

令和元年9月5日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K11655

研究課題名（和文）バイオマーカーを用いた妊娠期からの産後鬱スクリーニングプログラム開発に関する検討

研究課題名（英文）Study of Development of Postnatal Depression Screening Program Using Biomarkers from Pregnancy

研究代表者

川野 亜津子（Kawano, Atsuko）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：10550733

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠期から産褥期までのストレスバイオマーカーとEPDS、睡眠状態（PSQI-J）、ストレス対処能力（SOC）との関連、および妊娠期と産褥期のデータの関連性を検討し、産後うつの可能性や早期発見の評価に妥当であるか検討した。妊娠期のストレスバイオマーカーは、産褥期の心理状態を反映すること、睡眠状態およびストレス対処能力が、ストレスバイオマーカーと強い相関が認められたことから、生活状況が不規則であり、身体への襲侵が大きい周産期の女性の精神状態を把握するための（心理的）ストレス指標としての有用性は慎重に検討していく必要があることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠期と産褥期のストレスバイオマーカーおよびGHQに関連が認められたことから、産後うつは妊娠期の精神・ストレス状態を反映することが考えられ、妊娠期において産後うつの発症リスクを予測できるひとつの要因となり得ることが示唆された。また、PSQI-JおよびSOCと産後の精神健康状態に関連が認められたことから、産後の母親の精神状態そのものに加え、精神状態に大きく関連することが本研究により明らかとなった疲労・主観的睡眠状態、母親自身のストレス対処能力にも着目し、産後うつの母親をスクリーニングしていくことの必要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The relationship between stress biomarkers, from pregnancy to puerperium, and EPDS, sleep status (PSQI-J), and sense of coherence (SOC), as well as the relationship between data from pregnancy and puerperium, were examined to determine whether they were suitable for evaluating the possibilities of postpartum depression and its early detection. It has been found that stress biomarkers during pregnancy reflect postpartum psychological status, with sleep status and SOC having a strong correlation with stress biomarkers. It is therefore necessary to carefully examine the utility of stress biomarkers as a (psychological) stress indicator to ascertain the mental status of perinatal women who experience irregular living conditions and significant invasion of their bodies.

研究分野：生涯発達看護学

キーワード：産後鬱 Catecholamine cortisol 母乳中SIgA Sense of Coherence PSQI-J

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

産後うつは 10~20%と高い発症頻度であり、産婦自身の心理的苦痛、児への虐待など、望ましくない結果を生み出す。そのような中、産後うつのスクリーニング、発症危険因子の同定、予防的介入に関する研究や取り組みが行われてきた。現在、産後うつのスクリーニングとしてエジンバラ産後うつ病自己評価スケール (EPDS) が用いられ、その有用性が示唆されている (三品ら 2010; 福田ら 2011; 益田ら 2012)。しかし、EPDS において「正常群」とされる 8 点以下であっても、精神科診断用構造化面接 (SCID) などの二次問診において不安が強い母親が新たに抽出されるという報告がある (岸 2009; 佐田富 2011)。EPDS に面接を併せたスクリーニングも有用と考えられるが、面接実施者間での判断にばらつきが生じる危険性、面接を実施する専門家のマンパワー不足を考えると、スクリーニングが均一にかつ的確に行われない可能性がある。また産業保健の分野において、夜間労働者のストレス (堀中 2003) や女性労働者のストレス ((石原 2008) のスクリーニング方法として有用性が報告されている尿中バイオマーカーは、評価が一定であり多くの対象者を検討することができることから、母子保健の場でも、その利用可能性を検討する必要があるのではないかと考えた。

うつと関連するバイオマーカーに関して、脳液や筋電図、唾液中アミラーゼとの関連 (足立 2011)、唾液中副腎皮質ホルモン (DHEA、DHEA-S) との関連 (小山ら 2014) などの報告が散見されているが、研究は途上である。うつはストレスと深い関連があることから (吉崎 2010; 宮田 2010)、本研究では多くの研究により妥当性が確認されているストレスバイオマーカーも用いて検討することとした。

