

慢性疾患であれば少なからず家族のEEの影響を受けることになり、対象になる可能性がある。

### 心理教育の実際

概略を図1に示す。実施回数や実施のスタイルは対象者のニーズに合わせるのが望ましい。

心理教育は導入時の治療者の態度が重要になる。家族の中には自分のせいで患者を病気にしてしまったなど罪悪感をもっている場合がある。心理教育の中で非難を受けるのではないかと誤解している場合もある。したがって開始説明にあたっては、患者の病状の理解と再発防止を目的としたものであることを強調することが重要である。

(下寺信次)

### 文献

- 1) Leff J, Vaughn C. Expressed Emotion in Families. New York : Guilford Press ; 1985.
- 2) Miklowitz DJ, et al. Family-focused treatment for adolescents with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2004 ; 82 (Suppl 1) : S113-128.
- 3) Miklowitz D, et al. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 225-231.
- 4) Mino Y, et al. Expressed emotion of families and the course of mood disorders : A cohort study in Japan. *J Affect Disord* 2001 ; 63 : 43-49.
- 5) Shimazu K, et al. Family psychoeducation for major depression : Randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011 ; 198 : 385-390.
- 6) Shimodera S, et al. Critical comments made to schizophrenic patients by their families in Japan. *Compr Psychiatry* 1998 ; 39 : 85-90.

# Family psychoeducation for major depression: randomised controlled trial†

Kae Shimazu, Shinji Shimodera, Yoshio Mino, Atsushi Nishida, Naoto Kamimura, Ken Sawada, Hirokazu Fujita, Toshi A. Furukawa and Shimpei Inoue

## Background

The value of family psychoeducation for schizophrenia has been well established, and indications for its use have recently expanded to include bipolar affective disorder. However, no study to date has adequately examined its use in depression.

## Aims

To examine family psychoeducation in the maintenance treatment of depression and to investigate the influence of the family's expressed emotion (EE) on its effectiveness.

## Method

Of 103 patients diagnosed with major depression and their primary family members, 57 pairs provided written informed consent. The pairs were randomly allocated to the intervention ( $n=25$ ) or control ( $n=32$ ). One family in the intervention group and two in the control group withdrew their consent after randomisation. The intervention group underwent four psychoeducation sessions consisting of didactic lectures about depression and group problem-solving

focusing on how to cope in high-EE situations. Patients did not attend these sessions. Patients in both the intervention and control groups received treatment as usual. The families' EE levels were evaluated through Five-Minute Speech Samples. The primary outcome was relapse.

## Results

Time to relapse was statistically significantly longer in the psychoeducation group than in the control group (Kaplan-Meier survival analysis,  $P=0.002$ ). The relapse rates up to the 9-month follow-up were 8% and 50% respectively (risk ratio 0.17, 95% CI 0.04–0.66; number needed to treat 2.4, 95% CI 1.6–4.9). In Cox proportional hazard analysis, baseline EE did not moderate the effectiveness of the intervention.

## Conclusions

Family psychoeducation is effective in the prevention of relapse in adult patients with major depression.

## Declaration of Interest

None.

The course of a mental disorder is likely to be affected by psychological stress caused by the patient's family members, and many studies of patients with schizophrenia have reported an association between the level of expressed emotion (EE) of family members and patients' relapse.<sup>1,2</sup> Intervention studies have supported this causative association, as family psychoeducation aimed at reducing the EE level has been shown to prevent relapses in schizophrenia.<sup>3–5</sup> The association between bipolar affective disorder and EE has also been reported.<sup>6,7</sup> Several intervention studies employing family psychoeducation for bipolar affective disorder have also been performed, and a relapse-preventive effect has been confirmed.<sup>8–10</sup> There have also been a number of reports describing an association between EE and relapse of depression.<sup>11–16</sup> Our prospective study suggested that the association of EE with relapse might be even stronger in depression than in schizophrenia.<sup>16</sup>

Depression is a common disease, with a lifetime prevalence of about 5–12% for men and 10–25% for women.<sup>17</sup> It is also known to be highly recurrent.<sup>18,19</sup> It causes large economic losses to society as it markedly reduces the ability of people to work, and is associated with increased medical service use and with suicide.<sup>20</sup> As relapse and recurrence are closely related to the family environment,<sup>11–16</sup> family psychoeducation may offer an effective measure to tackle the many problems involving the familial environment surrounding the patient and thereby reduce relapses or recurrences of major depression. We therefore launched a randomised controlled trial to examine the effectiveness of family psychoeducation in the maintenance treatment of major depression, and the influence of EE on its effectiveness.

