

201317048B

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 23 年度 ～ 25 年度 総合研究報告書

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 23 年度 ~ 25 年度 総合研究報告書

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	19
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	29
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	40
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	58
小澤寛樹	
5. 奈良県立医科大学におけるAt Risk Mental Stateに関する研究	62
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	68
岩田仲生	
7. 初回エピソードの統合失調症患者における18ヶ月後および24ヶ月の認知機能	75
と予測要因検討	
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	95
川崎康弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	101
IV. 研究成果の刊行物・別刷	125

I. 総括研究報告書

精神疾患患者に対する早期介入とその普及啓発に関する研究
研究代表者 水野 雅文 東邦大学医学部精神神経医学講座教授

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

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

一方、未発症ながら精神病発症危険状態(At-risk mental state (以下ARMS))にあり援助希求行動を呈して受診した者に対する診断、治療は十分に検討さえされておらず、エビデンスに基づく合理的な早期介入方法の確立には至っていない。そこで本研究班において、全国的なレベルでARMS症例を蓄積し、ナラティブな記述も含めた臨床像の抽出、受診経路、介入・支援指針、転帰予測、海外研究成果の紹介などを検討してきた。本年度はこれまでに集められた61症例を記述し、下位分類で整理し、わが国におけるARMS症例の特徴を把握しやすいように整理した「ARMS症例集」としてまとめ、別に成果物として刊行した。来年以降は、この成果をもとにARMS症例の受診経路などを各地域の精神科開業医、一般開業医などの協力も得ながら検討する予定である。

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

なお分担班としての東邦大学医学部精神神経医学講座としては、DUPとフォローアップ時期別の各評価指標の関係性の検討、およびDUPの長短に影響を及ぼす環境要因の検討を行った。大学病院で参加登録をした初発統合失調症患者54名(男性23名、女性31名)を分析対象とした。各指標は、治療開始時(0ヶ月)、6ヶ月後、12ヶ月後、18ヶ月後、24ヶ月後、30ヶ月後、36ヶ月後に評価を行った。本調査の結果、フォローアップ6、12、18、24、30、36ヶ月時点において、DUPが短いほど転帰が良好な傾向が見られた。また、①発症形式の違いと、②受診時の付き添いの有無の2つが、早期発見・早期介入に影響を及ぼしていた。

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

A. 研究目的

統合失調症の一般的な経過としては、幻覚妄想といった陽性症状が出現する以前から陰性症状が出現するとされている。統合失調症の経過は一樣ではなく、その転帰は治療以外のいくつかの要因によっても左右される。発症年齢や性別、居住環境などがそうした転帰予測因子として知られるが、その多くはすでに定まったものであり、介入によって変えることは難しい。一方で、精神病未治療期間(Duration of Untreated Psychosis ; 以下 DUP)は、介入可能な転帰予測因子の 1 つと考えられている。

DUP は、統合失調症を始めとする精神病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。DUP は脱施設化を終えた諸国において 90 年代から注目され、研究がなされており、概ね諸外国においても未治療期間は長く、1~2 年前後であることが報告されている。しかし、調査を実施した諸外国にあっては、その結果を受けて直ちに DUP 短縮運動が施策化され、未治療期間の短縮が推進されている。DUP が短いほど転帰が良いことが報告されている。Marshall ら (2005) の研究では、精神病症状を呈する

初回エピソード患者における DUP と転帰の関連を前方視的に追跡した研究のレビューを行い、DUP とフォローアップ 6、12 ヶ月後の種々の転帰因子との間に比較的強い相関が存在することを報告している。これらの相関は初回評価時では明らかでない場合が多く、患者が治療を受けた後に出現した事を報告している。

このように DUP と長期予後は一定の関連性が示されており、諸外国においては DUP 短縮に向けた取り組みがなされている。一方、日本において初回エピソード患者における DUP と転帰の関連を長期間にわたり前方視的に追跡した研究はほとんど無い。本研究では、DUP と各評価指標との関係性を時期別 (0、6、12、18、24、30、36 ヶ月) に検討することで、早期発見・早期介入をすることによりどのような症状の改善につながるのかを検討することとした。また、DUP の長短に影響を及ぼす要因を検討することで、早期発見・想起介入に重要となる要因の検討を行った。

B. 研究方法

1. 対象

本調査に参加登録をした初発統合失調症

患者 54 名（男性 23 名、女性 31 名）を分析対象とした。各指標は、治療開始時（0 ヶ月）、6 ヶ月後、12 ヶ月後、18 ヶ月後、24 ヶ月後、30 ヶ月後、36 ヶ月後に評価を行った。患者の属性および環境要因は、治療開始時に評価した。

