

岐阜薬科大学 (薬科学) 学位論文

母子の心身の健康に影響を及ぼす要因に関する研究

堀部 めぐみ

2019 年

目次

	頁
序論	1
第 1 章 母マウスの母性行動と仔マウスの脳機能及びマウス母仔の網膜機能に対する 青色 LED の影響	
第 1 節 緒言	4
第 2 節 実験材料及び方法	5
第 3 節 結果	11
第 4 節 考察	18
第 2 章 産後うつ病に影響を及ぼすホルモン避妊薬を含む薬剤の検討 米国食品医薬品局の有害事象報告システムによる後方視的研究 (2004-2015)	
第 1 節 緒言	21
第 2 節 研究対象及び方法	22
第 3 節 結果	24
第 4 節 考察	28
第 3 章 産後うつに関するテキストマイニングによる分析研究	
第 1 節 緒言	31
第 2 節 研究対象及び方法	32
第 3 節 結果	36
第 4 節 考察	41
第 4 章 母親の産後 1 ヶ月における育児ストレス及びコーピングに関する研究	
第 1 節 緒言	44
第 2 節 研究対象及び方法	45
第 3 節 結果	46
第 4 節 考察	50

総括及び結論	54
謝辞	56
引用文献	57
略語一覧表	65

序論

産褥期は、出産によるホルモンの変化や母親役割遂行などの精神的なストレスの増加により、女性のライフサイクルの中で最も精神障害が発症しやすい時期であり (1)、産後うつ病を発症する母親の存在が社会問題として捉えられている。DSM-5 (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition) (2) では、2週間にわたる抑うつ気分の持続あるいは興味や喜びの喪失のどちらかがあり、加えて著明な体重減少、食欲の減退・増加、不眠・過眠、精神運動焦燥・精神運動抑制、疲労感・気力の減退、無価値観・不適切な罪業感、思考力の減退・判断困難・希死念慮のうち5項目以上が確認できるものを「大うつ病」と定義している。その中で、妊娠期間中及び産後1ヶ月以内に発症するものを「周産期の発症」とし、これを産後うつ病と定義している。産後うつ病の発生率の推計値は様々である。コクランレビューによると産後1年以内の産後うつ病の罹患率は3-25%であり (3)、出産可能年齢女性の約10-15%に相当すると言われている (4)。メタ解析では、非精神病産後うつ病の平均有病率は13% (5)、本邦における産後うつ病の発生率は10.3%と報告されている (6)。先行研究では産後うつ病のリスク要因として、妊娠中のうつ病または不安、ホルモンレベルの生物学的変化及び母親の年齢、慢性的な健康問題及び出産前うつ病、心理的ストレス、家族や友人からの社会的支援の欠如、ストレスの多い人生、望まない妊娠及び妊娠の中断の既往を含む産科あるいは小児科に関連する要因、及び社会経済的状態 (7, 8) が報告されている。

厚生労働省の子ども虐待による死亡事例等の検証結果 (第13次報告) では、「心中による虐待死」における加害者は「実母」が90.6%であり、加害の動機では、「保護者自身の精神疾患、精神不安」が40.6%、ついで「育児不安や育児負担感」が34.4%であった。また、乳児を死亡させた時の母親の心理・精神的状態としてうつ病の者が4割存在した (9)。このように、産後うつ病は夫婦関係や家族関係に影響を及ぼすだけでなく、母親の自殺や子殺しにつながることもあり (2)、母子関係や児の成長にも長期にわたって悪影響を及ぼすことが明らかにされている (10)。以上のことから、産後うつ病に対する支援は周産期メンタルヘル

スの重要課題であると言える。

母子を取り巻く生活環境は急速に変化し、多様化している。母親の心身を健康に保ち、より良い母子及び家族関係を構築するためには、環境の変化に応じた子育てへの影響要因を検討することが必要であると考え。産後うつ病の罹患要因やその影響に関する研究には心理・社会的要因について考察されたものが多いが、産後うつ病についてより考察を深めるためには生理学及び薬理学的側面からの検討も必要であると考え。以上より、本研究では、近年、その使用が増加傾向にあるものの、産後うつ病との関連要因として十分な考察がなされていない青色 LED 及びホルモン避妊薬を含む薬剤について、それらが母子に及ぼす影響について検討する。また、育児期の母親が抱えるストレスやその対処方法の実態を知ることにより、育児ストレスの軽減や産後うつ病の予防を図る支援策を提言したいと考える。

第 1 章では、青色 LED (Light Emitting Diode) の曝露が妊娠期から早期育児期の母仔に及ぼす影響について検討した。近年、パーソナルコンピューター、スマートフォンなどのビデオディスプレイやデジタル装置の登場により、我々が LED に曝露する機会が増加している。青色 LED は、視細胞や網膜上皮細胞 (Retinal pigment epithelium: RPE) を障害し (11, 12)、生理学的機能に影響を及ぼす (13, 14) ことが報告されているが、高次脳機能への影響については明らかになっていない。外的刺激に対する感受性が高まる妊娠・出産期では、LED の曝露による影響をより強く受ける可能性があり、母仔の健康において何らかの影響を及ぼすことが考えられる。以上のことから本研究では、青色 LED に曝露された母マウスの母性行動と仔マウスの脳機能について、短期記憶、自発運動活性、不安様行動、及びうつ様行動から評価した。

第 2 章では、ホルモン避妊薬を含む薬剤と産後うつ病の関連性について検討した。前述のように、先行研究では産後うつ病の罹患について様々なリスク要因があげられているが、その他のリスク要因としてホルモン避妊薬と産後うつ病との関連性が強く疑われている。しかし、この問題に関連する研究のほとんどは、症例報告や小規模な観察研究にとどまる (15-

17)。低用量ピルの服用者は年々増加しており、日本家族計画協会が実施した調査では、経口避妊薬 (oral contraceptives: OC) を使用している割合は、2002 年、04 年、06 年、08 年において、それぞれ 1.6%、1.9%、1.8%、3.0%と僅かながら上昇している (18)。今後も、女性の避妊意識の高まりから経口避妊薬の使用者は増加することが予測される。以上のことから本研究では、FDA (米国食品医薬品局: Food and Drug Administration) の有害事象自発報告データの分析により、ホルモン避妊薬を含む薬剤と産後うつ病の関連性について明らかにした。

第 3 章では、産後うつに関して母親らが思うことの実態を把握するとともに、その支援策について検討した。産後うつ病は褥婦自身が病気の自覚に乏しく、自覚しても周囲に打ち明けにくいことから精神科への受診率が極めて低い (19)。そのため、問題が表面化しにくいと考えられ産後うつ病に関する研究が少ないことから (20)、社会問題として捉えられながらもその実態が十分には把握されていない。本研究では、母親らの産後うつに関するソーシャルメディアへの書き込みの内容から、子育て中の母親らの思いを知ることにより産後うつ予防に向けた支援策について明らかにした。

第 4 章では、母親の育児ストレスとコーピングの分析から、育児支援策について検討した。心理学的ストレスモデルでは、ストレスターによる影響力は認知的評定とコーピングによって左右されると捉えられている (21)。本研究では、このモデルに依拠し、母親のストレスを適切にコントロールし育児ストレスを軽減するための支援策について明らかにした。

以上の研究について、本論文では 4 章にわたり詳述する。

第1章 母マウスの母性行動と仔マウスの脳機能及びマウス母仔の網膜機能に対する青色LEDの影響

第1節 緒言

近年、パーソナルコンピューターやスマートフォンなどのビデオディスプレイの普及に伴い、ヒトの発光ダイオード (light emitting diodes: LED) への曝露機会が増加している (13)。LED は、消費電力が少ないこと、CO₂ 排出量が少ないこと、長寿命であることなどの理由から、徐々に蛍光灯や白熱電球に代わり照明としても使用されるようになってきている (22)。一般的な白色 LED 照明は、黄色に発光する蛍光体と青色 LED を組み合わせて製造されており (図 1)、従来の白熱電球、蛍光灯、自然光と比較して青色光成分が非常に豊富に含まれているため (23)、ヒトの青色 LED への曝露量は年々増加している。

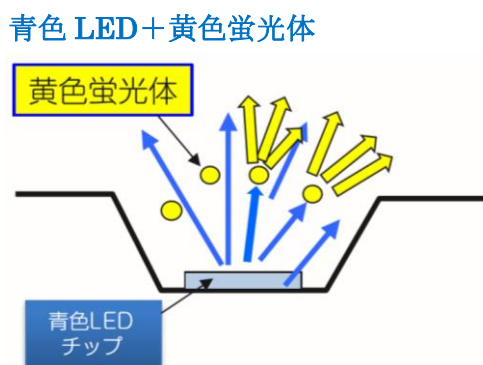


図1 白色LED照明の構造

(シャープ技報「第107号・2014年7月」より一部改変引用)

青色光の波長は470 nm付近であり、可視光スペクトルの中で短波長側にある。光エネルギーは波長に反比例するため、青色光は長波長の光よりも光エネルギーが大きい (24)。青色光は目の角膜と水晶体を透過し網膜まで到達することが可能であり、活性酸素種 (Reactive oxygen species: ROS) などの酸化ストレスを増加させることによって、視細胞や網膜上皮細胞の障害を引き起こすことが報告されている (11)。さらに、青色LED (467 nm) を

ショウジョウバエの卵、幼虫、蛹、成体に照射すると、いずれにおいても死滅することが明らかとなった (25)。また、青色光がサーカディアンリズムや糖代謝 (14) を制御することなど、青色 LED による生体への様々な影響が報告されている。日常生活において LED に曝される時間は増加傾向にあり、それに伴う未知の影響が懸念され、特に身体機能が未熟な子どもではその影響をより強く受けることが考えられる。しかし、今日まで青色 LED が生体に及ぼす影響を評価した研究は少なく、青色 LED の高次脳機能をはじめとする種々の生理学的影響について明らかにすることは現代社会に暮らす人間にとって有意義である。

子どもの健全な成長・発達を促進する要因として母性行動があげられる。母性行動とは巢の構築、哺育、外界からの危害に対する哺育仔の保護などの母性的行動のことを指し、哺乳類に共通した行動である (26, 27)。母子関係は哺乳類の種の継続に不可欠であり、母性行動を制御する基本的な脳機構は、進化の過程において優先して保存されていると考えられている (28)。先行研究では、早期のストレスである母子分離ストレスが仔の脳機能に多面的な影響を及ぼすことが示されている (成体ラットにおいて認知機能障害、情動機能障害、神経科学的機能不全を起こす) (11)。よって、脳の発達段階におけるストレス要因に由来する精神疾患の研究において、母性行動に影響を及ぼし得る環境要因の知見は重要である。

本研究では、白色蛍光灯と比較して青色 LED への曝露がマウスの母性行動にどのような影響を及ぼすかについて検討した。さらに、出生から青色 LED 曝露環境で育ったマウスの短期記憶、自発運動、不安様行動、及びうつ様行動を含む脳機能を評価した。

第 2 節 実験材料及び方法

2-1 実験動物

妊娠 10 日の ICR マウスを、日本エスエルシー株式会社 (Hamamatsu, Japan) より購入した。妊娠雌マウスと仔は、アルファドライ (Shepherd Specialty Papers, USA) の床敷で特定の病原体を含まない状態で個々に飼育した。マウスは、設定温度 23 °C (許容範囲 20–26 °C)、

設定湿度 55% (許容範囲 40–70%)、12 時間光サイクル (8 : 00–20 : 00) に維持された岐阜薬科大学の動物飼育舎で飼育した。マウスはプラスチック製ケージ (縦 24.5 cm × 横 17.5 cm × 高さ 12.5 cm) を用い、自由給水下に固形飼料 (日本クレア株式会社, Tokyo, Japan) にて飼育した。本実験では、10 匹の雌親を使用し、合計 136 匹の仔が生まれ、その中から合計 26 匹の雄の仔マウスを脳機能の行動実験に使用した。

動物に関する管理と処置は、岐阜薬科大学動物実験委員会の動物飼育ガイドラインに準拠した。また、本研究の手順は、岐阜薬科大学動物実験倫理委員会 (審査承認番号: 2016-205) によって承認された。

2-2 薬物及び試薬

本試験に用いた薬物及び試薬は、以下の通りである。エタノール (ethanol) 及びパラホルムアルデヒド (paraformaldehyde: PFA) は、株式会社和光ケミカル (Osaka, Japan)、キシレン (xylene) 及び塩化ナトリウム (sodium chloride) は、キシダ化学株式会社 (Osaka, Japan)、パラフィン (Paraffin) は、サクラファインテックジャパン株式会社 (Kyoto, Japan)、リン酸水素二ナトリウム・十二水 (sodium dihydrogenphosphate dehydrate)、リン酸二水素ナトリウム二水和物、及びクエン酸三ナトリウム (tri-Sodium Citrate Dihydrate) は、ナカライテスク株式会社 (Kyoto, Japan) より購入した。

2-3 実験方法

2-3-1 昼間の青色 LED への曝露

妊娠 11 日の雌マウスをスマートフォンの表示からの光に倣い (10 cm の距離を測定) 約 100 lux の青色 LED に曝露した (1 日 12 時間、4 週間、8 時点灯)。青色 LED 照明は、ワールドトレーディング株式会社 (Yokohama, Japan) より購入した。青色 LED について波長は 460 nm、エネルギー強度は、18.36 (W/m²) の照射装置を使用し、青色 LED 曝露中の環境温度は、24 °C ± 2 °C を維持した。コントロール群のマウスは 20–50 lux の蛍光灯の環境で飼育した (図 2)。

一日における青色 LED 及び通常光の照射時間



実験スケジュール

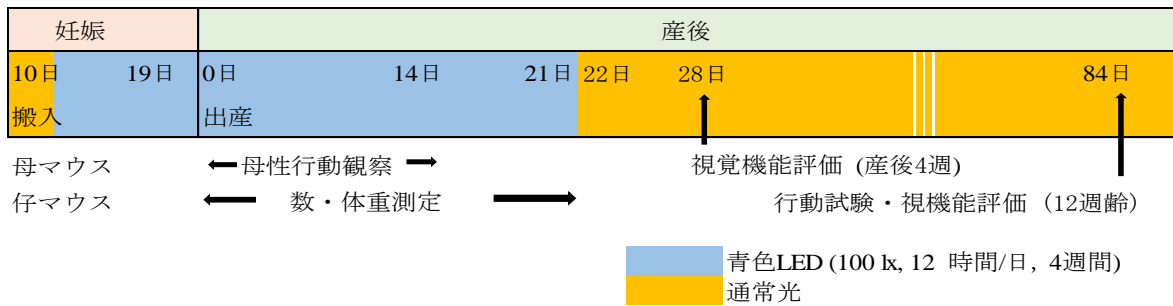


図 2 実験概要

2-4 母性行動測定

2-4-1 巣作り行動

先行研究では、母性行動の評価方法の一つとして巣作りを挙げている (29,30)。本実験では母性行動を評価するため、生後 1 日-14 日の間、巣作り行動をケージの外から観察し、巣の状態を以下のスケールを用いて評価した。0 点を巣が作られていない、または識別不能、1 点を平坦だが識別可能な巣、2 点をスプーン皿状の巣、3 点を連続した土手状構造を有する半球状の巣とした。

2-4-2 仔の生存率

生まれた仔マウスの数と平均体重を測定した。環境の変化を最小限にするため、妊娠マウスと仔マウスの体重は出産後 3 日から測定した。実験中はマウスの損傷や衰弱した兆候を詳細に観察した。

2-5 青色 LED に曝露された雌親から出生した雄マウスの行動試験

母性行動の実験後、青色 LED に 4 週間曝露された母マウスによって育てられた仔マウスの脳の発達の影響について評価した。仔マウスは、母親と共に幼児期に青色 LED に曝露し

(出生後 0-21 日まで)、その後 12 週齢まで通常の光条件下で飼育した。

2-5-1 オープンフィールド試験

自発運動活性と不安様行動を評価するため、オープンフィールド試験を行った (31)。マウスを木製のオープンフィールド装置 (長さ 30 cm × 幅 30 cm × 高さ 30 cm) に入れ、装置内を 60 分間自由探索させ、行動を記録した。新たな試行の前に、装置を 70%エタノールとペーパータオル及び送風機を用いて乾燥させて清掃し、匂いの影響を最小限にした。総移動距離を Etho vision XT システムコンピューター (Noldus, Inc., Wageningn, Netherlands) を用いて評価した。中央ゾーン (長さ 15 cm × 幅 15 cm × 高さ 15 cm) 滞在時間は、不安様行動の指標として用いた (図 3)。

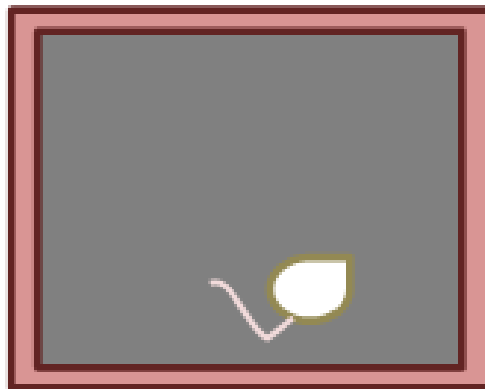


図 3 オープンフィールド試験

2-5-2 Y 字迷路試験

短期記憶の評価のため Y 字迷路試験を行った (32)。Y 字迷路は 3 本の灰色プラスチックのアームからなる (長さ 40 cm × 幅 10cm × 高さ 12 cm)。1 時間の馴化後、各マウスをアームの端に配置し 8 分間迷路を自由に探索させて行動を記録した。試験において、マウスは 3 本のアームのうち、1 つのアームを選択して配置され、アーム交替行動の回数を観察した。アーム進入の回数と順序はビデオファイルから計測した。マウスが異なる 3 つのアームに順番に侵入したとき、交替行動と定義し、以下の公式により交替行動率を算出した (図 4)。