## Method

The participants were patients who satisfied the eligibility criteria below, and their primary family members.

- Age 18–85 years.
- Diagnosis of major depressive disorder according to DSM-IV.<sup>21</sup>
- Expectation of patient receiving continuation/maintenance antidepressant therapy for the duration of the trial after responding to acute-phase antidepressant therapy, and being in partial or full remission (i.e. no longer fulfilling the diagnostic threshold for major depressive episode).
- Patient not having undergone electroconvulsive therapy (ECT), or not having ECT already planned for the index episode.
- Patient living with the family for 3 months or longer before participating in this study and being expected to live with the family during the investigation period.
- Patient having at least one family member living with the patient who was available for family interviews (the relative aged 18 years or over who had had contact with the patient for the longest time was regarded as his or her primary family member).

Participants were recruited at the Department of Psychiatry, Kochi Medical School, Japan, or its affiliated hospital, Doujin Hospital, between April 2004 and April 2006. Patients were screened with the Mini-Mental State Examination when dementia was clinically suspected and those scoring 23 or below were excluded.<sup>22</sup> Patients suspected of having organic disease were

†See editorial, pp. 338–340, this issue.

examined by head magnetic resonance imaging, and those diagnosed with organic disease were excluded. Of the 103 patients who met the eligibility criteria, 57 provided written informed consent to participate after full disclosure of the purposes and procedures of the study. The major reason for refusing consent was that the primary family members were unable to attend the psychoeducation sessions because of their work. The 57 patients who gave consent were randomly allocated to intervention and control groups. The random sequence was generated by use of a random number table and was kept by an independent clerk who allocated the intervention to the consecutive sample. No stratification was used.

### Evaluation of EE

Expressed emotion was evaluated using Five-Minute Speech Samples (FMSS)<sup>23,24</sup> and the Family Attitude Scale (FAS).<sup>25,26</sup> In the interview for the FMSS, a family member was instructed to speak freely about the patient's character and their relationships without disturbance from the interviewer for 5 min. This speech sample was then evaluated by two qualified judges who had been certified through official training for the FMSS from the University of California at Los Angeles School of Medicine Family Project according to an evaluation manual of the FMSS. The interrater reliability for FMSS was excellent ( $\kappa=0.86$ ). We previously reported that the FMSS agreed well with the Camberwell Family Interview, which is a recognised evaluation method for EE, in Japanese participants with mood disorder.<sup>27</sup> Ratings on the FMSS consisted of the four categories of initial statement, relationship, critical comments and dissatisfaction, which were used to assess criticism, and the six categories of self-sacrificing/overprotection, lack of objectivity, emotional display, statement of attitude, positive remarks and excessive detail, to assess emotional overinvolvement (EOI). The determinations of EE status were based on these categories, and family members were classified as high or low in EE. Low-EE participants were further classified into pure low EE, and those on the borderline between high and low EE. Participants with any one of the categories of initial statement, relationship or criticism assessed as satisfying the rating criteria for 'critical' were classified as 'high critical'. Similarly, anyone fulfilling the rating criteria for any of the categories self-sacrifice/overprotection, lack of objectivity or emotional display was classified as 'high EOI'. Participants assessed as satisfying criteria for more than two of the three categories of statement of attitude, positive remarks or excessive detail were also rated as high EOI. If only one category was present, the participants were classified as borderline EOI/low EE. If only dissatisfaction was present, they were classified as borderline critical/low EE. When dichotomising, it has been proposed to include borderline low-EE families in the high-EE category, as a means of compensating for the diminished sensitivity of the FMSS to high EE in schizophrenia.<sup>24,28</sup> The sensitivity also tended to increase in the study of mood disorders when borderline low-EE families were included in the high-EE category.<sup>27</sup>

For self-rated EE evaluation the FAS was used. This is a self-rating scale attaching a greater importance to evaluation of the two EE elements of criticism and hostility, and its validity in schizophrenia has been confirmed in Japan.<sup>26</sup> The FAS contains 30 questions such as 'I wish he were not here', 'He is a real burden' and 'He is hard to get close to'. Respondents reported how often each statement was true on a scale ranging from 'every day' (4) to 'never' (0). Responses were summed to give a score that ranged from 0 to 120, with higher scores indicating higher levels of burden or criticism.

