

## 特集◆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

抄録：関節リウマチのコントロールが不良であった患者が、新たに抗IL-6抗体であるトシリズマブの投与を開始され、その後数日して精神病症状が顕著になった症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。患者は経過中、激しい精神病症状のため保護室への隔離を余儀なくされる状態であったが、向精神薬を調整することで軽快を認め、その後は抗IL-6受容体抗体による治療を行っても同程度の再燃をきたすことはなくなった。気分障害がベースにあったことや、母親の看取りが重なったという心理社会的背景を踏まえると、投与された抗IL-6受容体抗体の作用だけで精神病症状が発現したとはいえないが、時間的整合性を考慮すると何らかの形で関与している可能性が強く疑われた。

臨床精神医学 40 : 1387 ~ 1390

Key words : 関節リウマチ, 抗IL-6受容体抗体, トシリズマブ, 幻覚妄想状態

(2011年8月4日受理)

### 1 はじめに

今回われわれは、関節リウマチに対し抗IL-6受容体抗体を投与後に精神病症状が出現した1症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。患者は経過中、激しい精神病症状のため保護室への隔離を余儀なくされる状態であったが、向精神薬を調整することで軽快を認め、その後は抗IL-6受容体抗体による治療を行っても同程度の再燃をきたすことはなくなった。なお、本論に影響しない情報は変更し、個人が同定できないよう倫理的な配慮を行っている。

### 2 症例

【患者】 63歳、女性

精神科既往歴：24歳時に産後うつ病で入院歴がある。

身体科既往歴：基礎疾患に高血圧、糖尿病、脂質異常症があり内科で加療されている。40歳時に子宮筋腫、45歳時に卵巣嚢腫の手術歴あり。62歳時より関節リウマチの加療が開始となった。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：Y県にて出生。同胞なし。発育発達に異常なし。中学生の頃に、自分が養子であることに気づいた。高校卒業後、23歳まで企業で経理として働いた。24歳時に結婚、挙子1名。初婚の人とは、

Case with possible organic psychosis induced by anti-IL-6 receptor antibody treatment in rheumatic disease

TAYAMA Tatsuyuki, WATANABE Naoko, KINOSHITA Hirohisa, KANEGAE Shinji, KUROTAHI Naohiro and OZAWA Hiroki  
長崎大学精神神経科 [〒 852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4]

身体の弱い母親の面倒を見るために仕方なく結婚した。結婚後すぐに子どもができたが夫婦仲は悪く、夫に他の女性関係もあったため産後1カ月で離婚となった。子どもは夫が引き取った。そういった経緯の中で精神的に追い詰められ、自殺企図もあったため他の精神科病院に一時期入院していた(詳細不明)。26歳時、現在の夫と再婚。挙子1名。現在の夫はとても優しく、自分をすべて受け入れてくれた。再婚後はパートで塾の講師をしていた。45歳時より自宅でピアノ教室を開き教えていたが、X-1年秋より母の看病のため休んでいた。両親と血の繋がりが無いことへの葛藤が強かったが、母親からは特によくしてもらった恩を感じていたため、最期まで自分で看取らなくては行けないと強く思っていた。X年3月、母親が逝去。家族関係は夫、娘、孫1名の4人暮らし(娘の夫は単身赴任)で、今回の精神症状の出現前までは夫をはじめ家族との関係は良好であった。病前性格は明るくて世話好き、几帳面な方だった。経済状況は良好だが、財産は孫に引き継がせたいといった希望が強い。

現病歴：X-1年3月より当院膠原病内科で関節リウマチの加療が開始された。この頃、時おり抑うつを呈することがあったが、異常と思われるほどではなかった。その後、メトトレキサート、インフリキシマブが使用されるもリウマチのコントロールが困難であったためX年1月20日より抗IL-6受容体抗体であるトシリズマブ(月1回点滴静注)が開始となった。なお、X-1年7月よりプレドニゾロン5~7.5 mg/日、メトトレキサート8 mg/日の内服は継続されていた。X年2月23日、トシリズマブの第2回目投与。この頃、入院していた母親の状態が悪く、本人は看病のため疲れきっていた。トシリズマブ投与後数日して、食欲低下や不眠が出現し、「私、少しおかしいかも」といった発言が出現するが、家族には変化が感じられない程度であった。同年3月10日、母親が逝去。母の死亡後は、葬儀などで忙しく睡眠が十分にとれていない状況であったが、仕事はできばきとこなしていた。リウマチの自覚症状は改善傾向であったため、本人はトシリズマブの効果を感じていた。3月23日、トシリズマブの第3回目投与。3月25日、単身赴任中の娘婿に「家族をよろしくお願いします」と電話を

かけてきたため、心配した娘婿が夫に連絡し、初めて家族がその異変に気づいた。身近な人に最後の手紙を書いたり、生命保険を調べ直したりしていた。3月26日より「自分は死んでいる」、「もう死ぬ」といったコタール症候群様の妄想的発言が出現し、抑うつ的な様子で一晩中娘に話し続けた。3月27日、家族に連れられ当院の救急部を受診。かかりつけであった膠原病内科が初期対応したが、興奮、多弁、独語があり当科紹介となった。当科初診時は「自分は死んで蘇って……自分の身体が臭くて、死臭が……死んだ人間が魂だけ帰ってきている。本当は死んでいるけど、魂がまだ生きている……」といったことを小声で途切れがちにいい続けた。入院加療を勧めたところ「先生は何年くらいご経験がおありなんですか？ 私は大学病院に対する不信感もありますし、入院はしたくありません」と、急に語気が鋭くなり、早口で話し続けるようになった。本人、家族ともに入院に対し拒否的であったためフルニトラゼパム2 mg眠前、リスペリドン1 mg頓用で経過観察することとなった。その後も言動にまとまりを欠き多弁の状態は持続していたが、なんとか自宅で生活できていた。同年4月20日、トシリズマブの第4回目投与。その後より高度の不眠が出現し、「お金を取られる」、「家族から薬を飲まされて殺される」といった被害的な発言が出現したため、4月24日に娘より当科へ電話相談があり、リスペリドン頓用を指示した。リスペリドン内服後しばらくは静かになったが、4月25日午前3時頃から、「私はすでに死んでいる」、「死んでいるかどうかの確認のため、内科の先生に電話しなさい」といったことを叫び始め、不穏・興奮の著しい状態が持続したため、午前6時に家族が救急隊を要請し当院搬送となった。

入院時現症：バイタルサインに異常なし。救急部では開眼しているものの問いかけに全く答えず、解離性昏迷と思われる状態であった。入院が必要な状態であったため、当科病棟へ搬送。病室に入室すると座位になり、「〇〇先生(内科主治医)を呼んでー」と叫び始めた。会話のまとまりは高度に欠如しており、「夫からお金を取られる」、「通帳が消えている」といった金銭的な被害妄想を延々と話し続けた。また、「ピンクのボールが……浮いて

いる……」といって宙を手で仰いだりする仕草もあり、幻覚妄想に左右されている状態なのは明らかであった。入院の必要性を何度も説明するも同意が得られなかったため、家族の同意のもと医療保護入院となった。

検査所見：一般血液検査、ホルモン検査、頭部MRI、脳波に特記事項なし。

入院後経過：家族から詳細に病状を聴取すると、第1子(前夫との子)出産後に産後うつ病で精神科病院に入院歴があること、更年期に時おり抑うつ症状があったこと、リウマチの治療を開始した頃より抑うつになることがあったことがわかり、気分障害がベースにある可能性が推測された。入院時の治療方針として、各種検査を行い診断が確定するまではリスペリドンの頓用で経過をみることにした。患者からは「私は一回死んだのです」、「このネームプレート、名前が違います」といったコタール症候群と思われる発言が頻繁に認められ、遺産に関する被害妄想を何時間も話し続ける状態が持続していた。4月27日夜、櫛を持って壁を叩き回り、ロビーに置いてあったギターを鳴らすなどの迷惑行為があり、制止しようとした当直医に噛みつき右前腕に外傷を負わせたため隔離処遇となった。隔離後はナースコールを頻回に鳴らし、内服や処遇に対する不満から「早く開けろ」、「テレビに出ているんだから、ここから出せ」と了解不能なことを叫び、興奮してドアを叩いたりしていた。この頃の症状としては気分高揚、多弁、易怒性・易刺激性、注意転導性亢進、気分易変といった躁症状が目立ったため、4月28日よりバルプロ酸400 mg/日を開始した。その後も「内科の〇〇(内科主治医)は私の息子だから早く呼びなさい」、「これから死ぬ人間をよく見ておけ」といった言動のまとまりを欠いた状態であり、「死んでる人間に無理に薬を飲ませても無駄だ、うるさい、だまれ」と与薬に応じないことも頻繁にあった。5月になり「ゴーンゴーンと音が聞こえる、時計が逆回りしている」といった幻覚や、「毒を盛られている」といった被害妄想も出現し、「あの世と交信している」と手を上にかざす仕草が目立つようになった。5月7日バルプロ酸を600 mg/日に増量、ハロペリドール1 mg/日を開始。その後、不穏・興奮は著明に

