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

別紙　PANSS

PANSS の評価基準は以下のとおりである

1点：　なし　　その項目（症状）を認めない

2点：ごく軽度　症状が軽微か不確かで病理性が疑われるもの

3点：軽度　　さほど深刻ではなく日常的な機能に殆ど影響ないが、症状が確実に存在している場合

4点：中等度　　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、あるいは日常的にごくわずかの影響しか及ぼさない症状と特徴づけられる場合

5点：やや重度　機能を完全に停止させはしないが、その影響が確実に認められること

6点：重度　　非常に頻繁に出現し、患者の生活を深く侵し、頻繁に直接的な援助を要するような著しい病理性の存在を示している

7点：最重度　　最も深刻な精神病理を表している。

図1

DUPが臨界期
(Critical Period) を
超える例が1/4を占める！

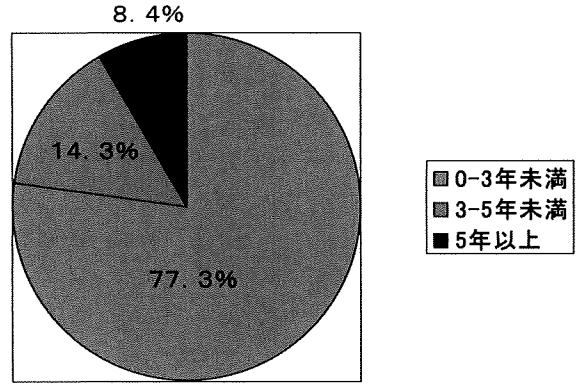
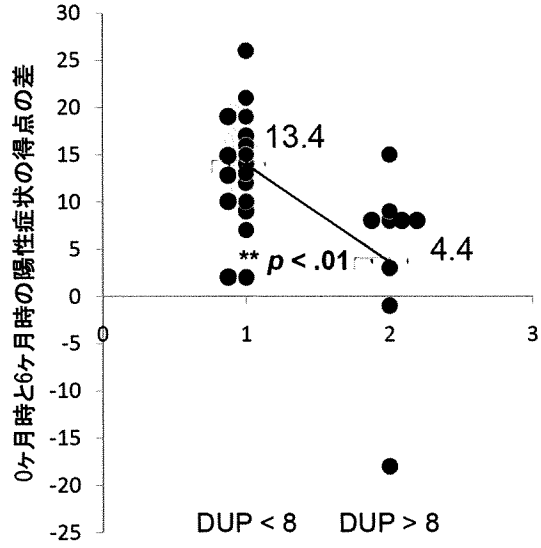


図2

DUPとPANSS陽性症状得点



Ⅱ．　分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
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精神病未治療期間（DUP）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、33例の参加同意を取得し、調査を行っている。データの確認を終えた27例におけるDUPの平均値は9.9月（0.1～67.9月）、中央値は1.2月であった。治療臨界期といわれる5年間を超えた者が2例含まれていた。

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、富山県内の精神科医療機関全41施設のうち、富山大学附属病院および21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のうち、インフォームドコンセントの得られた者を対象とする。協力医療機関は、現時点で、行う検査の内容や頻度に応じて、施設A（21施設）、施設B（1施設）に区分されている。

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）、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）について評価する。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。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。

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

富山大学附属病院に臨床研究コーディネータを配置し、附属病院内のデータ収集の効率化を図るとともに、21の協力医療機関それぞれの連絡担当者から、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運用している。平成22年1月末現在、計33例（施設Aより19例、施設Bより14例）が参加し、うち31例について前方視的に経過を追跡している。以下は、そのうちでベースラインのデータ収集が完了した27例について結果を記す。

1）基本情報

27例の内訳は、男18例、女9例であり、初診時平均年齢は28.8±8.0歳（19～50歳）であった。平均発病年齢は28.1±8.0歳であった。診断は統合失調症16例、急性一過性精神病性障害6例、持続性妄想性障害3例、統合失調感情障害1例、その他1例であった。

