

# 月経周期における唾液クロモグラニンの変動について

## Changes of salivary Chromogranin A during the Menstrual Cycle

増田 尚 Nao Masuda

(家政学部管理栄養士専攻)

### 抄 録

【目的】唾液クロモグラニン A(CgA)は、ストレスへの生体反応において視床下部-交感神経-副腎髄質の作用を示すストレスマーカーである。CgA は自律神経刺激により唾液中に放出されている。近年の研究では、CgA は身体的ストレスに対しての反応性が乏しいことから、心理的ストレス反応に特化したマーカーとして有用であるとされている。しかし、月経周期や月経前症候群との関連性についての報告は少ない。本研究では、ヒトの月経周期における変動及び月経前症候群との関連性を心理的ストレスの指標である CgA を用いて検討した。【方法】21～22 歳の女子大生 35 名を対象とし、月経周期が不順な学生を除いた 25 名の学生を被験者とした。基礎体温計を用いて、月経期、卵胞期、黄体期の 3 期分け、それぞれの時期において MDQ スコアへの回答・唾液採取をした。唾液採取の方法は、5 分間安静にした後、唾液を 5 分間口腔内に溜め、紙カップに吐き出してもらい採取した。採取した後はただちに冷凍保存をし、この唾液を用いて唾液 CgA (EIA 法) およびタンパク質濃度 (BCA 法) を測定した。【結果】唾液たんぱく質 1 g 当たりの CgA 濃度では、月経期と卵胞期では有意差は認められなかったが、月経期より黄体期、卵胞期より黄体期で、それぞれ有意に高かった。今回の MDQ スコアによる調査では、精神症状無しに該当する人はいなかった。MDQ スコアの精神症状 (16 項目) では、5 つの項目で月経期が卵胞期に比べ有意に高かった。【結論】同一被験者において、月経周期による唾液 CgA の変動が認められることがわかった。また、月経前症候群が現れる黄体期で高くなることがわかった。MDQ スコアによる調査から、月経期で卵胞期より精神症状を示すことがわかった。

### キーワード

月経周期 menstrual cycle、唾液クロモグラニン A salivary Chromogranin A、MDQ スコア MDQ score

### 目 次

- 1 緒言
- 2 実験方法
- 3 結果
- 4 考察
- 5 結論
- 6 謝辞

## 1 緒言

女性の月経は月経出血の開始日を第 1 日とし、25-35 日 (平均 28 日前後) かけて、月経期、卵胞期、排卵期、黄体期の 4 期を 1 周期として循環している<sup>1)</sup>。これらの周期的変化は視床下部のコントロール

の下、内分泌系と自律神経系を通じて、規則的なリズムを取る<sup>2)</sup>。

月経周期の生理学的変化や社会心理学的変化に関する報告は多い。たとえば、月経前、月経中には犯罪、自殺、事故が増加する<sup>3)</sup>。月経前緊張症により

動機、頭痛、腹部の痛みが起こる<sup>3)</sup>。

月経前に腹痛、胸の張り、腰痛、頭痛、むくみなど、精神的症状で多いものはいら立ち、怒り、眠気、不安、落ち込み、集中力の低下などの症状がみられることを月経前症候群と言う。これは、排卵のリズムのある女性の場合、黄体期である月経前にエストロゲン、プロゲステロンの分泌が急激に低下し、脳内のホルモンや神経伝達物質の異常を引き起こすことが原因と考えられている。しかし、脳内のホルモンや神経伝達物質はストレスなどの影響を受けるため、女性ホルモンの低下だけが原因ではなく多くの要因から起こると言われている<sup>4)</sup>。

Moos が開発した「Menstrual distress questionnaire (MDQ)」の質問紙がある<sup>5)</sup>。MDQは月経周期の時期を「月経前」「月経中」「月経後」として、47項目の質問に対して、月経周期を思い起こして各項目の0~3点の4段階で回答する。各項目は無作為に精神症状、身体症状が書かれており、月経前症候群を含む月経関連症状を評価する方法として有用である。

月経周期における生理学的変化により、唾液分泌量が黄体期に増加すると報告されている<sup>6)</sup>。月経周期における精神的変化により、排卵期や黄体期ではイライラや不安などの精神的不安定から唾液中に含まれるミネラル、ナトリウムやカリウムの割合が最低になると報告されている<sup>7)</sup>。また、月経周期によって食物摂取量に変化がおきるなどの報告もある<sup>8)</sup>。月経周期のうち、エネルギー消費の大きい黄体期と少ない卵胞期の間で基本4味のどの味についても味覚感度の差はないが、代謝リズムが大きく変動するわずかな時期のみ甘味と酸味の味覚感度が低下するという報告もある<sup>9)</sup>。さらに、唾液分泌および成分には日内変動があり、月経周期によってこれらが変動するとの報告もある<sup>10)</sup>。以上の報告から、月経周期における生理学的変化についての報告はあるが、精神的変化を生体指標で評価した報告はない。

