

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16835

研究課題名（和文）妊娠産褥期の酸化ストレスと産褥うつ病の関連についての仮説検証的研究

研究課題名（英文）The association between postpartum depression and oxidative stress during and after pregnancy

研究代表者

廣瀬 明日香（Hirose, Asuka）

東京医科歯科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10778468

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：84名を対象に解析した結果、妊娠中期のエジンバラ産後うつ質問票（EPDS）の点数の高さと抗酸化マーカーの低さが、産後1か月のEPDSの高さと関連した。産後うつ病の予測に妊娠中期のうつ症状と分娩直後の抗酸化力が有用である可能性が示唆された。さらに妊娠中期から分娩直後は酸化マーカーが健常者より高いことがわかった。サブ解析で酸化ストレスの高さと関連する産科アウトカムを調査したところ、胎児胎盤重量比が低かった。児体重に比し異常に重い胎盤は新生児死亡や胎児機能不全と関連すると言われている。胎盤形成が不十分だと低酸素症を来し酸化ストレスを高め、一方で胎盤が代償性に大きくなるためと考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産後うつ病は罹患率が10～15%と頻度が高く、子育てや児の成長発達へ大きな影響を与えるばかりでなく、自殺や児虐待の原因ともなり得る。産後うつ病の発症機構への酸化ストレスの関与に着目した研究はこれまでなかった。今回の研究結果から、妊娠中期のエジンバラ産後うつ質問票（EPDS）の点数の高さと抗酸化マーカーの低さが、産後1か月のEPDSの高さと関連することが明らかとなった。これにより、産後うつ病の予測に妊娠中期のうつ症状と分娩直後の抗酸化力が有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：As a result of analysis of 84 women, the high score of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in the second trimester and the low antioxidant marker were associated with the high EPDS in the first month after delivery. It was suggested that depressive symptoms in the second trimester and antioxidant activity immediately after delivery may be useful for predicting postpartum depression. Furthermore, it was found that the oxidative marker was higher than that of healthy subjects from the second trimester to immediately after delivery. A sub-analysis of the relationships between oxidative stress and obstetric outcomes revealed that the fetal/placental weight ratio was lower in the high oxidative stress group. Placenta, which is abnormally heavy compared to the fetal weight, is said to be associated with neonatal death and fetal distress. It was thought that inadequate placentation caused hypoxia and increased oxidative stress, while the placenta became compensatory larger.

研究分野：産婦人科

キーワード：産後うつ 酸化ストレス 抗酸化力 エジンバラ産後うつ質問票 dROM BAP 8-OHdG

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 産後うつ病は罹患率が10~15%と頻度が高い。子育てや児の成長発達へ大きな影響を与え、時に児への拒絶・虐待をきたし妊産婦自身が希死念慮を抱くこともある。厚生労働省は毎年「子ども虐待による死亡事例等の検証結果等について」を報告しており、平成28年9月(第12次)の報告(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000137028.html>)によると、43例の虐待死した児の年齢は0歳が27人(61.4%)と最も多く、特に月齢0か月が15人(55.6%)と高い割合を占めた。中でも心中による虐待死事例では主たる加害者は、「実母」が23人(85.2%)と最も多かった。加害の動機(複数回答)は「保護者自身の精神疾患、精神不安」が16人(59.3%)と最も多く、次いで「育児不安や育児負担感」が9人(33.3%)であった。こうした現状を背景に、平成26年度には厚生労働省により妊娠・出産包括支援モデル事業が実施され、退院直後の母子への心身のケアや育児サポートを行う産後ケア事業が進んでいる。日本産科婦人科学会も、日本産婦人科医会、日本周産期メンタルヘルス学会とともに平成27年4月に「妊産婦メンタルヘルスに関する合同会議」を立ち上げた。産後うつ病のハイリスク妊婦を抽出するスクリーニング法などについて議論し産婦人科診療ガイドラインへの掲載も検討しており、近年産後うつ病が非常に注目されている。

