

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 9 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2016

課題番号：25702043

研究課題名(和文) 妊婦における心身の健康増進に向けたオメガ3系脂肪酸による無作為化比較試験

研究課題名(英文) The synchronized trial on expectant mothers with depressive symptoms by omega-3 PUFAs

研究代表者

西 大輔 (NISHI, DAISUKE)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所精神保健計画研究部・システム開発研究室  
長

研究者番号：40450605

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,000,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠中のうつ病・うつ症状に対するオメガ3系脂肪酸の安全性と潜在的有効性を評価するためのオープン試験を行い、食事からのオメガ3系脂肪酸の摂取量が諸外国より多い日本においても、オメガ3系脂肪酸は安全性が高く、うつ病・うつ症状に対して有効である可能性があることを初めて示した。その上で多施設共同のランダム化比較試験(RCT)を実施し、目標症例数の集積に成功した。

研究成果の概要(英文)：We conducted an open-label pilot trial in pregnant women with depressive symptoms in Japan and Taiwan, and showed safety and potential efficacy of omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for improving depressive symptoms for the first time in Japan, where fish consumption is higher than in almost any other countries. Then we have conducted a multicenter, double-blind, parallel group, randomized controlled trial to determine the efficacy of omega-3 PUFAs in Japan and Taiwan, and have successfully recruited a sufficient number of participants.

研究分野：精神保健学

キーワード：うつ病 母子保健 精神保健 栄養学 オメガ3系脂肪酸

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠中のうつ病は決して珍しくなく、本人だけでなく児にも心身両面の負の影響を及ぼしうるといふ観点から、対策の必要性が高い。また、大部分の妊婦はうつ病・うつ状態になっても安全性への懸念から薬物療法を希望しない。補完代替療法のなかで、抗うつ効果に関するエビデンスが国際的に最も蓄積されているものの一つにオメガ3系脂肪酸があるが、日本におけるわが国におけるエビデンスはこれまで希薄であった。

### 2. 研究の目的

オメガ3系脂肪酸の食事からの摂取量が諸外国より多い日本においても、オメガ3系脂肪酸が妊娠うつ病の治療および産後うつ病の予防に有効であるかどうかを検討することを目的とした。

### 3. 研究の方法

まずオープン試験で安全性と潜在的有効性を示したうえで、プラセボを比較対照としたランダム化比較試験(RCT)を実施した。

戸田中央産院、中国医薬大学病院(台湾)において(RCTに関しては国立成育医療研究センターも研究実施施設に追加した)倫理審査で承認を受けた後に研究参加者のリクルートを行った。対象は妊娠12-24週の妊婦のうち、以下の適格基準を満たし、除外基準を満たさない者とした。

#### (1)適格基準

- 1) 20歳以上であること
- 2) 日本サイトにおいては日本語で、台湾サイトにおいては中国語で、十分な会話能力があること
- 3) 出産後4週後の検診まで受診予定であること
- 4) 産科医によって身体状態に大きな問題がないと判断されていること
- 5) エジンバラ産後うつ病自己調査票(EPDS)

の得点が9点以上であること

6) 本研究の内容を理解し同意取得が可能であること

#### (2)除外基準

1) 精神病性障害、双極性障害、アルコールおよび物質関連障害、摂食障害、パーソナリティ障害の既往があるか、現在通院中である。

2) 希死念慮及び他の重度の精神症状を認め迅速な精神科治療を要する状態である

3) 胎児奇形などの理由により、通常の出産が困難であることが予測される場合

4) von Willebrand 病など出血傾向のある身体疾患がある

5) 重度喫煙者(一日40本以上)である

6) 直近の3ヶ月以上にわたってイコサペント酸エチル(エパデール<sup>®</sup>)、抗血小板薬を定期的に内服中である

7) 直近の3ヶ月以上にわたって不飽和脂肪酸のサプリメントを定期的に内服中である

8) 1週間に4回以上、主菜として魚を食べる習慣がある

#### (3)介入内容

介入群にはエイコサペンタエン酸(EPA)1200mgとドコサヘキサエン酸(DHA)600mgを1日量として、プラセボ群にはオリーブオイル2880mgを1日量として、それぞれカプセルで12週間投与した。

