

200833060A

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

統合失調症の未治療期間とその予後に関する
疫学的研究

(H20-こころ-一般-010)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 野 雅 文

東邦大学医学部精神神経医学講座

平成 21 (2009) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

こころの健康科学研究事業

統合失調症の未治療期間とその予後に関する

疫学的研究

(H20-こころ-一般-010)

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 野 雅 文

東邦大学医学部精神神経医学講座

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	
統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究	3
水野雅文	
(資料1) 研究プロトコール	
(資料2) 初診時調査票 チェック項目解説	
II. 分担研究報告	
1. 富山県における統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究	27
鈴木道雄	
2. 統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究:前向き研究	30
下寺信次	
3. 統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究	
仙台におけるデータ収集と解析	33
松岡洋夫	
4. 統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究	37
小澤寛樹	
5. 統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究	40
長谷川友紀	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷	49

I. 総括研究報告書

統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究

研究代表者 水野 雅文 東邦大学医学部精神神経医学講座教授

研究要旨 わが国の精神科医療は、長く多数の精神科病床における長期入院に象徴される入院中心型サービスであったため、外来治療や地域ケアを推進するための方策が極めて乏しい。近年、脱施設化を終え地域ケアが充実する欧米諸国では、新たな精神障害者を生み出さないためには、精神障害の早期発見・早期治療こそが重要との認識が広がっている。

精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis: DUP) は、統合失調症を始めとする精神科の治療の開始の遅れを示す指標であり、脱施設化を終えた諸国において 90 年代から注目され研究されてきた。それによれば、概ね諸外国においても未治療期間は長く、1-2年であった。調査を実施した諸国にあってはその結果を受けて直ちに DUP 短縮のための様々な施策が実施され、未治療期間の短縮が推進された。一方、わが国における精神障害に対するスティグマは強く、また国民は精神科医療の進歩の情報や正しい知識に乏しく、それにより治療開始の遅れを招いていることが予測される。

わが国においても早急に適切な早期受診を確立するためには DUP や受診経路に関する基礎的資料が必須であり、エビデンスの集積が欠かせない。本研究では、わが国における統合失調症の未治療期間と予後の関係を多施設共同研究チームによる疫学的手法により明らかにするとともに、未治療期間に影響する要因を検討する研究を評価する。具体的には、国内の 5 都市（東京、仙台、富山、高知、長崎）における大学病院精神科ならびに関連施設において初回エピソード統合失調症における DUP を測定し、および受診経路の把握を行う。測定した DUP 値と、長期（1-2年）予後の関連を検討し、精神障害における早期介入の有効性等についてのエビデンスを示す。

本年度においては、全体の統一プロトコールの作成、各研究班における倫理委員会の承認、研究開始、各分担班の独自計画の策定、症例登録が行われた。本報告書執筆時点において、予後研究追跡のための登録症例数は全体で 38 例、（東邦 6、富山 12、高知 4、東北 12、長崎 4）となっている。

今後初発エピソード統合失調症患者の心性や、前向き研究における登録漏れなどに配慮し工夫しながら研究を進めていく必要がある。

研究分担者氏名	所属研究機関名及び所属研究機関における職名
鈴木道雄	富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座 教授
下寺信次	高知大学医学部神経精神科学教室 准教授
松岡洋夫	東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻神経・感覚器病態学講座精神神経学分野 教授
小澤寛樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・精神神経科学 教授
長谷川友紀	東邦大学医学部社会医学講座 医療政策・経営科学分野 教授

A. 研究目的

統合失調症は、多くが思春期・青年期に発症し、特異な精神症状に加えて就学・就労さらに家事をはじめとする一般的な社会的役割や社会機能に、生涯にわたりさまざまな支障をきたし、時に長期間にわたり入院生活を強いられることもある精神障害である。概して生命予後は良好であるが、思春期後期から青年初期における発病は、その人の生涯に様々な影響をもたらす疾患である。従って新たな慢性患者を生み出さないためにも、早期発見・早期治療ないしその予防は精神科臨床においてきわめて重要な課題である。

精神病未治療期間(Duration of Untreated Psychosis: DUP)とは(図1)、統合失調症を始めとする精神障害の治療の開始の遅れを示す指標であり、脱施設化を終えた諸国において90年代から注目され研究されてきた。それによれば、概ね諸外国においても未治療期間は長く、1-2年であった。しかしながら調査を実施した諸国にあってはその結果を受けて直ちにDUP短縮運動が施策化され、未治療放置期間の短縮が推進されている。一方、我が国における精神障害に対するスティグマは強く、また国民は精神科医療の進歩の情報や正しい知識に乏しく、それにより治療開始の遅れを招いていることが予測される。最新の神経画像研究によれば、こうした未治療期間にも脳器質の不可逆的

