

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25870713

研究課題名(和文)統合失調症患者におけるレジリエンスとその生物学的基盤

研究課題名(英文)Resilience and its biological correlates in schizophrenia

研究代表者

内田 裕之(Uchida, Hiroyuki)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：40327630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：60名の統合失調症患者を対象に行った本研究は、25項目Resilience Scale総点は110点(平均)であり、自尊感情、スピリチュアリティ、生活の質と正の相関を示し、絶望感と内面化された偏見と負の相関を呈する事があることを明らかにした。一方、レジリエンス総点と血中BDNF、ACTH、コルチゾール、高感度CRPおよび唾液中アミラーゼとの間に有意な相関は認めなかった。

本研究により、統合失調症患者におけるレジリエンスと関連する心理的因子が同定されたことで、同患者群におけるレジリエンスの向上を目的とした介入への応用が期待される。一方、レジリエンスの生物学的基盤については更なる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：The present study, including 60 patients with schizophrenia, found the mean Resilience Scale total score of 110 and demonstrated that the degree of resilience was positively correlated with self-esteem, spirituality, and quality of life and negatively with hopelessness and internalized stigma. No association was observed between the degree of resilience and plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), cortisol, high-sensitivity C-reactive protein, or saliva amylase level. These findings suggest that intervention to enhance resilience levels by targeting the psychological aspects that were found to be associated with resilience could become a real clinical application. On the other hand, further investigations are warranted to elucidate biological basis underlying resilience.

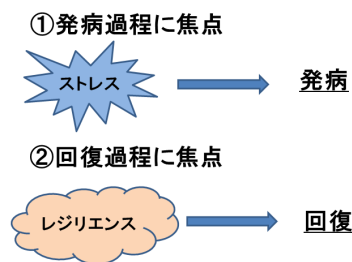
研究分野：精神薬理学

キーワード：統合失調症 レジリエンス ストレス

1. 研究開始当初の背景

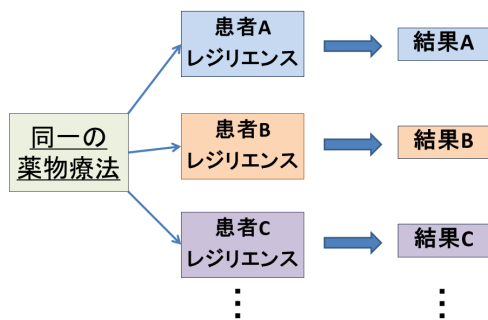
(1) レジリエンスとは、ストレスと対をなす語であり、「外力の歪みを跳ね返す力」という物理学用語としてはじまった。その後、この用語は医学に組み込まれ、「病を防ぎ、病を治す心身の働き」として捉えられるようになり、現在は「健康回復因子を中心とする疾病抵抗因子の総体：抗病力」と定義される。これまで医学は「発病モデル」の一方方向性に拠っていたが、この概念は「回復モデル」への大きな転換を促し、「疾病」のみならず「健康」まで視野に収めることが可能となる(図1)。

図1 研究手法



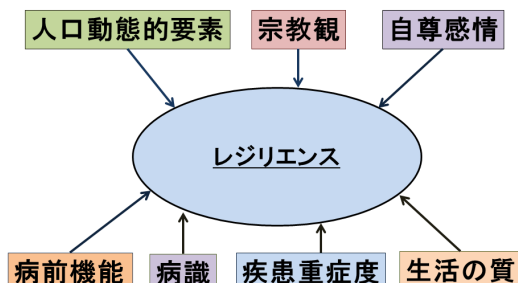
(2) 精神科治療において薬物療法は極めて有用であるものの、同じ治療を行っても結果に個人差が大きく、統合失調症患者の転帰をさらに改善するためには、薬物療法のみならず多面的アプローチが必要である。特に患者自身の中に存在する回復に関わるメカニズムを明らかにする必要がある(図2)。

図2 統合失調症の薬物治療



(3) レジリエンスが統合失調症の長期転帰に影響を与えるという知見があるものの、統合失調症患者のレジリエンスの質や程度には、どのような要因(図3:人口動態的要素、

図3 レジリエンスに影響を与える要素



疾患重症度、病前の機能レベル、病識、自尊感情、宗教観などが影響するかを包括的に検討した研究はない。またレジリエンスの生物学的基盤に関するデータは存在しない。こうしたデータの欠如のため、レジリエンスの概念、およびその生物学的基盤に対する理解が不十分となっている。

