

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・ 	第333号	氏名	石井啓義
審査委員会委員	主査氏名	兼板佳孝 	
	副査氏名	上野徳美 	
	副査氏名	伊波英克 	
<p>論文題目 Low male suicide and lithium in drinking water (水道水リチウムと男性の自殺率低下)</p> <p>論文掲載雑誌名 The Journal of Clinical Psychiatry</p> <p>論文要旨 リチウムはうつ病や双極性障害など気分障害の治療に用いられ、これらの患者に対して抗自殺作用があることが知られている。また、水道水に含まれる微量なリチウムにも抗自殺作用があることが報告されている。そこで申請者らは、水道水リチウム濃度と自殺率との関連について興味を抱き、これまでの研究において大分県内18市町村の水道水リチウム濃度と自殺率との間に有意な負の相関を認めている。本研究は、これまでの研究知見をさらに裏付けるために、九州全域の市町村を対象に水道水リチウム濃度と自殺率の関連を検討したものである。</p> <p>申請者らは、九州にある全自治体(274市町村)から総計434件の水道水サンプルを収集し、リチウム濃度を測定した。自殺の危険因子として報告されている高齢者率、単独世帯率、短大以上の教育歴を有する者の割合、第一次産業従事者割合、完全失業率、婚姻率、年間平均気温、郵便貯金の額を調整した上で、人口による重み付け最小自乗法によって自殺の標準化死亡比(Standardized Mortality Ratio: SMR)と水道水リチウム濃度の相関を検討した。</p> <p>人口動態統計の検討では、2011年において九州では14,646,121人中3,485人に自殺者が認められた。男性では6,952,255人中2,456人、女性では7,693,866人中1,029人に自殺者が認められた。九州274市町村の水道水リチウム濃度は平均4.2µg/L (SD 9.3; range 0-130)であった。統計解析において、水道水リチウム濃度と男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関が認められた。一方、男女を合わせた集団(総人口)や女性においては有意な相関は認められなかった。</p> <p>本研究結果から、男性においては微量のリチウム濃度が自殺の標準化死亡比と関連していることが示唆された。また、水道水リチウム濃度と自殺率との関連に性差があることも合わせて示唆された。申請者は、治療域に比べて極めて低い水道水リチウム濃度が抗自殺作用を発揮するとすれば、リチウムの気分安定化作用とは独立したメカニズムが存在することを推量した。また、今後は疫学研究に加えて、自殺企図患者と非企図患者の間で血中リチウム濃度を比較するなどの直接的な根拠を示す研究が必要であることも述べた。</p> <p>本研究は水道水リチウムが男性に対して抗自殺効果を発揮する可能性を示唆するものであり、今後の自殺対策を構築していく上で有益な知見を与えるものである。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

~~最終試験~~

の結果の要旨

学力の確認

審査区分 課・ 	第333号	氏名	石井啓義
審査委員会委員	主査氏名	兼板佳孝 	
	副査氏名	上野徳美 	
	副査氏名	伊波莫克 	
<p>学位申請者は本論文の公开发表を行い、各審査委員から研究の目的、方法、結果、考察について以下の質問を受けた。</p> <ol style="list-style-type: none"> リチウムの臨床薬理学的作用にはどのようなものがあるか？ 水道水の中にリチウム以外で自殺または攻撃性を抑制するような物質はあるか？ 先行論文では人種による違いは考慮されているか？ 男女別の解析に加えて男女合算した解析を行った意図は何か？ 水道水サンプリング時期と算出した標準化死亡比の時期が一致していない自治体があるが、結果に影響を及ぼさないか？ 標準化死亡比に外れ値が認められるが、外れ値の処理はしなかったのか？ 全例を用いた解析では性別を共変数に投入したのか？ リチウム濃度の高い地域と低い地域における自殺率を比較する分析は行っていないのか？ リチウム濃度と他の共変数との関連性はどうか？ 多重共線性は発生していないか？ リチウム高濃度域で自殺率が逆相関を示さない地域が認められたが、そのような地域ではどのようなファクターが自殺に関連すると思われたか？ 重回帰分析の結果、男性で統計学的有意となったが、β値やR^2はそれほど高くはない。この結果をどのように考察するか？ 大分県内で行った先行研究結果と本研究結果とに違いはあるか？ 水道水リチウムが男性に関してのみ抗自殺効果を発揮しているとされているが、もともと男女の水道水の摂取量に違いはないのか？また、男性と女性は一日にどのくらいの水道水を摂取しているのか？ 対象となった市町村へ研究結果を伝えているのか？ 本研究結果はどのように今後の自殺予防対策に活かされるのか？ 水道水のリチウムが攻撃性を抑制するのであれば、どのような作用機序が考えられるか？それをどのようにしたら検証できるのか？検証を行うための研究を予定しているのか？ リチウムの血中もしくは尿中濃度と自殺係数との相関性を検討する予定はあるか？ リチウムの元素的特質から同族のNaイオンとの拮抗的な働きは存在するか？ <p>これらの質疑に対して、申請者は概ね適切に回答した。よって審査委員の合議の結果、申請者は学位取得有資格者と認定した。</p>			

