

周囲への猜疑心は否定する。面接中も礼節は保たれ、警戒心などは認められない。

P2 猜疑心／被害念慮= 0

自分の立てた計画が、非現実的と他人から言われたことはあるが、その計画は冗談の範囲であると自分でも考えている。

P3 誇大性= 1

2週間前より作業中にたまに耳鳴りがしたり、誰かが何かを言っている声が聞こえるようになった。現実ではないと理解はしているが、そのせいで集中力が低下し、ぼーっとしてしまう。

P4 知覚の異常= 5

本人自ら話している内容が自分の意図しているものと変わっていくことを自覚している。面接中の会話は成立するが、返答の内容は単純なものが多い。

P5 まとまりのないコミュニケーション= 3

【リスク診断】 APS

【併存診断】 適応障害

症例 5 ARMS 症例紹介

【大学名・担当者氏名】東邦大学 辻野尚久

【イニシャル】 TH005

【年齢】 25 歳

【性別】 男性

【受診日時】 200X/7/22

【事例化した日時（本人情報）】 200X-3/11

【事例化した日時（家族情報）】 200X-3/11

【最初に接触した相談機関】 近医精神科クリニック

【その日時】 200X-3/11

【受診経路】 専門学校入学時のストレス検査の結果、病院受診を勧められた。

【受診に至るまでの相談回数】 無し

【同居者の有無】 なし

【保険種別】 国保

【母子手帳確認の有無】 無し

【出生時低体重の有無】 無し

【周産期合併症の有無】 無し

【運動発達の遅れの有無】 無し

【言語発達の遅れの有無】 2 歳までなかなか言葉がでなかった。

【最終学歴】 高校卒業

【学業成績】 中学 3 年生時は、アトピー性皮膚炎のため、ほぼ不登校。中学卒業後、1 年間自宅療養。

【友人の数】 平均的

【いじめの有無】 無し

【学校内での異常行動の有無】 無し

【既往歴】 アトピー性皮膚炎、10 歳時右上肢複雑骨折。

【物質使用歴】 無し

【精神疾患家族歴】 無し

【主訴】 視線や周りの声が怖い

【受診動機】 200X-3 年 9 月に大学 3 年生時に単位取得困難のため、中途退学。同年 11 月に職業訓練校に入学。入学時のストレス検査の結果で病院受診勧められ、受診。GAD と診断され、抗うつ薬による治療を受けていた。200X-2 年 9 月に父親の会社に就職。200X-2 年 1 月頃より、同僚に呼ばれていないのに呼ばれているような感覚や誰かに後ろに立たれている感覚が出現するようになった。徐々に仕事にも行けなくなり、ひきこもりがちになったため、他院受診後、当院を紹介され、200X 年 7 月に当院受診した。

【現在の GAF】 50

【過去 1 年間における GAF の最高レベル】 50

【SOPS による評価】

200X 年 1 月頃より、周りに何かいるような感じがして怖くなった。頭の中で起きていることで

あると自覚はしている。そのような感覚は週に何度かある。

P1 不自然な内容の思考=5

200X年4月頃より、気づかないうちに周りで何か起きていると感じることがある。週に2-3回程度。時にそのせいでいらいらしたりすることもある。

P2 猜疑心／被害念慮=4

面接時、明らかに誇大的な言動や表出は認められなかった。

P3 誇大性=0

200X年7月頃より、目の前に何か光っているような感覚や目の前にいるものがないように感じてしまう感覚が週に数回出現することがある。何故そのような感覚が出現するのかわからない。現実ではないと認識している。

P4 知覚の異常=4

200X年頃より、話しているうちに話したい内容を忘れてしまうことがある。面接中に質問に対する理解応答は概ね良好であるが、時に質問の内容の理解に苦しむことがある。

P5 まとまりのないコミュニケーション=2

【リスク診断】APS

【併存診断】全般性不安障害

Ⅱ. 分担研究報告書

富山県における精神疾患患者に対する早期介入推進に関する研究

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：精神病未治療期間（DUP）が長期転帰に及ぼす影響などを明らかにするために、富山県で集められた初回エピソード統合失調症（first episode schizophrenia, FES）患者について、さらに長期経過観察を行った。また、精神病発症危険状態（at risk mental state, ARMS）の患者について、臨床のおよび神経生物学的精査と必要な支援を行う体制を整え、経過観察を開始した。

A. 研究目的

平成20～22年度の本事業「統合失調症の未治療期間とその予後に関する研究」（研究代表者：水野雅文）において、富山県で集められた初回エピソード統合失調症（first episode schizophrenia, FES）患者について、さらに長期経過観察を行い、精神病未治療期間（DUP）が長期転帰に及ぼす影響などを、臨床的・社会的および神経生物学的観点から明らかにする。また、統合失調症などの“前駆期”を含むが、特異的診断には至らない状態である精神病発症危険状態（at risk mental state, ARMS）の患者について、臨床的および神経生物学的精査と必要な支援を行いつつ、長期経過を観察する。これらにより、FESの予後決定要因を明らかにして、より有効な早期治療法について検討するとともに、ARMSに対する適切な介入手法や介入時期についても検討する。

B. 研究方法

1) FESの追跡調査

平成20～22年度の本事業「統合失調症の未治療期間とその予後に関する研究」では、平成20年12月1日から平成23年1月31日まで、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（総合病院精神科6、単科精神科病院13、精神科クリニック2）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して結果を報告した。その後も富山大学附属病院においては新たな症例の集積を継続している。

FESの追跡調査は、これらの患者を対象に、富山大学附属病院においては6ヵ月後、1年後、2年後、3年後、4年後、および5年後に追跡調査を行うこととしている。協力医療機関においては、可能な範囲で1年後および2年後の調査を行っている。ベースライン時および追跡調査時の評価項目の概要は

以下の通りである。

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）を超えた時点とした。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処方時点とした。本研究ではこの2時点の差を未治療期間（Duration of Untreated Psychosis、DUP）として定義した。

協力医療機関の調査項目は、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）とした。

富山大学附属病院では、上記に加えて、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）について評価した。さらに一部の患者については、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った。

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った。

2) ARMSの調査

富山大学附属病院神経精神科では、平成18年から、富山県心の健康センター（精神保健福祉センター）と協同して、精神病の発症リスクが高いと

考えられる若者を対象とした Consultation and Support Service in Toyama (CAST) という臨床サービスを運用している。CASTサービスは、①ARMSが疑われる思春期・青年期の若者やその家族に対して、専門家による相談、診断、治療の機会を提供する、②すでに精神病を発症している患者に対して、エビデンスに基づいた医療をできるだけ早期に提供する（精神病未治療期間 duration of untreated psychosis (DUP)の短縮）、③統合失調症の発症リスクの生物学的基盤の解明に貢献する、④統合失調症前駆状態の新しくかつより良い診断および治療法の開発に資することを目的としている。以下に具体的な活動内容を述べる。

