

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

実施に先立ち、各施設における倫理委員会の承認を得る。

J. 結果に関連する要因の評価

性別、発病年齢、罹病期間などの背景に関する要因、年金受給など経済的要因、経過型の要因を検討する。

K. 情報収集

各指標の評価に際しては各親施設（参加大学）担当者が分担して行う。

以上

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)

初診時調査票 チェック項目解説
施設（A）用

統合失調症DUPと予後研究にご協力頂き、誠にありがとうございます。

初診時において、初回エピソード精神病の症例について別添の表をご記入いただきたく
お願い致します。ご記入に際しての基準、注意点を下記に記します。

これらの項目については、各施設における予診表などに組み込んでも良いし、診察場面で医師が問診によ
り記載してもよいものとします。情報源は、本人及び付き添い者（家族、保健師など）などの可能な限り
のあらゆる情報を採用し、最終的には主治医の力量の範囲で記入値を決定することとします。

DUPについては、本人申告と家族や周囲の情報で数値が変わる場合にはより長いほうを採用することと
します。

1. ID 各施設におけるIDをご記入ください
2. 施設名 施設名をご記入ください、別途、各施設の特性をお知らせ願います
3. 発症年齢 先生が発症と考える時の年齢を数値でご記入下さい
4. 初回受診時年齢 生涯初診時の年齢を数値でご記入下さい
5. 性別 （男性＝1、女性＝0）
6. 国籍 外国籍の方の国籍をご記入ください
7. 住環境（単身、同居あり） 同居者の有無をご記入ください、同居者ありの場合は
本人を含めた同居者数をご記入ください（なし＝0）
8. 本人の就労状況を記載してください。

常勤	= 1	（勤め）
自営業	= 2	
非常勤	= 3	（アルバイトを含む）
学生	= 4	
主婦・家事手伝い	= 5	
無職	= 6	
その他	（ 上記以外は具体的に記入してください ）	
9. 学生の場合は、本人の就学状況を選んでください

中学在学中	= 1	高校在学中	= 2	専門学校在学中	= 3
短大・高専在学中	= 4	大学在学中	= 5	大学院在学中	= 6
10. 婚姻（独身、婚姻、離別） 婚姻状況をご記入下さい（既婚 = 1、独身=0、離

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)

別=2)

11. 受診動機 (本人の意志=2、周囲のすすめであり、本人は望んでいない=0、2と0の間=1)
12. 受診を援助した家族(有無) 受診を促した家族(同居者)や関係者の有無をご記入ください (なし=0、家族=1、親戚=2、友人=3、学校関係者=4、職場関係者=5、その他=6)
13. 受診時の付添の有無 初診時の付き添い者の有無をご記入ください (あり =1、なし=0)
14. 他院精神科受診歴 (あり =1、なし=0)
15. 本人の教育歴(年)(中退の場合は、その前のものを選んでください) 中学卒業=1、高校(旧制中を含む)卒業=2、専門学校卒業=3、短大・高専卒業=4、大学卒業=5、 大学院卒業=6
16. 父親教育歴(中退の場合は、その前のものを選んでください) 中学卒業=1、高校(旧制中を含む)卒業=2、専門学校卒業=3、短大・高専卒業=4、大学卒業=5、 大学院卒業=6
17. 母親教育歴(中退の場合は、その前のものを選んでください) 中学卒業=1、高校(旧制中を含む)卒業=2、専門学校卒業=3、短大・高専卒業=4、大学卒業=5、 大学院卒業=6
18. 家計保持者 本人=1、 本人以外=2(続柄を記載してください、例 父親)
19. 世帯収入 世帯としての年収を選んでください。(300万円以下=1、500万円以下=2、800万円以下=3、1000万円以下=4、1000万円以上=5)
20. 発症形式(急性、潜行性) 別紙の基準により、突発性、急性(A)、潜行性(I)を選んでください。
21. 診断(ICD Fコード) Fコードを記入してください。下記もご参照下さい。

F20 統合失調症

F21 統合失調型障害

F22 持続性妄想性障害

F23 急性一過性精神病性障害

F24 反応性妄想性障害

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)

F25 統合失調感情障害

F26 他の非器質性精神病性障害

F27 特定不能の非器質性精神病

22. 陽性症状項目得点 (中等度 = 4 以上であること、別紙参照)

21-1 妄想

21-2 幻覚による行動

21-5 誇大性

21-6 猜疑心

21-9 不自然な思考内容

23. CGI を記載 別紙を参照の上、初診時の状態を記載してください

24. GAF を記載 別紙を参照の上、初診時の状態を記載してください

25. 自殺未遂 有無 エントリー後であれば日時、手段を可能な限りたずねてください

26. 受診経路 具体的に記載してください。例) 占い師→神社→健康食品通販→かかりつけ医→初診 など

27. 中等度以上の陽性症状が出現した時期(平成XX年XX月上、中、下旬)をできるだけ特定してください。

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 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ム・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

