

2019年度日本助産学会研究助成金(若手研究)研究報告書

**妊婦の妊娠後期から産褥早期の唾液オキシトシン値の変化と
産後疲労感とマタニティブルーズとの関連**

穴戸恵理

(所属: 聖路加国際大学大学院、ウィメンズ・助産学分野)

共同研究者

堀内成子(学長) 聖路加国際大学大学、看護学研究科、ウィメンズヘルス・助産学

I. はじめに

内因性のオキシトシンは、周産期におけるメンタルヘルスに影響することが報告され始めている。予備研究において、15名の妊婦を対象に、妊娠後期から産後早期にかけての唾液オキシトシン値の推移、唾液オキシトシン値とボンディング障害、マタニティブルー、疲労感との関連を検討した¹⁾。この結果、産後1日目と5日目の疲労感、産後5日目のマタニティブルーの得点とオキシトシン値との関連は、負の相関を認めた。また、無痛分娩者は自然分娩者よりも、マタニティブルー、疲労感とオキシトシン値との関連を強く認め、分娩様式による違いが示唆された。

妊娠期と産後2週間の血漿オキシトシン値と産後うつ病との関連をみた先行研究は、3件あり、このうち2件は関連を認めたが、1件は関連を認めなかった²⁾⁻⁴⁾。血漿オキシトシンと産後うつ病との関連をみた研究は認めるが、唾液オキシトシン値と産後うつ病との関連をみた研究はなく、産褥早期に関する研究や、マタニティブルー、疲労感との関連をみた研究についても皆無である。このため、生体指標である、唾液オキシトシン値が産後疲労感やマタニティブルーにどのように関連しているのか探索した。

II. 方法

1. 研究デザイン

研究デザインは、4時点(妊娠36～37週、妊娠38～39週、産後1～2日、産後4～5日)を追跡する、縦断的観察研究である。

2. 対象者

研究の対象は、以下の条件をすべて満たした女性とした。

- ① 20歳以上41歳未満
- ② 初産婦
- ③ 妊娠36週0日以降、妊娠40週未満の単胎、頭位である者
- ④ 経膈分娩予定の者(妊娠期の自然分娩、無痛分娩希望者)
- ⑤ 日本語の理解・読み書き可能なアジア人女性

上記のうち、以下のいずれかに該当する女性は除外とする。

- ① 産科的合併症のある者(妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、切迫早産)
- ② 内分泌疾患、精神疾患、てんかん等の現病歴または既往歴がある者
- ③ HIV、HBV、HCV陽性の者
- ④ 喫煙者
- ⑤ アルコール依存症のある者
- ⑥ 不法薬物使用者
- ⑦ 口腔内の出血をきたしやすい者(歯周病、歯磨き時に出血が見られる者、口内炎のできやすい者)

3. 調査方法

1) データ収集実施時期

データ収集は、午前8時から午後12時とした。

産後のデータ収集は、授乳時間によりオキシトシン値に影響を与える可能性があるため、唾液採取開始時間まで30分は空けた。なお、帝王切開術になった場合もデータ収集は継続した。

2) データ収集日以前からの参加者へ依頼する事項

唾液によるホルモン測定に影響するとされる下記事項について、参加者へ唾液採取終了まで下記事項を依頼した。

- ① 唾液採取前日から
緊急時を除き歯科の受診をしない(Salimetrics LCC, 2015)
- ② 唾液採取当日から
 カフェイン、アルコールは唾液採取開始12時間前から摂取・使用しない(Salimetrics LCC, 2015)

- 食事、歯磨きは唾液採取開始60分前までに終了させる(Salimetrics LCC, 2015)
- 唾液採取前にリップクリーム・口紅を拭きとっていただく(Hoffmanら, 2012)
- データ収集中は研究者、研究補助者の指示に従っていただき、手順以外のことの実施は緊急を除き避ける(例 携帯電話をかける、持参した書類等の読み書き、持参飲食物の摂取)
- 付き添い者の室内への同伴は不可

3) データ収集日の実施手順

協力施設内のプライバシーの保てる研究者指定の場所(個室)に参加者にお越しいただき実施した。産後のデータ収集については、児は新生児室へ預かった。実施中は参加者の安楽をできるだけ保てるよう、リクライニングチェア等を用意し使用いただいた。唾液採取時に使用する唾液分泌を促すための梅干しとレモンの写真を参加者の見える範囲に設置した。