一方で、生体がストレスを受けると、交感神経-副腎髓質系と視床下部-下垂体-副腎皮質系という2つのストレス応答系の活動が高まり、ストレスホルモンとしてそれぞれカテコールアミンおよびコルチゾールが分泌され、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。従って、カテコールアミンやコルチゾールを指標とした生化学計測によるストレス評価が可能である。交感神経-副腎髓質系は視床下部-下垂体-副

腎皮質系に先行して活性化されることから、カテコールアミンはコルチゾールよりもストレスに対する反応性は高く、微弱なストレスの早期検出に適している。

新規ストレスマーカーとして注目されているクロモグラニンA (CgA) は、もともと副腎髓質のクロマフィン顆粒内から分離された酸性の糖たんぱく質であり、ヒト CgA は 439 アミノ酸残基からなる。CgA は内分泌・神経系に広く分布し、特に副腎髓質と下垂体に高濃度検出される。さらに CgA はカテコラミン類と共存し、共放出されることであり、血中のカテコラミン類の分泌を反映することから、交感神経-副腎系の活動を示す指標とすることができる。また神経・内分泌腫瘍、特に褐色細胞腫や下垂体腫瘍患者の血中 CgA 濃度が正常人と比較して高くなり<sup>11)</sup>、血中 CgA は腫瘍マーカーとして使用されている。

唾液 CgA は顎下腺導管部に存在し、自律神経刺激により唾液中に放出されることから、交感神経活動を反映した唾液中ストレス指標として用いられている。唾液中 CgA は、精神的ストレス負荷時にはコルチゾールより先行して上昇すること、肉体的ストレスに対しては反応性が乏しい。このことから精神的ストレス反応に特化したマーカーとして用いることができる<sup>12)</sup>。月経周期による唾液 CgA の変動は認められないと報告されている<sup>13)</sup>。しかし、この報告では、被験者数が5名と少なく再度検討する必要がある。

本研究は、女性の月経周期における唾液クロモグラニンAに着目し、女性の被験者(21-22歳)について、まず月経周期における唾液クロモグラニンAの変動を測定した。次いで、月経周期における唾液クロモグラニンA濃度の変動とMDQスコアにおける精神症状との関連について検討した。

## 2 実験方法

### 2.1 被験者

女子大生(21-22歳)35名に対して、3カ月間の月経時期及び期間について調査を実施した。このうち、月経不順を除いた女子大生25名を被験者とした。月経周期は、口中夫人体温計(オムロンヘルスケア株式会社 婦人用電子体温計 MC-683L)を用いて、基礎体温を測定し、月経期と卵胞期、黄体期に区分した。

本実験の実施にあたっては、倫理面や個人情報保

護への配慮を盛り込んだ実験計画書を作成し、全被験者から実験参加同意書を得た。

## 2.2 唾液タンパク質分泌量、唾液クロモグラニン A 濃度の測定、MDQ スコア調査

唾液採取時間は、食事摂取前の 12:30-13:00 の間とした。また、イオン交換水でよく含水した後、唾液を採取した。

唾液分泌量は、唾液を 5 分間、口腔内に貯めた後、ビーカーに吐き出し、測定した。採取した唾液の一部を用いて、各期の唾液中のタンパク質分泌量を測定した。測定には市販のタンパク質定量溶液「Protein Assay BCA kit」(株式会社 富士フイルム 和光純薬製)を用いた。

さらに、採取した唾液の一部を用いて、各期のクロモグラニン A 濃度を測定した。測定には、市販のキット「YK070 Human Chromogranin A EIA Kit」を用いた。

MDQ コア調査は、唾液採取後に実施した。MDQ スコアは、邦訳版である「日本語版月経関連症状に関する調査フォーム T」を用いた<sup>14)</sup>。全 54 項目中、精神症状 16 項目を抽出した。各項目について「なし、弱い、中くらい、強い」の 4 段階評価をしてもらい、「なし」は 1 点、「弱い」は 2 点、「中くらい」は 3 点、「強い」は 4 点で点数化した。

唾液タンパク質分泌量及び唾液クロモグラニン A 濃度測定、MDQ スコア調査は被験者 25 名に対して各期 1 回ずつ（被験者合計 75 回）行った。その結果、月経期が n=25、増殖期が n=25、分泌期が n=25 となった。

