



Poor maternal care and high maternal body mass index in pregnancy as a risk factor for schizophrenia in offspring

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河合, 正好 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/328

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 4 2 7 号	学位授与年月日	平成 1 8 年 3 月 9 日
氏 名	河 合 正 好		
論文題目	<p>Poor maternal care and high maternal body mass index in pregnancy as a risk factor for schizophrenia in offspring (妊娠中の母体のケア不足と母親のボディーマス指数の高値は児の統合失調症の危険因子となる)</p>		

博士(医学) 河 合 正 好

論文題目

Poor maternal care and high maternal body mass index in pregnancy as a risk factor for schizophrenia in offspring
(妊娠中の母体のケア不足と母親のボディーマス指数の高値は児の統合失調症の危険因子となる)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

胎生期の感染や出生時の産科学的合併症(OC)をはじめ、出生時点あるいは胎生期の(環境的)要因が統合失調症の発症危険性と関連することが示唆されている。本研究では、より母親サイドの要因に着目し、妊娠期の健康管理の指標として妊娠期間中の総健診回数、および母親の妊娠初期と妊娠後期のボディーマス指数(BMI)が児の後の統合失調症発症の予測因子になりえるかを検証した。また同時に、こうした早期の母親サイドの要因が、我々のグループを含め、統合失調症の危険因子として広く確認されているOCと関連しているかどうかについても検討を加えた。

〔材料ならびに方法〕

対象：患者群は浜松医科大学附属病院及び近隣の関連病院に入院中の患者あるいは外来通院患者の中で、統合失調症の世界共通診断基準(DSM-IV)を満たし、浜松市在住で同地域からの出生者とした。健常対照群は患者と同じ地域の居住者から募集し、浜松市の出生者とした。対象の各々から母子手帳を取得した結果、統合失調症患者から52冊(男性/女性：25/27)、健常対照者からは284冊(男性/女性：137/147)の母子手帳を取得した。全ての対象から、研究の主旨を十分説明した上で同意を得た。

最初に母親の健診への受診回数に関する情報を母子手帳から収集した。妊娠発覚後初回受診時のBMIを妊娠早期BMIとし、出産時直前の受診時のBMIを妊娠終期BMIとした。BMI値は、母子手帳の記録を基に体重(kg)を身長(m)の二乗で除すことにより得た。OCの有無の評価にはLewis and Murrayの尺度を用い、一つ以上の確定OCを持つ場合にOC陽性と判定した。背景因子となる出産時の母親の年齢、胎生週数、出生時体重に関する情報も母子手帳から得た。加えて、患者の臨床上の変数に関する情報はカルテの記載から得た。

〔結果〕

背景因子としての年齢と出生順位において、患者群と健常対照群との間に差を認めた。前者が比較的若年であり、第1位の出生順位の者の割合が高かった。これらの2因子は交絡因子になりえるとして、以後の解析で考慮した。患者群の母親(9.1回)は健常群の母親(9.8回)よりも妊娠期の健診回数が少ない傾向にあった($P=0.09$)。ロジスティック回帰分析を用い上記の交絡因子を統制すると、健診回数の過少と統合失調症罹患危険性との間に有意な相関が見出された($OR=0.88, 95\% \text{ CI: } 0.77, 1.00, P=0.046$)。

統合失調症患者の母親は健常群の母親よりも妊娠早期および終期の両方の時点でBMIが相対的に高かった。交絡因子を統制したロジスティック回帰分析を用いて母親のBMIと関連する児の統合失調の危険率を算出した結果、妊娠早期のBMIに関してORは1.22($P=0.039$)、妊娠終期のBMIでのORは1.19($P=0.046$)であった。前者のOR値は、BMIが1単位増加すると、危険率が22%増加することを意味する。

OCに関して、統合失調症患者の母親では健常対照者の母親に比べて確定OCを有する率が有意に高かった(OR=2.06、P=0.021)。先と同様のロジスティック回帰モデルを用いて、患者群の母親でのOCの増加に対する出生前の要因の影響を調べた。患者の年齢と出生順位のみを統制して得られた、OCと関連した統合失調症罹患の危険率(OR)は3.13であり、これを基準ORとした。次にモデルに説明変数として母親の健診回数を投入したところ、ORは2.87(基準から8.4%減少した)に減少した。これは統合失調症患者にみられるOCの増加には母親の健診回数の過少が部分的に寄与することを示している。妊娠早期の母親のBMIをモデルに投入すると、ORは基準より6.1%減少し2.94となった。これに対して妊娠終期の母親のBMIを共変量として投入した時にはORの減少はなかった。さらに、母親の健診回数と初回受診時のBMIの両方の要因を同時に同解析モデルに組み込むと、ORは2.82に減少した。すなわち基準より10%の減少が認められた。

〔考察〕

本研究の妊娠期間中の健診回数の調査、及び病気への危険性の観点からの検証によって、母親の健診回数の過少が病気発現の危険因子になりうることが確認された。また、この健診回数の過少は、部分的であるにせよOC増加の一因になっていることが確認された。健診回数の過少は、統合失調症患者の母親が妊娠期間中母胎へのケア不足に陥っていることを示しており、このケア不足はOCを介して統合失調症の発病に寄与することが示唆された。

米国のSchaeferらは、母親の妊娠直前の高値のBMIと統合失調症発症危険性との間に関連があると報告している。統合失調症患者の母親の妊娠早期のBMIが比較的高いという今回の我々の結果は、この先行研究の結果と一致している。また、Schaeferらは彼らの報告の中で、OCが妊娠前の母親のBMI高値と児の統合失調症発症との関連の媒介要因である可能性を指摘している。我々は本研究でこの媒介の有無を検証したが、統合失調症患者の母親に高い頻度で見られるOCの、ごく一部のみが妊娠早期の母親のBMIの値(高値)と関連していることが示された。しかしながら、子癇前症、帝王切開による第一子分娩、感染などの合併症は妊娠前のBMIが高値である妊婦により多く発生することが知られていることから、BMIの高値とOCの発生は類似の基盤を持つと考えられる。

〔結論〕

2つの出生前の要因、すなわち妊娠期間中の健診回数の過少と妊娠早期の母親のBMI高値が児の統合失調症発症の危険性を高める要因として確認され、さらに、これらの要因はOCの増加とも関連していた。

論文審査の結果の要旨

近年、胎児期の低栄養などの悪環境が胎児にプログラミングされ、成人期の高血圧や糖尿病などの生活習慣病の発症に関係することが明らかになり胎児環境の重要性が様々な疾患で指摘されている。統合失調症は精神科領域で患者数も多くもっとも重要な疾患の一つであるが、その成因は未だ不明である。最近、欧米で子宮内の感染、低酸素を引き起こす産科合併症が統計学的に有意に成人期の統合失調症のリスクファクターとなるとの疫学データが示された。統合失調症発症においても胎児環境が関与していることが報告され注目されている。本邦における統合失調症も胎児環境に関与するか否かについては全

く研究されていなかった。申請者らは日本人の統合失調症について胎児環境に悪影響を及ぼす因子が統合失調症のリスクファクターになるかについて検討した。方法は浜松医科大学附属病院及び関連病院に入院中の統合失調症患者あるいは外来通院患者の中で、統合失調症の世界共通診断基準(DSM-IV)を満たし、浜松市在住で同地域からの出生者とした。健常対照群は患者と同じ地域の居住者から募集し、浜松市の出生者とした。統合失調症患者から52冊、健常対照者からは284冊の母子手帳を取得した。母子健康手帳の健診受診回数、母親の肥満度(BMI)、産科合併症、出産時の母親の年齢、胎生週数、出生時体重などについてretrospectiveに検討した。産科合併症はLewis and Murrayの尺度を用いた。

申請者らは以下の結果を得た。

- 1) 背景因子の比較において患者群が比較的若年であり、第1位の出生順位の者の割合が高かったことから、これらの2因子は交絡因子になり得るとして、以後の解析で補正した。
- 2) 交絡因子を補正すると、統合失調症発症と有意な関連があったものは健診回数の過少(OR=0.88、P=0.046)、妊娠早期のBMI高値(OR=1.22、P=0.039)と妊娠後期のBMI高値(OR=1.19、P=0.046)であった。
- 3) 統合失調症の母親では健常対照者の母親に比べ産科合併症を有する率が有意に高かった(OR=2.06、P=0.021)が、ロジスティック回帰モデルを用いて健診回数の過少と妊娠早期のBMI高値が産科合併症の増加に寄与していることが示された。

以上から本論文の新知見は、統合失調症の発症の予測因子として胎児期の環境について本邦で初めて研究した点である。そして妊婦健診回数の過少、母親の肥満および周産期の産科合併症が統合失調症のリスクファクターになることを本邦で初めて提示したことである。妊婦健診回数を増加させ、妊婦の肥満を減少させることが統合失調症の予防につながることを示唆する重要な研究といえる。

審査委員会は本論文について、次のような試問を行った。

- 1) 生涯罹患率について
- 2) 多数の独立した因子を解析する統計法について
- 3) 本研究における交絡因子とその統計学的処理の仕方について
- 4) 母子健康手帳の収集方法とインフォームドコンセント取り方について
- 5) 妊娠中の肥満の解釈について
- 6) 統合失調症発症における父親の関与について
- 7) 健常対照群の背景と健常者のデータ採取法について
- 8) 産科合併症の評価基準、各合併症の重みづけについて
- 9) 産科合併症、母親の肥満と胎児の脳機能に与える影響について
- 10) APGAR scoreと統合失調症発症の関連について
- 11) 今回の研究成果と今後の前方視的研究について
- 12) 低酸素、感染症が胎児に及ぼす影響について
- 13) 脳性麻痺と統合失調症発症の関連について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分に理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 金 山 尚 裕

副査 難 波 宏 樹 副査 佐 藤 康 二