

産後うつ病はホルモンバランスの崩れが原因だは誤解¹

産後うつ病の周産期ホルモン変化神話

周産期は女性の体内でホルモンバランスが大きく変わることは広く知られています。そのため、ホルモンの大きな変化がいわゆる「マタニティ・ブルーズ」や産後うつ病の原因であると考えるのはもっともな考え方です²。また、周産期の抑うつ状態は、妊娠前に月経前緊張症 (premenstrual tension syndrome) といわれる状態を経験している女性に多いといわれています³。月経前緊張症は、現在の用語では月経前不快気分障害 (premenstrual dysphoric disorder) といわれています。月経周期の後半、月経の直前の数日間、決まって感情の症状が出る状態です。黄体後期不機嫌症は月経周期の波に合わせて発生します。ですからホルモンの変化に大きく影響を受けていると思われ⁴。産後うつ病が黄体後期不機嫌症と関連しているのであれば、産後うつ病もまたホルモンの変化に影響を受けることも考えられます。さらに、エスト

¹ 北村メンタルヘルス研究所より近刊予定の「産後うつ病に関する8つの誤解」から抜粋

² Harris, B. (1994). Biological and hormonal aspects of postpartum depressed mood: Working towards strategies for prophylaxis and treatment. *British Journal of Psychiatry*, 164, 288-292.

³ Pearlstein, T. B., Frank, E., Rivera-Tovar, A., Thoft, J. S., Jacobs, E., & Mieczkowski, T. A. (1990). Prevalence of axis I and axis II disorders in women with late luteal phase dysphoric disorder. *Journal of Affective Disorders*, 20, 129-134.

Sugawara, M., Toda, M. A., Shima, S., Mukai, T., Sakakura, K., & Kitamura, T. (1997). Premenstrual mood changes and maternal mental health in pregnancy and the postpartum period. *Journal of Clinical Psychology*, 53, 225-232.

⁴ Schmidt, P. J., Nieman, L. K., Danaceau, M. A., Adams, L. F., & Rubinow, D. R. (1998). Differential behavioural effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *New England Journal of Medicine*, 338, 209-216.

ラジオールのスキンパッチで重症産後うつ病が軽快する⁵、あるいはエストロゲンで産後うつ病が予防できる⁶という報告も 1990 年代にありました。そこで、研究者のなかには、「産後うつ病の原因は女性のホルモン変化である」と断言する者も多くみられます。ですが、実証的所見はどれほど得られているのでしょうか。ここでは産後うつ病とホルモンの変化に関する先行研究を振り返ってみましょう。

性腺ホルモン

最初に性腺ホルモンに関する研究をみてみます。性腺ホルモンは大きくエストロゲンの系列とプロゲステロンの系列に分かれます。

エストロゲンは卵胞ホルモンともいわれています。化学構造上、エストロン、エストラジオール、エストリオールの 3 種類があるといわれています。卵巣で作られます。プロゲステロンは黄体ホルモンともいわれます。通常、卵巣から分泌されます。いずれも妊娠期間中に大きな変動を生じます。

エストロゲンと産後うつ病やいわゆる「マターニティ・ブルーズ」に関する研究は 1980 年代から見られます。5 例の「マターニティ・ブルーズ」の事例と 5 例の対照群を比較した Feksi らの研究で、産後 5 日目の唾液中エストラジオール値が患者群で高いという報告がありました⁷。ここでは「マターニティ・ブルーズ」の定義が明文化されておらず、また対象数も総計 10 名という少ないものでした。長期の追跡調査も行われていません。同じころ行われた類似の研究⁸では有意の関連は否定されています。

多数例の産後うつ病を扱った研究はアイオワ大学の O'Hara ら⁹のものがあります。1991 年に彼らは 182 名の女性を、妊娠期間中に 3 回（妊娠 34 週、36 週、38 週）、産後に 6 回（産後 1 日目、2 日目、3 日目、4 日目、6 日目、8 日目）、採血を行いました。そして エストラジオール、総エストリオール、遊離エストリオ

⁵ Henderson, A. F., Gregoire, A. J. P., Kumar, R. C., & Studd, J. W. W. (1991). Treatment of severe postnatal depression with oestrodiol skin patches. *Lancet*, 338, 816-817.

