

- reduction in the frontal and temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. In Symposium "Partnership and Redundancy between the Frontal and the Temporal Lobe in progressive schizophrenia". 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto. (Invited lecture)
- 4) Takahashi T., Nakamura Y., Nakamura K., Ikeda E., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Suzuki M.: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto.
  - 5) Furuichi A., Kawasaki Y., Takahashi T., Nakamura K., Tanino R., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Altered brain activation during self-referential processing in schizophrenia: an fMRI study. 20th European Congress of Psychiatry, 2012, 3, 3-6, Prague.
  - 6) Kawasaki Y., Matsuda Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal voxel-based morphometric study to evaluate progressive gray matter changes in first-episode schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
  - 7) Matsui M., Uematsu A., Tanaka C., Tanaka M., Noguchi K., Takahashi T., Nishijo H., and Suzuki M.: Age-related volumetric changes of hippocampus and amygdala from healthy infants to adults. International Neuropsychological Society 40th Annual Meeting, 2012, 2, 15-18, Montreal.
  - 8) Matsuda Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal changes of white matter volume in first-episode schizophrenia: a voxel-based morphometric study. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference Satellite Meeting, 2012, 4, 14-18, Florence.
  - 9) Suzuki M.: Changes in brain morphology in psychosis prodrome: towards identification of individual risk. International Symposium: Challenging Frontiers in Psychiatry: Searching biomarkers for prevention and etiological understandings in psychiatric disorders, 2012, 9, 8, Seoul.
  - 10) Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., and Kurachi M. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in the course of schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
  - 11) Takahashi T., Nakamura K., Nishiyama S., Furuichi A., Ikeda E., Kido M., Nakamura Y., Noguchi K., Seto H., and Suzuki M. Increased pituitary volume in early psychosis. 8th International Conference on Early Psychosis. 2012, 10, 11-13, San Francisco.
  - 12) Aleksic B., Hashimoto R., Kushima I., Ikeda M., Ujike H., Suzuki M., Inada T., Takeda M., Kaibuchi K., Iwata N., and Ozaki N.: Analysis of the VAV3 as a new candidate gene for schizophrenia: Evidence from voxel-based morphometry and mutation analysis. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29- 6, 2, Prague.
  - 13) Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T., Miyanishi T., Kawasaki Y., and Suzuki M.: Mismatch negativity in early psychosis. The 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29 -6, 2, Prague.
  - 14) Kawasaki Y., Nakamura K., Furuichi A., Takahashi T., and Suzuki M.: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. Joint Meeting of ISNIP/ISBET/ECNS, 2011, 9, 7-10, Heidelberg.
  - 15) Koide T., Aleksic B., Ikeda M., Ujike H., Suzuki M., Inada T., Hashimoto R., Takeda M., Iwata N., and Ozaki N.: Association study and cognitive function analysis of MAGI2 as a candidate gene for schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29- 6, 2, Prague.
  - 16) Koide T., Aleksic B., Yoshimi A., Kushima I., Nakamura Y., Ikeda M., Ohi K., Yasuda Y., Hashimoto R., Inada T., Ujike H., Suzuki M., Takeda M., Iwata N., and Ozaki N.: Association study and expression analysis between MAGI2 and schizophrenia. XIXth World Congress of Psychiatric Genetics, 2011, 9, 10-14, Washington DC.
  - 17) Sumiyoshi T., Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Tanaka K., and Suzuki M.: Neurocognitive deficits in schizophrenia and pharmacotherapy: Role for event-related potentials. In Symposium "Assessing the impact of antipsychotics on cognition in schizophrenia by electrophysiological methods." The 15<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, 2011, 9, 20, Buenos Aires. (Invited lecture)
  - 18) Suzuki M., Takayanagi Y., Kawasaki Y., Takahashi T., and Nakamura K.: Structural MRI-based classification of individual patients with schizophrenia: possible contributions to clinical diagnosis. In Symposium: Neuroimaging: The Portrait of Schizophrenia. The 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research, 2011, 2, 12, Seoul. (invited lecture)
  - 19) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal

- disorder and first-episode schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29-6, 2, Prague.
- 20) Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Seto H., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. The 3rd World Congress of Asian Psychiatry, 2011, 7, 31-8, 4, Melbourne.
  - 21) Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N., Suzuki M., and Kurachi M.: T-817MA, a novel neurotrophic agent, prevents loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. 3rd European conference on schizophrenia research, 2011, 9, 29-10, 1, Berlin.
  - 22) 古市厚志, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 谷野亮一郎, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 倉知正佳, 野口 京, 鈴木道雄: 統合失調症患者における自己参照過程の神経基盤の変化—fMRI による検討. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013, 4, 19-20, 浦河.古市厚志. 統合失調症における自己参照過程の神経基盤の変化. 第 48 回北陸心理学会;2013 Nov 16; 富山.
  - 23) 久島 周, アレクシッチ・ブランコ, 中村由嘉子, 池田匡志, 伊藤佳人, 椎野智子, 大河内智, 福生泰久, 氏家 寛, 鈴木道雄, 稲田俊也, 橋本亮太, 武田雅俊, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫. KALRN, EPHB1 遺伝子のリシーケンス・関連解析と統合失調症の脆弱性への寄与. 第 8 回日本統合失調症学会; 2013 Apr 19-20; 浦河.
  - 24) 西山志満子, 住吉太幹, 水上祐子, 樋口悠子, 倉知正佳, 鈴木道雄. MATRICS コンセンサス認知機能バッテリーを用いた統合失調症における認知機能の経時的変化—機能的転帰との関連— 第 8 回統合失調症学会, 2013,4,19-20, 浦河.
  - 25) 大塚貞夫, 松井三枝, 星野貴俊, 三浦佳代子, 川名 泉, 中島充丈, 樋口悠子, 松岡 理, 上原隆, 高橋 努, 池田英二, 古市厚志, 竹内正志, 中村祐美子, 鈴木道雄: 統合失調症への認知機能改善療法の効果研究—記憶方略に着目したグループ・アプローチ—. 第 184 回北陸精神神経学会, 2013, 7, 14, 富山.
  - 26) 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症圏の MRI 研究の進歩. シンポジウム「統合失調症の脳画像・脳生理学的研究の進歩」. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 2013, 5, 23-25, 福岡.
  - 27) 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄: 画像研究でみた ARMS の縦断経過. シンポジウム「統合失調症の前駆期研究の最前線: At-Risk Mental State (ARMS)の縦断的経過」. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 2013, 5, 23-25, 福岡.
  - 28) 高橋 努, 鈴木道雄: 生活と人生を支える脳構造の研究. シンポジウム「生活と人生を支える脳」. 第 17 回日本精神保健予防学会, 2013, 11, 23-24, 東京.
  - 29) 高橋 努, 中村祐美子, 中村主計, 西山志満子, 高柳陽一郎, 池田英二, 古市厚志, 木戸幹雄, 中村美保子, 笹林大樹, 野口 京, 鈴木道雄: At-risk mental state における嗅溝の形態変化. 第 17 回日本精神保健予防学会, 2013, 11, 23-24, 東京.
  - 30) 樋口悠子, 住吉太幹, 川崎康弘, 瀬尾友徳, 宮西知広, 鈴木道雄: アット・リスク精神状態と事象関連電位および認知機能の変化; 2 症例の検討. 第 7 回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
  - 31) 樋口悠子, 住吉太幹, 宮西知広, 川崎康弘, 鈴木道雄: 統合失調症および前駆期における事象関連電位. シンポジウム「精神疾患の予防と脳画像研究」. 第 16 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
  - 32) Itoh T., Seo T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y., and Sumiyoshi T.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. 第 7 回日本統合失調症学会, 2012, 3, 18, 愛知.
  - 33) 中村主計, 高橋努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: At Risk Mental State (ARMS)の MRI による脳灰白質変化の検討. 第 7 回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
  - 34) 中村祐美子, 高橋努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 川崎康弘, 野口京, 瀬戸光, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症における眼窩前頭皮質脳溝脳回パターンの変化. 第 16 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
  - 35) 鈴木道雄: 統合失調症の病態と早期治療の重要性. サテライトシンポジウム: 統合失調症の再発予防のためのストラテジー. 第 7 回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
  - 36) 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. シンポジウム「統合失調症と発達障害の脳画像研究」. 第 7 回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
  - 37) 高橋 努, 木戸幹雄, 中村主計, 古市厚志, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 倉知正佳, 鈴木道雄: 慢性統合失調症患者における下垂体体積の縦断的 MRI 研究. 第 7 回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
  - 38) Takahashi T., Malhi G.S., Wood S.J., Yucel M., Walterfang M., Suzuki M., Pantelis C. Insular cortex volume in bipolar I disorder. 第 34 回生物学的精神医学会, 2012, 9, 28-30, 神戸.
  - 39) 高橋 努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 川崎康弘,

