

妊娠中の乳製品、カルシウム、ビタミンD摂取と産後うつ病のリスクとの関連

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学教授：三宅 吉博

要約

前向きコホート研究の手法を用いて妊娠中乳製品、カルシウム及びビタミンD摂取と産後うつ症状リスクとの関連を検討した。対象は1,319名である。出生後3-4ヶ月において、Edinburgh Postnatal Depression Scaleにより9点以上をうつ症状有りと定義した。産後うつ症状の有症率は8.2%であった。牛乳摂取の第一四分位を基準として、第四四分位では有意に産後うつ症状のリスク低下と関連した。カルシウム及びチーズ摂取と産後うつ症状リスクとの間に逆J字型の関連を認め、第三四分位のみ有意な負の関連を認めた。総乳製品、ヨーグルト、ビタミンD摂取と産後うつ症状との間に有意な関連は認めなかった。

緒言

栄養とうつ症状に関する疫学研究は注目されている (Murakami and Sasaki, 2010)。これまで大阪母子保健研究のみが妊娠中乳製品摂取と産後うつ症状との関連を調べている (Miyake et al., 2006)。カルシウムやビタミンD摂取と産後うつ症状との関連に関する疫学研究はこれまで存在しない。我々は九州・沖縄母子保健研究 (Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study: KOMCHS) のベースラインデータを活用して、妊娠中のヨーグルト、カルシウム、ビタミンD摂取が多いほど、Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)の16点以上で定義された妊娠中うつ症状の有症率が有意に低下する一方、総乳製品、牛乳、チーズ摂取とは関連がないことを報告した (Miyake et al., 2015a; Miyake et al., 2015b)。本出生前コホート研究では、九州・沖縄母子保健研究のデータを用いて、日本人における妊娠中乳製品、カルシウム及びビタミンD摂取と産後うつ症状リスクとの関連を調べた。

方法

対象者

KOMCHSは現在実施中の出生前開始前向きコホート研究である (Miyake et al., 2013)。福岡県内の131産科医療機関に対し、平成19年4月から平成20年3月末まで、KOMCHSに関するリーフレット、詳細説明受諾同意書、返信用封筒の入った調査案内一式を可能な限り受診するすべての妊婦に手渡すよう依頼した。平成19年5月から平成20年3月末まで、沖縄県内の40産科医療機関に対しても同様の依頼をした。さらに、対象者数を増加する目的で、平成19年8月から平成20年3月末まで、福岡県以外の九州6県の252産科医療機関に対しても調査案内一式の手渡しを依頼した。KOMCHSに興味をもった妊婦は詳細説明受諾同意書に個人情報を記載の上、福岡大学医学部公衆衛生学内の研究事務局に郵送した。研究事務局スタッフが電話でKOMCHSに関する詳細な説明をした。KOMCHS参加に同意し、同意書に署名をした計1,757名の妊娠5週から39週までの妊婦がベースライン調査に参加した。この1,757名の内、1,590名

と 1,527 名がそれぞれ出生時追跡調査と生後 4 ヶ月時追跡調査に参加した。子の性別に関する情報が欠損した 2 名と生後 3-4 ヶ月の間に追跡調査に参加しなかった 206 名を除く 1,319 名が本研究の解析対象者である。KOMCHS は福岡大学及び愛媛大学医学部の倫理審査の承認を得ている。

情報

ベースライン調査と 2 回の追跡調査では、自記式質問調査票を用いて情報を得た。各々の調査で回答済みの質問調査票は研究事務局に返送され、事務局スタッフが内容を確認し、記入漏れや合理的でない回答があれば、電話等で問い合わせた。