Gregoire, A. J. P., Kumar, R., Everitt, B., Henderson, A. F., & Studd, J. W. W. (1996). Transdermal oestrogen for treatment of severe postnatal depression. *Lancet*, 347, 930-933.

⁶ Sichel, D. A., Cohen, L. S., Robertson, L. M., Rutenberg, A., & Rosenbaum, J. F. (1995). Prophylactic estrogen in recurrent postpartum affective disorder. *Biological Psychiatry*, 38, 814-818.

⁷ Feksi, A., Harris, B., Walker, R. F., Riad-Fahmy, D., & Newcombe, R. G. (1984). 'Maternity blues' and hormone levels in saliva. *Journal of Affective Disorders*, 6, 351-355.

⁸ Kuevi, V., Causon, R., Dixon, A. F., Everand, D. M., Hall, J. M., Hole, D., Whitehead, S. A., Wilson, C. A., & Wise, J. C. M. (1983). Plasma amine and hormone changes in 'post-partum blues'. *Clinical Endocrinology*, 19, 39-46.

⁹ O'Hara, M. W., Schlechte, J. A., Lewis, D. A., & Varner, M. W. (1991). Controlled prospective study of postpartum mood disorders: Psychological, environmental, and hormonal variables. *Journal of Abnormal Psychology*, 100, 63-73.

ールを測定しました。対象を産後うつ病の有無で 2 群に分け、比較しました。産後うつ病の有無は、産後 9 週目に構造化面接を用いて行いました。すると妊娠 36 週と産後 2 日目でエストラジオールが産後うつ病群で有意に低いことが発見されました。しかし、それ以外の所見はすべて産後うつ病群と健常群の間で差はなかったのです。多くの時点で採血を行い、数種類の関連物質を測定し、それらと産後うつ病の関連を見るのですから、偶然に統計上有意の所見が出る可能性があります。これは統計学の用語で第 1 種の過誤 (type I error) といいます。この研究の所見もそのようなものと考えるのが妥当でしょう。エストラジオールだけが 2 回だけ産後うつ病群で低かったのは、偶然の結果と考えられます。

アラブ首長国連邦の Abou-Saleh ら¹⁰は産後 8 週目に 34 名の褥婦を調査し、Present State Examination (PSE) という構造化面接で高得点だった 4 名と健常であった 30 名を比較しました。エストロゲン血中濃度は両群で差を認めませんでした。最近ドイツで行われた 62 名の妊婦に対する追跡研究でも、産後うつ病群の血中エストロゲン値の対照群との有意差は否定されています¹¹。

プロゲステロンと産後うつ病の関係はどうでしょうか。先に述べた Feksi らの研究では「マターニティ・ブルーズ」群で唾液中のプロゲステロン値が高いと報告されました。しかし、多数例を扱った先述の O'Hara らの研究ではプロゲステロンの値は、妊娠期間中と産後を通じて、産後うつ病群と健常群の間で有意の差は 1 回も現れませんでした。

Harris ら¹²は 120 名の初産婦について、分娩の 2 週間まえから産後 35 日目までの期間、毎日唾液を採取し、プロゲステロンを測定しました。プロゲステロンの絶対値もあるいは数日間の変化量も、抑うつ状態重症度や大うつ病の診断と、なんら有意の関連を示しませんでした。

先ほどの Abou-Saleh らは産後に症状がある群でプロゲステロンが有意に高いと報告していますが、ここでの患者群は PSE で 5 点以上で産後うつ病というものでしたので、診断に疑問も残ります。

副腎皮質ホルモン

¹⁰ Abou-Saleh, M. T., Ghubash, R., Karim, L., Krymski, M., & Bhai, I. (1998). Hormonal aspects of postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 465-475.

