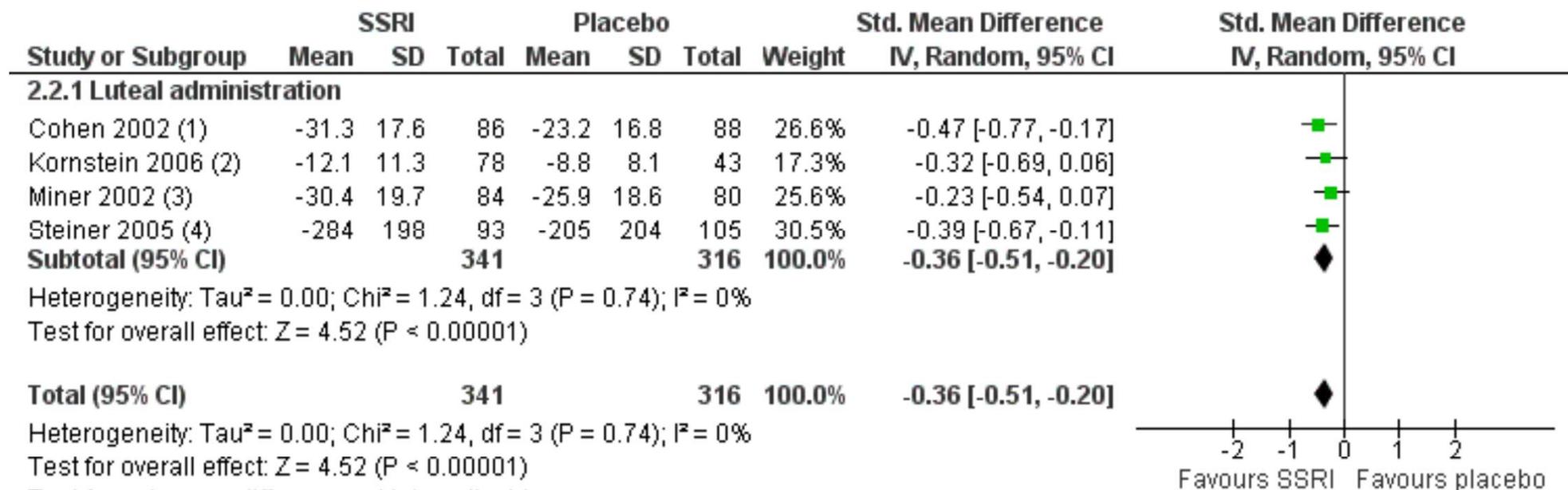


- (1) Daily Symptom Rating Form score
- (2) Daily Record of Severity of Problems score
- (3) Calendar of premenstrual experiences
- (4) VAS Total
- (5) Penn Daily Symptom Report
- (6) Calendar of Premenstrual Experiences
- (7) VAS total premenstrual symptom score
- (8) Daily Record of Severity of Problems

Marjoribanks J, et al.: Cochrane Database Syst Rev.2013(6): CD001396.
doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.

PMS/PMDDに対するSSRIのメタ解析 (Cochrane Rev)

Forest plot of comparison: 2 SSRIs versus placebo - all symptoms (change scores), outcome: 2.2 Moderate dose SSRI.



Test for subgroup differences: Not applicable

(1) Daily Record of Severity of Problems total score (self-report).

(2) 50 mg dose. Daily Symptom Report Score (self-report)

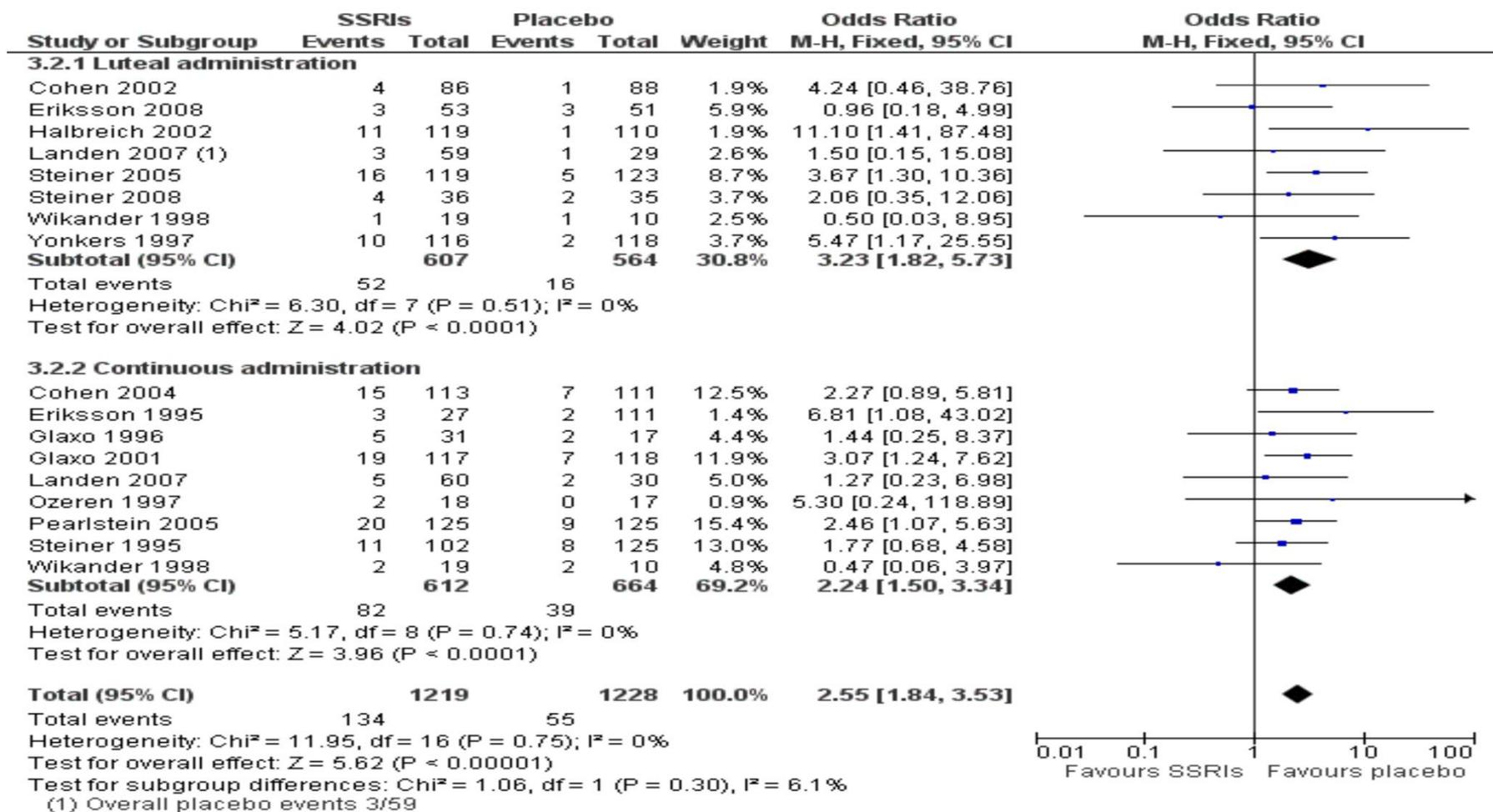
(3) Two doses of fluoxetine 90mgs, 14 days and seven days before expected menses. Daily Record of Severity of Problems total score

(4) Total VAS symptoms

Marjoribanks J, et al.: Cochrane Database Syst Rev.2013(6): CD001396.
doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.

PMS/PMDDに対するSSRIのメタ解析 (Cochrane Rev)

Forest plot of comparison: 4 SSRI versus placebo: withdrawal due to adverse events, outcome: 4.2 Mod dose.



