

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01734

研究課題名(和文)女性アスリートにおけるLEPの副次的効果の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the secondary effects of Low dose estrogen progestin in female athletes.

研究代表者

鯉川 なつえ (Koikawa, Natsue)

順天堂大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：70338424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は大学生女性アスリート33名を、正常月経群(正常群)、無月経群およびLEP服用群(LEP群)に分け、Low dose estrogen progestin(LEP)の副次的効果について検討した。その結果、正常群に比べ無月経群は骨密度が低くIGF-1が低値を示した。一方LEP群は、LEP服用前に比べ骨密度が有意に上がり、IGF-1の低下や貧血マーカーの低下もみられなかった。これらのことから、正常月経者がPMSの改善のためにLEPを服用することは、血液性状のネガティブな変化もなく骨密度を上昇する副次的な効果があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我が国では、Low dose estrogen progestin(LEP)の活用が欧米諸国に比べ非常に低い。なぜなら、避妊薬としての活用しかなされていないからである。しかしLEPには、月経前緊張症(PMS)や過多月経に関する改善効果が期待される。

本研究の学術的意義は、日本の女性アスリートを対象にLEP服用による客観的評価を明らかにしたことである。また、LEP服用によるポジティブな効果が明らかになったことは、今後、女性アスリートやスポーツ活動を楽しむ女性がLEPを活用する上で役立つものであり、社会的意義は高い。

研究成果の概要(英文)：This study divided 33 female college athletes into normal menstrual group (Nmen group), an amenorrhea group (Amen group) and a normal menstrual with Premenstrual syndrome and the group of taking LEP (LEP group). And, the secondary effect of low dose estrogen progestin (LEP) was examined.

As a result, the Amen group showed low bone density due to undernutrition and low IGF-1. On the other hand, in the LEP group, bone density was significantly higher than that before taking LEP, and no reduction in IGF-1 and anemia markers was observed. Previous studies have reported that healthy women taking LEP have reduced IGF-1 and bone density. However, from these results, it was suggested that taking LEP in normal menstrual athletes of Japanese were effective for improving PMS, increasing bone density without negative changes in blood properties.

研究分野：女性スポーツ

キーワード：女性アスリート LEP PMS IGF-1 骨密度

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) Low dose estrogen-progestin (以下 LEP) は、いわゆる低用量ピルと呼ばれるエストロゲンとプロゲステロンの配合剤である。現在の主流は、エチニルエストラジオールの含有量が 30  $\mu\text{g}$  未満の「超低用量ピル」である。日本では、避妊を目的として用いる場合は経口避妊薬 (Oral contraceptive; 以下 OC) と呼ばれ、月経困難症や子宮内膜症など避妊以外の治療を目的として用いる場合は「LEP」として区別している。

1980 年代から 2000 年代における欧米の研究において、OC の服用は  $\text{Vo}_{2\text{max}}$  を低下させるといふ報告 (Daggett ら, 1983, Lebrun, 1993) が支持され、アスリートの OC 服用にネガティブな時代が続いた。しかし、この時代の OC はエチニルエストラジオールの含有量が 50  $\mu\text{g}$  ~ 31 未満の低用量ピルであり、「超低用量」ピルを用いていない。

(2) スポーツ現場からは、OC は 200m スイムトライアルのパフォーマンスに影響しない (Claire & Brian, 2012) ことや、サッカー選手の靭帯損傷を予防する可能性 (Gray ら, 2016) が報告されている。また Cauci ら (2016) は、OC 摂取によりハプトグロビンの低下を抑制 (つまり溶血性貧血の抑制) する可能性を示唆している。また、正常月経アスリートの Premenstrual Syndrome (月経前症候群; 以下 PMS) 症状の緩和、月経困難症の軽減および月経周期調整、貢献することが明らかにされつつある。

