

月経前症候群による腹部の不快感に対する  
甘酒または生塩麴の有効性

2021 年

若菜 真実

月経前症候群による腹部の不快症状に対する

甘酒または生塩麴の有効性

Intake of Food Items Containing *Aspergillus oryzae*  
(*Amazake* or *Raw-SHIOKOJI*) Ameliorates Abdominal  
Discomfort Associated with Premenstrual Syndrome

若菜 真実

## 目 次

第 1 章	序論 . . . . .	1
第 2 章	月経周期に伴う腹部の消化器症状の変動 . . . . .	5
第 3 章	月経周期に伴う腹部の消化器症状の変動の軽減 に対する麴食品の有効性の検討 . . . . .	36
第 4 章	本研究の大要 . . . . .	69
	謝辞 . . . . .	77
	引用文献 . . . . .	78
	英文要旨 . . . . .	85

## 第1章 序論

女性は、月経周期という生体リズムが存在し、思春期から更年期に至るまで毎月繰り返される<sup>1)</sup>。その周期は、月経から排卵までの卵胞期、排卵期、排卵後から月経開始直前までの黄体期に分けられる。月経周期は、月経初日から次の月経の前日までの日数を指し、25～38日が正常範囲とされ、月経持続期間は3～7日、正常な経血量は20g～140gとされている<sup>2)</sup>。日本人における初経年齢は平均12.3歳、閉経年齢は平均50.5歳と報告<sup>3)</sup>され、女性は約40年間、月経を経験する。月経周期は、10代では不安定であるが、10代の終わりから20代にかけて規則的になり安定する。この月経周期は、女性ホルモンの増減によりもたらされる。女性ホルモンは、卵胞ホルモンと黄体ホルモンの2種類があり、ひと月の間に一定のリズムをもって卵巣より分泌される。これらのホルモン分泌をつかさどっているのは大脳で、視床下部—脳下垂体—卵巣というメカニズムが働いている。女性には腹部の中にある左右の卵巣に無数の原始卵胞を持っている<sup>2)</sup>。脳内にある視床下部から卵胞刺激ホルモンを出すよう脳下垂体に命令が出され、脳下垂体から卵胞刺激ホルモンが出される。卵胞刺激ホルモン（FSH）は卵巣に作用し、卵巣の中にある原始細胞は活動を始め、卵子を含んだ成熟卵胞となる。卵胞期には、卵胞からは卵胞ホルモン（エストロゲン）が分泌される。黄体期では、脳下垂体前葉は黄体ホルモン（LH）を分泌する。これにより、卵胞から卵子が排出され、これを「排卵」と呼ぶ。排卵した卵胞からは卵胞ホルモンと黄体ホルモン（プロゲステロン）が分泌され、これらのホルモンのはたらきで、子宮内膜は厚くなり、受精卵が着床しやすい状態となる。この時、卵子が受精しなければ、プロゲステロンは減少する。その後、子宮内膜も厚くなった状態を維持できずに剥がれ落ち、膣から排出される。これを「月経」と

し、ここまでの流れを1つのサイクルとし、月経がはじまると再び脳下垂体前葉から卵胞刺激ホルモンが分泌され、同じサイクルが繰り返される<sup>2)</sup>。

女性は、このホルモン分泌の変動により、精神的・肉体的に影響をうけ、イライラ、頭痛、腹痛、排便困難や眠気などの多岐にわたる愁訴がみられる。これらの精神症状、身体症状は月経前症候群（PMS）と呼ばれる。その症状は、月経による女性ホルモンの分泌が盛んな若年者ほど強く表れ月経周期が安定する20代で強く出る傾向にある<sup>4-8)</sup>。American College of Obstetrics and Gynecology（ACOG）は、PMSの診断基準を設けており、「過去三回の月経において、月経前5日間のうちに抑うつ、怒りの爆発、イライラ、不安、判断力の低下、社会的引きこもりの精神症状、および乳房痛、腹部膨満、頭痛、四肢の浮腫の身体症状を1つ以上認め、症状が月経開始4日以内に軽快し、少なくとも月経周期の13日目までに症状の再発を認めない。」としている<sup>9)</sup>。

PMSに関する研究では、PMSの精神症状、身体症状の増悪要因は、2005年に欧米では肥満<sup>10)</sup>が、アジア諸国では2009年にやせ<sup>11)</sup>や2019年に冷え<sup>12)</sup>との報告がある。これまでの日本人を対象とした研究では、松本<sup>13)</sup>は、1956年に8歳から64歳までの女性2万人を対象とした調査において、月経前に症状がある者は60～87%と多数いるとし、相良<sup>1)</sup>によって1991年に15歳から45歳までの健康女性を対象とした研究で日常生活において多少なりとも障害を感じている割合は39.1%と報告されている。野田<sup>14)</sup>は2003年に18歳から22歳の女子学生を対象とした研究で月経前、あるいは月経期間中に9割以上の女性は月経に伴う何らかの苦痛を経験していると報告をした。日本におけるPMSに関する研究は精神症状を調査したものが主であったが、2013年に宮澤ら<sup>15)</sup>によってPMSの身体症状に関する検討が行われ、日本女性のPMSによる身体症状は「腹部不快感、便秘、下痢」などの消化器症状が81.6%と最も高いと報告さ

れている。日本産科婦人科学会は、日本人で月経のある女性の70～80%の女性が月経前に情緒不安定や抑うつなどの精神症状、腹部膨満や頭痛などの身体症状があるとしている<sup>16)</sup>。しかし、これらの症状は月経終了とともに自然に軽快することが多いため症状を呈しても受診につながらず、さらに、女性は、月経に伴う不快症状を、「毎月のことである」などの理由から「我慢」してやり過ごす傾向<sup>17)</sup>にあり、治療がほとんど行われていないのが実状である。これらの腹部の消化器症状においてこれまでの先行研究では、具体的にどのような消化器症状があるのか、月経周期のどの時期に消化器症状が現れるのか詳細な報告がなされていない。そこで、月経周期に伴う腹部の消化器症状の種類と発症時期を解析することとした。

さらに、宮澤ら<sup>15)</sup>において8割の女性が腹部の消化器症状<sup>15)</sup>呈しており、その症状を改善することは大切である。この消化器症状は、便秘薬や低用量ピルなどの薬で対処される場合があるが、体への負担を考え、薬の対処ではなく食品を用いて改善させることは重要である。

近年、甘酒に含まれるグルコシルセラミドがマウスの腸内の有用菌を増加させることで便秘を改善する効果があること<sup>18)</sup>や、甘酒の摂取がヒトの便秘を改善する効果があること<sup>19)</sup>が報告され、日本古来の麹菌を利用した食品の摂取は整腸に効果があることが明らかとなってきた。日本では適度な温度・湿度があることから、昔からぬか漬けや納豆、郷土料理など様々な発酵食品が開発され、特に *Aspergillus oryzae* は、日本酒、味噌、醤油の発酵に千年以上も産業利用されてきた<sup>20)</sup>。*A. oryzae* は毒素を作らないカビ菌とされ<sup>21)</sup>、有益な効果としてこの細菌が産生する抗菌物質や酵素による食品の品質の向上など、多くの研究が報告されている<sup>22)</sup>。しかしながら、月経周期に伴う腹部の消化器症状に対して、麹食品の摂取による改善効果を検討した報告はない。

そこで、麹菌を利用した甘酒および生塩麴の摂取が PMS の腹部の消化器症状を改善することができるのか検討した。

## 第2章 月経周期に伴う腹部の消化器症状の変動

### 第1節 目的

女性は月経周期において様々な影響を受ける。この月経周期に伴う精神的、身体的症状についての報告は数多くある。中でも、身体的影響としてもっとも多いのが「腹部の不快感、下痢、便秘」である。しかし、この腹部の消化器症状は月経周期においてどのような症状がどの周期に発症するのか変動に関わる詳細は検討されていない。そこで、本研究では、月経周期における腹部の消化器症状の変動に着目し検討した。



## 第2節 方法

### 第1項 研究計画

被験者は健常である20歳代日本人女性とし、サンプル数の算定は「Power and Sample Size Calculation」を用いて計算式により17人として算出したため73人を対象として2016年8月から2018年3月まで観察研究を行った。プロトコルを図1に示した。被験者は、調査期間の初日に日常の排便回数や下剤の使用などの排便習慣と現在から過去を振り返って月経周期ごとに下痢、便秘など症状に変動があるかのアンケート（表1）を記入させ、調査期間中毎日、食事記録と毎日の排便に対する症状と排便記録（Constipation Assessment Scaleを用いた排便難易度、Bristol stool scaleを用いた便の性状、排便回数）と月経記録（月経開始日から終了日の日付）を行った。各調査期間の月経周期は、月経開始日を1日目として月経開始（1日目）から終了までを月経期、月経終了から14日目を卵胞期、15日から21日目を黄体期前半、22日から28日目を黄体期後半の4群に分けた。被験者は1週間に1度体組成計測を行った。被験者の除外対象は、一年未満の下剤の使用者と持薬のある被験者とした。

日 <sup>※1</sup>	1	7	8	14	15	21	22	28
月経周期 <sup>※2</sup>	月経期		卵胞期		黄体期前半		黄体期後半	
アンケート	▲ <sup>※3</sup>							
体組成計測	▽ <sup>※4</sup>		▽		▽		▽	
記録	← 排便記録・食事記録・月経記録 <sup>※5</sup> →							

※1：月経開始日を1日目とし28日間を研究期間とする。

※2：月経開始日を1日目として月経終了までを月経期、月経終了翌日から14日目までを卵胞期、15日目から21日目を黄体期前半、22日目から28日目までを黄体期後半とした。

※3：▲は月経周期と排便に関するアンケートを表し、研究初日に行った。

※4：▽は体組成計測を表し1週間に1回行った。

※5：研究期間中毎日排便記録、食事記録、月経記録を自己記入した。

図1 研究プロトコール

## 第2項 月経周期と排便に関するアンケート

月経周期と排便に関するアンケートは、毎日の排便の有無、1週間の排便回数、下剤の使用の有無、被験者の月経周期における排便の特徴（月経前はお腹が張るなど）を記載した（表1）。

表1 月経周期と排便に関するアンケート

月経周期と排便に関するアンケート		
<b>1.毎日排便はありますか。</b>	はい	いいえ
1)はいの方:一日平均何回ありますか。	回/日	
2)いいえの方:一週間にどの位のペースでありますか。	回/週	
<b>2.排便に対して何か気にかけていることはありますか</b> (例:繊維のサプリメントを飲んでいる。便秘薬を常用している。)	はい	いいえ
1)はいの方:( )		
2)いいえの方は次にお進みください。		
<b>3.便秘薬の服用経験はありますか。</b>	はい	いいえ
1)はいの方:いつ頃服用していましたか( )		
2)いいえの方は次にお進みください。		
<b>4.現在、便秘気味・下痢気味だと思いますか。</b>	はい	いいえ
1)はいの方:(その理由は何ですか。 )		
<b>5.月経周期によって排便に変動はありますか。</b> (例:お腹が緩くなる、便秘気味になる)		
月経後1週間 ( )	・	排便に関する不快症状はない
月経2週間前 ( )	・	排便に関する不快症状はない
月経1週間前 ( )	・	排便に関する不快症状はない
月経中 ( )	・	排便に関する不快症状はない

### 第3項 食事記録、排便記録および月経記録

食事記録は、卵胞期、黄体期前半、黄体期後半、月経期の4期ごとに食事摂取量に変動があるか調べるため、朝食、昼食、夕食、間食を記載し（表2）、Food Frequency Questionnaire Based on Food Groups Ver.8（建帛社）を使用し解析を行った<sup>23)</sup>。排便記録（表3）は、排便時の痛み、排便のしやすさや便秘の有無を示す排便難易度 Constipation Assessment Scale (CAS)<sup>24)</sup>を用い（表4）、便の性状は、Bristol Stool Scale (BSS)<sup>25, 26)</sup>を用いて記載した（表5）。BSSは、BSSタイプ4を普通便として数値が小さくなるとより硬い便に、数値が大きくなるとより柔らかい便となる。

被験者は排泄後の便をBSSのタイプに分類し記録した。

月経記録は、それぞれの期間における月経期間の日付（例：○/○～○/○）を記載した（表3）。

表 2 食事記録用紙 (記入例)

食事調査		項目:					
日付	4月1日	4月2日	4月3日	4月4日	4月5日	4月6日	4月7日
		No.					
朝食	食パン(8枚切り) ジャム ソーセージ ヨーグルト						
昼食	おにぎり2個(しやげ、梅) 卵焼き ブロッコリー2個 ミニトマト2個						
夕食	ごはん(茶碗1杯) 生姜焼き キャベツの千切り 味噌汁(キノコ)						
間食	クッキー2枚 アイス(カップ)						

表3 排便記録用紙（記入例）

排便記録用紙 項目: No.

日付	時間	プリストルスケール番号	備考
4月1日	9:30	4	
4月2日	10:00	4	
4月3日	17:00	5	
4月4日	なし		
4月5日	①8:00 ②17:00	①4 ②5	
4月6日	16:00	3	
4月7日	9:00	4	
4月8日	8:30	4	
4月9日	8:30	5	
4月10日	なし		
4月11日	12:00	4	
4月12日	17:00	4	
4月13日	16:00	4	
4月14日	なし		

\* 排便が複数回あった場合もすべて記入してください。






\* プリストルスケールの番号が回数でわかるように複数回の場合①、②というように番号をふってください。

\* 月経期間中は色をつけて囲ってください。

表4 Constipation Assessment Scale(CAS)

質問項目	回答項目		
お腹が張った感じ、膨れた感じ	ない	時々ある	いつもある
排ガス量	普通・多い	時々少ない	いつも少ない
排便回数	普通・多い	いつも少ない	とても少ない
直腸に便が充満している感じ	全然ない	時々ある	いつもある
排便時の肛門の痛み	全然ない	時々ある	いつもある
排便量	普通・多い	少ない	いつも少ない
便の排泄状態	楽に出る	時々出にくい	いつも出にくい
下痢または水様便	ない	時々ある	いつもある
配点	0点	1点	2点

表 5 Bristol Stool Scale

タイプ	状態	
1		コロコロした便
2		ソーセージ状だが硬い便
3		表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4		軟らかいソーセージ状の便
5		軟らかい半分固形状の便
6		泥状の便
7		水様の便



#### 第4項 倫理的配慮

本研究の遂行にあたり、ヘルシンキ宣言、並びに文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、および所属する組織における「人を対象とする実験・調査等に関する倫理規定」に従い、東京農業大学「人を対象とする実験・調査等に関する倫理委員会」において承認を得た（承認番号：1612）。

#### 第5項 解析方法

本研究では、正規性のある結果は Mean  $\pm$  SD、非正規性の結果は Median[25%range-75%range]で示し、2群間の比較には正規性がある結果には student's t-test、非正規性がある結果には Mann-Whitney U test を用いた。カテゴリー変数の検定は Fisher's exact test、多群間の比較は one-way ANOVA 後、正規性がある結果には Tukey-Kramer test、非正規性の結果には Kurskal-Wallis test を用いた。有意水準はすべて 5%未満を統計学的に有意とみなし、全ての統計には、統計解析ソフト SPSS20.0 Statistics Base (Ver.20) を用いて解析した。

### 第3節 結果

#### 第1項 被験者背景

20代女性73人のうち、月経不順が6人、記入漏れ20人、途中棄権15人の理由により41人が除外し、32人について解析を行った(図2)。

被験者の身長は $156.7 \pm 4.3$ cm、体重は $51.2 \pm 4.6$ cm、BMIは $20.9 \pm 2.0$  kg/m<sup>2</sup>、年齢は $21.5 \pm 2.3$ 歳であった(表6)。

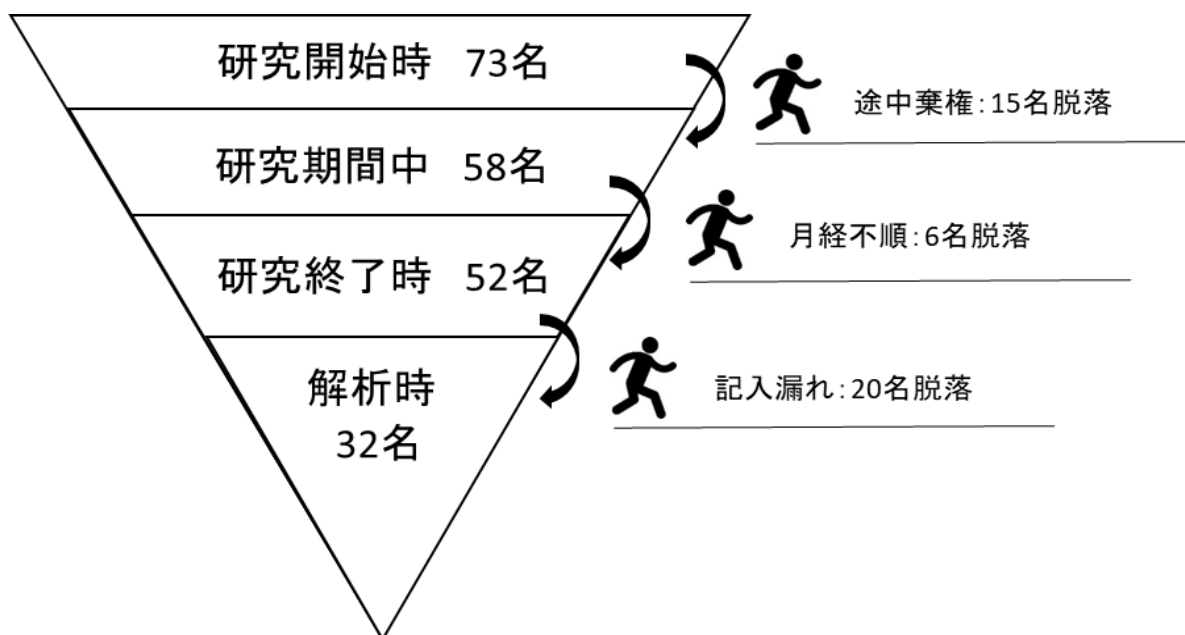


図 2 Participants flow

表 6 被験者特性

(n=32)

身長	(cm)	156.7 ± 4.3
体重	(kg)	51.2 ± 4.6
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	20.9 ± 2.0
年齢	(歳)	21.5 ± 2.3

Data was shown as mean ± SD

## 第2項 月経周期と排便に関するアンケート

月経周期と排便に関するアンケートの結果は、排便が毎日ある被験者は 19 人 (59.4%)、排便が毎日ない被験者は 13 人 (40.6%) であった。1 週間の排便回数は平均  $7.2 \pm 3.7$  回であった(表 7A)。

