

ンジンの関連解析と神経細胞における機能解析 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(23), 2004.

橋本亮太、尾崎紀夫、岩田仲生、山之内芳雄、鈴木竜世、北島剛司、巽雅彦、上島国利、功刀浩 Chimerin2 遺伝子の H204R ミスセンス多型は男性において統合失調症と関連する 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(22), 2004.

服部聡子、橋本亮太、宮川剛、前野浩巳、和田圭二、功刀浩 豊かな飼育環境と抗うつ効果：マウスにおける検討 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(23), 2004.

野口広子、橋本亮太、中林哲夫、岩瀬真生、梶本修身、堀弘明、森健之、根本清貴、原田誠一、平林直次、有馬邦正、渡辺剛、穴見公隆、武田雅俊、斉藤治、功刀浩 統合失調症における認知機能障害の検討：統合失調症の包括的遺伝子解析研究に向けて 第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会、東京、7.21-23(22), 2004.

橋本亮太、沼川忠広、矢ヶ崎有希、石本哲也、岡田武也、鈴木竜世、岩田仲生、尾崎紀夫、田口隆久、巽雅彦、上島国利、Richard E. Straub, Daniel R. Weinberger、功刀浩 統合失調症脆弱性遺伝子ディスプレイの関連解析と神経細胞におけ

る機能解析 「疲労および疲労感の分子・神経メカニズムとその防御に関する研究」平成16年度第1回全体班会議、福岡、7.15-16(16), 2004.

Ryota Hashimoto,

Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia
FES Tutorial Session Friday Evening Seminar, Brain Science Institute, RIKEN, Wako, 7.2, 2004.

野口広子、橋本亮太、中林哲夫、岩瀬真生、梶本修身、堀弘明、森健之、渡辺剛、穴見公隆、武田雅俊、斉藤治、功刀浩 統合失調症における認知機能障害の検討：統合失調症の包括的遺伝子解析研究に向けて 第100回日本精神神経学会総会、札幌、5.22-24(23), 2004.

橋本亮太、藤巻康一郎、功刀浩、荘徳茂 リチウムの神経保護効果とそのメカニズム：臨床的作用機序への可能性 第24回リチウム研究会、東京、4.24, 2004.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

橋本亮太、功刀浩：躁うつ病の発病しやすさに影響する遺伝的素因を有するかどうかを検査するための方法。特願2004-246447（2004年8月26日）

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他
該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大森哲郎、森田恭子、上野修一、谷口隆英、木内佐和子、田吉純子、斉藤俊郎、太田雅之、六反一仁。	DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析	精神神経学雑誌	106	1045-1049	2004
Eiji Takeda, Junji Terao, Yutaka Nakaya, Ken-ichi Miyamoto, Yoshinobu Baba, Hiroshi Chuman, Ryuji Kaji, Tetsuro Ohmori, and Kazuhito Rokutan.	Stress control and human nutrition.	J Med. Investigation	51	139-145	2004
原田誠一、岡崎裕士、西田淳志、小堀修、勝倉りえこ、松本武典、大森まゆ	統合失調症の早期発見・発症予防の可能性。	精神科治療学	20	11-18	2004
Numakawa T, Yagasaki Y, Ishimoto T, Okada T, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, Taguchi T, Tatsumi M, Kamijima K, Straub RE, Weinberger DR, Kunugi H, Hashimoto R.	Evidence of novel neuronal functions of dysbindin, a susceptibility gene for schizophrenia.	Hum Mol Genet	13(21)	2699-2708	2004
Hashimoto R, Straub RE, Weickert CS, Hyde TM, Kleinman JE, Weinberger DR.	Expression Analysis of Neuregulin-1 in the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia	Mol Psychiatry	9(3)	299-307	2004

第100回日本精神神経学会総会

シンポジウム

DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析

大森 哲郎¹⁾, 森田 恭子²⁾, 上野 修一¹⁾, 谷口 隆英¹⁾, 木内 佐和子¹⁾,
田吉 純子¹⁾, 斉藤 俊郎³⁾, 太田 雅之³⁾, 六反 一仁²⁾(1) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 精神医学分野, 2) 同ストレス
制御医学分野, 3) 日立製作所ライフサイエンス推進事業部)

はじめに

うつ病は、心身に著しい苦悩をもたらし、社会生活に甚大な支障をきたすばかりか、しばしば自殺企図に結びつく。また、怠学、失職、引きこもりなどの社会的問題やアルコール関連障害などの医学的問題にも深く関連している。生涯罹患率が10%にも上るこの疾患の治療体制の拡充は、社会全体の急務である。

うつ病は早期に診断されて適切に治療されれば、治療期間に長短はあるものの多くの場合は寛解にいたる疾患である。しかし、いまだに適切な診断と治療を受けるに至らない罹患者が数多く存在すると推定される。周り巡ってようやく精神科を受診する患者に、日常診療でよく遭遇する。ありふれた病気であるうつ病は、プライマリーケア医師を受診することが多いが、精神科的な診察に習熟していない一般医師にとって、客観的検査所見のないうつ病の診断は必ずしも容易ではない。診断を補助する生物学的指標の確立は、診断率と治療率の向上に大きく寄与することができるだろう。

我々のグループは、神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン、熱タンパク質などと関連する遺伝子1500種のmRNAの発現量を、白血球を試料として一括解析するDNAチップを開発した。学位審査発表などの心理的ストレスにさらされると、特定の遺伝子発現が増減し、翌日には回復することを見出し、心理的なストレスが生体へ及ぼす影

響を鋭敏に捉えることに成功している。

本研究は、この分子医学的先端技術を用いて、白血球中のmRNA発現量を解析し、うつ病の診断と病態解析へ応用するという新しい試みである。うつ病では、特有の神経内分泌系、神経免疫系、自律神経系の変動が数多く報告されている^{1,2,7)}。その影響は白血球中のmRNA発現量にも何らかの変化を与えていると推定される。その発現量変化をDNAチップを用いて網羅的に測定することにより、うつ病罹患時の生体変化を総合的に把握し、うつ病の新しい生物学的指標とすることを目指している(図1)。

1. 研究方法

対象

徳島大学精神科神経科を受診した未治療のうつ病患者を対象とした。診断は、ICD-10 (International Classification of Diseases 10th edition)の中等症または重症うつ病エピソードに合致するものとし、精神病症状をともなう重症うつ病エピソードおよび双極性障害うつ病エピソードは今回の解析対象からは除外した。また、うつ病以外の精神神経疾患を合併しているもの、重篤な身体合併症を有するものおよび身体疾患治療薬を服用しているものは除外した。うつ病の重症度はハミルトン評価尺度で評価した。採血は、午前10時から午後1時までの間に医師または看護師が、安静

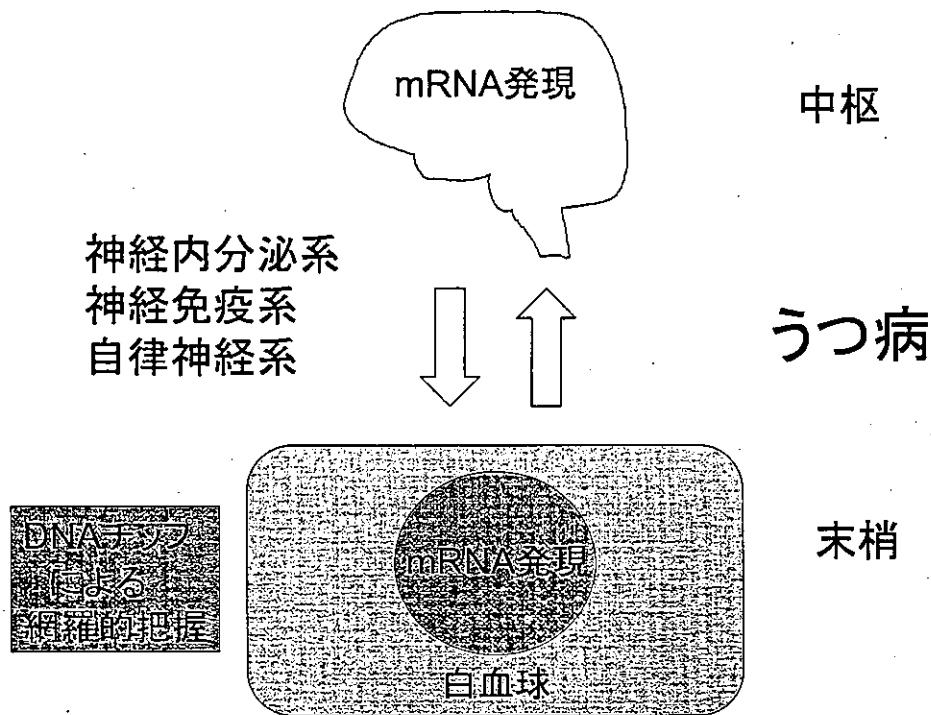


図1 うつ病にみられる神経内分泌, 神経免疫, 自律神経系の変動と白血球 mRNA 発現量の変化

下に肘静脈より 5 ml を採取した。

本研究は遺伝子多型解析ではなく、すべての人に発現している mRNA の発現量を測定するものである。しかし、倫理面への配慮は十分に行い、本研究の目的、方法、危険性、得られる分析結果、及びその情報の管理について説明し、研究に参加することについて文書により同意を得たもののみを対象とした。サンプルは連結可能匿名化を行ってプライバシーを保護し、対応票は厳重に管理し、解析を委託する日立ライフサイエンスセンターには番号のみを通知した。尚、研究計画は徳島大学病院倫理委員会の承認を平成 13 年に受けている。

解析方法

キアゲン社製 mRNA 抽出用試験管を用いて mRNA を抽出し、増幅と蛍光ラベル後に、DNA チップを用いて解析した。用いる DNA チップは、六反一仁と日立製作所が開発したものであり、ストレスで変動が見られうる遺伝子を搭載している点に特徴がある (特許)。これにより、神経伝達物質、細胞内情報伝達、サイトカイン、

ホルモン、熱タンパク質などと関連する 1500 種類の遺伝子の mRNA の発現量を一括解析することができる。血液からの mRNA の抽出は徳島大学で行い、DNA チップの解析は、日立ライフサイエンスセンターに委託して行っている。測定の CV 値は 20 % 以下であり、信頼性と再現性は良好である。

未治療例に関しては、性、年齢をマッチさせた健常成人を対照として mRNA 発現量を比較した。治療前後の場合は、同一患者の治療前後における mRNA 発現量を比較した。

2. 研究結果

身体合併症および精神的合併症のない当該病相未治療の単極性うつ病 32 例に絞って行ったクラスター解析の結果を報告する。

1) うつ病未治療例において、全例にほぼ共通して mRNA 発現の減少する遺伝子約 10 種と、ほぼ共通して増加する遺伝子約 20 種が見出された。

2) 同時に、うつ病の半数ではほぼ共通に増加または減少するが、残る半数ではそれぞれ逆に減少または増加する遺伝子群も約数十種存在するため、遺伝子発現パターンからうつ病が2群に分かれた。仮にA群とB群とした。この2群間の性別、年齢、症状、ハミルトン評価点などには差異がなく、両群を分ける臨床指標はいまのところ明らかではない。

3) 遺伝子変動のうち、全例に共通して見られる増減に関しては、症状改善後の変化は一定ではなかった。A群とB群とに分けて解析すると、ある程度特徴的な治療後のパターン反転が見られた。

4) これらの所見は疾患特異的であり、統合失調症では見られず、ストレス時の変化とはほとんど重なりがなかった。

3. 考 察

うつ病には、モノアミン系を含む脳内の機能的変調があり、その変調は、神経内分泌系、神経免疫系、自律神経系を通して末梢にも影響を及ぼしている。それらの影響を的確に把握して、うつ病の生物学的指標を目指す研究はこれまでも数多い。特に、デキサメサゾン抑制試験は、1980年代から現在に至るまで精力的に研究され、うつ病の病態におけるグルココルチコイド系の役割を明らかにした意義は大きい。感度や特異性の限界から診断指標としては一般臨床応用にまでは至らなかった。その他にも様々な神経内分泌系、神経免疫系、自律神経系、日内リズムや睡眠構築の異常、あるいは血小板のセロトニントランスポーター数など血球における情報伝達系の異常などが報告されているが、いずれに着目するにしても、限られた因子を測定するだけでは対照群との重なりが大きく、うつ病の指標としては限界があった。

我々の研究は、DNAチップを用いてうつ病を評価する世界で最初の試みである。現在までの予備的所見は、白血球内mRNAの発現パターンを指標として、うつ病を健康成人および精神科他疾患から識別できること、および治療経過にそった

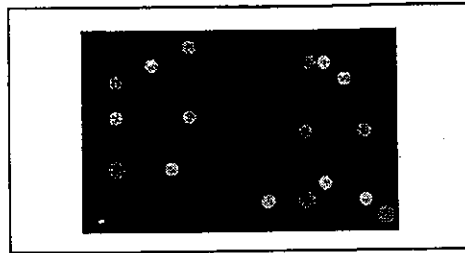
変化が捉えられる可能性を示唆している。うつ病の評価法として日米の特許を出願している(特願2004-096068, US Application No 10/739,329)。多数の遺伝子mRNA発現を網羅的に解析する本法は、これまでの限られた因子を測定する方法にくらべ、感度と特異性を両立させてうつ病を識別できる可能性がある。また、患者側の協力が少量の通常採血のみであることも大きな利点である。採血後の解析に要するコストと労力は軽くはないが、搭載遺伝子の絞込みと技術的向上によって、解決が期待できる。今後、症例数を増やし、発症状況、症状特性、重症度、治療反応、経過や予後との関連を検討し、うつ病の生物学的指標としての確立を目指したい(図2)。

末梢白血球mRNA発現量の解析は、病態研究の糸口としても有望である。今後、発現量の増減しているmRNAの病態生理学的な意味づけを明らかにする必要がある。たとえばホルモン受容体mRNAに増減があれば、血漿中のホルモン濃度との関連を調べるというように、mRNA発現量を起点として病態を追及することが可能である。治療前後の変動においては、使用した抗うつ薬との関連を追及することにより、治療効果や薬理作用の検討が可能である。すでに、末梢血球をサンプルとしたmRNA発現解析研究からは、うつ病におけるドパミンD₂遺伝子発現の低下⁸⁾や、統合失調症におけるドパミンD₃受容体遺伝子発現の増加⁹⁾などが報告されている。また、双生児⁶⁾や多発家系内⁹⁾の発症非発症例間で、発現量が異なる遺伝子をDNAチップでリンパ芽球をサンプルとしてスクリーニングし、その遺伝子に関する多型解析を行うという方法からも興味深い結果が出ている。DNAチップの精神疾患研究への応用は死後脳研究が先行しているが³⁾、末梢血をサンプルとした研究も様々な応用が可能と思われる⁴⁾。

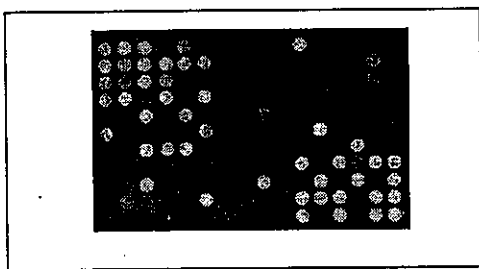
4. 結 論

神経伝達物質、サイトカイン、ホルモン、熱タンパク質などに関連する遺伝子1500種のmRNAを解析する独創的なDNAチップを用い、

くつろいだ
状態

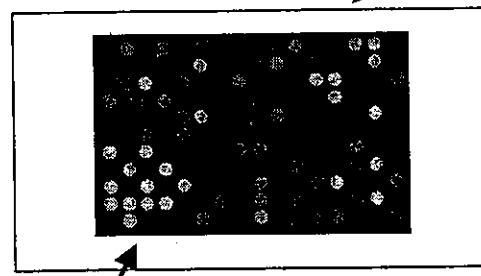


正常ストレス応答



うつ病

特定遺伝子の
発現低下



特定遺伝子の発現増加

図2 DNAチップによるうつ病評価。図は実際のデータに基づくものではなく、イメージ図である。

うつ病の新しい評価方法の確立を目指して研究を進めている。まだ予備的な段階であり今後の検討課題は少なくないが、現在までのデータから、感度、特異性、患者にとっての簡便性のいずれの観点から見ても、デキサメサゾン抑制試験をはじめとする従来法に優越する生物学的指標となる可能性が示唆される。

