

平成 20-22 年度 分担研究報告書

国内外の精神科医療における疾病分類に関する研究

- F0 領域における検討 -

新井 平伊

国内外の精神科医療における疾病分類に関する研究

- F0 領域における検討 -

分担研究者

新井 平伊（順天堂大学医学部精神医学講座 教授）

研究要旨

いわゆる器質性精神障害の疾病分類を記載している ICD - 10 分類の F0 領域に関して、臨床的立場からみた現在の疾病分類の問題点をあぶり出し、その問題解決のための解決として今後の分類のあり方を検討した。国際的に ICD - 11 策定の段階に向けて提言できるようにポイントを絞って、かつ DSM との整合性にも配慮しながら、高齢社会の代表である我が国からあるべき疾病分類を検討した。その結果を集約し最終的な分類案を作成し、専門医集団にアンケートを実施する段階を迎えている。

A. 研究目的

国際的に普及している疾病分類は、ICD-10 と米国の DSM-TR であるが、現在 ICD-11 の策定が国際協力のもとで活発に進められている。わが国においても、この ICD-10 における問題点を探り、よりよき改定となるべく新たな提案を行っていくことは臨床的に重要であるだけでなく、わが国も国際貢献ができる絶好の機会であるといえる。本研究班はこのように臨床的観点と国際貢献という観点から重要な役割を担っているといえる。

その中でも、わが国は国際的にもっとも長寿国であり高齢社会の先進国として様々な社会体制および医療・福祉体制を実践している関係上、脳器質性精神障害を中心とした分野である F0 領域の疾病分類に関しては、その問題点をあぶり出し、今後の新たな分類の提案をしていく国際的使命を負っているともいえ、本研究班はこのような観点から組織されたといえる。

B. 研究方法

本研究は多施設共同研究である。

協力研究員：

順天堂大学医学部精神医学講座

柴田展人准教授、馬場元准教授

一宮洋介教授、井関栄三准教授

筑波大学臨床医学系精神医学

朝田隆教授

信州大学医学部精神医学

天野直二教授

1. まず、ICD-10 の F0 領域における疾病分類の問題点を検討し、明らかにすること
2. その上で、新たな分類として必要な疾病の決定
3. それぞれの疾病に対する診断基準の策定
4. 2. 3 で定めた診断分類および診断基準に関する調査用紙の作成
5. 認知症関連学会員へのアンケート調査の実施
6. アンケート調査の集計
7. 集計に基づく診断分類および基準の作り

直し、

8. それらを臨床での実践に用いて、実用性の観点から検討する。
9. 上記実践により生じたさらなる改訂を行い、最終案として、F0 領域疾病分類の新たな提言を行う。

初年度には、上記計画の段階 1 から段階 2 を検討・実施した。協力研究員と共に現在の ICD-10 の F0 領域の疾病分類を詳細に検討した。

二年度である今年、新しい診断基準の案を策定し、提案すべき内容としてまとめ上げた。

(倫理面への配慮)

本研究は、国際分類の現状把握と問題点の検討であり、臨床での倫理的問題が関与する検討ではない。

C. 研究成果

1. 現在の ICD-10 F0 領域の問題点

1) F02 他に分類されるその他の疾患の認知症
この F02 の疾病分類が、最近の研究成果による疾病概念の変化に対応しておらず、現状に合わないことが明確化した。

2) F06.7 軽度認知障害 (MCD)

最近注目されている軽度認知障害 (MCI) の概念は、ICD に分類されている MCD とは異なるために、現状に即していないばかりか、混乱をきたす原因になっていることが明確化した。

2. 改定されるべき項目の検討

1) 病名について

ピック病の認知症

→ 前頭側頭葉変性症

下位分類をどうするか？

パーキンソン病の認知症

→ レビー小体型認知症

Parkinson-dementia complex を

どう扱うか？

クロイツフェルドヤコブ病

→ プリオン病

下位分類を加えるか？

2) 新たな病態を加えるか？

軽度認知障害 (MCI) は認知症の前段階として、そして将来認知症に移行する可能性がある病態として、臨床的には意義深い。現在の MCD の扱いをどうするか？これも大きな問題となった。

MCI については、下位分類も加えるべきであると思われるが、疾病の前段階を疾病分類に含めるべきかどうか、それに対する治療法も確立していない段階で疾病分類に加えてよいのか、結論を得ていない。

3. 診断基準としては、新たな分類を考案するよりも、これまでに提案されている基準を参考に導入することの方が、信頼性も高く妥当ではないかとの結論に至った。

1) アルツハイマー病

NINCDS-ADRDA (McKhann et al,1984)

Dubois B, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology* 2007; 6: 734-746

2) 血管性認知症

NINDS-AIREN Roman et al,1993

Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trial. Erkinjuntti T, et al. *J Neural Transm* 2000, Suppl 59:23-30

3) 前頭側頭葉変性症

FTD のコンセンサスクライテリア (Neary et al,1998)

4) レビー小体病

ガイドライン改訂版 (McKeith et al.,2005)

5) MCI

Petersen RC. 2004. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256:183-194

D. 考察

初年度である昨年は、いわゆる器質性精神障害の疾病分類を記載している ICD - 10 分類の F0 領域に関して、臨床的立場からみた現在の疾病分類の問題点をあぶり出し、その問題解決のための解決として今後の分類のあり方を検討した。国際的に ICD - 11 策定の段階に向けて提言できるようにポイントを絞って、かつ DSM との整合性にも配慮しながら、高齢社会の代表である我が国からあるべき疾病分類を検討した。

