

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K00849

研究課題名(和文)産後うつと血中 3系多価不飽和脂肪酸に関するコホート内症例対照研究

研究課題名(英文)Nested case-control study of postpartum depression and blood omega-3 polyunsaturated fatty acids

研究代表者

濱崎 景 (Hamazaki, Kei)

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：50533494

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：出産時に得られた母親の血清 3系多価不飽和脂肪酸(以下 3)と1ヶ月後における抑うつとの関連を424名のケースと、年齢・学歴・世帯収入でマッチングさせた抑うつのない褥婦424名をコントロールとし、1:1のコホート内症例・対照研究を行った。その結果、総 3は最低四分位と比較していずれの四分位でも統計的な有意差はなく、またトレンド検定でも有意な関連は認められなかった。また個別の 3(エイコサペンタエン酸、ドコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸)においても特に有意差は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

産後抑うつは、その後の母親のメンタルヘルスや子どもの成長に対して影響があるとされており、周産期における重要な課題となっている。今までの疫学調査などから、3の摂取と産後抑うつに関連がある可能性が示唆されてきた。本研究では、より摂取量を正確に反映するとされる血中の 3との関連を調査したが、特に統計学的に有意な関連は認められなかった。日本の褥婦では、この関連が認められるほど 3の摂取が低いとは言えないのかもしれない。

研究成果の概要(英文)：A nested case-control study was conducted to examine the association between serum 3 polyunsaturated fatty acid levels at delivery and postpartum depression at 1 month after delivery in 424 cases and the same number of controls who were matched by age, educational background, and household income. No significant reduction in risk of postpartum depression was found in any of the quartiles for total 3 polyunsaturated fatty acids compared with the lowest quartile, and the trend test showed no significant association. Also, no significant difference was found for any of the individual 3 polyunsaturated fatty acids (e.g., eicosapentaenoic acid, docosapentaenoic acid, and docosahexaenoic acid).

研究分野：疫学調査、脂質代謝、メンタルヘルス

キーワード：3系多価不飽和脂肪酸 産後抑うつ コホート内症例・対照研究

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでの報告によると、3系多価不飽和脂肪酸にはうつ病に対して予防効果あるいは改善効果がある可能性が示唆されてきた(Liao Y et al. 2019)。また、妊婦でも3系多価不飽和脂肪酸の摂取量と産後うつに関する疫学調査はいくつか報告されてきたが、血中3系多価不飽和脂肪酸との関連を調査したものはまだ少ない。我々は妊娠前期において、血中3系多価不飽和脂肪酸が精神的苦痛と関連しているが(Hamazaki K et al. 2016a)、中後期では関連がなくなることを報告してきた(Hamazaki K et al. 2016b)。なお、産後うつとの関連についてはまだ報告されたことがない。

2. 研究の目的

出産時に得られた母親の血清3系多価不飽和脂肪酸と1ヶ月後における抑うつとの関連を検証した。データセット及び生体試料は、「子どもの健康と環境に関する全国調査」(Kawamoto T et al. 2014)で富山大学が独自に行っている“追加調査”に登録されている褥婦を対象とした。

3. 研究の方法

3,837名の登録者のうち生体試料(出産時の血清)が欠損している者、質問票に欠損がある者などを除外した。さらに2,971名中より産後1ヶ月において抑うつが認められる褥婦(エジンバラ産後うつ病質問票 Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)で9点以上)424名をケースとし、年齢・学歴・世帯収入でマッチングさせた抑うつのない褥婦(EPDSで9点未満)をコントロールとし、1:1のケース・コントロール研究を行った。

脂肪酸測定方法に関しては、血清100µlにブチルヒドロキシトルエン50µg/mlを含むメタノール-ヘキサン(4:1)を2ml、内標としてトリコンサン酸メチル(C23:0, 20.8µg/100µl)を100µl、塩化アセチルを200µl加え、窒素置換し攪拌した後に100×1時間で加熱した。その後、6%炭酸カリウム溶液を5ml加え、遠心分離(3300rpm, 4℃, 10min)した後、上層のヘキサン層をマイクロバイアルに採取してガスクロマトグラフィーにて測定した(Masood A. et al 2005)。