謝辞：研究補助の菊池久美子さんに感謝する。本稿で紹介した研究の一部は、平成15年度厚生労働省科学研究費こころの健康科学「DNAチップを用いたうつ病の診断と病態解析」および文部科学省21世紀COEプログラム「ストレス制御を目指す栄養科学」の研究費により行った。

文 献

1) Agelink MW, Klimke A, Cordes J, Sanner D, Kavuk I, Malessa R, Klieser E, Baumann B.: A func-

tional-structural model to understand cardiac autonomic nervous system (ANS) dysregulation in affective illness and to elucidate the ANS effects of antidepressive treatment. *Eur J Med Res.* 26: 37-50, 2004

2) Anisman H, Merali Z.: Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med.* 35: 2-11, 2003

3) Bunney WE, Bunney BG, Vawter MP, Tomita H, Li J, Evans SJ, Choudary PV, Myers RM, Jones EG, Watson SJ, Akil H.: Microarray technology: a review of new strategies to discover candidate vulnerability genes in psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 160: 657-666, 2003

4) Gladkevich A, Kauffman HF, Korf J.: Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 28: 559-576, 2004

5) Ilani T, Ben-Shachar D, Strous RD, Mazor M,

Sheinkman A, Kotler M, Fuchs S.: A peripheral marker for schizophrenia: Increased levels of D5 dopamine receptor mRNA in blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 16; 98: 625-628, 2001

6) Kakiuchi C, Iwamoto K, Ishiwata M, Bundo M, Kasahara T, Kusumi I, Tsujita T, Okazaki Y, Nanko S, Kunugi H, Sasaki T, Kato T.: Impaired feedback regulation of XBP1 as a genetic risk factor for bipolar disorder. *Nat Genet.* 35: 171-175, 2003

7) Pariante CM, Miller AH.: Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry.* 49: 391-

404, 2001

8) Rocc P, De Leo C, Eva C, Marchiaro L, Milani AM, Musso R, Ravizza L, Zanalda E, Bogetto F.: Decrease of the D4 dopamine receptor messenger RNA expression in lymphocytes from patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 26: 1155-1160, 2002

9) Vawter MP, Ferran E, Galke B, Cooper K, Bunney WE, Byerley W.: Microarray screening of lymphocyte gene expression differences in a multiplex schizophrenia pedigree. *Schizophr Res.* 67: 41-52, 2004

REVIEW

Stress control and human nutrition

Eiji Takeda, Junji Terao, Yutaka Nakaya, Ken-ichi Miyamoto, Yoshinobu Baba, Hiroshi Chuman, Ryuji Kaji, Tetsuro Ohmori, and Kazuhito Rokutan

Project team of the 21st century COE program "Human Nutritional Science on Stress Control", Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

Abstract : Stress is a pervasive factor in everyday life that critically affects development and functioning. Severe and prolonged stress exposure impairs homeostatic mechanisms, particularly associated with the onset of depressive illness. Brain food is aimed at preventing as well as treating a growing number of stress-related mental disorders. Some topics on the association of stress and nutrition is reviewed. (1) An increased activity of serotonergic neurons in the brain is an established consequence of stress. An increase in brain tryptophan levels on the order of that produced by eating a carbohydrate-rich/protein-poor meal causes parallel increases in the amounts of serotonin released into synapses. (2) Eating is thought to be suppressed during stress, due to anorectic effects of corticotrophin releasing hormone, and increased during recovery from stress, due to appetite stimulating effects of residual cortisol. (3) A strong inverse association between coffee intake and risk of suicide. (4) Night eating syndrome has been found to occur during periods of stress and is associated with poor results at attempts to lose weight and disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. (5) Dietary antioxidants present in fruits and vegetables may improve cognitive function. Therefore, it is concluded that the establishment of functional foods that correctly regulate stress response must be firmly based upon scientific knowledge and legal regulation. *J. Med. Invest.* 51 : 139-145, August, 2004

Keywords : *stress, nutrition, functional food, serotonin, antioxidant*

INTRODUCTION

Stressful life events may contribute to the onset and course of mood deterioration and affective disorders such as depression (1, 2). Stress is a pervasive factor in everyday life that critically affects development and functioning. It has been hypothesized that stress exposure has important adaptive consequences by enhancing neurobehavioral ontogeny for virtually all animal species (3). However, severe and prolonged

stress exposure impairs homeostatic mechanisms that can aversively affect functioning of multiple organ systems. Stress appears to play a major role in the pathophysiology of nearly all psychiatric disorders particularly depressive illness (4-9).

The goals of the 21st century COE program "Human Nutritional Science on Stress Control" in The University of Tokushima Graduate School are to develop a novel scientific field for human nutrition in stress research and to employ these strategies to examine the functions of foods on human mind. In this manuscript, the association of stress/mind/cognition and eating/food/nutrient is reviewed.

Received for publication May 10, 2004 ; accepted May 25, 2004.

Address correspondence and reprint requests to Eiji Takeda, M.D., Ph.D., Department of Clinical Nutrition, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Kuramoto-cho, Tokushima 770-8503, Japan and Fax : +81-88-633-7094

STRESS CONTROL AND FUNCTIONAL FOOD

The proportion of senior citizens and children in relation to the general population is rapidly increasing and continuously decreasing, respectively, in Japan. Today the percentage of people over 65 in Japan is approximately 17%. With the development of an unbalanced and senior society, human activities and lifestyles generate numerous forms of environmental stress. This outstanding level of stress is certainly reflected by the number of Japanese people (more than 30,000) who commit suicide, and mental and physical disorders caused by stress are serious social and economic problems. Food environment, such as eating styles or nutrients, greatly affects mental health especially in children and teenager. The need for medical treatment is expected to increase, but in many cases it may not improve the quality of life. Therefore, the goal of functional foods is to improve or maintain quality of life in mental health before medical treatment is required.

It is proposed that foods have three functions. The primary function is a nutritional function, which is essential to human survival. The secondary function is a sensory functions involving both flavor and texture to satisfy sensory needs. The tertiary function is physiological functions such as regulation of biorhythms, control of aging, the immune system, and body defense. The project defined a functional food as a food having some tertiary function. We will establish novel functional foods, so called "brain foods", which can modify genetic and psychological aspects of human life, and preventing as well as treating a growing number of stress-related mental disorders.

STRESS AND SEROTONIN LEVEL IN THE BRAIN

An increased activity of serotonergic neurons in the

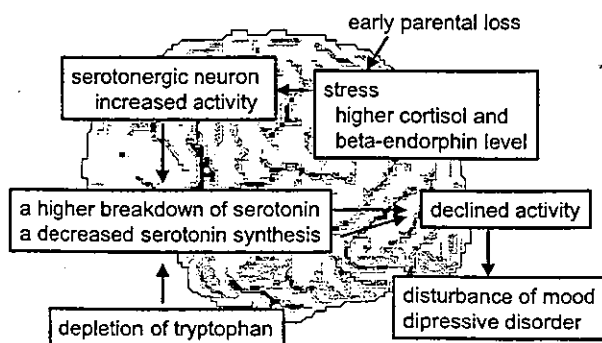


Figure 1. Stress and serotonin level

brain is an established consequence of stress, and a declined activity of these serotonergic neurons has been demonstrated in disturbances of mood and depressive disorders (10-13). Hence, a rise in the activity of the central serotonergic system is regarded as a biological condition to cope with stress and to prevent stress-induced depression (14-16). As the higher serotonergic activity during stress leads to a higher breakdown of serotonin, continuing stress may lead to a functional shortage of the supply of this neurotransmitter, its expenditure exceeding its synthesis. Consequently, coping, mood and accuracy of performance deteriorate. Depletion of the precursor of serotonin synthesis, tryptophan, has been found to increased depressive mood in healthy subjects and subjects with a prior history of depressions (17-19) (Fig.1).

