

月経前症候群における、社会的ストレスの認知機能への影響

Influence of cognitive function under social stress in premenstrual syndrome

鈴木 友美子[†], 川口 貴子[†], 齋藤 菜月[†], 大平 英樹[†]
Yumiko Suzuki, Takako Kawaguchi, 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@a.mbox.nagoya-u.ac.jp

Abstract

Premenstrual syndrome (PMS) affects 50-80% of all women. The psychological symptoms of PMS include irritation and depression, and there are many studies how stress affect subjective emotions.

It has been suggested that women with PMS have a blunted cortisol reactivity to the social stress. Previous studies also indicated that oral administration of cortisol reduced working memory.

On the other hand, fMRI study suggested that women with PMS had decreased regional homogeneity (ReHo) in the right anterior cingulate cortex (ACC) at the luteal phase that there might exist functional abnormality or impairment in ACC.

In this study, we performed the emotional stroop task and the 3-back task before and after stress induction in order to verify the influence of stress on cognitive function of women with PMS.

As a result, the reaction time before stress induction was longer in women with PMS than in healthy women. After stress induction, the reaction time did not increase much, and that response may be associated with the cortisol response during stress exposure, as shown in previous studies.

This study suggests that women with PMS have lower cognitive function in the luteal phase than healthy women, and the influence of social stress on cognitive function may be blunted.

Keywords — Cognitive function, Premenstrual syndrome, Stress

1. はじめに

月経による性ホルモンの変動により、多くの女性が心身の違和感を経験する。黄体期特異的に、身体症状ならびに、イライラ、憂うつといった精神諸症状により、日常生活に影響が及ぶ状態を「月経前症候群（以下、PMS）」と呼び、全女性のおよそ50~80%が該当する[1]。

PMS とストレスは密接に関係しており、主観的な感情の変化を中心に多くの研究が行われている[2]。ストレス反応は、他者からの評価といった社会的な脅威により心理的ならびに生理的に起こることが、繰り返し示されてきた[3]。先行研究では、PMS を有する女性のグループ(以下、PMS 群)は、PMS でない女性のグループ

(以下、健常女性群)に比べると、特に黄体期において、ストレス曝露時のコルチゾール上昇が鈍化することが報告された[4]。ここで、コルチゾールは、急性ストレス時に上昇するストレスホルモンの1つである。コルチゾールは、神経伝達物質と相補的に関連しており、口腔内投与によっても作業記憶が低下することが報告されている[5][6]。そのため、認知的な側面への関与も示唆される。一般に、ストレス下では、視床下部-下垂体-副腎皮質系 (hypothalamus - pituitary-adrenal cortex axis 以下、HPA 系) の活性化により、血中ならびに唾液中のコルチゾールが上昇する[7]。この上昇は、ストレス曝露からおよそ20分以降にピークが見られ、その後60分後には、ストレス前の状態にまで回復する[8]。PMS 群では、こうしたコルチゾールの上昇ならびに回復が鈍化している[4]。

機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging、以下、fMRI)を用いた研究では、PMS 群と健常女性群を比較し、黄体期における Regional Homogeneity が検討された。Regional Homogeneity により、脳内でまとまった部位が同期して活動している様子が観察され、その部位が特定の脳機能と関連があることが示される。PMS 群は、健常女性群に比べ、右前帯状皮質の活性が減少し、機能異常の可能性が考えられる。臨床上の見解からは、右前帯状皮質のPMSの重症度との関連も示唆された[9]。ここで、前帯状皮質は、2つ以上の行動を同時に惹起しうる状況(葛藤)を抑制する際に高い活動を示す部位である。

そのため、本研究では、PMSに関連した認知機能として、情動ストロープ課題を用いた。この課題では、PMSの特徴である感情への影響から、情動的な抑制機能の検討を行った。一方、体内のコルチゾール濃度の上昇が作業記憶に影響を及ぼし得ることと、PMS群のコルチゾールに対する反応性の鈍化が示唆されたことから、作業記憶に関連した課題である3バック課題を2つ目の課題とした[4][5][6]。

