

厚生労働省科学研究費補助金（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 岸本年史 奈良県立医科大学 精神医学講座 教授

研究要旨：奈良県立医科大学附属病院において、統合失調症初回エピソード患者における未治療期間（DUP）の実態と未治療期間に影響する要因を明らかにし、統合失調症の予防とその予後の改善に資することを目的とする。本研究課題については平成 21 年 9 月に本学倫理委員会で承認後研究を開始し、平成 22 年 2 月末の時点で 6 例が登録されている。

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。

B.研究方法

1. 疫学デザイン

コホート研究による。

2. 対象集団

当科を受診した 16 歳から 55 歳までの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。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。

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細が望まれる。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。

3. 研究期間

平成 21 年 9 月 1 日～22 年 7 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、初回診察終了後登録し、直後より継続的に観察を開始する。平成 23 年 3 月まで継続する。

4. 結果の評価

初診日の診察で得られた一般的な背景情報のほかに、陽性症状・総合病理尺度項目得点 5 項目（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）、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/6 M 毎）、精神症状（PANSS）、QOL（WHO-QOL26）、認知機能（SCoRS）、病前機能（mPAS, JART）、神経画像（MRI）、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。これらのうち変動のある項目を中心に、6、12、18、24ヶ月後にも同様の項目を評価する。

（倫理面への配慮）

調査実施にあたっては、ヘルシンキ宣言を順守し、「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する。対象者が未成年の場合、本人および保護者の同意を得る。なお、本研究は奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認（230 号、平成 21 年 8 月 31 日）を受けている。

D.研究結果

平成 21 年 9 月 1 日～平成 22 年 2 月 28 日における登録状況について

1. 登録数：6 例（男性 5 例、女性 1 例）
2. 登録者の平均年齢 32.8 歳
3. 同意率 100%（6 例/6 例）
4. 平均 DUP 72.2 か月

E.考察

予備的に行った平成 20 年度外来初診者の後方視調査では該当者 13 名、平均 DUP

は 8.8 か月であり、本研究の登録者の平均 DUP は 8 倍以上長い。これは登録例 6 例中 3 例が DUP100 か月以上であることによる。今後前方視研究を行うことにより DUP に差をもたらした受領行動に影響する要因を詳細に検討できるものと考ええる。

E.結論

平成 22 年 9 月より本研究を開始した。平成 22 年 2 月末現在、6 例を登録し初回評価を終了した。今後データを集積し、DUP と予後、DUP に影響する要因を解析していく。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文 なし
2. 学会発表 なし

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

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

研究協力者 松本 邦愛 東邦大学医学部助教

研究協力者 伊藤 慎也 東邦大学医学部大学院

研究要旨：各施設及び各評価者における精神病未治療期間（DUP）の評価のばらつきを検討するべく、DUP 評価の一致率を算出した。調査は、精神科医師 25 名及び臨床心理士 2 名（精神科臨床経験年数：平均 11.5 年）を対象に、20 の症例を 1 例ずつスライドで提示し、DUP 評価を求めた。各施設及び各評価者間の級内相関係数を算出した結果、各施設間で 0.98、各評価者間で 0.96 と高い値が得られた。本調査の結果、診療記録の記載から比較的詳細な情報が提示された場合に、評価者は高い一致率をもって DUP を評価できることが示唆された。

A. 研究目的

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病的発症すなわち精神病水準の臨床的顕在化から精神科的治療の開始までの期間を表す指標である。先行研究では、精神病未治療期間は医療先進国においては 1～2 年前後であり、この未治療期間が短いほど予後が良いことが報告されている。

DUP の評価は、疾病の未治療期間を数量化し、地域間比較や介入成果を検討すること、さらに精神保健の普及啓発など公衆衛生の観点からは理解しやすく有意義な指標である。一方文字通りには発病時点の同定を求める作業であり、本来的に後方視的作業であり、精神病理学的厳密さからは極めて困難な作業である。本邦においても適切な早期受診を確立するために、初回エピソード

統合失調症における DUP に関する研究が行われているものの、DUP の評価方法は先行研究により様々であり、評価者間の一致のほか、様々な問題点が指摘されている。

そこで本研究では、各施設及び各評価者における DUP 評価のばらつきを検討するべく、多施設からの参加者を得て、診療記録を用いた DUP 評価の一致率を明らかにした。

B. 研究方法

1. 対象

8 施設に所属する精神科医師 25 名及び臨床心理士 2 名が提示された症例記録を読み、同時に DUP の評価を実施した。精神科臨床経験年数は 0.6 から 28 年の幅で、平均 11.5 年（標準偏差 7.1）であった。