被験者の月経周期における排便の特徴は (表 7B)、卵胞期では排便に対する不快症状はない被験者が 29 人 (90.6%)、便秘気味になる被験者が 2 人 (6.3%)、その時によって異なる被験者が 1 人 (3.1%) であった。黄体期前半では、排便に対する不快症状はない被験者が 29 人 (90.6%)、下痢気味になる、便秘気味になる被験者がそれぞれ 1 人 (3.1%)、その時によって異なる被験者が 1 人 (3.1%) であった。黄体期後半では排便に対する不快症状はない 16 人 (49.9%)、下痢気味になる被験者が 6 人 (18.8%)、便秘気味になる被験者が 10 人 (31.3%) であった。月経期では排便に対する不快症状はない被験者が 9 人 (28.1%)、下痢気味になる被験者は 14 人 (43.8%)、便秘気味になる被験者は 6 人 (18.8%)、便通が良くなる被験者が 3 人 (9.4%) であった。卵胞期および黄体期前半は、黄体期後半と月経期に対して排便に対する不快症状がない被験者が減少し有症状となる被験者が増加した ( $p < 0.05$ )。

表7 月経周期と排便に関するアンケート結果

A (n=32)

項目	回答
毎日の排便の有無 (はい/いいえ)	19/13
1週間の排便回数 (回/週)	7.2±3.7

B (n=32)

月経周期	排便に対する不快症状はない	下痢気味になる	便秘気味になる	便通が良くなる	その時によって異なる	<i>p</i>	
						卵胞期 vs	黄体期前半 vs
卵胞期	29人 (90.6%)	0人 (0.0%)	2人 (6.2%)	0人 (0.0%)	1人 (3.1%)	-	0.97
黄体期前半	29人 (90.6%)	1人 (3.1%)	1人 (3.1%)	0人 (0.0%)	1人 (3.1%)	0.98	-
黄体期後半	16人 (49.9%)	6人 (18.8%)	10人 (31.3%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	<0.05	<0.05
月経期	9人 (28.1%)	14人 (43.8%)	6人 (18.8%)	3人 (9.3%)	0人 (0.0%)	<0.05	<0.05

$p < 0.05$  Tukey-Kramer test

### 第3項 食事記録の解析結果

4期ごとの食事記録の結果は、各期における各栄養素摂取量の平均値の差は認められなかった（表8）。

表8 月経周期ごとの食事解析の結果 (n=32)

項目		卵胞期	黄体期前半	黄体期後半	月経期
エネルギー	(kcal)	1312±231	1267±288	1341±359	1241±375
たんぱく質	(g)	46.0±11.9	42.9±10.4	47.4±13.9	43.7±14.7
脂質	(g)	44.5±11.2	42.4±11.6	44.4±14.9	42.2±15.0
炭水化物	(g)	173.1±38.1	170.3±38.9	179.2±46.6	163.7±48.6
ナトリウム	(mg)	2211±752	2147±792	2271±898	2193±690
食塩相当量	(g)	5.6±1.9	5.4±2.0	5.7±2.3	5.5±1.7
カリウム	(mg)	1261±420	1216±384	1271±427	1201±499
カルシウム	(mg)	267±105	259±112	274±122	254±25
マグネシウム	(mg)	138±43	131±38	140±47	132±54
鉄	(mg)	4.1±1.2	3.9±1.1	4.2±1.3	4.0±1.4
亜鉛	(mg)	5±1	5±1	5±2	5±2
葉酸	(μg)	137±49	133±48	141±55	135±59
水溶性食物繊維	(g)	2±1	2±1	2±1	2±1
不溶性食物繊維	(g)	5±2	5±2	5±2	5±2
食物繊維総量	(g)	7±3	7±3	7±3	7±3

Data was shown as mean ± SD.

#### 第4項 排便記録における CAS の解析結果

CAS の総得点は 4 つの期における変動は認められなかった。また、月経周期における各質問項目間にも変化は認められなかった (表 9)。

表 9 月経周期ごとの排便難易度の解析結果

(n=32)

	卵胞期		黄体期前半		黄体期後半		月経期	
総得点	0.6	[0.0-3.1]	1.0	[0.5-2.6]	1.8	[0.4-3.4]	1.6	[0.4-3.7]
お腹の張り	0.0	[0.0-3.6]	1.0	[0.5-3.0]	2.0	[0.0-4.0]	1.0	[0.0-4.0]
排ガス量	0.0	[0.0-1.0]	0.0	[0.0-0.0]	0.0	[0.0-0.0]	0.0	[0.0-1.0]
排便回数	0.0	[0.0-2.0]	0.0	[0.0-2.5]	0.0	[0.0-2.0]	0.0	[0.0-3.3]
直腸への 便の充満感	0.0	[0.0-3.0]	1.0	[0.0-4.0]	2.0	[0.0-3.0]	0.0	[0.0-4.0]
排便時の 肛門の痛み	0.0	[0.0-1.0]	0.0	[0.0-1.0]	0.0	[0.0-1.0]	0.0	[0.0-0.0]
排便量	1.0	[0.0-3.0]	1.0	[0.0-2.0]	1.0	[0.4-3.0]	1.0	[0.0-3.0]
排泄状態	0.0	[0.0-2.3]	0.0	[0.0-3.0]	2.0	[0.0-3.0]	1.0	[0.0-3.0]
下痢または 水様便	0.0	[0.0-0.0]	0.0	[0.0-1.0]	0.0	[0.0-2.0]	0.0	[0.0-1.0]

Data was shown as median [25%range-75%range].

第5項 排便記録における便の性状と排便回数

便の性状および排便回数は、4期における平均値の差は認められなかった（表10）。

表10 便の性状と排便回数

(n=32)

項目	卵胞期	黄体期前半	黄体期後半	月経期
便の性状	3.8±1.1	3.6±1.1	3.6±1.3	3.9±1.1
排便回数（週/回）	6.7±3.1	7.2±3.5	7.6±3.7	7.0±2.8

Data was shown as mean ± SD.



## 第6項 便の性状と排便回数のタイプ別解析

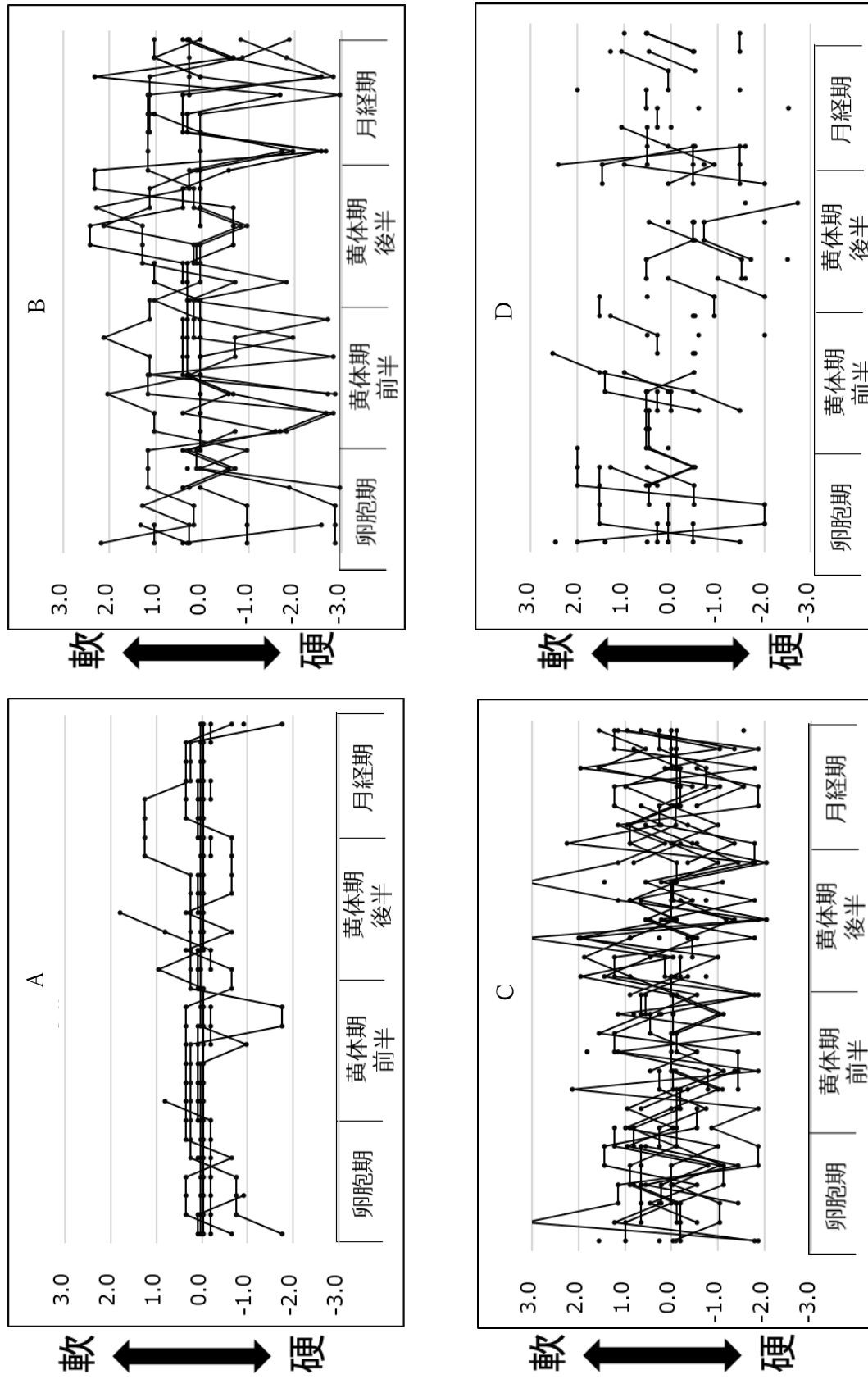
便の性状と排便回数について個人ごとに解析を行った。その結果、32人の被験者を便の性状と排便回数について4つのタイプに分けた(図3)。同じBSSが4日以上続いているタイプを安定型、同じBSSが3日以下で、BSSのタイプにおいて3以上の振れ幅の変動が3個以下のものを台形型、BSSのタイプにおいて3以上の振れ幅が4個以上のものを波型、排便が連日なくBSSのタイプにばらつきがあるものを排便回数不規則型とした。

安定型(図3A)は、32人中6人の被験者が該当しており、月経周期を通して便の性状に変動がなかった。自覚症状は下痢気味、便秘気味ともに5人の被験者に認められた。

台形型(図3B)は、32人中7人の被験者が該当しており、便の性状の変動幅が3以上あるが、同じ便の性状のタイプが三日以上連続しているタイプの被験者であった。台形型の被験者はすべて自覚症状を認めていた。

波型(図3C)は、32人中11人が該当しており、便の性状の変動幅が1から4で同じ便の性状のタイプの日続かない被験者であった。これらの被験者は、排便回数はほぼ毎日あるが、便の性状は安定していなかった。自覚症状は、11人中6人の被験者に認められた。

排便回数不規則型(図3D)は、32人中8人が該当しており、便の性状も排便回数も安定してらず、自覚症状は被験者全員に認められた。



A : 安定型 B : 台形型 C : 波型 D : 排便回数不規則型

図3 便の性状と排便回数のタイプ分け

## 第7項 毎日の排便の有無による群分けでのアンケート結果解析

第6項において、便の性状と排便回数のタイプ分けを行った結果、安定型、台形型ともに安定した便の性状を示す日数が数日あったが、排便回数不規則型の便の性状は安定していなかった。そこで排便回数に着目し、排便が毎日ある群( $n=19$ )とない群( $n=13$ )に分けた(表11)。

月経周期と排便に関するアンケート結果は、排便が毎日ある群では、卵胞期は黄体期後半と月経期に対して、排便に対する不快症状はないと回答した被験者が減少し、有症状者が増加( $p<0.05$ )した。黄体期前半は月経期に対して排便に対する不快症状はないと回答した被験者が減少し、有症状者が増加( $p<0.05$ )した。

排便が毎日ない群では、卵胞期および黄体期前半は月経期に対して排便に対する不快症状はないと回答した被験者が減少し、有症状者が増加( $p<0.05$ )した(表12)。

また、排便が毎日ある群とない群で、月経周期ごとに現れる自覚的指標の強さを解析した(図4)。図4は、自覚症状が出ている月経周期を抜粋した。排便が毎日ある群は黄体期後半の便秘気味であるという自覚的指標が弱かった( $p<0.05$ )。黄体期後半に便秘気味の自覚的指標を呈していた被験者11人のうち排便が毎日ある群は3人、排便が毎日ない群は8人であった。

表 11 被験者特性

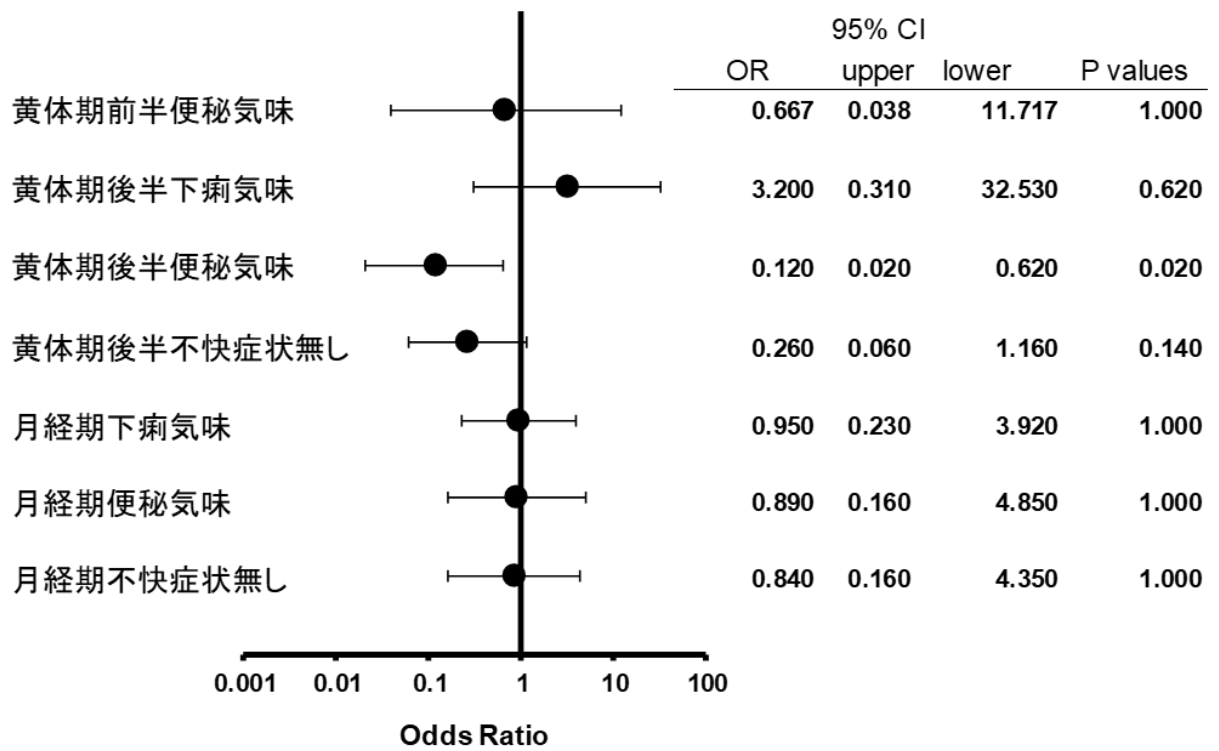
項目		毎日の排便		<i>p</i>
		ある	ない	
人数	(人)	19	13	
身長	(cm)	155.5 ± 4.1	158.6 ± 4.4	0.07
体重	(kg)	51.0 ± 5.2	51.0 ± 2.7	0.99
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	21.1 ± 2.1	20.3 ± 1.4	0.27
一週間の排便数	(回)	8.8 ± 3.7	4.9 ± 1.2	<0.01
不快症状あり		13	11	

Data was shown as mean ± SD.

表 12 毎日の排便の有無による月経周期に伴う自覚的指標の変動

毎日の 排便	月経周期	排便に対す る不快症状 はない	下痢気味に なる	便秘気味に なる	便通が良く なる	その時によ って異なる	<i>p</i>	
							卵胞期 vs	黄体期前半 vs
ある (n=19)	卵胞期	18人 (94.7%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	1人 (5.3%)	-	0.98
	黄体期前半	17人 (89.4%)	0人 (0.0%)	1人 (5.3%)	0人 (0.0%)	1人 (5.3%)	0.98	-
	黄体期後半	12人 (63.2%)	4人 (21.0%)	3人 (15.8%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	<0.05	0.23
	月経期	5人 (26.3%)	7人 (36.8%)	4人 (21.1%)	3人 (15.8%)	0人 (0.0%)	<0.05	<0.05
ない (n=13)	卵胞期	11人 (84.6%)	0人 (0.0%)	2人 (15.4%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	-	0.97
	黄体期前半	11人 (84.6%)	1人 (7.7%)	1人 (7.7%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	0.97	-
	黄体期後半	4人 (30.8%)	1人 (7.7%)	8人 (61.5%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	0.10	0.09
	月経期	3人 (23.1%)	7人 (53.8%)	3人 (23.1%)	0人 (0.0%)	0人 (0.0%)	<0.05	<0.05

$p < 0.05$  Tukey-Kramer test



\* $p < 0.05$  Fisher's exact test 黄体期後半

図4 毎日の排便の有無による自覚的指標の強さの変動

#### 第 8 項 毎日の排便の有無による群分けでの食事記録の比較

食事記録の解析結果を比較した結果、4つの期における変動は認められなかった。群間の比較においても4つの期における差は認められなかった（表 13）。

表13 毎日の排便の有無による食事解析の結果

項目	排便が毎日ある(n=19)				排便が毎日ない(n=13)			
	卵胞期	黄体期前半	黄体期後半	月経期	卵胞期	黄体期前半	黄体期後半	月経期
エネルギー (kca)	1251±283	1277±253	1389±302	1169±338	1373±265	1257±319	1293±403	1312±395
タンパク質 (g)	46.5±12.3	43.7±10.3	49.7±10.8	42.1±13.3	45.6±11.4	42.1±10.4	45.1±16.1	45.4±15.9
脂質 (g)	44.3±11.2	42.3±9.9	46.2±12.4	39.9±13.3	44.7±11.2	42.4±13.1	42.7±16.8	44.5±16.2
炭水化物 (g)	158.7±37.8	172.0±36.0	184.9±44.6	152.9±45.1	187.5±32.6	168.6±41.5	173.5±48.0	174.5±49.7
ナトリウム (mg)	2218±676	2248±777	2402±721	2117±608	2204±821	2046±793	2140±1029	2270±755
食塩相当量 (g)	5.6±1.7	5.6±2.1	6.1±1.8	5.4±1.6	5.6±2.1	5.6±1.7	5.4±2.6	5.7±1.9
カリウム (mg)	1233±420	1148±225	1243±321	1076±383	1289±418	1284±484	1299±510	1327±565
カルシウム (mg)	256±104	252±101	269±116	231±118	277±105	266±123	279±127	277±127
マグネシウム (mg)	139±45	129±31	139±38	122±43	137±41	133±43	140±55	143±61
鉄 (mg)	4.0±1.2	3.8±1.0	4.2±1.0	3.6±1.1	4.1±1.2	3.9±1.2	4.1±1.2	4.3±1.6
亜鉛 (mg)	5.3±1.3	5.0±1.0	5.6±1.3	5±22	5±1	5±1	5±2	5±2
葉酸 (μg)	126±50	123±33	134±49	115±46	147±45	142±58	148±59	154±64
水溶性食物繊維 (g)	2±1	2±1	2±1	2±1	2±0	2±1	2±1	2±1
不溶性食物繊維 (g)	5±2	5±1	5±2	4±2	6±2	5±2	6±2	6±2
食物繊維総量 (g)	7±2	7±2	7±2	6±2	8±2	7±3	8±3	8±3

Data was shown as mean±SD.



