

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10377

研究課題名（和文）産後うつ予防システム確立に向けたバイオマーカーとしてのオキシトシンの有用性

研究課題名（英文）Usefulness of oxytocin as a biomarker for establishing a system to prevent postpartum depression.

研究代表者

川野 亜津子（Kawano, Atsuko）

自治医科大学・看護学部・教授

研究者番号：10550733

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、オキシトシンが産後鬱を予測する一つの指標となりうるかを検討することが目的である。システマティックレビューより、オキシトシンの有用性に関する報告は未だ少なく、十分な見解は得られていないことが明らかとなった。オキシトシンの動態と深く関わりのあるコルチゾール、神経伝達物質、免疫グロブリンを指標とした妊娠期から産褥期における縦断調査により、出産満足度や母子愛着、子育てのしやすさ、子育てへの自信や不安感といった産後鬱との関連が指摘されている要因との関連が明らかとなったことから、オキシトシンと同調して変動するこれらの指標が妊娠期に産後鬱のハイリスクを抽出する一つの指標とな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

社会的支援・専門職からのサポート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されれば、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。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to examine whether oxytocin could be one predictor of postpartum depression. A systematic review revealed that reports on the usefulness of oxytocin are still few and insufficient. A longitudinal study during pregnancy and postpartum period using cortisol, neurotransmitters, and immunoglobulins, which are closely related to oxytocin dynamics, revealed associations with factors that have been linked to postpartum depression, such as childbirth satisfaction, mother-child attachment, ease of parenting, and confidence and anxiety in parenting. These findings suggest that these indicators, which fluctuate in synchrony with oxytocin, may be an indicator of high risk for postpartum depression during pregnancy.

研究分野：生涯発達看護学、助産学

キーワード：産後鬱 バイオマーカー 神経伝達物質 コルチゾール 免疫グロブリン

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(吉田 2005) 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。近年関心が持たれていることは、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である(藤田 2007)。多くの先行研究では、産後うつのスクリーニングとしてエディンバラ産後うつ病自己評価スケール(EPDS)を用いており、その有用性が示唆されている(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(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ら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(小山 2015)や女性労働者のストレス(宮内 2016)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、脳波や筋電図、唾液中アミラーゼとの関連(足立 2011)、唾液中コルチゾール(Baba2015)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)、ストレスに反応する生体システムに関して多くの研究が行われてきた。

ストレスは主に視床下部→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。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、2014)、母子保健の分野では産後の女性を対象とした報告(西海 2012、藤岡 2015)、6 ヶ月児を持つ母親を対象とした藤田(2013)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事が確認されている。また免疫系の物質として免疫力の指標となる免疫グロブリン A(SIgA)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(櫻井 2017)。さらに SIgA はストレス状態だけではなく、快適性などのポジティブな心理やレジリエンス能力にも反応することが示唆されているため(MItuishi 2016)、心理を測定するバイオマーカーとして新たに着目されてきている。このように、これまではストレスを生じている状態を検出するために、ストレスに反応するバイオマーカーを測定しスクリーニングを試み様々な研究が行われてきたが、母親にとって幾度とない妊娠・出産・育児期をできるだけストレスに陥ることなく、楽しく育児を行っていけるように、ストレスに至る前の(ハイリスク)状態を早期に発見し、早期に対応することも重要であると考えた。本研究ではそのような状態を抽出するバイオマーカーとして、母子の愛着形成、信頼関係、対人関係の構築と関連があるとされ、近年研究が進んできているオキシトシンに着目した。先行研究よりオキシトシンは、愛着形成、信頼、愛情は育児ストレスや産後うつと関連があることが明らかとされている。オキシトシンがバイオマーカーとして指標になりうるか、産

後うつハイリスクの母親を早期に抽出し早期からの対応が可能となるようなスクリーニングの1つの手段となるかということが、本研究学術的問いである。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されれば、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（当初）

