

令和元年6月19日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10255

研究課題名(和文)自殺念慮を抱える子どもの幻聴体験と自殺企図リスクに関する研究

研究課題名(英文)Suicide risk and auditory hallucination among patients with suicidal ideation

研究代表者

藤田 純一 (FUJITA, JUNICHI)

横浜市立大学・附属病院・講師

研究者番号：00533861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：自殺念慮を有する児童思春期の精神科患者において幻聴体験は自殺企図に関連していることが先行研究で示されている。本研究における中間結果では、自殺関連事象に併存することが稀ではない大うつ病エピソード、幻聴や幻覚といった精神病体験を詳細に分析すると、それぞれ関連の仕方が異なることがわかった。自殺計画の段階では幻覚体験と大うつ病エピソードが、自殺企図の段階では幻聴体験と大うつ病エピソードが関連を示した。特に自傷や自殺の意図が認められている群では自殺企図と大うつ病エピソード、幻覚体験、幻聴体験のうち幻聴体験により注目する必要があることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦の思春期以降の死因は自殺であり、この年代以降の自殺予防対策が急務である。自殺の背景には不安・抑うつ、幻聴体験などの精神病症状が促進因子として知られているが、精神病症状と児童思春期の自殺について詳細が明らかになっていない。

自殺関連事象と精神病症状の関連を明らかにするために実施した本研究の現時点で得られている研究成果からは、自殺予防に際して、抑うつや不安、精神病症状など複数の精神病理の中でも自殺企図に関連する幻聴体験により注目する必要があることが示唆され、臨床医が留意すべき観点である。

研究成果の概要(英文)：Previous studies have shown that the auditory verbal hallucination is associated with suicide attempts in children and adolescent patients with suicidal ideation. The intermediate results in this study showed that there are difference among each psychopathologies associated with suicide related events, such as psychotic experiences (auditory verbal hallucination, or visual hallucination), and major depressive episodes. The visual hallucination experience and major depression episodes were associated at the suicide planning stage, and the auditory verbal hallucination and major depression episodes were associated at the suicide attempt stage. In the group where intention of self-harm and suicide was recognized, it was shown that it is necessary to pay more attention to the especially to auditory verbal hallucination.

研究分野：精神医学

キーワード：児童思春期 幻聴体験 幻覚体験 自殺企図リスク

1. 研究開始当初の背景

本邦の自殺死亡率が近年減少しているのに対し 40 歳未満では横ばいで推移し、死因の第一位を占めている。15 歳以降で死因のトップになるのが自殺であり、特に児童思春期年代以降の自殺予防対策の進展が望まれている。児童思春期の自殺の背景因子には様々なものが推定されているが、その背景因子は過去の自殺企図歴、居場所や支援者の不在など援助を求められる環境の無さ、繰り返す自傷行為による痛みへの耐性の出現などの準備因子、虐待やいじめなどのストレスが多重となること、不安・抑うつ、幻聴体験などの精神不調が促進因子として大別される。

申請者は過去に自殺念慮を有する子どもの 10-15 歳の初診症例において、幻聴体験が無い人と比較し、幻聴体験がある人は、自殺企図経験を有する危険が 3 倍以上高いことを示した。この結果は、自殺念慮と幻聴体験を併存する患者には自殺リスクを踏まえた支援が必要であることを示唆している (Fujita et al. 2015)。これまでの研究では幻聴体験が 10 代の一般人口中に約 10% 程度存在することと、幻聴体験が自殺関連事象もしくは暴力といった衝動的な精神不調に関連することが大規模疫学研究によりおおまかに把握されているものの (Kinoshita et al. 2011, Nishida et al. 2010)、臨床例においての研究はほとんど実施されていなかった。このために幻聴体験をはじめとする精神病症状の多様性やその遺伝子多型やストレス応答などの生物学的背景と精神病症状の関係は少なくとも子どもに関しては全く明らかになっていない。例えば、悪性の幻聴体験の場合は良性の幻聴体験の場合よりも患者は誰にも相談できずに心理的に追い詰められているものの患者は誰にも相談できずに心理的に追い詰められていることが臨床的に度々観察される。このような精神病症状の多様性と自殺企図の関係の詳細はこれまでに研究が実施されていないため不明である。精神病体験の多様性による自殺経験の相違、幻聴体験の多様性を規定する生物学的背景幻聴体験の多様性による自殺企図経験の自然経過が明らかになることで、自殺予防を意識した集中的支援が必要な対象者や治療法の選択肢がより明確になり、子どもの自殺予防に資することが期待されている。

2. 研究の目的

上記の背景とこれまでの研究成果をもとに、本研究は自殺念慮を有する子どもの精神病症状の多様性 (幻聴体験と幻覚体験) による自殺企図経験の相違, 精神病症状を規定する生物学的背景, 精神病症状の多様性による自殺企図経験の自然経過を明らかにすることで、患者に対する集中的支援・治療の根拠とするための研究を行う。研究期間内に以下の 3 つの研究疑問を明らかにする。

- 1) 横断研究により自殺念慮を有する 10-18 歳の初診患者を対象に、精神病症状の多様性 (幻聴体験の有無、幻覚体験の有無) により、直近の自殺計画および自殺企図の経験の割合が異なるかを明らかにした。
- 2) 横断研究により自殺念慮を有する 10-18 歳の初診患者を対象に、精神病症状の多様性を規定する遺伝子多型を同定するため、過去に国内外で報告されているセロトントランスポーター遺伝子 (5-HTT)、コレシストキニン受容体遺伝子 (CCKAR)、言語機能との関連が示唆されているフォークヘッド型プロテイン P2 遺伝子 (FOXP2)、脳由来神経栄養因子遺伝子 (BDNF)、カテコラミン-O-メチル基転移酵素遺伝子 (COMT) 多型と自殺関連事象、精神病症状の関係を明らかにする。
- 3) 前向きコホート研究により、自殺念慮を有する 10-18 歳の初診患者を対象に、精神病症状の多様性により、初診後 24 週間時点までの 4 時点 (初診時、4 週間時、12 週間時、24 週間時) における自殺企図経験の自然経過を明らかにする。

3. 研究の方法

今回の報告にあたっては、1)の研究のみ解析が終了しているため、1)の結果を中心に報告する。

- 1) 2015年4月～2018年3月に横浜市立大学附属病院もしくは横浜市立大学附属市民総合医療センター、神奈川県立こども医療センターの児童精神科外来を受診した10-18歳の患者を対象として初診時の自記式問診票を用いた横断研究により精神病症状の多様性(幻聴体験の有無、幻覚体験の有無)と初診2週間～初診時点までの自殺計画および自殺企図の経験との関連を明らかにした。受診時点で本人が来院できなかったもの、診断のつかなかったもの、初診時の自記式問診票に適切に記入ができなかったものは除外した。3病院を受診した1933名のうち、上記除外基準によって除外された921名の患者を解析対象とした。

主要評価項目は自殺計画および自殺企図の2変数とした。これと1)大うつ病エピソード群、2)幻聴体験群、3)幻覚体験群との関連性を評価した。

自殺計画については「実際に死ぬための計画を考えたことがある」、自殺企図に関しては「実際に死ぬための計画を考えて実行に移してみたことがある」という問いかけに「ある」「なし」の二分法で回答を依頼し「ある」と回答したものをそれぞれ、自殺計画群、自殺企図群と定義した。大うつ病エピソードの評価は自記式抑うつスクリーニング尺度であるPatient Health Questionnaire 9 item version(以下PHQ-9)で大うつ病エピソードの基準を満たす14点以上をカットオフとして評価した。幻聴体験については「他の人には聞こえない声(例えば、命令する声など)が聞こえる不思議な体験をしたことがある」という問いかけに「ある」「なし」の二分法で回答を依頼し「ある」と回答したものを幻聴体験群とした。幻覚体験については「他の人には見えない人や物(例えば、幽霊など)が見える不思議な体験をしたことがある」という問いに「ある」「なし」の二分法で回答を依頼し「ある」と回答したものを幻覚体験群とした。性別、年齢、診断、虐待の有無については診療録より情報収集を行った。

統計解析にあたっては、最初に1)大うつ病エピソード群、2)幻聴体験群、3)幻覚体験群について各体験の有無による自殺計画および自殺企図の頻度を²検定によって検討した。次にロジスティック回帰分析を用いて自殺計画および自殺企図と大うつ病エピソード、幻聴体験、幻覚体験の3つの変数との関係性を評価し、性別、年齢、大うつ病の診断の有無、精神病性障害の診断の有無、虐待の有無によって調査したオッズ比を算出した。最後にPHQ-9の中でもより自殺リスクに関連すると言われている自傷および自殺の意図を問う質問項目「死んだ方がまし、あるいは自分を傷つけたいと思った事がある」に「週のうち半分以上」「ほとんど毎日」と回答した182名に関して層別解析を行って、上記と同様に自殺計画および自殺企図と大うつ病エピソード、幻聴体験、幻覚体験との関係性を評価した。解析結果について、有意水準を0.05とした。解析にはSPSS Ver.23を用いた。