(4) レジリエンスとストレスの関連も明らかにされていない。レジリエンスの存在によりストレスは弱まるのか？ストレスの存在によりレジリエンスが高まるか？この両者の相互作用を明らかにすることは、疾患の回復過程を理解し、自己治癒能力を高める治療法を開発する上で、極めて重要である。現在、精神疾患の回復過程に関わる生物学的指標として、唾液中のアマラーゼ値、血中および唾液中の脳由来神経栄養因子(Brain-derived neurotrophic factor; BDNF)、血中コルチゾール・adrenocorticotrophic hormone (ACTH)が確立されている。また、近年のエビデンスは、炎症とストレスの関連を明らかにしており、高感度C反応蛋白(CRP)の有用性が示唆されている。こうした指標とレジリエンスの関連を明らかにすることにより、レジリエンスの生物学的基盤の一端に迫ることが出来る。

2. 研究の目的

統合失調症患者を対象に、レジリエンスの質と程度に関連する因子(例:臨床的特徴、病前特徴、個人的信念、宗教観)を同定し、レジリエンス概念を確立する、さらに精神疾患の回復過程に関わる生物学的指標(唾液アマラーゼ、血中・唾液中BDNF、血中コルチゾール・ACTH、血中C反応蛋白)とレジリエンスの関連を明らかにし、レジリエンスの生物学的基盤に迫る。

3. 研究の方法

(1) 本横断研究では、統合失調症外来患者を対象に、レジリエンス、生活の質、精神症状、宗教観、病識、絶望感、自尊感情、病前知的水準、社会機能、内面化された偏見を含む様々な個人特性を評価し、重回帰モデルを用いてレジリエンスに影響する諸因子を同定した。また、唾液アマラーゼ、血中・唾液中BDNF、血中コルチゾール・ACTH、高感度CRPを測定、レジリエンスとの関係性を評価した。

(2) 次の組み入れ基準を満たす参加者を対象とした；アメリカ精神医学会診断基準(DSM-IV)にて統合失調症の診断を有する、18歳以上で本人に同意能力がある。

(3) 本研究は、慶應義塾大学病院、南飯能病院、大泉病院、あさか台メンタルクリニック、大泉メンタルクリニックで実施された。なお、すべての参加施設の倫理委員会の承認

を受け、参加者は本研究に関する十分な説明を受けたのちに書面にて同意文書を提出した。

(4) 横断的に、レジリエンス、生活の質、精神症状、宗教観、病識、絶望感、自尊感情、病前知的・適応水準、社会機能、内面化された偏見などを下記の尺度により評価し、レジリエンスに影響する諸因子を統計解析により同定した。また、唾液アミラーゼ、血中・唾液中 BDNF、血中コルチゾール・ACTH、高感度 CRP を測定した。

- ・診断：The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.; Sheehan et al. 1998)
- ・精神症状：陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS; Kay et al. 1987)
- ・レジリエンス：Resilience Scale (Wagnild & Young 1993)
- ・病前適応水準：Premorbid Adjustment Scale (PAS; Cannon-Spoor et al. 1982)
- ・病前知的水準：Japanese Adult Reading Test (JART; 松岡 2006)
- ・病識：Insight and Treatment Attitudes Questionnaire (ITAQ; McEvoy et al. 1989)
- ・抗精神病薬への態度：Drug Attitude Inventory (DAI; Hogan et al. 1983)
- ・絶望：ベック絶望感尺度 (Beck et al. 1974)
- ・内面化された偏見：Internalized Stigma of Mental Illness Scale (ISMI; Ritsher et al. 2003)
- ・生活の質：WHOQOL-BREF instrument (WHO 1993)
- ・自尊感情：Rosenberg 自尊感情尺度 (RSES; Rosenberg 1965)
- ・社会機能：Personal and Social Performance Scale (PSP; Morosini et al. 2000)
- ・宗教観：The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Spiritual Well-Being Scale (FACIT-Sp; Peterman et al. 2002)

#### (5) 統計解析

Resilience Scale 評点に対する他の評価尺度の点数および臨床的・人口動態的変数の影響を、重回帰モデルを用いて検証した。

唾液アミラーゼ値および血中・唾液中 BDNF 値、血中コルチゾール・ACTH 値、血中高感度 CRP 値と Resilience Scale 評点の相関関係を、ピアソン相関係数を用いて評価した。

