様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月 ２２ 日現在

機関番号：３２６６１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2012～2014
課題番号：２４５９１７３２

研究課題名（和文）統合失調症の発症危険状態（ＡＲＭＳ）から精神病状態への非移行例に関する追跡研究

研究課題名（英文）Follow-up study on the non-transient cases with At-risk mental state (ARMS)

研究代表者
水野　雅文（MIZUNO, Masafumi）

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：８０２４５５８９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,000,000円

研究成果の概要（和文）：精神病発症危険状態にある若年層患者の臨床・社会的転帰を明らかにし、精神病顕在発症への移行例と非移行例との判別に有用な特徴を早期段階において見出すことを目的とした。精神病発症超ハイリスクと診断された22名の患者に対し、症状および心理社会面に関する検査をベースラインと1年後時点に施行し、転帰を観察した。1年後に追跡可能であったのは15名、精神病への移行例は6名、非移行例は9名であった。非移行例の方が移行例よりも、ベースラインの社会機能が低い傾向にあった。精神病発症に対する予防的介入のみならず、社会機能の向上に焦点を当てた介入の必要性が示唆された。転帰に関しては、より長期的な追跡研究が必要である。

研究成果の概要（英文）：Objectives: To observe trajectories of symptoms and psychosocial functioning in patients at ultra-high risk (UHR) for psychosis as well as to investigate the psychosocial predictors of transition to psychosis.
Method: Twenty-two prospectively identified patients fulfilling UHR criteria were followed in one-year longitudinal study. Symptoms and psychosocial functioning were measured at the baseline and after one year follow-up.Result: Among the 15 patients who underwent follow-up evaluation, 6 subjects had converted to full-blown psychosis at one year, and 9 had not. There was a tendency for non-converters to have lower social-functioning at their baseline than the converters.Conclusion: The study suggests the need for treatment targeting not only the prevention of developing psychosis but also targeting the recovery of social-functioning. Further investigation of UHR patients should be considered with longer follow up duration.

研究分野：精神医学

キーワード：精神病発症危険状態　精神病発症超ハイリスク　移行例・非移行例　統合失調症

１．研究開始当初の背景

統合失調症は、多くが思春期・青年期に発症し、学業および就労などの社会機能にさまざまな支障をきたす精神障害である。しかしながら、できる限り早期にその兆候を発見し、適切な治療を行うことにより、重篤化を防げることが数々の研究より知られている。

今日までの世界的な研究の潮流は、このような統合失調症をはじめとする精神病の発症危険状態（At-risk mental state; ARMS）にある若者を可能な限り早期に発見するためのスクリーニング尺度の開発と、精神病への移行率の研究であった。本研究代表者を中心とするグループも、本邦における ARMS のためのスクリーニング尺度の標準化、および ARMS であるとみなされた患者の前方視的追跡に携わってきた（平成 19-20 年度文部科学省科研費基盤研究(C)課題番号 19591377）。その結果、1 年間の追跡中に約 20%が顕在発症に至ったことが明らかにされた。

一方、何かしらの精神的変調を訴え、ARMS と診断されながらも精神病へと移行しない「非移行例」が、その後どのような臨床的・機能的転機をたどるのかを明らかにした研究は国内外でも皆無に近い。しがたって、今後の研究においては、これらの若者の臨床的・機能的転機を明らかにし、早期段階から当事者の愁訴にあった介入を行うこと、および、ARMS のスクリーニング段階において、その後の精神病への移行・非移行をより正確に予測するための兆候を見出すことが重要である。

２．研究の目的

本研究の目的は、精神病発症危険状態にある思春期・青年期の患者の病態変化を前方視的に追跡し、臨床的・機能的転帰を明らかにすること、ならびに、精神病の顕在発症に至る移行例と発症に至らない非移行例とを比較することによって、より早期段階での判別に有用な症候を初診時（ベースライン）の各種検査結果から見出すことであった。

３．研究の方法

参加者は、東邦大学医療センター大森病院精神神経科の専門外来ユースクリニック、およびデイケアである“イル ボスコ”で募集した。対象者の選択に際しては、統合失調症の前駆期症状スクリーニング(SIPSscreen)(Millerら，2004)を実施し、その結果、精神病の発症危険状態にある可能性が高いと判断されたものに対して、統合失調症前駆症状の構造化面接(Structured Interview for Prodromal Syndromes; SIPS)日本語版を施行し、精神病発症超ハイリスク（Ultra-high risk for psychosis）であるか否かを診断した。

このようにして選出された超ハイリスク症例に対し、①診断面接と症状評価、②一般精神症状評価（Zung 抑うつ評価尺度、Leibowitz 社会不安スケール）、③病識（SUND-J)、主観的満足度評価(SWNS-J)、生活の質の評価（WHO-QoL)、④社会機能評価（SFS)、⑤認知機能検査（各種神経心理検査）などの検査バッテリーを、ベースライン時点と 1 年後時点において実施し、さらに、⑥背景情報、随時の処方内容、治療内容、家族歴、受診経路などを合わせて検討した。

本研究はいわゆる介入研究ではなく、通常の外来診療の中で発症を逃れるように治療、支援しながらの観察研究であった。従って、登録した対象症例については各主治医のもとで通常の診療を受けた。

４．研究成果

(1) 研究参加者

H24年度からH25年度までの2年間の登録期間において、全22症例を研究参加者として登録した。これらの参加者のうち、1年後の追跡検査を完遂したのは15症例であり、追跡率は68%であった。

(2) 参加者の属性

参加者の性別は、男性 8 名、女性 14 名、研究参加時の平均年齢は 21.0（標準偏差±6.0）歳であった。男女比において女性患者の比率が多いのは、我が国における他の超ハイリスク群専門機関と同様の結果であった。背景要因としては、20 歳前後の若年層においては一般的に女性の方が男性よりも援助希求行動（help-seeking behavior）が盛んであることが影響していると思われるが、今後のさらなる検討が必要である。

研究参加時点における参加者の職業は、学生（休学中も含む）が 15 名（うち、高校生 10 名、大学生 4 名、専門学校生 1 名）、有職者（休職中も含む）が 2 名であり、在学も就職もしていないのは 5 名であった。

合併症状として最も多かったものは、精神疾患の分類と統計マニュアル（DSM-IV）による診断基準のうち、不安障害が 15 名（68%）であり、次に多かったのは気分障害の 4 名（18%）であった。これは、諸外国における超ハイリスク群の合併症の特徴（Fusar-Poli ら，2014）とも一致するものであった。

(3) 移行率

参加者22名のうち、1年後のフォローアップ検査時点で精神病への移行が確認されたのは6名（男性3名、女性3名）、移行しなかったのは9名、治療からのドロップアウトにより状態が確認できなかったのは7名であり、参加者全体に対する精神病への移行率は約27%であった。移行率に関しては、諸外国における研究からも、対象となったサンプルの性質や追跡期間により、約9%から54%までという大きな開きがあることが知られており（Olsen & Rosenbaum, 2006）(Olsen & Rosenbaum, 2006)、単純な比較は難しい。本邦における他のARMS専門クリニックの1年後の移行率である11%

（Katsuraら，　2015）（Katsura et al., 2014）に比べると、やや高かったと言えるが、全体のサンプル数が22症例と少ないため、今後もより多くのデータを蓄積し、正確な移行率を検討していく必要性がある。

(4) ベースラインにおける移行例と非移行例の比較

1 年後に精神病へと移行した症例のベースラインの平均年齢は 23.0 歳(標準偏差±7.8)歳、移行しなかった症例の平均年齢は 20.2 歳（標準偏差±5.3）であったが、移行例、非移行例とも年齢の散らばりが大きく、有意な差はみられなかった。

社会的引きこもり、対人関係、就学（就業）率、娯楽活動などの項目から成る SFS で測定された社会機能面では、非移行例の方が移行例よりもトータルスコアが 10 ポイントほど低い傾向がみられ、特に「向社会的行動（Prosocial Activities）」において 7 ポイントほど低い傾向が示された。つまり、1 年後時点において精神病を発症しなかったグループの方が、発症したグループよりも、ベースラインにおける社会機能が低い傾向にあったということである。

非移行例の長期的な社会機能に関する研究は症状に関する研究に比べてさらに希少であるが、最近の研究からは、非移行例の社会機能はベースライン時点から低く、精神病を発症しないまでも、社会機能は数年後においても低いままに留まることが指摘され始めている(Brandizzi et al., 2015)。本研究の非移行例からも、ベースラインの社会機能については同様の傾向が認められたが、今後はサンプル数を増やしたうえで、より長期的な追跡研究を実施すると同時に、精神病の発症に対する予防的介入のみならず、社会機能の向上に焦点を当てた介入方法についても考慮していく必要性があろう。

(5) 今後の研究の方向性

本研究では、治療からのドロップアウトにより追跡不可能であった症例が全体の30%以上存在するため、移行例と非移行例のベースラインの差異に関しては、検出不可能であった特性が他にも存在する可能性がある（タイプⅡのエラー）。また、移行例と非移行例との間で有意傾向がみられた社会機能に関しては、本研究で使用した簡易質問紙のみならず、より多角的に検討する必要性がある。

本研究実施施設においては、昨年度より ARMSと診断された患者に対して、認知機能をはじめ、対人関係などの社会機能についても詳細なアセスメントが可能な「包括システムによるロールシャッハ・テスト（Exner, 2003）(Exner, 2003)」を施行し、ARMSのベースラインの特性および精神疾患への移行／非移行に関する研究を開始している（Inoueら，2014; Inoueら，2015）。さらに、個々の患者のベースラインの特性に応じた介入プログラムも実施している。今後は症例数を増やし、精神病の発症リスクの高い患者をより正確に判別できる特性を検討するとともに、非移行例についても、社会機能の促進をターゲットとした早期介入を実施し、その効果について検証していく予定である。

引用文献

Brandizzi, M., Valmaggia, L., Byrne, M., ey al.. Predictors of functional outcome in individuals at high clinical risk for psychosis at six years follow-up. *J Psychiatr Res*. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.005 (2015)

Fusar-Poli, P., Nelson, B., Valmaggia, L.,et al. Comorbid depressive and anxiety disorders in 509 individuals with an at-risk mental state: impact on psychopathology and transition to psychosis. *Schizophr Bull, 40*(1), 120-131. 2014. doi: 10.1093/schbul/sbs136

Inoue, N. *Using the Rorchach in the detection of high risk psychosis patients: Subtyping of mental phenomena.* Paper presented at the Annual Convention Society for Personality Assessment New York, USA. 2015

Inoue, N., Yorozuya, Y., & Mizuno, M. *Identifying Comorbidities of Patients at Ultra-High Risk Using the Rorschach Comprehensive System*. Paper presented at the XXI International Congress of Rorscahch and Projective Methods Istanbul University. 2014

Katsura, M., Ohmuro, N., Obara, C., ey al.. A naturalistic longitudinal study of at-risk mental state with a 2.4 year follow-up at a specialized clinic setting in Japan. *Schizophr Res, 158*(1-3), 32-38.2014.doi:10.1016/j.schres.2014.06.013

Olsen, K. A., & Rosenbaum, B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand, 113*(4), 273-282. 2006. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00698.x

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　４　件）

1. 辻野尚久、山口大樹、根本隆洋、水野雅文　発症早期(発症直後)first episode とその後の維持治療　臨床精神薬理 17: 649-653, 2014,査読無
2. 水野雅文　精神疾患の予防をめざして 日本精神神経学会雑誌　116: 539, 2014, 査読無

3. 水野雅文　新村秀人　統合失調症の早期診断・早期治療の意義と課題　精神科診断学　7:77-81，2014,査読無
4. 舩渡川智之、田中友紀、根本隆洋、井上直美、水野雅文　思春期青年期に特化したデイケア（イルボスコ）での取り組みとその評価　デイケア研究　18，50-57，2014,査読無

〔学会発表〕（計　１１　件）

1. Junichi Saito, Takahiro Nemoto, Masaaki Hori, Naoyuki Katagiri, Naohisa Tsujino, Tomoyuki Funatogawa, Kiyoaki Takeshi, Masafumi Mizuno The fractional anisotropy of the white matter in an at-risk mental state for psychosis: the tract specific analysis. 9th International Conference on Early Psychosis. Keio Plaza Hotel,Tokyo, Japan. November 19, 2014.
2. Yoko Baba, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Naoyuki Katagiri, Taiju Yamaguchi, Masafumi Mizuno Attitudes towards early psychosis in Japanese psychiatric professionals. 9th International Conference on Early Psychosis. Keio Plaza Hotel,Tokyo, Japan. November 18, 2014.
3. Tobe M, Nemoto T, Aikawa S, Baba Y, Tsujino N, Mizuno M The relationship between motivation, social anxiety, and social functioning in schizophrenia. 9th International Conference on Early Psychosis. Keio Plaza Hotel, Tokyo, Japan. November 18, 2014.
4. Masahiro Katsura, Naohisa Tsujino, Shimako Nishiyama, Yoko Baba, Noriyuki Ohmuro, Yuko Higuchi, Tsutomu Takahashi, Takahiro Nemoto, Hiroo Matsuoka, Michio Suzuki, Masafumi Mizuno, Kazunori Matsumoto Early intervention for ultra-high risk youth in Japan: Clinical practice in three leading centres. 9th International Conference on Early Psychosis. Keio Plaza Hotel, Tokyo, Japan. November 18, 2014.
5. Masafumi Mizuno Implementing early intervention in Japan: its challenges and difficulties. (Symposium3: Early Intervention in psychosis: Asian context) 9th International Conference on Early Psychosis. Keio Plaza Hotel, Tokyo, Japan. November 17, 2014.
6. Naoyuki Katagiri, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Junichi Saito, Masafumi Mizuno Longitudinal relationship between the change in corpus callosum (CC) volume and the changes in the sub-threshold psychotic symptoms in at risk mental state (ARMS) 9th International Conference on Early Psychosis. Keio Plaza Hotel, Tokyo, Japan. November 17, 2014.
7. Funatogawa T, Nemoto T, Saito J, Baba Y, Tobe M, Hasuya H, Takeshi K, Yamaguchi T, Katagiri N, Tsujino N, Niimura H, Mizuno M Influence of Expressed Emotion on clinical status of At-Risk Mental State. 9th International Conference on Early Psychosis. Keio Plaza Hotel,Tokyo, Japan. November 17, 2014.
8. Naomi Inoue, Naohisa Tsujino, Miki Tobe, Kazunori Mastumoto, Takahiro Nemoto, Masafumi Mizuno. Feasibility and effectiveness of cognitive behavioral therapy for Japanese patients at ultra-high risk for psychosis: a pilot study. 9th International Conference on Early Psychosis. Keio Plaza Hotel,Tokyo, Japan. November 17, 2014.
9. Mizuno M. Early intervention in psychosis in Japan and in Asia. 29, October, 2014 5e Congresso Nazional AIPP, Salerno Italy
10. Noami Inoue, Yuko Yorozuya, Masafumi Mizuno Identifying comorbidities of patients at Ultra-High Risk for Psychosis using the Rorschach comprehensive system. XXI International Congress of Rorschach and Projective Methods. 17 July 2014, Istanbul, Turkey
11. Sayaka Aikawa, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Yoko Baba, Yuko Yorozuya, Miki Tobe, Kiyoaki Takeshi, Taiju Yamaguchi, Naoyuki Katagiri, Masafumi Mizuno. Social anxiety as a treatment target to improve social adjustment and quality of life in schizophrenia. Schizophrenia International Research Society. April,7,2014. Firenze, Italy

〔図書〕（計　１　件）

1. Masafumi Mizuno, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino: Early Psychosis Intervention in an Urban Japanese Setting: Overview of Early Psychosis Services in Japan. pp.37-46. In Eric Yu-hai Chen, Helen Lee, Gloria Hoi-kei Chan, Gloria Hoi-yan Wong Eds. Early Psychosis Intervention. A Culturally Adaptive Clinical Guideline. Hong Kong University Press. 2013

〔産業財産権〕
○出願状況（計　０　　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計　０　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織
(1)研究代表者
水野　雅文（MIZUNO,Masafumi）
東邦大学・医学部・教授
研究者番号：80245589

(2)研究分担者
辻野　尚久（TSUJINO,Naohisa）
東邦大学・医学部・講師
研究者番号： 00459778

根本　隆洋（NEMOTO,Takahiro）
東邦大学・医学部・准教授
研究者番号： 20296693

（3）連携研究者　なし

（4）研究協力者
井上　直美（INOUE,Naomi）
萬屋　優子（YOROZUYA,Yuko）