

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K09201

研究課題名(和文)産後うつ病の発症と自律神経機能の関連に関する妊娠期からの前方視的研究

研究課題名(英文)Association between postpartum depression and antenatal autonomic nerve function

研究代表者

江川 美保 (Egawa, Miho)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：50600061

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：産後うつ病の予測因子や早期発見のサインを客観的に検出する方法を明らかにするために、妊娠期の自律神経機能やストレスマーカーと産後の心理的尺度との関連を検討する前方視的研究を立案したが、COVID-19感染拡大のために研究方法を大幅に変更した。鉄欠乏をフェリチン<30ng/mLと定義し、診療録データや保管残余血清を用いて妊娠初期の貧血のない鉄欠乏(NAID)の有無とエジンバラ産後うつ病質問票(EPDS)総得点の関連を後方視的に検討したところ、NAID群では妊娠中期から産後1ヵ月にかけてEPDS総得点が有意に増加しており、妊娠初期のNAIDが周産期のうつ症状の増悪因子となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産後の貧血が産後うつ病のリスク因子であることは既に知られているが、本研究は妊娠初期のNAIDが周産期メンタルヘルスのレジリエンスを低下させるリスク因子である可能性を国内外で初めて示したものとなる。妊婦健診でも一般的な健康診断でもヘモグロビン値で貧血の有無を判別するのみであるため通常NAIDは見過ごされているが、妊娠初期からの、ひいてはプレコンセプション・ステージからのNAIDの検出と対策が産後うつ病を予防する方策となる可能性が考えられ、さらなる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：In order to identify predictors of postpartum depression and objective methods of detecting early signs, we designed a prospective study to examine the association between autonomic function and stress markers during pregnancy and postpartum psychological measures. However, we had to make a substantial change in the study methodology due to the COVID-19 pandemic. Accordingly, we conducted a retrospective pilot study using medical record data stored residual serum to examine the association between non-anemic iron deficiency without anemia(NAID) in early pregnancy and Edinburgh Postpartum Depression Questionnaire (EPDS) total scores. We defined iron deficiency as ferritin <30 ng/mL. In the NAID group, EPDS total scores were significantly increased from mid-pregnancy to one month postpartum, while there was no significant change in the normal group. The results suggested that NAID in early pregnancy may be an exacerbating factor for perinatal depressive symptoms.

研究分野：女性ヘルスケア

キーワード：産後うつ病 妊娠初期 鉄欠乏 貧血のない鉄欠乏 フェリチン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

産後うつ病の増加とその子どもへの影響が社会的に大きな問題になっており、妊娠期からの切れ目のない母親へのメンタルヘルス支援が求められている。現状の周産期医療や母子保健事業のフィールドでは、主に心理社会的リスク因子の評価や本人への自記式質問票に表れる抑うつ・不安症状の把握に基づいて専門的医療や生活支援介入の要否が判断されており、本人のリスク状態を直接表したり介入の効果を判定できたりする客観的定量評価方法は存在しない。

2. 研究の目的

産後うつ病発症の予測因子や早期発見のサインを客観的指標として検出するための方法を明らかにする。

3. 研究の方法

京都大学医学部附属病院総合周産期母子センター(産科部門)の妊産婦を対象に、心拍数パワースペクトル解析による自律神経機能および体組成分析などの生理的指標データやストレスマーカーなどの生化学的指標データを縦断的に取得して、心理的尺度との相互の関連を検討することを計画した。実臨床のフィールドにおける網羅的な前向きデータ取得を実現するために、研究期間の前半は質問紙調査のデジタル化、周産期の包括的データベースシステムの構築など組織的な取り組みに努めた。自律神経機能測定の予備実験や測定するストレスマーカーの選定なども経て研究プロトコルを策定し、医の倫理委員会の承認を得て、研究協力者リクルート開始の準備がようやく整ったところで、新型コロナウイルス感染拡大の問題が起こった。感染対策の観点から、臨床フィールドにおける受診者を対象とした大規模な研究の遂行はいったん停止せざるを得なくなった。研究再開の機会を狙いながら、一方で産後うつ病に影響を与える諸因子や本研究における交絡因子について文献的情報収集を行った。そこで、客観的に評価可能な指標として「貧血」および「鉄欠乏」に着目し、また通院中の妊産婦に負担をかけない方法として既存のデータや生体試料を活用した後方視的パイロット研究を構想した。コロナ禍以前の当初の計画を変更し、実際に遂行できた研究の方法は以下のとおりである。

