

令和 5 年 4 月 14 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17055

研究課題名（和文）微量リチウムのメンタルヘルスへの影響と体内動態：ライフステージ縦断的な検討

研究課題名（英文）Effect of trace lithium on mental health: Examination on life stages

研究代表者

安藤 俊太郎（Ando, Shuntaro）

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：20616784

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：東京都監察医務院で検案または解剖を受けた自殺者12名と非自殺死亡者16名の体内リチウム濃度を比較した。死後変化の影響が少ない眼房水のリチウム濃度を1検体あたり2回測定した。一部の症例で16時間ごとに2回のサンプル収集を行ない、死後変化を検証した。血清中リチウム濃度と眼房水中リチウム濃度は有意に相関していた。眼房水中リチウム濃度は有意な死後変化をみとめなかった。自殺者の方が非自殺者よりも眼房水中リチウム濃度が有意に低いことが示された（平均 0.50 $\mu\text{g}/\text{L}$ 対 0.92 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）。死後時間を考慮に入れた解析においても、自殺と眼房水中リチウム濃度の有意な関係が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本では、近年は特に若者における自殺率増加が目立ち、その予防は喫緊の課題である。自殺予防効果が実証されている薬は少なく、効果が示されている炭酸リチウムも、副作用等のため過小利用が指摘される状況である。今回、世界で初めて体内の微量なリチウムが自殺と関連することが示されたことは、リチウムの活用に大きな展開をもたらすものである。微量であればリチウムによる副作用等の問題も少ないことが期待できるため、自殺予防としての微量リチウムの活用が展開することが期待される。今後は自殺者で体内リチウム濃度が低いメカニズムの解明が求められるとともに、微量リチウムの自殺予防効果の検証が進むことが期待される。

研究成果の概要（英文）：We aimed to compare body lithium levels between suicide and non-suicide fatalities. This cross-sectional study included 12 suicides and 16 non-suicides who were examined or dissected at the Tokyo Medical Examiner's Office from March 2018 to June 2021. The aqueous humor lithium concentration was measured twice using inductively coupled plasma mass spectrometry. Mixed-effects model was conducted to account for all lithium concentration data. The aqueous humor lithium concentration did not change after death. The aqueous humor lithium concentration was lower in suicides (mean 0.50 $\mu\text{g}/\text{L}$) than in non-suicides (mean 0.92 $\mu\text{g}/\text{L}$). The random intercept model showed a significant effect of suicide on aqueous humor lithium concentration. The results of this study demonstrate that even micro-dose lithium is associated with suicide death. Clinical studies are warranted to examine the effects of micro-dose lithium on suicide prevention.

研究分野：精神医学

キーワード：リチウム 自殺関連行動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リチウムは自然界に存在する最軽量の金属元素であり、海洋中や地殻中を循環している。ヒトは日常生活で飲食から微量なりチウムを経口摂取し、また、わずかに経皮吸収もする。土壤に含まれるリチウム濃度の地域差は大きく、たとえば水道水中に含まれるリチウム濃度には地域によって千倍以上の差がみられる。1949 年以来、リチウムは主に炭酸リチウム製剤として精神科臨床で用いられてきた。主に躁うつ病やうつ病などの気分障害に対する治療薬として用いられ、気分安定作用を発揮する。また、リチウムは抗攻撃性効果などを介して自殺予防効果を発揮すると考えられている。

リチウムが自然界に存在し、かつ精神科臨床で有用なため、日常生活で摂取される微量リチウムのメンタルヘルスへの影響について複数の研究が行われてきた。1970 年に、Dawson らが米国テキサス州において地域相関研究(地域レベルデータ×地域レベルデータの研究)を行い、地域の水道水中リチウム濃度が高いほど精神科入院率が低いことを発表した。この発表以降、米国の他地域や、オーストリア、英国、日本などで追試がなされた。しかし、これらの研究結果は一貫しておらず、地域の水道水中リチウム濃度が高いほど地域の自殺率が低いとの報告もみられたが、両者の間には有意な関係がみられなかったとの報告もあった。さらに、これらの研究は全て地域相関研究であり、生態学的誤謬(集団レベルで言えることが個人レベルでは当てはまらない現象)を免れないという限界があった。

応募者は、大分大学の寺尾教授らと共同し、地域相関研究よりもエビデンスレベルの高い準個人レベルデータ研究(地域レベルデータ×個人レベルデータの研究)や個人レベルデータ研究(個人レベルデータ×個人レベルデータの研究)を進めてきた。

まず、公立中学 24 校で収集した約 3000 人の中学生メンタルヘルスデータから、学区の水道水中リチウム濃度が高いほど、抑うつ症状が低く、いじめや暴力行為も少ないことを明らかにした。さらに、水道水中リチウム濃度が高いほど、精神病様体験が少ないことを示した。これらから、思春期一般人口において水道水中の微量リチウムがメンタルヘルスを改善する可能性が示唆された。

さらに、成人患者を対象とした臨床研究では、個人レベルデータ研究も行ってきた。救急救命センター受診患者 197 人を対象に、自殺企図で救急受診した患者はそうでない患者と比べて血中リチウム濃度が有意に低いことを明らかにした。今後、高いエビデンスレベルで微量リチウムの精神保健予防効果を検証するためには、こうした個人レベルデータ研究を、一般人口で行なう必要がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、日常生活で摂取される微量リチウムがメンタルヘルスに与える影響を、ライフステージの異なる一般人口を対象とした個人レベルデータで検討することである。思春期一般人口や一般成人を対象とした研究としては、世界初の個人レベルデータ研究となる。

