

令和 7 年 5 月 24 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2024

課題番号：20K16630

研究課題名（和文）拡散尖度画像を用いた産後うつ病の脳内変化の解明と、新たな診断手法としての応用

研究課題名（英文）Clarification of brain changes in postpartum depression using diffusion kurtosis imaging and its application as a new diagnostic method.

研究代表者

川村 花恵（KAWAMURA, HANAE）

岩手医科大学・医学部・任期付助教

研究者番号：90802885

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,400,000円

研究成果の概要（和文）：産後うつ病（以下PPD）は妊娠や産褥期の内分泌的变化が情動変化に繋がると考えられているが、脳科学的なメカニズムは解明されていない。本研究では、PPD患者がどのような脳内変化を来すのか拡散尖度画像（以下DKI）を用いて観察し、PPDの標準的なスクリーニング手法であるエジンバラ産後うつ病自己評価表（EPDS）と比べ、DKIが新たなPPDの診断手法となり得るか検証する。症例集積は前向きコホート研究の形をとり、正常群とPPD群の2群間比較を行う。また、PPDの診断に至らなかった症例については、EPDSの結果とDKI所見に相関関係が認められるか検討する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産後うつ（PPD）は重症化すると幼児虐待、ネグレクト、自殺企図などに発展することもあり、早期発見と適切なケアが必要とされる。2020～2022年度の妊産婦死亡の原因も自殺が第1位と報告されている。妊産婦の自殺は母体のみならず、子供の健康も著しく阻害する可能性があり、PPDの克服は緊急課題である。PPDの早期発見の手段として広く用いられている手法がエジンバラ産後うつ質問票（EPDS）である。EPDSは簡便で侵襲がなく、医療コストもかからないという利点がある反面、自己評価のため客観性が欠けるという欠点がある。そこでより客観性と感度に優れ、PPDの病勢を反映すると予想するMRIに着目した。

研究成果の概要（英文）：Postpartum depression (PPD) is thought to be caused by endocrine changes during pregnancy and the puerperium that lead to emotional changes, but the neuroscientific mechanism has not been elucidated. In this study, we will observe the brain changes that occur in PPD patients using diffusion kurtosis imaging (DKI) and compare it with the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS), a standard screening method for PPD, to verify whether DKI can be a new diagnostic method for PPD. Case accumulation will take the form of a prospective cohort study, and a comparison will be made between the normal group and the PPD group. In addition, for cases in which PPD was not diagnosed, we will examine whether there is a correlation between the results of EPDS and DKI findings.

研究分野：産婦人科

キーワード：産後うつ病 MRI DKI DTI 大うつ性障害 ボンディング障害

1. 研究開始当初の背景

産後うつ病 (Postpartum Depression ; 以下 PPD) の発症率は 5-15% と言われ、common disease と言っても過言ではない。PPD が重症化すると幼児虐待、ネグレクト、自殺企図などに発展することもあり、早期発見と適切なケアが必要とされる。

妊産婦の自殺数は産科的異常による妊産婦死亡の 2 倍以上であり、産後 1 年以内の死亡は自殺が最多とも報告された (2018 年 9 月厚生労働省研究班プレリリース)。妊産婦の自殺は母体のみならず、子供の健康をも著しく阻害する可能性があり、PPD は確実に克服すべき緊急課題である。

具体的な対策としては PPD の早期発見と適切な介入がその中核をなすのが、現在世界中で最も広く用いられているエジンバラ産後うつ病自己評価表 (Edinburgh Postnatal Depression Scale : 以下 EPDS) である。EPDS は産後の精神状態を把握する目的で Cox らによって 1987 年に開発された。EPDS 導入により PPD の検出率の上昇を確認した先行研究は複数あり、一定の効果が確認されている。日本語版の妥当性も 1996 年の岡野らによって証明されている。この自己質問票は簡便で侵襲を伴わず、医療コストもかからないという利点がある反面、あくまでも自己評価のため客観性が欠けるという欠点がある (感度 75%、特異度 93%、陽性反応的中率 50%)。そこでより客観性に優れ、より高い感度で PPD の病勢を反映しうる手法として MRI に着目した。

PPD は妊娠や産褥期の内分泌的变化が情動変化につながると考えられているが、脳科学的な発症メカニズムは解明されていない。拡散 MRI は近年大うつ性障害 (Major Depressive Disorder : 以下 MDD) にも応用され始めたが、PPD に関する先行論文は現時点で拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging ; DTI) によるものの 1 編のみである。PPD 患者ではどのような脳内変化を来すのかを DTI より高精度の拡散尖度画像 (diffusion kurtosis imaging ; DKI) を用いて解析する。また症例集積は前向きコホート研究の形をとり、正常群と産後うつ群の 2 群間比較を行う。MDD の先行研究における DKI 解析との差異についても考察する他、PPD の主なスクリーニング手法である自己評価表とその精度比較し、拡散 MRI が新たな PPD の診断手法となりうるか検証する。

2. 研究の目的

PPD 患者では正常群と比較しどのような脳内変化を来すのか、またそれは MDD の変化と同様であるのか否か。さらに拡散 MRI という手法が PPD の新たな診断手法となりうるかが本研究の核心となる問いである。

