HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	統合失調症における幼少期ストレス、人格傾向が抑うつ症状と自殺念慮・自殺企図に与える影響［全文の要約］
Author(s)	大久保, 亮
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2283 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12542号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66004
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Okubo_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

統合失調症における幼少期ストレス、人格傾向が抑うつ症状と自殺念慮・自殺企図に与える影響

（The influence of childhood abuse and personality traits on depressive symptoms, idea of suicide and suicide attempts in individuals with schizophrenia）

２０１７年３月

北海道大学

大久保亮

１．緒言

統合失調症は、多くは 20 歳代に発症し、幻聴や妄想を特徴として慢性に進行する精神疾患である。生涯罹患率は 1000 人あたり 7.2 人とされ、頻度が高い疾患である。統合失調症の遺伝率は 80%程度であり、遺伝による影響が大きい一方で、同一遺伝子を持つ一卵性双生児でも一致率は 50%である。このことは遺伝子と環境の相互作用が統合失調症の発症に関わっていることを示唆している。統合失調症発症の環境的な危険因子の一つとして、幼少期ストレスが広く研究されている。10 編のコホート研究の結果をまとめた最近のメタ解析において、幼少期ストレスの存在はオッズ比が 2.75 と統合失調症発症の危険性を高めることが示されている。

幼少期ストレスは、統合失調症のみならず、様々な精神疾患に影響を及ぼし、大うつ病、双極性障害、 アルコールと薬物乱用、外傷後ストレス障害との関連が示されている。幼少期ストレスが精神疾患の発症に与える影響に寄与する要因として、大うつ病、双極性障害、アルコールと薬物乱用、 外傷後ストレス障害では人格傾向が広く報告されている。

最近我々は共分散構造分析を用いて、うつ病患者と健常者で人格傾向が幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を媒介していることを示した。最近の大規模調査によれば、気分障害、不安障害、統合失調症の診断を問わず、幼少期ストレスが感情症状に影響することが示されている。上記の研究から、幼少期ストレスと抑うつ症状との関係を人格傾向が媒介するという構造が、精神疾患の有無、違いを超えて成り立つ可能性が示唆される。

統合失調症の症状として、急性期は幻覚や妄想が主症状であるが、慢性期には半数近くの患者に抑うつ症状が出現し、抑うつ症状は自殺の危険性を高め、QOL を低下させる。従って、統合失調症の治療において抑うつ症状は重要な課題である。また、統合失調症患者において、幼少期ストレスと抑うつ症状の相関、人格傾向と抑うつ症状の相関が報告されている。それゆえ、統合失調症患者において、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係に人格傾向が媒介するという構造が成り立つ可能性は十分に考えられる。しかしながら、我々の知る限り、この人格傾向の媒介効果について検討した研究はいまだ存在しない。

我々は、人格傾向が幼少期ストレスと抑うつ症状を媒介するという仮説を立てた。この仮説を検証するため、人格傾向が幼少期ストレスと抑うつ症状の関係の媒介因子となっていることを健常者、うつ病患者で示した先行研究に基づき、人格傾向を幼少期ストレスと抑うつ症状の間に置いたモデルを作成した。

一方で、幼少期ストレスは統合失調症の陽性・陰性・解体・感情症状に影響することが知られており、かつ統合失調症の症状を 4 因子（陽性・陰性・解体・感情）にわけた研究では、感情因子は他の 3 つの因子と相関が認められている。このことから、統合失調症の陽性・陰性・解体症状が幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を媒介する可能性も考えられた。そのため、モデルでは、陽性・陰性・解体症状の影響を除外するために、陽性・陰性・解体症状を幼少期ストレスと抑うつ症状の間に設置した。本研究の目的は、上記のモデルを共分散構造分析を用いて検討することである。

人格傾向の測定には、クローニンジャーの生物心理学的なモデルに基づく Temperament and Character Inventory (TCI)を使用した。TCI は、人格傾向の構成概念を 4 つの気質と 3 つの性格に分けている。気質は刺激に対しておのずから生じる情動反応を意味しており主に遺伝性で幼少期から顕れるものとされる。人の行動を規定する気質として、行動の触発に関わる新奇性追求、行動の維持に関わる報酬依存、行動の抑制に関わる損害回避、行動の固着に関わる固執の 4 つが提唱されている。また、性格は人が自己洞察することで学習して身につけた個々の目的や価値観とされ、成人期に成熟するとされる。

