

月経前症候群における ストレス回復時のコルチゾール変化と認知機能との関連 Relevance between cortisol changes and cognitive function during stress recovery in premenstrual syndrome

鈴木 友美子[†], 齋藤 菜月[†], 大平 英樹[†]
Yumiko Suzuki, Natsuki Saito, Hideki Ohira

[†]名古屋大学大学院情報学研究科

Nagoya University Graduate School of Informatics

suzuki.yumiko.e8@s.mail.nagoya-u.ac.jp

Abstract

月経前症候群（以下、PMS）は、月経前特異的に、イライラ、抑うつといった精神諸症状や、特定の身体症状を有し、日常生活に影響が及ぶ状態を指す。発症率は全女性の30%から70%と広範囲に及ぶ。

PMSの増悪因子の1つはストレスであり、PMSを有する女性において、ストレスに対するコルチゾール反応性の減弱が、先行研究で示唆された。このことから、PMSを有する女性は、ストレス時において、内分泌ホルモンの放出と制御に、異常が生じている可能性がある。

一方、コルチゾール反応性は、認知機能と関連している。本研究では、PMSを有する女性とPMSでない女性を比較し、ストレスが及ぼす認知機能への影響をコルチゾールの反応性とともを検証した。

PMSの症状の重さを得点化したPMSスコアを目的変数に、唾液中コルチゾール濃度および認知課題スコアを予測変数にして、階層的重回帰分析を行った。結果、認知課題スコアは、PMSスコアの有意な予測因子であることが示された。この結果は、認知課題のパフォーマンスがPMS症状に関連していることを示唆するものである。一方、交互作用も示され、回復期のコルチゾールレベルの上昇および認知機能の低下がPMSスコアの増加に寄与する可能性があった。このことから、認知機能ならびにストレス回復期のコルチゾールの反応は、PMSの状態を予測する指標となり得る。

Keywords — Cognitive function, Premenstrual syndrome, Stress, cortisol

1. はじめに

月経前症候群（PMS）は、月経前1~2週間の黄体期に、日常生活に影響が及ぶほどの身体的および精神的な症状をさし、この症状は、月経が始まると軽減または消失する。そのため、PMSの最も特徴的な点は、症状の現れ方と月経周期との関係である。PMSの症状は非常に多様で、身体的な症状には、腹痛や腹部膨満感や乳房の痛みや張り、疲労感などがある。一方、精神的な症状においては、イライラや抑うつ、情緒不安定感、不安などがある。発症率は全女性の約30%から70%とされ、これには、軽度から重度まで

の症状が含まれる[1]。しかし、PMSの診断は主観的な症状の評価に依存しているため、診断率が低くなる傾向がある。また、女性が症状について医療機関に相談しないことも多く、これが診断の遅れや不足に繋がっている[2]。

PMSはエストロジオールやプロゲステロンといった性ホルモンの変動により誘発されるが、今以ってその作用機序は不明である。それは、PMSの症状は、性ホルモンの変動によって誘発されることへの合意はあるものの、PMSを有する女性とPMSでない女性を比較しても、性ホルモンの血中濃度に差はなく、器質的な異常もないためである[1]。そのため、PMSの明らかな異常所見を見出すことは難しい[3]。むしろ、これら性ホルモンが正常な範囲で変動する濃度に対して、過敏に反応していると考えられる[1]。

性ホルモンは、神経伝達に作用し、認知機能に影響する[4]。情動的な認知処理や選択的注意機能、作業記憶において、PMSを有する女性とPMSでない女性を比較した結果、両者の課題の成績に、違いが示唆された[5][6][7]。しかし、月経サイクルを厳密に捉えることは難しく、捉えたとしてもその認知的な違いはわずかである[6]。特に、月経を誘発する性ホルモンが複数あることも、この問題をより複雑にしており、いまだ一定した結論に至っていない[8]。そのため、本研究では、PMSの症状が発症する月経前に、PMSとPMSでない女性を比較し、認知機能を検証することが必要であると考えた。

ここで、性ホルモンはコルチゾールと相補的な関係にある。コルチゾールは、ストレス時に、視床下部-下垂体-副腎系（以下、HPA軸）を通し、分泌され、性ホルモンは、視床下部-下垂体-性腺系（以下、HPG軸）により調整される。このため、コルチゾールはHPG軸の活動を抑制する可能性があり、性ホルモンは、HPA軸の感受性を変化させ、ストレスに対する

応答を調節することが示唆されている[9][10]。近年、先行研究では、ストレスがPMSの増悪因子の1つであると考えられており、PMSを有する女性において、ストレスに対するコルチゾール反応性の減弱が、先行研究で示唆された[11]。このことから、PMSを有する女性は、ストレスに対する神経内分泌系のHPA軸における機能障害が考えられる。

