

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25862197

研究課題名(和文)分娩期における酸化ストレス度と抗酸化力の推移

研究課題名(英文)Changes in oxidative stress and anti-oxidative potency during delivery

研究代表者

田中 泉香(Tanaka, Izuka)

名古屋市立大学・看護学部・助教

研究者番号：70620805

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：分娩期における酸化ストレス度と抗酸化力の推移を解明することと、その高低に関わる影響因子を明らかにすることを目的とし、妊娠後期の女性を分娩終了時まで縦断的に追って、酸化ストレス度と抗酸化力の測定と生活習慣に関する質問紙調査を実施した。その結果、分娩期での酸化ストレス度は妊娠期よりも高くなり、抗酸化力は低くなるという結果が得られた。また、妊娠期と分娩期の酸化ストレス度には正の相関が認められた。酸化ストレス度を低く保つ要因としては、非妊時BMIが肥満にならないような体重管理が重要であることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：The present study aimed to determine changes and factors involved in oxidative stress and anti-oxidative potency during delivery in post-partum women. Oxidative stress was higher and anti-oxidative stress was lower during delivery than during the third trimester. The amounts of oxidative stress during the third trimester correlated with that during and after delivery. Oxidative stress during delivery correlated with the body mass index (BMI) of non-pregnant women. These results showed that while delivery correlates with high levels of oxidative stress, weight control during pregnancy is important for maintaining low levels of oxidative stress.

研究分野：助産学・母性看護学

キーワード：酸化ストレス度 抗酸化力 妊婦 産婦 分娩 血液

1. 研究開始当初の背景

(1) 酸化ストレスの学術的背景

酸化ストレスは、「生体の酸化反応と抗酸化反応のバランスが崩れ、前者に傾き、生体にとって好ましくない状態」と定義されている。酸化ストレスに関する研究は数多くされており、酸化ストレスの発生・増悪は放射線・紫外線、老化、虚血再還流、化学物質・薬剤、炎症、代謝、激しい運動、アルコール摂取、喫煙などに関連していると言われている (錦織, 2010 ; Noriko S., Da-Hong W., Noriko T. et al., 2009 ; 吉川, 2008)。また、臨床においても、高血圧と酸化ストレスパラメーターとの相関を示していること (Rodrigo R., Prat H., Passalacqua W. et al., 2007) や、健常者に比べて糖尿病患者は酸化ストレス度が有意に高い (高松・中山・古屋他, 2004) という報告などがあ

(2) 周産期における酸化ストレス

周産期においては、酸化ストレスマーカーであるチオバルビタール酸反応種 (TBARS) とプロテインカルボニルの数値が子癩前症妊婦で高値を示したという報告 (Fabiana B., Francieli G., Thaize B. et al., 2008) や、妊娠初期における酸化ストレスのうち、酸化ストレスマーカーであるイソプロスタンが子癩前駆症状を増加し、流産を招くという報告がある。また、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG (8-ヒドロキシデオキシグアノシン) が妊娠継続期間を短縮させ、低出生体重児の出生につながるという報告がされている (Peter S., Scholl T., Schluter M. et al., 2008)。

2. 研究の目的

本研究では、分娩期における酸化ストレス度・抗酸化力の推移を解明することとする。また、安全・安楽な分娩管理の提供に向けた妊娠期からの助産ケア介入を目的とした、酸化ストレス度・抗酸化力に対する影響因子を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者: A 県にある病院の産婦人科で、妊娠 30 週頃の妊婦健康診査を受診された妊娠後期の女性全員を対象に、研究の内容を書面と口頭にて説明し、同意の得られた者を対象者とした。なお、同意を得られた時点で妊娠による合併症を有しておらず、妊娠経過に異常のない妊婦とし、早産や帝王切開事例は除外とした。

(2) 研究期間: 平成 24 年 10 月から平成 28 年 3 月まで

(3) 調査方法: 酸化ストレス度と抗酸化力の測定は、対象者から血液試料を採取して分析を行った。試料採取時期は縦断的に行い、妊娠後期 (妊娠 33 から 39 週) の妊婦健康診

査受診時、分娩進行中 (分娩第 1 期から分娩第 2 期)、児娩出後の計 3 回真空採血管 (セキスイインセパック® - D) を用いて 5ml の血液を採取した。採血には単包化アルコール綿、採血針、真空管ホルダーを使用し、各個人各回使い捨てとした。また、妊娠後期には生活習慣に関する質問紙調査を実施した。その他、診療録や助産録を用いて基礎的情報の収集をした。

