

令和元年9月6日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10240

研究課題名（和文）簡便な認知機能評価による早期精神病の転帰予測研究

研究課題名（英文）Predictive value of cognitive assessment on outcome among individuals with early psychosis

研究代表者

大室 則幸（OHMURO, NORIYUKI）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：60632601

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ベースラインの認知機能が、初回エピソード精神病（FEP: first-episode psychosis）や精神病発症リスク状態（ARMS (at-risk mental state)）の転帰を予測するかを検討した。ベースラインの認知機能は統合失調症認知機能簡易評価尺度にて評価した。転帰を評価するため、陽性陰性症状尺度、機能の全体的評定尺度、社会機能尺度日本語版による評価を、ベースライン時、半年後、1年後に行った。縦断的な評価を完了できたのが、ARMS群5名、FEP群1名と少なかつたため、記述的に結果を報告した。現時点ではベースライン時の認知機能と転帰との間の関連は指摘されなかつた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

初回エピソード精神病（FEP: first-episode psychosis）や精神病発症リスク状態（ARMS (at-risk mental state)）などの精神病早期段階において、どのような因子が転帰を予測するのかに関心が集まっている。本研究は、初診に近い段階における認知機能が転帰を予測するかどうかを検討するために行われたが、研究期間内にリクルートされた参加者数が少なく、縦断経過を観察できたのもそのうちの少数にとどまったため、転帰予測性を統計的に検討するには、サンプル数が少なすぎ、本研究は、現時点では意義が乏しいと言わざるをえず、もっと多くの例数によって検討される必要がある。

研究成果の概要（英文）：Whether cognitive performance at baseline predict outcome for individuals with FEP (first-episode psychosis) and ARMS (at-risk mental state) was examined in this study. Cognitive performance was assessed with Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia at baseline. For outcome measures, clinical symptoms were assessed with Positive and Negative Syndrome Scale, global function was with The Global Assessment of Functioning, and social function was with Social Functioning Scale Japanese Version at baseline, six month later, and one year later. Since only five participants for ARMS group and one for FEP were able to be assessed at baseline and follow-up, only descriptive data were shown without statistical analysis. At the end of this study, the results did not support any relationship between baseline cognitive performance and indices for outcome among these groups, which should be confirmed with larger samples.

研究分野：精神病性障害における認知機能障害について

キーワード：精神病発症リスク状態 ARMS 早期精神病 認知機能 神経心理学 転帰予測

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ここ 20 年ほどで、精神病エピソードを生涯で初めて経験する初回エピソード精神病 (FEP: first-episode psychosis) や、精神病発症リスクが高まった状態である ARMS (at-risk mental state) の病態や介入についての研究が急速に進行している。その中でも、これらの病態に対する転帰を予測する因子について高い関心が寄せられている。

例えば、臨床症状などに基づいて ARMS と判定された症例は、およそ 30%が将来、精神病を発症することが知られている (Fusar-Poli ら、2012)。一方で、精神病を発症しなかった者もさまざまな転帰をたどることが知られており、症状が消失し社会機能を回復する者もいれば、長期に症状が持続したり機能低下が持続したりする例も認められるなど、長期経過における個人差がきわめて大きい。このような異種性の高さは ARMS だけでなく、精神病顕在発症後の FEP においても認められている。FEP において標準的な薬物療法などの適切とされる介入を行ったとしても、精神病症状が完全に寛解する例もあれば、治療抵抗性を示す例や、再燃や再発を繰り返す例、長期に陰性症状が持続する例もあるなど、やはり機能転帰については個人差が大きいといわざるを得ない (Schubert ら、2015)。

一方で、本邦はもちろんのこと、海外の先進地域においても、これらの精神病早期段階にある者にむけた臨床サービスに対して、十分なマンパワーを投資するのは難しい状況にある。これらの病態に対して、専門的な評価を行ったり、必要なケースマネジメントや心理的な治療などを提供したりするためには、十分な経験を有する専門家の力や医療コストが多く必要とされる。それらの限られた資源を適切に配分するためにも、これらの症例における長期転帰を予測し、例えば転帰不良と予測される症例にはより集中的なケアを提供することなどが、臨床場面において重要であると考えられる。

そこで、これら早期精神病的転帰を予測する因子として、認知機能障害が有力な候補の一つと考えられている。認知機能に関しては、統合失調症において注意、記憶、処理速度、遂行機能などの幅広い領域において顕著に障害が認められ、その病態と深く関わっていると考えられている。また、慢性例のみならず、顕在発症直後、あるいは顕在発症前にも既に障害が存在することが明らかになっており、認知機能障害は、精神病の病態を表現するエンドフェノタイプであるという考えが浸透しつつある。これまでの研究からは、言語流暢性や言語性記憶の低下が FEP の不良な転帰と関連するという報告 (Schubert ら、2015) や、処理速度の低下が ARMS の不良な転帰と関連するという報告がある (Carrion ら、2013)。しかし、これらの研究結果は十分に再現された確実なものとなっていないとはいえず、ARMS と FEP において不良な転帰を予測する因子が共通なものかどうかとも明らかにはなっていない。また、認知機能の評価は、侵襲性が低く、PET 検査や脳 MRI 検査などの転帰予測性のあるとされる他の検査と比べれば利用しやすいという利点がある。

### 2. 研究の目的

本研究は、上記の学術的背景をもとに、ベースラインの認知機能が ARMS や FEP の転帰を予測するかを明らかにすることを目的として開始された。さらに、ベースラインの認知機能が ARMS や FEP の転帰を予測するとすれば、それは ARMS と FEP で共通の因子なのか、それとも異なる因子なのかを明らかにすることが当初の目的とされた。これらを明らかにするために、ロジスティック回帰モデルを用い、ARMS や FEP におけるベースラインの認知機能が、将来の転帰不良群と転帰良好群を見分けるのにどの程度寄与するのかを明らかにし、さらにベースラインの認知機能が、将来の症状や症状変化とどのように相関するのかを副次的解析にて明らかにするというのが当初の計画であった。

### 3. 研究の方法

当初の解析法は以下のように予定されていた。

東北大学病院精神科の早期精神病専門外来である SAFE クリニックにおいて、ARMS (精神病発症リスク状態) と判定された者、初回エピソード精神病 (FEP) と診断された者 16 ~ 35 歳の患者について、ベースライン時点における認知機能評価の成績が、6 ヶ月後および 12 ヶ月後の転帰を予測する因子になるかどうかについて、ロジスティック回帰分析を用いて解析を行う。さらに、ベースラインにおいて ARMS 群と FEP 群において認められる認知機能障害が、6 ヶ月後および 12 ヶ月後の臨床指標や、その縦断変化と相関が認められるかどうかについて副次的解析を行う。認知機能評価は、タブレット型コンピューターをベースとした短時間で検者を必要としない神経認知バッテリーである PSYCOG を用いて行う。

しかし、研究開始後、計画に修正が必要となった。第一に、使用予定であった神経認知バッテリーである PSYCOG について、最終的に提供元から使用許可を得ることができなかった。このため、以下のように当初の予定と異なる神経認知バッテリーを用いて評価を行った。第二に、ロジスティック解析や相関解析を行うのに十分な参加者をリクルートすることができず、脱落のために縦断解析をするのに必要な例数を得ることができなかった。このため、解析は、当初の予定を変更し、記述的にデータのまとめを行った。

#### 【対象】

ARMS 群：ARMS の包括的評価 (CAARMS) 日本語版により ARMS と判定された 16 ~ 35 歳の者

FEP 群：DSM-5 の基準により精神病性障害と診断され、発症から 5 年未満でかつ、精神病エピソードの再発が認められていない 16～35 歳の者

ARMS 群、FEP 群とも、器質性の神経疾患や重篤な身体疾患の既往のある場合、明らかな知的能力障害のある場合は除外する。過去・および現在の薬物治療内容については除外基準に含めない。

リクルート期間：2016 年 4 月から 2018 年 3 月まで

ARMS 群および FEP 群とも、東北大学病院精神科の早期精神病専門外来である SAFE クリニックにおいて診療を開始された者を対象とし、以下の評価を行った。

- ・ベースライン評価（初診後 1 カ月以内）：認知機能評価、臨床評価
- ・縦断評価（初診後 6 ヶ月後および 12 ヶ月後）：臨床評価

#### 【評価】

〔認知機能評価〕

統合失調症認知機能簡易評価尺度（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS）

統合失調症患者を対象として開発された包括的神経心理バッテリー課題であり、日本語版は Kaneda ら（2007）によって翻訳され、妥当性が確認されている。言語性記憶と学習、ワーキング・メモリ、運動速度、言語流暢性、注意と情報処理速度、遂行機能の 6 項目について評価がなされた。本研究においては、われわれが以前に行った研究（Ohmuro ら、2015）の健常者 30 人のデータを用いて標準化したスコアを Composite Z スコアとし、認知機能の指標とした。

〔臨床評価項目〕

陽性陰性症状尺度（Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS）

機能の全体的評定尺度（The Global Assessment of Functioning: GAF）

社会機能尺度日本語版（Social Functioning Scale Japanese Version: SFS-J）

#### 【倫理的配慮】

本研究は東北大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認に基づいて行われ、倫理的配慮の上、インフォームドコンセントが得られた者を対象に研究を行った。

#### 【診療の方針】

患者には、SAFE クリニックにて標準的に行われる治療が提供されるが、治療法は原則的に主治医の判断によって決められ、研究のための統制は行わなかった。ARMS 患者への診療としては、ケースマネジメント、認知行動療法などの心理療法、必要に応じた薬物療法が定期的な外来通院のもとで行われた。抗精神病薬に関しては、急速に精神病への移行が進んでいると考えられる例や、著しい焦燥感などのために鎮静が必要となる例などを除き、極力使用しない方針で行われた。FEP 患者への診療は、抗精神病薬を中心とした薬物療法に加え、ケースマネジメントを適宜行った。

#### 4. 研究成果

リクルート期間中に、ARMS の患者 9 名、FEP の患者 5 名が研究にリクルートされ、ベースライン時点での認知機能検査および臨床評価を受けた。ベースライン時点での認知機能および臨床評価について、表 1 に示す。

表 1 研究参加者のベースラインデータ

	ARMS 群	FEP 群
例数	9 名	5 名
性別	男性 5 名、女性 4 名	男性 1 名、女性 4 名
年齢	17.7 歳（SD 2.2 歳）	22.2 歳（SD 7.1 歳）
BACS Z スコア		
言語性記憶と学習	-1.43 (SD 1.25)	-1.58 (SD 1.54)
ワーキング・メモリ	-2.35 (SD 1.60)	-2.28 (SD 1.66)
運動機能	-0.84 (SD 1.55)	-1.10 (SD 0.91)
言語流暢性	-1.44 (SD 1.22)	-1.47 (SD 1.09)
注意と情報処理速度	-1.22 (SD 1.44)	-1.88 (SD 1.24)
遂行機能	-0.83 (SD 1.39)	-0.76 (SD 1.82)
総合 Z スコア	-2.57 (SD 1.61)	-2.87 (SD 2.17)
PANSS 陽性症状合計	13.9 (SD 4.2)	20.0 (SD 2.9)
PANSS 陰性症状合計	13.7 (SD 6.4)	14.6 (SD 1.7)

PANSS 総合精神病理合計	35.2 (SD 10.2)	37.6 (SD 8.0)
PANSS 合計	62.8 (SD 18.0)	72.2 (SD 10.8)
GAF	48.7 (SD 10.7)	46.2 (SD 11.7)
SFS 合計得点	96.6 (SD 24.4)	115.0 (SD 15.6)

リクルートされた対象者のうち、ARMS 群では 5 名が半年後まで、1 名が 1 年後の臨床評価を受けることができた。FEP 群では、1 名のみ、1 年後の臨床評価を行うことができた。他の者は、通院中断、転医などの理由により、縦断的な臨床評価を行うことができなかった。

縦断的な臨床評価を行うことができた症例は少ないため、個々の症例のベースライン時の認知機能評価と、縦断的な臨床指標の推移について、表 2 に示す。

表 2 縦断的な臨床評価を行った症例のデータ

症例 1	ベースライン時	1 年後	改善度 (+が改善)
群	ARMS		
性別	17.3 歳		
年齢	男性		
BACS Z スコア			
言語性記憶と学習	-1.67		
ワーキング・メモリ	-0.88		
運動機能	-1.99		
言語流暢性	-1.67		
注意と情報処理速度	-2.38		
遂行機能	-0.92		
総合 Z スコア	-2.75		
PANSS 陽性症状合計	11	12	-1
PANSS 陰性症状合計	12	8	+4
PANSS 総合精神病理合計	30	36	-6
PANSS 合計	53	56	-3
GAF	45	61	+16
SFS 合計得点	92	105	+13

症例 2	ベースライン時	半年後	改善度 (+が改善)
群	ARMS		
性別	女性		
年齢	16.3 歳		
BACS Z スコア			
言語性記憶と学習	-2.14		
ワーキング・メモリ	-3.60		
運動機能	-2.68		
言語流暢性	-2.97		
注意と情報処理速度	-3.17		
遂行機能	-1.20		
総合 Z スコア	-5.00		
PANSS 陽性症状合計	14	10	+4
PANSS 陰性症状合計	14	11	+3
PANSS 総合精神病理合計	35	27	+8
PANSS 合計	63	48	+15
GAF	31	50	+19
SFS 合計得点	83	85	+2

症例 3	ベースライン時	半年後	改善度 (+が改善)
群	ARMS		
性別	女性		
年齢	21.4 歳		
BACS Z スコア			
言語性記憶と学習	-0.11		
ワーキング・メモリ	-2.44		
運動機能	-0.42		

言語流暢性	-0.69		
注意と情報処理速度	-1.48		
遂行機能	-0.09		
総合Zスコア	-0.46		
PANSS 陽性症状合計	14	14	0
PANSS 陰性症状合計	9	7	+2
PANSS 総合精神病理合計	39	34	+5
PANSS 合計	62	55	+7
GAF	61	50	+11
SFS 合計得点	142	132	-10

症例 4	ベースライン時	半年後	改善度 (+が改善)
群	ARMS		
性別	女性		
年齢	16.9 歳		
BACS Zスコア			
言語性記憶と学習	-1.67		
ワーキング・メモリ	-0.88		
運動機能	-1.82		
言語流暢性	-0.58		
注意と情報処理速度	-0.18		
遂行機能	1.02		
総合Zスコア	-1.26		
PANSS 陽性症状合計	14	9	+5
PANSS 陰性症状合計	18	14	+4
PANSS 総合精神病理合計	38	43	-5
PANSS 合計	70	66	+4
GAF	41	41	0
SFS 合計得点	65	74	+9

症例 5	ベースライン時	半年後	改善度 (+が改善)
群	ARMS		
性別	16.7 歳		
年齢	女性		
BACS Zスコア			
言語性記憶と学習	0.35		
ワーキング・メモリ	0.29		
運動機能	-2.34		
言語流暢性	-1.13		
注意と情報処理速度	-0.18		
遂行機能	1.02		
総合Zスコア	-1.26		
PANSS 陽性症状合計	14	11	+3
PANSS 陰性症状合計	10	8	+2
PANSS 総合精神病理合計	35	27	+8
PANSS 合計	59	46	+13
GAF	55	55	0
SFS 合計得点	85	67	-18

症例 6	ベースライン時	1 年後	改善度 (+が改善)
群	FEP		
性別	女性		
年齢	16.9 歳		
BACS Zスコア			
言語性記憶と学習	-1.82		
ワーキング・メモリ	-3.99		
運動機能	-2.16		
言語流暢性	-2.86		
注意と情報処理速度	-3.88		
遂行機能	-2.87		

総合Zスコア	-5.58		
PANSS 陽性症状合計	25	19	+6
PANSS 陰性症状合計	16	11	+5
PANSS 総合精神病理合計	48	37	+11
PANSS 合計	89	67	+22
GAF	30	40	+10
SFS 合計得点	112	92	-20

## 考察

症例数が少なく、現時点では予備的なデータであり、今回の成果を直接国内外のデータと比較したり、臨床現場に応用したりできる段階にはない。ベースライン時の認知機能と症状や機能の変化について、関連性を示唆するような所見は得られなかったが、統計解析を行うには現時点ではサンプルサイズが小さすぎるため、さらに大きい例数によって確認される必要がある。

## 引用文献

Carrion RE, McLaughlin D, Goldberg TE, Auther AM, Olsen RH, Olvet DM, et al. Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(11):1133-42.

Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(3):220-9.

Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, Ishimoto Y, Numata S, Ohmori T. Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(6):602-9.

Ohmuro N, Matsumoto K, Katsura M, Obara C, Kikuchi T, Hamaie Y, et al. The association between cognitive deficits and depressive symptoms in at-risk mental state: a comparison with first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2015;162(1-3):67-73.

Schubert KO, Clark SR, Baune BT. The use of clinical and biological characteristics to predict outcome following First Episode Psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(1):24-35.

5. 主な発表論文等  
該当なし

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：松本 和紀

ローマ字氏名：MATSUMOTO Kazunori

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：40301056

研究分担者氏名：桂 雅宏

ローマ字氏名：KATSURA Masahiro

所属研究機関名：東北大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号(8桁)：50535151

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。