¹¹ Mehta, D., Newport, D. J., Frishman, G., Kraus, L., Rex-Haffner, M., Ritchie, J. C., Lori, A., Knight, B. T., Stagnaro, E., Ruepp, A., Stowe, Z. N., & Binder, E. B. (2014). Early predictive biomarker for postpartum depression point to a role for estrogen receptor signalling. *Psychological Medicine*, 44, 2309-2322.

¹² Harris, B., Lovett, L., Smith, J., Read, G., Walker, R., & Newcombe, R. (1996). Cardiff Puerperal Mood and Hormone Study. III. Postnatal depression at 5 to 6 weeks postpartum, and its hormonal correlates across the peripartum period. *British Journal of Psychiatry*, 168, 739-744.

副腎皮質ホルモンは産後うつ病に限らず、多くの精神疾患との関連が研究されてきたホルモンです。副腎皮質ホルモンの異常は、血液中の値だけでなく、デキサメサゾン抑制試験 (dexamethasone suppression test: DST) というテストの結果が陽性であると、副腎皮質ホルモンが異常に分泌されやすくなっていることを表す指標として利用されています。すでに 1991 年に Paykel ら¹³は 11 名の産後重症精神障害の女性で、デキサメサゾン抑制試験が強く陽性に出ることを報告しています。ただし、この研究は、被験者数が少なく、診断名も重症うつ病、躁病、統合失調症と多彩であることに問題が残っています。

少数の「マターニティ・ブルーズ」を対照群と比較した Feksi らの研究や Ehlert らの研究¹⁴では、患者群で唾液中コルチゾールが有意に高いと報告されました。しかし、O'Hara らの大規模研究では、唾液中のおよび尿中のコルチゾール値が、妊娠期間中と産後を通じて、産後うつ病群と健常群の間で有意の差は 1 回も現れませんでした。この研究ではデキサメサゾン抑制試験も行いましたが、その陽性率は産後うつ病群と健常群の間で有意の差はありませんでした。しかし、Harris らは唾液採取で得たコルチゾール値が妊娠後期において産後うつ病群で有意に低いことを報告しています。

ドイツの Nierop ら¹⁵はティア社会ストレステストという興味ある試験を妊婦に実施しました。この試験は被験者に、聴衆の前で下準備のないスピーチを 5 分間させるなどの社会的刺激を与え、唾液中のコルチゾール値の上昇を測定します。57 名の初産婦を対象としてこの試験を行い、産後 2 週間目に EPDS を実施し、産後うつ病群 (16 名) と健常群 (41 名) について比較を行いました。両群は唾液コルチゾールのベースライン値では差がありませんが、ティア社会ストレステストでのコルチゾール上昇値が産後うつ病群で有意に高いことが認められました。なお、両群間には妊娠期間中に測定した特性不安でも有意に差がありました。つまり、産後うつ病の危険要因として (1) ティア社会ストレステストでのコルチゾールの上昇が大きいことと (2) 特性不安が強いことが認められたのです。この研究では (1) と (2) の相関が示されておらず、また (2) で統制した際の (1) と産後うつ病の関係も示されていません。ですから、推定するしかないのですが、本来不安閾値

¹³ Paykel, E. S., Del campo, A. M., White, W., & Horton, R. (1991). Neuroendocrine challenge studies in puerperal psychoses: Dexamethasone suppression and TRH stimulation. *British Journal of Psychiatry*, 159, 262-266.

¹⁴ Ehlert, U., Patalla, U., Kirschbaum, C., Piedmont, E., & Hellhammer, D. H. (1990). Postpartum blues: Salivary cortisol and psychological factors. *Journal of Psychosomatic Research*, 34, 319-325.

