

特集：メンタルヘルスと栄養

うつ病と栄養

武田 英二, 奥村 仙示, 山本 浩範, 竹谷 豊

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医療栄養科学講座臨床栄養学分野

(平成24年3月1日受付) (平成24年3月5日受理)

1 ストレスとうつ病

ストレスは体外からの侵襲に対して生体に生じる非特異的反応の総称ととらえることができる。生体でストレス反応が起こるといことは、生体の恒常性を保つための適応反応であり安全装置である。しかし、強いストレスラーが長期間作用すると、胃潰瘍、高血圧、虚血性疾患、気管支喘息、摂食障害、糖尿病等の疾患を呈するようになる。

ストレスラーに対する反応のうち、情動の変化には、主観的に自覚される感情、すなわち情動体験がある。たとえば危険にさらされた場合の不安や恐怖、危険が除かれたときの喜びとか安心、従来から知られている交感神経優位な状態、精神病の急性増悪、抑うつ反応がある。心的外傷後ストレス症候群では、種々の反応がみられ、感情の変化に伴う自律神経反応や行動変化がみられる。

このようなストレスに対する生体適応反応をセリエは汎適応症候群 (General adaptation syndrome) とした。ストレスを受けると、まず警告反応期になり少し抵抗力が落ちてくる。それに対してがんばっていこうという形で、反ショック相になり急性疲労を感じるようになる。それから人間は、抵抗期に入ってがんばるけれども、それが長期に強いストレスを受けると慢性疲労に陥り、どんどん抵抗力が落ちて最後は疲へい期になり死に至る (図1)。

うつ病はストレスによる強い悲しみに伴って起こる抑うつした気分である。重症のうつでは食欲、睡眠、活動や認知機能の低下がみられ、以前は楽しかったことにも興味を持たない状態である。うつは人口の5-7%にみられ人生を通して20%が経験する。最近では、うつが著明に増えて若年でも発症している。うつ病は非常に複雑で症状はさまざまである。薬物および精神療法に対する反応もさまざまである。さらに診断を受けなかったり治療

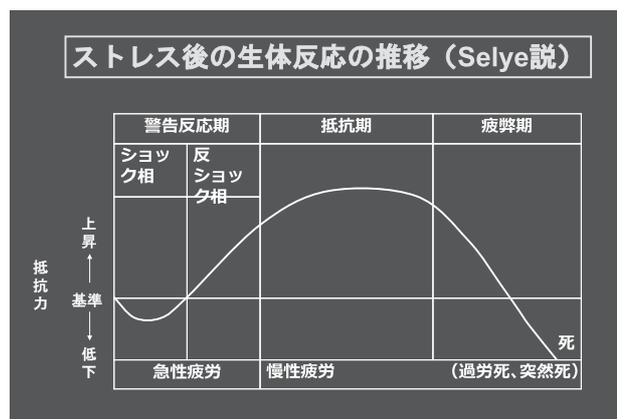


図1

されなかった患者も多かった。うつ患者の多くは治療に抵抗性で、期待されるレベルに回復しない。そのために、多くの患者は副作用のために治療を中止している。

2 ストレス社会とうつ病

現代日本はストレスの大きい社会であり、そのために3万人以上の方が自殺で命を失い、自殺を試みる人を含めると30万人から50万人以上ともいわれており、大変な人数になっている。原因の多くがうつ病を誘因とするが、昨今の水害とか地震による心的外傷後ストレス障害、子どもの心をめぐる社会問題等も重要な誘因である。さらに生活習慣病の増加にもこのようなストレスの増大が深く関与していると考えられる。

このようなストレスによる人的あるいは経済的損失は非常に大きく、国立社会保障人口問題研究所から2003年に出された調査結果では、年間3万人を超える自殺による日本の国内総生産 (GDP) の損失額は約1兆円で、2010年に出された調査結果では約2.7兆円と試算されている。

ストレスの多い生活では気持ちは落ち込んでうつ病に陥りやすい<sup>1,2)</sup>。ストレスでは神経行動的反応を刺激して適応反応を示す<sup>3)</sup>。強い継続的ストレスによって多臓器システムの機能によって調節されている恒常性が障害され、全ての精神的疾患とくにうつ病の発病が増加する<sup>4-9)</sup>。