ストレスバイオマーカーに関するこれまでの研究において、ヒトを対象とした実験の多くは急性の精神的ストレスを対象に実施されてきた。慢性ストレスや精神的疲労の研究が精力的に行われるようになったのは最近のことである (田中 2011)。これまでに精神的ストレスを侵襲性がなく簡便に測定できるとして唾液を試料としたストレスマーカーに関する研究が行われ、クロモグラニン、免疫グロブリン A、コルチゾール、アミラーゼ等多くの指標の有用性について報告されてきた。しかしバイオマーカーを測定する試料として、ホメオスタシスが維持されている血液成分とは異なり、唾液は採取時の条件や環境で分泌量、粘度、組成などに変動が起こりやすいことや、個人差が大きいということから計測値に誤差が生じやすいこと、それらを補正する成分 (尿ではクレアチニンなど) が確立されていないことから、スクリーニングの指標として有用である可能性が低い。そこで、妊婦健診や産後健診で必ず採取される血液や尿を試料としたバイオマーカーの利用可能性を検討したいと考えた。

これまでに、様々なバイオマーカーによるストレス評価を試みた研究が行われている。ストレスに反応する生体システムとして、主に視床下部 下垂体前葉 副腎皮質系に伝達される内分泌系の伝達経路と、視床下部 交感神経 副腎髄質へ伝達される自律神経系の 2 つの経路がある。内分泌系のストレスマーカーとして、副腎皮質由来のホルモンであり、過度なストレスを受けると分泌量が増加するコルチゾールが挙げられる。コルチゾールを検出するために血液や唾液を試料とした数多くの研究がある。尿を試料とした報告ではリラックス負荷、音楽療法 (阿部ら 2008) ヨガ (平本ら 2009) による変化、職場環境のストレス (井澤 2011) との関連について検討し、その有用性を検討した研究がある。また、副腎皮質ホルモン (DHEA、DHEA-S) との関連も報告されている (小山ら 2014)。また、自律神経系のストレスマーカーとしてカテコラミン値を測定し、関連性を検討した報告は、産業保健の分野 (Ghaddar ら 2014)、母子保健の分野では産後の女性を対象とした報告 (清水 2007、西海 2012)、妊娠末期から出産後 1 カ月の母親を対象とし、尿中ストレスマーカーとストレスとの関連について調査した宮中

(2009)の報告があり、自律神経系のストレスマーカーが産後の女性の心理を反映する指標になりうることが確認されている。また、ストレスの影響により白血球分画に変化が現れることが分かっており、産褥期の女性を対象とした研究では、産後の不安が顆粒球およびマクロファージの割合の上昇と関連があること(永井2000)が報告されている。さらに、内分泌系、自律神経系の他のストレスマーカーとして酸化ストレスがある。これまでに疲労(常岡、2010)、睡眠(木村、2010)、精神ストレス(渡会2011)、運動(太田2003)や、肝疾患(石坂2003)、循環器疾患(BaeJang2009)、気管支喘息(荻野2010)、悪性新生物(村田2010)、高血圧(杉浦2010)などの疾患との関連、妊娠期では妊娠高血圧症(松崎ら2008)および妊娠糖尿病、肥満(田中2014)との関連が報告されており、生活習慣やストレスおよび疾患と関連した身体状況が把握できる指標であることが分かってる。しかし身体への襲侵が大きい周産期の女性の精神状態を把握するための指標としての有用性は低いことが考えられた。また、免疫系のストレスマーカーとして免疫グロブリンAを指標としてストレスを測定する試みがなされた研究報告が散見される(村田2009、藤原2011)。精神的ストレスや疲労の蓄積に伴い免疫力は低下することが分かっており、免疫力の指標となる免疫グロブリンAが、ストレスマーカーとして有用である可能性が指摘されている(田中2011)。免疫グロブリンAは血液を始めとして、腸管、気道などの粘膜、唾液、母乳から検出される。免疫グロブリンAを測定するための試料として、ホメオスタシスが保たれている血液および、産褥期女性では母乳を試料とし、妥当性を検証する必要がある。

これまでの産後うつに関する研究では、産後における調査が主であったが、近年では妊娠中からの関わりやフォローが見直されており、妊娠中と産後のEPDS(Edinburgh Postnatal Depression Scale:エジンバラ産後うつ病自己評価表)には関連があるとの杉下(2012)の報告、産前・産後での精神健康度に関連がある(水野2013)など、妊娠中の心理状態が産後うつと関連があることが分かっている。これらの研究成果および先行研究を生かし、妊婦健診時に必ず採取する尿、血液、および産褥健診時に採取する尿の試料を活用し、妊娠中からのバイオマーカーによるスクリーニングの妥当性を明らかにする必要がある。産後に社会的支援・専門職からのサポートや予防的介入が必要である可能性の高い母親を妊娠中から抽出し早期対応が可能となるよう、スクリーニング方法として質問紙に併せてバイオマーカーによる方法の妥当性を明らかにし、予防的介入が必要である産後の母親を抽出するさらなる方法を検討していきたいと考え、本研究の着想に至った。