#### 第9項 毎日の排便の有無による群分けでの排便難易度の比較

排便難易度の総得点（表 14）は、排便が毎日ある群に対してない群は、すべての月経周期において高くなった（ $p<0.05$ ）。

質問項目ごとの解析では、卵黄期では、「お腹がはった感じ、膨れた感じ」、「直腸に便が充満している感じ」において排便が毎日ある群に対してない群は、得点が高くなった（ $p<0.05$ ）。黄体期前半では、「便の回数」において排便が毎日ある群に対してない群は、得点が高くなった（ $p<0.05$ ）。黄体期後半では、「直腸に便が充満している感じ」において排便が毎日ある群に対してない群は、得点が高くなった（ $p<0.05$ ）。月経期では、「お腹がはった感じ、膨れた感じ」において排便が毎日ある群に対してない群は、得点が高くなった（ $p<0.05$ ）。

表 14 毎日の排便の有無による排便難易度の解析結果

(毎日排便がある n=19、毎日排便がない n=13)

	卵胞期		黄体期前半		黄体期後半		月経期	
	ある	ない	ある	ない	ある	ない	ある	ない
総得点	0.1*	2.3*	0.9*	1.9*	1.0*	2.8*	0.7*	2.3*
	[0.0-0.6]	[0.9-5.5]	[0.0-2.3]	[1.0-4.0]	[0.0-1.9]	[1.7-4.4]	[0.0-1.7]	[1.3-6.7]
お腹の張り	0.0 <sup>†</sup>	2.5 <sup>†</sup>	0.0	2.0	0.0	2.0	0.0 <sup>†</sup>	2.5 <sup>†</sup>
	[0.0-1.0]	[0.0-6.3]	[0.0-2.0]	[0.8-5.5]	[0.0-3.0]	[0.8-5.5]	[0.0-1.0]	[1.5-5.0]
排ガス量	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	1.0
	[0.0-0.0]	[0.0-1.3]	[0.0-0.0]	[0.0-2.0]	[0.0-0.0]	[0.0-2.0]	[0.0-0.0]	[0.0-2.0]
排便回数	0.0	1.0	0.0 <sup>‡</sup>	1.0 <sup>‡</sup>	0.0	2.0	0.0	2.0
	[0.0-0.0]	[0.0-2.5]	[0.0-0.0]	[0.0-3.3]	[0.0-2.0]	[0.0-2.3]	[0.0-1.0]	[0.0-3.3]
直腸への便の 充満感	0.0 <sup>§</sup>	2.5 <sup>§</sup>	0.0	2.0	0.0 <sup>§</sup>	2.5 <sup>§</sup>	0.0	2.5
	[0.0-1.0]	[0.0-6.5]	[0.0-2.0]	[0.0-4.5]	[0.0-2.0]	[1.0-5.5]	[0.0-1.0]	[0.0-5.0]
排便時の 肛門の痛み	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
	[0.0-0.0]	[0.0-2.3]	[0.0-1.0]	[0.0-1.0]	[0.0-1.0]	[0.0-2.0]	[0.0-0.0]	[0.0-0.5]
排便量	0.0	2.0	1.0	1.5	1.0	2.0	1.0	1.0
	[0.0-2.0]	[0.0-3.3]	[0.0-2.0]	[0.0-4.0]	[0.0-3.0]	[0.8-4.3]	[0.0-2.0]	[0.0-4.0]
排泄状態	0.0	0.5	2.0	2.0	0.0	2.0	0.0	0.5
	[0.0-0.0]	[0.0-6.0]	[0.0-3.0]	[0.0-3.3]	[0.0-2.0]	[1.0-4.3]	[0.0-1.0]	[0.0-4.5]
下痢または 水様便	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0
	[0.0-0.0]	[0.0-1.3]	[0.0-0.0]	[0.0-1.3]	[0.0-2.0]	[0.0-1.3]	[0.0-1.0]	[0.0-1.5]

Data was shown as median [25%range-75%range].

\* $p<0.05$  Mann-Whitney U test, Total 卵胞期、黄体期前半、黄体期後半、月経期

<sup>†</sup> $p<0.05$  Mann-Whitney U test, お腹の張り 卵胞期、月経期

<sup>‡</sup> $p<0.05$  Mann-Whitney U test, 排便回数 黄体期前半

<sup>§</sup> $p<0.05$  Mann-Whitney U test, 直腸への便の充満感 卵胞期、黄体期後半

第 10 項 毎日の排便の有無による群分けでの便の性状の比較

便の性状（表 15）は、黄体期後半において排便が毎日ある群に対してない群は、硬便を示した（ $p<0.05$ ）。

表 15 毎日の排便の有無による便の性状 (n=32)

毎日の排便の有無	卵胞期	黄体期前半	黄体期後半	月経期
ある (n=19)	3.6 ± 1.2	3.6 ± 1.3	4.0 ± 1.0	3.8 ± 1.2
ない (n=13)	3.7 ± 1.1	3.6 ± 1.1	3.6 ± 1.3	3.9 ± 0.9

Data was shown as mean ± SD.

\* $p<0.05$  Student's t-test

## 第4節 考察

本研究では、月経周期に伴う腹部の症状は、黄体期後半と月経期に強く現れた。この結果は、我々の先行研究と同様の傾向を示した<sup>27)</sup>。自覚的指標を表している CAS においては、黄体期後半と月経期は、卵胞期と黄体期前半に比較して総得点は有意ではないが高い傾向にあった。

各質問項目においても、「便秘気味である」との回答が多かった黄体期後半において「お腹が張った感じ・膨れた感じ」と「直腸に便が充満している感じ」の点数が高い傾向にあったが、他の月経周期と差は認められなかった。他覚的症候を示している便の性状、排便回数においても変動はなかった。便の性状においては、本研究では4つのタイプに分けた(図3)。被験者一人一人の便の性状の平均値を0として変動をスポットした。その理由としては、日常的にBSSのタイプが軟便とされる6の被験者が、普通便とされるBSSのタイプ4になったとき、「便秘になった」、「排泄しづらくなった」との感覚を自覚した場合、これは軟便から普通便への改善ではなく、不快症状となる。そのため、被験者ごとの糞便の平均値を算出しその平均値からの変動を表した。排便回数不規則タイプの被験者は、便の性状も安定せずばらつきが大きかった。このことから、不快症状を改善するには、被験者の日常のBSSのタイプを保ち、変動を抑えていくことが重要であると考えられた。

排便が毎日ある群( $n=19$ )と排便が毎日ない群( $n=13$ )に分けて解析を行った。

排便が毎日ない群は、ある群と比較して自覚的指標を表す CAS において、総得点がすべての月経周期で高かった。卵胞期では「お腹が張った感じ・膨れた感じ」、黄体期前半では「排便回数」、黄体期後半では「直腸に便が充満している感じ」、月経期では「お腹が張った感じ・膨れた感じ」において、排便が毎日ない群は、ある群と比較して得点

が高かった。これらのことから、得点が高くなった月経周期および質問項目は、排便が毎日ある群と比較してない群の被験者は強く認識していたことが明らかとなった。客観的指標である便の性状においても、黄体期後半で毎日排便がない群はある群と比較して硬便を示した。

これらの結果から月経周期と排便に関するアンケートの「月経周期によって排便に変動があるか」という質問項目を、排便が毎日ある群とない群で分けたところ、排便が毎日ある群では黄体期後半では下痢気味 21.0%、便秘気味 15.8% であるのに対して排便が毎日ない群では黄体期後半では下痢気味 7.7%、便秘気味 61.5%であった。月経期においては排便が毎日ある群では下痢気味 36.8%、便秘気味 21.1%、排便が毎日ない群では下痢気味 53.8%、便秘気味 23.1%であった。排便が毎日ある群では月経期において、3人（15.8%）は便通が良くなるとも回答していた。さらに黄体期後半では排便が毎日ある群に対してない群では便秘気味という自覚的指標が強く表れることが明らかとなった。このことから月経周期に伴う腹部の症状として、排便が毎日ない女性は腹部の不快症状が強く出ることが明らかとなった。また、実際に黄体期後半において便の性状が硬便を示していた。Turnbull ら<sup>28)</sup>は、正常な月経周期の女性は、卵胞期と黄体期の間での上部消化管通過の変化を示すが、排便が毎日ない女性（便秘傾向の女性）は上部消化管通過に対してより多くの時間を示すため便秘やお腹の張りを強く感じるということが報告されていることから、本研究においては、同様の傾向が認められたと考えられた。

月経周期における排便への影響として、性ホルモンも1つの要因がある。排卵から生理開始前にかけて分泌量が増えるプロゲステロンは、妊娠を維持するためのホルモンで受精卵が着床しやすいように子宮内膜を厚くするなど、妊娠に向けて最適な子宮環境に整える働きがある<sup>2)</sup>。このプロゲステロンは、大腸の蠕動運動を低下させる作用

があり、そのため便が腸内に長く停滞することになり、便に含まれる水分量が減って硬くなり、排便されにくくなることで便秘傾向になる<sup>29)</sup>。その後、月経がはじまるとプロゲステロンの分泌が減り、子宮を収縮させるプロスタグランジンが分泌され、このホルモンの作用で腸の平滑筋の蠕動運動も活発になるため、多くの場合便秘やそれに伴うお腹の張りなどが改善に向かう<sup>29)</sup>。これらの性ホルモンの分泌量の変動も排便に影響を与えていたと考えられた。

さらに、排便が毎日ない被験者は、PMS にともなう腹部の不快症状に加えて、それ以外の月経周期においても排便難易度の得点が高く、便の性状も安定していなかった。このことから、日常から不快症状を呈していると考えられ、これには排便回数の増加に対するアプローチをすることで緩和できる可能性が示された。

本研究では、月経周期に伴う消化器症状は被験者の半数以上に認められた。PMS は、やせや肥満であることや朝食欠食が増悪につながると報告<sup>11, 12, 30, 31)</sup>されているが、本研究では増悪要因となる因子を抱えている被験者はいなかった。これらの因子が認められなくても、個人差はあるがPMSの腹部症状が認められ、その症状は、排便が毎日ない被験者において強く呈することが明らかとなった。

## 第3章 月経周期に伴う腹部の消化器症状の変動の軽減に対する 麴食品の有効性の検討

### 第1節 目的

第2章において、月経周期における腹部の消化器症状は、黄体期後半と月経期に強く表れることが認められた。さらに、排便回数の少ない女性は腹部の消化器症状を強く呈していることが明らかとなった。しかし、これらの消化器症状は消極的に認知され、積極的な治療にはつながっていない。そこで本研究では、月経周期に伴う腹部の消化器症状の変動の軽減に対する麴食品の有効性の検討をした。

### 第2節 方法

#### 第1項 研究計画

本研究では第2章で解析を行った20代女性32人に新規で19人の女性を追加し合計51人を対象とし、2018年4月から2020年4月にかけて介入試験を行った。プロトコルを図5に示した。麴食品摂取によるPMSへの影響は麴食品摂取後にも認められるため、本研究では、研究期間28日を1期間とし、甘酒または生塩麴を摂取する前、摂取中、摂取終了後の3期間(84日間)に分けて検討した。さらに、各研究期間の月経周期は、月経開始日を1日目として月経開始(1日目)から終了までを月経期、月経終了から14日目を卵胞期、15日から21日目を黄体期前半、22日から28日目を黄体期後半の4群に分けた。

摂取食品は、A社の市販品である甘酒(1日1本125mL)または生塩麴(1日7.5g)とし、被験者に摂取可能な甘酒または生塩麴を選んでもらい2期間目に摂取させた。

研究期間中は、通常の食事以外からの麴食品の摂取を禁止とした。

被験者は、研究期間初日に日常の排便回数や下剤の使用などの排便習慣と現在から過去を振り返って月経周期ごとに下痢、便秘などの症状に変動があるかアンケートに記入させ、研究期間中毎日、食事記録と毎日の排便に対する症状と排便記録 (Constipation Assessment Scale を用いた排便難易度、Bristol stool scale を用いた便の性状、排便回数) と月経記録 (月経開始日から終了日の日付) を第 2 章と同様に行った。また、研究期間終了後に麴含有食品を摂取したことにより月経周期にともなう排便の不快症状が軽減したかアンケートを自己記入により記載した。研究期間中は、1 期間につき 4 回の採便を行い、採取した便は、直ちに -80°C で保管し、糞便中細菌量 (*Bifidobacterium longum subs. longum*、*Enterobacteriaceae* および *Clostridium perfringens*) の定量、pH 測定、糞便中水分含有量測定を行った。



摂取前 <sup>※1</sup> (1クール目)					摂取中 (2クール目)					摂取後 (3クール目)				
1 日	7 日	14 日	21 日	28 日	1 日	7 日	14 日	21 日	28 日	1 日	7 日	14 日	21 日	28 日
月経期 <sup>※2</sup>		卵胞期	黄体期 前半	黄体期 後半	月経期		卵胞期	黄体期 前半	黄体期 後半	月経期		卵胞期	黄体期 前半	黄体期 後半
					甘酒または生塩麴摂取 <sup>※3</sup>									
△ <sup>※4</sup> 初日アンケート										終了後アンケート△ <sup>※4</sup>				
←————— 排便記録・食事記録・月経記録 <sup>※5</sup> —————→														
←—————▶ 唾液採取 (1クール目の月経開始から2クール目の月経終了まで)														
▲ <sup>※6</sup> ▲ ▲ ▲					▲ ▲ ▲ ▲					▲ ▲ ▲ ▲				
▽ <sup>※7</sup> ▽ ▽ ▽					▽ ▽ ▽ ▽					▽ ▽ ▽ ▽				

※1：1クール 28日間

1クール目を摂取前（ベースライン）、2クール目を摂取中、3クール目を摂取後

※2：月経周期は、月経開始日を1日目として月経終了までを月経期とした。月経終了から14日までを卵胞期、15日目から21日目を黄体期前半、22日目から28日目を黄体期後半とした。

※3：被験者は、2クール目に甘酒（125mL/1日）または生塩麴（7.5g/1日）を摂取した。

※4：△はアンケート調査を表している。研究初日（初日アンケート）と最終日（終了後アンケート）にアンケート調査実施した。

※5：被験者は、研究期間中毎日排便記録・食事記録・月経記録を自己記入した。

※6：▲は排便を表し、各期に1回排便を行った。

※7：▽は体組成計測を表し、1週間に1回行った。

図5 研究プロトコール

## 第2項 アンケート調査

研究初日に月経周期と排便に関するアンケート（以下：初日アンケート）と研究期間終了後に甘酒または生塩麴の摂取による月経周期と排便に関するアンケート（以下：終了後アンケート）を行った。初日アンケートでは、毎日の排便の有無、1週間の排便回数、下剤の使用の有無、被験者の月経周期における排便の特徴（月経前はお腹が張るなど）など、第2章、第2節、第2項に準じてアンケートを行った（表1）。終了後アンケートでは、甘酒または生塩麴を摂取する前、摂取後で月経周期に伴う排便の不快症状の軽減の有無を記載した（表16）。また、甘酒または生塩麴を摂取することで摂取前、摂取中、摂取後で被験者の月経周期における排便の特徴に変動があったかを記載した。

表 16 甘酒または生塩麴摂取による月経周期と排便のアンケートの記入例

(終了後アンケート)

甘酒または生塩麴摂取による月経周期と排便のアンケート			
<b>1.甘酒および生塩麴摂取中は排便の不快症状はありましたか。</b>			
はい:どのような症状でしたか			
月経後1週間	(卵胞期)	はい	いいえ
月経2週間前	(黄体期前半)	はい	いいえ
月経1週間前	(黄体期後半)	はい	いいえ
月経中	(月経期)	はい	いいえ
<b>2.以前初日アンケートでのあなたの結果です。</b>			
月経後1週間	(卵胞期)	はい	いいえ
月経2週間前	(黄体期前半)	はい	いいえ
月経1週間前	(黄体期後半)	<input checked="" type="radio"/>	便秘気味  いいえ
月経中	(月経期)	<input checked="" type="radio"/>	下痢気味  いいえ
<b>3.甘酒または生塩麴摂取後、排便の不快症状はありましたか。</b>			
はい:どのような症状でしたか			
月経後1週間	(卵胞期)	はい	いいえ
月経2週間前	(黄体期前半)	はい	いいえ
月経1週間前	(黄体期後半)	はい	いいえ
月経中	(月経期)	はい	いいえ
<b>4.不快症状は軽減しました？</b>			
はい	・	いいえ	

### 第3項 DNA抽出およびリアルタイムPCRでの検出

糞便中細菌量は、QIAamp®DNA Mini Kit(QIAGEN, ヒルデン, ドイツ)を用いて測定した。*B. longum subs. longum*、*Enterobacteriaceae*、*C. perfringens*は、蛍光標識であるTB Green™ Premix Ex Taq™ II (TaKaRa, 滋賀, 日本)で反応させ、リアルタイムPCR (TaKaRa TP760) を用いて定量した。

増幅プログラムは、初期変性を94°Cで5分行い、各細菌のPCR反応プログラムを40サイクル行った後、融解曲線分析として95°Cで15秒、60°Cで30秒、95°Cで15秒を行った(表17)。*B. longum subs. longum*のプライマーはRinttiläら<sup>32)</sup>のを、*Enterobacteriaceae*のプライマーはBartoschら<sup>33)</sup>のをもとに設計し用いた。*C. perfringens*のプライマーはQuick Primer *Clostridium Perfringens*を用いた。

スタンダードは、対象者外の被験者サンプルを上記と同様の方法で各細菌を増幅後、Fast Gene Gel/PCR Extraction (NIPPON Genetics, 東京, 日本)を用いて抽出した。

