

第3回 2024.03.02

# 「ポストコロナの女性のメンタルヘルス問題 ～女性ホルモンとの関連を含めて～」

## 大坪 天平 氏

東京女子医科大学附属足立医療センター 心療・精神科 部長・教授

私が勤務する東京女子医科大学の足立医療センターは、荒川区にあった東医療センターが老朽化したため、2022年1月1日に足立区に移転して誕生しました。

うつ病というのは、人によって全然違います。症状の発現経路や、どんな症状を持っているか、などもバラバラです。ただ、危険因子は意外と確立しています。若年、女性、未婚、別居、離別、独居、低い教育年数、などです。

特に、若年と女性は非常に強いうつ病の危険因子です。作用のパワーがとても大きくて、いろいろな所に影響してきます。また、未婚、別居、離別、独居という因子は、孤立を意味します。ソーシャルサポートが無いという状況です。あと、意外と大きい影響を与えるのが、低い教育年数です。IQが少し低いということを含みますが、おそらくそれは対処能力に影響してくるのだと思います。対処能力の低さから自尊心が低下し、うつになっていくと考えられます。更に、不十分な睡眠、運動をしない、食事の栄養バランスが不良、お菓子ばかり間食している、といった生活習慣や状況があると、うつ病になりやすくなります。

日本におけるうつ病の有病率をみると、女性は男性の2倍で、時点有病率においても生涯有病率においても男性より高くなっています。ではなぜ、女性にうつ病が多いのでしょうか。大きくは、性ホルモンの変動（月経・妊娠・出産・産褥・更年期）と、政治・社会・文化環境・女性観、という2つのことが言われています。性ホルモンの変動という生物学的な問題だけでなく、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・レイプ被害、などの心理社会的な影響も女性は受けやすいのです。ただし、男性も育児や家事をするなどジェンダーギャップが少ない北欧の国でさえも、女性の方がうつ病が多いところをみると、やはり性ホルモンの影響がかなり大きいのではないかとされています。

うつ病の性差（生物学的・心理社会的）は、小児期には目立ちません。しかし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、閉経後は劇的に減少します。ということは、女性を女性らしくする女性ホルモンそのものによって、うつを招くような過敏さを備えてしまうのだと思います。更に、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（繰り返し同じように考えてしまう）傾向が男性より強くあるので、それも影響しているのかもしれない。

更に男女の違いとしては、女性のうつ病の危険因子は対人関係のストレス（家庭内のパートナーとの関係など）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（仕事が上手くいっていない、お金儲けがうまくできない、会社で昇進できないなど）が主であるという点があります。これに関連して、女性は他者からの情緒的サポートがあると、うつ病発症リスクが有意に低下しますが、男性の場合は、情緒的サポートによるうつ病発症の低下は認められないという違いがあります。これは実は、コロナ禍における女性のメンタルヘルスにすごく関係しています。

女性の過敏さを表すデータとして有名なのは、

Kendler の研究です。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を男女別に比較したところ、同じように高い神経症的性格傾向を持っている場合、女性はストレスがなかったり、少ししかストレスがなかったりする状況でも、うつ病の事象化がしやすかったのです。つまり、同じような神経症的性格傾向なのに、女性の方がセンシティブで反応しやすいということなのです。

その表れとして、コロナ前と比べると、コロナ後のうつ、あるいは不安の発症率がすごく高くなっていました。特に若年の人が、うつ病や不安症になるような心的影響を受けていました。Lancet にも重要な報告があります。大うつ病性障害と不安症の世界的有病率の推移を調べた研究です。うつ病も不安症も、女性の方がもともと有病率は高いのですが、コロナ後の反応を見ると、女性の方が明らかに強く反応していることが分かりました。特に、若年の女性に強く反応が出ていました。若い女性の過敏さがこの結果にも表れているのだと思います。

2020 年の自殺者総数は 21081 人で、11 年ぶりに増加に転じました。性別では男性が 14055 人と 11 年連続で減少したのに対し、女性は 7026 人で前年比 15.3% 増となりました。特に 10～19 歳の女性は 2019 年が 216 人でしたが、2020 年は 44% 増の 311 人になりました。これも、若い女性の反応の強さを示しています。自殺の原因に関しては、女性は「家庭問題」が目立ち、親子関係の不和、夫婦関係の不和、子育ての悩み、介護・看護疲れなど、横つながりの悩みや問題がベースになって、うつ病や自殺につながっていました。男性は、どちらかという仕事やお金の問題が自殺につながっていました。