交替行動率 (%) = (実際の交替数 / アームに進入した総計 - 2) × 100

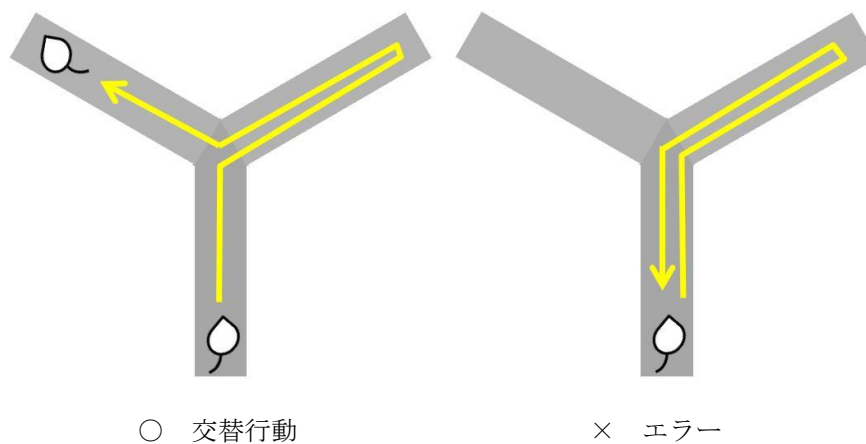


図4 Y字迷路試験

2-5-3 尾懸垂試験

うつ様行動評価のため尾懸垂試験を行った (33)。各マウスを尾部に巻いたガムテープで床上 50 cm に懸垂させ、それらの行動を 8 分間記録した。無動時間は、Etho Vision XT システムコンピューターを用いて測定した。マウスは、システムの無動スコアが 10%未満の時、無動と判定した (図 5)。



逃避行動



無動

図5 尾懸垂試験

2-6 網膜電図

網膜電図 (Electroretinogram: ERG) は、母マウスでは青色 LED の曝露後 7 日に、そして雄の仔マウスでは青色 LED の曝露後 9 週に記録した。マウスは 24 時間、完全な暗室に収容し (暗順応)、その後、ケタミン 120 mg/kg (第一三共株式会社, Tokyo, Japan) とキシラジン 6 mg/kg (バイエル薬品株式会社, Tokyo, Japan) を用いて麻酔を行った。瞳孔を 2.5%フェニレフリン及び 1%トロピカミド (参天製薬株式会社, Osaka, Japan) で拡張させた。マウスの体温を 37 °C に保ちながら、不関電極 (日本光電工業株式会社, Tokyo, Japan) を口腔に、接地電極を臀部に設置し、角膜に関電極として白色 LED 電極 (有限会社メイヨー, Aichi, Japan) を接触させてフラッシュ ERG を測定した。測定は 5 種類の条件で行った。最初は $-2.92 \log \text{cd/m}^2$ のフラッシュ光で測定し、30 秒間の暗順応の後に $-1.92 \log \text{cd/m}^2$ で測定、1 分間の暗順応の後に $-1.02 \log \text{cd/m}^2$ で測定、1 分間の暗順応の後に $-0.02 \log \text{cd/m}^2$ で測定、最後に 2 分間の暗順応の後に $0.98 \log \text{cd/m}^2$ で測定を行った。高域透過型フィルタリング (0.3 Hz) 及び低透過フィルタリング (500 Hz) を使用した。すべての処置は赤色灯下で行い、マウスを加熱パッド (マイコール株式会社, Tochigi, Japan) 上に置いて、ERG 記録中に安定した体温を維持した。得られた ERG 波形から a 波及び b 波の振幅測定を行った。a 波では基線から a 波の頂点までの振幅を、b 波では a 波の頂点から b 波の頂点までの振幅を測定した。

2-7 組織学的解析

2-7-1 組織障害評価用組織切片作製

マウスを ERG 記録後、切頭術によって安楽死させ、組織傷害評価用組織切片を作製した。マウス眼球を摘出し、4%パラホルムアルデヒド含有 0.1 M phosphate buffer (PB) (pH 7.4) を 2 μL 硝子体内投与し、同液にて 24 時間、4 °C で浸漬した。ついで 70%エタノール 2 時間、90%エタノール 1 時間、無水エタノール 1 時間 \times 5 回、キシレン 1 時間 \times 3 回、融解パラフィン 4.5 時間の順に浸透させた。その後、パラフィンにて眼球を包埋し、マイクロトーム (Leica Co., Ltd., Wetzlar, Land Hessen, German) を用いて、厚さ 5 μm の切片を作製し、カバーガラス

(松浪硝子工業株式会社, Osaka, Japan) にのせ 37 °Cにて一日乾燥し、室温にて保存した。

2-7-2 ヘマトキシリン・エオジン染色

パラフィン切片は、Autostainer XL (Leica Co., Ltd.) を用いて染色した。キシレンに浸してパラフィンを洗浄した。続いて段階的にアルコール濃度を下げた溶液に浸し、蒸留水に浸透した後、ヘマトキシリン液、エオジン液に浸して、段階的にアルコールにて脱水後、キシレンで透徹シオイキットを用いて封入した。切片は、HS オールインワン蛍光顕微鏡 (BZ-9000 Keyence Co., Osaka, Japan) を使用して撮影し、視神経乳頭からの ONL (外顆粒層: Outer nuclear layer) の厚さを 240 μm 間隔で測定した。これらの切片からのデータを各眼について平均して算出した。

2-8 統計学的分析

全データは平均値 \pm 標準誤差 (SEM) で示した。統計学的比較には、Student の t 検定または Mann-Whitney の U 検定を行った。 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

第3節 結果

3-1 母性行動に影響を及ぼす青色 LED 曝露の検討

昼間の青色 LED の曝露が母親の母性行動に及ぼす影響を調べるために、それらの巣作り行動、仔の数、及び仔の体重を観察した。全ての母マウスは巣を形成し、各群に巣作りスコアの違いはなかった ($P = 0.85$, $n = 5$, 図 6 A)。青色 LED 曝露群マウスとコントロール群マウスの仔の数に違いは認められなかった (出生後日数 23: $P = 0.14$, $n = 5$, 図 6 B)。さらに、生存率や仔の発達に各群の違いは認められなかった (出生後日数 23: $P = 0.62$, $n = 5$, 図 6 C)。

3-2 青色 LED 曝露後の母マウスの視機能評価

母マウスにおいて、昼間の青色 LED 曝露 (100 lux, 4 週間) が網膜機能の障害を引き起こすかどうかを明らかにするために、電気生理学的及び組織学的解析を行った。

母マウスの視機能における青色 LED 曝露の影響を電気生理学的分析によって評価した。

記録された ERG の代表的な振幅を図 7 A に示した。a 波の振幅は光受容体の機能を示し、b 波の振幅は双極性細胞及びミュラー細胞の機能を反映する。したがって、a 波及び b 波の振幅の減少により、網膜機能障害が示された (閃光強度 $0.98 \log \text{cd/m}^2$; a 波: $P = 0.001$, b 波: $P = 0.012$, $n = 5$, 図 7 B 及び図 7 C)。

つぎに、青色 LED 曝露が母体の視機能に及ぼす影響を検討した。母マウスの視神経の代表的な網膜画像は、青色 LED 曝露が終了した 7 日後に撮影した (図 7 D)。青色 LED 曝露群マウスの ONL は、コントロール群マウス ($960 \mu\text{m}$, $P = 0.001$, $n = 5$, 図 7 D) と比較して有意に薄かった。ONL の厚さは $240 \mu\text{m}$ 間隔で測定した (図 7 D)。

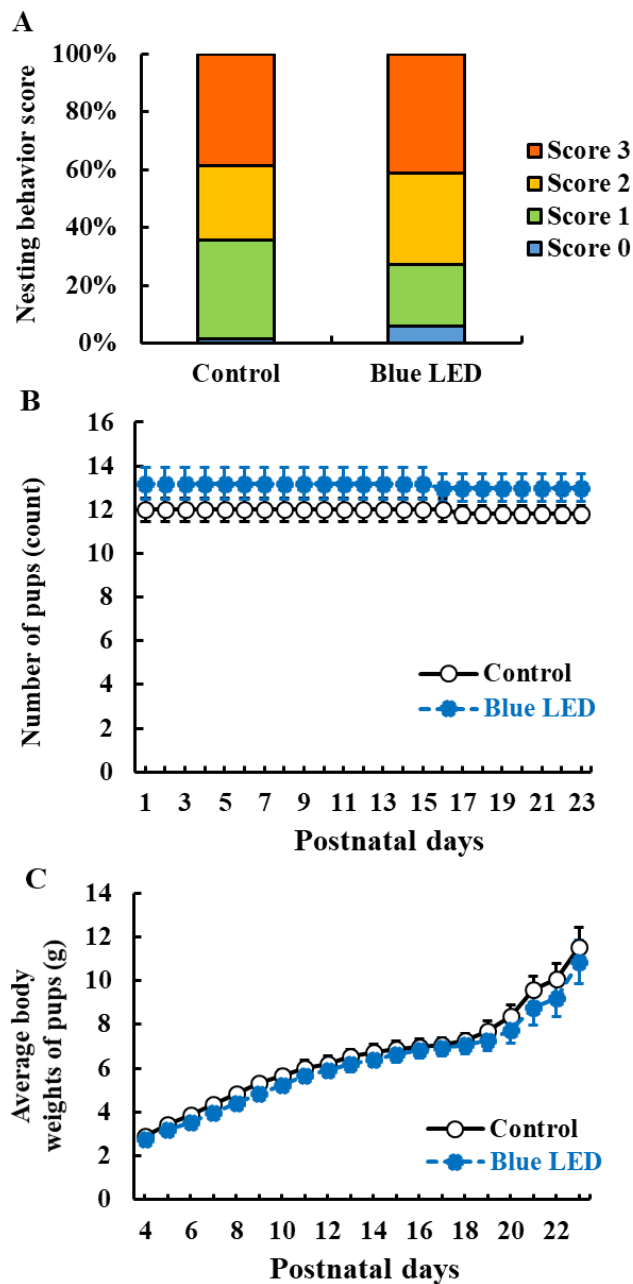


図 6 母マウスの母性行動における青色 LED 曝露が及ぼす影響の評価

(A) マウス出産日から 14 日間の巣作り行動の評価。巣の状態スコアは以下の基準を用いて判定。0 点; 巣が作られていない、または識別不能。1 点; 平坦だが識別可能な巣。2 点; スープ皿状の巣。3 点; 連続した土手状構造を有する半球状の巣。(B) 離乳期である生後 23 日までの生存する仔数。(C) 出生後 4-23 日における仔の体重。値は平均値 ± 標準誤差で表す ($n = 5$)。

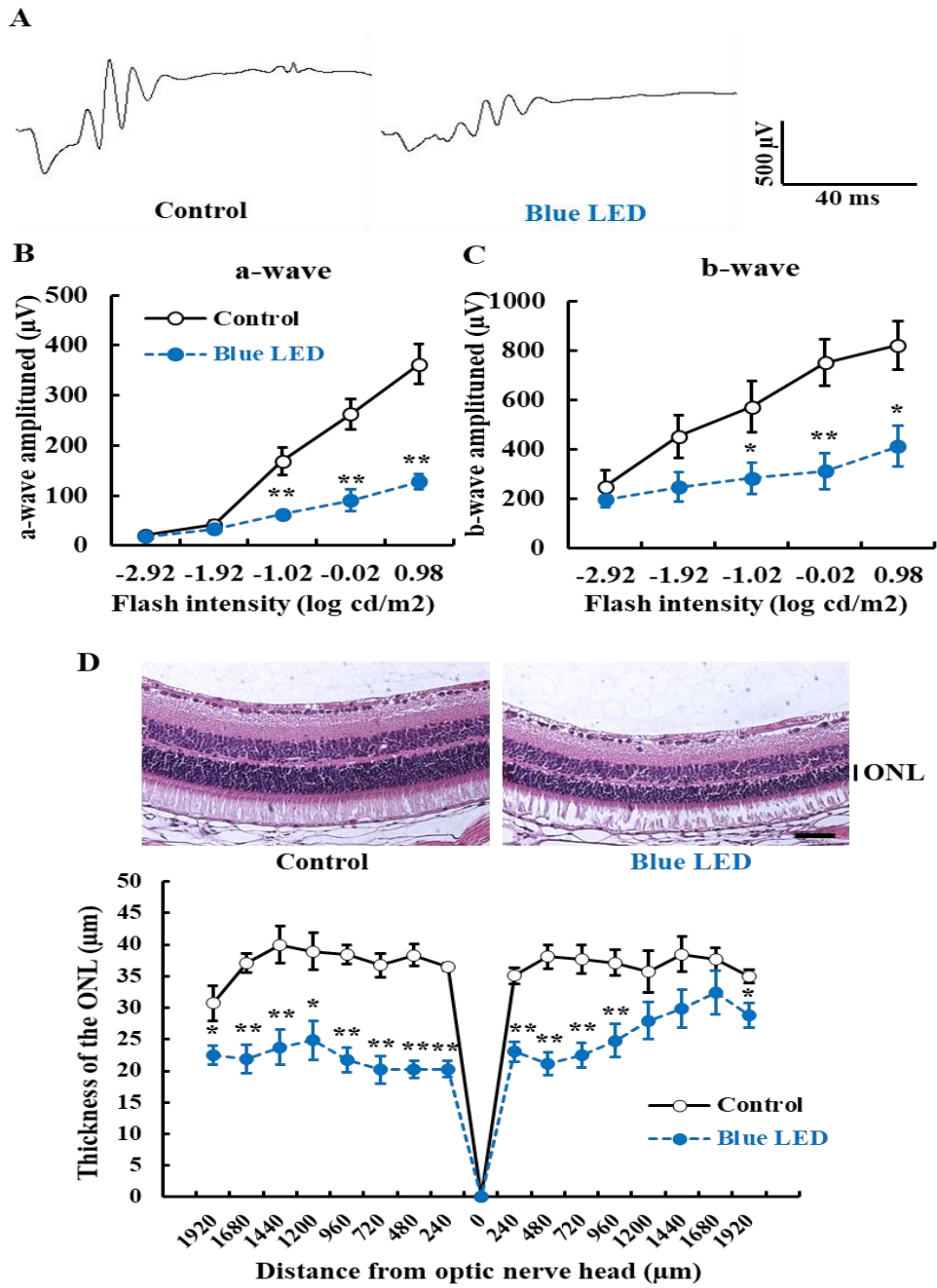


図7 青色LED曝露終了から7日後における母マウスの網膜機能の測定

(A-C) 青色LED曝露の7日後の母マウスにおいてERGを評価した。(A) ERGの典型波形。(B) a波の定量値。(C) b波の定量値。(D) 青色LED曝露7日後の母マウスにおける網膜外顆粒層厚。値は平均値 ± 標準誤差で表す ($n = 5$)。図中のスケールバーは50 µmを表す。

3-3 青色 LED 曝露雌マウスから出生したマウスの行動学的検討

出生マウスを幼少期に母マウスと共に青色 LED に曝露し (出生後 0-21 日)、12 週齢になった雄仔マウスを同腹仔とともに通常光の条件で飼育した。12 週齢において各群の雄仔マウス間に平均体重の違いはなかった。幼少期における青色 LED 曝露の影響を明らかにするため、計 26 匹 (各ケージ 2-3 匹) を使用し行動実験を行った。オープンフィールド試験では、自発運動活性と不安様行動を評価した。青色 LED 曝露群仔マウスとコントロール群仔マウスのオープンフィールド内の移動距離と滞在時間に違いはなかった (1 分間の移動距離: $P = 0.08$, 1 分間の中央ゾーンの滞在時間: $P = 0.31$, $n = 11$, 図 8 C, 図 8 D)。

つぎに、短期記憶を評価するため Y 字迷路試験を行った。アーム交替行動率及びアーム総進入回数は青色 LED 曝露群仔マウスとコントロール群仔マウスとの間に違いはなかった (交替行動率: $P = 0.25$, アーム進入総数: 0.35, コントロール群: $n = 12$, 青色 LED 曝露群: $n = 13$, 図 8 A と図 8 B)。

うつ様行動を評価するため尾懸垂試験を行った。尾懸垂試験では、両群間の不動時間 (8 分: $P = 0.44$, $n = 11$, 図 8 E) に違いはなく、青色 LED 曝露群仔マウスは、うつ様行動を示さなかった。

3-4 幼少期における青色 LED 曝露後出生マウスの視機能評価

仔マウスにおける青色 LED の曝露の影響を評価するために、網膜機能の評価した。雄の仔マウスでは、ERG 振幅 (図 9 A の代表的な振幅: フラッシュ強度 $0.98 \log \text{cd/m}^2$; a 波: $P = 0.26$, b 波: $P = 0.54$, $n = 6$, 図 9 B 及び図 9 C) 及び ONL の厚さは、青色 LED 曝露群仔マウス及びコントロール群仔マウスに変化はなかった (距離 $960 \mu\text{m}$: $P = 0.11$, 対照: $n = 5$, 青色 LED: $n = 4$, 図 9 D)。