これまで、産後に社会的支援・専門職からのサポートや予防的介入が必要である母親を抽出するという視点において、産後の母親のスクリーニング方法に関連した研究は数多くある中、バイオマーカーを用いた報告は少ない。職場内ストレスなどの場面でバイオマーカーの有用性が報告されている中、母子保健の場でも今後さらなる必要性が考えられる。本研究は妊娠中のデータにも重点を置き、産後うつの早期発見に向けて妊娠中からのバイオマーカーによるスクリーニングの妥当性を検討し有用性が確認できれば、全ての周産期の女性に簡便に、かつ的確にスクリーニングを行うための一つの方法として確立できるものと考え、産後うつの予防・早期介入の一助として役立つことが期待できると考えた。

2. 研究の目的

血中および母乳中免疫グロブリンA、尿中コルチゾール、カテコラミンを指標として、妊娠期からの縦断的調査を行う。平成27~28年度は、妊娠初期から産褥1ヵ月まで縦断的に測定したバイオマーカーのデータをもとに、周産期女性のストレスマーカーの推移を明らかにする。

平成 29 年度は妊娠期から産褥期までのバイオマーカーのデータと EPDS、睡眠状態(PSQI-J: Pittsburgh Sleep Quality Index Japanese version)、ストレス対処能力(SOC: Sense of Coherence)との関連および妊娠期と産褥期のデータの関連性を検討し、妊娠期からのバイオマーカーのデータの影響因子を検討するとともに、産後うつの可能性や早期発見の評価に妥当であるか明らかにする。

3. 研究の方法

平成 27 年度

1) 目的

研究計画をもとにパイロットスタディを行う。妊娠期からの周産期の女性を対象とし、妊娠 11 週前後～産褥 1 ヶ月までの妊婦健診および産褥健診で採取された血液、尿中のストレスバイオマーカーを縦断的に測定し、心理尺度(EPDS、GHQ)による心理状態について調査する。周産期女性の産後うつとの関連性を考察するために妥当であるかどうか、研究計画の見直しと、必要であれば修正を行う。

2) 対象

妊娠しており出産予定の女性 5 名。

3) 方法

<調査内容>

(1) 年齢、BMI などの基本情報ならびに運動習慣、食事摂取、就労状況、睡眠時間の情報

(2) 質問紙調査(EPDS、GHQ)によるストレス状況

(3) バイオマーカーの測定(血液中免疫グロブリン A)、尿中コルチゾール、カテコラミン、母乳中免疫グロブリン A)

<調査方法>

対象者に対し、口頭と文書にて研究協力の旨を説明し、同意が得られれば同意書に署名してもらう。その後、聞き取りにて(1)の情報を聴取、その後直接質問紙(EPDS)を配布、その場で記入してもらい回収する。血液および尿、母乳の採取は日内変動を考慮し、早朝および夜間は避けて採取を行う。採取した試料は遮光、攪拌後分注し、速やかに-45 度にて冷結保存する。

<試料の分析方法>

血液および尿、母乳の検体は分析直前に解凍する。専門家に委託分析する。

平成 28 年度

1) 目的

本調査に入る。平成 28 年度では、産後うつとの関連性を考察するための基礎的なデータとするために、周産期女性のバイオマーカーの推移を明らかにする。また次年度の研究に必要なデータ(妊娠期からのバイオマーカーのデータと EPDS、GHQ との関連および妊娠期と産褥期のデータの関連性を検討し、妊娠期からのバイオマーカーが産後鬱の可能性や早期発見の評価に妥当であるか明らかにするために必要なデータ)として、EPDS、GHQ による心理状態についても、同時に調査する。

2) 対象

妊娠しており出産予定の女性 30 名。

3) 方法

平成 27 年度のパイロットスタディと同様の調査計画であるが、パイロットスタディの結果から修正の必要があれば、計画の修正を行い、研究を進めていく。

平成 29 年度

1) 目的

平成 27～28 年度に得られたデータから、妊娠期からのバイオマーカーのデータと EPDS、GHQ との関連および妊娠期と産褥期のデータの関連性を検討し、妊娠期からのバイオマーカーのデータが産後うつの可能性や早期発見の評価に妥当であるか明らかにする。また、年齢、BMI などの基本情報ならびに運動習慣、食事摂取、就労状況、睡眠状態 (PSQI)、ストレス対処能力 (SOC) の情報を踏まえながら、ストレスマーカーへの影響や産後うつとの関連を分析し、バイオマーカーの産後うつのスクリーニングへの実用可能性を検討する。