- 野口 京, 瀬戸 光, 鈴木道雄: 早期精神病における下垂体体積. 第 16 回日本精神保健予防学会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- 40) 伊藤慎也, 長谷川友紀, 松本那愛, 鈴木道雄, 下寺信次, 松岡洋夫, 小澤寛樹, 岸本年史, 水野雅文: 初回エピソードの統合失調症患者において 1 年後の認知機能に影響を及ぼす要因の検討. 第 15 回日本精神保健・予防学会, 2011, 12, 3-4, 東京.
- 41) 川崎康弘, 大濱弘光, 前田洋典, 三好俊太郎, 古市厚志, 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症患者を対象とした脳 MRI 画像の視覚的評価の試み. 第 31 回日本精神科診断学会, 2011, 11, 18-19, 松本.
- 42) 松岡理, 住吉太幹, 角田雅彦, 高崎一朗, 田淵圭章, 上原隆, 伊藤博子, 鈴木道雄, 倉知正佳: 髄鞘化関連遺伝子の思春期における発現変化と統合失調症. 第二回脳表現型の分子メカニズム研究, 2011, 11, 19, 東京.
- 43) 宮西知広, 樋口悠子, 瀬尾友徳, 鈴木道雄, 松岡理, 住吉太幹: 統合失調症における事象関連電位 P300 と治療反応性との関連. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会, 2011, 10, 27-29, 東京.
- 44) 中村主計, 高橋 努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症患者および at risk mental state (ARMS) の MRI による灰白質変化の検討. 第 33 回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- 45) 西山志満子, 高橋 努, 田仲耕大, 古市厚志, 松岡 理, 樋口悠子, 住吉佐和子, 上野舞里子, 松井三枝, 住吉太幹, 倉知正佳, 鈴木道雄: 統合失調症の各病期における自我障害の検討. 第 15 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2011, 12, 3, 東京.
- 46) 瀬尾友徳, 管 心, 樋口悠子, 山崎修道, 植月美希, 江口 聡, 伊東 徹, 鈴木道雄, 兼田康宏, 笠井清登, 住吉太幹: 統合失調症認知評価尺度—日本語版 (SCoRS-J) による認知機能評価に対する臨床病期の影響 (第 2 報). 第 6 回日本統合失調症学会, 2011, 7, 19, 札幌.
- 47) 住吉太幹, 住吉チカ, 西山志満子, 佐藤 拓, 宮澤志保, 水上祐子, 鈴木道雄, 中込和幸, 曾良 一郎, 兼田康宏, Subotnik K.L., Nuechterlein K.H.: MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー (日本語版) と機能レベルの評価: 社会的転帰と co-primary measures を中心に. シンポジウム「統合失調症の認知機能障害とそのリハビリテーション」. 第 6 回日本統合失調症学会, 2011, 7, 18, 札幌. (招待講演)
- 48) 鈴木道雄: MRI の統合失調症補助診断法としての可能性. シンポジウム: 精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第 28 回日本医学会総会, 2011, 4, 9, 東京. (招待講演)
- 49) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 2011, 5, 21, 東京. (招待講演)
- 50) 鈴木道雄: ARMS への早期介入の問題点と展望. シンポジウム: At-Risk Mental State (ARMS) への早期介入: 乗り越えるべき課題. 第 6 回日本統合失調症学会, 2011, 7, 19, 札幌. (招待講演)
- 51) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 当事者に届く生物学的精神医学研究: バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発. 第 107 回日本精神神経学会, 2011, 10, 26, 東京. (招待講演)
- 52) 高橋 努, Wood S., Yung A.R., Soulsby B., McGorry P.D., 鈴木道雄, 川崎康弘, Phillips L.J., Velakoulis D., and Pantelis C.: 精神病ハイリスク群における上側頭回体積変化. 第 33 回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- 53) 高橋 努, 鈴木道雄, Zhou S.Y., 谷野亮一郎, 中村主計, 川崎康弘, 古市厚志, 木戸幹雄, 瀬戸光, 倉知正佳: A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. 第 6 回統合失調症学会, 2011, 7, 18-19, 札幌.
- 54) 高橋 努, 鈴木道雄: 精神疾患の脳形態. シンポジウム「精神疾患とイメージング解析」. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会 合同年会, 2011, 10, 27-29, 東京. (招待講演)
- 55) 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. シンポジウム「早期発見・早期支援に生物学的研究が果たす役割」. 第 15 回日本精神保健予防学会, 2011, 12, 3-4, 東京. (招待講演)
- 56) 田仲耕大, 結城博実, 住吉佐和子, 西山志満子, 上野舞里子, 樋口悠子, 鈴木道雄: 富山県における精神病未治療期間 (DUP) の前方視調査. 第 15 回精神保健・予防学会学術集会. 2012, 12, 3-4, 東京.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 研究協力者

西山 志満子（富山大学大学院医学薬学研究部）

高橋 努（富山大学大学院医学薬学研究部）

樋口悠子（富山大学大学院医学薬学研究部）

松岡 理（富山大学大学院医学薬学研究部）

住吉太幹（元・富山大学大学院医学薬学研究部）

田仲耕大（元・富山大学大学院医学薬学研究部）

田口真奈美（富山大学大学院医学薬学研究部）

上野舞里子（元・富山大学大学院医学薬学研究部）

厚生労働省科学費補助金(障害者対策総合研究事業)  
分担研究報告書

精神疾患患者に対する早期介入とその普及啓発に関する研究  
(H23-精神一般-009)

分担研究者

下寺信次 高知大学医学部 教育研究部医療学系医学部門 准教授

研究協力者

井上新平 福島県立医科大学会津医療センター 精神医療学講座 教授  
藤田博一 高知大学医学部 神経精神科学教室 講師  
須賀楓介 高知大学医学部 神経精神科学教室 特任助教  
松田祥幸 高知大学医学部附属病院リハビリテーション部 作業療法士

研究要旨: 精神病発症を予防すること、また精神病発症に対して早期に治療介入を行うことは、精神障害者の社会的予後を改善するためには非常に重要であることは、海外の研究から示唆されている。しかし、日本の現状は、精神障害者に対するスティグマのために、早期介入が遅れている現状がある。しかし、早期介入といってもどのような介入が効果的なのかは分かっていない。さらに、早期精神病の概念が施設毎に異なっており、診断面でも一定したコンセンサスが得られていない。この研究を通して、早期精神病の診断の確立と介入方法の確立を目指している。また、前年度以来の精神科未治療期間のフォローアップ調査なども継続して行っている。

A. 研究目的

我が国の精神医療は入院中心の医療を展開しており、患者の地域での生活の支援を行うことが強く求められている。また、精神疾患に罹患する患者の実数も増えており、様々な支援を行うにあたり実態を正確に知ることが課題となっている。我が国の精神障害者は6年間で約100万人増加して平成17年度で約300万人、人口の約2.5%となり、その対策は公衆衛生上急務である。しかし、精神病発症から実際の治療開始までのかなりの時間を要しているのか、前向き研究は日本ではなされてこなかった。そのため、我々は後方視研究から着手し、高知県では、精神疾患の未治療期間は、8.0ヶ月(中央値)、37.6±68.9ヶ月(平均値)という結果を得た。そこで、さらなるエビデンスの構築を目指すには、前向き研究への発展が必要であると考え実践を行ってきた。また、一方で、精神病の発症という概念は一定のコンセンサスはまだ構築されていない。特に統合失調症の発症初期は、患者の精神症状が微弱であったり、一定期間持続しなかったりするために、医療機関や実際に診察する医師によって差があるのが現状である。未治療期間を短縮するためには、どの時点から適切な治療介入を行うべきかといった根本的な問題に取り組む事も重要である。

そこで、我々は、他の分担研究者とともに、実際の症例を持ち寄って、診断を検討する機会も持ち診断精度を向上させてきた。さらに、こうした症例に対してどのような介入方法が適切であるか、特に認知行動療法による効果検証が重要であると考えている。

B. 研究方法

～精神科未治療期間のフォローアップ調査～

1) 対象地域・施設および対象集団

高知大学医学部附属病院(高知県南国市)を中心に、高知市市あるいは周辺地域の関連病院精神科、関連診療所精神科の受診者を対象集団とした。

対象者はこれらの参加施設を受診した統合失調症初回エピソード症例で、年齢は初診時において16歳から55歳までの者である。診断は主治医(初診医)により、国際疾病分類ICD-10により統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害(F2)と診断された者で、下記のDの条件を満たすこととする(気分障害に伴う精神病状態、妄想性障害、短期精神病性障害、統合失調感情障害、鑑別不能な精神病状態は除外しない)。合併症があることは妨げない。但し、追跡対象は様々な検査に耐え認知行動療法的介入を理解できる知的機能が保たれている者とする。出生地、国籍、発症年

年齢、家族歴などでの制限はもうけない。また登録段階では、F23急性一過性精神病性障害も含む。

生涯初回エピソードであれば、他院受診歴の有無は問わないが、2週間以上の抗精神病薬の処方がある場合には精神病性体験が消失して追想困難になっている場合もあるため対象としない。他院を受診していても抗精神病薬の処方がされていないものは対象とするがその間の治療歴の詳細が望まれる。また対象施設において登録され、後にさまざまな理由により治療施設を変った場合でも、適切にフォローされている場合には脱落例とせず、対象とみなす。物質関連障害、精神発達遅滞、および器質性疾患に伴う精神病状態は除外する。

## 2) 研究期間

2008年7月1日～2010年6月30日を登録期間とする。追跡期間は2013年7月20日までとする。対象者に対する説明と同意のプロセスを経た後、初回診察終了毎に各施設内で登録し、直後より継続的に観察を継続した。

