

SWANファクトシート（概要書）：閉経移行期における骨の健康*

通常、骨粗鬆症による骨折は閉経後の高齢者に発生しますが、骨粗鬆症につながる骨量の減少は閉経前から始まります。SWAN 調査では、閉経前および閉経周辺期初期の女性のグループを閉経後への移行期まで追跡し、骨の健康状態を長期的に追跡しました。下記に記したものが、主な結果です。

- 急速な骨量減少期間は、最終月経の一年前から始まります。これは一般的に（必ずではありませんが）3 か月以上月経がなく、過去 1 年間に多少の出血があった場合です [1]。骨の減少は約 3 年間急速に進行し、閉経後も続きますが、よりゆっくりと進行します [2]。
- 急速に減少する期間中、毎月平均して約 2% 骨密度が減少し、股関節よりも脊椎の減少が大きくなります。累積的な骨密度の低下は、10 年間で約 10% [2]です。これには骨の質と強度（骨折や骨折に抵抗する能力）の低下も含まれます。[3,4]。
- 閉経期移行期に、骨密度がより多く減少する女性は、閉経後に骨折が多くなります [5]。
- 閉経が早く始まった女性は、閉経後において骨密度が低く、骨折が多くなります [6]。
- SWAN の所見には、骨密度以外にも目を向ける重要性を示すものがいくつかあります。
 - 肥満女性は、肥満でない女性よりも骨密度は高いですが [7]、必ずしも骨の強度が高いとは限りません[8]。肥満女性も肥満でない女性と同等数の骨折がありました。SWANでは肥満女性の骨折は、肥満でない女性と同等数ありましたが、同等の骨密度を持つ肥満でない女性と比較して、肥満女性の骨折が著しく多くありました。[8]。
 - 2型糖尿病の女性は、糖尿病ではない女性よりも骨密度が高いですが、しかし、骨の強度は糖尿病女性の方が低く [9]、糖尿病でない女性よりも骨折を多く経験しています。[10]。これは、骨の質が低いこと[11]、早期閉経や糖尿病女性の骨量の減少が速いことが原因である可能性があります[10]
 - 炎症の指標であるC反応性タンパク質のレベルが高いというのは、生活上のストレスや災難に見舞われるなどに関連しており、骨密度と大きく関連していますが、骨の強度と大きく関連していません。SWAN女性でC反応性タンパク質のレベルが高い人は、C反応性タンパク質のレベルが低い人よりも多く骨折をしていました[12]。さらに、時間の経過と共にC反応性タンパク質レベルの増加は、骨密度の急速な低下と関連していました [13]。

骨の健康を最大限に保つためには、何ができるでしょうか？

- 閉経前および閉経周辺期初期の女性において、身体的活動、家事または、スポーツや定期的な運動など、骨密度と骨強度が大きく関連しています [14,15]。そのため、良く身体を動かす女性は、骨の貯蔵量が多い状態で閉経期への移行（骨が失われる時期）に入ります。
- SWAN の女性のビタミン D の充足率 (25-ヒドロキシビタミン D レベル > 20 ng/ml) が、時間の経過と共に増加しました [16]。適切なビタミン D レベルを持つ SWAN の女性は、ビタミン D レベルが低い女性よりも骨折が少ないことがわかりました [17]。
- あなたの医療従事者のもと、体重、血糖値、慢性炎症をコントロールすることは、総合的な健康のために重要です。ですが、そうすることで骨量の減少が軽減されるかどうかは、SWAN 調査からはわかりません。血糖値、炎症の指標や骨損失の量が及ぼす影響についての臨床試験が必要です。

詳細については、以下をご参照ください

1. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 861-8
2. Greendale GA, Sowers MF, Han WJ, et al. Bone mineral density loss in relation to the final menstrual period in a multi-ethnic cohort: Results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Bone Miner Res* 2012;27(1):111-8.
3. Greendale GA, Huang MH, Cauley JA, Han W, Harlow S, Finkelstein JS, Hans D, and Karlamangla AS. Trabecular bone score declines during the menopause transition: Results from the Study of Women's Health Across the Nation Trabecular Bone Score Study (SWAN-TBS). *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020 April 4; 105(4): e1872-e1882
4. Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, Crandall CJ, Huang M-H, Danielson M, and Karlamangla AS. Trajectories of Femoral Neck Strength in Relation to the Final Menstrual Period in a Multi-Ethnic Cohort. *Osteop Intl.* 2013 Sep;24(9):2471-81.
5. Shieh A, Karlamangla AS, Huang MH, Han W, Greendale GA. Faster lumbar spine bone loss in midlife predicts subsequent fracture independent of starting bone mineral density. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021 Jul;106(7):e2491-501.
6. Shieh A, Ruppert KM, Greendale GA, Lian Y, Cauley JA, Burnett-Bowie SA, Karvonen-Gutierrez C, Karlamangla AS. Associations of age at menopause with postmenopausal bone mineral density and fracture risk in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021 Sep 19.
7. Finkelstein JS, Lee ML, Sowers M, et al. Ethnic variation in bone density in premenopausal and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3057-67.
8. Ishii S, Cauley J, Greendale G, et al. Pleiotropic effects of obesity on fracture risk: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Bone Miner Res* 2014; 29(12): 2561-70.
9. Ishii S, Cauley J, Crandall C, et al. Diabetes and femoral neck strength: Findings from The Hip Strength Across The Menopausal Transition Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 190-7.
10. Khalil N, Sutton-Tyrrell K, Strotmeyer ES, Greendale GA, Vuga M, Selzer F, Crandall CJ, and Cauley JA. Menopausal bone changes and incident fractures in diabetic women: a cohort study. *Osteoporosis international.* 2011 May; 22(5): 1367-76.
11. Yu EW, Putman MS, Derrico N, Abrishamian-Garcia G, Finkelstein JS, Bouxsein ML. Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporosis Int* 2015; 26:673-9
12. Ishii S, Cauley JA, Greendale GA, et al. C-reactive protein, femoral neck strength, and 9-year fracture risk. Data from The Study of Women's Health Across the Nation. *J Bone Miner Res* 2013;28(7):1688-98.
13. Greendale GA, Jackson NJ, Han W, Huang M, Cauley JA, Karvonen-Gutierrez C, Karlamangla AS. Increase in C-Reactive Protein Predicts Increase in Rate of Bone Mineral Density Loss: The Study of Women's Health Across the Nation. *JBMR Plus.* 2021 Apr; 5(4): e10480.
14. Greendale GA, Huang MH, Wang Y, Finkelstein JS, Danielson ME, Sternfeld B. Sport and home physical activity are independently associated with bone density. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2003 Mar 1;35(3):506-12.
15. Mori T, Ishii S, Greendale GA, et al. Physical activity as determinant of femoral neck strength in adult women. Findings from The Hip Strength Across The Menopausal Transition Study. *Osteoporosis Int* 2014; 25:265-72.
16. Mitchell DM, Ruppert K, Udupa N, et al. Temporal increases in 25-hydroxyvitamin D in midlife women: Longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;91: 48-57
17. Cauley JA, Greendale GA, Ruppert K, et al. Serum 25 Hydroxyvitamin D, bone mineral density and fracture risk across the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (5): 2046-54.

