

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461747

研究課題名(和文)慢性経過する精神病発症リスク状態の病態を明らかにする縦断追跡研究

研究課題名(英文)A longitudinal follow-up study of at-risk mental state with chronic course

研究代表者

松本 和紀 (MATSUMOTO, KAZUNORI)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：40301056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、精神病移行せず低機能で経過する慢性群の精神病発症リスク状態(ARMS)の臨床経過と病態を調べることを目的とした。ARMS連続例126名のうち平均5.9年後に長期追跡した58例の臨床指標の評価、及びインタビュー時にMRI撮像後追跡可能であった40例の6、12、24ヶ月後の臨床指標との関連を調べた。精神病非移行ARMSでは、63%が精神科通院、54%が向精神薬治療を必要とし、24%は社会適応が不十分なまま経過し、複数の指標で移行群との差は見いだせなかった。長期的に社会機能が不十分なものは、インタビューの時点で脳構造体積の減少が認められて、長期予後の予測指標として活用できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated chronic cases with at-risk mental state (ARMS) who did not transit to psychosis. Among 126 cases with ARMS, we examined clinical outcome of 58 cases who was interviewed 5.9 years after intake assessment and the relation of gray matter volume (GMV) determined by Magnetic Resonance Imaging (MRI) and symptomatic and social outcome at 6, 12, and 24 months after intake. Sixty-three percent of non-transited ARMS individuals was treated by psychiatrists and 54% took psychotropic agents, and 24% had poor social functioning. Many social and functional indicators could not differentiate the transited between non-transited cases with ARMS. Non-transited ARMS individuals with persistent impairment of social functioning had reduced GMV at baseline, indicating brain structural change may be a candidate of a prognostic indicator of long-term of outcome in individuals with ARMS.

研究分野：精神医学

キーワード：早期介入 統合失調症 前駆期 ARMS 予防精神医学 MRI 神経画像 脳構造

1. 研究開始当初の背景

統合失調症の前駆期への早期介入を目指すことを目的に、精神病性障害を顕在発症するリスクが高い精神状態を「精神病発症リスク状態 at-risk mental state (ARMS)」が概念化された。早期介入への期待から、各国で ARMS を対象とした臨床研究が数多く実施され、長期経過が明らかになってきたが、ARMS の問題点も明確になってきた。最近のメタ解析によれば、ARMS の精神病移行率は3年間でおよそ30%とされ、各国の最近の調査では精神病移行率は低下傾向にあり、わが国でも1年間での移行率は10-20%程度とする報告が多い。このように ARMS の長期経過が明らかになるにつれ、精神病に移行しない ARMS に注目が集まるようになった。

精神病に移行しない ARMS の中には、完全に機能を回復する者もいるが、数年後に顕在発症したり、社会機能が低いまま長期間経過する事例が含まれる。つまり ARMS のなかでも、陰性症状や弱い精神病症状が持続し、社会機能が低いまま推移する事例が存在し、顕在発症した精神病への移行だけが問題ではないということが指摘されていた。

筆者らは、ARMS の専門外来を2005年に開設してきたが、実際に ARMS の経過が多様であることを実感していた。ARMS においては、精神病移行群への研究は進んでいるが、ARMS 慢性群への研究は進んでいない。そこで、筆者らは、これまでの研究を発展させ、精神病に移行しない ARMS の臨床的特徴や病態を明らかにすることを着想した。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、長期間の追跡にかかわらず精神病に移行しない ARMS の中で慢性的な経過をたどる群の臨床的特徴と病態を明らかにすること目的とした。

(2) インテイクから平均5.9年経過した ARMS に対し精神症状、社会適応、精神科治療の必要性など臨床予後について評価を行い、インテイク時と追跡時において精神病に移行した群と移行しない群との比較を行う。

(3) さらに、ARMS の転帰の予測に役立つ脳灰白質体積変化を明らかにするために、ベースライン時点で撮像した核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) (T1 強調画像) を用いて、縦断追跡時の各転帰によって分類し、全脳灰白質体積を横断的に比較する。特に、インテイク後6か月、12か月、24か月各時点における精神病移行の有無、12か月時における APS の有無、社会機

