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 ２０ 日現在

機関番号：１１３０１
研究種目：研究活動スタート支援
研究期間：2014～2015
課題番号：２６８９３０１５

研究課題名（和文）精神病発症リスク状態における自閉症スペクトラム障害の併存、関与についての研究

研究課題名（英文）Autism spectrum symptoms in ultra-high risk people for psychosis

研究代表者
桂　雅宏（Katsura, Masahiro）

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：５０５３５１５１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　2,300,000円

研究成果の概要（和文）：自閉スペクトラム症（ASD）と精神病発症リスク状態（ARMS）との鑑別は、臨床上重要な課題である。本研究は、専門外来でARMSと診断され、精神病移行の有無も判明した集団の発達特性を調査した。自閉症スペクトル指数日本版（AQ-J）、対人コミュニケーション質問表（SCQ）と、ARMSの包括的評価（CAARMS）、精神病移行との関係を調べた。
39名中2名がSCQでカットオフ値を越えたが、AQ-Jでは50名中22名（カットオフ26点の場合）、7名（同33点）がこれを越えた。AQ-Jの社会的スキル、合計とCAARMSの知覚の異常の強度との間で有意な相関を認めた。精神病移行者のAQ-Jは高い傾向にあった。

研究成果の概要（英文）：Autism spectrum "like" symptoms are sometimes observed in Ultra-High Risk (UHR) patients for psychosis. We tried to evaluate autism spectrum symptoms (using Autism spectrum Quotient-Japanese version (AQ-J) and Social Communication Questionnaire (SCQ)) in UHR patients who had been followed-up at our specialized clinic for early psychosis, and examined relationships between these scores and both subthreshold psychotic symptoms (by Comprehensive Assessment of ARMS (CAARMS)) and whether they converted to psychosis or not.
Two out of 39 people exceeded the SCQ cutoff value, which confirmed the previous study. Regarding the AQ-J (two types of cutoff values are suggested for Japanese), however, 22 of 50 samples scored over 26 points, and seven over 33 points. The AQ-J total score and “social skills” score were significantly correlated with the “perceptual abnormalities” score in the CAARMS. The mean score of the AQ-J was high among the converters, though not statistically significant.

研究分野：精神医学

キーワード：臨床精神医学　統合失調症　ARMS　自閉症スペクトラム障害

１．研究開始当初の背景

(1)神病発症リスク状態（At-Risk Mental State：ARMS）の概念により予測される精神病顕在発症の割合は、3 年超で 36%程度とされる（Fusar-Poli, 2012）。しかし、ARMS により将来の精神病の発症が特異的に予測可能であるという視点とは逆に、ARMS では非精神病性の精神疾患の併存、発症が高頻度で認められることから、様々な精神疾患同士の生物学的・症候学的な近接性を認め、特定の疾患カテゴリーに囚われない幅広い精神疾患の前駆状態を想定するモデルの有用性が指摘されている。そうした観点から、ARMS と併存疾患の関係性に対する関心が高まっている。

診断閾値以下のものも含めると高頻度に遭遇し、臨床的に鑑別が重要となる病態が自閉症スペクトラム障害（ASD)である（図 1)。ASD は従来から、精神病性障害の一部やシゾイド・パーソナリティとの異同が議論されており、遺伝的・生物学的・神経発達的基盤を背景とした両者の共通性についての仮説モデルも提唱されている（Craddock, 2010)。同様に、精神病の前駆状態が含まれる ARMS においても、ASD のサブグループである MCDD (Multiple complex developmental disorder) との関連性が指摘されている（Sprong, 2008)。

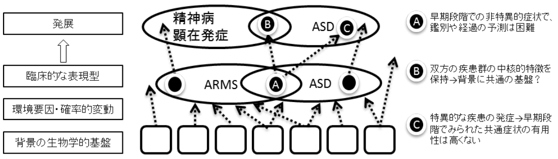

図１ ARMS と ASD の発症モデル

(2)しかし、ARMS、ASD ともに比較的最近に提唱された概念であり、特に両者の境界領域の実態は十分解明されていない。その中で、双方の併存割合や、症候レベルでの関連性については定量的に十分に明らかにされていない。また、ASD の視点から横断的に ARMS の併存についての検討はなされていても、ARMS の視点に立った ASD 傾向の併存割合、縦断的な精神病の顕在発症の有無と ASD との関連、移行予測に有用な ASD の下位特性等の検討はなされていない。

２．研究の目的

本研究では、既に精神病発症に関する転帰が判明した ARMS の集団に対して、ASD 傾向を調査するための質問紙調査を、本人と主たる養育者に対して実施する。そのことで、ARMS の中で ASD の併存を疑うべき者の割合、ARMS と ASD との間の症候学的な関連性の横断的な検討を行う。また精神病の移行予測に有用な ASD の下位特性を症例対照研究の手法で同定することを目指す。

３．研究の方法

【対象】

東北大学病院の早期精神病専門外来である SAFE クリニックで ARMS と診断された、援助希求する 14-35 歳の者で、本研究への参加に同意した者とその主たる養育者を対象とする。研究開始時点で既に専門外来でインテイクされていた約 116 名に加えて、研究開始後から平成 26 年度中に新たにインテイクされた者の両者に対して調査を行う。

【方法】

既にインテイクをされていた者の中で、現在通院中の者に対しては通院時に、何らかの理由で通院を中止している者に関しては、電話や郵送等で再接触を試みる。そこで、発達に関する追加調査課題並びに精神病移行などの臨床予後調査を実施したい旨を伝え、同意を取得できた者を対象として、後述の評価を実施する。

期間中に新たにインテイクされた者に関しては、同意が得られれば、インテイク時に、通常の評価項目に加えて、発達に関する調査を実施する。その上で、可能な限り長期間、精神病移行などの予後調査のための追跡を実施する。

【評価項目】

・ARMS の診断並びに、閾値下精神病症状の評価は、日本語版 ARMS の全般的評価尺度（CAARMS-J；Miyakoshi, 2009）により、評価の訓練を受けた精神科医が実施する。

・専門外来インテイク時の人口統計学的・臨床的評価項目の評価を用いる。

　・基本的項目：初診時年齢、性別、教育年数、精神科既往歴、精神疾患家族歴、同居家族等。

　・臨床評価項目：CAARMS-J、陽性陰性症状尺度（PANSS)、機能の全体的評定（GAF)。

　・臨床診断：担当医が DSM-IV-TR に従った併存疾患の診断を実施する。

・ASD 関連の評価項目として、本研究では、(1)多数例に対して現実的に実施可能、(2)一般的な技能の評価者が施行可能、(3)国際的に信頼性・妥当性が確立している、という観点から下記の評価尺度を選択し、実施する。

　・自閉症スペクトル指数日本語版（AQ-J、Kurita, 2005, 本人に実施する質問紙)

　・対人コミュニケーション質問紙（SCQ、Rutter, 2003、養育者に対して実施する質問紙)。本研究では、「誕生から今まで」と「現在」のうち、前者を主に利用した。

・精神病顕在発症の判定：通院継続者については、毎回の診療時に主治医がモニタリングし、顕在発症が疑われる場合には CAARMS-J により発症の有無を判定する。通院中断者については、追跡調査時に、調査者（精神科医）が CAARMS-J に準じた評価を実施し、調査時までの精神病移行の有無を判定する。

【解析】

(1)ARMS の中でどの程度の割合が、AQ-J、SCQ の各合計点におけるカットオフ値以上の得点を示すのか、分布を調べる。
(2)AQ-J、SCQ の各合計得点、並びに下位項目得点を用い、それぞれの得点が、特定の閾値下精神病症状を呈することと関係しているかどうか、χ^2 検定、並びに相関分析を実施する。
(3)精神病を顕在発症した者としなかった者との比較を行い、AQ-J、SCQ の合計得点と精神病顕在発症との関連性について、ログランク解析により検討する。また、対応のない t 検定により、それぞれどの下位項目が顕在発症と関連するか、副次的な解析を行う。
(4)予備的な解析として、AQ-J と SCQ の間の関係を検討する。

４．研究成果

(1)本報告書作成時点までに、AQ-J は 50 名、SCQ は 39 名の評価結果が得られた。

AQ-J を実施した患者の平均年齢は 20.0±4.5 歳、男性:女性=16:34、GAF は 48.8±7.5、PANSS 合計は 61.5±12.6 であった。CAARMS による評価で ARMS の基準に当てはまった症状項目数は 18 名が 1 項目、17 名が 2 項目、13 名が 3 項目、1 名が 4 項目だった。この集団の推定される精神病移行率はカプラン・マイヤー法で 25.0±6.3%であった。

