

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 8 月 21 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25463469

研究課題名(和文) 妊娠期の自律神経活動にみる胎内環境の継世代的関連

研究課題名(英文) Anxiety during pregnancy and autonomic nervous system activity: A longitudinal observational and cross-sectional study

研究代表者

田辺 圭子 (TANABE, KEIKO)

愛知医科大学・看護学部・教授

研究者番号：40508959

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)：妊娠期における母親の自律神経活動の推移、自律神経活動と精神的ストレスの関連性について解析した結果、妊娠20週から妊娠30週へ経過するにつれて、交感神経活動亢進状態および副交感神経活動減弱状態となり、分娩直前である妊娠36週までその傾向は維持されていること。また、特性不安を有する群は有しない群との比較において、交感神経活動亢進状態および副交感神経活動減弱状態であることが明らかになった。

本研究結果は妊婦の不安に対する早期介入の必要性を示唆するものである。早期より不安に対する介入や自律神経活動の安定を図る介入により、妊娠後期の妊娠高血圧症候群やそれに伴う合併症を防ぐことができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Objectives：To assess the longitudinal change in autonomic nervous system activity during pregnancy and to elucidate the association between anxiety during pregnancy and autonomic nervous system activity. Design：Longitudinal observational and cross-sectional study. Participants：Pregnant Japanese women, 20 years or older, at 16-19 gestational weeks with a singleton fetus and normal pregnancy. Exclusion criteria：chronic physiological or psychological disorders, alcohol consumption, smoking, and obstetric or medical complications. Fourteen participants were excluded, leaving 67 study subjects. Conclusions：Anxiety during pregnancy affected autonomic nervous activity; it increased sympathetic activity and decreased parasympathetic activity. This change in autonomic nervous system activity may be one of the pathophysiological mechanisms underlying psychological disorders and pregnancy complications.

研究分野：母性看護学

キーワード：妊娠期 自律神経活動 精神的ストレス 縦断研究

## 1. 研究開始当初の背景

産褥期は、biological, psychosocial, and environmental factors により、マタニティーブルーや産後うつ病などの精神障害が生じやすい<sup>1)</sup>。産後うつ病は、育児機能不全や母子相互作用の障害の要因となり、児の情緒および行動発達に長期にわたって悪影響を与えることが指摘されている<sup>2)3)</sup>。また、乳幼児の精神的発達のみならず、身体的発達にも負の影響を与えることも示唆されている<sup>4)</sup>。近年、産後うつ病などの精神医学的要因による自殺率が高いことが明らかとなっており<sup>5)-7)</sup>、産後うつ病の重症化や遷延化を防ぐことは、助産分野における喫緊の課題である。

一方、妊娠期におけるうつ病や不安は、産褥期より多くみられることが明らかとなってきている<sup>8)9)</sup>。日本における疫学調査によると、妊娠期の大うつ病性障害 Major Depressive Disorder の罹患率は 5.6%、全般性不安障害 Generalized Anxiety Disorder の罹患率は 2.8%と、産褥期における大うつ病性障害の罹患率 5.0%、全般性不安障害の罹患率 0.7%よりも頻度が高い<sup>10)</sup>。また、日本におけるエジンバラ産後うつ病質問票 Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) による調査では、妊娠期うつ状態の症例は 11.1%、妊娠期-産後継続うつ状態の症例は 6.6%、産後うつ状態の症例は 10.4%であり<sup>11)</sup>、妊婦の 6 人に 1 人がうつ状態を経験している。

妊婦のうつ状態や不安は、早産、出生時体重の減少、児の情緒および行動発達障害、さらに妊娠高血圧症候群や子癇前症といった妊娠分娩経過の異常との関連性が示唆されている<sup>12)-14)</sup>。この神経内分泌機序として、母親の精神的ストレスにより、母体交感神経系副腎髄質系 sympathetic-adrenal-medullary axis (SAM 系) および視床下部脳下垂体副腎

皮質系 hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA 系) が活性化され、その異常な反応が妊娠分娩経過やその後の児の発育および発達などに影響すると考えられている<sup>12)-15)</sup>。先行研究では、うつ病および不安障害患者では心拍変動が減少し、交感神経活動亢進状態と副交感神経活動減弱状態を示すことが報告されている<sup>16)-20)</sup>が、妊娠期におけるうつ状態や不安と心拍変動による自律神経活動との関連はほとんど検討されていない。

妊婦の自律神経活動は、非妊時と比較して、第 1 トリメスターは交感神経活動減弱状態および副交感神経亢進状態であるが、第 3 トリメスターへと妊娠週数が経過するにつれて交感神経活動亢進状態および副交感神経減弱状態になることが報告されている<sup>21)-26)</sup>。また、交感神経活動亢進状態および副交感神経減弱状態であった分娩前の自律神経活動は、分娩後 3 ヶ月時に非妊時の状態に回復することが示唆されている<sup>27)28)</sup>。妊娠高血圧症候群や子癇前症では交感神経活動亢進状態であることが報告されており<sup>24)29)30)</sup>、妊娠の進行による母体の生理の変化と自律神経活動の関与は大きい。しかし、先行研究では、同一妊婦の自律神経活動を縦断的に観察した研究は見当たらない。

## 2. 研究の目的

本研究の第 1 の目的は、同一妊婦を縦断的に観察し、妊娠期における自律神経活動の推移を明らかにすること、第 2 の目的は、妊娠週数別に不安と自律神経活動との関連を明らかにすることである。今後、妊娠期のうつ状態や不安に対して効果的な支援やケアを行う上で、それらを客観的に評価するための指標が必要であり、本研究結果はその基礎的資料となる。

## 3. 研究の方法

### 1. 対象者

対象者は、2013年10月から2015年7月に、愛知県内のA総合病院産婦人科を受診した20歳以上の単胎妊婦で、妊娠16~19週の時期に選定した。妊娠中にタバコやアルコールを常用している妊婦、内分泌疾患、循環器疾患、糖尿病、妊娠高血圧症候群、前置胎盤などの合併症を有する妊婦、精神疾患により現在治療中である妊婦は除外した。本研究に81名の妊婦が参加した。

本研究は、名古屋大学医学部倫理委員会の承認(承認番号11-174)を受けて実施した。対象者には、研究の趣旨や手順等について文書を用いて説明し、研究参加について書面での同意を得た。

## 2. 測定方法

妊娠20週時、妊娠30週時、妊娠36週時に、妊婦の自律神経活動および不安の程度を測定した。また、妊婦の属性および妊娠分娩経過もについては、診療記録より情報収集した。

### 2-1. 自律神経活動

妊婦の自律神経活動の指標として、心拍変動 heart rate variability (HRV) を測定した。対象者の体位は仰臥位低血圧症候群を避けるために、セミファーラー位もしくは左/右側臥位とし、10分間以上の安静後に自然呼吸下での5分間の心拍変動を記録した。心拍変動の測定には MemCalc/Bonaly Light (GMS社製) を用い、測定時間は潜在的なサーカディアンリズムなどの内因性の変動を避けるために9~13時とし、食後90分以上経過してから施行した。

心拍のRR間隔は、0.04~0.15Hzを低周波数(LF)成分および0.15~0.40Hzを高周波数(HF)成分として、心拍変動を高速フーリエ変換法にてパワースペクトル解析した。心拍変動のHF成分は呼吸によって生ずる副交感神経活動の原因と考えられ、LF成分は主として交感神経活動、一部副交感神経活動により影響を受けるとされて

おり、この両者の比 LF/HF は交感神経活動の指標として用いられる<sup>31)</sup>ことから、本研究では LF/HF を交感神経活動の指標として、HF を副交感神経活動の指標として用いた<sup>32)-34)</sup>。

