

・各精神症状に対する対応：精神病様症状、うつ、社交不安、強迫、パニック、意欲低下、陰性症状

- ・情報の収集と心理教育
- ・必要に応じたケース・マネジメントとアドバイス

・用いられる主な技法の例

行動活性化、問題解決技法、認知再構成（代わりの選択肢の考案、メリット・デメリット法、支持する証拠と反対の証拠探し）、中核信念・私とは人と違っている、メタ認知的信念、安全行動・行動実験、人間関係を見直す・社会的孤立に取り組む、アサーション・トレーニング、対処法の検討／リラクゼーション法

c) 終了前の1～2回

- ・概念図の作成とブループリントの作成
- ・振り返りの作業
- ・今後のストレス対策と再発予防

F) 治療変更規準

・本研究では、参加者の精神症状の悪化によりCBTが実施不可能となった場合には、担当医の判断によりCBTを中止とする。

・精神病に移行した場合であっても、参加者本人と担当医およびセラピストの3者の合意によりCBTが実施可能であれば、CBTを継続することは可能とする。

・本研究では、参加者の精神症状が悪化した場合には、研究期間内であればセッションの延期を可能とする。

・研究代表者は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

- ✓ CBTの品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- ✓ 倫理委員会により、実施計画等の変更があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき。
- ✓ 倫理委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。

G) 併用療法、支持療法

通常治療は、精神科医による15～30分程度の本人および家族への診察と各施設で利用可能な精神保健福祉士などによる一般的な相談などとする。心理士によるカウンセリングなどは含まれない。ただし、臨床的に必要と判断された場合はこの限りではない。通常治療においては、症状に合わせて向精神薬による一般的な治療を行うことができる。ただし、抗精神病薬の使用については、国際ガイドラインの推奨にもとづき、以下の場合に限定する。

- ・自殺にリスクがきわめて高く、抑うつに対する治療が無効な場合
- ・攻撃性や敵意が増大しており、他害のリスクが高まっている場合
- ・急速に症状が悪化している場合
- ・精神病に移行し、その治療に必要なため

抗精神病薬の使用については、事前に診断・治療評価委員会に申し出て、事例への投与がガイドラインの推奨にもとづいていることを確認する。ただし、緊急時については事後報告を可能とする。

抗精神病薬の使用は国際ガイドラインにもとづき、非定型抗精神病薬による低用量での使用が期間限定の「治療的試み」として検討される。6週間後に効果と症状の軽減がもし認められれば、リスク／ベネフィットについて説明がなされた上で、本人の同意のもとに6か月から2年の間投与を継続可能とする。良好な回復が認められ、本人が同意する場合には、上記期間の後に徐々に内服を中止するよう試みるべきである。1つの非定型抗精神病薬治療に反応しない場合、上記条件を満たすのであれば、さらに別の非定型抗精神病薬を試してもよい。

H) 治療中止規準、完了規準

a) 治療の完了

- ・CBTの実施回数については、参加者とセラピ

ストとの合意で決定する。

・最大 25 回の実施あるいは 6 ヶ月間の期間をもって CBT を終了とする。それ以前に、参加者とセラピストとの合意で治療を終結することは可能とする。

b) CBT の中止：下記の場合 CBT を中止し、通常治療のみを行い、評価を継続する。

・被験者から CBT 参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合

・登録後に適格性を満足しないことが判明した場合

・原疾患が完治し、継続 CBT 治療の必要がなくなった場合

・原疾患の悪化のため、CBT 治療継続が困難な場合

・被験者が何らかの事情によって通院不能となった場合

・有害事象により試験の継続が困難な場合

・著しくアドヒアランス不良の場合（CBT セッションを 3 回以上無断で欠席した場合）

・試験全体が中止された場合

・その他の理由により、研究責任医師／分担医師が中止することが適当と判断した場合

・その他の理由により、独立データモニタリング委員会が中止することが適当と判断した場合

c) 評価の中止：下記の場合には追跡調査を中止する

・被験者が何らかの事情によって通院不能となった場合

・被験者が何らかの事情によって連絡不能となった場合

・その他の理由により、研究責任医師／分担医師が中止を適当と判断した場合

・その他の理由により、独立データモニタリング委員会が中止を適当と判断した場合

d) 研究自体の中止：下記の場合には、研究代表者の判断もしくは独立データモニタリング委員

会からの勧告を受けて研究自体を中止する

・諸外国の最新の研究により、CBT の有害性が明らかになった場合

・本研究において CBT による重篤な有害事象が連続して認められた場合

・その他の理由により、研究代表者／分担者が中止することが適当と判断した場合

・その他の理由により、独立データモニタリング委員会が中止することが適当と判断した場合

D) 治療終了後の治療

・CBT による介入終了後は、通常治療を実施するが、12 ヶ月後の追跡終了時までは、通常治療における抗精神病薬の使用ガイドラインに沿うものとする。

・被験者とセラピストとの合意により、6 ヶ月以降は希望に応じて 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。

J) 検査項目とスケジュール

各評価は、CBT を実施するセラピストと独立した評価者が実施する。

a) 観察・検査項目スケジュール

・患者背景：性別、入院・外来の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、前治療

・CBT 治療の実施記録：診療日時、診療時間、治療の概要

・通常治療の実施記録：治療日時、投薬内容、診療時間、診療の概要

・精神・心理測定：治療開始前、6 ヶ月後、12 ヶ月後に実施

・CAARMS の評価については 15 例すべてについて、評価記録にもとづいて評価者間で合同のカンファレンスを実施する。

・各評価者の信頼性を保つために、CAARMS 面接の記述レポートは、別の評価者による評価によって確認を行い、評価が異なる場合には、

診断・治療評価委員会での確認を行う。

・ CAAMRS の評価者間信頼性は、評価者のためのワークショップの受講者で行い、試験期間中に評価者間の信頼性を確認するための会議を実施する。

b) 登録前・治療開始前の観察・検査項目

b-1) 登録前

・ 背景情報：施設内登録番号、入院・外来の別、身長、体重、家族の精神科既往歴、両親の学歴、本人の学歴、合併症、既往歴、現病歴、前治療、自傷・自殺企図の既往、飲酒歴、喫煙歴、物質/ドラッグ類の既往

・ 就学／就労状況
・ DSM-IV-TR 診断
・ 向精神薬の内容と量：過去と現在の向精神薬の使用歴と過去 6 ヶ月の抗精神病薬の使用量

・ SIPS/SOPS もしくは CAARMS
・ CAARMS 陽性症状 4 項目
・ 機能の全体的評定尺度 (GAF)
・ 社会的状況評定尺度 (SOFAS)
・ 就学／就労状況
・ 自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷)
・ 他害リスク (CAARMS の攻撃性)

b-2) CBT 治療開始前

CBT による治療開始の 1 ヶ月以内の観察・検査結果を記録する

・ MINI (精神疾患簡易構造化面接法) にもとづく診断面接
・ CAARMS 陽性症状 4 項目
・ 陽性陰性症状評価尺度 (PANSS) の陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点
・ 機能の全体的評定尺度 (GAF)
・ 社会的状況評定尺度 (SOFAS)
・ 就学／就労状況
・ ベック抑うつ評価尺度 (BDI-II)
・ ベック認知的洞察尺度 (BCIS)
・ 簡易中核スキーマ尺度 (BCSS)

