

環境と健康に関する疫学調査検討会

2021年10月22日

エコチル調査に関するヒアリング

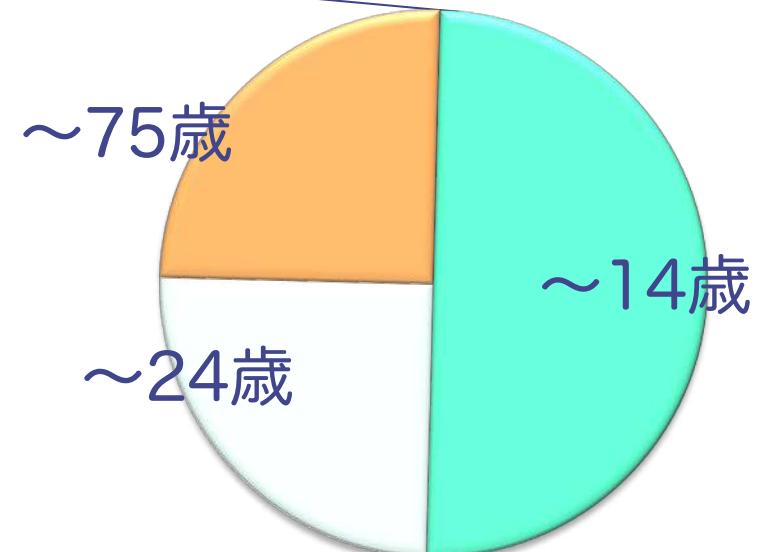
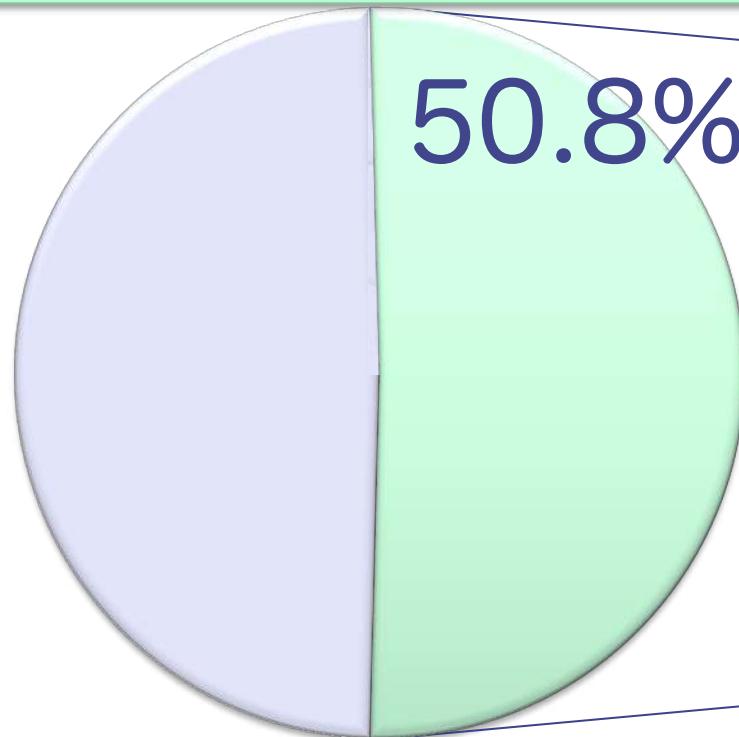
精神神経学会

前理事長：神庭重信

研究推進委員会・ガイドライン検討委員会担当理事：尾崎紀夫

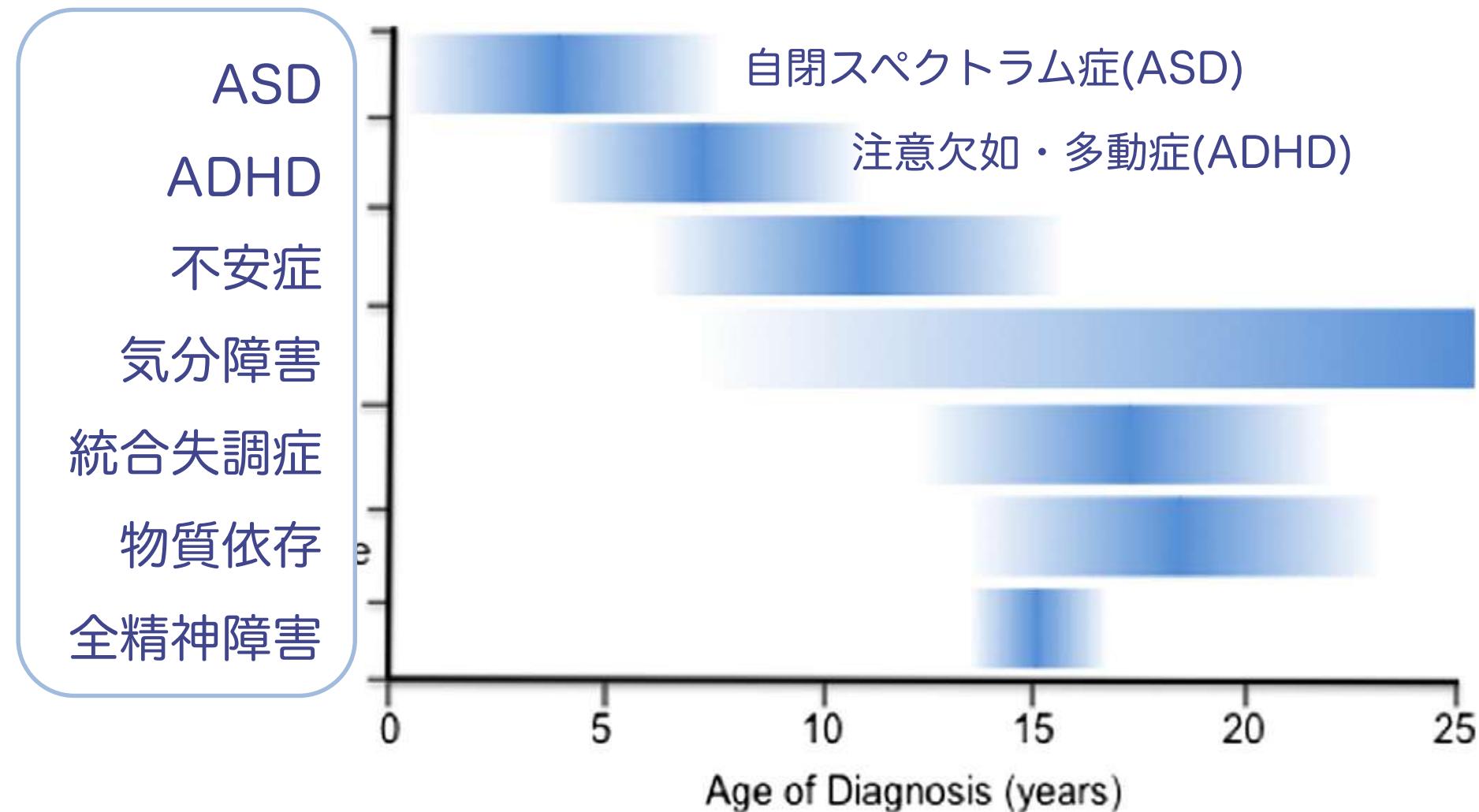
若年期に多くの精神障害は発症

75歳までに何らかの精神障害の
診断基準を満たした人



全精神障害の半分が14歳までに3/4が24歳までに発症

小児・思春期に多くの精神障害が発症（顕在化）



小児・思春期の5人に1人が深刻な症状に悩んでいる

自閉スペクトラム症(ASD)とADHDの併存疾患

ASD Lancet 383,9920 p896-910,2014

発達障害

知的能力障害	45%	
注意欠如多動症(ADHD)	28-44%	

精神障害

睡眠障害	50-80%	最も頻度高い
不安症	42-56%	社交不安症最頻13-29%、高機能に多い
うつ病	12-70%	主に社会性が失われていない成人
精神病性障害	12-17%	統合失調症のオッズ比5.3

一般身体疾患

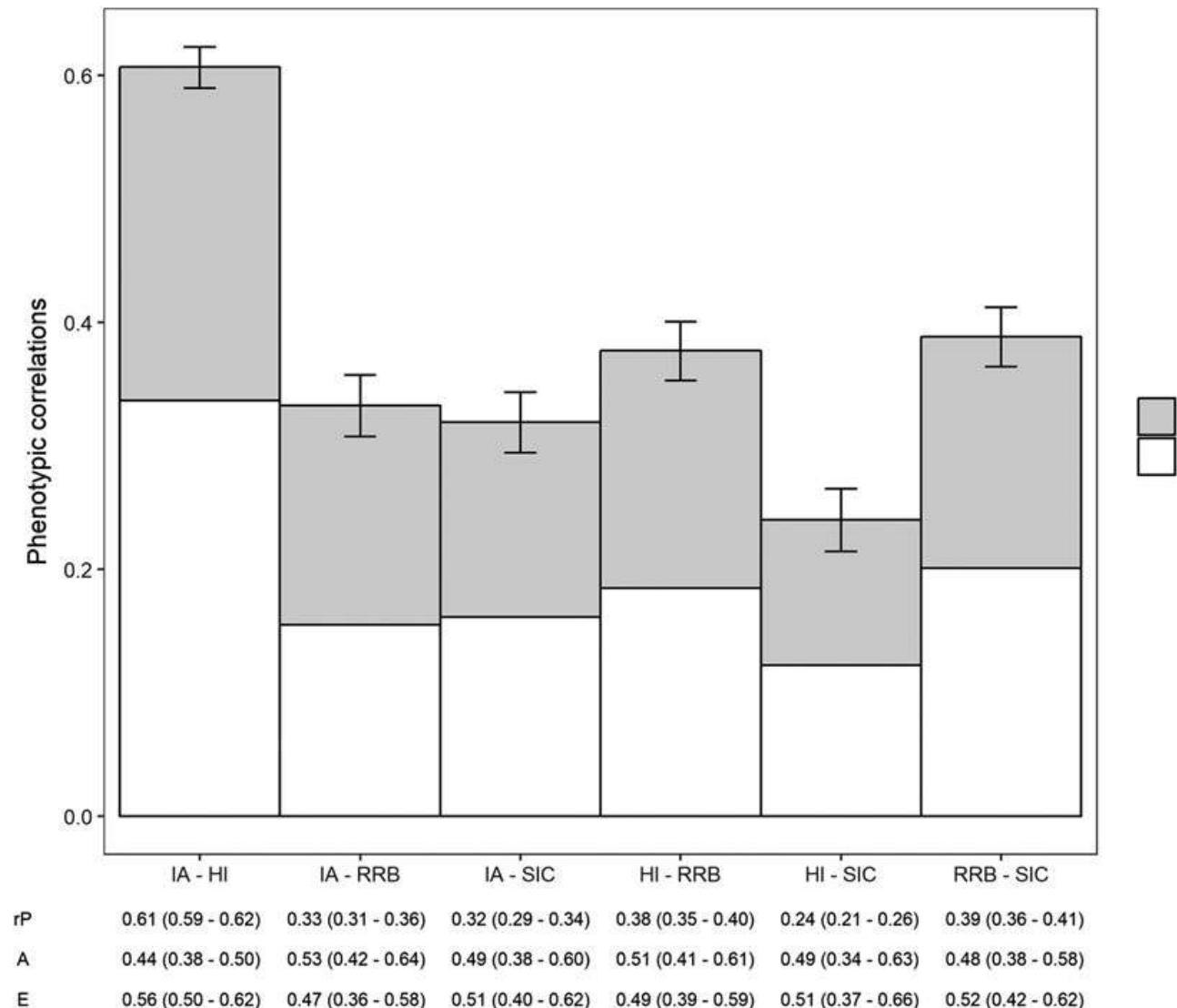
遺伝子症候群	～5%	Fragile X (21-50%), Rett症候群, 結節性硬化症 (24-60%) ダウン症候群(5-39%)
--------	-----	--

