

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25282207

研究課題名(和文) 3系脂肪酸と集団認知行動療法によるうつ状態の増悪予防法の開発

研究課題名(英文) Development of preventive method for exacerbation of depression by omega-3 polyunsaturated fatty acids and group cognitive behavioral therapy.

研究代表者

調 漸 (SHIRABE, Susumu)

長崎大学・保健・医療推進センター・教授

研究者番号：40264220

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究目的は、3系脂肪酸とpsychoeducation(PE)のコンビネーションが軽度・中程度のうつの改善に寄与するという仮説検証である。軽度・中程度のうつを有する者76名を対象とした3系脂肪酸とPE介入群(強化介入群)とプラセボとPE介入群(通常介入群)のいずれかに無作為に割り付けた。3ヶ月の介入の結果、BDI-IIではANCOVAで有意な値は得られなかった( $p=0.30$ , net change 0.7 (-0.7, 2.1))が、両群でBDI-IIの値が介入により有意に低下した。両群に実施したpsychoeducationの効果が強かった可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychoeducation may improve depression. Severity of depression was lower in placebo and treated group compared to baseline. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and psychoeducation improved symptoms. Psychoeducation alone also ameliorated symptoms.

研究分野：神経内科学

キーワード：オメガ3系脂肪酸 うつ 心理教育

1. 研究開始当初の背景

うつ病は、個人及び国の経済状況に多大なダメージを与えることが知られている。現在、うつ病は、世界中で蔓延している。その一般人口における生涯有病率は6-21%である。我が国の自殺者数は1998年以降3万人を超える異常事態が継続している。自殺者の約半数は、生前に健康問題を抱えており、その中でうつ病の割合は4割と高率である。うつ病の国内有病率について、時点有病率は約2%、生涯有病率は約7%である。日本社会のうつ病の蔓延に関しては、様々な対策があるが、軽度・中程度のうつに対するアプローチが重視され始めている。その理由は、うつを有する者の約75%が軽度・中程度の重症度として分類されること、うつ病の時点有病率は約2%であるが、疫学上うつ病圏にある者の約7割強の日本人が医療機関に相談していない等の事実が挙げられる。日本の疫学調査では、うつ病を12ヶ月間有する者のうち、20.0%が重度、53.4%が中等度、26.6%が軽度であると分類されている。なお、軽症うつに対する治療的アプローチについて、治療アルゴリズムに関する米国テキサス州の Texas Medication Algorithm Project (TMAP)は、第一選択として非薬物療法を推奨している。

現在明らかになっている、うつ病の成因は、生物・栄養・心理・社会学的な要因である。軽度・中程度のうつを有する者を対象とする治療としては、非薬物療法が推奨されるため、特に、栄養学的方法と心理学的な療法が近年特に注目されている。栄養学的方法では、

3系脂肪酸(図1参照)の摂取量がうつを軽減させるというエビデンスが近年多く提出されており国内外から注目を集めている。中でも我々が、軽度・中程度のうつ改善のため3系脂肪酸に着目した直接的な理由は、

3系脂肪酸が成体神経新生を促進すること、神経新生は精神機能に影響すること等の科学的根拠が挙げられる。

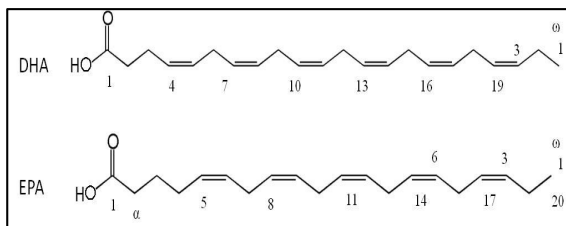


図1 3系脂肪酸エイコサペンタエン酸(EPA)とドコサヘキサエン酸(DHA)の構造

うつと魚摂取の関係について、1997年にHibbelinは、9カ国、35000人を対象としたcross-national studyによって、魚摂取とうつの罹患率に負の相関関係があることを示した。うつ症状の軽減を目的として3系脂肪酸のサプリメントを用いた研究では、3系脂肪酸の摂取の単独効果として、うつ症状が軽減することが示されている。

Peetらは、うつ病患者70名に対する12週間のEPA摂取試験により、EPA1000mg/day摂取がうつの軽減に寄与することを示した。同じく、Lesperanceらは、EPA1,050mg+DHA150mgのサプリメントをうつ病患者に摂取してもらい、うつが改善することを示している。

