

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 31 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591272

研究課題名（和文） 生物学的手法による児童思春期精神病前駆状態と発達障害の鑑別とその介入について

研究課題名（英文） Intervention and discrimination of developmental disorders and prodromal state of psychosis in adolescents by biological methods

研究代表者

斉藤 まなぶ (SAITO MANABU)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40568846

研究成果の概要（和文）：(1) 12～18歳の精神病前駆状態（ARMS）患者74名について調査したところ、リスク状態と診断してから観察12か月に時点で統合失調症へ移行したのは23%であった。(2) ARMS患者74名中59%が広汎性発達障害（PDD）の診断基準を満たしていたがPDD群と非PDD群で移行率に差はなかった。またARMS40例の認知機能検査（BACS-J）において言語性記憶（ $p < 0.05$ ）、注意（ $p < 0.005$ ）およびTotal score（ $p < 0.05$ ）の項目で移行群での有意な低下を認めた。ARMS患者90名のSIPSスコアについてロジスティック回帰分析を行ったところ、P1の不自然な思考内容/妄想でオッズ比4.203（ $p < 0.01$ ）、P3の誇大観念で0.411（ $p < 0.05$ ）、P4の知覚の異常/幻覚で1.898（ $p < 0.05$ ）であり、P1とP4のスコアが上がるほど発病の可能性が高まる結果となった。生物学的指標ではBDNF、EDAなどの不飽和脂肪酸、遺伝子関連では共同研究者がマイクロRNAについて解析中である。(3) (4)については同意患者数が少ないため研究を継続中である。

研究成果の概要（英文）：

(1) Seventy four 12-18-year-old patients with prodromal state of psychosis (At Risk Mental State : ARMS) were investigated. 23% patients shifted to schizophrenia in observation 12 months after diagnosing as the risk state, .

(2) Although 59% among 74 ARMS patients met the diagnostic criteria of pervasive developmental disorder (PDD), there was no difference in the transition rate to schizophrenia between PDD group and non-PDD group. Moreover, in the cognitive function inspection, BACS-J of forty ARMS patients, the transition group accepted the significant fall in the item of language memory ($p < 0.05$), cautions ($p < 0.005$), and Total score ($p < 0.05$), respectively. Further, logistic regression analysis was performed for 90 ARMS patients' SIPS score. The odds ratio was 1.898 ($p < 0.05$) in P1; the unnatural content of thought / delusion, 0.411 ($p < 0.05$) in P3; the exaggerated idea and 4.203 ($p < 0.01$) in P4; the abnormalities of the consciousness / hallucination, and the more the score of P1 and P4 went up, the more a result with the increasing possibility of the onset of a disease was brought. In a biological index, it is under analysis about BDNF, EDA, and a micro RNA.

Since there is little consent patient load about (3) and (4), research is under continuation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：児童精神医学

1. 研究開始当初の背景

統合失調症発症の好発年齢は 10 代後半から 20 代前半であることを考えると、前駆状態の多くは思春期である。この時期のあらゆる精神障害の症状は非特異的であり、抑うつ、攻撃性などの問題行動や不登校などの社会機能低下を機に医療機関への受診が開始される。しかし、初期診断、早期介入の不十分さから治療が遅れ予後不良となる例が後を絶たない。精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis :DUP) の長さとの予後については負の相関があることを多くの研究者が報告している (M. Mizuno et al. Schizophrenia Frontier 2003, Norman RM et al. Br J Psychiatry Suppl 2005)。早期介入は就労、学校適応などの QOL の低下だけでなく、自殺予防の点からいっても有効との報告があり (Meredith G et al. Early Intervention in Psychiatry 2008)、日本国内でも早期の普及が望まれている。

統合失調症前駆症状と類似の症候を示すものとして広汎性発達障害 (自閉症スペクトラム障害) があり、前頭葉における SPECT などの脳血流の低下 (桑原ら. 最新精神医学 2008) や実行機能、認知課題などでの共通の前頭葉機能低下が報告されている。両者の合併は広汎性発達障害の 2~3% であり、統合失調前駆状態の抽出においては、両者の鑑別は不可避と考える。

2. 研究の目的

本研究は思春期において、精神病前駆状態に早期介入するための鑑別診断、特異的生物学所見及び早期治療に関する臨床研究である。12 歳~18 歳の児を対象に、ARMS の抽出とともに発達障害の診断を加え、統合失調症前駆群での生物学予測因子及び、発達障害群との関連について調査する。抽出された群において、薬物治療による予後の相違、安全性について生物学指標における副作用発現の予測、薬物脆弱因子の検討および認知機能検査や症状尺度を用い、治療効果と副作用について検討する。これにより児童思春期における薬物療法の安全性と妥当性について調査することができる。

3. 研究の方法

(1) ARMS の抽出と調査

当院及び関連病院思春期外来初診の 12 歳~18 歳に対し、身体疾患を除外したのち、無記名・自由意思による PRIME Screen によるスクリーニングを行い、陽性あるいは必要に

