

コーヒー、緑茶、紅茶およびカフェイン摂取とうつとの関連：

観察研究の系統的レビューとメタアナリシス

木村安美*

先進国におけるうつの生涯有病率は14.6%に及ぶことが報告されている。我が国においてもうつは増加傾向にあり、患者調査によるうつの総患者数は1993年の13.3万人に対し2011年では70.4万人となっている。近年、うつにおける疫学的知見が蓄積され、食物要因の予防的役割が注目されている。緑茶、コーヒーおよびカフェイン摂取と各種疾患予防との関連が示唆されているが、うつとの関連に関するアウトカムは明らかではない。本研究では、コーヒー、緑茶、紅茶（中国茶を含む）およびカフェイン摂取とうつリスクとの関連を明らかにすることを目的として系統的レビューとメタアナリシスを行った。データベースは、PubMed (MEDLINE)による検索、およびうつの該当文献中の引用文献から適切な研究を選択するマニュアルサーチを行った。関連についての判断は、エビデンスの強さおよび関連の大きさをもとに行った。系統的レビューには12研究が採択された。コーヒーとうつとの関連ではコホート研究、症例対照研究で予防的な関連が認められたが、横断研究では一致した結果は得られていない。緑茶では横断研究において予防的に働くことを示唆する報告がある一方、そのような関連を認めなかった研究もあり、一貫した結果は得られていない。紅茶は、横断研究においてのみ負の関連が報告されている。カフェインでは、強い負の関連を示す横断研究の報告があるが、コホート研究間での結果は一致しない。これらの研究によるメタアナリシスの結果、低摂取群に対する高摂取群の相対危険度（95%信頼区間）は、コーヒー0.81 (0.68-0.97)、緑茶0.68 (0.56-0.82)であった。結論として、コーヒー、緑茶、紅茶、カフェイン摂取とうつとの関連について、予防効果を示唆する研究もあるが一貫した結果は得られていないことが明らかになった。今後の観察研究では、1杯当たりの容量を規定した質問調査の実施や、カフェイン含有量の正確な算出による曝露把握の精度の向上を目指すとともに、うつ評価指標の標準化を図ることにより、研究間の国際比較を視野に入れた堅固なエビデンス構築の必要性が示唆された。

キーワード：カフェイン、コーヒー、緑茶、うつ、システムティックレビュー、メタアナリシス

過去最大規模の健康調査を行った世界の疾病負担研究 (Global Burden of Diseases Injuries, and Risk Factors Study, GBD 2010)¹⁾の結果から、医療の進歩や開発の進展によって食糧不足の解消と死亡率の減少が進展することによる世界人口の大幅な高齢化が進む一方、精神疾患・慢性疼痛・負傷などによる負担や肥満・運動不足などの危険因子を抱えながら多くの人が生きていることが明らかになった。なかでも、精神疾患のひとつであるうつは世界的に公衆衛生上の重要な問題であり、成人における生涯有病率は先進国で14.6%、開発途上国では11.1%に及ぶことが報告されている²⁾。日本でも、患者調査によるうつ病の総患者数は1993年の13.3万人に対し2011年では70.4万人となり、また、1984-2011年における推計患者数の推移からもうつが増加傾向にあることが示されている³⁾(図1)。近年、うつにおける疫学的知見が蓄積され、食物要因の予防的役割が注目されている⁴⁾。世界中で最も一般的に飲用されているコーヒー、紅茶^{5,6)}や、主として日本において飲用されている緑茶に含まれるカフェインは、精神活性物質のひとつとして広く用いられており⁷⁾、ドーパミンの神経伝達やセロトニン放出の促進作用の調節をしているとの報告がある^{8,9)}。コーヒー、紅茶、緑茶およびカフェインのうつに対する予防効果が期待されているが、うつとの関連のアウトカムは明らかではない。今までにいくつかの疫学研究による関連が報告されているが、系統的に検討を行った報告はなく、コーヒー、紅茶、緑茶の飲用自体がうつと関連しているのか、もしくはカフェインがうつと関連しているのかについても明確ではない。そこで本稿では、コーヒー、紅茶、緑茶およびカフェインのうつとの関連について、現在までに国際的に報告されている疫学研究を系統的にレビューすることにより先行研究を要約し知見をまとめ、さらにメタアナリシスにより結果の統合を行うことにより、今後のうつ予防に役立てることを目的として検討を行った。

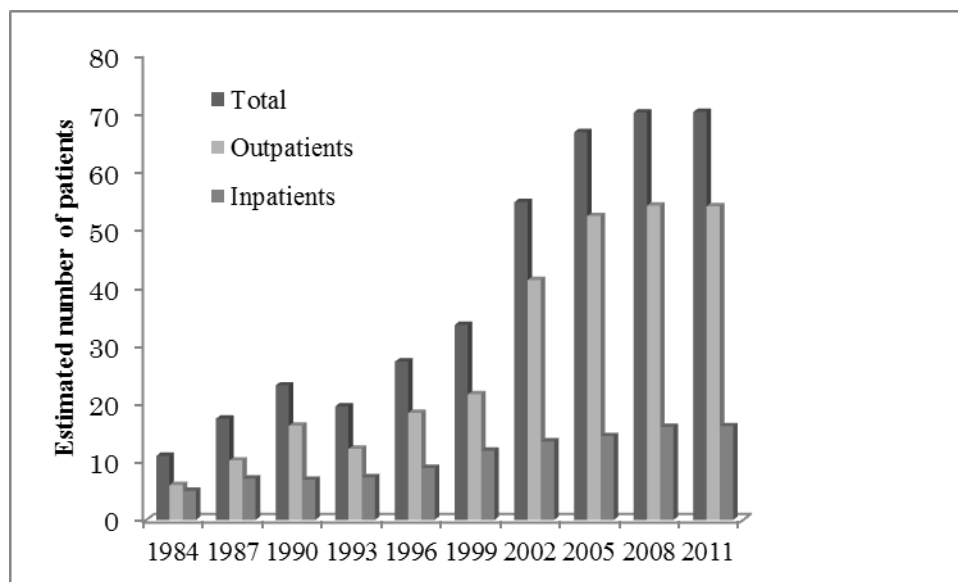


図1. うつ病による推定患者数(総数/外来/入院)の推移1984-2011年 (単位:千人)
 Source: "Patient Survey", Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare
 Note: Figures of 2011 exclude data of Ishinomaki medical area and Kesenuma medical area of Miyagi Prefecture, and Fukushima Prefecture.