### 3 ストレスによる代謝変化

ヒトでは精神的ストレスによりアドレナリン分泌が亢進して脈拍や心拍が増加し、骨格筋の血管は拡張して血流は増加する。これにより $\beta$ -アドレナリン受容体は活性化されて一酸化窒素産生さらに安静時エネルギー消費量は増加する<sup>10,11)</sup>。さらに血中コルチゾール濃度は増加するが、インスリン抵抗性を示すことなく、むしろ筋肉への血流増加に伴ってグルコースとインスリンの取り込みは増加する<sup>10)</sup>。

精神的ストレスは血中カテコールアミンやコルチゾール濃度を増加させるが急激にインスリン感受性を障害させることはない<sup>10)</sup>。しかし、繰り返すストレスではコルチゾールやカテコールアミンを継続的に増加させてインスリン抵抗性をおこすと考えられる。さらに長期的なコルチゾール上昇により内臓肥満やメタボリック症候群にいたる<sup>12,13)</sup>。グルココルチコイドが増加すると刺激に対するストレス反応はみられなくなる<sup>14)</sup>。すなわち、ストレス刺激に対する中枢神経での反応がみられなくなる。

健常者に対する精神的ストレスでは急激にインスリン抵抗性を示すことはないが、インスリン抵抗性のある肥満者では血流障害を呈する。繰り返す精神的ストレスにより肥満者では血圧は上昇し、筋肉血管の拡張が障害されて血糖値は上昇する。

ストレスによって脳中のセロトニン作動性神経は活性化し、気持ちは落ち込んだり、うつ病では活性は低下している<sup>15-18)</sup>。したがってセロトニン神経の活性化はストレス反応やストレスによるうつ病抑制に重要である<sup>19-21)</sup>。ストレスによるセロトニン活動が亢進するとセロトニン分解も亢進してくる、ストレスが継続すると分解が合成を上回り神経伝達物質の供給が少なくなる。その結果として、気持ちや行動意欲が低下することになる。セロトニン前駆物質であるトリプトファン欠乏は健常者がうつ気分のとくやうつ病前にみられる<sup>22-24)</sup>。

うつ病や統合失調症患者ではストレスに対する神経生物学的反応は過剰に亢進しており、ストレスは精神疾患

の発病や予後に深く関連している。両親を失くしたストレスのために精神障害を呈する人では血中コルチゾールや $\beta$ -エンドルフィン濃度は高値を示す。また適応が十分できない人では安静時の視床下部・下垂体・副腎系の活性化がみられる。急性のストレス条件下では脳内セロトニンは増加し、ストレスに対する適応反応を示す<sup>19-21)</sup>。継続的なストレスによりセロトニン濃度が増加し、セロトニン活性は増加し、ストレス適応が認められるはずである。しかし、長期間のストレスでは反対にセロトニン作用時間は短縮し、脳内セロトニン活性は低下する<sup>25,26)</sup>。

脳内セロトニンは食欲を調節する<sup>27,28)</sup>。セロトニン受容体のアゴニストは食欲を低下させることから明らかである。セロトニン受容体欠損マウスは多動とともに摂食量は増加し、加齢にともなう運動活動量低下、レプチン抵抗性内臓肥満を呈した。さらに老齢期ではインスリン抵抗性および耐糖能障害を示した<sup>29)</sup>。このようにセロトニン代謝はストレス制御とともにメタボリック症候群の発症にも深く関与している。

### 4 栄養治療・栄養管理

#### 1) 食事とストレス

うつ病の増加には環境因子が重要で、とくに栄養摂取との関係が考えられ、栄養の意義が考えられるようになってきた。近年は、欧米のファストフード文化の影響を受け、特に若者が動物脂質や糖質を過剰に摂取する傾向にある。脳機能や行動に影響を与える栄養素としてビタミン、ミネラル、魚油があり、これらの摂取量の著明な変化が行動や精神などの脳機能に影響することが考えられる。心の問題あるいはストレスに対して食事や食習慣の癒しの効果が重要と考えられている。孤食による貧しい食生活によってストレスが増大し、ストレスによって摂食障害が起こることが知られている。さらに食や栄養によるストレス解消の例としては、適切な食により生活リズムや心の安らぎが得られることから、子どもの精神発達や人格形成に栄養は非常に重要とされる。

食事とは1種類ではなくて多種類の食品を含んだミックスミールである。すなわち、主食、主菜、副菜、お汁等から構成され、食事や栄養の機能としては3つが知られている。まず、生命を保持したり生体の機能を増進する機能、2番目は臭いや味覚を刺激し感覚を満足させるので日常生活の楽しみ、3番目の機能として体内リズム、加齢、免疫システム、防御などの生理的調節機能、その