自己概念を規定する性格として、自己を自立した個人とみなす自己志向、社会の構成員とみなす協調、宇宙の一部とみなす自己超越の 3 つが提唱されている。

本研究では、高い損害回避、低い自己志向、低い協調といった人格傾向が、ネグレクト、性的虐待といった幼少期ストレスと抑うつ症状との関係を媒介していることを明らかにした。本研究によって、人格傾向が幼少期ストレスと抑うつ症状の関係に媒介因子として重要な役割を果たしていることが示された。この研究は、我々の知る限り、統合失調症において人格傾向が幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を媒介する効果を持つことを示した初めての研究である。

さらに我々は、幼少期ストレスが自殺念慮・自殺企図に与える影響にも着目した。統合失調症患者の治療において、自殺は大きな問題となっている。統合失調症の自殺に関する系統的レビューによれば全ての原因による標準化死亡比は一般人口に比べて 2.6 倍高く、そのうち死因を自殺に限ると、標準化死亡比は一般人口に比べて 12.9 倍高いという結果であり、自殺が大きな問題であることがわかる。

最近の大規模研究において、幼少期ストレスの経験がある患者群ではより自殺企図の割合が高いという報告があり、幼少期ストレスが自殺企図の危険因子である可能性が示唆された。しかし、我々の知る限り統合失調症の外来患者において、幼少期ストレスが自殺念慮・自殺企図に与える影響について多変量解析を用いて検討した研究は存在しない。そこで我々は、幼少期ストレスが自殺念慮・自殺企図に与える影響についてロジスティック回帰分析を用いて検討することも目的とした。

一方、抑うつ症状は、自殺の代表的なリスク因子であり、幼少期ストレスにより引き起こされる。そのため、幼少期ストレスが自殺念慮・自殺企図に与える影響が、抑うつ症状に媒介されたものである可能性がある。本研究では抑うつ症状の媒介効果を除外するために、抑うつ症状を考慮に入れた多変量ロジスティック回帰分析と、媒介分析を行った。

本研究では、幼少期ストレスのうちネグレクトが、抑うつ症状と独立して自殺念慮・自殺企図を予測し、ネグレクトの自殺念慮・自殺企図に与える影響の半分は、抑うつ症状を介さないものであることが示された。この研究は、我々の知る限り、統合失調症の自殺念慮・自殺企図を予測する因子として、幼少期ストレスと抑うつ症状を同時に測定し、その媒介効果を検討した初めての研究である

２．研究方法

本研究は北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会により承認され、本研究の参加前に全研究参加者より文書による同意を取得した。

今回我々は、統合失調症の外来患者を対象に多施設横断研究を行った。研究は、北海道内の 4 つの病院、1 つは大学病院で、他の 3 つは公的な総合病院で行った。Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth Edition で統合失調症と診断され、対象施設精神科に定期的に通院中の 554 人の患者を連続抽出で研究参加適格者として選択した。選択基準は、(1) 20 歳から 65 歳で、(2) 2015 年 11 月から 2016 年 3 月までの期間に定期受診に来院した患者であり、除外基準は、精神遅滞の患者と日本語の読み書きが困難な患者とした。同意取得の際に、参加者は幼少期ストレスについて質問をされることを説明された。しかしながら、偏りのある研究への参加による幼少期ストレスの過剰もしくは過小な報告を防ぐために、対象者を幼少期ストレスの既往に基づいて採用することはなかった。

本研究において、参加に同意しなかった 130 名の患者と医師の評価に基づき除外された 95 名の患者を除いた 329 名の患者が研究に参加した。参加者は 3 つの評価尺度を用いて主治医の評価（Ⅱ.評価にて後述）を受け、3 つの質問紙（Ⅱ.評価にて後述）への記入を依頼された。また、背景情報 （年齢、性別、教育歴、雇用状況、単身生活、子どもの存在、身体疾患併存）についての質問紙にも記入を依頼された。5 名の研究参加者が同意を撤回し、残り 324 名のうち 265 名が研究事務局に郵送で質問紙を返送した。そのうち、255 名（研究参加者の 78%、研究参加適格者の 46%）が質問紙に完全に回答した。我々は以後の解析をこの 255 名を対象に行った。