方法

関連する疫学研究の検索には、米国国立医学図書館 (National Library of Medicine, NLM)が提供する文献データベース PubMed (MEDLINE)を用いた。論文は検索と同時に、必要な場合には関連する原著論文と総説の参考文献のマニュアルサーチを行った。検索語には、(coffee OR green tea OR tea OR caffeine) AND depressive symptoms AND Epidemiological を用いた。検索における言語制限は設けなかった。コーヒー、紅茶、緑茶およびカフェインについて、同一論文内で複数の曝露要因について検討を行っている研究については、複数の表にそれぞれの飲料の種類またはカフェインとうつとの関連の検討結果を示した。MEDLINE およびマニュアルサーチによるレビュー行程を図2に示す。

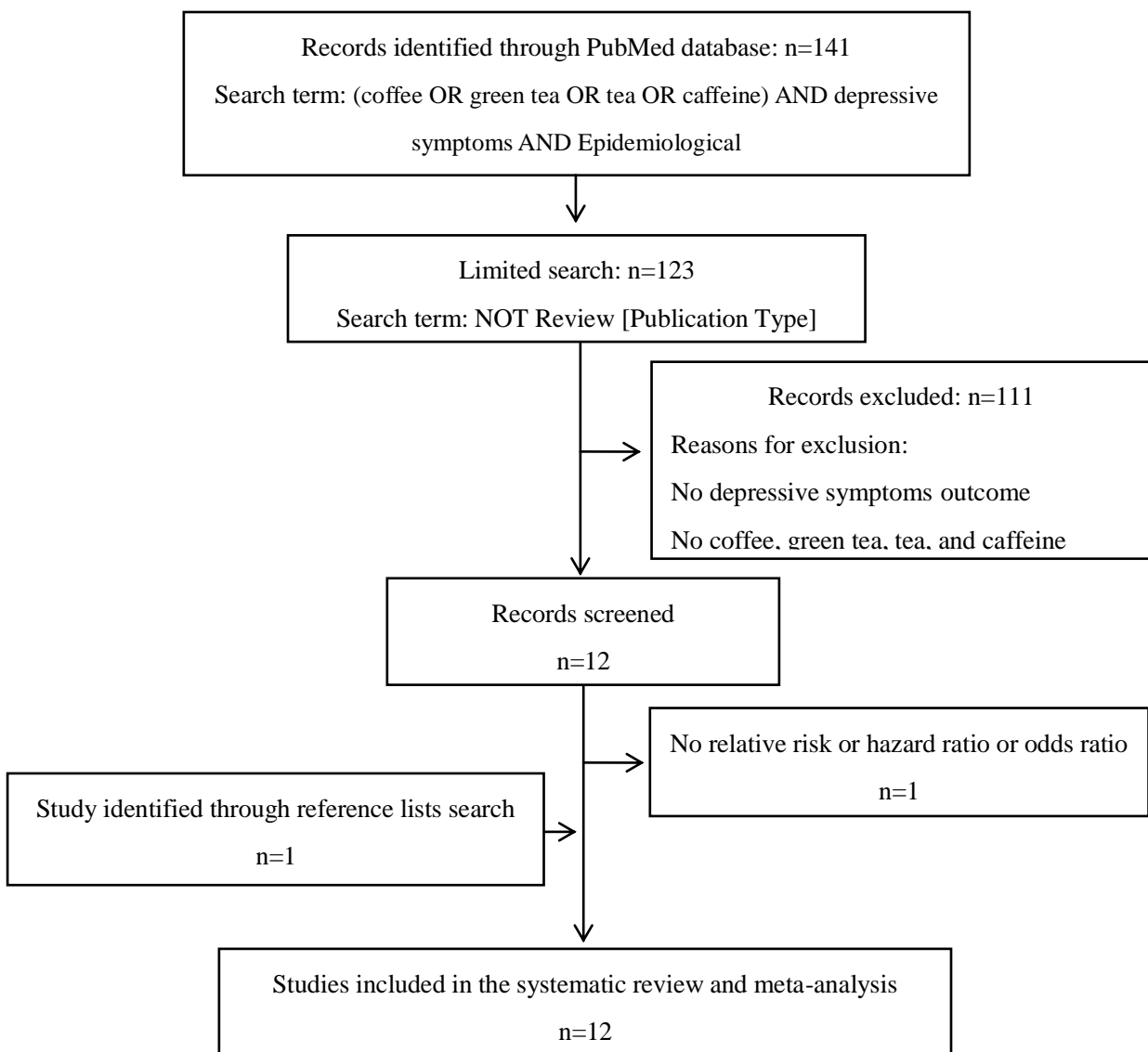


図2. 研究選択のフローチャート

関連論文の選択基準は、コーヒー、紅茶、緑茶、カフェイン摂取とうつとの関連を検討したコホート研究、症例対照研究および横断研究を対象とした。表題と抄録によるスクリーニングの後、フルテキストを入手し、詳細に検討を行い選択する論文を決定した。レビュー論文、および相対危険度、ハザード比、オッズ比による結果が示されていない研究は除外した。

データベース検索およびマニュアルサーチにより最終的に採択された論文は、著者、発行年、国、性別、対象者数、研究デザイン、追跡年数(コホート研究)、年齢、相対危険度 (Relative Risk: RR)、ハザード比 (Hazard Ratio: HR) (コホート研究)、またはオッズ比 (Odds Ratio: OR) (症例対照研究、横断研究)、リスク推定値の95%信頼区間、調整要因を表に整理した。各論文の結果は、コーヒー、紅茶、緑茶、カフェインに分類し、刊行年により並べ替え、要約して表にまとめた。

各疫学研究における相対危険度、ハザード比またはオッズ比により関連の大きさおよびエビデンスの強さを評価した。検討に用いる研究は、フルテキストから関連するデータを抽出して検討を行った。さらに、これらの研究を用いてランダム効果モデルを用いたメタアナリシスを行った¹⁰⁾。メタアナリシスは STATA (version 13.1; Stata Corp, College Station, TX, USA) の'metan'コマンドを用いた¹¹⁾。OR は RR と同様として扱い¹²⁾、不均一性の程度を示すために I^2 を算出した。その判定は、0%は不均一性が認められなかったことを示し、大きな値は高い不均一性が認められたことを表している¹³⁾。

