

segments (pre-task baseline and task period). Regarding the task period, we adopted the data only for the first 60 s of the period, because the rate of responses gradually decreased during the idea fluency test. First, at each channel, the mean [Hb] for the pre-task baseline period and for the task period were compared within each group using a paired t-test to examine the changes associated with a significant increase associated with the idea and letter fluency tests. Next, the mean [Hb] changes during the 60-s task period were compared between the two groups for each channel using an unpaired t-test. For the schizophrenia group, Pearson's correlation coefficients were calculated for the relationship between the mean [Hb] changes during the task period and the GAF scores for each channel. We focused on [oxy-Hb] in this study, based on the findings of previous studies (Takizawa et al., 2008). Since we sought to explore which regions of the brain showed a stronger association with the clinical assessment, we did not use multiple corrections. The statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 16.0J for windows software.

3. Results

3.1. Differences in task performance on fluency tests between patients with schizophrenia and a control group

The task performance results for each task in both the schizophrenia patients and healthy controls are shown in Table 2. For both tests, the performances were lower in the schizophrenia group than in the healthy controls (unpaired t-test).

3.2. [Oxy-Hb] changes during the fluency tasks to baseline

A significant increase in the [oxy-Hb] change occurred during the IFT period (60 s) at 22 channels (ch 1, 2, 4, 5, 7–24) in the healthy controls and at 8 channels (ch 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24) in the patients. On the other hand, a significant increase in the [oxy-Hb] change occurred during the LFT period at 18 channels (ch 2–4, 7, 8, 10, 11, 14–24) in the controls and at 17 channels (ch 2–6, 8, 9, 11–15, 17, 18, 20, 21, 24) in the patients. The grand averaged waveforms of [oxy-Hb], [deoxy-Hb], and [total-Hb] during each cognitive task in the healthy controls and schizophrenia patients are shown in Figs. 1 and 2.

3.3. Comparison of [oxy-Hb] changes in schizophrenia and control groups

The schizophrenia patients exhibited a significantly lower [oxy-Hb] increase than the healthy subjects at 10 channels around the ventral area of the frontopolar cortex (ch 11, 15, 16, 18–24; p : .002 to .036) during the IFT. On the other hand, a significantly lower [oxy-Hb] increase was observed among the schizophrenia patients, compared with the healthy subjects, at 17 channels around the dorsal area of the frontopolar cortex and dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (ch 2–6, 8, 9, 11–15, 17, 18, 20, 21, 24; p : .000 to .016) during the LFT (Fig. 3).

Table 2
Comparison between the idea and letter fluency test results in schizophrenia patients and controls.

	Schizophrenia (n = 18)		Controls (n = 16)	
	Mean	SD	Mean	SD
Idea fluency test				
Total	3.4 ^a	1.4	4.8	1.8
Task-dependent	1.7	1.1	2.4	1.5
Task-modified	1.1	1.0	1.6	0.9
Task-independent	0.6	1.0	0.8	0.8
Letter fluency test	10.3 ^b	3.4	15.9	3.5

^a $p < 0.05$.

^b $p < 0.01$.