変化が進行しているという。

精神保健医療システムが他国と大きく異なり、精神障害観も精神科受診経路も異なるわが国の現状において、他国のサービスモデルをそのままに持ち込んで有用性を期待することは難しい。従って早急に適切な早期受診を確立するためにはDUPや受診経路に関する基礎的資料が必須であり、今後わが国にあっても深い議論とその元となるエビデンスの集積が欠かせない。わが国においては本申請者らによる調査(Yamazawaら(2004))を除き、DUPおよび初診者の受診経路に関する系統的研究は別表(表1)が示すようにまだない。

本研究では、統合失調症の未治療期間と予後の関係を疫学的手法により明らかにするとともに、未治療期間に影響する要因を検討する研究を評価する。具体的には、国内の5都市(仙台、東京、富山、高知、長崎)における大学病院精神科ならびに関連施設において初回エピソード統合失調症におけるDUPを測定し、および受診経路の把握を行う。測定したDUP値と、長期(1-2年)予後の関連を検討し、精神障害における早期介入の有効性、DUPの社会階層差等についてのエビデンスを示す。これらの成果は、統合失調症における早期発見・早期治療の有用性に対する理解を広く得る上で重要なエビデンスとなろう。一方、DUPが長い症例における未治療放置の理由についての考察

を深めることは、最終的に DUP の短縮という国民一般の行動変容を招くためにも重要な視点である。

B. 研究方法

本研究は、東邦大学、富山大学、高知大学、東北大学、長崎大学の 5 大学の医学部精神医学講座が中心となり多施設で共同で行なう研究である。本研究では、同一のプロトコルを用いて、前向き追跡研究を行なう。各大学は、コアになる DUP 研究に加えて、対象者である初回エピソード統合失調症患者に対し、更なる研究協力を依頼するなどの方法で独自の研究を加えたり、それらの研究を参加多大学と共同で行なうことができる。

本報告書では総報告書としてコアとなる DUP 研究について総括する。各分担班が中心となって行なう研究については、各分担報告書内に記載する。

対象者は、東京都大田区の東邦大学医療センター大森病院メンタルヘルスセンター、東邦大学医療センター大橋病院心の診療科(東京都目黒区)、富山大学附属病院(富山県富山市)、高知大学附属病院(高知県南国市)、東北大学附属病院(宮城県仙台市)、長崎大学附属病院(長崎県長崎市)を中心に、関連病院精神科、関連診療所精神科の受診者を対象集団とする。これらの施設は、各大学所在地域においてできる限り医療機能の異なる複数の施設を対象施設として選択する。

調査項目などの詳細は別添のプロトコルなど(資料1, 2)を参照されたい。

これらの参加施設を受診した統合失調症初回エピソード症例で、年齢は初診時において16歳から55歳までの者である。診断は主治医(初診医)により、国際疾病分類 ICD-10 により統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害(F2)と診断された者(気分障害に伴う精神病状態、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調感情障害、鑑別不能な精神病状態は除外しない)。合併症があること

は妨げない。但し、追跡対象は様々な検査に耐え認知行動療法的介入を理解できる知的機能が保たれている者とする。出生地、国籍、発症年齢、家族歴などでの制限はもうけない。また登録段階では、F23 急性一過性精神病性障害も含む。

なお本研究に先立って東京、富山、高知の3都市において、診療録をもとに後方視的に DUP を測定する検討を予備的に行い、その成果は別途発表した。研究計画の立案に際しては、その成果を利用する。

研究期間は、2008年7月1日～2010年6月末を登録期間とする。対象者に対する説明と同意のプロセスを経た後、初回診察終了毎に各施設内で登録し、直後より継続的に観察を開始する。2011年3月まで継続する。その後プロトコルを再検討した上で、さらに追跡継続を検討する。

C. 研究結果

本研究のプロトコルを完成させ、また関連する調査資料ならびに回答用紙などを作成した。

プロトコルは別添する(資料1)。プロトコルは班会議の際などに推敲され、現在第5版となっている。

本報告書執筆時点において、予後研究追跡のための登録症例数は全体で38例、(東邦6、富山12、高知4、東北12、長崎4)となっている。

なお研究代表者が担当する東京の調査としては東邦大学医療センター大森病院メンタルヘルスセンターと東邦大学医療センター大橋病院心の診療科を B 施設、精神医学研究所附属東京武蔵野病院を A 施設としてデータを収集している。東邦大学では平成 20 年 7 月 17 日に医学部倫理委員会の承認を得(課題番号 20007: 統合失調症患者の未治療期間とその予後に関する疫学的研究)、ただちに研究にとりかかり、大森病院では平成 21 年 1 月末日現在大森病院では登録症例が6例、同意未獲得の症例が4例である。前年同時期の症例数