近年、月経サイクルにより認知的な変容が示唆され、月経関連ホルモンが認知機能に及ぼす影響が検討されている[10][11]。一方、PMS と認知機能の関係においては、情動的な認知処理ならびに選択的注意機能、作業記憶において健常女性との違いが見出されたものもある[12][13][14]。しかし、その違いはわずかなものであり、明らかなものではないという意見もあり、一定した結論に至っていない[15]。

これらのことから、月経関連ホルモンの変容のみで認知機能への影響を検討するのではなく、相互作用を考慮し、認知的な影響を検討する必要があると考えた。本研究では、社会的ストレスの誘導を行い、PMS を有する女性に特徴的なストレス曝露時のコルチゾール応答の鈍化が、認知機能へ及ぼす影響を検討した。そのため、ストレス誘導の前後ならびに、ストレス前の状態に回復するストレス誘導 60 分後における認知機能を比較した。

本研究により、PMS を有する女性は、健常女性に比べ、情動ストループ課題のストレス誘導前のベースラインの反応時間が長くなり、ストレス誘導による反応時間の上昇は、健常女性に比べ小さいことを予想した。一方、3バック課題においても、正答問題の反応時間は情動ストループと同じ傾向となり、正答率は PMS を有する女性の方が低くなり、ストレス誘導による正答率の低下の度合いは、健常女性の方が大きいと予想した。(本データは予備実験段階のものであり、実験は現在進行中である。)

2. 方法

参加者

実験時に、黄体後期に該当する、18 歳から 45 歳までの健常な女性を募集している。予備実験として 6 人の女性のデータを分析に用いた。今後、実験は引き続き行うものとする。尿中の黄体形成ホルモン (LH) の LH サージを捉え、黄体後期を推定し、後日、実験後の月経開始日を確認し、黄体後期を確定した。(年齢: 20-22 歳、mean=20.7 歳、平均月経周期: 29.2 日、PMS 該当参加者 3 人、PMS 非該当参加者 3 人) 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った。

情動ストループ課題

刺激: AIST 顔表情データベース (産業技術総合研究

所) から、喜び表情と怒り表情の画像 (男女モデル 4 名ずつ) を選び、各画像の中央に、「喜び」と「怒り」という単語を合成して刺激を作成した (図 1)。図 1 の例は、表情と単語の情動価が一致した一致刺激 (表情: 喜び+単語: 喜び) と、一致しない 不一致刺激 (表情: 喜び+単語: 怒り) を図示している。

課題: 単語を無視して、できる限り早く正確に表情を判断することを求めた。課題は、計 120 試行から成り、一試行につき一つの刺激が呈示された。被験者は、表情または単語が「喜び」であるか「怒り」であるかをキー押しで反応した。

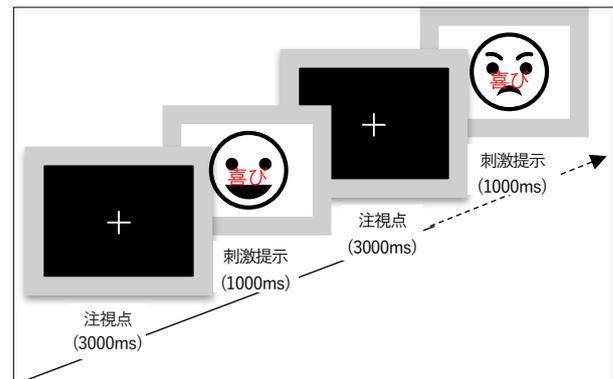


図 1. 情動ストループ課題:
書かれた文字を無視して、顔が示す表情を判断する。

3バック課題

刺激: 0 から 9 までの数字が、1 秒ごとに連続提示された (図 2)。

課題: 画面に提示された数字と 3 つ前に呈示された数字 (ターゲット) との一致、不一致を、できる限り早く正確に、キー押しで反応するよう求めた。課題は、120 試行から成り、画面の数字はランダム発生させた。

