

令和 2 年 9 月 11 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K12340

研究課題名(和文)産後の母親の早朝覚醒時唾液中メラトニン値による生体時計の評価とその臨床的意義

研究課題名(英文)Evaluation of saliva melatonin dynamics during the period of morning awakening and its clinical significance in the postpartum mothers

研究代表者

兒玉 英也(Kodama, Hideya)

秋田大学・医学系研究科・教授

研究者番号：30195747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、産後の母親で朝の覚醒がメラトニンの減少と同調しない状況が、心的ストレスの増加と関連するのかを明らかにすることを目的とした。産後1カ月の健康な母親101名を対象とし、3日間のアクチグラフによる夜間睡眠の加速度データと照度データを収集し、覚醒時と覚醒30分後の唾液中メラトニン濃度の測定を行い、心的ストレスをエジンバラ産後うつ質問票(以下EPDS)により評価した。覚醒時のメラトニン動態から、母親の覚醒が習慣的にメラトニン減少の位相のどの位置にあるかを推定した。その結果、覚醒がメラトニン減少の位相より後退していた母親(n=14)はEPDSが高く、心的ストレスが増加していると推測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、朝の覚醒が生体時計(メラトニンの減少の位相)よりも後退している産後の母親では、心的ストレスが増大していることを初めて明らかにした独創的な報告である。早朝30分後のメラトニン値が高い母親に対し、光環境の調整や人工的に強い光を浴びる光療法が、生体時計の機能を正常化し、心的ストレスの軽減をもたらす可能性が示唆された。この知見は、産後の女性の心的ストレス軽減に向けた合理的な介入方法の確立につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to determine whether the condition in which morning awakening was not synchronized with the phase of melatonin decrease was associated with increased mental stress in postpartum mothers. For 101 healthy mothers one month after delivery, acceleration and illuminance data of nocturnal sleep were collected by actigraphy, and saliva melatonin concentration was measured at waking and 30 minutes after waking for 3 consecutive days. The mothers' mental stress was evaluated by the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). According to the melatonin dynamics during the awakening period, the habitual position of the phase of melatonin decrease at awakening was estimated in each mother. As a result, mothers whose waking was receded with a phase of melatonin decrease demonstrated higher EPDS, indicating increased mental stress in the mothers.

研究分野：母性看護学

キーワード：産褥婦 概日リズム メラトニン 育児ストレス 睡眠障害 産後うつ病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

産後の女性は母親になった喜びを自覚する一方で、育児中心の生活に当惑して心的ストレスを増加させやすく、分娩を経験した女性の約 15%は、産後うつ病に罹患する。産後うつ病の発症には様々な要因が関連しているが、近年、程度の差はあるものの睡眠障害が関与することが報告されている(1)。育児に従事する母親の夜間睡眠は、授乳や夜泣きの対応により寸断され、そのための心的ストレスの増大が産後うつ病のリスクを形成しうる。しかし、睡眠障害は産後多くの母親が経験しているにもかかわらず、うつ病を発症する女性はその一部である。個々の母親で睡眠障害が産後うつ病に繋がる理由に関しては、より合理的な説明が求められている。

睡眠覚醒リズム、深部体温、自律神経活動、ホルモン分泌などの生体機能には概日リズムが存在し、それによって我々は 24 時間周期の地球環境に適応している。視床下部に存在する生体時計は、フリーランの状態にあると 24 時間のリズムを逸脱してしまう。そこで我々は毎朝、光刺激などの調整因子を利用して生体時計を 24 時間周期にリセットしている(2)。生体時計がうまく同調されないと時差ボケの状態となり、睡眠の質の低下、日中の眠気の増大、疲労感や抑うつ気分の増加といった quality of life の低下を招く。このような生体時計の機能的失調は、精神障害の患者で多く観察され、個体の精神状態と密接にリンクすると考えられている(3,4)。産後の母親は、夜間は哺育や夜泣きの対応のため覚醒を余儀なくされ明るい光を浴びることが多い一方で、日中は室内の太陽光の乏しい環境で過ごす時間が長い。このような睡眠障害と不自然な光環境が日常となることで、産後の母親の生体時計は慢性的に失調状態にある可能性がある。そしてそのような状況は、産後うつ病のリスクを形成する可能性がある。

