

図 3. 症例 B の各チャンネルの酸素化ヘモグロビン変化

#### D. 考察

今回、初診時外来において PS-R を使用することで、言語化しづらい主観的体験の情報が簡便に得られたことは、診断や治療をすすめるにあたり、大変有用であった。

ARMS の診断予測については、感度が 67%であり、偽陰性を認めた。PS-R 陰性で初診時 ARMS において精神病に移行した症例はなく、症状が軽微であった可能性や、自己記入式であることが影響している可能性がある。初診時に既に未治療の精神病状態にある場合にも PS-R 陰性の症例があったが、その多くが陰性症状主体の症例であったことから、陰性症状や機能低下が中心である場合に偽陰性になりやすい可能性が考えられた。陽性的中率が 16%と低く、偽陽性が多かった点に関しては、本研究では比較的若年者が多く、F8、F9 などの発達障害圏が多く含まれたことが影響している可能性がある。また、精神病以外の疾患においても微弱な陽性症状を呈する可能性が考えられ、精神病に移行しない症例に関しても検討が必要と考えられる。

本研究における ARMS 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<sup>3)</sup>と矛盾はなかった。さらに、本調査では 1 年後の転帰を評価しているが、近年の報告では ARMS の精神病への移行が介入開始より 2 年までに増加することが報告されており<sup>4)</sup>、1 年後移行も調査する必要があるであろう。

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。また、両症例ともに初回検査時から 12 カ月後の間に統合失調症を発症しておらず、統合失調症の発症予測因子を検討することは困難であった。しかし、ARMS において NIRS および ERP の結果は縦断的に変化がない可能性が考えられたことは非常に有意義であったと考える。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文

- 1) Comparison of pervasive developmental disorder and schizophrenia by the Japanese version of the National Adult Reading Test. Ota T, Iida J, Sawada M, Suehiro Y, Kishimoto N, Tanaka S, Nagauchi K, Nakanishi Y, Yamamuro K, Negoro H, Iwasaka H, Sadamatsu M, Kishimoto T. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 17(1), 10-15, 201

- 2) 他院で At-Risk Mental State と診断され、当科で身体醜形障害と診断した一例

太田豊作、飯田順三、石川翠里、岸本

- 直子、島本卓也、岸本年史  
最新精神医学 18 (3), 1342-4300, 2013
- 3) 短期間に再発した抗 NMDA 受容体脳炎の男性例  
松岡究、芳野浩樹、江浦信之、盛本翼、太田豊作、橋本和典、上野聡、岸本年史  
精神医学 55 (6), 561-564, 2013
- 4) 悪性腫瘍における終末期の精神的苦痛に関して回想法が有効であった統合失調症の一例  
後藤晴栄、安野史彦、小坂淳、岡田光司、岸本年史  
精神科 23 (3), 376-380, 2013
- 5) 統合失調症と喫煙  
橋本和典、岸本年史  
日本社会精神医学会雑誌 21 (1), 89-93, 2012
- 6) 統合失調症 過去・現在・未来  
岸本年史  
日本社会精神医学会雑誌 21 (1), 84-88, 2012
- 7) 成人の広汎性発達障害における補助診断ツールの意義  
太田豊作、飯田順三、岸本年史  
精神神経学雑誌 113 (11), 1137-1144, 2011
- 8) 発達障害の事象関連電位と NIRS  
澤田将幸、飯田順三、根来秀樹、太田豊作、岸本年史  
児童青年精神医学とその近接領域 52 (4), 417-420, 2011
2. 学会発表
- 1) 奈良県立医科大学附属病院における PRIME Screen-Revised (PS-R) の使用経験  
中西葉子、飯田順三、太田豊作、石川翠里、清水里美、岸本直子、相原加苗、島本卓也、岸本年史  
第 54 回日本児童青年精神医学会総会、北海道 (2013.10)
- 2) 統合失調症の急性期からのリハビリテーション  
池下克実、松田康裕、島本卓也、岸本年史  
第 109 回日本精神神経学会学術総会、福岡 (2013.5)
- 3) 奈良県立医科大学精神医療センターにおける救急・合併症患者の動向調査  
九鬼一隆、石川翠里、栗田仁美、田井義彬、竹林由浩、杉本豊隆、原田泉美、盛本翼、上田昇太郎、池下克実、岸本年史  
第 109 回日本精神神経学会学術総会、福岡 (2013.5)
- 4) アルツハイマー型認知症における DTI パラメーターと ADAS の関連についての検討  
北村聡一郎、木内邦明、小坂淳、橋本和典、上田昇太郎、松岡究、森川将行、安野史彦、田岡俊昭、吉川公彦、岸本年史  
第 109 回日本精神神経学会学術総会、福岡 (2013.5)
- 5) 奈良県立医科大学附属病院精神医療センターに時間外受診した自傷・自殺企図患者の検討  
池下克実、有田恵亮、下田重朗、大島直人、島本卓也、岸本年史  
第 31 回日本社会精神医学会、東京 (2012.3)
- 6) 奈良県立医科大学精神医療センターに

- おける身体合併症入院患者の動向調査  
盛本翼, 松岡究, 松浦広樹, 太田豊作,  
鳥塚通弘, 池下克実, 橋本和典, 洪基  
朝, 島本卓也, 岸本年史  
第 31 回日本社会精神医学会,  
東京 (2012.3)
- 7) 奈良県立奈良病院における精神科開設  
後の患者実態調査と今後の展望  
木村豪, 上村秀樹, 飯田順三, 池下克  
実, 岸本年史  
第 108 回日本精神神経学会学術総会,  
北海道 (2012.5)
- 8) 徐放性 methylphenidate  
(CONCERTA®) 服薬前後の注意欠  
如・多動性障害の事象関連電位—治療  
反応群と非反応群の比較  
太田豊作, 飯田順三, 末廣佑子,  
田中尚平, 澤田将幸, 根來秀樹,  
定松美幸, 岸本年史  
第 52 回日本児童青年精神医学会総会,  
徳島 (2011.10)
- 9) 天理よろづ相談所病院精神神経科にお  
ける思春期患者の受診状況について～  
幻覚妄想様体験を中心に～  
中西葉子, 飯田順三, 太田豊作,  
山室和彦, 岸本年史  
第 52 回日本児童青年精神医学会総会,  
徳島 (2011.10)
- 10) 児童思春期強迫性障害における事象  
関連電位(ERP)および神経心理学的特  
徴—6 ヶ月間の縦断的比較—  
岡田光司, 飯田順三, 太田豊作,  
末廣佑子, 岸本直子, 定松美幸,  
岸本年史  
第 52 回日本児童青年精神医学会総会,  
徳島 (2011.10)
- F. 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
- 文献
- 1) Miller, T.J. et al. The SIPS Screen: a  
brief self-report screen to detect the  
schizophrenia prodrome. Schizophr. Res.  
2004 ; 70 (1), 78.
  - 2) Kobayashi H, et al. A self-reported  
instrument for prodromal symptoms of  
psychosis: Testing the clinical validity of  
the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a  
Japanese population. Schizophrenia Res.  
2008 ; 106 : 356-362
  - 3) Fusur-Poli P, et al. Predicting  
psychosis : meta-analysis of transition  
outcomes in individuals at high clinical  
risk. Arch Gen Psychiatry. 2012 ; 69 (3) :  
220-229
  - 4) Nelson B. et al. Long-term Follow-up of  
a Group at Ultra High Risk  
("Prodromal") for Psychosis The PACE  
400 Study. JAMA Psychiatry. 2013 ; 70  
(8) : 793-802

