

精神病発症危機状態に対するバイオマーカー確立の試み

奈良県立医科大学 精神医学講座

岸本 直子

1. 諸言

日本における精神疾患の生涯有病率は約 25%と報告されており、そのうちの 75%の人は 25 歳以下に発症すると言われている。精神疾患の中でも、統合失調症は思春期が好発年齢であり、発症後は多くの患者が慢性的な経過をたどることが多い疾患である。近年、数々の研究から統合失調症の治療臨界期が提唱されるようになり、発症予防や早期介入の重要性が指摘されている。疫学的には幻覚や妄想などの明らかな陽性症状が出現する数年前から、認知機能の低下や社会機能の低下、陰性症状を前景とした発病前にみられる「前駆状態」と呼ばれる期間が存在することがわかっており、前駆期の前方視的な概念として精神病発症危機状態 (At-Risk Mental State : ARMS) の存在が提唱されている。ARMS の段階から専門的な介入を行うことで統合失調症への移行を予防し得る、あるいは、たとえ発症したとしても重症化させないことはでき得ると考える。しかしながら、ARMS の評価には、現在のところ、Comprehensive Assessment of At Risk Ment (CAARMS) あるいは Structured Interview for Psychosis-risk Syndrome / Scale of Psychosis-risk Symptoms (SIPS/SOPS) といった半構造化面接による評価が用いられているが、本人の訴えに拠るため、客観的な評価法が求められている。ロールシャッハ・テストは、精神科臨床場面で広く用いられる投影法の心理検査の 1 つである。古くから精神病、すなわち統合失調症の鑑別においても、その役割は大きいと考えられてきた。よって、ロールシャッハ・テストを ARMS 患者に適応し、健常対照群や統合失調症群と比較することは、対面式の評価方法のみに依存しない思考や認知の質的な異同を見出すことが可能であると考えられる。本研究では、ロールシャッハ・テストの特殊指標に着目し、各疾患における特性の抽出を試みた。また、こころと身体がストレスを感じる仕組みである生体内のストレスシステムには、神経伝達物質、ホルモン、サイトカインなどの生化学物質、すなわちバイオマーカーが密接に関与し、これらが感情や認知に影響を与えていることが明らかになりつつある。実際にどのように ARMS 患者の精神病理に関与しているかは不明であり、精神病理-生化学連関を明らかにすることは ARMS 患者の疾患病理の理解を深め、バイオマーカーの確立にも極めて重要であると考えられる。

2.方法

対象は奈良県立医科大学附属病院精神科を平成 22 年 4 月から令和元年 11 月までに受診した外来および入院患者を対象とした。ロールシャッハ・テストを施行した全 300 名のうち 20 歳未満の者について診療録を後方視的に調べ、統合失調症 15 名 (16.6±3.03 歳)、気分障害 14 名 (17.0±1.64 歳)、ARMS 20 名 (17.4±2.11 歳) を対象とした。ロールシャッハ・テストは包括システムに準拠して行われた。診断は DSM-5 に基づき、ARMS の判定は McGlashan らによって³⁾開発された標準的な対面式の評価手法の一つである SIPS/SOPS によって行われた。過去の診療録から患者背景を詳細に調査し、精神病の症状評価に用いられる Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、認知機能評価に用いられる統合失調症認知機能評価尺度日本語版を SIPS/SOPS 評価に加えて評定した。なお、健常対照についても、対象者の背景を調査した。ロールシャッハ・テストは包括システムに準拠して施行した。自殺の可能性指標、知覚と思考の指標、抑うつ指標、対処力不全指標、警戒心過剰指標、強迫的様式指標の 6 つの特殊指標における疾患による差異について検討した。統計処理は等分散性の認められた変数は t 検定を行い、等分散性の認められなかった変数は U 検定を行った。なお、本研究は奈良県立医科大学医の倫理審査委員会にて承認を受けている。

生化学的な評価については、奈良県立医科大学附属病院精神科を受診した者のうち、ARMS および統合失調症に該当する 16~39 歳を対象に研究への同意が得られた者について唾液を収集した。信頼性の高いサリメトリクス社の Saliva Collection Aid (SCA) および Cryovial を用いて唾液を回収し、唾液中バイオマーカー^{1),2),3)}として、コルチゾール、 α アミラーゼ活性、C-Reactive Protein (CRP)、IL-6、IL-1 β を候補とし、測定は外部委託とした。

3.結果

ロールシャッハ・テストの特殊指標について比較検討した結果、統合失調症群と比較して ARMS 群および気分障害群における自殺の可能性指標が有意に高かった。知覚と思考の指標、抑うつ指標、対処力不全指標、警戒心過剰指標、強迫的様式指標の 5 つの特殊指標については有意な差を認めなかった (表 1)。なお、生化学的試料については、ARMS 群のうち 5 名の同意を得て収集したが、現在も収集中である。

表 1. 疾患別の特殊指標について

	統合失調症 (n=15)	ARMS (n=20)	気分障害 (n=14)	
自殺の可能性指標	2.93	4.14	4.86	<0.05, Sz<ARMS <0.01, Sz<MDD
知覚と思考の指標	0	0.29	0.36	n.s.
抑うつ指標	3.67	3.95	4.00	n.s.
対処力不全指標	3.26	3.24	3.93	n.s.
警戒心過剰指標	0.13	0.05	0.14	n.s.
強迫の様式指標	0	0	0	n.s.

