

【原 著】

青年期女性の月経周期と Cortisol、CgA の関連

岩田銀子* 森山隆則** 渡辺明日香*** 山内葉月****
 浦野昌子***** 神夫春香***** 本川貴子***** 村田亜紗子***** 山崎あや*****

【要 旨】

母性看護学・助産学領域で不安・ストレス等の研究はアンケート調査や面接方法を用いたものが多く、生体の生化学的指標を用いたものは数少ない。また、ストレスホルモンである唾液による Cortisol とストレスマーカー Chromogranin A (以下 CgA と略す) についての青年期女性の月経周期による変動を明らかにした研究はなされていない。そこで、青年期女性の月経周期による Cortisol、CgA の変動を唾液の測定により明らかにし、また、心理的ストレスの変動は State Anxiety Inventory (以下 STAI (X-1) と略す) の心理的指標を用い、CgA と STAI (X-1) との関連性も合わせて検討した。結果、CgA および心理的指標は月経周期による変動は見られなかった。Cortisol は、月経周期において変動が見られ、月経期が卵胞期・黄体期に比較して高かった。妊娠可能年齢女性を被験者とするストレス研究の場合、CgA は月経周期の変動を考慮しなくてよいが、Cortisol は月経周期の変動を考慮しなければならないことが示唆された。また、Cortisol は月経期が卵胞期、黄体期に比較して高く、月経期において身体的ストレスがあることが示唆された。

【キーワード】 月経周期、ストレス、Chromogranin A、Cortisol

I. はじめに

ストレスとは、生体の定常状態（恒常性）が脅かされた状態と定義することができる¹⁾。心身に対するストレスには、心理的な要因、物理的な要因、社会的文化的要因など様々なものがある。ヒトは、ストレスを認知すると脳下垂体に蓄積されていたホルモンが神経刺激によって分泌される。ストレス反応の経路には、①大脳皮質－視床下部－下垂体－副腎皮質系②大脳皮質－視床下部－交感神経－副腎髄質系のような2経路があり、前者には内分泌系が、後者には自律神経系の関与が報告されている²⁾。

唾液中 Cortisol は一過性の精神的ストレスやマラソンなどの激しい運動ではその濃度が上昇することが報告されている³⁾。大脳皮質－視床下部－交感神経－副腎髄質系からはストレスホルモンとしてそれぞれカテコールアミンや Cortisol が分泌され、心拍の亢進や血糖の上昇を促し、生体のストレス対処能

力を高めるように作用する。したがって Cortisol によるストレス評価が可能である⁴⁾。一方 CgA は、特に副腎髄質と下垂体で高濃度に検出され、顎下腺導管部にも存在し自律神経刺激により唾液中に放出され、精神的ストレスに対する反応性の高い物質であることが認められている^{5, 6)}。これについては、中根ら⁷⁾が18～22歳の女子学生を対象とし、「CgA は自律神経刺激により唾液中に放出されることから、精神的ストレスに対する反応性の高い新規指標である」ことを実証した。

藤林ら⁸⁾が、「ストレス問題を研究・考察する際には、男女の性差の基本的なものとして月経の有無を考慮すべき」であると述べていることから、女性の月経周期に伴うホルモン変動がストレスに影響を与えると考えられる。しかし、Cortisol、CgA についての妊娠可能年齢の月経周期による変動についての研究はなされていない。

そこで本研究では、妊娠可能年齢女性を対象とし

* 日本赤十字北海道看護大学 母性看護学・助産学分野

** 北海道大学大学院保健科学研究院

(2012. 4. 24受理)

*** 北海道文教大学人間科学部

**** 熊本大学大学院生命科学研究部

***** 北海道大学病院

***** 市立札幌病院

***** 昭和大学病院

たストレス研究をする場合、Cortisol、CgA が月経周期の影響を受けるのか否かを明らかにし、合わせて月経周期におけるストレスの有無についてもその示唆を得たいと考えた。

II. 研究目的

1. 妊娠可能年齢女性の月経周期による Cortisol、CgA の変動を知り、これらの指標を用いたストレス研究において、妊娠可能年齢女性を被験者とする場合に、月経周期の変動を考慮すべきか否かを明らかにする。
2. 月経周期による Cortisol と CgA の変動を知り、月経周期によるストレスの有無を明らかにする。
3. STAI (X-1) を用いて心理的ストレスにおける月経周期の変動を明らかにする。また、STAI(X-1) と CgA との関連の有無を明らかにする。

III. 研究方法

1. 対象

被験者は、月経以外のストレス因子をできるだけ同一条件にするために、同一環境で生活する者が望ましい。生活行動日程がほぼ同じになるように、自宅から通学するH大学医学部保健学科に所属する学生の中から

①月経周期が規則的であること②規則正しい生活をしていること③研究の主旨に理解を示し同意が得られていること④妊娠の予定がないこと⑤臨床体験実習期間ではないことの五つの条件に該当する者を選定した。

被験者数5名の女子大生に対し、縦断的に実施した。

2. 期間

2005年6月10日より、各個人の月経周期2周期にわたって実施した。

3. 実験手順

- 1) 基礎体温を2周期にわたり測定する。
- 2) 月経周期の月経期、卵胞期、黄体期の各々の時期に唾液を3回ずつ採取する。
- 3) 唾液採取時に、STAI (X-1) の記入をする。
- 4) ストレスイベント (月経時の随伴症状) の記入をする。

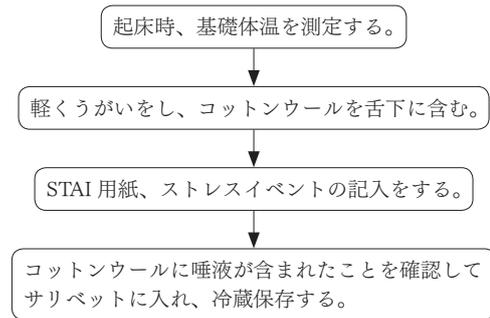


図1 唾液採取の一連の流れ

4. 具体的方法

1) 唾液採取方法 (図1)

唾液採取は、各月経周期につき月経期3回、卵胞期3回、黄体期3回行い、月経周期2周期で計18回行った。

Cortisolは、織田ら⁹⁾によると、「唾液中Cortisol濃度は、起床時に最も値が高く、急激に濃度が低くなり、その後は低く推移するというサーカディアンリズムをもつ」とされている。しかし、CgAは新規指標であるため、サーカディアンリズムが明らかとなっていない。一般的に、生化学的指標は朝採取することが多いため、今回はこれを参考とし、測定時間を起床時に統一した。

- ①唾液採取時にはCgA、Cortisol値に対する食事の影響を考慮し、朝食前に採取する。
- ②軽くうがいをし、SRATEDT社製Salivette容器を使用し、コットンウールを2分間口に含んでもらい唾液を染み込ませる。
- ③採取後は冷蔵保存し、遠心分離後、得られた唾液検体は測定時まで凍結保存(-80°C)する。

2) 基礎体温の測定 (図2)

早朝覚醒時、口腔内で基礎体温を測定する。計測日の判断は被験者自身が行う。また、以下の判断が正確にできるように事前に被験者に説明する。

卵胞期は基礎体温が低く、排卵後の黄体期には0.3~0.6°C上昇して36.8°C前後となる。これは、卵巣の黄体から分泌されるプロゲステロンが視床下部前方の体温調節中枢に作用して体温上昇をもたらすためとされている¹⁰⁾。月経期は確実に月経到来を確認できるように月経2日目から3日間、卵胞期は確実に月経終了後の卵胞期が到来したことを確認できるように月経終了日より2日後から3日間、黄体期は確実に高温相に入ったことを確