青年期では、女性の方が男性よりも自殺に関連する行動の頻度が高く、若年成人期のいじめ被害の影響は女性の方が早く、強く認められます。逆に言うと、男性のいじめによる影響は女性よりも遅れて表れます。繰り返しになりますが、女性はストレスに対する反応が早いので、コロナ禍においては若い女性の自殺が増えたのです。コロナ禍の生活の変化で最も影響が大きかったのは、ステイホームです。外出制限によって、女性は不適切なパートナーとの関係で傷つき、ものすごく影響を受けたと考えられます。

こうした中で、男性への影響は遅れて出てくるのではないかと考えられていました。事実、2022 年の自殺者は男性が 14543 人と 13 年ぶりに増加（前年比 + 600 人）しました。特に 40～60 歳代の壮年期の男性の増加が目立ちました。女性は、横ばいの 7041 人（前年比 - 30 人）となりました。

おまけの話です。他人と同居している人よりも、1 人暮らしをしている人は抑うつ症状の有病率が高くなります。では、他人とペットと同居している人と、1 人暮らしでペットを飼っている人とを比較するとどうなるのか。結果は、1 人暮らしでペットを飼っている人の抑うつ症状の有病率が高くなりました。1 人暮らしでペットを飼うことは、抑うつ症状の軽減につながらなかったのです。つまり、1 人暮らしでペットを飼っている人は、元々かなり寂しがりで、メンタル的に弱さがあつたりするのでペット飼っているのかもしれない。ついでにいうと、早朝のコーヒーはうつ病予防につながるということが研究で分かっています。一方、夜のコーヒーはどちらかといううつ病を増やします。また、お風呂に毎日入る人は、毎日入らない人と比べて圧倒的にうつ病になりにくいことも分かっています。

COVID-19 は、いろいろな経路を通してセロトニンを低下させることが多くの研究で分かっています。COVID-19 の後遺症にはセロトニンの低下が大きく影響しており、それが、うつや不安の発現と少し連動しているのではないかと考えられています。

では、メインのテーマに入っていきます。女性は月経周期において、メンタリティの異常を示すのはいつかという、ほぼ限られています。月経の前、いわゆる PMDD の出現時期と言われる黄体期の後半です。でも、黄体期の後半と同程度に女性のメンタリティに異常を与える時期があります。それが排卵の前後、特に排卵のちょっと後になります。この 2 つの時期に何が起きているかという、エストロゲンの急激な低下です。つまり、エストロゲンの低下とメンタリティの異常の時期が重なっているのです。後でふれますが、これはエストロゲンの量の問題ではなく、変動に対する反応です。

また、妊娠・出産でみてみると、女性のメンタリ

ティの一番の危機は産褥期、特に出産から1か月くらいの時期です。この時期にも、やはりエストロゲンとプロゲステロンの急激な低下という変動が起こっています。それに対する反応として、産褥期うつ病や産褥期精神病が起きやすくなると言われています。妊娠中はどちらかというメンタリティは安定すると言われていますが、最近のデータによれば妊娠中のうつ病も多いとみられています。特に多いのが、妊娠の前半です。この時期はエストロゲンがSHBGというタンパクと結合することで、エストロゲンのパワーが少し落ちています。そのため、プロゲステロン優位になっているのです。妊娠の後半になると、プロゲステロンがCBGというタンパクと結合してエストロゲン優位になってきます。つまり、前半はプロゲステロン優位、後半はエストロゲン優位になるのです。女性のメンタリティにおいて、エストロゲンはどちらかという善玉ホルモンと言われています。そのため、妊娠後期になると安定すると考えられています。

女性の生涯において、エストロゲンが男性よりも減ってしまう時期が50歳前後の更年期です。この時期には、更年期うつが起きやすくなります。エストロゲンはその後も減ったままですが、この時期を過ぎると、抑うつはそんなに起きません。更年期という、やはりホルモンが変動している時に、それに対する反応が起きるのです。更年期以降は、FSHとLHというホルモンが上がります。ここも大事なので、後ほどお話しします。

女性に特有の抑うつは、月経前症候群(PMS)、月経前不快気分障害(PMDD)、妊娠期のうつ病、マタニティー・ブルーズ、産後うつ病、更年期障害に伴ううつ病、Premenstrual exacerbation(PME)、があります。PMEは、もともと双極性障害やうつ病、気分変動症、統合失調症などがあって、それが月経前に増悪する状態です。実はこれは、臨床の中ですごくよく見られる現象です。PMEとPMDDは区別して考えることが基本になっています。