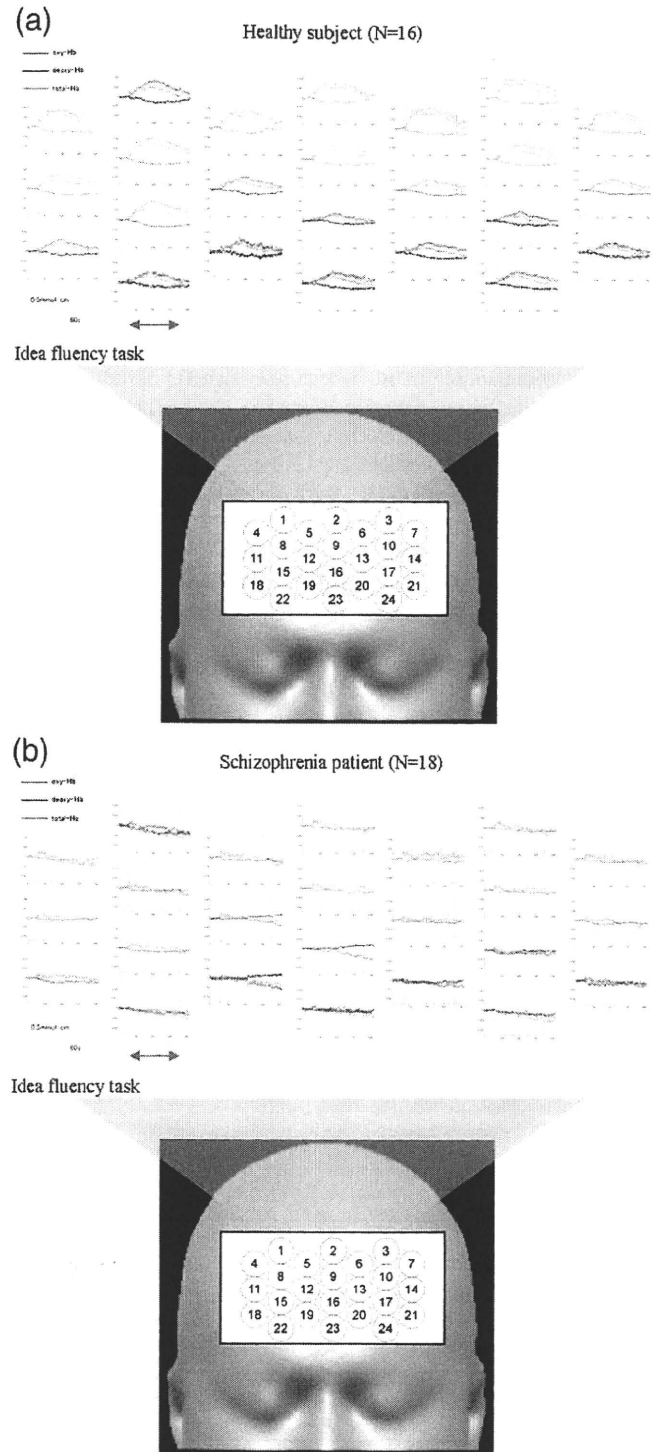


Fig. 1. Grand average waveforms in healthy subjects (a) and schizophrenia patients (b). Changes in oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and total hemoglobin concentrations during the idea fluency test are presented as grand average waveforms for 24 channels by the red, blue, and green lines, respectively.

3.4. Correlation analysis

In schizophrenia patients, the mean [oxy-Hb] changes during the IFT showed a significant positive correlation with the GAF scores at 4 channels (ch 13, $r = .54$, $p = .02$; ch 19, $r = .62$, $p = .006$; ch 20, $r = .53$, $p = .02$; ch 23, $r = .56$, $p = .02$), with the highest correlations located in the ventral part of the frontopolar region (BA 10) (Fig. 4). On the other

