

201224077A (症例集有)

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

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

(H23-精神-一般-009)

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 野 雅 文

東邦大学医学部精神神経医学講座

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（精神障害分野）

精神疾患に対する早期介入とその普及啓発
に関する研究

（H23－精神－一般－009）

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 水 野 雅 文

東邦大学医学部精神神経医学講座

平成 25（2013）年 3 月

目次

I. 総括研究報告	
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	7
水野雅文	
II. 分担研究報告	
1. 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	17
鈴木道雄	
2. 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	23
下寺信次	
3. 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	31
仙台におけるデータ収集と解析	
松岡洋夫	
4. 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	67
小澤寛樹	
5. ARMS症例における近赤外線スペクトロスコピーと事象関連電位の検討	70
岸本年史	
6. 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	73
岩田仲生	
7. 初回エピソードの統合失調症患者におけるDUPと転帰	78
長谷川友紀	
8. 石川県における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	83
川崎康弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	89
IV. 研究成果の刊行物・別刷	105

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
総括・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

研究代表者 水野 雅文 東邦大学医学部精神神経医学講座教授

研究要旨 わが国の精神科医療には、外来治療や地域ケアを推進するための方策が極めて乏しい。

本研究では、DUPの把握された唯一のコホートである上記「水野班」の成果を継承し、初回エピソード統合失調症(First Episode Schizophrenia、以下FES)コホートの長期予後追跡を行うことで、治療ガイドラインを含めた施策立案の基礎的客観資料の形成を行っている。本報告書の長谷川分担班の報告にあるように、本調査に登録をした初発統合失調症患者168名のうち、治療開始から18ヶ月が経過した約70名を分析対象とした。Pearsonの積率相関係数及び重回帰分析を行った結果、潜行性発症した患者においては、DUPが長く、初回評価時の陰性症状が不良な患者ほど、18ヶ月後の認知機能が不良であることが示唆された。発症形式を潜行性と急性に分け、そのDUPの違いと予後への影響について検討されたのは初めてのことであり、統合失調症の異種性に関する新たな知見ともいえよう。

一方、未発症ながら精神病発症危険状態(At-risk mental state (以下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。そこで本研究班において、全国的なレベルでARMS症例を蓄積し、ナラティブな記述も含めた臨床像の抽出、受診経路、介入・支援指針、転帰予測、海外研究成果の紹介などを検討してきた。本年度はこれまでに集められた61症例を記述し、下位分類で整理し、わが国におけるARMS症例の特徴を把握しやすいように整理した「ARMS症例集」としてまとめ、別に成果物として刊行した。来年以降は、この成果をもとにARMS症例の受診経路などを各地域の精神科開業医、一般開業医などの協力も得ながら検討する予定である。

さらに本年度はARMS症例に対する認知行動療法的介入を開始するための準備会を重ね、東北大学松岡班を中心に、プロトコールを作製し、各施設の倫理委員会の承認を得た。来年度は試験的に実施する予定である。

なお分担班としての東邦大学医学部精神神経医学講座としては、DUPとフォローアップ時期別の各評価指標の関係性の検討、およびDUPの長短に影響を及ぼす環境要因の検討を行った。大学病院で参加登録をした初発統合失調症患者54名(男性23名、女性31名)を分析対象とした。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。本調査の結果、フォローアップ6、12、18ヶ月時点において、DUPが短いほど転帰が良好であった。また、①発症形式の違いと、②受診時の付き添いの有無の2つが、早期発見・早期介入に影響を及ぼしていた。

研究分担者氏名	所属研究機関名及び所属研究機関における職名
鈴木道雄	富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座 教授
下寺信次	高知大学医学部神経精神科学教室 准教授
松岡洋夫	東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻神経・感覚器病態学講座精神神経学分野 教授
小澤寛樹	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・精神神経科学 教授
長谷川友紀	東邦大学医学部社会医学講座 医療政策・経営科学分野 教授
岸本 年史	奈良県立医科大学精神医学講座 教授
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
川崎 康弘	金沢医科大学精神神経科学 教授

