

## 統合失調症の共変量としての増悪因子に関する解析

江口, 里加

<https://hdl.handle.net/2324/2236169>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (臨床薬学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

公開講演会用要旨

統合失調症の共変量としての増悪因子に関する解析

(薬物動態学分野) (学籍番号) 3PS15023K (氏名) 江口 里加

【序論】

統合失調症は精神的機能低下を引き起こす疾患で、その病因は多因子的である。発症の危険因子は、家庭不和、栄養不足、児童虐待、社会経済的地位、移住、都会での成育歴、思春期の大麻使用、頭部外傷、てんかん、自己免疫疾患、および重症感染症などが報告されている。

近年、一般にも広く認知されるようになってきた粒子状物質 (particulate matter, PM) による健康被害が、精神症状にも見られるという報告がある。アルツハイマー様病理、うつ病性障害、自殺企図、自殺、認知力低下、自閉症、精神疾患、統合失調症のリスク増加と関連があることが示されている。このように、発症リスクに関する研究は多数みられるが、これまでに微小粒子状物質 (particulate matter less than 2.5  $\mu\text{m}$  in diameter, PM<sub>2.5</sub>) と統合失調症の重症度との関連性を検討した研究はみられない。

そこで今回、PM<sub>2.5</sub> の濃度と入院直前の統合失調症の重症度との関連性を検討することとした。

【方法】

対象：2013年2月1日から2016年4月30日の期間に大阪府堺市の総合精神病院に入院し、国際疾病分類第10版 (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, ICD-10) に基づいて、統合失調症 (F20.0-F20.9) と診断された20歳以上の患者である。

大気汚染物質および気象データ：PM<sub>2.5</sub>、二酸化窒素 (nitrogen dioxide, NO<sub>2</sub>)、二酸化硫黄 (sulfur dioxide, SO<sub>2</sub>) 酸化物 (oxidants, O<sub>x</sub>)、一酸化炭素 (monoxide, CO)、外気温、相対湿度データは大阪府堺市の15の測定局で測定された値を使用した。それぞれの測定局で1~24時にわたり1時間ごとに測定された24点の平均値を算出し、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>x</sub>、CO、外気温、相対湿度データの日平均値とした。堺市の大気汚染物質および気象データの日平均値は、すべての測定局についてそれぞれの日平均値を中心化し、15測定局の日平均値を平均し、個々の物質の日平均濃度として解析に使用した。

アウトカム：統合失調症の精神症状の国際的評価指標である簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) を使用した。評価項目は18項目からなり、各項目の重症度は1~7の7段階で評価される。1は「症状なし」、7は「最重度」である。合計スコアは18~126で、126が最も悪い状態である。

解析：PM<sub>2.5</sub> 濃度と統合失調症患者の BPRS スコアとの関連を推察するた

めに多変量ロジスティック回帰分析を用いた。従属変数の 1 を‘顕著な精神疾患’ (BPRS スコア  $\geq 50$ )、0 を‘顕著ではない精神疾患’ (BPRS スコア  $< 50$ ) とした。PM<sub>2.5</sub> はすべての範囲において 1 単位変化が統合失調症の重症度に同程度の影響を及ぼすと仮定し、ロジスティック回帰分析の中に PM<sub>2.5</sub> の濃度を連続変数として投入した。気温、相対湿度、SO<sub>2</sub>、O<sub>x</sub>、CO 濃度を環境の共変量とした。多くの研究は共変量として複数の大気汚染物質を投入することを推奨しているが、NO<sub>2</sub> が PM<sub>2.5</sub> と強い相関を示していたことから、NO<sub>2</sub> を除外することとした。年齢、性別、入院季節 (春、夏、秋、冬)、入院時間 (平日、休日または夜間)、公的扶助需給の有無を、患者側の共変量としてモデルに投入した。統合失調症に対する PM<sub>2.5</sub> の遅延効果を捉えるため、0 ~ 7 日のラグ期間を考慮した。PM<sub>2.5</sub> のそれぞれのラグ日数の項を線形回帰モデルに投入することで検討した。また、性別と年齢の影響を評価するため、性別と年齢 (20-64 歳、 $\geq 65$  歳) で層別化し解析を行った。全ての解析には JMP® Pro (ver. 11.0.0; SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用し、統計的有意差は  $p < 0.05$  を用いた。