2）DUP

27例のDUP平均値は9.9±19.7月（0.1～67.9月）であり、中央値は1.2月であった。治療臨界期といわれる5年間を超えた者が2例であった。

3）背景情報

就労状況は就労中（学生含む）14例、無職13例であった。婚姻状況は未婚21例、既婚4例、離別2例であった。同居者はあり25例、なし2例であった。精神疾患の家族歴はあり9例、なし18例であった。自殺企図の既往はあり4例、なし23例であった。過去の精神科受診歴はあり14例、なし13例であった。本人の受診動機はあり8例、多少あり9例、なし10例であった。受診経路は直接来院13例、他の医療機関からの紹介8例、救急経由1例、その他5例であった。発症形式は突発性1例、急性11例、潜行性15例であった。なお、突発性および急性発症群のDUPは、潜行発症群に比べて有意に短かかった。

4）初診時評価項目

CGIは5.1±0.9点、GAF（重症度）は34.1±16.5点、GAF（機能）は39.8±13.6点、PANSS5項目は妄想4.9±1.5点、幻覚による行動3.5±1.9点、誇大性1.5±1.0点、猜疑心3.7±1.7点、不自然な思考内容4.2±1.5点であった。

B施設における評価項目は、PANSS陽性尺度20.2±7.2点、PANSS陰性尺度18.7±7.8点、PANSS総合尺度30.3±13.8点、mPAS（6～12歳）2.2±1.7点、mPAS（13～21歳）4.1±3.1点、JART 101.2±10.8、SFS 125.4±27.9点、WHO-QOL26 3.03±0.61点、FAS 36.4±19.0点であった。

D．考察

今回の中間結果における富山県のDUP平均値は9.9月、中央値は1.2月であった。これは、過去に行ったカルテ調査に基づく後方視調査による平均値16.8ヶ月と比較するとかなり短い。今後症例数を増やすと同時に、本調査への参加同意が得られなかった症例との比較等も含め、富山県におけるDUPの特徴について検討したい。過半数の症例が、本格的な治療を受ける前に何らかの形で精神科医療機関を受診していたという事実は、今後DUPの短縮を試みていく際のポイントのひとつであるかもしれない。また今回報告した症例の中には、DUPが治療臨界期といわれる5年を超える長期未治療例が存在しており、このような症例の分析も今後の課題である。

E．結論

本年度は調査医療機関におけるデータ収集体制をさらに充実し、協力医療機関との連絡網を整備することにより、ほぼ遺漏なくDUPおよび他の必要情報の収集ができる体制を構築した。その中間的な結果を報告した。

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) Nishii H., Yamazawa R., Shimodera S., Suzuki M., Hasegawa T., Mizuno M.: Clinical and social determinants of a longer duration of untreated psychosis of schizophrenia in a Japanese population. *Early Intervention in Psychiatry* (in press).

2) Takahashi T., Suzuki M., Zhou S-Y., Tanino R., Nakamura K., Kawasaki Y., Seto H., Kurachi M.: A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* (in press).

3) Mizuno M., Suzuki M., Matsumoto K., Murakami M., Takeshi K., Miyakoshi T., Ito F., Yamazawa R., Kobayashi H., Nemoto T., Kurachi M.: Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centers. *Early Intervention in Psychiatry,* 3: 5-9, 2009.

4) Takahashi T., Suzuki M., Tsunoda M., Maeno N., Kawasaki Y., Zhou S.Y., Hagino H., Niu L., Tsuneki H., Kobayashi S., Sasaoka T., Seto H., Kurachi M., Ozaki N.: The

Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain morphology in schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 172: 128-135, 2009.

5) Takahashi T., Wood S.J., Soulsby B., McGorry P.D., Tanino R., Suzuki M., Velakoulis D., Pantelis C.: Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 108: 48-55, 2009.

