



妊娠初期における血清インスリン様成長因子1値と産後の抑うつ症状との関連

足立 祥^{1,2)}, 徳田成美¹⁾, 島 正之^{1,3)}

Sho Adachi, Narumi Tokuda, Masayuki Shima

うつ病の患者では血清インスリン様成長因子1 (IGF-1) 値が高いことが知られているが、うつ病発症との経時的な関係は明らかではない。本研究は、環境省が実施している「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」のデータを用いて、妊娠初期の妊婦の血清 IGF-1 値と産前および産後の抑うつ症状との関連を検討した。エコチル調査に登録された妊婦のうち、妊娠初期に血清 IGF-1 値が測定され、Kessler 心理的苦痛尺度 (K6) の結果が得られた 8,791 名を解析の対象とした。抑うつ症状は、妊娠初期には K6、産後 1 カ月には Edinburgh 産後うつ病質問票 (EPDS) によって評価し、妊娠初期の血清 IGF-1 値との関連を解析した。母親の年齢、体格、喫煙歴、社会経済状態などの共変量に関するデータは、自己記入式質問票により収集した。その結果、妊娠初期の血清 IGF-1 値は、同時期の妊婦の抑うつ症状との関連はみられなかった。しかし、産後 1 カ月の抑うつ症状は、妊娠初期の血清 IGF-1 値が高い母親ほど発症率が低かった。血清 IGF-1 値により 4 群に分け、交絡因子を調整すると、最も高かった群における産後のうつ症状の発症率は最も低かった群の約 2 分の 1 であった。これらの結果から、妊娠初期における血清 IGF-1 高値は、産後うつ病の発症を予測する因子となる可能性が示唆された。

索引用語

出生コホート研究, インスリン様成長因子 1, 子どもの健康と環境に関する全国調査, 産後うつ病, 妊婦

はじめに

産後うつ病は出産後の女性のおよそ 10% にみられ^{5,38,51)}、母子関係の構築に支障をきたし、子どもの成長や発達にも影響することがある^{22,45,48,51)}。そのため、産後うつ病を早期に発見し、介入や治療を行うことがきわめて重要である。産後うつ病の発症のメカニズムには不明な点が多いが、危険因子として若年^{12,25,46)}、多胎⁴³⁾、妊娠中の抑うつ症状¹⁸⁾、低い社会経済状態³⁷⁾などが知られている。また、産後うつ病の母親ではエストロゲンなどのホルモンバランスの異常も報告されている²⁾。

血清インスリン様成長因子 1 (insulin-like growth fac-

tor-1: IGF-1) は 70 のアミノ酸からなるポリペプチドであり、主に肝臓で合成されて血中に分泌される^{11,23)}。血中に存在する IGF-1 はほぼすべてがインスリン様成長因子結合蛋白質 (insulin-like growth factor-binding protein: IGFBP) に結合している³⁾。IGF-1 はインスリン様作用に加えて、中枢神経系における神経細胞の成長、分化、生存に関与している⁴⁷⁾。血清 IGF-1 値は小児期に増加して青年期にピークに達し、その後は加齢とともに低下する²³⁾。また、妊娠初期には IGF-1 値が低下していることが報告されている⁴⁾。

IGF-1 とうつ病との関連について、マウスを用いた実験で IGF-1 の抗うつ作用が示されている^{20,21,41)}。ヒトでは、大うつ病の患者において血清 IGF-1 値が高いことが報告

著者所属：1) 兵庫医科大学エコチル調査兵庫ユニットセンター 2) 神戸大学保健管理センター (現所属) 3) 兵庫医科大学医学部公衆衛生学
本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文¹⁾を編集委員会の依頼により、著者の 1 人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

されている^{13,15,29)}が、縦断的研究では血清 IGF-1 値とうつ病発症との関連について一貫した結論は得られていない^{8,44,50)}。また、産後うつ病と血清 IGF-1 値との関連はほとんど知られていない。そこで、環境省によって全国規模で実施されている出生コホート研究「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」で得られたデータを用いて、妊娠初期における血清 IGF-1 値と母親の産前・産後の心理的苦痛との関連について検討を行った¹⁾。

1. 研究の方法および結果

1. 「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」について

エコチル調査は、胎児期から小児期にかけての環境要因が子どもの健康に与える影響を解明することを主な目的として、全国規模で実施されている出生コホート研究であり、「エコロジー」と「チルドレン」を組み合わせ「エコチル調査」と名づけられた。2011年1月から2014年3月に、全国15地域で妊娠中の女性を対象に調査への参加リクルートを行い、約10万人の参加を得た。その後、出生した子どもの成長に合わせて追跡調査を行っている^{26,32)}。エコチル調査の中心仮説は環境と子どもの健康との関連を明らかにすることであるが、その他にもさまざまな環境要因、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因などの影響について検討することになっており、本研究では妊娠中の血清 IGF-1 値と母親の心理的苦痛との関連について検討を行った。

エコチル調査の研究計画書は、ヘルシンキ宣言およびその他の国際的な規則およびガイドラインに基づき、環境省の疫学研究に関する審査検討会およびすべての参加機関における倫理審査委員会の承認を得たうえで、すべての参加者から書面によるインフォームド・コンセントを得て実施されている。

本研究は、2018年3月にリリースされたデータセット jecs-an-20180131 を利用し、エコチル調査に登録された97,415名の妊婦のうち、妊娠初期に血清 IGF-1 値が測定され、Kessler 心理的苦痛尺度 (K6)^{16,27)}の結果が得られた8,791名を対象とした。

2. データ収集と解析方法

妊娠初期のエコチル調査登録時に、自己記入式質問票を用いて K6 スコア^{16,27)}を含む妊婦の情報を収集した。K6 は

気分障害や不安障害のスクリーニング検査として利用されている¹⁶⁾。K6 スコアに基づき、妊婦を重度の心理的苦痛がある群 (K6 \geq 13)^{17,24,33)}とない群 (K6 \leq 12) に分類した。抑うつ症状^{12,25,37,43,46)}と関連する因子として、妊娠初期および中・後期の2回、自記式質問票を用いて母親の年齢、ボディマス指数 (body mass index : BMI)、喫煙歴、飲酒歴、教育歴、分娩歴、世帯年収を把握した。また、妊娠初期に面接にて、妊娠確認時から妊娠12週までの選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI)、その他の抗うつ薬の使用の有無を尋ねた。さらに、妊娠初期に妊婦から採血を行い、遊離型および IGFBP 結合型 IGF-1 を含む血清 IGF-1 値を特異的 radioimmunoassay 法により測定した (血清 IGF-1 値の測定は、2011年1~7月に採血を行った妊婦のみを対象とした)。出産時には、分娩方法、単胎/多胎の別、子どもの性別、体重などを記録した。産後1ヵ月時に、母親に Edinburgh 産後うつ病質問票 (Edinburgh Postnatal Depression Scale : EPDS)⁹⁾に回答してもらい、カットオフ値を13点^{6,9,36)}とした場合の産後抑うつ症状群 (EPDS \geq 13) と非抑うつ症状群 (EPDS \leq 12) に分類した。また、カットオフ値を9点³⁹⁾とした解析も実施した。

妊娠初期における横断的分析では、妊婦の心理的苦痛の有無と血清 IGF-1 値との関連を検討した。縦断的解析では、妊娠初期に重度の心理的苦痛があった妊婦を除外し、産後1ヵ月で EPDS に有効な回答が得られた母親8,042名を解析の対象として、妊娠初期の血清 IGF-1 値と産後の抑うつ症状との関連を検討した。

3. 結果

妊娠初期における血清 IGF-1 値および有効な K6 スコアが得られた8,791名のうち、257名 (2.9%) が妊娠初期に重度の心理的苦痛 (K6 \geq 13) を有していた。K6 スコアが13点以上の妊婦は、12点以下の者に比べて、24歳以下の若年者、現喫煙者および妊娠判明後に禁煙した者の割合が有意に高かった (表1)。妊娠初期に重度の心理的苦痛を有する妊婦の血清 IGF-1 値の平均は 124.8 ± 36.7 ng/mL であり、心理的苦痛のない妊婦の 119.6 ± 32.5 ng/mL よりも有意に高かった (表1)。しかし、母親の年齢、喫煙歴などを調整した多変量解析の結果では、血清 IGF-1 値の四分位別にみた妊婦の重度の心理的苦痛のオッズ比はいずれも有意ではなかった (表2)。血清 IGF-1 値を連続量とした解析でも、重度の心理的苦痛の調整オッズ比は 10 ng/mL 増

表 1 妊娠初期における妊婦の基本属性

	K6 \geq 13	K6 \leq 12	p
	(n=257)	(n=8,534)	
	n (%)	n (%)	
血清 IGF-1 値 (ng/mL, 平均 \pm 標準偏差)	124.8 \pm 36.7	119.6 \pm 32.5	0.012
血清 IGF-1 四分位 (範囲)			0.587
Q1 (17~97 ng/mL)	59 (23.0)	2,130 (25.0)	
Q2 (98~116 ng/mL)	63 (24.5)	2,117 (24.8)	
Q3 (117~138 ng/mL)	61 (23.7)	2,143 (25.1)	
Q4 (139~299 ng/mL)	74 (28.8)	2,144 (25.1)	
年齢 (歳)			<0.001
\leq 24	49 (19.2)	891 (10.5)	
25~34	171 (67.1)	5,612 (66.0)	
\geq 35	35 (13.7)	1,995 (23.5)	
BMI			0.268
\leq 18.4	49 (19.6)	1,355 (16.2)	
18.5~24.9	173 (69.2)	6,158 (73.7)	
\geq 25.0	28 (11.2)	848 (10.1)	
喫煙歴			<0.001
非喫煙	112 (44.3)	4,918 (58.0)	
既喫煙 (妊娠前に禁煙)	58 (22.9)	2,075 (24.5)	
既喫煙 (妊娠判明後に禁煙)	59 (23.3)	1,077 (12.7)	
現喫煙	24 (9.5)	414 (4.9)	
飲酒歴			0.969
非飲酒	91 (35.5)	2,964 (34.8)	
既飲酒	140 (54.7)	4,720 (55.4)	
現飲酒	25 (9.8)	830 (9.7)	
教育歴 (年)			0.029 [†]
\leq 12	109 (44.0)	2,967 (35.7)	
13~16	137 (55.2)	5,215 (62.8)	
\geq 17	2 (0.8)	120 (1.4)	
分娩歴			0.401
初産	103 (41.2)	3,148 (38.4)	
経産	147 (58.8)	5,056 (61.6)	
SSRI の使用	3 (1.2)	12 (0.1)	0.009 [†]
その他抗うつ薬の使用	2 (0.8)	10 (0.1)	0.046 [†]
世帯年収			0.005
<400 万円	115 (49.6)	3,148 (40.1)	
\geq 400 万円	117 (50.4)	4,702 (59.9)	

[†] Fisher の正確確率検定

BMI : ボディマス指数, IGF-1 : インスリン様成長因子 1, K6 : Kessler 心理的苦痛尺度, Q1 : 第 1 四分位群, Q2 : 第 2 四分位群, Q3 : 第 3 四分位群, Q4 : 第 4 四分位群, SSRI : 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

各項目で不明の者がいるために合計数が合わない。%は不明を除いた割合を示す。
(文献 1 より和訳して引用)

加あたり 1.04 (95%信頼区間 (confidence interval : CI) : 1.00~1.09) であり, 有意ではなかった。

妊娠初期に重度の心理的苦痛があった妊婦を除外した縦断的解析では, 妊娠初期の血清 IGF-1 値が最も低い群に対して, 高値となるほど産後 1 ヶ月に EPDS \geq 13 の抑うつ症状を発症するリスクが有意に低くなる傾向が認められた ($P=0.023$, 表 3)。抑うつ症状のカットオフ値を 9 点とし

ても結果はほぼ同様であったが, 統計学的に有意ではなかった ($P=0.062$, 表 3)。また, 妊娠初期に軽度の心理的苦痛 (K6 \geq 5) のあった母親は, 産後の抑うつ症状を発症するリスクが高かったが, 多変量解析によって妊娠初期の心理的苦痛を含む共変量を調整しても, 妊娠初期の血清 IGF-1 値が最も高かった群の母親は, 最も低かった群と比較して産後の抑うつ症状の発症オッズ比が有意に小さかつ

表2 妊娠初期の血清 IGF-1 値と同時期の重度の心理的苦痛 (K6 \geq 13) との関連 (n=7,545)

	調整オッズ比 (95% CI)	P
血清 IGF-1 四分位 (範囲)		
Q1 (17~97 ng/mL)	1	
Q2 (98~116 ng/mL)	0.96 (0.64~1.44)	0.846
Q3 (117~138 ng/mL)	1.04 (0.70~1.54)	0.856
Q4 (139~299 ng/mL)	1.19 (0.81~1.75)	0.370
血清 IGF-1 値 (10 ng/mL 増加あたり)	1.04 (1.00~1.09)	0.054

母親の年齢, BMI, 世帯年収, 喫煙歴, 飲酒歴, 教育歴, 分娩歴, 単胎/多胎, SSRI およびその他の抗うつ薬の使用を調整
 BMI: ボディマス指数, CI: 信頼区間, IGF-1: インスリン様成長因子 1, K6: Kessler 心理的苦痛尺度, Q1: 第 1 四分位群, Q2: 第 2 四分位群, Q3: 第 3 四分位群, Q4: 第 4 四分位群, SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
 (文献 1 より和訳して引用, 一部改変)

表3 妊娠初期の血清 IGF-1 値の四分位別の産後 1 ヶ月での抑うつ症状 (EPDS \geq 13 または 9) の割合 (n=8,042)

血清 IGF-1 四分位 (範囲)	EPDS のカットオフ値を 13 点とした場合			EPDS のカットオフ値を 9 点とした場合		
	EPDS \geq 13 (n=199)	EPDS \leq 12 (n=7,843)	P [†]	EPDS \geq 9 (n=917)	EPDS \leq 8 (n=7,125)	P [†]
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)	
Q1 (17~97 ng/mL)	56 (2.8)	1,957 (97.2)	0.023	237 (11.8)	1,776 (88.2)	0.062
Q2 (98~116 ng/mL)	55 (2.8)	1,926 (97.2)		243 (12.3)	1,738 (87.7)	
Q3 (117~138 ng/mL)	55 (2.7)	1,963 (97.3)		233 (11.5)	1,785 (88.5)	
Q4 (139~299 ng/mL)	33 (1.6)	1,997 (98.4)		204 (10.0)	1,826 (90.0)	

[†] Cochran-Armitage 傾向性検定

EPDS: Edinburgh 産後うつ病質問票, IGF-1: インスリン様成長因子 1, Q1: 第 1 四分位群, Q2: 第 2 四分位群, Q3: 第 3 四分位群, Q4: 第 4 四分位群

%は Q1~Q4 の各群における割合を示す。
 (文献 1 より和訳して引用)

た [EPDS のカットオフ値を 13 点または 9 点に設定した場合の調整オッズ比は, それぞれ 0.48 (95% CI: 0.30~0.79), 0.76 (95% CI: 0.61~0.95), 表 4]. 血清 IGF-1 値を連続量とした解析でも, 高くなるほど産後の抑うつ症状を発症するリスクが有意に低下した [EPDS のカットオフ値を 13 点または 9 点に設定した場合, 10 ng/mL 増加あたりのオッズ比はそれぞれ 0.94 (95% CI: 0.89~0.98), 0.97 (95% CI: 0.95~0.99), 表 4].

II. 考 察

本研究では, 妊娠初期に重度の心理的苦痛のある妊婦の血清 IGF-1 値はそうではない妊婦よりも高く, 血清 IGF-

1 値と抑うつ症状との関係に関する先行研究の主な知見と一致していた^{13,15,29,30}. しかし, 母親の年齢, 喫煙歴などの共変量を調整すると, 妊娠初期の血清 IGF-1 値と同時期の母親の心理的苦痛との間に有意な関連は認められなかった. そして, 妊娠初期の血清 IGF-1 値が高かった母親は, 産後 1 ヶ月時に抑うつ症状を発症するリスクが有意に低いことが明らかとなった. これは, 血清 IGF-1 高値と産後の抑うつ症状との経時的な関係を示している.

産後うつ病に関する研究ではないが, これまでに 3 つのコホート研究で血清 IGF-1 値とうつ病との関連が報告されている^{8,44,50}. 50 歳以上を対象とした English Longitudinal Study of Ageing では, 血清 IGF-1 値とうつ病発症との間に U 字型の関連があり, 低値でも高値でもその後のうつ

表 4 妊娠初期の血清 IGF-1 値と産後 1 ヶ月での抑うつ症状 (EPDS \geq 13 または 9) との関連 (n=7,061)

	EPDS \geq 13		EPDS \geq 9	
	調整オッズ比 (95% CI)	P	調整オッズ比 (95% CI)	P
血清 IGF-1 四分位 (範囲)				
Q1 (17~97 ng/mL)	1		1	
Q2 (98~116 ng/mL)	0.93 (0.61~1.41)	0.739	1.03 (0.83~1.28)	0.770
Q3 (117~138 ng/mL)	0.82 (0.54~1.26)	0.372	0.91 (0.73~1.13)	0.381
Q4 (139~299 ng/mL)	0.48 (0.30~0.79)	0.004	0.76 (0.61~0.95)	0.017
妊娠初期の K6 score (5 点以上)	5.50 (3.91~7.73)	<0.001	4.17 (3.57~4.87)	<0.001
血清 IGF-1 値 (10 ng/mL 増加あたり)	0.94 (0.89~0.98)	0.011	0.97 (0.95~0.99)	0.010
妊娠初期の K6 score (5 点以上)	5.55 (3.95~7.79)	<0.001	4.19 (3.59~4.90)	<0.001

母親の年齢, BMI, 世帯年収, 喫煙歴, 飲酒歴, 教育歴, 分娩歴, 単胎/多胎, 児の性別, 在胎週数, 出生時体重, SSRI およびその他の抗うつ薬の使用, 妊娠初期の K6 スコアを調整