一部として食事をともにすると家族との交流があり、友達と仲良くなり、さらにお酒も入ると親睦を深める機能がある。

魚油は精神的ストレスに対する代謝性および神経内分泌反応を著明に抑える<sup>30)</sup>。精神的ストレスでみられる血中カテコールアミン、コルチゾール、遊離脂肪酸、エネルギー消費の増加は魚油を3週間摂取した健常人ではみられなかった。さらに、魚油は卒業試験を準備する学生の不安を軽減することも示されている<sup>31)</sup>。このように魚油はストレスを制御する機能があると考えられる。

## 2) セロトニンと高炭水化物食品

高炭水化物・低蛋白質食を摂取する脳中のトリプトファンレベルおよびシナプスでのセロトニン放出量は増加する<sup>32)</sup>。このように栄養状態や食事の栄養組成によって神経化学的シグナルは変化する。そのために次に食べたいものを脳は決定することになる。炭水化物は血中アミノ酸パターンを調節することによって脳へのトリプトファン取り込みを促進させる。インスリンは血中トリプトファンレベルに影響を与えないが、トリプトファンが脳に取り込まれるのを競合的に阻害する大量の中性アミノ酸レベルを低下させる。そのためトリプトファンは脳中に入りやすくなる。このように、トリプトファンを含まない炭水化物食は脳内のトリプトファンレベルを増加させる。

一方、高蛋白質食は血中トリプトファン濃度を増加させるが、ロイシン、イソロイシン、バリンなどの中性アミノ酸を増加させるので、トリプトファンの増加は比較的小さくなる。したがって、高蛋白質食は脳内のトリプトファンレベルを増加させない。

## 3) うつ病を抑制する食事・栄養

ストレスは血糖値を上げるので、食べ過ぎによる負担を防ぐために、なるべく食べ過ぎないことである。ストレスで食欲がないときには軽い食事とする。朝食は体調やストレスを制御するために重要であり必ず食べるようにする。食事の内容としては、エネルギー代謝が緩徐で気分むらが生じにくい全粒穀物、ストレスを和らげる青魚、さらにビタミンB群、ビタミンC、カルシウム、マグネシウムを摂取する。温めた牛乳は、就寝前に飲むとメラトニンが増えて快適な睡眠が得られる。

欧米のスーパーサイズとは異なり、伝統的な日本食は少量ずつでバラエティーに富んでいる。典型的な献立は

6-7種類の小皿や小鉢により構成され、それぞれの料理も種々の食材でできている。日本の高齢女性は1週間に100種類以上の食材を使うが、洋食では30種類とされている。抗酸化作用を有する栄養素や食材が多いほど、脳を保護する相乗効果が強いことが考えられる。

脳や行動に影響を与えるテストステロンレベルを指標にして評価すると、緑茶、大豆、繊維、魚油摂取によってテストステロンレベルを抑制することが可能とされる(図2)。これらの食事を母親が妊娠中に摂取すると、子供のホルモンレベルを長期にわたって低レベルに保つことができる。したがって、食事の行動に及ぼす影響を考えると、妊娠中や小児期初期の食事が最も重要と考えられる<sup>33-35)</sup>。さらに、緑茶、生姜、海藻、発酵大豆、植物栄養が、脳機能を保護する機能を有していると考えられている。

## うつ病を制御する食品

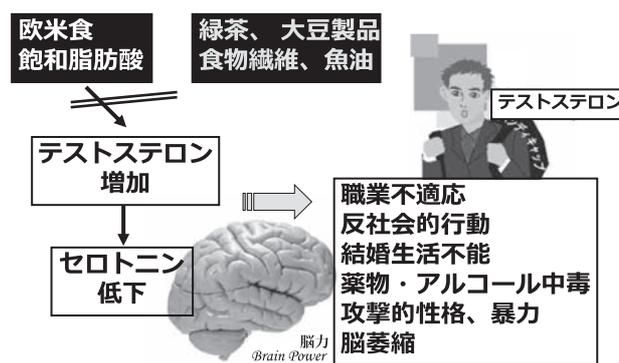


図2

## 5 日常生活管理

まず前向きな気持ちを持つことである。嫌なことでも楽しい面を見つけたり、楽しいイメージをもつ。成功は自分が頑張った成果であると受け止め、失敗も時にはあるとおおらかに受け止め、完璧は求めない。新しいことに挑戦して楽しみができれば悪いストレスは緩和される。悩みが有れば一晩寝てから考えると、良いひらめきが生まれることも多い。

