

災害・児童虐待等のトラウマ体験を有する人の心のケア支援の

充実・改善に関する研究

研究代表者 金 吉晴 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・所長)

研究分担者 堀 弘明 (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・行動医学研究部・室長)

研究協力者 河西 ひとみ (国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・行動医学研究部・研究員)

要旨

幼少期の逆境体験、とりわけ虐待や不適切な養育は、うつ病や心的外傷後ストレス障害 (PTSD) などの精神疾患発症リスク、さらに自殺リスクを高めることが報告されている。幼少期に虐待を受けた PTSD 人たちの中には、自殺行動を起こすほどの辛さを抱えていながらも援助を希求する力が減弱していることがあり、自殺行動を予測することは難しい。したがって、自殺リスクを検出するための客観的指標の開発が求められる。近年、自殺行動の生物学的要因に関する研究が広く行われており、とりわけ自殺と炎症系および視床下部-下垂体-副腎皮質 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) 系の関連を示唆する知見が増えている。しかし、PTSD 患者において自殺と生物学的要因の関連を検討した研究は乏しい。一方、幼少期被虐待体験は炎症系や HPA 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。そこで本研究は、PTSD における自殺リスクについて、血中の炎症物質と HPA 系ホルモンの関連を検討するとともに、幼少期被虐待体験の影響についても検討することを目的とした。

PTSD 患者 93 名とトラウマ体験のない健常対照者 119 名 (すべて女性、平均年齢: 30 代後半) を対象に、構造化面接および自記式質問紙により自殺傾向 (自殺念慮/リスク) と幼少期被虐待体験を評価した。さらに、各被験者から午前 12 時前後に採血を行い、血液中の炎症物質 (IL-6, 高感度 TNF α , 高感度 CRP) 濃度と HPA 系ホルモン (Cortisol, ACTH, DHEAS) 濃度を測定した。

患者群は健常対照群に比べ、自殺念慮が有意に強く、幼少期被虐待体験を有意に多く経験していた。たとえば「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。患者における自殺念慮・自殺リスクは被虐待体験と有意に関連していた。患者群において、自殺念慮は高感度 CRP 濃度、IL-6 濃度と、自殺リスクは高感度 CRP 濃度と有意な正の相関を示した。HPA 系ホルモンについては、Cortisol、ACTH はどの自殺の指標とも有意な相関がみられなかったが、DHEAS は自殺リスクと有意な負の相関を示し、さらに Cortisol/DHEAS 比は 3 つの自殺指標のすべてと有意な正の相関を示した。

本研究の結果から、PTSD 患者では自殺リスクが高く、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。自殺に関連する生物学的指標については、とりわけ高感度 CRP 濃度および Cortisol/DHEAS 比が PTSD における自殺リスクの state marker になりうる可能性が示された。

今後は自殺行動の保護的要因について、生物学的指標との関連を含めて検討を行う予定である。多様な生物学的要因が自殺行動に及ぼす影響を解明することは大きなチャレンジであるが、このような研究の成果に基づいて、より効果的な自殺対策の開発につながることが期待される。

1. 研究目的

幼少期の被虐待体験を含む人生早期の逆境体験は、心的外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder: PTSD) やうつ病の発症リスク (Scott et al., 2010)、さらに自殺のリスク (Felitti et al., 1998) を高めることが示されている。また PTSD 患者では自殺リスクが高いことも示されており、たとえばスウェーデンの 310 万人を対象としたコホート研究において、PTSD と診断された人では、診断されていない人に比べ、男性で 3.96 倍、女性で 6.74 倍、自殺による死亡率が高いことが報告されている (Fox et al., 2021)。

自殺リスクの評価は主として病歴や症状の問診により行われており、そういった方法にも一定の有効性はあるが、自殺行動の十分な予測手法にはなり得ていない。とりわけ幼少期に虐待を受けた人たちの中には、自殺行動を起こすほどの辛さを抱えていながらも援助を希求する力が減弱していることがあり (松本, 2014)、自殺行動を予測することはしばしば困難である。そこで自殺リスクを客観的に把握する手法が重要となるが、現在のところそのような生物学的指標 (バイオマーカー) は存在しない (Yan et al., 2021)。

近年、自殺行動の生物学的要因に関する研究が広く行われており、とりわけ炎症系および視床下部-下垂体-副腎皮質 (hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA) 系の関与を示唆する知見が増えている (Brundin et al., 2017; Berardelli et al., 2020; Stacy et al., 2022)。たとえば、うつ病や統合失調症などの患者において自殺行動 (自殺完遂・自殺企図・自殺念慮などを含む) と炎症物質や HPA 系ホルモンとの関連が示されている (O'Donovan et al., 2013)。さらに、幼少期被虐待体験や PTSD についても、炎症・HPA 系の変化に関連することが報告されている (Klaassens et al., 2012; Coelho et al., 2014; Baumeister et al., 2016; Hori & Kim, 2019)。したがって、PTSD における自殺行動には炎症や HPA 系が関与する可能性があり、また、この関連は幼少期被虐待体験によって修飾される可能性が示唆される。しかし、PTSD 患者において自殺と生物学的要因の関連を検討した研究は乏しい。

我々は令和 2 年度までの本研究プログラムにおいて、PTSD 患者を対象に自殺に関連する心理社会的要因についての検討を行ってきた。それらの知見を基盤として令和 3 年度は、PTSD における自殺リスクについて、血中の炎症物質・HPA 系ホルモンとの関連を調べるとともに、幼少期被虐待体験の影響についても検討した。

2. 研究方法

参加者は PTSD 患者 93 名およびトラウマ曝露歴のない健常対照者 119 名であった (※健常群のデータは、自殺傾向を患者群と比較する目的で使用した。また、令和 2 年度の成果報告書には、健常群にトラウマ曝露歴のある対象者も含んでいたが、今回の分析では除外した)。両群ともに全例が女性であり、平均年齢は 30 歳代後半 (年齢の範囲: 18-59 歳) であった。すべての PTSD 患者は、研究参加前に主治医によって PTSD と診断されており、PTSD 診断に広く用いられている自記式質問紙である Posttraumatic Diagnostic Scale (PDS) を用いて診断を確認した。幼少期被虐待体験は自記式質問紙の Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) を用いて評価した。併存精神疾患の診断には、構造化面接である Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) を実施した。PDS と MINI は健常対照者にも実施し、トラウマ体験がないこと、米国精神医学会 (APA) から刊行された精神疾患の分類と診断の手引である DSM-IV TR の I 軸診断 (パーソナリティ障害を除く主要な精神疾患) に該当しないことを確認した。なお、研究参加時に急性の感染や重篤な身体疾患を有する者はいなかった。