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の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、DUP 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転帰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因子との間に比較的強い相関が存在することを報告している。

DUP の短縮には、メンタルヘルスに対する一般の知識をより適切な形に高めることが重要な要因の1つと考えられており、マスメディアを通じたコミュニティキャンペーンによる比較研究がいくつか行われている。オーストラリアで行われた研究では、メルボルンを中心とした地域を介入群とコントロール群に分けて、介入群とされた地域において「悩む前に行動を」というスロ

ーガンのもとメディアを通じてメッセージを発信し続けた。その結果、介入群の方が精神疾患や自殺リスクの認知、援助希求の増加などが有意に認められた。ノルウェーにおいても、同様の大規模な介入プログラム研究が行われ、マスメディアを通じてコミュニティキャンペーンを行った介入群の方が、DUP が有意に短く、インテーク時から3ヶ月後の全般的機能も良好であることが報告されており、プロジェクトの推進が早期発見に一定の効果があつたことを示唆している。

このように啓発活動が早期発見・早期介入の改善に効果的であることが報告される一方で、精神疾患特有のスティグマの問題、医療機関へのアクセス、生活環境など様々な要因が、DUP の影響を及ぼすことが考えられる。本研究では、DUP と各評価指標との関係性を時期別 (0、6、12、18 ヶ月) に検討することで、早期発見・早期介入をすることによりどのような症状の改善につながるのかを検討することとした。また、DUP の長短に影響を及ぼす要因を検討することで、早期発見・想起介入に重要な

る要因の検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

本調査に参加登録をした初発統合失調症患者 54 名（男性 23 名、女性 31 名）を分析対象とした。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。患者の属性および環境要因は、治療開始時に評価した。

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、全般的機能を使用した。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。

患者の属性および環境要因として、①治療の継続状況、②性別、③同居者の有無、④就労状況、⑤婚姻状況、⑥付き添い状況、⑦他院の精神科受診歴、⑧教育歴、⑨自殺未遂歴、⑩通院にかかる時間を評価した。

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

DUP は右に裾の広がった対数正規分布に従っていたため、分析には対数変換した

値を用いた。DUP と各評価指標の関係性を調べるために相関係数を算出した。各値は、 r が高いほど長期 DUP が不良、低いほど短期 DUP が不良になるようにした。DUP と環境要因との比較は、対応のない t 検定または一元配置分散分析を行った。単純集計及び多重比較検定は SPSS Statistics ver. 20.0 を使用した。

C. 研究結果

調査対象者数は、0 ヶ月時点が 54 名、6 ヶ月時点が 42 名、12 ヶ月時点が 32 名、18 ヶ月時点が 26 名であった。DUP の平均値は 22.1 ヶ月、中央値は 3.3 ヶ月であった。DUP と各評価指標の相関関係の結果を図 1 に示す。初回評価時点では PANSS 陽性症状が有意な負の相関関係を示した ($r = -0.31$, 95% CI $-0.54 \sim -0.05$)。6 ヶ月時点では SFS が ($r = .34$, 95% CI $0.04 \sim 0.58$)、12 ヶ月時点では WHOQOL26 が、18 ヶ月時点では PANSS 全般的機能 ($r = .39$, 95% CI $0.00 \sim 0.68$) と WHOQOL26 ($r = .34$, 95% CI $0.10 \sim 0.73$) が有意な正の相関関係を示した。

属性別の DUP を評価した結果を表 1 と表 2 に示す。受診時に付き添いがいる人の方が、いない人よりも DUP が有意に短かった ($p < 0.05$)。発症形式別に DUP を比較した結果、突発性発症の方が潜行性発症よりも有意に DUP が短かった ($p < 0.01$)。これらの 2 項目以外では、DUP に有意な違いが見られなかった。