(1) 「こころのリスク相談」

富山大学附属病院神経精神科の医師または心理士が富山県心の健康センターに出向き、事前に電話予約の入った 15～30 歳の相談者に対して無料で相談を受けた。ARMS のスクリーニングには、当科で作成したリスクチェック項目および Prevention Through Risk Identification Management and Education (PRIME) - Screen 日本語版を用いた。また前駆期に高頻度に認められる不安、抑うつの評価には State-Trait Anxiety Inventory (STAI) および Beck Depression Inventory (BDI) を用いた。さらに生育歴を聴取した際に、幼児期における言葉の発達の遅れ、こだわりなどが認められることがあるため、Autism-Spectrum Quotient-Japanese version (AQ-J) も施行した。面接では相談理由、相談に至るまでの経緯を聞くとともに、これらの検査結果を本人と一緒に見返しながら話しを進め、ARMS が疑われた対象者には、インフォームド・コンセントを得た後、大学附属病院の担当者にその場で連絡し受診予約をした。ARMS に該当しないと考えられた者については、必要に応じて富山県心の健康センターにおける一般相談や富山大学附属病院を含む精神科医療機関に紹介した。

(2) こころのリスク外来

「こころのリスク相談」から紹介された者、ARMS の疑いで他の専門機関から紹介された者、本人・家族が「こころのリスク外来」を希望して受診した者、富山大学附属病院神経精神科一般外来を受診した者や入院患者の治療経過中に ARMS が疑われた者を対象に診断的検討を行った。ARMS の診断には Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS) の日本語版（東北大学の松本らによる）を用いた。また「こころのリスク相談」での評価項目の他、臨床症状の詳細な評価、認知機能の評価、磁気共鳴画像 (MRI)、事象関連電位 (ERP) などの神経生物学的精査を施行した。治療は原則として国際早期精神病協会による臨床ガイドラインの前精神病期における介

入に準じて行った。

3) 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）」に従った。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た。対象者が未成年の場合、本人および保護者の同意を得た。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を受けている。

C. 研究結果

1) FESの追跡調査

平成20年12月1日から平成24年3月31日において、計51例（大学附属病院より25例、協力医療機関より26例）が参加し、43例が追跡調査されている。以下にベースラインのデータ収集が完了した51例および12ヵ月の追加調査が行われた35例の結果を記す。

(1) ベースライン時の評価結果

51例（男30例、女21例）の初診時平均年齢は 30.4 ± 8.4 歳（16～50歳）、平均発病年齢は 29.0 ± 8.2 歳であった。診断は統合失調症32例、急性一過性精神病性障害12例、持続性妄想性障害4例、統合失調感情障害1例、その他2例であった。

51例のDUPの平均値は11.9月（SD 22.8月）、中央値は1.3月（幅 0.1～112.6月）であった。4例は治療臨界期といわれる5年間を超えていた。

就労状況は就労中（学生含む）25例、無職は26例であった。婚姻状況は未婚42例、既婚6例、離別3例であった。同居者はあり44例、なし7例であった。精神疾患の家族歴はあり19例、なし32例であった。自殺企図の既往はあり6例、なし45例であった。過去の精神科受診歴はあり20例、なし31例であった。本人の受診動機はあり16例、多少あり17例、なし18例であった。受診経路は直接来院28例、他の医療機関からの紹介11例、救急経由3例、その他9例であった。発症形式は突発性6例、急性14例、潜行性32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った（突発性 0.3 ± 0.2 月、急性 2.2 ± 3.5 月、潜行性 18.6 ± 27.3 月 $p < .01$ ）。

CGI.5 1 ± 1.0 点、GAF（重症度） 35.5 ± 14.9 点、GAF（機能） 40.6 ± 15.4 点、PANSS5項目は妄想 4.9 ± 1.2 点、幻覚による行動 4.2 ± 1.8 点、誇大性 1.4 ± 0.9 点、猜疑心 4.2 ± 1.6 点、不自然な思考内容 3.4 ± 1.7 点であった。大学附属病院における評価項目は、PANSS

陽性尺度20.0±5.5点、PANSS陰性尺度18.1±7.5点、PANSS総合尺度41.8±11.5点、mPAS（6～12歳）2.5±1.9点、mPAS（13～21歳）4.8±2.8点、JART 100.1±9.7、SFS 124.1±26.6点、WHO-QOL26 3.0±0.5点、FAS 32.3±22.7点であった。

（2）12ヵ月後の追跡結果

35例に12ヵ月後の調査が行われた。初診時に統合失調症と診断された32例のうち22名に追跡調査が行われた。急性一過性精神病性障害では12例中8例が追跡され、6例に診断の変更が認められた（内訳：統合失調症4例、統合失調感情障害1例、他の器質性精神障害1例）。持続性妄想性障害4例では3例の調査が終了し、1例は統合失調症に変更された。統合失調症感情障害1例の12ヵ月後における診断は変わらず、その他に分類された2例のうち調査が行われた1例は統合失調感情障害に変更された。7例に入院歴があり、7例が社会資源を利用し、13例が自立支援制度を利用していた。

初診時と12ヵ月後のデータが揃う32名のPANSS5項目、CGI、GAF重症度、GAF機能、服薬量（CP換算）を縦断的に比較すると、妄想（5.0±1.2点、2.3±1.2点 $p<.001$ ）、幻覚による行動（4.2±1.9点、1.9±1.3点 $p<.001$ ）、猜疑心（4.1±1.6点、2.2±1.4点 $p<.001$ ）、不自然な思考内容（3.6±1.6点、1.9±1.2点 $p<.001$ ）、CGI（3.6±1.6点、1.9±1.2点 $p<.001$ ）、GAF重症度（3.6±1.6点、1.9±1.2点 $p<.001$ ）、GAF機能（3.6±1.6点、1.9±1.2点 $p<.001$ ）に有意差を認めた。一方、誇大性（1.5±0.9点、1.3±0.7点 $p=.445$ ）、服薬量（CP換算 261.0±116.3mg、345.2±315.3mg $p=.110$ ）に有意差はみられなかった。

2) ARMSの調査

平成18年10月から平成24年3月までに、計121例（男性60例、女性61例、平均年齢21.7±8.4歳）がCASTサービスを利用した。このうちARMSの判定基準を満たした者が39例、統合失調症と診断された者は14例であった。平成23年4月1日から平成24年3月31日までの利用者は15例（男性8例、女性7例、平均年齢19.5±4.2歳）であった。