ここで、コルチゾール反応性は、認知機能と関連している。急性ストレスによるコルチゾールの上昇は、注意力と集中力の向上や、ワーキングメモリの強化をもたらすことが示唆されているが、過度のコルチゾールの上昇は認知機能の低下が示された[12][13]。

これらのことか、PMS発症の特異的な時期に、ストレスを誘導することで、PMSによって起こる変化を、より顕著に観察し得ると考えた。言い換えると、神経内分泌系をストレスにより変化させ、ストレスがPMSを有する女性の認知機能をどのように悪化させるかを明らかにすることを目的とした。この方略が、本研究の最も稀有な点である。本研究では、PMSの生理的メカニズムが起こす認知機能への影響を理解するために、ストレスが及ぼす神経内分泌系への影響と認知機能の変化を解析した。

2. 方法

*本発表は、一連の研究における、PMSを有する女性の認知機能ならびにストレス応答に関連した結果の発表となる。
参加者：参加者：18歳から34歳までの女性(PMS該当参加者20人、PMS非該当参加者69人)
リクルート方法：参加希望者に、PMSの認知と自覚ならびに排卵、月経周期に関するアンケートを行った。低用量ピル(LEP)、向精神薬を使用していない女性を実験対象とした。

PMSのスクリーニング:The Premenstrual Symptoms Screening tool 日本語版(以下、PMSスコア)を用い、PMSを判定した。PMSスコアは、PMSの不快症状を得点化し、重み付けしたものである[8]。

実験中の感情変化のアンケート:The Positive and Negative Affect schedule 日本語版(以下 PANAS)、主観的ストレススコア(Visual Analogue Scaleで回答)を用い、実験中における主観的感情の変化を測定した[9]。

実験パラダイム：黄体後期に該当する女性に、ストレスを誘導し、その前後とストレス誘導60分後に、

実験課題と唾液の採取ならびにアンケート(後者2つはストレス25分後も実施)を行った(図1)。黄体後期は、尿中の黄体形成ホルモン(LH)のLHサージを捉え推定し、実験後の月経開始日より確定した。



図1. 実験の手続き

実験課題：情動ストロープ課題、3バック課題
情動ストロープ課題

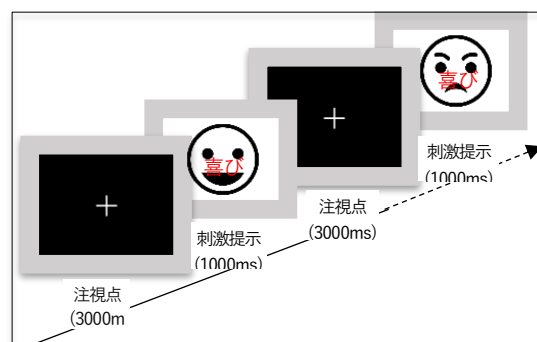


図2. 情動ストロープ課題：
書かれた文字を無視して、顔が示す表情を判断する。

3バック課題

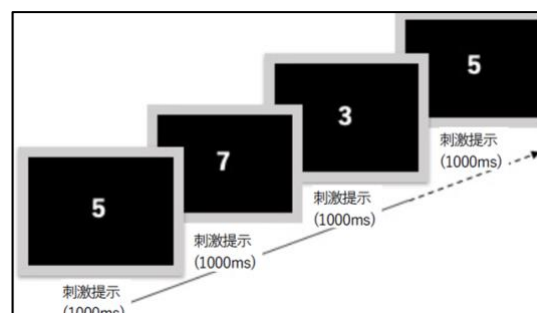


図3.3 バック課題
連続提示される刺激列の最後から3個前を想起画面に表示された数字が3つ前に表示された数字と同じかどうかを判断

唾液中コルチゾール：実験参加者の唾液を採取し、唾液中のコルチゾール濃度を計測した。
名古屋大学の倫理審査で承認された手続きに基づいて実験の概要を説明し、参加者から実験参加の同意書の記入を得た上で、実験を実施した。実験後には、デブリーディングを行なった。

3. 結果

実験中のネガティブ感情と主観的ストレスの変化

PANAS におけるネガティブ感情と主観的ストレススコアは、ストレス誘導により有意に上昇し、PMS 群の方が高かった (ネガティブ感情 ($F(1, 86) = 8.797, p = .004, \text{partial } \eta^2 = .093$), 主観的ストレス ($F(1, 84) = 18.725, p = .000, \text{partial } \eta^2 = .182$)). このことから、実験におけるストレス誘導は行われたと考える。