幼少期ストレスは、Child Abuse and Trauma Scale (CATS) を用いて測定した。CATS は幼少期のストレス体験を評価するための自記式の質問紙であり、それぞれの項目が 5 段階 (0 = 全くなかった 4 = いつものように) のリッカート尺度からなる 38 項目の質問紙である。CATS は幼少期のストレス体験に関する 3 つの否定的側面を評価する 3 つの下位項目を持っている。 1 つ目はネグレクト（14 項目）であり、「自分は望まれていない子だと感じたり、愛情をそそがれていないと感じたことがありますか？」といった質問が項目に含まれる。2 つ目には罰（6 項目）であり、「思いもよらないときに、親に厳しく非難されたり、ひどくとがめられたりしたことがありましたか？」といった項目が含まれる。3 つ目は性的虐待（6 項目）であり、「心の傷となるような性的な体験がありましたか？」といった項目が含まれる。それぞれの下位項目の得点として、項目ごとの平均点が計算された。クロンバックのαで計算された本研究の研究参加者の内的信頼性は、ネグレクトで 0.89、罰で 0.55、性的虐待で 0.87 であった。

人格傾向の測定には Temperament and Character Inventory (TCI)を使用した。TCI は自記式の質問紙で、クローニンジャーの人格に関する心理生物学的なモデルに基づく。我々が今回使用した日本語版の TCI は、125 項目をそれぞれ 4 段階 (0 = あてはまらない 3= あてはまる)のリッカート尺度で評価するものである。TCI では、4 つの気質、3 つの性格の領域ごとの合計を計算し得点として使用した。クロンバックのαで計算された本研究の研究参加者の内的信頼性は、新奇性追求 0.64、損害回避 0.82、報酬依存 0.63、固執 0.55、自己志向 0.85、協調 0.73、自己超越 0.85 であった。

抑うつ症状の測定には Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)日本語版を使用した。PHQ-9 は 9 項目、4 段階 (0 = 全く無い 3= ほとんど毎日)のリッカート尺度を用いた過去 2 週間の症状を自己記入する質問紙である。先行研究では総得点が 0-27 点の範囲で計算され、自覚的な抑うつ症状の重症度として使用されており、本研究でも同様に使用した。クロンバックのαで計算された本研究の研究参加者における PHQ-9 総得点の内的信頼性は、0.89 であった。

統合失調症の症状は、以下の 3 つの評価尺度を用いて主治医が評価した。1 つ目は、Brief psychiatric rating scale (BPRS) であり、症状の評価に用いた。BPRS は 16 項目、7 段階 (0 = 全く無い 6= 最重度) のリッカート尺度を用いた過去 1 週間の症状を評価者が評価する評価尺度である。幼少期ストレスと精神症状の関係について、過去の総説では陽性、陰性、解体の症状に分けて評価しており、それに基づいて BPRS を陽性、陰性、解体、感情障害の 4 因子に分けるモデルを採用し、4 因子それぞれの合計得点を使用した。また症状寛解についてリーバーマンの基準を用いて評価した。リーバーマンの症状寛解の基準は BPRS の陽性、陰性症状の全ての項目で 4 点以下（中等度以下）が 2 年間持続していることで定義される。2 つ目に、Clinical global impression rating scale -severity (CGI-S) を統合失調症の現在の重症度の評価に用いた。CGI-S は過去 1 週間の患者の重症度を臨床医である評価者に 7 段階（1 = 正常 7 = 最重度の患者グループに属する）のリッカート尺

度を用いて評価する評価尺度である。本研究ではその点数をそのまま使用した。3 つ目に、病識の評価のために、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) の G12 項目である、判断力と病識の欠如の項目を用いた。これは、判断力と病識について 7 段階 (1 = なし　7 = 最重度) のリッカート尺度を用いて評価する評価尺度である。本研究ではその点数をそのまま使用した。

