HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	妊娠中から産後の栄養状態が胎児と妊婦転帰に及ぼす影響の検討
Author(s)	能代, 究
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第15460号
Issue Date	2023-03-23
DOI	10.14943/doctoral.k15460
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/90048
Type	theses (doctoral)
Note	配架番号：2778
File Information	NOSHIRO_Kiwamu.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

妊娠中から産後の栄養状態が胎児と妊婦転帰に及ぼす影響の検討

(Study on the effect of nutritional status of pregnant women on fetuses and outcomes)

2023 年 3 月

北海道大学

能代　究

学位論文

妊娠中から産後の栄養状態が胎児と妊婦転帰に及ぼす影響の検討

(Study on the effect of nutritional status of pregnant women on fetuses and outcomes)

2023 年 3 月

北海道大学

能代　究

目次

1. 発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1 頁
2. 要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2 頁
3. 略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6 頁
4. 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7 頁
5. 第 1 章　妊娠中の貧血・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10 頁
5-1. 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10 頁
5-2. 目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 10 頁
5-3. 方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 11 頁
5-4. 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12 頁
5-4-1. 研究デザイン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12 頁
5-4-2. 研究対象者の背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 13 頁
5-4-3. 妊娠全期間の血液指標・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 14 頁
5-4-4. 妊娠後期の貧血の有無・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 16 頁
5-4-5. 貧血予測・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 17 頁
5-5. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 20 頁
6. 第 2 章　つわりと胎児発育・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22 頁
6-1. 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 22 頁
6-2. 目的・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24 頁
6-3. 方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24 頁
6-4. 結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25 頁
6-4-1. 研究デザイン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 25 頁
6-4-2. 研究対象者の背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 26 頁
6-4-3. 妊娠全期間の血液指標・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27 頁
6-4-4. 50g ブドウ糖負荷試験の影響・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 28 頁
6-4-5. 妊娠中の HCG の推移・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 30 頁
6-4-6. 妊娠初期のケトン体、HCG と新生児体型の関係・・・・・・・・・・・・・・ 32 頁
6-4-7. 胎盤重量とケトン体、HCG、新生児体型の関係・・・・・・・・・・・・・・33 頁
6-4-8. 体重減少群の特徴・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 34 頁
6-5. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 35 頁
7. 第 3 章　妊娠中から産後の栄養状態と産後うつ・・・・・・・・・・・・・・・・・ 38 頁

7-1.　緒言・・38 頁
7-2.　目的・・40 頁
7-3.　方法・・40 頁
7-4.　結果・・42 頁
7-4-1.　研究デザイン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・42 頁
7-4-2.　研究対象者の背景・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・43 頁
7-4-3.　全研究期間の血液指標・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・44 頁
7-4-4.　EPDS と bonding の関係・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45 頁
7-4-5.　EPDS とケトン体の相関・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・46 頁
7-4-6.　EPDS と血液データの比較・相関・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47 頁
7-4-7.　EPDS の変化量との比較・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・51 頁
7-4-8.　3 ヒドロキシ酪酸の変化量と EPDS の関係・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・53 頁
7-5.　考察・・54 頁
8.結論・・・57 頁
9.謝辞・・・58 頁
10.利益相反・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・59 頁
11.引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・60 頁

1.発表論文目録・学会発表目録

本研究の内容は以下の論文に発表した

1. Kiwamu Noshiro, Takeshi Umazume, Rifumi Hattori, Soromon Kataoka, Takashi Yamada, Hidemichi Watari
   Hemoglobin Concentration during Early Pregnancy as an Accurate Predictor of Anemia during Late Pregnancy. Nutrients. 2022. 14, 839.

2. Kiwamu Noshiro, Takeshi Umazume, Rifumi Hattori, Soromon Kataoka, Takashi Yamada, Hidemichi Watari
   Changes in Serum Levels of Ketone Bodies and Human Chorionic Gonadotropin during Pregnancy in Relation to the Neonatal Body Shape: A Retrospective Analysis. Nutrients. 2022. 14, 1971.

3. Kiwamu Noshiro, Takeshi Umazume, Mayumi Inubashiri, Megumi Tamura, Masayoshi Hosaka, Hidemichi Watari
   Association between Edinburgh Postnatal Depression Scale and Serum Levels of Ketone Bodies and Vitamin D, Thyroid Function, and Iron Metabolism. Nutrients. 2023. 15, 768.

本研究の内容は以下の学会に発表した

1. 能代究、馬詰武、佐治ひな子、山本竜太郎、齊藤良玄、中川絹子、千葉健太郎、河口哲、森川守、渡利英道
   妊娠中の貧血予測に関する検討
   第 57 回日本周産期・新生児医学会学術集会　2021 年 7 月 11 日　宮崎県

2. 能代究、馬詰武、良川大晃、中陳哲也、眞山学徳、齊藤良玄、中川絹子、千葉健太郎、河口哲、森川守、渡利英道
   妊娠中のケトン体の増減と妊娠経過への影響に関する検討
   第 72 回日本産科婦人科学会学術集会、2021 年 4 月 25 日　東京都

2.要旨

【背景と目的】

近年の日本における周産期医療の問題点として、出生体重の減少と早産率の増加があげられる。厚生労働省の出生に関する統計によると、出生体重は 1975 年には 3200g であったのが、2018 年には 3020g と低下が見られる。それに伴い 2500g 未満で生まれる低出生体重児の割合も、1975 年の 4.6%から 2018 年には 8.1%と上昇が見られている。また早産率に関しては、1989 年～1993 年では 4.07%であったのが、2009 年～2014 年では 4.77%と増加している。Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)仮説によると、生活習慣病は胎児期の環境が発症リスクになると言われており、早産や低出生体重児はそのリスクが高くなるとされる。最近の本邦における出生の状況を踏まえると、将来生活習慣病の発症率が上昇する可能性がある。低出生体重児や早産となる原因は、妊婦の高齢化や早期の医療介入によるものなど様々考えられるが、その一因として妊娠可能年齢の女性が痩せている事があげられる。厚生労働省の国民健康・栄養調査報告よると 20 代女性の Body Mass Index (BMI)が 18.5kg/m^2 未満の痩せの割合は、1980 年に 13.1%だったのが、2018 年には 20.7%に増えている。30 代女性も同様に 1980 年に 7.9%だったのが、2018 年には 16.4%と増えている。妊婦の栄養状態により、児の成長や周産期予後に影響が出てくるという報告が過去に散見されており、妊娠中に適切な栄養を摂取する事は重要である。そこでこの研究では、妊婦の妊娠中から産後の栄養状態に注目し、児の成長や妊婦転帰に関する影響を解明する事を目標にした。また、産後に注目すると産後うつも社会的問題であり、東京都監察医務院の資料によると、東京 23 区において 2015 年から 2022 年までの妊婦・産後女性の自殺数は 25 人で 10 万出生当たり 5.4 人となっている。自殺は妊娠中から産後 1 年間の女性の死亡原因の一位であり、その原因のほとんどは産後うつであると考えられている。また、産後うつは必ずしも自殺に至らないとしても、乳幼児の虐待や育児放棄など児の成長にも悪影響がある。産後うつを早期発見し治療する事は母児にとって重要な事であり、これを妊娠中から産後にかけての栄養状態により診断する事が出来れば非常に貴重な発見となる。また不足している栄養を補う事で産後うつの治療をする事が出来る可能性も考えられ、妊娠中の栄養状態と産後うつの関係を調べる研究を計画した。

第 1 章では妊娠中の貧血に関して検討した。日本では、妊娠中の貧血や鉄動態に対して基準値となるものがなく、日本産婦人科診療ガイドラインにも妊婦の貧血治療に関する記載は存在しない。貧血は悪化すると胎児発育不全や早産の原因となることが報告されており、妊娠中の鉄動態を知り、適切な貧血治療をどの様にするべきかについて知りたいと考え検討を行った。

第 2 章では妊娠初期に頻発するつわりについて検討した。妊娠初期には一過性の悪心、嘔吐、食欲不振等の消化器症状であるつわりを 50-80%に認め、重症化すると妊娠悪阻と呼ばれ適切な治療がなされなければ生命の危険にさらされることもある。妊娠中に栄養状態が不良になる事に生物学的意義があるとは通常は考えにくいが、妊娠中におきる生理学的な変化は何かしらかの利点を有するとも考えられる。つわりが妊娠に対してどのような利点を有しているのかは明らかにはなっていないが、つわりは重症化すると尿中にケトン体が検出されることから、このケトン体の上昇に生物学的意義があると考え検討を行った。

第 3 章では産後うつに関して検討した。第 2 章で得た、妊娠後期に母体血中のケトン体濃度が上昇するという新知見と、ケトン体が脳細胞に保護的に働くという文献的考察をもとに、妊婦のケトン体濃度の上昇が産後うつに対して抑制的に働くのか、また他の栄養状態との関連を見出し、妊娠中から産後にかけての栄養状態から産後うつの早期発見や治療が出来ないかと考え、検討を行った。

【対象と方法】

第 1 章では 2018 年 10 月から 2019 年 12 月まで北海道内の 3 施設において、379 人を対象とし妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期のそれぞれの採血の際に通常検査をする血算に加えて血清鉄、フェリチン、総鉄結合能を測定し、妊婦における貧血・鉄動態を調べた。また妊娠中の貧血をどの様に予測するかを検討した。

第 2 章では第 1 章と同様の対象に対して、ケトン体（総ケトン、3 ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸）を測定した。妊娠初期のつわりの影響によりケトン体がどの様に変化するか、またその結果、児の成長や周産期予後に対する影響を検討した。

第 3 章では 2021 年 1 月から 7 月にかけて札幌市内の一次施設で分娩となった 126 人を対象とした。産後うつの指標としてエジンバラ産後うつ質問票を用いて、産後 3 日目と産後 1 か月健診の時に回答を得た。また、妊娠中期、後期、産後 1 日、産後 1 か月のケトン体に加え、ビタミン D や甲状腺機能、鉄などの測定を追加で行い母体の栄養状態とエジンバラ産後うつ質問票の点数に関連があるかを検討した。

【結果】

第 1 章：妊娠初期からの貧血症例を除外した 231 人において、妊娠初期に 10 個の項目（Red blood cell (RBC)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、Mean Corpuscular Volume (MCV)、Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)、Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)、フェリチン、血清鉄、Total iron binding capacity (TIBC)、Transferrin saturation (TSAT)）を測定した。その結果から妊娠後半の貧血を予測する指標として最も優れているのはヘモグロビンで、妊娠初期のヘモグロビン　12.6g/dL をカットオフとすると感度 83%、特異度 59%で妊娠後期の貧血を予測できた。また、妊娠後期では 231 人のうち 221 人（96%）でフェリチン　30ng/mL 未満でありほとんどすべての妊婦で鉄欠乏状態である事がわかった。

第 2 章：245 人について検討を行い、血中ケトン体濃度はつわりがある妊娠初期よりも妊娠後期にかけて上昇していく事が判明した。妊娠初期の血中ケトン体濃度と児の成長や周産期予後との間には相関は認められなかった。妊娠前 BMI が高い妊婦ほど妊娠初期の血中ケトン体濃度は高く、体重減少も起きやすくつわりは重症であった。

第 3 章：産後 1 か月で回答を得た 99 人中、7 人がエジンバラ産後うつ質問票で 9 点以上の陽性となった。エジンバラ産後うつ質問票の陽性群と陰性群で比較したところ、陽性群の方が妊娠中期および後期の血中ケトン体濃度が高値であり予想と反する結果であったが、分娩後のケトン体濃度については両群の差はなかった。ケトン体以外の血液データとの比較でもエジンバラ産後うつ質問票スコアと相関関係があるものは認められなかった。

【考察】

妊娠中は生理的な血液希釈により貧血となると考えられているが、ほとんどすべての妊婦においてフェリチンが低下し鉄欠乏状態にある事がわかった。妊娠初期のヘモグロビン値で、妊娠後期に発症する貧血を予測する事が出来ることから、妊娠中から鉄剤を処方するなどの介入で妊娠後期の貧血を予防できる可能性が示唆された。また、ヘモグロビンはすでに通常に妊婦健診で実施する検査項目に含まれているので、特別に検査を追加しなくても良いと言う点で、経済的にも有用な結果が得られたと思われた。

妊娠初期の血中ケトン体濃度の上昇と新生児の発育・体型との関連は見られず、つわりの重症化に伴うケトン体の上昇と胎児の脳の発育との関連は判明しなかった。今回の検討では妊娠前 BMI が高い妊婦ほど妊娠初期の体重減少があり血中ケトン体濃度が高くなっていた。妊婦前 BMI が高いと巨大児や、妊娠高血圧症候群を発症する可能性が高くなる。現在の医療水準では、妊娠高血圧症候群で母児の状態が不良な時も、巨大児で経腟分娩困難な場合も、帝王切開で分娩ができる。しかし、医学が発展する前にはそれらの疾患を発症すると母児共に自然死していた可能性が高い。つわりは妊娠中の過度な体重増加を抑え、母児が致死的になるこれらの疾患の発症を予防しているのではないかと考えられた。

産後うつに関する検討では、ケトン体が脳保護作用を示し産後うつを予防すると予想していたが、妊娠中期および後期においては予想に反する結果が得られた。ケトン体にはうつ状態が悪化するのを抑制させる作用はあるのかもしれないが、うつ状態の人は活動性が低下し食欲も減退するため血中ケトン体濃度が上昇する可能性がある。また、エジンバラ産後うつ質問票による評価だけではなく、実際に産後うつの診断となった人の妊娠中や産後の栄養状態を比較すると、産後うつ早期発見や予防の一助となる栄養素がみつかるかもしれない。

【結論】

全妊婦の 1/5 は妊娠後期には貧血となり、妊娠初期のヘモグロビン値 12.6g/dL をカットオフ値とすると高い精度で妊娠後期の貧血を予測する事が出来る。

妊娠初期に起きるつわりはいまだ原因不明で生物学的意義も不明であるが、血中ケトン体濃度の上昇により児の成長への影響はないものと思われる。BMI が高い妊婦ほどつわりが重症化する可能性があり、妊娠高血圧症候群や巨大児といった合併症の発症率を下げるのがつわりの生物学的意義であると考えられる。

エジンバラ産後うつ質問票のスコアは、妊娠中期と後期の母体ケトン体濃度とわずかな正の相関はみられるが、それ以外にビタミン D、甲状腺機能、鉄動態とは関連がなさそうであり、妊娠中から分娩後にかけての母体の栄養状態から産後うつの発症を予測するのは難しいと思われた。

3.略語表

BMI	Body Mass Index
CBC	complete blood count
EPDS	Edinburgh Postnatal Depression Scale
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GCT	glucose challenge test
HCG	human chorionic gonadotropin
MCV	mean Corpuscular Volume
MCH	mean Corpuscular Hemoglobin
MCHC	mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
RBC	red blood cell
ROC	receiver operating characteristic
TAST	transferrin saturation
TIBC	total iron binding capacity
TSH	thyroid stimulating hormone
WHO	World Health Organization

4.緒言

近年の日本における周産期医療の問題点として、出生体重の減少と早産率の増加があげられる。厚生労働省の出生に関する統計によると、出生体重は1975年には3200gであったのが、2018年には3020gと低下が見られる（厚生労働省　出生に関する統計の概況)。それに伴い2500g未満で生まれる低出生体重児の割合も、1975年の4.6%から2018年には8.1%と上昇が見られている。また早産率に関しては、1989年～1993年では4.07%であったのが、2009年～2014年では4.77%と増加している。Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)仮説によると、生活習慣病は胎児期の環境が発症リスクになると言われており、早産や低出生体重児はそのリスクが高くなるとされる（Barker D, et al., 1986)。最近の本邦における出生の状況を踏まえると、将来生活習慣病の発症率が上昇する可能性がある。低出生体重児や早産となる原因は、妊婦の高齢化や早期の医療介入によるものなど様々考えられるが、その一因として妊娠可能年齢の女性が痩せている事が挙げられる。厚生労働省の国民健康・栄養調査報告よると20代女性のBody Mass Index (BMI)が18.5kg/m^2未満の痩せの割合は、1980年に13.1%だったのが、2018年には20.7%に増えている。30代女性も同様に1980年に7.9%だったのが、2018年には16.4%と増えている。妊婦の痩せ体型や妊娠中の体重増加不良により、児の成長や周産期予後に悪影響が出てくるという報告が過去に散見されており、妊娠中に適切な栄養を摂取する事は重要である(Sharma J A, et al., 2016; Tamura N, et al., 2018)。また、逆に肥満であると妊娠高血圧症候群のリスクが上昇し、やはり早産期での分娩となる可能性が高くなると言う報告もあり（Sharma J A, et al., 2016; Morisaki N, et al., 2017)、適切な栄養状態である事が望ましい。妊娠中の栄養状態をどの様に評価・管理するかに関して、厚生労働省の妊産婦のための食生活指針では体重増加指導の目安が設定されており、痩せている妊婦ほど妊娠中の体重増加の目安が大きく、肥満であれば小さく設定しているが、それ以外には指標となるものが存在しない。それゆえ、体重以外にも妊婦の栄養状態を評価・管理する上で指標となるものがある事が望ましいと思われる。近年の日本人女性は痩せ体型が多いので、妊娠中の体重増加が大きい事が期待されるが、妊娠初期には多くの妊婦がつわりのため栄養不良状態となる。妊娠中に栄養状態が不良となるのは生物学的に利点があるとは通常は考えにくいが、多くの妊婦がつわりを経験する生理的現象である事からそこには生物学的意義が存在する可能性も考えられる。つわりは重症化すると脂質代謝が起こり、ケトン体が産生される様になるが(Nguyen P, et al., 2008)、このケトン体の上昇に生物学的意義があるのではないかと考えた。ケトン体の一種である3ヒドロキシ酪酸は抗酸化作用を示し、脳細胞に保護的に働き、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病などの治療に有効であることが知られており、てんかんにおいてはその発作頻度を減らすなど

の効果もあると言われている(Kim Y D, et al., 2007; Van D, et al., 2016; Simeone T, et al., 2018)。つわりの生物学的意義は、脂質代謝により産生されるケトン体が胎児の脳の成長に有利に働く事という仮説を立て検討を行った。また、産後に注目すると産後うつも社会的問題であり、東京都監察医務院の資料によると、東京 23 区において 2015 年から 2022 年までの妊婦・産後女性の自殺数は 25 人で 10 万出生当たり 5.4 人となっている (Takeda J, et al., 2022)。自殺は妊娠中から産後 1 年間の女性の死亡原因の一位であり、その原因のほとんどは産後うつであると考えられている。さらに、産後うつは必ずしも自殺に至らないとしても、乳幼児の虐待や育児放棄など児の成長にも悪影響があり、虐待の発生件数は年々増加傾向にある (Morioka H, et al., 2022)。産後うつを早期発見し治療する事は母児にとって重要な事であり、これを妊娠中から産後にかけての栄養状態により診断する事が出来れば非常に貴重な発見となる。また産後うつと栄養状態の関連がわかると、不足している栄養を補う事で産後うつの予防や治療が出来る可能性も考えられ、妊娠中の栄養状態と産後うつの関係を調べる研究は有益であると考えられる。妊婦の妊娠中から産後の栄養状態が児や妊婦転帰に及ぼす影響を解明し、臨床に役立てる指標を作成する事を目標に研究を計画した。

第 1 章では日本人における妊娠中の貧血、鉄動態の推移を調べ、貧血に対して適切な治療を行う事を目的とし研究を計画した。児の成長が鈍化する原因の一つとして妊娠中の母体貧血の関連が報告されており、また貧血により早産率が増加する事も報告されている (Rahmati S, et al., 2020)。妊娠中の貧血治療により出生体重の増加や早産率の低下が期待されるが、日本人において妊娠中の鉄動態を調べた過去の報告はない。また日本産科婦人科学会においても妊娠中の貧血治療に関するガイドラインが存在しないのが現状であり、日本人においてその指標となるものが必要と考えた。

