



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 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	能代, 究
Description	配架番号 : 2778
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15460号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90004
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NOSHIRO_Kiwamu_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 能代 究

学 位 論 文 題 名

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)

【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。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。低出生体重児や早産となる原因の一つ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・栄養調査報告によると 20 代女性の Body Mass Index (BMI) が 18.5kg/m²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。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る。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。

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となるものが存在せず、産婦人科診療ガイドラインにも貧血に関する記載はない。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。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考えにくく、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。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について検討を行った。

【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、妊娠初期に貧血、鉄動態に関する10個の項目を測定した。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。

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か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体型との関連は見られず、ケトン体濃度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、これらの疾患の治療法は確立しているが、医学が発展する前にはこ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。

【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。