

主催：一般社団法人Jミルク <http://www.j-milk.jp/>

セミナー事務局 〒104-0045 東京都中央区築地4丁目7番1号 築地三井ビル 5階  
TEL (03) 6226-6351 FAX (03) 6226-6354

No.44

## 牛乳・乳製品摂取と周産期うつ症状との関連：九州・沖縄母子保健研究～疫学研究によるエビデンス蓄積の重要性～

2001年に開始した「大阪母子保健研究」では、妊娠中にαリノレン酸やドコサヘキサエン酸、乳製品、カルシウム、ビタミンEの摂取が多いほど、子供（1歳半）の喘鳴（気道が狭くなり、呼吸の際にゼイゼイ、ヒューヒューと音が鳴ること）のリスクが低下し、チーズの摂取が多いほど、子供（3歳半）の齲蝕（虫歯）のリスクが低下していることがわかりました。また、2007年に開始し現在も継続している「九州・沖縄母子保健研究」では、魚介類、エイコサペンタエン酸、ヨーグルト、カルシウム、ビタミンD、海藻の摂取が多いほど、母親の妊娠中うつ症状の有症率が低いという結果が得られました。特に、産後4カ月時点では、妊娠中の牛乳摂取が多いと、産後うつ症状のリスクが低下していました。これらは、疫学研究として行われたものですが、確立したエビデンスとなるためには、多くの疫学研究で支持されることが必要です。今後は、さまざまな健康問題に対する栄養の影響について、日本人を対象とした疫学研究のエビデンスを蓄積していくことが重要となります。

愛媛大学大学院医学系研究科 教授

### 三宅 吉博 先生

略歴：1993年 防衛医科大学校医学科卒業、1993年 京都大学医学部附属病院老年科医員（研修医）、1994年 静岡市立静岡病院内科研修医、1996年 京都大学大学院医学研究科内科系専攻博士課程入学、1997年 九州大学大学院医学系研究科社会医学系専攻博士課程転入学、2000年 九州大学大学院医学系研究科社会医学系専攻博士課程修了、2000年 近畿大学医学部公衆衛生学助手、2002年 福岡大学医学部公衆衛生学講師、2004年 福岡大学医学部公衆衛生学助教授、2007年 福岡大学医学部公衆衛生学准教授、2011年 福岡大学医学部衛生・公衆衛生学准教授、2014年 愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学講座教授。

主要研究テーマ：観察的疫学研究（生態学的研究、横断研究、症例対照研究、コホート研究）に携わり、アレルギー疾患やうつ、出生時体格、口腔疾患といった母子の健康問題、特発性肺線維症や特発性パーキンソン病といった難病の疫学研究に従事。近年は、遺伝要因（遺伝子多型）と疾患リスクとの関連、遺伝要因と環境要因の交互作用を調査。特に、出生前コホート研究（大阪母子保健研究、九州・沖縄母子保健研究）を運営しており、妊娠中にベースライン調査に参加した母親と、生まれた子の栄養情報の追跡調査を行っている。

所属学会：日本疫学会、日本公衆衛生学会、日本産業衛生学会、日本衛生学会、日本口腔衛生学会



## 疾患発症のリスク要因および予防要因の 解明が疫学の任務

疫学研究は、明確に規定された人間集団を対象として、疾病の頻度と分布、そして、それらに影響を与える要因を統計学の手法を用い明らかにして、有効な対策を立てることを目的に行われます。さらに、疫学研究は、介入を行わない観察的疫学研究と、何らかの介入を行う介入研究にわかれます。

一方、予防医学は、一次予防、二次予防、三次予防に大別できます。一次予防とは、疾患を有していない人々に対して、疾患の発生を予防することを意味し、二次予防はすでに罹患しているが、まだ徴候や症状が現れていない人々を発見すること、三次予防はすでに徴候や

症状が現れ、診断が確定した患者の合併症を予防することを意味します。

こうした予防医学の概念において、一次予防を目的とした観察的疫学研究によって、疾患発症のリスク要因および予防要因を解明することこそが疫学研究の第一義であり、衛生学・公衆衛生学の土台となる任務であると考えています。

日本における栄養疫学の先駆者は、脚気の予防・改善のために、大麦、大豆、牛肉の摂取を勧めた高木兼寛です。これにより旧日本海軍の脚気問題は解決し、その後、脚気の原因がビタミンB1不足であることが判明しました。このように、疫学研究とは、メカニズムの解明はさておき、実利を追求する学問であるといえます。

## 疫学の定義

明確に規定された人間**集団**の中で出現する健康関連のいろいろな事象の**頻度と分布**

記述疫学：国民健康・栄養調査

および

それらに**影響を与える要因**を明らかにして、

分析疫学

健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学

## 疫学の根本となる目的は

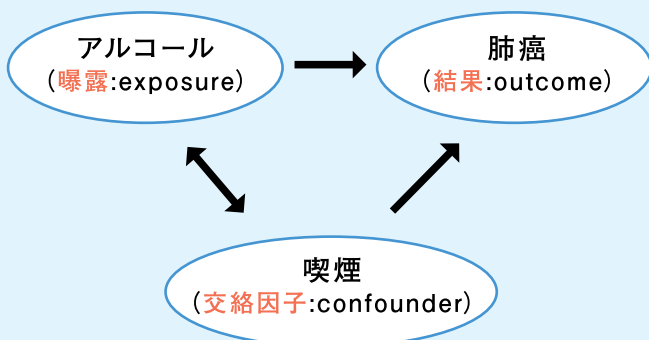
第一次予防です!!

疾患発症の原因、つまり、リスク要因および予防要因を解明することでありませす!!

衛生学・公衆衛生学の主たる任務です!!

疫学研究は、ある曝露(体が受ける影響)が結果(疾患等)を引き起こしているかを考える学問です。ただし交絡因子の影響を考慮しなければなりません。例えば、飲酒習慣があるほど肺癌の罹患率が高いという結果が得られた場合でも、アルコールを飲む人ほどタバコをよく吸う場合、アルコールの摂取が肺癌の原因であるとは結論づけることはできないという立場をとります。

## 交絡因子って何?



アルコールをよく飲む人ほど、タバコをよく吸う場合、アルコール摂取が肺癌の原因であると結論づけることはできない。

このようにして、曝露要因と結果因子との間の関連を定量化する指標として相対危険を調べます。これは非曝露群に比べて曝露群はどの程度発症しやすいかを示します。全く関連が無い場合、相対危険は1となります。1より値が大きい場合(正の関連)では曝露群でリスクが高く、1より値が小さい場合(負の関連)では曝露群でリスクが低い、つまり予防的となります。また相対危険の95%信頼区間に1を含まない場合、統計学的に有意と判定します。

## 曝露効果の測定

- 疫学研究の第一の目的は曝露要因と結果因子との間の関連を定量化すること
- 非曝露群の発症に対し、曝露群の発症を比較する
- 相対危険 (relative risk) :  
非曝露群に比べて曝露群はどの程度発症しやすいか、つまり、**関連の強さ**を示す指標
- 値が1より大きい場合、リスクが高い
- 値が1より小さい場合、リスクが低い、つまり予防的
- 95%信頼区間に1を含まない場合、統計学的に有意

## 妊娠中の乳製品等の摂取で 喘鳴のリスクが低下

これまで、妊娠中から産後の母親と生まれた子供を追跡する出生前コホート研究によって、妊娠中の栄養と母子のアレルギー発症や周産期うつなどとの関連について解析を行いました。コホート研究とは、特定の集団を一定期間追跡する疫学研究です。

そのひとつが、2001年に開始した「大阪母子保健研究」です(対象:1002人、期間:妊娠中~子供が4歳半になるまで)。

## 大阪母子保健研究

Osaka Maternal and Child Health Study:OMCHS

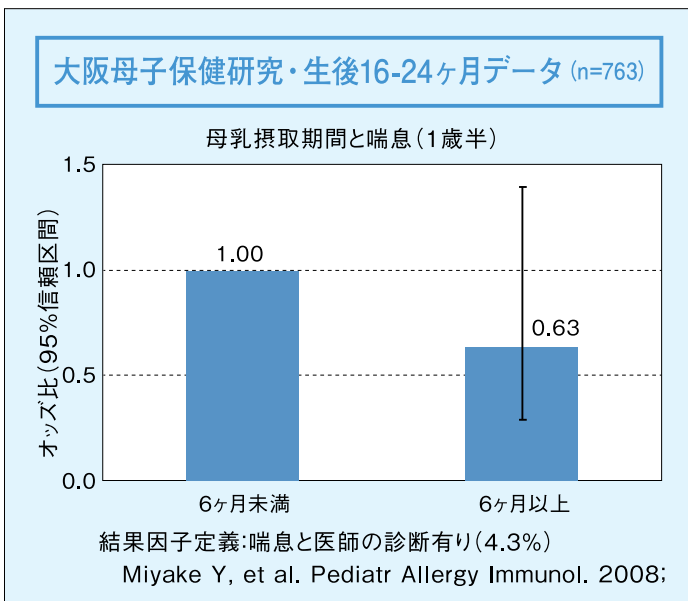
ベースライン調査 平成13年11月~平成15年3月	妊婦1,002名 生活習慣等質問調査票 食事歴法質問調査票
4ヶ月時追跡調査	867組の母子
1歳6ヶ月時追跡調査	763組の母子
2歳6ヶ月時追跡調査	586組の母子
3歳6ヶ月時追跡調査	494組の母子(318組遺伝子)
4歳6ヶ月時追跡調査	480組の母子

現時点で、42編の英文原著論文を創出  
主にアレルギー疾患、口腔疾患、産後うつ病のリスク要因

「大阪母子保健研究」では、妊娠中に食事歴法質問調査票(Diet history questionnaire: DHQ)を用いて、妊婦一人ひとりの食事内容に基づいた栄養の摂取状況に関する詳細な情報を得ました。調査対象者を摂取量に応じて4等分して解析しました。

1002名の妊婦のデータを解析したところ、ダイゼイン(大豆イソフラボンの一種)、海藻、魚介類由来脂肪酸を多く摂取している妊婦でアレルギー性鼻炎の有症率が有意に低下しているという結果が得られました。

また、生後16-24ヵ月のデータでは、母乳摂取期間と喘息との間に有意な関連は認められませんでした。



さらに、妊娠中の栄養摂取と生まれた子のアレルギー疾患リスクとの関連を調べたところ、妊娠中のαリノレン酸やドコサヘキサエン酸、乳製品、カルシウム、ビタミンEの摂取が多いほど、子供(1歳半)の喘鳴のリスクが低下し、また妊娠中のチーズ摂取が多いほど、子供(3歳半)の齲蝕(虫歯)のリスクが低下していることがわかりました。

大阪母子保健研究・生後16-24ヶ月データ (n=763)

総乳製品(牛乳、チーズ、ヨーグルト)摂取との関連

(mg)	喘鳴		アトピー性皮膚炎	
	リスク	補正オッズ比	リスク	補正オッズ比
Q1(43.6)	50/190	1.00	43/190	1.00
Q2(120.8)	50/191	1.04(0.64-1.70)	22/191	0.45(0.25-0.81)
Q3(184.5)	44/191	0.85(0.52-1.40)	38/191	0.94(0.55-1.59)
Q4(280.7)	25/191	0.45(0.25-0.79)	39/191	1.01(0.59-1.73)
p for trend		0.007		0.50

Miyake Y, et al. Eur Respir J. 2010; 35: 1228-1234.

大阪母子保健研究・生後16-24ヶ月データ (n=763)

カルシウム摂取との関連

(mg)	喘鳴		アトピー性皮膚炎	
	リスク	補正オッズ比	リスク	補正オッズ比
Q1(364.8)	46/190	1.00	40/190	1.00
Q2(481.3)	51/191	1.23(0.75-2.03)	35/191	0.89(0.52-1.53)
Q3(571.1)	42/191	1.01(0.60-1.70)	27/191	0.66(0.37-1.18)
Q4(714.4)	30/191	0.57(0.32-0.99)	40/191	1.08(0.63-1.86)
p for trend		0.04		0.99

Miyake Y, et al. Eur Respir J. 2010; 35: 1228-1234.

### ヨーグルトとカルシウムは摂取量の増加にもない妊娠中うつを低減

もうひとつの出生前コホート研究として、2007年に開始した「九州・沖縄母子保健研究」(対象:1757人、期間:妊娠中~8歳)があります。この研究は現在も継続中で、「大阪母子保健研究」と同様の手法で追跡調査を実施しています。

九州・沖縄母子保健研究

ベースライン調査 平成19年4月~平成20年3月	妊婦1,757名 生活習慣等質問調査票(31page) 食事歴法質問調査票(16page)
出生時追跡調査	1,590組の母子
遺伝子検体、口腔検査	1,492組の母子、1,198の母親
4ヶ月時追跡調査	1,527組の母子
1歳時追跡調査	1,430組の母子
2歳時追跡調査	1,362組の母子
3歳時追跡調査	1,305組の母子
4歳時追跡調査	1,264組の母子
5歳時追跡調査	1,201組の母子
6歳時追跡調査	1,040組の母子
7歳時追跡調査	927組の母子
8歳時追跡調査	実施中

現時点で  
英文原著  
論文38編

同研究のベースラインデータを解析すると、妊娠中の魚介類、エイコサペンタエン酸、ヨーグルト、カルシウム、ビタミンD、海藻の摂取が多いほど、妊娠中うつ症状の有症率が低くなることがわかりました。例えば、ヨーグルトとカルシウムは、摂取量が3番目と最も多い群で、妊娠中うつ症状のオッズ比(生じやすさを示す統計学的尺度)が有意に低下するという結果が得られました。

一方、肉類等に多く含まれる飽和脂肪酸の摂取が多いほど、妊娠中うつ症状の有症率が高まりました。

## 疫学研究では日本人のエビデンスの蓄積が重要

「九州・沖縄母子保健研究」では、妊娠中の牛乳摂取が産後うつ症状の予防効果を示唆することを世界で初めて示したとして注目を集めました。

確かに、世界初の疫学研究成果は重要ですが、一つの疫学研究だけでは、結論を出すことはできません。重要なことは、こうした研究を足がかりとして、より多くのエビデンスを蓄積していくことです。それによって、得られた結果は、より確かなエビデンスとして確立されていきます。それが疫学研究の醍醐味ともいえます。

そういう意味では、あらゆる場面で日本人のエビデンスがもっと必要です。日本人のエビデンスは、ものすごく欠乏しています。例えば、日本人と欧米人とは、食習慣や遺伝的背景、生活環境、生活習慣が異なり、当然、結果も異なってくるのです。

先の「九州・沖縄母子保健研究」と「大阪母子保健研究」の結果を比較すると、妊娠中のEPAとDHAの摂取は、アレルギーリスクに対してともに予防的で一致していました。しかし、ビタミンDの摂取は、「九州・沖縄母子保健研究」では、アトピー性皮膚炎のリスクを高めたのに対し、「大阪母子保健研究」の方では、総じて予防的という結果が出ました。このように、国内の疫学研究でさえ、地域や対象者が違えば、結果が異なってくる場合があります。

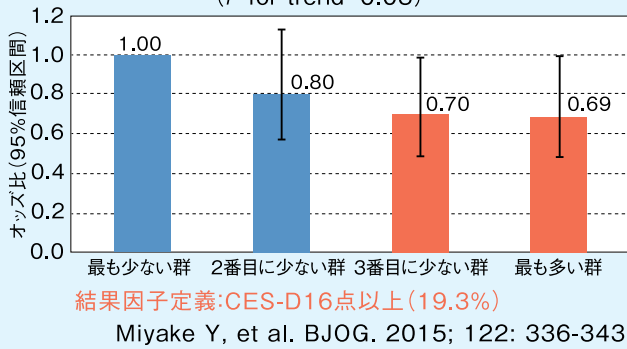
そのような場合は、メタアナリシスという解析手法によって、異なるいくつかの研究結果を、あたかもひとつの研究結果のように統合して扱い、統計解析によって結論を出します。

ただし、メタアナリシスで結論を出したとしても、それは、その時点での結論ということになります。それをより確かなものとして確立していくには、さらにエビデンスを蓄積する必要があります。

いずれにせよ、栄養疫学のエビデンスは、まだ、非常に少なく、特に、健康において食事の影響は非常に大きいと考えておりますので、その部分を追求していきたいと考えています。

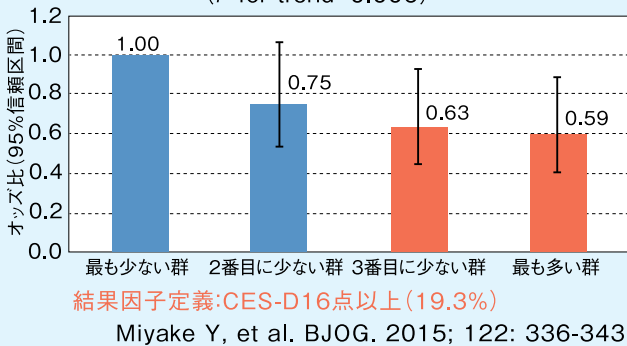
### 九州・沖縄母子保健研究ベースラインデータ (n=1745)

ヨーグルト摂取と妊娠中うつ症状との関連  
(P for trend=0.03)



### 九州・沖縄母子保健研究ベースラインデータ (n=1745)

カルシウム摂取と妊娠中うつ症状との関連  
(P for trend=0.006)



## 妊娠中の牛乳摂取が多いと、産後うつ症状のリスクが低下

産後4ヶ月時追跡調査のデータも活用したところ、妊娠中の牛乳摂取が多いと、産後うつ症状のリスクが低下していました。

牛乳では、特に摂取量が2番目と最も多い群で、有意に産後うつ症状のオッズ比が低下するという結果が得られました。量-反応関係は統計学的に有意ではありませんでした。

### 九州・沖縄母子保健研究・4ヶ月時追跡調査データ (n=1319)

牛乳摂取と産後うつ症状との関連  
(P for trend=0.12)