能の程度と脳灰白質体積との関連を調べることを目的とした。

3. 研究の方法

対象は、14才から35才までの精神病発症リスク状態 (ARMS) の基準に該当する者で、H20~H27年度に集められた患者で、長期追跡研究に同意が得られた者。今回の報告では、以下の臨床的長期追跡調査と MRI による予後評価調査の2つに分けて報告する。本研究は、東北大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て、ヘルシンキ宣言を遵守して施行された。参加者には、書面と口頭による説明を行った上で、書面による同意を得て実施した。さらに参加者が18歳未満である場合は、保護者による同意も併せて取得した。

(1) 臨床的長期追跡

移行群12名と非移行群46名の平均5.9年後の臨調的追跡調査を行った。症状・心理評価、社会学的背景についてはインテイク時と長期追跡時に、MRI 撮像はインテイク時に実施した。追跡中断例には郵送、電話を含め最終追跡時の予後指標を評価した。ARMS の判定や症状評価には ARMS の包括評価 (Comprehensive Assessment of ARMS: CAARMS)、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) を用い、機能について機能の全体的評価 (GAF) 就学・就労状況を評価し、その他、向精神薬の服用状況、入院歴などについても評価を行った。

(2) インテイク時 MRI による予後評価

MRI の評価については、6か月時は40名、12か月時は37名、24か月時は25名が追跡可能であった。各時期において精神病の移行の有無で、移行群と非移行群との2群に分類した。さらに12か月時に精神病に移行していない ARMS 32名について、12か月時の減弱精神病症状 (APS) の有無を CAARMS によって評価し、APS を認める群 (APS 群) と APS を認めない群 (非 APS 群) に分類した。さらに、12か月時における社会機能の程度を社会的職業的機能評定尺度 (Social and Occupational Functioning Assessment Scale: SOFAS) を用いて評価し、社会機能の高い群 (高機能群) と、社会機能の低い群 (低機能群) に分類した。各2群間の全脳灰白質体積を比較するために、MRI にて T1 強調画像を撮像し、全脳の形態学的解析を探索的に行う voxel-based morphometry (VBM 法) による解析を行った。各群間の灰白質体積比

較に関しては、一般線形モデルを使用し、分散分析 (SPM 上で 2 標本 t 検定) を施行した。共変量として年齢、性別、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量、そして VBM 法の処理過程で得られた頭蓋内容積を用いた。有意水準を uncorrected $P < 0.001$, さらに、多重比較補正である Family Wise Error (FWE) 補正 $P < 0.05$ (以下、FWE) として設定した。また、先行研究[153, 154]を参考に、有意水準を uncorrected $P < 0.001$, クラスタレベル $k > 100$ (以下、uncorrected) に設定した場合の変化も「傾向レベル」として一部検討した。

4. 研究成果

(1) 臨床的長期追跡調査の結果

専門外来には、平成 28 年 3 月までに 126 名 (平均追跡期間は 1303 ± 1151.1 日) が ARMS と判定された。インテイク時の平均年齢は 19.7 ± 4.3 歳、男性と女性の割合は 46:80 であった。これまでの追跡により 17 名の精神病移行が判明した。カプランマイヤー法による精神病への移行率は、6 ヶ月 $6.7 \pm 2.5\%$ 、12 ヶ月 $11.2 \pm 3.2\%$ 、18 ヶ月 $14.7 \pm 3.7\%$ 、24 ヶ月 $16.0 \pm 3.8\%$ 、30 ヶ月 $17.5 \pm 4.0\%$ であり、移行日の中央値は 286 日目であった。

126 名のうち、本研究終了時まで間に 58 名の長期追跡が実施可能であり、このうち 12 名が移行群、46 名が非移行群であった。移行群はインテイクから 6.1 年 (平均追跡日数 2127.7 ± 1010.6 日)、非移行群はインテイクから 5.8 年 (平均 2127.7 ± 1010.6 日後) に予後調査が実施された。非移行群のうち追跡時に ARMS の基準を満たしていたのは 7 名 (15.2%) で、全てが APS 群の基準を満たしていた。また、このうち 3 名は素因群の基準も満たしていた。一方で、APS を示さなかった者は残りの 39 名 (84.8%) であった。

移行群と非移行群との間に、インテイク時の平均年齢、性別、教育年数、同居の有無などに違いは認めなかった。一方、移行群では、APS のうち奇異な思考内容の異常 (移行群 9 名; 75%、非移行群 15 名; 32.6%)、解体症状 (移行群 3 名; 25%、非移行群 3 名; 6.5%) を示す割合が高く、APS を示す割合も高かった (移行群 2.7 ± 0.9 個、非移行群 1.7 ± 0.8)。しかし、インテイク時の GAF や PANSS 陰性症状得点に群間差は認めなかった。

非移行群の追跡時の GAF は平均 65.7 ± 15.5 (最小 30 - 最大 90) で、精神病移行群 (55.8 ± 9.1) と比べて有意に高かった ($p=0.08$)。精神科に通院中の者は 29 名

(63.0%) 通院の無い者は 17 名 (47.0%) であった。25 名 (54.3%) が向精神薬を服用し、17 名 (37.0%) が抗精神病薬を服用していた。精神病移行群では向精神薬の服用者が 8 名 (66.7%)、抗精神病薬の服用者も 8 名 (66.7%) で、抗精神病薬の服用者の割合は有意に高かった ($p=0.001$)。移行群のうち 8 名 (66.7%) (7 名は統合失調症、1 名は妄想性障害)としては通院治療中であったが、4 名は最調査時に治療を受けていなかった。

非移行群の精神科入院歴は 4 名 (8.7%) に認められ、自殺企図は 7 名 (15.2%) であった。入院歴は精神病移行群は 6 名 (50%) と、移行群に比べて有意に少ない割合であった。精神科に通院中の 29 名は、うつ病 (5 名)、双極性障害 (3 名)、強迫性障害 (7 名)、社交不安障害 (4 名)、ADHD (2 名) などの診断を受けていた。3 名は減弱精神病症候群に分類されたが、2 名は症候学的には精神病との閾値に近い状態にあった。

最終学歴は卒業 28 名 (62.2%)、在籍中 10 名 (22.2%)、中退 7 名 (15.2%) であった。就労中は 10 名 (21.7%)、就学中 26 名 (56.5%)、主婦 2 名 (4.3%) で、現在の就労・週学籍での適応は、31 名が良好 (67.4%)、11 名 (23.9%) が適応不良と回答した。一方、精神病移行群の中退者は 1 名 (8.3%)、就学・就労者は 10 名 (83.3%)、適応不良者 3 名 (25%) で、精神病移行群と非移行群との間には社会的な状況に有意差は認めなかった。

(2) 臨床的長期追跡調査の考察

結果から精神病に移行しない ARMS は、社会機能のある程度維持しながらも精神科への通院が必要であったり、社会適応が不十分なまま経過するものも多いことが判明した。精神科に通院している者の割合は両群間で違いはなく、社会適応の状況についても明らかな違いは見いだされなかった。但し、GAF については、非移行群の平均の方が移行群よりも高く、全般的な適応度は非移行群の方が優れているという結果であった。移行群を予測する指標としては、従来の報告にある通りインテイク時の APS の項目数やシュナイダーの一級症状の弱められた形で出現する症状などが有用であったが、インテイク時の陰性症状得点や GAF による機能評価には違いは認められなかった。

移行群と非移行群のそれぞれにおいて、予後にはばらつきが大きく、精神病の移行と非移行という違いが長期予後に与える影響は限定的であった。この要因のひとつとしては、

いずれの群に対しても早期から精神科治療が行われており、精神病移行群に対しても精神科未治療期間がほとんどない状況で治療が開始されるなど、予後が改善されていたケースがあることが想定される。一方、非移行群のなかには ARMS と診断される状態が持続する一群が 15.2% 存在し、慢性に経過する ARMS の存在が確認された。こうした群では、治療によって症候学的なレベルでは精神病への移行が抑制されていた者も含まれていた可能性があり、精神病群に近似した病態が含まれている可能性がある。更なる追跡調査により対象者数を増やし、慢性群について詳しい分析を行う必要があると考えられた。

