

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K12168

研究課題名(和文) 女性ホルモンの変化と高次脳機能の定量評価 脳血流計測カメラの臨床応用の可能性 -

研究課題名(英文) Female Hormone Changes and Quantitative Evaluation of Higher Brain Functions - Possibility of Clinical Application of the Cerebral Blood Flow Measurement Camera

研究代表者

岡山 久代 (Okayama, Hisayo)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：90335050

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本課題の目的は、近赤外分光法(Near Infra-Red Spectroscopy: NIRS)を用いて成人女性の性周期に伴う認知機能の変化を測定し、月経前症候群(Premenstrual Syndrome: PMS)や既存の主観的評価方法との関連を分析すること、またNIRSを用いた女性の認知機能評価の妥当性について検討するである。20歳代女性を対象に、認知機能評価課題の1つであるN-back課題の正答率の算出と課題遂行中の前額部の脳血流を測定した。その結果、PMSを有する女性では卵胞期と黄体期で認知課題の遂行能力は低下し、黄体期では脳血流が低賦活の状態になるという特徴が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

女性は排卵後の黄体期に、いらいら、情緒不安定、頭痛などの心身不調を主訴とするPMSを発症しやすい。しかしPMSの判断は患者の主観による評価が主であり、その評価の難しさが指摘されており、正確な診断のために生体データを用いた評価方法の確立が急務となっている。近年、うつ病の補助診断方法としてNIRSが用いられている。PMSでは抑うつ症状を呈する人が多いことから、PMSの評価に応用できると考えた。本研究においてPMSを有する女性に特徴的な認知課題の遂行能力の低下や脳血流の賦活が明らかになった。この結果はPMSの客観的評価や女性自身によるセルフモニタリングシステム構築の基礎資料となった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this project was to measure changes in cognitive function during the menstrual cycle in adult women using Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS), to analyze its relationship with Premenstrual Syndrome (PMS) and existing subjective assessment methods, and to examine the validity of NIRS-based cognitive function assessment in women. We calculated the percentage of correct responses to an N-back task, one of the cognitive function assessment tasks, and measured cerebral blood flow in the frontal cortex region during the task in female subjects in their twenties. The results revealed that women with PMS are characterized by reduced performance of cognitive tasks in the follicular and luteal phases, with diminished cerebral blood flow in the luteal phase.

研究分野：看護理工学・ウィメンズヘルス看護学

キーワード：成人女性 性ホルモン 脳血流 認知機能 近赤外分光法(NIRS)

1. 研究開始当初の背景

月経がある女性には、性周期に伴う様々な身体的・精神的症状が生じる。特に月経前の黄体期には約8割の女性が、眠気、倦怠感、判断力・記憶力の低下、怒り・イライラなどの症状を経験している。これらは月経前症候群 (Premenstrual Syndrome: PMS) とよばれ、女性ホルモンの影響が指摘されている¹⁾。しかし女性ホルモンと認知機能との関連性については、測定方法や評価方法の違いから、一貫した知見が得られていない²⁾。

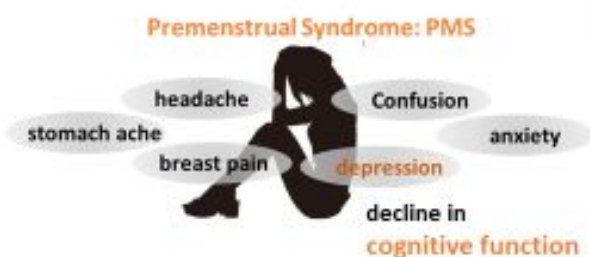
認知機能 (高次脳機能) を測定する非侵襲的な計測方法の1つとして近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy: NIRS) があり、臨床診断や研究で利用されている。しかし、測定値には脳血流中だけではなく頭皮血流中のヘモグロビン情報が含まれるため、正しい脳機能が反映されていない可能性や、検査結果と精神科医による診断の不一致率³⁾が指摘されている。また、女性自身が性周期に伴う認知機能の変化を認識でき、セルフケアしていくには、その変化を簡便に評価出来る必要があるが、NIRSはセルフモニタリング用には開発されていない。

一方、新たに開発された非接触脳血流計測カメラ (Panasonic社製) は、頭皮血流を除いた脳血流情報のみを測定でき、またNIRSよりも簡便性が高く、将来的にセルフモニタリングへの応用を視野に入れて開発されている。この新規測定器は、一般成人男性を対象とした実験により有用性と安全性が検証されているが、女性の性周期を踏まえたデータ収集には至っていない。

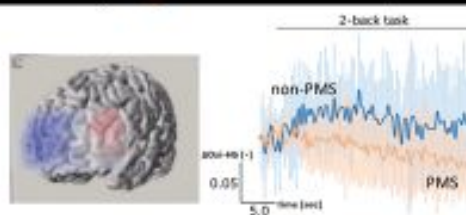
性ホルモンは女性のリプロダクティブヘルスの基盤となるものである。しかしこれにより生じるネガティブな症状や活動性の低下は「不定愁訴・仕方がないもの」として見過ごされている。ウィメンズヘルス看護学では、性ホルモンの影響を受ける女性の特徴をふまえた健康問題への支援、Well-beingな状態への促進に焦点を当てている。看護と工学を融合させたアプローチにより、女性の健康状態をより客観的に評価し、それを女性のセルフモニタリング・ケアに繋げることが必須である。

From Laboratory of Nursing Science and Engineering and Women's health Nursing

Evaluation of Cognitive Function in Females with Premenstrual Syndrome During the Follicular and Luteal Phases Using Near-InfraRed Spectroscopy



Visualizing Cognitive Function by NIRS



- During luteal phase, brain activation was significantly lower in female with PMS.
- Establishment evidence-based assessment for PMS/PMDD by measuring brain function.



References: Aoki et al., Journal of Nursing Science and Engineering, 2020; 8:47-57.
Contact: Prof. Okayama

筑波大学 研究トピックス <https://www.md.tsukuba.ac.jp/top/current/>

2. 研究の目的

本研究のスタート段階では、認知機能の客観的評価が可能で、簡便性の高い非接触脳血流計測カメラを用いて、女性の性周期に伴う性ホルモン変化と高次脳機能との関連性を定量評価し、PMS 症状の客観的評価方法の可能性について検証することを目的とした。従来の NIRS と非接触脳血流計測カメラによる高次脳機能の比較から、非接触脳血流計測カメラの臨床応用の可能性を検証し、その後、非接触脳血流計測カメラを用いて、女性ホルモンと高次脳機能との関連性の縦断分析を行う方向で分析を進める計画とした。

しかし、調査開始後に、カメラを用いた測定方法の不具合が判明し、修正を含めた技術開発が困難な状況となった。このため非接触脳血流計測カメラではなく、臨床で使用されている NIRS をメインにした実証研究を行うこととした。そのため、本課題の目的は、NIRS を用いて成人女性の性周期に伴う認知機能の変化を測定し、PMS との関連や既存の主観的評価方法との関連を分析すること、また NIRS を用いた女性の認知機能評価の妥当性について検討することとした。

3. 研究の方法

本研究では、20 歳～25 歳の女性を対象にスクリーニング調査後、卵胞期と黄体期に NIRS を用いた認知機能測定および質問紙調査を行った。

(1) スクリーニング調査

自記式質問紙を用いて PMS とうつ傾向の評価、月経 2 周期分の基礎体温表から二相性の確認を行った。月経周期が 28～35 日の対象の中で、PMS 群と Non-PMS 群を選別した。

(2) 脳血流測定

(1)にて協力者の選定を行った後、卵胞期と黄体期に認知機能測定を行った。脳血流計測実験当日は、唾液の採取、自記式質問紙として Self-rating Depression Scale: SDS⁴⁾、Profile of Mood States: POMS²⁾⁵⁾を行った。その後、NIRS を装着し N-Back 課題を行い、実施中の脳血流を測定した。次の月経周期の黄体期に同様の方法で質問紙および NIRS (Spectratech Inc 社製 OEG16-Sp02) による脳血流計測を行った。なお、卵胞期は月経開始より 5～12 日以内、黄体期は月経開始から 21～30 日以内とした。

唾液採取では、唾液中のエストラジオールとプロゲステロンの濃度を Enzyme Immunoassay に基づく計測キット (Salivary progesterone, Salivary 17 β -estradiol, Salimetrics 社)を用いて計測した。認知課題として使用した N-back 課題は、ワーキングメモリを測定するための課題である。ディスプレイ上にアルファベットがランダムに表示され、表示されたアルファベットから N 番前に表示された文字を答える。0-back、1-back、2-back 課題がそれぞれ 2 セットで合計 6 セットがランダムに表示される。1 セットは 24 文字から構成され、1.5 秒おきに 0.5 秒間アルファベットが表示される。表示されるアルファベットの種類は b、d、g、p、q、t、B、D、G、P、Q、T の 12 種類とし、課題終了後に正答率を算出した。また、課題遂行中の NIRS 測定から酸素化ヘモグロビン濃度 (Oxy-Hb) を算出した。

(3) NIRS

本装置は生体内のヘモグロビン (Hb) が酸素との結合状態によって変化する近赤外光から赤光近辺での吸光特性を利用して、生体内のそれほど深くない部分における各部の血液量変化を多チャンネル (最大 16 チャンネル) にて同時計測することを目的とした装置である。NIRS 計測の原理を図 1 に示した。本装置は 6 個の光射出部と 6 個の光受光部から構成され、光射出部からは 840 nm、770 nm の光が照射される。

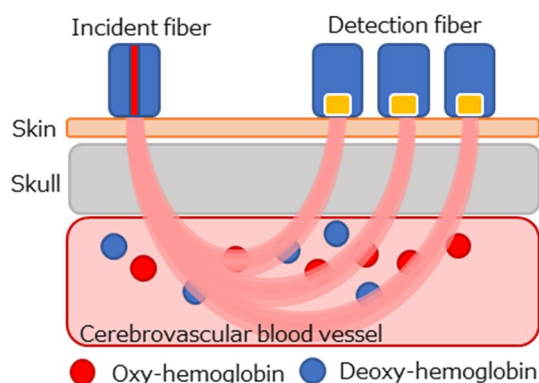


図 1 NIRS 計測の原理

(4) 分析方法

PMS の有無による SDS, POMS, N-back 課題正答率の比較には Mann-Whitney U-test にて行った。NIRS データについては、課題提示 5 秒前から課題提示終了時刻まで (課題提示前 5 秒 + 課題 60 秒) の各課題の NIRS データを抽出した。この抽出されたデータに対して、各課題提示前後 5 秒の平均値の差分を取り、課題提示に伴う oxy-Hb の変化量 (oxy-Hb) を計算した。また、各課題の左脳と右脳の NIRS データの積分値を算出した。なお、積分値は課題開始事項から課題終了 5 秒前の 55 秒間における、oxy-Hb 変化量の総和とした。積分値は、脳の賦活の程度を示している。

4. 研究成果

(1) N-back 課題の正答率と気分の関係

PMS 群では、黄体期に実施した 2-back 課題の正答率が、Non-PMS 群と比較して有意な傾向で低かった ($p = .07$)。さらに POMS2 の結果、総合的気分状態得点と「抑うつ - 落ち込み」に PMS 群とコントロール群で有意な違いが認められた ($p = .006, p = .043$)。一方、SDS 尺度と性ホルモン濃度には違いが認められなかった。以上よりワーキングメモリを評価する課題の 1 つである N-back 課題の遂行能力は、PMS 症状を有する女性において黄体期に低下し、その要因は負の気分由来する可能性が示された⁶⁾。

(2) PMS 症状を有する女性の認知機能の客観的評価

課題遂行中の oxy-Hb 積分値においては、卵胞期では PMS 症状の有無で有意差はなく、同程度賦活していたが、黄体期では、PMS 症状がない女性に比べて、PMS 症状を有する女性で有意に低かった ($p = .04$)。図 1 に PMS 群と Non-PMS 群の代表的な 2-back 課題における oxy-Hb 波形を示した。(A) の PMS では卵胞期には課題提示とともに賦活しているが、黄体期では変化しておらず低賦活で経過している。一方、Non-PMS では卵胞期と黄体期でともに課題提示とともに賦活している。

以上から、PMS の症状である抑うつ症状によって認知機能は低下しており、脳血流の低下として黄体期に検出できる可能性が示唆された。以上から、PMS を有する女性では卵胞期と黄体期で認知課題の遂行能力は低下し、黄体期では NIRS による脳血流でも低賦活という特徴が明らかとなった⁷⁾。

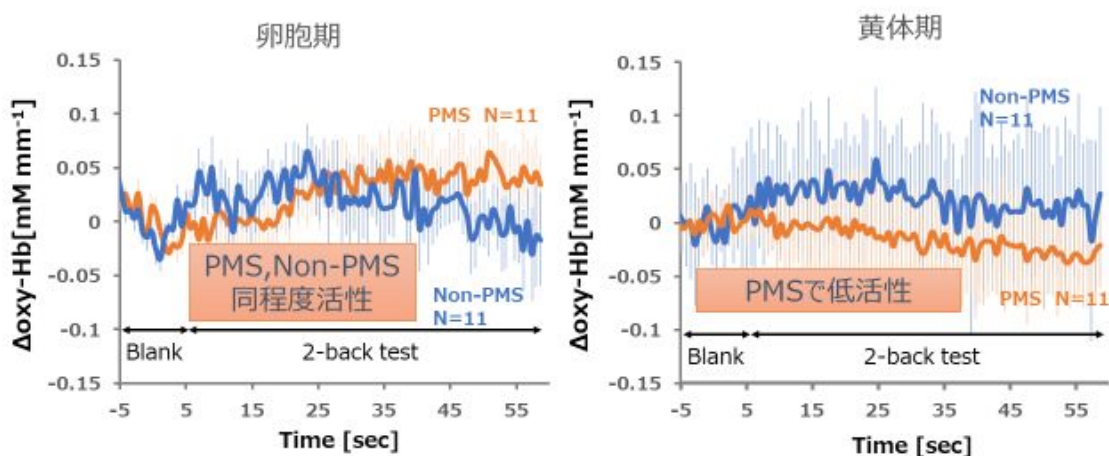


図2 2-back課題遂行中のCH10-13の酸素化Hb変化量(Δ oxy-Hb)の経時推移

(3) 月経周期に伴う気分の変動によるクラスタリングの特徴

卵胞期と黄体期の POMS における下位項目の T 得点から Word 法によるクラスタ分析を行った。その結果、卵胞期と黄体期のクラスタ 1 は Negative な気分は低く、Positive な気分である F と VA では高くなる特徴を有し、Non-PMS の特徴であることが明らかとなった。卵胞期のクラスタ 2 は、混乱や当惑の気分を有しているが、Positive な気分には大きな低下がないという特徴を有しており、PMS や PMDD の特徴であることが示唆された。以上から、卵胞期の気分状態から PMDD や PMS を識別することができると示唆された⁸⁾。

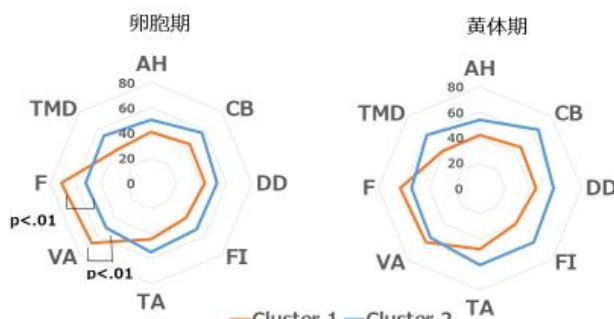


図3 卵胞期と黄体期におけるクラスタの特徴

< 引用文献 >

- 1) Rosenberg et al., 2002. Psychoneuroendocrinology 27, 835-841.
- 2) Joseph et al., 2012. NeuroImage, 59(3), 2923-2931.
- 3) 宮内哲ら, 2016. 臨床精神医学, 45(1), 111-118.
- 4) Zung, 1965. Archives of General Psychiatry, 12:63-70.

- 5) Douglas et al., 1971. [<https://www.statisticssolutions.com/profile-of-mood-states-poms/>]
- 6) Makiko Aoki et al.,2020.Journal of Nursing Science and Engineering,8,47-57.
- 7) Makiko Aoki et al.,2021. Journal of Nursing Science and Engineering,9,108-116.
- 8) Makiko Aoki et al.,2022. Comprehensive Psychoneuroendocrinology, 10.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Makiko Aoki, Masato Suzuki, Satoshi Suzuki, Hidenobu Takao, Hisayo Okayama	4. 巻 10
2. 論文標題 Cognitive function evaluation in premenstrual syndrome during the follicular and luteal phases using near-infrared spectroscopy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Comprehensive Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cpnec.2022.100117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Makiko Aoki, Miharuru Hoshino, Masato Suzuki, Hisayo Okayama	4. 巻 9
2. 論文標題 Distinction between women with premenstrual syndrome or premenstrual dysphoric disorder and healthy women based on clustering Profile of Mood States 2nd Edition scores in the follicular phase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nursing Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 108-116
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24462/jnse.9.0_108	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Makiko Aoki, Masato Suzuki, Hisayo Okayama	4. 巻 8
2. 論文標題 Assessing n-back task performance of menstrual adult women: Comparison with and without premenstrual syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Nursing Science and Engineering	6. 最初と最後の頁 47-57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.24462/jnse.8.0_47	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 青木真希子, 鈴木雅登, 岡山久代, 高尾秀伸
2. 発表標題 月経前症候群を示す成人女性におけるN-back課題遂行の評価
3. 学会等名 第28回人間工学システム大会部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木真希子, 鈴木雅登, 鈴木聡, 青山真悠子, 内藤紀代子, 所恭子, 今野和穂, 海野多栄子, 岡山久代
2. 発表標題 黄体期における月経前症候群を示す女性の気分とN-back課題遂行能の特徴
3. 学会等名 第8回看護理工学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 星野美春, 青木真希子, 内藤紀代子, 所恭子, 浅野美礼, 岡山久代
2. 発表標題 性成熟期女性の性周期に伴う気分の縦断的变化 Premenstrual Syndromeの有無による比較
3. 学会等名 第8回看護理工学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木真希子, 青山真悠子, 内藤紀代子, 今井俊輔, 安杖尚美, 有本聡, 是永継博, 岡山久代
2. 発表標題 成人女性の脳血流変化速度の特徴(第1報) NIRSを用いた卵胞期・黄体期および月経前症候群の有無別による比較
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会・第7回看護理工学会学術集会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡山久代, 青木真希子, 青山真悠子, 内藤紀代子, 今井俊輔, 安杖尚美, 有本聡, 是永継博
2. 発表標題 成人女性の脳血流変化速度の特徴(第2報) NIRSと非接触型カメラによる卵胞期データの比較によるカメラの妥当性の検討
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会・第7回看護理工学会学術集会合同大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makiko Aoki, Masato Suzuki, Hisayo Okayama
2. 発表標題 Comparison of cerebral blood during emotional stimuli in the presence or absence of premenstrual syndrome
3. 学会等名 23rd East Asian of Nursing Scholars (EAFONS). Chiang Mai. Thailand (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 青木真希子, 鈴木雅登, 岡山久代, 高尾秀伸
2. 発表標題 月経前症候群症状を示す成人女性におけるN-back課題遂行の評価
3. 学会等名 第28回日本人間工学会システム大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hisayo Okayama, Makiko Aoki
2. 発表標題 The Relevance of Sense of Coherence to Premenstrual Syndrome and Depression State of Young Women in Japan
3. 学会等名 Gynecological Endocrinology The 19th World Congress (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Makiko Aoki, Masato Suzuki, Hisayo Okayama
2. 発表標題 Characterization of cognitive function in female classified as premenstrual syndrome by mood scores
3. 学会等名 14 Congress of the European, Society of Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木真希子, 鈴木雅登, 伊藤駿, 鈴木聡, 高尾秀伸, 岡山久代
2. 発表標題 NIRSによる認知機能計測と質問紙による月経前症候群の特徴
3. 学会等名 第9回看護理工学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 青木真希子, 鈴木雅登, 鈴木聡, 高尾秀伸, 伊藤駿, 安西凌真, 岡山久代
2. 発表標題 黄体期にある性成熟期女性におけるN-back課題遂行時の前額部のNIRS計測
3. 学会等名 第60回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 寺澤瑛利子, 西村舞, 海野多栄子, 今野和穂, 青木真希子, 所恭子, 浅野美礼, 岡山久代
2. 発表標題 自律神経バランス推定値と妊産婦のストレス状態との関連性評価
3. 学会等名 第9回看護理工学会学術集会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 岡山久代(齋藤いずみ編)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 放送大学教育振興会	5. 総ページ数 13
3. 書名 母性看護学 第6章 妊娠の生理と看護	

1. 著者名 岡山久代 (齋藤いずみ編)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 放送大学教育振興会	5. 総ページ数 15
3. 書名 母性看護学 第7章 妊娠の生理と看護	

1. 著者名 岡山久代 (齋藤いずみ編)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 放送大学教育振興会	5. 総ページ数 15
3. 書名 母性看護学 第14章 更年期・老年期女性の健康問題と看護	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松崎 一葉 (Matsuzaki Ichiyo) (10229453)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	青木 真希子 (Aoki Makiko) (80589052)	神奈川工科大学・看護学部・講師 (32714)	
研究分担者	内藤 紀代子 (Naito Kiyoko) (30433238)	びわこ学院大学・教育福祉学部・教授 (34206)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川野 亜津子 (Kawano Atsuko) (10550733)	自治医科大学・看護学部・教授 (32202)	
研究分担者	金澤 悠喜 (Kanazawa Yuki) (80812833)	筑波大学・医学医療系・助教 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関