

厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）

総合研究報告書

大規模疫学研究データと診療報酬明細書（レセプト）データを用いた
一般住民における入院外統合失調症及び統合失調症関連障害の有病率推定方法
の開発に関する研究

研究代表者 太田 充彦 藤田医科大学医学部公衆衛生学講座教授

研究要旨

大規模疫学研究データを用いて統合失調症を判別できるモデルを開発し、日本の一般住民サンプルに適用して日本の地域住民における統合失調症有病率が 1.59%であると推計した。健康保険組合のレセプトデータを利用し、統合失調症の受療率を 1.16%と推計した。これら元に推定した日本の一般住民における入院外の統合失調症有病率は 1.24%となった。この数値は生涯有病率を推計した可能性もあり、現時点で治療を必要とする者に限った有病率よりは高く推計された可能性も考えられる。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び
所属研究機関における職名

岩田 仲生（藤田医科大学 教授）

谷原 真一（久留米大学 教授）

岸 太郎（藤田医科大学 准教授）

松永 眞章（藤田医科大学 講師）

李 媛英（藤田医科大学 助教）

He Yupeng（藤田医科大学 助教）

用いて推定する方法を開発すること、および、これを用いて最終的に日本の一般住民における入院外の統合失調症等の有病率を推計することである。

Lancet Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study によれば、2019 年の統合失調症の年齢標準化済み有病率（以下、有病率は人口 10 万人当たり人数）は全世界では 287.4 人（男性：302.7 人、女性：272.0 人）、日本では 300.8 人とされた（*Lancet Psychiatry* 2022; **9**: 137-150.）。Moreno-Küstner らのシステマティックレビューでは、統合失調症を含む精神病的障害の時点・12 ヶ月・生涯有病率の中央値がそれぞれ 389 人、403 人、749 人であったことが報告されている（*PLoS One* 2018; **13**: e0195687.）。Simeone らのシステマティックレビューでは、12 ヶ月有病率の中央値

A. 研究目的

本研究の目的は、日本における入院外統合失調症および統合失調症関連障害（短期精神病性障害、妄想性障害、統合失調感情障害、および統合失調症様障害）（以下、統合失調症等）の有病率を、大規模疫学研究や診療報酬明細書（以後、レセプト）のデータを

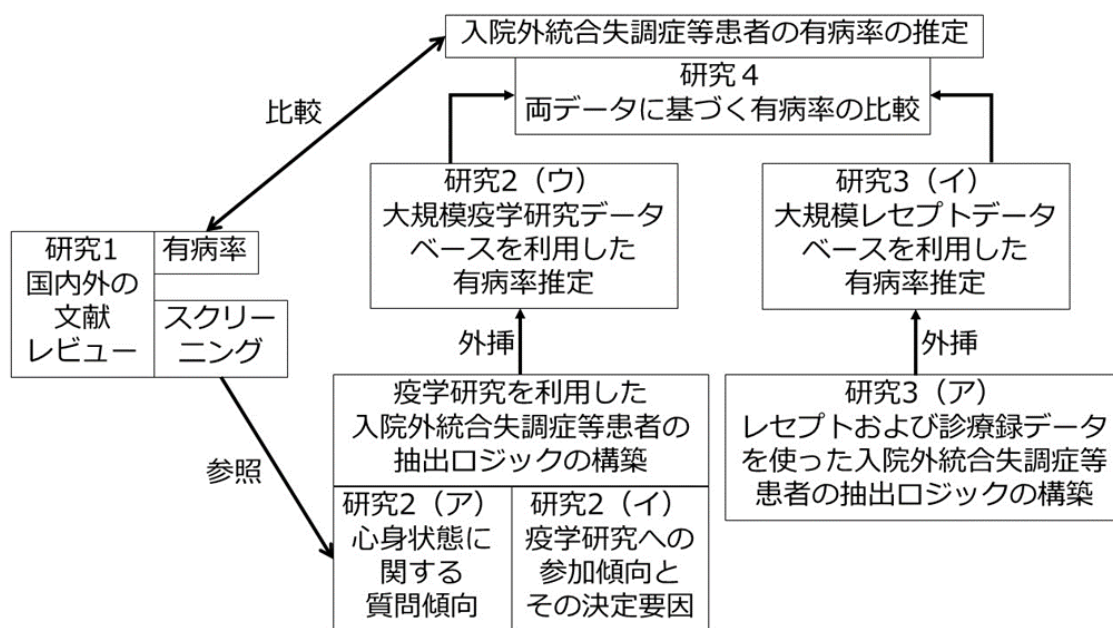


図1. 研究スキーム

が全世界では 330 人、アジアでは 370 人であることが報告された (*BMC Psychiatry* 2015; 15: 193.)。アジアでの生涯有病率に関しては中国、韓国、マレーシア、タイからの報告があり、130~880 人と報告されていた。Okui は患者報告のデータを利用して、日本の平成 29 年 (2017 年) の統合失調症の年齢調整済み有病率は男性で 765 人、女性で 766 人と推計した (*Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2021; 56: 639-648.)。

日本では統合失調症の入院患者数が多く、入院期間が長い。統合失調症の推計入院患者数は 14.3 万人であった (令和 2 年患者調査)。これは、精神及び行動の障害の推計入院患者数 23.7 万人の 60% を占める。長期入院患者の割合は高く、入院期間が 6 か月以上の者が 81.9%、1 年 6 か月以上の者が 69.2%、3 年以上の者が 56.7% を占めた。入院の状況は、受け入れ条件が整えば退院可能な者が 13.5% 存在しており、地域での受け皿づくりの必要性が示唆された。統合失調症等を含む精神障害者の地域移行・地域定着のため

には、地域で精神障害者を支える体制が不可欠である。精神障害にも対応した地域包括ケアシステムは、精神障害者が地域の一員として安心して自分らしい暮らしをすることができるよう、医療、障害福祉・介護、住まい、社会参加、地域の助け合いが包括的に確保された地域の構築を目指している。この政策を実現するためには、入院外を含めた統合失調症等の有病率を明らかにしたうえで、退院後の医療・アウトリーチ等の継続支援、住まいの確保支援、家族への支援などに必要なニーズを算出し整備する必要がある。

B. 研究方法

我々は日本における入院外の統合失調症等の有病率を、大規模疫学研究やレセプトデータを用いて推定するスキームを研究者間で協議し、作成した (図 1)。また、各年度末のマイルストーン (表 1) と研究のタイムライン (図 2) も策定した。これに従って研究を進めた。以下、各研究の方法の詳細を

表 1. 各年度末のマイルストーン

令和 3年 度	<ul style="list-style-type: none"> ○ 研究 1: レビューにより、国内外における統合失調者等患者の有病率および統合失調症のスクリーニングに有用な方法に関する既存の知見をまとめる。 ○ 研究 2: 疫学研究を用いた入院外（外来受診＋未受診）統合失調症等有病率を推定する研究計画の確定。 ○ 研究 3: レセプトおよび診療録データを用いた入院外（外来受診）統合失調症等有病率を推定する研究計画の確定。
令和 4年 度	<ul style="list-style-type: none"> ○ 研究 2: (ア) 既存質問紙調査を利用した統合失調症患者を判別するロジックの開発、および(イ) 統合失調症等患者が疫学研究に参加する割合と決定要因の探索の完了。 ○ 研究 3: (ア) レセプト病名と処方薬を組み合わせた統合失調症等患者の抽出の妥当性検証の完了、および(イ) 大規模レセプトデータベースによる入院外統合失調症等有病率の推計の着手。
令和 5年 度	<ul style="list-style-type: none"> ○ 研究 2: (ウ) 大規模疫学研究データによる入院外統合失調症等有病率の推定の完了。 ○ 研究 3: (イ) 大規模レセプトデータベースによる入院外統合失調症等有病率の推計の完了。 ○ 研究 4: 大規模疫学研究・大規模レセプトデータから推計した入院外統合失調症等有病率の比較の完了。