血液中オキシトシン、尿中オキシトシン、コルチゾール、母乳中 SIgA を指標として、妊娠期からの縦断的調査を行う。平成 30 年度は、妊娠初期から産褥 1 ヶ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、周産期女性のバイオマーカーの推移について、さらに血中オキシトシンと尿中オキシトシンの関連性を明らかとし、最小限の侵襲で採取することのできる尿を検体としてオキシトシンを測定することの妥当性を検討する。平成 31 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ストレスや心理状態を計測する POMS、EPDS に加え、産後のストレスや育児不安と関連があるとされるレジリエンス能力として首尾一貫感覚 (sense of coherence : SOC) との関連、妊娠期と産褥期のデータの関連性を検討し、妊娠期からのオキシトシンの値が、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。

3．研究の方法

平成 31 年度

オキシトシンと関連のある脳内物質とストレス、抑うつ状態との関連についても踏まえ、研究方法や指標とする項目を再検討するための文献レビューを進めた。産後の女性を対象としてオキシトシンを測定するために妥当な検体の種類や採取方法、分析方法、並びに主観的指標として使用する尺度について先行文献より整理し、さらにオキシトシンと関連が深い脳内物質等との関連についても先行文献より整理し、客観的指標として測定が必要である項目について再度検討を進めた。

令和元年度

産後の女性を対象とした先行研究が数少ないため、試料の採取方法、分析および主観的指標として妥当な心理尺度について検討を続行した。さらにオキシトシンを指標とした計画の構築に向け、オキシトシンと相互に作用する神経伝達物質であるセロトニンおよびドーパミン、ノルアドレナリンを指標とした検討を行った。

《研究方法》EPDS と日本語版 POMS-2 を用いて、母親の産後の心理状態を測定した。尿中カテコールアミンとセロトニンをストレス反応とうつ病の指標として測定した。背景因子は、年齢、分娩経験、分娩方法、支援状況、授乳状況であった。産後 1 ヶ月検診時に 94 人の女性からデータを収集した。

令和 2 年度

産後の女性を対象とした先行研究が数少ないため、試料の採取方法、分析および主観的指標として妥当な心理尺度について検討を続行した。昨年度実施した、オキシトシンと相互に作用する神経伝達物質であるセロトニンおよびドーパミン、ノルアドレナリンを指標とし

た研究の知見をもとに、対象者の選定、サンプルサイズ、調査方法や項目、評価尺度について再検討を行った。今年度は特に、周産期の女性において変動が著しいオキシトシンの測定方法について文献等により検討を重ね、心理状態との関連を分析するにあたり妥当な研究方法を計画した。

令和3年度

オキシトシンを指標とする、産後の女性のメンタルヘルスに関連した海外文献についてシステマティックレビューを行い、試料の採取方法、分析および主観的指標として妥当な心理尺度について検討を続行した。また調査時期について検討するために、コルチゾール、カテコラミン、免疫グロブリンを指標とした妊娠期からの縦断調査を行い、対象者の選定やサンプルサイズ、調査方法や項目、評価尺度について再検討を行った。

《研究方法》2016年から2020年までに出版された、産後の心理状態、産後うつとオキシトシンの関連を検討した文献について、国内文献は医中誌Web、国外文献はPubmedにより oxytocin、postpartum、depression、anxiety、mentality、sensation、psychology をキーワードとし、研究論文（原著論文、研究報告）に焦点を当て、検索を行った。

令和4年度

妊娠期、産褥期の女性を対象として調査を実施した。

《研究方法》母親24名を対象とし妊娠6か月と9か月、および産後1か月の3時点において縦断調査を行った。心理尺度はエジンバラ産後うつ問診票(Edinburgh Postpartum Depression Scale: EPDS)、精神健康調査票(The General Health Questionnaire: GHQ)、うつ病自己評価尺度(The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale: CES-D)を用いた。さらに産後の心理状態に深く影響する睡眠状態を測定するためにピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI)を用い測定を行った。ストレスバイオマーカーは血液中コルチゾール(Cor)、アドレナリン(Adr)、ノルアドレナリン(Nor)、ドーパミン(Dop)、IgA と、尿中遊離コルチゾール(U-Cor)、アドレナリン(U-Adr)、ノルアドレナリン(U-Nor)、ドーパミン(U-Dop)の9項目とし、加えて産褥1か月時点では加えて母乳中IgA(B-IgA)も測定した。分析内容は、調査各時点における心理尺度得点とバイオマーカー値の相関、および妊娠期における各バイオマーカーの値と産褥1か月時点の心理尺度得点との関連について検討した。