改善を認めたものの、夫からお金を盗られるといった被害妄想やピンクのボールが見える幻覚は持続していたためプレドニゾロンの減量を考慮したが、精神症状は軽快傾向であったため5 mg/日で継続となった。トシリズマブのリウマチへの効果は明らかであったが、精神症状への関与が疑われたため5月分の実施は延期となった。5月17日、多弁・易怒性・易刺激性が消失したため隔離を一時解除。5月26日、幻覚妄想は消失し、言動のまとまり・礼節が認められる状態となったため終日開扉とし、夫とも面会可能とした。5月27日、隔離解除となり、試験外出・外泊でも問題も認めなかったため、6月16日(入院53日目)に自宅退院となった。

退院後経過：入院中はトシリズマブの投与は延期されていたが、リウマチの活動性は増悪傾向で、7月15日にトシリズマブ再開(第5回目投与)となった。投与後すぐには精神症状の悪化は認めなかったが、7月29日の当科外来では抑うつ傾向であり、ミルタザピン開始となった。8月11日、抑うつ状態が持続していたためパロキセチンに変更され、8月20日パロキセチンを20 mg/日に増量した。躁転は認めなかった。8月24日、トシリズマブの第6回目投与。8月25日、抑うつは改善傾向であったが、振戦が出現したためハロペリドールよりクエチアピンに変更した。9月24日の外来では、抑うつも振戦も軽快傾向であった。その後、月1回の頻度でトシリズマブを投与しているが、精神症状の再燃は認めていない。現在、バルプロ酸600 mg、クエチアピン100 mg、パロキセチン15 mg/日で良好な状態が続いている。

### 3 考察

トシリズマブは、日本で初めて製品化された抗体医薬品で、2008年に関節リウマチに対しても使用が認可された。IL-6とその受容体の結合を競合的に阻害することで、IL-6の生物学的作用を抑制する。IL-6は、炎症反応、種々の細胞の分化誘導や増殖、免疫反応の調節あるいは血小板増多など、多様な生理作用を有しており、関節リウマチの他、全身型若年性特発性関節炎、キャッスルマン病の病態形成に深く関与していることが知られ

ている<sup>1-3)</sup>。炎症を引き起こすIL-6の活性を抑制することで関節の炎症を改善し、全身症状(関節変形・破壊から生じる機能障害、疲労、貧血など)を緩和することが期待できる。国内の臨床試験では、関節リウマチの主要な薬剤であるメトトレキサートやNSAIDsを使用しても効果が不十分な症例に対して、トシリズマブは単独投与でも優れた有効性を示したことが確認されている<sup>4)</sup>。主な副作用として、鼻咽頭炎などの感染症、コレステロール・LDL増加などの代謝異常、肝機能異常などが多いが、2010年9月の時点で不眠3例、抑うつ1例、幻覚1例の報告があがっていた。IFNの副作用として抑うつなどの精神症状を呈することがあるのはよく知られたことであるが、この発現機序としてIL-6受容体が抑制されることも関連していると考えられている<sup>5)</sup>。このことから、抗IL-6受容体抗体の投与により精神症状が出現する可能性は十分に考えられる。今回の症例においては、気分障害がベースにあったことや、母親の看取りが重なった心理社会的背景を踏まえると、投与された抗IL-6受容体抗体の作用だけで精神症状が発現したとはいいい難いが、時間的整合性を考慮すると何らかの形で関与している可能性は強く疑われた。トシリズマブの投与は入院時中断されていたが、関節リウマチへの効果は明らかであり、本人も強く望んだため退院後に再開された。第6回目以降は精神症状の発現が認められなかったが、これは向精神薬が分量入っていたからであると推測された。

また、今回の症例においてプレドニゾロンは、5～7.5 mg/日の用量で9カ月間投与されていた。プレドニゾン換算で40 mg/日を超えると精神症状の発現リスクが増加するといった認識が一般的のようであるが、10～20 mg/日でも生じる可能性はあると厚生労働省は報告している。投与期間においても、投与後早期に精神症状が出現することが多いものの、3カ月以降に発症する患者も報告されている。そういった報告を加味すると、今回の症例のような5～7.5 mg/日という低用量で

も、9カ月目にして発症に至ったと考えることは全く不可能といえなくもないが、可能性としてはずいぶん低いものではないかと思われる。なお、メトトレキサートに関しては精神症状の副作用は一般的ではないため、今回の原因薬物として考慮しなかった。

## 4 結語

今回われわれは、関節リウマチのコントロールが不良であった患者が、新たに抗IL-6抗体であるトシリズマブの投与を開始され、その後数日して精神症状が顕著になった症例を経験した。気分障害がベースにあったことや、母親の看取りが重なったという心理社会的背景を踏まえると、投与された抗IL-6受容体抗体の作用だけで精神症状が発現したとはいいい難いが、時間的整合性を考慮するとなんらかの形で関与している可能性が強く疑われた。

## 文献

- 1) Hirano T, Matsuda T, Turner M et al : Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 18 : 1797-1801, 1988
- 2) 横田俊平 : “全身型若年性特発性関節炎の病態形成因子としてのIL-6”. *日本臨床免疫学会会誌* 31 : 99-103, 2008
- 3) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N et al : Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* 74 : 1360-1367, 1989
- 4) Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K et al : Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORD): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod Rheumatol* 19 : 12-19, 2009
- 5) 大坪天平 : IFN によるうつ病. *肝胆脾* 45 : 1063-1069, 2002

\* \* \*

## 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<sup>1)</sup> 小野 慎治<sup>1)</sup> 辻田 高弘<sup>2)</sup>  
橋田あおい<sup>3)</sup> 黒滝 直弘<sup>1)</sup> 小澤 寛樹<sup>1)</sup> 岡崎 祐士<sup>4)</sup>

抄録：近年、遺伝情報の不一致によって、一卵性双生児の表現型の不一致が生じたと考えられる症例が多数報告されており、精神疾患でもその可能性を示唆する報告がみられる。また一方で、個人の神経系・代謝系・免疫系などの体質の多様性や、様々な疾患の発症感受性・薬剤感受性などに影響する因子として、コピー数変異 (copy number variation : CNV) が注目され、精神疾患では特に統合失調症と自閉症スペクトラム障害について多数の報告がなされている。本稿では、精神疾患のコピー数変異と一卵性双生児を対象としたコピー数解析について概観し、当研究グループで行った一卵性双生児統合失調症不一致ペアについてのコピー数解析の概要を示し、今後の精神疾患のCNV研究の有用性について検討した。

日本生物学的精神医学会誌 23 (2) : 23-28, 2012

**Key words** : 一卵性双生児, コピー数変異, CNV, 統合失調症, 自閉症

## はじめに

一卵性双生児では、遺伝情報のほぼ100%が一致しているといわれる。そのため古くから一卵性双生児の表現型不一致は、環境因によるものと考えられ、それについての研究が中心であった。しかし近年、一卵性双生児の遺伝情報の不一致により表現型の不一致が生じた例が、多数報告されている。例を挙げると、片方だけに染色体異常が見られる例 (環状18弁染色体症候群<sup>1)</sup> など)、片方だけゲノム刷り込み機構が崩壊した例 (Beckwith-Wiedemann症候群<sup>2)</sup> など)、片方の疾患遺伝子中の3塩基反復配列が伸張した例 (脆弱X症候群<sup>3)</sup> など) である。

統合失調症においても一卵性双生児の不一致がゲノム間の差異によるものではないかという仮説の元

に行われた研究が散見されていた<sup>2)</sup>。我々の研究グループではTsujitaら<sup>2)</sup>が、1998年の報告で、ゲノムスキニング法の1つであるrestriction landmark genome scanning (RLGS) 法を用いて一卵性双生児統合失調症不一致例の双生児間のゲノムの比較を行っている。これは制限酵素の切断部位に放射標識を行いランドマークとして、2回電気泳動し二次元に展開して、ゲノム上の2,000以上の座位を画像的に検出する方法である。制限酵素をメチル化感受性酵素としているため、双生児間のメチル化の違いが検出でき、エピジェネティックな変化についての解析が可能となる。Tsujitaらは、この方法で一卵性双生児統合失調症不一致例の双生児間比較を行い、2つのスポットに差がみられたことを報告している。