結 果

研究選択のフローチャートを図2に示した。データベース検索により141件が抽出され、これらの表題および抄録から、アウトカムがうつ以外、および曝露要因がコーヒー、紅茶、緑茶、カフェイン以外の研究を除き、12件を採択論文とした。そのうち、結果がオッズ比、相対危険度、またはハザード比により示されていない1研究を除外し、マニュアルサーチにより抽出された1件を加え、最終採択論文は12件となった。内訳は、横断研究¹⁴⁻²²⁾が最も多く9件、次いでコホート研究2件^{23,24)}、症例対照研究は1件²⁵⁾であった。また、同一論文中でコーヒー、緑茶、紅茶、カフェインのうち複数の曝露要因の検討を行った研究が6件あった。コーヒー、緑茶、紅茶、カフェインとうつとの関連の強さおよび各論文の詳細をエビデンステーブル(表1-表4)に示した。その内訳はコーヒー5件^{14, 15, 23-25)}(表1)、緑茶4件¹⁵⁻¹⁸⁾(表2)、紅茶5件^{14, 19, 20, 23, 25)}(表3)、カフェイン6件^{15, 16, 21-24)}(表4)であった。

刊行年はすべて2005年以降であり、2005年が3件^{14, 16, 19)}、2009年が3件^{17, 18, 21)}、2010年が2件^{19, 23)}、2011年が1件²⁴⁾、2013年が2件^{15, 20)}、2014年が2件^{22, 25)}であった。対象者はすべて20歳以上の成人であり、そのうち65歳以上の高齢者を対象とした研究は3件^{18, 20, 22)}であった。対象者数は、26万人以上を対象とした大規模研究²⁵⁾から380人¹⁶⁾の研究まで、研究間の規模の差異がみられた。

コーヒー、緑茶、紅茶、カフェインとうつとの関連

表 1. コーヒーとうつとの関連のエビデンステーブル

References	Study period Study design	Study population			Exposure	Results	Control of confounding
		Sex	Number of subjects	Age (years)			
Hintikka (14) Finland 2005	Cross- sectional study	Men and women	2,011	Mean age Daily coffee drinkers 45.2 Others 44.1	No daily coffee drinking vs. daily coffee drinking	OR 0.90 (0.54-1.50)	Age, sex, current daily smoking, alcohol consumption patterns, marital status, employment status, length of basic education, having vocational training, economic hardship, poor subjective health, frequency of eating lake fish, sea fish, fresh fish, fresh vegetables, boiled vegetables and fruits, use of multivitamin pills and fish oil capsules
Ruusunen (23) Finland 2010	1984-2006 17.5 years follow-up Cohort study	Men	2,232	Mean age 53	None vs. Heavy (>813 ml/d)	RR 0.25 (0.07-0.91)	Age, examination years, socio-economic status, smoking, alcohol consumption, maximal oxygen uptake, body mass index, daily intake of folate and PUFA, Human Population Laboratory Depression Scale Scores
Lucas (24) US 2011	1996-2006 10 years follow-up Cohort study	Women	50,739	Mean age 63	Caffeinated coffee ≤1 cup/wk vs. ≥4 cups/d	RR 0.80 (0.64-0.99)	Age; interval; total energy intake; current menopausal hormones; smoking status; body mass index; physical activities; marital status; not involved in church, volunteer, or community group; retired; reported diagnosis of diabetes mellitus, cancer, high blood pressure, or myocardial infarction or angina; and Mental Health Index score in 1996
Pham (15) Japan 2013	Cross- sectional study	Men and Women	537	Age range 20-68	<1 cup/d vs. ≥2 cups/d	OR 0.61 (0.38-0.98)	Age, sex, workplace, history of cancer, CVD, diabetes mellitus or chronic hepatitis, marital status, living status, overtime work, job position, occupational physical activity, non-occupational physical activity, current smoking, alcohol drinking, body mass index, n-3 PUFA intake, log-transformed red meat intake, log-transformed vegetable and fruit consumption, green tea consumption, log-transformed serum CRP concentrations, and log-transformed serum folate concentration
Guo (25) US 2014	1995-2006 Case-control study	Men and Women	263,923	Mean age (baseline) 61	None vs. ≥4 cups/d	OR 0.90 (0.83-0.98)	Age at baseline, sex, race, education, marital status, smoking, alcoholic beverage intake, physical activity, body mass index, and energy intake

RR: Relative risk, OR: Odds ratio

表 2. 緑茶とうつとの関連のエビデンステーブル

References	Study period Study design	Study population			Exposure	Results	Control of confounding
		Sex	Number of subjects	Age (years)			
Shimbo (16) Japan 2005	Cross-sectional study	Men and Women	380	20-69 years	<1 cup/d vs. ≥5 cups/d	OR Men 0.78 (0.47-1.29) Women 0.77 (0.51-1.14)	Age, area, daily caffeine intake, perceived mental stress and number of things done for health
Hozawa (17) Japan 2009	2006 Cross-sectional study	Men and Women	42,093	≥40 years	<1 cup/d vs. >5 cups/d	OR 0.80 (0.70-0.91)	Age, sex, history of hypertension, diabetes mellitus, stroke, myocardial infarction, cancer, smoking status, alcohol consumption, body mass index, time spent walking, volume of rice intake, frequency of consumption of miso soup, red meat, chicken, fish, green and yellow vegetable, soy product, fruit, coffee, black tea, oolong tea and social support
Niu (18) Japan 2009	Cross-sectional study	Men and Women	1,058	≥70 years	≤1 cup/d vs. ≥4 cups/d	OR 0.56 (0.39-0.81) GDS ¹⁾ ≥11* 0.48 (0.31-0.75) GDS ≥14**	Age, sex, body mass index, hypertension, diabetes, history of cardiovascular diseases, cancer, or arthritis, high C-reactive protein, history of smoking and drinking habits, physical activity, cognitive status, impaired instrumental activities of daily living, self-reported body pain, educational level, living alone, marital status, serum albumin concentration, total energy intake, intakes per 2000 kcal of energy intake as protein and folate, black or oolong tea consumption, and coffee consumption
Pham (15) Japan 2013	Cross-sectional study	Men and Women	537	Age range 20-68	≤1 cup/d vs. ≥4 cup/d	OR 0.54 (0.29-1.00)	Age, sex, workplace, history of cancer, CVD, diabetes mellitus or chronic hepatitis, marital status, living status, overtime work, job position, occupational physical activity, non-occupational physical activity, current smoking, alcohol drinking, body mass index, n-3 PUFA intake, log-transformed red meat intake, log-transformed vegetable and fruit consumption, coffee consumption, log-transformed serum CRP concentrations, and log-transformed serum folate concentration