京都大学医学部附属病院では、2018年2月から2019年3月にかけて妊婦健診を行った全妊婦のルーチンな血液検査で、血清の残余を妊娠合併症の経過予測マーカーを探索する研究の目的にて-20℃で冷凍保存しており、それを貯蔵鉄のマーカーとして一般的に知られているフェリチンの測定に活用することにした。ただ、その測定値は妊娠経過が進むほど妊娠に伴う循環血液量の生理的な増大に修飾されてしまう。したがって、そのような修飾を受けにくい「妊娠初期」の鉄欠乏状態に着目することにした。

妊娠初期の血液データと残余血清が存在し、当院で分娩して産後1か月健診を受けた合計56例を本研究の対象とした。妊娠初期のHb値や妊娠中期と産後一ヶ月に行っているエジンバラ産後うつ病質問票(EPDS)の得点データは電子カルテから収集した。妊娠初期のフェリチン値は保管残余血清にて測定した。早産、双胎、胎児奇形、精神疾患の既往を除き、妊娠初期に貧血(Hb

<11g/dL)を認めた3例を除いた「貧血のない」31例について、鉄欠乏(フェリチン<30ng/mL)の有無によって「貧血のない鉄欠乏(non-anemic iron deficiency; NAID)群」と「正常群」に分け[図1]各群において、妊娠中期と産後1ヶ月のEPDS総得点を exact Wilcoxon signed-rank test により比較した。p値<0.05を統計的に有意とした。統計解析はR for Macを使用した。

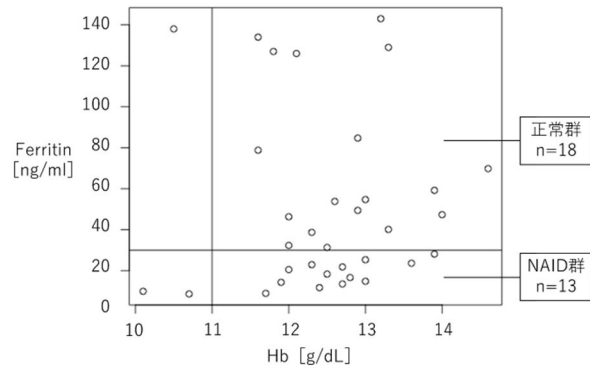


図1 Hb値とferritin値の分布

4. 研究成果

解析対象になった妊娠初期に貧血を認めなかった女性のうち、13人(41.9%)に鉄欠乏を認められた。つまり貧血のない鉄欠乏(NAID)は比較的高頻度に認められた。NAID群と正常群の背景因子(年齢、BMI、分娩歴、生殖補助技術を用いた不妊治療、分娩週数、分娩様式、分娩時出血量、出生時体重、妊娠中および産後の鉄剤投与)について両群間で有意差はなかった。

Hb値とフェリチン値の平均値は、NAID群においてはそれぞれ 12.7 ± 0.6 g/dl、 18.5 ± 5.8 ng/ml、正常群においては、 12.8 ± 0.9 g/dl、 74.7 ± 39.2 ng/mlであった。

EPDS総得点の平均値と中央値は、NAID群では妊娠中期に 3.3 ± 2.8 点と2.0点(2.0-3.3)、産後1カ月に 6.6 ± 4.6 点と5.0点(4.0-6.6)であり、正常群では妊娠中期に 7.3 ± 7.1 と4.5(2.3-7.3)、産後1カ月に 5.7 ± 4.9 と4.5(2.3-5.7)であった。