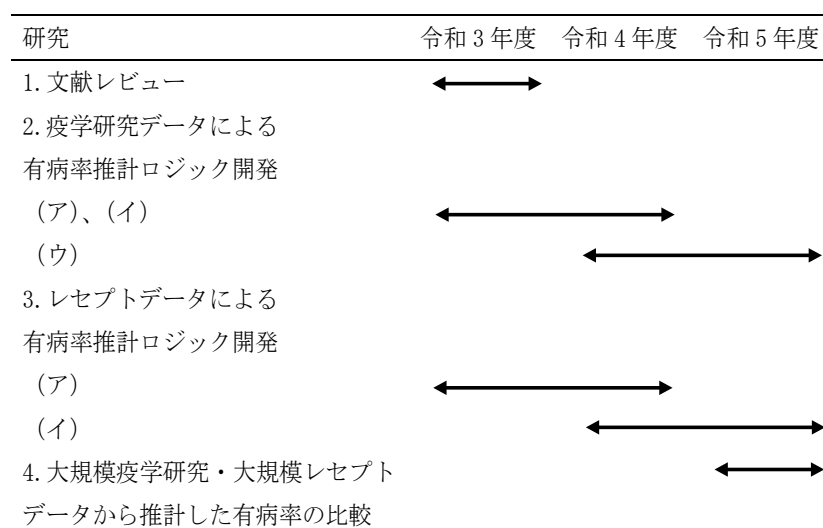


図 2. 研究のタイムライン

示す。

1. 研究1：国内外の文献レビュー

統合失調症の有病率、主観的健康感・幸福感・生活満足度、身体的・精神的・社会的併存疾患を報告した論文を対象とした。身体的併存疾患として、過体重と肥満、口腔衛生、生活習慣病、便秘、食行動などを取り上げた。精神的併存疾患として、うつ病と睡眠障害、喫煙・アルコール・薬物摂取、問題のあるインターネットやスマートフォンの使用、ストレス知覚とアロスタティック負荷を取り上げた。社会的併存疾患として、健康リテラシーと行動、社会経済的状态(教育、雇用、収入、配偶者の有無、家族構成など)、社会的認知バイアス、サポート、ネットワークを取り上げた。これらの用語を用いて、関連する可能性のある論文を収集した。既存のシステマティックレビューやメタアナリシスの結果を優先して検索した。それがない場合は、既存のコホート研究、症例対照研究、横断研究を参照した。2022年2月までに発表された文献をPubMedで検索した。このレビューに採用した既存研究は、英語で書かれた臨床研究および疫学研究に限定した。

2. 研究2(ア)(イ)：疫学研究を利用した入院外統合失調症等患者の抽出ロジックの構築

個人特性および身体的・精神的・社会的併存症状から統合失調症を有する者を判別できるモデルを作るために以下の方法で研究を行った。

まずは統合失調症を有する者に頻度が高い個人特性および身体的・精神的・社会的併存症状を明らかにするためのインターネット調査を2022年2月に実施した。対象者は

20～75歳で、統合失調症を有すると自己申告した223人と精神障害を有さない自己申告した1776人であった。それぞれの定義は図3・4に示す。個人特性として、性、年齢、身長、体重、喫煙状況、飲酒状況、食生活、便通、身体機能、主観的健康観、歯の残存数などを尋ねた。身体的併存症状として、過体重(body mass index (BMI)25以上)・肥満(BMI30以上)、がん、心血管疾患、心不全、高血圧、糖尿病、脂質異常症、痛風、睡眠時無呼吸症候群、骨折の有無を尋ねた。精神的併存症状として、うつ症状(Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D) Scaleにて評価)、不眠症状(睡眠時間、中途覚醒、早朝覚醒、入眠困難、睡眠の質)、認知ストレス(4項目版 Perceived Stress Scale (PSS-4)にて評価)、生きがい、幸福感、インターネット使用時間を尋ねた。社会的併存症状として、健康診断受診状況、教育歴、就業状況、世帯収入、婚姻状況、家族構成、同居者の状況、ソーシャルサポート(ENRICHD Social Support Instrument (ESSI)にて評価)、ソーシャルキャピタルを尋ねた。精神障害を有さない者に比べて統合失調症を有する者がどの程度多く身体的・精神的・社会的併存症状を有しているかを、性・年齢を調整したオッズ比によって表した。

このインターネット調査の回答データを元に、機械学習を用いて統合失調症を有する者を判別できるモデルを作成した。インターネット調査の質問項目への回答は、1つの回答変数(統合失調症と診断された)と特徴変数(個人特性、身体的・精神的・社会的併存症状)にフォーマットされた。機械学習モデルとして、人工ニューラルネットワー