2. 評価指標

機能の全体的評定を行うために GAF、全体的な症状評価を行うために CGI を使用した。精神症状を評価するために PANSS の陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理尺度を使用した。社会機能を評価するために Social Functioning Scale (SFS) の合計得点を使用した。生活の質の評価として WHOQOL26 の平均得点を使用した。認知機能を評価するために Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) の評価者全般尺度を用いた。

患者の属性および環境要因として、①性別、②同居者の有無、③就労状況、④婚姻状況、⑤受診動機、⑥初診時の付き添いの有無、⑦他院精神科の受診歴、⑧発症形式、⑨自殺企図の有無、⑩通院方法を評価した。

3. DUP の定義

DUP は精神病状態の始まりから最初の治療を受けるまでの期間を指す。具体的には、エピソードの開始時点は、面接者が得たあらゆる情報源からの情報をもとに、陽性症状の項目が明らかな精神病的閾値を超えた時点とした。すなわち陽性症状の初めての出現の時点である。また、治療の開始時点は、2 週間以上の抗精神病薬服用が確認された場合の最初の治療開始時点とした。

4. 分析方法

DUP は右に裾の広がった対数正規分布に従っていたため、分析には対数変換した値を用いた。DUP と各評価指標の関係性を

調べるために相関係数を算出した。各値は、 r が高いほど長期 DUP が不良、低いほど短期 DUP が不良になるようにした。DUP と環境要因との比較は、対応のない t 検定または一元配置分散分析を行った。各評価指標の時間的変動を検討するために、一元配置分散分析（対応あり）を行った。単純集計及び多重比較検定は SPSS Statistics ver. 20.0 を使用した。

C. 研究結果

調査対象者数は、0 ヶ月時点が 54 名、6 ヶ月時点が 42 名、12 ヶ月時点が 33 名、18 ヶ月時点が 26 名、24 ヶ月時点が 21 名、30 ヶ月時点が 18 名、36 ヶ月時点が 14 名であった。DUP の平均値は 22.1 ヶ月、中央値は 3.3 ヶ月、標準偏差が 46.9 ヶ月であった。

DUP と各評価指標の相関関係の結果を図 1 に示す。初回評価時点では、GAF ($r = -0.31, 95\% \text{ CI } -0.54 - -0.05$) と PANSS 陽性症状が有意な負の相関関係を示した ($r = -0.31, 95\% \text{ CI } -0.54 - -0.05$)。6 ヶ月時点では SFS が ($r = 0.34, 95\% \text{ CI } 0.04 - 0.58$)、12 ヶ月時点では WHOQOL26 が ($r = 0.40, 95\% \text{ CI } 0.06 - 0.66$)、18 ヶ月時点では GAF ($r = 0.44, 95\% \text{ CI } 0.06 - 0.70$)、PANSS 総合精神病理 ($r = 0.39, 95\% \text{ CI } 0.00 - 0.68$) と WHOQOL26 ($r = 0.34, 95\% \text{ CI } 0.10 - 0.73$)、30 ヶ月時点では GAF ($r = 0.54, 95\% \text{ CI } 0.09 - 0.80$)、CGI ($r = 0.56, 95\% \text{ CI } 0.13 - 0.82$)、PANSS 陰性 ($r = 0.55, 95\% \text{ CI } 0.11 - 0.81$)、PANSS 総合精神病理 ($r = 0.68, 95\% \text{ CI } 0.31 - 0.87$)、SCoRS ($r = 0.49, 95\% \text{ CI } 0.03 - 0.78$)、36 ヶ月時点では PANSS 総合精神病理 ($r = 0.55, 95\% \text{ CI } 0.02 - 0.83$)、SFS ($r = 0.59, 95\% \text{ CI } 0.08 - 0.85$)、WHOQOL26 ($r = 0.61, 95\% \text{ CI } 0.11 - 0.86$)、

SCoRS ($r = 0.59$, 95% CI 0.08 - 0.85) が有意な正の相関関係を示した。

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

フォローアップ時別の各評価指標の得点を図 2 から図 9 に示す。GAF に関しては、0 ヶ月時と比較して、6 ヶ月時 ($P < 0.01$)、12 ヶ月時 ($P < 0.01$)、18 ヶ月時 ($P < 0.01$)、24 ヶ月時 ($P < 0.01$)、30 ヶ月時 ($P < 0.05$) の方が良好であった。CGI に関しては、0 ヶ月時と比較して、6 ヶ月時 ($P < 0.01$)、12 ヶ月時 ($P < 0.01$)、18 ヶ月時 ($P < 0.01$)、24 ヶ月時 ($P < 0.01$)、30 ヶ月時 ($P < 0.05$)、36 ヶ月時 ($P < 0.05$) の方が良好であった。PANSS 陽性尺度に関しては、0 ヶ月時と比較して、6 ヶ月時 ($P < 0.01$)、12 ヶ月時 ($P < 0.01$)、18 ヶ月時 ($P < 0.01$)、24 ヶ月時 ($P < 0.01$)、30 ヶ月時 ($P < 0.05$) の方が良好であった。それ以外の尺度得点には有意な違いはみられなかった。

