

平成21年5月31日現在

研究種目名：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591377
 研究課題名（和文） 統合失調症の前駆期における発症予防と介入可能性についての検討
 研究代表者
 水野 雅文（MIZUNO MASAFUMI）
 東邦大学・医学部・教授
 研究者番号：80245589

研究成果の概要：統合失調症の前駆期における介入により発症予防をするためには、正確な診断方法の確立が求められる。スクリーニング検査と半構造化面接を用い、発症危険状態(at risk mental state: ARMS)の者を見出し、経過を観察しながら追跡した。ARMSと判断された者は35名で、6ヶ月間経過を追跡できた25名の精神病への移行率は16.0%（4名）、1年間経過を追跡できた17名では17.6%（3名）であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：社会精神医学、統合失調症、予防、前駆期、臨界期、ARMS

1. 研究開始当初の背景

近年、統合失調症の早期介入への関心の広がりと共に、前駆期における治療に注目が集まっている⁷⁾。この時期は前方視的にはAt Risk Mental State（以下ARMS）と呼ばれることが多い。ARMSではうつ状態や不安など非特異的な症状がみられ、陽性症状がでるま

で他の疾患と区別が付きにくい、SIPS(Structured interview for prodromal syndromes)⁶⁾ や CAARMS(Comprehensive assessment of ARMS)¹²⁾等の診断ツールも発達しつつある。ARMSと初発統合失調症の早期介入のサービスモデルについては、本来同時

に考えていくべきものである。発症リスクの高い人に対してはいち早い対策を講じる手立てをとる必要があり、今後わが国においても深い議論とその元となるエビデンスの集積が欠かせない。

2. 研究の目的

統合失調症は、多くが思春期・青年期に発症し生涯にわたり深刻な影響をもたらす疾患である。統合失調症の前駆期から顕在発症への進行を食い止める上で、早期介入は極めて有意義であり、長期的な機能予後をも改善することが期待されている。この研究で我々は東京都内にある2つの医療機関において初診の ARMS 患者について調査し、治療経過を追跡し、統合失調症をはじめとする精神病への移行率と発症しやすい患者の傾向を探る。

3. 研究の方法

(1) 対象：東邦大学医療センター大森病院（以下：大森病院）、東邦大学医療センター大橋病院（以下：大橋病院）の精神科外来を 2007 年 6 月 1 日から 2009 年 11 月 30 日の間に受診し、ARMS と診断された患者。

(2) 診断は下記のように行う。対象施設を初めて受診した全ての外来患者に対してスクリーニングテストとして PRIME-J スクリーニング（以下 PRIME-J）³⁾を行う。その結果 PRIME-J 陽性でかつ、除外基準（既に精神病を発症している者、40 歳以上、薬物関連障害、難聴や外国人など何らかの理由で検査が困難な者）に該当しない者に対し、SIPS^{5,6)}を施行し、ARMS と診断した。

(3) 治療内容に関しては特に制限を設けず、可能な限りの加療を行った。当院外来において追跡できる ARMS 患者の精神病発症について 6 ヶ月転帰と 12 ヶ月転帰について調べた。全例に対して薬物療法を行い、家族教育、心理教育を含む時間的にゆとりをもた

せた精神療法を併用した。また、必要に応じて院内の若者向けデイケアである”イルボスコ”において、通院型リハビリテーションを併用した⁸⁾。ちなみに当院イルボスコの治療対象は 15~29 歳の ARMS と初発統合失調症に限られ、認知機能についても配慮した集団プログラムと就労支援や修学支援などの個別の支援を行っている。同意が得られた場合については複数の検査を施行した。具体的には以下の検査を初診時と 1 年後に施行した。SUMD-J (The Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder, 病識欠如評価尺度¹⁾、The SFS (The Social Functioning scale, 日本語版⁹⁾、SCID (Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders)¹⁰⁾、WHOQOL26 (クオリティ・オブ・ライフ 26¹¹⁾。統計学的解析については全て SPSS16.0 を用いた。またこの研究の倫理的配慮については東邦大学医学部倫理委員会の承認を得た。

4. 研究の成果

(1) PRIME-J 陽性率

PRIME-J の 2007 年 6 月 1 日から 2009 年 11 月 30 日の間の試行数は、大森病院における全初診患者に行った数が 1701 名、そのうち陽性数は 314 名 (18.5%) であった。15 歳から 39 歳に限ってみると 815 名、そのうち陽性数 198 名 (24.3%) であった。14 歳以下については 141 名、そのうち陽性数 25 名 (17.7%) であった。大橋病院における全初診患者に行った数が 795 名、そのうち陽性数は 110 名 (13.8%) であった。15 歳から 39 歳では 417 名、そのうち陽性数 77 名 (18.5%) であった。14 歳以下では 17 名、そのうち陽性数 2 名 (11.8%) であった。2 病院合計では全初診患者に行った数が 2496 名、そのうち陽性数は 424 名 (17.0%) であった。15 歳から 39 歳では 1232 名、そのうち陽性数 275

