

特集 At Risk Mental State (ARMS)

ARMSの治療と経過*

● 大室則幸** / 桂 雅宏** / 松本和紀*** / 松岡洋夫****

Key Words : at-risk mental state (ARMS), prodrome, ultra high risk, early psychosis, early intervention

はじめに

ARMS(at-risk mental state)¹⁾は, 初回精神病エピソードへのリスクによって規定されるユニークな概念である. リスクによって規定される一種の症候群であり, 異種性の強さは経過や治療にも深く関与する. 本稿では, ARMSの経過と治療について概観する.

ARMSの経過

ARMSの経過は, 主に精神病に移行する割合(精神病移行率)を指標に評価されてきた.

1. 特別な治療介入を行わない場合の精神病移行率(表 1)

メルボルンのPACEクリニックはARMSの基準を作成し, 12カ月間ARMS患者49名を追跡したところ, 20名(40.8%)が精神病に移行した²⁾. この最初の報告から, ARMSは, 短期間に比較的高い確率で精神病への移行を予測する概念として有用性を持つことが期待されるようになった. その後も複数の追跡調査が行われ, 抗精神病薬治

療などの特別な治療介入を行わない場合の精神病移行率は9~54%³⁾の範囲で報告されている.

2. 特別な治療介入を行った場合の精神病移行率(表 2)

a. 抗精神病薬と認知行動療法(CBT; cognitive behavioral therapy)の併用療法

最初のランダム化対照試験(RCT; randomized controlled trial)はPACEクリニックで行われた⁴⁾. ARMS群に対して, 少量のリスペリドンとCBTを併用した特別な治療介入群と, 通常治療のみを行った群との間で6カ月間の精神病移行率を比較した. 精神病移行率は前者で9.7%, 後者で35.7%であり, 抗精神病薬とCBTの併用療法によって精神病移行率が低下することが示された. しかし, 通常治療のみでさらに6カ月間経過観察したところ, 前者で新たな精神病移行がみられ, 移行率についての統計的な有意差はなくなった.

b. 抗精神病薬治療

北米のPRIME研究では, オランザピンとプラセボとを比較した12カ月間のRCTが行われた⁵⁾. プラセボ群では37.9%が精神病に移行したのに対し, オランザピン治療群での移行は16.1%と低く抑えられた. しかし, この研究では両群の治療中断率が高く, プラセボ群とオランザピン群の精神病移行率の差は傾向レベルにとどまった.

* At-risk mental state—Clinical course and treatment.

** Noriyuki OHMURO, M.D., Masahiro KATSURA, M.D. & Hiroo MATSUOKA, M.D., Ph.D.: 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野[〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2-1]; Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan.

*** Kazunori MATSUMOTO, M.D., Ph.D.: 東北大学病院精神科; Department of Psychiatry, Tohoku University Hospital, Sendai, Miyagi, Japan.

表1 特別な介入を行わない場合のARMS精神病移行率

著者	グループ	地域	報告年	人数	追跡期間	評価法	精神病移行率
Yungら	PACE	メルボルン	2003	49	12カ月	BPRS, CASH, CAARMS	40.8%
Yungら	PACE	メルボルン	2004	104	12カ月	BPRS, CASH, CAARMS	34.6%
McGlashanら	PRIME	米国	2002	13	12カ月	SIPS	53.8%
Masonら	PAS	豪州 ニューキャッスル	2004	74	平均26.3カ月	BPRS, CASH	50.0%

表2 特別な介入を行った場合のARMS精神病移行率

著者	グループ	地域	報告年	人数	追跡期間	評価法	介入法	精神病移行率
Yungら	PACE	メルボルン	2002	59	6カ月	BPRS, CASH, CAARMS	リスベリドン+CBT 非特異的治療	9.7% 35.7%
McGlashanら	PRIME	米国	2006	60	12カ月	SIPS	オランザピン プラセボ	16.1% 37.9%
Morrisonら	EDIE	英国	2004	58	12カ月	PANSS, SCID	認知療法 経過観察	5.7% 21.7%
Ammingerら	ウィーン 大学	オーストリア	2010	81	12カ月	PANSS, SCID	ω-3脂肪酸 プラセボ	4.9% 27.5%

表3 多施設共同研究による多数例調査

	報告年	人数	評価法	精神病移行率					精神病移行までの 平均日数
				6カ月	12カ月	18カ月	24カ月	30カ月	
NAPLS	2008	291	SIPS	12.7%	21.7%	26.8%	32.6%	35.3%	275.5日
EPOS	2010	183	SIPS, COGDIS	7%	14%	19%	-	-	496.8日

介入方法は施設・症例ごとに決定。

c. CBT

Beckのモデルに基づいたCBTを6カ月間行ったマンチェスターEDIEでは、観察群と比べてCBT群の1年後の精神病移行率を有意に低下させることに成功した⁶⁾。また、抗精神病薬治療が必要とされた割合は、経過観察群では30.4%、CBT群では5.7%であった。

d. ω-3脂肪酸(魚油)

不飽和脂肪酸であるω-3脂肪酸群を12週間投与し12カ月間の追跡を行った調査⁷⁾では、プラセボ群の精神病移行率が27.5%であったのに対しω-3脂肪酸群では4.9%であり、ω-3脂肪酸によって精神病移行率が有意に低下した。

3. 多施設共同研究による多数例調査(表3)

最近になって、北米⁸⁾と欧州⁹⁾それぞれから多施設共同調査によって、多数例のARMSを追跡した報告がなされた。表3のとおり、どちらの調

査においても経過とともにARMSから精神病に移行する割合が高くなっていることがわかる。

4. ARMSの経過を予測する因子

ARMSから精神病に移行するリスクとなりうるいくつかの因子があげられている。臨床的な特徴としては、陰性症状の強さ、全般的な機能の低下、注意・集中力の低下、長期間にわたる症状の存在、基底症状の存在などがARMSから将来の精神病への移行を予測する因子としてあげられている¹¹⁾⁹⁾。認知機能を調べた研究からは、言語記憶の低下、低い知能指数、ワーキングメモリーの障害、嗅覚弁別の障害などがあげられている¹¹⁾¹⁰⁾。

5. 精神病移行率に影響を与えるその他の因子

ARMSへのサービスを最初に発展させたPACEクリニックでは、1995年に50%であった精神病への移行率が2000年には約12%にまで低下した¹¹⁾。

その理由としては、症状の持続期間が短いより早期段階のARMSが同定されようになったこと、早期介入の浸透により紹介元やサンプルが変化したこと、より効果的な心理社会的治療が実施されたことなどがあげられている。このように、ARMSの精神病移行率には、ARMSへのサービスを行う施設の役割や特徴、用いられるARMSの基準や評価方法、介入方法などの因子が関与すると考えられる。

6. 精神病移行率だけが経過のすべてではない

ARMSは異種性が高く、インテイク時点から気分障害や不安障害などの非精神病性疾患を合併することが多い。また、非精神病性疾患への移行例も多く¹²⁾、49名のARMSの12カ月後の追跡調査を行ったYungらの報告では、20名が精神病へ移行したのに対し、17名に非精神病性疾患の診断がなされた²⁾。そのほかにも同様の報告があり、ARMSは精神病のみならず、あらゆる精神疾患に移行するリスクのある状態であるとも考えられる。

ARMSでは、精神病症状の重症度と機能低下とが必ずしも相関するとは限らず、陽性症状に偏重した現在のARMSや精神病的基準には問題点があることも指摘されており¹³⁾、機能予後、職業的予後、心理的満足感など包括的な予後評価についての研究調査も今後必要である。

ARMSの治療

ARMSへの治療介入は、現れている症状に対する治療と将来の精神病発症の予防という大きく分けて2つの目的がある¹⁴⁾。ARMSの治療法についてのエビデンスはまだ確立されておらず、ARMSの患者に対して最適な治療指針を決定するためには、詳細かつ包括的なアセスメントを行い、これに依拠した個別的な治療計画を立てることが重要となる¹⁵⁾。また、ARMSの対象者のほとんどが思春期、青年期の若者であり、思春期心性や青年期の正常な心理過程を理解することが適切な病態把握や心理的介入の手助けとなる。顕在発症後の精神病と比較すると短期的な予後は良好であり、現実に基づいた楽観的で回復に焦点を当てた治療姿勢が重要である¹⁵⁾。

