

201317048A

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 25 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 26 (2014) 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 25 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 26 (2014) 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	15
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	22
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	29
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	40
小澤寛樹	
5. 奈良県立医科大学におけるPRIME Screen-Revisedに関する研究	43
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	48
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	54
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	63
川崎康弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
IV. 研究成果の刊行物・別刷	77

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前期「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 24 ヶ月が経過した症例を分析対象とした。その結果、①受診時の付き添いのある人は付き添いのない人よりも DUP が短かった、②突発成発症、急性発症、潜行性発症の順番に DUP が短かった、③潜行性発症群は、ほぼ全てのフォローアップ時点において DUP と QOL、社会機能、認知機能との間に中程度から強い相関関係を示した、④潜行性発症群において、DUP は 24 ヶ月後の認知機能の予測因子となること、が示唆された。結果の詳細については、長谷川班の分担報告書を参照されたい。

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て実施した。東邦大学医学部精神神経医学講座においては、現在 3 症例目に実施中である。

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、統合失調症未治療期間と自殺未遂の関連について検討を加えた。厚生労働科学研究「統合失調症の未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis : DUP) とその予後に関する疫学的研究」の報告によれば、生涯初めて治療を受けた初回エピソード統合失調症 298 例のうち、初診時点において 29 例に何らかの自殺未遂の既往があったとされる。統合失調症未治療期間に約 1 割の症例で自殺未遂がみられていることは無視できない事実である。今回我々は、この 29 例について追加調査を行い、その特徴について考察を加えた。

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的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。

本研究班では、**DUP** と予後に関する我が国における実証的データを得るべく、前期の研究で得たこのコホートを追跡し **DUP** と予後に関する追跡研究を行っている。

更に、統合失調症発症前のいわゆる **ARMS** と呼ばれる時期についても、その症例を集積し症候学的な分析をするとともに、精神病への顕在発症を予防するような治療法の確立をめざし、東北大学グループが中心となりプロトコールを完成させ、本年度より各班において治療介入を行っている。

こうした予防的な取組の一方で、未治療期間中にも多数の自殺未遂者が発生していることが確認されている。しかしその詳細は不明であるため、今年度は東邦大学医学

部精神神経医学講座が中心となり登録された症例について詳細なカルテ調査を依頼した。

B. 対象と結果

(1) **DUP** と予後研究について

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った研究である。解析は分担研究者である長谷川班で行った。

本調査に参加登録をした初発統合失調症患者 168 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、24 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。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。

結果を含めた詳細に関しては、本報告書の長谷川分担班のページを参照されたい。

（2）ARMS 症例に対する認知行動療法研究について

東北大学などとの共通プロトコールに基づいて、認知行動療法開始から3か月経過した症例を報告する。

【症例】18歳 女性

【主訴】気力が全くない

【現病歴】発育発達上、明らかな遅れは認められなかった。小学生の頃は特に問題なく過ごせた。中高一貫校に進学してからはなかなか友人ができなかった。成績は優秀だったため、中学3年生から特別進学クラスに編入されたが、その頃から特定の苦手な同級生との関係で悩み、家に帰ると愚痴を言ったり、時に涙ぐむことがあった。徐々にその生徒だけでなく、他の生徒の言動に対しても被害的に捉えるようになった。高校2年生時のクラス替えを契機に周囲の視線をより気にするようになり、家族の発言も被害的に解釈するようになった。高校3年に進級後、周囲の同級生が受験勉強に励むようになったのを見て、「勉強をやってもやっても周りに追いつかない」といった焦燥感と「気持ちが悪い」などの症状が出現するようになった。急激に受験勉強への意欲も低下し、学校にも行きたくなくなり、徐々に欠席が増えた。担任の先生と相談し、1週間の予定で休むことになったが、1週間過ぎても登校できなくなった。養護教諭との心理相談が開始され、主に自身の悩みを

