







学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 662 号	氏名	釘宮 毅
審査委員会委員	主査氏名	松原悦朗 	
	副査氏名	井原健二 	
	副査氏名	木村成志 	
論文題目			
Lithium in drinking water and suicide prevention: The largest nationwide epidemiological study from Japan (日本全域における水道水リチウムと自殺予防)			
論文掲載雑誌名 Bipolar Disorders			
論文要旨			
<p>【緒言】水道水に含まれる微量なリチウムと自殺率の相関について、多くの過去の研究では、有意な逆相関が報告されていたが、最近の研究結果は必ずしも一致しない。本研究は、日本でこれまで最大のデータセットを使用して関連因子を調整することにより、1) 水道水中のリチウムレベルと自殺率との関連をさらに検討すること、2) 性差の有無を確認すること、3) 微量なリチウムへの長期曝露の効果を推定すること、4) 水道水の代わりにボトル入り飲料水を引用した場合の影響を推定すること、5) 低い自殺率と関連するリチウム濃度を探索することを目的とした。</p> <p>【研究対象および方法】日本の 808 都市および区 (46 都道府県の 785 都市および東京 23 区) の水道水中の平均リチウム濃度を測定した。自殺率は、2010 年から 2016 年までの 7 年間の平均自殺標準化死亡率 (SMR) を使用した。SMR は男女込みの総人口と男女別に算出した。各都市の人口に応じて重み付けした重回帰分析を使用して、水道水リチウム濃度と、関連する要因を補正した自殺の SMR との関連性を調査した。</p> <p>【結果】未調整モデルでは有意な相関を認めなかったが、調整されたモデルでは、水道水リチウム濃度と総人口および男性の自殺の SMR との有意な逆相関を示した。女性の SMR とは関連していなかった。同じ都市に住み続けた住民の割合 (定住率) とボトル入り飲料水の消費はどちらもリチウム濃度と自殺の SMR との関連性を変えなかった。また、リチウム濃度 $30 \mu\text{g/L}$ 以上が自殺 SMR の低さと関連していた。</p> <p>【考察】水道水リチウム濃度は男性の自殺の SMR と有意に逆相関し、女性の SMR とは関連していないことが日本で最大のデータセットにより再確認された。未調整モデルにおける非有意性は、自殺率が様々な心理社会的要因の影響を受けることを反映している可能性がある。定住率で補正をかけた場合は有意な逆相関に変化はなかった。定住率は一貫して高く、同じ場所での微量リチウムへの長期曝露の影響を裏付けている可能性がある。ボトル入り飲料水の消費量で補正をかけても結果にほとんど変化がなく、今回の研究においてはボトル入り飲料水を飲むことの影響は無視できるかもしれない。$30 \mu\text{g/L}$ 以上の水道水リチウム濃度は、自殺 SMR の低さと関連している可能性があるが、この範囲には都市の数が少ないため、さらなる検討が必要である。</p> <p>【結語】特に同じ都市に長期間住み続けている男性において、水道水リチウム濃度と自殺率の逆相関が再確認された。さらに、ボトル入り飲料水の影響は小さく、水道水リチウム濃度が $30 \mu\text{g/L}$ 以上では自殺率が低下する可能性が示唆される。</p> <p>本研究は、水道水に含まれる微量のリチウムでも長期間摂取を続けることで男性において自殺率低下に寄与する可能性を見出したものである。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・論	第662号	氏名	釘宮毅
審査委員会委員	主査氏名	松原悦朗 	
	副査氏名	井原健二  印	
	副査氏名	木村成志 	