### 【結果】

対象は、2013 年 2 月 1 日から 2016 年 4 月 30 日の間に入院した 4678 名のうち、1193 名の統合失調症の患者であった。‘顕著な精神疾患’は 683 名、‘顕著ではない精神疾患’は 510 名であった。両群間に有意な差がみられたのは、BPRS スコアの平均 [ $66.4 \pm 13.8$  と  $38.7 \pm 7.1$ ] と公的扶助需給の有無 (25.2% と 33.3%) であった。患者は女性のほうがわずかに多く ( $n = 662$ , 55.5%)、20-64 歳の患者 ( $n = 1037$ , 86.9%) が大勢を占めていた。冬の入院数が他の季節より少なかった。これは、研究の対象期間が 1 年を通して行われなかった年があったことによる。PM<sub>2.5</sub> の日平均濃度は、環境基準で定められている上限値の  $70 \mu\text{m}/\text{m}^3$  以下であった。

Figure 1 は PM<sub>2.5</sub> 濃度と入院時の精神症状との関係を表した図である。PM<sub>2.5</sub> 濃度の効果はラグ 2 日目に有意差がみられた。

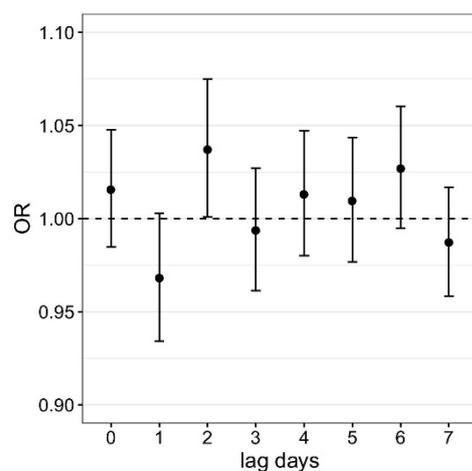


Figure 1

Figure 2 は性別と年齢とで層別化し同様の解析結果を示した図である。性差はみられなかったが、65 歳以上の群では、有意差が見られた。PM<sub>2.5</sub> 濃度の影響は 65 歳以上の群のラグ 6 日目において有意差がみられた。

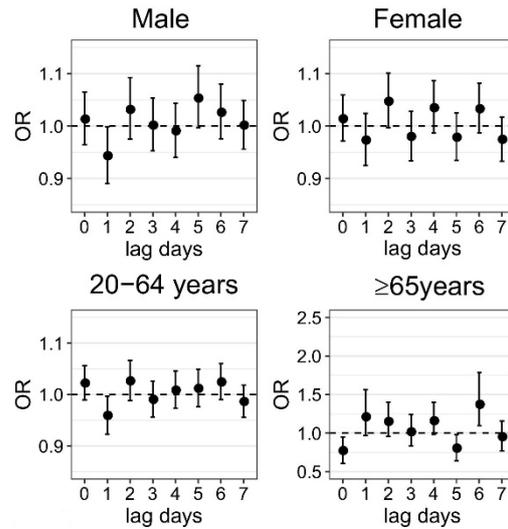


Figure 2

下記の Table は多変量ロジスティック回帰分析を用いた統合失調症の重症度 (BPRS  $\geq 50$ ) と 0-7 日の累積  $PM_{2.5}$  濃度の調整済オッズ比の結果である。入院時に BPRS  $\geq 50$  となる オッズ比は、全体群では 1.05 (95%CI 1.00-1.10) であった。65 歳以上の群では、 $PM_{2.5}$  濃度の累積ラグ (0-7 日間) に明らかな有意差がみられた (OR 1.19; 95%CI 1.04-1.38)。