自殺念慮・自殺企図については（1）自殺念慮が存在する（2）自殺企図の既往がある、の 2 つのうちどちらか一つ、もしくは両方に該当する研究参加者を自殺念慮・自殺企図ありと定義した。自殺念慮は「死んだ方がましだ、あるいは自分を何らかの方法で傷つけようと思ったことがある」という PHQ-9 の 1 つの質問項目に過去 2 週間で少なくとも数日以上は存在すると回答することと定義し、自殺企図の既往についてはこれまでに意図的に自殺を目的に自傷行為を行ったかどうかを主治医が評価した。

全ての統計学的解析は R 3.2.1 software を用いた。解析には以下のパッケージをあわせて使用した。共分散構造分析については“Lavaan” を、媒介分析には “Mediation” 、予測精度の計算には “pROC” を使用した。P 値に関して、両側 0.05 を有意水準とした。

仮説に基づきモデルを作成した。このモデルを評価するために、共分散構造分析を用いた。作成したモデルを評価するために、以下の 4 つの適合度が最尤推定法を用いて計算された。それは、Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA), Goodness of Fit Index (GFI), Adjusted GFI (AGFI), and Comparative Fit Index (CFI)の 4 つである。慣例的な基準に基づき、RMSEA < 0.08, GFI > 0.90, AGFI > 0.85, CFI > 0.95 が acceptable fit を示し、 RMSEA < 0.05, GFI > 0.95, AGFI > 0.90, CFI > 0.97 が good fit を示す。全ての係数（最大値 1 、最小値-1）は標準化され、示された。また、共分散構造分析では観測変数の正規分布を仮定しているため、歪度の絶対値が 3 を越えるないしは尖度から 3 を引いた絶対値が 10 を越える場合は最尤推定法の使用に大きな支障がでる。そのため、歪度が-3 から 3、尖度が-7 から 13 の範囲に入ることを確認した。

PHQ-9 総得点で測定された抑うつ症状の重症度を予測する因子を選択するために、以下の過程が行われた。スピアマンの順位相関分析が PHQ-9 総得点と連続変数の臨床背景や評価尺度の得点との関係を評価するために用いられた。また、PHQ-9 総得点 とカテゴリー変数の関連を評価するために、マン・ホイットニーの U 検定が使用された。抑うつ症状の重症度を予測する因子を選択するために、変数選択を行った。変数選択の方法としては、ステップワイズ法を用いて、PHQ-9 総得点を目的変数、前述のスピアマンの順位相関分析、マン・ホイットニーの U 検定を用いた解析で有意であった変数を説明変数とした重回帰分析による変数選択を行った。ステップワイズ法での変数選択の際には、赤池情報量基準（Akaike’s Information Criterion）をモデル選択の指標として使用した。重回帰分析を行う際に、多重共線性が結果に大きな問題を与える影響を除外するために、variance inflation factor (VIF) を計算して 10 未満であることを確認した。また、変数選択で選択された変数の中で、直接効果、間接効果を検討するために、媒介分析を行った。プリーチャーとケリー が定義した percent mediation を間接効果の効果量として使用した。

自殺念慮・自殺企図の有無を予測する因子は、コーエンらの先行研究を参考に、年齢、性別、教育歴、単身生活、身体疾患の併存、過去の入院回数、陽性症状、陰性症状、PHQ-9 総得点、ネグレクト、罰、性的虐待の 12 変数を使用した。これらの変数と自殺念慮・自殺企図の有無を検討するために、参加者を自殺念慮・自殺企図の有無で 2 つのグループに分け、マン・ホイットニーの U 検定を連続変数に、カイ二乗検定をカテゴリー変数に適用し、2 変量解析を行った。抑うつ症状と自殺念慮・自殺企図の関連を検討するために、自殺もしくは自傷についての考えの項目を除外した PHQ-9 総得点をここでは使用した。ま