自殺傾向に関する評価（3 指標）：

自殺念慮は Beck Depression Inventory-II (BDI-II)の項目 9 を用いて評価し、自殺リスクは MINI 自殺リスク評価モジュールを用いてより包括的に評価した。

✓ Beck Depression Inventory-II (BDI-II) 項目 9：

自殺念慮の測定には、日本語版 BDI-IIの項目 9 を用いた。この項目 9 は、4 ポイント(0-3)のリッカート尺度であり、得点が高いほど自殺念慮が強いことを示す。各項目の質問は以下の通りである：

【0：自殺したいと思うことはまったくない】【1：自殺したいと思うことはあるが、本当にしようとは思わない】【2：自殺したいと思う】【3：機会があれば自殺するだろう】。

✓ The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) 自殺リスク評価モジュール：

MINI の自殺リスク評価モジュールは、6 つの質問によって構成されており、各質問に「はい」または「いいえ」で回答する。質問 1～5 は、過去 1 カ月の自殺念慮や自殺の計画について尋ね、質問 6 はこれまでの人生における自殺企図歴の有無を尋ねる。6 つの質問は自殺リスクに応じた重み付けが行われており、0-33 点の範囲で重み付け得点により評価され、得点が高いほど高度の自殺リスクを示す。本研究では、この「MINI 自殺リスク重み付け得点」、および 0-6 の項目該当数で評価を行う「MINI 自殺リスク該当数」の 2 つの指標を用いた。

炎症マーカー・HPA 系ホルモンの測定：

PTSD 群 93 名のうち、83 名が血液研究にも参加した。残りの 10 名が不参加となったのは、血液研究のインフォームド・コンセントが得られなかったこと、ないし血液採取が技術的に困難だったことによる。各参加者から昼食前の正午前後（午前 11 時 30 分～午後 12 時 30 分）に採血を行い、炎症物質については高感度 CRP (high sensitivity CRP: hsCRP)、IL-6、高感度 TNF- α (high sensitivity TNF- α : hsTNF- α)、HPA 系ホルモンは Cortisol、ACTH、DHEAS を測定した。これらの濃度測定は臨床検査機関（株式会社エスアールエル）にて実施された。

統計的分析

平均は、平均値 $\pm$ 標準偏差、または中央値（四分位範囲）によって示した。自殺リスク得点、CTQ 得点、炎症マーカー・HPA 系ホルモンなどのデータは正規分布から外れていたことから、ノンパラメトリック検定を使用した。具体的には、PTSD 群と健常対照群の比較にはマン・ホイットニーの U (Mann-Whitney U) 検定を使用し、相関分析にはスピアマンの順位相関係数 (rho) を使用した。有意水準には両側検定の $p < 0.05$ を用いた。全ての統計分析は SPSS version28.0 (IBM Corp., Tokyo, Japan)を用いて実施した。

倫理面への配慮

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会で承認を受け、すべての研究参加者からインフォームド・コンセントを得て実施した。

3.研究結果

PTSD 群の人口統計学的データ、臨床的／心理的変数とバイオマーカーの結果を表 1 に示した。PTSD 患者の大部分は、成人後の対人暴力（身体的暴力や性的暴力）を契機として発症し、研究参加時点で 6

か月以上の罹病期間を有していた。大半の患者は併存精神疾患を有し、向精神薬治療を受けていた。PDS 合計得点の平均値により、概ね中等症～重症域の PTSD 患者であることが示唆された。

表1. PTSD患者群における人口統計的、臨床的、心理的変数と炎症・HPA系マーカー

	PTSD患者 (N = 93)
年齢, 平均値 ± 標準偏差	37.1 ± 10.6
教育水準 ^a : 中央値 (25-75パーセンタイル)	3 (3-4)
喫煙習慣: 有, N (%)	12 (12.9)
Body mass index(BMI): 平均値 ± 標準偏差	21.6 ± 3.4
外来患者/入院患者: N/N	92/1
罹病期間 ^b , 6か月以下/6か月以上: N/N	5/87
併存精神疾患, 一つ以上該当: 有, N (%)	78 (87.6)
大うつ病性障害 ^b : 有, N (%)	55 (59.8)
双極性障害 ^c : 有, N (%)	6 (6.6)
不安障害 ^b : 有, N (%)	51 (55.4)
アルコール/薬物乱用または依存 ^c : 有, N (%)	10 (11.0)
脂質異常症: 有, 人数 (%)	5 (5.4)
精神科治療薬の使用, 1つでも該当すれば: 有, N (%)	77 (82.8)
抗うつ薬: 有, N (%)	53 (57.0)
抗不安薬: 有, N (%)	46 (49.5)
睡眠薬: 有, N (%)	41 (44.1)
向精神薬: 有, N (%)	29 (31.2)
気分安定薬: 有, N (%)	11 (11.8)
自殺念慮 (BDI-II 項目9) ^b : 中央値 (25-75パーセンタイル)	1.0 (1.0-2.0)
0: N (%)	15 (16.3)
1: N (%)	44 (47.8)
2: N (%)	19 (20.7)
3: N (%)	14 (15.2)
MINI自殺リスク該当個数 ^d : 中央値 (25-75パーセンタイル)	2.0 (2.0-4.0)
MINI自殺リスク重み付得点 ^d : 中央値 (25-75パーセンタイル)	7.0 (4.0-13.0)
CTQ 合計得点 ^c : 平均値 ± 標準偏差	60.3 ± 21.8
情緒的虐待 ^c : 平均値 ± 標準偏差	14.9 ± 7.0
身体的虐待 ^c : 平均値 ± 標準偏差	9.0 ± 5.0
性的虐待 ^c : 平均値 ± 標準偏差	8.3 ± 5.5
情緒的ネグレクト ^c : 平均値 ± 標準偏差	17.8 ± 5.7
身体的ネグレクト ^c : 平均値 ± 標準偏差	10.3 ± 4.1
PDS 合計得点 ^b : 平均値 ± 標準偏差	30.9 ± 10.2
侵入症状: 平均値 ± 標準偏差	8.0 ± 3.6
回避症状: 平均値 ± 標準偏差	13.5 ± 4.8
過覚醒症状: 平均値 ± 標準偏差	9.6 ± 3.4
hsCRP (ng/ml) ^e : 中央値 (25-75パーセンタイル)	185.0 (105.0-442.0)
hsTNF-α (pg/ml) ^f : 中央値 (25-75パーセンタイル)	0.66 (0.45-0.90)
IL-6 (pg/ml) ^e : 中央値 (25-75パーセンタイル)	0.90 (0.70-1.20)
Cortisol (μg/dL) ^e : 中央値 (25-75パーセンタイル)	8.4 (8.9-11.7)
ACTH (pg/mL) ^e : 中央値 (25-75パーセンタイル)	14.7 (10.0-21.8)
DHEAS (μg/dL) ^e : 中央値 (25-75パーセンタイル)	140.0 (101.0-207.0)
Cortisol/DHEAS比 ^f : 中央値 (25-75パーセンタイル)	0.05 (0.03-0.08)

