

【 スイス Swissmedic 】

COVID-19 ワクチン接種後の月経障害:ファクト, 考えられる原因, 未解決の問題

Menstrual disorders after COVID-19 vaccination – facts, possible causes, unanswered questions

Swissmedic Vigilance-News Edition 27 – November 2021

通知日:2021/11/29

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/humanarzneimittel/market-surveillance/pharmacovigilance/vigilance-news/vigilance-news-27.html>

https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/marktueberwachung/vigilance/vigilance-news-november2021.pdf.download.pdf/ENG_Vigilance-News-Edition_27_2021%2011%2029.pdf

COVID-19ワクチンを接種した女性の月経障害について、メディアが大きく報道している。このことを念頭に置き、本記事では、ファクト, 考えられる原因, 未解決の問題について述べる。



◇ファクト

◇月経の調節

月経は、複合組織である子宮内膜がエストロゲンの影響を受けて約2週間かけて厚くなり、次にプロゲステロンによって変化し、最終的に妊娠が成立しない場合は、両ホルモンのレベルの低下に伴って剥がれ落ちることが4週間ごとに繰り返されるユニークなプロセスである。エストロゲンとプロゲステロンは、脳下垂体から分泌されるホルモンの影響を受けて、主に卵巣で生成される。

子宮内膜は、さまざまな免疫細胞を含む多種多数の細胞で構成される。胚の着床も月経時の出血も、感染における細胞プロセスと免疫学的に類似している。卵巣と子宮内膜を調節するホルモンシステム全体は繊細であり、感染、ストレス、日周リズムの変化(例として時差ぼけ)など多くの因子によって乱される可能性がある。

◇月経障害の定義, 原因, 頻度

正常な月経とは以下のように定義される¹⁾。

- 月経周期は24～38日。
- 周期間隔の変動幅は2～20日。
- 出血期間は4.5～8日。
- 月経血の量は5～80 mL。
- 排卵期に小出血または軽度の出血がある。

つまり、出血のパターンや程度が異なるのは正常なことである。

これらの正常値から逸脱した月経が月経障害であり、例えば、希発月経(出血がまれにしか起こらないこと)、無月経(3カ月間月経がないこと)、月経過多症(経血量が増加すること)などと定義される。

月経障害は異常子宮出血とも呼ばれることもあり、比較的良好にみられるが、何十もの異なる因子によって引き起こされる¹⁾。月経障害にはさまざまな原因があり、出血パターンにおける正常な変動と区別することが難しいため、その頻度を一般化することはできない。

◇COVID-19ワクチン接種の生殖能力への影響

いくつかの論文で示されているように²⁻⁵⁾, COVID-19ワクチンの接種は生殖能力に明らかな影響を及ぼさない。そのことは、それ自体重要であるが、妊娠(および月経周期自体)には卵巣と子宮内膜の調節が乱されないことが必要なことから重要である。

◇月経障害の報告

2021年10月中旬までに、英国の自発報告システムには、「月経障害(生理不順)および予期せぬ膣出血“menstrual disorders (period problems) and unexpected vaginal bleeding”」に分類される副反応疑い報告が約4万件報告されていた⁶⁾。

10月初めまでに、Swissmedic^Aは月経障害の報告を301件受けた。これらの報告の多くは、Moderna社の[‘Spikevax’]ワクチンに関連するものであった(報告310件中230件, 74%)。しかしながら、スイスでは[‘Spikevax’]はPfizer/BioNTech社の[‘Comirnaty’]よりもはるかに広く使用されている。これらの報告は、主に月経障害が生じた女性本人から提出され(310件中275件, 89%), 医師や薬剤師からの提出はそれと比較してわずかであった。女性の年齢の中央値は37歳であった。年齢は18~57歳にわたっていたため、閉経後の出血も記録されていた。

報告された症例の大半は「非重篤“not serious”」に分類され、副反応のため病院での治療を要した症例はなかった。最も多く報告されたイベントは、出血の量や回数の増加、月経中間期出血、および月経中間期痛であり、次いで月経回数の減少、月経欠如であった。

婦人科および内分泌学の観点からは、定性的な用語での報告の多くは評価することが困難である。多くの場合、当該女性によって観察・報告された異変が、本人の出血パターンや程度において通常の変動範囲内であるかどうか明確ではない。月経障害はいずれにしても非常によくみられるものであり、また自発報告では比較対照がないため、定量的な評価を行うことも困難である。

副反応の転帰は、310例中136例(43.9%)が「回復“recovered”」、89例(29%)が報告時点で「未回復“not recovered”」、76例(24.5%)が「不明“unknown”」と報告されていた。「回復中“recovering”」と報告されていたのは27例(8.7%)で、「後遺症を伴う回復“recovered with sequelae”」は1例であった。大半の報告では、月経異常に加えて、ワクチン接種による他の副反応も報告されており、最も多かったのは発熱、頭痛、倦怠感、悪寒、悪心などであった。