第 2 章ではつわり時の栄養状態に注目した。つわりは一過性の悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状が出現し、50-80%と多くの妊婦が発症する (Quinla D J, et al., 2003)。つわりは重症化すると妊娠悪阻と呼ばれ、適切な治療がなされなければ生命の危険にさらされることもある重大な疾患である。つわりは重症化すると脂質代謝によりケトン体が産生され (Nguyen P, et al., 2008)、その中の 3 ヒドロキシ酪酸は抗酸化作用を示し脳細胞に対して保護的に働くことが知られている。ケトン体は胎盤を通過する事ができるので (Robertson F A, et al., 1976)、妊娠初期につわりにより 3 ヒドロキシ酪酸が産生されると、胎盤を通過して胎児の脳細胞に保護的に働き、脳形成に良い作用があるのではないかと仮説を立て、研究を計画した。またつわりの発症機序は不明であるが、つわりの重症化の一因であると考えられている human chorionic gonadotropin (HCG)にも注

目した。HCG と 3 ヒドロキシ酪酸の関係や、HCG が出生児に与える影響についても検討した。

第 3 章では産後うつと妊婦の栄養状態に注目した。過去の報告では、産後うつに関連する因子として貧血、ビタミン D 不足、甲状腺機能低下などが挙げられている(Milad, A, et al., 2019; Robinson M, et al., 2014; Zhao X, et al., 2020)。これらを踏まえると栄養不良となると産後うつになりそうであるが、その一方で、栄養不良状態で脂質代謝により産生されるケトン体（3 ヒドロキシ酪酸）には脳細胞の保護作用がある。3 ヒドロキシ酪酸が脳細胞に保護的に働く点に注目し、母体自身の脳細胞に保護的に働き産後うつを抑制するのではないかと仮説を立て、妊娠後期から産後の栄養状態により産後うつの早期発見や治療に役立てる事が出来ないかと考え研究を計画した。

5.第１章　妊娠中の貧血に関する検討

5-1. 緒言

近年の日本における周産期医療の問題点として、出生体重の減少と早産率の増加があげられる。妊娠中の栄養状態が不良になると、児の成長や周産期予後に悪影響があると考えられており、妊娠中に適切な栄養を取る事は重要である(Sharma J A, et al., 2016)。母体の栄養状態として鉄に注目すると、出生体重の減少の原因の一つとして妊娠中の母体貧血の関連が報告されており、また貧血により早産傾向になる事も報告されている (Rahmati S, et al., 2020)。その他にも、産後出血(Owiredu W, et al., 2016)、常位胎盤早期剥離(Arnold D, et al., 2009)、心不全の発症やそれに伴う死亡率が上昇する(Reveiz L, et al., 2011)可能性があるなど、妊娠中の貧血は妊娠、分娩期の様々な異常と関連することが指摘されており、貧血に対して適切な治療が行われる事が望ましい。栄養状態の悪い発展途上国のみならず、欧米諸国においても妊娠中のほぼすべての妊婦が鉄欠乏状態にあると言われているが (Nair M, et al., 2016)、日本人において妊娠中の鉄動態を調べた過去の報告はなく、妊婦の貧血についての明確な診断基準もない。WHO では全妊娠期間を通してヘモグロビン 11g.0g/dL を貧血の定義としているが実臨床ではこれを参考にしているとは言えず、日本産科婦人科学会においても妊娠中の貧血治療に関するガイドラインが存在しないので、担当医の裁量により治療が異なるのが現状である。体内の鉄動態を把握する指標として、血清鉄、フェリチン、Total iron binding capacity (TIBC) などが使用される。血清鉄は、骨髄で発生中の赤芽球のヘモグロビンへの取り込みに利用できる輸送タンパク質であるトランスフェリンに結合した鉄を表し、フェリチンは正常な状態で体内に蓄えられた鉄を反映するタンパク質である (Larsson A, et al., 2008)。これらの鉄代謝に関する指標を参考に、日本人における妊娠中の貧血、鉄動態の推移がどの様に変化するかを調べ、貧血の治療介入をする際の目安を作成する事を目的として研究を計画した。

5-2. 目的

妊婦の鉄動態を把握し、妊娠中にどの様に変化するかを調べる。さらに、妊娠初期の　血液指標から妊娠後期の貧血を予測し、早期の貧血発見や治療に役立てる。

5-3. 方法

北海道内の 3 施設（帯広厚生病院、函館中央病院、地域医療機能推進機構 JCHO 北海道病院）で 2018 年 10 月から 2019 年 4 月までに出産予定の妊婦を対象とし、実際に検体採取を行ったのは 2018 年 4 月から 2019 年 4 月までであった。全参加者が、妊娠初期、中期、後期の各時期に血液サンプルを採取し、10 個の項目（Red blood cell (RBC)、ヘモグロビン、ヘマトクリット、Mean Corpuscular Volume (MCV)、Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)、Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)、フェリチン、血清鉄、TIBC、Transferrin saturation (TSAT)）を測定した。妊娠初期は妊娠 7 週～15 週、妊娠中期は妊娠 23 週～妊娠 29 週、妊娠後期は妊娠 31 週～38 週でそれぞれ妊婦健診における採血時期に合わせて検体採取を行った。分娩週数が 36 週未満の早産、双胎妊娠、合併症妊婦（甲状腺機能低下症、バセドウ病、IgA 腎症、ネフローゼ症候群)、妊娠高血圧症候群、および妊娠初期から貧血を発症していた女性は今回の解析から除外した。妊娠中の貧血の定義は、他国のガイドライン(Pavord S, et al., 2020; FIGO 2019)を参照して、妊娠初期のヘモグロビン値が 11.0g/dL 未満、妊娠中期は 10.5g/dL 未満、妊娠後期が 10.0g/dL 未満と定義した。

測定方法に関しては、RBC、ヘマトクリットは電気抵抗法、ヘモグロビンは比色法で各病院の検査室で計測された。MCV、MCH、MCHC はそれぞれヘマトクリット/RBC×10、ヘモグロビン/RBC×10、ヘモグロビン/ヘマトクリット×100 で算出した。血液サンプルは血清を分離し、計測するまで-80℃で保管した。フェリチンは ARCHITECT Ferritin(アボットジャパン)、鉄は Quick Auto Neo Fe (Shino-Test)、TIBC は Quick Auto Neo UIBC(Shino-Test)をそれぞれ用いて株式会社 LSI メディエンスにて計測し、TAST は鉄/TIBC×100 で算出した。結果の解析には、JMP Pro16 statistical software package を用いた。対応のある 3 群間の差の検定には Friedman 検定を用いた。2 群間の比較では、連続変数は Wilcoxon 検定、カテゴリー変数はカイ二乗検定を用いた。貧血予測では、血液変数のカットオフ値を決定するために receiver operating characteristic (ROC)曲線を用いた。すべての解析において、統計学的有意差は $p<0.05$ に設定した。本研究は北海道大学病院の倫理委員会で承認を得ており (019-0390)、研究に参加するすべての妊婦に署名による同意の取得を行った。

5-4.　結果

5-4-1.　研究デザイン

3 施設から 379 人の妊婦が研究に参加した。108 人は研究期間のいずれかの時期の採血の検体不足があり除外した。合併症妊娠のため 17 人、双胎妊娠のため 6 人、妊娠高血圧症候群ため 4 人を除外した。妊娠初期からの貧血は 13 人いたのでこれも除外し、結果を解析する対象は 231 人となった（図１）。

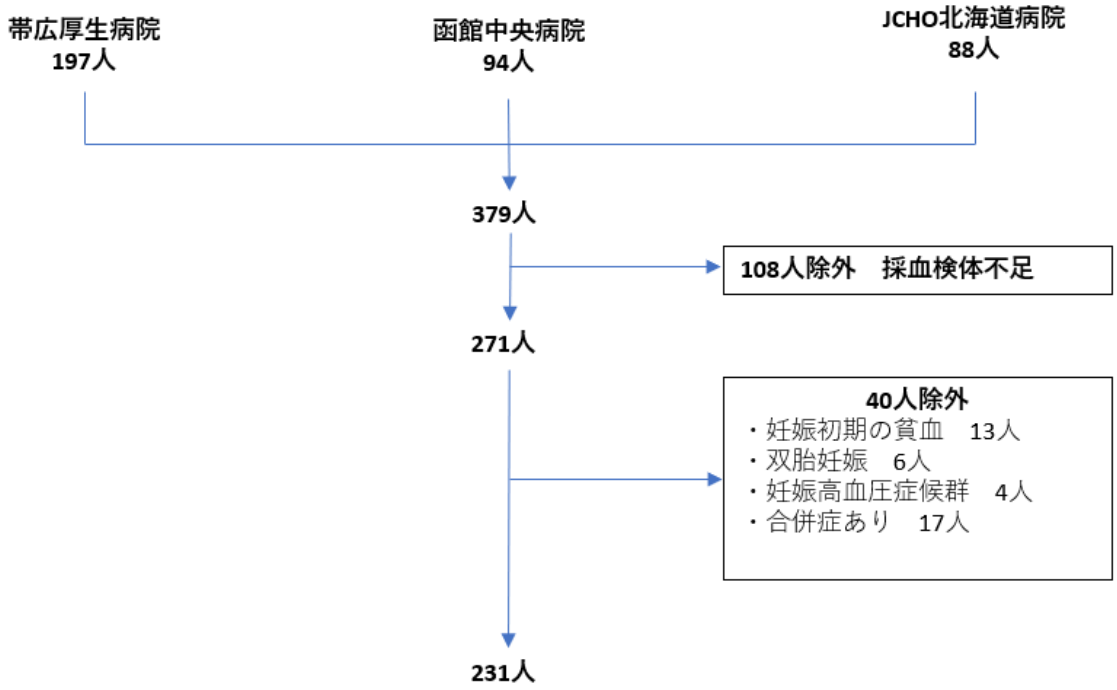


図 1　対象妊婦および除外妊婦

5-4-2.　研究対象者の背景

研究対象者についてその背景をまとめた。平均年齢は 32 歳で、初産婦は 82 人（35%）であった。経腟分娩は 180 人（78%）で帝王切開での分娩は 51 人（22%）だった。妊娠後期に貧血を認めた 15 人に対して鉄剤が処方されており、内服量は 700mg から 4200mg まで様々であった。妊娠中期で貧血（ヘモグロビン　10.5g/dL 未満）を認めたのは 36 人（16%）で、妊娠後期で貧血（ヘモグロビン 10.0g/dL 未満）を認めたのは 47 人（20%）であった（表１）。

表１　231 人の単体妊婦の背景

年齢（年）	32.0 (18-40)
妊娠前 BMI（kg/m^2）	21.4 (15.8-39.5)
分娩週数（週）	39.1 (36.1-41.7)
初産婦	82 (35%)
経腟分娩	180 (78%)
帝王切開	51 (22%)
出生時体重（g）	3086 (2018-4314)
検査時期	
初期（週）	10.2 (7.9-13.9)
中期（週）	25.8 (23.0-29.7)
後期（週）	36.2 (34.6-38.7)
妊娠後期採血前の鉄剤内服	
患者数（人）	15
内服量（mg）	2150(700-4200)
妊娠中期の貧血（ヘモグロビン<10.5g/dL）	36 (16%)
妊娠後期の貧血（ヘモグロビン<10.0g/dL）	47 (20%)

数値は平均値（範囲）で表記。

5-4-3.　妊娠全期間の血液指標

妊娠初期、中期、後期の血液指標をまとめた。RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、フェリチン、血清鉄、TSAT は妊娠中に低下し、TIBC は妊娠後期にかけて上昇し、いずれも鉄欠乏状態を反映していた。妊娠中期の 214 人（93%）および妊娠後期の 221 人（96%）はフェリチン　30ng/mL 未満であった（表２）。また成人女性との比較を図２に示すが、妊娠中期以降は鉄欠乏状態である事を示している。

表２　妊娠全期間の結果

	初期	中期	後期	*p*-value
患者背景				
体重（kg）	54.0±10.4	58.9±9.9	62.9±10.3	<0.001
収縮期血圧（mmHg）	110±13	108±13	112±13	<0.001
拡張期血圧（mmHg）	64±10	60±9	65±10	<0.001
妊娠中の体重増加（kg）	0.6±2.4	5.5±3.2	9.5±4.0	<0.001
妊娠中の体重増加率（%）	1.2±4.4	11±6.5	19±8.5	<0.001
妊娠後期検査前の鉄剤内服				
人数	0	0	15	
合計使用量（mg）	0	0	2150 (700-4200)	
血液指標				
RBC（$\times 10^4/\mu$L）	418 (331-510)	368 (280-457)	383 (282-472)	<0.001
ヘモグロビン（g/dL）	12.6 (11.0-15.1)	11.2 (8.0-13.3)	10.8 (8.5-13.4)	<0.001
＜11.0g/dL	0	90 (39%)	130 (56%)	
＜10.5g/dL	0	36 (16%)	86 (37%)	
＜10.0g/dL	0	10 (4%)	47 (20%)	
ヘマトクリット（%）	37.2 (31.4-44.7)	33.4 (26.3-39.4)	32.7 (25.5-40.6)	<0.001
MCV（fL）	89.6 (71.0-105)	91.7 (76.2-108)	86.8 (63.9-107)	<0.001
MCH（pg）	30.3 (22.7-36.0)	30.8 (23.7-37.2)	28.8 (20.6-36.9)	<0.001
MCHC（%）	33.8 (31.4-36.1)	33.7 (30.3-36.1)	33.0 (28.4-47.1)	<0.001
フェリチン（ng/mL）	39.2 (1.1-214)	6.7 (1.2-128)	5.7 (1.1-65.8)	<0.001
＜30ng/mL	78 (34%)	214 (93%)	221 (96%)	
血清鉄（μg/dL）	110 (16-203)	71 (9-239)	44 (12-245)	<0.001
TIBC（μg/dL）	338 (231-517)	469 (274-667)	549 (348-740)	<0.001
TSAT（%）	32(3.6-85)	15 (1.7-68)	7.9 (2.2-69.6)	<0.001

患者背景は平均値 ± 標準偏差、血液指標は中央値（範囲）で表記。

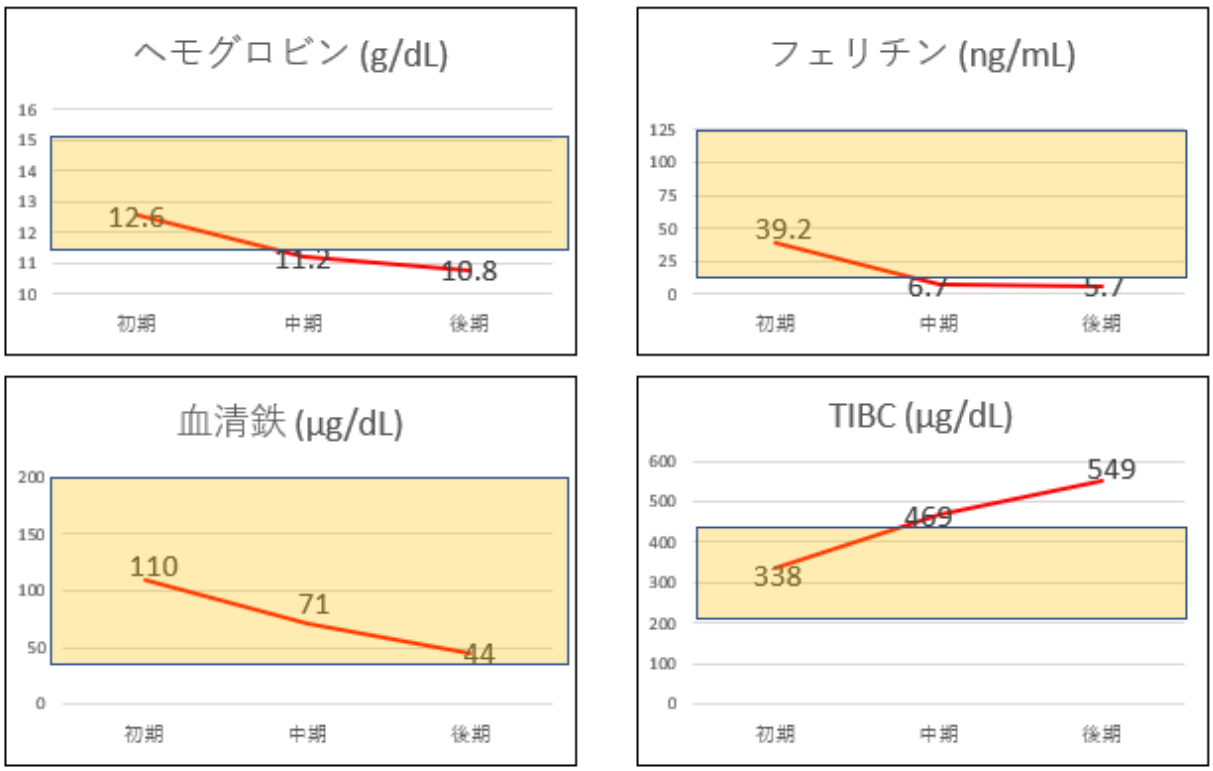


図２　背景オレンジが成人女性の正常範囲であり、数値が今回の中央値である。妊娠中期以降は鉄欠乏性貧血になっている事を示している。成人女性の正常範囲は日本臨床検査医学会の値を参考にした。

5-4-4.　妊娠後期の貧血の有無

妊娠後期に貧血を認めた 47 人と認めなかった 184 人について、妊娠初期の特徴を比較した。RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、フェリチンは貧血群ですでに低く、TIBC は高かった。しかし、MCH、MCHC、血清鉄、TSAT は有意差がなかった。妊娠後期に貧血を示した 47 人のうち、20 人（43%）が妊娠中期の時点で貧血（ヘモグロビン　10.5g/dL 未満）となっていた（表３）。

表３　妊娠後期の貧血群と非貧血群の比較

	貧血群	非貧血群	*p*-value
患者背景			
患者数	47 (20%)	184 (80%)	
年齢（年）	32 (18-44)	32 (19-44)	0.891
初産婦（人）	10 (21%)	72 (39%)	0.026
妊娠前 BMI（kg/m^2）	20.8 (16.4-30.5)	21.5 (15.8-39.4)	0.255
分娩週数（週）	39.0 (36.1-41.3)	39.2 (36.1-41.7)	0.385
経腟分娩	38 (81%)	142 (77%)	0.695
出生時体重（ｇ）	3163 (2348-4312)	3067 (2018-4314)	0.131
妊娠中期の貧血	20 (46%)	16 (9%)	<0.001
妊娠後期までの鉄剤内服（人）	8 (17%)	7 (4%)	0.003
妊娠初期の血液指標			
RBC（$\times 10^4/\mu L$）	407 (340-510)	421 (331-498)	0.009
ヘモグロビン（g/dL）	11.9 (11.0-14.2)	12.7 (11.0-15.1)	<0.001
ヘマトクリット（%）	35.4 (31.4-42.7)	37.6 (31.8-44.7)	<0.001
MCV（fL）	88.8 (71.0-95.7)	90.0 (72.4-105)	0.020
MCH（pg）	30.0 (22.7-33.0)	30.4 (22.7-36.0)	0.077
MCHC（%）	34.0 (31.9-36.0)	33.8 (31.4-36.1)	0.418
フェリチン（ng/mL）	29.0 (1.9-188)	44.8 (1.1-214)	<0.001
血清鉄（μg/dL）	104 (16-202)	114 (26-203)	0.237
TIBC（μg/dL）	361 (237-503)	333 (231-517)	0.028
TSAT（%）	29.5 (3.6-58.6)	32.8 (9.0-84.6)	0.148