略語: PTSD, posttraumatic stress disorder; BDI, Beck Depression Inventory; MINI Mini International Neuropsychiatric Interview; CTQ, Childhood Trauma Questionnaire; PDS, Posttraumatic Diagnostic Scale; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; hsTNF-α, high-sensitivity tumor necrosis factor-α; IL-6, interleukin-6; ACTH, adrenocorticotrophic hormone; DHEAS, Dehydroepiandrosterone sulfate

^a 最終卒業学校: 1, 中学校; 2, 高校; 3, 短大・高専・専門学校; 4, 大学; 5, 大学院.

^b N = 92

^c N = 91

^d N = 79 for MINI自殺リスク該当個数, MINI自殺リスク重み付得点 (いずれも6個の質問のうち、1つでも未回答があった研究参加者の回答は欠損値を補完せずに除外した)

^e N = 83

^f N = 82

■ 自殺傾向（自殺念慮の1指標、自殺リスクの2指標）

PTSD患者と健常対照者のBDI-IIの項目9で測定した自殺念慮の得点を図1Aに示した。PTSD患者群では健常対照群と比較して、自殺念慮が有意に高い得点を示した（Mann-Whitney $U=9523.5$, $p<0.001$ ）。健常対象者119名のうち、「2：自殺したいと思う」「3：機会があれば自殺するだろう」に該当した者はおらず、全員が「0：自殺したいと思うことはまったくない」または「1：自殺したいと思うことはあるが、本当にしようとは思わない」に該当した。一方、PTSD患者群では、上記の「2」または「3」に該当する者が33名（36.2%）いた。同様に、MINIの自殺リスク評価モジュールの2指標については、PTSD患者の多数が自殺のハイリスクの得点を示した（図1B：MINI自殺リスク該当個数、図1C：MINI自殺リスク重み付得点）。