参加者には、①採取する唾液への混入物を防ぐために、口をゆすいでもらい、リップクリーム、口紅を拭きとっていただく。②唾液採取法の説明後(説明動画)、③参加者間の環境を一定に保つために音楽をヘッドホンにて流し、DVDを視聴していただく。④飲水(100 mL)して頂く。20分間の慣らし期間後(Grewen, 2010)、⑤唾液採取する。唾液採取には10分要する予定である。⑦採取終了後、参加者には自記式質問紙に回答してもらい終了とした。

4. 調査変数

1) データ収集項目

(1) 唾液オキシトシン値(pg/ml)

- ① 定量分析による唾液オキシトシン値
- ② 唾液量、唾液採取回数、唾液採取時間

(2) 対象者の基本属性

- ・妊娠週数、分娩週数、産褥日数
- ・妊娠した時の気持ち
- ・BMI(身長と体重:非妊時)
- ・年齢
- ・教育歴(12年以上か否か)、質問紙理解の確認のため
- ・婚姻の有無(結婚、未婚、離婚)
- ・パートナーとの同居の有無
- ・就業状況(常勤、非常勤、妊娠に伴い退職、主婦)
- ・被養育体験(25項目)
- ・不安尺度STAI;特性不安(20項目)
- ・月経困難症、月経前不快気分障害の有無

(3) 分娩転帰および児のアウトカム

- ・分娩様式(経膈分娩、緊急帝王切開術、器械分娩の有無)
- ・誘発分娩/促進の有無
- ・オキシトシンの使用量(単位、投与時間)
- ・無痛分娩の有無、麻酔導入前の所見
- ・分娩時刻(24h)
- ・分娩所要時間(第I期・II期)
- ・分娩時総出血量
- ・会陰裂傷の有無
- ・尿閉、膀胱留置カテーテル挿入の有無(産後48時間以内)
- ・頭痛の有無
- ・早期母子接触(STSC)の有無
- ・児の性別
- ・AP(アプガールスコア)1分/5分
- ・児の出生体重

・児のNICU入院の有無

(4) 産後の状況(入院中)

- ・Steinマタニティブルーズ日本語版評価尺度
- ・産後の疲労感(VAS)
- ・疲労感の自覚症しらべ
- ・分娩から初回歩行までの時間
- ・分娩後の同室開始の有無
- ・分娩後から母子同室開始までの時間
- ・夜間同室状況(同室、通い授乳、新生児室へ預かり)
- ・授乳状況(完全母乳、混合、完全ミルク)
- ・最終授乳時間から唾液採取まで時間

5. 統計解析

各変数の基本統計量を算出する。妊娠後期から産後5日目までの4時点のオキシトシン推移および、この変化量について反復測定を行った。次に、産後5日目のオキシトシン値および産後1日目から5日目のオキシトシンの変化量について、分娩様式(無痛分娩・自然分娩)、マタニティブルーズの有無について、それぞれでの2群間比較のためのt検定を行った。産後5日目のオキシトシン値および産後1日目から5日目のオキシトシンの変化量、それぞれとの関連が示唆されている、基本属性(年齢、STAI、PBI等)や、産後の疲労感、マタニティブルーズの得点について、各オキシトシン値との相関分析を行った。分析には、統計ソフトIBM SPSS Statistics version 24.0 for Windowsを使用し、両側検定 $p < 0.05$ にて有意水準とする。

6. 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、聖路加国際大学研究倫理審査委員会の承認を受けて実施した(承認番号 18-A65)。

1) 対象者から同意を取得する方法

研究者または研究協力者は、対象者に対してあらかじめ倫理委員会の承認が得られた同意説明文書等を用いて本研究の内容を十分に説明する。対象者には質問する機会および本研究への参加の可否を判断するために十分な時間を与え、本研究の内容をよく理解したことを確認したうえで研究開始前に本研究への参加について対象者本人の自由意思による同意を文書で得る。同意書には、説明を行った研究者または研究協力者および同意した対象者が署名及び日付を記入する。原本は研究者が保管し、同意書は、研究参加者及び研究担当者が署名したものを2部作成し、一部を説明文書とともに研究参加者に渡し、もう一部は研究担当者が保管する。

