

## カルシウム補給が月経前緊張症に及ぼす影響

末田 香里・村木 仁美・八木亜矢子・渡邊 章子

### The role of calcium supplementation in premenstrual syndrome

Kaori SUEDA, Hitomi MURAKI, Ayako YAGI and Akiko WATANABE

#### 緒 言

月経前緊張症 (premenstrual syndrome : PMS) は女性の半数近くが経験する症状で、黄体期に相当する月経前3~10日に精神的または身体的な種々の症状が起こり、月経になるとそれが消失する<sup>1,3)</sup>。PMSの軽減にカルシウム補給が有効であると報告<sup>3,4)</sup>されているが、そのメカニズムに関しては分かっていない。Thys-Jacobsら<sup>5)</sup>はPMSの精神症状が低カルシウム血症の症状と似ていることより、黄体期における血清カルシウム濃度低下に由来する二次的な副甲状腺ホルモン (parathyroid hormone : PTH) 濃度上昇がPMS症状を引き起こすのだらうとの仮説をだしている。

本実験ではThys-Jacobsら<sup>5)</sup>の仮説を検証する目的で、被験者を非PMS群とPMS群に分け、2群間のカルシウム関連ホルモンを比較した。またPMS群にカルシウム補給を行い、PMS症状の軽減がみられるか、またカルシウム関連ホルモン濃度が変化するかを検討した。

#### 方 法

被験者：20~23歳の女子学生24名を対象とした。正常月経周期をもち、経口避妊薬ならびにホルモン剤を使用していない、喫煙歴がない学生を厳選した。被験者には基礎体温を4ヶ月間継続して測定してもらい、基礎体温を参考にPMS徴候調査、採血の日を特定した。すなわち、月経期は月経開始から4日間、卵胞期は月経終了日翌日から1週間、排卵期は排卵日またはその翌日、および黄体期は排卵日1週間後から次の月経前までとした。PMS徴候調査ならびに採血は各期ごとに1回ずつ、計4回行った。PMS群と判定された被験者には、さらにカルシウムを補給しながら、2サイクル目のPMS徴候調査ならびに採血を行った。採血は12:00~12:20 (空腹時) に行った。

PMS群と非PMS群の区分：PMS徴候調査表<sup>4)</sup>は精神的症状10項目、身体的症状14項目の計24項目からなり、症状の度合いを4段階評価 (0~3) するものである。これによりPMS徴候調査表の合計点を各時期のPMS徴候得点とした。本実験前に被験者の1月経サイクルの徴候調査を行い、PMS徴候得点より非PMS群とPMS群に分けた。すなわちPMS群は、黄体期の点数 / ((卵胞期の点数 + 排卵期の点数) / 2) > 2.7と判定した。また黄体期の点数が30点以上

の被験者は無条件に PMS 群とした。その結果、24名中10名を PMS 群、残り14名を非 PMS 群と判定した。

カルシウム補給：PMS 群にのみ、カルシウムサプリメント（ネイチャーメイド カルシウム+ビタミン D;大塚製薬株式会社）によりカルシウム補給（600mg /2粒/日）を行った。ネイチャーメイド2粒（1.8g）の栄養成分は、エネルギー;1.76kcal, タンパク質;1.8g, 糖質;0.012g, 炭水化物;0.410g, ナトリウム;5.02mg, カルシウム;600mg, ビタミン D;200IU であった。期間は、第1回月経サイクルの採血終了後から1ヶ月+第2回月経サイクル採血終了後までとし、服用時間については指示しなかった。

血中カルシウム代謝指標の測定：血中カルシウム濃度の測定は市販のキット（カルシウムテストワコー, 和光純薬（株））を用いた。血清副甲状腺ホルモン（iPTH）（Intact-PTH ELISA kit : Peninsula Laboratories Inc）および 25-（OH）ビタミン D（25-OH Vitamin D ELISA Kit : Immunodiagnosics）, 1,25（OH）<sub>2</sub> ビタミン D（1,25（OH）<sub>2</sub> Vitamin D ELISA Kit; Immunodiagnosics）濃度は酵素抗体法で測定した。