(3) インテイク時 MRI の予後調査結果

6 か月時の移行群と非移行群との比較

移行群は非移行群と比較し、FWE のクラスターレベルにおいて、有意に灰白質体積が小さいあるいは大きい部位は認めなかった。移行群は非移行群と比較して、uncorrected においては、左の中側頭回 ($P < .001$ (uncorrected)) において有意な灰白質体積が大きかったが、小さい、部位は認めなかった。

12 か月時の移行群と非移行群との比較

移行群は非移行群と比較し、FWE のクラスターレベルで、左の楔部から舌状回を含む領域 ($P = .012$ after FWE correction) を、uncorrected において左の上側頭極 ($P < .001$ (uncorrected))、下前頭回眼窩部 ($P < .001$ (uncorrected))、右の中部帯状回 ($P < .001$ (uncorrected))、上側頭回領域 ($P < .001$ (uncorrected)) にて有意に灰白質体積が小さかった。移行群は非移行群と比較し、有意に灰白質体積が大きい部位は認めなかった。

24 か月時の移行群と非移行群の比較

移行群は非移行群よりも有意に灰白質体積が小さい又は大きい部位は認めなかった。

非移行群における 12 か月時の APS 群と非 APS 群との比較

APS 群は非 APS 群と比較し、FWE のクラスターレベルにおいて、有意に灰白質体積が小さい又は大きい部位は認めなかった。APS 群は非 APS 群と比較して、uncorrected においては、右の海馬傍回 ($P < .001$ (uncorrected))、中部後頭領域 ($P < .001$ (uncorrected))、左中心後回 ($P < .001$ (uncorrected)) において有意な灰白質体積が大きかったが小さい部位は認めなかった。

非移行群における 12 か月時の低機能群、高機能群との比較 (図)

低機能群は高機能群と比較し、FWE のクラスターレベルで右の中心前回から中心後回 ($P = .001$ after FWE correction) の領域に、uncorrected において左の中心前回 ($P < .001$ (uncorrected))、内側上前頭回 ($P < .001$ (uncorrected))、中前頭回 ($P < .001$ (uncorrected))、右の下前頭回弁蓋部から rolandic operculum 領域 ($P < .001$ (uncorrected)) にかけての領域に有意に灰白質体積が小さかった。低機能群は高機能群と比較して、有意に灰白質体積が大きい部位は認めなかった。

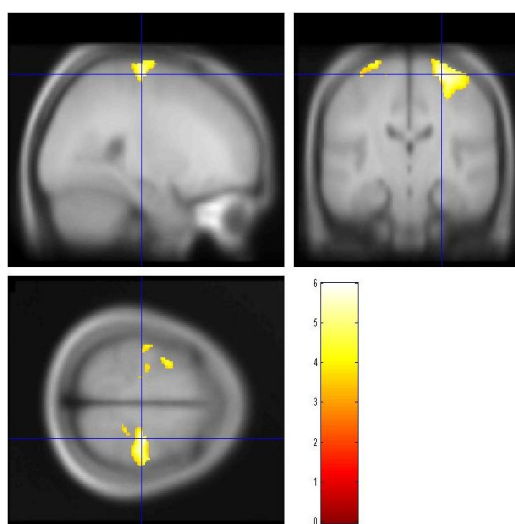


図 12 か月時の非移行群における社会機能が低い群と高い群の比較

社会機能が低い群が高い群との比較で灰白質体積が小さい脳部位。右の中心前回から中心後回にかけての領域 (21, -35, 68)

(4) インテイク時 MRI による予後評価の考察

本研究ではベースライン時の左楔部から舌状回の灰白質体積が小さく、その結果は追跡 12 か月時 ARMS の精神病への移行に関連した。楔部や舌状回は FES や統合失調症において灰白質体積が小さいと報告されており、本研究の ARMS では、顕在発症前の時点でこれらの病態が既に存在していた可能性が指摘できる。また、6 ヶ月時点では、非移行群に偽陰性例が含まれていた可能性や、一方、24 か月時では、ベースライン時評価は、長期的な経過中に起こる脳構造上の変化を反映できていなかった可能性がある。