ベースライン調査の自記式質問調査票で生活習慣、既往歴、家族歴等の情報を得た。

自記式食事歴法質問調査票(diet history questionnaire: DHQ)を用いて過去 1 ヶ月の食事習慣を評価した (Sasaki et al., 1998, 2000)。DHQ では食品成分表に基づき、計 150 の食品摂取、総エネルギー、各種栄養素の 1 日あたりの摂取量を計算できる (Science and Technology Agency, 2005)。カルシウム及びビタミン D 摂取における DHQ と 16 日間食事記録とのピアソン相関係数はそれぞれ 0.56 と 0.54 であった (Kobayashi et al., 2012)。サプリメントの摂取量は考慮しなかった。残差法により総エネルギーを補正した (Willett and Stampfer, 1986)。

出生時追跡調査では、子の性別、出生時体重、誕生日、妊娠中の母親の喫煙状況に関する情報を得た。生後 4 ヶ月時追跡調査では、産後うつ症状を Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)を用いて評価し (Cox et al., 1987)、9 点以上をうつ症状有りと定義した (Okano et al., 1996)。

統計解析

栄養の曝露変数については、4 分位でカテゴリー分類した。年齢、ベースライン調査時妊娠週、居住地域、子数、家族構成、うつ既往、うつ家族歴、職歴、教育歴、BMI、妊娠中喫煙、帝王切開、子の性別と出生時体重で補正をした。ロジスティック回帰分析を用いた。統計ソフト SAS software package version 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

結果

生後 3-4 ヶ月に 2 回目の追跡調査に参加した 1,319 名の内、産後うつ症状の累積罹患率は 8.2% であった。ベースライン調査時の平均年齢は 31.3 歳であった (表 1)。1 日あたりの総エネルギー摂取量と総エネルギーを補正した 1 日あたりの牛乳摂取量の平均はそれぞれ 7397.5kJ と 103.6 g であった。

牛乳摂取の第一 4 分位を基準として、第四 4 分位では有意に産後うつ症状のリスク低下と関連し、その補正オッズ比は 0.52 (95% CI: 0.28-0.93)であったが、その量-反応関係は有意ではなかった (P for trend = 0.051) (表 2)。カルシウム及びチーズ摂取と産後うつ症状リスクとの間に逆 J 字型の関連を認め、第三 4 分位のみ有意な負の関連を認めた。総乳製品、ヨーグルト、ビタミン D 摂取と産後うつ症状との間に有意な関連は認めなかった。

考 察

大阪母子保健研究では、妊娠中総乳製品摂取と産後うつ病リスクとの間に関連を認めなかったが、牛乳などの個々の乳製品摂取との関連は調べていなかった (Miyake et al., 2006)。本研究結果は部分的に大阪母子保健研究の結果と一致する。97 名の米国の産後女性において、血清 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] が 32 ng/mL 未満に比較して、32 ng/mL 以上では、生後 7 ヶ月まで毎月評価した EPDS 平均値が有意に低かった (Murphy et al., 2010)。この結果は本研究結果と矛盾する。九州・沖縄母子保健研究のベースラインデータを活用してヨーグルト、カルシウム、ビタミン D 摂取と CES-D による妊娠中うつ症状との間に有意な負の関連を認めたが、総乳製品、牛乳、チーズ摂取は妊娠中うつ症状と関連を認めなかった (Miyake et al., 2015a; Miyake et al., 2015b)。これらの結果と本研究結果は部分的に一致する。韓国人の妊婦 114 名を対象とした横断研究では、Beck Depression Inventory の 10 点以上の群に比較して、10 点未満の群で有意にカルシウム摂取量が多かった (Bae et al., 2010)。オランダの 4,101 名の女性を対象とした横断研究では、25(OH)D \geq 80 nmol/L に比較して 49.9 nmol/L 以下の群で妊娠中うつ症状の有症率が有意に高かった (Brandenburg et al., 2012)。178 名の黒人米国人において log [25(OH)D] と妊娠中うつ症状との間に有意な負の関連を認めた (Cassidy-Bushrow et al., 2012)。これらの結果は本研究結果と一致しない。周産期以外のうつ症状に関し、台湾人高齢者 1,609 名のコーホート研究では乳製品摂取はうつ症状発症と関連はなかった (Tsai et al., 2012)。日本人高齢者 887 名の横断研究で、毎日の牛乳摂取とうつとの間に有意な負の関連を認めた (Aihara et al., 2011)。10,986 名の 18~79 歳の女性における横断研究で牛乳摂取とうつとの間に有意な正の関連を認めた (Meyer et al., 2013)。韓国人中年女性 105 名を対象とした横断研究ではカルシウム摂取とうつとの間に有意な負の関連を認めた (Bae et al., 2012)。19~69 歳の 2,006 名の日本人男女において、カルシウム摂取とうつ症状との間に有意な負の関連を認めた (Miki et al., 2015)。これらの結果は本研究結果と一致しない。思春期の米国人 4,734 名を対象とした横断研究ではカルシウム摂取とうつとの間に関連がなく、本研究結果と一致する (Fulkerson et al., 2004)。50~79 歳の米国人女性 56,366 名のコーホート研究において、食物由来のビタミン D 摂取は 3 年間のフォローアップ期間におけるうつ症状に有意に予防的であった (Bertone-Johnson et al., 2011)。一方、ビタミン D サプリメントによる介入研究ではうつ症状に予防的な効果は認めなかった (Bertone-Johnson et al., 2012; Dean et al., 2011; Sanders et al., 2012)。