以下に平成23年度の「こころのリスク相談」における評価の結果と「こころのリスク外来」受診者の診断結果をまとめた。

（1）こころのリスク相談

こころのリスク相談の利用者は9例（男性5例、女性4例、平均年齢19.5±4.4歳）であった。紹介経路は、8例が心の健康センターから、1例はパンフレットをみて相談を希望した。ARMS疑いが7例、適応障害疑いが2例であった。STAIの状態不安の平均値は54.6±7.9点、STAIの特性不安は60.3±8.6点であり、いずれも「非常に高い」不安レベルと判定された。またBDIの平均値は25.8±8.9点であり、「中等度抑うつ」レベルを示した。AQ-Jの平均値

は23.9±8.2点であり、高機能自閉症・アスペルガー症候群の87.8%が含まれる33点以上より低かったが、1例がカットオフ値を上回る36点を示した。

（2）こころのリスク外来

こころのリスク外来の受診者は8例（男性3例、女性5例、平均年齢19.5±4.3歳）であった。紹介経路は精神科医療機関4例、こころのリスク相談2例、当科の一般外来1例、会社の産業医1例であった。このうちARMSの診断基準を満たす者が5例、統合失調症と診断された者が1例、他の器質性精神病性障害1例、広汎性発達障害1例であった。ARMSと判定された5例のうち、1例は転院、2例が治療終了、2例が治療を継続している。

D. 考察

これまでのFESの追跡調査結果では、初診時に急性一過性精神病性障害や持続性妄想性障害と診断された症例の約6割が、12ヵ月後には統合失調症と診断が変更されており、時間的経過に伴う臨床像の変化が示唆された。また12ヵ月の時点で約2割に入院歴を認めた一方、幻覚・妄想などの陽性症状や心理社会的機能において有意な改善がみられ、全般的な転帰は比較的良好であった。

CASTサービス利用者の紹介経路をみると、「こころのリスク相談」においては心の健康センターが9割を占め、「こころのリスク外来」では精神科医療機関が5割であった。心の健康センターから「こころのリスク相談」への紹介事例には、スクールカウンセラーや精神保健福祉関係者など教育・福祉機関から紹介される者が多いので、病院以外にARMSの専門窓口を設置したことにより、CASTサービスへの紹介経路を広げることができたと考えられる。今後は保健所、学校、クリニックなど初期対応に携わる関連機関と連携し、よりアクセスしやすいサービスを提供していくことが求められる。

E. 結論

富山県のDUPは欧米や本邦における過去の報告と比較すると短い、少数ながら長期未治療例が存在していた。また治療開始から1年後に一部の症例に入院歴を認めた一方で、陽性症状や心理社会的機能の有意な改善がみられた。今後はFESにおける長期の経過観察を続けるとともに、ARMSの縦断的調査を行い、地域精神科医療の早期介入の推進に役立てたい。

精神科医療機関以外にARMSの専用相談窓口を設けてアクセスを容易にしたことにより、初期対応に関わる関連機関からの紹介経路を開拓した。今後はさらに広報・啓発活動に力を入れるとともに、ARMSに対する適切な介入手法や介入時期について検討することが課題である。

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) Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y., Okochi T., Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69: 472-478, 2011.
 - 2) Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neurosci. Res.*, 70: 442-8, 2011.
 - 3) Oriabe L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr. Res.*, 132: 183-189, 2011.
 - 4) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
 - 5) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011.
 - 6) Takayanagi Y., Takahashi T., Oriabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011.
 - 7) 鈴木道雄: 統合失調症早期病態の脳画像研究。「富山大学大学院生命融合科学教育部テキスト(平成23年度版)」富山大学大学院生命融合科学教育部編, 36-39, 富山大学, 2011.
 - 8) 高橋 努, 鈴木道雄: アットリスク精神状態の脳画像。「精神医学キーワード辞典」松下正明編, 564-566, 中山書店, 東京, 2011.
 - 9) 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 早期統合失調症と脳の形態変化. *精神科治療学*, 26: 1421-1426, 2011.
 - 10) 鈴木道雄: 統合失調症の早期介入と脳画像診断. *日本精神科病院協会雑誌*, 29 (別冊): 35-40, 2011.
 - 11) 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 高柳陽一郎: 統合失調症における脳の構造画像マーカー. *精神科*, 18: 506-512, 2011.
 - 12) 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. *日本生物学的精神医学会誌*, 22: 15-20, 2011.
 - 13) 高橋 努, 鈴木道雄: 特集「精神科領域における画像診断の展望」統合失調症圏のMRI研究. *最新精神医学*, 16: 269-273, 2011.
- ### 2. 学会発表
- 1) Aleksic B., Hashimoto R., Kushima I., Ikeda M., Ujike H., Suzuki M., Inada T., Takeda M., Kaibuchi K., Iwata N., and Ozaki N.: Analysis of the VAV3 as a new candidate gene for schizophrenia: Evidence from voxel-based morphometry and mutation analysis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29- 6, 2, Prague.
 - 2) Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T., Miyanishi T., Kawasaki Y., and Suzuki M.: Mismatch negativity in early psychosis. The 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29 -6, 2, Prague.
 - 3) Kawasaki Y., Nakamura K., Furuichi A., Takahashi T., and Suzuki M.: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. Joint Meeting of ISNIP/ISBET/ECNS, 2011, 9, 7-10, Heidelberg.
 - 4) Koide T., Aleksic B., Ikeda M., Ujike H., Suzuki M., Inada T., Hashimoto R., Takeda M., Iwata N., and Ozaki N.: Association study and cognitive function analysis of MAGI2 as a candidate gene for schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29- 6, 2, Prague.
 - 5) Koide T., Aleksic B., Yoshimi A., Kushima I., Nakamura Y., Ikeda M., Ohi K., Yasuda Y., Hashimoto R., Inada T., Ujike H., Suzuki M., Takeda M., Iwata N., and Ozaki N.: Association study and expression analysis between MAGI2 and schizophrenia. XIXth World Congress of Psychiatric Genetics, 2011, 9, 10-14, Washington DC.
 - 6) Sumiyoshi T., Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Tanaka K., and Suzuki M.: Neurocognitive deficits in schizophrenia and pharmacotherapy: Role for event-related potentials. In Symposium "Assessing the impact of antipsychotics on cognition in schizophrenia by electrophysiological methods." The 15th World Congress of Psychiatry, 2011, 9, 20, Buenos Aires. (Invited lecture)

