

第105回日本精神神経学会総会

シンポジウム

気分障害と ω 3系多価不飽和脂肪酸

小澤 寛 樹 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座精神神経科学)

1. はじめに

近年 ω 3系多価不飽和脂肪酸と気分障害は、数多くの疫学的なデータによりその関連性が示唆され、また脂質の生化学と情報伝達系の関連から気分障害の病態からの考察、さらに ω 3系多価不飽和脂肪酸である EPA, DHA を用いた RCT が数多く行われ臨床的にも注目を集めている。そこでこれらの問題を概観したい。

2. 疫学的な背景

Hibbeln⁴⁾らのグループは継続的に魚の消費量と気分障害、特に、うつ病の有病率が生涯有病率と逆相関することをいち早く報告した(図1)。さらに最近同じグループは双極性障害においても

同様な関係が存在することを見出している⁶⁾。また産褥期のうつ状態や出産後の子供の知的な発達においても妊娠中の魚の消費量との関連性が報告されている。日本は世界一、魚の平均摂取量が多い国であるが、2008年度の水産白書によると、子どもの魚離れに歯止めがかからず、摂取量は過去10年で2割以上減少したと指摘されている。国民1人当たりが魚を食べる量は長年減少しており、特に20歳未満では過去10年で2割以上も減少している。長崎県において5000名規模の小中学生にThe Birlesonの自己記入うつ病による抑うつ群と魚の嗜好性を検討したところ、魚嫌いな子供ほど抑うつ群の割合が増加することが認められた

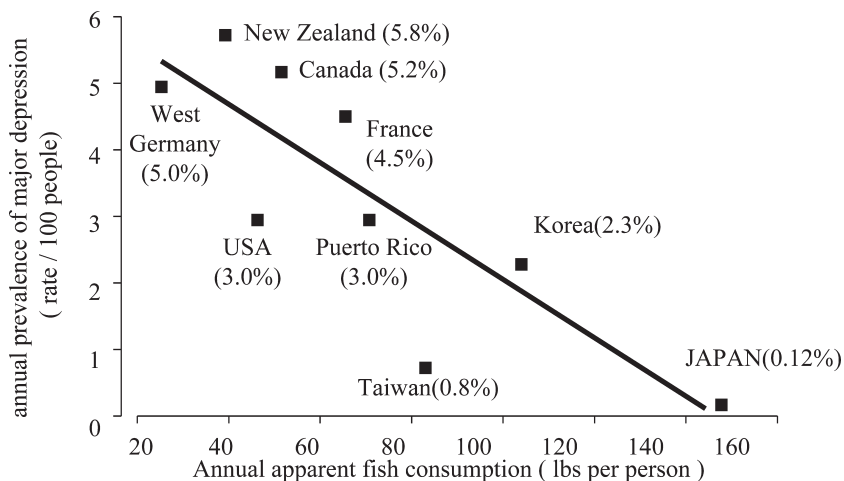


図1 魚の消費とうつ病の発病率が逆相関

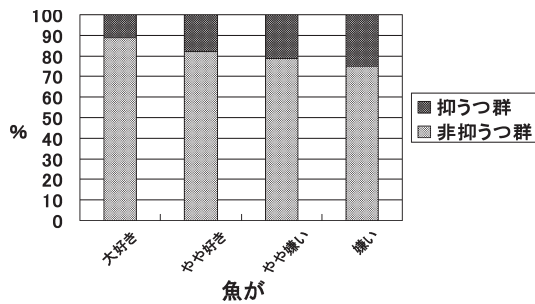


図2 長崎県ライフスタイル調査
(小4~中3年生 5197名)