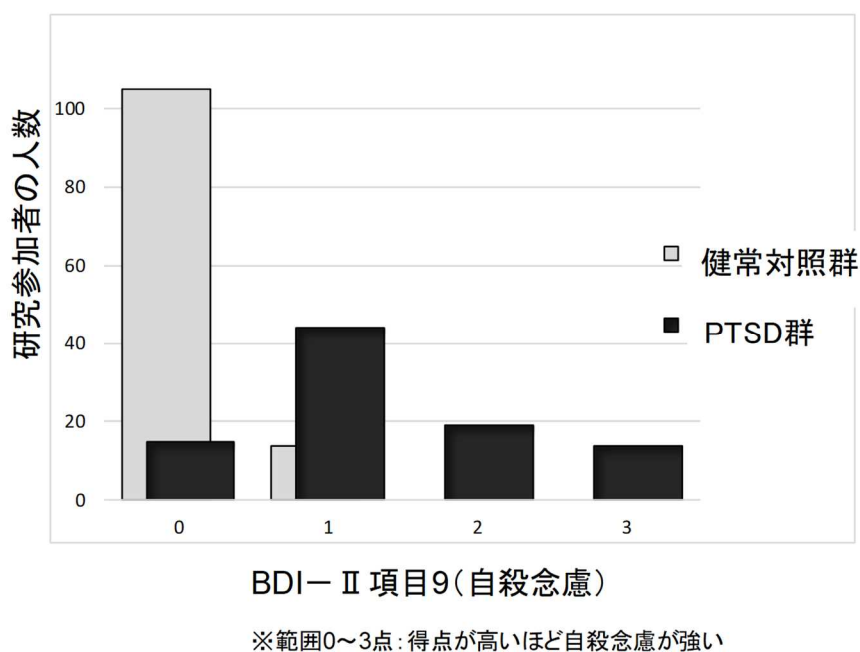


図 1A

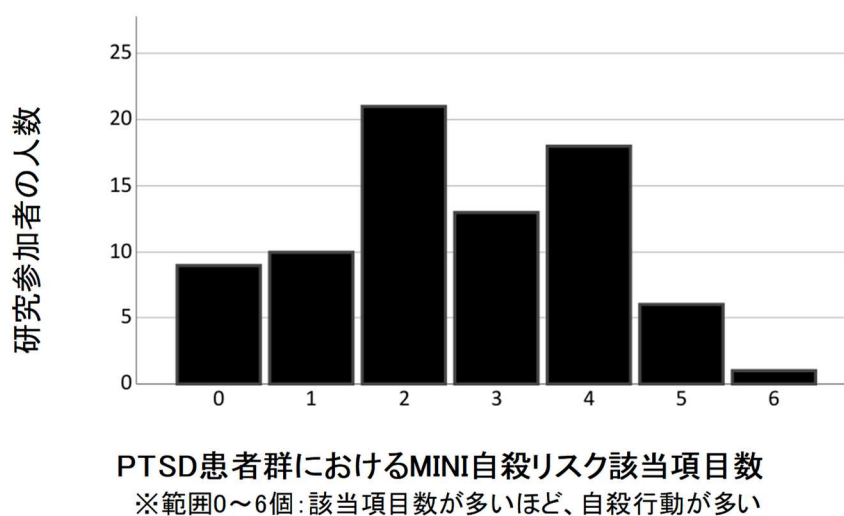
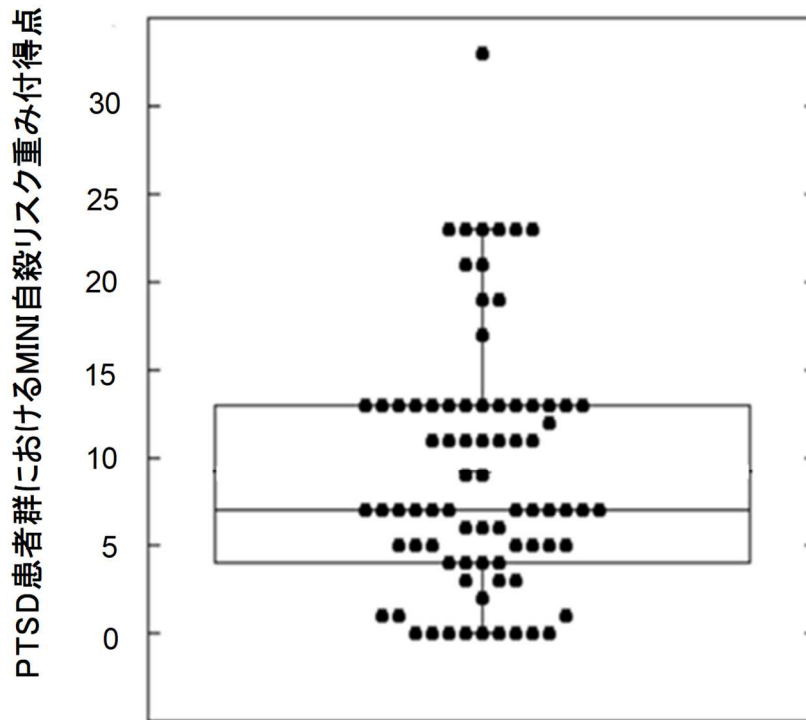


図 1B



● PTSD患者

※範囲0～33点：得点が高いほど自殺行動が多いことを示し、
リスクの高い自殺行動に重みづけした指標

図 1C

図 1. BDI-IIで測定した自殺念慮（A）と MINI で測定した自殺リスク（B, C）

- A： PTSD 患者群（N = 93）と健常対象者（N = 119）における BDI-II項目 9 による自殺念慮を示したヒストグラム。
- B： PTSD 患者群（N = 79）における MINI 自殺リスク該当個数（N = 79）。
- C： PTSD 患者群（N = 79）における MINI 自殺リスク重み付得点のドットプロットと箱ひげ図を重ねた図

■ 自殺傾向と炎症マーカー・HPA 系ホルモンの関連

3つの自殺リスクの指標（①BDI-IIの項目9による自殺念慮、②MINI 自殺リスク該当個数、③MINI 自殺リスク重み付得点）と炎症物質（hsCRP、IL-6、hsTNF- α ）、HPA 系ホルモンの相関を表 2 に示した。また、hsCRP 濃度の分布を図 2 に、hsCRP と MINI 自殺リスク重み付得点との関連を図 3 に示した。

表2. PTSD患者における炎症物質とHPA系ホルモン濃度と自殺リスクの相関

	hsCRP	IL-6	hsTNF- α	Cortisol	ACTH	DHEAS	Cortisol/ DHEAS比
BDI-II 項目9 ^a	0.33**	0.27*	0.16	0.08	0.002	— 0.19	0.26*
MINI自殺リスク 該当項目 ^b	0.22	0.16	0.19	0.09	0.074	— 0.22	0.30*
MINI自殺リスク 重み付得点 ^b	0.29*	0.17	0.17	0.12	0.066	— 0.25*	0.34**

スピアマンの相関係数(ρ)a N = 83, b N = 70. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

自殺念慮の得点は、炎症物質については hsCRP ($\rho = 0.33, p = 0.002$) および IL-6 ($\rho = 0.27, p = 0.015$) と有意な正の相関を示し、HPA 系ホルモンでは Cortisol/DHEAS 比 ($\rho = 0.26, p = 0.018$) と有意な正の相関を示した。

MINI の自殺リスク該当項目は、炎症物質については hsCRP, IL-6, hsTNF- α のいずれとも有意な相関を示さなかったが (すべて、 $p > 0.05$)、HPA 系ホルモンについては Cortisol/DHEAS 比と有意な正の相関を示した ($\rho = 0.30, p = 0.01$)。

MINI の自殺リスク重み付得点は、炎症物質については hsCRP と有意な正の相関を示し ($\rho = 0.29, p = 0.016$)、HPA 系ホルモンでは DHEAS と有意な負の相関 ($\rho = -0.25, p = 0.035$) を、Cortisol/DHEAS 比と有意な正の相関を示した ($\rho = 0.34, p = 0.004$)。