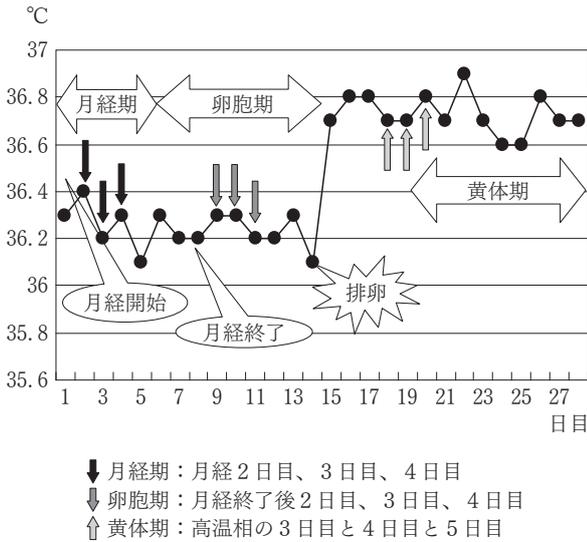


図2 基礎体温と唾液採取時期

認できるように基礎体温が0.3~0.6°C上昇した時を高温期とし、体温上昇後3日目から3日間唾液採取を実施してもらった。また、基礎体温測定はできるだけ同一条件で測定できること、簡便に測定できるように、株式会社ニシトモ製「婦人体温計 プチソフィア BT-14W」を使用した。

3) STAI (X-1)

本研究においては、月経周期におけるストレスによる心理的ストレスを調査するため、STAI (X-1) 用紙を使用する。水口ら¹¹⁾によると「STAI (X-1) は、刻々と変化する不安状態を表すとしている。判定法は、20項目の質問ごとに4段階の頻度 (X-1) (まったくちがう、いくらか、まあそうだ、その通りだ) のうちいずれかの回答を選択させ、回答区分を得点 (20~80点) 化し、合算する。得点が高いと状態不安が高いことを示している。

4) ストレスイベント (月経時の随伴症状)

採取日に心理的、身体的に影響を与える出来事の有無を調べるために、前日および当日の出来事について簡単な文章を自由記載 (以下ストレスイベント用紙とする) してもらった。しかし、それらをストレスイベントと特定することが難しかったので、今回は月経時の随伴症状のみを採用した。

5) 唾液中 Cortisol および CgA 測定方法

唾液の採取には、Salivette (SRASTEDT 社) を使用し、Cortisol は唾液 Cortisol 測定キット (Salimetrics 社) を、CgA は Human Chromogranin A 測定キット (矢内原研究所) を用い ELISA 法で

測定した。さらに、唾液の総蛋白量を MicroBCA (Pierce 社) 法で測定してから Cortisol および CgA 量をタンパク補正した (pmol/mg protein)。

5. データ分析方法

唾液から採取された CgA および Cortisol をサンプルとして、各個人の2周期間の月経期、卵胞期、黄体期の平均値を算出し、3期間の差を比較した。解析・検定は一元配置分散分析、Fisher's LSD test を用いた。

また、CgA と Cortisol の相関、STAI (X-1) と CgA の相関については Spearman の順位相関係数を用いた。分析には SPSS Ver11.5を用いた。

6. 倫理的配慮

北海道大学医学部保健学科倫理委員会の承認を得た。

データはすべて匿名化すること、プライバシーの確保を行うこと、得られたデータは研究目的以外には使用せず研究終了後に安全に破棄すること、研究参加の辞退および途中辞退の権利があることなどを、文書を用いて説明し同意を得た。

IV. 結 果

1. 被験者

5名の女性の平均年齢は19.2歳、平均月経周期は29日間であった。

2. 月経周期における唾液中 CgA 濃度の比較

各期の平均唾液中 CgA 濃度の比較を図3に示した。平均濃度は月経期11.793 ± 4.88pmol/mg protein、卵胞期9.154 ± 1.94pmol/mg protein、黄体期10.438 ± 3.99pmol/mg protein であった。3期間の変動に

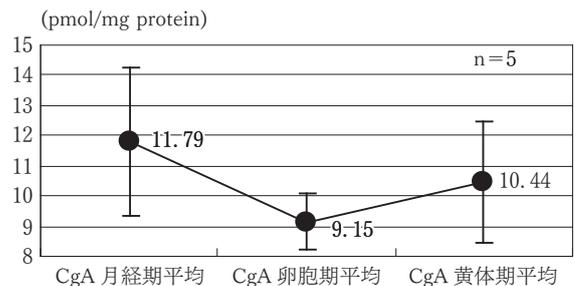


図3 月経周期における唾液中 CgA 濃度の変化

表1 月経周期における唾液中 Cortisol 濃度の比較

非妊娠女性 cortisol	平均値	標準偏差	
月経期平均	16.24	2.32	**
卵胞期平均	12.13	2.81	
黄体期平均	12.39	3.36	

単位：pmol/mg protein **p<0.01 n=5

有意差は認められなかった。

3. 月経周期における唾液中 Cortisol 濃度の比較

各期の唾液中 Cortisol 濃度の比較を表1に示した。平均濃度は、月経期16.24±2.32pmol/mg protein、卵胞期12.13±2.81pmol/mg protein、黄体期12.39±3.36pmol/mg protein であった。月経期が卵胞期、黄体期と比較して高い値を示した。月経期は卵胞期より高く (P<0.01)、さらに、月経期は黄体期より高かった (P<0.01)。

4. 月経周期における STAI (X-1) の比較

各期の STAI (X-1) の平均値は、月経期49.67±3.13点、卵胞期45.80±3.36点、黄体期46.13±4.9点であった。3期間での有意差は認められなかった(表2)。

5. 月経周期における唾液中 CgA 濃度と唾液中 Cortisol 濃度との相関

各期における CgA 濃度と Cortisol 濃度の相関を見たところ、月経期の CgA と Cortisol の相関係数は rs = -0.400、卵胞期の CgA と Cortisol の相関係数は rs = -0.700、黄体期の CgA と Cortisol の相関係数は rs = 0.000であり、それぞれ相関は認められなかった。

表2 月経周期における STAI (X-1) 得点の比較

非妊娠女性 STAI (X-1)	平均値	標準偏差
月経期 STAI 平均	49.67	3.13
卵胞期 STAI 平均	45.80	3.36
黄体期 STAI 平均	46.13	4.90

n.s. n=5

6. 月経周期における STAI (X-1) と CgA の相関

STAI (X-1) と唾液中 CgA 濃度の相関を見たところ、相関係数は rs = 0.405であり、STAI (X-1) と CgA の相関は認められなかった。

7. ストレスイベント (月経時の随伴症状)

月経期において、月経時の随伴症状について記載してもらった(表3)。月経時には何らかの随伴症状を示すものが認められた。

V. 考 察

1. 月経周期における Cortisol の変動について

妊娠可能年齢女性を対象とする場合、月経周期に伴う Cortisol の変動がストレスに影響を与えるか否かについて、唾液による Cortisol の変化を見た。Cortisol は月経期が卵胞期、黄体期と比較して有意に高かった。

したがって、Cortisol を用いてストレスの変動を明らかにする場合は月経周期に考慮する必要性が示唆された。

2. 月経周期における CgA と STAI (X-1) について

CgA は主に心理的なストレスを反映するとされており、運動のような肉体的ストレス負荷に対しては、唾液中 CgA はあまり変化しない¹²⁾。CgA は自律神経の興奮や情動発現の場である大脳辺縁系の働きを反映している交感神経活動指標物質であり、精神的ストレス状況を察知した段階で濃度の上昇を認めるとされている¹³⁾。

本研究では、唾液中 CgA 濃度は月経期、卵胞期、黄体期において有意差は認められなかった。月経期には何らかの精神的ストレスを感じているのではないかと予測したが変動は認められなかった。このことから月経期においては心理的ストレスはないということが推察される。また、不安やストレスを測れるとされる STAI (X-1) においても月経期、卵胞期、黄体期において有意差は認められなかった。

