

主論文の要旨

**The Possible Effects of Zinc Supplementation on
Postpartum Depression and Anemia**

〔 亜鉛投与が産後うつ病および貧血に与える影響 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野

(指導：梶山 広明 教授)

青木 智英子

【緒言】

亜鉛は様々な細胞プロセスを制御する 300 以上の酵素の必須補酵素として知られている。1 日の亜鉛必要量は妊娠中増加するが、ほとんどの妊婦は推奨摂取量を満たしていない。妊娠中の亜鉛欠乏は、貧血、早産、妊娠高血圧症候群、低出生体重、産後の合併症の危険因子となりえるが、妊娠中の亜鉛製剤投与は早産や妊娠高血圧症候群などの妊娠転帰に影響を与えないと報告されており、産前の亜鉛製剤投与は現在のところ推奨されていない。

亜鉛血中濃度は妊娠中の血液学的異常と関連が報告されているが、産後貧血に対する亜鉛製剤投与の効果についてはこれまで報告がない。さらに、産後貧血や低亜鉛血症を含む栄養不足は、深刻な精神疾患である産後うつ病の危険因子として知られている。亜鉛の摂取不足は妊婦のうつ病の割合の増加と関連しており、産後うつ病の患者では血中亜鉛濃度が低下することが報告されている。しかし、産後うつ病に対する亜鉛製剤投与の効果に関する報告はほとんどない。

本研究では Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) 9 点以上で定義される産後うつ病の発症と亜鉛製剤投与との関連、および産後貧血への影響を検討した。

【方法】

本研究は名古屋大学施設審査委員会の承認を得た後ろ向き症例対照研究である。母体および新生児に関する臨床データはすべて診療録から入手した。亜鉛製剤投与の有無は各医師の判断に委ねられていた。

当院で 2019 年 10 月～2021 年 11 月に帝王切開術を実施した 382 例を対象とした。産後貧血に対する亜鉛製剤投与の影響(解析 1)に着目し、貧血を認めない症例は除外した。また、自己免疫疾患や輸血を必要とする産後大量出血などの合併症を有する症例は除外した。その結果、解析 1 は 197 例で行われた。解析 2 として、新生児集中治療室入院例、新生児死亡例、EPDS が診療録に記載がない症例を除外し、148 例のデータを用いて EPDS に対する亜鉛製剤投与の影響を検討した(図 1)。

【結果】

表 1 の上段は、解析 1 で登録された 197 例の母体の患者背景で、下段は新生児の患者背景である。産後貧血の症例に着目したため、197 症例すべてに鉄剤が投与されていた。亜鉛非投与群に比べ、亜鉛投与群では鉄剤静注療法を受けた症例が有意に多く、これは手術中の出血量が多かったためと思われる。

母体血中亜鉛濃度の周術期の推移を図 2A に示す。既報告より、亜鉛欠乏症は 60mg/dL 未満、相対的亜鉛欠乏症は 60～80mg/dL と定義した。本研究の対象者は全例、術前は亜鉛欠乏症または相対的亜鉛欠乏症であり、術後 1 日目にさらに低下した。亜鉛投与群はほぼ全例で、酢酸亜鉛水和物(亜鉛含有量 100 mg/日)を術後 1 日目から 4 日間経口投与されていた。亜鉛投与群の血中亜鉛濃度は術後 6 日目に有意に上昇し、いずれの症例も血中亜鉛濃度は過剰値を示さなかった。

図 2B-E に母体ヘモグロビン(Hb)とヘマトクリット(Hct)の周術期の推移を示す。鉄剤経口投与と亜鉛製剤の併用は、鉄剤経口投与のみと比較して、わずかではあるが有意に術後 6 日目の貧血改善を妨げる結果となった(図 2B,C)。このような亜鉛製剤投与による悪影響は鉄剤の静脈内投与を受けた症例では観察されなかった。