## 3) 精神病未治療期間(DUP)の定義

エピソードの始まり時点は、面接者が得たあらゆる情報源からの情報をもとに、陽性症状の項目が明らかな精神病の閾値を越えた時点(目安として、PANSSの4点以上)とする。すなわち陽性症状(PANSSの陽性尺度のうち項目1(妄想),3(幻覚による行動),5(誇大性),6(猜疑心)および総合精神病理評価尺度の項目9(不自然な思考内容)で4点(中等度)以上の症状が最初の週に数回以上存在すること)の初めての出現の時点である。PANSSの評点4とは、「重大な問題を呈しているものの、その出現が散発的、あるいは日常生活にごくわずかの影響しか及ぼさない症状」である。評価者は全体的見地にたつて、本人の言のみならず可能な限りの情報を集めて患者の機能が最もよく特徴づけられる評点を考慮し、エピソードの開始時点を決定的にすることになる。

具体的にはノッチングム・オンセット・スケールに従い、陽性症状が4点レベルになったと想定される時期をできるだけ絞り込んで、特定できる範囲の時期のほぼ真ん中にするという方法を行う。もしある人があなたにある月を告げた上で、それ以上の情報を与えないとしたら、その月の真ん中の日、つまり15日を意味することとする。また夏は6, 7, 8月、秋は9, 10, 11月、冬は12, 1, 2月、春は3, 4, 5月とする。したがって真夏は7月だろうし、真冬は1月などとなる。夏頃→7月15日 秋のはじめ(9,10,11月の最初の月の真ん中と考えて)→9月15日, 6月頃→6月15日 月の始め、上旬→7日 月の

中頃、中旬→15日 月の終わり、下旬→23日 高校に入って、1, 2ヶ月して(4月と5月を対象としてその真ん中)→5月1日 クリスマスのあたり→12月25日 治療の開始の時点は、2週間以上の抗精神病薬服用が確認された場合の最初の治療開始時点とする。その他の向精神薬はこの限りではない。本研究ではこの2時点の差を月単位で測定する。

## 4) 追跡期間中の治療方法

登録後の追跡期間中の治療方法には一切の制限を設けない。ただし治療の原則は、各国のガイドラインなどで初回エピソード統合失調症に対して推奨されているものとする。認知行動療法的介入方法を行った場合にはその旨を記録に残すこととする。

## 5) 追跡

追跡期間中に死亡や登録施設への通院が困難な遠方への転居、他院へ入院などの何らかの理由により研究実施責任者による調査が不可能となった症例については、本人の同意が得られる場合には可能な限り追跡し、追跡調査時点においては郵便・電話・直接訪問などの手段により調査を行う。

## 6) 評価

①DUP 値 エピソードの始まりの時点と治療の開始時点の期間を月数で評価する。

②A 施設においては、研究参加の同意が得られた時点でそれまでに得られた情報をもとに、初診時評価票を記入する。すなわち、陽性症状・総合病理尺度項目得点(PANSS 陽性尺度 1, 3, 5, 6 項目と総合病理尺度の 9 項目)、ICD 診断、処方内容、精神症状(GAF, CGI)について評価する。

さらに、CP換算量、アドヒアランス(処方日数/通院日数/6M 毎)、精神症状(PANSS)、QOL(WHO-QOL26)、認知機能(SCoRS)、病前機能(mPAS, JART)、社会機能(SFS)を評価した。

③アウトカムの評価 早期治療の有用性を検討するために、DUP 値を説明因子とし、被説明因子としては6ヶ月毎のCP換算量、アドヒアランス、GAF、CGI、PANSS、SFS、WHO-QOL26を用いる。

## 7) 倫理面での配慮

調査対象候補者に対しては、調査協力の依頼・説明ののち、参加拒否の機会を設けて、書面による同意(Informed Consent)を得る。実施に先立ち、高知大学医学部における倫理委員会の承認を得た。

～ARMS に対する認知行動療法～

1)概要

統合失調症をはじめとした精神病の発症危険状態 (At Risk Mental State: ARMS)を対象に、精神症状と機能の改善を目的とした認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy: CBT)に基づいた介入方法の実施可能性について検討を行う。

2)対象者

ARMS の包括的評価(Comprehensive Assessment of At Risk Mental State: CAARMS)による評価で、ARMS の診断基準を満たし、治療介入前に、域値下精神病群の基準を満たす。年齢は14歳から35歳で社会機能の低下を有する外来患者を対象とする。

3)治療計画

通常治療につかして、CBT に関するトレーニングを受けたスタッフが6ヶ月間の間に最大25回実施する。各セッションは50分程度とするが、その時の状態によって面接時間を変更することは可能である。

4)主要エンドポイント

6ヶ月後のPANSSの総合得点とする。

C.研究結果

～精神科未治療期間のフォローアップ調査～

DUP 調査において継続調査の状況を表にまとめる。

症例21例(男;10人, 女11人)

DUP(平均値) 35.2±79.0ヶ月

DUP(中央値) 10.0ヶ月

今回は、そのうち、24ヶ月まで追跡調査することができた10症例に関して、精神症状の評価、抗精神病薬の量などをまとめた。

症例9例(男;5名, 女5名)

DUP(平均値)58.0± 112.0ヶ月

DUP(中央値)8.7ヶ月

このうち、DUP6ヶ月(5年)以上をlong DUP, それ以外をshort DUP に分けてそれぞれの24ヶ月の変化をグラフに表した。(図1～図10)(図の実線はshort DUP,破線はlong DUPを表す)

表) 追跡状況

ID	DUP	性別	0ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	18ヶ月	24ヶ月	30ヶ月	36ヶ月	42ヶ月	48ヶ月	54ヶ月	60ヶ月
2522942	26	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2499314	380	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
1644077	38	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2367933	23	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
1693982	0.5	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
1830800	10	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7692	0.4	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
159799	17	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
159982	2	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
164147	18.4	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
821320	7.3	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
829121	62	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9457888	3.4	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
11709	0.6	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9460457	4.8	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9467297	3.7	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
168029	1.3	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9373562	111.8	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8506	4.9	女	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8506	0.2	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9470	13.1	男	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

図1 GAF の変化

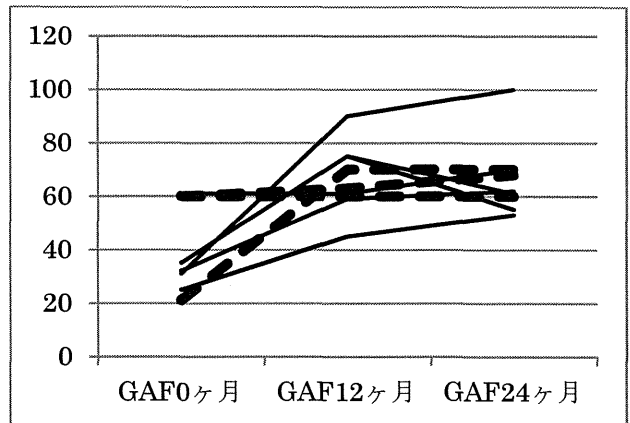


図2 CGI の変化

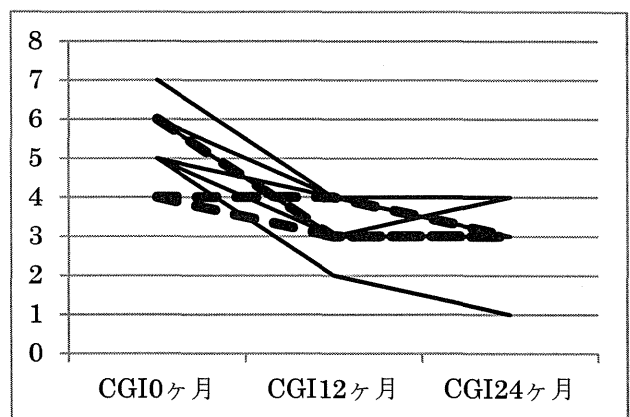


図3 抗精神病薬の変化(CP換算)

