

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09876

研究課題名(和文) 精神病発症危険状態(ARMS)における認知機能障害形成過程の解明

研究課題名(英文) cognitive dysfunctioning and its process in the people with 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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、精神病発症危険状態(ARMS)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、精神病への移行例と非移行例とを、より早期に判別するのに有用な症候を見出すことであった。18名のARMS患者のうち、2年間の追跡期間中に4名が精神病へと移行した。4名のベースラインのロールシャッハ・データより、知覚した情報の統合処理が、取り込み過剰な群(サブタイプ1)と、取り込み不足で漠然とした形態にしか認知できない群(サブタイプ2)とに分けられた。前者の認知特性は従来、統合失調症に特有とされてきたものであるが、後者は本研究により新たに見出された、顕在発症へ至るARMSの認知処理特性と言える。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study was to detect reliable markers of developing psychosis, ranging from an at-risk mental state (ARMS) to full-blown psychosis. Of the 18 individuals with ARMS who completed a 2-year follow-up, 4 developed psychosis. Among four transitioners, two had overincorporative information processing style (subtype 1), as assessed by the Rorschach Comprehensive System (CS); the other two had an underincorporative information processing style (subtype 2). The former cognitive functioning style is known to be typical of full-blown schizophrenia; the latter appears to be a new cognitive marker of potential clinical value in predicting psychosis outcomes among ARMS populations.

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 ロールシャッハ検査

1. 研究開始当初の背景

今日精神病発症危険状態における脳機能の変化は、精神病状態の病因解明において非常に注目されており、世界中で様々な研究が進められている。その多くは精神症候特に陽性症状と神経構造との関連に注目したものであり、更なる機能的病態解明のためには、早期段階における主観的体験に先立つ、言語的に説明困難な脳機能の変化に着目した研究が期待される。特に、精神病の基本障害とされている認知機能の変化に着目した研究を実施しその障害過程を明らかにする必要があるが、これまでの所研究成果は乏しい。

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(SIPScreen)(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)のクライテリアのうち、微弱な陽性症状(COPS-B)に当てはまるか否かを診断した。

このようにして抽出された超ハイリスク症例に対し、診断面接と症状評価、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)、病識(SUND-J)、主観的満足度評価(SWNS-J)、生活の質の評価(WHO-QoL)、社会機能評価(SFS)、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、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

H27年4月からH29年3月までの登録期間において、全21症例を追跡研究参加者として登録

した。これらの参加者のうち、3名がドロップアウトし、H30年3月末時点でフォローアップ可能であった18名のうち、4名で追跡2年以内の精神病への移行が確認された。

(2) 移行率

参加者18名のうち、平成30年3月末までに2年以上のフォローアップが可能であったのは10名であり、そのうち4名が精神病への移行が確認された(男性2名、女性2名)。残りの8名のうち、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3名であり、残りの5名中、平成30年3月末時点で精神病への移行が確認された者はいなかった。参加者全員に対する精神病への移行率は、18名中4名であり、18%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, 2008)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)に比べるとやや多いと言えるが、本研究では他のARMS専門クリニックも追跡期間が長く、また、非均一な集団であるハイリスク群を、近年の国際的な動向に則り、微弱な陽性症状を呈している群に限っていることから、より正確な移行率を反映しているものと考えられる。

(3) 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4名について、ベースラインの各種神経心理学的検査からは認知機能の等質性は見られず、包括システム(エクスナー式)によるロールシャッハ検査の結果からは2群に分けられた。このうち2名(サブタイプ1)の発症者の認知特性は、知覚した情報の統合的処理数が平均域外の高値であり複雑すぎる反応が特徴的であった。このような情報処理特性は、ロールシャッハ検査では、オーバーインコーポレーティブ(取り込み過剰)と呼ばれている。他の2名(サブタイプ2)に関しては、情報の統合的処理数が平均域外で低値であり、曖昧な漠然とした形のままにしか認知できないことが特徴的であった。このような情報処理特性は、ロールシャッハ検査においては、アンダーインコーポレーティブ(取り込み不足)と呼ばれており、これらの2つは対照的な認知処理特性と言える。

サブタイプ1の反応特性は、顕在発症した統合失調症で従来から指摘されたものと類似である。サブタイプ2の反応特性は、本研究によって新たに見出されたものであり、サブタイプ1とは対照的な、顕在発症に至る精神病発症危険状態の情報処理特性と考えられる。