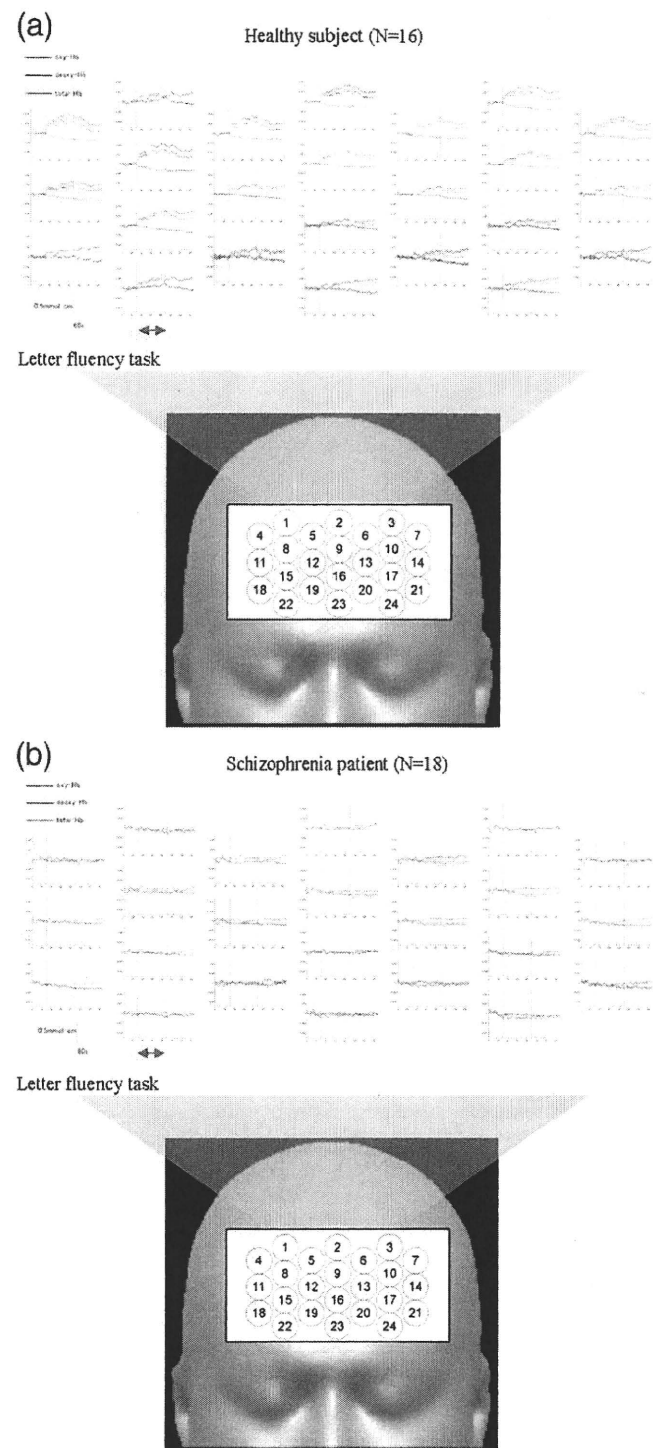


Fig. 2. Grand average waveforms in healthy subjects (a) and schizophrenia patients (b). Changes in oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and total hemoglobin concentrations during the letter fluency test are presented as grand average waveforms for 24 channels by the red, blue, and green lines, respectively.

hand, the [oxy-Hb] changes during the LFT were not correlated with the GAF scores.

4. Discussion

The present study investigated changes in [oxy-Hb] during the performance of the IFT and the LFT in schizophrenia patients and age- and gender-matched healthy controls. To our knowledge, this is the

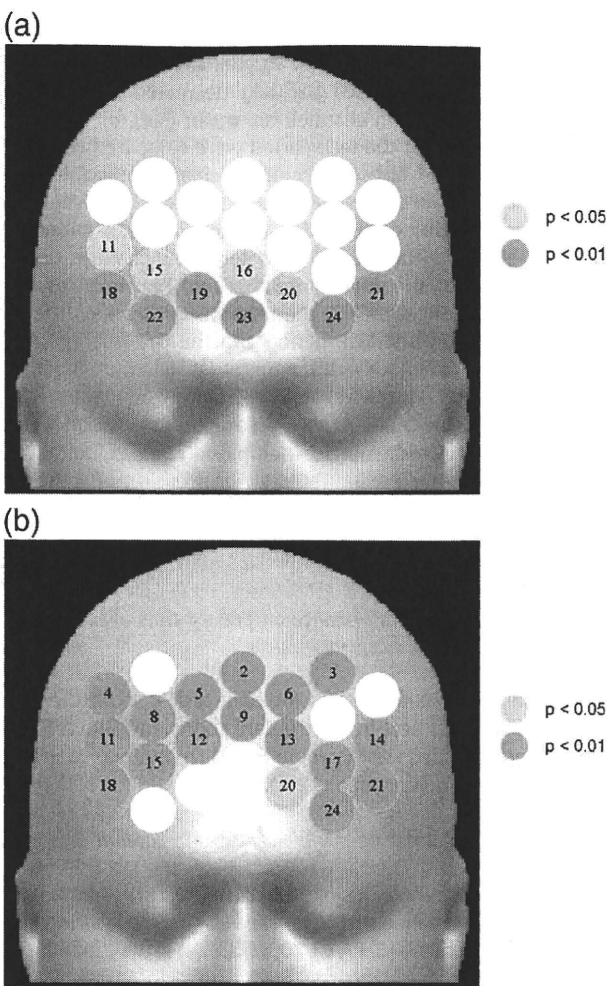


Fig. 3. Maps of cortical distribution of channels with a significantly lower [oxy-Hb] increase than that observed in healthy subjects during the idea fluency test (a) and the letter fluency test (b) for healthy subjects and patients with schizophrenia. The 24 measurement positions of the NIRS machine are superimposed on a 3D-reconstructed human face. To illustrate the graduation of the correlation coefficients over the prefrontal cortical surface area, channels with $p < 0.05$ were colored in yellow, while those with $p < 0.01$ were colored in orange. While the reduced activation during the idea fluency test was observed in the ventral region of the frontopolar cortex, the reduced activation during the letter fluency test was observed in the dorsal region of the frontopolar cortex and the dorsolateral prefrontal cortex.

first trial showing changes in [Hb] during idea fluency. The analyses revealed that schizophrenia patients generally exhibited a smaller increase in [oxy-Hb] in the frontopolar region (Brodmann's area 10) during the performance of both tests. However, the areas in which the reduced activations were observed in schizophrenia patients differed during the performance of the IFT and the LFT: in the former test, the reduced activation was observed in the ventral region while in the latter test, the reduced activation was observed in the dorsal region of the frontopolar cortex and DLPFC. The reduced activation in each sub-region appeared to affect the related cognitive impairment, since the patients showed significantly poorer performances on both tasks than the controls in any event although the difference in the IFT was no longer significant when controlling for education level ($p = 0.289$).

The results of the present study suggest that the frontopolar region is responsible for divergent thinking, which is associated with negative symptoms (Jaeger et al., 2006) and poor social functioning in patients with schizophrenia (Nemoto et al., 2007). In actual fact, the change in [oxy-Hb] in the ventral part of the frontopolar cortex during the IFT was significantly correlated with the GAF score in this study.

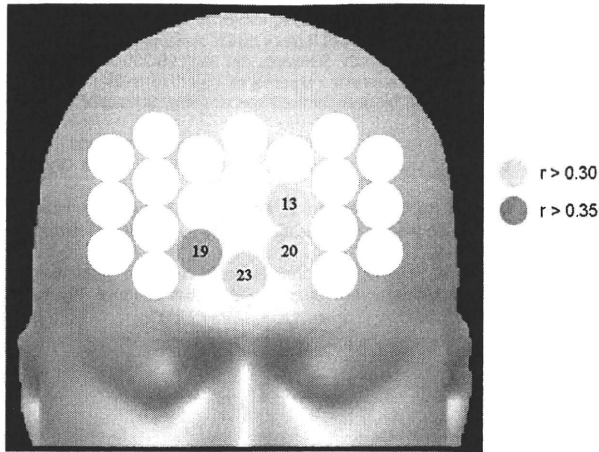


Fig. 4. Cortical distribution of significant correlations between oxyhemoglobin changes and the Global Assessment of Functioning (GAF) scores. The channels with a significant correlation (Pearson's correlation; $p < 0.05$) between the mean [oxy-Hb] changes and the GAF scores are indicated by the colored areas. To create a map of the correlation coefficients over the prefrontal area, channels with $r > 0.30$ were colored in yellow and those with $r > 0.35$ were colored in orange. These areas approximately correspond to the ventral region of the frontopolar cortex.

Recent advances in neuroscience have sought to clarify functional segregation in prefrontal cortical surface areas, such as the dorsolateral, ventrolateral, and frontopolar regions (Daw et al., 2006; Fletcher and Henson, 2001; Fox et al., 2006; Koechlin and Hyafil, 2007). The ventrolateral and dorsolateral regions are involved in the updating/maintenance of information and the selection/manipulation/monitoring of that information, respectively (Fletcher and Henson, 2001). In contrast, the frontopolar cortex, which has been suggested to have enlarged and become specialized during hominid evolution, provides a higher level of control necessary to coordinate ventrolateral and dorsolateral functions to maximize task performance (Koechlin et al., 1999; Fletcher and Henson, 2001; Braver and Bongiolatti, 2002), leading to the idea that the frontopolar region is likely to play a vital role in achieving high-order executive control during everyday life (Burgess et al., 2000). Thus, among the frontopolar sub-regions, the ventral area of the frontopolar cortex might take on the majority of the responsibility for social functioning.

The results for the letter fluency test agree with those of a previous NIRS study (Watanabe and Kato, 2004; Ehli et al., 2007) and are mirrored by the reduced performance of the patients for that fluency test. The group difference was more pronounced for the letter fluency test and more spatially specific (restricted to smaller areas of the prefrontal cortex) for the idea fluency test. These results are similar to the different patterns observed between phonemic and semantic fluencies (Ehli et al., 2007; Kubota et al., 2005).

This study suggests that the dorsal and ventral regions within the frontopolar cortex have different sensitivities to the demands that tasks place upon word retrieval alone and the generation of (novel) ideas, although Burgess et al. (2007) reported that the lateral regions of the frontopolar cortex were related to the processing that accompanied self-generated or self-maintained thought.

There are several limitations on the present study. The control condition for the IFT is different from that for the LFT. Although the reason why we adopted the condition was that the number of responses generated during the IFT was much smaller than that during the LFT, it possibly made an interpretation of the results difficult. Moreover, the GAF used as the measure of social functioning in the study does not necessarily allow an assessment independent from psychiatric symptoms. Further research with more refined methods in which a block design is also taken into consideration seems to be desirable.

We reported the efficacy of a cognitive training program targeting divergent thinking deficits for improving social functioning using the IFT (Nemoto et al., 2009). NIRS seems to be suitable for further studies evaluating the efficacy of the program because this modality is both noninvasive and practical in clinical settings. This study may have implications for differential cognitive patterns and the development of cognitive remediation to improve functional outcomes in schizophrenia patients.

5. Conclusions

Schizophrenia patients generally exhibited a smaller increase in the concentration of oxyhemoglobin in the frontopolar region during both the idea and letter fluency tests, compared with healthy controls. However, the areas in which the reduced activations were observed differed remarkably between the tests. Moreover, hypoactivity during idea fluency was significantly correlated with poor social functioning in the schizophrenia group.

References

- American Psychiatric Association. *Diagnosis and statistical manual of mental disorders* fourth ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
- Bokat CE, Goldberg TE. Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2003;64:73–8.
- Bowie CR, Harvey PD, Moriarty PJ, Parrella M, White L, Davis KL. A comprehensive analysis of verbal fluency deficit in geriatric schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:289–303.
- Braver TS, Bongiolatti SR. The role of frontopolar cortex in subgoal processing during working memory. *Neuroimage* 2002;15:523–36.
- Burgess PW, Gilbert SJ, Dumontheil I. Function and localization within rostral prefrontal cortex (area 10). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007;362:887–99.
- Burgess PW, Veitch E, de Lacy Costello A, Shallice T. The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking. *Neuropsychologia* 2000;38:848–63.
- Daw ND, O'Doherty JP, Dayan P, Seymour B, Dolan RJ. Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature* 2006;441:876–9.
- Ehli AC, Herrmann MJ, Plichta MM, Fallgatter AJ. Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2007;156:1–13.
- Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 2001;124:849–81.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–98.
- Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attentional systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10046–51.
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996;153:321–30.
- Green MF, Kern RS, Braff D, Mintz J. Neurocognition and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the right stuff? *Schizophr Bull* 2000;26:119–36.
- Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:623–9.
- Harvey PD, Sharma T. *Understanding and treating cognition in schizophrenia: a clinician's handbook*. London: Martin Dunitz; 2002.
- Hoshi Y, Tamura M. Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in a man. *Neurosci Lett* 1993;150:5–8.
- Jaeger J, Tatsuoka C, Berns SM, Varadi F. Distinguishing neurocognitive functions in schizophrenia using partially ordered classification models. *Schizophr Bull* 2006;32:679–91.
- Joyce EM, Collingson SL, Crichton P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychol Med* 1996;26:39–49.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987;13:261–76.
- Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature* 1999;399:148–51.
- Koechlin E, Hyafil A. Anterior prefrontal function and the limits of human decision-making. *Science* 2007;318:594–8.
- Kubota Y, Toichi M, Shimizu M, Mason RA, Coconcea CM, Findling RL, et al. Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia: a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophr Res* 2005;77:65–73.
- Nemoto T, Kashima H, Mizuno M. Contribution of divergent thinking to community functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007;31:517–24.
- Nemoto T, Mizuno M, Kashima H. Qualitative evaluation of divergent thinking in patients with schizophrenia. *Behav Neurol* 2005;16:217–24.

- Nemoto T, Yamazawa R, Kobayashi H, Fujita N, Chino B, Fujii C, et al. Cognitive training for divergent thinking in schizophrenia: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:1533–6.
- Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model, I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer. *Appl Opt* 2003a;42:2906–14.
- Okada E, Delpy DT. Near-infrared light propagation in an adult head model, II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal. *Appl Opt* 2003b;42:2915–22.
- Okamoto M, Dan H, Sakamoto K, Takeo K, Shimizu K, Kohno S, et al. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10–20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage* 2004;21:99–111.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97–113.
- Saito H. The reduction of fluency in patients with frontal lobe lesions: a neuropsychological investigation with fluency tests. *Keio Igaku* 1996;73:399–409 [in Japanese].
- Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo K, Kawasaki S, Yamasue H, et al. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 2008;99:250–62.
- Watanabe E, Kato T. Cerebrovascular response to cognitive tasks in patients with schizophrenia measured by near-infrared spectroscopy. *Schizophr Bull* 2004;30:435–44.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
- Yamashita Y, Maki A, Ito Y, Watanabe E, Koizumi H. Noninvasive near-infrared topography of human brain activity using intensity modulation spectroscopy. *Opt Eng* 1996;35:1046–9.
- Yamashita C, Mizuno M, Nemoto T, Kashima H. Social cognitive problem-solving in schizophrenia: associations with fluency and verbal memory. *Psychiatry Res* 2005;134:123–9.

研究

と
報告

早期精神病における精神科医の意識と治療判断について*

辻野尚久¹⁾

片桐直之

小林啓之²⁾根本隆洋¹⁾

水野雅文

抄録

精神医学 52:1151-1159 2010

精神病をエピソードの顕在化前から早期に診断し、治療的介入を行うことは、発症の予防や予後の改善につながることから、その意義が強調されている。しかし、その具体的な介入方法に関しては、定式化された治療論があるわけではない。一方、わが国では精神障害に対する早期介入の概念そのものが専門家間で十分に普及しているとはいえない状況である。本研究では、精神科医を対象に仮想事例を用いたシナリオアンケート調査を実施し、早期精神病をどのようにとらえ、どのような治療観をもって日常臨床にあたっているのかを評価した。その結果、現状では、顕在発症の基準を満たす前から陽性症状の出現などに対して抗精神病薬が使用される傾向があり、過剰な介入をもたらす可能性があることが示唆された。そのため、発症基準の見直しや前駆状態のより詳細なリスク評価、薬物療法のガイドラインの整備などがわが国でも早急になされる必要があると考えられた。