統計処理は統計ソフト SPSS12.0J を使い、 $P < 0.05$  を有意差ありとした。徴候調査得点、カルシウム関連ホルモンの月経周期内変動は一元配置分散分析（ANOVA）で検定した。PMS 群と非 PMS 群で差があるかを明らかにするために、変数  $x$  を月経周期4期とし、変数  $y$  を PMS 群と非 PMS 群として、対応のない二元配置分散分析をおこなった。月経周期の時期ごとに2群間で Student's  $t$ -検定をおこなった。また PMS 群のカルシウム補給効果の判定には、変数  $x$  を月経周期4期とし、変数  $y$  を PMS 群のカルシウム補給前後として、対応のある二元配置分散分析を用いた。月経周期の時期ごとに2群間の paired  $t$ -検定をおこなった。

本実験は「名古屋女子大学ヒトを対象とする実験に関する委員会」の承認を得て、平成14年8月1日から12月20日の間に実施した。

## 結 果

### 1. PMS 群と非 PMS 群の比較

PMS 徴候得点は、PMS 群、非 PMS 群ともに月経周期内変動が認められた（ANOVA,  $p < 0.001$ ）。PMS 群では、卵胞期・排卵期に比べて、黄体期ならびに月経期の徴候得点が高く、非 PMS 群では月経期の徴候得点が高かった。非 PMS 群と PMS 群の2群間を比較すると、PMS 群において月経期、黄体期の徴候得点が高かった（ $p < 0.05$ ）（図1）。

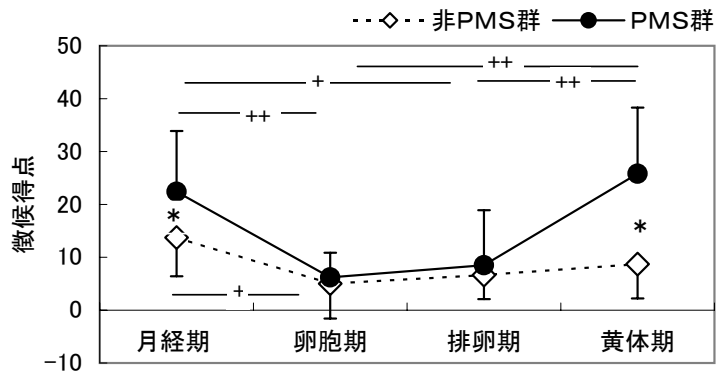


図1 非PMS群とPMS群のPMS徴候得点  
値はMean ± SDを示す。Student's  $t$ -test; \*  $p < 0.05$ , paired test; +  $p < 0.05$ , ++  $p < 0.01$

