

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 女性の健康の包括的支援実用化研究事業  
(英語) Project for Whole Implementation to Support and Ensure the female life

研究開発課題名： (日本語) 若年女性の心身の健康をサポートする包括的な異分野融合研究  
(英語) Comprehensive research to support the mental and physical health of the young women.

研究開発担当者 (日本語) 東北大学病院・教授・八重樫伸生  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Hospital・Professor・Nobuo Yaegashi

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 性ホルモン変動期の女性の発育・発達に関する研究  
開発課題名： (英語) Study on women's healthy in the sex-hormone unstable period

分担研究 (日本語) 性成熟期における心身の健康に関する観察研究  
開発課題名： (英語) Study on the mental and physical women's health in the sex-hormone maturation period

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院・教授・武田 卓  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Hospital・Professor・Takashi Takeda

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・教授・宮田 敏男  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University School of medicine・Professor・Toshio Miyata

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院・准教授・西郡 秀和  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University Hospital・Associate Professor・Hidekazu Nishigori

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・教授・木村 芳孝  
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University School of medicine・Professor・Yoshitaka Kimura

研究開発分担者 (日本語) 東北大学災害科学国際研究所・教授・富田 博秋  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University International Research Institute of Disaster Science・Professor・  
Hiroaki Tomita

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・助教・中村 康香  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University Graduate School of Medicine・Assistant Professor・Yasuka  
Nakamura

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・教授・有馬隆博  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University School of medicine・Professor・Takahiro Arima

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・非常勤講師・南 優子  
大崎市民病院健康管理センター・副所長  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University School of Medicine・Yuko Minami  
Center for Multiphasic Health Check, Osaki Citizen Hospital・Assistant Director

研究開発分担者 (日本語) 東北大学災害科学国際研究所・教授・伊藤 潔  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University International Research Institute of Disaster Science・Professor・  
kiyoshi Ito

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・准教授・新倉 仁  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University International Research Institute of Disaster Science・Associate  
Professor・Hitoshi Niikura

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・教授・藤原 幾磨  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University School of medicine・Professor・Ikuma Fujiwara

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医工学研究科・教授・永富 良一  
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University・Professor・Ryoichi  
Nagatomi

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医工学研究科・助教・門間 陽樹  
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University・Associate Professor・  
Haruki Momma

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院歯学研究科・教授・小関 健由  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University Graduate School of Dentistry・Professor・Takeyoshi Koseki

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・講師・海法 康裕  
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University School of medicine・Associate Professor・Yasuhiro Kaiho

研究開発分担者 (日本語) 東北大学大学院医学系研究科・教授・仲井 邦彦

所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University School of medicine・Professor・Kunihiko Nakai

研究開発分担者 (日本語) 東北大学・メディカルメガバンク機構・助教・水野 聖士

所属 役職 氏名: (英語) Tohoku Medical Megabank Organization・Associate Professor・Satoshi Mizuno

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院臨床推進センター・教授・高野 忠夫

所属 役職 氏名: (英語) Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital・Professor・Tadao Takano

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院臨床推進センター・教授・渡部 洋

所属 役職 氏名: (英語) Clinical Research, Innovation and Education Center, Tohoku University Hospital・Professor・Yo Watanabe

研究開発分担者 (日本語) 東北大学病院薬剤部・准教授・小原 拓

所属 役職 氏名: (英語) Pharmaceutical Sciences Tohoku University Hospital・Associate Professor・Taku Obara

研究開発分担者 (日本語) 東北大学・メディカルメガバンク機構・客員教授・目時 弘仁

所属 役職 氏名: (英語) Tohoku Medical Megabank Organization・Professor・Hirohito Metoki

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

本研究では、比較的若い現代女性に注目し、特に、月経前症候群 (PMS)、月経前気分不快障害 (PMDD)、産褥うつ病、更年期メンタル障害など臨床データで客観的評価が難しい疾患において、その病態と予防を明らかにする計画である。そのため、(1) 性ホルモン変動期の女性の発育・発達に関する研究 (2) 性成熟期における心身の健康に関する観察研究の 2 つのテーマに分けて研究を行った。具体的には以下の 14 課題について、それぞれ成果を挙げている。