2. 方法

大学病院 5 施設の精神科医各 1 名が、各病院の自験例から 4 例ずつ症例を報告し、合計 20 例を評価した。各症例は、診療録から年齢、性別、主訴、起始と経過、既往歴、家族歴、病前性格、生活史などの予診記録ならびに初診時の記録を抜粋することで作成された。抜粋に際しては恣意的な情報の選別はせず、時間的経過に関わる情報はできうる限り提示することとした。なお作成に当たっては個人を特定できないよう配慮された。

評価は集団形式で行われた。27 名の評価者が会議室で、1 つのスクリーンに映し出されたスライドで評定した。まず、DUP の評価基準に関する確認を行い、次に評価対象の 20 症例を 1 例ずつ検討した。各症例は、症例の作成者が声に出して読み上げた。1 症例あたりの評価時間は十分に設け、全評価者が完全に終わったことを確認した後に、次の症例へと進んだ。また、症例を見て不明な点や疑問な点がある場合は、挙手にて質問を行い、症例の作成者が回答した。

3. DUP の定義

DUP は精神病状態の始まりから最初の治療を受けるまでの期間を指す。具体的には、エピソードの開始時点は、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超えた時点とした。すなわち陽性症状の初めての出現の時点である。また、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治療開始時点とした。

4. 分析方法

本研究では、級内相関係数 (Intraclass Correlation : ICC) を用いて評定者間の評価の一致度を検討した。級内相関係数は複

数回測定したときの測定値の一致度を示す信頼性 (被験者間信頼性、被験者内信頼性) の指標であり、分散分析法を基にして得られる。被験者内信頼性が繰り返しのある一元配置の形をとるのに対し、被験者間信頼性は被験者及び測定者それぞれを因子とする二元配置の形をとる。そのため、用いるデータは間隔尺度及び順序尺度に限られる。級内相関係数の値は 0 から 1 の範囲をとり、1 に近づくほど信頼性は高い。今井と潮見の基準によると、 $ICC < .6$ であれば“要再考 (re-work) ”、 $.6 \leq ICC \leq .7$ であれば“可能 (possible) ”、 $.7 \leq ICC \leq .8$ であれば“普通 (ok or fair) ”、 $.8 \leq ICC \leq .9$ であれば“良好 (good) ”、 $.9 < ICC$ であれば“優秀 (great) ”と評価される。本研究では、被験者間信頼性を検討した。

C. 研究結果

各施設間の一致率を評定するため、各施設の DUP 評価の平均点を求め、級内相関係数を算出した。その結果、8 施設間の級内相関係数は .98 と高い値が得られた。95% 信頼区間は 0.97~0.99 と高い値であった。

次に、各評価者間の一致率を評定するために、級内相関係数を算出した。その結果、級内相関係数は 0.96 と高い値が得られた。95% 信頼区間は 0.93~0.98 であった。

D. 考察

DUP における各施設間及び各評定者間の評価の一致性を検討する目的で、8 施設の精神科医 25 名及び臨床心理士 2 名が 20 症例の DUP 評価を行い、級内相関係数を算出した。各施設間及び各評価者間ともに高い一致率を示した。本研究では、評価に

あたって大学病院精神科を受診した初回エピソード統合失調症症例の診療記録を用いた。

本研究結果は、診療記録の記載から現病歴などに関する比較的詳細な情報が提示された場合に、評価者は高い一致率をもって DUP を評価できることを示唆するものである。しかし、評価者が DUP 評価を行うに十分な情報を患者から適切に入手できるかについては別途検討する必要がある。

DUP の評価は、言うまでもなく後方視的であり、精神症候学的な厳密さを追及すると極めて困難な作業である。すなわち発症時点の同定のためには精神病理体験を想起する作業が含まれる。従って DUP が長期に及ぶほど、評価時点からより遠い過去の体験の想起を求めることになり、体験の記憶そのものや時間的定位が危うくなることは明らかである。そもそも精神病的体験の始まり時点を主観的に言語化できるものであるのか、発症の形式はさまざまであり、一点を定位することは可能なことであるのかという問題もある。さらに発症時点の同定に際しては、本人の記憶のみに頼らず、様々な行動異常に気付く立場にある、家族や関係者からの情報も重要であるが、彼らが診察の場に立ち会うとは限らず、診療録のみの見直しでは情報が限られる。もちろん通常は診療録に必ずしも必要十分な情報が記載されているとは限らない。そうした状況下にあって、大学病院等の診療録は予診も含め、初回エピソード統合失調症と診断された症例に関しては総じて十分な記録が残されている。この点も今回の結果に反映されていると考えられる。