*SWAN は、人種は社会的な構成要素であり、調査結果を説明する際に人種/民族を含めることは複雑であり、そうすることに賛否両論があるということを認識しています。私共は、患者らに健康に関する最良の情報を確実に提供するために、最善のアプローチを積極的に検討しています。



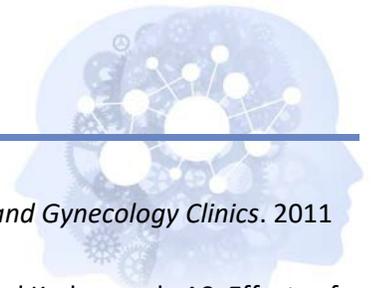
SWAN ファクトシート（概要書）：閉経移行期とその後における記憶と認知*

海馬や前頭前皮質など脳の多くの領域には、エストロゲン受容体が豊富に存在します。このことから研究者らは閉経移行期にエストロゲンレベルが低下すると、記憶力やその他の認知面に困難が生じるのではないかと仮説を立てました。SWAN調査では、閉経移行期の女性グループをたどって、言語記憶、作業記憶、認知処理速度のテストなど長期的に彼女らの成績を追跡しました。下記に記したものが、主な結果です。

- 女性の約 3 分の 2 が、閉経期の移行期に物忘れなどの記憶障害があると報告がありました[1]。
- 閉経前の時期においては、言語記憶と処理速度の両方において、公正な測定のもとテストを繰り返すことで向上したり、練習によって能力が伸びることが実証されました。ところが閉経周辺の時期においては、このような練習による向上は見られず、記憶と認知が困難であると女性が一貫して感じています。閉経後早期の時期には、再び練習による向上が見られることから、この閉経周辺の時期における減退は限られた期間であると考えられます [2]。
- 閉経期への移行期には、睡眠と情緒の問題が増加します。睡眠不足は記憶力の低下や思考の集中力の低下につながります。意気消沈であったりや不安感があるなどは、認知テストへの取り組みやパフォーマンスを低下させます。
 - 抑うつ症状のある SWAN の女性は、処理速度のテストであまり良い結果を示さず、不安症状のある女性は、練習によって言語記憶のスコアに少し向上が見られました。
 - 閉経期への移行期間中において、自己報告での評価によると、睡眠やほてりは、記憶力の低下、処理速度、または練習による向上とは関連していませんでした[3]。
 - ところが閉経後早期には、睡眠中に目覚める（覚醒状態）が増えたりや、断片的にしか寝られないなど睡眠障害のある女性は、認知処理速度のスコアが低くなりました[4]。
- 閉経後（大体平均して 52 歳に訪れるといわれている）、認知処理速度は低下しましたが、言語と作業における記憶のスコアの低下は、概して 58 歳や 61 歳以降という遅い時期まで始まりませんでした [5,6]。
- 高血圧、高血糖や肥満である、そして経済的困難を報告した女性は、認知処理速度のより速い減退を経験しました [6,7,8]。

何ができるでしょうか？

- 睡眠習慣を見直したり、医療専門家に相談して実行可能な解決策を考え出すことで、睡眠の問題に対処しましょう。睡眠を改善するための睡眠アプリは数多くあります。詳細については、SWAN 睡眠ファクトシートを参照してください。
- 公正な観点で査定されたほてり(ホットフラッシュ)は、記憶障害と関連していることが他の調査で判明しました。もし、ほてり(ホットフラッシュ)を経験しておられるのであれば、医療従事者に相談してください。SWANほてり(ホットフラッシュ)に関するファクトシート(概要書)を参照してください。
- 更年期移行中に起こる気分や不安の症状の対処として、かかりつけの医療従事者と話し合ってください。
- もし突然に記憶に変化が生じた場合は、かかりつけの医療従事者に報告した方が良いでしょう。
- あなたの医療従事者の協力のもと、血圧、血糖値、体重をコントロールすることは、総合的な健康のために重要です。これらの状態を制御することで認知機能の低下が軽減されるかどうかは、現在まだ続いている臨床試験で審査中です。