・ WHO-QOL26

・ 新版 STAI 状態-特性不安検査 (STAI)
・ 知的機能の簡易評価 (JART)
・ 自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷) と他害リスク (CAARMS の攻撃性)
・ 向精神薬の内容と量

c) 治療期間中の観察・検査項目

c-1) 治療期間中、CBT 治療と通常治療の実施記録を、セラピストと主治医のそれぞれが記録。

c-2) 登録から 3 ヶ月後 (治療終了直後：登録後 6 ヶ月から 1 ヶ月を超えない時期) に下記評価を実施。

・ ベック抑うつ評価尺度 (BDI-II)
・ 新版 STAI 状態-特性不安検査 (STAI)
・ 自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷) と他害リスク (CAARMS の攻撃性)
・ 向精神薬の内容と量

d) 治療終了後 (6 ヶ月後と 12 ヶ月後) の観察・検査項目

d-1) CBT 治療終了直後の 6 ヶ月後 (登録後 6 ヶ月から 1 ヶ月を超えない時期)

d-2) 追跡終了時の 12 ヶ月後 (登録後 12 ヶ月から 1 ヶ月を超えない時期)

・ DSM-IV-TR 診断
・ CAARMS 陽性症状 4 項目
・ 陽性陰性症状評価尺度 (PANSS) の陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点
・ 機能の全体的評定尺度 (GAF)
・ 社会的状況評定尺度 (SOFAS)
・ 就学／就労状況
・ ベック抑うつ評価尺度 (BDI-II)
・ ベック認知的洞察尺度 (BCIS)
・ 簡易中核スキーマ尺度 (BCSS)
・ WHO-QOL26
・ 新版 STAI 状態-特性不安検査 (STAI)
・ 自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷) と他害リスク (CAARMS の攻撃性)

・臨床全般印象尺度 (Clinical Global Impression of Change: CGIC)

・クライアント満足度調査票 (Client Satisfaction Questionnaire : CSQ)

・向精神薬の内容と量

e) その他

・試験治療が何らかの理由(「治療中止規準、完了規準」を参照のこと)で中止又は追跡不能となった場合は、その時期及び理由を記録する。研究責任医師/分担医師は、患者の権利を十分に尊重した上で、その理由を確認するための適切な努力を払う。

K) エンドポイント (評価項目)

a) 有効性エンドポイント

a-1) 主要エンドポイント

・6ヶ月後の陽性陰性症状評価尺度 (PANSS) の総合得点 (陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点の合計)。

a-2) 副次エンドポイント

副次エンドポイントは、6ヶ月後、12ヶ月後の下記指標

・ARMS の包括的評価尺度 (CAARMS) による精神病のリスク診断 (非 ARMS、ARMS、精神病)。

・参加者の体験についての詳細な情報を CAARMS 評価に基づいて実施。CAARMS により精神病への移行と判断された場合の診断については、SCID の「B.精神病症状およびその随伴症状」モジュールおよび、「C 精神病性障害の鑑別診断モジュール」を使用する。また、必要に応じてマニュアルに従い、「D 気分障害モジュール」などを利用する。精神病のリスク診断については、精神科医としての臨床経験が 15 年以上の精神医学の教授もしくは准教授によって構成される診断・治療評価委員会を設置し、複数の評価者によるレビューによって確認される。

・陽性陰性症状評価尺度 (PANSS) の陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点

・CAARMS 陽性症状 4 項目

・ベック抑うつ評価尺度 (BDI-II)

・ベック認知的洞察尺度 (BCIS)

・簡易中核スキーマ尺度 (BCSS)

・機能の全体的評定尺度 (GAF)

・社会的状況評定尺度 (SOFAS)

・新版 STAI 状態・特性不安検査 (STAI)

・WHO-QOL26

・自殺リスク (CAARMS の自殺・自傷)

・他害リスク (CAARMS の攻撃性)

・臨床全般印象尺度 (Clinical Global Impression of Change: CGIC)

b) 安全性エンドポイント

・自殺リスク重症度 (CAARMS) : 6ヶ月後、12ヶ月後の評価

・自殺者数 : 本研究期間中および研究終了後 30 日以内の自殺者数

・入院者数 : 本研究期間中および研究終了後 30 日以内の精神疾患の治療のための入院者数

・脱落者数 : 研究を中止した者。

L) 統計解析

a) 解析対象集団

登録を行った被検者全て

b) 有効性の主要評価項目の解析

・6ヶ月後の陽性陰性症状評価尺度 (PANSS) の総合得点 (陽性症状得点、陰性症状得点、総合精神病理得点の合計) について、治療開始前と 6ヶ月後の変化について、ウィルコクソンの符号付順位和検定を実施する。

・症状改善の効果量について Cohen's d を算出する。

c) 有効性の副次的評価項目の解析

c-1) 6ヶ月後 (治療終了直後) と 12ヶ月後 (追跡終了時) の副次エンドポイントの指標について、治療開始前との差の検討をウィルコクソン

の符号付順位和検定によって行う

c-2) 症状改善の効果量について **Cohen's d** を算出する。

c-3) 6ヶ月後（治療終了直後）と12ヶ月後（追跡終了時）の6ヶ月後のARMSの包括的評価尺度（CAARMS）による精神病のリスク診断（非ARMS、ARMS、精神病）について、精神病移行率（精神病移行者数／全被検者数）、ARMSからの改善率（非ARMS者数／全被検者数）を算出する。

d) 安全性評価項目の解析

d-1) 6ヶ月後（治療終了直後）と12ヶ月後（追跡終了時）の自殺リスク重症度（CAARMS）について、治療開始前との差の検討をウィルコクソンの符号付順位和検定によって行う

d-2) 自殺者、入院者、脱落者の割合を算定する。

M) 倫理的事項

a) 患者の保護

本試験はヘルシンキ宣言（2008年10月修正）に基づく倫理的原則を遵守し、改正GCP（2012年4月1日改訂）及び「臨床研究に関する倫理指針」（平成20年7月31日全部改正）を準用して実施する。

b) 患者への説明と同意（インフォームド・コンセント）

・東北大学病院臨床研究倫理委員会承認の得られた同意説明文書を対象者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、対象者の自由意志による同意を文書で得る。

・同意書には説明を行った研究責任医師／分担医師、患者が記名捺印又は署名し、各自日付を記入する。研究責任医師／分担医師は、患者が本試験に参加する前に、記名捺印又は署名と日付が記入された同意書の写し及び説明文書を患者に渡し、同意書をカルテに保管するものとする。同意書の保管期間は、5年間とする。

・本人が未成年者の場合には本人の同意に加え

て、保護者もしくは代諾者に対して書面で説明し同意を得る。本人が16歳以上の場合には、本人に対しても説明同意文書による説明を書面・口頭で行い同意を得る。また、本人が14歳もしくは15歳の場合には書面と口頭で説明を行い、インフォームド・アセントを得る。研究期間中に16歳を超えた場合は、その時点で新たに説明同意文書による説明を書面・口頭で行い同意を得る。

c) プライバシーの保護

登録者の同定や紹介は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。登録患者の氏名、生年月日、住所、電話番号等の個人データは実施医療機関からデータセンターへ知らされることはない。データは、連結可能匿名化とし、登録番号によって個人を識別できるようにする。対応表は各研究施設で厳重に管理する。

d) 実施計画書の遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り、本実施計画書を遵守する。

e) 東北大学第2倫理委員会による承認

本試験実施前及び試験実施予定期間中を通じて、東北大学病院臨床研究倫理委員会において、本試験の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を得るものとする。研究代表者は、実施計画書、症例報告書の見本、説明同意文書など審査の対象となる文書を東北大学病院臨床研究倫理委員会に提出する。

f) 新たな情報の報告

本研究で用いるCBTの有効性、安全性に関する新たな情報を得た場合、研究代表者は必要に応じて、各施設の医師に文書にて報告する。各施設の医師は患者にすみやかにその旨を通知し、患者に対する適切な治療及び事後処理を保証する。