一方、今回のような簡便な方法は厳密さ

に問題はあるものの、一定の条件付きながら多くの専門家の見解の一致を見る未治療期間とみなすことができる。この場合、本方法で得られる DUP 値は、他の情報の追加によりおのものの DUP 値は伸長することこそあれ短縮することではなく、いわば各症例における最短 DUP とみなすことができる。従って普及啓発のための指標としてこの方法で得られる DUP の公衆衛生的意義は失われず、むしろ行政施策立案のための多数データの収集、多地域間の比較、さらに介入による DUP 短縮効果の検討など後方視的方法以外には過去に遡っては収集できない対象（例えば病名変更前後の比較など）の検討の際には優れた方法である。

E. 結論

本研究の結果、一定の情報が診療録等で提示された場合には、DUP 評価の客観性が十分に高いこと、および 1 人の評定者が DUP 評価を行うだけでも十分な客観性が保たれることが示唆された。しかしながら、DUP の測定そのものについては、同一の患者・模擬患者に対して複数の精神科医が面接を行うなど、別の研究デザインによる検討が必要であろう。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3.その他

なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
東邦大学							
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	加藤敏、八木剛平	レジリアンス—現代精神医学の新しいパラダイム—	金原出版	東京	2009	147-163
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研究会	精神疾患と認知機能	新興医学出版社	東京	2009	284-291
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—現状理解と今後の展望	へるす出版	東京	2009	76-84
富山大学							
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	加藤敏、八木剛平	レジリアンス—現代精神医学の新しいパラダイム—	金原出版	東京	2009	165-185
東北大学							
松岡洋夫、松本和紀	精神疾患における認知機能	山内俊雄	精神疾患と認知機能	新興医学出版社	東京	2009	173-179

【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
東邦大学					
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
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 Neuroscience	63	521-528	2009
Hiroyuki Kobayashi, Keiko Morita, Kiyoaki Takeshi, Hiroki Kosakawa, 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

Takahiro Nemoto, Ryoko Yamazawa, Hiroyuki Kobayashi, Nobuharu Fujita, Bun Chino, Chiyo Fujii, Haruo Kashima, Yuri Rasovsky, Michael Green, <u>Masafumi Mizuno</u> .	Cognitive training for divergent thinking in schizophrenia: A pilot study.	Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry	33	15323-1536	2009
山口大樹、藤井千代、辻野尚久、武士清昭、西井ヘルベルト、 <u>水野雅文</u>	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
安西里実、 <u>水野雅文</u>	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—制度・システムの視点から	精神科臨床サービス	9	318-322	2009
中村道子、蓮舎寛子、 <u>水野雅文</u>	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
藤井千代、 <u>水野雅文</u>	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
<u>水野雅文</u>	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
<u>水野雅文</u>	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
辻野尚久、森田桂子、根本隆洋、 <u>水野雅文</u>	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
辻野尚久、 <u>水野雅文</u>	早期介入・初期治療の意義	薬局	61	27-31	2010
山澤涼子、 <u>水野雅文</u>	小児科医が知っておくべき思春期の心— 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
長谷川千絵、茅野分、城川美佳、井原一成、長谷川友紀、 <u>水野雅文</u>	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
富山大学					
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
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

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
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
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
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
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
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
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
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
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
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

高知大学					
Yamamoto N, Inada T, Shimodera S, Morokuma I, Furukawa TA	Brief PANSS to assess and monitor the overall severity of schizophrenia	Psychiatry Clin Neurosci.			in press
Mino Y, Ohsima I, Shimodera S	Associations between feasibility of discharge, clinical state, and patients attitude among inpatients with schizophrenia in Japan.	Psychiatry Clin Neurosci	63	344-9	2009
Nishida A, Sasaki T, Nihsimura Y, Tanii H, Hara N, Inoue K, Yamada T, Takami T, Shimodera S, Itokawa M, Asukai N, Okazaki Y	Psychotic-like experiences are associated with suicidal feelings and deliberate self-harm behaviors in adolescents aged 12-15 years.	Acta Psychiatrica Scand			in press
Imamura A, Nishida A, Nakazawa N, Shimodera S, Tanaka G, Kinoshita H, Ozawa H, Okazaki Y	Effects of cellular phone e-mail use on the mental health of junior high school students in Japan.	Psychiatry Clin Neurosci	63	703	2009
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
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
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
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
三野善央、下寺信次、上村直人、米倉裕希子、何玲	カンバウエ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
東北大学					
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
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

