様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ５ 月 １９ 日現在

機関番号：３７１１６
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１６４０６

研究課題名（和文）統合失調症患者の就労成功のカギは何か？

研究課題名（英文）Predictors successful employment in patients with schizophrenia.

研究代表者
堀　輝（Hori, Hikaru）

産業医科大学・医学部・講師

研究者番号：５０４２１３３４

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,000,000円

研究成果の概要（和文）：　本研究では、統合失調症患者の就労成功率をあがるために必要な要因について検討した。主な成果は以下のとおりである。（１）就労患者と非就労患者の差異：リカバリー群と非リカバリー群では、リカバリー群のほうが有意に若年例、結婚歴あり、抗精神病薬投与量が少ない、認知機能障害が軽度、抑うつ症状が軽度、社会意思決定課題に差異が認められた。（２）神経認知機能の個別化治療：神経認知機能改善には、大きなばらつきがあり、抗精神病薬投与前の入院回数、認知機能レベル、ノルアドレナリン神経機能が予測因子となりうる。（３）就労と再発の関連：再発を繰り返すと、言語性記憶、作動記憶、言語流暢性、遂行機能に影響を与える。

研究成果の学術的意義や社会的意義
　本研究において、就労統合失調症患者と非就労患者の差異として、若年、再発回数、抗精神病薬投与量、認知機能、抑うつ症状、社会意思決定があげられることが分かった。また抗精神病薬投与によって、認知機能改善度には個別性が高く、投与前から予測できる可能性がある。さらに、再発を繰り返すことで認知機能が悪化し就労に影響を与える可能性がある。これらの知見から、統合失調症患者の長期を見据えた治療には個別性が重要であること、また抗精神病薬による認知機能改善が見込まれない症例には、リハビリテーションなどによる改善が期待される。また、発症から比較的若年のうちに長期を見据えた治療ストラテジーが必要と思われる。

研究成果の概要（英文）：Functional outcome deficits are common in patients with schizophrenia. Some studies have indicated that many cognitive domains are related to employment outcomes. We examined the following studies to reveal schizophrenia and employment outcome.（1） Comparison of employment and unemployment for patients with schizophrenia.: Employment group is more younger, marriage, low dose of antipsychotics, mild cognitive impairment, good social decision-making and mild depressive symptoms than unemployment group.（2） Personalized treatment of cognition in schizophrenia: This study applied an atypical antipsychotics monotherapy for patients with schizophrenia. In conclusion, neurocognitive function improves in response to treatments. The factors that predict response to the numbers of hospitalization and MHPG.（3） Effect of the number of recurrences on cognitive function in patients with working age schizophrenia patients: The number of recurrences predicted cognitive function.

研究分野：臨床精神医学

キーワード：統合失調症　就労　認知機能　再発　抗精神病薬

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

本邦では、2013 年に障害者の法定雇用率の引き上げに加え、2018 年に精神障害者の雇用義務付けが予定されている。しかし、わが国では統合失調症外来患者の約 13%のみしか就労につながっていないこと、フルタイムでの仕事ができているのはその中でも２割であることが障害者職業総合センターの実施した調査で明らかとなった。また、近年我が国の統合失調症のコストについての報告では、間接費用が最も多く約１兆 8500 億円であった。その中の９割が非就業による損失であった。つまりわが国の統合失調症治療のコストの中では患者が就労できていないことによるものが大半であった（Sado et al., 2013）。精神障害者の雇用義務化及び雇用率の引き上げに伴い、統合失調症患者の治療ゴールの一つに就労が挙げられる。つまり、統合失調症患者の就労率は低いが、社会的なコスト的な観点および雇用義務化から就労ができる治療を考える必要が喫緊の課題である。近年の様々な研究から、統合失調症の機能レベル回復に必要な要因として「神経認知機能障害」「社会認知機能」「抑うつ症状」「内発的動機付け」「自己効力感」「主観的 QOL」「対人関係能力」などがあげられる。しかしこれらの要因を統合した形での研究は今までにない。

２．研究の目的

統合失調症患者が就労成功するための要件を臨床症状、神経認知機能障害、社会認知機能障害、内発的動機付け、自己効力感、など多面的に評価を行い、安定した就労継続を行うことを目的とした。そのために以下の課題について取り組んだ。

（１）　就労患者と非就労患者の差異を明らかにする

（２）　その差異について細かな解析を行う（神経認知機能改善の個別性、再発の認知機能に対する影響）

（３）　就労できていない患者の要因に介入を行うことで就労成功へ導くかを明らかにする（未就労中の患者を対象とした前向き RCT）を行う。

３．研究の方法

（１）就労患者と非就労患者の差異

20～60 歳の統合失調症患者（DSM-5）が対象となる。対象者をリカバリー群、非リカバリー群に分類した。また、性別・年齢をマッチした健常者をエントリーした。この３群に対して、背景情報（性別、年齢、教育歴、結婚歴、入院回数、総入院期間、発症年齢、罹病期間、抗精神病薬投与量（CP 換算）、ベンゾジアゼピン系薬剤投与量（ジアゼパム換算））、精神症状（PANSS：Positive and Negative Syndrome Scale）、認知機能評価（BACS-J：Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese language version）、意思決定課題（Iowa gambling task）、社会意思決定課題（囚人のジレンマ課題、最後通牒ゲーム課題）を施行し比較検討した。

（２）神経認知機能改善の個別化治療

20-60 歳の就労年齢の急性期統合失調症患者 40 例に対して、新規抗精神病薬単剤治療（リスペリドン、オランザピン、アリピプラゾール、ブロナンセリン、クエチアピン）を 24 週間継続した。治療前後の背景情報（性別、年齢、教育歴、利き手、喫煙の有無、抗精神病薬治療歴、入院回数、総入院期間）、精神症状（PANSS）、認知機能（BACS-J）、血中バイオマーカーとしてカテコラミン代謝産物（HVA:homovanillic acid, MHPG:3-methoxy-4-hydroxyphenyl glycol）、脳由来神経栄養因子（BDNF：brain-derived neurotrophic factor）濃度を測定した。これらのデータから、①認知機能改善の個体差を調査、②著効例に影響をする因子を導き出す、③認知機能改善に関連する因子について検討した。

（３）再発の神経認知機能に対する影響

本研究は後方視的検討を行った。再発の影響を検討したかったが、再発・再燃の定義は各研究間で異なり、PANSS や BPRS の 20～30%の悪化ととらえることが多いが、PANSS や BPRS を経時的に測定していることが少ないため、再発に近いと考えられる「入院」をアウトカムとした。対象者は以下の導入基準を満たした患者をエントリーした。導入基準：１）産業医科大学病院神経・精神科に外来通院中、２）統合失調症の診断（DSM-IV）、３）産業医科大学病院に入院歴がある、４）過去６ヶ月間の病状が安定　している、５）安定期に BACS-J による認知機能評価のデータがある。対象者を過去の入院歴から、1 回群（n=57）、2 回群（n=47）、3 回以上群（n=59）に分けた。入院歴がない統合失調症患者は除外した。その他、性別、年齢、抗精神病薬投与量（CP 換算）、ベンゾジアゼピン系薬剤投与量（ジアゼパム換算）について調査した。

上記 3 群を比較したうえで、性別、年齢、CP 換算、ジアゼパム換算を調整して入院回数が認知機能に及ぼす影響について検討した。

（４）就労できていない患者に上記要因の介入を行うことで就労率が高まるのか

本研究は RCT として予定していたが、RCT の完遂には至らなかった。予備的な介入として、事前の対象者の機能レベルなどを測定して、認知リハビリテーション、再発予防などの取り組みを行うといった症例を経験した（Hori et al., in preparation）。

４．研究成果

（１）就労患者と非就労患者の差異

リカバリー群と非リカバリー群では、リカバリー群のほうが有意に若年例、結婚歴あり、抗精神病薬投与量が少ない、認知機能障害が軽度、抑うつ症状が軽度、社会意思決定課題に差異