BMI: ボディマス指数, CI: 信頼区間, EPDS: Edinburgh 産後うつ病質問票, IGF-1: インスリン様成長因子 1, K6: Kessler 心理的苦痛尺度, Q1: 第 1 四分位群, Q2: 第 2 四分位群, Q3: 第 3 四分位群, Q4: 第 4 四分位群, SSRI: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬

(文献 1 より和訳して引用, 一部改変)

病発症リスクが高いことが観察されている⁸⁾。ドイツの Study of Health in Pomerania でも、平均年齢が 50 歳の参加者を対象に、血清 IGF-1 値が 10% 値未満の女性および 90% 値以上の男性ではうつ病性障害の発症リスクが高いことが示された⁴⁴⁾。また、65 歳以上を対象とした Longitudinal Aging Study Amsterdam においても、血清 IGF-1 値が中位の女性は、高位の女性に比べて小うつ病性障害の発症リスクが低いとされている⁵⁰⁾。これらの先行研究の対象者は比較的高齢であり、血清 IGF-1 値の測定からうつ病の発症までの期間が長く、必ずしも統一されていない。一方、われわれの研究の対象は妊婦であり、妊娠初期に血清 IGF-1 値を測定し、産後 1 ヶ月での抑うつ症状の評価までの期間が統一されていた。こうした研究デザインの違いはあるものの、血清 IGF-1 値が高い女性はその後うつ病を発症するリスクが低いという点で Study of Health in Pomerania の結果と一致していた⁴⁴⁾。さらに、血清 IGF-1 値を連続量とした解析では、妊娠初期の血清 IGF-1 値が高いほど産後の抑うつ症状を発症するリスクが低いという量-反応関係が示された。これらの結果から、妊娠初期の血清 IGF-1 値は産後うつ病の発症リスクの予測因子となる可能性が示唆された。

IGF-1 とうつ病との関係について、マウスを用いた研究ではセロトニン 3 型受容体 (5HT3R) の働きにより海馬の IGF-1 分泌が促進され、5HT3R 依存性の海馬の神経新生が起こることが報告されている²⁸⁾。また、マウスの皮下または脳室内に IGF-1 を投与することによって抗うつ様

作用が現れることが観察されている^{20,21,41)}。しかし、IGF-1 は血液脳関門を通過し⁴⁰⁾、脳脊髄液から速やかに排出される³⁵⁾が、血清中と脳内の IGF-1 値との関連は明らかにされていない。

母親の血漿中エストラジオール値は、妊娠中に 100 倍に上昇し、産後数日で急速に低下することが知られている⁴⁹⁾。こうした女性ホルモンの急激な変化が産後うつ病の発症要因となっている可能性が指摘されている³⁸⁾。また、エストラジオールを用いた治療によって女性の血清 IGF-1 値に二相性の変化が生じることが報告されている²³⁾。中枢神経系では、さまざまな神経機能においてエストラジオールと IGF-1 シグナル伝達の相互作用が観察されている¹⁹⁾。多くの神経細胞とグリア細胞はエストロゲンと IGF-1 の受容体を共発現し、さらに IGF-1 受容体がラット脳内のエストロゲン受容体発現を調節している³⁵⁾。マウスを用いた実験では、運動中の気分調節にエストラジオールと IGF-1 の相互作用の関与が報告されている³⁴⁾。今回の研究で観察された妊娠初期の血清 IGF-1 値と産後うつ病との関連は、産後のエストロゲン値の低下によって IGF-1 とエストロゲンの相互作用が変化したことによるのかもしれないが、今回はエストロゲン値の測定は行っていない。

本研究では、わが国における大規模出生コホート研究のデータを用いて、妊娠初期の血清 IGF-1 値と産後の抑うつ症状の発症との関連を明らかにすることができたが、いくつかの限界がある。まず、エコチル調査では妊娠初期の妊婦のリクルートを 2011 年 1 月から 2014 年 3 月まで実施し

たが、種々の事情により、血清 IGF-1 値を測定できたのは 2011 年 1~7 月に妊娠初期の採血を行った妊婦のみであった。そのため、エコチル調査に登録された 97,415 名の妊婦のうち、今回の解析対象者は 8,791 名 (9.0%) に限定された。それでも、解析対象者は十分な数であり、血清 IGF-1 値の測定を行わなかった妊婦との間に、年齢、BMI、喫煙歴などの基本属性に大きな差はなかった¹⁾。第二に、妊娠中の心理的苦痛および産後の抑うつ症状に関するデータは、自記式質問票 (K6 および EPDS) への回答から得たものであり、うつ病の臨床診断によるものではない。しかし、K6 と EPDS はいずれも広く使用されている心理検査であり、その妥当性についても多くの報告がある^{6,9,14,17,24,27,33,36,39)}。最後に、産後うつ病や血清 IGF-1 値と関連するエストロゲン^{2,7)}、コルチゾール¹⁰⁾、メラトニン⁴²⁾、甲状腺ホルモン^{31,52)}、成長ホルモン^{11,23)}などは測定していないため、これらのホルモンとの関連は評価できない。

おわりに

今回の結果より、妊娠初期に血清 IGF-1 値が高かった妊婦は、産後 1 ヶ月で抑うつ症状を発症するリスクが低いことが示された。この結果より、妊娠初期における血清 IGF-1 値が産後うつ病発症の予測因子となる可能性が期待できる。本研究では、妊娠初期の血清 IGF-1 値を四分位および連続量として産後の抑うつ症状との関連を解析し、いずれにおいても血清 IGF-1 値が高いほど産後の抑うつ症状を発症するリスクが低いという量-反応関係を示すことができた。しかし、産後の抑うつ症状の発症を予測するカットオフ値を明らかにするには至っていない。妊娠初期に血清 IGF-1 値を測定することによって産後うつ病の発症リスクを予測することができれば、発症リスクが高い妊婦に対して妊娠初期から積極的なメンタルヘルスケアを行うことにより、産後うつ病の発症予防や早期発見につながることを期待できる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝辞 エコチル調査に参加されている皆さま、調査にご協力いただいた医療機関、さらにエコチル調査を実施している全国 15 ヶ所のユニットセンターをはじめとする関係者の皆さまに深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Adachi, S., Tokuda, N., Kobayashi, Y., et al. : Association between the serum insulin-like growth factor-1 concentration in the first trimester of pregnancy and postpartum depression. *Psychiatry Clin Neurosci*, 75 (5) ; 159-165, 2021
- 2) Ahokas, A., Kaukoranta, J., Wahlbeck, K., et al. : Estrogen deficiency in severe postpartum depression : successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol : a preliminary study. *J Clin Psychiatry*, 62 (5) ; 332-336, 2001
- 3) Allard, J. B., Duan, C. : IGF-binding proteins : why do they exist and why are there so many? *Front Endocrinol (Lausanne)*, 9 ; 117, 2018
- 4) Åsvold, B. O., Eskild, A., Jenum, P. A., et al. : Maternal concentrations of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 1 during pregnancy and birth weight of offspring. *Am J Epidemiol*, 174 (2) ; 129-135, 2011
- 5) Baker, R., Orton, E., Kendrick, D., et al. : Maternal depression in the 5 years after childbirth among women with and without perinatal depression : a population-based cohort study. *Lancet*, 386 (Suppl 2) ; S22, 2015
- 6) Banti, S., Mauri, M., Oppo, A., et al. : From the third month of pregnancy to 1 year postpartum. Prevalence, incidence, recurrence, and new onset of depression. Results from the perinatal depression-research & screening unit study. *Compr Psychiatry*, 52 (4) ; 343-351, 2011
- 7) Bloch, M., Schmidt, P. J., Danaceau, M., et al. : Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry*, 157 (6) ; 924-930, 2000
- 8) Chigogora, S., Zaninotto, P., Kivimaki, M., et al. : Insulin-like growth factor 1 and risk of depression in older people : the English Longitudinal Study of Ageing. *Transl Psychiatry*, 6 (9) ; e898, 2016
- 9) Cox, J. L., Holden, J. M., Sagovsky, R. : Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*, 150 (6) ; 782-786, 1987
- 10) de Rezende, M. G., Garcia-Leal, C., de Figueiredo, F. P., et al. : Altered functioning of the HPA axis in depressed postpartum women. *J Affect Disord*, 193 ; 249-256, 2016
- 11) Denley, A., Cosgrove, L. J., Booker, G. W., et al. : Molecular interactions of the IGF system. *Cytokine Growth Factor Rev*, 16 (4-5) ; 421-439, 2005
- 12) Dennis, C. L., Dowswell, T. : Psychosocial and psychological interventions for preventing postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 28 (2) ; CD001134, 2013
- 13) Deuschle, M., Blum, W. F., Strasburger, C. J., et al. : Insulin-like growth factor-I (IGF-I) plasma concentrations are increased in depressed patients. *Psychoneuroendocrinology*, 22 (7) ; 493-503, 1997
- 14) El-Den, S., O'Reilly, C. L., Chen, T. F. : A systematic review on the acceptability of perinatal depression screening. *J Affect Disord*, 188 ; 284-303, 2015
- 15) Franz, B., Buysse, D. J., Cherry, C. R., et al. : Insulin-like growth factor 1 and growth hormone binding protein in depression : a