詳細については、以下をご参照ください

1. Greendale GA, Derby CA, and Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2011 Sep 1;38(3):519-35.
2. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, Seeman TE, Luetters C, Avis NE, Johnston J, and Karlamangla AS. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in mid-life women. *Neurology* 2009; 72: 1850-1857.
3. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, Avis N, Gold E, Joffe H, Seeman T, Vuge M, and Karlamangla AS. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: Results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Amer J Epidemiol* 2010; 171(11): 1214-1224
4. Swanson LM, Hood MM, Hall MH, Kravitz HM, Matthews KA, Joffe H, Thurston RC, Butters MA, Ruppert K, Harlow SD. Associations between sleep and cognitive performance in a racially/ethnically diverse cohort: the Study of Women's Health Across the Nation. *Sleep*. 2021 Feb;44(2):zsaa182.
5. Karlamangla AS, Lachman ME, Han W-J, Huang M-H, and Greendale GA. Evidence for cognitive aging in midlife women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One* 2017 January 3;DOI:10.1371/journal.pone.0169008
6. Greendale GA, Han W, Huang M, Upchurch DM, Karvonen-Gutierrez C, Avis NE, and Karlamangla AS. Longitudinal assessment of physical activity and cognitive outcomes among women at midlife. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e213227
7. Kazlauskaitė R, Janssen I, Wilson RS, Appelhans BM, Evans DA, Arvanitakis Z, El Khoudary SR, Kravitz HM. Is midlife metabolic syndrome associated with cognitive function change? The study of women's health across the nation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Apr 1;105(4):e1093-105.
8. Derby CA, Hutchins F, Greendale GA, Matthews KA, Sternfeld B, Everson-Rose SA, Kazlauskaitė R, Whitmer RA, Brooks MM. Cardiovascular risk and midlife cognitive decline in the Study of Women's Health Across the Nation. *Alzheimer's & Dementia*. 2021 Mar 12.

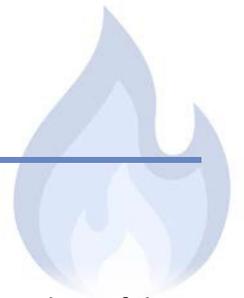
*SWAN は、人種は社会的な構成要素であり、調査結果を説明する際に人種/民族を含めることは複雑であり、そうすることに賛否両論があるということを認識しています。私共は、患者らに健康に関する最良の情報を確実に提供するために、最善のアプローチを積極的に検討しています。



SWAN ファクトシート（概要書）：顔面紅潮（ほてり）について*

ご存知でしたか？

- 大多数 (最大 80%) の女性は、閉経期になるとほてりや寝汗を多少経験するようになり、少数の女性は非常に不快なほてりを感じるようになります¹。
 - 生理中にほてりを感じる女性もいれば、生理が止まるとほてりが始まる女性もいます。なかには生理が止まる前後の両方でほてりを感じる女性もいます²。
 - 同じ女性の中でも、ほてりの発生頻度や重症度は大きく異なります。
- ほてりの重症度はさまざまです。多くの女性は、ほとんどほてりが無いか、もしくは軽度ですが、約 10% の女性は **1 日に 7 回以上** のほてりがあります。
- ほてりは、女性の生活に次のような支障をきたす可能性があります³。
 - 睡眠妨害
 - 集中力の低下
 - 気分の悪化
 - エネルギーの減退
 - 社会的活動を軽減、退去
- 女性の生理が止まる前に、ほてりが始まることがよくあります。約 30% の女性は、まだ定期的に月経が続いている 30 代^{4,5} でほてりを経験します。
- 女性の約半数において、ほてりの頻度が 7 年以上続くことがあります⁶。
- 早期にほてりが始まったり、もしくは不安、ストレス、又は抑うつ症状も経験している女性の場合では、長期に渡ってほてりが続く可能性があります^{6,7}。
- 人種や民族によってほてりは異なります^{6,7}。
 - アメリカ先住民及び黒人女性は、これまでに研究された全てのグループの中で最も頻繁に煩わしいほてりを経験しています⁸。
 - ヒスパニック/ラテン系女性は、白人女性と同じような割合でほてりを経験していますが、黒人女性よりは少ないです。
 - 中国人女性と日本人女性は、最もほてりが少ないです。
- ほてりは脳で始まります。脳内の特殊な化学伝達物質が血管に信号を送り、血液を流して、ほてりを引き起こします⁹。この伝達物質をブロックすることで、ほてりを止めることができます。
- ホルモンは、閉経後に起こるほてりに最も効果的な治療法ですが、
 - 非ホルモン療法である SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）や SNRI（セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬）の抗うつ剤、催眠療法、認知行動療法などは、ホルモン剤を摂取できなかったり、摂取したくないという女性に役立つ場合があります¹⁰。
 - 脳内のほてりの化学伝達物質をブロックする治療法が、年内に使用可能になります。ほてりを治療する新しい非ホルモン療法となります。



詳細については、以下をご参照ください:

- ¹ Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006 Jul;96(7):1226-35.
- ² Tepper PG, Brooks MM, Randolph JF Jr, Crawford SL, El Khoudary SR, Gold EB, Lasley BL, Jones B, Joffe H, Hess R, Avis NE, Harlow S, McConnell DS, Bromberger JT, Zheng H, Ruppert K, Thurston RC. Characterizing the trajectories of vasomotor symptoms across the menopausal transition. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1067-74.
- ³ Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, Hess R, Matthews KA, Ory M, Schocken M. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009 Sep-Oct;16(5):860-9.
- ⁴ Reed SD, Lampe JW, Qu C, Copeland WK, Gundersen G, Fuller S, Newton KM. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause*. 2014 Feb;21(2):153-8.
- ⁵ Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, Battistini M, Garcia-Espagna B, Hollander L. Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for Africa American and Caucasian women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001 Jan-Feb;10(1):67-76.
- ⁶ Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):531-9.
- ⁷ Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006 Jul;96(7):1226-35.
- ⁸ Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, Avis NE, Hess R, Crandall CJ, Chang Y, Green R, Matthews KA. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause*. 2008 Sep-Oct;15(5):841-7.
- ⁹ Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flashes. *Front Neuroendocrinol*. 2013 Aug;34(3):211-27.
- ¹⁰ North American Menopause Society Position Statement. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2015; 22: 1155-1174.