(2) 産後うつ病のリスク因子として、成育環境、家庭環境といった社会的因子や、睡眠状況(Marques 2016 Psychiatry Res)、人工栄養やうつ病の既往(McCoy 2006 J Am Osteopath Assoc)、分娩後の急激なエストロゲンとプロゲステロンの低下というホルモン変化(Zhang 2016 Psychoneuroendocrinology)など考えられてきたが未だ完全には解明されていない。また、酸化ストレスとの関連を示した研究はこれまでになかった。我々は最近、更年期症状を有する40歳以上60歳未満の女性96名を対象として、年齢・閉経状態・体組成・血圧・更年期症状・生活習慣等の背景因子の調査を行い、同時に尿中酸化ストレスマーカー8-OHdG濃度を測定した。尿中8-OHdG高値群・低値群の2群における背景因子の比較と、尿中8-OHdG高値に独立に関連する因子を抽出するための多重ロジスティック回帰分析を行い、抑うつ症状(HADS-depression)の重症度のみが独立に関連することを明らかにした。さらに現在、この更年期うつ症状と酸化ストレスの関連について基礎的な検証を行う目的で、卵巣摘出マウスにおけるうつ病様行動と酸化ストレスマーカーの関連性と、抗酸化物質摂取による酸化ストレスマーカーの変化についての検討を行っている。妊娠・分娩・産褥期にも更年期と同様に、エストロゲンの急激な低下や社会的環境変化が起こり、我々の研究成果を考慮すると、酸化ストレスが産褥うつ病と関連する可能性が考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、産後うつ病に酸化ストレスを含めた多方面からアプローチし、その原因および早期発見方法を解明し母子保健の向上に貢献することである。さらに抗酸化物質の摂取が産後うつ病にどのような影響を与えるかを検証することである

### 3. 研究の方法

(1) 2016年10月から2018年12月までに東京医科歯科大学医学部附属病院の周産・女性診療科を受診し、当院で分娩予定の妊娠24週以前の妊婦で、インフォームドコンセントが得られた者を対象とした。本研究はヘルシンキ宣言に準拠して行われ、当大学倫理審査委員会の承認を得て実施した(Trial registration: UMIN-CTR UMIN000022367)。

(2) 研究参加時に年齢、体組成(身長、体重、BMI)、妊娠分娩歴、母体基礎疾患や不妊治療の有無、生活習慣などの背景因子を調査した。また、妊娠26週頃(Time-point 1)・妊娠36週頃(Time-point 2)・分娩後3-6日(Time-point 3)・産後1か月(Time-point 4)に血清中の酸化マーカーdROM(Reactive Oxygen Metabolites)と抗酸化マーカーBAP(Biological Anti-oxidant Potential)と、尿中の酸化マーカー8-OHdG(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)の評価を行い、同時にエジンバラ産後うつ質問票(EPDS: Edinburgh Postnatal Depression Scale)で精神症状を、アテネ不眠尺度(AIS: Athens Insomnia Scale)で睡眠状況を評価した。分娩様式と、出生体重、在胎週数、Apgar score1分値・5分値、臍帯動脈血ガスpHを含む新生児経過も評価した。dROMとBAPは血清からフリーラジカル解析装置(FREE Carrio Duo, Diacron International)を、8-OHdGは尿から酸化ストレスマーカー測定システム(ICR-001, Techno Medica)を用いて測定し、いずれも先行論文で妥当性が報告されている。

(3) 統計学的解析は産後1か月のデータ収集後に行った。まず、酸化マーカーと抗酸化マーカーの分娩前後の変化を評価した。次に、Time-point 4でのEPDSを低値群(9点未満)と高値群(9点以上)の2群に分け、背景因子とTime-point 1-3での様々なパラメータについて単変量解析を用いて比較し、Time-point 4のEPDSと関連する可能性のある因子を抽出した。さらに、

これらの因子を投入して多重ロジスティック回帰分析を行い、Time-point 4 での EPDS の高値と独立に関連する因子を求めた。

#### 4. 研究成果

(1) 126 名の妊婦をリクルートした。研究参加拒否、研究途中での辞退、データ欠損の理由により 42 名が脱落し、最終的に 84 名が試験を完遂した。母体背景では平均年齢は  $34.0 \pm 5.6$  歳、身長  $159.1 \pm 4.2$  cm、非妊時体重  $61.4 \pm 8.9$  kg、非妊時 BMI  $24.3 \pm 4.1$  kg/m<sup>2</sup>、初産婦が 48 例であった。通院が必要な合併症を有する妊婦が 14 名おり、3 名は大うつ病の既往があった。酸化ストレスマーカーの推移は、酸化マーカーの血清中 dROM と尿中 8-OHdG は妊娠中に上昇し産後 1 か月で低下し、抗酸化マーカーの血清中 BAP は妊娠中に低下し産後 1 か月に上昇することがわかった (Figure 1)。Time-point 4 と比較し、dROM は Time-point 1-3 で有意に高値であり、8-OHdG は Time-point 1 と 3 で有意に高値であり、BAP は Time-point 1-3 で有意に低値であった。

