

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591336
 研究課題名（和文） 早期介入に向けた早期精神病の病相特異的病態の解明：脳構造、認知機能、症候学の検討
 研究課題名（英文） A clinical study to elucidate phase specific abnormalities in early psychosis: evaluation of brain structure, cognitive function, and symptomatology
 研究代表者
 松本 和紀（MATSUMOTO KAZUNORI）
 東北大学・病院・講師
 研究者番号：40301056

研究成果の概要：統合失調症などの精神病では、早期発見・早期治療が大切であると考えられている。本研究では、精神病に罹病する危険性が高いアットリスク精神状態の病態解明と臨床的指標の開発のために、詳細な症状評価、脳 MRI、脳血流量変化の測定、認知機能検査を実施した。結果、アットリスク精神状態では、特徴的な精神症状を示し、左側頭葉に脳体積減少を認め、前頭葉機能低下を示唆する脳血流量の低下や認知機能低下が認められた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：統合失調症、早期介入、前駆期、脳構造

1. 研究開始当初の背景

精神科領域における早期発見と早期介入の重要性は、最近になり非常に注目されるようになってきている。しかし、研究開始時においては、国内において精神病罹病危険群である at-risk mental state (ARMS)を対象にした研究は報告されておらず、また、その概念についても少しずつ国内で紹介され始めてきた段階にあった。一方、国際的には、ARMS を対象にした研究は最先端の研究と位置づけられ、新たな知見が多く発表されている状況にあり、国内の状況と

の間には大きな開きがあった。

精神病の危険状態については、未だに精神症状による評価に依拠しているのが現状である。しかし、早期発見と早期治療にもとづいた医療を発展させるためには、特徴的な精神症状をとらえるための詳細な症状評価に加えて、病態を反映する生物学的な客観的指標が必要であると考えられていた。

東北大学病院精神科では、国内初の ARMS 専門外来が開設され、臨床サービスが徐々に定着し、研究に

必要な人員や機器が整いつつある状況にあった。そこで、MRI や NIRS などを用いた国際レベルでの研究をスタートさせるために本研究が開始された。

2. 研究の目的

本研究は、早期精神病に対して適切な早期介入を行うために、早期精神の病相特異的な病態を明らかにしていくことを目的とした。方法論としては、症候学（日本語版アットリスク精神状態の包括評価；CAARMS-J）、神経画像（構造 MRI 体積）、神経生理学（NIRS）、認知心理学を組み合わせ患者からの情報を多面的に収集し、経過や予後予測、治療サービスに役立つ因子を同定することであった。本研究は今後の長期追跡研究のための予備的な段階として位置づけられ、最終的には病相特異的な病態にもとづいた指標を利用して、精神病性障害をもつ若者に有効な早期介入を行い、発症予防や重症化の予防を含めた長期的な予後の改善に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

対象：被検者は東北大学病院精神科に通院中あるいは入院中の患者から集められ、書面によりインフォームド・コンセントの得られた者を対象とした。年齢 18～35 才で、アットリスク精神状態の患者（アットリスク精神状態の包括評価 CAARMS の基準により診断）、発症5年以内の統合失調症患者（DSM-IV の精神病性障害の基準により診断）。また、健常対照者が別に集められた。

方法：下記のそれぞれの評価法を被検者に施行した。

(1) 症候学：陽性陰性症状評価尺度（PANSS）、アットリスク精神状態の包括評価（CAARMS）、機能の全体的評定尺度（GAF）等を施行。

(2) 構造 MRI：東北大学病院東病棟地下1階の Philips 社製の MRI を用い、T1（3D FEE）撮像を行い、画像解析ソフト・統計解析ソフトにより解析した。