*SWAN は、人種は社会的な構成要素であり、調査結果を説明する際に人種/民族を含めることは複雑であり、そうすることに賛否両論があることを認識しています。私共は、患者らに健康に関する最良の情報を確実に提供するために、最善のアプローチを積極的に検討しています。



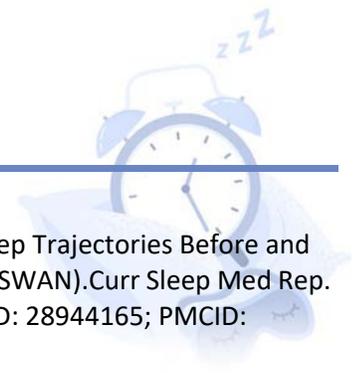
ファクトシート（概要書）：閉経移行期の睡眠*について*

女性はどのような睡眠変化を閉経移行期に経験するのでしょうか？

- 多くの女性の中でも、とりわけ閉経期以前からよく眠れていた女性は、閉経期に達しても睡眠が悪くなることはありません[1]。
- しかし比較すると、閉経前の30%に対し、女性の約半数が閉経周辺期に睡眠の問題を報告しています。
- 睡眠問題は閉経周辺期の早期に悪化し始め、閉経周辺期の後期に最も悪くなりますが、そのあと閉経後において安定するか改善します [1]。
- 閉経周辺期に最も一般的な問題として、睡眠中に目が覚めることが挙げられますが、それが閉経後まで続く可能性があります。早く目が覚めてしまうことも閉経周辺期には悪化しますが、閉経後には改善することがよくあります [1]。
- 閉経周辺期におけるホルモンの変化は、睡眠障害を引き起こすことがあります。のぼせ・ほてり、寝汗が原因で夜中に目が覚めることもあります。しかし、ほてりが無い女性でも、閉経周辺期はより一層寝られなくなると言われています。
- 考えられる1つの要因として、睡眠中に脳がより活発になるためです。この閉経周辺期には、睡眠中に脳がより活発になって、眠りが浅くなり、睡眠の質が悪くなります。[1-4]。
- 季節も関係します。閉経周辺期の女性は、冬よりも夏に睡眠障害が多くなり、ほてりや寝汗も多くなります [5]。

閉経移行期の睡眠について他に知っておくべきことは何ですか？

- 閉経期への移行が始まると、女性は睡眠時無呼吸症候群のリスクが高くなります。これはおそらくホルモンの変化と体重増加に関係していると考えられます。いびきをかいったり、息苦しくて目が覚めたりする場合は、睡眠時無呼吸症候群の症状である可能性がありますので、医師に相談してください。[6]
- 人種や民族の伝統が異なる女性の間では、睡眠も異なります。たとえば、SWANの場合：
 - 黒人、中国人、日本人、ヒスパニック/ラテン系女性は、白人女性に比べて睡眠時間が短かった。
 - 黒人およびヒスパニック系/ラテン系女性は、白人女性に比べて睡眠が中断されることが多かった。
 - 黒人、中国人、日本人女性は白人女性に比べて睡眠の質が劣っていた。
 - 睡眠において人種/民族の差異は、健康上の問題、ほてり/寝汗、ウエストサイズ、運動不足、ストレス、経済的負担、精神的健康における人種/民族の違いに関連している可能性がある。
- スポーツや運動をして活動的であると、夜間の睡眠が改善され、睡眠の質や不眠症が改善され、睡眠が深くなる可能性があります [8]。
- 多くの場合、睡眠は改善します！女性が60代になり閉経期がさらに進むにつれて、閉経周辺期と比べて睡眠時間が長くなり、夜中に起きている時間が短くなります [9]。



詳細については、以下をご参照ください:

1. Kravitz HM, Janssen I, Bromberger JT, Matthews KA, Hall MH, Ruppert K, Joffe H. Sleep Trajectories Before and After the Final Menstrual Period in The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Curr Sleep Med Rep*. 2017;3(3):235-50. Epub 2017/09/26. doi: 10.1007/s40675-017-0084-1. PubMed PMID: 28944165; PMCID: PMC5604858.
2. Campbell IG, Bromberger JT, Buysse DJ, Hall MH, Hardin KA, Kravitz HM, Matthews KA, Rasor MO, Utts J, Gold E. Evaluation of the association of menopausal status with delta and beta EEG activity during sleep. *Sleep*. 2011;34(11):1561-8. Epub 2011/11/02. doi: 10.5665/sleep.1398. PubMed PMID: 22043127; PMCID: PMC3198211.
3. Sowers MF, Zheng H, Kravitz HM, Matthews K, Bromberger JT, Gold EB, Owens J, Consens F, Hall M. Sexsteroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep*. 2008;31(10):1339-49. PubMed PMID: 18853931.
4. Kravitz HM, Janssen I, Santoro N, Bromberger JT, Schocken M, Everson-Rose SA, Karavolos K, Powell LH. Relationship of day-to-day reproductive hormone levels to sleep in midlife women. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2370-6. Epub 2005/11/17. doi: 10.1001/archinte.165.20.2370. PubMed PMID: 16287766.
5. Harlow SD, Elliott MR, Bondarenko I, Thurston RC, Jackson EA. Monthly variation of hot flashes, night sweats, and trouble sleeping: effect of season and proximity to the final menstrual period (FMP) in the SWAN Menstrual Calendar substudy. *Menopause*. 2020;27(1):5-13. Epub 2019/10/01. doi:10.1097/gme.0000000000001420. PubMed PMID: 31567864; PMCID: PMC6934911.
6. Hall MH, Matthews KA, Kravitz HM, Gold EB, Buysse DJ, Bromberger JT, Owens JF, Sowers M. Race and financial strain are independent correlates of sleep in midlife women: the SWAN sleep study. *Sleep*. 2009;32(1):73-82. Epub 2009/02/05. PubMed PMID: 19189781; PMCID: PMC2625326.
7. Matthews KA, Hall MH, Lee L, Kravitz HM, Chang Y, Appelhans BM, Swanson LM, Neal-Perry GS, Joffe H. Racial/ethnic disparities in women's sleep duration, continuity, and quality, and their statistical mediators: Study of Women's Health Across the Nation. *Sleep*. 2019;42(5). Epub 2019/02/20. doi:10.1093/sleep/zsz042. PubMed PMID: 30778560; PMCID: PMC6519910.
8. Kline CE, Irish LA, Krafty RT, Sternfeld B, Kravitz HM, Buysse DJ, Bromberger JT, Dugan SA, Hall MH. Consistently high sports/exercise activity is associated with better sleep quality, continuity and depth in midlife women: the SWAN sleep study. *Sleep*. 2013;36(9):1279-88. Epub 2013/09/03. doi:10.5665/sleep.2946. PubMed PMID: 23997360; PMCID: PMC3738036.
9. Matthews KA, Kravitz HM, Lee L, Harlow SD, Bromberger JT, Joffe H, Hall MH. Does midlife aging impact women's sleep duration, continuity, and timing?: A longitudinal analysis from the Study of Women's Health Across the Nation. *Sleep*. 2020;43(4). Epub 2019/10/22. doi: 10.1093/sleep/zsz259. PubMed PMID: 31633180; PMCID: PMC7157190.

*SWAN は、人種は社会的な構成要素であり、調査結果を説明する際に人種/民族を含めることは複雑であり、そうすることに賛否両論があることを認識しています。私共は、患者らに健康に関する最良の情報を確実に提供するために、最善のアプローチを積極的に検討しています。



SWAN ファクトシート（概要書）：

女性のうつ病 – 中年期から閉経期の移行期にかけて（閉経周辺期うつ病）

閉経移行期は、女性の情緒に影響を与えますか？

- 閉経移行期 (MT-Menopausal transition) 中に心理的及び感情的な症状、または気分の変動を経験する女性は珍しくありません。これらはさまざまな要因によって引き起こされる可能性があります。
- 悲しみ、気分の落ち込み、疲労感、無力感や絶望感などの断続的な感情の抑うつ症状は珍しいことではなく、最大 4 分の 1 の女性が閉経期の移行中と並行して罹患する可能性があります。研究調査では、閉経周辺期に抑うつ症状を経験する女性の割合が高いことが示されていますが、正確な割合は調査対象の特定の人数や国によって大きく異なります。大うつ病と呼ばれる、長期にわたる重度のうつ病症状を経験する女性は、極少数です。（下記参照）。
- 閉経移行期とは、女性が中年期に月経における量や持続期間、タイミングに変化を経験し始め、その後月経をスキップし始める時期を指します。移行期の特に最終月経の直前に、女性はうつ症状を発症しやすくなります。
- 閉経移行期(MT-Menopausal Transition)中を通して女性ホルモンの変化は、抑うつ症状の一因となる可能性があります。エストロゲンのレベルの変動が大きくなり、プロゲステロンが生成されなくなると、症状が悪化する可能性があります。
- 代表的なうつ病の症状は、ほてりや寝汗などの他の更年期障害の症状と組み合わせて発生する結果かもしれませんが、睡眠障害が原因であるかもしれません。また、人間関係の問題、所得収入の変動、その他ストレスの多い出来事など、心理社会的課題に反応して生じることもあります。情緒障害の誘因となるすべての問題を整理するのは難しい場合があります。
- 女性の中には、中年になって初めて抑うつ症状を経験する人もいます。それらの女性達にとって、ストレスの多い生活上での出来事、不安障害の病歴、身体的健康上の限界は、更年期というよりも、この抑うつ症状の初期のエピソードが重要な危険因子であるようです。
- うつ病の臨床診断で、大うつ病性障害（MDD-Major Depressive Disorder）とも呼ばれるものは、情緒障害であり、悲しい気分が続いたり、意気消沈する、元気がなくなったり、かつて愉しんでいた活動への興味や楽しみの喪失など、食事、睡眠、日常生活に影響があるなど、これらの症状が少なくとも 2 週間続きます。
- 閉経前に大うつ病性障害（MDD-Major Depressive Disorder）を患っていた女性は、閉経周辺期および閉経後早期に抑うつ症状または大うつ病性障害（MDD-Major Depressive Disorder）を起こしやすい可能性があります。

閉経移行期および閉経後のうつ病を予防または軽減するには、何をすればいいのでしょうか？

- 抑うつ症状やストレス要因の増大、又はその他の心理的もしくは身体的障害に注意しましょう。
- ストレスを軽減するために、健康的な習慣と予防実践を取り入れましょう。（例えば：健康的な食事を取る、運動をする、質の高い睡眠と取る、マインドフルネス（現在起こっている事柄や行動に対し意識を集中させる行為）と瞑想療法の実践する、友人たちと時間を過ごす）
- あなたの医療従事者にうつ症状を伝えたり、又は治療計画と解決策を提供してもらえらる照会された医療専門家を探しましょう。効果的な非薬物療法や薬物療法があります。
- エストロゲン療法には、従来の抗うつ剤に匹敵する抗うつ効果があるといわれており、いくつか立証されています。しかしながら、子宮摘出術を受けていない女性には一般的にエストロゲンとプロゲステロンを組み合わせた混合ホルモン療法が処方されていますが、うつ病の症状に対する混合のホルモン療法の効果に関する研究は少ないです。



詳細については、以下をご参照ください:

1. Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, Athappilly G, Bobo WV, Rubin LH, Koleva HK, Cohen LS, Soares CN, on behalf of the Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: Summary and recommendations. *Journal of Women's Health* 2019;28:117-134.
2. Bromberger JT, Epperson CN. Depression during and after the perimenopause: Impact of hormones, genetics, and environmental determinants of disease. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2018;45(4): 663-678.
3. Freeman EW, Sammel MD, Boorman DW, Zhang R. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural menopause. *JAMA Psychiatry* 2014;71:36-43.
4. Woods NF, Smith-DiJulio K, Percival DB, Tao EY, Mariella A, Mitchell ES. Depressed mood during the menopausal transition and early postmenopause: Observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2008;15:223-232.
5. Hickey M, Schoenaker DA, Joffe H, Mishra GD. Depressive symptoms across the menopause transition: findings from a large population based cohort study. *Menopause* 2016;23:1287-1293.
6. Freeman EW. Depression in the menopause transition: Risks in the changing hormone milieu as observed in the general population. *Women's Midlife Health* 2015;1:2:1-11.
7. El Khoudary SR, Greendale G, Crawford SL, Avis NE, Brooks MM, Thurston RC, Karvonen-Gutierrez C, Waetjen LE, Matthews K. The menopause transition and women's health at midlife: A progress report from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2019;26:1213-1227.
8. El Khoudary S, Santoro N. SWAN – Scientific Paradigm Shifts. Presented at the MsFLASH Symposium “Taking Charge of Your Magnificent Menopause,” University of California San Diego, San Diego, CA, March 3, 2022.
9. Kravitz HM. Menopause and Mental Health. In Friedman, Howard S. (Editor in Chief). *Encyclopedia of Mental Health*. Second Edition. Volume 3. Waltham, MA, Academic Press, 2016:57-65.
10. Kravitz HM, Colvin AB, Avis NE, Joffe H, Chen Y, Bromberger JT. Risk of high depressive symptoms after the final menstrual period: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause* 2022;29 [inpress].
11. Soares CN. Depression. In *Menopause Practice: A Clinician's Guide*, 6th Edition (in Chapter 6, Diseases Common in Midlife Women). Pepper Pike, Ohio, The North American Menopause Society, 2019:138-142.
12. Joffe H, de Wit A, Coborn J, Crawford S, Freeman M, Wiley A, Athappilly G, Kim S, Sullivan KA, Cohen LS, Hall JE. Impact of estradiol variability and progesterone on mood in perimenopausal women with depressive symptoms. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2020;105(3):e642–e650.
13. Chung H-F, Pandeya N, Dobson AJ, et al. The role of sleep difficulties in the vasomotor menopausal symptoms and depressed mood relationships: an international pooled analysis of eight studies in the InterLACE consortium. *Psychological Medicine* 2018;48(15):2550-2561.
14. Website: American Psychiatric Association. What is Depression? <https://psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>

*SWAN は、人種は社会的な構成要素であり、調査結果を説明する際に人種/民族を含めることは複雑であり、そうすることに賛否両論があるということを認識しています。私共は、患者らに健康に関する最良の情報を確実に提供するために、最善のアプローチを積極的に検討しています。



尿失禁 (UI)について

- 中年期になると、女性の約 15% が少なくとも毎週尿漏れを経験し、約 10% が毎日尿漏れを経験します。女性の 25% が漏れを防ぐために保護下着を着用しています。
- 尿失禁は更年期症状ではありません。
 - 閉経周辺期の女性は、閉経前または閉経後の女性と比較すると、稀に起こる新たな発症の尿失禁同様に、稀に起こる尿失禁（月に 1 回以下の漏出）が解消する可能性が高いとの報告があります。
 - 中年期において、週ごとやそれ以上の頻度で尿失禁が発症したり、もしくは現状の尿漏れが悪化するという報告は、更年期や閉経移行期のエストロゲンレベルの変化とは関連しません。むしろ、より厄介な漏出は、加齢や体重増加や糖尿病などの他の要因に関連しています。
- 体重増加、特にウエストとヒップの比率の増加は、中年期のストレス尿失禁（咳、くしゃみ、ジャブしたりする時の漏れ）の発症または悪化と関連しています。中年期に体重が増加しなかった女性は、尿失禁を発症したり悪化したりする可能性が低かったです。
- 体重増加と糖尿病の発症は、緊急性尿失禁（切迫感を伴う漏出）の発症と関連しています。体重の増加がなかったり、または糖尿病を発症していない女性は、尿失禁の発症や悪化の可能性が低くなります。
- 白人女性は、閉経が始まる前に尿失禁を報告するリスクが最も高くなります。黒人とヒスパニック系の女性は、閉経移行期中や閉経後に尿失禁の悪化を報告するリスクが最も高くなります。
- 尿漏れの症状が長く続いたり、また尿漏れの頻度が高くなるほど、女性は尿漏れの治療を受ける可能性が高くなります。
- 尿漏れの治療を求めている女性は、治療を求めない理由として、尿失禁に関して誤った認識（尿漏れは、加齢に伴う通常的な成り行きである）、モチベーション（人が行動を起こす際の要因や目的、きっかけ）の妨げ（医療従事者は尿漏れの問題について一度も尋ねなかった）を報告する場合があります。



性機能及び膣の健康

- 膣の乾燥は性的健康に関連しています。膣の乾燥の有病率は閉経移行期中に増加し、閉経前の女性の約 15% から閉経周辺期の後期および閉経後においては、その約 3 倍に増加します。
- 卵巣を摘出した女性は、膣の乾燥を発症する可能性が、自然に閉経する女性に比べると 2 ~ 3 倍高くなります。
- 長期にわたり性交の頻度が少なくなっていたり、性交を辞めたりした女性は、中年期またはそれ以降も一貫して性交を行っていたり、より頻繁に性交を行ったりする女性に比較しても、性交痛を発症する可能性が高いわけでは**ありません**。
- 自然に閉経を迎えた女性の場合、性的機能（性的欲求、感情的な満足感、絶頂に達する能力、興奮度、性的痛みなどを合わせて評価したもの）は、最終月経の20ヶ月前からその1年後までの期間に最も減少します。
- 中年期に子宮摘出手術（両方の卵巣の切除の有無にかかわらず）を受けた女性の場合、性機能が手術後に低下し始めます。
- 膣の乾燥及び性交痛は閉経移行期と最も関係しています。欲望、興奮度や感情的な満足感などの性的健康の他の側面は、高齢、健康状態の良し悪し、抑うつ症状、不安感などの要因とも関連しています。
- 自然閉経を迎えた女性の場合、閉経周辺期に性的潤滑剤を使用すると性的機能が向上します。
- 太りすぎや痩せすぎは、閉経移行期中の性機能の変化と関係性は**ありません**。
- 乳癌生存者や癌の罹患歴のない女性は、時間の経過と共に性的活動、性交の頻度や欲望など同様な減少を示しています。しかしながら、性的に活発な女性の間においては、癌生存者は、膣の乾燥及び性交時の痛みがあったと報告しています。



参照

Medicine, 2022 Nov 28. Epub ahead of print. PMID: 36440508.