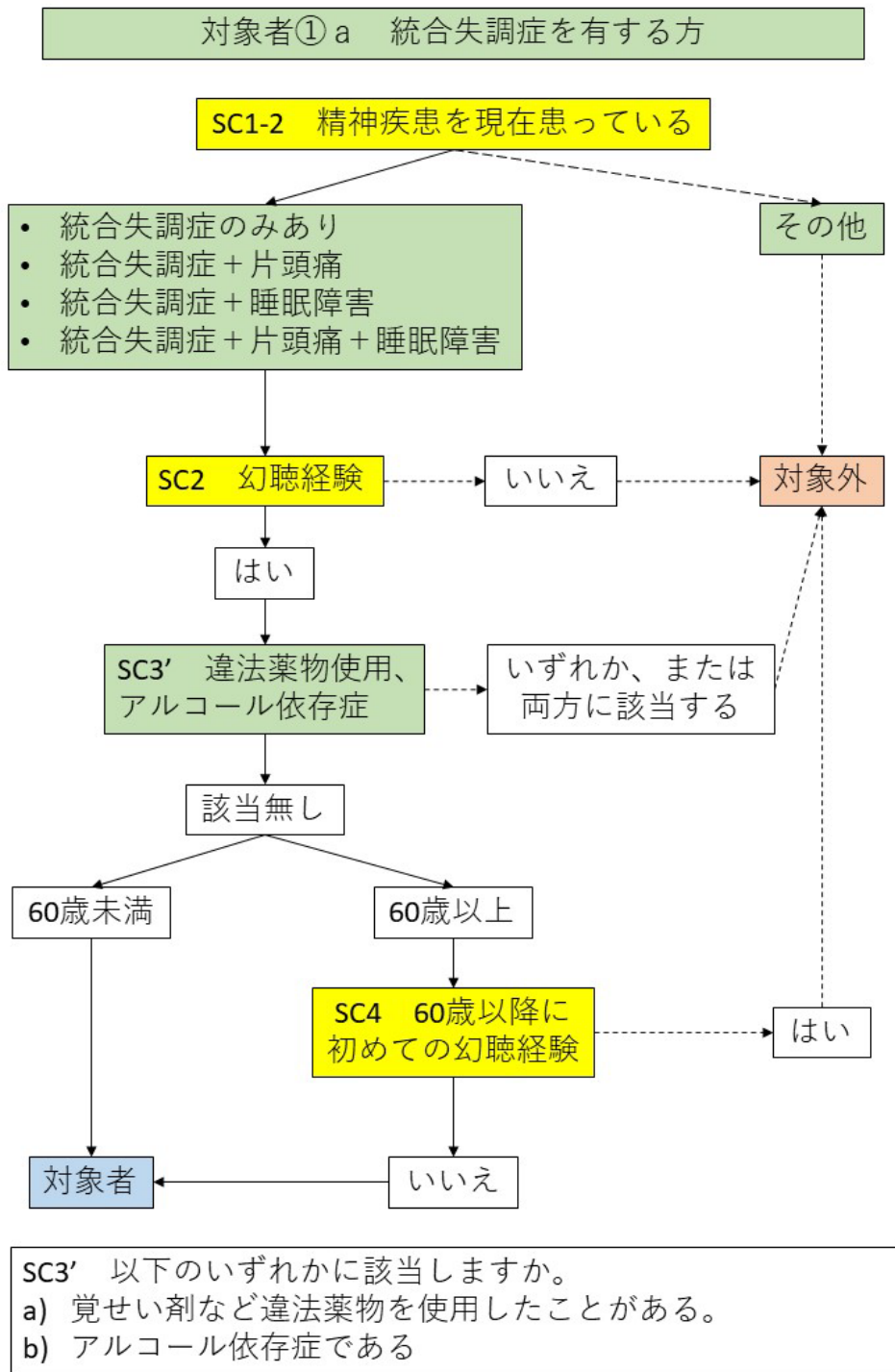


図 3. 統合失調症を有する者の定義

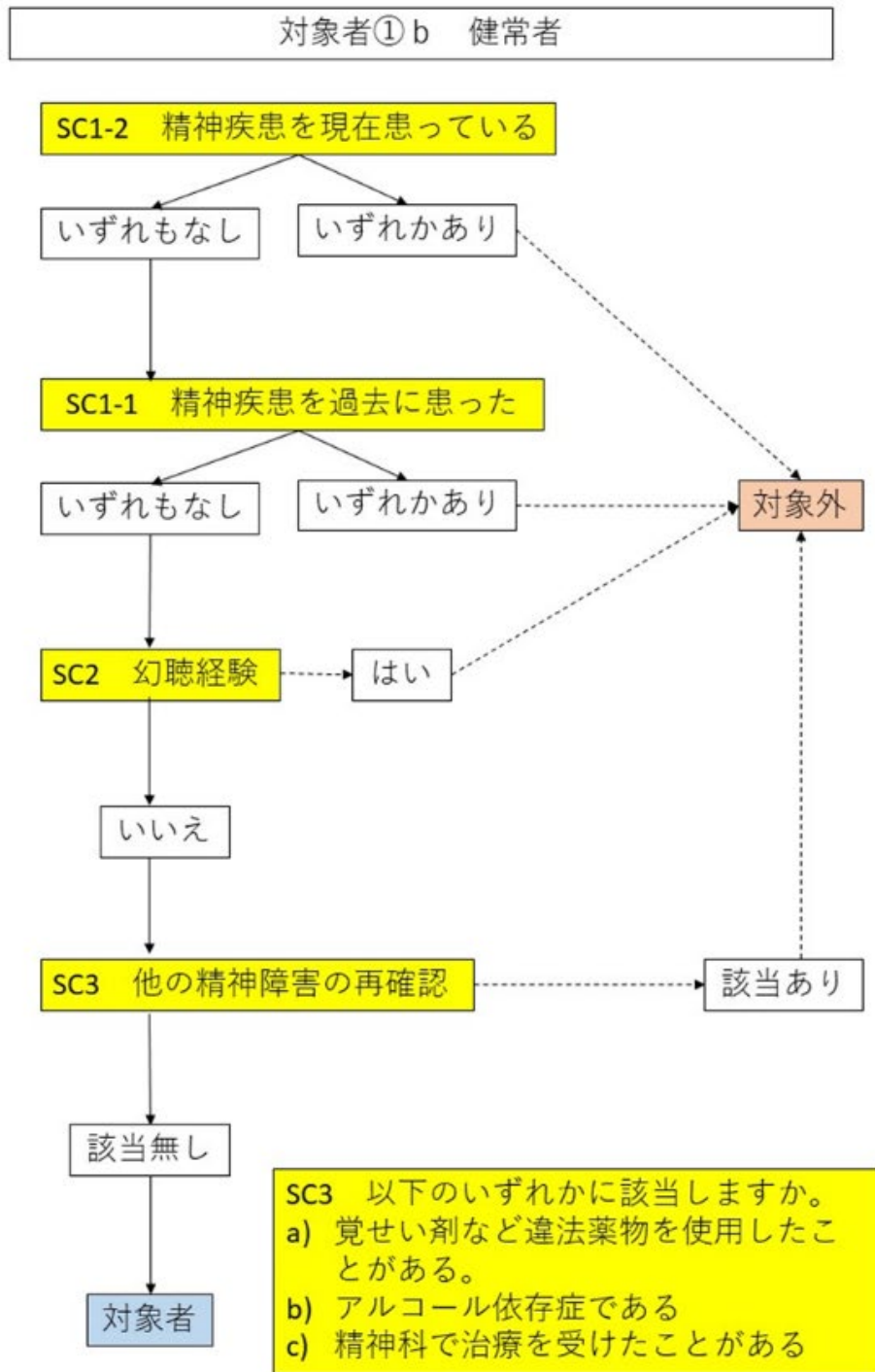


図4. 精神障害を有さない者の定義

ク (artificial neural network: ANN) を適用して、統合失調症の症例を分類するためのモードを構築した。本研究では、5つの隠れ層 (各層のニューロン: 128-64-32-16-8)、HeNormal 重み初期化器、隠れ層の ReLU 活性化関数、出力層の Sigmoid 活性化で ANN を構成した。多重ロジスティック回帰モデルを比較対照として適用した。作成した判別モデルの内的整合性の検証として、機械学習モデルと多重ロジスティック回帰モデルのそれぞれで、感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率を算出し、比較した。受信者動作特性曲線下面積 (AUC) と精度も算出した。

次いで、この判別モデルの外的妥当性を検証した。2022年1月から2023年5月までに藤田医科大学病院精神神経科外来を受診した20歳以上75歳未満の患者で、熟練した精神科医によって統合失調症 (61人)、大うつ病性障害 (MDD: major depression disorder) (56人)、双極性障害 (BD: bipolar disorder) (32人)、強迫性障害 (OCD: obsessive-compulsive disorder) (1人) と診断された患者を対象者とした。対象者は、統合失調症判別モデルの作成で使用したのと同じ、個人特性と身体的・精神的・社会的併存症状を尋ねるアンケートに回答した。この回答内容を統合失調症判別モデルに当てはめ、回答者が統合失調症であるか否かを判別した。精神科医の診断をゴールドスタンダードとした場合の統合失調症判別モデルの感度、特異度、誤診率を算出した。

3. 研究2 (ウ): 大規模疫学研究データベースを利用した有病率推定

我々の統合失調症判別モデルを一般住民サンプルに当てはめ、統合失調症有病率を

算出するためのインターネット調査を実施した。統合失調症の母比率 (日本国民における有病率) を 0.5~2% と仮定し、誤差を 1%、信頼度を 95% とした場合にサンプルサイズは 750 あれば十分と算出された。対象者 750 人は、その年齢・性別・地域の分布が総務省・人口推計 2021 年 (令和 3 年) 10 月 1 日現在人口の全国人口構成比に合うように設定した。対象者は、統合失調症判別モデルの作成で使用したのと同じ、個人特性と身体的・精神的・社会的併存症状を尋ねるアンケートに回答した。この回答を統合失調症判別モデルに投入し、統合失調症と判別された人数を対象者数 750 で割った値を粗有病率とした。この粗有病率から、これまでの生涯にわたって精神障害を有してない者とうつ病・双極性障害を有する者で統合失調症と誤診される者が占める 7.1% を差し引いた。これらを除いた残りを統合失調症を有する者とし、その 0.326 倍に相当する数の者が我々の判別モデルにおいては真に統合失調症を有しているが統合失調症ではないと誤診された者 (偽陰性者) とした。この偽陰性者を追加した人数を対象者数 750 で除して、統合失調症有病率を算出した。

また、人工画像化と画像識別を用いて統合失調症判別モデルを作成できるかを検証した。統合失調症を有すると自己申告した成人 223 人と精神障害を有しないと自己申告した成人 1776 人の個人特性と身体的・精神的・社会的併存症状のデータ・76 項目から人工画像を作成し、統合失調症を判定するモデルとしての適性を AUC を算出して評価した。

4. 研究3 (ア): レセプトおよび診療録データを使った入院外統合失調症等患者

の抽出ロジックの構築

レセプトデータを用いて統合失調症受療率を算出するための基礎調査として、レセプトに含まれないが精神障害の有病率が高い集団である生活保護受給者が除外されることの影響を推計した。平成26年および29年の総務省推計人口（総人口、確定値）と同年の厚生労働省社会・援護局保護課「被保護者調査」月次調査による6月分の性・年齢階級別被保護実人員の比較を行った。具体的には、性別に5歳年齢階級別の人口（被保護実人員）割合を算出した。その後、平成26～令和2（2014～2019）年の被保護者調査より、6月分の1か月平均被保護実人員あたりの統合失調症による医療扶助件数を算出した。また、各年10月1日時点の推計人口を用いて、人口1万人当たりの生活保護受給者かつ統合失調症による医療扶助を受けている者の割合を求めた。

次いで、大規模レセプトデータベースに収録されている傷病名に「統合失調」という文字列を含む傷病名の状況を検討し、レセプトデータから統合失調症の有病率を推計する方法論を検討する上で留意すべき点を明らかにする研究を実施した。株式会社JMDC社にデータ利用許諾を行った複数の医療機関における2020年1月～2021年12月のレセプト547,403件（DPC30,989件、入院13,158件、入院外347,895件、不明155,361件）に記載された傷病名を分析の対象とした。レセプトは全て電子的に提出されたものであり、各医療機関において独自にテキストで入力された傷病名については、社会保険診療報酬支払基金による「傷病名マスター（レセプト電算処理システムマスターファイル）」における標準病名マスターの病

名基本テーブルに基づいた標準化を行った。その後、傷病名の一部に「統合失調」という文字列を含む傷病名を全て抽出し、各傷病名の分布を検討した。

レセプト傷病名「統合失調症」は真に統合失調症を有さない患者にも付与されていることがあるため、レセプト情報から真に統合失調症を有する者を抽出する際の妥当性を検証した。某総合病院精神神経科に2020年9月～2022年8月に入院した患者全員・987人を対象者とした。調査項目として、レセプトデータにおける傷病名「統合失調症」の有無と抗精神病薬の処方の有無、および、統合失調症が真に存在するかの精神科専門医の最終診断をゴールドスタンダードとして調べた。対象者に対しては、退院時までに複数の精神科専門医が協議して診断が確定し、退院時サマリーに最終診断病名として記載される。これを対象者が統合失調症を真に有していたかの評価とした。レセプトデータ（統合失調症の傷病名、および、統合失調症の傷病名かつ抗精神病薬の処方）と真に統合失調症であるかをもとに、陽性的中率、陰性的中率、感度、特異度を算出した。

5. 研究3（イ）：大規模レセプトデータベースを利用した有病率推定

健保組合データベースを用いて統合失調症等の受療率を算出した。2020年4月～2022年3月診療分レセプトより、文字列に「統合失調」を含む標準病名が少なくとも一度記載されたレセプトを期間中に少なくとも1件有する者を統合失調症を有する者とした。同期間に被保険者本人・家族であった者の性・年齢階級別人口を分母として、期間受療率を算出した。

6. 研究 4：両データに基づく有病率の比較

大規模疫学研究データを用いて推計した統合失調症有病率とレセプトデータを用いて推定した統合失調症受療率を利用した。我々はレセプト傷病名「統合失調症」の陽性的中率は 41.3%であることを明らかにしている（参照：令和 4 年度岸研究分担者の分担研究報告書）。このデータを掛け合わせて、レセプトデータを用いて推定した統合失調症受療率を再計算した。最新の令和 2 年患者調査における「統合失調症、統合失調症型障害及び妄想性障害」の受療率は入院：外来＝2.83：1 であった。この比を、大規模疫学研究データを用いて推定した統合失調症有病率およびレセプトデータを用いて推定した統合失調症受療率に当てはめ、それぞれにおいて入院・外来が占める割合を推計した。最終的に日本の一般住民における入院外の統合失調症有病率は以下の計算式にて求めた。

