

DUP (Duration of Untreated Psychosis) に 関する研究の動向

欠ノ下 郁 子

要旨

精神疾患患者数が増加の一途を辿る中、精神疾患の重症化や長期化を防ぐために多くの研究がなされてきた。中でも、精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis : 以下 DUP) は、数少ない予後を予測する因子として注目を集めており、DUPは短いほどその後の経過が良好であると数多く報告されている。このDUPに関する研究は諸外国を中心に発展しており、海外の研究報告を紹介する日本の文献も多い傾向にあった。

よって、本研究では諸外国の検索サイトである CENALL における「DUP」に関する 109 文献を対象として文献内容を検討し現代における DUP に関する研究の動向を明らかにした。

結果として、1990年代よりイギリスやオーストラリアを中心に早期介入が行われて以来、2003年から早期介入の成果を報告する文献が発表された。この研究知見の発表以来2008年より文献数は増加し、2014年からDUPの対象が一般の精神疾患に拡大したことでさらに文献数が増加した。文献の内容は、「DUPと転帰」が最も多く、「DUPの長さ」「DUPに影響する要因」「受診経路」など多岐に渡っていた。しかし、DUPは社会的・文化的背景にも大きく影響し、国や地域によって結果が異なっているため、DUPを短縮するためには、諸外国における動向を参考に、日本社会における影響要因を配慮した日本独自の対策が求められると示唆を得た。

1. 問題の所在

現在、精神及び行動障害の患者数は増加の一途を辿っており、平成29年度の患者調査における外来患者数は260,900名であり¹⁾、平成20年よりも増加傾向にあった²⁾。また、入院患者数においては、他の疾患よりも多く252,000人であった¹⁾。これらのデータからもわかるように、精神および行動の障害は外来患者数が多いだけではなく、一度発症すると完解と再燃を繰り返し、入院治療を含めた長い期間の治療が必要となる³⁾。

長い治療を要する理由の一つに、精神病未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis : 以下 DUP) がある。この DUP は臨床結果との関係性が強調されており、DUP が短いほど重症化⁴⁾を防ぎ、再発率を低下させ⁵⁾地域生活を可能にすることが報告されている。しかし、日本の DUP は、平均で1年以上と長く⁶⁾社会全体において早急な対策が求められている。ところが、DUP 短縮には多くの課題が報告されており、社会全体において精神疾患に関する知識が不足⁷⁾していること、精神疾患に対するスティグマ⁸⁾や精神疾患の好発年齢が思春期・青年期の時期であること⁹⁾など、複雑に絡み合っている。

欠ノ下¹⁰⁾は日本の DUP に関する文献を検討し、DUP の研究はイギリスの早期介入プロジェクト研究から始まり、研究報告の中には諸外国の研究を紹介する内容が多く、特に2017年以降は海外の研究が多かったと報告した。また、DUP に関する研究は諸外国の動向に影響を受けながら発展していることを明らかにした。

したがって、諸外国における DUP に関する文献を検討し DUP に関する研究の動向について明らかにすることを本研究の目的とした。

欠ノ下 郁子

2. 方法

平成30年12月1日から令和元年5月31日まで、「Duration of Untreated Psychosis」および「DUP」のキーワードで検索した諸外国の医療雑誌の検索サイト CENALL の120 文献の中から、short letter と学会の Abstract を除いた109 文献を分析の対象とした。文献が増加した2008年と2014年に着目し、2003年から2007年、2008年から2013年、2014年から2019年の3つの時期に分け動向をまとめた。また、書かれている内容別に類似性・共通性の観点から、カテゴリーごとに内容をまとめた。

3. 結果

1) 文献の発行年における研究動向

文献の発行年による分類では、2003年の文献から少数で推移し、2008年より増加し、2014年で再び増加した（表1）。以下、文献数の増加に転じた2008年および2014年に着目しDUPに関する文献の動向を検討する。

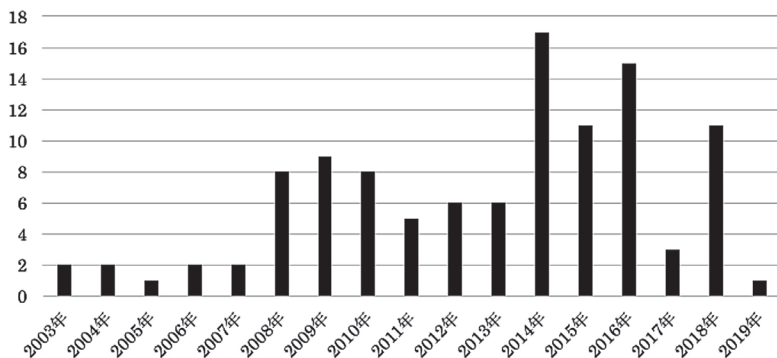


図1 発行年別の文献数の推移

(1) 2003年から2007年

2003年の最初の研究は、1988年にオーストラリアで始まった精神疾患の早期発見、早期治療を目指した早期精神病予防介入センター (Early Psychosis Prevention and Intervention Centre : 以下 EPPIC) による成果報告であった¹¹⁾。一般的なメンタルヘルスサービスのデータと比較し EPPIC のデータにおける DUP の長さ、入院や隔離の割合、受診時に警察を巻き込む割合において低かったと報告した¹¹⁾。同じく2003年にイギリスで行われた精神疾患の予防および早期介入プログラム (Prevention and Early Intervention Programme for Psychoses : 以下 PEPP) における治療の1年後の成果を明らかにした。PEPP の活動によって、早期に治療を受けた対象者は、非定形抗精神病薬の内服量が減少した。さらに、対象者の75%は症状が改善し、QOL と認知機能が有意に向上したと報告した¹²⁾。

2004年には、オーストラリアの研究者と共同で長い期間治療を受けていないインドの統合失調症患者に対して治療を行った成果を明らかにした。1年後の結果として、DUP が長いほど、臨床的、仕事の、国際的尺度で良い状態である患者の割合は低下した¹³⁾ と報告された。そして、2005年には、シンガポールにおいて、攻撃性をもつ患者は、攻撃性歴を持たない者に比べて有意に DUP が長かった¹⁴⁾ ことが明らかになった。

2006年には、イギリスにおいてブラックアフリカン患者は、ホワイトブリティッシュ患者よりも DUP が短く¹⁵⁾、カナダやアイルランドにおいては、より DUI が短いことで症状は改善し¹⁶⁾、短い DUP は、良い病前機能、文字抹消試験、数唱テスト、神経心理的テストで有意により良い結果と関連した¹⁷⁾。また、イギリスでは早期発症性の統合失調症患者は、貧しい幼少期や思春期における病前適応スコアや社会適応自己評価スコア¹⁸⁾ とネガティブに相関していたことが明らかになった。

このように、2003年から2007年にかけて早期介入プログラムを実施しているオーストラリア、カナダ、イギリスが先行して、早期介入の成

欠ノ下 郁子

果や DUP 短縮の意義を報告した。

(2) 2008年から2013年

2007年までの研究知見の報告を受け、2008年から様々な国において「DUPに影響する要因」「DUPとその後の転帰」「DUPと画像診断」「受診経路」「DUP短縮と経済効果」などの研究知見が報告された。