が認められた。

（２）神経認知機能改善の個別化治療

①認知機能改善の個体差

抗精神病薬投与による認知機能改善の効果量は、0.3 程度と過去の報告と変わらなかった。しかし、改善度合いのばらつきは幅広く、言語性記憶（27.5%は著効、5%は悪化）、作動記憶（15%は著効）、運動機能（17.5%は著効、7.5%は悪化）、言語流暢性（12.5%は著効）、注意と処理速度（25%は著効、5%は悪化）、遂行機能（25%は著効、10%は悪化）、総合得点（17.5%は著効、2.5%は悪化）とばらつきが大きかった。

過去の報告では、抗精神病薬投与により認知機能改善効果が効果量 0.2~0.3 でみられることは報告されていたが、本研究では、その改善効果には個体差が大きいことが明らかとなった。これは、認知機能改善効果がみられる一定の患者がいることが分かった。その一方で、ごく一部ではあるが、新規抗精神病薬の投与により認知機能が悪化する症例もあるので留意する必要がある。

②認知機能改善、悪化に影響する要因

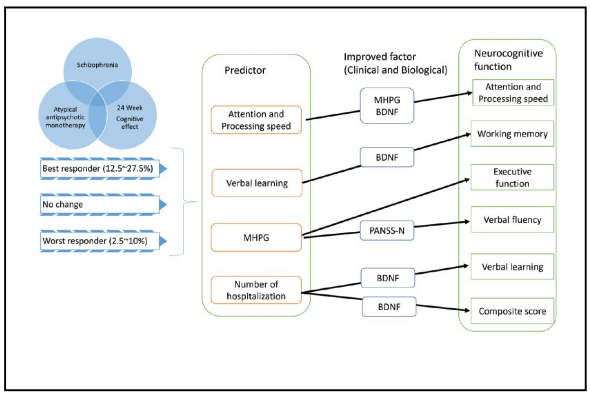
言語性記憶：過去の入院回数が少ない患者は大きな改善を予測する
作動記憶：投与前の言語性記憶試験結果が低い患者が大きな改善を予測する
言語流暢性：過去の入院回数が少ない患者、投与前の MHPG 濃度が高い患者が大きな改善を予測
注意と処理速度：投与前の注意と処理速度得点が低い患者が大きな改善を予測する
遂行機能：投与前の MHPG 濃度が高い患者が大きな改善を予測する
総合得点：入院回数、総入院期間が大きな改善を予測する。

この結果は、抗精神病薬投与前にどのような患者に抗精神病薬投与による認知機能改善を期待できるのかなどを予測するものであり今後の個別化医療に関与するのかもしれない。

③認知機能改善に関連する要因

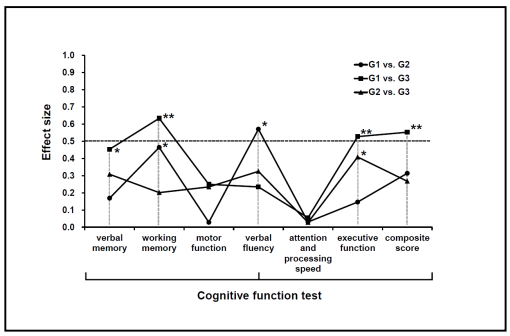
言語性記憶：そのほかの領域の認知機能の改善、および血中 BDNF 濃度の改善と関連
作動記憶：言語性記憶、遂行機能、総合得点の改善、血中 BDNF 濃度の改善と関連
運動機能：言語性記憶、言語流暢性、注意と処理速度、遂行機能、総合得点と関連
言語流暢性：言語性記憶、運動機能、注意と処理速度、遂行機能、総合得点と関連
注意と処理速度：言語性記憶、運動機能、言語流暢性、遂行機能、総合得点、MHPG 濃度、BDNF 濃度と関連
遂行機能：そのほかの領域の認知機能の改善

これらの結果は、認知機能改善と関連する要因について示したものである。多くの領域は一つの認知機能の改善とそのほかの全般的な領域の改善と関連があるようである。その一方で一部の領域は血中 BDNF 濃度、MHPG 濃度との関連があり、これは統合失調症患者の認知機能障害に関連する生物学的な要因について示したものであり、ノルアドレナリン神経系、または神経栄養因子が統合失調症の認知機能障害関連のカギとなるのかもしれない。