治療または未治療のうつ病を対象とした3系脂肪酸によるうつ改善効果を検討している無作為化比較試験における3系脂肪酸のbenefitをみると、Peetらの研究ではbenefitが見られているが、他の4研究ではbenefitがないことが示されている。このように、うつ症状の軽減効果について、3系脂肪酸摂取群が、コントロール群よりも優れていることを示す無作為化比較試験は一例のみである。

先に記載した通り、軽症うつに対する治療的アプローチについて、治療アルゴリズムに関する米国テキサス州のTMAPは、第一選択として非薬物療法を推奨している[5]。先行研究の無作為化比較試験の対象には、その全ての研究でsevere depressionが含まれている。米国精神医学会は、薬物療法が選択される理由として、うつの程度が中程度から重症の場合を上げている。

一方、非薬物療法における心理療法のカテゴリーである認知行動療法や心理教育は、うつ対策の重要な方略である。心理療法は、今日に至るまで、うつの有効な改善方法として推奨されている。日本うつ病学会の2012年の大うつ病の治療指針では、軽症うつ病の場合、安易な薬物療法は避けるべきであり、生活習慣の改善がキーワードとなっているのが現状である。

このように、非薬物療法である3系脂肪酸及び心理療法の単独介入は、うつの改善及び予防的な観点から効果的なことが明らかになっている。しかしながら、mildとmoderateのみのうつ症状を有する者を対象としたRCTは現在のところ1例のみであり、ベネフィットが見られていない。かつ、重症及び中程度のうつを有する者への3系脂肪酸と心理療法とのコンビネーション研究も1件のみであることから、そのベネフィットについては知られていない。mildとmoderateを対象にしたコンビネーションによって、ベネフィットが得られる可能性がある。

2. 研究の目的

そこで本研究では、うつの程度としては、severeを除外した治療・未治療うつ病の勤労者を対象として、安全で副作用がない非薬物療法である3系脂肪酸と心理療法のコンビネーション介入のうつ軽減効果に着目した研究を行うことにした。本研究の目的は、3系脂肪酸と心理療法のコンビネーションがmild及びsevereのうつの改善に寄与するという仮説検証とした。そのため、本研究では、主要評価項目を抑うつ感、副次的評価項目を

精神的苦痛とした前向きコホート研究及び「3系脂肪酸+心理介入」と「プラセボ+心理介入」のランダム化比較試験を実施した。

### 3. 研究の方法

研究デザインは、二重盲検無作為化比較試験である。対象者は、国内4施設の勤労者であり、pre studyの結果に基づき、軽度・中程度のうつを有する者90名をリクルートした。90名を3系脂肪酸と心理介入群（強化介入群）とプラセボと心理介入群（通常介入群）のいずれかに無作為に割り付けた（図2）。主評価項目をBDI-II、副次的評価項目をK6とし、3ヶ月の介入を実施した。共変量は、年齢、性、介入前のCES-Dの値、施設とした。分析は、ANCOVA、対応のあるt検定、対応のないt検定、カイ二乗検定をおこなった。

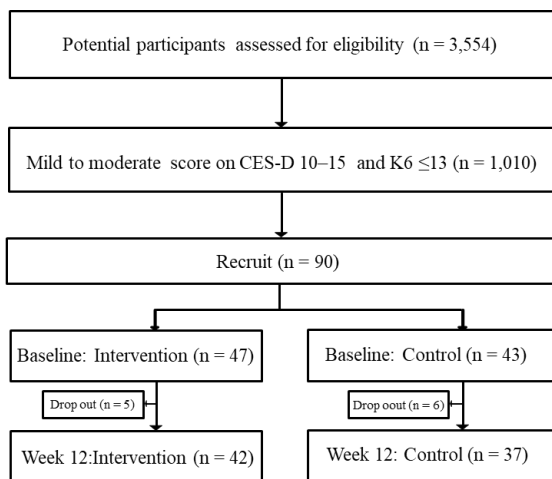


図2 研究フロー

### 4. 研究成果

両群で、年齢、性、介入前のCES-Dの値、施設に差は見られなかった（表1）。BDI-IIではANCOVAで有意な値は得られなかった（ $p=0.30$ , net change 0.7 (-0.7, 2.1)）（図3）。強化介入群では、介入前のBDI-IIの値は介入により有意に低下した（ $12.3 \pm 6.1$  to  $8.4 \pm 5.1$ ,  $p < 0.01$ ）。通常介入群でも、介入前のBDI-IIの値は介入により有意に低下した（ $12.2 \pm 7.7$  to  $8.0 \pm 4.5$ ,  $p < 0.01$ ）。K6ではANCOVAで有意な差は得られなかった（ $p=0.72$  net change -0.1 (-0.7, 0.5)）。強化介入群では、介入前のK6の値は介入により有意に低下した（ $3.9 \pm 3.6$  to  $2.2 \pm 2.0$ ,  $p < 0.01$ ）。通常介入群でも、介入前のBDI-IIの値は介入により有意に低下した（ $4.1 \pm 3.9$  to  $2.3 \pm 1.4$ ,  $p < 0.01$ ）。