令和5年度

これまでの研究活動から得られた知見や文献検討により、オキシトシンの変動が激しい産後の女性を対象とした調査について再検討を行った。

4. 研究成果

(1) 産後うつバイオマーカーとしてのオキシトシンの有用性に関する研究動向について

過去5年間の先行文献を整理して現在の研究の進捗を明らかにし、今後の研究への展望を考察した。検索の結果、7件の文献が抽出された。すべてオキシトシンと母親の心理状態に関連があることを報告していたが、文献により見解が異なっていた。産後うつバイオマーカーとしてのオキシトシンの有用性に関する研究は未だ少なく、十分な見解は得られていないことが明らかとなった。オキシトシンの測定・分析方法、使用尺度等、研究方法は文献ごとに様々試みがなされている中で、今後は妥当な調査方法を十分に考慮し、さら

に研究が進められる必要があると考えられた。

(2) 神経伝達物質と産後鬱の関連

心理状態を測定する主観的指標として EPDS、POMS2 を用い、産後 1 か月の母親を対象に調査を行った結果、ノルアドレナリンが EPDS と相関が認められたことから、産後の母親における抑うつ状態の指標の一つとなりうることが示唆された。しかし、セロトニンおよびドーパミンと母親の心理状態との関連が認められなかったことから、引き続き対象者の選定、サンプルサイズ、調査方法や項目、評価尺度について検討を行っていく必要があると考えた。

(3) 神経伝達物質、コルチゾール、免疫グロブリンと産後鬱の関連（妊娠期から産褥期における縦断的調査）

産褥 1 か月における EPDS 得点は産褥 1 か月における尿中ドーパミンとの中程度の有意な相関が示された($r=0.529$ 、 $p=0.024$)。また産褥 1 か月時点での GHQ-28 得点は、産褥 1 か月における母乳中 IgA との中程度の有意な負の相関が示された($r=-0.611$ 、 $p=0.020$)。さらに妊娠 9 か月における血液中アドレナリンと産褥 1 か月における尿中アドレナリンに中程度の有意な相関がみられた($r=0.515$ 、 $p=0.034$)ほか、妊娠 9 か月における尿中コルチゾールと産褥 1 か月における尿中ノルアドレナリンに中程度の有意な相関がみられた($r=0.546$ 、 $p=0.023$)。これらのことから、自律神経系のバイオマーカーが心理状態を捉えること、産後 1 か月の母乳中 IgA が心理状態を反映することが示唆された。さらに、妊娠 9 か月におけるバイオマーカーが、産後鬱を予測する一つのツールになりうる可能性が考えられた。