から推測するとこの間に12例程度の受診が期待されており、前向き研究における見逃し症例が発生しているものと思われる。これに対して大橋病院では登録症例はまだない。

D. 考察

プロトコルの作成に際しては各分担研究者、研究協力者から多数の意見が出され、その集約により今日実施している第5版が作成された。

初回エピソード統合失調症患者の未治療者の最初の診察場面において研究参加を促すことになる本研究では、参加者の申請への理解が不可欠である。この点に関して、研究者はいずれも本研究領域のエキスパートであり、日頃から初回エピソード統合失調症患者との接触が多く、臨床技能的にも各地域を代表する専門家の集まりであるといえよう。

研究導入は初診時に限らず、いわゆる初回エピソードの時期のうちに、速やかに行なわれれば研究参加条件を満たすものであり、プロトコル上でもこうした配慮も十分行なわれている。

しかしながら研究参加同意者は予想外に少なく、本研究が研究参加への同意が得にくいことを示している。その解決には、無理の無い調査パターンを作る必要があり、研究参加がたとえば丁寧なアセスメントを含んでいることなど治療上のメリットがあることを説明する必要がある。

また追跡調査の日程を把握しづらいなどの、前向き研究ならではの実施上の困難も指摘された。これに対しては、リサーチ用カレンダーの作成などの工夫が提案された。また協力医療期間との連絡が途絶えがちになることについては、連絡員の配備やファックスでの月報報告などの工夫が提案された。また調査の効率化、統括スケジュール管理者の決定が必要であることも指摘された。

本研究を実施して新たに気付かれたこととして、これまでの前駆期や早期介入研究においては、主

として陽性症状ではじまるケースが中心であった。しかしながらこれらの症例は統合失調症のうちの8-9割に過ぎないとされており(Haeffner)、残る1-2割については研究対象にさえ含まれていないのが現状である。検討の中では、陰性症状ではじまるケースの把握・記録・蓄積が必要であり、将来的にはこれらのデータを分析し早期発見の手がかりを見つける工夫が必要である。

一方、なぜ研究協力を拒否するのか、という課題は重要であり、その理由の分析により、初回エピソード家族の支援マニュアルの作成につなげることも期待できる。そこで、今後は、偏見の項目を調査項目に追加する、さらに家族がどう思っているか Stigma Scale、また家族負担を調査し、家族の精神的負担を GHQ-12 などを用いて調査する、さらに受診経路の質問の強化を行なうことなどが検討された。

E. 結論

本研究は3年計画の1年目にあたり、未だ最終的なアウトカムを得る時点にはない。本報告では、研究計画、方法、ならびに初期の調査登録状況について途中経過を報告した。

班会議におけるプロトコルの作成段階においても本研究が対象とする初回エピソード統合失調症の患者・家族が抱える様々な問題を明らかにし、それに対する方略を考える中で、DUPの長さや受診経路に関する検討の中で多数の検討課題が得られた。今後本前方視研究の実施により治療反応性やアドヒアランスに関する詳細な検討がなされることが期待される。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 論文発表

1. Ryoko Yamazawa, Takahiro Nemoto, Hiroyuki Kobayashi, Bun Chino, Haruo Kashima, Masafumi Mizuno. Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients : prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*, 42: 159-165, 2008.
2. Hiroyuki Kobayashi, Takahiro Nemoto, Hiroki Koshikawa, Yasunori Osono, Ryoko Yamazawa, Masaaki Murakami, Haruo Kashima, Masafumi Mizuno A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: Testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. *Schizophr. Res.*, 106: 356-362, 2008.
3. Masafumi Mizuno, Michio Suzuki, Kazunori Matsumoto, Masaaki Murakami, Kiyooki Takeshi, Tetsuo Miyakoshi, Fumiaki Ito, Ryoko Yamazawa, Hiroyuki Kobayashi, Takahiro Nemoto, Masayoshi Kurachi Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centers. *Early Interv Psychiatry*, 3: 5-9, 2009.
4. 水野雅文. 統合失調症 ARMS における発症頓挫に対する取り組み. 2008年3月3日 2771号 週刊医学界新聞 4面
5. 水野雅文. 精神疾患に対する早期介入. *精神医学*, 50: 217-227, 2008.
6. 水野雅文. 心の病の早期発見・早期治療へむけて. *心と社会*, 39: 98-102, 2008.
7. 森田桂子, 水野雅文. 統合失調症の予防と早期介入. *精神科臨床サービス*, 8: 170-173, 2008.
8. 片桐直之, 水野雅文. 統合失調症. *こころの科学*, 139: 102-107, 2008.
9. 辻野尚久, 龍庸之助, 佐久間啓, 水野雅文. 統合失調症-再発脆弱性とレジリエンスに基づく再発予防の試み. *臨床精神医学*, 37(4): 387-394, 2008.
10. 茅野分, 水野雅文, 長谷川千絵, 藤井千代, 根本隆洋, 山澤涼子, 小林啓之, 村上雅昭, 鹿島晴雄. インターネットを利用した精神障害の早期発見・早期治療 DUI (Duration of Untreated Illness, 疾病の未治療期間)を短縮するために. *精神科治療学*, 23: 579-586, 2008.
11. 水野雅文. 精神疾患の早期発見と早期治療. *精神経誌*, 110(6): 501-506, 2008.
12. 水野雅文. 精神疾患の早期発見・早期治療. *東邦医会誌* 55(4): 337-342, 2008.
13. 森田桂子, 武士清昭, 水野雅文. 早期精神病に対する専門外来～ユースクリニック～. *精神科治療学*, 23(9): 1059-1064, 2008.
14. 根本隆洋, 藤井千代, 三浦勇太, 茅野分, 小林啓之, 山澤涼子, 村上雅昭, 鹿島晴雄, 水野雅文. 社会機能評価尺度 (Social Functioning Scale; SFS) 日本語版の作成および信頼性と妥当性の検討. *日本社会精神医学会雑誌*, 17: 188-196, 2008.
15. 根本隆洋, 水野雅文. 統合失調症の認知機能障害-うつ病との比較における相違点と共通点. *Schizophr.Front.*, 10: 12-16, 2009.