日本の一般住民における入院外の統合失調症有病率

＝大規模疫学研究データを用いて推計した統合失調症有病率

－レセプトデータを用いて推定した統合失調症受療率の入院部分

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言および人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）に則って実施した。研究にあたっては、研究代表者・分担研究者が所属する機関において倫理審査を受け、承認を得た。この審査を

受け、所属機関長の承認を得て実施した。利益相反管理は研究代表者・分担研究者が所属する藤田医科大学利益相反委員会および久留米大学利益相反マネジメント委員会へ申請を行い、適切に各大学にて管理した。

C. 研究結果

1. 研究 1：国内外の文献レビュー

本レビューの結果の概要は表 2 に示す。詳細は論文報告しており（He Y, et al. *Neuropsychopharmacology Reports* 2022; 42: 430-436）、本論文を総合研究報告書の資料として別添する。

○有病率

Simeone ら (2015) のシステマティックレビューでは、過去 12 ヶ月および生涯の有病率の中央値は 0.33%と 0.48%と報告された。Moreno-Küstner ら (2018) のシステマティックレビューでは、時点、過去 12 ヶ月、および生涯の有病率の中央値はそれぞれ 0.39%、0.40%、0.75%であると報告された。これらには日本において行われた研究結果は利用されていない。日本では、Okui (2021) が患者調査のデータを用いて、統合失調症と妄想性障害の有病率を約 0.7%と推定した。

○主観的健康感、幸福感、生活満足度

Fervaha ら (2016) はカナダでの横断的研究で、統合失調症を有する者とそうでない若年成人の主観的健康感、幸福感、生活満足度を比較した。全体的には、統合失調症を有する者は健康対象者よりも主観的健康感、幸福感、生活満足度の平均点が低かった。同様の知見はスペインの成人を対象とした別の研究でも確認された (Gutiérrez-Rojas et al., 2021)。なお、Fervaha らは主観的健康感、幸福感、生活満足度の個人の得点のばら

表 2. 文献レビュー結果の要約

Subjective well-being, happiness, and life satisfaction

- Worsened subjective well-being, happiness, and life satisfaction at a group level but varied by individual.

Overweight and obesity

- High prevalence of obesity but varied by race.
- Consequence of antipsychotics.

Oral health

- Poor oral health: the greater number of missing and decayed teeth.

Non-communicable diseases

- High prevalence of chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome, type 2 diabetes, hypertension, and hypertriglyceridemia.

Constipation

- Constipation and ileus caused by psychotropic medications, especially clozapine.

Eating behaviors

- High dietary energy, sodium, and saturated fat.
- Poor diet in fiber, fruit, and unsaturated fatty acids.

Depression and sleep disorders

- High prevalence of comorbid major depressive disorder and sleep disturbances.

Smoking, alcohol, and drug consumption

- High prevalence of smoking, drinking, and drug consumption.

Problematic internet and smartphone use

- Problematic internet and smartphone use reported in South Korea.

Stress perception and allostatic load

- Inconsistent evidence on whether to perceive more stress.
- Related to greater allostatic load.

Health literacy and behaviors

- Low health literacy and poor understanding of preventive behaviors.

Socioeconomic status: education, employment, income, marital status, and family structure

- Low employment rate and income.
- Less educated and likely to be unmarried/unattached.

Social cognitive bias, support, and network

- Low ability to navigate social cues and behaviors.
- Deficits in building relationships; lack of social support, community integration, and friends; and small size of social network.

つきが広く、統合失調症を有する者とそうでない若者の間でかなり重なっていることも指摘した。

○身体的併存症

・過体重と肥満

Mitchell ら(2013)によるメタアナリシスでは統合失調症を有する者のほぼ半数が肥満であると報告された。統合失調症を有する者が過体重・肥満であるかは、受けている治療によって異なる可能性があった。Shar ら(2019)によるシステマティックレビューでは、健常対照者と比較して抗精神病薬を投与されていない統合失調症患者と最小限の治療しか受けていない統合失調症患者では、body mass index (BMI)が低く、腹囲に差がないことが示された。抗精神病薬は統合失調症を有する者の過体重・肥満の原因となっていた。Tariicone ら(2010)によるメタアナリシスでは、抗精神病薬未使用の患者の体重と BMI が抗精神病薬の投与開始後に増加することが示された。Tek ら(2016)らのメタアナリシスでは、初発精神病患者において、ジプラシドンを除くハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、リスペリドンなどの抗精神病薬が体重や BMI の増加と関連があった。彼らは抗精神病薬の服用期間が長いほど、体重増加が多いことも示された。これらの知見は抗精神病薬の副作用として体重超過や肥満があることを示している。

統合失調症を有する患者における体重増加は人種によって異なる可能性がある。Tek ら(2016)らのメタアナリシスでは、欧米における体重増加とは対照的に、アジアでは体重増加が少なかったと報告された。統合失調症を有する患者の低体重に焦点を当て

た Sugawara ら(2018)のメタアナリシスによれば、日本の統合失調症を有する入院患者の低体重の有病率は 17.6%で、世界の統合失調症を有する患者に比べて 3 倍近く高かった。

・口腔衛生

統合失調症を有する者の口腔内の健康状態が悪いことを報告した 2 つのメタアナリシスがあった(Yang et al., 2018; Sun et al., 2021)。いずれの研究も、統合失調症を有する者は健常対照群と比較して、Decayed, Missing, and Filled Teeth (DMFT) 指数が高いことを明らかにした。この指数は、虫歯、欠損、充填歯の合計数が多いほど、欠損歯や虫歯の数が多いほど、充填歯の数が少ないほど高い値となる。この結果は、口腔衛生状態が悪く、歯科治療、予防、治療の機会が少ないことを示唆している。

・生活習慣病

統合失調症を有する者において生活習慣病が高い割合で併存することが報告されていた。Zareifopoulos ら(2018)のシステマティックレビューによれば、統合失調症患者が慢性閉塞性肺疾患(COPD)を併発する可能性は一般集団の約 1.5 倍であった。統合失調症を有する者におけるメタボリックシンドロームの有病率は 30%以上と高いことを指摘したメタアナリシスがあった(Mitchell et al., 2013; Vancampfort et al., 2015)。Mamakou ら(2018)のレビューでは、統合失調症を有する者における 2 型糖尿病の有病率は 8%~23.3%と報告された。Mitchell ら(2013)のメタアナリシスでは、統合失調症を有する者の約 19%が高血糖、38.7%が高血圧、39.3%が高トリグリセリド血症を有していることが示された。

・便秘

統合失調症を有する者は便秘になることが多い。クロザピンと便秘やイレウスとの関連が多く調べられてきた。Shirazi ら (2016) のメタアナリシスでは、クロザピンを服用している統合失調症患者の約 3 分の 1 が便秘を経験していると推定された。このメタアナリシスでは、クロザピンを服用している者においては他の抗精神病薬を服用している患者よりも有意に便秘が起こることが報告された。Nielsen ら (2012) は、クロザピン服用中の統合失調症を有する者は、他の向精神薬服用中の者と比較してイレウスになるリスクが 2 倍高いことを報告した。クロザピンは他の向精神薬に比べて致死的なイレウスを引き起こす頻度が高かった。

・食行動

統合失調症を有する者の食行動・栄養摂取に焦点を当てたシステマティックレビューが 2 編あった。Teasdale ら (2019) は、統合失調症を有する者は健常者と比較してエネルギーと食塩の摂取量が多いことを明らかにした。Dipasquale ら (2013) は、統合失調症を有する者は飽和脂肪を多く摂取し、食物繊維、果物および不飽和脂肪酸の接種が少ないことを指摘した。

○精神的併存症

・うつ病と睡眠障害

統合失調症を有する者には、うつ病の併存が多くみられた。Etchecopar-Etchart ら (2021) のメタアナリシスでは、大うつ病性障害の併存有病率の推定値は 32.6% と報告された。Crespo-Facorro ら (2021) のシステマティックレビューでは、健康対照者と比べて初発の統合失調症を有する患者はより頻繁にうつ症状を示していることが示唆さ

れた。この研究では、初期の統合失調症を有する者と慢性期の統合失調症を有する者のどちらがより重度の抑うつ状態を示すかについては、既存の知見に一貫性がないことも示された。Cotton ら (2013) によれば、初発の統合失調症を有する者と分裂感情障害を有する者の間で大うつ病性障害の併存有病率に有意差は認められなかった。

睡眠障害は統合失調症でしばしば認められる。Meyer ら (2020) のメタアナリシスでは、寛解した統合失調症を有する者では睡眠時間が長く、全睡眠時間、在床時間、睡眠潜在時間が長いと報告された。Waite ら (2020) は、不眠症 (50%) および悪夢障害 (48%) が統合失調症を有する者の最も一般的な睡眠問題であることを報告した。