表 17 各細菌のプライマーおよびPCR反応プログラム

Target	Primer(5'-3')	PCR反応 プログラム	参考文献
<i>B. longum subs. longum</i>		95°C/20 秒	
Forward	TCG CGT CTG GTG TGA AAG	56°C/20 秒	32
Reverse	CCC ACA TCC AGC ATC CA	72°C/30 秒	
(eurofins、東京、日本)			
<i>Enterobacteriaceae</i>		95°C/15 秒	
Forward	CAT TGA CGT TAC CCG CAG AAG AAG C	58°C/15 秒	33
Reverse	CTC TAC GAG ACT CAA GCT TGC	72°C/30 秒	
(eurofins、東京、日本)			
<i>C. perfringens</i>		95°C/15 秒	
Quick Primer Clostridium Perfringens		55°C/15 秒	33
		72°C/20 秒	
(TaKaRa, 滋賀, 日本)			

#### 第4項 糞便の pH および水分含有量および体組成計測

便の pH は、pH メータ (LAQUAtwin) を用いて測定した。糞便中の水分量は、島津水分計 MOC63u を用いて、常圧乾燥法にて 105°C で 3 時間乾燥させ測定した<sup>34)</sup>。体組成計測 (大和製衡株式会社 HA120024) は、週に 1 度計測し記載した。

#### 第5項 食事記録、排便記録および月経記録

第2章、第2節、第3項に準じた。

#### 第6項 甘酒と生塩麴中のオリゴ糖量と生菌数

本研究で使用した甘酒および生塩麴はロット番号により組成が異なることからのオリゴ糖量<sup>35)</sup>、生菌の有無を分析した。オリゴ糖量は、高速液体クロマトグラフィーを用いて 1% 以上含有しているオリゴ糖を定量した。生菌の有無は、標準寒天培地<sup>36)</sup>を用いて 10<sup>-11</sup> 倍まで希釈し 30°C で 7 日間培養しコロニーをカウントした。10<sup>2</sup> 倍に希釈した溶液をメチレンブルーにて染色し菌糸の有無を確認した。生菌の有無に関する分析において、コントロールとして甘酒および生塩麴と同様に A 社の乾燥麴と B 社の麴を用いた。

#### 第7項 倫理的配慮

本研究の遂行にあたり、ヘルシンキ宣言、並びに文部科学省・厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、および所属する組織における「人を対象とする実験・調査等に関する倫理規定」に従い、東京農業大学「人を対象とする実験・調査等に関する倫理委員会」において承認を得た (承認番号: 1814)。

## 第8項 解析方法

本研究では、被験者特性と食事解析は Mean  $\pm$  SD で示し、2群間の比較には student's t-test を用いた。カテゴリー変数の検定は Fisher's exact test、多群間の比較では ANOVA 後、正規性がある結果には Tukey-Kramer test を用いた。有意水準はすべて 5%未満を統計学的に有意とみなし、全ての統計には、統計解析ソフト SPSS20.0 Statistics Base (Ver.20) を使用した。

### 第3節 結果

#### 第1項 被験者特性

本研究では被験者 51 人を対象に介入試験を行った結果、甘酒および生塩麴を嗜好性などの理由により継続的に摂取することへの同意が得られなかった被験者 20 人、記入漏れ 8 人、介入試験中の月経不順の被験者 2 人、サンプル不足の被験者 10 人を除く 11 人を対象に解析を行った (図 6)。被験者は 11 人のうち 6 人に対して甘酒を摂取させ、5 人に対して生塩麴を摂取させた。

甘酒摂取群が、身長  $158.4 \pm 2.4$ cm、体重  $51.7 \pm 3.6$  kg、BMI  $20.6 \pm 1.1$ kg/m<sup>2</sup>、年齢  $21.6 \pm 0.5$  歳、生塩麴摂取群が、身長  $154.8 \pm 2.4$ cm、体重  $49.5 \pm 4.6$  kg、BMI  $20.7 \pm 2.0$ kg/m<sup>2</sup>、年齢  $21.3 \pm 0.5$  歳であった (表 18)。



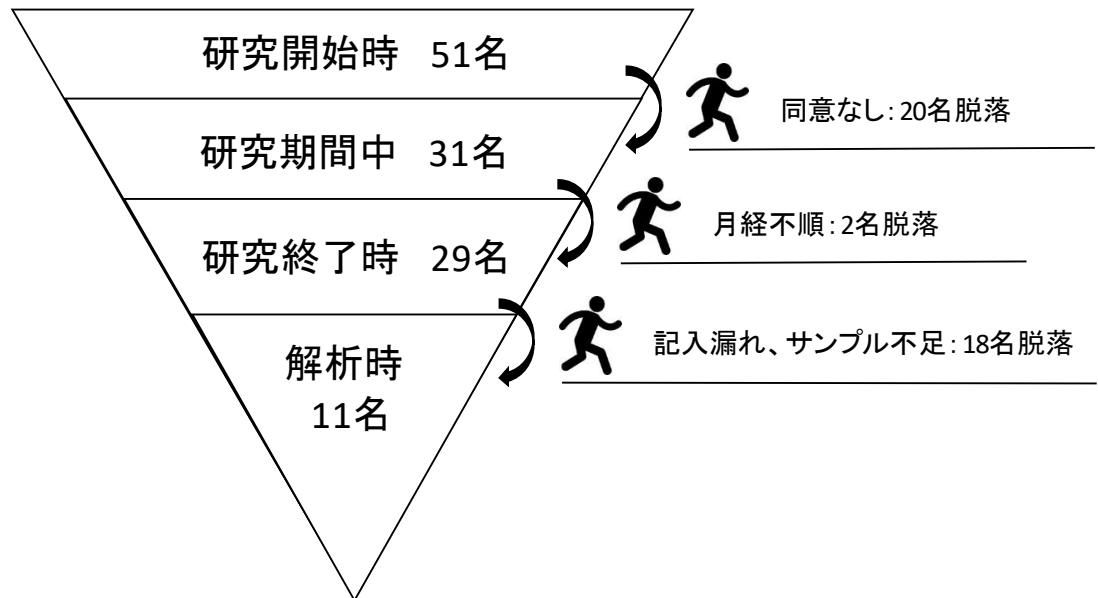


図6 Participants flow

表18 被験者背景

		甘酒(n=6)	生塩麴(n=5)	<i>p</i>
身長	(cm)	158.4 ± 2.4	154.8 ± 2.4	0.75
体重	(kg)	51.7 ± 3.6	49.5 ± 4.6	0.85
BMI	(kg/m <sup>2</sup> )	20.6 ± 1.1	20.7 ± 2.0	0.98
年齢	(歳)	21.6 ± 0.5	21.3 ± 0.5	0.97

Data was shown as mean ± SD.

No significant difference was found between the two groups.

## 第2項 月経周期と排便に関するアンケート

月経周期と排便に関するアンケート結果は、甘酒摂取群において、排便が毎日ある被験者は2人(33.3%)、排便が毎日ない被験者は4人(66.7%)であった。排便回数は、平均 $7.0 \pm 2.3$ 回/週であった。月経周期に伴う排便の不快症状は、6人全員で「ある」と回答した(表19A)。生塩麴摂取群は、排便が毎日ある被験者は3人(60.0%)、排便が毎日ない被験者は2人(40.0%)であった。排便回数は、平均 $5.6 \pm 1.7$ 回/週であった。月経周期に伴う排便の不快症状は、5人全員で「ある」と回答した。両摂取群の間に有意な差がある項目はなかった(表19A)。

被験者の月経周期における排便の特徴は、甘酒摂取群(表20B)は、卵胞期では被験者全員が、排便に対する不快症状はないと回答した。黄体期前半では、排便に対する不快症状はない被験者が4人(66.7%)、便秘気味になる被験者が2人(33.3%)であった。黄体期後半では排便に対する不快症状はない1人(16.7%)、下痢気味になる被験者が3人(50.0%)、便秘気味になる被験者が2人(33.3%)であった。月経期では、下痢気味、便秘気味になる被験者はそれぞれ3人(50.0%)であった。

生塩麴摂取群(表19B)は、卵胞期、黄体期前半で被験者全員が排便に対する不快症状はないと回答した。黄体期後半では、排便に対する不快症状がない被験者が2人(40.0%)、下痢気味になる1人(20.0%)、便秘気味になる2人(40.0%)であった。月経期では下痢気味になる4人(80.0%)、便秘気味になる1人(20.0%)であった。

表 19 月経周期と排便に関するアンケート結果

A

	甘酒(n=6)	生塩麴(n=5)	<i>p</i>
毎日排便がある	2	3	
1週間の排便回数	7.0±2.3	5.6±1.7	0.08
月経周期に伴う排便の不 快症状がある	6	5	0.98

B

月経周期		卵胞期	黄体期前半	黄体期後半	月経期
甘酒 摂取 (n=6)	排便に対する不快症状はない	6人(100.0%)	4人(66.7%)	1人(16.7%)	0人(0.0%)
	下痢気味になる	0人(0.0%)	0人(0.0%)	3人(50.0%)	3人(50.0%)
	便秘気味になる	0人(0.0%)	2人(33.3%)	2人(33.3%)	3人(50.0%)
生塩麴 摂取 (n=5)	排便に対する不快症状はない	5人(100.0%)	5人(100.0%)	2人(40.0%)	0人(0.0%)
	下痢気味になる	0人(0.0%)	0人(0.0%)	1人(20.0%)	4人(80.0%)
	便秘気味になる	0人(0.0%)	0人(0.0%)	2人(40.0%)	1人(20.0%)

### 第3項 食事記録解析結果

2 群間の食事摂取量の変動および月経周期による食事摂取量の変動を解析した（表20）。食事解析の結果、両摂取群に差はなかった。また、月経周期ごとの食事摂取状況においても差はなかった。

表20 甘酒および生塩麹摂取群ごとの食事解析の結果

項目	甘酒摂取群 (n=6)				生塩麹摂取群(n=5)			
	卵胞期	黄体期前半	黄体期後半	月経期	卵胞期	黄体期前半	黄体期後半	月経期
エネルギー	(kcal) 1365 ± 298	1473 ± 304	1581 ± 220	1321 ± 351	1323 ± 250	1418 ± 258	1409 ± 309	1304 ± 362
タンパク質	(g) 45.9 ± 10.0	49.6 ± 11.1	55.1 ± 7.8	50.8 ± 13.3	45.9 ± 6.3	45.9 ± 12.5	49.1 ± 11.7	48.6 ± 13.5
脂質	(g) 46.4 ± 13.8	48.2 ± 15.1	54.9 ± 17.1	45.9 ± 16.4	47.9 ± 8.2	50.4 ± 9.7	48.0 ± 12.0	48.9 ± 16.6
炭水化物	(g) 184.8 ± 42.8	203.4 ± 38.1	209.5 ± 20.3	169.8 ± 42.8	163.5 ± 37.2	181.5 ± 24.9	180.6 ± 35.8	154.0 ± 35.5
ナトリウム	(mg) 2627 ± 810	2761 ± 805	2914 ± 747	2488 ± 614	2590 ± 685	2324 ± 786	2657 ± 704	2421 ± 627
食塩相当量	(g) 7.1 ± 1.9	7.2 ± 1.8	6.9 ± 2.0	7.1 ± 2.0	6.9 ± 1.7	6.4 ± 1.9	7.1 ± 2.0	6.8 ± 1.7
カリウム	(mg) 1463 ± 380	1565 ± 429	1695 ± 249	1368 ± 440	1204 ± 280	1338 ± 244	1197 ± 361	1335 ± 453
カルシウム	(mg) 311 ± 144	340 ± 144	346 ± 124	265 ± 91	265 ± 79	262 ± 81	250 ± 98	262 ± 95
マグネシウム	(mg) 150 ± 34	162 ± 33	173 ± 15	152 ± 51	138 ± 33	145 ± 22	139 ± 42	148 ± 52
鉄	(mg) 4.6 ± 1.1	5.0 ± 1.1	5.3 ± 0.7	4.7 ± 1.0	4.2 ± 0.7	4.4 ± 0.6	4.3 ± 1.1	4.4 ± 1.1
亜鉛	(mg) 5 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	6 ± 1	5 ± 1	5 ± 1	6 ± 1	5 ± 2
葉酸	(µg) 164 ± 44	178 ± 59	181 ± 47	155 ± 53	124 ± 42	140 ± 34	122 ± 48	140 ± 48
水溶性食物繊維	(g) 2 ± 1	2 ± 0	2 ± 1	2 ± 1	2 ± 0	2 ± 0	2 ± 1	2 ± 0
不溶性食物繊維	(g) 6 ± 2	7 ± 2	8 ± 1	6 ± 2	5 ± 1	6 ± 0	5 ± 2	5 ± 2
食物繊維総量	(g) 9 ± 2	10 ± 2	10 ± 2	8 ± 3	7 ± 1	8 ± 0	7 ± 2	7 ± 2

Data was shown as mean ± SD.

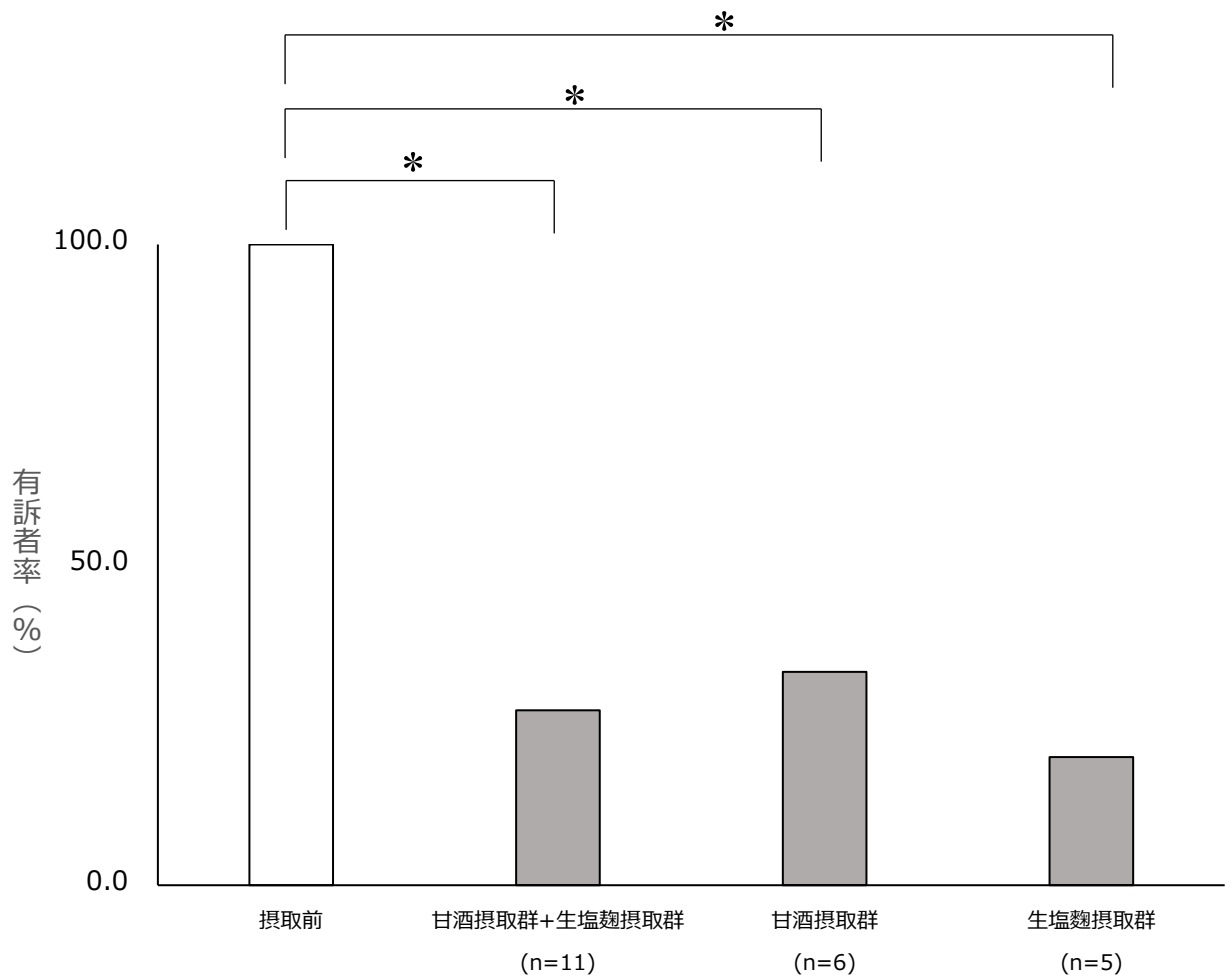
No significant difference was found between the two groups.

