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
Author(s)	大久保, 亮
Description	配架番号：2283
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12542号
Issue Date	2017-03-23
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12542
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67049
Type	doctoral thesis
File Information	Ryo_Okubo.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

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

学位論文

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

目次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 1頁

緒言・・ 2頁

略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 6頁

研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 7頁

研究結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 12頁

考察・・ 20頁

総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 24頁

謝辞・・ 26頁

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 27頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Ryo Okubo, Takeshi Inoue, Naoki Hashimoto, Akio Suzukawa, Hajime Tanabe, Matsuhiko Oka, Hisashi Narita, Koki Ito, Yuki Kako, Ichiro Kusumi.

   The mediator effect of personality traits on the relationship between childhood abuse and depressive symptoms in schizophrenia.

   Psychiatry Research, in submission

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 大久保亮、井上猛、鈴川晶夫、中井幸衛、豊巻敦人、草地麻実、梅津弘樹、中村悠一、岡松彦、石井純、成田尚、伊藤侯輝、賀古勇輝、久住一郎

統合失調症患者の抑うつ症状に幼少期ストレス・気質性格が与える影響に関する検討

第 36 回日本精神科診断学会総会、2016 年 8 月 6 日～7 日、東京

2. Ryo Okubo, Takeshi Inoue, Naoki Hashimoto, Akio Suzukawa, Hajime Tanabe, Matsuhiko Oka,Hisashi Narita, Koki Ito, Yuki Kako, Ichiro Kusumi.

The mediator effects of temperament and character in the relationship between childhood abuse and depressive symptoms in schizophrenia.

17th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, 2016 年 11 月 3 日～5 日， Kaohsiung, Taiwan.

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[1]である。生涯罹患率は 1000 人あたり 7.2 人とされ[2]、頻度が高い疾患である。統合失調症の遺伝率は 80%程度[3]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%[3]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[4]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[5]、双極性障害[6]、 アルコールと薬物乱用[7]、外傷後ストレス障害[8]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[9-11]、 双極性障害[9]、 アルコールと薬物乱用[12,13]、 外傷後ストレス障害[14]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[15]と健常者[16]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[17]。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[18]。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[19-21]、人格傾向と抑うつ症状の相関[22,23]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[16]、うつ病患者[15]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（図１）。

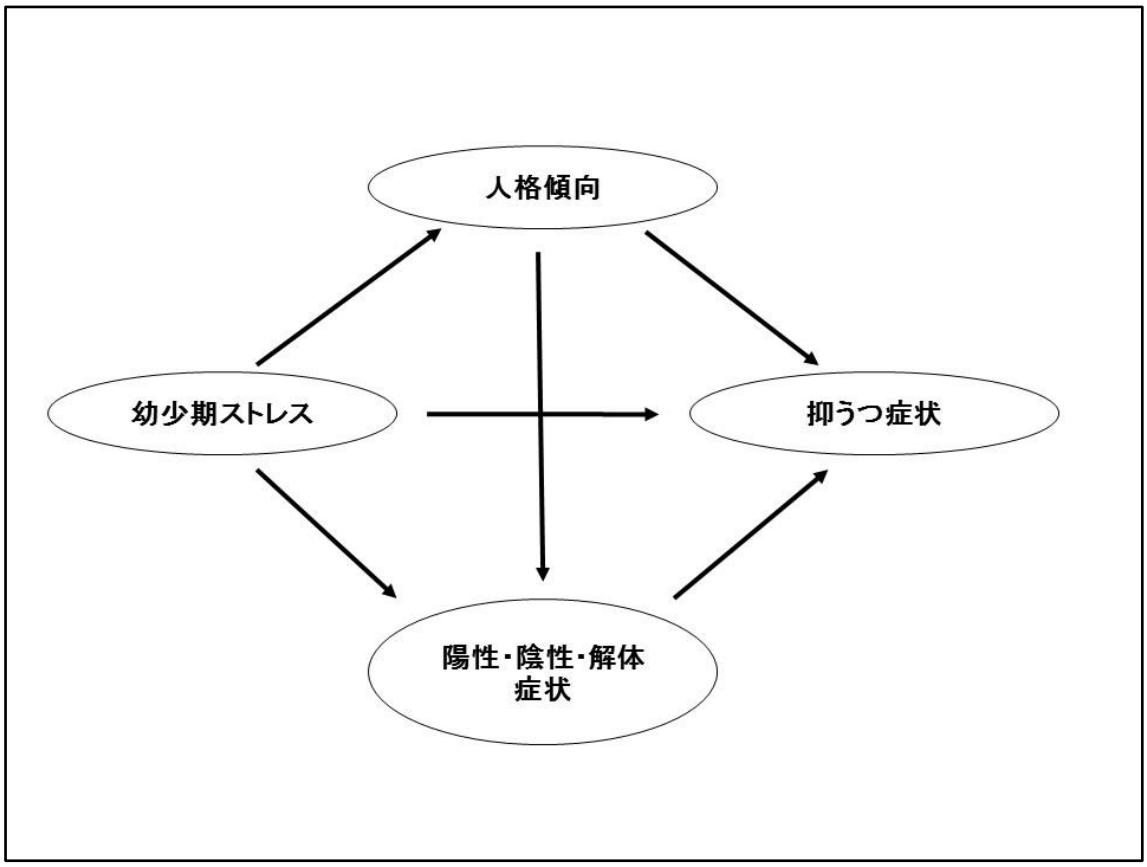

図１　研究の仮説

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[1,24]、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[25]。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、図１のモデルでは、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、図１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[26]。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[27]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[28]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[18]、幼少期ストレスにより引き起こされる[19-21]。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。