名 (22.3%) であった。14 歳以下では 158 名、そのうち陽性数 27 名 (17.1%) であった。全年齢では 1%水準の有意差 ($P=0.004$, $P<0.01$), 15 歳~39 歳では、5%水準の有意差 ($P=0.02$, $P<0.05$) が認められた。14 歳以下の小児群では有意差は認められなかった (n. s.)。

精神病好発年齢を含む 15~39 歳の群については他の年齢より PRIME-J 陽性率が高い傾向で、その年代については受診者の 2 割前後 (18.5~24.3%) が陽性を示していた。

(2) 精神病移行率

6 ヶ月後転帰について、初診から半年が経過した 35 名 (男性 14 名, 女性 21 名, 来院時年齢 23.8 ± 6.3 才) の中で初診後 6 カ月の時点でフォローアップから脱落した患者が 7 名, 転居等により転医した患者が 3 名いた。残りの 25 名 (男性 11 名, 女性 14 名, 来院時年齢 24.6 ± 6.7 才) 中, 明らかな精神病症状を呈した患者が 4 名いた。その内訳は, 3 名が統合失調症であり, 残りの 1 名は統合失調感情障害であった。治療介入の結果, 治療開始 6 ヶ月後までに精神病に移行した割合は 16.0% であった (図 1)。12 ヶ月後転帰について、初診から 1 年が経過した 24 名 (男性 12 名, 女性 12 名, 来院時年齢 23.4 ± 6.5 才) の中で初診後 1 年の時点でフォローアップから脱落した患者が 3 名, 転居等により転医した患者が 4 名いた。残りの 17 名 (男性 9 名, 女性 8 名, 来院時年齢 23.0 ± 6.7 才) 中, 明らかな精神病症状を呈した患者が 3 名いた。その内訳は, 2 名が統合失調症であり, 残りの 1 名は統合失調感情障害であった。治療開始 1 年後までに精神病に移行した割合は 17.6% (3 例) であった。精神病に移行した者はいずれも治療開始後 6 ヶ月以内に精神病を発症していた (図 1)。

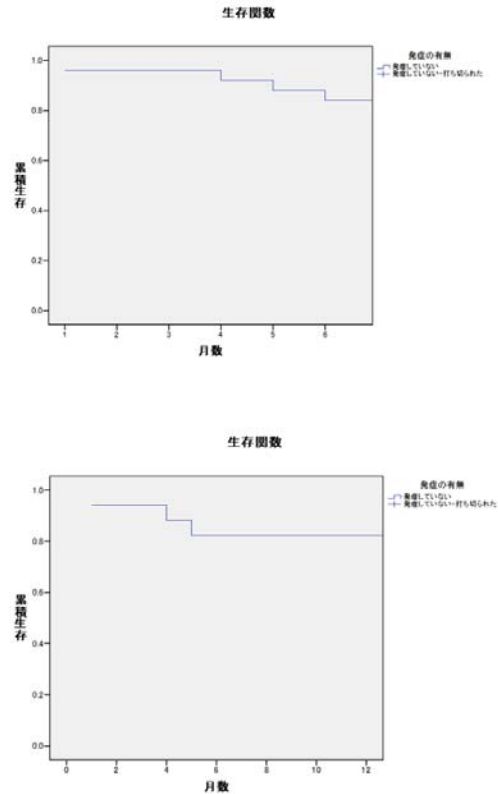
(3) 精神病移行群についての定性的検討

6 ヶ月転帰における精神病移行例 4 名の共

通の特徴としては、初診時年齢は 15 歳~26 (図 1) Kaplan-Meier の生存曲線

上図：6 ヶ月間の精神病移行

下図：12 ヶ月間の精神病移行



歳 (平均年齢 20.3 歳) で ARMS 集団の初診時年齢よりやや若い傾向があり学生か仕事があり, 未婚女性であるという特徴があった。女性に比べて男性は ARMS の段階ではなかなか来院しない可能性がある。また, 半数の 2 名が経過中通院を一時自己中断しているため自己中断率は高い可能性がある。3 名が精神病性疾患の家族歴があった。