認知課題

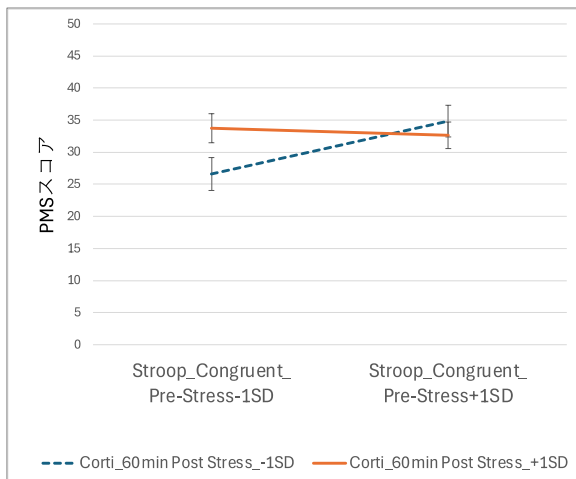
PMS 群と not PMS 群において、情動ストループ課題の反応時間ならびに3バック課題の成績において、有意な差はなかった (情動ストループ課題 (一致条件 ($F(1, 81) = 0.093, p = .761, \text{partial } \eta^2 = .001$), 不一致条件 ($F(1, 81) = 0.262, p = .610, \text{partial } \eta^2 = .003$)) 3バック課題正解回答数 ($F(1, 82) = 0.329, p = .568, \text{partial } \eta^2 = .004$)) 不正解回答数 ($F(1, 82) = 0.019, p = .890, \text{partial } \eta^2 = .000$)).

唾液中コルチゾール変化

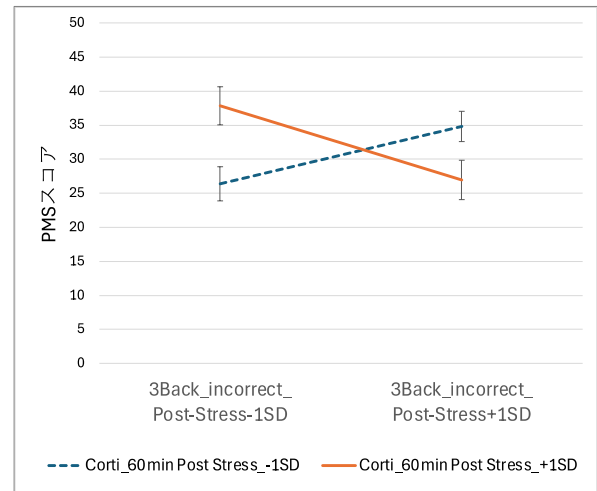
PMS 群と not PMS 群において、唾液中コルチゾール変化において、有意な差はなかった ($F(1, 83) = 0.503, p = .480, \text{partial } \eta^2 = .006$).

認知課題と唾液中コルチゾール変化におけるPMSスコアとの関連

ストレス前の情動ストループ課題の反応時間とストレス 60 分後の唾液中コルチゾール濃度、その交互作用を説明変数、PMS スコアを目的変数として階層的重回帰分析を行った。交互作用のみが有意となったため ($R^2 = .073, b = -0.262, SE = 0.119, \beta = -.260, t(76) = -2.199, p = .031$), 単純傾斜の検定を行ったところ、コルチゾール濃度の低い群では、情動ストループ課題の反応時間の短さは PMS スコアの低さと関連していた ($b = 0.057, SE = .388, t(76) = 2.178, p = .033$)。一方、コルチゾール濃度の高い群では、その関連は見られなかった。



ストレス直後の3バック課題の不正解回答数とストレス 60 分後の唾液中コルチゾール濃度、その交互作用を説明変数、PMS スコアを目的変数として階層的重回帰分析を行った。交互作用のみが有意となったため ($R^2 = .106, b = -6.166, SE = 2.122, \beta = -.328, t(76) = -2.905, p = .005$), 単純傾斜の検定を行ったところ、コルチゾール濃度の低い群では、3バック課題の不正解回答数が少ないと PMS スコアが低い傾向があり ($b = 0.667, SE = .389, t(77) = 2.415, p = .018$), コルチゾール濃度の高い群では、3バック課題の不正解回答数が少ないと PMS スコアが高くなる傾向が見られた ($b = -0.863, SE = -.503, t(77) = -2.323, p = .023$).