- 7) Suzuki M., Takayanagi Y., Kawasaki Y., Takahashi T., and Nakamura K.: Structural MRI-based classification of individual patients with schizophrenia: possible contributions to clinical diagnosis. In Symposium: Neuroimaging: The Portrait of Schizophrenia. The 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research, 2011, 2, 12, Seoul. (invited lecture)
- 8) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29-6, 2, Prague.
- 9) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Seto H., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. The 3rd World Congress of Asian Psychiatry, 2011, 7, 31-8, 4, Melbourne.
- 10) Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N., Suzuki M., and Kurachi M.: T-817MA, a novel neurotrophic agent, prevents loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. 3rd European conference on schizophrenia research, 2011, 9, 29-10, 1, Berlin.
- 11) 伊藤慎也, 長谷川友紀, 松本那愛, 鈴木道雄, 下寺信次, 松岡洋夫, 小澤寛樹, 岸本年史, 水野雅文: 初回エピソードの統合失調症患者において1年後の認知機能に影響を及ぼす要因の検討. 第15回日本精神保健・予防学会, 2011, 12, 3-4, 東京.
- 12) 川崎康弘, 大濱弘光, 前田洋典, 三好俊太郎, 古市厚志, 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症患者を対象とした脳 MRI 画像の視覚的評価の試み. 第31回日本精神科診断学会, 2011, 11, 18-19, 松本.
- 13) 松岡理, 住吉太幹, 角田雅彦, 高崎一朗, 田淵圭章, 上原隆, 伊藤博子, 鈴木道雄, 倉知正佳: 髄鞘化関連遺伝子の思春期における発現変化と統合失調症. 第二回脳表現型の分子メカニズム研究, 2011, 11, 19, 東京.
- 14) 宮西知広, 樋口悠子, 瀬尾友徳, 鈴木道雄, 松岡理, 住吉太幹: 統合失調症における事象関連電位 P300 と治療反応性との関連. 第21回日本臨床精神神経薬理学会, 2011, 10, 27-29, 東京.
- 15) 中村主計, 高橋 努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症患者および at risk mental state (ARMS) の MRI による灰白質変化の検討. 第33回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- 16) 西山志満子, 高橋 努, 田仲耕大, 古市厚志, 松岡 理, 樋口悠子, 住吉佐和子, 上野舞里子, 松井三枝, 住吉太幹, 倉知正佳, 鈴木道雄: 統合失調症の各病期における自我障害の検討. 第15回日本精神保健・予防学会学術集会, 2011, 12, 3, 東京.
- 17) 瀬尾友徳, 管 心, 樋口悠子, 山崎修道, 植月美希, 江口 聡, 伊東 徹, 鈴木道雄, 兼田康宏, 笠井清登, 住吉太幹: 統合失調症認知評価尺度—日本語版 (SCoRS-J) による認知機能評価に対する臨床病期の影響 (第2報). 第6回日本統合失調症学会, 2011, 7, 19, 札幌.
- 18) 住吉太幹, 住吉チカ, 西山志満子, 佐藤 拓, 宮澤志保, 水上祐子, 鈴木道雄, 中込和幸, 曾良一郎, 兼田康宏, Subotnik K.L., Nuechterlein K.H.: MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー (日本語版) と機能レベルの評価: 社会的転帰と co-primary measures を中心に. シンポジウム「統合失調症の認知機能障害とそのリハビリテーション」. 第6回日本統合失調症学会, 2011, 7, 18, 札幌. (招待講演)
- 19) 鈴木道雄: MRI の統合失調症補助診断法としての可能性. シンポジウム: 精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第28回日本医学会総会, 2011, 4, 9, 東京. (招待講演)
- 20) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第33回日本生物学的精神医学会, 2011, 5, 21, 東京. (招待講演)
- 21) 鈴木道雄: ARMS への早期介入の問題点と展望. シンポジウム: At-Risk Mental State (ARMS) への早期介入: 乗り越えるべき課題. 第6回日本統合失調症学会, 2011, 7, 19, 札幌. (招待講演)
- 22) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第107回日本精神神経学会, 2011, 10, 26, 東京. (招待講演)
- 23) 高橋 努, Wood S., Yung A.R., Soulsby B., McGorry P.D., 鈴木道雄, 川崎康弘, Phillips L.J., Velakoulis D., and Pantelis C.: 精神病ハイリスク群における上側頭頭体積変化. 第33回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- 24) 高橋 努, 鈴木道雄, Zhou S.Y., 谷野亮一郎, 中村主計, 川崎康弘, 古市厚志, 木戸幹雄, 瀬戸光, 倉知正佳: A follow-up MRI study of the

temporal lobe structures in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. 第6回統合失調症学会, 2011, 7, 18-19, 札幌.

- 25) 高橋 努, 鈴木道雄: 精神疾患の脳形態. シンポジウム「精神疾患とイメージング解析」. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会, 2011, 10, 27-29, 東京. (招待講演)
- 26) 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. シンポジウム「早期発見・早期支援に生物学的研究が果たす役割」. 第15回日本精神保健予防学会, 2011, 12, 3-4, 東京. (招待講演)
- 27) 田仲耕大, 結城博実, 住吉佐和子, 西山志満子, 上野舞里子, 樋口悠子, 鈴木道雄: 富山県における精神病未治療期間 (DUP) の前方視調査. 第15回精神保健・予防学会学術集会. 2012, 12, 3-4, 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

松岡 理 (富山大学大学院医学薬学研究部)

西山 志満子 (富山大学大学院医学薬学研究部)

上野 舞里子 (富山大学大学院医学薬学研究部)

田仲耕大 (富山大学大学院医学薬学研究部)

厚生労働省科学費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書
精神疾患患者に対する早期介入とその普及啓発に関する研究

分担研究者

下寺信次 高知大学医学部 教育研究部医療学系医学部門 准教授

研究協力者

井上新平 高知大学医学部 神経精神科学教室 教授
藤田博一 高知大学医学部 神経精神科学教室 講師
諸隈一平 高知大学医学部 神経精神科学教室 助教

研究要旨：精神病発症を予防すること、また精神病発症に対して早期に治療介入を行うことは、精神障害者の社会的予後を改善するためには非常に重要であることは、海外の研究から示唆されている。しかし、日本の現状は、精神障害者に対するスティグマのために、早期治療が遅れている現状がある。しかし、発症から治療介入を行うまでどのくらいの時間を要しているのか、さらに、早期精神病の概念が施設毎に異なっており、診断面でも一定したコンセンサスが得られていない。この研究を通して、実態把握と早期背新病の診断の確立を目指している。