牛乳摂取と産後うつ症状との予防的な関連に関するメカニズムはわからない。牛乳はたくさんの生物学的活性を持つ物質を含んでいる (Hsieh et al., 2015)。カルシウム以外の牛乳に含まれる構成要素によるのかもしれない。

本研究の方法論的な短所として、食事歴法質問調査票は食事の概要を把握するのみである。これにより生じ得る誤分類は関連を弱める方向に導く。388 名の妊婦ではつわり等の理由で食習慣が大きく変わっていた。しかしながら、この 388 名を除く感度分析では、概ね全体の解析結果と同様であった。

産後うつ症状は面接ではなく、EPDS で評価した。生後 3~4 ヶ月で EPDS により産後うつ症状を評価したが、正確な産後うつ症状の評価ができていると確信できない。このようなアウトカムの誤分類は過小評価となる。

脱落した 438 名と本研究対象者である 1,319 名との間に年齢や教育歴等の差がある。また、ベ

ースライン調査における KOMCHS の研究対象候補者数は不明であり、参加率を算出することができない。一般集団を代表している可能性は低い。実際、KOMCHS 参加者は一般集団より高学歴であった。

本研究は、世界で初めて妊娠中牛乳摂取と産後うつ症状との間に有意な負の関連があることを報告した。さらなる疫学的なエビデンスの蓄積が必要である。

文 献

- Aihara, Y., Minai, J., Aoyama, A., Shimanouchi, S., 2011. Depressive symptoms and past lifestyle among Japanese elderly people. *Community Ment. Health J.* 47, 186-193.
- Bae, H.S., Kim, S.Y., Ahnv, H.S., Cho, Y.K., 2010. Comparison of nutrient intake, life style variables, and pregnancy outcomes by the depression degree of pregnant women. *Nutr. Res. Pract.* 4, 323-331.
- Bae, Y.J., Kim, S.K., 2012. Low dietary calcium is associated with self-rated depression in middle-aged Korean women. *Nutr. Res. Pract.* 6, 527-533.
- Bertone-Johnson, E.R., Powers, S.I., Spangler, L., Brunner, R.L., Michael, Y.L., Larson, J.C., Millen, A.E., Bueche, M.N., Salmoirago-Blotcher, E., Liu, S., Wassertheil-Smoller, S., Ockene, J.K., Ockene, I., Manson, J.E., 2011. Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women. *Am. J. Clin. Nutr.* 94, 1104-1112.
- Bertone-Johnson, E.R., Powers, S.I., Spangler, L., Larson, J., Michael, Y.L., Millen, A.E., Bueche, M.N., Salmoirago-Blotcher, E., Wassertheil-Smoller, S., Brunner, R.L., Ockene, I., Ockene, J.K., Liu, S., Manson, J.E., 2012. Vitamin D supplementation and depression in the women's health initiative calcium and vitamin D trial. *Am. J. Epidemiol.* 176, 1-13.
- Brandenbarg, J., Vrijkkotte, T.G., Goedhart, G., van Eijdsden, M., 2012. Maternal early-pregnancy vitamin D status is associated with maternal depressive symptoms in the Amsterdam Born Children and Their Development cohort. *Psychosom. Med.* 74, 751-757.
- Cassidy-Bushrow, A.E., Peters, R.M., Johnson, D.A., Li, J., Rao, D.S., 2012. Vitamin D nutritional status and antenatal depressive symptoms in African American women. *J. Womens Health* 21, 1189-1195.
- Cox, J.L., Holden, J.M., Sagovsky, R., 1987. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br. J. Psychiatry* 150, 782-786.
- Dean, A.J., Bellgrove, M.A., Hall, T., Phan, W.M., Eyles, D.W., Kvaskoff, D., McGrath, J.J., 2011. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. *PLoS One* 6, e25966.
- Fulkerson, J.A., Sherwood, N.E., Perry, C.L., Neumark-Sztainer, D., Story, M., 2004. Depressive symptoms and adolescent eating and health behaviors: a multifaceted view in a population-based sample. *Prev. Med.* 38, 865-875.