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巻	123-130	2009
長崎大学					
H.Ichinose,Y.Nakane,H.Nakane,H.Kinoshita,Y.Ohta,S.Honda,H.Ozawa	Nagasaki Schizophrenia Study: Relationship Between Ultralong-term Outcome (after 28years) and Duration of Untreated Psychosis	Acta Medica Nagasakien	54(3)	59-66	2009
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
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
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
奈良県立医科大学					
村本葉子、根来秀樹、飯田順三、澤田将幸、太田豊作、岸本年史	児童思春期発症の統合失調症の動向と薬物療法について 奈良県立医科大学精神科児童思春期外来の統計から	精神医学	52巻1号	71-77	2010
岸本年史	大学附属病院精神医学教室をめぐる課題 大学病院における地域医療への貢献 精神科三次救急の実践から	精神神経学雑誌	111巻10号	1301-1302	2009
岸本年史	統合失調症の進行性変化の根底にあるもの 白質異常とオリゴデンドロサイトの動態	精神神経学雑誌	111巻9号	1153-1158	2009
Makinodan M., Yamaguchi T., Tatsumi K., Okuda H., Takeda T., Kiuchi K., Sadamatsu M., Wanaka A., Kishimoto T.	Demyelination in the juvenile period, but not in adulthood, leads to long-lasting cognitive impairment and deficient social interaction in mice	Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry	33	978-85	2009
Makinodan M., Yamaguchi T., Tatsumi K., Okuda H., Noriyama Y., Sadamatsu M., Kishimoto T., Wanaka A.	Yi-Gan San Restores Behavioral Alterations and Decrease of Brain Glutathione Level in a Mouse Model of Schizophrenia	Journal of Brain Disease	1	1-6	2009

IV. 研究成果の刊行物・別刷

RESILIENCE

レジリアンス

現代精神医学の新しいパラダイム

編集

自治医科大学精神医学講座教授

加藤 敏

Katsu Shinji

理星ヒールディングセンター

八本剛平

Yasuhiko

金原出版株式会社

各論 第5章

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

辻野尚久 水野雅文

はじめに

統合失調症の治療過程では、治療環境の構築によりストレスを回避することができる時期は確かにあるものの、いずれはそのような敵を取り去り、あるべき社会生活のなかで様々なストレスに晒される日が巡ってくる。そこで生じる自閉や情意の鈍麻は陰性症状あるいは古くは欠陥として一括されてきたが、薬物療法の効果は乏しく、むしろ時間をかけた丁寧な環境の調整や自律的な回復を待つことの方が主体性を重んじる立場からは余程効果的にも見えることがある。この過程を治療者が手助けできるものとして、八木¹⁾が「発病防御因子と回復促進因子（疾病抵抗因子）の総称」として定義し、「疾病抵抗性」または「抗病力」という訳語を用いているレジリアンスの強化が挙げられるだろう。

統合失調症の再発予防モデルとして広く知られている脆弱性-ストレスモデルに比べて、固体内の内的回復力あるいは機能可塑性に注目したレジリアンスの概念は心理学の領域でも比較的に新しく、精神医学の分野での紹介はきわめて少ない。このため、これまでの統合失調症の再発予防研究のなかでも、類似の概念に注目し

た成果であるにもかかわらず、レジリアンスという用語そのものは用いられていないために、いわば埋もれてしまっている関連の知見は、知られている以上に存在すると思われる。

そこで本稿では、統合失調症の再発予防あるいは寛解維持が、レジリアンスの発揚あるいはその強化の有効性により実現されていると解釈できる研究をとりあげ、それらを通じて統合失調症の治療過程におけるレジリアンスモデルの有用性を考えたい。

1 ストレスとコーピング（対処行動）について

統合失調症をはじめとする精神疾患に罹患しているか否かにかかわらず、様々な心理的ストレスや、ときには精神症状に対して行っている意識的あるいは無意識的な行動を、「対処」や「自己治癒」のメカニズムの一環として捉える立場がある。

ラザルスは「対処」を心理的ストレスに対する能動的プロセスと捉え、「能力や技能を使い果たしてしまうと判断され、自分の力だけではどうすることもできないとみなされるような、特定の環境からの強制と自分自身の内部からの強制の双方を、あるいはいずれか一方を、適切に処理して統制してこうとしてなされる、絶えず変化していく認知的努力と行動による努力」と定義した。さらに Lazarus は「対処」が「絶えず変化していく」特徴を持っていることから、「環境と人間の transaction モデル」を提案した。つまり、「対処」により環境（またはそれへの認知）が変わることで再評価がなされ、この再評価に基づいて再び「対処」が選択される。「対処」→再評価→心理的「ストレス」状態の時間軸に沿った変化→意識的努力としての「対処」、というサイクルが精神的健康を得るまで繰り返されていく。この短期的可逆的変化が積み重なり長期的不可逆的変化

をもたらすと想定され、それが自己治癒のメカニズムに関与し、レジリアンスの概念にも包摂されてくる。

統合失調症の対処行動に関する研究では、ファルーンら⁽³⁾によるものが嚆矢であろう。四〇人の治療抵抗性の幻聴を持つ外来統合失調症患者における対処行動について調査し、当事者たちの様々な対処行動 (coping behaviour) を以下のような対処様式に分類した。それによれば、

