

20. 研究組織

<共同研究代表者>

松本和紀

東北大学大学院医学系研究科予防精神医学寄附講座

水野雅文

東邦大学医学部精神神経医学講座

<研究事務局>

大室則幸

東北大学病院精神科

<参加施設（平成 25 年 2 月 20 日時点の予定）>

東北大学病院精神科

東邦大学医学部精神神経医学講座

富山大学附属病院神経精神科

金沢医科大学精神神経科学

長崎大学病院 精神科神経科

奈良県立医科大学 精神医学講座

<独立データモニタリング委員会>

・実施中（登録開始～追跡終了まで）の本研究の進捗、安全性、有効性を評価するため、データセンターから提出された報告書を審査する。

・報告義務のある有害事象に関する報告書を審査し、報告事項の評価および承認する。

・必要に応じ本研究の中止やプロトコル改訂等を勧告する。

・プロトコル改訂案が提出された場合に、これを審査し、承認する。

・本研究の最終解析結果をまとめた報告書を審査し、研究の終了を承認する。

委員長：大野裕

所属：国立精神・神経センター認知行動療法センター

委員：藤澤大介

所属：独立行政法人国立がん研究センター東病院

委員：中川 敦夫

所属：国立精神・神経センター・トランスレーショナル・メディカルセンター

<診断・治療評価委員会>

・精神病のリスク診断（非 ARMS、ARMS、精神病）について、各施設で実施された評価

報告にもとづいて診断が適切に行われていることを確認する。

・抗精神病薬の使用が必要になった事例について、各施設からの事前の申請に応じて使用の根拠がガイドラインの推奨にもとづいていることを確認する。また、緊急時の使用については、事後報告によって、抗精神病薬の使用根拠がガイドラインの推奨にもとづいていることを確認する。

・CAARMS 評価について、異なる評価者間で評価が異なる場合の確認を行う。

委員長：水野雅文

東邦大学医学部精神神経医学講座

委員：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

委員：松本和紀

東北大学大学院医学系研究科予防精神医学寄附講座

<データセンター>

大室則幸

東北大学病院精神科

<統計解析責任者>

長谷川 友紀

東邦大学社会医学講座公衆衛生学分野

21. 文献

1. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull.* 1996;22(2):353-70.
2. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(3):220-9.
3. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry.* 2006;163(5):790-9.
4. International-Early-Psychosis-Association-Writing-Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* 2005;48:s120-4.
5. Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, Klier CM, Cotton SM, Harrigan SM, et al. Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(2):146-54.
6. Morrison AP, Bentall RP, French P, Walford L, Kilcommons A, Knight A, et al. Randomised controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals. Study design and interim analysis of transition rate and psychological risk factors. *The British journal of psychiatry Supplement.* 2002;43:s78-84.
7. Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S, Harrigan S, Putzfeld V, Pukrop R, et al. Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry.* 2012;200(1):22-9.
8. Morrison AP, French P, Stewart SL, Birchwood M, Fowler D, Gumley AI, et al. Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ.* 2012;344:e2233.
9. Addington J, Epstein I, Liu L, French P, Boydell KM, Zipursky RB. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res.* 2011;125(1):54-61.
10. French P, Morrison AP. Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis - a treatment approach. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2004.

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））

(H24-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きており、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 25 年 3 月 31 日)

1) 現在の登録数 : 5 例 (男性 3 例、女性 2 例) である。

D. 考察

2 年目に入ったが、登録症例がなかなか増加しない。当院は、発達障害疑いの新患は多いが、その中でも ARMS を疑いながら、結局、発達障害圏の診断に至る例は、本調査からは除外している。今後は数少な

い症例をいかに認知行動療法に導入できるかを検討していく必要がある。また大学病院内のメンバーの移動もある為、もう一度外来、病棟の主治医に情報を提供し、症例数を増やしていきたい。

E. 結論

2012 年 9 月の東京での ARMS に対する CBT ワークショップに当院からも 2 名の医師と 2 名の臨床心理士が参加し、ARMS 介入に関わる知識を得るとともに、各大学での ARMS 介入におけるプロトコル作り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内でプロトコ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 Modified electroconvulsive therapy for the treatment of refractory schizophrenia-like psychosis associated with Huntington's disease : Takeshi Nakano, Shinji Ono, Junji Yamaguchi, Ryu Sugimoto, Naohiro Yamaguchi, Yoshiro Morimoto, Tatsuya Kubo, Hiroki Ozawa, Naohiro Kurotaki: J Neurol. 260. 312-314. 2013