¹⁾GDS: 30-item Geriatric Depression Scale with 2 cutoffs; 11 (mild and severe depressive symptoms) * and 14 (severe depressive symptoms) **. OR: Odds ratio

コーヒー、緑茶、紅茶、カフェインとうつとの関連

表 3. 紅茶とうつとの関連のエビデンステーブル

References	Study period Study design	Study population			Exposure	Results	Control of confounding
		Sex	Number of subjects	Age (years)			
Hintikka (14) Finland 2005	Cross-sectional study	Men and women	2,011	Mean age Daily tea drinkers 45.2 Others 44.1	No daily tea drinking vs. daily tea drinking	OR 0.47 (0.27-0.83)	Age, sex, daily coffee drinking, current daily smoking, alcohol consumption patterns, marital status, employment status, length of basic education, having vocational training, economic hardship, poor subjective health, frequency of eating lake fish, sea fish, fresh fish, fresh vegetables, boiled vegetables and fruits, use of multivitamin pills and fish oil capsules
Ruusunen (23) Finland 2010	1984-2006 17.5 years follow-up Cohort study	Men	2,232	Mean age 53	Non-tea drinker vs. tea drinker	RR 1.40 (0.78-2.51)	Age, examination years, socio-economic status, smoking, alcohol consumption, maximal oxygen uptake, body mass index, daily intake of folate and PUFA, Human Population Laboratory Depression Scale Scores
Chen (19) China 2010	Cross-sectional study	Women	1,399	Mean age (diagnosis) 53.7	None vs. >100 g/mo ¹⁾	OR 0.39 (0.19-0.84)	Age at diagnosis, education, income, marital status, exercise, comorbidity, menopausal symptoms, relapse/metastasis, radiotherapy, and quality of life
Feng (20) China 2013	Cross-sectional study	Men and women	1,368	Mean age 68.6	No or irregular tea consumption vs. daily tea consumption	OR 0.58 (0.42-.80)	Age, sex, education, leisure activities, number of comorbidities, and Mini-Mental State Examination score, history of stroke, history of transient ischemic attack, and presence of cardio plaque
Guo (25) US 2014	1995-2006 Case-control study	Men and Women	263,923	Mean age (baseline) 61	None vs. ≥4 cups/d	OR Iced tea 0.91 (0.82-1.00) Hot tea 1.10 (0.92-1.31)	Age at baseline, sex, race, education, marital status, smoking, alcoholic beverage intake, physical activity, body mass index, and energy intake

¹⁾ 100 g dried tea leaves/month, tea consumption amount post diagnosis

RR: Relative risk, OR: Odds ratio

表 4. カフェイン摂取とうつとの関連のエビデンステーブル

References	Study period Study design	Study population			Exposure	Results	Control of confounding
		Sex	Number of subjects	Age (years)			
Shimbo (16) Japan 2005	Cross-sectional study	Men and Women	380	Age range 20-69	100 mg	OR Men 0.74 (0.53-1.05) Women 1.26 (1.01-1.56)	Age, area, daily caffeine intake, perceived mental stress and number of things done for health
Smith (21) UK 2009	Cross-sectional study	Men and women	3,223	49.6	None vs. >260 mg/d	OR 0.12 (0.1-0.2)	Age, sex, education, smoking status, alcohol consumption
Ruusunen (23) Finland 2010	1984-2006 17.5 years follow-up Cohort study	Men	2,232	Mean age 53	<425 mg/d vs. >781 mg/d	RR 0.85 (0.34-2.15)	Age, examination years, socio-economic status, smoking, alcohol consumption, maximal oxygen uptake, body mass index, daily intake of folate and PUFA, Human Population Laboratory Depression Scale Scores
Lucas (24) US 2011	1996-2006 10 years follow-up Cohort study	Women	50,739	Mean age 63	<100 mg/d vs. ≥550 mg/d	RR 0.80 (0.68-0.95)	Age; interval; total energy intake; current menopausal hormones; smoking status; body mass index; physical activities; marital status; not involved in church, volunteer, or community group; retired; reported diagnosis of diabetes mellitus, cancer, high blood pressure, or myocardial infarction or angina; and Mental Health Index score in 1996
Pham (15) Japan 2013	Cross-sectional study	Men and Women	537	Age range 20-68	≤100 mg/d vs. >291 mg/d	OR 0.57 (0.30-1.05)	Age, sex, workplace, history of cancer, CVD, diabetes mellitus or chronic hepatitis, marital status, living status, overtime work, job position, occupational physical activity, non-occupational physical activity, current smoking, alcohol drinking, body mass index, n-3 PUFA intake, log-transformed red meat intake, log-transformed vegetable and fruit consumption, green tea consumption, log-transformed serum CRP concentrations, and log-transformed serum folate concentration

コーヒー、緑茶、紅茶、カフェインとうつとの関連

Ritchie (22) France 2014	Cross-sectional study Longitudinal study	Men and women	1,193	65 years and over	None vs. caffeine ≥ 3 cups	OR Men 0.94 (0.76-1.18) Women 0.92 (0.80-1.06) HR Men, 0.85 (0.66-1.08) Women 0.86 (0.74-1.01)	Age, center, education, cardiovascular pathologies, respiratory pathologies, hypertension, body mass index, HDL cholesterol, triglycerides, mobility, and baseline diabetes
-----------------------------------	---	------------------	-------	----------------------	---------------------------------------	---	---