患者背景は平均値（範囲)、血液指標は中央値 （範囲）で表記。

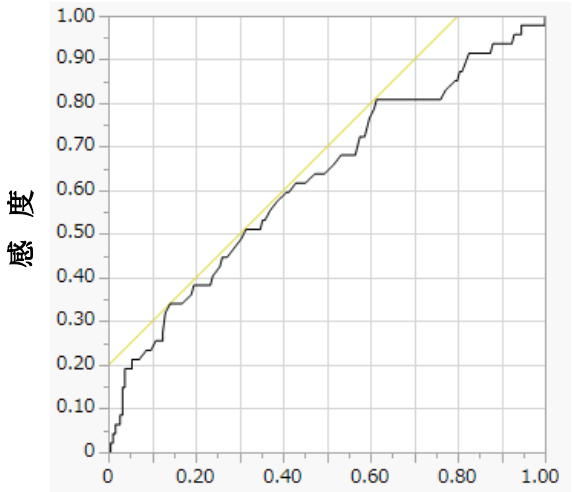
5-4-5.　貧血予測

妊娠後期に起きる貧血を予測するものとして、receiver operating characteristic（ROC）曲線の曲線下面積では、ヘモグロビンが 0.76、ヘマトクリットが 0.75 と貧血を予測するのに優れた指標である事が示唆された。ROC により決定された最適なカットオフ値は妊娠初期のヘモグロビン 12.6g/dL 未満とすると、感度 83%（39/47）および特異度 59%（108/184）となる。ヘマトクリットはカットオフ値を 36.8%とすると、感度 70%（33/47）および特異度 66%（121/184）となる（表４・図３）。

表４　貧血予測の ROC 曲線

	AUC	cut-off	感度	特異度
変数（血液指標）				
RBC（×10^4/μL）	0.62	389	32% (15/47)	86% (159/184)
ヘモグロビン（g/dL）	0.76	12.6	83% (39/47)	59% (108/184)
ヘマトクリット（%）	0.75	36.8	70% (33/47)	66% (121/184)
MCV (fL)	0.61	90.0	68% (32/47)	51% (93/184)
MCH (pg)	0.58	28.7	30% (14/47)	89% (163/184)
MCHC (%)	0.54	33.7	36% (17/47)	54% (99/184)
フェリチン（ng/mL）	0.66	33.8	64% (30/47)	64% (117/184)
血清鉄（μg/dL）	0.55	83.0	38% (18/47)	77% (141/184)
TIBC（μg/dL）	0.60	371	51% (24/47)	27% (49/184)
TSAT（%）	0.57	23.8	36% (17/47)	77% (142/184)

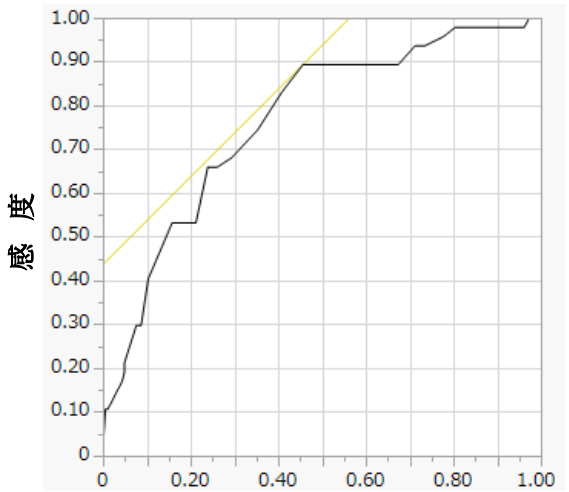
赤血球



1-特異度

ROC 曲線下面積　0.62

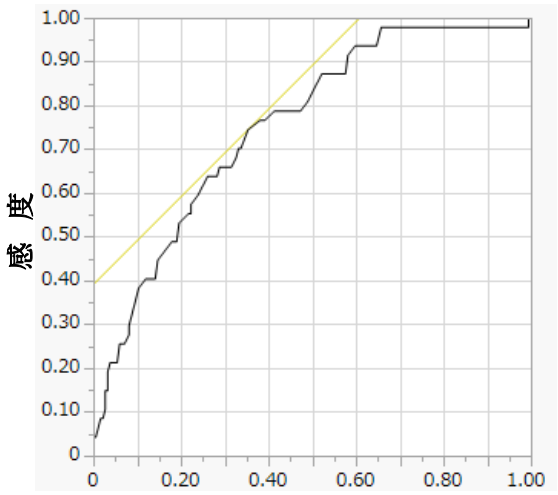
ヘモグロビン



1-特異度

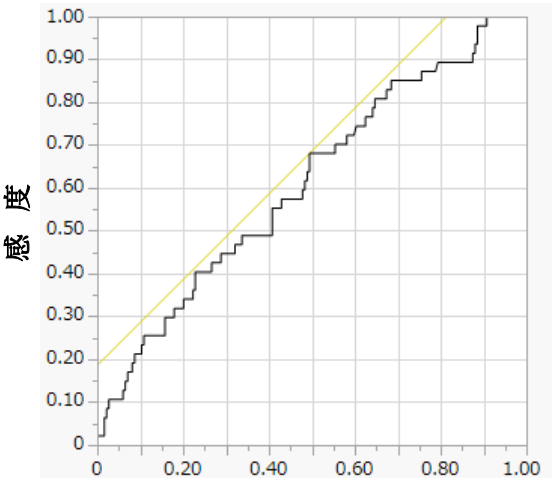
ROC 曲線下面積　0.76

ヘマトクリット



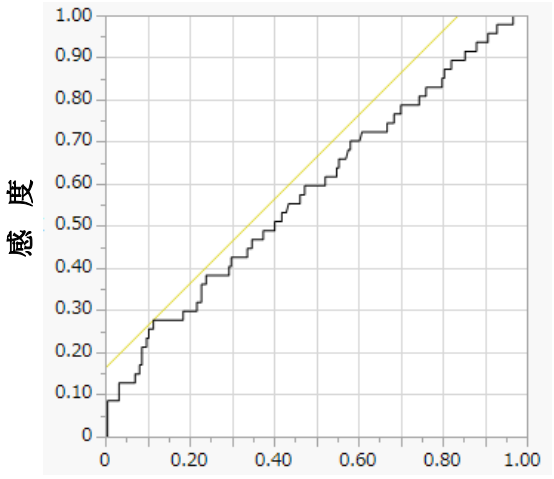
ROC 曲線下面積　0.75

MCV



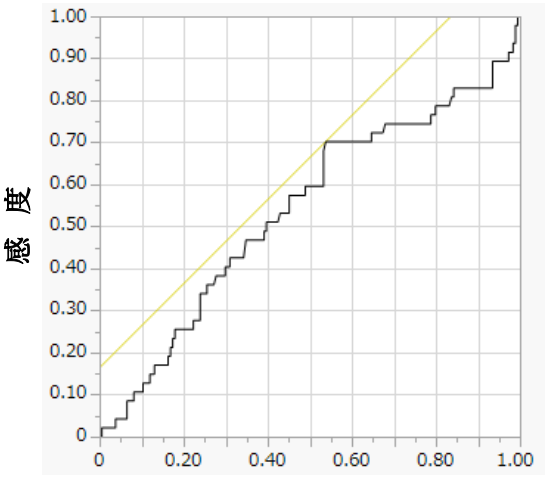
ROC 曲線下面積　0.61

MCH



ROC 曲線下面積　0.58

MCHC



ROC 曲線下面積　0.54

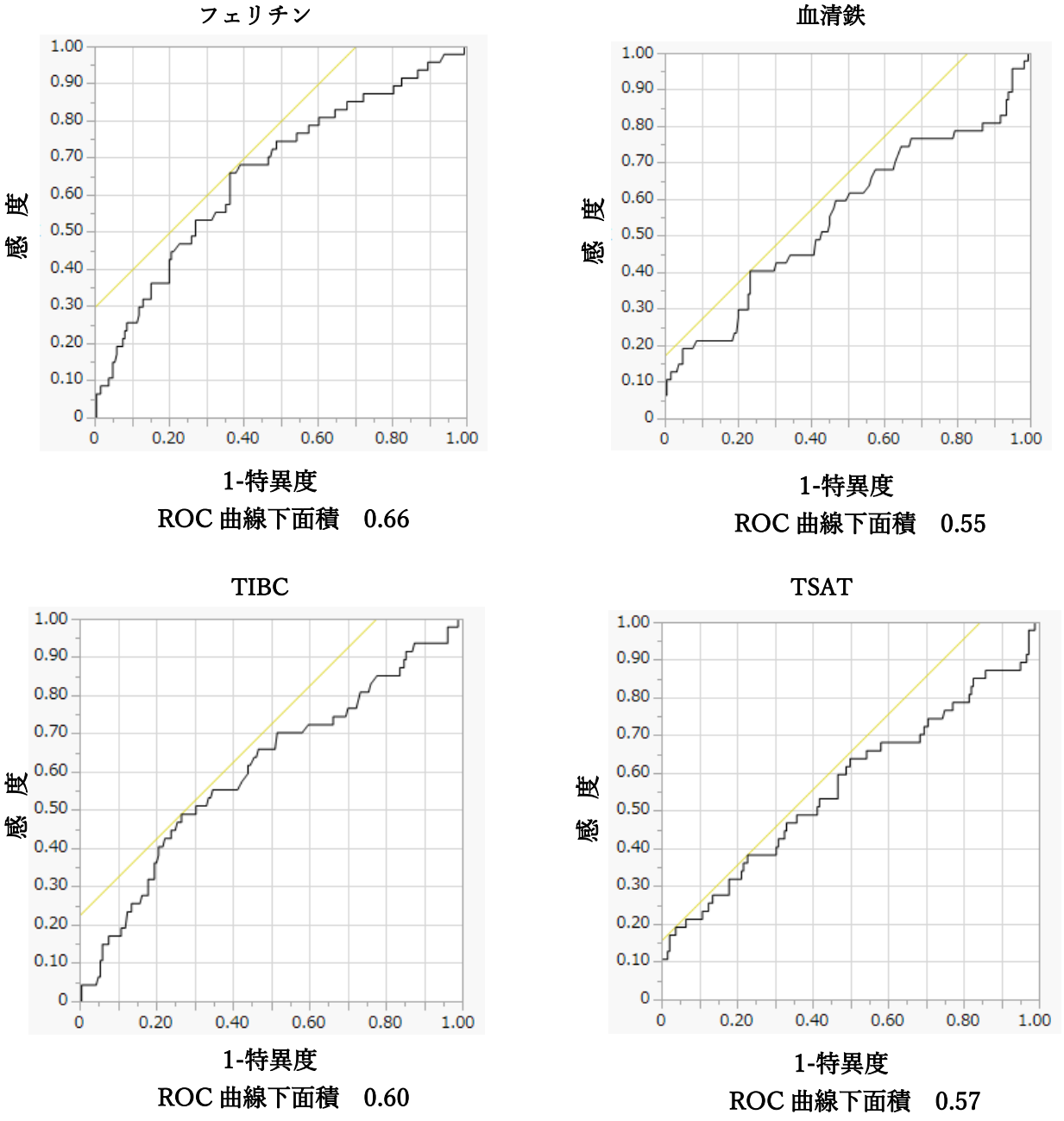


図３　今回検討した 10 個の指標全ての ROC 曲線を示す。妊娠初期の血液指標から妊娠後期に起きる貧血を予測するには、ヘモグロビンが ROC 曲線下面積 0.76 と最も大きく優れた指標であると言える。

5-5. 考察

今回の研究では健康な日本人女性の 20%が妊娠後期に貧血を発症し、成人女性の正常値と比較すると妊娠中期以降に妊婦のほとんどが鉄欠乏である事が判明した。さらに妊娠初期のヘモグロビン値は、フェリチン、血清鉄、TIBC、TAST など鉄貯蔵状態と直接的に関連する指標よりも、妊娠後期に発生する貧血の予測因子として優れていることを示した。

妊婦の貧血は、血液希釈による生理的な変化であり、それは分娩時の出血の際に鉄喪失量を減らし、また血栓症の発症率を減らすことに寄与していると考えられている。しかし、妊娠中の貧血は、75%は鉄欠乏性貧血で（Sifakis S, et al., 2000)、分娩時出血増加、早産、低出生体重、敗血症、母体死亡、周産期死亡のリスク上昇など、母児の双方にとって複数の有害な結果と関連しているとする報告もある(Owiredu W, et al., 2016; Arnold D, et al., 2009; Reveiz L, et al., 2011)。妊娠 28 週における貧血と分娩時の出血量には強い関連があるともされ（Kavle A, et al., 2008)、一般には妊娠中の貧血の予防が推奨されている。

今回の検討では妊娠後期のヘモグロビン値により貧血群と非貧血群に分けて分娩週数や出生体重などの周産期予後を比較検討したが、ここには有意差は見られなかった。これは、今回の検討では正常な妊婦の鉄動態がどの様に変化するのを見る事を目的としており、36 週未満の早産で出産した妊婦や、妊娠初期からヘモグロビン 11.0g/dL 未満の妊婦を除外した影響と思われる。WHO は、公衆衛生上の問題として妊娠中の鉄欠乏と貧血の重要性を強調している(WHO, 2001）。今回の研究では、FIGO が推奨する出産時のヘモグロビンが 10.0 g/dL 未満(FIGO, 2019）を妊娠後期の貧血の定義として使用したが、もし WHO が推奨する妊娠中のヘモグロビン 11.0 g/dL 未満を貧血とみなすと、妊娠後期の健康な日本人女性の半数以上が貧血になる事や、221 人（96%）はフェリチン　30ng/mL 未満であった事を考えると、鉄分を多く含む食事の積極的な摂取や鉄剤内服を妊娠早期から勧める事が臨床的に重要であると考えられた。スウェーデンの妊婦における研究では、血清鉄は 26～348μg/dL が正常範囲とされており、フェリチンは 3～129ng/mL が正常範囲とされている（Larsson A, et al., 2008)。今回の研究では、妊娠中期の血清鉄の中央値と範囲は、71（9-239）μg/dL、フェリチンは 6.7（1.2-128）ng/mL であり、日本の妊婦は鉄欠乏状態である可能性がある。他に鉄欠乏状態を評価するものとして、血清鉄と TIBC を用いて TSAT（血清鉄/TIBC×100）を算出した。TSAT が 20%未満であることは、ヘモグロビン合成と赤血球産生のための鉄の供給が不十分である事を示している（Auerbach M, et al., 2016)。今回の研究では、妊娠中期の時点で TSAT の中央値は 15%であり、多くの妊婦が鉄欠乏状態であったと考えられる。

妊娠中の鉄必要量は、妊娠初期の 0.8mg/日から妊娠後期の 7.5mg/日へと増加し、平均 4.4mg/日となる（Zhang S, et al., 2009)。妊娠中期の時点で、健康な妊婦の 90%以上で

フェリチン値が 30ng/mL 未満である事と、妊娠後期に必要量が増す事から、早期の鉄分補給が重要である事が示唆される。

また臨床現場ではフェリチンや血清鉄、TIBC などの鉄動態に関する指標が鉄補給の必要性を判断する基準として使用される事があるが、これらの採血を実施するには complete blood count (CBC)に比べて費用がかさみ、結果が出るまで時間がかかるなど不利な点が見られる。今回の検討では、すでに日本では妊娠中の検査項目として組み込まれており、費用を抑え、また迅速に結果が得られるヘモグロビン値によって妊娠後期の貧血を予測できる事を示唆しており、臨床において重要な指標となり得る。さらにヘモグロビンの次に優れている指標としてはヘマトクリットとなっており、これも CBC で結果が得られる事から、有用な結果であると思われる。

ROC 曲線から、ヘモグロビン 12.6g/dL をカットオフ値とすると、感度 83%で貧血を予測出来る結果が得られた。妊娠初期にヘモグロビンが 12.6g/dL 未満であった妊婦 115 人のうち 39 人（34%）が妊娠後期に貧血を発症したのに対し、妊娠初期にヘモグロビンが 12.6g/dl 以上であった 116 人のうち 8 人（6.9%）が妊娠後期に貧血を発症した。この結果は貧血のない妊婦であっても、妊娠初期にヘモグロビンが低ければ鉄補給を早期に開始する理論的根拠となり、貧血の頻度の減少に寄与する可能性がある。実際の臨床現場ではヘモグロビン 12.6g/dL の妊婦に対して鉄剤を処方する事に抵抗を感じる医師が多いと思われるが、早期の経口鉄剤は鉄の貯蔵を改善し、貧血の発症を減少させることが示されており（Reveiz L. et al., 2011)、さらに妊娠中期で 90%以上の人が鉄欠乏状態になっている事を考慮して鉄に関する栄養指導を行う必要があると思われる。

今回の研究では、北海道内の 3 都市の患者を対象としており、北海道内の正常妊婦における鉄動態はほぼ判明したと思われるが、日本全国においてはどの様に推移しているかは不明であり、今後の検討課題と思われる。また 36 週未満の早産で生まれた症例や合併症妊婦、双胎などが除外されているので、今後の検討ではそれらの妊婦も含めた検討も必要である。さらに、鉄分の補給をした場合に周産期予後がどの様に変化するかは不明なままであり、鉄剤投与の母体および新生児への影響を評価する臨床研究が必要と思われる。

6. 第２章　つわり時の栄養状態と胎児の発育に関する検討

6-1. 緒言

妊娠初期には一過性の悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状であるいわゆるつわりが50-80%と多くの妊婦で発症する（Quinla D J, et al., 2003)。つわりは脱水が進行し点滴治療が必要になるまで重症化すると妊娠悪阻と呼ばれ、適切な治療がなされなければ命に関わる事もある重大な疾患で、その発症率は0.8%とする報告もあるが（Bailit L J, et al. , 2005)、東南アジア女性で3.6%とされており、日本人は高率につわりを発症するとも考えられている(Matsuo K, et al., 2007)。妊娠初期につわりで食事の摂取ができなくなり、栄養状態が不良になる事は生物学的に利点があるとは考えにくいが、妊娠中に起こる生理的な変化には通常なにかしらの生物学的意義が存在していると考えられている。例えば、妊娠後期に起こる血液希釈は分娩時の大量出血時に体からの鉄の喪失量を減らすことができ、また血栓症の発症リスクを低下させると考えられているが、つわりに関してはその生物学的利点は未だに不明である。つわりは重症化すると食物の経口摂取ができなくなり、脂肪代謝が始まってケトン体が産生されるので、ケトン体は栄養不良状態を反映するものと考えられる（Nguyen P, et al., 2008)。このケトン体の上昇に生物学的意義があるのではないかと考えた。ケトン体とは３ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸、アセトンの総称であり、これらは血液脳関門を通過する事ができ（Pardridge M W., 1991)、３ヒドロキシ酪酸は抗酸化作用を示し脳細胞に対して保護的に働くことが知られている。そのため３ヒドロキシ酪酸はアルツハイマー型認知症、パーキンソン病などの治療に有効であることが知られており、てんかんにおいてはその発作頻度を減らすなどの効果もあると言われている(Kim Y D, et al., 2007; Van D, et al., 2016; Simeone T, et al., 2018)。動物実験ではケトン食の摂取により、マウスにおいて抑うつ行動が減ったとする論文も発表されるなど(Sussman D, et al., 2015)、３ヒドロキシ酪酸は脳細胞に保護的に働く。３ヒドロキシ酪酸はNLRファミリーの１つであるNLRP3インフラマソームとカスパーゼ-1、IL-1βの分泌を抑制する事で低血糖を原因とする脳神経細胞のアポトーシスを減少させ、運動ニューロン数を増加させ、神経活動と血管新生を活性化させるという作用機序が考えられている（Sussman D, et al., 2015; Van D, et al., 2016; Youm Y, et al., 2015)。ケトン体は胎盤を通過する事が出来るので（Robertson F A, et al.,1976)、妊娠初期につわりにより３ヒドロキシ酪酸が産生されると、胎盤を経由して母体から胎児に移行する。そのため、胎児の成長にも影響していると考え、さらに血液脳関門も通過するのでその中でも特に脳細胞に有利に働き胎児の脳形成に有利に働くのでは

