

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24792485

研究課題名(和文)産後うつ早期発見システム構築のためのバイオマーカーの有用性の検討

研究課題名(英文)Clinical Usefulness of the biomarker for Assessment of postpartum depression

## 研究代表者

川野 亜津子(Kawano, Atsuko)

筑波大学・医学医療系・助教

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)：尿中8epiPGF2A、8-OHdG、cortisol、Catecholamine、母乳中SIgAが産後鬱の評価に妥当であるか検討した。睡眠状態が尿中cortisol値の交絡因子となる可能性があること、産後鬱の指標として尿中8epiPGF2A、8-OHdGの有用性が低いことが示唆された。一方でGHQの「希死念慮うつ傾向」項目と母乳中SIgAに強い相関が認められたことから双方の関連性が示唆された。生化学的指標を用いた産後鬱の評価の可能性は示唆されたものの今後交絡因子および検体採取・評価方法等についてもさらに検討を重ねる必要がある。

研究成果の概要(英文)：We examined the usefulness of indicators of oxidative stress (urine 8-epi prostaglandin F2 alpha [8epiPGF2A] and 8-oxo-2'-deoxyguanosine [8-OHdG]), endocrine disruption (urine cortisol), autonomic nervous system function (urine catecholamine), and immune system function (secretory immunoglobulin A [SIgA] level in breast milk) in the evaluation of postpartum depression. The possibility of sleep status being a confounding factor of urine cortisol values and the limited usefulness of urine 8epiPGF2A and 8-OHdG levels as indicators of postpartum depression have been suggested. Meanwhile, the mutual relevance of the item "suicidal ideation depressive tendency" in the General Health Questionnaire and SIgA level in breast milk has been suggested based on their strong correlation. Although the usefulness of biochemical indicators in the evaluation of postpartum depression has been suggested, confounding factors and specimen collection methods should be reexamined and evaluated in the future.

研究分野：生涯発達看護学

キーワード：産後鬱 8epiPGF2A 8-OHdG cortisol Catecholamine SIgA GHQ

## 1. 研究開始当初の背景

産後鬱は 10~20%と高い発症頻度であり (O'Hara et al., 1988; Yamashita et al., 2000)、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。そこで近年、産後鬱のスクリーニング、発症危険因子の同定、予防的介入に関する研究へと移ってきている現状である (吉田 2001)。多くの先行研究では、産後鬱のスクリーニングとしてエディンバラ産後鬱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 (三品ら 2010; 海老根ら 2007; 菊池 2007)。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) のスクリーニングに尿中バイオマーカーを用いて試み、その有用性を報告した研究結果からも、評価が一定の基準であり、多くの対象者を検討することができるバイオマーカーによる方法を母子保健の場でも考慮すべく、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。

鬱と関連するバイオマーカーに関する先行研究は、脳波や筋電図などの他、簡便な方法として検討されたものは数少なく、唾液アミラーゼとの関連についての報告 (足立 2011) のみである。鬱はストレスと深い関連があるとの様々な報告から (吉崎 2010; 宮田 2010)、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を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り (田中 2011) 研究は途上である。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、SIgA、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。しかしホメオスタシスが維持されている血液成分とは異なり、採取時の条件や環境で唾液分泌量、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という点から、スクリーニングの指標として有用である可能性が低いと考えた。そこで、産後健診で採取される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。尿中バイオマーカーによるストレス評価はこれまでに様々な分野で研究が行われている。その中で、まず酸化ストレスに着目した。酸化ストレスは、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 (BaeJang 2009)、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になりうる事が分かっている。酸化ストレスの指標として有用性が確立されてきているバイオマーカーはバイオピリン、8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) である。その中で周産期の女性を対象とした研究として、妊娠期の精神的ストレス (松崎ら 2006; 鈴木 2010) および分娩時ストレス (鈴木 2010) との関連について報告がある。

8-OHdG は、DNA を構成する塩基の一つ deoxyguanosine (dG) の 8 位がヒドロキシル化された構造を持つ DNA 酸化損傷マーカーである。dG は DNA の 4 種類の塩基のうち最も酸化還元電位が低いいため、活性酸素種による酸化を受けやすいことが知られている。このため dG の主要な酸化生成物である 8-OHdG は活性酸素週による生体への影響を鋭敏に反映すると考えられている (酒居ら 2009)。定常的に修復酵素系で異物として切り出され、代謝されずに血液を経て尿中に排泄されるものであり、この排泄量により酸化ストレスの程度を測定することができる。これまでに、睡眠状況 (池上ら 2010)、慢性疲労 (Ishihara et al. 2008; 網中ら 2008; 山崎ら 2010)、運動負荷 (中島ら 2005) との関連についてその妥当性が報告されている。また自律神経系のストレスマーカーとして報告されているコルチゾールは、検出するための試料として血液をはじめ、採取時の襲侵の問題から唾液を試料とした研究が数多く報告されている。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た研究がある。産後の女性を対象とした尿中バイオマーカーによるストレス評価についての研究は数少なく、母親の尿中ストレスホルモン (アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、コルチゾール) と心理的育児ストレスの関係について検討された清水 (2007) の報告、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) の報告のみである。清水によると、尿中アドレナリンと「夫の育児サポート」や「育児に伴う束縛感」のストレスとの関連、尿中コルチゾールと「夫の育児サポート」のストレスとの関連が示唆されており、また宮中は尿中アドレナリン値およびノルアドレ