Key words

DUP, ARMS, Prodrome, Early intervention, Medication

はじめに

慢性的な経過をたどりやすい統合失調症を含む精神病の予後の改善に精神病未治療期間 (dura-

tion of untreated psychosis, 以下 DUP) の短縮がきわめて重要であることは、先行研究により報告されているところである^{11, 22, 25)}。さらに、近年では精神病状態が顕在化する前の段階から早期に同定し、治療介入していく意義について議論され、その有効性を支持する見解も増えてきている^{5, 12, 15)}。この発症前の一時期は、後方視的には陽性症状や一級症状といった精神病症状が顕在化する以前に不安や不眠、猜疑心などの非特異的徴候が出現する“前駆期”と呼ばれ、また前方視的には顕在発症への移行率が高い発症危険状態 (at risk mental state; ARMS) と呼ばれ、早期精神病とともに予後の改善を促す介入に至適な時期として注目されている。しかしながら、顕在発症後の初回エピソード統合失調症などに比べて、その

2010年2月8日受稿, 2010年4月19日受理

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

1) 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), TSUJINO Naohisa, KATAGIRI Naoyuki, NEMOTO Takahiro, MIZUNO Masafumi: Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

2) 財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院, KOBAYASHI Hiroyuki: Tokyo Musashino Hospital, Institute of Clinical Psychiatry

具体的な治療方法が確立されているとはいえない。がんや心血管系疾患においては早期介入の必要性は確立され、その治療方法に関してはステージによって異なってくるように、精神疾患においても早期介入の必要性があるだけでなく、そのステージによる有効な治療方法に相異がある可能性が挙げられる^{16,19)}。特に薬物療法に関しては、倫理的な視点も含めて議論が多いところである²⁾。

米国の National Institute of Mental Health (NIMH) 主導による早期介入を考慮する患者、治療者、研究者への提言 (2000 年) の中では、早期介入研究に参加する利点として、前駆期もしくは ARMS の症状そのものの苦痛を緩和させる可能性が挙げられている一方で、精神病症状が発現していないものに対する抗精神病薬の使用が正当化されていないことや、若年者に投与することによる副作用の危険性が指摘されている⁶⁾。2002 年に開催された第 3 回国際会議をもとに国際早期精神病協会が作成したガイドライン⁷⁾においても、抗精神病薬の例外的使用を考慮する目安として、急速に症状が悪化した場合、抑うつ症状に対する治療が無効で、重篤な自殺の危険性がある時、もしくは攻撃性、敵意が著しく、他者に対して危険が及ぶ場合などに限り、低用量の第二世代抗精神病薬を限定期間使用することとしている。実際の介入研究では抗精神病薬を使用し、精神病への移行率を低下させた結果^{14,17)}と同時に、抗精神病薬による副作用の出現も報告されている¹⁴⁾。

一方で、少量の新規抗精神病薬による ARMS 症例への介入研究において、前駆症状評価スケール (scale of prodromal symptoms ; SOPS) の総得点の改善と良好なアドヒアランスが報告されている⁹⁾。また、抗うつ薬⁴⁾や神経保護作用が期待される低用量リチウム²³⁾、omega-3 fatty acids¹⁾などが使用された介入研究も行われるなど、統合失調症に比べてさまざまな薬物療法の可能性が追求される場面ともなっている。

わが国の臨床現場では、神経衰弱状態などの従来診断や急性一過性精神病状態などの統合失調症の診断外の場面においても抗精神病薬の処方な

されている一方で、以前に行われた調査の結果、平均 DUP が 13.7 か月、中央値は 5 か月といった長期の DUP^{20,24)}に象徴されるように、精神病に対する早期介入の概念そのものが専門家間においてさえ十分に普及しているとはいえない現状がある。

そこで本研究では、精神科医が統合失調症発症前の状態像をどのようにとらえ、どのような治療観をもって日常の臨床にあたっているかを明らかにすることで、専門家に対する早期介入の概念普及に必要な手段や方法を探ることを目的とした。

方法

東京都立中部総合精神保健福祉センターが作成した精神科・神経科・心療内科医療機関名簿 (http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/chusou/jouhou/to_iryokikan/index.html, http://www.fukushihoken.metro.tokyo.jp/chusou/jouhou/tama_iryokikan/index.html) 上に掲載されている医療機関の情報と、その他にも精神科医が勤務していると推測された東京都内の医療機関の情報をインターネット上で検索し、それらの医療機関に勤務している調べ得る限りの精神科を専門とする医師 659 名を対象とした。