続いて解析 2 では、148 例を対象に亜鉛製剤投与と EPDS9 点以上の関係を検討した。解析 2 に登録された症例の患者背景を表 2 に示す。単変量および多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、母親の出産時年齢(adjusted OR:0.876; 95%CI: 0.780-0.984; p=0.025)および亜鉛製剤投与(adjusted OR:0.249; 95%CI:0.062-0.988; p=0.048)は産後うつ発症に関する独立した関連因子であった(表 3)。

【考察】

本研究は、産後の亜鉛製剤投与による血中亜鉛濃度の上昇が産後うつ病の発症リスクを低減する一方で、鉄剤と亜鉛製剤を同時期に経口投与することは一過性に貧血の改善に悪影響を及ぼすと考えられ、注意が必要であることを示唆している。

産後うつ病は公衆衛生上の重要な問題であり、産後女性の 10~20%が罹患し、自殺企図のような深刻な状態につながる可能性がある。産褥期の微量元素欠乏は産後うつ病の重要な一因と認識されており、血中亜鉛濃度の低下はうつ病および治療抵抗性うつ病の特徴である。

妊娠中の亜鉛製剤投与について様々な報告があるが、産後の亜鉛製剤投与に関する報告は極わずかである。Fard らは、亜鉛製剤投与と産後うつ病の関連を研究した RCT において、産後の亜鉛製剤投与は母親のうつ症状を改善しなかったと報告している。しかし、投与量は非常に少なく、投与後の血中亜鉛濃度は測定されていない。うつ病患者を対象とした別の RCT では、25mg/日の亜鉛製剤投与で血中亜鉛濃度は上昇しなかったと報告されている。本研究では 100mg/日を 4 日間投与したところ母体の血中亜鉛濃度が有意に上昇しており、Fard らの RCT と我々の結果との間の矛盾は亜鉛製剤の投与量によって説明できるかもしれない。Nikseresht らは、マウスモデルにおいて産後 3 日目に亜鉛を含有したマルチビタミン・ミネラルサプリメントを急速投与したところうつ症状を有意に改善することを示したことから、亜鉛製剤の投与方法も産後うつ病に影響を与える可能性がある。

亜鉛製剤投与により産後うつ病を予防する正確なメカニズムは不明であるが、既報告からは亜鉛の免疫調節および神経学的効果が推測される。低亜鉛血症と CD4+/CD8+ T 細胞比増加の間に逆相関が報告されているが、これはうつ病における臨床症状および神経経路に寄与している。また、亜鉛はグルタミン酸およびガンマアミノ酪酸受容体に影響を与えることによってニューロンの興奮性を調節する可能性がある。

非妊婦では鉄剤投与による貧血改善効果に対して亜鉛製剤の上乗せ効果が報告されているため、本研究では褥婦においても鉄剤に対する亜鉛製剤投与の上乗せ効果を認めるかどうかを検討した。その結果、予想に反して、鉄剤と亜鉛製剤の経口投与を併用することは血液学的状態に若干の悪影響を与えることがわかった。腸管吸収にお

ける亜鉛と鉄の競合が知られているため、産後に鉄剤と亜鉛製剤を併用する場合は鉄剤の静注を行うか、十分に投与間隔をあける必要性が示唆された。

本研究はサンプル数が少ないため得られた知見について結果の解釈には注意が必要であり、経膈分娩の患者や鉄剤投与を受けない患者への効果については不明である。さらに、本研究では産後の亜鉛製剤投与を行うかどうかは医師に依存しており、これは後方視的な研究デザインの本質的な限界である。また、うつ病は産後1ヶ月以降に発症する可能性があるため、長期的な追跡調査を実施し産後の亜鉛製剤投与の効果を検証することが望ましい。

【結論】

産後の亜鉛製剤投与が母体血中亜鉛濃度を有意に上昇させ、産後うつ病の発症を予防する効果を有する可能性がある。一方で、鉄剤を経口投与した患者では亜鉛製剤投与は貧血改善に対して一過性の悪影響を及ぼした。本研究は後方始的研究でありサンプル数も小さいため今後さらなる検討が必要である。