様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２６ 年　 ６ 月 １３ 日現在

機関番号：１７３０１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2011～2013
課題番号：２３５９１７１５

研究課題名（和文）２１世紀の統合失調症の発症危険率や精神医学的臨床症状の変化に関する調査研究

研究課題名（英文）The incidence rate of first-episode psychosis in a defined catchment area of Nagasaki in Japan

研究代表者
中根　秀之（NAKANE, Hideyuki）

長崎大学・医歯（薬）学総合研究科・教授

研究者番号：９０２７４７９５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,900,000円、（間接経費）　1,170,000円

研究成果の概要（和文）：この研究の目的は、長崎でFEPの発生率を明らかにすることである。 我々は、1年の期間（2011年8月から2012年7月まで）の間、コホート研究を行った。 研究対象者は、キャッチメントエリアである長崎市近郊の精神科医療機関を受診した長崎市に在住する初診患者である。合計25人がFEPと特定された。 推定された年間発生率は、（概算にて）10,000人につき0.76であった。 精神病未治療期間の中央値は49日、平均値は1278日であった。 昭和53年～54年に長崎市で実施されたWHO共同研究DOSMeD Studyと比較したところ、概算では年間新規発症率が低い値となることが現在までの調査で推定された。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to evaluate the incidence rate of FEP in Nagasaki. We conducted a cohort study over one-year period (from August 2011 to July 2012). The catchment area was Nagasaki City. Subjects were individuals with psychosis who visited psychiatric facilities for the first time. A total of 25 individuals were identified as novel FEP. The estimated annual incidence rate was 0.76 per 10,000 persons (total statistical analysis has not been completed). The median and mean duration of untreated psychosis (DUP) was 49 days and 1278 days, respectively. Compared to findings of recent studies, the incidence rate of our study was low. Difficulty to obtain consent of patients might bring leakage of FEP and reduce the incidence rate. Methodological improvement on case identification and retrospective survey for leakage cases are needed.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学　精神神経科学

キーワード：統合失調症　社会精神医学　発症率　疫学

１．研究開始当初の背景

長崎大学においては、これまで 1979 年、1980 年に行った WHO との共同研究である「重度精神障害の転帰決定因子に関する研究 WHO Collaborative Study on Determinants of Severe Mental Disorders; 以下 DOSMeD」をはじめとした統合失調症発病研究以来の一連の追跡研究実施してきている。すでに、これまで 2 年、5 年、10 年、15 年の統合失調症転帰研究を行ってきた。28 年の長期にわたる転帰調査も完了し、DUP の短縮が超長期にわたる統合失調症の転帰にも影響を与えていることを報告している。しかし、ここ数年の臨床場面において、統合失調症の精神症状の軽症化を主体とした変化が述べられている。また、以前より統合失調症の発症率について、減少、増加あるいは不変といったその推移が議論されている。さらに日本では、1996 年以降導入された第 2 世代抗精神病薬という新たな治療ツールによって、治療の在り方にも変化が生じている。このように、統合失調症自体またそれを取り巻く環境が大きく変わりつつある現在、その発症率、精神症状、薬物療法の変化を中心に初発統合失調症の症例を集積し、その転帰がどのように変化したか新たに検討する時期に来ていると考える。

２．研究の目的

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．統合失調症の発生率は，わが国では WHO の DOSMeD 研究として長崎市で実施され，年間発生率人口万対 1，広義の基準では 2 という値が報告されているが，実際，早期支援・医療サービスの量を規定する精神病新規発症率のデータはなく，今後の早期支援・医療サービスを確立していくために必須である．(WHO DOSMeD Study を参考にしたプロトコールを用いて，市内全精神科医療機関の協力を得て精神病初回発症例の年間新規発生率および臨床症状を調査する．

３．研究の方法

1)　疫学デザイン

コホート研究による．

2) 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）を中心に，各市内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する．これらに加え，保健所，精神保健福祉センター（長崎においては長崎こども女性障害者支援センター）といった公的機関についても協力を依頼する．これらの参加施設を，Case Finding Network (CFN)とし，B 7）に記載する．対象者はこれらの参加施設を受診した精神病初回エピソード症例で，年齢は初診時において６５歳までの者である．精神病の疑いにて受診した初診患者全てが対象であり，在住地域は長崎市あるいは高知市であるものとする．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)，感情障害(F3)と診断された者で，下記の条件を満たすこととする（感情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．認知症および他の器質的精神障害が疑われる場合には，必要に応じて MRI 等の精査を行う．出生地，国籍，発症年齢，家族歴などでの制限はもうけない．非協力者については改めて後方視調査の計画により情報の補完を行う予定である．

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．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記が望まれる．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わった場合でも，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．

尚、調査対象者の採用基準を簡略化した上で、その内容を書面にて作成し、それに透明のプラスティックプレートでコーティングし、各調査協力医療機関に配布した。

3) 研究期間

平成 23 年 8 月１日～平成 24 年 7 月 31 を登録期間とする．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開始する．追跡調査のため，長期にわたる場合にはその後プロトコールを再検討した上で，さらに追跡継続を検討する．

4) 初回精神病エピソードの定義

精神病（サイコーシス）とは幻覚妄想状態を呈し治療的介入が必要な状態であり，欧米では予防医学的には統合失調症以上に重要視される概念である．初回精神病エピソードについては，本研究では，操作的診断基準を用いて，閾値下精神病状態を除外し，以下の精神障害全体とする．初回面接時の診断確定に至らないことも予想されるため，追跡調査を行うことにより，診断の確定が可能となることが予想される．

・統合失調症
・短期精神病性障害
・統合失調症様障害
・統合失調感情障害
・妄想性障害
・物質誘発性精神病性障害
・特定不能の精神病性障害

・双極性（感情）障害
・精神病症状を伴う重症うつ病エピソード
・反復性うつ病性障害，現在精神病症状を伴う重症エピソード
ただし，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．

5）調査実施の流れ
登録期間中（2011.8.1-2012.7.31），毎日（祝祭日の場合はその翌日）各医療機関に応じて設定された時間に，センターから 51 施設（長崎市 36 施設，長与・時津町 2 施設，諫早市 7 施設，大村市 5 施設，西海町 1 施設）に電話．
初診の精神障害者の有無を訊ね，採用が疑われる症例があった場合，外来医の了解のもと患者・家族の同意を得て，研究員が当該病院を訪問．所定のステップに則って抽出が進められる．審査基準に照らして，採用基準を充足した事例についてだけ，詳細な評価のための面接が開始される．

調査協力医療機関（Case Finding Network）一覧
＜長崎市内＞
光仁会病院　清原龍内科
いりえ心療内科クリニック　西脇病院
西脇診療所　佐藤クリニック
出口病院　でぐちクリニック
檀クリニック　MOMO クリニック
田川クリニック　田川療養所
山の手クリニック　けんクリニック
みちクリニック　ひめのクリニック
あきよし都美内科クリニック
みちのおメンタルクリニック
長崎北徳洲会病院　三和中央病院
道ノ尾病院　長崎市立市民病院
すがさきクリニック　杠葉病院
ゆずクリニック　中島川クリニック
心療内科新クリニック　日見中央病院
ふくしまクリニック　出島診療所
こころ元気クリニック　広中病院
築城クリニック　諏訪ノ杜クリニック
長崎市中央保健センター
長崎こども女性障害者支援センター
＜長与町・時津町＞
もとやま心のクリニック
サザンクリニック
＜諫早市＞
神宮司クリニック　横尾クリニック
あきやま病院　横尾病院
みどりの園病院　小鳥居諫早病院
城谷病院
＜大村市＞
うえき心療内科クリニック
大村共立病院　中澤病院
長崎県精神医療センター
国立病院機構長崎医療センター
＜西海市＞
真珠園療養所

6）結果の評価
1．初回面接時において閾値下でないことを CAARMS を用いて確認する．
2．精神障害の診断に M.I.N.I.を，精神症状の詳細について PANSS（PSE-9）を使用する．
3．加えて，PPHS による患者背景，社会機能，QOL，認知機能，処方内容についても情報の収集を行う．
4．その他として，基礎データとして長崎市内の年代別人口動態について統計データ収集

7）評価尺度
1．CAARMS (Yung et al.,2005); comprehensive assessment of at-risk mental state
2．PPHS; Psychiatric and Personal History Schedule (WHO 1978)：家族歴，生活歴，病前因子，社会経済的因子の評価
3．M.I.N.I.; The Mini-International Neuropsychiatric Interview: 精神疾患簡易構造化面接法
4．PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale：統合失調症の陽性症状も含めた全体的な症状評価
その他; DUP，薬物療法内容，臨床経過転帰分類，対象者の基本情報，情報提供者の基本情報，面接拒否例の要因評価，死亡例の死因や精神疾患との関連評価

４．研究成果
1）結果
平成 23 年 8 月 1 日から平成 24 年 7 月 31 日までの 12 ヶ月間の調査期間において，CFN からの情報総数は 131 例であった。情報総数 131 例の内，面接実施 29 例，対象外 53 例，調査拒否 13 例，面接実施可否確認中 31 例，面接実施予定者 4 例，面接実施後に登録拒否 1 例であった．情報提供先 CFN の構成では、131 施設中 78 施設（59.5%）が精神科病院、53 施設（40.4%）が精神科クリニックであった。また治療状況は、外来 99 例（75.5%）、入院 32 例（24.4%）であった。
面接実施 29 例中、閾値上精神病発症は 25 例、閾値下精神病 1 例、地域対象外 2 例（長崎市在住との誤情報あり面接実施）であった。
研究登録された閾値上精神病発症 25 例について，男性 8 例，女性 17 例であった．外来症例は 16 例，入院症例は 9 例であった．年代別の内訳は 10 歳代 4 例，20 歳代 4 例，30 歳代 4 例，40 歳代 5 例，50 歳代 4 例，60 歳代 3 例であった．
対象外者 53 例の対象外理由の内訳は，器質性精神障害や明らかに精神病症状が認められない等の病状を理由として除外された症例が 24 例，長崎市外在住 9 例，年齢基準外 8 例，登録期間以前から医療機関にて治療歴を有していた症例が 10 例，登録期間外に

初診１例，検査のみ希望され受診されたため病状不明であった例が１例であった．

調査拒否 14 例および面接実施後に登録拒否 1 例の合計 15 例の診断の内訳は，統合失調症または統合失調症疑いが 13 例，感情障害が１例、精神病性障害（詳細不明）が１例であった．調査拒否および登録拒否の理由の内訳として，被害関係妄想や猜疑心，精神運動興奮，病識欠如といった病状を理由に調査に協力が得られなかった例が 9 例，個人情報（調査対象者が医療関係者）を理由に拒否された症例が 2 例，患者自らの意思での拒否が 4 例であった．調査医療機関によると，この 15 例とも閾値上精神病発症例である可能性が高いことが報告されている．

面接による該当症例対象者における年代別の内訳は 10 歳代 4 例，20 歳代 4 例，30 歳代 4 例，40 歳代 5 例，50 歳代 4 例，60 歳代 3 例であった．対象者の男女比は 8：17 で女性の方が多かった．治療状況については,入院症例 9 例，外来症例 16 例と外来症例の方が多かった．

研究登録された対象者 25 例について，精神科未治療期間（DUP）は平均値 1278 日，中央値 49 日であった．また，長崎市（人口 441,706 人うち 64 歳まで 330,705 人）における年間新規発症率を推計すると，人口１万人に 0.76 人であった．