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)

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

情報源はできる限り多数のものを利用し、その情報源を特定して記載すること。

28. 抗精神病薬を2週間以上服薬した最初の日(平成XX年X月X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。

29. DUP (M) 親班で記載いたします

30. 住居地の市町村名

31. 通院時間(分) 通院時間を記載して下さい。

32. 交通機関 自家用車、公共交通機関、徒歩など

33. 時間内・外 通常の受付時間内の初診か、否かを記載してください。

34. 家族歴 精神疾患の家族歴を、わかる範囲で続柄とともに記載してください

35. 処方内容 最初に処方した抗精神病薬と量をすべて記載してください

36. 入院形態 直接入院の場合は任意・医療保護・措置の別を記載してください

37. 保険 国民健康保険、社会保険の別を記載してください

38. 生活保護受給 有無

39. 喫煙歴 常用開始が何歳で、現在一日何本吸っているか記載してください。

40. 飲酒 飲酒開始年齢、現在の飲酒量

41. ドラッグ使用経験 あり なし ありの場合ドラッグの名称と使用状況

II. 分担研究報告書

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

研究分担者 鈴木道雄 富山大学大学院医学薬学研究部（医学）教授

研究要旨：富山県において、統合失調症初回エピソード患者における未治療期間の実態、未治療期間に影響する要因および未治療期間が経過・予後におよぼす影響を明らかにすることを目的に調査を行う。平成20年12月1日から現在までに、12例の参加同意を取得し、調査を行っている。

A. 研究目的

富山県において、統合失調症患者の未治療期間（精神症状の顕在化から薬物療法開始までの期間）を調査する。同時に、生活背景状況、受診経路、発症形式、症状の重症度、脳機能などを調べ、未治療期間に関連する要因の検討を行う。次に、対象患者を前方視的に追跡し、精神症状、投薬量、入院回数・期間、認知機能、社会機能、生活の質などを定期的に評価することにより、未治療期間が経過・予後におよぼす影響を明らかにする。これらの結果から、早期治療の有用性に関するエビデンスを得るとともに、疾患に対する普及、啓発などの精神保健福祉行政の基礎資料とすることを目的とする。また、臨床的・社会的要因だけでなく、脳構造、脳機能などの生物学的要因についても検討し、統合失調症早期の病態生理の解明に資する。

B. 研究方法

平成20年12月1日からの2年間、富山大学附属病院をはじめ、富山県内にある22ヶ所の協力医療機関を受診した16歳から55歳までの初回統合失調症エピソード患者を対象とする。協力医療機関は、行う検査の内容や頻度に応じて、施設A（14施設）、施設B（7施設）、施設C（1施設）に区分する。

精神病エピソードの始まり時点は、陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS）のうち、主要な5項目のいずれかが、評点4（中等度）を超えた時点とする。治療の開始時点は、2週間以上の抗精神病薬服用が確認された場合の、最初の処方時点とする。本研究では、この2時点の差を未治療期間（Duration of Untreated Psychosis, DUP）として定義する。

調査項目としては、施設Aにおいては、初診日の診察で得られた一般的な背景情報のほかに、PANSS 5項目、処方内容、機能の全体的評価尺度（Global Assessment of Functioning, GAF）、臨床全般印象尺度（Clinical Global Impression, CGI）について評価する。これらのうち変動のある項目を中心に、12ヵ月後、24ヵ月後にも同様の項目を評価する。施設Bにおいては、施設Aでの評価項目に加えて、PANSS 全項目、社会機能評価尺度（Social Functioning Scale, SFS）、WHO Quality of Life 26 日本版（WHO-QOL26）、

病前適応評価尺度修正版（Modified Premorbid Adjustment Scale, mPAS）、Japanese Adult Reading Test（JART）、統合失調症認知評価尺度（Schizophrenia Cognition Rating Scale, SCoRS）、Family Attitude Scale 日本版（FAS）について評価する。これらのうち変動のある項目を中心に、6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後にも同様の項目を評価する。施設Cにおいては、施設A、施設Bの評価項目に加えて、陽性症状評価尺度（Scale for the Assessment of Positive Symptoms, SAPS）、陰性症状評価尺度（Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS）、統合失調症認知機能簡易評価尺度（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS）を行う。さらに、一部の患者（外来通院患者、任意入院患者）については、磁気共鳴画像（MRI）検査、眼球運動検査、事象関連電位検査を行う。

調査結果を匿名化した後に集計し、研究目的に挙げた要因の検討を行う。

（倫理面への配慮）

調査実施にあたっては、ヘルシンキ宣言を遵守し、「臨床研究倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）」「疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）」に従う。担当医師は、研究の概要、参加者に与えられる利益と不利益、随時撤回性、個人情報保護、費用について、文書により対象者に説明し、検査データを研究に用いることについて、自由意思による同意を文書で取得している。対象者が未成年の場合、本人および保護者の同意を得ている。なお、本研究は、富山大学の臨床・疫学研究等に関する倫理委員会の承認（臨認20-19号、平成20年9月8日付）を受けている。

C. 研究結果

富山県内の精神科医療機関に対して、複数回の研究内容の説明等を行い、研究方法にある22の医療機関から協力の同意が得られた。それぞれの協力医療機関における連絡担当者を決め、毎月の対象者受診件数、調査への参加者数などについて、定期的に報告を受ける体制を整えた。平成21年2月末現在、計12例（施設Aより5例、施設Bより1例、

施設Cより6例)が参加しており、前方視的に経過を追跡する予定である。一定以上の対象者が集まった時点で、集計を行いたい。

D. 考察

予備的に行ったカルテ調査に基づく後方視調査では、富山県の一部の医療機関におけるDUPは16.8ヶ月であった。その中で、DUPが60ヶ月を超える長期未治療ケースの存在すること、初診から1年後に約半数の治療中断例が存在することが明らかとなった。今回、前方視的に調査を行うことにより、受診行動に影響する要因をより詳細に検討でき、また、治療への反応やアドヒアランスが評価できると考えられる。調査を開始して間もない段階であるが、協力調査機関での調査がスムーズに行われるよう、緊密な連携体制を維持していくことが重要である。

E. 結論

本年度は協力医療機関に対する調査方法の説明、連絡網の整備を中心に活動し、その途中経過を報告した。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木道雄: 前駆期における生物学的診断。「専門医のための精神科臨床リユミエール 5. 統合失調症の早期診断と早期介入」水野雅文編, 60-71, 中山書店, 東京, 2009.
- 2) Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Higuchi Y., Nishiyama S., and Kurachi M.: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy towards prevention of schizophrenia: What can we learn from first episode psychosis? *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 6: 57-64, 2008.
- 3) 鈴木道雄, 倉知正佳: 統合失調症の二段階仮説. *Schizophr. Front.*, 8: 235-238, 2008.
- 4) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 住吉太幹, 西山志満子, 松井三枝, 倉知正佳, 数川 悟: 精神病への早期介入と脳構造画像研究. *脳と精神の医学* 19: 203-210, 2008
- 5) 鈴木道雄: 統合失調症早期介入の基本概念と診断・治療における課題. *臨床精神薬理* 12: 383-392, 2009

2. 学会発表

- 1) Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T., Takahashi T., Nishiyama S., Matsui M., Kurachi M., and Kazukawa S.: Implementing clinical service for young people at risk of developing psychosis in Toyama Japan. The 14th Biennial Winter Workshop on Schizophrenia and Bipolar Disorders, 2008, 2, 3-7, Montreux, Switzerland.
- 2) Suzuki M., Kawasaki Y., Takahashi T., Sumiyoshi T., Nishiyama S., Arai H., Matsui M., Kurachi M., and Kazukawa S.: Early detection and intervention project for people at risk for developing

psychosis in Toyama. 1st Schizophrenia International Research Society Conference, 2008, 6, 21-25, Venice Italy.

- 3) Suzuki M., Kawasaki Y., Takahashi T., Sumiyoshi T., Nishiyama S., Matsui M., Kurachi M., and Kazukawa S.: Early intervention project in Toyama and structural brain imaging in early psychosis. In symposium: Early Psychosis: Clinical and Neurobiological Perspectives. The 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, 2008, 9, 11-13, Toyama.
- 4) Nishiyama S., Takahashi T., Tanino R., Tsunoda M., Matsui M., Kawasaki Y., Suzuki M., and Kurachi M.: Development and validation of a self-disturbance scale for schizophrenia. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, 2008, 9, 11-13, Toyama.
- 5) Kawasaki Y., Suzuki M., Takahashi T., Sumiyoshi T., Nishiyama S., Matsui M., Kurachi M., and Kazukawa S.: Early detection and intervention project for young people at risk for developing psychosis in Toyama. 21st October the 6th International Conference on Early Psychosis, 2008, 10, 21, Melbourne, Australia.
- 6) Takahashi T., Wood S.J., Yung A.R., Soulsby B., McGorry P.D., Suzuki M., Phillips L.J., Velakoulis D., and Pantelis C.: Progressive Gray Matter Reduction of the Superior Temporal Gyrus during Transition to Psychosis. 6th International Conference on Early Psychosis. 10, 20-22, Melbourne, Australia.
- 7) Nishiyama S., Takahashi T., Tanino R., Tsunoda M., Matsui M., Kawasaki Y., Suzuki M., and Kurachi M.: Development of a Self-disturbance Scale from the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. 6th International Conference on Early Psychosis, 2008, 10, 20-22, Melbourne, Australia.
- 8) Suzuki M.: Longitudinal volume changes in parcellated prefrontal and superior temporal cortices in first-episode patients with schizophrenia, patients with schizotypal disorder, and healthy subjects. Workshop on Progressive Brain Change as a Satellite of ACNP 47th Annual Meeting, 2008, 12, 12, Scottsdale.
- 9) 伊東 徹, 住吉太幹, 樋口悠子, 川崎康弘, 角田雅彦, 鈴木道雄: 統合失調症認知機能簡易評価尺度—日本語版(BACS-J)を用いた統合失調症の認知機能評価—富山大学での試み— 第169回北陸精神神経学会, 2008, 1, 27, 金沢.
- 10) Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T., Takahashi T., Iwata T., Tanaka K., Higuchi Y., Ito T., Matsui M., Kurachi M.,