- Hsieh, C.C., Hernández-Ledesma, B., Fernández-Tomé, S., Weinborn, V., Barile, D., de Moura Bell, J.M., 2015. Milk proteins, peptides, and oligosaccharides: effects

- against the 21st century disorders. *Biomed Res. Int.* 2015, 146840.
- Kobayashi, S., Honda, S., Murakami, K., Sasaki, S., Okubo, H., Hirota, N., Notsu, A., Fukui, M., Date, C., 2012. Both comprehensive and brief self-administered diet history questionnaires satisfactorily rank nutrient intakes in Japanese adults. *J. Epidemiol.* 22, 151-159.
- Meyer, B.J., Kolanu, N., Griffiths, D.A., Grounds, B., Howe, P.R., Kreis, I.A., 2013. Food groups and fatty acids associated with self-reported depression: an analysis from the Australian National Nutrition and Health Surveys. *Nutrition* 29, 1042-1047.
- Miki, T., Kochi, T., Eguchi, M., Kuwahara, K., Tsuruoka, H., Kurotani, K., Ito, R., Akter, S., Kashino, I., Pham, N.M., Kabe, I., Kawakami, N., Mizoue, T., Nanri, A., 2015. Dietary intake of minerals in relation to depressive symptoms in Japanese employees: the Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition* 31, 686-690.
- Miyake, Y., Sasaki, S., Tanaka, K., Yokoyama, T., Ohya, Y., Fukushima, W., Saito, K., Ohfuji, S., Kiyohara, C., Hirota, Y., The Osaka Maternal and Child Health Study Group, 2006. Risk of postpartum depression in relation to dietary fish and fat intake in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *Psychol. Med.* 36, 1727-1735.
- Miyake, Y., Tanaka, K., Okubo, H., Sasaki, S., Arakawa, M., 2015a. Dietary vitamin D intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan. *Nutrition* 31, 160-165.
- Miyake, Y., Tanaka, K., Okubo, H., Sasaki, S., Arakawa, M., 2013. Fish and fat intake and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: baseline data from the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *J. Psychiatr. Res.* 47, 572-578.
- Miyake, Y., Tanaka, K., Okubo, H., Sasaki, S., Arakawa, M., 2015b. Intake of dairy products and calcium and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: a cross-sectional study. *BJOG* 122, 336-343.
- Murphy, P.K., Mueller, M., Hulsey, T.C., Ebeling, M.D., Wagner, C.L., 2010. An exploratory study of postpartum depression and vitamin D. *J. Am. Psychiatr. Nurses Assoc.* 16, 170-177.
- Murakami, K., Sasaki, S., 2010. Dietary intake and depressive symptoms: a systematic review of observational studies. *Mol. Nutr. Food Res.* 54, 471-488.
- Okano, T., Murata, M., Masuji, F., Tamaki, R., Nomura, J., Miyaoka, H., Kitamura, T., 1996. Validation and reliability of Japanese version of the EPDS (in Japanese). *Seishinkashindangaku* 7, 525-533.

- Sanders, K.M., Stuart, A.L., Williamson, E.J., Jacka, F.N., Dodd, S., Nicholson, G., Berk, M., 2012. Annual high-dose vitamin D3 and mental well-being: randomised controlled trial. *Br. J. Psychiatry* 198, 357-364.
- Sasaki, S., Ushio, F., Amano, K., Morihara, M., Todoriki, T., Uehara, Y., Toyooka, T., 2000. Serum biomarker-based validation of a self-administered diet history questionnaire for Japanese subjects. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 46, 285-296.
- Sasaki, S., Yanagibori, R., Amano, K., 1998. Self-administered diet history questionnaire developed for health education: a relative validation of the test-version by comparison with 3-day diet record in women. *J. Epidemiol.* 8, 203-215.
- Science and Technology Agency, 2005. Standard Tables of Food Composition in Japan, Fifth Revised and Enlarged Edition. Printing Bureau of the Ministry of Finance, Japan, Tokyo (in Japanese).
- Statistics Bureau, Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications, 2002. 2000 Population Census of Japan, Vol. 3-2-40, Labour Force Status of Population, Industry (Major Groups) of Employed Persons, and Education, Fukuoka-ken. Statistics Bureau, Ministry of Public Management, Home Affairs, Posts and Telecommunications, Japan, Tokyo.
- Tsai, A.C., Chang, T.L., Chi, S.H., 2012. Frequent consumption of vegetables predicts lower risk of depression in older Taiwanese - results of a prospective population-based study. *Public Health Nutr.* 15, 1087-1092.
- Willett, W., Stampfer, M.J., 1986. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am. J. Epidemiol.* 124, 17-27.

表 1

Distribution of selected characteristics in 1319 women

Variable	<i>n</i> (%)
Baseline characteristics	
Age, years, mean \pm SD	31.3 \pm 4.2
Gestation, weeks, mean \pm SD	18.4 \pm 5.5
Region of residence	
Fukuoka Prefecture	751 (56.9)
Other than Fukuoka Prefecture in Kyushu	451 (34.2)
Okinawa Prefecture	117 (8.9)
Number of children	
0	536 (40.6)
1	528 (40.0)
≥ 2	255 (19.3)
Nuclear family structure	1122 (85.1)
History of depression	59 (4.5)
Family history of depression	133 (10.1)
Job type ^a	
Unemployed	508 (38.5)
Professional or technical	349 (26.5)
Clerical or related occupation	251 (19.0)
Sales	63 (4.8)
Service	91 (6.9)
Production	36 (2.7)
Other ^b	21 (1.6)
Education, years	
< 13	294 (22.3)
13–14	442 (33.5)
≥ 15	583 (44.2)
Body mass index, kg/m ² , mean \pm SD	21.3 \pm 2.7
Daily intake ^c	
Total energy, kJ, mean \pm SD	7397.5 \pm 2006.5
Total dairy products, g, mean \pm SD	144.2 \pm 127.1
Milk, g, mean \pm SD	103.6 \pm 113.6
Yogurt, g, mean \pm SD	35.5 \pm 39.3
Cheese, g, mean \pm SD	5.1 \pm 6.7
Calcium, mg, mean \pm SD	505.8 \pm 175.3
Vitamin D, μ g, mean \pm SD	5.8 \pm 3.1

Characteristics at the postnatal assessment

Having smoked during pregnancy	107 (8.1)
Cesarean section	224 (17.0)
Baby's male sex	644 (48.8)
Baby's birthweight, g, mean \pm SD	2997.9 \pm 399.3

^a Employment status in the year when the first questionnaire was conducted or in the previous year.

