

女性精神医学の提案

—— 月経関連症候群を中心に ——

中 山 和 彦

東京慈恵会医科大学精神医学講座

PROPOSAL FOR WOMEN'S PSYCHIATRY CENTERED ON MENSTRUAL-RELATED SYNDROME

Kazuhiko NAKAYAMA

Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

This article, focusing on psychiatric disease limited to or prevalent in women, affirms the importance of female gender-based psychiatric study and clinical treatment. First, during childhood boys are more likely than girls to have developmental disorder and other disturbance; therefore, before femininity is established a biologic factor other than estrogen protects girls. After menarche, disorders unrelated to menstruation, such as personality disorder, neurotic disorders, and mood disorders, are seen. In contrast are menstrual-related syndrome and so-called atypical psychosis, which are closely related to menstrual cycle. In particular, atypical psychosis produces acute psychiatric symptoms, whereas psychogenetic and somatogenic factors are strongly related to disease development. Atypical psychosis may also be resistant to antipsychotic medications or be exacerbated by them. Developing treatments for refractory atypical psychosis is necessary for women's psychiatry to advance. The main points are as follows: 1) the menstrual cycle is a robust biological rhythm and a system to protect women's physical and mental health; 2) the menstrual cycle inhibits the development of mental disorders, but once disorders develop, the menstrual cycle makes them atypical and refractory; and 3) exploring menstrual-related syndrome, the main topic of women's psychiatry, contributes to research about atypical psychosis, which has long awaited to effective treatment.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2004; 119: 135-48)

Key words: women's psychiatry, estrogen, periodic psychosis, menstrual-related syndrome, atypical psychosis

I. 緒 言

女性のための精神医学は、その重要性和必要性について十分に認められているが、現在まで、あまり注目されてこなかった。たとえば基礎研究における動物実験ではおもに雄性を用いる。また脳科学研究の最先端である PET 研究では女性を原則として対象にしなかった。このように女性性を排除した医学研究の発展があった。一方、臨床面

では精神疾患には女性特有のものがあるし、さらに精神疾患の発症や経過、予後には性差があることがわかっている。これらのことから女性性を踏まえた精神医学研究と臨床が必要と考えられる。

精神障害における発症因子はおもに心理的要因と生物学的要因に分かれる。女性における心理的要因としては、性同一性の問題と、女性としての社会的役割の影響は大きい。もう 1 つの生物学的

要因として、遺伝子レベルの問題、そして女性ホルモンを中心とした神経内分泌学的要因が関わってくる。このように「女性精神医学の提案」は、広範囲の大きな課題である。そこで本稿では、女性精神医学に欠くことのできない月経関連症候群 (Menstrual-Related Syndrome: MRS) と、女性に多く発症する難治性の非定型精神病に焦点をしばって報告する。

II. 対象と方法

女性におけるライフサイクルの背景にはさまざまな性腺関連ホルモンの変動がある。これには大きく2つの視点がある。まず月経周期や妊娠のように比較的短期間の変動があり、また思春期や更年期のように長時間を要して変動するものがある。そこで対象を月経周期と関連しない時期と、月経周期に関連する時期の2つに大きくわけ、ライフサイクル別にその時期に好発する精神疾患について性差とその背景に考えられる生物学的要因について論じ、考察を加えることにした。

III. 月経周期と関連しない時期の精神疾患

1. 小児期, 思春期および初老期, 老年期における精神疾患

1) 小児期

小児期は、まず FSH が上昇する。遅れて LH, エストロゲンの基礎分泌が安定して初経発来準備ができあがる時期である。

この時期にはまず 1) 広汎性発達障害(自閉症, 小児期崩壊性障害, レット障害, アスペルガー障害)がある。このうち X 染色体上の異常が考えられているレット症候群以外は、約 3 倍男児に多い¹⁾。2) 注意欠陥/多動性障害でも男児に 9 倍多いといわれている²⁾。3) 早発性統合失調症, 小児統合失調症も男児に明らかに多い。

2) 思春期

小児期, 前思春期から思春期に移行する背景には月経周期発現に関連する女性ホルモンの変動がある。それは LH-RH 産生細胞の成熟とそれに対する FSH 先行の LH 分泌能力の獲得である。

この時期には統合失調症が発症する。その好発年齢の変動は Fig. 1 に示したように明らかな性差がある。まず男性では 15 から 24 歳あたりに

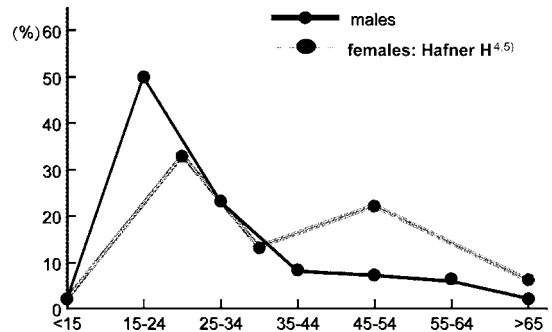


Fig. 1. Percentage of sex differences in schizophrenia by age at onset.

ピークがあり、徐々に減少する。それに対して女性は約 5 年遅れて発病し、さらに 45 歳と 60 歳頃に小さな好発年齢がある³⁾。Hafner⁴⁾⁵⁾らは、発病年齢の性差がドパミン神経系に対する性腺ホルモンであるテストステロンやエストロゲンの作用によって決定されるという仮説をたてた。彼らは新生児および成熟ラットによってそれを実証した。ドパミン拮抗薬であるハロペリドール誘発のカタレプシーとドパミン作動薬であるアポモルフィン誘発の常同行動の両者ともエストロゲンが抑制、減弱することを見出した。これはとくに新生児ラットに著明であった。テストステロンでは変化がなかった。このことから、エストロゲンはとくに脳の発達過程でドパミン受容体の感受性の低下、すなわち down regulation を起こしていることが示された。またスルピリドの結合実験でエストロゲンはドパミン受容体親和性を 2.8 倍減少させた。これらのことからエストロゲンがドパミン神経伝達に対し抑制的に働き、統合失調症発症の域値を上昇させ、または発病後の症状も緩和させているのではないかと考えられた。これらのエストロゲンの統合失調症に対する防護効果は、再燃を繰り返しているような女性統合失調者でも、エストロゲン濃度が高く維持されている妊娠中において、症状の悪化が少ないこと、また出産後急激にその濃度が減少すると症状の増悪することからも支持されている。要するに女性の脳は胎生期の段階でエストロゲンの抗ドパミン作用によって、ドパミン受容体の感受性低下を形成していると考えられている。

