様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２９ 年　 ６ 月　 ３ 日現在

機関番号：１２６０１
研究種目：基盤研究(A)（一般）
研究期間：2013～2016
課題番号：２５２５３０４５

研究課題名（和文）世界精神保健日本追跡調査：地域住民における精神疾患の10年間のコホート研究

研究課題名（英文）The World Mental Health Japan Follow-up: a 10-year cohort study of mental disorders in a community population

研究代表者
川上　憲人（Kawakami, Norito）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・教授

研究者番号：９０１７７６５０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　28,300,000円

研究成果の概要（和文）：世界的にも地域住民における精神疾患の前向きコホート研究は少ない。本研究では、約10年前に実施された世界精神保健日本調査の回答者約1,859名に対して追跡調査を実施し、前向きの精神保健疫学研究を行う。訓練を受けた調査員が長崎市、岡山市、玉野市の対象者合計1,465名に調査を依頼し、581名に面接調査を実施し、475名からゲノム調査のための唾液採取を行った。

研究成果の概要（英文）：There was only a few prospective cohort studies of mental disorders in a community population in the world. The present study conduct a prospective mental health epidemiology re-interviewing 1,859 respondents to the World Mental Health Survey Japan that was conducted about 10 years ago. Trained interviewers visited a total of 1,465 respondents in Nagasaki, Okayama, and Tamano cities, and interviewed 581, and obtained saliva samples for genomic analysis from 475.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：精神保健疫学　精神疾患　前向きコホート　罹患率　危険因子

１．研究開始当初の背景

われわれは、これまで岐阜市面接調査(Kawakami ら, 2004)、世界精神保健日本調査(Kawakami ら, 2005)により国際共同研究として、精神疾患（気分、不安、物質使用障害）の地域住民における疫学研究を横断調査として行ってきた。これらの研究からわが国および世界精神保健調査参加国において、精神疾患の有病率の国際比較（WHO WMH Consortium, JAMA, 2005 など）、子供時代の困難が精神疾患の罹患に与える影響（Kessler ら, B J Psychiatry, 2010）、精神疾患がその後の社会経済的地位に与える影響(Kawakami ら, Biol Psychiatry, 2012)、精神疾患と身体疾患の合併(Scott ら, J Affect Dis, 2007)、精神疾患が自殺行動に与える影響(Nock ら, B J Psychiatry, 2009)などを明らかにし、世界の疾病負担の推定にも貢献した(Murray ら, Lancet, in press)。しかし横断調査から得られたこれらの結果は、時間関係の不明確さ、思い出しによるバイアスなどの点から必ずしも精度の高いものではない。精神疾患の危険因子およびその社会的影響を明確にするには、長期にわたる前向きの精神保健疫学研究が必要である。

世界的にも地域住民における精神疾患の前向きコホート研究は少ない。米国では 1980 年代の Epidemiologic Catchment Area (ECA) 追跡研究、19900-2002 年の 10 年間の追跡研究である National Comorbidity Survey Follow-up survey (NCS-2)(Borges ら, J Affect Dis, 2008)を代表に 10 程度の研究があるだけである。わが国では、甲府調査の 1 年間のフォローアップ調査が 100 名程度の少人数で実施された程度である。本研究では、約 10 年前に実施された世界精神保健日本調査の回答者約 1,859 名に対して追跡調査を実施し、前向きの精神保健疫学研究を行う。

２．研究の目的

１）精神疾患の罹患率推定と罹患パターンの年次推移

わが国における気分障害、不安障害、物質使用障害の罹患率は明らかになっていない。また罹患率は、社会の状況を受けて変化する可能性がある。10 年間のコホート研究により、過去 10 年間に精神疾患の罹患率の性、年齢、出生コホート別パターンに変化が生じたかどうかを明かにできる。またその年次推移を政治的変動、東日本大震災などわが国の社会的な出来事と関連づけることで精神疾患の罹患モデルに新しい視点を得ることができる可能性がある。