略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

AGFI	Adjusted Goodness of Fit Index
BPRS	Brief psychiatric symptoms rating scale
CATS	Child Abuse and Trauma Scale
CFI	Comparative Fit Index
CGI-S	Clinical global impression rating scale - severity
GFI	Goodness of Fit Index
PANSS	Positive and negative symptoms scale
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
RMSEA	Root Mean Square Error of Approximation
TCI	Temperament and Character Inventory

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。

Ⅰ. 対象と方法

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。研究参加者選択の流れを図２に示す。*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。

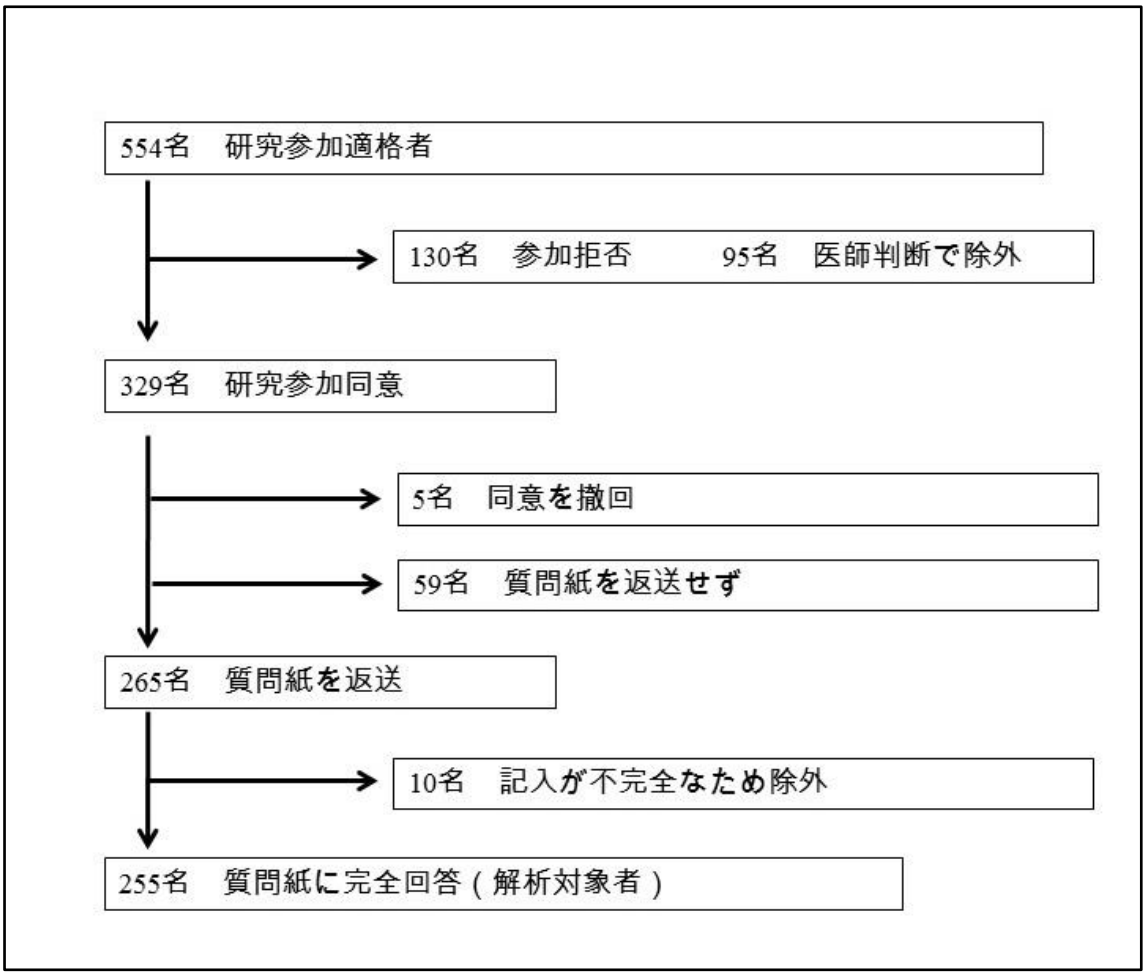

図２　研究参加者選択の流れ

II. 評価

幼少期ストレスは、Child Abuse and Trauma Scale (CATS) [29]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。クロンバッハの 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[30] 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。クロンバッハの 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[31]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[32]、本研究でも同様に使用した。クロンバッハの 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)[33] 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[34]、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[25] 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[35]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) [36]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。

III.　統計学的解析

全ての統計学的解析は R 3.2.1 software [37] 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。

仮説に基づき図１のようなモデルを作成した。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[38]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[39]。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。平均と標準偏差、頻度が表に示された。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 [40] 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[41]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。

研究結果

I. 患者背景とPHQ-9総得点との関連の検討

統合失調症患者255名の患者背景を表１に示す。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。

変数		頻度もしくは平均(*SD*)	PHQ-9 総得点との相関係数(ρ) もしくは PHQ-9 総得点の平均(*SD*)と効果に関する *U*-test の結果
年齢, 歳		43.2(10.5)	**ρ= -0.15***
性別(男性: 女性)		111: 144	男性 8.9(6.8) vs 女性 10.3(6.5), *n.s.*(*U*-test)
教育歴, 年		12.6(2.3)	ρ=-0.06, *n.s.*
雇用状況 (雇用: 非雇用)		98: 157	雇用 8.5(6.0) vs 非雇用 10.4(6.9), *n.s.*(*U*-test)
単身生活(はい: いいえ)		67:185	はい 9.9(6.4) vs いいえ 9.5(6.6), *n.s.*(*U*-test)
子どもの存在 (はい: いいえ)		51:204	はい 8.5(5.6) vs いいえ 10.0(6.8), *n.s.*(*U*-test)
身体疾患併存 (はい: いいえ)		106: 143	はい 9.9(6.8) vs いいえ 9.7(6.5), *n.s.*(*U*-test)
発症年齢, 歳		25.4(9.1)	ρ= -0.12, *n.s.*
罹病期間, 年		20.2(13.2)	ρ= 0.03, *n.s.*
過去の入院回数		3 (median)	ρ= 0.03, *n.s.*
抗精神病薬の用量, mg/day		652.8(515.0)	ρ= 0.10, *n.s.*
BPRS	**陽性症状**	5.7(2.7)	**ρ= 0.24****
	陰性症状	7.5(2.9)	**ρ= 0.22****
	感情症状	7.0(2.8)	**ρ= 0.32****
	解体症状	4.7(1.9)	**ρ= 0.14***
判断力と病識の欠如		3.0(0.9)	ρ= -0.01, *n.s.*
CGI-S		3.6(0.9)	**ρ= 0.29****
症状寛解 (はい: いいえ)		124:131	はい 8.3(5.7) vs いいえ 11.0(7.2), *n.s.*(*U*-test)
PHQ-9 総得点		9.7(6.6)	
TCI	**新奇性追求**	26.2(7.1)	**ρ= 0.15***
	損害回避	40.4(9.1)	**ρ= 0.49****
	報酬依存	25.5(6.2)	ρ= -0.11, *n.s.*
	固執	7.7(3.0)	ρ= -0.04, *n.s.*
	自己志向	39.0(12.6)	**ρ= -0.66****
	協調	46.2(8.8)	**ρ= -0.29****
	自己超越	15.5(8.8)	**ρ= 0.19****
CATS	**ネグレクト**	1.28(0.90)	**ρ= 0.51****
	罰	1.90(0.76)	**ρ= 0.20****
	性的虐待	0.22(0.58)	**ρ= 0.24****

表１　患者背景とPHQ-9総得点との関連の検討

ρ=スピアマンの順位相関係数.　*n.s.* =not significant. * p<0.05 ** p<0.01.　有意であった変数と係数を太字で表記している。抗精神病薬の用量はクロルプロマジン換算

Ⅱ. ステップワイズ法を用いたPHQ-9総得点を予測する変数の選択

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（表１）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、表 2 に示すようなモデルが選択された(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。

選択された変数	*Beta*	*P* 値
TCI　自己志向	**-0.394**	**< 0.001**
CATS　ネグレクト	**0.214**	**< 0.001**
CGI-S	**0.182**	**< 0.001**
TCI　損害回避	**0.170**	**0.001**
CATS　性的虐待	0.078	0.099
TCI　協調	-0.071	0.112
Adjusted R^2	0.552	< 0.001

表２　ステップワイズ法を用いた PHQ-9 総得点を予測する変数の選択

Beta=標準化偏回帰係数. 有意であった変数と係数を太字で表記している。

Ⅲ. 共分散構造分析によるモデルの評価

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、前述した図１のモデルとステップワイズ重回帰分析の結果（表 2）に基づきモデルを構築した。図３にモデルについて共分散構造分析を行った結果を示す。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[40]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)。

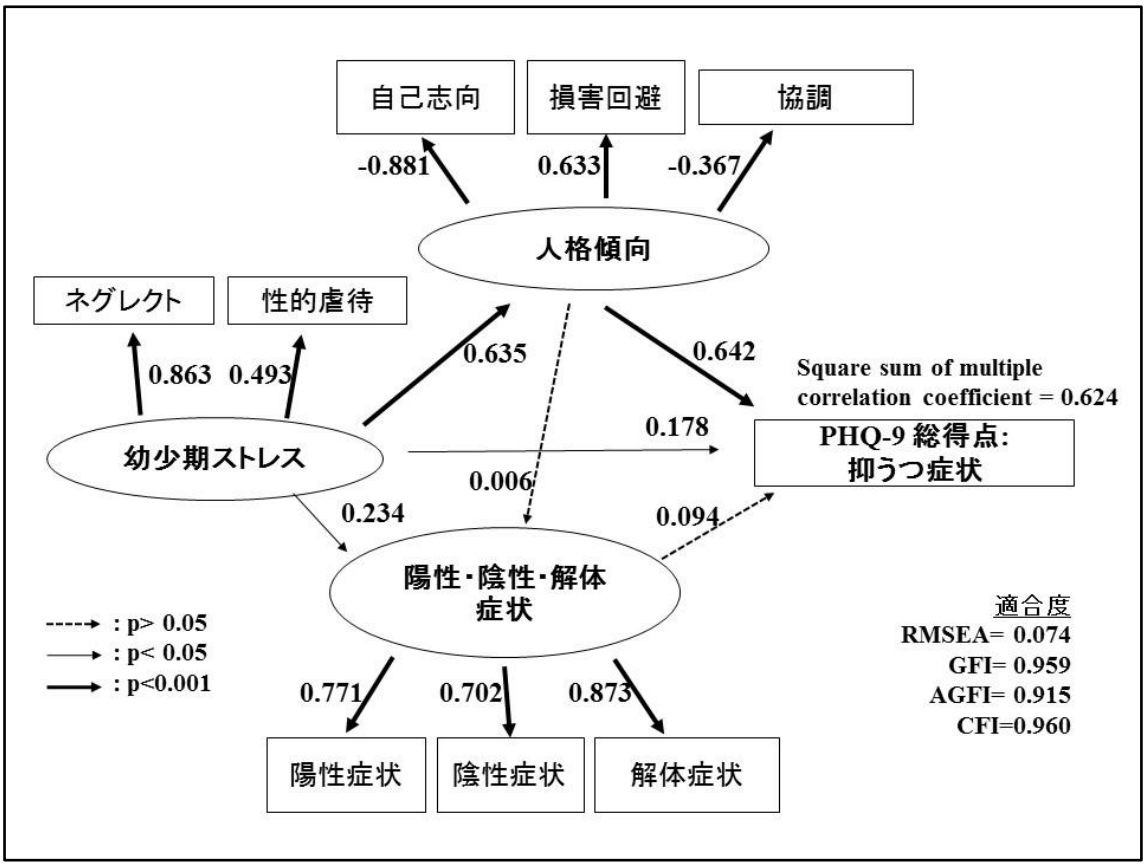

図３　共分散構造分析

長方形はその変数が実際に計測した観測変数であること、楕円形はその変数がそれ自体は直接観測することができない潜在変数であることをあらわしている。太い矢印はp<0.001の有意水準を満たしたパス、通常の矢印はp<0.05の有意水準を満たしたパス、破線矢印は有意でなかった (p>0.05)パスをあらわしている。矢印のそばの数字は、標準化したパス係数 (最小 -1, 最大 1)で示している。

Ⅳ. 自殺念慮・自殺企図の評価

表３に示すように、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。

	n (%)
過去２週間の自殺もしくは自傷念慮	
全くない	158 (62%)
数日	60 (24%)
半分以上	18 (7%)
ほとんど毎日	19 (7%)
自殺企図の既往	
なし	205 (80%)
あり	49 (20%)
自殺念慮・自殺企図	
なし	141 (55%)
あり	114 (45%)

表３　自殺念慮・自殺企図の評価

「自殺念慮・自殺企図」は以下の２つのうちどちらか一つ、もしくは両方に該当する方をありと定義した。（1）過去 2 週間に自殺もしくは自傷を望む考えが存在する、もしくは（2）自殺企図の既往がある。

Ⅴ. 自殺念慮・自殺企図の有無を予測する因子についての検討

コーエンらの研究[41]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結果を表4に示した。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。

変数		自殺念慮・自殺企図あり(*n* =114)	自殺念慮・自殺企図なし(*n* =141)	*P* value
年齢, 歳		**41.7(10.2)**	**44.4(10.6)**	**0.04**
性別(男性: 女性)		65(57%)	79(56%)	0.98
教育歴, 年		12.4(2.3)	12.8(2.2)	0.14
単身生活(はい: いいえ)		32:81	35:104	0.79
身体疾患併存(はい: いいえ)		47: 65	59: 78	0.84
過去の入院回数		4.5 (中央値)	3 (中央値)	0.10
BPRS	**陽性症状**	**6.2(2.9)**	**5.3(2.4)**	**0.008**
	陰性症状	7.8(2.6)	7.3(3.1)	0.11
PHQ-9 総得点*		**11.9(6.1)**	**6.8(5.0)**	**<0.001**
CATS	**ネグレクト**	**1.62(0.98)**	**0.96(0.77)**	**<0.001**
	罰	1.99(0.80)	1.82(0.71)	0.06
	性的虐待	**0.33(0.73)**	**0.13(0.40)**	**0.01**

表４　自殺念慮・自殺企図を予測する因子についての検討

自殺念慮・自殺企図あり、なしの 2 群に分けてそれぞれの群の各変数の平均（*SD*）を計算した。入院回数のみ中央値で表記している。マン・ホイットニーの *U* 検定で有意であった変数と係数を太字で表記している。 * この解析では、PHQ-9 総得点から自殺もしくは自傷念慮の項目を除いて解析を行った。

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、表４で示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の結果を表５に示す。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。

変数		*P* value	Odds ratio	95% CI	予測精度 [2)]
年齢, 歳		0.21	0.98	0.95-1.01	0.57
性別(男性=1: 女性=0)		0.26	1.41	0.78-2.59	0.50
教育歴, 年		0.17	0.91	0.80-1.04	0.45
単身生活(はい=1: いいえ=0)		0.78	1.10	0.57-2.12	0.52
身体疾患併存 (はい=1: いいえ=0)		0.85	0.94	0.52-1.70	0.50
過去の入院回数		0.48	1.03	0.95-1.10	0.56
BPRS	陽性症状	0.33	1.07	0.94-1.21	0.60
	陰性症状	0.65	0.97	0.86-1.10	0.56
PHQ-9 総得点[1)]		**<0.0001**	**1.14**	**1.07-1.20**	**0.74**
CATS	**ネグレクト**	**0.02**	**1.68**	**1.08-2.66**	**0.69**
	罰	0.34	0.80	1.50-1.26	0.58
	性的虐待	0.86	0.95	0.53-1.84	0.57

表５　多変量ロジスティック回帰分析

有意であった変数と係数を太字で表記している。 1)この解析では PHQ-9 総得点から自殺もしくは自傷念慮の項目を除いて解析を行った。2)それぞれの変数ごとに、自殺念慮・自殺企図の予測精度を計算した。

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%)。

考察

本研究において我々は、人格傾向つまり高い損害回避、低い自己志向、低い協調が、幼少期ストレスつまり性的虐待とネグレクトと、PHQ-9 総得点を媒介していること、また、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、PHQ-9 総得点を介さないものであることを示した。上記の結果について以下に考察する。

1） 統合失調症において幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を人格傾向が媒介する効果について

本研究では、人格傾向つまり高い損害回避、低い自己志向、低い協調は、幼少期ストレスつまり性的虐待とネグレクトと、抑うつ症状の重症度を媒介していることが示された。本研究の主たる目的は、統合失調症において、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を人格傾向が媒介するという我々の仮説を検討することであり、仮説どおりの結果が得られた。

本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始めての研究であり、この結果は共分散構造分析で”acceptable fit”とされた適合度を得たことで支持された。

しかし本研究は横断研究であり、因果関係について断定することはできない。本研究では幼少期ストレス、人格傾向、陽性・陰性・解体症状、抑うつ症状を同時に測定している。しかしながら、報告された幼少期ストレスが過去に実際に体験した出来事であり、人格傾向が過去に形成されたものである、といった時間的な前後関係を仮定した上でモデルを作成している。共分散構造分析による適合度の結果からは、データとその仮定のもとで形成したモデルの乖離は、許容できるものであったが、幼少期ストレスや人格傾向をあらかじめ測定した上で、陽性・陰性・解体症状、抑うつ症状を測定する、前向きの研究デザインで同様の結果が得られることを検証していく必要がある。

2) 統合失調症において幼少期ストレスと抑うつ症状の関係を媒介する人格傾向について

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。高い損害回避は悲観的・内気・易疲労的・怖がりといった性質、低い自己志向は、他罰的・消極的・他律的・要求が多いといった性質、低い協調は鈍感・自己中心的・執念深い・一貫性を欠くといった性質と記述される[26]。

高い損害回避、低い自己志向、低い協調は、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[42]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[23]と精神病のリスクが高い集団[43]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[23]、高い損害回避[23,44]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。

3) 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他疾患にあてはまる可能性について

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[16]、うつ病患者[15]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。今回の結果は、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、同じである可能性を示唆する。

また我々は、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との関係を媒介する可能性を除外するために、幼少期ストレスと抑うつ症状の関係への陽性・陰性・解体症状の媒介効果についても検討し

た。この媒介効果は有意な結果が得られず、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との関係を媒介する可能性は否定的と考えられた。このことは、退院後 10 年間フォローアップした前向き研究で示された、抑うつ症状は陽性・陰性・解体症状と独立して変動する症状であるという結果と一致している[45]。これらの検討からも、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る。

4) 幼少期ストレスが統合失調症の自殺念慮・自殺企図に与える影響について

本研究では、幼少期ストレスが統合失調症の自殺念慮・自殺企図に与える影響について検討することも目的とした。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が示された。

PHQ-9 総得点は、ネグレクトよりも、自殺念慮・自殺企図に対して大きな予測精度を示した。この結果は、抑うつ症状が自殺念慮・自殺企図の最も強い予測因子の一つであることを示した過去の研究[41,46,47]と一致する。

一方、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[41]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[41]。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) 本研究の問題点

本研究には幾つかの問題点がある。

一つは、本研究における幼少期ストレスの評価が、自己報告に基づく評価であることである。調査時の精神病症状や recall bias が評価に影響を与える可能性がある。その点について調べた過去の研究としては、現在の精神病症状の重症度は、自己報告された幼少期ストレスの程度と関連を認めなかったという研究[48]がある一方、統合失調症患者は、医療者に幼少期ストレスを過小に報告する[24]という研究も存在する。過去には、患者本人以外の独立した情報源によって幼少期ストレスを評価した研究[49,50]や前向きに観察した研究[51]も存在する。幼少期ストレスと人格傾向が抑うつ症状に与える影響を検証するためには、前向きで独立した情報源から幼少期ストレスを評価するデザインで研究を行う必要がある。

二つ目には、本研究の参加者が、主に慢性期の統合失調症患者であることである。このことは、本研究の知見を初回エピソード統合失調症患者や、精神病リスク患者へ一般化することを困難にする。今後、それらの患者を対象に同様の検討を行うことが必要である。

三つ目には、自殺念慮・自殺企図の定義についてである。本研究では、自殺念慮・自殺企図をまとめて定義した。先行研究によれば、自殺念慮と自殺企図は異なる危険因子があることも報告されており[52]、統合失調症の自殺の問題に関して詳細に検討するためには、両者を区別して検討する必要がある。この点は今後の課題である。

総括および結論

本研究全体から得られた新知見

本研究において我々は、二つの主要かつ新たな知見を得た。

1）統合失調症において、人格傾向つまり高い損害回避、低い自己志向、低い協調が、幼少期ストレスつまり性的虐待とネグレクトと、抑うつ症状の重症度の関係を媒介していた。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。

2）統合失調症において、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が示された。この研究は、我々の知る限り、統合失調症患者において幼少期ストレスが抑うつ症状と独立した自殺念慮・自殺企図の危険因子であることを示した初めての研究である。

新知見の意義

我々の仮説どおり、統合失調症において、人格傾向つまり高い損害回避、低い自己志向、低い協調が、幼少期ストレスつまり性的虐待とネグレクトと、抑うつ症状の重症度の関係を媒介していた。この知見は、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、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、本研究は、統合失調症において、ネグレクトが有意に自殺念慮・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を示した。この知見から、幼少期ストレスは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。

本研究から今後どのような研究が展開されうるか

統合失調症の治療において、高率に存在する抑うつ症状は重要な課題である。本研究では幼少期のストレスが人格傾向を介して現在の抑うつ症状に大きな影響を及ぼすことを示したが、幼少期ストレスが現在の抑うつ症状に与える影響を明らかにするために、さらなる検討が必要である。本研究では媒介因子として人格傾向と陽性・陰性・解体症状を検討したが、幼少期ストレスは、脳の構造変化[53]、腸内環境[54]や慢性炎症[55]を介して現在の症状に影響を及ぼしているとの報告があり、MRI、DTI、DKI などの構造画像、腸内細菌叢、炎症性サイトカイン・ケモカインなども測定し、多角的に検討していくことが重要と考えられる。

また、抑うつ症状と同様、高率に起こる自殺は大きな問題である。本研究では幼少期のストレスが抑うつ症状と独立して自殺念慮・自殺企図に影響を及ぼすことを示したが、幼少期ストレスは認知機能障害を介して自殺に影響するという報告[52]もあり、事象関連電位や認知機能検査などの神経生理学的な検査を組み合わせて、幼少期ストレスが自殺に与える影響を検討していく必要もある。

今後の課題

本研究では主に統合失調症の慢性期の患者を対象としたが、幼少期ストレスが統合失調症の症状に与える影響は、病前、病初期でまた不明な点が多い。今後は、統合失調症の初発エピソードの患者や、統合失調症の前駆期の患者を対象として同様の検討を行うことが必須と考える。その際に、前向きの研究デザインで独立した情報源から幼少期ストレスを評価する方法で研究を行う必要がある。これらの検討を通し、幼少期ストレスが統合失調症の症状に与える影響を解明することが、今後の重要な課題と考える。

謝辞

本研究の研究計画作成、研究手法習得および遂行にあたり、ご指導頂いた東京医科大学教授の井上猛先生、並びに精神医学分野助教の橋本直樹先生をはじめ、精神医学分野のスタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。またCATSの使用を許可していただいた静岡大学人文社会科学部教授の田辺肇先生、統計学的手法についてご教示いただきました北海道大学公共政策大学院の鈴川晶夫先生に深く感謝申し上げます。

最後になりますが、私の迷走を重ねた大学院生としての研究生活を温かく支えて下さり、論文作成についても示唆に富んだご助言を下さいました北海道大学大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野の久住一郎教授に厚く御礼申し上げます。

引用文献

1 van Os, J., Kenis, G. & Rutten, B. P. The environment and schizophrenia. *Nature* 468, 203-212 (2010).

2 McGrath, J., Saha, S., Chant, D. & Welham, J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67-76 (2008).

3 Gejman, P. V., Sanders, A. R. & Duan, J. The role of genetics in the etiology of schizophrenia. *Psychiatr. Clin. North Am.* 33, 35-66 (2010).

4 Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieverse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J. & Bentall, R. P. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr. Bull.* 38, 661-671 (2012).

5 Li, M., D'Arcy, C. & Meng, X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review, meta-analysis, and proportional attributable fractions. *Psychol. Med.* 46, 717-730 (2016).

6 Marangoni, C., Hernandez, M. & Faedda, G. L. The role of environmental exposures as risk factors for bipolar disorder: A systematic review of longitudinal studies. *J. Affect. Disord.* 193, 165-174 (2016).

7 Daniel, J. Z., Hickman, M., Macleod, J., Wiles, N., Lingford-Hughes, A., Farrell, M., Araya, R., Skapinakis, P., Haynes, J. & Lewis, G. Is socioeconomic status in early life associated with drug use? A systematic review of the evidence. *Drug Alcohol Rev* 28, 142-153 (2009).

8 Brewin, C. R., Andrews, B. & Valentine, J. D. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J. Consult. Clin. Psychol.* 68, 748-766 (2000).

9 Perna, G., Vanni, G., Di Chiaro, N. V., Cavedini, P. & Caldirola, D. Childhood trauma, temperament, and character in subjects with major depressive disorder and bipolar disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.* 202, 695-698 (2014).

10 Spinhoven, P., Elzinga, B. M., Van Hemert, A. M., de Rooij, M. & Penninx, B. W. Childhood maltreatment, maladaptive personality types and level and course of psychological distress: A six-year longitudinal study. *J. Affect. Disord.* 191, 100-108 (2016).

11 Toda, H., Inoue, T., Tsunoda, T., Nakai, Y., Tanichi, M., Tanaka, T., Hashimoto, N.,

Nakato, Y., Nakagawa, S., Kitaichi, Y., Mitsui, N., Boku, S., Tanabe, H., Nibuya, M., Yoshino, A. & Kusumi, I. The structural equation analysis of childhood abuse, adult stressful life events, and temperaments in major depressive disorders and their influence on refractoriness. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 2079-2090 (2015).

12 Evren, C., Ozcetinkaya, S., Ulku, M., Cagil, D., Gokalp, P., Cetin, T. & Yigiter, S. Relationship of defense styles with history of childhood trauma and personality in heroin dependent inpatients. *Psychiatry Res.* 200, 728-733 (2012).

13 Hicks, B. M., Johnson, W., Durbin, C. E., Blonigen, D. M., Iacono, W. G. & McGue, M. Delineating selection and mediation effects among childhood personality and environmental risk factors in the development of adolescent substance abuse. *J. Abnorm. Child Psychol.* 42, 845-859 (2014).

14 Stevanovic, A., Franciskovic, T. & Vermetten, E. Relationship of early-life trauma, war-related trauma, personality traits, and PTSD symptom severity: a retrospective study on female civilian victims of war. *Eur J Psychotraumatol* 7, 30964 (2016).

15 Toda, H., Inoue, T., Tsunoda, T., Nakai, Y., Tanichi, M., Tanaka, T., Hashimoto, N., Takaesu, Y., Nakagawa, S., Kitaichi, Y., Boku, S., Tanabe, H., Nibuya, M., Yoshino, A. & Kusumi, I. Affective temperaments play an important role in the relationship between childhood abuse and depressive symptoms in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* 236, 142-147 (2016).

16 Nakai, Y., Inoue, T., Toda, H., Toyomaki, A., Nakato, Y., Nakagawa, S., Kitaichi, Y., Kameyama, R., Hayashishita, Y., Wakatsuki, Y., Oba, K., Tanabe, H. & Kusumi, I. The influence of childhood abuse, adult stressful life events and temperaments on depressive symptoms in the nonclinical general adult population. *J. Affect. Disord.* 158, 101-107 (2014).

17 van Nierop, M., Viechtbauer, W., Gunther, N., van Zelst, C., de Graaf, R., Ten Have, M., van Dorsselaer, S., Bak, M., Genetic, R., investigators, O. U. o. P. & van Winkel, R. Childhood trauma is associated with a specific admixture of affective, anxiety, and psychosis symptoms cutting across traditional diagnostic boundaries. *Psychol. Med.* 45, 1277-1288 (2015).

18 Conley, R. R., Ascher-Svanum, H., Zhu, B., Faries, D. E. & Kinon, B. J. The burden of depressive symptoms in the long-term treatment of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 90, 186-197 (2007).

19 DeRosse, P., Nitzburg, G. C., Kompancaril, B. & Malhotra, A. K. The relation between childhood maltreatment and psychosis in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls. *Schizophr. Res.* 155, 66-71 (2014).

20 Schenkel, L. S., Spaulding, W. D., DiLillo, D. & Silverstein, S. M. Histories of childhood maltreatment in schizophrenia: relationships with premorbid functioning, symptomatology, and cognitive deficits. *Schizophr. Res.* 76, 273-286 (2005).

21 Bebbington, P., Jonas, S., Kuipers, E., King, M., Cooper, C., Brugha, T., Meltzer, H., McManus, S. & Jenkins, R. Childhood sexual abuse and psychosis: data from a cross-sectional national psychiatric survey in England. *Br. J. Psychiatry* 199, 29-37 (2011).

22 Lysaker, P. H., Bell, M. D., Kaplan, E., Greig, T. C. & Bryson, G. J. Personality and psychopathology in schizophrenia: the association between personality traits and symptoms. *Psychiatry* 62, 36-48 (1999).

23 Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., Fukumoto, M., Yamamori, H., Iwase, M., Kazui, H. & Takeda, M. Personality traits and schizophrenia: evidence from a case-control study and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 198, 7-11 (2012).

24 Read, J., van Os, J., Morrison, A. P. & Ross, C. A. Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 330-350 (2005).

25 Mueser, K. T., McHugo, G. J. & Curran, P. J. Factor Structure of the Brief Psychiatric Rating Scale in Schizophrenia. *Psychol. Assess.* 9, 196-204 (1997).

26 Cloninger, C. R., Svrakic, D. M. & Przybeck, T. R. A psychobiological model of temperament and character. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 975-990 (1993).

27 Saha, S., Chant, D. & McGrath, J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 1123-1131 (2007).

28 Shah, S., Mackinnon, A., Galletly, C., Carr, V., McGrath, J. J., Stain, H. J., Castle, D., Harvey, C., Sweeney, S. & Morgan, V. A. Prevalence and impact of childhood abuse in people with a psychotic illness. Data from the second Australian National Survey of Psychosis. *Schizophr. Res.* 159, 20-26 (2014).

29 Sanders, B. & Becker-Lausen, E. The measurement of psychological maltreatment: early data on the Child Abuse and Trauma Scale. *Child Abuse Negl.* 19, 315-323 (1995).

30 Kijima, N., Tanaka, E., Suzuki, N., Higuchi, H. & Kitamura, T. Reliability and validity of the Japanese version of the Temperament and Character Inventory. *Psychol. Rep.* 86, 1050-1058 (2000).

31 Muramatsu, K., Miyaoka, H., Kamijima, K., Muramatsu, Y., Yoshida, M., Otsubo, T. & Gejyo, F. The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol. Rep.* 101, 952-960 (2007).

32 Spitzer, R. L., Kroenke, K. & Williams, J. B. Validation and utility of a self-report

version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. *JAMA* 282, 1737-1744 (1999).

33 Overall, J. E. & Beller, S. A. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) in geropsychiatric research: I. Factor structure on an inpatient unit. *J. Gerontol.* 39, 187-193 (1984).

34 Read, J. & Argyle, N. Hallucinations, delusions, and thought disorder among adult psychiatric inpatients with a history of child abuse. *Psychiatr. Serv.* 50, 1467-1472 (1999).

35 Liberman, R. P., Kopelowicz, A., Ventura, J. & Gutkind, D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *International Review of Psychiatry* 14, 256-272 (2002).

36 Kay, S. R. Positive-negative symptom assessment in schizophrenia: psychometric issues and scale comparison. *Psychiatr. Q.* 61, 163-178 (1990).

37 R Development Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*, <http://www. R-project.org/> (2015).

38 Schermelleh-Engel, K., Moosbrugger, H. & Muller, H. Evaluating the Fit of structural Equation Models: Tests of Significance and Descriptive Goodness-of-Fit Measures. *Methods of Psychological Reserch Online* 8, 23-74 (2003).

39 Kline, R. B. *Principles and practice of structural equation modeling*. Fourth edition. edn, (2016).

40 Preacher, K. J. & Kelley, K. Effect size measures for mediation models: quantitative strategies for communicating indirect effects. *Psychol. Methods* 16, 93-115 (2011).

41 Cohen, C. I., Abdallah, C. G. & Diwan, S. Suicide attempts and associated factors in older adults with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 119, 253-257 (2010).

42 de Carvalho, H. W., Pereira, R., Frozi, J., Bisol, L. W., Ottoni, G. L. & Lara, D. R. Childhood trauma is associated with maladaptive personality traits. *Child Abuse Negl.* 44, 18-25 (2015).

43 Fresan, A., Leon-Ortiz, P., Robles-Garcia, R., Azcarraga, M., Guizar, D., Reyes-Madrigal, F., Tovilla-Zarate, C. A. & de la Fuente-Sandoval, C. Personality features in ultra-high risk for psychosis: a comparative study with schizophrenia and control subjects using the Temperament and Character Inventory-Revised (TCI-R). *J. Psychiatr. Res.* 61, 168-173 (2015).

44 Aukst-Margetic, B., Jaksic, N., Boricevic Marsanic, V. & Jakovljevic, M. Harm avoidance moderates the relationship between internalized stigma and depressive symptoms in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 219, 92-94 (2014).

45 Marengo, J., Harrow, M., Herbener, E. S. & Sands, J. A prospective longitudinal 10-year study of schizophrenia's three major factors and depression. *Psychiatry Res.* 97, 61-77 (2000).

46 Gupta, S., Black, D. W., Arndt, S., Hubbard, W. C. & Andreasen, N. C. Factors associated with suicide attempts among patients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 49, 1353-1355 (1998).

47 Hawton, K., Sutton, L., Haw, C., Sinclair, J. & Deeks, J. J. Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors. *Br. J. Psychiatry* 187, 9-20 (2005).

48 Fisher, H. L., Craig, T. K., Fearon, P., Morgan, K., Dazzan, P., Lappin, J., Hutchinson, G., Doody, G. A., Jones, P. B., McGuffin, P., Murray, R. M., Leff, J. & Morgan, C. Reliability and comparability of psychosis patients' retrospective reports of childhood abuse. *Schizophr. Bull.* 37, 546-553 (2011).

49 Arseneault, L., Cannon, M., Fisher, H. L., Polanczyk, G., Moffitt, T. E. & Caspi, A. Childhood trauma and children's emerging psychotic symptoms: A genetically sensitive longitudinal cohort study. *Am. J. Psychiatry* 168, 65-72 (2011).

50 Elklit, A. & Shevlin, M. Female sexual victimization predicts psychosis: a case-control study based on the Danish Registry System. *Schizophr. Bull.* 37, 1305-1310 (2011).

51 Schreier, A., Wolke, D., Thomas, K., Horwood, J., Hollis, C., Gunnell, D., Lewis, G., Thompson, A., Zammit, S., Duffy, L., Salvi, G. & Harrison, G. Prospective study of peer victimization in childhood and psychotic symptoms in a nonclinical population at age 12 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 527-536 (2009).

52 Turecki, G. & Brent, D. A. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet* 387, 1227-1239 (2016).

53 Cancel, A., Comte, M., Truillet, R., Boukezzi, S., Rousseau, P. F., Zendjidjian, X. Y., Sage, T., Lazerges, P. E., Guedj, E., Khalfa, S., Azorin, J. M., Blin, O. & Fakra, E. Childhood neglect predicts disorganization in schizophrenia through grey matter decrease in dorsolateral prefrontal cortex. *Acta Psychiatr. Scand.* 132, 244-256 (2015).

54 O'Mahony, S. M., Clarke, G., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle? *Neuroscience* (2015).

55 Haroon, E., Raison, C. L. & Miller, A. H. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 37, 137-162 (2012).