DとE. 考察と結論

0 ヶ月時点においては、早期発見・早期介入するほど、陽性症状 (PANSS 陽性尺度) と全体的機能 (GAF) が不良である傾向が見られた。この結果に関しては、陽性症状が強く、全体的機能が低下しているほど、家族・友人・同僚等が患者の様態に気づきやすいために、早期発見・早期介入につながることが考えられる。一方、フォローアップ 6 から 36 ヶ月時点においては、早期発

見・早期介入するほど、社会機能、QOL、認知機能などの予後が良好であることが示唆された。調査対象者数が不足していること等から、有意差のみられない項目もあったが、全ての項目において早期発見・早期介入をするほど予後が良好であるという傾向が見られた。

初回エピソードの統合失調症患者においては、①発症形式の違いと、②受診時の付き添いの有無の 2 つが、早期発見・早期介入に影響を及ぼす可能性が示唆された。突発性発症の患者は発症してから約 1.0 ヶ月後、急性発症の患者は約 3.2 ヶ月後には治療が開始されているのに対して、潜行性発症の患者は約 8.7 ヶ月かかっている。突発性発症の場合、友人・家族・同僚などによる早期発見につながりやすく、医療機関へのアクセス及び適切な治療の開始につながりやすいことが考えられる。早期発見・早期介入が行われた患者では、付き添い者がいることが多いことから、周囲の人の気づき、メンタルヘルスに対する正しい認識が重要であると考えられる。

フォローアップ時別の評価尺度の変化に関しては、GAF、CGI、PANSS 陽性尺度得点において、0 ヶ月時よりもフォローアップ時点の方が有意に改善している傾向が見られた。これら 3 つの尺度得点に関しては、治療を開始することで大きく改善している傾向が見られた。本調査結果においては、36 ヶ月時点でのフォローアップ 11 名しか完了していないことから、有意な変化がみられなかったことが考えられる。今後、36 ヶ月時のフォローアップ完了者が増加することで結果が変化することが考えられる。

