

氏名・(本籍)	く とう なお こ (秋田県) 工 藤 直 子
専攻分野の名称	博士(保健学)
学位記番号	医博甲第31号
学位授与の日付	令和2年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科専攻	医学系研究科(保健学専攻)
学位論文題名	産後1か月の母親の早朝唾液中メラトニン濃度と光環境および 睡眠、精神状態との関係
論文審査委員	(主査) 教授 篠原 ひとみ (副査) 教授 平元 泉 教授 吉岡 政人

## 論文内容の要旨

### 研究目的

産後1か月の母親の早朝覚醒時の唾液中メラトニン濃度の動態や睡眠状態並びに光環境と産後の精神状態との関係を明らかにする。

### 対象・方法

1. 対象：産後1か月健康診査を受診した母親101名であった。
2. 方法：産後1か月時に、以下の1)～4)を依頼した。
  - 1) 基本的属性質問票：年齢，分娩歴，授乳状況，家族構成，産後サポート体制の有無など。
  - 2) 夜間睡眠の客観的指標ならびに光環境の評価：光センサーの内蔵された腕時計型加速度センサーであるアクティグラフ(Watchware, 米国AMI社)を用いた。起床後に非利腕の手関節に連続3日間装着してもらい，その後郵送にて回収。併せて，自作の睡眠育児日誌へ睡眠時間帯，授乳時間，就眠時間や起床時間，入浴時間等の記入も依頼した。回収データは解析ソフト(AW2, 米国AMI社)を用いて睡眠と覚醒の区別を行い，就眠時刻，覚醒時刻，就床時間，総睡眠時間，総覚醒時間，睡眠効率(総睡眠時間/就床時間)，就床時間内の覚醒回数(5分以上の覚醒のみ)を抽出した。併せて照度変数の，就床時間中の平均照度と最大照度と，覚醒後30分間の平均照度と最大照度を抽出した。
  - 3) 早朝覚醒時の唾液中メラトニン濃度の測定：母親にアクティグラフを装着した3日間の朝，覚

醒時とその30分後の計2回（合計6回）、市販のキット（ブールマン社、スイツランド）を用いて唾液を自己採取してもらい、自宅の冷凍庫で凍結後、クール宅急便（冷凍）で返送を依頼。メラトニン濃度は、サンプル収集から3か月以内にELISA測定キット（フナコシ、東京）を用いて、デュプリケートアッセイにより測定した。

- 4) 産後の精神状態並びに主観的な睡眠の質の評価：精神状態として産後うつ病のリスクである抑うつ症状はエジンバラ産後うつ病評価票（Edinburgh Postnatal Depression Scale, 以下 EPDS）により評価した。また、主観的な睡眠の質はピッツバーグ睡眠質問票（Pittsburg Sleep Quality Index, 以下 PSQI）により評価した。
- 5) 統計：統計解析は、IMB社のSPSS（Ver.21.0 Static Base and Advanced Statistics, 日本IBM社、東京）を用いて行った。多くの変数が正規分布をしていないことから、グループの値は中央値（4分位点）で表し、相関関係並びに群間の比較にはノンパラメトリック検定を用いた。母親のメラトニン濃度とアクティグラフの変数の3日分のデータの固体内変動の大きさは、変量モデル（random effect model）に基づく級内相関係数で評価した。重回帰分析では、検体数が約100であることから、使用する独立変数は多重共線性の影響を少なくするため最大で6個以内とした。全ての統計解析で、危険率5%未満の場合を、有意とした。
- 6) 倫理的配慮：本研究は秋田大学医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得た（承認番号：医総第3055号）。さらに、研究協力施設の倫理委員会の承認も得て（承認番号：中倫30-003号）実施した。

## 結 果

### 1. 対象の背景因子

母親の平均年齢は31.4歳で、初産婦が55名、EPDS得点9点以上は5名（5%）で、PSQI得点6点以上は65名（64%）だった。

### 2. 早朝覚醒時のメラトニン濃度とアクティグラフによる夜間睡眠中の睡眠変数と照度変数

メラトニン濃度は覚醒時11.25pg/ml、覚醒30分後6.20pg/mlと減少しており、この2時点の変化率は-42.6%であった。覚醒時と覚醒30分後の値に高い相関（ $r = 0.66$ ,  $p < 0.0001$ ）を、また2時点の変化率と覚醒30分後との間に高い相関（ $r = 0.65$ ,  $p < 0.0001$ ）を認めた。

