

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

松岡洋夫：若者のメンタルヘルスケアに向けて：精神病の早期介入研究から見えてきたこと。精神経誌、114(3):303-309, 2012

### 2. 学会発表

1) 大室則幸、伊藤文晃、桂雅宏、濱家由美子、内田知宏、高橋綾、松本和紀、松岡洋夫：ARMS (at-risk mental state) の認知機能障害と臨床症状および全般的機能との関連について、第6回日本統合失調症学会、札幌 (2011.7)

2) 桂雅宏、大室則幸、内田知宏、濱家由美子、宮腰哲生、伊藤文晃、松本和紀、松岡洋夫：ARMS 専門外来における患者特性 SAFEクリニックにおけるインテイク時臨床データより、第6回日本統合失調症学会、札幌 (2011.7)

3) 濱家由美子、内田知宏、光永憲香、大室則幸、桂雅宏、高橋綾、松本和紀、松岡洋夫：初回精神病に対する個別心理プログラムの位置づけ—臨床指標の推移を通して—、第6回日本統合失調症学会、札幌 (2011.7)

4) 大室則幸、桂雅宏、伊藤文晃、内田知宏、濱家由美子、砂川恵美、松本和紀、松岡洋夫：初回エピソード精神病患者と精神病発症リスク状態 (ARMS) における心の理論課題成績と機能との関連、第11回精神疾患と認知機能研究会、東京 (2011.11)

5) 桂雅宏：(シンポジウム「ARMSの若者への支援：実践力向上と普及を目指して」における発表) ARMSの若者に対する実践的な支援をいかにして行うか？、第15回日本精神保健・予防学会学術集会、東京 (2011.12)

6) 辻野尚久、大室則幸：(シンポジウム「ARMSの若者への支援：実践力向上と普及を目指して」における発表) ARMSの診断と評価の信頼性を高めるために、第15回日本精神保健・予防学会学術集会、東京 (2011.12)

7) 本庄谷奈央、桂雅宏、大室則幸、濱家由美子、内田知宏、砂川恵美、松本和紀、松岡洋夫：早期精神病診療における就学支援の必要性 専門外来での通学状況調査より、第15回日本精神保健・予防学会学術集会、東京 (2011.12)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当事項無し

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

(H23-精神 - 一般 - 009)  
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 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 本研究は長崎大学病院を受診するARMS症例の発症から受診にいたる詳細な聞き取り調査を行い、かつ初診時には、詳細な診察、心理検査、画像検査等を行い、精神病未治療期間をはじめとする関連データを集積し、初発精神病患者の精神科受診にいたる経路と初診時状況を明らかにする。かつ初発精神病患者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

統合失調症はしばしば発達の早期段階で出現し、その後の人生に深いダメージを与える深刻な精神疾患の一つである。出現率は人口のほぼ 1%にあたり、性差はなく好発年齢は 15 歳から 35 歳と言われている。統合失調症の未治療期間（DUP）の短縮が良好な長期的転帰と関連することが明らかとなっており、精神疾患の早期発見と早期治療、いわゆる早期介入への関心が世界的に急速に高まっている。精神病発症危険状態（At-risk mental state：ARMS）は未だ精神病状態には至らないものの、いわゆる‘前駆期’に相当する時期にある症例を前方視的に検討する際に用いる概念である。顕在発症寸前の状態であり、欧米ではその顕在化率の議論がなされているが、決定要因など精神障害の予防を推進するうえでの必要な知見は乏しい。

本研究の目的は、発症前の症例（ARMS 症例）を抽出し、それらの長期経過を仔細に観察することで、適切な早期介入法や介入時期に関する議論を含めた長期的な精神疾患予防のストラテジーの基礎資料となるエビデンスを得ることである。

#### 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  
長崎大学病院（長崎県長崎市）の初診患者を対象とする。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、長崎大学病院臨床研究倫理委員会に

において承認を得ている。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、初診時評価票を用いて調査を行う。すなわち、SIPS/SOPSに基づく陽性症状 (P1 から P5 項目) の得点とサイコーシス・リスクシンドロームの状態にあるか否かを評価する。さらに、精神症状 (CAARMS、GAF、CGI)、生活機能 (ICF)、QOL (WHO-QOL26)、抑うつ症状 (HAM-D) を評価する。また、心理社会的項目 (経済的環境、就学状況など)、身長、体重、薬物使用歴の有無を評価する。加えて、半年に 1 回の採血 (血中 BDNF、グレリン、レプチン、アディポネクチン) を行う。これらは精神疾患の生物学的指標として抑うつ症状や不安との関連が示唆されているが、統合失調症の発症との関連は未だ不明である。これらの関連を明らかにすることも本研究の目的の一つである。アウトカムの評価は、登録後 1 年間の追跡調査によって統合失調症を含む何らかの精神疾患を発症したか否かにて行う。