ADHD Psychol Med 42,4 p875-87,2012

何らかの気分障害	約60%	双極性障害-33%, OR7.6
何らかの不安症	約60%	全般不安症-26%, OR4.6

ASDとADHDの遺伝的効果と非共有環境効果は同程度の割合を占め、共有環境効果の重要性は低かった

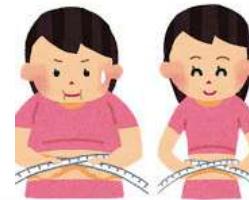
- ◆ Swedish Study of Young Adult Twinsから20～28歳の6866人を対象に調査を行った。不注意 (IA) と多動性・衝動性 (HI) 、反復行動と制限行動 (RRB) および社会的相互作用とコミュニケーション (SIC) を評価。構造方程式モデリングを用いて、ADHDとASDの形質次元間の共分散を、遺伝的要素と共有・非共有の環境要素に分解
- ◆ 表現型相関と相加的遺伝要因および非共有環境要因の共変動の寄与。rPは表現型相関、表現型相関のうち、Aは相加的遺伝要因、Eは非共有環境要因で説明される割合



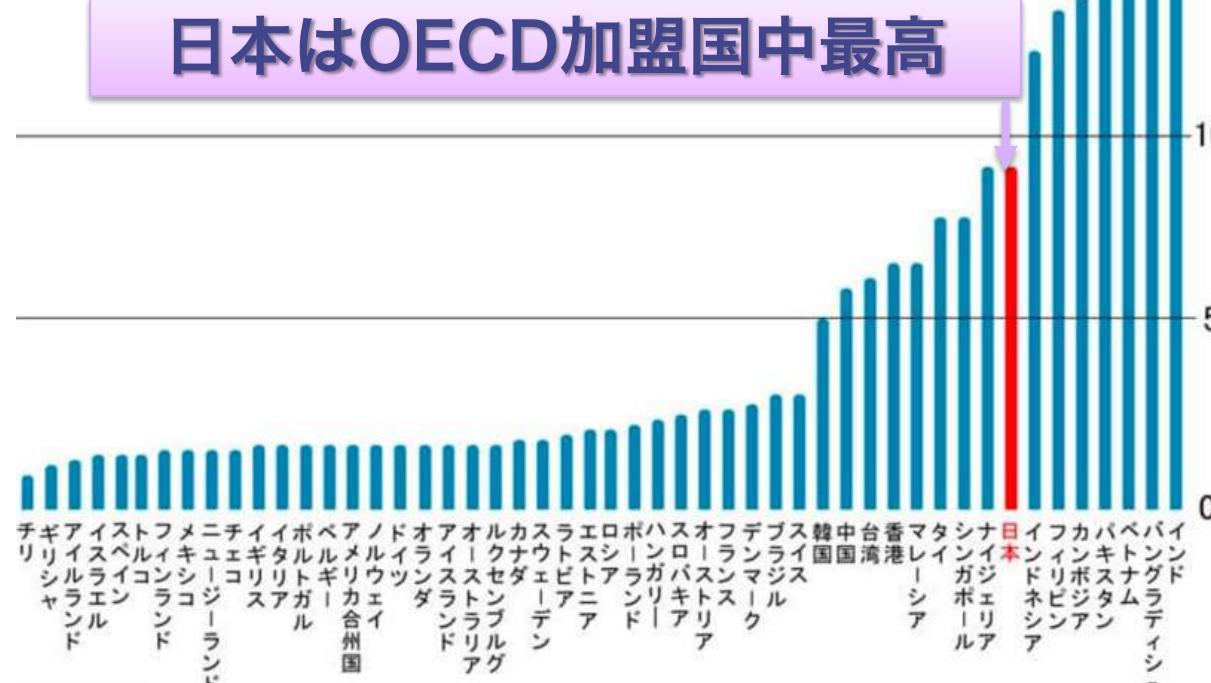
自閉スペクトラム症や統合失調症の発症 と大気汚染物質の暴露

- ◆ ASDと環境有害物質の関連性のシステムティックレビュー Transl Psychiatry 4,pe360,2014 : **大気汚染物質と農薬について最も強い証拠が示された**
- ◆ 周産期前後（妊娠前～生後2年目）において大気汚染物質に曝露された児のASDリスクに関するシステムティックレビューとメタアナリシス Environ Pollut 278,p116856,2021
 - ◆ 2.5m未満の粒子状物質 (PM2.5) が $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加するごとに、曝露された児のASDリスクが増加(global +7%, pessimistic +5%, optimistic +15%)
 - ◆ 本リスクは妊娠前 (global +17%)、妊娠中 (global +5%, optimistic +16%)、産後 (global +11%, optimistic +16%) 増加
 - ◆ その他の汚染物質 (PM10、NOx、O3、金属、溶剤、スチレン、PAH、農薬) に関してはエビデンスレベルが低かった
- ◆ PM2.5の出生前の曝露は、ミトコンドリア呼吸への影響を介して神経発達の問題を起こすのではないか？ Mol Psychiatry 26,5 p1561-1577,2021
- ◆ 大気汚染への曝露（特にNO₂とNO_x）が思春期精神病体験のオッズ上昇と関連 JAMA Psychiatry 76,6 p614-623,2019

日本人女性におけるやせ (BMI18.5未満) の占める割合



BMI 18.5未満成人女性割合の国際比較
(2016年)



OECD加盟国および人口1億人以上の国や地域を抽出
(肥満研究: 24,16-21、2018)

低出生体重児(<2500g)割合

	(%)
アイスランド	4.1
スウェーデン	4.2
フィンランド	4.3
エストニア	4.5
アイルランド	4.8
ノルウェー	5.4
オランダ	5.5
スロベニア	5.9
ポーランド	6.1
カナダ	6.1
デンマーク	6.1
ルクセンブルク	6.4
スイス	6.6
フランス	6.6
ベルギー	6.9
ドイツ	6.9
イタリア	7.0
英國	7.1
オーストリア	7.1
スロバキア	7.4
チェコ	7.6
スペイン	7.8
米国	8.2
ポルトガル	8.2
ハンガリー	8.4
ギリシャ	9.6
日本	9.6

日本はOECD加盟国中最高

日本における若年層の自殺率は諸外国と比較して高い 「各国における15～34歳の死亡率」

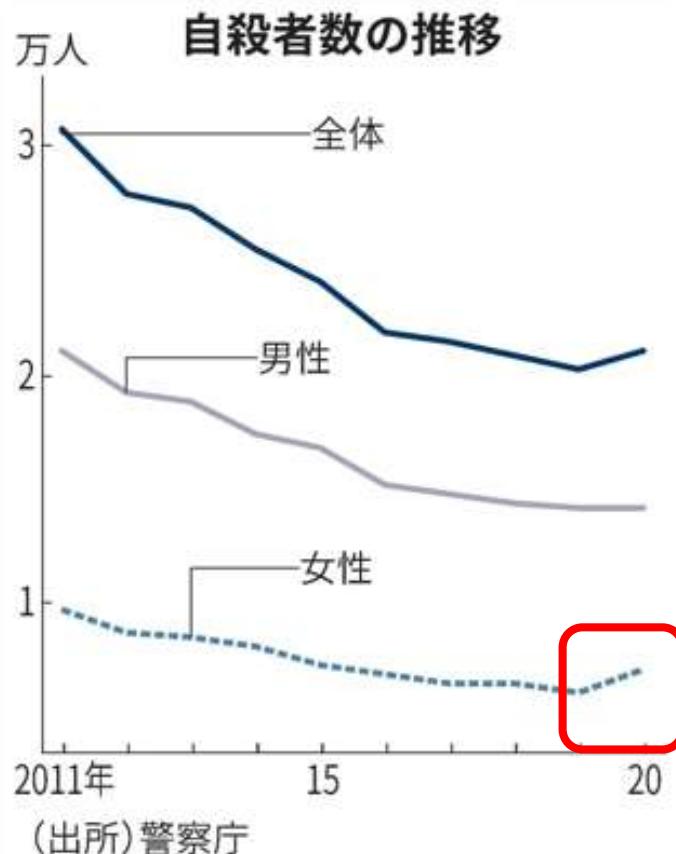


注意：「死亡率」とは、人口10万人当たりの死者をいう。

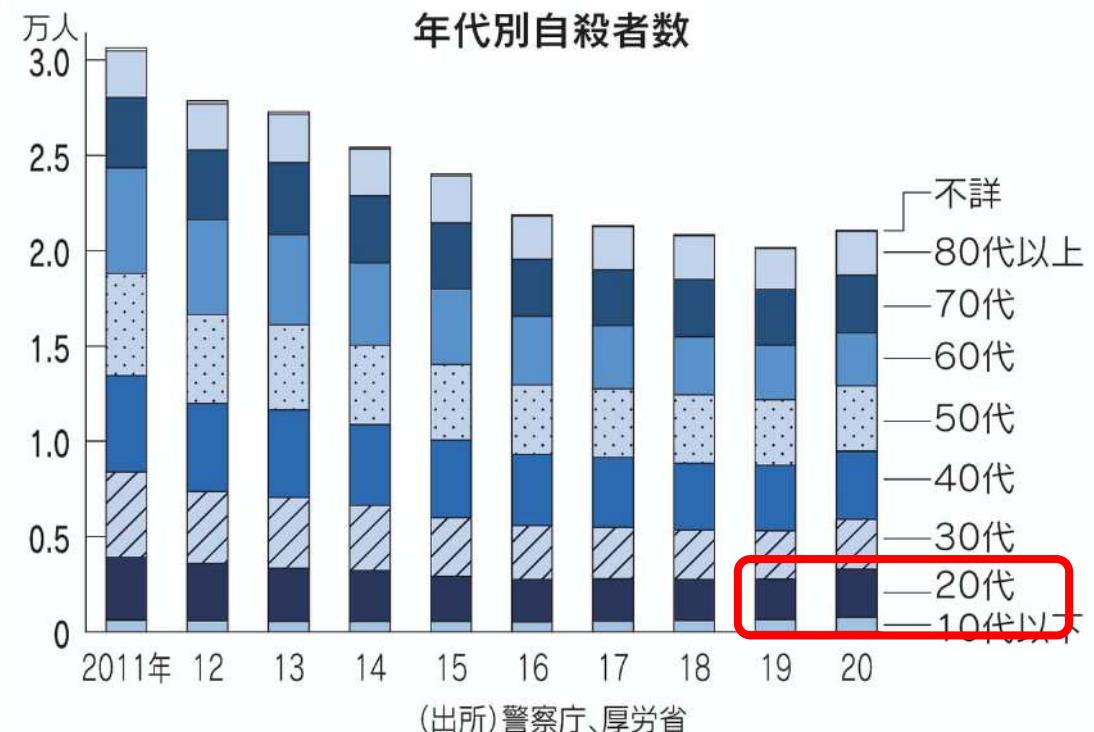
資料：世界保健機関資料（2016年12月）より厚生労働省自殺対策推進室作成

自殺11年ぶり増 コロナ影響か、女性や若者が増加

- ◆ 2020年の自殺者数(確定値)はリーマン・ショック後の09年以来、11年ぶりに増加

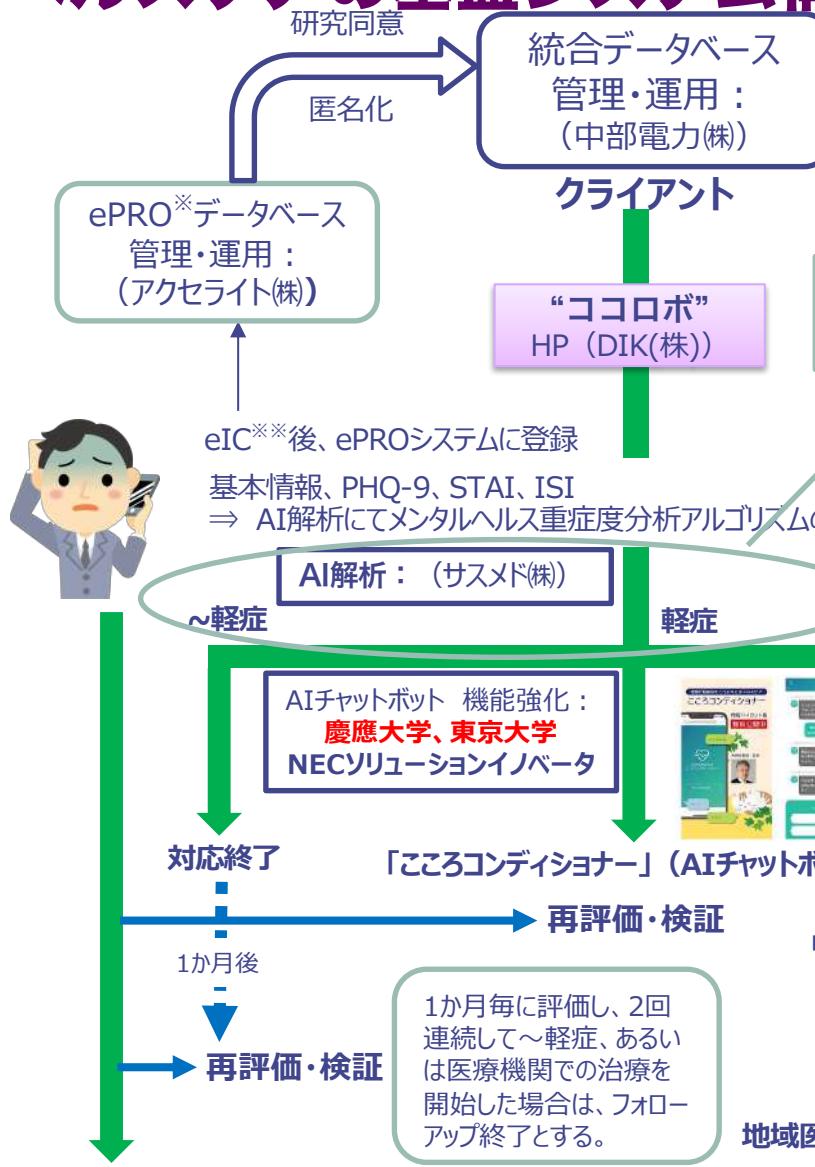


- ◆ 男性は1万4055人と11年連続で減少したのに対し、女性は7026人と2年ぶりに増加に転じた。



- ◆ 年代別では、40代が3568人(前年比142人増)と最も多く、中高年層の割合が高かった。50、60代が減少したほかは増加し、特に20代が404人増(19.1%増)の2521人と最も増加率が高かった。

「COVID-19等による社会変動下に即した応急的遠隔対応型メンタルヘルスケアの基盤システム構築と実用化促進にむけた効果検証」



代表－国立精神・神経医療研究
センター：中込和幸

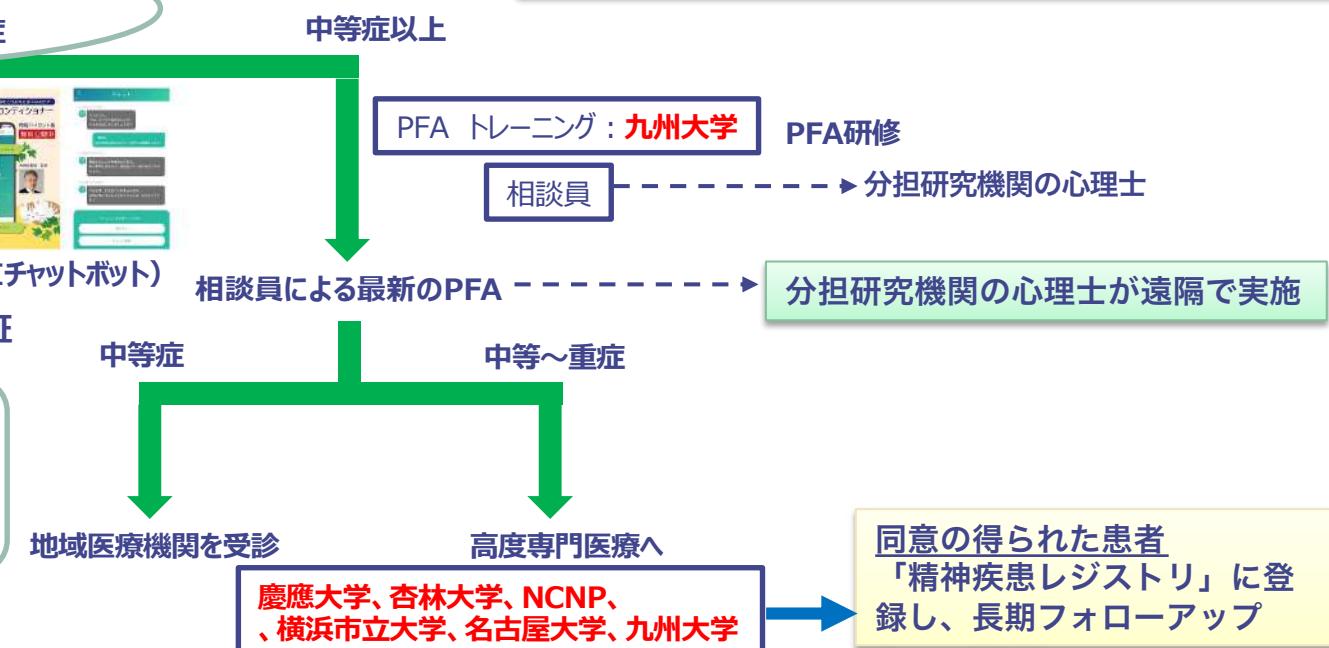


対象地域：東京都、所沢市、横浜市、
名古屋市、愛知県新城市、福岡市

※ : Electronic Patient-Reported Outcomes/電子患者日誌

※※ : Electronic Informed Consent/電磁的方法によるインフォームド・コンセント

PHQ-9 : Patient Health Questionnaire、うつ症状、希死念慮
GAD-7 : Generalized Anxiety Disorder -7、不安症状
ISI : Insomnia Severity Index、不眠症状
EQ-5D-5L : EuroQol - 5 Dimension - 5 Level、QOL
SWLS : Satisfaction With Life Scale、生活の満足度



<https://www.kokorobo.jp>



代表一国立精神・神経医療研究
センター：中込 和幸

スマホで「こころ」の状態をチェックしてみませんか？



まずは簡単な質問に答えて気持ちを整理してみましょう。

今のところ心配なさそう

チャットボットで気持ちを整理してみよう

オンラインで相談してみよう ※一部エリアのみ

対象：
現在中学生以上

【ご利用の流れ】

①ホームページにアクセス

<https://www.kokorobo.jp/>



KOKOROBO

検索

「まずはストレスセルフチェックからスタート」
ボタンを押し、「対象エリアの方」※を選択。

②ストレスセルフチェック（ePRO）

簡単な質問に回答して、こころの状態をチェック。
AIが今のあなたのこころの状態にあったサポートを
紹介します。

③無料オンライン相談



※対象エリアについて

オンライン相談は、東京都、横浜市、所沢市、名古屋市、新城市、福岡市にお住まい（通勤先・通学先を含む）の方が対象です。

その他地域にお住まいの方も「ココロボ」によるこころのチェックとストレスケアアプリは利用可能です。

ストレスケア アプリの紹介

医療機関の受診のお勧め

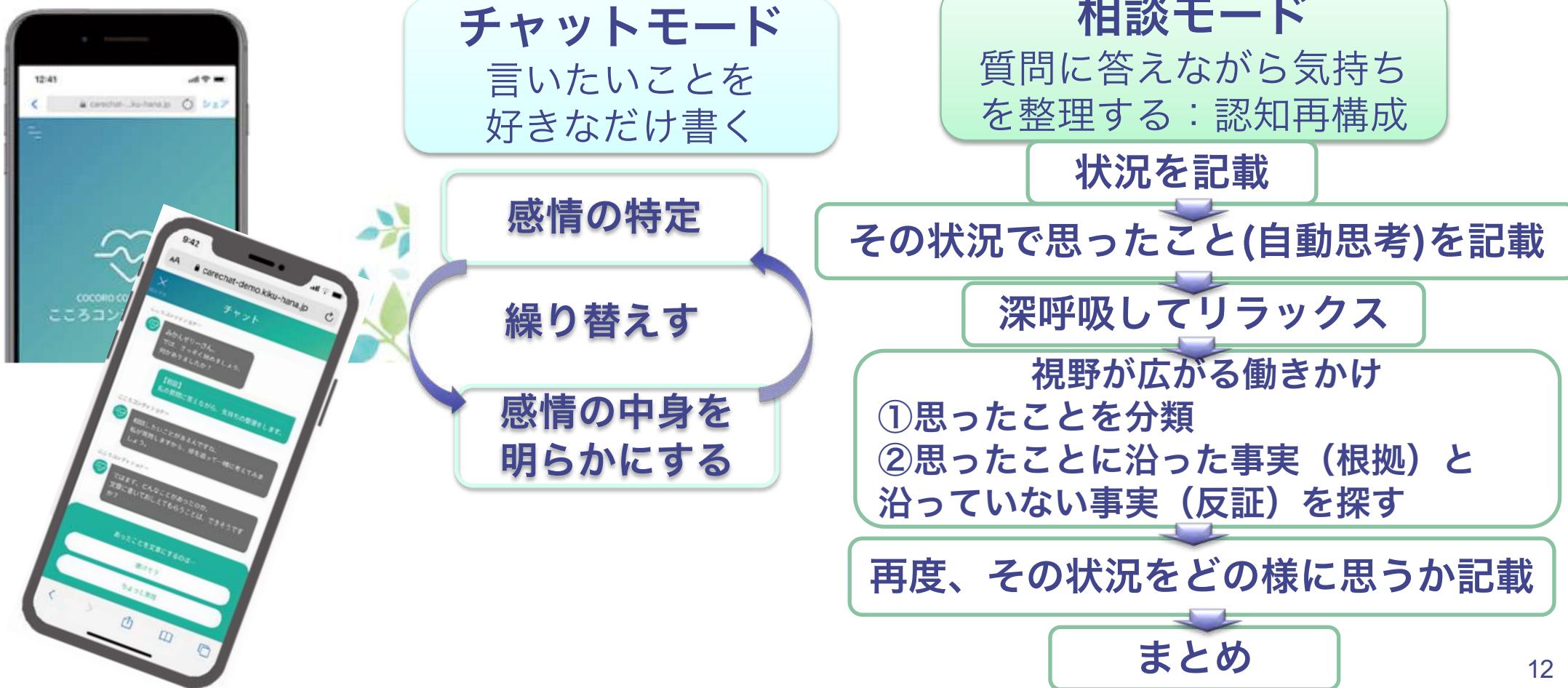


オンライン相談は、ZOOM
で行います。ご利用されて
いない方は、無料ソフトを
ダウンロードして、ご準備く
ださい。

こころコンディショナー：ストレス対処AIチャットボット

- ◆ ブラウザ上で動くプログラム
 - ◆ 認知行動療法研修開発センター大野らが開発
- ◆ 認知行動療法の中心的な技法である「ソクラテス的問答：本人自ら答えを発見できるように促していく」と「認知再構成法:視野の拡大による気分の緩和」を主に取り入れており、抑うつ感を悪化させないことを目的としている
- ◆ 不安定を自覚するが抑うつ症状が臨床的閾値下の方が自宅で利用⇒有用性の検討

<https://www.cocoro-conditioner.jp/>

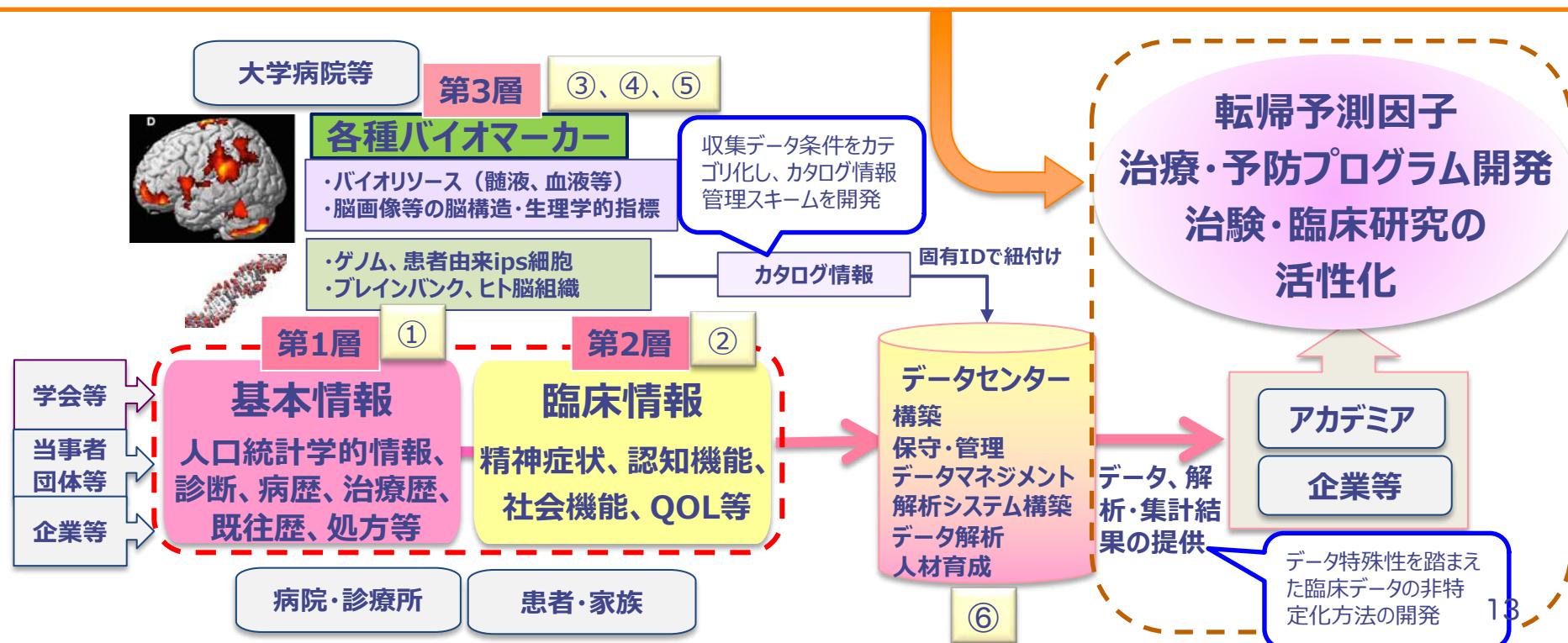


精神疾患レジストリの利活用による治療効果、転帰予測、新たな層別化に関する研究

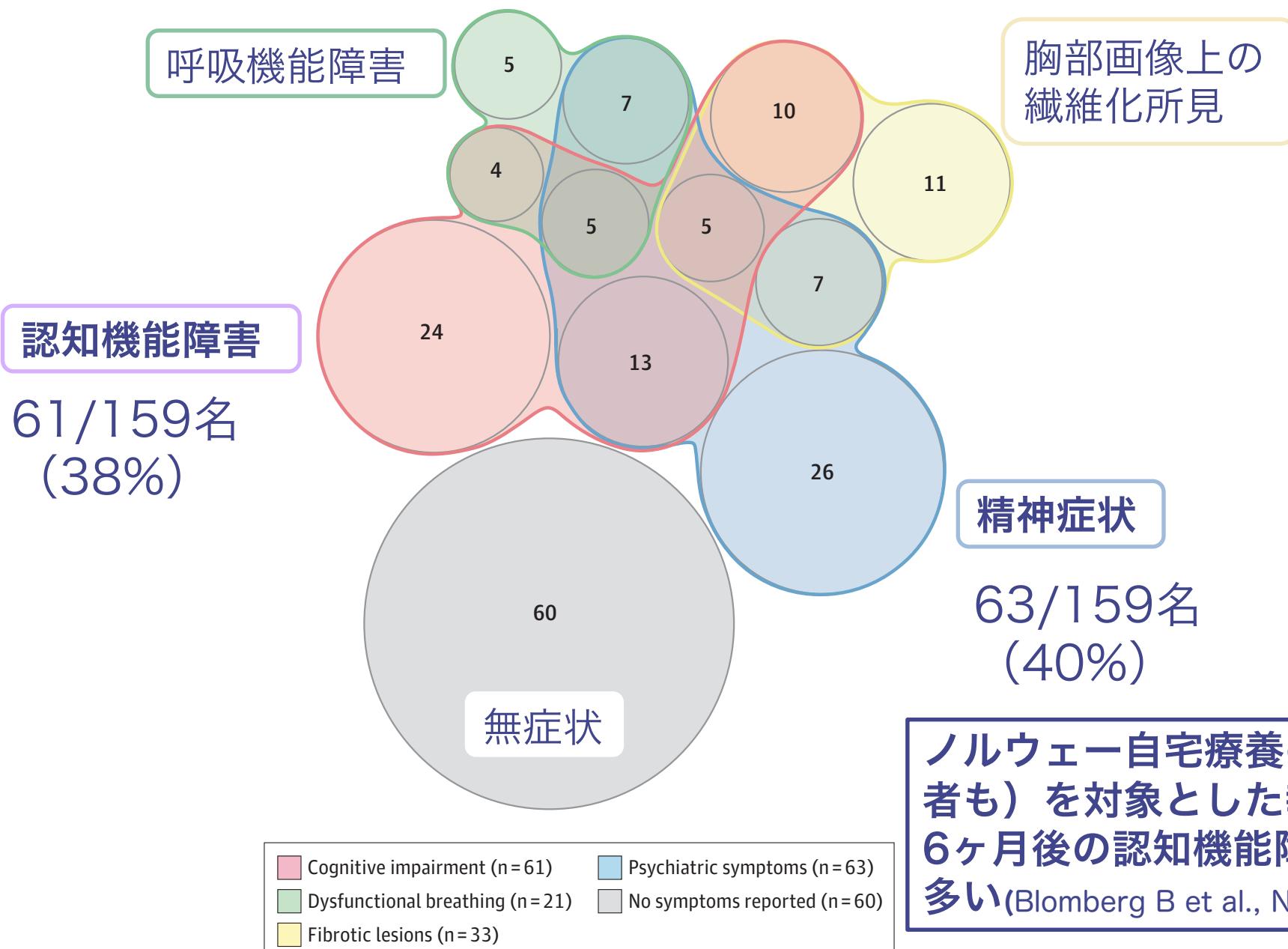


代表一国立精神・神経医療研究センター：中込和幸

- ① 第1層情報：精神科病院における精神疾患患者の身体合併症リスク管理の実態把握（古郡規雄）
身長、体重、血圧、血液（空腹時血糖値や中性脂肪、HDLコレステロール）、脈圧、心電図
- ② 第2層情報：ウェラブルデバイス由来情報の縦断解析に基づく睡眠関連症状の層別化と精神疾患の臨床転帰の予測（三島和夫）
臨床情報、疾患重症度、認知・社会機能、QOL、ウェラブル指標（睡眠状態・活動量・心拍・体温・ストレス指標等）
- ③ 第3層情報：血液由来試料の解析と縦断データに基づく、精神疾患の治療効果及び予後に関する層別化（尾崎紀夫）
発達歴、発症年齢、精神症状、治療歴・治療反応性、予後、血液（血漿内分子、ゲノム、iPS細胞）
- ④ 第3層情報：脳神経画像の解析と縦断データに基づく、精神疾患の治療効果及び予後に関する層別化（橋本亮太）
臨床情報、MRI画像、認知機能、眼球運動
- ⑤ 治療介入による長期的効果：反復経頭蓋磁気刺激療法（rTMS）臨床データベースの解析と縦断データに基づくうつ病の治療効果と予後に関する層別化（三村 將）
臨床情報、MRI画像、脳波、血液
- ⑥ 統計解析手法：精神疾患領域のレジストリデータ利活用における新規解析手法の検討（松山 裕）



フランス大学病院入院患者の4ヶ月後の状態



出生前感染症及び免疫学的機能障害は統合失調症の危険因子 ：統合失調症における母子感染の血清学的研究

Maternal Infection	Cohort/Country	Source of Sera	Findings	
			Schizophrenia	Bipolar Disorder
Influenza	CHDS	Maternal	3-fold increased risk ³¹	4.5-fold increased risk ²⁶
<i>Toxoplasma gondii</i>	CHDS	Maternal	3-fold increased risk ³⁶	—
	Denmark	Neonatal	Nearly 2-fold increased risk ³⁷	—
	Sweden	Neonatal	3-fold increased risk ³⁸	—
HSV-2	CPP	Maternal	—	5-fold increased risk (type I strain only) ³⁹
	Denmark	Maternal	—	No association ³⁷
	Denmark	Neonatal	—	No association ⁴⁰
	CHDS	Maternal	No association ⁴⁴	—
	CPP	Maternal	1.6-fold increased risk ⁴²	—
	Denmark	Neonatal	Elevated antibody levels ⁴¹	—
			1.6-fold increased risk ⁴³	No association (including HSV-2, HSV-1, CMV) ⁴⁰

CHDS, Child Health and Development Studies (US); CPP, Collaborative Perinatal Project (US); HSV-2, herpes simplex virus type 2.