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）  
（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

研究分担者 岩田 伸生（藤田保健衛生大学医学部精神神経科学講座教授）

研究要旨：精神病発症危険状態（At-risk mental state（以下 ARMS））にある患者は、将来統合失調症など精神病性障害に罹患するリスクは高いが、どの患者が「より高リスク」にあるかを ARMS 時点で判断することは難しい。従って、その生物学的マーカーを検出、あるいは ARMS の生物学的基盤を同定することが切望されているが、画像以外の研究はほとんど報告されていない。本研究では同目的のためのパイロット研究として、ARMS 時点で収集しておいた末梢血の mRNA 発現を、「統合失調症を発症した群」と「未発症群」とで比較を行い、候補となりうる遺伝子の検討を行った。いくつかの遺伝子が有意な発現差を示したが、ARMS 自体の診断が異質性を含んだものであることを考慮すると、さらなるサンプル数が必要である。

また、臨床的アプローチとして、ARMS の診断・治療法の開発に寄与することを目的とし、藤田保健衛生大学病院にて ARMS と診断された症例に関して、その受診経路、心理社会的背景、精神症状、社会機能、QOL 等に関して調査し、その後の転帰等をフォローアップしたが、症例登録は限定的であった。

社会的アプローチとしては、好発年齢の思春期・青年期の若者がその多くの時間を過ごす学校を中心に、保健所、自治体の福祉、保健、児童、教育委員会担当者、地域精神医療機関の従事者、スクールカウンセラー等を対象とした、思春期・青年期に好発する精神疾患や、その早期発見の意義や対応方法に関する研修や相談活動を行い、地域で精神疾患に対する早期介入とその普及啓発のためのネットワーク作りを推進した。

#### A. 研究目的

統合失調症を始めとする精神病性障害は、未治療期間（duration of untreated psychosis: DUP）が短いほど予後が良好になると報告されている。そのため、早期発見、早期介入をいかに行うかが精神保健上重要である。統合失調症の早期発見には、実臨床において多数遭遇する、精神病発症危険状態（At-risk mental state（以下 ARMS））にある者をいかに把握するかが大切であるが、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。また援助希求行動に関して、精神病の好発年齢である思春期・青年期の若者は、スティグマや病識などの影響もあり、医療機関等へ相談はハードルが高く、その多

くの時間を過ごす学校が相談場所や気づきの場所になりやすい。また、役所や保健所等の地域機関などは家族等の相談場所として重要な役割を担っている。学校や地域での実態把握や医療機関との連携強化は今後の精神保健政策上も重要と考えられる。

様々な臨床研究は、ARMSにある患者が将来に統合失調症など精神病性障害に罹患するリスクが高いことを報告している。しかし、どの患者が「より高リスク」にあるかを事前に（すなわち ARMS 時点で）判断することは難しい。従って、その生物学的マーカー（バイオマーカー）を検出、あるいは ARMS 自体の生物学的基盤を同定することが望まれるが、画像以外の研究はほとんど報告されていないのが現状である。

本研究では、これらの問題の解明に道筋をつけるために、（1）ARMS 時点で収集した RNA を用い、後に統合失調症を発症した群と未発症群の比較を網羅的に解析、（2）藤田保健衛生大学病院の外来にて、ARMS と診断された症例の登録を進め、その受診経路、心理社会的背景、精神症状、社会機能、QOL 等に関して調査し、その後の転帰との関連を検討、（3）学校や地域機関等の精神保健担当者に対する研修や相談活動を継続して行い、地域でのネットワーク作りを進める、という生物学的、臨床的、社会的アプローチから研究をすすめることを目的とした。

## B. 研究方法

### （1）発現解析

6 例の 10 代 ARMS 症例から同意を得て、受診時に採血を行い、RNA の抽出を行った。その後の経過観察期間中（最低 6 ヶ月）に統合失調症を発症した群をケース、未発症群をコントロールとして、RNA の発現差を指標とした症例対照研究を行った。発現は、Affymetrix Human Gene 1.0 ST array (36079 転写産物) を用いて定量した。擬陽性を除外するため、症例対照間で発現差が 1.5 倍以上の probe のみを検定の対象とし、t 検定を行った。また、それら結果のバリデーションとして、独立した解析として日本人統合失調症全ゲノム関連解析 (GWAS) 結果との共通性を検討した。その際、GWAS においては、一塩基多型 (SNP) ベースの関連性を用いるのではなく、それら複数の SNP を遺伝子にアノテートし、各遺伝子ベースの関連性 (gene-based P) を算出した上で、発現解析と合わせて検討した。

### （2）ARMS の遺伝学的解析に関する研究

本研究期間の間に 15 例の ARMS 症例から DNA サンプリングを行った。

### （3）ARMS の診断・評価・治療ならびに予後に関する研究

藤田保健衛生大学病院に ARMS を診断およびフォローアップを行うための専門外来（「こころのリスク外来」）が平成 23 年 1 月より設置されている。本外来に受診した患者に対して、国内外で使用されている SIPS/SOPS5.0（サイコーシス・リスクシンドロームに対する構造化面接日本語版、水野・小林 2011）を用いて、ARMS と診断されたものを対象とし、そ

の受診経路、心理社会的背景、精神症状、社会機能、QOL 等に関して調査し、その後の転帰との関連を検討した。症例登録に重点をおきつつ、フォローアップの継続も重視した。

#### (4) 学校・地域機関との連携活動

上記目的のため、好発年齢である思春期・青年期の若者がその多くの時間を過ごす学校をまず連携活動の中心とし、名古屋市教育委員会と連携して、養護教諭を対象とした精神保健研修会での講演や個別の相談窓口の設置、さらには学校医活動を通じた、教職員、生徒、保護者を対象とした個別の相談活動や事例検討会での助言、地域の中学校、高等学校の教職員を対象とした精神保健に関する勉強会での講演など継続的に実施するとともに、地域のネットワーク作りを目的とした、保健所、自治体の福祉、保健、児童、教育委員会担当者、地域精神医療機関の従事者、スクールカウンセラー等を対象とした、思春期・青年期に好発する精神疾患や、その早期発見の意義や対応方法に関する研修や相談活動を行った。

#### (倫理面への配慮)

藤田保健衛生大学および共同研究施設である岡山大学のヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得て行われており、個人情報保護・管理には細心の注意を払っている。また文部科学省および厚生労働省による「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して行われている。