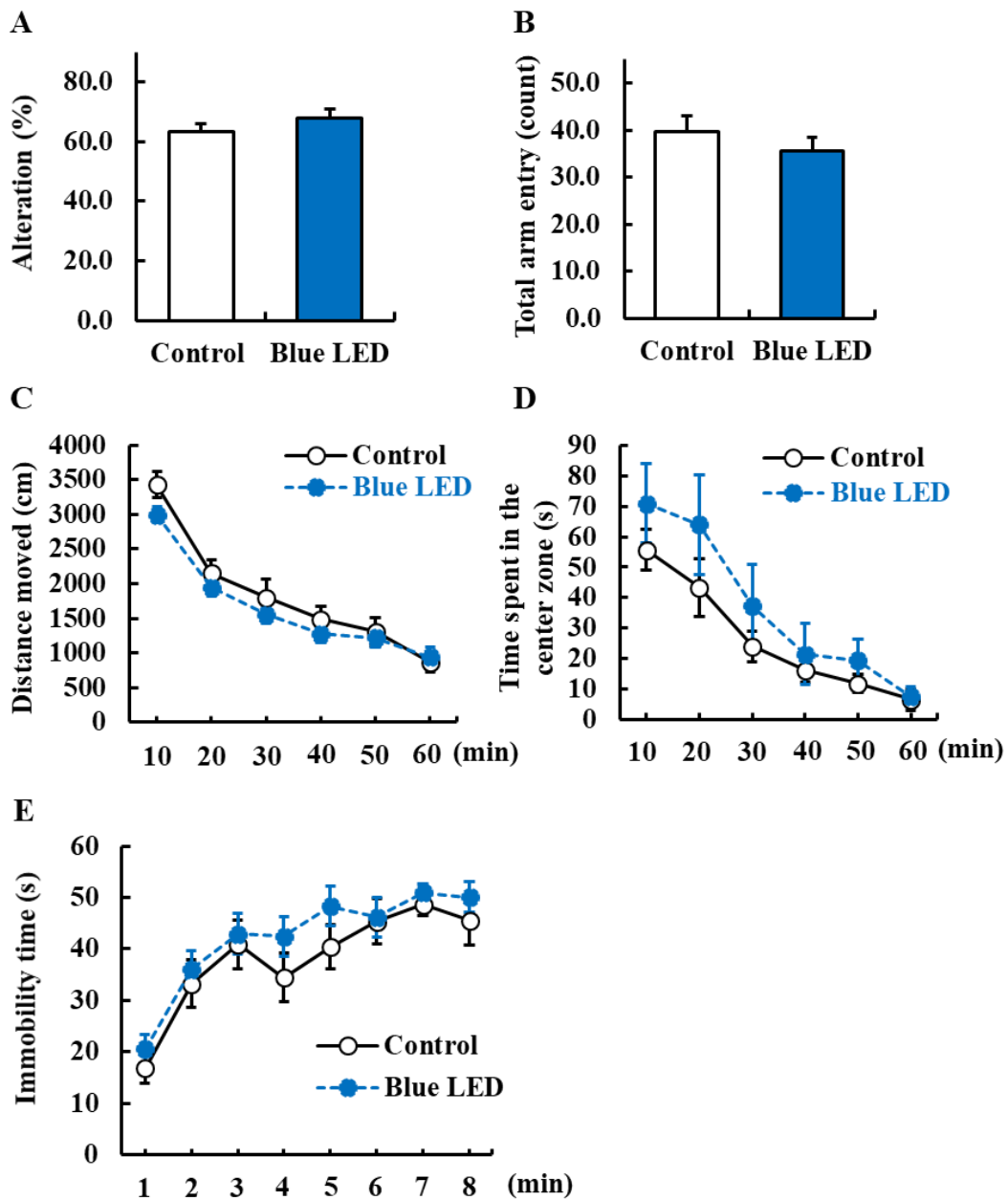


図8 仔マウスの行動表現型における青色LED曝露が及ぼす影響の評価

(A, B) Y字迷路試験による記憶機能の評価 (コントロール群; $n = 12$ 、青色LED曝露群; $n = 13$)。 (A) 交替行動の割合。 (B) アームへの総侵入回数。 (C, D) オープンフィールド試験による自発運動量及び不安様行動の評価 ($n = 11$)。 (C) 総移動距離。 (D) 中央滞在時間。 (E) 尾懸垂試験によるうつ様行動の評価 ($n = 11$)。 値は平均値 \pm 標準誤差で表す。

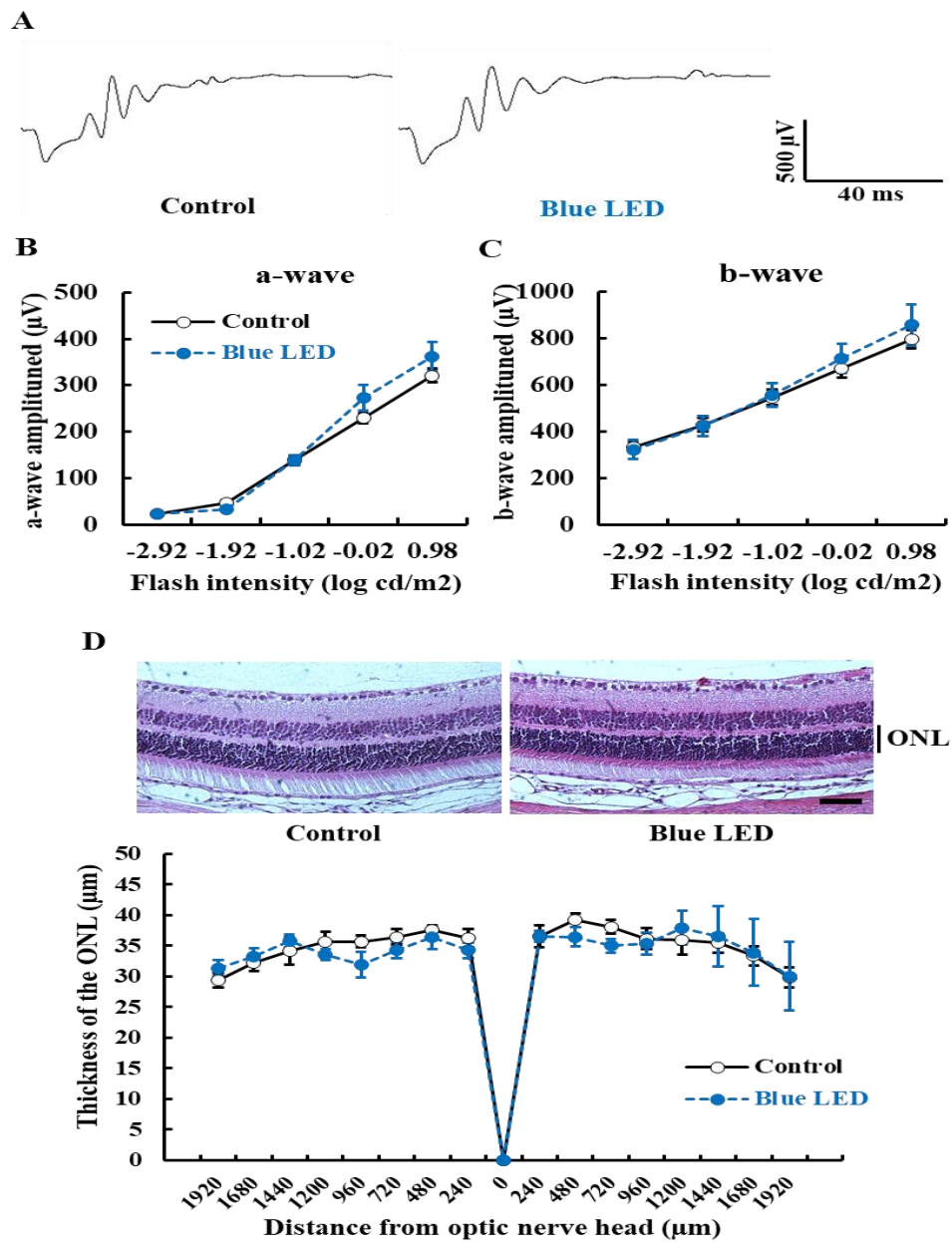


図 9 青色 LED 曝露終了から 9 週間後の仔マウスにおける網膜機能の測定

(A-C) 青色 LED 曝露から 9 週間後の仔マウスにおける ERG の測定。(A) ERG の典型波形。(B) a 波の定量値。(C) b 波の定量値。(D) 青色 LED 曝露から 9 週間後の仔マウスにおける網膜外顆粒層厚。値は平均値 ± 標準誤差で表す ($n=5$)。図中のスケールバーは 50 μ m を表す。

第4節 考察

本研究では、白色蛍光灯と比較して青色 LED への曝露がマウスの母性行動に影響を及ぼすという仮説を立てた。4 週間の青色 LED 曝露により、母マウスの巣作り行動、仔の生存率、及び発育に変化はなかったが、母マウスにおいて網膜障害が引き起こされた。これらの知見から、少なくとも本実験条件において、青色 LED 曝露による母性行動への影響はないことが明らかになった。先行研究では、環境と遺伝因子が母性行動や仔の生存率に影響することが知られている (34, 35)。60%食餌制限または低温のケージの中での飼育は、母仔関係に影響を与え、仔マウスの離乳率及び生存率が有意に低下した (34)。これらの報告は、厳しい身体及び精神状況が母仔関係を阻害することを示唆しており、本研究で用いた青色 LED 曝露条件は、母マウス及び仔マウスの脳機能にとって深刻なストレスにはならなかった可能性がある。

青色 LED に曝露された母マウスでは網膜機能は障害されたが、出生仔の行動には違いはなかった。母マウスの視機能を障害したことが、出生仔の行動に影響しなかった理由は不明である。先行研究では、主嗅上皮における嗅覚シグナル伝達に必要な 3 型アデニルシクラーゼを欠いている雌マウスでは、母性行動が障害された (35)。さらに、嗅覚機能を障害された動物モデルにおいて母性行動が障害を受けた (36)。一方、出産後の雌マウスは、視聴覚手がかりを使用しないで、仔から化学感覚手がかりによってレトリビングを示した (37, 38)。これらの報告は、嗅覚が母性行動において最も重要であり、本研究において母マウスの視機能障害による影響が仔マウスで見られなかったことは、母性行動における視機能の寄与が大きいことを示唆している。

青色光はサーカディアンリズムを制御すると報告されている (12, 13)。3 週間、夜間に 100–120 lux の白色光に曝露したマウスにおいて、海馬の空間的記憶が損なわれた (39)。さらに、4 週間、夜間に 5 lux の白色光に曝露したマウスにおいて、抑うつ様反応が増加した (40)。夜間における連続的な光曝露は海馬の脳由来神経栄養因子 (Brain-derived neurotrophic factor:

BDNF) レベルを低下させた (41)。BDNF は海馬で高度に発現され、BDNF の減少は空間認知を損なう危険因子である (42-44)。さらに、5 lux の人工光に夜間 12 時間、4 週間連続して曝露すると、TNF (腫瘍壊死因子: Tumor Necrosis Factor) のレベルが上昇した (41)。炎症性サイトカインはうつ病の危険因子である (45)。したがって、夜間の光への曝露は、概日リズムを崩壊させ、ストレスホルモン量を増加させることにより脳機能障害を引き起こすと考えられる。さらにサーカディアンリズムの障害は、2 型糖尿病、双極性障害、及び海馬のシナプス可塑性機能障害の危険因子である (46-48)。一方、C57BL/6J マウスにおいて 1 ヶ月間の日中の青色 LED 曝露は、記憶機能、不安またはうつ様行動に影響を及ぼさないことが報告されている (49)。有色マウスは、アルビノマウスと比較してメラニン色素が存在するため、網膜障害を引き起こすには高い光曝露量が必要である (50)。したがって、道本らの報告 (49) では、青色 LED 曝露量が少なかったため、網膜障害及び脳機能障害が起きていなかった可能性が考えられる。

サーカディアンリズムの乱れは、様々な生理学的変化を引き起こすため、本研究ではサーカディアンリズムによる二次性の影響を避けるため日中のみ光曝露を実施した。日中の青色 LED 曝露は、出生マウスの脳発生の機能不全の危険因子ではない可能性があり、出生マウスに負の影響がないことが示された。Christakis らの報告と本研究との最も大きな違いは、マウスが光に曝露された時間帯である (51)。3.5 時間の明期及び 3.5 時間の暗期からなる異常な光サイクルでの白色光への曝露は、コルチコステロン量を上昇させ、うつ様行動に続いて認知機能障害が誘発される (52)。さらに慢性的なコルチコステロン曝露はアミロイド β のレベルを上昇させ、空間認知機能障害をもたらす (53)。一方、昼間に青色発光が高い LED に曝露すると、総コルチコステロン量が低下することが報告されている (54)。これらの知見から、脳機能への影響は、光曝露の長さや時間帯によって異なる可能性が考えられるが、条件の許容度と妊娠期及び授乳期における青色 LED 使用による安全性の理解にはさらなる研究が必要である。

ヒトを対象とした先行研究では、妊婦の携帯電話の使用とその乳幼児の言語発達、認知機能や社会性、及び情緒的発達の遅れとの関連性の有無について様々な報告がある (55)。これらの結果から、デジタルメディアが子どもの精神発達に及ぼす影響は、単に母親のデジタルメディアの使用による LED 曝露に由来するものではなく、母親のデジタルメディア任せの子育てにより母子の双方向の関わりが奪われる (56) ことによる可能性が考えられる。核家族化などによる育児支援者の不在や育児方法の継承が難しい状況において、多くの母親らはインターネット、携帯サイト、配信サービスなどから子育てに関する情報を得ている (57)。今後も母親のデジタルメディアの使用は増加すると考えられ、母親の適切な育児行動や子どもの健全な精神発達を促すためには、デジタルメディアの使用と母子への影響の関連性について正しく理解することが必要である。

以上より、サーカディアンリズムに影響しない青色 LED 曝露は、脳機能障害を引き起こさない可能性が明らかになった。

第2章 産後うつ病に影響を及ぼすホルモン避妊薬を含む薬剤の検討

米国食品医薬品局の有害事象報告システムによる後方視的研究 (2004–2015)

第1節 緒言

マタニティブルーズは、産後早期の女性に一般的にみられる気分障害であり、一時的な気分の変化を特徴とする非精神病の抑うつ状態である (58)。マタニティブルーズの母親は、産後数日のうちに始まり2週間程度持続する、悲哀、不安、疲労感と涙もろさを経験するが (59)、その症状が数週間または数ヶ月間持続する場合を産後うつ病という (5)。DSM-5 (2) では、2週間にわたる抑うつ気分の持続あるいは興味や喜びの喪失のどちらかがあり、加えて著明な体重減少、食欲の減退・増加、不眠・過眠、精神運動焦燥・精神運動抑制、疲労感・気力の減退、無価値観・不適切な罪業感、思考力の減退・判断困難・希死念慮のうち5項目以上が確認できるものを「大うつ病」と定義している。産後うつ病は、独立した疾患単位というよりうつ病の一亜型として捉えられており、うつ病の診断基準を満たすもののうち妊娠経過中、もしくは産後4週間以内に生じたものを出産前後発症の特殊型として、産後うつ病と診断している (2)。

産後うつ病は、母子の相互作用を阻害する公衆衛生に関わる問題であり (60)、母親の自殺や子殺しを引き起こすこともある (5)。また、母親だけでなく子どもの健康にも影響を与える深刻な問題である (61)。産後うつ病の罹患率について、コクランレビューでは産後1年以内の女性の3–25% (3)、WHO では出産可能年齢女性の約10–15% (4)、メタ解析では13% (5) と報告しており、産後うつ病の予防は、産後の母親のメンタルヘルスに関わる重要な課題であることが示されている。先行研究において、産後うつ病のリスク要因として、妊娠中のうつ病または不安、ホルモンレベルの生物学的変化及び母親の年齢、慢性的な健康問題及び出産前うつ病、心理的ストレス、家族や友人からの社会的支援の欠如、ストレスの多い人生、望まない妊娠及び妊娠の中断の既往を含む産科あるいは小児科に関連する要因、及び社会経済的状態 (7, 8) が示されている。そして、その他の要因としてホルモン避妊薬と産後

うつ病との関連性が検討されているが、その研究のほとんどは症例報告や小規模な観察研究にとどまる (15–17)。そのため、子宮内避妊用具 (Intrauterine device: IUD) を含むホルモン避妊薬と産後うつ病との関連の系統的な研究は不足しており、その臨床的意義が十分には述べられていない。日本家族計画協会が実施した調査では、経口避妊薬 (Oral contraceptives: OC) を使用している女性の割合は、2002年、04年、06年、及び08年に、それぞれ1.6%、1.9%、1.8%、及び3.0%と僅かながら上昇している (18)。経口避妊薬の使用は今後も増加すると推測され、母親のメンタルヘルスを考える上でホルモン避妊薬と産後うつ病との関連について検討する必要性は高まっていると考えられる。

臨床における治療に関連すると考えられる有害事象は、医療従事者及び患者が医薬品製造販売業者またはFDAに直接報告しており (62)、症例報告はFAERSの自発報告システム (Spontaneous reporting system: SRS) に集約されている。FAERSは、世界において周知されている有害事象自発報告データベースであり、そのデータはFDAのホームページで公開されており (<https://open.fda.gov/data/faers/>)、FDAは医薬品に関連する安全性の市販後調査などにFAERSを使用している。本研究では、避妊薬を含む薬剤と産後うつ病の関連性について検討するため、FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) のデータベースに記録された産後うつ病の後方視的分析を行った。

第2節 研究対象及び方法

FAERSのデータは、FDAのホームページ (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/default.htm>, 参照 2016-6-13) からダウンロードした。FAERSは、患者基本情報 (DEMO)、使用医薬品情報 (DRUG)、有害事象情報 (REAC)、転帰情報 (OUTC)、報告者情報 (RPSR)、治療期間情報 (THER)、及び適応疾患情報 (INDI) の7つのファイルから構成されており、各ファイルには、FDAに報告された有害事象に関する情報が掲載されてい

る (<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>)。有害事象の抽出は、医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) において取りまとめられた ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities: MedDRA) に準拠した (<http://www.meddra.org/>, 参照 2017-1-12)。FAERS のデータは、FDA 医薬品評価研究センター (Center for Drug Evaluation and Research: CDER) の構成部である疫学監視部 (Office of Surveillance and Epidemiology: OSE) が発行した、ASCII Entity Relationship Diagram (ERD) に従い、FileMaker Pro 13 (FileMaker, Inc.) を用いてデータベース化した。分析及び抽出された報告から、異なる報告源からの同一患者の重複報告 (FDA, "README. DOC") を除外し、基本語 (preferred terms: PT) を用いて産後うつ病 (PT code: 10056393) の報告を抽出した。FAERS のデータに記載されている薬物は有害事象の関与の程度に応じて、第一被疑薬 (primary suspect drug: PS)、第二被疑薬 (secondary suspect drug: SS)、併用薬 (concomitant: C)、及び相互作用 (interacting: I) の 4 つのカテゴリーに分類されており、今回の分析には、第一被疑薬の薬物コードを含む報告のみを用いた。

産後うつ病の発症を検出するために、不均衡分析に基づき ROR (reporting odds ratio: ROR) を計算した (62)。ROR は $(a/c)/(b/d)$ により求めた (表 1)。ROR は、95%信頼区間 (95% Confidence Interval: 95% CI) を有する点推定値として表した。これにより、シグナル検出のための一般的な定性的評価が可能である。ROR が 1 を下回る場合は有害事象との関連の可能性は否定され、ROR が 1 を上回る場合は有害事象との関連の可能性を示す。よって、ROR を推定し、対応する 95% CI の下限値が 1 を上回った場合、安全性シグナルは有意であるとみなした。データ解析は、JMP 11.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いて行った。

表 1 2×2 分割表

	産後うつ病の有害事象	その他の有害事象	総数
特定の薬剤または製品	a	b	a + b
その他の薬剤及び製品	c	d	c + d
総数	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{報告オッズ比 (ROR)} = \frac{a / c}{b / d} = \frac{a d}{b c}$$

$$95\% \text{信頼区間 (95\%CI)} = e^{\ln(\text{ROR}) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

第 3 節 結果

FAERS のデータベースには、2004 年 1 月から 2015 年 12 月に 7,561,254 件の報告があり、重複を除いた 6,157,897 件の報告を分析に用いた。産後うつ病に関連する報告は 253 件であった。産後うつ病は 17 ヶ国から報告があり、そのうち米国が 72.8%を占めていた。年齢層別の報告率は、20 歳未満、20-29、30-39、40-50、及び 50 歳以上において、それぞれ 5.1%、50.6%、38.0%、4.4%、及び 1.9%であった。

産後うつ病を含む症例で第一被疑薬として報告されている上位 10 種の薬剤を示す (表 2)。上位の薬剤の報告数は、levonorgestrel (progestogen 含有 IUD)=34、etonogestrel (ホルモン避妊薬) = 17、adalimumab (ヒト型抗ヒト TNF- α モノクローナル抗体製剤) = 13、Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) = 10、drospirenone (経口避妊薬) = 8、fluoxetine (SSRI) = 8、topiramate (抗けいれん薬) = 8、interferon β -1a = 7、quetiapine (非定型抗精神病薬) = 7、及び tretinoin (レチノイン酸) = 5 であった。Adalimumab は、慢性関節リウマチ (38%)、クローン病 (31%)、乾癬 (23%)、及び潰瘍性大腸炎 (8%) に使用されていた。Interferon β -1a は、多発性硬化症 (71%) に使用され、その他は不明 (29%) であった。Quetiapine は、睡眠障害、精神病性障害、精神病性行動、及びその予防

表 2 産後うつ病に関連する報告数とオッズ比 (ROR)

薬剤名	第一被疑薬の 件数 ^{a)}	報告総数 ^{b)}	ROR (95% 信頼区間)
総数	253	6,157,897	
Levonorgestrel	34	75,500	12.5 (8.7 – 18.0)
Etonogestrel	17	31,625	14.0 (8.5 – 22.8)
Adalimumab	13	238,491	1.3 (0.8 – 2.3)
Sertraline	10	20,628	12.2 (6.5 – 23.1)
Drospirenone	8	37,105	5.4 (2.7 – 10.9)
Fluoxetine	8	12,614	15.9 (7.9 – 32.2)
Topiramate	8	10,881	18.5 (9.1 – 37.3)
Interferon beta-1a	7	110,957	1.6 (0.7 – 3.3)
Quetiapine	7	43,888	4.0 (1.9 – 8.4)
Tretinoin	5	15,763	7.9 (3.2 – 19.0)

a) 第一被疑薬: primary suspect drug (PS) b) 報告総数

に使用され、残りの 3 症例における使用の理由は不明であった。Tretinoin は、60%がにきびに使用され、40%は不明であった。Levonorgestrel、etonogestrel、sertraline、drospirenone、fluoxetine、及び topiramate の ROR (95% CI) は、それぞれ 12.5 (8.7–18.0)、14.0 (8.5–22.8)、12.2 (6.5–23.1)、5.4 (2.7–10.9)、15.9 (7.9–32.2) 、及び 18.5 (9.1–37.3) であった。Adalimumab、及び interferon β -1a (多発性硬化症の治療用) を除き、ROR の 95 % CI の下限値は 1 を上回った。

産後うつ病に対する年齢の影響を評価するために、30 歳未満 (88 件) 及び 30 歳以上 (70 件) に層別した (表 3)。30 歳未満の患者で最も報告されている 5 種類の薬剤は、levonorgestrel、etonogestrel、sertraline、acetaminophen、及び venlafaxine (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors: SNRI: セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) であった。30 歳以上で最も多く報告されている 5 種類の薬剤は、levonorgestrel、quetiapine、adalimumab、fluoxetine、及び citalopram (SSRI) であった。

表3 産後うつ病に関連する上位10の薬剤の年齢層別

	薬剤名	産後うつ病の報告数
< 30		88
	Levonorgestrel	14
	Etonogestrel	10
	Sertraline	10
	Acetaminophen	9
	Venlafaxine	8
	Drospirenone	7
	Folic Acid	7
	Quetiapine	7
	Ibuprofen	6
	Escitalopram	5
≥ 30		70
	Levonorgestrel	12
	Quetiapine	7
	Adalimumab	6
	Fluoxetine	5
	Citalopram	4
	Clonazepam	4
	Escitalopram	4
	Folic Acid	4
	Lamotrigine	4
Sertraline	3	

つぎに、本研究において産後うつ病と関連する可能性のある危険因子として同定された3つの避妊薬、すなわち levonorgestrel、etonogestrel、及び drospirenone について報告された有害事象について検討した。上位5位の有害事象として、levonorgestrel では、用具の圧出(20,637件)、用具の転位(8,374件)、用具の脱出(5,590件)、疼痛(5,330件)、膣出血(5,129件)、及び産後うつ病(34件)が報告されていた。Etonogestrel では、有害事象なし(4,177件)、肺塞栓症(3,709件)、器具の使用困難(3,387件)、製品の品質の問題(2,619件)、深部静脈血栓症(2,566件)、及び産後うつ病(17件)、drospirenone では、疼痛(12,518件)、損傷(10,470件)、肺塞栓症(8,643件)、深部静脈血栓症(7,921件)、不安(6,557件)、及び産後うつ病(8件)が報告されていた(表4)。

表 4 Levonorgestrel, etonogestrel, drospirenone に関連する有害事象の上位 10 項目の報告数

有害事象	報告数
Levonorgestrel (total)	75,500
Device expulsion	20,637
Device dislocation	8,374
Intra-uterine contraceptive device expelled	5,590
Pain	5,330
Vaginal hemorrhage	5,129
Abdominal pain	5,091
Uterine perforation	4,868
Genital haemorrhage	4,586
Injury	4,381
Abdominal pain lower	4,087
Postpartum depression ^{a)}	34
Etonogestrel (total)	31,625
No adverse event	4,177
Pulmonary embolism	3,709
Device difficult to use	3,387
Product quality issue	2,619
Deep vein thrombosis	2,566
Medical device complication	2,258
Device breakage	2,018
Metrorrhagia	1,986
Menorrhagia	1,679
Headache	1,625
Postpartum depression ^{b)}	17
Drospirenone (total)	37,105
Pain	12,518
Injury	10,470
Pulmonary embolism	8,643
Deep vein thrombosis	7,921
Anxiety	6,557
Emotional distress	6,234
Cholecystitis chronic	5,683
Cholelithiasis	4,097
Gallbladder disorder	4,037
General physical health deterioration	3,187
Postpartum depression ^{c)}	8

a) Levonorgestrel は、産後うつ病における報告の359位

b) Etonogestrel は、産後うつ病における報告の580位

c) Drospirenoneは、産後うつ病における報告の726位

第4節 考察

本研究では、ホルモン避妊薬を含む薬剤と産後うつ病の関連性について検討するため、FAERS に記録された産後うつ病の後方視的分析を行った。その結果、levonorgestrel、etonogestrel、sertraline、drospirenone、fluoxetine、topiramate、quetiapine、及び tretinoin の ROR の 95%信頼区間の下限值が 1 を上回った。皮下埋込型避妊薬を含む多くの薬剤が精神衛生に及ぼす影響については十分に理解されていないが、この結果から、ホルモン避妊薬及び精神疾患治療薬が産後うつ病のリスク上昇と関連することが明らかになった。

避妊は、公衆衛生に関する観点から女性のリプロダクティブヘルスにとって非常に重要である (63)。Levonorgestrel、etonogestrel、drospirenone などの避妊薬は広く処方及び周知されており一般的な副作用情報はあるが、精神衛生に関する副作用の情報は少ない。Levonorgestrel 放出子宮内避妊用具である Mirena® (20 mg/日放出。Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.) と Skyla® (14 mg/日放出。Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.) は、避妊と過多月経の治療における安全かつ効果的な用具である (64)。その副作用は他の progestogen 系避妊薬の副作用に類似しており、出血やホルモンの影響によるものや (58, 64, 65)、気分の変化、神経過敏、悪心、頭痛などの軽度でまれなものが報告されている (16)。主な有害事象として、用具の転位、脱出、及び膣出血がある。皮下埋込型避妊薬 (Nexplanon®: etonogestrel, Merck & Co., Inc.) の主な有害事象として、使用の難しさ、製品の品質の問題、肺塞栓症、及び深部静脈血栓症がある。Nexplanon® の副作用には、膣出血、膣感染、虚弱、及びうつ病が報告されている。一般的に、うつ病は皮下埋込型避妊薬の副作用の可能性があるとされており、女性はうつ病や気分の変化を訴えている (66)。月経困難症の治療薬であり経口避妊薬としても用いられる drospirenone は、コントロールのよい高血圧、合併症のない糖尿病、及びうつ病を含む様々な病状の女性に安全に使用される。主な有害事象として、疼痛、損傷、肺塞栓症、深部静脈血栓症、及び不安があり、肺塞栓症、深部静脈血栓症、及び膣出血が産後うつ病を引き起こす可能性がある。前向き研究では、経口避

妊薬を使用した女性の不安と抑うつ気分が、それぞれ 7%及び 10%増加し (67)、気分の変化、特にうつ病は、経口避妊薬を中止する際によく見られる理由として報告されている (66)。本研究では、避妊薬である levonorgestrel、etonogestrel、及び drospirenone によって産後うつ病が起こりうることを示し、避妊薬の使用と産後うつ病には関連があると推測した。しかし、先行研究では、ホルモン剤による受胎調節と精神保健に関する結果は一貫していない。経口避妊薬の使用による、重度の抑うつ症状の軽減と身体機能の全般的な改善の報告がある (68) 一方、避妊薬とうつ病には有意な関連がないとする報告もあり (15-17)、経口避妊薬による神経活性ステロイド濃度の低下と健常女性の気分または不安症状との関係は解明されていない (69)。

本研究において、30 歳以上の女性に精神疾患治療薬の報告が多くみられたように、産後うつ病は高年妊婦 (70) 及び初産婦との関連が高く、初産婦は、産後うつ病の経産婦よりもエジンバラ産後うつ病質問票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale: EPDS) の得点が有意に高いことが示されている。そのため、高年初産婦が有するこれらの特性は産後うつ病において留意すべき背景であり、避妊薬に関する情報は産後の女性、特に高年初産婦への提供が有用である。また、慢性関節リウマチ、クローン病、乾癬、及び潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患の治療に有用な adalimumab や、多発性硬化症の 71%に使用される interferon β -1a と産後うつ病の関連性が示されたことは、自己免疫疾患に罹患している女性の産後のケアを考える上で重要な結果である。

Kennerley らは、母親が出産後の数日間にマタニティブルーズを経験すること (59)、Pitt は、母親の 50%が涙もろさとうつ病に苦しむことを報告した (71)。また、Stein は、うつ病がおおよそ 4-6 日でピークになることを示したが (72)、これらの報告では避妊薬の使用の有無は評価されていない。さらに、産後 1 ヶ月は、睡眠の質が悪く絶望感があるため、多くの母親にとって最も辛く問題の多い時期であると考えられている (73, 74)。したがって、産後 1 ヶ月における産後うつ病と避妊薬の関連について検討することが重要であるが、産後 6 ヶ

月間は母乳哺育中のホルモン避妊薬の使用が推奨されておらず、通常はこの期間に避妊薬は使用しない。FAERS のデータベースでは各薬剤の投与データ及び有害事象の開始日はコード化されておらず、薬剤と有害事象の間に 1 対 1 の対応はないため、避妊薬の投与時期を正確に評価することはできなかつた。また、ROR は、シグナルの強度を示すにとどまり、因果関係について十分な情報は提示しない。しかし、シグナルの検出は、詳細な調査が必要な副作用報告の発見に有意義であり、本研究において産後うつ病との関連が示唆された levonorgestrel、etonogestrel、drospirenone などの薬剤に関して今後の詳細な検討が必要であることが明らかになった。避妊は産後の女性にとって意図しない妊娠や短い間隔での出産を防ぐために重要であり (75)、非母乳哺育の女性における避妊法の主要な選択肢の一つであるため (76)、ホルモン避妊薬の投薬開始時期を慎重に検討しながら適正に使用することが重要である。本研究では心理的ストレスや産科あるいは小児科に関する要因、望まない妊娠、初産婦などの交絡因子に関する詳細な患者情報が不足している。産後の女性の気分の変化や抑うつについて検討するためにはこれらの要因を考慮することが重要であるため、疫学研究によるさらなる検討が必要である。

産後うつ病の罹患率は、西洋諸国の報告 (77, 78) と同様に日本の女性の約 10–19%にみられるが (79)、本研究の期間中、FAERS において日本から入手できた報告はなかつた。これは、米国と日本の薬剤使用頻度、特に子宮内避妊器具や皮下埋込型避妊薬の使用頻度の違いを反映している可能性があり、日本女性の産後うつ病と薬剤の関連についての検討には今後のデータの蓄積が必要である。使用する薬剤と産後うつ病を含む有害事象との関連性について正しい情報を提供することは、出産・育児期にある女性が安全に安心して薬物療法を受けるために重要である。

以上より、ホルモン避妊薬及び精神疾患治療薬が産後うつ病のリスク上昇と関連する可能性があることを明らかにした。

第 3 章 産後うつに関するテキストマイニングによる分析研究

第 1 節 緒言

産褥期は、出産によるホルモンの変化や母親役割遂行などの精神的なストレスの増加により、女性のライフサイクルの中で最も精神障害が発症しやすい時期であり (1)、産後うつ病の発生率は 10.3%と報告されている (6)。一般的にうつ病の治療の基本は、休養と薬物治療、そして精神療法といわれているが、産後の母親は子どもの世話により十分な休養がとれない状況にある。そのため、場合により薬物療法を選択することも必要になるが、薬物が児へ移行することを危惧し母乳栄養を中断するケースが多く (80)、母乳哺育を望む母親たちの受診や服薬を躊躇させる一因になっていると考えられる。また、うつ病の治療に使用される薬剤は抗うつ薬を中心とした向精神薬及び睡眠導入剤の服用が主流であるため、服薬によって昼夜を通して行われる児の世話に支障をきたすことも考えられ、このような産褥期特有の状況が、母親の産後うつ病からの回復を妨げる要因になっていると考えられる。産後うつ病は発症すると治療が難しく、重症化すると軽快までに1年以上かかる場合もある (81)。そのため、産後の母親の心身を健康に保ち、良好な母子及び家族関係を構築するためには、産後うつ病を予防することが重要である。

近年、産後うつ病が社会問題として捉えられ、研究されるようになってきた。しかし、産後うつ病は褥婦自身が病気の自覚に乏しく、自覚しても周囲に打ち明けにくいことから精神科への受診率が極めて低いため (19) 問題が表面化しにくいと考えられ、産後うつ病に関する研究は少ない (20)。本研究では、母親らの産後うつに関するソーシャルメディアへの書き込みの内容から育児中の母親らの思いを知ることにより、産後うつの予防に向けた支援策について検討した。

第2節 研究対象及び方法

2-1 研究対象及び期間

株式会社ベネッセコーポレーションが管理するWEBサイト「ウィメンズパーク」に2015年10月から2016年10月までに書き込まれた母親らの発言について、「産後うつ」をキーワードとして検索した。ウィメンズパークは、子育て中の母親らが育児などに関して情報交換する場となっており、投稿数が約44,000,000件（2019年3月現在）と多くの母親に利用されている。DSM-5(2)では、気分症状が妊娠中または出産後4週間以内に始まっている場合に「周産期発症」という特定用語を適用することができるとしている。一方、うつ病はいかなる時点でも母性機能を弱めるため、公衆衛生の観点から時間基準を標準化することは重要ではない(82)という指摘もある。本研究の対象である書き込みは、母親たちの自由意思によって書かれているため記載内容は統一されておらず、産後日数やうつ病の診断の有無は不明である。以上のことから、本研究においては抑うつ気分やうつ病の診断の有無にかかわらず、「産後うつ」について書き込みをした母親として検討することにした。なお、母親が感じる気分の落ち込みに対して、診断がついていない状態を「産後うつ」と記述し、定義や病名として使用する際には、「産後うつ病」と記述した。検索された書き込みの中で、「夫のうつ」など母親以外の人の産後うつや、「障がいのある子の子育て」など、母親が特殊な状況下で記載したと考えられるものを除外した763件の書き込みを研究対象とした。

データは、株式会社ベネッセコーポレーションに研究趣旨を説明し、WEB画面から取得可能な情報について引用する場合は出典元の記載をする、情報取得については自動情報取得ツール等システムに負荷が発生するアプローチは行わない、及び取得した情報は統計データとして利用しハンドル名の本文への転記は行わない、の3点に留意することを条件に書き込みの内容を研究に使用することの承諾を得た。

2-2 分析方法

母親の発言である質的データは、テキストマイニングを用いて分析した。テキストマイニングは、質的テキストデータを数値化し数値データと同様に扱うことで、分析者の恣意的な解釈を回避することができる分析手法である(83)。テキストマイニング・ツールには KH Coder (84) を用いた。KH Coder (<http://koichi.nihon.to/psnl>) は茶筌 (日本語自然言語処理システム: 奈良先端科学技術大学院大学松本研究室, <http://chasen-legacy.sourceforge.jp/>) の形態素解析機能を利用しており、その品詞体系は茶筌の品詞体系に準じている。母親の発言は自然言語で書かれた文章であり、重複や誤記、表記の揺れなどがみられたため、それらの削除や修正によりデータの質を高めた。また、KH Coder が単語を検出する際の標準辞書のみでは、実データの解析は不十分なことが多い。そのため、コンコーダンス機能を使い、研究者が文脈を考慮して必要な単語であると判断した、「スマホ」、「完ミ (ミルクのみ)」、「完母 (母乳のみ)」、「上の子」、及び「下の子」の 5 語を強制抽出した。

書き込みには自己紹介として、ハンドル名、年代、住所、仕事、婚姻の有無、子どもの年齢、出産予定日、興味・関心、及び自己紹介の項目があり、母親たちが自分の背景を記載していた。母親の背景による書き込みの内容の違いについて検討するため、分析可能な記載数があり、子育ての影響要因と考えられる母親の年代 (20 代、30 代、及び 40 代) と就業形態 (フルタイム勤務、パート・アルバイト、及び専業主婦) について対応分析および共起ネットワーク分析を行い、それぞれの抽出語の傾向を分析した。対応分析は、ともに質的データである 2 変量の間を視覚的、数量的に評価し、カテゴリ間の変動パターンを類似性を配置図に表す (85)。中心に寄った点ほど相対的な頻度が高い単語であることを示し、周辺に位置する点は特徴的な単語とみなす (86)。共起ネットワーク分析では、出現数による語の取舍選択に関して最小出現数を 70 に設定し、描画する共起関係の絞り込みにおいては描画数を 60 に設定した。

抽出した用語を 1 コードとし、内容を特徴づけると考えられるコードをカテゴリ化し

<p>* 基本的な生活行動</p> <p>寝る</p> <p>* 精神・心理的な生活行動</p> <p>思う or 言う or 泣く or 辛い or 気持ち or 頑張る or 薬 or 死ぬ or 考える 不安 or 行く or 楽 or 聞く or 病院 or 精神 or 相談</p> <p>* 社会的な生活行動</p> <p>旦那 or 主人 or 夫 or 仕事 or 保育園 or 実家</p> <p>* 出産育児行動</p> <p>育児 or 子 or 子ども or 子供 or 娘 or 息子 or 赤ちゃん or 時間 or 母乳 or ミルク</p>
--

図 10 コーディングルール

頻出語の上位 50 語を使用してコーディングルールを作成した (図 10)。コーディングルールは、出産後の女性の状況を総合的に捉え分析するツールであるマタニティ診断「産褥期の診断類型と診断名のつけ方」(87) に準じて作成した。診断は、産後日数に応じた身体的変化の経過、母性意識や親意識の育成の状況、育児行動の遂行状況、及び出産前の日常生活への復帰の状況の 4 点に着目して行われる。産褥期の母親の状態は、母体の産後の経過と母親としての適応状態の 2 つの視点から診断されるが、母親自身が自分の身体の経過診断に必要な生殖器の復古状態、乳房の変化、身体的変化を把握することは難しい。そのため、カテゴリは主として母親としての適応状態の診断に用いられている、「健康生活診断」の【基本的な生活行動】、【精神・心理的な生活行動】、【社会的な生活行動】、及び【出産育児行動】の 4 類型とした。類型 1 の【基本的な生活行動】は、食事行動、排泄行動、睡眠、動作、運動・休息、及び清潔行動について診断する。類型 2 の【精神・心理的な生活行動】は、情緒不安への対処行動、出産したことの価値、出産の受容、及びボディ・イメージの変化について診断する。類型 3 の【社会的な生活行動】は、パートナーとの関係、家族関係、支援体制、及び役割の調整について診断する。類型 4 の【出産育児行動】は、産後のマイナートラブルへの対処行動、育児技術、授乳行動、乳房の自己管理、及び愛着行動について診断する。コーディン

ルール作成後、その語が使用された文脈を確認し、語とカテゴリーの妥当性について研究者間で検討した。その結果、「寝る」は【基本的生活行動】に分類した。【精神・心理的生活行動】の診断名の1つである不安への対処行動に関する書き込みには、「皆さんに聞いてもらって楽になった」や「病院に行き相談した」などの記載があり、これらの文脈で使用された「思う」、「言う」、「行く」、及び「聞く」などの語を【精神・心理的生活行動】に分類した。【社会的生活行動】に含まれると考えられた「母」は、「母乳」、「完母」、及び「母になった」のように用いられており、書き込み者の「母」という意味合いではなかったため、【社会的生活行動】には含めなかった。【出産育児行動】の診断名の1つに育児プランの調整があり、診断指標として、「1日の生活サイクルが分かっている」や「思い通りに育児が進まない場合があることも知っている」が挙げられている。書き込みには、「1人になる時間が欲しい」や「自分の時間が削られ、心身ともに疲れる」の記載があり、これらの「時間」に関する書き込みを【出産育児行動】に含めた。以上の検討の後、4カテゴリーに対して年代と就業形態によるコード出現率の関係を χ^2 検定によって比較した。有意水準は5%とした。

2-3 倫理的配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、岐阜薬科大学倫理審査委員会の承認を得て実施した（審査承認番号：29-18）。

当該サイトは個人情報の保護に関して匿名化、守秘義務、入会・退会の自由などに関する厳密な規約を定めている。また、個人が特定できない資料としたうえで、サイト上のデータを統計資料及び研究企画開発に利用する旨を明記している。さらに、入会時にはこれらの規約に同意した上で会員として登録され、いつでも退会できることを保証している。本研究での情報利用に関して、株式会社ベネッセコーポレーションからの承諾も得ているため、発言者個人からの同意書は不要であると判断した。

第3節 結果

3-1 基本情報

書き込み延べ件数及び文字数を表5に示す。記載者数は、1回のみ記載者530名、複数回記載者78名の計608名であった。複数回記載者の内訳は、2回記載者37名、3回記載者14名、4回記載者11名、5回記載者6名であり、2回から5回記載者が複数記載者の87.2%を占めた。最多記載回数は18回1名であった。

母親の年代及び就業形態を表6に示す。年齢の記載があった母親の人数は246名であり、子どもの年齢の記載があった母親のうち末子が未就園児の割合は、20代が44名中44名(100%)、30代が112名中85名(75.9%)、及び40代が31名中12名(38.7%)であった。

表5 文章の基本情報

書き込み延べ件数	763件
総抽出語	63,388語
平均文字数	363.8文字
最小文字数	8文字
最大文字数	1,567文字

表6 母親の年代及び就業形態 (人)

	20代	30代	40代	未記載
年齢	55 (9.0%)	149 (24.5%)	42 (6.9%)	362 (59.5%)
就業形態	フルタイム勤務 48 (7.9%)	パート ・アルバイト 31 (5.1%)	専業主婦 69 (11.3%)	未記載 460 (75.7%)

$n = 608$

書き込みの特徴的な抽出語と出現回数から内容を特徴づける抽出語の出現頻度で最も多かったのは、「思う」が 1,225 回、ついで「自分」が 580 回、「今」が 506 回、「言う」が 462 回の順であった。

3-2 書き込み内容の特徴

対応分析では、母親の年代や就業形態の違いによる頻出語を確認することにより、書き込みの内容の特徴を検討した。年代による対応分析では、20 代周辺に、「夫」、「保育園」、「見る」、及び「家事」、30 代周辺に、「行く」、「産後」、「状態」、及び「子」、40 代周辺に、「母」及び「お子さん」、が特徴語として布置された (図 11)。また、寄与率の高い成分 1 に注目すると、20 代と 30 代は近く、40 代が少し離れた場所に布置されていた。このことから、20 代と 30 代の書き込みの内容がやや似ており、40 代の内容は前 2 者と異なる傾向にあるという年代による違いが見られた。就業形態による対応分析では、専業主婦周辺に、「不安」、「読む」、「気持ち」、「薬」、及び「育児」、パート・アルバイト周辺に、「主人」、「寝る」、「見る」、及び「帰る」、フルタイム勤務周辺に、「お子さん」、「精神」、「子育て」、及び「母」が特徴語として布置され、就業形態によって書き込みの内容に違いが見られた (図 12)。

共起ネットワークの構造は (図 13)、「思う」、「言う」、「自分」、「今」、及び「主人」が中心軸となり、他との結節点になっていた。主な結びつきとしては、「思う-自分-子供」、「今-辛い-育児」、及び「言う-夫」が見られた。次に、それぞれの語が書き込み内でどのように記載されているのか、文書検索機能を用いて文脈を探った。本文中の「」は単語として抽出されたものであり、“ ” 内に表記したものは発言内容の原文を示す。頻出語のうち 2 番目に多かった、「自分」という単語の原文には、“自分が嫌いになる”、“自分はダメな母親”、及び“虐待のニュースを見るたびにいつ自分が同じことをしてしまうかもと悩む” という自分を責める発言がみられた。また、3 番目の頻出語である「今」という単語の原文には、“今は踏ん張るしかない” 及び“夜になるのが今でも怖いし不安で不安でたまらない” という記述があった。産後の母親の支援者として期待される「夫」及び「主人」という単語の原

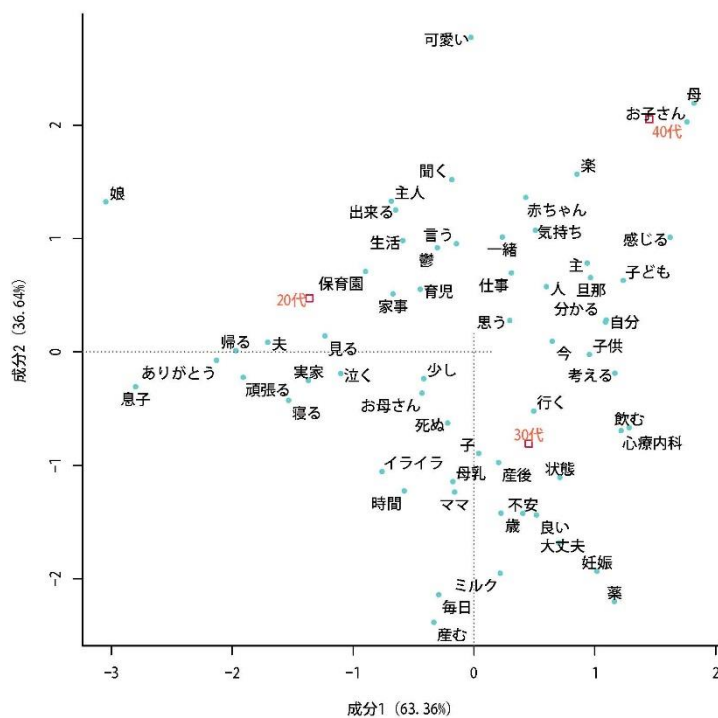


図 11 母親の年代の違いによる頻出語の対応分析

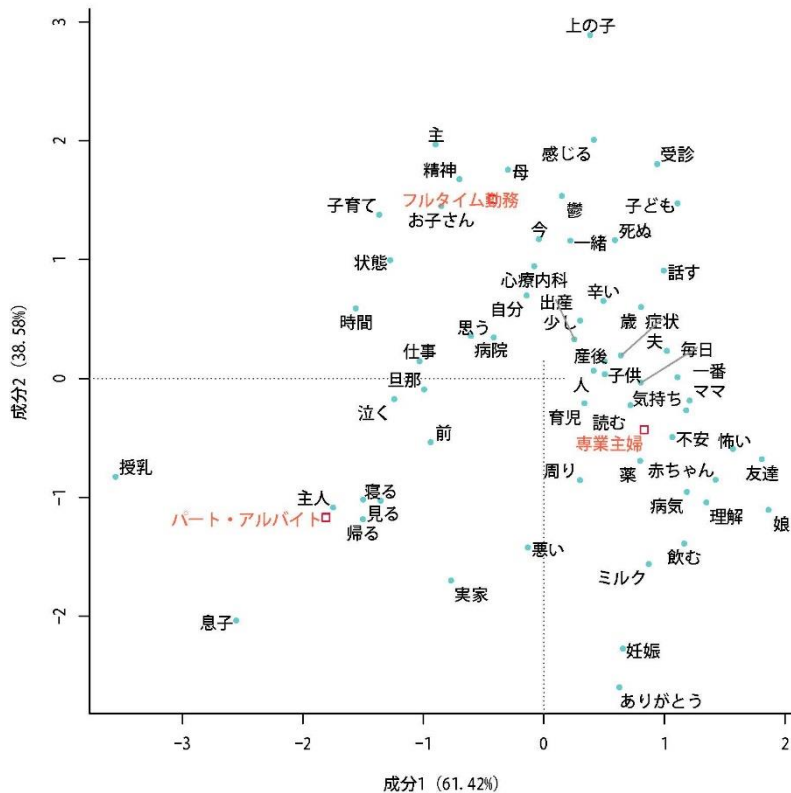


図 12 母親の就業形態の違いによる頻出語の対応分析

文には、“主人が休日の日は苦痛で仕方がなく、主人の顔も見たくないし話がわからない。”という記載があり、パートナーとの関係が良好とは言えないことが表現されていた。また、夫と同様に重要な育児支援者と考えられる「実家」に関しても、“実家とはそんなに仲が良くないので帰りたくありませんでした (後略)” 及び “今息抜きで実家に帰って来ているのですが、母も仕事で子どもも保育園休ませてきているので逆にストレスです” といった記載があり、里帰り出産であっても周囲からの支援が受けられない状況が表現されていた。

産後うつ病の発症と強い関連があると言われる「寝る」こと (88) に関する原文には、“連日のギャン泣き、夜寝ない、寝れない” 及び “ストレスで不眠に” などの書き込みがあり、不眠に対する切実な悩みが語られていた。そして、“出産後の入院中から、ずっと育児に不安でよく泣いています。(中略) 時々辛くて逃げたくなります。(中略) 色々やっても、泣き止まない子供に背を向けて耳をふさいで布団にくるまり泣く事もしばしばあります。(後略)” と書き込み、泣きながら現状に耐える母親の様子が表現されていた。

頻出 150 語のうち、上位 50 語の出現率を年代と就業形態別にコーディングルールにより比較した。年代別 (表 7) 及び就業形態別 (表 8) の表内のケース数は、各年代または各就業形態の文章の総数、括弧内の数値は総数に占める割合を示す。年代別では、【基本的な生活行動 ($\chi^2=10.58, P<0.01$)】、【社会的な生活行動 ($\chi^2=12.88, P<0.01$)】、及び【出産育児行動 ($\chi^2=9.07, P<0.05$)】であり、いずれも 20 代の出現率が最も高かった。就業形態別では、【社会的な生活行動 ($\chi^2=9.65, P<0.01$)】の出現率がパート・アルバイト、フルタイム勤務、及び専業主婦の順に高かった。

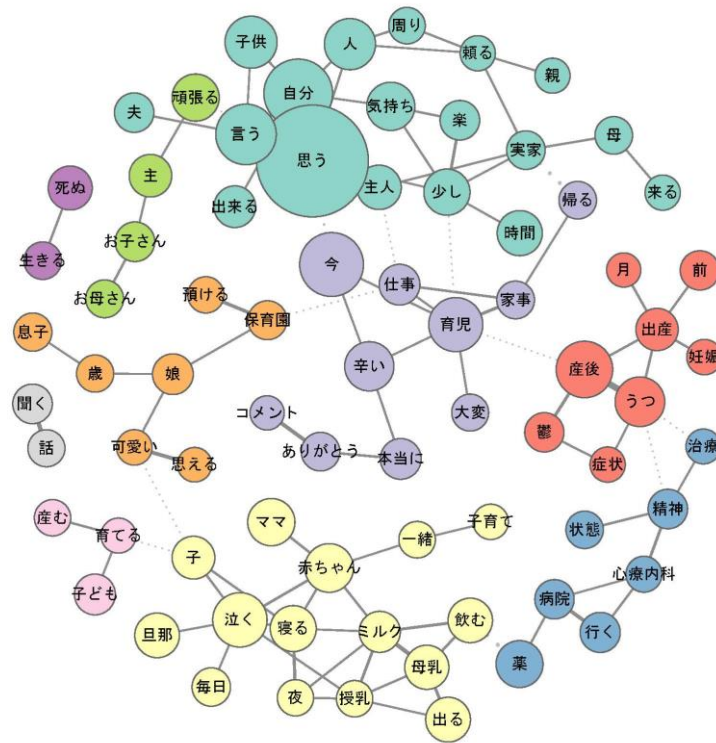


図 13 頻出語の共起ネットワーク分析

出現数による語の取舍選択に関して最小出現数を 70 に設定し、描画する共起関係の絞り込みにおいては描画数を 60 に設定した。また、共起関係が強い語同士を太い線、出現数の多い語ほど大きい円で描画した。「思う」、「言う」、「自分」、「今」、及び「主人」が中心軸となり、他との結節点になっていた。主な結びつきとしては、「思うー自分ー子供」、「今ー辛いー育児」、及び「言うー夫」が見られた。

表 7 年代別の書き込み内容のコーディングルール・ファイルによる比較

コーディングルール上の定義	20代	30代	40代	合計	χ^2 値
基本的生活行動	41 (3.9%)	50 (2.6%)	6 (1.1%)	97 (2.80%)	10.58 **
精神・心理的生活行動	449 (43.0%)	757 (40.0%)	219 (40.9%)	1425 (41.0%)	2.43
社会的な生活行動	152 (14.6%)	192 (10.2%)	68 (12.7%)	412 (11.9%)	12.88 **
出産育児行動	281 (26.9%)	428 (22.6%)	113 (21.1%)	822 (23.7%)	9.07 *
ケース数	1045	1892	535	3472	

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

注) 表内のケース数は、各年代の文章の総数、括弧内の数値は総数に占める割合を示す

表 8 就業形態別の書き込み内容のコーディングルール・ファイルによる比較

コーディングルール上の定義	フルタイム勤務	パート・アルバイト	専業主婦	合計	χ^2 値
基本的な生活行動	13 (2.6%)	19 (5.2%)	27 (2.7%)	59 (3.2%)	5.80
精神・心理的生活行動	221 (44.7%)	153 (41.6%)	413 (41.8%)	787 (42.6%)	1.31
社会的な生活行動	71 (14.4%)	67 (18.2%)	116 (11.8%)	254 (13.7%)	9.65**
出産育児行動	116 (23.5%)	78 (21.2%)	236 (23.9%)	430 (23.3%)	1.13
ケース数	494	368	987	1849	

** $P < 0.01$

注) 表内のケース数は、各就業形態の文章の総数、括弧内の数値は総数に占める割合を示す

第4節 考察

産後うつ病等のメンタルヘルスの問題の好発時期は、産科医療現場から家庭への移行期であり、医療的支援が手薄になる時期でもあるため (89) 母親が孤立しやすい状況にある。書き込みの内容からは、身近に相談する相手のいない母親らがソーシャルメディアを利用し、顔が見えない相手であるが故に本音を吐露することで自分のストレスや不安を軽減しようとする姿が明らかになった。本研究の遂行に先立ち、産後うつ病の既往がある母親へのインタビューを試みた。しかし、母親らは自身の産後うつ病の体験について回顧することに躊躇や恐れを感じており、インタビューには至らなかった。そのため本研究では、母親らが育児に関する自身の悩みや思いを話す場として利用している SNS からデータ収集を行うに至った。

対応分析の結果から、書き込みの内容には年代による違いと就業の有無による違いが見られた。書き込みのあった各年代はいずれも子育て世代であるが、母親の年代が低いほど末子が未就園児である傾向にあった。一般に、子どもの年齢が低いほどその世話に手がかかるため、子どもの年齢によって書き込みの内容に違いが表れたと考えられる。また、非常勤・パートなどの非正規雇用者の母親は、常勤や専業主婦の母親と比べ生活満足度が低い (90) ことから、【社会的な生活行動】に関する用語の出現率が高くなったと考えられた。本研究で

は、産後うつについての書き込みをデータとして使用したが、最も関連が深いと予測した【精神・心理的生活行動】には差が認められなかった。この結果から、母親らは自分の思いそのものよりも、自分が置かれた辛い状況を語る傾向にあることが示唆された。育児中の母親が抱える不安や不満には母親を取り巻く様々な環境要因が影響するため、それらを調整することで母親の気持ちを穏やかにすることができると考えられた。

共起ネットワークの分析とその語が用いられた文章の検索から、育児中の母親は思うようにいかない育児による自己嫌悪や支援者との関係の不調や支援体制の不備、そして不眠の辛さを感じていることが分かった。思うようにいかない育児について自分を責める言葉の裏には、いい母親になりたい、ならなければいけないという母親役割獲得過程の葛藤が表出されていると考える。「泣く」は、母親自身が泣く場合と子どもが泣く場合のどちらの文脈にも使われていたが、子どもが泣くことで母親の不安やストレスが喚起され母親の泣きが惹起される様子が語られていた。人は泣くことで不安を表出することはできるが、それは非効果的対処行動に過ぎず、不安の解消に至ることは少ない。問題焦点型コーピングは、長期的にはストレス低減効果を持つが、短期的にはストレスを増強させる。一方、情動焦点型コーピングは、短期的には気分を和らげるが、気晴らしが長期化することで情動悪化を引き起こすことがあると言われている (91)。そのため、サイトへの書き込みといった情動焦点型のコーピングは母親のストレスを鎮め、育児に向き合う気持ちの余裕をつくるためには有効であると言える。しかし、「辛口コメントご遠慮ください」などの発言があるように、不特定多数の人が利用するサイトの特性上、自分の意に沿わぬあるいは傷つけられる内容を書き込まれることもある。それにより、不安が解消されないばかりかさらにストレスが高まる場合もあり、母親らはサイトを利用する際にそれらを理解しておくことが必要である。そして、産後の母親のストレスを軽減するためには、母親同士のおしゃべりだけでなく、問題焦点型コーピングに向けた周産期医療の専門家のサポートによる問題の根本的な解決を図ることが重要である。

産後の母親は家事や育児に専念し、社会とのつながりが希薄になりやすい。産後うつ病ではソーシャルサポートの少なさがリスク要因としてあげられるが、特に産後早期は母親の行動範囲が限られていることから、母親は孤立しやすくソーシャルサポートが得られにくい状況にある。夫は、産後の妻にとって最も身近であり育児支援者として期待される存在であるが、書き込みには夫の存在が妻のストレスになる場合があることが述べられていた。しかし、産後1ヶ月の抑うつ状態に対する効果的なサポート源は夫であるとも言われる(92)。よって、夫が良き理解者として妻を支えるためには、周産期医療の専門家が夫に対して産後の妻が抱える心身の問題について知識を提供し、夫婦関係の調整を図ることが必要である。また、夫と同様に、里帰り出産などにより母親が実母から受けるサポートは、産後の母親にとって心身のストレスを軽減する効果があると考えられている(93)。一方、実母の存在がストレスとなることも述べられており、里帰りしていれば母親は支援を受けられていると判断し、要支援者のリストから除外しないよう念頭に置いておく必要がある。

母親らは眠れないことに関するストレスを訴えていた。睡眠障害と主観的な眠りの質はうつ病と強い関連があり(88)、産後の母親は眠れないことによってさまざまな身体的問題とそれに起因する心身両面でのストレスを感じる(94)。ルービンは、「深い疲労に重なった不眠は、犠牲になっているという感じを生む」と述べており(95)、個々の母親の睡眠障害やうつ病のリスク因子を考慮し、母親が満足する睡眠や休息をとることができる環境を整えることは、産後うつ予防において非常に重要である。

本研究で使用したデータには母親の背景に関する項目に未記載が多かったため分析は背景などの記載があった者のみの結果であり、本研究の結果の一般化には限界があると考えられる。今後は、より多くのデータの収集から詳細かつ信頼性の高い調査を行うことが課題であると考えられる。

以上より、産後うつに対する支援として、夫を含めた支援者の調整や、特に若い母親や非正規雇用者へのより手厚い援助が必要であることを明らかにした。

第4章 母親の産後1ヶ月における育児ストレス及びコーピングに関する研究

第1節 緒言

母親は子育てにさまざまなストレスを抱えていると言われていたが、同じようなストレスを体験しても、ストレスを強く感じる母親とそうでない母親がいる。ラザルスとフォルクマンは、心理的ストレスを「人間と環境との間の特定な関係であり、その関係とは、その人の原動力 (resources) に負担をかけたり、資源を超えたり、幸福を脅かしたりすると評価されるもの」と定義している (96)。また、ストレスによる影響は認知的評定とコーピング(coping) によって異なり、コーピングに成功した場合はストレスが心身に及ぼす影響を低減させることができると考えられている (96)。ラザルスらの理論によれば、子どもの気質やそれに基づく子どもの行動などのストレスの存在だけでは育児はストレスにはならない。育児に関係するストレスを母親が脅威と感じ、対処能力が限られていると判断した場合にストレスと認知される。その結果、母親は児童虐待や精神的障害などを引き起こし、子どもの心身の健康・発達を阻害する可能性がある。よって、良好な母子関係の形成と子どもの健全な発達のためには、不適切なコーピングをとる母親に対して適切なコーピングがとれるような支援や介入を行なう必要がある。しかし、育児ストレスに関する研究では育児ストレスの要因について述べられたものが多く、ストレスとコーピングについて検討されたものは少ない。

以上より、本研究では母親の育児ストレスが最も高いとされる産後1ヶ月における育児ストレス、および母親の育児ストレスに対するコーピングの実態を明らかにする。それにより、育児ストレスを軽減させるコーピングを検討することで、母親に対する具体的な援助方法を導き出すことができると考える。

本研究においては、現在、ストレスの生じるメカニズムに関して最も影響力のあるモデルであるラザルスらのストレスとコーピング理論に依拠して、母親の抱える育児負担感に対して「育児ストレス」という用語を用いる。

第2節 研究対象及び方法

2-1 研究対象及び期間

研究協力者は、2009年1月-6月までにG 県内の産婦人科クリニック（3施設）で出産し、産後の1か月健診受診のために来院した母親と、K 町役場に出生届を提出した母親を対象とした。質問紙は、クリニック2施設とK 町は施設職員から、クリニック1施設は研究者が、母親に調査の趣旨を説明し自記式質問紙を直接配布した。回収は母親から直接郵送してもらうよう依頼した。

質問紙は、育児ストレス尺度、ストレスコーピング尺度、及び母親の育児に関する自由記述により構成した。育児ストレスの測定には、田中らの0-6か月児用の育児ストレス尺度を用いた (97)。本尺度は1因子16項目から構成されており、まったく悩んでいないが1点、あまり悩んでいないが2点、少し悩んでいるが3点、非常に悩んでいるが4点の4件法である。ストレス得点が高い場合、育児に関するストレスが対処能力を超え、その母親にとって負担であると考えられる。ストレス・コーピングの測定には、Latack's Coping Questionnaire (98) をもとに岡田らが作成した、育児に関連したストレス・コーピング尺度の一部を使用した (99)。本尺度は、調整的コーピングと逃避的コーピングに関する8項目から構成されており、そうしないが0点、どちらでもないが1点、そうするが2点の3件法である。さらに、母親の基本的属性、「育児に関して最もストレスに感じていること」、「育児に関して最もストレスに感じていることの対処方法」、及び「育児に関して思うこと」について、自由記述で回答を求めた。

3 倫理的配慮

調査を依頼する施設には、文書を用いて、研究目的、方法、調査結果は学術目的以外に用いないこと、個人情報については厳格に守秘義務を守ることなどを説明し承認を得た。

本研究は、平成20年岐阜大学医学系研究科看護学専攻修士論文倫理審査の指針に基づき、無記名の調査のため同意書の作成は行わず、質問紙の記入・返送により同意が得ら

れたものとした。

第3節 結果

対象の母親に対して質問紙を669部配布し、212部を回収した(回収率31.7%)。得られた回答のうち記入漏れや記入ミスが多かったものを除き、有効回答数合計203名(有効回答率95.8%)を分析の対象とした。母親の属性と育児ストレスの関連を検討するため、母親の属性を変数として各尺度得点の差を t 検定、一元配置分散分析(TukeyのHSD法)により比較した。ただし、年代、授乳様式において、度数が小さい群は削除して検定を行なった(表9)。育児ストレス得点は、初経の別、子どもの人数、世帯構成、産前休業の有無、及び授乳様式において有意差が認められたが、育児ストレス得点とコーピング得点には、ほとんど相関はみられなかった。次に、調整的コーピングと逃避的コーピング得点をそれぞれ中央値で高群と低群の2群に分け、育児ストレス得点との関係を検討した。逃避的コーピングの高群において、育児ストレス得点が高かった($P < 0.05$)。

3-1 育児ストレスの内容

自由記述におけるストレスに関する内容について(図14)、記述内容を質的統合法(KJ法)(100)により分類し、小林(101)の分類を参考にストレスのカテゴリーを作成した。

「ストレス」に関する問いには220件の回答があり(複数回答)、「育児の問題」、「身体的問題」、「制約」、「対人問題」、「不安」、及び「施設・制度の問題」の6カテゴリーに分類した。初産婦・経産婦ともに、「育児の問題」、「制約」、及び「身体的問題」がストレスの多くを占めていた。「育児の問題」のうち初産婦では、児の「泣く・ぐずる」に関する回答が39件(75.0%)、経産婦では、「上の子の世話・複数の子の世話」に関する回答が34件(60.7%)であり、初産婦と経産婦ではその内容には違いがみられた。「身体的問題」の中では「睡眠不足」の回答が36件(78.3%)と多かった。

表9 母親の属性と1ヶ月の育児ストレス得点 (N=203)

属性		mean ± SD	tまたはF値
母親の年齢	20代	25.4 ± 7.0	
	30代	26.2 ± 6.6	0.83
	全体	25.9 ± 6.8	
初経の別 **	初産	28.3 ± 6.8	
	経産	23.5 ± 5.9	-5.33
父親の年齢	20代	26.2 ± 6.7	
	30代	26.1 ± 6.9	1.18
	40代	23.0 ± 5.7	
子どもの人数 ** (今回出産した児を含む)	1人	28.3 ± 6.8	
	2人	24.2 ± 6.1	10.70
	3人	21.6 ± 5.0	
	4人	20.5 ± 0.7	
子どもの年齢 (今回出産した児を除く)	1-3歳	23.0 ± 5.7	
	4-6歳	25.6 ± 6.2	10.57
	7歳以上	25.5 ± 6.9	
世帯構成 *	核家族	26.4 ± 6.9	
	拡大家族	23.2 ± 5.6	-2.48
同居家族	義父母	23.0 ± 5.3	
	実父母	24.9 ± 6.4	-0.87
退院後過ごした場所	自宅	25.9 ± 7.9	
	自分の実家	25.7 ± 6.2	0.13
	夫の実家	27.7 ± 8.3	
産前就業 **	あり	27.0 ± 6.5	
	なし	24.4 ± 6.9	2.17
産後の仕事復帰予定	あり	26.4 ± 6.6	
	なし	27.8 ± 6.6	-1.15
授乳様式 **	母乳栄養	24.9 ± 6.5	
	混合栄養	27.6 ± 7.0	-2.81

**P < 0.01, *P < 0.05

3-2 コーピングの内容

コーピングに関する記述内容 (図15) を質的統合法 (KJ 法) (100) により分類し、小林 (101) と神村 (102) を参考にコーピングのカテゴリーを作成した。「コーピング」に関する問いには251件の回答があり(複数回答)、問題焦点型に属する「問題解決」、「情報収集」、及び「道具的支援要請」、情動焦点型に属する「肯定的解釈」、「回避的思考」、

「気晴らし」、及び「情緒的支援要請」の7カテゴリーに分類した。泣き・ぐずる子どもを前にして、「あやす」及び「夫に協力してもらう」などの問題焦点型のコーピングを用いる母親がいる一方、「放っておく」及び「無視する」など事態に効果的に対処できていない母親もいた。コーピングの内容に関しては、初産婦、経産婦を問わずほぼ同様の方法を用いており、問題焦点型のコーピングが多くとられていた。

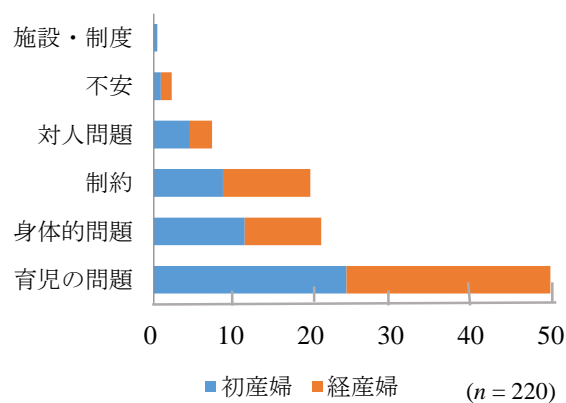


図 14 自由記述にみるストレスの内容

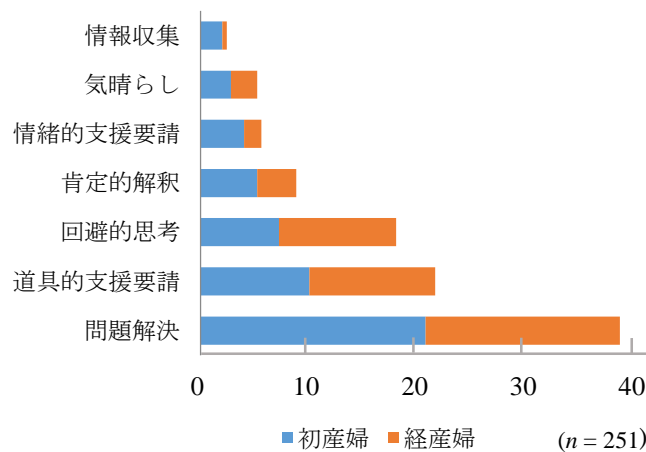


図 15 自由記述にみるストレスの対処法

3-3 育児に関して思うこと

育児に関して思うことの記述内容 (図16) を質的統合法 (KJ法) (100) により分類した。問いには134件の回答があり(複数回答)、「育児の大変さ・難しさ」、「支援の必要性」、「子どもへの愛情・幸福感」、「肯定的解釈」、「不安・迷い」、「育児に対する慣れ」、「自己の成長の機会」、及び「対人問題」の8カテゴリーに分類した。「『頑張らなければ』と『もう嫌』という気持ちを毎日感じる」及び「子どもは1人ひとり違うので、2人目でも難しい」などの「育児の大変さ・難しさ」が29件 (21.6%)、「子育ては1人ではできないことがよくわかった」及び「周りに助けてくれる人がいるので育児をストレスに感じない」などの「支援の必要性」が28件 (20.9%)、「とにかくかわいい」及び「成長が楽しみ」などの「子どもへの愛情・幸福感」が22件 (16.4%)、「精一杯育児をした」及び「育児は大変だが子どもの顔を見るとがんばろうと思う」などの「肯定的解釈」が19件 (14.2%)、「里帰りから自宅に戻った後の生活が不安」、「情報が多く迷う」あるいは「情報が少なく不安」などの「不安・迷い」が17件 (12.7%)、「2人目で余裕を持って育児ができる」及び「退院後は嫌になることがあったが1ヶ月経つと気持ちに余裕ができた」などの「育児に対する慣れ」が8件 (6.0%)、「育児はとてもよい勉強になる」及び「子育てをしながら、自分も親として育てられている」などの「自己の成長の機会」が5件 (3.7%)、「育児は嫁姑問題にも影響する」及び「義父母には言いたいことが言えない」などの「対人問題」が3件 (2.2%)、その他が3件 (2.2%) であった。育児を大変だと感じながらも子どもへの愛情を語る母親が多かった。

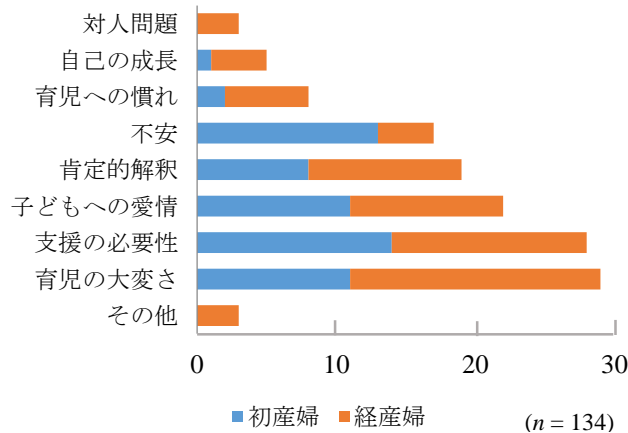


図 16 自由記述にみる育児に関して思うこと

第4節 考察

生後1ヶ月頃の乳児の世話に関して母親が抱えるストレスは、啼泣、排泄、哺乳、睡眠に関するものがほとんどで、母親たちは同じような場面でストレスを感じていた。しかし、その内容は多様であり、育児支援の際には母親が抱えるストレスの内容をよく聞き、個々に合った支援を行うことが重要である。

本研究では、核家族より拡大家族において育児ストレス得点が低かった。母親が体験するストレスの一つひとつはたとえ些細なものであっても、それが日々蓄積されることで対処不能な耐え難いものとなるため、日常的かつ継続的な支援が母親のストレス軽減に有効であると考えられる。

就業形態と育児ストレスの関係について、有職の主婦より専業主婦の育児ストレスが高かったとの報告があるが (103, 104)、本研究では、専業主婦より産前に就業していた母親の育児ストレス得点が高いという結果であった。先行研究では、職業性ストレス得点と育児ストレス得点には相関関係が認められなかった (105) ことから、就業の有無自体よりも、子どもと過ごす時間の長さが育児ストレスに影響を与えることが考えられる。母乳栄養と混合栄養の育児ストレス得点に有意差を認めたが、授乳により子どもの空腹が満たされると母子関係に適応の満足感が得られることから (95)、母親の子どもに対する適切な授

乳行動の習得とそのため支援が重要であると言える。

経産婦では、産褥日数にかかわらず半数以上の母親が「育児」をストレスと捉えているが、「2人目なので、赤ちゃんの世話自体には余裕を感じられる」及び「赤ちゃんの世話だけなら何ということはない」などの回答が多く、新生児に対するストレスの訴えは少ない。経産婦にとっては過去の育児経験から、新生児の世話はストレッサーになりにくいことが考えられる。一方、「上の子と遊んであげたいのに下の子の世話に追われ、上の子にストレスをためさせてしまっている」及び「2人目だから楽かと思ったら、子どもにも個性があってそれぞれ違うので難しいと思った」などの「上の子の世話」や「複数の子どもの世話」に関するストレスの記述は多い。過去の育児経験がそれ以降の育児に及ぼす影響について、その有効性と子どもの特徴の違いによる限界が指摘されている (106)。経産婦の場合、育児経験はあっても違う個性を持つ子どもや今までより多い人数の子どもの世話は未経験であることから、コーピングへのプロセスの移行や新たなコーピングをとることに時間を要し、その結果、育児ストレスが高くなることが考えられる。

母親は、生まれた子どもの世話のために上の子どもたちとの絆をゆるめることに対する抵抗があり、それによって混乱や、無力感を味わう (95)。このように経産婦には、2人の子どものどちらにも十分に手をかけて育てたいという思いがあり、それがストレスを高める一因となることが考えられる。一方、初産婦のストレス内容には、「ぐずられるとどうしたらよいかわからない」といった児の「泣き」に関するものや、「子どもに湿疹などいろいろな症状が出てくるとわからないことだらけで不安になる」など「育児方法」に関するものが多く、1つのことをきっかけに育児全般に不安を感じストレスが高まる様子が見られる。そのため、初産婦のストレスを軽減させるためには、母親が行なっている育児方法を認め、母親が自分の行っている育児によって児によい変化があったと感じることができるような自己効力感を高めることで、ストレスフルな状況に立ち向かうことができるようになることを考える (107)。さらに、「もっともストレスに感じること」で、「育児」に

次いで「身体的問題」と答える母親が多く、「身体的問題 (20.9%)」の中でも「夜中の授乳で睡眠不足」及び「上の子が (幼稚園などを) 休みだと座る時間もない」のような、昼夜を問わない児の世話により、「睡眠・休息がとれない」ことに関する記述が78.3%を占めていた。産後の母親は、「眠れない」ことによってさまざまな身体的問題とそれに起因する心身両面でのストレスを感じる (94)。この時期の母親は、「寝る」及び「食べる」などの自分自身の当たり前の欲求にさえ罪悪感を持つことがある。母親が自分の欲求を許容できるようになるまでに1-2ヶ月かかり (108)、深い疲労に重なった不眠は犠牲になっているという感じを生むと言われ (95)、これらが母親の体調不良を長引かせる要因になると考えられる。また、母親が子どもの虐待を開始する時期と不眠を訴える時期は重なり、母親の不眠やそれによる心身の疲労は乳児期の虐待を誘発する一因になっていると考えられる。以上のことから、この時期のストレス軽減には、「睡眠や休息をとる」ことが非常に重要であると考ええる。

実行されたコーピングの内容を分類した結果からは、問題焦点型のコーピングをとる母親が多いことが示された。しかし、問題焦点型コーピング(本研究における調整的コーピングに相当) は、その有効性が低ければ逆にストレスを増大させることがあり、長期的にはストレス低減効果を持つが、短期的にはストレスを増強させる。一方、情動焦点型コーピング (本研究における逃避的コーピングに相当) は、短期的には気分を和らげるが、気晴らしが長期化することで情動悪化を引き起こす可能性があると指摘されている (91)。このように、どちらのコーピングも万能ではなく、ストレッサーやストレス状況によってその有効性は変化する。以上のことから、母親が長期にわたる育児ストレスと折り合いをつけて生活するためには、短期的には「悩みを話す」及び「気晴らしをする時間をもつ」といった情動焦点型のコーピングを行うことでストレスを鎮め、問題に向き合えるようにすること、それと同時に、長期的には児の世話に関するスキルの習得やソーシャルサポートの利用といった問題焦点型のコーピングを行い、ストレッサーの軽減や解決を目指すことが

有効であると考え。コーピングの選択に際しては、コーピングの実行と志向のずれが大きいほど心理的ストレス反応は高まるため (91)、母親の気持ちを尊重し、母親の志向にあったコーピングを用いることができるよう援助することが必要である。

自由記述には、「育児の大変さ」及び「子どもへの愛情」の回答があった。母親が母親となるためには、子どもがわからないという体験を通して子どもをわかろうとする主体性をもつことが重要である (108)。母親の育児を肩代わりするだけの育児支援は、母親が母親役割を獲得する過程を阻害する可能性がある。この過程を妨げないためには、母親とともに悩み、母親が自ら解決策を導き出すことができるようなアドバイスをしていくことが必要である。多くの母親らは1ヶ月健診が済むまでは外出を控えており、同じような子育て中の者同士が情報交換できる機会が得られず孤立した状況におかれる。しかし、母親らが育児にもっとも不安を抱える時期は退院後からの1ヶ月間であり、もっとも支援を必要としている時に、必要な支援が受けられないといった状況におかれることになるため、この時期に専門的な知識をもつ者に気軽に相談できるシステムの構築が必要であると考えらる。

以上より、母親が抱える育児ストレスには母親の背景及びコーピングによる違いがあることが明らかになった。母親らの多様な育児ストレスを軽減するためには、これらの違いを考慮した支援を提供することが重要であることを明らかにした。

総括及び結論

本研究では、母親の産後うつを予防し、母子の心身の健康を向上することを目的に、産後うつ病の影響要因とその支援について検討し、以下の知見を得た。

第1章では、青色LEDの曝露が妊娠から早期育児期の母仔に及ぼす影響を検討するため、青色LEDに曝露されたマウスの母性行動への影響と仔マウスの短期記憶、自発運動活性、不安様行動とうつ様行動を含む脳機能を評価した。4週間の青色LED曝露により、母マウスにおいて網膜の障害が引き起こされたが、母マウスの巣作り行動、仔の生存率、発育や出生の行動に変化はなく、青色LED曝露は母マウス及び仔マウスの脳機能にとって深刻なストレスにはならなかった可能性がある。本研究ではサーカディアンリズムによる二次性の影響を避けるため日中のみ光曝露を実施したが、少なくとも本実験条件において、青色LED曝露による母性行動への影響はないことを明らかにした。また、サーカディアンリズムに影響しない青色LED曝露は、脳機能障害を引き起こさない可能性が示唆された。

第2章では、FDA有害事象報告システムに集約された、有害事象を伴う避妊薬を含む薬剤と産後うつ病の関連性を検討した。本研究では、levonorgestrel, etonogestrel, sertraline, drospirenone, fluoxetine, topiramate 及び quetiapine の ROR の 95%CI の下限値が 1 を上回った。以上より、ホルモン避妊薬及び精神疾患治療薬が産後うつ病のリスク上昇と関連する可能性があることを明らかにした。

第3章では、母親らの産後うつに関するソーシャルメディアへの書き込みの内容の分析から、育児中の母親らの思いに沿った産後うつの支援策について検討した。データの分析結果から、母親らは自分の思いそのものよりも、自分が置かれた辛い状況を語る傾向にあることが示された。また、共起ネットワーク分析及び対応分析の結果から、母親らは産後うつに関して、育児や夫、自分に対する辛さを感じていた。母親の背景として、20代やパート・アルバイトのコードの出現率に有意差が見られた。以上より、産後うつに対する支援として、

夫を含めた支援者の調整や、特に若い母親や非正規雇用者へのより手厚い援助が必要であることを明らかにした。

第4章では、母親の産後1ヶ月における育児ストレスの実態とコーピングを明らかにした。育児ストレス得点は、初産婦に見られる育児の不慣れや核家族による支援者の不在、産前の就業、混合栄養、及び逃避的コーピングの得点が高い場合に高くなることが示され、母親が抱える育児ストレスには母親の背景及びコーピングによる違いがあった。以上より、母親らの抱える多様な育児ストレスを軽減するためには、これらの違いを考慮した支援を提供することが重要であることを明らかにした。

ここに報告した第1章から第4章までの研究では、産後うつ病の発症の要因とその支援策についてまとめた。産後うつ病は、母子の心身の健康や健全な母子関係の構築を阻害することから、社会問題として捉えられるようになり久しいが、産後うつ病に罹患した母親が起こす事件は後を絶たない。本研究で得た知見を社会に周知し、人々の産後うつ病に対する関心や知識を高めることで、母子が健やかに生活できる環境づくりに貢献したい。

謝辞

本稿を終えるに臨み、本研究の遂行にあたり終始御懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学学生体機能解析学大講座薬効解析学研究室教授 原英彰博士に深甚なる謝意を表します。

本研究に際して終始ご懇切なる御助言を賜りました、岐阜薬科大学学生体機能解析学大講座薬効解析学研究室准教授 嶋澤雅光博士、同助教 中村信介博士に深謝致します。

本論文の審査にあたり有益なるご指導・ご助言を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ博士、岐阜薬科大学創薬化学大講座薬化学研究室教授 永澤秀子博士並びに岐阜薬科大学実践薬学大講座医薬品情報学研究室教授 中村光浩博士に深謝いたします。

本研究に際し、ご協力とご助言を頂きました岐阜薬科大学学生体機能解析学大講座薬効解析学研究室諸氏、とりわけ吉野雄太氏及び道本晋一氏、実践薬学大講座医薬品情報学研究室羽根由基氏並びに笹岡沙也加氏に心から感謝の意を表します。

本研究の遂行にあたり、ご協力賜りました株式会社ベネッセコーポレーション、施設の皆様、並びにお母様方に深謝致します。

引用文献

- 1) 吉田敬子, 山下洋, 鈴宮寛子. “産後の母親と家族のメンタルヘルス 自己記入式質問票を活用した育児支援マニュアル”. 母子保健事業団, 東京, 2005, p. 6–20
- 2) American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Washington, DC.
- 3) Dennis, C. L., and Creedy, D. (2004) Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **18**, CD001134
- 4) World Health Organization. (2008) Maternal Mental health and Child Health and Development in Low and Middle Income Countries. World Health Organization, department of reproductive health and research 2010
- 5) O’Hara, M. W., and Swain, A. M. (1996) Rates and risk of postpartum depression-a-meta-analysis. *International Review of Psychiatry* **8**, 37–54
- 6) 厚生労働省 (2010) 「すこやか親子 21」の評価等に関する検討会「すこやか親子 21」第2回中間評価報告書
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/s0331-13a.html> (参照 2018-5-1)
- 7) Beck., C. T. (2001) Predictors of postpartum depression: an update. *Nursing Research* **50**, 275–285
- 8) Mehta, S., and Mehta, N. (2014) An overview of risk factors associated to post-partum depression in Asia. *Mental Illness and the Death Penalty* **6**, 5370
- 9) 厚生労働省社会保障審議会児童部会児童虐待等要保護事例の検証に関する専門委員会 (2017) 子ども虐待による死亡事例等の検証結果について (第13次報告).
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000173329.html> (参照 2018-9-12)
- 10) Cooper, PJ., and Murray, L. (1998) Postnatal depression. *BMJ*. **316**, 1884–1886
- 11) Kuse, Y., Ogawa, K., Tsuruma, K., Shimazawa, M., and Hara, H. (2014) Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. *Sci. Rep.* **4**, 5223
- 12) Hattar, S., Liao, H. W., Takao, M., Berson, D. M., and Yau, K. W. (2002) Melanopsin-Containing Retinal Ganglion Cells: Architecture, Projections, and Intrinsic Photosensitivity. *Science* **295**, 1065–1070
- 13) Tosini, G., Ferguson, I., and Tsubota, K. (2016) Effects of blue light on the circadian system and eye physiology, *Mol. Vis.* **22**, 61–72
- 14) Cheung, I. N., Zee, P. C., Shalman, D., Malkani, R. G., Kang, J., and Reid, K. J. (2016) Morning and Evening Blue-Enriched Light Exposure Alters Metabolic Function in Normal Weight Adults. *PLoS ONE* **11**, e0155601

- 15) Duke, J. M., Sibbritt, D. W., and Young, A. F. (2007) Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception* **75**, 27–31
- 16) Luukkainen, T., Pakarinen, P., and Toivonen, J. (2001) Progestin-releasing intrauterine systems. *Seminars in Reproductive Medicine* **19**, 355–363
- 17) O’Connell, K., Davis, A. R. and Kerns, J. (2007) Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. *Contraception* **75**, 299–304
- 18) 日本家族計画協会. 男女の生活と意識に関する調査報告書—日本人の性意識・性行動—女性ホルモン剤 (ピルや低用量ホルモン剤) の利用意向. 第6～8回, 2017
- 19) 岡野禎治 (2000) 産後うつ病の現状と治療—生物学的要因と社会心理学的要因の関連から—. 日本女性心身医学会雑誌 **5**, 17–23
- 20) 間中麻衣子 (2016) 産後うつ病の研究動向および産後うつ病予防における看護の課題. ヒューマンケア研究学会誌 **7**, 63–66
- 21) 小杉正太郎 (編著), 大塚泰正, 島津明人, 田中健吾, 田中美由紀, 種市康太郎, 林弥生, 福川康之, 山崎健二 (著). “ストレス心理学”. 川島書店, 東京, 2002, p. 35
- 22) Zhang, L., Zhu, X. D., Wang, X. F., Li, J. L., Gao, F., and Zhou, G. H. (2016) Green Light-emitting diodes light stimuli during incubation enhances posthatch growth without disrupting normal eye development of broiler embryos and hatchlings, *Asian-Australas. J. Anim. Sci.* **29-11**, 1562–1568
- 23) Holzman, D. C. (2010) What's in a color? The unique human health effect of blue light. *Environmental health perspectives* **118**, A22–27
- 24) Grimm, C., Wenzel, A., Williams, T., Rol, P., Hafezi, F., and Reme, C. (2001) Rhodopsin-mediated blue-light damage to the rat retina: Effect of photoreversal of bleaching, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **42**, 497–505
- 25) Hori, M., Shibuya, K., Sato, M., and Saito, Y. (2014) Lethal effects of short-wavelength visible light on insects. *Scientific reports* **4**, 7383
- 26) Noirot, E. (1969) Serial Order of Maternal Responses in Mice. *Animal Behaviour* **17**, 547–550
- 27) Numan, M. (1988) Neural Basis of Maternal Behavior in the Rat. *Psychoneuroendocrinology* **13**, 47–62
- 28) Kuroda, K.O., Tachikawa, K., Yoshida, S., Tsuneoka, Y., and Numan, M. (2011) Neuromolecular Basis of Parental Behavior in Laboratory Mice and Rats: With Special Emphasis on Technical Issues of Using Mouse Genetics. *Progress in Neuro - Psychopharmacology & Biological Psychiatry* **35**, 1205–1231
- 29) Deacon, R.M. (2006) Assessing Nest Building in Mice. *Nature Protocols* **1**, 1117– 1119

- 30) Hess, S.E., Rohr, S., Dufour, B.D., Gaskill, B.N., Pajor, E.A., and Garner, J.P. (2008) Home Improvement: C57BL/6J Mice Given More Naturalistic Nesting Materials Build Better Nests. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* **47**, 25–31
- 31) Ishisaka, M., Kakefuda, K., Oyagi, A., Ono, Y., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Kitaichi, K., and Hara, H. (2012) Diacylglycerol Kinase Beta Knockout Mice Exhibit Attention-Deficit Behavior and an Abnormal Response on Methylphenidate-Induced Hyperactivity. *PLoS One* **7**, e37058
- 32) Kakefuda, K., Ishisaka, M., Tsuruma, K., Shimazawa, M., and Hara, H. (2016) Memantine, an NMDA Receptor Antagonist, Improves Working Memory Deficits in DGK Beta Knockout Mice. *Neuroscience Letters* **630**, 228–232
- 33) Ishisaka, M., Kakefuda, K., Yamauchi, M., Tsuruma, K., Shimazawa, M., Tsuruta, A., and Hara, H. (2011) Luteolin Shows an Antidepressant-Like Effect via Suppressing Endoplasmic Reticulum Stress. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **34**, 1481–1486
- 34) Marsteller, F.A., and Lynch, C. B. (1987) Reproductive Responses to Variation in Temperature and Food Supply by House Mice: II. Lactation. *Biology of Reproduction* **37**, 844–850
- 35) Wang, Z., and Storm, D. R. (2011) Maternal Behavior Is Impaired in Female Mice Lacking Type 3 Adenylyl Cyclase. *Neuropsychopharmacology* **36**, 772–781
- 36) Gandelman, R., Zarrow, M. X., Denenberg, V. H., and Myers, M. (1971) Olfactory Bulb Removal Eliminates Maternal Behavior in the Mouse. *Science* **171**, 210–211
- 37) Smotherman, W. P., Bell, R. W., Starzec, J., Elias, J., and Zachman, T. A. (1974) Maternal Responses to Infant Vocalizations and Olfactory Cues in Rats and Mice. *Behavioral Biology* **12**, 55–66
- 38) Herrenkohl, L. R., and Rosenberg, P. A. (1972) Exteroceptive Stimulation of Maternal Behavior in the Naive Rat. *Physiology & Behavior* **8**, 595–598
- 39) Ma, W. P., Cao, J., Tian, M., Cui, M. H., Han, H. L., Yang, Y. X., and Xu, L. (2007) Exposure to chronic constant light impairs spatial memory and influences long-term depression in rats. *Neuroscience research* **59**, 224–230
- 40) Fonken, L. K., and Nelson, R. J. (2013) Dim light at night increases depressive-like responses in male C3H/HeNHsd mice. *Behavioural brain research* **243**, 74–78
- 41) Bedrosian, T. A., Weil, Z. M., and Nelson, R. J. (2013) Chronic dim light at night provokes reversible depression-like phenotype: possible role for TNF. *Molecular psychiatry* **18**, 930–936
- 42) Linnarsson, S., Bjorklund, A., and Ernfors, P. (1997) Learning deficit in BDNF mutant mice. *The European journal of neuroscience* **9**, 2581–2587

- 43) Hofer, M., Pagliusi, S. R., Hohn, A., Leibrock, J., and Barde, Y. A. (1990) Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. *The EMBO journal* **9**, 2459–2464
- 44) Phillips, H. S., Hains, J. M., Laramée, G. R., Rosenthal, A., and Winslow, J. W. (1990) Widespread expression of BDNF but not NT3 by target areas of basal forebrain cholinergic neurons. *Science* **250**, 290–294
- 45) Yirmiya, R., Weidenfeld, J., Pollak, Y., Morag, M., Morag, A., Avitsur, R., Barak, O., Reichenberg, A., Cohen, E., Shavit, Y., and Ovadia, H. (1999) Cytokines, "depression due to a general medical condition," and antidepressant drugs. *Advances in experimental medicine and biology* **461**, 283–316
- 46) Melo, M. C., Garcia, R. F., Linhares Neto, V. B., Sa, M. B., de Mesquita, L. M., de Araujo, C. F., and de Bruin, V. M. (2016) Sleep and Circadian Alterations in People at Risk for Bipolar Disorder: A Systematic Review. *Journal of Psychiatric Research* **83**, 211–219
- 47) Chaudhury, D., Wang, L.M., and Colwell, C.S. (2005) Circadian Regulation of Hippocampal Long-Term Potentiation. *Journal of Biological Rhythms* **20**, 225–236
- 48) Gale, J.E., Cox, H.I., Qian, J., Block, G.D., Colwell, C.S., and Matveyenko, A.V. (2011) Disruption of Circadian Rhythms Accelerates Development of Diabetes through Pancreatic Beta-Cell Loss and Dysfunction. *Journal of Biological Rhythms* **26**, 423–433
- 49) Domoto, S., Ohba, T., Yoshino, Y., Horibe, M., Yako, T., Shimazawa, M., and Hara, H. (2017) Exposure to Blue LED Light at Subjective Daytime Does Not Affect the Brain Function in the Pigmented Mice. *Journal of Science and Technology in Lighting* **41**, 22–29
- 50) Shibuya, K., Tomohiro, M., Sasaki, S., and Otake, S. (2015) Characteristics of structures and lesions of the eye in laboratory animals used in toxicity studies. *Journal of toxicologic pathology* **28**, 181–188
- 51) Christakis, D.A., Ramirez, J.S., and Ramirez, J.M. (2012) Overstimulation of Newborn Mice Leads to Behavioral Differences and Deficits in Cognitive Performance. *Scientific Reports* **2**, 546
- 52) LeGates, T. A., Altimus, C. M., Wang, H., Lee, H. K., Yang, S., Zhao, H., Kirkwood, A., Weber, E. T., and Hattar, S. (2012) Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature* **491**, 594–598
- 53) Catania, C., Sotiropoulos, I., Silva, R., Onofri, C., Breen, K. C., Sousa, N., and Almeida, O. F. (2009) The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. *Molecular psychiatry* **14**, 5–105
- 54) Dauchy, R. T., Wren-Dail, M. A., Hoffman, A. E., Hanifin, J. P., Warfield, B., Brainard, G. C., Hill, S. M., Belancio, V. P., Dauchy, E. M., and Blask, D. E. (2016) Effects of Daytime

- Exposure to Light from Blue-Enriched Light-Emitting Diodes on the Nighttime Melatonin Amplitude and Circadian Regulation of Rodent Metabolism and Physiology. *Comparative medicine* **66**, 373–383
- 55) American Academy of Pediatrics, Council on Communications and Media : Media and Young Minds. *Pediatrics* 2016; **138**: e20162591
- 56) 佐藤和夫 (2017) 乳幼児におけるメディアの影響. 日本小児科医会会報 **53**, 18–23
- 57) Benesse 次世代育成研究所 (2012) 第 2 回妊娠出産子育て基本調査
https://berd.benesse.jp/up_images/research/research231.pdf (参照 2018-06-15)
- 58) FDA’s Office of Women’s Health, Medicine to Help You, Depression. [cited 12 Jan 2017] Available from URL:
<http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ByAudience/ForWomen/FreePublications/UCM182083.pdf>.
- 59) Kennerley, H., and Gath, D. (1989) Maternity blues. I. Detection and measurement by questionnaire. *The British Journal of Psychiatry* **155**, 356–362
- 60) Klainin, P., and Arthur, D. G. (2009) Postpartum depression in Asian cultures: a literature review. *International Journal of Nursing Studies* **46**, 1355–1373
- 61) Hipwell, A. E., Goossens, F. A., Melhuish, E. C., and Kumar, R. (2000) Severe maternal psychopathology and infant-mother attachment. *Development and Psychopathology* **12**, 157–175
- 62) Bates, A., and Evans, S. J. (2009) Quantitative signal detection using spontaneous ADR reporting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **18**, 427–436
- 63) Toffol, E., Heikinheimo, O., Koponen, P., Luoto, R., and Partonen, T. (2011) Hormonal contraception and mental health: results of a population-based study. *Human Reproduction* **26**, 3085–3093
- 64) Hardeman, J., and Weiss, B. D. (2014) Intrauterine devices: an update. *American Family Physician* **89**, 445–450
- 65) Wayne, N. J. (2013) Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Skyla (levonorgestrel-releasing intrauterine system) [package insert]. [Cited 12 Jan 2017.] Available from URL: http://labeling.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Skyla_PI.pdf.
- 66) Oinonen, K. A., and Mazmanian, D. (2002) To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *Journal of Affective Disorders* **70**, 229–240
- 67) Ernst, U., Baumgartner, L., Bauer, U., and Janssen, G. (2002) Improvement of quality of life in women using a low-dose desogestrel-containing contraceptive: results of an observational clinical evaluation. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* **7**, 238–243
- 68) Young, E. A., Kornstein, S. G., Harvey, A. T., Wisniewski, S. R., Barkin, J., Fava, M.,

- Trivedi, M, H., and Rush, A, J. (2007) Influences of hormone-based contraception on depressive symptoms in premenopausal women with major depression. *Psychoneuroendocrinology* **32**, 843–853
- 69) Rapkin, A. J., Morgan, M., Sogliano, C., Biggio, G., and Concas, A. (2006) Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertility and Sterility* **85**, 1371–1378.
- 70) Matsumoto, K., Tsuchiya, K., Itoh, H., Kanayama, N., Suda, S., Matsuzaki, H., Iwata, Y., and Takei, N. (2011) The HBC Study Team. Age-specific 3-month cumulative incidence of postpartum depression: The Hamamatsu Birth Cohort (HBC) study. *Journal of Affective Disorders* **133**, 607–610
- 71) Pitt, B. (1973) Maternity blues. *The British Journal of Psychiatry* **122**, 431–433
- 72) Stein, G. S. (1980) The pattern of mental change and body weight change in the first postpartum week. *Journal of Psychosomatic Research* **24**, 165–171
- 73) Carolan, M. (2005) “Doing it properly”: The experience of first mothering over 35 years. *Health Care for Women International* **26**, 764–787
- 74) Iwata, H., Mori, E., Tsuchiya, M., Sakajo, A., Saeki, A., Maehara, K. Ozawa, H., and Maekawa, T. (2015) Objective sleep of older primiparous. Japanese women during the first 4 months postpartum: An actigraphic study. *International Journal of Nursing Practice* **21** (Suppl. 1), 2–9
- 75) World Health Organization, department of reproductive health and research. (2010) Combined hormonal contraceptive use during the postpartum period. Available from:http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70447/1/WHO_RHR_10.15_eng.pdf. [last accessed 12 Jan 2017.]
- 76) Tepper, N. K., Phillips, S. J., Kapp, N., Gaffield, M. E., and Curtis, K. M. (2015) Combined hormonal contraceptive use among breastfeeding women: An updated systematic review. *Contraception* **94**, 262–274
- 77) World Health Organization. (2008) Maternal mental health and child health and development in low and middle income countries. Available from: http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/mmh_jan08_meeting_report.pdf. [last accessed 12 January 2017.]
- 78) Dennis, C.L., and Creedy, D. (2004) Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **18**, CD001134. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001134.pub2>
- 79) Tamaki, A. (2008) Effectiveness of home visits by mental health nurses for Japanese women with postpartum depression. *International Journal of Mental Health Nursing* **17**, 419–427

- 80) 渡邊央美 (2014) 向精神薬と授乳. 周産期学 **44**, 939–943
- 81) 神崎秀陽 (2002). マタニティブルーズ, 産褥精神病. 日本産婦人科学会 **54**, N207–N213
- 82) Kim, D. R., Epperson, C. N., Weiss, A. R., and Wisner, K. L. (2014) Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **15**, 1223–1234
- 83) Hatoma, A., Kodama, K., and Tamura, S. (2004) The Evaluation Criteria Used by Caregivers and the Dimensions of the Degree of Caring in Relation to the Effect of House Remodeling on the Elderly: Analysis of Open-ended Questions by Text Mining. *Japanese journal of social welfare* **45**, 67–80
- 84) 樋口耕一. “社会調査のための計量テキスト分析”. ナカニシヤ出版, 京都, 2014, 237p.
- 85) 廣野元久. “JMPによる多変量データ活用術2訂版”. 林俊克海文堂出版, 東京, 2008, p. 129–146
- 86) 濃沼正美, 小池勝也, 中村均 (2008) 実務実習事前教育に向けたテキストマイニング手法の活用. 薬学雑誌 **128**, 925–931
- 87) 日本助産診断・実践研究会(編). “実践マタニティ診断第4版”. 医学書院, 東京, 2016, 322 p.
- 88) Dørheim S. K., Bondevik G. T., and Eberhard-Gran M. (2014) Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* (**9**), 1223–1234
- 89) 大橋優紀子, 南谷真理子, 北村俊則 (2014) マタニティ・ブルーズと産後うつ病. 周産期医学 **44**, 957–961.
- 90) 高燕, 星旦二, 中村立子 (2007) 都市部青壮年女性の就業状態における生活満足感の規定要因に関する研究. 社会医学研究 **25**, 29–35
- 91) 斉藤瑞希 (2008) ストレスとストレスコーピングの実行性と志向性 (II)ー実行性と志向性ー. 岩手大学教育学部附属教育実践総合センター研究紀要 **7**, 77–96
- 92) 森永京子, 山内隆久 (2003) 出産後の女性におけるソーシャルサポートネットワークの変容. 心理学研究 **74**, 412–419
- 93) Satoh, A., Kitamiya, C., Kudoh, H., Watanabe, M., Menzawa, K., and Sasaki, H. (2009) Factors associated with late post-partum depression in Japan. *Japan Journal of Nursing Science* **6**, 27–36
- 94) 新小田春美, 姜旻廷, 松本一弥 他 (2002) 乳児の覚醒行動からみた妊産褥婦の夜間覚醒と睡眠感・自覚症状に関する継続的研究. 九州大学医療技術短期大学部紀要 **29**, 97–108
- 95) ルヴァ・ルービン/ 新道幸恵, 後藤桂子 (訳). “母性論ー母性の主観的体験ー”. 医学書院, 東京, 1997, 247 p.

- 96) リチャード・S. ラザルス, スーザン・フォルクマン/ 本明寛, 春木豊, 織田正美 (監訳). “ストレスの心理学-認知的評価と対処の研究”. 実務教育出版, 東京, 1991, 394 p.
- 97) 田中宏二, 難波茂美 (1997) 育児ストレス尺度の作成. 岡山大学教育学研究 **106**, 179-183
- 98) Latack, J.C. (1986) Coping with job stress : Measures and future directions for scale. *Journal of Applied Development Psychology* **71**, 377-385
- 99) 岡田節子, 朴千萬, 林仁実 (2000) 育児ストレス・コーピングの尺度化に関する研究. 静岡県立大学短期大学部研究紀要 **14**, 255-263
- 100) 山浦晴男 (2008) 科学的な質的研究のための質的統合法 (KJ 法) と考察の理論と技術. 看護研究 **41**, 11-32
- 101) 小林康江, 遠藤俊子, 比江島欣慎, 雨宮幸枝, 長田保昭, 田辺勝男, 中村雄二 (2006) 1カ月の子どもを育てる母親の育児困難感. 山梨大学看護学会誌 **5**, 9-16
- 102) 神村栄一, 海老原由香, 佐藤健二 (1995) 対処方略の三次元モデルの検討と新しい尺度 (TAC-24) の作成. 教育相談研究 **33**, 41-47
- 103) 村上京子, 飯野英親, 塚原正人 他 (2005) 乳幼児を持つ母親の育児ストレスに関する要因の分析. 小児保健研究 **64**, 425-431
- 104) 根本芳子, 星山佳治, 小田島安平 他 (2004) 少子化社会における出産意欲の関連要因の解明に関する研究. 小児保健研究 **63**, 13-22
- 105) 平岡康子, 松浦和代, 野村紀子 (2004) 乳幼児をもつ就労女性の育児ストレスと職業性ストレスの分析. 小児保健研究 **63**, 647-652
- 106) 無籐隆, 麻生武, 内田伸子 他. “人生への旅立ち-胎児・乳幼・幼児前期-”. 金子書房, 東京, 1995, 126p
- 107) アルバート・バンデューラ/ 祐宗省三, 原野広太郎, 柏木恵子, 春木豊 (編). “社会的学習理論の新展開”. 金子書房, 東京, 1985, p. 35-37
- 108) 大久保功子 (1997) 初めての子どもを持った夫婦の出産後3ヶ月の経験世界一親になるということ (1)-. 神戸大学医学部保健学科紀要 **12**, 85-93

略語一覽表

CARS	Cognitive Appraisal Rating Scale
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
ERG	Electroretinogram
FAERS	FDA Adverse Event Reporting System
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Council on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IUD	Intrauterine device
LED	Light Emitting Diode
MedDra	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OC	Oral contraceptives
ONL	Outer nuclear layer
PT	Preferred terms
ROR	Reporting odds ratio
SNRI	Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors
SRS	Spontaneous reporting system
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors
WHO	World Health Organization