（３） 再発の神経認知機能に対する影響

作動記憶、言語流暢性は１回群と比べて２回群の方が有意に悪化していた。言語性記憶、言語流暢性、遂行機能障害、総合得点は１回群よりも３回以上群の方が悪化していた。３回以上群は、２回以上群と比較して遂行機能障害の程度が顕著だった。



５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計5件（うち査読付論文　5件／うち国際共著　2件／うちオープンアクセス　3件）

１．著者名 Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake K	４．巻 35
２．論文標題 Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels, number of hospitalization and cognitive function predicts the cognitive effect of atypical antipsychotic monotherapy in patients with acute schizophrenia.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 International Clinical Psychopharmacology	６．最初と最後の頁 89-97
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/YIC.0000000000000293.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Betz LT, Brambilla P, Ilankovic A, Premkumar P, Kim MS, Raffard S, Bayard S, Hori H, Lee KU, Lee SJ, Koutsouleris N, Kambeitz J.	４．巻 204
２．論文標題 Deciphering reward-based decision-making in schizophrenia: A meta-analysis and behavioral modeling of the Iowa Gambling Task.	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Schizophrenia research	６．最初と最後の頁 7-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.schres.2018.09.009.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

１．著者名 Hori H, Katsuki A, Atake K, Yoshimura R.	４．巻 8
２．論文標題 Effects of Continuing Oral Risperidone vs. Switching from Risperidone to Risperidone Long-Acting Injection on Cognitive Function in Stable Schizophrenia Patients: A Pilot Study.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Frontiers in Psychiatry	６．最初と最後の頁 74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2018.00074.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Pandey JP, Namboodiri AM, Nietert PJ, Yoshimura R, Hori H.	４．巻 70
２．論文標題 Immunoglobulin genotypes and cognitive functions in schizophrenia.	５．発行年 2018年
３．雑誌名 Immunogenetics	６．最初と最後の頁 67-72
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00251-017-1030-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1．著者名 Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Igata R, Konishi Y, Beppu H, Tominaga H	4．巻 18
2．論文標題 Blood Biomarkers Predict the Cognitive Effects of Aripiprazole in Patients with Acute Schizophrenia.	5．発行年 2017年
3．雑誌名 International Journal of Molecular Science	6．最初と最後の頁 E568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms18030568.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

〔学会発表〕　計5件（うち招待講演　1件／うち国際学会　3件）

1．発表者名 Hikaru Hori
2．発表標題 Return to work for psychiatric disorders
3．学会等名 Global Summit on Occupational Health & Safety（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2018年

1．発表者名 堀　輝、香月あすか、阿竹聖和、井形亮平、小西勇輝、吉村玲児
2．発表標題 非定型抗精神病薬の急性期統合失調症に対する認知機能改善効果と改善予測因子.
3．学会等名 第29回日本臨床精神神経薬理学会
4．発表年 2019年

1．発表者名 Hikaru Hori, Reiji Yoshimura, Asuka Katsuki, Kiyokazu Atake, Ryohei Igata, Yuki Konishi.
2．発表標題 Serum BDNF and catecholamine metabolites predict the cognitive effect of atypical antipsychotic monotherapy in patients with acute schizophrenia.
3．学会等名 19th WPA World Congress of psychiatry.（国際学会）
4．発表年 2019年

１．発表者名 堀　輝、香月あすか、阿竹聖和、井形亮平、小西勇輝、吉村玲児
２．発表標題 統合失調症患者に対する非定型抗精神病薬認知機能改善効果.
３．学会等名 第115回日本精神神経学会学術総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 Hikaru Hori, Reiji Yoshimura, Asuka Katsuki, Kiyokazu Atake, Ryohei Igata, Yuki Konishi, Hiroki Beppu and Hirotaka Tominaga
２．発表標題 Blood biomarkers predict the cognitive effects of aripiprazole in patients with acute schizophrenia.
３．学会等名 ECNP congress（国際学会）
４．発表年 2017年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究協力者	香月　あすか (Katsuki Asuka)	産業医科大学・精神医学教室・学内講師 (37116)	
研究協力者	吉村　玲児 (Yoshimura Reiji)	産業医科大学・精神医学教室・教授 (37116)	