しかし、American College of Sports Medicine は、アスリートの LEP 服用はインスリン様成長因子-1 (以下 IGF-1) の産生を抑制するため否定的である。

そうとはいえ、欧米のトップアスリートの 83% が LEP を使用しており、五輪のメダリストのほとんどが LEP を服用しているのではないだろうか。つまり、LEP には、女性アスリートの競技力向上に貢献する効果があるのかもしれない。

しかし、ロンドン五輪に出場した日本人アスリートの LEP の使用率はわずか 7% であった。

(3) 日本では、無月経アスリートは婦人科を受診する機会がみられる。しかし、正常月経アスリートにおいては、深刻な PMS、月経困難症および月経周期調節を希望する場合でなければ、婦人科を受診することはほとんどない。さらには、自ら LEP の服用を望むアスリートはほとんどいない。なぜなら、LEP の服用は「身体に悪そう」という先入観が大きく、日本人女性アスリートの LEP 服用による変化は明らかにされていないからである。

### 2. 研究の目的

(1) 無月経の女性アスリートは、エネルギー不足による骨密度の低下が大きな問題であることはいままでもない。しかし、今すぐに妊娠や出産を望んでいない女性アスリートにとって、“月経があること” は必ずしも望ましいことばかりではなく、どちらかといえば面倒だと感じることも多い。女性アスリートにとって正常月経のメリットは、必要最低限のエストロゲンによって身体が保護されていることだと考えられる。

女性アスリートが正常月経を有した上で、一生の中で競技にすべてを賭けている期間に LEP を服用することによる副次的な生理学的利益を明らかにし、LEP に対するポジティブな活用を促すことは、我が国の女性アスリートの競技力向上に大きく寄与するのではないだろうか。

(2) そこで本研究はコーチングの立場から、正常月経アスリートにおける LEP 服用による副次的効果を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 対象者

本研究は、運動量を統制するため、大学運動部に所属し週 6 日、1 日 2 回 (約 3h/日) の練習を定期的実施している女子中長距離ランナーとした。

対象者には研究内容を口頭および文書で説明し、参加の同意が得られた 18 歳 ~ 25 歳までの大学生女子長距離ランナー 33 名とした。対象者を、正常月経を有する 16 名 (正常群、 $18.9 \pm 0.9$  歳)、1 年以上の続発性無月経を呈する 12 名 (無月経群  $18.6 \pm 0.9$  歳、) および、PMS または過多月経を有し、医師より LEP を処方された 5 名 (LEP 群、 $19.4 \pm 1.3$  歳) に分類した。

#### (2) 方法

対象者は定期的に、身体組成測定 (BODPOD)、血液検査、骨密度 (DEXA)、運動量 (走行距離) を測定した。各群の比較と LEP 群は服用前後 (6 ヶ月後) で検討した。

統計解析は SPSS statistics ver. 25 (IBM Corp. Armonk, NY) を使用した。3 群における各項目の比較には一元配置分散分析を用いて、Tukey による多重比較検定を行った。また、LEP 群の服用前後の比較は対応のある Student-T test を用いた。

なお、いずれの統計処理も有意性は危険率 5% 未満とした。

本研究は、順天堂大学スポーツ健康科学部研究等倫理委員会の承認を得て実施した (順大院ス倫第 29-31 号)。

#### 4. 研究成果

(1) 対象者の特性を表1に示した。年齢、身長、体重、BMI、体脂肪率、除脂肪体重および月間走行距離（運動量）は、各群間に差はなかった（表1）。

	(単位)	全体 (n=33)		a. 正常群 (n=16)		b. 無月経群 (n=12)		c. LEP事前群 (n=5)	
		M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)
年齢	(years)	18.9	(1.0)	18.9	(0.9)	18.6	(0.9)	19.4	(1.3)
身長	(cm)	161.9	(3.6)	162.5	(2.5)	161.4	(4.3)	161.3	(5.1)
体重	(kg)	51.2	(5.2)	52.1	(4.7)	48.9	(3.8)	53.9	(8.3)
BMI	(kg*m <sup>-2</sup> )	19.5	(1.6)	19.7	(1.6)	18.8	(1.2)	20.6	(1.9)
体脂肪率	(%)	17.7	(3.9)	18.2	(3.6)	16.6	(4.2)	19.1	(4.6)
除脂肪体重	(kg)	42.1	(4.0)	42.6	(3.9)	40.8	(3.5)	43.4	(5.1)
月間走行距離	(km)	302.8	(117.8)	321.1	(113.4)	271.5	(133.5)	319.2	(96.3)

(2) 腰椎骨密度は、正常群  $0.987 \pm 0.079$  g/cm<sup>2</sup>、無月経群  $0.886 \pm 0.092$  g/cm<sup>2</sup>、LEP群のLEP服用前(LEP事前群)が  $0.980 \pm 0.089$  g/cm<sup>2</sup>であり、3群ともに  $1.000$  g/cm<sup>2</sup>を下回っていた。そして、正常群とLEP事前群に差はなかったが、無月経群は正常群に比べ有意( $p < 0.05$ )に骨密度が低かった(図1)。

またYAM値(young adult mean; 22~44歳の健康な女性の骨密度を100%とした時の自分の骨密度%)は、正常群  $94.8 \pm 7.5\%$ 、無月経群  $84.5 \pm 9.2\%$ 、LEP事前群  $95.6 \pm 9.8\%$ であり、無月経群は正常群に比べ有意( $p < 0.05$ )に低値を示した。

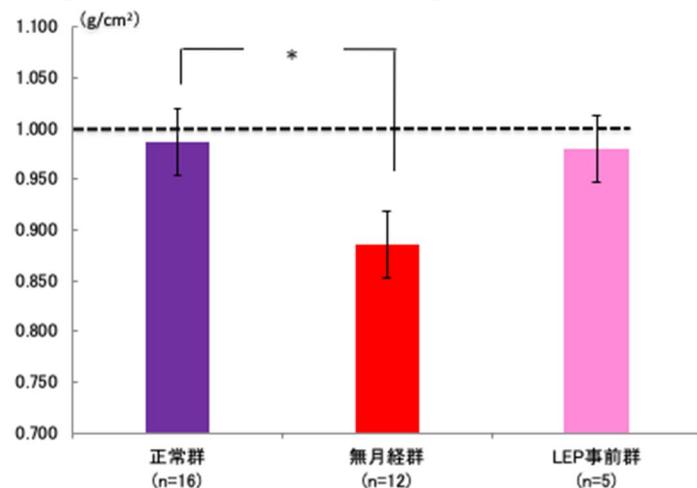


図1. 腰椎骨密度の比較

\* $p < 0.05$

(3) IGF-1は成長ホルモン(GH)を介して細胞増殖、成長促進作用ならびにインスリン様作用を示す、成長ホルモンの一種である。アスリートに必要な筋肉や骨の生成に影響を与えるIGF-1は、正常群が  $261.4 \pm 83.7$  pg/ml、無月経群は  $181.3 \pm 37.0$  pg/ml、LEP事前群は  $234.2 \pm 56.3$  pg/mlであり、無月経群は正常群に比べ有意( $p < 0.05$ )に低値であった(図2)。