## Copy number analyses in monozygotic twins discordant for mental disorders

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経科学教室 (〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1) Akira Imamura, Shinji Ono, Naohiro Kurotaki, Hiroki Ozawa : Department of Psychiatry, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences. 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki, 852-8501, Japan

2) 医療法人五省会 廣中病院 (〒851-0252 長崎県長崎市田手原町811-9) Takahiro Tsujita : Hironaka Hospital. 811-9, Tadewara-machi, Nagasaki-shi, Nagasaki, 851-0252, Japan

3) 医療法人緑光会 城谷病院 (〒854-0076 長崎県諫早市堂崎町1288番地) Aoi Hashida : Jo-Ya Hospital. 1288 Dozaki-machi, Isahaya-shi, Nagasaki, 854-0076, Japan

4) 東京都立松沢病院 (〒156-0057 東京都世田谷区上北沢2-1-1) Yuji Okazaki : Tokyo Institute of Psychiatry. 2-1-1, Kamikitazawa, Setagaya-ku, Tokyo, 156-0057, Japan

【今村 明 E-mail : aimamura@nagasaki-u.ac.jp】

双生児間のゲノムの比較としてはこのような電気泳動によるゲノムプロファイルの比較やサブトラクション法がしばらく用いられてきたが、1990年代後半からはマイクロアレイにより多型を見る研究が主流となっている。現在は双生児の差異発生のメカニズムは、前述のエピジェネティクスとコピー数変異が中心として考えられている。我々のグループも自閉症や統合失調症の一卵性双生児不一致例に対してマイクロアレイを用いて single nucleotide polymorphisms (SNP) 解析やコピー数解析を行っている<sup>15)</sup>。

本稿では、精神疾患のコピー数変異と一卵性双生児を用いたコピー数解析について概観し、今後の精神疾患のコピー数についての研究方法について検討する。

## 1. コピー数変異について

ゲノムの中でのある特定のDNA配列の出現数をコピー数 copy number という。通常ゲノムには、ある特定のDNA配列は、父方由来、母方由来の2コピーが存在する筈であるが、健常者でも、欠失によりコピー数が1以下になったり、重複や挿入により3以上になったりしていることが確かめられている。このような多様性はCNV (copy number variation: コピー数変異) と呼ばれている。一般にCNVは1Kb以上のサイズとされ、それまで遺伝的多型として認識されてきたSNP (single nucleotide polymorphism) やVNTR (Variable Number of Tandem Repeat) などと比べると、繰り返し配列のサイズが大きい。2006年に7つの研究機関や企業が国際的な共同研究を行い、270人のサンプルについてコピー数解析を行い、ヒトゲノムCNV概要マップを発表した<sup>16)</sup>。結果として1447箇所CNVがある領域がみつかり、この領域の大きさは約360Mbpでヒトゲノムの12%以上であることが明らかになった。これまで個人の多様性の代表的なマーカーと考えられてきたSNPはゲノム全体の0.3%程度に過ぎないことから、ゲノムの多様性はこれまでの我々の理解よりもはるかに大きく複雑であることが示唆された。CNVは健常者にも存在し、CNVがみられる遺伝子では、細胞内の遺伝子発現量が大きく変化する場合があるため、様々な疾患の発症感受性や、薬剤感受性にも関係することが知られており、個人の代謝系や免疫系、神経系などの体質の多様性に影響する因子と考えられている。疾患としては、癌の体細胞変化について、あるいは先天性疾患をもつ子

どもの生殖細胞系変化についての研究が特に進んでいる。インターネット上の公共のデータベースである Database for genomic variant (<http://projects.tcag.ca/variation/>) では、2010年11月までで66,741のCNVが登録されており、今後も増加していくものと考えられている。

## 2. 精神疾患のコピー数変異

この領域では、自閉症スペクトラム障害と統合失調症を対象とした報告が多い。

### a. 自閉症スペクトラム障害

自閉症に関しては、以前よりプラダー・ウィリー症候群とアンジェルマン症候群の責任領域である15q11-q13に母性アレルの重複がみられることが報告されていた<sup>4)</sup>。

我々の研究グループのHashidaら<sup>7)</sup>は、2006年の精神科遺伝学世界会議で自閉症不一致一卵性双生児を対象としてAffymetrix GeneChip Human Mapping 100K Set (50K Xba Array, 50K Hind Array) を使い、データ解析ソフトとしてChromosome Copy Number Analysis Tool version 3.0 (CNAT3.0) を用いてコピー数解析を行い、4p16と9q34にコピー数の違いを認めたことを発表している。

2007年にSebetら<sup>19)</sup>はComparative Genomic Hybridization (CGH) arrayを用いて、自閉症スペクトラム障害の患者に新規のCNVが、健常対照者と比較して10倍多く存在することを示している。この結果は、これまでに認識されている遺伝子変異に比較して、生殖細胞系新規変異がASDのリスクファクターとして、より重要である可能性を示唆していた。また同年のAGPコンソーシアム (Autism Genome Project Consortium) の報告<sup>2)</sup>では1,181の自閉症家系に対してCNV解析が行われており、11p12-p13の領域をはじめとしたコピー数の変化が示されている。また2008年には3つの研究グループ<sup>1, 9, 10)</sup>がマイクロアレイを用いた全ゲノム的な解析を行い、特に16p11.2の領域の新規CNVが注目されることとなった。その後も自閉症スペクトラム障害で、様々な遺伝子や座位で、まれなCNVが認められたことが報告されている<sup>20)</sup>。

### b. 統合失調症

統合失調症では以前から22q11.2の欠失によって生じるDiGeorge症候群 (胸腺低形成による免疫異常が主で、円錐動脈幹異常顔貌、心血管異常などを

合併しやすい)に合併例が多くみられることが知られていた<sup>14)</sup>。

Wilsonら<sup>24)</sup>は、CGHアレイを用いて、双極性障害や統合失調症の患者の死後脳から抽出されたDNAに脳で発現する遺伝子の領域を含む4つの新規のCNVを認めたことを報告している。Walshら<sup>22)</sup>は患者群を18歳以上と以下に分けマイクロアレイを用いて、コピー数解析を行った。結果として遺伝子上に存在するCNVは、有意に患者群に多く、しかも若年発症群にさらに多いという結果を示した。また、CNVと関連する遺伝子は全て脳の発達に重要なネットワーク上にあることが示されている。Xuら<sup>25)</sup>は、孤発例152名の患者群と正常対照群159名をAffymetrix社SNP arrayを用いてコピー数解析を行い、孤発例は新規CNVが対照群に比べて約8倍多く存在することを示した。またこの論文で、RAPGEF4遺伝子の欠失とCIT遺伝子の重複が関与することも明らかになった。前記のように自閉症との関連が疑われていた16p11.2領域は、McCarthyら<sup>13)</sup>によって、その微細領域の重複と統合失調症との関係が示されている。最近では、Maitiら<sup>12)</sup>によって、後に示す我々の研究に近い方法で統合失調症不一致一卵性双生児とその両親の2家系を解析した研究が報告されている。

### 3. 一卵性双生児間のコピー数変化

Bruderら<sup>3)</sup>は、STR (Swedish Twin Registry) とNTR (Netherland Twin Registry) からリクルートした19組の一卵性双生児を対象としてゲノムワイドのCNV解析を行った。STRにより集積された9組は、パーキンソン病とその関連障害についてペアのうち1人以上が罹患しており、そのうち6組が不一致例であった(6例中2例には本態性振戦がみられた)。また10例はNTRによって集積された健常双生児であった。CNV解析の結果、どちらのグループにも双生児間のコピー数の差が認められ、特にSTRの9組はすべてに差が認められた。例としてある不一致ペアでは11qに22Mbの欠失が複数のマイクロアレイで確認されたことが報告されている。このような結果よりBruderらは、一卵性双生児不一致例のCNV解析は、疾患の原因を探る強力なツールとなりうる、という考えを示している<sup>3)</sup>。同じ神経疾患として多系統萎縮症(multiple system atrophy)でも、この主張を支持する結果が示されている<sup>16)</sup>。我々も統合失調症について以下に示すような一卵性双生児の解析を行っている。

### 4. 統合失調症一卵性双生児不一致例のコピー数解析

我々の研究グループでは、統合失調症一卵性双生児不一致例のGenome-wideなコピー数差異の検証を行い、得られた情報から帰納的に探索し、原因遺伝子を同定すべく今回の研究を行った。結果の詳細は別に報告しているため<sup>15)</sup>、概要を示す。

#### a. 対象と方法

一卵性双生児統合失調症不一致例3ペア6名を対象とした。末梢血からDNAを抽出し、DNAを精製したのち、Affymetrix社のGenome-wide Human SNP Array 6.0 (906,600以上のSNP, 946,000以上のコピー数プローブ)を使用して双生児間の比較を行った。データ解析は、Genotyping Console, Partek Genomic Suite ver6.5 betaを用いた。さらにコピー数の差を定量PCRで、genotype call不一致が連続している領域の違いをdirect Sequencingで検証した。

#### b. 結果

Partek Genomic Suites ver. 6.5 betaを用いてコピー数をペア解析した結果、図1のように多数の差が見られた(赤が重複、青が欠失の可能性のある領域)。このうち遺伝子を含む領域のみ抽出したところ、120箇所存在した。これらの領域を検証するため、まずはスクリーニングを目的として安価なインターカレーション法により定量PCRを行い、7領域で増幅しているという結果が得られた。しかし、整数比にならなかったため信頼度は低いと思われ、より特異度の高い定量法であるTaqMan法を用いて、この7領域を再度検証したが、残念ながらコピー数に違いを認めなかった。

#### c. 考察

今回の検討では、まず対象双生児数の少なさが問題であると思われる。今後、さらに例数を増やしていく必要がある。

次に、技術的な問題としてMicroarrayそのものの精度の問題が考えられる。今回はAffymetrix社のマイクロアレイを用いたが、今後はAgilent社のCGHアレイを使用することも検討している。マイクロアレイは日進月歩の状態であり、さらなるhigh density, high resolutionのmicroarrayの登場が待たれる。次世代型シーケンサーを用いたエクソーム・シーケンスも今後必要と思われる。

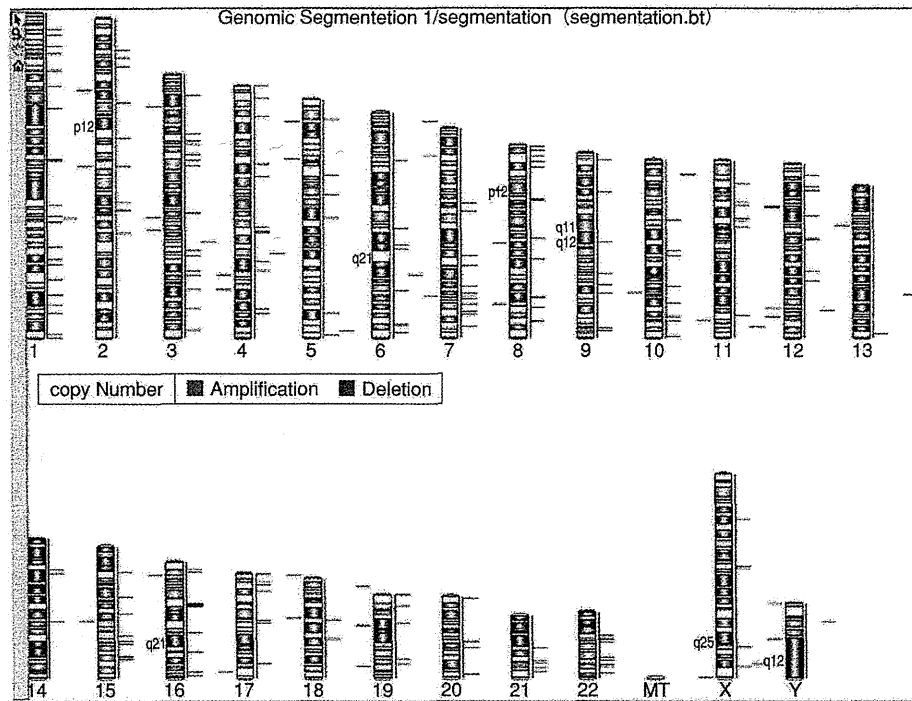


図1 統合失調症不一致一卵性双生児  
3組のPartek社の解析ソフトを用いたコピー数解析の結果

また、検体の問題として、不一致ペアの罹患者側の脳神経系に組織特異的なmosaicが生じた場合は、末梢血から得られたサンプルではその検出が難しい。この問題を解決することは難しく、死後脳を使用することも考えられるが、双生児では実現は困難である。脳細胞の代替物としてiPS細胞などの万能細胞を使用することも検討される。

最後に、DNA methylationのようなエピジェネティックな差異が統合失調症の発症に関与している場合、今回の研究では差が検出できない。前述のように、現在双生児の表現型の差異が生まれるメカニズム有力な候補としてエピジェネティック変化が考えられており、我々もその方面についても検討を続ける予定である。

### おわりに

ゲノムDNAは、常に紫外線などの外的要因と活性酸素などの内的要因から損傷を受けており、安定化のためにはDNAの複製・修復システムが重要である。その修復システムのうち、広く知られているのが、相同組換え (homologous recombination: HR) と非同源末端再結合 (Non-Homologous End Joining: NHEJ) の2つであるが、特に後者ではエラーが起こりやすく、CNV発生の原因の1つとなっていることが考えられる。

また最近では、遺伝子複製の段階において予期せぬ箇所で遺伝子の一部分の重複や欠損を発生させる Fork Stalling and Template Switching (FoSTeS)<sup>10)</sup> と呼ばれるメカニズムが注目されている。これは複製フォークの進行が、鋳型鎖上の損傷によって停止した時、それまで伸長していた鎖が解離して microhomology を介して別の鎖にアニーリングし伸長し、その後また元の鎖に戻るにより、コピー数変異が起こるというモデルである。またこれに関連して、microhomology-mediated break-induced replication (MMBIR)<sup>5)</sup> と呼ばれる複製フォークの破損後に microhomology を介して生じたDNA修復異常も、コピー数変異の原因として考えられている。

このようにCNVはDNA修復・複製システムのエラーの痕跡とも考えられる。自閉症や統合失調症で、全ゲノム的に新規CNVが多くみられるのは、これらの疾患の発症の過程 (特に出生前) で、罹患者が他者よりもより多くのDNAの損傷を受けているのか、あるいはそもそも修復・複製システムの問題があるのか、現在のところ結論は出ていない。現在、統合失調症も自閉症と同様に神経発達障害としての側面がより強く認識されてきており、今後も神経発達過程でのDNA損傷とその修復エラーの結果としてCNVをとらえ、CNV解析を行っていくことは意義のあることと思われる。



## 文 献

- 1) Autism Consortium (2008) Association between microdeletion and microduplication at 16p11. 2 and autism. *N Engl J Med*, 358 (7) : 667-675.
- 2) Autism Genome Project Consortium (2007) Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat Genet*, 39 (3) : 319-328.
- 3) Bruder CE, Piotrowski A, Gijsbers AA, et al (2008) Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet*, 82 (3) : 763-771.
- 4) Cook EH Jr, Lindgren V, Leventhal BL, et al (1997) Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet*, 60 (4) : 928-934.
- 5) Hastings PJ, Ira G and Lupski JR (2009) A microhomology-mediated break-induced replication model for the origin of human copy number variation. *PLoS Genet*, 5 (1) : e1000327.
- 6) Hata A, Suzuki Y, Matsui I, et al (1982) Ring 18 mosaicism in identical twins. *Hum Genet*, 62 (4) : 364-367.
- 7) Hasida A, Imamura A, Yamashita H, et al (2006) The genomic comparison between monozygotic twins discordant for autistic disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 141B (7) : 768 (この発表により Best Poster Award を受賞。WCPG, Sardinia, Italy, 2006)
- 8) Kruyer H, Milà M, Glover G, et al (1944) Fragile X syndrome and the (CGG) n mutation : two families with discordant MZ twins. *Am J Hum Genet*, 54 (3) : 437-442.
- 9) Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J, et al (2008) Recurrent 16p11. 2 microdeletions in autism *Hum Mol Genet*, 17 (4) : 628-638 [Epub 2007 Dec 21].
- 10) Lee JA, Carvalho CM and Lupski JR (2007) A DNA replication mechanism for generating nonrecurrent rearrangements associated with genomic disorders. *Cell*, 131 (7) : 1235-1247.
- 11) Marshall CR, Noor A, Vincent JB, et al (2008) Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet*, 82 (2) : 477-488.
- 12) Maiti S, Kumar KH, Castellani CA, et al (2011) Ontogenetic de novo copy number variations (CNVs) as a source of genetic individuality : studies on two families with MZD twins for schizophrenia. *PLoS One*, 6 (3) : e17125.
- 13) McCarthy SE, Makarov V, Kirov G, et al (2009) Microduplications of 16p11. 2 are associated with schizophrenia. *Nat Genet*, 41 (11) : 1223.
- 14) Murphy KC, Jones LA and Owen MJ (1999) High rates of schizophrenia in adults with velo-cardio-facial syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 56 (10) : 940-945.
- 15) Ono S, Imamura A, Tasaki S, et al (2010) Failure to confirm CNVs as of aetiological significance in twin pairs discordant for schizophrenia. *Twin Res Hum Genet*, 13 (5) : 455-460.
- 16) Polymeropoulos MH, Xiao H, Torrey EF, et al (1993) Search for a genetic event in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res*, 48 (1) : 27-36.
- 17) Redon R, Ishikawa S, Fitch KR, et al (2006) Global variation in copy number in the human genome. *Nature*, 444 : 444-454.
- 18) Sasaki H, Emi M, Iijima H, et al (2011) Copy number loss of (src homology 2 domain containing) -transforming protein 2 (SHC2) gene : discordant loss in monozygotic twins and frequent loss in patients with multiple system atrophy. *Mol Brain*, 4 : 24.
- 19) Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, et al (2007) Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science*, 316 : 445-449.
- 20) Scherer SW and Dawson G (2011) Risk factors for autism : translating genomic discoveries into diagnostics. *Hum Genet*, 130 (1) : 123-148.
- 21) Tsujita T, Niikawa N, Yamashita H, et al (1998) Genomic discordance between monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155 (3) : 422-424.
- 22) Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, et al (2008) Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*, 320 (5875) : 539-543.
- 23) Weksberg R, Shuman C, Caluseriu O, et al (2002) Discordant KCNQ10T1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet*, 11 (11) : 1317-1325.
- 24) Wilson GM, Flibotte S, Chopra V, et al (2006) DNA copy-number analysis in bipolar disorder and schiz-

ophrenia reveals aberrations in genes involved in glutamate signaling. *Hum Mol Genet*, 15 (5) : 743-749 [Epub 2006 Jan 24].

25) Xu B, Roos JL, Levy S, et al (2008) Strong associa-

tion of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet*, 40 (7) : 880-885.

---

**■ ABSTRACT**

---

**Copy number analyses in monozygotic twins discordant for mental disorders**

Akira Imamura<sup>1)</sup>, Shinji Ono<sup>1)</sup>, Takahiro Tsujita<sup>2)</sup>  
Aoi Hashida<sup>3)</sup>, Naohiro Kurotaki<sup>1)</sup>, Hiroki Ozawa<sup>1)</sup>, Yuji Okazaki<sup>4)</sup>

1) *Department of Psychiatry, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences*

2) *Hironaka Hospital*

3) *Jo-Ya Hospital*

4) *Tokyo Institute of Psychiatry*

Several researchers have discovered monozygotic twins that are discordant for several phenotypes caused by genomic differences. Recently, copy number variations (CNVs) have gained attention as common structural variations in the human genome that strongly affect genomic diversity. CNVs can play a role in the development of several diseases including neuropsychiatric disorders, particularly autism spectrum disorder and schizophrenia. Recent reports have indicated that monozygotic twins can show different CNV profiles.

As a trial to identify susceptible loci for schizophrenia, we searched for CNVs in three pairs of monozygotic twins discordant for schizophrenia using the Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0. A paired analysis of copy number state detected several deleted or amplified regions in the twins' genomes. However, the differences between twin pairs could not be confirmed in any of the tested regions using quantitative PCR.

Although we did not find any differences in copy numbers between the twin pairs in this study, CNV analysis of discordant monozygotic twin is still likely to be a powerful tool for identifying the loci responsible for schizophrenia.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 23 (1) : 23-28, 2012)

---



## 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\*\*\*

**Key Words** 啓発 (public education), アンチスティグマ (anti-stigmatization), 精神障害 (mental disorders), 早期精神病 (early psychosis), スティグマ (stigma), 社会的距離 (social distance)

抄録：スティグマとは、社会現象の結果としてマージナルな側に振り分けられた人間に生じる、蔑視と不信を受けるような属性である。スティグマは患者およびその家族の援助希求行動を阻害する要因のひとつであり、スティグマを軽減することは精神病早期介入サービスを実施するうえで重要である。これまでの精神疾患に関する科学的知見の蓄積に伴い、アンチスティグマ研究およびスティグマ減少を目指した啓発活動が行われてきた。この結果として、一般住民の精神障害に対する知識は向上してきたものの、残念ながらスティグマそのものには目立った減少はみられていない。日豪比較研究の結果から、わが国の一般住民の精神障害の認識の低さ、精神障害者への拒否的な態度、差別・偏見の強さが指摘されている。啓発活動の方法として精神疾患の成因を生物学的なモデルで説明することに関して、最近の知見では、専門家の治療を受け入れる態度を強める反面、精神障害者に対する「危険だ」、「何をすべきかわからない」という認識が強まり、逆にスティグマが増加する可能性が指摘されている。啓発活動は対象となる集団の精神障害に対する認識とスティグマの状況に応じた展開が重要であり、今後もスティグマ形成のメカニズムについての更なる研究と、文化的背景などを十分に考慮した、効果的な啓発活動の開発と実践への努力が必要である。

### はじめに

精神病への早期介入サービスは、若者に対して集中的なサポートを提供し、精神保健・医療サービスの長期ユーザーになるのではなく、自立して生活していけるようにすることを目的と

している。精神病未治療期間が長いほど初回エピソード精神病状態の患者の症状や機能障害は悪化し、寛解の可能性が低くなることが明らかとなっており (Marshall<sup>9)</sup>)、いかにして早期に介入を開始するかが重要である。スティグマは患者と家族の援助希求行動を阻害し、早期介入

Public education and anti-stigmatization about mental disorders for general population and medical professionals

\* NONAKA Shunsuke 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻精神神経科学 [〒 852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4]

\*\* ICHINOSE Hitoshi and KINOSHITA Hirohisa 長崎大学病院精神神経科

\*\*\* NAKANE Hideyuki 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻リハビリテーション科学講座

サービスを受ける機会を遅らせる要因となる(Corrigan<sup>9)</sup>)。そのため、精神病状態に関する啓発を通じて、一般住民において精神病状態に関連付けられたスティグマを減少させることは早期介入サービスの成功の鍵といえる。

## ● アンチスティグマ

### 1. スティグマとは

スティグマとは、社会現象の結果としてマージナルな側に振り分けられた人間に対してあらわれるものであり、望ましくないとか汚らわしいとして他人の蔑視と不信を受けるような属性である。スティグマの定義としては、アメリカの社会学者Goffmanのものが広く知られており、3種類の異なったスティグマとして、次のように述べている<sup>4)</sup>。

第1に肉体のもつさまざまな醜悪さ…つまりもろもろの肉体上の奇形がある。

第2に個人の性格上のさまざまな欠陥があり、それらは意志薄弱、過度のあるいは異常な情欲、頼りにならない信念、かたくなすぎる信念、不正直などとして人々に知覚されており、精神異常、投獄、麻薬常用、アルコール中毒、失業、自殺企図、過激な政治運動などの記録から推測されるものである。

第3に、人種、民族、宗教などという集団的スティグマがある。それらのスティグマは家系を通して伝えられるものであり、家族の全員を一律に汚染するものである。

### 2. アンチスティグマ研究の歴史

精神障害に関するアンチスティグマ研究については、1989年にDinesh Bhugraが精神障害、精神障害者、精神科治療や環境に対する一般人の態度について報告したことが系統的な調査研究の始まりと考えられる<sup>2)</sup>。1990年代には世界保健機関(WHO)や世界精神科医会議(WPA)によって精神障害に関するアンチスティグマ活動が展開された。また、この1990年代は早期精神病への早期介入の分野が発展した時期でもある。100年近く支配的であったKraepelinの「早

発性痴呆」概念に基づく統合失調症の治療悲観論に変化をもたらす、早期介入の有効性が示されたのが1986年のCrowのグループによる統合失調症初回エピソード治療研究<sup>7)</sup>においてであり、その後1989年にイギリスの北バーミンガムで初の早期介入サービスが誕生し<sup>14)</sup>、1992年にはオーストラリアでもMcGorryらによる早期介入サービスが開始された<sup>18)</sup>。2004年には、WHO、国際早期精神医学会と英国により「早期精神病宣言」が採択され、早期介入が早期精神病治療の今後の国際的スタンダードであると宣言されるに至った<sup>1)</sup>。この「早期精神病宣言」で謳われている5つの主要なテーマの一つは「コミュニティの啓発」であり、早期介入における啓発の重要性が示されている。