聞いてもらうことで相談直後は多少気分が楽になるものの、症状は改善しなかったため、養護教諭の勧めで当科に受診した。

【DSM-IV-TR】反復性大うつ病性障害

【MINI】大うつ病エピソード

【診断についての特記事項】表情は暗いものの、礼節は保たれ、質問に対する理解・応答は良好であった。抑うつ気分、意欲低下、焦燥感などが主訴であったが、周囲への過敏性があり、学校だけでなく街中でも「自分が笑われているのでは」と感じ、「テレビやインターネットで誰かを中傷している内容が自分に言われているような気がする」といった被害関係念慮などが認められた。しかし、いずれも確信には至らず、微弱な陽性症状であることからARMSと診断した。

【SIPS/SOPSによる判定】P2 猜疑心／被害念慮が中等度。COPS-B 微弱な陽性症状。

【認知行動療法】

治療から3か月間は、ほぼ週1回の認知行動療法（Cognitive Behavior Therapy：CBT）と通常の外来診療を並行して行った。開始当初は「CBTでセラピストと二人で話すことが怖く感じてしまう」、「質問されたことに上手く答えられないのが辛い（質問されるとその場で思ってもいないことを口にしてしまう）」などと訴え、CBTに対して拒否的になったこともあった。しかし、ソクラテス式質問法をできるだけ避け、支持的な（supportive）な雰囲気の中で、指示的（directive）に対応することにより、CBTを徐々に安定して行えるようになった。

初期のセッションでは受験への不安や「無気力状態」、「気分が晴れない」といった気分の問題をテーマとした。気分の違い

をモニタリングするために、「活動記録表」を活用した。ホームワークを与え行動活性化を図り、表に「活動」と「気分の程度」を点数で書き込むことで、「自分から活動した方がまだ気が楽になる」と感じられるようになった。また、学校には登校できなかったため、家族との具体的なやり取りから、その時の感情と自動思考への反証を行っていった。さらに、被害念慮、対人恐怖の事象については概念図を作成し「自分が周りを暗くする」などといった中核信念を同定した。作成した概念図を用いながら「考え方のくせ」に関する心理教育を家族と本人に実施した。外出時に周囲の視線が怖くなった際には、注意の分散を行うなどの行動実験をしたところ、本人の中で「とにかく今は買い物に来ているのだからそれに集中しようと心がける」という方略が自然と生まれた。学校へ行ったときの不安とその対処についても話し合いを重ね、CBT 開始後約 3 か月で「少しずつまた頑張ってみようかな」と思えるようになり、学校に復学することができた。この間、向精神薬を含めた薬物療法は併用していない。

【治療前後による症状、機能の変化】

認知行動療法による治療開始前は、SIPS/SOPS の陽性症状評価項目は P1 不自然な内容の思考/妄想は「1 存在が疑われる」、P2 猜疑心/被害念慮は「3 中等度」、P4 知覚の異常/幻覚は「2 軽度」、P5 まとまりのないコミュニケーションは「2 軽度」だった。P3 誇大観念は認められなかった。PANSS の陽性症状合計得点は 12 点、陰性症状合計得点は 15 点、総合病理合計得点は 39 点、合計点は 66 点だった。GAF による症状の重症度および SOFAS により社会的・職業的機能障害はいずれも 45 点であ

った。ベック抑うつ評価尺度 (BDI-II) は 32 点であった。

治療開始後 3 か月で P2 猜疑心/被害念慮は「2 軽度」まで改善した。BDI-II は 2 か月で 27 点、3 か月で 8 点まで改善した。GAF による症状の重症度および SOFAS により社会的・職業的機能障害は治療開始後 3 か月でいずれも 60 点まで改善した。

【まとめ】

ARMS は「微弱な陽性症状」や「短期の間欠的な陽性症状」などで主に評価されるが、実際の受診理由は「微弱な陽性症状」などではなく、本症例のように「不安」や「気分」に関する症状を訴えることが多い。まずは本人が今一番困っている症状を取り扱いながら、良好な治療関係を構築していき、徐々に CBT の種々の技法を用いながら中核信念などを明示化し、ノーマライズを図ることで微弱な陽性症状なども改善していった。

(3) 統合失調症未治療期間における自殺行動について

【背景と対象】厚生労働科学研究「統合失調症の未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis : DUP) とその予後に関する疫学的研究」の報告によれば、生涯初めて治療を受けた初回エピソード統合失調症 298 例のうち、初診時点において 29 例に何らかの自殺未遂の既往があったとされる。統合失調症未治療期間に約 1 割の症例で自殺未遂がみられていることは無視できない事実である。この 29 例について各分担班の協力を得て追加調査を行い、その特徴について考察を加えた。

【方法】対象は平成 20 年から 22 年度までの 3 ヶ年において研究に登録された 298 例

(男性 143 例、発症年齢 29.8 ± 9.7 歳、初診受診時年齢 31.5 ± 10.1 歳、平均 DUP 17.6 月 (中央値 2.7 月)、GAF 平均 36.3 ± 15.2) のうち、初診時点において何らかの自殺未遂の既往が確認された 29 例を対象とし、各研究機関に対して自殺関連の追加調査を実施した。なお本研究は東邦大学医学部倫理委員会の承認を得た。

【結果】回答率は 79.3% (23 例) であり、このうち自殺行動が精神科受診の一因となっていると考えられた症例は 13 例 (男性 5 例、発症年齢 27.0 ± 9.6 歳、初診受診時年齢 28.2 ± 9.3 歳、平均 DUP 16.9 月 (中央値 4.9 月)、GAF 平均 29.4 ± 15.3) であった。自殺手段は縊首、高所よりの飛び降り、腹部刺傷など致命的なものからリストカット、過量服薬など軽微なものまで多岐に渡っており、致命的な自殺行動と考えられた症例は 4 例であった。多くの症例で本人からの援助希求行動は不十分であり、近親者も自殺の可能性について認識していなかった。

【考察】13 例に自殺行動がみられなければ、DUP はより長期化していた可能性が高いと考えられる。その一因として、本人のみならず近親者においても統合失調症についての知識が乏しいことが挙げられる。未治療統合失調症者に対する対策は自殺予防を実施する上で非常に重要な課題であり、自殺予防の観点からも、まずは統合失調症そのものの早期発見、早期介入が重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Keiko Morita, Hiroyuki Kobayashi, Kiyooki Takeshi, Naohisa Tsujino,

Takahiro Nemoto, Masafumi Mizuno. Poor outcome associated with symptomatic deterioration among help-seeking individuals at risk for psychosis: a naturalistic follow-up study. *Early Intervention in Psychiatry*, 2013 doi:10.1111/eip.12032

2. Tsujino N, Nemoto T, Morita K, Katagiri N, Ito S, Mizuno M. Long-term efficacy and tolerability of perospirone for young help-seeking people at clinical high risk: a preliminary open trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 11; 132-136, 2013.
3. Masafumi Mizuno, Takahiro Nemoto, Naohisa Tsujino: Early Psychosis Intervention in an Urban Japanese Setting: Overview of Early Psychosis Services in Japan. pp. 37-46. In Eric Yu-hai Chen, Helen Lee, Gloria Hoi-kei Chan, Gloria Hoi-yan Wong Eds. *Early Psychosis Intervention. A Culturally Adaptive Clinical Guideline*. Hong Kong University Press. 2013
4. 辻野尚久、山口大樹、水野雅文 ARMS 分子精神医学 45-47、2013
5. 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
6. 武士清昭、山口大樹、水野雅文 早期発見・早期介入の意義 日本臨牀 71(4) : 630-634, 2013

7. 根本隆洋、水野雅文 精神病発症危険状態への薬物療法について 精神科治療学 28, 901-908、2013
8. 水野雅文 統合失調症の早期治療：その重要性と治療論 日本医事新報 pp. 48-52 No. 4658 2013/8/3

2. 学会発表

1. Mizuno M: The present status and prospects for social psychiatry, Present status and prospects for Social Psychiatry in Japan (Round table: Asia Pacific Round Table) World Association for Social Psychiatry Congress, Lisbon, 29 June, 2013.
2. Mizuno M: Integrated intervention for early psychosis in young adults in Tokyo- Youth clinic and youth day care center of Toho University Hospital.
(Psychosis Symposium 2013 organised in conjunction with the Singapore Mental Health Conference. Unique challenges and innovation in delivering an early intervention programme in Asia , invited lecture)
26 September 2013 Singapore
3. Mizuno M: What are the needs-oriented interventions for at-risk mental state patients ?
(Psychosis Symposium 2013 organised in conjunction with the Singapore Mental Health Conference. Unique challenges and innovation in delivering an early intervention programme in Asia , invited lecture)

26 September 2013 Singapore

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）
伊藤慎也（東邦大学医学部社会医学講座）
藤井千代（埼玉県立大学）

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、一部のケースに共通プロトコールによる認知行動療法を行った。

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年度より他の研究施設と連携して、ARMSに対する共通プロトコールによる認知行動療法を準備し、25年度に実施した。

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、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) 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、共通プロトコールによる「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、該当するケースに実施した。

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25年12月31日において、計53例（大学附属病院より27例、協力医療機関より26例）が参加し、45例が追跡調査されている。症状評価および質問紙等による追跡調査が行われた31例について、平成25年4月から同年12月までに回収されたデータ数は、12ヵ月分1例、18ヵ月分1例、24ヵ月分1例、36ヵ月分6例、48ヵ月分3例、60ヵ月分1例であった。平成25年12月時点における各月のデータ回収該当例を分母とした実質のデータ回収率を表1に示す。

表1. DUP調査のデータ回収率

項目	データ	回収率 (%)	備考
例数	31		
M:F	16:15		
0ヵ月	30/31	96.8	転院1
6ヵ月	23/30	76.7	転院4, 未取得2, 不同意1
12ヵ月	22/29	75.9	転院5, 中断2
18ヵ月	17/25	68.0	転院4, 中断3, 自殺1
24ヵ月	21/27	77.8	転院4, 中断2
36ヵ月	12/22	54.5	転院5, 中断3, 不同意2
48ヵ月	3/10	30.0	転院5, 中断2
60ヵ月	1/3	33.3	転院2

なお協力病院には、12ヵ月以降1年毎に24ヵ月までの調査が依頼されていたため、18、36、48、60ヵ月の分母から協力病院の3例を外した。同意が得られなかったケース、自殺したケースについては次の回収月以降の分母に含めなかったが、転院、中断では、当科に再通院したケースがみられたため分母に残した。エントリーされた0ヵ月での回収率は96.8%だが、時間が経つにつれて低下し、36ヵ月時点は54.5%であった。

2) ARMSの調査

平成18年10月から平成25年12月までに、計153例(男性76例、女性77例、平均年齢21.3±5.1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58例、統合失調症と診断された者は18例であった。平成25年4月1日から平成25年12月31日までの利用者は16例(男性7例、女性9例、平均年齢22.0±5.3歳)であった。

以下に平成25年の「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24.1±4.7歳)であった。紹介経路は、6例が心の健康センターから、1例は教育センターであった。診断はARMS疑いが2例、発達障害疑い3例、適応障害疑い1例、反応性うつ病疑い1例であった。発達障害が疑われた2例は心の健康センターでの継続支援とし、反応性うつ病疑いのケースは相談の時点で軽快していたため、今後、不安等を感じたときは心の健康センターに相談することを勧めた。4例には当科への受診を勧め

(ARMS疑い2例、発達障害疑い1例、適応障害1例)、2例が受診した(ARMS疑い1例、適応障害1例)。予約日を過ぎても受診しなかった2例については、心の健康センターの担当者から近況を含め確認の電話連絡を行い、発達障害疑いの1例については、本人のニーズはなかったものの、対応に困っている母親が同センターで相談を受けることになり、ARMS疑いの1例は、心身ともに状態が安定したことが確認された。

(2) こころのリスク外来

こころのリスク外来の受診者は11例(男性4例、女性7例、平均年齢19.8±6.0歳)であった。紹介経路は精神科医療機関3例、教育機関3例、心の健康センター2例、直接受診2例、当院の総合診療部1例であった。このうちARMSの診断基準を満たす者が6例、妄想性障害1例、適応障害1例、診断保留3例であった。ARMSの判定にはCAARMSを使用し、6例とも閾値下精神病群の基準を満たした。以下に、判定に用いられた陽性症状の強度および頻度の平

均值(括弧内はSD)を示す。

表2. ARMS 6例のCAARMS陽性症状の平均値

項目	強度	頻度
思考内容の障害	3.3(1.0)	4.8(0.5)
奇異ではない観念	4.0(1.2)	4.8(0.5)
知覚の異常	2.8(2.1)	4.3(1.2)
解体した会話	2.8(1.0)	5.0(2.0)

ARMS 6例のうち3例が抗精神病薬による治療、3例が認知行動療法を受けている。

(3) ARMSに対する認知行動療法

東北大学などとの共同研究に参加し、認知行動療法開始から6ヵ月を経過した症例を報告する(プライバシー保護のため、病歴はかなり改変してある)。

【症例】25歳男性

【現病歴】X-7年(18歳)、A大学に入学し、一人暮らしを始めた。入学当初は人混みが気になる程度であった。X-6年、大学の教室や電車の中、スーパーで、周りの人がハンカチで鼻を覆う仕草や咳き込む姿、視線が気になりだし、元々汗かきであることもあり、自分の体臭が漏れているのではないかと思うようになった。廊下で人とすれ違ったとき「臭わない?」「臭いね。」と聞こえたり、人が笑ったり話しているのをみると、自分のことを言われているのではないかと不安になった。同年10月頃から臭いのことばかり気になり講義に集中できなくなり、勉強への意欲が低下し、欠席しがちとなったが、X-5年の頃は全体の半分程は出席していた。X-4年、4年生に進級し科目登録をしたが、臭いのことが気になり、キャンパスに行けなくなった。X-3年~X-2年の間は買い物に外へ出るくらいで大学には行かず(休学はせず留年)、引きこもりに近い生活をしてきた。炊事・洗濯はそれなりにこなしていた。X-1年4月には短期のアルバイトをしたが、前期の科目登録をしなかった。同年9月、所属先の教授から連絡があり、大学の保健センターを受診するように勧められた。同年9月20日、同センターを受診し、X年3月まで休学することになり、帰省を勧められた。実家に戻った後、X-1年11月15日B病院精神科を初診した。初診時より会話は迂遠で思考にまとまりがなく、集中力が低下している印象があり、ARMSまたは統合失調症の可能性が疑われ、精査・加療目的にX年1月15日当科を紹介され受診した。

【DSM-IV-TR】いずれの診断基準も満たさない

【MINI】いずれの診断基準も満たさない

【診断についての特記事項】病前は大人しく、協調的で思いやりのある性格であった。大学2年頃よ

り、自己臭様の訴え（自分の身体から悪臭がしていると思っているが、自分自身はその臭いを感じない）と、それに関連した関係念慮（人が咳き込むのをみて自分の体臭のせいだと感じる）、被害念慮（自分から体臭がするので周りからみられている、笑われていると感じる）、一過性の幻聴（「臭いね」と聞こえる）が出現し、引きこもりがちとなり、現在大学を休学し実家で生活。上記の精神病様症状は不安を伴い、1年以上続いており、外出先に限定され、本人は疑念を持つことができる。鑑別診断として統合失調症様障害、短期精神病性障害、特定不能の精神病性障害が挙げられるが、症状に対する確信度、持続期間、機能レベルの点から除外され、DSM-IV-TRおよびMINIにおいて、いずれの診断基準も満たさない。

【CAARMSによる判定】 閾値下精神病群の基準を満たす（表2のCAARMS陽性症状4項目を参照）。

【認知行動療法】

治療開始から3ヵ月間は週1回の認知行動療法（Cognitive Behavior Therapy : CBT）と2週に1回の診察、3ヵ月目は週に1回のCBTと月1回の診察、4ヶ月目以降は2週に1回のCBTと月1回の診察でfollowした。CBTでは本人に対し「認知の再構成法」を中心に、心理教育、選択的注目実験、ノーマライゼーション、問題解決、リラクゼーション法などを行い、診察では本人および母親から経過を聴取し、症状・行動を観察した。CBT導入後の各時期の症状と生活上の変化を表3にまとめた。