RR: Relative risk, OR: Odds ratio

1) コーヒーとうつ

コーヒー摂取とうつに関する研究 5 件を表 1 に示す。日本の 1 研究を除き、すべて欧米における研究である。うちコホート研究 2 件の追跡期間は 10~17 年で、Ruusunen²³⁾らによる中年男性を対象としたフィンランドの研究では、コーヒーを飲まない群に比較し、1 日 813ml 以上摂取する群では、多変量調整後の相対危険度が 0.25 (95%信頼区間 0.07-0.91)と大きく有意な低下みられた。同様に、Lucas²⁴⁾らによるアメリカ人女性を対象とした研究でも、カフェイン入りコーヒー飲用が 1 週間に 1 杯以下に比較し、1 日 4 杯以上摂取する群でのリスク低下 0.80 (95%信頼区間 0.64-0.99)を認めた。また、Guo²⁵⁾らによるアメリカ人高齢者 26 万人余りを対象とした症例対照研究においても、オッズ比が 0.90 (95%信頼区間 0.83-0.98)と有意な負の関連が認められている。横断研究では、Pham¹⁵⁾らによる日本人職域集団を対象とした研究ではオッズ比 0.61 (95%信頼区間 0.38-0.98)と負の関連が報告されているが、Hintikka¹⁴⁾らのフィンランドの一般住民を対象とした研究では、毎日のコーヒー飲用によるオッズ比は 0.90 (95%信頼区間 0.54-1.50)と関連は認められていない。

2) 緑茶とうつ

表 2 に緑茶摂取とうつに関する論文を示す。これらはすべて日本における横断研究である。4 研究のうち関連の認められた研究は 2 研究^{17, 18)}では、1 日当たり緑茶を 1 杯以下と比較し、4-5 杯以上飲む場合のリスク低下が示されている。4 研究のうち 3 研究で男女一括での解析を行っており、男性、女性を分けて解析を行った Shimbo¹⁶⁾らは、緑茶を 1 日 1 杯未満に比較し、5 杯以上の摂取では男性でオッズ比 0.78 (95%信頼区間 0.47-1.29)、女性で 0.77 (95%信頼区間 0.51-1.14)と関連が認められなかったことを報告している¹⁶⁾。一方、Hozawa¹⁷⁾らは 1 日 1 杯未満に比較し、5 杯以上での多変量調整オッズ比 0.80 (95%信頼区間 0.70-0.91)と有意な低下を報告している。同様に、Niu¹⁸⁾らは 1 日 1 杯以下に比較し 4 杯以上でオッズ比 0.56 (95%信頼区間 0.39-0.81; mild and severe depressive symptoms)と負の関連がみられているのに対し、職域集団を対象とした Pham¹⁵⁾らの研究では関連の認められなかったことが報告されている (オッズ比 0.54; 95%信頼区間 0.29-1.00)。

3) 紅茶とうつ

紅茶 (中国茶を含む) 摂取とうつに関する論文を表 3 に示す。論文内に茶の種類についての記述はないが、

中国の2研究^{19, 20)}については発酵茶の中でも中国茶による検討であると推測される。研究デザイン別にみると、横断研究^{14, 19, 20)}では予防的な関連が認められているのに対し、コホート研究²³⁾と症例対照研究²⁵⁾では関連が認められていない。Hintikka¹⁶⁾らによるフィンランドの横断研究では、紅茶を毎日飲用しない群に比較し、毎日飲用する群におけるリスク低下が示されている (オッズ比 0.47; 95%信頼区間 0.27-0.83)。一方、Ruusunen²³⁾らは同様にフィンランドでのコホート研究において17.5年間の追跡を行った結果、関連が認められなかった (オッズ比 1.40; 95%信頼区間 0.78-2.51)。アメリカの高齢者を対象としたGuo²⁵⁾らは、アイスティーとホットティーに分けて検討を行った結果、アイスティーではオッズ比 0.91 (95%信頼区間 0.82-1.00) と有意ではないものの低下傾向がみられたが、ホットティーではオッズ比 1.10 (95%信頼区間 0.92-1.31) と関連は認められていない。中国の研究では、Chen¹⁹⁾らは1か月間に乾燥茶葉 100g を超える茶の摂取は、なしの群に比較しオッズ比の大きく有意な低下 0.39 (95%信頼区間 0.19-0.84)を示し、またFeng²⁰⁾らは毎日茶を摂取する群では、摂取なしまたは不規則に摂取する群に比較しオッズ比 0.58 (95%信頼区間 0.42-0.80)と共に有意な負の関連を報告している。

4) カフェインとうつ

カフェイン摂取とうつに関する論文を表4に示す。6研究中2研究で予防的関連が報告されている。コホート研究では、アメリカのLucas²⁴⁾らは1日100mg未満に比較し550mg以上では相対危険度が0.80 (95%信頼区間 0.68-0.95)と有意な減少を報告しているが、フィンランドのRuusunen²³⁾らの研究ではカフェイン摂取量が1日425mg未満と781mgとの比較における関連は認められていない (オッズ比 0.85 95%信頼区間 0.34-2.15)。横断研究では、イギリスのSmith²¹⁾らは摂取なしに比較し1日260mgを超える群ではオッズ比0.12 (95%信頼区間 0.1-0.2)と大きく有意な低下を報告している。しかし、フランスのRitchie²²⁾らは同一研究中で横断的および縦断的検討を行った結果、カフェイン3杯以上で摂取なしに比較し男性がオッズ比0.94 (95%信頼区間 0.76-1.18)、女性0.92 (95%信頼区間 0.80-1.06)、ハザード比が男性0.85 (95%信頼区間 0.66-1.08)、女性0.86 (95%信頼区間 0.74-1.01)と両者の検討ともに関連は認められなかった。また、日本における2研究^{15, 16)}においても、1日100mg以下に比較し291mg以上¹⁵⁾、または1日100mg¹⁶⁾のカフェイン摂取のオッズ比は、それぞれ0.57 (95%信頼区間 0.30-1.05)¹⁵⁾、男性0.74 (95%信頼区間 0.53-1.05)、女性1.26 (95%信頼区間 1.01-1.56)¹⁶⁾であり、関連は報告されていない。

5) メタアナリシスによるうつとの関連

メタアナリシスの結果を図3に示す。コーヒー、緑茶、紅茶、カフェインの高摂取群と低摂取群における統合された相対危険度は、コーヒー 0.81 (95%信頼区間 0.68-0.97)、緑茶については 0.68 (95%信頼区間 0.56-0.82)と予防的な関連を示しているのに対し、紅茶 0.79 (95%信頼区間 0.61-1.03)とカフェイン 0.59 (95%信頼区間 0.31-1.13)では関連は認められなかった。また、異質性の統計学的検定では、コーヒー $I^2=42.8\%$ ($p=0.14$)、緑茶は $I^2=40.1\%$ ($p=0.14$)で中等度の異質性を示し、紅茶 $I^2=79.2\%$ ($p<0.01$)、およびカフェイン $I^2=96.2\%$ ($p<0.01$)では、非常に高い統計学的異質性が認められた。

コーヒー、緑茶、紅茶、カフェインとうつとの関連

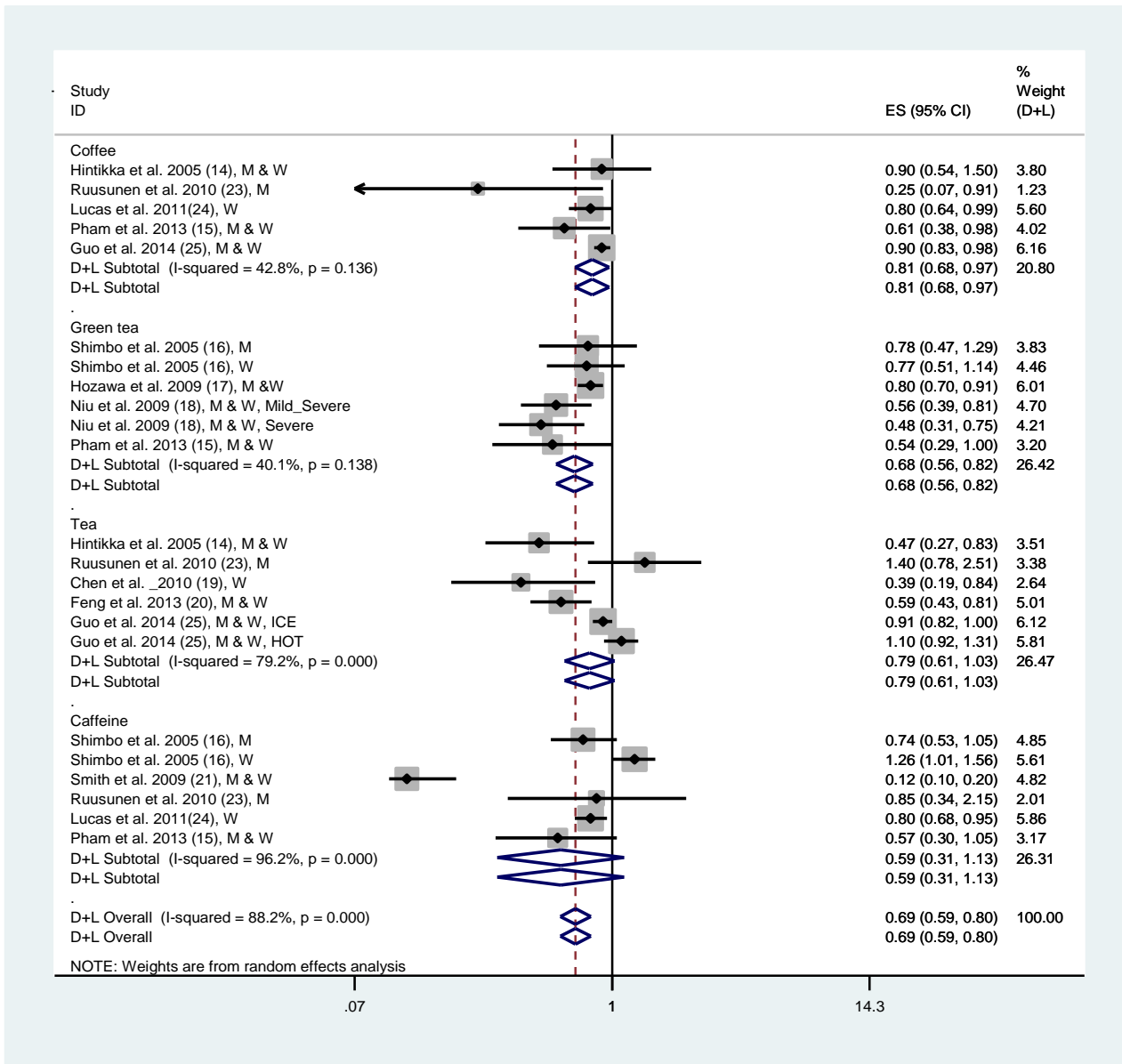


図3. メタアナリシスによるコーヒー、緑茶、紅茶、カフェインとうつとの関連

ID, identification; CI, confidence interval; M, men; W, women, RR, relative risk.

考 察

コーヒー、緑茶、紅茶、カフェインとうつとの関連について系統的レビューを行った結果、複数の研究から負の関連が報告されたことから、コーヒー、緑茶、紅茶、カフェイン摂取による予防効果が期待される。しかしながら、これらの論文を通覧すると一部の研究で関連が認められている反面、関連の認められない研究もあり、一貫性がみられない。また、これらの研究のメタアナリシスを行った結果、コーヒーおよび緑茶における予防的関連が認められ、同時に中等度の統計学的異質性が示された。一方、紅茶、カフェインでは

関連が認められなかった。

研究結果に一貫性のみられない理由について考察する。コーヒー、緑茶、紅茶の摂取量の把握には、多くの研究で食物摂取頻度調査法^{17,19,24,25}、または食事歴法^{15,18}が用いられている。しかしながら、緑茶摂取量の評価に用いられた食物摂取頻度調査票と3日間食事記録との相関係数は、男性0.71、女性0.53であり、女性における妥当性は高くない¹⁷。また、アメリカ人女性を対象とした大規模コホート研究では、カップのサイズの個人差やコーヒーの淹れ方により差が生じることが指摘されている²⁴。さらに、カフェイン摂取とうつとの強い負の関連を報告した研究では、カフェイン摂取に関する測定が不正確である可能性が報告されている²¹。実際に、一部の研究（緑茶、コーヒーの1カップのサイズを女性150ml、男性171mlと規定¹⁵、コーヒー摂取量を容量(ml)で表記²³、緑茶1杯100mlと規定¹⁷)を除き、大部分の研究では曝露要因の正確な把握に必要なカップのサイズや摂取量に関する記述が見当たらない。これにより、コーヒー、緑茶、紅茶の摂取量の見積りに関する誤分類を招く可能性がある。さらに、カフェイン量の計算に用いる含有量が異なる。例えば、150mlあたりのカフェイン含有量が緑茶30mg、紅茶45mg、コーヒー90mg¹⁶は、他研究における100mlあたり緑茶20mg、コーヒー60mgでの計算¹⁵と一致するが、100mlあたりのカフェイン含有量がコーヒー100mg、紅茶40mg²³は一致していない。これは、コーヒー、緑茶、紅茶からのカフェイン摂取量の正確な把握ができない原因となる。今後は正確なカップ1杯当たりの容量を規定したうえでの質問調査の実施や、カフェイン含有量の正確な評価による曝露把握の精度の向上を目指す必要があると考えられる。

今回の系統的レビューに採択された12研究で用いられたうつの評価指標は10種類に及び、複数の研究で用いられていたCenter for Epidemiologic studies Depression (CES-D) Scale^{15,19}以外は、すべてうつの評価指標の種類が異なる。用いられたうつ指標はBeck Depression Inventory¹⁴、Human Population Laboratory (HPL) Depression Scale²³、Mental Health Index (MHI) questionnaire²⁴、Japanese version of the General Health Questionnaire (GHQ 12)¹⁶、Kessler psychological distress scale (K6)¹⁷、Geriatric Depression Scale (GDS)¹⁸、Geriatric Depression Scale²⁰、Hospital Anxiety and Depression Scale²¹であり、各指標の質問項目数も異なる。さらに、1研究で2種類のうつ指標 (CES-D または Mini-International Neuropsychiatry Interview (MINI))を精神障害の診断・統計マニュアル (DSM-IV)に従って診断)を用いた研究²²や、評価指標を用いず医師によりうつと診断されたか否かを調査票中での自己申告により判定を行った²⁵研究もある。これらのことから、研究に用いられたうつの指標や評価方法が結果へ影響を及ぼしている可能性がある。今後の研究ではうつ指標の標準化を図り、研究間の国際比較が可能なエビデンスの蓄積が重要であると考えられる。

結果の解釈の注意点として、研究間の曝露要因の量の違いについても考慮する必要がある。欧米の研究^{24,25}におけるコーヒーでの最高摂取量は1日4杯であるのに対し、日本の研究²⁵では2杯以上である。また、レファレンスを摂取なし(0ml)としている研究^{19,21-23,25}がある一方、1日1杯以下^{15-18,24}とした研究や、毎日のコーヒー、紅茶の飲用習慣の有無により分類^{14,20}している研究もある。また、カフェイン摂取量のレファレンスを摂取なし(0mg)とする研究^{21,22}や1日あたり100mg以下とする研究^{15,24}が大部分を占めているのに対し、1日あたり425mg未満とする研究²³もあり、研究間の差が認められる。そのため、比較する要因曝露量の違いが結果の違いに影響を与えている可能性がある。さらに、メタアナリシスでの不均一性の検定に

において中等度の統計学的異質性が検出されていることから、研究間の結果のばらつきに考慮の上で、メタアナリシスにおけるコーヒー、緑茶の予防的な関連について慎重に解釈をする必要があると考えられる。

コーヒーや緑茶がうつ予防効果を発揮するメカニズムについては明らかではないが、以下のような生化学的な役割による説明が考えられる。緑茶はカテキンを主とするポリフェノールが豊富に含まれ²⁶⁾、ストレスを受けた際に分泌され、うつに関連すると考えられるコルチゾール、コルチコトロピンを減少させる役割を持つ²⁷⁾との報告がある。さらに、緑茶にはビタミン B₁ が豊富に含まれ²⁶⁾、抗酸化活性が高い²⁸⁾ことも予防的に働く要因のひとつと考えられている。また、コーヒーにはクロロゲン酸やコーヒー酸を含むフェノール化合物が豊富に含まれ²⁹⁾、それらの抗酸化作用は、*in vitro*³⁰⁾と *in vivo*³¹⁾の両方で認められている。さらに、コーヒーや緑茶に多く含まれるカフェインは、ドーパミン作動性神経伝達物質の修飾を通して興奮性神経伝達物質を増加させ⁹⁾、アセチルコリンとセロトニンの放出を促進する⁸⁾との報告がある。本研究の強みとして、網羅的な論文収集を目指し、データベースによる検索とともにマニュアルサーチを並行して行ったことがある。検索式によるデータベース検索により抽出されなかった論文について、注意深く関連する原著論文と総説の参考文献を調べた。しかし、限界点としてマニュアルサーチにより見落とされた論文がある可能性もあり、すべて網羅的に論文収集ができたかは不明である。また、系統的レビューに含めた論文の結果は、発表バイアスがあった可能性は否定できない。今後の観察研究では、正確な摂取量の見積りが可能な質問調査の実施や、カフェイン含有量の正確な把握を行うことにより、曝露把握の精度の向上を目指すとともに、うつ指標の標準化を図ることにより、研究間の国際比較を視野に入れた堅固なエビデンスの構築が必要と考えられる。

謝 辞

最後に、統計解析に関して貴重なご助言をいただきました岡山理科大学総合情報学部 山本英二教授および岡山大学大学院医歯薬総合研究科 鈴木越治助教に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Collaboration, G. C. GBD 2010 country results: a global public good. *Lancet*, **381**, 965-70 (2013).
- 2) Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., de Girolamo, G., et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med*, **9:90** (2011).
- 3) Patient Survey 2011 (Disease and Injury) Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare 2011.
- 4) Murakami, K., and Sasaki, S. Dietary intake and depressive symptoms: a systematic review of observational studies. *Mol. Nutr. Food Res.*, **54**, 471-488 (2010).
- 5) Serafini, M., Del Rio, D., Yao, D. N., Bettuzzi, S., and Peluso, I. Health Benefits of Tea. *CRC Press*: Boca Raton, 2011.
- 6) Butt, M. S., and Sultan, M. T. Coffee and its consumption: benefits and risks. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **51**,

