

表2 日本における統合失調症の生涯有病率と発病危険率

研究者	生涯有病率			発病危険率 (%)
	合計(%)	男性(%)	女性(%)	
内村ら(1940)	0.38	0.55	0.23	0.91
向笠ら(1941)	0.32	—	—	0.74
平塚ら(1941)	0.41	0.47	0.35	0.98
津川ら(1941)	0.22	0.22	0.22	0.49
内村ら(1942)	0.26	0.23	0.30	0.64
秋元ら(1943)	0.21	0.24	0.18	0.50
萩野ら(1943)	0.24	0	0.50	0.52
野村ら(1944)	—	—	—	0.82
岡部 (1957)	0.74	0.90	0.59	1.68
新井ら(1958)	1.12	—	—	2.47
新井ら(1958)	0.28	—	—	0.48
新井ら(1959)	0.50	0.54	0.47	0.91
秋元ら(1964)	0.47	*	*	1.03
平安ら(1969)	0.88	0.91	0.86	2.11
春木 (1972)	0.85	—	—	1.37
柴田ら(1975)	0.19	0.39	0	0.35
柴田ら(1978)	1.79	2.71	0.99	2.48

*女性より男性が多いが具体的なデータの記載なし。
(文献⁸⁾より引用)

割合を示す生涯有病率(lifetime prevalence)がある。発生率とやや異なり、人口動態的背景や臨床変数の影響を受けるため、国や地域、時代による差異が大きい。

表2に、日本における1940-78年にかけて報告された統合失調症の生涯有病率を示す⁸⁾。中位数は0.47%である。また他のアジア地区(1953-82年)では、生涯有病率は0.09-0.38%である。1980年代に行われた米国での疫学研究をみると、Epidemiologic Catchment Area Study in the United States(ECA Study)⁹⁾では生涯有病率が1.3%と報告され、National Comorbidity Survey¹⁰⁾では気分障害以外のすべての精神病性障害の生涯有病率が0.69%、統合失調症に限ると0.14%であった。Kodoshら⁷⁾は、2003-09年にかけての統合失調症の期間有病率は0.5%で有意な性差はないが、年齢別にみると女性では年齢が高くなるにつれて有病率が増加するのに対し、男性では25-44歳をピークに60歳代まで減少傾向を示すと述べている。

3) 発病危険率

有病率には死亡率や年齢分布など人口動態的

な背景が考慮されないという欠点がある。これに対して、疾患の好発年齢を考慮に入れて有病率から推算されるのが発病危険率である。単純に各好発年齢の発生率の総和として算出する方法もある。疫学調査技法が発展し厳密な発生率研究が行われるようになるにつれて、発病危険率が用いられる機会は減少した。DOSMeDの結果では、発病危険率は男性で0.59-1.52%、女性で0.48-2.03%であり、長崎の値は男性0.82%、女性0.67%、全体で0.74%であった¹¹⁾。

2. 危険因子

Brometら¹²⁾は、統合失調症の疫学研究において調査されてきた危険因子について、人口動態的特徴(demographic characteristics)として、①社会階層、②年齢、③性差、④婚姻状態、他の付随因子(predisposing factors)として、①出生季節、②妊娠・出生合併症、③物質乱用、④遺伝的背景、および結実因子(precipitating factors)として、①環境状況、②ストレスを挙げている。ここではそれらの一部を選択して解説する。

1) 社会階層(社会経済状態)

統合失調症は低い社会階層において多いとする報告が多い。Farisら¹³⁾によって1930年代にシカゴで行われた初回入院率調査では、中心部貧民街では統合失調症が人口10万人あたり102人だったが、市周辺部の裕福な地区では25人未満であった。一方、感情障害(躁うつ病)では地域差は認めなかった。低い社会階層と統合失調症の発症の関連について、2つの仮説がある。1つ目は、劣悪な生活環境のもとでみられる強い心理社会的ストレスや感染症リスクなどが発症の要因となる、とする‘ふ卵器仮説’であり、2つ目は遺伝的に統合失調症を発病する危険性が高い個人が社会的に不統一性・解体度の高い地域に移動した、とする‘社会的選択-移動説’である。後者を支持する報告が多い¹⁴⁾。Cantor-Graae¹⁵⁾は1996-2006年の論文のメタ解析を行い、西ヨーロッパへの移住者の研究における移住者の2世の統合失調症の発生率の高さから、統合失調症の発症には社会的要因が大きく影響すること、単に生物学的、遺伝学的要因では説明が困難であることを指摘し、子ども時代の社会的困難への曝露が発症に関与していると考えられるが、これに関する前向き研究は少ないと述べている。ほかに都会生まれ^{16,17)}、移住者¹⁸⁾なども危険因子として報告されている。

2) 性 差

発生率においては男性が多いとする報告が多く、McGrathら⁹⁾によると、発生率の男女比の中位数は1.4である。Ochoaら¹⁹⁾は、男性は発生率が高く、発症年齢が若いこと、女性は病前機能が強く、寛解率が高く再発が少ないことなどを指摘している。また、有病率には有意な性差はないという。Okkelsら⁶⁾の報告によると、18歳未満発症の統合失調症の発生率は男性で高いが、1994-2010年に限定した場合は女性の方が高率である。

3) 出生季節

Torreyら²⁰⁾が冬月生まれに統合失調症が多いことに注目してから、数多くの調査が行われてきた。日本においてもShimuraら²¹⁾の報告があり、知見としてはほぼ確立されている。その役

割、意義についてはウイルス感染説、HLAとの関連性などが示唆されている¹⁷⁾。

4) 妊娠・出生合併症

pregnancy and birth complications(PBCs)が発症の危険因子であることは以前より知られており、Geddesら²²⁾は1966-96年の論文のメタ解析を行い、前期破水、早産、蘇生処置と保育器の使用は統合失調症と関連があると述べている。家族集積性の高い統合失調症との関連²³⁾、神経学的発達への影響^{24,25)}、ウイルス感染との関連²⁴⁾が示唆されている。

3. 自殺と死亡率

統合失調症の患者は一般人口集団と比べて自殺が多く、また死亡率そのものも高い。Palmerら²⁶⁾は1966-2005年の論文のメタ解析を行い、患者の4.9%が生涯のうちで自殺を完遂し、自殺は発症から近い時期に多いと述べている。標準化死亡比(standardised mortality ratio: SMR)に関して、Sahaら²⁷⁾が1980-2006年の論文をメタ解析した結果、統合失調症患者のSMRの中位数は2.6であった。死因別では自殺によるSMRが12.9と最も一般人口集団との差が大きく、自殺以外のすべての死因においても統合失調症患者は死亡率が高かった。またSMRは1970年代から1990年代にかけて増加傾向にあるという。

4. 長期転帰

長期転帰についての研究は、診断基準や標本抽出、追跡調査の方法など方法論的な問題の影響を受けやすい。これまでの主な初発統合失調症の転帰に関する追跡調査研究の結果を表3に示す²⁸⁾。相互の結果は似通っており、良好な転帰に至ることは少なくはなく、社会適応状況の面からみるとKraepelinの記載した‘早発痴呆’類似の重篤な事例は少ないといえる。

統合失調症外来患者の寛解率を3年間追跡調査したW-SOHO研究²⁹⁾では、37カ国を6つの地域(欧州北部、欧州南部、欧州中央・東部、中南米、北アフリカ・中東、東アジア)に分けて結果が解析された。全体で臨床的寛解率は

表3 初発統合失調症の転帰に関する追跡調査

	平均追跡 期間(年)	対象患者数	臨床的に良好な 転帰(%)	臨床的に不良な 転帰(%)	社会的回復状況 (%)
Ciompi(1980)	37	289	27	42	39
Bleuler(1978)	23	208	20	24	51
Bland, Orne(1978)	14	90	26	37	65
Salokangas(1983)	8	161	26	24	69
Shepherd, et al(1989)	5	49	22	35	45
Takada, et al(1997)	15	65	28	21	40

(文献²⁸⁾より引用)

66.1%, 機能的寛解率は25.4%であり, 寛解率の最も強い予測因子は居住地域であった。臨床的寛解率が最も低いのは欧州北部(60.1%), 最も高いのは東アジア(84.4%)であり, 機能的寛解率は北アフリカ・中東で最も低く(17.8%), 欧州北部で最も高かった(35.0%)。いずれの地域でも基準時点での社会機能が良いこと, 女性であること, 未治療であることが共通の寛解の予測因子であった。また, 精神病未治療期間(duration of untreated psychosis: DUP)が短いことは, 良好な長期転帰と関連するとの報告が

ある³⁰⁾。

おわりに

統合失調症に関する主な疫学的事項について, 国内外の研究報告を解説した。近年の第二世代抗精神病薬などの薬物療法の進歩や早期介入の概念の発展など, 統合失調症を取り巻く環境には変化がみられているが, それを客観的に示すエビデンスはいまだ少ない。今後更なる疫学研究の発展が望まれる。