学会発表
国際学会

1. H. Kobayashi, R. Yamazawa, K. Morita, T. Nemoto, K. Sakuma, M. Murakami, H. Kashima, M. Mizuno Transitions of prepsychotic symptoms during the 'prodromal' phase. The 1st International Society of Schizophrenia Congress, Venice

July, 2008

2. M. Mizuno. Early Intervention for Psychosis in Japan: Clinical Activities and Research Findings. Symposium: Early Psychosis: Clinical and Neurobiological Perspectives the 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress 2008 in Toyama
3. M. Mizuno Early detection and intervention for schizophrenia in Japan. Symposium03: Early detection of schizophrenia in East Asian countries. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, 30 October-2 November, 2008 Tokyo
4. M. Mizuno The status quo of early intervention in Japan. Symposium2: Early Psychosis Developments in East and South East Asia. 6th International Early Psychosis Association Congress Melbourne, October 19-23, 2008, Melbourne
5. K. Morita, H. Kobayashi, R. Yamazawa, K. Takeshi, H. Koshikawa, M. Murakami, M. Mizuno Analysis of clinical ARMS cases in Tokyo. 6th International Early Psychosis Association Congress Melbourne, October 19-23, 2008, Melbourne
6. H. Kobayashi, K. Morita, K. Takeshi, H. Kashima, M. Mizuno Effects of dopamine system stabilizer (aripiprazole) on the subjective experience in individuals at-risk mental state: a 12-week, open-label trial. 6th International Early Psychosis Association Congress Melbourne, October 19-23, 2008, Melbourne
7. M. Mizuno: Cognizione sociale nella schizofrenia: la remediation cognitiva può migliorare il funzionamento nella comunità? (INVITED SYMPOSIUM: Social subjectivity

and cognition in Psychopathology) 13^o NATIONAL CONGRESS SOPSI Psychiatry 2009: Clinic, Research and Social Care Rome, 10-14 February, Rome, 2009

国内学会

1. 中村道子, 蓮舎寛子, 服部優希, 當間実名雄, 水野雅文 学校保健室での統合失調症や発達障害と考えられるケースについての対応: 親との対応を中心にした考察 (第 104 回日本精神神経学会総会 平成 20 年 5 月 29-31 日 東京)
2. 藤井千代, 水野雅文, 根本隆洋, 山澤涼子, 小林啓之, 佐久間啓 統合失調症の地域ケアと社会機能・認知機能障害 シンポジウム5 Assertive Community Treatment (ACT)と統合型地域精神科治療プログラム (Optimal Treatment Project; OTP)の検証からこれからの地域治療システムを考える (第 104 回日本精神神経学会総会 平成 20 年 5 月 29-31 日 東京)
3. 山澤涼子, 小林啓之, 根本隆洋, 鹿島晴雄, 水野雅文 早期介入の意義 シンポジウム 19 統合失調症早期介入の意義と実際 (第 104 回日本精神神経学会総会 平成 20 年 5 月 29-31 日 東京)
4. 小林啓之, 山澤涼子, 根本隆洋, 水野雅文, 鹿島晴雄 前駆状態のアセスメントー症候学的観点からー シンポジウム 19 統合失調症早期介入の意義と実際 (第 104 回日本精神神経学会総会 平成 20 年 5 月 29-31 日 東京)
5. 辻野尚久, 片桐直之, 小林啓之, 水野雅文 前駆期に対する精神科医の治療観 シンポジウム 19 統合失調症早期介入の意義と実際 (第 104 回日本精神神経学会総会 平成 20 年 5 月 29-31 日 東京)
6. 武士清昭, 水野雅文, 羽田舞子, 東儀奈生,