た、上述の 12 変数を説明変数とした多変量ロジスティック回帰分析を行った。予測精度がそれぞれの変数の自殺念慮・自殺企図の有無に対する予測の効果量を比較するために計算された。ホスマー・レメショウ検定が多変量ロジスティック回帰分析で有意となった変数からなるモデルのあてはまりを評価するために使われた。またその有意となった変数の中で、媒介分析が行われた。

３．研究結果

患者背景と PHQ-9 総得点の関連の強さを見るために、連続変数に対してはスピアマンの順位相関分析、カテゴリー変数に対しては、マン・ホイットニーの U 検定を行った。PHQ-9 総得点は年齢、BPRS の陽性・陰性・解体症状得点、CGI-S、CATS のネグレクト、罰、性的虐待、TCI の新奇性追求、損害回避、自己志向、協調、自己超越と有意な相関を示した。また、性別、教育年数、単身生活、子どもの有無、身体疾患の併存、症状寛解は、PHQ-9 総得点と有意な関連はなかった。

続いて、我々は PHQ-9 総得点を予測する変数を検討するために、ステップワイズ法による重回帰分析に基づく変数選択を行った。目的変数は PHQ-9 総得点とし、説明変数は PHQ-9 総得点との有意な関連があった変数から以下の 13 変数を選んだ。年齢、BPRS の陽性・陰性・解体症状得点、CGI-S、CATS のネグレクト、罰、性的虐待、TCI の新奇性追求、損害回避、自己志向、協調、自己超越である。PHQ-9 総得点と有意な相関を認めた変数のうち、BPRS の感情症状得点は、上記の変数選択から除外した。理由は、BPRS の感情症状得点が、PHQ-9 総得点で測定した抑うつ症状と同じものを測定しているためである。多重共線性について検討するために、variance inflation factor (VIF) を計算した。VIF は 1.17 から 2.32 の範囲に収まっており、多重共線性の問題が強く結果に影響を与える可能性は低いと考えられた。ステップワイズ法による重回帰分析に基づく変数選択を行った結果、以下の 6 変数が選択された($F=53.3$, $p<0.001$, adjusted $R^2=0.55$)。このうち、CATS のネグレクト、TCI の損害回避、自己志向、CGI-S は有意であったが、CATS の罰得点、TCI の協調は有意でなかった。他の変数はモデルから除外された。

さらに我々は、抑うつ症状の重症度に対する予測因子同士の関係を検討するために、緒言とステップワイズ重回帰分析の結果に基づきモデルを構築した。モデルに使用した観測変数の歪度は-0.33 から 0.86、尖度は 1.75 から 3.82 であり、正規性の仮定に大きな問題はなかった。また、係数はすべて標準化した。適合度は以下の通りであり、" acceptable fit" が得られた。RMSEA=0.074, 90%CI [0.048,0.099], GFI=0.959, AGFI=0.915, CFI=0.959。幼少期ストレスの人格傾向に対するパス係数は、有意であった（パス係数= 0.635, $p<0.001$)。人格傾向の PHQ-9 総得点に対するパス係数もまた有意であった（パス係数= 0.642, $p<0.001$)。幼少期ストレスから陽性・陰性・解体症状に対するパス係数（パス係数 = 0.234, $p=0.040$)も、PHQ-9 総得点へのパス係数(パス係数= 0.178, $p=0.048$)も有意であった。陽性・陰性・解体症状は PHQ-9 総得点には有意に影響していなかった(パス係数= 0.094, $p=0.120$)。

幼少期ストレスの PHQ-9 総得点に対する、人格傾向を介した間接効果は、有意であった(間接効果= 0.408, $p<0.001$)。一方、幼少期ストレスの PHQ-9 総得点に対する、陽性・陰性・解体症状を介した間接効果は有意でなかった（間接効果= 0.022, $p=0.262$)。間接効果の効果量として、プリーチャーとケリーの定義した percent mediation を用いると，幼少期ストレスと PHQ-9 総得点の関係の 67%（間接効果=0.408/ 総合効果= 0.608）が人格傾向を介した間接効果で説明された。幼少期ストレスの陽性・陰性・解体症状に対する総