イギリス、アメリカ、カナダ、オーストラリアにおいて長いDUPに影響する要因として¹⁹⁾、対象者に関する要因や家族に関する要因が報告された²⁰⁾。また、義務的危険基準を満たし非自発的治療の対象である患者のDUPが長いことも裁判所の報告より明らかになった²¹⁾。

スイス、フィンランド、スペイン、ノルウェー、オーストラリア、デンマーク、アイルランド、アメリカにおいてDUPとその後の転帰に関して数多く報告されていた。長いDUPは1～2年後の短期予後だけではなく、10年後の長期予後にも悪い影響を与えており²²⁾、長いDUPは患者のその後の人生にまで大きく影響を与えていた。

また、ドイツ、アイルランドにおいて受診経路の特徴や、カナダ、フィンランド、イギリスにおいてDUPの長さとの画像診断の関連についても報告されていた²³⁾²⁴⁾。さらに、オランダやイギリスをはじめ、パキスタンなどにおいて文献研究やメタ分析も行われており、DUPの長さとの転帰について報告されていた²⁵⁾。

このように、2008年から2013年にかけて、DUP短縮の意義となるDUPとその後の転帰だけではなく、DUPを短縮させるための方策を考える手立てとして、受診経路の特徴を明らかにする研究も見られるようになった。

(3) 2014年から2019年

2014年には、DUP研究を牽引してきた国際早期精神病学会（International Early Psychosis Association: 以下 IEPA）が学会名を精神疾患全般の早

期発見、早期治療の重要性を伝えるために IEPA Early Intervention in Mental Health に変更した²⁶⁾。このことも影響して2014年から文献数が著しく増加し、統合失調症以外の双極性障害や摂食障害に関する DUP 短縮の文献が見られるようになった。また、文献の内容は「DUP に影響する要因」「DUP とその後の転帰」「受診経路」「文献研究」に加えて、「DUP と画像診断」や「DUP 短縮と経済効果」などが報告されていた。また、DUP に関する内容や発表国もさらなる広がりを見せていた。

韓国、シンガポール、イタリア、ドイツ、アメリカ、スペイン、カナダにおいて、DUP の長さと同期や短期の転帰との関連について多く報告された。また、カナダ、フランス、南アフリカ、アメリカ、オーストラリアにおいて、DUP の長さに影響する要因についても報告されていた²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾。アメリカでは殺人、暴力、自殺と DUP の関係に関して、イギリスやアメリカでは受診経路に関して、また DUP の期間内の対象者の主観的な困難性に関しても報告されていた³¹⁾。

さらに、イタリア、ドイツやイギリスでは摂食障害³²⁾や双極性障害患者³³⁾の DUP に関する研究がされており、初回エピソード精神病以外の疾患と DUP の関連について報告されていた。

DUP に関する文献研究も多く、メタ分析においては長い DUP は認知機能と関連があるとした³⁴⁾。一方で、DUP ではなく DUI の方が重要であるとした文献や前駆症状の緩和や発症の可能性について報告している文献³⁵⁾³⁶⁾もみられた。この文献研究では研究の限界、批判的な分析³⁷⁾³⁸⁾や倫理的な問題も報告されていた。

2) DUP の長さ

本研究の対象文献において、DUP の長さを調査している文献が21文献あった(表1)。それぞれの文献において、平均値と中央値で表記され統一されていなかった。DUP の長さが報告されている20文献中、最も長かったのは、2015年のアメリカにおける文献であり、DUP の平均は

欠ノ下 郁子

193.5±262.2 週であった³⁹⁾。一方、DUP が最も短かったのは、2014 年のスペインにおける文献であり、DUP の平均は 65.0±6.9 日であった⁴⁰⁾。

また、DUP の長さを割合で報告している文献もあり、DUP が 12 か月以上が 32.6 %、6-12 か月が 17.8 %、6 か月未満が 32.8 %であった⁴¹⁾。DUP は幅が広く、同じ国でも地域が違えば DUP の長さが違うことや、調査した時期によっても DUP の長さは異なっていた。しかし、現代においても DUP が依然長いのは日本だけではなく、諸外国にとっても大きな課題であることが、明らかになった。

表1 研究対象者の DUP の長さ

発行年	対象者	平均	中央値
2018 ⁴²⁾	カナダ		15.57 週
2018 ⁴³⁾	フランス	1.5 年	
2018 ³⁵⁾	中国	25.4 (±21.6) 週	
2016 ⁴⁴⁾	エジプト	36.93 (±45.27) か月	
2016 ⁴⁵⁾	韓国	15.48 (±19.49) か月	
2015 ⁴⁶⁾	シンガポール	14.2 か月	6 か月
2015 ⁴⁷⁾	イタリア	145.4 (±141.9) 週	
2015 ⁴⁸⁾	イタリア	3.67 (±5.94) 年	
2015 ⁴⁹⁾	南アフリカ	27.2 (±56.7) 週	
2015 ³⁹⁾	アメリカ	193.5 (±262.2) 週	74 週
2014 ⁴⁰⁾	スペイン	65.0 (±6.9) 日	47.5 日
2014 ⁵⁰⁾	スペイン	65.3 (±54.7) 日	49.5 日
2011 ⁵¹⁾	イギリス, カナダ	67.0 (±109.2) 週	23.6 週
2010 ⁵²⁾	ブラジル		4.1 週
2009 ⁵³⁾	アメリカ		24.5 週
2009 ⁵⁴⁾	アメリカ		46 週
2008 ⁵⁵⁾	アメリカ		23.4 週
2007 ⁵⁶⁾	アイルランド	11.25 (±7.1) か月	
2007 ⁵⁷⁾	カナダ, イギリス	2.9 (±3.71) か月	
2003 ¹¹⁾	オーストラリア	約 469 日	92 日

3) DUP に関する内容

本研究における 109 の対象文献の記述内容は、「DUP の転帰」が一番多く 39 文献であった。次いで、「受診経路」が 34 文献、「DUP の長さ」が 21 文献、「DUP への影響要因」が 20 文献、「文献レビュー」が 11 件

であった(図2)。以下、内容毎に記述する。

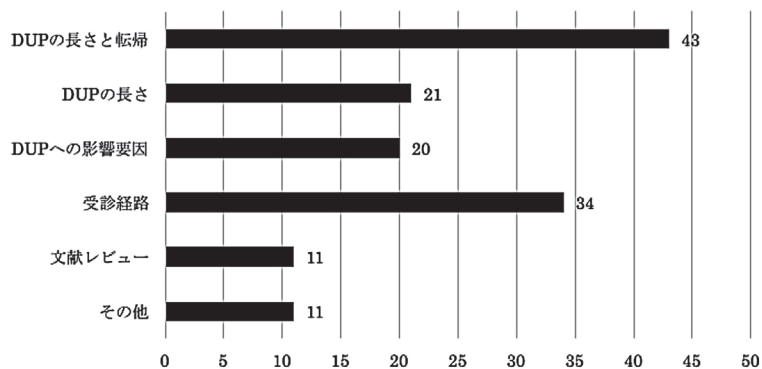


図2 DUPに関する文献の内容

(1) DUP と転帰

本研究において109の対象文献の中で、最も多い43文献で調査されていたのは「DUPと転帰」であった。この項目は、2003年のオーストラリアの文献から2019年の文献まで継続して研究されており、DUP短縮の意義として様々な内容が報告されていた。長いDUPの転帰と短いDUPの転帰の両方から報告されているばかりではなく、DUPよりも早い前駆期から治療までの期間について報告している文献も多くみられた。