(3) 近赤外線スペクトロスコーピー（NIRS）：東北大学病院精神科脳波室にある既存の装置を使用し、言語性流暢課題などの認知課題遂行中の血流を測定し

た。

(4) 認知課題：実行機能（ウイスコンシン・カード・ソーティング・テスト）、言語性記憶、視空間機能などを評価する認知機能バッテリーを施行した。

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を得ており、ヘルシンキ宣言を遵守して施行された。

4. 研究成果

(1) 症候学的な検討

CAARMS を用いて、ARMS の基準である UHR（超ハイリスク）基準によって ARMS、初回精神病、その他の精神障害の 3 群に分類し、症候学的な比較を行った（表 1）。3 つの診断群における PANSS 陽性症状得点は 3 群間に違いが認められ、下位検定では、ARMS 群はその他の群よりも有意に高かった（ $p < .001$ ）。初回精神病群は、ARMS 群よりも高い得点を示したが、その差は有意には至らなかった（ $p = .033$ ）。PANSS の陰性症状、一般精神病理得点についても 3 群間で有意差が認められた。下位検定の結果、陰性症状は、初回精神病群において、ARMS 群（ $p = .002$ ）、その他の群（ $p = .002$ ）よりも有意に高得点であった。一般精神病理得点は、ARMS 群と初回精神病群において、その他の群よりも有意に高得点であった（それぞれ、 $p = .001$ 、 $p = .015$ ）。

Huber の基底症状については、3 群間で有意差が見られたのは 7 項目中、主観的認知障害と主観的体感障害の 2 項目であった。主観的認知障害は初回精神病群でその他の群よりも有意に高かった（ $p < .001$ ）。初回精神病群は ARMS 群よりも高得点で、ARMS 群ではその他の群よりも高得点であったが、統計学的にはそれぞれ有意には達しなかった（ $p = 0.030$ 、 $p = 0.039$ ）。主観的体感障害では、精神病及び ARMS 群はその他の群よりも有意に高得点であった（ $p = .013$ 、 $p = .004$ ）が、初回精神病群と ARMS 群間で有意差は検出されなかった（ $p = .287$ ）。この結果から、ARMS 群の臨床像は、精神病を発症した群に類似しており、それ以外の精神障害群とは異なる性質をもつものであることがわかった。特に、CAARMS-J で評価された主観的認知障害と主観的体感障害は、ARMS での得点が高く、鑑別診断として役立つ。

つ可能性がある。

表1

	ARMS (N=31)	精神病 (N=10)	その他 (N=20)	統計的検定	P	Post hoc test
年齢 平均 (SD)	20.3(4.6)	19.3(4.9)	20.8(4.2)	$\chi^2=1.32$	0.516	
性 (男:女)	11:20	3:07	9:11			
GAF 平均 (SD)	47.7(6.6)	36.4(8.7)	49.6(9.0)	$\chi^2=12.98$.002**	その他 = ARMS > 精神病
PANSS カテ ゴリースコア						
陽性症状	15.5(3.8)	18.5(3.8)	10.8(2.5)	$\chi^2=25.55$	<.001**	精神病= ARMS > その他
陰性症状	14.5(4.6)	19.0(3.2)	13.8(4.4)	$\chi^2=10.53$.005**	精神病> ARMS = その他
一般精神病理	38.8(9.2)	37.5(7.3)	30.8(5.1)	$\chi^2=11.89$.003**	精神病= ARMS > その他
CAARMS-J						
陽性症状						
思考内容の障害	3.8(1.3)	4.9(1.1)	1.3(0.8)	$\chi^2=37.56$	<.001**	精神病=ARMS > その他
知覚的な異常	2.8(1.7)	4.8(1.5)	1.2(1.0)	$\chi^2=24.80$	<.001**	精神病> ARMS > その他
解体した会話	2.2(1.2)	3.3(1.3)	1.1(1.0)	$\chi^2=18.64$	<.001**	精神病= ARMS > その他
フーバーの 基底症状						
主観的な認 知変化の体験	2.7(1.3)	3.5(0.5)	2.0(0.8)	$\chi^2=14.80$.001**	精神病> その他
運動機能障害 の主観的訴え	1.0(1.2)	1.0(1.2)	0.4(0.7)	$\chi^2=5.33$	0.07	
身体感覚障害 の主観的訴え	1.2(1.7)	1.9(2.1)	0.1(0.4)	$\chi^2=11.40$.003**	精神病= ARMS > その他
自律神経障害 の主観的訴え	2.8(1.0)	2.1(1.7)	2.5(1.1)	$\chi^2=2.29$	0.318	
主観的な情動 の障害	2.4(1.1)	2.2(1.4)	1.9(1.3)	$\chi^2=1.53$	0.464	
意欲欠如/無感 情	3.0(1.3)	3.1(1.5)	2.6(1.3)	$\chi^2=1.73$	0.422	
通常のストレ スへの耐性障	3.1(1.5)	3.2(1.5)	2.4(1.6)	$\chi^2=2.92$	0.232	