#### (4)評価項目

主要評価項目は介入12週後の客観的うつ病症状(Hamilton's Rating Scale for Depression (HAMD)とした。副次的評価項目として、産後4週後のHAMD、構造化面接(MINI)による介入12週後と産後4週後のうつ病の発症割合、エジンバラ産後うつ病質問票(EPDS)とベックうつ病調査票(BDI-)による介入12週後と産後4週後のうつ病の症状などを評価した。赤血球膜の脂肪酸の組成の測定等のため、採血も行った。

#### (5)臨床試験登録

オープン試験については ClinicalTrials.gov (NCT01948596) RCT については ClinicalTrials.gov (NCT02166424)、および UMIN (UMIN000017979) に臨床試験登録を行った。

#### 4. 研究成果

オープン試験に関しては、日本と台湾で合わせて 13 人(日本 8 人、台湾 5 人)の妊婦が研究に参加した。主要評価項目である HAMD の得点は、介入前の平均 12.1 点 (SD 3.7) と比較して介入 12 週後は平均 4.8 点 (SD 4.9) と有意に低下していた。副次的評価項目についても、MINI に関してはベースラインで 13 人中 8 人がうつ病の診断基準を満たす状態であったが介入後に診断基準を満たしたのは 13 人中 1 人であった。EPDS に関しては平均 12.6 点 (SD 4.2) から 7.5 点 (SD 5.2) に、BDI- に関しては平均 20.5 点 (SD 9.4) から 10.6 点 (SD 6.9) に、いずれも有意に低下していた。産後 1 か月時点のうつ症状も介入前と比べて有意に低く、オメガ 3 系脂肪酸の妊娠中のうつ病・うつ症状に対する治療効果、および産後のうつ病・うつ症状に対する予防効果が示唆された。安全性に関しては、1 人に中等度の下痢、1 人に軽度のげっぷ、1 人に軽度の腹部不快感が見られたが、オメガ 3 系脂肪酸に起因する重篤な有害事象はなく、すべての研究参加者が無事に出産した。

オープン試験で安全性と潜在的な有効性が示されたことを踏まえて、RCT を実施し、目標症例数のリクルートに成功した。RCT でも介入に起因する重篤な有害事象はなかった。詳細な結果について、平成 29 年度中にまとめる予定である。

また副次的に、日本の出産の大部分を占める非大学病院における妊婦の精神疾患有病率やその関連要因、および産後のうつ症状の予測因子についても調べた。その結果、妊婦における頻度の高い精神疾患(Common Mental Disorders)の有病率は 6.2%であること、若

年や精神科既往歴、過去の対人トラウマ体験といった既知の要因の他に「子どもを産まなくてはならない」というプレッシャーを感じていることが妊婦の精神疾患に関連していること、そのプレッシャーは産後のうつ症状も予測することを示唆した。さらに、出産後の母親の心理的成長についても調べ、ベースラインのレジリエンスが高いことと出産時の恐怖が低いことを関連要因として報告した。

#### 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 12 件)

- 1) Nishi D, Usuda K. Psychological growth after childbirth: an exploratory prospective study. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 38:2, 87-93, 2017  
(doi:10.1080/0167482X.2016.1233170)
- 2) Nishi D, Su KP, Usuda K, Chiang YJ, Guu TW, Hamazaki K, Nakaya N, Sone T, Sano Y, Ito H, Isaka K, Hashimoto K, Hamazaki T, Matsuoka YJ. Omega-3 fatty acid supplementation for expectant mothers with depressive symptoms in Japan and Taiwan: an open-label trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 70(6): 253-4, 2016  
(doi:10.1111/pcn.12388)
- 3) Nishi D, Su KP, Usuda K, Chiang YJ, Guu TW, Hamazaki K, Nakaya N, Sone T, Sano Y, Tachibana Y, Ito H, Isaka K, Hashimoto K, Hamazaki T, Matsuoka YJ. The synchronized trial on expectant mothers with depressive symptoms by omega-3 PUFAs (SYNCHRO): Study protocol for a randomized controlled