### C. 研究結果

#### (1) 発現解析

Quality control の結果、2517probe が解析の対象となった。トップとして検出された遺伝子は、glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit 遺伝子 (GCLC) で、オッズ比 (OR) が 0.62 であった ( $P=3.7 \times 10^{-4}$ )。この遺伝子は、グルタチオン合成の律速酵素であるが、現在までのところ精神疾患との関連は報告されていない。thioredoxin-related transmembrane protein 4 (TMX4: OR=0.65,  $P=3.8 \times 10^{-4}$ ) や thyroid hormone receptor interactor 11 (TRIP11: OR=1.60,  $P=4.2 \times 10^{-4}$ ) がトップヒットと挙がってきている。しかし、上記の遺伝子も、多重比較を考慮すると有意ではなかった。

また、発現解析で有意となった遺伝子 ( $P < 0.05$ ;  $N=514$ ) で、統合失調症 GWAS においても情報が得られた遺伝子は 293 個あった。発現解析と GWAS とともに有意であった遺伝子は 12 個あり ( $12/293=4.1\%$ )、有意な重複性は認められなかった。この 293 遺伝子の内、統合失調症 GWAS で最も有意であった遺伝子は、PIK3IP1 (phosphoinositide-3-kinase interacting protein 1) であり ( $P_{\text{gene}}=0.0028$ )、その他は、DIP2A、YY1AP1、RIT1、CEP57、ATE1、ALMS1、ANKHD1、ZNF274、MSH6、DNAJA2、ARHGEF12 が双方のデータで有意な遺伝子として検出された。

他方、発現解析でトップであった GCLC (glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit gene) の GWAS での P は 0.30 と有意ではなかった。

(2) ARMS 症例の遺伝子解析状況について

分担機関及び岡山大学医学部精神科との共同研究体制を確立し、新規に 10 例の対象者から協力を得て、DNA 及び末梢血由来の RNA を抽出した。しかし、予想される ARMS に対する effect size を考えると、検出力不足である。従って、今後も共同研究機関と連携をはかり、サンプリングの強化を行う必要がある。

(3) 平成 23 年 4 月～平成 25 年 12 月の ARMS 症例の登録状況について

「こころのリスク外来」への受診問い合わせは年度を追うごとに増加傾向にあったが、電話でのスクリーニングにて明らかに対象外であったり、あるいは ARMS の可能性があり受診を推奨するも、本人が受診を拒否したり、家族が望まなかったりして、結局来院に至るケースは少なく、研究期間を通して「こころのリスク外来」初診患者数は 10 例であった。そのうち ARMS と診断されたのは以下の 4 例にとどまった。

平成 23 年度：1 例（男性 18 歳）

平成 24 年度：2 例（女性 12 歳、女性 14 歳）

平成 25 年度：1 例（女性 16 歳）

受診経路：精神科医療機関の通院歴があるのが 2 例、医療機関への通院歴がなく、スクールカウンセラーに受診をすすめられたのが 2 例であった。

顕在発症：研究期間内に認めず。

(4) 学校・地域機関等との連携活動について

平成 23 年 12 月 名古屋市教育委員会精神保健研修会・講演「思春期のメンタルヘルス～病院を訪れる 10 代の実態から～」(名古屋市女性会館)

平成 24 年 8 月 平成 24 年度思春期保健関係者会議・講演「小中高生の心の不調とその対応～病院を訪れる 10 代の実態から～」(瀬戸保健所)

平成 24 年 10 月 名古屋市立滝ノ水中学校精神科学校医に研究協力者・古橋功一が委嘱される(特別支援学校を除き、政令指定都市で初)。その後継続的に生徒・保護者・教職員への相談活動を継続。

平成 24 年 11 月 名古屋市立滝ノ水中学校現職(教職員)教育「思春期の心の不調とその対応～病院を訪れる 10 代の実態から～」(名古屋市立滝ノ水中学校)

平成 25 年 1 月 名古屋市教育委員会精神保健研修会・講演「メンタルヘルスに関わる事例への助言と精神科学校医の学校における役割」(伏見ライフプラザ鯉城ホール)

平成 25 年 4 月 第 8 回東名古屋スプリングメンタルカンファレンス「思春期の精神保健に関わって～早期介入から学校医まで」(ホテルオークラレストラン)

平成 25 年 6 月 平成 25 年度名古屋市立学校（園）教育研究推進事業 名古屋市立富田高等学校現職教育「心の問題を抱える生徒およびその保護者の対応について（1）」（名古屋市立富田高等学校）

平成 25 年 10 月 平成 25 年度第 4 回学校臨床心理士会例会「思春期の精神保健に関わって～病院から学校まで～」（ウインクあいち）

平成 25 年 10 月 平成 25 年度名古屋市立学校（園）教育研究推進事業 名古屋市立富田高等学校現職教育「心の問題を抱える生徒およびその保護者の対応について（2）」（名古屋市立富田高等学校）

平成 26 年 1 月 平成 25 年度ひきこもり地域継続支援ネットワーク会議研修会「不登校・ひきこもりと思春期・青年期の精神疾患」（瀬戸保健所）

#### D. 考察

本研究期間にパイロット研究として末梢血の発現解析を行った。しかし、サンプル数は小規模であり、擬陽性、擬陰性が否定できず、今後さらなるサンプル数を用いた解析が必要である。

ARMS 登録症例については 4 例に留まり、症例登録増加のための広報活動や地域連携を進めたものの、統計解析に足る十分な症例数は得られなかった。

また連携活動については、当初の限られた学校との連携活動を基盤にして、さらに幅広い関係者からの講演・相談の要請や当方からの情報提供などをすすめた結果、双方向での交流が拡大し、顔の見える地域でのネットワーク作りが経時的に充実した。

#### E. 結論

ARMS のバイオマーカー同定、生物学的基盤の確立を目指し、発現解析を行った。しかし、現時点で確実な結果とは言えず、今後、遺伝子解析を含め、さらなる研究が必要である。

また、ARMS の専門外来において、より正確な診断と治療・援助体制の確立を目指し、臨床活動を継続してきた。しかし、受診に結び付く例は限られ、ARMS の症例登録も少数にとどまった。しかしながら、ARMS に該当しないものの、非特異的な不調を訴え精神科を受診する若者は増加する一方であること、学校や地域機関等の懇談や、電話での相談事例などから、思春期・青年期の心の問題に関する需要は高いと考えられ、医療機関の受け入れ態勢の充実や、医療機関受診にまでは至らぬものの、地域で若者や家族が気軽に相談できるサービスの提供が望まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) M Ikeda, B Aleksic, Y Kinoshita, T Okochi, K Kawashima, I Kushima, Y Ito, Y Nakamura, T Kishi, T Okumura, Y Fukuo, HJ Williams, ML Hamshere, D Ivanov, T Inada, M Suzuki,



R Hashimoto, H Ujike, M Takeda, N Craddock, K Kaibuchi, MJ Owen, N Ozaki, MC O' Donovan, and N Iwata Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biological psychiatry*, 2011. 69(5): p. 472-8.

2) 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 and Iwata N. Genetic evidence for association between NOTCH4 and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population. *Molecular psychiatry* 2013; 18(6): 636-8.

3) Kajio Y, Kondo K, Saito T, Iwayama Y, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N, Ikeda M and Iwata N. Genetic association study between the detected risk variants based upon type II diabetes GWAS and psychotic disorders in the Japanese population. *Journal of human genetics* 2013 in press.

4) Ikeda M, Okahisa Y, Aleksic B, Won M, Kondo N, Naruse N, Aoyama-Uehara K, Sora I, Iyo M, Hashimoto R, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Ozaki N, Ujike H and Iwata N. Evidence for shared genetic risk between methamphetamine-induced psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2013; 38(10): 1864-70.

5) Kondo K, Ikeda M, Kajio Y, Saito T, Iwayama Y, Aleksic B, Yamada K, Toyota T, Hattori E, Ujike H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ozaki N and Iwata N. Genetic variants on 3q21 and in the Sp8 transcription factor gene (SP8) as susceptibility loci for psychotic disorders: a genetic association study. *PLoS One* 2013; 8(8): e70964.

6) Kanazawa T, Ikeda M, Glatt SJ, Tsutsumi A, Kikuyama H, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Hashimoto R, Takeda M, Sasaki T, Tokunaga K, Koh J, Iwata N and Yoneda H. Genome-wide association study of atypical psychosis. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 2013; 162B(7): 679-86.

7) 古橋功一、岩田仲生：Ⅲ. 統合失調症の臨床 統合失調症の薬物療法「各病期における治療目標と薬物療法」 *日本臨床* 第71巻・第4号 2013年4月

## 2. 学会発表

1) 古橋 功一、岩田 仲生：「中学校に対する精神科学校医導入の意義と課題」

第109回日本精神神経学会学術総会（福岡） 2013年5月

2) 古橋 功一：「思春期外来初診患者を対象とした統合失調症の前駆状態のスクリーニングと初診時診断・予後との関連性の検討」

第54回日本児童青年精神医学会総会（札幌） 2013年10月

## 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。

厚生労働省科学研究費補助金  
(障害者対策総合研究事業 (精神疾患関係研究分野))  
総合研究報告書

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  
認知機能の予測要因検討

研究分担者 長谷川友紀 東邦大学医学部教授  
研究協力者 松本 邦愛 東邦大学医学部講師  
研究協力者 伊藤慎也 東邦大学医学部大学院

研究要旨：認知機能障害は統合失調症の中核的症状の 1 つである。統合失調症の DUP と認知機能障害の関連性に関しては、病前適応などの交絡要因が影響していることが示唆されており、結果が一貫していない。本調査では、発症形式別に分けて、各群の DUP と各評価指標の関係性を明確にすること、18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能の予測要因を明らかにすることを目的とする。本調査に登録をした初発統合失調症患者のうち、治療開始から 18 ヶ月および 24 ヶ月が経過した患者データを解析対象とした。本調査の結果、潜行性発症群におけるほぼ全てのフォローアップ時点において、DUP は QOL、社会機能、認知機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、治療開始時点において DUP が短く陰性症状が弱い場合、18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能が良好である可能性が考えられる。

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様ではなく、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。先行研究では、精神病未治療期間は医療先進国においては 1~2 年前後であり、この未治療期間が短いほど予後が良いことが報告されている。Marshall ら (2005) 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。日本においても、Yamazawa ら (2008) の研究で同様の結果が報告されている。

認知機能障害は統合失調症における中核的な症状の 1 つであり、機能障害を予測す

るための要因の1つと考えられている。近年では、複数の研究が認知機能と DUP の関係性について研究を行っている。Chang ら (2012) の研究では、93 名の初回エピソードの統合失調症患者の認知機能を評価して、未治療期間が長いほど記憶機能が不良であることを報告している。一方で、Goldberg ら (2009) の研究では、認知機能と DUP の間に関係性がみられなかったことを報告しており、認知機能と DUP の関係性は結果が一貫していない。認知機能と DUP の関係性の結果が一貫していない理由の1つとして、病前適応や発症形式の違いによる影響が指摘されている。

本調査では、発症形式別に、初回エピソードの統合失調症患者における、DUP と各評価指標の関係性を検討する。次に、18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能の予測因子を明らかにするために、18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能と初回評価時の各評価指標との関係性を検討する。

## B. 研究方法

### 1. 対象

本研究は、『厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）統合失調症の未治療期間とその予後に関する疫学的研究（研究代表者：水野雅文）』の継続研究であり、東北大学、東邦大学、富山大学、奈良県立医科大学、高知大学、長崎大学の6大学の医学部精神医学講座が中心となり多施設共同で行う研究である。解析は分担研究者である長谷川班で行った。

本調査に参加登録をした初発統合失調症患者 168 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 ヶ月後に評価を行った。各大学の登録者数は、東邦大学 54 名、東北大学 33 名、富山大学 29 名、高知大学 21 名、長崎大学 19 名、奈良県立医科大学が 12 名であった。各大学の登録者数及び追跡状況は表 1 に示す。調査対象病院の病床数は 80-1,308 であった (300 床未満：4 病院、300-500 床：1 病院、500 床より大きい：9 病院)。

表1 施設別の登録状況及びDUP

	登録数	性別		DUP	
		男性	女性	平均	中央値
高知	21	10	11	35.2	10.0
長崎	19	12	7	18.3	4.5
東邦	54	23	31	22.1	3.3
東北	33	9	24	18.0	2.2
奈良	12	9	3	40.4	3.0
富山	29	16	13	12.2	1.2
総計	168	79	89	22.0	3.0

### 2. 評価指標

機能の全体的評価を行うために GAF、全体的な症状評価を行うために CGI、抗精神病薬の投与量をクロルプロマジン換算値 (CP mg)、精神症状を評価するために PANSS の陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理評価、社会機能を評価するために Social Functioning Scale (SFS) の合計得点、生活の質の評価として WHOQOL26 の平均得点、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。病前適応を評価するために、Premorbid Adjustment Scale (PAS) と Japanese Adult Reading Test (JART) を用いた。PAS は、小児期 (6-12 歳) と思春期・成人前期 (13-21 歳) を用いた。JART は、全検査項目 IQ、言語性 IQ、動作性 IQ を算出した。

### 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の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. 発症形式の定義

発症形式は、WHO の Personal and Psychiatric History Schedule の分類に従った。突発性発症の定義は、「顕著な行動変化から数日以内に精神病症状が出現」、急性発症の定義は「顕著な行動変化から1月以内に精神病症状が出現」、潜行性発症の定義は「顕著な行動変化から1ヶ月より長く経過してから精神病症状が出現」とした。

### 5. 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。分析は、以下の4つを行った。まず、各属性別のDUPを比較するために、対応のないt検定または一元配置分散分析を行った。2つめに、急性発症、潜行性発症、突発性発症の初回受診時の特徴を比較するために、一元配置分散分析とカイ二乗検定を行った。3つめに、発症形式別および各患者属性別およびフォローアップ時別のDUPと各症状を比較するために、Pearsonの積率相関係数と95%信頼区間を算出した。最後に、急性発症、潜行性発症、突発性発症のそれぞれの群の18ヶ月時点の認知機能を予測する要因を検討するために、18ヶ月時点のSCoRSを従属変数、0ヶ月時点の

各評価指標を独立変数として重回帰分析を行った。また、24ヶ月時の認知機能を予測する要因を検討するために、24ヶ月時のSCoRSを従属変数とした重回帰分析も行った。24ヶ月時点における突発性発症者が少なかったため、突発性と急性発症群を1つの群としてまとめた。

重回帰分析の項目選択では、ステップワイズ法により項目を抽出した。認知機能と社会機能の因果関係は、認知機能の改善により社会機能が改善することが考えられることから、独立変数からSFS（社会機能評価尺度）を除外した。多重共線性の評価にはVariance Inflation Factor (VIF)を用いた(10以上は多重共線性の可能性有り)。各解析にはSPSS Statistics ver. 20.0を使用した。

## C. 研究結果

### 1. 発症形式別の初回受診時の特徴比較

患者属性別のDUPの比較結果を表2に示す。「受診時の付き添いの有無」と「発症形式」において、有意にDUPの長さが異なった。受診時の付き添いがある患者（平均値18.7ヶ月、中央値2.3ヶ月）の方が、付き添いのない患者（平均値33.0ヶ月、中央値8.5ヶ月）よりもDUPが短かった( $P < 0.05$ )。発症形式については、急性・潜行性・突発性の3群を比較したところ、突発性発症者（平均値6.5ヶ月、中央値0.4ヶ月）の方が有意に潜行性発症者（平均値33.7ヶ月、中央値9.0ヶ月）よりもDUPが短かった( $P < 0.05$ )。性別、同居者の有無、就労状況、婚姻状況、受診動機、他院精神科の受診歴、自殺企図の有無、通院方法によるDUPの違いはみられなかった。

表2 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	79	30.9	4.8	65.3	0.67	0.68	0.94	n.s.
女性	87	14.0	2.7	27.1	0.43	0.43	0.84	
同居者 <sup>1</sup>								
なし	27	24.1	5.5	52.4	0.68	0.74	0.84	n.s.
あり	130	20.2	2.7	48.2	0.50	0.43	0.90	
就労状況								
有職	104	17.1	2.3	44.0	0.43	0.365	0.90	n.s.
無職	52	29.3	3.4	57.4	0.71	0.54	0.88	
婚姻状況								
既婚	32	20.8	3.3	64.0	0.45	0.51	0.94	n.s.
独身	126	21.2	2.8	44.4	0.56	0.445	0.88	
受診動機								
周囲のすすめ	58	19.0	2.9	48.4	0.47	0.455	0.91	n.s.
本人の意思	57	19.1	3.2	36.7	0.64	0.51	0.76	
両方	43	26.6	3.0	62.1	0.50	0.48	1.04	
受診時の付き添い								
なし	27	33.0	8.5	73.0	0.92	0.93	0.73	*
あり	131	18.7	2.3	42.1	0.46	0.365	0.91	
他院精神科受診歴								
なし	97	25.8	3.0	56.5	0.56	0.48	0.96	n.s.
あり	61	13.7	2.5	31.9	0.50	0.4	0.79	
発症形式								
急性	55	10.1	1.8	25.0	0.32	0.25	0.75	**突<急<潜
潜行性	77	33.7	9.0	62.9	0.95	0.95	0.79	
突発性	24	6.5	0.4	25.0	-0.25	-0.40	0.82	
自殺企図								
なし	136	22.9	3.0	52.9	0.53	0.48	0.92	n.s.
あり	20	18.2	6.9	30.9	0.75	0.82	0.78	
通院方法								
徒歩・自転車	20	19.1	2.8	36.4	0.63	0.45	0.79	n.s.
車・バイク	92	20.4	2.1	51.1	0.45	0.31	0.93	
公共交通機関	44	23.7	4.6	50.6	0.65	0.66	0.88	

<sup>1</sup> 未回答者1名 \*\*P < .01、\* P < .05.

## 2. 治療開始時の患者の特徴

表3に示すとおり、男女比をみると、突発性発症群（男性 16.7%）は急性発症群（52.7%）および潜行性発症群（52.0%）よりも男性の割合が有意に少なかった（それぞれ P < 0.01）。DUP については、突発性発症群、急性発症群、潜行性発症群の順であった（それぞれ、P < 0.01）。同居者の有無に関しては、急性発症群（92.6%）の方が潜行性発症群（76.6%）よりも同居者が

いる割合が有意に高かった（P < 0.05）。PAS については、突発性発症群（小児期 1.1、思春期・成人前期 2.2）よりも潜行性発症群（小児期 2.5、思春期・成人前期 4.6）の方が、小児期と思春期・成人前期の病前適応が不良であった（小児期 P < 0.05、突発性 P < 0.01）。

## 3. 発症形式別の DUP と評価尺度得点間の相関係数

患者属性別の DUP と各評価尺度得点間の

相関係数を図 1 に示す。図は「DUP が長いほど予後が不良」または「DUP が短いほど予後が良好」であるほど右に行き、「DUP が長いほど予後が良好」または「DUP が短いほど予後が不良」であるほど左に行く。発症形式別にみると、急性発症群は DUP との間に有意な相関関係が見られなかった。潜行性発症者は DUP と 0 ヶ月時点の SFS ( $r = 0.28$ )、WHOQOL 26 ( $r = 0.27$ )、SCoRS ( $r = 0.27$ )、6 ヶ月時点の PANSS 陰性 ( $r = 0.28$ )、PANSS 総合精神病理評価 ( $r = 0.35$ )、SFS

( $r = 0.42$ )、WHOQOL 26 ( $r = 0.33$ )、SCoRS ( $r = 0.47$ )、12 ヶ月時点の SFS ( $r = 0.38$ )、WHOQOL 26 ( $r = 0.52$ )、SCoRS ( $r = 0.44$ )、18 ヶ月時点の GAF ( $r = 0.36$ )、CGI ( $r = 0.35$ )、WHOQOL 26 ( $r = 0.40$ )、SCoRS ( $r = 0.57$ )、24 ヶ月時点の SCoRS ( $r = 0.53$ ) との間に有意な相関関係がみられた。突発性発症群は、DUP と 0 ヶ月時点の GAF ( $r = -0.44$ ) との間に有意な相関関係が見られた。また、患者属性別の DUP と評価尺度得点間の相関係数を資料として示す。

表3 治療開始時の患者の特徴

	急性発症 (n = 55)	潜行性発症 (n = 77)	突発性発症 (n = 24)	p値
発症年齢の平均値(SD)	27.6 (10.1)	28.4 (8.9)	31.5 (10.7)	n.s.
初回受診年齢の平均値(SD)	28.3 (10.4)	31.7 (9.6)	32.3 (10.9)	n.s.
男性 (%)	29 (52.7)	40 (52.0)	4 (16.7)	**突<急 **突<潜
未治療期間の平均値(月:SD)	10.1 (25.0)	33.7 (62.9)	6.5 (25.0)	**突<急<潜
未治療期間の中央値(月)	1.77	9.00	0.40	※注1
同居者あり(%)	50 (92.6) <sup>a</sup>	59 (76.6)	19 (79.2)	*潜<急
婚姻状況(%) <sup>b</sup>				
独身	45 (81.8)	56 (72.7)	16 (66.7)	n.s.
離別	1 (1.8)	5 (6.5)	1 (4.2)	n.s.
既婚	9 (16.4)	16 (20.8)	7 (29.2)	n.s.
自殺企図あり(%)	7 (12.7) <sup>a</sup>	12 (15.6)	1 (4.3) <sup>b</sup>	n.s.
JART <sup>s</sup>				
全検査 IQ	97.4 (10.5) <sup>f</sup>	99.0 (9.0) <sup>c</sup>	103.3 (12.7) <sup>e</sup>	n.s.
言語性 IQ	97.4 (11.9) <sup>f</sup>	99.3 (10.1) <sup>c</sup>	104.3 (14.5) <sup>e</sup>	n.s.
動作性 IQ	97.4 (7.7) <sup>f</sup>	98.6 (6.6) <sup>c</sup>	101.9 (9.3) <sup>e</sup>	n.s.
Premorbid Adjustment Scale (PAS)				
小児期 <sup>†</sup>	2.1 (2.3) <sup>c</sup>	2.5 (2.2) <sup>d</sup>	1.1 (1.2) <sup>e</sup>	*突<潜
思春期・成人前期 <sup>‡</sup>	3.9 (3.3) <sup>e</sup>	4.6 (3.3) <sup>d</sup>	2.2 (1.6) <sup>e</sup>	**突<潜

\*\*  $P < 0.01$ 、\*  $P < 0.05$ .

<sup>a</sup> 1名欠損のため急性発症者(分母)は54名、<sup>b</sup> 1名欠損のため突発性発症者(分母)は23名、<sup>c</sup> 3名欠損、<sup>d</sup> 4名欠損、<sup>e</sup> 2名欠損、<sup>f</sup> 7名欠損