松果体から放出されるメラトニンは、夜間にのみ大量に合成・分泌され、朝の光刺激により抑制されることで、光刺激による体内時計の同調に深く関わっている。その血中並びに唾液の濃度には明瞭な概日リズムが存在することから、個体の体内時計の有力な指標となる(5)。精神障害の患者では、メラトニンの概日リズムに位相の変化や夜間の分泌低下が観察される(3,4)。うつ病の既往歴のある母親や産後うつ病に罹患した母親では、メラトニンの概日リズムが対照群と異なった動態にあると報告されている(6-8)。しかし、特に精神障害の既往のない一般的な母親の心的ストレス増大に、メラトニンの概日リズムが関わっているとする明確なエビデンスは報告されていない。

2. 研究の目的

朝の覚醒時に強い光を浴びて生体時計をリセットすることは、生体時計を正常に機能させる重要な営みである。しかし、産後の母親は、その置かれた状況から考察すると、そのような営みは困難な状況が通常で、覚醒のタイミングと朝のメラトニン減少の位相は同調していない可能性が推測される(以下非同調覚醒)。本研究は、産後の母親において非同調覚醒が産後の母親の心的ストレスの増加をもたらすのかどうかを明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

1) 対象

本研究は、事前に秋田大学医学部並びに研究協力施設の倫理審査委員会の承認を受けてから行った。産後 1 カ月の産後健診で本学の関連病院を訪れた母親に対し、研究の趣旨の説明を行って協力を募った。対象は、健康な単胎児を出産し、現時点で育児の主たる担い手となっている健康な母親に限定した。精神疾患の既往、パートナー不在、飲酒または喫煙の習慣、低経済状態など、産後うつ病の明らかなリスク因子を有する母親は、対象から除外した。

2) 夜間睡眠の客観的評価ならびに光環境の評価

対象となった母親に対して、光センサーの内蔵された腕時計型加速度センサー、アクチグラフ (Watchware、米国 AMI 社) の使用方法を説明した。その後、それぞれの母親にアクチグラフを自宅に持参してもらい、就寝前に非利腕の手関節に装着してそのまま 3 日後の朝まで装着してもらった。また環境の照度をできるだけ正しくモニターするため、アクチグラフをできるだけ露出した状態にするようお願いした。3 日間の装着を終えたアクチグラフは、郵送にて回収した。

アクチグラフからパソコンにダウンロードした加速度データは、解析ソフト (AW2、AMI 社、米国) を用いて各エポックの睡眠と覚醒の区別を行い、必要なパラメータを抽出した(9)。また、アクチグラフの照度データからは、就床時間帯の平均照度と最大照度、覚醒後 30 分間の平均照度と最大照度を算出した。

3) 早朝覚醒時の唾液中メラトニン濃度の測定

母親に、アクチグラフを装着した 3 日間、朝の覚醒時とその 30 分後の計 2 回 (3 日間で合計 6 回) 唾液を市販のキット (Buhlmann 社、スイス) を用いて自己採取してもらった。採取した唾液は直ちに冷凍庫で凍結してもらい、後日郵送にて回収した。唾液中メラトニン濃度は、サンプル収集から 3 ヶ月以内に ELISA 測定キット (Salimetrics 社、米国) を用いて、デュプリケートアッセイにより測定した。唾液中のメラトニン濃度は血中のホルモン濃度とほぼパラレルに変動し、夜間のピークの値は血中濃度の約 1/3 と報告されている(10)。キットに記載されている 0pg/ml と区別のできない機能的な測定限界は 1.47pg/ml で、Intra-Assay Precision と Inter-Assay Precision は、それぞれ 10% 以下と 15% 以下である。

4) 心的ストレス並びに主観的な睡眠の質の評価

母親の産後うつ病のリスクを、エジンバラ産後うつ病調査票 (Edinburgh Postnatal

Depression Scale、以下 EPDS) により評価した(11)。また、母親の最近数週間の睡眠の主観的な評価を、ピッツバーグ睡眠質問票 (Pittsburg Sleep Quality Index, 以下 PSQI) により行った(12)。