アクティグラフによる睡眠変数より、就眠時間は23時で、覚醒（起床）時刻は約7時であった。就床時間は約8時間で、そのうち総睡眠時間は6時間、総覚醒時間は約2時間で、5分以上の覚醒回数は4回程度であり、睡眠効率74.4%であった。光環境は、就床中の最大照度は50ルクス、平均照度は1.3ルクスで、覚醒30分後の最大照度は150ルクスと全体的に薄暗い環境であった。

### 3. メラトニン濃度、PSQI得点と睡眠変数および照度変数との関係

アクティグラフによる睡眠変数において、覚醒時メラトニン濃度と就床時間（ $R_s = -0.140$ ,

$p < 0.05$ ), 総睡眠時間 ( $R_s = -0.144$ ,  $p < 0.05$ ) に弱い負の相関関係があった。また, 覚醒30分後のメラトニン濃度とは覚醒時刻 ( $R_s = -0.137$ ,  $p < 0.05$ ) と就床時間 ( $R_s = -0.17$ ,  $p < 0.01$ , 総睡眠時間 ( $R_s = -0.191$ ,  $p < 0.01$ ) であったが, 有意な相関関係は認められなかった。

#### 4. 早朝覚醒時におけるメラトニン濃度の動態の推定

メラトニン濃度の動態は, 覚醒時刻との関係から3つのグループ (A, B, C群とする) に区分できると推定した。A群はメラトニン濃度が急速に減少する前の段階で覚醒 (起床) した母親 ( $n = 14$ ) で, C群はメラトニン濃度の急速な減少が終わった段階で覚醒した母親 ( $n = 18$ ), そしてB群はメラトニン濃度の急激な減少の途中で覚醒した母親 ( $n = 69$ ) とした。

#### 5. メラトニン濃度による3群間の背景因子, 睡眠変数, 照度変数, PSQI, EPDS得点の比較

就床時間と総睡眠時間, EPDS得点で有意差があり, A群は他の群と比較して就床時間と総睡眠時間が短く, EPDS得点はA群とB群間で有意差があり ( $p = 0.014$ ), A群の方が高かった。

#### 6. メラトニン濃度の変化のパターンとEPDS得点, 睡眠変数, PSQI得点との関係

EPDS得点に, 睡眠変数, PSQI得点, メラトニン濃度がどのように関与するのか予測式を作成した。3群間 (A, B, C群) において, B群を同調パターンとし, それ以外のA群, C群を非同調パターンとし, 睡眠変数4項目を投入した。EPDS得点は, アクティグラフの睡眠変数やPSQI得点よりも, 覚醒時刻と早朝覚醒時のメラトニン濃度が同調していないと考えられる非同調パターンが関係していた。

## 考 察

今回, 産後1か月の母親の早朝覚醒時とその30分後の唾液中メラトニン濃度を測定したところ, 約9割の母親は覚醒から30分後にかけてメラトニン濃度が減少していたが, 13名の母親は増加していた。先行研究では, 産後のメラトニン概日リズムについて, 振幅が減少している可能性や<sup>1)</sup>, メラトニンの感受性による影響も指摘されている<sup>2)</sup>。今回は覚醒時とその30分後の2時点のみの測定であったため, メラトニン濃度の夜間の最大のピークからの変化や振幅が複合的に作用してメラトニンの変動が起こっているのではないかと考えられる。

メラトニン濃度が高いことには, 母親の感じる睡眠の質の悪さ (PSQIとの関係) ではなく, 客観的な就床時間の短さや総睡眠時間の短さ, 覚醒時刻の早さが関係していた。しかし, 光環境との関係はなく, 今回の母親は全体的に比較的薄暗い環境下で過ごしていたことが影響していたと考えられる。