The findings that depressed and schizophrenic patients have increased neurobiological responses to stress is in agreement with the clinical data that environmental stress is associated with the onset of these disorders and exacerbates their course of illness. Among subjects with early parental loss histories, those who develop psychopathology have higher resting plasma cortisol and beta-endorphin levels in comparison to subjects with no histories of adult psychopathology. In addition, the severity of the loss was a powerful predictor of adult psychopathology. It is also suggesting that the subjects who had poorer adjustments to loss in childhood had increased resting hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in adulthood.

SEROTONIN AND CARBOHYDRATE RICH FOOD

An increase in brain tryptophan levels, on the order of that produced by eating a carbohydrate-rich, protein-poor (CR/PP) meal, causes parallel increases in the amounts of serotonin released into synapses (20). This change of a neurochemical signal provides the brain with on-line information about the nutritional state and about the macronutrient composition of the last meal or snack. The brain can then use this information in deciding what should be eaten next.

Dietary carbohydrate enhances the uptake of circulating tryptophan into the brain mediated by modifying the plasma amino acid pattern. Insulin has little or no effect on plasma tryptophan levels, but it markedly lowers the plasma levels of the large neutral amino acids (LNAA), which compete with tryptophan for passage across the blood-brain barrier. This decrease allows more tryptophan to enter the brain and resolves

the paradox of why dietary carbohydrates, which lack tryptophan, should increase brain levels of this amino acid while protein-rich foods fail to do so. Dietary proteins raise plasma tryptophan levels. However, since tryptophan tends to be the least abundant of the 22 amino acids in proteins, this rise is small relative to the increases in such other, more abundant LNAAs as leucine, isoleucine, and valine. The CR/PP diet caused a significant 42% increase in plasma tryptophan/ Σ LNAAs (sum of LNAAs) compared with the protein rich, carbohydrate poor (PR/CP) diet (21).

Under conditions of acute stress, increases in brain serotonin may improve stress adaptation and thus may contribute to the initiation as well as termination of a cortisol response by way of different serotonergic pathways in the brain (14-16) (Fig. 2). If an increased serotonin level constitute a biological condition to improve stress adaptation in stress-prone subjects, serotonin activity might be continuously increased after chronic stress experiences. Ultimately, this may lead to a functional shortage in serotonin, causing a subsequent deficiency of brain serotonin activity (21, 22).

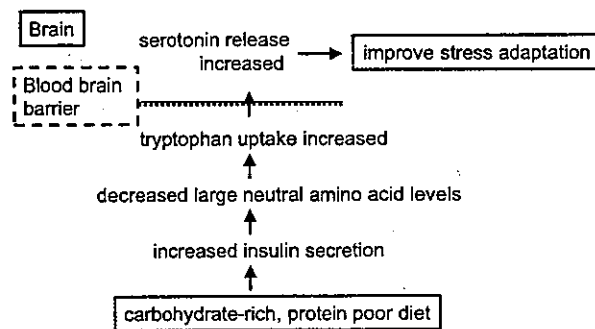


Figure 2. Serotonin and carbohydrate rich food

STRESS, CORTISOL AND APPETITE

Eating is thought to be suppressed during stress due to anorectic effects of corticotrophin releasing hormone, and increased during recovery from stress due to appetite stimulating effects of residual cortisol (23). Cortisol clearly plays an important role in energy regulation, increasing available energy through gluconeogenesis and lipolysis. Glucocorticoids lead to hyperphagia and weight gain, and are necessary for the expression of their obesity (24).

There was only a weak correlation between cortisol and energy intake. Therefore, it is likely that cortisol reflects or modulates other stress responsive factors, such as leptin, neuropeptide Y or cytokines that more directly affect appetite rather than having direct effects

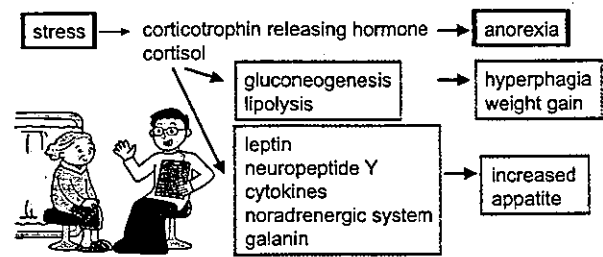


Figure 3. Stress, cortisol and appetite

itself. Stress affects every bodily system, and thus there are multiple and complex pathways through which stress can affect eating. Exposure to stress increases neuropeptide Y, which can increase appetite (25, 26). Further, the stress-sensitive adrenal steroids, specifically, modulate neurotransmitters that affect appetite, such as noradrenergic systems, neuropeptide Y and galanin (27) (Fig. 3). Cortisol may also blunt taste threshold sensitivity (28, 29).

Several studies have shown that people under chronic stress tend to gain weight over time, which may be due to both stress-related endocrine changes, as well as coping behaviors (30). It was hypothesized that high cortisol reactivity in response to stress may lead to eating after stress, given the relations between cortisol with both psychological stress and mechanisms affecting hunger. High cortisol reactors consumed more energy on the stress day compared to low reactors, high reactors ate significantly more sweet food across days. Increases in negative mood in response to the stressors were also significantly related to greater food consumption. Thus, psychophysiological response to stress influences subsequent eating behavior. The current results mirror those of a similar study of college undergraduate women (31). During a control day, dieting was related to eating less, whereas on a stress day, cortisol reactivity predicted eating more. Multiple comparisons of food type consumed by reactivity group revealed further differences; of the sweet food consumed after stress, the high reactors consumed significantly more high fat food.

COFFEE INTAKE AND SUICIDE REDUCTION

A strong inverse association has been reported between daily coffee intake and risk of suicide in a prospective 8-year follow-up study of 128, 934 persons (32). Of the numerous chemicals that have been identified in coffee, the main ingredient with central nervous system effects is caffeine, which acts principally as a stimulant (33). Caffeine acts principally as a central

nervous system stimulant. A close of two cups of coffee improves psychomotor performance and increases vigilance, while reducing fatigue (34). Long-term caffeine users also have been reported to experience a host of subjective effects following coffee consumption, including improved mood and well-being (35-37).

The effects of caffeine on mood depend on dose and habituation. Habitual coffee drinkers report pleasant effects of decreased irritability and improvement in mood following coffee consumption, whereas nondrinkers are more likely to report dysphoria even after a single dose (35, 36). Administration of small doses of caffeine (100mg per day) has been shown to produce increased subjective feelings of well-being; social disposition, self-confidence, energy, and motivation for work, compared with placebo (37). In the psychiatric setting, reports suggest that patients experience improved mood after coffee drinking and decreased irritability following the administration of up to 1000 mg of caffeine (38, 39). A cross-sectional study of Japanese medical students found that high intake of caffeine was associated with fewer depressive symptoms among female college students but not male college students (40). Thus, the data suggest a strong inverse association between coffee intake and risk of suicide (Fig. 4).

