

200935033A

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 21 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 22 (2010) 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 21 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 22 (2010) 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	25
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	29
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	38
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	41
岸本年史	
6. 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	43
長谷川友紀	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物・別刷	57

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括・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 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療の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、未治療放置期間の短縮が推進された。

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している。

具体的には、本年度より奈良医科大学が分担研究として参加したため、国内の 6 都市（東京、仙台、富山、奈良、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。本年度は、昨年度に引き続き症例登録が行なわれた。中間報告時点において、DUP 検討症例は 156 例、予後研究追跡のための登録症例数は全体で 60 例となった。

156 名（男 78 名）の背景は、発症年齢 30.43 ± 9.9 歳、初回受診時年齢 32.08 ± 10.3 歳、GAF 平均 36.5 ± 14.5 であった。この家、初診時点において 16 名が自殺未遂の既往があった。平均 DUP は 17.3 月、中央値は 2.5 月であった。

また追跡研究群 60 例で 6 ヶ月の経過を追えた 28 例において、PANSS 陽性症状得点を比較すると、DUP 短期症例は長期症例に対して有意な特定の改善を認めた。

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
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
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
岸本年史	奈良県立医科大学精神医学講座 教授
下寺信次	高知大学医学部神経精神科学教室 准教授
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

精神病未治療期間(Duration of Untreated Psychosis: DUP)とは、統合失調症を始めとする精神病的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6都市(仙台、東京、富山、奈良、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、東北大学、東邦大学、富山大学、奈良県立医科大学、高知大学、長崎大学の6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。

本報告では総括・分担報告書として、全参加施設による検討と、東邦大学を中心とする DUP 研究について報告する。他の各分担班が中心となつ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、東北大学附属病院(宮城県仙台市)、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)、奈良医科大学附属病院(奈良県奈良市)、高知大学附属病院(高知県南国市)、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。なお奈良医科大学の参加は本年度からであり、調査データは集計対象としない。

調査項目などの詳細は昨年度に引き続き再掲する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(Nishii et al., in press)。研究計画の立案に際しては、その成果を利用する。

本(中間)報告書が対象とする症例の登録期間は、各施設における倫理委員会承認日から、2009年10月末日までとする。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。

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、DUP 検討156名(男78名)の背景は、発症年齢 30.43 ± 9.9 歳、初回受診時年齢 32.08 ± 10.3 歳、GAF 平均 36.5 ± 14.5 であった。各分担班毎の登録症例の基礎データは表1に示すとおりである。

対象症例のうち初診時点において16名が自殺未遂の既往があったこと、図1に示されるように DUP が治療臨界期を超える36-59月の者が14.3%、60ヶ月以上が8.4%を占めていたことが、特筆される。平均 DUP は17.3ヶ月、中央値は2.5ヶ月であった。

このうち追跡研究にも登録されている60例については、プロトコルに従って6ヶ月時点のアセスメントが実施されている($n=28$, 男16名)。結果を表2に示す。DUP を8ヶ月で2分して比較すると、8ヶ月以下の19例(男9例)では、6ヶ月間に PANSS 陽性症状スコアの合計点が13.4点改善したのに対し、8ヶ月以上の長期群では改善は4.4

にとどまり、DUP 短期群で有意な改善が認められた(図2)。本調査の協力参加施設は34施設にのぼった(末尾参照)。

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(B 施設)と、精神医学研究所附属東京武蔵野病院(A 施設)においてデータを収集している。これらの施設の症例の合計数は 48 例(男 24 例)であり、発症時平均年齢は 28.4 歳、受診時平均年齢 30.9 歳、DUP は平均 24.7 月、中央値は7月であった。また平均 GAF は 41.6 であった。特定機能病院の総合病院精神科である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、単科精神科病院である東京武蔵野病院受診者を比較すると、平均年齢(28.0 ± 7.6 , 28.7 ± 8.0)、初回受診時年齢(31.5 ± 7.5 , 30.5 ± 7.6)、性比、DUP(26.7 ± 64.2 , 23.2 ± 28.8)、GAF(41.7 ± 13.0 , 41.8 ± 12.8)には差が無いものの、PANSS 下位スコアで妄想(4.1 ± 1.4 , 5.4 ± 1.2)、誇大性(1.4 ± 1.1 , 2.4 ± 1.3)、猜疑心(3.6 ± 1.6 , 4.6 ± 1.5)、不自然な思考内容(2.6 ± 1.2 , 4.9 ± 1.2)の項目で、いずれも東京武蔵野病院受診者の方が有意に重度であった。

D. 考察

今回の中間報告で得られた全登録例における DUP 値は、平均 17.3 月、中央値では 2.5 月であった。この平均値はこれまでの後方視研究の結果とほぼ一致するものである。一方中央値 2.5 ヶ月は極めて短い。今回の研究の参加施設はいずれも早期介入に何らかの形で取り組みをしている施設が中心であり、地域においても早期介入に関する理解、普及啓発が進んでいるために中央値が短縮している可能性が考えられる。また急性期入院を受ける施設も参加しておりかつ登録例数が多いことから、短縮されている可能性もある。さらに今後登録症例と非登録例の比較も必要であろう。

初診時点においてすでに統合失調症の治療臨界期とされる 3 年を超えた DUP を示す症例が合計で 22.7%、およそ 4 人に一人に上っていることは由々しき事態である。DUP の短縮を図る上で、こうした長期未治療例の削減が重要な課題となる。

さらに初診時で自殺企図の既往を認めた症例は 16 名と 1 割を超えていた。言うまでも無く、既遂例は死亡し受診に至らないので、実際にはもっと多くの症例が専門的治療に至る前に自殺企図をしていることがわかる。わが国の自殺削減にも重要な点である。

追跡研究による DUP の検討はわが国でも初めてのデータとなるが、6 ヶ月時点においても DUP の短いことが症状改善に関連していることが示された。

東京圏内のデータからは、特定機能病院の総合病院精神科受診者と、単科精神科病院受診者ではよく比較すると GAF の程度は同じくらいであっても、陽性症状の重症度に違いがあり、単科病院にはより重症なものが受診している可能性が示された。

E. 結論

本研究は 3 年計画の 2 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。本中間報告では、156 名の DUP と 6 ヶ月追跡時点における DUP のアウトカムへの影響について報告した。