ARMSへの薬物療法

1. 抗精神病薬

ARMSに対し抗精神病薬を使用することの是非については賛否両論があり、それぞれの立場から議論がなされている¹⁶⁾。

a. 抗精神病薬の効果を示唆する研究

上述のとおり、ARMSに対する抗精神病薬の効果を検証したRCTによれば、抗精神病薬治療には精神病への移行を抑制し精神症状を改善させる効果があることが示唆される。そのほか、オープン試験での報告ではあるが、アリピプラゾールによって精神症状が改善することも報告されている¹⁷⁾。

b. 抗精神病薬治療の問題点

ARMSに対する抗精神病薬治療において、副作用は最大の問題といえる¹⁾。たとえば、先に示したPRIME研究では、オランザピン投与群では平均8.79kgの体重増加が認められた。ほかに、錐体外路症状、耐糖能異常、乳汁分泌、性機能障害などの副作用は若者にとって特に深刻である¹⁶⁾。また、発達過程にある若年者の脳に対する影響も十分に解明されていないという問題もある。

また、ARMSの若者の薬物治療へのアドヒアランスは一般に低く、PRIME研究における治療中断率はオランザピン群(54.8%)のみならずプラセボ群(34.5%)においても高かった。苦痛な副作用の出現は、治療関係にも悪影響を及ぼす危険性がある。そのほかにも、自分が「気が狂う」のではないかと心配している若者に十分な説明がないまま統合失調症の薬が処方されることや、ラベリングの問題も指摘されている¹⁶⁾¹⁸⁾。また、精神病に移行しない「偽陽性例」に対しても抗精神病薬が投与されうるといふ、倫理的な問題もある。

c. ARMSにおける抗精神病薬の位置づけ

現時点では、ARMSに対する抗精神病薬治療の有益性に関するエビデンスは十分とはいえ¹⁵⁾、上述のような問題もあり、抗精神病薬はARMSに対して第一選択とは考えられていない¹⁸⁾。一方で、ARMSのなかでも顕在発症にきわめて近接している後期段階が想定される症例においては、抗精神病薬治療に利益があるという意見もある¹⁶⁾。

表4 IEPAガイドラインの提唱するARMSに対し抗精神病薬使用を検討する場合についての指針

- ・急速に症状が悪化している場合
- ・自殺のリスクがきわめて高く、抑うつに対する治療が無効な場合
- ・攻撃性や敵意が増大しており、他害のリスクが高まっている場合

→上記の場合に、非定型抗精神病薬による低用量での使用が期間限定の「治療的試み」として検討される。

→6週間後に効果と症状の軽減がもし認められれば、リスク/ベネフィットについて説明がなされた上で、本人の同意のもとに6カ月から2年の間投与を継続してもよい。

→良好な回復が認められ、本人が同意する場合には、上記期間の後に徐々に内服を中止するよう試みるべきである。

→一つの非定型抗精神病薬治療に反応しない場合、上記条件を満たすのであれば、さらに別の非定型抗精神病薬を試してもよい。

IEPAガイドライン¹⁹⁾では、ARMSに対し抗精神病薬を例外的に投与する際の目安が提唱されている(表4)。

2. その他の薬物

ARMSでは、抑うつ性の気分障害、不安障害、強迫性障害などの診断がなされる者も多く、SSRIやSNRIなどの抗うつ薬がしばしば用いられる。たとえばCornblattらは、治療者が自由に薬剤を選択できる条件下での抗うつ薬の有用性について報告している²⁰⁾。

ARMSへの心理社会的治療

上述のとおり、ARMSへの薬物療法に対しては慎重な考え方が一般的である。一方で、国際的なガイドラインやテキストにおいては、CBTを含めた心理社会的なアプローチを優先度の高い介入方法として推奨している。

1. これまで報告された心理学的介入

上述のとおり、EDIEではARMSにおけるCBTの効果が確かめられたが、注目すべきは、RCTであったにもかかわらず治験への参加同意率が高く、その後の治療へのアドヒアランスが高かったことである⁶⁾¹⁶⁾。ARMSの若者は心理学的介入を好む傾向にあるとされており⁶⁾¹⁶⁾、治療関係を維持するためにも心理学的介入を治療手段として準備しておくことが大切である。

ドイツ・ケルン大学のグループは、独自の基準による基底症状や素因群によって構成される早期初回前駆症に対して、①心理教育やストレス・マネジメントを含む個人療法、②集団療法、③注意・集中・記憶などの訓練を行う認知リメディエーション、④家族への心理教育の4つの

モジュールからなる包括的なCBTを実施し、その効果を報告している²¹⁾。そのほか、先に紹介したPACEクリニックでは、ストレス・マネジメントを中心に据えたCBTがリスペリドンとの併用療法で効果を上げることを示している⁵⁾。

2. ARMSへのCBT

EDIEで採用されたCBTの持つ治療姿勢や治療アプローチは、ARMSへの治療全般に適用できると考えられる¹⁵⁾。

ARMSにおいては、微弱な陽性症状以外にも、抑うつ、不安などの非精神病性の症状がほとんどの症例で認められる⁶⁾。CBTは、もともと抑うつや不安を標的に開発された治療法であり、それらの症状を扱うことが可能である。

また、ARMSへのCBTでは問題指向的なアプローチが重要視されている⁶⁾。ARMSの若者は、日常生活の現実的な問題に困難を抱えていることが多く¹⁵⁾、人間関係の問題、学業や仕事についての実践的な支援が必要となることが多い。微弱な陽性症状は、必ずしも当事者が最も困っている問題とは限らない。むしろ問題解決的アプローチにより現実的な問題が解決されることで不安や抑うつが改善し、これに伴って精神病性の症状が改善してくることも多い。

また、構造化されたCBTを提供することが困難な場合であっても、定期的に経過観察を行うことには意味がある¹⁶⁾。これによって、心理社会的な視点に立った情報提供や助言、問題解決のための相談ができ、また、精神病に移行した場合でもすでに構築された治療関係のもとで速やかに治療を開始することができる¹⁶⁾。このような心理社会的介入は偽陽性例であったとしても問題なく適応で

き、侵襲性が少ないという利点がある¹⁸⁾。

東北大精神科SAFEクリニックでの 取り組み

東北大学病院精神科内のSAFE (Sendai at-risk mental state and first episode) クリニックでは、ARMSのための専門外来を開設している。診断や評価にはPACEクリニックで開発されたComprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)の日本語版²²⁾を作成して使用している。治療は認知行動療法的アプローチを採用し、必要に応じて薬物療法を併用している。1年以上経過した28例を調査したところ、4例(14%)が精神病に移行した。1年の間に1度以上抗精神病薬が処方されたのは11例(39%)であったが、1年後に継続的に抗精神病薬を服用していたのは5例(18%)であった。特別な治療介入を行っている施設の移行率としては、おおむね標準的な範囲にある。

一方、ARMSの段階にあると判定されたものの、他院で抗精神病薬治療を受けていた既往があり1年以上経過した26例についても同様の調査を行った。その結果、精神病移行例は1例(4%)で8例(31%)は1年後にも抗精神病薬治療が継続されていた。抗精神病薬の治療歴があった群では精神病移行率が低かったが、一方で、抗精神病薬治療の継続率が高かった。抗精神病薬治療によって精神病への移行が抑制されている可能性もあるが、そもそも精神病に移行しない例に抗精神病薬が処方されている可能性もあり、継続的な薬物療法については、個々の患者ごとにその必要性を慎重に検討する必要がある。

まとめ

ARMS(at-risk mental state)という新たな概念には多様で異種的な病態が含まれており、診断としての妥当性や信頼性についてはまだ十分に確立されておらず¹³⁾、今後もさらに研究を進めていくべき領域である。

治療については、心理社会的な治療を基本に置きながら、患者のニーズに応じて、侵襲性の低い治療から段階的に治療方法を提供できるように準備しておくことが大切である。薬物療法、

特に抗精神病薬治療については、国際的には慎重な意見が多いことに留意し、副作用、アドヒアランス、患者の好み、治療関係に与える影響などについて十分に考慮した上で、リスク・ベネフィットのバランスを検討すべきである。

