

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：34420

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350877

研究課題名(和文) 不妊女性の心の不調を探る：多嚢胞性卵巣症候群に關与する心理神経内分泌動態の解明

研究課題名(英文) Psychological disturbance of women with infertility: Investigation of polycystic ovary syndrome as a crucial infertile factor from the psychoneuroendocrinological perspective

研究代表者

松本 珠希 (Tamaki, Matsumoto)

四天王寺大学・教育学部・教授

研究者番号：90248047

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)は、排卵障害を来す主要な不妊原因である。PCOS女性では、月経異常や性ホルモン分泌異常に加えて、うつや不安、自尊感情の低下など深刻な心理症状も高い頻度で発症することが報告されている。本研究では、多彩な臨床症状を呈するPCOSを、心身相関の指標となる自律神経活動を基軸とした多因子性病態モデルとしてとらえ、心理・神経・内分泌要因の相互関係を探求することにより、そのメカニズムを探究することを試みた。また、次世代の生産と育成を担う性成熟期女性を対象に、月経周期に伴う心身不調と自律神経活動動態を測定し、月経周期の規則性・不規則性がもたらす健康障害についても検討を加えた。

研究成果の概要(英文)：Polycystic ovary syndrome (PCOS), which is characterized by menstrual disorders, polycystic ovaries, and hyperandrogenic manifestation, is the most common endocrine disorder of reproductive age women. PCOS women have an increased risk for many medical problems, including obesity, lipid abnormalities, insulin resistance and hypertension. Further, a woman with PCOS has a lower health-related quality of life and an increased risk for mental depression and anxiety. The present study investigated mechanisms of PCOS as a complex multifactorial disorder from the perspective of the autonomic nervous system, which ingeniously modulates biological homeostasis and plays a critical part in the integrity of the mind-body connection. The authors also examined the extent to which and the manner in which menstrual irregularity, as a critical factor related to PCOS and infertility, is associated with the autonomic dysfunction together with the psycho-endocrinological factors.

研究分野：健康科学、女性心身医学

キーワード：自律神経活動 心拍変動 基礎体温 月経周期 月経異常 多嚢胞性卵巣症候群 心の不調 不妊

1. 研究開始当初の背景

不妊とは、生殖年齢にある男女が妊娠成立を希望し、ある一定期間、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない状態を指す。女性の社会進出と晩婚化が進み、合計特殊出生率の低下がクローズアップされているが、この少子化という名の舞台の裏で、子どもを産みたくても産めないことで悩む女性は増加傾向にあり、不妊治療患者総数は46万人を優に超えると推定されている。不妊の要因は多種多様だが、中でも多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome: PCOS) は、生殖年齢女性の5~8%に認められ、排卵障害を来す主要な不妊原因であり、生殖医療現場において頻繁に遭遇する疾患である。PCOSは、月経異常(無月経・希発月経・無排卵周期症)、多嚢胞卵巣(卵巣に2~9mmの小卵胞が多数存在)、高アンドロゲン状態(多毛や座瘡・陰核肥大などの男性化徴候)をきたす症候群で、肥満やインスリン抵抗性などの代謝疾患も伴う¹⁾。加えて、PCOS患者では、うつや不安、自尊感情の低下、認知の歪みなどの深刻な心理症状も高い頻度で発症することが報告されている²⁾。不妊女性は、不妊であるという心の傷と不妊治療そのものが、往々にして、彼女らの人生において経験する最も強いストレスであると感じている。メンタルヘルスの悪化は、脳・神経・内分泌系が織り成すネットワークにより維持される生体の恒常性を損ない、身体症状のみならず、妊娠率や不妊治療の成績にも影響を及ぼすであろうことが推察されるが、多彩な臨床症状を呈するPCOSの詳細なメカニズムと心の関与については未だ明らかにされていない。

2. 研究の目的

生命神経系とも呼ばれる自律神経系は、交感神経と副交感神経の二つの神経系から構成され、内臓諸器官の相互の働きの調和を保つ調節系であると同時に、身体に生じるもろ

もろの変化を精神活動の座である脳に伝達するため、心にも絶えず影響力を与える³⁾。

本研究では、多彩な臨床症状を呈するPCOSを、心身相関の指標となる自律神経活動を基軸とした多因子性病態モデルとしてとらえ、心理・神経・内分泌要因の相互関係を探求することにより、その複雑なメカニズムを解明することを目的とした。また、本研究ではPCOSの病態解明に留まらず、性成熟期女性を対象とした月経周期に伴う心身不調と自律神経活動動態を測定し、月経周期の規則性・不規則性がもたらす健康障害についても検討を加え、次世代の生産と育成を担う女性の健康支援に寄与する基礎データも併せて収集することを試みた。

3. 研究の方法

研究参加者はPCOS患者を含む266名であった。月経周期の規則性、初経の時期、月経中と月経前の不快症状の種類と程度、妊娠・分娩歴、睡眠時間、運動経験、病歴、服薬、ストレス状態について調査した。また、日本産科婦人科学会の正常月経の定義(月経周期25~38日・変動が6日以内・出血期間が3~7日)を基に、5グループ(正常月経群、頻発月経群、希発月経群、不整周期群(希発月経と頻発月経の混合)、疾患群)に分類し、~群の女性を対象に、月経周期の規則性、月経中と月経前の不快症状の種類と程度、初経の時期、生活習慣、ストレス状態との関連についても調査した。加えて、自宅にて2ヵ月間、基礎体温、起床時間、就寝時間、身体的・精神的症状の有無と程度を記録してもらった。さらに、各被験者には卵胞期と黄体期に実験室に来室してもらい、心電図を25分間測定し、唾液を採取した。その後、各被験者の心理状態を評価するため、Beck Depression Inventory (BDI-)、State-Trait Anxiety Inventory (STAI)、Profile of Mood States (POMS)、General Self-Efficacy Scale (GSES)、Rosenberg 自

尊感情尺度に回答してもらった。POMS については、6 つの下位尺度得点（緊張 - 不安、抑うつ - 落込、怒り - 敵意、活気、疲労、混乱）を求めた。また、5 つの負の感情下位尺度（緊張 - 不安、抑うつ - 落込、怒り - 敵意、疲労、混乱）得点の合計から活気尺度得点を引いた Total Mood Disturbance（TMD）得点も算出した。

自律神経活動動態に関しては、心拍変動パワースペクトル法により心電図 R-R 間隔変動を解析した。先行研究⁴⁾に従い、得られたパワースペクトルから低周波成分〔Low frequency component (LF): 0.04-0.15 Hz〕、高周波成分〔High frequency component (HF): 0.15-0.4 Hz〕を定量化し、LF/HF を交感神経活動指標、HF 成分を副交感活動指標とした。加えて、唾液クロモグラニン A 濃度、唾液アミラーゼ濃度も測定し、交感神経活動指標とした。

4. 研究成果

本研究期間中、PCOS と心理・神経・内分泌動態との関連について、複数回にわたり文献調査を実施した。2018 年 6 月現在、学術文献検索サービス PubMed では、PCOS 関連論文が 16,112 件存在するが、PCOS と自律神経との関連について研究した文献は 86 件であった。このうち、HRV を用いて自律神経活動動態を評価したヒトを対象とした PCOS 論文は 16 件であった。PCOS 女性では、交感神経活動の亢進、副交感神経活動の低下が認められることを指摘する論文が多数ではあるが、PCOS の phenotype により自律神経活動動態が異なることも示唆されている⁵⁾。また、PCOS 群と Control 群との間で、年齢、体格指数、糖・脂質代謝指標をマッチングさせた場合、自律神経機能には有意な差が認められないことも報告されている⁶⁾。加えて、PCOS と自律神経機能を評価した 16 件の論文では、拳児希望の有無については調査しておらず、PCOS 女性が抱える心の不調についても検討されて

いない。

PCOS と自律神経研究の現状を鑑み、本研究では、日本産科婦人科学会で定められた診断基準(2007)に従い、月経異常〔Anovulation (Anov)〕、多嚢胞卵巣〔Polycystic ovaries (PCO)〕、高アンドロゲン状態〔Hyperandrogenism (HA)：血中男性ホルモン高値または LH 基礎値高値かつ FSH 基礎値正常〕の 3 条件を満たすものを PCOS 群とし、6 つの亜型〔Subtype (Sub)〕⁷⁾を有する女性からもデータを収集し、PCOS の病態を多角的に検討する計画を立案した。

	PCOS	Sub1	Sub2	Sub3	Sub4	Sub5	Sub6
Anov	+	+	+	-	+	-	-
PCO	+	+	-	+	-	+	-
HA	+	-	+	+	-	-	+

研究デザインの複雑性と相俟って、データ収集は難航しており、多因子性病態モデルとしての PCOS における心理・神経・内分泌要因の相互関係については、現在もなお継続して探究している。

月経周期の規則性と心理神経内分泌動態との関連については、得られたデータを解析したところ、正常月経群と比べ、希発月経群と不整周期群において、TMD、BDI-、STAI 状態・特性のスコアが高く、GSES と自尊感情のスコアが低くなる傾向が認められている。また、自律神経活動に関しては、交感神経活動指標となる LF/HF が高く、副交感神経活動を反映する HF 成分が低下している。これらの心理・神経指標における現象は、卵胞期において顕著となる傾向を観察している。然しながら、現時点において、正常月経群、頻発月経群、希発月経群、不整周期群の群間で症例数に差があるため、PCOS 及び不妊症とも関連する月経異常が心理・神経・内分泌動態に及ぼす影響とそのメカニズムについては、引き続き詳細に検討する必要がある。

<引用文献>

- 1) 久保田俊郎 .PCOS の診断基準 .産婦人科治療 102(増刊):591-597, 2011.
- 2) Deeks AA, Gibson-Helm ME, Paul E, Teede HJ. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? Hum Reprod 26(6):1399-1407, 2011.
- 3) 松本珠希 .自律神経活動から女性の心と体の健康を探る :心拍変動及び唾液中クロモグラニン A から評価した自律神経活動と月経前症候群との関連 .女性心身医学 18(3):211-224, 2013.
- 4) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 93(5):1043-1065, 1996.
- 5) Di Domenico K, Wiltgen D, Nickel FJ, Magalhães JA, Moraes RS, Spritzer PM. Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter? Fertil Steril 99(1):286-292, 2013.
- 6) Özkeçeci G, Ünlü BS, Dursun H, Akçi Ö, Köken G, Onrat E, Avşar A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with polycystic ovary syndrome. Anatol J Cardiol 16(5):323-327, 2016.
- 7) Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev 33(6):981-1030, 2012.

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

Tamaki Matsumoto, Hiroyuki Asakura, Tatsuya Hayashi. Premenstrual syndrome and autonomic nervous system activity: Does heart-rate variability provide an index of mind-body interaction? Références En Gynécologie Obstétrique 16(1): 22-33, 2014.

Tamaki Matsumoto, Hiroyuki Asakura, Tatsuya Hayashi. Effects of olfactory stimulation from the fragrance of the Japanese citrus fruit Yuzu (*Citrus junos* Sieb. ex Tanaka) on mood states and salivary chromogranin A as an endocrinological stress marker. Journal of Alternative and Complementary Medicine 20(6): 500-506, 2014.

DOI:10.1089/acm.2013.0425

Tamaki Matsumoto, Tetsuya Kimura, Tatsuya Hayashi. Aromatic effects of a Japanese citrus fruit-yuzu (*Citrus junos* Sieb. ex Tanaka)-on psychoemotional states and autonomic nervous system activity during the menstrual cycle: a single-blind randomized controlled crossover study. BioPsychoSocial Medicine 10:11, 2016. DOI:10.1186/s13030-016-0063-7

松本珠希 . PMS / PMDD 総論 (診断基準を含む) 産科と婦人科 83(12): 1383-1388, 2016 .

Tamaki Matsumoto, Tetsuya Kimura, Tatsuya Hayashi. Does Japanese citrus fruit yuzu (*Citrus junos* Sieb. ex Tanaka) fragrance have lavender-like

therapeutic effects that alleviate premenstrual emotional symptoms? A single-blind randomized crossover study. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* 23(6): 461-470, 2017.
DOI:10.1089/acm.2016.0328.

[学会発表](計4件)

Tamaki Matsumoto. <Invited Lecture> [Plenary Session 17: The impact of reproductive events in psychiatric and neurologic diseases] Premenstrual disorders and autonomic nervous system activity as an index reflecting mind and body interaction. The 16th World Congress on Human Reproduction, Grand Hyatt Berlin, Berlin, Germany, March 21, 2015.

Tamaki Matsumoto. <Invited Lecture> [Plenary Session 1: New insight into female-specific factor that influence brain function] The central autonomic network and premenstrual disorders. The 17th World Congress of Gynecological Endocrinology, Firenze Fiera, Firenze, Italy, March 4, 2016.

Tamaki Matsumoto. <Invited Lecture> [Symposium: Current topics of psychosomatic obstetrics and gynecology in Japan] Autonomic nervous system activity as functional driver of women's mind and body health. The 18th International Congress of the International Society of Psychosomatic Obstetrics and Gynecology, Auditorio Edgar Neville - Diputación provincial de Málaga, Spain, May 12, 2016.

Tamaki Matsumoto. <Invited Lecture> [Symposium 28: Gynecological symptoms

and psychosomatic health] Autonomic nervous system activity and psychophysiological symptoms during the menstrual cycle. The 18th World Congress of Gynecological Endocrinology, Firenze Fiera, Firenze, March 9, 2018.

[図書](計2件)

松本珠希. <分担執筆> 【各論】7. 月経前症候群(PMS).『最新 女性心身医学』 pp.158-169, [本庄英雄 監修, 一般社団法人日本女性心身医学会ワーキンググループ(松本珠希 他5名)編集.] ぱーそん書房, 東京, 2015. (総頁数: 355頁)

Tamaki Matsumoto, Hiroyuki Asakura, Tatsuya Hayashi. Chapter 7 Premenstrual disorders: luteal phase recurrent enigmatic conditions. In: Mira Lal, editor. *Clinical Psychosomatic Obstetrics and Gynaecology: A Patient-centred Biopsychosocial Practice*. pp. 175-198. Oxford University Press, Oxford, UK. June, 2017. (総頁数: 338頁)

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本 珠希 (MATSUMOTO, Tamaki)
四天王寺大学・教育学部教育学科・教授
研究者番号: 9 0 2 4 8 0 4 7

(2)連携研究者

林 達也 (HAYASHI, Tatsuya)
京都大学・大学院人間環境学研究科・教授
研究者番号: 0 0 3 1 4 2 1 1

(3)研究協力者

朝倉寛之 (ASAKURA, Hiroyuki)
扇町レディースクリニック・院長