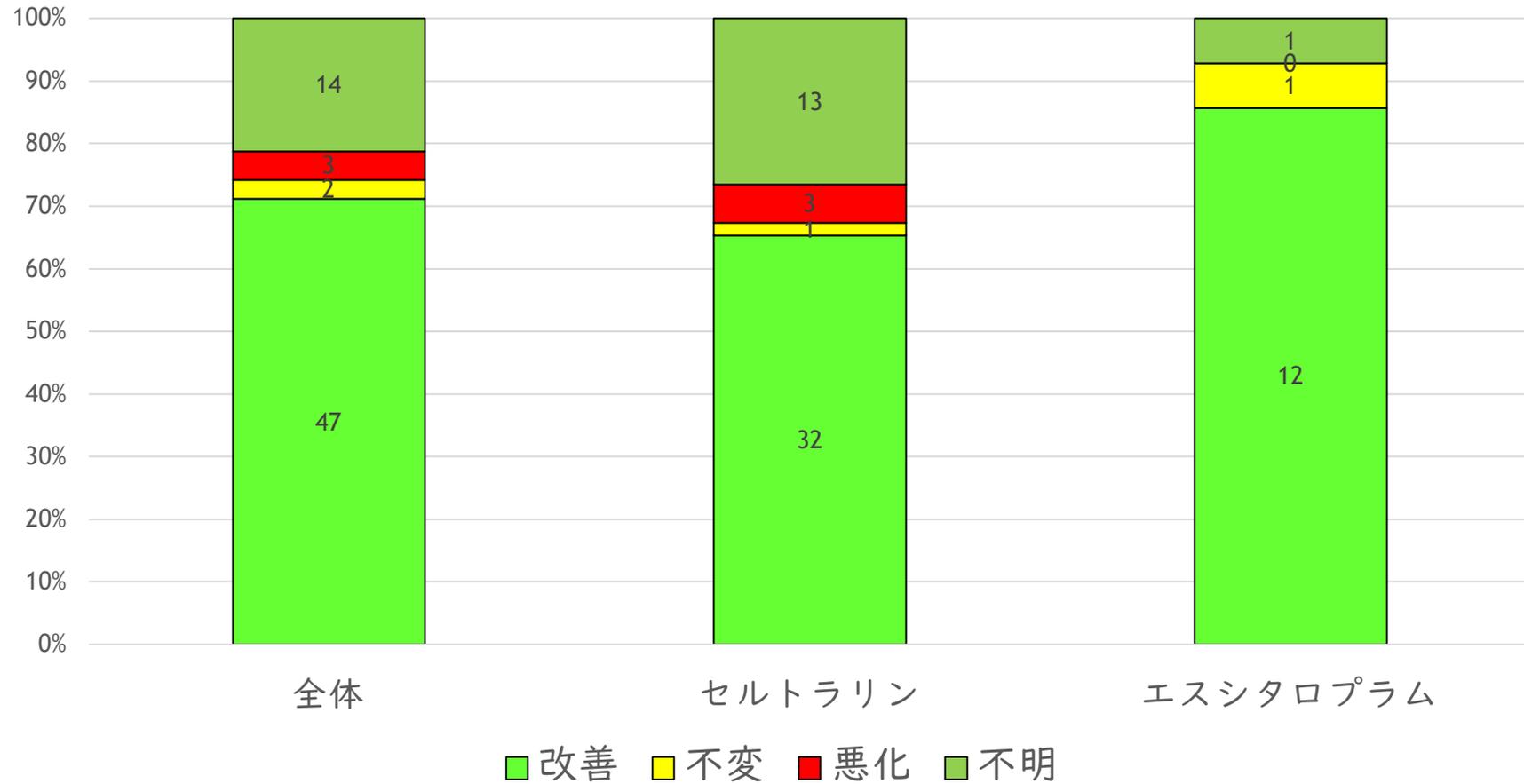
Marjoribanks J, et al.: Cochrane Database Syst Rev.2013(6): CD001396. doi: 10.1002/14651858.CD001396.pub3.

PMS/PMDDに対するSSRIのメタ解析 (Cochrane Rev)

- 副作用による中止は，SSRI群で有意に多くみられた（中等量：OR 2.55，95%CI 1.84～3.53，15研究，2447人の女性；エビデンスレベル：中等度）。
- 中等量のSSRIに関連する最も一般的な副作用は，吐き気（NNH = 7），脱力または気力減退（NNH = 9），傾眠（NNH = 13），疲労（NNH = 14），性欲減退（NNH = 14），発汗（NNH = 14）であった。
- 二次解析では，SSRIは特定のタイプの症状（心理的症状，身体的症状，機能的症状，易刺激性）に対して有効であった。
- 有害事象は用量依存性であった。

当院でのSSRI改善率（CGI-I軽度改善以上）

最終確認時転帰



「演者作成，本邦未承認」

精神疾患家族歴とACEs

精神疾患家族歴

	なし	あり
PME	4	8
PMDD	36	18

PME : 8/12=66%

PMDD : 18/54=33%

p=0.05

小児期逆境体験 (adverse childhood experiences: ACEs)

	なし	あり
PME	9	3
PMDD	15	39

PME : 3/12=25%

PMDD : 39/54=72%

p=0.03

(演者作成)

PMDD専門外来を通して印象に残ったこと

- PMDDの方の多くが、幼少時に両親の離婚，父母の不仲，親がアルコール依存や精神疾患，いじめ，DV，性的虐待，ネグレクト，兄弟間の差別 {小児期逆境体験 (ACEs) } などを経験している
- PMDD症状の影響を受けるのは，夫，パートナー，母親，子供，（父親はほぼ眼中にない，話題に出ない）
- 症状の悪化時期は，排卵期の数日と月経前の数日の2つのピークがある
- 現時点のストレスの影響が大きい（学生時代<就職後；
出産前<第一子<第二子）

（演者作成）

小児期逆境体験

adverse childhood experiences: ACEs

1. 心理的虐待
2. 身体的虐待
3. 性的虐待
4. 心理的な養育の放棄
5. 身体的（物理的）な養育の放棄
6. 両親の別居（または離婚）
7. 母親の被暴力的扱い
8. 家族のアルコール中毒・薬物乱用
9. 家族の精神疾患や自殺
10. 家族の服役

Felitti VJ, et al: Am J Prev Med 14 :425-458, 1998

ACEs スコア

疾患	ACEsスコアが4以上の場合のOdds比
うつ病	4
自殺企図	12
アルコール関連問題	7
薬物関連問題	4~10

Felitti VJ, et al: Am J Prev Med 14 :425-458, 1998

ACEsとうつ病（疫学）

1. ACEsを多く経験しているほど、生涯、および現在における、うつ病、抑うつ症状リスクが増加する。 Chapman DP, et al. J Affect Disord 82: 217-225, 2004
2. 若い女性を対象とした研究で、1つ以上のACEsを経験している人はそうでない人と比べて、ストレスにさらされた際に、より低強度のストレスでもうつ病を発症するリスクが高くなる。 Hammen C, et al. J Consult Clin Psychol 68: 782-787, 2007
3. プライマリケア通院中の17,337人を対象とした研究で、ACEsが自殺リスクを上げることが明らかになった。抑うつと自殺の関係は強く、ACEsがその関連の媒介をしていた。 Dube SR, et al. JAMA 286: 3089-3096, 2001

ACEsがあるとうつ病の寛解率が低下する

1. 慢性うつ病患者808名の調査で、ACEsを経験していると、12週間の薬物療法による寛解率が低下した（32% vs 44%）。 Klein DN, et al. *Depress Anxiety* 26: 701-710, 2009
2. 681名の慢性うつ病を対象とした研究で、ACEsを経験していると、薬物療法単独よりCBT単独の方が効果が高かった。 Nemeroff CB, et al. *Pract Natl Acad Sci USA* 100: 14293-14296, 2003
3. 177名のうつ病患者を対象とした研究で、ACEsを経験していると、対人関係療法への反応が低かった。 Johnstone JM, et al. *J Affect Disord* 149: 221-229, 2013

PMDD患者の希死念慮の有無にACEsが関係する

153人のPMDD患者中41人（27%）に希死念慮を認めた。
希死念慮の有無に対するLogistic回帰分析。

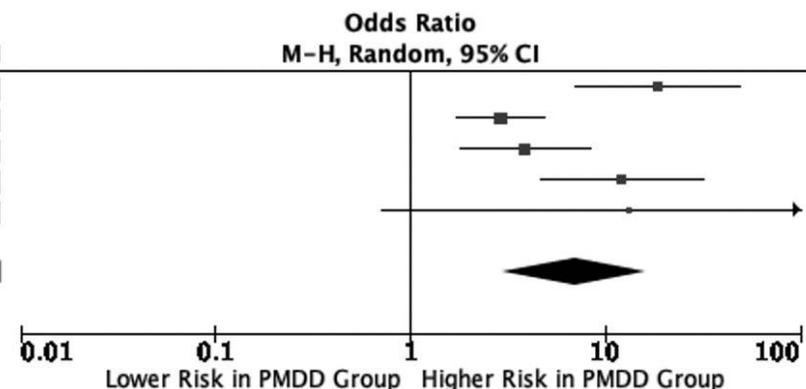
	B	SE	OR	p	95% CI
うつ病の既往	2.57	1.27	13.13	0.04	1.090, 15.820
不安症の既往	-.72	.73	.48	0.32	0.116, 2.026
小児期トラウマ (3個以上のACEs)	1.24	.38	3.45	0.04	1.045, 11.414
現在の不安症状	.03	0.07	1.03	0.69	0.885, 1.202
現在の抑うつ症状	0.15	0.06	1.17	0.01	1.028, 1.329

Carlini SV, et al.: Clinical correlates of women endorsing premenstrual suicidal ideation: a cross-sectional study. *Biopsychosoc Med.* 2022 Nov 8;16(1):23. doi: 10.1186/s13030-022-00252-3.

PMDDがあると自殺企図, 希死念慮が多い

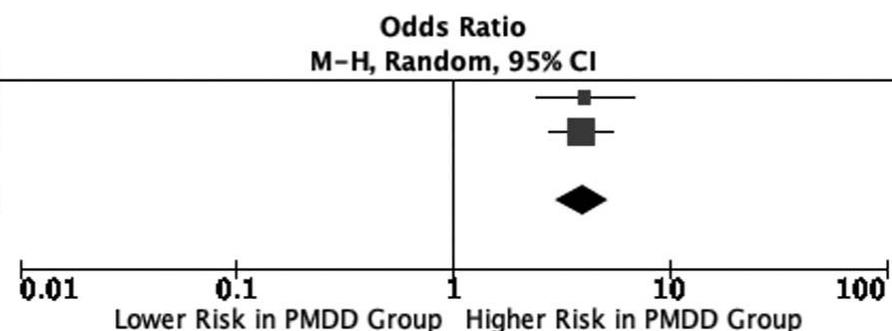
PMDDと自殺企図

Study or Subgroup	PMDD		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Baca-Garcia et al, 2004	68	73	57	135	21.4%	18.61 [7.05, 49.11]
Carvalho et al, 2018	26	128	48	598	26.7%	2.92 [1.73, 4.92]
Hong et al, 2012	8	59	95	2440	23.8%	3.87 [1.79, 8.39]
Shams-Alzadeh et al, 2018	37	43	35	104	21.6%	12.16 [4.68, 31.55]
Soydas, Albayrak, & Sahin, 2014	5	70	0	78	6.6%	13.18 [0.72, 242.87]
Total (95% CI)		373		3355	100.0%	6.97 [2.98, 16.29]
Total events	144		235			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.63$; $\text{Chi}^2 = 16.59$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.002$); $I^2 = 76\%$						
Test for overall effect: $Z = 4.48$ ($P < 0.00001$)						



PMDDと希死念慮

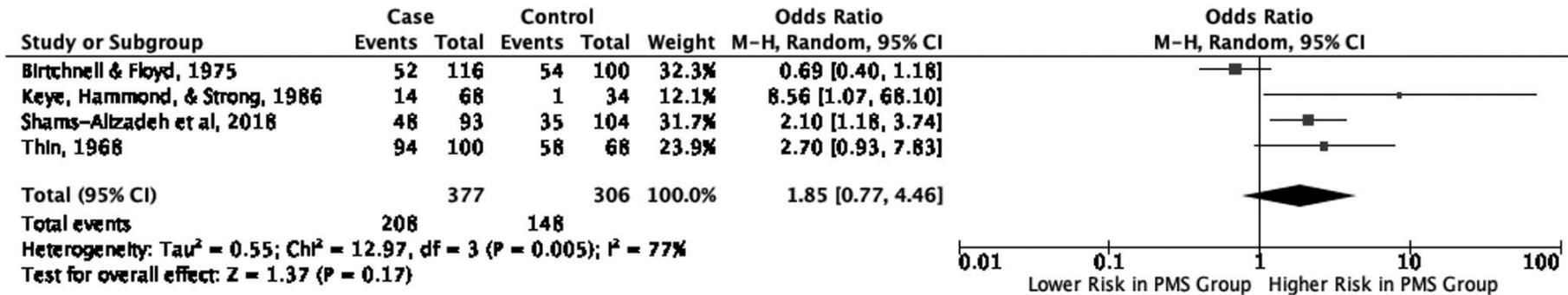
Study or Subgroup	Case		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Hong et al, 2012	27	59	422	2440	29.4%	4.03 [2.39, 6.81]
Pilver et al, 2013	63	168	269	2023	70.6%	3.91 [2.79, 5.48]
Total (95% CI)		227		4463	100.0%	3.95 [2.97, 5.24]
Total events	90		691			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.01$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.92$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 9.49$ ($P < 0.00001$)						



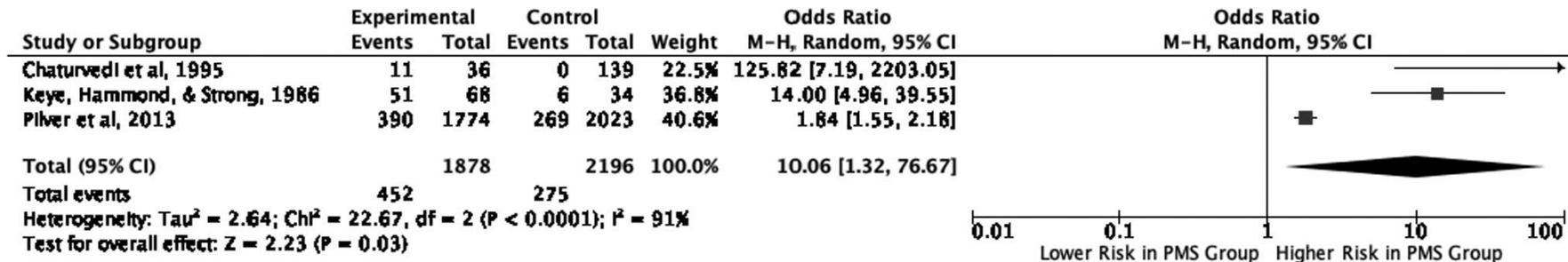
Prasad D, et al.: Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Womens Health; 30(12):1693-1707, 2021.

PMSがあると希死念慮が多い

PMSと自殺企図



PMSと希死念慮

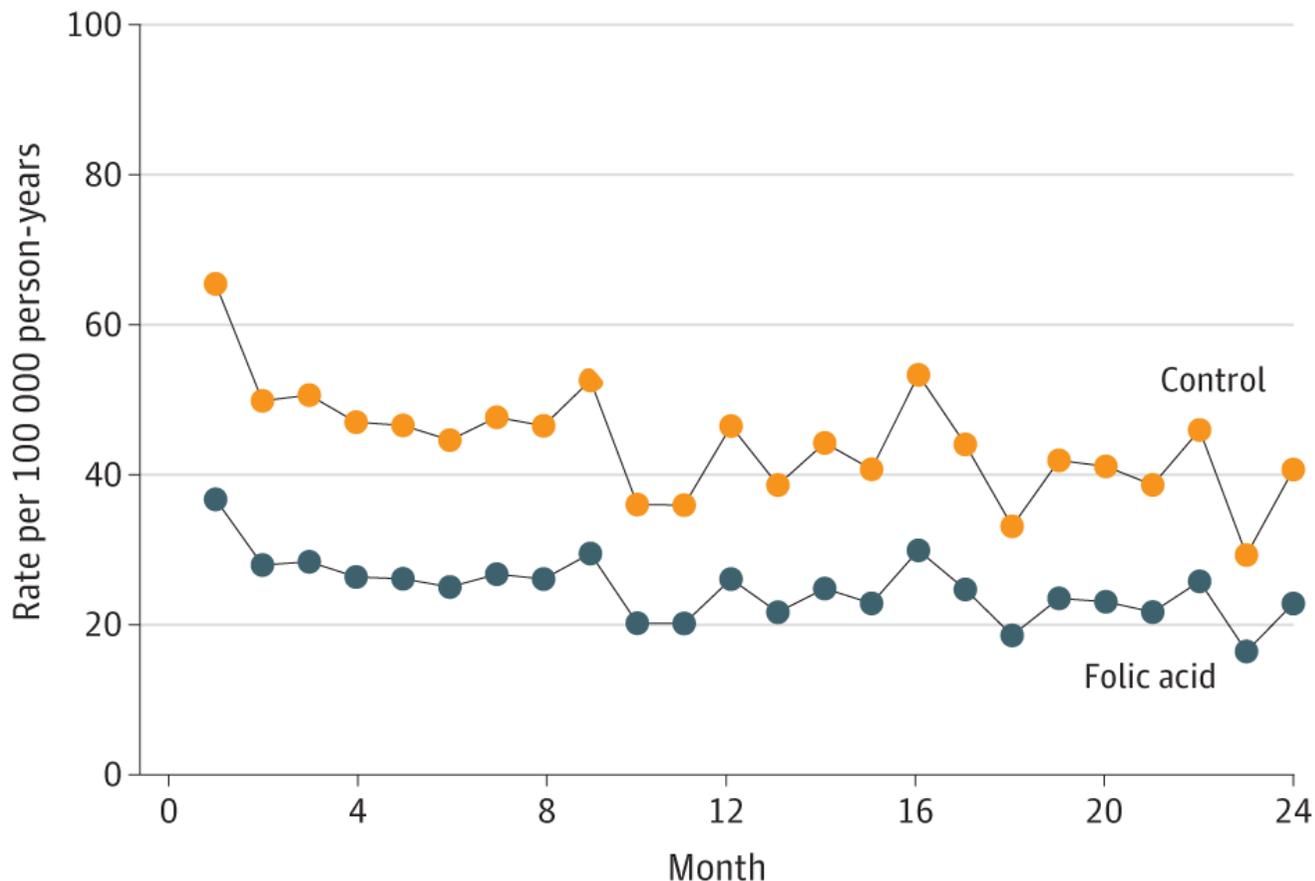


Prasad D, et al.: Suicidal Risk in Women with Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Womens Health; 30(12):1693-1707, 2021.

葉酸摂取の方が自殺が少ない

866 586人のデータ。

自殺イベントに対する葉酸のハザード比 (HR) は0.56 (95%CI: 0.48-0.65) であった



Gibbons RD, et al. : Association Between Folic Acid Prescription Fills and Suicide Attempts and Intentional Self-harm Among Privately Insured US Adults. JAMA Psychiatry; 79(11):1118-1123, 2022.

PMS, PMDDへの対応

- カウンセリング・生活指導（症状日記，規則正しい生活と睡眠，アルコールやカフェイン制限，定期的運動，エクササイズ），ハーブ，鍼，灸など
- サプリメントなど {カルシウム製剤，マグネシウム製剤，亜鉛，マルチビタミン，ビタミンB6，ビタミンD， ω 3脂肪酸，イソフラボン，エクオール， γ -トコフェロール， γ -トコトリエノール，チェストベリー，イチョウ葉エキス（Ginkgo biloba），イブニングプリムローズオイル（ γ リノレイン酸）}，NS乳酸菌
- 対症療法的薬物療法 {精神安定剤（抗不安薬・睡眠薬など），利尿剤（むくみに），鎮痛剤（疼痛に），漢方薬（加味逍遥散，当帰芍薬散，桂枝茯苓丸，桃核承気湯，抑肝散，抑肝散加陳皮半夏，香蘇散など）}
- 精神症状が軽症の場合や身体症状主体の場合，経口避妊薬（OC/LEP）などの低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬を用いる
- 精神症状が中等度以上のPMSおよびPMDDにはSSRIが奏効する．またはドロスピレノン・エチニルエストラジオール錠を用いることも可

産婦人科診療ガイドライン産婦人科外来編2017.

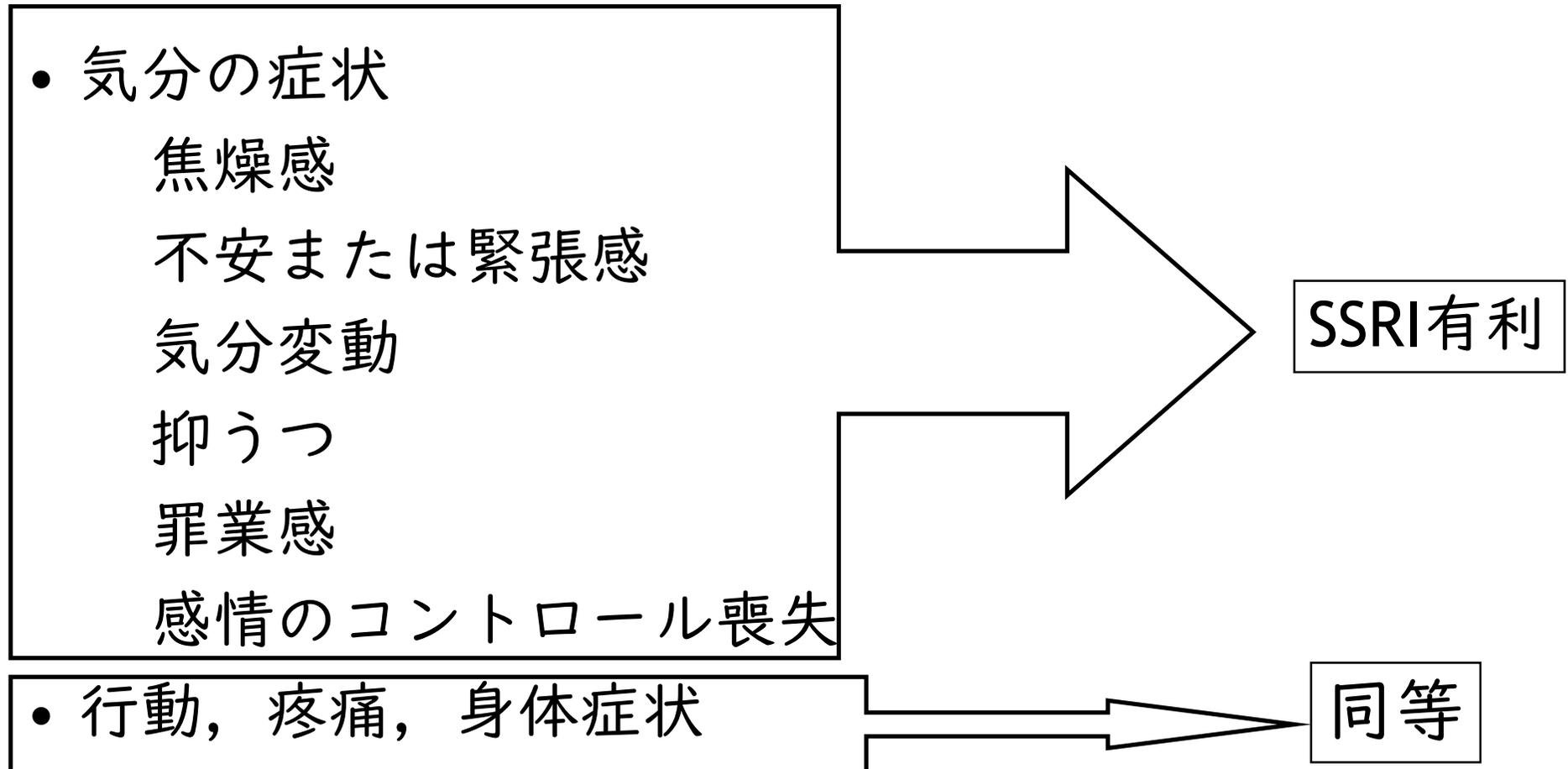
「本邦未承認」

(http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2017.pdf)，

Lanza di Scalea T et al: Med Clin N Am 103: 613-628, 2019を参考に演者作成

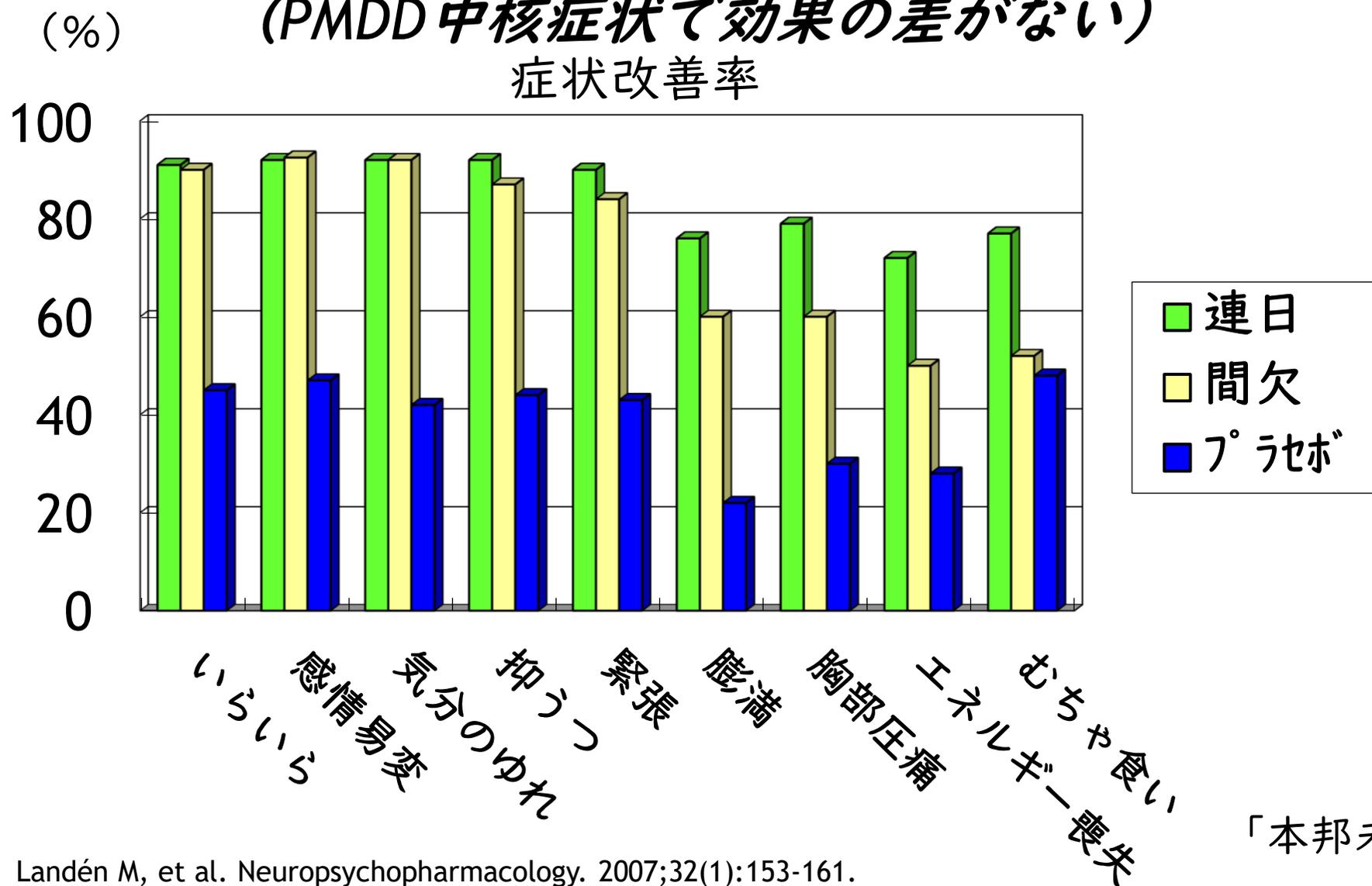
PMDDにSSRIとデシプラミンを使用した場合の比較

デシプラミン：ノルアドレナリン系三環系抗うつ薬



Freeman et al, Arch Gen Psychiatry, 1999

SSRI間欠投与，連日投与の比較 (PMDD中核症状で効果の差がない) 症状改善率



Landén M, et al. Neuropsychopharmacology. 2007;32(1):153-161.

PMDDとうつ病に対するSSRIの反応の違いから

- うつ病は、SSRIの効果発現に2~4週を要する
- PMDDは、SSRIを服用した直後に効果あり

(シナプス間隙のセロトニン量はSSRI服用後数10分で上昇する)



うつ病とPMDDは脳内の障害の範囲や程度が異なる



PMDDはシナプス間隙のセロトニン量の障害

うつ病は、後シナプス受容体~セカンドメッセンジャーレベルの障害

1)Dursun SM, et al. An exploratory approach to the serotonergic hypothesis of depression: bridging the synaptic gap. Med Hypotheses. 2001;56(2):235-243.

2)Steiner M, et. Serotonin and gender-specific psychiatric disorders. Int J Psychiatry Clin Pract. 1997;1(1):3-13.

3) Nutt DJ, et al. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. Eur Neuropsychopharmacol. 1999; 9 Suppl 3:S81-86.

性ホルモンとセロトニン

- PMDD患者で月経周期最後の10日間の血中セロトニン濃度低下

Rapkin AJ, et al, :Obstet Gynecol. 1987 ;70(4):533-537.

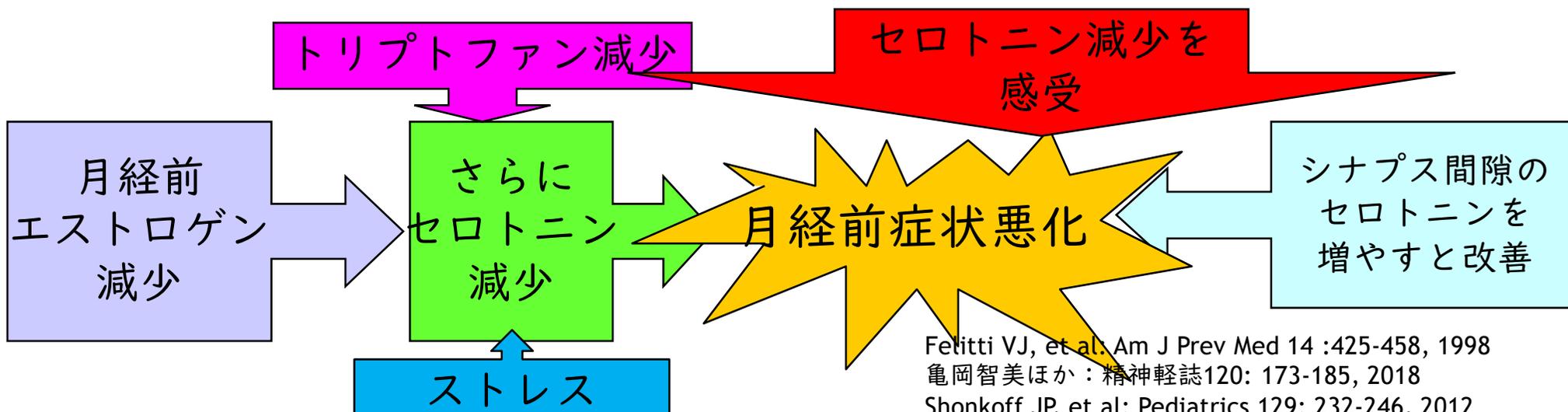
- セロトニン前駆物質トリプトファン枯渇でPMDD症状悪化（トリプトファンで症状軽減）

Menkers DB, et al, :J Affect Disord. 1994 ;32(1):37-44.

PMDD発症仮説概念図 (これまでの文献のまとめ) (生来のセロトニン機構の脆弱性)

シナプス間隙のセロトニンを減らす (養育) 環境
小児期逆境体験 adverse childhood experiences:
ACEs

後シナプスセロトニン受容体の感受性亢進 (Toxic stress)



Felitti VJ, et al. Am J Prev Med 14 :425-458, 1998
亀岡智美ほか：精神軽誌120: 173-185, 2018
Shonkoff JP, et al: Pediatrics 129: 232-246, 2012

アロプレグナノロンと抗不安作用

- プロゲステロンの代謝産物
- 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase (3 α -HSD) により, 5 α -pregnane-3, 5 α -pregnane-3,20-dione を経て変換される
- GABA-A受容体を介して, 強力な抗不安作用を示す
- PMS, PMDDで低値
- SSRIは3 α -HSD活性を上げ, 脳内アロプレグナノロンレベルを上昇させる Griffin LD:Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 ;96(23):13512-13517.
- 黄体期のアロプレグナノロン値が高いとPMDD症状が軽度

Wang M, et al. J Clin Endocrinol Metab,1996; 81(3):1076-1082.

Girdler SS, et al. Biol Psychiatry, 2001; 49(9):788-797.

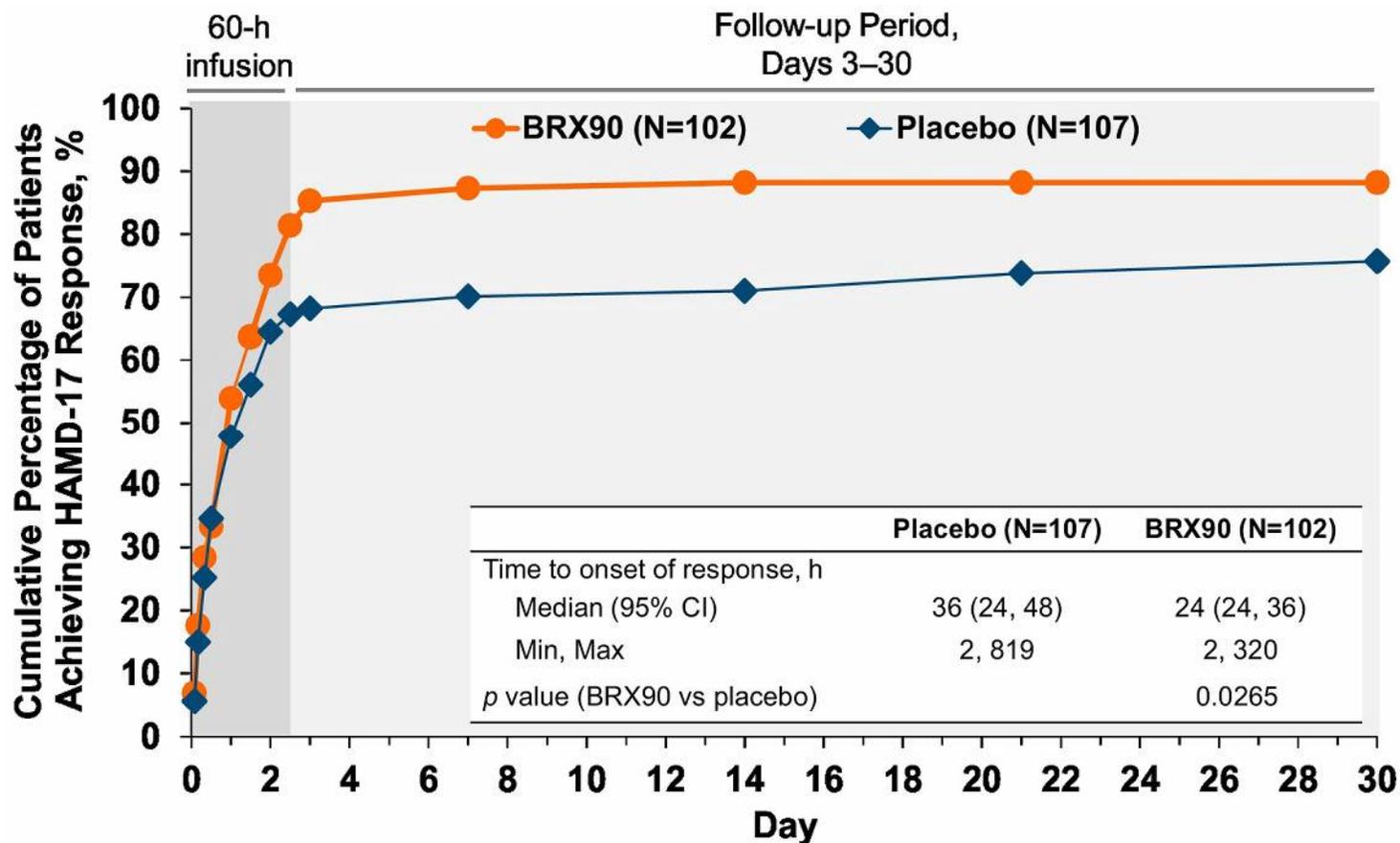
大坪天平：女性ホルモンとうつ病。産婦人科治療101（4）：362-367, 2010.

産後うつ病にアロプレグナノロン

- 2019年3月米国FDAが、産後うつ病の治療薬として、brexanolone（アロプレグナノロン：ALLO）の静注製剤を承認した（本邦未承認）。
- うつ病患者の脳髄液中のALLO濃度は健常者より低く，抗うつ薬治療により上昇する Uzunova V, et al: Proc Natl Acad Sci USA 95: 3239-3244, 1998
- うつ病患者の血液中ALLO濃度が健常者より低い Schle C, et al: Mol Psychiatry 11: 261-271, 1998
- うつ病死後脳でALLO合成酵素5- α -reductase type I 発現低下 Agis-Balbora RC, et al: Psychopharmacology 231: 3569-3580, 2014
- Brexanolone 90 μ g/kg, 60時間静注単回投与は60時間後のうつ病を改善させたが，30日後はプラセボと同等であった．有害事象は鎮静，傾眠，頭痛，めまい．希死念慮のモニター必要 Meltzer-Brody S, et al: Lancet 392: 1058-1070, 2018
- 治療費は34,000ドルと高額 Wisner KL, et al: JAMA Psychiatry 2019 Jun 26.
- 錠剤（SAGE-217:zuranolone） Martinez Botella G, et al: J Med Chem 60: 7810-7819.2017.

産後うつ病にBrexanolone-抑うつ

Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program



Epperson CN, et al. J Affect Disord. 2023 Jan 1;320:353-359. doi: 10.1016/j.jad.2022.09.143.

PMS/PMDDの関連事項（炎症）

- 末梢の炎症性インターロイキン（IL）やTNF- α のレベルは，PMSの女性で上昇している（Bertone-Johnson ER, et al: Hum Reprod 29: 1987-1994, 2014）
- CRPのレベルは，PMS症状の重症度，特に気分，行動，疼痛症状と正の相関があった（Puder JJ, et al: Eur J Clin Invest 36: 58-64, 2006. Gold EB, et al.: J Women's Health 25: 865-874, 2016）
- PMSの女性でCRPの上昇はない（Roomruangwong C, et al.: J Psychosom Res 142:1103555, 2021）
- PMSの女性でハプトグロビンと血漿補体C3，C4の上昇を認めた（Roomruangwong C, et al. J Psychosom Res 135: 110158, 2020）

PMS/PMDDの関連事項（酸化ストレス：ROS）

- PMS女性では月経周期の黄体期に血漿抗酸化能が低下する（Duvan CI, et al.: Arch Gynecol Obstet 283: 299-304, 2011）
- PMS女性で酸化ストレスは増加しているわけではない（Roomruangwong C, et al. J Psychosom Res 135: 110158, 2020 ; Inceblyik A, et al.: J Obstet Gynecol 35: 188-192）
- 最近の前向き研究で、抗酸化ビタミンA, C, Eの血清中濃度は、一般的にPMSの症状や重症度とは関連せず、PMSの治療薬としての抗酸化ビタミンの使用はやや疑問との指摘あり（Frankel RA, et al.: BMC Women's Health 21: 49, 2021）

PMS/PMDDの関連事項（亜鉛：Zinc）

- ZincはPMS/PMDDの女性において、月経前症状と神経新生調節因子BDNF、抗酸化能を改善させた。高感度CRPに対するZinc補給の有意な効果は認められなかった。（Jafari F, et al.: Biol Trace Elem Res 194: 89-95, 2020）
- Zincは、抗酸化作用、抗炎症作用がある（Prasad AS: J Trace Elem Med Biol 28: 364-371, 2014）
- Zincは抗炎症、神経新生や神経細胞生存の増加、学習・記憶能力の上昇、抗うつ作用（Szewczyk B, et al: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35: 693-671, 2011）など、複数の有益な作用を示す。
- PMSを調節する因子としての役割は、海馬のシナプス領域外GABA-A受容体の阻害を介して現れる可能性がある（Carver CM, et al.: J Neuroscie 36: 8070-8077, 2016）

うつ病は末梢血中亜鉛濃度の低下と関係：メタ解析

17試験中14試験にて，うつ病に低亜鉛あり

- 1643人のうつ病患者と804人の対照被験者の末梢血亜鉛濃度を測定する17件の研究
- 亜鉛濃度は，うつ病の被験者では対照被験者よりも約1.85 $\mu\text{mol/L}$ 低かった (約12.1 $\mu\text{g/dL}$)

876 BIOL PSYCHIATRY 2013;74:872–878

W. Swardfager *et al.*

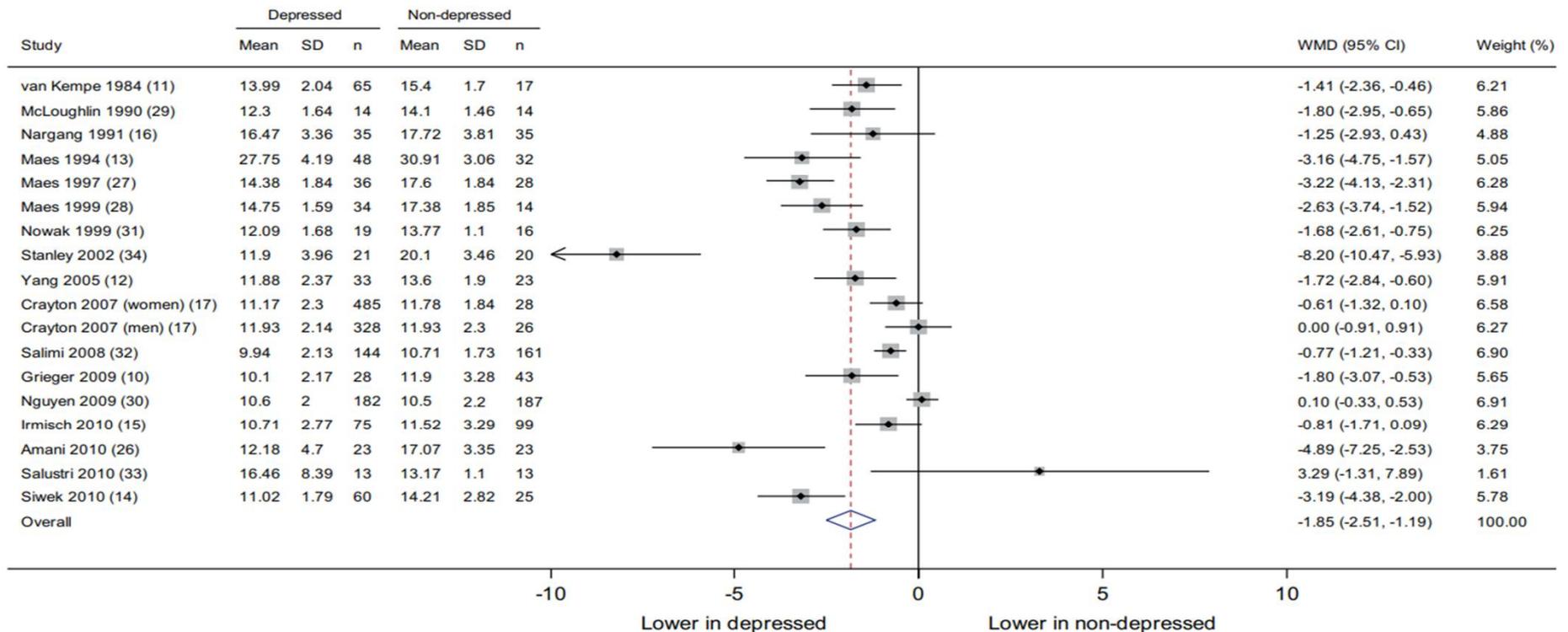


Figure 2. Peripheral blood zinc concentrations in depressed and control subjects ($\mu\text{mol/L}$). CI, confidence interval; WMD, weighted mean difference.

12 $\mu\text{mol/L}$ = 78.5 $\mu\text{g/dL}$

Swardfager, W., et al. BIOL PSYCHIATRY, 2013 ; 73 : 872-878

若い女性の気分状態に対する亜鉛補充の効果

30人の女性をランダムに同数2つのグループに分け，マルチビタミン（MV）またはMVと7mgのZnを含む1カプセルを10週間毎日摂取した

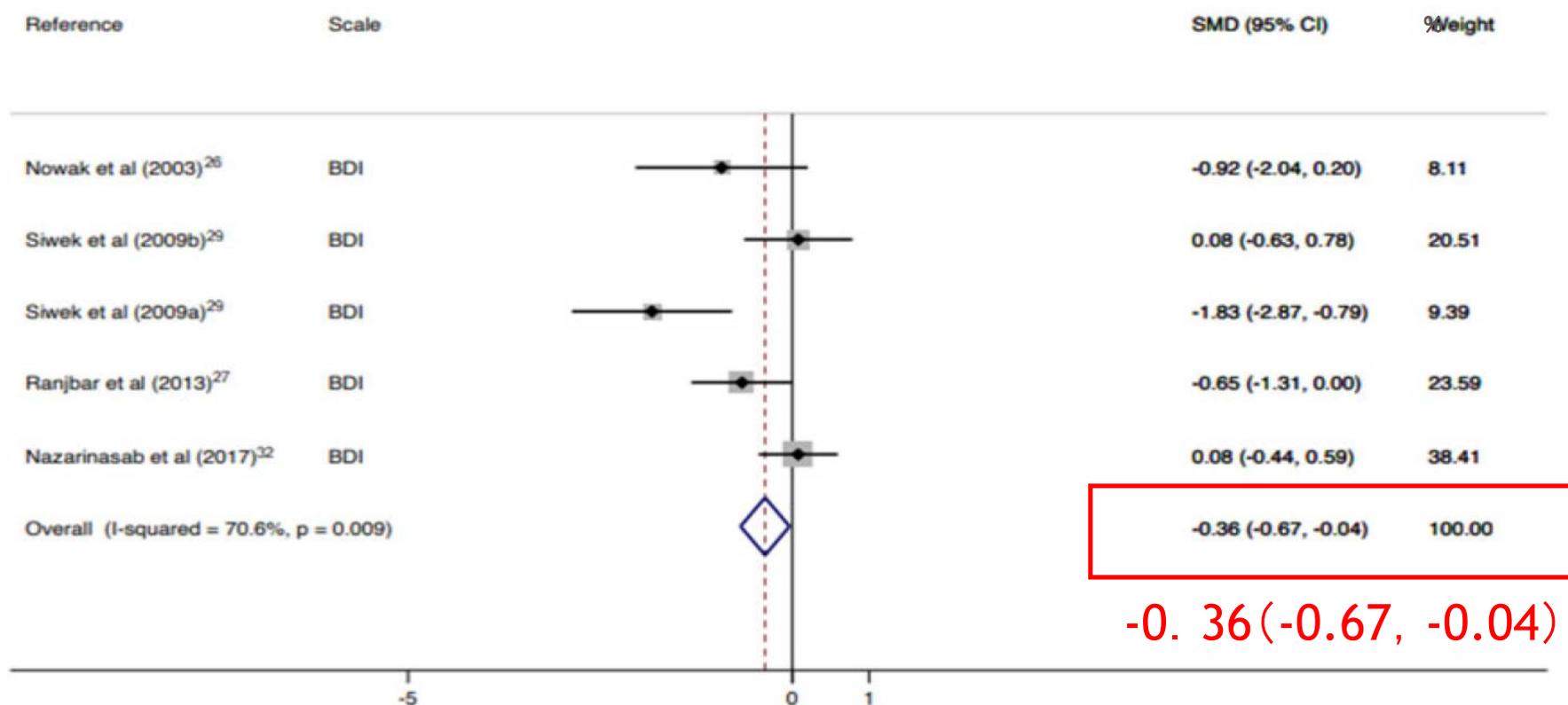
Table 1 Biochemical parameters and scores of CMI and POMS before and after the 10-week intervention with and without Zn supplementation in women

	Multivitamin (n = 15)			Multivitamin + Zinc (n = 15)		
	Baseline	Post-intervention	P value	Baseline	Post-intervention	P value
<i>Biochemical indices</i>						
Hemoglobin (g/dl)	13.5 (0.8)	13.5 (1.0)	0.756	13.5 (0.9)	13.6 (0.9)	0.476
Serum ferritin (ng/ml)	27.6 (14.3)	38.8 (24.9)	0.059	38.8 (23.1)	34.5 (24.7)	0.239
<u>Serum zinc (µg/ml)</u>	0.87 (0.12)	0.89 (0.15)	0.776	0.84 (0.16)	0.92 (0.17) ↑	0.011*
<i>CMI</i>						
Somatic symptoms, A-L	21.1 (16.6) ^a	19.6 (14.6) ^a	0.889	25.5 (13.1)	19.1 (10.7)	0.069
Mental symptoms, M-R	11.5 (10.0) ^a	12.5 (9.9) ^a	0.682	13.5 (9.8)	13.1 (9.8)	0.875
<i>POMS</i>						
Tension-anxiety, T-A	15.9 (7.1)	13.0 (7.6)	0.089	15.9 (6.2)	15.4 (6.8)	0.493
<u>Depression-dejection, D</u>	20.3 (11.0)	16.7 (13.7)	0.221	19.6 (10.4)	15.1 (10.6) ↓	0.009**
<u>Anger-hostility, A-H</u>	14.3 (10.2)	12.5 (10.1)	0.393	11.7 (5.6)	8.4 (3.9) ↓	0.012*
Vigor, V	9.3 (5.8)	10.2 (5.5)	0.972	9.5 (4.7)	9.1 (5.8)	0.309
Fatigue, F	12.7 (6.0)	12.9 (8.4)	0.864	12.3 (5.8)	11.5 (6.7)	0.151
Confusion, C	13.9 (4.8)	12.2 (3.7)	0.151	14.7 (5.1)	14.4 (5.5)	0.906

マルチビタミンと亜鉛を服用した女性は，Moods State（POMS）のプロファイルで，うつ病-落胆スコアと怒り-敵意スコアの有意な減少と血清Zn濃度（P¼0）の有意な増加を示した。

抗うつ薬治療中のうつ病患者への亜鉛補充療法の有効性 ：システマチックレビュー，メタ解析

亜鉛の補給は，臨床的うつ病のために抗うつ薬で治療された個人の抑うつ症状を軽減する可能性がある



更年期と更年期障害

- 更年期とは、閉経前後5年ずつの10年間をいう
- 平均閉経年齢は49.5歳（更年期はおよそ45～55歳）
- 更年期にみられる様々な症状の中で、器質的変化に起因しない症状を更年期症状と呼び、これらの中で日常生活に支障をきたすものを更年期障害と呼ぶ

更年期女性を取り巻く心理社会的変化

1. 身体的変化

体力の低下，若さや美の喪失，老いを自覚し始める
生活習慣病や腫瘍など身体疾患の発症や闘病

2. 家庭内での役割の変化

- 子との関係：進学・就職の心配，独立した後の空虚感（空の巣症候群）
- 夫との関係：定年退職，経済的心配，罹病など夫自身の変化
- 親との関係：介護，死別→自身の健康への不安を強める

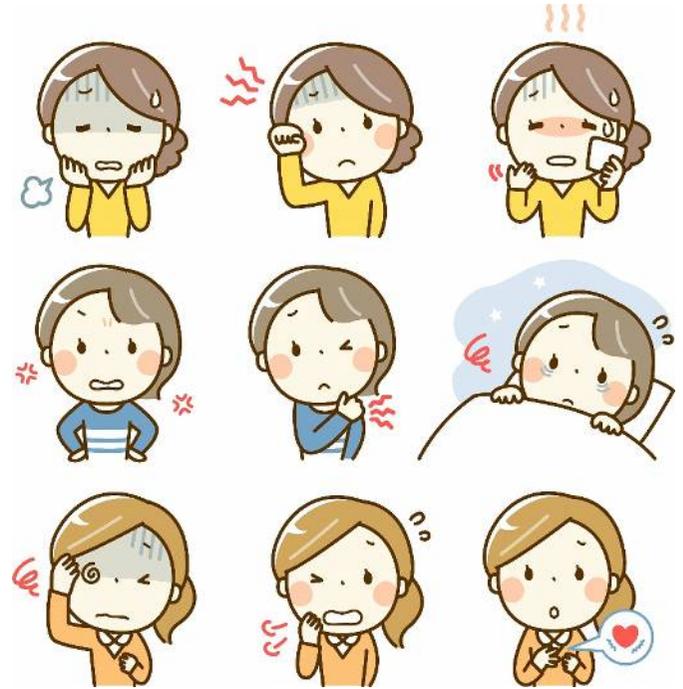
3. 仕事

責任の増加，部署移動，昇進，リストラ，定年
職場での対人関係の負荷

更年期障害の諸症状

1. 自律神経失調症状

- ・血管運動神経症状：のぼせ，発汗，寒気，冷え，動悸
- ・胸部症状：胸痛，息苦しさ
- ・全身的症状：疲労感，頭痛，肩こり，めまい



2. 精神的症状

- ・情緒不安定，イライラ，怒りっぽい
- ・抑うつ気分，涙もろくなる，意欲低下
- ・不安感

3. その他の症状

- ・運動器症状：腰痛，関節・筋肉痛，手のこわばり，むくみ，しびれ
- ・消化器症状：嘔気，食欲不振，腹痛，便秘・下痢
- ・皮膚粘膜症状：乾燥感，湿疹，かゆみ・蟻走感
- ・泌尿生殖器症状：排尿障害，頻尿，性交障害，外陰部違和感

更年期障害の治療

■ 薬物療法

◎ホルモン補充療法（HRT:Hormone Replacement Therapy）

エストロゲン製剤の単独療法，黄体ホルモン製剤の併用など
※乳がん，子宮体がん，心筋梗塞などに注意

◎漢方療法

加味逍遙散，当帰芍薬散，桂枝茯苓丸

◎その他の薬物療法

抗うつ薬（SNRI，SSRI），向精神薬（BZs，睡眠薬など）

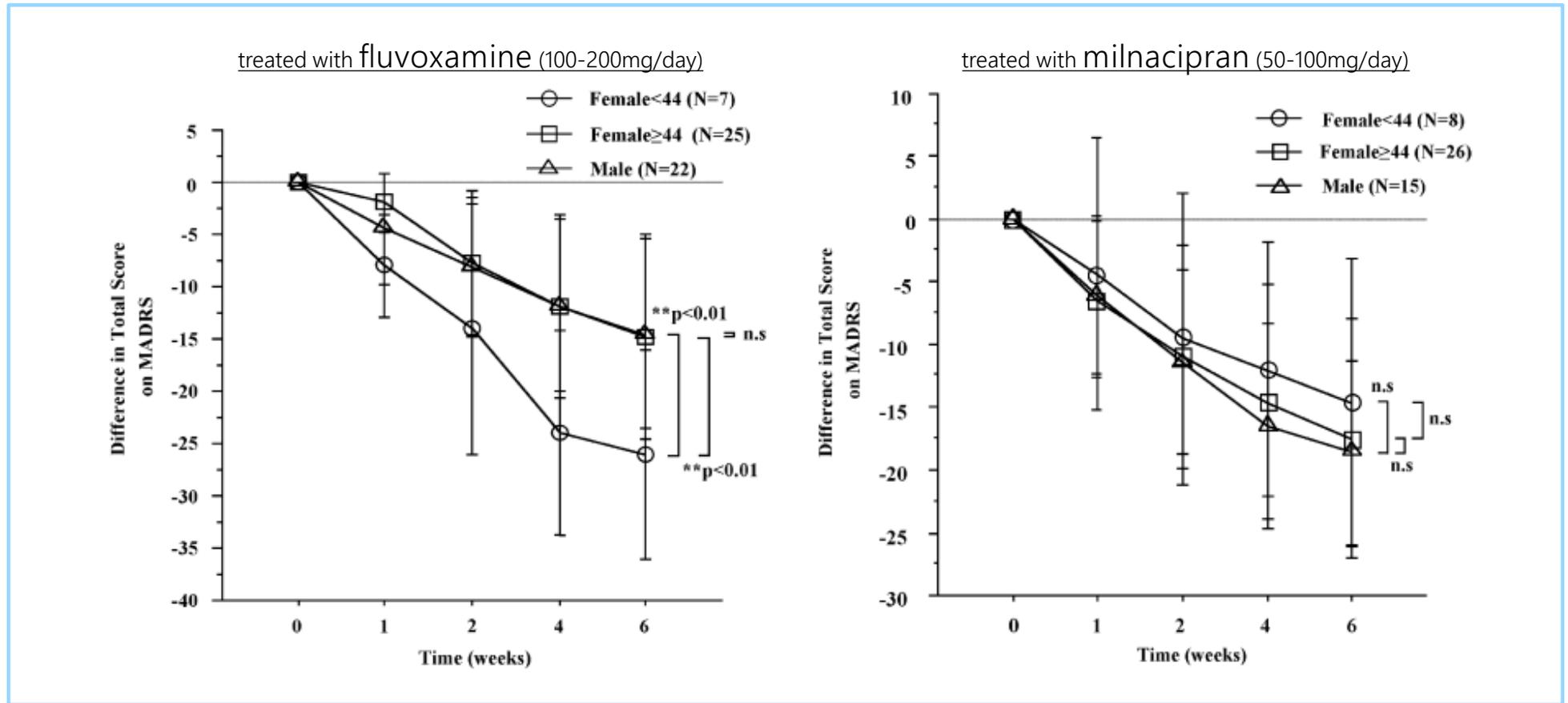
■ 精神療法

傾聴・共感・受容，保証，解釈，再教育

■ リラクゼーション，自律訓練法

適切な薬物療法とともにカウンセリングなどの心理的なアプローチや，
食事・運動といった生活習慣の改善を図ることも大切

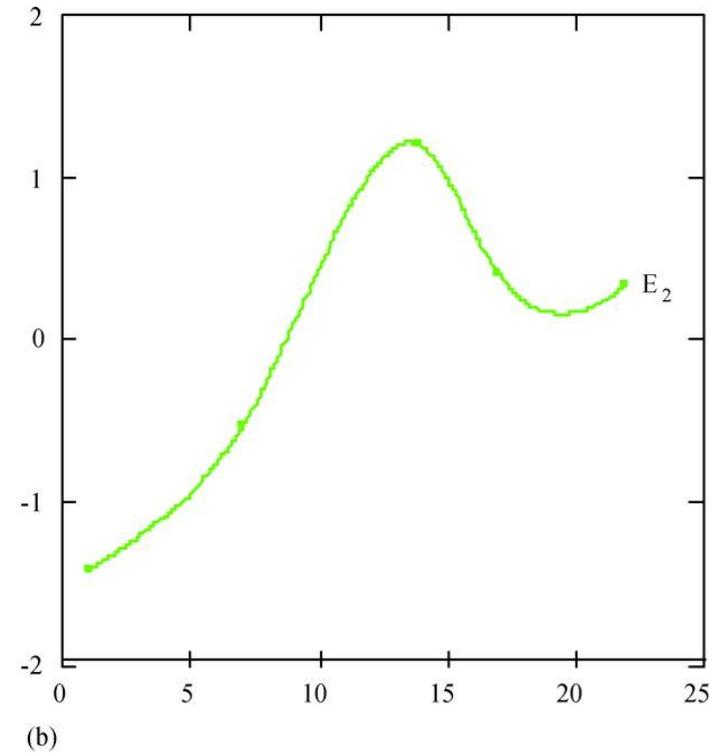
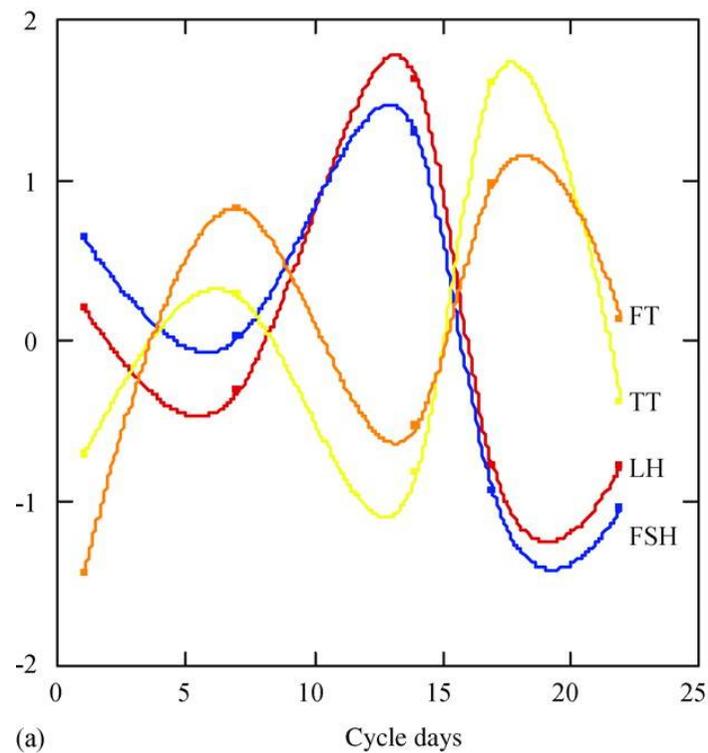
日本人うつ病患者における抗うつ薬の臨床効果の性差



Fluvoxamineで治療した場合， [Female < 44] 群では [Female ≥ 44] 群や [Male] 群と比較して MADRSの有意な改善が得られたが， Milnacipranで治療した場合にはこの差が得られなかった

LH・FSHとトリプトファンは逆相関する

Serum fluctuations of total and free tryptophan levels during the menstrual cycle are related to gonadotrophins and reflect brain serotonin utilization



女性うつ病に対する抗うつ薬

- 女性のうつ病の場合、閉経前と閉経後で抗うつ薬の反応性が異なる可能性がある
- 閉経前のうつ病はSSRIに反応しやすいが、閉経後はトリプトファン、セロトニンが枯渇しているため、SSRIでは効果が十分でない可能性がある

Menkers DB, et al. J Affect Disord. 1994; Freeman EW, et al. Arch Gen Psychiatry. 1999; Carretti N, et al. Hum Reprod. 2005, Naito S, et al. Psychiatry Clin Neurosci. 2007; Higuchi H, et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009; Zanardi R, et al. Eur Neuropsychopharmacol, 2007

まとめ

- 女性は男性より，うつ病が多い
- その要因として，心理社会的要因と性ホルモンの変動，および神経症的性格傾向がある
- 女性は，月経，妊娠，出産，更年期と男性よりホルモンの変動の影響を受けやすい
- PMDDとうつ病の機序は異なる
- PMDDには，SSRIが奏功する
- 女性の更年期のうつ病にはSSRI以外がいいかもしれない
- 女性のライフステージに応じた，メンタル問題への介入が必要