

## 地域住民コホートにおける血漿中 $\omega$ 3 系脂肪酸とうつ病の関連

松岡 豊

国立がん研究センター 社会と健康研究センター 健康支援研究部

### 【研究の背景】

画期的な向精神薬開発がない現在、修正可能なライフスタイル因子である食・栄養は、うつ病の予防・治療法の一つとして近年注目されるようになってきている<sup>1)</sup>。うつ病と魚食習慣の地域相関研究<sup>2)</sup>の報告以来、うつ病患者では健常者に比して末梢血中 $\omega$ 3 系脂肪酸が低下していることが繰り返し報告され、メタアナリシスでも二者の関連は確認され、DSM でうつ病と診断される状態であるほど効果量が大きい<sup>3)</sup>。うつ病に対する $\omega$ 3 系脂肪酸の有効性を検討する臨床試験とメタアナリシスも繰り返し報告されており<sup>4-8)</sup>、特に DSM でうつ病診断がなされる患者に EPA 含有量 50%以上のサプリメントを投与した場合に効果が大きいこと(ES=0.61)が示されている<sup>9)</sup>。

観察研究のメタアナリシス<sup>10)</sup>を参考にすると、1日 50gの魚摂取、1.8gの $\omega$ 3 系脂肪酸摂取がうつ病の発症リスクを下げることが示されている。しかし、魚食習慣をもつ日本人のデータがわずかしこ含まれておらず、精神科医によるうつ病診断が厳密に行われた研究も含まれていない。

### 【目 的】

多目的コホート研究のうち佐久地域で実施された追跡調査のデータを活用し、魚介類・ $\omega$ 3 系脂肪酸摂取量が低値であることが、うつ病リスクを高めるかどうかを縦断的に検討する。

### 【方 法】

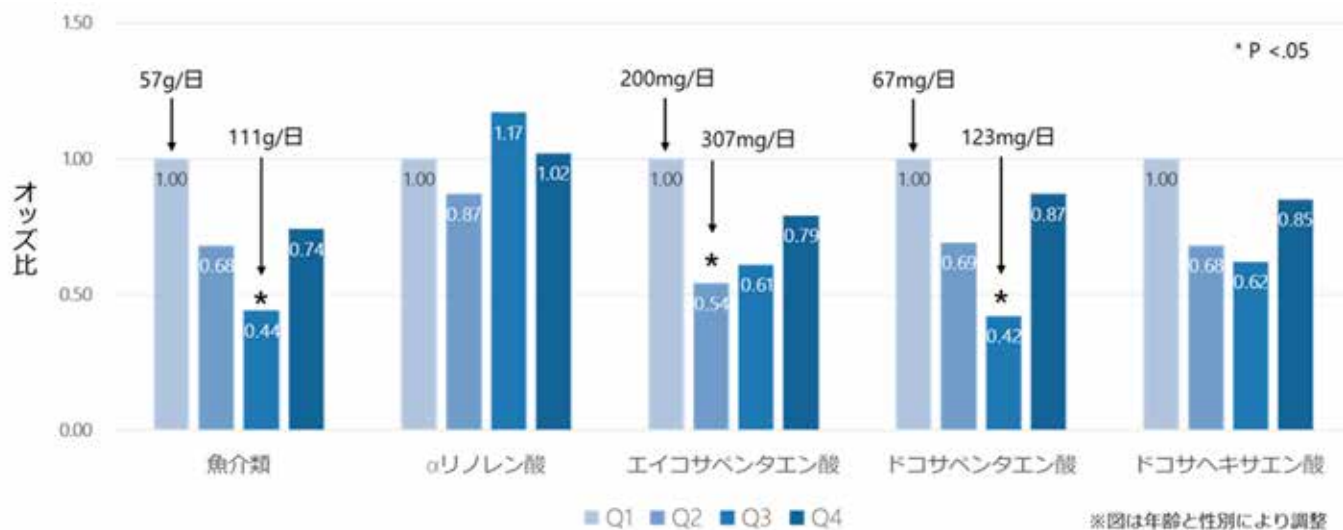
対象は多目的コホート研究参加者のなかで佐久保健所管内に居住する住民約 1 万人のうち、2014 及び 2015 年に実施したメンタルヘルス検診を受けた 1,881 人とした。魚介類及び $\omega$ 3 系脂肪酸摂取量は Food Frequency Questionnaire (FFQ) の魚介類摂取(さけ・ます、かつお・まぐろ、あじ・いわし、しらす、タラコといった魚卵、ウナギ、イカ、タコ、エビ、アサリ・シジミといった貝類、かまぼこといった加工食品、干物、など 19 質問項目を使用)により評価した。うつ病診断は Center for Epidemiologic Studies Depression Scale 及び Patient Health Questionnaire のスコアを参考にしつつ、精神科医が DSM-IV を参照して臨床面接を行い、最終的な診断を決定した。追跡期間中のがん診断有無は地域の中核病院から、心筋梗塞及び脳血管疾患ならびに心疾患、糖尿病、うつ病の罹患情報は、メンタルヘルス健診時にアンケートを用いて調査した。