¹⁵ Nierop, A., Bratsikas, A., Zimmermann, R., & Ehlert, U. (2006). Are stress-induced cortisol changes during pregnancy associated with postpartum depressive symptoms? *Psychosomatic Medicine*, 68, 931-937.

の低い女性が産後うつ病の発症が高く、不安閾値の低いことの生物学的表現がコルチゾール上昇が高いことで、心理的表現が高い特性不安なのでしょう。

ところで副腎皮質ホルモンの微細な異常がうつ病の生物学的指標であるという仮説は1980年前後から爆発的に広まったものです。産後うつ病について副腎皮質ホルモンが議論されたのは、この大きな流れの中にあつたように思われます。1981年にアメリカのCarrollの研究グループ¹⁶が、うつ病者と健常者を比較すると、うつ病者では少量のデキサメサゾン投与でデキサメサゾン抑制試験が陽性（異常）に出る率が高いと報告しました。副腎皮質ホルモンはストレスに反応して分泌されます。これがうつ病の生物学的指標かも知れないという説は魅力的なものでした。そのため全世界で膨大な研究報告が出版されたのです。日本ではKitamuraら¹⁷がこれを認める報告を行いました。しかし、デキサメサゾン試験をうつ病以外の、例えば統合失調症や認知症といった精神疾患に実施しても、同様に高い陽性率が認められました¹⁸。つまり、うつ病と副腎皮質ホルモンの関係について、いまもって研究が続けられています¹⁹、デキサメサゾン試験は（本当のホルモン疾患でないのであれば）生体にストレスが負荷された場合に陽性になるのであり、決して特定疾患の生物学的指標ではないのです²⁰。

甲状腺ホルモン

最後に甲状腺ホルモンを見てみましょう。1980年代初めに産後の甲状腺機能異常

¹⁶ Carroll, B. J. (1982). The dexamethasone suppression test for melancholia. *British Journal of Psychiatry*, 140, 292-304.

Carroll, B. J., Feinberg, M., Greden, J., Tarika, J., Albala, A. A., Haskett, R. F. . . . Young, E. (1981). A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. *Archives of General Psychiatry*, 38, 15-22.

¹⁷ Kitamura, T., Shima, S., Kano, S. & Asai, M. (1989). Hormonal changes in Major Depressive Disorder. *Keio Journal of Medicine*, 38, 40-52.

Kitamura, T., Shima, S., Shikano, T., Kano, S., Asai, M., & Itoh, H. (1985). Dexamethasone suppression test and subcategories of DSM-III Major Depression. *Psychopathology*, 18, 198-200.

¹⁸ 島悟, 北村俊則, 丸山晋, 斎藤和子, 鈴木忠治, 片山哲二, 大塚宣夫, 浅井昌弘, 鹿野達男, 大塚俊男 (1985). 老年者におけるデキサメタゾン抑制試験—老年痴呆を中心として—. *老年精神医学*, 2, 907-912.

¹⁹ Herbert, J. (2013). Cortisol and depression: Three questions for psychiatry. *Psychological Medicine*, 43, 449-469.

²⁰ Gierl, B., Groves, L., & Lazarus, L. W. (1987). Use of the dexamethasone suppression test with depressed and demented elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*, 35, 115-120.

と産後精神障害について、実証的研究を発表したのは大阪大学の Amino らでした²¹。大阪市内にある某病院で 1 年間に分娩に至った女性 507 名について、甲状腺ホルモンの測定と診察を繰り返し、3 ~ 8 ヶ月間追跡した悉皆調査です。このうち 13 名が一過性の甲状腺機能亢進症、7 名が一過性甲状腺機能亢進症とそれに続く甲状腺機能低下症、7 名が一過性甲状腺機能低下症、1 例が持続性甲状腺機能低下症でした。内分泌学的にはいずれも一過性（一時的）な病態であることが特徴で、また出現率も他の時期よりも多いとされました。次に Amino らは甲状腺機能亢進症の母親たちの臨床症状を内分泌的には正常の母親のそれと比較しました。すると、前者に疲労感と動悸が有意に高く認められたのです。疲労感は 55%の母親に、動悸は 20%の母親にみとめられました。20 名の甲状腺機能亢進症のうち 2 名に精神疾患の診断が付けられました。1 名は産後 1 ヶ月で入院し、「精神神経症反応」という診断が与えられました。2 人目の母親は「興奮と混乱の一過性発作」が見られました。また甲状腺機能低下症の女性のうち 1 名は「抑うつ反応」とされたのです。

あの当時はまだ日本の臨床現場では操作的診断基準が使われておらず、従来の伝統診断が行われていました²²。現在の知見から推測すれば 500 名ほどの母親のうち 25 名ほどは大うつ病とされるはずです。ここに挙げた 3 例のうち少なくとも 2 例は、症状だけ取ればうつ病とされる可能性が高いと思われます。つまり、もし甲状腺機能を測定しなければ、産後うつ病とされた女性たちのうち無視できない割合で甲状腺機能異常の女性が含まれていたものと考えられます。この論文が発表されたときに、私自身は川崎市民病院で周産期うつ病の臨床研究を行っていました。当時、たいへん興味深くこの論文を読んだ記憶があります。

1989 年に英国の Harris らの研究グループが、147 名の妊婦のうち 22 名が大うつ病を産後に発症し、産後うつ病の女性は甲状腺機能の低下（遊離サイロキシンあるいは遊離トリヨードサイロニンが低値あるいは甲状腺刺激ホルモンが高値）があったと報告しました²³。

抗甲状腺抗体が産後うつ病群で高いことは Harris らは否定しましたが、オランダの Pop ら²⁴はマイクロゾーム抗甲状腺抗体陽性のものは陰性のものより産後うつ病

²¹ Amino, N., Mori, H., Iwatani, Y., Tanizawa, O., Kawashima, M., Tsuge, I., Ibaragi, K., Kumahara, Y., & Miyai, K. (1982). High prevalence of transient post-partum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *New England Journal of Medicine*, 306, 849-852.

²² Kitamura, T., Shima, S., Sakio, E., & Kato, M. (1989). Psychiatric diagnosis in Japan. I. A study on diagnostic labels used by practitioners. *Psychopathology*, 22, 239-249.

Kitamura, T., Shima, S., Sakio, E., & Kato, M. (1989). Psychiatric diagnosis in Japan. II. Reliability of conventional diagnosis and discrepancies with RDC diagnosis. *Psychopathology*, 22, 250-259.

²³ Harris, B., Fung, H., Johns, S., Kologlu, M., Bhatti, R., McGregor, A. M., Richards, C. J., & Hall, R. (1989). Transient post-partum thyroid dysfunction and postnatal depression. *Journal of Affective Disorders*, 17, 243-249.

²⁴ Pop, V. J. M., de Rooy, H. A. M., Vader, H. L., van der Heide, D., van Son, M. M., &

が 2 倍多いと報告しています。また甲状腺の自己抗体である抗 TPO 抗体が妊娠中に高値であると産後うつ病が起りやすいことも報告されています²⁵。

Paykel et al. (1991) の研究では TRH 投与による TSH 上昇が、産後重症精神疾患でやや低めになると報告されていますが、被験者数も少ないこともあり、有意の所見ではありませんでした。

こうした先行研究を見ると、甲状腺機能の異常や抗甲状腺抗体が産後うつ病で見られることは可能性が高いと考えられます。しかし、甲状腺機能との関連がうつ病で見られるのは、産後うつ病に限りません。実は、男性女性を問わず報告されています²⁶。さらに言えば、甲状腺の病気、特に甲状腺機能低下症でよく現れる症状のひとつが抑うつ症状であることは教科書的事実です。産後うつ病と思われた女性の中に実は（軽症の）甲状腺機能低下症があったと考えるほうが常識的ではないでしょうか。

産後うつ病の原因は周産期ホルモンの変化ではない

ほかにエンドルフィン²⁷の研究などありますが多くの知見は集まっていません。従ってこれまでの所見だけで考えれば、周産期のホルモンバランスの乱れが産後うつ病の原因であると断定する証拠は不十分というのが現在の結論だと思います²⁸。

ところで産後うつ病ホルモン仮説の「出火場所」はどこでしょうか。1980 年にダルトンという研究者が一般向けに Depression after childbirth: How to recognize, treat,

Komproe, I. H. (1993). Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinologica*, 129, 26-30.

