

栄養精神医学の現状と展望

松岡 豊*

抄録：栄養精神医学は、精神疾患の予防・治療経過、そしてメカニズム解明に対して食事・栄養の観点から科学的に厳密な方法でアプローチする新しい専門領域である。観察研究のメタ解析から食事の質がうつ病リスクに関連することが示されている。さらに介入研究によっても健康的な食事がうつ症状の軽減に効果的であることが示されている。サプリメントとしてはオメガ3系脂肪酸のエビデンスが豊富であり、うつ病に対する効果が期待されている。今後は、食事・栄養とうつ病の関連を確認する研究からそれを臨床現場に実装する研究、統合失调症、双極性障害、不安症との関連を検討する研究、食事・栄養と精神機能を結ぶメカニズムに迫る研究が求められる。特に腸内細菌の関与を検討したり、プロバイオティクスの効果を検討したりする研究が期待される。

臨床精神薬理 22: 1031-1036, 2019

Key words : diet, nutrition, psychiatry, prevention, management

I. はじめに

栄養精神医学は、精神疾患の予防・治療経過、そしてメカニズム解明に対して食事・栄養の観点から科学的に厳密な方法でアプローチする新しい専門領域である¹⁷⁾。1990年代から2000年代前半を中心にうつ病に対するオメガ3系脂肪酸^{22, 32-34)}や葉酸³⁵⁾を補充する臨床試験や、単一栄養素²⁰⁾や単一食品^{8, 9)}の摂取とうつ病の関連を調べる観察研究が行われてきた一方で、全般的な食事の質とうつ病との関連を調べる研究^{1, 10, 18, 21, 26)}は2010年前後まで

あまり行われてこなかった。2013年6月、Felice Jacka博士が中心になり国際栄養精神医学会 (International Society for Nutritional Psychiatry Research) が東京で誕生した。2015年に学会の創立メンバーが公表した栄養精神医学の観点とその展望³⁰⁾、学会の公式見解²⁹⁾を機に、関心をもつ研究者・臨床家が増え、2017年ワシントンDC、2019年ロンドンで国際会議を開催するまで成長した。本稿では、栄養精神医学における研究の最前線を取り上げ、精神科臨床における栄養の役割・可能性を紹介するとともに、今後必要とされる研究の方向性を論じる。

Nutritional psychiatry: the present state and perspective.

*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

[〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1]

Yutaka Matsuoka : Division of Health Care Research, Center for Public Health Sciences, National Cancer Center Japan. 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo, 104-0045, Japan.

**東京慈恵会医科大学大学院医学研究科ライフスタイル医学
Yutaka Matsuoka : Lifestyle Medicine, The Jikei University Graduate School of Medicine.

II. 観察研究から分かってきたこと

2018年9月、食事の質とうつ病発症の関連を調べた2018年5月までのコホート研究20件と横断研究21件に基づくメタ解析が出版された¹²⁾。著者らは、先行研究における食事の質評価を、“地中海式食事”の遵守度、健康食事指数、代替健康食事

指数、高血圧予防食、食事炎症指数で分類し、それぞれうつ病発症との関連を検討した。豊富な果物、野菜、全粒穀物、豆類、ナッツなど植物由来食品をよく摂取し、脂質の主要源としてオリーブ油、中等量の魚、低～中等量の乳製品、低量の赤肉、そして適度なワインを楽しむ“地中海式食事”の遵守度が高い群は、低い群に比してうつ病発症リスクが有意に低下すること（オッズ比=0.67）が示された。また、食事炎症指数が低い群が高い群に比してうつ病発症リスクが有意に低下すること（オッズ比=0.76）も示された。

コホート研究11件、横断研究6件、症例対照研究4件を集めた別のメタ解析¹³⁾では、果物、野菜、全粒穀物、魚、オリーブ油、低脂肪乳製品を多く摂取する“健康的な食事パターン”はうつ病リスクを有意に下げる（オッズ比=0.64）ことが示された。そして、赤肉・加工肉、精製穀物、菓子、高脂肪乳製品、バター、ジャガイモ、高脂肪肉汁を多く摂取し、野菜や果物の摂取が少ない“西洋式食事パターン”はうつ病リスクを有意に高める（オッズ比=1.18）ことが観察された。“健康的な食事”と“西洋式食事パターン”的両者と精神健康との関連がお互いに独立していることも興味を引く。