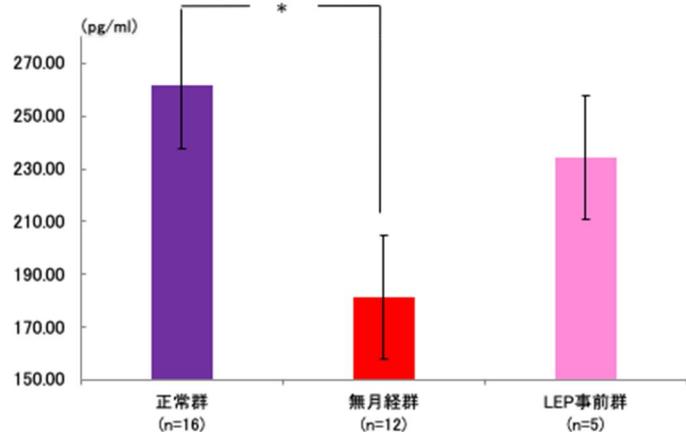


図2. IGF-1の比較

\*\* $p < 0.05$

(4) 次に、LEP群のLEP服用前と服用6ヶ月後を比較した。

体組成および走行距離に有意な差はみられなかった。

LEP服用により、女性ホルモンであるLHとE2は低値となる。本研究においても有意に低値となり、LEPを服用していることが確認できた。

腰椎骨密度は、LEP事前値は  $0.980 \pm 0.089$  g/cm<sup>2</sup>、LEP事後値は  $1.008 \pm 0.095$  g/cm<sup>2</sup>であり、LEP後に有意( $p < 0.05$ )に高まった。

骨形成マーカーである BAP は LEP 事前値が  $11.9 \pm 2.3 \mu\text{g/l}$ 、LEP 事後値は  $8.2 \pm 0.9 \mu\text{g/l}$  であり有意な差 ( $p < 0.01$ ) がみられたがいずれも基準値の範囲内であった。また同じ骨形成マーカーである total P1NP は、LEP 事前値は  $97.5 \pm 19.7 \text{ng/ml}$  と基準値を上回っていたが、LEP 事後値は  $60.6 \pm 23.8 \text{ng/ml}$  となり正常範囲内に有意 ( $p < 0.001$ ) に下がった。骨吸収マーカーである TRACP-5b は、LEP 事前値は  $344.6 \pm 116.6 \text{mU/dl}$ 、LEP 事後値は  $240.8 \pm 128.2 \text{mU/dl}$  に有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した。

一方、テストステロンは LEP 事前値は  $0.32 \pm 0.15 \text{ng/ml}$ 、LEP 事後値は  $0.17 \pm 0.08 \text{ng/ml}$  に有意 ( $p < 0.05$ ) に低下した。

LEP 服用により低値になると報告されていた IGF-1 は、低下する傾向はみられたが有意な減少ではなかった (表 2)。

表2. LEP服用前後における測定データの比較

	(単位)	LEP事前		LEP事後		p
		M	(SD)	M	(SD)	
TP	(g/dl)	7.3	(0.4)	7.2	(0.2)	0.70
Hgb	(g/dl)	12.7	(0.4)	12.6	(0.4)	0.75
FER	(ng/ml)	36.3	(23.3)	66.0	(46.5)	0.10
25OHビタミンD	(ng/ml)	23.2	(2.9)	20.8	(5.6)	0.29
ChE	(U/L)	319.0	(117.6)	268.2	(33.0)	0.25
LH	(ng/dl)	8.1	(5.0)	1.1	(0.9)	0.03 *
E2	(mIU/ml)	67.7	(20.2)	5.0	(0.0)	0.002 **
テストステロン	(ng/ml)	0.3	(0.2)	0.2	(0.1)	0.04 *
IGF-1	(pg/ml)	234.2	(56.3)	180.6	(25.4)	0.13
BAP	( $\mu\text{g/l}$ )	11.9	(2.3)	8.2	(0.9)	0.01 **
total P1NP	(ng/ml)	97.5	(19.7)	60.6	(23.8)	0.001 ***
NTX換算値	(nmolBCE/l)	49.5	(18.5)	32.6	(13.1)	0.16
TRACP-5b	(mU/dl)	344.6	(116.8)	240.8	(128.2)	0.05 *
腰椎骨密度	(g/cm <sup>2</sup> )	0.980	(0.089)	1.008	(0.095)	0.02 *
YAM	(%)	95.6	(9.8)	99.4	(10.1)	0.11