## 2.3 統計処理

月経周期パターンの正常な被験者から得られた唾液分泌量、唾液クロモグラニン A 濃度、MDQ スコア調査の月経周期による変動のデータを用いて月経期、卵胞期、黄体期の唾液採取時に配布し各項目に回答してもらった。

Smirnov の棄却検定を行った。さらに、従属変数を月経周期として一元配置分散分析を行った後、Tukey の多重範囲検定及び対応のあるサンプルの T-test を行った。これらの統計分析には、PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago)を用いた。いずれも  $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。図のデータは、平均値±標準誤差で示した。

表 1 MDQ スコアの回答用紙

	な	よ	中	強
	し	い	く	い
判断力がふる.....	1	2	3	4
疲れやすい.....	1	2	3	4
腹部膨満感がある.....	1	2	3	4
食欲に変化がある.....	1	2	3	4
死にたくなる.....	1	2	3	4
幸運な気分になる.....	1	2	3	4
耳なりがする.....	1	2	3	4
気が散る.....	1	2	3	4
むくみがある（脚部・乳房・足など）.....	1	2	3	4
物を切ったり、お皿を割ったり失敗することが多い.....	1	2	3	4
怒りっぽい.....	1	2	3	4
体が痛い.....	1	2	3	4
気分が動揺する.....	1	2	3	4
動悸がする.....	1	2	3	4
憂鬱になる.....	1	2	3	4
仕事や勉強の能力が低下する.....	1	2	3	4
動作がぎこちなくなる.....	1	2	3	4
手足がしびれる.....	1	2	3	4
食べ物の好みが変わる.....	1	2	3	4
緊張しやすくなる.....	1	2	3	4
はやせたり太ったり、戻らないところがあったりする.....	1	2	3	4
衝動的になる.....	1	2	3	4
いらいら、腹いしい人との喧嘩、イライラすることがある.....	1	2	3	4
自信がなくなる、自分を責める.....	1	2	3	4
食生活(学校)をやむ.....	1	2	3	4
よく眠れる.....	1	2	3	4
体重が増えてくる.....	1	2	3	4
眠れない.....	1	2	3	4
泣きたくなる.....	1	2	3	4
勉強や仕事への意欲がなくなる.....	1	2	3	4
胃や首がこる.....	1	2	3	4
物忘れしやすい.....	1	2	3	4
考えがまとまらない.....	1	2	3	4
頭重りしたり、ベッドに入ったりする.....	1	2	3	4
顔が痛い.....	1	2	3	4
肌が荒れる.....	1	2	3	4
悲しくなる.....	1	2	3	4
悲しい.....	1	2	3	4
優しい気分になる.....	1	2	3	4
素直になる.....	1	2	3	4
出不精になる.....	1	2	3	4
下腹部が痛い.....	1	2	3	4
めまいがする.....	1	2	3	4
興奮しやすい.....	1	2	3	4
胸が締め付けられる感じ.....	1	2	3	4
人との付き合いを避けたくなる.....	1	2	3	4
不安になる.....	1	2	3	4
顔が痛い.....	1	2	3	4
汗や汗が出る.....	1	2	3	4
吐き気がする.....	1	2	3	4
落ち着かない.....	1	2	3	4
顔がほてる.....	1	2	3	4
集中力が低下する.....	1	2	3	4
乳房に痛みを感じる.....	1	2	3	4

## 3 結果

### 3.1 月経周期における唾液クロモグラニン A 濃度の変動

唾液タンパク質 1g 当たりのクロモグラニン A 濃度を図 1 に示す。唾液クロモグラニン A 濃度は、黄体期 ( $64.8 \pm 5.55$ ) が、月経期 ( $55.2 \pm 4.63$ ) 及び卵胞期 ( $52.4 \pm 3.93$ ) より有意に高くなった。しかし、月経期と卵胞期の間に有意な差は認められなかった。

### 3.2 MDQ スコア調査結果

MDQ スコアの精神症状の 6 項目の結果を図 2 に示す。MDQ スコアの精神症状 MDQ スコアの精神症状の 16 項目中、「気が散る」、「気分が動揺する」、「憂鬱になる」、「不安になる」、「集中力が低下する」の 5 項目で、月経期が卵胞期より有意に高かった。さらに、「憂鬱になる」の項目では、月経期が黄体期より有意に高かった。しかし、いずれの項目においても卵胞期と黄体期の間では有意な差は認められなかった。