ないかと仮説を立て研究を計画した。つわりの発症機序は未だに不明であるが、つわりの重症化の一因であると考えられている human chorionic gonadotropin (HCG)にも注目した。双胎妊娠や絨毛性疾患など血中 HCG 濃度が高い状態である人はつわり症状が重くなる事が知られており(Johanne D, et al., 2018)、双胎妊娠における妊娠悪阻の発生率は単体妊娠の約 2 倍であるとする報告もある (Dypvik J, et al., 2018)。HCG は絨毛合栄養細胞層で産生されるため (Cole A., 2010)、HCG 濃度と胎盤重量にも関連がある可能性がある。胎盤重量と出生時体重に正の相関がある事は過去の研究でも報告があるため (Nascente LM, et al., 2020; Salafia M C, et al., 2008)、HCG と胎盤重量の関係を調べ、さらに児の成長への影響があるかについても解析を行った。

6-2. 目的

ケトン体の 1 つである 3 ヒドロキシ酪酸、そして HCG が出生児に与える影響について児の体型との関連を検討し、つわりの生物学的意義を解明する事を研究の目的とした。

6-3. 方法

北海道内の 3 施設（帯広厚生病院、函館中央病院、地域医療機能推進機構 JCHO 北海道病院）で 2018 年 10 月から 2019 年 4 月までに出産予定の妊婦を対象とし、実際に検体採取を行ったのは 2018 年 4 月から 2019 年 4 月までであった。全参加者が、妊娠初期、中期、後期の各時期に血液サンプルを採取し、血清のケトン体（総ケトン、3 ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸）と HCG を定量した。妊娠初期は妊娠 7 週～15 週、妊娠中期は妊娠 23 週～妊娠 29 週、妊娠後期は妊娠 31 週～38 週で、それぞれ妊婦健診における採血時期に合わせて検体採取を行った。さらに患者の背景情報として、年齢、身長、妊娠前体重、妊娠前 BMI、採血時の体重、出産時の体重、出産時の BMI、妊娠・分娩歴、分娩週数、分娩様式、胎盤重量、新生児所見（性別、出生時体重、身長、頭囲、胸囲）を診療録より抽出した。患者の体重減少の有無に関しては、毎回の妊婦健診で計測する際の体重と妊娠前体重を比較し、一度でも妊娠前体重を下回った場合には体重減少ありとした。分娩週数が 36 週未満の早産、双胎妊娠、合併症妊婦（甲状腺機能低下症、バセドウ病、IgA 腎症、ネフローゼ症候群)、妊娠高血圧症候群、およびデータ欠損のあった女性は今回の解析から除外した。

得られた血清は測定するまで-80℃で保管した。測定方法は、総ケトンは TKB-L（KAINOS)、3 ヒドロキシ酪酸とアセト酢酸は 3HB-L（KAINOS)、HCG はⅡHCG（TOSHO）をそれぞれ用いて、株式会社 LSI メディエンスにて計測した。

結果の解析には、JMP Pro14 statistical software package を用いた 2 群間の比較は t 検定または Wilcoxon 検定、妊娠初期、中期、後期で取得した対応のある 3 群の差の検定は Friedman 検定を用い、有意な場合は bonferroni 法で事後検定を行った。単回帰分析を用いて、ケトン体と周産期予後との関係を検討した。すべての解析において、統計学的有意差は $p<0.05$ に設定した。相関の有無に関しては r=0.3 以上もしくは r=-0.3 以下を相関ありとした。本研究は北海道大学病院の倫理委員会で承認を得ており（019-0390)、研究に参加するすべての妊婦に署名による同意の取得を行った。

6-4.　結果

6-4-1.　研究デザイン

3 施設から 379 人の妊婦が研究に参加した。105 人は研究期間のいずれかの時期の採血を実施できなかったので除外した。合併症妊娠のため 17 人、双胎妊娠のため 6 人、妊娠高血圧症候群のため 4 人を除外した。診療録情報不足の 2 人も除外し、結果を解析する対象は 245 人となった（図１）。

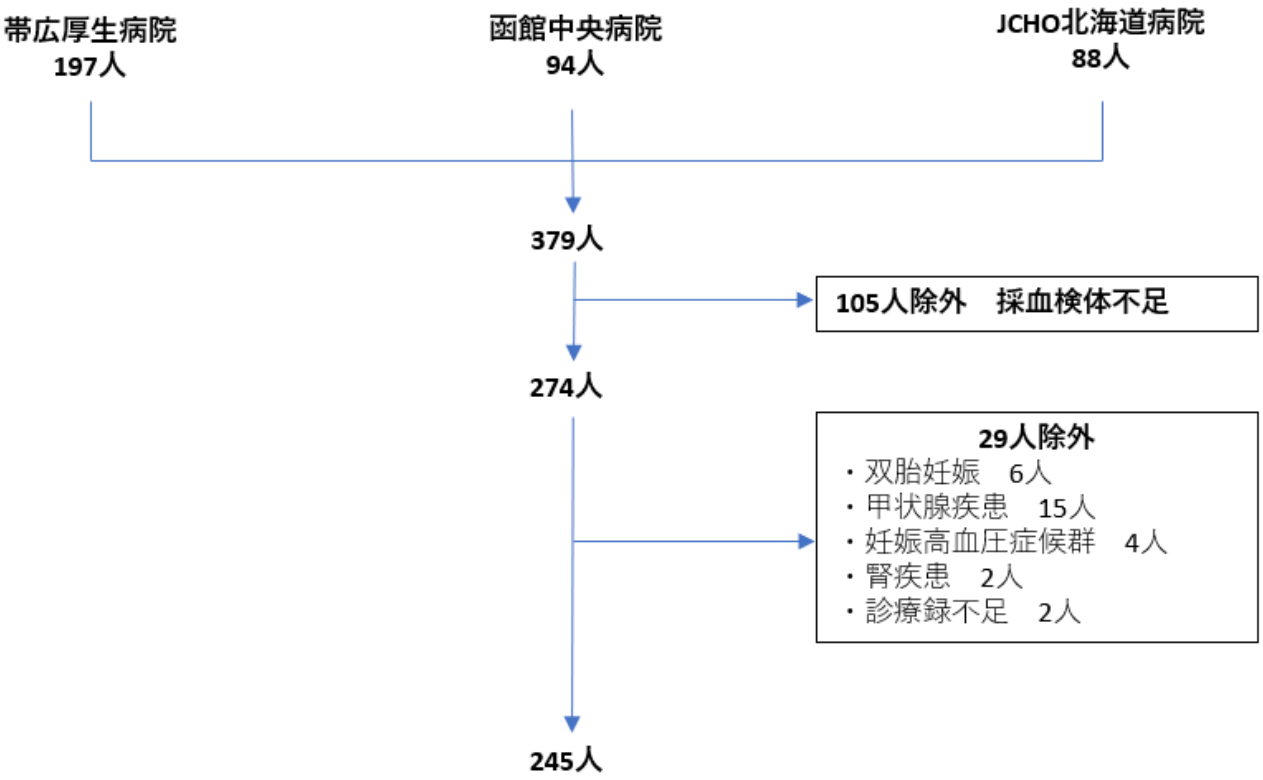


図１．対象妊婦および除外妊婦

6-4-2.　研究対象者の背景

研究対象者についてその背景をまとめた。平均年齢は 31.9 歳で、平均分娩週数は 39.1 週であった。初産婦は 85 人（35%）であり、経腟分娩は 191 人（78%）で帝王切開での分娩は 54 人（22%）だった。採血時期は初期 10.2 週、中期 25.8 週、後期　36.2 週であった（表１）。

表１　245 人の単体妊婦の背景

初産	85 (35%)
年齢（年）	31.9±5.0
身長（m）	1.58±0.05
妊娠前体重（kg）	53.1±10.3
妊娠前 BMI（kg/m^2）	21.3±3.5
妊娠中の体重増加（kg）	11.2±3.5
分娩週数（週）	39.1±1.2
早産	13 (5.3%)
経腟分娩	191 (78%)
帝王切開	54 (22%)
児の性別	
男児	125 (51%)
出生時体重（kg）	3.1±0.4
出生時身長（cm）	49.4±1.8
出生時頭囲（cm）	33.4±1.3
出生時胸囲（cm）	32.2±1.6
検査時期	
初期（週）	10.2±1.5
中期（週）	25.8±1.3
後期（週）	36.2±0.9

数値は平均値 ± 標準偏差で表記。

6-4-3.　　妊娠全期間の血液指標

妊娠初期、中期、後期の 3 ヒドロキシ酪酸濃度の中央値はそれぞれ 27.8、21.2、42.2μmol/L であり、アセト酢酸は、18.6、19.9、24.1μmol/L であり、妊娠後期に最も高値を示した。HCG の中央値はそれぞれ 132,000、16,400、22,300IU/L であり、つわりが重症化する妊娠初期に最も高値である事がわかった（表２）。

表２　妊娠全期間の結果

	初期	中期	後期	*p*-value
患者背景				
体重（kg）	53.8±10.4	58.6±9.8	62.6±10.1	<0.001
妊娠中の体重増加（kg）	0.7 ±2.4	5.6±3.2	9.5±3.9	<0.001
妊娠中の体重増加率（%）	1.4±4.5	11.1±6.6	18.8±8.4	<0.001
BMI（kg/m²）	21.6±3.6	23.5±3.3	25.0±3.4	<0.001
妊娠週数（週）	10.2±1.5	25.8±1.3	36.2±0.9	<0.001
血液指標				
総ケトン（μmol/L）	82.7 (5.0-934)	59.1 (5.0-812)	115.4 (5.0-1460)	<0.001
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	68.3 (5.0-821)	44.7 (5.0-690)	95.9 (5.0-1420)	<0.001
アセト酢酸（μmol/L）	14.9 (5.0-140)	15.2 (5.0-146)	19.9 (5.0-161)	<0.001
HCG, IU/L	134820 (2620-341000)	23024 (166-216000)	27168 (31.9-113000)	<0.001

患者背景は平均値 ± 標準偏差、血液指標は中央値（範囲）で表記。

6-4-4.　50g ブドウ糖負荷試験の影響

妊娠中期には 50g ブドウ糖内服後 1 時間で血糖値を計測する方法（glucose challenge test （GCT））か、随時血糖を計測する方法で妊娠糖尿病のスクリーニングを行うが、帯広厚生病院のみ随時血糖でスクリーニング検査を行っていた。帯広厚生病院とその他の病院で 2 群に分けて比較すると、3 ヒドロキシ酪酸濃度は帯広厚生病院で有意に高かった（表３）。この結果から、6-4-3 の結果で妊娠中期の 3 ヒドロキシ酪酸濃度が低値となっているのは、GCT の影響と思われる。

血糖負荷試験を行わない帯広厚生病院のみで妊娠中の 3 ヒドロキシ酪酸濃度の推移を調べてみると、つわりがある妊娠初期よりも、中期から後期にかけて上昇し後期に最も高値となる事が判明した（図２）。

表３　妊娠中期の血液指標

	GCT なし	**GCT あり**	***p*-value**
患者背景			
患者数	105	140	
年齢（年）	31.8±4.7	32.2±5.2	0.196
身長（m）	157.2±0.5	158.3±0.5	0.115
妊娠前体重（kg）	52.3±9.8	53.7±10.8	0.277
妊娠中期の体重（kg）	58.5±9.5	58.9±10.2	0.732
妊娠中期の BMI（kg/m^2）	23.6±3.1	23.5±3.5	0.758
妊娠中期までの体重増加（kg）	6.1±3.2	5.1±3.1	0.014
体重増加率（%）	12.3±6.9	10.2±6.3	0.012
検査時妊娠週数（週）	26.8±0.6	25.0±1.1	<0.001
血液指標			
総ケトン（μmol/L）	94.6 (5-812)	32.0 (5-296)	<0.001
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	66.5 (5-690)	28.1 (5-271)	<0.001
アセト酢酸（μmol/L）	27.8 (5-146)	5.8 (5-25.3)	<0.001
HCG（IU/L）	20817 (1890-92900)	24680 (166-216000)	0.553

患者背景は平均値 ± 標準偏差、血液指標は中央値（範囲）で表記。

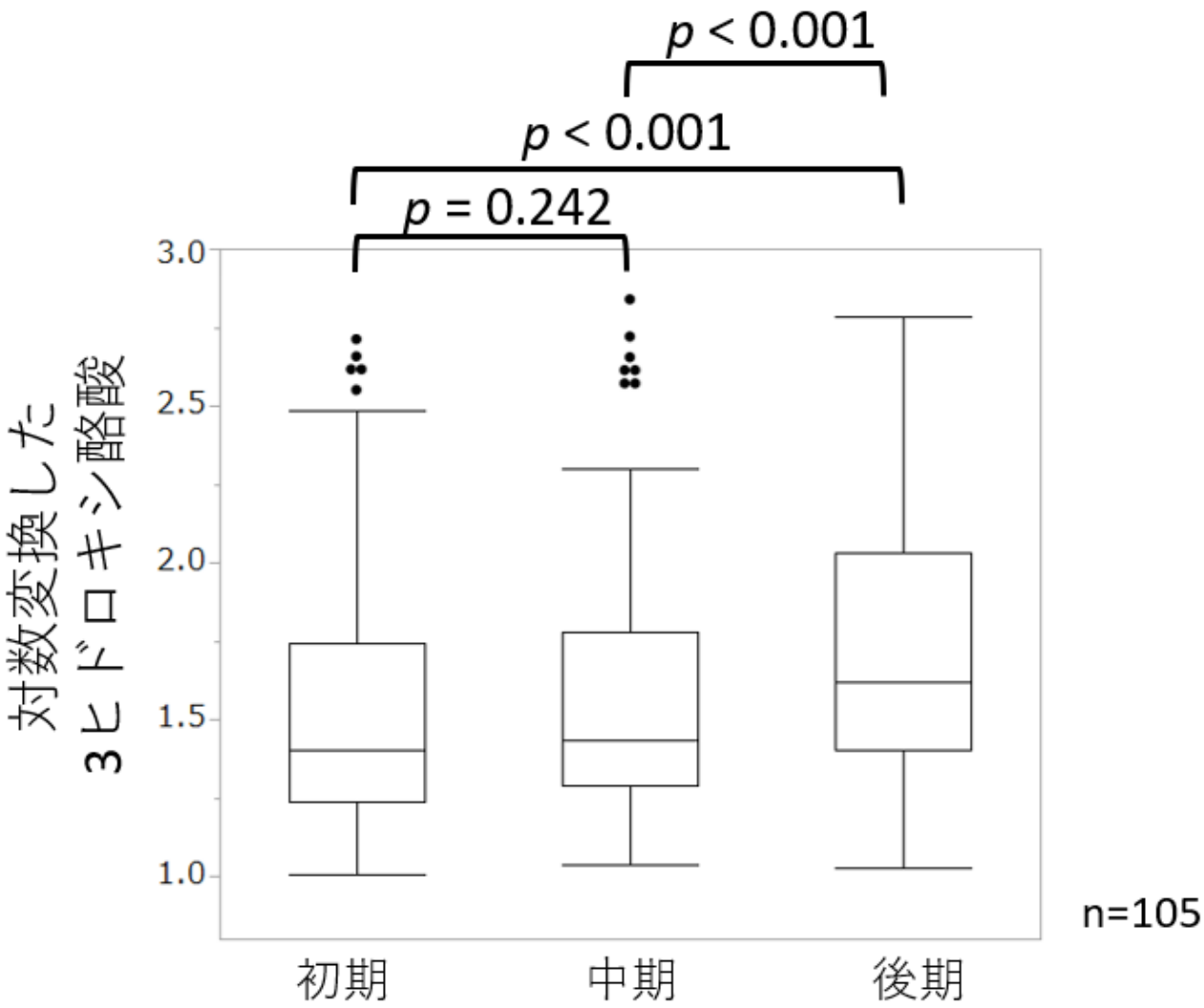


図２．帯広厚生病院の３ヒドロキシ酪酸濃度の推移

妊娠初期、中期、後期の３ヒドロキシ酪酸濃度を比較すると、つわりがある妊娠初期より妊娠後期で高くなる（p<0.001）。

6-4-5.　妊娠中の HCG の推移

245 人の妊娠初期、中期、後期すべての HCG 値を示す。HCG は妊娠初期に最も高く妊娠 8 週でピークとなり、その後は徐々に低下する。つわり症状のピークと臨床的に一致する。妊娠全期間の HCG 推移を表とグラフで示す（表４、図３）。

表 4 全妊婦の全妊娠期間の HCG 値

	妊婦数（人）	HCG 値（IU/L）
検査週数（週）		
7	1	164,000
8	68	169,000 (63,700-320,000)
9	47	156,000 (149,300-341,000)
10	48	116,500 (45,700-272,000)
11	45	99,800 (4,640-204,000)
12	26	97,800 (13,800-167,000)
13	9	85,700 (2,620-126,000)
15	1	36,000
23	14	19,600 (3,520-121,000)
24	55	15,000 (564-73,500)
25	53	19,500 (166-216,000)
26	77	14,700 (1,890-92,900)
27	42	19,750 (7,020-63,900)
28	3	11,600 (8,070-37,300)
29	1	78,000
31	1	27,700
34	1	4,040
35	56	18,150 (195-97,400)
36	178	23,050 (32-113,000)
37	8	29,750 (1,780-52,000)
38	1	7,620

血液指標は中央値（範囲）で表記。

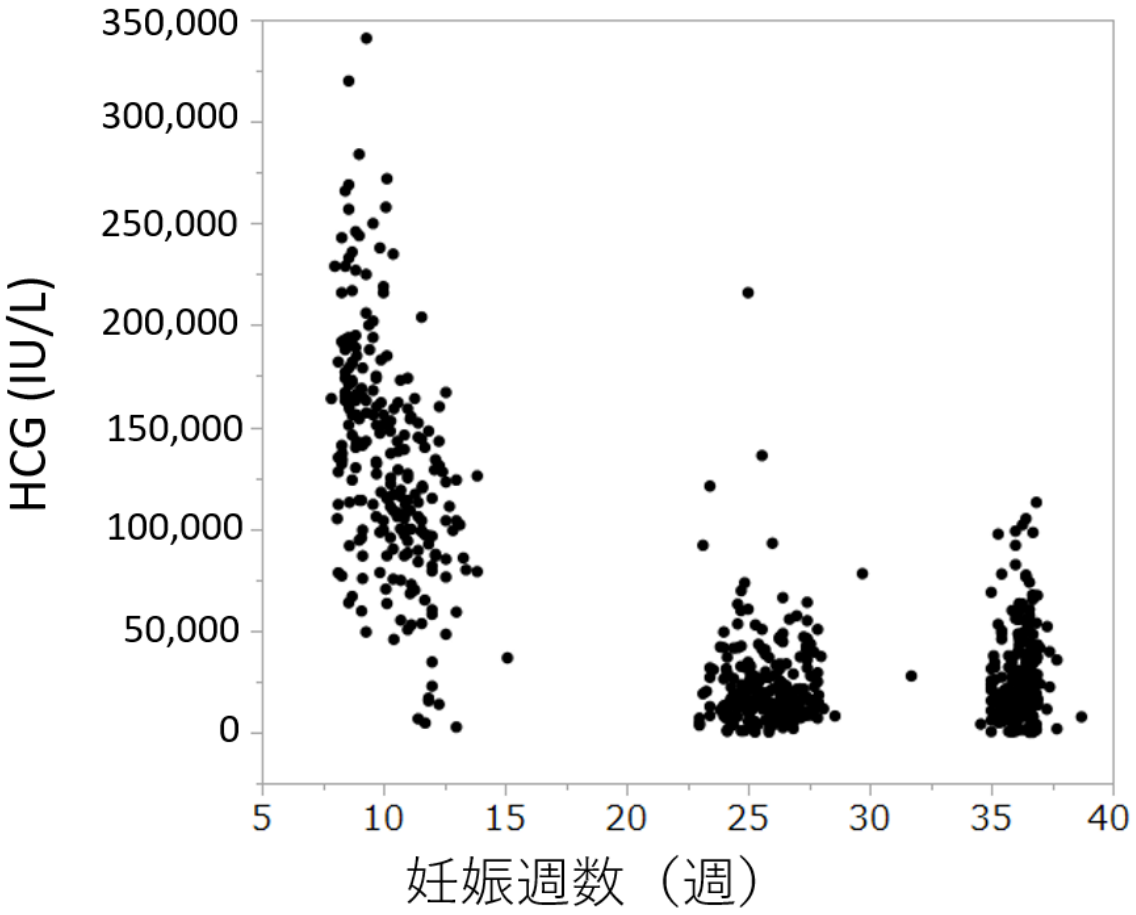


図３．妊娠全期間の HCG 推移

245 人の初期、中期、後期すべての HCG を図に示す。HCG は妊娠初期に高く、妊娠中期以降は低下する。

6-4-6.　妊娠初期のケトン体、HCG と新生児体型の関係

新生児の体型と妊娠初期の 3 ヒドロキシ酪酸、HCG に相関関係があるかを検討したが、出生時体重、身長、頭囲、胸囲に有意な相関関係は見られなかった。3 ヒドロキシ酪酸が高くなると頭囲が大きくなるという仮説通りの結果は得られなかった（図４）。