ナリン値は妊娠・出産・育児期のストレスを評価できることを示唆した。これらの報告より尿中バイオ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。さらに免疫系のストレスマーカーとして唾液中の主要免疫成分である分泌型イムノグロブリン A (SIgA) をストレスの指標とした田中の報告 (2011) があるが、唾液を検体とした報告のみである。しかし前述したように、唾液の試料は測定値に大きく影響する検体採取時の状況を均一にする困難さがあることと、これまでの研究の中で、唾液中 SIgA と母乳中 SIgA が同調して変動すること (Kawano, 2009) 母乳中成分がストレス状態を反映するとの報告 (川野 2008) から、ストレスマーカーを測定するための試料として母乳の実用可能性を考えた。また SIgA を測定するための必要母乳量は 10 $\mu$ l 程度であり、産後健診で助産師による乳房のチェックを行う際に容易に採取可能な試料である。

以上の先行研究から、酸化ストレス指標 (尿中 8epiPGF2A、8-OHdG) および内分泌系指標 (尿中コルチゾール)、自律神経系指標 (尿中カテコラミン)、免疫系指標 (母乳中 SIgA) を指標として、母親の産後鬱の評価に妥当であるか本研究で明らかにし、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産後の母親を早期かつ簡便に抽出するさらなる方法を検討する。

## 2. 研究の目的

酸化ストレス指標 (尿中 8epiPGF2A、8-OHdG) および内分泌系指標 (尿中コルチゾール)、自律神経系指標 (尿中カテコラミン)、免疫系指標 (母乳中 SIgA) を指標として、母親の産後鬱の評価に妥当であるか明らかにする。

## 3. 研究の方法

平成 24 年度

## 研究 1

### 1. 目的

本調査で対象となる産後の女性と比較検討するために、研究 1 ではまず非妊時の女性を対象とした調査を行う。質問紙調査(EPDS、GHQ、POMS)、バイオマーカーの測定(尿中 8epiPGF2A、8-OhdG、コルチゾール、カテコルアミン)を行い、基礎的なデータを知るとともに傾向を把握する。

### 2. 対象

本調査の被験者と同年代(20~30代)の健康(内服治療を伴う現病のない)であり妊娠していない女性 30 名。

### 3. 方法

#### 1) 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、POMS)によるストレス状況
- (3) バイオマーカーの測定(尿中 8epiPGF2A、8-OhdG、コルチゾール、カテコルアミン)

#### 2) 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、GHQ、POMS)を配布、その場で記入してもらい回収する。尿の採取は日内変動を考慮し、午前中(10時から12時)に統一して行う。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。

#### 3) 分析方法

尿の検体は分析直前に解凍する。分析は検査会社に依頼する。

## 研究 2

### 1. 目的

本調査のパイロットテストを行い、調査方法の妥当性を検討する。

### 2. 対象

本調査と同様。内服治療を伴う現病がない産後 1 カ月の母親 10 名。

### 3. 方法

#### 1) 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、POMS)によるストレス状況
- (3) バイオマーカーの測定(尿中 8epiPGF2A、8-OhdG、コルチゾール、カテコルアミン、母乳中 SIgA)

#### 2) 調査方法

手順は平成 24 年度研究 1 に準ずる。母乳は産後の乳房診察の機会において、授乳後に分泌されたものを 1ml 程度採取する。採取した母乳は遠心分離し乳清部分のみ-45 度にて速やかに冷結保存する。

#### 3) 分析方法

尿および母乳の検体は分析直前に解凍する。分析は検査会社に依頼する。得られた調査内容のデータは関連性を検討する。調査のプロセス、分析の妥当性から調査方法が適切か検討考察する。

## 平成 25 年度

### 1. 目的

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、睡眠時間の情報を踏まえながら、EPDS、GHQ、POMS と尿中 8epiPGF2A、8-OhdG、コルチゾール、カテコルアミン、母乳中 SIgA の関連を検討し、産後鬱のスクリーニングへの実用可能性を検討する

### 2. 対象

内服治療を伴う現病がない産後 1 カ月の母親 10 名。

### 3. 方法

#### 1) 調査内容

平成 24 年度研究 2 に準ずる。

#### 2) 調査方法

平成 24 年度研究 2 に準ずる。

### 3) 分析方法

尿および母乳の検体は分析直前に解凍する。分析は検査会社に依頼する。

得られた調査データの関連性を分析し、尿中 8epiPGF2A、8-OHdG、コルチゾール、カテコルアミン、母乳中 SIgA が産後鬱を検出するのに妥当な指標であるか、スクリーニングへの実用可能性を考察する。