- 2) 2017年9月以降、横浜市立大学附属病院もしくは横浜市立大学附属市民総合医療センターの児童精神科外来を受診した10-18歳の患者で抑うつ症状の評価尺度であるPHQ-9にて14点以上の中等度抑うつを生じている患者の末梢血液を用いて遺伝子の抽出、ストレスマーカーの測定を行う。遺伝子サンプルは遺伝子多形の同定に関しては精神医学教室内研究室で解析を行う。得られた測定値と精神病体験の質(幻聴体験の有無、幻覚体験の有無)、持続時間(間欠的・持続的)に関して統計解析を行う。目標症例数を100例と設定する。
- 3) 2017年6月以降横浜市立大学附属病院もしくは横浜市立大学附属市民総合医療センターの児童精神科外来を受診した10-18歳の患者で初診前2週間～初診時点までに自殺企図をした経験のある対象患者のうち、研究に関する説明を行い本人と家族から同意が得られた患者を対象とする。初診後24週間時点までの4時点(初診時、4週間時、12週間時、24週間時)における自殺企図経験(再企図)の自然経過を明らかにすると同時に、幻聴体験の併存の有無、精神病症状の質(幻聴体験・幻覚体験の有無、さらにそれらの体験の質として良性・中立性・悪性のものかなど)、合併する抑うつや不安の有無、精神科受診への抵抗・偏見、全体機能(CGAS)を明らかにする。診療継続が可能であるものについては、主治医が受診時に上記を評価する。

4. 研究成果

- 1) 自殺計画群は幻聴体験なし群に比べ、幻聴体験あり群に有意に多く存在した(11.4% vs 33.3%, $p < 0.01$)。同様に幻覚体験なし群に比べ、幻覚体験あり群に有意に多く存在し(10.8% vs 36.4%, $p < 0.01$)。大うつ病エピソードなし群に比べ、大うつ病エピソードあり群に有意に多く存在した(6.4% vs 38.9%, $p < 0.01$)。自殺企図群は幻聴体験なし群に比べ、幻聴体験あり群に有意に多く存在した(2.9% vs 15.9%, $p < 0.01$)。同様に幻覚体験なし群に比べ、幻覚体験あり群に有意に多く存在し(3.2% vs 13.6%, $p < 0.01$)。大うつ病エピソードなし群に比べ、大うつ病エピソードあり群に有意に多く存在した(1.4% vs 14.4%, $p < 0.01$)。

自殺計画に関して、共変量として性別、年齢、診断、虐待の有無で調整し行ったロジ

スティック回帰分析では自殺計画群は幻覚体験なし群に比べ、幻覚体験あり群に有意に関連し（調整オッズ比 2.6、95%信頼区間 1.5-4.4, $p<0.01$ ）、大うつ病エピソードなし群に比べ、大うつ病エピソードあり群に有意に関連した（調整オッズ比 6.2、95%信頼区間 3.9-9.6 $p<0.01$ ）。なお、自殺計画群に関して幻聴体験なし群とあり群での有意差は認めなかった。自殺企図群に関して、同様の共変量で調整し行ったロジスティック回帰分析では自殺企図群は幻聴体験なし群に比べ、幻聴体験あり群に有意に関連し（調整オッズ比 3.3、95%信頼区間 1.5-7.3 $p<0.01$ ）、大うつ病エピソードなし群に比べ、大うつ病エピソードあり群に有意に関連した（調整オッズ比 6.1、95%信頼区間 2.7-13.6, $p<0.01$ ）。なお、自殺企図群に関して幻覚体験なし群とあり群での有意差は認めなかった。