その結果、(1) 時代に即応していく必要があること、(2) あくまでも横断面での臨床診断であるが、制度を上げる必要があること、(3) 認知症の前段階の診断も可能になりつつある現状で、MCI を診断基準の中でどう扱うか? との 3 点がポイントであると結論つけた。

二年度の当たる今年度は、初年度の検討を基に、まず追加すべき病名の検討に入った。初年度に呼び検討していたとおり、ピック病の病名しか計上されていないが、前頭側頭葉変性症として包括されてきた一群をそのまま取り入れることが重要であると判断した。つまり、その中に、前頭側頭型認知症、緩徐進行性失語症、意味性失語症、認知症を伴う萎縮性側索硬化症などを含めていく。また、近年に基礎・臨床研究の発展がめざましいレビー小体病に関しても、単にパーキンソン病の認知症としか分類していない問題も速やかに解決すべき問題である。ただし、レビー小体病の下位分類が神経病理学的に提唱されているが、あくまでも臨床診断である当分類の改定にはそこまでは必要ないと判断を現時点では下している。さらに、クロイツフェルドヤコブ病についても、単にその病名を挙げておくだけでなくプリオン病として下位分類も含めてあげておくべきと考えている。

一方、次の問題は、いかに上記の診断に対する基準を設定するかであった。あくまでも臨床診断であり、確定診断は神経病理学的診

断に頼る以外にない現状の中で、いかにその精度、つまり感度や特異性を上げるかという観点からは、やはり見直しが必要である。そこで、この臨床診断の基準には臨床診断だけでなく、生物学的マーカーまで含めるか、さらには遺伝子型まで含めるか、等々は議論が必要であった。一つは、既に文献的に報告され、その信頼性もある程度確立していると考えられるものは、むしろそれを踏襲するほうが信頼性も高いと思われる。そのような観点から、現時点で取り込むべき診断基準を昨年度から検討してきたが、結論として上記のようなものを採用することが望ましいと判断した。

最後は、MCI への対応である。臨床診断がアミロイド PET 等の発展とともにかなり早期の段階で可能となることも現実化してきた最近の状況を考えると、疾病分類であるがここに MCI も含めておいたほうがより臨床の実践に有用であると思われる。MCI についても、その下位分類が提唱されており、これらをうまく取り入れることにより、時代に即応し、かつ臨床的にも役立つ分類になると判断された。

さて、以上のような問題点を明確化した二年間の成果を基に、最終年度は新たな F0 領域の診断基準案を作成し、専門医にアンケートを実施のうえ、より精度の高い診断基準を作成できたらと考えている。

E. 結論

ICD-10 の F0 領域は、認知症を中心とした器質性精神障害に関する疾病分類からなっている。今年度は、前年度の検討結果を受け、修正すべき疾病分類を明確にし、それに応じた診断基準の案を文献上のデータも含めて提案した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Shibata N, Ohnuma T, Baba H, Arai H: Genetic association analysis between TDP-43 polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population, *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:325-329

Shibata N, Ohnuma T, Baba H, Higashi S, Nishioka K, Arai H: Genetic association between SORL1 polymorphisms and Alzheimer's disease in a Japanese population, *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:161-164

中野祥行, 馬場元, 新井平伊. 気分障害の神経心理学-気分障害における認知機能障害. *臨床精神医学* 38 (4) : 403-411, 2009.

馬場元. 認知症の今日的臨床課題-老年期うつ病は認知症の危険因子か? *精神神経学雑誌* 111 (1) : 31-36, 2009.

柴田展人、新井平伊 今日の治療指針 非アルツハイマー型変性認知症 (分担執筆) 医学書院 東京 2010

柴田展人、新井平伊 アルツハイマー病のゲノミクス *老年精神医学雑誌* 20: 9: 968-972, 2009

柴田展人、新井平伊 認知症の発症に関わる遺伝子 アミロイド前駆体タンパク *老年精神医学雑誌* 21: 5 2010

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

平成 20-22 年度 分担研究報告書

国内外の精神科医療における疾病分類に関する研究

大久保 善朗

国内外の精神科医療における疾病分類に関する研究

研究分担者

大久保 善朗（日本医科大学精神医学教室教授）

研究要旨

ICD-10 から ICD-11 への改訂にむけての問題点を抽出する目的で、1) ICD-10 の F2：統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害の診断カテゴリーの使用状況調査を行った。また、2) アメリカ精神医学会（APA）から最近発表された DSM-V 草案における、統合失調症および他の精神病性障害の変更点について検討した。ICD-10 の F2 診断カテゴリーに関する検討課題として以下が挙げらる。1) カタトニアは ICD-10 において主に統合失調症の一病型として診断されるが、統合失調症以外の気分障害や器質性精神障害でも認められることから、カタトニアを精神病性障害の一つの診断クラスとして扱うか、あるいは気分障害、精神病性障害、器質性精神障害で認められたカタトニアを特定するための診断を新たに設定する必要がある。2) F21：統合失調症型障害の使用頻度は極めて少ない。DSM-IV では統合失調症型パーソナリティ障害としてパーソナリティ障害として分類されており、ICD と DSM によって扱いに違いがある。DSM-V では新たに精神病性リスク症候群（Psychosis Risk Syndrome）を新設することが提案されているが、F21：統合失調症型障害を一つの精神病性障害として独立した診断カテゴリーを存続させるか、統合失調症の前駆状態と考えられるものを F2 に残し、慢性に経過してパーソナリティ障害として扱うべきものを F6 に含めるか検討を要する。3) F24：感応性精神病性障害は今回の調査で全く使用されていない。DSM-IV で対応する 297.3 共有精神病性障害は DSM-V では廃止が提案されており、ICD-11 でも主要カテゴリーとして存続させるか否か検討を要する。4) ICD-10 の統合失調症下位分類については、F20.3：鑑別不能型あるいは F20.9：特定不能の診断の割合が多いことから下位分類間の鑑別が困難なことがうかがえた。また、F20.4：統合失調症後抑うつように使用されていない診断も認められた。DSM-V の草案では、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、残遺型の下位分類に代わるものとして、縦断経過に関する臨床病期分類と重症度に関するディメンジョン評価の新設が提案されている。ICD-10 では、妄想型、破瓜型、緊張型の病型と残遺型やのような臨床病期を反映する分類が混在していることが問題と思われる。DSM-V と同様に、下位分類を見直して、臨床病期を示す診断や重症度示すディメンジョン評価の導入が必要と思われる。