研究班全体としては、エリアによっては全県のデータが収集できる体制が構築された県もあり、一方人口密集地などでは症例数は多数得られるものの悉皆性は失われている。

今後は登録症例の確実なフォローアップのための体制の維持、確立が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Yagihashi T, Mizuno M, Chino B, Sato Y, Sakuma K, Takabayashi T, Takao T, Kosaki K. Effects of the CYP2D6*10 Alleles and Co-medication with CYP2D6-Dependent Drugs on Risperidone Metabolism in Patients with Schizophrenia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 24;301-308, 2009
2. Bun Chino, Takahiro Nemoto, Chiyo Fujii, Masafumi Mizuno. Subjective assessments of the quality of life, well-being and self-efficacy in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63; 521-528, 2009
3. Hiroyuki Kobayashi, Keiko Morita, Kiyooki Takeshi, Hiroki Koshikawa, Ryoko Yamazawa, Haruo Kashima, Masafumi Mizuno The effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at-risk mental state. *The Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29; 421-425, 2009
4. Takahiro Nemoto, Ryoko Yamazawa, Hiroyuki Kobayashi, Nobuharu Fujita, Bun Chino, Chiyo Fujii, Haruo Kashima, Yuri Rassovsky, Michael Green, Masafumi Mizuno. Cognitive training for divergent thinking in schizophrenia: A pilot study. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry* 33: 15323-1536, 2009
5. 辻野尚久、水野雅文 レジリアンスモデルに基づく統合失調症の再発予防研究 レジリアンス-現代精神医学の新しいパラダイム 加藤敏 八木剛平編集 金原出版 東京 2009.5 pp.147-163
6. 根本隆洋、水野雅文 社会的認知を標的とした新たな認知機能リハビリテーション 精神疾患と認知機能 精神疾患と認知機能研究会編 新興医学出版社 2009 年 11 月 pp.284-291
7. 山口大樹、藤井千代、辻野尚久、武士清昭、西井ヘルベルト、水野雅文 統合失調症者における自殺行動とその予防に関する臨床的研究 日本社会精神医学会雑誌 18(1): 34-51, 2009
8. 安西里実、水野雅文 長期在院者の退院支援と地域生活における困難についてー制度・システムの視点からー 精神科臨床サービス 9; 318-322, 2009
9. 中村道子、蓮舎寛子、水野雅文 教育現場で問題を抱える子どもへの対応 日本社会精神医学会雑誌 18: 217-221, 2009
10. 藤井千代、水野雅文 初回エピソード改善後の維持治療期間 臨床精神薬理 12: 2141-2149, 2009
11. 水野雅文 高齢精神障害者の地域ケアとサクセスフルエイジング 老年精神医学雑誌 20; 1206-1207, 2009
12. 水野雅文 イタリアー各国の精神保健医療 改訂 世界の精神保健医療ー現状理解と今後の展望 へるす出版 東京 2009 年 12 月 25 日 pp.76-84
13. 水野雅文 早期介入における看護師への期待 病院・地域精神医学 52(3) 2010
14. 辻野尚久、森田桂子、根本隆洋、水野雅文 DUP(duration of untreated psychosis)と薬物療法による治療予後 臨床精神薬理 13: 47-51, 2010
15. 辻野尚久、水野雅文 早期介入・初期治療の意義 薬局 61; 27-31, 2010
16. 山澤涼子、水野雅文 小児科医が知っておくべき思春期の心ー 変な声が聴こえる, あ

りえないことが頭に浮かぶ統合失調症 小児科診療 73(1) : 61-66, 2010

17. 長谷川千絵、茅野分、城川美佳、井原一成、長谷川友紀、水野雅文 都市部における初発うつ病の未治療期間と受診を遅らせる因子の検討 日本社会精神医学会雑誌 18; 321-329, 2010

学会発表 国際学会

1. Masafumi Mizuno Obstacles to prevent stigma: challenges for social psychiatry in Japan. WPA International Congress 2009, Florence, 2-4 Aprile. (Symposium: Social psychiatry: The basic piece of the puzzle to understand the patient as a person) (World Psychiatry 8, Supple1, 85, 2009)
2. Chiyo Fujii, Taiju Yamaguchi, Masaaki Murakami, Naohisa Tsujino, Kiyooki Takeshi, Herbert Nishii, Masafumi Mizuno A clinical study on suicidal behaviour and its prevention in patients with schizophrenia. 2nd World Congress of Asian Psychiatry, Taipei, 7-10 November, 2009

国内学会

1. 藤代真希子、辻野尚久、山口大樹、西井ヘルベルト、水野雅文 自分の子どもの“眼の形”に対する強迫症状が出現した1例 東京精神医学会第86回学術集会 平成21年7月25日 東京
2. 水野雅文 予防精神医学の現状と可能性教育講演2 第105回日本精神神経学会総会 平成21年10月21-24日 神戸
3. 武士清昭、羽田舞子、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 サ