5) 統計

統計解析には、解析ソフト JMP Ver.14 (SAS Institute Inc.米国)を用いた。多くの変数が正規分布をしていないことから、グループの値は中央値(4分位点)で表記し、相関関係並びに群間の比較にはノンパラメトリック検定を用いた。母親のメラトニン濃度とアクチグラフの各変数の固体内変動は、変量モデル(random effect model)に基づく級内相関係数で評価した。

4. 研究成果

1) 対象の背景因子

対象となった101例の母親の平均年齢は31.4歳(範囲21-41歳)で55名(54%)は今回が初産だった。97名(97%)は正期産で、35-36週で早産した母親が4名存在した。低出生体重児(出生体重2500g未満)を出産した母親は5例存在した。EPDSの中央値(4分位点)は3(2-5)で、カットオフ値の9点以上は5名(5%)だった。PSQIの中央値(4分位点)は7(5-9)で、カットオフ値の6以上は65名(64%)だった。

2) 覚醒時間帯の唾液中メラトニン濃度とアクチグラフによる夜間睡眠の睡眠変数と照度変数

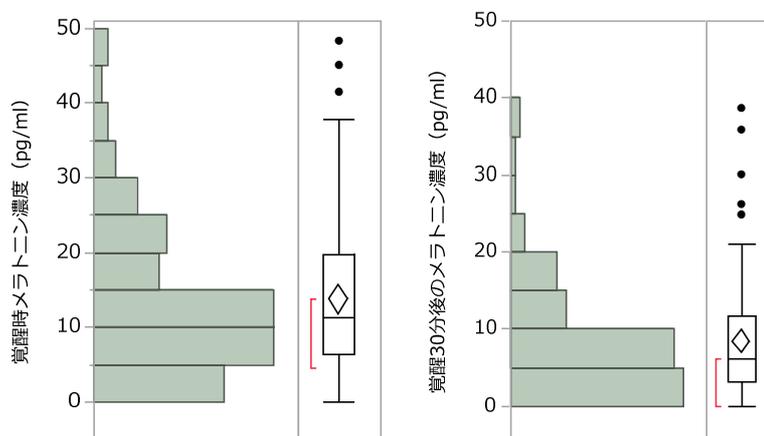
101例の母親の303個のアクチグラフのデータに、アクチグラフ装着不良によると思われる解析困難データが8個存在した。各母親の覚醒時間帯の唾液中メラトニン濃度を、3日間のデータを平均して定めた。各母親のアクチグラフによる夜間睡眠の睡眠変数と照度変数も同様に3日間のデータを平均して定めたが、欠損データが1日存在した8名は2日間の値の平均値とした。

母親の睡眠変数と照度変数、並びに覚醒時間帯のメラトニン濃度の分布と級内相関係数を表1に示す。各睡眠変数の級内相関係数は、0.378-0.569に分布していたが、照度変数の級内相関は0.195-0.309と比較的低値だった。メラトニン濃度の級内相関係数は約0.497-0.504で、覚醒時刻の級内相関係数に近い値だった。

母親の覚醒時間帯の唾液中メラトニン濃度の分布を図1に示す。覚醒時の分布は左方に変異し、覚醒から30分後の唾液中メラトニン濃度の分布はさらに左方に変異していた。88名(87%)の母親は覚醒から30分後にかけてメラトニン濃度は減少し、75名(74%)の母親は覚醒時の値からの減少率は20%以上だった。

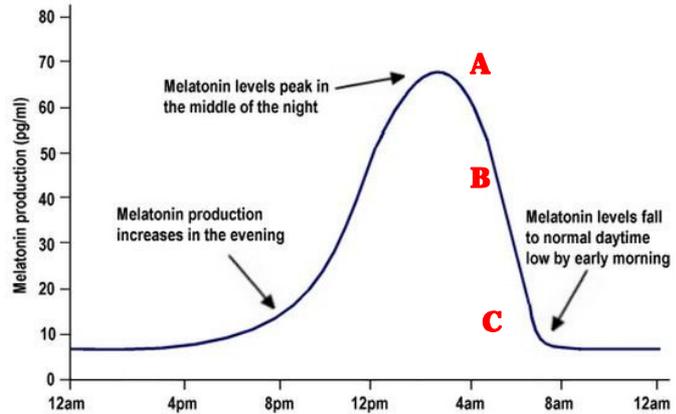
	中央値(四分位点)	範囲	級内相関係数(3,3)
睡眠変数			
就寝時刻(時:分)	23.0 (22.3-23.9)	19.4-25.7	0.569
覚醒時刻(時:分)	6.96 (6.42-7.66)	4.85-9.54	0.532
就床時間(分)	475 (435-522)	354-622	0.397
総睡眠時間(分)	357 (318-390)	211-512	0.41
睡眠効率(%)	74.4 (68.5-79.2)	58.3-96.7	0.435
総覚醒時間(分)	112 (88-138)	9-214	0.378
覚醒回数(回)	4.7 (3.3-6.0)	1.0-10.7	0.438
照度変数			
就床時間帯の平均照度(ルクス)	1.3 (0.5-4.3)	0.0-53.6	0.234
就床時間帯の最大照度(ルクス)	51.2 (24.7-102.2)	5.8-674.0	0.309
覚醒後30分間の平均照度(ルクス)	41.3 (18.5-76.0)	0.54-295.41	0.304
覚醒後30分間の最大照度(ルクス)	149.7 (76.3-300.8)	1.7-728.7	0.193
唾液中メラトニン濃度			
覚醒時(pg/ml)	11.25(6.43-19.6)	0.01-48.26	0.504
覚醒30分後(pg/ml)	6.20(3.13-11.78)	0.01-38.61	0.497

図1 母親の覚醒時間帯の唾液中メラトニン濃度の分布



3) 母親の覚醒時におけるメラトニンの概日リズムの減少の位相の推定

今回の調査で、覚醒時間帯のメラトニン値の級内相関係数から考察すると、母親が毎朝メラトニン減少の位相のどの時点で覚醒するかは、ある程度習慣化されていると思われる。しかし、メラトニンの夜間の分泌量や阿蘇の減少のスロープには大きな変動が観察された。ず2右に、想定される母親の覚醒時におけるメラトニンの概日リズムの減少の位相をA、B、Cで示す。メラトニンのレベルが急速に減少する位相の前または比較的早い段階で母親が覚醒を自覚した場合(A)、覚醒30分後であってもメラトニン値はまだ高い値と考えられる。メラトニンの急速な減少の位相が終わった段階で母親が覚醒を自覚した場合(C)、メラトニン値は覚醒時から低い値をとると考えられる。また、メラトニンの急速な減少の位相と一致して母親が覚醒を自覚した場合(B)、覚醒時から覚醒30分後に向けてメラトニン値は大きく減少すると考えられる。そこで、覚醒30分後の唾液中メラトニン濃度が16.0pg/ml以上だった母親を、ポイントAで覚醒したとみなしてA群(n=14)、覚醒時にメラトニン濃度が5.0pg/ml以下だった母親を、ポイントCで覚醒したとみなしてC群(n=18)、その他の母親をポイントBで覚醒したとみなしてB群(n=69)に区分した。



4) 覚醒時間帯におけるメラトニン減少の位相による、睡眠変数、照度変数、PSQI、EPDSの比較

覚醒時間帯のメラトニン減少の位相が異なると考えられる3群の母親の睡眠変数、照度変数、PSQI、EPDSを表2に示す。就眠時刻、就床時間と総睡眠時間に群間の有意差が認められ、A群が他の群と比較して就床時間と総睡眠時間が有意に短かった。照度変数に関しては、群間の差は有意でなかった。しかし、A群の覚醒後30分間の平均照度は60ルクス以下、覚醒後30分間の最大照度は200ルクス以下に分布していた。EPDS得点の中央値(4分位点)は、A群4.5(3.5-7)点で、B群3(2-5)点で、C群4(2-7)点で、3群間に有意差が認められ(p=0.022、Kruskal-Wallis検定)、A群がBと比較して高い値だった(p=0.014、Steel-Dwass検定)。尚、母親の背景因子に関しては、群間で差を認めなかった(結果省略)。