A. 研究目的

ICD-11を導入する計画である。

国際疾病分類 (International Classification ICD-10からICD-11への改訂にあたって、ICD-10 of Disease : ICD) は、1900年に第1回が作成された問題点を抽出する目的で、昨年、われわれは日れて以来、10年おきに改訂されてきた。ICD-10 本医科大学付属病院精神科病棟の入院患者 268名の作成後、すでに20年が過ぎようとしており、についてカルテ調査を行ない、Finkらの提案してWHOは、ICD-11に向けて作業を開始し、2014年いるカタトニアの診断基準を用いて、カタトニアに世界保健総会での承認後、2015年に正式にを呈した症例を抽出した。その結果、カタトニアの診断基準に合致したのは17例(6.3%)で、基礎となる精神障害は、F0：症状性を含む器質性精神障害(10例中5例、50%)、F2：統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害(49例中7例、14.2%)、F3：気分障害(131例中5例、3.8%)の順で多かった。F3について、下位分類をみるとF31：双極性障害(19例中4例、21.0%)において出現頻度が高かった。以上の結果から、カタトニア症状は統合失調症だけではなく気分障害や器質性精神障害においても認められことが確かめられた。さらに、カタトニア症状は原疾患にかかわらず一定の治療法が有効なことも考慮すると、カタトニア症状を呈する状態を一つの症候群として診断することが推奨されると考えた。

本年度は、ICD-10からICD-11への改訂にむけて問題点を抽出する目的で、1) ICD-10のF2診断カテゴリーの一般臨床における使用状況調査した。また、2) アメリカ精神医学会(APA)から最近、DSM-Vの草案が発表されたことから、DSM-V草案における「統合失調症および他の精神病性障害」の改訂状況について検討した。

B. 研究方法

1) ICD-10、F2診断の使用状況調査

日本医科大学付属病院精神科神経科の診療統計から、ICD-10でF2と診断された入院患者227例、外来初診患者115例のICD-10診断カテゴリーを調査した。

2) DSM-V草案における「統合失調症および他の精神病性障害」

APAは2003年5月に予定されているDSM-IVからDSM-Vへの改訂に向けて、2010年2月にDSM-Vの草案を発表した。同草案における「統合失調症および他の精神病性障害」の改訂状況について検討した。

C. 研究結果

1) ICD-10、F2診断の使用状況調査

① F20-F29の3桁診断(表1)

F2と診断された外来初診患者115例の3桁診断は、F20：統合失調症(84.3%)、F22：妄想性障害(6.1%)、F23：急性一過性精神病性障害(3.5%)、F25：統合失調感情障害(2.6%)の順に多く、F21：統合失調症型障害(0.9%)は少なく、F24：感応性精神病性障害またはF28：他の非器質性精神病性障害と診断された例はいなかった。また、F29：非器質性精神病性障害、特定不能のものと診断されたのは2.6%であった。

一方、F2と診断された入院患者227例の3桁診断は、F20：統合失調症(80.2%)、F23：急性一過性精神病性障害(7.5%)、F25：統合失調感情障害(7.0%)、F22：妄想性障害(4.0%)の順に多く、F28：他の非器質性精神病性障害(0.4%)またはF29：非器質性精神病性障害、特定不能のもの(0.4%)の診断は少なく、F21：統合失調症型障害またはF24：感応性精神病性障害と診断された例はいなかった。

② F20.0-F20.9の4桁診断(表2)

F20と診断されかつ4桁までの下位分類の診断がなされた症例について、下位診断の使

表 1. F2 の 3 桁診断の使用状況

ICD 3 桁診断	外来初診患者		入院患者	
	症例数	%	症例数	%
F20 統合失調症	97	84.3%	182	80.2%
F21 統合失調型障害	1	0.9%	0	0.0%
F22 妄想性障害	7	6.1%	9	4.0%
F24 感応性精神病性障害	0	0.0%	17	7.5%
F23 急性一過性精神病性障害	4	3.5%	0	0.0%
F25 統合失調感情障害	3	2.6%	16	7.0%
F28 その他の非器質性精神病性障害	0	0.0%	1	0.4%
F29 非器質性精神病性障害、特定不能	3	2.6%	2	0.9%
計	115		227	