酸化ストレス度と抗酸化力の測定

血液試料は研究協力施設の検査室で遠心分離し、取り出した血清を用いて、採血後 72 時間以内に研究者が酸化ストレス度と抗酸化力の測定を行った。測定機器はフリーラジカル解析装置 FREE (Diacron 社製、輸入元 WISMERLL 社) を用いた。測定キットは、酸化ストレス度の測定に d-ROMs テスト (正常範囲: 200 から 300 U.CARR) (Diacron 社製)、抗酸化力の測定に BAP テスト (最適値: 2200 μ M 以上) (Diacron 社製) を使用した。

調査項目

基礎的情報として、年齢、身長、非妊時体重、妊娠歴、出産歴、既往歴、妊娠経過 (体重、血圧、異常の有無など)、分娩経過 (分娩週数、分娩時体重、分娩所要時間、分娩様式、分娩時出血量、臍帯動脈血 pH、出生児体重など)、血液検査データ (白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数) の情報収集をした。また、妊娠期においては生活習慣に関する情報として、喫煙歴の有無、食事バランス意識の有無、運動習慣の有無、熟睡感の有無、サプリメント摂取の有無と内容についての質問紙調査を行った。

(4) データの分析

得られた情報を独立変数とし、酸化ストレス度と抗酸化力の基礎統計処理を行った。Shapiro-Wilk 検定により正規性の検定を行ったうえで、2 者間の平均の差の検定には Mann-Whitney の U 検定と t 検定を用いた。また、2 時点の平均の差の検定には Wilcoxon の符号付順位検定を行った。相関関係には Spearman の順位相関係数を行った。統計ソフトは IBM SPSS Statistics 19 を用いた。

(5) 倫理的配慮

研究の説明には、母親教室や助産外来で研究に関する広報を事前に行い、突然の研究依頼とならないように配慮した上で、研究参加が自由意思であること、参加を拒否しても何ら不利益を被らないこと、データは連結可能匿名化で収集し、検査結果の個人データは各個人へ示していくことなどを明記し、書面と口頭にて同意を得た。また、研究によって行われる児娩出後の採血においては、そのリスクや補償について十分な説明を行った。なお、名古屋市立大学看護学部研究倫理審査委員会の承認 (ID 番号: 12017-3) と研究協力施設での倫理審査委員会より承認 (受付番号:

725) を得て実施した。

4. 研究成果

研究の同意を得られた 153 名のうち、妊娠合併症の発症や試料採取不足、調査票の不備などを除いた 104 名を分析対象とした。

(1) 分娩期における酸化ストレス度と抗酸化力の推移

分娩進行中の酸化ストレス度は 718.4 ± 124.6 U.CARR、抗酸化力は 1777.9 ± 340.8 μ M、児娩出後の酸化ストレス度は 721.6 ± 128.5 U.CARR、抗酸化力は 1802.0 ± 380.5 μ M であったが、酸化ストレス度と抗酸化力ともに各々の時期に有意差は認められなかった。得られた結果を同じ定量法で測定されたデータの健常女性群や妊婦群の平均値と比較すると、分娩期における酸化ストレス度はかなり高く、抗酸化力も低いことが明らかとなった。分娩期では呼吸法や陣痛による子宮収縮により、一時的に呼吸や心拍出量などが増加する。呼吸や心拍出量に影響をもたらす運動は酸素摂取量が増加することで、酸化ストレスの発生量も著しく増加するとされている。特に、非鍛練者においては急性の運動は酸化ストレスを増加させるとの報告(沖田, 2006)があることより、分娩期には運動と同様に、必然的に酸化ストレス度が高まりやすい状況であることが考えられる。

(2) 分娩進行中における酸化ストレス度と抗酸化力の影響要因

分娩進行中の試料採取時期での比較では、分娩第 1 期活動期が分娩第 2 期に比べて抗酸化力が有意に高かった ($p < 0.01$)。その他の変数に酸化ストレス度と抗酸化力の有意差は認められなかった。また、酸化ストレス度と非妊時 BMI に正の相関 ($r = 0.202, p < 0.05$)、抗酸化力と出生体重に負の相関が認められた ($r = -0.207, p < 0.05$)。

本研究では分娩様式による有意差も認められず、分娩に直接的に関わる分娩所要時間や陣痛促進剤使用の有無がその高低に影響しているという結果は得られなかった。この結果は分娩という一時的な身体変化は酸化ストレス度に大きな影響をもたらすが、分娩に関わる要因がその高低に影響をもたらすことはないことを示唆する。

分娩進行中における酸化ストレス度の高低に関わる要因として、本研究では酸化ストレス度と非妊時 BMI に正の相関が認められたことより、非妊時 BMI という非妊時の状態が影響していることが挙げられる。

一方、分娩進行中の試料採取時期別の抗酸化力の比較では、分娩第 2 期では有意に低下することが認められた。分娩第 1 期で妊娠期に比べて強い酸化ストレスの影響を受け、それに対する抗酸化機構の働きにより、抗酸化力が消費された結果を反映していることが考えられる。

(3) 児娩出後における酸化ストレス度と抗酸化力の影響要因

年齢層においては、30 歳代群が 40 歳代群に比べて酸化ストレス度が有意に低く ($p < 0.05$)、20 歳代群が 40 歳代群に比べて酸化ストレス度が有意に低かった ($p < 0.01$) (表 5)。また、分娩時出血量においては、500ml 未満群が 500ml 以上群に比べて抗酸化力が有意に高かった ($p < 0.05$)。

分娩期における酸化ストレス度は、20 歳代群と 30 歳代群の間には有意差は認められなかったものの、20 歳代群が 40 歳代群より低く、30 歳代群が 40 歳代群より低いという結果が得られたことより、年齢による影響を受けることが考えられる。酸化ストレス度と年齢には正の相関が認められる(渡辺他, 2014)との報告もあり、加齢による酸化ストレス度への影響が児娩出後に現れたことが考えられる。

一方、抗酸化力に年齢との関係は認められず、分娩時出血量 500ml 未満群が 500ml 以上群に比べて有意に高いという結果が得られた。血漿には循環血液中の脂質や蛋白、血管系を覆っている血管内皮細胞をはじめとする細胞群を酸化ストレスから防御する抗酸化作用を持ったアスコルビン酸や α -トコフェノールなどの生理活性物質が存在している (Helmut S., 1991) と言われており、分娩による血液の損失は抗酸化力を失うことにつながるということが考えられる。

(4) 妊娠期と分娩期の関係

妊娠期における酸化ストレス度は 667.7 ± 128.5 U.CARR、抗酸化力は 1751.9 ± 280.9 μ M であった。酸化ストレス度は、妊娠期が分娩進行中に比べて有意に低く ($p < 0.01$)、児娩出後に比べても有意に低かった ($p < 0.01$) が、抗酸化力には有意差は認められなかった。また、妊娠期と分娩進行中の酸化ストレス度には正の相関が認められ ($r = 0.724, p < 0.01$)、同様に妊娠期と児娩出後にも正の相関が認められた ($r = 0.674, p < 0.01$)。

妊娠期の酸化ストレス度と分娩期の酸化ストレス度には正の相関が認められた。妊娠期と分娩期の酸化ストレス度の関連について述べられているものはなく、本研究で得られた結果は、分娩期で明らかに高くなる酸化ストレス度を、妊娠期からより低く保つことが重要であることを示唆している。

一方で、抗酸化力には妊娠期から分娩期にかけて有意差は認められず、妊娠期での状態をほぼ維持したままであった。一般にもスーパーオキシドディスムターゼ (SOD) は、活性酸素やフリーラジカルの生成抑制や、消去、補足、安定化などの酸化ストレスに対する防御機構などが働く(野口, 2003) と言われている。本研究においても、抗酸化力は分娩による影響を強く受けないあるいは酸化ストレスに対する防御機構が働き、抗酸化力を高

く維持することで生体のホメオスタシス調節機構が維持され、ある一定の状態を経過できたことが考えられる。

(5) 今後の展望

今後は妊孕可能な女性の酸化ストレスレベルの測定を行い、その変化の推移を解明すること、また、分娩より影響される酸化ストレス度が産後にどれほどの経過で正常レベルまで回復するかを解明し、女性の健康支援プログラムの開発を行うことを検討している。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

田中泉香、北川真理子：分娩期における酸化ストレス度と抗酸化力の推移、母性衛生、査読有、57巻2号(平成28年7月発行予定)

〔学会発表〕

なし

〔図書〕

なし

〔産業財産権〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

田中 泉香 (TANAKA IZUKA)

名古屋市立大学・看護学部・助教

研究者番号：70620805

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし