

周産期うつ病におけるオメガ 3 系脂肪酸とアディポネクチンの関連

西 大輔

東京大学大学院医学研究科 精神保健学分野

【研究の背景】

妊娠中のうつ病は母子双方に大きな悪影響を及ぼすが、安全性への懸念から大部分の妊産婦は服薬を希望しない。また、うつ病への有効性が示唆されている精神療法もあるが専門家の数が少なく実施が容易でないため、安全性と実施可能性が高い新たなアプローチが求められている。魚油に含まれるオメガ 3 系脂肪酸は、ランダム化比較試験(RCT)のメタ解析でうつ病・うつ症状に有効であることが示されており、有望なアプローチの一つである。ただ、妊産婦におけるエビデンスや、食事からの魚の摂取量が諸外国に比べて多い日本におけるエビデンスは不足しており、抗うつ作用のメカニズムについても様々な仮説はあるものの明らかになっていない点が多い。

アディポネクチンはインスリン感受性の亢進、動脈硬化抑制、抗炎症など様々な機能を持つたんぱく質であり、その血中濃度が BMI や内臓脂肪量と逆相関し、肥満者では低値であることが知られている。米国で行われたうつ病に対するオメガ 3 系脂肪酸の有効性を調べた RCT では、アディポネクチン低値、IL-1ra 高値、高感度 CRP 高値といった炎症反応が存在している患者においてオメガ 3 系脂肪酸が有効であった¹⁾。このことからアディポネクチンはオメガ 3 系脂肪酸の治療反応性を予測する因子である可能性が考えられるが、欧米に比べて肥満者の少ない日本におけるエビデンスは希薄である。

【目 的】

妊婦のうつ症状に対するオメガ 3 系脂肪酸の有効性を検討する多施設共同 RCT から得られた血液を用いて、ベースラインのアディポネクチン値によってオメガ 3 系脂肪酸の抗うつ効果が変わるかを検討することを目的とした。副次的に、ベースラインのアディポネクチン値がうつ症状を予測するかについても検討した。

【方 法】

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠し倫理審査で承認を受けた後、妊娠 12-24 週でエジンバラ産後うつ病自己調査票(EPDS)の得点が 9 点以上の妊婦を、日本と台湾の合計 3 施設でリクルートした。なお、詳細なプロトコルは論文として公表している²⁾。

介入内容は、介入群にはエイコサペンタエン酸(EPA)1200mg とドコサヘキサエン酸(DHA)600mg を 1 日量として、プラセボ群にはオリーブオイル 2880 mg を 1 日量として、それぞれカプセルで 12 週間投与した。主要評価項目は介入 12 週後の Hamilton's Rating Scale for Depression(HAMD)とした。初回調査時点および追跡調査時に採血を行い、アディポネクチン値を測定した。

初回調査時点のアディポネクチン値を中央値で 2 群に分け、各群でオメガ 3 系脂肪酸の抗うつ効果をベースラインのうつ症状を共変量とした共分散分析で検討した。次に、介入 12 週後の HAMD の得点を従属変数とし、初回調査時点のアディポネクチン値を独立変数とし、年齢、妊娠週数、初回調査時点の HAMD 得点を調整変数として、重回帰分析を行った。

【結 果】

RCT には 108 人の妊婦が RCT に参加し、オメガ 3 系脂肪酸群(介入群)に 55 人、プラセボ群に 53 人が割り付けられた。このうち、追跡調査を完遂したのは介入群 49 人、プラセボ群 51 人であった。

共分散分析の結果、初回調査時のアディポネクチン値が中央値より低い群($p=0.92$)と高い群($p=0.66$)で、いずれもオメガ 3 系脂肪酸による抗うつ効果は示されなかった。

重回帰分析の結果、研究参加者全体で、ベースライン時点のアディポネクチン値は介入 12 週後の HAMD の得点と有意な正の関連を示した(標準化係数 0.23, 95%信頼区間 0.01-0.46, $p=0.04$)。介入群のみでも有意ではないものの同等の結果が得られた(標準化係数 0.27, 95%信頼区間-0.15-0.69, $p=0.20$)が、プラセボ群のみでは同等の関連は認められなかった(標準化係数 0.12, 95%信頼区間-0.13-0.37, $p=0.33$)。

なお、アディポネクチン値は全体的に初回調査時点($6.36 \pm 3.26 \mu\text{g/ml}$)より介入 12 週後時点($5.58 \pm 2.79 \mu\text{g/ml}$)の方が低下していた($p<0.01$)。

【考 察】

初回調査時のアディポネクチン値が低い群においてもオメガ 3 系脂肪酸の有効性は示されなかったのは、日本が欧米に比べて肥満者が少なく、アディポネクチン値が非常に低い人がもともと少ないことが影響している可能性が考えられた。ただ、重回帰分析の結果からは、ベースラインのアディポネクチン低値がうつ症状を予測しうること、介入群においてはオメガ 3 系脂肪酸投与による反応性を予測する要因になりうることを示唆された。

また、本研究では介入群・プラセボ群ともに追跡調査時のアディポネクチン値はベースラインに比べて低下していた。妊娠中は正常妊娠であっても炎症反応が亢進しうるということが指摘されており、オメガ 3 系脂肪酸投与の有無にかかわらず参加者のアディポネクチン値が低下していたことも、オメガ 3 系脂肪酸の抗うつ効果とアディポネクチンの関連がないことに影響している可能性が考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本 RCT の主要な結果からは一部の妊婦においてオメガ 3 系脂肪酸の抗うつ効果が期待できることが示されているが³⁾、本研究の結果からはその抗うつ効果は抗炎症作用によらない可能性が示された。オメガ 3 系脂肪酸の抗うつ効果が期待できる人を同定する際に炎症以外の要因に着目する必要性を明らかにした点で、臨床的な意義があると考えられる。

【参考・引用文献】

1. Rapaport MH, et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Molecular psychiatry*. 21(1):71-9, 2016.
2. Nishi D, et al. The synchronized trial on expectant mothers with depressive symptoms by omega-3 PUFAs (SYNCHRO): Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC psychiatry*. 16(1):321, 2016.
3. Nishi D, et al. The efficacy of omega 3 fatty acids for depressive symptoms among pregnant women in Japan and Taiwan: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (SYNCHRO; NCT01948596). *Psychother Psychosom*. 12:1-3, 2018.