応じて SIPS 構造化面接を試行する。精神病前駆状態の頻度を調査し、思春期世代の精神科受診における精神病前駆状態の頻度について調査する。詳細な病歴聴取から受診の動悸、家族背景、認知機能、併存障害などを調査し発症予防因子を検討する。

(2) 精神病前駆状態と広汎性発達障害の抽出と諸検査

精神病前駆状態を抽出後、本人及び家族に対し、書面による同意をいただき、発達障害群の抽出を行う。認知機能検査は WISC-又は WAIS-III、BACS、JART、CDT を施行する。発達検査は PARS、AQ 及び ADHD-RS を用いる。さらに脳波検査、遺伝子採血を行う。ゲノム解析を行い比較検討する。

(3) 精神病前駆状態における薬物療法の治療的介入の意義

本研究に対し本人と家族から書面で同意の得られた未治療の精神病前駆状態 (ARMS) 患者 30 例を収集する。なお、本研究は弘前大学医学部倫理委員会承認済みである。対象を無作為に割り当てられた非定型抗精神病薬リスペリドン、オランザピンあるいはアリピプラゾールを投与する。投与量はクロルプロマジン換算で 100~200mg とし漸増する。これはリスペリドン 1~2mg/日、オランザピン 2.5~5mg/日あるいはアリピプラゾール 6~12mg/日に相当する。治療前及び治療後 4 週、8 週、3 か月、6 か月、1 年、2 年以降に SIPS、Global Assessment of Function (GAF) と UKU Side Effect Rating Scale より各々、重症度、臨床症状および副作用を定量的に評価する。

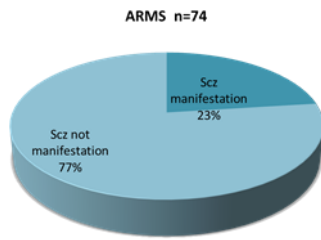
(4) 思春期における抗精神病薬の安全性と妥当性の検討

SIPS による治療効果判定及び副作用評価

(UKU 副作用スケール) を行うと同時に、薬物の血中濃度を測定し、治療効果と用量について検討する。薬物動態学的遺伝子 (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A5, MDR1, MRP2) の多型、薬物受容体 (DR2~4、ドパミントランスポーターおよび 5-HT 各種) の遺伝子多型、疾患感受性遺伝子 (NRG1, DTNBP1, G72, DAAO, RGS4, COMT, PRODH) などの遺伝子型を同定し、思春期における薬物療法の安全性と妥当性を検討する。

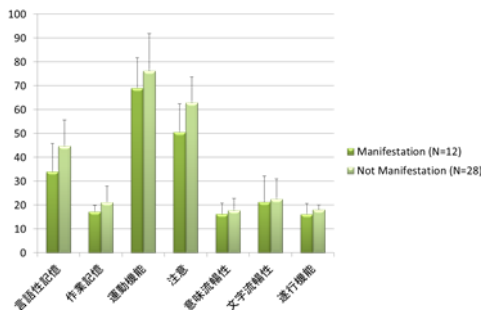
4. 研究成果

(1) 12~18 歳の精神病前駆状態 (ARMS) 患者 74 名について調査したところ、リスク状態と診断してから観察 12 か月に時点で統合失調症へ移行したのは 23% であった。



(2) ARMS 患者 74 名中 59%が広汎性発達障害 (PDD) の診断基準を満たしていたが PDD 群と非 PDD 群で移行率に差はなかった。

また ARMS40 例の認知機能検査 (BACS-J) において言語性記憶 (p<0.05)、注意 (p<0.005) および Total score (p<0.05) の項目で移行群での有意な低下を認めた。



ARMS 患者 90 名の SIPS スコアについてロジスティック回帰分析を行ったところ、P1 の不自然な思考内容/妄想でオッズ比 4.203 (p<0.01)、P3 の誇大観念で 0.411 (p<0.05)、P4 の知覚の異常/幻覚で 1.898 (p<0.05) であり、P1 と P4 のスコアが上がるほど発病の可能性が高まる結果となった。

SIPS の下位項目	Odds ratio (オッズ比)	P value
P1: 不自然な思考内容/妄想	4.203	P<0.01
P3: 誇大観念	0.411	P<0.05
P4: 知覚の異常/幻覚	1.898	P<0.05

血清では BDNF、EDA などの不飽和脂肪酸、遺伝子関連では共同研究者がマイクロ RNA について解析中である。

(3) 同意患者数が少ないため研究を継続中である。

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 10 件)

① Sugawara N, Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Fujii A, Sato Y, Saito M, Matsuzaka M, Takahashi I, Kaneko S.:Body

composition in patients with schizophrenia: comparison with healthy controls. ;Ann Gen Psychiatry. 2012;11(1):11.

doi: 10.1186/1744-859X-11-11. 査読有

② Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, Tsuchimine S, Saito M, Hashimoto K, Kaneko S.:No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with antipsychotics. ;Hum Psychopharmacol. 2012 ;27(1):82-9.