注1: 対数変換済みのDUP値を対象とした一元配置分散分析

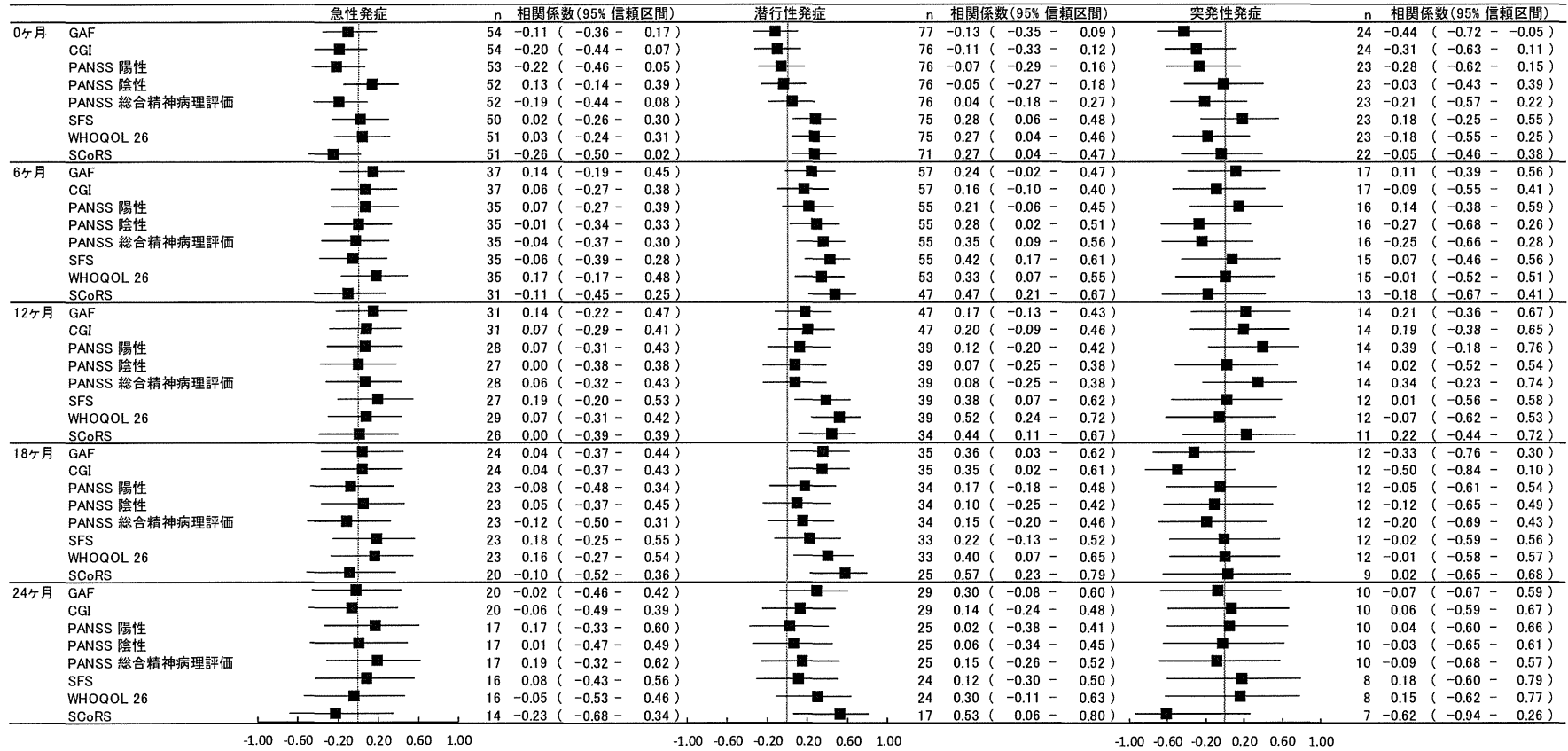


図1 発症形式別のDUPと評価尺度得点間の相関係数



表4 発症形式別の症状得点と相関係数

急性発症 (n = 19)													
	M	SD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1 SCoRS (18ヶ月時)	2.8	1.7	—	-.07	-.17	.32	-.10	-.10	.28	.20	-.29	.13	.54 **
2 DUP (log)	0.6	0.9		—	.15	-.36	.20	-.24	.11	-.27	-.13	-.26	-.23
3 GAF (治療開始時)	38.0	17.2			—	-.88 **	.01	-.58 **	-.57 **	-.76 **	-.19	-.40 *	-.28
4 CGI (治療開始時)	5.2	1.2				—	-.20	.53 **	.39	.79 **	.13	.36	.27
5 CPmg (治療開始時)	186.9	103.8					—	-.16	.18	-.10	-.12	.25	.28
6 PANSS 陽性 (治療開始時)	19.5	7.1						—	.02	.42 *	.11	-.01	.00
7 PANSS 陰性 (治療開始時)	19.8	7.6							—	.71 **	-.06	.27	.26
8 PANSS 総合精神病理評価 (治療開始時)	42.2	14.6								—	.00	.29	.30
9 WHOQOL 26 (治療開始時)	3.1	0.6									—	-.12	-.31
10 PAS (小児期; 治療開始時)	1.6	1.9										—	.64 **
11 PAS (思春期・成人前期; 治療開始時)	3.6	2.5											—
潜行性発症 (n = 24)													
	M	SD	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
12 SCoRS (18ヶ月時)	3.1	1.9	—	.54 **	-.32	.11	-.07	.01	.52 **	.32	-.38 *	.48 **	.42 *
13 DUP (log)	1.0	0.9		—	.17	-.31	-.35 *	-.25	.13	.28	-.57 **	.33	.23
14 GAF (治療開始時)	41.6	12.9			—	-.67 **	-.11	-.33	-.55 **	-.38 *	-.24	-.26	-.34
15 CGI (治療開始時)	4.8	0.7				—	.19	.08	.29	.05	.56 **	.16	.14
16 CPmg (治療開始時)	165.0	100.4					—	.23	-.06	-.06	.30	-.23	-.06
17 PANSS 陽性 (治療開始時)	19.9	4.2						—	-.04	.40 *	-.07	-.48 **	-.26
18 PANSS 陰性 (治療開始時)	17.1	7.5							—	.40 *	-.05	.46 *	.44 *
19 PANSS 総合精神病理評価 (治療開始時)	37.7	9.1								—	-.16	-.02	.09
20 WHOQOL 26 (治療開始時)	2.7	0.6									—	-.14	-.19
21 PAS (小児期; 治療開始時)	2.6	2.5										—	.77 **
22 PAS (思春期・成人前期; 治療開始時)	4.7	3.5											—
突発性発症 (n = 8)													
	M	SD	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
23 SCoRS (18ヶ月時)	2.2	1.3	—	.19	.42	.16	-.15	-.21	.12	-.30	-.09	.75 *	.32
24 DUP (log)	-.02	0.5		—	.19	-.55	.00	-.34	-.20	-.41	-.20	.33	.53
25 GAF (治療開始時)	38.9	12.9			—	-.21	.05	-.51	-.15	-.35	-.29	.00	-.36
26 CGI (治療開始時)	5.6	0.7				—	-.11	.71 *	.23	.47	.19	.14	-.03
27 CPmg (治療開始時)	212.7	109.7					—	-.29	-.38	-.73 *	.67 *	-.30	-.64 *
28 PANSS 陽性 (治療開始時)	20.3	8.6						—	.39	.72 *	-.09	.10	.19
29 PANSS 陰性 (治療開始時)	16.5	4.6							—	.59	-.71 *	.61	.12
30 PANSS 総合精神病理評価 (治療開始時)	40.6	9.3								—	-.53	.05	.24
31 WHOQOL 26 (治療開始時)	3.2	0.7									—	-.42	-.26
32 PAS (小児期; 治療開始時)	0.9	0.8										—	.57
33 PAS (思春期・成人前期; 治療開始時)	2.3	1.6											—

\*\*P < .01.

\* P < .05.

#### 4. 18ヶ月後の認知機能の予測要因

発症形式別の各症状得点、標準偏差、得点間の相関係数を表4に示す。急性発症群については、18ヶ月時点のSCoRSとPAS(思春期・成人前期： $r = 0.54$ )、GAFとCGI( $r = -0.88$ )、PANSS陽性( $r = -0.58$ )、PANSS陰性( $r = -0.57$ )、PANSS総合精神病理評価( $r = -0.76$ )、PAS(思春期・成人前期： $r = -0.40$ )、CGIとPANSS陽性( $r = 0.53$ )、PANSS総合精神病理評価( $r = 0.79$ )、PANSS陽性とPANSS総合精神病理評価( $r = 0.42$ )、PANSS陰性とPANSS総合精神病理評価( $r = 0.71$ )、PAS(小児期)とPAS(思春期・成人前期： $r = 0.64$ )の間に相関関係がみられた。

潜行性発症群については、SCoRSとDUP( $r = 0.54$ )、PANSS陰性( $r = 0.52$ )、WHOQOL26( $r = -0.38$ )、PAS(小児期、 $r = 0.48$ )、PAS(思春期・成人前期、 $r = 0.42$ )、DUPとCPmg( $r = -0.35$ )、WHOQOL26( $r = -0.57$ )、GAFとCGI( $r = -0.67$ )、PANSS陰性( $r = -0.55$ )、PANSS総合精神病理評価( $r = -0.38$ )、CGIとWHOQOL26( $r = 0.56$ )、PANSS陽性とPANSS総合精神病理評価( $r = 0.40$ )、PAS(小児期、 $r = -0.48$ )、PANSS陰性とPANSS総合精神病理評価( $r = 0.40$ )、PAS(小児期、 $r = 0.46$ )、PAS(思春期・成人前期、 $r = 0.44$ )、PAS(小児期)とPAS(思春期・成人前期： $r = 0.77$ )の間に相関関係がみられた。

突発性発症群については、SCoRSとPAS(小児期、 $r = 0.75$ )、CGIとPANSS陽性( $r = 0.71$ )、CPmgとPANSS総合精神病理評価( $r = -0.73$ )、WHOQOL26( $r = 0.67$ )、PAS

(思春期・成人前期、 $r = -0.64$ )、PANSS陽性とPANSS総合精神病理評価( $r = 0.72$ )、PANSS陰性とWHOQOL26( $r = -0.71$ )との間に相関関係が見られた。

重回帰分析の結果を表5に示す。急性発症群に関しては、PAS(思春期・成人前期； $\beta = 0.54$ )が有効な変数として採用され、決定係数( $R^2$ )は0.29、自由度調整済みの $R^2$ は0.25であった。潜行性発症群に関しては、DUP( $\beta = 0.48$ )とPANSS陰性( $\beta = 0.46$ )が有効な変数として採用され、決定係数( $R^2$ )は0.50、自由度調整済みの $R^2$ は0.45であった。突発性発症群に関しては、PAS(思春期・成人前期； $\beta = 0.75$ )が有効な変数として採用され、決定係数( $R^2$ )は0.55、自由度調整済みの $R^2$ は0.48であった。

#### 5. 24ヶ月後の認知機能の予測要因

発症形式別の各症状得点、標準偏差、得点間の相関係数を表6に示す。急性・突発性発症群については、24ヶ月時点のSCoRSとCGI( $r = 0.47$ )、DUPとCGI( $r = -0.43$ )、GAFとCGI( $r = -0.81$ )、PANSS陽性( $r = -0.48$ )、PANSS陰性( $r = -0.63$ )、PANSS総合精神病理評価( $r = -0.71$ )、PAS(思春期・成人前期、 $r = -0.35$ )、CGIとPANSS陽性( $r = 0.40$ )、PANSS陰性( $r = 0.51$ )、PANSS総合精神病理評価( $r = 0.64$ )、PAS(小児期、 $r = 0.40$ )、PAS(思春期・成人前期、 $r = 0.41$ )、CPmgとWHOQOL26( $r = 0.55$ )、PANSS陰性とPANSS総合精神病理評価( $r = 0.86$ )、PANSS総合精神病理評価とPAS(思春期・成人前期、 $r = 0.46$ )、PAS(小児期)とPAS(思春期・成人前期、 $r = 0.55$ )との間に相関関係が見られた。

表5 18ヶ月時のSCoRSを従属変数とした重回帰分析

	偏回帰 係数	標準 誤差	標準偏回 帰係数	t値	P値	95%信頼区間	VIF	R <sup>2</sup>	調整済 R <sup>2</sup>	F値	
急性発症 (n = 19)											
定数項	1.55	0.59	—	2.63	0.02	0.31	2.79	—	0.29	0.25	6.8**
PAS(思春期・成人前期)	0.35	0.13	0.54	2.62	0.02	0.07	0.63	1.00			
潜行性発症 (n = 24)											
定数項	0.18	0.75	—	0.24	0.81	-0.14	0.17	—	0.50	0.45	10.4*
DUP	0.97	0.31	0.48	3.09	0.01	0.32	1.62	1.02			
PANSS 陰性	0.11	0.04	0.46	2.95	0.01	0.03	0.19	1.02			
突発性発症 (n = 8)											
定数項	1.17	0.50	—	2.33	0.06	-0.06	2.39	—	0.55	0.48	7.5**
PAS(思春期・成人前期)	1.17	0.43	0.75	2.73	0.03	0.12	2.21	1.00			

\*\*P < .01.

\* P < .05.

潜行性発症に関しては、24ヶ月時点のSCoRSとDUP ( $r = 0.53$ )、GAF ( $r = -0.44$ )、PANSS陰性 ( $r = 0.63$ )、PANSS総合精神病理評価 ( $r = 0.56$ )、WHOQOL26 ( $r = -0.45$ )、PAS(小児期、 $r = 0.57$ )、PAS(思春期・成人前期、 $r = 0.54$ )、DUPとPAS(小児期、 $r = 0.45$ )、GAFとCGI ( $r = -0.61$ )、PANSS陰性 ( $r = -0.57$ )、PANSS総合精神病理評価 ( $r = -0.63$ )、PAS(思春期・成人前期、 $r = -0.49$ )、CGIとPANSS陰性 ( $r = 0.45$ )、WHOQOL26 ( $r = 0.59$ )、PANSS陽性とPANSS総合精神病理評価 ( $r = 0.45$ )、PAS(小児期、 $r = -0.53$ )、PANSS陰性とPANSS総合精神病理評価 ( $r = 0.53$ )、PAS(小児期、 $r = 0.42$ )、PAS(思春期・成人前期、 $r = 0.60$ )、PAS(小児期)とPAS(思春期・成人前期、 $r = 0.73$ )との間に相関関係があった。

重回帰分析の結果を表7に示す。急性・突発性発症群に関しては、PAS(思春期・成人前期； $\beta = 0.54$ )が有効な変数として採用され、決定係数 ( $R^2$ ) は0.22、自由度調整済みの  $R^2$  は0.18であった。潜行性発症群に関しては、PANSS陰性 ( $\beta = 0.60$ )とDUP ( $\beta = 0.48$ )が有効な変数として採用され、決定係数 ( $R^2$ ) は0.63、自由度調整済みの  $R^2$  は0.58であった。

#### D. 考察

本調査の主な結果は以下の4点である。1点目に、受診時の付き添いのある人は付き添いのない人よりもDUPが短かった。2点目に、突発性発症、急性発症、潜行性発症の順番にDUPが短かった。3点目に、潜行性発症群は、ほぼ全てのフォローアップ時点においてDUPとQOL、社会機能、認知機能との間に中程度から強い相関関係を示した。最後に、潜行性発症群において、DUPは18ヶ月後および24ヶ月後の認知機能の予測因子となることが示唆された。これらの結果より、特に潜行性発症の初回エピソードの統合失調症患者においては、早期発見・早期介入をすることにより18ヶ月後および24ヶ月後の認知機能が改善する可能性が考えられる。

##### 1. DUPと症状間の相関関係

本調査の結果、潜行性発症群は、ほぼ全てのフォローアップ時点において、DUPは社会機能、QOL、認知機能との間に中程度から大きな相関関係を示した。潜行性発症群におけるこれらの相関関係は、治療開始時点を除いて、Marshallら(2005)のシステマティックレビュー研究の結果と類似して

いた。システマティックレビュー研究では、治療開始時点に DUP と有意な相関関係が見られなかったのに対して、本調査では治療開始時点に DUP と社会機能などとの間に有意な相関関係が見られた。本調査では、社会機能評価に SFS を用いているが、SFS は評価時点から過去 3 ヶ月間の社会機能を評価する指標である。潜行性発症群の DUP は全体的に長いため、治療を開始する以前から社会機能が不良であった可能性が考えられる。そのため、本調査ではシステマティックレビュー研究の結果と異なり、治療開始時点において DUP と社会機能に相関関係が見られた可能性が考えられる。

## 2. 18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能の予測指標

治療開始時点において、「DUP が短く」かつ「陰性症状が弱い」潜行性発症患者ほど、18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能がより改善している可能性が示唆された。突発性および急性発症患者に関しては、DUP は 18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能の予測に影響を及ぼさなかった。これらの理由の 1 つとして、突発性発症群の DUP の中央値は 0.4 ヶ月、急性発症群の DUP の中央値は 1.8 ヶ月と短いために、DUP の分散が小さく、18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能との間に有意な関係性が見られなかったことが考えられる。

最後に、本調査の限界点について述べる。急性発症群と潜行性発症群の 2 群間比較において、無作為抽出などは行っていない

ため、グループ間に他の交絡要因が存在する可能性が考えられる。

## E. 結論

本調査の結果、潜行性発症群におけるほぼ全てのフォローアップ時点において、DUP は QOL、社会機能、認知機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。また、治療開始時点において DUP が短く陰性症状が弱い場合、18 ヶ月後および 24 ヶ月後の認知機能が良好である可能性が考えられる。

## F. 健康危険情報

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

- ① 伊藤慎也，根本隆洋，辻野尚久，松本邦愛，長谷川友紀，鈴木道雄，下寺信次，松岡洋夫，小澤寛樹，岸本年史，水野雅文：初回エピソード統合失調症における発症形式別にみた DUP と認知機能の関連. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他