①短いDUPと転帰

DUPは短いほど、陽性症状の早期改善^{51) 58)}、洞察力の向上⁵⁹⁾、陰性症状の改善^{60) 61)}、臨床的改善^{50) 62)}、記憶タスクと前注意視覚タスクの優れた性能⁶³⁾、向精神薬治療のより早い反応、親を失わない⁶⁴⁾、より良い予後が予測できる⁶⁵⁾と多くの成果を報告した。

また、リカバリーにはより良い病前適応力と社会的認知機能の向上が相関していた。病前の適応力、短いDUP、薬物療法のタイプ、医療に対する態度、そして、抑うつ症状の種類と社会認知は、1年後のり

欠ノ下 郁子

カバリーの可能性を決定していた⁶⁶⁾。良い治療反応の予測因子は、女性、精神病の発症がより遅く、高い教育レベル、高い職業的ステータスと短いDUP⁶⁷⁾であった。

②長いDUPと転帰

DUPは長いほど、CBT(認知行動療法)へのアドヒアランスは低下し⁶⁸⁾、病前にIQが低いグループは全般的な認知が低くなる⁶⁹⁾。また、DUPが長いと、より強い陰性症状^{70) 71)}、より長い初回入院期間と最初の2年間の再入院のリスクの増加⁷²⁾、障害年金の公算の減少⁷²⁾やより精神的な症状の出現⁷³⁾、臨床的、職業的、国際的尺度で良い結果の割合が低下する¹³⁾とした悪い結果と関連していた。

さらに、統合失調症感情患者は長いDUPを有意に持っており、33%の患者は双極性障害から診断名がシフトしていた⁷⁴⁾。

③長期予後の予測因子

長いDUPは10年後の乏しい結果を予測すると報告された。その要因として、貧しい病前機能、ベースラインの陰性症状、長いDUPが挙げられた²²⁾。また、長期予後の調査において、最初の3か月の治療が不十分で症状が軽減しない場合は、長期予後が悪くなるリスクあり、特に病前の社会機能の悪化、少なくとも6か月のDUP、診断名が統合失調症スペクトラム障害の場合は特にその傾向があると指摘した⁷⁵⁾。

④DUPと関連のない要因

DUPとその後の転帰に関連がない要因も明らかにされており、前述した関連要因と相反する内容も見られた。

まず、長いDUPは基準より悪い認知と関連はなく^{56) 76) 77)}、神経認知的と社会認知パフォーマンス⁷⁸⁾も関連しないと報告した。また、DUPの長さは、雇用、生活の質、または病院での治療と関連せず⁷⁹⁾、

メタ認知トレーニングの治療プログラムの成果とも関連しなかった⁸⁰⁾。

一方、DUPの長さは関係なく、より長いDUIは入院期間が長く、躁病やうつ病の再発率の上昇、GAF(国際機能アセスメント)スコアの低下と相関した⁴⁸⁾。また、初回エピソード精神病患者の認知的機能におけるDUPの長さは効果がなく、DUIの長さは最低限の効果⁸¹⁾、自己回復感低下⁸²⁾とより高いエンゲージメントスコア⁸³⁾と関連があった。そして、2年後の改善状態への影響要因は、より良い病前の適応力、発症年齢が遅いこと、医療に対するアドヒアランスが高いこと、そしてDUIが短いことが報告されていた¹⁶⁾。このように、DUPよりもDUIの長さがその後の転帰に大きく影響を与えるとした文献も報告されていた。

⑤ DUP と画像診断

本研究において、DUPの長さと脳の画像診断についての文献が2文献みられた。長いDUPの患者は、眼窩前頭領域における灰白質の量が、頭頂領域における脳全体の灰白質量と同じくらい有意に減少していた。統合失調症スペクトラム事例は左側の直腸に関わる脳回に限定されていた²³⁾。また、DUPの長さは右の辺縁領域と右の海馬密度の減少とポジティブに関連がみられた⁵⁸⁾と報告された。しかし、2文献とも、DUPの長さは、脳脊髄液もしくは灰白質や白質の量と相関はなかった^{23) 58)}。さらに、左の海馬の体積完全性とDUPに関連がみられたが、右の海馬の体積完全性はDUPの長さとは関連がなかった⁸⁴⁾。

また、DUPの長さと脳の神経毒性について3文献がシステマティックレビューを報告していた^{85) 86) 87)}。メカニズムとしてドーパミンの亢進は、視床下部の脳下垂体副腎の活性化と持続的なカテコラミンの活性が延長させていることを仮定した。しかし、永久の構造変化や抗精神病薬を通して元に戻るかは疑問のままであると結論付けた⁸⁵⁾。さらに、検討した35文献中16文献は仮説を支持しておらず、DUPの長さ

欠ノ下 郁子

と神経毒性が関連するとの仮説は、実験上の証拠は乏しいと批判した⁸⁶⁾。同様に、DUPと脳の関連の割合は低く研究知見は矛盾しており、多くの研究において、方法論的限界があり、予防について強く結論が描かれていた⁸⁷⁾と、DUPに関する研究を批判的に分析し問題提起されていた。

⑤ DUP と自傷他害について

本研究において、「DUPと自傷他害」に関する4文献がみられた。特に、自殺を行った患者の70%は精神疾患の治療前に自殺を行い、治療されていない期間の自殺企図は、より多いうつエピソード、病気の発症年齢がより若い、加えて最後の6か月にドラッグを使用しておりDUPが長いことが関連していた⁸⁸⁾。また、攻撃性をもつ患者は、攻撃性歴を持たない者に比べて有意にDUPが長かった¹⁴⁾。

文献レビューは4文献あり、DUPの長さや暴力的態度もしくは激しさは関連が無いと報告した。一方で、1文献はDUPの長さや深刻な暴力は関連していると報告した。また、初回エピソード精神病は殺人のリスク増加と関連しており、深刻な暴力や攻撃性に対するDUPの長さの影響については、いくつかの限定的なサポートがあると報告した。暴力的な行動は、初回エピソードが始まる前に頻繁に発生し、物質使用障害は、暴力の危険性を高める追加の要因であったと結論付けた⁸⁹⁾。

⑦早期介入プログラムの特徴と成果

ロンドンの早期介入サービスを受けているクライアントは、男性、独身、無職、そして黒人出身もしくはマイノリティなエスニックグループである。一番多かったのは、入所時の貧しい社会機能であり、38%以上は薬物乱用問題があり、23%は6か月以前に自傷他害があった⁵⁶⁾。また、イギリスにおいて新しく紹介した早期介入サービスは、DUPを減少させ、6か月以内に治療をした割合を増加させた⁹¹⁾。

カナダの PEPP (予防と早期介入プログラム) で治療された患者の1年間の結果として、抗精神病薬の少ない使用や、高い割合で維持または改善していたと報告した。また、有意に向上したことは、生活の質と認識であった。短い DUP と病前の適応力は陽性症状と陰性症状それぞれに関連していた。系統的なサービスへのアクセスの向上は、DUP が 50% より減ると治療を受ける事例の数が増加した⁹⁰⁾。また、カナダにおける特別な早期介入を行った患者の2年後の再発率の調査結果として、高い割合の医療に対するアドヒアランスと低い再発率が観察された。高い再発率は追跡している間、薬物乱用の合併の診断と関連した¹⁹⁾。