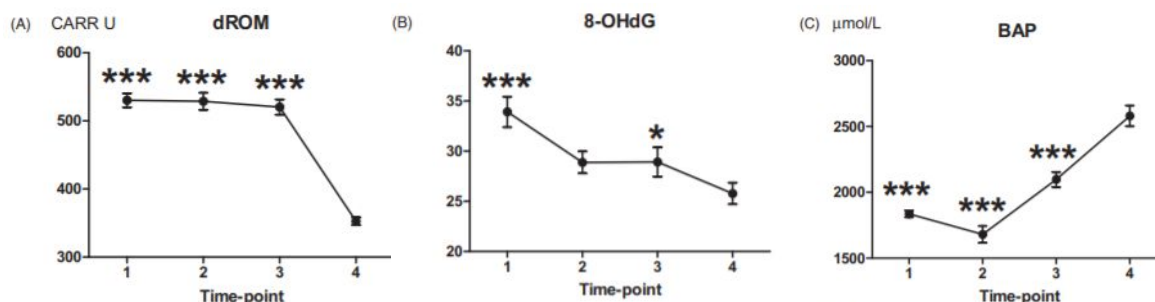


Figure 1. Transition of oxidative stress markers during pregnancy and postpartum. \*Student's t-test,  $p < 0.05$  vs. time point 4; \*\*\*Student's t-test,  $p < 0.001$  vs. time point. CARR U: Carratelli units; d-ROM: diacron reactive oxygen metabolites; 8-OHdG: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; BAP: biological anti-oxidant potential.

(2) 統計学的解析では、EPDS の低値群と高値群の単変量解析を用いた比較では、低値群が 69 名、高値群が 15 名であった。Time-point 4 の EPDS の高値群では、妊娠前の BMI が高い傾向にあり、Time-point 1-3 の EPDS の点数と Time-point 1,3 の AIS の点数が高く、Time-point 3 での体重と BMI が高く、Time-point 3 の 8-OHdG が高く BAP が低いことがわかった。次に、これらの因子を投入して多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、Time-point 1 の EPDS の点数の高さと、Time-point 3 の BAP の低さが、Time-point 4 の EPDS の点数の高さと有意に関連することがわかった (Table 1)。

Table 1 Factors associated with high EPDS at time point 4 ( $\geq 9$  points) according to multiple logistic regression analysis.

	Crude OR (95% CI)	p-Value	Adjusted OR (95% CI)	p-Value
BMI	1.16 (0.67-2.47)	0.58		
EPDS (time point 1) <sup>a</sup>	1.16 (1.02-1.89)	<0.01	1.06 (1.03-1.11)	<0.001
AIS (time point 1) <sup>a</sup>	0.88 (0.49-1.02)	0.10		
EPDS (time point 2) <sup>a</sup>	0.98 (0.90-1.04)	0.58		
EPDS (time point 3) <sup>a</sup>	1.04 (0.99-1.16)	0.15		
AIS (time point 3) <sup>a</sup>	1.16 (1.02-2.01)	<0.01		
8-OHdG (time point 3)	0.89 (0.59-1.16)	0.41		
BAP (time point 3) <sup>b</sup>	0.90 (0.64-0.98)	<0.01	0.93 (0.87-0.97)	<0.001

OR: odds ratio; CI: confidence interval; BMI: body mass index; EPDS: Edinburgh postnatal depression scale; AIS: Athens insomnia scale; 8-OHdG: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; BAP: biological anti-oxidant potential. <sup>a</sup>Per 0.1 point increase.

<sup>b</sup>Per 10 μmol/L increase of BAP.