表 2. F20.0-F20.9 の 4 桁診断の使用状況

ICD	4 桁診断	外来初診患者		入院患者	
		症例数	%	症例数	%
F20.0	妄想型統合失調症	25	40.3%	54	40.9%
F20.1	破瓜型統合失調症	8	12.9%	34	25.8%
F20.2	緊張型統合失調症	1	1.6%	5	3.8%
F20.3	鑑別不能型統合失調症	18	29.0%	19	14.4%
F20.4	統合失調症後抑うつ	0	0.0%	1	0.8%
F20.5	残遺型統合失調症	7	11.3%	10	7.6%
F20.6	単純型統合失調症	0	0.0%	6	4.5%
F20.8	他の統合失調症	0	0.0%	0	0.0%
F20.9	統合失調症、特定不能のもの	3	4.8%	3	2.3%
	計	62		132	

用状況を調査した。

F20 の下位診断がなされていた外来初診患者の 62 例の 4 桁診断は、F20.0:妄想型(40.3%)、F20.3:鑑別不能型(29.0%)、F20.1:破瓜型(12.9%)、F20.5:残遺型(11.3%)、F20.2:緊張型(1.9%)の順に多く、病型が特定不能とされた F20.9 は 4.8%であった。

F20 の下位診断がなされていた入院患者の 132 例の 4 桁診断は、F20.0:妄想型(40.9%)、F20.1:破瓜型(25.8%)、F20.3:鑑別不能型(14.4%)、F20.5:残遺型(7.6%)、F20.6:単

純型(4.5%)、F20.2:緊張型(3.8%)の順に多く、病型が特定不能とされた F20.9 は 2.3%であった。

なお、入院、外来を通じて F20.4:統合失調症後抑うつと診断された症例はいなかった。

2) DSM-V 草案における「統合失調症および他の精神病性障害」

DSM-V 草案における「統合失調症および他の精神病性障害」の主たる変更箇所を表にした。

表 3. DSM-V 草案にみる「統合失調症および他の精神病性障害」の変更点

<ul style="list-style-type: none"> * 新たに追加されるもの <ul style="list-style-type: none"> 精神病性リスク症候群 (Psychosis Risk Syndrome) カタトニアの特定 (Catatonia Specifier) * 廃止されるもの <ul style="list-style-type: none"> 295.30 統合失調症-妄想型 295.10 統合失調症-解体型 295.20 統合失調症-緊張型 295.90 統合失調症-鑑別不能型 295.60 統合失調症-残遺型 297.3 共有精神病性障害 * 変更がないもの <ul style="list-style-type: none"> 293.81 一般身体疾患による精神病性障害 妄想を伴うもの 293.81 一般身体疾患による精神病性障害 幻覚を伴うもの 289.9 特定不能の精神病性障害

統合失調症の診断については病型分類が廃止されるのが大きな変更である。これに代わるものとして、縦断経過に関する臨床分類と重症度に関するディメンジョン評価が新設される。前者については未だ公表されていないが、後者については、幻覚、妄想、解体、異常精神運動行動、限定された感情表出、意欲喪失、認知障害、抑うつ、躁の9症状について5段階で評価する方法が提案された。

統合失調症自体診断基準には大きな変更はないが、DSM-IVにおけるA項目の5つの症候、1.妄想、2.幻覚、3.解体した会話、4.ひどく解体したまたはカタトニア性の行動、5.陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如のうち、4.ひどく解体したまたはカタトニア性の行動についてはカタトニアのような粗大な精神運動異常行動のみとして、解体した行動は除外された。これは解体した行動をカタトニアと区別する考え方による。また、A項目5症状のうち2症状が

必須であるが、さらに 1.妄想、2.幻覚、3.解体した会話の3症状のうち最低一症状を呈することが必須とされている。

DSM-Vのカタトニアの診断については、その記述は、DSM-IVの緊張型統合失調症の5項目、1.カタレプシーまたは昏迷として示される無動症、2.興奮(過度で無目的の運動)、3.極度の拒絶症あるいは無言症、4.姿勢保持、常同運動、しかめ面などの特徴的な自発運動の奇妙さ、5反響言語または反響動作のうち少なくとも2つが優勢であるという点と同じである。カタトニアの診断を精神病性障害の一つの診断クラスとして扱うか、気分障害、精神病性障害、一般身体状態に伴う精神障害の特徴を特定するための診断にとどめるか二つの可能性が示されている。

D. 考察

ICD-10のF2診断の実臨床における使用状況を明らかにするため、日本医科大学付属病

院精神科神経科の診療統計から、ICD-10 で F2 と診断された入院患者 227 例、外来初診患者 115 例の ICD-10 診断カテゴリーを調査した。

その結果、ICD-10 の主要診断カテゴリーを示す 3 桁診断では、F20：統合失調症の診断が外来 84.3%、入院 80.2%と約 80%に達して F2 診断の大部分を占めていた。また、F22：妄想性障害（外来 6.1%、入院 4.0%）、F23：急性一過性精神病性障害（外来 3.5%、入院 7.5%）、F25：統合失調感情障害（外来 2.6%、入院 7.0）の診断については少ないながら一定の割合で使用されていた。一方、F21：統合失調症型障害（外来 0.9%、入院 0%）、F24：感応性精神病性障害（外来 0%、入院 0%）F28：他の非器質性精神病性障害（外来 0%、入院 0.4%）、F29：非器質性精神病性障害、特定不能のもの（外来 2.6%、入院 0.4%）の使用頻度は極めて少なかった。