4) 受診経路

本研究において、受診経路について 34 文献が報告された。内容として、援助要請行動をとる人や場所について、また援助要請行動を遅らせる要因について報告された。

(1) 最初の援助要請先

最初に援助を求める場所として、親⁹²⁾、親戚^{92) 47)}、健康の専門家⁴⁷⁾⁹³⁾、かかりつけ医(家庭医)^{47) 94)}、精神科医関係者⁴⁷⁾、精神救急サービス⁹⁵⁾、神経学者⁴⁷⁾、心理学者⁴⁷⁾、一般病院⁹⁶⁾、地域のサービス⁵⁴⁾などが挙げられていた。また、インドネシアでは、大半の対象者が医療の専門家を訪れる前に、伝統的、代替的な癒しへ訪れていたと報告した⁹²⁾。北マラウイにおいては、対象者の大半は決定要因として病気は魔力、悪霊が取り付く、呪いといった社会文化的要因のせいにされていたと報告した。さらに、原因の認識は受診経路や援助要請行動にも影響していた⁹⁷⁾。黒人アフリカ系患者は、救急部門にコンタクトする確率が高い⁹⁸⁾と報告しており、最初に援助を求める先は文化や社会的背景に影響を受けていることが明らかになった。

欠ノ下 郁子

一方、対象者の66%は最初の精神症状は介入がなくても自分自身で解決できると信じられており、最初に精神症状が出現した時に最も使用された情報源はインターネットであった⁹⁹⁾。

(2) 援助要請行動を遅延させる要因

DUPの長さを決定する要因の一つに、援助要請行動の遅れがあり、この援助要請行動の遅れは、17.6(±45.0)週であると報告された⁴⁷⁾。また、援助要請行動を遅らせる要因は、精神疾患に対するスティグマと重い精神症状を悪いとみなすことであった⁴⁷⁾。

さらに、患者が最初に精神科以外の健康ケア専門家へコンタクトすること⁹²⁾ことや、伝統的な健康専門家にコンタクトすることは、受診経路においてコンタクトする数が多くなることから長いDUPと関連していた⁹⁴⁾。対象者の診断名と低い経済状況を調整した後にそれぞれに適した受診方法を促すと、最初に医療救急サービスに受診する割合がより低くなった⁵⁴⁾。

一方、早期発見グループは、より友達に最初にコンタクトしており¹⁰⁰⁾、女性であること、病前の適応力がより良いこと、そして陰性症状が少ないことは援助要請の遅延が短いことと関連していた¹⁰¹⁾。さらに、援助要請行動を行う際に家族を巻き込むことは援助要請の遅延を短くするが¹⁰¹⁾、近所との関わりはDUPの長さに影響しなかった¹⁰²⁾。しかし、近所と社会的に寸断された方がDUPは長いと報告した文献も見られた¹⁰³⁾。

(3) 紹介先

患者は症状が現れた際に、直接精神医療に繋がらずに、37%が入院施設から、21%がプライマリーケアから、16%は危機および在宅治療チームから、8%は地域精神保健チームから、6%は他の早期介入サービスから、そして9%は小児および青年からメンタルヘルスサービスへ紹介し最終的な精神医療への受診に至っていた¹⁰⁴⁾。南アフリカでは、一般病院が

73.1%, 次いで伝統的、宗教的癒しが11.5%, かかりつけ医、精神科クリニック、一般のクリニックがそれぞれ3.9%, ソーシャルワーカーと警察がそれぞれ1.9%であり、それぞれ紹介を経て精神医療へ受診に至っていた⁹⁴⁾。また、参加者の半分以下は彼ら自身で援助を要請しており、援助を要請した人の25%はDUIの間に行っていた。精神病の家族歴がある人と病前の低い適応は、彼ら自身で援助を要請しない傾向にあった。精神病を発症してから効果的な治療までの遅延は、援助要請の遅れ、健康システムの遅れの間で均等に分かれていた¹⁰¹⁾。

このように、自ら精神医療へ直接受診することが最短であるが、途中に色々な人や医療機関を介して精神医療に至るため、関わる人すべてが共通の認識をもって支援に当たることが必要になると考えられた。

5) DUP に影響する要因

本研究において、20文献がDUPの影響要因に関する内容を報告していた。短いDUPに影響する要因と長いDUPに影響する要因の両方から報告されており、当事者のみならず家族や近所、さらには民族や文化の影響においても幅広い影響要因が報告されていた。

(1) 短いDUPと影響要因

DUPの短い要因としては、白人ブリティッシュ系よりも黒人アフリカ系であること¹⁵⁾、急性発症⁵⁵⁾、より良い家族の強み⁵³⁾、より良い家族の対処能力⁵³⁾、結婚や別居もしくは離婚していること⁴⁶⁾、中等や高等教育を受けていることと感情精神病や一過性精神障害であること⁴⁶⁾、良い病前機能、良い文字抹消試験や数唱テストや神経心理的テストスコアが高いこと¹⁷⁾、ピアサポータの関わり⁵⁷⁾などが挙げられていた。

(2) 長いDUPと影響要因

DUPの長い要因としては、ニートであること⁴²⁾、発症年齢が若いこと

欠ノ下 郁子

39) 49) 43) 105) 106), 年齢が高い⁴⁶⁾, 男性¹⁰⁵⁾, 神経質な性格⁵³⁾, 非就職¹⁰⁷⁾, 中国よりインド民族であること⁴⁶⁾, 移民であること¹⁰⁵⁾, 物質使用障害³⁹⁾, 大麻使用障害⁴³⁾, より長い大麻の使用^{41) 43) 106) 108)}, 陽性症状や一般的症状の重症度³⁹⁾, 機能の低下³⁹⁾, 外来治療からの紹介⁹⁴⁾, 病前のアルコール使用¹⁰⁹⁾, 潜在性の発症⁵⁵⁾, 情報提供者のより高い洞察力と気づいた支援者が負担に感じる高いレベル⁵³⁾, 別居・離婚・死別¹¹⁰⁾, 関係者と一緒に住んでいない⁵²⁾などが挙げられていた。さらに, 精神病の発症, 監禁, 幼少/青年期の虐待は, すべて独立した DUP の予測因子であった¹¹¹⁾。

一方で, 12 か月よりの長い DUP は, 発症年齢が高い, 女性, 地方自治体周辺に住んでいる⁴¹⁾などの要因が挙げられており, 他の報告と異なっていた。

6) その他

その他については, 11 文献において報告されていた。DUP に関連した内容は予後に関することから経済効果や今後の課題まで多岐に渡っていた。

(1) 治療に必要な要因

現代において DUP の長さに注目が集まっているが, DUP よりも一般の症状や自殺未遂歴が長期的認知機能の危険因子である¹¹²⁾と報告した。また, 難治性統合失調症は非難治性統合失調症グループよりもドーパミン超過敏性精神病の割合は著しく高く¹¹³⁾, 非アドヒアランスは DUP, 効果的医療範囲の洞察の欠如, 治療同盟のレベルの低さと一緒に上昇する¹¹⁴⁾と報告した。このように, DUP の長さのみが治療効果や予後を決定するわけではなく, 精神疾患患者の転帰を決定するのは, 多くの要因があり, その中の一つの要因が DUP であった。