文献

- 1) Cooper B, Morgan HG: Epidemiological Psychiatry (ed by Charles C), Thomas Publ, Springfield, 1973—加藤正明(訳): 疫学精神医学, p142, 星和書店, 1981.
- 2) Jablensky A, et al: Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. Psychol Med Monogr Suppl 20: 1-97, 1992.
- 3) 中根允文: 疫学。統合失調症治療ガイドライン(佐藤光源, 井上新平編), p7-15, 医学書院, 2004.
- 4) McGrath J, et al: A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med 2: 13, 2004.
- 5) Kirkbridge JB, et al: Heterogeneity in incidence rates of schizophrenia and other psychotic syndromes: findings from the 3-center AeSOP study. Arch Gen Psychiatry 63: 250-258, 2006.
- 6) Okkels N, et al: Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. Acta Psychiatr Scand, 2012. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01913.x. [Epub ahead of print]
- 7) Kodesh A, et al: Epidemiology and comorbidity of severe mental illnesses in the community: findings from a computerized mental health registry in a large Israeli health organization. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 47: 1775-1782, 2012.
- 8) 畑田けい子, 太田保之: 日本における疫学的精神医学の資料と研究動向。臨床精神医学講座 24 精神医学研究法(融 道夫, 南光進一郎編), p469-488, 中山書店, 1999.
- 9) Regier DA, et al: One-month prevalence of mental disorders in the United States. Based on five Epidemiologic Catchment Area sites. Arch Gen Psychiatry 45: 977-986, 1988.
- 10) Kessler RC, et al: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry 51: 8-19, 1994.
- 11) 菊池美紀, 中根允文: 統合失調症の疫学, 経過。Pharma Medica 20: 13-17, 2002.
- 12) Bromet EJ, et al: Epidemiology of psychosis with special reference to schizophrenia. In: Textbook

- in *Psychiatric Epidemiology* (ed by Tsuang MT, et al), p283-300, Wiley-Liss, New York, 1995.
- 13) Faris REL, Dunham HW: *Mental Disorders in Urban Areas; An Ecological Study of Schizophrenia and Other Psychoses*. Univ Chicago Press, Chicago, 1939.
 - 14) Fox JW: Social class, mental illness, and social mobility: the social selection-drift hypothesis for serious mental illness. *J Health Soc Behav* 31: 344-353, 1990.
 - 15) Cantor-Graae E: The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Can J Psychiatry* 52: 277-286, 2007.
 - 16) Vassos E, et al: Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull* 38(6): 1118-1123, 2012.
 - 17) Mortensen PB, et al: Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med* 340: 603-608, 1999.
 - 18) Pedersen CB, Cantor-Graae E: Age at migration and risk of schizophrenia among immigrants in denmark: a 25-year incidence study. *Am J Psychiatry* 169: 1117-1118, 2012.
 - 19) Ochoa S, et al: Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: a comprehensive literature review. *Schizophr Res Treatment*, 2012. [Epub ahead of print]
 - 20) Torrey EF, Torrey BB: A shifting seasonality of schizophrenic births. *Br J Psychiatry* 134: 183-186, 1979.
 - 21) Shimura M, Miura T: Season of birth in mental disorders in Tokyo, Japan, by year of birth, year of admission and age at admission. *Acta Psychiatr Scand* 61: 21-28, 1980.
 - 22) Geddes JR, et al: Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 25: 413-423, 1999.
 - 23) Parnas J, et al: Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 140: 416-420, 1982.
 - 24) McGrath J, et al: Risk factors for schizophrenia: from conception to birth. In: *Schizophrenia* (ed by Hirsch SR, Weinberger DR), p187-205, Blackwell Science, Oxford, 1995.
 - 25) Stefanis N, et al: Hippocampal volume reduction in schizophrenia: effects of genetic risk and pregnancy and birth complications. *Biol Psychiatry* 46: 697-702, 1999.
 - 26) Palmer BA, et al: The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 62: 247-253, 2005.
 - 27) Saha S, et al: A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 64: 1123-1131, 2007.
 - 28) 中根允文: 経過と転帰. 統合失調症治療ガイドライン(佐藤光源, 井上新平編), p29-37, 医学書院, 2004.
 - 29) Haro JM, et al: Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. *Br J Psychiatry* 199: 194-201, 2011.
 - 30) Primavera D, et al: Does duration of untreated psychosis predict very long term outcome of schizophrenic disorders? results of a retrospective study. *Ann Gen Psychiatry* 11: 21, 2012.

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

Received: 13 September 2012 / Revised: 8 October 2012 / Accepted: 13 October 2012 / Published online: 25 October 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Dear Sirs,

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by involuntary movements, dementia and psychiatric symptoms [1]. Psychiatric symptoms in HD resemble those of schizophrenia; therefore HD is sometimes clinically misdiagnosed as schizophrenia [1–3].

The efficacious effect of modified electroconvulsive therapy (mECT) has been reported in both psychiatric disorders and in movement disorders including dyskinesia and Parkinson's disease [4, 5]. However, there have been few reports of mECT for the treatment of schizophrenia-like psychosis in HD. Here, we describe a case of a patient with HD who had psychiatric symptoms refractory to neuroleptics, and whose symptoms were dramatically improved by mECT.

A 59-year-old man was admitted to our hospital because he had auditory hallucinations and delusions of persecutions. His mother had been diagnosed with dementia resulting in long-term hospitalization. His clinical characteristics were mostly unremarkable, except for imperceptible involuntary movements of the lip. Initial treatment using risperidone (to 6 mg/day) was ineffective and caused extrapyramidal side effects; subsequently, his medication was changed to olanzapine (20 mg/day). However, his psychiatric symptoms showed no improvement.

Based on treatment-refractory psychosis, we then introduced mECT. After the fourth treatment with mECT, his delusions and hallucinations were dramatically improved and he regained fluent speech, although his involuntary lip

movements were still present. During the patient's serial mECT treatment, his elder brother had visited the department of neurology in our hospital complaining of involuntary movement and was subsequently diagnosed with HD by a genetic test. This finding led us to surmise that the patient's psychiatric symptoms were associated with HD. The genetic test for HD revealed that the patient had 44 CAG repeats. Thus, we recognized the patient's clinical symptoms as psychiatric features of HD.

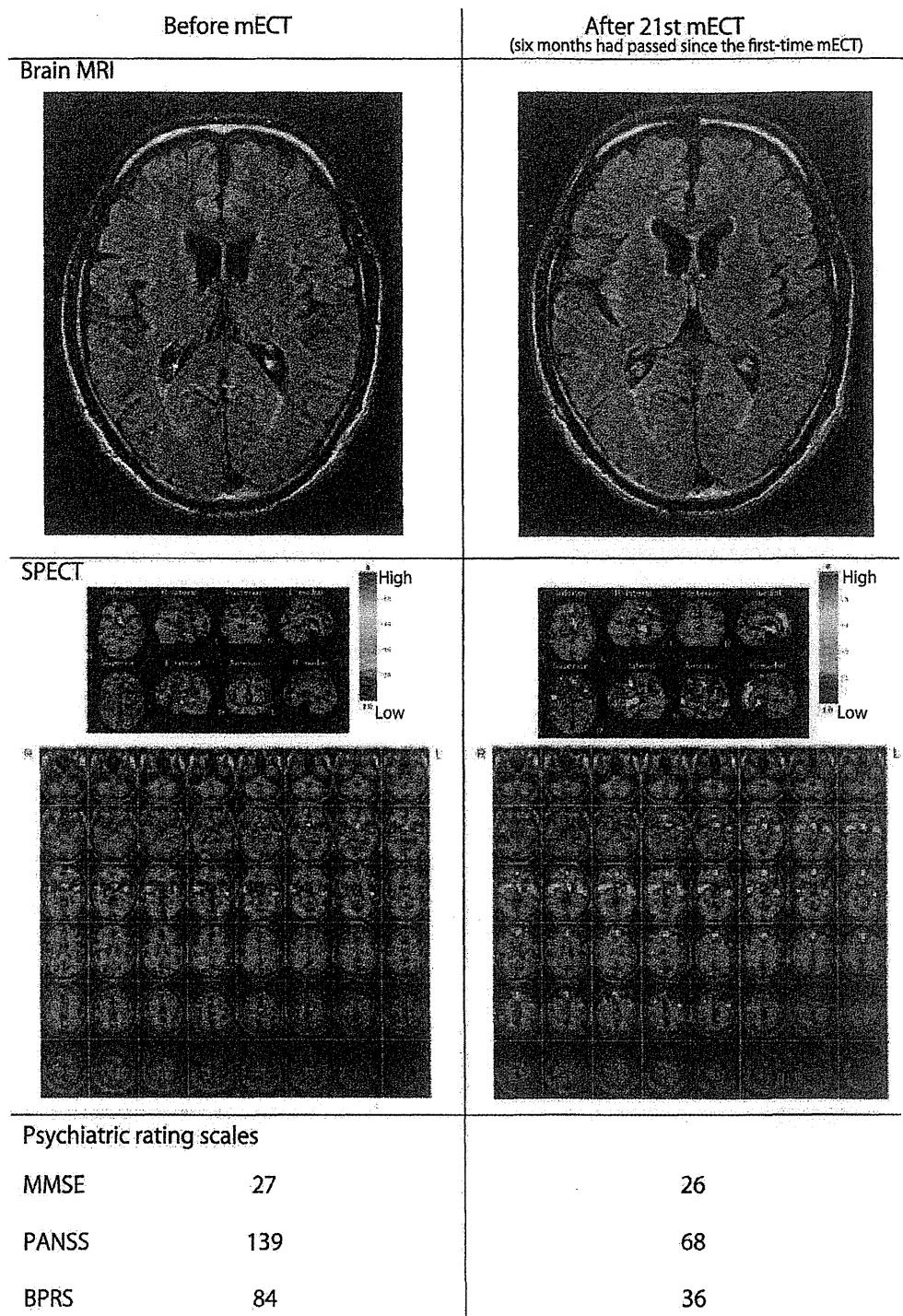
Subsequently, we have continuously performed mECT and the patient has shown no psychotic exacerbation. Single-photon emission computed tomography (SPECT) scans, brain magnetic resonance imaging (MRI) images, mini-mental state examination (MMSE) scores, positive and negative symptom scale (PANSS) and brief psychiatric rating scale (BPRS) scores before and after mECT are summarized in Fig. 1.