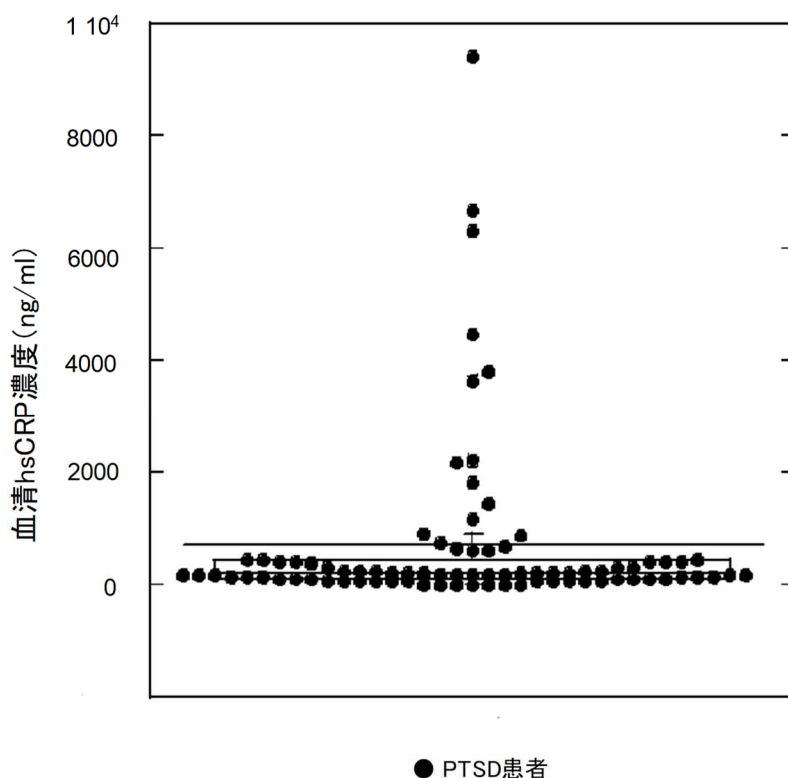


図2. PTSD患者の血清hsCRP濃度の分布(N = 83)

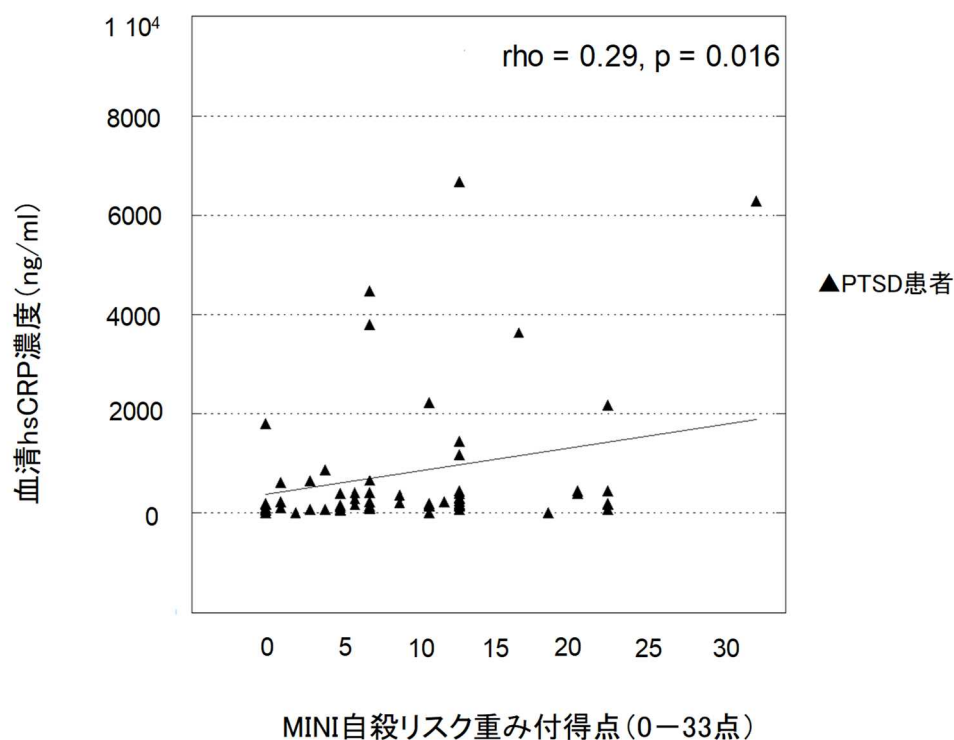


図 3. PTSD 患者の血清 CRP 濃度と MINI 自殺リスク重み付得点の相関図 (N = 70)

大うつ病性障害の合併の有無、抗うつ薬使用の有無の間で炎症物質・HPA 系ホルモン濃度を比較したが、いずれも有意差は認められなかった（すべて、 $p > 0.1$: Mann-Whitney U 検定による）。

■ 自殺傾向と幼少期被虐待体験の関連

PTSD 患者における 3 つの自殺傾向指標得点（①BDI-II の項目 9 による自殺念慮、②MINI 自殺リスク該当個数、③MINI 自殺リスク重み付得点）と幼少期被虐待体験得点（CTQ 合計得点と 5 つの下位尺度得点）の相関を表 3 に示した。CTQ 合計得点は、3 つの自殺リスク指標得点のすべてと有意な相関を示した。また、CTQ の 5 つの下位尺度と 3 つの自殺リスクの指標得点間の相関についても、BDI-II の項目 9 と身体的虐待の関連を除き、いずれも有意な相関が認められた（すべて、 $p < 0.05$ ）。

表 3. PTSD 患者における幼少期被虐待得点と自殺リスク

	CTQ 合計得点	情緒的虐待	身体的虐待	性的虐待	情緒的 ネグレクト	身体的 ネグレクト
BDI-II 項目 9: 自殺念慮 ^a	0.30**	0.21*	0.17	0.31**	0.21*	0.33**
MINI 自殺リスク該当項目 ^b	0.43**	0.38**	0.35**	0.35**	0.38**	0.32**
MINI 自殺リスク重み付得点 ^b	0.44**	0.38**	0.39**	0.38**	0.33**	0.32**

スピアマンの相関係数(ρ)