2) 対象者へもたらされる利益

研究に参加した対象者には、謝礼として、4回で8,000円分のクオカード(1回あたり2,000円)をお渡しする。なお、途中で研究を中断した場合にも参加された回数分の謝金をお渡しする。

3) 研究協力によって生じる危険・不利益とそれに対する配慮

本研究で予想される有害事象が起こる可能性は低いと考えられる。4時点の追跡調査であり、1回あたり25-35分程度の時間的拘束となる。できるだけ負担が少なく済むよう安楽な姿勢と場所にて実施する。

4) 事故が起きた場合の治療ならびに補填

本研究の実施に起因して有害事象が発生し、対象者に健康被害が生じた時は、適切な治療その他必要な措置を受けることができるように研究責任者、実施医療機関が対応する。提供される治療等には健康保険を適用し、その他金銭での補償は行わない。

5) 研究対象者への任意性の確保

本研究への参加は対象者の自由意思により決定される。また一旦同意した後であっても、いつでもそれを撤回することが出来る。研究への不参加によって不利益をもたらすことがない旨を説明する。

研究参加への同意は同意書への署名によって確認し、同意書を受けとる際には、撤回書もお渡しする。

6) 研究協力により発生する費用の有無とその負担者

本研究は、妊娠期のデータ収集は妊婦健診であり、産後は入院期間に行うため、本研究への参加のために追加となる費用はない。本研究のために必要となる検査費用は研究者の研究費でまかなう。したがって本研究に参加することで対象者の医療費負担が増えることはない。その他、通常の診療で行う検査費用、診察代、薬剤費は対象者の保険診療で行われる。

7) 個人情報の保護

- ①本研究にかかわる個人データは全て登録番号にて匿名化して取り扱い、本研究の目的以外には使用しない。研究者はカルテ番号、氏名と施設にて設定した研究対象者識別コードの対応表を作成する。データおよび対応表の管理は研究者が行う。
- ②本研究結果は学術誌等で公表予定である。学会、論文等外部に発表する際は個人が特定されないよう匿名化する。また解析の段階でパソコンを使用する際には研究者本人のみがアクセスできるようにパスワードの管理を徹底する。研究結果の開示を求める場合、研究協力の説明書に記載された研究者の連絡先に連絡をとることにより、開示が可能である。
- ③本研究で集めたデータ(データ収集用紙、フラッシュメモリ等)は、データ収集終了後より5年間保存した後、一切のデータを復元不可能な状態に消去、またはシュレッダーなどで細かく裁断し破棄する。
- ④二次利用研究を行う際は改めて研究倫理審査委員会へ申請し、承認された場合のみ実施する。
- ⑤ 研究協力者を雇用する場合は、研究で知り得る情報について、許可なくいかなる方法をもってしても、開示、漏洩もしくは使用しないことを誓約することへの同意を文書で得る。

Ⅲ. 結果

研究参加者は64名であった。このうち、無痛分娩者29名、自然分娩者29名を分析対象とした。基本属性は、無痛分娩者と自然分娩者で有意差はなかった(表1)。

表1 基本属性

| | 全体 (N=58) | 無痛分娩 (n=29) | 自然分娩 (n=29) | t | P-value |
|-----------------------|--------------|----------------|----------------|------|---------|
| 年齢 | 33.4(SD3.49) | 33.8 (SD 3.53) | 33.0 (SD 3.47) | 0.86 | 0.39 |
| 婚姻状況 | 57(98.3%) | 29 (100%) | 28 (96.6%) | | 1.00 |
| パートナーとの同居の有無 | 56(96.6%) | 29 (100%) | 27 (93.1%) | | 0.49 |
| 就業状況 | | | | | |
| 常勤 | 37(63.8%) | 20(69.0%) | 17(58.6%) | | |
| 非常勤 | 9(15.5%) | 3(10.3%) | 6(20.7%) | | |
| 退職 | 8(13.8%) | 2(6.9%) | 6(20.7%) | | 0.06 |
| なし | 4(6.9%) | 4(13.8%) | 0(0%) | | |
| 不安: 特性不安 | 43.4(SD4.20) | 43.1 (SD 4.69) | 43.7 (SD 3.69) | 0.62 | 0.53 |
| 被養育体験 (care) | 28.9(SD5.40) | 29.2 (SD 5.81) | 28.6 (SD 5.05) | 0.38 | 0.70 |
| 被養育体験(overprotection) | 8.93(SD4.94) | 8.65 (SD 4.86) | 9.20 (SD 5.08) | 0.42 | 0.67 |
| 妊娠した時の気持ち | | | | | |
| とても嬉しい | 47(81.1%) | 27(93.2%) | 20(69.0%) | | |
| 嬉しい | 9(15.5%) | 1(3.4%) | 8(57.6%) | | 0.06 |
| どちらともいえない | 2(3.4%) | 1(3.4%) | 1(3.4%) | | |