(4) オキシトシンを産後鬱の指標とするための今後の展望

1~3 の研究活動により、オキシトシンと同調して作用する神経伝達物質や、関連が深いコルチゾールが産褥期における女性の抑うつ状態を捉えること、妊娠中に産後うつハイリスクを抽出する一つの指標となることが示唆された。しかし、産後の女性を対象としてオキシトシンをダイレクトに測定し、心理状態の指標とするためには、さらに基礎的な研究が重ねられる必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Eri Usami, Yuki Kanazawa, Atsuko Kawano	4. 巻 14
2. 論文標題 Can psychological status and stress biomarkers in pregnancy predict postpartum depression?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Nursing and Midwifery	6. 最初と最後の頁 81-87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5897/IJNM2022.0500	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Atsuko Kawano, Chihoko Sankai	4. 巻 14
2. 論文標題 Research trends and perspectives on the usefulness of oxytocin as a biomarker for postpartum depression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Nursing and Midwifery	6. 最初と最後の頁 55-64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5897/IJNM2022.0495	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Atsuko Kawano, Chihoko Sankai	4. 巻 14
2. 論文標題 Salivary cortisol, postpartum psychological status and bonding attachment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Nursing and Midwifery	6. 最初と最後の頁 30-37
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.5897/IJNM2022.0490	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Asuka TOKUNAGA, Yuki Kanazawa, Atsuko Kawano	4. 巻 35
2. 論文標題 Relationship between psychological state and urinary catecholamines and serotonin in 1-month postpartum mothers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Japan Academy of Midwifery	6. 最初と最後の頁 113-121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 小熊良佳, 川野亜津子	4. 巻 62
2. 論文標題 産後1か月における母親の抑うつスキーマとストレスサーが抑うつ傾向に与える影響	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 母性衛生	6. 最初と最後の頁 18-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Atsuko Kawano, Chihoko Sankai	4. 巻 in press
2. 論文標題 Usefulness of Salivary Cortisol as Biomarker to Screen for Postpartum Depression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Nursing and Midwifery	6. 最初と最後の頁
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 川野亜津子, 江守陽子	4. 巻 61
2. 論文標題 幼児を育てる母親の主観的幸福感と育児ストレスおよび精神健康度との関連	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 母性衛生	6. 最初と最後の頁 596-604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 高橋京, 川野亜津子	4. 巻 61
2. 論文標題 産後1か月の母親のストレス対処能力(Sense of Coherence), 主観的睡眠状態およびストレスと産後の抑うつ傾向との関連	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 母性衛生	6. 最初と最後の頁 564-571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川野 亜津子	4. 巻 36
2. 論文標題 バイオマーカーを活用した継続的な周産期メンタルヘルス支援	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BioClinica	6. 最初と最後の頁 75-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川野 亜津子	4. 巻 2
2. 論文標題 産後うつへの予防的支援及び早期発見に向けて - 客観的指標としてバイオマーカーを活用する -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 52 - 57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Yamazawki Mai, Kawano Atsuko, Kanazawa Yuki
2. 発表標題 Midwife Support for Mothers with Autism Spectrum Characteristics During the Perinatal Period
3. 学会等名 The 7th International Research Conference of World Academy of Nursing Science (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宇佐美絵里, 金澤悠喜, 川野亜津子
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第63回日本母性衛生学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川野 亜津子、山海千保子
2. 発表標題 バイオマーカーを活用した産後鬱ハイリスクのスクリーニングに向けた検討
3. 学会等名 第63回日本母性衛生学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川野 亜津子, 宇佐美絵里, 山海千保子, 金澤, 悠喜
2. 発表標題 産後うつバイオマーカーとしてのオキシトシンの有用性に関する研究の動向
3. 学会等名 第62回日本母性衛生学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柿野日菜, 川野 亜津子, 金澤, 悠喜
2. 発表標題 IBCLCの助産師による母乳不足感をもつ母親に対するエモーショナル・サポートの実態
3. 学会等名 第62回日本母性衛生学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宇佐美絵里, 川野 亜津子, 金澤, 悠喜
2. 発表標題 産後1年未満における父親の抑うつ状態と関連要因に関する文献検討
3. 学会等名 第62回日本母性衛生学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳永明日香, 金澤悠喜, 川野 亜津子
2. 発表標題 産後1ヵ月の母親の心理状態と尿中カテコールアミン、セロトニン及び背景因子との関連
3. 学会等名 日本助産学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川野亜津子, 山海千保子
2. 発表標題 酸化ストレスホルモン (8epiPGF2A) が成熟期女性における心身の状態を反映するか
3. 学会等名 日本フォレンジック看護学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tokunaga Asuka; Kanazawa Yuki; Atsuko Kawano
2. 発表標題 Literature review of current conditions of screening for postpartum depression in Japan
3. 学会等名 The 6th International Nursing Research Conference of World Academy of Nursing Science (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 徳永明日香; 川野亜津子
2. 発表標題 産褥期における母親のメンタルヘルスとバイオマーカーの関連に関する文献検討
3. 学会等名 第16回日本周産期メンタルヘルス学会
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	金澤 悠喜 (Kanazawa Yuki) (80812833)	慶應義塾大学・看護医療学部・講師 (12102)	
研究分担者	岡山 久代 (Okayama Hisayo) (90335050)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	
研究分担者	川野 道宏 (Kawano Michihiro) (00404905)	佐久大学・看護学部・教授 (22101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------