### 4. 研究成果

産後鬱早期発見のためのバイオマーカーの有用性を明らかにすることを目的として研究を行った。酸化ストレス指標として尿中 8epiPGF2A、8-OHdG および内分泌系の指標としてコルチゾール、自律神経系の指標としてカテコルアミン、免疫系の指標として母乳中 SIgA をバイオマーカーとし、心理尺度 (EPDS、GHQ、POMS) との関連を検討し、母親の産後鬱の評価に妥当であるか検討した。平成 24 年度には本調査で対象となる産後の女性と比較検討するために、出産時期である年齢の非妊時の女性を対象として尿中指標と心理尺度 (GHQ、POMS) の関連について調査を行った。その結果、GHQ および POMS の T-A(不安-緊張)、D(抑鬱-落ち込み)、F(疲労)、C(混乱)による心理状態がアドレナリンやドーパミンの濃度を反映することが明らかとなった。しかしコルチゾール値は年齢や起床・睡眠時刻に鋭敏に影響されるとともに、心理尺度との関連が見られなかったことから、年齢や睡眠状態が交絡因子になってしまうことが考えられた。産後の女性は夜間の授乳により睡眠状況が大きく変化する時期であることから、心理状態をスクリーニングするにあたっては睡眠状態に鋭敏に影響されない指標が妥当であることが考えられるので、さらなる検討が必要である。また F(疲労)は酸化ストレス指標である 8epiPGF2A の濃度に関連が認められた。過度

の疲労は産後の女性の心理状態に影響する、産後鬱につながる大きな因子である。これらのことから、カテコルアミンならびに 8epiPGF2A は早期に産後鬱をスクリーニングする指標としての有用可能性があることが考えられたため、次年度(平成 25 年度)に本調査に入り、産後 1 カ月の女性を対象として、尿中指標に加え母乳中 SIgA をストレス指標とし、さらに EPDS を心理尺度として加え、産褥期のバイオマーカー(尿中 8epiPGF2A、8-OHdG、コルチゾール、カテコルアミン、母乳中 SIgA)と心理尺度 (EPDS、GHQ、POMS) の関連を検討し、産褥鬱のスクリーニングにバイオマーカーが有用であるか検討した。その結果、非妊時女性の結果と異なり、GHQ や POMS の T-A(不安-緊張)、F(疲労)とアドレナリンやドーパミン、コルチゾールと関連があるものの強い相関は認められず、さらに心理尺度と酸化ストレス指標 (尿中 8epiPGF2A、8-OHdG) との関連が認められなかった。一方で、母乳中 SIgA が POMS、EPDS と関連が認められず、GHQ の総得点とも関連がなかったが、GHQ の「希死念慮鬱傾向」項目と母乳中 SIgA に強い相関があるという結果が得られた。これらの結果から産後の女性においては、心理尺度と酸化ストレスマーカーの関連がなかったことより、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指標としての有用性は低いことが考えられた。また、コルチゾールは睡眠状態を鋭敏に反映する可能性が考えられたものの、T-A(不安-緊張)、D(抑鬱-落ち込み)、F(疲労)、C(混乱)との関連も認められたこと、産褥期の睡眠状態は産褥鬱に関連すると考えられるので、睡眠状態についてさらに情報を得ながら、尿中コルチゾールとの関連性を検討する必要があると考えられた。カテコルアミンに関しても、心理尺度との関連性が認められたため、コルチゾールと同様、対象者の生活状況、睡眠状況な

どを詳しく聞き取りを行い、関連性を分析していく必要がある。SIgA との関連性については、GHQ の「希死念慮うつ傾向」項目と強い関連性が認められた結果から SIgA が産後鬱を反映するバイオマーカーである可能性があるため、他の試料（血液）からのデータも考慮に入れ、さらに妥当性が検討されている他のストレス指標も加え、バイオマーカーが産褥期の女性の鬱状態を把握するために妥当であるか検討を続けていく必要がある。また先行研究の妊娠期の EPDS と産褥期 EPDS に関連があるという報告より、妊娠期の心理状態は産褥期と関連があることが分かっているため、妊娠中からのスクリーニングが可能になれば、さらなる早期対応が可能である。これまでの研究成果を踏まえ、さらに周産期女性を対象としたストレスバイオマーカーの有用性、妊娠期のバイオマーカーが産後鬱の早期発見に妥当であるかどうか、本研究結果を踏まえ今後検討する必要がある。

## 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 2 件 )

(1)Atsuko Kawano , Yoko Emori. Changes in maternal secretory immunoglobulin A (SIgA) levels in human milk during 12 weeks after parturition. *American Journal of Human Biology*. 25(3), 399-403, 2013.  
Doi 10.1002/ajhb.22387

(2)Atsuko Kawano , Yoko Emori. The relationship between maternal postpartum psychological state and breast milk secretory IgA levels. *Journal of the American Psychiatric Nurses Association*. 25(3), 399-403, 2015.  
Doi 10.1177/1078390314566882

[ 学会発表 ] ( 計 1 件 )

(1)Atsuko Kawano , Yoko Emori. Do Urinary Biomarkers reflect female psychological state by POMS and GHQ? Saint Anthony College of Nursing International Forum, Rockford, July 25, 2013.

## 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 助教

研究者番号 : 1 0 5 5 0 7 3 3