### 【テーマ 1】性ホルモン変動期の女性の発育・発達に関する研究

#### (1) 思春期 PMS、PMDD 発症要因に関する研究 (武田)

第 1 回調査結果から、月経痛・インターネット依存・入眠障害が、PMS・PMDD のリスク因子となることが判った。運動部で活動中の生徒を対象に食事摂取頻度調査をもとに食事摂取パターンを解析すると、PMS・PMDD に関しては有意な摂取パターンを認めなかったが、月経痛に関しては魚介類摂取が有意な改善因子となった。

#### (2) 月経前不快気分障害 (PMDD) の探索的臨床試験 (宮田、有馬、武田、高野、渡部)

ピリドキサミンの月経周期 2 周期間の投与で、10 例中 7 例が軽度 PMS に改善し、投与前後の重症度を比較すると有意に改善した ( $p=0.015$ )。CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) では改善率は 80%となった。

### (3) 中枢性思春期早発症女児の長期的治療予後に関する臨床研究（藤原、高野、渡部）

当初計画では15～30年前にLHRHアナログ製剤を投与された中枢性思春期早発症患者を対象としアンケート調査を行うとしていたが、患者との連絡に時間を要しており、現在情報収集に努めているところである。

## 【テーマ2】性成熟期における心身の健康に関する観察研究

### (1) 妊娠夫婦のメンタルヘルスとドメスティック・バイオレンスに関する調査研究（西郡・木村）

父親に対して、産後うつスクリーニングであるエジンバラ質問票（EPDS）の調査を行った。EPDS 8点以上の父親は、約11%であった。産後うつの関連因子として、妊婦へのドメスティック・バイオレンス既往が示唆された。

### (2) 出産と育児に伴う母親の精神的健康状態の規定要因の特定と対策策定（富田）

災害時の妊産褥婦への支援に関して当事者のニーズに即した対応と備えの在り方を検討する上で有益な情報を抽出する目的で、東日本大震災を周産期に経験した母親31名からの自由記載を含む問診票による情報収集を行った後、その結果を基に11名の母親に半構造化面接のインタビュー調査を行った。その内容の質的分析を行い、災害発生時に妊産婦が安心して妊娠出産を行うことを支援するために各自治体が備える上で重要となる14の項目を抽出した。

### (3) 不妊治療と妊娠中の夫婦のストレスとの関連性についての研究（有馬・海法）

有馬グループは、ART、非ART、自然妊娠群の3群を比較し、精神的ストレスの有無について検討した結果、ART母親のストレスがないことが判明した。また、父親の抑うつも低下する傾向があった。しかし、一部の妊婦はストレスを抱えている事も判明した。

### (4) 妊娠期から育児期の母親の健康と家族環境と子どもの成長・発達に与える影響に関する研究（中村）

健康関連QOLや就業状況、家族機能が快適な妊娠生活に重要であった。また産後の女性にとって、良好な家族機能が育児の楽しさを増し大変さを減少させる一要因であり、健診受診については産後の関連要因が存在しており、産後の母親の健康維持のための援助が必要である可能性が示唆された。

### (5) 母児の心身健康に対する食事中脂質の「質」に関する検討（武田）

産後1年6か月の時点で、中等度から重度のPMSが3.1%、PMDDが1.1%認め、月経再開の早期から、PMS・PMDD症状が出現することが判った。

### (6) ソーシャルキャピタルの変化が母親の健康や育児行動に与える影響の解明（水野）

妊娠中と出産後のソーシャルキャピタルの変化について検討した結果、妊娠中・後期と出産後1.5年の間で妊婦・母親が受けているソーシャルキャピタルは変化しており、特に、妊娠中の身近な人、地域、社会への不安が、出産後1.5年では減少する傾向にあることが判明した。

#### (7) 身体活動量が妊娠糖尿病と分娩様式に与える影響（永富・門間）

本研究では妊娠前および妊娠中における身体活動量と妊娠糖尿病および分娩様式の関連について検討を行った。その結果、身体活動量レベルと妊娠糖尿病には関連は認められなかったが、妊娠中期の身体活動量レベルと帝王切開による分娩には負の関連、吸引分娩とは正の関連が認められた。

