

令和 4 年 4 月 27 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15488

研究課題名（和文）自殺企図者の微量リチウム濃度：症例対照研究

研究課題名（英文）Serum lithium levels and suicide attempts: a case-controlled comparison in lithium therapy-naive individuals

研究代表者

兼久 雅之（KANEHISA, MASAYUKI）

大分大学・医学部・客員研究員

研究者番号：40555190

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：救命センターに外傷、または自殺企図や自傷行為によって受診した患者合計244名の採血を行った。血液中にはごく微量なリチウムが含まれているが、その濃度は自殺企図群が低かった（自殺企図群3.96 µg/L、自傷群5.01 µg/L、外傷群5.53 µg/L）。性別や年齢の影響を考慮しても低かった。この結果からは、微量なリチウムが抗自殺効果をもたらす可能性が考えられる。また、男性では、自殺企図群のテストステロン値が外傷患者に比べて低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の自殺率は依然として他の先進諸国より高く、社会的損失も大きい。自殺予防効果のある要因を探ることは大きな意義がある。本研究では、血液中に含まれるリチウム濃度において、外傷群、自傷群、自殺企図群で差があった。それはごく微量な濃度であっても、リチウムには抗自殺効果をもたらす可能性が考えられる。また、テストステロンとエストロゲンとの関係についても一部明らかにした。

研究成果の概要（英文）：Blood was collected from patients who were diagnosed with trauma, suicide attempts, or self-harm at the critical care center. The blood contained a very small amount of lithium, and the concentration was low in the suicide attempt group (3.96 µg / L in) The suicide attempt group, 5.01 µg / L in the self-harm group, 5.53 µg / L in the trauma group). It was also low considering the effects of gender and age. The present findings suggest that higher serum lithium levels may be protective against suicide attempts. In addition, testosterone levels in the suicide attempt group were lower in men than in trauma patients.

研究分野：自殺対策

キーワード：自殺企図 自殺予防 リチウム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における自殺率は他の先進諸国と比較して高く、社会的損失も大きい。我々はこれまで血中リチウム濃度の自殺予防効果について観察研究を行い、男性における自殺企図患者は非自殺企図群に比べて有意にリチウム濃度が低いことを明らかにした。しかし、このリチウム濃度の性差の要因については不明であった。

2. 研究の目的

そこで、今回の研究では、リチウムの効果に関する性差についてさらに検討を加えたい。この男女差に関わる因子として、女性では血中エストラジオール(自殺予防作用を推定)、男性では血中テストステロン(自殺促進作用を推定)を測定し、これらを自殺企図群、自傷群、非企図群とで比較し、さらにリチウム濃度との交互作用を検討する。

3. 研究の方法

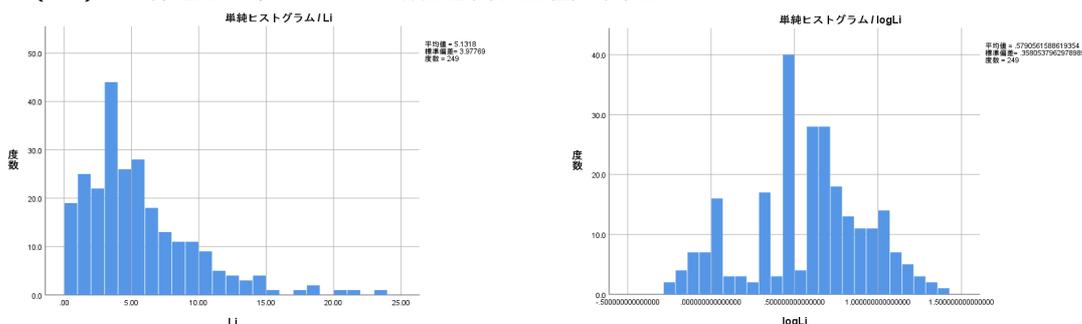
大分大学医学部附属病院高度救命救急センター、および大分県立病院救命救急センターを受診した自殺企図患者、自傷患者、非自殺企図の外傷もしくは中毒患者のうち、20歳以上かつ生存している患者で、今回の研究を书面で説明され、文書で同意が得られた患者を対象とする。救命救急センターを受診時に行った採血の余剰分から、リチウム濃度、および、女性ではエストロゲン、男性ではテストステロンを測定する。

- (1) 全体として、リチウム濃度と自殺企図に関連があるか
- (2) 性差、年齢を考慮した上で、リチウム濃度と自殺企図に関連があるか
- (3) 女性において、性ホルモン(エストラジオール)と自殺企図に関連があるか。また、リチウムとの交互作用があるか
- (4) 男性において、性ホルモン(テストステロン)と自殺企図に関連があるか。また、リチウムとの交互作用があるか