a N = 89, b N = 76. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

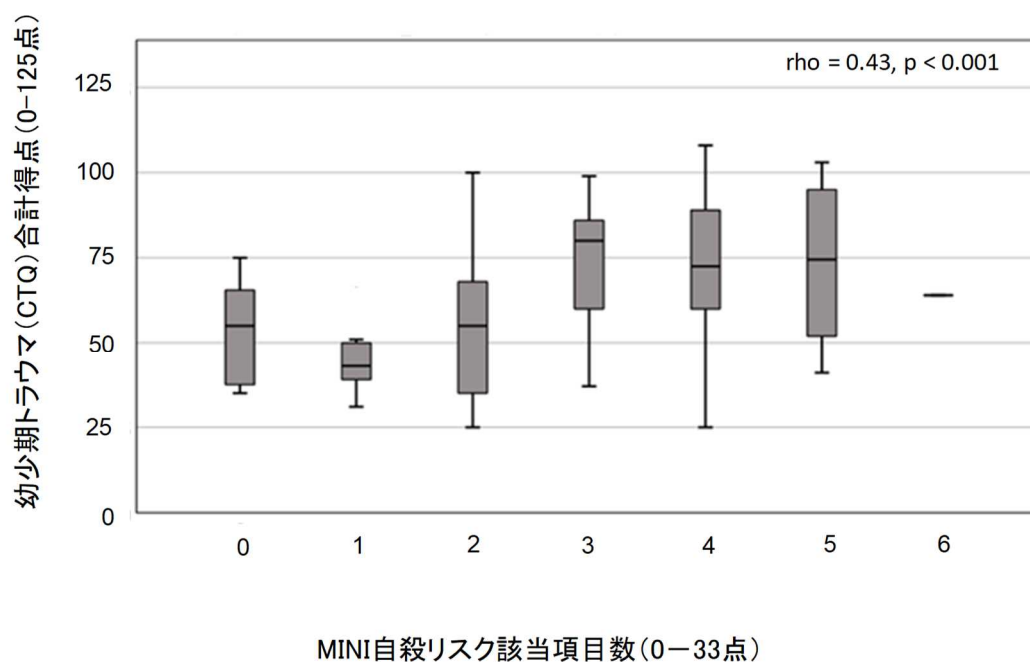


図 4A

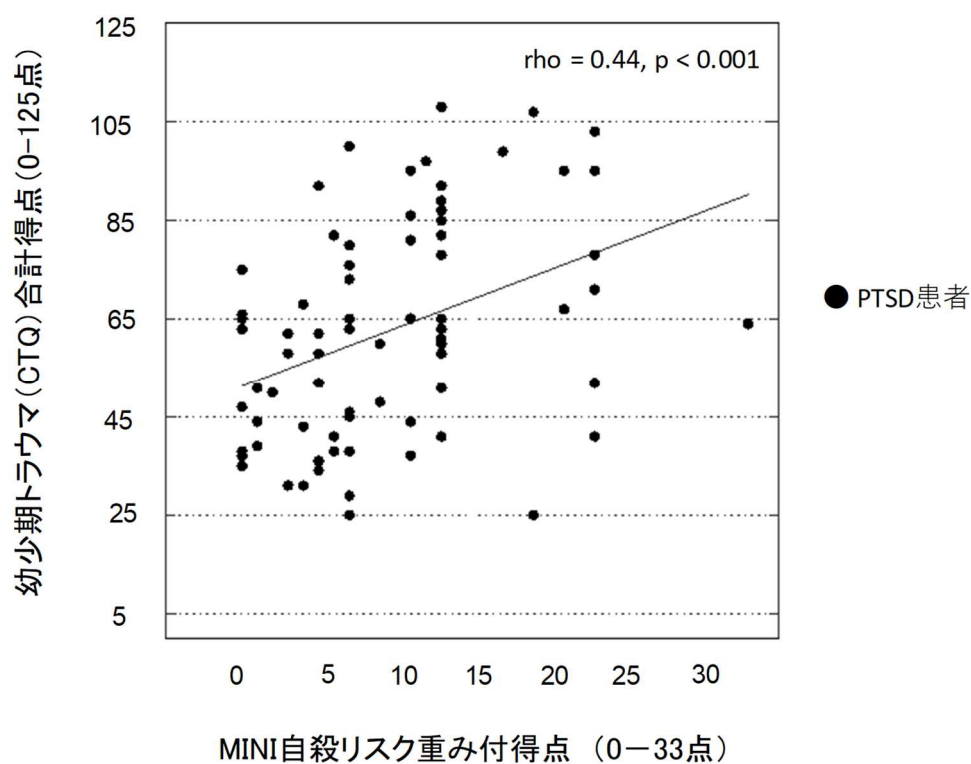


図 4B

図 4. MINI 自殺リスク 2 指標と CTQ 合計得点の関連

A : MINI 自殺リスク該当項目数と CTQ 合計得点の関連 (rho = 0.43, p < 0.001) (人数 = 76).

B : MINI 自殺リスク重み付得点と CTQ 合計得点の関連 (rho = 0.44, p < 0.001) (人数 = 76)

■ 幼少期被虐待体験と炎症物質・HPA系ホルモンの関連

表4に示したとおり、CTQの合計得点と5つの下位尺度得点は、いずれの炎症物質・HPA系ホルモン濃度との間にも有意な相関を示さなかった（すべて、 $p > 0.05$ ）。

表4. PTSD患者における幼少期被虐待体験とバイオマーカーの関連（N = 81）

	hsCRP	IL-6	hsTNF- α	Cortisol	ACTH	DHEAS	Cortisol/ DHEAS 比
CTQ(幼少期被虐待体験)合計得点	0.173	0.08	0.132	0.005	0.121	− 0.014	0.112
情緒的虐待	0.112	0.028	0.118	− 0.058	0.071	− 0.035	0.087
身体的虐待	0.161	0.091	0.042	0.111	0.131	− 0.037	0.181
性的虐待	0.217	0.15	0.085	0.068	0.029	− 0.025	0.13
情緒的ネグレクト	0.038	0.09	0.086	0.023	0.182	− 0.033	0.145
身体的ネグレクト	0.169	− 0.068	0.125	− 0.034	0.017	− 0.142	0.136

スピアマンの相関係数(rho)

4. 考察・結論

本研究は、PTSD女性患者における自殺傾向について、バイオマーカー（炎症物質、HPA系ホルモン）と幼少期被虐待体験に着目して検討した。まず、PTSD患者は顕著に自殺傾向が高く、幼少期被虐待体験がある患者ではさらに高い自殺傾向を示すことが確認された。この幼少期被虐待体験と自殺リスクの関連は多くの研究結果と一致するものであり(Felitti et al.,1998; Hoertel et al., 2015)、虐待の種類については、身体的虐待・性的虐待・情緒的虐待・身体的ネグレクト・情緒的ネグレクトのすべてが自殺リスクの上昇と有意に関連していた。