・喫煙、アルコール、薬物摂取

アメリカで行われた多施設研究では、統合失調症を有する者では喫煙者、飲酒者、薬物使用者の割合が一般人口集団よりも高かった (Hartz et al., 2014)。喫煙が統合失調症発症の危険因子であることがメタアナリシス (Hunter et al., 2020) やメンデルランダム化解析 (Wootton et al., 2020) において示されていた。

・問題のあるインターネットやスマートフォンの使用

インターネット中毒とも呼ばれる問題あるインターネットの利用 (PIU: problematic internet use) は、日常生活に支障をきたすような持続的なインターネットの強迫的利用と特徴づけられる。Lee ら (2018) が韓国で行った横断研究では、統合失調症スペクトラム障害を有する者の約 22% が PIU を持っていることが示された。これらの者では知覚ストレスが高く、コー

ピング戦略が機能不全になっている傾向があった。近年スマートフォンの普及に伴い、PIU は次第に問題的スマートフォン使用 (PSU: problematic smartphone use) という形で現れている。韓国の研究 (Lee et al., 2019) では、PSU の重症度は不安の高さと同意性の低さの両方と有意に関連していた。これらの研究の対象者には健常対照者が含まれていないため、統合失調症を有する者においてインターネット中毒が健常対照者よりも高い割合で見られたかは不明である。

・ストレス知覚とアロスタティック負荷

ストレスは統合失調症のさまざまな病期において重要な役割を担っていることから、統合失調症の病因病態生理と関連づけられている (Nugent et al., 2015)。Gutiérrez-Rojas ら (2021) は統合失調症を有する者が健常対照群と比べてストレスを知覚しやすいことを見いだしたが、Nugent ら (2015) はこの関連を確認できなかった。Nugent ら (2015) はアロスタティック負荷、すなわち、外的ストレス因子に反応した後に身体が経験する消耗に注目した。Nugent ら (2015) は、統合失調症を有する者は健常対照者と比較してアロスタティック負荷が大きく、初期と慢性期の統合失調症を有する者の両方でアロスタティック負荷が大きいことを報告した。

○社会的併存症

・健康リテラシー/行動

Degan ら (2021) のシステマティックレビューによれば、統合失調症を有する者では健康に関するリテラシーが低い傾向にある。Kim ら (2019) の横断研究によれば、精神病を有する者 (うち 85% が統合失調症) は予防行動に対する理解や身体的疾患に対する知

識が低く、健常対照者と比べて、定期的な健康診断や運動をすること、がんの早期発見や生活習慣病のコントロールの重要性を認識することが少なかった。

・社会経済的要因 (教育、雇用、収入、婚姻状況、家族構成)

既存のシステマティックレビューやメタアナリシスでは、統合失調症を有する者は健常対照者と比べて学歴 (Dickson et al., 2020) や就業率 (Crespo-Facorro et al., 2021) が低いことが示された。中国の研究では、低収入と統合失調症の関連が個人レベルで確認された (Ding et al., 2020)。デンマークの人口ベースのデータを用いた研究では、統合失調症を有する者は独身であることが多いことが明らかになった (Agerbo et al., 2004; Hakulinen et al., 2019)。中国の統合失調症を有する者においては、社会的機能不全と婚姻状況との間に関連があった (Li et al., 2015)。日本においては、ホームレスの約 10% が統合失調症などの精神病性障害と診断されていることが報告されている (Nishio et al., 2017)。

・社会的認知の偏り、社会的支援、ネットワーク

Savla ら (2013) のメタアナリシスでは、健常対照者と比較して、統合失調症を有する者は社会的認知、すなわち、知識ベースと一連のスキルに本質的に依存する社会的手がかかりと行動を支配する能力が低いことが示された。心理学的研究により、社会的認知バイアスは統合失調症を有する者の対人葛藤に関連する認知、症状、機能についての情報をもたらすことが明らかになった (Buck et al., 2016)。

統合失調症の人は孤独であることが多く、

人間関係の構築、社会的支援、地域社会への溶け込みがうまくいかず、友人がいないことが指摘されている(Perese & Wolf, 2005)。Meganら(2018)らのシステマティックレビューによれば、ソーシャルネットワークの規模が小さいことと統合失調症の人の精神症状が重いことが関連していた。オーストラリアの全国規模の調査では、精神病を有する成人(うち47%は統合失調症、16%は統合失調感情障害)は孤独を感じる頻度が高く(80.1%)、より多くの友人を欲するものが48.1%いたことが示された(Stain et al., 2012)。

2. 研究2(ア)(イ):疫学研究を利用した入院外統合失調症等患者の抽出ロジック

精神障害がない者に比べて統合失調症を有する者ではいくつかの身体的・精神的・社会的併存症状が統計学的に有意に多くみられた。身体的併存症状としては、骨折(性・年齢調整済みオッズ比:7.17)、睡眠時無呼吸(4.04)、過体重・肥満(BMI25以上)(3.85)、糖尿病(3.25)、脂質異常症(2.60)が多くみられた(図5)。精神的併存症状としては、うつ症状(7.54)、長時間睡眠(3.95)、認知ストレスの自覚(3.60)、中途・早朝覚醒(3.57)、入眠困難(2.98)、幸福感の欠如(2.58)、生きがいの欠如(2.26)、不良な睡眠の質(2.07)、長時間のインターネット使用(1.50)が多く見られた(図6)。社会的併存症状としては、非就労(6.25)、非正規雇用(6.24)、親との同