次に解析対象を自傷および自殺の意図を有する 182 名に関して層別解析を行った。

自殺計画群は幻聴体験なし群に比べ、幻聴体験あり群に有意に多く存在した（43.9% vs 62.0%, $p<0.05$ ）。同様に大うつ病エピソードなし群に比べ、大うつ病エピソードあり群に有意に多く存在した（34.1% vs 53.2%, $p<0.05$ ）。なお幻覚体験なし群とあり群には有意差を認めなかった（44.7% vs 57.6%, $p=0.12$ ）。しかしながら、自殺計画群に関して、上記と同様の共変量で調整し行ったロジスティック回帰分析では、自殺計画群に関して幻聴体験なし群とあり群、大うつ病エピソードなし群とあり群、幻覚体験なし群とあり群いずれの 3 群においても有意差は認めなかった。自殺企図群は幻聴体験なし群に比べ、幻聴体験あり群に有意に多く存在した（12.9% vs 28.0%, $p<0.05$ ）。同様に大うつ病エピソードなし群に比べ、大うつ病エピソードあり群に有意に多く存在した（4.9% vs 20.6%, $p<0.05$ ）。なお幻覚体験なし群とあり群には有意差を認めなかった（13.8% vs 23.7%, $p=0.14$ ）。しかしながら、自殺企図群に関して、同様の共変量で調整し行ったロジスティック回帰分析では自殺企図群は幻聴体験なし群に比べ、幻聴体験あり群に有意に関連したが（調整オッズ比 2.9、95%信頼区間 1.1-8.0, $p<0.05$ ）、大うつ病エピソードなし群に比べ、大うつ病エピソードあり群に有意に関連した（調整オッズ比 6.1、95%信頼区間 2.7-13.6, $p<0.01$ ）。なお、自殺企図に関して大うつ病エピソードなし群とあり群、幻覚体験なし群とあり群での有意差は認めなかった。

本研究の主な結果としては、1)自殺計画および自殺企図の 2 つの自殺関連事象は幻聴体験、幻覚体験、大うつ病エピソードを有する児童思春期患者いずれにも比較的高頻度にみられること、2)自殺計画には大うつ病エピソードと幻覚体験の存在が有意に関連する一方で、幻聴体験との関連は有意でないこと、対照的に自殺企図には大うつ病エピソードと幻聴体験の存在が有意に関連する一方で、幻覚体験の関連は有意でないこと、3)より自殺リスクが高い自傷および自殺念慮を有する児童思春期患者の中では、特に自殺企図に関して幻聴体験が有意に関連する一方で、大うつ病エピソードと幻覚体験は有意な関連は認めなかったことがあげられる。

本研究結果からは、自殺関連事象に併存することが稀ではない大うつ病エピソード、幻聴や幻覚といった精神病体験を詳細に分析すると、それぞれ関連の仕方が異なることがわかる。自殺企図は自殺計画よりもより生命予後の観点からリスクの高い状況であるが、この状況により幻聴体験が強く関連していること、特に自傷や自殺の意図が認められている群では自殺企図と大うつ病エピソード、幻覚体験、幻聴体験のうち幻聴体験により注目する必要があることが示された。この結果は筆者らが行った先行研究をより精緻にし、主要精神病症状の幻覚体験と幻聴体験両方を含めて検討を行った点で新奇性があるものである。

2)と3)に関しては、現在も登録症例を蓄積中であり、目標症例数を達成し次第速やかに解析を実施する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1) 藤田純一. (2019) 子どもの精神病発症危機状態 (ARMS) における薬物療法. 児童青年精神医学とその近接領域, 60(1) 96-98. 査読なし

2) 藤田純一. (2018) 思春期の抑うつ状態と精神病症状. 医学と薬学, 75(1) 31-35. 査読なし

〔学会発表〕(計 1 件)

Depression and comorbidities in children and adolescents. 152nd World Congress of psychiatry 2017年10月(ベルリン)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：高橋 雄一

ローマ字氏名：YUICHI TAKAHASHI

研究協力者氏名：新井 卓

ローマ字氏名：TAKASHI ARAI

研究協力者氏名：青山 久美

ローマ字氏名：KUMI AOYAMA

研究協力者氏名：戸代原 奈央

ローマ字氏名：NAO TOYOHARA

研究協力者氏名：谷本 瑠奈

ローマ字氏名：RUNA TANIMOTO

研究協力者氏名：山本 恭平

ローマ字氏名：KYOHEI YAMAMOTO

研究協力者氏名：廣内 千晶

ローマ字氏名：CHIAKI HIRONAI

研究協力者氏名：浅沼 和哉

ローマ字氏名：KAZUYA ASANUMA

研究協力者氏名：豊原 公司

ローマ字氏名：KOJI TOYOHARA

研究協力者氏名：庄 紀子

ローマ字氏名：NORIKO SHO

研究協力者氏名：南 達哉

ローマ字氏名：TATSUYA MINAMI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。