

月経サイクルを通し、認知機能とイライラの原因ホルモンは、 関連しているのだろうか。

Is the cognitive function affected by the hormones that cause irritation during the menstrual cycle?

鈴木 友美子[†], 大平 英樹[†]
Yumiko Suzuki, 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.

Social stress causes an increase in cortisol level, but PMS is associated with blunted cortisol reactivity to the stress.

we explored the influence on the emotional cognitive function under stress by examining reaction time during emotional stroop task and measuring cortisol changes due to stress induction.

In this study, women with PMS are compared with healthy women to examine the influence of sex hormone cycle. It has been suggested that stress can affect emotional cognitive function and cortisol response with stress is prolonged in women with PMS even though the subjective stress levels are not significantly different from those of healthy women. That may mean the long-term influence on the emotional cognitive function brought by stress is one of the properties of PMS.

Keywords — Cognitive function, Premenstrual syndrome, Stress, cortisol

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体験する。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。ストレスは認知機能を抑制し[5]、コルチゾール濃度との関連も示唆されている [6]。このことから、コルチゾールの認知的な側面への関連も示唆される。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。臨床上的見解からは、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する状況(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、近年では、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]。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、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という意見もある[15]。加えて、月経サイクルを司る内分泌ホルモンが複数あることも、この問題をより複雑にしている。そのため、いまだ一定した結論に至っていない[16]。

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、ストレス誘導による介入を行い、ストレス下という条件のもとで、認知的な影響を検討することは妥当であると考えた。本研究では、社会的ストレスを誘導し、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、ストレス誘導の前ならびに、ストレス誘導直後、20分後、60分後における認知機能を比較した。

ここでは、PMSを有する女性は、健常女性に比べ、コルチゾールの変化ならびに情動ストループ課題におけるストレス誘導の影響が長く続くことを予想した。

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た。認知課題では32人の女性、コルチゾールの解析では、15人のデータを分析に用いた。コルチゾールは、残り17人も解析を行っていく。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:19-25歳、mean=22.3歳、平均月経周期:31.9日、PMS該当参加者10人、PMS非該当参加者22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なった。

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。実験参加者は、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。

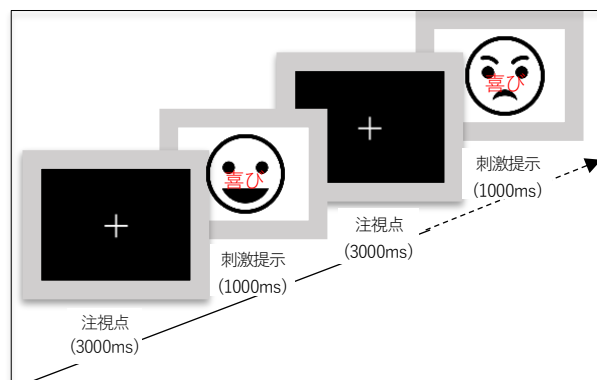


図1. 情動ストループ課題: 書かれた文字を無視して、顔が示す表情を判断する。

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。

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、酵素免疫吸着測定法(ELISA)により専用キット(Enzo life sciences社製)を用いて解析し、コルチゾール濃度を算出した。

手続き

入室後、7分間安静にし、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(ストレス誘導前)。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(ストレス誘導直後)。TSST20分後は、質問紙の回答と唾液の採取のみ行い(ストレス誘導20分後)、TSST60分後に4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(ストレス誘導60分後)。

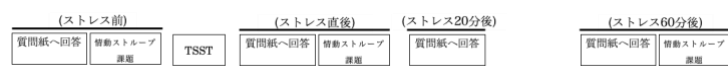


図2. 実験の手続き

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。

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を測定した。TSST直後に、主観的ストレスのスコアが上昇していることを確認し、ストレス誘導が行われたと判定した。

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、主観的ストレスを、ストレス誘導の前ならびに、ストレス誘導直後、20分後、60分後の4点で計測し、PMS群と健常女性群において比較した。その結果、経時的な主効果は見られたが、 $(F(3,84) = 49.65, p < 0.001)$ 、PMS群と健常群のストレススコアに有意な差は見られなかった $(F(1,28) = 4.061, p = 0.054)$ 。

情動ストループ課題の不一致条件での反応時間を、PMS群(図ではPMS)と健常女性群(図ではHC)で比較した(図3)。課題は、ストレス誘導前ならびにストレス誘導直後、ストレス誘導60分後に行なった。その結果、経時的な主効果に、有意な差は見られなかった $(F(2,56) = 3.22, p = 0.052)$ 。