1) 唾液オキシトシンの推移: 無痛分娩と自然分娩の比較 (図1)

無痛分娩者における平均オキシトシンの推移は、妊娠36~37週では8.54 pg / ml(SD = 3.88)、妊娠38~39週では8.98 pg / ml(SD = 4.22)、産後1~2日目では10.01 pg / ml(SD = 5.02)、産後4~5日で

は7.24 pg / ml(SD = 4.68)であった。自然分娩者における平均オキシトシンの推移は、妊娠36～37週では8.35 pg / ml(SD = 5.21)、妊娠38～39週では8.70 pg / ml(SD = 6.08)、産後1～2日目では8.96 pg / ml(SD = 6.16)、産後4～5日目では8.30 pg / ml(SD = 5.06)であった。

平均の唾液オキシトシンの推移を分娩別でみると、無痛分娩者は、妊娠36～37週から産後1～2日目にかけて上昇し($p=0.03$)、産後4～5日目に下降した($p=0.002$)のに対し、自然分娩者はどの時点においても変化が少なく安定していた。

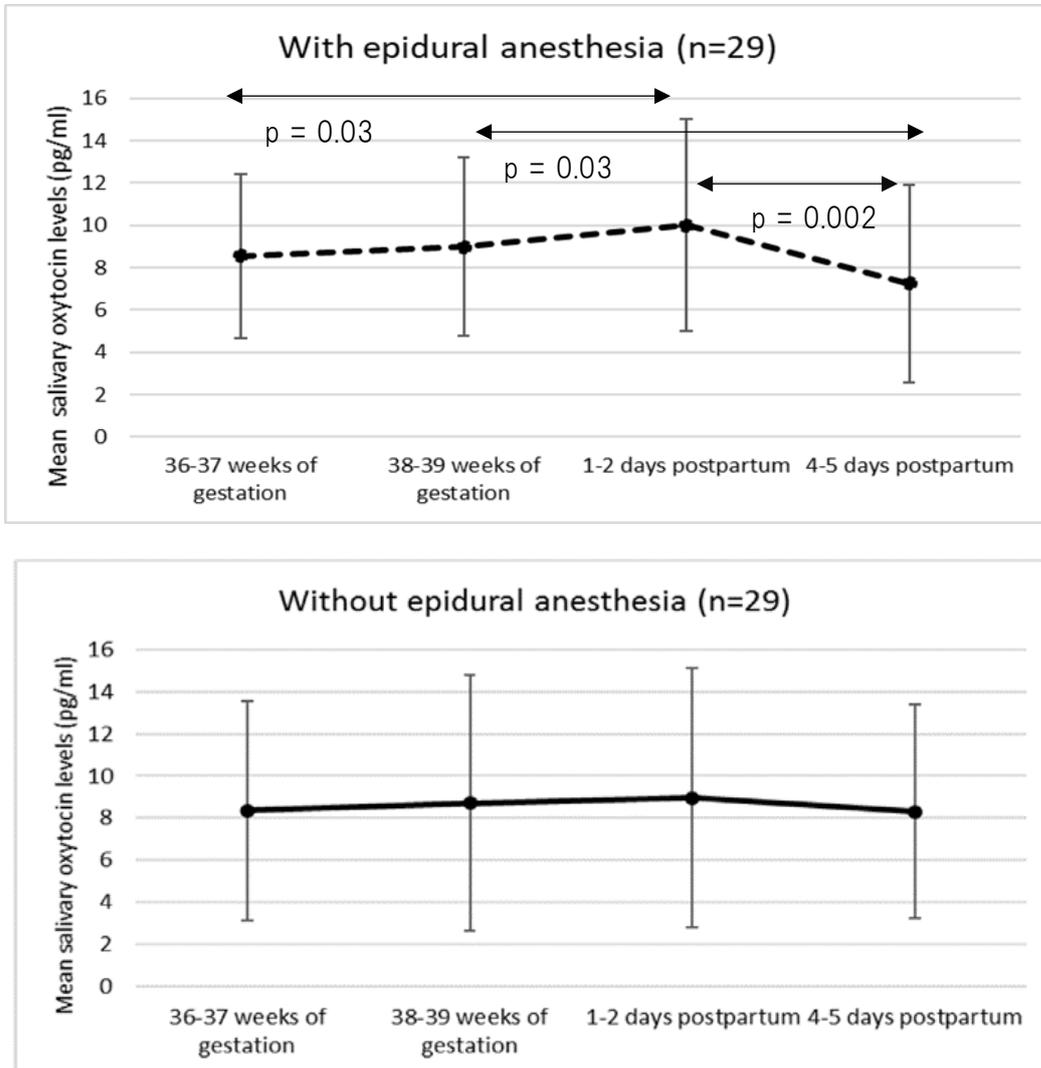


図1 唾液オキシトシンの推移：無痛分娩者と自然分娩者

2) オキシトシン変化量とマタニティブルーズとの関連 (表2)

妊娠38～39週から産後1～2日目のオキシトシンの変化量と、産後1～2日目のマタニティブルーズ得点との関連は認めなかったが、妊娠38～39週から産後4～5日目の変化量と産後4～5日目のマタニティブルーズ得点との有意な弱い相関を認めた($\rho = 0.35, p = 0.007$)。さらに、産後1～2日から産後4～5日目の変化量と産後4～5日目のマタニティブルーズ得点との関連では、 $\rho = 0.56, p < 0.001$ であり、マタニティブルーズの得点が増えるほど、オキシトシンの値が有意に低下していた。

表2 唾液オキシトシンの変化量と産後4-5日目のマタニティブルーズ得点

| 唾液オキシトシンの変化量 | 産後4-5日のマタニティブルーズの得点 | P値 |
|---------------------|---------------------|---------|