母体免疫活性化は知的能力障害、自閉スペクトラム症、ADHD、双極性障害の発症リスク

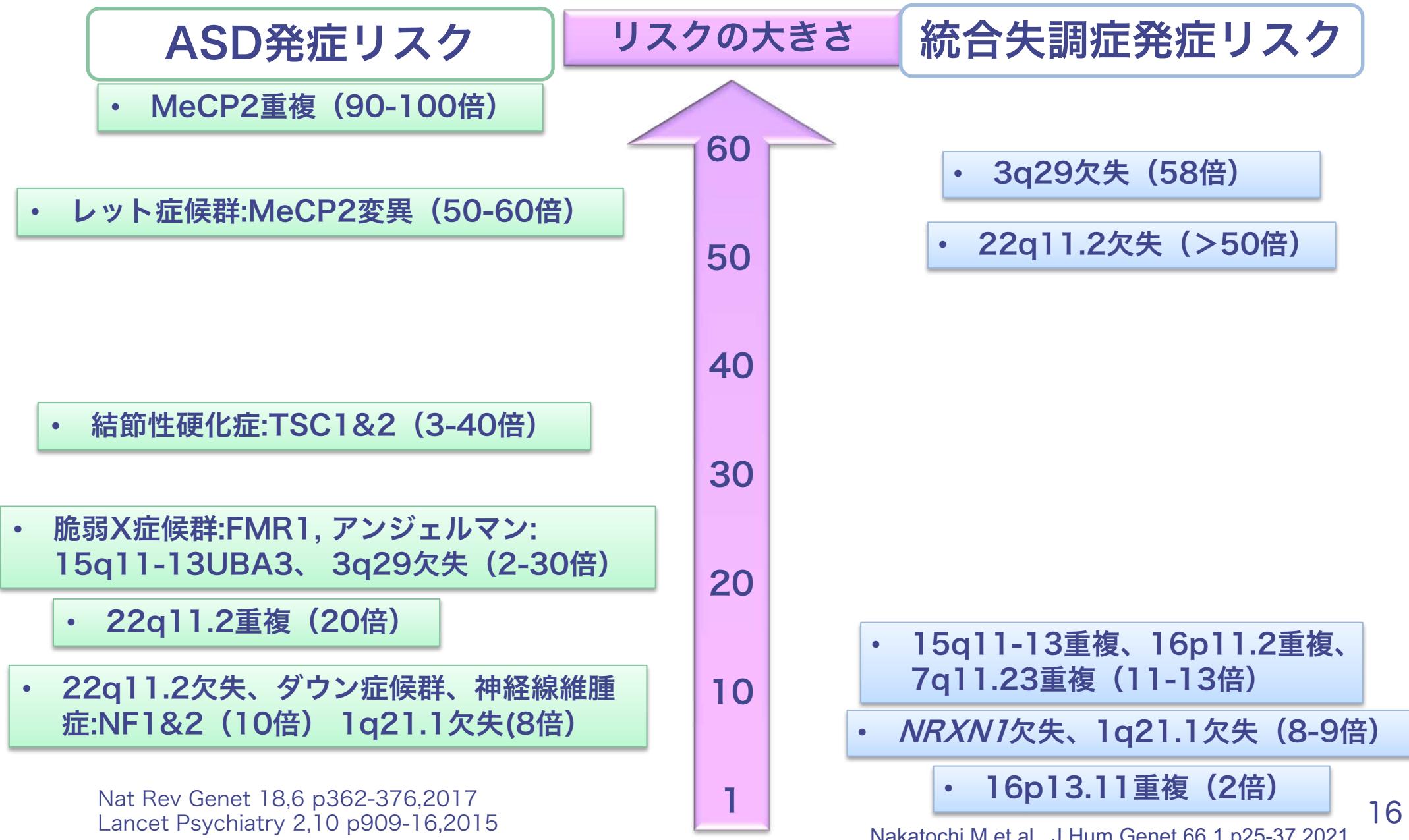
Am J Psychiatry 175,11 p1073-1083,2018 , Nat Rev Neurol 17,9 p564-579,2021

◆ 母体/新生児期免疫活性化 モデルマウスを対象とした検討

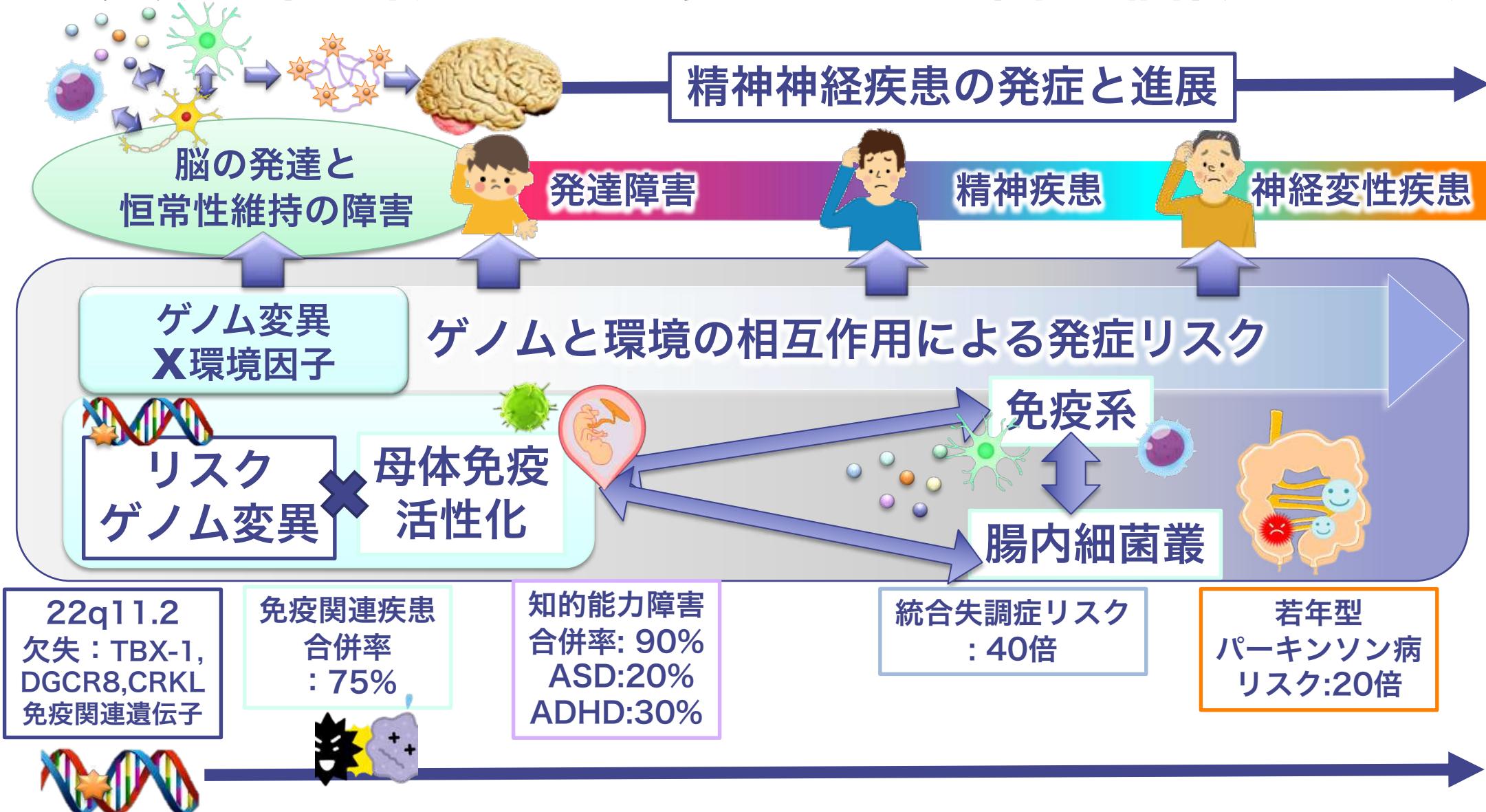


- ◆ Polyl:C一二本鎖RNAアナログ、処置するとToll-like receptor (TLR) 3に認識され、ウイルス感染に類似した免疫応答を誘発
- ◆ 成長後の社会性行動や認知機能の特性(Hida H, Ozaki N et al., Behav Brain Res,2014)

自閉スペクトラム症(ASD)と統合失調症の発症に強い影響を与える ゲノム変異



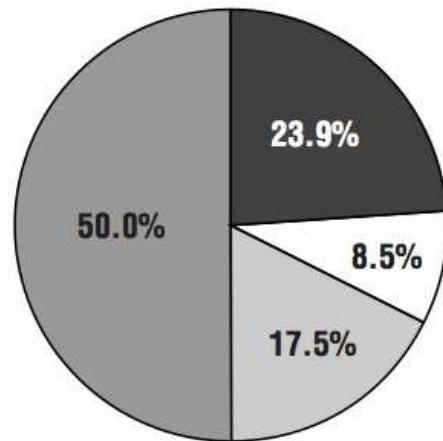
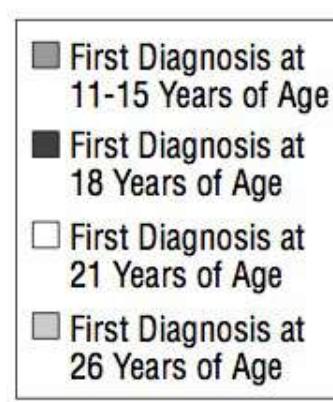
疾患横断的リスクゲノム変異と母体免疫活性化を起点 脳・免疫系の相互作用を踏まえ、多階層レベルの検討⇒精神疾患病態解明





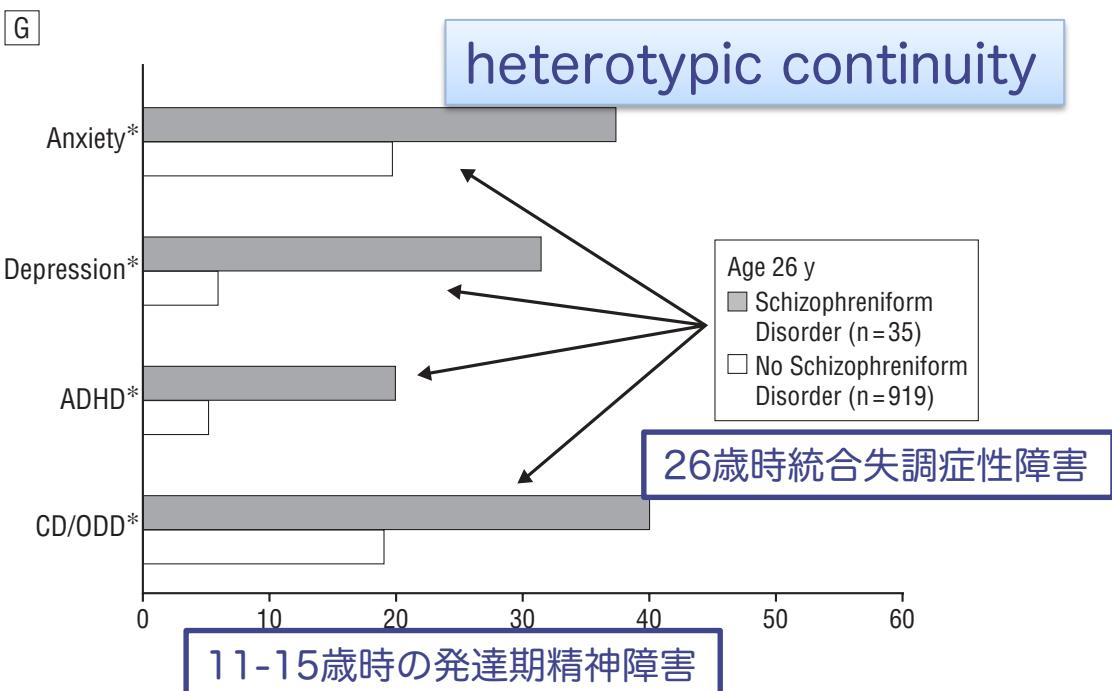
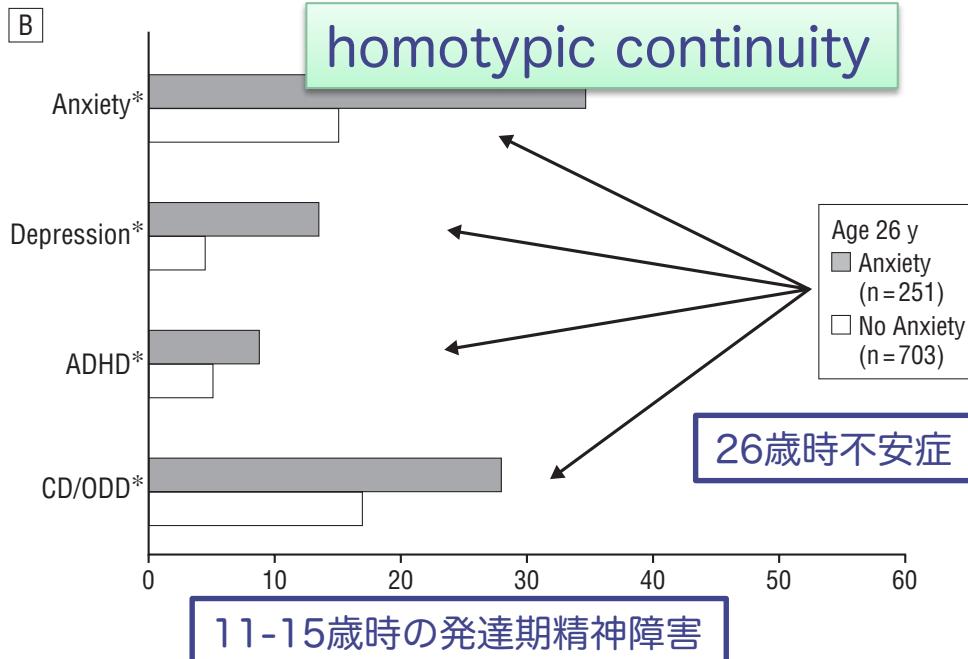
參考資料

小児期精神障害と成人期精神障害の連続性



26歳時に何らかの精神疾患を有していた若年成人の73.9%が18歳以前に精神障害の診断を受け、
 50%が15歳以前に診断を受けていた

*は11-15歳時と26歳時に診断された障害の有意な関連



自閉スペクトラム症(ASD)の統合失調症と双極性障害リスク

- ◆ スウェーデンの「Stockholm Youth Cohort」内の症例対照研究
 - ◆ 2001~2011年にストックホルムに在住した17歳以下全員, 735,096名
 - ケース : 9,062名のASD、コントロール : 90,620名年齢・性一致
 - 以下の交絡因子を考慮して、オッズ比を算出
 - 両親の年齢、両親の精神疾患の既往、収入、両親の教育歴、聴力障害の有無、移住の有無

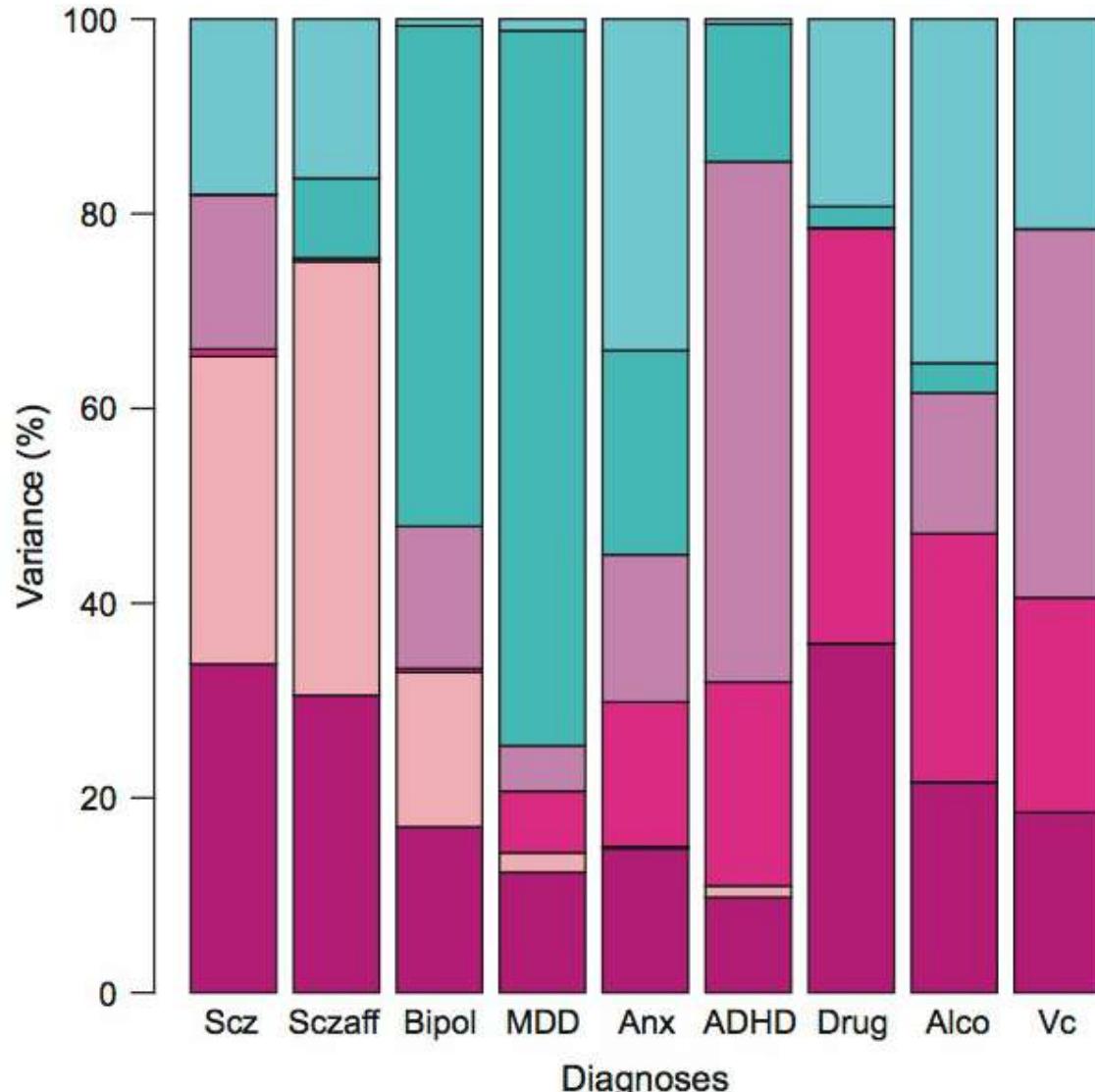
Table 2. Adjusted ORs for NAPD and BD Among Members of the Stockholm Youth Cohort With ASD

ASD Status ^a	NAPD ^b			BD ^d		
	No. of Cases	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^c	No. of Cases	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) ^c
Registration of ASD Younger Than 16 y						
No ASD	110	1 [Reference]	1 [Reference]	96	1 [Reference]	1 [Reference]
Non-ID ASD	37	6.2 (4.1-9.3)	5.6 (3.3-8.5)	43	7.4 (5.0-11.0)	5.8 (3.9-8.7)
ID ASD	20	4.1 (2.5-7.0)	3.5 (2.0-6.0)	8	2.1 (1.0-4.6)	1.8 (0.8-4.1)
All ASD	57	5.3 (3.8-7.3)	4.6 (3.3-6.4)	51	5.4 (3.8-7.5)	4.3 (3.1-6.2)

- ◆ ASD患者は統合失調症（オッズ比5.3）と双極性障害（オッズ比5.4）のリスクが高い
- ◆ 知的能力障害を伴わないASD患者(non-ID ASD)の方が、両疾患の発症リスクがより高い

多様な精神疾患は共通の遺伝的要因を持つ：スウェーデンの人口を対象とした多変量解析による兄弟姉妹研究

- ◆ スウェーデンの全成人（ $n=3,475,112$ ）を対象とし、精神科診断を受けたことのある人を特定し、遺伝的要因と環境的要因を検討するために、異母を含む兄弟姉妹の診断を調べた。
- ◆ 精神疾患に共通の遺伝的要因が影響しており、条件の分散の10%（注意欠陥・多動性障害）から36%（薬物乱用）を占めていた。



- Non-shared environment unique to each condition
- Non-shared environment mood factor
- Genes unique to each condition
- Genetic non-psychotic factor
- Genetic psychotic factor
- Genetic general factor

Figure 2. Variance attributable to genetic and non-shared environment sources for each diagnosis. ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; Alco, alcohol abuse; Anx, anxiety; Bipol, bipolar; Drug, drug abuse; MDD, major depressive disorder; Scz, schizophrenia; Sczaff, schizoaffective disorder; Vc, conviction of violent crimes.

自閉スペクトラム症(ASD)発症に関連する環境因子 (化学物質を中心に) のレビュー

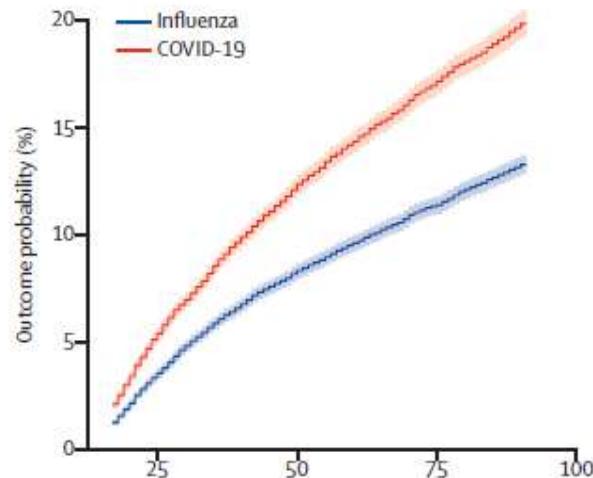
- ◆ ASDと環境有害物質の関連性のシステムティックレビュー Transl Psychiatry 4,pe360,2014
 - ◆ 関連が示唆されたのは、農薬、フタル酸エステル、ポリ塩化ビフェニル (PCB) 、溶剤、有害廃棄物、大気汚染物質、重金属など、**大気汚染物質と農薬について最も強い証拠**が示された。妊娠中のメチル水銀への曝露や、幼少期の水道汚染物質への曝露は関連性が認められなかった。
 - ◆ 遺伝的要因と特定の環境有害物質との複雑な相互作用が関与している可能性を示唆
 - ◆ 限界：再現性の欠如、限られたサンプルサイズ、レトロスペクティブデザイン、リコールバイアスと出版バイアス、症例と対照の不適切なマッチング、ASDの診断に非標準的なツールの使用
- ◆ ASDの環境リスクに関するシステムティックレビューとメタアナリシス Mol Autism 8,p13,2017
 - ◆ ワクチン接種、母親の喫煙、チメロサールへの暴露、生殖補助医療技術等の環境因子は無関係。親の年齢が高いとリスクが高くなる。外傷や虚血・低酸素症を伴う出生時の合併症も強い関連性が示されたが、母親の肥満、母親の糖尿病、帝王切開などの他の妊娠関連因子は、リスクとの強い関連性はなかった（ただし、有意性あり）。栄養成分では、葉酸やオメガ3の欠乏による影響については結論が出ていない。重金属（最も重要なのは無機水銀と鉛）とASDとの関連性に関する証左があり、さらなる調査が必要。
- ◆ 妊娠前半の母血中Hg総量による胎内曝露とASDのリスクを前向きコホートで検証 Mol Autism 9,p30,2018
 - ◆ 母親が魚を食べていれば、出生前の総血中HgがASDリスクに影響を及ぼさない
- ◆ ASDの環境リスクに関するアンブレラレビュー Lancet Psychiatry 6,7 p590-600,2019
 - ◆ 母体の年齢が35歳以上 (RR 1.31、95%CI 1.18-1.45) 、母体の慢性高血圧症 (OR 1.48、1.29-1.70) 、母体の妊娠高血圧症 (OR 1.37、1.21-1.54) 、母親の妊娠前または妊娠中の過体重 (RR 1.28、1.19-1.36) 、子癪前症 (RR 1.32、1.20-1.45) 、妊娠前の母親の抗うつ薬使用 (RR 1.48、1.29-1.71) 、および妊娠中の母親のSSRI使用 (OR 1.84、1.60-2.11) は関連を示した。サブセット感度分析で高いエビデンスレベルが維持されたのは、妊娠前または妊娠中の母親の過体重と妊娠中のSSRI使用の2つの関連性のみであった。

低出生体重⇒様々なライフステージにおける疾患発症リスク

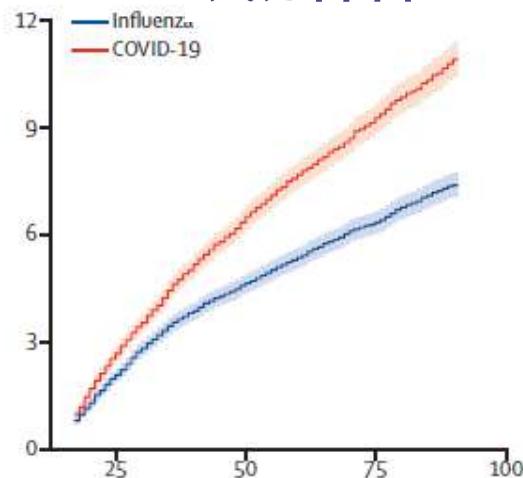
アウトカム	妊娠週数／出生体重	結果	評価時年齢	註
腎疾患	<2500g n=5352	腎機能低下と収縮期血圧の上昇を有意に認める。	12-15歳	Khalsa et al. Pediatr Nephrol 2016 (USA)
神経学的な障害	23-25週 EP n=86 Con n=86	障害あり（中程度の脳性麻痺、視力<6/60、補聴器の使用、特別支援教育の利用）の割合が21% 医療機関の受診、理学療法などの利用割合が67%（正常出生体重児22%）	11歳	Farooqi et al. 2006 (Sweden)
ヘルスケアの利用			10-12歳	
視覚障害	<1000g ELBW n=149 Con n=133	処方眼鏡の使用割合が64%（正常出生体重児37%）	平均23歳	Saigal et al. 2007 (Canada)
聴覚障害	26週未満 EP n=241 Con n=160	聴覚障害の割合10%（他のクラスメート2%）	6歳	Marlow et al. 2005 (UK)
ADHD	<32週、または<1500g VP/LB n=281 Con n=286	ADHDの注意欠陥のリスクが高い 6歳OR: 2.8[95%CI: 1.6-5.0] 8歳OR: 1.7[95%CI: 1.1-2.7]	6歳・8歳	Jaekel et al. 2013 (Germany)
呼吸器疾患	≤28週、または<1000g EP/LB n=46 Con n=46	気道過敏性検査が陽性56%（コントロール26%）	平均 17.7 歳	Halvorsen et al. 2004 (Norway)

COVID19後の精神疾患発症のリスクは高い

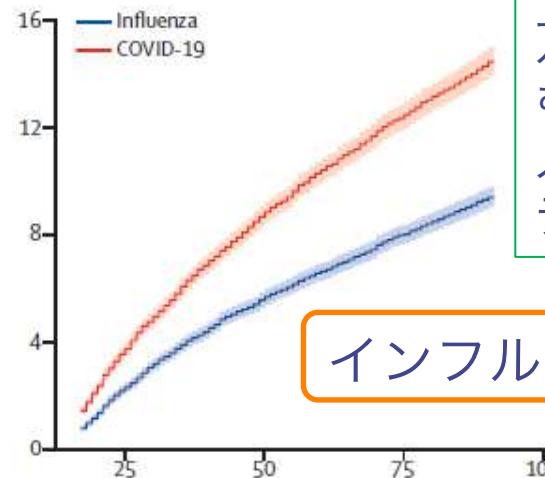
精神疾患全体



気分障害

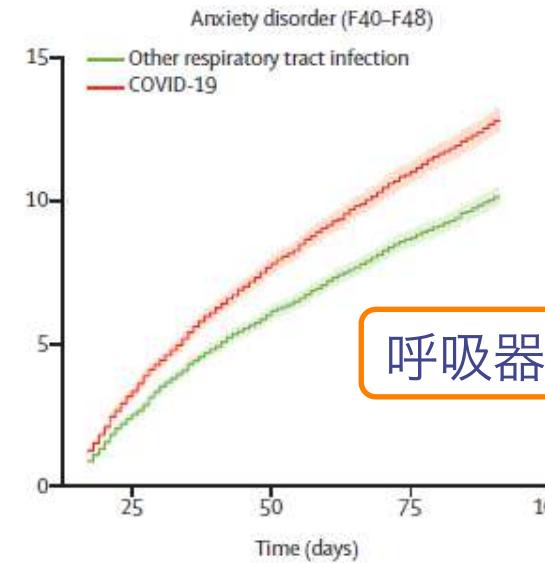
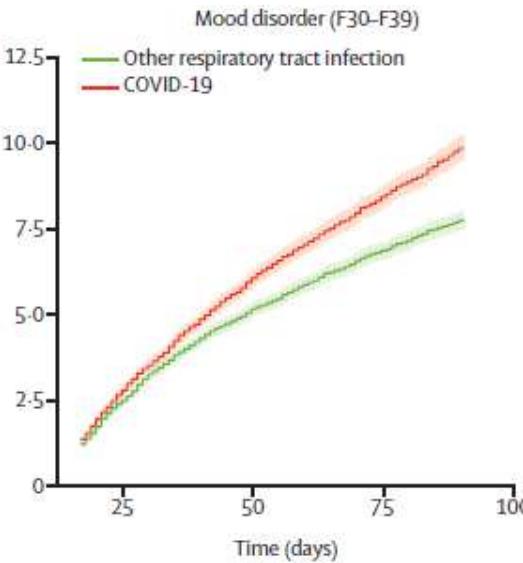
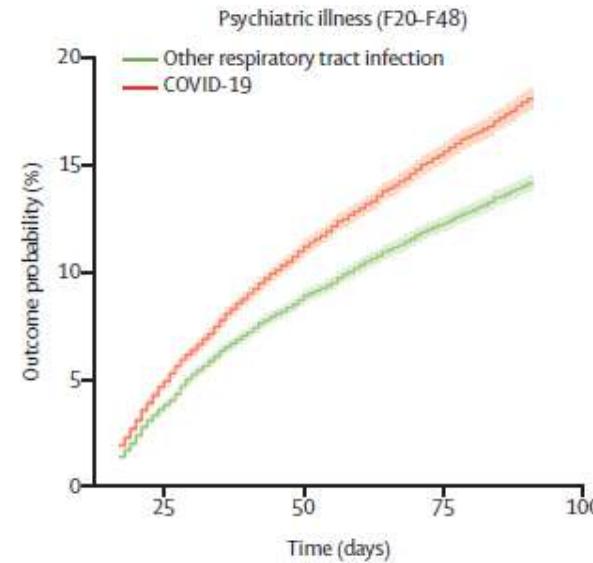


不安症



COVID-19患者6万2000人を含む、米国6900万人の電子カルテデータを分析。

インフルエンザと比較



呼吸器感染症と比較

- COVID-19患者の5人に1人は、診断後90日以内に、精神疾患を発症
- インフルエンザや他の呼吸器感染症等と比して、 COVID-19患者は約2倍のリスク

ノルウェーの自宅療養の軽症者でも 6ヶ月後の症状の持続は多い

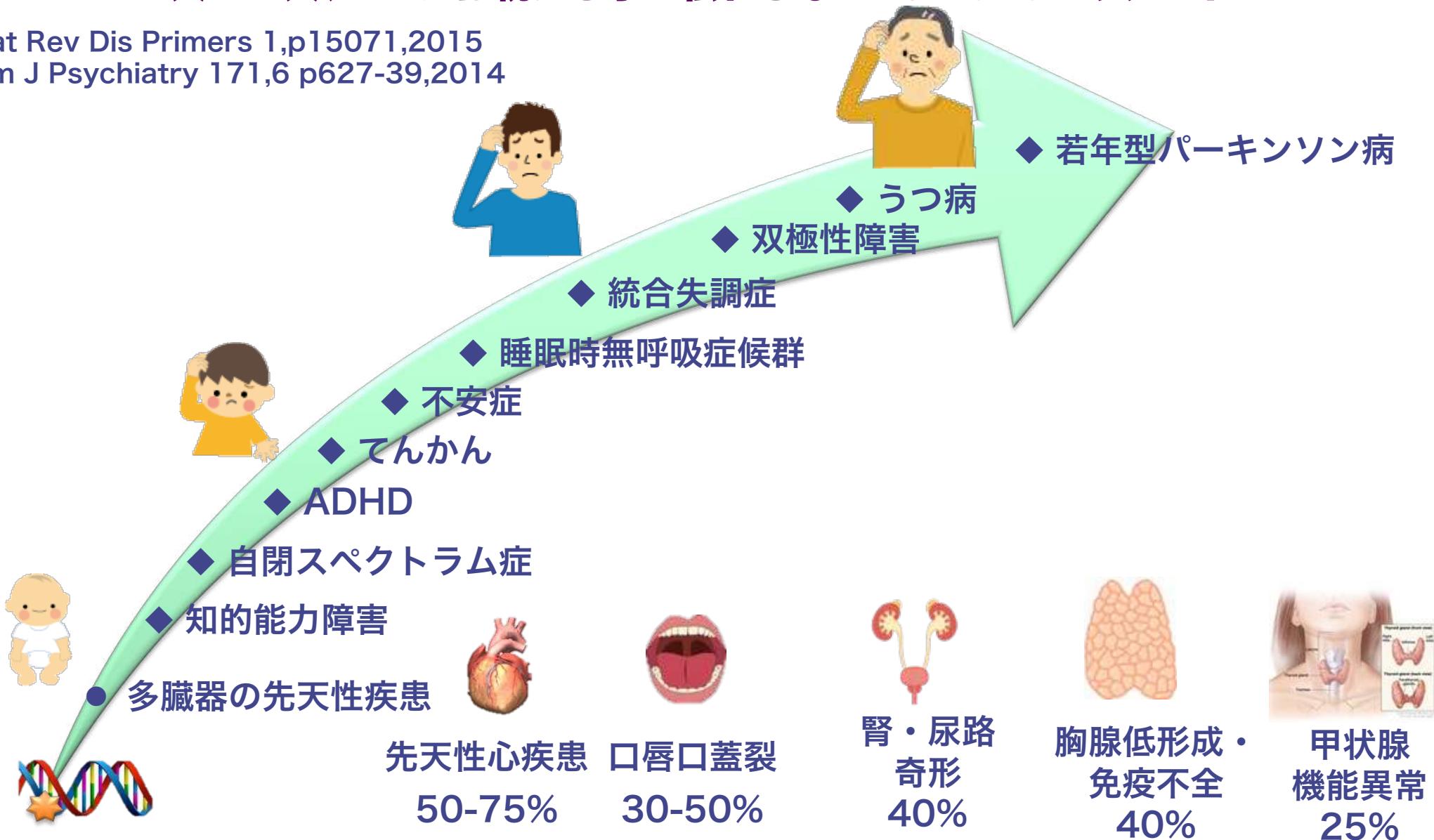
	全年齢 (247名)	0-15歳 (16名)	16-30歳 (61名)	31-45歳 (58名)	46-60歳 (67名)	60歳以上 (45名)
何らかの 症状	55%	13%	52%	59%	61%	60%
呼吸困難	15%	0%	13%	17%	18%	18%
味覚・ 嗅覚障害	27%	13%	28%	34%	28%	20%
記憶障害	18%	未評価	11%	16%	22%	24%
疲労	30%	未評価	21%	31%	33%	36%

