

資料

医療看護研究24 P.21-27 (2019)

唾液中ヒトヘルペスウイルス6 (HHV-6) による産後うつスクリーニングの可能性についての予備調査

Preliminary Studies of the Feasibility of Postpartum Depression Screening of Human Herpesvirus 6 (HHV-6)

鈴木 紀子¹⁾
SUZUKI Noriko高橋 有美²⁾
TAKAHASHI Yumi藤本 薫³⁾
FUJIMOTO Kaoru佐藤 智子⁴⁾
SATO Tomoko樋口 泰彦²⁾
HIGUCHI Yasuhiko井平 勝⁵⁾
HIRA Masaru高橋 真理¹⁾⁶⁾
TAKAHASHI Mari

要旨

目的：HHV-6は疲労・ストレスによる再活性化が指摘されており、唾液中 HHV-6ウイルス量による産後うつスクリーニングの可能性について検討した。

方法：2017年11月～12月に、妊婦健康診査目的で来院した正常経過中の妊婦（中期n=31、後期n=31）、褥婦（n=25）を対象とし、唾液採取及び質問紙調査（エジンバラ産後うつ病自己測定尺度EPDS、精神的健康度GHQ12）を実施した。唾液200μlからDNAを抽出、Real-Time PCRにてウイルス量を測定した。

結果・考察：唾液中HHV-6は26/87検体（29.5%）で検出され、妊娠中期12/31検体（38.7%）、後期8/31検体（25.8%）、産後6/25検体（24.0%）であり、妊娠期間によるHHV-6検出率に差は認められなかった。HHV-6が唾液中に検出された群では、EPDS得点が高いほど唾液中に多くウイルスが排泄された（ $p=0.006$ ）。一方、唾液中HHV-6検出群におけるGHQ12とHHV-6ウイルス量との関連は認められなかった。唾液中ウイルス量には個人差があるという報告もあるため、今後縦断調査にてさらなる検証の必要がある。

キーワード：産後うつ、ヒトヘルペスウイルス6、唾液

Key words：postpartum depression, human herpesvirus6, saliva

1) 順天堂大学医療看護学部
Faculty of Health Care and Nursing, Juntendo University
2) 社会福祉法人聖母会 聖母病院
Department of Obstetrics and Gynecology, Seibo International Catholic Hospital
3) 文京学院大学保健医療技術学部看護学科
Bunkyo Gakuin University, Department of Nursing, Faculty of Health Science Technology

4) 前 社会福祉法人聖母会 聖母病院
(before) Department of Obstetrics and Gynecology, Seibo International Catholic Hospital
5) 藤田医科大学医療科学部臨床工学科
Fujita Health University, School of Health Sciences, Faculty of Clinical Engineering
6) 順天堂大学大学院医療看護学研究科
Graduate School of Health Care and Nursing, Juntendo University
(May 7, 2019 原稿受付) (Jul. 23, 2019 原稿受領)

I. 緒言

女性のうつ病は周産期の発症リスクが高く、7人に1人が発症すると言われている。産後うつの早期発見、早期治療は全世界共通の課題であり、妊娠初期からのハイリスク妊婦の抽出が重要であると提言されている (ACOG Committee Opinion, 2018)。産後うつの検査には、質問紙調査が幅広く利用されている (Thombs et al., 2015)。しかし、質問紙調査は低コストで簡単に実施できるメリットがある一方で、回答者が正しく回答しているか判断できない問題もある。

一般的に、妊婦は妊娠15週頃には胎盤が完成し、妊娠初期のつわり等の不快症状も消失することから、心身共に安定期となる。その後妊娠後期になると、増大した子宮による身体的負担、妊娠に伴う生理的貧血状態等から易疲労となりやすい (新川ら, 2009; 小林, 2005)。また、妊婦の生活背景は様々であり、個々が抱えるストレスも多岐に渡る。ストレスは疲労を増加させるため、妊婦は疲労状態が長期的に継続しやすいと言える。女性の長時間労働とうつ病との関連が報告されており、うつ病と疲労は密接な関連があると言える (Shields, 1999)。