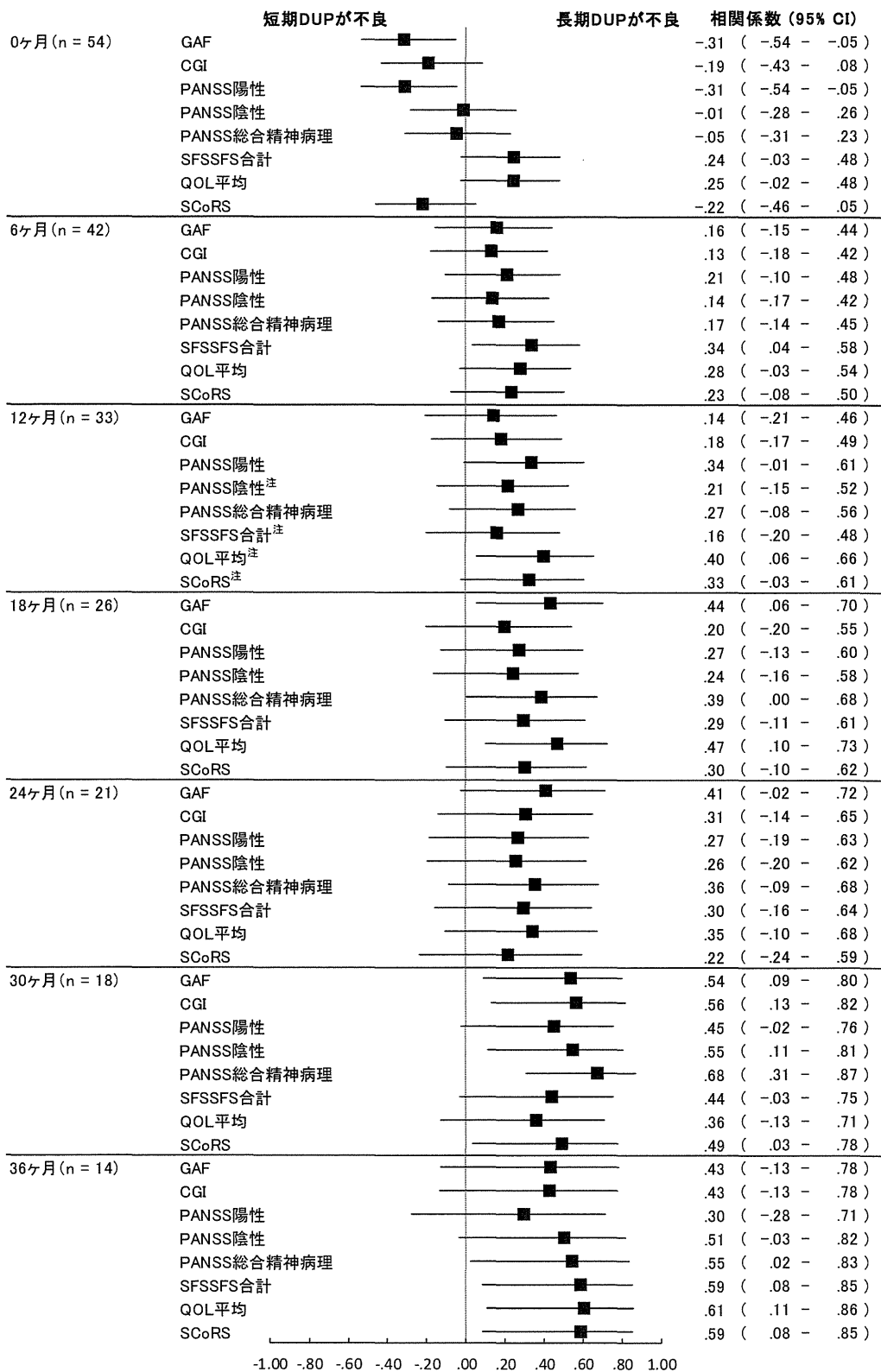


図1 DUPとフォローアップ時期別の評価指標との相関関係
注) 1名未回答 (n = 32)

表1 属性別のDUP比較(対数変換後の比較)

	n	DUP(対数変換前)			DUP(対数変換後)			P値
		平均値	中央値	標準偏差	平均値	中央値	標準偏差	
性別								
男性	23	32.5	4.7	64.7	0.74	0.67	0.92	n.s.
女性	31	14.3	3.0	26.1	0.52	0.48	0.83	
同居者 ¹								
なし	12	25.5	5.1	45.2	0.68	0.71	0.93	n.s.
あり	41	20.1	3.0	48.1	0.57	0.48	0.85	
就労状況								
有職	32	17.8	4.8	31.2	0.60	0.68	0.87	n.s.
無職	22	28.3	3.1	63.7	0.63	0.49	0.90	
婚姻状況								
既婚	13	7.3	2.3	14.2	0.30	0.37	0.83	n.s.
独身	41	26.7	4.7	52.6	0.71	0.67	0.87	
受診動機								
周囲のすすめ	20	24.8	4.8	62.1	0.70	0.68	0.80	
本人の意思	19	24.9	2.9	39.2	0.72	0.47	0.88	
両方	15	14.8	3.0	32.5	0.37	0.48	0.95	
受診時の付き添い								
なし	11	36.3	13.9	46.2	1.10	1.14	0.78	*
あり	43	18.4	2.9	47.0	0.49	0.46	0.86	
他院精神科受診歴								
なし	35	26.9	4.7	56.5	0.68	0.67	0.88	n.s.
あり	19	13.1	2.3	18.4	0.49	0.37	0.87	
発症形式								
急性	19	10.0	3.2	16.6	0.49	0.51	0.72	* 潜>突
潜行性	23	37.1	8.7	63.7	0.99	0.94	0.79	
突発性	12	12.4	1.0	35.1	0.09	-0.07	0.95	
自殺企図								
なし	46	21.7	3.3	47.4	0.61	0.52	0.87	n.s.
あり	7	27.8	4.9	50.1	0.76	0.69	0.89	
通院方法								
徒歩・自転車	15	22.5	2.9	41.1	0.68	0.47	0.84	n.s.
車・バイク	18	12.2	4.1	17.9	0.49	0.61	0.88	
公共交通機関	21	30.2	3.2	65.0	0.67	0.51	0.91	

¹ 未回答者1名

* P < 0.05.