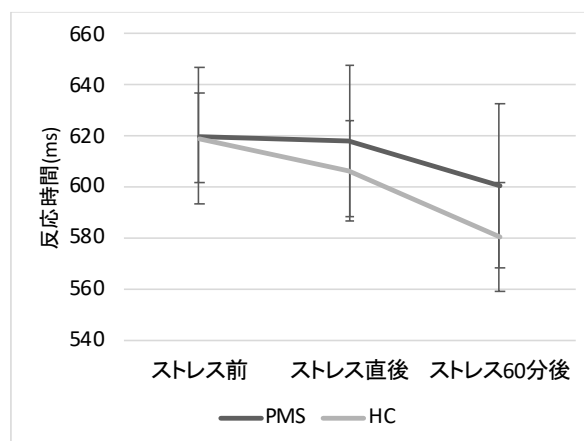


図3. 情動ストループ課題の平均反応時間：表情と単語の情動価が一致していない不一致刺激の反応時間をPMSにおける平均とHCにおける平均で比較した。1回目の後にTSSTによるストレス誘導を行った。Trial1はストレス誘導の前に、Trial2はストレス誘導直後、Trial3はストレス誘導20分後、Trial4はストレス誘導60分後を示す。

生理的反応と認知機能との関連を検証するため、3回の情動ストループ課題の実施前ならびにストレス誘導20分後の計4回で唾液を採取し、唾液中コルチゾールの濃度を測定した。3回の情動ストループ課題の実施前には、ストレス誘導の前ならびに、ストレス誘導直後、60分後が該当する。これらをPMS群と健常女性群において比較した(図4)。その結果、経時的な主効果 $(F(3,36) = 2.95, p = 0.065)$ ならびにPMS群と健常群に有意な差は見られなかった $(F(1,12) = 0.404, p = 0.537)$ 。また、交互作用もなかった $(F(3,36) = 0.116, p = 0.908)$ 。

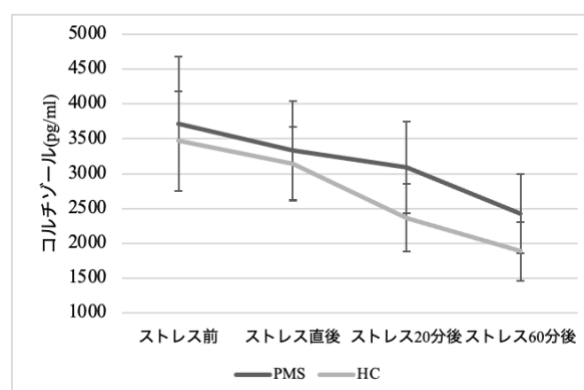


図4. 唾液中コルチゾールの濃度：ストレス誘導による影響を生理的応答で検証した。

4. 考察

社会的ストレスによる影響として、主観的ストレススコアの経時的変化において有意な差が見られたが、情動ストレス課題における反応時間と、唾液中コルチゾール濃度でも、時間によって変化していく可能性が考えられる結果となった。

Limitation は、PMS 群と健常女性群では、実験参加者数に違いがあり、PMS 群のデータの少なさから、十分な検証には至っていない。また、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ていることも推測される。前者は、引き続き実験参加者を収集し、特に PMS 群のデータ数を増やしていくことで、解決し得るものである。後者は、午前中に TSST が行われ唾液中コルチゾールの変化を検証した先行研究と比較することで、本実験における唾液中コルチゾールの変化の妥当性を検証していく。

先行研究では、PMS 群はストレス曝露時にコルチゾール上昇が鈍化した。本研究では、コルチゾール変化の鈍化の様態が推察し得る結果となった。同様に、認知課題の結果を比較すると、PMS 群では、健常女性群と比較し、反応時間の短縮が鈍い傾向が見られた。これらのことから、ストレスに対する生理的応答と認知機能への影響は、同じような変化をし得る可能性が示唆された。

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] McEwen, Bruce S. Sapolsky, Robert M. (1995) “Stress and cognitive function.” *Cognitive neuroscience.* 5:205-216.
- [6] Brian K. Lee, MHS; Thomas A. Glass, PhD; Matthew J. McAtee, BA; Gary S. Wand, MD; Karen Bandeen-Roche, PhD; Karen I. Bolla, PhD; Brian S. Schwartz, MD, MS (2007) “Associations of salivary cortisol with cognitive function in the Baltimore memory study”. *Archives of General Psychiatry.* 2007;64(7):810-818
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Kirschbaum C, Hellhammer DH. “Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and application.” *Psychoneuroendocrinology.* 1994;19(4):313-333.
- [10] 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
- [11] McCormick CM, Teillon SM (2001) “Menstrual cycle variation in spatial ability: relation to salivary cortisol levels.” *Horm Behav* 39:29–38
- [12] Heister G, Landis T, Regard M et al (1989) “Shift of functional cerebral asymmetry during the menstrual cycle.” *Neuropsychologia* 27:871–880
- [13] Eggert, L., Kleinstäuber, M., Hiller, W., & Witthöft, M. (2017). “Emotional interference and attentional reprocessing in premenstrual syndrome.” *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 54, 77–87.
- [14] 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
- [15] 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.
- [16] Sundström-Poromaa, I. (2018). “The Menstrual Cycle Influences Emotion but Has Limited Effect on Cognitive Function.” *In Vitamins and Hormones.*
- [17] 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.