文 献

- 1) 松本和紀. 早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ—アットリスク精神状態/前駆期を中心に. 精神医学 2007 ; 49 : 342-53.
- 2) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. Schizophr Res 2003 ; 60 : 21-32.
- 3) Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia : review of studies. Acta Psychiatr Scand 2006 ; 113 : 247-72.
- 4) McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. Arch Gen Psychiatry 2002 ; 59 : 921-8.
- 5) 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 2006 ; 163 : 790-9.
- 6) Morrison AP, French P, Walford L, et al. Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk : randomised controlled trial. Br J Psychiatry 2004 ; 185 : 291-7.
- 7) Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K, et al. Long-chain (omega)-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders : a randomized, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2010 ; 67 : 146-54.
- 8) 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 2008 ; 65 : 28-37.
- 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 2010 ; 67 : 241-51.
- 10) Brewer WJ, Wood SJ, Phillips LJ, et al. Generalized and specific cognitive performance in clinical high-risk cohorts : a review highlighting potential vulnerability markers for psychosis. *Schizophr Bull* 2006 ; 32 : 538-55.
 - 11) Yung AR, Yuen HP, Berger G, et al. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services : dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 2007 ; 33 : 673-81.
 - 12) Meyer SE, Bearden CE, Lux SR, et al. The psychosis prodrome in adolescent patients viewed through the lens of DSM-IV. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005 ; 15 : 434-51.
 - 13) Yung AR, Nelson B, Thompson A, et al. The psychosis threshold in Ultra High Risk (prodromal) research : Is it valid? *Schizophr Res* 2010 ; 120 : 1-6.
 - 14) McGlashan TH, Addington J, Cannon T, et al. Recruitment and treatment practices for help-seeking "prodromal" patients. *Schizophr Bull* 2007 ; 33 : 715-26.
 - 15) 松本和紀. 前駆期における非生物学的治療. 水野雅文・編. 専門医のための精神科臨床リュミエール 5. 統合失調症の早期診断と早期介入. 東京 : 中山書店 ; 2009. p. 72-9.
 - 16) Phillips LJ, Addington J, Morrison AP. At-risk mental state : management. In : Jackson HJ, McGorry PD, editors. *The Recognition and Management of Early Psychosis : A Preventable Approach*. 2nd ed. New York : Cambridge University Press ; 2009. p. 107-22. [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 : 医学書院 ; 2010. p. 103-19.]
 - 17) 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* 2009 ; 29 : 421-5.
 - 18) French P, Morrison AP. *Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis—A Treatment Approach*. Chichester : John Wiley & Sons, Ltd ; 2004. [松本和紀, 宮腰哲生・訳. 統合失調症の早期発見と認知療法—発症リスクの高い状態への治療的アプローチ—. 東京 : 星和書店 ; 2006.]
 - 19) Internal Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2005 ; 48 : s120-4.
 - 20) Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al. Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 2007 ; 68 : 546-57.
 - 21) Bechdolf A, Phillips LJ, Francey SM, et al. Recent approaches to psychological interventions for people at risk of psychosis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2006 ; 256 : 159-73.
 - 22) Miyakoshi T, Matsumoto K, Ito F, et al. Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population : reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS. *Early Interv Psychiatry* 2009 ; 3 : 123-30.

* * *

特集・思春期の精神疾患に対する早期治療の実際

東北大学病院精神科SAFEクリニックでの早期介入 ～発症リスク状態への認知行動的アプローチを用いた支援～

1) 東北大学病院精神科, 2) 仙台白百合女子大学, 3) 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

濱家由美子¹⁾ 森本幸子^{1), 2)} 大室則幸³⁾
桂 雅宏³⁾ 松岡洋夫^{1), 3)} 松本和紀¹⁾

表1 PLEsやAPSsの例

- だれもないのに人の笑い声が時に聞こえ、本物の声か区別がつかない
- 黒い虫っぽいものが時々見える
- 「死ね」という声を、数回聞いたことがある
- 通りすがりの人が自分の陰口を言っているように思う
- テレパシーでメッセージが伝わる感じがする

はじめに

思春期は抑うつ・不安・対人恐怖・強迫などさまざまな精神症状が出現しやすい時期であるが、幻覚や妄想、あるいはこれに類似した症状が出現することもある。幻覚や妄想などの症状は統合失調症に代表されるサイコーシス (psychosis)^(注1) において典型的に出現するが、これに類似した症状は精神病様体験 (Psychotic Like Experiences: PLEs)、あるいは微弱な精神病症状 (Attenuated Psychotic Symptoms: APSs) と呼ばれている (表1)。PLEsの症状はサイコーシス、特にその中でも統合失調症と結び付けられて考えられてきたが、最近の調査でPLEsは思春期の約15%に出現し、従来考えられていたよりも普遍的な現象であることがわかってきた¹⁾。

その一方で、PLEsを持つ若者は、持たない若者と比べ精神科疾患に罹病するリスクが高く、サイコーシスに移行するリスクも一般人口よりも高いことが知られている。このため、PLEsを持つ若者に対する早期介入の重要性についての認識は高まり、その実態や介入方法に対する研究や新たな取り組みが行われるようになってきている。そこで本稿では、PLEsを持つ若者の中でも精神科的治療が必要な一群に対するわれわれの専門診療の取り組みについて、認知行動的アプローチを含めて

紹介する。

精神病様体験 (Psychotic Like Experiences: PLEs) と発症リスク状態 (At-Risk Mental State: ARMS)

サイコーシスとは幻覚・妄想・思考／行動の解体などの精神病症状を呈する疾患群の総称で、統合失調症が代表的な疾患である。10代後半から20代に発症することが多く、その罹患率は3%程度とされている。統合失調症の罹患率が1%前後であることを考えると、統合失調症より幅広い精神疾患が含まれることになる。

PLEsとはサイコーシスで典型的に認められる精神病症状に類似した、あるいは弱められた形で出現する精神症状で、サイコーシスの精神病症状と比較した場合に内容的な重症度や頻度、持続時間がより軽度なものを指す。

PLEsは想定される病態にもとづくと大きく3つに分類できる²⁾ (表2)。その一つは、サイコーシスを顕在発症する前の時期に前触れの症状としてあらわれる『前駆症状』である。前駆症状はサイコーシスを発症する数日から数年前からはじま

(注1) 一般的には精神病と訳されるが、ここでは英語のカタカナ表記とする

表2 仮定される病態からみたPLEs/APsSs

①前駆症状	サイコーススを顕在発症する前に、前触れの症状として出現するもの
②付随症状	うつ病、社交不安障害、強迫性障害、境界性パーソナリティ障害、適応障害などのサイコースス以外の精神疾患に付随して出現するもの
③非臨床症状	健康な人にも認められることがあり、精神科的な治療が必要なほどの苦痛感や機能低下をとまなわなないもの

り、不安、緊張、抑うつ、対人恐怖、強迫、注意力低下、落ち着きなさ、幻覚様・妄想様の体験、睡眠障害などの症状が高頻度に認められる。思春期に出現する不登校、ひきこもり、学力低下、情緒不安定などの問題が、実はサイコーススの最初の兆候であることもしばしばである。

思春期はサイコースス以外の精神疾患の兆候があらわれる時期でもある。うつ病、社交不安障害、強迫性障害、パニック障害、摂食障害、パーソナリティ障害などの精神疾患も多く発症するが、このような精神疾患にPLEsが『付随症状』として出現することがある。また、『非臨床症状』としてのPLEsは“正常”な人にも時に認められることがあり、その症状自体は異常とは考えられず、精神科的な治療の対象とはならないものである。

このようにPLEsは概念的には3つに分類可能とされているが、PLEsに対する明確な評価方法や診療指針は未確立であったため、個々の事例で呈されたPLEsがどの病態を基盤にしているのか判断することは、専門家でさえも極めて困難であった。特に、思春期の若者が呈する初期段階における症状の鑑別は非常に難しく、それゆえに実際には前駆症状ではないPLEsを呈する若者が精神科を訪れた場合にも、統合失調症の前駆期を疑われ、統合失調症に準拠した抗精神病薬による治療が開始される事態が生じる。しかし、PLEsに対する抗精神病薬治療の効果は実証されていないのが現状であり、また、他の精神疾患の『付随症状』としてのPLEsが発現している場合には他の治療法がより有効となることもある。

このような状況に対して、近年、PLEsを呈す

表3 ARMSを構成する3つの群

1) 微弱な精神病症状 (Attenuated Psychotic Symptoms: APSs) を呈する群
2) 1週間未満で自然に良くなる精神病状態を経験した群
3) 両親や同胞にサイコーススに罹患した人がいる、あるいは本人が統合失調型パーソナリティ障害であり、かつ、著しい機能低下が認められる群

る若者に対する診療指針を考えるうえで有用な概念が提唱された。これは、発症リスク状態 (At-Risk Mental State: ARMS) と呼ばれ、近い将来にサイコーススを顕在発症するリスクが高いと考えられる3つの群から構成される概念である³⁾ (表3)。この中で中核的なのは『微弱な精神病症状 (Attenuated Psychotic Symptoms: APSs)』を呈する群であり、APSsに伴う苦痛や機能低下のために臨床的な支援が必要な若者が含まれる。ここでのAPSsとは、専用の評価法を用いた面接により確認された弱い形の精神病症状であり、PLEsとほぼ同様の症状が該当する。

APSsを呈してARMSと診断された後にサイコーススを顕在発症した場合には、そのAPSsは前駆症状であったといえる。ARMSが実際にサイコーススを顕在発症する割合はおよそ10~40%であるとされており、ARMSはかなり高い確率でサイコーススを予測できる³⁾。しかしその一方で、残りの60~90%の中には、症状がすっかり消失する者、サイコースス以外の精神疾患が持続、或いは発症する者等が含まれ、ARMSと診断された場合でも必ずしもサイコーススになる訳ではなく、経過はさまざまであることについての認識も必要である。

SAFEクリニックにおける取り組み

1) SAFEクリニックの概要

東北大学病院精神科ではARMSの診療のための専門外来SAFE (Sendai at-risk mental state and first episode) クリニックを開設している。ARMSに加え、早期のサイコーススを対象とした治療も行っており、対象年齢は14~35歳と定

めている。専門外来の相談は原則的に完全予約制で、本人／家族からの問い合わせには電話対応と同時にスクリーニングを実施している。クリニックでの診療のほかに、専門外来を関連機関に周知するための活動として、パンフレットの作成・送付、ホームページ (<http://safe-youthcentre.jp/>) 上でのARMSやサイコーススについての情報発信を行っている。現在のスタッフは、精神科医3人、常勤心理士1人、非常勤の心理士、精神保健福祉士が各1人である。

2) 診療に対する基本的な考え方

ARMSの治療目的は、現在表出している症状や問題の軽減と、重度の精神疾患、特にサイコーススの予防を含めた中・長期的な予後の改善、という2点に大きく分類することができる。

われわれが治療に当たる際には十分な時間を確保し、インテイク面接には約2時間、初期の診療には約1時間の面接時間を充てている。治療内容としては、一般的な精神医学的マネジメントや支持的な精神療法に加え、症例に応じて薬物療法や認知行動的アプローチによる心理療法を実施している。薬物療法は、必要性を慎重に判断し、使用する場合には本人／家族の関心や好み、治療に対する理解力も考慮しながら少量の薬物を用いることにしている。

心理療法はARMS治療の基本的部分として位置付け、支持的なかかわりを常に心がけている。混乱が強い場合、陰性症状が顕著な場合、構造化面接に抵抗を示す場合などには、支持的な精神療法を心理療法の中核として選択する場合もある。しかしながら当外来では、認知行動的アプローチを用いた構造化された短期療法の導入を推進している。これは、ARMSの治療に関する認知行動療法の有効性が示されている点や、ARMSに高い頻度で認められる症状としての、抑うつや不安などに認知行動療法が効果的であると実証されているためである⁹⁾。認知行動的アプローチは、主治医が診療の一部に取り入れて実践する形式のほかに、心理士による独立した認知行動療法セッションを主治医の診療と並行して行う形式によっても実践している。

3) インテイク面接と治療の導入

インテイク面接では全体的な病歴を聴取した後に、ARMSの包括的評価 (Comprehensive Assessment of ARMS; CAARMS) の日本語版⁹⁾を用いた面接を行う。診察の結果、ARMSに該当する場合には、「現在は“こころのリスク状態”にあり、サイコーススになるリスクが高まっていること」を伝えたいと、当外来での移行リスクが10～15%程度であることを伝え、80～85%の割合でサイコーススに移行していないこと、すっかり回復し治療の必要がなくなる人が少なからずいることなどの情報を伝える。治療開始時には、当外来作成のパンフレット「SAFEこころのハンドブック—こころのリスク状態編—」を使用して簡単な心理教育を開始する場合もある。治療導入の際には、スティグマやラベリングの影響を可能な限り小さくし、治療に対する動機付けが高まるための工夫を凝らすように配慮している。

4) 認知行動的アプローチを取り入れた心理療法

当外来での認知行動的アプローチは、AMRSに対する認知行動療法について実証的に成果を挙げた英国の研究で用いられた方法に準拠している。治療方法の詳細に関しては翻訳されたテキストがあるため⁹⁾、ここでは治療で用いられる要素ごとに簡単な解説をする。

治療関係の構築と維持：患者の苦痛に耳を傾け、困っている問題を共有し、治療者と患者との間に共通の基盤を形成していくという、治療において最重要視すべき要素である。周囲に勧められて気乗りしない形で受診することや、診療への懐疑的な態度を示すこともあるため、認知行動療法の構造や枠組みを柔軟に用いる、粘り強い対応を継続する等の対応が必要な場合もある。

問題指向的アプローチ：患者が主観的に苦痛を感じ悩んでいる問題に焦点を当てるアプローチである。PLEsが訴えられると、治療者はその症状に目を奪われてしまうことがある。だが、患者が最も苦痛を感じていることはもっと具体的で現実的なレベルの問題であることは多く、学校や職場での悩み、進路や就労の心配、友人や家族との関係などの問題と、それらに関連した抑うつや不安

を主訴とする人も少なくない。本人が困っている問題に協働的に取り組む姿勢が極めて大切であり、治療関係の構築と維持にも促進的に作用する。

ケース・フォーミュレーション：患者の抱えている問題を、認知—感情—行動—生理—環境の因子に分け、認知モデルにしたがって図式化していく過程である。患者の症状や問題を認知モデルに沿って理解することで、情報の共有化がはかられ、協働作業的に問題解決に向けた取り組みを行うことが可能となる。

ノーマライゼーション：サイコーススに対する認知療法において重要視されている技法のひとつである。症状の異常性にのみ着眼して事態を破局的に捉えてしまいがちな患者に対して、苦痛を真摯に受け止めながらも、適切な情報や客観的事例を提供することにより、正常体験との連続性を強調して症状をより柔軟に捉えられるように促すものである。

別の見方を試す：患者は時に、体験や症状について誤った解釈をしたり非機能的な信念に囚われてしまうことがある。この場合には、これらに代わる考え方や解釈を患者が見付けられるように「支持する証拠探し」「反証探し」などの技法を用いて別の見方を試すことができるように取り組む。

安全行動への介入：破局的状況を回避するための対処法として安全行動をとることは、不安障害と同様にARMSにおいても見られる。安全行動は、患者の誤った思い込みなどの非機能的な解釈を持続させ、慢性化させる方向に作用することも多いため介入が必要となる。無理のない、効果的な行動実験を計画・実行することで問題の解決が促される場合がある。

中核信念へのアプローチ：認知療法ではその人の基底的な信念のことを中核信念と呼ぶが、ARMSでは「自分は人と違っている」「自分はおかしい、変わっている」という中核信念が見られることが多い。この信念そのものの修正が必ずしも必要となるわけではないが、患者がそのような信念を持つにいたった個人的体験やその意味を治療中に同定し理解していく過程は重要とされてい

る。

再発予防：治療の終盤では、再発予防に向けた取り組みを行うことが望ましい。治療で用いたケース・フォーミュレーションを用いるなどして治療全体を振り返り、早期徴候の同定や症状が再出現した場合の対処方法などについて確認することが役立つ。

5) 実際の適用

治療はできるだけ構造化された形式で進めることが望ましいが、その一方で、患者の特性にあわせた柔軟性を保持することも重要である。ARMSの一部がサイコーススに移行することは確かであるが、その他の多くの患者はサイコーススに発展することがないという現実をふまえておくことが大切である。

実際の治療では、PLEsに焦点化した介入を行わずとも、本人が困っている問題を取り扱う過程で抑うつや不安など情緒面での問題が解決することに伴い、PLEsが消滅していく例も多い。介入対象をPLEsに限局することなく、苦痛を伴う症状や主要な問題を解決するための手段として、認知行動的アプローチを柔軟に活用することが必要である。また、進路や就労の問題が併存することは非常に多いため、問題解決的技法を用いて本人に働きかけを行うこともある。必要に応じて家族や学校関係者との相談を行うこともあるが、環境に対する働きかけは治療全体の流れを大きく転換することもあるため、この側面への支援を常に意識しておく必要がある。

6) 症例

10代女性。クラス替えで男女混合になった頃から「男子から何か言われているような気がする」と感じはじめ、徐々に男子から「悪口を言われている」と恐怖感を抱くようになった。その後数ヶ月の間には、学校で「周りの声が気になる。全部自分のことを言っているような感じがする」などの体験が頻回に出現し、当初は学校場面に限定されていた被害念慮や注察感は学校以外の場面にも広がり、通りがかりの人から理由もなく見られる感じや、悪く言われる感じがするようになった。学校は休みがちとなるが、自宅にいても「登校し

ないと勉強が遅れる」,「休むと友だちがいなくなるのでは」という心配が浮かび,気分が沈んだり,気持ちが落ち着かなくなることが多くなった。このため近医からの紹介を受けて,統合失調症疑いということでSAFEクリニックを受診した。