- 柴友美 精神科急性期デイケア:イル ボスコ
における試み シンポジウム 19 統合失調症早
期介入の意義と実際 (第 104 回日本精神神
経学会総会 平成 20 年 5 月 29-31 日 東京)
7. 茅野分、長谷川千絵、小林啓之、山澤涼子、
根本隆洋、藤井千代、村上雅昭、鹿島晴雄、
水野雅文 インターネットを利用した精神障害
の早期発見・早期治療 (第 12 回日本精神障
害予防研究会学術集会 平成 20 年 12 月 14
日 東京)
 8. 西井ヘルベルト、下寺信次、鈴木道雄、山澤
涼子、長谷川友紀、水野雅文 統合失調症の
精神病未治療期間(DUP)と社会的背景の関
連 -3 地域、7 施設における後方視的調査
結果- (第 12 回日本精神障害予防研究会
学術集会 平成 20 年 12 月 14 日 東京)
 9. 大塚尚、小林啓之、越川裕樹、水野雅文 統
合失調症患者における身体感覚違和の検討
(第 12 回日本精神障害予防研究会学術集会
平成 20 年 12 月 14 日 東京)
 10. 越川裕樹、大塚尚、小林啓之、水野雅文 都
内精神科診療所における初診時に精神病前
駆期状態と診断された例の割合 (第 12 回
日本精神障害予防研究会学術集会 平成 20
年 12 月 14 日 東京)
 11. 小林啓之、森田桂子、越川裕樹、鹿島晴雄、
水野雅文 精神病前駆期において円滑な心
理教育導入を可能にする薬物療法 (第 12 回
日本精神障害予防研究会学術集会 平成 20
年 12 月 14 日 東京)
 12. 森田桂子、武士清昭、小林啓之、水野雅文
At risk mental state に対する早期介入の 6 ヶ
月転帰 (第 12 回日本精神障害予防研究会
学術集会 平成 20 年 12 月 14 日 東京)
 13. 羽田舞子、武士清昭、東儀奈生、荒金ひとみ、
似内麻純、水野雅文 地域における早期精神
病ユニット“イル ボスコ”の役割 (第 12 回日
本精神障害予防研究会学術集会 平成 20 年
12 月 14 日 東京)
 14. 水野雅文 早期精神病:ユース世代への早期
介入の現状と展望 平成 20 年度厚生労働省
精神・神経疾患研究委託費精神疾患関連班
(第 18 回合同シンポジウムユース・ジェネレー
ションのメンタルヘルス-思春期・青年期精神
疾患への早期介入の現状と展望- 平成 20
年 12 月 16 日 東京)
 15. 水野雅文 早期介入による予防可能性 (第 3
回日本統合失調症学会シンポジウム 平成
21 年 1 月 31 日 大阪)
 16. 熊崎博一、山澤涼子、新村秀人、小林靖、伊
藤慎也、佐久間啓、鹿島晴雄、水野雅文 慢
性期統合失調症患者における社会不安障害
合併の追跡調査 (第 28 回日本社会精神医
学会 平成 21 年 2 月 27-28 日 宇都宮)
 17. 小林啓之、山澤涼子、森田桂子、村上雅昭、
鹿島晴雄、水野雅文 一般大学生における精
神病前駆状態の分布と傾向—help-seeking
群との比較から— (第 28 回日本社会精神医
学会 平成 21 年 2 月 27-28 日 宇都宮)
 18. 羽田舞子、武士清昭、東儀奈生、荒金ひとみ、
似内麻純、藤井千代、小高恵実、水野雅文
早期精神病ユニット“イル ボスコ”に関する経
過報告 (第 28 回日本社会精神医学会 平
成 21 年 2 月 27-28 日 宇都宮)
 19. 新村秀人、山澤涼子、根本隆洋、渡邊理、龍
庸之助、三浦勇太、佐久間啓、鹿島晴雄、水
野雅文 精神障害者のサクセスフル・エイジ
ング-向老意識と老後に向けての準備行動に
ついての検討- (第 28 回日本社会精神医
学会 平成 21 年 2 月 27-28 日 宇都宮)
 20. 山口大樹、藤井千代、辻野尚久、中村道子、
水野雅文 統合失調症患者の自殺企図とそ
の予防に関する臨床的研究 (第 28 回日本
社会精神医学会 平成 21 年 2 月 27-28 日

宇都宮)

21. 藤田博一, 諸隈一平, 下寺信次, 井上新平, 三野善央, 水野雅文 高知県での統合失調症未治療期間に関する後方視的検討 (第28回日本社会精神医学会 平成21年2月27-28日 宇都宮)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 精神病未治療期間(Duration of Untreated Psychosis; DUP)の概念図

