

令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：34325

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2023

課題番号：20K23275

研究課題名（和文）産後うつ予防を目指すプレジジョン・ヘルスを視野に入れた妊娠期食生活の解明

研究課題名（英文）Elucidation of dietary habits during pregnancy aimed to prevent postpartum depression with a view to precision health

研究代表者

林 育代（Hayashi, Ikuyo）

京都華頂大学・現代生活学部食物栄養学科・准教授

研究者番号：30878517

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：妊婦一人ひとりが異なる体質と環境にあることを前提として、妊娠期から産後うつを予防するための『変更可能な要因』として食生活のあり方に着目し研究を進めた。本対象は、産後うつと社会経済状況（収入や学歴）に関連がない集団であった。本研究の主要な発見は、産後うつと妊娠性貧血が関連していたこと、妊娠性貧血と鉄をはじめとする栄養素レベルの摂取量には差がなかったこと、ヘモグロビンの低さと食事性炎症指数の高さに関連があったこと、妊娠糖尿病では妊娠性貧血になる傾向がさらに強いこと、ヘモグロビン値に対しTMPRSS6遺伝子のrs2235321が特定されたこと、である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠性貧血を予防することが産後うつの軽減につながる可能性がある。貧血予防・緩和の食事は鉄摂取だけでなく、総合的に低炎症型の食事が効果的かもしれない。本研究の新規性は、食事の評価指標としてdietary inflammatory indexを用いたこと、ヘモグロビン低値と高炎症型の食事との関連を見出したことにある。妊娠性貧血の予防には、鉄分摂取量に注意するだけでなく、低炎症型の食事組成（低脂質、低飽和脂肪酸、抗酸化ビタミン・ミネラルの摂取）を考慮すべきである。この発見は、貧血予防のための食事指導において新しいエビデンスとなる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Assuming that each pregnant woman has different physical constitutions and environments, we conducted research focusing on dietary habits as 'modifiable factors' to prevent postpartum depression during the pregnancy period. The subjects of this study were a group for whom there was no correlation between postpartum depression and socioeconomic status (household income and education). The main findings of this study are: (1) postpartum depression was related to maternal anemia, (2) regardless of the presence or absence of maternal anemia, there was no difference in nutrient intake levels, including iron, (3) pregnant women with maternal anemia had a high-inflammatory dietary index, (4) there was a stronger tendency for maternal anemia in cases of gestational diabetes, and (5) the rs2235321 variant of the TMPRSS6 gene was identified in relation to hemoglobin levels.

研究分野：栄養学

キーワード：産後うつ 妊娠性貧血 低炎症食 食事性炎症指数（DII）

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

産後うつ病は約 10%の妊産婦にみられ、育児困難や乳幼児虐待、母親の自死のリスク因子となることから、予防・阻止のための方策が急がれる社会的な課題です<sup>1)</sup>。その誘因は、育児援助者の欠如（いわゆるワンオペ育児）や経済的困難、初産婦、高齢出産と多様です。うつに関係する食事要因としては、魚（栄養素として DHA）摂取の低さや葉酸摂取の低さとの報告が散見されます。また、妊娠中の貧血が産後うつと関連するとの報告も見られます<sup>2,3)</sup>。

### 2. 研究の目的

妊娠期の食品摂取・食生活の違い、社会経済的要因（経済的ゆとり、就労など）、遺伝的個性差（遺伝子多型）を産後うつを誘導する大きな要因とし、『プレジジョンヘルスの中の栄養』の位置づけで、産後うつの予防に向けた効果的な食生活のあり方を明らかにすることです。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究デザインと研究者の選定

後方視的症例対照研究。2017年3月から2018年4月に出産し、その後の産後1か月健診の受診時にエジンバラ産後うつ病自己調査票によるスクリーニングを受けた267名の単児出産日本人妊産婦を対象としました。精神科受診歴のある方、妊婦健康診査時のヘモグロビン値の記録がない対象は解析から除外しました。その結果、225名を解析対象としました（図1）。