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

(5) 正常群、無月経群および LEP 群の LEP 服用 6 ヶ月後 (LEP 事後群) を比較した。腰椎骨密度は、正常群および無月経群に比べ LEP 事後群は有意に高値を示した。また、骨形成マーカーの BAP は正常群および無月経群に比べ LEP 事後群は有意に低値となった。total P1NP も無月経群に比べ LEP 事後群の方が有意に低下した (表 3)。

(6) 無月経アスリートは正常月経アスリートに比べ骨密度が有意に低く、IGF-1 も有意に低値であり、継続的な激しいトレーニングによる疲労骨折などの怪我のリスクが高いことが示唆された。

一方、正常月経アスリートが LEP を服用することで、テストステロン値以外の血液性状にネガティブな変化をもたらすことなく、有意に骨密度が高まることから明らかとなった。テストステロン値の低下に関しては、最近

ではテストステロン値の低下を抑える LEP の開発もなされていることから、今後はそのような薬を利用すると良いだろう。

これらのことから、正常月経を有し PMS や月経困難症を呈する女性アスリートは、LEP の服用によりそれらが改善されるだけでなく、副次的効果として骨密度が高まることから、アスリートの LEP 活用は有用であることが示唆された。

表3. 各群間における測定データの比較

	(単位)	a. 正常群		b. 無月経群		d. LEP事後群		F	p	事後検定
		(n=16)		(n=12)		(n=5)				
		M	(SD)	M	(SD)	M	(SD)			
TP	(g/dl)	7.0	(0.4)	7.0	(0.3)	7.2	(0.2)	0.551	0.582	
Hgb	(g/dl)	13.0	(0.5)	12.8	(0.8)	12.6	(0.4)	0.897	0.419	
FER	(ng/ml)	39.1	(35.6)	65.5	(57.0)	66.0	(46.5)	1.371	0.269	
25OHビタミンD	(ng/ml)	24.9	(7.2)	24.8	(2.7)	20.8	(5.6)	1.077	0.353	
ChE	(U/L)	259.0	(38.1)	262.2	(57.4)	268.2	(33.0)	0.079	0.924	
LH	(ng/dl)	9.9	(17.0)	2.2	(2.2)	1.1	(0.9)	1.830	0.178	
E2	(mIU/ml)	58.6	(80.6)	19.9	(31.8)	5.0	(0.0)	2.220	0.126	
テストステロン	(ng/ml)	0.25	(0.1)	0.19	(0.1)	0.17	(0.1)	1.400	0.262	
IGF-1	(pg/ml)	261.4	(83.7)	181.3	(37.0)	180.6	(25.4)	6.504	0.005	a>b*
BAP	( $\mu\text{g/l}$ )	17.0	(4.5)	17.5	(7.5)	8.2	(0.9)	5.585	0.009	a>d*, b>d*
total P1NP	(ng/ml)	71.4	(26.5)	96.0	(63.8)	60.6	(23.8)	1.582	0.222	b>d*
NTX換算値	(nmolBCE/l)	45.1	(12.7)	58.1	(22.4)	32.6	(13.1)	4.404	0.021	
TRACP-5b	(mU/dl)	336.8	(108.0)	486.1	(252.6)	240.8	(128.2)	4.159	0.025	
腰椎骨密度	(g/cm <sup>2</sup> )	0.987	(0.079)	0.886	(0.092)	1.008	(0.095)	5.843	0.007	d>a*, d>b*
YAM	(%)	94.8	(7.5)	84.5	(9.2)	99.4	(10.1)	7.325	0.003	a>b*, d>b**

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鯉川なつえ, 窪麻由美, 大沢亜紀, 鈴木志保子, 松田貴雄
2. 発表標題 Female Athlete Triadランナーの血液性状の特徴とLEP服用による変化
3. 学会等名 第29回日本臨床スポーツ医学会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----