and Kazukawa S.: Clinical service for young people at risk of developing psychosis in Toyama. 第3回日本統合失調症学会, 2008, 3, 15, 東京.

- 11) 川崎康弘, 鈴木道雄, 高橋 努, 中村主計, 西山志満子, 倉知正佳, 數川 悟: 統合失調症前駆期における脳画像診断. シンポジウム: 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, 2008, 5, 30, 東京.
- 12) 西山志満子, 高橋 努, 谷野亮一郎, 松井三枝, 角田雅彦, 川崎康弘, 鈴木道雄, 倉知正佳: ミネソタ多面人格目録 (MMPI) の自我障害尺度の開発 第3報 - 統合失調症の早期診断のために - 第28回日本精神科診断学会, 2008, 10, 10-11, 札幌.
- 13) 西山志満子, 高橋 努, 谷野亮一郎, 角田雅彦, 松井三枝, 川崎康弘, 鈴木道雄, 倉知正佳: 自我障害尺度の開発とハイリスク群への適用の試み. 第12回日本精神予防研究会, 2008, 12, 14東京.
- 14) 結城博実, 田仲耕大, 麻生光男, 真田麻里矢, 上谷隆裕, 谷野亮一郎, 鈴木道雄: 富山県における精神病未治療期間 (DUP) の後方視調査. 第12回日本精神予防研究会, 2008, 12, 14東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究協力者

田仲耕大 (富山大学大学院医学薬学研究部)

結城博実 (富山大学大学院医学薬学研究部)

川崎康弘 (富山大学大学院医学薬学研究部)

厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)

(分担)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:前向き研究

研究分担者 下寺 信次 高知大学医学部神経精神医学教室准教授

研究要旨 高知県において上記の研究課題についての準備と進行状況を報告する。高知県では高知大学医学部倫理委員会を平成 20 年 7 月に通過後に高知大学医学部附属病院を含めた 19 箇所の施設で実施に向けた説明会と資料の配布を行い、同年 8 月より研究を開始している。B 群で 4 例がエントリーされている。さらなる円滑なエントリーのために研究協力の依頼文の送付や進行状況の確認などを行っていく予定である。

A. 研究目的

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。本研究では日本各地での DUP を測定し、予後との関連を検討することで、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。高知県では精神科領域での疫学研究が活発に行われており、協力病院が多い。県全体の主な精神科病院すべての対象者の経過について調査を行うことで地理的な問題と本研究との関連を明らかにしたい。

B. 研究方法

適応症例

対象は、登録期間中(平成 20 年 8 月 1 日～平成 22 年 7 月 31 日)に調査協力施設を初診した患者の中で、初診時点で統合失調症圏(ICD-10 分類コードの F20-29)の初回エピソードと診断された者とする。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。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、抗精神病薬の処方がない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記が望まれる。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。

高知県内対象施設 19 施設

A 群： 渡川病院 院長 永野修、聖ヶ丘病院 院長 岡宗賢二郎、高知鏡川ホスピタル 院長 幡手静幸、南国病院 院長、中澤宏之、まあいこころクリニック 院長 田中修一、いとうクリニック 院長 伊藤高、岡豊病院 院長 竹島強、石川記念病院 院長 國行陸海、高知ハーモニーホスピタル 院長 川淵優

B 群： 高知大学医学部神経精神科学教室 助教 氏名：諸隈一平、助教 藤田博一、藤戸病院 院長 橋詰宏、高知赤十字病院 診療内科・精神科部長 佐藤博俊、土佐病院 院長 須藤康彦、近森第二分院 院長 明神和弘、愛宕病院 心療内科・精神科科長 橋村金重、海辺の杜ホスピタル 院長 清水博、一陽病院 院長 徳平繁行、清和病院 院長 近藤近江、同仁病院 院長 安岡弘道

倫理面への配慮

本研究は高知大学医学部倫理委員会受付番

号 20-24 で平成 20 年 7 月 16 日に承認を受けた。

個人識別情報を含む情報の保護の方法

各研究対象施設の医師やソーシャルワーカーなどの守秘義務をもった診療に携わる者が、対象者をプロトコールに従って選定する。各関連病院から得られたデータはネットワークから切り離したパーソナルコンピューター上で取り扱う。本研究で得られるデータは、研究責任者のもとで一括管理する。個人が特定できるような情報は削除したものを解析の対象とする。