月経前にちょっとした症状を感じる女性は、ほとんど(75~90%)です。注意した方がいいPMSは20~50%(中等度以上5.4%)で、メンタルの問題に関係する重症なPMDDは5.8%というデータがあります。20人に1人くらいがPMDDということにな

ります。

PMSの診断基準はかなり大雑把で、これでは疫学調査ができないということで、日本や米国の産婦人科学会は「ACOG」という診断基準を提唱しています。過去3回の月経周期において、月経前の5日間に、情緒的症状(抑うつ、怒りの爆発、いらだち、不安、混乱、社会的ひきこもり)か、身体的症状(乳房緊満感・圧痛、腹部膨張感、頭痛、関節痛、四肢のむくみ、体重増加)のうちの少なくとも1つが存在し、その症状は月経開始後4日以内に消えて、13日目まで再発しない、などと規定しています。月経周期に一致した日数を規定しているのです。これによって、ちゃんとした疫学調査ができるようになりました。

PMDDは、2013年に改訂されたDSM-5で初めて診断基準ができました。PMDDという言葉自体は、DSM-4に試験的な診断基準が載り、それから活発に検討されるようになって、正式な診断基準に昇格したのです。そこには、特徴的な4つの症状として、「著しい感情の不安定性」「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」「著しい抑うつ気分、絶望感、自己批判的思考」「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」が挙げられています。これらのうち1つ以上が月経前に強くあり、月経が終わると消えてしまう、などの条件にあてはまるものになります。

ICD-10では、PMDDはありません。F38.10 反復性短期うつ病性障害、あるいは他の特定の気分障害の中で、月経周期に一致するもの、というのがそれにあたるのかと思います。いずれにしても、PMDDはICD-10では規定されていません。続くICD-11では、PMDDという言葉は規定されたのですが、どこに分類されたかと言うと、驚くべきことに第16章「泌尿器系の疾患」月経前の障害(GA34.4)です。その割には、診断基準の中身はDSM-5とほぼ同じです。診断基準の中身はメンタルなのに、分類としては泌尿器系に入れてしまったというのが、納得できないところでは。

私の病院にもPMDDの専門外来があります。PMDDの人たちは、ちょっとしたことで激昂してしまい、相手の人格を否定するほどのディスリをしてし

まいがちです。途中で止められなくて言い切ってしまう、あとで後悔します。子どもにも手を挙げそうになることがあり、やってしまうと罪悪感に苛まれることが想像できるので、隣の部屋に退避してふて寝する。仕事帰りの電車の中で、泣きたいわけでもないのに涙が出る。隣の家の換気扇や室外機の音がやたらと気になって殴り込みに行きたくなる。人に会いたくないのに、放っておかれるとムカついてくる。昼は眠だるくて集中できないのに夜は眠れない。生きている意味や自分の価値を感じられず、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。このような様々な主訴を、臨床現場で体験しています。

中でも、私がすごく印象に残っている症例をご紹介します。月経前の1日か2日間、体がどうしても動かなくなって学校を休んでしまう。そういう自分がどうしても許せない、という真面目な高校生がいました。また、「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30代の女性もいました。別の30代の女性は、激昂して悪態をつくなどの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ました。こういう人たちが、PMDDの適切な治療をすることで、症状をコントロールできるようになりました。

私が昭和大学にいた時に、800人くらいの看護師さんを対象に行った調査では、PMDDの有病率は4.2%となりました。PMDDがある人とない人を比べると、PMDDの人は神経症的性格傾向が強くて外向性が低いことが分かりました。PMDDの人は、うつ病の病前性格と同じものを持っているとも言えます。そして、現時点でのストレスや夜勤回数がPMDDに優位に関係していました。

当院でのPMDDの治療は、SSRIを使います。SSRIとPMDDの関係性はものすごく強いのです。間欠療法といって、黄体期のPMDDの症状がある間だけSSRIを使う方法がわりと効きます。頓服的な使用でも効いたりもします。しかし、周期性が壊れたり、月経が始まっても症状の消え具合が十分でなかったりする人には、連日投与を行います。更に重症度が高い人に対しては、連日投与+月経前増量（連日

1錠+月経前2錠など）をすることで、症状をコントロールできるようになります。

PMDDに対するSSRIのメタ解析をみても、SSRIの効果は確認されています。副作用に関しては、メタ解析では7人に1人くらいは吐き気が表れました。他も軽い副作用なので比較的使いやすいと思いますが、眠気、性欲減退、発汗などが結構な割合で表れます。