事象関連電位 (ERP) の代表的な成分である

P300を用いた統合失調症の研究では、一般に統合失調者で振幅の衰弱と潜時の延長が認められている。この反応について森らは⁶⁾男性では罹患期間が長いほど潜時の延長がみられるが、女性では影響を受けないことを報告している。また臨床的研究でも女性の社会的予後は良く、薬物反応良く副作用も少ないこと、また画像研究でも男性患者で脳室の拡大や側頭葉、視床、海馬などの脳形態異常が多いなど性差があると関連づけられる。この背景にエストロゲンの脳神経伝達回路の成長を促進し、神経細胞の変性を阻害し、脳内神経伝達回路の働きを維持する作用が考えられているのである。

3) 初老期（更年期）、老年期

この時期は性腺ホルモンの衰退とそれに対するLH、FSHの上昇を特徴とする時期である。

初老期（更年期）はそれまで周期的に分泌されていた女性ホルモンが不規則になり、やがて閉経を迎える。それまでのエストロゲンの中枢神経保護から解除され、すでに発病している精神疾患にはその臨床経過にさまざまな影響を与える。またこの時期に一致して新たに発現する精神疾患もある。

(1) 初老期以後の統合失調者の予後

女性では無為自閉など陰性症状は男性に比して少ないという報告がある⁷⁾。その反面女性では幻覚の頻度が高く、多彩な臨床症状を示すとされる。これらの現象もエストロゲンの急激な変動との関連性が考えられている⁸⁾。また女性の統合失調者では初期および短期予後は比較的良好だが、長期予後は必ずしも男性に比して良いとは言えないという見方がある。これは女性の脳ドパミン受容体の経年齢的減少が男性に比して遅いため、これにもエストロゲンの神経組織化作用（防護作用）が関連しているという⁹⁾。統合失調症の病態にドパミン過剰活動が症状発現に関与しているとする、更年期以後の女性分裂病者の予後は不良要因となり得ると思われる。

(2) 遅発性統合失調症

統合失調症の発病年齢が女性の場合、45歳ごろにも2番目のピークがあることはすでに述べた。この時期は閉経に伴うとくにエストロゲンの急激な消退が見られ、それまでの防護作用を失い、結

果として統合失調症発病の危険性が高まると考えられる¹⁰⁾。また両側卵巣摘出後にも統合失調症様症状が出現することがある。これについても同様の発症機序が考えられる。

(3) 晩発性統合失調症

Haward Rらは女性の好発年齢の2つのピークに続いて、60歳前後に小さい3番目のピークがあると報告した¹¹⁾。またとくにこの晩発性症例の男女比を見ると、3:1で女性に多いとしている。晩発性分裂病はその年齢から考えても遺伝的関与は少ないと思われる。むしろ脳器質性変性障害が考えられる。

(4) アルツハイマー病

女性には、アルツハイマー病の有病率が高く認知障害も男性より高度といわれている。その原因として発病の時期が閉経期と重なることから、エストロゲンとの関係が論じられている。その機序として、1) エストロゲンのアポリポ蛋白E（アポE）と2) 神経栄養因子に対する作用が考えられている。Strittmatterらはエストロゲンが、アミロイドβ蛋白と結合することにより老人斑の形成を促進するアポE4.3の産生を抑制するとした¹²⁾。またToranらはエストロゲンが神経栄養因子に対して保護、機能維持のために促進的な作用を有していると報告している¹³⁾。そのため閉経以後エストロゲンが低下すると女性の脳神経細胞は男性に比して変性しやすくなる。それに対して男性ではテストステロン分泌が維持され、脳内でエストロゲンに変換されるため、女性より神経細胞が保護されていることになる。またエストロゲンは抗酸化物質でもあり、βアミロイドに対して保護的に作用する。さらにコリンアセチル転移酵素に作用して、海馬におけるアセチルコリン分泌を促進させるという報告がある¹⁴⁾。

なおエストロゲンがアルツハイマー治療薬として有用であることは否定されているが、閉経後のエストロゲン補充療法を受けていた女性群にはアルツハイマー発症率が低かったことから予防作用を持っていると考えられている。

(5) 更年期うつ病

更年期は卵巣機能の低下、女性の心理、社会および日常的役割などの変化より、不安やうつ状態が引き起こされやすい。ところで産褥期精神障害

では、出産後に元来の月経周期が再開するまでの周期性分泌の不安定期に一致して精神症状が発現する。その主軸は強い不安や激しいうつ状態である。月経周期の存在下では、プロゲステロン欠乏説が有力であるが、更年期（閉経）ではエストロゲン消退が主役であろう。Rubinow らはエストロゲンにはセロトニン機能の修飾効果があると報告している¹⁵⁾。そのほか更年期にはいわゆる不定愁訴の強い更年期障害がある。

〈まとめ-1〉

月経周期と関連しない時期の種々の精神疾患の性差について次のことが考えられた。

1. 小児期の精神疾患では明らかに男児が多い。女性性が確立するまでは、エストロゲン以外にも女性を保護する何らかの生物学的要因と機構が考えられる。
2. エストロゲンには脳神経内の神経伝達回路の成長を促進し、神経細胞の変性を阻害し、脳内神経伝達回路の働きを維持する作用がある。
3. 月経周期終了後（閉経）では、新規に精神疾患が発症するだけでなく、すでに発症していた精神疾患ではその経過、予後の悪化、再発などがみられることがある。

IV. 月経周期を有する時期の精神疾患

成人期には月経周期に基づくほぼ1カ月単位のホルモン変動と妊娠、産褥期の月経周期の抑制とその再開のための変動がある。全般を通して月経周期下にある時期であるが、それが直接関連するものと、関連がないか関連しても間接的であるものに分けて考える。次に月経周期の生物学的研究を紹介し、その後に非定型精神病に対比させた分類について論じる。

1. 月経周期と関連しない、または関連が間接的な精神疾患

1) 人格障害

一般に人格障害は女性に多い印象があるが、それは境界型と依存性人格障害のことである。強迫性や妄想性人格障害では明らかに男性の方が多い¹⁶⁾。精神病理学的にみると、境界型人格障害は巻き込み型で、強迫性人格障害は引き込み型となるため、表在化するの女性が多くなるためである。