メタ解析の結果が、国、文化、年齢を越えて一貫していることは注目に値する。“地中海式食事”および“健康的な食事パターン”は、栄養豊富な野菜中心の食事と高品質のたんぱく質から構成されていることが共通する。現存する縦断研究のエビデンスは、食事の質が先でうつ病が結果であるという因果関係を支持している。観察研究から“地中海式食事”がうつ病を予防する上である程度の効果があることは確かであろう。

III. 介入研究から分かってきたこと

2017年にうつ病に対する食事介入の効果を検討する代表的な臨床試験が豪州から2つ発表された。SMILES研究は、DSM-IV大うつ病エピソードの診断基準を満たしうつ病評価尺度 MADRS が18点以上の精神療法や薬物療法を受けている成人を対象に行われた。試験介入は、野菜・果物・全

粒穀物を豊富に摂取し、脂の多い魚・オリーブ油・種子・塩なしナッツの摂取頻度を増やし、中等度に赤肉を摂取させるという、地中海式食事を基にした管理栄養士による3ヵ月間の個別食事指導であった。試験介入群は、社会的サポートのみを実施した対照群に比して、3ヵ月後のうつ症状が有意に改善した¹⁴⁾。HELFIMED研究は、家庭医診断あるいは自己式質問紙でうつ病と判断され、2ヵ月以上症状が持続している成人を対象に行われた。試験介入は、隔週で食品をつめたバスケットを提供し、地中海式食事に関する調理実習を3ヵ月間、魚油サプリメント〔1日量ドコサヘキサエン酸(DHA) 900mg、エイコサペンタエン酸(EPA) 200mg〕を6ヵ月間摂取させ、対照群では隔週でお茶会を開き、ゲームをしたり、休日の写真を見せたり、読書したりするという内容であった。試験介入群は、対照群に比して3ヵ月後にうつ病と診断される対象者の割合が有意に低下、その効果は6ヵ月後まで持続した²⁵⁾。

2019年2月、食事介入によるうつ症状および／または不安症状の変化について検討した2018年3月までの全てのランダム化比較試験16件45,826例に基づくメタ解析が発表された。その結果、食事介入は有意にうつ症状を改善させるが、不安症状には効果がないこと、女性を対象とした研究では、うつ症状と不安症状に対して有意な効果があることが確認された²⁶⁾。しかし、研究の多くは臨床でうつ病治療を行っている患者ではなく、閾値下うつ病、糖尿病、脂質異常症、肥満症あるいは一般住民から募った健常者が対象であった。

2019年3月、MooDFOOD研究がJAMA誌に発表された²⁷⁾。これは、うつ症状を有する体重過多あるいは肥満の成人1,025名を対象に行われた。二要因デザインにより1年間を要した本研究は、食行動改善と地中海式食事の推奨に焦点をあてた食事指導と、オメガ3系脂肪酸、セレンium、葉酸、ビタミンD3、カルシウムを含んだ多種類のサプリメントの効果をプラセボと比較した。その結果、うつ病の発症割合はプラセボ+食事指導なし群10%、プラセボ+食事指導あり群9.7%，サプリメント+食事指導なし群10.2%，サプリメント+食事指導あり群8.6%であり、いずれも有意な差

を認めなかった。ただし、副次アウトカムの不安改善効果が食事指導群で認められ、より症状が強い人で食事指導の効果が認められた。しかし、サプリメント群はうつ症状を悪化させていた。多くの抗うつ薬研究も症状の強い人で効果が認められており、多種類のサプリメントによるうつ病治療は効果がないこと²⁰⁾も報告されているので、本結果はそれに一致する。食事指導介入参加の遵守割合については、21回中8回以上参加した者が71%であり、8回以上参加した人のうつ病リスクは有意に減少していた。食事はうつ症状の治療およびセルフマネジメントに一定の役割を担うことが分かる。ただし食事のうつ症状軽減効果は小さい³⁾。臨床現場に応用するためには、より効果的な食事指導のあり方を検討する必要がある。

IV. 食事それともサプリメント

精神疾患に対するサプリメントの有用性を支持するデータは少ない。うつ病治療における補助的なサプリメント使用に関する最新の系統的レビューでは、Sアデノシルメチオニン、オメガ3系脂肪酸、メチル葉酸、ビタミンDの使用を推奨している³¹⁾。亜鉛、葉酸、ビタミンC、トリプトファンに関するエビデンスは乏しい³¹⁾。マルチビタミンとミネラルを用いたADHD³²⁾や囚人の反社会性行動³³⁾に対する臨床試験などが報告されているが、臨床応用する段階ではない。そういう中で最も研究されているものは、オメガ3系脂肪酸である。

主なオメガ3系脂肪酸は、青魚に多く含まれるEPAとDHA、さらに亜麻仁油、エゴマ油、サチャインチ油、チアシード油などに多く含まれる α リノレン酸である。うつ病に対するオメガ3系脂肪酸の臨床試験は多く実施され、メタ解析も多数報告してきた。2016年に報告されたメタ解析では、これまでのメタ解析^{6,14,16)}が示唆したように、EPA含量割合が50%以上などのオメガ3系脂肪酸を単独使用および抗うつ薬と併用したときの両方に、操作的診断基準を満たすうつ病エピソードに有効であること（効果量=0.61）を追認した⁷⁾。一方DHAを主としたオメガ3系脂肪酸の抗うつ

効果は示されなかった。現在想定されているオメガ3系脂肪酸の抗うつ効果発現メカニズムは、神経伝達物質の調節、抗炎症作用と抗酸化作用、神経可塑性への影響である³⁶⁾。特に2つの臨床試験から^{24,35)}、背景に慢性炎症がある集団におけるEPAの有効性が示唆されている。最近、筆者らのグループは不安症状に対してオメガ3系脂肪酸を投与した11ヵ国19の臨床試験をまとめたメタ解析を行った。オメガ3系脂肪酸の不安症状軽減との関連を示し（効果量=0.37）、身体疾患あるいは精神疾患などの臨床診断を有する場合、そして2g以上で抗不安効果が有意であることを報告した³⁷⁾。不安症状に対する臨床試験はまだ少ないので、更なる研究の蓄積が期待される。

V. 今後どこに向かうのか

栄養精神医学は急速に成長しており、精神疾患の予防とマネジメントの両者に有益な介入手段となる可能性を秘めている。科学的根拠に基づく食事・栄養指導・サプリメント利用という選択肢を精神科臨床に実装するため、より洗練されたデザインで再現性のある大規模な予防および治療の臨床試験が期待される。うつ病に関する研究も十分とは言えないが、統合失調症、双極性障害、不安症の患者を対象にした研究は圧倒的に不足している。スケールアップを図るために情報通信技術を活用する研究、個別性に配慮した食事・栄養指導を達成するため人工知能を活用する研究が期待される。

もう1つは、食事・栄養と精神疾患の関連を説明する生物学的メカニズム研究の活性化が重要である。これまで炎症、酸化ストレス、神経可塑性、腸内細菌などの関与が議論されてきた¹⁹⁾。食事・栄養が腸内細菌を変化させること、そして腸内細菌が脳機能や行動に影響を及ぼすこと²⁷⁾が分かりつつある。精神健康増進や精神疾患のマネジメントに活かす腸脳相関に関する橋渡し研究、メタ解析でうつ病や不安症への効果が期待されるプロバイオティクスの患者を対象にした臨床試験¹⁵⁾がより一層期待される。また、精神健康によいと考えられる食品や栄養素を摂取しても期待される

効果が強く発現したり、弱く発現したり、全く発現しなかったりする人がいる。こうした反応の個人差は働きの分かっていないDNAの差によるのかもしれない。こうした疑問に答えるためには、個体の分子レベルから評価、層別化する臨床研究が必要になってくるかもしれない。

V. おわりに

本特集の各論は、栄養精神医学領域で論文を発表されている皆さんにご執筆いただいている。詳細は是非個々の記事を参考にしていただきたい。食事・栄養介入は、確立された精神科治療にとって代わるものではなく、補助的に使われるべきものである。筋力トレーニングによるうつ症状治療効果もメタ解析で示されている⁵ので、今後は他の生活様式を含め、包括的で費用対効果に優れたライフスタイル戦略を精神科臨床に導入していくことが期待される。

利益相反

過去3年間における利益相反の開示：有
講演料（持田製薬株式会社1回、ファイザー株式会社1回、日本イーライリリー株式会社2回、森永乳業株式会社1回、株式会社NTTデータ経営研究所1回）

文献

- 1) Akbaraly, T., Brunner, E., Ferrie, J. et al. : Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *Br. J. Psychiatry*, 195 : 408-413, 2009.
- 2) Bot, M., Brouwer, I.A., Roca, M. et al. : Effect of Multinutrient Supplementation and Food-Related Behavioral Activation Therapy on Prevention of Major Depressive Disorder Among Overweight or Obese Adults With Subsyndromal Depressive Symptoms : The MooDFOOD Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 321 (9) : 858-868, 2019.
- 3) Firth, J., Marx, W., Dash, S. et al. : The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosom. Med.*, 81 (3) : 265-280, 2019.
- 4) Gesch, C.B., Hammond, S.M., Hampson, S.E. et al. : Influence of supplementary vitamins, miner-
- als and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *Br. J. Psychiatry*, 181 : 22-28, 2002.
- 5) Gordon, B.R., McDowell, C.P., Hallgren, M. et al. : Association of Efficacy of Resistance Exercise Training With Depressive Symptoms : Meta-analysis and Meta-regression Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*, 75 (6) : 566-576, 2018.
- 6) Grossi, G., Pajak, A., Marventano, S. et al. : Role of omega-3 Fatty acids in the treatment of depressive disorders : a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*, 9 (5) : e96905, 2014.
- 7) Hallahan, B., Ryan, T., Hibbeln, J.R. et al. : Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br. J. Psychiatry*, 209 (3) : 192-201, 2016.
- 8) Hibbeln, J.R. : Fish consumption and major depression. *Lancet*, 351 (9110) : 1213, 1998.
- 9) Hibbeln, J.R. : Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression : a cross-national, ecological analysis. *J. Affect. Disord.*, 69 (1-3) : 15-29, 2002.
- 10) Jacka, F., Pasco, J., Mykletun, A. et al. : Association of western and traditional diets with depression and anxiety in women. *Am. J. Psychiatry*, 167 : 305-311, 2010.
- 11) Jacka, F.N., O'Neil, A., Opie, R. et al. : A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med.*, 15 (1) : 23, 2017.
- 12) Lassale, C., Batty, G.D., Baghdadli, A. et al. : Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol. Psychiatry*, 24 (7) : 965-986, 2019. [Epub 2018 Sep 26]
- 13) Li, Y., Lv, M.R., Wei, Y.J. et al. : Dietary patterns and depression risk : A meta-analysis. *Psychiatry Res.*, 253 : 373-382, 2017.
- 14) Lin, P.Y., Mischoulon, D., Freeman, M.P. et al. : 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 (12) : 1161-1163 ; author reply 3-7, 2012.
- 15) Liu, R.T., Walsh, R.F.L., Sheehan, A.E. : Prebiot-

- ics and probiotics for depression and anxiety : A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 102 : 13-23, 2019
- 16) Martins, J.G., Bentsen, H., Puri, B.K. : 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 (12) : 1144-1149 ; discussion 63-67, 2012.
 - 17) 松岡 豊, 浜崎 崇 : 食からメンタルヘルスを考える : 栄養精神医学の役割と可能性. *精神経誌*, 118 (12) : 880-894, 2016.
 - 18) Miki, T., Eguchi, M., Akter, S. et al. : Longitudinal adherence to a dietary pattern and risk of depressive symptoms : the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition*, 48 : 48-54, 2018.
 - 19) Mörkl, S., Wagner-Skacel, J., Lahousen, T. et al. : The Role of Nutrition and the Gut-Brain Axis in Psychiatry : A Review of the Literature. *Neuropsychobiology*, 1-9, 2018.
 - 20) Morris, M.S., Fava, M., Jacques, P.F. et al. : Depression and folate status in the US Population. *Psychother. Psychosom.*, 72 (2) : 80-87, 2003.
 - 21) Nanri, A., Kimura, Y., Matsushita, Y. et al. : Dietary patterns and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 64 (8) : 832-839, 2010.
 - 22) Nemets, H., Nemets, B., Apter, A. et al. : Omega -3 Treatment of Childhood Depression : A Controlled, Double-Blind Pilot Study. *Am. J. Psychiatry*, 163 (6) : 1098-1100, 2006.
 - 23) Parletta, N., Zarnowiecki, D., Cho, J. et al. : A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression : A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr. Neurosci.*, 22 (7) : 474-487, 2019. [Epub 2017 Dec 7]
 - 24) Rapoport, M.H., Nierenberg, A.A., Schettler, P.J. et al. : Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder : a proof-of-concept study. *Mol. Psychiatry*, 21 (1) : 71-79, 2016.
 - 25) Rucklidge, J.J., Frampton, C.M., Gorman, B. et al. : Vitamin-mineral treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults : double-blind randomised placebo-controlled trial. *Br. J. Psychiatry*, 204 : 306-315, 2014.
 - 26) Sánchez-Villegas, A., Delgado-Rodríguez, M., Alonso, A. et al. : Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression : the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Arch. Gen. Psychiatry*, 66 (10) : 1090-1098, 2009.
 - 27) Sandhu, K.V., Sherwin, E., Schellekens, H. et al. : Feeding the microbiota-gut-brain axis : diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Transl. Res.*, 179 : 223-244, 2017.
 - 28) Sarris, J., Byrne, G.J., Stough, C. et al. : Nutraceuticals for major depressive disorder- more is not merrier : An 8-week double-blind, randomised, controlled trial. *J. Affect. Disord.*, 245 : 1007-1015, 2019.
 - 29) Sarris, J., Logan, A.C., Akbaraly, T.N. et al. : Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry*, 2 (3) : 271-274, 2015.
 - 30) Sarris, J., Logan, A.C., Akbaraly, T.N. et al. : International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement : nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry*, 14 (3) : 370-371, 2015.
 - 31) Sarris, J., Murphy, J., Mischoulon, D. et al. : Adjunctive Nutraceuticals for Depression : A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am. J. Psychiatry*, 173 (6) : 575-587, 2016.
 - 32) Stoll, A.L., Severus, W.E., Freeman, M.P. et al. : Omega 3 fatty acids in bipolar disorder : a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 56 (5) : 407-412, 1999.
 - 33) Su, K.P., Huang, S.Y., Chiu, C.C. et al. : Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 13 (4) : 267-271, 2003.
 - 34) Su, K.P., Huang, S.Y., Chiu, T.H. et al. : Omega-3 fatty acids for major depressive disorder during pregnancy : results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*, 69 (4) : 644-651, 2008.
 - 35) Su, K.P., Lai, H.C., Yang, H.T. et al. : Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression : results from a randomized, controlled trial. *Biol. Psychiatry*, 76 (7) : 559-566, 2014.
 - 36) Su, K.P., Matsuoka, Y., Pae, C.U. : Omega-3

- Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. Clin. Psychopharmacol. Neurosci., 13 (2) : 129–137, 2015.
- 37) Su, K.P., Tseng, P.T., Lin, P.Y. et al. : Association of Use of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids With Changes in Severity of Anxiety Symptoms : A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw. Open, 1 (5) : e182327, 2018.
- 38) Taylor, M.J., Carney, S.M., Goodwin, G.M. et al. : Folate for depressive disorders : systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Psychopharmacol., 18 (2) : 251–256, 2004.