3. 研究の方法

自殺者と非自殺者の体内微量リチウム濃度を比較した。対象者は、2018 年 3 月から 2021 年 6 月まで東京都監察医務院で検案または解剖された 29 人である。インフォームドコンセントは、ウェブサイトのオプトアウト法を通じて得られ、三親等以内の親戚が研究参加を拒否した被験者は除外された。死亡方法や服薬情報は、警察の調査によって決定され、事故死や死後変化が進行した症例は除外された。

死後変化の影響が少ない眼房水を採取後速やかに 4℃ で保管し、順天堂大学で誘導結合プラズマ質量分析を使用してリチウム濃度を測定した。一部の症例では 16 時間ごとに 2 回のサンプル収集を行ない、死後変化を検証した。

4. 研究成果

血清中リチウム濃度と眼房水中リチウム濃度は有意に相関していた。16 時間おきに採取した検体を比較したところ、眼房水中リチウム濃度は有意な死後変化をみとめなかった。自殺者の方が非自殺者よりも眼房水中リチウム濃度が有意に低いことが示された(平均 0.50 µg/L 対 0.92 µg/L)。死後時間を考慮に入れた解析においても、自殺と眼房水中リチウム濃度の有意な関係が示された。

日本では、近年は特に若者における自殺率増加が目立ち、その予防は喫緊の課題である。自殺予防効果が実証されている薬は少なく、効果が示されている炭酸リチウムも、副作用等のため過小利用が指摘される状況である。今回、世界で初めて体内の微量なりチウムが自殺と関連することが示されたことは、リチウムの活用に大きな展開をもたらすものである。微量であればリチウ

ムによる副作用等の問題も少ないことが期待できるため、自殺予防としての微量リチウムの活用が展開することが期待される。今後は自殺者で体内リチウム濃度が低いメカニズムの解明が求められるとともに、微量リチウムの自殺予防効果の検証が進むことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 安藤俊太郎、西田淳志、山崎修道、金田渉、藤川慎也、森本裕子、遠藤香織、清野知樹、小池進介、岡田直大、杉山宙、金生由紀子、長谷川眞理子、笠井清登	4. 巻 4
2. 論文標題 思春期のメンタルヘルス疫学 -東京ティーンコホートについて	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 精神医学	6. 最初と最後の頁 4790487
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1405206316	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagaoka D, Tomoshige N, Ando S, Morita M, Kiyono T, Kanata S, Fujikawa S, Endo K, Yamasaki S, Fukuda M, Nishida A, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Being praised for prosocial behaviors longitudinally reduces depressive symptoms in early adolescents: a population-based cohort study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2022.865907	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Huang Z, Endo K, Yamasaki S, Fujikawa S, Ando S, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A, Koike S	4. 巻 11
2. 論文標題 Bi-directional relationships between psychological symptoms and environmental factors in early adolescence	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 5741182
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2020.574182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Morishima R, Yamasaki S, Ando S, Shimodera S, Ojio Y, Okazaki Y, Kasai K, Sasaki T, Nishida A	4. 巻 293
2. 論文標題 Long and short sleep duration and psychotic symptoms in adolescents: Findings from a cross-sectional survey of 15 786 Japanese students	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychiatry Research	6. 最初と最後の頁 113440
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psychres.2020.113440	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hayashi N, Ando S*, Jinde S, Fujikawa S, Okada N, Toriyama R, Masaoka M, Sugiyama H, Shirakawa T, Yagi T, Morita M, Morishima R, Kiyono T, Yamasaki S, Nishida A, Kasai K.	4. 巻 116
2. 論文標題 Social withdrawal and testosterone levels in early adolescent boys	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychoneuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 104596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.psyneuen.2020.104596	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Endo K, Yamasaki S, Ando S, Kikusui T, Mogi K, Nagasawa M, Kamimura I, Ishihara J, Nakanishi M, Usami S, Hiraiwa-Hasegawa M, Kasai K, Nishida A.	4. 巻 3
2. 論文標題 Dog and Cat Ownership Predicts Adolescents' Mental Well-Being: A Population-Based Longitudinal Study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijerph17030884	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山崎修道、安藤俊太郎、西田淳志	4. 巻 9
2. 論文標題 胎児期・乳幼児期の環境が思春期の心身発達に与える影響：東京ティーンコホートからの知見	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 979-983
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shuntaro Ando, Hideto Suzuki, Takehisa Matsukawa, Satoshi Usami, Hisanori Muramatsu, Tatsushige Fukunaga, Kazuhito Yokoyama, Yuji Okazaki, Atsushi Nishida	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of lithium levels between suicide and non-suicide fatalities: Cross-sectional study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Translational Psychiatry	6. 最初と最後の頁 466
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41398-022-02238-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 安藤俊太郎
2. 発表標題 合理的な予防介入に向けた思春期コホート研究
3. 学会等名 第60回 児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤俊太郎、西田淳志、山崎修道、笠井清登
2. 発表標題 児童思春期における微量ナリチウム摂取とメンタルヘルス
3. 学会等名 第115回 日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤俊太郎、西田淳志、山崎修道、小池進介、長谷川真理子、笠井清登
2. 発表標題 児童思春期における微量ナリチウム摂取とメンタルヘルス
3. 学会等名 第41回 日本生物学的精神医学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------