

食からメンタルヘルスを科学する栄養精神医学

松岡 豊

Key words

diet, nutrition, mental health, psychiatry, management

はじめに

一般大衆紙やインターネット上には、科学的根拠に基づかない食・栄養とメンタルヘルスに関する情報に溢れ、私たちの日常生活に侵入してきている。食・栄養がメンタルヘルスに関連することを示唆する科学的知見は、まだ報告が始まってきた段階であり、正しく評価する必要がある。2013年6月、豪州ディーキン大学 Felice Jacka 博士の呼びかけに応じたオセアニア、東アジア、北米、欧州の研究者が東京に結集し、国際栄養精神医学会 (International Society for Nutritional Psychiatry Research: ISNPR) が誕生した。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・栄養の観点から科学的にアプローチする新しい専門領域である²⁾。学会創立メンバーが公表した栄養精神医学の視点とその展望¹⁸⁾、そして学会の公式見解¹⁷⁾を機に、栄養精神医学への関心が高まり、ISNPR は2017年にワシントン DC、2019年にロンドンで大規模な国際会議を開催するまで成長した。ISNPR は2019年に『うつ病診療におけるオメガ3脂肪酸使用に関するガイドライン』を刊行した⁶⁾。

先行研究の多くは横断的な観察研究であり、二者の関連を見い出してはきたが、特定の食・

栄養が精神疾患の原因であるか否か、食・栄養が精神疾患の予防・治療に有効であるか否かを明らかにしているわけではない。メンタルヘルスならびに精神疾患の基盤である脳構造及び機能が、脂質、アミノ酸、ビタミン、ミネラル等の栄養素を適切に利用することによって成り立つこと、内因性の消化管ホルモン、神経ペプチド、神経伝達物質、腸内細菌叢は、人が摂取する食事の影響を受ける¹⁾ことはよく知られる。本稿では、うつ病や不安症を中心とした栄養精神医学の最前線を紹介し、今後の研究の方向性を論じる。

1. 観察研究の知見と限界

まず、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件に基づくメタアナリシス⁹⁾を紹介する。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、各食事の質とうつ病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

MATSUOKA Yutaka: Nutritional psychiatry to study mental health from the view point of diet

1) 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

2) 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

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。

一方、地中海式食事とうつ病の関連を調べた別のメタアナリシス²⁰⁾では、コホート研究4件を解析したところ、地中海式食事の遵守度とうつ病リスクとの間に有意な関連は認められなかっただ（ハザード比 = 0.95, 95%信頼区間 = 0.79-1.16）。ところが、横断研究9件だけを解析したところ、地中海式食事の遵守度とうつ病リスクの間に有意な負の関連（オッズ比 = 0.72, 95%信頼区間 = 0.60-0.87）が認められた。

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2017年のメタアナリシス¹⁰⁾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）ことが示された。“健康的食事パターン”と“西洋式食事パターン”的両者とメンタルヘルスとの関連がお互いに独立していることは興味を引く。

観察研究は、特定の食事パターンがメンタルヘルスに及ぼす影響を更に調査する必要があるという根拠を提示することには役立ったが、「特定の食事パターンがメンタルヘルスを向上させる、あるいはうつ病を予防する」という結論を導き出すことはできていない。

2. 介入研究への期待

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2つの臨床試験の結果が豪州か

ら発表された。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⁸⁾。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ヵ月間持続した¹³⁾。

2019年3月、MoDFOOD研究がJAMA誌に発表された²⁾。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名を対象に欧州で行われた。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、セレンイウム、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によるうつ病予防効果を、それぞれ食事指導なし及び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、いずれの比較において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ていた。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者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¹⁶⁾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及びセルフマネジメントに一定の役割を担うのかもしれないが、うつ症状軽減効果は小さいことが示された³⁾。