使用頻度の少なかった 3 桁診断の中で、F28：他の非器質性精神病性障害、F29：非器質性精神病性障害特定不能については、ICD-10 の主要診断カテゴリーで診断できなかった精神病性障害に対する診断であり、両診断の使用がごく少数にとどまっていたという結果は、現在の ICD-10 の F20-F25 の主要診断で大多数の精神病性障害が診断されていることを示している。一方で、使用頻度が極めて少ない F21：統合失調症型障害については DSM-IV では統合失調症型パーソナリティー障害としてパーソナリティー障害として分類されており、ICD と DSM によって扱いに違いがある。

ICD-10 において F2 に分類された理由は時に統合失調症に発展することがあること、統合失調症の遺伝的スペクトラムに属することが挙げられているが、一施設の診療データとは言え、一般臨床では使用されていない可能性が考えられる。

DSM-V では新たに精神病性リスク症候群

(Psychosis Risk Syndrome) の新設が提案されているが、統合失調症の前駆状態と考えるものを F2 に残し、慢性に経過するものはパーソナリティー障害として扱うのが妥当かもしれない。今後検討が必要と思われる。

さて、ICD-10 の 3 桁主要診断で全く使用されていなかった診断としては F24：感応性精神病性障害がある。DSM-IV で対応する 297.3 共有精神病性障害は DSM-V では廃止が提案されているが ICD-11 でも存続が検討されることになるであろう。

F2 の 3 桁診断の中で入院、外来とも 80%以上を示した F20：統合失調症については、4 桁までの下位診断の使用状況についても調査した。その結果、F20.0：妄想型（外来 40.3%、入院 40.9%）、F20.1：破瓜型（外来 12.9%、入院 25.8%）、F20.3：鑑別不能型（外来 29.0%、入院 14.4%）、F20.5：残遺型（外来 11.3%、入院 7.6%）が多く、F20.2：緊張型（外来 1.9%、入院 3.8%）、F20.6：単純型（外来 0.0%、入院 4.5%）、F20.9：特定不能（外来 4.8%、入院 2.3%）も少ないながら一定の割合を占めた。

しかしながら F20.4：統合失調症後抑うつと診断された症例は入院、外来を通じていなかった。

統合失調症の下位分類について F20.3：鑑別不能型または F20.9：特定不能と診断された例については的確に下位分類を評価することが困難であったことを示すが、両者を合わせた割合は 33.8%、入院でも 16.7%に達しており、ICD-10 における F20：統合失調症の下位分類の問題を示していると考えられる。

また、F20.4：統合失調症後抑うつと診断された症例が入院、外来を通じて認められなかったことは同下位分類の存続について検討が必要なことを示している。

DSM-V で提案された統合失調症の診断の大きな変更点としては、295.30 妄想型、295.10 解体型、295.20 緊張型、295.90 鑑別不能型、

295.60 残遺型の下位カテゴリーを廃止することが挙げられる。DSM-V では下位分類に代わるものとして、縦断経過に関する臨床分類と重症度に関するディメンジョン評価が新設される。前者については未だ公表されていないが、後者については、幻覚、妄想、解体、異常精神運動行動、限定された感情表出、意欲喪失、認知障害、抑うつ、躁の9症状について5段階で評価する方法が提案された。

ICD-10の統合失調症下位分類については、下位分類間の区別が困難なことが多く、妄想型、破瓜型、緊張型の病型分類と残遺型や統合失調症後抑うつのような臨床病期を反映する分類が混在していることが問題と思われる。おそらく、DSM-Vと同様に、下位分類を見直して、臨床病期を示す診断や重症度示すディメンジョン評価の導入が必要になると思われる。

E. 結論

ICD-10診断の実臨床における使用状況および最近発表されたDSM-V草案における「統合失調症および他の精神病性障害」の改訂を考慮して、ICD-10のF2：統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害について、ICD-11への改訂にあたり検討すべき課題を抽出した。検討課題として以下が挙げられた。

1) カタトニア

カタトニアはICD-10において主に統合失調症の一病型として診断されるが、カタトニアは統合失調症以外の気分障害や器質性精神障害でも認められることから、カタトニアを精神病性障害の一つの診断クラスとして扱うか、あるいは気分障害、精神病性障害、器質性精神障害におけるカタトニアを特定するための新たな診断を設定する必要がある。

2) 統合失調症型障害

F21：統合失調症型障害の使用頻度は極め

て少ない。DSM-IVでは統合失調症型パーソナリティ障害としてパーソナリティ障害として分類されており、ICDとDSMによって扱いに違いがある。

またDSM-Vでは新たに精神病性リスク症候群(Psychosis Risk Syndrome)を新設することが提案されており、F21：統合失調症型障害を一つの精神病性障害として独立した診断カテゴリーを存続させるか、統合失調症の前駆状態と考えられるものをF2に残し、慢性に経過してパーソナリティ障害として扱うべきものをF6に含めるのか検討を要する。また、単純型統合失調症との鑑別についても検討を要する。

3) 感応性精神病性障害

F24：感応性精神病性障害は今回の調査でまったく使用されていなかった。DSM-IVで対応する297.3共有精神病性障害はDSM-Vでは廃止が提案されているがICD-11でも主要カテゴリーとして存続させる必要があるか検討を要する。

4) 統合失調症

F20：統合失調症の下位分類については、F20.3：鑑別不能型あるいはF20.9：特定不能の診断の割合が多いことから下位分類間の区別が困難であることがうかがえた。また、F20.4：統合失調症後抑うつように使用されていない診断もみとめられた。DSM-Vでの改訂案では、妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、残遺型の下位分類に代わるものとして、縦断経過に関する臨床分類と重症度に関するディメンジョン評価が新設される。