若い世代でも long COVIDの頻度は高く、記憶障害も生じうる。

22q11.2欠失はライフステージ依存的に多様な精神神経疾患と多様な疾患のリスク

: 2-4000人に1人、90%は親から子に伝わらない*de novo*バリアント

Nat Rev Dis Primers 1,p15071,2015
Am J Psychiatry 171,6 p627-39,2014

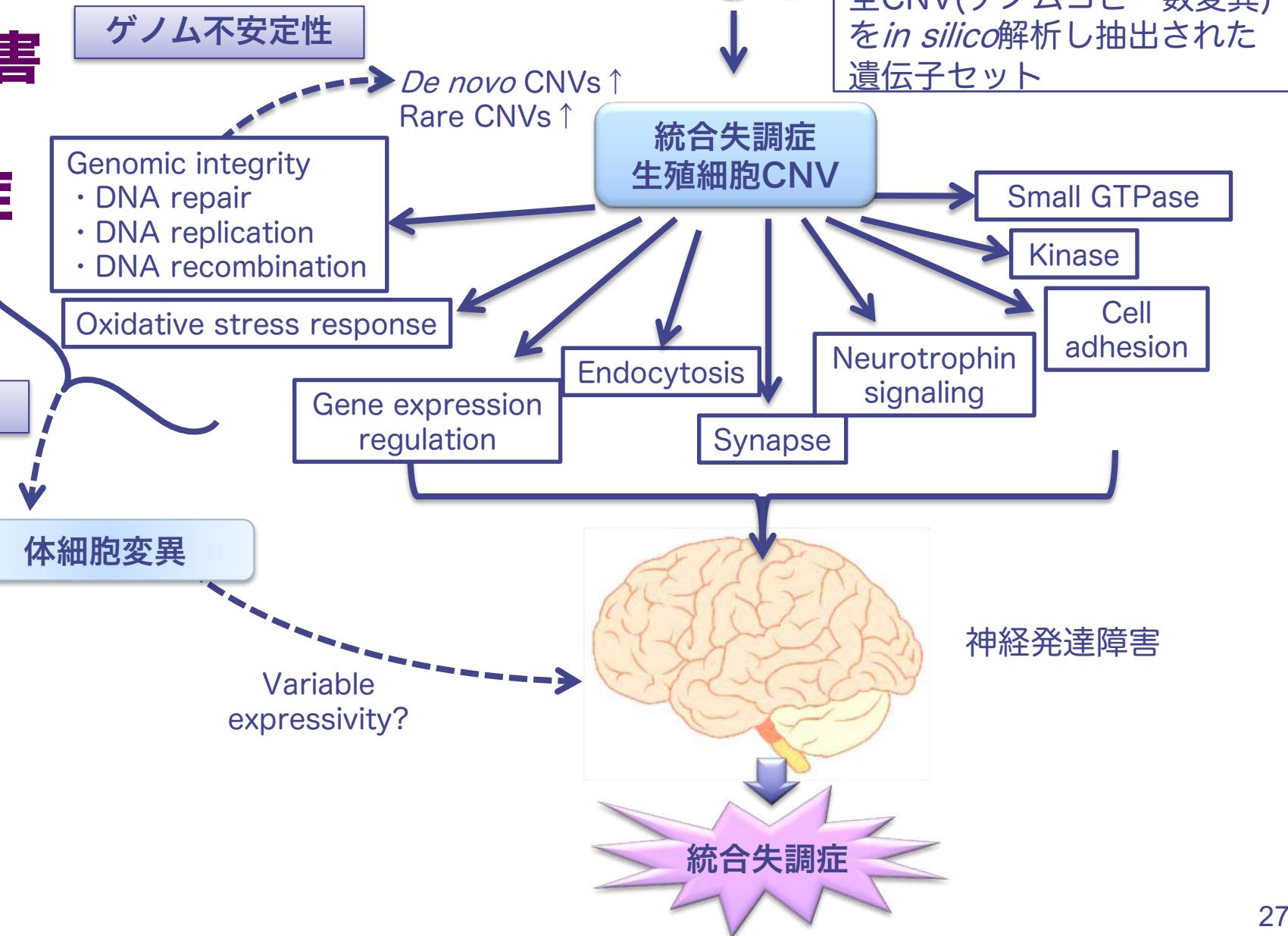
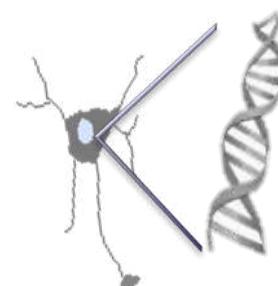


ゲノム不安定性

↓
神経発達障害

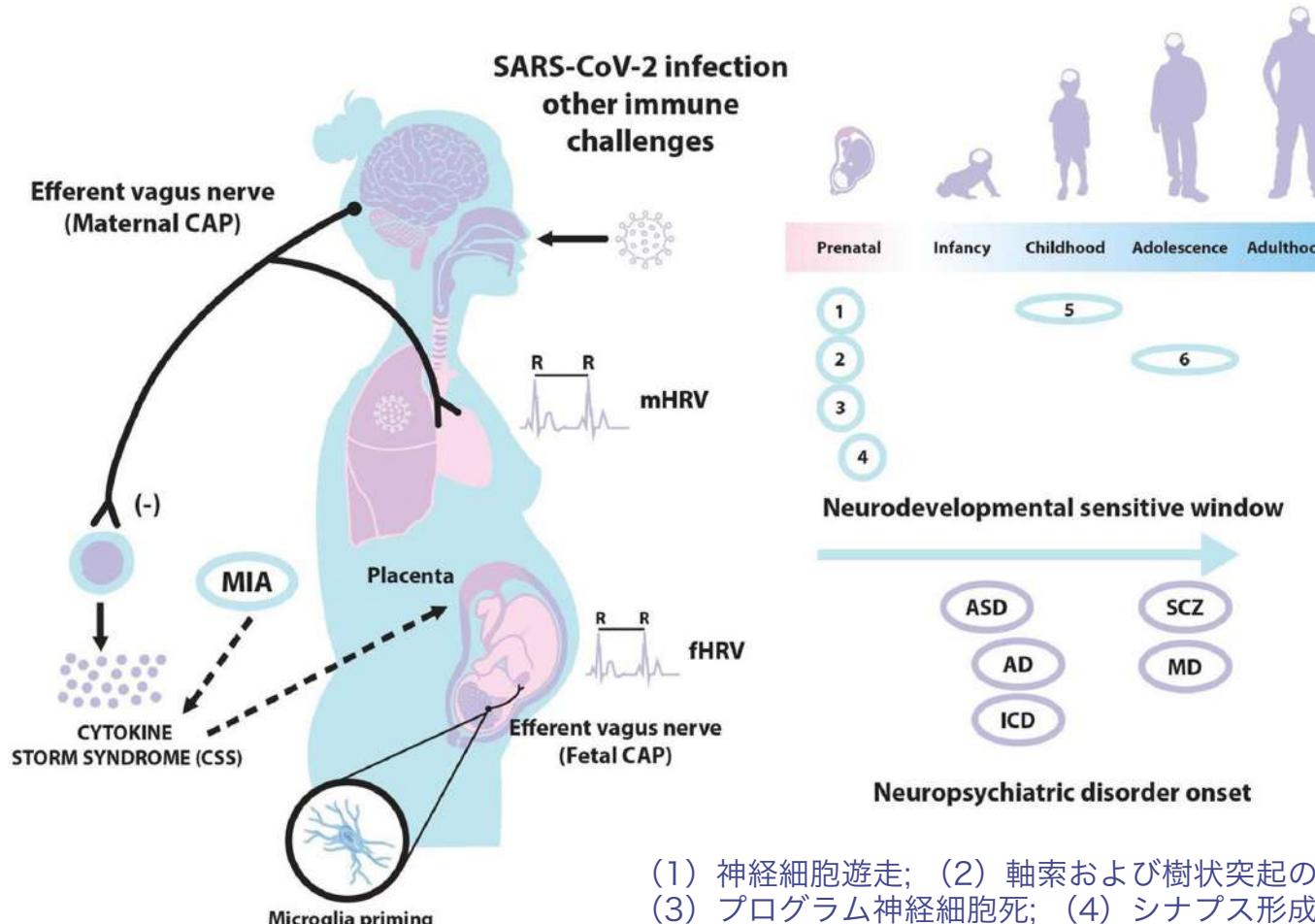
統合失調症

↓
ゲノム不安定性



COVID-19による母体免疫活性化(MIA)による精神疾患発症の懸念

- ◆ 多様な精神疾患発症に胎内環境のMIAが関与するとの疫学的知見(ウィルス感染パンデミック後の発症増加) を踏まえMIA モデルを対象とした検討



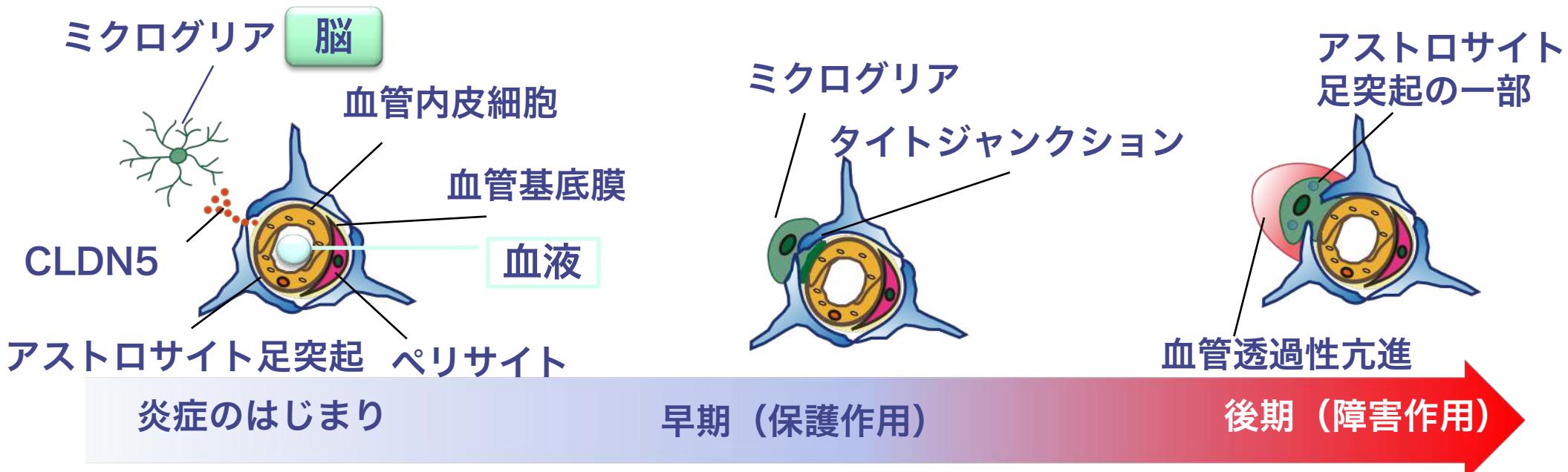
(1) 神経細胞遊走; (2) 軸索および樹状突起の成長;
(3) プログラム神経細胞死; (4) シナプス形成; (5)
髓鞘形成; (6) シナプスの再構成

ASD : 自閉スペクトラム症; SCZ : 統合失調症; AD :
不安症; MD : 気分障害; ICD : 衝動調節障害。

- ◆ COVID-19拡大が生じ、妊婦の重症化リスク増大と**MIA発生の報告**(Med (N Y),2021)
- ◆ 児の精神疾患発症リスク上昇が懸念(Front Psychol 12,p614451,2021)
 - ◆ 妊娠期COVID-19は、MIA・サイトカインストーム症候群を惹起→胎児の神経炎症とミクログリアの活性化⇒児の神経発達障害リスクを高め、成人期の長期的な認知機能の変化を引き起こす可能性

22q11.2欠失と免疫関連疾患及び欠失領域内の免疫関連遺伝子

- ◆ 何らかの免疫系関連疾患75%：胸腺低形成とT細胞產生障害。易感染性、自己免疫疾患併発等
- ◆ 欠失領域内にTBX-1, DGCR8, CRKLといった免疫関連遺伝子



- ◆ 炎症早期は細胞の接着に重要な分子であるクローディン5 (CLDN5) がミクログリアに発現、血管内皮細胞に密着して、障害を受けた内皮細胞にシールのように張り付き、血液成分の漏出を抑制
- ◆ 炎症後期ではミクログリアは、血液脳関門を構成するアストロサイトの足突起の一部を貪食して、この構造破綻をきっかけに血液脳関門の透過性が亢進
- ◆ CLDN5は欠失領域内