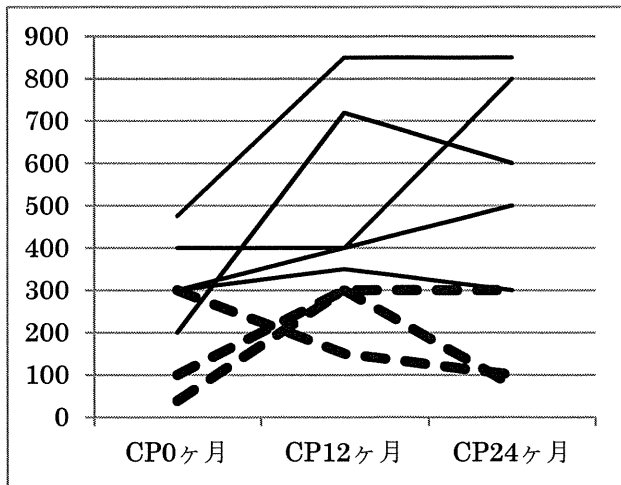


図6 PANSSの総合精神病理評価尺度の変化

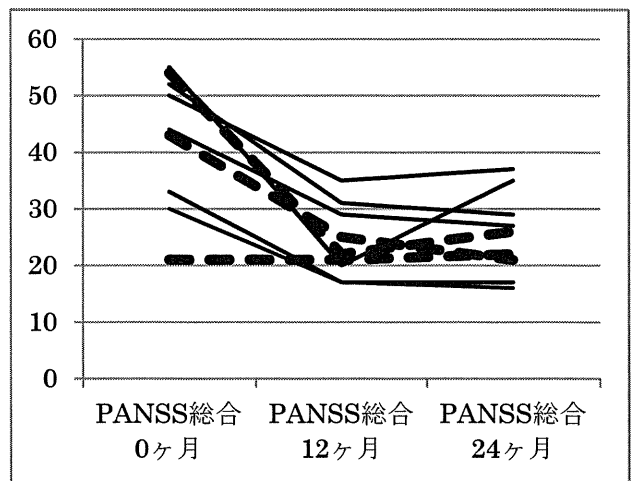


図4 PANSSの陽性尺度の変化

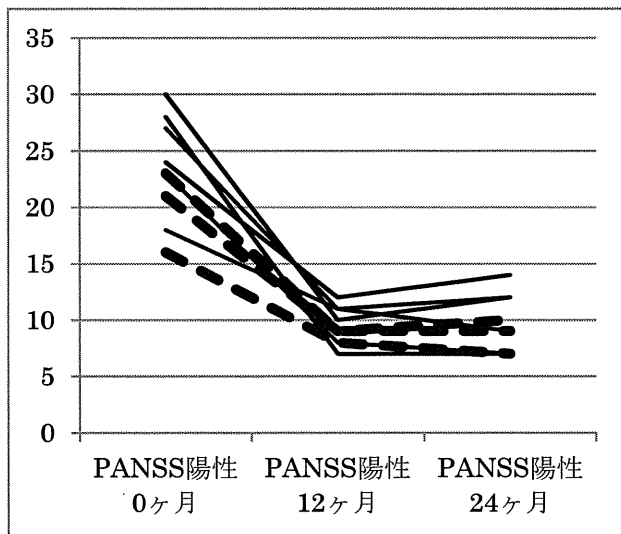


図7 社会機能 SFS の変化

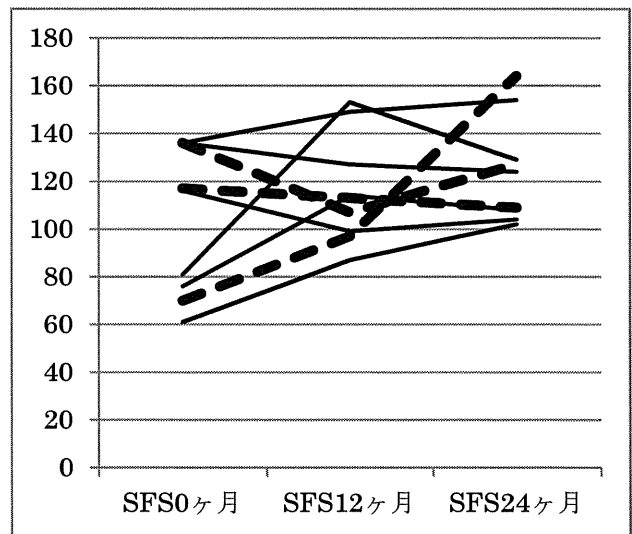


図5 PANSSの陰性尺度の変化

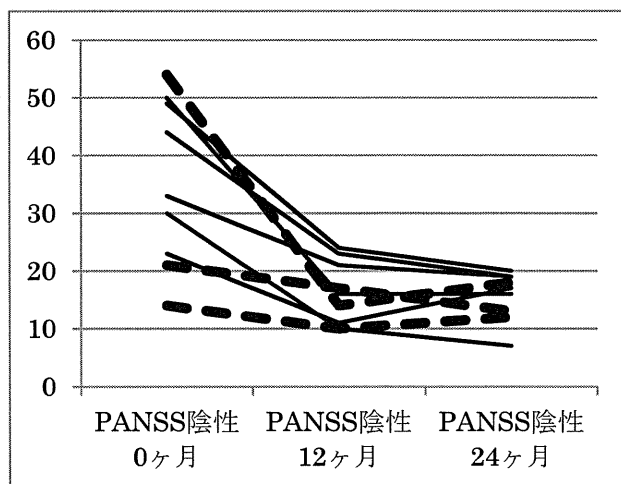


図8 WHO-QOL26 の変化(全体の平均得点)

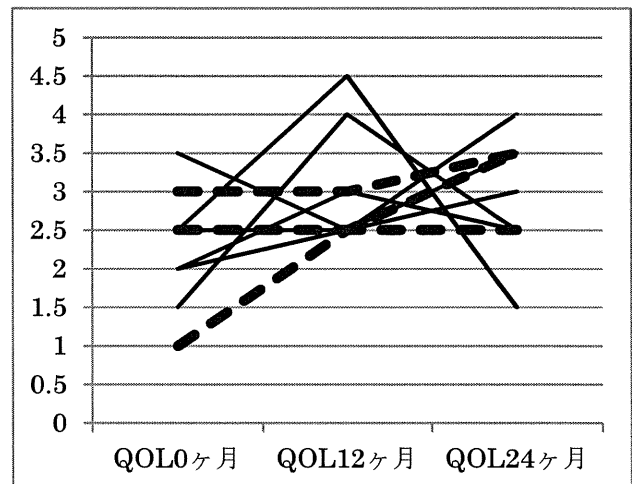




図9 SCoRS(患者全般評価)の変化

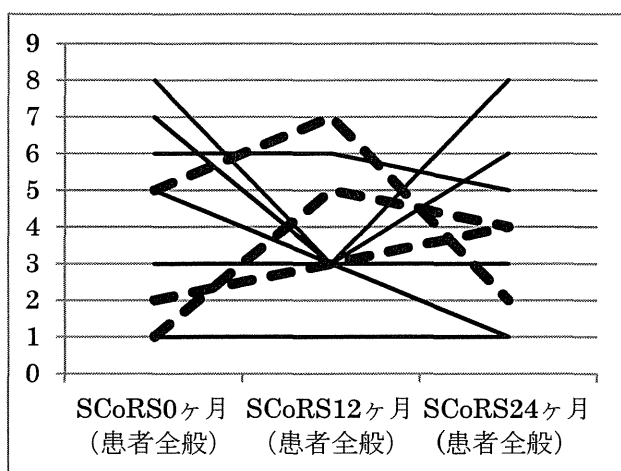
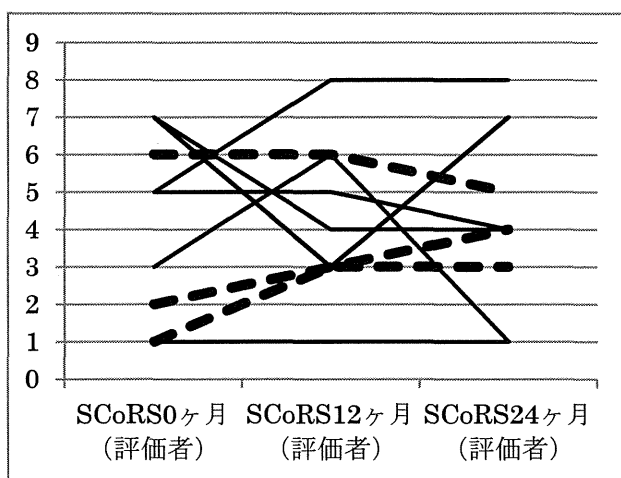


図10 SCoRS(評価者全般評価)の変化



～ARMS に対する認知行動療法～

今回実施に至った事例を挙げる。なお、個人情報保護のため、改変を加えている。

症例1:15歳男性

事例化した日時:X年7月

受診経路:一卵性双生児の同胞が統合失調症としてすでに治療を受けている。その際、一緒に来院するよう指示をして来院となった。

受診時状況:運動部に参加しているが運動は苦手。極めて内向的で友人は少ない。社交性に乏しく自ら発表することはない。授業中に周囲から見られているのではないかという考えが3ヶ月以上続いていた。しかし現在のところ生活に支障は見られていない。幻聴は否定するが、診察中に空笑らしきものが見ら

れる。GAF65

SOPS による評価:

授業中に周囲から見られているという考えが3ヶ月間以上続いている。それに対して、悪意は感じていないため、行動化も見られない。幻聴は尋ねても否定をするが、診察中は空笑らしきものが見られるがはっきりとした症状ではない。元来、社交性に乏しく、友人が少ない生活であったが、生活能力の低下もみられていない。

P1 不自然な内容の思考=3

授業中に周囲に見られているという意識が持続している。空笑は家族の前でたまにあるが妄想か否かははっきりしない

P2 猜疑心/被害念慮=1

家族に阻害されるといった被害的ことを口にするがあるが明らかな病的な発言は聴取できない。

P3 誇大性=0

P4 知覚の異常=1

P5 まとまりのないコミュニケーション=0

会話量は極めて少ないがまとまりのなさには特に会話中に評価されない。完全ではないが緘黙に近い状態である。拒絶はないものの会話量は少ない。場面緘黙というよりは家人ともコミュニケーションが少なく、小学校低学年の時のほうがよく話したという。

【リスク診断】微弱な陽性症状群

【併存診断】社交不安障害

セッション(作業療法士松田が担当)

第1回目(H25年3月)

第一印象

本日卒業式だった様子で学生服である。面接時はやや緊張した面持ちで下を向いており、目線を合わせることは少ない、質問に対しては小さな声で答えており、質問内容に沿った形で返答もできている。検査中は手をいじったりされながら答える。後半になると感情も表現できるようになり、笑顔も見られている。

自己紹介をして QOL26 実施する。

〇〇くんの生活についてちょっと聞きたいけどいいですか?