	完全調整済オッズ比	95%CI	<i>p</i>
全体	<b>1.05</b>	<b>1.00-1.10</b>	<b>0.048</b>
性別			
男性	1.06	0.99-1.13	0.102
女性	1.03	0.97-1.10	0.296
年齢 (才)			
20-64 歳	1.03	0.98-1.08	0.226
65 歳以上	<b>1.19</b>	<b>1.04-1.38</b>	<b>0.013</b>

BPRS スコアによる重症度定義は未だ普遍的ではないため、感度分析として、BPRS の二値分類のカットオフ値を 40 から 49 まで 1 スコアずつ変化させ同様の分析を行った。その結果、BPRS  $\geq 46$  において同様の結果が得られ、二値分類のカットオフ値の変化は、重症の統合失調症 (BPRS  $\geq 46$ ) にほとんど影響を与えなかった。さらに追加の解析として、BPRS スコアを 3 階級 (< 46, 46-49, > 49) に分け順序ロジスティック回帰分析を用い、 $PM_{2.5}$  濃度と精神症状の重症度との関係を検討した。異なるモデルの選択でも、得られた結果への影響はみられなかった。このことから、我々の今回の結果の堅牢性が示唆された。

#### 【考察】

$PM_{2.5}$  濃度と統合失調症の精神症状との関連性を検討し、 $PM_{2.5}$  濃度は入院時の顕著な精神疾患 (BPRS スコア  $\geq 50$ ) の発症リスクの上昇と関連するこ

とを明らかにした。ラグ 2 日目でその影響は有意であった。特に 65 歳以上において OR が有意に上昇した。これらのことから、PM<sub>2.5</sub> 濃度と統合失調症の増悪との間には有意な関係が存在することが示された。

ヒトおよび動物を対象とした研究で、脳は大気汚染物質の影響を受けやすいことがわかっている。PM が脳へ到達するには鼻腔あるいは気道を経由するルートがある。鼻腔から体内に入った PM は、嗅球に入り第五脳神経を経由し、脳に達する。一方、気道から血液循環に入った PM は血液脳関門 (blood-brain barrier, BBB) を通過し脳に入る。これらの侵入経路に加え、PM<sub>2.5</sub> は BBB の完全性を破壊し、中枢神経系 (central nervous system, CNS) へのアクセスを得ることが *in vitro* で示されている。脳に達した PM は、サイトカイン発現、酸化ストレス、ミクログリアの活性化を加速する仮説が提唱されている。統合失調症は免疫系の機能障害と関係があるとされており、詳しいメカニズムはまだ明らかとなっていないが、PM が統合失調症を増悪させた可能性が考えられる。

年齢による層別化を実施し、65 歳以上の患者の OR が 6 日目に有意に増加していた。年齢とともに PM の影響をより受けやすいとする研究の報告がみられる。年齢を重ねることは「炎症性老化」として知られる慢性的な炎症状態になることであり、「免疫老化」と呼ばれる免疫機能の劣化と強く結びついている。サイトカイン発現、酸化ストレス、ミクログリア活性の加速が脳の機能に影響を与えるという Block の仮説に基づくと、加齢による免疫機能の衰えの結果として統合失調症の症状が増悪したと考えることができるかもしれない。

本研究の実務的意義は、医療関係者や公衆衛生当局にとって PM<sub>2.5</sub> と統合失調症増悪との関連性をよりよく理解することの重要性を示していることである。また、本研究は患者自身も特定の環境下にあるときは、統合失調症の症状が重症化するリスクにさらされていると認識すべきことを示している。PM<sub>2.5</sub> の濃度によっては、屋外での激しい運動や外出を控えることが必要である。しかしながら、統合失調症の患者は大気汚染物質の情報へのアクセスが十分でなかったり、疾患特有の問題から理解力に欠けたりする可能性がある。このため継続的に受療している患者に対しては、医療関係者がこうした情報を適切に提供すべきであると考えられる。

#### 【発表論文】

The relationship between fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and schizophrenia severity. *International Archives of Occupational and Environmental Health* (2018)91:613-622