強化介入群で、介入によりうつの改善がみられたことから、仮説は支持された。しかしながら、通常介入群でもうつの改善がみられたことから、両群に実施したpsychoeducationの効果が強かった可能性がある。

表1 対象者のデモグラフィックデータ

Characteristics	Psychoeducation+		p value
	Placebo n = 43	Omega-3 n = 47	
Age, mean (standard deviation, S.D.), y	41.2 (12.5)	39.6 (11.9)	0.55
Sex, n (%)			
Male	22 (51)	30 (62)	0.31
Female	21 (49)	18 (38)	
Baseline depression, mean (S.D.)			
BDI-II	12.2 (7.7)	12.3 (6.1)	0.93
Psychological distress, mean (S.D.)			
K6	4.1 (3.9)	3.9 (3.6)	0.76

Group	n	Baseline Mean (S.D.)	12 weeks Mean (S.D.)	Net change (95% CI)	ANCOVA p value
Primary analysis					
- All participants					
Placebo	43	12.2 (7.7)	8.0 (4.5)	0.7 (-0.7, 2.1)	0.30
Omega-3	47	12.3 (6.1)	8.4 (5.1)		
Secondary analysis					
Age ≤47					
Placebo	28	12.4 (8.3)	7.8 (4.1)	0.5 (-0.8, 1.8)	0.42
Omega-3	31	12.7 (7.0)	8.2 (5.6)		
Age ≥48					
Placebo	15	11.7 (6.6)	8.3 (5.4)	-0.3 (-3.6, 3.1)	0.87
Omega-3	16	11.5 (3.7)	8.7 (4.1)		
Male					
Placebo	22	12.8 (6.8)	8.1 (4.0)	1.5 (-0.5, 3.5)	0.13
Omega-3	29	12.3 (5.9)	8.7 (5.2)		
Female					
Placebo	21	11.5 (8.7)	7.9 (5.1)	0.0 (-2.1, 2.0)	0.97
Omega-3	18	12.3 (6.5)	7.8 (5.1)		
Baseline BDI ≤9					
Placebo	20	5.6 (2.7)	5.6 (3.6)	-1.3 (-3.5, 0.8)	0.22
Omega-3	17	5.9 (2.7)	3.8 (2.8)		
Baseline BDI ≥10					
Placebo	23	17.9 (5.8)	10.0 (4.3)	2.2 (0.2, 4.1)	0.03
Omega-3	30	15.9 (4.2)	10.9 (4.2)		

図3 主評価項目BDI-IIの変化

### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 1件)

田山淳. -3系脂肪酸がメンタルヘルスに及ぼす効果. 健康心理学研究 第30巻 Special\_issue号, 43-249, 2018. (査読有)

〔学会発表〕(計 1 件)

田山淳, 小川さやか, 武岡敦之, 西郷達雄, 濱口豊太, 岡村尚昌, 矢島潤平, 中谷直樹, 曽根稔雅, 林田雅希, 調漸. 軽度・中程度のうつへの 3 系脂肪酸の効果 二重盲検無作為化比較試験による検討. 第 24 回日本行動医学会学術大会 (東京), 2017 (12 月).

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

調 漸 (SHIRABE, Susumu)  
長崎大学・保健・医療推進センター・教授  
研究者番号: 40264220

### (2) 研究分担者

田山 淳 (TAYAMA, Jun)  
長崎大学・教育学部・准教授  
研究者番号: 10468324

濱口 豊太 (HAMAGUCHI, Toyohiro)  
埼玉県立大学・保健医療福祉学部・教授  
研究者番号: 80296186

林田 雅希 (HAYASHIDA, Masaki)  
長崎大学・保健・医療推進センター・准教授  
研究者番号: 70264223

中谷 直樹 (NAKAYA, Naoki)  
東北大学・保健医療福祉学部・准教授  
研究者番号: 60422094

曽根 稔雅 (SONE, Toshimasa)  
東北福祉大学・健康科学部・講師

研究者番号: 60515500

岡村 尚昌 (OKAMURA, Hisayoshi)  
久留米大学・高次脳機能疾患研究所・講師  
研究者番号: 00454918

浜崎 景 (HAMAZAKI, Kei)  
富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授  
研究者番号: 50533494