

交通外傷後の PTSD 発症の遺伝環境相互作用に関する研究

戸田裕之

防衛医科大学校 精神科学講座

【研究の背景】

心的外傷体験への曝露は決して稀ではない一方で、PTSD を発症するのは一部にとどまり、外傷後のストレス反応には大きな個人差が存在する。この個人差は、外傷の重症度やその後の生活上のストレスのみでは十分に説明できず、遺伝的素因と環境要因が相互に作用する「遺伝環境相互作用」の関与が重要と考えられる。特に逆境の養育体験などの早期ライフストレス(Early Life Stress, ELS)は PTSD の強いリスク因子であり、遺伝的脆弱性と組み合わせることで、ストレス応答系や恐怖条件づけに関わる神経回路の反応性を変化させる。近年、GWAS に基づく polygenic risk score (PRS) や、ストレス曝露に伴い変化する DNA メチル化などのエピジェネティック指標が、PTSD リスクの客観的マーカーとして注目されている。しかし、これらが外傷後の PTSD 発症をどの程度予測するかを、受傷直後から前向きに検証した研究は限られている。交通外傷で救命救急センターに入院する患者は、一般集団より PTSD 症状の出現率が高く、外傷直後を起点とした前向きコホートの構築に適した母集団である。以上を踏まえ、遺伝・エピジェネティクス・環境要因に脳機能評価を統合した縦断研究により、PTSD 発症のリスク層別化と病態理解を進める必要がある。

【目 的】

本研究(交通外傷後の PTSD 発症の遺伝環境相互作用に関する研究)の目的は、交通外傷直後から 1 年間の縦断追跡により、PTSD 発症に至るストレス反応の多様性を遺伝・環境相互作用の観点から検証し、発症リスク要因と病態メカニズムを明らかにすることである。具体的には、以下を目的とする。

1. 主要目的: 受傷直後に評価する遺伝的リスク (PRS)、DNA メチル化、ELS、ライフイベント、身体外傷重症度等と、12 か月後の PTSD 症状(および診断)との関連を検証し、ELS×PRS、ELS×DNA メチル化などの相互作用効果を明らかにする。
2. 副次目的: 受傷直後および 2 か月後の fMRI 等で得られる脳活動・脳構造指標と、PRS/DNA メチル化の関連、ならびにそれらが 12 か月後の PTSD 症状に与える影響を検討し、生物学的指標と脳機能変化を橋渡しする機序を探索する。
3. 応用目的: 複数の指標を統合した予測枠組みを構築し、交通外傷後の高リスク者の早期同定と、予防的・早期介入へつながる基盤を整える。

【方 法】

本研究は、交通外傷により救命救急センターに入院した患者を対象とする多施設共同の前向き観察研究である。研究参加の同意を取得したうえで、血液(DNA)採取、心理面接・自記式質問紙、脳画像(fMRI)を実施し、受傷後 12 か月まで追跡する(表 1、図 1)。

- 評価時点・手順
受傷直後に背景情報および精神症状等を、インタビューと自記式質問紙で評価する。PTSD 症状は CAPS (Clinician-Administered PTSD Scale) を用い、12 か月後までに計 3 回評価する。アンケートおよび面接は、PC・スマートフォンを

用いた遠隔実施を併用する。

● 脳機能評価

脳機能評価として fMRI を、受傷直後および 2 か月後の 2 時点で実施する。

● 遺伝・エピジェネティクス評価

遺伝的リスクは、既存の GWAS 研究に基づく polygenic risk score (PRS) で評価する。さらに、ストレス関連障害の病態に関与が示唆される指標として、HPA 系関連遺伝子の DNA メチル化を測定する。

● 環境要因の評価

環境要因として、身体的外傷の重症度、ライフイベント、逆境の養育環境 (ELS) を評価する。

● アウトカム

Primary outcome は「交通外傷直後の PRS、DNA メチル化率、ELS、ライフイベントと、受傷後 12 か月の PTSD 症状の関連」とする。

Secondary outcome は「交通外傷直後の PRS・DNA メチル化率に関連する脳活動パターン/脳構造と、受傷後 12 か月時点の PTSD 症状の関連」とする。