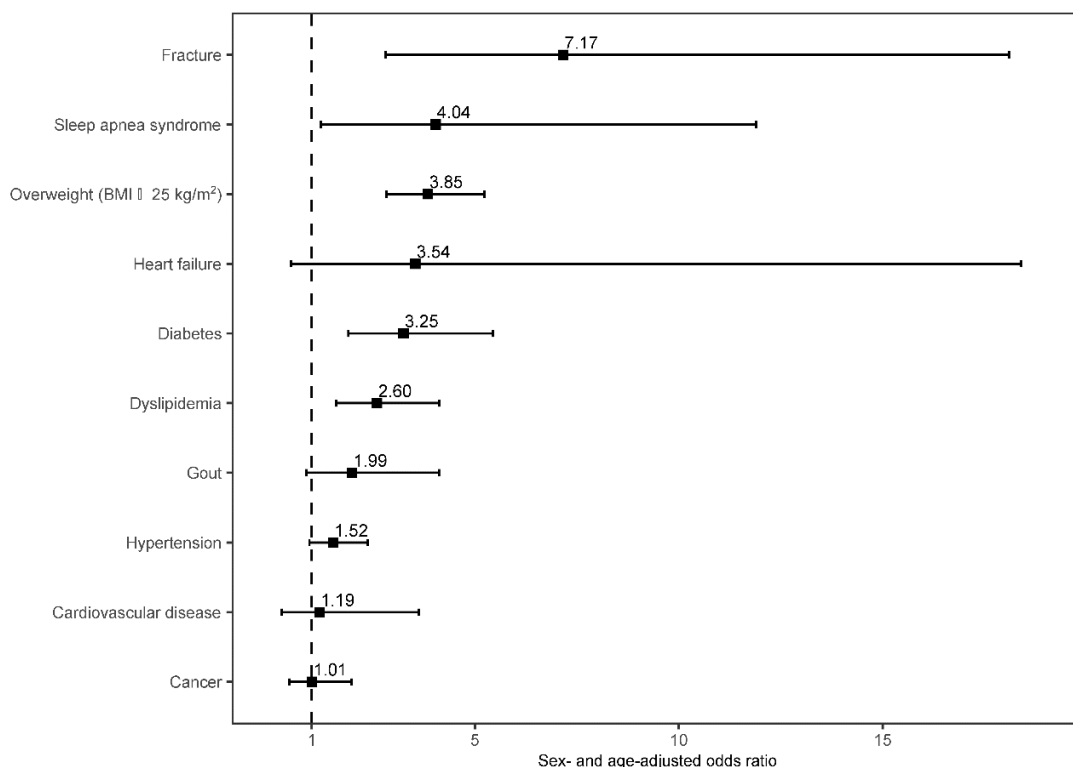


図5. 統合失調症を有する者において頻度の高い身体的併存症状 : : 精神障害がない者における有病率を1とした場合の性・年齢調整済みオッズ比

クの構築

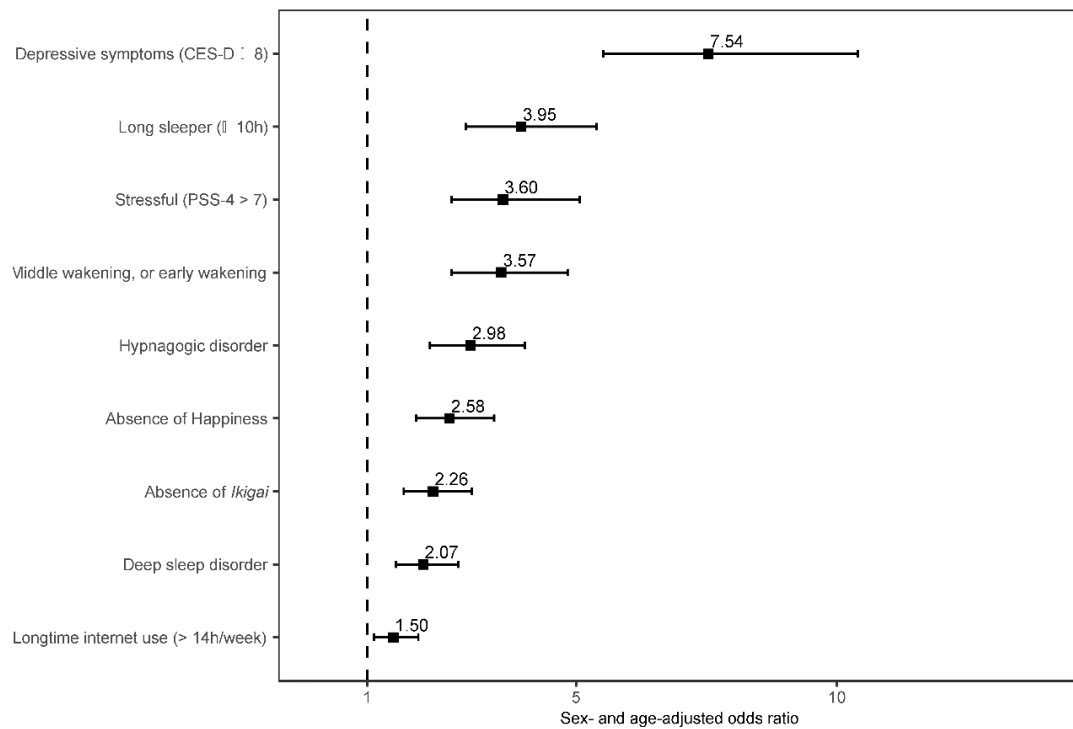


図 6. 統合失調症を有する者において頻度の高い精神的併存症状：：精神障害がない者における有病率を 1 とした場合の性・年齢調整済みオッズ比

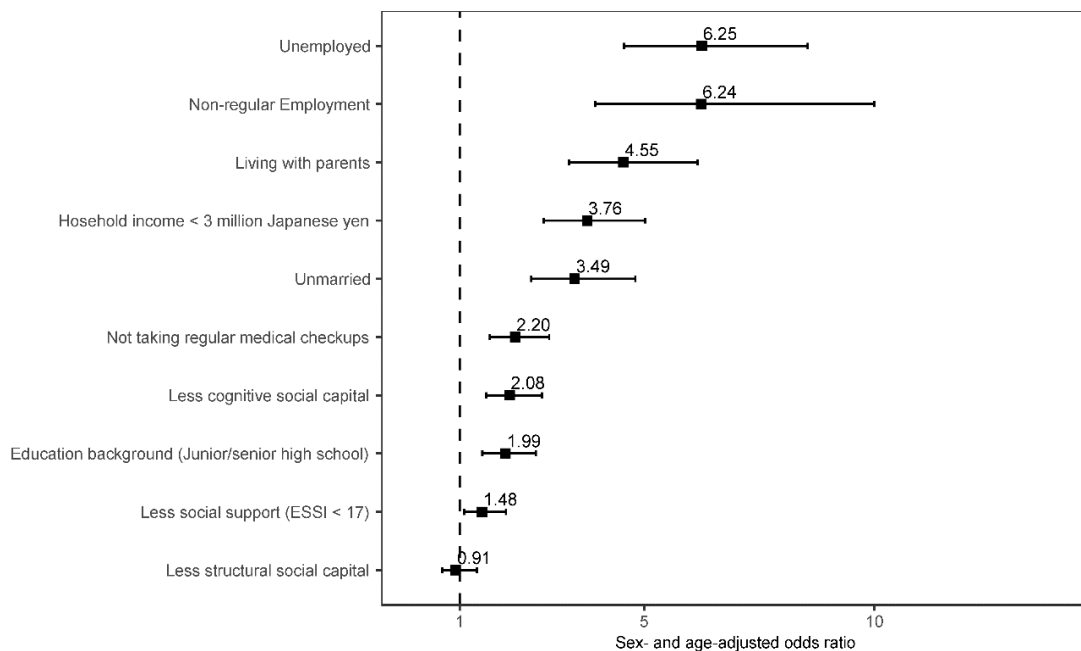


図 7. 統合失調症を有する者において頻度の高い社会的併存症状：：精神障害がない者における有病率を 1 とした場合の性・年齢調整済みオッズ比

表 3. 統合失調症例の予測値と観察値：機械学習とロジスティック回帰式の比較

		機械学習		ロジスティック回帰式	
観察値 (統合失調症)	あり	19	24	16	27
	なし	346	11	337	20
		なし	あり	なし	あり
		予測値 (統合失調症)		予測値 (統合失調症)	
		感度	0.56	感度	0.63
		特異度	0.97	特異度	0.94
		陽性的中率	0.69	陽性的中率	0.57
		陰性的中率	0.95	陰性的中率	0.95

居(4.55)、世帯収入 300 万円未満(3.76)、未婚(3.49)、定期健康診断未受診(2.20)、低い認知的ソーシャルキャピタル(2.08)、高校・短期大学卒以下の学歴(1.99)、低いソーシャルサポート(1.48)が多く見られた (図 7)。詳細は論文報告しており (Matsunaga M,

et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023; **20**: 4336.)、本論文を総合研究報告書の資料として別添する。

機械学習モデルの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は、それぞれ 0.56、0.97、

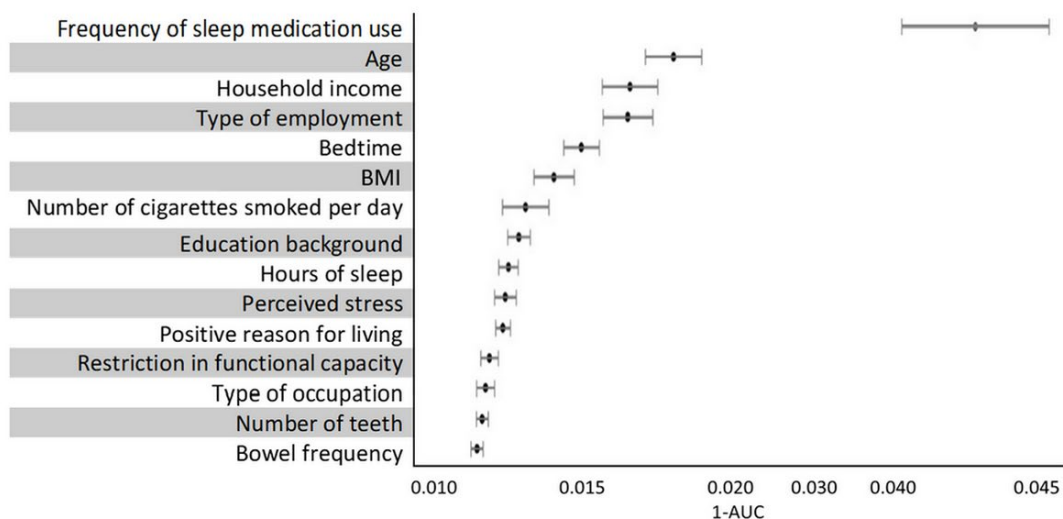


図 8. 判別モデルにおける変数の重要度 (1-AUC)

AUC: ROC 曲線 (受信者操作特性曲線) 下の面積 area under the receiver operating characteristic curve.

0.69、0.95であった（表3）。AUC(0.86 vs. 0.78)、精度(0.93 vs. 0.91)、特異度(0.97 vs. 0.94)、陽性的中率(0.69 vs. 0.57)においてロジスティック回帰モデルよりも優れていた。ロジスティック回帰モデルは感度(0.63 vs. 0.56)において機械学習モデルより優れていた。睡眠薬の使用、年齢、世帯収入、雇用形態が、変数の重要度の上位4位を占めた（図8）。詳細は論文報告しており(He Y, et al. JMIR Formative Research 2024; 7: e50193.)、本論文を総合研究報告書の資料として別添する。

外的妥当性検証の結果として、統合失調症、MDD、BDと診断された者と、これらの者に統合失調症判別モデルを適用した際の判別結果を表4・5に示す。感度は0.75、特異度は0.44であった。誤診率については、MDD

を有する者56人のうち31人(55%)、BDを有する者32人のうち19人(59%)が誤って統合失調症と分類された。詳細は論文報告しており(He Y, et al. *Journal of Clinical Medicine* 2024; 13: 2970.)、本論文を総合研究報告書の資料として別添する。

3. 研究2(ウ)：大規模疫学研究データベースを利用した有病率推定

一般住民に対しての統合失調症判別モデルの適用については、対象者750人の回答を判別モデルに投入したところ、62人が統合失調症と判別された。粗有病率は8.3%(=62/750)となった。これまでの生涯にわたって精神障害を有していない者とうつ病・双極性障害を有する者において統合失調症と誤診される者が占める7.1%を差し引くと