メラトニン濃度の動態と覚醒時刻との関係から区分した3群では, 就床時間と総睡眠時間, EPDS得点で有意差が認められ, A群は他の群と比較して, 就床時間と総睡眠時間が短く, EPDS得点は, B群よりも高かった。A群の照度変数の分布は, 覚醒後30分間の平均照度が60ルクス以下, 最大照度は200ルクス以下であり, B群, C群に比べて照度が低い範囲にあった。過去の報告では, 産後うつ病の母親のメラトニンの概日リズムは, 朝の血中メラトニン値が対照女性より高い値で推移するこ

と<sup>3)</sup>や、夜間のメラトニンの上昇開始のタイミングが遅延すること<sup>4)</sup>が報告されている。今回の結果から、母親の覚醒時のメラトニン濃度の減少が覚醒から30分経っても乏しい場合、早朝の光療法による介入<sup>5)</sup>は論理的には推奨できると考えられ、今後の検証が必要である。

## 結 論

産後うつ病のリスクとなる抑うつ症状は、アクティグラフの睡眠変数やPSQI得点よりも、覚醒時刻と早朝覚醒時のメラトニン濃度が同調していないことが関係していた。

## 引 用 文 献

- 1) Thomas KA, Burr RL.:Melatonin level and pattern in postpartum versus nonpregnant nulliparous women. Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing 35(5):608-615, 2006
- 2) Burgess HJ, Fogg LF.:Individual differences in the amount and timing of salivary melatonin secretion. PLoS One 3(8):1-9, 2008
- 3) Parry BL, Meliska CJ. et al.:Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed women and women with personal or family histories of depression. The American Journal of Psychiatry 165(12):1551-1558, 2008
- 4) Sharkey KM, Pearlstein TB.:Circadian phase shifts and mood across the perinatal period in women with a history of major depressive disorder: a preliminary communication. Journal of Affective Disorders 150(3):1103-1108, 2013
- 5) Bennett S, Alpert M, et al.:Use of modified spectacles and light bulbs to block blue light at night may prevent postpartum depression. Medical Hypotheses 73(2):251-253, 2009

## 論文審査結果の要旨

審査結果の要旨：本研究は、産後1か月の母親の早朝覚醒時の唾液中メラトニン濃度の動態や睡眠状態並びに光環境と産後の精神状態との関係を明らかにすることを目的とした。単胎児出産後の母親101名を対象に、産後1か月時に①基本属性、②エジンバラ産後うつ病評価票（以下EPDS）とピッツバーグ睡眠質問票（以下PSQI）の調査、③睡眠指標と光環境（アクティグラフ使用）、④早朝覚醒時と覚醒30分後の唾液中メラトニン濃度の測定を行った。その結果、メラトニン濃度は87%が覚醒時から覚醒30分後にかけて減少していた。早朝覚醒時から30分後のメラトニン濃度の動態は、覚醒時刻との関係から3つのグループに区分できると推定し、A群はメラトニン濃度が急速に

減少する前の段階で覚醒した母親, C 群はメラトニン濃度の急速な減少が終わった段階で覚醒した母親,そして B 群はメラトニン濃度の急激な減少の途中で覚醒した母親とした。3 群間で睡眠指標, 光量, EPDS, PSQI 得点を比較した結果, A 群と B 群間で EPDS 得点に有意差がみられた。EPDS 得点に睡眠変数, PSQI 得点, メラトニン濃度がどのように関与するか予測式を作成し分析した結果, EPDS 得点はメラトニン濃度と覚醒時刻が同調しないパターン (A, C 群) の関連が認められた。

斬新さ:産後の母親の精神状態に早朝メラトニン濃度の変化が関与するのではないかと考え, 睡眠と光環境, メラトニン濃度を測定し分析した点は斬新である。

重要性:産後1か月時の母親の精神状態に早朝メラトニン濃度や, 光環境の関与の可能性を明らかにした点は重要である。

研究方法の正確性:測定方法, 統計手法は正確であった。

表現の明瞭性:文章は明瞭であったが, 考察内容に若干の修正が必要である。

以上のことから, 本論文は博士の学位を授与するに値するものと評価された。

