Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the 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: 土屋, 賢治
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/353

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　４２９号	学位授与年月日	平成１８年　６月１６日
氏　　名	土　屋　賢　治		
論文題目	Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring (両親の社会・経済的階層が高いとその子孫における双極性障害のリスクが高くなるかもしれない)		

博士（医学）　土　屋　賢　治

論文題目

Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring

（両親の社会・経済的階層が高いとその子孫における双極性障害のリスクが高くなるかもしれない）

論　文　の　内　容　の　要　旨

〔はじめに〕

双極性障害（躁うつ病）の発病には、遺伝因子が大きく寄与している。一方、環境因子の寄与も無視できない。環境因子のうち、社会・経済的階層（socio-economic status）と発病リスクの関連について、従来から関心が寄せられていた。大多数の精神疾患、とりわけ統合失調症では、低い社会・経済的階層においてより高い有病率が確立されているが、双極性障害においては、高い階層でより高い有病率が認められるという断片的な報告がある。しかし、この知見はコンセンサスが得られていない。その第 1 の理由は、先行研究において社会・経済的階層の評価に一定の測定方法が用いられていない点である。一般に精神疾患は、いったん発症すると当人の所属する社会・経済的階層は下降することが知られている。当人の階層を測定するか、当人が育った家族（原家族）の階層を測定するかによって結果に多大な相違を生ずる。第 2 に、先行研究では双極性障害の家族歴が十分考慮されていない。仮に双極性障害に関わる責任遺伝子のキャリアが、臨床的閾値下の活動性亢進を通じて社会的成功を収めるとすると、高い社会・経済的階層と双極性障害の関連は遺伝負因を背景にしたものである可能性が否定できない。

本研究では、被験者本人およびその両親の社会・経済的階層と、双極性障害発生リスクとの関連を、デンマークのnational dataを用いて調査した。双極性障害の家族歴を潜在的な交絡因子と考え、解析を行った。

〔被験者ならびに方法〕

Statistics Denmark にて保管されている 2 つの国民レジスター（統計台帳）を基に、データを連結し、調査した。1960年以降に出生し、かつ、デンマーク国内の精神科施設において、1981～1998年に初回入院または初回受診し、初回およびその後の経過も含め双極性障害と診断されたものを患者群として抽出した。診断は、WHO国際疾病分類第8版および第10版に基づき、訓練を受けた精神科医が行った。患者1名につき、50名の健常対照者を収集した。健常対照者は、患者の初回入院日または初回受診日までに精神疾患による受診歴がなく、患者と誕生日が同一のものとした。社会・経済的階層の指標として、初回受診／初回入院日の前年の婚姻状況、職業、教育歴、年収、所有状況（不動産、貯蓄）を調査した。また、患者群および健常対照者群の各々の両親について、社会・経済的階層の指標を同様に調査した。潜在的交絡因子として、精神疾患の家族歴のほか、性別、居住区域、国籍を調査した。解析にはStata version 7を用い、条件付ロジスティック回帰分析にて処理した。

〔結果〕

947名の患者と、47350名の健常対照者を同定した。患者・健常対照者本人の社会・経済的階層の各指標を調査したところ、未婚・離婚、失業、生活保護の受給、傷病手当の受給、教育歴の低さ、低年収のそれぞれと、双極性障害発生のリスクに、統計学的に有意な関連がみられた。これらの関連は、性別さ

らに双極性障害の家族歴による交絡を除去しても、不変であった。一方、両親の社会・経済的階層の各指標については、離婚・死別、自営業者、年金の受給、教育歴の高さ、財産所有の多さと、双極性障害発生のリスクが関連していた。この統計学的関連への性別と双極性障害の家族歴の交絡を排除したところ、自営業者(高所得を反映)、教育歴の高さ、財産所有の多さが双極性障害発生の有意なリスク因子であることが判明した。

〔考察〕

本研究は、国家全体のデータであり、結果の信頼度の高さが大きな特徴である。被験者自身の社会・経済的階層においては、全般に、社会・経済的階層が低いほど双極性障害の発症リスクが高かった。これは、発症してもすぐに受診に至らない被験者が次第に社会・経済的階層の下方へシフトすることにより、各指標を押し下げた結果によるものと考えられる。一方、両親の社会・経済的階層においては、高い教育歴と財産所有の多さ、すなわち高い社会・経済的階層が発症リスクに関連していた。両親の社会・経済的階層は、被験者本人の場合とは異なり、発症の直接的な影響を受けるとは考えにくく、被験者の原家族の社会・経済的階層の指標として適切である。両親の社会・経済的階層の高さと双極性障害発症のリスクとの関連は、双極性障害の家族歴の影響を除去しても統計学的に有意であったため、双極性障害の家族歴による交絡のみで説明される関連ではないといえる。

〔結論〕

従来指摘されてはいたものの確たる証拠のなかった、両親の社会・経済的階層の高さと、その子どもの双極性障害の発症リスクとの関連は、統計学的に有意であった。

論文審査の結果の要旨

これまで双極性障害(躁うつ病)の発病には遺伝因子が大きく関与していることが報告されている。例えば、双子の一方が双極性障害に罹患する場合の、もう一方の生涯有病率を見ると、一卵性双生児で60%であるが、二卵性双生児では数%と極端に低く、双極性障害の発症に、遺伝因子が大きく関与していることがわかる。ところが、一卵性双生児における発病一致率が100%とはならないことから「非遺伝的環境因子(以下、環境因子)」と呼べる何らかの後天的な因子の寄与も想定しなくてはならない。

双極性障害の発病に関連する環境因子として、幼少期の離別体験、同胞順位、虐待、出生地の都市度、家族機能不全、教育歴・職業歴などの社会経済的な階層などの関連が示唆されてきたが、環境因子をどのように評価して双極性障害との関連を明らかにするかという点に問題を残し、環境因子と双極性障害のリスクの関連は明確になっているとは言えない。

本研究では、環境因子の中でも特に社会経済的な因子に注目し、大標本データを使った統計学的手法を用いて、「双極性障害の家族歴が潜在的な交絡因子である」という仮説に基づいて解析を行った。研究には国民レジスター制度の確立の進んでいるデンマーク王国の二つのレジスターを利用した。対象者の選定はすべてのデンマーク国民のうち、1960年以後に出生し、1981～98年の間に10歳以上の年齢で精神科に初回受診し、かつ一回以上双極性障害と診断されたもの、及び大うつ病と診断されたのち双極性障害と診断されたものを標本とした。これらの診断は、WHO国際疾病分類第8版および第10版に基づき訓練を受けた精神科医が行ったものである。大標本データを扱う際の研究デザインとしてNested case-control

study法を用い、発症と暴露の前後関係を考慮に入れ、概念的には時間の流れに沿った前向き研究であるが、実際には歴史を遡る後向き研究で遂行できる方法とした。すなわち、患者の初回診断日を“見なし発症日”とし、患者一名に付きその患者と同じ誕生日の健常者50名との比較を行った。社会経済的階層の指標として、初回受診・入院日の前年の婚姻状況、職業、教育歴、年収、不動産・貯蓄の所有状況を、患者と健常者に対して調査した。同様の調査を患者と健常者の両親に関しても調査した。このような家族歴に加えて、性別、居住区域、国籍も調査に加えた。全患者数947名と、その対照として47,350名の健常者の調査結果を得ることができた。これら種々の階層指標のうち、患者本人の発症リスクに未婚・離婚、失業・生活保護の受給、傷病手当の受給、教育歴の低さ、低い年収に関して統計学的に有意であった。これらの関連は、性別さらに双極性障害の家族歴を考慮しても不変であった。これは、発症してもすぐに受診に至らなかったり、受診後に社会経済的な低下をすることになったりした結果による可能性が考えられる。一方で、両親の社会経済的階層の各指標に関して解析すると、離婚・死別、自営業者、年金の受給、教育歴の高さ、財産所有の多さと患者本人の発症リスクとの関連が見られた。患者本人が発症した際でも、両親の社会経済的階層はその影響を受けにくいと考えられ、患者の原家族の社会経済的階層の指標として両親の社会経済的階層を関連づけて考えることがより適切であると考えられる。申請者は、これらの結果から、従来から示唆されていたものの証拠として提示することが出来なかった、両親の社会経済的階層の高さと、その子供の双極性障害の発症リスクとの関連を、統計学的に有意であるということを示すことができた。

本研究は、国家全体のデータであり、信頼度の高さが大きな特徴と言える。また、双極性障害が家族歴と言った遺伝因子の交絡のみで説明されるだけでなく、両親の社会経済的階層の高さに相関をもっていることを明確に示したもので、申請者の研究内容は、双極性障害の発症のメカニズムを探る上での重要な視点を加えたものである。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

1）躁病エピソードと軽躁病エピソードの違いは何か
2）統合失調症、大うつ病障害、双極性障害などが発症する際に、社会経済的因子との関連は報告されているか
3）社会経済的階層の指標とは何か、それをどのように定義し定量化したか
4）双極性障害とうつ病をどのように区別するのか
5）過去の報告と、申請者の報告との大きな違いはなにか
6）これまで双極性障害の研究遂行の中で、なぜ大うつ病との比較がなされてきたのか
7）大量のデータサンプリングを行った研究であるが、なぜデンマーク王国での研究を遂行する必要があったのか
8）デンマーク王国で、研究対象をなぜ1960年以降の者を対象としたのか
9）対照群の50名をどのように選んだか、またなぜ50名としたのか
10）社会経済的因子の中で、年収の範囲の閾値をどのように決定したか
11）発症の背景には遺伝的要因と社会経済的要因があるとの結論だが、それらの因果関係は明らかになっているのか
12）双極性障害では、どのくらいの頻度で気分が揺れるのか、またその生理学的背景としてなぜ気分が揺れるのか

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　針　山　孝　彦
副査　佐　藤　康　二　副査　難　波　宏　樹