

第102回日本精神神経学会総会

シンポジウム

出生コホート研究による病前因子と統合失調症の発症

西田 淳志^{1,2)}, 谷井 久志¹⁾, 西村 幸香¹⁾,
梶井 直美¹⁾, 井上 顕¹⁾, 岡崎 祐士^{1,3)}

1) 三重大学大学院医学系研究科精神病理学分野, 2) 安東医院, 3) 東京都立松沢病院

近年、様々な精神疾患に関して、その発症に先行する発達早期にすでに何らかの異常・障害が存在することが示唆され、病因の解明のみならず、予防的観点からも精神疾患の発達の病態が注目されている。なかでも神経発達障害がその有力な成因と考えられている統合失調症に関しては、これまで生物学的研究と並んで、多くの疫学研究によって発達期の病前特徴や環境的危険因子に関する重要な知見の蓄積が行われてきた。

本稿では、精神疾患の発達の病態を解明するうえで重要な役割を担っている出生コホート研究について、その特徴と意義を踏まえ、これまで行われてきた精神科領域における代表的な出生コホート研究（主に統合失調症）を概観し、それらによって明らかにされてきた知見を概説する。

1. はじめに

近年、成人期以降に顕在発症すると考えられてきた多くの精神疾患に関して、その病前発達期にすでに様々な徴候や障害が存在することが示唆され、病態解明のみならず予防的視点からも精神疾患の発達の病態が注目を集めている⁸⁾。疾患の発達の病態を解明するための疫学研究は Developmental Epidemiology または Life-course Epidemiology と呼ばれ⁹⁾、その最も代表的で優れた方法の一つとして「出生コホート研究 (Birth Cohort Study)」がある。

統合失調症の発達の特徴・病態に関する研究の歴史は古く⁴⁾、病前性格指標の記載、遺伝と環境要因を統合した脆弱性概念や、成因仮説としての神経発達障害仮説¹⁶⁾の提唱を経て、現在、その実態解明と早期治療・予防を展望する段階に至っている¹²⁾。

本稿では、出生コホート研究の方法論的特徴について概説した後、それによって明らかにされてきた統合失調症の病前発達特徴や危険因子につい

て、主に英国の研究グループの成果を概観し、今後の病態および予防研究の課題の整理を試みる。

2. 出生コホート研究

出生コホート研究とは、大規模な出生集団 (birth cohort) 内における疾病や健康状態の「分布」、またそれらを決定する「要因」を明らかにするための疫学的研究手法である¹⁷⁾。出生コホート研究では、大規模な一般人口標本 (general population birth cohort study) を妊娠時や出生時などの発達早期から前方視的 (prospective) に追跡するため、サンプリングバイアスやリコールバイアスが生じにくく、精度の高い「発達情報 (病前情報)」を得ることが可能となる。この出生コホート研究で追跡対象とされる集団 (コホート) は、ある地域において一定の期間内に出生した新生児の母集団から非選択的に抽出された一般人口標本である。この大規模標本を発達初期から標準化された方法で包括的に調査し、広範な発達情報 (要因情報) を得ることによって、それらと

後の疾病罹患に関する情報（転帰情報）との関連を分析し、疾病発症の発達の病態を明らかにする¹⁰⁾。

出生コホート研究では、対象集団が極めて大規模となること、また、転帰情報を得るまでに非常に長期の追跡期間を要することなどから、通常、莫大な費用を要する大掛かりな研究プロジェクトとなる。それゆえ、国家的なプロジェクトとして行われてきたものが多い。

第二次世界大戦後の1946年に英国で開始された出生コホート研究を皮切りに、主に欧米で出生コホート研究が行われるようになる。英国の研究によって、統合失調症や感情障害の発達の病前特徴、および危険因子に関する重要な情報が包括的に収集されてきた。それを追うかたちで、米国でも1960年代前半から精神疾患を対象とした複数の出生コホート研究が開始された。英国に遅れをとったものの、米国での出生コホートの多くは、出生前の妊娠期から追跡を開始し、さらに収集された情報に関しても、質問紙や面接によって得られた情報だけでなく母体の血清や胎盤などを含む生物学的試料も一部含まれている。しかし、英国のプロジェクトに比べ、米国のそれでは、収集された情報が胎生期・出生時に関するものに偏っている傾向が強く、その他の発達期の情報はあまり十分なものが得られていない。