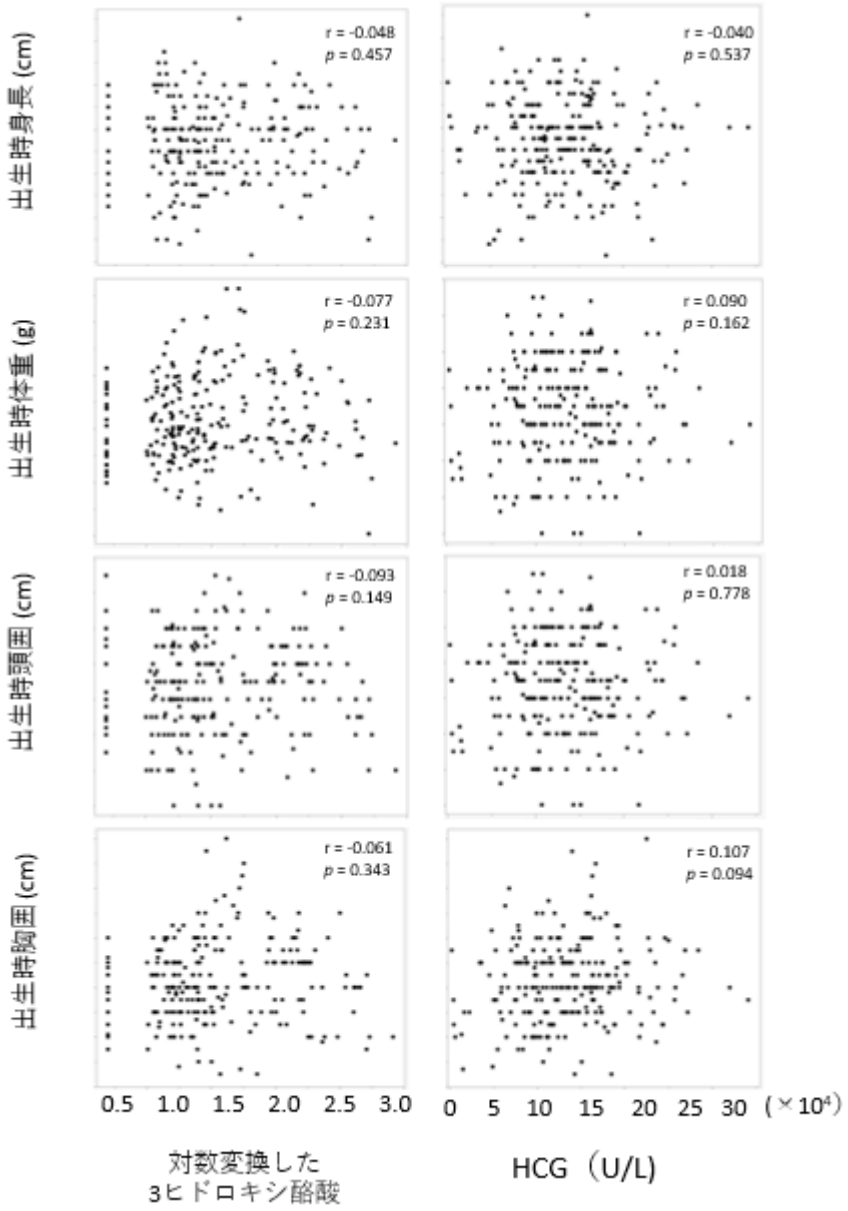


図４．ケトン体、HCG と新生児体型の相関

3 ヒドロキシ酪酸と児頭囲の相関は見られず、頭囲以外の指標でも相関関係は見られなかった。HCG でも同様に相関関係は見られなかった。

6-4-7.　胎盤重量とケトン体、HCG、新生児体型の関係

HCG は胎盤で産生されるので、胎盤重量と相関があるかを検討したが相関関係は見られなかった。また 3 ヒドロキシ酪酸と胎盤重量も相関関係は認められなかった。胎盤重量と出生時体重には相関関係が認められ（r=0.455、p<0.001）、これは過去の報告と一致する結果であった（図５）。

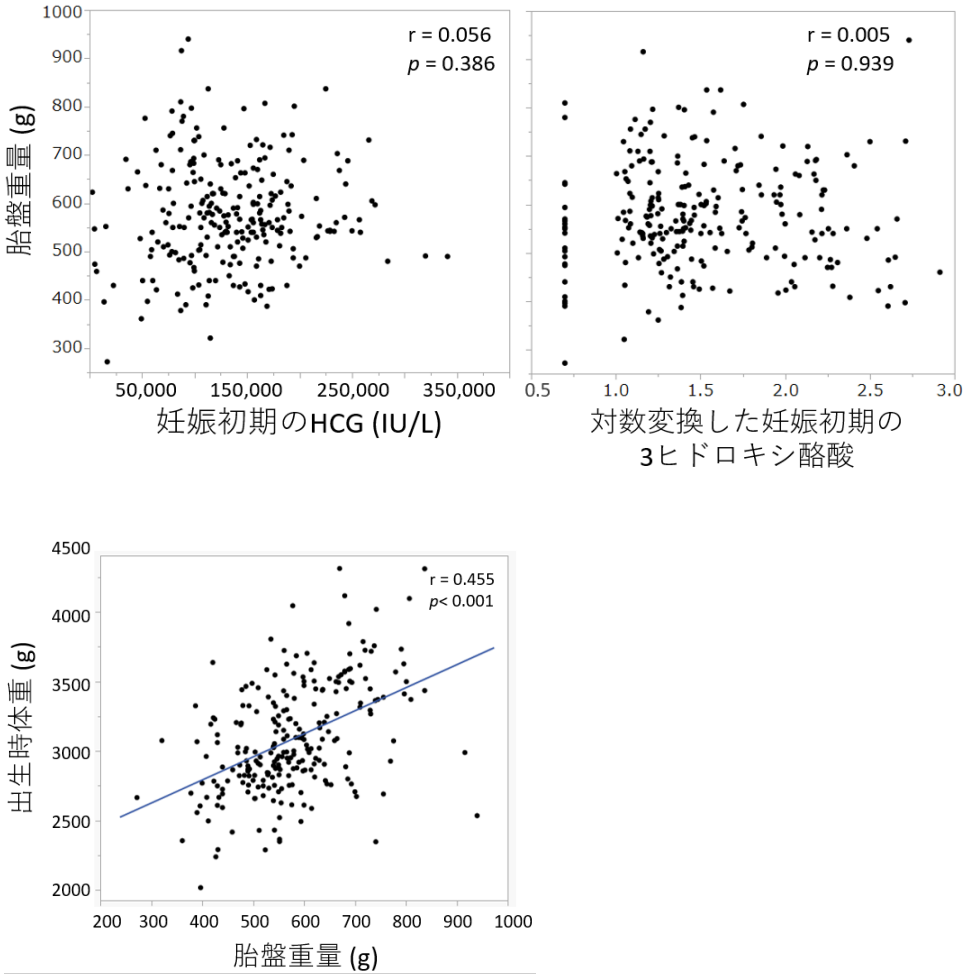


図５．胎盤重量と HCG、3 ヒドロキシ酪酸、出生時体重の相関

胎盤重量と HCG には相関は見られず、胎盤重量と 3 ヒドロキシ酪酸も相関は見られなかった。胎盤重量と出生時体重には相関関係が見られた（r=0.455、p<0.001）。

6-4-8.　体重減少群の特徴

つわりが重症化し、食物を摂取できなくなる期間が長くなると母体の体重減少が起こる。つわりの重症度を評価するために、妊娠中の体重減少の有無で検討した。88 人は妊娠中の体重減少があったつわりの影響が大きかった群、157 人は体重減少がなかったつわりの影響が小さかった群と考えた。体重減少群では、3 ヒドロキシ酪酸の濃度が非体重減少群よりも高く、つわりが重いほど母体血中ケトン体濃度が高くなると考えられた。周産期予後には 2 群間に有意差は認められなかった。体重減少群では妊娠前 BMI が高かったが、出産時の BMI で有意差は認められなかった（表５）。

表５　妊娠中の体重減少の有無

	体重減少群	非体重減少群	*p*-value
患者背景			
患者数（人）	88	157	
身長（m）	1.58±0.05	1.58±0.06	0.345
妊娠前体重（kg）	54.8 ±11.8	52.2±9.3	0.058
妊娠前 BMI（kg/m^2）	22.0±4.2	20.9±3.1	0.025
妊娠中最低体重（kg）	53.0±11.4	52.2±9.3	0.537
妊娠中体重減少（kg）	1.78±2.0	Not Available.	
妊娠中体重増加率（%）	19.3±7.0	23.9±8.1	<0.001
分娩時体重（kg）	62.8±11.1	64.3±9.8	0.274
分娩時 BMI（ kg/m^2）	25.2±3.8	25.8±3.2	0.193
分娩週数（週）	39.2±1.1	39.0±1.2	0.362
出生時身長（cm）	49.7±1.6	49.3±1.9	0.091
出生時体重（kg）	3.08±0.35	3.08±0.41	0.981
出生時頭囲（cm）	33.6±1.3	33.3±1.3	0.114
出生時胸囲（cm）	32.3±1.5	32.2±1.7	0.397
妊娠初期の血液指標			
総ケトン（μmol/L）	46.0 (5-934)	34.0 (5-541)	0.005
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	33.0 (5 -821)	23.4 (5-539)	0.008
アセト酢酸（μmol/L）	5.0 (5 -140)	5.0 (5-113)	0.630
HCG（IU/L）	137000 (4640-341000)	129000 (2620-284000)	0.207

患者背景は平均値 ± 標準偏差、血液指標は中央値（範囲）で表記。

6-5. 考察

本研究では以下の 4 つの結果が得られた。第一につわりがある妊娠初期に最も血中ケトン体濃度が高くなると予想していたが、妊娠後期の方が高い事が判明した。第二につわりの影響で栄養不良となり、脂質代謝によって産生されるケトン体や、つわりの一因と考えられている HCG が胎児の発育に有利に働く可能性があると言う仮説を検証したが、これらと出生時体重、身長、頭囲、胸囲から確認される体型との間に相関は認められなかった。第三に妊娠初期に体重減少した妊婦は、妊娠前の BMI が高くケトン体濃度も高い事が判明した。第四に胎盤重量と HCG、3 ヒドロキシ酪酸には相関は見られなかったが、出生時体重とは正の相関が見られた。

妊娠初期よりも妊娠後期にケトン体濃度が上昇する傾向は、妊娠中期の採血の際に血糖負荷試験を行わない帯広厚生病院の妊婦において顕著に見られた。全妊婦のケトン体濃度の推移を見ると、初期から中期で一度減少し、後期で上昇している様に見えるがこれは妊娠中期検査の際に、50g ブドウ糖内服による負荷試験を行い 1 時間後に採血を行っている影響と考えられた。妊娠後期に妊娠初期よりもケトン体濃度が上昇する理由は、妊娠後半に胎児が必要とする栄養量が増加し、それを補うために母体の脂質代謝が亢進する事などが考えられる。今回の研究ではケトン体濃度の上昇に生物学的意義があると仮説を立てていたが、ケトン体濃度の上昇は、食事が取れない時でも胎児に十分な栄養を与えるための母体のストレスに対する防御反応の結果を見ているだけの可能性もある。今回、妊娠後期の 3 ヒドロキシ酪酸濃度の上昇が多くの妊婦で起こる生理的変化として観察されたが、妊娠後期の 3 ヒドロキシ酪酸濃度の上昇は子供の知能に悪影響を及ぼすという過去の報告がある（Rizzo T. et al., 1991)。また幼児期にケトアシドーシスを発症した場合にも、児の脳の発達が悪くなるという報告もある（Aye T, et al., 2019)。高ケトン状態が脳の発育に悪い影響があるのであれば、妊娠後期に生理的に 3 ヒドロキシ酪酸濃度が上昇する事は矛盾する可能性もあるが、先行研究（Rizzo T. et al., 1991; Aye T, et al., 2019）の対象集団がいずれも糖尿病患者を多く含んであり、糖尿病がない集団においても同様な傾向があるとは言えず、本研究の妊娠後期に 3 ヒドロキシ酪酸濃度が上昇した事実の生理的意味付けについてはさらなる検討が必要である。

ケトン体は脳神経保護作用がある（Kim Y D, et al., 2007; Van D L, et al., 2017）という点に着目し、妊娠初期のケトン体濃度が高いほど新生児の頭囲が大きくなると仮説を立てたが相関は見られず、脳の成長の指標として、頭囲だけでは不十分の可能性があると思われた。しかし、出生時点で脳機能を評価する事は困難であり、児が成長してからの評価では環境要因が大きくなるものと考えられた。妊娠中のケトン体濃度が児の脳の成長にどのような影響を及ぼすのかは不明のままであり、今後新生児の脳機能を評価する方法が発見されると検証できる可能性がある。また、HCG と新生児体型にも相関はなく、妊娠

初期の HCG はつわりの症状と関連があるとしても(Johanne D, et al., 2018)、児の成長には影響を及ぼさないと考えられた。

つわりの影響を評価する方法として、ケトン体ではなく母体の体重減少にも注目した。体重減少の原因はつわりだけとは断定はできないが、妊娠中に体重減少があった妊婦をつわりの影響が大きかった群、体重減少しなかった妊婦をつわりの影響が小さかった群に分けると、つわりの影響が大きかった群は妊娠前の BMI が高かった。妊娠中の体重増加が大きいほど、妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群を発症するリスクが高くなる事が知られている（Goldstein F R., 2017; Bouvier D, et al., 2019; Dude M A, et al., 2020)。妊娠前 BMI が高いほどつわりが重症化するという結果から考えると、つわりの利点は妊娠中の過度な体重増加を抑制し妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症を予防していると言う仮説を立てる事ができる。妊娠糖尿病は子宮内胎児死亡のリスクが高くなり、また巨大児になるリスクも高くなるが（Kyozuka H, et al., 2021)、巨大児となると経腟分娩困難となり母児ともに命を落とす事もある。妊娠糖尿病は妊娠高血圧症候群の発症リスクも上昇させ、妊娠高血圧症候群は重症化すると母体死亡につながる（Nair M, et al., 2017)。現在の医療では、いずれの疾患も治療法は確立し帝王切開による介入などでこれらの疾患で母児死亡となる場面は少なくなっているが、かつて帝王切開が普及する前はこれらの疾患で命を落とす妊婦も多かった。過度な体重増加を抑制し、これらの疾患の発症を予防していると仮定すると、妊娠初期のつわりにも生物学的意義があると考えられた。しかし、妊娠前 BMI が高い妊婦の体重減少の理由には、妊娠初期の栄養指導や自らの意思により体重増加しない様な生活習慣を取る可能性も考えられ、妊娠前 BMI が高い群の体重減少は必ずしもつわりの影響のみとは言い切れない。つわりに本当に生物学的意義があるかどうかは、肥満である妊婦を対象として、早産期での分娩となった症例も除外せずに、つわりの重症度（体重減少率やケトン体濃度）と周産期予後を比較する研究で証明できる可能性がある。さらに次の研究の際には、つわりによる体重減少か生活習慣の改善に伴う体重減少かを判別するために、アンケートを行う事も有効と思われる。

胎盤重量と出生時体重には正の相関がある事は知られており（Nascente LM, et al., 2020; Salafia M C, et al., 2008)、今回の研究でも正の相関が見られ（$r=0.455$、$p<0.001$)、過去の報告と一致する結果であった。HCG は絨毛合栄養膜細胞層で産生されるため（Cole LA, et al., 2010）妊娠初期の HCG 濃度と胎盤重量の正の相関がある事を予想していたが、有意な関連性は見られず、HCG と新生児体型にも相関は見られなかった。HCG の推移は妊娠 8 週でピークになっている事が判明しこれは国際研究の報告と一致しており（Korevaar M I T, et al., 2015)、日本人女性の HCG の傾向は欧米人女性と同じである事を示している。HCG はつわりの病勢と一致して推移するが、それ以外の生物学的意義や周産期予後との関連は判明しなかった。

今後の展望として、早産や妊娠高血圧症候群の症例を含めて臨床研究を行い、体重の変化、HCG の推移、ケトン体値と周産期予後を比較すると、つわりの生物学的意義が見つかる可能性がある。

7. 第 3 章　妊娠・分娩後の栄養状態と産後うつに関する検討

7-1. 緒言

我々は、第 2 章でつわりの生物学的利点を血中ケトン体濃度の上昇にあるのではないかと考えて、ケトン体と児の体型の関係性を調べる研究を行ったが関係性は見いだせなかった。この研究の過程で、ケトン体は生体内において脳細胞の炎症とアポトーシスを抑制し、脳細胞に保護的に働くと言う研究結果が多数ある事がわかった（Dafan S, et al., 2015; Van DA, et al., 2005; Yun HY, et al., 2015)。3 ヒドロキシ酪酸と同様の抗酸化作用を持つ n-3 系脂肪酸は産後うつを予防する様に働き、ケトーシスはうつ病を改善するとも言われている（Lin YH, et al., 2019; Morris G, et al., 2020）また妊娠後期にはケトン体濃度は生理的に上昇する事も判明した。これらの事実を踏まえて、妊娠後期のケトン体濃度の上昇は、胎児の成長と関連があるのではなく、母体の脳細胞に保護的に働く作用があるのではないかと考えた。すなわち、妊娠後期の母体血中ケトン体濃度の上昇により母体脳細胞が保護され、産後うつを抑制する働きがあるのではないかと仮説を立てた。

近年、周産期領域において日本で産後うつによる自殺の増加が問題となっており、妊娠中から産後 1 年間の母体死亡原因として最も多いものとされている。東京都監察医務院の資料によると、東京 23 区において 2015 年～2022 年までの妊婦・産後女性の自殺数は 25 人で 10 万出生当たり 5.4 人となっている（Takeda J, et al., 2022)。妊娠を契機に精神障害が悪化する事も知られており、産後 0-90 日での精神障害の発生率は 1000 人・年あたり 11.3 人であり、出産しなかった女性の 3.8 人・年より多くなっている（Munk-Olsen T, et al., 2015)。日本では産後うつの早期発見のために、1996 年にエジンバラ産後うつ質問票（Edinburgh Postnatal Depression Scale（EPDS））の有用性が示され(Okano T, et al., 1996)、それ以降 EPDS が普及し、EPDS スコアが高いほど産後うつのリスクが高いと考えられている（Kubota C, et al., 2020)。また過去の報告ではビタミン D 欠乏や甲状腺機能の低下、貧血なども産後うつのリスク因子と報告されている（Aghajafari F, et al., 2018; Jerry G, et al., 2018; Corwin J E, et al., 2003)。ビタミン D は核内受容体を介して遺伝子の発現を抑制し、強い抗炎症作用と神経保護作用を示す事が知られており（Rai N S, et al., 2021)、鉄欠乏状態は海馬、線条体の神経伝達物質に影響を与え、うつ病を引き起こす機序が考えられている(Shah E H, et al., 2021)。もし妊娠中から産後にかけての栄養状態と EPDS の関連性が判明すれば、産後うつの早期発見と治療が可能になるかもしれないと考え研究を計画した。