### 2-2. 不安

不安の程度を把握するため、自記式不安検査である State-Trait Anxiety Inventory (STAI-JYZ)<sup>35)</sup>を行った。STAI は個人がその時おかれた生活体条件により変化する一時的な情緒状態である状態不安尺度と、不安状態の経験に対する反応傾向を反映するもので比較的安定した個人の性格傾向を示す特性不安尺度からなる。両尺度とも20項目から構成され、10項目の不安の存在を問う不安項目と10項目の不安の不在を問う不安不在項目で成り立ち、各項目1から4点で合計20点から80点の範囲をとる検査である。点数が高いほど不安が強いと解釈できる。

本研究では、妊娠20週もしくは妊娠30週時に1回(22.3±3.0週)特性不安尺度を調査し、45点以上の妊婦を特性不安あり群とした。また、妊娠20週、妊娠30週、妊娠30週の3回(21.4±1.2週, 31.0±0.9週, 36.1±0.6週)状態不安尺度を調査し、各時点で45点以上の妊婦を状態不安あり群とした。

## 3. 解析方法

LF/HF、HF は、非正規分布のため、常用対数(log10)に変換した。妊娠20週、妊娠30週、妊娠36週の自律神経活動および心拍数の比較には、反復測定の一元配置分散分析および Bonferroni の多重比較を用いた。妊娠20週、妊娠30週、妊娠36週の交感神経活動および副交感神経活動の相関関係には、ピアソンの相関関係を用いた。また、特性不安あり群となし群、状態不安あり群となし群の自律神経活動の比較には、対応のないt検定を用いた。LF/HF

と HF の代表値には、対数変換した LF/HF と HF の平均値 (平均値-標準偏差、平均値+標準偏差) を算出した後、指数変換した幾何平均を用いた。

統計処理には統計ソフト SPSS ver.23 for windows を使用し、危険率 5%にて有意、危険率 10%にて境界有意とした。

#### 4. 研究成果

##### 1. 対象者および測定時期

本研究には、81 名の妊婦が参加した。参加した妊婦 81 名のうち、4 名は参加辞退、5 名は自律神経活動測定参加辞退 (アンケートのみ参加)、4 名は妊娠中に喫煙、1 名は妊娠中に心電図異常が判明したため除外し、67 名を対象者とした。67 名の属性を表 1 に示した。

なお、妊娠 20 週、妊娠 30 週、妊娠 36 週の 3 回とも自律神経活動を測定できた妊婦は、46 名であった。46 名の自律神経活動測定時期は、 $21.5 \pm 1.2$  週、 $30.9 \pm 1.0$  週、 $36.1 \pm 0.4$  週であった。

##### 2. 妊娠期における自律神経活動および心拍数の推移 (表 2)

妊娠期における自律神経活動および心拍数の比較は、妊娠 20 週、妊娠 30 週、妊娠 36 週の 3 回とも自律神経活動を測定できた妊婦、46 名を対象者とした。

交感神経活動 (LF/HF) は妊娠週数が進むほど有意に亢進する傾向がみられた (傾向性  $p < 0.001$ )。妊娠 30 週 (幾何平均値 0.87) および妊娠 36 週 (幾何平均値 1.00) の LF/HF は、妊娠 20 週 (幾何平均値 0.63) と比較して、有意に亢進していた (妊娠 20 週 vs 妊娠 30 週  $p < 0.01$ , 妊娠 20 週 vs 妊娠 36 週  $p < 0.01$ )。

副交感神経活動 (HF) は妊娠週数が進むほど有意に減弱する傾向がみられた (傾向性  $p < 0.001$ )。妊娠 30 週 (幾何平均値  $150.56 \text{ msec}^2$ ) および妊娠 36 週 (幾何平均値  $145.85 \text{ msec}^2$ ) の HF は、妊娠 20 週 (幾

何平均値  $247.69 \text{ msec}^2$ ) と比較して、有意に減弱していた (妊娠 20 週 vs 妊娠 30 週  $p < 0.01$ , 妊娠 20 週 vs 妊娠 36 週  $p < 0.01$ )。

心拍数は妊娠週数が進むほど有意に高くなる傾向がみられた (傾向性  $p = 0.001$ )。妊娠 30 週 (算術平均値 78.4 回/分) および妊娠 36 週 (算術平均値 79.2 回/分) の心拍数は、妊娠 20 週 (算術平均値 75.1 回/分) と比較して、有意に高かった (妊娠 20 週 vs 妊娠 30 週  $p < 0.05$ , 妊娠 20 週 vs 妊娠 36 週  $p < 0.01$ )。

交感神経活動、副交感神経活動および心拍数において、妊娠 30 週と妊娠 36 週の間には、統計学的に有意差はなかった。

##### 3. 自律神経活動における妊娠週数間の関連 (表 3)

妊娠 20 週の交感神経活動 (LF/HF)、妊娠 30 週の LF/HF および妊娠 36 週の LF/HF は、それぞれ有意な正の関連を示した (妊娠 20 週 vs 妊娠 30 週  $r = 0.545$ ,  $p < 0.01$ , 妊娠 20 週 vs 妊娠 36 週  $r = 0.478$ ,  $p < 0.01$ , 妊娠 30 週 vs 妊娠 36 週  $r = 0.537$ ,  $p < 0.01$ )。妊娠 20 週の副交感神経活動 (HF)、妊娠 30 週の HF および妊娠 36 週の HF は、それぞれ有意な正の関連を示した (妊娠 20 週 vs 妊娠 30 週  $r = 0.608$ ,  $p < 0.01$ , 妊娠 20 週 vs 妊娠 36 週  $r = 0.774$ ,  $p < 0.01$ , 妊娠 30 週 vs 妊娠 36 週  $r = 0.610$ ,  $p < 0.01$ )。妊娠 20 週 of 心拍数、妊娠 30 週 of 心拍数および妊娠 36 週 of 心拍数は、それぞれ有意な正の関連を示した (妊娠 20 週 vs 妊娠 30 週  $r = 0.711$ ,  $p < 0.01$ , 妊娠 20 週 vs 妊娠 36 週  $r = 0.613$ ,  $p < 0.01$ , 妊娠 30 週 vs 妊娠 36 週  $r = 0.755$ ,  $p < 0.01$ )。

妊娠 20 週の LF/HF は、妊娠 20 週の HF と有意な負の関連を示した ( $r = -0.429$ ,  $p < 0.01$ )。妊娠 30 週および妊娠 36 週においても、同様に LF/HF と HF は、有意な負の関連を示した (妊娠 30 週  $r = -0.615$ ,  $p < 0.01$ , 妊娠 36 週  $r = -0.654$ ,  $p < 0.01$ )。

妊娠 20 週の心拍数は、妊娠 20 週の LF/HF とは境界有意な正の関連を示し ( $r=0.247, p<0.1$ ) 妊娠 20 週の HF と有意な負の関連を示した ( $r=-0.513, p<0.01$ )、妊娠 30 週の心拍数は、妊娠 30 週の LF/HF と有意な正の関連を示し ( $r=0.500, p<0.01$ ) 妊娠 30 週の HF と有意な負の関連を示した ( $r=-0.527, p<0.01$ )。妊娠 36 週においても、妊娠 30 週と同様に、心拍数は LF/HF と有意な正の関連を ( $r=0.577, p<0.01$ ) HF と有意な負の関連を示した ( $r=-0.547, p<0.01$ )。