合効果は有意であったが(総合効果= 0.238, p=0.023)、人格傾向を介した間接効果は有意でなかった(間接効果= 0.004, p=0.967)。

研究に参加した患者の 45%に自殺念慮・自殺企図があった。38%が過去 2 週間に自殺もしくは自傷念慮があったと回答しており、20%が自殺企図の既往があり、14%が両者を満たした。コーエンらの研究に基づいた予測因子を自殺念慮・自殺企図の有無で比較した。年齢、陽性症状、ネグレクト、性的虐待がマン・ホイットニーの U 検定で有意であった。カテゴリー変数では、カイ二乗検定で有意な変数はなかった。

続いて我々は、自殺念慮・自殺企図の予測因子を検討するために、多変量ロジスティック回帰分析を行った。自殺念慮・自殺企図（あり=1, なし=0)を目的変数として、測定した全ての変数を説明変数とした。多重共線性について検討するために、VIF を計算した。VIF は 1.08 から 1.93 の範囲に収まっており、多重共線性の問題が強く結果に影響を与える可能性は低いと考えられた。多変量ロジスティック回帰を行った結果、PHQ-9 総得点、CATS のネグレクトが有意となった。左記 2 変数での予測精度は、全体で 75% , 95%CI [69,81] であり、それぞれ PHQ-9 総得点が 74%、CATS のネグレクト 69%であった。

また、PHQ-9 総得点、CATS のネグレクトの 2 変数で自殺念慮・自殺企図を予測するモデルについて、ホスマー・レメショウ検定を行った。カイ二乗値が 7.81、自由度 8 で、p 値は 0.45 であった。この結果から、このモデルはデータに適合しているものと考えられた。

さらに、有意な変数の中で、媒介効果を検討した。CATS のネグレクトが自殺念慮・自殺企図に与える影響のうち、PHQ-9 総得点を介する効果は、有意であった(p<0.001, percent mediation=47%)。

４．考察

本研究において、TCI で測定される 4 つの気質、3 つの性格のうち、高い損害回避、低い自己志向、低い協調が、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を媒介していた。これらの人格傾向は、過去の大規模調査（*N*=8114）で幼少期ストレスと関連が示された人格傾向と一致していた。またこの人格傾向は、健常者と比較した症例対照研究により統合失調症患者と精神病のリスクが高い集団でも認められている。またさらに、過去の研究で抑うつ症状と、低い自己志向、高い損害回避との相関が統合失調症患者で報告されている。これらの研究は、幼少期ストレスが、人格の発達、つまり高い損害回避、低い自己志向、低い協調といった人格傾向の形成に関与し、その結果として抑うつ症状の増加に影響することを示唆している。

また本研究は統合失調症において、幼少期ストレスと抑うつ症状の重症度との関連が、主に人格傾向で説明される(percent mediation=67%)ことを明らかにした。この結果は、健常者、うつ病患者を対象とした先行研究で示された、幼少期ストレスと抑うつ症状の関連に対する人格傾向の媒介効果が統合失調症でも認められる、とする我々の仮説を支持するものである。この結果から、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係への人格傾向の媒介効果が、疾患の有無、疾患の種類に関わらず、同じである可能性が示唆された。

さらに本研究では、ネグレクトは PHQ-9 総得点と独立して自殺念慮・自殺企図を予測し、ネグレクトの自殺念慮・自殺企図に与える影響の半分は、抑うつ症状を介さないものであることも示された。興味深いことに、ネグレクトは、陽性症状や単身生活など、統合失調症の自殺念慮・自殺企図に影響を与える因子の影響をすべてコントロールした後でも、有意な自殺念慮・自殺企図の予測因子であった。

また、ネグレクトと自殺念慮・自殺企図の関連の約半分が、抑うつ症状とは独立した効果であった。この結果は、55 歳以上の高齢の統合失調症患者を対象とした研究の結果と一致する。これらの結果から、幼少期ストレスは統合失調症の自殺念慮・自殺企図に対して、抑うつ症状とは独立した危険因子であることが示唆された。

５．結論

本研究から、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係への人格傾向の媒介効果が、疾患の有無、疾患の種類に関わらず、同じである可能性が示唆された。また、幼少期ストレスが統合失調症の自殺念慮・自殺企図の独立した危険因子であることが示唆された。