同様に SCQ では、患者の平均年齢は 20.4±4.5 歳、男性：女性=14:25、GAF は 48.9±7.4、PANSS 合計は 63.3±12.9 であった。CAARMS による評価で ARMS の基準に当てはまった症状項目数は 15 名が 1 項目、12 名が 2 項目、10 名が 3 項目、1 名が 4 項目だった。この集団の精神病移行率は 21.7±6.8%であった。

(2)AQ-J の合計点は 25.9±6.4 点（10-35 点）であり、下位項目の平均点は社会的スキルで 6.5±2.3 点、注意の切り替えで 5.6±2.0 点、細部への注意で 4.6±2.1 点、コミュニケーションで 4.9±2.2 点、想像力 4.2±2.1 点であった。

SCQ の合計点は 4.46±4.6 点（0-21 点）であり、下位項目の平均点は相互的対人関係領域で 2.0±2.8 点、意思伝達領域で 1.6±1.9 点、限定的・反復的・常同的行動様式の領域で 0.85±1.1 点であった。

調査項目（カットオフ）	AQ-J (26 点)	AQ-J (33 点)	SCQ (15 点)
カットオフ値以上	28(56%)	7(14%)	2(5.1%)
カットオフ値未満	22(44%)	43(86%)	37(94.9%)

表　カットオフ値を越えた人数と割合

本邦の現状に合わせて先行研究で推奨されたカットオフ値を超えた割合であるが、SCQ(15 点がカットオフ値)では 39 名中 2 名と、海外の先行研究と同程度であったが、AQ-J では 50 名中 22 名（カットオフ値を 26 点とした場合）、7 名（同 33 点とした場合）と高率に ASD の鑑別を行うべき事例が含まれていることが分かった（表）。

AQ-J と SCQ の両者の間には非常に大きな乖離がみられた。原因のひとつとして、訳者に提唱されている AQ-J のカットオフ値が低めに設定されていることが挙げられる。また、AQ-J には非特異性があることが知られている。本調査でも、調査時点で先天的・後天的な様々な要因で ASD と類似した表現型を呈する問題が存在していたために、回答者が自覚的な困難感を感じており、それが AQ-J の得点に反映された可能性も考えられる。しかし、いずれにせよ、自覚的には、発達障害を示唆する特徴と目される症状をそれなりの重症度で呈しており、ASD の中核群とは診断されないかもしれないが、鑑別を密に行うことが要求されるケースが多いことが改めて浮き彫りとなったと言える。

(3)AQ-J、SCQ 各々の合計得点と、特定の APS の有無との関係を調べるため、χ^2 検定を実施したが、特定の関係を見いだすことはできなかった。また、合計得点と閾値下精神病症状の症状数との間にも有意な関係を認めなかった。

(4)CAARMS と AQ-J、SCQ 各尺度の合計得点、並びに下位項目得点との間で相関分析を行った。AQ-J の社会的スキル、合計得点と CAARMS の知覚の異常の強度得点との間に有意な正の相関（それぞれ R=.322、P=.023／R=.572、P=.000)、SCQ の反復・常同領域と CAARMS の普通でない思考、SCQ 合計点と CAARMS の知覚の異常との間に負の相関を認めた（同様に R=-.322、P=.045／R=-.359、P=.025)。

例えば、他者の意図を読むスキルに欠けることで、他者の考えを悪意に解釈しやすくなり、それが幻聴などの知覚領域の体験に反映される可能性など、上記の結果は、部分的には解釈が可能ではあるが、AQ-J と SCQ との間の齟齬が見られること、また探索的に実施した調査であるために、ボンフェローニ補正を実施した場合には、有意差が概ね消失してしまうことなどを考慮すると、本調査の結果は不十分であると言わざるを得ない。十分なサンプル数の下で解析を実施するためにも、残る事例の調査を継続し、再検討を行うことが課題であると考える。

(5) AQ-J、SCQ の得点により、カットオフ値で集団を 2 群に分け、各々の群間でログランク解析を行ったが、両者の得点とも精神病移行を有意に予測することはなかった。しかし、統計学的有意差は示されることはなかったが、精神病移行者では AQ-J が目立って高値だった（図 2)。

ただし、過去の発達上の問題を評価することが AQ-J の役割ではあるが、思い出しバイアスの影響を受ける調査であることに留意する必要がある。後天的に生じた現在の問題が過大に取り上げられるため、結果的に精神病移行するような問題を孕む集団では、AQ-J が高値となってしまう可能性は否定できない。

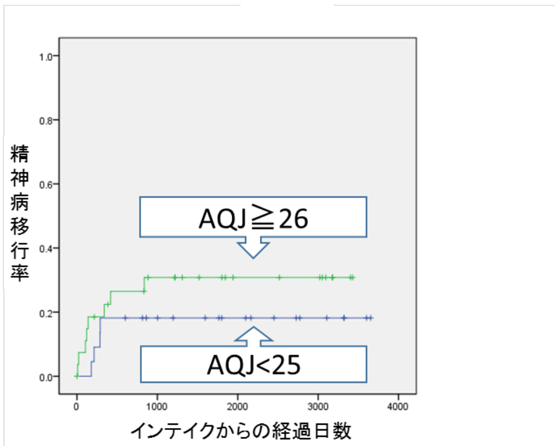

図 2　AQ-J と精神病移行率

(6)移行者においては、AQ-J の想像力の項目が有意に高値だった(t(48)=-2.2, P=.031)。その他の AQ-J、SCQ の項目得点で有意に精神病移行と相関する項目は認めていない。

(7)AQ-J、SCQ の合計得点同士、下位項目得点同士の相関分析を実施したところ、両者の間に有意な相関関係は認めなかった。

本研究を通して、両尺度間の結果の不一致が散見された。本研究は、元来 ASD の中核群として加療されていた者を対象とした研究ではないため、特に SCQ では高得点となりにくい可能性がある。一方で、元来軽微に存在していたかもしれない ASD 傾向が、ARMS を呈するに至る神経学的・心理的変化の中でより先鋭化されたために、やや非特異的な幅広い症状ではありながら、AQ-J の得点を引き上げる結果となった可能性がある。

ASD の診断は、元来、スクリーニング調査で行うべきものではなく、経験を積んだ臨床家の手に委ねられるべきものである。しかし、実際の ARMS の診療においては、ASD の診断を専門としない臨床家の手による診断が求められる。本研究の実施に当たっては、現状で使用可能、かつ現実的な評価尺度の吟味を行ったが、今後はより簡便で、信頼性の高い評価尺度の登場も待たれる。

＜引用文献＞

①Sprong et al., Pathways to psychosis: A comparison of the pervasive developmental disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the “At Risk Mental State”, Schizophr Res, 99, 2008. 38-47

②Miyakoshi et al., 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 Interv Psychiatry, 2(3), 2009, 123-130

③Kurita et al., Autism-Spectrum Quotient-Japanese version and its short forms for screening normally intelligent persons with pervasive developmental disorders, Psychiatry Clin Neurosci, 59(4), 2005, 490-496

④Rutter et al., The Social Communication Questionnaire (Mannual), Western Psychological Services, LA, CA, 2003

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 3 件）

①桂　雅宏、ARMS：日常臨床適用への課題－専門外来の立場から、第 19 回日本精神保健・予防学会、2015 年 12 月 12 日～2015 年 12 月 13 日、仙台国際センター（宮城県・仙台市）

②　田坂有香、佐藤祐太朗、濱家由美子、桂　雅宏、松岡洋夫、併存疾患の治療により精神病症状が消失した ARMS の一例、第 69 回東北精神神経学会、2015 年 10 月 18 日、コラッセ福島（福島県・福島市）

③　桂　雅宏、精神病性疾患への早期介入－本邦における ARMS (At-Risk Mental State) 診療の実践を中心に－、平成 27 年度東北精神神経学会　第 2 回生涯教育研修会、2015 年 10 月 17 日、コラッセ福島（福島県・福島市）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

桂　雅宏（KATSURA, Masahiro）
東北大学・大学病院・助教
研究者番号：５０５３５１５１