小声で「はい」

読みながら答えていただく。

趣味はある? 「ビデオみる」

どんなの? 「・・・わからん」

洋画? 「洋画」

アクションとか? 恋愛ものとか? 「う〜ん」

X-MEN とか? 「見たことある」

QOL26-No.26 (気分がすぐれなかったり、絶望、不安、落ち込みと言ったいやな気分をどのくらい頻繁に感じますか?) に関して

絶望とかあるの? 「絶望はない」笑顔  
不安とか? 「そう」  
漠然と? 「朝起きてやる気がしない」

他になんか困ったことはある? これから高校生になって困りそうなこととか?

「人の話を集中して聞けない」

それはどんな人と?

「友達とか先生も…」

ずっと前から?

「最近、聞いているけど頭には入ってこない」

聞いているのは聞いている?

「内容が…」

内容が理解できない感じなの?

「そう」

内容をちゃんと聞けるのを 100 だとして今はどれくらいですか?

「う〜ん、40 位」

なるほど…

また今度そのことについて一緒にお話ししながら、やっていきたいと思えますがどうですか?

「うん」

いやじゃない?

「うん」

疲れなかった?

「うん」

僕の名前覚えてますか?

首を傾げる

もう一度ネームを見せる

覚えました?

首を傾げる

ま…つ…

「松田さん」

(セッションの一部抜粋)

この症例は、CBT のセッションを 1 回目行うことができたが、2 回目以降、通学や通院のタイミングなどが合わず、それ以降のセッションが実施できなかった。

## 症例2:16 歳男性

事例化した日時: X 年 8 月

受診経路: 兄が統合失調症としてすでに治療を受けている。本人は県内の公立進学校に進学していたが、授業を受けるのがしんどいという訴えで受診となった。

受診時状況: 高校 1 年生。自宅から学校までは自動車を使って 1 時間以上かかる。入学当初は自宅から通学していたが、通学自体が負担となり、2 学期からは学校近くに一人暮らしを始めた。成績は優秀で、本人は将来海外に留学して、海外で仕事をしたいという希望があり、英語を得意としていた。しかし、授業中に周囲から見られているのではないかという考えが 3 ヶ月以上続いていた。これは、帰宅後も持続しており、常に緊張感を強いられる状況であった。しかし現在のところ生活に支障は見られていない。幻聴は否定する。GAF65

SOPS による評価:

授業中に周囲から見られているという考えが 3 か月間以上続いている。それに対して、悪意は感じていないため、行動化も見られない。幻聴は尋ねても否定をする。しかし、生活能力の低下はみられていない。

P1 不自然な内容の思考=3

授業中に周囲に見られているという意識が持続している。独語や空笑などの症状は見られない。

P2 猜疑心/被害念慮=2

見られているという意識はあるが、その周囲の視線に悪意は感じていない。

P3 誇大性=0

P4 知覚の異常=0

P5 まとまりのないコミュニケーション=0

会話はやや硬さがあるものの、目立った思考障害はみとめない。友人関係も特に問題が無い。

【リスク診断】微弱な陽性症状群

【併存診断】社交不安障害

セッション(CBT 導入のための面接藤田が担当)

第 1 回目(H25 年 11 月)

第一印象

制服姿。穏やかに挨拶を交わすことができた。表情はやや硬さを感じるものの、笑顔も見られる。独語空笑といった明らかな陽性症状を疑わせる症状はない。

(学校での様子は?)

学校には通ってます。途中で帰ったりすることはありません。

(みられているという感じ?)  
ずっとそんな感じがしてしんどいです。  
(自宅に帰っても?)  
あります。噂されているという感じ。  
(そんな友達に悪意はありそう?)  
別に悪意があるという感じはしません。  
(でもしんどい?)  
そうですね。ずっと緊張する感じ。  
(声になって聞こえてくることは?)  
それはないです。  
(勉強に支障は?)  
集中できません。  
(気のせいということは感じることもある?)  
それはありますけど・・・  
(セッションの一部抜粋)

この症例は、一旦、CBT 導入を行う予定であった。しかし、このセッション後、本人と母親から「しんどいので薬での治療をして欲しい」と強い希望があった。兄がすでに統合失調症で薬物療法を受けていることも影響したと思われる。現在、統合失調症の症状は完全に確認されているわけではないという説明をした上で、アリピプラゾール 3mg の服薬を行ってもらった。その後 2 週間程度で症状がかなり軽減されたとのことで、CBT 導入を一旦見合わせた。

#### D. 考察

DUP のフォローアップ調査を行っているが、次第に治療からの脱落、転院などのため、追跡が困難になりつつあるのが現状である。特に、治療が中断してしまっているケースが相当数あることが判明した。以前より指摘されていたことではあるが、初回エピソードの患者がその後も継続して通院できていない現状が改めて浮き彫りとなった。その中で追跡し得ているケースに関してまとめた。特に、治療臨界期と呼ばれる 5 年(3 年とする考え方もある)以上の DUP の症例(long DUP)とそうでない症例(short DUP)を比較した。

Long DUP と short DUP の間において、大きな傾向の違いは見られなかった。これは、症例数が少ないことがもっとも大きな要因と考えられる。さらに、治療が継続できている症例であることすなわち、追跡し得ている症例であること自体が大きなバイアスとなっている可能性がある。したがって、DUP が長くなっても、比較的良好な治療経過のようである。追跡できないケースをフォローする技術は極めて難しく、このような研究の限界点であるといえるかも知れない。

DUP は長い方が抗精神病薬の量が少量である傾向があることも示されている(図 3)。これは、DUP が長い群は緩徐発症が多い事が影響していると思われる。そのことは、図 4 より long DUP の方が治療開始時点で置いて陽性尺度が低い傾向があることが分かる。

ARMS 症例に対する CBT は、今後も重要な課題と考えている。しかし、現状では CBT を実施することは多くのマンパワーを要するため、実施が困難なことも多い。今回、CBT を導入しようとした患者さんは高校生であった。最終的には薬物療法の導入で症状がある程度の改善を見た。これは、兄が統合失調症ですでに治療を受けており、薬物療法の効果を実感している面が大きな影響を受けた。診断としては、ARMS レベルと考えられたため、本人、家族に薬物療法のリスクを説明した上で、アリピプラゾールを用いた。

今後、薬物療法を行いながら、CBT の導入が必要になるか慎重に見極めていく必要がある。

#### E. 結論

DUP の如何に関わらず、治療を継続することはその後の予後にとっても重要である。このことは、当たり前のことではあるが、改めてデータから示すことができた。

とはいえ、早期に治療介入することは重要であることは変わらない。

どのあたりから早期介入するべきか、どのような介入方法が適切であるかは、今後も検討を続ける必要があるが、その介入方の一つである、CBT は今後ますます重要となるとと思われる。私たちは今後も CBT による介入の効果を実証することの重要性を痛感した。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

#### G. 研究発表

##### 著書

1. 下寺信次:うつ病治療ハンドブック(編集:大野裕)1. 心理教育と家族援助, 226-233 頁, 金剛出版, 東京, 2011
2. 下寺信次:専門医を目指す人の精神医学 第3版(編集:山内俊雄)3. 診断および治療の進め方 C.治療の進め方 4.心理教育, 267-269 頁, 医学書院, 東京, 2011
3. 下寺信次:症状からアプローチするプライマリケア(編集:日本医師会学術企画委員会 監修:

- 跡見裕)うつ状態, 215-218 頁, 医歯薬出版, 東京, 2011
4. 下寺信次:精神医学キーワード事典(総編集:松下正明)第15章 非薬物療法・心理社会療法 心理教育, 660-661 頁, 中山書店, 東京, 2011
  5. 下寺信次:精神科研修ノート(総監修:永井良三 編集:笠井清登) 第2章 精神科研修でマスターすべきこと E.治療法 9.患者や家族へのわかりやすい心理教育, 234-235 頁, 診断と治療社, 東京, 2011
  6. 下寺信次:新・精神保健福祉士養成講座 1 精神疾患とその治療(編集:日本精神保健福祉士養成校協会)第8章 精神医療と福祉および関連機関との間における連携の重要性 第1節 治療の導入に向けた支援 第2節 再発予防のための支援, 302-312 頁, 中央法規, 東京, 2012
  7. 下寺信次:今日の精神疾患治療指針(編集:樋口輝彦)23 その他の臨床的諸問題 病名告知, 954-956 頁, 医学書院, 東京, 2012
  8. 下寺信次:今日の治療指針 2013 年度版 統合失調症(維持療法とリハビリテーション) 医学書院, 東京 2013 875-876