Avis NE, Colvin A, Karlamangla AS, Crawford S, Hess R, Waetjen LE, Brooks M, Tepper PG, Greendale GA. Change in sexual functioning over the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*, 2017 April; 24(4): 379-390.

Avis NE, Brockwell S, Randolph JF, Shen S, Cain VS, Ory, M, Greendale GA. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through the menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause*. 2009;16 (3): 442-452.

Waetjen LE, Avis NE, Hess R, Neal-Perry, G, Reed BD, Hess R, Avis NE, Harlow SD, Greendale GA, Dugan SA, Gold EB. Patterns of sexual activity and the development of sexual pain across the menopausal transition. *Obstetrics & Gynecology*, 2022 June;139(6):1130-40.

Waetjen LE, Crawford SL, Chang P, Reed BD, Hess R, Avis NE, Harlow SD, Greendale GA, Dugan SA, Gold EB. Factors associated with developing vaginal dryness symptoms in women transitioning through menopause: a longitudinal study. *Menopause*. 2018 Oct 25 (10): 1094-1104.

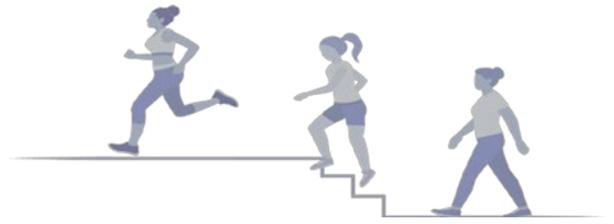
Waetjen LE, Xing G, Johnson WO, Melnikow J, Gold EB. Factors associated with reasons incontinent women report for not seeking urinary incontinence treatment over 9 years across the menopausal transition. *Menopause*. 2018 Jan 25(1): 29-37.

Waetjen LE, Xing G, Johnson WO, Melnikow, J, Gold EB. Factors associated with seeking treatment for urinary incontinence across the menopausal transition. *Obstet Gynecol*. 2015 May; 125(5):1071-9. (PMID:25932834)

Waetjen LE, Johnson WO, Xing G, Feng WY, Greendale GA, Gold EB. Serum estradiol levels are not associated with urinary incontinence in midlife women transitioning through menopause. *Menopause*, December 2011;18(2):1283-90. (PMID: 21785372)

Waetjen LE, Ye J, Feng WY, Johnson WO, Greendale GA, Sampsel CM, Sternfield B, Harlow S, Gold EB. Association between Menopausal Transition and the Development of Urinary Incontinence. *Obstetrics and Gynecology* 2009;114(5):989-98. (PMID:20168098)

Waetjen LE, Feng WY, Ye J, Johnson WO, Greendale GA, Sampsel CM, Sternfield B, Harlow S, Gold EB, Factors Associated with Worsening and Improving Urinary Incontinence Across the Menopausal Transition, *Obstetrics and Gynecology*, March 2008, Vol 111(3): 667-677. (PMID:18310370)



SWAN ファクトシート（概要書）：閉経移行期における身体機能

女性と身体機能

- 身体機能とは、歩行、階段の昇降、体を曲げる、物を持ち上げるといったような、一般的な作業を行う能力のことです。
- アメリカでは、女性は男性より長生きする傾向がありますが、身体機能においてより多くの障害を持ち、より多くの困難を経験します。
- 中年期（40～64歳）は、女性にとって身体機能が変化する重要な時期です。

これまでにSWANから何を学んだでしょうか？

- 40～55歳の女性の5人に1人近くが、身体機能に何らかの限界があると報告しています。身体機能における苦境は年齢とともに増加し、56～66歳では、女性の50%近くが身体機能に限界があります¹⁻³。
- 中年期には身体機能の改善も一般的です²。SWAN女性においては、身体機能が改善した女性の割合は、人種や体格によって14%～55%でした²。
- 閉経期への移行期は身体機能にとって重要な時期です。閉経前後または閉経後の女性は、閉経前の女性と比較して身体機能が劣っています^{1,4-6}。この違いは、閉経移行期に急速に減少するホルモン、エストロゲン（特にエストラジオール）の変化に関連しています⁷。
- 閉経期への移行中に、女性は脂肪量が増加し、除脂肪量（全重量から、脂肪組織の重量を差し引いたもの）が減少する傾向にあります⁸。除脂肪量が多く、脂肪量が少ない女性は、歩行速度が速く、脚力があり、階段昇降速度が速いなど、身体機能が優れています^{9,10}。

身体機能の測定は、健康的な加齢の重要な指標です。

- SWAN においては、身体機能の不良は心血管系の健康状態の悪化や糖尿病リスクと関連していました¹¹⁻¹⁴。
- 中年期の女性の多くが、変形性膝関節症、末梢神経障害、抑うつ症状などの慢性疾患を抱えています^{16,17}。これらの疾患は、身体機能の悪化や障害の増加と関連しています^{16,18,19}。

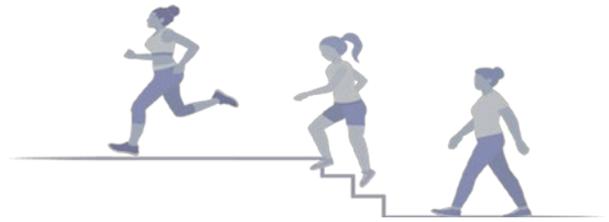
健康の社会的決定要因とは、健康要因と関係が深い社会的要因のことです。

これらの要因を調べることで、グループの違いの背景をよりよく理解することができます。SWAN は、身体機能に関連するいくつかの社会的要因を特定しました。

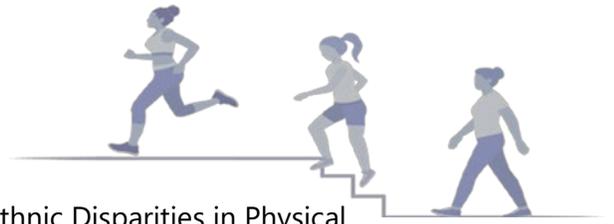
- SWAN では、標準的な身体機能タスク（階段の昇降、平らな場所での歩行、椅子からの立ち上るなど）を行うにおいて、人種や民族のグループ間で差がみられ、平均身体機能スコアは白人女性に比べて日本人女性で高く、黒人女性やヒスパニック系女性では低くなっていました^{15,20,21}。
- 中年女性における身体機能の差は、社会経済的地位、肥満度、疼痛、身体活動の差によって部分的に説明されました^{20,21}。