doi: 10.1002/hup.1275. 査読有

③ 斎藤まなぶ、古郡規雄、兼子直:思春期における At risk mental state;東北児童青年医学会機関誌 12 巻 19-25. 2011 査読無

④ Sugawara N, Yasui-Furukori N, Fujii A, Saito M, Sato Y, Nakagami T, Tsuchimine S, Kaneko S.:No association between bone mass and prolactin levels among patients with schizophrenia. ;Hum Psychopharmacol. 2011 ;26(8):596-601.

doi: 10.1002/hup.1250. 査読有

⑤ Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Kaneko S.: Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. ;Ann Gen Psychiatry. 2011 ;10:21.

doi: 10.1186/1744-859X-10-21. 査読有

⑥ Yasui-Furukori N, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Fujii A, Kaneko S.:Comparing the influence of dopamine D₂ polymorphisms and plasma drug concentrations on the clinical response to risperidone. ;J Clin Psychopharmacol. 2011 ;31(5):633-7.

doi: 10.1097/JCP.0b013e31822c09a7. 査読有

⑦ Ohta C, Yasui-Furukori N, Furukori H, Tsuchimine S, Saito M, Nakagami T, Yoshizawa K, Kaneko S.:The effect of smoking status on the plasma concentration of prolactin already elevated by risperidone treatment in schizophrenia patients. ;Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2011 30;35(2):573-6. Epub 2011 Jan 6.

doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.12.025. 査読有

⑧ Sato Y, Yasui-Furukori N, Furukori H, Saito M, Nakagami T, Kaneko S. :A crossover study on the glucose metabolism between treatment with olanzapine and risperidone in schizophrenic patients. ;Exp Clin Psychopharmacol. 2010 ;18(5):445-50. doi: 10.1037/a0020751. 査読有

⑨ Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Umeda T, Kishida I, Yamashita H, Saito M, Furukori H, Nakagami T, Hatakeyama M, Nakaji S, Kaneko S. :Prevalence of metabolic syndrome among patients with schizophrenia in Japan. ;Schizophr Res. 2010 ;123(2-3):244-50. Epub 2010 Sep 17. doi: 10.1016/j.schres.2010.08.030. 査読有

⑩ Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T, Sugawara N, Sato Y, Tsuchimine S, Furukori H, Kaneko S. :Gender-specific prolactin response to antipsychotic treatments with risperidone and olanzapine and its relationship to drug concentrations in patients with acutely exacerbated schizophrenia;. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2010 Apr 16;34(3):537-40. Epub 2010 Feb 17. 査読有

[学会発表] (計 11 件)

① 斉藤まなぶ、児童思春期の At Risk Mental State、第 16 回日本精神保健・予防学会学術集会シンポジウム、2012 年 12 月 17 日、東京

② 斉藤まなぶ、構造化面接 (SIPS) および認知機能検査を用いた統合失調症発症の予測～思春期の At Risk Mental State (ARMS) における顕在化群及び非顕在化群との比較～、第 53 回日本児童青年精神医学会、2012 年 11 月 24～26 日、東京

③ 斉藤まなぶ、ARMS の薬物療法の是非、第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会スタディグループ、2012 年 10 月 18～20 日、宇都宮市

④ 斉藤まなぶ、思春期の ARMS から初回精神病とその予後についての一考察、第 14 回東北児童青年精神医学会、2012 年 6 月 16～17 日、福島市

⑤ 斉藤まなぶ、アスペルガー障害と特定不能の広汎性発達障害との統合失調症顕在化率の比較～児童思春期診療における At risk mental state (ARMS) 第 2 報～、第 52 回日本青年精神医学会、2011 年 11 月 10 日、徳島市

⑥ 斉藤まなぶ、思春期の At Risk Mental State (ARMS) における Activation syndrome の報

告、第 21 回日本臨床精神神経薬理学会、2011 年 10 月 28 日、東京

⑦ 斉藤まなぶ、構造化面接 (SIPS) および認知機能検査を用いた統合失調症発症の予測～思春期の At Risk Mental State (ARMS) における顕在化群及び非顕在化群との比較～、第 6 回日本統合失調症学会、2011 年 7 月 19 日、札幌市

⑧ 斉藤まなぶ、精神病早期介入における発達障害の問題と今後～思春期における ARMS の調査から～、第 14 回日本精神保健・予防学会学術集会シンポジウム、2010 年 12 月 11 日、東京

⑨ 斉藤まなぶ、児童思春期診療における At risk mental state の頻度調査、第 51 回日本児童青年精神医学会、2010 年 11 月 29 日、前橋市

⑩ 斉藤まなぶ、思春期の At Risk Mental State (ARMS) に対する抗精神病薬の使用調査、第 20 回日本臨床精神神経薬理学会、2010 年 9 月 17 日、仙台市

⑪ 斉藤まなぶ、児童思春期診療における At risk mental state、第 12 回東北児童青年精神医学会、2010 年 6 月 20 日、秋田市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

斉藤 まなぶ (SAITO MANABU)
弘前大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：40568846

(2) 研究分担者

古郡 規雄 (FURUKORI NORIO)
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・
准教授
研究者番号：20333734

(3) 連携研究者

なし