● 解析計画・必要サンプル数

Primary outcome は、PRS、メチル化率、ELS、相互作用項 (ELS×PRS、ELS×メチル化)、ライフイベント、外傷重症度、心的外傷の程度、年齢、性別等を説明変数、12 か月時点の PTSD 症状を目的変数とする回帰モデルで検証する。必要サンプル数は G*Power により 172 例と算出している。

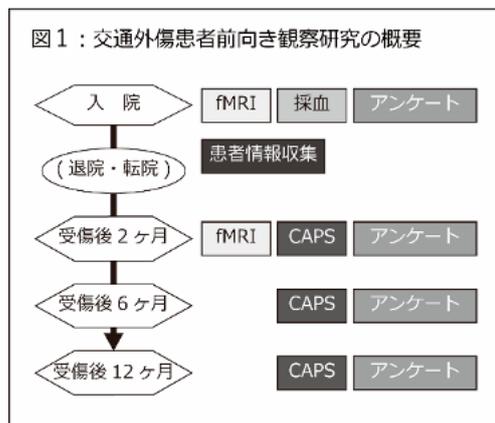


表1 交通外傷患者前向き観察研究の評価項目・時期

項目	目的	入院時	2か月後	6か月後	12か月後
M M SE	認知機能	○			
M . I N . I	精神障害診断	○			
患者背景情報		○			
ISRC	心的外傷の程度	○			
ISS	身体外傷重症度	○			
CATS	虐待、養育環境	○			
LEC	ライフイベント	○			
採血	DNA、生化学	○			
fMRI	脳機能	○	○		
K6	不安、うつ	○	○	○	○
CAPS-5	PTSD症状		○	○	○

【結 果】

本研究の解析対象は 77 例である (0 = イベントなし、1 = イベントあり、9 = 欠測)。現時点では目標症例数 (172 例) に未達であり、また追跡期間未到達例を含むため欠測 (未評価) が多い。したがって、現時点では簡易的に各評価時点の割合を記述する。また、遺伝子解析用の血液検体は組入れ全例 (n=77) で取得済みである。脳画像 (fMRI 等) は一部症例で取得している。いずれも現在、データクリーニング・品質管理および追跡完了症例の蓄積を進めている段階であり、本報告は速報値 (中間的集計) で最終報告ではないため、ELS、遺伝子、脳画像に関する解析結果は今回の結果には含めない。

1) 欠測 (未評価) の状況

入院時の欠測は比較的少ない一方、追跡時点で欠測が増加していた。欠測割合は、入院時 K6・IES-R7/77 (9.1%)、2 か月 K6 36/77 (46.8%)、2 か月 IES-R37/77 (48.1%)、2 か月 CAPS-5 55/77 (71.4%)、6 か月 K6 42/77 (54.5%)、6 か月 IES-R43/77 (55.8%)、6 か月 CAPS-5 65/77 (84.4%)、12 か月 K6/IES-R 各 41/77 (53.2%)、12 か月 CAPS-5 54/77 (70.1%) であった。

2) 入院時 (受傷直後)

有効回答 (欠測除外) n=70 において、K6 ≥ 5: 31/70 (44.3%)、K6 ≥ 13: 5/70 (7.1%)、IES-R ≥ 24: 22/70 (31.4%) であった。

3) 2 か月後

有効回答において、K6 ≥ 5 : 21/41 (51.2%)、K6 ≥ 13 : 7/41 (17.1%)、IES-R ≥ 24 : 13/40 (32.5%)、CAPS-5 で PTSD (診断): 5/22 (22.7%) であった。

4) 6 か月後

有効回答において、K6 ≥ 5 : 10/35 (28.6%)、K6 ≥ 13 : 3/35 (8.6%)、IES-R ≥ 24 : 3/34 (8.8%)、CAPS-5 で PTSD (診断): 0/12 (0%) であった。

5) 12 か月後

有効回答において、K6 ≥ 5 : 11/36 (30.6%)、K6 ≥ 13 : 2/36 (5.6%)、IES-R ≥ 24 : 5/36 (13.9%)、CAPS-5 で PTSD (診断): 1/23 (4.3%) であった。