A. 研究目的

我が国の精神医療は入院中心の医療を展開しており、患者の地域での生活の支援を行うことが強く求められている。また、精神疾患に罹患する患者の実数も増えており、様々な支援を行うにあたり実態を正確に知ることが課題となっている。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。しかし、精神病発症から実際の治療開始までどのくらいの時間を要しているのか、前向き研究は日本ではなされてこなかった。そのため、我々は後方視研究から着手し、高知県では、精神疾患の未治療期間は、8.0ヶ月（中央値）、37.6±68.9ヶ月（平均値）という結果を得た。そこで、さらなるエビデンスの構築を目指すには、前向き研究への発展が必要であると考え実践を行ってきた。また、一方で、精神病の発症という概念は一定のコンセンサスはまだ構築されていない。特に統合失調症の発症初期は、患者の精神症状が微弱であったり、一定期間持続しなかったりするために、医療機関や実際に診察する医師によって差があるのが現状である。未治療期間を短縮するためには、どの時点から適切な治療介入を行うべきかといった根本的な問題に取り組む事も重要である。

そこで、我々は、他の分担研究者とともに、実際の症例を持ち寄って、診断を検討する機会も持つことになった。これらによって、日本の主な施設で一

定の統一された診断を行って研究を進めることが期待できる。

B. 研究方法

1) 対象地域・施設および対象集団

高知大学病院（高知県南国市）を中心に、高知州市あるいは周辺地域の関連病院精神科、関連診療所精神科の受診者を対象集団とした。

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細が望まれる。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が変わった場合でも、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。

2) 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。その後プロトコールを再検討した上で、さらに追跡継続を検討する。

3) 精神病未治療期間 (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かな精神病的閾値を越えた時点（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・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。

4) 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。

5) 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。

6) 早期精神病的診断の確立

各施設より早期発症と思われる症例を持ち寄り、共同研究者達が一堂に会して、一例ずつ検討を行った。

7) 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。

②A 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 / 6 M 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。

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。

8) 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。実施に先立ち、高知大学医学部における倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

症例 21 例 (男 ; 10 人, 女 11 人)

DUP 35.2±79.0 ヶ月 (平均値)

DUP 10.0 ヶ月 (中央値)

であった。

症例検討に関しては、高知大学からは 3 例の症例を提示して検討を行った。以下に 1 例例示する。

【受診日時】 X/10/26

【事例化した日時 (本人情報)】 X//02

【事例化した日時 (家族情報)】 X/02

【最初に接触した相談機関】 地域総合病院身体科

【その日時】 X-1/11

【受診経路】 X-1 年の春に中学校 2 年生になってから、「勉強が突然難しくなった」と感じ、10 月頃より週に数日、腹痛などの身体的不定愁訴から学校を休むようになったため、両親の付き添いで 11 月に近医小児科を受診。

【受診に至るまでの相談回数】 4 回以上

【同居者の有無】 あり

【保険種別】 不明

【母子手帳確認の有無】 未確認

【出生時低体重の有無】 なし

【周産期合併症の有無】 なし

【運動発達の遅れの有無】 なし

【言語発達の遅れの有無】 なし

【最終学歴】 高校在学中

【学業成績】 平均範囲内

【友人の数】 少数

【いじめの有無】 不明

【学校内での異常行動の有無】 不明

【既往歴】 なし

【物質使用歴】 なし

【精神疾患家族歴】 なし

【主訴】 人が沢山いると落ち着かない。光がまぶしい。音に敏感。

【受診動機】 X 年 1 月末に自宅近くで若い男性からスカートをめくられる事件があり、その後から背後に人がいるのを気持ち悪く感じるようになった。2 月に入ると「人が沢山いると落ち着かない」

との訴えが聞かれ始めた。不登校が続き、本人の希望で母親の勤務先である養護学校に転校したが、やはり登校できず、同年代の子供に会うのを嫌い外出もしなくなった為、当院を紹介受診となった。尚、X+1 年 4 月に養護学校高等部に進学するも、「40 kg を超えたらデブ」といい、食事量を極端に抑え始め、12 月には 31 kg 台まで体重が減少し、入院治療が行われた。

【現在の GAF】 38

【過去 1 年間における GAF の最高レベル】 38

【SOPS による評価】

周囲から、なんとなく悪意のある視線を感じるという漠然とした被害関係念慮があった。そのため外出が出来なくなっていた。妄想的確信には至っていなかった。

P1 不自然な内容の思考=5

明らかに猜疑的で警戒しており、面接によって得られる情報はかなり限定されていた。その警戒感により、日常生活におけるセルフケアレベルでの行動も明らかに大きな障害を受けていた。特に男性との関わりを極度に嫌い、根底には妄想的解釈がうかがわれた。

P2 猜疑心/被害念慮= 6

誇大性は認められなかった。

P3 誇大性= 0

「光がまぶしい」と言い、部屋の電気を全て消し、薄暗い中で生活していた。日常生活上の機能低下は明らかで、精神病的であった。また、間歇的な聴覚過敏の訴えも聞かれた。幻聴は認められなかった。

P4 知覚の異常= 6

連合弛緩は認められず、会話の焦点がそれることはなかった。しかし、思考は明らかに鈍かった。返答内容は漠然としたものが多く、目的とする答えを得るためには面接者から直接的な質問が必要であった。

P5 まとまりのないコミュニケーション= 2

【リスク診断】 短期間欠性精神病症状群

【併存診断】 神経性無食欲症、社交不安障害

D. 考察

高知県での DUP 中央値は 10.0 ヶ月であった。このことから、他の地域に比較すると長い傾向が見

受けられる。都心部に比べると、医療機関へのアクセスは十分に発達しているとはいえない。また、地域とのつながりが強いために、かえって受診をしにくい環境にあることも想像された。また、精神疾患そのものへの知識が普及していない事も影響していると考えられた。

診断の精度としては、早期精神病への先進的な取り組みを行っている施設との情報交換を行い、高知県でも知識普及を行っていきける素地ができた。

E. 結論

高知県でのDUPは決して短いとはいえ、早期介入を効果的に行うための診断法、介入方法などの確立が急がれる。高知県の精神保健福祉へ十分に貢献できると考えられる。

F. 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

G. 研究発表

著書

<著書>

- 1) 下寺信次：心理教育と家族援助，うつ病治療ハンドブック，226-233. 金剛出版，2011
- 2) 下寺信次：第3章 C. 心理教育，専門医を目指す人の精神医学，267 - 269，医学書院，2011
- 3) 下寺信次：患者や家族へのわかりやすい心理教育，精神科研修ノート，234 - 235，診断と治療社，2011
- 4) 下寺信次：第15章 237 心理教育，精神医学キーワード事典，660 - 661，中山書店，2011
- 5) 下寺信次：45. うつ状態，症状からアプローチするプライマリケア，S215 - S218，日本医師会，2011

<原著>

- 1) Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, Nishida A, Kamimura N, Sawada K, Fujita H, Furukawa TA, Inoue S : Family psychoeducation for major depression: randomized controlled trial . Br J Psychiatry, 198:385-390, 2011