- 一) 行動変容を伴うもの (姿勢の変更、仕事やレジャー、対人接触など)
 - 二) 生理的覚醒水準に関連するもの (リラクセスする、眠る、運動するなど)
 - 三) 認知様式に関連するもの (声から注意をそらす、声と討論する、声を受容するなど)
- とされている。

さらに対象者を良好な社会適応をしている者と不良な者の二群に分けて、それぞれが用いている対処方法を比較検討した。それによれば社会適応良好群のうち九二%の者が「注意をそらす」、八六%が「リラクセスする、眠る」、七一%が「レジャー」「姿勢を変える」といった対処を行っていた。一方、不良群でも七三%で「レジャー」、六五%で「リラクセスする、眠る」、六二%で「注意をそらす」といった対処をしており、特定の対処戦略と適応状態の間に関連を見出すことは困難なものの、各自の固有の対処方法がそれぞれ奏効している可能性が示唆される結果であった。

2 社会機能の回復とレジリアンスの強化について

レジリアンスの概念は、当初、逆境や困難な状況にいる子どもの成長過程の研究で展開された。ウェルナー⁽⁴⁾は、一九五五年よりカウワイ島において、貧困や親の精神病などの危険因子を抱えている六九八人の子どもの

対象に、その成長発達に及ぼす影響についての三〇年間の長期追跡調査を行った。その結果、約三分の一が能力のある、思いやりのある成人に成長したことを報告し、それを支える防御因子としてレジリアンスの概念を用いた。Garnezy⁽⁵⁾は、同様に過酷な環境下における子どもの発育に関する追跡調査を行い、その多くが順応不良の成人に成長したが、なかには反応力のある成人に成長した子どもの存在があることを明らかにした。それらの研究から、レジリアンスに必要な要因として locus of control や自尊感情 (self-esteem) の存在が挙げられている。Locus of control とは、自分の行動に対する結果が自分の力でコントロールされているのか、それとも外部にあるのかという認知様式である。内在型は自分の力でコントロールされていると考える傾向があるのに対して、外在型は自分の状況の原因を外的な要因に求め、他力本願的に対処しようとする傾向がある。locus of control を図るスケールでは、そのスケールが高ければ高いほど内在型の傾向が強い。レジリアンスの高い群では locus of control が内在型で、自尊感情は高い傾向を示していた。

これらの要因は統合失調症の予後にも影響しているものと考えられる。ハロー⁽⁶⁾らは、十五年間の統合失調症例の追跡研究で、抗精神病薬を服薬せずに回復している群で locus of control や自尊感情のスケールが高かったことを示し、レジリアンスの高さと統合失調症の予後とが関連していることを報告している。

筆者らは、かつて大学病院の精神科外来に二五年以上のきわめて長期間通院加療し、この間、小さな再発・再燃はあるものの、ほとんどの期間を外来加療中心に経過した症例について検討したことがある。協力が得られた二四人の発症年齢は二六歳であったが、調査時点の平均年齢は五八・五歳になり、ハロペリドールで三 mg 程度の内服を続け、一時間程度の通院時間をかけて四週に一度程度通院していた。半数には入院経験もあったが、平均三ヶ月程度の期間であり、二〇人が寛解状態で自立生活を営み、就労している半自立群一人、家庭

内適応状態群二人、悪い時が多いが時に良く、日常生活面の指導が絶えず必要な群一人であつた。そのなかで病識、服薬観とも悪かつた三人は、家族がきわめて協力的で良いサポートを行つていたり、知的水準が高かつたり経済的に恵まれていたり、何らかの強く具体的な要因が通院を維持させているように思われた。これに対して残りの大多数の症例では、病識や薬に対する構えも比較的良好で、通院も自主的になされていることが多く、総じて処方量も少なく抑えられるという好循環が認められた。長期に入院しない統合失調症例では、経過や転帰の良好なものが多いこと、生物・社会・心理的要因に恵まれ、家族のサポートの重要性が挙げられる。これらの条件を満たす症例には、すなわちレジリアンスに富む例が多いことが示唆されよう。