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。

1. リチウム濃度に影響を及ぼす因子解析の一環として、ミネラルウォーター等のボトル中に含まれるリチウム濃度をチェックしたと考えるとよいのか？
2. その他、生体に入る野菜・果物などの摂取食品に関して、水道水との比較検証は行っているか？未検証の場合、これまでどのような知見があるのか？
3. 環境の変化に伴う水道水中のリチウム濃度の変化、および自殺率の変化との関連を長期で検討した報告があるか否か？
4. リチウム濃度には地域差が認められるが、複数回計測で実際どの程度変動が見られるのか？こうした変動と自殺率に関しては考慮しているのか？
5. 倫理委員会承認の上での研究遂行となっているが論文には承認番号が未記載である。論文掲載時に明示を求められなかったのか？承認番号は必須であり、審査会終了後に提示での確認を要す。
6. ボトル入り飲料水の2373.9円はどの程度の容量に相当？これは多いのか少ないのか？
7. 水道水中のリチウムイオンはどのように測定したか。また他の陽イオンは測定したか。
8. リチウムイオンはどこから吸収してどこから排泄されるか。
9. 国内の自殺者数はどのように集計しているか。
10. 定住率が高いのはなぜか。選択地域が田舎に偏っているためか。
11. 自殺と関連する基礎疾患は考慮しているか。
12. 予想どうりFigure1ではリチウム濃度に地域差が明らかである。これは水道水以外の食品などを考慮する必要があるとの結果ではないか？
13. Table 1, 2, 3のadjusted R²の統計的意味合いを説明して下さい。
14. 長期間住み続け効果は、移動している群との比較で明らかになるものではないか？
15. もともと水道水を飲料水とする日本と、そうでない米国等とは今回の結果をどう判断するか？地域により水道水とペットボトルのリチウム濃度差は？両者が乖離している地域はあるのか？
16. 4群間の解析でなく、自殺率とリチウム濃度の両者の関係を統計解析するとどうなるのか？
17. 水道中に含まれるリチウムが47 μg/Lで1日2-3Lの水分を取った場合、1日のリチウム摂取量が100 μg程度になりますが、精神病薬として使用する薬に比較してどの程度になるか。
18. 年齢構成に偏りがあるかどうか
19. 水道水のリチウム濃度による4群の比較試験は、交絡因子を調整しているのか。
20. ANOVAを用いているが、ANCOVAではどうか

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。

(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 釘宮 毅

論 文 題 目

Lithium in drinking water and suicide prevention: The largest nationwide
epidemiological study from Japan

(日本全域における水道水リチウムと自殺予防)

要 旨

ア. 緒言 水道水に含まれる微量なリチウムと自殺率の相関について、多くの過去の研究では、有意な逆相関が報告されていたが、最近の研究結果は必ずしも一致しない。本研究は、日本でこれまで最大データセットを使用して関連因子を調整することにより、1) 水道水中のリチウムレベルと自殺率との関連をさらに検討すること、2) 性差の有無を確認すること、3) 微量なリチウムへの長期曝露の効果を推定すること、4) 水道水の代わりにボトル入り飲料水を引用した場合の影響を推定すること、5) 低い自殺率と関連するリチウム濃度を探索することを目的とした。

イ. 研究対象および方法 日本の 808 都市および区 (46 都道府県の 785 都市および東京 23 区) の水道水中の平均リチウム濃度を測定した。自殺率は、2010 年から 2016 年までの 7 年間の平均自殺標準化死亡率 (SMR) を使用した。SMR は男女込みの総人口と男女別に算出した。各都市の人口に応じて重み付けした重回帰分析を使用して、水道水リチウム濃度と、関連する要因を補正した自殺の SMR との関連性を調査した。

ウ. 結果 未調整モデルでは有意な相関を認めなかったが、調整されたモデルでは、水道水リチウム濃度と総人口および男性の自殺の SMR との有意な逆相関を示した。女性の SMR とは関連していなかった。同じ都市に住み続けた住民の割合（定住率）とボトル入り飲料水の消費はどちらもリチウム濃度と自殺の SMR との関連性を変えなかった。また、リチウム濃度 $30\mu\text{g}/\text{L}$ 以上が自殺 SMR の低さと関連していた。

エ. 考察 水道水リチウム濃度は男性の自殺の SMR と有意に逆相関し、女性の SMR とは関連していないことが日本で最大のデータセットにより再確認された。未調整モデルにおける非有意性は、自殺率が様々な心理社会的要因の影響を受けることを反映している可能性がある。定住率で補正をかけた場合は有意な逆相関に変化はなかった。定住率は一貫して高く、同じ場所での微量リチウムへの長期曝露の影響を裏付けている可能性がある。ボトル入り飲料水の消費量で補正をかけても結果にほとんど変化がなく、今回の研究においてはボトル入り飲料水を飲むことの影響は無視できるかもしれない。 $30\mu\text{g}/\text{L}$ 以上の水道水リチウム濃度は、自殺 SMR の低さと関連している可能性があるが、この範囲には都市の数が少ないため、さらなる検討が必要である。

オ. 結語 特に同じ都市に長期間住み続けている男性において、水道水リチウム濃度と自殺率の逆相関が再確認された。さらに、ボトル入り飲料水の影響は小さく、水道水リチウム濃度が $30\mu\text{g}/\text{L}$ 以上では自殺率が低下する可能性が示唆される。