それぞれの脂肪酸を四分位に分け、最低四分位を参照値として共変量で補正し、ロジスティック回帰分析にてオッズ比および95%信頼区間を算出した。なお、共変量には以下の項目を使用した: 母親の年齢、出産歴、出産前BMI、教育歴、世帯収入、婚姻状況、アルコール摂取状況、喫煙状況、身体活動強度、就労の有無、先天異常の有無、児の性別、妊娠中のEPA・DHAサプリ使用の有無。

4. 研究成果

(1) 表1には、本研究で対象となった産褥婦の背景を示す。年齢・学歴・世帯収入については、マッチング因子であるため数値は一致している。特記すべき事項としては、ケースでうつ病の既往歴および不安障害の既往歴が有意に多かった。また、ケースで初産婦が多く、妊娠前の肥満(BMI 25)が多かった。その他の項目で特に有意差は認められなかった。

表 1. 参加者の背景

	ケース (n = 424)	コントロール (n = 424)	p 値
年齢 (平均 ± SD)	31.7 ± 4.8	31.7 ± 4.8	マッチング因子
最終学歴			マッチング因子
1. 中学校、高校	120	120	
2. 短期大学、専門学校、高専	189	189	
3. 大学、大学院	115	115	
世帯収入 (百万円/年)			マッチング因子
1. 4百万未満	151	151	
2. 4百万以上 6百万未満	137	137	
3. 6百万以上	136	136	
喫煙状況			0.16
1. 非喫煙	255	265	
2. 妊娠に気付く前にやめていた	101	108	
3. 妊娠に気付いてやめた	56	47	
4. 現在喫煙	12	4	
妊娠前のBMI			0.01

1. 18.5 未満	24	31	
2. 18.5 以上、25.0 未満	313	341	
3. 25.0 以上	61	37	
4. 欠損値	26	15	
うつ病の既往歴			0.003
1. なし	395	414	
2. あり	28	8	
3. 欠損値	1	2	
不安障害の既往歴			0.001
1. なし	395	415	
2. あり	28	7	
3. 欠損値	1	2	
出産歴 (はい / いいえ)	188 / 236	252 / 172	< 0.0001
身体活動 (はい / いいえ)	278 / 146	283 / 141	0.72
婚姻状況			0.54
1. 結婚 (内縁・事実婚を含む)	407	414	
2. 未婚	8	5	
3. 離婚	5	2	
4. 欠損値	4	3	
飲酒状況			0.94
1. 飲んだことがない	404	402	
2. 以前は飲んでいたがやめた	14	15	
3. 月に 1~3 回以上	6	7	
妊娠中の治療 (はい / いいえ)	251 / 173	232 / 192	0.19
妊娠中の合併症 (はい / いいえ)	181 / 243	156 / 268	0.08
児の先天性奇形(はい / いいえ)	51 / 373	38 / 386	0.15

(2) 表 2 に脂肪酸組成のケースとコントロールの比較を示す。飽和脂肪酸では、ステアリン酸、ベヘン酸がケースで有意に低かった。一価不飽和脂肪酸については、バクセン酸、オレイン酸がケースで有意に高かった。6系多価不飽和脂肪酸については、エイコサジエン酸がケースで有意に低く、また 3系多価不飽和脂肪酸では、 $\omega$ -リノレン酸で有意に低かった。なお、今回特に着目している 3系多価不飽和脂肪酸(エイコサペンタエン酸(EPA), ドコサヘキサエン酸(DHA), ドコサペンタエン酸(DPA))については、いずれも有意差は認められなかった。また、総 3系多価不飽和脂肪酸、総 6系多価不飽和脂肪酸やその比、さらにアラキドン酸(AA)/EPA、AA/DHA についても有意差は認められなかった。

表 2. 出産時の褥婦の血清脂肪酸組成 (%)

		ケース (n = 424)	コントロール (n = 424)	p 値
飽和脂肪酸				
パルミチン酸	16:0	25.8 ± 2.10	25.7 ± 2.10	0.49
ステアリン酸	18:0	5.56 ± 0.79	5.68 ± 0.82	0.03
アラキジン酸	20:0	0.27 ± 0.06	0.28 ± 0.06	0.12
ベヘン酸	22:0	0.61 ± 0.13	0.63 ± 0.13	0.03
リグノセリン酸	24:0	0.46 ± 0.10	0.47 ± 0.11	0.21
一価不飽和脂肪酸				
パルミトレイン酸	16:1 7	2.82 ± 1.05	2.71 ± 0.95	0.10

バクセン酸	18:1	7	1.83	±	0.23	1.79	±	0.23	0.01
オレイン酸	18:1	9	21.1	±	2.30	20.6	±	2.10	0.01
ゴンドイン酸	20:1	9	0.22	±	0.08	0.22	±	0.07	0.84
ネルボン酸	24:1	9	1.21	±	0.29	1.23	±	0.28	0.43
6系 PUFA									
リノール酸	18:2	6	23.70	±	3.20	24.00	±	3.20	0.19
-リノール酸	18:3	6	0.27	±	0.15	0.26	±	0.14	0.45
エイコサジエン酸	20:2	6	0.25	±	0.05	0.26	±	0.05	0.02
ジホモ- -リノレン酸	20:3	6	1.30	±	0.28	1.31	±	0.28	0.86
AA	20:4	6	4.83	±	1.00	4.85	±	0.93	0.81
ドコサテトラエン酸	22:4	6	0.17	±	0.06	0.17	±	0.06	0.07
総 6系 PUFA			30.70	±	3.31	31.02	±	3.18	0.15
3系 PUFA									
-リノレン酸	18:3	3	0.77	±	0.25	0.81	±	0.24	0.01
EPA	20:5	3	1.09	±	0.67	1.13	±	0.68	0.47
ドコサペンタエン酸	22:5	3	0.43	±	0.12	0.44	±	0.13	0.60
DHA	22:6	3	3.38	±	0.81	3.40	±	0.80	0.73
総 3系 PUFA			5.68	±	1.49	5.78	±	1.50	0.33
6系 PUFA/ 3系 PUFA 比			5.76	±	1.58	5.70	±	1.51	0.59
AA / EPA 比			5.71	±	2.95	5.56	±	3.10	0.48
AA / DHA 比			1.49	±	0.40	1.48	±	0.37	0.76

略語：PUFA=多価不飽和脂肪酸，AA=アラキドン酸，EPA=エイコサペンタエン酸，DHA=ドコサヘキサエン酸

(3) 表 3 に血清脂肪酸と産後うつとのオッズ比および 95%信頼区間を示す。今回特に着目している 3系多価不飽和脂肪酸（EPA，DHA，DPA）については、最低四分位を参照値として、第 2～4 分位のオッズ比を算出したが、特に有意差は認められなかった。またトレンド検定においても有意な関連は認められなかった。さらに、総 6系多価不飽和脂肪酸、AA、また 6/ 3、AA/EPA、AA/DHA についても検討したが、いずれにも有意な関連は認められなかった。

表 3. 血清血清脂肪酸と産後うつのオッズ比 (n = 848)

	脂肪酸の四分位				トレンド 検定
	1 (低)	2	3	4 (高)	
3系 PUFA 中央値	4.18	5.16	5.98	7.36	
Cases	115	107	105	97	
Controls	106	106	106	106	
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	0.93 (0.64-1.36)	0.91 (0.63-1.33)	0.84 (0.58-1.24)	0.39
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	0.94 (0.63-1.39)	0.97 (0.65-1.45)	0.89 (0.59-1.33)	0.63
EPA 中央値	0.53	0.78	1.12	1.83	
Cases	114	87	129	94	
Controls	106	106	106	106	
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	0.76 (0.52-1.13)	1.13 (0.78-1.64)	0.83 (0.56-1.21)	0.78
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	0.76 (0.50-1.14)	1.15 (0.78-1.70)	0.84 (0.56-1.26)	0.88
DHA 中央値	2.47	3.12	3.59	4.32	
Cases	113	106	109	96	
Controls	106	106	106	106	
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	0.94 (0.64-1.37)	0.97 (0.66-1.41)	0.85 (0.58-1.25)	0.46
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	0.88 (0.59-1.30)	0.96 (0.64-1.42)	0.84 (0.56-1.26)	0.50

