

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 大久保 亮

学位論文題名

統合失調症における幼少期ストレス、人格傾向が
抑うつ症状と自殺念慮・自殺企図に与える影響

(The influence of childhood abuse and personality traits on depressive symptoms, idea of suicide and suicide attempts in individuals with schizophrenia)

【背景と目的】統合失調症は、多くは20歳代に発症し、幻聴や妄想を特徴として慢性に進行する精神疾患である。統合失調症の遺伝率は80%程度であり、遺伝による影響が大きい一方で、同一遺伝子を持つ一卵性双生児でも一致率は50%である。このことは遺伝子と環境の相互作用が統合失調症の発症に関わっていることを示唆している。統合失調症発症の環境的な危険因子の一つとして、幼少期ストレスが広く研究されており、統合失調症発症の危険性を高めることが報告されている。幼少期ストレスは、統合失調症のみならず、様々な精神疾患に影響を及ぼし、大うつ病、双極性障害、アルコールと薬物乱用、外傷後ストレス障害との関連が示されている。幼少期ストレスが精神疾患の発症に寄与する要因として、大うつ病、双極性障害、アルコールと薬物乱用、外傷後ストレス障害では人格傾向が広く報告されている。最近我々は共分散構造分析を用いて、うつ病患者と健常者で人格傾向が幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を媒介していることを示した。最近の大規模調査によれば、気分障害、不安障害、統合失調症の診断を問わず、幼少期ストレスが感情症状に影響することが示されている。上記の研究から、幼少期ストレスと抑うつ症状との関係を人格傾向が媒介するという構造が、精神疾患の有無、違いを超えて成り立つ可能性が示唆される。また、統合失調症患者において、幼少期ストレスと抑うつ症状の相関、人格傾向と抑うつ症状の相関が報告されている。それゆえ、統合失調症患者において、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係に人格傾向が媒介するという構造が成り立つ可能性は十分に考えられる。しかしながら、我々の知る限り、この人格傾向の媒介効果について検討した研究はいまだ存在しない。本研究の目的は、人格傾向が幼少期ストレスと抑うつ症状を媒介するという仮説について、共分散構造分析を用いて検討することである。さらに我々は、幼少期ストレスが自殺念慮・自殺企図に与える影響にも着目した。統合失調症患者の治療において、自殺は大きな問題となっている。最近の大規模研究において、幼少期ストレスの経験がある患者群ではより自殺企図の割合が高いという報告があり、幼少期ストレスが自殺企図の危険因子である可能性が示唆された。しかし、我々の知る限り統合失調症の外来患者において、幼少期ストレスが自殺念慮・自殺企図に与える影響について多変量解析を用いて検討した研究は存在しない。そこで我々は、幼少期ストレスが自殺念慮・自殺企図に与える影響についてロジスティック回帰分析を用いて検討することも目的とした。

【対象と方法】今回我々は、統合失調症の外来患者を対象に多施設横断研究を行った。最終的に質問紙に完全に回答が得られた255名を対象に解析を行った。本研究は北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会により承認され、本研究の参加前に全研究参加者より文書による同意を取得した。参加者は以下の3つの質問紙に回答した。幼少期ストレスを測定する Child Abuse and Trauma Scale (CATS)、人格傾向を測定する Temperament and Character Inventory (TCI)、抑うつ症状を測定する Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)。また、以下の3つの評価尺度を用いた主治医の評価を受けた。統合失調症の症状を評価する Brief psychiatric rating scale (BPRS)、統合失調症の現在の重症度を評価する Clinical global impression rating scale –severity (CGI-S)、病識を評価する Positive and Negative Syndrome Scale

(PANSS)の G12 項目。自殺念慮・自殺企図については（１）自殺念慮が存在する（２）自殺企図の既往がある、の２つのうちどちらか一つ、もしくは両方に該当する研究参加者を自殺念慮・自殺企図ありと定義した。全ての統計学的解析は R 3.2.1 software を用いた。P 値に関して、両側 0.05 を有意水準とした。

【結果】設定した仮説に基づき、統合失調症患者において、人格傾向つまり高い損害回避、低い自己志向、低い協調が、幼少期ストレスつまり性的虐待とネグレクトと、PHQ-9 総得点の関係を媒介していることを共分散構造分析を用いて示した。その結果は以下のような”acceptable fit”に該当する適合度を得たことで支持された。RMSEA=0.074, 90%CI [0.048,0.099], GFI=0.959, AGFI=0.915, CFI=0.959. 幼少期ストレスのPHQ-9総得点に対する、人格傾向を介した間接効果は、有意であった(間接効果= 0.408, $p<0.001$)。幼少期ストレスとPHQ-9総得点の関係の67% (間接効果=0.408/ 総合効果= 0.608) が人格傾向を介した間接効果で説明された。また、研究に参加した患者の45%に自殺念慮・自殺企図があった。多変量ロジスティック回帰分析でPHQ-9総得点、CATSのネグレクトが有意となった。この2変数での予測精度は、全体で75%, 95%CI [69,81]であり、それぞれPHQ-9総得点が74%、CATSのネグレクト69%であった。CATSのネグレクトが自殺念慮・自殺企図に与える影響のうち、PHQ-9総得点を介する効果は、有意であった($p<0.001$, percent mediation=47%)。

【考察】本研究において、TCI で測定される 4 つの気質、3 つの性格のうち、高い損害回避、低い自己志向、低い協調が、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を媒介していた。これらの人格傾向は、過去の大規模調査 (N=8114) で幼少期ストレスと関連が示された人格傾向と一致していた。またこの人格傾向は、健常者と比較した症例対照研究により統合失調症患者と精神病のリスクが高い集団でも認められている。またさらに、過去の研究で抑うつ症状と、低い自己志向、高い損害回避との相関が統合失調症患者で報告されている。これらの研究は、幼少期ストレスが、人格の発達、つまり高い損害回避、低い自己志向、低い協調といった人格傾向の形成に関与し、その結果として抑うつ症状の増加に影響することを示唆している。また本研究は統合失調症において、幼少期ストレスと抑うつ症状の重症度との関連が、主に人格傾向で説明される (percent mediation=67%) ことを明らかにした。この結果は、健常者、うつ病患者を対象とした先行研究で示された、幼少期ストレスと抑うつ症状の関連に対する人格傾向の媒介効果が統合失調症でも認められる、とする我々の仮説を支持するものである。この結果から、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係への人格傾向の媒介効果が、疾患の有無、疾患の種類に関わらず、同じである可能性が示唆された。さらに本研究では、ネグレクトは PHQ-9 総得点と独立して自殺念慮・自殺企図を予測し、ネグレクトの自殺念慮・自殺企図に与える影響の半分は、抑うつ症状を介さないものであることも示された。興味深いことに、ネグレクトは、陽性症状や単身生活など、統合失調症の自殺念慮・自殺企図に影響を与える因子の影響をすべてコントロールした後でも、有意な自殺念慮・自殺企図の予測因子であった。また、ネグレクトと自殺念慮・自殺企図の関連の約半分が、抑うつ症状とは独立した効果であった。この結果は、55 歳以上の高齢の統合失調症患者を対象とした研究の結果と一致する。これらの結果から、幼少期ストレスは統合失調症の自殺念慮・自殺企図に対して、抑うつ症状とは独立した危険因子であることが示唆された。

【結論】本研究から、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係への人格傾向の媒介効果が、疾患の有無、疾患の種類に関わらず、同じである可能性が示唆された。また、幼少期ストレスが統合失調症の自殺念慮・自殺企図の独立した危険因子であることが示唆された。