2 統合失調症の疫学 : 野中俊輔, 一ノ瀬仁志, 木下裕久, 中根秀之 : 日本臨床第 71

巻第 4 号 583-588(2013. 4)

3. 一般住民、医療従事者への精神障害に対する啓発活動およびアンチスティグマ研究：野中俊輔, 一ノ瀬仁志、木下裕久, 中根秀之：臨床精神医学第 41 巻 10 号 1439-1446(2012. 10)

4. 一卵性双生児精神疾患不一致例におけるコピー数解析：今村明, 小野慎治, 辻田高弘, 橋田あおい, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 岡崎祐士：日本生物学的精神医学会誌 23 巻 1 号 P23-28(2012. 2)

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・小野慎治・福田和久・峯 有市
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 24 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ピー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 歳の外来初診時に PRIME Screen-Revised (PS-R) を導入し発症危機状態 (ARMS) を評価している。2011 年 10 月—2013 年 3 月の 18 カ月間に PS-R の評価が可能であった 364 名のうち 71 名 (19.5%) が陽性であった。ICD-10 診断としては、F0 が 3 名、F1 が 1 名、F2 が 15 名、F3 が 5 名、F4 が 24 名、F5 が 3 名、F6 が 3 名、F7 が 5 名、F8 が 10 名、F9 が 2 名であり、ARMS と考えられた症例は 8 名であった。2 例の ARMS を近赤外線スペクトロスコピーで経時的に評価した。PS-R 陽性例には、様々な精神病以外の精神疾患が含まれており、早期介入を考える際には精神病性障害の早期発見、早期対応という視点だけではなく、「精神的な不調を訴える人への援助」といった広い視点でのアプローチも重要と考えられた。

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、有効な公衆衛生学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。臨床検査としては、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) と事象関連電位 (ERP) を行う。

B. 研究方法

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。

PRIME Screen-Revised (PS-R) を用いた問診にて 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。そして、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し、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。また、ARMS 群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。)

※1 NIRS 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。

※2 ERP 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)

本研究は、奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

(1) 初回面接時の PS-R の結果

平成 23 年 10 月から平成 25 年 3 月の 1 年 6 カ月間に回収できた PS-R は 364 名分であり、そのうち陽性者は 71 名 (19.5%) であった。性別としては男性 34 名、女性 37 名であった。また PS-R 陽性者の初診時点での ICD-10 診断としては、F0 が 3 名、F1 が 1 名、F2 が 15 名、F3 が 5 名、F4 が 24 名、F5 が 3 名、F6 が 3 名、F7 が 5 名、F8 が 10 名、F9 が 2 名であった。この中で ARMS と考えられた症例は 8 名であった。

(2) NIRS の結果

現在、ARMS 群で初回および 6 カ月後の 2 回の NIRS を測定できているのは 2 例である。症例 A は 17 歳の男子で、SOPS の P1

が 4、P2 が 4、P3 が 0、P4 が 4、P5 が 1 であり微弱な陽性症状群であり、症例 B は 18 歳の男性で、SOPS の P1 が 5、P2 が 5、P3 が 1、P4 が 2、P5 が 1 であり微弱な陽性症状群であった。症例 A の初回および 6 カ月後の前頭領域全 24 チャンネルの酸素化ヘモグロビン変化は図 1 のようになった。また、症例 B の初回および 6 カ月後の前頭領域全 24 チャンネルの酸素化ヘモグロビン変化は図 2 のようになった。

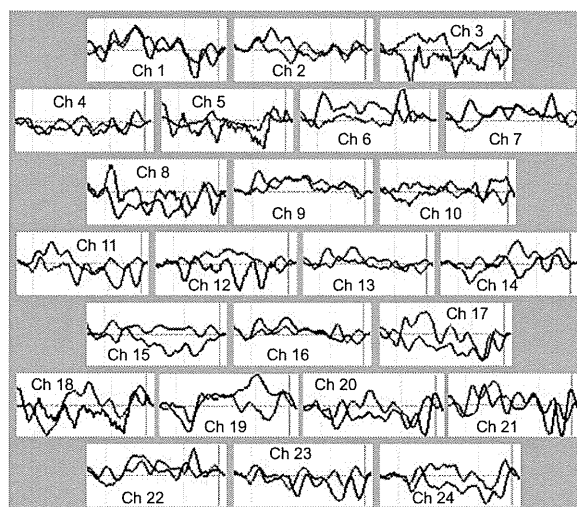


図 1. 症例 A の各チャンネルの酸素化ヘモグロビン変化

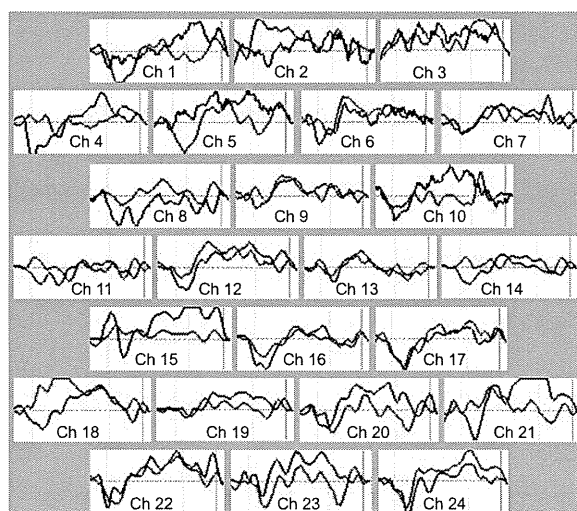


図 2. 症例 B の各チャンネルの酸素化ヘモグロビン変化

D. 考察

非特異的な不調を訴え受診する場合などにも、軽度の精神病様症状が存在する可能性を考慮する必要があり、そのために PS-R を活用することは有効である。PS-R 陽性例には、神経症性障害や広汎性発達障害など、様々な精神病以外の精神疾患が含まれていた。早期介入を考える際には、精神病性障害の早期発見、早期対応という視点のアプローチだけではなく、「精神的な不調を訴える人への援助」といった広い視点でのアプローチも重要と考えられる。NIRS に関しては、症例数が少なく統計学的な検討も行っていない。次年度は症例数を蓄積するとともに、健常対照との比較や 12 カ月後までの経時的な比較を行うとともに、ERP の結果も提示することとする。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文

1) 統合失調症と喫煙

橋本和典, 岸本年史

日本社会精神医学会雑誌 21 (1), 89-93,
2012

2) 統合失調症 過去・現在・未来

岸本年史

日本社会精神医学会雑誌 21 (1), 84-88,
2012

2. 学会発表

- 1) 奈良県立医科大学付属病院精神医療センターに時間外受診した自傷・自殺企図患者の検討

池下克実, 有田恵亮, 下田重朗, 大島直人, 島本卓也, 岸本年史

第 31 回日本社会精神医学会, 東京
(2012.3)

- 2) 奈良県立医科大学精神医療センターにおける身体合併症入院患者の動向調査
盛本翼, 松岡究, 松浦広樹, 太田豊作, 鳥塚通弘, 池下克実, 橋本和典, 洪基朝, 島本卓也, 岸本年史

第 31 回日本社会精神医学会, 東京
(2012.3)

- 3) 奈良県立奈良病院における精神科開設後の患者実態調査と今後の展望

木村豪, 上村秀樹, 飯田順三, 池下克実, 岸本年史

第 108 回日本精神神経学会学術総会,
北海道 (2012.5)

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：精神病発症危険状態（At-risk mental state（以下 ARMS））にある患者は、将来統合失調症など精神病性障害に罹患するリスクは高いが、どの患者が「より高リスク」にあるかを ARMS 時点に判断することは難しい。従って、その生物学的マーカーを検出、あるいは ARMS の生物学的基盤を同定することが切望されているが、画像以外の研究はほとんど報告されていない。本年度はどうか目的のためのパイロット研究として、ARMS 時点で収集しておいた末梢血の mRNA 発現を、「統合失調症を発症した群」と「未発症群」とで比較を行い、候補となりうる遺伝子の検討を行った。いくつかの遺伝子が有意な発現差を示したが、ARMS 自体の診断が異質性を含んだものであることを考慮すると、さらなるサンプル数が必要である。

また、臨床的アプローチとして、ARMS の診断・治療法の開発に寄与することを目的とし、藤田保健衛生大学病院にて ARMS と診断された症例に関して、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、その後の転帰等をフォローアップしたが、医療機関受診へのハードルは高く、症例登録は限定的であった。社会・地域のアプローチとしては、昨年度に引き続き養護教諭に対する研修指導に加え、保健所等の地域行政機関における思春期保健関係者への研修や、中学校の精神科学校医活動を通じた教職員研修、相談活動などを行った。年間を通じた継続的な活動の成果として、関係者間での顔の見えるネットワークづくりの足がかりができたと考えられる。