#### 論文発表(欧文)

1. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Suga Y, Kakeda K, Perlis ML.; Can assessors in a psychotherapy trial be successfully blinded? Analysis of a randomized controlled trial on psychotherapy for refractory insomnia in residual depression. ,*Psychother Psychosom*, 82(6), 401-403, 2013
2. Morokuma I, Shimodera S, Fujita H, Hashizume H, Kamimura N, Kawamura A, Nishida A, Furukawa TA, Inoue S; Psychoeducation for major depressive disorders: a randomised controlled trial. *Psychiatry Res*, 30;210(1), 134-139, 2013
3. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Imoto I, Ohmori T; Plasma total homocysteine is associated with DNA methylation in patients with schizophrenia. *Epigenetics*, 8(6), 584-590, 2013
4. Ando S, Yamasaki S, Shimodera S, Sasaki T, Oshima N, Furukawa TA, Astukai N, Kasai K, Mino Y, Inoue S, Okazaki Y, Nishida A; A greater number of somatic pain sites is associated with poor mental health in adolescents: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 17, 13-30, 2013
5. Ikeda M, Aleksic B, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Matsuo K, Numata S, Watanabe Y, Ohnuma T, Kaneko T, Fukuo Y, Okochi T, Toyota T, Hattori E, Shimodera S, Itakura M, Nunokawa A, Shibata N, Tanaka H, Yoneda H, Arai H, Someya T, Ohmori T, Yoshikawa T, Ozaki N, Iwata N. Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Mol Psychiatry*, 18(6), 636-638, 2013
6. Tochigi M, Nishida A, Shimodera S, Okazaki Y, Sasaki T; Season of birth effect on psychotic-like experiences in Japanese adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 22(2), 89-93, 2013
7. Ando S, Yamasaki S, Shimodera S, Sasaki T, Oshima N, Furukawa TA, Astukai N, Kasai K, Mino Y, Inoue S, Okazaki Y, Nishida A: A greater number of somatic pain sites is associated with poor mental health in adolescents: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 17:13:30, 2013
8. Shimodera S, Imai Y, Kamimura N, Morokuma I, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA: Near-infrared spectroscopy(NIRS) of bipolar disorder may be distinct from that of unipolar depression and of healthy controls. *Asia-Pac Psychiatry*, 4(4), 258-265, 2013
9. Furukawa TA, Watanabe N, Kinoshita Y, Kinoshita K, Sasaki T, Nishida A, Okazaki Y, Shimodera S: Public speaking fears and their correlates among 17,615 Japanese adolescents. *Asia-Pac Psychiatry*, Apr;11, 1758-5872, 2012
10. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y : Help seeking

- behaviors among Japanese school students who self-harm; results from a self-report survey with 18,104 adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat* 8:561–9, 2012
11. An SK, Chan SK, Chang WC, Chen EY, Chong SA, Chung YC, Hui CL, Hwu HG, Iwata N, Irmansyah I, Jang JH, Kwon JS, Lee JC, Lee HM, Lee EH, Li T, Liu Z, Ma X, Mangala R, Marchira C, Matsumoto K, Mizuno M, Shimodera S, Subandi MA, Suzuki M, Tay SA, Thara R, Verma SK, Wong GH: Early psychosis declaration for Asia by the Asian network of early psychosis. *East Asian Arch Psychiatry* 22:90–3, 2012
  12. Tochigi M, Nishida A, Shimodera S, Okazaki Y, Sasaki T: Season of birth effect on psychotic-like experiences in Japanese adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, Feb;22(2):89–93, 2013
  13. Shimodera S, Yonekura Y, Yamaguchi S, Kawamura A, Mizuno M, Inoue S, Furukawa TA, Mino Y : Bipolar I disorder and expressed emotion of families; a cohort study in Japan. *OJPsych* 2:258–261, 2012
  14. Tochigi M, Nishida A, Shimodera S, Oshima N, Inoue K, Okazaki Y, Sasaki T: Irregular bedtime and nocturnal cellular phone usage as risk factors for being involved in bullying; a cross-sectional survey of Japanese adolescents. *PLoS ONE* 7(9):1–6, 2012
  15. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Shimodera S, Ono S, Imamura A, Iga J, Watanabe S, Kikuchi K, Kubo H, Nakataki M, Sumitani S, Imoto I, Okazaki Y, Ohmori T: DNA methylation signatures of peripheral leukocytes in schizophrenia. *Neuromol Med* doi 10.1007/s12017-012-8198-6, 2012
  16. Kinoshita M, Numata S, Tajima A, Ohi K, Hashimoto R, Shimodera S, Imoto I, Itakura M, Takeda M, Ohmori T: Meta-analysis of association studies between DISC1 missense variants and schizophrenia in the Japanese population. *Schizophr Res* 141:271–273, 2012
  17. Kubo T, Sato T, Noguchi T, Kitaoka H, Yamasaki F, Kamimura N, Shimodera S, Iiyama T, Kumagai N, Kakinuma Y, Diedrich A, Jordan J, Robertson D, Doi YL: Influences of donepezil on cardiovascular system - possible therapeutic benefits for heart failure —DOnepezil Cardiac TEst Registry(DOCTER) Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 60(3):310–314, 2012
  18. Shimodera S, Kato T, Sato H, Miki K, Shinagawa Y, Kondo M, Fujita H, Morokuma I, Ikeda Y, Akechi T, Watanabe N, Yamada M, Inagaki M, Yonemoto N, Furukawa TA: The first 100 patients in the SUN-D trial(strategic use of new generation antidepressants for depression); examination of feasibility and adherence during the pilot phase. *Trials* 13(80):1–11, 2012
  19. Watanabe N & Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y: Deliberate self-harm in adolescents aged 12 – 18; a cross-sectional survey of 18,104 students. *Suicide Life Threat Behav* 42(5): 550–560, 2012
  20. Kinoshita K, Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Inoue K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y: Not only body weight perception but also body mass index is relevant to suicidal ideation and self-harming behavior in Japanese adolescents. *J Nerv Ment Dis* 200(4):305–309, 2012
  21. Oshima N, Nishida A, Shimodera S, Tochigi M, Ando S, Yamasaki S, Okazaki Y, Sasaki T: The suicidal feelings, self-injury, and mobile phone use after lights out in adolescents. *J Pediatr Psychol* 37(9):1023–1030, 2012
  22. Ikeda M, Aleksic B, Yamada K, Iwayama-Shigeno Y, Matsuo K, Numata S, Watanabe Y, Ohnuma T, Kaneko T, Fukuo Y, Okochi T, Toyota T, Hattori E, Shimodera S, Itakura M, Nunokawa A, Shibata N, Tanaka H, Yoneda H, Arai H, Someya T, Ohmori T, Yoshikawa T, Ozaki N, Iwata N: Genetic

- evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Mol Psychiatr* 1-2:1-8, 2012
23. Shimodera S, Furukawa TA, Mino Y, Shimazu K, Nishida A, Inoue S: Cost-effectiveness of family psychoeducation to prevent relapse in major depression; results from a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 12(40):1-6, 2012
  24. Shimodera S, Imai Y, Kamimura N, Morokuma I, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA: Mapping hypofrontality during letter fluency task in schizophrenia; a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 136:63-69, 2012
  25. Shimodera S, Kawamura A, Furukawa TA: Physical pain associated with depression; results of a survey in Japanese patients and physicians. *Compr Psychiat* 53:843-849, 2012
  26. Lihong Q, Shimodera S, Fujita H, Morokuma I, Nishida A, Kamimura N, Mizuno M, Furukawa TA, Inoue S: Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. *Early Interv Psychiatry* 6:239-246, 2012
  27. Shimodera S: Author's reply to Bichitra N. Patra. *Br J Psychiatry*, 200:82-83, 2012
  28. Shimazu K, Shimodera S, Mino Y, Nishida A, Kamimura N, Sawada K, Fujita H, Furukawa TA, Inoue S: Family psychoeducation for major depression; randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*, 198: 385-390, 2011
  29. Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, Kinoshita K, Watanabe N, Oshima N, Akechi T, Sasaki T, Inoue S, Furukawa TA, Okazaki Y: Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophr Res* 126: 245-251, 2011
  30. Kawano M, Sawada K, Tsuru E, Nishihara M, Kato K, Honer WG, Shimodera S: Dopamine receptor D3R and D4R mRNA levels in peripheral lymphocytes in patients with schizophrenia correlate with severity of illness. *OJPsych*, 1: 33-39, 2011
  31. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S, Morokuma I, Katsuki F, Fujita H, Sasaki M, Kawamura C, Perlis ML: Brief behavioral therapy for refractory insomnia in residual depression; an assessor-blind, randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 72(12):1651-1658, 2011
  32. Lihong Q, Shimodera S, Fujita H, Morokuma I, Nishida A, Kamimura N, Mizuno M, Furukawa TA, Inoue S: Duration of untreated psychosis in a rural/suburban region of Japan. *Early Interv Psychiatry* 6:239-246, 2011
  33. Shimodera S, Kawamura A, Furukawa TA: Physical pain associated with depression; results of a survey in Japanese patients and physicians. *Compr Psychiat* 53: 843-849, 2011
  34. Furukawa TA, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Yonemoto N: Strategic use of new generation antidepressants for depression; SUN-D study protocol. *Trials* 12(116):1-20, 2011
  35. Shimodera S, Shimazu K, Nishida A, Kamimura N, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA: Author's reply to Partha Sarathi Biswas. *Br J Psychiatry* 199:165-166, 2011
  36. Yonemoto N, Akechi T, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Furukawa TA: Strategic use of new generation antidepressants for depression; SUN-D study design and rationale. *Trials* 12(1). A106.1-2, 2011

#### 論文(和文)

1. 下寺信次, 井上新平, 藤田博一, 須賀楓介: アーリーサイコーシス外来における早期介入, *精神神経学雑誌*, 115(2), 168-173, 2013
2. 下寺信次, 井上新平, 藤田博一, 須賀楓介: 我が国における統合失調症早期介入の現状, 第108回日本精神神経学会学術総会特集号(電子版), SS33-SS38, 2013
3. 藤田博一, 下寺信次: 認知・行動療法と家族療法の併用と治療効果, *臨床精神医学*

- 41(8):1017-1022, 2012
4. 下寺信次:思春期の精神障害の疫学と精神疾患の早期介入, 精神科治療学 26(6):677-680, 2011
  5. 下寺信次, 藤田博一, 河村葵:うつ病の心理教育ポイントとコツ, Medical Practice 28(10):1827-1830, 2011
  6. 上村直人, 福島章恵, 弘田りさ, 今城由里子, 下寺信次:高齢者・認知症と性的問題行動, 精神科 19(2):192-197, 2011
  7. 下寺信次:統合失調症の家族心理教育;現場でいかに実践するか, 認知療法研究 4(2):117-118, 2011
  2. 下寺信次:若者の「死にたい」を扱う, 第36回日本自殺予防学会総会, 東京, 2012
  3. 下寺信次, 井上新平, 藤田博一, 須賀楓介:アーリーサイコーシス外来における早期介入, 第108回日本精神神経学会シンポジウム, 北海道, 2012
  4. 下寺信次, 井上新平, 藤田博一, 須賀楓介:我が国における統合失調症早期介の現状, 第108回日本精神神経学会シンポジウム, 北海道, 2012.
  5. 下寺信次:日本における心理教育;わかりやすい理論と臨床場面での実践方法, 第30回日本社会精神医学会, 奈良, 2011
  6. 下寺信次:発達過程から見た統合失調症 顕在発症に至るまでの精神病理と病態 中高生に見られるPLEs (Psychotic Like Experiences), 第52回日本児童青年精神医学会総会, 徳島, 2011

## 学会発表

### 国際

1. Yonemoto N, Shimodera S, Yamada M, Miki K, Watanabe N, Inagaki M, Furukawa TA: Strategic use of new generation antidepressants for depression; SUN(〜)D study design and rationale, Clinical Trials Methodology Conference 2011, Bristol, 2011
2. Shimodera S, Kawamura A, Fujita H, Suga Y, Kamimura N, Inoue S, Furukawa TA: Physical Pain and Depression; a survey in Japanese patients and physicians, 20th European Congress Psychiatry EPA 2012, Prague, 2012
3. Watanabe N, Nishida A, Shimodera S, Inoue K, Oshima N, Sasaki T, Inoue S, Akechi T, Furukawa TA, Okazaki Y: Help seeking behaviors among adolescents with self harm; representative self-report survey of 18,104 students, The 2012 APA(American Psychiatric Association) Annual Meeting, Philadelphia, 2012

### 国内

#### シンポジウム

1. 藤田博一, 下寺信次, シンポジウム 26:重症精神障害の重症身体疾患治療への支援, 日本における文献のレビュー, 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013, 福岡

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

分担研究報告書

仙台におけるデータ収集と解析

分担研究者 松岡洋夫 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

## 研究要旨

精神疾患の早期介入の必要性についての認識は広がってきているが、具体的にどのような評価を行い、どのような介入を行うべきかについてのコンセンサスは十分に得られておらず、そのための環境も整備されていない。そこで、本研究では、精神病性障害を含めたあらゆる精神障害の顕在発症や重症化の予防のために、**ARMS (at-risk mental state)**に着目し、**ARMS** の評価、治療についての臨床データを収集し解析した。本研究によって、本邦において **ARMS** の概念が適切に普及し、**ARMS** に対する介入が一般の医療機関において適切に実施できるような環境を整えるための一助としたい。

**ARMS** 専門外来を有する東北大学 **SAFE** クリニックの **ARMS** 診療の基本データを示した。**SAFE** クリニックにおいて **ARMS** と判定された症例の多くが閾値下精神病群の基準を満たしていたことから、閾値下の精神病症状の評価を適切に行うことが、**ARMS** 評価を適切に行うために重要であり、評価の信頼性の向上が必要と考えられた。この目的の達成のため、**ARMS** 評価の信頼性向上を目的としたワークショップを開催した。このワークショップでは、ビデオによる模擬症例の評価のセッションが取り入れられ、参加者のリスク診断の正答率は **78%** (級内相関係数は **0.37**) であった。今後さらに **ARMS** の臨床に携わる者が、ワークショップや評価のスーパーバイズを受け、評価スキルを向上させることが可能になるシステム作りが必要となると考えられた。

一方、**ARMS** に対する治療的介入としては、これまで抗精神病薬や認知行動療法 (**Cognitive Behavioral Therapy: CBT**) などの治療方法が検討されてきたが、抗精神病薬は、国際ガイドラインでは例外的な場合を除き初期治療としては勧められていない。海外のグループは **CBT** が精神病への移行率を低下させる効果を報告しており、**CBT** 治療への期待が高まっている。しかし、わが国では **ARMS** に対する **CBT** は普及しておらず、実施するセラピストへのトレーニング、**ARMS** に対する実施可能性や安全性は検討されておらず、また、その効果も検証されていないこともあり、この治療を受けることは難しい。したがって、国際的に推奨されている **CBT** による治療をわが国に適した形で導入し、これを実施するための治療者をトレーニングし、実際に適用可能であることを検証する必要がある。

このため、本研究では、わが国で **ARMS** に対して **CBT** を実施する初めての介入研究を実施するために、研究プロトコル、治療ガイドラインを作成し、セラピストのトレーニングのためのワークショップを行った。このワークショップの開催では、トレーニングとして高い満足度が得られた。その後、**ARMS** の **CBT** におけるセラピストのトレーニングを継続した上で、さらに実施可能性の検討を多施設共同で実施した。現時点で、全施設において **10** 例の症例登録がなされ、東北大からは **5** 名の症例登録がなされ、通常治療に付加する形で **CBT** の提供がなされた。東北大の症例のうち、**2** 人は **CBT** を完了することができ、その他の症例も現在、**CBT** による介入を継続中である。



## A. 研究目的

### I-1) ARMS の専門外来の実態についての調査

ここ 20 年ほどで、統合失調症に代表される精神病に対する早期介入の試みが世界的に盛んとなっている。さらに近年は、精神病の発症前から介入を行うことで発症そのものを予防するという戦略の実現のため、精神病発症リスクの高まった状態を前方視的に捉えるための ARMS (at-risk mental state) の概念が普及してきた。

東北大学では、「こころのリスク外来（現 SAFE クリニック）を 2005 年に開設し、現在まで ARMS に対する専門診療を行ってきた。本研究においては、本邦における ARMS 診断の実際と ARMS 症例の特徴を明らかにするため、SAFE クリニックにおける ARMS 診療の基本データを示し、本邦において ARMS 概念を普及させていくために必要とされるデータの調査や、取り組みについて検討していく。

### I-2) ARMS の評価方法の研修・教育についての研究

国際的には、ARMS を定義するための基準として CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States) や SIPS (Structured Interview for Psychosis-risk Syndromes) / SOPS (Scale Of Psychosis-risk Symptoms) といった基準が使われており、本邦においてもこれらの基準の日本語版が作成されている。いずれの評価においても、弱い精神病症状 (attenuated psychotic symptoms: APSs) が重要であるが、閾値下の精神病症状の評価について、施設内・施設間の評価者一致度を高めることが多施設研究では重要になってくる。

また、DSM-5 では、ARMS と同様の概念を診断基準に含めるか否かが議論されているが、ARMS の概念が、一般的な臨床場面に広がりつつある現状において、診断に必要な評価方法についての教育方法を発展させていく必要がある。

このため、ARMS についての評価について多施設間での評価者の一致度を高めるためのトレーニングワークショップの企画・運営の一部を担当し、アンケート結果などの集計を行い、評価方法の研修・教育について考察を行う。

### 2) ARMS への CBT による介入の実施可能性についての研究

統合失調症などの精神病性障害は 10~20 代にかけて顕在発症することが多い。顕在発症前には、不安、抑うつ、対人恐怖、妄想的思考、異常知覚体験などの症状に加え、不登校、ひきこもり、就労困難など社会的機能も低下する。このため、前駆期に適切な治療介入を行うことで、精神病への発症を食い止めたり、遅らせたり、長期予後を改善させるための方法が模索されてきた。メルボルンの PACE クリニックのグループは、精神病を発症するリスクが高い精神状態 (At-Risk Mental State: ARMS) の診断基準を開発し、現在この基準は世界的に広く用いられている。ARMS の基準を満たした者が、実際に精神病を発症するリスクは 2 年間でおよそ 30%とされている。

ARMS にはこれまで抗精神病薬、認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy: CBT) などの治療方法が検討されてきた。抗精神病薬は、精神病症状を軽減する効果はあるが、治療中断率や副作用の出現率が高く、国際ガイドラインでは例外的な場合を除き初期治療としては勧めていない。このため薬物療法以外の方法として CBT への関心が高まっている。CBT は、うつ病や不安障害に対する治療法として効果が確立されており、安全性が高く、若者が好む治療法と考えられている。ARMS では、抑うつや不安を訴える者も多く、こうした症状の軽減効果も期待される。これまでに英国、オランダ、ドイツのグループが精神病の移行率を低下させる効果を報告している。