6) 小括

追跡時点の欠測が多く、現時点の結果は速報値にとどまるが、6 か月後・12 か月後にも K6 高値 (≥ 5) の症例が一定数認められ (6 か月 10 例、12 か月 11 例; 有効回答内)、一部で心理的苦痛が遷延する可能性が示唆された。現在、組入症例数の増加を目的としてプロトコル改定および研究体制の強化を進めており、症例の蓄積と追跡率改善を図った上で、遺伝・環境要因との関連解析を本格化する予定である。

【考 察】

本研究は、交通外傷後に生じる PTSD 関連症状および心理的苦痛の経過を、自己記入式尺度 (K6、IES-R) と面接式尺度 (CAPS-5) により縦断的に把握し、将来的には遺伝環境相互作用の観点から発症・遷延に関わる要因を同定することを目指す研究である。現時点では組入 77 例の速報解析であり、追跡欠測が多く目標症例数にも未達であるため、結果の解釈は限定的である。

K6 (Kessler 6) は抑うつ・不安を含む非特異的な心理的苦痛を測定する簡便なスクリーニング尺度であり、一般集団調査での使用を想定して開発された¹⁾。K6 のカットオフについては、13 点以上が重度の心理的苦痛 (serious mental illness のスクリーニング) として広く用いられてきた^{2,3)}。一方で、臨床的介入を要する「中等度」の心理的苦痛を捉える目的では、5 点以上を下限カットオフとする妥当性が示されており、ROC 解析でも K6 ≥ 5 が最適閾値と報告されている⁴⁾。また日本のデータでも、気分・不安障害のスクリーニングにおける最適カットオフが 4/5 と報告されており、K6 ≥ 5 は軽～中等度の心理的苦痛を拾い上げる閾値として整合的である³⁾。したがって、本研究の K6 ≥ 5 は「心理的苦痛の存在」を、K6 ≥ 13 は「重度の心理的苦痛の可能性」を示す指標として解釈可能である。ただし、K6 は PTSD 特異的尺度ではなく、疼痛、睡眠障害、抑うつ・不安など多様な要因を反映し得る点に留意が必要である。

IES-R (Impact of Event Scale-Revised) は、侵入・回避・過覚醒を中心とする心的外傷後ストレス症状の程度を評価する自己記入式尺度である。日本語版 (IES-R-J) は複数のトラウマ集団で信頼性・妥当性が検証され、総得点 24/25 点をカットオフとして「PTSD + 部分 PTSD」を臨床的関心対象として捉えうることが示されている⁵⁾。一方、IES-R のカットオフは研究・集団により幅があり、例えば別研究では総得点 33 点相当が最良の診断精度を示したとの報告もある⁶⁾。従って、本研究の IES-R ≥ 24 は「PTSD 関連症状が臨床的に懸念される水準」を示すスクリーニング指標であり、診断そのものではないという位置づけで解釈する必要がある。

CAPS-5 は DSM-5 に準拠した PTSD の構造化面接であり、PTSD の診断と重症度評価の標準的手法として広く用いられている⁷⁾。したがって、自己記入式尺度 (K6、IES-R) で捉えられる症状の強さが、面接診断 (CAPS-5) とどの程度対応するかを検証することは、本研究の方法論的意義の一つである。

本研究の速報値では、欠測を除いた範囲で、入院時 K6 ≥ 5 は 31/70 (44.3%)、入院時 IES-R ≥ 24 は 22/70 (31.4%) であり、外傷直後の心理的苦痛および PTSD 関連症状が一定割合で存在することが示唆された。さらに注目すべき点として、追跡データの得られた範囲に限られるものの、6 か月後 K6 ≥ 5 が 10/35 (28.6%)、12 か月後 K6 ≥ 5 が 11/36 (30.6%) であり、外傷後半年～1 年の時点でも心理的苦痛が遷延している症例が一定数含まれていた。加えて、重度の心理的苦痛の指標である K6 ≥ 13 も、6 か月後 3/35 (8.6%)、12 か月後 2/36 (5.6%) に認められた。IES-R についても、6 か月後 IES-R ≥ 24 は 3/34 (8.8%)、12 か月後 IES-R ≥ 24 は 5/36 (13.9%) であり、PTSD 関連症状が長期間に残存する症例が存在した。これらは、交通外傷後の精神症状が「短期間で自然軽快する様な経過」ではなく、多様な経過を取り得ることを示す所見である。