日本人にとって、家族や友人と食事を楽しみ十分に咀嚼してから嚥下することは健康を維持する食事として特に大切である。テレビを見ながら食べるより家族や友人と食事することは楽しいことでもある(図3)。自殺を



図3

試みる人の栄養は食物繊維摂取が少ないことも知られている。このような食事による脳や行動の危機的な変化は地球規模で起こっている。動物脂肪、砂糖、植物性脂肪、肉の消費の増加は、日本では米国を追随しており、魚や海産物消費は相対的に少なくなっているといえる。

運動もストレス緩和に効果的で、ウォーキング、ジョギング、水泳等の運動や日光浴はセロトニンの分泌を増加させる。通勤でも経路を変えたり、一駅を余分に歩くことでいつもと違った新鮮な気分が得られる。

ストレスのある環境から一時的に逃避して、一人の時間を作ることも大切である。新聞やテレビ、またパソコンや携帯電話を使わない時間をつくることも一つの手段である。友人の意見を聞いたり、スポーツ観戦やカラオケでストレス解消を図る。人間は社会生活の中で生きており、食事を含めた環境やヒトとの交流を通してうつ病やストレスを克服していくことが大切である。

## 文 献

- 1) Brown, G. W., Bifulco, A., Harris, T. O.: Life events, vulnerability and onset of depression: some refinements. *Br. J. Psychiatry*, 150 : 30-42, 1987
- 2) Cooke, D. J., Hole, D. J.: The aetiological importance of stressful life events. *Br. J. Psychiatry*, 143 : 397-400, 1983
- 3) Selye, H.: The stress concept today. In: Dutash IL, Schlesinger LB (eds), *Handbook of Stress and Anxiety*. Jossey-Bass Inc., London, 1980, pp. 127-143
- 4) Paykel, E. S., Myers, J. K., Dienelt, M. N., Klerman, G. L., *et al.*: Life events and depression: A controlled study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 21 : 753-760, 1969
- 5) Leff, M. J., Roatch, J. F., Bunney, W. E.: Environmental factors preceding the onset of severe depression. *Psychiatry*, 33 : 298-311, 1970
- 6) Thompson, K., Hendric, H.: Environmental stress in primary depressive illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 26 : 130-132, 1972