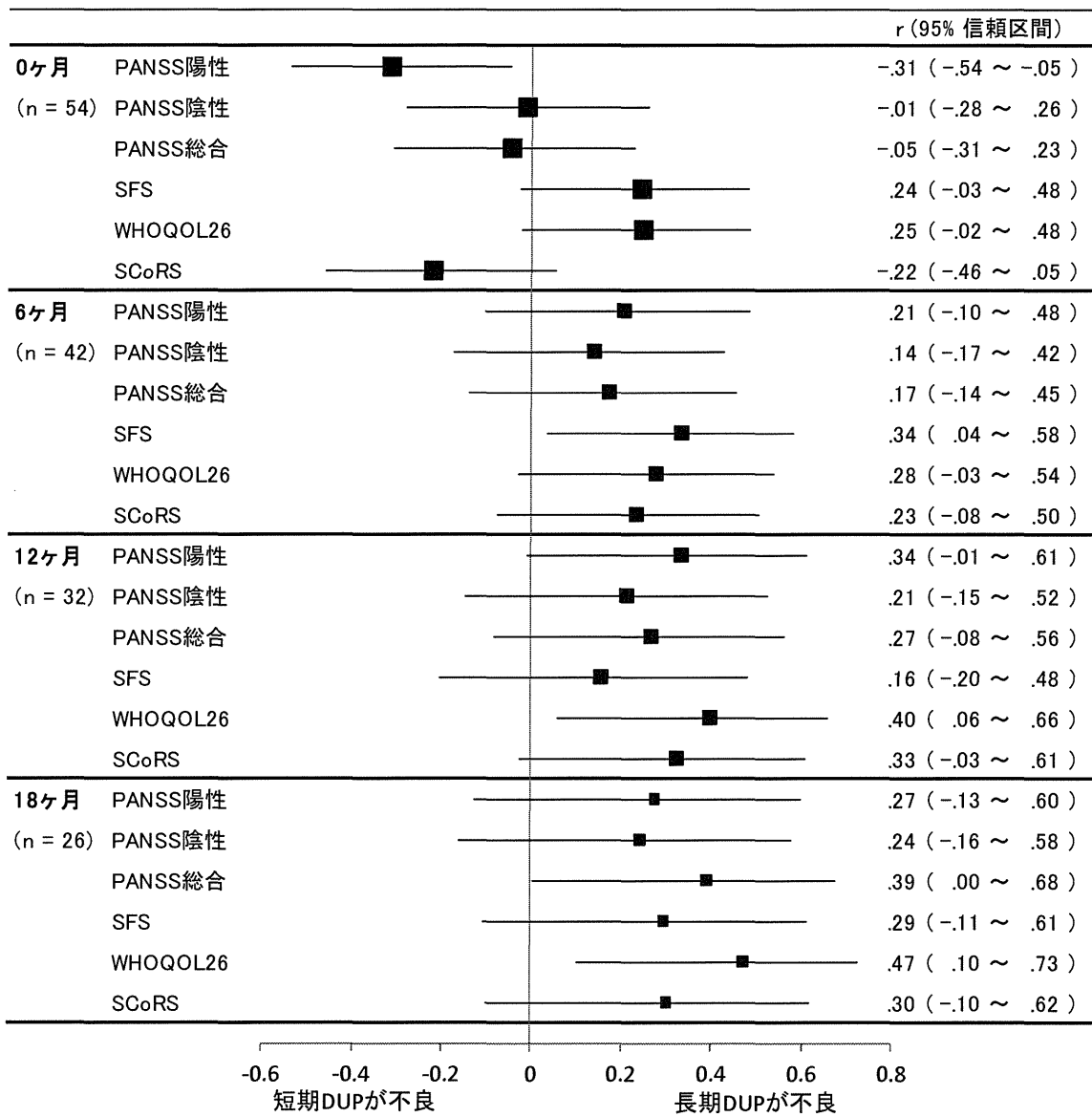


図1 DUP とフォローアップ時期別の評価指標との相関関係

表1 属性別のDUP(log変換後)比較(t検定)