ICD-10では、妄想型、破瓜型、緊張型の病型と残遺型やのような臨床病期を反映する下位分類が混在していることが問題と思われる。DSM-Vと同様に、下位分類を見直して、臨床病期を示す診断や重症度示すディメンジョン評価の導入が必要と思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H, Takano A, Okumura M, Takahashi H, Takano H, Yasuno F, Kato M, Okubo Y, Suhara T.: Increase in thalamic binding of [(11)C] PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. J Psychiatr Res. 2009 Oct; 43(15): 1219–23.
2. Takahashi H, Ideno T, Okubo S, Matsui H, Takemura K, Matsuura M, Kato M, Okubo Y.: Impact of changing the Japanese term for "schizophrenia" for reasons of stereotypical

beliefs of schizophrenia in Japanese youth. Schizophr Res. 2009 Jul; 112(1–3): 149–52.

3. Watari M, Hamazaki K, Hirata T, Hamazaki T, Okubo Y.: Hostility of drug-free patients with schizophrenia and n-3 polyunsaturated fatty acid levels in red blood cells. Psychiatry Res. In press.
4. Adachi N, Akanuma N, Ito M, Kato M, Hara T, Oana Y, Matsuura M, Okubo Y, Onuma T.: Epileptic, organic and genetic vulnerabilities for timing of the development of interictal psychosis. Br J Psychiatry. In press.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし。

平成 20-22 年度 分担研究報告書

気分障害の診断分類・診断基準の検討

三國 雅彦

気分障害の診断分類・診断基準の検討

分担研究者

三國 雅彦（群馬大学大学院医学系研究科神経精神科学分野 教授）

研究要旨

わが国では DSM 診断に基づきながらも、まだ、臨床精神病理学に依拠する従来診断が併用されていることが多いので、DSM より狭く診断されている可能性がある症例を対象に、精神疾患診断補助法についての研究が推進されていることになる。これらの研究成果をレビューすることによって、欧米諸国からの DSM のみで診断された対象についての精神疾患補助診断法の開発研究に依拠して論じられている ICD-11 草稿に対し一石を投じ、参考資料としてもらうことを目的に研究した。その結果、統合失調症と双極性障害が同じ精神病性障害に統合され、情動障害に分類される単極性うつ病と双極性障害とが分離される可能性がある、現在の草案は支持されていないことが明らかになった。したがって、臨床精神病理学に依拠する従来診断と、操作的診断とを生かしつつ、精神疾患診断における補助的なバイオマーカー研究の成果を取り入れた診断体系を作って、その上で、全世界で使いやすい ICD-11 を提案することが望ましいとの結論に至った。

A. 研究目的

DSM-IVでは統合失調症の診断の前に、気分障害エピソードを除外する必要がある、気分の変動が認められると、例えシュナイダーの一级症状があっても気分不一致精神症状を有する気分障害と診断してよいことになる。しかし、臨床精神病理学に依拠する従来診断では非定型精神病には分類されても、気分不一致精神症状を有する双極性障害などと診断されることは決してなかったはずである。ところが、この DSM によって診断された臨床データをもとに膨大な遺伝子連鎖解析や関連研究が実施されてきた。また、同様に、DSM によって診断された死後脳研究や脳機能評価がなされてきた。それらの結果をもとに、統合失調症と双極性障害が同じ精神病性障害に DSM-Vや ICD-XI では統合

される可能性が検討されており、情動障害に分類されることが検討されている単極性うつ病と双極性障害とが分離される可能性が現在でできてきている。したがって、精神疾患診断における補助的診断法としてのバイオマーカーの開発研究が必須となっている。

ところで、わが国では DSM 診断に基づきながらも、まだ、臨床精神病理学に依拠する従来診断が併用されていることが多いので、DSM より狭く診断されている可能性がある。そこで、本研究では今後の ICD-11 作成の資料とすることを目的として、最近、わが国で発表されている精神疾患診断における補助的なバイオマーカー研究や死後脳の報告をもとに、統合失調症、双極性障害、単極性うつ病の診断についてレビューすることとした。

B. 研究方法

最近、精神医学誌が特集として、「統合失調症と感情障害の補助診断法の最近の進歩」を取り上げているので、そこで引用されている論文ならびに国際誌に発表された、わが国の症例を解析している論文をもとに解析した。

C. 結果

(1) 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)

NIRS を用いて解析した、言語流暢性課題負荷時の前頭葉における酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の反応パターンが統合失調症、双極性障害、単極性うつ病、健常対照でそれぞれ差異が認められることから、平成 21 年 3 月に「F2、F3 が疑われるうつ症状の鑑別診断補助」として NIRS を用いた解析法が先進医療に認められている。Hoshi & Tamura (Neurosci Lett, 150:5, 1993) の精神活動に伴う oxy-Hb の変動を NIRS で解析した報告を嚆矢として、以後、英文原著で報告された精神疾患に関する NIRS の論文は世界中で 45 編あり、統合失調症 10 編、感情障害 14 編、パニック障害 6 編などである。その 68% がわが国からの報告で占められており、この分野でのわが国の寄与は極めて大きい。