外傷後の精神症状の経過の多様性は、縦断研究を用いた軌跡研究でも繰り返し報告されている。系統的レビューでは、外傷後反応はレジリエンス(低症状で安定)、回復(初期高値から改善)、慢性(高値で持続)、遅発(時間とともに増悪)という複数の軌跡に分かれることが示され、頻度としてレジリエンスが最多である一方、慢性や遅発の軌跡も一定割合で存在する⁸⁾。また遅発性 PTSD についての系統的レビューでは、「完全に無症状のまま6か月以降に突然発症する」型は稀であり、亜閾値症状の増悪や再活性化として遅発化するケースが多いことが指摘されている⁹⁾。さらに、前向き研究に限定したメタ解析でも遅発性 PTSD の頻度や関連要因が検討されており、遅発経過の理解には長期追跡が不可欠である¹⁰⁾。本研究で6～12か月時点でK6やIES-R高値例が一定数含まれたことは、こうした「遷延型」あるいは「遅発・再燃型」軌跡の存在と整合的であり、交通外傷後のフォローアップにおいて半年～1年の時点の評価に含める意義を支持する。

交通外傷後の PTSD が決して稀ではない点は先行研究でも示されている。重症交通事故入院患者を対象とした研究では、6か月後27.5%、12か月後24.3%で PTSD が認められたと報告されている¹¹⁾。本研究のCAPS-5による PTSD 診断(6か月後0/25、12か月後1/23)はこれより低い、CAPS-5は欠測が極めて多い(6か月後欠測65例、12か月後欠測54例)ため、現時点の推定は選択バイアスの影響を強く受け得る。すなわち、症状が重いほど追跡から脱落する/逆に軽快したため追跡に来ない等、いずれの方向の偏りも想定され、今回の中間集計から PTSD 頻度を結論づけることはできない。

以上より、現時点の結果は「長期追跡できた一部症例において、心理的苦痛(K6)や PTSD 関連症状(IES-R)が遷延する症例が一定割合で存在する」ことを示すにとどまり、発症要因や因果関係の推論は困難である。今後、症例数の増加と追跡率改善(欠測低減)により、遺伝・環境要因、外傷重症度、社会心理的要因を統合した解析を進める必要がある。

なお、遺伝子解析用検体は組入全例で取得し、脳画像は一部症例で取得しているが、本報告は最終報告ではなく中間集計であるため、今回は、ELS、遺伝子・脳画像を含む統合解析結果を提示していない。今後、プロトコル改定と研究体制強化により組入症例数を拡充し、追跡完了例を蓄積したうえで、遺伝環境相互作用および脳機能指標を含む包括的解析を行う計画である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の中間結果は、交通外傷後の患者の多くが回復に向かう一方で、半年～1年時点でも心理的苦痛や PTSD 関連症状が遷延する症例が一定割合で存在し得ることを示唆するものである。したがって、外傷直後のみならず、中長期の症状モニタリングを組み込んだ医療体制が重要である。

臨床実装の観点からは、K6とIES-Rはいずれも短時間で施行可能な尺度であり、外傷医療の現場でのスクリーニングに適している。K6 \geq 5は軽～中等度の心理的苦痛を拾い上げる閾値であり⁴⁾、K6 \geq 13は重度の心理的苦痛を示す可能性が高い指標である^{2,4)}。IES-R \geq 24/25は PTSD+部分 PTSD を臨床的関心対象として捉えるスクリーニング閾値として妥当性が示されている⁵⁾。これらの尺度を用いた段階的評価により、「自然回復が見込まれる群」と「専門的評価・介入を要する可能性が高い群」を早期に層別化する足がかりとなる。

外傷後早期介入の観点では、受傷後3か月以内に提供される曝露療法や認知行動療法(CBT)系介入が、PTSD 症状(ならびに抑うつ・不安)を改善し得ることが系統的レビューで示されている¹²⁾。一方、急性ストレス障害(ASD)診断のみでは将来 PTSD を発症する多数例を取りこぼし得ることも指摘されており、早期段階では幅広い反応を把握する評価枠組みが求められる¹³⁾。この点でも、K6(非特異的苦痛)とIES-R(外傷関連症状)を併用し、必要に応じてCAPS-5等の構造化面接へ接続するステップケアの設計は臨床的合理性が高い。

今後、本研究で全例取得済みの遺伝子データと一部取得済みの脳画像データを統合し、外傷直後の心理指標(K6・IES-R)、外傷重症度、背景因子(既往、生活要因等)と組み合わせた予測モデルを構築することにより、交通外傷後 PTSD の高リスク者の早期同定と、限られた医療資源の中での重点的フォローアップ(追跡頻度の最適化、早期心理介入の導入)に資する可能性がある。これは、外傷後の精神症状の慢性化を抑制し、QOLと社会復帰を支える臨床的基盤を提供する点で意義が大きいと考えられる。

【参考・引用文献】

- 1) Kessler RC, Andrews G, Colpe LJ, et al. Short screening scales to monitor population prevalences and trends in non-

- specific psychological distress. *Psychol Med.* 2002;32(6):959–976. doi:10.1017/S0033291702006074.
- 2) Kessler RC, Barker PR, Colpe LJ, et al. Screening for Serious Mental Illness in the General Population. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(2):184–189. doi:10.1001/archpsyc.60.2.184.
 - 3) Sakurai K, Nishi A, Kondo K, Yanagida K, Kawakami N. Screening performance of K6/K10 and other screening instruments for mood and anxiety disorders in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011;65(5):434–441. doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02236.x.
 - 4) Prochaska JJ, Sung HY, Max W, Shi Y, Ong M. Validity study of the K6 scale as a measure of moderate mental distress based on mental health treatment need and utilization. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2012;21(2):88–97. doi:10.1002/mpr.1349.
 - 5) Asukai N, Kato H, Kawamura N, et al. Reliability and validity of the Japanese-language version of the Impact of Event Scale–Revised (IES–R–J): four studies of different traumatic events. *J Nerv Ment Dis.* 2002;190(3):175–182.
 - 6) Creamer M, Bell R, Failla S. Psychometric properties of the Impact of Event Scale–Revised. *Behav Res Ther.* 2003;41(12):1489–1496.
 - 7) Weathers FW, Bovin MJ, Lee DJ, et al. The Clinician–Administered PTSD Scale for DSM–5 (CAPS–5): Development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychol Assess.* 2018;30(3):383–395. doi:10.1037/pas0000486.
 - 8) Galatzer–Levy IR, Huang SH, Bonanno GA. Trajectories of resilience and dysfunction following potential trauma: A review and statistical evaluation. *Clin Psychol Rev.* 2018;63:41–55. doi:10.1016/j.cpr.2018.05.008.
 - 9) Andrews B, Brewin CR, Philpott R, Stewart L. Delayed–onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry.* 2007;164(9):1319–1326.
 - 10) Smid GE, Mooren TT, van der Mast RC, Gersons BP, Kleber RJ. Delayed posttraumatic stress disorder: systematic review, meta–analysis, and meta–regression analysis of prospective studies. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(11):1572–1582. doi:10.4088/JCP.08r04484.
 - 11) Ryb GE, Dischinger PC, Read KM, Kufera JA. PTSD after severe vehicular crashes. *Ann Adv Automot Med.* 2009;53:177–193.
 - 12) Giummarra MJ, Lennox A, Dali G, Costa B, Gabbe BJ. Early psychological interventions for posttraumatic stress, depression and anxiety after traumatic injury: A systematic review and meta–analysis. *Clin Psychol Rev.* 2018;62:11–36.
 - 13) Bryant RA. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(2):233–239.