O) モニタリング

中央モニタリングを実施し、データセンターに収集される症例登録票、症例報告書などの記録

情報は、独立データモニタリング委員会に3ヶ月ごとに報告を行い、独立データモニタリング委員会は、この報告に基づいてプロトコル遵守を確認する。

C. 研究結果

I-1) 東北大学 SAFE クリニックにおける調査

東北大学 SAFE クリニックで ARMS と判定された 95 名の内訳は、男性 38 名 (40%)、女性 57 名 (60%) で、年齢は平均 19.8 歳 (標準偏差 4.1 歳) であった。全体の 70 名 (74%) が学生であり、内訳は中学生 5 名 (5%)、高校生 38 名 (40%)、大学生・大学院生 20 名 (21%)、専門学校生・予備校生 7 名 (7%) であった。学生以外では就労中が 9 名 (9%)、主婦 3 名 (3%)、無職 13 名 (14%) であった。

ARMS と判定された 95 名のうち、CAARMS の閾値下精神病群の基準のみを満たしたのが 76 名 (80%)、短期間欠性精神病症状群の基準のみを満たしたのが 1 名 (1%)、脆弱群の基準のみを満たしたのが 3 名 (3%)、閾値下精神病群と短期間欠性精神病症状群の基準を満たしたのが 2 名 (2%)、閾値下精神病群と脆弱群の基準を満たしたのが 13 名 (14%) であった。

初診時の DSM-IV の診断基準による一軸診断は、不安障害圏が 56 名 (59%) (内訳は社交不安障害 26 名 (27%)、強迫性障害 8 名 (8%)、パニック障害 5 名 (5%)、特定不能の不安障害 12 名 (13%) 他)、気分障害圏 26 名 (27%) (うつ病性障害 22 名 (23%) 他)、身体表現性障害 7 名 (7%)、解離性障害 5 名 (5%)、摂食障害 4 名 (4%)、適応障害 7 名 (7%)、特定不能の広汎性発達障害 2 名 (2%)、パーソナリティ障害 11 名 (12%) であった (複数診断の場合あり)。一方、CAARMS の閾値下精神病群の基準を満たすものの、DSM-IV の 1 軸診断が付与されなかったのは 3 名 (3%) であった。

ARMS と判定された 95 名のうち 86 名 (91%) が SAFE クリニックによる診療を開始された。

この 86 名のうち、11 名 (12%) において精神病への移行が確認されており、診療開始から精神病移行までの平均期間は約 6 ヶ月 (中央値 5 ヶ月、範囲 0~19 ヶ月) であった。

I-2) ARMS の評価方法の研修・教育について

研究参加者の内訳は、31 名中医師が 22 名 (71%)、心理士が 8 名 (26%)、その他の職種が 1 名 (3%) であった。臨床経験年数は、なしが 1 名 (3%)、0~5 年が 10 名 (34%)、5~10 年が 7 名 (23%)、10~15 年が 8 名 (27%)、15 年以上が 4 名 (13%) であった。ARMS が疑われる症例の診療や面接の経験はなしが 6 名 (20%)、1~5 例が 13 名 (43%)、6~9 例が 3 名 (10%)、10 例以上が 8 名 (27%) であった。

SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いて ARMS の判定を行った経験は、なしが 10 名 (33%)、1~5 例が 14 名 (47%)、6~9 例が 1 名 (3%)、10 例以上が 5 名 (17%) であった。

ビデオによる ARMS 模擬症例の評価の結果に関しては、評価する陽性症状の項目により、高い正答率を示した項目 (SOPS の誇大性や CAARMS の解体した会話など) と、正答率が比較的低く、参加者の解答がばらついた項目 (SOPS の不自然な内容の思考、猜疑心、知覚の異常、CAARMS の普通でない思考内容、奇異でない観念、知覚的な異常) に分かれた。正答率に関しては医師の方が高い項目と心理士の方が高い項目とが混在しており、医師が 56%、心理士が 63% で全体の正答率は 58% であった。陽性症状の項目ごとの評価に関する全体の級内相関係数は 0.90 ($p < 0.001$ 、95%信頼区間 0.84~0.96) であった。また、臨床経験年数別の正答率は、0~5 年が 58%、5~10 年が 62%、10~15 年が 58%、15 年以上が 53% であり、臨床経験年数による評価スキルの差は明らかでなかった。ARMS が疑われる症例の経験数別の正答率は、経験なしが 63%、1~5 例が 55%、6~9 例が 54%、10 例以上が 63% であった。SIPS /

SOPS もしくは CAARMS を用いての ARMS の判定経験別の正答率は、なしが 63%、1~5 例が 55%、6~9 例が 52%、10 例以上が 59%であった。

一方、リスク診断（精神病レベル、閾値下精神病のレベル、閾値下精神病的基準に満たないレベル）についての正答率は医師が 77%、心理士が 79%で全体の正答率は 78%であった。リスク診断に関する全体の級内相関係数は 0.37 ($p < 0.001$ 、95%信頼区間 0.11~0.96) であった。臨床経験年数別のリスク診断の正答率は、0~5 年が 80%、5~10 年が 78%、10~15 年が 74%、15 年以上が 75%であった。ARMS が疑われる症例の経験数別のリスク診断の正答率は、経験なしが 87%、1~5 例が 69%、6~9 例が 75%、10 例以上が 88%であった。SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いての ARMS の判定経験別のリスク診断の正答率は、なしが 81%、1~5 例が 73%、6~9 例が 67%、10 例以上が 88%であった。

さらに、ワークショップの前後で同じ症例を評価した際の正答率は、ワークショップ前が 53%でワークショップ後が 55%であった。ワークショップの後で正答率の上昇を認めた層は、心理士 (56%→69%)、臨床経験年数 0~5 年 (47%→63%)、ARMS が疑われる症例の診療や面接の経験 1~5 例 (51%→56%)、同 6~9 例 (39%→64%)、SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いて ARMS の判定を行った経験なし (57%→59%)、同 1~5 例 (50%→57%) であった。リスク診断の正答率の前後変化に関しては、心理士の層のみが正答率の上昇を認めた (94%→100%)。(なお、今回の解析では、臨床経験がない参加者のデータは除外し、CAARMS においては頻度の評価の成績を含めず、強度の評価の成績のみを対象とした。)

グループワークと全体討論では、評価尺度に関する問題点、評価のアンカーポイントに関する問題点、併存診断に関する問題点が挙げられ、

討議が行われた。評価尺度に関する問題点としては、評価尺度（日本語訳）の用語のなじみにくさといった問題点や、面接の構造をどの程度まで保ち、どの程度特異的な質問をしていくかといった点、面接や評価項目からは拾い上げることが困難な症候をどのように評価していくかといった点が議題となった。評価のアンカーポイントに関する問題点としては、陽性症状の強度の判定を正しく行う方法論や見分けるポイントなどといった点が議題となった。併存診断の問題点としては、広汎性発達障害を併存するケースの取り扱い、強迫や社交不安、解離などの併存するケースにおける評価や鑑別、パーソナリティ障害を併存するケースの取り扱いなどといった点が議題となった。