6) Takahashi T., Suzuki M., Velakoulis D., Lorenzetti V., Soulsby B., Zhou S.Y., Nakamura K., Seto H., Kurachi M., Pantelis C.: Increased pituitary volume in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr. Res.*, 108: 113-120, 2009.

7) Takahashi T., Wood S.J., Yung A.R., Soulsby B., McGorry P.D., Suzuki M., Kawasaki Y., Phillips L.J., Velakoulis D., Pantelis C.: Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 66: 366-376, 2009.

8) Takahashi T., Wood S.J., Soulsby B., Tanino R., Wong M.T., McGorry P.D., Suzuki M., Velakoulis D., Pantelis C.: Diagnostic specificity of the insular cortex abnormalities in first-episode psychotic disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 33: 651-657, 2009.

9) Takahashi T., Wood S.J., Yung A.R., Phillips L.J., Soulsby B., McGorry P.D., Tanino R., Zhou S.Y., Suzuki M., Velakoulis D., Pantelis C.: Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr. Res.*, 111: 94-102, 2009.

10) Takahashi T., Wood S.J., Soulsby B., Kawasaki Y., McGorry P.D., Suzuki M., Velakoulis D., Pantelis C.: An MRI study of the superior temporal subregions in first-episode patients with various psychotic disorders. *Schizophr. Res.*, 113: 158-166, 2009.

11) Takayanagi Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Takahashi T., Orikabe L., Toyoda E., Mozue Y., Sato Y., Itokawa I., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., Matsushita M., Suzuki M.: Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Progress Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34: 10-17, 2010

12) 鈴木道雄：脳画像からみた統合失調症の顕在発症防御機構．「レジリアンスー現代精神医学の新しいパラダイムー」加藤　敏，八木剛平編，165-185，金原出版，東京，2009.

13) 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：統合失調症早期介入の意義と実際 統合失調症前駆期における脳画像診断．精神経誌，111：282-287，2009.

14) 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.

15) 鈴木道雄，高橋努，田仲耕大：統合失調症の早期介入・初期治療と予後．Schizophrenia Frontier 10：186-191, 2009.

16) 鈴木道雄：統合失調症における脳構造画像診断の臨床的意義．精神経誌 111：1159-1164，2009.

17) 鈴木道雄，高橋努：統合失調症前駆期および初回エピソードにおける脳構造画像所見の特徴．臨床精神薬理 13：13-21，2009.

18) 鈴木道雄：統合失調症の発症脆弱性．医学のあゆみ 231：1028-1032，2009.

2. 学会発表

1) Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T., Takahashi T., Nishiyama S., Matsui M., Kurachi M., Kazukawa S. : Early detection and intervention project for young people at risk for developing psychosis in Toyama. 4th Annual Meeting of Japanese Society f Schizophrenia Research, 2009, 1, 30-31, Osaka.

2) Sumiyoshi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Higuchi Y., Takahashi T., Nishiyama S., Itoh T., Kurachi M.: Neurocognitive assessment and pharmacotherapy towards prevention of schizophrenia. In Workshop "Risk, Prevention and Early Intervention"; The 1st Asian Workshop on Schizophrenia Research, 2009, 1, 31, Osaka.

3) Suzuki M., Takahashi T., Tsunoda M., Maeno N., Kawasaki Y., Zhou S.Y., Tsuneki H., Kobayashi S., Kurachi M., Ozaki N.: The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain morphology in schizophrenia. 22nd European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress, 2009, 9, 15, Istanbul.

4) 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妥当性の検討．第4回日本統合失調症学会，2009，1，30-31，大阪.