対象者を FFQ から算出した魚介類及び多価不飽和脂肪酸( $\alpha$ リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸、リノール酸、アラキドン酸)の摂取量で 4 分位に分類し、最も摂取量が少ないグループを対照とし、その他のグループにおけるうつ病のオッズ比(年齢と性別で補正)と 95%信頼区間を算出した。次に、年齢、性別、飲酒、喫煙、運動、うつ病、がん罹患、脳血管疾患、心疾患、糖尿病で補正した。すべての解析は  $p < 0.05$  を有意とした両側検定とした。

### 【結 果】

1日に 57g(中央値)魚介類を食べるグループと比較して、1日に 111g(中央値)魚介類を食べるグループでうつ病リスクの低下がみられた。同様に多価不飽和脂肪酸摂取とうつ病との関連では、エイコサペンタエン酸を 1日に 200mg(中央値)摂取するグループと比較して、1日 307mg(中央値)摂取するグループ、また、ドコサペンタエン酸を 1日に 67mg(中央値)摂取するグループと比較して、1日 123mg(中央値)摂取するグループでうつ病リスクの低下が認められた(下図)。他の $\omega$ 3 系

脂肪酸とうつ病との明らかな関連は認められなかった。魚介類及びドコサペンタエン酸とうつ病の関連は、がん、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病、うつ病の既往で統計学的に調整しても変化はなかった。



## 【考 察】

今回の検討から魚介類・ $\omega$ 3系脂肪酸摂取とうつ病には、摂取すればするほどリスクが下がる、という線形の関連ではなく、ある量でリスクが下がり、それ以上とると影響がみられなくなることが示された。中年期の魚介類・ $\omega$ 3系脂肪酸摂取が精神科医による老年期のうつ病診断と関連していたというのは世界初の結果であり、メタアナリシスの結果を支持した。身体疾患の既往歴で調整しても魚食とドコサペンタエン酸は有意な関連が残ったことから、魚食は広い対象でうつ病の予防に有効である可能性が示唆された。ある量以上をとると影響がみられなくなる理由は不明だが、魚介類摂取量が多い人は野菜摂取量が多く、また、炒めて調理している傾向が強いことも報告されており、 $\omega$ 6系不飽和脂肪酸の摂取量が増えたことで、 $\omega$ 3系脂肪酸の予防的効果が打ち消された可能性が考えられた。事前に計画した全対象者の血漿中 $\omega$ 3系脂肪酸測定が終了しなかったため、自記式質問紙による魚介類・ $\omega$ 3系脂肪酸摂取とうつ病の現在診断との関連を報告した。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

地域住民コホートをを用いた本研究から、魚食習慣を有するわが国においては、1日111gの魚食、307gのEPA摂取、111gのDPA摂取が中年期～老年期のうつ病発症リスクを低下させることが示された。食品による予防介入は世界のどこでも実施可能であり、精神科専門治療を受けるうつ病患者を減少させるという点で臨床に貢献できる。

## 【参考・引用文献】

1. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanza-Martinez V, Freeman MP, et al. (2015): Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet Psychiatry*. 2:271-274.
2. Hibbeln JR (1998): Fish consumption and major depression. *Lancet*. 351:1213.
3. Lin P-Y, Huang S-Y, Su K-P (2010): A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated Fatty Acid Compositions in Patients with Depression. *Biological psychiatry*. 68:140-147.
4. Lin PY, Mischoulon D, Freeman MP, Matsuoka Y, Hibbeln J, Belmaker RH, et al. (2012): Are omega-3 fatty acids antidepressants or just mood-improving agents? The effect depends upon diagnosis, supplement preparation, and severity of depression. *Mol Psychiatry*. 17:1161-1163; author reply 1163-1167.
5. Martins JG, Bentsen H, Puri BK (2012): Eicosapentaenoic acid appears to be the key omega-3 fatty acid component associated with efficacy in major depressive disorder: a critique of Bloch and Hannestad and updated meta-analysis.

*Mol Psychiatry*. 17:1144–1149; discussion 1163–1147.

6. Sublette ME, Ellis SP, Geant AL, Mann JJ (2011): Meta-analysis of the effects of eicosapentaenoic acid (EPA) in clinical trials in depression. *J Clin Psychiatry*.e1–e8.
7. Grosso G, Pajak A, Marventano S, Castellano S, Galvano F, Bucolo C, et al. (2014): Role of omega-3 Fatty acids in the treatment of depressive disorders: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS one*. 9:e96905.
8. Mocking RJT, Harmsen I, Assies J, Koeter MWJ, Ruhe HG, Schene AH (2016): Meta-analysis and meta-regression of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 6:e756.
9. Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR, Murray IT, Glynn S, Ramsden CE, et al. (2016): Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 209:192–201.
10. Grosso G, Micek A, Marventano S, Castellano S, Mistretta A, Pajak A, et al. (2016): Dietary n-3 PUFA, fish consumption and depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of affective disorders*. 205:269–281.

本成果は、2017 年 9 月 26 日 *Translational Psychiatry* 誌において公表した (doi:10.1038/tp.2017.206)。