3. 研究の方法

【概要】

研究にエントリーされた症例について産後 1 カ月に MRI を実施する。その後、産後 2 ヶ月以内に PPD か否かの診断を行う。また PPD と診断された症例については症状安定後に MRI を再検する。

また、当初の研究計画に追加し、MRI 機種による再現性の確認の目的に、他機種でも正

常妊娠群、PPD 群を撮像した。さらに、精神疾患の既往のない非妊娠群も同条件で MRI 撮像を行い、比較検討した。

【対象】

<除外基準> MRI 禁忌症例（体内金属、閉所恐怖症）、うつ病を含む精神疾患の既往があるもの、頭蓋内に器質的異常があるもの、死産症例、研究への参加が本人の精神的、身体的、社会的な負担を与えることが予想される症例、20歳未満の未成年を除外する。

<適格基準> 岩手医科大学で分娩した女性で、除外基準に該当しないものすべて。

【評価項目】

<MRI 撮像、解析> MRI は当院内にある 3Tesla MRI 装置で撮像し、DKI 画像はオックスフォード大学で開発された脳画像解析ソフトのプログラムである TBSS(tract-based spatial statistics)で PPD 群と正常群の MK 値、FA 値、MD 値を比較し、白質・灰白質の微細変化を評価すると同時に関心領域を ROI (region of interest) 法で抽出し、MK 値、FA 値、MD 値の相違について比較する。併せて T2 強調画像も撮像し、器質的疾患の有無を評価する。一連の撮像は 30 分以内に終わり、造影剤の使用はない。

<PPD 診断> 精神科外来にて、専属精神科医師による面接により PPD が否かを診断する。また診断基準は妊娠中および産後 4 週以内で MDD の初発症状が認められるものと定義し、DSM- の MDD 診断基準に準じて行う。また、症例重症度評価として MADRAS - J (Montgomery Asberg Depression Rating Scale 日本語版) を用いる。尚、一カ月検診時には CES-D (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale) を回収し、精神科初診の際の問診の補助とする。

<再現性の検証> PPD に対する DKI 評価の臨床応用に向けて、他機種の MRI でも同様の DKI 画像解析を実施し、本研究で得られた MRI 変化の汎用性を検証する。

4. 研究成果

被検者の年齢、分娩歴、合併症、分娩時週数、分娩様式、出生体重、アプガースコアにおいて PPD 群、正常群間の有意差は認めなかった。連続変数の比較には Wilcoxon の順位和検定、カテゴリ変数の比較には 二乗検定を用いた。

TBSS 解析では、DTI/DKI の代表的なパラメータである MK、FA では 2 群間に有意差を認めなかったが、MD マップにおいては、(両側の頭頂部～側頭部にかけて、脳梁膨大部、両側内包後脚を含む)24.9%の領域で有意な上昇を認めた。ROI 解析では、MK、FA では有意差がなく、基底核領域は被殻にのみ PPD 群に有意な MD 値上昇を認めた。PPD 群では大脳白質の広い範囲で、また灰白質(被殻)においても有意な MD 値上昇を認めた。

数多く報告のある MDD の DTI 先行研究では、そのほとんどで FA 低下が確認されており、うつは大脳白質の連絡性の低下(軸索障害)であるという解釈が定石と言っても過言ではない。一方 PPD については、Silver Mらが MDD 同様に FA 値低下を来すという報告をしているが、MD 変化については言及していない。本研究は MDD と PPD の病態の差異について DTI では表現できない微細構造の変化も含めて評価を行ったが、考察のポイントとしては本研究で得られた MD 上昇がどのような脳内変化を反映しているかという解釈である。PPD は FA 低下を来す大うつ病性障害とは異なる病態であり、広範な MD 上昇が意味するところは、妊娠・出産による循環血漿量の変化に伴う神経の血管原性浮腫ではないかと考える。PPD が大うつ病性障害よりもリバーシブルな病態ということとも矛盾しない。本研究の PPD 群

は軽症が多く有意差がでなかったが、PPDが慢性化し、大うつ病性障害に移行していくような症例についてはFA低下を来し得ると推測する。

また、先行研究の結果から行った追加研究として、他機種 MRI で正常妊娠群、PPD 群、精神疾患の既往のない非妊娠群の 3 群について、先行研究と同条件で撮影を行った。適格基準を満たし、研究同意が得られた 26 名のうち、評価項目を完遂できなかった 1 名を除外。正常群 9 名、PPD 群 6 名、非妊娠群 10 名の結果について、現在解析中である。

・ PPDの拡散MRIの臨床応用

スクリーニング手法としての応用については、コストがかかることと抑うつ状態である患者にMRIを撮像することにより病状を悪化させるリスクがあるため適さない。

EPDSハイスコア者のフォローアップ、治療法選択の補助などに応用できるのではないかと考えられる。この客観性を実現するためには他機種での比較を行い、MD値やFA値のカットオフ値を設定することが必要である。

新たな治療法の確立

本研究の仮説通りPPDの病態の本質が本当に脳浮腫であることが証明できれば、PPDの治療として脳浮腫改善薬などの選択肢が増えるであろう。

現在、上記の臨床応用を目指し、MRI他機種での比較検討および、妊娠前から妊娠中にかけての脳内変化の研究に着手している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------