^b Management; protection services; farming, fishing, or forestry; transportation or communications; or construction.

^c Nutrient and food intake were adjusted for total energy intake using the residual method.

表 2

Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) for postpartum depressive symptoms by quartiles of intake of dairy products, calcium, and vitamin D in 1319 women

Variable	Quartile				<i>P</i> for trend
	1 (Lowest) (n = 329)	2 (n = 330)	3 (n = 330)	4 (Highest) (n = 330)	
Total dairy products					
Intake, g/day ^a	30.4	84.7	156.9	260.1	
Risk, % ^b	8.2	9.4	7.0	8.2	
Crude OR (95% CI)	1.00	1.16 (0.68–2.00)	0.84 (0.47–1.49)	1.00 (0.57–1.74)	0.71
Adjusted OR (95% CI) ^e	1.00	1.14 (0.64–2.03)	0.78 (0.42–1.43)	0.96 (0.53–1.75)	0.60
Milk					
Intake, g/day ^a	8.8	50.6	111.2	196.3	
Risk, % ^b	10.6	7.0	8.8	6.4	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.63 (0.36–1.08)	0.81 (0.48–1.36)	0.57 (0.32–0.995)	0.10
Adjusted OR (95% CI) ^e	1.00	0.61 (0.34–1.08)	0.73 (0.42–1.27)	0.52 (0.28–0.93)	0.051
Yogurt					
Intake, g/day ^a	3.8	14.4	34.8	83.3	
Risk, % ^b	8.5	7.3	5.8	11.2	
Crude OR (95% CI)	1.00	0.84 (0.48–1.49)	0.66 (0.35–1.19)	1.36 (0.81–2.29)	0.33
Adjusted OR (95% CI) ^e	1.00	1.02 (0.56–1.86)	0.86 (0.45–1.61)	1.67 (0.95–2.97)	0.11

Cheese						
Intake, g/day ^a	0.2	2.2	3.9	11.4		
Risk, % ^b	10.6	9.4	5.5	7.3		
Crude OR (95% CI)	1.00	0.87 (0.52–1.45)	0.49 (0.26–0.86)	0.66 (0.38–1.13)		0.04
Adjusted OR (95% CI) ^c	1.00	0.92 (0.53–1.57)	0.52 (0.27–0.95)	0.71 (0.39–1.26)		0.09
Calcium						
Intake, mg/day ^a	341.2	439.0	526.9	678.6		
Risk, % ^b	10.0	8.2	5.8	8.8		
Crude OR (95% CI)	1.00	0.80 (0.47–1.36)	0.55 (0.30–0.98)	0.86 (0.51–1.46)		0.36
Adjusted OR (95% CI) ^c	1.00	0.77 (0.43–1.35)	0.52 (0.28–0.96)	0.91 (0.51–1.60)		0.49
Vitamin D						
Intake, µg/day ^a	3.1	4.6	6.0	8.6		
Risk, % ^b	9.1	7.9	9.1	6.7		
Crude OR (95% CI)	1.00	0.85 (0.49–1.48)	1.00 (0.59–1.70)	0.71 (0.40–1.26)		0.36
Adjusted OR (95% CI) ^c	1.00	1.04 (0.58–1.86)	1.04 (0.59–1.82)	0.81 (0.44–1.47)		0.53

^a Values for intake are medians for adjusted energy intake calculated according to the residual method for each quartile.

^b Risk of postpartum depressive symptoms based on the Edinburgh Postnatal Depression Scale for each quartile.

^c Adjustment for age, gestation, region of residence, number of children, family structure, history of depression, family history of depression, job type, education, body mass index, having smoked during pregnancy, cesarean section, baby's sex, and baby's birthweight.