²⁵ Kuijpers, J., Vader, H. L., Drexhage, H. A., Wiersinga, W. M., van Son, M. J., & Pop, V. J. (2001). Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *European Journal of Endocrinology*, 145, 579-584.

²⁶ Esposito, S., Prage, A. J. Jr., & Golden, R. N. (1997). The thyroid axis and mood disorders: Overview and future prospects. *Psychopharmacology Bulletin*, 33, 205-217.

Pop, V. J., Maartens, L. H., Leusink, G., van Son, M. J., Knottnerus, A. A., Ward, A. M., Metcalfe, R., & Weetman, A. P. (1998). Are autoimmune thyroid dysfunction and depression related? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 83, 3194-3197.

Fountoulakis, K. N., Iacovides, A., Grammaticos, P., St. Kaprinis, G., & Bech, P. (2004). Thyroid function in clinical subtypes of major depression: An exploratory study. *BMC Psychiatry*, 4, 6.

²⁷ Smith, R., Cubis, J., Brinsmead, M., Lewin, T., Singh, B., Owens, P., Chan, E.-C., Hall, C., Adler, R., Lovelock, M., Hurt, D., Rowley, M., & Nolan, M. (1990). Mood changes, obstetric experience and alterations in plasma cortisol, beta-endorphin and corticotrophin releasing hormone during pregnancy and the puerperium. *Journal of Psychosomatic Research*, 34, 53-69.

²⁸ Hendrick, V., Altshuler, L. L., & Suri, R. (1998). Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics*, 39, 93-101.

Bloch, M., Daly, R. C., & Rubinow, D. R. (2003). Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Comprehensive Psychiatry*, 44, 234-246.

and prevent postnatal depression という書籍を発行しました²⁹。これは日本語にも翻訳されました。ダルトンは月経前不快感分障害をプロゲステロン中心に研究したようです。そして産後の精神障害もこれに起因するかのよう書いたのでしょうか。この書籍は周産期メンタルヘルスに対して一般人や研究者の注目を引くという役割を持っていたのでしょうか。たしかに、1970年代に起こり始めた周産期メンタルヘルス研究は1980年代以降、大きく開花しました。しかし、一方で大変な誤解とミスリーディングをしたと思われまます。

では産後うつ病の原因は何でしょうか？ホルモン変化についてはネガティブデータだった O'Hara et al. (1991) では心理社会的変数も調査されています。産後9週目の抑うつ重症度をベックうつ病尺度 (Beck Depression Inventory: BDI) で評価し、これを重回帰分析の基準変数としました。すると過去のうつ病既往歴・妊娠期間中の抑うつ状態 ($\Delta R^2 = 0.19$)、周産期のストレス ($\Delta R^2 = 0.08$)、さらに両者の交互作用 ($\Delta R^2 = 0.17$) が有意の予測変数として認められたのです。この三者を合わせると、産後9週目の抑うつ重症度の分散 (バラツキ) の44% が説明できることとなります。これはとても大きな予測力です。産後うつ病の発症メカニズムについては、心理的・社会的要因の関与がほかにも数多く発表されています。産後うつ病ホルモンバランス説は、そろそろ終焉を迎えてよいのでしょうか。

²⁹ Dalton, K., & Holton, W. M. (2001). *Depression after childbirth: How to recognize, treat, and prevent postnatal depression* (4th ed). Oxford: Oxford University Press.