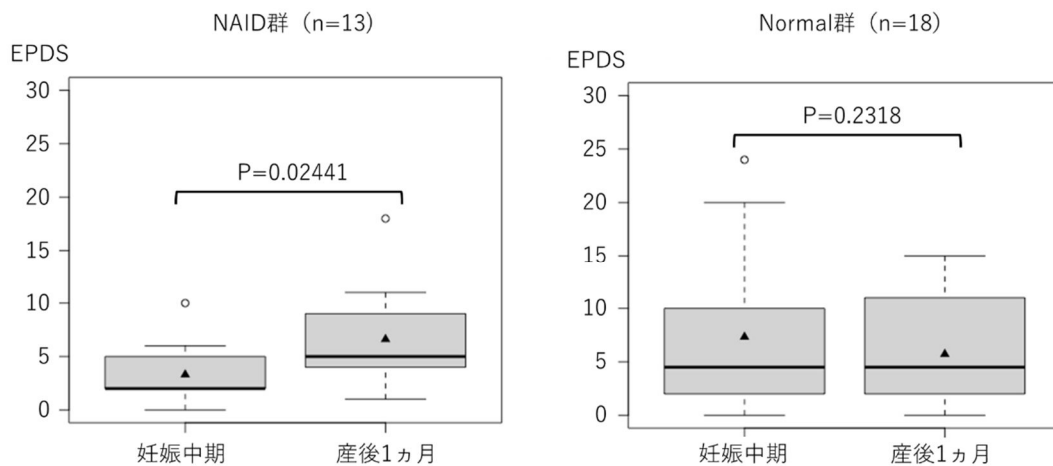


図2 妊娠中期から産後1ヶ月にかけてのEPDS総得点の変化

NAID群ではEPDS総得点は妊娠中期から産後1ヶ月で有意に上昇していたが、正常群では妊娠中期と産後1ヶ月のEPDS総得点に有意差はなかった[図2]。これは、妊娠初期に(貧血はなくても)鉄欠乏があれば産後にうつ症状が強くなるリスクがあること、言い換えれば妊娠初期の鉄欠乏は周産期メンタルヘルスのレジリエンスを低下させるリスク因子である可能性を示唆していると考えられた。

通常の妊婦健診ではHb値で貧血をスクリーニングしているのみであるので、妊娠初期に見過された「貧血のない鉄欠乏」は食事指導や鉄剤投与などの介入を受ける機会が乏しく、妊娠期の鉄需要や分娩時出血および授乳に伴う鉄喪失によって鉄欠乏が進行しやすいことが推測され

る。それは産後うつ病の既知のリスク因子である「産後貧血」が引き起こされやすいプロセスであるし、進行した鉄欠乏状態それ自体がうつ病発症に関連の強いセロトニンやノルアドレナリンなどのモノアミン系神経伝達物質の生合成に影響を及ぼす可能性も考えられる。

本研究は産後うつ病のリスク因子として通常の妊婦健診では見過ごされてしまう「貧血のない鉄欠乏(NAID)」に着目した新規性の高い研究であり、特に妊娠初期のNAIDが周産期のうつ症状悪化の潜在的リスクとなる可能性を示した点は国内外で初めてである。妊娠期には循環血液量が増大する生理的变化があるので、妊娠中期から後期の血清フェリチン値は鉄欠乏のバイオマーカーとしては信頼性に欠けるが、妊娠初期はそのような妊娠にともなう循環動態の変化が起こる前であるので、鉄動態を知る有用なバイオマーカーであると言える。その上、妊娠初期の鉄動態は妊娠する直前の、つまり月経を繰り返しているステージにおける鉄動態をそのまま反映していると言える。本研究は後方視的にデータを取得したパイロット研究であるためさまざまな制約があるものの、妊娠初期の時点で、理想的にはもっと早期にプレコンセプション・ステージにおいて、貧血の有無にかかわらず「鉄欠乏」の評価をして早期にその改善に努めておくことが周産期のメンタルヘルスを向上させる可能性があることを示唆しており、予防医学的観点から意義深いものである。NAIDのスクリーニングやそれを是正する対策の妥当性や有効性については、メンタルヘルス上のさまざまな交絡因子の検討も含め、十分なサンプルサイズの前方視的研究による検証が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大須賀拓真、江川美保、池田裕美枝、植田彰彦、最上晴太、千草義継、万代昌紀
2. 発表標題 妊娠初期における貧血のない鉄欠乏と周産期のうつ症状との関連 パイロット研究 -
3. 学会等名 第36回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大須賀拓真、江川美保、池田裕美枝、植田彰彦、最上晴太、千草義継、万代昌紀
2. 発表標題 鉄欠乏に着目した周産期メンタルヘルスの実態 パイロット研究 -
3. 学会等名 第22回京都女性のヘルスケア研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	近藤 英治 (Kondoh Eiji) (10544950)	京都大学・医学研究科・准教授 (14301)	
研究分担者	上田 敬太 (Ueda Keita) (60573079)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	古川 壽亮 (Furukawa Toshiaki) (90275123)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関