- 2) Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y : Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. Schizophrenia Research, 126:245-251,2011
- 3) Kawano M, Sawada K, Tsuru E, Nishihara M, Kato K, Honer WG, Shimodera S: Dopamine receptor D3R and D4R mRNA levels in peripheral lymphocytes in patients with schizophrenia correlate with severity of illness. Open Journal of Psychiatry, 1:33-39, 2011
- 4) Qin L, Shimodera S, Fujita H, Morokuma I, Nishida A, Kamimura N, Mizuno M, Furukawa TA, Inoue S : Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. Early Intervention in Psychiatry, in press
- 5) Shimodera S, Kawamura A, Furukawa TA : Physical pain associated with depression: results of a survey in Japanese patients and physicians. Comprehensive Psychiatry, in press
- 6) Shimodera S, Shimazu K, Nishida A, Kamimura N, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA : Author's reply to Partha Sarathi Biswas. Br J Psychiatry, 199:165-166, 2011
- 7) Shimodera S, Furukawa TA, Mino Y, Shimazu K, Nishida A and Inoue S: Cost-effectiveness of family psychoeducation to prevent relapse in major depression: Results from a randomized controlled trial. BMC Psychiatry (in press)
- 8) Ikeda M, Aleksic B, Yamada K, Matsuo K, Numata S, Watanabe Y, Ohnuma, Kaneko T, Fukuo Y, Okochi T, Shimodera S(11th of20): Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population Molecular Psychiatry(in press)
- 9) Oshima N, Nishida A, Shimodera S, Ando S, Yamasaki S, Okazaki Y, Sasaki T: The suicidal feeling, self injury and mobile phone use after lights out in adolescents

<総説>

- 1) 下寺信次：統合失調症の家族心理教育～現場でいかに実践するか～，統合失調症に対する心理社会的治療および研究，第10回日本認知療法学会シンポジウム，認知療法研究，4(2)：117 - 118. 2011
- 2) 下寺信次：思春期の精神障害の疫学と精神疾患の早期介入，現代の思春期例をどう診るかII，精神科治療学，26(26)：677 - 680, 2011
- 3) 下寺信次，藤田博一，河村葵：うつ病の心理教育ポイントとコツ，Medical Practice，28(10)：1827 - 1830, 2011

<講演>

- 1) 下寺信次：日本における心理教育～わかりやすい理論と臨床場面での実践方法～. 第30回日本社会精神医学会. 奈良県文化会館. 奈良. 3月4日. 2011
- 2) 下寺信次：双極性障害の診断と治療. GSK 社内勉強会. 高知商工会館. 高知. 4月8日. 2011
- 3) 下寺信次：新規抗うつ剤の最適使用について. 第2回高知臨床精神薬理懇話会. 高知パレスホテル. 高知. 4月15日. 2011
- 4) 下寺信次：1万人のアンケートから見た中高生のメンタルヘルス～不安と抑うつを中心として～. パキシル錠 SAD 適応拡大記念講演会. リーガホテルゼスト. 香川. 6月19日. 2011
- 5) 下寺信次：精神病の早期診断・治療の現状と可能性. 精神医学セミナー. 金沢ニューグランドホテル. 石川. 9月. 2011
- 6) 下寺信次：うつ病について. 第65回くろしお健康塾. 須崎くろしお病院. 高知. 10月15日. 2011

<シンポジウム>

- 1) 下寺信次：難渋するメンタルヘルス事例への対応. 第55回中四国合同産業衛生学会. 高知. 12月. 2011

研究要旨

本邦において ARMS 概念を普及させ、ARMS 診療が可能な医療機関を増やしていく上での指標とするため、ARMS 専門外来を有する東北大学 SAFE クリニックの ARMS 診療の基本データを示した。SAFE クリニックにおいて ARMS と判定された症例の多くが閾値下精神病群の基準を満たしていたことから、閾値下の精神病症状の評価を適切に行うことが、ARMS 評価を適切に行うために重要であり、評価の信頼性の向上が必要と考えられた。この目的の達成のため、今回、ARMS 評価の信頼性向上を目的としたワークショップを開催した。このワークショップでは、ビデオによる模擬症例の評価のセッションが取り入れられた。参加者のリスク診断の正答率は 78%（級内相関係数は 0.37）であった。今後さらに ARMS の臨床に携わる者が、ワークショップや評価のスーパーバイズを受け、評価スキルを向上させることが可能になるシステム作りが必要となると考えられる。

A. 研究目的

1) ARMS の専門外来の実態についての調査

ここ 20 年ほどで、統合失調症に代表される精神病に対する早期介入の試みが世界的に盛んとなっている。さらに近年は、精神病の発症前から介入を行うことで発症そのものを予防するという戦略の実現のため、精神病発症リスクの高まった状態を前方視的に捉えるための ARMS (at-risk mental state) の概念が普及してきた。

東北大学では、「こころのリスク外来（現 SAFE クリニック）を 2005 年に開設し、現在まで ARMS に対する専門診療を行ってきた。本研究においては、本邦における ARMS 診断の実際と ARMS 症例の特徴を明らかにするため、SAFE クリニックにおける ARMS 診療の基本データを示し、本邦において ARMS 概念を普及させていくために必要とされるデータの調査や、取り組みについて検討していく。

2) ARMS の評価方法の研修・教育についての研

究

国際的には、ARMS を定義するための基準として CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) や SIPS (Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes) / SOPS (Scale Of Psychosis-risk Symptoms) といった基準が使われており、本邦においてもこれらの基準の日本語版が作成されている。いずれの評価においても、弱い精神病症状 (attenuated psychotic symptoms: APSs) が重要であるが、閾値下の精神病症状の評価について、施設内・施設間の評価者一致度を高めることが多施設研究では重要になってくる。

また、DSM-5 では、ARMS と同様の概念を診断基準に含めるか否かが議論されているが、ARMS の概念が、一般的な臨床場面に広がりつつある現状において、診断に必要な評価方法についての教育方法を発展させていく必要がある。

このため、ARMS についての評価について多施設間での評価者の一致度を高めるためのトレーニングワークショップの企画・運営の一部

を担当し、アンケート結果などの集計を行い、評価方法の研修・教育について考察を行う。

B. 研究方法

1) ARMS の専門外来の実態についての調査

東北大学病院精神科 SAFE クリニックでは、14～35 歳の ARMS 疑いのある者に対し、CAARMS によって ARMS に該当するか否かの判定を実施している。主なリクルート元は精神科医療機関からの紹介、自らもしくは家族が希望して受診、スクールカウンセラーの紹介などであり、ほとんどの場合において事前にスタッフが電話による簡単なスクリーニングを行い、対象となる可能性がある者と判断された者に対して面接を行っている。このような条件のもと、平成 16 年 10 月から平成 22 年 10 月までに東北大学 SAFE クリニックで ARMS と判定された 95 名につき、人口統計学的特徴や診断の内訳などの基本的データについて後方視的に調査を行った。