部分寛解程度の統合失調症の oxy-Hb 増加は健常者より小さく、課題終了後にいったん低下した後に再度増加するパターンを示し、効率よく機能していない点を指摘することができる (Suto et al, Biol Psychit, 55:501, 2004; Takizawa et al, Schizo Res, 99:250, 2008)。一方、単極性うつ病の軽うつ状態では全般的に oxy-Hb 増加は乏しいが、健常者と同様に課題開始後の最大反応までの潜時は短い。双極性障害の軽うつ状態では oxy-Hb 増加は健常者と同程度であるか低いが、最大反応までの潜時が遅く、タイミングのずれが認められ、しかし、課題終了後の再度増加するパターンは観察されない (Kameyama et al, Neuroimage, 29:172, 2006)。これらの反応

パターンの差異は健常者 580 名、統合失調者 200 名、単極性うつ病 300 名、双極性障害 70 名の協力を得た国内の多施設共同研究によっても確認されている。

このタイミングのずれに関して、脳磁図を用いた逸脱聴覚刺激の時の mismatches・ネガティビティ (MMNm) の検査結果をみると、健常者に比して、単極性うつ病の軽うつ状態でも双極性障害の軽うつ状態でも、最大反応はともに有意に低いが、健常者と単極性うつ病の軽うつ状態とでの MMNm のピークまでの潜時には差がなく、双極性障害の軽うつ状態でのみ潜時が有意に延長しており、NIRS の知見と類似している (Takei et al, Psychophysiol, 46:52, 2009)。一方、統合失調症では一次聴覚野での反応である P1m にすでに低下があると報告されているので、P1m に異常のない健常者、単極性うつ病の軽うつ状態、双極性障害の軽うつ状態とは区別されることを示唆している。

(2) 探索眼球運動

わが国で開発された探索眼球運動検査は一定の指示を与えて幾何学図形を提示している間の注視点の動き (探索眼球運動) を記録し、視覚認知機能を検査するものである。統合失調症の探索眼球運動による認知機能の障害として、1) 外界に対する積極的関与が減退している、2) 刺激・環境の変化に応じた変化が乏しい、3) 自己の行動に対する吟味・確認が乏しい、4) 部分にこだわり、全体の把握が乏しい、の 4 点があげられている (Kojima et al, Psychopharmacol Bull, 22:768, 1986; Kojima et al, Eyes and the Mind, Karger, Tokyo, 2000)。とくにこの 3) 4) の特徴をもとに判別すると、統合失調症の感受性 75%、特異性 80% であり、覚せい剤精神病 36%、うつ病 27%、アルコール依存 17%、健常者 17% のみが統合失調症と誤判定される結果であった (Matsushima et al,

J Psychiatry Res, 32:289, 1998)。したがって、覚醒剤精神病や妄想を伴ううつ病性障害と、統合失調症とが判別できる可能性が示唆されている。

(3) 白血球の遺伝子マーカー

単極性うつ病と双極性障害のそれぞれの病相期と寛解期について白血球の遺伝子マーカーを比較した一連の報告がなされている。単極性うつ病と双極性障害のそれぞれの病相期と寛解期ともに、健常者よりメッセンジャーRNAの発現が低下しているのがグルココルチコイド受容体 (GR) であり (Matsubara et al., Biol Psychiatry, 59:689, 2006)、双極性感情障害で発現が増加し、単極性うつ病や健常者と有意差があるのが、スプライシング因子 SRp20 (Watanuki T et al, J Affect Disorder, 110:62, 2008)、細胞接着因子 L1 であり、逆に単極性うつ病で発現が低下し、双極性感情障害や健常者と有意差があるのが、グリア由来神経栄養因子 GDNF (Otsuki K et al, J Psychiatr Res, 42:1145, 2008)、細胞接着因子 NCAM である (Wakabayashi Y et al, Prog Neuropsychopharmacol & Biol Psychiat, 32:1199, 2008)。このように、単極性うつ病と双極性障害とは白血球の遺伝子マーカーによって同じように変化する場合と、それぞれ別個の差異を示す場合とがあることが明らかにされている。

(4) 死後脳

欧米への留学中にわが国の研究者が主たる著者となって報告された、精神疾患に関する死後脳の論文は多数あるが、わが国で臨床診断、治療が行われ、剖検された症例での死後脳解析はごく少数に過ぎず、レビューできる程の数が少ないが、われわれは (Sakai et al, Neuropathol, 28:143, 2008)、統合失調症と双極性感情障害について、GABA 神経の亜型をカルシウム結合タンパク質、ペプチドの抗体

を用いて免疫組織化学的に解析し、皮質第二層のカルビンジン陽性 GABA 神経細胞密度が統合失調症で有意な低下、一方、同じ皮質第二層のカルレチニン陽性の大型 GABA 神経細胞密度は双極性障害で有意な増加を明らかにし、皮質第二層以外の一層から六層までには両疾患とも有意な変化は認められなかった。したがって、両疾患は皮質第二層の GABA 神経亜型の密度の差異で判別できる可能性があることが示唆されている。