2) 方法

統計分析により、妊娠期から産褥期までのバイオマーカーのデータと心理尺度との関連および背景や生活習慣との関連、妊娠期と産褥期のデータの関連性を検討する。

4. 研究成果

1) 妊娠期における精神健康状態と産後うつの関連について

妊娠期と産褥期 EPDS に関連があるという先行研究から、妊娠期の心理状態は産褥期と関連があることが示唆されている。本研究においても妊娠期と産褥期のストレスバイオマーカーおよび GHQ に関連が認められた。このことから、産後うつは妊娠期の精神・ストレス状態を反映することが考えられ、妊娠期において産後うつの発症リスクを予測できるひとつの要因となり得、妊娠期からのさらなる早期対応が可能になることが示唆された。

2) ストレスバイオマーカーの交絡因子

ストレス評価の妥当性が健常者を対象とした研究にて確認されているストレスバイオマーカーを中心に、産後うつとの関連について検討を行った。その中で、ストレスに反応するバイオマーカーは指標により年齢や起床・睡眠時刻などの生活状況や身体状況にも鋭敏に反応するため、身体的に回復途上である産褥期の母親の精神的ストレスを計測する指標としては十分に考慮する必要がある。このことから、生活状況が不規則であり、身体への襲侵が大きい周産期の女性の精神状態を把握するための (心理的) ストレス指標としての有用性は慎重に検討していく必要があることが示唆された。

PSQI-J および SOC と産後の精神健康状態に関連が認められたことから、産後の母親の精神状態そのものに加え、精神状態に大きく関連することが本研究により明らかとなった疲労・主観的睡眠状態、母親自身のストレス対処能力にも着目し、産後うつの母親をスクリーニングしていくことの必要性が示唆された。

3) SOC と産後うつについて

産後 1 か月は、母親にとって抑うつ傾向を呈しやすい時期であり、産後の主観的睡眠状態や母親自身のストレス対処能力 (SOC) が産後の抑うつ傾向を高めることが示唆された。その中でも SOC が最も強く影響することが明らかとなった。SOC を産後の抑うつ傾向の予測因子として、SOC が低い母親に対して介入を行うことで、産後 1 か月の母親の抑うつ傾向を軽減することができる可能性が示唆された。

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)

(1) Atsuko Kawano. The Influence of Sleep Status on Urinary Adrenaline, Noradrenaline, and Cortisol Levels in Women. *Journal of Women's Health Care*/7(2) 422, 2018.

Doi 10.4172/2167-0420.1000422

[学会発表] (計 4 件)

(1) 井本京; 岡山久代; 川野亜津子: 産後1ヵ月の母親のSOCと主観的睡眠状態およびストレスが産後の抑うつ傾向に与える影響.第59回日本母性衛生学会学術集会. 2018.10.

(2) 筒井董子; 川野 亜津子; 龜山千里; 岡山久代: 産後 1 ヶ月の母親の首尾一貫感覚 (Sense of Coherence; SOC), 育児困難感 , および抑うつ傾向の関連. 第 59 回日本母性衛生学会学術集会. 2018.10.

(3) 飯泉慧美; 岡山久代; 川野 亜津子: 妊娠末期における妻への夫の関わり満足感と妻の精神状態との関連. 第59回日本母性衛生学会学術集会. 2018.10.

(4) Miyagawa Sachiyo, Atsuko Kawano , Yoko Emori. Relation between sleep disturbances and perinatal outcomes in pregnant women. *31st ICM Triennial Congress*, Jun, 2017.

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

川野 亜津子 (Kawano Atsuko) 筑波大学 医学医療系 准教授

研究者番号 : 10550733

(2) 研究分担者

江守 陽子 (Emori Yoko) 岩手医療大学 看護学部 教授

研究者番号 : 70114337

(3) 研究分担者

村井 文江 (Murai Fumie) 常磐大学 看護学部 教授

研究者番号 : 40229943

(4) 研究分担者

小泉 仁子 (Koizumi Hitomi) 筑波大学 附属病院 看護部長

研究者番号 : 20292964

(5) 研究分担者

山海 千保子 (Sankai Chihoko) 筑波大学 附属病院 看護副師長

研究者番号 : 90438101