また, 対象者の批判的なコメントはより強く DUP と関連しているのに対し, 家族が感情的に過剰に巻き込まれることは, 家族のストレスと相

関していた¹¹⁵⁾。このように、精神疾患の激しい発症は、早期に発見しやすいため DUP が短縮しやすいが、さまざまな症状が出る発症時は家族のストレスも高いことが明らかになっており、患者のみならず周りの人に対するケアの必要性が示唆された。

(2) 経済効果

最初の12か月を超えると、南ロンドンのアウトリーチや支援の費用対効果の介入はいつもの支援より1872ポンド高くなる。しかしながら、24か月後には、いつもの支援より961ポンド低くなった²⁰⁾。

このように、精神疾患を発症すると慢性的に病氣と付き合っていくことが多いため、社会全体に対する経済的負担が大きい¹¹⁶⁾。しかし、初期治療を重点的に行うことによって、その後の経済効果が大きいことが明らかとなり、少子化の日本において早期介入を積極的に行う意義は一層高いと考えられた。

(3) 今後の課題

文献レビューが11文献あり、対象となる文献をそれぞれ検討していた。DUPが9か月より短い人は、DUPが9か月より長い人より陰性症状が減少した¹¹⁶⁾、一方で、長いDUPは、一般的な症候性転帰不良、より重篤な陽性および陰性症状、寛解の可能性の低下、社会的機能不良と関連しており⁷⁹⁾、10年間の追跡で高い死亡率とも関連していた¹¹⁹⁾。このようなDUPの長さや予後に関する報告や、人種もしくは民族とDUPの研究はグループ間において差異の証拠が見つからなかった¹¹⁹⁾。

一方で、正しい診断の割合は全体で84.4%であり、双極性障害の(80%)、また他の精神疾患(85%)から統合失調症(87%)と診断された¹²⁰⁾。このように、早期に医療を受診できたとしても医療側が適切に診断できなければ、治療は開始されないといった課題や精神病の発病と治療の開始の定義は、研究間で一致していなかったとした課題も報告され

欠ノ下 郁子

ていた。今後、さらなる DUP の研究を発展させるためには、用語の定義を共有しながら、研究を積み重ねる必要性が示唆された。

4. 結論

本研究では、医療雑誌の検索サイトである CENALL において、「DUP」をキーワードに検索した 109 文献を検討することで、現代の DUP に関する研究の動向を明らかにした。主な文献の内容は、「DUP と転帰」「DUP の長さ」「DUP に影響する要因」「受診経路」など多岐に渡っていた。しかし、DUP は社会的・文化的背景も大きく影響し、国や地域によって結果が異なっているため、DUP を短縮するためには、諸外国における動向を参考に、日本社会における影響要因を配慮した日本独自の対策が求められると示唆を得た。

文献

- 1) 厚生労働省：傷病分類別にみた施設の種類別推計患者数，平成 29 年患者調査（令和元年 6 月 15 日アクセス）
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/01.pdf>
- 2) 厚生労働省：傷病分類別にみた施設の種類別推計患者数，平成 20 年患者調査（令和元年 6 月 15 日アクセス）
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/08/index.html>
- 3) 渡辺雅幸：専門医がやさしく語るはじめての精神医学。中山書房，東京，2016
- 4) Schöttle D, Schimmelmann BG, Conus P, et al: Differentiating schizoaffective and bipolar I disorder in first-episode psychotic mania. Schizophrenia Research 140(1-3):31-36, 2012
- 5) Penttilä M, Miettunen J, Koponen H et al: Association between the duration of untreated psychosis and short-and long-term outcome in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort.

- Schizophrenia Research 143(1):3-10, 2013
- 6) 西田淳志, 岡崎祐士: 統合失調症の早期支援・治療. 臨床精神医学 36(1):73-81, 2007
 - 7) 中根秀之, 中根允文: 精神保健の知識と理解に関する研究—一般地域住民と精神科医, プライマリケア医との比較検討—. 厚生労働省科学研究費補助金分担研究報告書: 43-97, 2004
 - 8) 山口大樹, 水野雅文: 統合失調症における早期介入. 臨床精神医学 45(8):1041-1046, 2016
 - 9) 岡崎祐士: 統合失調症の今日的理解と対処. 日本臨床 71(4):577-582, 2013
 - 10) 欠ノ下郁子: DUP (Duration of Untreated Psychosis) に関する文献研究. 聖心女子大学大学院論集 40(2):52-70, 2018
 - 11) Yung AR, Organ BA, Harris MG: Management of early psychosis in a generic adult mental health service. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 37(4):429-436, 2003
 - 12) Malla A, Norman R, Mclean T, et al: A Canadian programme for early intervention in non-affective psychotic disorders. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 37(4):407-413, 2003
 - 13) Tirupati NS, Rangaswamy T, Raman P: Duration of untreated psychosis and treatment outcome in schizophrenia patients untreated for many years. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 38(5):339-343, 2004
 - 14) Verma S, Poon LY, Subramaniam M et al: Aggression in Asian patients with first-episode psychosis. International Journal of Social Psychiatry 51(4):365-371, 2005
 - 15) Morgan C, Fearon P, Hutchinson G et al: Duration of untreated psychosis and ethnicity in the AESOP first-onset psychosis study. Psychological Medicine 36(2):239-247, 2006
 - 16) Malla A, Norman R, Schmitz N et al: Predictors of rate and time to remission in first-episode psychosis: a two-year outcome study. Psychological Medicine 36(5):649-658, 2006
 - 17) Yamazawa R, Nemoto T, Kobayashi H et al: Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients: prospective study. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 42(2):159-165, 2008
 - 18) Vyas NS, Hadjulic M, Vourdas A et al: The Maudsley early onset

欠ノ下 郁子

- schizophrenia study: predictors of psychosocial outcome at 4-year follow-up. *European Child & Adolescent Psychiatry* 16(7):465-470, 2007
- 19) Malla A, Norman R, Bechard-Evans L et al: Factors influencing relapse during a 2-year follow-up of first-episode psychosis in a specialized early intervention service. *Psychological Medicine* 38(11):1585-1593, 2008
- 20) Valmaggia LR, McCrone P, Knapp M et al: Economic impact of early intervention in people at high risk of psychosis. *Psychological Medicine* 39(10):1617-1626, 2009
- 21) Large MM, Nielssen O, Ryan CJ et al: Mental health laws that require dangerousness for involuntary admission may delay the initial treatment of schizophrenia. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 43(3): 251-256, 2008
- 22) White C, Stirling J, Hopkins R, et al: Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *Psychological Medicine* 39(9):1447-1456, 2009
- 23) Malla AK, Bodnar M, Joobor R et al: Duration of untreated psychosis is associated with orbital-frontal grey matter volume reductions in first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 125(1):13-20, 2011
- 24) Penttilä M, Jääskeläinen E, Haapea M et al: Association between duration of untreated psychosis and brain morphology in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophrenia Research* 123(2/3):145-152, 2010
- 25) Boonstra N, Klaassen R, Sytema S et al: Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophrenia Research* 142(1-3):12-19, 2012
- 26) 水野雅文: 精神科領域における早期介入の伸展—日本における課題と展望—. *精神経雑誌* 121(3):208-212, 2019
- 27) Browne, Julia, Penn, David L., Meyer-Kalos, Piper S., et al: Psychological well-being and mental health recovery in the NIMH RAISE early treatment program. *Schizophrenia Research* 185:167-172, 2017
- 28) Turner N, Browne S, Clarke M, Gervin M: Employment status amongst those with psychosis at first presentation. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 44(10):863-869, 2009
- 29) Stentbjerg-Olesen, Marie, Pagsberg, Anne K., Fink-Jensen, Anders, et al: Clinical Characteristics and Predictors of Outcome of Schizophrenia-Spectrum Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology* 26(5):410-427, 2016

- ³⁰⁾ Compton, Michael T, Bakeman, Roger, Alolayan, Yazeed et al: Personality domains, duration of untreated psychosis, functioning, and symptom severity in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 168(1/2): 113-119, 2015
- ³¹⁾ Kamens, Sarah R., Davidson, Larry, Hyun, Emily, et al: The duration of untreated psychosis: a phenomenological study. *Psychosis* 10(4):307-318, 2018
- ³²⁾ Schmidt, Ulrike, Brown, Amy, McClelland, et al: Will a comprehensive, person-centered, team-based early intervention approach to first episode illness improve outcomes in eating disorders?. *International Journal of Eating Disorders* 49(4):374-377, 2016
- ³³⁾ Wiffen BD, O'Connor JA, Russo M, Lopez-Morinigo JD: Are there specific neuropsychological deficits underlying poor insight in first episode psychosis?. *Schizophrenia Research* 135(1-3):46-50, 2012
- ³⁴⁾ Allott, K, Fraguas, D, Bartholomeusz, C.F, et al: Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 48(10):1592-1607, 2018
- ³⁵⁾ Xu, LiHua, Cui, HuiRu, Wei, YanYan, Wang, JunJie et al: Duration of untreated prodromal symptoms in a Chinese sample at a high risk for psychosis: demographic, clinical, and outcome. *Psychological Medicine* 48(8):1274-1281, 2018
- ³⁶⁾ Renwick, Laoise, Lyne, John, Donoghue Brian O et al: Prodromal symptoms and remission following first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 168(1/2):30-36, 2015
- ³⁷⁾ Oliver, Dominic, Davies, Cathy, Crossland, Georgia, Lim, et al: Can We Reduce the Duration of Untreated Psychosis? A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Interventional Studies. *Schizophrenia Bulletin* 44(6):1362-1372, 2018
- ³⁸⁾ Allott, K, Fraguas, D, Bartholomeusz, CF, et al: Duration of untreated psychosis and neurocognitive functioning in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine* 48(10):1592-1607, 2018
- ³⁹⁾ Addington, Jean, Heinssen, Robert K, Robinson, Delbert G et al: Duration of Untreated Psychosis in Community Treatment Settings in the United States. *Psychiatric Services* 66(7):753-756, 2015

欠ノ下 郁子

- 40) Fraguas, David, Merchán-Naranjo, Jessica, Del Rey-Mejías, Angel et al: A longitudinal study on the relationship between duration of untreated psychosis and executive function in early-onset first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 158(1-3):126-133, 2014
- 41) Hastrup, Lene Halling, Haahr, Ulrik Helt, Jansen, Jens Einar, et al: Determinants of duration of untreated psychosis among first-episode psychosis patients in Denmark: A nationwide register-based study. *Schizophrenia Research* 192:154-158, 2018
- 42) Iyer, Srividya, Mustafa, Sally, Gariépy, Geneviève, et al: A NEET distinction: youths not in employment, education or training follow different pathways to illness and care in psychosis. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 53(12):1401-1411, 2018
- 43) Fond, G, Boyer, L, Andrianarisoa, M, et al: Risk factors for increased duration of untreated psychosis. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophrenia Research* 195:529-533, 2018
- 44) Okasha, Tarek, Zaki, Nivert, Meguid, Marwa Abd El, et al: Duration of untreated psychosis in an Egyptian sample: Sociodemographic and clinical variables. *International Journal of Social Psychiatry* 62(7):661-671, 2016
- 45) Chung, Young-Chul, Cui, Yin, Kim, Min-Gul et al: Early predictors of a clinical response at 8 weeks in patients with first-episode psychosis treated with paliperidone ER. *Journal of Psychopharmacology* 30(8):810-818, 2016
- 46) Basu, Sutapa, Subramaniam, Mythily, Abdin, Edimansyah et al: Does ethnicity have an impact on duration of untreated psychoses: A retrospective study in Singapore. *International Journal of Social Psychiatry* 61(7):623-630, 2015
- 47) Del Vecchio, Valeria, Luciano, Mario, Sampogna, Gaia et al: The role of relatives in pathways to care of patients with a first episode of psychosis. *International Journal of Social Psychiatry* 61(7):631-637, 2015
- 48) Altamura, A Carlo, Buoli, Massimiliano, Caldiroli, Alice et al: Misdiagnosis, duration of untreated illness (DUI) and outcome in bipolar patients with psychotic symptoms: A naturalistic study. *Journal of Affective Disorders* 182:70-75, 2015
- 49) Paruk, Saeeda, Jhazbhay, Khadija, Singh, Keshika et al: Clinical correlates of first episode early onset psychosis in KwaZulu-Natal, South

- Africa. *Journal of Child & Adolescent Mental Health* 27(2):103-111, 2015
- 50) Fraguas, David, Del Rey-Mejías, Angel, Moreno, Carmen et al:Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Research* 152(1):130-138, 2014
- 51) Norman, R.M.G., Manchanda, R., Windell, D et al:The role of treatment delay in predicting 5-year outcomes in an early intervention program. *Psychological Medicine* 42(2):223-233, 2012
- 52) Oliveira AM, Menezes PR, Busatto GF et al:Family context and duration of untreated psychosis (DUP): results from the Sao Paulo Study. *Schizophrenia Research* 119(1-3):124-130, 2010
- 53) Compton MT, Goulding SM, Gordon TL et al:Family-level predictors and correlates of the duration of untreated psychosis in African American first-episode patients. *Schizophrenia Research* 115(2/3):338-345, 2009
- 54) Malla, Ashok, Jordan, Gerald, Jooper, Ridha et al:A controlled evaluation of a targeted early case detection intervention for reducing delay in treatment of first episode psychosis. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 49(11):1711-1718, 2014
- 55) Compton MT, Chien VH, Leiner AS et al:Mode of onset of psychosis and family involvement in help-seeking as determinants of duration of untreated psychosis. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 43(12):975-982, 2008
- 56) Fisher H, Theodore K, Power P et al:Routine evaluation in first episode psychosis services: feasibility and results from the MiData project. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 43(12): 960-967, 2008
- 57) White, Hannah, Price, Laura, Barker, Tom:Exploring the impact of peer support in early intervention in psychosis. *Mental Health & Social Inclusion* 21(2):102-109, 2017
- 58) Veru, Franz, Jordan, Gerald, Jooper, Ridha et al:Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research* 174(1-3):183-188, 2016
- 59) Cuesta MJ, Peralta V, Campos MS et al:Can insight be predicted in first-episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naïve sample. *Schizophrenia Research* 130(1-3):148-156, 2011
- 60) Tang, Jennifer Yee-Man, Chang, Wing-Chung, Hui, Christy Lai-Ming et

欠ノ下 郁子

- al:Prospective relationship between duration of untreated psychosis and 13-year clinical outcome: a first-episode psychosis study. *Schizophrenia Research* 153(1-3):1-8, 2014
- 61) Gumley, A I, Schwannauer, M, Macbeth, A et al:Insight, duration of untreated psychosis and attachment in first-episode psychosis: prospective study of psychiatric recovery over 12-month follow-up. *British Journal of Psychiatry* 205(1):60-67, 2014
- 62) Chan, Sherry Kit Wa, Hui, Christy Lai Ming, Chang, Wing Chung et al:Ten-year follow up of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorder from an early intervention service: Predictors of clinical remission and functional recovery. *Schizophrenia Research*:204 65-71, 2019
- 63) Cuesta MJ, García de Jalón E, Campos MS et al:Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 141(2/3):222-227, 2012
- 64) Alvarez-Jimenez M, Gleeson JF, Henry LP et al:Prediction of a single psychotic episode: a 7.5-year, prospective study in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 125(2/3):236-246, 2011
- 65) Whitty P, Clarke M, McTigue O et al:Predictors of outcome in first-episode schizophrenia over the first 4 years of illness. *Psychological Medicine* 38(8):1141-1146, 2008
- 66) Bobes J, Ciudad A, Alvarez E et al:Recovery from schizophrenia: results from a 1-year follow-up observational study of patients in symptomatic remission. *Schizophrenia Research* 115(1):58-66, 2009
- 67) Chang, ing Chung, Tang, Jennifer Y, Hui, Christy L et al:Prediction of remission and recovery in young people presenting with first-episode psychosis in Hong Kong: A 3-year follow-up study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 46(2):100-108, 2012
- 68) Alvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Cotton S et al:Predictors of adherence to cognitive-behavioural therapy in first-episode psychosis. *Canadian Journal of Psychiatry* 54(10):710-718, 2009
- 69) Wang, M.Y., Ho, N.F., Sum, M.Y, et al:Impact of duration of untreated psychosis and premorbid intelligence on cognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 175(1-3):97-102, 2016
- 70) Rapp, Charlotte, Studerus, Erich, Bugra, Hilal, et al:Duration of

- untreated psychosis and cognitive functioning. *Schizophrenia Research* 145(1-3):43-49, 2013
- 71) Granö N, Lindsberg J, Karjalainen M, et al: Duration of untreated psychosis is associated with more negative schizophrenia symptoms after acute treatment for first-episode psychosis. *Clinical Psychologist* 14(1):10-13, 2010
- 72) Penttilä M, Miettunen J, Koponen H, et al: Association between the duration of untreated psychosis and short- and long-term outcome in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophrenia Research* 143(1):3-10, 2013
- 73) Jeppesen P, Petersen L, Thorup A et al: The association between pre-morbid adjustment, duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medicine* 38(8):1157-1166, 2008
- 74) Schöttle D, Schimmelmann BG, Conus P, Cotton SM, et al: Differentiating schizoaffective and bipolar I disorder in first-episode psychotic mania. *Schizophrenia Research* 140(1-3):31-36, 2012
- 75) Friis, Svein, Melle, Ingrid, Johannessen, Jan Olav et al: Early Predictors of Ten-Year Course in First-Episode Psychosis. *Psychiatric Services* 67(4):438-443, 2016
- 76) Galderisi S, Davidson M, Kahn RS et al: Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophrenia Research* 115(2/3):104-114, 2009
- 77) Goldberg TE, Burdick KE, McCormack J et al: Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 107(2/3):262-266, 2009
- 78) On, Zhi Xiang, Cotton, Susan, Farhall, John, et al: Relationship between duration of untreated psychosis and neurocognition and social cognition in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 176(2/3):529-532, 2016
- 79) Penttilä, Matti, Jääskeläinen, Erika, Hirvonen, Noora et al: Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 205(2):88-94, 2014
- 80) Ussorio, Donatella, Giusti, Laura, Wittekind, Charlotte E et al: Metacognitive training for young subjects (MCT young version) in the early stages of psychosis: Is the duration of untreated psychosis a limiting

欠ノ下 郁子

- factor?. *Psychology & Psychotherapy: Theory, Research & Practice* 89(1):50-65, 2016
- ⁸¹⁾ Lutgens, Danyael, Lepage, Martin, Iyer, Srividya, et al: Predictors of cognition in first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 152(1):164-169, 2014
- ⁸²⁾ Bhullar, Gina, Norman, Ross M.G., Klar, Neil, et al: Untreated illness and recovery in clients of an early psychosis intervention program: a 10-year prospective cohort study. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 53(2):171-182, 2018
- ⁸³⁾ Casey, Daniel, Brown, Luke, Gajwani, Ruchika et al: Predictors of engagement in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research* 175(1-3):204-208, 2016
- ⁸⁴⁾ Goff, Donald C, Zeng, Botao, Ardekani, Babak A, et al: Association of Hippocampal Atrophy With Duration of Untreated Psychosis and Molecular Biomarkers During Initial Antipsychotic Treatment of First-Episode Psychosis. *JAMA Psychiatry* 75(4):370-378, 2018
- ⁸⁵⁾ Lawoyin R, Gaynor K, Dooley B, et al: Toxic psychosis? Duration of untreated psychosis, symptomatology and cognitive deterioration in first episode psychosis. *Irish Journal of Psychological Medicine* 24(4):145-148, 2007
- ⁸⁶⁾ Rund, BR: Does active psychosis cause neurobiological pathology? A critical review of the neurotoxicity hypothesis. *Psychological Medicine*, 44(8):1577-1590, 2014
- ⁸⁷⁾ Anderson, Kelly K, Voineskos, Aristotle, Mulsant, Benoit H, et al: The role of untreated psychosis in neurodegeneration: a review of hypothesized mechanisms of neurotoxicity in first-episode psychosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 59(10):513-517, 2014
- ⁸⁸⁾ Barrett EA, Sundet K, Faerden A et al: Suicidality before and in the early phases of first episode psychosis. *Schizophrenia Research* 119(1-3):11-17, 2010
- ⁸⁹⁾ Látalová, K: Violence and duration of untreated psychosis in first-episode patients. *International Journal of Clinical Practice* 68(3):330-335, 2014
- ⁹⁰⁾ Bora, Emre, Yalincetin, Berna, Akdede, Berna Binnur, et al: Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophrenia Research* 193:3-10, 2018
- ⁹¹⁾ Marshall, Max, Husain, Nusrat, Bork, Natalie et al: Impact of early

- intervention services on duration of untreated psychosis: data from the National EDEN prospective cohort study. *Schizophrenia Research* 159(1):1-6, 2014
- ⁹²⁾ Marchira, Carla R, Supriyanto, Irwan, Subandi, et al: The association between duration of untreated psychosis in first psychotic episode patients and help seeking behaviors in Jogjakarta, Indonesia. *International Journal of Culture & Mental Health* 9(2):120-126, 2016
- ⁹³⁾ Cocchi, Angelo, Meneghelli, Anna, Erlicher, Arcadio, et al: Patterns of referral in first-episode schizophrenia and ultra high-risk individuals: results from an early intervention program in Italy. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 48(12):1905-1916, 2013
- ⁹⁴⁾ Tomita, Andrew, Burns, Jonathan K, King, Howard, et al: Duration of untreated psychosis and the pathway to care in KwaZulu-Natal, South Africa. *Journal of Nervous & Mental Disease* 203(3):222-225, 2015
- ⁹⁵⁾ Tranulis C, Park L, Delano L, et al: Early intervention in psychosis: a case study on normal and pathological. *Culture, Medicine & Psychiatry* 33(4):608-622, 2009
- ⁹⁶⁾ Padilla, Eduardo, Molina, Juan, Kamis, Danielle et al: The efficacy of targeted health agents education to reduce the duration of untreated psychosis in a rural population. *Schizophrenia Research* 161(2/3):184-187, 2015
- ⁹⁷⁾ Chilale, Harris K, Silungwe, Ndumanene Devlin, Gondwe, Saulos, et al: Clients and carers perception of mental illness and factors that influence help-seeking: Where they go first and why. *International Journal of Social Psychiatry* 63(5):418-425, 2017
- ⁹⁸⁾ Anderson, Kelly K, Flora, Nina, Ferrari, Manuela, et al: Pathways to First-Episode Care for Psychosis in African-, Caribbean-, and European-Origin Groups in Ontario. *Canadian Journal of Psychiatry* 60(5):223-231, 2015
- ⁹⁹⁾ Birnbaum, Michael L, Rizvi, Asra F, et al: Digital Trajectories to Care in First-Episode Psychosis. *Psychiatric Services* 69(12):1259-1263, 2018
- ¹⁰⁰⁾ Larsen, TK, Melle, I, Auestad, B, et al: Early detection of psychosis: positive effects on 5-year outcome. *Psychological Medicine* 41(7):1461-1469, 2011
- ¹⁰¹⁾ O'Callaghan E, Turner N, Renwick L et al: First episode psychosis and the trail to secondary care: help-seeking and health-system delays. *Social*

欠ノ下 郁子

- Psychiatry & Psychiatric Epidemiology 45(3):381-391, 2010
- ¹⁰²⁾ Kirkbride JB, Lunn DJ, Morgan C et al:Examining evidence for neighbourhood variation in the duration of untreated psychosis. *Health & Place* 16(2):219-225, 2010
- ¹⁰³⁾ O'Donoghue, B, Lyne, JP, Renwick, L, et al:Neighbourhood characteristics and the incidence of first-episode psychosis and duration of untreated psychosis. *Psychological Medicine* 46(7):1367-1378, 2016
- ¹⁰⁴⁾ Chakraborty, Nandini, Ahmed, Shiraz, Mohammed, Fiesal Jan:Reducing the duration of untreated psychosis:roles of mental health teams. *Progress in Neurology & Psychiatry* 20(4):19-21, 2016
- ¹⁰⁵⁾ Apeldoorn, S Y, Sterk, B, van den Heuvel, E R, et al:Factors contributing to the duration of untreated psychosis. *Genetic Risk and Outcome of Psychosis Investigators, Schizophrenia Research* 158(1-3):76-81, 2014
- ¹⁰⁶⁾ Dominguez, Maria-de-Gracia, Fisher, Helen L, Major, Barnaby et al:Duration of untreated psychosis in adolescents: ethnic differences and clinical profiles. *Schizophrenia Research* 150(2/3):526-532, 2013
- ¹⁰⁷⁾ Reininghaus UA, Morgan C, Simpson J, et al:Unemployment, social isolation, achievement-expectation mismatch and psychosis: findings from the AESOP Study. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 43(9):743-751, 2008
- ¹⁰⁸⁾ Pelayo-Terán, J.M, Diaz, F.J, Pérez-Iglesias, R, et al:Trajectories of symptom dimensions in short-term response to antipsychotic treatment in patients with a first episode of non-affective psychosis. *Psychological Medicine* 44(1):37-50, 2014
- ¹⁰⁹⁾ Broussard, Beth, Kelley, Mary E, Wan, Claire Ramsay, et al:Demographic, socio-environmental, and substance-related predictors of duration of untreated psychosis (DUP). *Schizophrenia Research* 148(1-3):93-98, 2013
- ¹¹⁰⁾ Kaminga, Atipatsa Chiwanda, Wenjie Dai, Aizhong Liu, et al:Rate of and time to symptomatic remission in first-episode psychosis in Northern Malawi: A STROBE-compliant article. *Medicine* 97(45):1-9, 2018
- ¹¹¹⁾ Chang, W.C, Hui, C.L.M, Tang, J.Y.M, et al:Impacts of duration of untreated psychosis on cognition and negative symptoms in first-episode schizophrenia: a 3-year prospective follow-up study. *Psychological Medicine* 43(9):1883-1893, 2013
- ¹¹²⁾ Teigset, Charlotte M, Mohn, Christine, Brunborg, Cathrine:Do clinical

- characteristics predict the cognitive course in early - onset schizophrenia - spectrum disorders?. *Journal of Child Psychology & Psychiatry* 59(9):1012-1023, 2018
- ¹¹³⁾ Yamanaka, Hiroshi, Kanahara, Nobuhisa, Suzuki, Tomotaka et al: Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia: An analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophrenia Research* 170(2/3):252-258, 2016
- ¹¹⁴⁾ Dassa D, Boyer L, Benoit M, et al: Factors associated with medication non-adherence in patients suffering from schizophrenia: a cross-sectional study in a universal coverage health-care system. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 44(10):921-928, 2010
- ¹¹⁵⁾ Alvarez-Jiménez M, Gleeson JF, Cotton SM, et al: Differential predictors of critical comments and emotional over-involvement in first-episode psychosis. *Psychological Medicine* 40(1):63-72, 2010
- ¹¹⁶⁾ 横山和仁, 飯島佐和子: 精神保健と現代社会. *保険の科学* 53(9):585-589, 2011
- ¹¹⁷⁾ Zhou FC, Xiang YT, Wang CY, Dickerson F et al: Characteristics and clinical correlates of prospective memory performance in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 135(1-3):34-39, 2012
- ¹¹⁸⁾ Anderson, Kelly K, Flora, Nina, Archie, Suzanne et al: Race, ethnicity, and the duration of untreated psychosis: a systematic review. *Social Psychiatry & Psychiatric Epidemiology* 49(7):1161-1174, 2014
- ¹¹⁹⁾ Farooq S, Large M, Nielssen O et al: The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries: a systematic review and meta analysis. *Schizophrenia Research* 109(1-3):15-23, 2009
- ¹²⁰⁾ Peña J, Ojeda N, Segarra R, et al: Executive functioning correctly classified diagnoses in patients with first-episode psychosis: evidence from a 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Research* 126(1-3):77-80, 2011
- ¹²¹⁾ Register-Brown, Kelly, Hong, L Elliot: Reliability and validity of methods for measuring the duration of untreated psychosis: a quantitative review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 160(1-3):20-26, 2014
- ¹²¹⁾ Norman, Ross M G: Are the effects of duration of untreated psychosis socially mediated?. *Canadian Journal of Psychiatry* 59(10):518-522, 2014