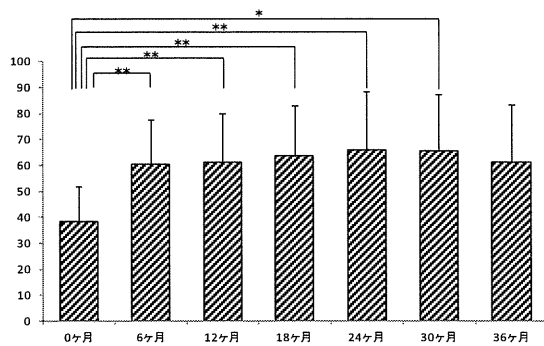


図2 GAF得点の比較

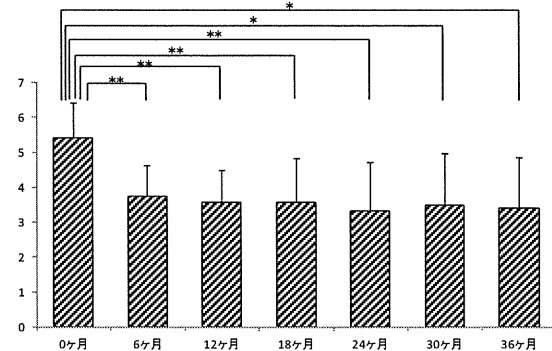


図3 CGI得点の比較

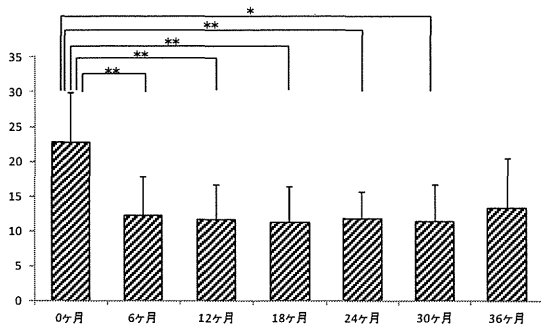


図4 PANSS 陽性尺度得点の比較

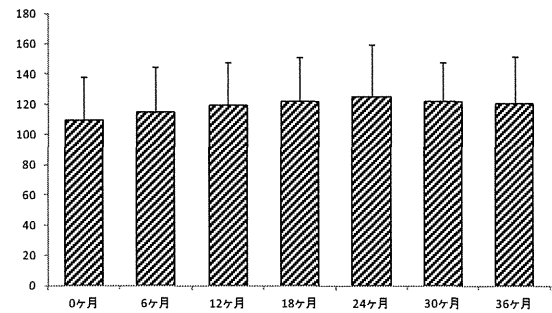


図7 SFS 得点の比較

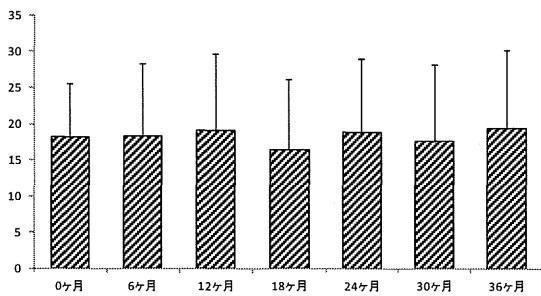


図5 PANSS 陰性尺度得点の比較

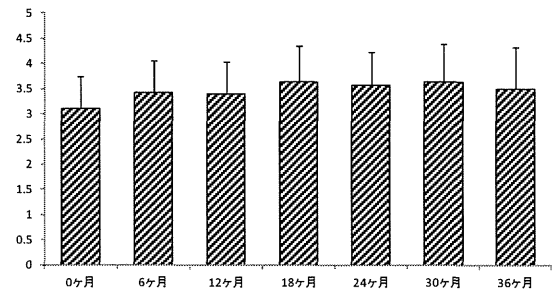


図8 WHOQOL 26 得点の比較

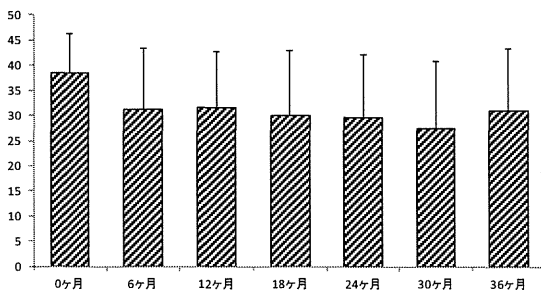


図6 PANSS 総合精神病理尺度得点の比較

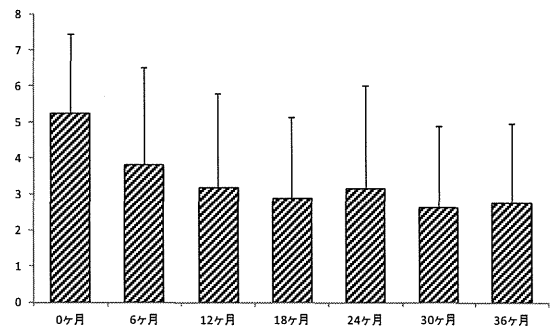


図9 SCoRS 得点の比較

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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

- 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、臨床の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、対象となるケースに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、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、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3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。以下にベースラインのデータ収集が完了した53例の結果、および36ヵ月の追加調査が行われた12例について、0ヵ月、6ヵ月、12ヵ月、24ヵ月の結果と比較した。

（１）ベースライン時の評価結果

53例（男30例、女23例）の初診時平均年齢は30.2±8.2歳（16～50歳）、平均発病年齢は28.7±8.0歳であった。診断は統合失調症33例、急性一過性精神病性障害13例、持続性妄想性障害4例、統合失調感情障害1例、その他2例であった。