#### (8) 妊婦の鉄剤・葉酸摂取と妊娠中・産後の高血圧とうつとの関連（小原）

エコチル全体調査の登録者を対象に宮城ユニットセンターが実施している追加調査の参加者 3,795 名に対して家庭血圧測定・高血圧発症・うつの評価を実施し、2016 年 10 月現在で、妊娠中のうつが妊娠初期で 3.5%、妊娠中後期で 3.3%、妊娠高血圧が 1.5%とらえられている。今後、妊娠中の鉄剤および葉酸摂取と、妊娠中の血圧推移・高血圧発症・うつの程度との関連を検討する予定である。

#### (9) 妊娠中の高血圧や耐糖能異常と将来の生活習慣病発症との関連を抑制する因子の検討（目時）

追跡調査の参加者 3688 人のうち、送付時期が来た対象者 1,843 人に対し質問票を発送し、うち 1,360 人から回答を得た。質問票の発送した割合は 74%で、発送したうちの回収できた割合は 74%であった。引き続き、回収を進め、抑制する因子の検討を行う。

#### (10) 母の母乳分泌と月経再開時期を規定する要因に関する研究：乳癌・子宮体癌の予防の視点から（南・伊藤・新倉）

当初計画では統計解析実施を予定していたが、データクリーニングやデータリンケージ作業に時間を要し、さらに、月経再開時期のデータ補充も必要となったため、年度内に解析用データベースを完成させることができなかった。データベースは平成 29 年度早々に整う予定であり、その後に解析を実施することになった。

#### (11) 妊娠期における性ホルモン分泌と児の成長と発達（仲井・小関）

産科学的指標（在胎期間）および生後 7~24 ヶ月の子どもの認知行動面の発達と、臍帯血ドコサヘキサエン酸 (DHA) との関連性が確認されつつある。その中で、児の性別が母体血および臍帯血 DHA と正に関連したことから、妊娠中期母体血や臍帯血性ホルモンと臍帯血 DHA との関連性について検討した。臍帯血 DHA はエストロゲン (E2) とは関連せず、プロゲステロン ( $n=485$ ,  $r=0.10$ ,  $p=0.025$ ) と弱いながらも有意な関連性が観察された。今後、健康指標との関わりを検討したい。

### 英文

#### 【Thema1】 Study on women's healthy in the sex-hormone unstable period

##### (1) PMS/PMDD in adolescence (Takeda)

According to the first survey, we showed that dysmenorrhea, internet addiction and sleep-onset insomnia could be the risk factors for PMS/PMDD. As to the diet, seven dietary patterns were identified in athletes. The present study failed to show associations between dietary pattern and the risk of PMS/PMDD. On the other hand, higher intake of fish may be related to a decreased risk of dysmenorrhea.

(2) Effectiveness of Pyridoxamine for PMS/PMDD: Open label pilot study (Miyata, Arima, Takeda, Takano, Watanabe).

Ten patients were treated with Pyridoxamine for two menstrual cycles. Seven patients were alleviated their symptoms into the category of mild PMS. Pyridoxamine treatment significantly improved the severity of PMS/PMDD ( $p=0.015$ ). Efficacy rate of Pyridoxamine examined by CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) was 70%.

(3) Prognosis Assessment of Female Patients with Treated Central Precocious Puberty (Fujiwara, Takano, Watanabe)

We are confronting some difficulties in making contact with the patients treated by LHRH analog 15 to 30 years ago and trying to get available information about the patients.

**【Thema2】 Study on the mental and physical women's health in the sex-hormone maturation period**

(1) Mental health and intimate partner violence among pregnant women and their partner. (Nishigori, Kimura)

The percentages of the partner with scores  $\geq 8$  on the Japanese version of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) was around 11%. The history of intimate partner violence against pregnant women significantly associated with paternal depression symptom.

(2) Identification of factors affecting perinatal mental health conditions (Tomita)

Based on experience of 31 mothers who experienced East Japan great earthquake disaster during their perinatal period, 14 items were extracted as key issues for disaster preparedness of local governments considering perinatal mental health.

(3) Lack of association between assisted reproductive technologies (ART) and parental depression during pregnancy (Arima, Kaiho)

Negative consciousness of ART continues to induce mental stress in some ART parents during pregnancy, but a majority of them overcome this. In the future, long-term observation will be necessary to clarify whether they can overcome this negative consciousness and adapt to maternal-fetal attachment and childcare.