以上の解析を行うために、自殺企図群、自傷群、コントロール群としての非自殺企図群(偶発的な事故)の3群に分けて、一元配置分散分析、および多項ロジスティック解析を行った。

4. 研究成果

- (1) 全体として、リチウム濃度と自殺企図に関連があるか



血中リチウム濃度の分布は正規分布をしておらず、左(より小さい濃度)に偏っていた。そのため、今後の比較に際して、対数変換をしたリチウム濃度(Log Li)を使用した。

対数変換した血中リチウム濃度(Log Li)

	度数	平均値	標準偏差	最小値	最大値
コントロール群	176	.6248	.3360	-.259	1.361
自傷群	28	.5709	.3746	-.147	1.113
自殺企図群	40	.4556	.3743	-.232	1.146
合計	244	.5909	.3511	-.259	1.361

分散分析

	平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
グループ間	.946	2	.473	3.928	.021
グループ内	29.022	241	.120		
合計	29.967	243			

全体として、血中リチウム濃度は自殺企図群、自傷群、コントロール群の順に低く、3群間に有意差を認めた。そのため、シェッフェの多重比較検定を行った。

多重比較

(I) コントロール ル0自傷1自殺3	(J) コントロール ル0自傷1自殺3	平均値の差 (I-J)	標準誤差	有意 確率	95% 信頼区間	
					下限	上限
0	1	.05391689	.07060435	.747	-.11998439	.22781818
	3	.16921739*	.06078442	.022	.01950298	.31893180
1	0	-.05391689	.07060435	.747	-.22781818	.11998439
	3	.11530050	.08550611	.404	-.09530441	.32590541
3	0	-.16921739*	.06078442	.022	-.31893180	-.01950298
	1	-.11530050	.08550611	.404	-.32590541	.09530441

以上のように、コントロール群と自殺企図群にて有意な差を認めた (p=0.022)

(2) 性差、年齢を考慮した上で、リチウム濃度と自殺企図に関連があるか

		logLi	gender	年齢
コントロール群	度数	176	176	176
	平均値	.62483442	.68	55.24
自傷群	度数	28	28	28
	平均値	.57091752	.36	41.46
自殺企図群	度数	40	40	40
	平均値	.45561702	.60	50.23
合計	度数	244	244	244
	平均値	.59090668	.63	52.84

		B	標準 誤差	Wald	有意 確率	Exp(B)	95% 信頼区間		
)		下限	上限
自傷群	切片	.634	.656	.933	.334				
	logLi	-.329	.613	.287	.592	.720	.216	2.395	
	年齢	-.034	.011	8.742	.003	.967	.946	.989	
	gender	-1.257	.436	8.307	.004	.284	.121	.669	
自殺企図群	切片	.020	.584	.001	.973				
	logLi	-1.316	.503	6.840	.009	.268	.100	.719	
	年齢	-.011	.009	1.488	.223	.989	.972	1.007	
	gender	-.316	.370	.733	.392	.729	.353	1.504	

次に、性別、年齢による影響を考慮して、多項ロジスティック解析を行った。コントロール群と比較して、自傷群では、若く、女性が多かった。
コントロール群と比較して、自殺企図群では、性差、年齢による差に有意差はない中で、Log Li濃度は低かった。

(3) 女性において、性ホルモン(エストラジオール)と自殺企図に関連があるか。また、リチウムとの交互作用があるか

報告書^a

		logLi	エストラジオール
0コントロール	平均値	.6178426	50.31
	度数	56	16
	標準偏差	.3179968	73.072
1自傷	平均値	.6181117	26.40
	度数	18	7
	標準偏差	.3770045	28.325
3自殺	平均値	.3971851	70.19
	度数	16	11
	標準偏差	.4289615	70.743
合計	平均値	.5786684	51.82
	度数	90	34
	標準偏差	.3575667	65.880

分散分析^a

エストラジオール

	平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
グループ間	8271	2	4135.9	.950	.398
グループ内	134953	31	4353.3		
合計	143225	33			

女性におけるエストラジオール（女性ホルモン）において3群間で有意差は認めなかった。

パラメータ推定値^a

		B	標準誤差	Wald	有意確率	Exp(B)	95% 信頼区間	
							下限	上限
自傷群	切片	.622	1.613	.149	.700			
	logLi	-1.273	1.279	.991	.320	.280	.023	3.435
	年齢	-.007	.027	.074	.785	.993	.942	1.046
	エストラジオール	-.014	.014	.996	.318	.986	.958	1.014
自殺企図群	切片	.631	1.357	.216	.642			
	logLi	-1.783	1.146	2.420	.120	.168	.018	1.589
	年齢	-.009	.024	.121	.728	.992	.945	1.040
	エストラジオール	.001	.006	.035	.851	1.001	.989	1.014

次に、リチウムや年齢、性ホルモンにおける交互作用を検討した。

女性において、コントロール群と比較した多項ロジスティック解析を行った。自傷群、自殺企図群のいずれも、Log Li濃度、年齢、エストラジオールにおいて有意な差は認めなかった。

(4) 男性において、性ホルモン（テストステロン）と自殺企図に関連があるか。また、リチウムとの交互作用があるか

報告書^a

		logLi	テストステロン
0コントロール	平均値	.6280972	4.07
	度数	120	35
	標準偏差	.3454581	1.525
1自傷	平均値	.4859679	5.01
	度数	10	4
	標準偏差	.3742929	1.695
3自殺	平均値	.4945716	2.67
	度数	24	8
	標準偏差	.3371019	1.395
合計	平均値	.5980588	3.91
	度数	154	47
	標準偏差	.3483583	1.611

分散分析^a

テストステロン

	平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
グループ間	18.093	2	9.046	3.930	.027
グループ内	101.285	44	2.302		
合計	119.377	46			

テストステロン値（男性ホルモン）の平均値は、コントロール群4.07、自傷群5.01、自殺企図群2.67であった。続いて、3群間での分散分析を行った。男性におけるテストステロン値において、3群間に有意差を認めた（ $p=0.027$ ）。そのため、シェッフェの多重比較検定を行った。

多重比較^a

コントロール 0 1自傷 3	比較対象	平均値	標準	有意	95%信頼区間	
		の差	誤差	確率	下限	上限
0	1	-.946	.801	.503	-2.97	1.08
	3	1.400	.595	.073	-.11	2.91
1	0	.946	.801	.503	-1.08	2.97
	3	2.346	.929	.051	-.01	4.70
3	0	-1.400	.595	.073	-2.91	.11
	1	-2.346	.929	.051	-4.70	.01

パラメータ推定値^a

コントロール0自 傷1自殺3 ^b	変数	B	標準	有意	Exp(95%信頼区間		
			誤差	確率	B)	下限	上限	
1	切片	-1.216	2.953	.169	.681			
	logLi	-.971	1.879	.267	.605	.379	15.073	
	年齢	-.047	.038	1.485	.223	.955	.886	1.029
3	切片	2.295	1.952	1.383	.240			
	logLi	-2.013	1.465	1.887	.169	.134	.008	2.360
	年齢	-.015	.026	.352	.553	.985	.937	1.036
	テストステロン	-.729	.322	5.127	1	.024	.482	.256

自殺企図群と比較して、自傷群（ $p=0.051$ ）およびコントロール群（ $p=0.073$ ）に有意な傾向を認めた。有意差はなかったが、当初の想定とは逆に自殺企図群のテストステロン値が他2群と比較して、低い傾向であった。

次に、リチウムや年齢、性ホルモンにおける交互作用を検討した。

男性において、コントロール群と比較した多項ロジスティック解析を行った。自傷群では、Log Li濃度、年齢、テストステロンにおいて有意な差は認めなかった。

自殺企図群では、Log Li濃度、年齢を考慮してもテストステロン値に有意な差を認めた。

まとめ

以上の結果から、この研究においては、「男性の自殺企図者は男性の非自殺企図者と比較して、有意にリチウム濃度が低い」結果となった。これまでの研究と同様、微量なリチウムでも自殺予防効果を発揮する可能性が示唆された。また、「男性の自殺企図者は男性の非自殺企図者と比較して、有意にテストステロン濃度が低い」結果となった。当初の想定と異なっていたが、自殺企図にテストステロンがどう影響しているのかはさらに検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kurosawa Keiko, Terao Takeshi, Kanehisa Masayuki, Shiotsuki Ippei, Ishii Nobuyoshi, Takenaka Ryuichi, Sakamoto Teruo, Matsukawa Takehisa, Yokoyama Kazuhito, Ando Shuntaro, Nishida Atsushi, Matsuoka Yutaka	4. 巻 241
2. 論文標題 Naturally absorbed polyunsaturated fatty acids, lithium, and suicide-related behaviors: A case-controlled study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 200 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2018.08.006	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 兼久雅之、石井啓義、塩月一平、寺尾 岳
2. 発表標題 自殺企図者の微量リチウム濃度症例対照研究
3. 学会等名 第37回リチウム研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 兼久雅之、寺尾岳、黒澤慶子、塩月一平、石井啓義、竹中隆一、坂本照夫、松川岳久、横山和仁、安藤俊太郎、西田淳志、松岡豊
2. 発表標題 多価不飽和脂肪酸やリチウムと自殺関連行動
3. 学会等名 第15回うつ病学会
4. 発表年 2018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
研究協力者	寺尾 岳 (TERAO Takeshi) (80217413)		
研究協力者	塩月 一平 (SHIOTSUKI IPPEI)		
研究協力者	黒澤 慶子 (KUROSAWA Keiko)		

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