表3. CBT導入による症状・生活の変化

時期	概要
治療開始	「自分の体臭が周囲の人々に対して悪影響を及ぼしているのではないかと考え、「自分が臭うために周りの人に見られている」と感じ、対人場面で緊張が高まり、買い物せずにその場を離れる、外出しないなど行動が制限されていた。治療目標では「常に臭いに囚われる生活ではなく、他の事に集中できて有意義な生活にしたい」といい、具体目標として「気持ちよく買い物できるようにする」「対人関係であまり緊張せずに会話する」と、日常生活上の困難の改善をあげた。復学あるいは就労については何も言われなかったが、本人の意思・自主性を尊重し、最初の段階では無理に触れない方針とした。
1ヵ月後	「大学から復学するか休学するか確認の電話が入り、金銭的な負担や学業継続の面から難しいと判断し、退学することにした」と報告された。自己臭から外で働くことを躊躇されるのではと予想していたが、短期目標として「仕事をする」をあげ、就労について然程抵抗はない様子。臭いは気になるが、それで追い込まれることがなくなっ

	たという。
2ヵ月後	退学の手続きのために大学を訪れ、担当の先生と面談した際に、「休学前よりも前向きになっている」と評価された。また近所のドラッグストアで週5（1日5時間）のアルバイトを開始。暑さと緊張で汗をかき、「汗が臭っているのでは」と1回考えると気になってしまうということで、一時期、自己臭の訴えが増えたが、Guided Discoveryにより「汗が出るのは生理現象なのだからあまり周りを気にする必要はない」と考えられるようになり、自己臭が自意識過剰レベルに軽減した。
3ヵ月後	任される仕事やレジを担当する時間が増えた。Homeworkにすると、悩みパターンや思考の矛盾、適応的思考を書き出すことができないが、きっかけを与えると論理的に考え、新たな考えの受け入れも可能。状況を事細かに話すことには変わらないが、主題を先に挙げてから具体的に話し、迂遠さがやや改善。自己臭の訴えは殆どみられない。
4ヶ月後	CBTを週に1回から初めて2週に1回の間隔に変更した時期に、客から「レジが遅い」とクレームがつき動揺を示したが、持ち場を離れず、相手に謝罪の言葉をかけた。その後も休まず出勤している。また正社員になりたいという希望が芽生え、仕事に必要な資格の取得に向け情報を集める。自己臭は自制内。自動思考にとられる時間が減少。
5ヵ月後	店長から他店舗の応援を頼まれ、「これまでの仕事の評価された。」と喜んでた。自分で考え解決する力も身につく、判断がつかないことは一緒に働く社員に相談するなど、自分からコミュニケーションをとるようになった。自己臭は自制内。
6ヵ月後	商品の発注ミス指摘され落ち込んだが、ミスの原因を分析し、商品を発注頻度別に分類して注文するなど、仕事に工夫がみられた。普段の生活や通常業務では自己臭が消失。多忙・緊張などのストレス下で汗ばんでくると「臭っているのではないかと考え、咳など他人の振る舞いを「自分の臭いで不快になった」と関連づける。しかし、持ち場を離れず仕事を続け、後で自動思考を改めることが可能。

【治療前後による症状、機能の変化】

認知行動療法による治療開始前は、CAARMSの「奇異でない観念」が重度、「普通ではない思考」「知覚的な異常」「解体した会話」がやや重度であった。PANSSの陽性症状では「概念の統合障害」がやや重度、「妄想」「猜疑心」が中等度、陰性症状では「受動性/意欲低下による社会的引きこもり」がやや重度、「情動の平板化」「疎通性の障害」「抽象的思考の困難」が軽度と評価された。

総合精神病理では「自主的な社会的回避」がやや重度、「心気症」が中等度、「不安」「緊張」「運動減退」などが軽度であった。GAFによる症状の重症度およびSOFASによる社会的・職業的機能障害は中等症レベルであった。

治療開始から6ヵ月後の評価では、「奇異でない観念」が消失し、陰性症状、総合精神病理、社会的・職業的機能の改善が認められた。一方、「普通ではない思考内容」「知覚的な異常」「解体した会話」にはあまり変化がみられなかった。

表4. 治療開始前と6ヵ月後の症状、機能

CAARMS陽性症状4項目				
	治療前		6ヵ月後	
	重症度	頻度	重症度	頻度
普通でない思考内容	4	4	4	5
奇異でない観念	5	4	0	0
知覚的な異常	4	5	4	5
解体した会話	4	6	4	6
CAARMS				
	治療前		6ヵ月後	
	重症度	頻度	重症度	頻度
自殺・自傷	0	0	0	0
攻撃性	2	2	0	0
PANSS				
	治療前		6ヵ月後	
陽性症状	17		14	
陰性症状	16		7	
総合精神病理	33		21	
合計点	66		42	
機能				
	治療前		6ヵ月後	
症状レベル(GAF)	45		55	
社会的・職業的機能(SOFAS)	45		75	

【まとめ】

自己臭様の訴えと、それに基づく関係念慮、被害念慮から対人場面での緊張が高まり、外出や行動が制限され、大学を10ヵ月間休学していた症例である。CBT導入後、自己臭は自制内となり、被害念慮は消失した。社会復帰を考える上で、就学や就労は重要なテーマと考えられたが、本人は治療目標にあげなかった。しかし本人の意思や自主性を尊重し、治療初期から話題にあげることは控え、しばらく様子を見ることにした。治療開始1ヵ月後、大学から復学か休学するかを確認する電話をきっかけに自分で退学を決意し、週5のアルバイトを開始した。4ヶ月後には正社員につきたいという希望をもち、5ヶ月後、店長から他店舗の応援を頼まれ、ると「これまでの仕事を評価された」と喜んで仕

事を引き受け、6ヵ月後も仕事を継続している。

D. 考察および結論

FESのDUP調査は平成24年度でエントリーを締め切り、追跡調査を継続中である。本人用の質問紙は受診時に記入してもらい、その場で記入漏れを確認するなど、回収率やデータの質の向上に努めているが、追跡期間が長くなるにつれて転院や中断による回収率の低下が認められ、今後の検討課題である。

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く、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。こころのリスク相談では、ARMSが該当しないと思われる症例が相談のみで終わり、必要な支援を受けられない状態に置かれないよう、相談機関などでの継続支援につなげた。さらに、こころのリスク相談から病院への受診経路を強化するため、未受診者には担当者から確認の連絡を入れるなど対応を工夫した。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。

これまでの検討例から、ARMSの認知行動療法による治療反応は比較的良好である。引き続き定期的な研修やスーパービジョンによる治療者のスキルの維持・向上に努めるとともに、認知行動療法の実践者を増やすことが今後の課題と思われる。

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) 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. Schizophr Bull. 2013 May;39(3):720-8.
- 2) Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H. Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. Schizophr Res. 2013 Jul;147(2-3):355-61.
- 3) Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Seo T, Suzuki M. LORETA current source density for

- duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in early schizophrenia. *PLoS One*. 2013;8(4):e61152.
- 4) 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 high-risk subjects for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Front Psychiatry*. 2013 Mar; 18(4):16.
 - 5) 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. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2013 Jan; 40(10):167-72.
 - 6) 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 regions in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2013 May; 212(2):150-3.
 - 7) Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Nishiyama S, Ikeda E., Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M. Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophr Res* 2013 Sep;149(1-3):186-7.
 - 8) 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 early psychosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013 Nov;67(7):540-8..
 - 9) Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG. Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2013 Nov;150(2-3):484-90.
 - 10) Takayanagi Y, Cascella NG, Santora D, Gregory PE, Sawa A, Eaton WW. Relationships between serum leptin level and severity of positive symptoms in schizophrenia. *Neurosci Res* 2013 Sep-Oct;77(1-2):97-101.
 - 11) Takayanagi Y, Gerner G, Takayanagi M, Rao V, Vannorsdall TD, Sawa A, Schretlen DJ, Cascella NG. Hippocampal volume reduction correlates with apathy in traumatic brain injury, but not schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013 Fall;25(4):292-301.
 - 12) 鈴木道雄, 高橋 努: 統合失調症と脳の形態変化. *日本臨床*, 71: 619-623, 2013.
 - 13) 鈴木道雄. 統合失調症. 福田正人・糸川昌成・村井俊哉・笠井清登編. 東京: 医学書院; 2013. 第 22 章, 脳構造画像研究; p. 244-52.
 - 14) 住吉太幹, 西山志満子, 樋口悠子, 高橋 努, 松岡 理, 倉知正佳, 水上祐子, 数川 悟, 鈴木道雄: 富山県における早期介入活動の実際と工夫. *精神神経学雑誌*, 115: 180-186, 2013.
 - 15) 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症圏の MRI 研究の進歩. *精神神経学雑誌*, 115: 874-879, 2013.
2. 学会発表
 - 1) Nakamura Y., Takahashi T., Nakamura K., Ikeda E., Furuichi A., Kido M., Noguchi K., Suzuki M.: Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in schizophrenia spectrum. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto.
 - 2) Nemoto K., Yamashita F., Ohnishi T., Yamasue H., Takahashi T., Fukunaga M., Ohi K., Hashimoto R., Suzuki M., Kasai K., Asada T.: Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto.
 - 3) Takahashi T., Suzuki M.: Progressive gray matter reduction in the frontal and temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. In Symposium "Partnership and Redundancy between the Frontal and the Temporal Lobe in progressive schizophrenia". 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto. (Invited lecture)
 - 4) 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. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto.
 - 5) 古市厚志, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 谷野亮一郎, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 倉知正佳, 野口 京, 鈴木道雄: 統合失調症患者における自己参照過程の神経基盤の変化—fMRI による検討. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013, 4, 19-20, 浦河. 古市厚志. 統合失調症における自己参照過程の神経基盤の変化. 第 48 回北陸心理学会; 2013 Nov 16; 富山.
 - 6) 久島 周, アレクシッチ・ブランコ, 中村由嘉子, 池田匡志, 伊藤佳人, 椎野智子, 大河内智, 福生泰久, 氏家 寛, 鈴木道雄, 稲田俊也, 橋本亮太, 武田雅俊, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫. *KALRN, EPHB1* 遺伝子のリシーケンス・関連解析と統合失調症の脆弱性への寄与. 第 8 回日本統合失調症学会; 2013 Apr 19-20; 浦河.
 - 7) 西山志満子, 住吉太幹, 水上祐子, 樋口悠子, 倉知正佳, 鈴木道雄. *MATRICES* コンセンサス認知機能バッテリーを用いた統合失調症における認知機能の経時的変化—機能的転帰との関連— 第 8 回統合失調症学会, 2013,4,19-20, 浦河.
 - 8) 大塚貞夫, 松井三枝, 星野貴俊, 三浦佳代子, 川名 泉, 中島充丈, 樋口悠子, 松岡 理, 上原

隆, 高橋 努, 池田英二, 古市厚志, 竹内正志, 中村祐美子, 鈴木道雄: 統合失調症への認知機能改善療法の効果研究—記憶方略に着目したグループ・アプローチ—. 第 184 回北陸精神神経学会, 2013, 7, 14, 富山.

- 9) 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症圏の MRI 研究の進歩. シンポジウム「統合失調症の脳画像・脳生理学的研究の進歩」. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 2013, 5, 23-25, 福岡.
- 10) 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄: 画像研究でみた ARMS の縦断経過. シンポジウム「統合失調症の前駆期研究の最前線: At-Risk Mental State (ARMS) の縦断的経過」. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 2013, 5, 23-25, 福岡.
- 11) 高橋 努, 鈴木道雄: 生活と人生を支える脳構造の研究. シンポジウム「生活と人生を支える脳」. 第 17 回日本精神保健予防学会, 2013, 11, 23-24, 東京.
- 12) 高橋 努, 中村祐美子, 中村主計, 西山志満子, 高柳陽一郎, 池田英二, 古市厚志, 木戸幹雄, 中村美保子, 笹林大樹, 野口 京, 鈴木道雄: At-risk mental state における嗅溝の形態変化. 第 17 回日本精神保健予防学会, 2013, 11, 23-24, 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)
高橋 努 (富山大学大学院医学薬学研究部)
樋口悠子 (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)
田口真奈美 (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

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 特任助教
松田幸幸 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

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を変った場合でも、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継続した。

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な精神病の閾値を越えた時点（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、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ム・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) 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。

さらに、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）を評価した。

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を用いる。

7) 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・