- trial. BMC Psychiatry 16(1):321, 2016 (doi:10.1186/s12888-016-1031-2)
- 4) Usuda K, Nishi D, Makino M, Tachimori H, Matsuoka Y, Sano Y, Konishi T, Takeshima T. Prevalence and related factors of common mental disorders during pregnancy in Japan: a cross-sectional study. BioPsychoSocial Medicine 10:17, 2016 (doi:10.1186/s13030-016-0077-1)
  - 5) 西大輔、松岡豊：オメガ3系脂肪酸による精神疾患へのアプローチ。日本生物学的精神医学会誌 27(4):182-187, 2016
  - 6) 西大輔：妊娠期のうつへのアプローチ。日本産科婦人科学会雑誌 68(2):388, 2016
  - 7) 臼田謙太郎、西大輔、佐野養、松岡豊。出産に関するプレッシャーと産後抑うつ症状の関連についての縦断的検討。総合病院精神医学。28(2)。147-155。2016。
  - 8) Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanza-Martinez V, Freeman MP, Hibbeln J, Matsuoka Y, Mischoulon D, Mizoue T, Nanri A, Nishi D, Ramsey D, Rucklidge J, Sanchez-Villegas A, Scholey A, Su KP, Jacka FN. International Society for Nutritional Psychiatry Research consensus position statement: nutritional medicine in modern psychiatry. World Psychiatry 14(3):370-1, 2015 (doi:10.1002/wps.20223)
  - 9) Sarris J, Nishi D, Xiang YT, Su KP, Bannatyne A, Oliver G, Heok KE, Chee N. Implementation of Psychiatric-Focused Lifestyle Medicine Programs in Asia. Asia-Pacific Psychiatry 7(4):345-54, 2015 (doi:10.1111/appy.12212)
  - 10) Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanza-Martinez V, Freeman MP, Hibbeln J, Matsuoka Y, Mischoulon D, Mizoue T, Nanri A, Nishi D, Ramsey D, Rucklidge J, Sanchez-Villegas A, Scholey A, Su KP, Jacka FN. Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. Lancet Psychiatry 2(3):271-274, 2015 (doi: 10.1080/0167482X.2016.1233170)
  - 11) 臼田謙太郎、西大輔、松岡豊：妊娠うつ病予防に対する 3 系脂肪酸の可能性。心身医学 54(9):849-855, 2014
  - 12) 西大輔、松岡豊：うつ病と PTSD に対するオメガ3系脂肪酸のエビデンス。総合病院精神医学 25(3):248-253, 2013
- 〔学会発表〕(計 15 件)
- 1) Nishi D, Su KP, Usuda K, Chiang YJ, Guu TW, Hamazaki K, Nakaya N, Sone T, Sano Y, Ito H, Isaka K, Hashimoto K, Hamazaki T, Matsuoka YJ. Omega-3 fatty acids for pregnant women with depressive symptoms in Japan and Taiwan: an open-label trial. 14<sup>th</sup> International Congress of Behavioral Medicine (Melbourne, Australia) 2016.12.7-10
  - 2) 臼田謙太郎、西大輔、立森久照、佐野養、松岡豊。妊娠中の精神疾患の有病率と関連因子および産後うつ症状の予測因子の検討。第 29 回日本総合病院精神医学会総会(東京) 2016.11.25-26
  - 3) Nishi D, Su KP, Usuda K, Chiang YJ, Guu TW, Hamazaki K, Nakaya N, Sone T, Hashimoto K, Hamazaki T, Matsuoka YJ. Omega-3 fatty acids in the treatment of pregnant women with depressive symptoms in Japan and Taiwan: a cultural perspective. 17<sup>th</sup> Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific

- Meeting (Kaohsiung, Taiwan)  
2016.11.3-5
- 4) Usuda K, Nishi D, Sano Y, Matsuoka YJ. Feeling social pressure as a predictor for common mental disorders (CMD) during pregnancy and postpartum depressive symptoms. 17<sup>th</sup> Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting (Kaohsiung, Taiwan) 2016.11.3-5
  - 5) 西大輔, Kuan-Pin Su, 臼田謙太郎, Yi-Ju Jill Chiang, Tai-Wei Guu, 浜崎景、中谷直樹、曾根稔雅、佐野養、伊東宏絵、井坂恵一、橋本謙二、浜崎智仁、松岡豊. 妊婦におけるうつ症状軽減を目指したオメガ3系脂肪酸によるオープン試験. 第25回日本脂質栄養学会(秋田)、2016.9.16-17
  - 6) 西大輔: 妊婦のうつ症状に対するオメガ3系脂肪酸の可能性. シンポジウム「食物由来物質による情動脳機能のコントロール」第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学会大会合同年会(福岡)、2016.9.8
  - 7) 西大輔. 妊娠期のうつへのアプローチ. 第68回日本産科婦人科学会学術講演会(東京)、2016.4.21-23
  - 8) Nishi D, Yoshikawa E, Matsuoka Y. Fish consumption frequency and resilience to depression in Japan. The 5<sup>th</sup> Mind-Body Interface International Symposium (Taichung, Taiwan), 2015.10.20-21
  - 9) 西大輔, 松岡豊: オメガ3系脂肪酸による精神疾患へのアプローチ. シンポジウム「栄養学から見た精神疾患の予防・治療の可能性(オーガナイザー:橋本謙二)」第37回日本生物学的精神医学会・第45回日本神経精神薬理学会(東京)、2015.9.25
  - 10) Nishi D, Matsuoka Y. Are omega-3 PUFAs effective for depression during pregnancy in countries where fish consumptions are high? The 23rd World Congress on Psychosomatic Medicine (Glasgow, UK), 2015.8.19-22
  - 11) Usuda K, Nishi D, Makino M, Tachimori H, Matsuoka Y, Sono Y, Shimada H, Ito H, Isaka K, Konishi T, Takeshima T. Prevalence and risk factors for common mental disorders in mid-pregnant women in Japan. 6th World Congress on Women's Mental Health (Tokyo, Japan) 2015.3.22-25
  - 12) Nishi D. Omega-3 PUFAs for depressive symptoms in pregnant women - An open label trial. Joint Symposium 2014 Department of Psychiatry & National Center of Neurology and Psychiatry. (Melbourne, Australia), 2014.11.19
  - 13) Nishi D, Su KP, Usuda K, Hamazaki K, Matsuoka Y. The synchronized trial on expectant mothers with depressive symptoms by omega-3 PUFAs (SYNCHRO): Study protocol. The 4<sup>th</sup> Mind-Body Interface International Symposium (Taichung, Taiwan) 2014.10.29
  - 14) Nishi D, Kuan-Pin Su, Hamazaki K, Matsuoka Y. Omega-3 fatty acids for depressive symptoms in pregnant women - Protocol. 2nd International Society for Nutritional Psychiatry Research. (Melbourne, Australia) 2014.4.3-4
  - 15) 西大輔, 松岡豊: 妊娠うつ病予防に対するオメガ3系脂肪酸の可能性. 学術講演会シンポジウム「精神栄養・行動医学: 抑うつや不安の予防・治療における新しい可能性(オーガナイザー:松岡豊、小高文聰)」第54回日本心身医学会総会(横浜)、2013.6.27

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

西大輔 ( NISHI DAISUKE )

国立精神・神経医療研究センター・精神

保健研究所・室長

研究者番号： 4 0 4 5 0 6 0 5