

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K14455

研究課題名（和文）ロールシャッハ・テストと唾液中ストレスバイオマーカーによるARMSの同定法の検討

研究課題名（英文）Identifying ARMS using Rorschach Test and Stress biomarkers in saliva

研究代表者

岸本 直子（Kishimoto, Naoko）

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：90596743

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症の前駆期の前方視的な概念として精神病発症危機状態（At-Risk Mental State: 以下ARMS）が提唱されている。ARMSの同定には半構造化面接が用いられているが、その精度を高めるために投影法心理検査であるロールシャッハ・テストによる検討に加え、生化学的指標として唾液中の成分分析を行った。その結果、ARMSの特徴として、統合失調症と比較し、ARMSの方が物事全体を捉えることができ、対人関係を伴う情動の過敏さが示されると考えられる。加えて、健常と比較して、ストレス反応性は高く、生化学的指標を見てもコルチゾール値の上昇を認めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の前駆段階としてAt Risk Mental Stateが提唱されている。本研究ではARMSの同定法として、臨床場面で広く使用されているロールシャッハ・テストに加え、唾液による生化学的手法を用いて、ARMSの特性を明らかにした。健常とARMS、ARMSと統合失調症の間には差異が存在し、ARMSでは健常と比較してストレス反応性が高く、統合失調症と比較した場合には認知機能の働きが良好である一方で、情動の過敏さが示された。これらの知見はARMSをより早期に同定できる可能性を含んでおり、ARMSの同定が正確かつ迅速に行われることで、統合失調症の発症予防に繋げ得るという点で社会的意義がある。

研究成果の概要（英文）：At-Risk Mental State (ARMS) has been proposed as a prospective concept of the prodromal period of schizophrenia. A semi-structured interview is used to identify ARMS, but in order to improve its accuracy, we conducted an examination using the Rorschach test, which is a projective psychological test, and analyzed the components of saliva as a biochemical index. As a result, compared to schizophrenia, ARMS is considered to be characterized by being able to see things as a whole and exhibiting emotional hypersensitivity associated with interpersonal relationships. In addition, compared to healthy subjects, stress reactivity was higher, and biochemical indicators showed increased cortisol levels.

研究分野：臨床心理学

キーワード：At Risk Mental State ロールシャッハ・テスト 唾液 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、患者の多くが高い再発率や慢性的な経過のために、当事者本人のみならず、その家族、経済システムなどの幅広い領域に重大な影響を及ぼす。統合失調症の病因の仮説として、一つに原因が起因するのではなく、遺伝や環境要因などの複数のストレスが重なり合い、思春期以後の発症に至るというストレス・脆弱性モデル (Zubin and Spring, 1977) が提唱されている。近年、数々の研究から統合失調症の治療臨界期が提唱されるようになり、発症予防や早期介入の重要性が指摘されている。疫学的には幻覚や妄想などの明らかな陽性症状が出現する数年前から、認知機能の低下や社会機能の低下、陰性症状を前景とした発病前にみられる「前駆状態」と呼ばれる期間が存在することがわかっており、前駆期的前方視的な概念として精神病発症危機状態 (At-Risk Mental State : 以下 ARMS) の存在が提唱されている。つまり、ARMS とは精神病を数年以内に発症するリスクが高い状態にある群のことである。

ARMS に対する介入法については未だ一定の見解が得られておらず、さまざまな症状を主訴に精神科に援助希求してきた患者を ARMS としての確に判断するか否か、つまりバイオマーカーを開発することは、予防・介入・治療の観点に鑑みても極めて重要である。ARMS を操作的に同定することを可能にした対面式の評価手法はいくつか存在するが、本人からの訴えのみによる評価に依存するため、客観的な評価法の開発が望まれている。ロールシャッハ・テストは、精神科臨床場面で広く用いられる投影法の心理検査の 1 つである。例えば、統合失調症患者では良形態反応は低く、稀少形態反応が高いとの報告 (磯邊ら, 1995) や、思考の歪みを表す特殊スコアである Sum6 や WSum6 が高くなるといった報告 (高橋, 2000) があり、統合失調症患者の認知の歪みや思考過程の障害などの心理的特徴を示していると考えられている。