エジンバラ産後うつ病自己調査票による得点が9点以上を産後うつ群、0～8点を非産後うつ群（対照）としました。

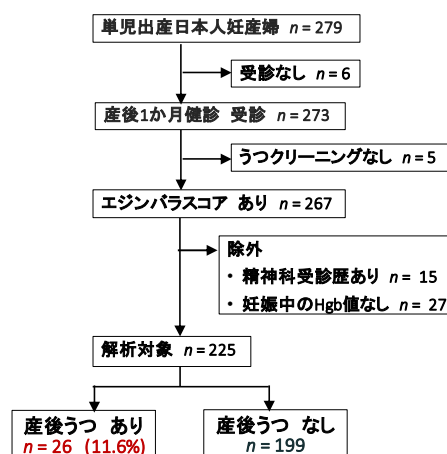


図1. 対象フローチャート

#### (2) 栄養素等摂取状況の調査と評価ツール

半定量的食物摂取頻度法を用い、妊娠初期はつわり症状が落ち着く14週ごろ、妊娠中期は22～24週ごろ、妊娠後期32～34週ごろに採血日に合わせて調査を行いました。また、妊娠前と妊娠初期、妊娠後期のサプリメントの利用状況を尋ねました。社会経済的要因は、妊娠初期の初回調査時に世帯収入（自己申告）、主観的ゆとり感、学歴、就労状況などを質問紙にて調査しました。また、助産録より、育児協力者の有無について把握しました。

貧血に関連する栄養素等摂取状況の検討では、個々の栄養素レベルを貧血あり・なしの2群間で比較検討するとともに、総合的な食事性向を示すものとして食事性炎症指数（energy adjusted dietary inflammatory index: E-DII<sup>®</sup>）を用いました。〔本研究の新規性〕

DIIは、IL-1やIL-6などの免疫にかかわるバイオマーカーとの関連が確認された食事指標で、構成するそれぞれの栄養素に固有の炎症スコアが付与されており<sup>4)</sup>、エネルギー・タンパク質・脂質・炭水化物・コレステロール・飽和脂肪酸・ビタミンB12・鉄は正の炎症スコア（高炎症性）の、一価不飽和脂肪酸や $\omega$ 3系・ $\omega$ 6系脂肪酸・ $\beta$ -カロテン・ビタミンC・ビタミンD・レチノール・ $\alpha$ トコフェロール・食物繊維等は負の炎症スコア（低炎症性）の栄養素です。1,000kcal当たりの摂取量より算出された値の合計スコアが高いと炎症亢進、低いと炎症抑制の食事組成であることを示します。妊娠期は緩やかな炎症亢進の状態にあること、鉄吸収はヘプシジンによって調整され炎症亢進下では抑制される<sup>5)</sup>ことから、新たな食事指標としてE-DII<sup>®</sup>を用い、食事と貧血との関連性を評価することを試みました。

#### (3) 栄養指標および貧血指標

診療記録より栄養状態の指標として妊娠前体格（pre-BMI; kg/m<sup>2</sup>）、妊娠中の体重増加量、妊娠各期の貧血指標としてヘモグロビン（hemoglobin: Hgb; g/dL）の値を得ました。妊娠性貧血を中等度Hgb<10.0g/dLとし（重度のHgb<7.0g/dLはなかったため）、貧血あり・なしの2群に群別しました。

#### (4) 遺伝子多型

妊婦健診時の採血の残血を分析に用い、Illumina Infinium Asian Screening Array (Illumina Inc., San Diego, USA) にて、*TMPRSS6*（transmembrane protease serine 6 遺伝子）43 SNP、*TF*（transferrin 遺伝子）39 SNP、*HFE*（hemochromatosis 遺伝子）15 SNP、*MTHFR*（methylene tetrahydro folate reductase 遺伝子）24 SNP、これら4遺伝

子 121 SNP を分析しました。

(5) 統計解析

2 群間の割合の差には  $\chi^2$  検定を、平均値の差には独立したサンプルの  $t$  検定を用いました。産後うつと妊娠性貧血の関連性の検討、および妊娠性貧血と栄養指標の関連性の検討は、ステップワイズ法の変数増加法によるロジスティック回帰分析を行いました。これらの統計解析には IBM SPSS Statistics ver.27 を用いました。

遺伝子多型は、STATA SNaPshot コマンドを用いて、Hgb 値を目的変数、妊娠前体格、妊娠中体重増加量、食事性炎症指数(E-DII®スコア)を説明変数として解析を行いました。

いずれも有意水準を 5%未満 (両側検定) としました。

(6) 倫理的配慮

本研究の対象者には、妊婦健診受診時に書面と口頭でもって、研究目的、個人情報保護、同意の撤回、不同意や撤回によって不利益を被ることはないこと等を説明し、同意を得ました。(倫理審査委員会承認：15-020、UMIN：000017665)

4. 研究成果

(1) 対象の特性

本研究対象において、産後うつ群は 11.6%でした (図 1)。

両群において、平均年齢と初産の割合に差はありませんでした。(表 1)

社会経済的要因は、産後うつ群で就労者の割合が低く、就労者においては正社員の割合が低い傾向にありましたが、非うつ群と有意な差はありませんでした。経済的ゆとり感や学歴についても両群で差はありませんでした。また、育児協力者についても差はありませんでした。