McGlashan らが開発した「前駆症状に対する構造化面接 (structured interview for prodromal symptoms ; SIPS) および前駆症状評価スケール (scale of prodromal symptoms ; SOPS)」^{8,10,13,18)}内で定義されている前駆症状の診断基準 (the criteria of prodromal syndrome ; COPS) (表 1) 「短期間の間歇的な精神病状態 ; COPS-A」, 「微弱な陽性症状 ; COPS-B」, 「遺伝的なリスクと機能低下 ; COPS-C」をもとに各 1 例ずつ仮想事例のシナリオを作成した。作成に際しては早期精神病治療の経験豊富な研究者内で討論し、合議のうえで日本語でシナリオを決定した。

さらに比較検討するために、ICD-10 「精神および行動の障害」における「F20 統合失調症」の診断基準²⁷⁾を満たす仮想事例 1 例 (以下、顕在発症例) のシナリオを加えた。これら計 4 例のシ

表 1 前駆症状の診断基準 (the Criteria of Prodromal Syndrome ; COPS)

- (A) 短期間の間歇的な精神病状態 (Brief Intermittent Psychotic Syndrome ; BIPS)
一定の精神病的強度 (重症度評価において「重度かつ精神病的」) を備えた陽性症状が、過去 3 か月以内に始まり、かつ少なくとも 1 か月に 1 回の割合で 1 日に数分間以上存在する。
- (B) 微弱な陽性症状 (Attenuated Positive Symptom Syndrome ; APSS)
重症度評価において「中等度」レベル以上、「重度だが精神病的ではない」レベル以下の陽性症状を認める場合。またその症状は過去 1 年間の間に始まったか、あるいは 1 年前に比べ重症度評価でレベルの上昇を認め、さらにそれが過去 1 か月の間に少なくとも平均週 1 回の割合で認めることが必要である。
- (C) 遺伝的なリスクと機能低下 (Genetic Risk and Deterioration Syndrome ; GRDS)
第 1 親等家族に精神障害 (感情障害を含む) を認めるか、または DSM-IV において統合失調型人格障害の診断を満たす場合。さらに過去 1 か月間の GAF 評点が 1 年前に比べ 30% 以上低下している場合。

文献 8) より引用

表 2 仮想事例

COPS-A 「短期間の間歇的な精神病状態 ; BIPS」

〈症例〉 18 歳, 女性, 浪人生

経過 3 か月前に、突然、知らない人の声で、自分の行動を注釈する声が聞こえた。しかし、数分程度で消失し、その後は出現していなかったため、それ以上は気にしていなかった。しかし、それが先月も 1 回あり、今月に入り、3 回目の同様の体験をしたため、両親に相談したところ、精神科受診を勧められ、受診となった。

COPS-B 「微弱な陽性症状 ; APSS」

〈症例〉 21 歳, 男性, 大学生

経過 約 1 年前より、急に笑い出したり、泣き出したりと感情の起伏が激しくなった。1 か月前からは、なんとなく周囲の視線が怖くなり外出できなくなることが週 1 回程度の頻度で出現するようになったため、精神科診療所を自ら受診した。

COPS-C 「遺伝的なリスクと機能低下 ; GRDS」

〈症例〉 26 歳, 男性, アルバイト

経過 兄が統合失調症を発症し、精神科に通院している。3 か月前に、アルバイト先で客から文句を言われたのを契機に職場に行けなくなり、アルバイトを辞め、自宅にひきこもるようになった。時に不安感が出現し、他人に対して疑り深くなった。何か説明できない奇妙な感じが出現したこともあったが、長くは続かなかった。自分も「兄のようになりつつあるのではないかと恐れ、自らの意思で精神科を受診した。

統合失調症顕在発症

〈症例〉 17 歳, 男性, 高校 2 年生

経過 約半年前より、口腔内の違和感を覚えるようになった。さらに、食事の味が今までと異なる味に感じられるようになり、食欲も低下していった。1 か月前より、「食事の味が変わったのは、母親が食事に毒を混ぜているからだ」と確信し、母親の食事は一切口にしようとしなくなった。また、「誰かに監視されている」と訴え、1 日中カーテンを閉め部屋中を真っ暗にし部屋から出なくなったため、家族に連れてこられ、精神科外来を受診することになった。

ナリオは診断を伏せて呈示し、その診断と介入方法に関する質問項目に回答するという形式の調査票を用いて、対象者への郵送法調査によって回収した。無記名の回答を原則とし、回答をもって返送されたことで本調査参加に同意されたものと判断した。調査期間は 2007 年 11 月 1 日～2007 年 12 月 31 日であった。

調査票には、性別、臨床経験年数、勤務先、1 週間あたりの平均診察患者数などの回答者の基本属性を訊ねる項目があり、そのあとに各仮想事例に対して、①記載内容から読み取れる診断 (自由回答、複数回答可)、②治療方法 (多肢選択、複数回答可)、③治療方法で薬物療法を選択した場合その種類 (多肢選択、単一選択)、④薬物療法で抗