当院でのSSRIの効果は、セルトラリンを使った場合も、エスシタロプラムを使った場合も、7割から8割の改善がみられました。これは、精神疾患に対する薬の効果としては、特別高いと思います。つまりPMDDとSSRIは、切っても切れない関係があると考えられます。言い換えると、セロトニンとPMDDは切っても切れない関係があるのです。

続いて、PMDDの専門外来を通して気づいたことをお話しします。PMDDの人の多くが過敏さを持っていて、幼少期逆境体験(ACEs)を持っている人が結構います。特に多いのが、両親の不仲であるとか、両親が幼い時に離婚したとか、そのような経験を持っている人です。症状の悪化時期は、排卵期の数日と月経前の数日の2つのピークがあり、現時点のストレスの影響が大きいことも分かっています。学生時代はそんなに気にならなかったのに、仕事を始めてから症状が強くなった人もいますし、出産前はそうでもなかったのに、第1子、第2子と出産するうちにPMDDが強くなった人もいます。これは、現時点の仕事や子育てのストレスが強く影響しているのだと思います。

私たちは、精神疾患家族歴とACEsについてもチェックしてみました。その結果、精神疾患家族歴がある人はPMEの人に多かったのですが、小児期逆境体験はPMDDの人に多いことが分かりました。ACEsはすごく重要で、虐待やネグレクトが代表的ですが、PMDDの人によくみられるのは両親の別居・離婚です。兄弟がいる人では、兄ばかりひいきにされたとか、自分は進路の相談にもろくに乗ってもらえなかったとか、軽いネグレクトも関係しているように思います。

ACEsの経験があると、うつ病、自殺企図、アルコール関連問題、薬物関連問題につながりやすいことが知

られています。若い女性を対象とした研究では、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ことが分かっています。ACEs があると自殺リスクが上がることも明らかになっています。また、ACEs があるとうつ病の薬が効き難く、寛解率が低下します。そういう人には薬物療法単独よりも、認知行動療法単独の方が効果的だとされています。

ただし、ACEs があるうつ病患者には、対人関係療法がいまひとつ効かないとも言われています。なぜかと言うと、対人関係療法は重要な他者との関係を見直して改善していく方法なので、ACEs がある時点で重要な他者の設定が難しいですし、関係性を見直すことも難しいので、効きづらいのだと思われます。あと、ACEs は PMDD 患者の希死念慮の有無にも関係しており、PMDD があると自殺企図や希死念慮が多いことも分かっています。PMS の場合、自殺企図は増えませんが、希死念慮には関係するかもしれないと言われています。月経前の症状があること自体が、女性のメンタリティにすごく大きな影響を与えるのです。一方、葉酸を多く摂取している人の方が、自殺が少ないという研究報告もあります。

PMS、PMDD への対応は、まず非薬物療法的なものとして生活指導（症状日記、DRSP、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）を行います。症状日記は、自分の月経周期とメンタルの変動（○、×、△などと表わす）を手帳や携帯につけてもらいます。そうすると、自分の生理周期とメンタルの変動が読めるようになります。また、パートナーがそれを共有することで気をつけた方がいい時期が分かり、家事や洗濯を手伝うなどしてディスられる原因を減らせます。ディスりたくなる場面が減ると女性は安定しますし、自己効力感がある程度キープできたりします。

あと、カルシウム製剤、マグネシウム製剤、亜鉛、マルチビタミン、葉酸、ビタミン B6、ビタミン D、イソフラボン、チェストベリーなどのサプリメントをうまく使っていきます。対症療法的なものとしては、痛みに鎮痛薬、むくみに利尿剤などを使うことがあります。多くの場合、産婦人科の先生も使うのは漢方

です。加味逍遙散（セロトニンを増やす）や、女神散、当帰芍薬散（むくみに効く）、桃核承気湯（強いので下痢に注意）などが使われます。それから婦人科では、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ますし、精神科では中等度以上の PMS および PMDD に SSRI を使って奏効しています。

SSRI と PMDD の関係を少し追加でお話しします。ノルアドレナリン系三環系抗うつ薬（デシプラミン）と SSRI の効果を比較すると、焦燥感や気分変動などの PMDD 的な気分の症状に対しては、圧倒的に SSRI が有利という結果が出ています。行動面、痛み、身体症状に対しては、両者は同等の効果となりました。また、SSRI の間欠投与と連日投与との比較では、PMDD の中核症状（いらいら、感情易変、気分の揺れなど）に対しては効果に差がないことが分かりました。これはすごく重要な所見になります。