◇考えられる原因

COVID-19ワクチンが実際に月経障害を誘発し得るのであれば、次のような原因が最も妥当と考えられる。

1. ストレスによる卵巣のホルモン調節の短期的変化。
2. 子宮内膜の免疫系への短期的影響。

前者(原因1)については、トルコの横断研究⁷⁾で、パンデミック前は月経が規則的だった女性952人を対象に調査が行われた。パンデミック時には、約30%の女性に不規則月経周期がみられた。不規則月経周期が生じる尤度は、パンデミック関連の不安、ストレス、抑うつ症状の強さと統計的に関連していた。

^A Swiss Agency for Therapeutic Products: 医薬品および医療機器に関するスイスの規制機関

この研究からは、COVID-19ワクチン接種そのものについて結論を出すことはできないものの、月経周期がストレス、この場合はパンデミック時のストレスに非常に影響されやすいことは確かに示されている。したがって、ワクチン接種は、月経を不安定にする追加のストレス因子であると考えられる。

後者(原因2)については、COVID-19罹患は免疫系への強力な刺激と関連する。その性質上、COVID-19のワクチン接種も免疫系を刺激する。したがって、感受性の高い子宮内膜の免疫系がワクチン接種によって一時的に変化し、その結果、月経障害が引き起こされる可能性が考えられる。しかしながら、COVID-19ワクチン接種が子宮内膜の機能に及ぼす影響に関して、これまでシステマティックな研究は行われていない。特にこの関連を調べるためにデザインされた研究が、米国のジョンズ・ホプキンス大学の産婦人科で現在実施されている⁹⁾。

しかしながら、基本的には、COVID-19ワクチンの接種は生殖能力の低下と関連していないことから、ワクチンが及ぼし得る影響は非常に小さいとみなすことができる²⁻⁵⁾。卵巣や子宮内膜の生殖能力と関連する機能障害が生じた場合、妊娠は成立しない。

◇未解決の問題

これまでに提出された自発報告からは、さまざまなCOVID-19ワクチンが月経障害の発生に及ぼす影響について、妥当な定性的・定量的評価を下すことができない。

したがって、COVID-19による月経障害の以下の側面については、まだ明らかにされておらず、さらなる調査・研究が必要である。

- 頻度
- 程度
- 持続期間
- 原因

COVID-19ワクチン自体が月経障害を引き起こすことはまだ科学的に証明されていないが、多数の報告が記録されていることから、このような影響が一部の女性で生じている可能性が示唆される。しかしながら、免疫学的・臨床的観点からは、この種の障害は、発生した場合でも一過性にすぎず、症例の大多数で臨床的重要性はないとみなすことができる。

とはいえ、月経障害は、その原因が何であれ、個々の症例では臨床的に重要となり得るし、他の疾患の症状である可能性もあるため、新規の、または重度の、あるいは持続的な月経障害や閉経後出血が生じた女性は、担当医の診察を受けるべきである。

[執筆者: Prof. Michael von Wolff, Consultant in the Department of Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine, University Women's Hospital, Inselspital Bern]

文献および関連資料

- 1) Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Hrsg.: M. von Wolff & P. Stute, Schattauer-Verlag, 2013.
- 2) Morris RS. SARS-CoV-2 spike protein seropositivity from vaccination or infection does not cause sterility. *F S Rep.* 2021;2:253-255.
- 3) Orvieto R, Noach-Hirsh M, Segev-Zahav A, Haas J, Nahum R, Aizer A. Does mRNA SARS-CoV-2 vaccine influence patients' performance during IVF-ET cycle? *Reprod Biol Endocrinol* 2021;19:69.

- 4) Bentov Y, Beharier O, Moav-Zafirir A, et al. Ovarian follicular function is not altered by SARS-Cov-2 infection or BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccination. *medRxiv* 2021:2021.04.09.21255195. [Pre-print.]
- 5) Safrai M, Rottenstreich A, Herzberg S, Imbar T, Reubinoff B, Ben-Meir A. Stopping the misinformation: BNT162b2 COVID-19 vaccine has no negative effect on women's fertility. *medRxiv* 2021:2021.05.30.21258079. [Preprint.]
<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions/coronavirus-vaccine-summary-of-yellow-card-reporting>
- 6) Takmaz T, Gundogmus I, Okten SB, Gunduz A. The impact of COVID-19-related mental health issues on menstrual cycle characteristics of female healthcare providers. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47:3241-3249.
- 7) Grigoryan L, Pulendran B. The immunology of SARS-CoV-2 infections and vaccines. *Semin Immunol.* 2020;50:101422.
[https://www.hopkinsmedicine.org/news/news-room/news-releases/covid-19-news-study-to-in-vestigate-impacts-of-covid-vaccines-on-menstruation.](https://www.hopkinsmedicine.org/news/news-room/news-releases/covid-19-news-study-to-in-vestigate-impacts-of-covid-vaccines-on-menstruation)