表 3 回答者属性

	数 (%)
回答数	160 (24)
性別	
女性	33 (21)
男性	126 (79)
無回答	1
精神科臨床経験年数	
～4	15 (9)
5～9	40 (25)
10～19	50 (32)
20～29	32 (20)
30～	21 (13)
無回答	2
勤務先	
診療所・クリニック	42 (26)
精神科病院	37 (23)
総合病院	23 (14)
大学病院	53 (33)
その他	4 (3)
無回答	1
診察患者数/週	
10～19	2 (1)
20～49	24 (15)
50～99	58 (36)
100～	75 (47)
無回答	1

精神病薬を選択した場合に第一選択とする薬物(多肢選択, 単一選択), ⑤新規抗精神病薬を選択した場合, その初期投与量(多肢選択, 単一選択)などの質問を行った。

実際に用いた仮想事例を表 2 に呈示した。

なお, 本研究では調査の特性上, より日常臨床場面に沿った形で先入観をなるべく除いていく必要があったことから, 自由回答や複数回答などの方法を採用したため, 統計学的解析は行わなかった。

結果

回答率は 24% (160/659 名) であった。

1. 回答者属性(表 3)

回答者の属性としては, 男性が女性より多く, 臨床経験年数では 10～19 年が最も多かった。勤務先は診療所・クリニック, 精神科病院, 大学病

院がほぼ同じくらいの割合だった。1 週間当たりの平均診察患者数は 100 人以上が最も多かった。

2. 各仮想事例の記載内容から読み取れる診断(表 4)

COPS-A および COPS-B では「統合失調症」という回答が最も多かった。COPS-C においては「統合失調症」という回答より「社会不安障害」や「適応障害」などの「神経症性障害圏」の回答のほうが多かった。回答者が自ら「前駆」あるいは「前駆状態」などとする回答は COPS-A では 9%, COPS-B では 13%, COPS-C では 13% だった。

3. 各仮想事例において選択された治療方法(表 5)

治療方法に関しては, 前駆期症例, 顕在発症例いずれにおいても「薬物療法」とする回答が最も多かった。前駆期症例に対する回答の中では, 薬物療法以外の治療方法では, 顕在発症に比べ「経過観察」という回答が目立った一方で, 「家族心理教育」という回答は顕在発症例よりも少なかった。

4. 治療方法で薬物療法を選択した場合その種類(表 6)

前駆期症例, 顕在発症例いずれにおいても薬物療法の中では, 「抗精神病薬」の回答が最も多かった。ただし, COPS-C ではその回答数は他の事例に比べて少なく, 「抗不安薬」や「抗うつ薬」が他の事例に比べて多く選択されていた。

5. 抗精神病薬を選択した場合に第一選択とする薬物(表 7)

前駆期症例, 顕在発症例いずれにおいても risperidone を第一選択とする回答が最も多かったが, 顕在発症例で 66% だったのに対し, 前駆期症例においては COPS-A では 52%, COPS-B では 48%, COPS-C では 35% と少なかった。一方で, 前駆期症例においては aripiprazole や perospirone を選択する回答が顕在発症例に比べて多かった。

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難い。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。以上のことより、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—早期精神科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, 小宮山美, 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性

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になった。

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、現実には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、精神病的発症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 pandysmaturation 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) Ozgürdal S, Gudlowski 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".

** Kiyooki 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.

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

イルボスコ

お問い合わせ

イルボスコの概要 この病について ワンポイントアドバイス セルフチェック 医療・福祉・教育関係の方へ

*Psychosis can be treated
We can help*

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

イルボスコにおけるケア

イルボスコでは、精神科医、看護師、作業療法士、精神科ソーシャルワーカー、臨床心理士が一体となって、15～30歳の若者のこころの病の早期発見と早期治療を目指しています。1年間の期間を設け、ミーティングなどのコミュニケーションを通じてレジリエンス（自己回復力）を高め、こころのバランスを取り戻すのをお手伝いします。このサイトを通じて、若者のこころの病についての正しい知識や回復方法についての理解を深めてください。

専門職の方へ

イルボスコでは、医療従事者向けにも東邦大学医学部精神神経医学講座のスタッフが様々なケーススタディを元にエビデンスに基づいた効果的な治療法などの情報提供を行っています。ご開業の先生方、地域の精神保健福祉従事者の方からのお問合せはこちらへお送り下さい。

15歳から25歳まで

お問い合わせはこちらへ

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

スクリニックと呼んでいる。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、統合失調症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)にのっとりた包括的アプローチを実施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