2019年に食事介入のうつ症状及び／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例に基づくメタアナリシスが発表された。食事介入は有意にうつ症状を改善させる（効果量=0.275）が、不安症状の改善には効果を示さないこと、管理栄養士が栄養指導を行った研究ではうつ症状に対する効果量が大きいこと（効果量=0.329）、女性を対象とした研究に絞ると、うつ症状及び不安症状の両者に対して有意な効果があること、が確認された³⁾。先行研究の多くは精神科医療の現場でうつ病治療を受け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を対象にしていた。従って、その結果は公衆衛生やプライマリケアの現場では活用できるかもしれないが、精神科臨床に応用するのは時期尚早である。

豪州の二研究は、特定の食事指導を行うことがうつ病患者のうつ症状改善に効果を示す可能性を示した。欧州の研究は、食事指導によるうつ病予防はまだ困難であることを示した。メタアナリシスは食事介入がうつ症状を改善させることができると可能性を提供した。今後は、うつ症状の改善に最も有効と考えられる食事様式、指導方法、栄養素を詳細に検討し、それをどのような者に、どのようにして届けるかという点にも注意し、より洗練されたデザインで再現性

のある大規模な予防及び治療のランダム化比較試験が必要である。また、栄養素と脳・精神機能を結びつける生物学的メカニズムに迫るため、適切なバイオマーカー測定を含んだ研究デザイン（後述）が期待される。

3. サプリメントの知見

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¹⁹⁾。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¹⁹⁾。マルチビタミンとミネラルを用いたADHD¹⁵⁾や囚人の反社会性行動⁴⁾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。そういった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、メタアナリシスも多数報告されてきた。2016年に報告されたメタアナリシスでは、これまでのメタアナリシス^{5, 11, 12)}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及び抗うつ薬と併用したときの両方で、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²²⁾。特に2つの臨床試験から^{14, 21)}、慢性炎症を有する対象におけるEPAの有効性が示唆されている。最近、筆者らは不安症状に対してオメガ3系脂肪酸を

投与した 11 カ月 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が報告した²³⁾。不安症状に対する臨床試験はまだ少ない。更なる臨床試験の蓄積が期待される。

4. メカニズムに迫る研究への期待

観察研究が食・栄養がメンタルヘルスに影響を与えることを示し、臨床試験がその関連を支持するエビデンスを生み出しつつある。しかし、メンタルヘルスに食・栄養を活用できるようにするには、まだ不十分である。今後必要な研究は、①食が腸内の代謝プロセスにどのように影響するか（腸内細菌叢を含む）、②これが腸から脳へのシグナル伝達にどのように影響するか（消化管ホルモンを含む）、③食が生体内の代謝にどのように影響するか、④細胞と細胞ネットワークの反応、⑤遺伝的特徴が食のメンタルヘルスへの影響にどのように影響するのか、⑥食が遺伝子発現とその下流にどのように影響するか、を検討するメカニズム解明研究¹⁾と質の高い臨床試験である。

今こそ、観察研究からエビデンスを見出してきた栄養疫学研究者、介入研究を進めてきた臨床研究者、データマイニングや統計学の専門家、精神科や心理臨床で診療実践に携わるメンタルヘルスの臨床家、現場の栄養指導に長けた管理栄養士、実験医学を専門とする基礎研究者、人工知能や情報通信技術に長けた医用工学研究者らが協力し合って、栄養精神医学を更に推進していくことが期待される。

終わりに

人が生きていく上で欠かせない食生活への介入は、公衆衛生と精神科臨床に与える影響が大きい。だからこそ、栄養と脳機能の生物学的メ

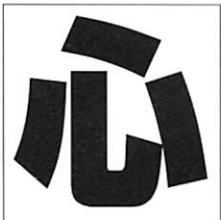
カニズムを解明する画期的な発見と、結論を導く大規模臨床試験が必要である。しかし食・栄養介入は、既に確立された精神科治療にとって代わるものではなく、補助的に使われるべきものであることも肝に銘じておく必要がある。