### C. 研究結果

#### 現状

(平成 23 年 4 月 1 日～平成 24 年 3 月 31 日)

1) 現在の登録数 : 4 例 (男性 2 例、女性 2 例) である。

### D. 考察

今年度はまだ調査開始されたばかりで考察できる部分は少ないが、今回の症例のうち 2 例は、家族が通常の外来予約をして受診し、1 例は保健所の精神保健相談、もう 1 例は、保健所の巡回健康相談をき

っかけに受診につながった症例である。今後も ARMS 例の受診察経路や臨床症状の違いに着目しながら、症例を増やしていきたい。

### E. 結論

2012 年 2 月の仙台での ARMS 症例検討ワークショップに当院からも 2 名の医師が参加し、対象症例の評価についての知識を得るとともに、各大学での症例評価の均一化についての議論に参加した。次年度はより多くの症例の研究導入が計れるよう当科外来でプロトコールについて周知を計り、初診時から、主治医、患者、ご家族との関係構築に努め、研究参加症例を増やしていく方針である。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1 【脳の機能と統合失調症-新たな診断と治療への展望-I】 コピー数変異と統合失調症 : 小野慎治, 黒滝直弘, 木下裕久, 小澤寛樹, 今村明 : 精神科治療学 26 巻 11 号 Page1387-1393 (2011. 11)

2. 初発統合失調症患者に対するクエチアピン単剤の有用性 至適用量を考慮して : 木下裕久, 野畑宏之, 野中俊輔, 赤澤彩織, 久保達哉, 磨井章智, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 中根秀之 : 新薬と臨床 60 巻 12 号 2476-2482 (2011. 12)

3. 【症状性を含む器質性精神障害の症例】関節リウマチに対し投与した抗 IL-6 受容体抗体が精神病症状の出現に関与したと考えられた 1 症例：田山達之，渡邊尚子，木下裕久，金替伸治，黒滝直弘，小澤寛樹：臨床精神医学 40 卷 10 号 Page1387-1390(2011. 10)

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

〔研究協力者〕

木下裕久・一ノ瀬仁志・野中俊輔・

金替伸治・今村明・中根秀之

(長崎大学医学部)

厚生労働省科学研究費補助金（平成 23 年度障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

ARMS 症例における近赤外線スペクトロスコープと事象関連電位の検討

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では 2011 年 10 月から 12-24 歳の外来予診時に PRIME Screen-Revised(PS-R) を導入し発症危機状態（at risk mental state : ARMS）を評価している。2011 年 10 月—2012 年 3 月の 6 ヶ月間に該当年齢の初診患者において回収された PS-R 98 名のうち 35 名(35.7%)が陽性だった。解析可能な 32 名の内訳は、ARMS 5 名（13.1%）、発症している統合失調症 6 名（覚醒剤精神病 1 名を含む）、適応障害 4 名、うつ病性障害 2 名、転換性（解離性）障害 3 名、強迫性障害 2 名、広汎性発達障害 2 名、精神遅滞 2 名、身体表現性障害 2 名、その他 4 名であった。

#### 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その要請が高い。しかし、統合失調症の発症機序は未だ解明されておらず、有効な公衆衛生的な対策を打ち出すことは困難であるが、これまでの研究により、発症に至るまでの症状発現過程が明らかにされている。多くの例で本格的な精神病症状が出現する 6 か月から 3 年前に、まず非特異的な症状や陰性症状が先に出現し、微弱な陽性症状がそれに引き続いて表れることが知られている。そこで、微細な陽性症状が出現した時点で患者を ARMS 症例として登録し、経時的に症状評価と臨床検査を実施していくこととする。本年度は、診療体制を構築するため、PS-R を導入し、実態の把握を行うこととした。次年度以降、これをもとに ARMS 外来の体制を再調整し、ARMS 症例の登録と定期的な症状評価、臨床検査を行うこととする。