53例のDUPの平均値は12.1月（SD 22.8月）、中央値は1.3月（幅 0.1～112.6月）であった。4例は治療臨界期といわれる5年間を超えていた。

就労状況は就労中（学生含む）25例、無職は28例であった。婚姻状況は未婚44例、既婚6例、離別3例であった。同居者はあり46例、なし7例であった。精神疾患の家族歴はあり21例、なし32例であった。自殺企図の既往はあり7例、なし46例であった。過去の精神科受診歴はあり21例、なし32例であった。本人の受診動機はあり16例、多少あり17例、なし20例であった。受診経路は直接来院31例、他の医療機関からの紹介11例、救急経由3例、その他9例であった。発症形式は突発性6例、急性14例、潜行性34例であった。なお、突発性および急性発

症群のDUPは、潜行発症群に比べて有意に短かった（突発性 0.3±0.2月、急性 2.2±3.5月、潜行性 18.2±27.2月 p<.01）。

CGI 5.1±1.0点、GAF（重症度）35.2±14.6点、SOFAS（機能）40.1±15.4点、PANSS5項目は妄想4.8±1.3点、幻覚による行動4.1±1.9点、誇大性1.4±0.8点、猜疑心4.1±1.7点、不自然な思考内容3.4±1.7点であった。大学附属病院における評価項目は陽性尺度 20.2±5.3点、PANSS陰性尺度18.6±7.4点、PANSS総合尺度42.1±11.2点、mPAS（6～12歳）2.7±2.0点、mPAS（13～21歳）4.9±3.0点、JART 99.8±9.5、SFS 121.6±27.6点、WHO-QOL26 2.8±0.9点、FAS 33.3±22.3点であった。全例が抗精神病薬による治療が開始された（CP換算 267.9±153.9mg/day）。

（2）36ヵ月後の追跡結果

36ヵ月の追跡調査が行われた12名のうち、初診時から6ヵ月後、12ヵ月後、18ヵ月後、24ヵ月後、36ヵ月後のデータが揃う10名の服薬量（CP換算）、GAF、SOFAS、CGI について、反復測定による1元配置の分散分析を行った。

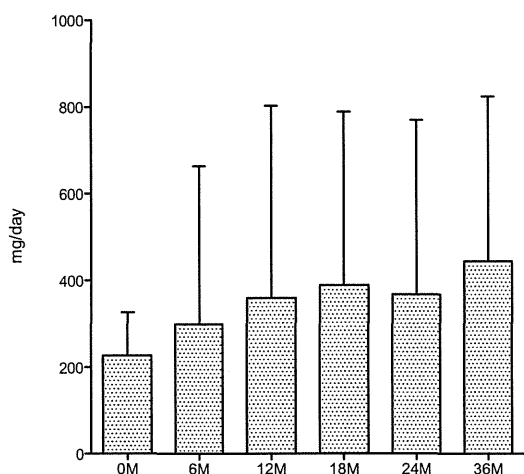


図1. 抗精神病薬投与量（CP換算）

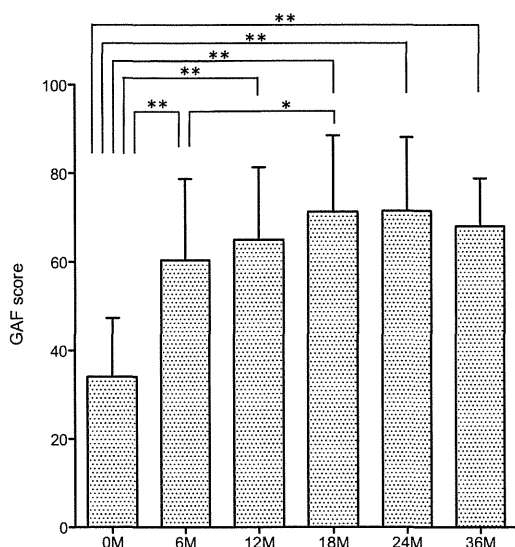


図2. GAF得点

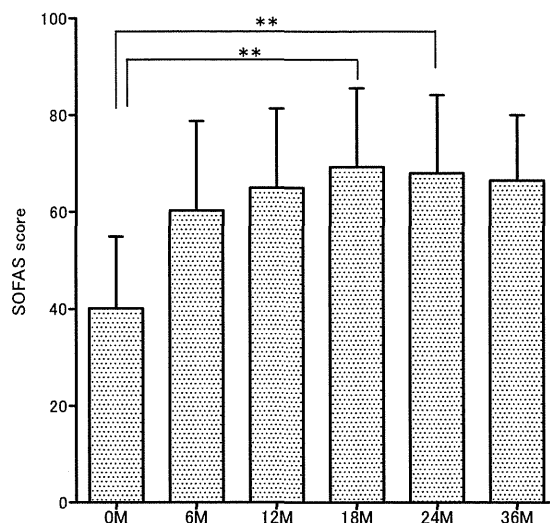


図3. SOFAS得点

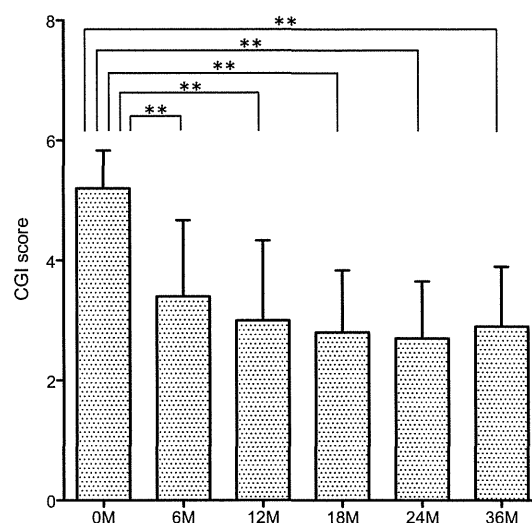


図4. CGI得点

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。

（1）こころのリスク相談

こころのリスク相談の利用者は88例（男性43例、女性45例、平均年齢22.2±5.4歳）であった。紹介経路は、精神保健機関が64例、本人・家族が19例、精神科医療機関が5例であった。

（2）こころのリスク外来

こころのリスク外来の受診者は105例（男性49例、女性56例、平均年齢20.4±4.8歳）であった。紹介経路は精神科医療機関が13例、精神保健機関が1例、当科の一般外来への紹介が精神科医療機関14例、他科の医療機関7例、家族の勧めによる受診が14例、本人の希望が9例、当科の一般外来からリスク外来への紹介が50例であった。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。

ARMSの判定にはCAARMSを使用した。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値（括弧内はSD）を示す。

表1. ARMS 58例のCAARMS陽性症状の平均値

項目	強度	頻度
思考内容の障害	3.5(1.4)	4.1(1.4)
奇異ではない観念	3.7(1.6)	4.4(1.7)
知覚の異常	2.5(1.7)	3.2(1.6)
解体した会話	2.4(1.4)	4.4(1.9)

ARMSの基準を満たした58例のうち、10例が統合失調症に移行し、2年以上通院を継続し追跡可能な非発症例は10例であった。この2群間の初診時におけるCAARMSの陽性症状の強度および頻度について検定を用いて検討した。なお、2012年6月以前の評価にはCAARMS 2002を使用していたため、「奇異でない観念」のデータはなく、「思考内容の障害」「知覚の異常」「解体した会話」の3項目を分析した。その結果、強度、頻度ともに、2群間で有意差のついた項目は認められなかった。

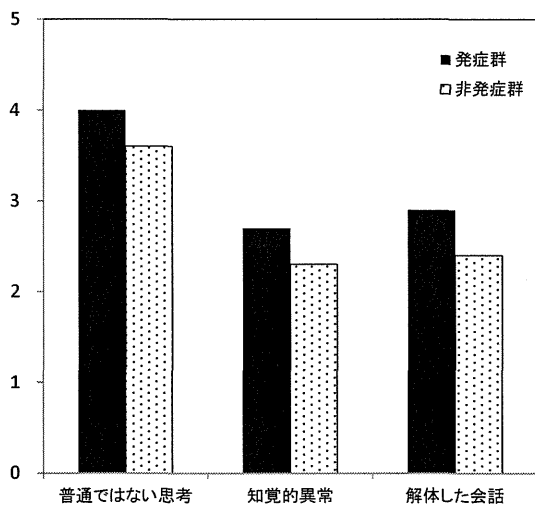


図5. CAARMS陽性症状の強度

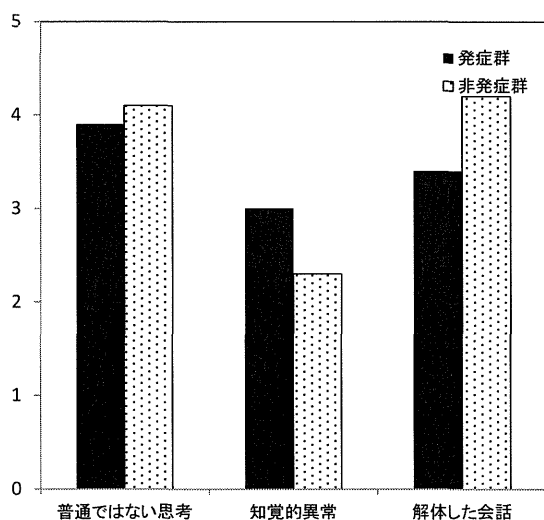


図6. CAARMS陽性症状の頻度

両群ともに症例数が少ないこと、非発症群は追跡可能な治療継続者で構成され、中断例や終結例が含まれていないことが本調査の限界である。今後、症例数を増やし、中断例や終結例の経過を電話調査などで評価する必要があるが、前駆期の時期に顕在発症を予測するには、進行段階における症状の変化をより鋭敏に検出する指標の開発が求められるだろう。

(3) ARMSに対する認知行動療法

当科では本人の状態に応じて、①薬物療法と支持的精神療法、②薬物療法と認知行動療法、③認知行動療法のみ、④支持的精神療法のみ4種類の治療を提供している。東北大学との共同研究にエントリーされ、認知行動療法開始から6ヵ月を経過した症例の治療経過については、H25年度の分担研究報告書で詳細を報告した。

D. 考察

これまでのFESの追跡調査結果では、初診時に急性一過性精神病性障害や持続性妄想性障害と診断された症例の約6割が、12ヵ月後には統合失調症と診断が変更されており、時間的経過に伴う臨床像の変化が示唆された。また12ヵ月の時点で約2割に入院歴を認めた一方、幻覚・妄想などの陽性症状、心理社会的機能、全般的機能において有意な改善がみられ、全般的な転帰は比較的良好であった。今後はできるだけ長期に経過観察を継続することが重要と考えられる。

CASTサービス利用者の紹介経路をみると、「こころのリスク相談」においては心の健康センターが9割を占め、「こころのリスク外来」では精神科医療機関が5割であった。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。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。

多施設共同の共通プロトコールによるARMSに対する認知行動療法の有効性が示唆されたことは、我が国における早期支援発展の可能性を示している。

E. 結論

富山県のDUPは欧米や本邦における過去の報告と比較すると短い、少数ながら長期未治療例が存在していた。また治療開始から1年後に一部の症例に入院歴を認めた一方で、陽性症状や心理社会的機能の有意な改善がみられた。今後はFESにお

る長期の経過観察をさらに続けるとともに、ARMSの縦断的調査を行い、地域精神科医療の早期介入の推進に役立てたい。

精神科医療機関以外にARMSの専用相談窓口を設けてアクセスを容易にしたことにより、初期対応に関わる関連機関からの紹介経路を開拓した。今後はさらに広報・啓発活動に力を入れるとともに、ARMSに対する薬物療法や認知行動療法を含めた心理社会的介入についてさらに検討し、より適切な介入手法と介入時期を明らかにして行くことが課題である。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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) Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 233-238, 2012
- 13) Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin* 38: 552-560, 2012
- 14) Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H: Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE* 7: e46970, 2012
- 15) Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 84-87, 2012
- 16) Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS ONE* 7: e36836, 2012
- 17) Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y., Okochi T., Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y.,

- Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69: 472-478, 2011.
- 18) Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neurosci. Res.*, 70: 442-8, 2011.
 - 19) Orikabe L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr. Res.*, 132: 183-189, 2011.
 - 20) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
 - 21) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011.
 - 22) Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011.
 - 23) 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.
 - 24) 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.
 - 25) 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.
 - 26) 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.
 - 27) 川崎康弘, 鈴木道雄: 統合失調症を脳画像で診断するための VBM. *日本磁気共鳴医学会雑誌*, 32: 41-47, 2012
 - 28) 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄: アットリスク精神状態の MRI 研究. *臨床精神医学* 41, 1421-1426, 2012
 - 29) 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生: MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 126-136, 新興医学出版社, 東京, 2012
 - 30) 川崎康弘, 鈴木道雄: 頭部 MRI 画像における形態異常の簡便な評価法. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 18-25, 新興医学出版社, 東京, 2012
 - 31) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 高柳陽一郎, 中村主計: 構造 MRI 画像を用いた統合失調症の診断法. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 7-17, 新興医学出版社, 東京, 2012
 - 32) 鈴木道雄: 統合失調症早期病態の脳画像研究. 「富山大学大学院生命融合科学教育部テキスト (平成 23 年度版)」富山大学大学院生命融合科学教育部編, 36-39, 富山大学, 2011.
 - 33) 高橋 努, 鈴木道雄: アットリスク精神状態の脳画像. 「精神医学キーワード辞典」松下正明編, 564-566, 中山書店, 東京, 2011.
 - 34) 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 早期統合失調症と脳の形態変化. *精神科治療学*, 26: 1421-1426, 2011.
 - 35) 鈴木道雄: 統合失調症の早期介入と脳画像診断. *日本精神科病院協会雑誌*, 29 (別冊): 35-40, 2011.
 - 36) 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 高柳陽一郎: 統合失調症における脳の構造画像マーカー. *精神科*, 18: 506-512, 2011.
 - 37) 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. *日本生物学的精神医学会誌*, 22: 15-20, 2011.
 - 38) 高橋 努, 鈴木道雄: 特集「精神科領域における画像診断の展望」統合失調症圏の MRI 研究. *最新精神医学*, 16: 269-273, 2011.
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