	一元配置検定		多重比較(p値)		
	カイ二乗	P値	A vs B	A vs C	B vs C
就眠時刻(時:分)	3.59	0.166	0.183	0.289	0.063
覚醒時刻(時:分)	0.94	0.625	0.361	0.389	1
就床時間(分)	6.51	0.039	0.046	0.014	0.235
総睡眠時間(分)	8.01	0.018	0.018	0.003	0.445
睡眠効率(%)	1.1	0.578	0.315	0.589	0.671
総覚醒時間(分)	2.21	0.331	0.616	0.459	0.15
覚醒回数(回)	0	1	0.983	0.995	1
就床時間帯の平均照度(ルクス)	0.62	0.732	0.48	0.49	0.871
就床時間帯の最大照度(ルクス)	0.33	0.849	0.648	0.706	0.726
覚醒後30分間の平均照度(ルクス)	3.6	0.166	0.079	0.088	0.722
覚醒後30分間の最大照度(ルクス)	5.07	0.079	0.025	0.097	0.859
PSQI	0.68	0.711	0.489	0.789	0.587
EPDS	7.64	0.022	0.014	0.647	0.085

P値はWilcoxon検定による

5) 考察

産後の母親の覚醒時のメラトニン濃度は、広範囲に分布し左方に偏移していた。そして、覚醒30分後のメラトニン濃度の分布はさらに左方に偏移し、覚醒から30分間にメラトニンの抑制が進行したと考えられる。この時間帯の母親間のメラトニン動態の個体差は極めて大きく観察されたが、この個体差には二つの要因が関わっていると考えられる。第一の要因は、母親が朝のメラトニン減少の位相のどの段階で覚醒を自覚するかである。朝のメラトニンの本格的な減少の始まる前に覚醒すれば、覚醒時のメラトニン濃度は高く、逆にメラトニンの減少が終了してから覚醒すれば、覚醒時のメラトニン濃度は低くなる。第二の要因は、覚醒してからのメラトニン減少の速度である。メラトニンの夜間の分泌量が減少していれば、メラトニン減少の振幅は減少する可能性がある。また、覚醒時に強い光を浴びれば、急速なメラトニンの減少が起こると考えられる。これらの要因がそれぞれ複合的に作用した結果、覚醒時間帯のメラトニン動態に大きな

個体差が現れると考えられる。

覚醒時のメラトニン濃度の級内相関係数は比較的高く、母親が毎朝メラトニン減少のどの時点で覚醒を迎えるかは、ある程度習慣化された現象と考えられる。非同調覚醒には、覚醒がメラトニン減少の位相よりも後退している場合（A群）と前進する場合（C群）が考えられるが、A群の母親は、就床時間と総睡眠時間が有意に短かった。このことから、A群の母親は、覚醒の時点で生体時計の位相はまだ睡眠のままと考えられ、自然に覚醒するタイミングよりも早期に覚醒を自覚している可能性が考えられる。また、A群の母親は、覚醒後30分の室内環境の照度が低いことから、覚醒後もしばらく光の乏しい室内環境で過ごしていたと推測される。このことで、覚醒後30分経過しても、メラトニンは高い値のまま十分に抑制されていなかったと考えられる。

A群の母親のEPDSは有意に高値だった。非同調覚醒が母親の心的ストレスの増加と関連する場合、その因果関係については、慎重な考察が必要である。心的ストレスを自覚した母親が、メラトニンが減少しないまま覚醒を自覚するのは、心的ストレスによる「結果」と説明できる。しかし、思春期に見られるような睡眠位相の後退が心的ストレスの増大に先行しているとすれば、この状況は「原因」とみなされる。多くのEPDS高得点の母親では、「原因」と「結果」の双方で非同調覚醒と心的ストレスが関連していて、一方向的な状況ではない可能性も推測される。これまで、産後うつ病の母親のメラトニンの概日リズムに関しては、朝の血中メラトニン値が対照女性より高い値で推移すること、夜間のメラトニンの上昇開始のタイミングが遅延することが報告されている(7,8)。また、うつ病の既往のある母親では、尿中メラトニン代謝産物のピークが遅延していたことが報告されている(6)。従って、うつ症状を有するまたは既往のある産後の母親では、一般的にメラトニンの概日リズムは後退しやすと考えられる。また、睡眠障害が産後うつ病と関連するとする報告は多いが、そのエビデンスは強いものから弱いものまで、様々である(1)。今回の検討から、A群は夜間の総時間が短く、そのことが、覚醒がメラトニン減少よりも前進していた要因となった可能性がある。睡眠障害が産後うつ病と関連する背景因子として、生体時計の機能的失調が深くかかわっている可能性があり、今後の検討が必要である。