| 妊娠38-39 週から 産後1-2 日 | $\rho = -0.04$ | 0.73 |
| 妊娠38-39週から産後 4-5 日 | $\rho = 0.35$ | 0.007 |
| 産後1-2 日から産後4-5日 | $\rho = 0.56$ | < 0.001 |

3)オキシトシン変化量と疲労感との関連

妊娠38～39週から産後1～2日目のオキシトシンの変化量と産後1～2日目の疲労感、妊娠38～39週から産後4～5日目の変化量と産後4～5日目の疲労感の関連は認めなかった。産後1～2日から産後4～5日目の変化量と産後4～5日目の疲労感については、弱い相関を認めたが有意ではなかった($\rho = 0.23$, $p = 0.07$)。しかし、無痛分娩者と自然分娩者で分けてこの相関をみると、無痛分娩者では $\rho = 0.60$, $p = 0.001$ と有意な強い相関があるのに対し、自然分娩者では $\rho = 0.23$, $p = 0.21$ であり、関連は認めなかった。

4)産後の母児同室・母乳育児の状況

分娩直後からの母児同室の比率は、無痛分娩者34.5%、自然分娩者65.5%であった。また、産後1日目の同室の比率は、無痛分娩者44.8%、自然分娩者62.1%であり、無痛分娩者は自然分娩者よりも同室開始が遅かった。産後1日目の完全母乳の比率は、無痛分娩者17.2%、自然分娩者31.0%であった。産後4～5日目の完全母乳の比率は、無痛分娩者17.2%、自然分娩者44.8%であり、無痛分娩者は自然分娩者よりも完全母乳の割合が少なかった。

IV. 考察

1) 唾液オキシトシンの推移:無痛分娩と自然分娩の比較

産後1～2日目から産後4～5日目のオキシトシン推移は、無痛分娩者において有意に低下していたのに対し、自然分娩者では安定していた。産後4～5日目の無痛分娩者のオキシトシン値の低下についての要因を検討すると、産後の疲労感が影響している可能性が示唆された。Niwayama(2017)の研究⁵⁾では、24名の初産婦を対象に、産後4～5日目の授乳による気分の変化(POMS:Profile of Mood States)が唾液オキシトシン値にどのように影響するのか調査した。この結果、POMSのうちの疲労感の得点が減少とオキシトシンの上昇と関連を認めたと報告しており、本研究の結果とも一致していた。