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」を遵守し行われた。

2) ARMS の評価方法の研修・教育について研究

平成 24 年 2 月 25 日に ARMS の評価方法の研修ワークショップを開催した。出席者は研究班の施設から医師・心理士を中心に 31 名であった。このワークショップは、ARMS 評価に関する講義、ARMS 評価の問題点について討論するグループワークと全体討論、事前に作成したビデオによる模擬症例の評価といったセッションで構成された。ビデオによる模擬症例は SIPS / SOPS を用いて面接・評価を行った 2 症例と CAARMS によって面接・評価を行った 2 症例の計 4 症例からなり、このうち 2 症例 (SIPS / SOPS1 症例、CAARMS1 症例においては、ワークショップの最初と最後に同一のビデオ症例

を用いて評価を実施し、ワークショップの前後で参加者の評価スキルに変化が認められたかどうかを検討した。) また、ワークショップ終了後にはアンケートを実施し、ARMS 評価の信頼性を向上させるための取り組みとしてどのようなものが有用と考えられるかについての検討を行った。

C. 研究結果

① 東北大学 SAFE クリニックにおける調査

東北大学 SAFE クリニックで ARMS と判定された 95 名の内訳は、男性 38 名 (40%)、女性 57 名 (60%) で、年齢は平均 19.8 歳 (標準偏差 4.1 歳) であった。全体の 70 名 (74%) が学生であり、内訳は中学生 5 名 (5%)、高校生 38 名 (40%)、大学生・大学院生 20 名 (21%)、専門学校生・予備校生 7 名 (7%) であった。学生以外では就労中が 9 名 (9%)、主婦 3 名 (3%)、無職 13 名 (14%) であった。

ARMS と判定された 95 名のうち、CAARMS の閾値下精神病群の基準のみを満たしたのが 76 名 (80%)、短期間欠性精神病症状群の基準のみを満たしたのが 1 名 (1%)、脆弱群の基準のみを満たしたのが 3 名 (3%)、閾値下精神病群と短期間欠性精神病症状群の基準を満たしたのが 2 名 (2%)、閾値下精神病群と脆弱群の基準を満たしたのが 13 名 (14%) であった。

初診時の DSM-IV の診断基準による一軸診断は、不安障害圏が 56 名 (59%) (内訳は社交不安障害 26 名 (27%)、強迫性障害 8 名 (8%)、パニック障害 5 名 (5%)、特定不能の不安障害 12 名 (13%) 他)、気分障害圏 26 名 (27%) (うつ病性障害 22 名 (23%) 他)、身体表現性障害 7 名 (7%)、解離性障害 5 名 (5%)、摂食障害 4 名 (4%)、適応障害 7 名 (7%)、特定不能の広汎性発達障害 2 名 (2%)、パーソナリティ障害 11 名 (12%) であった (複数診断の場合あり)。一方、CAARMS の閾値下精神病群の基準を満たすものの、DSM-IV の 1 軸診断が付与されな

かったのは3名(3%)であった。

ARMSと判定された95名のうち86名(91%)がSAFEクリニックによる診療を開始された。この86名のうち、11名(12%)において精神病への移行が確認されており、診療開始から精神病移行までの平均期間は約6ヶ月(中央値5ヶ月、範囲0~19ヶ月)であった。

2) ARMSの評価方法の研修・教育について研究参加者の内訳は、31名中医師が22名(71%)、心理士が8名(26%)、その他の職種が1名(3%)であった。臨床経験年数は、なしが1名(3%)、0~5年が10名(34%)、5~10年が7名(23%)、10~15年が8名(27%)、15年以上が4名(13%)であった。ARMSが疑われる症例の診療や面接の経験はなしが6名(20%)、1~5例が13名(43%)、6~9例が3名(10%)、10例以上が8名(27%)であった。SIPS / SOPSもしくはCAARMSを用いてARMSの判定を行った経験は、なしが10名(33%)、1~5例が14名(47%)、6~9例が1名(3%)、10例以上が5名(17%)であった。

ビデオによるARMS模擬症例の評価の結果に関しては、評価する陽性症状の項目により、高い正答率を示した項目(SOPSの誇大性やCAARMSの解体した会話など)と、正答率が比較的低く、参加者の解答がばらついた項目(SOPSの不自然な内容の思考、猜疑心、知覚の異常、CAARMSの普通でない思考内容、奇異でない観念、知覚的な異常)に分かれた。正答率に関しては医師の方が高い項目と心理士の方が高い項目とが混在しており、医師が56%、心理士が63%で全体の正答率は58%であった。陽性症状の項目ごとの評価に関する全体の級内相関係数は0.90($p < 0.001$ 、95%信頼区間0.84~0.96)であった。また、臨床経験年数別の正答率は、0~5年が58%、5~10年が62%、10~15年が58%、15年以上が53%であり、臨床経験年数による評価スキルの差は明らかでなか

った。ARMSが疑われる症例の経験数別の正答率は、経験なしが63%、1~5例が55%、6~9例が54%、10例以上が63%であった。SIPS / SOPSもしくはCAARMSを用いてのARMSの判定経験別の正答率は、なしが63%、1~5例が55%、6~9例が52%、10例以上が59%であった。

一方、リスク診断(精神病レベル、閾値下精神病のレベル、閾値下精神病的基準に満たないレベル)についての正答率は医師が77%、心理士が79%で全体の正答率は78%であった。リスク診断に関する全体の級内相関係数は0.37($p < 0.001$ 、95%信頼区間0.11~0.96)であった。臨床経験年数別のリスク診断の正答率は、0~5年が80%、5~10年が78%、10~15年が74%、15年以上が75%であった。ARMSが疑われる症例の経験数別のリスク診断の正答率は、経験なしが87%、1~5例が69%、6~9例が75%、10例以上が88%であった。SIPS / SOPSもしくはCAARMSを用いてのARMSの判定経験別のリスク診断の正答率は、なしが81%、1~5例が73%、6~9例が67%、10例以上が88%であった。

さらに、ワークショップの前後で同じ症例を評価した際の正答率は、ワークショップ前が53%でワークショップ後が55%であった。ワークショップの後で正答率の上昇を認めた層は、心理士(56%→69%)、臨床経験年数0~5年(47%→63%)、ARMSが疑われる症例の診療や面接の経験1~5例(51%→56%)、同6~9例(39%→64%)、SIPS / SOPSもしくはCAARMSを用いてARMSの判定を行った経験なし(57%→59%)、同1~5例(50%→57%)であった。リスク診断の正答率の前後変化に関しては、心理士の層のみが正答率の上昇を認めた(94%→100%)。(なお、今回の解析では、臨床経験がない参加者のデータは除外し、CAARMSにおいては頻度の評価の成績を含めず、強度の評価の成績のみを対象とした。)