- preliminary communication. *J Psychiatr Res*, 33 (2) ; 121-127, 1999
- 16) Furukawa, T. A., Kawakami, N., Saitoh, M., et al. : The performance of the Japanese version of the K6 and K10 in the World Mental Health Survey Japan. *Int J Methods Psychiatr Res*, 17 (3) ; 152-158, 2008
 - 17) Fushimi, M., Saito, S., Shimizu, T., et al. : Prevalence of psychological distress, as measured by the Kessler 6 (K6), and related factors in Japanese employees. *Community Ment Health J*, 48 (3) ; 328-335, 2012
 - 18) Gaillard, A., Le Strat, Y., Mandelbrot, L., et al. : Predictors of postpartum depression : prospective study of 264 women followed during pregnancy and postpartum. *Psychiatry Res*, 215 (2) ; 341-346, 2014
 - 19) Garcia-Segura, L. M., Arévalo, M. A., Azcoitia, I. : Interactions of estradiol and insulin-like growth factor-I signalling in the nervous system : new advances. *Prog Brain Res*, 181 ; 251-272, 2010
 - 20) Hoshaw, B. A., Malberg, J. E., Lucki, I. : Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res*, 1037 (1-2) ; 204-208, 2005
 - 21) Hoshaw, B. A., Hill, T. I., Crowley, J. J., et al. : Antidepressant-like behavioral effects of IGF-I produced by enhanced serotonin transmission. *Eur J Pharmacol*, 594 (1-3) ; 109-116, 2008
 - 22) Howard, L. M., Molyneaux, E., Dennis, C. L., et al. : Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *Lancet*, 384 (9956) ; 1775-1788, 2014
 - 23) Juul, A. : Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res*, 13 (4) ; 113-170, 2003
 - 24) Kang, Y. K., Guo, W. J., Xu, H., et al. : The 6-item Kessler psychological distress scale to survey serious mental illness among Chinese undergraduates : psychometric properties and prevalence estimate. *Compr Psychiatry*, 63 ; 105-112, 2015
 - 25) Katon, W., Russo, J., Gavin, A. : Predictors of postpartum depression. *J Womens Health (Larchmt)*, 23 (9) ; 753-759, 2014
 - 26) Kawamoto, T., Nitta, H., Murata, K., et al. : Rationale and study design of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *BMC Public Health*, 14 (1) ; 25, 2014
 - 27) Kessler, R. C., Andrews, G., Colpe, L. J., et al. : Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-specific psychological distress. *Psychol Med*, 32 (6) ; 959-976, 2002
 - 28) Kondo, M., Koyama, Y., Nakamura, Y., et al. : A novel 5HT3 receptor-IGF1 mechanism distinct from SSRI-induced antidepressant effects. *Mol Psychiatry*, 23 (4) ; 833-842, 2018
 - 29) Lesch, K. P., Rupprecht, R., Müller, U., et al. : Insulin-like growth factor I in depressed patients and controls. *Acta Psychiatr Scand*, 78 (6) ; 684-688, 1988
 - 30) Levada, O. A., Troyan, A. S. : Insulin-like growth factor-1 : a possible marker for emotional and cognitive disturbances, and treatment effectiveness in major depressive disorder. *Ann Gen Psychiatry*, 16 ; 38, 2017
 - 31) Lucas, A., Pizarro, E., Granada, M. L., et al. : Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression : are they two linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf)*, 55 (6) ; 809-814, 2001
 - 32) Michikawa, T., Nitta, H., Nakayama, S. F., et al. : Baseline profile of participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS). *J Epidemiol*, 28 (2) ; 99-104, 2018
 - 33) Mitchell, C. M., Beals, J. : The utility of the Kessler Screening Scale for Psychological Distress (K6) in two American Indian communities. *Psychol Assess*, 23 (3) ; 752-761, 2011
 - 34) Munive, V., Santi, A., Torres-Aleman, I. : A concerted action of estradiol and insulin like growth factor I underlies sex differences in mood regulation by exercise. *Sci Rep*, 6 (1) ; 25969, 2016
 - 35) Nagaraja, T. N., Patel, P., Gorski, M., et al. : In normal rat, intraventricularly administered insulin-like growth factor-1 is rapidly cleared from CSF with limited distribution into brain. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2 (1) ; 5, 2005
 - 36) Nelson, D. B., Freeman, M. P., Johnson, N. L., et al. : A prospective study of postpartum depression in 17 648 parturients. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 26 (12) ; 1155-1161, 2013
 - 37) O'Hara, M. W., McCabe, J. E. : Postpartum depression : current status and future directions. *Annu Rev Clin. Psychol*, 9 ; 379-407, 2013
 - 38) O'Hara, M. W., Wisner, K. L. : Perinatal mental illness : definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 28 (1) ; 3-12, 2014
 - 39) Okano, T., Murata, M., Masuji, F., et al. : Validation and reliability of Japanese version of the EPDS. *Arch Psychiatr Diag Clin Eval*, 7 ; 525-533, 1996
 - 40) Pan, W., Kastin, A. J. : Interactions of IGF-1 with the blood-brain barrier in vivo and in situ. *Neuroendocrinology*, 72 (3) ; 171-178, 2000
 - 41) Park, S. E., Dantzer, R., Kelley, K. W., et al. : Central administration of insulin-like growth factor-I decreases depressive-like behavior and brain cytokine expression in mice. *J Neuroinflammation*, 8 (1) ; 12, 2011
 - 42) Parry, B. L., Meliska, C. J., Sorenson, D. L., et al. : Plasma melatonin circadian rhythm disturbances during pregnancy and postpartum in depressed women and women with personal or family histories of depression. *Am J Psychiatry*, 165 (12) ; 1551-1558, 2008
 - 43) Paschetta, E., Berrisford, G., Coccia, F., et al. : Perinatal psychiatric disorders : an overview. *Am J Obstet Gynecol*, 210 (6) ; 501-509, 2014
 - 44) Sievers, C., Auer, M. K., Klotsche, J., et al. : IGF-I levels and depressive disorders : results from the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Eur Neuropsychopharmacol*, 24 (6) ; 890-896, 2014
 - 45) Stein, A., Pearson, R. M., Goodman, S. H., et al. : Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*, 384 (9956) ; 1800-1819, 2014
 - 46) Sword, W., Landy, C. K., Thabane, L., et al. : Is mode of delivery associated with postpartum depression at 6 weeks : a prospective cohort study. *BJOG*, 118 (8) ; 966-977, 2011
 - 47) Szczesny, E., Slusarczyk, J., Głombik, K., et al. : Possible contribution of IGF-1 to depressive disorder. *Pharmacol Rep*, 65 (6) ; 1622-1631, 2013
 - 48) Tikotzky, L. : Postpartum maternal sleep, maternal depressive

- symptoms and self-perceived mother-infant emotional relationship. *Behav Sleep Med*, 14 (1) ; 5-22, 2016
- 49) Trotter, A., Maier, L., Pohlandt, F. : Management of the Extremely Preterm Infant : is the replacement of estradiol and progesterone beneficial? *Paediatr Drugs*, 3 (9) ; 629-637, 2001
- 50) van Varsseveld, N. C., van Bunderen, C. C., Sohl, E., et al. : Serum insulin-like growth factor 1 and late-life depression : a population-based study. *Psychoneuroendocrinology*, 54 ; 31-40, 2015
- 51) Vesga-López, O., Blanco, C., Keyes, K., et al. : Psychiatric disorders in pregnant and postpartum women in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 65 (7) ; 805-815, 2008
- 52) Völzke, H., Friedrich, N., Schipf, S., et al. : Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (10) ; 4039-4045, 2007

Association between Serum Insulin-like Growth Factor-1 Concentration in the First Trimester of Pregnancy and Postpartum Depression

Sho ADACHI^{1,2)}, Narumi TOKUDA¹⁾, Masayuki SHIMA^{1,3)}

1) Hyogo Regional Center for the Japan Environment and Children's Study, Hyogo Medical University

2) Medical Center for Student Health, Kobe University (present affiliation)

3) Department of Public Health, School of Medicine, Hyogo Medical University

Previous studies reported that serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) are elevated among patients with major depression ; however, the longitudinal relationship between serum IGF-1 concentration and the onset of depression remains unclear. In this study, the relationship between serum IGF-1 concentration in the first trimester of pregnancy and the onset of postpartum depression was investigated using data from the Japan Environment and Children's Study (JECS). Among pregnant women enrolled in the JECS, 8791 women with available data of serum IGF-1 levels and psychological distress in the first trimester of pregnancy were analyzed in this study. In the first trimester, there was no association between serum IGF-1 levels and psychological distress among pregnant women. However, mothers with high serum IGF-1 levels in the first trimester of pregnancy had significantly lower risks of the onset of postpartum depression. Serum IGF-1 level in the first trimester of pregnancy may serve as a predictor of the development of postpartum depression.

Authors' abstract

Keywords birth cohort, insulin-like growth factor-1, Japan Environment and Children's Study, postpartum depression, pregnant women