#### 4. 研究成果

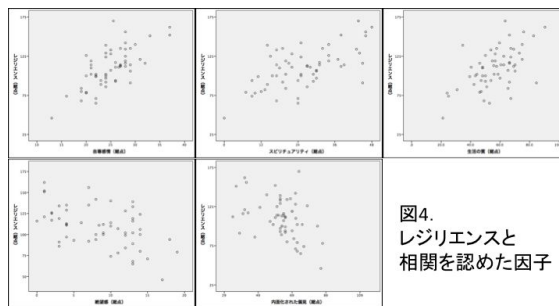
(1) 統合失調症患者 60 名が参加した。

(2) 平均±SD 年齢 45.9±10.0 歳、男性 37%、平均±SD 罹病期間 18.9±10.6 年、平均±SD 陽性・陰性症状評価尺度総点 56±22 であった。

(3) 同患者群におけるレジリエンス総点の

平均点は 110±25 点(範囲：46-170 点、高得点ほど高いレジリエンスを反映)であった。

(4) レジリエンス総点と、人口動態的指標および種々の心理的尺度との相関関係に関する検討では、正の相関を示したのが Pearson の積率相関係数で自尊感情 ( $r=0.703, p<0.001$ )、スピリチュアリティ ( $r=0.626, p<0.001$ )、生活の質 ( $r=0.564, p<0.001$ ) であり、負の相関を示したのが Spearman の順位相関係数で絶望感 ( $r=-0.477, p<0.001$ ) と内面化された偏見 ( $r=-0.391, p=0.002$ ) であった(図 4)。



(5) レジリエンス総点と生物学的指標との相関関係に関する検討では、血中 BDNF、ACTH、コルチゾール、高感度 CRP および唾液中 アミラーゼとの間に有意な相関は認めなかった。

(6) 本研究により、統合失調症患者におけるレジリエンスの程度と関連が深い心理的因子が同定されたことで、将来的に同患者群におけるレジリエンスの向上を目的とした介入への応用が期待される(例：内面化された偏見の軽減を通じたレジリエンスの向上など)。

(7) 本研究において調査した生物学的指標とレジリエンスとの間に有意な関連は見られず、同患者群におけるレジリエンスの生物学的基盤については今後さらなる検討が必要である。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計0件)

[学会発表](計6件)

Hofer A, Mizuno Y, Frajo-Apor B, Kemmler G, Rauch A, Uchida H. Resilience and internalized stigma. 15th International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, USA 2015.03.31.

Wartelsteiner F, Hofer A, Frajo-Apor B, Kemmler G, Rauch AS, Mizuno Y, Uchida H. The impact of resilience on quality of life in patients with schizophrenia. 15th International Congress on Schizophrenia Research, Colorado Springs, USA

2015.03.30.

水野裕也、Alex Hofer、鈴木健文、三村將、  
W. Wolfgang Fleischhacker、内田裕之：統合失調症および双極Ⅰ型障害患者における自覚的レジリエンスと宗教性/スピリチュアリティ：横断研究，第34回日本社会精神医学会，富山国際会議場（富山県富山市），2015年3月5日

Mizuno Y, Hofer A, Fleischhacker WW, Uchida H. Biological and clinical correlates of resilience in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. 53rd American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, Phoenix, USA 2014.12.10.

水野裕也，鈴木健文，Alex Hofer，W. Wolfgang Fleischhacker，櫻井準，新福正機，藤井和人，三村將，内田裕之：統合失調症患者のレジリエンスと関連する生物学的・臨床的要因：横断研究，第24回日本臨床精神神経薬理学会/第44回日本神経精神薬理学会合同年会，名古屋国際会議場（愛知県名古屋市），2014年11月20日

Mizuno Y, Suzuki T, Hofer A, Fleischhacker WW, Uchida T, Yoshida K, Sakurai H, Watanabe K, Mimura M, Uchida H. Clinical and biological correlates of resilience in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. 29th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium, Vancouver, Canada 2014.06.24.

〔図書〕(計0件)

〔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

内田 裕之 (UCHIDA HIROYUKI)  
慶應義塾大学・医学部・専任講師  
研究者番号：40327630

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし