

気分障害におけるストレス要因を規定する栄養・腸内環境の解明

切刀 浩

帝京大学医学部 精神神経科学講座

国立精神・神経医療研究センター神経研究所 疾病研究第三部

【研究の背景】

気分障害は代表的なストレス性疾患であるが、近年、食生活や栄養、腸内細菌叢が発症リスクや経過を左右する要因として注目されている。われわれは、気分障害のストレス要因、食事・栄養学的側面、腸内細菌について継続的に研究を行ってきた。ストレス応答で重要な視床下部-下垂体-副腎系 (HPA 系) については、デキサメタゾン/CRH テストを用いて大うつ病入院患者の治療前では HPA 系が亢進しており治療後に回復することを報告した (Kunugi et al, 2006)。しかし、HPA 系の採血による評価は、コルチゾールの日内変動や、採血自体がストレスとなって数値に影響するといった方法論的問題もある。今回、そうした問題点を克服するために非侵襲的な毛髪サンプルを用いた解析を試みた。

【目 的】

気分障害における HPA 系の異常について毛髪サンプルを用いて評価し、ストレス関連症状や栄養学的異常、腸内細菌叢について調べ、気分障害における食生活習慣・栄養学的異常とストレス応答との関連について明らかにする。

【方 法】

<対象> DSM-5 によって診断された気分障害患者 (大うつ病性障害/双極性障害) 及び健常者を対象とする。ハミルトンうつ病尺度、うつ病自己評価尺度 (CES-D)、ホプキンスストレス症状尺度、不安尺度 (STAI)、眠気尺度、ピッツバーグ睡眠評価票 (PSQI) などによって症状評価する。

<ストレスマーカー> 毛髪採取は Meyer ら (2014) に準じて行い、LC-MS/MS によってコルチゾールを測定 (外注)。

<食事・栄養データ> 自記式食物摂取頻度質問票を用いて食習慣の情報を得る。採血しアミノ酸、脂肪酸、ビタミン、ミネラルを測定する (外注)。

<腸内細菌叢に関する評価> 糞便から腸内細菌の核酸を抽出し各種菌の分布を測定する (外注)。

【結 果】

上記の方法で研究を進めているが、未だ中途であり、今回は既存の非臨床サンプル (男性 61 名、平均年齢 31.3 ± 8.9 歳; 女性 24 名、 27.4 ± 5.8 歳) を用いた予備的解析結果を呈示する。毛髪サンプルにおけるコルチゾールの平均値は 21.1 ± 7.4 pg/mg (男性; 20.8 ± 6.3 、女性; 20.8 ± 7.6) であった。毛髪中のコルチゾール値とストレス症状や睡眠指標、栄養学的指標との相関を以下の表に示す。その結果、CES-D やホプキンスストレス尺度、STAI による不安尺度、PSQI による睡眠などとの有意な相関はみられなかった。血液中の栄養学的指標では、血清鉄やフェリチンと有意な正の相関があり、EPA、DHA、アラキドン酸といずれも有意な正の相関がみられた。

CES-D と栄養学的指標との相関を検討したところ、フェリチン値 ($\rho = -0.26$, $p = 0.02$) や EPA ($\rho = -0.39$, $p < 0.001$) と有意な負の相関がみられた。

表 質問紙・血液検査との相関（スピアマンの順位相関）

	ρ	p
年齢	-0.01	0.93
BMI	0.16	0.15
CES-D	-0.11	0.31
	心身症状	-0.08 0.47
	強迫症状	0.09 0.42
ホプキンス	対人関係過敏症状	-0.01 0.93
ストレス尺度	不安症状	0.07 0.55
	抑うつ症状	-0.01 0.92
STAI	状態不安	0.07 0.53
	特性不安	0.07 0.51
PSQI		0.05 0.66
血清鉄		0.31 0.004 **
フェリチン		0.22 0.04*
亜鉛		-0.07 0.53
葉酸		-0.16 0.14
EPA		0.21 0.048 *
DHA		0.27 0.01 *
アラキドン酸		0.27 0.01 *

【考 察】

毛髪中コルチゾール値は日内変動や採血によるストレスの影響を受けず、最近のストレスの集積をみることができることが期待されるが、うつ症状、不安症状、睡眠指標などとの間に有意な相関がみられなかった。ストレスホルモンは亢進、低下いずれも病的症状との関連があることから、単純な相関がみられなかった可能性もあるが、プロットにおいてもU字型(ないし逆U字型)の関連もみられなかった。これまでの文献のメタアナリシスでも毛髪中コルチゾール値と、うつ症状やうつ病との間に明確な関連は見られておらず(Khoury et al, 2023; Psarraki et al, 2020)、毛髪中のコルチゾールは自覚的なストレスや睡眠と相関する客観的指標として、臨床的意義は不明であり、有用性は今のところ高いとは言えない。なお、血中不飽和脂肪酸との相関がみられたが、これは、脂質の毛髪への蓄積され易さを反映したものに由来するのではないかと考えられる。一方、ストレス症状とフェリチンや EPA との関連を認めたが、これは鉄の摂取不足や魚油に含まれる EPA の摂取不足がストレス症状と関連する可能性を示唆し興味深い。われわれは双極性障害患者において血中 EPA 濃度の低下とそれと相関する炎症性サイトカインの上昇を報告しており(Koga et al, 2019)、非臨床サンプルにおいても同様の関連がある可能性がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の予備的結果から、毛髪中のコルチゾールの臨床的意義は明らかでなく、今のところ有用性が高いと言えないことを明らかにしたことは意味のあることである。一方、ストレス症状と関連する栄養学的指標としてフェリチンや EPA を見出したことは、ストレス症状の予防や軽減のためには鉄やn-3系多価不飽和脂肪酸が有効である可能性を示唆する結果であり、臨床的に有意義である。今後、縦断的検討や介入研究によって因果関係について明らかにする価値がある。

【参考・引用文献】

- Kunugi H et al: *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31: 212-20.
Meyer J et al: *J Vis Exp*. 2014; 83: e50882.
Khoury JE et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2023; 147: 105969.
Psarraki EE et al: *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 124: 105098.
Koga N et al. *Transl Psychiatry*. 2019; 9: 208.