### Evaluation of psychiatric symptoms

To evaluate the depressive state we administered the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) and the Beck Depression Inventory (BDI) before intervention and after 9 months.<sup>29,30</sup> When the treating psychiatrist masked to the allocated intervention or EE status recognised re-emergence of a major depressive episode according to DSM-IV criteria in the course of the bi-weekly visits constituting treatment as usual, the patient was referred to an independent psychiatrist, also masked to the patient's allocation, who administered the HRSD and BDI. Relapse was declared when the diagnostic threshold for a major depressive episode as specified in DSM-IV was met according to the interview by this independent psychiatrist. Remission was defined as an HRSD score of 6 or lower.

### Family psychoeducation

Family psychoeducation took the form of courses attended by up to five family members, without the participation of the patients. Only one family member per patient attended. Sessions took place once every 2 weeks, and the full course comprised four sessions: 'Epidemiology and causes', 'Symptoms', 'Treatment and course' and 'Coping with the patient'. Each session lasted 90–120 min: the first 30 min were devoted to providing information regarding depression and its treatment, and the subsequent 60–90 min were devoted to group discussion and problem-solving for high-EE situations experienced by the participating families. A videotape and a textbook explaining depression and its treatment were prepared for this study and were used as teaching materials. In the group problem-solving exercises, family members were asked to collaborate on compiling a list of possible solutions, discussing their advantages and disadvantages, and arriving at the best possible coping solution in response to high-EE situations suggested by family members. The therapists tried to minimise their intervention in order to respect the families' autonomy and to empower them maximally.

The number of participants was limited to five to encourage them to contribute to the group discussion. Participating staff consisted of two psychiatrists (S.S. and H.R.) and one clinical psychologist. S.S. had over 10 years of clinical experience as a psychiatrist and over 10 years of experience in conducting psychoeducation mainly for people with schizophrenia and their families. H.R. had 10 years of clinical experience as a general psychiatrist and 7 years of experience in psychoeducation. The psychologist had 7 years of experience in conducting psychoeducational groups. The whole programme was supervised by S.I., who had 30 years of experience in psychoeducation for people with severe mental illness. Sessions were videotaped and the treatment team discussed their performance after the session was over. In order to avoid increasing tension in the participants, only the first session was videotaped. Lectures were given by the psychiatrists, and group meetings were led jointly by the clinical psychologist and the psychiatrists. None of the participating staff was aware of the EE status of the patients or the families.

### Out-patient treatment

Both the intervention and control group received standard out-patient treatment, which was provided by psychiatrists unaware of the treatment allocation of the patients or the EE level of patients' families. This treatment as usual consisted of evaluation of psychiatric symptoms, assessment and management of drug treatment, and supportive psychotherapy on a bi-weekly basis.

## Statistical analysis

For analysis, SPSS for Windows version 17.0 was used. Parametric and non-parametric analyses were employed for continuous and categorical/ordinal data respectively. The time to relapse was compared between the two groups using Kaplan–Meier survival analysis. The influence of withdrawals was examined in a sensitivity analysis using the ‘worst-case scenario’ whereby we assumed that those withdrawing from the intervention group relapsed whereas those from the control group did not. Cox proportional hazard analysis was performed to control for the effects of potential confounding factors, including the age and gender of the patient, illness duration, HRSD score on entry, and high or low level of EE according to FMSS on entry. The influence of EE on the effectiveness of the intervention was explored through entering the interaction term (intervention EE status) in the Cox proportional hazard model. The influence of the intervention on the EE status of the families was examined by comparing the FMSS and FAS scores at 9-month follow-up between the two groups while controlling for their baseline scores.