また、無痛分娩者は、自然分娩者と比べて、分娩直後からの母児同室や産後1日目の同室率が低く、母体の休息を優先していた可能性がある。しかし、産後5日目では、退院日が近づいてきており、母児同室し、育児技術の獲得に向けて追われている時期であり、このことが疲労感に影響したことが推測される。穴戸(2017)の研究⁶⁾では、無痛分娩者の選択理由として一番多かったのは、「体力を温存したい」という理由であった。そして、この対象者の産後1～2日以内の疲労感の得点(0-100)は、無痛分娩者が60.1点(SD=27.2)、自然分娩者は52.2点(SD=28.0)であり、無痛分娩者は自然分娩者よりも疲労感が強いという結果であった($p < 0.001$)。本研究においても無痛分娩者の疲労感は、自然分娩者と比較すると高い傾向にあり、一致していた。

2)オキシトシン変化量とマタニティブルーズとの関連

産後1～2日のマタニティブルーズの発生率は10.3%、産後4～5日の発生率は22.4%であった。日本でのマタニティブルーズの発症率は約10%～30%と報告されており、このうち約5%が産後うつ病へと進行すると報告されている⁷⁾。

産後1～2日から4～5日のオキシトシンの変化量は、産後4～5日のマタニティブルーズ得点と中等度の相関を認めた。マタニティブルーズまたは、産後うつ病に影響を与えた要因には、うつ病の既往歴(HR 2.85、95%CI:2.08-3.92)、外因性のオキシトシンの投与(HR 0.66、95%CI:0.47-0.92)、器械分娩(HR 1.46、95%CI:1.09-1.96)、および否定的な出産経験(HR 1.57、95%CI:1.17-2.11)が挙げられた⁸⁾。本研究では、無痛分娩者は自然分娩者と比べて、器械分娩が多かったことから、無痛分娩とマタニティブルーズとの関

連について示唆された。

V. まとめ

オキシトシンの妊娠期から産後早期の推移は、無痛分娩と自然分娩とは異なっていた。妊娠38-39週から4~5日目のオキシトシンの変化量は、産後4~5日目のマタニティブルーの得点との間に弱い相関を認めた。

VI. その他(謝辞など)

本研究にご協力くださった妊婦の皆様、研究対象施設の皆様に心より感謝申し上げます。本研究は、聖路加国際大学大学院に提出した博士論文の一部を加筆修正したものである。なお、本研究は、日本助産学会若手研究助成および科学研究費補助金(基盤A)課題番号17H01613の一部分である。

VII. 引用文献

- 1) Shishido E, Shuo T, Takahata K, Horiuchi S: Changes in salivary oxytocin levels and bonding disorder in women from late pregnancy to early postpartum: A pilot study. *PloS One*, 2019;14(9), e0221821. doi:10.1371/journal.pone.0221821
- 2) Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G: Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2011: 886-1893. doi:10.1038/npp.2011.74
- 3) Stuebe A, Grewen K, Meltzer-Brody S: Association between maternal mood and oxytocin response to breastfeeding. *Journal of Women's Health*, 2013;20(4): 352-361.
- 4) Zelkowitz P, Gold I, Feely N, Hayton B, et al: Psychosocial stress moderates the relationships between oxytocin, perinatal depression, and maternal behavior. *Hormones and Behavior*, 2014;66(2): 351-360.
- 5) Niwayama R, Nishitani S, Takamura T, et al: Oxytocin mediates a calming effect on postpartum mood in primiparous mothers. *Breastfeeding Medicine : The Official Journal of the Academy of Breastfeeding Medicine*, 2017;12:103-109. doi:10.1089/bfm.2016.0052
- 6) 央戸 恵理: 出産体験における痛みと疲労の予測と現実のギャップ-無痛分娩と非無痛分娩の比較-. 聖路加国際大学大学院修士論文, 2017.
- 7) 岡野禎治, 野村純一, 越川法子: Maternity Bluesと産後うつ病の比較文化的研究. *精神医学*, 1991;33:1051-1058.
- 8) Takacs L, Seidlerova J.M, Sterbova Z, Cepicky P, Havlicek, J: The effects of intrapartum synthetic oxytocin on maternal postpartum mood: Findings from a prospective observational study. *Archives of Women's Mental Health*, 2019;22(4): 485-491. doi:10.1007/s00737-018-0913-3