5) 西山志満子，谷野亮一郎，高橋努，松井三

枝，角田雅彦，川﨑康弘，鈴木道雄，倉知正佳：自我障害尺度(self-disturbance scale)の開発．第29回日本精神科診断学会，2009，10，16-17，東京．

6) 西山志満子，高橋努，谷野亮一郎，田仲耕大，樋口悠子，古市厚志，松井三枝，松本圭，川﨑康弘，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2報．第13回日本精神保健・予防学会学術集会，2009，11，29，東京．

7) 鈴木道雄：教育講演：統合失調症における脳構造画像診断の臨床的意義．第105回日本精神神経学会学術総会，2009，8，21，神戸．

8) 鈴木道雄：特別講演：早期精神病の病態・診断・治療．第116回北海道精神神経学会，2009，12，6，札幌．

9) 高橋努，Wood S.J, Yung A.R., McGorry P.D., 鈴木道雄, Velakoulis D., Pantelis C.：At risk mental stateにおける島皮質体積の検討．第13回日本精神保健・予防学会，2009，11，29，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）
川﨑康弘（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進行状況と研究の促進に向けた対策を報告する。高知県では継続して高知大学医学部附属病院を含めた19箇所の施設で実施中である。説明会は研究開始時より5回程度行っている。A群3名B群8名で11例が新たに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対象施設でのエントリー漏れの確認などを行っていく。

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。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、まある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 **川渕優**

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、はりまやばし診療所 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 群関連施設から新たに 8 例のエントリーが行われている。4 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 14.5 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。

総数は A,B 群の合計で 15 例と苦戦しているが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新患患者の全数調査を行っている。

E. 結論

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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamamoto N, Inada T, Shimodera S, Morokuma I, Furukawa TA (in press)Brief PANSS to assess and monitor the overall severity of schizophrenia Psychiatry Clin Neurosci.

2. Mino Y, Ohsima I, Shimodera S (2009) Associations between feasibility of discharge, clinical state, and patients attitude among inpatients with schizophrenia in Japan. Psychiatry Clin Neurosci, 63, 344-9.

3. Nishida A, Sasaki T, Nihsimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Yamada T, Takami T, Shimodera S, Itokawa M, Asukai N, Okazaki Y (in press) Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged 12-15 years. Acta Psychiatr Scand.

4. Imamura A, Nishida A, Nakazawa N, Shimodera S, Tanaka G, Kinoshita H, Ozawa H, Okazaki Y (2009) Effects of cellular phone e-mail use on the mental health of junior high school students in Japan. Psychiatry Clin Neurosci, 63, 703.

和文

1. 三野善央、下寺信次、藤田博一、諸隈一平、米倉裕希子、何玲、周防美智子、山口創生、井上新平、馬場園明：統合失調症における家族心理教育の費用便益分析　社会問題研究　59：1－6,　2010

2. 下寺信次　うつ病のサイコエデュケーション　サイコエデュケーションの指導パッケージ：手軽に行う知識と技能の教育 Bulletin of Depression and Anxiety Disorders 7:2:3-5, 2009

大森哲郎、長楽鉄乃祐、木村尚人、兼田康宏、下寺信次　統合失調症治療における陽性症状改善効果以外にも注目した quetiapine の効果　臨床精神薬理　12：2585－2590, 2009

3. 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 195－200,　2009

4. 三野善央、下寺信次、井上新平：統合失調症における家族心理教育の医療コスト分析　精神医学のフロンティア　精神神経学雑誌　111（3）245－249, 2009

5. 三野善央、下寺信次、福澤佳恵、諸隈一平、藤田博一、米倉裕希子、何玲：日本における双極性障害の家族心理教育の医療費への影響　社会問題研究　58：3－17, 2009

6. 三野善央、下寺信次、上村直人、米倉

裕希子、何玲：カンバウェル家族面接による家族感情表出（Expressed Emotion, EE）評価の信頼性に関する研究　社会問題研究 58：：19－28,　2009