2) 摂食障害

摂食障害は神経性無食欲症で男性の6倍、過食症で50倍と、明らかに女性に多い疾患で疾患である¹⁷⁾。

3) 神経症性障害関連

神経症性障害関連であるが、性差があるのは解離、および転換性障害が男性の10倍¹⁸⁾、パニック障害も女性の方が多い¹⁹⁾。それに対して強迫性障害では男性に多い。この場合も人格障害でみられる巻き込み型と引きこもり型としての性差がここでも現れているようである。

4) 気分障害

気分障害も男女比があり、一般に1:2と女性に多いといわれている²⁰⁾。なかでも軽症うつ病、産後うつ病、季節性感情障害のような非定型うつ病、また前述の更年期うつ病が特徴的である。

女性のうつ病の背景に考えられる基礎的研究に、電解質仮説がある。神経伝達物質機能に電解質の役割が大きく、とくに気分障害ではナトリウムの輸送機構に異常があることが指摘されている。気分障害ではリチウムが有効であり、その作用機序とナトリウムの代用として作用していると考えられている。そこで筆者らは赤血球膜を利用した陽イオン輸送機構をNa-Na 対抗輸送機構²¹⁾とNa-K 輸送機構²²⁾について、リチウムを付加することでその機能を評価した。Fig. 2とFig. 3にはその結果を示した。これによると気分障害者でその機能の低下が示された。同時に健常者の女性では元来Na 輸送機構が低下していることもわかった。またこのNa 輸送機構は黄体期でとくに

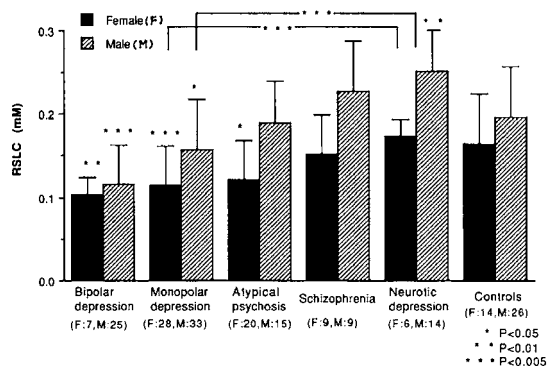


Fig. 2. Comparison between female and male on RSLC of patients and controls.

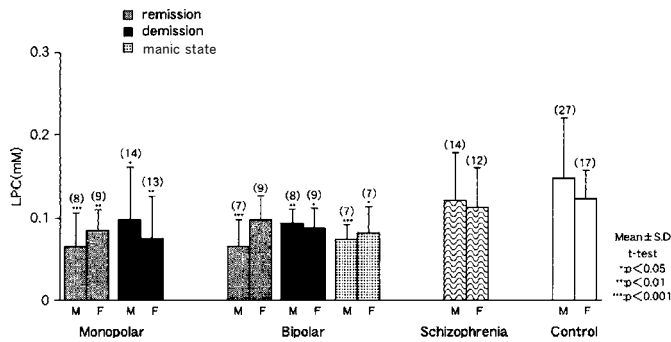


Fig. 3. LPC in each phase of monopolar and bipolar depression (male and female).

低下する。このことは、月経前にみられる浮腫やうつ状態との関連が示唆された。

〈まとめ-2〉

成人期で月経周期下ではあるが、明確な関連を持たない精神疾患についてまとめると、

- 1) 人格障害、摂食障害および神経症における性差は生物学的要素との関連は薄い。
- 2) 気分障害では脳内神経伝達機能において性差がある可能性がある。

2. 月経周期と関連した精神疾患

月経周期が少なくとも発症の誘因、症状の形成、予後に関連していると考えられる疾患や症候群がある、これを筆者は月経関連症候群 (MRS) と定義した²³⁾。ここで主張したいことは初経周辺症候群、思春期周期性精神病、PMS、PMDD、産褥期精神障害など、MRS に属するこれらの疾患群のすべてではないが、臨床症状の特徴としていわゆる非定型精神病像を示すことが多いということである。そこでいわゆる非定型精神病からみたMRSの臨床的位置づけを Table 1 にまとめて示した。

1) 非定型精神病的臨床特性

この観点で論ずるためにはまず最初に非定型精神病の概念、診断基準を明らかにしておく必要がある。しかし残念ながら現在 ICD-10²⁴⁾ と DSM-IV²⁵⁾ による操作的診断法では独立した疾患として認められず、多数のカテゴリーに分散されている。まず ICD-10 では「統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害」のうち「急性一過性精神障害」、「統合失調感情障害」、「気分障害」のうち「精神病性症状を伴う」ものなどに含まれる。そのなかでも中核となるのは「統合失調症状を伴う」ま

たは「統合失調症状を伴わない」急性多形性精神病性障害と考えられる²⁶⁾。DSM-IV では「統合失調症様障害」、「統合失調感情障害」、「短期精神病性障害」、「特定不能の精神病性障害」、さらに気分障害のうち「精神病性の特徴を伴うもの」に相当する。しかし従来の非定型精神病の概念が分散されてしまったことにより、これまで蓄積してきたとくに生物学的観点や独特な症状特徴などを見失う結果となってしまった。

そのためここであらためて非定型精神病的臨床経過特性をまとめておくことにした^{27)~29)}。

① 発症は急激で、多くは挿間性または、周期性の経過をとる。

② 予後は比較的良いが、再発が多い。反復する再発によって長期予後として軽度の欠陥状態を呈することがある。

③ 病像は意識の変容、情動、精神運動性の障害を軸として、浮動性の幻覚や妄想が出現する。症状は多彩で躁うつ気分から夢幻ないし錯乱状態まで変動する。

④ 発症には、心因、身体因、物理的拘束などの誘因が多い。

⑤ 生物学的背景として月経前症候群 (PMS)、月経前不快気分障害 (PMDD) を併存する女性例が多く、また遺伝負因も強い。

⑥ 性格傾向として勝気、熱中型、人格の未熟などがあるが、疎通性や社会適応性は良好である。

以上の特徴のみでは診断基準としては不十分である。とくに症状の持続期間や症状の程度などにおいて不明確といわざるを得ない。しかしその臨床経過は、独特な特徴を有しているため、実際の臨床現場では非定型精神病的診断で意見が分かれ

Table 1. Composition of MRS on Groups of atypical psychoses

1. Menstrual-related syndrome:MRS
1)PMS, PMDD
2)Periodic psychosis related to menstrual cycle
3)Puerperal psychosis
4)Climacteric psychosis
5)The others
2. Atypical psychosis
3. Organic mental disorders

ることが少ない。また多くの場合病相期間の持続は6カ月以下³⁰⁾、長くて1年以内であるので、もう少し厳密な診断基準を設定することは可能と思われる。しかし前述のように操作的診断に近づけていくと、臨床的特徴が希薄になってしまうので、現時点ではこの臨床経過特性を基盤にしていくことのほうが無難である。

この臨床特徴を踏まえ、Table 1 に示したように狭義の MRS として、1) PMS/PMDD、2) 月経周期に一致した周期性精神病、3) 産褥期精神障害、4) 更年期障害 と分類し、2 として非定型精神病を位置づけた。現在の診断基準では男性例も入るので別枠となるのである。

ここでは MRS の代表的な 1) から 3) の PMS, PMDD, 周期性精神病、産褥期精神病の 3 つについて述べる。

2) 月経関連症候群 (MRS)

(1) PMS, PMDD

月経関連症候群の主軸である PMDD は PMS の重症型である。後者は身体症状が主であるが、PMS の約 2-8% にみられる PMDD は、精神症状がむしろ前景に出ている。とくに易怒性と衝動性が制御不能感を持ってあらわれ、行動面では、社会生活において、うつ病と同等と障害を示す。その症状は精神病性の色彩を持つと非定型精神病化し、後述の月経周期に一致した周期性精神病となる。

この病態の背景には、以前よりセロトニン機能の異常が想定されてきた。もともと PMDD の症状がおもにセロトニン神経によって制御されていること、また最近 SSRIs が有効であることがわ

かってきたことに由来している。

PMS や PMDD では、いまのところ、性ホルモンの異常は確認されていない。性腺ステロイドホルモンに対する神経伝達物質や受容体の過感受性が想定されている³¹⁾。元来黄体期はドパミン有意でセロトニン機能は低下していると考えられるが、PMDD の場合さらにセロトニン機能の低下が推察される。

PMDD の治療として 5 種類の SSRIs があるが、そのすべて PMDD で有用である。その治療効果は速やかで、低用量でも間歇投与でも有用、また精神症状だけでなく身体症状も改善する。一方排卵抑制薬については期待されるほど有効性はない。このことは病態生理に重要な意味を持っている。

(2) 月経周期に一致した周期性精神病

月経周期に一致した周期性精神病は前思春期、思春期および成人期にわたって出現する。またその前駆状態として初経周辺症候群がある。これらの疾患群は PMS, PMDD に対比して考えると、非定型精神病との関連が浮き上がってくる。その基本構造を Fig. 4 に示した。これらの疾患群をまとめて紹介する。

a) 初経周辺症候群

第 2 次性徴およびそれに続く月経の発来確立までには、だいたい 8 歳から 14 歳頃までの数年を要する。またそれに伴う変動は女性ホルモンだけでなく身体の発達も必要とする。この時期に一致して幼児退行現象、イライラ感、精神運動興奮状態などが見られることがある。多くは初経発来とともに改善する。これは思春期発来を前にして、自

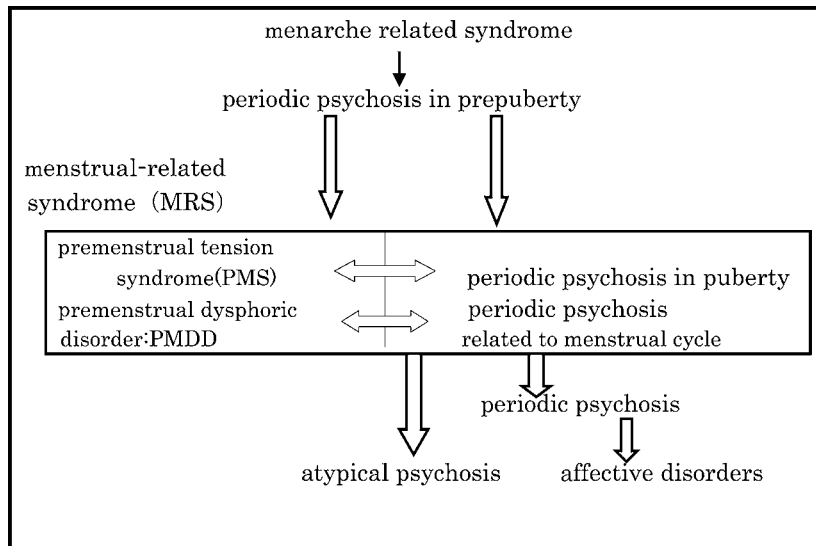


Fig. 4. The composition of the groups of atypical psychosis.

立に向かうための様々なストレスに取り囲まれている時期である。このような複雑な心身の発達に伴う心理的反応が絡み合っており、病的な遅れではないが、初経の発来を遅らせていることも考えられる。

b) (前) 思春期周期性精神病

初経前の場合、前思春期周期性精神病となる。本疾患の特徴は次の通りである^{32)–35)}。

① 初経直前、またはまもなくの時期において、月経周期の黄体期に一致して病相を反復する。時に初経以前は少数であるが、男性にも出現する。

② 幻覚、妄想など統合失調症様体験と感情障害、夢幻状態などが出現する。まれに急性の不安や幻聴を伴って緊張病症状群に発展することもある。

③ 月経開始とともに急激に改善し、病相期の記憶を欠損していることがある。

本疾患のもう1つの特徴は、学校の試験やいじめ、クラブ活動などでの人間関係など、思春期初期に体験するストレスが発病の誘因として存在することが多い。またその一方で、共通の生物学的基盤を持つ可能性を示唆することがいくつかある。その要点として初経前の症例はLH、FSHは十分に分泌、成熟しているが、エストロゲンの分泌が不十分なことがあげられる。その原因として原発性下垂体腫瘍などや原因不明の軽度高プロラ

クチン血症をきたしていることもある。また初経後に見られる症例では、無排卵で、代償性出血の場合や、黄体形成が不完全のために黄体ホルモン(プロゲステロン)とともにエストロゲン分泌が不十分な場合がある。前述のようにエストロゲンには精神病発現に対する防衛的保護作用があるとされている^{36)–38)}。そのためこのような症例はその作用を受けられず、潜在的に統合失調症の素因を持つ症例では、本格的に発病する危険性が高まる可能性とも考えられる。また統合失調症の発症の代わりに、女性では非定型精神病群となって発症していると考ええることもできる³⁹⁾。

これらはその病像には大きな違いがあるが、その予後やその経過からPMSと対比して考えることができる。(Fig. 4 参照)

c) 周期性精神病

さらに成長して月経周期が安定してきた頃に、月経周期に一致して周期性経過をとる精神病が発現する。これは従来より周期性精神病と呼ばれるものである⁴⁰⁾⁴¹⁾。本来周期性精神病も女性に多く、その約70%は黄体期に発症し、1から2週間の病相を反復する。病像の特徴は、幻覚妄想状態、躁うつ状態、錯乱せんもう状態、緊張病症状候群などである。前述の思春期周期性精神病もこの一亜型と考えられる。本症例の中には月経関連ホルモンの異常が認められることがあるが、疾患特異性の

高い所見は今のところ確認されていない。本疾患も視床下部一下垂体一性腺系の機能的な脆弱性が病態の発現に関与していると考えられている。また発症には誘因なるストレスの存在があり、人格特性、環境因子なども深く関わっているとされている。

これは PMDD との関連が容易に推測されるであろう (Fig. 4 参照)。要するに、PMS と PMDD に精神病性の症状が加われば、時期によってそれぞれ思春期周期性精神病と周期性精神病に相当することになるのである。さらにこれらの疾患群は慢性化すると月経との関連が不明確になり、必ずしも予後良好ではない。精神病性の症状には抗精神病薬は無効、または悪化することがある。

ここで代表的な症例をあげておく。

〈症例呈示 (思春期周期性精神病: 15 歳 女性)〉

主訴: 人が群衆となって自分に向かってくる

生活歴: 発育に問題のない中学 2 年生。身長 152 cm, 52 kg でやや小太り。2 次性徴は発現しているが、希少初経である。

家族歴: 3 人同胞中、第 2 子、父母、姉、弟とも健在。

病前性格: 勝気、執着性、熱中性がみられる。

既往歴: 小児喘息、アトピー性皮膚炎

現病歴: X 年 2 月、発熱、腹痛など感冒様症状に引き続き、突然、夜間睡眠中に起き出し、うずくまって泣いている。また本箱の本を出したり入れたりする。また目をつぶったまま階段をおりようとするなどの異常行動が出現した。翌日学校からなかなか帰らないので、母親が探しに行くと家の近くの公園にたたずんでいた。「往來の人が集団となって固まりにみえる。それが自分に襲ってくるようで怖くて帰宅できなかった」という。その翌日以後は無気力、食欲の低下、元気がなくなり、学校にも行かなくなった。しかし 1 週間後には、速やかに症状が消失した。1 カ月後には再び同様の症状が出現し、動作も緩慢で寡黙状態になった。また食事中に茶碗を持ったまま 2-3 分意識を失った。さらに母親にベッタリくっついて離れず、幼児のような態度を示した。また急に興奮して泣き叫ぶこともあった。しかしこの状態は 8 日間で急激に消失した。その後も約 30 日周期で、ほぼ 7-10

日程度の病相期が繰り返し出現するようになったため、母親とともに筆者の外来に受診した。

病歴を詳細に聴取したところ、月経前 (黄体期) に一致して病相が繰り返して出現していることがわかった。そこで月経関連ホルモンを測定するとともに基礎体温の測定をお願いした。その結果と臨床経過をまとめると以下のものであった。

1) 幼少より、小児喘息で病院通いが絶えなかった。中学になって喘息から開放されたが、今度はアトピー性皮膚炎で悩まされるようになった。友達からも時々嫌がられるような態度を受け、悩んでいた。またちょうど学年末に試験が重なっていた。

2) 病相は、急性に発病、ほぼ月周期で出現し、平均約 7 から 10 日間持続し、その後速やかに消失した。

3) 病相に一致して 37°C 前後の微熱を示し、BBT は二相性の排卵性月経周期を示した。

4) 月経関連ホルモンである、LH、FSH および黄体期のプロゲステロンは低値で排卵を確認できなかった。

5) 本症例は軽度高プロラクチン血症 (100 ng/ml) を呈していた。そのためドパミン作動薬のプロモクリプチンしたところ、プロラクチンは正常化し周期的な精神症状は消失した。

6) しかし予想した月経関連ホルモンの改善は認められず、排卵は確認されない。逆に二相性の基礎体温は乱れてしまった。

以上のことから、プロラクチンの正常化が症状消失に関連しているが、月経周期そのものが本疾患の病因ではなくドパミン機能が病態生理と関連していることが推測された。

(3) 産褥期精神病

産褥期に見られる精神障害は、産褥期精神病、産後うつ病、マタニティーブルーがある。そのなかで産褥期精神病は非定型精神病像を示すことが特徴である。

その発症因子は夫婦間の問題、社会性の欠如、妊婦の低年齢化など心理社会的要因があるが、神経内分泌の変動として、プロゲステロンとエストロゲンの急激な減少があり、とくにエストロゲンの抗ドパミン作用の保護下が無くなることが大きな要因といわれている。

〈月経周期の生物学的特性に関連する研究〉

ここで月経周期に関する生物学的特性の研究を紹介する。体温の日内変動、月経関連ホルモンの日内変動、機能変化および、神経内分泌学的意義を明らかにするために以下の課題を設定した。

〈目的〉

- 1) 元来の体温の日内変動に対し、周期的な黄体期の体温上昇はどんな影響を与えているか。
- 2) 月経各時期の視床下部-下垂体機能の変化があるか。
- 3) 体温中枢の主役であるドーパミン、セロトニンなど脳内 CA との関連について考察する。
- 4) PMDD に有用な SSRIs のドーパミン作用について。

〈対象と方法〉

月経周期を有する健常者 5 名 (25 から 35 歳の女性) について ① 直腸温連続測定と ② 月経各時期に内分泌負荷試験 (TRH, LH-RH 試験) を実施し、③ 黄体期の神経内分泌学的意義について検討を行った。また ④ マイクロダイアリシス法を用いて SSRIs であるパロキセチンのドーパミン作用を確認する。

〈結果と考察〉

① 月経各時期の体温日内変動

結果: Fig. 5 には卵胞前期、後期、黄体前期、後期の直腸温連続測定による体温日内変動を示した。これによると黄体期では、月経、卵胞期に比べて体温日内変動の振幅が小さく、その位相も 2 時間程度遅れていることがわかった⁴²⁾。

考察: 一般に生体リズム学では振幅が小さいほど、生物学的には、弱いリズムとされ、そのためにさまざまな因子の影響を受けやすいとされている。また黄体期は高温相で、卵胞期より平均体温も上昇している。これも生体の恒常性からも生物学的に弱い状態を意味する。また 2 時間の位相の後退は、24 時間の設定された内外の生活リズムに合わせた生物学的環境が外部環境とずれて、結局身体環境が追いついていない状態で、無理な適応を強いられることになる。すなわち、PMS が、黄体期に一致して発現する背景と密接な関連が示唆される。

② 月経各時期の内分泌分泌機能

結果: 月経各時期の TRH および LH-RH テストを実施した。必ずしも一定ではないが、黄体期における LH, FSH, TSH, T3, プロラクチンの反応低下や過剰反応などがみられた。

考察: これによって黄体期の視床下部-下垂体機能が潜在的に低下している可能性が示唆された。以上より健常者でも黄体期は生物学的脆弱性が露出しており、精神疾患の発現によってさらに、その脆弱性は著明になっていることが推察された。

③ 神経内分泌学的意義

PMDD では、SSRIs が有効であることから、セロトニン機能の低下が考えられる。黄体期の特徴を神経内分泌の観点から考えてみる。前述のようにエストロゲンの中枢防御保護作用として、脳の発達段階でドーパミン受容体の感受性を低下させ

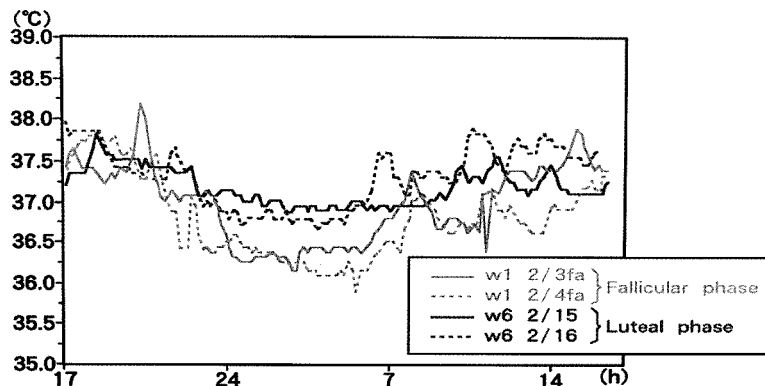


Fig. 5. Diurnal rhythm of body temperature in different phases of the menstrual cycle (control volunteer).

る、抗ドパミン作用があること、黄体期優位のプロゲステロンは体温上昇作用だけでなく、以前よりうつ作用が認められている。その意味ではdopamine作用を持つと考えられる。以上を踏まえて黄体期状態を考えると、

a) 黄体期の高温相はプロゲステロンを介してノルアドレナリンと体温上昇機構にドパミン、下降機構にセロトニンが介在している。

b) 生物学的に脆弱な黄体期では、ドパミンとセロトニンがバランスをとっているが、ややドパミン優位な状態にあることが推測される。

このように考えると、PMSにおけるSSRIsの作用機序にセロトニンだけでなく、ドパミンが関わっているのではないかとと思われる。

④ パロキセチンのラット脳前頭前野のセロトニンとドパミン濃度上昇について

結果：マイクロダイアリシスは、ラットの脳内にカニューレを入れて、自動的に脳内透析液を回収して、種々の神経伝達物質など脳内の変動を *in vivo* で連続して測定する方法である。Fig. 6 には前頭前野にプローベを入れて、SSRIsであるパロキセチンの単回投与実験の結果である。これによるとセロトニンの上昇のみならず、すこしタイムラグをもってドパミンも上昇する様子をとらえた。右側はドパミンの上昇をセロトニン3受容体遮断薬によって低下させた。すなわちSSRIsのドパミン上昇はドパミン神経上にあるセロトニン3受容体を介していることを証明した⁴³⁾。

考察：以上よりPMDDではセロトニンだけでなくドパミン機能も低下していて、これらの治療薬によってセロトニンを介して、低下していると考えられるドパミンも強化することが治療効果に

有利に作用しているのではないかと考えられた。

3) 非定型精神病

思春期から成人期にみられる各種の月経関連症候群の臨床特徴は、すでに非定型精神病像の特徴を十分に示しており、その延長上にいわゆる非定型精神病の一部、または大部分が存在していることは明白であろう。非定型精神病は男性例も存在するため、その全体を論ずるには限界がある。しかしあえて月経関連症候群のうちPMSとPMDDとの関連を主軸にした非定型精神病の特徴をまとめてみると以下ようになる^{44)~46)}。

(1) 病像の特徴：急性精神病で発症し、情動、精神運動興奮、意識の変容であり、不安・恍惚、興奮・昏迷など反転を示す傾向がある。

(2) 病態生理：視床下部-下垂体系の脆弱性が推定されている。

(3) 発病時期：女性例では黄体期、産褥期に多い。

(4) 誘因：PMS, PMDDを基盤にし、心因性、身体因性ストレスおよび性格因が誘因となる。

(5) 思春期および月経に一致した周期性精神病、産褥期精神病の病像と類似し、これらの疾患の発症後に非定型精神病に移行することが多い。

(6) 定型抗精神病薬は、無効で間歇期の精神状態を遅鈍化させ、人格水準を低下させる。

V. 考 察

ライフサイクルと月経周期の関連性を主軸に各種精神疾患をあげて、その特性を基礎と臨床知見を踏まえて論じた。女性精神医学を考える時、月経関連症候群と非定型精神病をまず念頭において

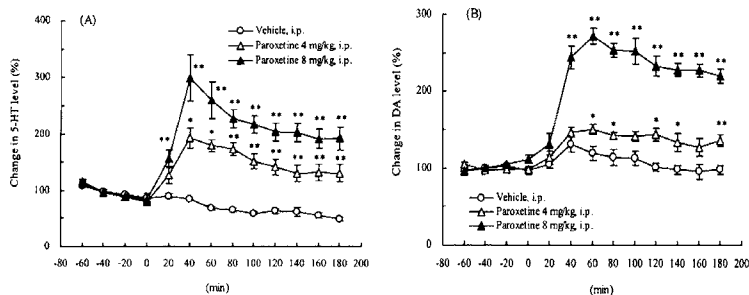


Fig. 6. Effect of paroxetine on extracellular serotonin (5-HT, A) and dopamine (DA, B) levels in the rat medial prefrontal cortex, as determined by microdialysis.

おく必要性があることを強調したい。精神病性の症状を急性に発現するにもかかわらず、心因や身体因がその発症に大きく関わり、難治性である非定型精神病についてその発症メカニズムについて考察する。

1. 非定型精神病の発症メカニズム

非定型精神病の特徴のなかで、重要なポイントは誘因としてあげている心因、身体因の存在である。Fig. 7 に非定型精神病の発症メカニズムを模式的にまとめた。

まず素因として視床下部-下垂体機能の脆弱性をもった、いわゆる上位中枢における病的自立性を持った病態が推測される。その脆弱性は、月経関連症候群の素因にもなっている。その意味では思春期の月経周期の確立は、重要な問題といえる。PSM や PMDD のレベルで治まる場合もある。また性格、親子問題(親の離婚も含む)、環境、ライフイベントは、直接発症誘因となる急性および亜急性のストレスになるが、生物学的脆弱性自体がこれらの状況ストレスを増強、増幅しているとも考えられる。

2. 非定型精神病の問題点

思春期またはそれ以前に体験している先行する慢性ストレスが、成人期に非定型精神病を発症させるリスクファクターとなっているという見方もできる。そこで非定型精神病の発症に関わる問題点についてまとめる。

1) 発症に関わる身体的、心理的誘因

PMS/PMDD やそのほかの慢性の身体疾患(たとえば慢性中耳炎、扁桃腺炎、アトピー性皮膚炎、小児喘息など)疾患は、日常、社会的障害をきたし、持続的な心理的、身体的ストレスとなっている。また直接に発症誘因として、外科手術などによる身体的拘束、家庭環境、友人関係などによる心理的拘束は大きな発症には親和性が高い。このことよりできるだけ急性、慢性のストレスから開放させることが重要なポイントとなる。

2) 自生的、反応的ストレス

性格傾向として、勝気、熱中型、向上心が強い。発症後、間歇期において自己完結的な目標に向かって努力する。家族も同期して一緒になって頑張ってしまうことがある。いわゆる家族の高い感情表出がよくみられる。その結果、自生的、反応的ストレスが発生し、とくに再発に大きく関わることもある。再発予防のために、本人と家族に対するサイコ・エデュケーションが必要である。無理のない目標の設定を指導し、完璧主義にならないよう、心のゆとりを与える必要がある。

3) 定型抗精神病薬は無効、悪化させる。

PMS/PMDD 同様に、月経周期を抑制するような薬物に抵抗性を示す。新たな治療法の開発が必要である。

4) 非定型精神病に対する期待される治療薬

(1) 定型抗精神病薬の強いドパミン阻害作用が心的水準を低下させ、無効、悪化の原因となっ

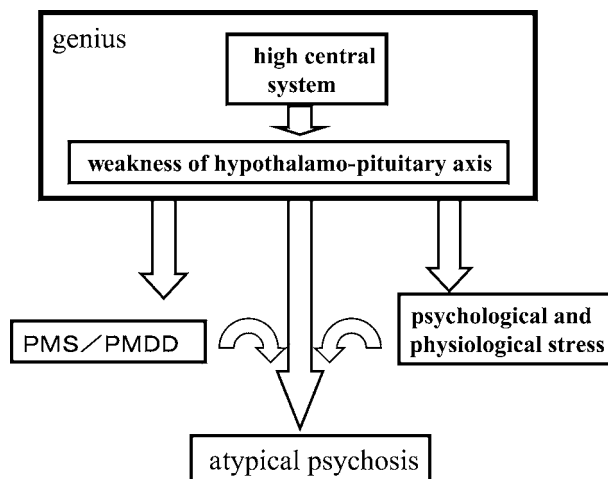


Fig. 7. The mechanism of atypical psychosis.

ている。それに対して非定型抗精神病薬はドパミンよりセロトニン阻害作用が強く、前頭皮質ではドパミンを上昇させ、プロラクチン上昇作用がないことから、有効性が期待できる。(オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、クロザピン)

(2) 月経関連症候群に SSRI, SNRI が有効であることから、非定型精神病にも有効である可能性がある。(パロキセチン、フルボキサミン、フルオキセチン、サルトラリン、シタロプラム)

VI. 総括

女性の特性を組み込んだ、女性のための医学の必要性は十分に認められているが、精神医学の領域では重箱の隅のテーマとしてあまり注目されてこなかった。身体医学では産婦人科以外の領域でも女性専門外来が急増している。これはより繊細で現実に見合った医学、とくに疾患の症状レベルだけでなく、病気を持ったひとの QOL を組み込んだ臨床医学に転じようとしているためであろう。医学の進歩によって症状と各種の検査による数値化された所見に依存しすぎる臨床現場の反省、その巻き返し現象であるともいえる。その点精神科治療学は大きく遅れをとっていると認めざるを得ない。身体医学から精神医学に求められているはずのいわゆる人間学的医療が遅れているとすれば、それだけ脳科学が未知の分野であると言ってしまうまでもだが、それでは臨床精神医学が、矛盾した存在ということになる。

女性精神医学に標榜を合わせることで、臨床精神医学の遅れを取り戻せるわけではないが、統合失調症や気分障害の本態がまだ不明だからといって、女性をそのモデルから除外するような研究体制では本質に迫ることはできない。ましてや女性に多い精神疾患の治療についてはもっと積極的な研究、および治療体制が必要である。精神科治療学の現状はこの 21 世紀に突入しても、飛躍的に進歩したとはいえない。女性患者にとって、慢性に経過し何らかの形で日常生活に支障をきたす精神疾患の治療に、女性性を抜きに行われることはナンセンスである。いかに病気と共存してより人間らしさを保つたいわゆるより良い QOL を得ることができるかは、現在の精神医療のとりあえずのゴールといえる。その意味では、今まで

の精神医学の研究や臨床医療は、あたかも男性のための精神医学であったというといひすぎであろうか。今後この分野の発展を期待したい。

ここでは最も主張したい月経関連症候群から非定型精神病にわたる女性精神医学の問題を総括した。

1. 月経周期は強靱な生体リズムであり、本来女性の心身の健康を保護するためのシステムである。

2. 月経周期は精神障害発現にも抑制的に作用するが、一旦発病すると、症状を非定型化し難治性とする。

3. 女性精神医学の軸である月経関連症候群の探求は、精神医学が長く積み残してきた、いまだ治療法のない非定型精神病の研究に貢献する。

文 献

- 1) Gould WL. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. *J Autism Dev Dis* 1979; 9: 11-29.
- 2) Sponheim E, Skjeldal O. Autism and related disorders: epidemiological findings in a Norwegian study using ICD-10 diagnostic criteria. *J Autism Dev Disord* 1988; 28: 217-27.
- 3) 中山和彦, 勝 久寿. 性ホルモンと精神分裂病関連疾患. *臨精* 1998; 27: 1095-103.
- 4) Hafner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. An animal model for the effects of estradiol on dopamine-mediated behavior: implications for sex differences in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991; 38: 125-34.
- 5) Hafner H, Behrens S, De Vry J, Gattaz WF. Oestradiol enhances the vulnerability threshold for schizophrenia in women by an early effect on dopaminergic neurotransmission: evidence from an epidemiological study and from animal experiments. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 1: 65-8.
- 6) 森田由紀子, 黒須貞利, 廣山裕治, 林田征起, 丹羽真一. 精神分裂病の加齢, 罹患期間と P300 の性差に関する検討. *精神医* 2002; 44: 853-60.
- 7) Lewine RRJ. Schizophrenia: an amotivational syndrome in men. *Can J Psychiatry* 1985; 30: 316-22.
- 8) Rector NA, Seeman MV. Auditory hallucination in women and men. *Schizophr Res* 1992;

- 7: 233-6.
- 9) Wong DF, Wagner HN, Dannals RF. Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science* 1984; 226: 1393-6.
- 10) Kendell JM, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry* 1987; 150: 662-72.
- 11) Castle DJ, Murray RM. The epidemiology of late-onset schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 691-700.
- 12) Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghid J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to β amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1977-81.
- 13) Toran-Allerand CD. The estrogen/neurotrophin connection during neural development: is co-localization of estrogen receptors with the neurotrophins and their receptors biologically relevant? *Dev Neurosci* 1996; 18: 1-2.
- 14) Seeman MV. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiatry* 1997; 12: 1641-7.
- 15) Rubinow RR, Schmidt PJ, Roca CA. Estrogen-serotonin interactions: implications for affective regulation. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 839-50.
- 16) DSM-IV. 人格障害. 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸 訳. 精神疾患の診断と統計マニュアル. 東京: 医学書院; 1998. p. 629-72.
- 17) DSM-IV. 摂食障害. 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸 訳. 精神疾患の診断と統計マニュアル. 東京: 医学書院; 1998. p. 543-54.
- 18) DSM-IV. 解離障害. 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸 訳. 精神疾患の診断と統計マニュアル. 東京: 医学書院; 1998. p. 481-94.
- 19) DSM-IV. パニック障害. 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸 訳. 精神疾患の診断と統計マニュアル. 東京: 医学書院; 1998. p. 400-11.
- 20) DSM-IV. 気分障害. 高橋三郎, 大野 裕, 染谷俊幸 訳. 精神疾患の診断と統計マニュアル. 東京: 医学書院; 1998. p. 325-98.
- 21) 吉牟田直孝, 中山和彦. 感情障害における赤血球 Na-Li 対抗輸送機構に関する研究. *精神誌* 1993; 95: 30-57.
- 22) 檜山俊夫, 中山和彦. 気分障害における赤血球 Li-k 共輸送機構とその臨床的意義について. *慈恵医大誌* 2002; 117: 77-89.
- 23) 中山和彦, 川村 諭, 齊藤英和, 落合和徳, 久保春海, 油井邦雄. 月経関連医学の提案: 月経関連症候群の臨床的位置づけと治療について. *心身医* 2003; 43(2): 103-13.
- 24) World Health Organization. The ICD-10 Classification of mental and behavioral disorders: Clinical description and diagnostic guidelines, WHO, 1992.
- 25) American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed (DSM-IV). Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 1994.
- 26) 林 拓二, 須賀英道, 堀田典裕, 深津尚史, 関根建夫. 非定型精神病と操作的診断法. *精神科治療* 2000; 15: 511-8.
- 27) 大塚公一郎, 加藤 敏, 安部隆明, 杉山 久, 渡邊良弘, 小林聡幸, 岡部美朗. 非定型精神病の長期予後: 平均 20 年間の長期観察 8 症例をもとにして. *精神神経誌* 2002; 104: 1069-90.
- 28) 満田久敏. 非定型精神病の概念. *精神医* 1961; 3: 976-89.
- 29) 林 拓二. 日本における非定型精神病の概念. *臨精医* 2003; 32: 773-8.
- 30) Tayoda K, Yoneda H, Asaba H, Sakai T. Subclassification of atypical psychosis. *Bull Osaka Med Col* 1988; 34: 49-60.
- 31) Schmedt PJ. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med* 1993; 338: 209-16.
- 32) 中山和彦. 思春期発来と内分泌異常. *思春青年精医* 1993; 3: 223-30.
- 33) 山下 格. 若年性周期精神病. 東京: 金剛出版; 1989.
- 34) 中山和彦. 前思春期周期性精神の 1 例. *精神医* 1991; 33: 359-65.
- 35) 高木隆郎. 前思春期周期性精神病. *精神誌* 1959; 61: 1194-1208.
- 36) 中山和彦, 森 温理. 更年期に見られた月経周期に一致して周期性経過をとる精神病について. *臨精医* 1990; 19: 1735-8.
- 37) 中山和彦, 勝 久寿. 思春期・更年期に出現する精神症状と性ホルモンの関与. *脳の科学* 2000; 22: 67-72.
- 38) 中山和彦, 勝 久寿. 性ホルモンと精神分裂病関連疾患. *臨床精神医学* 1998; 27: 1095-103.
- 39) Angermeyer MC, Kuhn L. Gender differences in age at onset of schizophrenia: an overview. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1988; 237:

- 351-64.
- 40) 遠藤雅之, 高橋三郎, 浅野 裕, 山下 裕. 性周期に一致して周期性経過をとる精神病. 精神医学 1972; 14: 319-28.
- 41) 中山和彦. 非定型精神病: 治療別症例集. 東京: 星和書店; 1996.
- 42) Nakayama K, Nakagawa T, Hiyama T, Katsu H, Wakutsu N, Koga M. Circadian changes in body temperature during the menstrual cycle of healthy adult females and patients suffering from premenstrual syndrome. *Int J Clin Pharm Res* 1997; 17: 155-64.
- 43) Nakayama K. Effect of paroxetine on extracellular serotonin and dopamine levels in the prefrontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2002; 365: 102-5.
- 44) 鳩谷 龍. 非定型精神病の生物学的基礎. 臨精医 1982; 11: 431-40.
- 45) 高橋三郎, 飯田英晴, 藤縄 昭. いわゆる非定型精神病の一群の診断と分類に関する調査. 精神医学 1988; 30: 1107-13.
- 46) 中山和彦. 月経障害が手がかりとなる精神疾患. 特定不能な精神疾患. 東京: 星和書店; 1996. p. 41-60.