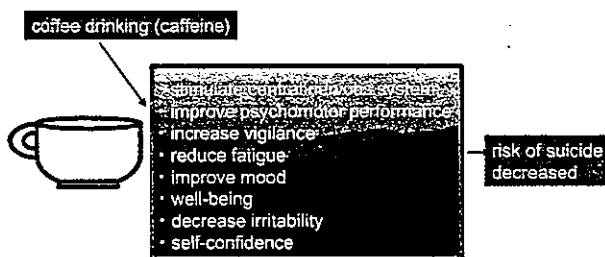


Figure 4. Coffee and suicide reduction

NIGHT EATING SYNDROME AND STRESS

Night eating syndrome (NES), as first described by Stunkard *et al.*, is characterized by the following three criteria: no appetite for breakfast, 50% or more of daily food intake after 6.00p.m., and trouble getting to and/or staying asleep (41). It is estimated to affect 1.5% of the general population, and 8.9% of patients in weight reduction programs (42, 43). A recent study compared overweight and obese adults with and without NES on both behavioral and neuroendocrine characteristics (44). Compared to the non-NES subjects, the NES group had significantly lower mood scores throughout the day, the mood scores of the NES group fell while those of the controls remained unchanged. The NES group had significantly higher levels of cortisol, a glu-

cocorticoid released by the body during times of stress, throughout the majority of the day and an attenuation of the nocturnal rise of melatonin, which is suppressed by corticotropin releasing factor, whose levels are increased by stress (44). This syndrome has been found to occur during periods of stress, and is associated with poor results at attempts to lose weight and disturbances in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (41, 45, 46).

ANTIOXIDANTS AND COGNITIVE FUNCTION

Decline of cognitive function with age is another factor that hinders independence and activity in the elderly. Current evidence indicates that both increased oxidative stress and antioxidant status imbalance contribute to the decline of cognitive function with age. Several studies have found associations between the decline of memory performance with age and lower status of dietary antioxidants (47, 48). The effect of dietary antioxidants on the prevention of vascular dementia, stroke, and atherosclerosis are other mechanisms by which dietary antioxidants may reduce the risk of dementia associated with vascular dysfunction and probably Alzheimer's disease. Elderly over the age of 60 years were tested for their cognitive function in relation to plasma antioxidant status. The study reported that vitamins C, E, A, carotenoids, and selenium levels were correlated with memory function (48). The odds ratios for poor memory performance consistently were high with low levels of plasma vitamin E. Furthermore, supplementation with vitamin E was reported to delay progression of Alzheimer's disease (49). Therefore, it appears that dietary antioxidants present in fruits and vegetables may improve cognitive function (50, 51) (Fig. 5).

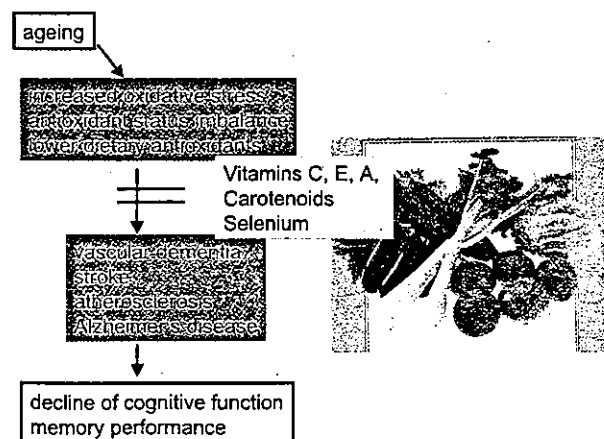


Figure 5. Antioxidants and cognitive function

CONCLUSION

The establishment of functional foods that correctly regulate stress response must be firmly based upon scientific knowledge and legal regulation. Therefore, efficient biomarkers related to pathological stress responses must be found. Furthermore, it is essential to analyze possible diet or nutrient interactions as well as it is indispensable to conduct valid studies on humans.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture, Japan, and the 21st Century COE Program, Human Nutritional Science on Stress Control, Tokushima, Japan.

REFERENCES

1. Brawn GW, Bifulco A, Harris TO : Life events, vulnerability and on-set of depression : some refinements. *Br J Psychiatry* 150 : 30-42, 1987
2. Cooke DJ, Hole DJ : The etiological importance of stressful life events. *Br J Psychiatry* 143 : 397-400, 1983
3. Selye H : The stress concept today. In : Dutash IL, Schlesinger LB (eds), *Handbook of Stress and Anxiety*. Jossey-Bass Inc., London, 1980, pp127-143
4. Paykel ES, Myers JK, Dienelt MN, Klerman GL, Lindenthal JJ, Pepper MP: Life events and depression : A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 21 : 753-760, 1969
5. Leff MJ, Roatch JF, Bunney WE : Environmental factors preceding the onset of severe depression. *Psychiatry* 33 : 298-311, 1970
6. Thompson K, Hendric H : Environmental stress in primary depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 26 : 130-132, 1972
7. Brown GW, Harris TO, Peto J : Life events and psychiatric disorders. II. Nature of causal links. *Psychol Med* 3 : 159-176, 1973
8. Goodwin FK, Bunney WE : Psychobiological aspects of stress and affective illness. In : Scott JP, Senay EC(eds), *Separation and Aggression : Clinical and Research Aspects*. AAAS, Washington, DC, 1973
9. Lloyd C: Life events and depressive disorder reviewed. I. Events as predisposing factors. *Arch Gen Psychiatry* 37 : 529-535, 1980
10. Joseph MH, Kennett GA : Stress-induced release of 5-HT in the hippocampus and its dependence on an increased tryptophan availability : an *in vivo* electrochemical study. *Brain Res* 270:251-257, 1983
11. Stanford SC : Monoamines in response and adaptation to stress. In : Stamford SC, Salmon P, editors, *Stress, from Synapse to Syndrome*. Academic Press, London, 1993, pp.24-30
12. Delbeinde C, Delarue C, Lefebvre H, Tranchand-Bunel D, Szafarczyk A, Mocaer E., Kamoun A, Jegou S, Vaudry H : Glucocorticoids, tractsminers and stress. *Br J Psychiatry* 160(suppl.15) : 24-34, 1992
13. Praag van MM : Depression. *Lancet* 2 : 1259, 1984
14. Anisman H, Zacharko RM:Depression as a consequence of inadequate neurochemical adaption in response to stressors. *Br J Psychiatry* 160 (suppl 15) : 36-43, 1992
15. Deakin JWF : Depression and 5-HT. *Int Clin Psychopharmacol* 3 : 23-28, 1991
16. Deakin JWF, Graeff FG : 5-HT and mechanisms of defense. *J Psychopharmacol* 5:305-315, 1991
17. Smith SE, Pihl RO, Young SN, Ervin F : A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. *Psychopharmacology* 91:451-457, 1987
18. Young SN, Smith SE, Pihl RO, Ervin FR : Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology* 87:173-177, 1985
19. Heninger GR, Delgado PL, Charney DS : The revised monoamine theory of depression : a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 29 : 2-11, 1996
20. Schaechter JD, Wurtman RJ : Serotonin release varies with brain tryptophan levels. *Brain Res* 532 : 203-210, 1990
21. Markus CR, Panhuysen C, Tuiten A, Koppeschaar H, Fekkes D, Peters M : Does carbohydrate-rich, protein-poor food prevent a deterioration of mood and cognitive performance of stress-prone subjects when subjected to a stressful task? *Appetite* 31 : 49-65, 1998
22. Lieberman HR, Wurtman JJ, Chow B : Changes in mood after carbohydrate consumption among obese individuals. *Am J Clin Nutr* 44 : 772-778, 1986
23. Sapolsky R : Why Zebras don't get Ulcers : An