- 7) Brown, G. W., Harris, T. O., Peto, J. : Life events and psychiatric disorders. II. Nature of causal links. *Psychol. Med.*, **3** : 159-176, 1973
- 8) Goodwin, F. K., Bunney, W. E. : Psychobiological aspects of stress and affective illness. In : Scott JP, Senay EC (eds), *Separation and Aggression : Clinical and Research Aspects*. AAAS, Washington, DC, 1973
- 9) Lloyd, C. : Life events and depressive disorder reviewed. I. Events as predisposing factors. *Arch. Gen. Psychiatry*, **37** : 529-535, 1980
- 10) Seematter, G., Guenat, E., Schneiter, P., Cayeux, C., *et al.* : Effects of mental stress on insulin-mediated glucose metabolism and energy expenditure in lean and obese women. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **279**(4) : E799-805, 2000
- 11) Majmudar, N. G., Anumba, D., Robson, S. C., Ford, G. A. : Contribution of nitric oxide to beta2-adrenoceptor mediated vasodilatation in human forearm arterial vasculature. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **47**(2) : 173-177, 1999
- 12) Björntorp, P. : The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.*, **20**(4) : 291-302, 1996
- 13) Masuzaki, H., Paterson, J., Shinyama, H., Morton, N. M., *et al.* : A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*, **294**(5549) : 2166-2170, 2001
- 14) Davis, S. N., Shavers, C., Mosqueda-Garcia, R., Costa, F. : Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes*, **46**(8) : 1328-1335, 1997
- 15) Joseph, M. H., Kennett, G. A. : Stress-induced release of 5-HT in the hippocampus and its dependence on increased tryptophan availability : an *in vivo* electrochemical study. *Brain Res.*, **270** : 251-257, 1983
- 16) Stanford, S. C. : Monoamines in response and adaptation to stress. In : Stamford, S. C., Salmon, P, editors, *Stress, from Synapse to Syndrome*. Academic Press, London, 1993, pp. 24-30
- 17) Delbeinde, C., Delarue, C., Lefebvre, H., Tranchand-Bunel, D., *et al.* : Glucocorticoids, tractsminers and stress. *Br. J. Psychiatry*, **160** (Suppl. 15) : 24-34, 1992
- 18) Praag van, M. M. : Depression. *Lancet*, **2** : 1259, 1984
- 19) Anisman, H., Zacharko, R. M. : Depression as a consequence of inadequate neurochemical adaption in response to stressors. *Br. J. Psychiatry*, **160** (Suppl. 15) : 36-43, 1992
- 20) Deakin, J. W. F. : Depression and 5-HT. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, **3** : 23-28, 1991
- 21) Deakin, J. W. F., Graeff, F. G. : 5-HT and mechanisms of defense. *J. Psychopharmacol.*, **5** : 305-315, 1991
- 22) Smith, S. E., Pihl, R. O., Young, S. N., Ervin, F. : A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. *Psychopharmacology*, **91** : 451-457, 1987
- 23) Young, S. N., Smith, S. E., Pihl, R. O., Ervin, F. R. : Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology*, **87** : 173-177, 1985
- 24) Heninger, G. R., Delgado, P. L., Charney, D. S. : The revised monoamine theory of depression : a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry*, **29** : 2-11, 1996
- 25) Markus, C. R., Panhuysen, C., Tuiten, A., Koppeschaar, H., *et al.* : Does carbohydrate-rich, protein-poor food prevent a deterioration of mood and cognitive performance of stress-prone subjects when subjected to a stressful task? *Appetite*, **31** : 49-65, 1998
- 26) Liebermant, H. R., Wurtman, J. J., Chow, B. : Changes in mood after carbohydrate consumption among obese individuals. *Am. J. Clin. Nutr.*, **44** : 772-778, 1986
- 27) Delarue, J., Matzinger, O., Binnert, C., Schneiter, P., *et al.* : Fish oil prevents the adrenal activation elicited by mental stress in healthy men. *Diabetes Metab.*, **29**(3) : 289-295, 2003
- 28) Hamazaki, T., Sawazaki, S., Nagasawa, T., Nagao, Y., *et al.* : Administration of docosahexaenoic acid influences behavior and plasma catecholamine levels at times of psychological stress. *Lipids*, **34** (Suppl) : S33-37, 1999
- 29) Schaechter, J. D., Wurtman, R. J. : Serotonin release varies with brain tryptophan levels. *Brain Res.*, **532** : 203-210, 1990
- 30) Blundell, J. E., Lawton, C. L., Halford, J. C. : Serotonin,

- eating behavior, and fat intake. *Obes. Res.*, **3** : 471S-476S, 1995
- 31) Simansky, K. J. : Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav. Brain Res.*, **73** : 37-42, 1996
- 32) Nonogaki, K., Strack, A. M., Dallman, M. F., Tecott, L. H. : Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT<sub>2c</sub> receptor gene. *Nat. Med.*, **4** : 1152-1156, 1998
- 33) Kao, Y. H., Hiipakka, R. A., Liao, S. : Modulation of endocrine systems and food intake by green tea epigallocatechin gallate. *Endocrinology*, **141** : 980-987, 2000
- 34) Hamazaki, T., Hirayama, S. : The effect of docosahexaenoic acid-containing food administration on symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder-a placebo-controlled double-blind study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **58** : 838, 2004
- 35) Itomura, M., Hamazaki, K., Sawazaki, S., Kobayashi, M., *et al.* : The effect of fish oil on physical aggression in schoolchildren--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Nutr. Biochem.*, **16**(3) : 163-171, 2005

## *Depression and nutrition*

*Eiji Takeda, Hisami Okumura, Hironori Yamamoto, and Yutaka Taketani*

*Department of Clinical Nutrition, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Severe and prolonged stress exposure impairs homeostatic mechanisms, particularly associated with the onset of depressive illness. Brain food is aimed at preventing as well as treating a growing number of depression. An increase in brain tryptophan levels on the order of that produced by eating a carbohydrate-rich/protein-poor meal causes parallel increases in the amounts of serotonin released into synapses. Dietary antioxidants present in fruits and vegetables may also improve mood. Furthermore, lifestyle of breakfast, lunch and dinner with family or friends is a very important factor to reduce depression.

Key words : depression, nutrition, stress, serotonin, lifestyle