4. 考察

PMS のスクリーニングは、イライラや抑うつなどの主症状の重さと日常生活への影響度によって判定する。そのため、PMS の症状は重篤でも、日常生活に影響しない、あるいは、我慢できる場合は、スクリーニングでは PMS に該当しない。このことが、PMS の判定をより難しくしてきた。本研究では、PMS のスクリーニングで算出した得点を PMS スコアとし、回帰分析に用いた。ストレス前の情動ストループ課題の反応時間とストレス 60 分後の唾液中コルチゾール濃度の間に交互作用見られ、コルチゾール濃度の低い群では、情動ストループ課題の反応時間が長いと PMS スコアも高かった。同様に、3バック課題においても、ストレス 60 分後の唾液中コルチゾール濃度間で交互作用が見られた。コルチゾール濃度の低い群では、3バック課題の不正解回答数が多いと、PMS スコアも高かった。ストレス 60 分後とは、コルチゾール応答が、ストレス前の状態に回復しつつある段階である。この時期のコルチゾール濃度と認知機能の関係を検討することで、ストレスの回復過程で

PMS 特有の現象が起こっていると考えられる。ストレスはすぐに気づく影響と時間をかけて受ける影響があり、後者は自覚的ではないストレスの負荷に関連する。よって、ストレス回復期の認知機能ならびにコルチゾールの反応は、PMS の状態を予測する指標となり得る。

Limitation

PMS を有する女性が少なく、PMS 群が notPMS 群の1/3の人数での実験となった。一般にPMSは就業や育児などがきっかけで増加する傾向にある。実験対象者が大学生中心であったため、PMSの該当者が少ない結果となった。

本実験は、午前10時から午後1時の間に行われており、この実験時間がコルチゾール濃度の評価を難しくした。女性のための条件で、実験の拘束時間の長さとしクルーティングの難しさから、妥当な時間(12時以降の実験)での実施が難しく、コルチゾールの日内変動の影響を大きく受ける結果となった。

5. 参考文献

- [1]Yonkers, K. A., O'brien, S., & Eriksson, E. (2008). Seminar Premenstrual syndrome. In *www.thelancet.com* (Vol. 371).
- [2]del Mar Fernández, M., Regueira-Méndez, C., & Takkouche, B. (2019). Psychological factors and premenstrual syndrome: A Spanish case-control study. *PLoS ONE*, 14(3).
- [3]RUBINOW, D. R., & SCHMIDT, P. J. (1995). The Neuroendocrinology of Menstrual Cycle Mood Disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 771(1), 648–659.
- [4]McCormick, C. M., & Teillon, S. M. (2001). Menstrual cycle variation in spatial ability: Relation to salivary cortisol levels. *Hormones and Behavior*, 39(1), 29–38.
- [5]Eggert, L., Kleinstäuber, M., Hiller, W., & Witthöft, M. (2017). Emotional interference and attentional processing in premenstrual syndrome. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 54, 77–87.
- [6]Slyepchenko, A., Lokuge, S., Nicholls, B., Steiner, M., Hall, G. B. C., Soares, C. N., & Frey, B. N. (2017). Subtle persistent working memory and selective attention deficits in women with premenstrual syndrome. *Psychiatry Research*, 249, 354–362.
- [7]Sundström-Poromaa, I. (2018). The Menstrual Cycle Influences Emotion but Has Limited Effect on Cognitive Function. In *Vitamins and Hormones* (Vol. 107, pp. 349–376). Academic Press Inc.
- [8]Sundström-Poromaa, I. (2018). The Menstrual Cycle Influences Emotion but Has Limited Effect on Cognitive Function. In *Vitamins and Hormones* (Vol.107, pp. 349–376). Academic Press Inc.
- [9]Slyepchenko, A., Lokuge, S., Nicholls, B., Steiner, M., Hall, G. B. C., Soares, C. N., & Frey, B. N. (2017). Subtle persistent working memory and selective attention deficits in women with premenstrual syndrome. *Psychiatry Research*, 249, 354–362.
- [10]Phumsatitpong, C., Wagenmaker, E. R., & Moenter, S. M. (2021). Neuroendocrine interactions of the stress and reproductive axes. In *Frontiers in Neuroendocrinology* (Vol. 63). Academic Press Inc.
- [11]Huang, Y., Zhou, R., Wu, M., Wang, Q., & Zhao, Y. (2015). Premenstrual syndrome is associated with blunted cortisol reactivity to the TSST. *Stress*, 18(2), 160–168.
- [12]Feng, Y. X., Kiguchi, M., Ung, W. C., Dass, S. C., Fadzil, A., Hani, M., Boon Tang, T., Tatt, E., & Ho, W. (2021). Working Memory Performance under a Negative Affect Is More Susceptible to Higher Cognitive Workloads with Different Neural Haemodynamic Correlates.
- [13]Luers, P., Schloeffel, M., & Prüssner, J. C. (2020). Working Memory Performance under Stress: Do Women Profit from Cortisol Release, whereas Men Don't? A Study on Healthy Older Adults. *Experimental Psychology*, 67(2), 132–139.
- [14]Steiner, M., Macdougall, M., & Brown, E. (2003). The premenstrual symptoms screening tool (PSST) for clinicians. *Archives of Women's Mental Health*, 6(3), 203–209.
- [15]Watson, D., Clark, L. A., & Tellegen, A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: The PANAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(6), 1063–1070.