#### B.研究方法

##### 1. 疫学デザイン

コホート研究による。

##### 2. 対象

当科を受診した 12 歳から 25 歳未満の初診患者全員に PS-R を予診時に配布し

① 6(1年以上)が1つ以上あるいは6が2つ以上ある

② 5(1年以上)が2つ以上ある

③ 合計点が 39 点以上

のいずれかを満たす場合に「陽性」と判断する。出生地、国籍、発症年齢、家族歴などでの制限はもうけない。

##### 3. 研究期間

平成 23 年 10 月 1 日～24 年 3 月末を外来調査期間とする。この期間を含め平成 26 年 3 月末まで ARMS 症例の把握を行っていく。

##### 4. 方法

奈良県立医科大学附属病院精神科（児童思春期外来、ARMS 外来、一般外来）を受診した 12 歳以上 25 歳未満の ARMS 症例を対象とする。また、健常対照については、当科ホームページ等で広く募集する。

問診 (PRIME Screen-Revised (PS-R) を含む) にて ARMS と考えられた症例に対して、本研究の趣旨を説明し、本人及び保護者から文書による同意の得られた症例のみを対象とする。対象プロフィールを調査した後、Structured Interview for Prodromal Syndrome/Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS) を用いて ARMS の診断確認と症状評価を行う。また、PANSS, GAF, WISC-IV (または WAIS-III) による評価も行う。その後、NIRS (※1)、ERP (※2) を測定する。ARMS 症例については、6 カ月後、12 カ月後の合計 3 回 NIRS と ERP を測定する。

なお研究計画書を奈良県立医科大学医の倫理委員会に提出し、承認を得ることとする。

・測定した NIRS, ERP の結果を ARMS 群と健常対照群と比較し、ARMS の生物学的基盤を検討する。

・症状の重症度と ERP (P300, MMN 各成分の潜時及び振幅) との関連を検討する。

・ARMS 患児において縦断的に測定した初回、6 カ月後、12 カ月後の NIRS, ERP を比較し、統合失調症発症の予測因子を検討する。(ARMS 症例の中に統合失調症を発症した患者がおれば、統合失調症を発症した群と非発症群との比較検討を行う。)

※1NIRS は、Stroop 課題遂行時の前頭領域の血流変化 (酸素化ヘモグロビン変化) を測定する。

※2ERP は、誘発電位測定指針に従い、聴覚性刺激による odd ball 課題を用いて P300 と MMN を測定する。

(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へ申請中である。

### C.研究結果

平成 23 年 10 月 1 日~平成 24 年 3 月 31 日における PS-R の予備的解析結果

1. 回収数 : 98 例

2. 陽性 : 35 例(35.7%) (解析可能 32 例)

3. 32 名中 30 名が診断基準③ (合計点が 39 点以上) を満たし、そのうち 15 名が診断基準③のみで陽性で、14 名は診断基準①③の両方を、1 名が診断基準①②③すべてを満たしていた。診断基準①のみで陽性となったのは 2 名で、診断基準②のみで陽性となった症例は存在しなかった (表 1)。

4. 解析可能な 32 名の臨床診断名の内訳は、ARMS 5 名 (13.1%)、発症している統合失調症 6 名 (覚醒剤精神病 1 名を含む)、適応障害 4 名、うつ病性障害 2 名、転換性 (解離性) 障害 3 名、強迫性障害 2 名、広汎性発達障害 2 名、精神遅滞 2 名、身体表現性障害 2 名、その他 4 名であった。

No	年齢	性別	臨床診断	PS-R		
				①	②	③
1	18	F	摂食障害			42
2	15	F	外傷後ストレス障害			40
3	17	M	転換性障害	○	○	105
4	23	F	精神遅滞	○		126
5	24	F	境界性パーソナリティ障害	○		67
6	20	F	強迫性障害			42
7	22	F	ARMS	○		118
8	13	F	精神遅滞			57
9	17	F	解離性障害			39
10	24	F	覚醒剤精神病	○		111
11	15	F	ARMS	○		
12	22	F	適応障害	○		
13	16	F	脳腫瘍	○		91
14	19	M	統合失調症	○		105
15	23	F	解離性障害	○		120
16	17	F	ARMS			90
17	13	F	身体表現性障害			42
18	16	F	うつ病性障害			81
19	15	M	広汎性発達障害			74
20	17	M	強迫性障害			53
21	20	M	適応障害	○		73
22	24	F	統合失調症			67
23	17	M	統合失調症	○		53
24	19	M	広汎性発達障害	○		82
25	18	M	適応障害	○		95
26	18	F	ARMS			50
27	14	M	身体表現性障害			61
28	16	F	適応障害			45
29	21	F	統合失調症	○		128
30	23	F	うつ病性障害			63
31	18	M	ARMS			50
32	23	F	統合失調症	○		136