本研究の限界と問題点について考察する。第一に、対象となった母親は産後1か月だが、一般的に育児ストレスが増大するのは産後3ヶ月頃とされ、対象にEPDSの重症例が少なかった要因と考えられる。観察時期が異なればより明確な結論が得られた可能性がある。第2に、今回のデータが、母親の日常の状況を正しく反映しているのかについて、限界がある。被検者となるストレスで、日常の睡眠パターンが変化した可能性がある。また、メラトニンの概日リズムの個体内変動は、うつ症状の強い対象ほど大きく、3日間のデータで個体内変動を評価するには限界がある。第3に、EPDSを用いて心的ストレスを定量的評価することの限界である。EPDSは産後うつ病のスクリーニングとして使用されているが、今回観察された正常範囲の有意差にどれだけ臨床的な意味があるのかは、議論のあるところである。心的ストレスの客観的な尺度として、覚醒時のコルチゾールの濃度も測定すれば、より明確な結論が導かれた可能性がある。

本研究は、朝の覚醒がメラトニンの減少の位相よりも前進している産後の母親で心的ストレスが増大していることを初めて明らかにした。近年、産後うつ病の治療に光療法が導入されて一定の効果が確認されたことから光療法を産後うつ病の予防的介入に利用できないかが検討されている。母親の抑うつ症状に覚醒時のメラトニン濃度の上昇が伴っている場合、早朝の光療法による介入は論理的に推奨できると考えられる。今回の結果から、EPDSが高得点の母親で覚醒30分後のメラトニン値が上昇している場合、光療法の適応があることを提唱したい。

文献

1. Lawson A., et al. The relationship between sleep and postpartum mental disorders: A systematic review. *J Affect Disord.* 2015 May 1;176:65-77.
2. Watanabe K., et al. Light-Induced resetting of the circadian pacemaker: quantitative analysis of transient versus steady-state phase shifts. *J Biol Rhythms.* 2001 Dec;16(6):564-73.
3. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol.* 2008 Oct;23(7):571-85.
4. Melo MCA., et al. Chronotype and circadian rhythm in bipolar disorder: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017 Aug;34:46-58.
5. Arendt J. Melatonin and human rhythms. *Chronobiol Int.* 2006;23(1-2):21-37.
6. Tuunainen A., et al. Depression and endogenous melatonin in postmenopausal women. *J Affect Disord.* 2002 May;69(1-3):149-58.
7. Parry BL, Meliska CJ, Sorenson DL, Lopez AM, Martinez LF, Nowakowski S, Elliott JA, Hauger RL, Kripke DF. Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed women and women with personal or family histories of depression. *Am J Psychiatry.* 2008 Dec;165(12):1551-8.
8. Sharkey KM., et al. Circadian phase shifts and mood across the perinatal period in women with a history of major depressive disorder: a preliminary communication. *J Affect Disord.* 2013 Sep 25;150(3):1103-8. doi: 10.1016/j.jad.2013.04.046. Epub 2013 May 21.
9. Sadeh A., et al. Activity-based sleep-wake identification: an empirical test of methodological issues. *Sleep.* 1994 Apr;17(3):201-7.
10. Buysse DJ., et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193-213.
11. Cox JL., et al. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry.* 1987 Jun;150:782-6.
12. Berson DM., et al. Phototransduction by retinal ganglion cells that set the circadian clock. *Science.* 2002 Feb 8;295(5557):1070-3.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 工藤直子、篠原ひとみ、兒玉英也、成田好美、小西真愉子
2. 発表標題 産後1か月の母親の早朝覚醒時の唾液中メラトニン濃度と睡眠、精神状態との関連
3. 学会等名 日本母性衛生学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	篠原 ひとみ (Shinohara Hitomi) (80319996)	秋田大学・医学系研究科・教授 (11401)	