	n	DUP(log変換前)		DUP(log変換後)		p値
		平均	中央値	平均	SD	
治療の継続状況						
継続	35	21.9	3.0	0.6	0.8	0.82
中断	19	22.4	5.5	0.7	0.9	
性別						
女性	31	14.3	3.0	0.5	0.8	0.36
男性	23	32.5	4.7	0.7	0.9	
同居者の有無						
無	12	25.5	5.1	0.7	0.9	0.69
有	41	21.1	3.0	0.6	0.9	
就労状況						
無職	22	28.3	3.1	0.6	0.9	0.89
有職	32	17.8	4.8	0.6	0.9	
婚姻状況						
既婚	13	7.3	2.3	0.3	0.8	0.13
独身	41	26.7	4.7	0.7	0.9	
付添状況						
無	11	36.3	13.9	1.1	0.8	0.04*
有	43	18.4	2.9	0.5	0.9	
他院の精神科受診歴						
無	35	26.9	4.7	0.7	0.9	0.45
有	19	13.1	2.3	0.5	0.9	
教育歴						
高校・専門・中学	35	22.3	4.7	0.6	0.8	0.81
大学・短大・高専	19	21.7	3.0	0.6	1.0	
自殺未遂						
無	46	21.7	3.3	0.6	0.9	0.69
有	7	27.8	4.9	0.8	0.9	
通院時間(分)						
20分以下	21	12.3	5.5	0.7	0.7	0.82
30分以上	31	28.5	2.9	0.6	0.9	

表2 属性別のDUP(log変換後)比較(分散分析)

	n	DUP(log変換前)		DUP(log変換後)		p値		
		平均	中央値	平均	SD	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
受診動機								
1 周囲のすすめ	20	24.8	4.8	0.7	0.8	1.00	0.51	0.49
2 本人の意思	19	24.9	2.9	0.7	0.9			
3 両方	15	14.8	3.0	0.4	1.0			
発症形式								
1 急性	19	10.0	3.2	0.5	0.7	0.13	0.37	0.01 **
2 潜行性	23	37.1	8.7	1.0	0.8			
3 突発性	12	12.4	1.0	0.1	1.0			
交通機関								
1 公共交通機関	21	30.2	3.2	0.7	0.9	0.81	1.00	0.82
2 自家用車	18	12.2	4.1	0.5	0.9			
3 自転車・徒歩	15	22.5	2.9	0.7	0.8			

DとE. 考察と結論

本調査の結果、フォローアップ 6、12、18ヶ月時点において、早期発見・早期介入を行った方が全評価項目で転帰が良好であることが示唆された。調査対象者数が不足しているために有意差のみられない項目もあったが、全項目において同様の傾向が見られた。

初回エピソードの統合失調症患者においては、①発症形式の違いと、②受診時の付き添いの有無の2つが、早期発見・早期介入に影響を及ぼしていた。突発性発症の患者は発症してから約1.0ヶ月後には治療が開始されているのに対して、潜行性発症の患者は約8.7ヶ月かかっている。突発性発症の場合、友人・家族・同僚などによる早期発見につながりやすく、医療機関へのアクセス及び適切な治療の開始につながりやすいことが考えられる。早期発見・早期介入が行われた患者では、付き添い者がいることが多いことから、周囲の人の気づき、メンタルヘルスに対する正しい認識が重要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Masafumi Mizuno, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Tomoyuki Funatogawa, Kiyoaki Takeshi. Early psychosis in Asia: Insights from Japan. *Asian Journal of Psychiatry* 5; 93-97, 2012.
2. Nemoto T, Funatogawa T, Takeshi K, Tobe M, Yamaguchi T, Morita K, Katagiri N, Tsujino N, Mizuno M Clinical practice at a multi-dimensional treatment centre for individuals with early psychosis in Japan. *East Asian Arch Psychiatry*. 2012 Sep;22(3):110-3
3. Asian Network of Early Psychosis Writing Group (including Nakao Iwata, Kazunori Matsumoto, Masafumi Mizuno, Shinji Shimodera, Michio Suzuki from Japan) Early psychosis declaration for Asia by the asian network of early psychosis. *East Asian Arch Psychiatry*. 2012 Sep;22(3):90-3.
4. Alison R Yung, Scott W Woods, Stephan Ruhrmann, Jean Addington, Frauke Schultze-Lutter, Barbara A Cornblatt, G Paul Amminger1, Andreas Bechdolf, Max Birchwood, Stefan Borgwardt, Tyrone D Cannon, Lieuwe de Haan, Paul French, Paolo Fusar-Poli, Matcheri Keshavan, Joachim Klosterkötter, Jun Soo Kwon, Patrick D McGorry, Philip McGuire, Masafumi Mizuno, Anthony P Morrison, Anita Riecher-Rössler, Raimo KR Salokangas, Larry J Seidman, Michio Suzuki, Lucia Valmaggia, Mark van der Gaag, Stephen J Wood, Thomas H McGlashan. Whither the Attenuated Psychosis Syndrome? *Schizophr Bull.* 2012 Nov;38(6):1130-4.
5. 船渡川智之、根本隆洋、武士清昭、水野雅文 イルボスコにおける早期介入に向けた包括的取り組み 精神障害とリハビリテーション 16(1):10-15. 2012

6. 船渡川智之、水野雅文 精神病早期介入のための未治療期間 (DUP) 短縮を目的としたプライマリケアとの連携、関係づくり 臨床精神医学 41: 1375-1379, 2012
 7. 藤井千代、水野雅文 早期介入の臨床倫理 臨床精神医学 41: 1387-1394, 2012
 8. 辻野尚久、水野雅文 発症危険状態 (ARMS) の評価 -CAARMS, SIPS/SOPS- 41: 1407-1412, 2012
 9. 船渡川智之、根本隆洋、武士清昭、齋藤淳一、山口大樹、辻野尚久、水野雅文 デイケア施設を活用した包括的早期介入の試み: イルボスコ 精神経誌 115: 154-159, 2013
2. 学会発表
1. Mizuno M: Ethics of early intervention for early psychosis. Ethical Issues in Psychiatry Workshop by the University of Tokyo Center for Philosophy (Tokyo, January 31, 2013) January 31, 2013 Tokyo
 2. Mizuno M: Early intervention for first episode psychosis in Japan. Invited Symposium on improving functioning in schizophrenia. The 3rd Asian Congress on Schizophrenia Research 14-16 February 2013 Indonesia.
 3. Naoyuki Katagiri, Masaaki Hori, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Keiko Morita, Junichi Saito, Keigo Shimoji, Nobuyuki Shiraga, Shigeki Aoki, Masafumi Mizuno. Fractional anisotropy reductions in cingulum bundle and corpus callosum in at risk mental state. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference. 14-18 April, 2012. Florence, Italy
 4. Takahiro Nemoto, Kiyooki Takeshi, Tomoyuki Funatogawa, Miki Tobe, Yuko Saito, Mio Takahashi, Emi Moritsugu, Junichi Saito, Naoyuki Katagiri, Hidehito Niimura, Naohisa Tsujino, Masafumi Mizuno. Efficacy of a comprehensive treatment center for early psychosis in Japan: A 1-year follow-up study. 8th International Conference on Early Psychosis. San Francisco, 11-13, October, 2012.
 5. Naohisa Tsujino, Shinya Ito, Keiko Morita, Taiju Yamaguchi, Nao Tohgi, Tomoyuki Funatogawa, Kiyooki Takeshi, Takahiro Nemoto, Masafumi Mizuno. Longitudinal effects of perospirone in patients with at-risk mental state. 8th International Conference on Early Psychosis. San Francisco, 11-13, October, 2012.
 6. Taiju Yamaguchi, Chiyo Fujii, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino, Kiyooki Takeshi, Masafumi Mizuno. A clinical study on suicidal behavior and its prevention in people with untreated schizophrenia 8th International Conference on Early Psychosis. San Francisco, 11-13, October, 2012.