以下、これまでに英国の研究グループが主導してきた出生コホート研究の成果とそれによって明らかにされてきた統合失調症の病前発達特徴や危険因子について概観する。

3. 英国の出生コホート研究

1980年代後半以降、統合失調症の有力な成因仮説である神経発達障害仮説が提唱されるようになったが、その約40年前から先見性のある研究者らの働きかけによって発達の病態の解明を目的とした大規模な出生コホート研究が英国で開始されていた。1946年以降、今日に至るまで英国の精神医学研究所が主導してきた出生コホート研究プロジェクトは4つある。

(1) Schizophrenia in British 1946 Birth Cohort The National Survey of Health and Development

この研究プロジェクトは、精神疾患を対象とした最初の体系立った出生コホート研究であるが、その後の出生コホート研究によって報告される要素をほぼ網羅するものであった。この研究をさらに洗練する方向で以後のプロジェクトが行われてきた⁷⁾。

この出生コホート研究の対象集団は、1946年の3月3～9日までの1週間に英国で出生した全新生児13687名から無作為に抽出された5362名であり、出生時から16歳時まで計11回の発達期調査が行われてきた。転帰情報の収集については、成人期以降、計9回の調査が行われ、その結果、30名の統合失調症患者（DSM-III-R）が同定された。

統合失調症患者の病前特徴としては、2歳時までの発達指標達成（座る・立つ・歩く・発話）の全般的な遅れが認められ、特に「一人歩き」と「発話」の達成時期は、非患者群のそれに比べ平均6週間も遅れたことが明らかになった。また、2～15歳までの言語能力調査では「話し言葉に関する問題」が一貫して患者群に認められていた（オッズ比：2.8）。また、8, 11, 15歳時に行われた知能（IQ）検査では、非患者群に比べ、患者群で一貫して低い傾向が認められ、またこの差は成長に伴い増大した。対人的行動特徴に関しては、4, 6歳時の調査で、患者群で「一人遊び」を好む傾向がすでに認められ（オッズ比：2.1）、その傾向は、15歳時の「対人場面における不安の感じやすさ（教師による評価）」と相関することが示唆された。また、環境要因については、患者群の母親の養育技能得点は、平均値以下であることが明らかになった（オッズ比：5.8）。

(2) 1958 British Birth Cohort Study

The National Child Development Study
1946年の出生コホート研究が開始された12年後に、1958 British Birth Cohort Study が開始さ

れた。この出生コホート研究では、1946 British Birth Cohort Study と類似したデザインを採用し、1958年の3月3～9日までの1週間に英国で出生した子どもから無作為に抽出された15398名を対象に、発達情報（7, 11歳時）の収集を行っている。この研究は、1946年の出生コホート研究の追試的意義を持つとともに、標本規模をさらに拡大し、児童期の行動特徴などの評価を重点的に行った⁵⁾。

転帰調査の結果、40名の統合失調症罹患者が同定されている。罹患群の特徴としては、7, 11歳時の運動・神経機能の調査で、「協調運動」（バランス感覚）や「手先の器用さ」に関する問題が非罹患群に比べ、有意に検出された。また、知能検査では、7, 11, 16歳時で一貫して低い傾向が認められていた（1946 Birth Cohortの知見と一致）。また、7, 11歳時の行動特徴としては、男子罹患群で陽性行動特徴（反抗的・暴力的・過剰反応傾向）が、女子罹患群では陰性行動特徴（引きこもり・非反応傾向）がそれぞれ非罹患群にくらべ、有意に多く認められており、病前の児童期行動特徴に性差が存在する可能性が示唆された。この知見は、筆者らが学童期の通知表を用いて発症しなかった同胞と比較した研究の結果¹⁴⁾と極めて類似している。すなわち全般に学業成績が軽度にも劣っており、特に音楽、図工・美術、体育などの「表現」や「器用さ」に関係する事項で有意にも劣っていた。しかし、病前に陽性行動特徴は顕著でなく、男女共に陰性行動特徴が有意に多かった（これはCOMT遺伝子多型の分布の違いなどとの関連が推測される）。