症例登録の増加のみならず、地域の精神保健増進のために、早期介入サービスの向上や学校・行政との連携強化の継続した取り組みが必要である。

A. 研究目的

統合失調症を始めとする精神病性障害は、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、精神病発症危険状態（At-risk mental state（以下 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

や、保健所等の地域行政機関などは若者・家族とも比較的アクセスしやすく、学校や地域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。

様々な臨床研究は、ARMSにある患者が将来に統合失調症など精神病性障害に罹患するリスクが高いことを報告している。しかし、どの患者が「より高リスク」にあるかを事前に（すなわち ARMS 時点で）判断することは難しい。従って、その生物学的マーカー（バイオマーカー）を検出、あるいは ARMS 自体の生物学的基盤を同定することが望まれるが、画像以外の研究はほとんど報告されていないのが現状である。

そのため本年度は、（１）ARMS 時点で収集した RNA を用い、後に統合失調症を発症した群と未発症群の比較を網羅的に解析するとともに、医療機関や地域における ARMS の診断・治療、早期介入や普及啓発の促進のため、（２）ARMS と診断された症例に対して、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し、（３）養護教諭に対する研修指導に加え、保健所等の地域行政機関における思春期保健関係者への研修や、中学校の精神科学校医活動を通じた教職員研修、相談活動を行った。

B. 研究方法

（１）発現解析

6 例の 10 代 ARMS 症例から同意を得て、受診時に採血を行い、RNA の抽出を行った。その後の経過観察期間中（最低 6 ヶ月）に統合失調症を発症した群をケース、未発症群をコントロールとして、RNA の発現差を

指標とした症例対照研究を行った。発現は、Affymetrix Human Gene 1.0 ST array（36079 転写産物）を用いて定量した。擬陽性を除外するため、症例対照間で発現差が 1.5 倍以上の probe のみを検定の対象とし、t 検定を行った。

（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した。本年度は引き続き症例登録に重点をおきつつ、フォローアップの継続も重視した。

（３）学校・行政機関との連携

昨年度に続き、名古屋市教育委員会と協力し、同委員会が主催し、名古屋市立学校の全養護教諭を対象とした精神保健研修会にて、ARMS を含む思春期に好発する精神疾患に対する理解と対処に関する指導とともに、学校で養護教諭が対応している生徒に関する具体的な助言指導を行った。また、保健所等の地域行政機関で思春期保健に関わる職員を対象とした思春期に好発する精神疾患に関する講演及びワークショップ形式での事例検討会や、中学校での教職員対

象の思春期保健に関する講演や個別の生徒・保護者・教職員に対する相談活動等を行った。

(4) ARMS の遺伝学的解析に関する研究
昨年度 15 例の ARMS 症例から DNA サンプルングを行ったが、予想される effect size を考えると、検出力不足である。従って、他の共同研究機関と連携をはかり、サンプルングの強化を行った。

(倫理面への配慮)

藤田保健衛生大学および共同研究施設である岡山大学のヒトゲノム・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、個人情報の保護・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) 発現解析

Quality control の結果、2517probe が解析の対象となった。トップとして検出された遺伝子は、glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit 遺伝子 (GCLC) で、オッズ比 (OR) が 0.62 であった ($P=3.7 \times 10^{-4}$)。この遺伝子は、グルタチオン合成の律速酵素であるが、現在までのところ精神疾患との関連は報告されていない。

thioredoxin-related transmembrane protein 4 (TMX4: OR=0.65, $P=3.8 \times 10^{-4}$) や thyroid hormone receptor interactor 11 (TRIP11: OR=1.60, $P=4.2 \times 10^{-4}$) がトップヒットと挙がってきている。しかし、上記の遺伝子も、多重比較を考慮すると有意で

はなかった。

(2) 平成 24 年度の ARMS 症例の新規登録状況について

「こころのリスク外来」への受診問い合わせは昨年度に比べて増加したものの、来院に至るケースは少なく、今年度の「こころのリスク外来」初診患者数は 6 例であった。そのうち ARMS と診断されたのは以下の通り 2 例であった。