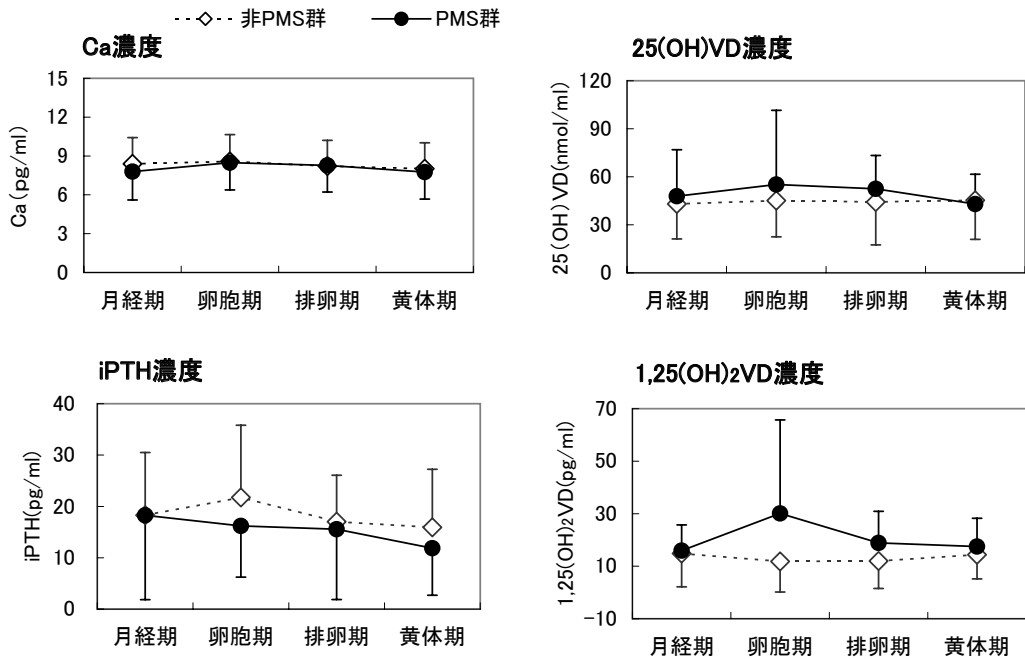


図2 非 PMS 群と PMS 群のカルシウム代謝関連ホルモン  
値は Mean ± SD を示す

図2に血清カルシウム関連ホルモン濃度を示す。血清カルシウム濃度は PMS 群、非 PMS 群ともに月経周期内で変動はなく、また月経周期の各期において PMS 群と非 PMS 群の2群間で差はなかった。血清 iPTH 濃度、1,25 (OH)<sub>2</sub>VD および 25 (OH) VD 濃度はいずれも、PMS 群・非 PMS 群とも月経周期内で変動はみられず、非 PMS 群と PMS 群の間で差はなかった。

2. PMS 群におけるカルシウム補給効果

PMS 群にカルシウムを補給し、カルシウム補給後の徴候調査ならびに血清濃度を、前述の PMS 群の値と比較した。

カルシウム補給後においても徴候得点の月経周期内変動がみられ (ANOVA,  $p < 0.05$ )。カルシウム補給により月経期ならびに黄体期の PMS の徴候得点が有意に低くなった ( $p < 0.05$ ) (図 3)。

図4にカルシウム補給前後の血清カルシウム関連ホルモン濃度の比較を示す。PMS 群にカルシウムを補

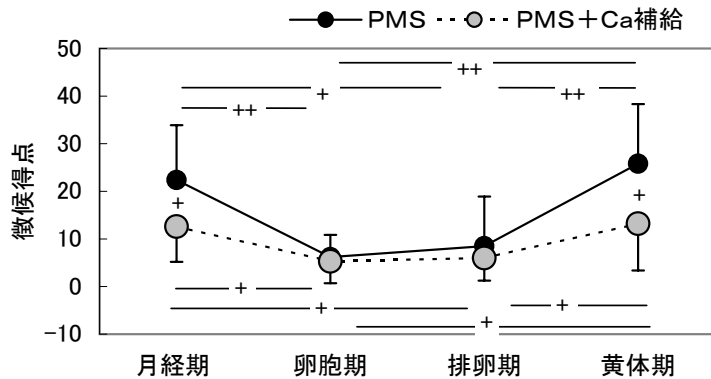


図3 カルシウム補給の PMS 徴候改善効果

値は Mean ± SD を示す, paired t-test; +  $p < 0.05$ , ++  $p < 0.01$

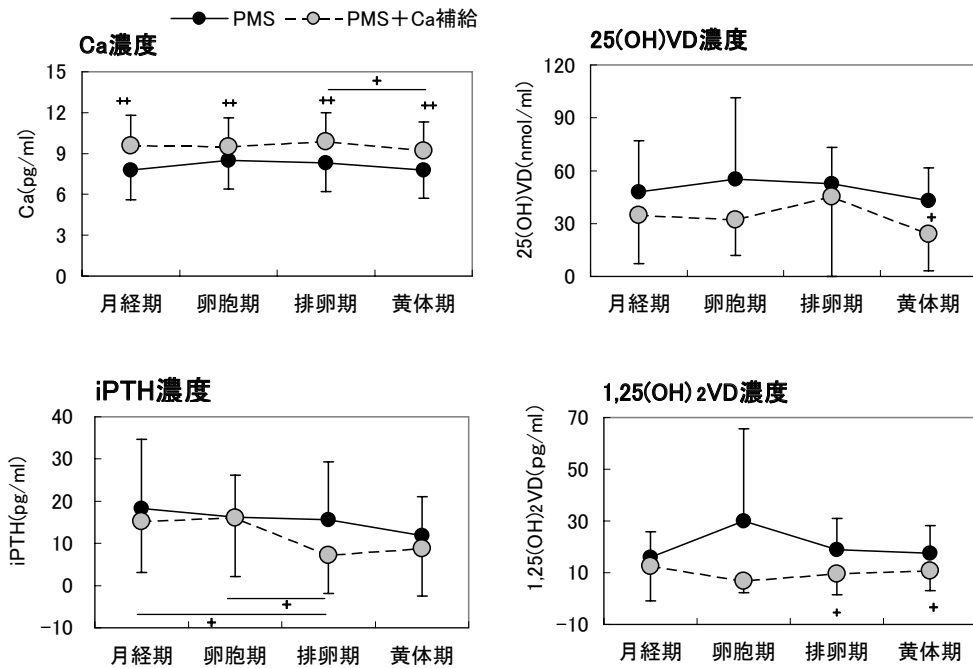


図4 カルシウム補給後のPMS群のカルシウム関連ホルモン  
値は Mean  $\pm$  SD を示す, paired t-test; + p<0.05, ++p<0.01

給することによって、血清カルシウム濃度が高くなった (二元配置分散分析,  $p < 0.01$ )。またカルシウム補給後も血清カルシウム濃度は月経周期内変動は認められなかったが、排卵期カルシウム濃度は黄体期に比較して高かった ( $p < 0.05$ )。カルシウム補給後の iPTH 濃度はカルシウム補給前との間に差はなかったが、カルシウム補給後には月経周期内変動が認められた (ANOVA,  $p < 0.05$ )。またカルシウム補給により  $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$  濃度は低くなり (二元配置分散分析,  $p < 0.05$ )、カルシウム補給前と比較して、カルシウム補給後の排卵期ならびに黄体期で有意に値が低かった ( $p < 0.05$ )。一方血清  $25(\text{OH})\text{VD}$  濃度は、カルシウム補給前後で差はなく、時期別に比較するとカルシウム補給後の黄体期において低かった ( $p < 0.05$ )。

## 考 察

PMS 症状を改善するのにカルシウム補給が効果があることが報告されている。Thys-Jacobs<sup>5)</sup> は、対照群と比較して排卵期の血清カルシウム濃度が低く、その結果一過性に副甲状腺ホルモン (PTH) 濃度が上昇することを報告し、二次的に高 PTH 血症になることが PMS 症状の原因であろうとの仮説を提唱している。今回この仮説を検証するために、PMS 群と非 PMS 群のカルシウム関連ホルモンを比較し、また PMS 群にカルシウム補給を行い、PMS が二次性高 PTH 症状に起因している可能性を検討した。

PMS 群の判定は、既存の PMS 徴候調査表<sup>4)</sup> を用いて、黄体期の点数が30点以上の被験者は無条件に PMS 群とした。さらに各被験者の (黄体期 / ((卵胞期 + 卵胞期) / 2))  $> 2.7$  を PMS 群とした。その結果42% (24名中10名) が PMS 群と判定された。従来約40~50%の女性が