申請者はこれに着目し、統合失調症と自閉スペクトラム症のロールシャッハ・テストの結果を比較検討し、本検査の診断補助への有用性を報告した (Kishimoto et al, 2016)。よって、ロールシャッハ・テストを ARM 患者に適応し、横断的に健常対照群や統合失調症群との間で比較することは、対面式の評価方法のみに依存しない思考や認知の質的な異同を見出すことが可能であると考えられる。また、ARMS で 3 年以内に精神病に移行する者は、概ね 1/3 と言われ (Fusar-Poli et al, 2012)、精神病以外の抑うつ障害や不安障害を発症するものも少なくない。このため、ARMS 患者にロールシャッハ・テストを縦断的に施行し、発症群と非発症群で比較検討することも、ARMS 患者の精神病発症の予測・判定につながると考えられる。

一方、こころと身体がストレスを感じる仕組みである生体内のストレスシステムには、神経伝達物質、ホルモン、サイトカインなどの生化学物質、すなわちバイオマーカーが密接に関与し、これらが感情や認知に影響を与えていることが明らかになりつつある。実際に統合失調症患者の血液の中では、IL-6 や IL-1 β などのサイトカインの上昇がみられ (Rodrigues-Amorim et al, 2017)、これらが疾患の重症度や認知機能に相関するといった報告がある (Fillman et al, 2016)。同様の変化は ARMS 患者においても報告されているが (Zeni-Graiff et al, 2016)、積極的に治療を必要としない状態にある者においては、非侵襲的で無痛なサンプリング方法が望まれ、ストレス状態の計測に唾液が注目されている (Yamaguchi et al, 2011)。実際に ARMS 患者の唾液から定量した生化学物質を疾患の発症予測としてバイオマーカーとしようとする試みはあるが (Labad et al, 2015)、実際にどのように ARMS 患者の精神病理に関与しているかは不明であり、精神病理-生化学連関を明らかにすることは ARMS 患者の疾患病理の理解を深め、バイオマーカーの確立にも極めて重要であると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、ARMS 患者の心理特性について、健常対照および統合失調症と比較して、どのような差異があるかということ明らかにし、病期に応じた心理的变化に着目し、神経心理学的手法と生化学的手法を組み合わせ、ARMS をより早期に確実に同定できる方法を探ることを目的としている。ARMS の病態は統合失調症を発症するリスク期にあり、言うならば、健常対照と統合失調症の病期の中に位置していると考えられる。神経心理学的手法および生化学的手法を組み合わせ、ARMS のバイオマーカーの確立に繋げる。

3. 研究の方法

A) 対象者：奈良県立医科大学附属病院精神科を受診した、10 歳以上 40 歳未満の患者のうち、McGlashan ら (2003) によって開発された標準的な対面式の評価手法の一つである SIPS/SOPS (the Structured Interview for Prodromal Symptoms/the scale of Prodromal Symptoms) によって① ARMS 患者と同定されたもの、国際疾病分類第 10 改訂版 (ICD-10) による② 統合失調症に該当した患者、一般公募により③ 年齢・性別をマッチさせた健常者を対象とし、①～③で文書による参加同意を得たものとする。

B) 研究 1 では、ARMS と統合失調症患者を対象とし、全例においてロールシャッハ・テストを実施する。ロールシャッハ・テストは包括システムに準拠して実施し、スコアリングについては熟

練した公認心理師あるいは臨床心理士の2名で協議する。ロールシャッハ・テストの変数について、比較を行う。

研究2では、研究1のARMS群を追跡し、ARMSのまま経過した者とを2群に分け、ロールシャッハ・テストの変数について、比較を行う。統合失調症発症の確認には、SIPS/SOPSとICD-10による構造化面接を用いる。通院を自己中断した者については、事前に同意を得た上で、電話による調査を実施する。

研究3では、ARMSと健常対照を対照とし、唾液の採取を行う。唾液は、信頼性の高いサリメトリクス社のSaliva Collection Aid(SCA)およびCryovialを用いて回収し、唾液中バイオマーカー(Labad et al, 2015, Chaumette et al, 2016, Grant and Chamberlain, 2017)として、コルチゾール、 α アミラーゼ活性、CRP(C-Reactive Protein)、IL-6、IL-1 β を候補とし、測定は外部委託とする。抽出した成分について、ARMSと健常対照について比較を行う。

4. 研究成果

対象はARMS20名(17.53 \pm 2.80歳)および初発統合失調症20名(26.05 \pm 5.56歳)であった(表1)。研究1では、両群のロールシャッハ・テストの変数について、比較検討した結果(表2)、ARMS群は統合失調症群と比較して、有意に全体反応が少ないことが示された。全体反応は努力をしなくても全体が知覚できる比較的単純な反応であり、複雑なことを避け、統合力や分析力の乏しさを示している。つまり、ARMSよりも統合失調症の方が物の見方が単純化していると考えられる。

表1. 対象

	ARMS(n=20)		Schizophrenia(n=20)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age(year)	17.53	2.80	26.05	5.56	<0.01
Male/female	7/13		12/8		0.01
FIQ	84.43	12.11	86.60	11.43	0.11
FANSS subscales					
Positive	12.30	4.77			
Negative	14.80	3.17			
General psychopathology	19.05	5.55			

研究2では、ARMS20名について、追跡調査を行ったところ、20名中3名が統合失調症を発症し、17名については発症しないまま経過していた。ARMSの段階から統合失調症を発症した3名と発症していない17名について(表3)、後方視的にロールシャッハ・テストの結果を比較した(表4)。

ARMSについて、発症群と非発症群を比較すると、Dd(特殊部分反応)およびS(空白反応)で有意差を認めた。ARMSの状態経過をたどる場合、細部にこだわる傾向や情動的な動きを認め、感情の過敏さなどがあると考えられる。一方、発症した群では、感情の動きが鈍磨になり、漠然とした知覚を示す可能性が示唆される。

表3. ARMS群の内訳

	ARMS(n=17)		Psychosis(n=3)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Age(year)	17.82	2.87	17.33	2.36	0.92
Male/female	6/11		1/2		0.95
FIQ	84.47	12.62	76.67	4.99	0.33
Diagnosis					
Social anxiety disorder	4				
Dissociative disorder	3				

表4. ARMSのロールシャッハ

	ARMS(n=17)		Psychosis(n=3)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Dd	3.88	3.10	0.67	1.15	0.04
S	2.71	2.54	0.33	0.58	0.04