1. 登録数: 2 例 (女性 12 歳、女性 14 歳)
2. 受診前には、いずれの症例も中学校のスクールカウンセラーに相談をしており、受診をすすめられていた。
3. 平成 24 年度中の顕在発症は認めなかった。
4. 平成 24 年度中に一人は中学校を卒業したが、もう一人は不登校が続いた。

(3) 平成 24 年度の学校・行政機関との連携活動について

平成 24 年 8 月 瀬戸保健所 思春期保健関係者会議・講演 (小中高生の心の不調とその対応～病院を訪れる 10 代の実態から～)
平成 24 年 10 月 名古屋市立滝ノ水中学校 精神科学校医に研究協力者・古橋功一が委嘱される (特別支援学校を除き、政令指定都市で初)。その後継続的に生徒・保護者・教職員への相談活動を継続。

平成 24 年 11 月 名古屋市立滝ノ水中学校 現職 (教職員) 教育 (思春期の心の不調とその対応～病院を訪れる 10 代の実態から～)

平成 25 年 1 月 名古屋市教育委員会精神保健研修会・講演 (メンタルヘルスに関わる事例への助言と精神科学校医の学校におけ

る役割)

(4) 1年間の ARMS 症例の遺伝子解析状況について

岡山大学医学部精神科との共同研究体制を確立し、新規に 10 例の対象者から協力を得て、DNA 及び末梢血由来の RNA を抽出した。

D. 考察

平成 24 年度は、パイロット研究として末梢血の発現解析を行った。しかし、サンプル数は小規模であり、擬陽性、擬陰性が否定できず、今後さらなるサンプル数を用いた解析が必要である。

また、C. 研究結果に示す通り、ARMS 登録症例が 2 例と、平成 23 年度の 1 例に加え 3 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するとともに、症例数増加のために、広報活動の強化や、学校・行政機関との連携をさらにすすめることが重要である。

地域での精神保健向上のための取り組みとしては、今年度は年間を通して継続的に学校・行政機関との連携活動を行ってきたため、関係者間での顔の見えるネットワークづくりの足がかりができたと考えられる。

E. 結論

ARMS のバイオマーカー同定、生物学的基盤の確立を目指し、発現解析を行った。しかし、現時点で確実な結果とは言えず、今後、遺伝子解析を含め、さらなる研究が必要である。

また、ARMS の専門外来において、より正確な診断と治療・援助体制の確立を目指し、

臨床活動を継続してきた。しかし、医療機関受診へのハードルが高く、受診に結びつく例は限られ、ARMS の症例登録も少数にとどまった。症例登録数の増加はもちろんのこと、早期介入を実効性あるものにするためには、今年度に築いてきた地域のネットワークを維持・発展させるとともに、今後も地域での早期発見体制の推進や、アクセスしやすい早期介入サービスの向上が求められる。

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, K Yamada, Y Iwayama-Shigeno, K Matsuo, S Numata, Y Watanabe, T Ohnuma, T Kaneko, Y Fukuo, T Okochi, T Toyota, E Hattori, S Shimodera, M Itakura, A Nunokawa, N Shibata, H Tanaka, H Yoneda, H Arai, T Someya, T Ohmori, T Yoshikawa, N Ozaki and N Iwata. Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population." *Molecular psychiatry* 2013 in press

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。

厚生労働省科学研究費補助金
(障害者対策総合研究事業 (精神疾患関係研究分野))
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発症形式別の 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、発症形式別に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 168 名のうち、治療開始から 18 ヶ月が経過した 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。潜行性発症患者については、早期介入をすることで将来の認知機能の改善が得られる可能性がある。

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いくつかの要因によっても左右される。発症年齢や性別、居住環境などがそうした転帰予測因子として知られるが、その多くはすでに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、介入可能な転帰予測因子の 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、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。

認知機能障害は統合失調症における中核的な症状であり、発症していないハイリスク群や初回エピソード群など幅広い範囲に認知機能障害が存在することが報告されている。認知機能が DUP と相関関係を示すことを報告する研究もあるが、DUP は発症形式などとも関連することが報告されており、認知機能と DUP の関係性は結果が一貫していない。

本研究では、DUP と関連のある転帰を明

確にすることを目的として、初回エピソードの統合失調症患者において、「急性・突発性」と「潜行性」の発症形式別に、DUPと各評価指標の関係性を検討する。次に、18ヶ月後の認知機能の予測因子を明らかにするために、18ヶ月後の認知機能と初回評価時の各評価指標との関係性を検討する。