PMSをもつと報告されている<sup>2,3)</sup>ので今回採用した徴候調査表のPMS判定基準は妥当なものであったと考える。

非PMS群と比較して、PMS群の黄体期と月経期のPMS徴候の点数が高かった。非PMS群、PMS群とも月経期の徴候得点が、卵胞期と排卵期の得点より高くなっているが、これは両群に月経困難症の被験者が含まれているためである。PMS群では、精神的症状10項目の4項目；「わけもなくイライラする」「落ち込みがひどく、憂鬱な気分になる」「不安や緊張が強くなる」「些細なことで怒りっぽくなったり、泣いたりする」、身体的症状の4項目；「腰痛・下腹部痛」「乳房の張り」「甘いもの・しょっぱいものの欲求」「不眠・過眠」は、卵胞期・排卵期に比べ、黄体期の徴候得点が特に高く、これらはPMSに特異的な症状と考えられた。

血清カルシウム濃度は非PMS群とPMS群で差はなかった。最低正常値は8.4mg/dlであり本結果では全体の平均値は非PMS群の8.3mg/dl、PMS群は8.1mg/dlとやや低かった。これはカルシウム摂取が少ないことが原因だと考えられる。事前に食物摂取状況調査を行ったところ、カルシウム摂取量はPMS群と非PMS群の差はみられず、両群とも約400mg/日であった(unpublished data)。このカルシウム摂取量は1日の所要量600mgをかなり下回る値であり、調査が夏休み中で食事も少なかったことを考慮しても低すぎる。以後、カルシウムを十分摂取するよう働きかける必要がある。

カルシウム代謝関連ホルモンであるiPTH、1,25(OH)<sub>2</sub>VD、25(OH)VD濃度は非PMS群とPMS群両群で差は認められなかった。Thys-Jacobsら<sup>5)</sup>が報告したPMS群の排卵期での血清カルシウム濃度の低下、その結果生じるiPTHの一過性の上昇は、本実験では観察されなかった。

PMS群にカルシウムを補給することにより、月経期と黄体期のPMS症状は有意に改善された。黄体期に高かった症状8項目が、カルシウム補給によりいずれも低下させることができた。

カルシウム補給(600mg/日)により血清カルシウム濃度は月経周期の4期いずれにおいても高くなった。血清カルシウム濃度の上昇により、iPTHの分泌が抑制され(今回は有意な差はでなかったが)、続いて1,25(OH)<sub>2</sub>VDの分泌も低下したと考えられる。これ等はカルシウム補給による一連の変化であろうと推察された。

一方25(OH)VD濃度は、カルシウム補給後黄体期で有意に低くなった。今回用いたカルシウムサプリメント2粒中にはカルシウム600mgとVDが200IU含まれており、18~29歳の女性のVD所要量は100IU、許容上限摂取量は2000IUで、サプリメント2粒で1日のVD所要量の2倍量であった。VDはその一部が肝臓で水酸化を受け25(OH)VDに代謝され、さらにその一部が腎臓で活性型VDである1,25(OH)<sub>2</sub>VDに代謝される。VD200IU/日が補給されたにもかかわらず、25(OH)VDはカルシウム(VD)補給後平均値では小さくなり、1,25(OH)<sub>2</sub>VDの血清濃度はカルシウム(VD)補給後低かった。1,25(OH)<sub>2</sub>VDの血清濃度の低下は、カルシウム補給後の血清カルシウム濃度の上昇、それに続く血清iPTH濃度の低下で説明できるので、今回のVD200IU/日の補給は、肝臓および腎臓の水酸化酵素活性に大きな影響はなかったと推定された。PMS群がカルシウムサプリメントを摂取した結果、iPTH濃度に月経周期内変動が認められた、すなわち排卵期においてiPTH濃度が低くなる月経周期内変動があった。この月経周期内変動にカルシウム補給またはVD補給が関与しているのかは、今後の検討課題である。

今回カルシウム補給によりPMSが軽減した。一方非PMS群とPMS群のカルシウム関連ホルモン濃度に差がみられなかったことより、カルシウム補給によるカルシウム代謝の変動と

PMSの軽減が関係しているか否かはわからなかった。カルシウム補給がプラセボ効果として作用した可能性もあるが、カルシウム補給により血中カルシウム関連ホルモン以外の作用機序が変動する可能性もある。カルシウムのプラセボ効果については、カルシウムサプリメントと偽サプリメントを用いる二重盲検テストが必要であり、今後検討の余地がある。

## 要 約

月経前緊張症 (PMS) 群にカルシウム補給を行い PMS 症状が軽減されるか否かを検討した。正常月経周期をもつ女子大学生24名を被験者とし、月経期・卵胞期・排卵期・黄体期の4期に採血と PMS 徴候調査を行った。PMS 群にはカルシウム (600mg / 日) を約2ヶ月間補給し、その間2回目の採血と PMS 徴候調査を行った。結果、

- 1) PMS 症状をもつ者は24名中10名 (42%) であった。
- 2) 血清カルシウム、カルシウム関連ホルモン (副甲状腺ホルモン、 $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$ 、 $25-(\text{OH})\text{VD}$  濃度は月経周期4期で PMS 群と非 PMS 群間に差はみられなかった。
- 3) PMS 群においてはカルシウム補給後 PMS 症状の改善がみられた。カルシウム補給により、血清カルシウム濃度が上昇し、 $1,25(\text{OH})_2\text{VD}$  濃度が低下した。またカルシウム補給後には、副甲状腺ホルモンに月経周期内変動が認められた。

以上、カルシウム補給による PMS 群症状の軽減には、カルシウム関連ホルモン以外の機序が働いている可能性も示唆された。

本研究は名古屋女子大学平成16年度特別助成によりおこなわれた。

## 引用文献

- 1) Bendich A : The potential for dietary supplements to reduce premenstrual syndrome (PMS) symptoms, *J Am Coll Nutr* 19 (1), 3-12 (2000)
- 2) Frackiewicz EJ, Shiovitz TM : Evaluation and management of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder, *J Am Pharm Assoc*, 41 (3), 437-47 (2001)
- 3) Ward MW, Holimon TD : Calcium treatment for premenstrual syndrome, *Ann Pharmacother*, 33 (12), 1356-8 (1999)
- 4) Thys-Jacobs S : Micronutrients and the premenstrual syndrome : the case for calcium. *J Am Coll Nutri*, 19 (2), 220-7 (2000)
- 5) Thys-Jacobs S, Alvir MJ : Calcium-regulating hormones across the menstrual cycle : evidence of secondary hyperparathyroidism in women with PMS, *J Clin Endocrinol Metab*, 80 (7), 2227-32 (1995)

## 英文抄録

The study investigated the effect of calcium supplementation in premenstrual syndrome (PMS). Calcium metabolism and PMS symptoms across one menstrual cycle were examined in 24 healthy, pre-menopausal women. Main results are as follows 1) Ten subjects reported PMS, whereas 14 reported symptomatic controls 2) Fasting blood samples were taken at 4 times throughout an ovulatory cycle.

No significant differences between two groups were found in total calcium, parathyroid hormone (PTH),  $1,25(\text{OH})_2$  vitamin D, and  $25(\text{OH})$  vitamin D. One-way analysis of variance (ANOVA) showed that these calcium-relating hormone did not vary across the menstrual cycle. 3) The subjects with PMS were treated with oral elemental calcium (600mg/day) daily for 2 months, with amelioration of their symptoms. After repletion of calcium, total calcium increased, whereas  $1,25(\text{OH})_2$  vitamin D declined, and PTH varied across the menstrual cycle. In conclusion, the data suggest that calcium supplementation may reduce the PMS symptoms without varying the amount of the calcium regulating hormone.