また、非移行例でベースライン時の右の中心前回から中心後回にかけて灰白質体積が

小さく、これは追跡 12 か月時の社会機能障害に関連していた。この部位は、感情認知や心の理論といった社会認知の基盤とされる体性感覚野領域が含まれ、同領域での灰白質が小さいという結果は社会機能に関連していた可能性がある。一方で、非移行群における APS の持続とベースライン時での灰白質体積との間には関連は示されなかった。

ARMS は精神病への移行のみが問題になるのではなく、非移行例でも APS の持続や社会機能の低下、併存症などが問題となる異種性に富む病態を持つ。よって、多様な転帰を持つ ARMS に個別的な介入を行うために、精神病に移行するか否かという次元だけではなく、症状面や機能面など複数の次元における予後指標を検討する必要がある。MRI 等の神経画像は、臨床応用という点では現時点ではまだ限界もあるが、様々なリスク因子の評価を組み合わせることにより、予後を予測する精度を高めていくことは、近い将来に可能なことであると考えられる。

(5) まとめ

本研究では、東北大学の専門外来でインテイクした 126 名のうち、58 名の ARMS の平均 5.9 年後の追跡調査とインテイク時の MRI による灰白質体積を測定した者のうち、最長 24 ヶ月までの追跡が可能であった事例についての調査を行った。

ARMS では、移行と非移行にかかわらず、およそ 2 / 3 程度の事例が精神科治療を続けていた。治療を全く必要としないほどに回復する者もいれば、治療を継続することで社会適応を保っている者、あるいは社会適応が不良なまま経過する者もあり、移行群と非移行群のいずれにおいてもその経過にはバラツキが認められた。MRI による調査ではインテイク時の脳構造が長期の社会的予後と関連することも示唆された。

ARMS として治療を開始された若年者の精神疾患の予後を予測する要因としては、カテゴリー診断としての精神病症状が重視されてきたが、その後の経過には心理治療や薬物療法への反応性、認知機能症状や脳構造異常などの関与も大きいものと推測された。

現在も、非移行群の追跡調査は継続中であり、最終的な追跡調査が終了した時点で、精神病には移行せずに予後不良で慢性に経過する一群について、更に精神病移行群との異同、予後予測因子を今後調べる予定である。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

Hamaie Y, **Ohmuro N**, Katsura M, Obara C, Kikuchi T, Ito F, Miyakoshi T, **Matsuoka H**, **Matsumoto K**. Criticism and Depression among the Caregivers of At-Risk Mental State and First-Episode Psychosis Patients. PLOS one. 2016Feb26; 11(2) e0149875. doi:10.1371/journal.pone.0149875、査読有 2016、

Ohmuro N, **Matsumoto K**, Katsura M, Obara C, Kikuchi T, Hamaie Y, Sakuma A, Iizuka K, Ito F, **Matsuoka H**. The association between cognitive deficits and depressive symptoms in at-risk mental state: A comparison with first-episode psychosis. Schizophrenia Research、査読有、162、2015、67-73

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、査読有、30、2015、955-1001

Katsura M, **Ohmuro N**, Obara C, Kikuchi T, Ito F, Miyakoshi T, **Matsuoka H**, **Matsumoto K**. A naturalistic longitudinal study of at-risk mental state with 2.4 years follow-up at a specialized clinic setting in Japan. Schizophrenia Research、査読有、158、2014、32-38

Uchida T, **Matsumoto K**, Ito F, **Ohmuro N**, Miyakoshi T, Ueno T, **Matsuoka H**. Relationship between cognitive insight and attenuated delusional symptoms in individuals with at-risk mental state. Psychiatry Research、査読有、217、2014、20-24

松本和紀 . こころのリスク・早期段階での支援と治療、こころの科学、査読無、180、2015、31-35

水野雅文, 鈴木道雄, **松本和紀**, 中込和幸, 下寺 信次, 盛本 翼, 岸本年史, 川崎康弘, 舩渡川智之, 根本隆洋, 藤井千代 . 地域ケアの時代における精神疾患 - 早期発見・早期支援の課題と可能性、精神医学、査読無、57、2015、89-103