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168名（男性79名、女性89名）のうち、治療開始から18ヶ月が経過した70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。各大学の登録者数は、東邦大学54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、奈良県立医科大学が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、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

C. 研究結果

DUP及び各評価尺度の要約統計量を表2

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。全体的評価としてGAF、CGIを評価した。また、抗精神病薬の量をクロルプロマジン（CPmg）換算で算出した。

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。18ヶ月時の認知機能を予測する要因を検討するために、18ヶ月時のSCoRSを従属変数、0ヶ月時の各評価指標を独立変数として重回帰分析を行った。DUPは発症形式によって大きく異なるため、重回帰分析は、全データ、急性または突発性発症、潜行性発症の3通りの解析を行った。単純集計及び多重比較検定はSPSS Statistics ver. 20.0を使用した。

に示す。DUPは、登録者全体の平均21.9ヶ月（中央値3.0ヶ月）、急性・突発性の平均8.9ヶ月（中央値1.1ヶ月）、潜行性の平

表1 大学別の登録者の属性

	登録数	評価時期別の対象者数								性別		DUP	
		0M	6M	12M	18M	24M	30M	36M	男性	女性	平均値	中央値	
東邦大学	54	54	42	33	26	21	18	14	23	31	22.1	3.3	
東北大学	33	30	19	15	15	16	0	8	9	24	18.0	2.2	
奈良県立医科大学	12	11	7	7	3	0	0	0	9	3	40.4	3.0	
富山大学	29	25	16	10	11	6	0	0	16	13	11.8	1.1	
長崎大学	19	19	9	8	8	6	5	2	12	7	18.3	4.5	
高知大学	21	21	18	13	7	4	0	0	10	11	35.2	10.0	
合計	168	160	111	86	70	53	23	24	79	89	21.9	3.0	

均 34.0 ヶ月（中央値 9.0 ヶ月）であった。全データに関しては、0 ヶ月時点において、CGI、CPmg、PANSS 陽性症状、SFS、WHOQOL26 との間に有意な相関を示した。12 ヶ月時点では、WHOQOL26 と SCoRS が有意な相関を示した。18 ヶ月時点では、WHOQOL26 が有意な相関を示した。急性・突発性発症については、0 ヶ月時点において、CGI と PANSS 陽性症状が有意な相関を示した。潜行性発症については、0 ヶ月時点は SFS、WHOQOL26、SCoRS との間に、6 ヶ月時点は PANSS 陰性症状、SFS、WHOQOL26、SCoRS との間に、12 ヶ月時点は SFS、WHOQOL26、SCoRS との間に、18 ヶ月時点は CGI、WHOQOL26、SCoRS との間に有意な相関がみられた。

18 ヶ月時点の SCoRS と 0 ヶ月時点の各評価指標との相関係数を表 3 に示す。全データの場合、PANSS 陰性症状 ($r = 0.48$)、SFS ($r = 0.60$)、WHOQOL26 ($r = 0.32$) の間に有意な相関を示した。急性または突発性発症の場合、PANSS 陰性症状 ($r = 0.55$) と SFS ($r = 0.60$) に有意な相関を示した。潜行性発症の場合、DUP ($r = 0.51$)、PANSS 陰性症状 ($r = 0.48$)、SFS ($r = 0.59$) に有意な相関を示した。

全データを用いて、ステップワイズ法による重回帰分析を行った結果、SFS ($\beta = 0.47$) と PANSS 陰性症状 ($\beta = 0.27$) が有効

な変数として採用され、決定係数 (R^2) は 0.41、自由度調整済みの R^2 は 0.39 であった。急性または突発性発症性の場合、SFS ($\beta = 0.56$)、CGI ($\beta = 0.68$)、PANSS 全般的機能 ($\beta = -0.71$)、PANSS 陰性症状 ($\beta = 0.40$) が有効な変数として採用され、決定係数 (R^2) は 0.66、自由度調整済みの R^2 は 0.59 であった。潜行性発症の場合、DUP ($\beta = 0.57$) と PANSS 陰性症状 ($\beta = 0.44$) が有効な変数として採用され、決定係数 (R^2) は 0.51、自由度調整済みの R^2 は 0.46 であった。