Locus of controlや自尊心などのレジリアンスの要因を高めていくためには、当然のことながら社会参加を通じた社会的役割を担っていくことが重要になってくる。個人が家庭や職場、学校といったコミュニティのなかで、あるいは夫婦、家族、友人といった社会的関係性において相応の社会的役割を果たすために発揮すべき機能は社会機能 (social functioning)、あるいは社会的コンピテンス (social competence) とよばれている。統合失調症患者ではこの社会機能が障害されているため、社会生活が困難になってくることが多い。社会機能が障害される最も大きな要因としては、陽性症状や陰性症状よりも認知機能障害であると考えられている。社会機能の障害を認知機能の障害から理解するためには、より要素的で基盤的な神経機能 (basic neurocognition) と、他人や事物を社会的状況のなかで認識する能力 (社会的認知機能 (social cognition)) を分離して考えると理解しやすい。基盤的神経機能とは、遂行機能や言語性記憶、ダジランス、ワーキングメモリーなど個別の高次脳機能を意味する。社会的認知機能には、他者や自己の情動を認識する能力、対人関係を含めた様々な問題に対する対処技能、自己の病識などが含まれる。両者がともに活発に機能することによ

り、就労や就学あるいは家庭生活などの社会機能、当事者の満足度などが満たされると考えられる。

認知機能を保持していくためには、症状のより軽症の段階から治療介入していき、長期間に及ぶ入院を回避し、社会との隔絶期間を短縮していく必要があり、早期発見・早期介入の意義は大きい。そのためには学校現場でのメンタルヘルス教育の充実や、プライマリケアに携わる一般開業医や保健所の保健師などが精神科の初期症状の診断と治療に習熟していくことが重要である。

認知機能を改善していくリハビリテーション技法としては、生活環境の調整、認知行動療法、認知機能への直接的介入が挙げられる。

生活環境調整は、機能障害があっても生活ができるように、周囲の環境や対人関係を調整するもので、こうした人的援助により日常・社会生活が改善される。これまでいわゆる地域ケアとして様々な取り組みが展開されてきた。ホームヘルパー (在宅支援事業) の派遣や訪問看護などのほか、生活訓練施設やグループホームなどの生活支援を伴う住居施設、そして障害年金などの経済的支援も重要である。そのなかでも認知機能障害を抱えている当事者をサポートしていくためには、実際の生活環境において認知行動療法を取り入れ、当事者の具体的問題解決を図ることが重要である。

統合失調症患者には広範な認知機能の障害が存在し、行動観察からは認知機能障害を反映した様々な生活上の障害がみられる。認知行動療法は統合失調症固有の認知・行動の障害を標的とする。認知行動療法においては、その過程もしくは形式も考慮するが、認知の内容自体の修整に重点をおくものといえる。SST (social skills training) は対人行動的なスキルを学習し、自己効力感の回復を目指す認知行動療法で、レジリアンスの強化に直接的に働きかけるとともに、対人行動を学ぶ構造を作り、当事者の個別的ニーズに応じて本人が段

階的に自分の対人行動を改善していくことを助ける方法である。

筆者らは、ファルーンが主催した国際共同プロジェクトO.T.P. (optimal treatment project、統合型地域精神科治療プログラム)において、当事者の自宅など実際の日常生活場面で、支援者である家族などの参加を交えての認知行動療法的介入を実施し効果をあげている。積極的傾聴(active listening)、問題解決技法(problem solving skills)、早期警告サイン (early warning sign) の同定と対応、幻聴や不安への対処法の獲得などの治療技法を用いながら、患者と家族のエンパワーメントに取り組んでいる。この共同プロジェクトは世界十八カ国において実施され、六〇二人の統合失調症患者を対象に、O.T.P.のデザインで治療した群と通常のケースマネジメントのみを施行した群での治療成績の比較検討を発表した。その結果、完全寛解した率は、比較対照群が一〇%だったのに対し、O.T.P.施行群では三五%だった。さらに発症後一〇年以内で介入開始できた症例のみに対象を絞って分析すると、O.T.P.施行群では四三%が完全寛解を得たのに対し、比較対照群では六%にとどまった。統合失調症においても、適切な時期にレジリアンスを十分に発揮させることができるようなエビデンスに基づいた必要な治療を行えば、その機能的予後を十分に改善しうる可能性が示唆されたといえよう。

先に述べたように、社会機能障害に対しては認知機能の障害が最も直接的な影響を与えているとの考えが妥当であり、認知機能障害への介入こそが社会機能の改善への鍵になると考えられる。今日では、認知機能に対する働きかけにより社会機能障害の回復可能性を得られるか、というテーマが、精神科リハビリテーション領域における大きな関心課題となっている。

ストラウスらが述べているように、認知機能障害はすでに統合失調症の発症前に始まり、患者の初期の機能を制限し、その後も変わらず安定した形で存在し続けるため、病前の社会機能が発病後の社会機能を予測する

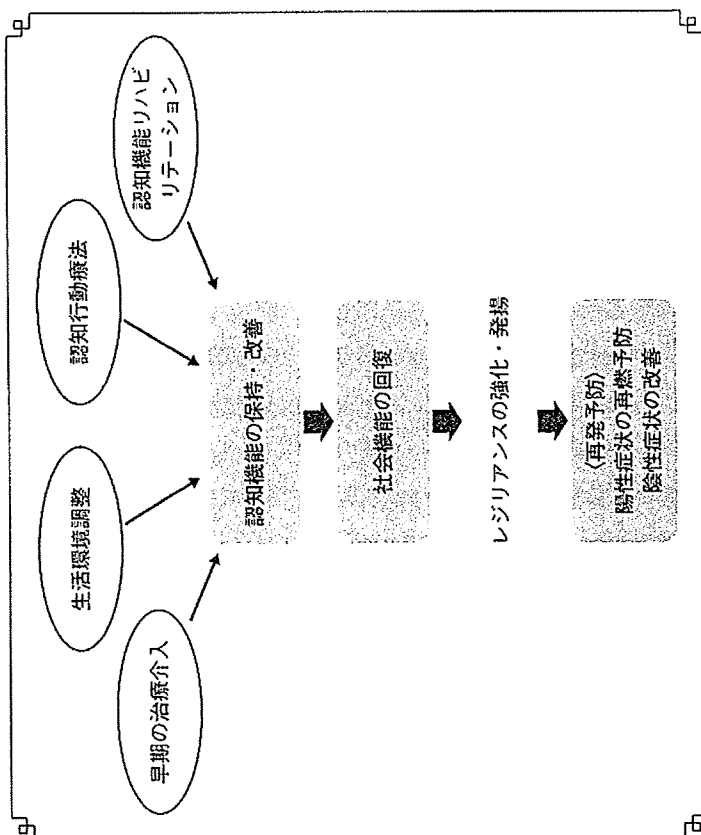


図1 社会機能の回復とレジリアンスの強化

指標となる。しかし一方で、社会的、職業的に病前より高い水準で適応できている患者も少なくない。このような症例では、いわば認知的能力の強化が経験されていると想定され、認知機能はプライマリなものではありながら、脳機能の可塑性との関係から環境とのインタラクションのなかで一層高められるものと考えられる。このような変化の背景には、レジリアンスの強化と発揚が想定される。

以上の社会機能の回復と、レジリアンスの強化・発揚、再発予防の関係性を図1にまとめた。すなわち早期の治療介入、生活環境調整、認知行動療法、認知機能リハビリテーションによる認知機能の保持・改善が社会機能の回復につながり、さらに社会参加を通じて

locus of controlや自尊感情を高めることが、レジリアンスを強化し、再発予防につながっていくものと考えられる。

3 レジリアンスと薬物療法の関係について

統合失調症における薬物療法の標的症狀として、これまでの陽性症状や陰性症状の改善だけでなく、近年では認知機能の改善にも注目が集められるようになってきた。それは前節にも述べたように、レジリアンスの強化と関連してくるところが大きな理由と思われる。従来型抗精神病薬は薬原性錐体外路症状を惹起しやすいことから、運動機能の低下につながりやすく、認知機能にも影響を及ぼす可能性がある。更に、その錐体外路症状を改善するために、抗コリン作用のある薬を併用することでも認知機能を障害する可能性がある。そのため、従来型抗精神病薬より新規抗精神病薬の使用が認知機能に対してはより望ましいと考えられるが、リスペリドンなどはその使用量によっては錐体外路症状を惹起することが知られていることや、オランザピン、クエチアピンはムスカリン受容体への親和性が低いことなどを考慮すると、一概に新規抗精神病薬なら認知機能への問題がないとは言えない。

また、認知機能の低下と脳の形態学的変化の関係性が指摘されており、さらにその形態学的変化に抗精神病薬が影響している可能性が指摘されている。

カーンらは、初発統合失調症を対象とした頭部MRIの研究において、抗精神病薬の累積投与量が多いほど一年後の脳全体の灰白質体積が減少することを報告した。抗精神病薬が蓄積されることによって脳に形態学的変化を及ぼすことが確かだとしたら、抗精神病薬の継続は統合失調症におけるレジリアンスにむしろマイナス

に働くものと考えられる。しかし、その一方で、抗精神病薬の服用期間が長いほど脳の体積減少を防いだという報告や、上側頭回の体積減少が一年間の抗精神病薬投与により回復したという報告もあり、まだ一定の結論には至っていない。

抗精神病薬による脳の形態学的変化への影響は、従来型抗精神病薬と新規抗精神病薬では異なることが報告されてきている。リーバーマンらは初発統合失調症を対象とした頭部MRIの研究で、ハロペリドール投与群（ $2-20\text{mg}/\text{日}$ ）とオランザピン投与群（ $5-20\text{mg}/\text{日}$ ）で比較検討し、ハロペリドール投与群では健常対象群に比べて有意に灰白質体積の減少が認められたが、オランザピン投与群では健常対象群との違いは認められなかった。そのことから、従来型抗精神病薬では防ぐことができない灰白質の萎縮を新規抗精神病薬では防げる可能性が示唆されている。