- Updated Guide to Stress, Stress-related Diseases, and Coping. Freeman and Co, New York, 1998, pp 76-79
24. Bray G : Autonomic and endocrine factors in the regulation of food intake. *Brain Research Bulletin* 14, 505-510, 1985
 25. Zukowska-Grojec Z : Neuropeptide Y ; a novel sympathetic stress hormone and more. *Annals of the New York Academy of Sciences* 771 : 219-233, 1995
 26. Morley J : Neuropeptide regulation of appetite and weight. *Endocrine Review* 8 : 256-287, 1987
 27. McEwen B, Sakai R, Spencer R : Adrenal Steroid Effects on the Brain : Versatile Hormones with Good and Bad Effects. *Hormonally Induced Changes in Mind and Brain* 157-189, 1993
 28. Fehm-Wolfsdorf G, Scheible E, Zenz H, Born J, Fehm HL : Taste thresholds in man are differentially influenced by hydrocortisone and dexamethasone. *Psychoneuroendocrinol* 14 : 433-440, 1989
 29. Henkin RL : The effects of corticosteroids and ACTH on sensory systems. *Prog Brain Res* 32 : 279-294, 1970
 30. Greeno C, Wing R, Matthews K, Vitaliano P : Stress predicts overeating and weight gain outside of the laboratory : data from multiple studies. *Annals of Behavioral Medicine* 20 : S032, 1998
 31. Epel E, Lapidus R, McEwen B, Brownell K : Stress may add bite to appetite in women : a laboratory study of stress-induced cortisol and eating behavior. *Psychoneuroendocrinol* 26 : 37-49, 2001
 32. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD : Coffee, tea, and mortality. *Ann Epidemiol* 3 : 375-381, 1993
 33. Heishman SJ, Henningfield JE : Stimulus function of caffeine in humans : relation to dependence potential. *Neurosci Biobehav Rev* 16 : 273-287, 1992
 34. Chou T : Wake up and smell the coffee : caffeine, coffee, and the medical consequences. *West J Med* 1657 : 544-553, 1992
 35. Goldstein A, Kaizer S : Psychotropic effects of caffeine in man, II : alertness, psychomotor coordination, and mood. *J Pharmacol Exp Ther* 150 : 146-151, 1965
 36. Goldstein A, Kaizer S, Whitby O : Psychotropic effects of coffee in man, IV : quantitative differences associated with habituation to coffee. *Clin Pharmacol Ther* 24 : 243-252, 1978
 37. Griffiths RR, Evans SM, Heishman SJ, Preston KL, Sannerrud CA, Wolf B, Woodson PP : Low-dose caffeine discrimination in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2556 : 1123-1132, 1990
 38. Furlong FW : Possible psychiatric significance of excessive coffee consumption. *Can J Psychiatry* 20 : 577-583, 1975
 39. Stephenson PE : Physiologic and psychotropic effects of caffeine on man. *J Am Diet Assoc* 71 : 240-247, 1977
 40. Mino Y, Yasuda N, Fujimura T, Ohara H : Caffeine consumption and anxiety and depressive symptomatology among medical students. *Jpn J Alcohol Drug Depend* 25 : 486-496, 1990
 41. Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG : The night-eating syndrome : a pattern of food intake among certain obese patients. *Am J Med* 19 : 78-86, 1955
 42. Rand CS, Macgregor AM, Stunkard AJ : The night-eating syndrome in the general population and among postoperative obesity surgery patients. *Int J Eat Disord* 22 : 65-69, 1997
 43. Stunkard A, Berkowitz R, Wadden T, Tanrikut C, Reiss E, Young L : Binge eating disorder and the night-eating syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 20 : 1-6, 1996
 44. Birketvedt G, Florholmen J, Sundsfjord J, Osterud B, Dinges D, Bilker W, Stunkard A : Behavioral and neuroendocrine characteristics of the night-eating syndrome. *J Am Med Assoc* 282 : 657-663, 1999
 45. Gluck ME, Geliebter A, Satov T : Night eating syndrome is associated with depression, low self-esteem, reduced daytime hunger, and less weight loss in obese outpatients. *Obes Res* 9 : 264-267, 2001
 46. Birketvedt GS, Sundsfjord J, Florholmen JR : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the night eating syndrome. *Am J Physiol* 282 : E366-E369, 2002
 47. Perrig WJ, Perrig P, Stavelin HB : The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 45 : 718-724, 1997
 48. Perkins A, Hendrie HC, Callahan CM, Gao S, Unverzagt FW, Xu Y, Hall KS, Hui SL : Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition examination Survey. *Am J Epidemiol* 150 : 37-44, 1999
 49. Sano M, Ernesto MS, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ : A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 336 : 1216-1222, 1997

50. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Bielinski D, Martin A, McEwen JJ, Bickford PC : Reversals of age-related declines in neuronal signal transduction, cognitive, and motor behavioral deficits with blueberries, spinach, or strawberry dietary supplementation. *J Neurosci* 19 : 8114-8121, 1999
51. Joseph JA, Shukitt-Hale B, Denisova NA, Prior RL, Cao G, Martin A, Tagliabatella G, Bickford PC: Long-term dietary strawberry, spinach, or vitamin E supplementation retards the onset of age-related neuronal signal-transduction and cognitive behavioral deficits. *J Neurosci* 18 : 8047-8055, 1998

統合失調症の早期発見・発症予防の可能性

原田 誠一* 岡崎 祐士** 西田 淳志** 小堀 修*
 勝倉りえこ* 松本 武典* 大森 まゆ*

抄録：本論では、まず精神病未治療期間（DUP）に関する近年の研究成果を紹介した。その中で、DUPが統合失調症の経過を予測する因子の1つである可能性が高いが、現状ではわが国の内外を問わず1年から2年という非常に長いDUPの報告が多いことを述べた。次に、統合失調症の早期発見・発症予防を視野に入れた海外の代表的な活動としてオーストラリアの早期精神病予防・介入センター（EPPIC）、ノルウェー・デンマークの精神病の早期治療と発見プロジェクト（TIPS）を挙げ、TIPSによりDUPが大幅に短縮したという報告を紹介した。わが国のプロジェクトとして、小椋らの琉球大学グループ、倉知らの富山医科薬科大学グループ、水野らの慶応大学グループの活動を紹介します。さらに中安の業績について述べた。最後に、①筆者らが経験した「統合失調症の早期発見・発症予防」と関連のある症例を報告し、②筆者らが作成した「統合失調症の予防への寄与を目指すパンフレット」と「日本版バーチャルハルシネーション」に触れた。

精神科治療学 20(1); 11-18, 2005

Key words : schizophrenia, prevention, DUP, EPPIC, TIPS

I. はじめに

本質的な治療法が確立されていない疾患を含め、すべての病気の臨床において早期発見・早期治療（2次予防）や発症予防（1次予防）が重要な意味を持つことは医学の常識といえよう。とすれ

Early identification and prevention of schizophrenia.

*国立精神・神経センター武蔵病院

〔〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1〕

Seiichi Harada, M.D., Osamu Kobori, Ph.D., Rieko Katsukura, Ph.D., Takenori Matsumoto, M.D., Mayu Omori, M.D.: Department of Psychiatry, NCNP, 4-1-1, Ogawahigashi-machi, Kodaira-shi, Tokyo, 187-8551 Japan.

**三重大学医学部精神神経科学教室

Yuji Okazaki, M.D., Atsushi Nishida, Ph.D.: Department of Psychiatry, Mie University of Medicine.

ば、統合失調症でも予防活動が大切であることは当然至極であるし、実際以前から識者によって指摘され議論されてきた経緯がある。しかしながら、表1に示したような諸事情があったこともあり、統合失調症の予防をめぐる従来の議論には、実践・普及面での実績がやや乏しい卓上の論述という色彩が若干なりともあったように思われる。

しかるに近年、精神病未治療期間（Duration of Untreated Psychosis: DUP）に関する研究が進み、世界各地で早期発見・早期治療、発症予防の実践を目指すプロジェクトが立ち上げられ様々なデータが発表され始めている。統合失調症の予防をめぐる議論は、夢や理念の段階から実践の段階に入ったといえよう。