- 363-373 (2011).
- 7) Broderick, P., and Benjamin, A. B. Caffeine and psychiatric symptoms: a review. *J. Okla State Med. Assoc.*, **97**, 538-542. (2004).
 - 8) Ferre, S., Ciruela, F., Borycz, J., Solinas, M., Quarta, D., Antoniou, K., et al. Adenosine A1-A2A receptor heteromers: new targets for caffeine in the brain. *Front. Biosci.*, **13**, 2391-2399. (2008).
 - 9) Ferre, S. An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J. Neurochem.*, **105**, 1067-1079 (2008).
 - 10) DerSimonian, R., and Kacker, R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. *Contemp. Clin. Trials*, **28**, 105-114 (2007).
 - 11) Harris, R. J., and Bradburn, M. J. Meta: fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J.*, **8**, 3-28 (2008).
 - 12) Rothman, K. J., Greenland, S., and Lash, T. L. *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.
 - 13) Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., and Altman, D. G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, **327**, 557-560 (2003).
 - 14) Hintikka, J., Tolmunen, T., Honkalampi, K., Haatainen, K., Koivumaa-Honkanen, H., Tanskanen, A., et al. Daily tea drinking is associated with a low level of depressive symptoms in the Finnish general population. *Eur. J. Epidemiol.*, **20**, 359-363 (2005).
 - 15) Pham, N. M., Nanri, A., Kurotani, K., Kuwahara, K., Kume, A., Sato, M., et al. Green tea and coffee consumption is inversely associated with depressive symptoms in a Japanese working population. *Public Health Nutr.*, **17**, 625-633 (2014).
 - 16) Shimbo, M., Nakamura, K., Jing Shi, H., Kizuki, M., Seino, K., Inose, T., et al. Green tea consumption in everyday life and mental health. *Public Health Nutr.*, **8**, 1300-1306 (2005).
 - 17) Hozawa, A., Kuriyama, S., Nakaya, N., Ohmori-Matsuda, K., Kakizaki, M., Sone, T., et al. Green tea consumption is associated with lower psychological distress in a general population: the Ohsaki Cohort 2006 Study. *Am. J. Clin. Nutr.*, **90**, 1390-1396 (2009).
 - 18) Niu, K., Hozawa, A., Kuriyama, S., Ebihara, S., Guo, H., Nakaya, N., et al. Green tea consumption is associated with depressive symptoms in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.*, **90**, 1615-22 (2009).
 - 19) Chen, X., Lu, W., Zheng, Y., Gu, K., Chen, Z., Zheng, W., et al. Exercise, tea consumption, and depression among breast cancer survivors. *J. Clin. Oncol.*, **28**, 991-998 (2010).
 - 20) Feng, L., Yan, Z., Sun, B., Cai, C., Jiang, H., Kua, E. H., et al. Tea consumption and depressive symptoms in older people in rural China. *J. Am. Geriatr. Soc.*, **61**, 1943-1947 (2013).
 - 21) Smith, A. P. Caffeine, cognitive failures and health in a non-working community sample. *Hum. Psychopharmacol.*, **24**, 29-34 (2009).
 - 22) Ritchie, K., Ancelin, M. L., Amieva, H., Rouaud, O., and Carriere, I. The association between caffeine and

- cognitive decline: examining alternative causal hypotheses. *Int. Psychogeriatr.*, **26**, 581-590 (2014).
- 23) Ruusunen, A., Lehto, S. M., Tolmunen, T., Mursu, J., Kaplan, G. A., and Voutilainen, S. Coffee, tea and caffeine intake and the risk of severe depression in middle-aged Finnish men: the Kuopio Ischaemic heart disease risk factor study. *Public Health Nutr.*, **13**, 1215-1220 (2010).
- 24) Lucas, M., Mirzaei, F., Pan, A., Okereke, O. I., Willett, W. C., O'Reilly, E. J., et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Arch. Intern Med.*, **171**, 1571-1578 (2011).
- 25) Guo, X., Park, Y., Freedman, N. D., Sinha, R., Hollenbeck, A. R., Blair, A., et al. Sweetened beverages, coffee, and tea and depression risk among older US adults. *PLoS One*, **9**, e94715 (2014).
- 26) Liao, S., Kao, Y.H., and Hiipakka, R. A.. Green tea: biochemical and biological basis for health benefits. *Vitam. Horm.*, **62**, 1-94 (2001).
- 27) Belmaker, R. H., and Agam, G. Major depressive disorder. *N. Engl. J. Med.*, **358**, 55-68 (2008).
- 28) Crespy, V., and Williamson, G. A review of the health effects of green tea catechins in in vivo animal models. *J. Nutr.*, **134**, 3431S-3440S (2004).
- 29) Higdon, J. V., and Frei, B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **46**, 101-123 (2006).
- 30) Scalbert, A., and Williamson, G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.*, **130**, 2073S-2085S. (2000).
- 31) Natella, F., Nardini, M., Giannetti, I., Dattilo, C., and Scaccini, C. Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 6211-6216 (2002).

Annu. Rep. Fac. Life Sci. Biotechnol., Fukuyama Univ. (13), 21-36 (2014)

**Association between depression and coffee, green tea, tea and caffeine intake:
Systematic review and meta-analysis of observational studies**

Yasumi Kimura

Department of Nutrition and Life Science, Faculty of Life Science and Biotechnology,
Fukuyama University, Fukuyama, Hiroshima 729-0292, Japan

Lifetime prevalence of depression becomes 14.6% in developed countries. In Japan, patients of depression have been increasing. The number of patients in 1,000 people was 11.0 at 1984, and becomes 70.1 at 2011. Recently epidemiological data on depression have been accumulated and preventive effect of foods has been paid attention. Preventive effect to several diseases of green tea, coffee and caffeine intake is suggested, but their effect to depression is not clear. In the research, systematic review and meta-analysis are applied to clarify the preventive effect of coffee, green tea, tea (including Chinese tea), and caffeine intake to depression. Papers are gathered using the search engine of PubMed (MEDLINE) and a manual search in the references of papers related to depression. Relation is judged by the strength of the evidence and the strength of relation. On systematic review, 12 studies are selected. As a result, coffee has the association to the prevention of depression in cohort and case-control studies, but does not show the consistent result in cross-sectional studies. On green tea, some cross-sectional studies reported the preventive effect but others did not. So there was no consistent result. On tea (including Chinese tea), the inverse association was shown in cross-sectional studies. On caffeine intake, there is a cross-sectional study showing the high preventive effect, but there is no consistent result in cohort studies. By the meta-analysis of these studies, the relative risk (95% confidence interval) of low intake group vs high intake group of coffee and green tea are 0.81 (0.68-0.97) and 0.68 (0.56-0.82), respectively. In summary, the preventive effect might be suggested but not consistent. In the future observational studies, it is necessary to establish solid evidence level for comparing studies world-wide by using the questionnaire clarifying the exact amount of a cup of drink, the accuracy improvement of exposure to caffeine with the correct calculation of the content, and the standardization of the performance index of depression.

Key words: caffeine, coffee, green tea, depression, systematic review, meta-analysis