自殺傾向と炎症マーカーの関連については、自殺念慮は血中のhsCRP濃度、IL-6濃度と有意な正の相関を示し、自殺リスク重み付得点はhsCRPと有意な正の相関を示した。PTSD患者でのこれらの結果は、他の精神疾患の患者における自殺傾向と炎症マーカーに関するメタ解析の結果と一致するものである(Black & Miller, 2015; Brundin et al.,2017; Miola et al., 2021)。このような末梢血における慢性の低レベル炎症と自殺傾向との関連は、神経炎症によって説明できる可能性がある。これを支持する所見として、血液脳関門を介して炎症物質が末梢と中枢を行き来するなど、末梢における炎症物質はいくつかのメカニズムによって脳の炎症に影響を与えることが明らかになっている。しかしながら、最近の陽電子放出断層撮影（Positron Emission Tomography：PET）の18-kDa translocator proteinという活性型ミクログリアを標的とした脳画像研究ではPTSD患者における神経免疫の抑制が示唆されている(Bhatt et al., 2020)。したがって、PTSD患者において神経炎症が存在するのかどうかを明らかにするためには、今後の研究が必要となる。

自殺傾向とHPA系ホルモンの関連については、Cortisol、ACTHはどの自殺の指標とも有意な相関を示さなかったが、DHEASはMINI自殺リスク重み付得点と有意な負の相関を示し、さらにCortisol/DHEAS比は3つの自殺指標のすべてと有意な正の相関を示した。自殺行動とHPA系ホルモン

の関連については、Cortisol 濃度について多くの研究が行われており、Cortisol は自殺関連行動に関連することはメタ解析でも指摘されている。Cortisol 濃度は年齢 (O'Connor et al., 2015) や日内変動 (Hernández-Díaz, 2020) によって影響されることも示唆されており、そういった要因を考慮することで、より明確な知見が得られる可能性がある。自殺と DHEAS・Cortisol/DHEAS 比の関連についてはいくつかの先行研究が存在し (Sher et al, 2018; Chatzittofis et al, 2013)、本研究同様、DHEAS は自殺行動と負の相関を示すという報告もある (Sher et al, 2018)。DHEAS は Cortisol の神経毒性作用を和らげる効果を有することから、自殺行動に対しても保護的に作用する可能性が示唆される。

一方、幼少期被虐待体験はどのバイオマーカーとも有意な相関を示さず、先行研究 (Coelho et al., 2014; Baumeister et al., 2016 など) とはやや異なる結果であった。炎症については、幼少期被虐待体験と炎症マーカーの関連のメタ解析では、虐待は CRP 濃度・IL-6 濃度と弱いながらも有意に関連することが示されている (Baumeister et al., 2016)。HPA 系では、幼少期被虐待体験と Cortisol の関連について多数報告されているが、それらの知見は十分に一致していない。たとえば 27 個の研究を対象としたメタ解析においては、虐待と起床時 Cortisol 反応の鈍化との間に弱い関連がみられたものの、全体に明確な関連は得られていない (Bernard et al, 2017)。本研究の結果からは、PTSD 患者において幼少期被虐待体験が自殺リスクの上昇へと至る経路は、炎症系や HPA 系の変化とは別のメカニズムである可能性が示唆される。同時に、幼少期被虐待体験と炎症系・HPA 系の関連についても、より多くのサンプルでの検討や、交絡要因の考慮、日内変動の分析など、さらなる研究が必要と考えられる。

自殺対策をより包括的に推進する上では、リスク要因に加え、保護的要因、つまり自殺リスクを低減する要因についての研究も不可欠である。自殺の保護的要因としては、ソーシャルサポートや対処方略、レジリエンスなどが重要となる。ソーシャルサポートは、PTSD の発症や予後に関与することも知られている。我々の先行研究では、PTSD 患者において炎症物質濃度がレジリエンスと関連することが見出されているため (Imai et al., 2019)、自殺リスクの研究においては保護的要因とバイオマーカーの関連を検討することも有用であると考えられる。

本研究の限界としては、横断研究であり、自殺リスクとバイオマーカーの因果関係を明らかにできない点が挙げられる。これを明らかにするためには、大規模なコホートを前向き・長期的に追跡するようなデザインの縦断研究が求められる。また、研究参加者の大部分が併存精神疾患を有しており、また向精神薬服用していたことから、これらが交絡要因となった可能性がある。ただし、大うつ病性障害と抗うつ薬については、バイオマーカーへの有意な影響がないことを確認した。

本研究の結果から、PTSD 患者では自殺リスクが高く、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。自殺に関連する生物学的指標については、とりわけ高感度 CRP 濃度および Cortisol/DHEAS 比が PTSD における自殺リスクの state marker になりうる可能性が示された。今後は自殺行動の保護的要因について、生物学的指標との関連を含めて検討を行う予定である。多様な生物学的要因が自殺行動に及ぼす影響を解明することは大きなチャレンジであるが、このような研究の成果に基づいて、より効果的な自殺対策の開発につながることを期待される。

5. 政策提案・提言

本研究結果に基づき、幼少期に虐待を受けた人および PTSD 患者では自殺リスクが高く、とくにそれらが併存している患者ではよりハイリスクであることが明らかになった。したがって、そのようなケースでは自殺リスクの適切な評価と自殺行動を防ぐための対応が求められ、このことを医療の専門家に対