(4) 今後の研究の方向性

本研究によって、精神病の顕在発症へと至る特性には、サブタイプ 1「取り込み過剰で混乱型」とサブタイプ 2「取り込み不足で漠然型」という大きく分けて 2 つの、対照的な情報処理特性が存在することが明らかになった。今後は、これらの認知処理特性に応じた介入研究が望まれる。また、ロールシャッハ検査のより信頼性・妥当性の高い実施方法である R-PAS (Rorschach Performance Assessment test) を用いることにより、ARMS から顕在発症へと至る症候を、より正確に捉えるマーカーの探求が望まれる。

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 15 件)

Suzuki K, Niimura H, Yamazawa R, Nemoto T, Murakami M, Mimura M, Mizuno M. Is it possible to implement community care based on mental health in Japan? A comparison between decade ago and present on Duration of Untreated Psychosis (DUP). *Asian J Psychiatr*. 2018 Mar; 33:88-92. doi: 10.1016/j.ajp.2018.03.013. 査読有

Aikawa S, Kobayashi H, Nemoto T, Matsuo S, Wada Y, Mamiya N, Yamaguchi T, Katagiri N, Tsujino N, Mizuno M. Social anxiety and risk factors in patients with schizophrenia: Relationship with duration of untreated psychosis. *Psychiatry Research* 263: 94-100, 2018 doi: 10.1016/j.psychres.2018.02.038. 査読有

Matsumoto K, Ohmuro N, Tsujino N, Nishiyama S, Abe K, Hamaie Y, Katsura M, Inoue N, Matsuoka H, Kawasaki Y, Kishimoto T, Suzuki M, Mizuno M. An open-label study of cognitive behavioural therapy for individuals with at-risk mental state: feasibility in the Japanese clinical setting *Early Intervention in Psychiatry*. 25 : 31-40.2018 Jan 22. doi: 10.1111/eip.12541. 査読有

Nakamura M, Takahashi T, Takayanagi Y, Sasabayashi D, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Koike S, Yamasue H, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Surface morphology of the orbitofrontal cortex in individuals at risk of psychosis: a multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Mar 23. doi: 10.1007/s00406-018-0890-6. 査読有

Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M. Increased occipital gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state: a multicenter study *Biol Psychiatry*. 2017 Nov 15;82(10):737-745. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.05.018. 査読有

Saito J, Hori M, Nemoto T, Katagiri N, Shimoji K, Ito S, Tsujino N, Yamaguchi T, Shiraga N, Aoki S, Mizuno M Longitudinal study examining abnormal white matter integrity using a tract-specific analysis in individuals with a high risk for psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Aug;71(8):530-541. doi: 10.1111/pcn.12515. 査読有

Sekizaki R, Nemoto T, Tsujino N, Takano C, Yoshida C, Yamaguchi T, Katagiri N, Ono Y, Mizuno M. School mental healthcare services using internet-based cognitive behaviour therapy for young male athletes in Japan. *Early Interv Psychiatry*. 2017 Jun 14. doi: 10.1111/eip.12454. 査読有

Baba Y, Nemoto T, Tsujino N, Yamaguchi T, Katagiri N, Mizuno M Stigma toward psychosis and its formulation process: Prejudice and discrimination against early stages of schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2017 Feb;73:181-186. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.11.005. 査読有

Inoue N, Yorozuya Y, Funatogawa T, Yamaguchi T, Katagiri N, Tsujino N, Nemoto T, Mizuno M. Identifying comorbidities of patients at ultra-high risk for psychosis using the Rorschach comprehensive system. *Journal of Psychopathology and Projective Tests* 25; 31-40, 2016 査読有

Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, Nieman DH, Stahl D, Bonoldi I, Rutigliano G, Riecher-Rössler A, Simon AE, Mizuno M, Lee TY, Kwon JS, Lam M, Perez J, Keri S, Amminger GP, Metzler S, Kawohl W, Rossler W, Lee J, Labad J, Ziermans T, An SK, Liu CC, Woodberry KA, Braham A, Corcoran CM, McGorry P, Yung AR, McGuire P.

Heterogeneity of risk for psychosis within subjects at clinical high risk: Meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry*. 2016 Feb 1;73(2):113-20. doi:

10.1001/jamapsychiatry.2015.2324.