Several studies have reported that patients with HD frequently have accompanying psychiatric symptoms [1–3]. The frequency of schizophrenia-like psychosis ranges from 3 to 12 % of patients with HD [6]. Before the identification of the *HTT* gene, dementia or schizophrenia-like psychosis associated with HD that displayed little involuntary movement would have been misdiagnosed as Alzheimer's disease or schizophrenia, and would have led to long-term hospitalization as in the case of the patient's mother. Our case suggests that a renewed focus on taking a detailed family history into account should be applied when considering the possibility of HD, especially if early-onset dementia and/or late-onset psychosis exists in other family members.

To date, there is just one report of mECT for the treatment of schizophrenia-like psychosis associated with HD [7]. Neuroleptics are a standard treatment of psychosis in HD; however, the effect of pharmacotherapy on psychosis in HD remains unclear. Furthermore, neuroleptics cause abnormal movements due to extrapyramidal side effects

T. Nakano · S. Ono (✉) · J. Yamaguchi · R. Sugimoto ·
N. Yamaguchi · Y. Morimoto · T. Kubo · H. Ozawa ·
N. Kurotaki
Department of Psychiatry, Nagasaki University Hospital,
Sakamoto 1-7-1, Nagasaki 852-8523, Japan
e-mail: shinji1231zzz@nagasaki-u.ac.jp

Fig. 1 Comparison of brain MRI, SPECT and psychiatric rating scales before and after mECT. All data from the SPECT images were analyzed using an easy Z-score imaging system. The brain MRI before mECT showed slight atrophy of the subcallosal gyrus, similar to after mECT treatment. The SPECT after mECT treatment showed a level of ^{99m}Tc uptake in the basal ganglia, cingulate gyrus and thalamus that was greatly decreased compared with the analysis before mECT



[8]. In this particular case, mECT dramatically improved psychosis associated with HD without worsening involuntary movements. The fact that mECT does not cause extrapyramidal side effects raises the possibility that mECT could be a first-line treatment of schizophrenia-like psychosis in HD (Table 1).

Recently, Mughal et al. [9] demonstrated that ECT could protect neurons against mutant huntingtin protein, resulting in improved functional outcome and leading to slow

disease progression. In agreement with Mughal et al., the results of brain MRI and MMSE scores of before and after treatment showed that the cognitive function of our patient remained clinically unchanged. Several studies have indicated that the changes in SPECT reflect progression of the disease [10]. Furthermore, van den Bogaard et al. [11] suggested that it is difficult to detect the visible structural changes of HD patients at 2-year follow-up. Unchanged MMSE scores and MRI images may not be due to the

Table 1 The pros and cons of mECT treatment versus neuroleptics treatment for psychosis in Huntington's disease

	Merit	Demerit
mECT	More potent effect Fewer side effect No absolute contraindications	Cumbersome introduction Need particular equipment High cost Anterograde/retrograde amnesia and transient cardiovascular complications as side effects
Neuroleptics	Easy introduction (easy to take)	Lethal side effects, including malignant syndrome and cardiovascular complications Worsening abnormal movement due to extrapyramidal side effect

mECT treatment, but be a natural course of the disease. Together with the SPECT results, we conclude that the patient's pathological state may progress, which may indicate that mECT does not arrest the progression of HD.

Conflicts of interest The authors report no disclosures related to the current case presentation.

Ethical standard This study has been approved by the appropriate ethics committee and has therefore been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

References

- Walker FO (2007) Huntington's disease. *Lancet* 369:218–228
- Shiwach RS, Norbury CGA (1994) Controlled psychiatric study of individuals at risk for Huntington's disease. *Brit J Psychiatry* 165:500–505
- Folstein SE, Chase GA, Wahl WE, McDonnell AM, Folstein MF (1987) Huntington's disease in Maryland: clinical aspects of racial variation. *Am J Hum Genet* 41:168–179
- Hay DP, Hay L, Blackwell B, Spiro HR (1990) ECT and tardive dyskinesia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 3:106–109
- Ward C, Stern GM, Pratt RT, McKenna P (1980) Electroconvulsive therapy in Parkinsonian patients with the "on-off" syndrome. *J Neural Transm* 49:133–135
- Mendez MF (1994) Huntington's disease: update and review of neuropsychiatric aspects. *Int J Psychiatry Med* 24:189–208
- Evans DL, Pedersen CA, Tancer ME (1987) ECT in the treatment of organic psychosis in Huntington's disease. *Convuls Ther* 3:145–150
- Caine ED, Shoulson I (1983) Psychiatric syndromes in Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 140:728–733
- Mughal MR, Baharani A, Chigurupati S, Son TG, Chen E, Yang P, Okun E, Arumugam T, Chan SL, Mattson MP (2011) Electroconvulsive shock ameliorates disease processes and extends survival in huntingtin mutant mice. *Hum Mol Genet* 20:659–669
- Andrews TC, Brooks DJ (1998) Advances in the understanding of early Huntington's disease using the functional imaging techniques of PET and SPET. *Mol Med Today* 4:532–539
- van den Bogaard SJ, Dumas EM, Hart EP, Milles J, Reilmann R, Stout JC, Craufurd D, Gibbard CR, Tabrizi SJ, van Büchem MA, van der Grond J, Roos RA (2012) Magnetization transfer imaging in premanifest and manifest Huntington disease: a 2-year follow-up. *Am J Neuroradiol* [Epub ahead of print]

他院で At-Risk Mental State と判断され、 当科で身体醜形障害と診断した 1 例

太田豊作¹⁾、飯田順三²⁾、石川翠里¹⁾、岸本直子¹⁾、
島本卓也¹⁾、岸本年史¹⁾

要旨

身体醜形障害は、外見についての想像上の欠陥へのとらわれを主とし、著しい苦痛、社会機能的問題を伴うものである。統合失調症の前駆症状の場合もあり、統合失調症の発症予防の視点から早期介入が求められる At-Risk Mental State と考えられる場合もある。今回、X-1 年 10 月（高校 1 年）に「自分の顔が気持ち悪い」「人から見られている気がする」と訴え、他院で At-Risk Mental State との判断のもとで risperidone を服薬することとなり、転居を機に当科を受診し、身体醜形障害と診断を改め risperidone を減量し、fluvoxamine を追加した後に症状改善がみられた 17 歳男性の症例を経験したので報告した。X 年 4 月以降は当科にて身体醜形障害に準じた治療を行い、徐々に症状の改善がみられた。経過によって病態の本質を繰り返し検討し、薬剤選択を柔軟に行う必要性があると考えられた。

Key words

Body Dysmorphic Disorder, At-Risk Mental State, differential diagnosis, therapeutic strategy

はじめに

身体醜形障害は、外見についての想像上の欠陥へのとらわれを主とし、著しい苦痛、社会機能的問題を伴うもので、本邦では対人恐怖との関連から注目されてきた。DSM-IV-TR¹⁾ では、身体表現性障害の診断カテゴリーに含まれたが、DSM-5 においては強迫関連性障害という新たな診断カテゴリーに分類される可能性がある。また、妄想性障害との関連もいわれ、統合失調症の前駆症状の場合もある。また近年、統合失調症の発症予防の視点に立ち、At-Risk Mental

State（以下 ARMS）への早期介入の取り組みが行われている。ARMS は、短時間ではあるが聞こえるはずのない音が聞こえる、他者から疎外されているような被害念慮をもつなどの微弱な精神病症状や、不登校などの社会機能の低下がみられるといった精神病のリスク因子を組み合わせて把握される状態像を示す用語である。

今回、他院で ARMS との判断のもとで risperidone を服薬することとなり、転居を機に当科を受診し、身体醜形障害と診断を改め risperidone を減量し、fluvoxamine を追加した後に症状改善がみられた 17 歳の症例を経験したので報告す

2013 年 1 月 16 日受理

OTA Toyosaku, IIDA Junzo, ISHIKAWA Midori, KISHIMOTO Naoko, SHIMAMOTO Takuya, KISHIMOTO Toshifumi: A case report of 17-year-old youth whose diagnosis was changed for Body Dysmorphic Disorder from at risk mental state

1) 奈良県立医科大学 精神医学講座：〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

2) 奈良県立医科大学 看護学科人間発達学

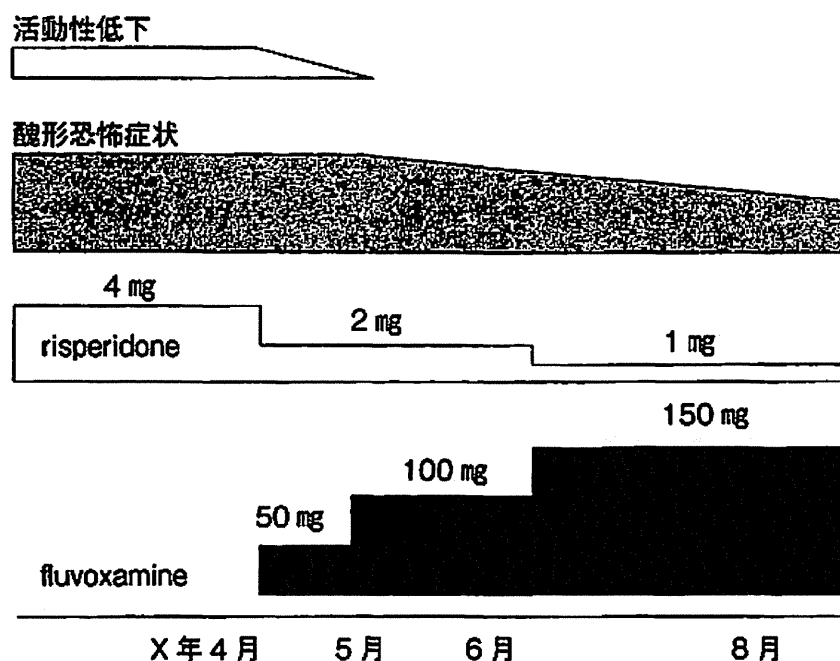


図 当科受診後の経過

る。

なお、本症例に対して risperidone と fluvoxamine を使用しているが、使用にあたり本邦において両薬剤が身体醜形障害に対して保険適応外であることや、効能や副作用等を本人および保護者に十分に説明し同意を得た。また、本報告について本人および両親の同意を得ているが、プライバシー保護のため症例提示の中で本質的でない部分については改変を行った。

1. 症例

症例：17歳（高校2年）、男性

既往歴：特記事項なし

家族構成および家族歴：同胞3名中第1子で、両親、本児、2人の妹の5人暮らし。父親は建築関係の仕事で多忙で、母親は専業主婦である。母方叔父が躁うつ病で精神科通院中である。

現病歴：出生、発達は特に問題なかった。小・中学校での成績は問題なかったが、中学でいじめにあった。X-1年10月（高校1年）に「自分の顔が気持ち悪い。法令線が気になって仕方がない」、「人から見られている気がする」と訴えるようになり、電車での通学ができなくなった。

このため、X-1年11月にA県でB病院精神科を受診し、12月からはARMSと告げられ risperidone を服薬するようになった。その後、被注察感は軽減したが、鏡を見ては「気持ち悪い」と泣き、不登校がちとなった。X年1月には「死にたい」と包丁を持ち出したことで risperidone が増薬となった。X年4月に父の仕事の関係でC県に転居し、当科受診となった。

当科受診後経過（図）：初診時、マスクを着用し、なかなか外そうとしなかった。説得によりマスクは外されたが、表情の変化は乏しく、活気が見られなかった。そして、「法令線が気になるからヒアルロン酸の注入をしたい」、「自分の顔のことが気になって仕方がない」などと訴えた。また、幻聴や注察妄想は認められなかった。家族によれば、家や移動の車内では繰り返し鏡を見ては泣いていたといい、元来対人関係を築くのが苦手なようで中学からの友人が一人いるだけであったという。薬物治療として、B病院精神科で処方された risperidone 4mg/日の内服を継続していた。血液検査、脳波検査、頭部MRIでは異常所見は認められなかった。また、心理検査としてはWAIS-R、ロールシャッハテスト、

MMPI, 描画テストを実施した。WAIS-Rは、全検査IQ 84 (言語性IQ 88, 動作性IQ 84)であった。ロールシャッハテストは、反応数が少なく、防衛心が強い可能性が考えられ、特殊指標の対処力不全指標が陽性で、人間関係を築き維持する社会的技能に欠ける可能性が考えられた。また、現実検討力は保たれ、認知機能に病的な歪みは生じていないと考えられた。MMPIは、20コードで、神経質で、ほとんど友達がいない場合が多いと考えられ、多くは身体的に魅力がないとも感じているという所見であった。描画テストでは、一枚の葉が枝の先端部分をきれいに覆っており、警戒心の強さや強迫的な思考パターンが考えられた。

現在の醜形恐怖症状および経過から身体醜形障害と診断した。そして、同疾患についての説明とともに、fluvoxamineの服薬と、risperidoneの減薬を提案した。当科を初診した2週間後、fluvoxamine 50mg/日の服薬を開始し、同時にrisperidoneを減量し2mg/日とした。また、支持的療法、疾病教育を含めた家族心理教育なども並行して行うこととした。5月からは、表情も和らぎ、登校を渋ることもなくなった。また、マスクを着用せずに外出することも多くなり、診察時もマスクを着用しないようになった。6月にはrisperidone 1mg/日、fluvoxamine 150mg/日とした。同時期に新たな友人ができ、時折その友人と二人で図書館に行くようになった。8月、「法令線が気になる」と訴えるが、「ヒアルロン酸の注入をしたい」とは訴えなくなった。また鏡を見て泣くこともほとんどなくなり、穏やかに生活できるようになった。その後も、血液検査や心電図検査を実施し、安全性の確認、有害事象の出現の有無を確認しながら治療を継続しているが、有害事象の出現はなく概ね安定して経過している。

2. 考 察

ARMSは、独立した精神疾患の診断名ではなく、将来的に統合失調症を代表とする精神病性

障害に移行するリスクの高い状態像を示すための用語である。短時間ではあるが聞こえるはずのない音が聞こえる、他者から疎外されているような被害念慮をもつなどの微弱な精神病症状や、不登校などの社会機能の低下がみられるといった精神病のリスク因子を組み合わせた基準⁵⁾が用いられてARMSの判断がなされることが多くなってきている。B病院精神科受診時の「人から見られている気がする」などの訴えを微弱な精神病症状と、また通学できなくなったことを社会機能の低下と捉えればARMSと判断されることは十分に考えられた。そして、ARMSとの判断でrisperidoneを用いた薬物治療が開始となったと考えられた。当科初診時、明らかな錐体外路症状などはみられなかったものの、表情の変化が乏しいことや活動性の低下にrisperidoneが一部影響していると考えられた。「死にたい」と包丁を持ち出すなど症状の増悪を危惧して、B病院精神科ではrisperidoneの減薬には踏み切れなかったと考えられる。わが国の調査⁹⁾では、ARMSと考えられるような状態に対して、抗精神病薬が比較的容易に処方されることが言われる。しかし、ARMSに対する薬物治療の有益性は限定的であるため注意が必要である³⁾。

本症例では、初診後risperidoneの減量と、fluvoxamineの追加・増量を行い、並行して支持的療法、家族への心理教育なども行った。その結果、表情も和らぎ、マスクをせずに外出することも可能となった。Fluvoxamineの醜形恐怖症状への改善効果も認められたと考えられる。身体醜形障害の薬物治療としては、プラセボと比較してfluoxetineが有効であったとする報告⁸⁾や、desipramineと比較してclomipramineは有意に症状を改善したという報告⁴⁾があり、強迫性障害の薬物治療反応性に似るといわれる。また、強迫性障害において抗精神病薬を用いた増強療法の有効性が示されており²⁾、身体醜形障害に対する抗精神病薬による増強療法の効果が期待されている⁷⁾。

鍋田ら⁶⁾は醜形恐怖症状を類型化し、うつ病

圏、強迫神経症圏、心因反応圏、対人恐怖症圏、統合失調症圏のもので醜形恐怖症状が前景に出る場合があるとし、醜形恐怖症状がみられる最大多数である身体醜形障害の中核となる群の特徴を示した。その特徴は、発症した時期には強い関係念慮や被注察感を抱いていることが多いが、比較的速やかにこれらの対人敏感性が消退、または減弱すること、女性例では行動化をしばしば示し、自殺企図もみられること、男性例では自殺念慮はみられても女性例よりは行動化は少ない傾向があること、美容外科手術への願望が強く、どんなに説得されても実行する場合が多いことなどである⁶⁾。本症例では、これらの特徴に似るところが多いと考えられ、発症早期に被注察感を抱き、その後消退した。これが、ARMSとの判断を招き、そして risperidone による薬物治療の開始、継続といった判断を招いたと考えられた。経過によって病態の本質を繰り返し検討し、薬剤選択を柔軟に行う必要性があると考えられた。

おわりに

今回、他院で ARMS との判断のもとで risperidone を服薬することとなり、転居を機に当科を受診し、身体醜形障害と診断を改め risperidone を減量し、fluvoxamine を追加した後に症状改善がみられた 17 歳の症例を経験したので報告した。経過によって病態の本質を繰り返し検討し、薬剤選択を柔軟に行う必要性があると考えられた。

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington DC, 2000.
- 2) Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B et al: A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 11: 622-632, 2006.
- 3) Heinessen RK, Perkins DO, Appelbaum PS et al: Informed consent in early psychosis research: National Institute of Mental Health Workshop, November 15, 2000. *Schizophr Bull* 27: 571-584, 2001.
- 4) Hollander E, Allen A, Kwon J et al: Clomipramine vs desipramine crossover trial in body dysmorphic disorder: selective efficacy of a serotonin reuptake inhibitor in imagined ugliness. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1033-1039, 1999.
- 5) McGlashan TH, Walsh BC, Woods SW: The Psychosis-Risk Syndrome: Handbook for Diagnosis and Follow-Up. Oxford University Press, New York, 2010. (水野雅文監訳、小林啓之訳: サイコーシス・リスクシンドローム: 精神病の早期診断実践ハンドブック. 医学書院, 東京, 2011)
- 6) 鍋田恭孝, 河本 勝, 柏瀬宏隆ほか: 醜形恐怖症の長期観察例からの類型化の試み. *精神医学* 38: 699-707, 1996.
- 7) 中前 貴: OCD の多様性と薬物療法—強迫スペクトラム障害との関連をふまえて—. *精神神経学雑誌* 113: 1016-1025, 2011.
- 8) Phillips KA, Albertini RS, Rasmussen SA: A randomized placebo-controlled trial of fluoxetine in body dysmorphic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59: 381-388, 2002.
- 9) 辻野尚久, 片桐直之, 小林啓之ほか: 早期精神病における精神科医の意識と治療判断について. *精神医学* 52: 1151-1159, 2010.



悪性腫瘍における終末期の精神的苦痛に対して 回想法が有効であった統合失調症の1例*

後藤 晴 栄** 安野 史 彦*** 小坂 淳****
岡田 光 司*** 岸 本 年 史****

Key Words : life review interview, schizophrenia, cancer, terminal, existential suffering

はじめに

統合失調症患者のがん発症率についてはこれまでにさまざまな報告がある¹⁾²⁾。発症率は、年齢、抗精神病薬の使用歴、嗜好歴、生活様式といった患者側の因子、がんの原発部位や組織型によって影響を受けるため、一般人口との比較については一定した見解が得られていない。しかし現在、悪性新生物はわが国の死亡原因の第1位であり、がんを発症した統合失調症患者に遭遇する機会は稀ではない。統合失調症患者ががんを合併した場合、特に終末期においては、がんに関するインフォームド・コンセント、治療環境、精神症状の変化など、さまざまな問題点が指摘されている³⁾。

人格の荒廃が顕著で、欠陥状態の著明な統合失調症患者が悪性腫瘍を発症した場合についての報告では、患者の意志を尊重した悪性腫瘍の治療の困難さが指摘される一方で、終末期で死を目前にしても、精神的苦痛の訴えが少ないことがいわれている³⁾⁴⁾。しかし、欠陥状態が比較

的、軽度にとどまる統合失調症患者においては、終末期の生と死にかかわる実存的苦痛が存在し、精神症状の悪化と相乗し、精神的混乱を招き治療の妨げとなるにもかかわらず、このような患者における終末期の緩和的な医療対応とその方法については、十分な検討がなされていない。今回われわれは、統合失調症に子宮体がんを合併し、緩和ケアで用いられる回想法を適用することで、本人の実存的苦痛、不安を軽減することができた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：73歳、女性、妄想型統合失調症。

生活歴：某女子大学別科卒業後、料理や茶道などのお稽古事をしながら、家事手伝いに従事した。婚姻歴はない。両親は亡くなり、現在は独身の弟と2人暮らし。兄家族が近所に住んでおり、兄弟が稼業の工場を営んでいる。

現病歴：幻聴、被害関係妄想が出現し26歳時にA病院に初回入院し、以降A病院およびB病院に入退院を繰り返した。経過中、幻覚妄想に

* A case of existential suffering of schizophrenia with terminal cancer relieved by life review interview. (Accepted July 26, 2013)

** Harue GOTO, M.D.: 医療法人南風会万葉クリニック精神科(☎634-0832 奈良県橿原市五井町247); Department of Psychiatry, Manyo Clinic, Kashihara, Nara 634-0832, Japan.

*** Koji OKADA, M.D., Ph.D.: 独立行政法人国立病院機構やまと精神医療センター; National Hospital Organization Yamato Mental Medical Center, Nara, Japan.

**** Fumihiko YASUNO, M.D., Ph.D., Jun KOSAKA, M.D., Ph.D. & Toshifumi KISHIMOTO, M.D., Ph.D.: 奈良県立医科大学精神医学講座; Department of Psychiatry, Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan.

左右され自傷行為に至ることがたびたびあった。X年7月初旬(71歳)にB病院を最終退院後、「盗人に仕立て上げられた」と被害妄想が活発となり、ブロンズ像で頭を自ら打ちつけ頭部外傷を負ったため、X年7月末にC病院脳外科で治療を受けた。外科的治療が終了したが、被害妄想が活発であったためX年7月末当院初診した。当院では2度の入院加療を要した。1度目の入院では、薬物調整、入院による環境調整により、速やかに被害妄想が軽減し、病的体験に左右された行動化は認めなくなった。X+1年2月に退院後、被害妄想が再燃、炊飯器に食物や衣類を入れるなど徐々に思考・行動が解体し在宅療養が困難となったため、X+1年4月に再入院した。薬物調整の結果、徐々に行動はまとまりを得るようになり、外泊を重ね家庭内適応は良好となったためX+1年6月に退院、当院外来通院治療を継続していた。

悪性腫瘍合併後の経過：X+1年8月に不正出血を認めたため、D病院婦人科に紹介した。悪性病変の可能性が示唆され、同院で精査が行われた。担当医より、膀胱浸潤を伴う子宮体がん(stage IV)であること、根治的治療の適応はないこと、余命1年であることを本人および家族に説明された。説明を受けたときには不安、絶望感があったと患者は後に述べているが、この時点で家族の助言のもと、治療の有益性と代償について理解と認識および、それに基づく意思決定は可能であった。紹介されたE病院でいくつかの選択肢を提示され、姑息的治療としての放射線治療を選択した。X+1年10月にE病院に入院し放射線照射治療を受けた。その間、家人が当院に代理受診をしていたが、一般病棟での適応は良好で、特に問題なく治療を受けることができていた。

X+1年11月にE病院退院後は、放射線照射の合併症である消化器症状に対して、下剤や整腸剤など対症療法的な治療を行った。徐々に体力の低下がみられ、ふらつきが顕著で、外出さえも困難となることがあり、抗精神病薬の減量を余儀なくされた。その頃から、身体的な不調を誘因に、精神的に不安定な状態を呈するに至り、「人生を無駄に過ごしてしまった」、「期待し

てくれていた両親に対して申し訳ない」という後悔や自責、「せっかく精神の方は良くなって退院できたのに1年なんて」と遠くない将来の死に関する実存的不安を訴え、自己の人生に対して否定的に評価するようになった。また、「人間モルモットにされた」、「病院から盗人に仕立て上げられて出入り禁止にされた」という言動に代表される被害妄想も再燃し、医療に対して不信感、怒りを訴えるようになり、検査に拒否的になった。医療者は訴えを傾聴し共感的態度を示すことで、信頼関係の再構築に努めたが、患者の拒否的な態度は持続した。

人格水準の低下が軽度で疎通性が保たれていたこと、病前の社会適応が比較的良好であり十分に表出ができたことから、構造化された治療的な取り組みとして、X+2年1月から回想法的アプローチを行うことにした。学生時代から統合失調症発症以前にかけての患者の人生について回想し、それに対して現在の視点の評価を加えることを重視した。回想によれば、彼女は比較的裕福な家庭で育ち、当時では珍しい女子大学別科で学び、卒業後は、家事手伝い、御稽古事をしながら、親の経営する工場で両替や帳簿など簡単な作業を手伝っていたという。両親の「花嫁さんになってほしい」という思いのもと、花嫁修業をさせてもらったにもかかわらず、「それが精神の病を患ってしまって、結婚もできず親孝行ができなかった」と、両親に対して申し訳ないという思いを表出する一方で、両親に対しては感謝の気持ちを持っていることがわかり、そのことに注目し現在の視点から肯定的に評価した。その後月に1回の外来診療を重ねるごとに、「父親は、私の帳簿が1円も間違わず丁寧だったことを褒めてくれた」、「母親は料理や洗濯などの家事を丁寧に教えてくれた」と両親が施してくれたことなどの回想に対する評価を行うなかで、X+2年4月には「おかげで母親の教えてくれた料理を家族に振る舞っている」と現状に対する肯定的な評価が自ら得られるようになった。それに伴い長期の療養生活のなかで果たせなかった両親の法事を執り行うなど、病苦にもかかわらず、人生の課題に前向きに取り組む行動も増え、治療に対する拒否的な態度もみせなくなっ

た。「なるべく自宅で過ごしたい」という本人の意思を尊重し、介護保険サービスの利用などの環境調整を進めながらも自立した日常生活を送ることができていた。X+2年5月に突然腹痛、不正出血が出現し、出血性ショック状態となりE病院に緊急入院し、約1カ月後に家族の見守るなか、息をひきとった。

考 察

古くから、統合失調症患者はがん発症率が低いという報告があり、多くの議論がなされている¹¹⁾。集団ベースの3施設によるコホート研究によると、統合失調症患者では、一般人口と比較して、喫煙率が高いにもかかわらず肺がんの発症リスクが低く、一方で乳がんの発症リスクが高く、統合失調症患者群の性別で分けると、女性の発がんリスクが高いという結果が出ている⁹⁾。乳がんの発症リスクの高い原因として、抗精神病薬の副作用として知られる薬剤性高プロラクチン血症の影響が指摘されている⁹⁾。高プロラクチン血症は、乳がんだけでなく、子宮体がんの発症原因となりうることも報告されている⁷⁾。抗精神病薬内服歴は20歳代から長期にわたっていたことから、閉経前の高プロラクチン血症の存在が、子宮内膜にがんの素地を形成した可能性は否定できない。

統合失調症患者ががんを発症した場合に、まず、インフォームド・コンセントの問題が生じうる³⁾。インフォームド・コンセントの施行において、患者の意思決定能力の評価が重要であり、意思決定能力は、選択の表明、理解、認識、合理的理解の4項目から構成されるといわれる⁹⁾。統合失調症患者において、発動性の低下、情報処理能力の低下、全般的な知的能力の低下などの陰性症状、あるいは活発な幻覚妄想がある場合、それぞれの項目において問題が生じる。また、意志決定能力は、100%あるかないかのいずれかではなく、「どの程度あるかどうか」という段階的、質的な多様性もあり、患者の置かれた状況、時間によっても変動するという点でも、慎重な評価が必要である¹⁰⁾。本例においては、治療導入時に抽象的思考の困難さ、情報処理の容量不足が軽度みられたが、具体的な説明を繰り返すことで、治療の有益性と代償についての理

解、認識は可能であった。インフォームド・コンセントが施行された時点では、家族の助言も得て合理的処理は可能であり、また自らの意思を表明することは十分に可能であった。

人格荒廃が顕著な、慢性期の欠陥状態に近い統合失調症患者において、患者の意志を尊重して治療を行うことは難しく、終末状態で死を目前にしても精神的苦痛を感じにくいと報告されている³⁾。しかし、本例のような患者本人によるインフォームド・コンセントが可能で、ある程度、自律性の保たれた統合失調症患者にとっての終末期の精神症状やその対応については、十分な検討がなされていない。

緩和ケアの領域では、自己の存在と意味の消滅から生じる苦痛、つまり実存的苦痛が問題となり、これに対する精神療法的アプローチが重要視されている。傾聴、共感、患者の心理の健康部分を支えるといった支持的精神療法は基本であるが¹¹⁾、それのみでは十分な苦痛の緩和が図れない際の、構造化された治療的な取り組みとして、回想法の有用性が指摘されている¹²⁾。回想法は、もともと、高齢者の抑うつや絶望感を軽減するための心理的援助法の一つであり、その過程において、過去の自分を振り返ることによって、過去から現在に至る自己に対する評価が高められ、現在の自分をより肯定的に受け入れることができるようになる。特にがん患者の多くは高齢者であり、がん罹患することは、それ以前に経験された喪失に喪失を重ねることでもあるため、過去から現在に至る自己評価を回復するうえで、回想法の適用が有効であることが示唆されている¹³⁾。また、統合失調症患者に対して、精神科リハビリテーションの一環として、回想法を行う試みがなされている¹⁴⁾。

本例を振り返ると、20歳代で統合失調症を発症して以来入退院を繰り返し、70歳代と高齢になってがん罹患したことで、過去から現在の過程で精神的、身体的に喪失を重ねてきたことが、生と死にかかわる実存的苦痛とあいまって、被害妄想、医療に対する不信感を生ずるに至ったものと考えられ、その結果、検査を拒否するなどの治療上の困難が生じていた。被害妄想については傾聴し、主に医療に対する不信感につ

いて支持的な精神療法を行い、患者との信頼関係の再構築に努めたが、そのみでは患者の実存的苦痛を緩和するに至らず、構造化された治療的な取り組みとして、回想法を適用した。その結果、現状に対する肯定的な評価が得られるようになった。長期の療養生活のなかで果たせなかった両親の法事を執り行うなど、病苦にもかかわらず、人生の課題に前向きに取り組む行動も増えた。その過程で治療に対して前向きに取り組むようになった。本症例は、統合失調症発症前の社会的水準が比較的高く、発症前の自己評価が高いものであったため、主に発症前の自分史に焦点を当て、回想法を適用したことが、その有効性をより高めたと考えられる。悪性腫瘍を伴う統合失調症患者では精神症状に着目しがちになるが、終末期がん患者として、身体的苦痛、社会経済的苦痛、実存的苦痛についても包括的に評価し支持的に対処する必要がある。そのうえで苦痛の緩和が不十分であれば、個人の特性と生活史を考慮した回想法的な介入が有効であると思われた。今後、そのよりよい適用の方法などについて、さらなる検討が必要と考える。

文 献

- 1) Halonen PE, Rimon R, Arohonka JV. Antibody levels to herpes simplex type I, measles and rubella viruses in psychiatric patients. *Br J Psychiatry* 1974 ; 125 : 461-5.
- 2) du Pan RM, Muller C. Cancer mortality in patients of psychiatric hospitals. *Schweiz Med Wochenschr* 1977 ; 107 : 597-604.
- 3) 野島秀哲, 鈴木宏和, 岡本典雄. 悪性腫瘍を合併した精神分裂病—コンサルテーション・リエゾン精神医学の立場から—. *臨床精神医学* 1996 ; 25 : 1449-56.
- 4) 上田 均, 酒井明夫. 精神疾患患者のターミナルケア. *総合病院精神医学* 1997 ; 9 : 158-69.
- 5) Gulbinat W, Dupont A, Jablensky A, et al. Cancer incidence of schizophrenic patients. Results of record linkage studies in three countries. *Br J Psychiatry Suppl* 1992 ; 18 : 75-83.
- 6) Schyve PM, Smithline F, Meltzer HY. Neuroleptic-induced prolactin level elevation and breast cancer. An emerging issue. *Arch Gen Psychiatry* 1978 ; 35 : 1291-301.
- 7) 下平和久, 佐治玲子, 廣瀬一浩, 岡井 崇. 薬剤性高プロラクチン血症患者の内分泌環境の検討. 子宮体癌発生リスクとしての薬剤性高プロラクチン血症. *内分泌学会雑誌* 2003 ; 79 : 158.
- 8) Yamagawa K, Matsui H, Seki K, Sekiya S. A case-control study of endometrial cancer after anti-psychotics exposure in premenopausal women. *Oncology* 2003 ; 64 : 116-23.
- 9) Grisso T, Appelbaum PS. Comparison of standards for assessing patient's capacities to make treatment decisions. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 1033-7.
- 10) 酒井明夫. 精神疾患患者の意志決定能力と身体合併症治療. *総合病院精神医学* 1999 ; 11 : 62-6.
- 11) 堀川直史. 支持的な精神療法とエンパワーメント・アプローチ—協力的な治療関係を作るために—. *精神科治療学* 2011 ; 26 : 265-70.
- 12) Ando M, Morita T, Akechi T, et al. Efficacy of short-term life-review interviews on the spiritual well-being of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2010 ; 39 : 993-1002.
- 13) 明智龍男. 緩和ケアを受けるがん患者の実存的苦痛の精神療法—構造をもった精神療法—. *精神科治療学* 2011 ; 26 : 821-7.
- 14) 岡崎美穂, 渡邊岸子. 統合失調症患者に行う回想法の検討：回想法の実施方法および評価方法を中心とした文献検討. *新潟大学医学部保健学科紀要* 2007 ; 8 : 103-10.

<Abstract>

A case of existential suffering of schizophrenia with terminal cancer relieved by life review interview.

by

Harue GOTO, M.D.¹⁾, Fumihiko YASUNO, M.D.,
Ph.D.²⁾, Jun KOSAKA, M.D., Ph.D.²⁾,
Koji OKADA, M.D., Ph.D.²⁾ &
Toshifumi KISHIMOTO, M.D., Ph.D.²⁾

from

¹⁾Department of Psychiatry, Manyo Clinic, Kashihara, Nara, ²⁾National Hospital Organization Yamato

Mental Medical Center, Nara and ³⁾Department of Psychiatry, Nara Medical University, Kashihara, Nara, Japan.

The risk of cancer among people with schizophrenia has been variously reported. It is not rare for us to meet schizophrenia patients with cancer, since cancer is the leading cause of death in our country. In the palliative care, psychotherapeutic intervention on existential depression and anxiety in patients with terminal cancer attracts attention. In the case of schizophrenia patients

suffering from terminal cancer, there are various problems such as difficulties of informed consent and maintenance of the treatment environment. Further, their existential suffering might cause psychiatric aggravation accompanied with psychotic symptoms such as hallucination and delusion. But the palliative care for those schizophrenia patients has not been discussed enough. We report a case of existential suffering of schizophrenia with terminal corpus uteri cancer after repeatedly hospitalized for several decades, which relieved by life review interview.

* * *

Genome-Wide Association Study of Atypical Psychosis

Tetsufumi Kanazawa,^{1,2*} Masashi Ikeda,² Stephen J. Glatt,^{3,4} Atsushi Tsutsumi,¹ Hiroki Kikuyama,¹ Yoshiya Kawamura,⁵ Nao Nishida,⁶ Taku Miyagawa,⁶ Ryota Hashimoto,^{7,8} Masatoshi Takeda,⁷ Tsukasa Sasaki,⁹ Katsushi Tokunaga,⁶ Jun Koh,¹ Nakao Iwata,² and Hiroshi Yoneda¹

¹Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical College, Takatsuki, Osaka, Japan

²Department of Psychiatry, School of Medicine, Fujita Health University, Toyoake, Aichi, Japan

³Psychiatric Genetic Epidemiology & Neurobiology Laboratory (PsychGENe Lab), Syracuse, NY

⁴Departments of Psychiatry and Behavioral Sciences & Neuroscience and Physiology, Medical Genetics Research Center, SUNY Upstate Medical University, Syracuse, New York

⁵Department of Psychiatry, Sakae Seijinkai Hospital, Yokohama, Kanagawa, Japan

⁶Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁷Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

⁸Molecular Research Center for Children's Mental Development, United Graduate School of Child Development, Osaka University, Kanazawa University and Hamamatsu University School of Medicine, Osaka, Japan

⁹Graduate School of Education and Division for Counseling and Support, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

Manuscript Received: 8 January 2013; Manuscript Accepted: 20 March 2013

Atypical psychosis with a periodic course of exacerbation and features of major psychiatric disorders [schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD)] has a long history in clinical psychiatry in Japan. Based upon the new criteria of atypical psychosis, a Genome-Wide Association Study (GWAS) was conducted to identify the risk gene or variants. The relationships between atypical psychosis, SZ and BD were then assessed using independent GWAS data. Forty-seven patients with solid criteria of atypical psychosis and 882 normal controls (NCs) were scanned using an Affymetrix 6.0 chip. GWAS SZ data (560 SZ cases and 548 NCs) and GWAS BD (107 cases with BD type 1 and 107 NCs) were compared using gene-based analysis. The most significant SNPs were detected around the CHN2/CPVL genes (rs245914, $P = 1.6 \times 10^{-7}$), COL21A1 gene (rs12196860, $P = 2.45 \times 10^{-7}$), and PYGL/TRIM9 genes (rs1959536, $P = 7.73 \times 10^{-7}$), although none of the single-nucleotide polymorphisms exhibited genome-wide significance ($P = 5 \times 10^{-8}$). One of the highest peaks was detected on the major histocompatibility complex region, where large SZ GWASs have previously disclosed an association. The gene-based analysis suggested significant enrichment between SZ and atypical psychosis ($P = 0.01$), but not BD. This study provides clues about the types of patient whose diagnosis lies between SZ and BD. Studies with larger samples are required to determine the causal variant.

© 2013 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: atypical psychosis; acute and transient psychotic disorder; bipolar disorder; GWAS; schizophrenia

How to Cite this Article:

Kanazawa T, Ikeda M, Glatt SJ, Tsutsumi A, Kikuyama H, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Hashimoto R, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Koh J, Iwata N, Yoneda H. 2013. Genome-Wide Association Study of Atypical Psychosis. *Am J Med Genet Part B* 162B:679–686.

INTRODUCTION

Schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD) are chronic and debilitating mental illnesses with serious emotional, cognitive, behavioral, and financial consequences, not only for affected individuals, but also for their families and society as a whole. With a typical onset in early adulthood, these disorders often have devastating effects on the patient's entire adult life. They are also

H.Y. and N.I. are joint last authors.

Conflicts of interest: nothing to declare.

Grant sponsor: JSPS KAKENHI; Grant number: 23791356.

*Correspondence to:

Tetsufumi Kanazawa, M.D., Ph.D., Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical College, 2-7 Daigakumachi, Takatsuki-City, Osaka 569-8686, Japan. E-mail: psy052@poh.osaka-med.ac.jp
Article first published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

DOI 10.1002/ajmg.b.32164

common, each affecting almost 1% of the population worldwide, with high heritability ($\sim 80\%$) [Tsuang et al., 1997; Merikangas et al., 2007; Saha et al., 2008]. For these reasons, SZ and BD are considered major public health concerns [Wyatt et al., 1995; Rice, 1999; Goldner et al., 2002].

SZ and BD have been classified as separate illnesses since the late 19th century following the long-term clinical observations of E. Kraepelin and his group [Kraepelin, 1921, 1971], and modern nosological systems, such as the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV TR) [American Psychiatric Association, 2000] and the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) [World Health Organization, 1993], have assimilated the concept, known as the Kraepelinian dichotomy. In fact, it has been concluded from comprehensive epidemiological research, such as the IOWA500 study led by M.T. Tsuang [Tsuang and Winokur, 1975; Tsuang et al., 1980; Goldstein et al., 1990], that relatives of SZ sufferers have a higher risk of the condition relative to the general population (by $3.2 \pm 0.9\%$, mean \pm SD), but not of BD and other mood disorders (e.g., mania, by $1.0 \pm 0.7\%$; depression, by $0.9 \pm 0.5\%$). Similarly, the relatives of BD patients have a higher risk of BD (mania, by $13.1 \pm 0.7\%$; depression, by $12.9 \pm 1.8\%$), but not of SZ (by $7.0 \pm 1.5\%$).

However, the validity of this distinction has come under increasing scrutiny. Their core features differ and each can be reliably diagnosed to the exclusion of the other, but the commonly encountered secondary features of each illness resemble the primary features of the other (i.e., affective disturbance in SZ and psychosis in BD). This suggests that the disorders exist as different extremes on a multidimensional spectrum that encompasses both affective and psychotic syndromes. Clinically, the boundaries between the two are often breached in the form of psychotic BD or the bipolar type of schizoaffective disorder. Furthermore, the disorders may share some biological substrates, as suggested by the responsiveness of both SZ and BD to atypical antipsychotics.

Beyond their clinical, behavioral, and biological similarities, there is recent evidence that these disorders also share genetic underpinnings [Berrettini, 2004; Murray et al., 2004; Sullivan et al., 2012]. At each level of analysis, from family [Van Snellenberg and de Candia, 2009] and twin [Cardno et al., 2002] studies to candidate-gene analyses [Craddock et al., 2001, 2005; Glatt et al., 2003] and unbiased linkage [Badner and Gershon, 2002; Potash et al., 2003] and genome-wide association studies (GWASs) [Green et al., 2009; International Schizophrenia Consortium et al., 2009; Williams et al., 2011a], the evidence for an extensive genetic overlap between BD and SZ has become increasingly persuasive. Indeed, the title of a recent publication is quite telling: "Most genome-wide significant susceptibility loci for schizophrenia and bipolar disorder reported to date cross traditional diagnostic boundaries" [Williams et al., 2011b]. According to Berrettini [Berrettini, 2004], "the current nosology must be changed to reflect the new knowledge concerning the shared etiologies of bipolar disorder and schizophrenia". Thus, the recent biological findings bring into focus a new perspective, such that the disorders are now regarded as two prominent summits over the widespread "endogenous psychoses pathology" [Owen et al., 2007]. This pathology, which encompasses a wide area, has been recognized

as "amorphous", and therefore little intensive research employing biological methods has been performed throughout the history of research on psychiatry.

On the other hand, in the history of taxonomy of endogenous psychoses, there have been some attempts to classify the rare group from the group of "amorphous" patients. Such research has resulted in the introduction of a third summit featuring the characters of both SZ and BD as an independent entity (Fig. 1). Zykloide Psychose [Leonhard, 1957, 1961], or bouffée délirante [Magnan, 1893], has the features of acute onset, hallucination and/or mood disturbance at the acme phase. Patients with this type of the disorder worsen periodically, but they can live a normal life after such periods of short-duration exacerbation, and may often exhibit a memory disturbance about the duration. On adopting the recent nosological classification criteria, these patients are classified using the DSM-IV TR as having schizoaffective disorder (295.7) or brief psychotic disorder (298.8) [American Psychiatric Association, 2000], whereas they would be diagnosed with acute and transient psychotic disorders (F23) or schizoaffective disorder (F25) using ICD-10 criteria [World Health Organization, 1993]. It is of note that the original concept of schizoaffective disorder has features of both acute and transient psychotic disorders (F23) and schizoaffective disorder (F25) [Kasanin, 1994].

In Japan, the affected group was named "Mitsuda psychosis" or "atypical psychosis" [Mitsuda, 1965], and various types of research have been conducted to clarify the phenotype [Mitsuda, 1950; Mitsuda and Sakai, 1968; Hatotani and Nomura, 1983; Hayashi et al., 2001]. Using the candidate gene approach, psychiatric geneticists have found that *STAT6* (Gene ID: 6778, signal transducer and activator of transcription 6, interleukin-4 induced) is involved in the etiology of this disorder [Kawashige et al., 2008].

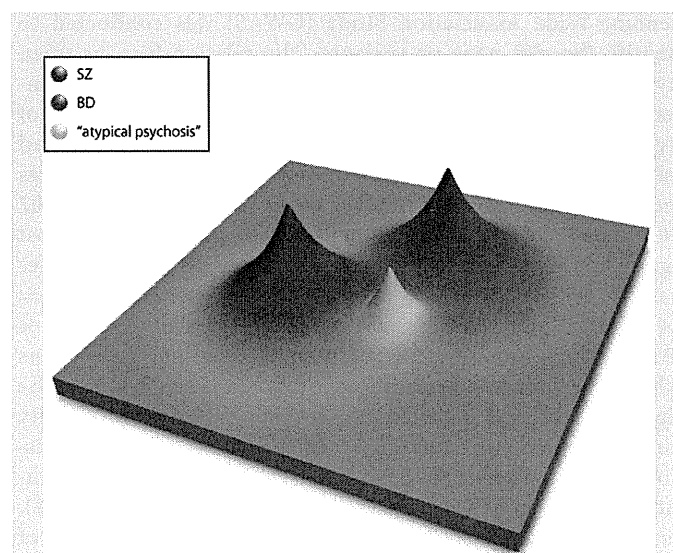


FIG. 1. The schema of atypical psychosis between schizophrenia and bipolar disorder. The patients with Atypical psychosis show characteristics of Schizophrenia (delusion or hallucination) and bipolar disorder (mood disturbance).

TABLE 1. Diagnostic Criteria for Atypical Psychosis

- A. A sudden onset of psychotic symptoms (2 weeks or shorter from a mentally healthy state to a clearly psychotic state that fulfils criterion B)
- B. Symptoms from at least two of the following categories, occurring simultaneously
1. Emotional turmoil^a
 2. Perplexity and confusion of memory^b
 3. Catatonic behavior^c or hallucinations or delusions
- C. The total duration of the disorder does not exceed 3 months, and there is almost complete recovery to the premorbid level of functioning
The diagnosis should be qualified as “provisional” until 3 months after the onset
- D. The disturbance is not due to the direct physiological effects of a substance or a general medical condition

^aCharacterized by intense feelings of happiness or ecstasy, overwhelming anxiety or marked irritability.

^bCharacterized by puzzlement over perceived disorganization of thought, misidentification of people or places, or incoherence of the train of thought, resulting in impairment in cognition of the environment and intellectual performance, leading to confused thoughts and behaviors.

^cAt least one of the following must be prominent: (1) Motoric immobility as evidenced by catalepsy or stupor. (2) Excessive motor activity. (3) Extreme negativism or mutism. (4) Peculiarities of voluntary movement as evidenced by posturing, stereotyped movement, prominent mannerisms or prominent grimacing. (5) Echolalia or echopraxia.

However, atypical psychosis, as the term indicates, has become a target for criticism because it is ambiguous as to which patients can be classified into this disorder. In response to this criticism, new clinical diagnostic criteria have been established by clinical specialists of atypical psychosis in Japan (Table 1). However, even according to these criteria, some data are still not available, such as morbidity, prevalence, and differences in the suicide rate, mortality rate, profit, and loss for the society and disability-adjusted life years between similar disorders such as SZ and BD.

Similarly, it is essential to determine the etiology based on biological research. In particular, the susceptibility genes must be found because the estimated heritability in atypical psychosis and other similarities is slightly higher than for SZ and BD [Leonhard, 1957; Das et al., 2001; Marneros and Pillmann, 2004]. If the highly penetrant causative genes could be established in this particular patient group, there would be important consequences for etiological research on similar disorders. Thus, we explored the causative genes by employing the latest gene-chip platform for GWASs. In addition, comparison of the resulting GWAS data of similar disorders (i.e., SZ and BD) rendered it possible to determine the degree of overlap that exists between the three groups (i.e., atypical psychosis, SZ, and BD), or whether atypical psychosis is more similar to either SZ or BD.

MATERIALS AND METHODS

Participants

We selected 47 patients with atypical psychosis (males 35.4%) according to the diagnostic criteria (Table 1) and 882 psychiatrically unscreened healthy controls (males 48.9%) for GWAS analysis. All subjects were unrelated, living in Japan, and self-identified as Japanese. The subjects provided written informed consent to participate after receiving a complete description of the study. This study was approved by the ethics committees of each university participating in this project.

For the enrichment analyses, we used an independent Japanese sample of SZ GWAS (560 SZ and 548 controls) and BD GWAS (107 BD type I and 107 controls). The detailed data of the SZ cases are described elsewhere [Ikeda et al., 2011], and the GWAS dataset for BD was obtained from the “Japanese Genetics Initiative of Mood Disorders data of GWAS for Bipolar Disorder” (<http://molpsych.brain.riken.jp/data.html>) [Hattori et al., 2009].

GWAS and Quality Control

Genotyping was performed using the Affymetrix Genome-Wide Human single-nucleotide polymorphism (SNP) Array 6.0 (Santa Clara, CA) according to the manufacturer’s protocol. After applying several quality control (QC) criteria [e.g., call rate $\geq 95\%$, autosomal chromosomes, Hardy–Weinberg equilibrium ≥ 0.0001 and minor allele frequency (MAF) $\geq 5\%$], the final GWAS comprised 929 samples (47 cases and 882 controls) and 545,513 SNPs (MAF $\geq 5\%$). Q-Q plots were generated on the basis of an allele-wise analysis of SNPs that passed QC criteria (Fig. 2); our observed value of λ ($=1.027$) was consistent with those generally reported in well-matched samples.

Gene-Based Comparison With SZ and BD Using Versatile Gene-Based Association Study (VEGAS) Software

Further investigation was conducted with the aid of Versatile Gene-based Association Study (VEGAS) software [Liu et al., 2010], which enables the comparison of different GWAS data with a higher power than individual SNP-based analyses. The software annotates SNPs according to their position in genes, produces a gene-based test statistic, and then uses simulation to calculate an empirical gene-based *P*-value. The HapMap Asian sample (Tokyo, Japan, and Beijing, China) was used as a reference and the 3′/5′ boundaries of the genes were set at 50 kb from the initial and last exons for each gene.

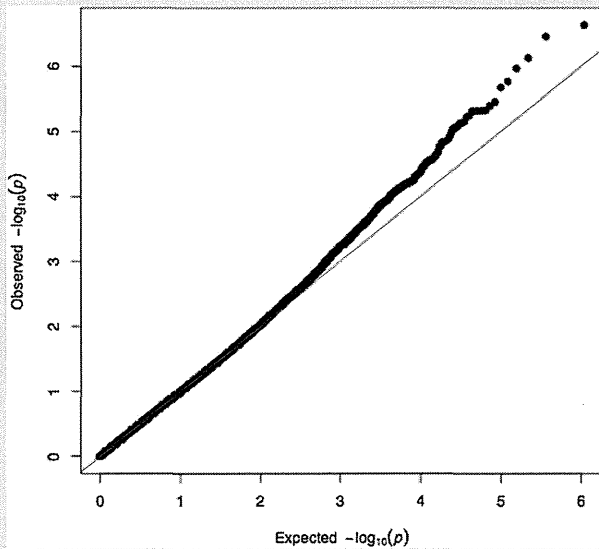


FIG. 2. Quantile-quantile (QQ) plot for association results (high-resolution image is also in Supplementary Information). The QQ plot shows the distribution of expected p values against the observed distribution. The empirical and theoretical distributions are shown as black dots and red line, respectively.

Gene enrichment was evaluated by hypergeometric analysis and the significance level was set at $P < 0.05$. This test enables us to evaluate whether suggested genes with P -values < 0.05 in one disorder may correspond to the genes implicated in another disorder. The significance of the hypergeometric test represents the gene enrichment, with a higher number indicating more genes significantly matched than expected at random.

RESULTS

Single-Marker Association Analysis

Our atypical psychosis GWAS data did not detect an association with a genome-wide significance level (Fig. 3), although some susceptibility genes were suggested (Table 2). The top-ranked was *CHN2* (chimerin 2) [Hashimoto et al., 2005], which interacts with both *AKT1* [Ikeda et al., 2004] and *ERBB3* [Kanazawa et al., 2007] genes, which encode a protein with a phorbol-ester/DAG-type zinc finger (rs245914, $P = 1.6 \times 10^{-7}$). Another top-ranked *CPVL* (carboxypeptidase) exhibits strong sequence similarity to serine carboxypeptidases (rs12196860, $P = 2.5 \times 10^{-7}$), although the detailed function and its full-length nature have yet to be determined.

The third-ranked gene, *COL21A1* (collagen, type XXI, alpha 1), was significantly associated with an SZ GWAS analysis led by another group [Stefansson et al., 2009]. One of the highest peaks was detected on the major histocompatibility complex region (MHC), which is rs2736172 on Chromosome 6 ($P = 3.60 \times 10^{-6}$) closed to *MICB*, *TNF*, and *HLA* genes.

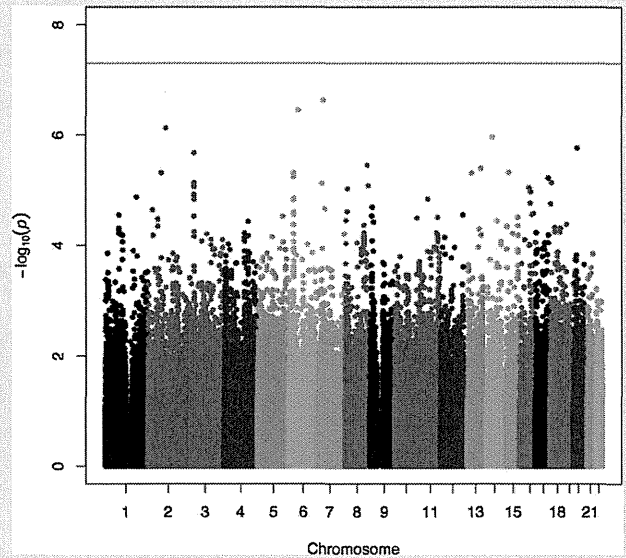


FIG. 3. Manhattan plot of atypical psychosis (high resolution image is also in Supplementary Information). The $-\log_{10} P$ values (y axis) of all SNPs in 47 cases with atypical psychosis and 882 healthy controls are shown relative to their chromosomal positions (x axis). The red horizontal line represents a genome-wide significance level ($P = 5 \times 10^{-8}$).

Gene-Based Comparison With SZ and BD

The gene-based analysis with employing the hypergeometric test revealed significant enrichment between SZ and atypical psychosis ($P = 0.014$), but not BD ($P = 0.93$; Fig. 4).

DISCUSSION

The scientific approach of beginning with an accurate classification, and ideally the precise nosology based on the symptomatology, represents a fundamental contribution to the scientific progress of clinical psychiatry. The feedback from new knowledge obtained through biological research improves clinical psychiatry, and brings crucial benefits to patients suffering from a psychiatric disorder. Since cases that are intermediate between SZ and BD are “amorphous”, they are not usually a target for scientific research. Many researchers have struggled with this subgroup of patients, and no unequivocal evidence is available [Marneros and Tsuang, 1986; Andreasen and Carpenter, 1993; Marneros et al., 1995]. The objective selection of patients in the present study based on new atypical psychosis criteria, and the latest GWAS analysis and comparison with other similar disorders have revealed new clues as to the genetic features of these amorphous cases.

First of all, compared with the normal controls, the most-associated SNP did not reach a genome-wide significance level despite selected samples based on the relatively “pure” phenotype. Additionally, the SNPs in the *STAT6* genes positively suggested as a susceptible gene by the haplotype method were not positively associated with this GWAS analysis. However, it is of note that