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 ２８ 年　 ５ 月 ２１ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2013～2015
課題番号：２５８６０９８４

研究課題名（和文）ＡＲＭＳのうつ症状と認知機能の関係についての縦断研究

研究課題名（英文）A longitudinal study of relationship between depressive symptoms and cognitive function in individuals with at-risk mental state for psychosis

研究代表者
大室　則幸（OHMURO, NORIYUKI）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：６０６３２６０１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：精神病性障害発症リスク状態であるARMS（at-risk mental state）において認められやすいうつ症状と認知機能ついて、それぞれの縦断的な改善度同士の相関について調べた。36人のARMS患者を縦断的に追跡した結果、ベースラインからそれぞれ6ヶ月および12ヶ月時点でのうつ症状の改善度が、同じ期間における認知機能の改善と相関することが示された。一方、機能の改善度に対する寄与する要因としては、認知機能の改善度は有意な因子ではなく、うつ症状の改善度の方が有意な因子として働くことが示された。

研究成果の概要（英文）：The relationship between the longitudinal changes of depressive symptoms and cognitive function in individuals with at-risk mental state (ARMS) was investigated. Thirty-six ARMS participants were followed up and assessed with their depressive symptoms and cognitive performance at baseline, six month, and twelve month after intake. The changes in depressive symptoms in six and twelve month follow-up from baseline were significantly correlated with those of cognitive function. Furthermore, a multiple regression analysis revealed that not the change of cognitive function but that of depressive symptoms would contribute to the improvement of functioning in ARMS subjects.

研究分野：医歯薬学

キーワード：精神病発症リスク状態　ARMS　認知機能　神経心理学　うつ　機能　社会機能　縦断研究

## １．研究開始当初の背景

ここ 20 年ほどで統合失調症を含めた精神病に対する早期介入に対する取り組みが世界中で盛んになっている。その中でも、特に近年は、精神病発症リスク状態である ARMS (at-risk mental state)に対する介入に大きな関心が寄せられている。ARMS に対するさまざまな介入により、精神病への移行を防ぐことができるというエビデンスが蓄積しつつある。

ARMS と判定された症例は、将来の精神病発症リスクが高いことが示されているが、反面、ARMS 症例の大部分は将来精神病には移行しない可能性が高いということがわかっている。しかし、ARMS は精神病の発症リスクについて前方視的に捉えた概念であるため、ARMS と判定された症例が、実際にその後精神病に移行するのかどうかは、その時点では判断できないという問題が存在する。このため、ARMS の転帰を予測しうる因子についての研究がなされており、特に、認知機能障害がその候補として着目されている。

認知機能障害は統合失調症において顕著に障害されることが知られており、注意障害、記憶障害、処理速度の低下、遂行機能障害などの幅広い領域において症状が認められることが明らかになっている。これらの認知機能障害は、初回エピソード精神病や ARMS においてさえも認められることが明らかとなっており、ARMS における認知機能障害は、精神病の病態を表現する因子（エンドフェノタイプ）であるという考えが浸透しつつある。一方で、ARMS の臨床像は、単に統合失調症の病態が弱まったものと相同ではない。ARMS の患者はうつや不安といった非精神病性の症状や心理社会的な問題を抱えることが多く、精神病に移行しない場合でも長期的に精神科医療を必要とする者も多い。したがって、ARMS は精神病性障害に近縁ではあるが、異種性の高い一群であり、統合失調症を代表とする精神病性障害とは異なる視点からも病態を検討すべきであると考えられている。特に、うつに関しては、ARMS 症例の多くに気分障害（特に大うつ病性障害）の診断がなされやすいこと、うつ病の治療として有効とされている認知行動療法が ARMS に対しても効果があるということ、抗うつ薬による治療が ARMS の精神病への移行率を低下させるということなどが、過去の研究結果から示されている。このため、うつ症状は ARMS の臨床像に大きな影響を与えていると考えられる。

われわれらは、本邦では数少ない早期精神病専門外来である東北大学病院精神科 SAFE クリニックにおいて、ARMS 症例を同定し支援を行うという先進的な取り組みを今まで行ってきた。そこでわれわれらは、ARMS における認知機能が顕在発症後の初回エピソード精神病同様に障害されており、ARMS における認知機能障害とうつ症状がベースライン時点で相関することを明らかにした。しかし、これまでうつ病の抑うつ症状と認知機能低下との関係を示した研究はいくつか存在しているが、ARMS のうつ症状と認知機能について着目した研究はこれまで乏しく、ARMS においてうつ症状が改善すると同時に認知機能も改善するのか、それとも改善せずに認知機能低下は固定するのかといったことについて調べた縦断研究はこれまでに存在しない。

## ２．研究の目的

本研究では、ARMS におけるうつ症状の改善度と認知機能の改善度の相関関係の有無について調べることで、ARMS における認知機能障害の本態について、うつ症状との関連の面から明らかにすることを目的とする。また、ARMS における縦断的な機能改善にとって認知機能の改善やうつ症状の改善がどのように寄与するのかについても明らかにする。

## ３．研究の方法

### (1) 対象

ARMS 群：ARMS の包括的評価（the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States: CAARMS）日本語版により ARMS と判定された 14～35 歳の患者で、後述の評価で以下のいずれかの条件を満たした者を軽度以上の抑うつ症状を呈していると判断し、研究に組み入れた。

①ベック抑うつ質問票（BDI-II）で 10 点以上
②陽性陰性症状尺度（PANSS）の抑うつの重症度が 3 点以上

上記のうち、器質性の神経疾患や重篤な身体疾患の既往のある場合、明らかな精神遅滞のある者は除外された。ARMS 群に関しては、東北大学病院精神科の早期精神病専門外来である SAFE クリニックの患者で、概ね初診後 1 ヶ月以内に、ベースライン評価として、後述の検査、評価が行われた。また、初診後およそ６ヶ月後および１年後に認知機能、抑うつ症状、機能の評価を実施した。

### (2) 倫理的配慮

本研究は東北大学医学部倫理委員会の規定に基づいて行われ、倫理的配慮の上、インフォームドコンセントに同意した方を対象に実施された。

(3) 評価

①認知機能

統合失調症認知機能簡易評価尺度（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS）

Keefe ら (2004) によって作られた神経心理バッテリー課題であり、日本語版は Kaneda ら (2007) によって翻訳され、妥当性が確認されている。言語性記憶と学習、ワーキング・メモリ、運動速度、言語流暢性、注意と情報処理速度、遂行機能の 6 項目について評価がなされた。本研究においては、われわれが以前に行った研究の健常者 30 人のデータをもちいて標準化したスコアを Composite Z スコアとし、認知機能の指標とした。

②うつ症状の評価

陽性陰性症状尺度（Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS）のうつの項目を客観的な抑うつの強さの指標とした。

ベック抑うつ質問票（Beck Depression Inventory-II: BDI-II）
自己記入式の抑うつ評価のための尺度であり、自覚的な抑うつの強さの指標とした。

③機能についての評価

機能の全体的評定尺度（The Global Assessment of Functioning: GAF）

全般機能の評価尺度。症状の重篤度を含めた心理的な側面と、社会的、症候的な側面を総合的に評価し、0～100 で評価される。機能が高いほど高得点となる。

社会機能尺度日本語版（Social Functioning Sacle Japanese Version: SFS-J）

「引きこもり」「対人関係」「自立（実行）」「社会活動」「自立（能力）」「レクリエーション」「雇用」の７つの評価項目からなる自己記入式の社会機能評価尺度であり、今回は全項目の合計得点を用い解析を行った。

また、病前 IQ の推定のために Adult Reading Test：知的機能の簡易評価）を用いた。難読熟語 50 問の読みを答える検査で、病前知能を簡便に推定するために用いた。粗点に対応した IQ（Intelligence Quotient：知能指数）値が決められており、これを用いた。

(4) 統計解析

対象群の認知機能指標（BACS Composite Z スコア）、うつ症状の指標（PANSS のうつおよび BDI-II 合計点、）、機能指標（GAF および SFS 合計点）のそれぞれについて反復測定の分散分析を行った。また、認知機能指標とうつ症状の指標の縦断的変化（インテイク時から 6 ヶ月後およびインテイク時から 12 ヶ月後）同士の相関関係と、認知機能指標と機能の指標の縦断的変化（インテイク時から 6 ヶ月後およびインテイク時から 12 ヶ月後）同士の相関関係を Pearson の相関分析を行い解析した。また、機能指標の改善度に対するうつ症状の改善度と認知機能の改善度の寄与度を調べるため、機能指標（GAF および SFS 合計点）を従属変数、うつ症状の指標（PANSS のうつおよび BDI-II 合計点、）と認知機能指標（BACS Composite Z スコア）を独立変数とした重回帰分析を行い、強制投入法にてそれぞれの指標の標準化係数を調べた。

統計解析は Windows 版の SPSS（バージョン 17.0）を使用し、各検定の有意水準は 5%（両側）に設定した。なお、今回の相関解析においては、少ない例数で探索的に解析を行うため、検定の多重性による第一度の過誤の確率の増加を考慮せず、有意水準には補正を行わずに解析した。

## ４．研究成果

(1) 各群の人口統計学的データ（下表）

36 人がインテイクされ、追跡を開始された。ただし、中途での脱落や 6 ヶ月後もしくは 12 ヶ月後の評価ができなかった者もおり、以下の結果はこれらの欠損データを除いて解析を行ったものからなる。（それぞれの結果に、解析に用いられた例数を併記する。）

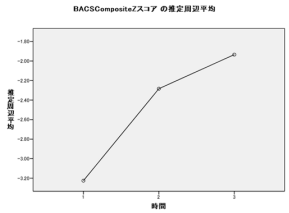
| | |
|---|---|
| 例数 | 36 |
| 性比　(M:F) | 13:23 |
| 検査時年齢（歳） | 19.8 (4.2) |
| 教育年数（年） | 12.1 (2.2) |
| JART による予測 IQ | 100.4 (10.6) |

(2) 認知機能の縦断変化

BACS の Composite Z スコアの反復測定の分散分析の結果、被検者内効果の球面性の仮定に対する F 値は 10.87 で p<0.001、n=26 と有意な縦断的変化を認めた（下図）。

認知機能の縦断変化
（インテイク時→6ヶ月後→12ヶ月後）

※F値は反復測定の分散分析の被検者内効果の球面性の仮定に対するもの



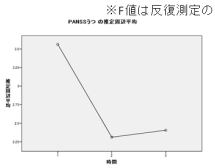

BACS composite Zスコア : F= 10.87, p<0.001

(3) うつ症状と機能の縦断変化

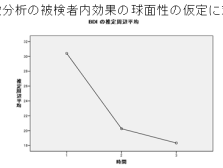
PANSS のうつ、BDI-II 合計点、GAF<SFS 合計点のそれぞれについて反復測定の分散分析を実施した結果、被検者内効果の球面性の仮定に対する F 値、p 値、例数は、PANSS のうつについて F=20.76、p<0.001、n=30、BDI-II について F=13.24、p<0.001、n=25、GAF について F=15.78、p<0.001、n=29、SFS 合計点について F=8.32、p=0.001 n=22 と全ての項目において有意な縦断的変化を認めた（次頁図）。

うつ症状と機能の縦断変化
（インテイク時→6ヶ月後→12ヶ月後）

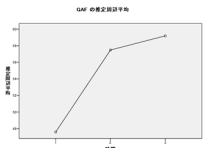
※F値は反復測定の分散分析の被検者内効果の球面性の仮定に対するもの



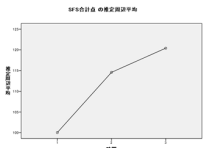

PANSSうつ : F= 20.76, p<0.001




BDI-II : F= 13.24, p<0.001




GAF : F= 15.78, p<0.001




SFS合計点 : F= 8.32, p=0.001

(4) 認知機能の改善度とうつ症状の改善度の相関

インテイク時から 6 ヶ月後までにおける BACS Composite Z スコアの改善度と、同期間における PANSS のうつの改善度は、有意に相関していた (r=-0.35、p=0.046、n=34)。同様にインテイク時から 12 ヶ月後までにおける BACS Composite Z スコアの改善度と、同期間における PANSS のうつの改善度も、有意に相関していた (r=-0.46、p=0.02、n=26)。一方、インテイク時から 6 ヶ月後までにおける BACS Composite Z スコアの改善度と、同期間における BDI-II の得点の改善度は、傾向レベルにとどまった (r=-0.33、p=0.06、n=33)。インテイク時から 12 ヶ月後までにおける BACS Composite Z スコアの改善度と、同期間における BDI-II の得点の改善度は、相関を認めなかった (r=-0.04、p=0.84、n=25)。

(5) 認知機能の改善度と機能の改善度の相関

インテイク時から 6 ヶ月後までにおける BACS Composite Z スコアの改善度と、同期間における GAF の改善度は、有意な相関を認めなかった (r=0.11、p=0.56、n=33)。一方で、インテイク時から 12 ヶ月後までにおける BACS Composite Z スコアの改善度と、同期間における GAF の改善度は、有意に相関していた (r=0.53、p=0.006、n=25)。インテイク時から 6 ヶ月後までにおける BACS Composite Z スコアの改善度と、同期間における SFS 合計点の改善度は、有意な相関を認めなかった (r=0.32、p=0.10、n=27)。同様に、インテイク時から 12 ヶ月後までにおける BACS Composite Z スコアの改善度と、同期間における SFS 合計点の改善度も有意な相関を認めなかった (r=0.23、p=0.30、n=23)。

(6) 機能の改善度に対するうつ症状の改善度および認知機能の改善度の寄与度

インテイク時から 6 ヶ月後までにおける GAF の改善度を従属変数とした場合、調整済み $R^2$ は 0.09、同期間における BACS Composite Z スコアの改善度の標準化係数β=-0.06、p=0.74、PANSS のうつの改善度の標準化係数β=-0.29、p=0.18、BDI-II の改善度の標準化係数β=-0.26、p=0.18 と各独立変数への有意な回帰は認められなかった。インテイク時から 12 ヶ月後までにおける GAF の改善度を従属変数とした場合、調整済み $R^2$ は 0.47、同期間における BACS Composite Z スコアの改善度の標準化係数β=-0.23、p=0.22、PANSS のうつの改善度の標準化係数β=-0.68、p=0.005、BDI-II の改善度の標準化係数β=0.18、p=0.37 と PANSS のうつの改善度が全般機能の改善に対する有意な寄与因子となっていた。

インテイク時から 6 ヶ月後までにおける SFS 合計点の改善度を従属変数とした場合、調整済み $R^2$ は 0.48、同期間における BACS Composite Z スコアの改善度の標準化係数β=0.04、p=0.81、PANSS のうつの改善度の標準化係数β=-0.37、p=0.02、BDI-II の改善度の標準化係数β=-0.52、p=0.002 と PANSS のうつの改善度と BDI-II の改善度が社会機能の改善に対する有意な寄与因子となって

いた。インテイク時から 12 ヶ月後までにおける SFS 合計点の改善度を従属変数とした場合、調整済み $R^2$ は 0.31、同期間における BACS Composite Z スコアの改善度の標準化係数β=-0.08、p=0.71、PANSS のうつの改善度の標準化係数β=-0.71、p=0.01、BDI-II の改善度の標準化係数β=0.07、p=0.75 と PANSS のうつの改善度が社会機能の改善に対する有意な寄与因子となっていた。

(7) 考察・結論

今回の研究結果からは、ARMS において、認知機能、うつ症状、機能とも縦断的に改善することが認められた。とりわけうつ症状は、最初の 6 ヶ月間で大きく改善することが明らかになった。本研究にリクルートされた ARMS 症例は、認知行動療法などの心理療法や必要に応じて薬物療法を受けており、これらの治療的介入が奏功し、うつ症状の回復に貢献した可能性も考慮される。この最初の 6 ヶ月のうつ症状の改善と認知機能の改善に相関が認められていることも興味深い。われわれの先行研究 (Ohmuro ら、2015) によれば、ベースラインにおいて、ARMS の認知機能障害がうつ症状の重症度と有意に相関することが示されていたが、今回の結果は、その知見をさらに拡張し、うつ症状の改善が認知機能の改善と相関するということを明らかにした。このことからは、ARMS の認知機能障害は可逆的な要因も多く含まれており、ARMS に認められやすいうつ症状と大きく関わっていることが示唆される。一方、全般機能の改善と認知機能の改善との有意な相関は、最初の 6 ヶ月においては認められなかったものの、インテイクから 12 ヶ月の間では認められた。認知機能の改善に伴う全般機能の回復は、うつ症状の回復からは遅れて生じる可能性があるといえるかもしれない。一方、全般機能および社会機能の回復に対する寄与度という観点でみた場合、認知機能の回復は有意な因子ではないことが明らかになった。一方、インテイクから 12 ヶ月での全般機能およびインテイクから 6 ヶ月および 12 ヶ月での社会機能の回復にとって、抑うつ症状の改善が有意な因子であることが明らかにった。この結果からは、抑うつ症状の改善が認知機能の改善に寄与し、それが全般機能や社会機能の改善に寄与するというモデルよりも、抑うつ症状の改善が全般機能や社会機能の改善に寄与するというモデルの方が当てはまるかもしれない。このようなモデルが当てはまるかどうかを検証するためには、今後、大規模なサンプルを用いてパス解析や構造方程式モデルなどの解析を行うことが有用であると考えられる。

本研究の限界としては、高い中断率などの要因のため、6 ヶ月後、12 ヶ月後の各指標を得ることができた例数が少なく、検出力の低下を招いた可能性が指摘される。さらに、これらデータを得られた症例群とそうでない症例群の間に、系統的なバイアスが存在する可能性も否定できない。また、ARMS の縦断的な治療は統制を行わずになされており、これらの治療の内容が今回の縦断的な変化に大きく作用した可能性があるため、今回の結果の一般化についても一定の限界が存在するといえる。

## 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 1 件）

Ohmuro, N., Matsumoto, K., Katsura, M., Obara, C., Kikuchi, T., Hamaie, Y., Sakuma, A., Iizuka, K., Ito, F., Matsuoka, H., 2015. The association between cognitive deficits and depressive symptoms in at-risk mental state: A comparison with first-episode psychosis. Schizophrenia Research. 162 (1–3), 67–73. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.008.（査読有）

## ６．研究組織
(1)研究代表者

大室　則幸（OHMURO, NORIYUKI）
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：60632601