### 3. 先行研究からみえるスティグマの現状

昨今の精神障害に関するさまざまな啓発活動の結果として、一般人の知識と科学的エビデンスの間のギャップは小さくなっていると推測される。しかし、スティグマの減少という観点からは決して望ましい結果が得られているとはいえない。

精神障害に対する一般住民の態度や理解に関する調査研究についてのSchomerusらのレビュー<sup>16)</sup>によると、2011年3月までに発表された一般住民の精神障害および精神疾患患者への態度に関する研究論文は559(うち102は英語以外の言語で書かれたもの)あった。そのうち国レベルで経時的な変化を調査した16の研究に関する33の論文を、メタ回帰分析を用いて検討している。表1に対象となった調査研究の概要をまとめた。精神障害に対する態度を、精神障害の原因についての考え、援助希求行動・治療に対する考え、精神疾患患者への固定観念、精神疾患患者の社会的な受け入れ、の4つに分類して分析した結果、以下の2つの大きな傾向がみられたとしている。

①精神障害に対するリテラシーは持続的に向上しており、特に精神障害の生物学的モデルに依拠した理解が普及している。これはメンタル

ヘルス上の問題について専門家の援助を受け入れる態度を強くすることにつながっている。

②一方で、精神障害者に対する態度にはこの20年間大きな改善はなく、統合失調症患者に関しては、社会的に受け入れることへの拒絶はむしろ強まっている。

この2つの傾向から、生物学的な知見を用いて精神障害が「ほかの病気と同じ」であることを強調することは、精神科的な薬物療法を含め専門家による治療を受容する態度を促進するものの、精神障害に対するスティグマを減少させる方法としては適切ではないだろうと結論付けている。その理由として、生物学的モデルでの精神障害の説明は、病気の成因を「自己責任」とする考え方を減らす一方で、精神障害者を「異質なもの」、「予測できないもの」、「危険なもの」と捉える態度を強める可能性がある、などと述べている。

## ● わが国におけるアンチスティグマ研究

### 1. わが国におけるスティグマ研究

精神障害者に関する実態調査として、わが国では厚生省(現厚生労働省)が中心となり昭和29年から48年までの約20年間に合計11回行われている<sup>17)</sup>。これらの調査の中心は病院実態調査であり、その内容は入院患者の社会的背景に加え、疾患別比率、入院期間・回数、治療内容、寛解・軽快率、退院患者の社会復帰状況などであった。患者自身の意識や感情に関する意識調査あるいは周辺の患者に関わる認識調査などは残念ながら含まれていなかった。

昭和59年に栃木県宇都宮市にある報徳会宇都宮病院で看護職員らの暴行によって患者2名が死亡した宇都宮病院事件が起こったが、この前後の昭和58年および昭和63年に都民を対象に精神科医療に関する世論調査が行われている<sup>18)</sup>。対象者数は昭和58年が759名、昭和63年が427名である。この中で「精神障害者を隔離収容すること」に反対とする意見が昭和58年には44.8%であったのに対し、昭和63年には

51.5%と増加していた。また「精神障害者は病院内で一生苦勞無くすごすほうが良い」とする考えについて、ともに半数が「どちらともいえない」としている一方で、「そう思わない」とするものは、昭和58年に26.6%であったのが、昭和63年には33.3%に増えていた。精神病院環境の閉鎖あるいは開放といった環境の是非については60%の人が「どちらともいえない」としているが、開放的な環境が望ましいとする人が相対的に増えていた。また、精神障害者の社会生活のあり方について、急性期に一時的に保護して治療するところがあれば、通院しながら、服薬を自己管理したり福祉工場などで就労するといった社会生活ができると考える人が増えていた。その一方で「どちらともいえない」とする割合が半数近くあった。否定的な態度に表明は「偏見」、「スティグマ」として明らかであるが、この「どちらともいえない」とする一群がスティグマタイゼーションの一翼を担っていると考えられた。また、1990年以降、厚生労働省以外による調査研究も複数行われている<sup>19)</sup>。患者、患者家族、一般住民、医療従事者などさまざまな対象に対し、さまざまな評価尺度を用いて精神障害者に関する意識の定量化が試みられてきた。対象者、評価尺度が異なるため単純にこれらと比較検討することはできないが、いずれもわが国において精神障害者に対して広くスティグマが存在していること、心理教育や患者との接触など実際的な体験を通じた啓発活動が必要であることを示唆している。

### 2. 日豪比較研究からみえるわが国の現状

1998年より開始された日豪保健福祉協力の第2段階研究として2001年より「精神保健」をテーマとした調査研究が始まった。その一環として、日豪両国民、さらにわが国では医療専門職の精神保健に関する知識・理解・態度を把握し、啓発活動の指針を得ることなどを目的として、「精神保健の知識と理解に関する日豪共同研究」が実施された<sup>19)</sup>。方法としては、国内から規模の大小や精神科病床の多寡により全国25カ所を

表1 1990年以降の国家的なスティグマ研究(トレンド分析)

報告者	国	調査年	調査対象	
			対象者数	対象年齢
Phelan ら	米国	1950～1996	352/658	25歳以上
Kwekkeboom ら	オランダ	1976～1987～1997	1018/1925/2232	
Corrado ら	英国	1990～1997	?/1804	15歳以上
Mojtabai ら	米国	1990～2003	5388/4319	18～54歳
Paykel ら	英国	1991～1995～1997	2009/2050/1946	15歳以上
Wiciorka ら	ポーランド	1993～1999～2005～2008	1088/1003/1037/1107	
Mehta ら	イングランド, スコットランド	1994～1995～1996～1997 ～2000～2003	2000/2000/6000/6000/ 2000/2000	
Crisp ら	英国	1998～2003	1737/1725	16歳以上
Mojtabai ら	米国	1998～2006	1387/1437	18歳以上
Vaughan ら	ニュージーランド	1999～2002	1017	
Beck ら	西ドイツ	1990～2001	6165/4005	18歳以上
Angermeyer ら	東ドイツ	1993～2001	1564/1020	18歳以上
Grausgruber ら	オーストリア	1999～2007	1042/988	16歳以上
Jorm ら	オーストラリア	1995～2003/2004	2031/1832	18～74歳
Pescosolido ら	米国	1996～2006	1444/1523	18歳以上
Braunholtz ら	スコットランド	2002～2004～2006	1381/1401/1216	16歳以上

選定し、無作為に抽出した一般住民2,000人を対象に、うつ病(希死念慮あり, 希死念慮なしの2例)と統合失調症(早期, 慢性期の2例)のビネット事例を使用し、精神障害の正しい認識度や偏見, 差別, 態度などを評価する訪問面接調査が行われ、日豪両国での結果の比較研究がなされた<sup>5,11)</sup>。また、翌年には同一内容の調査票を修正して医療専門職約4,500人(精神科医, 一般開業医, 看護師, 作業療法士, 精神保健福祉士など)を対象に郵送法でアンケート調査が行われ、1,373人(回収率30.1%)から回答が得ら

れた。

その結果から、わが国における精神障害への態度に関する特徴をまとめると、以下のようになる。

#### 1) 社会的距離

日豪両国の一般住民の、うつ病および統合失調症のビネット事例との接触に関する態度が、「隣に引っ越してきてもいい」、「彼と一晩付き合ってもいい」、「彼と親しい友だちになってもいい」、「彼が私の職場の近くで仕事を始めてもいい」、「彼が結婚して私の家族の一員になって

の概要（文献16より引用改変）

刺激	対象精神障害	調査内容		
		知識	援助希求行動・治療への態度	精神疾患の患者への態度
ラベル	不特定の精神障害	○		○
ラベル	不特定の精神障害			○
ラベル	不特定の精神障害	○		
ラベル	不特定の精神障害		○	
ラベル	うつ病	○	○	
ラベル	不特定の精神障害, うつ病			○
ラベル	不特定の精神障害			○
ラベル	統合失調症, うつ病, アルコール依存, 摂食障害, 認知症		○	
ラベル	不特定の精神障害		○	
ラベル	不特定の精神障害, 統合失調症			○
ビネット	不特定の精神障害, 統合失調症, うつ病	○	○	○
ビネット	不特定の精神障害, 統合失調症, うつ病	○	○	○
ビネット	統合失調症,			○
ビネット	統合失調症, うつ病	○	○	
ビネット	統合失調症, うつ病, アルコール依存	○	○	○
ビネット	不特定の精神障害, 統合失調症, うつ病	○		○