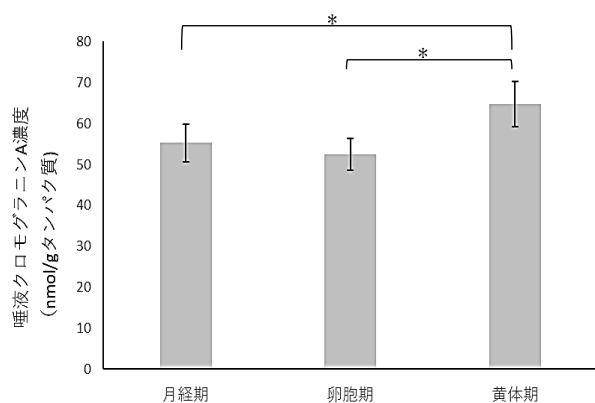


図1 唾液タンパク質1gあたりのクロモグラニンA濃度  
図中の\*の表示は月経周期別で有意差があることを示した。いずれも、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定し、図のデータは平均値±標準誤差で示した(月経期  $n=25$ 、卵泡期  $n=25$ 、黄体期  $n=25$ )。

また、その他の10項目では月経周期における変動は認められなかった。

「幸福な気分になる」では、卵泡期が月経期より有意に高かった。月経期と黄体期の間では有意な差は認められなかった。

#### 4 考察

本研究では、精神的ストレスマーカーとして有用であると考えられている唾液クロモグラニンAに着目し、月経周期における変動及びMDQスコアとの関係について検討をした。

黄体期の唾液クロモグラニンA濃度は、月経期及び卵泡期より高くなった。このことより、唾液クロモグラニンA濃度は月経周期によって変動することが分かった。唾液分泌には交感神経・副交感神経活動が関与している<sup>15)</sup>。自律神経活動の月経周期による変動について、黄体期で交感神経が活発になることが示唆された。

また、CgAは自律神経の興奮や情動発言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に対して、副交感神経は低下するとの報告がある<sup>16,17)</sup>。交感神経活動が優位になる黄体期に唾液クロモグラニンAが上昇したことにより、交感神経活動を反映した唾液中のストレス指標となる濃度の上昇を認めることから<sup>18)</sup>、月経前症候群の症状が現れる黄体期は精神的ストレスを感じやすいことが明らかになった。

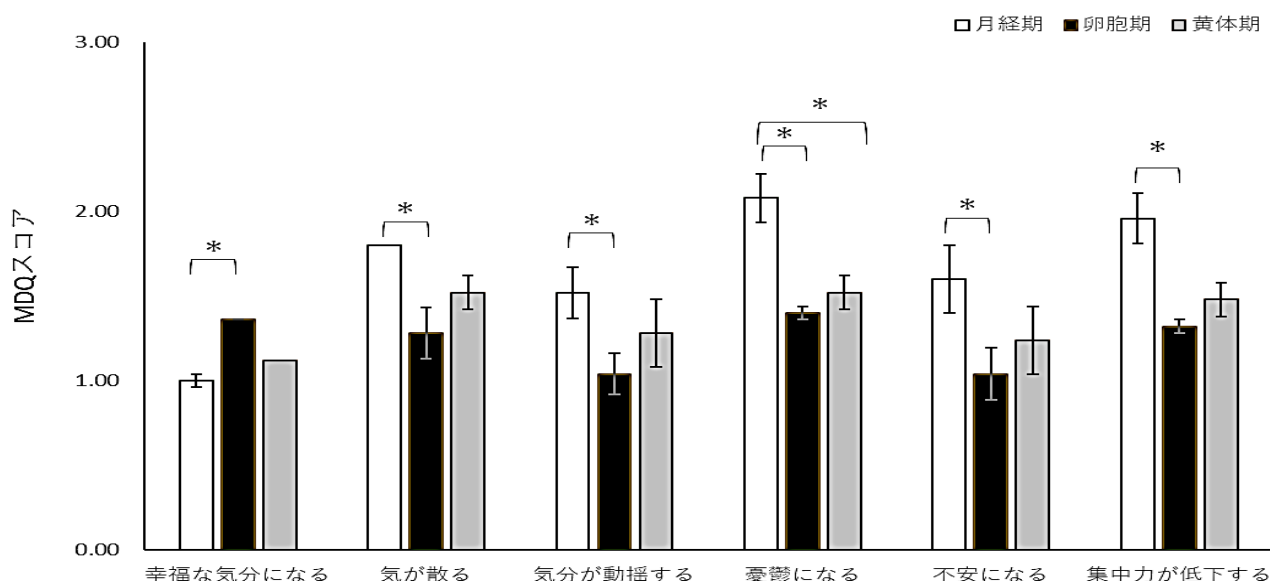


図2 月経周期における精神症状の変化

図中の\*の表示は月経周期別で有意差があることを示した。いずれも、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定し、図のデータは平均値±標準誤差で示した(月経期  $n=25$ 、卵泡期  $n=25$ 、黄体期  $n=25$ )。