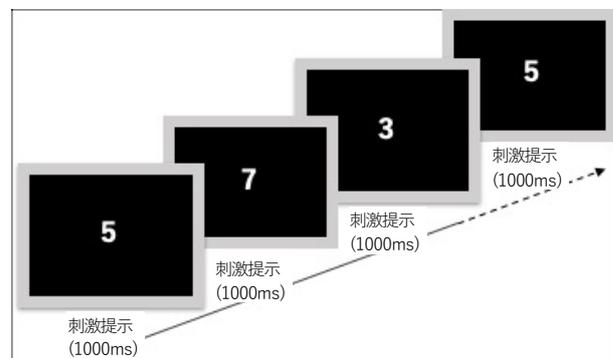


図 2. 3バック課題:
3 つ目の数字と同じか否かを判断する。

トリーアの社会ストレステスト(Trier Social Stress Test 以下、TSST)

ビデオカメラを設置し、審査者の前でスピーチを行うことを求める。社会的ストレスの誘導において信頼性が担保されたプロトコルである[16]。スピーチでは、自分のことを上手に紹介することを求めた。5分間のスピーチ準備、5分間のスピーチ、5分間の計算課題で構成されている。

質問紙

実験期間中の主観的ストレス尺度として、0%（まったくストレスを感じない）から100%（非常にストレスを感じる）とした Visual Analogue Scale (VAS) と、PANAS(The Positive and Negative Affect schedule)日本語版への回答を求めた。

心拍測定

ウェアラブル心拍センサ WHS-1（ユニオンツール社）と心電図用アンプ ECG100C(BIOPAC 社製)を用いて心拍を記録した。

唾液中コルチゾール

唾液中のコルチゾール濃度を計測するため Passive Drool 法を用いて実験参加者の唾液を採取した。Passive Drool 法は、自然分泌された唾液を2分間口の中で貯め、短いストローを使って収集容器に移す採取方法である。採取された唾液試料は-33°Cで凍結保存した後、解析時に解凍して 3,000 rpm で15分間の遠心分離を行う。唾液中コルチゾールは、実験が進んだ後、酵素免疫吸着測定法 (ELISA) により専用キット (Salimetrics 社製) を用いて解析し、コルチゾール濃度を算出する。

手続き

入室後、ウェアラブル心拍センサを装着し、7分間安静にし（以下、安静期）、1回目の質問紙の回答と唾液の採取、ならびに認知課題を行った。その後、TSSTにより社会的ストレスの誘導を行った。TSST直後に、2回目の質問紙の回答と唾液の採取、ならびに認知課題を行なった。TSST20分後は、質問紙の回答と唾液の採取のみを行い、TSST60分後（以下、回復期）に3回目の質問紙の回答と唾液の採取、ならびに認知課題を行なった。

データ解析

ストループ課題では、反応時間をデータとする。誤答の反応時間を分析から除き、反応時間が200ms以下の反応時間と各実験者の平均反応時間+3SDを超える反応データは、分析から除外した。表情判断

における、不一致刺激の正答試行の平均反応時間を分析に用いた。

3バック課題では、正答率とその反応時間をデータとし分析に用いた。誤答ならびに回答なしの反応時間を分析から除き、反応時間が200ms以下の反応時間と各実験者の平均反応時間+3SDを超える反応データは、分析から除外した。

急性ストレス反応の確認

各測定時点における主観的ストレス、心拍を測定した。TSST直後に、主観的ストレスのスコアならびに、唾液中のコルチゾール濃度が上昇していることを確認し、急性ストレス反応が起こったと判定する。唾液中コルチゾールは、実験が進んだ後、濃度の算出を行う。

3. 結果

TSSTによる社会的な急性ストレス反応が生起されたことを確認するため、主観的ストレス尺度のスコアを、安静期、TSST直後、TSST20分後、回復期の4点で計測した。心拍は、安静期、TSST直後、回復期の3点で計測した。これらを、PMSを有する女性(PMSで表記)3人の平均と健常女性(Non-PMSで表記)3人の平均として図3に示した。

[5][6]