中年期の身体機能の維持や改善には何が役に立ちますか？

- SWAN では、禁煙、定期的な身体活動への参加、健康的な食事が身体機能の向上と関連していました²²。
- SWAN では、果物、野菜、食物繊維を多く摂り、脂肪をあまり摂らない女性は身体機能が良好でした²³。
- ランニングや非常に早く歩いたりするような高度の身体活動や、早歩きや掃除機をかけたりするような中程度の身体活動に参加している女性は、身体活動量の低い女性よりも身体機能が良好でした²⁴。



1. Sowers M, Pope S, Welch G, Sternfeld B, Albrecht G. The association of menopause and physical functioning in women at midlife. *J Am Geriatr Soc* 2001;**49**(11):1485-92.
2. Ylitalo KR, Karvonen-Gutierrez CA, Fitzgerald N, et al. Relationship of race-ethnicity, body mass index, and economic strain with longitudinal self-report of physical functioning: the Study of Women's Health Across the Nation. *Ann Epidemiol* 2013;**23**(7):401-8.
3. Solomon DH, Colvin A, Lange-Maia BS, et al. Factors Associated With 10-Year Declines in Physical Health and Function Among Women During Midlife. *JAMA Netw Open* 2022;**5**(1):e2142773.
4. Tseng LA, El Khoudary SR, Young EA, et al. The association of menopause status with physical function: the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2012;**19**(11):1186-92.
5. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;**16**(5):860-9.
6. Sowers M, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**(3):895-901.
7. El Khoudary SR, McClure CK, VoPham T, et al. Longitudinal assessment of the menopausal transition, endogenous sex hormones, and perception of physical functioning: the Study of Women's Health Across the Nation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;**69**(8):1011-7.
8. Greendale GA, Sternfeld B, Huang M, et al. Changes in body composition and weight during the menopause transition. *JCI Insight* 2019;**4**(5).
9. Sowers MR, Crutchfield M, Richards K, et al. Sarcopenia is related to physical functioning and leg strength in middle-aged women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;**60**(4):486-90.
10. Sowers M, Jannausch ML, Gross M, et al. Performance-based physical functioning in African-American and Caucasian women at midlife: considering body composition, quadriceps strength, and knee osteoarthritis. *Am J Epidemiol* 2006;**163**(10):950-8.
11. Amiri P, Hosseinpanah F, Rambod M, Montazeri A, Azizi F. Metabolic syndrome predicts poor health-related quality of life in women but not in men: Tehran Lipid and Glucose Study. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;**19**(6):1201-7.
12. Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Palmieri-Smith R, et al. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering. *Arthritis Rheum* 2009;**61**(10):1328-36.
13. El Khoudary SR, Chen HY, Barinas-Mitchell E, et al. Simple physical performance measures and vascular health in late midlife women: the Study of Women's Health across the nation. *Int J Cardiol* 2015;**182**:115-20.
14. Ylitalo KR, Karvonen-Gutierrez C, McClure C, et al. Is self-reported physical functioning associated with incident cardiometabolic abnormalities or the metabolic syndrome? *Diabetes Metab Res Rev* 2016;**32**(4):413-20.
15. Napoleone JM, Boudreau RM, Lange-Maia BS, et al. Metabolic Syndrome Trajectories and Objective Physical Performance in Mid-to-Early Late Life: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2022;**77**(2):e39-e47.
16. Ylitalo KR, Herman WH, Harlow SD. Monofilament insensitivity and small and large nerve fiber symptoms in impaired fasting glucose. *Prim Care Diabetes* 2013;**7**(4):309-13.
17. Karvonen-Gutierrez CA, Harlow SD, Mancuso P, et al. Association of leptin levels with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of midlife women. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;**65**(6):936-44.
18. Sowers M, Karvonen-Gutierrez CA, Jacobson JA, Jiang Y, Yosef M. Associations of anatomical measures from MRI with radiographically defined knee osteoarthritis score, pain, and physical functioning. *J Bone Joint Surg Am* 2011;**93**(3):241-51.
19. Tomey K, Sowers MR, Harlow S, et al. Physical functioning among mid-life women: associations with trajectory of depressive symptoms. *Soc Sci Med* 2010;**71**(7):1259-1267.
20. Harlow SD, Burnett-Bowie SM, Greendale GA, et al. Disparities in Reproductive Aging and Midlife Health between Black and White women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Womens Midlife Health* 2022;**8**(1):3.



21. Sternfeld B, Colvin A, Stewart A, et al. Understanding Racial/Ethnic Disparities in Physical Performance in Midlife Women: Findings From SWAN (Study of Women's Health Across the Nation). *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2020;**75**(9):1961-1971.
22. Sternfeld B, Colvin A, Stewart A, et al. The Effect of a Healthy Lifestyle on Future Physical Functioning in Midlife Women. *Med Sci Sports Exerc* 2017;**49**(2):274-282.
23. Tomey KM, Sowers MR, Crandall C, et al. Dietary intake related to prevalent functional limitations in midlife women. *Am J Epidemiol* 2008;**167**(8):935-43.
24. Pettee Gabriel K, Sternfeld B, Colvin A, et al. Physical activity trajectories during midlife and subsequent risk of physical functioning decline in late mid-life: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Prev Med* 2017;**105**:287-294.