(図2)。これは他の睡眠、勉強時間、遊び時間、食事の時間、家族構成など他の生活習慣に比べても抑うつ群と魚の嗜好性は密接な関係があった。20人の単極性障害患者の赤血球中の phospholipid アラキドン酸:EPA比は、HAM-Dによる抑うつ症状重症度と正の相関を示す³⁾。10人の抗うつ薬服用中の大うつ病患者に対する調査では、赤血球膜上の ω 3脂肪酸、 ω 6脂肪酸、不飽和脂肪酸の定量をし、健常コントロール群と比較したところ、コントロール群に比べうつ病群ではn-3PUFA量の有意な低下が見られた。ちなみに両群で食事内容に差はなかった⁷⁾。15人のDSM-IVの大うつ病の診断基準を満たす患者に対する調査では、赤血球上の脂肪酸濃度を測定した結果、健常群と比べ患者群ではDHA、EPA、リノレン酸などの低下がみられた。逆にオレイン酸、パルミチン酸、ステアリン酸が患者群で増加を示した¹⁾。血液生化学的な視点からうつ病群で ω 3系多価不飽和脂肪酸の低下も示唆されている。

3. ω 3系多価不飽和脂肪酸の 気分障害に対する効果

これまでEPA、DHAなどを用いた気分障害に対する効果が数多く報告されている(表1)²⁾。比較的ポジティブデータが多いが、相反した結果も認められる。メタ解析によると明確な効果が示されていない。この理由として以下のことが考えられる。①サンプル数が少ない。②用量が0.1g

~6.2gなど不統一である。③ITT解析が少ない。④評価法が様々であり、あいまいである。またうつ症状や疲労感など、またうつに有効としてもどの下位項目の症状に有効かはっきりしない。⑤EPA、DHAは比較的安全なものであるが、高用量において副作用、とくに出血傾向などの評価が明確でない。またネガティブデータが少ないことから、ホジティブデータが多いのもパブリックビューアスの視点から注意が必要である。

4. 作用機序

ω 3系多価不飽和脂肪酸はセロトニンの代謝に影響を与え、うつ症状を改善する可能性がある。一方、 ω 3系- ω 6脂肪酸から構成されるリン脂質は細胞膜を構成し、この構成の変化は細胞膜の流動性や脳情報伝達系に作用する。特にcAMP情報伝達系において、 ω 3系多価不飽和脂肪酸はPGE2、IL-1 β 、histamineの抑制を介してPDE4の活性を抑え、cAMPの産生やBDNFを増加させ、抗うつ効果を発揮する考えがある⁸⁾。30人の双極性障害患者(type IまたはII)に対する調査によると、薬物治療されていない患者群を毎日6.2gのEPAと3.4gのDHAを摂取する群と9.6gのオリーブオイルを摂取する群に分け4ヶ月追跡調査した結果、前者の方が早く寛解を得た¹⁰⁾など ω 3系多価不飽和脂肪酸はうつ症状のみではなく双極性障害の再発予防や境界性パーソナリティ障害の攻撃性にも有効であり⁹⁾、単純な抗うつ薬のアナロジーではなく、より気分安定効果に近い印象を持つ。これに関連してEPAの情報伝達系に関する基礎的な実験では培養細胞において情報伝達系の安定化作用を示す報告も存在する⁹⁾。加えて代表的な気分安定薬であるvalproic acidは直鎖系の脂肪酸であるが、その主要代謝物である3-ene valproic acidは構造的には ω 3系多価不飽和脂肪酸的な特徴を持っている。このことは ω 3系多価不飽和脂肪酸が情報伝達系の安定化作用を持つこと推察させる。

表1 対照薬を用いたω3系多価不飽和脂肪酸のうつ症状に対する比較試験 (文献1より)