(4) A study on the health of mothers and family environment during pregnancy to child-rearing and their influence on the growth and development of children (Nakamura)

Health-related QOL, employment situation, family function were important for comfortable pregnancy life. For women after childbirth, a good family function was one factor that increases the pleasure of child rearing and greatly decreases the difficulty. It was also suggested that postpartum factors may exist and that aid for postpartum mothers' maintenance may be necessary.

(5) Fish consumptions during pregnancy and PMS/PMDD after childbirth. (Takeda)

We analyzed the data obtained one year and six month after childbirth. The prevalence of moderate to severe PMS and PMDD was 3.1% and 1.1%, respectively, the same as in general adult populations.

(6) Maternal social capital during pregnancy and after childbirth (Mizuno)

We analyzed maternal social capital from both during pregnancy and 1.5 year after delivery. Especially among indices of social capital, improvement of anxiety to close person, region and society was observed at 1.5 year after delivery compared with during pregnancy.

(7) Influence of physical activity before and during pregnancy on gestational diabetes and mode of delivery (Momma, Nagatomi)

While physical activity before and during pregnancy were not associated with the incidence of gestational diabetes mellitus, higher physical activity during pregnancy is associated with a lower risk of caesarean section delivery and a higher risk of vacuum extraction, respectively.

(8) Association folic acid use and iron use during pregnancy with depression and hypertensive disorder during pregnancy (Obara)

Among subjects who participated in the add on survey of the JECS in Miyagi Unit Center and successfully followed up until Oct 2016, prevalence of subjects who were considered as depression during first trimester, depression during second or third trimester, and hypertensive disorder during pregnancy was 3.5%, 3.3%, and 1.5%, respectively. The association folic acid use and iron use during pregnancy with depression and hypertensive disorder during pregnancy will be examined.

(9) Inhibit factors associated with incidence of future NCDs among hypertension or diabetes during pregnancy (Metoki)

We could collect 1,360 questionnaires from 1,843 subjects that we sent questionnaires among 3,688 participants. Percentages of already sent questionnaires and percentages of collected questionnaires were 74 and 74 percent respectively. We follow remaining participants and start analysis of inhibit factors.

(10) Factors associated with breastmilk production and the start of menstrual cycle after child birth in relation to maternal breast and endometrial cancer ris (Minami, Ito, Niikura)

We planned to conduct statistical analysis in 2016. But it took long time to perform data cleaning and data linkage. Further, additional data collection was required for completing the data on the restart of menstrual cycle. Consequently, we were unable to make the complete database. The database is scheduled to be completed early in 2017. We decided to carry out the analysis afterward.

(11) Association of child development with sex hormones during pregnancy (Nakai, Koseki)

We have observed the association of obstetric and child developmental outcomes with DHA in cord blood. Since DHA was influenced with child sex, we had examined the correlation between DHA and sex hormones in cord blood. We found no correlation between DHA and estrogen (E2), while cord blood progesterone associated with cord blood DHA. Effects of DHA on several outcomes will be readdressed considering sex hormones during pregnancy.

### III. 成果の外部への発表

#### (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌1件、国際誌4件）

1. Watanabe Z, Iwama N, Nishigori H, Nishigori T, Mizuno S, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Fujiwara I, Nakai K, Arima T, Takeda T, Sugawara J, Kuriyama S, Metoki H, Yaegashi N; Japan Environment & Children's Study Group. Psychological distress during pregnancy in Miyagi after the Great East Japan Earthquake: The Japan Environment and Children's Study. J Affect Disord. 2016, 190:341-8.
2. Obara T, Nishigori H, Nishigori T, Metoki H, Ishikuro M, Tatsuta N, Mizuno S, Sakurai K, Nishijima I, Murai Y, Fujiwara I, Arima T, Nakai K, Mano N, Yaegashi N, Kuriyama S, JECS group. JECS group. Prevalence and Determinants of Inadequate Use of Folic Acid Supplementation in Japanese Pregnant Women: The Japan Environment and Children's Study (JECS). J Matern Fetal Neonatal Med. 2016. 18:1-24
3. Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H, Takeshita A, Shiina M. Stress fracture and premenstrual syndrome in Japanese adolescent athletes: a cross-sectional study. BMJ open 2016.6(10) e013103
4. Kawabata T, Kagawa Y, Kimura F, Miyazawa T, Saito S, Arima T, Nakai K and Yaegashi N. Polyunsaturated Fatty Acid Levels in Maternal Erythrocytes of Japanese Women during Pregnancy and after Childbirth. Nutrient. 2016, in Press.
5. 江里口 智大、海法 康裕、有馬 隆博、荒井 陽一、小児外陰部先天異常（真性包茎、停留精巣、陰嚢水腫）の自然史に関する大規模前向き調査～停留精巣に焦点を当てて～. 日本腎泌尿器疾患予防医学研究会誌. 2016.

#### (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 小児外陰部先天異常（真性包茎、停留精巣、陰嚢水腫）の自然史に関する大規模前向き調査、口頭、海法康裕、江里口智大、第104回本泌尿器科学会総会、2016/4/23、国内
2. 生涯研修プログラム マタニティーブルーとうつ「周産期メンタルヘルス - パートナーから次世代まで -」、口頭、西郡秀和、日本産科婦人科学会第68回学術講演、2016/4/23、国内
3. 日本人女性における妊娠前および妊娠中の身体活動量とその変化に関する記述疫学的研究、ポスター、杉山将太、門間陽樹、黄聡、永富良一、第19回日本運動疫学会学術総会、2016/6/18、国内
4. 母乳中のマクロ栄養素組成が児の発育・発達に与える影響 - エコチル調査の追加調査より - 、口頭、鈴木 美記子、豊田 なつ来、長田 昌士、川端 輝江、香川 靖雄、龍田 希、仲井 邦彦、第5回日本 DOHaD 研究会学術集会、2016/7/23、国内
5. 妊娠前および妊娠中の身体活動基準と妊娠糖尿病の関連：コホート研究、ポスター、杉山将太、門間陽樹、黄聡、永富良一、第71回日本体力医学会大会、2016/9/23、国内
6. 母乳の成分分析を通じた児の栄養摂取状況に関する考察 - エコチル調査の追加調査より、口頭、川端 輝江、香川 靖雄、鈴木 美記子、長田 昌士、龍田 希、仲井 邦彦、日本脂質栄養学会第25回大会、2016/9/16、国内

7. 児の出生体重と母親の体格及び母体血・臍帯血中脂肪酸との関連－エコチル調査の追加調査より－、口頭、松本梓、川端輝江、木村ふみ子、宮澤陽夫、仲井邦彦、龍田希、有馬隆博、八重樫伸生、日本脂質栄養学会第 25 回大会、2016/9/16、国内
8. 産後 1 ヶ月における母親の育児に対する意識とその関連要因 - エコチル調査宮城ユニットセンターにおける調査報告 -、ポスター、佐藤眞理、渡邊生恵、中村康香、第 57 回日本母性衛生学会学術集会、2016/10/14、国内
9. 健診受診歴からみる産後女性の健康管理の現状－エコチル調査宮城ユニットセンターにおける調査報告－、ポスター、渡邊生恵、佐藤眞理、中村康香、第 57 回日本母性衛生学会学術集会、2016/10/14、国内
10. Polyunsaturated fatty acids in erythrocytes of pregnant women: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study、Oral、Nakai K, Saitoh S, Kawabata T, Tatuta N, Kimura F, Nakagawa K, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Yaegashi N, Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study, PPTox V, 2016/11/13
11. 教育講演「周産期メンタルヘルスの重要性 一次世代のために」、口頭、西郡秀和、第 18 回日本イアソナルド超音波講座、2016/11/26、国内
12. 日本人女性における妊娠前および妊娠中期の身体活動量と分娩様式との関連：コホート研究、ポスター、杉山将太、門間陽樹、黄聡、永富良一、第 27 回日本疫学会学術総会、2017/1/25、国内
13. Factors Related to Maternal Positive Affect and Changes in Comfort during Pregnancy、Postor、NAKAMURA Yasuka, SATO Mari, WATANABE Ikue、The 20th East Asian Forum of Nursing Scholars、2017/3/9、国外
14. 母体血および臍帯血赤血球中の多価不飽和脂肪酸レベルを決定する要因：エコチル調査の追加調査より、口頭、仲井邦彦、龍田希、川端輝江、津野香奈美、吉益光一、伊藤由起、上島通浩、有馬隆博、齋藤彰治、八重樫伸生、第 87 回日本衛生学会学術総会、2017/3/26、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
特になし

(4) 特許出願  
特になし