表1 DUP研究の一覧

資料1 研究プロトコール

資料2 初診時調査票 チェック項目解説



OP: 陽性症状の発症
 OT: 治療の開始
 DUP: 精神病未治療期間

図1 精神病未治療期間(Duration of Untreated psychosis:DUP)の概念図

DUP研究の一覧

著者	year	国	N	対象	DUP(mean)	DUP(median)	標準偏差	follow-up期間	DUPの定義
Loebel	1992	アメリカ	70	Schizo spectrum	52	39	82	3yr	精神症状発現から向精神薬投与
Haas	1992	アメリカ	71	Schizo spectrum	156			0	精神症状発現から入院
Szymanski	1996	アメリカ	36	Schizophrenia	166.4		4.3yr		
McGorry	1996	オーストラリア	200	Schizopreniform	227	30	714	1yr	
Edwards	1998	オーストラリア	227	Schizopreniform	209.5	31	615	1yr	
Verdoux	1998	フランス	59	All psychosis	24m	3m	62m	0	精神症状発現から入院
Wiersma	1998	オランダ	63	Schizophrenia				15yr	
Verdoux	1999	フランス	65	All psychosis	103	12.8		2yr	精神症状発現から入院
Robinson	1999	アメリカ	104	Schizo spectrum				5yr	
Carbone	1999	オーストラリア	250		181	50	-	1yr	精神症状発現から向精神薬投与
Browne	2000	アイルランド	53	Schizo spectrum	28.6	-	-	0	精神症状発現から向精神薬投与
Barnes	2000	イギリス	136	Schizopreniform	59	26	93	6wk	精神症状発現から向精神薬投与
Larsen	2000	ノルウェー	43	Schizo spectrum	114	26	-	1yr	精神症状発現から入院
Bottlander	2000	ドイツ	998	Schizo spectrum	-	-	-	退院まで	精神症状発現から入院
Ho	2000	アメリカ	74	Schizo spectrum	60.8	-	-	6m	精神症状発現から向精神薬投与
Drake	2000	イギリス	248	Schizo spectrum	36	12	4-624	12wk	精神症状発現から入院
Craig	2000	アメリカ	155	Schizo spectrum	-	14	-	2yr	精神症状発現から入院
Hoff	2000	アメリカ	50	Schizophrenia				0	
Wiersma	2000	オランダ	195	Schizophrenia	-	-	-	15yr	
Artamura	2001	イタリア	67	Schizopreniform					精神症状発現から向精神薬投与
Black	2001	カナダ	19	Schizo spectrum	83.1			6m	精神症状発現から向精神薬投与
Norman	2001	カナダ	113	All psychosis	14.6m	5.7m	0.25-134.8	0	精神症状発現から向精神薬投与
Amminger	2002	オーストラリア	42	Schizopreniform	246.3d	76.5d	535.3d	症状安定まで	精神症状発現からEPPIC介入
Malla	2002	カナダ	88	All psychosis	44.6	-	60.6	1yr	精神症状発現から向精神薬投与
Bottlander	2002	ドイツ	196	Schizo spectrum	NA			退院まで	精神症状発現から入院
Joyce	2002	イギリス	136	Schizopreniform	-	-	-	0	精神症状発現から向精神薬投与
Malla	2002	カナダ	66	Schizo spectrum	55.1	23.1	81.8	1yr	精神症状発現から向精神薬投与

DUP研究の一覧

Kalla	2002	フィンランド	49	Schizo spectrum	4m	2m	6m	0	精神症状発現から入院
Kalla	2002	スペイン	37	Schizo spectrum	9.9m	2m	18.4m	0	精神症状発現から入院
Townsend	2002	カナダ	83	Schizo spectrum	-	24	-	1yr	精神症状発現から有効な治療
Yamazawa	2002	日本	83	Schizophrenia	13.7m	5m	20.2m		精神症状発現から向精神薬投与
Bottlender	2003	ドイツ	58	Schizophrenia				15yr	精神症状発現から入院
Kua	2003	シンガポール	402	Schizophrenia				20yr	精神症状発現から入院
Fresan	2003	メキシコ(?)	63	All psychosis	59.5			0	精神症状発現から入院
Keshavan	2003	アメリカ	104	All psychosis	95.7	34.1		2yr	精神症状発現から入院
Lieberman	2003	中国	160	Schizophrenia				1yr	精神症状発現から入院
Ho	2003	アメリカ	156	Schizo spectrum	74.3	13	145.1	0	精神症状発現から向精神薬投与
Haan	2003	オランダ	88	Schizo spectrum	8.6m		11.4m	6yr	精神症状発現から向精神薬投与
Harrigan	2003	オーストラリア	354	Schizopreniform				1yr	精神症状発現から治療開始
Perkins	2004	アメリカ、西欧	191	Schizo spectrum	15.1m	8m	20.4m	2yr	精神症状発現から向精神薬投与
Addington	2004	カナダ	200	Schizo spectrum	84.2	28	139	2yr	精神症状発現から向精神薬投与
Fuchs	2004	ドイツ(?)	50	Schizopreniform	68	8		1yr	精神症状発現から入院
Larsen	2004	ノルウェー	335	Schizo spectrum	-	-	-	0	
Melle	2004	ノルウェー	281	Schizo spectrum	49.4	10	120.6	3m	精神症状発現から向精神薬投与
Rund	2004	ノルウェー	207	Schizo spectrum	10.5	-	0-966	3m	精神症状発現から向精神薬投与
Ucok	2004	トルコ(?)	79	Schizophrenia	-	6m	9.8m	退院まで	精神症状発現から入院
Oosthuizen	2004	南アフリカ	48	Schizo spectrum	229.1d	-	359.0d	2yr	精神症状発現から向精神薬投与
Chen	2005	香港	93	Schizo spectrum	474d	-	768d	3yr	
Norman	2005	カナダ	113	Schizo spectrum	70.2	-	1-531	3yr	
Clarke	2006	アイスランド	166	All psychosis	17.9m	5m	32.1m	4yr	
Yamazawa	2008	日本	24	Schizophrenia	8.3m	3m	13.4m	1yr	精神症状発現から向精神薬投与