Study and year	Depression measure	Baseline value	End follow-up	Change	Reported P value	Meta-analysis	
						Effect size θ	95%CI
Behan, et al., 1990(25) ²	4-point Likert scale	n-3PUFA: 1.4 Placebo: 1.6	n-3PUFA: 0.6 Placebo: 1.4	n-3PUFA: 0.8 Placebo: 0.2	<0.01	—	—
Warren, et al., 1999(26) ³	BDI	n-3PUFA: 15.0 Placebo: 15.0	n-3PUFA: 11.0 Placebo: 11.0	n-3PUFA: 2.5 Placebo: 4.0	0.53	—	—
Stoll, et al., 1999(13) ⁴	HDRS	n-3PUFA: 9.5±5.7 Placebo: 12.6±9.1	n-3PUFA: 4.9 ±5.3 Placebo: 15.7±9.1	n-3PUFA: 4.6 Placebo: 3.1	0.002	1.39	(0.58, 2.20)
Fenton, et al., 2001(16) ⁴	MADRS	n-3PUFA: 8.5±6.6 Placebo: 8.9±5.8	n-3PUFA: 6.2±4.2 Placebo: 6.6±4.7	n-3PUFA: 2.3 Placebo: 2.3	0.28	0.09	(-0.33, 0.51)
Keck, et al., 2002(27)	IDS-C	n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	0.82	—	—
Nemets, et al., 2002(14) ⁴	HDRS	n-3PUFA: 24.0±2.9 Placebo: 22.3±2.8	n-3PUFA: 11.6±6.2 Placebo: 20.0±8.8	n-3PUFA: 12.4 Placebo: 2.3	<0.01	1.06	(0.11, 2.01)
Pee and Horrobin, 2002(15) ²	HDRS	1g/d n-3PUFA: 19.9 2g/d n-3PUFA: 19.6 4g/d n-3PUFA: 18.7	1g/d n-3PUFA: 10.0 2g/d n-3PUFA: 13.8 4g/d n-3PUFA: 12.3	1g/d n-3PUFA: 9.9 2g/d n-3PUFA: 5.8 4g/d n-3PUFA: 6.4	0.06	0.6 0.06 0.27	(-0.08, 1.28) (-0.60, 0.71) (-0.39, 0.94)
MADRS		Placebo: 20.3	Placebo: 14.2	Placebo: 6.1	0.003	—	—
BDI		1g/d n-3PUFA: 22.9 2g/d n-3PUFA: 20.9 4g/d n-3PUFA: 22.6	1g/d n-3PUFA: 11.7 2g/d n-3PUFA: 17.9 4g/d n-3PUFA: 14.1	1g/d n-3PUFA: 11.2 2g/d n-3PUFA: 3.0 4g/d n-3PUFA: 8.5	0.02	—	—
BDI		Placebo: 24.3	Placebo: 18.9	Placebo: 5.4	NR	-0.15	(-0.57, 0.26)
MADRS		1g/d n-3PUFA: 21.5 2g/d n-3PUFA: 22.0 4g/d n-3PUFA: 22.6	1g/d n-3PUFA: 9.0 2g/d n-3PUFA: 16.3 4g/d n-3PUFA: 13.3	1g/d n-3PUFA: 12.5 2g/d n-3PUFA: 5.7 4g/d n-3PUFA: 9.3	0.02	—	—
MADRS		Placebo: 25.9	Placebo: 19.4	Placebo: 6.5	NR	—	—