一方、わが国の一般的な医療現場では、

ARMS の基準を満たす若者は、統合失調症と同様に抗精神病薬を中心とした治療がしばしば行われる。しかし、なかには副作用が強く出現したり、必要以上長期に抗精神病薬が処方されたり、必要でない患者にまで抗精神病薬が使用されたりすることが懸念されている。また、抗精神病薬の服薬を希望しない患者への治療が困難という問題もある。こうした患者では、CBT での治療を検討すべきであるが、わが国では ARMS に対する CBT は普及しておらず、その効果も検証されていないため、この治療を受けることは極めて難しい。したがって、国際的に推奨されている CBT による治療をわが国に適した形で導入し、これを実施するための治療者をトレーニングし、実際に適用可能であることを検証する必要がある。

このため、わが国で ARMS に対して CBT を実施する初めての介入研究を実施するための研究プロトコル、治療ガイドラインの作成とセラピストのトレーニングを行い、その後に ARMS の CBT 実施可能性の検討をするための介入試験を多施設共同で開始した。

## B. 研究方法

以下の研究は、全て東北大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣言、医学研究における「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し行われた。

### I-1) ARMS の専門外来の実態についての調査

東北大学病院精神科 SAFE クリニックでは、14～35 歳の ARMS 疑いのある者に対し、CAARMS によって ARMS に該当するか否かの判定を実施している。主なリクルート元は精神科医療機関からの紹介、自らもしくは家族が希望して受診、スクールカウンセラーの紹介などであり、ほとんどの場合において事前にスタッフが電話による簡単なスクリーニングを行い、対象となる可能性があるかと判断された者に対し

て面接を行っている。このような条件のもと、平成 16 年 10 月から平成 22 年 10 月までに東北大学 SAFE クリニックで ARMS と判定された 95 名につき、人口統計学的特徴や診断の内訳などの基本的データについて後方視的に調査を行った。

### I-2) ARMS の評価方法の研修・教育について研究

平成 24 年 2 月 25 日に ARMS の評価方法の研修ワークショップを開催した。出席者は研究班の施設から医師・心理士を中心に 31 名であった。このワークショップは、ARMS 評価に関する講義、ARMS 評価の問題点について討論するグループワークと全体討論、事前に作成したビデオによる模擬症例の評価といったセッションで構成された。ビデオによる模擬症例は SIPS / SOPS を用いて面接・評価を行った 2 症例と CAARMS によって面接・評価を行った 2 症例の計 4 症例からなり、このうち 2 症例 (SIPS / SOPS1 症例、CAARMS1 症例においては、ワークショップの最初と最後に同一のビデオ症例を用いて評価を実施し、ワークショップの前後で参加者の評価スキルに変化が認められたかどうかを検討した。) また、ワークショップ終了後にはアンケートを実施し、ARMS 評価の信頼性を向上させるための取り組みとしてどのようなものが有用と考えられるかについての検討を行った。

### II-1) ARMS の CBT のためのトレーニング・ワークショップの開催

平成 24 年 9 月 23・24 日に ARMS の CBT のトレーニング・ワークショップを開催した。出席者は研究班の施設から医師・心理士を中心に 22 名であった。このワークショップは、ARMS の CBT に関する講義とグループワークで構成された。ワークショップ終了後にはアンケートを実施し、ワークショップの有用性についての

検討を行った。

## II-2) ARMS に対する CBT による介入試験

海外の ARMS に対する CBT 研究について文献等で情報を収集し、また、東北大学病院精神科 SAFE クリニックでの臨床ガイドラインなどを参考に、国内の専門家、研究者と意見交換を行い、最終的なプロトコルとガイドラインを作成した。これにもとづき、症例の登録と治療を開始する。なお、これらは、東北大学病院の倫理委員会にて承認を受けた。また、東邦大学、富山大学、奈良医科大学においても同プロトコルの倫理申請が承認されている。

At-Risk Mental State への認知行動療法の実施可能性を検討する臨床試験プロトコルの概略は以下の通りである。

### 1) 患者適格規準

A) CAARMS による評価で PACE 基準の ARMS の診断基準を満たし、治療介入前に以下の閾値下精神病群の基準を満たす。

#### 閾値下精神病群の基準

次の a) もしくは b) を満たし、かつ、これらの症状が過去 1 年に存在することを条件とする。

#### a) 閾値下の強度

全般的評価尺度得点が、CAARMS の普通でない思考内容下位尺度で 3~5 点、かつ／又は奇異でない観念下位尺度で 3~5 点、かつ／又は知覚的な異常下位尺度で 3~4 点、かつ／又は会話の解体下位尺度で 4~5 点

かつ

頻度尺度得点が、CAARMS の普通でない思考内容、かつ／又は奇異でない観念、かつ／又は知覚的な異常、かつ／又は会話の解体下位尺度で最低 1 週間 3~6 点

#### b) 閾値下の頻度

全般的評価尺度得点が、CAARMS の普通でない思考内容下位尺度で 6 点、かつ／又は奇異でない観念下位尺度で 6 点、知覚的な異常下位尺度において 5~6 点、かつ／又は会話の解体下位尺度で 6 点

かつ

頻度尺度得点が、CAARMS の普通でない思考内容、かつ／又は奇異でない観念、かつ／又は知覚的な異常、かつ／又は会話の解体下位尺度において 3 点

B) 年齢：14~35 歳

C) 社会機能の障害：治療開始前において GAF 得点が病前レベルから 30% 低下し、これは 1 ヶ月間持続し、過去 12 ヶ月内に起こった、又は、過去 12 ヶ月以上の間、GAF 得点が 50 点以下の者を対象とする。

D) 日本語を母国語とする

E) 外来患者であること

F) 本研究の目的、内容を理解し、本人から必要な研究参加の同意を文書で得られた者

### 2) 除外基準

A) 抗精神病薬を過去 1 ヶ月以内に服用。服用していない場合でも、過去 6 ヶ月間の通算でハロペリドール換算 30mg 以上の抗精神病薬を使用。

B) 重度の学習障害

C) 器質的な脳障害による問題

D) 精神病の既往

E) 現在の顕著な自殺念慮あるいは危険な行動

F) アルコールや物質依存

G) IQ70 未満

### 3) 登録手順

A) 施設・ユーザー登録

各施設において倫理委員会での承認を得た後、研究に参加する施設の施設登録を事前に実施する。さらに研究に参加する医師がユーザー登録

を事前に行う。

## B) 症例登録

施設登録を行った施設において ARMS に該当する対象者が現れ、CBT 治療を実施する前に本研究の CBT 治療開始前のインテイク面接を実施する。CBT 治療開始前のインテイク面接終了後すみやかに同意説明文書による同意を取得後、適格規準を満たし除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、研究データセンターに必要事項を記載の上、データ登録を行う。

## 4) 治療計画

### A) 通常治療

対象者は各医療機関において、精神的問題に対する通常治療 (G) 併用療法を参照) を受け、これに加えて CBT による治療を受ける。

### B) セラピストのトレーニングと CBT の質の確保

・すべてのセラピストは、病院や相談施設での臨床経験が 3 年以上ある心理士あるいは精神科医である。セラピストは、指定の 2 日間のワークショップを受講済みであり、その後はトライアル期間中に定期的なスーパービジョンを受ける。

・期間中にセラピストは合同のスーパービジョン研修を受ける

・すべてのセッションはテープ録音される。

・各セッションの CTS (Cognitive Therapy Scale) を各セラピストは自己評価する。

・各セラピストのフィデリティは、各セラピストの 2 回のセッションの録音テープを治療に参加していない評価者が独立で CTS にもとづいて評価する。

### C) CBT の期間、頻度、セッションの時間

・CBT は 6 ヶ月間の期間で最大 25 回実施する。

・各セッションは約 50 分とするが、精神状態

に合わせて面接時間を変更することは可能とする。

・最初の 1 ヶ月は原則 1 週間に 1 回のセッションを実施し、それ以降は 1~2 週間に 1 回の頻度をめどにセッションを行う。ただし、セッションの頻度や時間は、被験者個人の精神状態と、個々の被験者やセラピストの間の取り決めに応じて柔軟に実施する。

・6 ヶ月以降は、被験者の希望に応じて 1 ヶ月に 1 回以上の間隔をあけたブースターセッションを 12 ヶ月目まで最大 6 回実施することを可能とする。

・セッションのキャンセルがあった場合には、セラピストは被験者と電話連絡を行い、次の予約について相談する。

### D) CBT のガイドライン

CBT については、「統合失調症の早期発見と認知療法：French、Morrison 著；松本和紀、宮腰哲生訳」とわが国での使用に合わせた本研究での実施ガイドラインに基づく。治療ガイドラインには、認知療法尺度改訂版 (CTRS)、ARMS の認知療法アドヒアランス尺度 (CTARPAS) を含む。

### E) CBT セッションの全体の流れの概要

a) 1~3 回目：アセスメントと治療関係の構築

・本人および家族との信頼関係の構築

・本人のニーズの把握、抽出、整理→問題リストの作成

・概念化 (共有できる範囲、簡便なものでも構わない)

・ノーマライジングと心理教育 (基本的部分)

・必要に応じたケース・マネジメントやアドバイス

b) 4 回目以降：概念化と問題リストに応じた介入

・フォーミュレーションを深める・症状の理解と対処