また産後うつの女性において、必ずしも自殺に至らないとしても bonding 障害（児への愛着形成がすすまない）も問題視されており（Dubber S, et al., 2015)、愛着形成が進

まないと虐待や育児放棄となってしまう場合があり、日本において児童虐待の件数が年々増えている事も社会的問題となっている（Morioka H, et al., 2022)。日本においては、児への愛着形成がすすんでいるかを bonding score で評価するが、これに関しても EPDS との関連を調べる事にした。

7-2. 目的

妊娠中から分娩後にかけてのケトン体（総ケトン、3ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸)、ビタミンD、甲状腺機能（Thyroid stimulating hormone（TSH)、Thyroxine)、鉄動態（フェリチン、血清鉄、Total iron binding capacity（TIBC)）とEPDS、bondingに関連があるかを調べる。

7-3. 方法

市内の産婦人科一次施設（福住産科婦人科クリニック）で分娩予定の妊婦で、2021年1月から2021年6月までの間に出産予定の方を対象とし、実際に検体採取を行ったのは2020年9月から2021年7月までであった。全参加者が、妊娠中期、後期、分娩後1日、分娩後1か月の各時期に血液サンプルを採取し、ケトン体（総ケトン、3ヒドロキシ酪酸、アセト酢酸)、ビタミンD、甲状腺機能（TSH, Thyroxine)、鉄動態（フェリチン、血清鉄、TIBC）について計測した。妊娠中期は妊娠24週～27週で、妊娠後期は妊娠33週～35週で採血を実施した。今回の研究で特に注目したケトン体に関しては全ての時期で計測しているが、他の項目に関しては産後1日の検体では計測を行っていない。分娩週数が36週未満の早産、他院へ転院となった妊婦、帝王切開で分娩となった妊婦は除外した。帝王切開で分娩となった妊婦を除外した理由は、帝王切開で分娩となった妊婦の方が産後うつになりやすいという先行研究があったためで（Sun L, et al., 2021)、今回の検討では特にリスクのない経腟分娩妊婦に限定した。EPDSとbondingは産後3日目と産後1か月健診時に妊婦に対して質問票を渡し、自分で記載してもらったものを回収し点数化した。EPDSは10個の質問事項があり、30点満点で点数が高いほど産後うつの傾向があると考えるものであり、日本の基準では9点以上から陽性としているので、今回の検討でも9点を基準値として用いた。Bondingも10個の質問事項があり、30点満点で点数が高いほど児に対して否定的な気持ちが強く、愛着形成が進んでいないと考える。

得られた血清は測定するまで-80℃で保管した。測定方法に関しては、総ケトンはTKB-L（KAINOS)、3ヒドロキシ酪酸とアセト酢酸は3HB-L（KAINOS）を用いた。鉄動態に関してフェリチンはARCHITECT Ferritin(アボットジャパン)、鉄は Quick Auto Neo Fe（Shino-Test)、TIBCはQuick Auto Neo UIBC(Shino-Test)をそれぞれ用いた。FT4はFT4・アボット（アボットジャパン)、TSHはアーキテクト・TSH（アボットジャパン)、ビタミンDはエクルーシス試薬ビタミンDトータルⅡ（ロシュ・ダイアグノスティックス）を用いて、すべて株式会社LSIメディエンスにて計測した。結果の解析には、JMP Pro16 statistical software packageを用いた。2群間の比較はt検定またはWilcoxon検定、妊娠中期、後期、産後で取得した対応ある3群以上の差の検定は、Friedman検定を使用した。単回帰分析を用いて、EPDSとケトン体、ビタミンD、甲状腺機能、鉄動態、

bonding との関係を検討した。今回の検定では、EPDS との関連を調べるために同一集団に対し 6 回の異なる方法で検定を行っており、多重検定の問題を解消するため、すべての解析において、統計学的有意差は $p<0.0083$（=0.05/6）とした。相関の有無に関しては r=0.3 以上もしくは r=-0.3 以下を相関ありとした。本研究は北海道大学病院の倫理委員会で承認を得ており（019-0391)、研究に参加するすべての妊婦に署名による同意の取得を行った。

7-4.　結果

7-4-1.　研究デザイン

126 人の妊婦が研究に参加した。13 人は帝王切開での分娩、7 人は他院へ母体搬送、2 人は里帰り分娩での転院、5 人は検体不足のため除外した。結果を解析する対象は 99 人となった（図１）

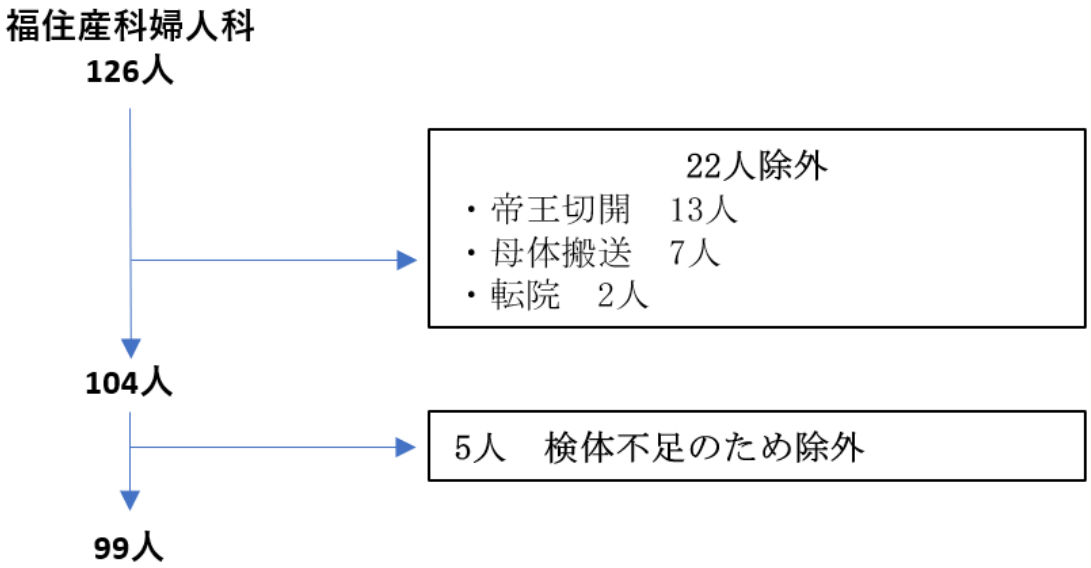


図１　研究デザイン

7-4-2.　研究対象者の背景

研究対象者についてその背景をまとめた。99 人のうち、53（53%）人は初産婦であった。出産時の平均年齢は 30.3 歳、妊娠期間は 39.3 週であった。採血の実施時期は、中期 26.4 週、後期 34.8 週で、全ての参加者は産後 1 日で採血を実施した。産後 1 か月健診の受診時期は、産後 31.9 日であった（表１）。

表１　99 人の単体妊婦の背景

初産婦	53 (53%)
年齢（年）	30.3±3.9
身長（m）	1.59±0.05
妊娠前体重（kg）	53.1±6.9
妊娠前 BMI（kg/m^2）	21.0±2.4
妊娠中体重増加（kg）	10.6±3.5
分娩週数（週）	39.3±0.8
36 週での早産	1 (1.0%)
児の性別	
男児	50 (51%)
出生時体重（kg）	3.1±0.3
出生時身長（cm）	48.7±1.6
出生時頭囲（cm）	32.3±1.4
出生時胸囲（cm）	31.5±1.4
検査週数（週）	
妊娠中期	26.4±0.7
妊娠後期	34.8±0.5
産後 1 日	1±0
産後 1 か月	31.9±3.6
EPDS 点数（産後 3 日）	3.39 ±3.1
EPDS 点数（産後 1 か月）	2.85±3.0
ボンディング点数（産後 3 日）	1.40±1.6
ボンディング点数（産後 1 か月）	0.70±1.0

数値は平均値 ± 標準偏差で表記。

7-4-3.　全研究期間の血液指標

妊娠初中期、後期、産後１日および産後１か月の３ヒドロキシ酪酸濃度の中央値はそれぞれ 15.3、42.0、18.2 および 30.7μmol/L であった。産後１か月の３ヒドロキシ酪酸濃度の中央値は産後１日よりも高かった。ビタミン D、甲状腺機能、鉄動態に関しても、検査時期により差が見られた（表２）。

表２．全期間の血液指標

	妊娠中期	妊娠後期	産後１日	産後１か月	*p*-value
血液指標					
総ケトン（μmol/L）	33.4 (17.9-210)	75.6 (32.1-367)	33.2 (14.2-75.1)	48.0 (23.4-221)	<0.001
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	15.3 (6.3-138)	42.0 (15.3-265)	18.2 (9.0-45.5)	30.7 (14.0-143)	<0.001
アセト酢酸（μmol/L）	16.8 (8.8-72.2)	30.0 (14.8-95.3)	14.2 (4.1-32.2)	18.3 (6.8-68.8)	<0.001
TSH（μIU/mL）	0.82 (0.11-2.18)	1.02 (0.13-2.29)		0.87 (0.21-2.25)	＜0.001
Thyroxine（ng/dL）	0.78 (0.67-0.95)	0.88 (0.75-1.06)		0.93 (0.82-1.09)	<0.001
ビタミン D（ng/mL）	9.6 (6.4-18.3)	8.7 (5-16.5)		11.9 (8.3-20.7)	<0.001
フェリチン（ng/mL）	11.8 (5.5-43.3)	10.2 (5-26.9)		26.5 (9.2-97.3)	<0.001
血清鉄（μg/dL）	76 (29-150)	52 (26-138)		96 (45-165)	<0.001
TIBC（μg/dL）	450 (374-563)	526 (446-670)		380 (300-461)	<0.001

血液指標は中央値（範囲）で表記。

7-4-4.　EPDS と bonding の関係

EPDS と bonding には正の相関があり、相関係数は産後 3 日の時点で r=0.384、p<0.001 であった。分娩後 3 日目と分娩後 1 か月の EPDS にも正の相関があり、相関係数は r=0.534、p<0.001 であった（図 2)。

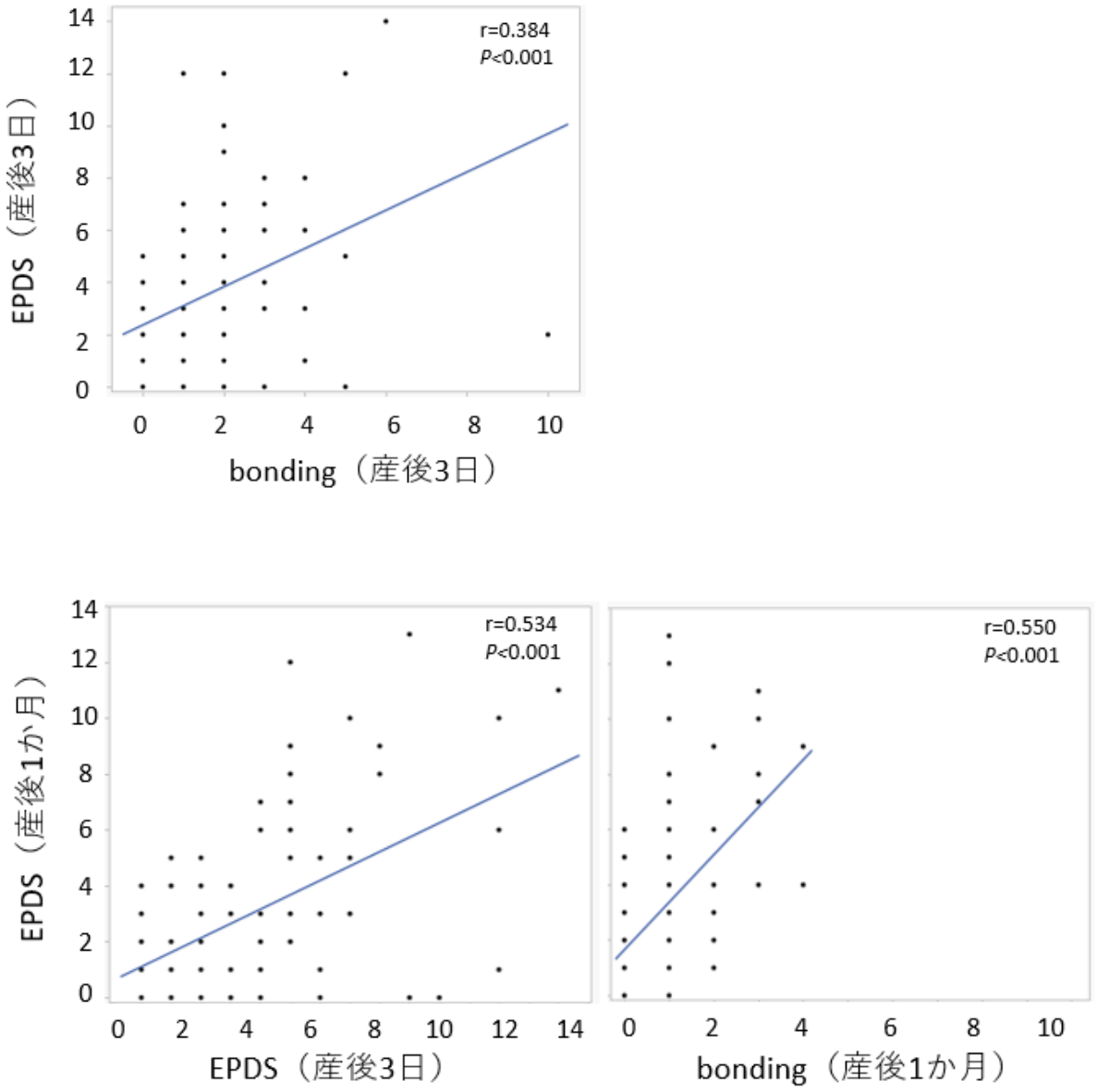


図 2．EPDS と bonding の相関

EPDS と bonding には正の相関を認め、産後うつの傾向が強い人ほど児への愛着形成が進んでいない。また産後 3 日目の EPDS と産後 1 か月の EPDS にも正の相関があり、産後 3 日目で点数が高い人は産後 1 か月でも高い。

7-4-5.　EPDS とケトン体の相関

常用対数変換した 3 ヒドロキシ酪酸と EPDS の相関を見ると妊娠中期のみ正の相関があり、産後 3 日目の EPDS とは r=0.442、p<0.001、産後 1 か月の EPDS とは r=0.367、p<0.001 であった（図３）。仮説では 3 ヒドロキシ酪酸の濃度が高いほど産後うつは抑制されると考えていたが、仮説とは逆の結果が得られた。

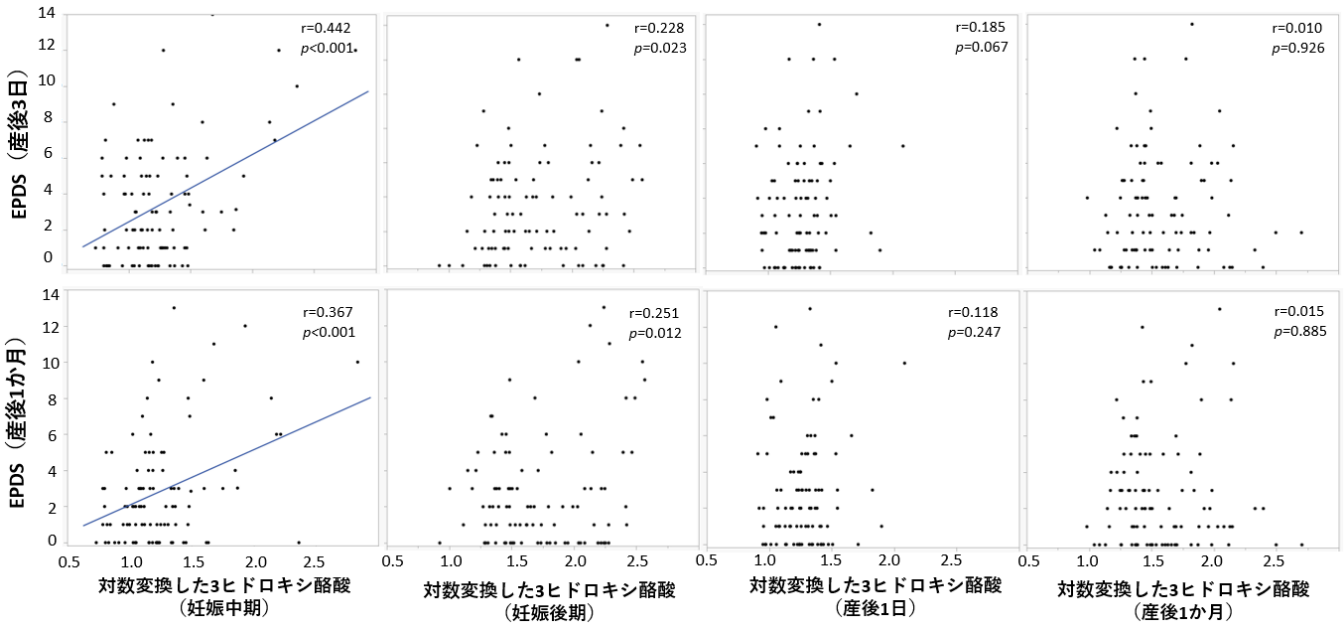


図 3.　EPDS と 3 ヒドロキシ酪酸の相関

産後 3 日目の EPDS と産後 1 か月の EPDS で、それぞれの時期の 3 ヒドロキシ酪酸と相関があるかを検討した。妊娠中期のみ相関が見られたが、その他の時期では見られなかった。

7-4-6.　EPDS と血液データの比較・相関

日本では EPDS は 9 点以上から陽性と定義しており、今回の研究では 7 人（7.1%）の妊婦が産後 1 か月の時点で陽性であった。EPDS 陽性群と陰性群に分けて、産後 1 か月の EPDS とケトン体、ビタミン D、TSH、Thyroxine、フェリチン、血清鉄、TIBC についてその差と相関を調べたが、妊娠中期および後期のケトン体以外には差は認められなかった（表３）。また、これらの値と産後 3 日、産後 1 か月の EPDS に相関関係があるかも調べたが、産後 3 日の EPDS と妊娠中期、産後 1 か月の EPDS と妊娠中期、後期のケトン体とのわずかな正の相関以外に有意なものは見られなかった（表４、表５）。

表３　産後 1 か月の EPDS と血液指標

	EPDS 陽性（9 点以上）	EPDS 陰性（9 点未満）	*p*-value
患者背景			
患者数（人）	7	92	
年齢（年）	29.7±2.8	30.4±4.0	0.679
身長（m）	1.62±0.05	1.59±0.05	0.120
妊娠前体重（kg）	54.1±3.6	53.0±7.1	0.687
妊娠前 BMI（kg/m²）	20.7±2.1	21.0±2.4	0.757
分娩時体重（kg）	63.5±4.2	63.8±7.8	0.934
分娩時 BMI（kg/m²）	24.4±2.7	25.3±2.7	0.373
分娩週数（週）	39.0±1.1	39.3±0.8	0.431
新生児所見			
出生時身長（cm）	47.9±0.7	48.8±1.6	0.154
出生時体重（kg）	3.00±0.23	3.09±0.32	0.435
出生時頭囲（cm）	32.0±1.3	32.4±1.4	0.515
出生胸囲（cm）	30.8±1.3	31.6±1.4	0.159
妊娠中期の血液指標			
検査時期（週）	26.6±0.6	26.4±0.7	0.512
総ケトン（μmol/L）	67.5 (29.2-953)	32.7 (11.5- 354)	0.005
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	39.5 (15.3 -683)	14.5 (5.4- 230)	0.005
アセト酢酸（μmol/L）	29.0 (13.9 -270)	16.5 (4.7- 124)	0.009
TSH（μIU/mL）	0.75 (0.32-1.38)	0.83 (0.01-3.02)	0.357
Thyroxine（ng/dL）	0.86 (0.7-0.87)	0.78 (0.62-1.39)	0.045
ビタミン D（ng/mL）	10.3 (8.9-21.1)	9.5 (4.2-19.5)	0.174
フェリチン（ng/mL）	13.1 (9.0-19.4)	11.7 (5.0-21.7)	0.633
血清鉄（μg/dL）	83 (35-105)	75 (21-210)	0.785
TIBC（μg/dL）	427 (361-571)	451 (332-576)	0.935

妊娠後期の血液指標

検査時期（週）	34.7±0.57	34.8±0.48	0.791
総ケトン（μmol/L）	80.1 (49.7-367)	74.0 (16.5-482)	0.003
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	51.3 (23.6 -292)	40.0 (8.4-370)	0.004
アセト酢酸（μmol/L）	28.8 (16.1-84.6)	30.1 (7.2-115)	0.003
TSH（μIU/mL）	0.52 (0.35-1.42)	1.02 (0.01-2.78)	0.638
Thyroxine（ng/dL）	0.89 (0.76-1.06)	0.88 (0.69-1.29)	0.197
ビタミン D（ng/mL）	9.2 (5.7-13.9)	8.7 (3.6-18.6)	0.909
フェリチン（ng/mL）	10.6 (8.5-16.9)	9.9 (4.3-66.5)	0.042
血清鉄（μg/dL）	79 (35-138)	52 (17-168)	0.557
TIBC（μg/dL）	512 (426-695)	527 (400-691)	0.284

産後 1 日の血液指標

総ケトン（μmol/L）	26.8 (15.0-44.3)	33.5 (11.7-165)	0.207
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	15.3 (10.8-31.7)	19.0 (8.1-121)	0.156
アセト酢酸（μmol/L）	12.2 (3.3-16)	15.1 (2.1- 44.8)	0.712

産後 1 か月の血液指標

産後検査時期（日）	31.3±4.1	32.0±3.6	0.627
総ケトン（μmol/L）	36.9 (16.7-79.9)	49.1 (19.2-606)	0.112
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	24.4 (9.6 -59.6)	30.8 (11.0-505)	0.109
アセト酢酸（μmol/L）	13.4 (7.1 -20.3)	4.2 (19.2-101)	0.160
TSH（μIU/mL）	0.78 (0.21-1.2)	0.892 (0.01-3.2)	0.334
Thyroxine（ng/dL）	0.95 (0.87-1.04)	0.93 (0.73-1.25)	0.525
ビタミン D（ng/mL）	12.2 (10.4-14.5)	11.9 (7.2-23.7)	0.142
フェリチン（ng/mL）	21 (8.4-23.6)	32 (5.8-138)	0.687
血清鉄（μg/dL）	86 (47-136)	96 (25-198)	0.580
TIBC（μg/dL）	400 (282-477)	378 (283-488)	0.995

患者背景は平均値 ± 標準偏差、血液指標は中央値（範囲）で表記。

表４　EPDS と血液指標の相関（産後 3 日）

	相関係数（r）	*p*-value
妊娠中期の血液指標		
総ケトン（μmol/L）	0.478	<0.001
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	0.437	<0.001
アセト酢酸（μmol/L）	0.431	<0.001
TSH（μIU/mL）	-0.170	0.093
Thyroxine（ng/dL）	-0.045	0.656
ビタミン D（ng/mL）	0.102	0.318
フェリチン（ng/mL）	-0.021	0.834
血清鉄（μg/dL）	-0.119	0.241
TIBC（μg/dL）	0.018	0.865
妊娠後期の血液指標		
総ケトン（μmol/L）	0.203	0.044
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	0.202	0.045
アセト酢酸（μmol/L）	0.198	0.050
TSH（μIU/mL）	-0.020	0.845
Thyroxine（ng/dL）	0.213	0.034
ビタミン D（ng/mL）	0.088	0.385
フェリチン（ng/mL）	0.063	0.536
血清鉄（μg/dL）	0.142	0.162
TIBC（μg/dL）	-0.099	0.328
産後 1 日の血液指標		
総ケトン（μmol/L）	0.163	0.108
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	0.173	0.087
アセト酢酸（μmol/L）	0.104	0.305
産後 1 か月の血液指標		
総ケトン（μmol/L）	-0.052	0.607
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	-0.071	0.486
アセト酢酸（μmol/L）	0.027	0.793
TSH（μIU/mL）	-0.130	0.211
Thyroxine（ng/dL）	0.105	0.299
ビタミン D（ng/mL）	0.020	0.841
フェリチン（ng/mL）	0.029	0.774
血清鉄（μg/dL）	0.028	0.103
TIBC（μg/dL）	-0.089	0.379

表５　EPDS と血液指標の相関（産後 1 か月）

	相関係数（r）	*p*-value
妊娠中期の血液指標		
総ケトン（μmol/L）	0.300	0.003
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	0.310	0.002
アセト酢酸（μmol/L）	0.268	0.007
TSH（μIU/mL）	-0.023	0.824
Thyroxine（ng/dL）	0.087	0.395
ビタミン D（ng/mL）	0.112	0.272
フェリチン（ng/mL）	-0.085	0.405
血清鉄（μg/dL）	-0.055	0.587
TIBC（μg/dL）	-0.071	0.487
妊娠後期の血液指標		
総ケトン（μmol/L）	0.331	<0.001
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	0.338	<0.001
アセト酢酸（μmol/L）	0.291	0.004
TSH（μIU/mL）	0.090	0.378
Thyroxine（ng/dL）	0.152	0.133
ビタミン D（ng/mL）	0.164	0.105
フェリチン（ng/mL）	-0.004	0.966
血清鉄（μg/dL）	0.180	0.074
TIBC（μg/dL）	-0.085	0.405
産後 1 日の血液指標		
総ケトン（μmol/L）	0.169	0.095
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	0.171	0.091
アセト酢酸（μmol/L）	0.123	0.225
産後 1 か月の血液指標		
総ケトン（μmol/L）	-0.042	0.678
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	-0.064	0.527
アセト酢酸（μmol/L）	0.050	0.622
TSH（μIU/mL）	-0.011	0.919
Thyroxine（ng/dL）	-0.081	0.428
ビタミン D（ng/mL）	0.246	0.014
フェリチン（ng/mL）	0.161	0.111
血清鉄（μg/dL）	-0.103	0.312
TIBC（μg/dL）	-0.059	0.564

7-4-7.　EPDS の変化量との比較

EPDS が産後 3 日目から産後 1 か月で大幅に変化した褥婦に注目した。EPDS が産後 3 日目から産後 1 か月にかけて 3 点以上増加した群（15 人）と 3 点以上低下した群（21 人）を比較した。全ての時期の全ての血液指標に対して、2 群間の有意差は認められなかった（表６）。

表６　産後 3 日から 1 か月で EPDS の変化が大きかった群の比較

	3 点以上の増加群	3 点以上の低下群	*p*-value
患者背景			
患者数（人）	15	21	
年齢（年）	30.0±3.1	28.9±2.4	0.218
身長（m）	1.58±0.04	1.59±0.06	0.801
妊娠前体重（kg）	53.3±4.3	51.1±6.4	0.255
妊娠前 BMI（kg/m²）	21.3±1.4	20.3±1.9	0.085
分娩時体重（kg）	63.3±3.6	62.0±7.9	0.549
分娩時 BMI（kg/m²）	25.3±1.3	24.6±2.3	0.273
分娩週数（週）	39.1±0.6	39.3±0.8	0.526
妊娠中期の血液指標			
検査時期（週）	26.4±0.6	26.4±0.7	0.866
総ケトン（μmol/L）	37.7 (22.2-123)	41.7 (14.9- 354)	0.987
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	18.1 (6.3 -85.1)	16.8 (6.1- 230)	0.773
アセト酢酸（μmol/L）	16.3 (11.8 -37.6)	21.2 (8.7- 124)	0.547
TSH（μIU/mL）	0.79 (0.05-3.02)	0.76 (0.11-2.19)	0.923
Thyroxine（ng/dL）	0.82 (0.74-0.98)	0.77 (0.65-0.95)	0.182
ビタミン D（ng/mL）	11.0(6.7-21.1)	10.6 (6.3-19.5)	0.724
フェリチン（ng/mL）	13.1 (5.8-31.1)	12.2 (5.5-52.3)	0.923
血清鉄（μg/dL）	74 (23-140)	81 (21-138)	0.835
TIBC（μg/dL）	431 (361-571)	475 (332-566)	0.217
妊娠後期の血液指標			
検査時期（週）	34.6±0.4	34.9±0.5	0.090
総ケトン（μmol/L）	86.8 (34.0-267)	64.9 (32.1-375)	0.378
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	54.8 (19.2 -193)	42.6 (17.0-265)	0.395
アセト酢酸（μmol/L）	30.2 (14.9-84.6)	24.8 (7.2-110)	0.223
TSH（μIU/mL）	1.17 (0.01-2.78)	1.06 (0.26-2.22)	0.835
Thyroxine（ng/dL）	0.89 (0.73-1.14)	0.89 (0.69-1.13)	0.736
ビタミン D（ng/mL）	8.9 (3.6-16.5)	8.8 (5.0-17.4)	0.677
フェリチン（ng/mL）	10.6 (6.1-34.1)	10.8 (6.2-41.6)	0.873
血清鉄（μg/dL）	47 (28-121)	60 (17-138)	0.248
TIBC（μg/dL）	508 (426-695)	540 (414-691)	0.336

	3 点以上の増加群	3 点以上の低下群	*p*-value
産後 1 日の血液指標			
総ケトン（μmol/L）	29.2 (12.1-46.1)	29.3 (17.9- 50.5)	0.974
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	15.7 (8.3-26.3)	17.1 (8.1- 32.1)	0.736
アセト酢酸 （μmol/L）	12.5 (3.8-24.6)	12.1 (4.6- 28.9)	0.553
産後 1 か月の血液指標			
採血時期（日）	31.5±3.5	31.5±3.5	0.962
総ケトン（μmol/L）	48.0 (16.7-7193)	49.0 (23.2-606)	0.949
3 ヒドロキシ酪酸（μmol/L）	30.9 (9.6-107)	28.3 (12.1-505)	0.987
アセト酢酸（μmol/L）	20.4 (7.1-86.1)	19.4 (5.5-101)	0.949
TSH（μIU/mL）	1.11 (0.01-1.9)	0.76 (0.21-2.65)	0.422
Thyroxine（ng/dL）	0.93(0.84-1.25)	0.96 (0.83-1.17)	0.847
ビタミン D（ng/mL）	11.5 (7.6-16.5)	11.1 (7.9-23.7)	0.630
フェリチン（ng/mL）	23.1 (9.2-75.6)	25.2 (7.7-116)	0.885
血清鉄（μg/dL）	105 (47-198)	102 (34-188)	0.441
TIBC（μg/dL）	368 (282-477)	380 (331-488)	0.282

患者背景は平均値 ± 標準偏差、血液指標は中央値（範囲）で表記。

7-4-8.　3 ヒドロキシ酪酸の変化量と EPDS の関係

3 ヒドロキシ酪酸の変化量と EPDS の相関を見るため、3 ヒドロキシ酪酸について産後 1 か月の値から妊娠後期の値を引いたものと産後 1 か月の EPDS で検討した。3 ヒドロキシ酪酸の変化量と EPDS の間には、r=−0.176、p=0.082 で相関は見られなかった。（図４）。

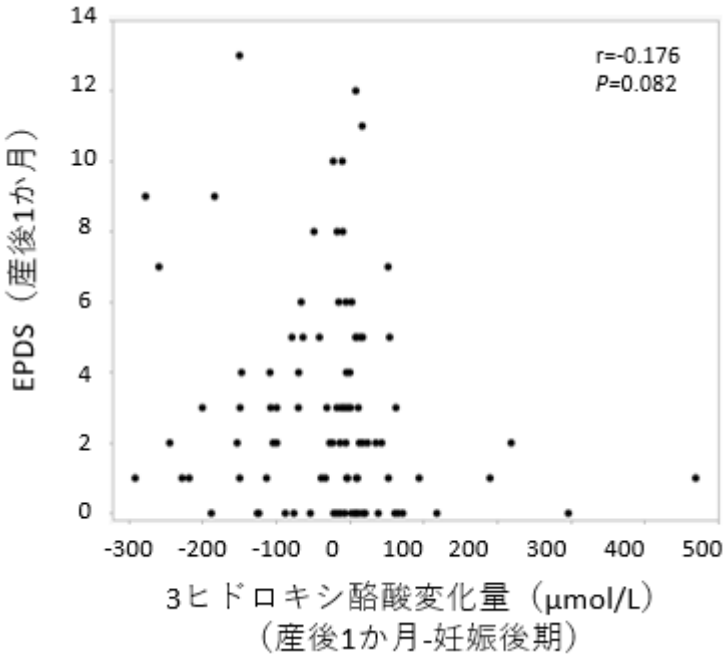


図４．3 ヒドロキシ酪酸の変化量と産後 1 か月の EPDS の関係

3 ヒドロキシ酪酸の変化量（産後 1 か月-妊娠後期）と産後 1 か月の EPDS には相関を認めなかった。

7-5. 考察

本研究では妊娠中および産後の栄養状態と EPDS の間に関連性があるかを調べる事を目的とし、妊娠中期から産後 1 か月の血液検体採取を行った。本研究では主に、以下の 3 つの結果が得られた。第一に 3 ヒドロキシ酪酸の血中濃度は、妊娠中期から後期にかけて上昇し、産後 1 日で低下する。しかし、産後 1 か月で再び上昇が見られる。第二に、EPDS と血液指標の関係を見ると、妊娠中期および後期のケトン体値以外には相関は認めなかった。第三に産後 3 日目と産後 1 か月の EPDS には正の相関があり、また EDPS と bonding にも正の相関が見られた。

今回の研究でも妊娠中期から妊娠後期のケトン体濃度の上昇が見られ、これは第 2 章の研究結果と一致しており、なおかつ今回の研究の対象者は合併症のない正常妊婦ばかりであったので、やはり妊娠後期には生理的にケトン体濃度が上昇する可能性が示された。ケトン体値を比較すると、今回の研究の方がケトン体濃度は低くなっており、これは患者背景による違いと思われる。すなわち、今回の研究は特にリスクのない健康な妊婦が集まる一次施設の患者を対象としているからと考えられた。今回新たに、産後のケトン体濃度の推移についても判明し、産後 1 日ではケトン体濃度は妊娠後期より低下するが、産後 1 か月では再上昇する事がわかった。産後 1 日でケトン体濃度が低下するのは、妊娠が終了し必要とする栄養量が減った影響と考えられるが、産後 1 か月で再上昇する理由はまた必要とする栄養量が増えた影響、つまり授乳の影響ではないかと考えられる。厚生労働省の日本人の食事摂取基準によると、授乳婦は推定エネルギー必要量+350kcal/日の摂取が必要となる。今回の研究では授乳状況については調査しておらず、今後は授乳とケトン体の関係を検討する研究も有用であると思われる。

3 ヒドロキシ酪酸が脳細胞に保護的に働く（Majrashi M, et al., 2021）という作用から、この研究では、3 ヒドロキシ酪酸の濃度が高いほど EPDS スコアが低くなり、産後うつが発生しにくくなるという仮説を検証した。3 ヒドロキシ酪酸には脳細胞を保護する抗酸化作用がある事が示されており、3 ヒドロキシ酪酸はアルツハイマー型認知症、パーキンソン病、ハンチントン病、てんかんなどの疾患に対してその病勢を抑制する様に働く事が示されている（Kim Y D, et al., 2007; Van D, et al., 2016; Simeone T, et al., 2018)。しかし今回の研究では、妊娠中期および後期のケトン体以外に EPDS とは関連が見られなかった。妊娠中期のケトン体と EPDS の関連は、EPDS 陽性群でケトン体濃度が高く、ケトン体濃度と EPDS には正の相関を認めた。この関係は、ケトン体が産後うつに抑制的に働くという仮説と真逆の結果であった。妊娠中期と後期に EPDS 陽性群でケトン体濃度が高いのは、うつ状態の人は活動性が低下し、食欲が減退する影響の可能性が考えられた。さらに EPDS が産後 3 日目から産後 1 か月で 3 点以上上昇した群と 3 点以上低下した群に分けた検討や、妊娠後期から産後 1 か月にかけての 3 ヒドロキシ酪酸濃度の変化量と EPDS の関係をみるなどの検討も追加したが、有意なものは見られなかった。妊娠後期

に高かったケトン体濃度が産後1か月にかけて急激に低下すると抑うつ状態になりやすいのではないかと考えられたが、関連は見られなかった。この結果からは、妊娠中から産後1か月にかけてのケトン体はEPDSを改善も悪化させない事が示唆された。また、その他の栄養状態として過去に産後うつと関連があると報告されているビタミンD、甲状腺機能、鉄動態とEPDSに関連があるかも検討したが（Aghajafari F, et al., 2018; Jerry G, et al., 2018; Corwin J E, et al., 2003)、有意なものは見られなかった。ビタミンDは低値であると産後うつになりやすいという報告があるが（C-W Fu, et al., 2015; Robinson M, et al., 2014)、ビタミンDは主に日光を浴びることで産生される（JMcCann C J, et al., 2008)。この研究期間中、日本は新型コロナウイルス流行のため多くの人が外出を控えており、産後うつの人とそうではない人の行動様式があまり変わらなかったため差が出なかった可能性もあると思われた。また、貧血や甲状腺に関しても産後うつと関連があるとする報告もあったが（Jerry G, et al., 2018; Corwin J E, et al., 2003; Lin Y-H, et al., 2019)、今回の研究の対象者は1次施設の特に合併症のない妊婦であった事と、産後うつを発症する要因には年齢、多産、家族歴、既往歴、社会的支援の有無など多数の要因があると考えられており（Hartmann M J, et al., 2017)、血液指標や栄養状態から産後うつを予測する事は困難であったと思われた。

EPDSのみに注目すると産後3日目と産後1か月のEPDSには正の相関があり（r=0.534、p<0.001)、さらに産後3日、1か月ともにEPDSはbondingとも正の相関が見られた（r=0.384, p<0.001, r=0.550 p<0.001)。産後3日目のEPDSの平均値は3.39点で、産後1か月の平均値は2.85点であり産後時間が経過するに従い、EPDSは低下していくと言う過去の報告と一致していた（Magawa S, et al., 2022; Aydemir S, et al., 2020)。ケトン体濃度はこれと逆の挙動を示し、産後1日目に低値であり産後1か月で上昇したので、これに関してはケトン体の上昇により産後うつが抑制されると言う仮説通りの変化ではあったが、産後1か月のケトン体濃度とEPDSには相関は見られなかった。今回の研究では、すべての対象者が産後3日目と産後1か月にEPDSとbondingに関する質問に回答していた。産後1か月のEPDSと産後3日目のEPDSには正の相関があり、産後早期からEPDSを行う事で、産後1か月でEPDSが高い人を早期に発見でき、産後うつの発見につながる可能性が示された。近年、今回の研究内容と同じ結果の報告があり産後早期のEPDSの重要性が強調されている（Magawa S, et al., 2022)。また、産後1か月のEPDSとbondingにも正の相関が見られており、産後うつの女性は児に対する愛着形成も進みにくい事がわかった。産後3日目でEPDSを行うのはあまり一般的ではないが、産後早期にEPDSを行うと、産後うつを早く発見し、母児の健康を守れる可能性があると言う意義が示された。今回の研究の限界として、産後うつのスクリーニングとしてEPDSを用いる事は一般的であるが（Takehara K, et al., 2018; Berg I.A, et al., 2017; Gur B E, et al., 2014)、スクリーニング陽性者の中には実際に産後うつを発症していない人も入って