#### 4. 特性不安および状態不安と自律神経活動との関連

##### 4-1. 特性不安と自律神経活動との関連 (表 4)

妊娠中に特定不安尺度の検査を受けた 67 名のうち、特性不安あり群は 13 名 (19.4%) であった。特性不安のあり群となし群の間を、代表値により交感神経活動 (LF/HF)、副交感神経活動 (HF)、心拍数を比較すると、妊娠 20 週、30 週、36 週いずれの時期においても、特性不安あり群の方がなし群に比して LF/HF が高く、HF が低く、心拍数が高かった。統計学的には、妊娠 30 週の LF/HF (幾何平均値: あり群 1.12 vs なし群 0.81,  $p=0.049$ ) と HF (幾何平均値: あり群 57.57 vs なし群 170.49,  $p=0.007$ )、妊娠 36 週の心拍数 (算術平均値: あり群 86.3 vs なし群 78.8,  $p=0.030$ ) において両群間に有意な差がみられた。また、妊娠 36 週の HF (幾何平均値: あり群 78.31 vs なし群 154.99,  $p=0.092$ ) では境界有意な差が認められた。

##### 4-2. 妊娠 20 週の状態不安と自律神経活動との関連 (表 5)

妊娠 20 週に状態不安尺度の検査を受けた 61 名のうち、状態不安あり群は 13 名 (27.1%) であった。妊娠 20 週状態不安あり群となし群を、自律神経活動の代表値に

より比較すると、妊娠 20 週、30 週、36 週いずれの時期においても、妊娠 30 週の心拍数以外、妊娠 20 週状態不安あり群の方がなし群に比して LF/HF が高く、HF が低く、心拍数が高かった。統計学的には、妊娠 30 週の HF (幾何平均値: あり群 76.05 vs なし群 159.59,  $p=0.059$ ) では境界有意な差が認められた。

##### 4-3. 妊娠 30 週の状態不安と自律神経活動との関連 (表 6)

妊娠 30 週に状態不安尺度の検査を受けた 64 名のうち、状態不安あり群は 9 名 (14.1%) であった。妊娠 30 週状態不安あり群となし群を、その時期以降の自律神経活動の代表値により比較すると、妊娠 30 週状態不安あり群の方が同時期の LF/HF が高く、HF 値は低かったが、統計学的には有意な差はみられなかった。妊娠 36 週の自律神経活動の比較では、妊娠 30 週状態不安あり群の方が LF/HF が有意に高く (幾何平均値: あり群 1.90 vs なし群 0.96,  $p=0.024$ ) HF は有意に低かった (幾何平均値: あり群 61.22 vs なし群 153.99,  $p=0.049$ )。心拍数も妊娠 30 週状態不安あり群の方が高かったが、統計学的に有意な差は認めなかった。

##### 4-4. 妊娠 36 週の状態不安と自律神経活動との関連 (表 7)

妊娠 36 週に状態不安尺度の検査を受けた 57 名のうち、状態不安あり群は 9 名 (15.8%) であった。妊娠 36 週状態不安あり群となし群を、妊娠 36 週の自律神経活動の代表値で比較すると、HF は妊娠 36 週状態不安あり群の方が有意に低かった (幾何平均値: あり群 60.09 vs なし群 160.58,  $p=0.019$ )。また、妊娠 36 週状態不安あり群の方が LF/HF は境界有意に高く (幾何平均値: あり群 1.53 vs なし群 0.97,  $p=0.099$ )。心拍数は境界有意に高かった (算術平均値: あり群 85.5 vs なし群 79.1,

p=0.080 )

## 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 0 件) 投稿中

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田辺圭子 (TANABE, Keiko)

愛知医科大学 看護学部 教授

研究者番号: 4508959

### (2) 研究分担者

玉腰浩司 (TAMAKOSHI, Koji)

名古屋大学 医学系研究科(保健)教授

研究者番号: 30262900

室月淳 (MUOTSUKI, Jun)

東北大学 医学系研究科 客員教授

研究者番号: 50239555

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号:

### (4) 研究協力者

水野妙子 (MIZUNO, Taeko)