栄養状態を示す平均妊娠前体格、平均妊娠中体重増加量に差はありませんでした。

以上のことから、本研究の対象では、社会経済的側面と、妊娠前体格や体重増加量の栄養状態に差はないことから、栄養状態に関しては貧血の有無に注目することとしました。

サプリメントの利用については、妊娠前に鉄サプリメントを利用している人はほとんどなく、妊娠初期では産後うつ群の方が利用者の割合が有意に高率でした (p=0.026)。

妊娠性貧血は、産後うつ群では妊娠中期に 19.2%が中等度の妊娠性貧血を有し、非うつ群の 7.5%と比し有意に高率でした (p=0.007)。

(2) 産後うつと妊娠性貧血との関連

産後うつと妊娠性貧血との関連は、初産、妊娠前体格、その期間の妊娠中体重増加量による調整後も有意でした (調整オッズ:5.43、95%CI:1.11-25.66, P=0.037)。(表 2) 妊娠後期では同様の結果は見られませんでした。

このことは、妊娠のより早い段階に食事介入を行い貧血予防・改善に向けた食生活を送るによって、産後うつが軽減する可能性を示しています。

表1. 対象の特性

	産後うつ n=26 (11.6%)	非産後うつ n=199 (88.4%)	P値
年齢, 歳	34.0 (4.1)	32.2 (5.5)	n.s.
初産, %	57.7	61.8	n.s.
経済的ゆとり:あり・まあまあ, %	40.0	57.7	n.s.
学歴:短大・大学, %	80.0	71.3	n.s.
就労:なし, %	68.0	49.5	n.s.
:正社員, %	4.0	14.9	n.s.
:非正規, %	16.0	30.9	n.s.
:アルバイト, %	12.0	4.3	n.s.
妊娠前BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.2 (3.9)	21.6 (3.5)	n.s.
妊娠中体重増加量, kg	9.2 (3.3)	10.5 (5.0)	n.s.
鉄サプリメント利用: 妊娠前, %	3.2	0	n.s.
妊娠初期, %	50.2*	29.8	0.026
葉酸サプリメント利用:妊娠前, %	16.0	24.9	n.s.
妊娠初期, %	72.0	63.8	n.s.
妊娠初期:平均Hgb, g/dL	12.4 (0.9)	12.6 (0.8)	n.s.
中等度貧血, %	0	0	n.s.
妊娠中期:平均Hgb, g/dL	11.5 (1.4)	11.2 (0.9)	n.s.
中等度貧血, %	19.2*	7.5	0.007
妊娠後期:平均Hgb, g/dL	11.4 (1.1)	10.9 (1.0)	n.s.
中等度貧血, %	3.8	12.6	n.s.

平均(標準偏差), \*:p<0.05

表2. 産後うつと妊娠性貧血との関連

Objective variable	Adjusted OR	95% CI
妊娠中期 妊娠性貧血(中等度)	5.43*	1.11-25.66

ロジスティック解析(ステップワイズ法).  
変数: 初産、妊娠前BMI、妊娠中体重増加量 \*:p<0.05

### (3) 妊娠性貧血と栄養素等摂取量との関連

栄養素レベルでは、鉄摂取量をはじめ、いずれの栄養素も有意な差はありませんでした。

一方、貧血群で有意に高炎症性の食事性向を示しました (E-DII; 2.91 vs. -0.36, p=0.007)。

(表 3)

このことから、貧血予防・改善には、低炎症性の食事とし、個々の栄養素の摂取量に着目するのではなく、食事全体を総合的に評価しマネジメントすることが有効と考えられます。

### (4) 食事性炎症指数と妊娠性貧血

妊娠各期の Hgb 値に対し妊娠前体格、その期間までの妊娠中体重増加量、E-DII®スコア、鉄分サプリメントの利用を説明変数として、ステップワイズ法の変数増加法によるロジスティック回帰分析を行いました。

結果、調整後も E-DII®スコアは Hgb 値に対し有意な関連を示しました (調整オッズ:1.91、95%CI:1.16-3.14, p=0.011)。(表 4)

このことは、貧血と鉄サプリメントの摂取には関連がなく、高炎症性の食事が貧血と関係していることを示しています。

### (5) 貧血に関係する遺伝子多型

Hg 値には *TMPRSS6* 遺伝子の rs2235321 が関連していました。

### (6) 副次的発見

妊娠性貧血は妊娠糖尿病を有する妊婦でより高率でした。妊娠中期より妊娠糖尿病の妊婦の方では Hgb の低下の程度が大きく、妊娠後期には中等度貧血が 40%にものぼりました。

妊娠糖尿病という炎症状態と食事療養による食事組成との関連について、さらなる検討が必要です。

### (7) 総括

日本人妊婦においても妊娠性貧血は産後うつリスク因子の1つです。妊娠性貧血の緩和には、鉄摂取だけを意識するのではなく低炎症食とすることが重要であり、貧血緩和を介して産後うつの低減につながることを期待されます (2023, 学会発表)。また、妊娠性貧血は妊娠糖尿病の人でその傾向はさらに顕著でした (2023, 論文発表)。