4．賞の受賞について：第 29 回日本社会精神医学会優秀発表賞

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

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
分担研究報告書
仙台におけるデータ収集と解析

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、精神病を発症して初めて医療機関を受診した16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行った。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の2年目にあたり、2008年10月の調査開始から2010年1月31日までに、調査基準に該当した症例数は、東北大学病院26例、宮城県立精神医療センター49例、国見台病院2例であった。現時点でのDUPデータに関しては、東北大学病院で中央値2.1ヶ月、宮城県立精神医療センターで中央値1.0ヶ月と、これまでの他の施設による報告と比較して短い傾向にあった。東北大学病院では、調査同意がなされた症例の多くに対し、認知機能検査や脳MRI検査が実施できており、確実にフォローアップ調査を行っていくことが今後の課題である。

A．研究目的

精神病性障害においては、早期から適切な治療を行う重要性が認識されてきている。特に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、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てられることが期待される。

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、地域や施設の特性による差を検討する。また、本研究のデータは、同様のプロトコー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で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、DUP評価の客観的指標である日本語版ノッチンガム・オンセット・スケジュール（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、統合失調症認知機能簡易評価尺度（BACS）、ウィスコンシン・カード配列テスト（WCST）、心の理論課題（Theory of Mind-Picture Stories Task）などによる認知機能検査、語流暢性課題とNバック課題施行中の近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）による前頭葉の血流量変化の調査、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16～55歳で、精神病を発症して、初めて医療機関を受診した者もしくは2週間以上の抗精神病薬の内服治療がなされていない者とし、診断はICD-10精神および行動の障害（世界保健機関）に基づいた。神経疾患や物質依存を併発しているものは除外した。

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した。

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チンガム・オンセット・スケジュール（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、心の理論課題（Theory of Mind-Picture Stories Task)。MRI、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。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（PANSSのうち5項目、CGI)、機能の全体的評定（GAF）など、通常の臨床でも簡便に用いることのできる評価を実施。

③全国多施設研究

本研究で用いられるデータは、研究プロトコー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、対象者本人から、未成年者の場合には本人と保護者から説明を行った上で書面による同意を得た。

C．研究結果

平成20年10月1日より調査を開始し、平成22年1月31日時点（約16ヶ月）での各施設での調査結果について報告する。

①東北大学病院における調査

DUP調査該当者は26名で、調査同意者は16名、このうちインテイク時調査項目につき調査終了した者が14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6名おり、調査拒否者は4名であった。また、インテイク後半年経過した者が12名おり、このうち半年後の調査が終了した者が5名で、調査中5名、調査データ未完遂脱落が通算2名であった。さらにインテイク後1年経過した者は6名おり、調査が終了した者が2名、調査中2名、調査データ未完遂脱落が通算2名であった。

調査該当者26名は、男性6名、女性20名で、平均年齢は29.6歳（標準偏差11.9歳）で、入院例が19名、外来例が7名であった。同意が得られ、DUPが既に判明している17名の

DUPは、中央値2.1ヶ月、最大150.6ヶ月、最小0.1ヶ月で、平均18.5ヶ月、標準偏差37.3ヶ月であった。

NOS-J 面接は 15 名に対して行われ、今後NOS-J の信頼性および妥当性の検証を行うためのデータ収集を行っている。認知機能検査に関しては、インテイク時に実施できた例が、BACS では 18 名、WCST が 17 名、JART18 名、心の理論課題 (Theory of Mind- Picture Stories Task) が 12 名であった。半年後に実施できたのは BACS が 8 名、WCST が 7 名で 1 年後に実施できたのは BACS が 2 名、WCST が 2 名であった。脳 MRI の撮像は 17 名に実施された。NIRS は 3 名に実施された。

②宮城県立精神医療センターにおける調査

DUP 調査該当者は 49 名で、男性 28 名、女性 21 名で、平均年齢は 34.8 歳（標準偏差 11.0 歳）で、入院例が 38 名、外来例が 11 名であった。DUP は、中央値 1.0 ヶ月、最大 76.0 ヶ月、最小 0.0 ヶ月で平均 6.8 ヶ月、標準偏差 15.5 ヶ月であった。

③国見台病院における調査

DUP 調査該当者は 2 名で、いずれも男性の入院例で、年齢はそれぞれ 36 歳、35 歳であった。DUP はそれぞれ、33 ヶ月、9 ヶ月であった。

D．考察

今年度は、昨年度に引き続き行われた対象症例のインテイクに加え、新たにインテイク後半年後および 1 年後の調査が開始された。

調査開始後 16 ヶ月が経過した時点で、東北大学病院で 26 名、県立精神医長センターで 49 名の調査対象者がおり、ほぼ当初の見込み通りの患者数であった。予定していた調査項目のデータ収集は、インテイク時に関しては一部欠落データが存在するものの、ほとんどの例において調査が完了した。一方でインテイク後半年および 1 年後のデータは、現在調査中のものが多かった。インテイク時は入院していた症例が、半年後および 1 年後の時点では退院している場合も多く、スムーズにデータを回収できなくなっているのが原因と考えられた。この改善のため、対象患者の主治医に対するリマインダーシステムの強化を検討している。

東北大学独自の調査に関しては、調査同意が得られた者のうち多くの例で、NOS-J の面接、認知機能検査、脳 MRI の撮影を行うことができた。しかし、NIRS に関しては、課題の完成と運用の開始が年度の途中からであったこともあり、3 名のみの施行にとどまった。

BACS、WCST は半年ごと、脳 MRI 検査は 1 年ごとの実施を計画しており、これらのフォローアップデータを順調に蓄積していくのが今後の課題である。

宮城県立精神医療センターでは 49 名と順調に症例を蓄積することができた。国見台病院では 2 名がインテイクされた。

現時点で判明した DUP データに関しては、大学病院で中央値 2.1 ヶ月、宮城県立精神医療センターで中央値 1.0 ヶ月と現在までに報告された他の施設のデータと比べ短い結果であった。これには、大学病院では早期精神病への積極的な取り組みを行っていること、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ことなどが関係していると推測される。DUP 値に関与しうる施設特性について、各施設を受診する患者の背景を含めた解析が今後検討すべき課題と考えられた。また、中央値には反映されにくいが、3 年をこえる長期の DUP を有する例も散見されており、これらの症例の特性を明らかにしていくことも必要である。

E．結論

DUP についての包括的な前向き調査の開始から約 1 年半が経過し、当初予定していた症例

数に近い数が蓄積できた。東北大学病院においては、インテイク時には概ね予定していた調査が行えていたが、DUP の中央値は 2.1 ヶ月であった。半年後・1 年後の調査は不十分な点もあり、フォローアップ調査を確実に行っていくためのシステムの見直しを行う必要があった。宮城県立精神医療センターでは急性期での救急入院を含めた多くの症例が集められた。病院の特性を反映して、DUP の中央値は 1.0 ヶ月と短い DUP 例が多くを占めた。

G．研究発表

1．論文発表

1) 松岡洋夫、松本和紀：統合失調症の早期介入と予防：認知障害の視点．臨床精神薬理、13 巻,3-11, 2010

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, 111 巻, 298-303, 2009

3) 井藤佳恵、内田知宏、大室則幸、宮腰哲生、伊藤文晃、桂雅宏、佐藤博俊、濱家由美子、松岡洋夫、松本和紀．psychosis 早期段階における心理学的要因．精神神経学雑誌（印刷中）

4) Tetsuo Miyakoshi, Kazunori Matsumoto, Fumiaki Ito, Noriyuki Ohmuro and Hiroo Matsuoka: Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population: reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS. Early Intervention in Psychiatry, 3, 123-130, 2009

5) Uchida T, Matsumoto K, Kikuchi A, Miyakoshi T, Ito F, Ueno T, Matsuoka H: Psychometric properties of the Japanese version of the Beck Cognitive Insight Scale: relation of cognitive insight with clinical insight. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 63, 291-297, 2009

2．学会発表

1) 内田知宏、宮腰哲生、伊藤文晃、大室則幸[3]、濱家由美子、松本和紀、松岡洋夫、安保英勇、上埜高志：精神病罹病危険状態(ARMS)における QOL、日本ヒューマン・ケア心理学会第 11 回大会、仙台（2009.7）

2) 松本和紀、宮腰哲生：（精神医学研修コース「早期発見・早期治療のための実践スキル入門」における発表）：CAARMS－ARMS の包括的評価法、第 105 回日本精神神経学会学術集会、神戸（2009.8）

3) 井藤佳恵、内田知宏、大室則幸、宮腰哲生、伊藤文晃、松本和紀、松岡洋夫：（シンポジウム「サイコーシス（psychosis）の早期段階における臨床をめぐって」における発表）サイコーシスの早期段階における心理学的要因、第 105 回日本精神神経学会学術集会、神戸（2009.8）

4) 大室則幸、宮腰哲生、伊藤文晃、桂雅宏、松本和紀、松岡洋夫：ARMS（at-risk mental state）での抗精神病薬治療について－東北大学病院精神科 SAFE こころのリスク外来における服薬群と未服薬群の追跡調査－、第 105 回日本精神神経学会学術集会、神戸（2009.8）

5) 松本和紀：初回精神病に対する認知行動的アプローチ（シンポジウム「CBT for psychosis－本邦での適用を中心に－」における発表）、第 9 回日本認知療法学会・第３５回日本行動療法学会、千葉（2009.10）

6) 内田知宏、川村知慧子、三船奈緒子、大室則幸、安保英勇、松岡洋夫、上埜高志、松本和紀：健常者におけるパラノイア傾向に影響を及ぼす認知・感情の検討、第 9 回日本認知療法学会・第 35 回日本行動療法学会、千葉（2009.10）

7) 大室則幸、伊藤文晃、宮腰哲生、内田知宏、濱家由美子、松本和紀、松岡洋夫：初回エピソード精神病患者と精神病罹病危険群（ARMS）における心の理論課題成績に関する予備的研究、

第 9 回精神疾患と認知機能研究会、東京（2009.11）

8) 井藤佳恵、松本和紀：（シンポジウム「早期精神病における臨床実践:病名告知、心理教育、薬物療法について考える」における発表）早期介入における psychosis の意義と課題、日本精神保健・予防学会第 13 回学術集会、東京（2009.11）

9) 佐藤博俊、根岸幸裕：初回サイコーシスエピソード後の抑うつが遷延し、自殺企図を繰り返す 1 症例の治療経過、日本精神保健・予防学会第 13 回学術集会、東京（2009.11）

10) 内田知宏、大室則幸、佐藤博俊、濱家由美子、川村知慧子、松本和紀、松岡洋夫：精神保健従事者・教育関係者向けの研修会開催の経験について－精神疾患の早期介入を地域に根付かせるために、日本精神保健・予防学会第 13 回学術集会、東京（2009.11）

11) 大室則幸、伊藤文晃、濱家由美子、内田知宏、宮腰哲生、松本和紀、松岡洋夫：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、初回エピソード精神病および ARMS（At-Risk Mental State）における認知機能評価、日本精神保健・予防学会第 13 回学術集会、東京（2009.11）

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

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

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)であり、Ａ施設は、あきやま病院（諫早

市）、国立長崎医療センター（大村市）、サザンクリニック（時津町）、三和中央病院（長崎市）、ストレスクリニック ウイング（島原市）、高城病院（島原市）、田川療養所（長崎市）、長崎県精神医療センター（大村市）、道ノ尾病院（長崎市）、佐世保愛恵病院（佐世保市）である。