文献

- Adan RAH, van der Beek EM, Buitelaar JK et al: Nutritional psychiatry: Towards improving mental health by what you eat. *Eur Neuropsychopharmacol* 29: 1321-1332, 2019.
- Bot M, Brouwer IA, 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: 858-868, 2019.
- 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: 265-280, 2019.
- Gesch CB, Hammond SM, Hampson SE et al: Influence of supplementary vitamins, minerals and essential fatty acids on the antisocial behaviour of young adult prisoners. Randomised, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 181: 22-28, 2002.
- Grosso 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: e96905, 2014.
- Guu TW, Mischoulon D, Sarris J et al: International Society for Nutritional Psychiatry Research Practice Guidelines for Omega-3 Fatty Acids in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychother Psychosom* 88: 263-273, 2019.
- Hallahan B, Ryan T, Hibbeln JR et al: Efficacy of omega-3 highly unsaturated fatty acids in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 209: 192-201, 2016.
- Jacka FN, O'Neil A, Opie R et al: A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Medicine* 15: 23, 2017.
- Lassale C, Batty GD, Baghdadli A et al: Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry* 24: 965-986, 2019.
- Li Y, Lv MR, Wei YJ et al: Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Res* 253: 373-382, 2017.

- 11) Lin PY, Mischoulon D, Freeman MP 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: 1161-1163; author reply 1163-1167, 2012.
- 12) Martins JG, Bentzen H, Puri BK: 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, 2012.
- 13) 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*: 1-14, 2017.
- 14) Rapaport MH, Nierenberg AA, Schettler PJ 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: 71-79, 2016.
- 15) Rucklidge JJ, Frampton CM, 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.
- 16) Sarris J, Byrne GI, 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.
- 17) Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN et al: Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psychiatry* 2: 271-274, 2015.
- 18) Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN et al: International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. *World Psychiatry* 14: 370-371, 2015.
- 19) Sarris J, Murphy J, Mischoulon D et al: Adjunctive Nutraceuticals for Depression: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Am J Psychiatry*: appiajp201615091228, 2016.
- 20) Shafiei F, Salari-Moghaddam A, Larijani B et al: Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews* 77: 230-239, 2019.
- 21) Su KP, Lai HC, Yang HT et al: Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha-induced depression: results from a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 76: 559-566, 2014.
- 22) Su KP, Matsuoka Y, Pae CU: Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 13: 129-137, 2015.
- 23) Su KP, Tseng PT, Lin PY 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: e182327, 2018.
- 24) 松岡 豊, 浜崎 駿: 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. *精神神経学雑誌* 118: 880-894, 2016.

精神科医が身に付けておくべき心理学的知識が満載！



精神科臨床のための 心理学入門

マーカス・ムナフォ著
監訳 山内俊雄

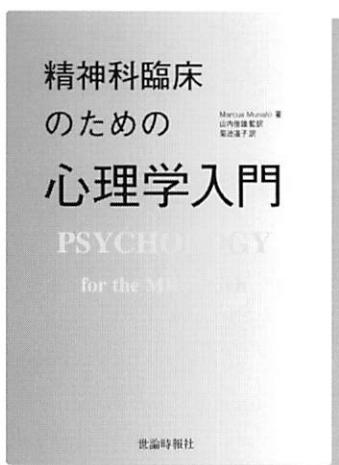
精神科研修医の必読書!!

PSYCHOLOGY for the MRCP Psych

(原本のタイトル：精神科専門医のための心理学)

☆本書の特徴

- ◎精神科臨床において必要とされる心理学的用語や概念を項目別に抽出。
- ◎基礎心理学、社会心理学、神経心理学などの領域の定義や概念の説明にはじまり、人間発達や人間関係、社会との関係、行動学などの上位の概念へと分かりやすく読み進めることができる。
- ◎英国の精神科認定医試験・心理学部門の受験用参考書を、日本の精神科臨床関係者向けの基礎心理学教科書として活用できる。精神医学と心理学を相互補完できる最適な翻訳書。



◆マーカス・ムナフォ著

監訳 山内 俊雄（埼玉医科大学学長）

訳者 菊池 道子

◆定 価 3,990 円（本体 3,800 円+税）

◆ A5 248 頁

◆発 行 株式会社世論時報社

東京都世田谷区三宿 2-11-32

TEL 03-3424-9099

FAX 03-3424-9079

e-mail : book-seron@seronjihou.co.jp

※お申し込みは最寄の書店、または当社へ直接ご注文下さい。