本論では「統合失調症の早期発見・発症予防の可能性」というテーマに関して、①統合失調症の

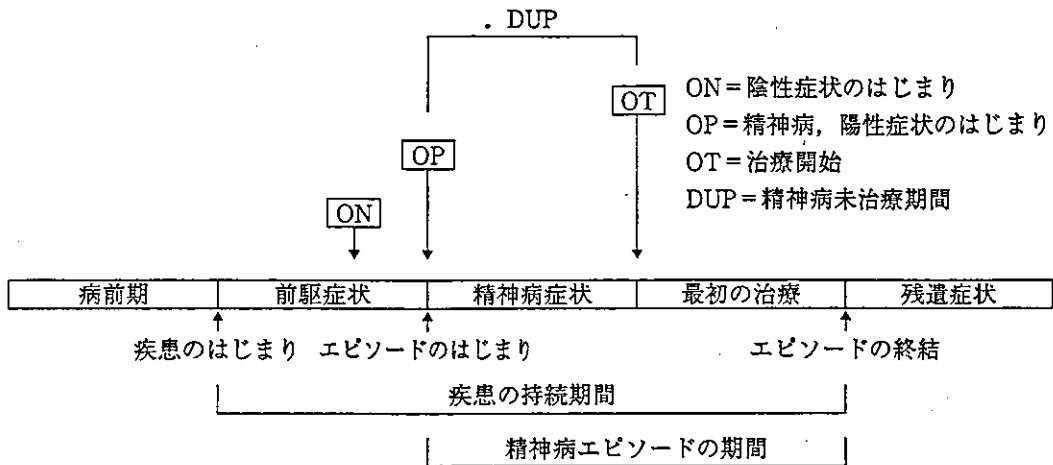


図1 統合失調症の経過とDUP (文献15より引用)

表1 統合失調症の予防が注目されていない理由 (文献9より引用)

- (1) 疾病研究の進展が不十分
 - 危険因子, 防御因子が明らかになっていない
- (2) 悲観的な疾病感
 - 「進行性の病気で予後不良」「予防は無理」という先入観があった
- (3) 関係者の協体制度が未確立
 - 精神科医, コメディカルスタッフ, 疫学担当者などの協力が不十分であり, 自助グループや家族会との連携もできていなかった
- (4) 予防活動を評価しない医療経済制度
 - わが国の医療保険制度では, 病気の発症や再発を予防しても評価されないシステムになっている
- (5) 以上の事情が重なり, 健康保険の分野で「統合失調症の予防」の重要性が十分認識されていない

表2 諸研究によるDUP (文献15より引用)

	n	中間値(週)	平均値(週)	標準偏差
Beiser et al	72	8	56	148
Birchwood et al	71		30	
Haas and Sweeny	71		99	
Loebel et al	70	39	52	82
Moscarelli et al	20		76	92
Larsen et al	43	26	114	173
Häfner et al	165		109	
Moller and Husby	18	18	32	35
McGorry et al.*				
pre-EPPIC	200	30	227	714
post-EPPIC	147	52	175	385

*McGorry らのデータの単位のみ「週」でなく「日」

DUPをめぐる近年の研究成果に触れた上で、②わが国の内外における早期発見・早期治療のプロジェクトを紹介し、③筆者らの試みを記すという順で、論を進める。

II. 統合失調症の未治療期間 (DUP)

DUP (図1) をめぐる研究結果の中で、当初精神医療関係者の耳目を集めたポイントの1つは、「ある程度予想されたことではあるが、実地調査の結果明らかになったDUPがいかに長い！」という点ではなからうか。表2に示されているように、報告されているDUPの平均値は30週(7

ヵ月半)から114週(2年以上)の間にある¹⁵⁾。DUPが極端に長い一部症例が平均値を長くしている事情を踏まえても、「DUPを短縮する対策を講じる必要がある現状が如実に示されている」と言わざるをえないデータであろう。そして欧米諸国同様、わが国においても大変長いDUPが報告されている〔水野ら(カッコ内は標準偏差):17.6(26.9)ヵ月¹⁶⁾、村上ら¹⁶⁾:19.6(21.5)ヵ月〕。また、気分障害などの他の精神障害と比較しても、特に統合失調症のDUPが長い可能性が示唆されている¹⁷⁾。

さらに、DUPがその後の経過を予測する可能性を支持する報告が相次いだことも、(内容的には意外性はないものの)やはり印象的であった。

表3 長いDUPがもたらす可能性のある悪影響(文献3より引用)

- 寛解までの遅れ, 不完全寛解
- より不良な予後
- うつや自殺のリスクの増加
- 心理的, 社会的発達への妨害
- 人間関係での緊張
- 家族や社会からの支援の喪失
- 患者の子育てについての技能の崩壊
- 患者の家族内における苦痛や心理的問題の増加
- 勉学や就職の中断
- 物質乱用
- 暴力行為や犯罪行為
- 不必要な入院
- 自尊心や自信の喪失
- マネジメントのためのコストの増大

表4 DUPを短縮するための戦略(文献3より引用)

- 理解を深める
 - プライマリケアに携わる者への教育
 - 精神病の早期サインへの注意を促す
 - 地域社会の教育
 - 患者やその家族が援助を求めることをためらう原因である精神疾患に対するスティグマを減らす
- 専門医への照会を増やす
 - 利用者に対する反応のよい, 親しみやすいサービスを提供する
 - 精神科サービスに対する恐怖感やスティグマを減らす
- 精神科サービスへの容易なアクセスを提供する
 - すばやい対応
 - 柔軟性のあるアプローチ
 - 積極的訪問

今までに, 初発統合失調症患者のDUPの長短と, その後の精神状態・社会適応などの関連が認められるという結果が多く報告されている^{2,3,12,15)}。現在, 統合失調症の治療開始遅延によって生じうると想定されている悪影響には, 表3の様々な事項がある。

Ⅲ. 統合失調症の早期発見・早期治療プロジェクト

前節で触れたDUPの知見などを踏まえて, 「発症後数年間の時期は, 統合失調症の治療上非常に重要な期間(臨界期: critical period)^{2,12)}であり, この時期の介入を逸すると長期化・慢性化しやすいので, 当面の臨床上的目標は, ①DUPを短縮化するための社会への様々な働きかけ(表4)を行い, ②臨界期の患者に適切な薬物療法, 精神療法(個人, 集団, 家族), 精神科リハビリテーションを包括的に実施して重篤化・慢性化を予防することにある」という共通認識が持たれるに至っている。そして, その実践のために世界各地で様々なプロジェクトが立ち上げられている。

Birchwoodらの編書²⁾では世界各地の26のプロジェクトチームが紹介されているが, 代表例としてオーストラリアの早期精神病予防・介入センターの活動(Early Psychosis Prevention and Inter-

vention Center: EPPIC), ノルウェー・デンマークの精神病の早期治療と発見プロジェクト(Early Treatment and Identification of Psychosis: TIPS)などがある(表5)。

オーストラリアの早期精神病予防・介入センター(EPPIC)^{3,12)}は図2のような多様なチームからなる組織で, 「発症を可能な限り早期に発見し, 以後18ヵ月の間にそれぞれの病期に見合った特異的な集中治療をする」という2つの戦略で早期精神病患者の1次的, 2次的な病的状態を軽減することを目的としている。また, 早期精神病のための認知療法的精神療法(Cognitive-Oriented Psychotherapy for Early Psychosis: COPE)を開発・利用しており, その有用性を示すデータを発表している。

一方, ノルウェー・デンマークの精神病の早期治療と発見プロジェクト(TIPS)^{2,3)}は, ①精神病の早期兆候を一般に広く啓発する, ②教師, 若年者, 家庭医に対して特別な教育をする(図3), ③未治療の初回エピソード精神病患者を早期発見し治療を行うチーム(Detection Teams: DTs)を稼働する, などを行ってきた。予備的な報告によれば, TIPSによりDUPが大幅に短縮した(114週→17週)とのことである²⁾。また最新の報告¹³⁾によれば, 早期発見チームのある地区とない地区の統合失調症のDUPと経過を比較すると, 前者

表5 統合失調症の早期発見・早期治療を目指す主なプロジェクト(文献3より引用)

開始年月日	診断	対象年齢(歳)	経過追跡時間(年)	サービス対象	管轄の人口	年間の新患者数	稼働症例数	評価	運営費	連絡先
EPPIC メルボルン (入院施設は1984以来)	初回エピソード精神病	15~29	1.5	入院患者, 外来患者, 前兆症状を呈する患者	819,000 (15~29年齢人口で206,259)	255(1997~2000の平均)	400+	経過, 効果, 6ヵ月, 12ヵ月, 24ヵ月 予後	継続的	www.epic.org.au
TIPS ノルウェー および デンマーク	統合失調症圈内, および幻覚妄想を伴う感情障害	18~65	2	外来患者, 前兆を呈する患者	370,000(ログランド) 190,000(オスロ) 95,000(ロスキルデ)	100	n/a	3ヵ月, 1, 2, 5年 予後: 介入群を2つの非介入群と比較	6年プロジェクト(1997~2002)	www.tips-info.com
EIS バーミンガム, イギリス	初回エピソード精神病	16~30	3	外来患者, 前兆を呈する患者	300,000(2002年3月より100万人)	120	150	1, 2, 3年予後	継続的	www.iris-initiative.org.uk
EPP カナダ, アルバート州 カルガリー	非感情病性初回エピソード精神病	16~45	3	外来患者, 前兆を呈する患者	930,000(カルガリー市)	85	170	3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24ヵ月および3年予後	継続的	www.early-psychosis.com
PEPP ロンドン オンタリオ, カナダ	非感情病性初回エピソード精神病	16~50	2	入院患者, 外来患者	390,000(ロンドンおよびミドルセックス)	50	100	1, 2年予後	継続的	www.pepp.ca

のDUPが有意に短く(5週 vs 16週), 前者の経過が良好であった。

IV. わが国の早期発見・早期治療プロジェクト

前節で紹介した世界の動きに対応して, わが国でも独自の実践が始まっている。

小椋らの琉球大学のグループ¹⁸⁾は, 1994年から大学生を対象として精神障害の予防活動を行ってきた。大学保健管理センターで健康診断を受ける琉球大学の新生全員を対象にして質問票を用いたスクリーニングを行い, ハイリスク者に対して精神科医による診断面接, 心理テスト(ロールシャッハテスト), 神経生理学テスト(event-related potential: ERP)などを施行して介入し, 成果を上げてきた。さらに, 平松ら¹⁹⁾は「統合失調症の母親とその子どもに対する積極的支援を出産直後から, あるいは妊娠中から行う」ための専門外来「子作り, 子育て支援外来」を琉球大学精神科で開設している。そして平松は, 統合失調症の予防

に関して「1次予防のポイント: 統合失調症者の育児の相談・支援, 2次予防のポイント: 青少年の援助を行いつつ early psychosis の診断・治療を実践する, 3次予防のポイント: 服薬遵守+生活支援・社会参加促進を通じての人生の回復と再発見」と手際よくまとめて述べている。

また, 中安¹⁷⁾は統合失調症の初期症状に関する臨床研究を行い, 初期分裂病の疾患概念を提唱している。そして, 精神病理学や神経心理学の観点から初期分裂病に関する精緻な考察を行い, 薬物療法・精神療法にも言及している。

一方, 倉知ら¹¹⁾富山医科薬科大学のグループは脳の画像研究をもとに統合失調症の側頭葉-前頭葉2段階発症仮説を提唱し, 早期発見・早期治療の可能性を検討している。

さらに, 水野¹⁴⁾ら慶応大学のグループはわが国のDUPに関する実地調査を行い, 統合型地域精神科治療プログラム(Optimal Treatment Project: OTP)を展開しつつ, 精神障害の早期発見・早期治療を目指す実践も行っている。

また筆者らも, 統合失調症の早期発見・早期治

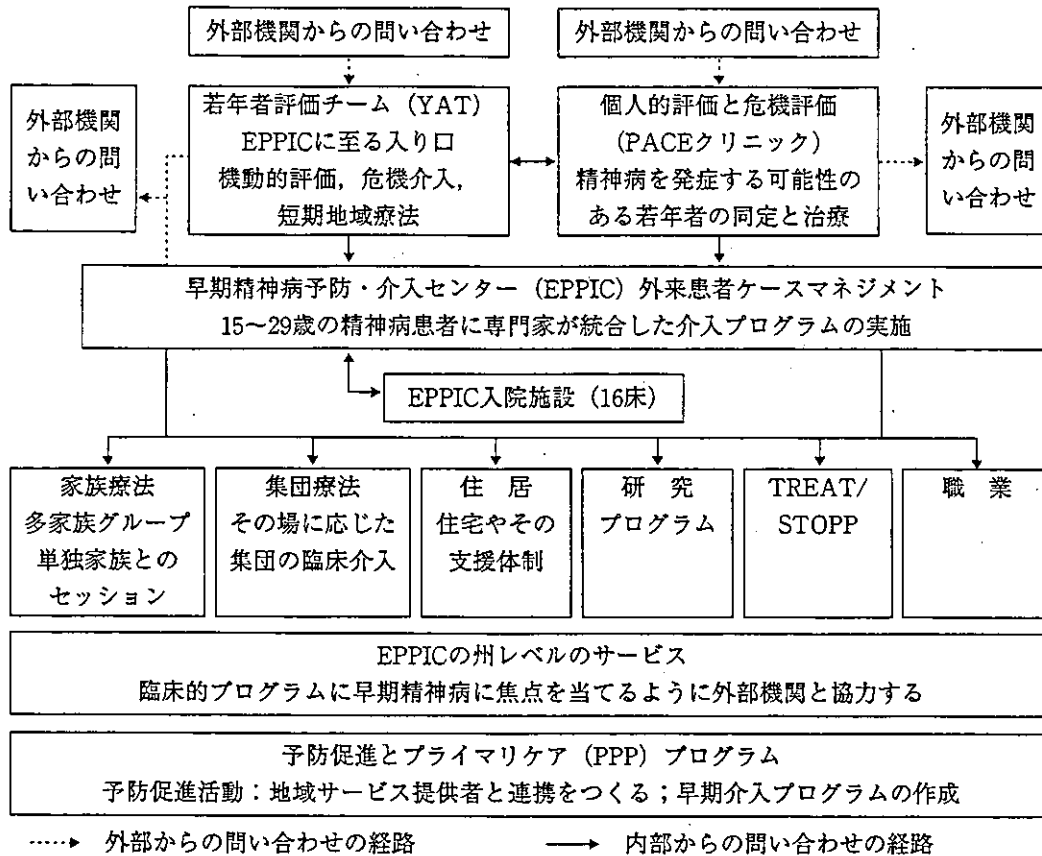


図2 EPPICのサービスモデル (文献3より引用)

療というテーマに対して、独自の立場から関心を抱き実践活動を行ってきたので、次節で一部を紹介させていただく。

V. 筆者らの取り組み

1. 統合失調症のハイリスク児での早期発見・発症予防

筆者らは岡崎が中心となり、統合失調症患者の子弟 (ハイリスク児) の追跡研究を行ってきた^{7,8,19)}。その過程で様々な知見が得られているが、ここでは本論のテーマ「統合失調症の早期発見・発症予防の可能性」と関連のある1症例を紹介させていただく。

症例: 初診時17歳, 女性⁷⁾

家族歴: 父親が統合失調症で通院・服薬中。母親は一時期うつ病になり、通院・服薬をしていたことがある。

生活歴: 2人姉妹の第1子, 長女として出生。

学業成績は上位で友人も多く, 小学校~高校を通して学校生活への適応は良好であった。

現病歴: X年9月 (本人は高校3年生), 大学入試の重圧に加えて, 父親の統合失調症が再発して母親のうつ病も悪化した。X年10月初旬, 「両親の声がぼんやり聞こえてくる。何を言っているのかはわからないが, 声が聞こえてくる」「昔のいやな記憶がどんどん出てきて止まらない」体験が出現。それを知った母親に勧められて, X年10月16日に初診となった。

治療経過: 初診時より薬物療法 (fluphenazine 1mg/日) を開始するとともに, 幻聴に対する心理教育を行った。約2週間で幻聴と自生記憶想起は消褪した。

X+1年4月, 大学に入学。大学生活になじむまでの約1年間投薬を継続した後, 薬物療法を中止した。その後, 現在 (X+10年) までのところ精神状態は一貫して安定しており, 社会適応も良好である。