２）精神疾患の危険因子

ベースラインとなる世界精神保健日本調査では、きわめて広範な危険因子の情報を収集している。これらは、基本属性（性別、年齢）に加えて、社会経済要因（学歴、所得、職業、主観的社会階層）、生活ストレス（生活出来事、生活上の困難）、社会的ネットワーク・社会的支援、職業性要因（労働時間、職業性ストレス要因）、健康状態（主要な慢性身体疾患、疼痛性障害、睡眠障害、日常生活機能）、生活習慣（飲酒、喫煙、運動）、子供時代の困難（虐待、両親との離別、両親の精神疾患）、関連する精神的問題（自殺念慮）などに渡る。ベースラインで精神疾患の生涯診断のない回答者において、これらの要因の精神疾患の罹患への影響を前向きに評価する。

米国における先行研究(例えば Kendler ら, Am J Psychiatry , 1993）ではこうしたさまざまな要因が相互に関連して精神疾患の発症に至るという理論モデルを提唱している。ベースラインで精神疾患がない者において、10 年間の精神疾患の新規罹患に関連する要因を明かにすることで、わが国における精神疾患（気分、不安、物質使用障害）の発症モデルを総合的に検証することができる。

３）精神疾患と精神疾患との関連

われわれは社交不安障害、広場恐怖などの不安障害がその後の大うつ病の発症と関連することを世界精神保健日本調査の横断データから報告した（Tsuchiya ら, Dep Anx 2009）。Kessler ら(Arch Gen Psychiatry, 2011)は、精神疾患を内在化障害（気分、不安障害）と外在可障害（物質使用障害、衝動性制御障害）に区分し、内在化障害がその後の別の種類の内在化障害に影響することを世界精神保健調査の横断データで証明した。こうした精神疾患同志の相互関連を前向きコホートにより明かにすることができる。

４）精神疾患と死亡・障害との関連

精神疾患の罹患は、自殺死亡だけでなく、これ以外の外因死に関係する。さらに循環器疾患の罹患リスクの増加などを通じて、循環器疾患による死亡や障害とも関連することが予想される。10 年のコホート研究から精神疾患が死亡・障害の予測因子となるかどうかを検証する。

５）精神疾患の社会的影響

精神疾患に罹患することで、所得が減少したり、失職したりして、より低い社会階層に移動する可能性がある。10 年間のコホート研究は、わが国において精神疾患が社会移動に与える影響を評価できる希有な機会である。

６）遺伝子多型の影響評価

本研究では、唾液による遺伝子サンプルを採取し遺伝子多型の測定を行う。セロトニントランスポーター遺伝子(5HTTLPR)多型は心理社会的要因と大うつ病との関連性を増強することが知られているが、結果は性別、年齢、人種などによりまちまちである（Uher & McGuffin, Mol Psychiatry, 2010）。ニュージランドの白人コホートにおいて 5HTTLPR 多型が生活出来事の大うつ病の発症に及ぼす影響を増強するとされているが(Caspi ら, Science, 2003)、わが国は研究がない。本研究では 5HTTLPR 多型が上述の多様な危険因子と相互作用をもって精神疾患の罹患に

影響することをわが国で一般住民のコホートにおいて明らかにする。さらに採取された遺伝子サンプルの一部は保存され、将来ゲノムワイド解析を行う予定である。

３．研究の方法

１）対象

本研究の対象は、2002-2006 年に実施された世界精神保健日本調査のうち、倫理審査上個人情報が利用可能な岡山市、玉野市、長崎市、横浜市磯子区の回答者合計 1,859 名である。

２）調査用面接法の開発と予備調査による改善

WHO 国際統合診断面接(CIDI)3.0 版は、WHO が開発した精神疾患（気分障害、不安障害、衝動性制御障害、物質使用障害）を評価するための面接法であり、世界精神保健日本調査ではコンピュータに面接票をプログラムして調査員が使用する。本調査では、米国の NCS-2 調査から追跡調査における技術提供を受け、WHO-CIDI3.0 版をもとに、追跡調査用に面接法をカスタマイズした。例えば、10 年カレンダーを面接に組み込むことによる想起の正確さの向上などである。