して教育・研修等により啓蒙していく必要があると考えられる。客観的指標による自殺リスク評価については、血中 CRP 濃度の有用性が示唆された。CRP 濃度は日常臨床で簡便に測定可能であることから、さらなるエビデンスの蓄積により、自殺リスク予測の補助マーカーとして臨床現場への普及が可能となることが期待される。幼少期被虐待体験は、炎症・HPA 系とは独立に PTSD の自殺リスクに関与したことから、幼少期の虐待やネグレクトの早期発見および介入の重要性が改めて浮き彫りになった。そのためには、臨床場面や教育・福祉現場等におけるきめ細かな対応を可能とする体制の整備が重要となると考えられる。一方で、幼少期にそのような逆境体験を経験したケースでは、自殺リスクや精神疾患発症リスクを低減させるための十分なソーシャルサポートを提供するなど、社会福祉サービスの拡充が求められる。幼少期に被虐待体験を有する人々は、そういった体験のない人と比べてライフスパンを通して支えてくれる人が家族の中にも存在しないことが多い。理想的には、虐待を受けた人々が個々の発達の過程において一人でも信頼できる人に出会うことが、過去の経験による傷つきから回復し、新たな対人関係のあり方を知りえるために重要と言われる。しかしながら、被虐待体験のある人々はこれまでの対人関係の経験から自己や他者を信頼することが難しく、他者への援助希求能力が低減していることもあるため、信頼できる人との自然の出会いに任せる以上の積極的な支援が必要と考えられる。具体的な対策としては、すでに実施されている地域社会のゲートキーパーやアウトリーチ活動をする専門家の配備、匿名でも使用可能な相談窓口、同じような辛い体験をした人同士や“死にたい気持ち”を抱えながら生きる自分以外の人々との交流の場を拡充することなどがあげられる。また、将来的な可能性としては、実施には様々な検討が必要とはなるだろうが、人間以外の動物やロボット等との交流による効果なども検討される余地があるだろう。そういった社会的支援が果たす役割が、ライフスパンを通じた長期的な支援となることが望まれるが、それが難しい状況においては、被虐待体験をもつ人が信頼関係を築ける存在との自然な出会いまでの短期的な繋ぎにとどまるとしても、困難の中にある人々がその後の人生を自分らしく続けていこうと思える機会を社会が提供することが必要と考える。

6. 成果外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧

- 1) 堀 弘明：複雑性 PTSD の神経生物学. 精神療法 47(4)：463-472, 2021.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

- 1) Hori H, Kim Y: Symposium, A genetic study of PTSD focusing on cognition and inflammation, ISTSS 37th Annual Meeting, Online・Live, 2021.11.2-5.
- 2) 堀 弘明, 金 吉晴：認知と炎症に着目した PTSD の遺伝学的検討. シンポジウム 19, PTSD 病態の理解と新規治療方法の開発. 第 43 回日本生物学的精神医学会／第 51 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都（オンライン）, 2021.7.14-16.
- 3) 堀 弘明: PTSD の統合的理解を目指した心理学的・生物学的研究. シンポジウム S-14, PTSD 病態の理解と新規治療方法の開発 . 第 20 回日本トラウマティック・ストレス学会, オンライン・オンデマンド配信, 2021.7.17-18.

(3) その他外部発表等

- 1) 河西ひとみ, 堀弘明, 吉田冬子, 伊藤真利子, 林明明, 丹羽まどか, 井野敬子, 今井理紗, 関口

敦, 加茂登志子, 功刀浩, 金吉晴「PTSD 女性患者における自殺リスク：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」. 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 令和 3 年度 研究報告会 (第 33 回)、Zoom 会議、2022 年 3 月 28 日

7. 引用文献・参考文献

- Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S *et al.* Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. 2016; 21: 642-649.
- Berardelli I, Serafini G, Cortese N *et al.* The Involvement of Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis in Suicide Risk. *Brain Sci*. 2020;10(9):653.
- Bernard K, Frost A, Bennett CB *et al.* Maltreatment and diurnal cortisol regulation: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;78:57-67.
- Bhatt S, Hillmer AT, Girgenti MJ *et al.* PTSD is associated with neuroimmune suppression: evidence from PET imaging and postmortem transcriptomic studies. *Nat Commun*. 2020; 11: 2360.
- Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biol Psychiatry*. 2015; 78: 28-37.
- Brundin L, Bryleva EY, Thirtamara Rajamani K. Role of Inflammation in Suicide: From Mechanisms to Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2017; 42: 271-283.
- Chatzittofis A, Nordström P, Hellström C *et al.* CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(10):1280-1287.
- Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C *et al.* Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 129: 180-192.
- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF *et al.* Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998; 14: 245-258.
- Fox V, Dalman C, Dal H *et al.* Suicide risk in people with post-traumatic stress disorder: A cohort study of 3.1 million people in Sweden. *J Affect Disord*. 2021; 279: 609-616.
- Hoertel N, Franco S, Wall MM *et al.* Mental disorders and risk of suicide attempt: a national prospective study. *Mol Psychiatry*. 2015; 20: 718-726.
- Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73: 143-153.
- 金吉晴, 堀弘明, 河西ひとみ. 災害・児童虐待等のトラウマ体験を有する人の心のケア支援の充実・改善に関する研究. 令和 2 年度 革新的自殺研究推進プログラム 委託研究成果報告書 80-86, 2021
- Imai R, Hori H, Itoh M, *et al.* Relationships of blood proinflammatory markers with psychological resilience and quality of life in civilian women with posttraumatic stress disorder. *Sci Rep*. 2019
- Klaassens ER, Giltay EJ, Cuijpers P *et al.* Adulthood trauma and HPA-axis functioning in healthy subjects and PTSD patients: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;37(3):317-331.
- 松本俊彦 著 『自傷・自殺する子どもたち』, 合同出版株式会社, 2014.
- Miola A, Dal Porto V, Tadmor T *et al.* Increased C-reactive protein concentration and suicidal behavior in people with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2021; 144: 537-552.
- O'Connor DB, Ferguson E, Green JA *et al.* Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:370-379.

- O'Donovan A, Rush G, Hoatam G *et al.* Suicidal ideation is associated with elevated inflammation in patients with major depressive disorder. *Depress Anxiety*. 2013; 30: 307-314.
- Scott KM, Smith DR, Ellis PM. Prospectively ascertained child maltreatment and its association with DSM-IV mental disorders in young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67: 712-719.
- Sher L, Flory J, Bierer L *et al.* Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate levels in combat veterans with or without a history of suicide attempt. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 ;138(1):55-61
- Stacy M, Schulkin J. Suicide: Allostatic regulation and resilience. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 ;139:105691.
- Yan WJ, Jiang CL, Su WJ. Life in the flame: Inflammation sounds the alarm for suicide risk. *Brain Behav Immun Health*. 2021; 14: 100250.
- Hernández-Díaz Y, González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, et al. The role of peripheral cortisol levels in suicide behavior: A systematic review and meta-analysis of 30 studies. *Psychiatry Res*. 2020;293:113448.

8. 特記事項

(1) 健康被害情報 なし

(2) 知的財産権の出願・登録の状況 なし