表4. 統合失調症判別モデルの感度と特異度

		観測値（精神科医の診断）	
		SZ	MDD + BD + OCD
予測値	SZ (+)	46	50
(判別モデルの結果)	SZ (-)	15	39
合計		61	89
感度		0.75	-
特異度		-	0.44

SZ：統合失調症、MDD：大うつ病性障害、BD：双極性障害、OCD：強迫性障害

表5. 統合失調症判別モデルの誤診率

		観測値（精神科医の診断）		
		MDD	BD	OCD
予測値	SZ (+)	31	19	0
(判別モデルの結果)	SZ (-)	25	13	1
合計		56	32	1
誤診率		0.55	0.59	0

SZ：統合失調症、MDD：大うつ病性障害、BD：双極性障害、OCD：強迫性障害

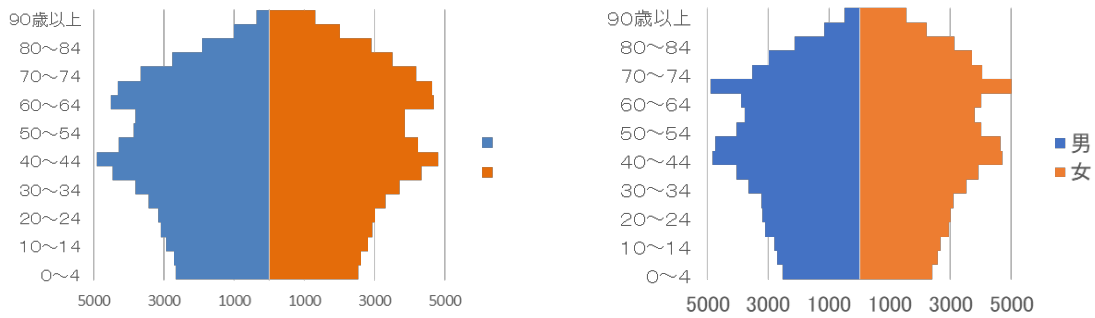


図9. 平成26年(左)と29年(右)の推計人口(単位・1000人)

1.2%となり、その人数は9.0人(=750×0.012)であった。これを元に算出した統合失調症の偽陰性者数は2.9人(=9.0×0.326)であった。この2者の合計11.9人(=9.0+2.9)を750で割った値である1.59%(95%信頼区間:0.69-2.48%)が日本の地域住民における統合失調症等有病率であると推計した。

人工画像化と画像識別を用いて統合失調症判別モデルを作成できるかについては、10,000回の実験にわたるAUCスコア分布の大半は約0.88であり、総じて優れた識別能力が示された。詳細は論文報告しており(He Y, et al. *JAMIA Open* 2024; 7: ooae012.)、本論文を総合研究報告書の資料として別添する。

4. 研究3(ア): レセプトおよび診療録データを使った入院外統合失調症等患者の抽出ロジックの構築

生活保護受給者を統合失調症の有病率推計から除外することの影響は大きくないとする結果が得られた。平成26年と29年の総務省推計人口(総人口、確定値)では(図9)、いずれの年も男女ともに65-74歳と40-54歳の2つの年齢階級にピークが認められた。また39歳以下の年齢階級では20-24歳の年齢階級にわずかな山を認めるものの、おおむね年齢が下がるにつれて人口が減少していた。「被保護者調査」による6月の性・年齢別被保護人員数では(図10)、男では65-69歳、女では75-79歳の年齢階級が最も多くなっていた。90歳以上の男を除けば、男女とも20-24歳がもっとも少なくなっていた。男では20-24歳から最大である65-69歳までは単調に増加していたが、女では20-24歳から最大である75-79歳の中間の45-49歳の年齢階級にピークが認められた。0-19歳の年齢階級では男女とも10-14歳が

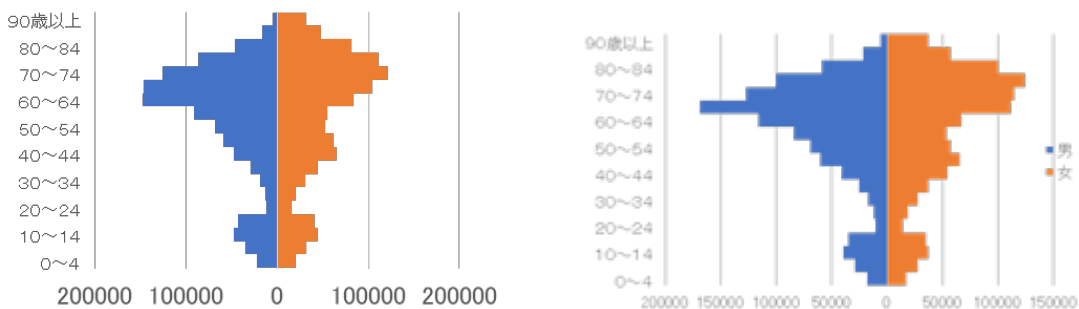


図10. 平成26年(左)と29年(右)の被保護者数(単位・人)

もっとも多くなっていた。

平成 26～令和 2 (2014～2019) 年 6 月審査分の生活保護受給者かつ統合失調症による医療扶助の件数が最小だったのは令和 2 (2020) 年の 42,486 件、最大だったのは平成 26 (2014) 年の 45,996 件であり、最大と最小の格差は 1.08 倍であった。また、1 か月平均被保護実人員あたりの統合失調症による医療扶助件数の最小値は平成 29 (2017) 年の 0.0209、最大値は平成 28 (2016) 年の 0.0217 であり、最大と最小の格差は 1.04 倍であった。さらに、人口一人当たり生活保護受給者かつ統合失調症による医療扶助を受けている者の割合の最小値は令和 2 (2020) 年の 3.37 人、最大値は平成 28 (2016) 年の 3.62 人であり、最大と最小の格差は 1.07 倍であった。本研究の結果から、生活保護被保護実人員の 2%強が統合失調症による医療扶助を受けていると推定できた。先行研究では統合失調症の有病率は 0.7～1%程度とされており、生活保護対象者における統合失調症の有病率は一般人口より高いと言える。しかしながら、しかし、人口一人当たりの生活保護受給者かつ統合失調症による医療扶助を受けている者の人数は 3.37～3.62 の範囲と推計された。先行研究から人口一人当たりの統合失調症の患者数を推計すると 70～100 人 (有病率:0.7～1.0%) となり、これに生活保護受給者かつ統合失調症による医療扶助を受けている者が占める割合は 3～5%程度と推定され、生活保護受給者を統合失調症の有病率推計から除外することの影響は大きくないと結論づけた。

全体では 44,982,671 件の傷病名が確認され、傷病名の一部に「統合失調」を含む傷病名は 107,568 件 (0.24%) であった。入院

では 2,708,284 件の傷病名の内、16,488 件が該当し、入院外では 40,156,540 の傷病名の内、84,701 件が該当した。

大規模レセプトデータベースに記載されている傷病名における「統合失調」という文字列を含む傷病名の状況については以下の通りであった。傷病名の一部に「統合失調」を含む傷病名で最も多かったのは「統合失調症」の 100,743 件 (93.7%) であった。入院も同様に「統合失調症」の 15,601 件 (94.6%) が最多であり、入院外も同様に「統合失調症」の 79,134 件 (93.4%) が最多であった。傷病名の一部に「統合失調」を含む傷病名の内、14,092 件 (13.1%) が主傷病であった。その中では「統合失調症」の 13,027 件 (92.4%) が最多であった。「統合失調」を含む標準病名で、おそらく統合失調症を有すると考えられる傷病名として、「統合失調症」以外に、偽神経症性統合失調症、急性統合失調症、境界型統合失調症、緊張型統合失調症、型分類困難な統合失調症、残遺型統合失調症、小児期型統合失調症、潜在性統合失調症、前駆期統合失調症、体感症性統合失調症、単純型統合失調症、遅発性統合失調症、破瓜型統合失調症、妄想型統合失調症がデータベース上で確認できた。「統合失調」を含む標準病名だが、統合失調症以外の疾病の可能性も考えられる傷病名として、うつ病型統合失調感情障害、急性統合失調症性エピソード、急性統合失調症様精神病性障害、混合型統合失調感情障害、短期統合失調症様障害、統合失調感情障害、統合失調症型パーソナリティ障害、統合失調症型障害、統合失調症後抑うつ、統合失調症症状を伴う急性錯乱、統合失調症性パーソナリティ障害、統合失調症性反応、統合失調症様状態、

躁病型統合失調感情障害がデータベース上で確認できた。「統合失調」を含む標準病名だが、統合失調症以外の疾病の可能性も考えられる傷病名は合計で 4,452 件 (4.2%) 確認できた。

レセプト傷病名「統合失調症」の妥当性に関して、対象者 987 人中のうち、レセプトに傷病名「統合失調症」の記載があった者は 235 人、真に統合失調症を有していた者は 97 人であった。レセプトに傷病名として記載された「統合失調症」のいずれも「疑い病名」ではなかった。レセプトの傷病名「統合失調症」がなかった者においては、真に統合失調症を有していた者はいなかった。処方された薬のうち、統合失調症に保険適用がある抗精神病薬はシクレスト、エビリファイ、ジプレキサ、セロクエル、クロザリル (以上、第 2 世代抗精神病薬) およびレボトミン (第 1 世代抗精神病薬) の 6 種類であった。対象者における陽性的中率、陰性的中率、感度、特異度を表 9 に示す。レセプトのデータを傷病名「統合失調症」だけに絞って計算した場合、陽性的中率は 41.3%、陰

性的中率は 100%、感度は 100%、特異度は 84.5%であった。統合失調症を有さなかった 890 人のうち 138 人 (15.5%) のレセプトに傷病名「統合失調症」が付けられていた。これらの者の中で多かった真の病名はうつ病 (47 人、34.1%)、双極性障害 (31 人、22.5%)、妄想性障害 (7 人、5.1%)、神経性食思不振症 (6 人、4.3%) であった。いずれかの第 2 世代抗精神病薬の処方情報を加えた場合、陽性的中率は 54.2%と上がったが、感度は 66.0%と大きく下がった。陰性的中率と特異度も下がったが、感度のような大きな低下ではなかった。抗精神病薬の処方を単剤で加えた場合、感度はさらに大きく下がった。

5. 研究 3 (イ) : 大規模レセプトデータベースを利用した受療率推定

当該期間に少なくとも 1 か月以上被保険者本人あるいは家族であった者の総数は 1156 万 3008 人であった。解析対象条件に該当する者の総数は、13 万 4013 人で、統合失調症の受療率は 1.16%と推定された。受療率は被保険者本人においては 1.00%、被扶養者においては 1.37%であった。

表9. 陽性的中率、陰性的中率、感度、特異度：2020年9月～2022年8月に入院した患者987人（うち、真に統合失調症を有していた者は97人）のデータから算出

	該当者	うち、真に統合失調症を有する者	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	感度 (%)	特異度 (%)
1. レセプト傷病名「統合失調症」	235	97	41.3	100	100	84.5
レセプト傷病名+第2世代抗精神病薬						
2. 1+シクレスト	28	18	64.3	91.8	18.6	98.9
3. 1+エビリファイ	63	35	55.6	93.3	36.1	96.9
4. 1+ジプレキサ	28	18	64.3	91.8	18.6	98.9
5. 1+セロクエル	19	5	26.3	90.5	5.2	98.4
6. 1+クロザリル	15	15	100	91.6	15.5	100
7. 1+第2世代のいずれか1つ以上	118	64	54.2	96.2	66.0	93.9
レセプト傷病名+第1世代抗精神病薬						
8. 1+レボトミン	5	3	60.0	60.0	3.1	99.8

6. 研究 4：両データに基づく有病率の比較

大規模疫学研究データを用いて推計した統合失調症有病率は1.59%であった。これに統合失調症等の受療率の比である入院：外来=2.83：1を当てはめると、入院部分は1.17%、外来部分は0.42%となった。レセプトデータを用いて推定した統合失調症受療率は1.16%であった。これにレセプト傷病名「統合失調症」の陽性的中率である41.3%を掛けると0.48%となった。さらに統合失調症等の受療率の比である入院：外来=2.83：1を当てはめると、入院部分は0.35%、外来部分は0.13%となった。以上の結果を元に推定した日本の一般住民における入院外の統合失調症有病率は1.24%(=1.59% - 0.35%)となった。

D. 考察

我々は、大規模疫学研究データを用いて推定した統合失調症有病率およびレセプトデータを用いて推定した統合失調症受療率を利用して、日本の一般住民における入院外の統合失調症有病率を推定した。得られた1.24%という数値は、過大評価されている可能性も考えられる。

大規模疫学研究データを用いた一般住民における入院外統合失調症等の有病率推計については、我々は健康に関連する情報と身体的・精神的・社会的併存症状のデータと機械学習を用いて構築した統合失調症の症例を判別するモデルを利用し、有病率を1.59%と推計した。この数字は、過去に統合失調症を発症し、現在は治療を必要としないまでに回復している者が含まれた生涯有病率であった可能性がある。我々の構築し

た統合失調症判別モデルでは、睡眠薬の使用、年齢、世帯収入、雇用形態が変数の重要度の上位4位を占めていた。統合失調症を発症した後に治療が必要ないまで回復した者においても、世帯収入や雇用形態と言った社会経済的要因は発症前の状態に戻らず悪いままであることがある。このような者が含まれた有病率は時点有病率というよりも生涯有病率に近く、有病率が高めに推計された可能性がある。

レセプトデータに基づく統合失調症受療率の推計において利用したのは健康保険組合のレセプトデータである。被用者が加入する健康保険であるため、労働者ではない者が含まれる一般住民に比べて統合失調症の有病率が低く過小評価された可能性がある。家族が本人より受療率が高くなっていたのは、統合失調症を有する場合には常勤として健保組合を有するような企業に就労し続けることが困難であるためと考えられる。

大規模疫学研究データで利用したサンプルおよびレセプトデータの対象者において発生している統合失調症の重症度の分布は、母集団(日本国民全体)と同じではない可能性がある。本研究では、大規模疫学研究データを用いて推定した統合失調症有病率およびレセプトデータを用いて推定した統合失調症受療率の入院・外来比は、患者調査で得られた受療率の入院・外来比と同じと仮定した。しかし、この仮定が正しくない可能性も考えられる。

過去に統合失調症を有していた者は、いったん寛解した後に再発して精神保健・医療・福祉サービスを必要とする可能性を潜在的に抱えている者であるとも考えられる。

医療・保健・福祉サービスの適切な供給量を考える上では、現に統合失調症の治療を受けている者だけの有病率ではなく、このような過去に統合失調症を発症した者も含めた有病率が必要ではないだろうか。我々の構築した統合失調症判別モデルはそのような者を含めた有病率を推計したという点で一定の価値を有すると考える。

E. 結論

疫学的手法と機械学習を利用して開発した統合失調症判別モデルを日本の一般住民サンプルに適用し、日本の地域住民における統合失調症等有病率が 1.59%であると推計した。健康保険組合のレセプトデータを利用して、健康保険組合のレセプトデータを用いて受療率を算出した結果、統合失調症の受療率は 1.16%と推定された。これら元に推定した日本の一般住民における入院外の統合失調症有病率は 1.24%(= 1.59% - 0.35%)となった。この数値は生涯有病率を推計した可能性もあり、現時点で治療を必要とする者に限った有病率よりは高く推計された可能性も考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- He Y, Tanaka A, Kishi T, Li Y, Matsunaga M, Tanihara S, Iwata N, Ota A. Recent findings on subjective well being and physical, psychiatric, and social comorbidities in individuals with schizophrenia: A literature review. *Neuropsychopharmacology Reports* 2022; **42**: 430-436.
- Matsunaga M, Li Y, He Y, Kishi T, Tanihara S, Iwata N, Tabuchi T, Ota A. Physical, psychiatric, and social comorbidities of individuals with schizophrenia living in the community in Japan. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2023; **20**: 4336.
- 太田充彦、松永眞章、Yupeng He、岸太郎、佐久間健二、李媛英、谷原真一、岩田仲生. 統合失調症の疫学—正しい有病率の推計への試みも含めて—. *臨床精神医学* 2023 ; **52** : 353-359.
- He Y, Matsunaga M, Li Y, Kishi T, Tanihara S, Iwata N, Tabuchi T, Ota A. Classifying Schizophrenia Cases by Artificial Neural Network Using Japanese Web-Based Survey Data: Case-Control Study. *JMIR Formative Research* 2023; **7**: e50193.
- He Y, Sun Q, Matsunaga M, Ota A. Can feature structure improve model' s precision? A novel prediction method using artificial image and image identification. *JAMIA Open* 2024; **7**: ooae012.
- He Y, Sakuma K, Kishi T, Li Y, Matsunaga M, Iwata N, Tanihara S, Ota A. External validation of a machine learning model for schizophrenia classification. *Journal of Clinical Medicine* 2024;

13: 2970.

2. 学会発表

- 谷原真一、岸太郎、太田充彦、李媛英、松永眞章、He Yupeng、岩田仲生. 生活保護受給者における統合失調症による医療扶助の状況. 第 23 回日本健康支援学会年次学術大会 (2022 年 3 月).
- 高倉智治、岸太郎、太田充彦、李媛英、松永眞章、He Yupeng、岩田仲生、谷原真一. 性・年齢を調整した生活保護受給者の統合失調症による医療扶助 (入院分) の状況. 第 93 回日本衛生学会学術総会 (2023 年 3 月).
- He Y, Matsunaga M, Ota A. Development of a novel method for prediction using artificial image and image identification. The 34th Annual Scientific Meeting of the Japan Epidemiological Association. 2024. Otsu, Japan.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

- 人工画像データ生成装置、予測装置、人工画像データ生成方法、予測方法、及びプログラム (出願中、He Yupeng)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし