

表 4 各仮想事例の記載内容から読み取れる診断(複数回答)

	COPS-A (%)	COPS-B (%)	COPS-C (%)	顕在発症 (%)
統合失調症	97(61)	110(69)	51(32)	147(92)
統合失調症疑い	14(9)	18(11)	13(8)	5(3)
統合失調症前駆	14(9)	20(13)	21(13)	1(1)
気分障害	1(1)	15(9)	4(3)	2(1)
神経症性障害圏	12(8)	21(13)	63(39)	0(0)
その他	33(21)	27(17)	40(25)	8(5)
不明	4(3)	1(1)	2(1)	0(0)
無回答	5(3)	4(3)	3(2)	3(2)

表 5 各仮想事例において選択された治療方法(複数回答)

	COPS-A (%)	COPS-B (%)	COPS-C (%)	顕在発症 (%)
薬物療法	124(78)	151(94)	125(78)	158(99)
支持的精神療法	80(50)	104(65)	119(74)	84(53)
家族心理教育	32(20)	30(19)	19(12)	62(39)
認知行動療法	5(3)	10(6)	17(11)	7(4)
経過観察	57(36)	40(25)	65(41)	14(9)
その他	4(3)	6(4)	3(2)	6(4)
無回答	1(1)	2(1)	1(1)	2(1)
不要	3(2)	1(1)	4(3)	0(0)

表 6 治療方法で薬物療法を選択した場合その種類

	COPS-A (%)	COPS-B (%)	COPS-C (%)	顕在発症 (%)
抗精神病薬	118(95)	123(81)	66(53)	156(99)
抗うつ薬	0(0)	3(2)	21(17)	0(0)
気分安定薬	1(1)	4(3)	0(0)	0(0)
抗不安薬	2(2)	11(7)	33(26)	0(0)
その他	1(1)	3(2)	1(1)	0(0)

表 7 抗精神病薬を選択した場合に第一選択とする薬物

	COPS-A (%)	COPS-B (%)	COPS-C (%)	顕在発症 (%)
risperidone	62(52)	63(48)	24(35)	104(66)
olanzapine	10(8)	20(15)	5(7)	19(12)
aripiprazole	21(18)	14(11)	10(15)	11(7)
perospirone	11(9)	8(6)	8(12)	1(1)
quetiapine	2(2)	6(5)	4(6)	3(2)
sulpiride	0(0)	6(5)	8(12)	0(0)
その他	3(3)	4(3)	3(4)	7(4)
複数回答	11(9)	9(7)	6(9)	13(8)

6. 新規抗精神病薬を選択した場合の初期投与量(表 8)

Risperidone の初期投与量としては、顕在発症例では「2~3 mg」とする回答が最も多かった

が、前駆期症例では「1~2 mg」とする回答が最も多かった。顕在発症例では「4 mg 以上」とする回答も 8% あったが、前駆期症例では「4 mg 以上」とした回答は COPS-A において 3% 認め

表 8 Risperidone の初期投与量

	COPS-A (%)	COPS-B (%)	COPS-C (%)	顕在発症 (%)
<1 mg	15 (24)	6 (10)	9 (38)	4 (4)
1~2 mg	28 (45)	35 (56)	9 (38)	30 (29)
2~3 mg	16 (26)	20 (32)	5 (21)	40 (38)
3~4 mg	1 (2)	2 (3)	1 (4)	22 (21)
4 mg ≤	2 (3)	0 (0)	0 (0)	8 (8)

表 9 「統合失調症疑い」もしくは「前駆」と診断した回答者が薬物療法、抗精神病薬を選択した割合

	「疑い」/「前駆」と診断	薬物療法を選択	抗精神病薬を選択
COPS-A	14 (9%) / 14 (9%)	22 (/28, 79%)	22 (/22, 100%)
COPS-B	18 (11%) / 20 (13%)	35 (/38, 92%)	29 (/35, 83%)
COPS-C	13 (8%) / 20 (13%)	32 (/33, 97%)	21 (/32, 66%)

られたが、COPS-B、COPS-C はいずれも 0% であった。一方、「1 mg 未満」の回答は COPS-A で 24%、COPS-B で 10%、COPS-C で 38% といずれも顕在発症例の 4% に比べて多かった。

7. 「統合失調症疑い」もしくは「前駆」と回答した場合の薬物療法の選択率(表 9)

COPS-A、COPS-B、COPS-C のそれぞれに症例に対して「統合失調症疑い」もしくは「前駆」と診断した回答はほぼ同じくらいの割合であった。その回答者のほとんどが薬物療法を選択し、さらに薬物の種類として抗精神病薬を選択していた。

考察

Cannon ら³⁾は、本研究でも使用した SIPS/SOPS を用いて、前駆の診断基準を満たした 291 例を対象とし 2 年半の追跡調査を行ったところ、期間中に 35% が精神病へと移行したという結果を報告した。これは一般人口に対して 405 倍の相対危険度である。前駆期または ARMS がこのようにきわめて高い精神病移行率を有すること考慮すると、援助を求めて来院した患者に対して「経過観察」という対応だけでは、治療的には十分であるとは言いがたい。その一方で、早期介入をより積極的に行ってきているオーストラリアでは、早期介入の普及に伴い、前駆期から精神病への移行率が低下してきていることが報告されてい

る²⁶⁾。このことは、適切な介入と治療により顕在発症が予防された可能性を意味するだけでなく、紹介元の拡大に伴い偽陽性例が増加した可能性も指摘されている。また、その具体的な介入方法としては、抗精神病薬を使用した介入研究が行われ、成果が報告されている一方で、その副作用の問題などから抗精神病薬の使用には慎重な意見も多い^{14,16)}。また、前述のように抗精神病薬以外に抗うつ薬⁴⁾や低用量リチウム²³⁾、omega-3 fatty acids¹⁾の有効性や薬物療法以外にも認知療法²¹⁾による介入による有効性が報告されており、統合失調症顕在発症の治療とは異なり、そのステージによりあった治療介入の可能性が考えられる。以上のことから、早期介入に関しては、その重要性やより有効な治療介入の手段についてだけでなく、偽陽性に対する過剰な介入といった倫理的側面からの議論を深めていく必要がある。それらの観点を踏まえて、今回のアンケート調査の結果を考察していく。

シナリオを読んで診断を回答する問題(表 4)では、COPS-A、COPS-B においては「統合失調症」と診断されることが多かったのに対し、COPS-C「遺伝的リスクと機能低下」では「統合失調症」と診断されるよりは「神経症性障害圏」と診断されることが多かった。このことから、本シナリオの表記の持つ限界は考慮されながらも、たとえ「短期間(COPS-A)」で、「微弱(COPS-

B)」であっても陽性症状の存在がただちに「統合失調症」圏の診断と結びついて治療判断にも影響を及ぼしている可能性を示唆している。いずれにしても、前駆状態の診断基準をもとに作成した仮想事例 3 例が、「前駆」と診断されることが少なかったことは、精神病の「前駆期」や「前駆状態」という概念がわが国の臨床場面において十分には普及しておらず、過剰な診断が行われることで受診者に不要なスティグマが生じる可能性がある。これまでわが国の精神医学の教科書で、精神病や統合失調症の前駆について明確に記述し、その治療必要性を述べているものや予防精神医学的視点から普及しているものは少ない。早期治療の有用性を示すエビデンスが蓄積されている中、専門家への「前駆」概念の普及は重要であり、また公衆衛生上も喫緊の課題であると思われる。

治療方法に関して(表 5)、質問用紙には、「理想的な治療方法」といった文言は入っていないが、今回のアンケート対象者は精神科を標榜している医師を対象としており、いずれの治療法も精神科医なら一般的に行える範囲の治療手段であり、理想的な治療方法を選択されたものと考えられる。また、治療方法の決定に際しては、当事者の症状に対する態度や社会機能なども反映されてくるが、今回用いたシナリオではそのような十分な情報を提供できたとは限らない。しかし、シナリオを長くすれば回答率の低下を来すなどのアンケート調査実施上の困難さもあり、方法上の限界でもある。「薬物療法」という回答がいずれの例示でも最も多かった。「統合失調症の疑い」または「前駆」と回答しているものでも、「薬物療法」を挙げたものが COPS-A 72%, COPS-B 92%, COPS-C 94% に上った(表 9)。一方、経過観察という回答も一定数あり、精神病状態への移行が高く、なんらかの積極的な介入が求められるはずの前駆期症例において、「家族心理教育」の実施は少なく、「薬物療法」だけ行いながらのより消極的な「経過観察」をされている可能性が示唆された。顕在発症した場合に速やかに外来受診できるように「家族心理教育」などを行っていき、治療

介入の遅れを回避していく必要があるだろう。

薬物療法の選択(表 6)ではいずれも「抗精神病薬」が多かったが、COPS-C では、「抗精神病薬」の選択は 53% と他のものに比べて少なく、「抗うつ薬」は 17%, 「抗不安薬」は 26% であった。これは、本研究で示した COPS-C 事例に対する診断が「統合失調症」、「統合失調症疑い」、「統合失調症前駆」の合計の回答が 53% になり、また「気分障害」と「神経症性障害圏」の合計の回答が 42% であることを反映した結果と考えられる。COPS-A, COPS-B に関しては陽性症状の出現とともに抗精神病薬が使用され、COPS-C では陽性症状が出現していないが「遺伝的リスクと機能低下」に対して回答者の約半数で抗精神病薬の使用が選択されていることは、明確な発症の基準を満たしていない状況から抗精神病薬の使用がなされている可能性が示唆された。前駆期における抗精神病薬の使用を無条件に忌避するわけではないが、前駆期における抗精神病薬処方功罪を十分に評価したうえで、適切な使用を示す治療ガイドラインの整備が必要であると考えられた。

抗精神病薬を選択した回答者から得られた第一選択となる抗精神病薬の種類(表 7)では、顕在発症例、前駆期例いずれも risperidone が最も多かったが、前駆期症例ではその初期投与量(表 8)はより少ない量に設定されている傾向が認められた。また、前駆期症例では、顕在発症例に比べて aripiprazole や perospirone の選択率も高かったという結果は、前駆期症例は「統合失調症」とみなされながらも、処方選択では顕在発症例とは区別されている可能性が示唆された。今後、薬物療法のガイドラインを作成していくうえで参考にしていく必要があるであろう。

まとめ

現在、ICD-10 や DSM-IV において「前駆期」といった明確な診断基準はなく、日常の臨床場面でも前駆という概念が生かされているとは言い難い。本研究の結果ではその概念が十分に普及しておらず、ICD-10 や DSM-IV の診断基準を満たさ

ないうちから統合失調症と診断され、抗精神病薬による治療が行われている可能性が示唆された。今後、過剰な介入に対する倫理的側面からの議論が必要であり、さらにその議論に基づいた薬物療法のガイドラインの整備が急務であると考えられた。また、それと同時に、発症基準の見直しや前駆状態のより詳細なリスク評価についての議論がわが国でも早急になされる必要がある。

本研究の一部は、平成 19 年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「統合失調症治療のガイドラインの作成とその検証に関する研究」(主任研究者：渡辺義文、分担研究者：水野雅文)および平成 19 年度財団法人井之頭病院研究助成により行われた。

また、本稿の要旨は第 104 回日本精神神経学会総会(2008 年 7 月、東京)および精神経誌 111 巻 3 号(2009 年)において発表した。

文献

- 1) Aminger GP, Schäfer MR, Papageorgiou K, et al : Omega-3 fatty acids reduce the risk of early transition to psychosis in ultra-high risk individuals : A double-blind randomized, placebo-controlled treatment study. *Schizophr Bull* 33 : 418-419, 2007
- 2) Candilis PJ : Early intervention in schizophrenia : Three frameworks for guiding ethical inquiry. *Psychopharmacology* 171 : 75-80, 2003
- 3) Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, et al : Prediction of psychosis in youth at high clinical risk : A multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 65 : 28-37, 2008
- 4) Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al : Can antidepressant be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 68 : 546-557, 2007
- 5) Edwards J, McGorry PD : Implementing Early Intervention in Psychosis : A guide to establishing early psychosis service. Martin Dunitz Ltd, London, 2002(水野雅文, 村上雅昭 監訳 : 精神疾患早期介入の実践—早期精神病治療サービスガイド. 金剛出版, 2003)
- 6) Heinessen RK, Perkins DO, Appelbaum PS, et al : Informed consent in early psychosis research. *National Institute of Mental Health Workshop. Schizophr Bull* 27 : 571-584, 2001
- 7) International Early Psychosis Association Writing Group : International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry (Suppl)* 48 : S120-124, 2005
- 8) 小林啓之, 水野雅文 : 早期診断と治療の実践. *こころの科学* 133 : 20-25, 2007
- 9) Kobayashi H, Morita K, Takeshi K, et al : Effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at-risk mental state. *J Clin Psychopharmacol* 29 : 421-425, 2009
- 10) 小林啓之, 野崎昭子, 水野雅文 : 統合失調症前駆症状の構造化面接(Structured Interview for Prodromal Syndromes ; SIPS) 日本語版の信頼性の検討. *日社精医会誌* 15 : 168-174, 2006
- 11) Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al : Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients : A systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 975-983, 2005
- 12) McGlashan TH : The DSM-IV version of schizophrenia may be harmful to patient's health. *Early Interv Psychiatry* 1 : 289-293, 2007
- 13) McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW, et al : Structured interview for prodromal syndromes, Ver. 4.0 New Haven, CT : Yale School of Medicine, 2003
- 14) McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, et al : Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 163 : 790-799, 2006
- 15) McGorry PD, Jackson HJ, ed : The Recognition and Management of Early Psychosis. A preventive approach. Cambridge University Press, Cambridge, 1999(鹿島晴雄 監修, 水野雅文, 村上雅昭, 藤井康男 監訳 : 精神疾患の早期発見・早期治療. 金剛出版, 2001)
- 16) McGorry PD, Nelson B, Aminger GP, et al : Intervention in individuals at ultra high risk for psychosis : A review and future directions. *J Clin Psychiatry* 70 : 1206-1212, 2009
- 17) McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al : Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to the first-episode psychosis in clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 921-928, 2002

- 18) Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, et al : Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q* 70 : 273-287, 1999
- 19) 水野雅文 : 精神疾患に対する早期介入. *精神医学* 50 : 217-225, 2008
- 20) 水野雅文, 山澤涼子 : 初回エピソード分裂病の未治療期間 (DUP) と治療予後. *Schizophrenia Front* 3 : 35-39, 2002
- 21) Morrison AP, French P, Walford L, et al : Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk : Randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 185 : 291-297, 2004
- 22) Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al : Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : A critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 162 : 1785-1804, 2005
- 23) Wood SJ, Berger GE, Dell'Olio M, et al : Effects of low dose lithium on hippocampal neuropathology in people at ultra-high risk for psychosis. *Biol Psychiatry* 61 : 259s-260s, 2007
- 24) Yamazawa R, Mizuno M, Nemoto T, et al : Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric service in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 58 : 76-81, 2004
- 25) 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. *Aust N Z J Psychiatry* 42 : 159-165, 2008
- 26) Yung AR, Stanford C, Cosgrave E, et al : Testing the ultra high risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res* 84 : 57-66, 2006
- 27) World Health Organization : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders : Clinical descriptions and diagnostic guidelines. WHO, Geneva, 1992 (融道男, 中根允文, 小宮山実, 他 監訳 : ICD-10 精神お

よび行動の障害—臨床記述と診断ガイドライン (新訂版). 医学書院, 2005)

Summary

Recognition and Decisions Regarding the Treatment of Early Psychosis by Japanese Psychiatrists

*TSUJINO Naohisa¹⁾, KATAGIRI Naoyuki
KOBAYASHI Hiroyuki²⁾, NEMOTO Takahiro¹⁾
MIZUNO Masafumi*

The detection of prodromal symptoms and intervention during the prodromal phase preceding the onset of full-blown psychosis are important for preventing the onset of psychosis and improving the prognosis. However, fundamental theories explaining early psychosis have not yet been established. The concept of early intervention for psychosis has not been extensively acknowledged among psychiatric professionals in Japan. By using a questionnaire containing case vignettes describing psychosis prodrome cases and a case of full-blown schizophrenia, we investigated the abilities of Japanese psychiatrists to make a clinical diagnosis and their strategies for treatment. The results suggested that pharmacotherapy might be overused in prodromal cases since the psychiatrists tended to prescribe neuroleptics for positive symptoms before the diagnostic criteria for schizophrenia had been fulfilled. Thus, the criteria for full-blown psychosis need to be reexamined, the risk of a transition from at-risk mental state (ARMS) to psychosis needs to be assessed, and guidelines for pharmacological intervention for the treatment of prodromal symptoms need to be established in Japan.

-
- 1) Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan
 - 2) Tokyo Musashino Hospital, Institute of Clinical Psychiatry

特集 At Risk Mental State (ARMS)

ARMSとは何か*

● 小林啓之** / 水野雅文***

Key Words : at risk mental state (ARMS), psychosis, prevention, early intervention, prodrome

At risk mental state (ARMS) とは何か—その問いに入る前に、3点ほど確認しておく必要があるであろう。1つはARMSという概念が常に深刻な予後を想定したものではなく、「前方視的な」リスクを強調したものであるという点。さらに、ARMSが固定した疾患単位ではなく、しばしば可逆的で生物学的な根拠はいまだ不十分であるという点。そして3点目として、しばしばこの状態で援助希求行動 (help-seeking behavior) を起こし精神科を受診するケースが少なからず存在するという点である。

前方視的なスタンスとは、実は医療が本来あるべき姿の一つである。優れた医療というものは、目の前にある危機的状況の改善に努めるとともに現時点でのリスクを「前方視的に」評価し疾病の進行を防ぐものである。だが、この本来あるべき姿が精神医療において体现されるのは、実に1980年代に入ってからであった。

1984年に英国バッキンガムシャーにおいて Falloon らが行った介入研究¹⁾は、少なくともそれまでの精神医療においては、きわめて先駆的なものであった。Falloon は前方視的なリスクアセスメントと包括的な介入アプローチが精神病的

障害の発症を防ぎうると考え、これを実際にある特定の地域で戦略的に行うことを試みた。彼らはバッキンガムシャーという一地域において、あらかじめ家庭医を教育し訓練された多職種チームによる包括的なケアを提供することによって、その後の4年間で予測された発症率を大幅に下げること成功した。

しかし、こうした取り組みがすぐに正当な評価を得られたわけではない。その後も実に10年近くの間、精神医療における予防の分野では懐疑論が主流であった。懐疑主義の高い壁が徐々に瓦解し始めたのは純粋に予防への関心が高まったというよりも、神経発達障害仮説などの疾患形成過程に対する新しい知見²⁾³⁾が積み重なったことによるかもしれない。遺伝に関する研究⁴⁾⁵⁾をはじめ精神病に関する多くの基礎的な医学研究から得られた結果⁶⁾⁷⁾は、発症前から種々の特徴的な変化が生じているという推論を十分に支持するものであった。こうして1990年代の後半になって、ようやく発症前のいわゆる「前駆状態」に再び目が向けられるようになったのである。

だが、こうした経緯から再認識された「前駆状態」は精神病発症に向かって直線的に進行していく予備段階であると当初想定されていたため、実際にはさまざまな困難に直面することとなった。精神病の発症には遺伝的にも環境的にもき

* What's the "ARMS"?

** Hiroyuki KOBAYASHI, M.D., Ph.D.: ケンブリッジ大学精神医学部門: Department of Psychiatry, University of Cambridge; Box 189, Level 4, Addenbrooke's Hospital, Hills Road, Cambridge, CB2 2QQ, UK.

*** Masafumi MIZUNO, M.D., Ph.D.: 東邦大学医学部精神医学講座; Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan.

わめて多種の要因が絡んでおり、その進行のメカニズムは非直線的、多面的な形式をとる。したがって、「前駆状態」という発症を前提に置きたいわば後方視的な用語は、現実に即したものとは言い難い。たとえば、「前駆状態」と実際に診断された例が数年経過しても半数も発症に至らないというのでは、「前駆」という決定論的な用語をあてはめていくのには限界がある。さらに、「前駆」という言葉にはどうしても深刻な運命を背負ったかのような、暗い影がつきまとう。現実の臨床に用いていくためには、より前方視的な視点があらためて必要となったのである。

オーストラリアのメルボルンにおけるMcGorryらを中心とするグループの取り組みは、Falloonの試みをより広い地域に拡大し、より構造化され、エビデンスを重視したものであった⁸⁾。彼らは精神病に対するリスクアセスメントに関して独自の基準⁹⁾を持ち、画像研究¹⁰⁾などを併行することによってその妥当性を検証しつつ、種々の介入研究により最良のアプローチを模索した¹¹⁾。こうした取り組みは今なお世界をリードする一方で、わが国¹²⁾¹³⁾をはじめとするアジア、ヨーロッパ各国でも同様の取り組みが発展的に再現され、その手法の妥当性が確かめられつつある。早期介入のこのような試みが徐々に実現されていく中で前方視的な視点が定着していくのは、ごく自然なことであったといえよう。

ARMSとはこうした前方視への流れを背景に、同じくメルボルンの中心的なメンバーであったYungによって単に「精神病発症リスクにある状態」という意味で提案された用語である¹⁴⁾。したがって、ARMSには集中力低下や抑うつ気分、不安など非特異的な症状が含まれており、非精神病性の精神疾患や一般人口の中にも高率に認められ、精神病的発病予測には必ずしも適しているとはいえない。Yungらは同時に、より高率に精神病状態へ移行するリスクの高い群として、①短期間の間欠的な精神病状態、②微弱な陽性症状、③遺伝的リスクと持続的機能低下の3項目のうち1つを示す群を、ultra high risk群と別に定義している¹⁵⁾。Ultra high risk群の発症率はこれまで議論の余地はあるものの、おおむね1年間に25~40%とされる¹⁶⁾。

このようにARMSという概念が生まれた背景には、精神医療/精神医学における前方視的な視点への転換があったといえるであろう。それは早期精神病への関心の高まり、予防の可能性を拡大したという以上に目に見えない大きな進歩をもたらすものであるように思える。

一方で冒頭でも述べたように、ARMSの生物学的根拠はいまだ十分ではない。これまでの議論をみれば、ここでARMSの生物学的根拠に言及していくのは一見蛇足であるようにもみえる。しかし、ARMS概念は残念ながら現状で十分満足のいくものとはいえない。それは今後発展していくべき概念であり、もっといえば、発展していかななくてはならない概念なのである。

かつてSchneiderは、身体基盤が想定されるものの原因が特定できない精神疾患として「内因性精神病」を定義した¹⁷⁾。現在の精神病概念も、いまだ原因が特定できないという点においてこの定義の域を脱してはいない。精神病概念の延長ともいえるARMSにおいても当然ながら事態は同様であり、それが出現する生物学的根拠はいまだ特定されてはいない。しかしながら、ARMSの根拠を常に症候学に頼るのは、前述したように非特異的な症状が優勢であることを考えれば正確であるとはいえないであろう。さらに、ARMSあるいは精神病前駆状態がエビデンスを重視する方向から着目されてきた経緯を考えれば、その生物学的根拠を同定していく試みはむしろ自然な流れでもある。

ARMSに関する研究で最も進められている分野は、MRIを用いた脳容積に関するものであろう。これについては各論に詳しく論じられているため詳細はそちらに譲りたいが、結論的にはARMSの段階から特徴的な脳容積の変化が生じていることがおおむね確認されている¹⁸⁾¹⁹⁾。ARMSに特徴的な脳内での変化については、こうしたMRIによる脳構造に関する研究とともに事象関連電位に着目した生理学的研究²⁰⁾、あるいはPETなどを用いた研究²¹⁾によってエビデンスが徐々に補強されつつある。このような所見を症候学と組み合わせることによって、より進行の早い群、予後の深刻な群などを推測することが可能となるであろう。

最近ではそうしたARMSにおいて悪化を呈しやすい群を見分ける指標として、遺伝子の変異型に着目する研究も進んできている。全ゲノム連鎖解析などから同定された統合失調症の候補遺伝子であるNRG1やG72では、ARMS段階から発症に至りやすい遺伝子変異型が存在することが報告されている²²⁾²³⁾。遺伝子変異型は症状の表現型とも関連しており、今後もこうした遺伝子変異型や画像所見などをあわせて判断を進めていくことによって、ARMS段階において精神病発症をより正確に予測することが可能となっていくかもしれない。

しかしながら、こうした生物学的所見が集積されていったとしても、ARMSから精神病に至るメカニズムの全体像を解明するには相当な時間を要すであろう。われわれはむしろ、ARMSという概念全体にとらわれることなく、陽性症状や陰性症状といった表現型の基盤にあるものは何か、という各論的な問いに専念することを今は優先すべきなのかもしれない。

それに関連して、最近のトピックであるDSM-5の動向についてもふれておきたい。APA(アメリカ精神医学会)が発行するDSMは、その操作的診断基準という圧倒的な利便性を武器にこれまでも精神医学における疾患分類に大きな役割を果たしてきた。このDSMが数年後に発行を予定している『DSM-5』の中に、ARMSの概念を盛り込むという案が話題となっている²⁴⁾。だが、ここに取り上げられようとしているのは現時点ではARMSの概念そのものではなく、むしろ前述したultra high risk群の、なかでも「微弱(attenuated)な陽性症状」を示す群である。ここには分類の基準をより単純で簡便なものにしていこうとするAPA側の利便性への追求姿勢がみえるが、一方で単純であろうとする分あいまいさが残る。「微弱な」という表現は、ともすると過大にも過小にも解釈されうる広大なグレーゾーンを許容しかねない。すそ野を広げることは感度を高めていくうえで一般に意義があるが、一方で過剰診断によって不必要な治療的介入がなされてしまう危険性もはらんでいる。こうした批判にどう対応していくのか、今後のAPAの動向が注目される。

他方、このARMSの分野に以前から着目してき

た筆者らとしては、こうした動向をやはり歓迎していきたいと考えている。ARMSはポリープのような目に見える突起でもなければ、発熱のように数値化されるものでもない。しかし、確かにそこに存在するものとして、精神科臨床に従事する者がすべての援助希求行動にこたえていくためにも、これを対象化していかななくてはならないのではないか。DSMのような広く用いられるツールがARMSの分野に注目することによって、目に見えにくいリスクに対する関心が高まれば早期にケアを受けることができる対象も広がっていくであろう。そこには確かに不要な介入の危険が否定できないという批判もあるだろうが、むしろ現状で問題なのはリスクが生じている段階で早期にケアを受けられる機会があまりにも少ないことではないであろうか。

ARMSという概念の広まりは、繰り返しになるが、前方視的、すなわち予防的な視点への切り替えが徐々に進んでいることを示している。その視点のさらに先には、精神病とは何か、また症状が出現する根拠や原因は何か、といった問いに対する答えが見出せるかもしれない。そうした期待が生まれつつある中でもう一度「ARMSとは何か」という問いに立ち返れば、その答えは「新しい精神科医療の始まりを告げる道標」でなくてはならない。まさに今、そうであることを切に願うものである。

文 献

- 1) Falloon IRH. Early intervention for first episode schizophrenia : A preliminary exploration. *Psychiatry* 1992 ; 55 : 4-15.
- 2) Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 660-9.
- 3) Lewis SW. Congenital risk factors for schizophrenia. *Psychol Med* 1989 ; 19 : 5-13.
- 4) Fish B, Marcus J, Hans SL, et al. Infants at risk for schizophrenia : Sequelae of a genetic neuro-integrative defect. A review and replication analysis of pancytopenia in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 221-35.

- 5) Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia : A current, genetic-epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* 1993 ; 19 : 261-85.
- 6) Jones P, Rodgers B, Murray RM, et al. Child developmental risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994 ; 344 : 1398-402.
- 7) Lane A, Kinsella A, Murphy P, et al. The anthropometric assessment of dysmorphic features in schizophrenia as an index of its developmental origins. *Psychol Med* 1997 ; 27 : 1155-64.
- 8) McGorry PD, Jackson HJ, editors. *The Recognition and Management of Early Psychosis : A Preventive Approach*. Cambridge : Cambridge University Press ; 1999. [水野雅文, 藤井康男, 村上雅昭・監訳. 精神疾患の早期発見・早期治療. 東京 : 金剛出版 ; 2001.]
- 9) Yung A, Phillips L, McGorry P, et al. Comprehensive assessment of at risk mental states (CAARMS), January 2002. Melbourne : PACE Clinic, University of Melbourne, Department of Psychiatry ; 2002.
- 10) Velakoulis D, Wood SJ, Wong MT, et al. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis : a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006 ; 63 : 139-49.
- 11) McGorry PD, Jackson HJ, editors. *The Recognition and Management of Early Psychosis : A Preventive Approach*. 2nd ed. Cambridge : Cambridge University Press ; 2009. [水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生・監訳. 早期精神病の診断と治療. 東京 : 金剛出版 ; 2010.]
- 12) 水野雅文・編著. 専門医のための精神科臨床リユミエール 5. 統合失調症の早期診断と早期介入. 東京 : 中山書店 ; 2008.
- 13) Mizuno M, Suzuki M, Matsumoto K, et al. Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centres. *Earl Interv Psychiatry* 2009 ; 3 : 5-9.
- 14) Yung A, Phillips L, McGorry P, et al. The prediction of psychosis : a step towards indicated prevention. *Br J Psychiatry* 1998 ; 172 Suppl 33 : 14-20.
- 15) Yung A, Phillips L, Yuen H, et al. Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 2003 ; 60 : 21-32.
- 16) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk : results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010 ; 67 : 241-51.
- 17) Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. Stuttgart : Thieme Georg Verlag ; 2007. [針間博彦・訳. 新版臨床精神病理学. 東京 : 文光堂 ; 2007.]
- 18) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003 ; 361 : 281-8.
- 19) Sun D, Phillips L, Velakoulis D, et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res* 2009 ; 108 : 85-92.
- 20) Özgürdal S, Gudłowski Y, Witthaus H, et al. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008 ; 105 : 272-8.
- 21) Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66 : 13-20.
- 22) Keri S, Kiss I, Kelemen O. Effects of a neuregulin 1 variant on conversion to schizophrenia and schizophreniform disorder in people at high risk for psychosis. *Mol Psychiatry* 2009 ; 14 : 118-9.
- 23) Mössner R, Schuhmacher A, Wagner M, et al. DAOA/G72 predicts the progression of prodromal syndromes to first episode psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010 ; 260 : 209-15.
- 24) Yung AR, Nelson B, Thompson AD, et al. Should a "Risk Syndrome for Psychosis" be included in the DSM-V? *Schizophr Res* 2010 ; 120 : 7-15.

特集 At Risk Mental State (ARMS)

統合失調症の早期発見・介入の試み
—特殊外来の現状と課題—

a. 東邦大学大森病院*

● 武士清昭** / 森田桂子** / 根本隆洋** / 水野雅文**

Key Words : early intervention, DUP (duration of untreated psychosis), critical period, ARMS (at risk mental state), EPU (early psychosis unit)

はじめに

統合失調症をはじめとする精神疾患に対する早期発見・早期支援は、各国でさまざまなサービスが提供されるようになってきており、この10～15年間に世界で200カ所以上もの早期介入サービスが出現している¹⁾。日本も例外ではなく、徐々にではあるがわれわれの施設を含め各地で取り組みが始まってきている。また、同時に臨床的なサービスだけでなく、精神病発症危険状態(at risk mental state; ARMS)や初回エピソード統合失調症などの早期精神病(early psychosis)に関連する研究もこの10～15年で大幅に増えているという事実がある。これらは、精神疾患においても治療が遅れることで、精神病からの回復の遅れ、より不良な予後、心理社会的機能の低下、家族や社会からの支援の喪失、自殺リスクの増加、医療コストの増大などのデメリットが生じることが明らかになってきたことが背景にあるであろう²⁾。また、治療への良好な反応が期待される治療臨界期(critical period)が発症から2～5年間であるということが科学的根拠としてあげられてきていることも、早期介入を促進する要

素となっているであろう。

われわれは東邦大学医療センター大森病院において、早期精神病(early psychosis)を対象とした特殊外来と、早期精神病ユニット(early psychosis unit)であるイルボスコを中心に早期介入を実践している。本稿では前記施設を中心に実践している早期精神病(early psychosis)に対する取り組みを紹介し、また、同時に現状で抱える課題についても考えていく。

精神障害に対する早期介入の意義

疾患に対する早期発見・早期治療の重要性は身体医学にとっては一般的共通認識となっており、その意義や実践において異を唱える者はなく、メディアを通しての活動や市民公開講座などさまざまな媒体を通して、実際の介入から予防活動に至るまでの広範囲で積極的に行われている。一方で精神疾患における早期介入は、欧米においては地域におけるサービス展開も含めて積極的に行われつつあるものの、本邦では数カ所では実践されているが、まだ一般的になっているとはいえない。しかし、精神疾患においても適切な早期の治療介入により、精神病の発症や重症化や社会機能の低下を防ぐことで、入院期間の短縮や入院回数の減少、治療による経済負担の減少、勉強や仕事の継続、円滑な人間関係の構築、自殺の回避などが期待できるとの

* The recognition and management of early psychosis at "il bosco".

** Kiyoaki TAKESHI, M.D., Keiko MORITA, M.D., Takahiro NEMOTO, M.D., Ph.D. & Masafumi MIZUNO, M.D., Ph.D.: 東邦大学医学部精神神経医学講座[〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1]; Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine, Tokyo 143-8541, Japan.



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

指摘も多い³⁾。

東邦大学医療センター大森病院では、早期精神病と精神病前駆状態の患者を対象とした外来治療を2006年から開始している。精神疾患に対するスティグマへの配慮から、臨床サービスのネーミングも工夫しており、早期精神病外来については「ユースクリニック」と名づけ、一定の基準に沿って介入を開始している。また、2007年5月には一般的なデイケアを廃止し、通院型の早期精神病ユニットを立ち上げた。この早期精神病ユニットについては「イルボスコ」と名づけ、思春期・青年期前期というライフステージにある若者への治療・支援であるということ、病態は早期精神病の状態にあること、などに留意して、心理社会的な治療はもちろん認知機能障害にも配慮したプログラムなどを行っている。

イルボスコの具体的な適応やサービス内容に関しては、後項をご参照いただきたい。イルボスコのホームページ(図1)は国内外のホームページとリンクを設けており、早期精神病と精神病前駆状態をターゲットとした一般市民および専

門家を対象とした啓蒙を行いつつ、セルフチェックシートを用いて早めの相談や受診を促している。

早期介入の根拠については、介入しなければ事態が悪化する可能性がきわめて高い状況において、当事者への恩恵が保証できる手法が確立されていることが必要条件であると考えられている⁴⁾。薬物療法に関しては非定型抗精神病薬の使用を含めまだ議論の多いところではあるが、一部の抗精神病薬では介入における有用性が指摘されている。また、近年では不飽和脂肪酸の投与など抗精神病薬以外のサプリメントによる介入も海外を中心に積極的に研究が行われている。画像研究など生物学的な研究手法によっても、早期介入によるポジティブな結果も一部で得られている。この点からも個体に対する生物学的な意味での早期介入の意義も支持することができよう。

ユースクリニックの試み

当院では前述のように早期精神病外来をユー

スクリーニングと呼んでいる。対象は15～39歳精神病前駆状態の若者が主である。マンパワーや検査時間の確保の問題もあり、より精神病前駆状態に特化したサービスを展開するために初診後のパスウェイも工夫をしている⁵⁾。

当科外来(東邦大学医療センター大森病院メンタルヘルスセンター)のすべての外来初診患者に対して自記式スクリーニングテストを行っている。スクリーニングは簡便さが求められるため、SIPSの陽性症状項目から特異性の高い項目を集めたPRIME-Screenの日本語版であるPRIME-Jを使用している。これは11項目の症状の度合いと期間についての質問からなり、2～3分で記入できる⁶⁾。

初診時スクリーニング検査(PRIME-J)で陽性となった患者、あるいは微弱な陽性症状、短期の間欠的な精神病状態、遺伝的リスクと機能低下といった3つのクライテリア(表1)が初診時の診察所見で疑われた患者は、初診以降積極的にユースクリニックに紹介することとしている。ユースクリニック紹介の条件としては、原則的には統合失調症をはじめとする精神病を発症しておらず、薬物関連障害および脳器質性疾患を有さない15～39歳までの患者であり、併存疾患としての気分障害、神経症の合併は許容している。

ユースクリニックでは紹介された患者に対して、まず原則的にはSIPS/SOPSを施行し、精神病前駆状態の診断をしている。しかし、SIPS/SOPSは40分ほどの時間を要するため、病状によりある程度本人の協力と了承が得られない場合は施行が難しくなる場合もあり、その場合には柔軟に対応するようにしている。

PRIME-J陽性である患者はSIPS/SOPSにおいても精神病前駆状態と診断されることが多いが、すでに発症している統合失調症などの精神病患者や、薬物関連障害や発達障害の患者が含まれることも多い。また、PRIME-J陰性であっても臨床症状から、あるいは遺伝的リスクを有し機能低下が進行している者もあり、その場合はSIPS/SOPSによる診断基準を適用することで精神病前駆状態と診断され、ユースクリニックでフォローされる者もいる。ただし、PRIME-J陰性の精神病

表1 精神病発症危険状態(at risk mental state略してARMS)

- 1) 微弱な陽性症状(APS; attenuated psychotic symptoms)がある場合。
- 2) 短期間の間欠的な精神病症状(BLIPS; brief limited intermittent psychotic symptoms)がある場合。
- 3) 精神病になりやすい特性(家族歴や人格特徴)があり社会的機能低下のある場合。

ARMSの条件としては過去あるいは現在において精神病状態になったことが否定されていることが必要で、そのほかに上記の1)～3)のいずれかに該当するものである⁷⁾。

前駆状態や遺伝的リスクを有する者などは比較的軽症の者も少なくなく、薬物療法の必要性を有さないものも少なくない。このような点からMcGorryの提唱するような臨床病期分類は、それをあてはめることで病期に応じた明確な治療指針ないし予後予測も可能にするため⁸⁾⁹⁾、今後ますます注目されるものと思われる。

Millerらの研究によれば、SIPS/SOPSによって精神病前駆状態と判定された場合、統合失調様精神病に移行する確率は1年後までに54%とされている。精神病前駆状態の診断については常に陽性と偽陽性の問題がある¹⁰⁾。しかし、大学病院に紹介された患者はすでにクリニックなどで気分障害や神経症の加療が開始されていることも多く、広い意味での精神科加療を継続する必要がある者も多い。一方で英国とは異なり医療圏や家庭医の制度がないわが国では、特に都市部において複数の医療機関を渡り歩くことが容易であり、大学病院のような施設でも診察の敷居が低く容易に受診することが可能である一方で、通院を自己中断する者も少なくないように実感される。

治療は、Falloonが提唱したOptimal Treatment Project(OTP)にのっとり包括的アプローチを実施し¹¹⁾、薬物療法(低容量の抗精神病薬、抗うつ薬)、家族も含めた心理教育、ストレスマネジメントや認知行動療法、早期からのリハビリテーション(イルボスコ)などを併用している。

イルボスコの試み

当院ではARMSや統合失調症をはじめとする精神病初回エピソードの患者に対し、急性期治療

を行う早期精神病ユニット(early psychosis unit ; EPU)を2007年5月に大規模認可のデイケアとして開設した。ネーミングは前述のとおり、スティグマを避け若者に受け入れられやすい治療施設とするべく「イルボスコ(イタリア語で大きな森(大森)の意)」と命名した。対象者は年齢15~30歳で、スタッフは2010年7月現在で常勤が看護師、臨床心理士、作業療法士各1名の計3名であり、そこに非常勤で担当医(精神科医)2名、臨床心理士1名が加わり、ボランティア講師や非常勤の協力者が適宜参加し、プログラム活動には前期研修医が1日1名参加をしている。リハビリテーションを行う上では至適な薬物療法の存在も欠かせないため、イルボスコでは当科外来に通院中の者のみを対象としている。インテンシブなリハビリテーションを目的とするため、利用期間は原則1年間に設定している。

プログラムの開発やスタッフのかかわりは、上述したFalloonらが検討を重ねてきたOTPをモデルとし、特にプログラムについては認知機能障害の改善を促すことと対象者が思春期や青年期前期にある若者であるため、彼らが飽きずに継続できる内容となるように配慮している。

活動内容はウェブサイト(<http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/omori/mentalhealth/>)やパンフレットの作成など普及・啓発活動などの予防を目的とする活動から、当事者および家族への直接的な介入まで幅広く行っている。プログラムは認知行動療法を軸とした心理社会的アプローチと認知機能トレーニングを軸とした生物学的アプローチの2つの観点を中心に作成した。具体的には、①ツールやゲームを用いた認知機能トレーニング、②ロールプレイやシートを用いた対人関係技能の習得および向上、③疾病管理・生活支援を目的とした心理教育、④成長過程で経験しえなかった集団体験を目的としたグループワーク、などを行っている。プログラムでは料理など日常生活の中で行われる行動も、注意障害などの認知機能障害に焦点を当てて、生活に関連した行為がリハビリテーションとなるように、また、その結果が日常生活に生かされるよう工夫をしている。通常のプログラムに加え入学シーズンなどには新生活に向けた就学に特化したプ

ログラムを行うなど、利用者の必要に合わせて柔軟にプログラムを作成している。

介入場面においては、ARMSと初回エピソード精神病など多様な病態と病期にしているものを含んでいるため、日常のプログラムに加えて、ケースマネジメントや個人面接その内容が利用者各自に対して個別に対応できるようにも注意を払っている。

対象者が思春期・青年期前期と若年であるため、学校や会社など社会的場면을背景に有する者も少なくない。また、疾病からの回復のみでは彼らの自己効力感の回復を含めた全人的な回復概念を達成することが困難であるため、学校や企業などとも連携し包括的なケースマネジメントを行えるように日々工夫を重ねている。

再発や病態の重症化を予防する目的も含めて、イルボスコでは家族に対しても介入を行っている。家族に対しては集団での心理教育を中心に、ストレスマネジメントなど個別の支援的介入も行っている。当事者が多様な病期あるいは病状にあるため、家族に対してもそれを踏まえたうえでの対応が必要である。また、家族自身も混乱していることも少なくないため、家族自身の行っているコーピング戦略などに対しても必要に応じて介入を行っている。

今後の課題

精神疾患に対する早期介入についてわが国では、さまざまな課題が山積みとなっているという現状がある。精神疾患に対する正しい情報提供、スティグマに関する対策、自殺の予防、早期精神病患者の相談や治療の受け皿の確保、患者がたどり着きやすいサービス展開、エビデンスの集積など、多角的な切り口があり、より多施設で介入できるようにしていくためには保険診療報酬の裏づけは欠かせない。また、このように早期に特化した介入を用意していても当科への各方面からの紹介患者は多いといえず、周囲への認知度はまだ低いということを認めざるを得ない。このため一般家庭、学生、教師、勤労者などさまざまな対象への啓蒙や病態レベルや病期に応じた支援、プライマリケア医、学校医、産業医、保健師などの医療職への啓蒙の継

続も必要であるといえる。

実際に行う治療介入においても、わが国からの報告はまだ多いとはいえず、臨床実践と研究両面からの報告や経験を積み重ねていく必要があるであろう。

今後、精神科医や精神保健関係者が共有できるわが国の現状に適したサービスや技術の確立も待たれるところである。

文 献

- 1) 水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生. 早期精神病の診断と治療. 東京: 医学書院; 2010. p. 16
- 2) 山澤涼子, 水野雅文. 早期介入と治療予後. Schizophrenia Frontier 2005 ; 6 : 42-6.
- 3) 針間博彦, 石倉習子, 西田淳志, ほか. 英国における精神病早期介入の医療制度化の経緯と実際. 臨床精神医学 2007 ; 36 : 391-402.
- 4) 小林啓之, 水野雅文. 早期診断と治療の根拠. 臨床精神医学 2007 ; 36 : 377-82.
- 5) 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 2008 ; 23 : 1059-64.
- 6) 小林啓之, 水野雅文. 早期介入のための診断—②
操作的方法. Schizophrenia Frontier 2008 ; 9 : 19-24.
- 7) Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, et al. Mapping the onset of psychosis : the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. Aust N Z J Psychiatry 2005 ; 39 : 964-71.
- 8) McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, et al. Clinical staging of psychiatric disorders : A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. Aust N Z J Psychiatry 2006 ; 40 : 616-22.
- 9) 水野雅文. 精神疾患に対する早期介入. 精神医学 2008 ; 50 : 217-25.
- 10) Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms : predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. Schizophr Bull 2003 ; 29 : 703-15.
- 11) Falloon IRH, Coverdale JH, Laidlaw TM, et al. Early intervention for schizophrenic disorders. Br J Psychiatry 1998 ; 172 Suppl 33 : 33-8.

* * *

早期精神病の診断と治療*

小林 啓之*¹ 水野 雅文*²

*¹ケンブリッジ大学精神医学部門 特別研究員 *²東邦大学医学部精神神経医学講座 教授

Key Words** 早期精神病, 早期介入, 精神病発症危険状態, サイコーシス・リスク症候群, リスク評価

はじめに

1990年代後半に北米やオーストラリアに端を発した精神病早期介入の波は、いまや世界的な潮流となって各国に確実に広がりつつある。日本もまた例外ではない。ここ数年でいくつかの大学を中心に先進的な取り組みが開始され、さまざまな成果を上げ始めている¹⁾。たとえば東邦大学では、早期精神病あるいはその疑いのある若者をターゲットとしたデイケア“イルボスコ”および専門外来での活動を通じて、発症前を中心とする早期介入が十分に実現可能であることを示してきた。東北大学、東京大学、富山大学、奈良医科大学、高知大学などでも同様の取り組みが精力的に行われている。三重や長崎の中核的な地域病院でも早期介入に対する熱意は総じて高く、啓蒙的な教育活動を含めた早期支援を継続的に行っている。

こうした早期介入拡大の背景に、早期精神病の診断および治療における最近の科学的進歩があったことは疑いない。本稿ではこうした進歩の足取りを中心に、それを実現するための方法論、最新の成果などを俯瞰しながら、一方で現実的に解決すべき課題についても述べていきたいと思う。

早期精神病「診断」の登場

早期精神病への介入を考えるに当たってまず必要となったのは、当然のことながらそれをどう発見するか、すなわち診断における信頼性をどう確立するかということであった。もし信頼に足る診断がなければ、われわれは地図を持たないで森のなかに迷い込むようなことになっただろう。実際早期精神病の、とくに発症前の状態に対しては、長い間その暗い森を照らす道具さえ、手に入れられずにいる状態であった。唯一現象学的な手法によって、そこにはしばしば光が与えられることはあったが、それは誰しもがたやすく手に入れられるものではなかった。1990年代にオーストラリアのPACEクリニックが初めて提示した3つの基準(表1)¹⁰⁾によって、ようやく暗い森に光が射し始めたのである。

このあまりにシンプルな3つの基準は一見頼りなくもみえるが、この基準に該当したケースの実に半数以上が1年後には精神病を発症したという事実¹¹⁾によって、精神医学界には1つのセンセーションが巻き起こった。それは誰しもがたやすく手に取ることができ、明日から使ってみようと思わせるほどに単純な地図だったからだ。事実、若者と日々直面している臨床家に限らず、遺伝子や画像を用いて精神病を解き明かそうと日々努力している研究者たちも、こぞってこの診断基準を用いるようになった。発症前のリスク状態を扱う論文はこの10年間に激増し、国際早期精神病学会の会員数も爆発的に増加した。統合失調症に限らず、広く精神疾患を扱う国際学会でも、早期精神

* Diagnosis of early psychosis and early intervention

** early psychosis, early intervention, at risk mental state, psychosis - risk syndrome, risk evaluation

表1 精神病発症リスク状態の3つの基準

- (A) 短期間歇的な精神病症状群 (Brief Intermittent Psychotic State; BIPS)
ごく最近出現した精神病症状が、精神病の診断を満たすには期間が十分でない場合。
- (B) 微弱な陽性症状群 (Attenuated Positive Symptom State; APS)
精神病水準には至っていないレベルの、妄想に近い普通でない思考、幻覚に近い知覚の異常、あるいは思考障害を疑わせるまとまりのない会話。
- (C) 遺伝的リスクと機能低下を示す群 (Genetic Risk and Deterioration State; GRD)
精神病の遺伝的リスク（一親等家族に統合失調症スペクトラム障害があるか、本人が失調型パーソナリティと診断される場合）に加え、GAFスコアで30%以上の低下をきたすような社会機能/役割機能の低下が、1年以内に少なくとも1カ月間持続していた場合。

病は至る所でシンポジウムや口演のテーマとなり、早期介入は精神医療の明日を担うツールとして、多大な期待を集め始めた。

一方で研究が進むにつれて、あるいはその担い手のすそ野が広がるにつれて、地図のシンプルさに物足りなさを覚える者も出てきた。その症状には本当に病的な意義があるのかどうか、発症する半数と発症しないとされる半数は何が違うのか、リスク状態と他の疾患の違いは一体何なのか、そもそも早期精神病とは、リスク状態とは一体何なのか。こうした議論はその性質からいって、実際にはわれわれが地図を手にする前からすでに行われてきたものであるが、地図を通した現実からもう一度見直していこうという動きでもある。それはまさにいま、DSM-5の上梓に向けて幅広く取り沙汰されている議論でもあるが、そこにはそれぞれに少しずつ異なる見方、異なるアプローチがあるように見える。

診断の信頼性－SIPSのもたらしたもの

イエール大学のマクグラシャン (McGlashan T) らを中心とするグループは、このような「診断」の議論に対してできるだけ慎重であろうとする努力を常に払い続けているようだ。彼らは先述のオーストラリアのグループが作成した3つの基準をもとに、いち早く1997年に構造化面接である「精神病前駆状態に対する構造化面接」(the Structured Interview for Prodromal Syndromes; SIPS)を開発した⁵⁾。SIPSは後に20カ国語以上

に翻訳され、国際的なスタンダードとして広く用いられることになるのだが、開発当時にマクグラシャンらが優先したのは、普及を急ぐことではなく、評価者間の信頼性を確立することであった。彼らはビデオ録画した面接をもとに、評価者間での診断の一致率を調べ、最終的に9割以上の確率で診断が一致することを確認した。特筆すべきなのは、最終的な診断の一致度だけでなく、個々の症状項目のスコア間でも「きわめて良好」な一致度を示したことである。これは筆者らが作成した日本語版でも同様に確認された⁴⁾。この事実はSIPSが症状評価にも（すなわち経時的な症状推移に対しても）有効なアセスメントツールであるというだけでなく、一見つかみどころのない前駆症状でも、一定の科学的信頼性を保持しつつ客観的に評価するのが可能であるという見解をも支持している。

マクグラシャンらはその後も精力的な研究を通じてSIPSの改訂を重ね、最新版である『SIPS 5.0』は彼らの研究総括と実際のケース評価例をまとめた『The Psychosis - Risk Syndrome』⁶⁾ (邦訳は医学書院より近刊予定) という1冊の本のなかに収められている。そこでの彼らの主張は「一定のプロセスを経れば、精神病発症のリスクはそれほど困難なく発見できる」という形に集約できる。その背景には、精神病発症前にみられるリスク状態－“サイコース・リスクシンドローム”－が（精神病そのものと同様に）独立した1つの疾患概念として取り出せるだけの病像をすで

に揃えているという、いわゆる「カテゴリーカル」な診断仮説への傾斜が認められる。これはDSMと同じように、広く最大公約数的な対象を意識した戦略と言えるものであり、そこには分類統計学上の整合性への志向は認められても、疾患の本質に迫ろうとする勢いは希薄である。だが、だからといって彼らの主張は少しも説得力を欠いたものではない。それどころか事実DSMに書き替えを迫るほどに、むしろ強力であるとさえ言える。その論拠をもっぱら支えているのは、彼らの常に科学的であろうとする、こうした慎重な取り組みの姿勢であるのかもしれない。

症状の連続性－「基底症状」とPLEs

一方でたとえばドイツの伝統的精神病理学を基礎に置くグループなどでは、精神病の前駆症研究においてもその探究の姿勢を崩してはいない。ボン大学のフーバー（Huber G）らは精神病の発生には一種の自我障害である「基底症状」の存在が必要であると仮定し、実際に10年間に及ぶ縦断研究によってそれを「証明」してみせた。彼らの作成したボン大学基底症状評価尺度（the Bonn Scale for the Assessment of Basic Symptoms；BSABS）によって基底症状が確認された一群が、10年後高率に統合失調症を発症したのである²¹⁾。またより最近では、ケルン大学を中心としたグループが、BSABSによるリスク評価を上乗せすることでSIPSを単独で施行するよりも高い確率で精神病発症を予測できると報告している²²⁾。だがこうした基底症状のような自我障害は、誰しもが簡単に評定できる種類のものであるとは必ずしも言えない。実際同グループに所属するハイニンマ（Heinimaa M）は「精神病理学の基礎知識がなければ、自我障害を正確にとらえることは難しい」と述べている（私信）。いかに面接が構造化され、定められた質問をそのとおりに聞くことができたとしても、正しく評価するためにはそれなりの「目」が必要になるということである。たと

えて言えばSIPSは網の目の細かいざるのようなものだが、BSABSはより強力な探知機であろうとしているかのようだ。それはたしかに照準をある程度絞り込める「目」がなければ、扱いやすいものとは言えない。

よりシンプルに、精神病発生の基盤を探ろうとする動きがあるのは、いわゆる「神経発達障害仮説」を基礎に置くグループである。後に精神病を発症する群では、神経の発達期になんらかの「障害」を負う可能性が高いと考え、その連続的で微妙な変化の徴候を見出そうとしている。運動機能（始歩月齢など）、認知機能、知的能力、対人関係能力などにおけるさまざまな「徴候」がその例として挙げられるが²³⁾、最近のトピックとしては思春期早期における精神病様体験（Psychosis-like experiences；PLEs, Psychotic-like symptoms；PLIKSなど）が注目されている。PLEsは自我障害などに比べスクリーニングでも比較的検出能が高く²⁴⁾、精神病の予測率も決して無視できるレベルではなく²⁵⁾、別の精神科的問題（大麻使用や自殺企図など）を併発するリスクも高い²⁶⁾ため、精神病発症リスクのサインとしてだけでなく、精神的健康度を表す指標としても有用であるとされる。だがPLEsは一般健常群でもしばしば高率に認められ、リスクファクターとしての弁別能はそれほど高いとは言えない。しかしファン・オス（van Os J）らはPLEsが量的に幅広いレベルで存在する事実をむしろ「精神病症状の連続性」と肯定的にとらえ直し、微弱な症状が外的なストレスなどによって質的に不連続な変化を生じる時点を見出すことが、早期介入において重要であると主張している²²⁾。彼らは精神病発症が遺伝－環境の複雑な絡み合いによって生じる、複合的で多次元の構造を持つとしており、精神病スペクトラムの診断にもそうした複数の軸にまたがるような、いわゆる「ディメンジョナル（次元の）」な構造を導入する必要があると強調している。

早期介入の実例

話がやや込み入ってきたところで、少し具体的な方向に話を戻そう。そもそも、こうした診断の議論が浮上してきたのは、冒頭にも述べたように早期介入を推し進めるためのものであった。それでは早期診断の信頼性が確立しつつある現在、実際の早期介入はどのように行われているのであるか。

早期精神病的診断が適用されるのは通常援助を求めて受診するケースであったため、当然ながらその後のケアをどうするかという問題が同時に生じることになった。具体的には、たとえば発症前のケースに対してどのような治療をするのか、(抗精神病薬を含む)薬剤の投与は正当化されるべきか、発症の可能性などの情報提供はどのように行うべきか、治療を開始したらいつまで続けられいいのか、といったようなことである。

こうした問題すべてに答えるのは大変難しい。それはまさにいま、世界中のあちこちで検討されている問題でもあるからだ。そこにもまた診断の項で述べたような、立場の違いもあれば見方の違いもある。ここでそれをまとめて示すのも1つの考えではあるが、十分に検証されていない仮説を並べてもあまり実用的とは言えないだろう。それよりも筆者らが実際に体験したケースを報告し、それをもとに論じたほうが、種々の問題がみえやすくなるかもしれない。

以下早期精神病、とくに発症前のリスク状態にあると診断された症例を挙げてみる。細部については人物が特定できないように、一部改変した。

【症 例】

私立高校2年生の男子、現在17歳。同胞2名中長子、両親と2歳下の妹との4人家族。精神疾患の家族罹患歴はない。目立った既往歴もなく、現在治療している他の身体疾患もない。

高校ではバスケットボール部に所属し、成績も

良好、高校2年の1学期が終わるまでは出席もとくに問題はなかった。

夏休みに入ってからすぐ部活の夏合宿に参加したが、まもなく連日腹痛を訴えて練習を休んだため、いったん合宿を中止し帰宅した。帰宅後腹痛はすぐに治まったが、その後も倦怠感など訴えては1日中ベッドに横になっていることもあった。とくに理由もなくいらいらしていることが多くなり、母親が話しかけても上の空のような状態がしばしば見受けられた。時間を過剰に気にするようになり、自分の定めた正確な時刻でないと食事をとらないなどの奇行が出現し、シャワーにも1時間近く時間をかけるようになった。徐々に昼夜逆転が進行し、朝起きられなくなったため、2学期が始まっても学校には行けなくなった。母親は学校にも相談に行ったが、学校側は状態を聞いて精神科受診をそれとなく勧めた。そのうち自ら「眠れない」「頭が回らない」と訴えるようになったため、母親が説得し精神科を受診した。

診察時、質問には比較的はきはきと答え、一見「普通の高校生」という印象さえ与えた。「不登校の原因について自分でどう思うか」と尋ねると、「実は部活でいじめがあったから、それで行きにくくなっているのはある」と述べた。「夏合宿のときに体臭のことでいろいろ言われたので、それでシャワーを丁寧に浴びるようになった」「数字へのこだわりはもともとある」「いまは家にいる時間が長くて時間にルーズになってしまうので、たまたま過敏になっている」など自らの行動異常についても理由を説明した。さらに「自分としてはまず睡眠さえとれば、昼夜逆転も直せるだろうし、頭も回るようになると思う」と述べ、一時的な睡眠障害であることを強調していた。

ここまではごく普通の「ある思春期外来の一風景」にすぎない。そこには不登校、引きこもり、理由のない苛立ち、潔癖志向、対人関係不全など思春期特有とも言える諸問題が顔をのぞかせている。精神病のリスクを懸念する要素は、たとえ否

定はできないにしても、過剰診断になりかねないとして通常は穏やかに退けられるだろう。だがここで前述のSIPSを持ち出したことで、状況は一変する。

以下SIPSを用いて行った質問の一部を、1問1答式で掲載する。

Q. 自分の経験していることが、現実かそうでないかわからなくなることがありますか？

A. そういえば知らないうちに汚いものに触れてしまったような、嫌な感覚に襲われることはありました。そのあとはよく手を洗っても、変な感覚そのものはなんだかずっと残る感じがします。

Q. 自分の考えが自分のものでないような気がするありますか？

A. 考えがやめられなくなって、どうしようもなくなるときがあります。それと、あとで思い返すと自分が考えたとは思えないようなことが結構ありました。

Q. テレビから話しかけられたりすることは？

A. ニュースがときどき自分のことを言うように思うときがある。なんでかよくわからないけど。

Q. まわりから嫌われていると思う？

A. ストレッチをしているときに、咳払いとか笑い声がしたので、あ、すぐに自分のことだと思った。なんとなくそういう感じがしました。

Q. まわりに誰もいないのに声がしたりすることは？

A. そういえばシャワーを浴びているときに、「臭え」と言ってるのを聞いたことが何度かあって、とくに水の音とかに混じって聞こえる。そういうのは最近はいつもそうかもしれない。

SIPSの質問によって、一見思春期特有にしかみえていなかった諸問題の背景が浮かび上がっている。そこには軽度の思考障害、被害関係念慮、

軽度の妄想知覚、幻聴などといった精神病性の要素が認められるようになり、もはや精神病の発症リスクを否定するほうが難しくなる（事実、前掲した3つの診断基準によれば、この症例は症状の強度と持続期間から「微弱な陽性症状群」にあてはまる）。実際の面接場面はもう少し脱構造化された雰囲気だが、それでもSIPSという「一定のプロセス」を用いることで「発症リスクの発見は難しい」と言うマクグラシヤンの言葉を受け入れるには十分だろう。

この症例はこのようにSIPSの効力を示す1例であるが、同時にどのような対象に早期介入を行うべきかについて示唆を与えてくれる好例でもある。改めて言うまでもないが、精神病の早期介入とは、精神病症状の改善と精神病発症の予防を目的としている。したがって、そこでは精神病的要素の拡大や精神病の出現に対し、つねに鋭敏な感度が求められる。だがそれはあらゆる症例に必要なことではない。適当となるケースには重要だが、そうでないケースも多いだろう。精神病でないのに精神病に特化した治療を続けても、それは結局不必要な介入と言わざるを得ないのと同じことだ。重要なのは適切なケースに適切な介入の力が注がれていることであり、そうでなければ当然ながら期待される介入効果は十分には得られない。

幸いにもこの男子高校生はその後抵抗なく治療の提案を受け入れ、少量の向精神薬と認知行動療法によって症状は改善し、いまは学校にも通っている。だが最初の段階でもしSIPSが行われず、精神病的な要素が発見されていなかったとしたら、おそらくそれはさまざまな問題の背後に隠されたまま、見過ごされ続けただろう。彼は周囲から首をかしげられ、目を背けられながら、孤立を深めていったかもしれない。そして誰にも気づかれず、夜中にひっそりと精神病の壁を乗り越えていったかもしれない。

早期介入とはまさに、そうした壁に近づこうとする若者を見出し、別の道を与えていくことであ

るだろう。それは壁に近づく気配のない人に壁の恐さを教え込むことでもなく、壁からひたすら遠ざけようとやみくもに棒を振り回すことでもない。壁を背にしながら、防線を張って見守る守衛のような役目である。それには鋭敏な感度も必要だが、それ以上にリスクを背負うことへの共感や理解のようなものが重要だろう。それがあって初めて若者は耳を傾け、壁に向かうことをやめるのである。そういう意味では、早期介入は若者に対する従来の治療のあり方と大きな違いはないのかもしれない、一ただ壁を背にしているということを除いては。

おわりに

早期精神病という分野は一見とらえづらく、手を出しにくい感も以前にはあったが、いまではずっと身近なものとして考えることが可能となった。それどころか実例にも示したように、一見どこにでもあるような臨床場面のなかにそれは隠されているとさえ言えよう。すなわちわれわれを取り巻くこの臨床環境そのものが、実は早期介入の場でもあるのだ。実際このように臨床と研究とがリンクしながら日々進歩する分野というのは決して多くない。言うなれば、臨床に携わる誰もが、自身の知見をその進歩の上に重ねることができる。そうした臨床上の気づきや工夫が実際に生かされて初めて、早期介入は意味を持つと言えるかもしれない。わが国においても、多くの臨床家がそのような気づきや工夫を若者に還元していくことを、心から願ってやまない。

文 献

- 1) Kinoshita Y, Shimodera S, Nishida A, et al : Psychotic-like experiences are associated with violent behavior in adolescents. *Schizophr Res*, in press, doi : 10.1016/j.schres.2010.
- 2) Klosterkotter J, Hellmich M, Steinmeyer E, et al : Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 58 : 158 - 164, 2001.
- 3) Kobayashi H, Nemoto T, Koshikawa 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. *Schizophr Res* 106 : 356 - 362, 2008.
- 4) 小林啓之, 野崎昭子, 水野雅文 : 統合失調症前駆状態の構造化面接. (Structured Interview for Prodromal Syndromes : SIPS), 日本語版の信頼性の検討, *日社精医学会誌* 15 : 168 - 174, 2006.
- 5) McGlashan T, Miller T, Woods S, et al : Instrument for the assessment of prodromal symptoms and states. (Miller, T, et al. (Eds.) : *Early Intervention in Psychotic Disorders*), pp.135 - 139, Kluwer Academic Publishers, Netherlands, 2001.
- 6) McGlashan T, Walsh B, Woods S : *The Psychosis-Risk Syndrome*. Oxford University Press, New York, 2010.
- 7) 水野雅文編 : 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, 東京, 2009.
- 8) Polanczyk G, Moffit T, Arseneault L, et al : Etiological and clinical features of childhood psychotic symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 67 : 328 - 338, 2010.
- 9) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK, et al : Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk : results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 67 : 241 - 251, 2010.
- 10) Yung AR, McGorry PD : The prodromal phase of first - episode psychosis : Past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 22 : 353 - 370, 1996.
- 11) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al : Psychosis prediction: Twelve-month follow-up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 60 : 21 - 32, 2003.
- 12) van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al : A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum : evidence for a psychosis-proneness-persistence -impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 39 : 179 - 185, 2009.
- 13) Welham J, Isohanni M, Jones P, et al : The antecedents of schizophrenia : a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull* 35 : 603 - 623, 2009.