D. 考察

Dex/CRH テストはドイツのマックスプランク精神医学研究所の Holsboer らによって開発された視床下部一下垂体-副腎皮質系機能の調節障害の検査法で、単極性うつ病や双極性障害で非抑制が 80~90% に認められ (Heuser et al, J Psychiatry Res, 28:341, 1994; Holsboer et al, Biol Psychiatry, 22:228, 1987)、わが国の他施設共同研究 (Kunugi et al, Neuropsychopharmacol, 31:212, 2006) でも、また、われわれの独自の研究 (Aihara et al, Psychiat Res, Neuroimaging, 155:245, 2007) でも 75% と確認されているバイオマーカーである。ところが、昨年報告された、ミュンヘン大学からの報告 (Schule et al, PLoS one, 4:e4324, 2009) では入院症例の非抑制の陽性率が 24.6% (28/114) と低下しており、判定基準をわが国で用いている功刀の基準としたデータも併せて報告しているが、やはり 35.1% と低率であった。診断基準は DSM-IV によつたと論文に明記されている。この論文では全く言及されていないが、ドイツ精神病理学の診断基準を無視して、単純に DSM-IV に当てはめて診断した結果、非抑制頻度が低下しているのであるとすると、極めて大きな問題である。

わが国で実施された研究をレビューした本研究によって、単極性うつ病と双極性障害う

つ状態とに関するNIRSやMEGの結果では、ともに健常者より反応が低下しているが、ピークの時間的ずれは双極性でのみ認められており、単極性うつ病と双極性障害うつ状態の間には類似点と相違点が存在すること（この点では白血球の遺伝子マーカーでの検索結果によっても支持されている）、しかし、統合失調症ではNIRSでの解析で認められる課題終了後の再上昇、MEGでのP1mの低下のように、単極性うつ病や双極性障害うつ状態とは質的に異なる病態があることが示唆されること、死後脳研究でも統合失調症と双極性障害とがGABA神経亜型の密度の差異で区別されうること、探索眼球運動検査でも統合失調症と妄想を伴う感情障害とが判別できうることが示唆されている。したがって、統合失調症と双極性障害が同じ精神病性障害に統合され、情動障害に分類される単極性うつ病と双極性障害とが分離される可能性がある、現在の仮説は支持されていないといえる。

E. 結論

臨床精神病理学に依拠する従来診断と、操作的診断とを生かしつつ、精神疾患診断における補助的なバイオマーカー研究の報告を取り入れた診断体系を作って、その上で、全世界で使いやすいICD-11を提案することが望ましい。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Suda M, Kubota F, Aihara Y, Hiraoka T, Aoyama Y, Hattori S, Fukuda M, Mikuni M. A case of lithium intoxication with periodic sharp waves. *Pharmacopsychiatry*. 42(3):122-3. 2009

2. Suda M, Uehara T, Fukuda M, Sato T, Kameyama M, Mikuni M. Dieting tendency and eating behavior problems in eating disorder correlate with right frontotemporal and left orbitofrontal cortex: A near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. in press
3. Ariga M, Uehara T, Takeuchi K, Ishige Y, Nakano R, Mikuni M. Follow-up study of female delinquent adolescents in a detention centre: effectiveness of psychiatric intervention as a mental health service. *Int J Soc Psychiatry*. 56(1):15-22. 2010
4. Ikeda Y, Kameyama M, Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yuuki N, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M, Amanuma M. Total and regional brain volume reductions due to the Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): a voxel-based morphometric study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 34(1):244-6. 2010

2. 学会発表

1. 三國雅彦. うつ病エピソードの生物学的異種性, 第105回日本精神神経学会 教育講演14 (神戸), 2009.8.21

G. 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

平成 20-22 年度 分担研究報告書

ICD-10 F4 群に関する研究

小澤 寛樹

ICD-10 F4 群に関する研究

研究分担者

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）

（WHO 協力センター センター長）

研究要旨

日本とアジア圏における ICD-10 の F4 群診断基準の臨床的側面からの見直しと臨床診断の実態を把握すべく、シンポジウムと会議の場で、F4 群の主要専門家を招き、問題の同定と具体的調査内容に関して明らかにした。日本・アジア圏における大規模調査のために日・中・韓においてパイロットスタディを行っている。

A. 研究目的

日本とアジア圏における ICD-10 F4 群の診断基準の臨床的側面からの見直しと、臨床診断の実態を把握する。

B. 研究方法

先のシンポジウムと会議で明らかになった具体的事項を踏まえ、アジア圏における大規模調査のため、日本・中国・韓国でのパイロットスタディを実施する。

① F4 群下位項目ごとに、[使用頻度]／[コーディングのし易さ]については「よく使う」「あまり使わない」「全くつかわない」／「容易である」「どちらともいえない」「困難である」の 3 件法で、[必要性]については「非常に必要である」「必要である」「どちらとも言えない」「あまり必要でない」「全く必要でない」の 5 件法で尋ねる。

② 自由記載の項目を設け、a) 調査票を受け取った機関の規模や形態、b) 日常臨床で用いている診断基準、c) F4 群の診断名でほぼ使用しない and/or ほぼ診断されない診断名、d) 身体表現性障害の診断としての有用性、e) 不

安障害と適応障害が同じ F4 というカテゴリーに分類されていることへの意見提出を求めた。

③ 調査期間は 2009 年夏より現在も継続中である。

C. 研究結果

調査継続中であるが、現段階で言及可能な結果について述べる。使用頻度に関しては国別による違いがみられるようだが、必要性に関しては似通ったポイントを示す項目が多くある。コーディングのし易さに関しては、国別に違いがある。自由記載 b) で中国では独自の診断基準 CCMD-3 が日常診療に用いられる頻度が ICD-10 と同等であることが明らかになった。d) については、分割されていることに異を唱える立場、身体科では必要とする立場があった。また、e) では現在の分類に同意する立場と適応障害に既存する抑うつに言及し分類に異を唱える立場があった。F4 群診断基準のポータビリティを改善するため、地域性やアジア圏の文化的特性を考慮に加えながら、分析を進めている。