精神病 = 初回精神群
その他 = その他の精神障害群
*** / **

(2) 構造 MRI の結果

表2は MRI 撮像データの解析をおこなった被検者の臨床データである。図1と表3に MRI 体積データの結果が示されている。ARMS 群で、健常対照群と比較して有意に体積が減少している領域が認められたのは、左の側頭葉領域で、この領域には中側頭回、下側頭回、紡錘状回が含まれていた。これらの部位は、既に統合失調症において体積減少が報告されており、ARMS においても、統合失調症と同様の脳の病態が存在する可能性を示唆する。今回の結果は症例数がまだ少なく、結果は限定的に解釈すべきである。ARMS はさまざまな病態が含まれるため、その後の経過からその後に発症する群と発症しない群に分けて比較検討する必要があると考えられた。

表2

平均 (SD)	健常対照群 (n=10)	ARMS 群 * (n=10)	
年齢	20.6 (0.8)	22.3 (3.1)	t=1.7, p=0.11
性別 (男:女)	5:5	5:5	
教育歴	13.8 (0.4)	13.1 (3.2)	t=0.7, p=0.50
両親の教育歴	14.8 (1.9)	14.2 (2.2)	t=0.6, p=0.56
利き腕 (右:左)	10:0	9:1	
GAF		44.9 (7.4)	
PANSS陽性症状		16.1 (4.9)	
PANSS陰性症状		15.0 (6.2)	
抗精神病薬内服		4人 (平均194.7 mg **)	
抗うつ薬内服		3人	
服薬なし		3人	

図1

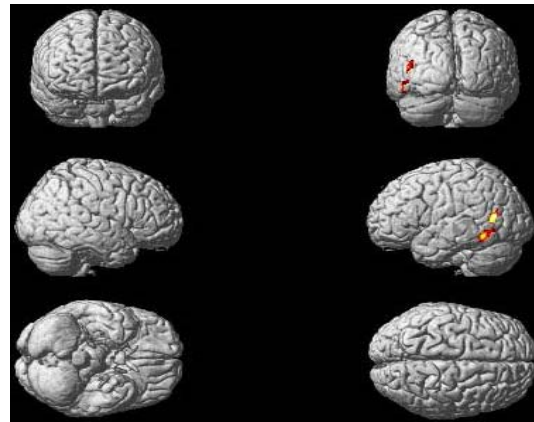


表3

	Brodmann's area	Talairach coordinates			Size in voxels
		X	Y	Z	
left middle temporal gyrus	39/19	-44	-60	10	611
left middle temporal gyrus	37/19/20	-51	-53	-7	415
left inferior temporal gyrus		-46	-62	0	
left fusiform gyrus					

(3) NIRS による前頭葉血液量変化

統合失調症の患者 7 名(男:3 名、女:4 名)、ARMS の患者 7 名(男:4 名、女:3 名)、および健常対照者 7 名(男:5 名、女:2 名)にカテゴリ流暢課題を 3 回施行し、算出された単語の総数を課題成績とした。

課題成績である産生された単語数の平均値は、健常対照群で 33.7 (SD=6.8)、ARMS 群で 31.0 (SD=6.2)、統合失調症群で 30.1 (SD=3.7)であり、被験者群間に統計学的に有意な差を認めなかった (Kruskal-Wallis: $\chi^2=1.59$, $df=2$, $p=0.466$)。課題施行中の酸素化ヘモグロビン濃度変化の平均値のトポグラフィ評価において統合失調症群では、健常対照群と比較して、課題施行中の前頭葉血液量変化が低下しており、また、ARMS 群での前頭葉血液量変化は、健常対照群と統合失調症群との中間的な値である可能性が示唆された。

この結果は、前頭葉機能障害が統合失調症の顕在発症前から存在する可能性を示唆するこれまでの報告に一致するものである。ARMS の対象者はその後に、回復する者も多いが、回復せずに精神病性障害を顕在発症したり、全般的な社会機能が低下したまま経過する者もいる。前頭葉機能低下による障害は、精神病症状や陰性症状の進展に先行して存在している可能性もある。

したがって、このような前頭葉機能についての評価を定期的に行うことで、適切な病態評価を行うとともに、予後の予測などにも役立つことが期待できる。

(4) 認知課題の成績

① ウィスコンシンカード分類テストの成績の検討

ARMSにおける遂行機能を検討する目的で、慢性期の統合失調症、ARMS、健常対照者におけるウィスコンシンカード分類テスト(WCST)の成績を比較検討した。対象は、統合失調症の患者 30 名(男:17 名、女:13 名)、ARMS の患者 36 名(男:13 名、女:23 名)、および健常対照者 28 名(男:15 名、女:13 名)であった。方法は、コンピュータ版の WCST を施行し、達成カテゴリ数と保続エラー数をそれぞれ分散分析で解析した。

結果である達成カテゴリ数の平均値は、健常対照群で 4.8 (SD=1.8)、ARMS 群で 3.9 (SD=2.0)、統合失調症群で 3.0 (SD=2.4)であった。被験者群間で統計学的に有意な差を認めたが (F=5.13, df=2,91, p=0.008)、その後の検定では、健常対照群と統合失調症群との間にだけ有意差が認められた (p=0.005)。また、保続エラー数の平均値は、健常対照群で 1.9 (SD=3.1)、ARMS 群で 4.9 (SD=6.4)、統合失調症群で 7.7 (SD=9.2)であった。被験者群間で統計学的に有意な差を認めたが (F=5.19, df=2,91, p=0.007)、その後の検定では健常対照群と統合失調症群との間にだけ有意差が認められた (p=0.005)。ARMS 群は、統合失調症群と健常対照群との中間の値をとるパターンが認められたが、今回の解析では、統計学的にこれを明らかにできなかった。

NIRS による結果同様、前頭葉機能を評価する指標として、ウィスコンシンカード分類テストが役立つ可能性が示唆された。今後は、患者の症状的、社会的な機能予後との関連を検討していく必要がある。

② 認知バッテリーでの評価

インテイク時と 6 ヶ月後に認知バッテリーが施行可能だった ARMS14 名についての成績を調べた(表3)。表に示されている通り、インテイク時と比べて 6 ヶ月間では課題の成績では、視覚性記憶、対連合、積み木、

WCST の成績において若干の改善を認めているが、統計学的には明らかな有意差は認めなかった。今回の解析ではまだ症例数が少ないため、さらに症例数を増やし、縦断的に経過をおった上での解析が必要である。

表3

項目	インテイク時	6ヶ月時
数唱	17.3±4.1	17.3±4.8
視覚性記憶	17.5±4.3	18.6±3.2
対語連	20.9±2.9	22.2±2.5
視覚性再生	38.9±2.8	39.2±1.4
積み木	45.1±7.3	47.9±6.5
WCST	達成 3.7±2.0	達成 4.0±1.6
	保続 4.4±3.6	保続 3.4±3.6