BDI		n-3PUFA: 7.1±4.7 Placebo: 6.5±4.2	n-3PUFA: 5.8±7.1 Placebo: 4.8±5.9	n-3PUFA: 1.3 Placebo: 1.7	0.23	—	—
MADRS		n-3PUFA: 25.3±5.5 Placebo: 21.2±4.0	n-3PUFA: 16.2±8.0 Placebo: 21.8±10.5	n-3PUFA: 9.1 ±8.3 Placebo: 5.4±9.5	0.43	0.81	(0.13, 1.50)
HDRS		n-3PUFA: 23.5±3.1 Placebo: 28.5±4.5	n-3PUFA: 15.4±8.3 Placebo: 27.7±9.2	n-3PUFA: 8.1±7.7 Placebo: 5.8±8.6	NR	-0.20	(-0.39, -0.02)
DSP (depression)		n-3PUFA: 53.3±11.3 Placebo: 52.9±9.5	n-3PUFA: 53.2±10.5 Placebo: 51.6±9.4	n-3PUFA: unclear Placebo: unclear	0.001	1.91	(0.99, 2.82)
HDRS		n-3PUFA: 22.5±3.9 Placebo: 22.1±3.9	n-3PUFA: 8.9±3.7 Placebo: 15.7±3.2	n-3PUFA: 13.6 Placebo: 6.4	0.04	0.34	(-0.42, 1.11)
MADRS		n-3PUFA: 17.7±8.4 Placebo: 18.0±3.1	n-3PUFA: 6.2±4.9 Placebo: 8.0±5.5	n-3PUFA: 11.5 Placebo: 10.0	NR	—	—
HDRS		n-3PUFA: 11.3±7.0 Placebo: 11.3±7.0	n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	NR	—	—
HDRS-SF		n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	NR	—	—
BDI		n-3PUFA: 11.5±0.9 Placebo: 12.4±0.9	n-3PUFA: 7.0±5.7 Placebo: 5.5±6.2	n-3PUFA: 0.3 Placebo: 0.6	NR	—	—
POMS (depression)		n-3PUFA: 21.9±3.3 Placebo: 23.3±3.5	n-3PUFA: 11.8±10.0 Placebo: 9.4±10.6	n-3PUFA: 0.3 Placebo: 1.5	NR	-0.23	(-0.68, 0.22)
HDRS		n-3PUFA: 48 Placebo: 48	n-3PUFA: 45 Placebo: 47	n-3PUFA: NR Placebo: NR	NR	—	—
CDRS		1g/d n-3PUFA: 14.7±4.3 2g/d n-3PUFA: 14.8±5.6	1g/d n-3PUFA: 9.2±5.4 2g/d n-3PUFA: 9.9±6.6	1g/d n-3PUFA: NR 2g/d n-3PUFA: NR	0.03	0.69 0.53	(0.12, 1.27) (-0.03, 1.09)
CDI		n-3PUFA: 71±6 Placebo: 67±11	n-3PUFA: 32±10 Placebo: 53±13	n-3PUFA: NR Placebo: NR	0.003	1.74	(0.85, 2.63)
CGI		n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	0.04	—	—
CGI		n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	n-3PUFA: NR Placebo: NR	0.001	—	—

²Values are means; SDs not reported.
³Values are medians.
⁴Values are ±S.D.
⁵Values were obtained from graphs.

NR, not reported; BDI, Beck Depression Inventory; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; IDS-C, Inventory of Depressive Symptomatology; DSP, Derogatis Stress Profile; HDRS-SF, HDRS short form; POMS, Profile of Mood States; CDRS, Children's Depression Rating Scale; CDI, Children's Depression Inventory; CGI, Clinical Global Impression

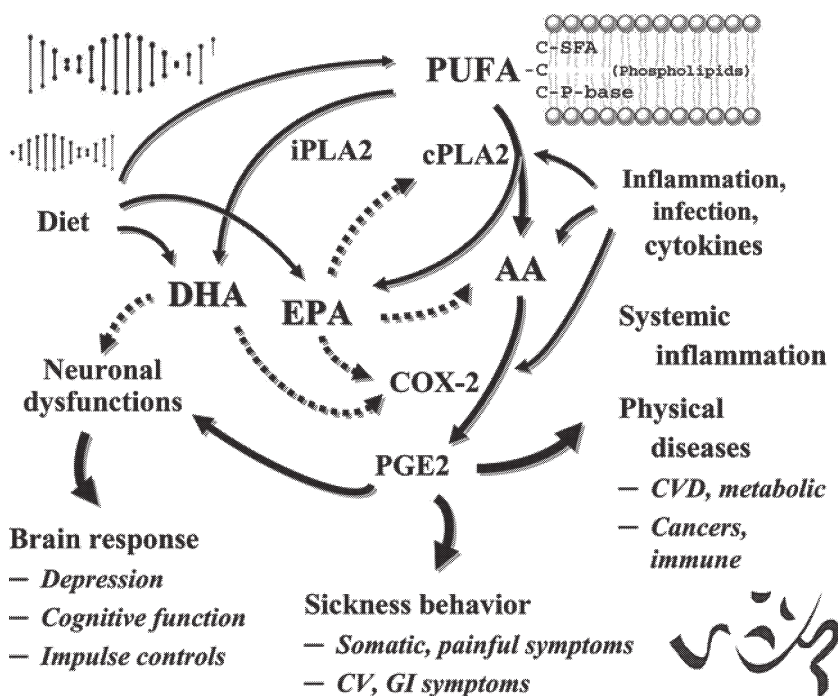


図3 身体症状とうつにおける ω 3脂肪酸の役割

5. こころと体のインターフェース

ω 3系多価不飽和脂肪酸は上記の中枢的作用に加えサイトカインを介したシグナル伝達系のシクロゲナーゼ2といった炎症メディエーターであるプロスタグランジン系に抑制的に働く。さらに ω 3系多価不飽和脂肪酸は血小板凝集抑制、血清脂質低下ならびに動脈の伸展性保持作用を有し、動脈硬化性疾患の進行抑制や心血管イベントの予防に有効であり抗炎症作用による疼痛緩和作用や、Caイオン非依存性血管収縮の抑制作用を有している。また魚油は酸化されやすいが裏を返せば抗酸化活性を有していることも指摘されている。すなわち、 ω 3系多価不飽和脂肪酸は血管に関して炎症や免疫系を通じて、こころと身体症状の双方に影響を及ぼし、元来アジア的視点である心と体は連携しているという心身一元論のメカニズムを明らかにする重要な物質として ω 3系多価不飽和脂肪酸があげられる(図3)。

しかしこのような視点は医薬品に比べ規制が少

ない。魚油は食品であり安全で、ともするとイメージを基盤とした開発がなされ、ユーザーもスピリチュアルな側面から無目的な信頼に至る場合もある。よってより理論と証拠にもとづく蓋然的な取り組みが必要である。

6. まとめ

気分障害、特に ω 系多価不飽和脂肪酸は気分障害の経過に、一定の疫学的な影響を確実にもたらしめている。一方うつ状態のみならず、双極性障害の再燃予防効果や攻撃性に対する軽減作用があることや脳情報伝達系に対する作用機序から、気分障害治療における ω 3系多価不飽和脂肪酸は抗うつ効果というより気分安定効果に近い可能性がある。そして、気分障害の治療や予防薬として従来の薬物療法において問題があげられている子ども・妊婦をターゲットとした展開が期待される。

ω 3系多価不飽和脂肪酸は中枢・末梢組織での広範囲で多様な作用からこころと体のインターフ

エースの鍵となる物質としての重要性がある。同時に、魔術的な効果としてではなく EBM による基礎・臨床研究が不可欠である。

文 献

- 1) Appleton, K.M., Hayward, R.C., Gunnell, D., et al.: Effects of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on depressed mood: systematic review of published trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 84 (6); 1308-1316, 2006
- 2) Carlezon, W.A. Jr., Mague, S.D., Parow, A.M., et al.: Antidepressant-like effects of uridine and omega-3 fatty acids are potentiated by combined treatment in rats. *Biol Psychiatry*, 15; 57 (4); 343-350, 2005
- 3) Edwards, R., Peet, M., Shay, J., et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acid levels in the diet and in red blood cell membranes of depressed patients. *J Affect Disord*, 48 (2-3); 149-155, 1998
- 4) Hibbeln, J.R.: Fish consumption and major depression. *Lancet*, 351 (9110); 1213, 1998
- 5) Koshida, S., Kurata, Y., Notsu, T., et al.: Stabilizing effects of eicosapentaenoic acid on Kv1.5 channel protein expressed in mammalian cells. *Eur J Pharmacol*, 14; 604 (1-3); 93-102, 2009
- 6) Noaghiul, S., Hibbeln, J.R.: Cross-national comparisons of seafood consumption and rates of bipolar disorders. *Am J Psychiatry*, 160 (12); 2222-2227, 2003
- 7) Peet, M., Murphy, B., Shay, J., et al.: Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients. *Biol Psychiatry*, 43 (5); 315-319, 1998
- 8) 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
- 9) Su, K.P.: Biological mechanism of antidepressant effect of omega-3 fatty acids: how does fish oil act as a 'mind-body interface'? *Neurosignals*, 17 (2); 144-152, 2009
- 10) Zanarini, M.C., Frankenburg, M.D.: Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry*, 160; 167-169, 2003