(注) 不要の文字は2本線で抹消すること。

学 位 論 文 要 旨

氏名 石井 啓義

論 文 題 目

Low risk of male suicide and lithium in drinking water.

(水道水リチウムと男性の自殺率低下)

要 旨

- ア. 諸言(目的) リチウムはうつ病や双極性障害など気分障害の治療薬であり、いくつかのメタ解析で気分障害の患者に対して抗自殺作用があると報告されている。さらに、水道水に含まれる微量なリチウムでも抗自殺作用が発揮されるとの報告がある。我々は以前、大分県の全18市町村で水道水リチウム濃度を測定し、リチウム濃度と自殺率との相関を検討したところ、有意な負の相関を認めた。今回の研究は、九州全域を対象として水道水リチウム濃度と自殺率の関連を、他の危険因子で補正を加えつつ、さらに検討することが目的である。
- イ. 研究対象及び方法 九州の全274市町村で水道水を採取し、総計434件の水道水リチウム濃度測定用の検体を得た。自殺の危険因子として報告されている他の要因、すなわち高齢者率や単独世帯率、短大以上の教育歴を有する率、第一次産業従事率、完全失業率、婚姻率、年間平均気温、郵便貯金の額で補正した上で、人口による重み付け最小二乗法によって自殺の標準化死亡比(Standardized Mortality Ratio : SMR)と水道水リチウム濃度の相関を検討した。

ウ. 結果 2011年において九州では、14,646,121人中3,485人が自殺していた。男性では6,952,255人中2,456人、女性では7,693,866人中1,029人が自殺していた。九州274市町村の水道水リチウム濃度は平均4.2 $\mu\text{g/L}$ (SD 9.3 ; range 0-130)であった。水道水リチウム濃度と総人口および男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関を認めたが、女性においては有意な相関は見られなかった。高齢者率や単独世帯率、短大以上の教育歴を有する率、第一次産業従事率、完全失業率、婚姻率、年間平均気温、郵便貯金の額で補正したところ、水道水リチウム濃度と男性の自殺の標準化死亡比の間には有意な負の相関を認めたが、総人口や女性においては有意な相関は見られなかった。

エ. 考察 我々の知る限り、これは水道水リチウム濃度と自殺率との関連に性差があることを示した初めての報告である。今回の報告は、男性において微量のリチウム濃度が自殺の標準化死亡比と関連していることを示唆している。我々精神科医は、気分安定作用のためリチウムを600-1000 mg/日、血中濃度で0.4-1.0 mEq/Lになるよう投与している。平均4.2 $\mu\text{g/L}$ の、治療域には程遠い濃度である水道水リチウムが抗自殺作用を発揮するとすれば、リチウム気分安定化作用とは独立して発揮すると考えるのが妥当であろう。特に、致死率の高い自殺手段を取りやすい男性に効果的であることを考慮すると、攻撃性や衝動性など自殺と関連する精神機能を抑える作用があると考えられる。

オ. 結語 今回の所見は、水道水リチウムが男性に対して抗自殺効果を発揮する可能性を示唆するが、疫学的データのために、確定的な結論は導けない。今後は、自殺企図患者と非企図患者の間で血中リチウム濃度を比較するなど、直接的な根拠を示す研究が必要である。

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....