表 1 PS-R 陽性例のプロフィール

#### D. 考察

今年度下半期、予備的に PS-R を導入し、ARMS 症例との一致率を調べた。解析可能な 32 例中 ARMS としてフォローされている症例は 5 例 (13.1%) のみであり、他は既発症の統合失調症をはじめ他の臨床診断名がつけられていた。これらの他疾患の中に ARMS が含まれている可能性がある。次年度は、このデータをもとに ARMS 関連外来を再調整することとし、倫理委員会の承認後速やかに対象者の本研究への参加意思

を確認し、同意取得者に対して SIPS/SOPS を実施することとする。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文

- 1) Comparison of pervasive developmental disorder and schizophrenia by the Japanese version of the National Adult Reading Test  
Ota T, Iida J, Sawada M, Suehiro Y, Kishimoto N, Tanaka S, Nagauchi K, Nakanishi Y, Yamamuro K, Negoro H, Iwasaka H, Sadamatsu M, Kishimoto T

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, in press

- 2) 成人の広汎性発達障害における補助診断ツールの意義

太田豊作, 飯田順三, 岸本年史

精神神経学雑誌 113 (11), 1137-1144, 2011

- 3) 発達障害の事象関連電位と NIRS

澤田将幸, 飯田順三, 根来秀樹, 太田豊作, 岸本年史

児童青年精神医学とその近接領域 52 (4), 417-420, 2011

## 2. 学会発表

### 1) 徐放性 methylphenidate

(CONCERTA®)服薬前後の注意欠如・多動性障害の事象関連電位－治療反応群と非反応群の比較－

太田豊作, 飯田順三, 末廣佑子, 田中尚平澤田将幸, 根來秀樹, 定松美幸, 岸本年史

### 2) 天理よろづ相談所病院精神神経科における思春期患者の受診状況について～幻覚妄想様体験を中心に～

中西葉子, 飯田順三, 太田豊作, 山室和彦, 岸本年史

第 52 回日本児童青年精神医学会総会, 徳島 (2011.10)

### 3) 児童思春期強迫性障害における事象関連電位(ERP)および神経心理学的特徴－6 ヲ月間の縦断的比較－

岡田光司, 飯田順三, 太田豊作, 末廣佑子, 岸本直子, 定松美幸, 岸本年史  
第 52 回日本児童青年精神医学会総会, 徳島 (2011.10)

## G. 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（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

研究分担者 岩田 仲生（藤田保健衛生大学医学部精神神経科学講座教授）

研究要旨：藤田保健衛生大学病院において、精神病発症危険状態（At-risk mental state: ARMS）にあり援助希求行動を呈して受診した者に対して、その受診経路、心理社会的背景、精神症状、社会機能、QOL等に関して調査し、その後の転帰との関連性の検討を開始した。また、早期介入の普及啓発のための地域モデルの一つとして、名古屋市教育委員会と連携し、養護教諭に対する研修、調査ならびに精神保健相談の窓口を設けた。これらの啓蒙を通じ、今後さらに症例登録増加及び、教育関係者との連携強化が期待され、精神疾患患者に対する早期介入とその普及啓発に資することを旨とする。一方、ARMSの生物学的基盤を解明するべくARMS症例の遺伝学的解析を行う準備を行い、DNAの抽出を開始した。

A. 研究目的

統合失調症を始めとする精神病は、未治療期間（duration of untreated psychosis: DUP）が短いほど予後が良好になるということが報告されている。そのため、早期発見、早期介入をいかに行うかが精神保健上重要である。統合失調症の早期発見には、実臨床において多数遭遇する、「未発症ながら精神病発症危険状態」（At-risk mental state : ARMS）にある者をいかに把握するかが大切であるが、ARMS にあり援助希求行動を呈して受診した者に対する診断、治療は十分に検討さえされておらず、エビデンスに基づく合理的な早期介入方法の確立には至っていない。また援助希求行動に関して、精神病の好発年齢である思春期の若者は、スティグマや病識などの影響もあり、医療機関等へ相談はハードルが高くとも、学校の保健室などは比較的アクセスしやすく、教育機関での実態把握や医療機関との連携強化は今後の精神保健政策上も重要と考えられる。

そのため藤田保健衛生大学では、（1）名古屋市教育委員会と連携し、養護教諭に対する研修や調査、ならびに精神保健相談の窓口設置、（2）ARMS にあり援助希求行動を呈して受診した者に対して、その受診経路、心理社会的背景、精神症状、社会機能、QOL等に関して調査し、その後の転帰との関連を検討、（3）ARMS 症例の遺伝学的解析を行うことを目標に、対象者から同意を得た上でDNA抽出、を開始した。

## B. 研究方法

### (1) 教育機関との連携

名古屋市教育委員会と協力し、同委員会が主催する精神保健研修会にて、思春期に好発する精神疾患、とりわけ ARMS について理解を求め、今後の教育機関との連携をすすめるための講演会を計画した。事前に養護教諭にアンケートを実施し、児童・生徒の精神保健上の実態や問題点を調査することとし、講演ならびに今後の連携に活かすこととした。また、「どこに相談したらわからない」「病院（精神科）には相談しづらい」との声に応え、養護教諭の相談窓口を設けることを検討した。

### (2) ARMS の診断・評価ならびに予後に関する研究

藤田保健衛生大学病院に ARMS を診断およびフォローアップを行うための専門外来（「こころのリスク外来」）が平成 23 年 1 月より設置されている。本外来に受診した患者に対して、国内外で使用されている SIPS/SOPS5.0（サイコーシス・リスクシンドロームに対する構造化面接日本語版、水野・小林 2011）を用いて、ARMS と診断されたものを対象とし、その受診経路、心理社会的背景、精神症状、社会機能、QOL 等に関して調査し、その後の転帰との関連を検討する。本年度は症例登録に重点を置いた。

### (3) ARMS の遺伝学的解析に関する研究

ARMS が将来統合失調症になることが予測できれば、早期介入の観点から非常に有用である。その一つの因子として、遺伝子変異等がリスクの候補として考えられるが、ARMS は統合失調症以上に異質性の高い表現型であるため、例えば個々の遺伝子多型（例えば一塩基多型：SNP）のみでは説明不可能であると想定される。一方、我々は、過去に統合失調症のリスク SNP の集合（数千～数万個規模）が、別の統合失調症サンプルに有意に重複することを報告した (Ikeda et al. Biol Psychiatry, 2011)。この方法は polygenic component 解析と言われる手法であるが、この方法論を用いて、ARMS と統合失調症の遺伝的共通性を検証することを目的とする。本年度は、本研究のこころのリスク外来以外の ARMS 症例を過去にさかのぼり抽出し、対象者の DNA 提供を呼びかけた。

### (倫理面への配慮)

藤田保健衛生大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て行われており、個人情報保護・管理には細心の注意を払っている。また文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して行われている。

## C. 研究結果

### (1) 1 年間の教育機関との連携活動について

名古屋市教育委員会の主催する思春期精神保健研修会にて、若者に好発する精神疾患に

対する理解と対処等について講演を行った。養護教諭が気軽に精神保健に関する相談ができるように、メールでの相談窓口を開設した。また養護教諭に対するアンケートを行い、児童・生徒の精神保健上の実態や問題点などについて率直な意見が聞かれた（資料1）。

#### （2）1年間の ARMS 症例の登録状況について

登録数：1例（男性、18歳）

#### （3）1年間の ARMS 症例の遺伝子解析状況について

約15例の対象者から協力を得て、DNAを抽出した。また、他の研究グループとの連携を行うべく、倫理審査委員会に共同研究施設として申請を行い、サンプルの提供を呼びかけている。次年度以降、ある程度の ARMS 症例が集まり次第、全ゲノム関連研究を行い、統合失調症との共通性を検討する予定としている。

### D. 考察

平成23年度においては、C. 研究結果に示す通り、登録症例が1例、ARMS 症例の血液サンプル収集数が15例と少なく、いまだデータを解析できる段階にない。来年度からは、現在の登録症例を慎重にフォローアップし、症例数増加のために、1) ウェブサイト等を利用した広報活動の強化、2) 教育機関との連携強化、3) 共同研究施設からの血液サンプル収集などを行い、データ解析に足る症例数を集めることが重要である。

### E. 結論

この1年間で教育委員会などを通じた啓蒙活動を行うと同時に、当院でも専門外来の立ち上げを行うことが出来た。足がかりとしては十分なものではあったが、臨床のおよび生物学的な解析を行うためにも、さらなる症例数が必要であり、来年度以降も本研究規模の拡大を企図している。

### 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

M Ikeda, B Aleksic, Y Kinoshita, T Okochi, K Kawashima, I Kushima, Y Ito, Y Nakamura, T Kishi, T Okumura, Y Fukuo, HJ Williams, ML Hamshere, D Ivanov, T Inada, M Suzuki, R Hashimoto, H Ujike, M Takeda, N Craddock, K Kaibuchi, MJ Owen, N Ozaki, MC O'Donovan, and N Iwata *Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population*. *Biological psychiatry*, 2011. **69**(5): p. 472-8.

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  
なし。

2. 実用新案登録  
なし。

3. その他  
なし。

## 事前アンケートの結果(1)

### 【回答数】

計	小学校	中学校	高等学校	特別支援
270	175	80	13	2
68.9%	66.8%	72.7%	81.3%	50.0%

### I) 子どものメンタルヘルスの現状について

1) ころの状態に問題がある子の有無	あり	225	86.5%
	無	31	12.6%

2-1、2) 10月の保健室利用のべ人数と心理的不調者の割合  
 学校規模や計算法にもよるが、養護教諭が「心理的不調」と判断する範囲で1～2割存在する学校が多い。

## 事前アンケートの結果(2)

### I) 子どものメンタルヘルスの現状について

#### 3) 過去1年で増加したころの問題

- ・教室で落ち着きない、騒ぐ、キレル、ケンカ(手加減がない)
- ・親が精神疾患 ・家庭環境悪化(経済状況悪化、離婚、虐待)
- ・(軽度)発達障害 ・交友関係を築けない ・不登校
- ・習い事が多く、ストレス ・リストカット ・被害意識が高い
- ・自己肯定感低下…

4) 通院状況の把握	はい	117	43.3%
	いいえ	152	56.3%

## 事前アンケートの結果(3)

### Ⅱ) 学校の対応状況について

4) 親との連携	はい	130	48.1%
	いいえ	10	3.7%
	不十分	120	44.4%

5) 精神科への受診のすすめの難しさ	はい	248	91.9%
	いいえ	16	5.9%

6) 受診をすすめた経験	はい(子・親)	42	15.6%
	はい(親)	30	11.1%
	はい(子)	16	5.9%
	いいえ	179	66.3%

## 事前アンケートの結果(4)

### Ⅱ) 学校の対応状況について

1) マニュアルの整備	はい	65	24.1%
	いいえ	187	69.3%

#### 2) 相談者

まずは担任に相談が多いが、中学、高校になるにしたがって、スクールカウンセラーの順位が上がる。その後教務主任、教頭などの上司・管理職が入ってくる。

3) 上司や同僚の理解	はい	219	81.1%
	いいえ	2	0.7%
	不十分	44	16.3%

## 事前アンケートの結果(5)

### Ⅱ)学校の対応状況について

#### 7)対応について困難を感じる場合

- ・保護者への説明方がわからない
- ・保護者が問題に気づかない、認めない、学校のせいにする。
- ・自分自身が判断できない ・精神科にはとてもすすめられない
- ・どこの精神科をすすめたらいいのかわからない
- ・まず小児科や症状に応じた科への受診をすすめる
- ・担任や管理職との認識のギャップ ・主治医と連携がとれない

## 事前アンケートの結果(6)

### Ⅲ)精神疾患について

1)学ぶ機会	はい	160	59.3%
	いいえ	99	36.7%

#### 2)何を通じて学ぶか

- ・講習会、研修会 ・メディア(本、テレビ、インターネット)
- ・学生時代に学んだ ・心理学やカウンセリングの学習
- ・精神科医師から直接学んだ ・なかなか学ぶ機会がない

#### 3)子どもの教えることについて

- ・子どもの年齢や理解に応じて ・小学生では難しい
- ・これから必要 ・伝え方がわからない ・資料が少ない
- ・資料が欲しい ・差別感が逆に増えないようにしたい
- ・きっかけがわからない ・具体的な対処法を教えた方がよい

## 事前アンケートの結果(7)

### IV) 前回の研修会の感想

- ・勉強になった ・早期発見が大切とわかった
- ・問診法がわかって良かった ・学校での使用は難しい
- ・資料を印刷して職場で配った ・他の職員にも参加して欲しい
- ・具体的な子どもの顔が浮かんだ ・実際対応が難しい
- ・思い当たる子どもや保護者に案内した
- ・相談窓口ができて安心 ・メールや電話でも相談したい
- ・特定の病院は紹介しにくい ・やはり精神科はすすめにくい
- ・説明用の資料が欲しい ・他の疾患の話も聞きたい
- ・これからも研修会を続けて欲しい

## 事前アンケートの結果(8)

### V) 精神科や「こころのリスク外来」に対する意見等

- ・精神科での小中学生の実態を知りたい・学校での対処法を知りたい
- ・どの状態で、どこに受診したらよいのかわからない(専門等)
- ・「こころのリスク外来」は統合失調症だけなのか
- ・予約がとれないと聞くと ・困っているときに今すぐ頼れるところを知りたい
- ・発作時など緊急の受け入れ態勢があるのか
- ・思春期精神科の専門の医師を知りたい
- ・PRを十分に、資料や広報物(職員向け、保護者向け)も
- ・学校と医療機関の連携を密にしたい ・医療機関と連携がとりにくい
- ・医療機関と連携がとれなかった ・主治医の対応に困った
- ・医療費の問題について知りたい