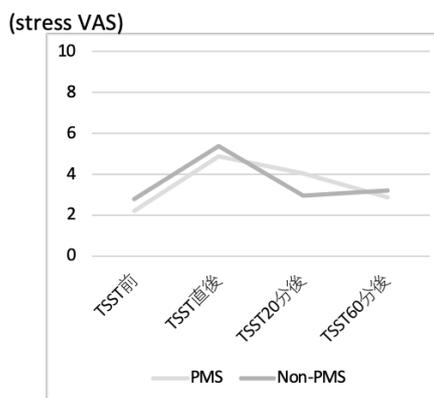


図3. ストレススコア：主観的ストレス尺度として、0%（まったくストレスを感じない）から100%までVASで回答した。

認知課題であるストループ課題の不一致条件での反応時間を、PMSを有する女性(図ではPMS)2人の平均と健常女性(図ではNon-PMS)3人の平均として図4に示した。1回目は安静期の後に、2回目はTSST直後に、3回目は回復期に行なった。

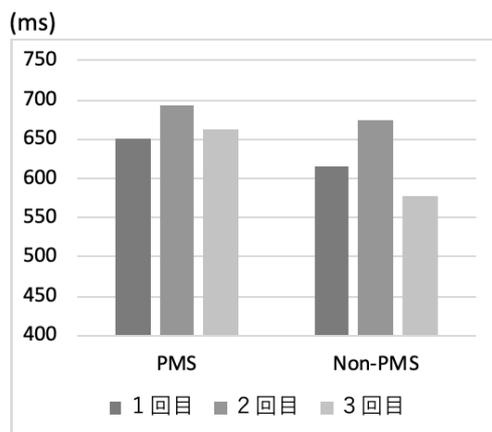


図4. 情動ストループ課題の平均反応時間：表情と単語の情動価が一致していない不一致刺激の反応時間をPMSにおける平均とNon-PMSにおける平均で比較した。1回目の後にTSSTによるストレス誘導を行った。

認知課題である3バック課題の正答率と正答した問題の反応時間を、PMSを有する女性3人の平均と健常女性2人の平均として図7、8に示した。1回目は安静期の後に、2回目はTSST直後に、3回目は回復期に行なった。

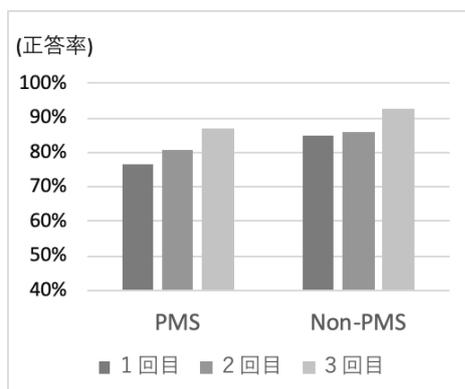


図5.3 バック課題の平均正答率：全体的問題数に対する正答だった問題の正答率をPMSにおける平均とNon-PMSにおける平均で比較した。1回目の後にTSSTによるストレス誘導を行った。

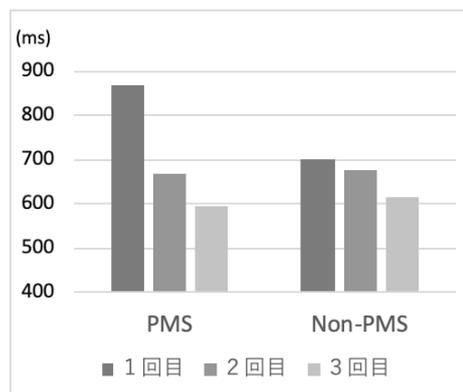


図6.3 バック課題の平均反応時間：正答だった問題の反応時間をPMSにおける平均とNon-PMSにおける平均で比較した。1回目後にTSSTによるストレス誘導を行った。

