

氏名	かわにし ひとみ 河西 ひとみ
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	2022年9月26日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	PTSD 女性患者における自殺行動：幼少期被虐待体験、炎症マーカー、炎症系遺伝子多型との関連
論文審査委員	主査 教授 福土 審 教授 富田 博秋 教授 金 吉晴 教授 中谷 直樹

## 論文内容要旨

氏名：河西 ひとみ

本文：

【背景】心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の患者は自殺完遂に加え、自殺念慮や自殺企図といった自殺に関連する行動が多いことが報告されている。将来の自殺行動を予測するための生物学的指標は未だ存在せず、現状では自殺行動のリスクを客観的に把握することは困難である。一方、うつ病や統合失調症などの患者において自殺と炎症の関連を示唆する知見が増えている。しかしながら、PTSD において自殺と炎症の関連を検討した研究は乏しい。また、PTSD の発症リスク要因である幼少期被虐待体験は、炎症系の変化に関連することや、自殺リスクを高めることが示されている。加えて、PTSD および自殺、さらに炎症には遺伝的基盤が存在する。本研究は、PTSD における自殺行動について、炎症に着目した検討を行い、同時に幼少期被虐待体験や炎症系遺伝子の影響についても検討することを目的として行った。

【方法】トラウマ体験の判定および精神疾患の診断は DSM-IV に基づき行った。PTSD 患者 91 名と健常対照者 119 名 (すべて女性、平均年齢：30 代後半) を対象に、自殺行動の指標として Beck Depression Inventory-II (BDI-II) の項目 9 により自殺念慮を評価するとともに、患者群において Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) の自殺リスク評価モジュール 6 項目により広範な自殺関連行動を評価した。幼少期被虐待体験は Childhood Trauma Questionnaire を用いて評価した。各被験者から採血を行い、血液中炎症マーカー (IL-6, 高感度 TNF $\alpha$ , 高感度 CRP) 濃度を測定し、さらに血液から DNA を抽出し IL6 遺伝子と CRP 遺伝子の多型を解析した。

【結果】患者群は健常対照群に比べ、自殺念慮 (BDI-II で評価) が有意に強く ( $p < 0.001$ )、「自殺したい」「機会があれば自殺するだろう」と回答した者は患者群では 33 名 (36.2%) であったのに対し、健常群は 0 名であった。患者における自殺行動は被虐待体験と有意に関連していた (すべて  $p < 0.05$ )。患者群において、自殺念慮は高感度 CRP 濃度 ( $\rho = 0.33, p = 0.002$ 、IL-6 濃度 ( $\rho = 0.27, p = 0.015$ ) と、自殺関連行動は高感度 CRP 濃度 ( $\rho = 0.29, p = 0.016$ ) とそれぞれ有意な正の相関を示した。一方、過去の自殺企図歴の有無については、炎症マーカーとの有意な関連はみられなかった。IL6 遺伝子と CRP 遺伝子の多型は患者群の自殺行動に有意に関連していた。

【考察】PTSD 患者では自殺行動が多く、幼少期に虐待を受けた患者ではよりハイリスクであることが確認された。炎症マーカー、とくに血中 CRP 濃度は、PTSD における自殺リスクを客観的に把握するための state marker になりうる可能性が示された。炎症系遺伝子の多型と PTSD の自殺行動の関連が見出されたことから、自殺の個別化予防へとつながる可能性が考えられる。

## 審査結果の要旨

博士論文題目

PTSD 女性患者における自殺行動：幼少期被虐待体験、炎症マーカー、炎症系遺伝子多型との関連

所属専攻・分野名 医科学 専攻 心療内科学

学籍番号 B8MD5028 氏名 河西 ひとみ

【背景】心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の患者は自殺完遂に加え、自殺念慮や自殺企図といった自殺に関連する行動が多いことが報告されている。将来の自殺行動を予測するための生物学的指標は未だ存在せず、現状では自殺行動のリスクを客観的に把握することは困難である。一方、うつ病や統合失調症などの患者において自殺と炎症の関連を示唆する知見が増えている。しかしながら、PTSD において自殺と炎症の関連を検討した研究は乏しい。また、PTSD の発症リスク要因である幼少期被虐待体験は、炎症系の変化に関連することや、自殺リスクを高めることが示されている。加えて、PTSD および自殺、さらに炎症には遺伝的基盤が存在する。本研究は、PTSD における自殺行動について、炎症に着目した検討を行い、同時に幼少期被虐待体験や炎症系遺伝子の影響についても検討することを目的として行った。

【方法】トラウマ体験の判定および精神疾患の診断は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition に基づき行った。PTSD 患者 91 名と健常対照者 119 名（すべて女性、平均年齢：30 代後半）を対象に、自殺行動の指標として Beck Depression Inventory-II (BDI-II) の項目 9 により自殺念慮を評価するとともに、患者群において Mini International Neuropsychiatric Interview の自殺リスク評価モジュール 6 項目により広範な自殺関連行動を評価した。幼少期被虐待体験は Childhood Trauma Questionnaire を用いて評価した。各被験者から採血を行い、血液中炎症マーカー (interleukin-6: IL-6, 高感度 tumor necrosis factor- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ , 高感度 C-reactive protein: CRP) 濃度を測定し、さらに血液から DNA を抽出し *IL6* 遺伝子と *CRP* 遺伝子の多型を解析した。

【結果】患者群は健常対照群に比べ、自殺念慮 (BDI-II で評価) が有意に強く ( $p < 0.001$ )、「自殺したい」「機会があれば自殺するだろう」と回答した者は患者群では 33 名 (36.2%) であったのに対し、健常群は 0 名であった。患者における自殺行動は被虐待体験と有意に関連していた (すべて  $p < 0.05$ )。患者群において、自殺念慮は高感度 CRP 濃度 ( $\rho = 0.33, p = 0.002$ 、IL-6 濃度 ( $\rho = 0.27, p = 0.015$ )と、自殺関連行動は高感度 CRP 濃度 ( $\rho = 0.29, p = 0.016$ )とそれぞれ有意な正の相関を示した。一方、過去の自殺企図歴の有無については、炎症マーカーとの有意な関連はみられなかった。*IL6* 遺伝子と *CRP* 遺伝子の多型は患者群の自殺行動に有意に関連していた。

【考察】PTSD 患者では自殺行動が多く、幼少期に虐待を受けた患者ではよりハイリスクであることが確認された。炎症マーカー、とくに血中 CRP 濃度は、PTSD における自殺リスクを客観的に把握するための state marker になりうる可能性が示された。炎症系遺伝子の多型と PTSD の自殺行動の関連が見出されたことから、自殺の個別化予防へとつながる可能性が考えられる。

よって、本論文は博士 (医学) の学位論文として合格と認める。