Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia

メタデータ	言語: en 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: 髙貝, 就 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/299

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	医博第　４６９号	学位授与年月日	平成１８年　３月１５日
氏　　名	高　貝　　就		
論文題目	Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia (男性統合失調症患者群における出生季節性と産科合併症および出生時頭囲との関連)		

博士（医学）　高　貝　　就

論 文 題 目

Increased rate of birth complications and small head size at birth in winter-born male patients with schizophrenia
（男性統合失調症患者群における出生季節性と産科合併症および出生時頭囲との関連）

論　文　の　内　容　の　要　旨

〔はじめに〕

統合失調症の発症には遺伝要因と環境要因が関係している。環境要因として注目されているのは冬季出生と産科合併症である。すなわち、冬季出生者では、他の季節出生者に比較し、統合失調症を発症する危険性が約10％高い。また、妊娠・分娩期に産科合併症を有した場合には、統合失調症の発症危険率は約 2 倍上昇することがメタ解析によって示されている。

統合失調症の詳細な病態発生は不明だが、現在もっとも広く受け入れられているのは「神経発達障害仮説」である。この仮説は、胎生期から出生後早期にかけての神経発達障害が、青年期（好発年齢）になった時の統合失調症の発症危険率を高める、とするのもので、これまでの膨大な研究成果に拠っている。統合失調症の病態発生に関係する神経発達障害の程度を直接計測する方法は知られていないが、出生時の頭囲長と、頭囲長／身長で表した比率がそれを反映していると考えられている。

本研究では、統合失調症の病態発生に果たす冬季出生と産科合併症の相互関係を検討した。具体的には、冬季出生と産科合併症が組み合わさると出生時の頭囲長と頭囲長／身長の低下がより明確に現れる、という仮説を立て、その検証を行った。

〔材料ならびに方法〕

対象は1966年以降に出生した統合失調症群90例（男54、女36；平均年齢27.2歳）と、健常群183例（男111、女72；平均年齢26.3歳）の 2 群である。両群から母子健康手帳を収集し、関心変数の情報源とした。母子健康手帳の記載から、産科合併症に関する記載、頭囲および身長の情報を入手した。本研究は浜松医科大学倫理委員会によって承認されており、全ての対象者について書面による同意を得た。

産科合併症の評価にはLewis ら（1987）の産科合併症評価尺度を用い、確定的な産科合併症を有する場合を産科合併症「陽性」、それ以外の場合を「陰性」とした。冬季出生は、先行研究に習い 1 月から 3 月までの期間と定義し、非冬季出生はそれ以外の月の生まれと定義した。また統計学的解析手法には、categorical変数に関してはx^2検定を用い、連続変数の解析にはt検定を用いた。

〔結果〕

冬季出生の男性では、産科合併症「陽性」は産科合併症「陰性」よりも統合失調症の発症危険率が約 8 倍（odds ratio = 8.3；95％ CI：0.8、81；p = 0.058）高かった。また、冬季出生の男性の場合、統合失調症群の出生時頭囲長は健常者群に比較して約0.9cm小さく、両者の間に有意差が認められた（95％ CI：-1.9、-0.01；p=0.048）。さらに、冬季出生の男性について出生時の頭囲長/身長を算出したところ、統合失調症群は健常者群に比較して小さい傾向を示し、平均値で-0.017の差を認めた（95％ CI：-0.03、-0.001；p=0.069）。

冬季出生の女性では、このような所見は認められなかった。また、非冬季出生の場合には、男性でも女性でも、上述の変数に差は認められなかった。

〔考察〕

冬季に生まれた男性の統合失調症患者では、産科的合併症を有する割合が高く、また、出生時の頭囲長も、出生時の頭囲長/身長も小さかった。このような所見は冬季に生まれた女性には認められなかった。また、冬季以外に出生した場合には、男性にも女性にも、出生時の頭囲長や頭囲長/身長に変化は認められなかった。従って、冬季に生まれた男性の統合失調症患者では、出生時点で中枢神経系に発達遅延が起きており、それには産科合併症が関係していることが示唆される。

冬季出生が統合失調症の危険因子となる背景として、低気温が感染症の罹患を助長する可能性、日照時間の短縮がビタミンD不足（ビタミンD不足も統合失調症の危険因子と考えられている）の関与が想定されている。男性の統合失調症患者では、こういった要素が産科合併症の可能性を高め、出生時の頭囲長縮小や頭囲長／身長の低下によって表現される神経発達障害をもたらすと推測される。しかし、この推論が正しいとしても、なぜ男性に特異的な現象として現れるのかは不明である。その理由を的確に説明することは困難だが、統合失調症の発症年齢は女性より男性で若く、予後も男性でより不良である。すなわち、男性は女性よりも統合失調症の発症という点で脆弱であり、こういったことが本研究でみられた性差に関係しているかもしれない。

〔結論〕

冬季に生まれた男性の統合失調症患者では、出生時点で、統合失調症の基盤病態としての神経発達障害が起きており、それには産科合併症が関係していることが示唆される。この現象は男性に特異的であり、これは統合失調症の発症脆弱性には性差があるという事実と矛盾しない。

論文審査の結果の要旨

統合失調症の発症には遺伝要因と環境要因が関係するが、環境要因として注目されているのは冬季出生と産科合併症である。すなわち、冬季出生者では、他の季節出生者に比較し、統合失調症を発症する危険性が約10％高い。また、妊娠・分娩期に産科合併症を有した場合には、統合失調症の発症危険率は約 2 倍上昇することがメタ解析によって示されている。統合失調症の詳細な病態発生は不明だが、胎生期から出生後早期にかけての神経発達障害が、青年期（好発年齢）での統合失調症の発症危険率を高めるとする仮説が現在もっとも広く受け入れられている。これら神経発達障害の程度を反映していると考えられているのが、出生時の頭囲長と、頭囲長／身長比である。

申請者は、統合失調症の病態発生に果たす冬季出生と産科合併症の相互関係および性差を検討した。対象は1966年以降に出生した統合失調症群90例（男54、女36；平均年齢27.2歳）と、健常群183例（男111、女72；平均年齢26.3歳）の 2 群である。両群とも母子健康手帳の記載から、産科合併症に関する記載、頭囲および身長の情報を入手した。本研究は浜松医科大学倫理委員会によって承認されており、全ての対象者について書面による同意が得られている。産科合併症の評価にはLewisら（1987）の産科合併症評価尺度を用い、確定的な産科合併症を有する場合を産科合併症「陽性」、それ以外の場合を「陰性」とした。1 月から 3 月までの出生を冬季出生と定義し、それ以外の月の出生を非冬季出生と定義した。統計学的解析

手法には、categorical変数に関してはx^2検定を用い、連続変数の解析にはt検定を用いた。

冬季出生の男性では、産科合併症「陽性」は産科合併症「陰性」よりも統合失調症の発症危険率が約 8 倍（odds ratio=8.3；p=0.058）高かった。また、冬季出生の男性の場合、統合失調症群の出生時頭囲長は健常者群に比較して約0.9cm小さく、両者の間に有意差が認められた（p=0.048）。さらに、冬季出生の男性について出生時の頭囲長／身長を算出したところ、統合失調症群は健常者群に比較して小さい傾向を示した（p=0.069）。冬季出生の女性では、このような所見は認められず、非冬季出生の場合には、男女間で上記変数に有意差は認められなかった。すなわち、冬季に生まれた男性の統合失調症患者では、産科的合併症を有する割合が高く、また、出生時の頭囲長、頭囲長／身長比も小さかった。このような所見は冬季出生女性群には認められなかった。また、冬季以外に出生した場合には、男女とも、出生時の頭囲長や頭囲長／身長比に有意差は認められなかった。以上から、冬季出生の男性統合失調症患者では、出生時点での中枢神経系発達遅延に関係するような産科合併症の発生が示唆された。

冬季出生が統合失調症の危険因子となる背景として、低気温が感染症の罹患を助長する可能性、日照時間の短縮によるビタミンD不足の関与が想定されており、男性の統合失調症患者では、こういった要素が産科合併症を誘発し、出生時の頭囲長縮小や頭囲長／身長比の低下につながる神経発達障害をもたらしたと申請者は考察した。男性のみに有意に現れる原因として、統合失調症の発症年齢は女性より男性で若く、予後も男性でより不良であることから、男性が女性より統合失調症の危険因子に対してより脆弱である可能性があると申請者は考察した。

審査委員会では、申請者が、冬季出生と産科合併症の相互作用が統合失調症の基盤病態としての神経発達障害につながると考えた点、産科合併症に関する情報の入手源として日本独自の母子健康手帳に着目し、日本人における冬季出生、産科合併症と統合失調症発症のcase control studyをはじめて行った点、その結果、冬季出生の男性統合失調症患者で、産科合併症が関係した神経発達障害が起きる可能性を見出し、この危険因子の相互作用に性差があることをはじめて明らかにした点を高く評価した。

審査の過程において、申請者に対して次のような質問がなされた。

1）中枢神経系発達遅延に関係するような産科合併症とは何か
2）危険因子間に交互作用があるのではないか
3）多変量解析をするべきではないか
4）産科合併症の種類や評価尺度は
5）エストロゲンは胎児でも女性で高いのか
6）アンドロゲンが中枢神経系発達遅延の危険因子となりえるか
7）統合失調症発症率の男女差と女性の発症ピークは
8）感情病性症状とは何か
9）統合失調症発症率１％は時代により変化しないのか
10）危険因子としての冬季出生は世界中どの地域でも同じ結果か
11）産科合併症の季節変動は
12）統合失調症に関係する感染症の種類
13）サンプルサイズは十分か
14）サンプルの層別化はどのように行ったか

これらの質問の対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、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　福　田　敦　夫
副査　梅　村　和　夫　副査　浦　野　哲　盟