4. 考察

本研究における予備実験の結果を上記で示した。現在進行中の実験であり、かつサンプルサイズの小ささから、考察は今後の見通しを推測するために行うにとどめたい。

試行1回目の情動ストループ課題不一致条件において、PMSを有する女性は健常女性に比べ、平均反応時間が大きい傾向が見られた。先行研究でも、PMS群と健常女性群で、認知機能の違いが見出されており、類似した結果となった[12]。一方、社会的ストレスによる影響として、健常女性では、試行2回目の不一致課題での平均反応時間が増加した。しかし、PMSを有する女性は健常女性に比べ、その増加量が少ない傾向が見られた。先行研究で示唆された、PMS群はストレス曝露時においてコルチゾール応答が鈍化する結果から、本研究でもPMSを有する女性はコルチゾール上昇がもたらす認知的変容の影響が少なかったため、先述の結果が得られた可能性があり、今後、実験を進めるにあたり注視していきたい。社会的ストレス誘導1時間後の試行3回目においては、健常女性は平均反応時間の減少が見られたが、PMSを有する女性では、健常女性に比べ、平均反応時間が増加したままであった。先行研究では、コルチゾールはストレス曝露後1時間程度で基準レベルに戻ることが示唆されているが、PMS群の女性は、こうしたコルチゾールの上昇ならびに回復が鈍化している[4]。PMSを有する女性と健常女性とのコルチゾール応答との関連が検討し得る結果と考えられる。

3バック課題においては、試行1回目においてPMSを有する女性は健常女性と比べ、正答率は少ない傾向にあり、正答問題の平均反応時間は長い傾向が見られ

た。情動的な情報を含まない3バック課題においても、情動ストループ課題の結果との比較をすることで、PMS 特有のふるまいを検証する必要がある。

今後、本データを参考に、実験を引き続き進めていきたい。

参考文献

- [1] 大坪 天平, (2018) “精神科からみた PMS/PMDD の病態と治療”, 女性心身医学 J Jp Soc Psychosom Obstet Gynecol Vol. 22, No. 3, pp. 258-26,
- [2] Bäckström T, Bixo M, Johansson M, et al. “Allopregnanolone and mood disorders.” *Prog Neurobiol.* 2014;113:88-94.
- [3] Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). “Acute stressors and cortisol responses: A theoretical integration and synthesis of laboratory research.” *Psychological Bulletin*, 130(3), 355–391.
- [4] Huang Y, Zhou R, Wu M, Wang Q, Zhao Y. “Premenstrual syndrome is associated with blunted cortisol reactivity to the TSST.” *Stress.* 2015;18(2):160-168.
- [5] Oei NYL, Tollenaar MS, Spinhoven P, Elzinga BM. “Hydrocortisone reduces emotional distracter interference in working memory.” *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(9):1284-1293.
- [6] Terfehr K, Wolf OT, Schlosser N, et al. “Hydrocortisone impairs working memory in healthy humans, but not in patients with major depressive disorder.” *Psychopharmacology (Berl).* 2011;215(1):71-79.
- [7] Dedovic K, Duchesne A, Andrews J, Engert V, Pruessner JC. “The brain and the stress axis: The neural correlates of cortisol regulation in response to stress.” *Neuroimage.* 2009;47(3):864-871.
- [8] Kirschbaum C, Hellhammer DH. “Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and application.” *Psychoneuroendocrinology.* 1994;19(4):313-333.
- [9] Liao H, Pang Y, Liu P, et al. “Abnormal Spontaneous Brain Activity in Women with Premenstrual Syndrome Revealed by Regional Homogeneity.” *Front Hum Neurosci.* 2017
- [10] McCormick CM, Teillon SM (2001) “Menstrual cycle variation in spatial ability: relation to salivary cortisol levels.” *Horm Behav* 39:29–38
- [11] Heister G, Landis T, Regard M et al (1989) “Shift of functional cerebral asymmetry during the menstrual cycle.” *Neuropsychologia* 27:871–880
- [12] 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.
- [13] Keenan, P. A., Stern, R. A., Janowsky, D. S., & Pedersen, C. A. (1992). “Psychological aspects of premenstrual syndrome I: Cognition and memory.” *Psychoneuroendocrinology*, 17(2–3), 179–187
- [14] 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.
- [15] Sundström-Poromaa, I. (2018). The Menstrual Cycle Influences Emotion but Has Limited Effect on Cognitive Function. In *Vitamins and Hormones*.
- [16] Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). “The ‘Trier social stress test’ - A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting.” *Neuropsychobiology*, 28(1–2), 76–81.