DPA 中央値	0.31	0.39	0.46	0.58		
Cases	114	103	110	97		
Controls	106	106	106	106		
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	0.90 (0.62-1.32)	0.97 (0.66-1.41)	0.85 (0.58-1.25)	0.50	
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	0.95 (0.62-1.41)	0.95 (0.64-1.41)	0.92 (0.62-1.38)	0.72	
6系 PUFA 中央値	27.25	30.18	32.26	34.59		
Cases	135	100	86	103		
Controls	106	106	106	106		
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	0.74 (0.51-1.08)	0.64 (0.44-0.93)	0.76 (0.53-1.11)	0.10	
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	0.77 (0.52-1.13)	0.68 (0.45-1.01)	0.89 (0.60-1.32)	0.44	
AA 中央値	3.67	4.51	5.15	5.91		
Cases	111	99	103	111		
Controls	106	106	106	106		
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	0.89 (0.61-1.31)	0.93 (0.63-1.36)	1.00 (0.69-1.46)	0.95	
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	0.97 (0.65-1.45)	0.97 (0.65-1.45)	1.11 (0.74-1.66)	0.64	
3/ 6比 中央値	4.13	5.14	5.95	7.49		
Cases	111	101	93	119		
Controls	106	106	106	106		
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	0.91 (0.62-1.33)	0.84 (0.57-1.23)	1.07 (0.74-1.56)	0.81	
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	0.91 (0.61-1.37)	0.86 (0.57-1.29)	1.10 (0.74-1.64)	0.68	
AA/EPA比 中央値	2.71	4.18	5.82	8.8		
Cases	97	109	104	114		
Controls	106	105	107	106		
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	1.13 (0.77-1.67)	1.06 (0.72-1.56)	1.18 (0.80-1.72)	0.50	
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	1.12 (0.74-1.68)	1.06 (0.70-1.59)	1.15 (0.77-1.72)	0.58	
AA/DHA比 中央値	1.1	1.33	1.54	1.91		
Cases	116	91	99	118		
Controls	106	106	106	106		
Model 1 <sup>a</sup>	1.00	0.79 (0.53-1.15)	0.85 (0.58-1.25)	1.02 (0.70-1.48)	0.83	
Model 2 <sup>b</sup>	1.00	0.81 (0.54-1.22)	0.92 (0.62-1.38)	1.05 (0.70-1.55)	0.69	

略語：PUFA=多価不飽和脂肪酸，AA=アラキドン酸，EPA=エイコサペンタエン酸，DHA=ドコサヘキサエン酸

(4) 関連が認められなかった理由としては、日本では諸外国と比べるとまだ魚の摂取量は多い方であり(Hibbeln JR 2002)、3系多価不飽和脂肪酸と産後うつに関連が見られるところまでには至っていない可能が考えられた。また、血清3系多価不飽和脂肪酸の代謝は女性ホルモンの影響を受けることが知られており(Giltay EJ et al. 2004)、さらに女性ホルモンは出産までにおよそ100~1,000倍までに上昇し(Hendrick V et al. 1998)、出産後は妊娠前の値に戻ることであり、これらの女性ホルモンでも補正もしくは層別化等を行って解析をする必要があると考えられた。

#### <引用文献>

- Liao Y. et al. *Transl Psychiatry* 9(1):190,2019
- Hamazaki K. et al. *Transl Psychiatry* 6(2):e737, 2016a
- Hamazaki K. et al. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 114:21-27, 2016b
- Kawamoto T, et al. *BMC Public Health* 14:25, 2014
- Masood A. et al. *J Lipid Res* 46:2299, 2005
- Hibbeln JR. *J Affect Disord* 69:15-29, 2002
- Giltay EJ, et al. *Am J Clin Nutr* 80:1167-1174, 2004
- Hendrick V, et al. *Psychosomatics* 39:93-101, 1998

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	守口 徹  (Moriguchi Toru)  (10512006)	麻布大学・生命・環境科学部・教授    (32701)	