インテイク面接によりARMSと診断され,3回目の診察から主治医診察と併行して心理士による認知行動療法セッションを開始した。

面接の初期には,本人自身の主観的な問題リストをもとに目標立てを行い『学校に行っても辛くないようにすること』を目標として共有することにした。本人が苦手としており困っている“授業中の場面”を具体的に取り上げ,ケース・フォーミュレーションを協働で作る作業を繰り返した。問題指向的な方向で治療が進んでいるのかを確認するために,本人からのフィードバックを適宜得ながら治療を進めた。

ケース・フォーミュレーションを進めるうち徐々に「だれ一人からも嫌われたくない」という中核信念が抽出されるようになった。この中核信念について検討を重ねていくうちに,「『だれからも嫌われたくない』という気持ちが強くあるので,ちょっとでも揺らぐような出来事があると『みんなから嫌われてる』と不安になり心配になったりする」ことが課題であったことに自ら気付くようになり,この点を問題として同定し直すこととなった。

自分や周囲に対して別の見方を試すことができるように「客観的に考えてみる」「親友が同じ立場だったらどう助言するか」「どんな根拠があるか」といった形で認知再構成を進める作業により“根拠のない推論”を行い過ぎていたことを自覚するにいたった。また,これらの介入と同時に,適応的思考,ストレス・マネジメント,生活時間スケジュールなどの介入を,本人の興味関心や面接状況に応じて適宜取り入れ,構造化した面接の中でも柔軟な対応を心がけた。また,直近に起こった出来事によって精神的に動揺している場合には,支持的にサポートする時間を確保することもあった。

学校へもどるための試みは何度か挑戦したが,

現在の本人にはハードルが高いという結論にいたり,転校という形を選択した。新しい学校では継続的に登校することが可能となり,精神症状の悪化も認めなくなったため,受診から5ヵ月で心理士による介入はいったん終結とした。症状の再発や,問題が起こった場合は早めに相談することを本人および母と約束したうえで,主治医による治療もいったん終結となった。

本例の治療では,ケース・フォーミュレーションや認知再構成を用いた思考の検討,苦痛を感じている事柄に対する感情的支持,学校を変えらるという環境への働きかけなど,さまざまな要素が混在していたため,どの要素が奏功したのかは断言できない。ただ,困っている問題を解決するために協働的に作業する,本人の能力を引き出すように支援するという治療者の姿勢維持が,治療関係維持や受診行動に良い影響を与えることができたのではと考えている。本人からの「すごいことを勉強できたと思う,普通じゃ教えてくれないことを勉強できた」という最終回の感想からは,“自分の考え方の悪いクセ”への気付きとこれに関連した問題を乗り越えることができたことへの自信が回復を促したものと推測された。

おわりに

思春期から青年期にかけての時期は,多くの精神疾患の最初の徴候が出はじめる時期である。早期の軽症段階の時期に,問題を先送りするのではなく,予防的な視点から早期介入を推進していく意義は極めて高いと考えられる。早期介入に適した支援を検討するうえで,認知行動的アプローチを用いた心理学的介入は重要な役割を果たすことができるだろう。今後,若者の精神疾患に対する早期介入に対する理解と関心がますます高まっていくことに期待したい。

文 献

- 1) Nishida A, Tanii H, Nishimura Y, Kajiki N, Inoue K, Okada M, Sasaki T, Okazaki Y : Associations between psychotic-like experiences and mental health status and other psychopathologies among

- japanese early teens. Schizophr Res 2008 ; 99 : 125-133.
- 2) Yung AR, Nelson B, Thompson AD, Wood SJ : Should a "Risk syndrome for Psychosis" be included in the DSMV? Schizophr Res 2010 ; 120 : 7-15
- 3) 松本和紀 : 早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ - アットリスク精神状態 / 前駆期を中心に. 精神医学 2007 ; 49 : 342-353.
- 4) French P, Morrison AP : Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis - a treatment approach. Chichester, John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
- 5) Miyakoshi T, Matsumoto K, Ito F, Ohmuro N, Matsuoka H : Application of the comprehensive assessment of at-risk mental states (caarms) to the japanese population: Reliability and validity of the japanese version of the caarms. Early Intervention in Psychiatry 2009 ; 3 : 123-130.
- (付記) 倫理的配慮にもとづき, 提示症例には一部改変を加えている。

第 28 回日本社会精神医学会：シンポジウムⅦ 思春期の精神病理—大規模疫学調査から—

長崎市の中学生を対象とした精神病様症状体験の調査

今村 明¹⁾, 中澤紀子¹⁾, 西田淳志²⁾, 木下裕久¹⁾, 岡崎祐士³⁾, 小澤寛樹¹⁾

はじめに

精神病様症状体験 (psychotic-like experiences; PLEs) とは、幻声、幻視等の幻覚や思考被察知妄想、関係妄想、注察妄想等の妄想 (あるいは念慮) を体験することを言い、精神疾患の罹患者だけではなく、一般人口中에서도一定の割合で見られることが知られている²⁰⁾。近年、若年者の PLEs の疫学研究が、イギリス、オーストラリア、ニュージーランド、オランダ、日本等で行われている^{5, 11, 13, 17, 19)}。これまでの疫学研究によると、思春期・青年期に何らかの PLEs を体験したことのある者は、後の統合失調症関連障害や、それ以外の精神科的疾患の発症率が高くなる可能性がある^{10, 17)}。New Zealand の出生コホート研究においては 11 歳時の子どものうち約 15% が PLEs を体験しており、それらは体験していない群に比べて統合失調症の発症率が著しく高い (非体験群の 16 倍) こと、また、成人期の不適応が 90% に認められたことが報告されている¹⁸⁾。

英文タイトル: A large scale survey of psychotic-like experiences among junior high school students in Nagasaki city

著者連絡先: 今村 明 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学教室)

〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1 丁目 7-1

E-mail: n042@cc.nagasaki-u.ac.jp

Corresponding author: Inamura Akira

Department of Neuropsychiatry, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

1-7-1, Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki-ken, Japan

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経科学教室

Noriko Nakazawa, Hirohisa Kinoshita, Hiroki Ozawa: Department of Neuropsychiatry, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

2) 東京都精神医学総合研究所統合失調症研究チーム

Atsushi Nishida: Department of Schizophrenia Research, Tokyo Institute of Psychiatry.

3) 東京都立松沢病院

Yuji Okazaki: Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

日本においては、Nishida ら¹⁷⁾が三重県津市において 12 歳から 15 歳までの子ども約 5,200 名を対象に PLEs をもつ子どもの割合、関連要因を探索する大規模疫学調査を実施した。その結果、約 15% の子どもが PLEs があつたこと、そのうちの 6 割が精神的な不調を抱えていることが示唆された。また、PLEs は衝動的暴力行為、衝動的自傷行為、希死念慮、集団場面での過度な緊張、といった他の思春期精神病理項目と有意な関連が認められた。

我々はこの津市での研究結果を再確認し、PLEs を持つ子どもの臨床的特徴をさらに深く調べることを重要であると考え、長崎市の中学生を対象に津市と同規模の疫学調査を行った。調査項目については津市で施行されたものに加え、若年者の行動面・情緒面の自己記入式評価表で、世界的に最もよく使用されているものの一つとされるユース・セルフレポート (Youth Self-Report; YSR) の一部を使用した。今回はスペースの関係で、統合失調症関連障害の予測因子として特に重要と思われる「注意の問題」^{22, 24)}「社会性の問題」^{14, 24)}の 2 つのカテゴリーのみを採用した。この「社会性の問題」「注意の問題」は、広汎性発達障害 (PDD) や注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) の行動特徴の一部を反映しているとも考えられるものでもある^{7, 9)}。

本研究では、①日本における PLEs を持つ子どもの割合を再確認すると共に、②PLEs と社会性や注意の問題との関係についても検討する。

対象と方法

対象は長崎市内の公立中学校に通う中学生 (12 歳～15 歳) である。2008 年 1 月中旬～下旬に長

崎市内の9校の公立の中学校の生徒約5,371名を対象に研究者ら作成の無記名自記入式「こころとからだの健康アンケート」による一斉調査依頼を行った。生徒は自分の所属学級で調査に参加した。

本研究は長崎大学倫理委員会の承認を得て施行したものである。倫理的配慮として、調査用紙は匿名で提出（個人が特定されることはない）、参加したくない場合には白紙で提出、調査用紙は封筒に入れて提出（学校関係者が見ることは不可）とした。

倫理委員会の承認を得た後、長崎県教育委員会に調査実施を依頼し、承諾を得て、長崎市での実施を決定した。その後、長崎市教育委員会と交渉を行い、実施可能な9校の公立中学校を選択した。その9校には調査依頼を個別に行い、各校長の承諾を得た後、各校長に同意書の提出を依頼した。校長の同意書が提出された後、各学校に保護者向けの研究説明を文書を用いて行った。質問がある保護者がいた場合は、研究者に直接問い合わせることとした。保護者への調査説明文配布から約2週間後より、各学校で調査を実施した。調査実施期間を約3週間設定し、その間で各学校の都合がつく時間に約30分の実施時間を設定してもらった。