#### 第4項 女性ホルモン量と基礎体温

被験者の女性ホルモン測定値は、排卵前のエストラジオール量は  $8.6 \pm 3.3 \text{ pg/mL}$  (基準値  $3.8 \pm 0.3 \sim 20.3 \pm 1.4 \text{ pg/mL}$ )、黄体期のプロゲステロン量は  $500.6 \pm 88.9 \text{ pg/mL}$  (基準値  $28.0 \pm 2.7 \sim 884.5 \pm 48.7 \text{ pg/mL}$ )であった。基礎体温測定では、排卵時の体温の低下と黄体期での体温上昇が認められた。

### 第5項 甘酒または生塩麴摂取による腹部の不快症状への有効性

甘酒および生塩麴摂取により腹部の不快症状の有効性（図7）は、摂取により11人から3人（27.3%）にまで減少した（ $p < 0.01$ ）。また、甘酒摂取群、生塩麴摂取群ともに月経周期に伴う排便の不快症状が減少（ $p < 0.01$ ）した。



\* $p < 0.01$  Fisher's exact test

図7 甘酒または生塩麴摂取による腹部の不快症状への有効性

## 第6項 月経周期に伴う腹部の不快症状に対する甘酒または生塩麴の有効性

月経周期の4期に関する不快症状に甘酒または生塩麴が有効であるのか解析をした。

甘酒摂取群（図8A）では、摂取後に黄体期前半は、摂取前後で有訴者に変化はなかった。黄体期後半では、摂取前の5人の有訴者は、摂取後3人となった。改善した2人の症状は、摂取前に1人が下痢気味、もう1人が便秘気味であった。月経期は、摂取前の6人の有訴者は、摂取後2人に減少した（ $p<0.01$ ）。改善した4人の症状は、摂取前に3人が便秘気味、1人が下痢気味であった。

生塩麴摂取群（図8B）では、黄体期後半は、摂取前の有訴者3人全員に改善が認められた（ $p<0.01$ ）。月経期は、摂取前の5人有訴者は、摂取後4人となった。改善した1人の症状は、摂取前に下痢気味であった。



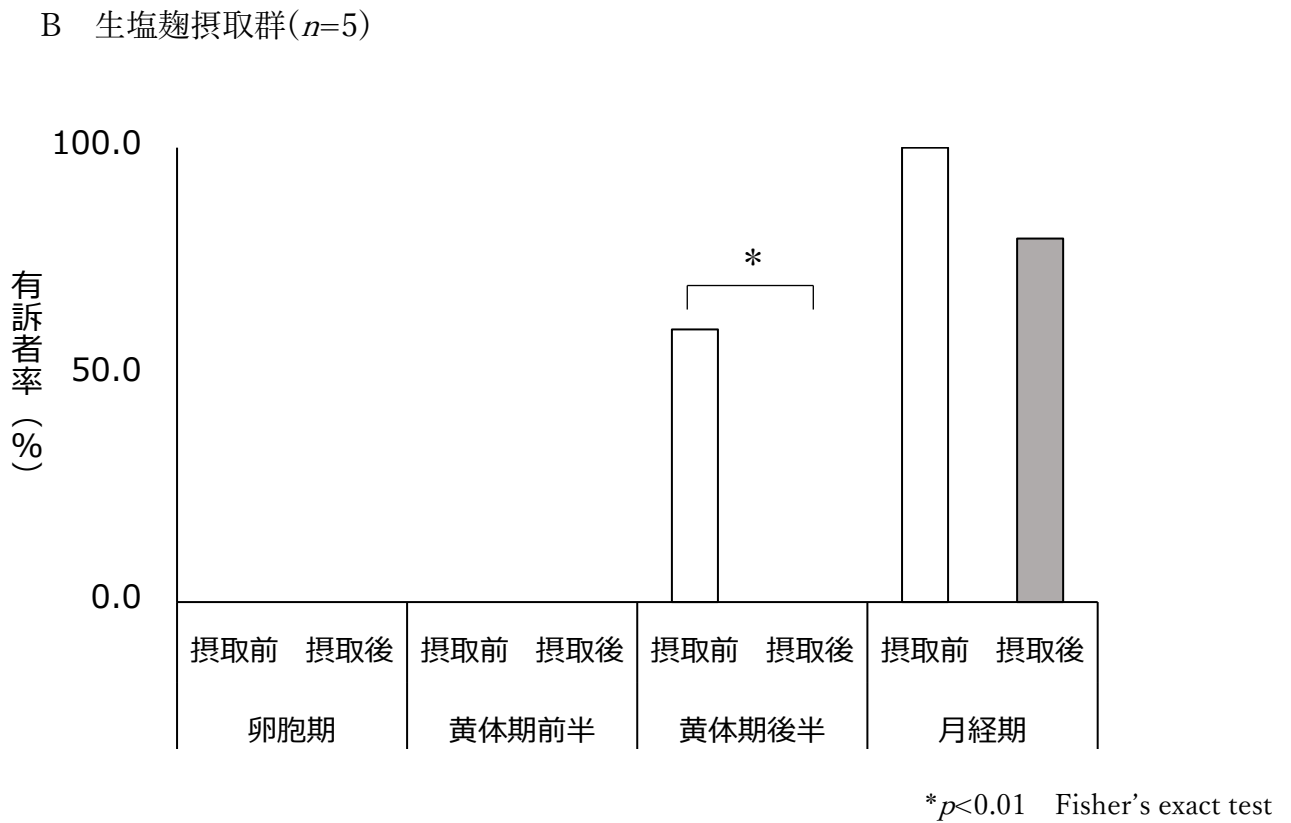
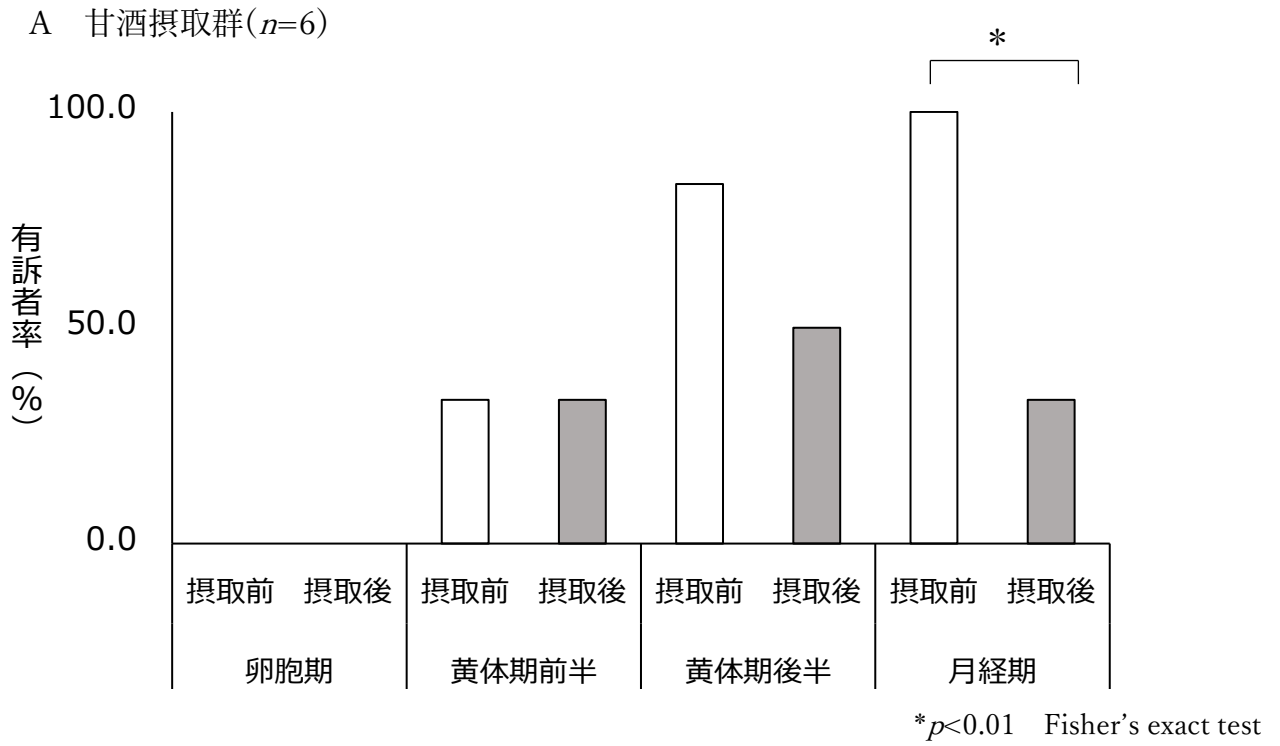


図8 月経周期に伴う腹部の不快症状に対する甘酒または生塩麴の有効性

## 第7項 排便記録における排便難易度の解析

腹部の不快症状に対する排便難易度（CAS）の変動を解析した結果（表21）、CASの総得点では甘酒摂取群および生塩麴摂取群ともに、月経周期および食品摂取による差はなかった。

質問項目ごとの解析では、甘酒摂取群は、卵胞期において「下痢または水様便」の項目で、摂取前  $0.4 \pm 0.6$  点に対して摂取後  $0.1 \pm 0.3$  点と得点が減少した ( $p < 0.05$ )。生塩麴摂取群は、黄体期前半において「排便時の肛門の痛み」の項目で、摂取中  $0.1 \pm 0.2$  点に対して摂取後  $0.2 \pm 0.4$  点、「便の排泄状態」の項目で摂取中  $0.1 \pm 0.2$  点に対して摂取後  $0.2 \pm 0.4$  点と得点が増加した ( $p < 0.05$ )。また黄体期後半では「便の量」の項目で、摂取前  $0.4 \pm 0.5$  点に対して摂取後  $0.1 \pm 0.3$  点と得点が減少した ( $p < 0.05$ )。月経期では「排便時の肛門の痛み」の項目で、摂取前  $0.2 \pm 0.4$  点に対して摂取中  $0.1 \pm 0.3$  点と得点が減少した ( $p < 0.05$ )。

表21 甘酒および生塩麹摂取による排便難易度の変動

項目	卵胞期						黄体期前半						黄体期後半						月経期					
	摂取前		摂取中		摂取後		摂取前		摂取中		摂取後		摂取前		摂取中		摂取後		摂取前		摂取中		摂取後	
	2.3 ± 2.3	2.2 ± 2.4	2.3 ± 2.2	2.2 ± 2.2	2.0 ± 1.6	2.8 ± 2.6	3.3 ± 2.9	3.8 ± 2.6	2.3 ± 2.1	2.6 ± 1.8	1.8 ± 1.7	2.8 ± 2.6	0.5 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.6 ± 0.6	0.7 ± 0.7	0.7 ± 0.5	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.6	0.7 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.7 ± 0.7	
総得点	2.3 ± 2.3	2.2 ± 2.4	2.3 ± 2.2	2.2 ± 2.2	2.0 ± 1.6	2.8 ± 2.6	3.3 ± 2.9	3.8 ± 2.6	2.3 ± 2.1	2.6 ± 1.8	1.8 ± 1.7	2.8 ± 2.6	0.5 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.6 ± 0.6	0.7 ± 0.7	0.7 ± 0.5	0.8 ± 0.6	0.7 ± 0.6	0.7 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.7 ± 0.7	
お腹がはった感じ,膨れた感じ	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
排便回数	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.7	
直腸に便が充満している感じ	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.5 ± 0.6	0.5 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.6 ± 0.6	0.8 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.6 ± 0.6	0.8 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.6	0.6 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.6	
排便時の肛門の痛み	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.2	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.2	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.7 ± 1.8	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	
排便量	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.3 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.7	
便の排泄状態	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.5	0.5 ± 0.6	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.6	0.5 ± 0.7	0.3 ± 0.5	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.3 ± 0.6	0.5 ± 0.7	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.6	
下痢または水様便	0.4 ± 0.6*	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3*	0.1 ± 0.3*	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.4 ± 0.6	0.5 ± 0.7	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.6	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.2 ± 0.5	

Data was shown as mean ± SD.

\* $p < 0.05$ : Kruskal-Wallis test, 下痢または水様便, 卵胞期 摂取前 vs 摂取後

生塩麹摂取群

項目	卵胞期						黄体期前半						黄体期後半						月経期					
	摂取前		摂取中		摂取後		摂取前		摂取中		摂取後		摂取前		摂取中		摂取後		摂取前		摂取中		摂取後	
	0.3 ± 0.6	0.5 ± 0.9	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.9 ± 1.5	0.7 ± 1.2	0.7 ± 1.3	1.6 ± 1.9	1.2 ± 1.0	1.5 ± 1.8	1.4 ± 1.8	1.7 ± 1.8	1.9 ± 2.2	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
総得点	0.3 ± 0.6	0.5 ± 0.9	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.9 ± 1.5	0.7 ± 1.2	0.7 ± 1.3	1.6 ± 1.9	1.2 ± 1.0	1.5 ± 1.8	1.4 ± 1.8	1.7 ± 1.8	1.9 ± 2.2	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td> </td></td></td></td></td></td></td></td>	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td> </td></td></td></td></td></td></td>	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td> </td></td></td></td></td></td>	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td> </td></td></td></td></td>	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td> </td></td></td></td>	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td> </td></td></td>	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td> </td></td>	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td> </td>	0.0 ± 0.0 <td>0.0 ± 0.0</td>	0.0 ± 0.0	
お腹がはった感じ,膨れた感じ	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.4 ± 0.7	0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.5	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	
排便回数	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.4 ± 0.6	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	
直腸に便が充満している感じ	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2 <sup>†</sup>	0.2 ± 0.4 <sup>†</sup>	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4 <sup>†</sup>	0.2 ± 0.4	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4 <sup>  </sup>	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3 <sup>  </sup>	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	
排便時の肛門の痛み	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.3 <sup>§</sup>	0.3 ± 0.4	0.1 ± 0.3 <sup>§</sup>	0.4 ± 0.5 <sup>§</sup>	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.2 ± 0.4	
便の排泄状態	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.2 <sup>‡</sup>	0.2 ± 0.4 <sup>‡</sup>	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.5 <sup>§</sup>	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.6	0.0 ± 0.0	0.4 ± 0.6	0.3 ± 0.4	0.2 ± 0.4	0.3 ± 0.4	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	
下痢または水様便	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.2	0.1 ± 0.2	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3	

Data was shown as mean ± SD.

<sup>†</sup>  $p < 0.05$ : Kruskal-Wallis test, 排便時の肛門の痛み, 黄体期前半 摂取中 vs 摂取後

<sup>‡</sup>  $p < 0.05$ : Kruskal-Wallis test, 便の排泄状態, 黄体期前半 摂取中 vs 摂取後

<sup>§</sup>  $p < 0.05$ : Kruskal-Wallis test, 便の量, 黄体期後半 摂取前 vs 摂取後

<sup>||</sup>  $p < 0.05$ : Kruskal-Wallis test, 排便時の肛門の痛み, 月経期 摂取前 vs 摂取中

## 第8項 便の性状、排便回数および糞便解析結果（表22）

便の性状は、甘酒摂取群、生塩麴摂取群ともに月経周期における摂取前、摂取中、摂取後に差はなかった。

排便回数は、甘酒摂取群、生塩麴摂取群ともに月経周期における摂取前、摂取中、摂取後に差はなかった。

糞便中の水分含有量は、甘酒摂取群、生塩麴摂取群ともに月経周期における摂取前、摂取中、摂取後に差はなかった。

糞便中の pH は、甘酒摂取群の黄体期前半において、摂取前と比較して摂取後にアルカリ性に変動し中性となったが他では差がなかった。生塩麴摂取群は、糞便中の pH に差はなかった。

甘酒または生塩麴摂取による糞便中の細菌量の定量結果は、甘酒摂取群、生塩麴摂取群ともに *B. longum subs. longum* および *C. perfringens* は月経周期における摂取前、摂取中、摂取後に差はなかった。甘酒摂取群において *Enterobacteriaceae* は月経期に摂取前に比べて摂取中に減少した ( $p<0.05$ )。生塩麴摂取群は、*Enterobacteriaceae* に差はなかった。また、甘酒摂取群および生塩麴摂取群は有意ではないが *C. perfringens* の出現率は減少傾向を示した。

表22 便の性状、排便回数、水分含有量、pHの解析結果および糞便中の細菌量の定量結果

摂取群	月経周期	便の性状	排便回数 (回/週)	水分含有量 (%)	pH	Bifidobacterium longum		Enterobacteriaceae		Clostridium perfringens		
						Log/feeces g	rate	Log/feeces g	rate	Log/feeces g	rate	
甘酒 摂取 (n=6)	卵胞期	摂取前	4.0 ± 0.8	7.5 ± 3.4	82.3 ± 6.4	7.0 ± 1.5	9.7 ± 0.7	100	8.6 ± 1.0	100	8.5 ± 0.9	100
		摂取中	4.2 ± 0.8	7.3 ± 1.8	79.2 ± 5.3	7.3 ± 0.6	9.8 ± 0.5	100	7.7 ± 1.4	100	7.8 ± 0.4	100
		摂取後	4.2 ± 0.7	7.0 ± 3.7	83.2 ± 4.5	7.3 ± 0.8	9.8 ± 0.6	100	8.1 ± 1.0	100	8.6 ± 0.9	83
	黄体期前半	摂取前	3.9 ± 0.8	7.8 ± 3.2	88.7 ± 7.7	5.9 ± 0.8	9.7 ± 0.3	100	8.7 ± 1.0	100	8.2 ± 0.4	100
		摂取中	3.9 ± 1.0	7.3 ± 3.4	82.3 ± 6.7	6.9 ± 0.7	* 9.7 ± 0.5	100	7.7 ± 1.3	100	8.5 ± 0.8	67
		摂取後	4.0 ± 0.9	6.0 ± 2.9	81.3 ± 4.6	7.4 ± 1.0	10.0 ± 0.3	100	7.9 ± 1.5	100	8.4 ± 0.7	67
	黄体期後半	摂取前	4.3 ± 1.1	7.0 ± 2.4	89.6 ± 5.5	7.0 ± 0.9	9.9 ± 0.7	100	8.3 ± 1.3	100	8.5 ± 0.7	100
		摂取中	4.4 ± 1.4	7.5 ± 2.2	84.6 ± 7.6	6.5 ± 0.8	9.1 ± 0.7	100	7.8 ± 1.8	100	8.5 ± 0.3	50
		摂取後	3.9 ± 0.9	7.0 ± 3.1	79.1 ± 5.5	7.4 ± 0.7	10.0 ± 0.6	100	8.3 ± 0.7	100	8.2 ± 0.8	67
	月経期	摂取前	3.8 ± 1.1	5.8 ± 2.0	84.4 ± 3.9	6.7 ± 1.0	9.4 ± 0.7	100	8.9 ± 0.6	100	8.6 ± 0.8	100
		摂取中	4.2 ± 1.1	5.8 ± 2.3	80.0 ± 7.9	7.2 ± 0.6	9.4 ± 0.5	100	7.3 ± 0.9	*	8.1 ± 0.5	83
		摂取後	4.0 ± 4.0	5.0 ± 2.2	80.7 ± 6.1	7.5 ± 0.9	10.2 ± 0.3	100	8.1 ± 0.9	100	8.2 ± 0.8	67
摂取前		3.8 ± 1.2	4.8 ± 2.5	85.5 ± 2.0	6.8 ± 0.8	10.3 ± 0.3	100	8.9 ± 1.1	100	8.8 ± 0.9	60	
摂取中		3.7 ± 1.0	4.4 ± 1.5	80.7 ± 11.4	6.9 ± 0.8	9.9 ± 0.6	100	7.4 ± 1.0	100	8.8 ± 0.4	80	
摂取後		3.3 ± 1.1	4.8 ± 1.3	74.3 ± 3.7	7.2 ± 0.7	10.1 ± 0.5	100	8.8 ± 1.6	100	8.3 ± 1.0	100	
生塩麴 摂取 (n=5)	摂取前	3.5 ± 1.2	6.8 ± 1.3	86.5 ± 3.4	6.9 ± 1.0	10.4 ± 0.4	100	8.9 ± 1.5	100	8.5 ± 1.0	80	
	摂取中	3.5 ± 1.0	5.0 ± 2.2	83.0 ± 7.0	7.1 ± 0.3	10.1 ± 0.5	100	7.9 ± 1.3	100	8.4 ± 0.6	80	
	摂取後	2.9 ± 1.3	4.4 ± 1.2	78.2 ± 4.7	7.2 ± 1.3	10.3 ± 0.3	100	8.3 ± 1.4	100	8.2 ± 1.1	80	
	摂取前	3.3 ± 1.6	6.0 ± 2.1	79.3 ± 4.1	7.1 ± 0.6	10.7 ± 0.4	100	9.6 ± 1.3	100	8.6 ± 1.0	100	
	摂取中	3.1 ± 1.3	5.4 ± 2.1	72.9 ± 10.2	7.8 ± 0.5	10.1 ± 0.7	100	9.0 ± 1.6	100	8.2 ± 0.8	60	
月経期	摂取後	2.9 ± 1.3	5.4 ± 1.2	69.2 ± 2.5	7.3 ± 0.5	10.2 ± 0.3	100	8.3 ± 1.7	100	8.7 ± 0.6	60	
	摂取前	2.8 ± 1.5	5.4 ± 3.4	78.3 ± 5.7	6.9 ± 0.7	10.3 ± 0.5	100	8.8 ± 1.2	100	9.1 ± 0.9	100	
	摂取中	3.1 ± 1.6	5.4 ± 2.3	70.6 ± 2.5	7.0 ± 0.7	10.1 ± 0.5	100	7.8 ± 1.9	100	8.5 ± 1.1	60	
	摂取後	3.1 ± 1.6	4.4 ± 2.9	74.2 ± 7.1	7.2 ± 0.8	10.2 ± 0.5	100	8.7 ± 0.9	100	8.1 ± 0.7	60	

Data was shown as mean ±SD.