### 事前アンケートのまとめ(1)

- こころの状態に問題のある子どもが増えている。
- 家庭環境の悪化、子どもの「表現型」の変化。
- 通院状況の把握や保護者との連携は半数。
- やはり精神科をすすめるのは相当難しい。
- マニュアル整備は4分の1、校内理解はあるが・・・。
- 保護者との関係はやっぱり大変。
- 自主的に精神疾患の勉強をしている。
- 子どもに教えたいが、どうしたらいいのか。

### 事前アンケートのまとめ(2)

- 研修会は勉強になったし、もっと勉強したい。
- 資料があると便利。
- 相談できると助かるが、やっぱり精神科は・・・。
- 精神科でのこども実態を知りたい。
- 学校での対処法を知りたい。
- 思い切って受診を勧めても・・・予約はずいぶん先、待ち時間も長い、合わない医師も、連携は困難・・・。

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））  
分担研究報告書

初回エピソードの統合失調症患者における DUP と転帰

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 東邦大学医学部講師  
研究協力者 伊藤 慎也 東邦大学医学部大学院

研究要旨：初回エピソードの統合失調症患者における、DUP と転帰の関連を明らかにすることを目的として、前方視的に追跡研究を行った。本調査に登録をした初発統合失調症患者 157 名のうち、治療開始から 18 ヶ月が経過した約 61 名を分析対象とした。Pearson の積率相関係数及び Bonferroni 法による多重比較検定を行った結果、社会機能と QOL は、ほぼすべての評価時点において、DUP が短いほど状態が良好であった。初回エピソードの統合失調症の早期発見・早期介入をすることにより、社会機能の低下を防止し、QOL の将来的な改善が期待される。

A. 研究目的

統合失調症の一般的な経過としては、幻覚妄想といった陽性症状が出現する以前から陰性症状が出現するとされている。統合失調症の経過は一様ではなく、その転帰は治療以外の要因によっても左右される。発症年齢や性別、居住環境などが転帰に関連する因子として知られるが、その多くは発症時点で定まったものであり、介入によって変えることは難しい。一方で、精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis ; 以下 DUP) は、介入可能な転帰関連因子の 1 つと考えられている。

DUP は、統合失調症を始めとする精神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。Marshall ら (2005) は、精神病症状を呈する初回エピソード患者における DUP と転帰の関連を前方視的に追跡した研究のレビューを行い、DUP とフォローアップ 6、12 ヶ月後の種々の転帰関連因子との間に比較的強い相関が存在することを報告した。これらの相関は初回評価時では明らかでない場合が多く、患者が治療を受けた後に出現した事を報告している。

このように DUP と長期予後は一定の関連性が示されており、諸外国においては DUP 短縮に向けた取り組みがなされている。一方、日本において初回エピソード患者における DUP と転帰の関連を長期間にわたり前方視的に追跡した研究はほとんど無い。本研究では、DUP と各転帰の間に関係性が見られるかを明らかにする。

## B. 研究方法

### 1. 対象

本研究は、『厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究（研究代表者：水野雅文）』の継続研究であり、東北大学、東邦大学、富山大学、奈良県立医科大学、高知大学、長崎大学の6大学の医学部精神医学講座が中心となり多施設共同で行う研究である。本調査に参加登録をした初発統合失調症患者157名（男性75名、女性82名）のうち、治療開始から18ヶ月が経過した約61名を分析対象とした。分析対象者数は、評価が完了していない指標もあるため、指標毎に人数が異なる。各指標は、治療開始時（0ヶ月）、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後に評価を行った。各大学の登録者数は、東邦大学43名、東北大学33名、富山大学29名、高知大学21名、長崎大学19名、奈良県立医科大学12名であった。各大学の登録者数及び追跡状況は表1に示す。

### 2. 評価指標

精神症状を評価するためにPANSSの陽性尺度、陰性尺度を使用した。社会機能を評価するためにSocial Functioning Scale (SFS)の合計得点を使用した。生活の質の評