SIPS では、「短期間の間歇的な精神病状態」「微弱な陽性症状」「遺伝的なリスクと機能低下」の 3 つの状態の少なくとも 1 つに該当すれば ARMS と判断する。6 ヶ月後に精神病に移行した者は 4 人すべてが微弱な陽性症状の項目に該当していた。そのうち 2 名の統合

失調症移行者は「微弱な陽性症状」の項目のみに該当していた。今回の研究では「短期間の間歇的な精神病状態」から精神病に移行した者はいなかった。

(4)参加者の特徴

PRIME-J 陽性で、本研究の除外基準に該当せず SIPS を用いて ARMS と診断された者で、当研究の同意を得られた者は 35 名であった。上記 35 名は男性 14 名 (40.0%) であり、平均年齢は 23.8 ± 6.3 歳 (最小値 15 歳, 最大値 38 歳) であった。多くの現役学生を含むが、初診時における平均教育歴は 12.4 ± 2.5 年であった。同調査期間内に大森病院を初めて受診した統合失調症の患者 ($n=63$) 年齢について調べたところ、平均年齢 26.9 ± 7.6 歳であり、平均年齢は ARMS 患者のほうが 3.1 歳若かった。6 ヶ月後までに転居などによる転医を除き、理由不明のままフォローアップから脱落した群 7 名 (20%) の傾向について検討した。精神病移行の有無にかかわらず 6 ヶ月後までに経過を追えた群 ($n=25$) の平均年齢は 24.6 ± 6.7 歳であり、脱落群の平均年齢は 20.9 ± 2.3 歳であり、若い傾向を認めた。

(5)DSM-IVによる診断

上記の 35 名について ARMS は既存診断に入らないため SCID にて DSM-IV で診断をつけた場合についてみたところ、気分障害 13 名 (37.1%), 不安障害 8 名 (22.9%), 適応障害 4 名 (11.4%), 身体化障害 2 名 (5.7%), 摂食障害 1 名 (2.9%), パーソナリティ障害 1 名 (2.9%) であった。また統合失調症の疑い 3 名 (8.6%) がおり、DSM-IV には該当しないが ARMS もしくはその疑いとしか考えられない者が 3 名 (8.6%) いた。

(6)薬物療法の内容

治療開始後半年間の薬物療法の内訳については、必ずしも同時使用ではないが結果的に 35 名の患者の 94.3% (33 名) がマイナー

トランキライザーを使用し、88.6% (31 名) が抗精神病薬を、57.1% (20 名) が抗うつ薬を、28.6% (10 名) が感情調節薬を治療開始後 6 ヶ月間のどこかで使用していた。薬物療法を用いなかった例は無く、感情調節薬のみを用いた例は無かった。マイナートランキライザーのみを使用したケースも 8.6% (3 名) いた。精神病移行ケースは結果的に抗精神病薬を全例使用し、他の薬剤も使用していた。

(7)精神病移行群と非移行群との比較

6 ヶ月後に精神病移行群 (以下, 移行群) 4 名と移行しなかった群 (以下, 非移行群) 21 名についての比較を行った。

SIPS は誇大観念 (P3) の項目で移行群の平均値 1.0 (0~3), 非移行群の平均値 3.1 (0~5) であった。知覚の異常/幻覚 (P4) の項目で移行群の平均値 2.5 (1~4), 非移行群の平均値 4.4 (1~6) であった。

WHOQOL26 は「環境」の項目で移行群の平均値 3.1 (2.3~4.7), 非移行群の平均値 2.5 (1.0~4) であった。QOL に関する全項目で移行群で高い値であった。

SFS は Independence の項目で移行群の平均値 27 (24~29), 非移行群の平均値 21 (9~29) であった。

SUMD-J は全般項目の現在の自覚 (精神障害, 服薬による効果, 精神障害の社会的な結果それぞれについての自覚の程度を総合した値) において移行群の平均値 1.15 (1~1.3), 非移行群の平均値 2.37 (1.2~5.0) であった。初診時の SUMD-J においては現在の状況 (病状) に対する自覚がある人のほうが半年後に発症している可能性がある。

5. まとめ

PRIME-J については施設間で陽性率が異なっていた。精神病移行率は 6 ヶ月後で 16.0%, 1 年後は 17.6% であった。そして精神病移行

時期はいずれも6ヶ月以内だった。精神病移行率の先行研究との比較については、ベースラインにおける診断基準や介入方法の差異もあり一概には比較できないが、概ね10-40%である^{2, 4, 6, 12)}。