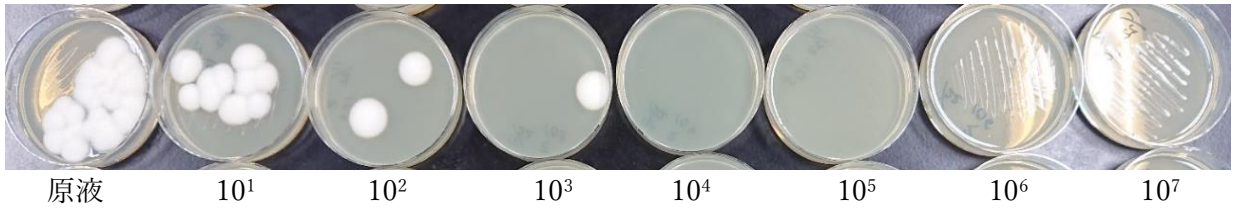
\*p < 0.05 Tukey-Kramer test

## 第9項 甘酒および生塩麴中のオリゴ糖量と生菌数

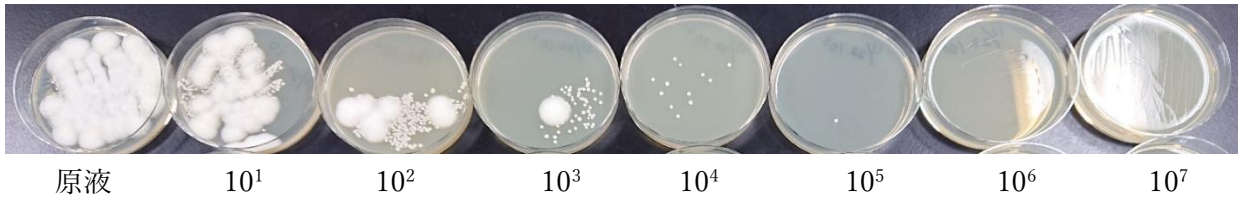
本研究で使用した甘酒および生塩麴にはオリゴ糖が含まれているか、生菌が含まれているか確認するため解析をした。その結果、甘酒および生塩麴にはイソマルトオリゴ糖を含有しており、甘酒には 1.11g/125mL、生塩麴には 0.11g/7.5g 含まれていた。

コントロールである麴菌、甘酒および生塩麴を培養した結果（図9）および染色細胞の顕微鏡観察結果（表23）は、コントロールでは生菌が認められたが、甘酒および生塩麴には生菌は認められなかった。コントロールでは、胞子や菌糸が認められた。甘酒は、胞子、菌糸は認められなかった。生塩麴は菌糸が認められた。

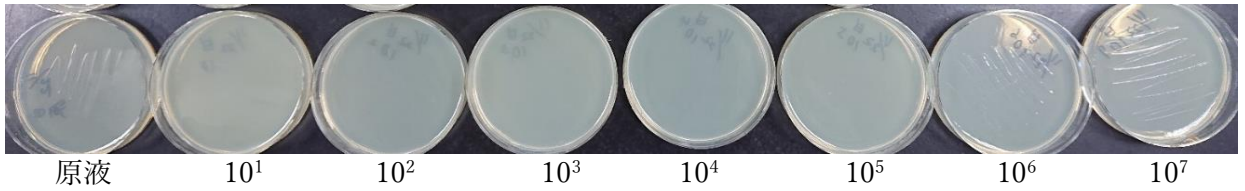
コントロール1 乾燥麴



コントロール2 生麴



甘酒



生塩麴

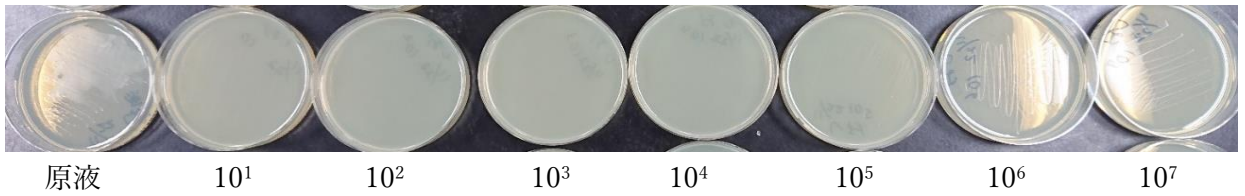










図9 生菌培養結果

表 23 染色細胞の顕微鏡観察結果

サンプル	顕鏡写真		菌糸	孢子
コントロール 1 乾燥麴			+	+
コントロール 2 生麴			+	+
甘酒			-	-
生塩麴			+	-

→は孢子を示している。

⇒は菌糸を表している。



## 第4節 考察

本研究では、20歳代女性の月経に伴う腹部の不快症状は黄体期と月経期で認められ、黄体期では8人(72.7%)で、月経期においてはすべての被験者に認められた。黄体期では、下痢と便秘ともに被験者の36.4%に認められ、月経期では63.6%に下痢気味、36.4%に便秘気味であった。日本産科婦人科学会でも、PMSの症状は日本の女性の70~80%に認められているとされ、その症状の一つに腹部膨満がある。本研究では、腹部の消化器症状に着目しその詳細を解析した。日本産科婦人科学会学会の定義同様に、PMSの症状の一つである腹部症状は、黄体期では70.0%を超え、月経期では100.0%の有訴者となった。このPMSに伴う腹部の消化器症状に対して、本研究は、甘酒または生塩麴を摂取することにより8人(72.7%)で不快症状が改善され、月経周期ごとの解析では、甘酒摂取群は、月経期に、生塩麴摂取群では黄体期後半に排便の不快症状に改善が認められることが明らかとなった。

自覚的指標である排便難易度(CAS)は、総得点では甘酒摂取群、生塩麴摂取群ともに差は認められなかった。質問項目ごとに解析では、「下痢または水様便」の項目に有意な差が認められた。「下痢または水様便」の項目は摂取前 $0.4 \pm 0.6$ 点、摂取中 $0.2 \pm 0.4$ 点、摂取後 $0.1 \pm 0.3$ 点であり、摂取前に対して摂取後に得点が減少した(表21)。これは、「下痢または水様便」が甘酒摂取により改善したことを示した。摂取前と摂取中、摂取中と摂取後では有意な差が出なかった。摂取中に有意に改善効果がでなかった理由として、甘酒摂取による「下痢または水様便」の改善効果は緩やかであったため、その改善効果は摂取後に有意に効果がでたと考えられた。

生塩麴摂取群では、黄体期前半において摂取中と比較して摂取後で「排便時の肛門の痛み」と「便の排泄状態」の点数が増加した。排便時の肛門の痛みが現れる理由として、

便が硬いことがあげられた。生塩麴摂取群の中では5人中3人が便の性状(BSS)において有意な差はないが摂取中に比べて摂取後に硬便の傾向を示していた。このことから、便が硬便傾向であるがために「排便時の肛門の痛み」と「便の排泄状態」において得点の上昇が認められたのではないかと考えられた。月経期では摂取前に対して摂取中は「排便時の肛門の痛み」の得点が減少していた。

糞便のpHに関しては、発酵乳やイソマルトオリゴ糖を摂取した研究<sup>37, 38)</sup>では、これらの食品を摂取することにより糞便のpHが弱酸性に変動する結果が認められていたが、本研究においては摂取中にそれらの傾向は認められなかった。この理由は、先行研究に対して、甘酒および生塩麴に含まれるイソマルトオリゴ糖量が少量であるため、緩やかな効果であったと考えられた。

月経周期に伴う排便の不快症状に対して、甘酒または生塩麴を摂取した結果、8人(72.7%)に改善が認められた。この改善効果は、便秘気味・便が硬くなる症状、下痢気味・便が緩くなる症状ともに改善が認められた。森ら<sup>19)</sup>の報告では、甘酒を軽度の便秘を示す女性に摂取させた結果、排便回数の増加、便の性状の軟化の改善効果が認められた。本研究では、便秘症状を日常的に呈する被験者はいなかったが、月経周期に伴う排便の不快症状の改善が認められ、さらに便秘気味・便が硬くなる症状だけでなく下痢気味・便が緩くなる症状の改善も認められた初めての知見である。さらに、糞便中の有用菌である *B. longum subs. longum* の量に有意な変動は認められなかったが、有害菌とされる *C. perfringens* の検出率は甘酒摂取群の卵胞期を除いて、摂取前と比べて摂取中に減少傾向が認められた。金子ら<sup>38)</sup>は3週間イソマルトオリゴ糖を10g健常人に投与した結果、排便回数の増加、*Bifidobacterium* の増殖、*Clostridium* の抑制が認められた。今回使用した甘酒および生塩麴にもイソマルトオリゴ糖が含まれている。しかし、

今回の甘酒および生塩麴はイソマルトオリゴ糖がそれぞれ 1.11g/125mL、0.11g/7.5g と少量である。金子ら<sup>38)</sup>と同様の排便回数の増加や *Bifidobacterium* の増殖は認められなかったが、本研究では、甘酒または生塩麴を継続的に摂取することによって少量であるがイソマルトオリゴ糖量を摂取でき、*C. perfringens* の出現を抑えられ月経周期に伴う排便の不快症状の軽減の後押しになったのではないかと示唆された。また、Kohmoto ら<sup>39)</sup>の研究では、イソマルトオリゴ糖の摂取をやめると 2 週間程度で *Bifidobacterium* の菌数は摂取前に戻ると報告している。本研究では、*B. longum subs. longum* の量に増減は認められなかったが、腸内には多くの *Bifidobacterium* が存在しており、甘酒または生塩麴摂取をやめたことによるオリゴ糖量や菌糸・胞子の減少により有用菌の変動で起こったのではないかと考えられた。さらに、整腸の効果があるとされる甘酒または生塩麴を摂取しているという意識からの改善効果も考えられた。これらのことから、日常的に麴食品を食生活に取り入れていくことは重要である。

## 第5節 総括

女性は月経周期という生体リズムにより、様々な影響を受ける。日本人女性を対象とした月経に関する研究では、日本人女性の95%はPMSに苦しんでおり、特に重度のPMSを呈している5.4%の女性は社会生活が維持できず、現状の医療に対して満足いくものではないと報告<sup>40)</sup>している。今回我々の研究では、PMSの症状の一つである腹部の症状に着目し「下痢気味、便秘気味、排便のしやすさ」などの自覚的指標と便の性状、排便回数、糞便中のpH、水分含有量、細菌量などの客観的指標の双方から解析を行った。月経周期に伴う腹部の不快症状は、客観的指標の変動はほぼ認められず、自覚的指標の変動が強く表れた。その月経周期に伴う排便の不快症状である自覚的指標に対し、甘酒および生塩麴の摂取は特に黄体期後半および月経期の症状を軽減する可能性が示唆された。

日本人を対象としたPMSにおいて甲斐村らが、黄体期に74.2~96.6%、月経期では48.4~94.8%<sup>41)</sup>発症するとされ、日本産科婦人科学会の定義づけと同様の値を示している。PMSの症状の中でも腹部の不快症状は、黄体期で43.3%、月経期では57.7%と報告<sup>42)</sup>されている。我々の検討では、黄体期、月経期共に先行研究に対して腹部の不快症状を呈している割合が高かった。PMSは自覚的ストレス<sup>11)</sup>、やせ<sup>11)</sup>、冷え<sup>12)</sup>、食事の不規則さ<sup>41)</sup>などの原因により、2000年代に入り急激に増加している<sup>42)</sup>。

月経周期に関連している性ホルモンであるエストロゲンやプロゲステロンは20歳代をピークに30歳代後半から40歳代にかけて減少傾向を示す<sup>43)</sup>が、性ホルモンはPMSの一因となっている<sup>44)</sup>。本研究では、20代女性を対象としているため、先行研究と比較して腹部の不快症状を呈している割合が高かった可能性が考えられた。

黄体期後半に分泌されるプロゲステロンはコレシストキニンの分泌応答を低下させ

る作用があるため<sup>45)</sup>、腸管の蠕動運動を抑制し便秘を誘発する<sup>46)</sup>。また、月経直前からプロゲステロンの分泌が低下することにより抑制されていたプロスタグランジンが増加し腸管の蠕動運動が促進される<sup>47)</sup>。これらのホルモンの変動は、消化管に存在する性ステロイド受容体を介して消化器症状に変化をもたらすとされ、黄体期に見られる便秘傾向、月経期に見られる下痢傾向の要因になっていると考えられる<sup>44)</sup>。さらに、これらのPMSは、通常月経開始6日前あたりに症状を呈するとされているが、月経開始の10日前から症状が出ると報告<sup>48-51)</sup>されており、本研究でも黄体期前半（月経開始15日目～21日目）に症状が現れていた被験者が2人おり、同様の症状と考えられた。

本研究において、月経期に「下痢気味・便が緩くなる」と回答した被験者は、実際の便の性状が変動していた者はいなかったが、プロゲステロンの分泌低下によるプロスタグランジンの作用が強く表れ月経痛を呈し、さらに腸管蠕動運動亢進<sup>47)</sup>によって「下痢気味・便が緩くなる」との自覚症状を呈した可能性が考えられた。このメカニズムとして、黄体期後半から月経開始にかけてプロスタグランジン F2 $\alpha$  の分泌が増加し、月経前にプロゲステロンが減少するとさらにプロスタグランジンが増加し月経二日目でピークを迎える<sup>52)</sup>。プロスタグランジン F2 $\alpha$  には、黄体退行、子宮収縮作用、平滑筋収縮作用がある。PMSを呈する女性はプロスタグランジン、特に F2 $\alpha$  と F2 の過剰産生が確認されており、子宮緊張の増加と高振幅収縮を引き起こし月経痛の原因となる<sup>52)</sup>と報告されており、この被験者2名はプロスタグランジンの過剰産生の可能性が考えられた。

今回の被験者の中には、黄体期後半に下痢気味になると自覚している被験者が第2章では6人(18.8%)、第3章では4人(36.4%)いた。これは、性ホルモンの影響とは逆の症状である。しかし、月経開始前はプロゲステロンの分泌が低下し、プロスタグラ

ンジンの作用が現れ始める。PMS を呈する女性は、常にプロスタグランジンのレベルが高く月経周期の正常な側面として受け入れられている<sup>52)</sup>。そのため、月経開始直前から、月経痛が現れ、さらに腸管蠕動運動が亢進していた可能性が考えられた。さらに、便秘群と比較して、便通がスムーズな女性はプロスタグランジンが月経周期全体を通して濃度が高いとされるため、腸管蠕動運動の亢進が強く出ていた可能性もある<sup>53)</sup>。また、排便が毎日ない女性は、排便が毎日ある女性と比較して便が硬いことや、自覚症状が強く表れた。これらのことから、日常的に腸内環境を整え排便回数を増やすことで、月経周期に伴う腹部の不快症状の改善の可能性も示された。

月経周期に伴う腹部の不快症状は女性の日常として軽視されがちである。さらに、健全な日本人女性を対象とした論文は少なく、この PMS は欧米では、肥満が原因による症例が多いが、アジア圏および欧州ではやせや冷えが原因であることが多く、地域差や民族の差、生活背景などによりその症状は様々である<sup>10-12)</sup>。日本では、PMS を発症した女性の 5.4% は社会活動が維持できなくなってだけでなく若い時の便通異常は更年期における便通異常を増悪する<sup>54)</sup>ため、この問題を解決することは、最も重要である。

本研究の結果は、甘酒および生塩麴の摂取は月経周期に伴う腹部の不快症状、特に黄体期後半および月経期の症状を軽減する可能性が示唆され、女性の健康維持および QOL の向上が期待できる。

しかしながら、第 3 章では、嗜好性の観点から被験者に甘酒または生塩麴を選択させて実施したが、継続的に摂取しにくい問題があった。被験者の中には、甘酒の風味や味への嫌悪を感じるようになり途中で摂取できなくなり途中棄権となったケースがあった。麴食品の有効な効果は、本研究により認められており、継続的に摂取できるように摂取しやすい麴食品を開発することで、日常的に薬ではなく食品による PMS の制御が

可能になると考えられた。さらに、麴食品を摂取しているという感覚から PMS による腹部の不快症状の改善の可能性も示されたが、本研究は二重盲検ランダム化試験ではなく、被験者も少ない。そのため、今後被験者を増やし、ランダム化試験を行うなど麴含有食品の有効性について更なる研究が必要である。

## 第4章 本研究の概要

女性は思春期から更年期に至るまでほぼ毎月月経が繰り返され、日本人の平均初経年齢は12.3歳、閉経年齢は50.5歳である。その周期は月経周期と言われ、月経から排卵までの卵泡期、排卵期、排卵後から月経開始直前までの黄体期に分けられる。月経周期は、10代では不安定であるが、10代の終わりから20代にかけて月経周期は規則的になり安定する。この月経周期は女性ホルモンの増減によりもたらされるため、各周期による女性ホルモンの分泌の変動によりイライラや不安などの精神症状や腹部膨満感、乳房痛などの身体症状を呈する。これらの精神症状・身体症状は、月経前症候群(PMS)とされ、American College of Obstetrics and Gynecologyでは診断基準を設けている。この診断基準では、「過去3回の月経において、月経前5日間のうち精神症状および身体症状を1つ以上認め、症状が月経開始4日以内に軽快し、少なくとも月経周期の13日目まで症状の再発を認めない」としており、PMSは黄体期から月経中にかけて表れる症状を示している。特に、20代では、ホルモンの分泌が盛んであるため、PMSの精神症状や身体症状が強い傾向にあると報告されている。このPMSは、欧米の女性では肥満が、アジア諸国の女性ではやせや冷えが増悪要因となっている。これまで日本人を対象とした研究は、PMSの精神症状を検討した報告が主となっていたが、宮澤らによって、身体症状に関する検討が行われ、日本人女性のPMSは、下痢、便秘、腹部の不快感などの消化器症状が81.6%と最も高いと報告された。しかし、身体症状は、下痢気味、便秘気味、排便のしにくさなどの自覚症状(自覚的指標)や、便の性状、排便回数などの他覚所見(客観的指標)など、どのような消化器症状を呈するのか詳細な報告はない。そこで、第2章(研究1)では月経周期に伴う腹部の消化器症状にどのような変



動があるのか検討した。さらに、8割の女性が腹部の消化器症状呈しており、その症状を改善することは大切である。この消化器症状は、便秘薬や低用量ピルなどの薬で対処される場合があるが、体への負担を考え、薬の対処ではなく食品を用いて改善させることは重要である。近年、甘酒に含まれるグルコシルセラミドが、マウスの腸内の有用菌を増加させることで便通を改善する可能性や、甘酒の摂取がヒトの便秘を改善する効果が報告されており、日本古来の麴菌を利用した食品の摂取は、整腸に効果があることが明らかとなってきた。しかしながら、月経周期に伴う腹部の消化器症状に対して、麴食品の摂取による改善効果を検討した報告はないため、第3章（研究2）では、麴食品に着目し、甘酒または生塩麴の摂取がPMSの腹部の消化器症状を改善するのか検討した。

#### 【研究1】月経周期に伴う腹部の消化器症状の変動

本研究は、腹部の消化器症状として、下痢気味、便秘気味、排便のしにくさなどの自覚症状と、便の硬さを示す便の性状、排便回数などの他覚所見に着目し、月経周期を月経期、卵胞期、黄体期に分けてそれらの変動を解析した。

20代女性73人を対象に、2016年8月から2018年3月まで観察研究を行った。研究期間は4週間とし、初日は月経周期と排便に関するアンケートと体組成計測を行い、研究期間中は、毎日、便の性状、排便回数、排便難易度を得点化した排便記録と食事記録、月経時にカラーマークを記す月経記録を自己記入方式で行った。月経周期は、月経開始日を1日目とし、終了までを月経期、月経終了から14日目を卵胞期、15日目から21日目を黄体期前半、22日から28日目を黄体期後半に分けて解析を行った。本研

究は、東京農業大学の「人を対象とする実験・調査等に関する倫理委員会」の承認を得て行った (No.1612)。

被験者 73 人のうち、月経不順 6 人、途中棄権 15 人、記入漏れ 20 人の理由により 41 人を除く、32 人を対象に解析をした。月経周期と排便に関するアンケート結果では、卵胞期、黄体期前半ともに 90.6%の被験者が、排便に関する不快な症状はないと便通異常を認めなかったのに対し、黄体期後半では 50.1%、月経期では 62.6%の被験者が下痢気味、便秘気味などの便通異常があると回答した。便の性状、排便回数、排便難易度の解析結果では、全ての月経周期において変動は得られなかった。

次に、腹部の消化器症状に対する変動をより詳細に検討をするため、排便回数に着目し、32 人を排便が毎日ある群 (19 人) とない群 (13 人) に分け、解析を行った。その結果、排便が毎日ある群は、黄体期後半に便秘気味であるとの認識が低かった ( $p<0.05$ )。便の性状で黄体期後半において、排便が毎日ない群は、ある群に対して硬便を示した ( $p<0.05$ )。排便難易度は、全ての月経周期において、排便が毎日ない群は、ある群に対して高値を示した ( $p<0.05$ )。

本研究により、月経周期に伴う腹部の消化器症状の詳細を明らかにした。今回の被験者特性として、BMI がやせや肥満の被験者、欠食や不規則な食事時間などの食生活が乱れている被験者はいなかった。月経周期に伴う腹部の消化器症状として、自覚的指標は、黄体期後半では便秘気味に、月経期では下痢気味になる傾向があった。客観的指標は、有意な変動は認められなかった。その理由として、個人差が大きいためであると考えられた。また、客観的指標は、自覚症状とは相関しなかった。

先行研究では、やせや肥満であることや、朝食欠食が PMS の増悪につながると報告されていたが、本研究では、やせや肥満はなく、朝食欠食がなかったにも関わらず、月

経周期に伴う腹部の消化器症状は、被験者の半数以上で生じることが明らかとなった。

また、便秘気味であるという認識は、排便が毎日ない群の被験者に強く出ているため、排便回数の増加を促していくことが月経周期に伴う腹部の消化器症状の軽減につながる可能性が考えられた。

## 【研究 2】月経前症候群による腹部の不快症状に対する麴食品の有効性

本研究は、麴菌を利用した甘酒または生塩麴の摂取が、月経周期に伴う腹部の消化器症状を改善できるのか検討した。

研究 1 で解析を行った 20 代女性 32 人に新規で 20 代女性 19 人を追加し、合計 51 人を対象として 2018 年 4 月から 2020 年 4 月にかけて介入試験を行った。研究期間は、1 クール 28 日間として全部で 3 クール行い、麴摂取前クール（ベースライン）、麴摂取中クール、麴摂取後クールとし、研究期間中は日常の食生活を維持することを前提に麴食品の日常的な摂取を禁止した。麴摂取中クールは、甘酒（125mL/日）または、生塩麴（7.5g/日）を毎日摂取させた。記録は、初日に排便と月経周期に関するアンケートを行い、3 クール通して第 2 章同様に排便記録、食事記録と月経記録を行い、3 クール目終了日に、麴食品摂取によるアンケート（終了後アンケート）を自己記入方式で行った。また、各クール 4 回の採便と体組成計測を行った。採取した糞便からは、糞便中の *Bifidobacterium longum subsp. longum*、*Enterobacteriaceae* および *Clostridium perfringens* の定量、pH、水分含有量の測定を行った。さらに、月経開始日から次の月経終了日まで流涎法にて唾液を採取し、エストラジオール、プロゲステロンの測定と基礎体温測定を行った。

甘酒と生塩麴は、オリゴ糖量の測定、培養法による生菌の定量と染色を行い菌糸、胞子の有無を解析した。本研究は、東京農業大学の「人を対象とする実験・調査等に関する倫理委員会」の承認を得て行った (No.1814)。

本研究は、被験者 51 人を対象に介入試験を行った。甘酒および生塩麴を嗜好性などの理由により継続的に摂取することへの同意が得られなかった被験者が 20 人、介入試験中の月経不順が 2 人、記入漏れが 8 人、糞便サンプルの不足が 10 人の理由により 40 人を除く、11 人を対象に解析を行った。被験者は 11 人のうち 6 人に対して甘酒を摂取させ、5 人に対して生塩麴を摂取させた。被験者は、基礎体温測定では排卵時の体温の低下、黄体期での体温の上昇が認められ、排卵前に高値を示すエストラジオール濃度は  $8.6 \pm 3.3 \text{ pg/mL}$  (基準値:  $3.8 \pm 0.3 - 20.3 \pm 1.4 \text{ pg/mL}$ )、黄体期に高値を示すプロゲステロン濃度は  $500.6 \pm 88.9 \text{ pg/mL}$  (基準値:  $28.0 \pm 2.7 - 884.5 \pm 48.7 \text{ pg/mL}$ ) であった。

初日アンケートは、腹部の消化器症状は黄体期と月経期で認められ、黄体期では 8 人 (72.7%)、月経期ではすべての被験者に現れた。黄体期は、下痢気味、便秘気味ともに 4 人ずつ (36.4%) 認められ、月経期は 7 人 (63.6%) が下痢気味、4 人 (36.4%) が便秘気味であった。

終了後アンケートは、甘酒または生塩麴を摂取することにより 8 人 (72.7%) で腹部の消化器症状が改善され、月経周期ごとの解析では、甘酒摂取群は、月経期に有意な腹部の消化器症状の改善が認められ、生塩麴摂取群は、黄体期後半に有意な腹部の消化器症状の改善が認められた。排便難易度の結果は、甘酒摂取群および生塩麴摂取群ともに、月経周期および食品摂取の平均値の差はなかった。

質問項目ごとの解析は、甘酒摂取群は、卵胞期において下痢または水様便の症状が摂取前と比較して摂取後に改善した ( $p < 0.05$ )。生塩麴摂取群は、黄体期前半において摂

取中と比較して摂取後に、排便時の肛門の痛みが軽減し ( $p<0.05$ )、便の排泄状態では排泄のしにくさが改善した ( $p<0.05$ )。また、黄体期後半では摂取前と比較して摂取後に便の量が増加した ( $p<0.05$ )。月経期では摂取前と比較して摂取中に排便時の肛門の痛みが減少した ( $p<0.05$ )。

甘酒摂取群、生塩麴摂取群ともに、便の性状、排便回数、水分含有量は月経周期における摂取前、摂取中、摂取後に差は認められなかった。糞便中の pH は、甘酒摂取群の黄体期前半において、摂取前と比較して摂取後にアルカリ性側に変動し、中性となった ( $p<0.05$ ) が、他の項目では差は認められなかった。

糞便中の細菌量の結果は、甘酒摂取群において、*Enterobacteriaceae* が摂取前に対して摂取中の月経期にのみ減少した ( $p<0.05$ )。生塩麴摂取群では、*Enterobacteriaceae* はすべての期間において差は認められなかった。

本研究で使用した甘酒および生塩麴には、排便に影響するオリゴ糖が含まれている。そのため、含有されているオリゴ糖の種類と量を検討した。その結果、イソマルトオリゴ糖が甘酒には 1.11g/125mL、生塩麴には 0.11g/7.5g 含まれていた。甘酒、生塩麴には、生菌が含まれているか確認するために培養した。その結果、甘酒および生塩麴には生菌は認められなかった。甘酒は、孢子、菌糸は認められなかったが、生塩麴は菌糸が認められた。

本研究は、整腸の効果があるといわれている麴食品を用いて、月経周期に伴う腹部の消化器症状の改善を検討した。その結果、月経周期に伴う腹部の消化器症状に対して、自覚症状は、甘酒または生塩麴の摂取により、8人 (72.7%) で改善が認められた。麴食品を摂取したのちに、月経周期に伴う腹部の消化器症状が顕在化した。客観的指標は、個人差が大きいため、変動は認められなかった。

月経周期における女性ホルモンの作用として、黄体期に多く分泌されるプロゲステロンは、腸管の蠕動運動を抑えることから、便秘気味に、卵胞期に分泌されるエストロゲンは、腸管の蠕動運動を亢進することから、下痢気味になることが明らかとなっている。

本研究の被験者の女性ホルモンは、基準値範囲内にあり、排卵後の基礎体温の上昇も認められた。そのため、月経周期に伴う腹部の消化器症状は、女性ホルモンの過剰分泌や不足によるものではなく、麴食品摂取による改善効果も女性ホルモンに作用したのではないと考えられた。

また、整腸の効果があるとされる麴食品を摂取したため、糞便中の細菌の定量を行った結果、有用菌である *B. longum subsp. longum* の量に変動は認められなかった。しかし、有害菌とされる *C. perfringens* の検出率は甘酒摂取群の卵胞期を除いて、摂取前に対して摂取中に減少傾向が認められ、甘酒または生塩麴を摂取することによって *C. perfringens* の出現を抑えられていた。先行研究では、イソマルトオリゴ糖の摂取により有用菌の増加が認められていたが、本研究では同様の効果は得られなかった。理由の1つとして、イソマルトオリゴ糖量が先行研究と比較して1/10以下であることが考えられる。また、有意ではないが、*C. perfringens* の検出率は低下傾向が認められており、本研究では被験者数が少なく有意な変動は認められなかったが、被験者数を増やすことによって傾向が出る可能性が示された。

PMSは、個人差が大きい日本人女性の95%が苦しんでいると報告されている。今回我々の研究では、最も多い自覚的指標である腹部の消化器症状と客観的指標から詳細な解析を行った。その結果、月経周期に伴う自覚症状には変動があり、その症状は黄体期後半と月経期に強く表れることが明らかとなり、さらに、麴食品の摂取により

72.7%軽減することを明らかにした。今後、日常的に麴食品を食生活に取り入れていくことが重要である。しかし、麴食品は、摂取しにくい問題があり、摂取しやすい麴食品を開発することにより、薬ではなく食品による PMS の制御が可能になると考えられる。

## 謝辞

本研究と本論文の作成に際し、終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました東京農業大学の田中越郎先生、本間和宏先生、福山直人先生、若菜宣明先生、白井智美先生に衷心より深謝いたします。また、多大なるご指導、ご協力を賜りました松崎広志先生、勝間田真一先生、大石祐一先生、岩槻健先生、大西章博先生に深謝いたします。

さらに、本研究を遂行するにあたり被験者としてサンプルを提供してくださった東京農業大学の先生方および学生の皆様方にも深く感謝いたします。



## 引用文献

1. 相良洋子. (1991). 本邦における月経前症候群の疫学事項とその診断における問題点. *産婦人科の実際*, 40 : 1235-1241.
2. 土肥美智子, 石井美子, 小川将司他. (2014). 月経について. 独立行政法人日本スポーツ振興センター国立スポーツ科学センター編: 成長期女性アスリート指導者の為のハンドブック, 勝美印刷株式会社, 東京, 13-17.
3. 高松潔. (2003). 性成熟期月経時. *ストレスと臨床*, 16 : 14-19.
4. Matumoto, T., Ushiroyama, T., & Kimura, T., et al. (2007). Altered autonomic nervous system activity as a potential etiological factor of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *BioPsychoSociat Medicine*, 1: 1-8. doi: 10.1186/1751-0759-1-24
5. Greene, R., & Dalton, K. (1953). The premenstrual syndrome. *Brit Med J*. 1: 1007-14. doi: 10.1136/bmj.1.4818.1007
6. Yonkers, K.A., O'Brien, P.M., & Eriksso, E. (2008). Premenstrual syndrome. *Lancet*, 371: 1200-1210. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60527-9
7. Hasani, N., Kazemi, M., & Afshar, H. K., et al. (2015). Comparison of the effects of relaxation and vitamin B6 on emotional and physical symptoms in premenstrual syndrome. *Evid Based Care J*, 5: 75-83. doi: 10.4103/ijnmr.IJNMR\_120\_16
8. Mihm, M., Gangooly, S., & Muttukrishna, S. (2011). The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci*, 124: 229-236. doi: 10.1016/j.anireprosci.2010.08.030
9. Guidelines for Women's Health Care: A Resource Manual. (2014). American College of Obstetricians and Gynecologists.

<https://www.acog.org/patient-resources/faqs/gynecologic-problems/premenstrual-syndrome>

10. Masho, S. W., Adera, T., & South-Paul, J. (2005). Obesity as a risk factor for premenstrual syndrome. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 26: 33-39. doi:10.1080/01443610400023049/
11. Yamamoto, K., Okazaki, A., & Sakamoto, Y., et al. (2009). The relationship between premenstrual symptoms, menstrual pain, irregular menstrual cycles, and psychosocial stress among Japanese college students. *J Physiol Anthropol*, 28: 129-36. doi: 10.2114/jpa2.28.129
12. Ko, Y., Sun, S. H., & Han, I. S., et al. (2019). The efficacy and safety of Sipjeondaebotang in Korean patients with cold hypersensitivity in the hands and feet: a protocol for a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *Trials*, 20: 217. doi: 10.1186/s13063-019-3286-7
13. 松本清一. (1956). 月経前緊張症、殊にその意義に関する一考察. 日本産科婦人科学会誌, 31 : 112-118.
14. 野田洋子. (2003). 女子学生の月経の経験. 女性心身医学会雑誌, 8 : 53-63.
15. 宮澤洋子, 富永国比古, 土田満. (2013). 青年期女性における月経前症候群 (PMS) の実態について. 瀬木学園紀要, 18 : 18-24.
16. 公益社団法人日本産科婦人科学会. (2018). 月経前症候群 (Premenstrual syndrome: PMS). <http://www.jsog.or.jp/modules/diseases/index.php?>
17. Tanaka, E., Momoeda, M., & Osuga, Y., et al. (2013). Burden of menstrual symptoms in Japanese women; - an analysis of medical care-seeking behavior from a survey-

- based study. *Int J Womens Health*, 6, 11-23. doi: 10.2147/IJWH.S52429
18. Hamajima, H., Matsunaga, H., & Fujikawa, A., et al. (2016). Japanese traditional dietary fungus koji *Aspergillus oryzae* functions as a prebiotic for *Blautia coccooides* through glycosylceramide: Japanese dietary fungus koji is a new prebiotic. *SpringerPlus*, 5, 1321. doi: 10.1186/s40064-016-2950-6
  19. 森貞夫, 田仲結子, 渡部耕平他. (2019). 酒粕と米麴を使用した甘酒の摂取による便通へ及ぼす効果—ランダム化プラセボ対照並行群間比較試験—. *薬理と治療*, 47: 759-765.
  20. Kitamoto, K. (2015). Cell biology of the koji mold *Aspergillus oryzae*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 79: 863-869. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1023249>
  21. Machida, M., Asai, K., & Sano, M., et al. (2005). Genome sequencing and analysis of *Aspergillus oryzae*. *Nature* 22:1157-61. doi: 10.1038/nature04300
  22. 奥田徹. (2014) .菌類の産業利用とコレクション. *化学と生物*, 52 : 512-518
  23. 高橋 啓子. (2003). 栄養素および食品群別摂取量を推定するための食物摂取状況調査票 (簡易調査法) の作成. *栄養学雑誌*, 61 : 161-169  
<https://doi.org/10.5264/eiyogakuzashi.61.161>
  24. McMillan, S. C., & Williams, F. A. (1989). Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale. *Cancer Nurs*, 12 : 183-88. doi: 10.1097/00002820-198906000-00012
  25. O'Donnell, L. J., Virjee, J., & Heaton, K. W. (1990). Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate. *Brit Med J*, 300 : 439. doi: 10.1136/bmj.300.6722.439

26. Heaton, K. W., Ghosh, S., & Braddon, F. E. (1991). How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut*, 32 : 73-79. doi: 10.1136/gut.32.1.73
27. 若菜真実, 山崎裕子, 岩佐太一朗他. (2018). 性周期における主観的排便意識と客観的便形状の変動. 日本健康医学会雑誌, 26 : 222-231.
28. Turnbull, G. K., Thompson, D. G., & Day, S. (1989). Relationship between symptoms, menstrual cycle and oro-caecal transit in normal and constipated women. *Gut*, 30 : 30-34. doi: <https://dx.doi.org/10.1136/gut.30.1.30>
29. 平塚秀雄. (1990). 女性と便秘. 日本大腸肛門病会誌, 43 : 1070-1076.
30. Fujiwara, T. (2003). Skipping breakfast is associated with dysmenorrhea in young women in Japan. *Int J Food Sci Nutr*, 54: 505-509.
31. Fujiwara, T., Sato, N., & Awaji, H., et al. (2009). Skipping breakfast adversely affect menstrual disorders in young college students. *Int J Food Sci Nutr* 60:23-31.
32. Rinttilä, T., Kassinen, A., & Malinen, E., et al. (2004). Development of an extensive set of 16S rDNA-targeted primers for quantification of pathogenic and indigenous bacteria in faecal samples by Real-Time PCR. *J Appl Microbiol*, 97: 1166-1177. doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02409
33. Bartosch, S., Fite, A., & Macfarlane, G. T., et al. (2004). Characterization of bacterial communities in feces from healthy elderly volunteers and hospitalized elderly patients by using real-time PCR and effects of antibiotic treatment on the fecal microbiota. *Appl Environ Microbiol*, 70: 3575-3581. doi: 10.1128/AEM.70.6.3575-3581.