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 22 年 2 月 28 日）

１）現在の登録数：26 例　（男性 16 例、女性 10 例）　であり、その内訳は、　A 施設 15 例、B 施設（大学病院）11 例である。

２）A 施設における初発時の平均年齢は、24.8 歳、B 施設における初発時の平均年齢は、31.4 歳であった。

３）Ａ施設のＤＵＰの平均値は 12.1 月、中央値は 1.3 月であった。

４）Ｂ施設のＤＵＰの平均値は 6.7 月、中央値は 3.5 月であった。

５）Ａ施設のＣＧＩ平均は 5.1、初期投与薬物のＣＰ換算量平均は、225ｍｇであった。Ｂ施設のＣＧＩ平均は 4.6、初期投与薬物のＣＰ換算平均は 108.6 であった。

７）入院外来の比率は、Ａ施設は、２６％が外来例、Ｂ施設は６３％が外来例であった。

D. 考察

今年度は、少しずつではあるが、症例数が増えている。長崎のデータだけで考察できる部分は少ないが、幾つかあげると、Ａ施設は、ＤＵＰが比較的短いケースが多く、最長例が 139 月のケースであったにも関わらず、平均点、中央値ともにＢ施設よりも短い傾向となった。Ａ施設の方が平均年齢が若く、ＣＧＩが高いこと、入院の比率が高いことなどは、ＤＵＰが短いことに通じると考えられるが、今後さらに詳細な検討が必要と思われる。

E. 結論

今年度も、6 月の同門会、12 月の長崎県精神科集談会にて、本研究への協力依頼を行い、また定期的にＦＡＸにて、関連病院に症例発掘の依頼を行った。少しずつ症例の報告が増えてきている。ただＢ施設例は外来のみのケースが多く、ＢＤＮＦの採血がほとんどできていないという現状がある。また昨年からエントリーしている症例の、半年後、1 年後のフォローについても、今後きちんと継続する必要がある。次年度はこれらのことについても、改善できるよう、さらなる広報活動を持続し、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

1 Hitoshi Ichinose, Yoshibumi Nakane, Hideyuki Nakane, Hirohisa Kinoshita, Yasuyuki Ohta, Sumihisa Honda, Hiroki Ozawa: Nagasaki Schizophrenia Study: Relationship Between Ultralong-term Outcome (after 28years) and Duration of Untreated Psychosis. Acta Medica Nagasakiensia 54(3).59-66.2009.

２金賢、中根秀之、木下裕久、中根允文：統合失調症の長期転帰調査　（統合失調症の予後と展望　社会復帰をめざして）. Schizophrenia Frontier. 10（3）177－185.2009.

３ 秦伸之,磨井章智,小澤寛樹：精神運動興奮の著明な統合失調症10例に対するアリピプラゾールの使用経験　投与後７日間の PANSS-EC スコア推移を中心に検討. 新薬と臨床. 58（7）. 1263－1271. 2009

４今村明,中澤紀子,西田淳志,木下裕久、岡崎祐士,小澤寛樹：思春期の精神病理大規模疫学調査から　長崎市の中学生を対象とした精神病様症状体験の調査. 日本社会精神医学会雑誌. 18（2）.273-277.2009

2．学会発表

岩永洋一，　木下裕久，　本田純久，中根秀之、小澤寛樹，　太田保之：長崎県における統合失調症患者の出生季節性分布に関して　特にその初診時年齢、初回入院時年齢からの検討. 第１０５回日本精神神経学会学術総会　２００９年８月２１－２３日、神戸）

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・一ノ瀬仁志・酒井武仁・野畑宏之（長崎大学医学部）
安藤　幸宏（国立長崎医療センター）
杉本　流・久保達哉（長崎県精神医療センター）
森　貴俊(ストレスクリニックウイング)
佐田　陽（田川療養所）
塚崎　稔（三和中央病院）
秦　伸之（佐世保愛恵病院）
畑田けい子　（道ノ尾病院）