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

研究協力者（研究代表者関係）

根本隆洋（東邦大学医学部精神神経医学講座）

辻野尚久（同上）

山口大樹（同上）

武士清昭（同上）

船渡川智之（同上）

森田桂子（同上）

戸部美起（同上）

伊藤慎也（東邦大学医学部社会医学講座）

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、臨床的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るとともに、今後の認知行動療法の実施についても検討した。

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。また、平成24年度は他の研究施設と連携して、ARMSに対する認知行動療法を実施できる体制を整える。

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）ARMSに対する認知行動療法

本事業に参加している他施設と共同し、「ARMSへのCBTの実施可能性を検討する臨床試験」を実施できる体制を整備し、試験を開始する。

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25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例の評価結果、および24ヵ月までの追加調査が行われた21例の調査結果を示す。

（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。以下の評価結果は、昨年度の報告書に記載した内容と同一である。

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および24ヵ月後の追跡結果

初診時と12ヵ月後、24ヵ月後のデータが揃う21名の服薬量（CP換算）、GAF重症度、GAF機能、CGI、PANSS、PANSSの5項目、SFS、WHO QOL26、FASの平均値（括弧内はSD）、およびANOVAによる比較結果を以下の表に示す。

平均	3.1 (0.6)	3.5 (0.9)	3.1 (0.6)	①=②=③
身体的領域	3.1 (0.6)	3.6 (0.9)	3.2 (0.8)	①=②=③
心理的領域	2.9 (0.7)	3.4 (0.9)	2.9 (0.8)	①=②=③
社会的領域	2.9 (0.9)	3.2 (1.2)	3.2 (0.9)	①=②=③
環境	3.4 (1.2)	3.6 (0.9)	3.3 (0.6)	①=②=③
全体	2.9 (0.9)	3.2 (1.1)	3.0 (1.0)	①=②=③
FAS	37.4 (24.0)	22.3 (17.1)	21.4 (8.3)	①=②=③

a) ANOVAの結果を示す

GAF重症度、GAF機能、およびCGIは、初回と比べ12ヵ月後に有意に改善し、24ヵ月時点においても12ヵ月と同等の改善を示した。陽性症状（妄想、幻覚による行動、猜疑心、不自然な思考）においても、12ヵ月後には有意に改善し、24ヵ月時点でも維持されていた。一方、服薬量、陰性症状、SFS、WHO QOL26、およびFASでは、初回、12ヵ月、24ヵ月の間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25年3月までに、計136例（男性71例、女性65例、平均年齢20.3±4.5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48例、統合失調症と診断された者は18例であった。平成24年4月1日から平成25年3月31日までの利用者は22例（男性15例、女性7例、平均年齢20.1±5.6歳）であった。

以下に平成24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7例（男性4例、女性3例、平均年齢18.9±5.0歳）であった。紹介経路は、5例は心の健康センターから、2例は引きこもり地域支援センターからであった。ARMS疑いが2例、統合失調症疑いが2例、発達障害疑いが2例、境界性人格障害疑いが1例であった。

（2）こころのリスク外来

こころのリスク外来の受診者は15例（男性11例、女性4例、平均年齢21.1±4.6歳）であった。紹介経路は精神科医療機関6例、こころのリスク相談4例、当院の他診療科1例、会社の産業医1例、直接受診3例であった。このうちARMSの診断基準を満たす者が9例、統合失調症と診断された者が3例、妄想性障害1例、統合失調型人格障害1例、広汎性発達障害1例であった。9例ともCAARMSの閾値下精神病群の基準を満たした。以下に、9例の陽性症状の強度および頻度の平均値（括弧内はSD）を示す。

項目	強度	頻度
思考内容の障害	3.3(1.9)	3.2(2.3)