イコーシス早期段階における就労支援 シンポジウム 第105回日本精神神経学会総会 平成21年10月21-24日 神戸

4. 高亀永美子、辻野尚久、武士清昭、李創鎬、水野雅文 m-ECT が奏功した体感異常(セネストパチー)を主訴とするうつ病エピソードの1例 東京精神医学会第87回学術集会 平成21年10月10日 東京
5. 水野雅文 統合失調症の早期介入と認知機能リハビリテーション 第17回日本精神障害者リハビリテーション学会 平成21年11月22日 郡山 ランチョンセミナー
6. 森田桂子、武士清昭、辻野尚久、小林啓之、根本隆洋、水野雅文 At risk mental state 症例に対する介入の転帰への影響 第13回日本精神保健・予防学会 東京
7. 羽田舞子、根本隆洋、武士清昭、東儀奈生、荒金ひとみ、似内真純、水野雅文 イルボスコにおける早期介入アプローチARMS 症例を通して一 第13回日本精神保健・予防学会 東京村上雅昭 水野雅文 微笑みの街ネットワーク 北イタリアトレント市の試み 第29回日本社会精神医学会 平成22年2月25、26日松江
8. 根本康、新村秀人、山澤涼子、長沢崇、三浦聡太郎、小林啓之、根本隆洋、菊本弘次、加藤元一郎、鹿島晴雄、水野雅文 スーパー救急病棟における高齢者の入院期間一長期化する要因の検討 第29回日本社会精神医学会 平成22年2月25、26日松江
9. 諸隈一平、藤田博一、下寺信次、三野善央、水野雅文、井上新平 後方視的疫学研究調査の有用性と限界点 統合失調症に対する未治療期間の検討—高知県における後方視的カルテ調査研究を通じて 第29回日本社会精神医学会 平成22年2月25、26日松江
10. 新村秀人、根本隆洋、藤井千代、水野裕也、

村上雅昭、佐久間啓、Joseph Ventura, 鹿島晴雄、水野雅文 日常生活において表出される認知機能障害の評価 CAI-J(Cognitive Assessment Interview Japanese Version)を用いた検討 第29回日本社会精神医学会平成22年2月25、26日松江

11. 東儀奈生、根本隆洋、武士清昭、羽田舞子、森田桂子、辻野尚久、片桐直之、伊藤慎也、藤井千代、水野雅文 精神病早期段階における認知機能リハビリテーションの可能性—イルボスコからの報告 第29回日本社会精神医学会平成22年2月25、26日松江
12. 舩渡川智之、新村秀人、根本隆洋、野村健介、村上雅昭、小澤 浩、木実谷哲史、鹿島晴雄、水野雅文 メチルフェニデート OROS 錠発売後AD/HDの児童症例への薬物治療の実態 第29回日本社会精神医学会平成22年2月25、26日松江
13. 武士清昭、根本隆洋、羽田舞子、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 サイコーシス早期段階における心理教育の実践と検討 第29回日本社会精神医学会平成22年2月25、26日松江
14. 片桐直之、堀正明、根本隆洋、森田桂子、辻野尚久、武士清昭、水村直、水野雅文 At Risk Mental State (ARMS) における脳MRIの縦断的研究 第5回日本統合失調症学会 平成22年3月25、26日 博多

武士清昭(東邦大学医学部精神神経医学講座)
片桐直之(東邦大学医学部精神神経医学講座)
東儀奈生(東邦大学医学部精神神経医学講座)

参考

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

図1 DUPと臨界期

図2 DUPとPANSS陽性症状得点

研究協力施設一覧

東邦大学：大森病院 大橋病院 東京武蔵野病院
銀座泰明クリニック 大森西メンタルクリニック

東北大学：東北大学附属病院 宮城県立精神医療センター 国見台病院

高知大学：高知大学附属病院 愛宕病院 土佐病院 近森病院第二分院 一陽病院 同仁病院

長崎大学：長崎大学病院 サザンクリニック 佐世保愛恵病院 三和中央病院 ストレスクリニックウイング 高城病院 田川療養所 長崎医療センター 長崎県精神医療センター 道ノ尾病院

富山大学：富山大学附属病院 富山県立中央病院 富山市民病院 南富山神経サナトリウム 中川病院 有沢橋病院 柴田病院 砺波サナトリウム 福井病院 グリーンヒルズ若草病院

奈良医科大学：奈良医科大学附属病院

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

研究協力者

小林啓之(精神医学研究所付属東京武蔵野病院)

辻野尚久(東邦大学医学部精神神経医学講座)

伊藤信也(東邦大学医学部社会医学講座)

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)

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となされてい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記が望まれる。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を変わった場合でも、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

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。

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

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

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 感应性妄想性障害

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)

2 2-1 妄想

2 2-2 幻覚による行動

2 2-5 誇大性

2 2-6 猜疑心

2 2-9 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ラム・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