34. 緒方幸代, 藤田孝輝, 石神博他. (1993). 4G- $\beta$ -D-Galactosylsucrose (Lactosucrose) の少量摂取がヒト腸内フローラおよび糞便性状に及ぼす影響. 日本栄養・食糧学会誌, 46 : 317-323. doi: <https://doi.org/10.4327/jsnfs.46.317>
35. Wakana, M., Yamazaki, Y., & Iwasa, T., et al. (2019). Effect of Amazake and Raw-SHIOKOJI containing *Aspergillus oryzae* on the number of fecal bacteria and defecation in humans. *Journal of Japan Health Medicine Association*, 28: 68-79. <https://iss.ndl.go.jp/books/R100000002-I000000101007-00>
36. 楠本憲一. (2007). 孢子形成能の低い麹菌株の簡単な孢子形成法. 日本醸造協会誌, 102 : 856-861. doi: <https://doi.org/10.6013/jbrewsocjapan1988.102.856>
37. 瀧口隆一, 宮本真理, 大江道夫他. (1996). 健常成人および健常高齢者の糞便内菌叢および腐敗産物生成に及ぼす発酵乳投与の影響. ビフィズス, 9 : 135-140. doi: <https://doi.org/10.11209/jim1987.9.135>
38. 金子俊之, 河本高伸, 菊池弘恵他. (1993). イソマルトオリゴ糖摂取が健常人の便通と腸内環境に及ぼす影響. 日本家政学会誌, 44 : 245-254. doi: <https://doi.org/10.11428/jhej1987.44.245>
39. Kohmoto, T., Fukui, H., & Takaku, Y., et al. (1988). Effect of isomaltoligosaccharides on human fecal flora. *Bifidobacteria Microflora*, 7: 61-69.
40. Takeda, T., Tasaka, K., & Sakata, M., et al. (2006). Prevalence of premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder in Japanese women. *Arch Womens Ment Health*, 9: 209-212. doi: [10.1007/s00737-006-0137-9](https://doi.org/10.1007/s00737-006-0137-9).
41. 甲斐村美智子, 上田公代. (2012). 文献的考察による若年女性の月経周辺期症状に関連する要因と今後の課題. 熊本大学医学部保健学科紀要, 8 : 11-21.

42. 坂間伊津美, 楠見由里子. (2004). 女子大学生の月経随伴症状とライフスタイルとの関連. 茨城キリスト教大学紀要, 38 : 193-203.
43. MacGregor, E. A. (2018). Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*, 24: 11-18. doi:10.1177/2053369117731172
44. Bharadwaj, S., Barber, M. D., & Graff, L. A., et al. (2015). Symptomatology of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease during the menstrual cycle. *Gastroenterol Rep*, 3: 185-93. doi: 10.1093/gastro/gov010
45. Aytug, N., Giral, A., & Imeryüz, N., et al. (2001). Gender influence on jejunal migrating motor complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 280: 255-63. doi: 10.1152/ajpgi.2001.280.2. G255
46. Wald, A., Van, Thiel, D. H., & Hoechstetter, L., Gavalier JS, et al. (1981). Gastrointestinal transit: the effect of the menstrual cycle. *Gastroenterology*, 80: 1497-500.
47. Degen, L. P., & Phillips, S. F. (1996). Variability of gastrointestinal transit in healthy women and men. *Gut*, 39: 299-305. doi: 10.1136/gut.39.2.299
48. Budoff, P. W. (1983). The use of prostaglandin inhibitors for the premenstrual syndrome. *J Reprod Med*, 28: 469-78.
49. Dickerson, L. M., Mazyck, P. J., & Hunter, M. H. (2003). Premenstrual syndrome. *Am Fam Physician*, 67: 1743-52.
50. Biggs, W. S., & Demuth, R. H. (2011). Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder. *Am Fam Physician*, 84: 918-24.
51. Hormeister, S., & Bodden, S. (2016). Premenstrual syndrome and premenstrual

- dysphoric disorder. *Am Fam Physician*, 94: 236-40.
52. Bernardi, M., Lazzeri, L., & Perelli, F., et al. (2017). Dysmenorrhea and related disorders. *F1000 Res*, 6: 1645. doi: 10.12688/f1000research.11682.1.
53. Arthur, C., Ament, M. E., & Song, M. K. (1992). Prostaglandin metabolism in relation to the bowel habits of women. *PROS LEUK E*, 46:257-59. doi: 10.1016/0952-3278(92)90031-d.
54. Fukuda, S., Matsuzaka, M., & Takahashi, I., et al. (2005). Bowel habits before and during menses in Japanese women of climacteric age: a population based study. *Tohoku J Exp Med*, 206: 99-104.

## 英文要旨

Intake of Food Items Containing *Aspergillus oryzae* (*Amazake* or *Raw-SHIOKOJI*) Ameliorates Abdominal Discomfort Associated with Premenstrual Syndrome

Most women menstruate almost every month from menarche, which occurs during puberty, until menopause when menstruation ceases owing to an age-related decline in estrogen levels. The average age of menarche in Japan is 12.3 years, and the average age of menopause is 50.5 years. The menstrual cycle lasts approximately 28 days and is divided into the follicular phase, ovulation phase, luteal phase, and menstruation. The follicular phase lasts from menstruation to ovulation; the ovulation phase is the period when ovulation occurs; the luteal phase follows ovulation; and menstruation is the final phase before the cycle begins again. The menstrual cycle is typically irregular in the first years after menarche, after which it becomes more predictable.

The menstrual cycle is the result of natural fluctuations in levels of female sex hormones, namely estrogen and progesterone. The fluctuations in female



hormone levels during each menstrual cycle are known to cause psychological symptoms such as irritability and anxiety, as well as physical symptoms such as abdominal bloating and breast pain. The psychological and physical symptoms that occur as a result of hormonal fluctuations during the menstrual cycle are referred to as premenstrual syndrome (PMS). The American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) has defined diagnostic criteria for PMS as “one or more psychological and physical symptoms are observed within 5 days before menstruation, the symptoms improve within 4 days after the start of menstruation, and no recurrence of symptoms is observed until at least the 13th day of the menstrual cycle.” According to this definition, the symptoms of PMS begin during the luteal phase and end during menstruation. Women are commonly affected both psychologically and physically by the menstrual cycle, and menstruation may be associated with symptoms such as irritability, headache, abdominal pain, difficulty with bowel movements, and drowsiness. It has been reported that younger women, particularly women in their twenties, experience more severe symptoms as a result of higher levels of active hormone secretion.

The ACOG further defines PMS as being characterized by “having one or

more emotional symptoms (depression, angry outbursts, irritability, anxiety, confusion, social withdrawal) and physical symptoms (breast tenderness, bloating, headache, swelling of the hands and feet) in the 5 days before menstruation for at least three menstrual cycles in a row. Miyazawa et al. reported that the most common symptoms associated with menstruation were gastrointestinal symptoms such as abdominal discomfort, constipation, and diarrhea, which occurred in 81.6% of Japanese women.

In Experiment 1, we examined abdominal symptoms associated with the menstrual cycle. Given the prevalence of abdominal symptoms associated with menstruation and the concomitant effect on the quality of life of women who menstruate, it is important to identify ways to improve these gastrointestinal symptoms in the female population. In Experiment 2, we investigated whether gastrointestinal symptoms could be improved through nutritional interventions, as opposed to purely pharmaceutical interventions. It has recently been reported that the glucosylceramide contained in *Amazake*, a popular beverage made from fermented rice, improves bowel movements in mice and that the intake of *Amazake* also improves constipation in humans. The beneficial effects of *Amazake*

on digestion have been attributed to *Aspergillus oryzae*, a fungus used in the production of fermented foods in Japan since ancient times. These studies have revealed that the intake of food items containing *A. oryzae*, such as *Amazake*, improve the intestinal environment, thus aiding digestive processes. However, no studies have examined its effects on abdominal symptoms associated with PMS. In Experiment 2, we examined whether the ingestion of *Amazake* or *Raw-SHIOKOJI*, both containing *A. oryzae*, would improve abdominal symptoms associated with PMS.

#### Experiment 1: Changes in abdominal symptoms owing to the menstrual cycle

Previous studies have reported that abdominal symptoms are the most common physical symptoms associated with PMS; however, to our knowledge, there are no detailed reports. Therefore, we conducted this study to investigate abdominal symptoms associated with the menstrual cycle. An observational study was conducted from August 2016 to March 2018 and targeted 73 women in their 20s. The study period was 4 weeks. On the first day of the experiment, participants completed a questionnaire regarding their menstrual cycle and bowel habits. In

addition, the body composition measurements of all the research participants were performed.

Throughout the study period, participants recorded measures of gastrointestinal functioning, such as the frequency of bowel movements, perceived difficulty in passing stool, and stool shape. In addition, participants recorded their daily food intake and monthly menstrual periods. Among 73 participants, 41 were excluded from the study and 32 were included and their results were analyzed. According to the results of the questionnaire on menstrual cycle and defecation, 90.6% of the participants did not report abnormal bowel movements in the follicular or early luteal phases. Conversely, 50.1% of participants reported abnormal bowel movement (either constipation or diarrhea) in the late luteal phase and 62.6% reported abnormal bowel movements in the menstrual phase. An analysis of the results regarding the frequency of bowel movements, perceived difficulty in passing stool, and stool shape did not show significant fluctuations in gastrointestinal symptoms in all participants. The study group was divided into two groups: one with daily bowel movements ( $n=19$ ) and one without daily bowel movements ( $n=13$ ). The analysis of the results comparing the two groups showed that in the late luteal phase, the group without daily bowel

movements showed significantly harder stool than the group with daily bowel movements ( $p < 0.05$ ). In terms of perceived difficulty in passing stool, the group without daily bowel movements showed significantly higher values than the group with daily bowel movements ( $p < 0.05$ ). In this study, stools tended to be hard in the late luteal phase and looser in the menstrual phase. These symptoms were more pronounced in the late luteal and menstrual phases. In a previous study of the late luteal phase, it was reported that the secretion of progesterone, which suppresses the contraction of the uterus, also suppresses the contraction of the intestine and thus the movement of feces, resulting in constipation. The secretion of progesterone decreases during the menstrual phase. A later study reported that diarrhea with lower abdominal pain may occur owing to the increased secretion of estrogens during the menstrual phase, resulting in the activation of intestinal peristalsis. In the current study, the effect of female hormones was considered a factor influencing gastrointestinal symptoms associated with the menstrual cycle.

Experiment 2: The effectiveness of food items containing *A. oryzae* (*Amazake* or *Raw-SHIOKOJI*) in reducing gastrointestinal symptoms associated with the menstrual cycle

In Experiment 1, abdominal discomfort associated with the menstrual cycle was observed. In Experiment 2, we investigated whether the ingestion of *Amazake* and *Raw-SHIOKOJI* containing *A. oryzae* would improve gastrointestinal symptoms associated with PMS.

In this study, we examined healthy Japanese women in their 20s. The sample size was determined to be 17 using a formula based on the power and sample size calculation; hence, the target sample size was set to 51.

We considered that the effect of ingesting food items containing *A. oryzae* on PMS may also occur owing to constituents in the normal diet of the participants. Therefore, the study period was set to 28 days per phase, and the participants were examined over three separate phases: before, during, and after the intake of *Amazake* or *Raw-SHIOKOJI* (84 days in total). The menstrual cycle in each phase was divided into four groups as follows: the period from the onset of menstruation (day 1) to the end of menstruation was defined as the menstrual period, from the end of menstruation to day 14 was defined as the follicular phase, days 15 to 21 were defined as the early luteal phase, and days 22 to 28 were defined as the late luteal phase. The ingested food items were *Amazake* (125 mL per day) or *Raw-*

*SHIOKOJI* (7.5 g per day). Both these foods are commercially available products from Company A. The participants selected either *Amazake* or *Raw-SHIOKOJI* according to their preference and ingested the recommended amount of their selected product every day throughout the second phase. During the study period, the participants were prohibited from ingesting other food items containing *A. oryzae*, apart from the normal components of their diet.

On the first day of the study period, the participants completed a questionnaire regarding their daily bowel habits (number of bowel movements, use of laxatives, perceived difficulty in passing stool, and stool shape) as well as any changes in gastrointestinal symptoms (e.g., diarrhea and constipation) over the previous menstrual cycles (Day 1 Questionnaire). The participants were instructed to maintain a daily record of their food intake; bowel movements (difficulty of bowel movement using the Constipation Assessment Scale, stool characteristics using the Bristol stool scale, and number of bowel movements); and menstruation (dates of onset and end of menstruation) throughout the study period. After completing the study, the participants completed a self-administered questionnaire to determine whether bowel movement discomfort associated with menstruation was alleviated by the intake of food items containing *A. oryzae*

(Post-Completion Questionnaire). Four stool samples were collected in each phase over the entire study period. The collected stool samples were immediately stored at -80 ° C, and fecal bacterial content was quantified (*Bifidobacterium longum subs. longum*, *Enterobacteriaceae*, and *Clostridium perfringens*). Fecal pH and fecal water content were also assessed. In this study of 51 participants, 20 did not agree to continued intake, 8 did not fill in, 2 had irregular menstruation during the intervention test, and 10 had a shortage of samples. The analysis was performed on the remaining 11 participants. Among 11 participants, 6 were given *Amazake* and 5 were given *Raw-SHIOKOJI*. Menstrual abdominal discomfort in women in their 20s was noted during the luteal and menstrual phases, with 8 participants (72.7%) experiencing abdominal discomfort during the luteal phase and all participants experiencing abdominal discomfort during the menstrual phase. In the luteal phase, diarrhea and constipation were observed in 36.4% of the participants, and in the menstrual phase, 63.6% had diarrhea and 36.4% had constipation. Ingestion of *Amazake* or *Raw-SHIOKOJI* improved discomfort in 8 patients (72.7%). Analysis according to the menstrual cycle showed that improvement in the *Amazake*-intake group was significant in the menstrual period, and improvement in the *Raw-SHIOKOJI*-intake group was significant in the late



luteal phase. There was no significant difference in difficulty in passing stool, stool shape, bowel movement frequency, and fecal water content between the *Amazake*-intake group and the *Raw-SHIOKOJI*-intake group before, during, and after intake during the menstrual cycle. Fecal pH changed to alkaline after ingestion and became neutral ( $p < 0.05$ ) in the early luteal phase of the *Amazake*-intake group; however, there was no significant difference in fecal pH in the *Raw-SHIOKOJI*-intake group. There was no significant difference in *B. longum subsp. longum* and *C. perfringens* in the *Amazake* and *Raw-SHIOKOJI*-intake groups before, during, and after intake during the menstrual cycle. In the *Amazake*-intake group, *Enterobacteriaceae* was significantly reduced during the menstrual period compared with that before intake ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference in *Enterobacteriaceae* in the *Raw-SHIOKOJI*-intake group. After ingesting *Amazake* or *Raw-SHIOKOJI*, improvement was observed in 8 patients (72.7%) who reported abdominal discomfort associated with their menstrual cycles. Particularly, these participants showed improvement in both the symptoms of "constipation/stiff stool" and "diarrhea/loose stool." In previous studies, improvement in constipation symptoms were observed. However, in this study, no participants presented with constipation symptoms on a daily basis, but

improvement in abdominal discomfort associated with the menstrual cycle was observed. Furthermore, both constipation and diarrhea symptoms improved. In this study, no significant change was observed in the amount of *B. longum subsp. longum*, which is a useful bacterium in feces. Therefore, this could be excluded as a factor influencing the improvement of gastrointestinal symptoms as a result of ingesting food items containing *A. oryzae*. However, the detection rate of *C. perfringens*, which is considered a harmful bacterium, tended to decrease during ingestion compared to that before ingestion in the *Amazake*-intake group. It is suggested that the ingestion of *Amazake* or *Raw-SHIOKOJI* suppresses the proliferation of *C. perfringens* and contributes to a reduction in abdominal discomfort associated with the menstrual cycle.

Menstruating women are affected in various ways by the biological rhythm of the menstrual cycle. A study of menstruation in Japanese women reported that 95% of Japanese women experienced PMS. In this study, we focused on abdominal symptoms associated with PMS, and subjective indicators (diarrhea, constipation, and perceived difficulty in passing stool) and objective indicators (stool shape, bowel movement frequency, fecal pH, fecal water content, and bacterial content) were analyzed. In both Experiments 1 and 2, abdominal

discomfort associated with the menstrual cycle showed significant fluctuations in subjective indicators such as "diarrhea/constipation" and "bloating." We found that both *Amazake* and *Raw-SHIOKOJI* appeared to be effective in improving subjective indicators of abdominal discomfort associated with the menstrual cycle. Objective indicators such as bowel movement frequency, stool shape, and fecal water content were offset by averaging, and no significant changes were observed. However, individual differences were large. In some participants, bowel movement frequency decreased, and some participants showed hard stools in the late luteal phase. Some subjects not only improved their subjective symptoms by ingesting *Amazake* and *Raw-SHIOKOJI* but also changed stool properties from hard stool to normal stool. In addition, some participants showed an increase in the number of bowel movements.

The discomfort associated with the menstrual cycle often resolves spontaneously with the onset of menstruation. As these symptoms often improve spontaneously with the end of the menstrual phase, women presenting with these symptoms frequently do not seek intervention and tend to simply deal with the symptoms associated with menstruation because these symptoms tend to reoccur

and resolve every month. It is reported that very few women seek treatment for gastrointestinal symptoms associated with their menstrual cycle. Abdominal discomfort associated with the menstrual cycle is often overlooked because it is considered a part of women's lives. However, a few studies have examined this topic in healthy Japanese women. In Europe and the United States, it is reported that many cases of PMS are owing to obesity. However, reported in Asia and some parts of Europe, it is often due to a propensity of women to be thin and a tendency to feel excessive cold. Symptoms of premenstrual syndrome vary depending on factors such as regional differences, ethnicity, and lifestyle. In Japan, 5.4% of women with PMS cannot maintain their normal social activities and abnormal bowel movements during a woman's youth tend to exacerbate abnormal bowel movements during menopause. Therefore, resolving the problem of gastrointestinal symptoms associated with the menstrual cycle is one of the most important challenges associated with PMS.

The results of this study show that ingestion of *Amazake* and *Raw-SHIOKOJI* may reduce abdominal discomfort, especially abdominal discomfort associated with the luteal phase and late menstrual cycle and may improve

menstruating women's health and quality of life. We recommend that women in particular incorporate food items containing *A. oryzae* into their daily diet. However, easy-to-ingest food items containing *A. oryzae* may be difficult to obtain. We suggest that the further development of easy-to-ingest food items containing *A. oryzae* has the potential to alleviate gastrointestinal symptoms of PMS on a larger scale than the current study.