	① 0ヵ月	② 12ヵ月	③ 24ヵ月	比較 a)
CP換算 (mg/day)	232.9 (98.3)	337.4 (362.9)	349.9 (415.9)	①=②=③
GAF重症度	33.0 (12.0)	71.1 (16.5)	70.2 (14.2)	①<②=③
GAF機能	40.1 (122.2)	63.2 (17.4)	65.2 (15.8)	①<②=③
CGI	5.3 (0.7)	2.9 (0.9)	2.9 (0.9)	①>②=③
PANSS				
陽性症状	19.7 (5.9)	10.1 (5.8)	9.7 (3.5)	①>②=③
陰性症状	18.3 (8.0)	16.6 (7.5)	13.2 (4.1)	①=②=③
総合	41.5 (11.7)	26.3 (9.3)	27.2 (8.6)	①>②=③
妄想	4.7 (1.4)	2.1 (1.4)	1.8 (1.4)	①>②=③
幻覚による行動	3.6 (1.9)	1.8 (1.4)	1.7 (1.3)	①>②=③
誇大性	1.2 (0.5)	1.1 (0.5)	1.2 (0.7)	①=②=③
猜疑心	3.8 (1.4)	2.0 (1.2)	1.3 (0.7)	①>②=③
不自然な思考	3.1 (1.7)	1.5 (1.0)	1.6 (1.0)	①>②=③
SFS				
引きこもり	10.3 (2.1)	11.0 (2.2)	10.7 (1.6)	①=②=③
対人関係	7.0 (2.9)	7.1 (3.5)	6.8 (3.6)	①=②=③
自立(実行)	24.8 (6.7)	26.3 (9.8)	25.6 (6.1)	①=②=③
レクリエーション	21.5 (6.8)	20.8 (7.1)	19.7 (4.1)	①=②=③
自立(能力)	37.0 (3.1)	37.0 (3.4)	35.6 (4.6)	①=②=③
社会活動	16.1 (10.6)	16.1 (8.1)	13.6 (10.4)	①=②=③
雇用	5.3 (3.3)	3.6 (2.0)	5.8 (3.8)	①=②=③
合計	121.3 (25.1)	121.9 (30.0)	117.9 (22.4)	①=②=③
WHO QOL26				

奇異ではない観念	4.0(1.4)	4.6(1.5)
知覚の異常	2.6(1.9)	2.3(2.1)
解体した会話	2.8(1.3)	4.2(2.3)

(3) ARMSに対する認知行動療法

本事業によるCBT実施者のトレーニングワークショップに参加するとともに、施設倫理審査委員会の承認を得て、開始できる体制を整えた。

D. 考察および結論

FESの追跡調査結果では、12ヵ月後に幻覚・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、それらの改善は24ヵ月後にも維持されており、全般的な転帰は比較的良好であった。

CASTサービスの利用者の経年の推移をみると、利用者数は横ばいが続いている。「こころのリスク相談」という病院以外のARMSの専門窓口を設置したことは有効であったが、さらに利用者の増加をはかるためには、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の連携をさらに強化することが必要と考えられる。

ARMSに対する治療として、抗精神病薬による薬物療法は適応を限定して用いるべきであり、非薬物的介入が第一選択であるというのが国際的なコンセンサスになりつつある。その中で、本邦でもCBTの実施可能性を検討することが必要である。

E. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 2) Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirosawa T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* (in press)
- 3) Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the midline brain structures in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*

Neuroimaging (in press)

- 4) Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS ONE* (in press)
- 5) Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin* (in press)
- 6) Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Frontiers in Psychiatry* 4: 16, 2013
- 7) Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- 8) Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 233-238, 2012
- 9) Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin* 38: 552-560, 2012
- 10) Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H: Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE* 7: e46970, 2012
- 11) Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A,

- Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 84-87, 2012
- 12) Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS ONE* 7: e36836, 2012
 - 13) 川崎康弘, 鈴木道雄: 統合失調症を脳画像で診断するためのVBM. *日本磁気共鳴医学会雑誌*, 32: 41-47, 2012
 - 14) 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄: アットリスク精神状態のMRI研究. *臨床精神医学* 41, 1421-1426, 2012
 - 15) 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生: MRIを用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 126-136, 新興医学出版社, 東京, 2012
 - 16) 川崎康弘, 鈴木道雄: 頭部MRI画像における形態異常の簡便な評価法. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 18-25, 新興医学出版社, 東京, 2012
 - 17) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 高柳陽一郎, 中村主計: 構造MRI画像を用いた統合失調症の診断法. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 7-17, 新興医学出版社, 東京, 2012
2. 学会発表
- 1) Furuichi A., Kawasaki Y., Takahashi T., Nakamura K., Tanino R., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Altered brain activation during self-referential processing in schizophrenia: an fMRI study. 20th European Congress of Psychiatry, 2012, 3, 3-6, Prague.
 - 2) Kawasaki Y., Matsuda Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal voxel-based morphometric study to evaluate progressive gray matter changes in first-episode schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
 - 3) Matsui M., Uematsu A., Tanaka C., Tanaka M., Noguchi K., Takahashi T., Nishijo H., and Suzuki M.: Age-related volumetric changes of hippocampus and amygdala from healthy infants to adults. International Neuropsychological Society 40th Annual Meeting, 2012, 2, 15-18, Montreal.
 - 4) Matsuda Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal changes of white matter volume in first-episode schizophrenia: a voxel-based morphometric study. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference Satellite Meeting, 2012, 4, 14-18, Florence.
 - 5) Suzuki M.: Changes in brain morphology in psychosis prodrome: towards identification of individual risk. International Symposium: Challenging Frontiers in Psychiatry: Searching biomarkers for prevention and etiological understandings in psychiatric disorders, 2012, 9, 8, Seoul.
 - 6) Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., and Kurachi M. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in the course of schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
 - 7) Takahashi T., Nakamura K., Nishiyama S., Furuichi A., Ikeda E., Kido M., Nakamura Y., Noguchi K., Seto H., and Suzuki M. Increased pituitary volume in early psychosis. 8th International Conference on Early Psychosis. 2012, 10, 11-13, San Francisco.
 - 8) 樋口悠子, 住吉太幹, 川崎康弘, 瀬尾友徳, 宮西知広, 鈴木道雄: アット・リスク精神状態と事象関連電位および認知機能の変化; 2症例の検討. 第7回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
 - 9) 樋口悠子, 住吉太幹, 宮西知広, 川崎康弘, 鈴木道雄: 統合失調症および前駆期における事

象関連電位. シンポジウム「精神疾患の予防と脳画像研究」. 第16回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.

- 10) Itoh T., Seo T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y., and Sumiyoshi T.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. 第7回日本統合失調症学会, 2012, 3, 18, 愛知.
- 11) 中村主計, 高橋努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: At Risk Mental State (ARMS)のMRIによる脳灰白質変化の検討. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- 12) 中村祐美子, 高橋努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 川崎康弘, 野口京, 瀬戸光, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症における眼窩前頭皮質脳溝脳回パターンの変化. 第16回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- 13) 鈴木道雄: 統合失調症の病態と早期治療の重要性. サテライトシンポジウム: 統合失調症の再発予防のためのストラテジー. 第7回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- 14) 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「統合失調症と発達障害の脳画像研究」. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- 15) 高橋 努, 木戸幹雄, 中村主計, 古市厚志, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 倉知正佳, 鈴木道雄: 慢性統合失調症患者における下垂体体積の縦断的MRI研究. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- 16) Takahashi T., Malhi G.S., Wood S.J., Yucel M., Walterfang M., Suzuki M., Pantelis C. Insular cortex volume in bipolar I disorder. 第34回生物学的精神医学会, 2012, 9, 28-30, 神戸.
- 17) 高橋 努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 鈴木道雄: 早期精神病における下垂体体積. 第16回日本精神保健予防学会, 2012, 12, 15-16, 東京.

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

研究協力者

西山 志満子 (富山大学大学院医学薬学研究部)
松岡 理 (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)

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
(H23-精神一般-009)

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
須賀楓介 高知大学医学部 神経精神科学教室 医員
松田祥幸 高知大学医学部附属病院リハビリテーション部 作業療法士

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、早期介入が遅れている現状がある。しかし、早期介入といってもどのような介入が効果的なのかは分かっていない。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、早期精神病の診断の確立と介入方法の確立を目指している。また、前年度以来の精神科未治療期間のフォローアップ調査なども継続して行っている。

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ち診断精度を向上させてきた。さらに、こうした症例に対してどのような介入方法が適切であるか、特に認知行動療法による効果検証が重要であると考えている。

B. 研究方法

～精神科未治療期間のフォローアップ調査～

1) 対象地域・施設および対象集団

高知大学医学部附属病院（高知県南国市）を中心に、高知市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