

令和 3 年 5 月 12 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10287

研究課題名(和文)新規陰性症状評価システムの構築と、陰性症状の生物学的基盤の探索

研究課題名(英文)Creating a novel assessment system of negative symptoms and exploring biological underpinnings of negative symptoms.

研究代表者

橋本 直樹 (Hashimoto, Naoki)

北海道大学・医学研究院・講師

研究者番号：40615895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：新規陰性症状評価尺度(BNSS)および、陽性症状陰性症状評価尺度(PANSS)の2つの評価尺度の日本語版について、信頼性、妥当性評価の研究を行った。BNSSについては、日本語版を作成して certificationを受けた。BNSS、PANSSの双方について、内的一貫性、外的妥当性、評価者間信頼性、再テスト信頼性のいずれも良好だった。また日本語版BNSSが2因子構造を持っていることが示された。また陰性症状を行動課題で評価する2つの行動課題(The Effort Based Decision Making 課題 と、The Reward Based Learning 課題)を作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症は100名に1人の病気である。しかし統合失調症の陰性症状には有効な治療法がなく、その寛解率は20%以下にとどまっている。統合失調症患者の社会機能低下にともなう経済的損失は2兆円との報告もある。統合失調症の陰性症状の治療法の開発と社会機能の改善は、臨床的、社会的に重要な課題である。日本語版PANSS、BNSSの信頼性、妥当性が示されることで、症状評価方法が確立されることは有効な陰性症状治療法開発のために重要なステップである。また陰性症状の生物学的な基盤の探求のためには、陰性症状の背景となる行動特性の評価方法が確立されたことも重要である。

研究成果の概要(英文)：We evaluate the reliability and validity of the Japanese versions of two new negative symptom rating scales, the Brief Negative Symptoms Scale (BNSS) and the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). For the BNSS, we newly developed the Japanese version with the permission of the original author, and received certification. For the PANSS, we used the Structured Clinical Interview for the PANSS (SCI-PANSS) and the Informant Questionnaire for the PANSS (Informant Questionnaire for the PANSS).

High internal consistency, external validity, inter-rater reliability, and retest reliability were shown for both the BNSS and PANSS. The results of the Japanese BNSS factor analysis indicated a two-factor structure. We also developed the behavioral tasks (The Effort Based Decision Making task and The Reward Based Learning task) which assess the behavioral base of negative symptoms. However, due to the coronavirus pandemic, we only obtained data from six subjects.

研究分野：統合失調症の臨床研究と基礎研究

キーワード：統合失調症 認知機能障害 陰性症状 脳画像

1. 研究開始当初の背景

統合失調症において、感情表出の貧困、発動性の低下を中心とする陰性症状は長期予後、生活の質の低下に大きく影響する一方、第二世代抗精神病薬は当初期待されたほどには効果がなく、信頼できる治療評価尺度の開発と、効果的な治療法の開発が求められている。米国ではThe Brief negative symptom scale (BNSS) という新規陰性症状評価尺度が生み出され、高い信頼性、妥当性を持つことが示された。そこで我々は、日本語版のBNSSを作成するとともに、その信頼性、妥当性を評価する研究を計画することにした。また統合失調症で最も汎用されている評価尺度であるThe Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS)についても、日本若手精神科医の会によって構造化面接、情報提供者質問紙まで含めた新規の日本語版が作成されたが、その信頼性、妥当性については残念ながら未評価のままである。また陰性症状に対する有効性の高い治療法を開発するためには、その背後にある生物学的な異常に対する理解が不可欠である。

現在有力視されているBarchらのモデルによれば、陰性症状の神経基盤は図1の様に図式化される。図1に示された目標表象の生成過程の障害は陰性症状の中核と思われるが、その理解のためにはBNSSに加えて、各過程を特定的に反映する行動課題の併用が必要となることが予想される。このような行動課題とBNSSの評価点を併用することで、被験者の生物学的異常を反映し、社会機能をより正確に予測する包括的な陰性症状評価システムに繋がると考えている。またBNSSの評価点および行動課題の成績と脳画像との相関を検討することで陰性症状の生物学的基盤について探索的に研究することが可能になると考えられる。

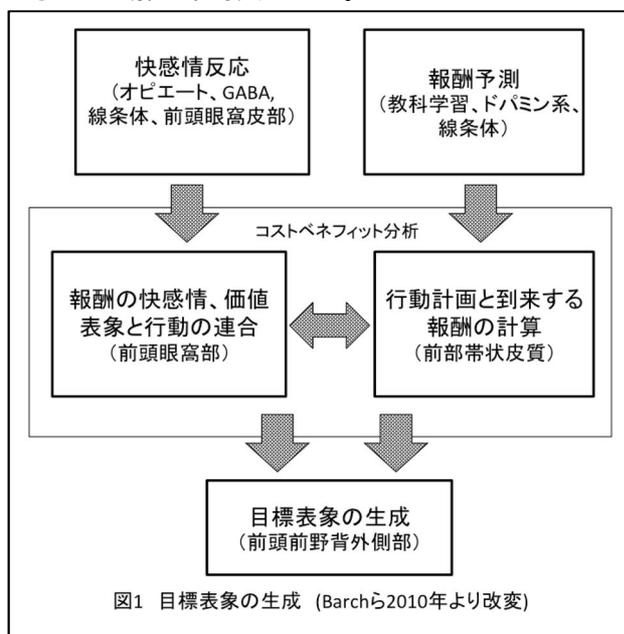


図1 目標表象の生成 (Barchら2010年より改変)

2. 研究の目的

統合失調症の新規陰性症状評価尺度であるThe Brief Negative Symptom Scale (BNSS)の日本語版を作成し、その信頼性、妥当性を評価する。同時に標準的な統合失調症の症状評価尺度であるPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)日本語版の信頼性、妥当性についても評価する。またBNSSでは評価しきれないと考えられる目標表象生成の過程について、特異的に反映する行動課題を実施する。症状評価と行動課題の組み合わせを包括的な陰性症状評価システムと位置づけ、それぞれがどの程度社会機能を予測するかを、重回帰分析を用いて確認する。加えて症状評価及び行動課題の成績と、MRIで測定される脳体積、白質線維走行、安静時機能的結合との相関を検討し、陰性症状に関わる生物学的基盤を探索的に研究する。

3. 研究の方法

(1) BNSSの日本語版を作成する：原著者からの許可を得て翻訳を作成し、業者によるバ

ックトランスレーションをへて、原著者に内容の確認を依頼する。

- (2) 20歳～50歳の統合失調症患者をリクルートする：北海道大学病院精神科神経科（当科）にて加療中の患者から、同意が得られたものをリクルートする。
- (3) BNSS、PANSS、SANS、SAPS、SLOFを用いた精神症状および社会機能評価を行う：BNSSとPANSSについてはその様子をビデオに録画する他、再現性確認のため一週間後に再度検査する。
- (4) 脳の体積、白質線維構造、安静時の機能的結合をMRIで評価する
- (5) 陰性症状と関係する行動特性を行動課題検査を用いて評価する：Barchらの目標表彰の生成モデルに従い、PC上で実行可能な行動課題を開発する。
- (6) (3)のデータからBNSSとPANSSの信頼性、妥当性を評価する：撮像したビデオを当科医師、実験助手により評価する。
- (7) (3)と(5)のデータから、BNSSと行動課題を用いて社会機能をどの程度予測できるかを評価する：BNSSの評価点と行動課題の成績を独立変数、SLOFで評価された社会機能を従属変数として重回帰分析を行い、それぞれがどのように社会機能を予測するかを評価する。
- (8) (3)、(4)、(5)のデータから、陰性症状の生物学的基盤を評価する：行動課題と陰性症状の関係は、双方の課題成績と陰性症状評価尺度の相関係数から評価する。臨床症状と脳MRIの関連の検討では、各脳画像について、BNSS、PANSSの総スコアおよびサブカテゴリー値と有意な相関を示す部位を探索的に検討する。

4. 研究成果

原著者のKirkpatrick教授からBNSSの日本語版の作成について許可を得て、1)英語版から日本語版への翻訳、2)日本語版から英語への翻訳(editage)に依頼、3)評価尺度の作成者であるKirkpatrick教授にback translationの内容を確認して頂き、BNSS日本語版のcertificationを得た。

その後、研究計画に従い、BNSSとThe Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)の信頼性妥当性評価を開始した。当初計画では、信頼性、妥当性評価と、陰性症状の生物学的な基盤の探索を同時に行う予定であったが、本学倫理委員会より信頼性妥当性評価を先行させるよう指示を受けたため、これに従った。

また10名の統合失調症患者から同意を得て、BNSSとPANSS、また外的妥当性の評価の基準となるSANS、SAPSという4つの評価尺度による評価を行い、その様子をビデオで撮影した。BNSS、PANSSについては、一週間後に再度評価を行い、その様子もビデオで撮影した。9名の患者のインタビュービデオに対して、11名の評価者が評価を行った。