本研究は統合失調症前駆期から顕在発症への移行に関するわが国における初めて研究である。統合失調症や精神病の早期介入や予防に関する研究は、その成果に大きな期待が寄せられる一方、偽陽性やスティグマの問題があり、今後とも更なる研究の発展が望まれる。本研究が、わが国における本領域研究の端緒となることを期待する。

(文献)

1. Amador XF, et al. Am J Psychiat 150: 873-879, 1993
 2. Cornblatt BA, et al. Schizophr Bull 29: 633-651, 2003.
 3. Kobayashi H, et al. Schizophr Res 106: 356-362, 2008
 4. McGorry PD, et al. Arch Gen Psychiat 59: 921-928, 2002.
 5. Miller TJ, et al. Schizophr Bull 29:703-715, 2003.
 6. Miller TJ, et al. Am J Psychiat 159: 863-865, 2002.
 7. 水野雅文：早期介入の推進 脳 2 1 9:433-437, 2006
 8. 森田桂子ほか 早期精神病に対する専門外来-ユースクリニック-. 精神科治療学. 23: 1059-1064, 2008.
 9. Nemoto T, et al. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 31: 517-524, 2007.
 10. 高橋三郎監修, 精神科診断面接マニュアル SCID 使用の手引き. 2003, 日本評論社.
 11. 田崎美弥子・中根允文監修. WHOQOL26 日本語版. 世界保健機関・精神保健と薬物乱用予防部編. Division of Mental health and Protection of Substance Abuse WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1997; 金子書房.
 12. Yung AR, et al. Schizophr Res. 84: 57-66, 2006.
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5件)
- ① 水野雅文、精神疾患に対する早期介入、精神医学、50、217-227、2008、査読無
 - ② Hiroyuki Kobayashi、Takahiro Nemoto、Hiroki Koshikawa、Yasunori Osono、Ryoko Yamazawa、Masaaki Murakami、Haruo Kashima、Masafumi Mizuno、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 Research、106、356-362、2008、査読有
 - ③ 森田桂子、武士清昭、水野雅文、早期精神病に対する専門外来～ユースクリニック～、精神科治療学、23、1059-1064、2008、査読無
 - ④ 森田桂子、水野雅文、統合失調症の予防と早期介入、精神科臨床サービス、8、170-173、2008、査読無
 - ⑤ 小林啓之、水野雅文、早期診断と治療の根拠、臨床精神医学、36、377-382、2007、査読無

[学会発表] (計4件)

- ① 森田桂子、武士清昭、小林啓之、水野雅文、At risk mental stateに対する早期介入の6ヶ月転帰、第12回日本精神障害予防研究会学術集会、平成20年12月14日、東京
- ② K. Morita、H. Kobayashi、R. Yamazawa、K. Takeshi、H. Koshikawa、M. Murakami、M. Mizuno、Analysis of clinical ARMS cases in Tokyo、6th international conference on early psychosis、20-22 October 2008、Melbourne
- ③ Hiroyuki Kobayashi、Ryoko Yamazawa、Keiko Morita、Takahiro Nemoto、Kei Sakuma、Masaaki Murakami、Haruo Kashima、Masafumi Mizuno、Transitions of prepsychotic symptoms during the ‘prodromal’ phase、The 1st International Society of Schizophrenia Congress、July 2008、Venice
- ④ 小林啓之、山澤涼子、根本隆洋、水野雅文、鹿島晴雄、前駆状態のアセスメントー症候学的観点からーシンポジウム19統合失調症早期介入の意義と実際、第104回日本精神神経学会総会、平成20年5月29-31日、東京

[図書] (計1件)

- ① 水野雅文、統合失調症の早期診断と早期介入 専門医のための精神科臨床リュミエール5、中山書店、2009、224頁

[その他] (計1件)

- ① イルボスコ ホームページ
<http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/omori/mentalhealth/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水野 雅文 (MIZUNO MASAFUMI)
東邦大学・医学部精神神経医学講座・教授
研究者番号：80245589

(2) 研究分担者

根本隆洋 (NEMOTO TAKAHIRO) 慶應義塾大学・医学部精神神経科学教室・助教

研究者番号：20296693

山澤 涼子 (YAMAZAWA RYOKO)

慶應義塾大学・医学部精神神経科学教室・助教

研究者番号：70338143

森田 桂子 (MORITA KEIKO)

東邦大学・医学部精神神経医学講座・助教
研究者番号：20449242

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

小林 啓之 (KOBAYASHI HIROYUKI)

(財)精神医学研究所附属東京武蔵野病院・医師