表2. ARMSと統合失調症の比較

	ARMS(n=20)		Schizophrenia(n=20)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
R	22.10	8.75	21.85	6.60	0.44
Zf	9.95	5.36	13.20	5.77	0.22
Zsum	31.24	18.50	42.55	22.32	0.23
Zest	30.90	18.95	42.35	20.55	0.22
W	8.95	4.01	12.70	6.36	0.04
D	9.25	7.21	6.70	4.86	0.09
Dd	3.40	3.11	2.45	3.19	0.30
S	2.35	2.50	2.60	1.50	0.98
F0o	12.40	4.82	11.95	3.11	0.51
F0u	6.25	4.39	6.35	3.20	0.56
FO-	2.95	2.60	2.50	1.94	0.74
DQ+	3.35	2.57	2.50	1.94	0.37
DQo	16.70	7.95	18.10	6.23	0.34
DOv+	0.25	0.70	0.05	0.22	0.40
DOv	1.30	2.08	1.20	1.54	0.84
M	3.25	2.93	2.30	1.68	0.37
FM	2.35	2.85	1.85	1.80	0.35
m	0.95	1.24	0.65	0.85	0.48
FC	1.60	1.91	2.05	2.11	0.93
CF	0.95	1.07	0.70	1.00	0.50
C	0.05	0.22	0.30	1.31	0.53
FC'	1.30	1.27	1.25	1.70	0.75
C'F	0	0	0.10	0.30	0.18
C'	0	0	0.05	0.22	0.36
FT	0.45	0.36	0.35	0.48	0.64
TF	0	0	0	0	NA
T	0	0	0	0	NA
FV	0.15	0.66	0.20	0.40	0.05
VF	0	0	0	0	NA
V	0	0	0	0	NA
FY	0.05	0.22	0.40	1.11	0.05
YF	0.10	0.44	0	0	NA
Y	0	0	0	0	NA
Fr	0.25	0.70	0	0	0.55
rF	0	0	0	0	NA
FD	0.30	0.56	0.20	0.40	0.57
F	11.25	5.23	12.10	4.53	0.69
Popular	3.05	2.27	3.50	1.91	0.36
Pair	4.65	3.71	2.85	1.56	0.09
All H	5.15	3.64	3.95	2.11	0.14
COP	0.20	0.51	0	0	0.05
AG	0.50	0.87	0.15	0.48	0.26
active	4.25	3.63	2.85	2.54	0.19
passive	2.35	2.13	1.80	1.17	0.14
PureH	2.80	2.42	1.70	1.35	0.26
PER	0.65	1.98	0.25	0.62	0.75
GHR	3.20	2.46	2.25	1.73	0.16
PHR	2.95	2.31	2.00	1.22	0.20
Blends	1.40	1.99	1.00	1.05	0.63

表5. 唾液結果

	ARMS(n=13)		Control(n=10)		P-value
	Mean	SD	Mean	SD	
Cortisol(μg/dL)	0.18	0.12	0.11	0.28	0.04
CRP(pg/mL)	323.94	363.85	396.56	511.07	0.69
IL-1 β (pg/mL)	223.8	308.16	213.16	134.34	0.92
IL-6(pg/mL)	7.73	10.50	13.51	7.91	0.16
Oxytocin(pg/mL)	251.10	167.33	429.08	477.70	0.22

研究3では、ARMS20名のうち、同意の得られた13名と年齢・性別をマッチさせた健常対照10名の唾液を採取し、成分の比較を行った(表5)。その結果、コルチゾール値のみ、健常対照と比較して、ARMSが有意に高かった。コルチゾールは心理社会的なストレス反応と関連しており、健常対照と比較して、ARMSの方がストレス反応性が高い傾向が示唆された。

以上の結果から、ARMSの特徴として、統合失調症と比較し、ARMSの方が物事全体を捉えることができ、対人関係を伴う情動の過敏さが示されると考えられる。加えて、健常と比較して、ストレス反応性は高く、生化学的指標を見てもコルチゾール値の上昇を認める。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 岸本直子	4. 巻 26
2. 論文標題 思春期と発達課題	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 最新精神医学	6. 最初と最後の頁 217-222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岸本直子
2. 発表標題 思春期アットリスク精神状態に対する心理学的評価について
3. 学会等名 第117回精神神経学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岸本直子
2. 発表標題 ロールシャッハ・テストの特殊指標による青年期の自殺の可能性についての検討
3. 学会等名 第60回日本児童青年精神医学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoko Kishimoto, Sohei Kimoto, Junzo Iida, Takeshi Nagahama, Takahiro Azechi, Kosuke Okazaki, Kazuhiko Yamamuro, Mitsuhiro Uratani, Toyosaku Ota, Toshifumi Kishimoto
2. 発表標題 An analysis of Rorschach response in patients at risk mental state (ARMS) : comparison between converters and non-converters
3. 学会等名 The 10th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸本 直子, 紀本 創兵, 太田 豊作, 山室 和彦, 岡崎 康輔, 飯田 順三, 岸本 年史
2. 発表標題 At Risk Mental Stateの心理的特徴について ロールシャッハ・テストを用いた予備的研究
3. 学会等名 第60回日本児童青年精神医学会総会
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
---------	---------