D. 考察

本調査の結果、潜行性発症した患者においては、DUP が長いほどフォローアップ 6、12、18 ヶ月後の社会機能、QOL、認知機能が不良であることが示唆された。全体データまたは急性・突発性発症データを用いた場合、DUP とフォローアップ 6、12、18 ヶ月後の各評価指標の間に、有意な関係性を示す項目数が少なかった。一方、潜行性発症データでは、DUP とフォローアップ 6、12、18 ヶ月後の社会機能、QOL、認知機能等と比較的強い関係性を示した。Marshall ら (2005) のレビューでは、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おり、本調査の潜行性発症データ

表2 調査時期別のDUPと評価指標の積率相関係数

		全体			急性・突発性			潜行性		
		M	SD	r [§]	M	SD	r [§]	M	SD	r [§]
0ヶ月	GAF	39.6	15.5	-.14	39.9	16.5	-.21	39.7	14.6	-.14
	CGI	5.1	1.1	-.18 *	5.1	1.2	-.26 *	5.0	0.9	-.12
	CPmg	204.2	133.7	.19 *	230.1	154.6	.21	176.6	103.1	-.09
	PANSS陽性症状	21.1	6.8	-.18 *	21.6	7.9	-.25 *	20.5	5.3	-.07
	PANSS陰性症状	19.4	7.8	.09	19.0	7.8	.12	19.1	7.3	-.05
	PANSS全般的機能	39.2	12.9	.06	39.2	13.5	.03	38.4	12.0	.04
	SFS	109.9	26.6	.32 **	114.0	26.3	.15	105.6	26.8	.43 **
	WHOQOL26	2.9	0.6	.26 **	3.0	0.6	.05	2.8	0.6	.38 **
	SCoRS	4.2	2.1	.11	4.2	2.0	-.11	4.3	2.2	.36 **
6ヶ月	GAF	62.5	15.2	.10	62.2	15.6	.10	63.1	15.3	.24
	CGI	3.4	1.0	.08	3.4	1.0	.02	3.4	1.0	.16
	CPmg	330.2	253.5	.09	364.6	279.8	.08	275.8	191.8	-.04
	PANSS陽性症状	11.4	4.7	.16	11.0	4.2	.07	11.8	5.2	.21
	PANSS陰性症状	16.4	6.3	.15	15.8	5.9	-.01	16.8	6.8	.28 *
	PANSS全般的機能	29.0	9.2	.13	27.8	8.7	-.11	29.8	9.2	.28
	SFS	114.5	23.8	.13	113.7	25.0	.01	114.5	22.9	.36 *
	WHOQOL26	3.1	0.6	.11	3.2	0.6	.10	3.1	0.6	.35 *
	SCoRS	3.2	1.8	.08	3.0	1.7	-.23	3.4	1.8	.42 *
12ヶ月	GAF	64.3	15.5	.09	64.7	15.9	.11	64.2	15.6	.17
	CGI	3.2	1.0	.10	3.3	1.0	.10	3.2	1.0	.20
	CPmg	370.3	335.6	.01	378.3	357.1	-.09	346.9	320.8	.10
	PANSS陽性症状	10.9	4.3	.20	10.1	3.7	.19	11.9	5.0	.12
	PANSS陰性症状	15.4	6.6	.11	14.3	6.5	.03	16.4	7.0	.12
	PANSS全般的機能	28.1	9.0	.19	26.1	7.9	.09	30.8	9.9	.10
	SFS	115.2	23.1	.19	112.5	24.0	.19	117.8	22.7	.37 *
	WHOQOL26	3.3	0.6	.22 *	3.4	0.5	-.04	3.2	0.7	.50 **
	SCoRS	3.2	1.9	.23 *	3.0	2.0	.05	3.3	1.8	.50 **
18ヶ月	GAF	65.8	16.3	.15	65.7	16.1	.03	66.5	16.6	.37
	CGI	3.2	1.0	.10	3.2	1.0	-.05	3.2	1.0	.35 *
	CPmg	394.7	428.4	.12	411.7	497.1	.11	384.0	343.9	.19
	PANSS陽性症状	10.1	3.6	.11	9.7	3.5	.05	10.4	3.7	.18
	PANSS陰性症状	14.7	6.2	.13	14.4	6.5	.19	15.0	6.1	.07
	PANSS全般的機能	26.3	8.1	.11	24.9	7.9	-.04	27.7	8.3	.15
	SFS	119.4	26.4	.21	121.2	27.1	.24	117.6	26.3	.17
	WHOQOL26	3.3	0.7	.28 *	3.4	0.6	.10	3.2	0.7	.36 *
	SCoRS	2.9	1.8	.26	2.8	1.8	-.04	3.1	1.9	.51 *