各教室での実施に関しては具体的な手順を書面にて示し、また、各学級の担任教諭には教示文を配布し、教室で読み上げてもらった。したがって全ての生徒が調査参加の前に同じ説明を受けた。教示文では、①匿名性は保たれること、②参加したくない場合は白紙のまま封筒に入れて提出してよいこと、③学校の関係者が回答を見ることはないこと、を伝えた。

質問紙は津市の調査で使用されたものをもとに新たな質問項目を加えて作成した。質問紙の構成は以下の通りである。

- (a) PLEs
- (b) GHQ-12 (the 12-item General Health Questionnaire) : これにより精神的健康度を評価した。
- (c) YSR
- (d) その他: 性別, 年齢, 学年, 家族構成, 身長,

体重, いじめや虐待の問題, 摂食の問題など我々が追加した項目は(c)と(d)の一部である。主要な項目のみ以下に述べる。

PLEsはthe schizophrenia section of the Diagnostic Interview Schedule for Children (DISC-C)⁴⁾から4項目を使用した。以下にそれを示す。

- (1) 「超能力などによって、自分の心の中をだれかに読み取られたことがありましたか？」
- (2) 「テレビやラジオから、あなただけにメッセージや暗号が送られてきたことがありましたか？」
- (3) 「だれかに後をつけられたり、こっそり話を聞かれたりされていると感じたことがありましたか？」
- (4) 「他の人には聞こえない「声」を聞いたことがありましたか？」

これら4項目の回答形式は“あった”, “あったかもしれない”, “なかった”とし, “あった”, “あったかもしれない”と答えた場合, PLEs得点1点を与え, PLEs得点1点以上の場合PLEs群, 0点の場合非PLEs群とした。

GHQ-12は, 12項目の質問からなる自己記入式の精神的な健康度をはかるスクリーニングツールである。日本語版の妥当性, 信頼性は十分に検討されている⁵⁾。精神的な健康度が低いほど得点が高くなる。今回の方法で得点の範囲は0~12であり, 本研究においてはGHQ-12の得点が4点以上の者を低メンタルヘルス群とした^{2,10)}。

YSRはAchenbachが開発した子どもを8つの情緒面・行動面からとらえることができる自己記入式のチェックリストである^{1,11)}。世界的に広く普及しており, 各国で標準化が進み, 各々でその使用がなされている。8つの側面とは, ひきこもり尺度, 身体的訴え尺度, 不安/抑うつ尺度, 社会性の問題尺度, 思考の問題尺度, 注意の問題尺度, 非行的行動尺度, 攻撃的行動尺度である。それぞれの尺度は合計得点に応じて臨床域, 境界域, 健常域に分けられる。我々はYSRの日本語版から2つの下位尺度, 注意の問題の項目, 社会性の問題の項目, 計15項目を抜粋し, 使用した。

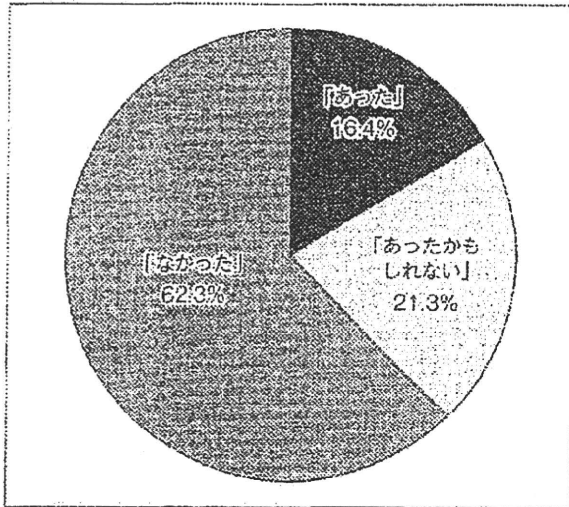


図1 PLEsについての回答の結果

「あった」: 1項目以上「(症状が)あった」と回答した被検者
 「あったかもしれない」: 上記の被検者以外で1項目以上「(症状が)あったかもしれない」と回答した被検者
 「なかった」: すべての項目に「(症状が)なかった」と回答した被検者

これらの項目の回答形式は“あてはまらない”、“ややまたはときどきあてはまる”、“よくあてはまる”であり、得点化する際は“あてはまらない”は0点、“ややまたはときどきあてはまる”は1点、“よくあてはまる”は2点とした。

「注意の問題」は得点の範囲は0～18点であり、14点以上が臨床域、12～13点が境界域、11点以下が健常域となる。「社会性の問題」は得点の範囲は0～16点であり、11点以上が臨床域、9～10点が境界域、8点以下が健常域となる。

我々はそれぞれの項目の関連を調べるために、性と学年を統制してロジスティック回帰分析を行った。すべての統計解析はSPSS ver. 16.0 for Windows (SPSS Japan Inc.)を用いて行った。

結果

依頼を行った9つの公立中学校(5,374名)全てで調査を実施した。調査当日397名の生徒が欠席(そのうち71名が1カ月以上の欠席者)であった。参加拒否が32名(0.6%)であり、最終的に4,864名(90.5%)の回答が解析対象となった。男子2,429名、女子2,435名であった。

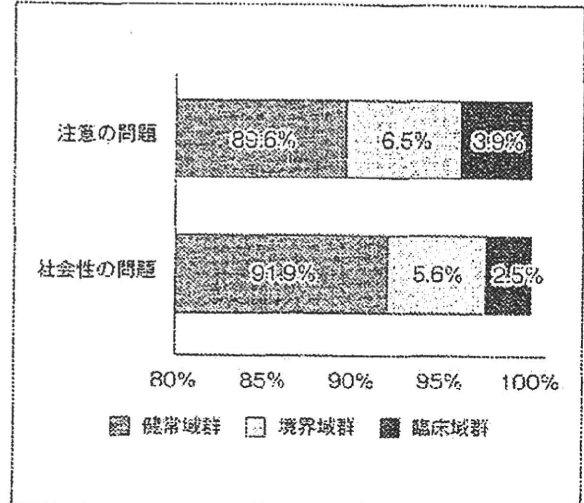


図2 YSRの社会性の問題と注意の問題の各群の比率

(左から健常域群、境界域群、臨床域群)

PLEs項目の回答についての結果を図1に示す。4項目のうち、一項目以上の項目において“あった”と答えた者は16.4%(797名)であった。内訳は男子386名、女子435名であった。

GHQ-12による低メンタルヘルス群は2,070人(42.6%)であった。

PLEsを従属変数としてロジスティック回帰分析を行い、低メンタルヘルス群との関連を調べたところ、オッズ比2.98(95%信頼区間2.53～3.50)で有意な関連があった($p < 0.001$)。この結果より、低メンタルヘルス群に属するものはPLEsを持ちやすいことが示された。

YSRの社会性の問題と注意の問題の結果を図2に示す。境界域群と臨床域群を合わせると8.1%は社会性の問題が、10.4%は注意の問題がある可能性が示された。

次に、YSRの社会性の問題、注意の問題それぞれの臨床域において、GHQ-12の結果を従属変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、社会性の問題でオッズ比7.46(95%信頼区間5.70～9.75)、注意の問題はオッズ比5.23(95%信頼区間4.20～6.51)と臨床域群は低メンタルヘルス群に属しやすかった。

また、YSRの社会性の問題の臨床域群、注意の問題の臨床域群それぞれにおいて、PLEsの結果を従属変数としてロジスティック回帰分析を行ったところ、社会性の問題ではオッズ比2.45(95%信頼区間1.95 - 3.09)、注意の問題ではオッズ比2.52(95%信頼区間2.04 - 3.10)とYSRで臨床域となる対象者はPLEs群に属しやすいことがわかった。

考 察

われわれは、長崎市において約5,000名の公立中学校に通う中学生の心理的行動的問題(PLEsを含む)について調査を行った。このような大規模な調査は、本邦における西田らの調査を除き、世界的に例のないものである。

GHQ-12の結果40%以上が低メンタルヘルス群に属していた。また学年が上がるにつれて低メンタルヘルス群の率は高くなった。津市の調査においても同様の結果が報告されている。

PLEsを持つ子どもの頻度は16.4%であり、津市での調査で示された15.2%に近い結果であった。また、項目ごとにみると、「声が聞こえる」「後をつけられたり、こっそり話を聞かれたりする」「心の中を読み取られる」「テレビやラジオからメッセージが送られる」の順であった。これらの順序も津市の調査と同じであった。

このように今回の我々の結果は、津市の調査結果と非常に高い類似性を示した。長崎市の方がPLEsの保有率と低メンタルヘルス群の頻度が若干大きかったが、これは調査を行った時期の違い(津市では8月の夏休み前、長崎では1月の3学期初め)や津市と長崎市の環境的差異(長崎市が津市に対して比較的都市化されており、人口密度も高いこと)等が関与した可能性がある。

YSRの項目については8.1%が社会性の問題を、10.4%が注意の問題を有している可能性があることが示唆された。臨床域群はそれぞれ高率に低メンタルヘルス群に属することが示され、またPLEs体験群と有意な関連がみられた。このことは、

社会性や注意の問題を持つ中学生が、精神的に著しく低レベルの健康状態にあり、かつPLEsを体験することも多いことを示唆している。社会性の問題、注意の問題は統合失調症の前駆症状とも考えられ^{3,8,14,15,16,22,29}、これらの項目もPLEsと同様に今後の精神疾患発症の予測因子として検討すべきと思われる。

またYSRの各項目は、それぞれ発達障害の症状を反映している可能性がある。Hoekstraら⁹はYSRの社会性の問題の項目によってAQ(the Autism-spectrum Quotient) scoresを予測することが可能だと報告している。Doyleら⁷はYSRの注意の問題とAD/HD診断のための構成面接の結果とで有意な関連があったと報告している。このためこれらの項目は、発達障害を直接診断できる訳ではないが、少なくともその傾向を評価することはできる尺度であると思われる。従って、社会性の問題がある子どもの中にはPDDの子どもが含まれていることも考えられ、また注意の問題がある群にはAD/HDが含まれる可能性がある。近年、発達障害の子どもが早期に発見されなかったことで、いじめや虐待にあい、二次障害として様々な精神疾患を発症することが報告されており²¹、また自閉症スペクトラムに関しては、統合失調症の発症率が一般人口よりも高いことが知られている³⁹。今回の研究結果は、発達障害の傾向をもつ子どもへの早期の対応の重要性も示唆しているものと考えられる。

謝 辞

今回の研究でご協力いただいた長崎県教育委員会、長崎市教育委員会、中学校の関係者の方々および保護者、学生の皆様へお礼申し上げます。また日本語版ユース・セルフレポート(ASEBA(Achenbach System of Empirically Based Assessment)による)の使用にあたってご許可を頂いたCAMHA(Child and Adolescent Mental Health Associates; 児童思春期精神保健研究会)の関係者の皆様へ感謝いたします。

文献

- 1) Achenbach, T.: Integrative Guide for the 1991 CBCL/4-18, YSR, & TRF Profiles. University of Vermont, Department of Psychiatry, Burlington, 1991
- 2) 荒木田美香子, 高橋佐和子, 青柳美樹他: 中学生の精神的健康状態とその要因に関する検討. 小児保健研究 62: 667-679, 2003
- 3) Cannon, T.D., 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) Costello, A., Edelbrock, C., Kalas, R., et al.: NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children: Child Version. National Institute of Mental Health, Rockville, MD, 1982
- 5) Dhossche, D., Ferdinand, R., van der Ende, J., et al.: Diagnostic outcome of self-reported hallucinations in a community sample of adolescents. *Psychol. Med* 32: 619-627, 2002
- 6) Doi, Y., Minowa, M.: Factor structure of the 12-item General Health Questionnaire in the Japanese general adult population. *Psychiatry and clinical neurosciences* 57: 347-456, 2003
- 7) Doyle, R., Mick, E., Biederman, J.: Convergence between the Achenbach youth self-report and structured diagnostic interview diagnoses in ADHD and non-ADHD youth. *J nervous and mental disease* 195: 350-352, 2007
- 8) Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S., et al.: Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 117-28, 2004
- 9) Hoekstra, R. A., Bartels, M., Hudziak, J. J., et al.: Genetic and Environmental Covariation Between Autistic Traits and Behavioral Problems. *Twin Research and Human Genetics* 10: 853-860, 2007
- 10) Kaneita, Y., Ohida, T., Osaki, Y., et al.: Association Between Mental Health Status and Sleep Status Among Adolescents in Japan: a nationwide Cross-Sectional Survey. *J. Clin. Psychiatry* 68: 1426-1435, 2007
- 11) Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E., et al.: Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorders: developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* 60: 709-717, 2003
- 12) 倉本美彦, 上林靖子, 中田洋二郎, 他: Youth Self Report (YSR) 日本語版の標準化の試み: YSR 問題因子尺度を中心に. 児童精神医学とその近接領域 40: 329-344, 1999
- 13) Laurens, K. R., Hodgins, S., Maughan, B., et al.: Community screening for psychotic-like experiences and other putative antecedents of schizophrenia in children aged 9-12 years. *Schizophr Res* 90: 130-146, 2007
- 14) Laurens, K.R., West, S.A., Murray, R.M., et al.: Psychotic-like experiences and other antecedents of schizophrenia in children aged 9-12 years: a comparison of ethnic and migrant groups in the United Kingdom. *Psychol Med* 38: 1103-1111, 2008
- 15) Lencz, T., Smith, C.W., Auther, A., et al.: Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 68: 37-48, 2004
- 16) Mirsky, A.F., Ingraham, L.J., Kugelmass, S.: Neuropsychological assessment of attention and its pathology in the Israeli cohort. *Schizophr Bull* 21: 193-204, 1995
- 17) Nishida, A., Tani, H., Nishimura, Y., et al.: Associations between psychotic-like experiences and mental health status and other psychopathologies among Japanese early teens. *Schizophr Res* 99: 303-318, 2007
- 18) Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T. E., et al.: Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57: 1053-1058, 2000
- 19) Rapoport, J., Alex Chavez, B.S., Greenstein, D., et al.: Autism Spectrum Disorders and Childhood-Onset Schizophrenia: Clinical and Biological Contributions to a Relation Revisited. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 48: 10-18, 2009
- 20) van Os J., Linscott, R.J., Myin-Germeys, L., Delespaul, P., Krabbendam, L.: A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 39(2): 179-195, 2009
- 21) 吉川 徹: 二次障害. *日本臨牀*, 65: 464-469, 2007
- 22) Yung, A.R., 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
- 23) Yung, A.R., Phillips, L.J., Yuen, H.P., et al.: Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 60: 21-32, 2003
- 24) Welham, J., Scott, J., Williams, G., et al.: Emotional and behavioural antecedents of young adults who screen positive for non-affective psychosis: a 21-year birth cohort study. *Psychol Med* 39: 625-634, 2009

精神疾患のコピー数解析*

小野 慎治**** 今村 明** 中根 秀之***

Key Words: copy number variation (CNV), DNA microarray, neuropsychiatric conditions, homologous recombination, non-homologous end joining

はじめに

2003年に完了したヒトゲノム計画は、情報技術(IT)の大きな助力を得てわれわれに数多の情報をもたらした。現在、ゲノム情報はデータベース化されウェブサイトから誰でも閲覧が可能で、その情報は研究だけでなく臨床にも広く利用されている。ITのさらなる進歩により、(今がまさに過渡期かもしれない)ゲノム解析技術は飛躍的な進歩を遂げ、これまで知りえなかった事象が次々とその姿を露わにしている。ゲノムのコピー数という概念もそのうちの一つであり、ある領域に着目した場合、通常両親から1つずつもらって2つの同領域(2コピー)を持っていると考えられてきた。しかし、その領域が重複していたり、欠失していたりするとそれぞれ3コピー(もしくは4コピーかそれ以上)、1コピー(もしくは0コピー)とカウントされ、この領域に遺伝子が含まれていたりする場合、その遺伝子の発現にも影響を与え、個体差や疾患発症に

寄与するというものである。

2004年にSebatら¹⁾、Iafrateら²⁾の報告によりコピー数変異(copy number variation; CNV)は健康人にも数多く、そして、広範囲の領域に存在していることが明らかとなった。そして2006年、Redonら³⁾の報告によりゲノム上の12~15%はコピー数多型が占めていることがわかり、これら多型はSNP (single nucleotide polymorphism; 一塩基多型)と並んで民族間や個人間の多様性に関与していると考えられている。また、トロント大学によってコピー数多型のデータベース(Database of Genomic Variants: <http://projects.tcag.ca/variation/>)が構築、更新されているが、まだその全貌を明らかにするまでには至っていない。

コピー数の解析技術

何をさしおいても、近年のゲノム研究において重要な役割を担っているのがDNAマイクロアレイである。コピー数解析にもその効果は絶大であり、ゲノムワイドに俯瞰、検出可能なツールである。マイクロアレイには複数社の製品があるが、それぞれ特性が異なる。以下、私見も挟んで申し訳ないが、主たるマイクロアレイの概要を説明したい。

Affymetrix社やIllumina社から提供されている

* Brain Science 78—Copy number analysis in neurodevelopmental disorders.

** Shinji ONO, M.D. & Akira IMAMURA, M.D., Ph.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座精神神経科学(〒852-8520 長崎県長崎市坂本1-7-1); Department of Neuropsychiatry, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki 852-8520, Japan.

*** Hideyuki NAKANE, M.D., Ph.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻リハビリテーション科学講座精神障害リハビリテーション学分野; Department of Occupational Therapy, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki, Japan.

**** 兼 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線医療科学専攻人類遺伝学; Department of Human Genetics, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science, Nagasaki, Japan.

SNP arrayは、コピー数解析用のプローブとともにgenotypeを特定できるSNPプローブを搭載しているのがその大きな特徴である。SNPプローブから割り出されるgenotypeを基にLOH (loss of heterozygosity)を検出することも可能であり、コピー数解析の結果と合わせてUPD (uniparental disomy)の検出も容易に行うことができる。ただし、解析に関して重大な責務を負っているgenotypeのクラスタリング—つまりAAやBBのhomoなのかABのheteroなのかの判断—においては、その振り分けに多くのサンプルを必要とし、現在も多くの施設で開発、改良が施されているものの、信頼性を高めている段階であるというのが現状である。解析に用いる対照群の選択も非常に重要な要素であり、HapMap projectから民族ごとの正常対照群を入手することができるようになってきている。

一方、Agilent社、Roche社(NimbleGen)から提供されているマイクロアレイはコピー数解析に特化したマイクロアレイで、テストサンプルとリファレンスサンプルを異なる蛍光で競合ハイブリダイズすることにより、対照1,対象1のわかりやすく、そして、信頼度の高い情報を得ることができる。ただ、この手法も対照の選択によりまったく異なったデータになってしまう。もう一つの大きな特徴として、この2社のアレイは誰でも簡単に調べたい領域のみをカスタムしたアレイをオーダーすることが可能ということである。まずはゲノムワイドで俯瞰的に観察したのち、絞られた領域により多くのプローブを載せたスライドを作成し、細かい領域をみていくという戦略が可能である。

現在は、以上に紹介したマイクロアレイがコピー数解析の主流であるが、近年、次世代シーケンサーが複数社から開発されている。これらの機種は主に広領域のシーケンシングを目的とした技術であるが、その工程としてゲノムを断片化し、*in vitro*でライブラリを構築、アレイ上で高並列化を行うため、断片化したリードの深さ(重なり)によってコピー数を測定することが可能である。これまでのマイクロアレイよりさらに正確なブレイクポイントの検出が可能で、次世代シーケンサーも、今後のコピー数解

析の主たる部分を担うものと思われる。

精神疾患におけるCNVの関与

精神疾患の原因は単一でないことが多く、環境要因も含めた多因子が関与していると思われる。統合失調症や自閉症には遺伝的関与が存在していることは、双生児研究や養子研究により明らかであるが、関与している遺伝子はいまだ不明なところが多い。精神疾患においてコピー数の関与が知られることになったのは、verocardio-facial syndromeやDeGeorge syndromeの原因として知られていた22番染色体長腕の一部であるq11.2の欠失(deletion)、つまり22q11.2欠失症候群によってである。この欠失症候群は25%の割合で精神遅滞や統合失調症を含めた精神症状、症候群を呈することが知られ、このことから原因としてdosage-sensitiveな*TBX1*遺伝子が関与していることがわかった⁴⁾。

以下に、疾患別に分けた主な精神疾患に関連したCNVを述べる。一覧をまとめたものが表1⁵⁾である。

1. 自閉症

ブラダー・ウィリー症候群とアンジェルマン症候群の責任領域である15q11-33は、前述2疾患が欠失によりそれぞれ父性、母性アレル(allele; 対立遺伝子)を欠くことで生じることは知られていたが、Bundeyら⁶⁾は1994年に、ある自閉症児でこの領域の母性アレルが重複していることを報告し、この現象が自閉症を誘発していると推測した。その後も同領域に関しては多数の報告がなされており、自閉症児の1~3%に母性アレルの重複がみられるといわれている。なお、この領域については、Nakataniら⁷⁾が2009年6月Cell誌にモデルマウスを作製したことを報告している。Durandら⁸⁾は、2007年に自閉症児の中に22q13.3領域*SHANK3*遺伝子欠失が存在していることを報告した。その後もこの遺伝子、領域の欠失は複数の報告があり、2008年のSebatら⁹⁾の大規模な*de novo* CNV報告でも同領域が同定されている。Xp22.3に存在する*NLGN4*遺伝子もさまざまなCNVの報告がある。この遺伝子と自閉症の関係が最初に報告されたのは2003年のJamainら¹⁰⁾によってであるが、この報告はフレームシフ

表1 CNVが関与している精神神経疾患

疾患名	遺伝子	遺伝子座	コピー数
自閉症	<i>SHANK3</i>	22q13	欠失
自閉症スペクトラム障害	<i>NLGN4</i>	Xp22.33	欠失
		16p11.2	欠失もしくは重複
	<i>PCDH10</i>	4q28.3	ホモ欠失
	<i>NHE9</i>	3q24	ホモ欠失
		15q11-q13	母性重複
双極性障害	<i>GSK3β</i>	3q13.3	重複
Rett症候群	<i>MECP2</i>	Xq28	欠失
統合失調症	<i>ERBB4</i>	2q34	欠失
		5p13.3	欠失
	<i>RAPGEF4</i>	2q31.2	欠失
	<i>CIT</i>	12q24	重複
		1q21.1, 15q11.2 and 15q13.3	欠失もしくは重複
トレット症候群		17p11.2	微小欠失(一症例)
	<i>NLGN4</i>	Xp22.33	欠失(一家系)

(文献⁵⁾Table 1より改変)

トの症例報告であった。2008年Lawson-Yuenら¹¹⁾は、*NLGN4*遺伝子のヘミ接合性欠失を一人の自閉症児に見つけ、この遺伝子のコピー数変化も自閉症の発症に関与している可能性があることがわかった。Weissら¹²⁾は、2008年に2,000名超の自閉症患者を対象に複数社のマイクロアレイを用いて検討した結果、16p11.2領域の重複が自閉症に関与していることをNew England Journal of Medicine誌に報告した。ただこの重複領域は有意差があるものの、患者群全体の1%以下にしかみられないレアなものであった。Morrowら¹³⁾は、2008年に独特なアプローチで自閉症の候補遺伝子を同定した。彼らは中東の近親婚家系に自閉症が多発していることに注目して、劣性遺伝病の側面を持つ自閉症に対しその近親婚家系を用いてLOHを割り出し、家系ごとにhomozygosity mappingを行い、その中から患者にしか存在しないホモ欠失領域が*NHE9*遺伝子と*PCDH10*遺伝子に存在していることを示した。

2. 統合失調症

Walshら¹⁴⁾は、2008年4月に18歳以上発症の患者群76名、18歳以下発症の患者群150名、そして対照群268名に分け、それらの群を対象にIllumina社とRoche社NimbleGenアレイを用いてコピー数を検出した。そのコピー数変化のある領域からCNVによって断絶される遺伝子に着目、つまり、それぞれのブレイクポイントに遺伝子を含んで

いるもののみを抽出しその差を検討した。結果として若年発症群は20%、成人発症群は15%、対照群は5%と有意に患者群に多く、しかも、若年発症群にさらに多いという結果を示した。また、これらブレイクポイント上に存在する遺伝子はすべて脳の発達に重要なネットワーク上にあることを示している。さらにこの論文では、ある患者*ERBB4*と*SLC1A3*の欠失、特に後者ではfusion遺伝子が存在することをシーケンシングで確認している。続いてXuら¹⁵⁾は、孤発例152名の患者群と正常対照群159名をAffymetrix社SNP arrayを用いてコピー数解析を行い、孤発例は*de novo*のCNVが対照群に比べて約8倍も多く存在することを示した。またこの論文で、*RAPGEF4*遺伝子の欠失と*CIT*遺伝子の重複が関与することも明らかになった。自閉症の責任領域として知られていた16p11.2領域は、その微細領域の重複と統合失調症との関係が2009年11月Nature Genetics誌上でMcCarthyら¹⁶⁾によって示された。

3. その他の精神発達障害

双極性障害単体でのコピー数解析は少なく、多くの論文は統合失調症と合わせてのものである。知るところ単体では*GSK3β*のコピー数増という論文¹⁷⁾が唯一であり、双極性障害の治療薬であるリチウムは作用機序として*GSK3β*の抑制作用を持つから、この結果は薬理作用と矛盾しないものとなった。