CAARMS による陽性症状の評価得点の平均は、それぞれ普通でない思考内容 2.9，奇異でない概念 4.8，知覚的な異常 4.9，解体した会話 0.9 であった．

PANSS 合計得点について，入院外来症例 25 例の平均値は 74.2 であった．また,それぞれサブカテゴリの平均得点については陽性項目 22.4,陰性項目 14.5,総合精神病理 37.3 であった．外来症例では平均 70.4，入院症例は平均 83.7 であった（表 1）．

表１　PANSS スコア

	陽性項目	陰性項目	総合精神病理	
対象者	合計	合計	合計	合計
N002	21	18	48	87
N003	21	24	64	109
N004	19	18	34	71
N005	25	37	53	115
N006	12	7	27	46
N007	21	7	28	56
N008	20	7	38	65
N009	25	21	40	86
N010	25	12	41	78
N011	26	7	37	70
N012	22	7	26	55
N014	34	13	29	76
N015	19	20	31	70
N016	32	9	30	71
N017	33	22	41	96

M.I.N.I.による精神医学現在診断については,精神病性障害が 25 例、大うつ病エピソード 6 例、軽躁病エピソード 1 例、精神病像を伴う気分障害 7 例であった．さらにこれらを参考に実際に面接を行った精神科医が DSM-IV-TR に沿って診断したところ、統合失調症が 20 例であった．

2）考察

調査該当者の治療状況については,入院症例 9 例，外来症例 16 例と外来症例の方が多いものの，情報提供元については、精神科病院が 60%弱を占める結果となり,初発エピソード精神病では多くが外来通院治療であるが、受診先としては精神科病院を選ぶ可能性が示唆された．

精神医学診断については,統合失調症が 20 例と最も多く，妄想性障害 2 例、統合失調感情障害１例も含めると F2 圏内が 23 例であった．一方で，感情障害（F3）や精神作用物質による精神病性障害（F1）は各１例ずつと少数であった．

PANSS 合計値について，現在集計評価した 25 例の平均値は 74.2 であった．外来症例では平均 70.4，入院症例は平均 83.7 であり，より高度の精神症状によって入院治療が必要であることが考えられた．

精神病未治療期間(DUP)は平均値 1278 日，中央値 49 日であった．対象者 25 例の内，10 年以上未治療であった症例が 4 例存在することから，DUP の平均値が高かったが，中央値での評価が一般的に用いられるためより重要であると思われる．この結果から,精神病発症から比較的短期で精神科医療機関を受診していると考えられる。

この結果、長崎市（人口 441,706 人うち 64 歳まで 330,705 人）における年間新規発症率を推計すると，人口１万人に 0.76 人であった．昭和 53 年～54 年に長崎市で実施された WHO 共同研究 DOSMeD Study と比較したところ、概算では年間新規発症率が低い値となることが現在までの調査で推定された．ただし、面接実施で確認できたケースに加え，調査拒否，可否確認中，実施予定者にも FEP のケースが含まれていると考えられるためより詳細な解析が必要であると考える．

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計　0 件）

〔学会発表〕（計　1 件）

① 金替伸治、中根秀之、今村明、下寺信次、藤田博一、岡崎祐士：長崎市における精神病初回発症例の疫学調査．第 109 回日本精神神経学会（福岡）2013 年 5 月 23 日

〔図書〕（計　0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計　0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計　0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

６．研究組織

(1)研究代表者

中根　秀之（NAKANE, Hideyuki）
　長崎大学・医歯（薬）学総合研究科・教授
　研究者番号：90274795

(2)研究分担者

田中　悟郎（TANAKA, Goro）
　長崎大学・医歯（薬）学総合研究科・教授
　研究者番号：00253691

木下　裕久（KINOSHITA, Hirohisa）
　長崎大学・大学病院・講師
　研究者番号：10380883

一ノ瀬　仁志（ICHINOSE, Hitoshi）
　長崎大学・大学病院・助教
　研究者番号：60404216

(3)連携研究者