BNSSについて、日本語版BNSSは、優れた内的整合性(Cronbach's $\alpha=0.95$)、評価者間信頼性(クラス内相関係数 $=0.97$)、およびテスト・リテスト信頼性($r=0.94$, $p<0.001$)を示した。また、SANS total scoreとの相関による収束的妥当性($r=0.87$, $p<0.001$)、SAPS total scoreとの相関による判別的妥当性($r=0.17$, $p=0.68$)も良好であった。主因子分析の結果、BNSSは2因子構造であった。

PANSSについて、日本語版PANSSは、優れた内部一貫性を示した(Cronbach's $\alpha = 0.89$)、評価者間信頼性(ICC = 0.97)、テスト・リテスト信頼性($r = 0.94$, $p<0.001$)に優れていた。となった(表1)。PANSS陽性症状とSAPSトータルスコアの相関は($r = 0.78$, $p<0.001$)、SANSトータルスコア($r = 0.39$, $p = 0.001$)とPANSS陽性症状の相関、およびまた、PANSS陰性症状とSANSの

相関 ($r = 0.81$, $p < 0.001$)、SAPS ($r = 0.24$, $p = 0.232$) との相関関係から、収束的・弁別的妥当性が高いことがわかった。

一方で、BNSSと同時に行動課題を用いた評価、MRIを用いた評価を実施する研究について、BNSSの信頼性、妥当性が証明されたことを受けて、当院の自主臨床研究審査委員会に申請を行い、承認を得た。行動課題については、Barchらのモデルに従い、以下の2つの行動課題をPC上で実施するプログラムを作成した。

(1) The Effort Based Decision Making (EBDM)task : ノートPCを用いて画面に刺激を呈示し、低負荷・低報酬条件 (利き手人差し指でボタン押しさせる) か高負荷・高報酬条件 (非利き手小指でボタン押しさせる) を選択し、指示された指でボタンを連打させる課題を行う。高負荷・高報酬条件を選択する頻度からコストベネフィット分析を評価する。

(2) The Reward Based Learning (RBL)task : ノートPCを用いて画面に、それぞれ異なる報酬確率を持つ6つの図形をペアにして2つずつ呈示し、いずれかの図形を選択させる。被験者にはペアを固定した第1段階でそれぞれの図形の報酬確率を学習させ、ペアが偽ランダムとなる第二段階を行うことで報酬強度と刺激図形との連合に関する強化学習を評価する。

この後に、BNSS、行動課題、MRIを同一被験者に対して行い、陰性症状の脳基盤を評価する研究を行う予定であったが、コロナ禍における研究目的での検査実施の困難などから、6名の被験者データを得たに止まり、解析には至らなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hashimoto Naoki, Toyomaki Atsuhito, Oka Matsuhiko, Takanobu Keisuke, Okubo Ryo, Narita Hisashi, Kitagawa Kan, Udo Niki, Maeda Tamaki, Watanabe Shinya, Oyanagi Yuka, Miyazaki Akane, Ito Koki, Kusumi Ichiro	4. 巻 Volume 15
2. 論文標題 Pilot Validation Study of the Japanese Translation of the Brief Negative Symptoms Scale (BNSS)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuropsychiatric Disease and Treatment	6. 最初と最後の頁 3511～3518
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S237449	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hashimoto, N. Takahashi, K. Fujisawa, D. Aoyama, K. Nakagawa, A. Okamura, N. Toyomaki, A. Oka, M. Takanobu, K. Okubo, R. Narita, H. Kitagawa, K. Udo, N. Maeda, T. Watanabe, S. Oyanagi, Y. Miyazaki, A. Ito, K. Kusumi, I.	4. 巻 54
2. 論文標題 A pilot validation study of the Japanese translation of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Psychiatry	6. 最初と最後の頁 102110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ajp.2020.102210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本直樹、岡松彦、高信径介、成田尚、北川寛、宇土仁木、渡辺晋也、大柳有加、宮崎茜、伊藤侯輝、久住一郎
2. 発表標題 日本語版BNSSの信頼性、妥当性評価
3. 学会等名 第14回日本統合失調症学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本直樹、岡松彦、高信径介、成田尚、北川寛、宇土仁木、渡辺晋也、大柳有加、宮崎茜、伊藤侯輝、久住一郎
2. 発表標題 日本語版PANSSの信頼性、妥当性評価
3. 学会等名 第115回日本精神神経学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------