(5) 成果のまとめ

今回の結果は、国内で初めて ARMS について CAARMS に基づいた詳細な症候学的評価、MRI 構造体積の解析、NIRS による評価、認知機能による評価が実施された。いずれの評価においても、ARMS における異常が示唆されており、これは、国外の最新の知見に一致するものである。日本におけるデータからもこのような結果が報告されることで、より普遍的な診断として ARMS が確立し、病態評価や診療に役立つマーカの開発に寄与するものと思われる。

精神病罹病危険群を対象とした研究では、多数例での横断的評価と縦断的な追跡研究が重要であるが、本研究の研究期間内では、十分解析を行うのに症例数を確保するまでには至らなかった。しかし、現在も症例は蓄積され、経過も追跡されているため、今後、本研究をもとに新たな成果が出てくるものと期待できる。

ARMS では、顕在発症しない例も多く、予後予測や治療介入方法の選択に役立つより客観的な指標が必要と考えられる。臨床応用のためには、外来で簡便に施行できる方法を開発する必要があり、今回用いた検査方法はその点で優れた特性をもつと考えられる。今後は、その他の指標を含めて ARMS を総合的に評価し、実際の予後予測、病態評価、治療介入方法の選択に役立つ指標を開発していくことが必要である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 12 件)

①Miyakoshi T, Matsumoto K, Ito F, Ohmuro N, and Matsuoka H: Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population: reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS. Early Intervention in Psychiatry. (2009)、(印刷中)、査読有

②Uchida T, Matsumoto K, Kikuchi A, Miyakoshi T, Ito F, Ueno T, Matsuoka H: Psychometric properties of the Japanese version of the Beck Cognitive Insight Scale: relation of cognitive insight with clinical insight. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 63, 291-297. (2009)、査読有

③Mizuno M, Suzuki M, Matsumoto K, Murakami M, Takeshi K, Miyakoshi T, Ito F, Yamazawa R, Kobayashi H, Nemoto T, Kurachi M: Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centres. Early Intervention in Psychiatry, 3:5-9, (2009)、査読有

④松本和紀、宮腰哲生、伊藤文晃、大室則幸、松岡洋夫: 精神病発症危険群への治療的介入: SAFEこころのリスク外来の試み. 精神神経学雑誌 111: 298-303, (2009)、査読無

⑤伊藤文晃, 松本和紀, 大室則幸, 内田知宏, 濱家由美子, 宮腰哲生, 中村真樹, 松岡洋夫: “アットリスク精神状態”における認知機能障害. 脳と精神の医学 19:195-202, (2008)、査読無

⑥松本和紀, 宮腰哲生, 伊藤文晃, 内田知宏, 鈴木健, 大野高志: 統合失調症に対する早期介入. 精神医学 50: 227-235, (2008)、査読有

⑦宮腰哲生、松本和紀: 統合失調症・精神病への早期介入. 作業療法ジャーナル 42, 1108-1115 (2008)、査読無

⑧松本和紀: 早期介入・初期治療のためのサービス

の組織化. Schizophrenia Frontier9, 7-10 (2008)、査読無

⑨松本和紀: イギリスにおける早期介入-国の政策に採用され普及するサービス. こころの科学 133, 33-39 (2007)、査読無

宮腰哲生, 松本和紀, 伊藤文晃ほか: 統合失調症の前駆症とアットリスク精神状態. 臨床精神医学36, 369-375 (2007)、査読無

⑩松本和紀: 早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ、アットリスク精神状態/前駆期を中心に. 精神医学 49, 342-353 (2007)、査読有

⑪伊藤文晃, 中村真樹, 三浦伸義, 藤山航, 松本和紀, 松岡洋夫: 統合失調症における言語性記憶の近赤外線スペクトロスコープによる検討. 精神医学 49:1005-1012, (2007)、査読有

[学会発表] (計 12 件)

①桂雅宏、宮腰哲生、伊藤文晃、大室則幸、松本和紀、松岡洋夫: ARMS (At-Risk Mental State) に対するわが国での治療介入指針に向けて、第 12 回日本精神障害予防研究会、2008 年 12 月 14 日、東京