価としてWHOQOL26の平均得点を使用した。認知機能を評価するために

Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS)の評価者全般尺度を用いた。

### 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いう。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

各評価指標の関係性を検討するために、Pearsonの積率相関係数を算出した。DUPは右に裾の広がった対数正規分布に従っていたため、相関係数の算出において対数変換した値を用いた。次に、DUPが3ヶ月未満をDUP短群、3ヶ月以上をDUP長群として、Bonferroni法による多重比較検定を行った。多重比較検定の項目は、評価時期（0ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月）×DUP（高群と低群）とした。単純集計及び多重比較検定はSPSS Statistics ver. 20.0を使用した。

表1 施設別の初発統合失調症患者の登録状況及び追跡状況

	登録数	評価時点							性別	
		0ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月	30ヶ月	36ヶ月	男性	女性
東邦大学	43	43	31	25	21	14	8	3	19	24
東北大学	33	30	17	13	11	10	0	2	9	24
奈良県立医科大学	12	11	7	7	3	0	0	0	9	3
富山大学	29	25	16	10	11	6	0	0	16	13
長崎大学	19	19	9	8	8	6	5	2	12	7
高知大学	21	21	18	13	7	4	0	0	10	11
合計	157	149	98	76	61	40	13	7	75	82

### C. 研究結果

DUP 及び各評価尺度の要約統計量を表 2 に示す。本研究の登録者全体の DUP の平均は 21.7、中央値は 3.0 であった。次に、Pearson の積率相関係数の結果を表 3 に示す。PANSS の陽性症状は、0 ヶ月時において DUP と中程度の相関関係を示した ( $r = -.33$ ,  $p < .05$ ) が、6 ヶ月以降の評価時には関係性を示さなかった。PANSS の陰性症状は、どの評価時においても DUP と有意な相関係数を示さなかった。WHOQOL26 の平均値は、すべての評価時点において、DUP と中程度の相関関係を示した。SCoRS の評価者全般評価は、どの評価時においても DUP と有意な相関係数を示さなかった。SFS の合計得点は、0 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月時評価において DUP と中程度の相関関係を示したが、18 ヶ月時には有意な関係性は示さなかった。

多重比較検定の結果を表 2 と図 1 に示す。PANSS の陽性尺度得点は、0 ヶ月時において DUP 短群の方が長群よりも有意に高かった ( $p < .01$ )。また、DUP 短群と長群の両群において、0 ヶ月時の陽性尺度得点が 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月時よりも有意に高かった ( $p < .01$ )。PANSS の陰性尺度得点は、DUP の長群と短群間で有意な違いは見られなかった。また、DUP 短群において、0 ヶ月 ( $p < .01$ )、6 ヶ月 ( $p < .05$ )、12 ヶ月時 ( $p < .05$ ) の陰性尺度得点が 18 ヶ月時よりも有意に高かった。WHOQOL26 の平均得点は、18 ヶ月時において DUP 短群の方が長群よりも有意に高かった ( $p < .05$ )。また、DUP 短群において、12 ヶ月、18 ヶ月時の平均得点が 0 ヶ月時よりも有意に高

く ( $p < .01$ )、18 ヶ月時の平均得点が 6 ヶ月時よりも有意に高かった ( $p < .05$ )。DUP 長群においては、12 ヶ月時の平均得点が 0 ヶ月時よりも有意に高かった ( $p < .05$ )。SCoRS の評価者全般評価得点は、DUP の長群と短群間で有意な違いは見られなかった。また、DUP 短群において、0 ヶ月時の陽性尺度得点が 6 ヶ月 ( $p < .01$ )、12 ヶ月 ( $p < .05$ )、18 ヶ月 ( $p < .01$ ) 時よりも有意に高かった。SFS の合計得点は、長群と短群間で有意な違いは見られなかった。また、DUP 長群において、18 ヶ月時の平均得点が 0 ヶ月時よりも有意に高かった ( $p < .01$ )。

### D. 考察

陽性症状に関しては、初回評価時において DUP が長いほど症状が重かったが、治療後は DUP との関連が見られなかった。初回評価時は、治療が行われる以前であるために全体的に陽性症状が重く、患者間でのばらつきが大きかった。しかし、治療後は DUP の長さに関係なく陽性症状が大きく改善したため、患者間でのばらつきが小さくなった。治療後は、多くの患者において陽性症状が落ち着いているために、DUP との関連性が見られなくなったと考えられる。

陰性症状と認知機能に関しては、すべての評価時において、DUP と有意な相関関係が見られなかった。しかし、治療開始時と比べて、治療後は DUP と各評価尺度の相関関係が高くなっている。このことから、今後、調査対象者数が増えることで、DUP との間に関係性が見られることが考えられる。