(3) 1966 Northern Finland Birth Cohort Study

1960年代前半より米国NIMHが3つの出生コホート研究プロジェクトを開始した。それらに共通する特徴は、胎生期や出生時の要因と統合失調症発症との関連を詳細に検討した点である。英国ではすでに1946年および1958年の出生コホート研究が実行されていたが、これら米国の出生コホート研究の影響を受け、胎生期・出生時の要因の

検討を主眼に据えた出生コホートプロジェクトを実施することになる。

1966年に北フィンランドで開始された出生コホート研究は、1946年の英国出生コホート研究で中心的役割を果たしたJonesらの精神医学研究所のグループと、フィンランドのOulu大学のIsohanniらのグループによって共同で実施された⁶⁾。

この研究では、1966年に北フィンランドで出生した12058名を対象とし、そのうち11017名の転帰情報（31歳時）が得られた。家庭の経済的階級に関する調査では、統合失調症罹患群が非罹患群よりも高い階級の家庭に属する傾向が示唆され、その結果の意外さにフィンランド国内でも広く話題となった。その他の家庭内環境要因としては、罹患群において父親のアルコール問題が有意に多く認められていた。

妊娠時の母体の状態については、「望まない妊娠」や「妊娠中の抑うつ」などが子どもの統合失調症発症リスクを若干高めるという結果が報告された。周産期の要因としては、低体重や早産などが発症群に多く認められていた。

その他、早期発達指標（立つ・歩く・小児用トイレを使う）の達成に関しては、1946年・1958年の出生コホート研究と同様、統合失調症罹患群において顕著な遅れが認められていた。また、思春期から青年期にかけての学業成績の不振や留年経験も、罹患群に有意に多く認められていた。ただし、発症群の一部に非常に学業成績が優秀な群が存在したことが報告されている。

(4) The Dunedin Multidisciplinary Health and Developmental Survey

New Zealand Birth Cohort Study

以上の3つの出生コホート研究により、統合失調症の発症に関与する複数の重要な病前因子が見出されてきたが、そのいずれもが統合失調症ハイリスク研究¹³⁾において既に見出されていた項目を確認したにすぎず、決定的なものではなかった（オッズ比：2前後）。

英国精神医学研究所の研究グループと Otago 大学の研究グループが 1972~73 年にニュージーランドの Dunedin にて共同で開始した出生コホート研究には、それまでの研究と異なる複数の工夫が組み込まれている²⁾。具体的には、①標本規模を比較的小規模 (約 1000 名) に絞り込むことで発達調査の質や量を高めたこと、②病前特徴の疾患特異性を検討するために統合失調症のみならず、躁うつ病や不安障害などの病前特徴も同時に検討されていること、③行動特徴の評価にとどまらず、発達期の精神病理について調査が行われていること、④病前因子間の関連や連続性について検討されていること、⑤全標本の 97% から DNA のサンプリングが行われ、遺伝-環境相互作用についても検討が試みられていること、などがあげられる。この Dunedin での出生コホート研究によって、それまでの研究によって示唆されてきた病前特徴や危険因子がさらに鮮明にされるとともに、新たな重要な知見も多く見出されている。

①産科合併症・母子関係²⁾

統合失調症様障害罹患群にのみ、産科合併症が有意に多く認められ、一方、躁うつ病罹患群、うつ病・不安障害罹患群の両群においては産科合併症との有意な関連は見出されなかった。即ち、産科合併症は、統合失調症様障害に特異的な危険因子である可能性が示唆された。統合失調症様障害の発症と特に有意な関連を示した産科合併症は、「出生時のアプガー得点の低さ (オッズ比: 5.9)」、「出生時低酸素状態 (オッズ比: 5.0)」、「低体重 (オッズ比: 2.8)」などであった。

また、3 歳時に母子関係の評価が行われているが、後に統合失調症様障害を罹患した子どもの母親群でのみ「母子関係の非定型性 (例、子どもが泣いた際の無関心な様子)」が有意に多く認められていた。

②小児期発達特徴²⁾

統合失調症様障害罹患群の病前発達期に特異的に認められた問題項目は、「運動発達」、「言語理解能力」、「IQ」の 3 項目であった。一方、「内向

的問題」、「反抗挑戦的問題」、「級友からの拒絶」、「自閉的傾向」などの項目に関しては、統合失調症様障害罹患群のみならず、他の疾患罹患群においても共通に認められる病前発達特徴であった。

③発達期精神病理の臨床評価¹⁵⁾

この Dunedin での出生コホート研究では、11、15、18 歳時に DISC-C (The Diagnostic Interview Schedule for Children: 構造化面接) を用いた発達期精神病理の臨床評価が行われている。そのうち最も注目すべき結果は、11 歳時の精神病症状体験に関する報告である。コホート全体の約 15% が 11 歳時にすでに何らかの精神病症状を体験しており、そのうち精神病症状体験得点が特に高い子どもたちの群では、非体験群にくらべ成人期以降の統合失調症様障害罹患リスクが 16 倍にも増加することが示された。また、この 11 歳時の精神病症状体験は、統合失調症様障害罹患群にのみ有意に認められた病前特徴であり、疾患特異性を持つものであった。さらに精神病症状体験得点が特に高い子どもの 25% が成人期以降、統合失調症様障害を発症しており、また 90% が社会機能や職業生活上の困難を抱えていることも明らかにされた。また、この 11 歳時の精神病症状体験と、統合失調症様障害に特異的な他の病前発達特徴 (「運動発達」、「言語理解」、「IQ」に関する問題) との間には有意な相関が認められた。

④遺伝-環境相互作用 (大麻使用と COMT 遺伝子多型)^{1,3)}

この研究では思春期以降のアルコールや薬物の使用・乱用について詳細な情報が収集されている。精神作用物質の使用・乱用のうち、「大麻」の使用・乱用のみが統合失調症様障害の発症リスクを有意に高めることが明らかになった。大麻以外の薬物の使用と統合失調症様障害発症との関連は見出されなかった。また、大麻使用の開始時期が早いほど統合失調症様障害の発症リスクが増大することが示唆されている。

しかし、一方で、思春期以降に大麻を使用したものの統合失調症様障害を発症しない人も多いことから、大麻使用と遺伝的要因との相互作用につ

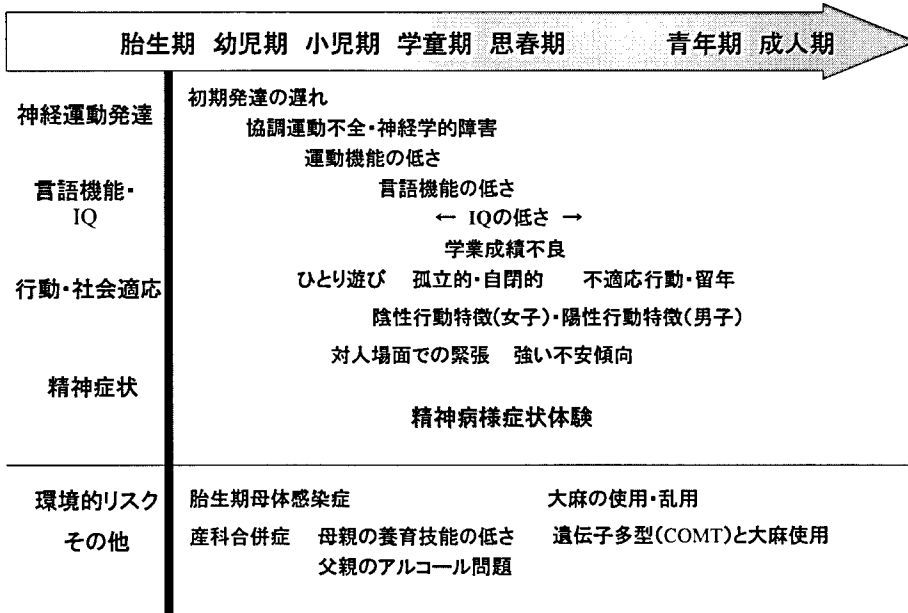


図 出生コホート研究 知見のまとめ

いても検討が試みられた。具体的には、思春期の大麻使用と COMT 遺伝子多型との関連について検討がなされ、その結果、18歳までに大麻を使用した者のうち、COMT の遺伝子型が val/val (COMT の発現が低い型) の群において特異的に統合失調症様障害の発症リスクが高まることが報告された。出生コホート研究において遺伝要因と環境要因の具体的な相互作用を検討したのは、この研究が初めてであり、今後の疫学研究に大きなインパクトを与える知見となった。

4. ま と め

以上、これまで行われてきた精神科領域の出生コホート研究のうち英国精神医学研究所のグループが主導してきたプロジェクトの成果を概観してきた(図)。

これらの出生コホート研究によって、統合失調症の発達の病前特徴や危険因子が複数明らかにされてきた。統合失調症は、主として青年期や成人期前期に発症する疾患であるが、その発症に先行する発達過程に様々な徴候が出現していることが

示唆されている。

特に、ニュージーランド Dunedin の出生コホート研究では、今後、さらに詳細な検討を要する重要な知見が報告された。なかでも、すでに11歳時に精神病症状を体験している子どもがかなり存在し、その子どもたちの成人期以降の統合失調症発症リスクが高いことは非常に興味深い点である。今後、統合失調症の病態解明、および予防的働きかけの糸口を見出すうえで、この10歳前後の脳発達と発達の精神病理との関連を詳細に検討することが重要な課題の一つと考えられる。少なくともまず、わが国の思春期児童がこのような精神病様体験をどの程度しているのか、実態を把握する必要がある。筆者らは、すでにそのような5000人規模の横断的実態調査を実施している。

文 献

- 1) Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., et al.: Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ*, 325; 1212-1213, 2002

- 2) Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., et al.: Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 59; 449-456, 2002
 - 3) Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., et al.: Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-o-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry*, 57; 1117-1127, 2005
 - 4) Clouston, T.S.: *Clinical Lectures on Mental Diseases*. 3rd ed. Churchill, London, 1982
 - 5) Done, D.J., Crow, T.J., Johnstone, E.C., et al.: Child antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at age 7 and 11. *BMJ*, 309; 699-703, 1994
 - 6) Isohanni, M., Jones, P.B., Kamppainen, L., et al.: Childhood and adolescent predictors of schizophrenia in the Northern Finland 1966 birth cohort: A descriptive life-span model. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250; 311-319, 2000
 - 7) Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., et al.: Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*, 344; 1398-1402, 1994
 - 8) Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T.E., et al.: Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 709-717, 2003
 - 9) Kuh, D., Ben-Schlomo, Y.: *A Life Course Approach to Chronic Disease Epidemiology*. Oxford University Press, Oxford, 1997
 - 10) 西田淳志, 岡崎祐士: 出生コホート研究からみた統合失調症の病前発達特徴. *臨床精神医学*, 33; 1461-1471, 2004
 - 11) 西田淳志, 原田雅典, 岡崎祐士ほか: 統合失調症の発症に先立つ社会機能の低下. *精神科治療学*, 18; 1131-1138, 2003
 - 12) 岡崎祐士: 分裂病の予防は可能か. *脳と精神の医学*, 9; 151-162, 1997
 - 13) 岡崎祐士: 精神分裂病ハイリスク児. *精神医学*, 39; 346-362, 1997
 - 14) 岡崎祐士, 佐々木司, 原田誠一: 精神分裂病の病前機能研究: 学童期の成績と行動の評価の解析. *脳と精神の医学*, 11; 191-198, 2000
 - 15) Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., et al.: Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 1053-1058, 2000
 - 16) Weinberger, D.R.: From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet*, 346; 552-557, 1995
 - 17) Wyatt, R.J., Susser, E.: Editor's introduction: U.S. birth cohort studies of schizophrenia: A sea change. *Schizophr Bull*, 26; 255-256, 2000
-