②三船奈緒子、内田知宏、斉藤恵子、安部恵、川村知慧子、濱家由美子、安保英勇、松本和紀、上埜高志: 養護教諭からみた高校におけるメンタルヘルス、第 12 回日本精神障害予防研究会、2008 年 12 月 14 日、東京

③大室則幸、宮腰哲生、伊藤文晃、濱家由美子、内田知宏、桂雅宏、松本和紀、松岡洋夫: アットリスク精神状態 (ARMS) での抗精神病薬治療について? 症例を通しての考察、第 12 回日本精神障害予防研究会、2008 年 12 月 14 日、東京

④川村知慧子、内田知宏、濱家由美子、小山康則、安保英勇、上埜高志、松岡洋夫、松本和紀: 日本版簡易中核スキーマ尺度の信頼性・妥当性の検討、第 8 回日本認知療法学会、2008 年 11 月 3 日、東京

⑤T. Miyakoshi, K. Matsumoto, F. Ito, N. Omuro,

M. Katsura, T. Uchida, Y. Hamaie, H. Matsuoka: Reliability and validity of the Japanese version of the Comprehensive Assessment of at risk mental state (CAARMS-J). 6th International conference on early psychosis, 2008年10月22日、メルボルン、オーストラリア

⑥F Ito, N Ohmuro, M Nakamura, T Miyakoshi, T Uchida, K Matsumoto, H Matsuoka: Prefrontal Cortical Activation in Patients with Early Psychosis as Measured by Near-infrared Spectroscopy. 6th International conference on early psychosis, 2008年10月22日、メルボルン、オーストラリア

⑦T Uchida, K Matsumoto, T Miyakoshi, F Ito, Y Oyama, Y Hamaie, C Kawamura, T Ueno, H Matsuoka: Cognitive insight among young patients at risk of developing psychosis. 6th International conference on early psychosis, 2008年10月22日、メルボルン、オーストラリア

⑧M. Mizuno, M. Suzuki, K. Matsumoto, T. Takeshi, M. Murakami: The status quo of early intervention in Japan. 6th International conference on early psychosis, 2008年10月20日、メルボルン、オーストラリア

⑨Fumiaki Ito, Kazunori Matsumoto. Cognitive function in people with at-risk mental state for psychosis. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress. 2008年9月11日、富山

⑩松本和紀、宮腰哲生、伊藤文晃、大室則幸、松岡洋夫: 精神病発症危険群への治療的介入: SAFE こころのリスク外来の試み、第104回日本精神神経学会総会、2008年5月30日、東京

⑪内田知宏、松本和紀、伊藤文晃、宮腰哲生、菊池安希子、濱家由美子、安保英勇、上埜高志、松

岡洋夫: 統合失調症における認知的洞察—病識および精神症状との関連について—、第3回統合失調症学会、2008年3月15日、東京

〔図書〕(計2件)

松本和紀: 4. 前駆期における非生物学的治療. 専門医のための精神科臨床リュミエール, 7. 統合失調症の早期診断と早期介入 (水野雅文編). Pp72-79 中山書店, 東京 (2009)

松本和紀: 早期精神病の治療、統合失調症の治療—臨床と基礎 (佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編) pp514-522、朝倉書店 (2007)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 和紀 (MATSUMOTO KAZUNORI)
東北大学・病院・講師
研究者番号: 40301056

(2) 研究分担者

松岡 洋夫 (MATSUOKA HIROO)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 00173815

中村 真樹 (NAKAMURA MASAKI)
東北大学・病院・助教
研究者番号: 70375054

日向野 修一 (HIGANO SYUICHI)
東北大学・病院・准教授
研究者番号: 20173148

(3) 連携研究者

伊藤 文晃 (ITO FUMIAKI)
東北大学・病院・助教
研究者番号: 10535157