も良い」という5項目の質問を用いて調査された。調査対象者は「確かにそうしたい」、「多分そうしたい」、「多分そうしたくない」、「確かにそうしたくない」、「強く反対」の5段階の選択肢から回答し、各回答肢に0～5点の評点を付与し、その総得点によってビネット事例との社会的な距離が評価された。

結果は、わが国ではうつ病と統合失調症いずれでも「彼が私の職場の近くで仕事を始めても良い」という質問に対して、最も拒否的な回答が少なかった。オーストラリアでは「彼と親し

い友人になっても良い」という項目への拒否的的回答が最も多かったが、「彼が私の職場の近くで仕事を始めても良い」という項目を除いたほかの項目では、わが国よりも拒否的な回答をした者の割合が少なかった。また、わが国においては慢性期統合失調症に対する社会的な距離が突出して大きかった。

## 2) スティグマ

日豪両国におけるうつ病と統合失調症を前提とした精神障害に対するスティグマを調査するため、「彼のような問題は、個人的な弱さのあ

らわれだ」、「本当の医学的な病気ではない」、「彼のような問題を持つ人たちは危険だ」、「何をしでかすか分からない」などの9つの質問が行われた。この調査のユニークな点は、この9項目について「調査対象者自身の考え」と、同じ項目について「社会がどのように考えていると思うか」という2種類の質問をしたことであり、調査対象者自身の考えとしての個人的スティグマ(personal stigma)と、社会一般の考えとしての社会的スティグマ(perceived stigma)の両者が区別して評価された。

結果は、全体的に個人的スティグマは社会的距離と同様にオーストラリアよりもわが国で強かった。特徴的であったのは、「彼らは危険だ」という考えは両国でほとんど差がないが、「何をしでかすか分からない」という不安や恐怖感、うつ病、統合失調症いずれに対してもオーストラリアのほうで顕著であった。同じ問いに対する一般的他者の考え、つまり社会的スティグマに関しては、両国ともに全体的に個人的スティグマよりも強く、かつわが国のほうがオーストラリアよりも強い、という結果であった。

また、ビネット事例のような問題を抱える人は一般社会で差別されると思うか、という「差別感(perceived discrimination)」に関する質問も同時に行われたが、意外にもその結果はうつ病、統合失調症いずれについてもオーストラリアで「差別されると思う」と回答した割合が多かった。

### 3) 一般住民と専門職(精神保健福祉士、作業療法士、一般看護師)の比較

専門職(精神保健福祉士、作業療法士、一般看護師)への郵送によるアンケート調査の結果からは、一般住民と比較して、ビネット事例の認識度は専門職において明らかに高く、治療方法などを含め精神障害に対する理解が深かった。社会的距離については、専門職のほうがやや接触に対し拒否的な回答の割合が少なく、個人的スティグマも一般住民と比較して弱かったが、社会的スティグマについては一般住民と目

立った差異はなかった。事例が受ける社会からの「差別感」については、一般住民では「差別されない」と答えたものの割合が最も多かったのに対し(44.8%)、専門職では「差別される」、「差別されない」、「わからない」で意見が分かれた。専門職は一般住民と比較して精神障害の理解と認識が深く、個人的なレベルではスティグマは弱い、一方で、精神障害者に対する社会的スティグマを強く感じており、かつ精神障害者に対する「差別感」についても「わからない」との回答の割合が増え、態度が分かれる、というこれらの結果は、精神障害の認識の深まりとスティグマ、差別感についてその構造の複雑さを示唆していると考えられる。

### 4) 日豪比較のまとめと最近の知見

うつ病と統合失調症のビネット事例に対する社会的距離と個人的・社会的スティグマは、いずれもオーストラリアと比較してわが国の一般住民において目立っていたが、「差別感」についてはオーストラリアのほうで強かった。オーストラリアは早期介入サービスが早くから発展しており、うつ病、統合失調症いずれの精神障害についても強力な啓発活動が行われてきた国といえる。実際に、この調査では一般住民がビネット事例を正しく精神障害として認識できるか、という認識度も評価されているが、一般住民のうつ病事例に対する認識度はわが国で20~30%、オーストラリアで60~70%であり、圧倒的にオーストラリアの一般住民の方が高かった。精神障害に対する知識と理解の向上という点では啓発活動の効果があらわれているといえるが、一方でそのことがただちにスティグマの減少につながるものではない、ということはこの研究結果は示している。

また、最近の知見として、Reavleyらは、日豪比較研究として2003年に施行されたもとの同様の調査を2011年に行い、その間のオーストラリアの一般住民の態度の変化について報告している<sup>15)</sup>。先の調査と同じくうつ病と統合失調症のビネット事例を使用し、社会的距離に関す



表2 啓発活動のさまざまなレベル

	ドキュメント	放送	インターネット	講演会
国家	健康保健・精神障害、自殺予防対策について教育・啓発用印刷物	精神保健福祉活動に関する TVCM	精神保健・精神障害について教育・啓発、厚生労働科学研究成果に基づいた精神保健・精神障害の解説	精神保健福祉全国大会など
地方自治体	健康保健・精神障害、自殺予防対策について教育・啓発用印刷物	精神保健福祉活動に関する TVCM	精神保健・精神障害について教育・啓発	精神保健福祉普及活動などボランティア講座、専門職による講演
医療機関・学会	精神保健・精神障害について教育・啓発用印刷物		精神障害について教育・啓発	市民公開講座、講演会
報道機関	健康、福祉（精神保健・精神障害）に関する教育・啓発特集	健康、福祉（精神保健・精神障害）に関する教育・啓発番組		
製薬会社	各種精神障害および薬物治療に関する印刷物	うつ病、社会不安障害、抗うつ薬に関する TVCM	精神障害について教育・啓発	様々な精神障害・治療に関する研究会
NPO 法人その他	精神保健・精神障害について教育・啓発用印刷物	体験者による話（番組）	精神保健・精神障害について教育・啓発	精神障害に関する教育・啓発

る5項目、スティグマに関する9項目の同じ質問がなされた。結果は、うつ病に対する社会的距離は2003年と比較して減少傾向にあったが、うつ病、統合失調症いずれの事例に対しても「危険だ」、「何をしでかすかわからない」と回答したものの割合は増加していた。Reavyらは、精神障害と距離を置きたい、という態度が軽減したのは、一般住民の精神障害の認識を深める啓発活動の効果といえるかもしれないが、スティグマは逆に強まる傾向にあり、今後の啓発活動は特に精神障害者を「危険だ」、「何をしでかすかわからない」とする考えに焦点をあてて取り組むべきである、と述べている。

## 啓発活動

国内外の調査から、精神疾患の認識率は年代、地域、学歴、専門職種間においてなどさまざまな差異があることが明らかとなっている<sup>9)</sup>。啓発活動もこうした現状をふまえ、対象者の状況

に応じた展開が必要であろう。

わが国では、厚生労働省の組織や機関、都道府県など地方自治体の精神保健福祉関連部署や関係センター・保健所などの組織を中心に、精神疾患や自殺などの関連事象の発現の予防・啓発が行われてきた。例えば、厚生労働省からは「うつ対策推進方策マニュアル—都道府県・市町村職員のために—」が作られ<sup>10)</sup>、当事者・家族も参加して行われた「こころの健康政策構想会議」<sup>9)</sup>により多職種チーム医療の実現、地域社会による支援体制の整備といった計画が策定された。また、向精神薬に関わる製薬企業も宣伝とともに啓発を行い、精神障害者およびその支援グループあるいは医療専門家集団による啓発活動が、パンフレットの提供やインターネット・ホームページを通じて行われている。

表2に示すように、啓発活動にはさまざまなレベルでのアプローチがあり、その対象もさまざまである。精神保健分野での教育啓発は、一

般住民、医療専門職の全体的な底上げのために必要であるが、啓発活動がスティグマの克服にどのような効果をあげているかは十分明らかではない。今後効果的な啓発活動を実施するためには、知識を得ることのメリットを明らかにするという発想の転換が必要かもしれない。

## ● おわりに

精神障害に対するスティグマは援助希求行動を遅らせる要因の一つとなるものであり、早期介入の分野では重要な課題である。スティグマの減少のための施策としてさまざまな啓発活動が行われてきた。しかし、これまでのアンチスティグマ研究の結果をみると、従来の啓発活動により精神障害についての知識と理解を向上させる試みは、根本的なスティグマの減少に寄与してきたとはいえない。いまだエビデンスに基づいたアンチスティグマ活動を実施するにたる証拠が得られていないのが実情である。生物学的な病因論から精神障害が脳の機能障害であると伝えることが、心理的距離を縮小するか否かはまだ明らかではないだろう。今後もスティグマ形成のメカニズムについてのさらなる研究と、文化的背景などを十分に考慮した、スティグマの状況に応じた効果的な啓発活動の開発と実践への努力が必要である。

## 文献

- 1) Bertolote J, McGorry P : Early intervention and recovery for young people with early psychosis : consensus statement. *Br J Psychiatry Suppl* 48 : s116-119, 2005
- 2) Bhugra D : Attitudes towards mental illness. A review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 80 : 1-12, 1989
- 3) Corrigan P : How stigma interferes with mental health care. *Am Psychol* 59 : 614-625, 2004
- 4) Goffman E : *Stigma : Notes on the Management of Spoiled Identity*. Touchstone. Texas, 1986 (ゴッフマンE著, 石黒 毅訳. スティグマの社会学. せりか書房, 2001)
- 5) Griffiths KM, Nakane Y, Christensen H et al : Stigma in response to mental disorders : a comparison of Australia and Japan. *BMC Psychiatry* 6 : 21, 2006
- 6) Hanzawa S, Nosaki A, Yatabe K et al : Study of understanding the internalized stigma of schizophrenia in psychiatric nurses in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 66 : 113-120, 2012
- 7) Johnstone EC, Crow TJ, Johnson AL et al : The Northwick Park Study of first episodes of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 148 : 115-120, 1986
- 8) こころの健康政策構想実現会議. <http://www.cocoroseisaku.org/>
- 9) Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al : Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients : A Systematic Review. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 975-983, 2005
- 10) 厚生労働省障害保健福祉部精神保健福祉課地域におけるうつ対策検討委員会報告書. 平成16年1月. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/01/s0126-5.html#1>
- 11) Nakane Y, Jorm AF, Yoshioka K et al : Public beliefs about causes and risk factors for mental disorders : a comparison of Japan and Australia. *BMC Psychiatry* 5 : 33, 2005
- 12) 中根允文, 吉岡久美子, 中根秀之 : 心のバリアフリーを目指して. 勁草書房, 東京, 2010
- 13) 中根允文 (主任研究者) : 厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 「精神保健の知識と理解に関する日豪比較共同研究」 (平成15~17年度) 総合研究報告書. 2006
- 14) 西尾雅明 : 英国バーミンガムにおける地域精神保健システム. *精神医学* 42 : 991-998, 2005
- 15) Reavley NJ, Jorm AF : Stigmatising attitudes towards people with mental disorders : Changes in Australia over 8 years. *Psychiatry Res.* 2012 (Epub ahead of print)
- 16) Schomerus G, Schwahn C, Holzinger A et al : Evolution of public attitudes about mental illness : a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 6 : 440-452, 2012
- 17) 白石大介 : 精神障害者への偏見とスティグマ. 中央法規, 東京, 2000
- 18) Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA et al : Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 22 : 283-303, 1996

## I. 総論

## 統合失調症の疫学

野中俊輔<sup>1</sup> 一ノ瀬仁志<sup>2</sup> 木下裕久<sup>2</sup> 中根秀之<sup>3</sup>

## Epidemiology of schizophrenia

<sup>1</sup>Shunsuke Nonaka, <sup>2</sup>Hitoshi Ichinose, <sup>2</sup>Hirohisa Kinoshita, <sup>3</sup>Hideyuki Nakane<sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry,

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, Nagasaki University Hospital<sup>3</sup>Unit of Rehabilitation Sciences,

Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

## Abstract

Schizophrenia exhibits wide variation in epidemiological characteristics. Through the past few decades, we have learned much about schizophrenia epidemiology, providing important findings for etiological research, clinical care and public health. In this article, we provide overview of current research on incidence, prevalence, risk factors, mortality and outcome of schizophrenia.

Contrary to traditional understanding, the incidence and prevalence of schizophrenia show prominent variation between locations. Risk factors for schizophrenia include urbanicity, migration, sex, season of birth and pregnancy and birth complications. Schizophrenia patients have an increased mortality risk compared with the general population. Recent studies about outcome show not so tragic, especially in regard to social functioning. Over the recent decades, circumstances have been changing around schizophrenia. As to treatment, for example, 'the second generation antipsychotics' have replaced conventional ones and 'early intervention' is developing. However, we have only limited evidences of current schizophrenia. Further epidemiological development is needed.

**Key words:** schizophrenia, epidemiology, incidence, prevalence, risk factor

## はじめに

疫学(epidemiology)とは、疾患の分布、発症要因、転帰などを明らかにし、疾患の予防・対策の確立を目的とする研究分野である。主とし

て急性感染症に関する分野で発展してきたが、その対象は拡大され種々の慢性身体疾患、更に精神医学領域にまで及んでいる。精神医学領域における疫学は、1980年以降の操作的診断基準の登場後、欧米を中心として一般住民を対象

<sup>1</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 精神神経科学 <sup>2</sup>長崎大学病院 精神神経科 <sup>3</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻 リハビリテーション科学講座

表1 DOSMeDによる年間発生率\*1(人口1,000人対)

調査地域	広義の統合失調症*2	中核的な統合失調症*3
オーフス(デンマーク)	0.15(0.18/0.12)	0.07(0.09/0.07)
シャンディガー/郡部(インド)	0.42(0.37/0.48)	0.11(0.13/0.09)
シャンディガー/都市部(インド)	0.35(0.34/0.35)	0.09(0.08/0.11)
ダブリン(アイルランド)	0.22(0.23/0.21)	0.09(0.10/0.08)
ホノルル(米国)	0.16(0.18/0.14)	0.09(0.10/0.08)
モスクワ(ロシア)	0.28(0.25/0.31)	0.12(0.10/0.14)
長崎(日本)	0.20(0.24/0.16)	0.10(0.11/0.09)
ノッチンガム(イギリス)	0.22(0.28/0.15)	0.14(0.17/0.12)

\*1表中の数字は、全体(男性/女性)の発生率。

\*2臨床に基づいて統合失調症と診断、またはPSE-9面接によって広義の統合失調症と分類されたもの。

\*3PSE-9面接によりCATEGO分類S+の中核的な統合失調症と分類されたもの。(文献<sup>9)</sup>より引用)

とする疫学調査が実施され、急速に発展した。Cooperら<sup>1)</sup>は精神医学領域における疫学の目的として、①原因の追究、②精神保健サービスの企画の2点を挙げている。

これまでに統合失調症の疫学研究は数多く報告されているが、その概念や診断基準、調査法などによって結果が異なることが多い。

本稿では、これまでの研究報告を解説する。

## 1. 発生率と有病率

疾患の分布・頻度を表す一般的な指標として、発生率(incidence rate)、有病率(prevalence rate)、発病危険率(morbid risk)がある。

### 1) 発生率

発生率とは1年あたりに新たに発生した患者の割合であり、調査対象集団との比率(1万人あたり、10万人あたりなど)で表される。

統合失調症の発生率は国や文化、時代を通じて一定といわれてきた。WHOによる重度精神障害の転帰決定因に関する共同研究(WHO Collaborative Study of the Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders: DOSMeD)<sup>2)</sup>による統合失調症の発生率を表1に示す<sup>3)</sup>。これは世界7カ国の8つの地域で行われた研究であるが、長崎を含む先進国の間ではほぼ一致して0.2(1,000人あたり)を中心とした値である。またpresent state examination(PSE)-9による

CATEGO分類S+にあたる統合失調症中核群では、各研究センターの発生率は驚くほど似通っていた。McGrathら<sup>4)</sup>の1965-2001年の論文のレビューによると、発生率の中位数は15.2(10万人あたり)であり、結果の分布は幅が広く10-90% quantileは7.7-43.0と5倍以上の開きがあるという。イギリスで実施された初発精神障害の疫学調査であるAESOP study<sup>5)</sup>では、統合失調症の発生率は11.7(10万人あたり)であった。Okkelsら<sup>6)</sup>はデンマークの18歳未満で発症した統合失調症の発生率を調査し、1971-2010年の12-18歳における発生率は9.10(10万人あたり)であり、1994年以前と以後を比較すると発生率は増加していると報告している。増加の背景には診断システムの変化や早期精神病に関する認知の高まりがあると指摘している。Kodeshら<sup>7)</sup>のイスラエルでの研究によると、2003-09年の統合失調症の発生率は50(10万人あたり)であり、男性では女性よりも平均4-5年早く発症していた。

### 2) 有病率

有病率とは調査期間内に罹患していた者の割合であり、通常は100人あたりで表す。ある時点の罹患者の割合を示す時点有病率(point prevalence)、一定期間(通常は3カ月、6カ月、1年)の有病率である期間有病率(period prevalence)、一生のうちに罹患したことのある人の