しかし、MDQ スコアの精神症状の結果を月経周期別で比べると、「気が散る」、「気分が動揺する」、「憂鬱になる」、「不安になる」、「集中力が低下する」では、月経期が卵胞期より高くなったこと、「幸福な気分になる」では月経期が卵胞期より低くなった。このことより、月経期間は本人が精神症状を自覚しているが、生体指標である唾液 CgA との関連は認められなかった。

## 5 結論

月経周期における唾液 CgA の変動を調べたところ、黄体期に唾液クロモグラニン A が上昇したが、月経関連症状を自己評価する MDQ スコアの結果と生体指標との関連は本研究では認められなかった。

## 6 謝辞

本研究に協力してくださった対象者の皆様に心より感謝申し上げます。また、実験の実施にあたりご協力いただきました小池飛鳥さん、佐藤奈央さん、櫻井香奈さんに感謝いたします。

## 引用文献

- 1) Gerard J, Tortora, Sandra, Reynolds Grabowski. Principles of Anatomy and Physiology, 10<sup>th</sup> ed, Biological Sciences Textbooks, p.775. John Wiley & Sons Inc., Hoboken(2003).
- 2) 佐藤昌義、橋村三郎、榊村純生、阿部良治、前野巖、有田真 生理学、p 277、理工学社、東京（1988）.
- 3) Glanville EV, Kaplan AR. The menstrual cycle and sensitivity of taste perception. *Am J Obst Gynec* 92 : 189-94 (1965)
- 4) 五十嵐正雄. 月経とその異常. 初版, 東京, 金原出版, p45-51 (1976)
- 5) Moos, R. H. The development of a menstrual distress questionnaire. *Psychosom Med*, 30(6), 853-67. (1968)
- 6) 尾関里美、三野たまき、上田一夫 唾液分泌量に及ぼす食品の影響、日本味と匂学会誌 1、332-3 (1994)
- 7) De Marchi WG. Psychophysiological aspects of the menstrual cycle. *J Psychosom Res* 20:279-87 (1976)
- 8) Fong AKH, Kretsch MJ. Changes in dietary intake, urinary nitrogen, and urinary volume across the menstrual cycle. *Am J Clin Nutr* 57 : 43-6 (1993)
- 9) 喜多村尚、小原郁夫 女子大生の月経周期における味覚感度の変動、日本栄養・食糧学会誌第 62 巻第 6 号、291-296 (2009)
- 10) 喜多村尚、小原郁夫 女子大生の月経周期における唾液分泌反応の日内変動、日本栄養・食糧学会誌第 63 巻第 2 号、

79-85 (2010)

- 11) O'connor D.T. Chromogranin; widespread immune reactivity in polypeptide hormone producing tissues and in serum. *Regul, Pept.* 6, 263-280(1983)
- 12) 中根英雄 新規精神的ストレス指標としての唾液中クロモグラニン A トヨタ中央研究所 R&D レビュー、Vol.34(No.3), 17-22(1999)
- 13) 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 青年期女性の月経周期とCortisol、CgA の関連、日本赤十字北海道看護大学紀要、第12巻、p1-7(2012)
- 14) 秋山昭代、茅島江子. 月経随伴症状日本語版 (MDQ: Menstrual Distress Questionnaire) 心理測定尺度集VI (堀洋道監修、松井豊、宮本聡介編集)、東京、サイエンス社. pp272-277(1979).
- 15) 河野正司監訳 唾液、歯と航空の健康、第 2 版、Edgar WM, O'mullane DM, eds,1-30. 医歯薬出版、東京 (1997)
- 16) Matsumoto T, Ushiroyama T, Morimura M, Moritani T, Hayashi T, Suzuki T, Tatsumi N. Autonomic nervous system activity in the late luteal phase of eumenorrheic women with premenstrual symptomatology. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 27, 131-9 (2006)
- 17) Carter JR, Lawewnce JE. Effects of the menstrual cycle on sympathetic neural responses to mental stress in humans. *J Physiol* 585, 635-41 (2007)
- 18) 水口公信、下仲順子、中里克治：日本版STAI、三京書房、33、284-287(1991)

(原稿受理年月日 2018 年 10 月 11 日)