松本和紀 , 國分恭子, 砂川恵美, 濱家由美子 . ARMS に対する心理社会的アプローチ

の現状と課題、日本社会精神医学会雑誌、査読無、24、2015、400-408

松本和紀、濱家由美子、光永憲香、内田知宏、砂川恵美、**大室則幸**、桂雅宏、**松岡洋夫**．サイコーシス早期段階における CBT の活用．精神神経学雑誌、査読無、115、2013、390-398

大野高志、船越俊一、角藤芳久、谷口宏、高松杏子、野村綾、横川信弘、齋藤和子、香山明美、石黒奈々子、**大室則幸**、桂雅宏、濱家由美子、小高晃、**松本和紀**、**松岡洋夫**．名取 EI プロジェクト - 宮城県立精神医療センターを中心とした早期介入プロジェクトについて -、精神神経学雑誌、査読無、115、2013、147-153

〔学会発表〕(計 9 件)

Matsumoto K. Challenge of introducing and disseminating early intervention to people with ARMS in Japan. WPA REGIONAL CONGRESS OSAKA Japan 2015、2015 年 6 月 5 日、リーガロイヤルホテル大阪、大阪

松本和紀．スーパーバイザーの立場から考えるスーパビジョンを用いた研修システム．第 12 回日本うつ病学会総会・第 15 回日本認知療法学会、2015 年 7 月 18 日、京王プラザホテル、東京

松本和紀．精神病性障害におけるスペクトラム．第 35 回日本精神科診断学会、2015 年 8 月 6 日、北海道大学学術交流会館、札幌

松本和紀．DSM-5 への改訂と精神医学診断の考え方．日本認知・行動療法学会 第 41 回大会、2015 年 10 月 2 日、仙台国際センター、仙台

松本和紀．統合失調症の早期段階での支援を考える～早期介入と認知行動的アプローチの視点から～．SST 普及協会 2015 大阪学術集会、2015 年 11 月 28 日、千里ライフサイエンスセンター、大阪

松本和紀．ARMS に対する心理社会的アプローチの現状と課題．第 34 回日本社会精神医学会、2015 年 3 月 5 日、富山国際会議場、富山

松本和紀．ARMS(At-Risk Mental State) に対する心理教育．第 18 回心理教育・家族教室ネットワーク、2015 年 3 月 6 日、ホテルルブラ王山、名古屋

松本和紀．CBTp の研修システムの構築にむけて：厚労省 CBT 研修事業に学ぶ．第 14 回日本認知療法学会、2014 年 9 月 13 日、大阪国際会議場、大阪

Matsumoto K. Implementing At-Risk Metal State Services In a Japanese Clinical Setting. 9th International Conference on Early Psychosis、2014、京王プラザホテル、東京

〔図書〕(計 3 件)

松本和紀．医学書院、精神疾患の早期介入・支援．今日の治療指針 2016、2016、1062-1063

松本和紀．医学書院、第 2 部 疾患別の早期段階における徴候、治療、対応．統合失調症．A. 早期徴候．精神科臨床エキスパート、重症化させないための精神疾患の診方と対応(水野雅文編) 2014、80-92

松本和紀．医学書院、統合失調症 第 63 章前駆期、2013、633-639

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 和紀 (MATSUMOTO, Kazunori)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号：4 0 3 0 1 0 5 6

(2) 研究分担者

松岡 洋夫 (MATSUOKA, Hiroo)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：0 0 1 7 3 8 1 5
大室 則幸 (OHMURO, Noriyuki)
東北大学・病院・助教
研究者番号：6 0 6 3 2 6 0 1

(3) 研究協力者

桂 雅宏 (KATSURA, Masahiro)
小原 千佳 (OBARA, Chika)
菊池 達郎 (KIKUCHI, Tatsuro)
飯塚 邦夫 (IZUKA, Kunio)
國分 恭子 (KOKUBUN, Kyoko)
阿部 光一 (ABE, Koichi)
濱家 由美子 (HAMAIE, Yumiko)
砂川 恵美 (SUNAKAWA, Emi)
佐藤 しおり (SATO, Shiori)