O-Oはrangeを指す

統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究
(H20-こころ一般-010) 研究計画書5版

研究計画書

(2009年3月1日 第5版)

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究

(H20-こころ一般-010)

研究代表者

水野 雅文

(東邦大学医学部精神神経医学講座)

統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究
(H20-こころ一般-010) 研究計画書 5版

I. 研究実施体制

当プロジェクトの研究部門の構成

代表研究者	水野雅文	(東邦大学医学部精神神経医学講座)
分担研究者	鈴木道雄	(富山大学大学院神経精神医学講座・精神医学)
	下寺信次	(高知大学医学部神経精神科学教室・精神医学)
	松岡洋夫	(東北大学大学院神経・感覚器病態学講座精神神経学分野)
	小澤寛樹	(長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・精神神経科学)
	長谷川友紀	(東邦大学医学部社会医学講座)
疫学・統計解析責任者	長谷川友紀	(東邦大学医学部社会医学講座)
人権擁護責任者	水野雅文	(東邦大学医学部精神神経医学講座)

II. 研究目的

わ我が国の精神障害者は6年間で約100万人増加して平成17年度で約300万人、人口の約2.5%となり、その対策は公衆衛生上急務である。特に精神障害者の約25%を占める統合失調症に対して、海外では未治療期間を短縮、早期治療をすることが予後に有効であるとの報告があるが、我が国の報告はない。本研究では日本での早期治療の有用性に関するエビデンスを得ることにより、改革ビジョンの柱である普及啓発等の精神保健福祉行政の基礎資料とする。

III. 研究デザイン

A. 疫学デザイン

コホート研究による。

B. 対象地域・施設および対象集団

東京都大田区の東邦大学医療センター大森病院メンタルヘルスセンター、東邦大学医療センター大橋病院心の診療科(東京都目黒区)、富山大学附属病院(富山県富山市)、高知大学附属病院(高知県南国市)、東北大学附属病院(宮城県仙台市)、長崎大学附属病院(長崎県長崎市)を中心に、関連病院精神科、関連診療所精神科の受診者を対象集団とする。これらの施設は、各大学所在地域においてできる限り医療機能の異なる複数の施設を対象施設として選択する。これらの参加施設については別表1に記載する。これらの施設

を、別に定める第 1 段階調査にのみ協力できる施設 (A) と第 2 段階まで実施可能な施設 (B) に区分する。

対象者はこれらの参加施設を受診した統合失調症初回エピソード症例で、年齢は初診時において 16 歳から 55 歳までの者である。診断は主治医 (初診医) により、国際疾病分類 ICD-10 により統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害 (F2) と診断された者で、下記の D の条件を満たすこととする (気分障害に伴う精神病状態、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調感情障害、鑑別不能な精神病状態は除外しない)。合併症があることは妨げない。但し、追跡対象は様々な検査に耐え認知行動療法的介入を理解できる知的機能が保たれている者とする。出生地、国籍、発症年齢、家族歴などでの制限はもうけない。また登録段階では、F23 急性一過性精神病性障害も含む。

生涯初回エピソードであれば、他院受診歴の有無は問わないが、2 週間以上の抗精神病薬の処方がある場合には精神病性体験が消失して追想困難になっている場合もあるため対象としない。他院を受診していても抗精神病薬の処方がされていないものは対象とするがその間の治療歴の詳細が望まれる。また対象施設において登録され、後にさまざまな理由により治療施設が変わった場合でも、適切にフォローされている場合には脱落例とせず、対象とみなす。物質関連障害、精神発達遅滞、および器質性疾患に伴う精神病状態は除外する。

C. 研究期間

2008 年 7 月 1 日～2010 年 6 月末を登録期間とする。対象者に対する説明と同意のプロセスを経た後、初回診察終了毎に各施設内で登録し、直後より継続的に観察を開始する。2011 年 3 月まで継続する。その後プロトコールを再検討した上で、さらに追跡継続を検討する。

D. DUP の定義

エピソードの始まり時点は、面接者が得たあらゆる情報源からの情報をもとに、陽性症状の項目が明らかな精神病の閾値を越えた時点 (目安として、PANSS の 4 点以上) とする。すなわち陽性症状 (PANSS の陽性尺度のうち項目 1 (妄想), 3 (幻覚による行動), 5 (誇大性), 6 (猜疑心) および総合精神病理評価尺度の項目 9 (不自然な思考内容) で 4 点 (中等度) 以上の症状が最初の週に数回以上存在すること) の初めての出現の時点である。PANSS

統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究
(H20-こころ一般-010) 研究計画書5版

の評点4とは、「重大な問題を呈しているものの、その出現が散発的であったり、あるいは日常生活にごくわずかの影響しか及ぼさない症状」である。評価者は全体的見地にたって、本人の言のみならず可能な限りの情報を集めて患者の機能が最もよく特徴づけられる評点を考慮し、エピソードの開始時点を決定的にすることになる。

具体的にはノッチング・オンセット・スケールに従い、陽性症状が4点レベルになったと想定される時期をできるだけ絞り込んで、特定できる範囲の時期のほぼ真ん中にするという方法を行う。もしある人があなたにある月を告げた上で、それ以上の情報を与えないとしたら、その月の真ん中の日、つまり15日を意味することとする。また夏は6、7、8月、秋は9、10、11月、冬は12、1、2月、春は3、4、5月とする。したがって真夏は7月だろうし、真冬は1月などとなる。

夏頃→7月15日

秋のはじめ(9、10、11月の最初の月の真ん中と考えて)→9月15日

6月頃→6月15日

月の始め、上旬→7日

月の中頃、中旬→15日

月の終わり、下旬→23日

高校に入って、1、2ヶ月して(4月と5月を対象としてその真ん中)→5月1日

クリスマスのあたり→12月25日

治療の開始の時点は、2週間以上の抗精神病薬服用が確認された場合の最初の治療開始時点とする。その他の向精神薬はこの限りではない。

本研究ではこの2時点の差を月単位で測定する。端数は30で除するものとする。

なお DUP を測定できない主として陰性症状を呈する統合失調症圏の症例については、その数は少ないことや未だ十分な検討がなされていないことから、本研究を通じて症例を蓄積していくものとする

E. 追跡期間中の治療方法

登録後の追跡期間中の治療方法には一切の制限を設けない。ただし治療の原則は、各国のガイドラインなどで初回エピソード統合失調症に対して推奨されているものとする。

認知行動療法的介入方法を行った場合にはその旨を記録に残すこととする。

F. 追跡

追跡期間中に死亡や登録施設への通院が困難な遠方への転居、他院へ入院などの何らかの理由により研究実施責任者による調査が不可能となった症例については、本人の同意が得られる場合には可能な限り追跡し、追跡調査時点においては郵便・電話・直接訪問などの手段により調査を行う。

G. 結果の評価

①DUP 値 エピソードの始まりの時点と治療の開始時点の期間を月数で評価する。

②表 1 参照

A 施設においては、研究参加の同意が得られた時点でそれまでに得られた情報をもとに、初診時評価票を記入する。すなわち、陽性症状・総合病理尺度項目得点 (PANSS 陽性尺度 1, 3, 5, 6 項目と総合病理尺度の 9 項目)、ICD 診断、処方内容、精神症状 (GAF, CGI) について評価する。

B 施設においては、A 施設の項目に加えて、処方内容では CP 換算量、アドヒアランス (処方日数/通院日数/6M 毎)、精神症状 (PANSS)、QOL (WHO-QOL26)、認知機能 (SCoRS)、病前機能 (mPAS, JART)、社会機能 (SFS)、神経画像 (MRI:撮像方法の詳細は別記)、心理社会項目 (利用社会資源、精神科入院期間(日))、他に身長、体重を評価する。スケジュールは表 1 を参照のこと。

③アウトカムの評価 早期治療の有用性を検討するために、DUP 値を説明因子とし、被説明因子としては 6 ヶ月毎の CP 換算量、アドヒアランス、GAF、CGI、PANSS、SFS、WHO-QOL26、精神科入院期間 (日) を用いる。

H. 外部比較集団の設定と評価

内部比較のみを行う予定である。

I. 倫理面での配慮

調査対象候補者に対しては、調査協力の依頼・説明ののち、参加拒否の機会を設けて、書面による同意 (Informed Consent) を得る。説明に使用する説明書 (資料 1)、参加承諾書 (資料 2) 等の例は別添の通りである。