ワークショップに対するアンケートの結果からは、それぞれのプログラムに対し総じて満足が得られたという意見が多かった。今回のワークショップは、1 日で実施し、総プログラム時間は約 5 時間であったが、プログラム時間がやや短いという意見も 32%認められた。また、グループワークにおける討論時間は、グループ内討論が 30 分、全体討論が 25 分であったが、グループ内討論が短いという意見が 76%、全体討論が短いという意見が 52%認められた。講義に関しては、一部でやや量が多く、やや難易度が高いという意見が認められた。

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

ワークショップ参加者の内訳は、22 名中医師が 15 名 (68%)、心理士が 6 名 (27%)、その他の職種が 1 名 (5%) であった。臨床経験年数は、0~5 年が 7 名 (32%)、5~10 年が 4 名 (18%)、10~15 年が 8 名 (36%)、15 年以上が 3 名 (14%) であった。ARMS が疑われる症例の診療や面接の経験はなしが 5 名 (23%)、1~5 例が 11 名 (50%)、6~9 例が 2 名 (10%)、10 例以上が 4 名 (18%) であった。CBT の実践経験はなしが

2名(10%)、今後取り入れる予定が4名(18%)、部分的実践が7名(32%)、CBTアプローチの通常業務への取り入れが8名(36%)、標準的CBTの実践は1名(5%)であった。

ワークショップ全体の満足度は、大変有意義が14名(64%)、まあまあ有意義が7名(32%)、あまり有意義でないが1名(5%)であった。講義についての満足度は大変有意義が15名(68%)、まあまあ有意義が6名(27%)、普通が1名(5%)で、グループワークに対する満足度は大変有意義が10名(47%)、まあまあ有意義が10名(47%)、普通が1名(5%)であった。

II-2) ARMS に対する CBT による介入試験

研究開始後、現時点で、10例が登録され、通常治療に付加する形でCBTによる治療を開始されている。そのうち東北大学では5例の症例登録がなされており、全例ともプロトコルを遵守した形で追跡がなされている状況である。現時点で脱落はなく、2例に関してはCBTセッションが終結している。5例ともに現時点で精神病への移行や抗精神病薬治療の開始はなく、入院や、その他の有害事象などの出現も認められていない。

CBTは、毎回のセッションの内容が、セラピストによって実施記録票にまとめられ、CTRSを用い、CBTへのフィデリティの自己評価を毎回行っている。また、毎回のCBTの内容については、録音内容に基づき、施設内でのスーパーバイズが全例につき実施されている。

D. 考察

I-1) ARMS の専門外来の実態についての調査

ARMS症例の多くを学生が占めていた。彼らは学校での対人関係や、勉強、クラブ活動などにおける日常生活上の悩みを抱えることが多く、受験、進学、親元からの自立といったライフイベントとの遭遇が多い時期にいることもあり、

これらの症例への支援においては、APSSsへのアプローチだけでなく、患者がこれらの現実的な問題に向き合っていくために、心理社会的な支援の必要性が高い。

ARMSの判定に関しては、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おり、APSSsの評価を適切に行うことが重要であると考えられる。

ARMS症例の1軸診断においては、不安障害や気分障害と診断された症例が多く、陽性症状の問題のみならず、これらの併存する病態へのアプローチの必要性が再認識された。東北大学SAFEクリニックでは、これらに対し、認知行動療法による心理的アプローチを重視した診療を行っている。

精神病移行率に関しては、最近の海外の報告では12ヶ月の追跡で10-30%の範囲で報告されることが多い。今回のデータは症例ごとに追跡期間が異なるため、直接海外のデータと比較することはできないが、心理社会的なアプローチや薬物療法による介入を行っている群としては予想される範囲にあると考えられる。

今回の専門外来における患者データは、本邦においてARMSの専門診療を行っていく上で一つの目安になると思われる。今後、ARMS外来の開設や発展を目指していく精神科医療機関においては、それぞれの地域や施設の特徴に合わせて、患者からのニーズに合うような支援体制の整備を進めていくことが必要と考えられる。

I-2) ARMS の評価方法の研修・教育について研究

ARMSの評価向上のトレーニングのために、多施設の専門家向けに実施した研究は今回が本邦でははじめての試みと考えられる。講義、グループワーク、ビデオ教材の作成、ビデオ教材による評価演習など研修方法について工夫が施された点については評価できる点と考えられた。

今回のビデオによる模擬症例の評価の結果からは、職種（医師か心理士か）や、臨床経験年数、ARMS が疑われる症例の経験数、SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いての ARMS の判定経験数などの層別の正答率に顕著な差は認めなかった。心理士が医師の評価と同等の正答率を獲得できたということからは、ARMS のリスク評価を今後、トレーニングを積んだ心理士が担当できる可能性を模索できるかもしれない。ARMS 評価には時間がかかるため、これを心理士が担当することができれば、医師の負担を減らすことが期待できる。

一方で、臨床経験年数の長さによって、評価の精度が上昇しているとはいえ、ARMS 評価においては、単純な精神科臨床経験のみでなく、特別なトレーニングが必要であることを物語っている。また、ワークショップの前後での正答率の上昇も限定的であり、評価の精度を上げるためには、さらに多数例によるトレーニングや実際の評価の経験が必要と考えられる。

ただし、正答率が、ARMS が疑われる症例の経験数や SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いての ARMS の判定経験数にもそれほど依存しなかったことや、級内相関係数は 0.90 と高かったことから、ビデオ症例やその解答設定が適切でなかった可能性も残される。また、十分にトレーニングを積んだ評価者が実際の症例を評価したとしても、症状の強度の評価にある程度のばらつきが出現することから考えると、強度評価の正答率を高めることには一定の限界があると思われる。一方、リスク診断の正答率は全体で 78%（級内相関係数は 0.37）であった。特に SIPS / SOPS もしくは CAARMS を用いての ARMS の判定経験が 10 例以上ある場合、リスク診断の正答率は 88% と高かった。今後は、施設内・施設間の評価者一致度が高まるように、教材の質の向上と評価トレーニングの機会を設けるとともに、実際の症例の評価の経験を蓄積していくことが必要と考えられる。

今回のワークショップは、グループワークの討論時間が短く、講義の量が多いといった意見が出るなど、プログラムの構成においていくつかの問題点も浮き彫りになった。また、評価に用いたビデオについても、評価点のばらつきが評価スキルの問題なのか、教材自体の問題なのかを分析し、内容を見直すなど、よりよいものにする必要があると思われる。

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

今回実施したトレーニング・ワークショップにおいては、多くの参加者は既に様々な場面で CBT 的アプローチを実践した経験があり、プロトコルや治療ガイドラインに沿った形で ARMS に適用していくために役立つワークショップを実施することができたと考えられる。今後は、継続的なトレーニングと、CBT のスーパービジョンの体制を構築することが重要であると考えられた。

II-2) ARMS に対する CBT による介入試験

研究開始後、現時点で、10 例が登録され、通常治療に付加する形で CBT による治療を開始されている。そのうち東北大学では 5 例の症例登録がなされており、全例ともプロトコルを遵守した形で追跡がなされている状況である。現時点で脱落はなく、2 例に関しては CBT セッションが終結している。5 例ともに現時点で精神病への移行や抗精神病薬治療の開始はなく、入院や、その他の有害事象などの出現も認められていない。

CBT は、毎回のセッションの内容が、セラピストによって実施記録票にまとめられ、CTRS を用い、CBT へのフィデリティの自己評価を毎回行っている。また、毎回の CBT の内容については、録音内容に基づき、施設内でのスーパーバイズが全例につき実施されている。

E. 結論

ARMS の臨床は、現在までのところ限られた施設においてのみ実施されているのが現状である。しかし、臨床現場では、ARMS の基準を満たす患者が治療を求めて受診していることも事実であり、こうした患者に対して適切な医療を提供していくニーズは高い。東北大学の ARMS 専門外来の ARMS 診療の基本データは、わが国での ARMS 診療を行っていく上での一つの目安になると思われるが、今後は、さらに各施設の実情に合わせた診療体制の普及を図る必要がある。

また、わが国において ARMS の研究と臨床実践を普及させるためには、評価と診断の精度を高めていくことが重要である。本研究においては、ビデオによる模擬症例の評価のセッションを取り入れた 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、参加者のリスク診断の正答率は 78%であったが、今後さらに ARMS 評価の一致度を高めるために、評価トレーニングの機会や実際の症例の評価の経験が必要と考えられる。特に、今後 ARMS 評価の信頼性を向上させるために、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考えられる。

一方、ARMS に対する介入方法についても現時点では、効果についての確立したエビデンスが得られていない状況である。しかし、CBT によって ARMS の転帰を改善させることができたという報告が海外において蓄積されつつあり、薬物療法に比べて侵襲性が低い想定されることから、CBT に対する期待は高まっている。しかし、本邦では、CBT 自体の普及やセラピスト育成のシステムがまだ十分に整っておらず、特に ARMS に対する CBT に関しては、まだほとんど実践がなされていない状況である。このため、本邦においても ARMS に対して CBT を

実施することが可能かどうかを検討する必要がある。本研究では、これを検証するためのオープンスタディを開始した。現時点ではプロトコルに基づいた症例の登録、CBT 治療の提供がなされている。これまで有害な事象や脱落はなく、精神病移行や抗精神病薬の開始、入院などの事象も認められていない。さらに多数例で、実施可能性と安全性について確立していく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松本和紀, 大室則幸: 発症リスク状態. 精神医学キーワード事典. 中山書店, 190-192, 2011.
- 2) 松本和紀: 精神障害の早期介入. 精神医学キーワード事典. 中山書店, 759-762, 2011.
- 3) 松岡洋夫, 松本和紀: 統合失調症の幻覚妄想. 脳とこころのプライマリ・ケア 第6巻幻覚と妄想. シナジー, 30-38, 2011.
- 4) 松岡洋夫: 統合失調症の発症過程と認知機能. 精神疾患と認知機能; 最近の進歩. 新興医学出版, 3-10, 2011.
- 5) 松岡洋夫: 若者のメンタルヘルスケアに向けて: 精神病の早期介入研究から見えてきたこと. 精神経誌, 114(3):303-309, 2012
- 6) 松岡洋夫: 病態から見た統合失調症の治療: 将来に向けて. 統合失調症 第3巻(編集委員長; 石郷岡純、編者; 後藤雅博、水野雅文、福田正人) 医薬ジャーナル社, pp. 12-22, 2012
- 7) 松岡洋夫: 統合失調症顕在発症前のハイリスク状態. 児童青年期精神医学とその近接領域 53 : 423-429, 2012
- 8) 内田知宏, 川村知慧子, 三船奈緒子, 濱家由美子, 松本和紀, 安保英勇, 上埜高志: 日本版 Brief Core Schema Scale を用いた自己, 他者スキーマの検討—クラスターパターン

- の類型化および抑うつとの関連. パーソナリティ研究 20 : 143-154, 2012.
- 9) 桂雅宏, 小原千佳, 松本和紀: 精神病アットリスク状態 (ARMS) に対する早期介入. 臨床精神医学 41 (10) : 1413-1419, 2012.
- 10) 松本和紀, 大室則幸: 精神疾患に対する早期介入. 精神保健福祉白書 2013 年版. 中央法規, 165, 2013.
- 11) Fumiaki Ito, Kazunori Matsumoto, Tetsuo Miyakoshi, Noriyuki Ohmuro, Tomohiro Uchida, Hiroo Matsuoka. Emotional processing during speech communication and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2013; 67: 526-531
- 12) 松本和紀, 濱家由美子, 光永憲香, 内田知宏, 砂川恵美, 大室則幸, 桂雅宏, 松岡洋夫. サイコーシス早期段階における CBT の活用 *精神神経学雑誌* 115 (4) 390-398, 2013
- 13) 大野高志, 舩越俊一, 角藤芳久, 谷口宏, 高松杏子, 野村綾, 横川信弘, 齋藤和子, 香山明美, 石黒奈々子, 大室則幸, 桂雅宏, 濱家由美子, 小高晃, 松本和紀, 松岡洋夫. 名取 EI プロジェクト—宮城県立精神医療センターを中心とした早期介入プロジェクトについて— *精神神経学雑誌* 115 (2) 147-153, 2013
- 14) 松本和紀. 統合失調症 第 63 章前駆期 *日本統合失調症学会 医学書院* 633-639, 2013
2. 学会発表
- 1) 大室則幸, 伊藤文晃, 桂雅宏, 濱家由美子, 内田知宏, 高橋綾, 松本和紀, 松岡洋夫: ARMS (at-risk mental state) の認知機能障害と臨床症状および全般的機能との関連について, 第 6 回日本統合失調症学会, 札幌 (2011.7)
- 2) 桂雅宏, 大室則幸, 内田知宏, 濱家由美子, 宮腰哲生, 伊藤文晃, 松本和紀, 松岡洋夫: ARMS 専門外来における患者特性 SAFE クリニックにおけるインテイク時臨床データより, 第 6 回日本統合失調症学会, 札幌 (2011.7)
- 3) 濱家由美子, 内田知宏, 光永憲香, 大室則幸, 桂雅宏, 高橋綾, 松本和紀, 松岡洋夫: 初回精神病に対する個別心理プログラムの位置づけ—臨床指標の推移を通して—, 第 6 回日本統合失調症学会, 札幌 (2011.7)
- 4) 大室則幸, 桂雅宏, 伊藤文晃, 内田知宏, 濱家由美子, 砂川恵美, 松本和紀, 松岡洋夫: 初回エピソード精神病患者と精神病発症リスク状態 (ARMS) における心の理論課題成績と機能との関連, 第 11 回精神疾患と認知機能研究会, 東京 (2011.11)
- 5) 桂雅宏: (シンポジウム「ARMS の若者への支援: 実践力向上と普及を目指して」における発表) ARMS の若者に対する実践的な支援をいかにして行うか?, 第 15 回日本精神保健・予防学会学術集会, 東京 (2011.12)
- 6) 辻野尚久, 大室則幸: (シンポジウム「ARMS の若者への支援: 実践力向上と普及を目指して」における発表) ARMS の診断と評価の信頼性を高めるために, 第 15 回日本精神保健・予防学会学術集会, 東京 (2011.12)
- 7) 本庄谷奈央, 桂雅宏, 大室則幸, 濱家由美子, 内田知宏, 砂川恵美, 松本和紀, 松岡洋夫: 早期精神病診療における就学支援の必要性 専門外来での通学状況調査より, 第 15 回日本精神保健・予防学会学術集会, 東京 (2011.12)
- 8) Tomohiro Uchida, Noriyuki Omuro, Masahiro Katsura, Yumiko Hamaie, Emi Sunakawa, Kazunori Matsumoto, Hiroo Matsuoka. Cognitive insight and attenuated positive symptoms in At-Risk Mental State. 3rd Biennial Schizophrenia

- International Research Conference, 2012年4月(Florence,Italy).
- 9) Noriyuki Ohmuro, Kazunori Matsumoto, Masahiro Katsura, Atsushi Sakuma, Kunio Iizuka, Tatsuo Kikuchi, Chika Obara, Yumiko Hamaie, Tomohiro Uchida, Emi Sunakawa, Fumiaki Ito, Hiroo Matsuoka. Association of deficits in theory of mind and functioning in at-risk mental states and first episode psychosis. 8th International Conference on Early Psychosis, 2012年10月(San Francisco, USA).
- 10) Masahiro Katsura, Kazunori Matsumoto, Tomohiro Uchida, Noriyuki Ohmuro, Tatsuo Kikuchi, Chika Obara, Yumiko Hamaie, Emi Sunakawa, Hiroo Matsuoka. Negative schemata and positive symptoms in ARMS: Comparison with FEP using the brief Core Schema Scales. 8th International Conference on Early Psychosis, 2012年10月(San Francisco, USA).
- 11) Yumiko Hamaie, Tomohiro Uchida, Masahiro Katsura, Noriyuki Ohmuro, Chika Obara, Takeo Kikuchi, Emi Sunakawa, Hiroo Matsuoka, Kazunori Matsumoto. Family Attitude Scale: Relatives' expressed emotion to the patients with early psychosis. 8th International Conference on Early Psychosis, 2012年10月(San Francisco, USA).
- 12) 石井優, 内田知宏, 桂雅宏, 大室則幸, 小原千佳, 菊池達郎, 高杳高志, 松本和紀, 松岡洋夫. ARMSにおけるQOLの検討: 関連要因の検討. 第16回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012年12月(東京)
- 13) 内田知宏, 松本和紀, 大室則幸, 桂雅宏, 濱家由美子, 砂川恵美, 前澤裕子, 石井優, 高杳高志, 松岡洋夫. At-Risk Mental Stateにおける認知機能障害と認知的洞察との関連. 第16回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012年12月(東京).
- 14) 大野高志, 船越俊一, 角藤芳久, 谷口宏, 三塚杏子, 野村綾, 横川信弘, 齋藤和子, 香山明美, 石黒奈々子, 大室則幸, 桂雅宏, 濱家由美子, 小高晃, 松本和紀, 松岡洋夫. 名取EIプロジェクト: 宮城県立精神医療センターを中心とした早期介入プロジェクト. 第108回日本精神神経学会学術総会, 2012年5月(北海道).
- 15) 小原千佳, 大室則幸, 桂雅宏, 菊池達郎, 濱家由美子, 内田知宏, 砂川恵美, 松本和紀, 松岡洋夫. ARMS(At-Risk Mental State)における抗精神病薬・抗うつ薬の処方状況とその特徴. 第16回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012年12月(東京).
- 16) 本庄谷奈央, 桂雅宏, 大室則幸, 濱家由美子, 内田知宏, 砂川恵美, 松本和紀, 松岡洋夫. 早期精神病診療における就学支援の重要性: 専門外来での通学状況調査より. 第15回日本精神保健・予防学会学術集会, 2011年12月(東京).
- 17) 松本和紀, 濱家由美子, 光永憲香, 内田知宏, 砂川恵美, 大室則幸, 桂雅宏, 松岡洋夫. サイコーシス早期段階におけるCBTの活用. 第108回日本精神神経学会学術総会, 2012年5月(北海道).
- 18) 桂雅宏, 大室則幸, 小原千佳, 菊池達郎, 濱家由美子, 内田知宏, 光永憲香, 松本和紀, 松岡洋夫. At-Risk Mental State (ARMS) のサイコーシス非移行例の縦断的経過. 第109回日本精神神経学会学術総会, 2013年5月(福岡).
- 19) 濱家由美子. 統合失調症の認知行動療法(CBTp) -アセスメントからケースフォーミュレーションへ(シンポジウム発表). 第

13 回日本認知療法学会 2013 年 8 月 (東京).

20) 砂川恵美、大室則幸、濱家由美子、松本和紀. 初回エピソードサイコーシスに対する認知行動療法の一例. 第 13 回日本認知療法学会 2013 年 8 月 (東京).

21) 加賀谷隼輔、桂雅宏、小原千佳、大室則幸、菊池達郎、濱家由美子、砂川恵美、越道理恵、伊藤文晃、宮腰哲生、松本和紀、松岡洋夫. At-Risk Mental State (ARMS) はいつまで ARMS か? : SAFE クリニックにおける予備的調査から. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会, 2013 年 11 月 (東京).

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項無し

厚生労働省科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））

（H25-精神 - 一般 - 009）（H25 年度総合）
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」

分担研究者 小澤 寛樹

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻
展開医療科学講座 精神神経科学 教授

研究要旨 本研究は長崎大学病院を受診する ARMS 症例の発症から受診にいたる詳細な聞き取り調査を行い、かつ初診時には、詳細な診察、心理検査、画像検査等を行い、精神病未治療期間をはじめとする関連データを集積し、初発精神病患者の精神科受診にいたる経路と初診時状況を明らかにする。かつ初発精神病患者の予防とその予後の改善に寄与することを目的とする。

A. 研究目的

統合失調症はしばしば発達の早期段階で出現し、その後の人生に深いダメージを与える深刻な精神疾患の一つである。出現率は人口のほぼ 1%にあたり、性差はなく好発年齢は 15 歳から 35 歳と言われている。統合失調症の未治療期間（DUP）の短縮が良好な長期的転帰と関連することが明らかとなっており、精神疾患の早期発見と早期治療、いわゆる早期介入への関心が世界的に急速に高まっている。精神病発症危険状態（At-risk mental state：ARMS）は未だ精神病状態には至らないものの、いわゆる‘前駆期’に相当する時期にある症例を前方視的に検討する際に用いる概念である。頭在発症寸前の状態であり、欧米ではその頭在化率の議論がなされているが、決定要因など精神障害の予防を推進するうえでの必要な知見は乏しい。本研究の目的は、発症前の症例（ARMS

症例）を抽出し、それらの長期経過を仔細に観察することで、適切な早期介入法や介入時期に関する議論を含めた長期的な精神疾患予防のストラテジーの基礎資料となるエビデンスを得ることである。

B. 研究方法

A. 疫学デザイン：コホート研究による。

B. 対象地域・施設および対象集団

長崎大学病院（長崎県長崎市）の初診患者を対象とする。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。倫理面への配慮としては、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）等を遵守する。また本研究は、長崎大学病院臨床研究倫理委員会において承認を得ている。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、初診時評価票を用いて調査を行う。すなわち、SIPS/SOPSに基づく陽性症状（P1 から P5 項目）の得点とサイコーシス・リスクシンドロームの状態にあるか否かを評価する。さらに、精神症状（CAARMS、GAF、CGI）、生活機能（ICF）、QOL（WHO-QOL26）、抑うつ症状（HAM-D）を評価する。また、心理社会的項目（経済的環境、就学状況など）、身長、体重、薬物使用歴の有無を評価する。加えて、半年に1回の採血（血中BDNF、グレリン、レプチン、アディポネクチン）を行う。これらは精神疾患の生物学的指標として抑うつ症状や不安との関連が示唆されているが、統合失調症の発症との関連は未だ不明である。これらの関連を明らかにすることも本研究の目的の一つである。アウトカムの評価は、登録後1年間の追跡調査によって統合失調症を含む何らかの精神疾患を発症したか否かにて行う。

C. 研究結果

現状

（平成23年4月1日～平成25年12月31日）

1) 現在の登録数：5例（男性3例、女性2例）である。

登録から1年以上が経過した症例で顕在発症は1例、この症例は現在他院にて治療中。またドロップアウトしその後の消息不明が2例、他院にて治療中であるが顕在発症の連絡はないものが1例、状態改善につき治療終了したものが1例である。

顕在発症の1例は早期の薬物療法をはじめ比較的濃厚にかかわっていたが、転居

をきっかけにフォローアップができなくなった数か月間で顕在発症に至ったケースであった。しかし発症後の経過は良好で、数か月の治療の後、学業に復帰できている。

D. 考察

3年間の中で、登録症例がなかなか増加せず、外来への周知や病棟への声かけを含めいろいろと対策を練ったが、あまり有効とは言えなかった。当院は、発達障害疑いの新患は多いが、その中でもARMSを疑いながら、結局、発達障害圏の診断に至る例は、本調査からは除外している。今後は数少ない症例をいかに認知行動療法に導入できるかを検討していく必要がある。今年度は外来医長をはじめ、院内スタッフの移動もあり、大学内での研究内容の周知が行き届かなかった面また大学病院を初診する統合失調症圏内の患者数の減少傾向も例年以上に著しい印象があった。

E. 結論

昨年はARMSに対するCBTワークショップに複数の医師、臨床心理士が参加し、今年度のARMS症例に対するCBT介入の準備を行ったが、残念ながら当大学病院におけるARMS症例数がなかなか増加せず、2013年12月末までの段階でCBT介入を行えた症例はあられなかった。本研究班での介入は今年度で終了するが、今後も臨床的な立場から、ARMS症例に対して、薬物療法や従来の精神療法だけでなく、CBTという対応も選択できる体制を整えて行きたい。3年間に様々な面で協力いた

だいた患者様、ご家族、そし医師、臨床心理士、ケースワーカーなどの関係者に感謝したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1 【脳の機能と統合失調症-新たな診断と治療への展望-I】 コピー数変異と統合失調症：小野慎治，黒滝直弘，木下裕久，小澤寛樹，今村明：精神科治療学 26 卷 11 号 Page1387-1393 (2011. 11)

2. 初発統合失調症患者に対するクエチアピン単剤の有用性 至適用量を考慮して：木下裕久，野畑宏之，野中俊輔，赤澤彩織，久保達哉，磨井章智，黒滝直弘，小澤寛樹，中根秀之：新薬と臨床 60 卷 12 号 2476-2482 (2011. 12)

3. 【症状性を含む器質性精神障害の症例】 関節リウマチに対し投与した抗 IL-6 受容体抗体が精神病症状の出現に関与したと考えられた 1 症例：田山達之，渡邊尚子，木下裕久，金替伸治，黒滝直弘，小澤寛樹：臨床精神医学 40 卷 10 号 Page1387-1390 (2011. 10)

4. 一卵性双生児精神疾患不一致例におけるコピー数解析：今村明，小野慎治，辻田高弘，橋田あおい，黒滝直弘，小澤寛樹，岡崎祐士：日本生物学的精神医学会誌 23 卷 1 号 P23-28 (2012. 2)

5. 一般住民、医療従事者への精神障害に対する啓発活動およびアンチスティグマ研究：野中俊輔，一ノ瀬仁志，木下裕久，中根秀之：臨床精神医学第 41 卷 10 号 1439-1446 (2012. 10)

6. 統合失調症の疫学：野中俊輔，一ノ瀬仁志，木下裕久，中根秀之：日本臨床第 71 卷第 4 号 583-588 (2013. 4)

7. 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: J Neurol. 260. 312-314. 2013

2. 学会発表

なし

3. 著書

精神と栄養

メンタルヘルスの新たな視点

小澤寛樹 編

医薬ジャーナル社 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

〔研究協力者〕

木下裕久・一ノ瀬仁志・野中俊輔・
金替伸治・小野慎治・福田和久・峯 有市
今村明・中根秀之・

(長崎大学医学部)

厚生労働省科学研究費補助金（平成 23 年度・平成 25 年度障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

奈良県立医科大学における At Risk Mental State に関する検討

分担研究者 岸本年史 奈良県立医科大学 精神医学講座 教授

研究要旨：奈良県立医科大学附属病院では 2011 年 10 月から 12-24 歳の外来初診時に PRIME Screen-Revised (PS-R) を導入し発症危機状態 (At Risk Mental State : ARMS) を評価した。2011 年 10 月—2013 年 3 月の 18 カ月間に PS-R の評価が可能であった 364 名のうち 71 名 (19.5%) が陽性であった。そのうち Structured Interview for Prodromal Syndrome/Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS) で ARMS と診断確定した 2 例について、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) と事象関連電位 (ERP) で経時的に評価した。本研究における ARMS に関する PS-R の感度は 67%、特異度は 84%、陽性的中率は 16%、陰性的中率は 98%であった。ARMS と診断された症例の 1 年後の精神病移行率は 21.4%であり、近年メタアナリシスで報告された 1 年後の精神病移行率 22% という結果と矛盾しなかった。NIRS・ERP に関しては、症例数が少なく十分な統計学的な検討が行えなかったが、ARMS において NIRS および ERP の結果は継時的に変化がない可能性が考えられた。

A.研究目的

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。特に精神障害者の約 25%を占める統合失調症に対してその要請が高い。しかし、統合失調症の発症機序は未だ解明されておらず、有効な公衆衛生学的な対策を打ち出すことは困難であるが、これまでの研究により、発症に至るまでの症状発現過程が明らかにされている。多くの例で本格的な精神病症状が出現する 6 か月から 3 年前に、まず非特異的な症状や陰性症状が先に出現し、微弱な陽性症状がそれに引き続いて表れることが知られている。

ARMS は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。現在この発症危険状態の診断

基準として超ハイリスク基準 (Ultra High Risk) が広く用いられており、その操作的評価として CAARMS (Comprehensive Assessment of At Risk Mental State) や SIPS/SOPS (Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes/Scales of Prodromal Symptoms) が使用されている。これらの操作的診断手法は高い有用性を示す一方で、施行に要する時間や労力は少ないものではなく、また被面接者に与える負担も強い。

PRIME Screen は、Yale 大学の Miller らにより SIPS を基に作成された低コストで簡便なアセスメントツールである¹⁾。本邦でも小林らにより PRIME Screen の日本語版 (PRIME Screen-Revised ; PS-R) が作成された²⁾。

今回、我々は奈良県立医科大学附属病院

精神科において、外来初診時に PS-R を導入し、精神病様症状の有無をスクリーニングすることを試み、その結果と陽性者及び陰性者に関する特徴について検討した。また、PS-R 陽性者のうち SIPS/SOPS で確定診断された症例を ARMS 症例として登録し、経時的に症状評価と臨床検査を実施した。臨床検査としては、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) と事象関連電位 (ERP) を行った。

B. 研究方法

奈良県立医科大学附属病院精神科（児童思春期外来、ARMS 外来、一般外来）を受診した 12 歳以上 25 歳未満の ARMS 症例を対象とした。外来初診時に PS-R を導入し、精神病性障害、ARMS との関連について、検討を行った。

また、PS-R にて ARMS と考えられた症例に対して、本研究の趣旨を説明し、本人及び保護者から文書による同意の得られた症例のみを対象とし、SIPS/SOPS を用いて ARMS の診断確認と症状評価を行った。その後、NIRS (※1)、ERP (※2) を測定した。ARMS 症例については、6 カ月後、12 カ月後の合計 3 回 NIRS と ERP を測定し、測定した NIRS、ERP の結果を ARMS 群と健常対照群と比較し、ARMS の生物学的基盤を検討し、症状の重症度と ERP (P300、MMN 各成分の潜時及び振幅) との関連を検討した。

※1 NIRS は、Stroop 課題遂行時の前頭領域の血流変化（酸素化ヘモグロビン変化）を測定する。

※2 ERP は、誘発電位測定指針に従い、聴覚性刺激による odd ball 課題を用いて

P300 と MMN を測定する。

（倫理面への配慮）本研究は、奈良県立医科大学医の倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

（1）初診時 PS-R に関する検討

2011 年 10 月から 2013 年 3 月の 1 年 6 カ月間に回収できた PS-R は 364 名分であり、回収率は 69.7%であった。そのうち陽性者は 71 名（陽性率 19.5%）であった。性別は男性 33 名、女性 38 名であった。また PS-R 陽性者の初診時点での ICD-10 診断としては、F0 が 3 名、F1 が 1 名、F2 が 15 名、F3 が 5 名、F4 が 24 名、F5 が 3 名、F6 が 3 名、F7 が 5 名、F8 が 10 名、F9 が 2 名であった。この中で ARMS と考えられた症例は 10 名であった（図 1）。PS-R 陽性非 ARMS には 52 名が該当し、初診時診断としては F4 神経症性障害、F7 精神遅滞、F8 及び F9 の発達障害圏が多かった。PS-R 陽性者において 1 年後の経過で精神病に移行したのは 2 人で、いずれも初診時に ARMS と診断されていた。

PS-R 陰性者は 293 人で精神病性障害が 9 人（初回エピソード 4 人を含む）、ARMS 5 人、いずれも満たさない非 ARMS が 279 人であった。この非 ARMS の中で経過中に 4 人が ARMS と診断された。PS-R 陰性において 1 年後の経過で精神病に移行したのは 1 人で、初診時には非 ARMS であった。

当科における ARMS 診断に関する PS-R の感度は 67%、特異度 84%、陽性的中率は 16%であった（表 1）。また、本調査にて（初診時及び経過中に）ARMS と診断され、1 年経過後を評価できたのは 14 人であり、精

精神病に移行したのは 3 人であり、1 年後の精神病移行率は 21.4%であった (表 2)。

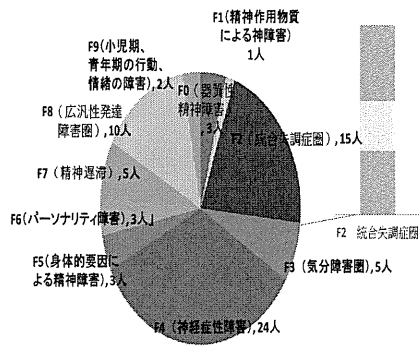


図 1. PS-R 陽性者の初診時診断

表 1. PS-R 結果と ARMS 診断

	PS-R		合計
	陽性	陰性	
精神病性障害 (初回エピソード)	9 (4)	9 (4)	18
ARMS	10	5	15
非ARMS	52	279	331
合計	71	293	364

表 2. PS-R と初診後 1 年後の精神病移行率

	PS-R		合計
	陽性	陰性	
精神病への移行 有	2	1	3
無	18	59	77
合計	20	60	80

(2) NIRS・ERP の結果

ARMS 群で初回および 6 カ月後、12 カ月後の 3 回の NIRS・ERP を測定できたのは 2 例であった。症例 A は 17 歳の男子で、SOPS の P1 が 4、P2 が 4、P3 が 0、P4 が 4、P5 が 1 であり微弱な陽性症状群であり、症例 B は 18 歳の男性で、SOPS の P1 が 5、

P2 が 5、P3 が 1、P4 が 2、P5 が 1 であり微弱な陽性症状群であった。症例 A、B とともに 12 カ月後に統合失調症を発症していない ARMS 症例であった。症例 A、B とともに初回、6 カ月後、12 カ月後の各チャンネルの酸素化ヘモグロビン変化に明らかな変化は認められなかった。(図 2、3: 症例 A、B の初回および 6 カ月後の前頭領域全 24 チャンネルの酸素化ヘモグロビン変化)。

ERP については、症例 A の Pz における P300 の振幅は初回 $-17.2 \mu V$ 、6 カ月後 $-18.6 \mu V$ 、12 カ月後 $-14.2 \mu V$ で、潜時は初回 350ms、6 カ月後 359ms、12 カ月後 364ms であり、Fz における MMN の振幅は初回 $11.0 \mu V$ 、6 カ月後 $9.4 \mu V$ 、12 カ月後 $10.1 \mu V$ で、潜時は初回 174.6ms、6 カ月後 173.4ms、12 カ月後 171.0ms であった。症例 B の Pz における P300 の振幅は初回 $-18.7 \mu V$ 、6 カ月後 $-12.4 \mu V$ 、12 カ月後 $-15.3 \mu V$ で、潜時は初回 292ms、6 カ月後 316ms、12 カ月後 316ms であり、Fz における MMN の振幅は初回 $5.9 \mu V$ 、6 カ月後 $4.8 \mu V$ 、12 カ月後 $6.1 \mu V$ で、潜時は初回 177.0ms、6 カ月後 168.6ms、12 カ月後 175.8ms であった。

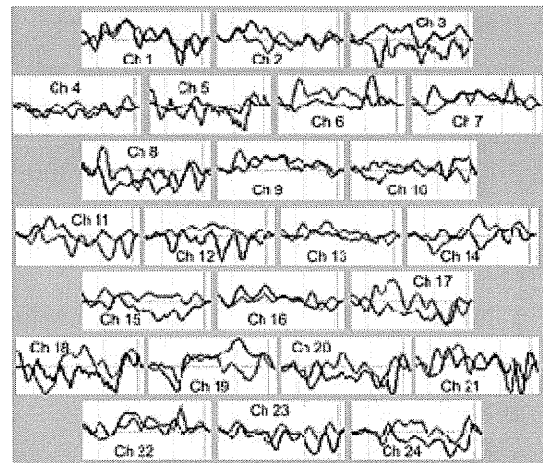


図 2. 症例 A の各チャンネルの酸素化ヘモグロビン変化