食事性炎症指数は新たな食事評価ツールとなる可能性があります。この指数を用いて食事を評価することで、妊娠性貧血に対してより効果的な妊娠期の食生活を送ることができる可能性があります。今後、低炎症食に移行した場合の妊娠転帰について検討し、出産・育児が女性にとって幸せなライフイベントとなるよう、食のエビデンスづくりを進めていきます。

### 〈引用文献〉

- ① 総務省、子育て支援に関する行政評価・監視 ー産前・産後の支援を中心として、2022
- ② A Milad. The association between anemia and postpartum depression: A systematic review and meta-analysis. *Caspian journal of internal medicine*. 10:115, 2019
- ③ Y Maeda, K Ogawa, N Morisaki. Association between perinatal anemia and postpartum depression: A prospective cohort study of Japanese women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 148;1, 2019, 48-52
- ④ N Shivappa. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition*. 17;8, 2014, 1689-1696
- ⑤ Weiss Günter. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1790;7, 2009, 682-693

表3. 貧血有無2群における妊娠中期の栄養素等摂取量とE-DIIスコア

	妊娠性貧血あり	妊娠性貧血なし	P 値
エネルギー, kcal	1,674 (347)	1,573 (367)	n.s.
タンパク質, g	53.2 (10.6)	57.3 (16.3)	n.s.
脂質, g	44.2 (9.0)	49.1 (12.5)	n.s.
炭水化物, g	259.0 (70.9)	212.4 (58.7)	n.s.
飽和脂肪酸, g	13.3 (2.3)	13.7 (3.9)	n.s.
コレステロール, mg	272.7 (105.9)	323.1 (121.3)	n.s.
ビタミンB12, μg	5.5 (2.2)	6.5 (3.2)	n.s.
鉄, mg	5.4 (1.7)	6.2 (2.2)	n.s.
MUFAs, g	15.5 (3.6)	17.6 (4.8)	n.s.
PUFAs, g	10.0 (2.6)	11.6 (3.2)	n.s.
ω-3脂肪酸, g	1.8 (0.6)	2.2 (0.7)	n.s.
ω-6脂肪酸, g	8.2 (2.0)	9.4 (2.5)	n.s.
食物繊維, g	9.3 (3.1)	10.4 (4.4)	n.s.
ビタミンA, μgRE	495.5 (140.2)	595.7 (344.6)	n.s.
ビタミンC, mg	70.8 (33.0)	95.5 (43.3)	n.s.
ビタミンE, mg	5.3 (1.4)	6.6 (2.1)	n.s.
葉酸, mg	204.7 (71.0)	262.4 (124.4)	n.s.
マグネシウム, mg	175.5 (46.6)	196.0 (68.7)	n.s.
<b>E-DII</b>	<b>2.91 (2.07)*</b>	<b>-0.36 (3.49)</b>	<b>0.007</b>

平均(標準偏差). MUFAs: 一価不飽和脂肪酸; PUFAs: 二価不飽和脂肪酸; E-DII: エネルギー調整食事性炎症指数. \*: p<0.05

表4. 妊娠中期の妊娠性貧血に関連する要因

Objective variable	Adjusted OR	95% CI
妊娠中期 E-DIIスコア	1.91*	1.16-3.14
妊娠前体格 (pre-BMI)	0.65	0.41-1.01

ロジスティック解析 (ステップワイズ法).

変数: 妊娠中期までの体重増加、妊娠初期の鉄分サプリメントの利用、妊娠中体重増加; E-DII: エネルギー調整食事性炎症指数. \*: p<0.05

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hayashi I, Sakane N, Suganuma A, Nagai N	4. 巻 115
2. 論文標題 Association of a pro-inflammatory diet and gestational diabetes mellitus with maternal anemia and hemoglobin levels during pregnancy: a prospective observational case-control study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrition Research	6. 最初と最後の頁 38-46
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.nutres.2023.05.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 林育代
2. 発表標題 プレコンセプション世代は葉酸を知っているのか ~女子大生を対象とした葉酸の知識・摂取意識に関する実態調査結果より~
3. 学会等名 第10回日本DOHaD学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 林育代
2. 発表標題 食事性炎症指数 (Dietary inflammatory Index)と妊娠糖尿病は、妊娠中の貧血に関連する
3. 学会等名 第59回日本周産期新生児医学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 林育代
2. 発表標題 産後うつと妊娠性貧血との関連
3. 学会等名 第22回日本栄養改善学会近畿支部会学術総会
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------