うつ病の場合、SSRI の効果発現までに 2～4 週間を要しますが、PMDD は服用した直後から効果があります。SSRI を服用すると、シナプス間隙のセロトニン量が数 10 分で上昇するため、PMDD の人はすぐに症状が改善するのです。このことから分かるのは、うつ病と PMDD は脳内の障害の範囲や程度が異なるということです。月経が始まると消える PMDD はもともと一過性であり、シナプス間隙のセロトニン量の障害です。うつ病のような非可逆的な段階にも及んでいる異常ではないのです。実際、PMDD の人の月経周期最後の 10 日間は、血中セロトニン濃度が低下していたり、セロトニン前駆物質トリプトファンの枯渇で PMDD 症状が悪化（トリプトファンで症状軽減）したりします。

PMDD 発症仮説について文献をもとにまとめると、次のようになります。シナプス間隙のセロトニンを減らす（養育）環境や、小児期逆境体験（ACEs）を経た人は、セロトニンが足りない状態が続くことで、後シナプスセロトニン受容体の感受性亢進が起きます。少ないセロトニンを一生懸命拾い上げようとして、受容体が感受性を上げるのです。

既にこのような状態にある人に、月経前のエストロゲン減少やトリプトファン減少、ストレス増大が起こ

ると、更にセロトニンが減ります。すると受容体がそれを感じて、月経前症状が悪化します。しかし、SSRI を使ってシナプス間隙のセロトニンを増やすと、症状は改善します。PMDD は全てセロトニンで説明できるわけではありませんが、この仮説は的外れではないと思います。

PMDD とホルモンはすごく連動します。GnRH アゴニスト治療という方法で生理を完全に止めると、PMDD は消えます。ところがそこに、性ホルモンのプロゲステロン（黄体ホルモン）を追加投与すると、症状が再発します。このプロゲステロンは、女性のメンタリティにおいてエストロゲンよりも少し悪玉的なホルモンと言えます。ですが、プロゲステロンの代謝産物アプログナロン（ALLO）は、GABA-A 受容体を介して強力な抗不安作用を示します。PMS や PMDD ではこれが低値と言われています。SSRI は、脳内の ALLO を増やすことで効果を示すのではないとも言われています。

ところが、ALLO はそんなに単純なものではありません。PMDD に対しては、むしろ ALLO を抑え込んだ方がよいかもしれないのです。ALLO を抑えるような薬を使った人の方が、PMDD 症状が改善したのです。その一方で、ALLO は産後うつ病に対して、ものすごく効果的だと言われています。2019年3月、米国 FDA は産後うつ病の治療薬として、ブレキサロン（ALLO の静注製剤）を承認しました。この薬を2日間、60時間かけて点滴すると、産後うつ病が2か月間改善することが分かりました。

更に、これはすごく重要なことなのですが、ALLO に近いズラノロン（Zuranolone）という薬をうつ病の男女に使った報告では、男女とも直ぐに抗うつ効果が発揮されました。ALLO というプロゲステロンの代謝物（性ホルモン）が今後、新たなうつ病治療薬として取り入れられると、治療パターンが変わるのではないかと期待されています。

日本人のうつ病患者に SSRI を使い、高齢の女性、若年の女性、男性、の間で反応に違いが出るかを調べた研究では、圧倒的に反応が良いのは若い女性でした。一方、SNRI は効果の差がありませんでした。SSRI は、PMDD が表れる年代の人に向いているようです。逆

に、更年期後のうつ病女性はホルモン療法の反応が良く、ホルモン療法なし群では、治療開始前の LH 値が低い人の方がよく改善しました。

LH 値が低いというのは、トリプトファンの高さを示しています。LH が高い時はトリプトファンが低くて、LH が低い時はトリプトファンが高くなります。ということは、更年期になると LH と FSH が高くなるので、トリプトファンは低くなります。つまり、セロトニンも低いということになります。閉経後の女性に SSRI を使うと、セロトニンだけでなくトリプトファンも枯渇しているので、効果が十分でない可能性があるのです。年齢によって抗うつ薬の使い分けを意識する必要があります。と思います。

最後にまとめです。

- ◎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 が奏効する
- ◎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

**Q.** PMS や PMDD の症状がある時は、婦人科と精神科のどちらを受診すればよいのでしょうか

PMS レベルだと、どちらかというとな婦人科ですが、PMDD というと完全にメンタルの病気です。つらい思いをしているという状況が PMDD そのものなので、そのレベルになったら精神科の方がよいかと思います。