4.考察

今回、ロールシャッハ・テストについては後方視的な検討であるが、統合失調症、ARMS および気分障害の 3 群を比較し、疾患における特異性について検討を行った。6 つの特殊指標のうち、自殺の可能性指標において有意差を認めた。6 つの特殊指標の中でも自殺の可能性指標は解釈のいちばん最初に検討すべき点として挙げられている。自殺の可能性指標はロールシャッハ・テスト施行後 60 日以内に自殺を完遂した人のプロトコルから導き出されたものである。12 項目のうち、8 項目以上にあてはまった場合、自殺の可能性指標に該当し、自殺のリスクが高いと判断される指標である。統合失調症群と比較して ARMS 群および気分障害群における自殺の可能性指標が有意に高かった。ARMS では、その症状は多岐に渡るものの、不安や焦燥感、気分の落ち込みなどを認める。また、気分障害群でも抑うつ気分を認めることが多く、こうした情動の不安定さが自殺の可能性指標の高値に繋がったのではないかと推察する。これに対し、統合失調症では幻聴や妄想などはあるものの、陽性症状と希死念慮は異なることから、2 群と比べると低値であったと考える。ARMS では、抑うつや不安の症状が併存することが多く、41%はうつ病圏の、15%は不安障害圏の診断を満たすことが報告されている⁴⁾。ロールシャッハ・テストにおいても、統合失調症と比較して、ARMS では抑うつや不安に関連した項目で ARMS の特性が示される可能性がある。

一方で、6 つの特殊指標のうち、自殺の可能性指標のみで有意差を認めたことは、ストレス耐性や認知・思考面では疾患による違いは顕著ではないといえる。自殺の可能性指標はロールシャッハ・テスト施行後 60 日以内に自殺を完遂した人のプロトコルから導き出されたものである。12 項目のうち、8 項目以上にあてはまった場合、自殺の可能性指標に該当し、自殺のリスクが高いと判断される指標である。今回、いずれの疾患も 8 項目以下であったことから、自殺の可能性については高くないと考える。自殺の可能性指標の追試

研究では、自殺の危険性において自殺ハイリスク者は見分けられたが、その周辺群を見分けられなかったという報告もあり⁵⁾、自殺の可能性指標に着目することに加え、ロールシャッハ・テストの他の変数を含めた多面的かつ包括的な検討が必要である。

5.結語

20歳未満の外来・入院患者のうち、統合失調症群、ARMS群、気分障害群について、特殊指標による差異を検討した。6つの特殊指標のうち、自殺の可能性指標のみにおいて、統合失調症群と比較しARMS群および気分障害群が有意に高かった。統合失調症群では希死念慮に繋がるような情動の不安定さが乏しいのかもしれない。また、ARMS群では自殺の可能性指標が統合失調症と比較して高値であったことは、統合失調症の前駆症状ともいえる不安や抑うつ症状を反映していると考えられる。今後はさらに症例数を増やすとともに、臨床症状との関連についても検討を加え、疾患による違いをより明確にしていきたい。

6.文献

- 1) Javier Labad, Alexander Stojanovic-Pérez, Itziar Montalvo, Montse Solé, Ángel Cabezas, Laura Ortega et al. Stress biomarkers as predictors of transition to psychosis in at-risk mental states: roles for cortisol, prolactin and albumin. *Journal of Psychiatric Research*. 2015; 60: p.163-169.
- 2) B Chaumette, O Kebir, C Mam Lam Fook, J Bourgin, B P Godsil, R Gaillard et al. Stress and psychotic transition: A literature review. *Encephale*. 2016; 42(4): p.367-373.
- 3) Jon E Grant, Samuel R Chamberlain. Salivary Inflammatory Markers in Trichotillomania: A Pilot Study. *Neuropsychobiology*. 2017; 76(4): p.182-186.
- 4) Paolo Fusar-Poli, Barnaby Nelson, Lucia Valmaggia, Alison R. Yung, and Philip K. McGuire. Comorbid Depressive and Anxiety Disorders in 509 Individuals With an At-Risk Mental State: Impact on Psychopathology and Transition to Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 40 (1), 2014, p. 120–131.
- 5) Fowler, J.C. An empirical study of seriously disturbed suicidal patients. *Journal of American Psychoanalytic Association*, 60, p. 555-576.

7.成果発表

学会発表

- 岸本直子、山室和彦、岡崎康輔、池原実伸、石岡希望、佐々木寛ほか. ロールシャッハ・テストの特殊指標による児童青年期の自殺の可能性についての検討. 第116回日本精神神経学会学術総会 (Web開催). 2020