近年、慢性的な疲労と唾液中のヒトヘルペスウイルス6 (Human Herpesvirus-6、以下HHV-6) との関連が報告されている (近藤, 2013)。HHV-6は乳幼児の突発性発疹の原因ウイルスであり、ほぼ全ての人の脳に潜伏感染していると言われている (日本造血細胞移植学会, 2018)。疲労の蓄積にて再活性化し、唾液中に放出される。このため、唾液中のHHV-6の量を測定することによって中長期の疲労の蓄積を知ることが出来る (近藤, 2006)。そこで我々は、このHHV-6に着目し、産後うつとの関連を検討した。

II. 研究目的

産後うつのハイリスク妊婦を妊娠早期に発見もしくは早期からの対応に向けて、唾液検査による客観的生物学的評価方法によるスクリーニングが可能かどうかを検討することを目的とした。

III. 研究方法

1. 研究の種類

妊娠中期、妊娠後期、産後の3時点における横断調査。

2. 研究対象

妊婦健康診査目的で産科外来に来院した正常経過中の妊婦のうち、同意の得られた妊婦62人 (妊娠中期31人、妊娠後期31人)、および産後の健康診査目的で産科外来に来院した正常な褥婦のうち、同意の得られた褥婦25人の計87人を対象とした。

3. 研究期間および実施場所

2017年11月～12月に、東京都内にある社会医療福祉法人聖母会聖母病院産婦人科外来にて実施した。

4. 唾液採取方法および分析方法

唾液採取は産科外来の待ち時間に実施した。唾液採取にはサリベット (Sarstedt) を使用した。口腔内にコットンを含ませ、数分唾液を染み込ませた後、コットンをチューブに戻した。遠心分離後、唾液200 μ lからQIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen) を用いてDNAを抽出し、Real-Time PCRにてウイルス量を測定した。Real-Time PCRに使用したプライマーは以下の通りであった。H6TA1 (TTTGCAGTCAT-CACGATCGG); H6TA2 (AGAGCGACAAATTG-GAGGTTTC); HHV6AB MGBprobe (AAGCCACAG-CAGCCA)。

5. 質問紙調査および分析方法

唾液採取終了後に、そのまま外来にて質問紙調査を実施した。本研究で用いた尺度は、産後うつの測定としてエジンバラ産後うつ病自己測定尺度 (Edinburgh Postnatal Depression Scale、以下EPDS) を使用した。EPDSは英国のCoxらが開発し、岡野らにより日本版が作成された (岡野ら, 1996)。EPDSの各項目の得点化は0から3点の4段階、カットオフポイントは8/9点であり、本研究も同様のカットオフポイントとした。なお、妊娠期間におけるEPDS使用の妥当性については、National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidanceで報告されている (NICE, 2014)。また精神的健康度を測定するためにGeneral Health Questionnaire (GHQ) の短縮版であるGHQ12を使用した。得点化ではGHQ法 (0-0-1-1配点) を用いた。GHQ12のカットオフポイントは2/3点とした。本研究対象者におけるEPDSおよびGHQ12のCronbackの α 係数は、EPDSでは0.783、GHQ12では0.810であった。各尺度とHHV-6のウイルス量は、ピアソンの相関係数を用いて関連を検討し

た。なお、分析は統計ソフトIBM SPSS statistics24を使用した。

6. 倫理的配慮

本研究は、順天堂大学医療看護学部研究等倫理審査の承認(29-5)および社会医療福祉法人聖母会聖母病院の倫理審査の承認を受けて実施した。対象者に対して、研究の趣旨および本研究で用いる唾液サンプルの採取は、対象者に直接的な侵襲を与えるものでないこと、研究の参加・不参加は自由でありそれによる不

利益を被らないことを口頭と紙面で説明し、同意を得た。データは、個人が特定されないよう匿名加工情報とし管理した。なお、分析に用いるデータはパスワードを設定したファイルに保存し、データが入ったUSBは鍵のかかる収納庫に保管した。研究者以外にデータ閲覧されないよう厳重に管理した。

IV. 結果

1. 対象者の属性

対象の基本属性を表1に示す。対象の平均年齢は、

表1 基本属性

	妊娠中期 n=31	妊娠後期 n=31	産後 n=25	
年齢(歳) mean ± SD	29.5±4.3	31.2±4.7	31.4±4.8	
妊娠週数/産後日数 mean ± SD	22.6±3.4	34.5±3.9	21.8±6.5	
仕事 人(%)	常勤	16 (51.6)	24 (77.4)	19 (76.0)
	非常勤	4 (12.9)	2 (6.5)	2 (8.0)
	主婦	9 (29.0)	5 (16.1)	4 (16.0)
	その他	2 (6.5)	0	0
婚姻 人(%)	既婚	30 (96.8)	30 (96.8)	25 (100)
	未婚	1 (3.2) 入籍予定	1 (3.2)	0
教育歴 人(%)	高卒	6 (19.4)	2 (6.5)	0
	短大・専門卒	5 (16.1)	5 (16.1)	4 (16.0)
	大学卒	16 (51.6)	22 (71.0)	16 (64.0)
	大学院卒	4 (12.9)	2 (6.5)	5 (20.0)
世帯収入	250万未満	2 (6.5)	1 (3.2)	0
	250-499万	5 (16.1)	8 (25.8)	8 (32.0)
	500万以上	24 (77.4)	21 (67.7)	17 (68.0)
家族形態	核家族	27 (87.1)	28 (90.3)	23 (92.0)
	親と同居	2 (6.5)	1 (3.2)	2 (8.0)
	その他	2 (6.5)	2 (6.5)	0

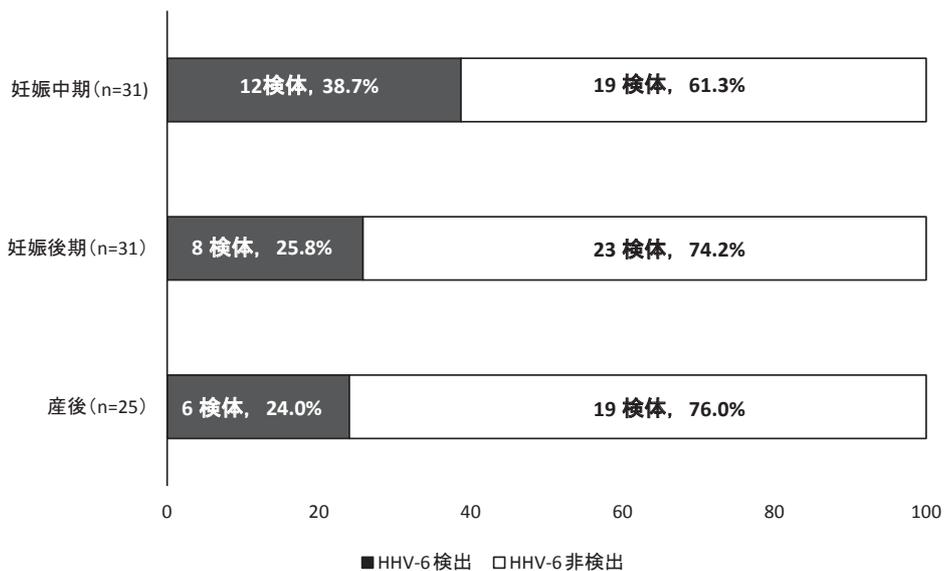


図1 時期別HHV-6検出

妊娠中期群 29.5 ± 4.3 歳、妊娠後期群 31.2 ± 4.7 歳、産後群 31.4 ± 4.8 歳であった。平均妊娠週数は妊娠中期群 22.6 ± 3.4 週、妊娠後期群 34.5 ± 3.9 週であった。産後群の平均日数は 21.8 ± 6.5 日であった。いずれの群でも仕事の形態は常勤が最も多く、ほとんどの対象者は既婚者であった。家族形態は核家族が最も多かった。

2. HHV-6 検出

対象全体における唾液中HHV-6検出率は、87検体中26検体 (29.5%) であった。さらに時期別結果を図1に示す。妊娠中期31検体中12検体 (38.7%)、妊娠後期31検体中8検体 (21.8%)、産後25検体中6検体 (24.0%) でHHV-6が検出された。

3. HHV-6と質問紙尺度との関連

1) EPDSとHHV-6のウイルス量との関連

本研究対象者のEPDS得点結果を表2に示す。EPDS全体の得点平均は 4.59 ± 1.67 であり、正常72人 (81.8%)、9点以上15人 (17.2%) であった。時期別では、EPDS得点が9点以上だった者の割合は、妊娠中期群3人 (9.7%)、妊娠後期群7人 (22.6%)、産後群5人 (20.0%) であった。対象者全体中唾液からHHV-6が検出された群 (n=26) における、EPDSとHHV-6ウイルス量との関連では、ピアソンの相関係数 $r=0.52$ 、 $p=0.006$ であり、正の相関がみられた (図2)。

2) GHQ12とHHV-6のウイルス量との関連

本研究対象者のGHQ12得点結果を表2に示す。GHQ12全体の得点平均は 1.67 ± 2.31 であり、正常65人 (74.7%)、3点以上22人 (25.3%) であった。時期別ではGHQ12の得点が3点以上だった者の割合は、妊娠中期群2人 (6.5%)、妊娠後期群11人 (35.5%)、産後群9人 (36.6%) であった。唾液中からHHV-6

表2 EPDSおよびGHQ12得点

	全体 n=87	妊娠中期 n=31	妊娠後期 n=31	産後 n=25
EPDS得点 (mean \pm SD)	4.59 ± 3.67	3.58 ± 3.29	5.06 ± 4.05	5.24 ± 3.50
EPDS 正常 人 (%)	72 (82.8)	28 (90.3)	24 (77.4)	20 (80.0)
EPDS 9点以上 人 (%)	15 (17.2)	3 (9.7)	7 (22.6)	5 (20.0)
GHQ得点 (mean \pm SD)	1.67 ± 2.31	0.87 ± 1.95	1.87 ± 2.26	2.40 ± 2.55
GHQ 正常 人 (%)	65 (74.7)	29 (93.5)	20 (64.5)	16 (64.0)
GHQ 3点以上 人 (%)	22 (25.3)	2 (6.5)	11 (35.5)	9 (36.0)

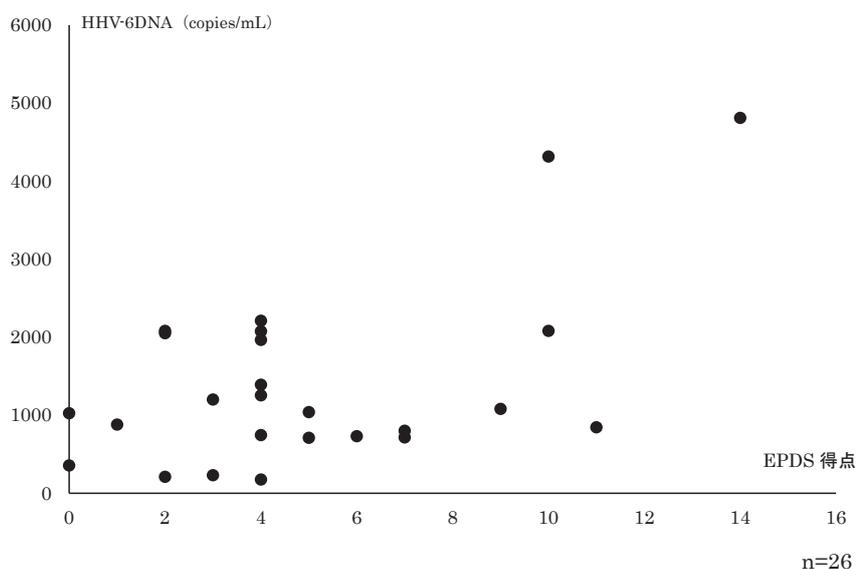


図2 EPDSと唾液中HHV-6との相関性

が検出された群における、GHQ12とHHV-6ウイルス量との関連はみられなかった。

V. 考察

本研究では、妊婦及び褥婦を対象に唾液によるHHV-6の測定を実施し、HHV-6の検出率は全体で29.5%であった。HHV-6は再活性化頻度が高く、ウイルスが唾液中に放出され測定することが可能であり、就労中では80%以上、休息後の安静時でも約20%の再活性化率であると報告されている(植原ら, 2014; 近藤, 2005)。また、唾液以外の検体による妊婦を対象とした先行研究(Ohashi et al., 2002)では、末梢血および子宮頸管分泌物中のHHV-6検出率は、妊娠初期より妊娠後期の方が高い検出率となっている。さらに、妊娠中のHHV-6の検出率は17%~40%と対象によって異なる範囲で検出されている(Caserta et al., 2007; Dahl et al., 1999)。本研究では妊娠時期及び産褥の検出率に差はみられず、先行研究とは異なる結果となった。この要因としては、唾液は分泌量、粘度、組成などの変動や個人差が大きいことが考えられる(田中ら, 2011)。さらに今回は横断調査であり、個人のHHV-6の変化は不明であることが要因としてあげられる。

HHV-6が検出された群では、EPDSと正の相関がみられた。本研究対象者数は少なく、この結果のみで産後うつとの関連までは明らかにすることができない。しかし、産褥期の疲労に関する先行研究(高橋ら, 2016)によると、産褥期の疲労について包括的な看護ケアを実施することで、産後うつの予防に繋がることを報告している。従って、疲労とうつ病との関連は密接であり、本研究結果により、今後さらに対象数を増やし検討していく必要があることが示唆された。また、生理的な疲労は安静にて回復するが、病的疲労は長期に渡り持続することが報告されている(Jason et al., 2010)。本研究は横断調査であり、疲労の持続の程度までは明らかにしていない。今後は縦断調査を行い、生理的疲労なのかどうか判断していくことも重要になると考える。

本研究ではGHQ12とHHV-6の検出量に関連はみられなかった。GHQ12はEPDSと同様に産後の精神状態のスクリーニングに有用であることが報告されている(Navarro et al., 2007)。GHQ12を用いた妊婦を対象とした先行研究(Grussu et al., 2009)では、妊娠後期に正常から逸脱していた割合は13%であったと

報告されている。また産後1か月の母親を対象とした調査(坂梨ら, 2015)では47.4%であり、本研究対象者の割合と比較して、明らかな特徴はみられない。しかし、今回関連がみられなかった要因として、EPDSは産後うつを測定しているのに対し、GHQ12は精神的な健康状態を広く測定しており、それゆえ本研究結果でHHV-6の検出量との関連がみられなかった可能性がある。上述したように本研究対象者数は少ないため、今後対象人数を増やし、さらに検討していく必要があると考える。

産後うつは児童虐待の要因の一つであり、産婦人科診療ガイドラインによると、妊娠初期から早期発見に努め、適切な援助に繋げる必要があることが明記されている(日本産科婦人科学会, 2017)。妊娠期からEPDSを使用し産後うつのスクリーニングを実施している施設も多い。一方で質問紙によるスクリーニングについては課題が明らかになっている。例えば緩和ケアにおける質問紙によるスクリーニングの課題では、面倒さや負担から患者が書くことを望まない、医師に遠慮して本当の心配を書けない、等が報告されている(森田, 2016)。また、EPDSのカットオフ値のエビデンスは産褥期では確立されているものの、妊娠期ではその根拠は明らかにされておらず、一般的には産褥期と同じカットオフ値を使用している現状である(日本周産期メンタルヘルス学会, 2017)。妊娠初期から使用できる産後うつのスクリーニング方法の確立が望まれており、本研究結果がそれに向かう予備調査としての一助になると考える。

VI. 本研究の限界と今後の課題

本研究結果より、HHV-6が検出された群ではEPDSと正の相関がみられた。しかし本研究のサンプル数は、妊婦および褥婦ともに少なく、限定された中での結果であるため、本研究結果から産後うつスクリーニングにHHV-6が可能かどうかを明らかにすることは出来ない。また、唾液の分泌は、交感神経・副交感神経支配であり、分泌量や組成などに日内変動や個人差が大きいと言われている。そのため、被験者間の絶対値比較ではなく、同一被験者における測定値の時系列的变化で評価することが重要となる(田中ら, 2011; 日本唾液線学会, 2016)。本研究では妊婦及び褥婦ともに横断調査であり、今後は妊娠初期から産後までの個人の変化を縦断的にみていく必要がある。さらにコントロール群との比較も必要になる。

また、唾液サンプル採取方法については、サリペットを使用することで、測定値に影響を及ぼす可能性についても報告されている(勝俣ら, 2009)。よって採取方法についても、自然に溜まった唾液を直接採取する等再度検討していく必要がある。

利益相反

本研究における利益相反は存在しない。

引用文献

- AOCG Committee Opinion.(2018). Screening for Perinatal Depression. *Obstetrics & Gynecology*, 32(5), 208-212.
- Caserta, MT., Hall, CB., Schnabel, K., et al. (2007). Human herpesvirus (HHV)-6 and HHV-7 infections in pregnant women. *The Journal of infectious diseases*, 196(9), 1296-1303. doi: 10.1086/522430
- Dahl, H., Fjaertoft, G., Norsted, T., et al. (1999). Reactivation of human herpesvirus 6 during pregnancy. *The Journal of infectious diseases*, 180(6), 2035-2038.
- Grussu, P., Quatraro, RM. (2009). Prevalence and risk factors for a high level of postnatal depression symptomatology in Italian women: a sample drawn from ante-natal classes. *Eur Psychiatry*, 24(5), 327-33. doi: 10.1016/j.eurpsy.2009.01.006
- Jason, LA., Evans, M., Brown, M., et al. (2010). What is fatigue? Pathological and nonpathological fatigue. *The journal of injury function and rehabilitation*, 2(5), 327-331. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.03.028.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2014). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. pp.26-28.
- Navarro, P., Ascaso, C., Garcia-Esteve, L., et al. (2007). Postnatal psychiatric morbidity: a validation study of the GHQ-12 and the EPDS as screening tools. *Gen Hosp Psychiatry*, 29(1), 1-7. doi:10.1016/j.genhosppsy.2006.10.004
- Shields, M. (1999). Long working hours and health. *Health Reports*, Autumn, 11(2), 33-48.
- Thombs, BD., Benedetti, A., Kloda, LA., et al.(2015). Diagnostic accuracy of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) for detecting major depression in pregnant and postnatal women: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analyses. *BMJ Open*, 5, 1-8. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009742
- Ohashi, M., Yoshikawa, T., Ihira, M., et al.(2002). Reactivation of human herpesvirus 6 and 7 in pregnant women. *J Med Virol*, 67(3), 354-358. doi: 10.1002/jmv.10083
- 植原治, 齊藤正人, 古市保志 他 (2014). 疲労と歯周炎の関係性:疲労の測定にChalder Fatigue Scaleとヒトヘルペスウイルス6型を用いて. *日本口腔検査学会雑誌*, 6(1), 15-22.
- 岡野禎治, 村田真理子, 増地聡子 他 (1996). 日本版エジンバラ産後うつ病自己評価票(EPDS)の信頼性と妥当性. *精神科診断学*, 7(4), 525-533.
- 勝又聖夫, 平田紀美子, 稲垣弘文 他 (2009). 新しい素材を用いた唾液採取器具による唾液中のコチニン、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン及びテストステロンの測定. *日本衛生学雑誌*, 64(4), 811-816.
- 小林巖 (2005). Ⅲ. 妊娠中の合併症 産科〔周産期〕4. 妊娠貧血. *産科と婦人科*, 72(増刊号), 44-47.
- 近藤一博 (2013). 疲労誘発因子と抗疲労因子：うつ病の疲労による誘発機構. *日本生物学的医学会誌*, 24(4), 218-221.
- 近藤一博 (2006). HHV-6の潜伏感染・再活性化のバイオマーカーとしての有用性HHV-6 Reactivation and Fatigue. *日本補完代替医療学会誌*, 3(2), 61-67.
- 近藤一博 (2005). ヘルペスウイルス感染と疲労. *ウイルス*, 55(1), 9-18.
- 坂梨薫, 勝川由美, 水野祥子 他 (2015). 1ヶ月児を持つ母親の精神的健康と育児生活の実態. *関東学院大学看護学雑誌*. 2(1), 1-9.
- 新川治子, 島田三恵子, 早瀬麻子 他 (2009). 現代の妊婦のマイナートラブルの種類, 発症率及び発症頻度に関する実態調査. *日本助産学会誌*, 23(1), 48-58.
- 高橋優美, 小川久貴子, 宮内清子 他 (2016). 産褥期の疲労に関する看護の効果についての文献検討. *東京女医大看会誌*, 11(1), 12-18.
- 田中喜秀, 脇田慎一 (2011). ストレスと疲労のバ

- イオマーカー. 日本薬理学雑誌, 137, 185-188.
doi:<https://doi.org/10.1254/fpj.137.185>
- 日本産科婦人科学会 (2017). 産婦人科診療ガイドライン-産科編2017. pp.5.
- 日本周産期メンタルヘルス学会 (2017). 妊娠中のうつ病・不安障害のスクリーニング方法は?. 周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド2017. pp.1-6.
- 日本造血細胞移植学会 (2018). ウィルス感染症の予防と治療HHV-6, 造血細胞移植ガイドライン. pp.1-2.
- 日本唾液線学会編 (2016). 第II章唾液の検査, 1 検査試料としての唾液の特徴, 徹底レクチャー唾液・唾液線. pp.37-41. 金原出版株式会社.
- 森田達也 (2016). C今後の課題と提言. 緩和ケアスクリーニングに関する事例集. pp.189-193.