§DUP(log変換後)との積率相関係数

r値が高いほど長期DUPが不良、低いほど短期DUPが不良になるように値を修正した。

**p < 0.01, *p < 0.05.

の結果はレビューと同様の傾向を示した。本調査の潜行性発症群（34.0ヶ月）と（約31ヶ月）レビューのDUPの平均値が近似していることから、レビューの調査対象者は急性・突発性発症群よりも、潜行性発症群と類似している可能性がある。急性・突発性発症群は、DUPの短い患者ほど初回評

価時点の陽性症状が不良であるという結果であったが、DUPが平均8.9ヶ月（中央値1.1ヶ月）と短いことから、陽性症状を示した状態で介入がなされていることが考えられる。

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

表3 18ヶ月時のSCoRSと0ヶ月時の評価指標との相関関係

	全データ (n = 53)	急性・ 突発性 (n = 29)	潜行性 (n = 24)
DUP (log変換)	.26	-.04	.51 *
GAF	.05	-.05	.20
CGI	.17	.36	-.08
CPmg	-.03	-.10	.03
PANSS陽性症状	.04	.06	-.02
PANSS陰性症状	.48 **	.55 **	.43 *
PANSS全般的機能	.15	.20	.10
SFS	.60 **	.60 **	.59 **
WHOQOL26	.32 *	.25	.38

** p < 0.01, * p < 0.05.

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。全体データまたは急性・突発性発症データを用いた場合、DUPとの関連性は無く、初回評価時の陰性症状と社会機能が不良な患者ほど、18ヶ月後の認知機能が不良であることが示唆された。潜行性発症群でのみ、DUPが18ヶ月後の認知機能の予測因子となった理由は明確では無いが、潜行性発症患者は早期に介入することで将来の認知機能がより改善することが示唆された。

E. 結論

潜行性発症の統合失調症患者の場合、DUPが短く、初回評価時の陰性症状が良好な患者ほど将来の認知機能が良好であることが示唆された。一方、急性・突発性発症の患者は、初回評価時の陰性症状および社会機能が良好な患者ほど将来の認知機能が

良好であることが示唆されたが、DUPとの関連はみられなかった。理由は明確では無いが、潜行性発症の患者と比べて早期発見・早期介入されているケースが多いことなどが影響している可能性が考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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

研究分担者 川崎康弘 金沢医科大学医学部精神神経科学教授

研究要旨：精神疾患患者に対する早期介入とその普及啓発のために、初回エピソード統合失調症（first episode schizophrenia, FES）患者と精神病発症危険状態（at risk mental state, ARMS）の患者を対象にした臨床サービス Outpatient clinic for Assessment, Support and Intervention Services（OASIS）を開設した。

A. 研究目的

平成24年度の本事業「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）において、石川県で見いだされた初回エピソード統合失調症（first episode schizophrenia, FES）患者について、生物・心理・社会的観点から病態の評価をおこなう。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、生物・心理・社会的検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の病態を明らかにし、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

金沢医科大学病院神経科精神科では、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臨床サービス Outpatient clinic for Assessment, Support and Intervention Services（OASIS）を運用している。OASIS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。

具体的には、金沢医科大学病院神経科精神科に「こころのリスク外来」（<http://www.kanazawa-med.ac.jp/~psychiat/oasis/>）と「こころの健康検査入院」（<http://www.kanazawa-med.ac.jp/~psychiat/kokoro/>）を開設し、ホームページや雑誌（週刊朝日「名医の最新治療」2012年12月14日刊、月刊北國アクタス「教えてドクター」2013年2月号）、TV放映（テレビ金沢「カラダ大辞典」2012年9月および2013年4月<http://fcslib.tvkanazawa.co.jp/karada/>）などを通じて一般市民へ周知させた。

金沢医科大学病院神経科精神科の「こころのリスク外来」ないし「こころの健康検査入院」を予約受診した15～30歳の相談者に対して精神医学的診断をおこなった。スクリーニングには Prevention Through Risk Identification Management and Education（PRIME）- Screen日本語版を用い、ARMSが疑われた対象者には Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State（CAARMS）の日本語版（東北大学の松本らによる）を用いて診断的検討を行った。

FES患者を特定するための精神病エピソード発症の評価は、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。