脳の形態学的変化を引き起こすメカニズムとして、グルタミン酸ニューロンの機能不全に基づくグルタミン酸の過剰放出がアポトーシスを促進し、結果として神経細胞死に至るという仮説が提唱されている。グルタミン酸受容体のサブタイプであるN-methyl-D-aspartate (NMDA) の遮断作用があるケタミンを投与すること、陽性症状や陰性症状、認知機能障害などの統合失調症類似の症状を惹起することができることから統合失調症の実験モデルとして使用されており、NMDA受容体を遮断することでグルタミン酸の過剰放出が起き、その神経毒性から脳の形態学的変化が生じると想定されている。そのケタミンによる効果はリスペリドンでは抑制されなかったが、クロザピンやオランザピンでは抑制されたという実験レベルの報告もあり、この点ではリスペリドンよりオランザピンやクロザピンの方がより治療効果が高い印象を受ける。しかし、先に述べたように認知機能へ影響を及ぼす要因として抗コリン作用の影響は無視できず、オランザピンやクロザピンはリス

ペリドンよりもムスカリン受容体への親和性が高いことから、抗コリン作用を介した認知機能低下を引き起こす可能性も考えられる。

以上のように、単に陽性症状や陰性症状に対する効果の違いだけでなく、認知機能や脳形態学的変化に及ぼす影響の違いから、レジリアンスの強化につながる有効な薬物療法の研究成果が期待され、さらに抗精神力を養う場を創出する工夫や新たな薬剤の開発が望まれるところである。

4 ささがわプロジェクトにおける経験

筆者らは、福島県郡山市にあるあさかホスピタルの分院、ささがわホスピタルの開院（二〇〇二年三月）と、それに伴う居住環境の劇的な変化や生活の自立、さらに地域社会における自立への過程をサポートするささがわプロジェクトを実施してきた。

このプロジェクトの目的は、長期精神病院入院患者の脱施設化とエビデンスに基づいた治療法の効果について調査することであった。ささがわホスピタルは二〇〇二年三月で閉院し、四月一日からNPO法人の生活支援センターが運営する生活施設「ささがわヴィレッジ」へと転換された。ヴィレッジは終の棲家ではなく、もはや病院ではなくなった「旧病院」の施設を拠点に、実社会生活の体験と再発予防への基本的な支援を受け、その間にレジリアンスの高まりを得ていく場として機能した。二〇〇七年十二月には最後の住民もヴィレッジを出て、それぞれが自宅やアパートあるいはグループホームなどで生活をしている。ここでは平均二六六年に及ぶ長期入院から退院し、地域生活を行うという大きな生活環境の転換により、当事者がどのように変化したかを二年間の追跡データを基に振り返る。

病院閉鎖に伴って九四人がささがわホスピタルを退院したが、このうち統合失調症は七八人（うち男性五一）であった。退院時の状態としては、PANSS（Positive and Negative Syndrome Scale）は陽性症状評価尺度九・〇（七・二五）、陰性症状評価尺度一九・〇（七・二九）、総合精神病理評価尺度二六・五（二六・四一）、GAF（The Global Assessment of Functioning）は五七・五（二五・八二）であった。このうち六〇人（七六・九％、以下生存群）は、退院後二年間継続して再入院することなく地域社会生活を送ることができた。

六〇人のうち、当初の二年間の観察期間中に二人がささがわヴィレッジを出て自立生活を始めた。一人は福祉ホーム、もう一人はアパートであった。また退院九カ月後に就労支援を開始したところ、二カ月の訓練の後、九人（内男性六人）が清掃担当や給食補助として仕事に就いた。一人は脱落したが、八人は就労訓練を続けていた。

退院後二年の間に、七七％が精神的な再発や身体的な問題の出現なく、共同同居で社会生活を継続した。犯罪行為や暴力、ホームレス化に至る居住者はなかった。社会的、臨床的な変化を最小にする配慮が、このような移行作業の成功をもたらした。一方、高齢と生活変化による身体疾患のために入院を余儀なくされる者もあった。

PANSSの下位項目とGAFでは著明な改善を認め、抗精神病薬の処方量は2年経過で変化がなかったものの、肥満の指標としてのBMIでは有意な増加を認めた。症状の改善は、薬物療法ではなく、生活様式の変化と、多職種チームによる認知行動療法を含む包括的な介入の結果であると考えた。しかし病識は残念ながら悪化した。これは退院前と比較して、退院後は疾患についての心理教育が相対的に減少したためで、教育セッ