C. 研究結果

21 医療機関に調査協力を行なった結果 19 施設から同意を得た。関連施設の倫理的な配慮は各施設から同意書を受け、高知大学医学部倫理委員会で審査を受けた。高知県においては B 群関連施設から 4 例のエントリーが行われている。3 例は高知大学医学部附属病院からである。現時点では平均 DUP は約 9 ヶ月である。

D. 考察

高知県における本研究では東西にわたりほぼ全域の精神科病院からの協力許可を得た。

回答のなかった2病院(1診療所と1単科精神病院)には診療録の後方視研究からは年間4例ほどの対象者が見込まれるが、診療所は協力施設に対象者を紹介する可能性が高く影響はあまりないと判断した。協力病院においてさらにエントリーを増やすために専任スタッフにより取りこぼしがないように協力の促進の依頼と調査を進めていく必要がある。

E. 結論

本調査は開始されたばかりである。前向き研究はエントリーの取りこぼしが起こりやすい調査であり、専任のスタッフにより定期的なエントリーの確認作業が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 下寺信次 心理教育的家族療法 II. 心理社会的療法 統合失調症治療ガイドライン 第2版 236-245, 2008 医学書院
- 2) Sota S, Shimodera S, Kii M, et al: Effect of a family psychoeducational program on relatives of schizophrenia patients. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008 62:379-85.
- 3) 下寺信次、三野善央 心理教育と家族療法 心理社会的治療 6. 双極性障害の治療 専門医のための精神科リュミエール 双極性障害 中山書店 199-203, 2008
- 4) 下寺信次 心理教育の視点から V. 精神疾患の早期発見のためにあるべき支援・システム・アンチスティグマ活動 専門医のための

精神科臨床リュミエール 7巻 統合失調症の早期診断と早期介入 中山書店 195-200, 2009

5) 下寺信次 「専門医を目指す人の精神医学」第3版 第3章診断および治療の進め方 D.心理教育 医学書院 (印刷中)

6) Yoshio Mino, Iwao Oshima, Shinji Shimodera: Associations between the feasibility of discharge, clinical states, and patients' attitudes among inpatients with schizophrenia in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*, in press.

2. 学会発表

- 1) Shinji Shimodera Expressed emotions(EE) of family members and recurrence of mental disorders. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP

厚生労働科学研究費補助金（こころの研究科学事業）
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
仙台におけるデータ収集と解析
分担研究報告書

分担研究者 松岡洋夫 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

研究要旨

東北大学病院、宮城県立精神医療センター、国見台病院において、精神病性障害に罹病して、はじめて医療機関を受診した14歳から55歳までの患者を対象とした精神病未治療期間（DUP）についての研究調査を立ち上げた。本研究は、調査基準に該当する症例に対する連続例についての前向き研究であり、本年度は、研究プロトコルの作成、倫理委員会申請などの準備を経て、平成21年10月から調査を開始することができた。現在のところ、調査基準に該当する症例数は、東北大学病院10例、宮城県立精神医療センター13例と予想通りの範囲であったが、国見台病院では該当例が認められなかった。該当例のうち、治療についての同意が得られなかった者、現在同意に向けて相談中の者、研究協力について依頼を行わなかった者もあった。今後は、より多くの該当者から研究協力が得られるように、研究体制について十分な検討を行い、得られたデータについての解析を行っていく必要がある。

A. 研究目的

精神病性障害においては、精神病の早期から適切な治療を行う重要性が最近認識されてきており、精神障害の早期段階の経過に対する注目が世界的に高まっている。特に、精神病においては、精神病を発症してから適切な治療を始めるまでの精神病未治療期間（DUP）が長いほど、予後が不良になるという仮説があり各国で調査が行われている。しかし、残念ながら本邦ではDUPや病初期の臨床変数を評価した上で前方視的に予後を調査した研究はない。

そこで、本研究では、精神病の早期段階にある患者を対象に、DUPや病初期の臨床変数を評価し、予後との関連を調査する。この研究により、早期の精神病性障害の臨床指標がどのように推移するかが明確となり、予後との関連性を調べることで、治療指針や予後予測などに役立つことが期待される。

本研究では、東北大学病院精神科での調査に加えて、宮城県内の2つの精神科病院において

も調査を行い、地域や施設の実態による差を検討する。また、本研究のデータは、同様のプロトコルで実施される全国多施設で用いる調査データとしても使用される。このため、国内他地域でのDUPと精神病性障害の予後についても地域特性や施設特性について検討し、今後の精神医療サービスの発展に寄与できるものと考えられる。

本研究で行われる臨床評価は、患者の通常の診断や治療に役立つものであり、患者は病初期の重要な時期に包括的な詳細な評価を継続的に受けることができ、研究参加による利点も期待される。