各地域の回答者 を対象として調査を実施する。地域ごとに調査会社の調査員 10～30 名に対して、公式トレーナーが調査員トレーニングを２日間実施した。

調査会社から研究参加の依頼状を郵送し調査への参加を依頼した。調査員は対象者の住所地を訪問し、対象者の居住状況（継続居住、転居、死亡、入所など）を家族、近隣からの情報を含めて確認する。対象者に接触できた場合には、調査について説明を行い同意を得た上で、平均 1.5 時間の WHO-CIDI による面接調査を実施する。

調査終了後に、調査員はゲノム情報の取得のための唾液の採取について依頼する。唾液の提供について仮の同意の得られた者には、同時に唾液を採取してもらう。採取した唾液は東京大学に集められ、保管される。ゲノム情報に関する不安、疑問がある場合には、電話でコーディネーターによる遺伝カウンセリングを受けられる体制をつくる。

４．研究成果

長崎市では 211 件の対象者に郵送で調査依頼し、うち 65 件から拒否の回答があり、面接調査は残りの 146 件に対して実施された。うち面接調査の完了数は 93 件(64%)であった。この内、ゲノム調査のための唾液キットを依頼できたのは、88 件(60%)であった。調査不能の内訳では、転居と死亡が 23 件に上っていた。

岡山市では、905 名の対象者に事前依頼状を郵送したところ、不能数は 260 件であった（宛所尋ね当たらずで返送 244 件、電話またはハガキによる拒否連絡 10 件、電話またはハガキによる死亡連絡 4 件、県外・市外に転居のため調査不能 2 件）。残り 645 件に面接調査を実施し、326 件（50.5%）から回答を得た。うち唾液キットを回収できたのは 266 件（41.2%）であった。調査不能数は 319 件であり、不能内訳は、転居 63 件、長期不在 5 件、一時不在 50 件、住所不明 6 件、拒否 113 件、その他(病気等)29 件、死亡 53 件であった。

玉野市では、349 名の対象者に事前依頼状を郵送したところ、不能数は 65 件であった（宛所尋ね当たらずで返送 59 件、電話またはハガキによる拒否連絡 3 件、電話またはハガキによる死亡連絡 3 件）。残り 284 件に面接調査を実施し、162 件（57.0%）から回答を得た。唾液キットの回収は 121 件（42.6%）であった。調査不能 122 件の内訳は、転居 33 件、長期不在 2 件、一時不在 12 件、拒否 51 件、死亡 24 件であった。

横浜市磯子区の対象者についてはすでに住所等の個人可能な情報が紛失しており、調査を断念した。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計４件）

川上憲人. Psychiatric Lecture　疫学　日本における気分障害の疫学. 精神科臨床 Legato 3 (1): 14-19, 2017.

川上憲人.【勤労者のメンタルヘルス】 勤労者における精神疾患の疫学　頻度と仕事関連要因. 日本医師会雑誌　144(12): 2437-2441, 2016.

石川華子, 川上憲人. 【精神科疫学入門】 日本における気分障害の疫学.精神科 26(1): 10-13, 2015.

浅井裕美, 今村幸太郎, 川上憲人. 国内外の産業医学に関する文献紹介　職場におけるパニック障害　頻度、業務への影響、対応上の課題.産業医学ジャーナル 38(1): 102-106, 2015.

〔学会発表〕（計　０　件）

〔図書〕（計　０　件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計　０　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計　０　件）

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
http://wmhj2.jp/

６．研究組織
(1)研究代表者
川上　憲人（Kawakami Norito）
東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90177650

(2)研究分担者
宮本　有紀（Miyamoto Yuki）
東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：10292616

島津　明人（Shimazu Akihito）
東京大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：80318724

馬場　俊明（Baba Toshiaki）
東京大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：20781016