3. 唾液中 Cortisol について

Cortisol は、身体的ストレスとの関連が報告されている¹⁴⁾。本実験において Cortisol は、月経期と卵胞期、月経期と黄体期の間に有意差が見られた。Cortisol は身体的ストレス反応を示すといわれており、今回の結果からも月経期に身体的ストレスがあ

表3 ストレスイベント用紙による月経時の随伴症状

被験者	月経時の随伴症状
A	身体症状なし
B	月経期間中腹痛あり
C	月経時初日と2日目において下腹部痛あり
D	月経初日、2日目に腹痛あり
E	月経期間中腹痛、腰痛、嘔気あり 貧血によるめまいふらつきあり

ることが示唆された。藤林ら¹⁵⁾はCortisolの分泌状態の実験において月経自体の影響がストレスとなりうるか否かについて分析し、月経時には他の時期よりCortisolが増加しており、日常的な出来事の社会的要因に加え、月経自体が生体にストレスとして作用し、その複合影響でストレス状態を生じたものと推測されると述べている。青年期女性は月経前困難症などの不定愁訴や月経随伴症状を訴えることが多い。本実験の被験者のストレスイベントの調査においても、月経期に腹痛、腰痛などの身体症状の訴えが見られた(表3)。今回は月経随伴症状と身体的ストレスとの関連を検証はしなかったが、月経随伴症状が身体的ストレスに影響を与えていることも推察される。

4. CgA と Cortisol について

中根ら¹⁶⁾は精神的ストレス環境をいろいろな場面で設定し、唾液中のCgAとCortisolの変化を観察した。結果、肉体的ストレス負荷において、Cortisolの上昇がCgAに比べて高く、一方、精神的ストレスに対しては、CgAはCortisolよりも高感度であったとしている。

したがって、月経周期において、CgAとCortisolは関連があるのではないかと考えたが、本実験においてCortisolとCgAの両者間に有意な相関は認められなかった。

5. STAI (X-1) について

曽我¹⁷⁾は、STAIの概念的妥当性を検討し、不安得点が、すべての項目にわたって、平常時よりストレス事象下において、優位に高くなっていることを明らかにした。

したがって、ストレスは不安をもたらすということが示され、不安状態を表すSTAIにおいてもストレス状態を測ることができると考え、STAI (X-1)

の指標を用いた。

本被験者5名の学生のSTAI (X-1)の平均得点(月経期 49.67 ± 3.13 、卵胞期 45.8 ± 3.36 、黄体期 46.13 ± 4.9)は水口ら¹⁸⁾の示す大学生の得点と同程度の得点(46 ± 8.49)であった。また、水口らは、学生は正常成人に比較してSTAI (X-1)が高い傾向にあると報告しているように、本被験者の学生も正常成人の得点(36.6 ± 8.98)と比較すると高かった。

6. STAI (X-1) と CgA との相関について

CgAは心理的ストレスを反映するとされる指標であり、STAI (X-1)は不安や心理的ストレスを測るとされる指標である。したがって、それらの指標間に関連があるか否かを見たが、相関は認められなかった。今後は実験条件などを整えるなどしてSTAI (X-1)の有用性なども検討していきたい。

VI. 結 論

- 1) 唾液Cortisolは、月経期において卵胞期、黄体期より高く有意差が認められた。したがって、妊娠可能年齢女性を対象としたストレス研究をする場合、Cortisolは月経周期の影響を受けることを考慮して調査をしていくことが必要であることが示唆された。
- 2) また、Cortisolは身体的ストレスとの関連があるといわれており、月経期が卵胞期、黄体期より高いことは月経期の身体的ストレスを反映していると推察する。
- 3) CgAは、月経周期における変動は見られなかった。また、STAI (X-1)も、月経周期での変動は見られなかった。したがって、本研究では、月経周期による心理的ストレスの変化を認めず、月経期にも心理的ストレスがないことが推察された。

謝 辞

本研究に被験者として協力していただいた大学生の皆様へ感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Chrousos G: Stressors, stress, and neuroendocrine integration of the adaptive response, The 1997 Hans Sele Memorial Lecture. Ann NY Acad

Sci 851:311-335, 1998

- 2) 河野友信、石川俊男：ストレス研究の基礎と臨床、至文堂、52-67、1999
- 3) 織田弥生、中村実、龍田周他：就労者の唾液中・尿中コルチゾール標準値作成の試みとその有用性の検討－高速液体クロマトグラフィーを用いて－、人間工学、36（6）、288、2000
- 4) 立岡弓子、高橋真理、前田徹：妊娠・分娩・産褥期の唾液中クロモグラニンA、臨床検査、48、585-586、2004
- 5) Nakane H, Asami O, Yamada Y, et al: Salivary chromogranin A as an index of psychosomatic stress response, Bio Res 19:401-406, 1998
- 6) 中根秀雄、浅見修、山田幸生他：精神的ストレスマーカーとしての唾液中クロモグラニンA、臨床検査、45（3）、284-287、2001
- 7) 前掲書⁶⁾：284-287
- 8) 藤林しむ、新野直明、中村健一：月経時におけるストレス－唾液中コルチゾールのサーカディアンリズムの動態から－ 母性衛生 32（3）、299-303、1991
- 9) 前掲書³⁾：293
- 10) 神崎秀陽：看護のための最新医学講座16婦人科疾患、中山書店、24、2001
- 11) 水口公信、下仲順子、中里克治：日本版 STAI、三京書房、33、309-316、1991
- 12) 前掲書⁶⁾：284-287
- 13) 前掲書⁶⁾：284-287
- 14) 立岡弓子、高橋真理：妊娠経過における唾液中ストレス関連ホルモン濃度の縦断的調査、母性衛生、45（1）、112-117、2004
- 15) 前掲書⁸⁾：299-303
- 16) 前掲書⁶⁾：284-287
- 17) 曾我祥子：STAI(State - Trait Anxiety Inventory)、看護研究17（2）、115、1984
- 18) 水口公信、下仲順子、中里克治：日本版 STAI 状態・特性不安検査 使用手引 4、1991

The Relationship between the Menstrual Cycle and Cortisol/ CgA Levels in Adolescent Females

Ginko Iwata *, Takanori Moriyama **, Asuka Watanabe ***,
Haduki Yamauchi ****, Masako Urano *****, Haruka Kamio *****,
Takako Motokawa *****, Asako Murata *****, Aya Yamazaki *****

* The Japanese Red Cross Hokkaido College of Nursing

** Department of Health Sciences, School of Medicine Hokkaido University

*** Faculty of Human Science, Hokkaido Bunkyo University

**** Faculty of Life Sciences, Kumamoto University

***** Hokkaido University Hospital

***** Sapporo City Hospital,

***** Syouwa University Hospital,

[Abstract]

In the field of maternal/midwifery nursing, there are a lot of researches regarding the anxiety or the stress mostly by using questionnaire or interview, but a few by biochemical indices. There is no research that clarified the fluctuations of stress hormones, i.e. cortisol or chromograninA (CgA), along the menstrual cycle of adolescent female.

The fluctuations of the level of the cortisol and CgA of the adolescent female were examined by the saliva, and as a psychological index the mood fluctuations were monitored as well. Subsequently, the association between hormonal levels and the psychological state was investigated.

No fluctuations both on the level of CgA and psychological index were observed during the menstrual cycle. However, cortisol level fluctuated along the menstrual cycle. Cortisol level was higher in the menstrual period than in the follicular and the luteal phases, which suggested there was the physiological stress in the former.

It was found that when the adolescent female was object for an experiment, the cortisol level fluctuation along the menstrual cycle should be considered carefully.