いるため、EPDS との相関を見るのは、産後うつと栄養状態を評価する研究デザインとして必ずしも適切ではなかった可能性がある。EPDS ではなく、実際に産後うつの診断がついた人と産後うつではない人でケトン体、ビタミン D、甲状腺機能、鉄動態を比較すると有意差が見られた可能性がある。また今回は正常妊娠についての検討であり、甲状腺疾患の既往歴や内科疾患を合併し貧血になっている妊婦などハイリスク症例をや帝王切開症例を除外している事を、結果を解釈する上で注意しなければならない。さらに今回の研究では産後 1 か月までしか経過を追えていないので、その後の栄養状態がどの様に変化して、産後うつに影響しているかが不明である。産後うつは産後 1 か月後以降に悪化する事もあるので諸外国ではより長期間に渡り経過を見ており（Moraes G P, et al., 2017; Loyal D, et al., 2020)、日本でも長期的な母児への対応が重要と考えられた。

また今後の展望としては、産後 3 か月、6 か月と長期に渡り母児と栄養状態の関係を見ていく研究や、内科疾患や帝王切開後など産後うつハイリスク症例を含めた検討を行うと、栄養状態と産後うつの関係、栄養状態の重要さが判明する可能性がある。

8. 結論

本研究では以下の点を明らかにした。

・妊娠後期では妊婦のおよそ 1/5 が貧血となり、ほぼすべての妊婦が鉄欠乏状態となる。

・妊娠初期のヘモグロビン値が妊娠後期の貧血を予測する最も効率的な指標であり、cut off を 12.6g/dL とすると、感度 83%、特異度 59%で予測できる。

・妊娠中のケトン体濃度は、妊娠初期よりも妊娠後期で高くなる。産後 1 日目に低下するが、産後 1 か月で再上昇する。

・妊娠初期のケトン体濃度、HCG と新生児の体型には関係性が見られない。

・EPDS は妊娠中期および後期の母体のケトン体濃度と正の相関が見られるが、ビタミン D、甲状腺機能、鉄動態とは関係性は見られない。

本研究では妊娠中の栄養状態が妊娠、新生児、また母体へどの様な影響があるかを調べた。貧血に関しては、妊娠後期にはほとんどの妊婦で鉄欠乏状態となるため血清鉄やフェリチンなどの指標では正確に貧血を予測する事はできず、ヘモグロビン値が最も有用である事がわかった。ヘモグロビンは現在の妊婦健診でも妊娠中に計測する項目に含まれており、追加の検査を必要とせずに妊娠後期の貧血を妊娠初期の段階から予測できる点で医療経済的にも優れていると思われた。今後はこの指標を用いて、妊娠中の貧血が予測される場合には鉄補充を早めに行い周産期予後の改善に寄与するかの研究が期待される。

つわりの生物学的意義を調べる研究では、ケトン体に注目したが児の体型との関連は見いだせなかった。ケトン体は児の脳細胞の発育に有利に働くという仮説は、頭囲では有意差が出なかったが、今後新生児の脳機能を評価する方法が確立すれば、関連が判明する可能性があると考えられる。つわりが重く体重減少した群の方が、妊娠前 BMI が高い事から、つわりは妊娠中の過度な体重増加を抑制し体重増加に伴う周産期合併症の発症率を低下させていると仮説を立てる事ができる。今回の検討では妊娠高血圧症候群で早産に至った症例を除外したので、それらも含め検討を行うと仮説を証明できる可能性があると思われる

産後うつの研究では、先の研究で注目したケトン体に産後うつの抑制作用があるかを検討し、妊娠中期および後期のケトン体濃度と EPDS のわずかな正の相関が見られた。また、他の栄養状態の指標としてビタミン D、甲状腺、鉄動態にも注目をしたがいずれも EPDS とは関連がなかった。妊娠中から分娩後にかけての母体の栄養状態から産後うつの発症を予測するのは難しいと思われた。実際に産後うつと診断された人の妊娠中から産後にかけての栄養状態を調べる事で、早期スクリーニングや治療に役立つ指標が見つかる可能性がある。また産後うつは産後 1 か月以降に発症する事もあり、長期的なフォローが必要と思われる。

9. 謝辞

本研究全般と本文の執筆にあたり、ご指導いただいた北海道大学大学院医学研究院生殖・発達医学分野産婦人科学教室の渡利英道教授ならびに馬詰武講師、データ収集にご協力頂いた帯広厚生病院産婦人科部長の服部理史先生、函館中央病院産婦人科部長の片岡宙門先生、JCHO 北海道病院産婦人科部長の山田俊先生、福住産科婦人科クリニック院長の保坂昌芳先生へ心より御礼申し上げます。また研究にご協力頂いた妊婦の皆様へ深く感謝申し上げます。

10. 利益相反

本研究は文部科学省科学研究費補助金（No.JP19K1865709）及び北海道大学イノベーションセンター（JST　COI　JPMJCE1301）の助成を受けたものである。

11. 引用文献

Aghajafari F., Letourneau N., Mahinpey N., Cosic N., Giesbrecht G. (2018). Vitamin D Deficiency and Antenatal and Postpartum Depression: A Systematic Review. Nutrients. *12*, 478.

Arnold L.D., Williams A.M., Miller S.R., Qiu C., Sorensen K.T. (2009). Iron deficiency anemia, cigarette smoking and risk of abruptio Placentae. J. Obstet. Gynaecol Res. *35*, 446–452.

Auerbach M., Adamson W.J. (2016). How we Diagnose and Treat Iron Deficiency Anemia. Am J Hematol. *91*, 31-8.

Auwera V.I., Wera S., Leuven V.F., Henderson T.S. (2005). A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer's Disease. Nutr Metab (Lond). *17*, 2-28.

Aydemir S., Onan N. (2020). The Relationship Between Maternal Self-confidence and Postpartum Depression in Primipara Mothers: A Follow-Up Study. Community Ment Health J. *56*, 1449-1456.

Aye T., Mazaika K.P., Mauras N., Maezelli J.M., Shen H., Hershey T., Cato A., Weinzimer A.S., White H.B., Tsalikian E., et al. (2019). Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. Diabetes Care. *42*, 443-449.

Bailit L.J. (2005). Hyperemesis gravidarium: Epidemiologic findings from a large cohort. Am. J Obstet Genecology. *193*, 811–814.

Barker J.D., Osmond C. (1986). Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet. *10*, 1077-81.

Berg I.A., Boere-Boonekamp M.M., Ijzerman J.M., Haasnoot-Smallegange M.R., Reijneveld A.S. (2017). Screening for Postpartum Depression in Well-Baby Care Settings: A systematic Review. Matern Child Health J. *21*, 9-20.

Bouvier D., Forest J.C., Dion-Buteau E., Bernard N., Bujold E., Pereira B., Giguère Y. (2019). Association of Maternal Weight and Gestational Weight Gain with Maternal and Neonate Outcomes: A Prospective Cohort Study. J Clin Med. *27*, 2074.

Cole A.L. (2010). Biological functions of hCG and hCG-related molecules. Reprod Biol Endocrinol. *24*, 102.

Corwin J.E., Murray-Kolb E.L., Beard L.J. (2003). Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. J Nutr. *133,* 4139-4142.

Dubber S., Reck C., Muller M., Gawlik S. (2015). Postpartum bonding: the role of perinatal depression, anxiety and maternal-fetal bonding during pregnancy. Arch Womens Ment Health. *18*, 187-195.

Dude M.A., Kominiarek A.M., Haas M.D., Lams J., Mercer M.B., Parry S., Reddy M.U., Saade G., Silver M.R., Simhan H., et al. (2020). Weight gain in early, mid, and late pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy. Pregnancy Hypertens. *20*, 50–55.

Dypvik J., Pereira L.A., Tanbo G.T., Eskild A. (2018). Maternal human chorionic gonadotrophin concentrations in very early pregnancy and risk of hyperemesis gravidarum: A retrospective cohort study of 4372 pregnancies after in vitro fertilization. Eur j Obstet Gynecol Reprod Biol. *221*, 12-16.

Fu C-W., Lin J-T., Tu W-J., Yang J-Q., Gao Y. (2015). Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels measured 24 hours after delivery and postpartum depression. BJOG. *122* ,1688-1694.

FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. (2019). Int. J. Gynaecol. Obstet. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia In pregnancy. *144*, 322–324.

Goldstein F.R., Abell K.S., Ranasinha S., Misso M., Boyle A.J., Black H.M., Li N., Hu G., Corrado F., Rode L., et al. (2017). Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA. *317*, 2207–2225.

Guintivano J., Manuck T., Meltzer-Brody S. (2018). Predictors of Postpartum Depression: A Comprehensive Review of the Last Decade of Evidence. Clin Obstet Gynecol. *61*, 591-603.

Gur B.E., Gokduman A., Turan A.G., Tatar S., Hepyimaz I.,Zengin B.E., Eslicioglu F., Guclu S. (2014). Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. *179*, 110-116.

Hartmann M.J., Mendoza-Sassi A.R., Cesar A.J. (2017). Postpartum depression: prevalence and

associated factors. Cad Saude Publica. *33,* e00094016.
Kavle A.J., Stoltzfus J.R., Witter F., Tielsch M.J., Khalfan S.S., Caulfield E.L. (2008). Association Between Anemia During Pregnancy and Blood Loss at and After Delivery Among Women With Vaginal Births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. J. Health Popul. Nutr. *26*, 232-240.

Korevaar M.I.T., Steegers P.A.E., Rijke B.Y., Schalekamp-Timmermans S., Visser E.W., Hofman A., Jaddoe V.W.V., Tiemeier H., Visser J., Medici M., et al. (2015). Reference ranges and determinants of total hCH levels during pregnancy: The generation R study. Eur. J. Epidermiol. *30*, 1057-1066.

Kim Y.D., Davis M.L., Sullivan G.P., Maalouf M., Simeone A.T., van Brederode J., Rho J.M. (2007). Ketone bodies are protective against oxidative Stress in neocortical neurons. J. Neurochem. *101*, 1316–1326.

Kubota C., Inada T., Shiino T., Ando Masaihko., Sato M., Nakamura Y., Yamauchi A., Morikawa M., Okada T., Ohara M., et al. (2020). The Risk Factors Predicting Suicidal Ideation Among Perinatal Women in Japan. Front Psychiatry. *15*, 441.

Kyozuka H., Yasuda S., Murata T., Fukuda T., Yamaguchi A., Kanno A., Sato A., Ogata Y., Hosoya M., Yasumura S., et al. (2021). Adverse obstetric outcomes in early-diagnosed gestational diabetes mellitus: The Japan Environment and Children's Study. *12*, 2071-2079.

Larsson A., Palm M., Hansson L.O., Azelsson O. (2008). Reference Values for Clinical Chemistry Tests During Normal Pregnancy. BJOG. *115*, 874-881.

Lin Y-H., Chen C-M., Su H-M., Mu S-C., Chang M-L., Chu P-Y., Li S-C. (2019). Association between postpartum nutritional status and postpartum depression symptoms. Nutrients. *11*, 1204.

Loyal D., Sutter A.L., Rascle N. (2020). Screening beyond postpartum depression: Occluded anxiety component in the EPDS (EPDS-3A) in French mothers. Matern. Child Health J. *24*, 369-377.

Magawa S., Yanase S., Miyazaki T. Igura K., Maki S., Nii S., Nii M., Tanaka H., Kondo E., Ikeda T., et al. (2022). Relationship between Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) scores in the early postpartum period and related stress coping characteristics. Healthcare. *21*, 1350.

Matsuo K., Ushioda N., Nagamatsu M., Kimura T. (2007). Hyperemesis gravidarum in Eastern Asian population. Gynecol.Obstet Invest. *64*, 213–216.
Majarashi M., Altuki M., Ramesh S., Govindarajula M., Schwartz J., Almagharabi M., Smith F., Thomas T.,Suppiramaniam V., Moore T., et al. (2021). β -hydroxybutyric acid attenuates oxidative stress and improvesmarkers of mitochondrial function in the HT-22 hippocampal cell line. J integr Neurosci. *30*, 321-329.

McCann C.J., Ames N.B. (2008). Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? FASEB J. *22*, 982-1001.

Moraes G.P., Lorenzo L., Pontes G.A., Montenegro M.C., Cantilino A. (2017). Screening and diagnosing postpartum depression: When and how? Trends Psychiatry Psychother. *39*, 54-61.

Morioka H., Watanabe H., Iwasa H., Kagami S., Irahara M. (2022). Prospects for maternal and child health in Japan. J Med Invest. *69*, 159-164.

Morisaki N., Nagata C., Jwa C.S., Sago H., Saito S., Oken E., Fujiwara T. (2017). Pre-pregnancy BMI-specific optimal gestational weight gain for women in Japan. J Epidemiol. *27*, 492-498.

Morris G., Puri B.K., Carvalho A., Maes M., Berk M., Ruusunen A, Olive L. (2020). Induced ketosis as a treatment for neuroprogressive disorders: Food for thought? Int. J. Neuropsychopharmacol. *23*, 366-384.

Munk-Olsen T., Agerbo E. (2015). Does childbirth cause psychiatric disorders? A population-based study paralleling a natural experiment. Epidemiology. *26*, 79-84.

Nascente L.M., Grandi C., Argon C.D., Cardoso C.V. (2020). Plcental measurements and their association with birth weight in a Brazilian Cohort. Rev Bras Epidemiol. *21*, e200004.

Nair M., Choudhury K.M., Choudhury S.S., Kakoty D.S., Sarma C.U., Webster P., Knight M. (2016). Association between maternal anaemia and pregnancy Outcomes: a cohort study in Assam, India. BMJ Glob Health. *7*, e000026.

Nair M., Nelson-Piercy C., Knight M. (2017). Indirect maternal deaths: UK and global perspectives. Obstet Med. *10*, 10-15.

Nguyen P., Laray V., Diez M., Serisier S., Bloc'h J., Siliart B., Dumon H. (2008). Liver lipid metabolism. J Anim Physiol Anim Nutri. *92*, 272-83.

Okano T., Murata M., Masuji F., Tamaki R. (1996). Validation and reliability of a Japanese version of the EPDS. Arch Psychiatr Diagn Clin Eval. *7*, 525-533.

Owiredu W., Osakunor D., Turpin C., Owusu-Afiriyie O. (2016). Laboratory prediction of primary postpartum haemorrhage: a comparative cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. *25*, 16-17.

Pardrige M.W. (1991). Blood-brain barrier transport of glucose, free fatty acids, and ketone bodies. Adv Exp Med Biol. *291*, 43-53.

Pavord S., Daru J., Prasannan N., Robinson S., Stanworth S., Girling J., BSH Committee. (2020). UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br. J. Haematol. *188*, 819–830.

Rahmati S., Azami M., Badfar G., Parizar N., Sayehmiri K. (2020). The relationship between maternal anemia during pregnancy with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. J Matern Fetak Neonetal Med. *33*, 2679-2689.

Rai N.S., Singh P., Steinbusch M.W., Vamanu E., Ashraf G., Singh P.M. (2021). The role of vitamins in neurodegenerative disease: An update. Biodedicines. *9*, 1284.

Reveiz L., Gyte M.G., Cuervo G.L., Casasbuenas A. (2011). Treatments for Iron-deficiency anemia in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. *5*, CD003094.

Rizzo T., Metzger B.E., Burns W.J., Burns K. (1991). Correlation between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. N. Engl. J. Med. *26*, 911–916.

Robertson F.A., Karp B.W. (1976). Placental transport of nutrients. South Med J. *69*, 1358–1362.

Robinson M., Whitehouse O.J.A., Newnham P.J., Gorman S., Jacoby P., Holt J.B., Serralha M., Jessica E.T.,Holt.G.P., Hart.H.P., et al. (2014). Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. Arch Womens Ment Health. *17*, 213-219.

Sakata S., Konishi S., Chris F.S., Watanabe C. (2018). Preterm birth rates in Japan from 1979 to 2014: Analysis of national vital statistics. J. Obstet. Gynecol. Res. *44*, 390-396.

Salafia M.C., Zhang J., Charles K.A., Bresnahan M., Shrout P., Sun W., Maas M. E . (2008). Placental characteristics and birthweight. Paediatr Perinat Epidemiol. *22*, 229–239.

Shah E.H., Bhawnani N., Ethirajulu A., Alkasabera A., Onyali B.C., Anim-Koranteng C., Mostafa.A. (2021). Iron deficiency induced changes in the hippocampus, corpus striatum, and monoamines levels that lead to anxiety, depression, sleep disorders, and psychotic disorders. Cureus. *13*, e18138.

Sharma J.A., Vesco K.K., Bulkley J., Callaghan M.W., Bruce F., Staab J., Hornbrook C., Berg J.C. (2016). Rate of Second and Third Trimester Weight Gain and Preterm Delivery Among Underweight and Normal Weight Women. Matern Child Health J. *20*, 2030-2036.

Sifakis S., Pharmakides G. (2000). Anemia in Pregnancy. Ann N Y Acad Sci. *900*, 125-36.

Simeone A.T., Simeone A.K., Stafstrom E.C., Rho M.J. (2018). Do ketone bodies mediate the anti-seizure effects of the ketogenic diet? Neuropharmacology. *1*, 233–241.

Sun L., Wang S., Li X-Q. (2021). Association between mode of delivery and postpartum depression: A systematic review and network meta-analysis. Aust N Z J Psychiatry. *55*, 558-601.

Sussman D., Germann J., Henkelman M. (2015). Gestational ketogenic diet programs brain structure and susceptibility to depression & anxiety in the adult mouse offspring. Brain Behav. *5*, e00300.

Takeda J., Takeda S., Hikiji W. (2022). Recent Trends in Maternal and Postpartum Suicide and Countermeasures. JMA J.*15*, 268-269.

Takehara K., Tachibana Y., Yoshida K., Mori R., Kakee N., Kubo T. (2018). Prevalence trends of pre- and postnatal depression in Japanese women: A population-based longitudinal study. J Affect Disord. *225*, 389-394.

Tamura N., Hanaoka T., Ito K., Araki A., Miyashita C., Ito S., Minakami H., Cho K., Endo T., Sengoku K., et al. (2018). Different Risk Factors for Very Low Birth Weight, Term-Small-for Gestational-Age. Or Preterm Birth in Japan. Int Environ Res Public Health. *21*, 369.

Quinla D.J., Hill A.D. (2003). Nausea and vomiting of pregnancy. Am. Fam.Physician. *68,* 121–128.

World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control: A Guide for Programme Managers. Available online: https://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf?ua=1 (accessed on 26 Dec 2021), 2001.

Youm Y-H., Nguyen Y.K., Grant W.R., Goldberg L.E., Bodogai M., Kim D., Agostino D., Planavsky N., Lupfer C., Kanneganti D.T., et al. (2015). The ketone metabolote β-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. Nat Me. *21*, 263-269.

Zhang S.A., Enns A.C. (2009). Molecular Mechanisms of Normal Iron Homeostasis. Hematol. Am. Soc. Hematol. Dcuc. Program. 207-214.

厚生労働省　国民健康・栄養調査
(https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html)

厚生労働省　出生に関する統計の概況
(https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyu/syussyo07/index.html)

厚生労働省　日本人の食事摂取基準
(https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586574.pdf)

厚生労働省　「妊産婦のための食生活指針」改訂の概要
(https://www.mhlw.go.jp/content/000776927.pdf)

日本臨床検査医学会　臨床検査のガイドライン
(http://www.jslm.info/GL2018/pdf/GL2018.pdf)