グループワークと全体討論では、評価尺度に関する問題点、評価のアンカーポイントに関する問題点、併存診断に関する問題点が挙げられ、討議が行われた。評価尺度に関する問題点としては、評価尺度（日本語訳）の用語のなじみにくさといった問題点や、面接の構造をどの程度まで保ち、どの程度特異的な質問をしていくかといった点、面接や評価項目からは拾い上げることが困難な症候をどのように評価していくかといった点が議題となった。評価のアンカーポイントに関する問題点としては、陽性症状の強度の判定を正しく行う方法論や見分けるポイントなどといった点が議題となった。併存診断の問題点としては、広汎性発達障害を併存するケースの取り扱い、強迫や社交不安、解離などの併存するケースにおける評価や鑑別、パーソナリティ障害を併存するケースの取り扱いなどといった点が議題となった。

ワークショップに対するアンケートの結果からは、それぞれのプログラムに対し総じて満足が得られたという意見が多かった。今回のワークショップは、1日で開催し、総プログラム時間は約5時間であったが、プログラム時間がやや短いという意見も32%認められた。また、グループワークにおける討論時間は、グループ内討論が30分、全体討論が25分であったが、グループ内討論が短いという意見が76%、全体討論が短いという意見が52%認められた。講義に関しては、一部でやや量が多く、やや難易度が高いという意見が認められた。

D. 考察

1) ARMS の専門外来の実態についての調査

ARMS 症例の多くを学生が占めていた。彼らは学校での対人関係や、勉強、クラブ活動などにおける日常生活上の悩みを抱えることが多く、受験、進学、親元からの自立といったライフイベントとの遭遇が多い時期にいることもあり、これらの症例への支援においては、APSSs への

アプローチだけでなく、患者がこれらの現実的な問題に向き合っていくために、心理社会的な支援の必要性が高い。

ARMS の判定に関しては、ARMS と判定された症例の多くが閾値下精神病群の基準を満たしており、APSSs の評価を適切に行うことが重要であると考えられる。

ARMS 症例の1軸診断においては、不安障害や気分障害と診断された症例が多く、陽性症状の問題のみならず、これらの併存する病態へのアプローチの必要性が再認識された。東北大SAFE クリニックでは、これらに対し、認知行動療法による心理的アプローチを重視した診療を行っている。

精神病移行率に関しては、最近の海外の報告では12ヶ月の追跡で10-30%の範囲で報告されることが多い。今回のデータは症例ごとに追跡期間が異なるため、直接海外のデータと比較することはできないが、心理社会的なアプローチや薬物療法による介入を行っている群としては予想される範囲にあると考えられる。

今回の専門外来における患者データは、本邦においてARMSの専門診療を行っていく上で一つの目安になると思われる。今後、ARMS 外来の開設や発展を目指していく精神科医療機関においては、それぞれの地域や施設の特徴に合わせて、患者からのニーズに合うような支援体制の整備を進めていくことが必要と考えられる。

2) ARMS の評価方法の研修・教育について研究

ARMS の評価向上のトレーニングのために、多施設の専門家向けに実施した研究は今回が本邦でははじめての試みと考えられる。講義、グループワーク、ビデオ教材の作成、ビデオ教材による評価演習など研修方法について工夫が施された点については評価できる点と考えられた。

今回のビデオによる模擬症例の評価の結果からは、職種（医師か心理士か）や、臨床経験年

数、ARMS が疑われる症例の経験数、SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いての ARMS の判定経験数などの層別の正答率に顕著な差は認めなかった。心理士が医師の評価と同等の正答率を獲得できたということからは、ARMS のリスク評価を今後、トレーニングを積んだ心理士が担当できる可能性を模索できるかもしれない。ARMS 評価には時間がかかるため、これを心理士が担当することができれば、医師の負担を減らすことが期待できる。

一方で、臨床経験年数の長さによって、評価の精度が上昇しているとはいえ、ARMS 評価においては、単純な精神科臨床経験のみでなく、特別なトレーニングが必要であることを物語っている。また、ワークショップの前後での正答率の上昇も限定的であり、評価の精度を上げるためには、さらに多数例によるトレーニングや実際の評価の経験が必要と考えられる。

ただし、正答率が、ARMS が疑われる症例の経験数や SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いての ARMS の判定経験数にもそれほど依存しなかったことや、級内相関係数は 0.90 と高かったことから、ビデオ症例やその解答設定が適切でなかった可能性も残される。また、十分にトレーニングを積んだ評価者が実際の症例を評価したとしても、症状の強度の評価にある程度のばらつきが出現することから考えると、強度評価の正答率を高めることには一定の限界があると思われる。一方、リスク診断の正答率は全体で 78% (級内相関係数は 0.37) であった。特に SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いての ARMS の判定経験が 10 例以上ある場合、リスク診断の正答率は 88% と高かった。今後は、施設内・施設間の評価者一致度が高まるように、教材の質の向上と評価トレーニングの機会を設けるとともに、実際の症例の評価の経験を蓄積していくことが必要と考えられる。

今回のワークショップは、グループワークの討論時間が短く、講義の量が多いといった意見

が出るなど、プログラムの構成においていくつかの問題点も浮き彫りになった。また、評価に用いたビデオについても、評価点のばらつきが評価スキルの問題なのか、教材自体の問題なのかを分析し、内容を見直すなど、よりよいものにする必要があると思われる。

E. 結論

ARMS の臨床は、現在までのところ限られた施設においてのみ実施されているのが現状である。ARMS への介入については、様々な議論があり、診療についてのエビデンスも確立しているとはいえない。しかし、臨床現場では、ARMS の基準を満たす患者が治療を求めて受診していることも事実であり、こうした患者に対して適切な医療を提供していくニーズは高い。東北大学の ARMS 専門外来の ARMS 診療の基本データは、わが国での ARMS 診療を行っていく上での一つの目安になると思われるが、今後は、さらに各施設の実情に合わせた診療体制の普及を図る必要がある。

わが国において ARMS の研究と臨床実践を普及させるためには、評価と診断の精度を高めしていくことが重要である。そこで、本研究では、ARMS 評価の信頼性向上を目的としたワークショップを開催した。このワークショップでは、ビデオによる模擬症例の評価のセッションが取り入れられた。参加者のリスク診断の正答率は 78% であったが、今後さらに ARMS 評価の一致度を高めるために、評価トレーニングの機会や実際の症例の評価の経験が必要と考えられる。特に、今後 ARMS 評価の信頼性を向上させるために、ARMS の臨床に携わる者が、ワークショップや評価のスーパーバイズを受け、評価スキルを向上させることが可能になるシステム作りが必要と考えられる。