また、東北大学での独自の調査としては、1) DUP評価の客観的指標である日本語版ノッチング・オンセット・スケール（NOS-J）を評価し、研究班定義におけるDUPとNOS-Jにおける各種のDUP指標との関連についての調査、2) BACS（統合失調症認知機能簡易評価尺度）による認知機能検査と近赤外線スペクトロスコ

ビー (NIRS) によって語流暢性課題と N バック課題施行中の前頭葉の血流量変化の調査、3) 自尊心評価尺度と簡易中核スキーマ尺度を用い、患者の自尊感情と DUP との関連性を明らかにする調査を行う。

本研究は、わが国の精神病性障害患者の DUP についての実態を明らかにし、精神疾患の早期発見と早期介入によって患者の予後改善を図るために必要な施策の検討に役立てることができると考えられる。

B. 研究方法

対象は、年齢 14~55 歳で、精神病性障害に罹病し、はじめて医療機関を受診した者とし、診断は ICD-10 精神および行動の障害 (世界保健機関) に基づく。具体的な診断としては、急性一過性精神病性障害、統合失調症、持続性妄想性障害、統合失調感情障害、精神病症状を伴う気分障害などが含まれる。神経疾患や物質依存を併発しているものは除外する。

①東北大学病院における調査

平成 20 年 10 月より、東北大学病院精神科を受診した外来・入院患者の中で初発の精神病性障害の基準を満たす者を対象に同意を得た上で以下の臨床変数について縦断的に評価する。

DUP の評価: ①通常の病歴聴取による評価。②独立した評価者による日本語版ノッティングム・オンセット・スケール (NOS-J) による評価。症状評価: 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)、CGI。社会機能評価: 機能の全体的評定 (GAF)、WHO-QOL26、SFS、SCoRS

認知機能検査: 一般に用いられる簡易知能検査、認知バッテリー (記憶、注意、実行機能などを含む)、JART。MRI: 精神病の病初期には、一部の患者で軽度の脳萎縮が進行するという報告が多くなっている。今回の調査では、一般に行われる脳構造検査で脳器質疾患との鑑別に役立つとともに、のちに脳構造体積を評価できる

ようにする。NIRS (近赤外線分光光度計): 記憶や言語と関わる脳血流を測定する。但し、NIRS については、本人が希望しない場合は、実施しない。社会状況についての調査票による、社会学的背景などの情報収集。家族の精神状態についてアンケートと質問紙に基づいた調査。

②関連施設 (宮城県立精神医療センターおよび国見台病院) における調査

宮城県立精神医療センターと国見台病院においては、各病院の病院長が実施責任者となり DUP、精神症状評価 (PANSS5 項目、CGI)、社会機能評価 (機能の全体的評定 (GAF)、WHO-QOL26) など、通常の臨床でも簡便に用いられる簡便な評価のみを実施する。

③全国多施設研究

本研究で用いられるデータは、研究プロトコルを共有する全国多施設研究 (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) で使用する。

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おり、ヘルシンキ宣言、医学研究における「臨床研究に関する倫理指針」を遵守した。研究の遂行に関しては、対象者本人と未成年者の場合には本人と保護者から書面による説明とを行った上で同意を得た。

C. 研究結果

①東北大学病院における調査

平成 20 年 10 月 1 日より調査を開始し、平成 21 年 2 月 28 日時点 (約 5 ヶ月) での調査結果について報告する。DUP 調査該当者は 10 名で、調査同意者は 6 名、このうちインテイク時調査項目完遂 4 名で、インテイク時調査項目調査中 1 名、調査データ未完遂脱落 1 名であった。結果報告時にまだ、通院して間もないために調査同意交渉中 / 交渉準備の者が 3 名であった。調

査拒否者は1名であった。

該当者10名は、男性2名、女性8名で、平均年齢は 33.1 ± 14.1 歳で、入院例が7例、外来例が3例であった。現時点で同意が得られた6名のDUPの中央値は8週間であった。

現在のところ、研究期間が短く、編入例も少数であり、その他の変数についての解析は行っていない。

②宮城県立精神医療センターにおける調査

平成20年10月1日より調査開始し、平成21年2月20日時点(約5ヶ月)での調査結果について報告する。

DUP調査該当者は13名で、調査同意者は6名であった。結果報告時にまだ、通院して聞かないために調査同意交渉中/交渉準備の者が2名であった。調査が実施されなかった者が、5名であった。

該当者13名は、男性8名、女性5名で、平均年齢は 36.6 ± 10.2 歳で、入院例が8例、外来例が5例であった。現時点で同意が得られた6名のDUPの中央値は4週間であった。

現在のところ、研究期間が短く、編入例も少数であり、その他の変数についての解析は行っていない。

③国見台病院における調査

現時点では該当者が認められていない。該当者が実際にいても、見逃している可能性があり、現在、平成21年4月1日以降からの研究体制を見直す方向で検討している。

D. 考察

今年度は、研究プロトコルの作成、倫理委員会への申請、研究体制の確立など、調査開始のための準備に多くの時間が費やされた。現時点では、対象者も少なく、得られたデータについての考察を行うことは時期尚早と思われる。そこで、今年度は、本研究の研究体制の確立、

経過、問題点について考察する。

調査開始後、およそ5ヶ月が経過した時点で、10名の研究該当者があったため、1年間では24名が見込まれることになる。予定していた調査項目のデータ収集は、概ねできており、研究体制は確立しつつある。しかし、NIRSの調査については、課題の見直しなどに手間取っており、まだ、検査が施行されておらず、今後課題を確定し、速やかに施行する予定である。

NOS-Jについては、原著者に許可をとった上で日本語訳を作成し、これを日本語から英語に逆翻訳を行い、原著者に確認をとる作業を行っている。

宮城県立精神医療センターでは、精神科救急を行っているため、急性期での入院患者などが該当者なることが多い。研究機関ではなく、一般の臨床業務を行いながらの調査であるため、研究基準に該当しつつも、患者との治療関係を重視するために、研究調査についての依頼をしていない例も認められる。したがって、調査を行う医師に対して十分に研究の主旨が得られるように協力を求めていく必要がある。これは、国見台病院においても同様の状況である。

E. 結論

DUPについての包括的な前向き調査を実施するための研究の準備を行い、実際の調査開始にこぎつけることができた。東北大学病院においては、概ね予定していた調査が行えているが、NIRSについては、研究が遅れている。宮城県立精神医療センターや国見台病院では、一般の臨床業務の中での研究調査であり、研究体制の確立は未だ不十分などところがある。調査に協力してくれる医師の負担が大きくなるように配慮しながら、研究の主旨について十分に理解してもらうように働きかける必要がある。

本研究の調査基準に該当する者のうちできるだけ多くに研究協力してもらえよう、研究体制を今後とも整備していく必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 Intervention in Psychiatry*, 3, 5-9, 2009
- 2) 松本和紀、宮腰哲生、伊藤文晃、大室則幸、松岡洋夫：精神病発症危険群への治療的介入：SAFE こころのリスク外来の試み。精神神経学雑誌（印刷中）
- 3) 松本和紀：4. 前駆期における非生物学的治療。専門医のための精神科臨床リュミエール、7. 統合失調症の早期診断と早期介入（水野雅文編）。中山書店、東京、pp72-79, 2009
- 4) 宮腰哲生、松本和紀：統合失調症・精神病への早期介入。作業療法ジャーナル、42（11）、1108-1115、2008

2. 学会発表

- 1) 松本和紀、宮腰哲生、伊藤文晃、大室則幸、松岡洋夫：精神病発症危険群への治療的介入：SAFE こころのリスク外来の試み、日本精神神経学会総会、東京（2008.5）
- 2) F Ito, K Matsumoto: Cognitive function in people with at-risk mental state for psychosis. 2nd World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress. 富山（2008.9）
- 3) F Ito, N Ohmuro, M Nakamura, T Miyakoshi, T Uchida, K Matsumoto, H Matsuoka: Prefrontal Cortical Activation in Patients with Early Psychosis as Measured by Near-infrared Spectroscopy. 6th

International conference on early psychosis,メルボルン（2008.10）

- 4) T Uchida, K Matsumoto, T Miyakoshi, F Ito, Y Oyama, Y Hamaie, C Kawamura, T Ueno, H Matsuoka: Cognitive insight among young patients at risk of developing psychosis. 6th International conference on early psychosis,メルボルン（2008.10）
- 5) T Miyakoshi, K Matsumoto, F Ito, N Omuro, M Katsura, T Uchida, Y Hamaie, H Matsuoka: Reliability and validity of the Japanese version of the Comprehensive Assessment of at risk mental state (CAARMS-J). 6th International conference on early psychosis,メルボルン（2008.10）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

分担研究報告書

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

分担研究者 小澤 寛樹 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
展開医療科学講座 精神神経科学 教授

研究要旨 本研究は長崎地域における精神病未治療期間に関するデータを集積し、初発統合失調症患者の精神科受診にいたる経路を明らかにする。かつ、血清Brain-derived neurotrophic factor : BDNF（脳由来神経栄養因子）が統合失調症の初発時と薬物加療後でどのように変化するかを明らかにし、統合失調症の予防とその予後の改善に寄与することを目的とする。

A. 研究目的

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、我が国の報告は少ない。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。また長崎大学では、長崎県内の複数の医療機関に協力を依頼し、統合失調症の初発患者を集め、大学病院に来院する統合失調症の初発症例と地域の精神科単科病院、精神科クリニック、総合病院の精神外来等の病院の性質の違いや、初発統合失調症患者の初診にいたるまでの経路の違いなどを検討し、未治療期間の短縮のための戦略について検討する。また

血清 BDNF（脳由来神経栄養因子）と初診時の症状やその後の治療経過との関連についても検討を加える。

B. 研究方法

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

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、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。BDNF（脳由来神経栄養因子）は、抑うつ症状や不安との関連は言及されているが、統合失調症との関連はいまだ不明である。今回の調査ではこの関連を明らかにすることも目的の一つとなる。

現段階でB施設は長崎大学病院（長崎市）のみであり、A施設は、長崎県立精神医

療センター（大村市）、国立長崎医療センター（大村市）、宮原病院（佐世保市）、出口病院（長崎市）、ストレスクリニック ウイング（島原市）、などを予定している。

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。倫理面への配慮としては、疫学研究に関する倫理指針（平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号）等を遵守する。また本研究は、長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会において：承認番号08073152で承認を得ている。

C. 研究結果

現状

（平成20年9月1日～平成21年2月28日）

1）現在の登録数：4例（男性2例、女性2例）であり、その内訳は、大学2例、外部病院2例である。

2）これらの平均年齢は、26.5歳であった。

3）同意得られなかった人数は、1例でこれは外部病院の症例であった。

4）4例のDUPの平均値は、8.4ヶ月であった。

D. 考察

今年度はまだ調査開始されたばかりで考察できる部分は少ないが、今回の症例のうち3例は、比較的短期間のDUPでの治療開始であったが、1例のDUPが2年を超えたため、平均値は上記のような結果となった。この人数では、地域差や施設

差を議論できるものではないため、今後大学初診の症例とそれ以外の病院の初診例の受診察経路の違いや臨床症状の違いに着目しながら、症例を増やしていきたい。

E. 結論

2008年12月13日長崎県精神科集談会にて、DUP研究の重要性についての講演を行い、本研究への協力依頼を行った。以後少しずつ、大学内、及び外部病院からも、症例の報告が出てきている。外部病院で1例、説明したが、断られるケースがあった。大学病院においては、初診時から、主治医、患者、ご家族との関係構築に努め、時期をみて、対象者とそのご家族に主治医及び研究担当者より、研究内容の説明を行うため、説明後の研究導入の確立は比較的高い。しかしまだまだ症例が少ないため、次年度に向けた取り組みとして、2009年3月11日、佐世保市にて、本研究について、精神科医師への説明会を行った、また同年3月16日に長崎市においても精神科医師への説明を予定している。今後も関連病院および大学病院内での該当症例把握に努めていく方針である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

木下裕久, 一ノ瀬仁志, 中根秀之,
小澤寛樹・中根允文

: 統合失調症の軽症化の歴史的検証－疫
学的知見から－. (第4回日本統合失調症
学会. 2009年1月30-31日、
大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

[研究協力者]

中根秀之・木下裕久・酒井武仁・

野畑宏之 (長崎大学医学部)

本田 明 (国立長崎医療センター)

久保達哉 (県立精神医療センター)

森 貴俊(ストレスクリニックウイング)

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担 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

研究分担者 長谷川 友紀 東邦大学医学部教授

研究要旨：統合失調症の未治療期間と予後の関係および未治療期間に影響する要因を特定するための前向き疫学研究に関する予備的研究として後向きデータ解析を行い、前向き調査のプロトコールを作成した。

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
長谷川友紀

準拠した。

A. 研究目的

統合失調症の未治療期間と予後に関する前向き研究を実施するため、研究プロトコールを作成する。

B. 研究方法

複数県・多施設における疫学調査を実施するため、文献レビューおよび研究者間のブレイン・ストーミングを通じて方法論に関する検討を行った。さらに、多施設にわたる調査となるため、調査結果の信頼性を確保するため評価者間の一致を統計学的方法で検定した。また、すでに調査を行ったデータから、統合失調症の未治療期間と予後の関係を特定するための後向きのデータ解析を行った。

（倫理面への配慮）

当該施設における倫理委員会の審議を経て実施することに加え、個人情報の保護・管理には細心の注意を払った。また研究内容そのものは、文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」に

C. 研究結果

多施設間の評価者におけるDUPの評価の一致に関して4施設11人の評価を、級内相関係数を用いて測定したところ、0.9841と高い数値を得ることができ、評価者間の一致度は高いとの結果を得ることができた。さらに予備的研究として調査済みデータで多変量解析を行ったが、統合失調症の未治療期間と予後の関係には有意な関係を見出すことはできなかった。このような研究結果を踏まえて、プロトコールを作成した。

D. 考察

後向き調査では、想起バイアスを排除することができず、データ解析にも限界がある。今年度の研究は、次年度以降の前向き研究を補助する研究になったと考えることができよう。

E. 結論

評価者間の一致に関する検定と、予備的な解析を踏まえて研究プロトコールを作成し、それに基づいた調査票を完成させた。

G. 研究発表