酸化ストレスは妊娠中に特に高まるため、強い抗酸化力をもつ妊婦は産後うつ病になりやすいと推察した。Palta らは一般人口におけるメタ分析でうつ病が酸化マーカーと抗酸化マーカーの両方に関連することを示している。本研究では抗酸化マーカーのみが関連し、これは酸化マーカーが妊娠中から産後に大きく変動するためかもしれないが、詳細を明らかにするにはさらなる研究が必要である。先行研究で示されてきた、大うつ病の既往や妊娠中のうつ評価の点数は本研究では有意な関連は認めなかったが、Time-point 4 の EPDS の点数との二変量解析では有意な相関がみられており、産婦人科診療ガイドライン産科編 2017 年版にも示されるように初診時や妊娠中に精神症状の評価を行うのがよいと考える。

(3) さらに研究結果で、妊娠中期から分娩直後は dROM が健常者と比較し高く、産後 1 か月に正常域近くまで戻ることがわかったため、サブ解析を行い、酸化ストレスの高さと関連する産科アウトカムについて調査した。ここで、胎児胎盤重量比 (FP ratio) は児体重と胎盤重量の比率だが、異常に重い胎盤は新生児死亡や胎児機能不全との関連が示唆され近年注目されている。81 名

を対象に、dROM 値で 2 群に分け単変量解析とロジスティック回帰分析を行うと、酸化ストレスが高い群では FP ratio が低いことがわかった。胎盤形成にはらせん動脈がリモデリングされることが必要だが、これが損なわれると胎盤機能が低下し低酸素症を来し、酸化ストレスを高めることになる。胎盤形成が不十分な場合、胎盤が代償性に大きくなり FP ratio が低くなるが、研究結果はこの病態を示したと考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Hirose Asuka, Terauchi Masakazu, Odai Tamami, Kato Kiyoko, Miyasaka Naoyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 Depressive symptoms at postpartum are associated with those at the second trimester of pregnancy and the antioxidant activity immediately after delivery	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/0167482X.2019.1709817	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 -

1. 著者名 廣瀬明日香	4. 巻 27
2. 論文標題 中高年女性の精神・身体症状の特性，および食品・栄養素がそれらに与える影響について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本女性医学学会雑誌	6. 最初と最後の頁 459~461
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 -

1. 著者名 廣瀬明日香、宮坂尚幸	4. 巻 36
2. 論文標題 産後うつ病は分娩後早期での抗酸化力と関連する	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 東京母性衛生学会誌	6. 最初と最後の頁 40~46
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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7件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 廣瀬明日香、宮坂尚幸
2. 発表標題 産後うつ病は分娩後数日での抗酸化力と関連する
3. 学会等名 第37回東京母性衛生学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬明日香
2. 発表標題 中高年女性の精神・身体症状の特性、および食品・栄養素がそれらに与える影響について
3. 学会等名 第34回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Asuka Hirose, Masakazu Terauchi, Odai Tamami, Ayako Fudono, Makiko Egawa, Mihoko Akiyoshi, Kiyoko Kato, and Naoyuki Miyasaka.
2. 発表標題 Postpartum depression is associated with psychological symptom in the second trimester and antioxidative activity in the immediate postpartum period.
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬明日香, 寺内公一, 尾臺珠美, 江川真希子, 宮坂尚幸.
2. 発表標題 産後うつ病は妊娠中期の精神症状と 分娩後数日の抗酸化力と関連する.
3. 学会等名 第33回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣瀬明日香, 寺内公一, 尾臺珠美, 加藤清子, 秋吉美穂子, 江川真希子, 宮坂尚幸.
2. 発表標題 産後うつ病は分娩後数日での抗酸化力と関連する.
3. 学会等名 第47回日本女性心身医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asuka Hirose.
2. 発表標題 Postpartum depression is associated with antioxidant activity within a few days after delivery.
3. 学会等名 IMS 2018, the 16th World Congress on the Menopause (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Asuka Hirose, Masakazu Terauchi, Takuyuki Kubo, Takayuki Tatsumi, Masaki Sekiguchi, and Naoyuki Miyasaka.
2. 発表標題 High oxidative stress in the second trimester is associated with low fetal/placental weight ratio Z-score.
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
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

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