査読有

Tobe M, Nemoto T, Tsujino N, Yamaguchi T, Katagiri N, Fujii C, Mizuno M Characteristics of motivation and their impacts on the functional outcomes in patients with schizophrenia. *Compr Psychiatry* 65: 103-109, 2016 doi:

10.1016/j.comppsy.2015.10.006. 査

読有

Hasuya H, Nemoto T, Funatogawa T, Katagiri N, Mizuno M. Psychosocial functioning of persons who develop serious mental illness after exhibiting a somatic prodrome in adolescence. *Toho J Med* 1: 62-68, 2015

査読有

Ito S, Nemoto T, Tsujino N, Ohmuro N, Matsumoto K, Matsuoka H, Tanaka K, Nishiyama S, Suzuki M, Kinoshita H, Ozawa H, Fujita H, Shimodera S, Kishimoto T, Matsumoto K, Hasegawa T, Mizuno M Differential impacts of duration of untreated psychosis (DUP) on cognitive function in first-episode schizophrenia according to mode of onset *European Psychiatry* 30; 995-1001, 2015 doi: 10.1016/j.eurpsy.2015.08.004. 査読有

Yamaguchi T, Fujii C, Nemoto T, Tsujino N, Takeshi K, Mizuno M Differences between subjective experiences and observed behaviors in near-fatal suicide attempters with untreated schizophrenia: a qualitative pilot study. *Annals of General Psychiatry* 2015, 14:17 DOI: 10.1186/s12991-015-0055-1 査読有

Katagiri N, Pantelis C, Nemoto T, Zalesky A, Hori A, Shimoji K, Saito J, Ito S, Dwyer DB, Fukunaga I, Morita K, Tsujino N, Yamaguchi T, Shiraga N, Aoki S, Mizuno M. A longitudinal study investigating sub-threshold symptoms and white matter changes in individuals with an 'at risk mental state' (ARMS) *Schizophrenia Research* 162;7-13, 2015 doi: 10.1016/j.schres.2015.01.002. Epub 2015 Jan 28. 査読有

〔学会発表〕(計10件)

Mizuno M. Mental health literacy and early intervention for youth generation. SYMPOSIUM 32: Early Intervention in Psychosis and Depression WPA Thematic Congress 26 February 2018 Melbourne, Australia

Mizuno M. Is it possible to implement an integrated mental health care in Asia? A multidisciplinary team approaches today. Korean Society for Schizophrenia Research 27 Oct 2017. Seoul, Korea

Inoue N, Yorozuya Y, Tsujino N, Funatogawa T, Katagiri N, Nemoto T, Mizuno M Utilizing the rorschach comprehensive system: Optimizing case formulation of cognitive-behavior therapy for Ultra-high risk of psychosis. 22nd International congress for the society of Rorschach and Projective methods. 18 July, 2017, Paris, France

Mizuno M. Implementing early intervention in Japan: challenges and opportunities. Global Round Table Meeting, 8 December, 2016, Hong Kong, China

Mizuno M. Early intervention. WASP Preventive Psychiatry Section: Preventive Psychiatry in General Hospital Settings The 23rd World Congress of Social Psychiatry 2nd December, 2016, New Delhi, India

Mizuno M. President's Note IEPA10 IEPA 10th International Conference on Early Intervention in Mental Health, 20 October, 2016, Milan, Italy

Nemoto T, Takeshi K, Tobe M, Niimura H, Ito R, Kojima A, Iba M, Funatogawa T, Yamaguchi T, Katagiri N, Tsujino N, Mizuno M Cognitive Rehabilitation in Acute Phase of Schizophrenia and Its Feasibility. Symposium Session 20 New Models of Psychosocial Rehabilitation in Early Phases of Psychosis IEPA 10th International Conference on Early Intervention in Mental Health, 21 October, 2016, Milan, Italy

Inoue N, Yorozuya Y, Tsujino N, Funatogawa T, Yamaguchi T, Katagiri N, Nemoto T, Mizuno M Rorschach data for ultra-high risk subjects who converted to psychosis. IEPA 10th International Conference on Early Intervention in Mental Health, 21 October, 2016, Milan, Italy

Mizuno M. The Early Intervention Service development in the real world.

Today and its future possibilities.
Convegno Nazionale Interventi Precoci
in salute mentale. 19 May, 2016,
L' Aquila, Italy
Mizuno M. State of the art of early
psychosis in the world. 4th Giornata
Scientifica AIPP(Associazione
Italiana Interventi Precoci nelle
Psicosi) 6 November, 2015, Bari, Italy

〔図書〕(計 0 件)

〔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：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

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)

以上