## Results

Of the 57 dyads originally giving their consent and being randomised, 1 withdrew consent after randomisation in the intervention group (refusal to undergo FMSS) and 2 withdrew in the control group (death of the patient from physical illness and rejection of FMSS respectively), resulting in 24 and 30 patients respectively for whom there were data available for analysis (Fig. 1). Table 1 shows the baseline demographic and clinical

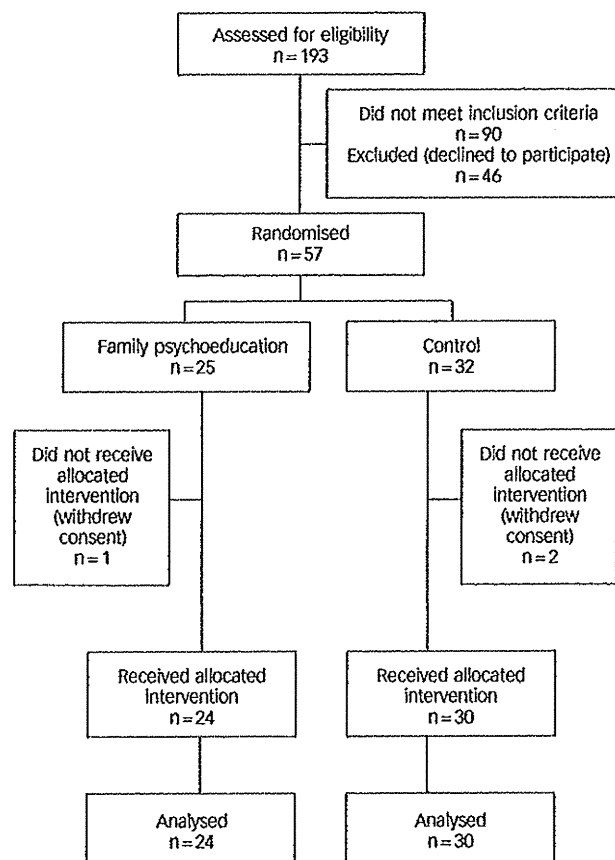


Fig. 1 Flow of participants through the trial

characteristics of the 54 patients. There was no statistically significant or clinically meaningful difference between the intervention and control groups. The average patient profile based on the above findings was that of a person in late middle age with a course of mild to moderate depression lasting about a decade and with one related hospital admission, which is a type frequently encountered in routine psychiatric practice in Japan. All the patients were out-patients at the time of study entry. Table 1 also shows the characteristics of the family members; again, there was no statistically significant or clinically meaningful difference in any of the baseline attributes between the two groups.

Including the cases of borderline EE on FMSS in the high-EE category, high EE was detected in 6 (25%) and 10 (33%) families in the intervention and control groups respectively. The category of high EE was high critical comments (CC) in 3, high EOI in 1 and borderline in 2 in the intervention group, and high CC in 3, high EOI in 3, high CC/EOI in 1 and borderline in 3 in the control group, showing no significant difference in the FMSS findings between the two groups; nor was there a significant difference in the mean FAS scores between the groups (28.1 v. 33.5).

## Relapse and outcome at 9 months

All the 54 patients continued the treatment for 9 months, and were assessed at follow-up. All families allocated to the intervention group participated in the family class. Four family members missed one session each: two came to the hospital later to receive an individual session, and we visited the remaining two to provide the psychoeducation that they had missed. For these four sessions, individual discussion of coping with high-EE situations replaced group discussion. The mean daily doses of antidepressants at 9 months were 101 mg and 94 mg (medians 75 mg and 55 mg) in the intervention and control groups respectively. One patient in each group had stopped taking medication by the time of the 9-month follow-up.

Table 1 Comparison of the intervention and control groups at baseline

	intervention group (n=24)	Control group (n=30)
<b>Patients</b>		
Gender, n male:female	15:9	15:15
Age, years: mean (s.d.)	59.2 (14.6)	60.9 (13.0)
Illness duration, years: mean (s.d.)	11.6 (2.7)	11.0 (2.0)
Number of admissions, mean (s.d.)	0.8 (1.2)	0.8 (1.9)
Antidepressant dosage, mg: mean (s.d.)	100.3 (71.5)	88.1 (60.9)
HRSD score, mean (s.d.)	13.4 (8.3)	13.7 (10.5)
HRSD score ≤6, n (%)	5 (21)	9 (30)
BDI score, mean (s.d.)	12.4 (6.8)	12.0 (7.9)
<b>Family members</b>		
Relatives, n		
Father	2	0
Mother	0	3
Husband	7	13
Wife	14	12
Son	1	1
Daughter	0	1
Age, years: mean (s.d.)	59.0 (11.4)	61.8 (10.7)
Education, years: mean (s.d.)	12.0 (2.9)	10.7 (3.4)
FAS total score, mean (s.d.)	28.1 (18.3)	33.5 (20.7)
High EE in FMSS, n (%)	7 (23.3)	

BDI, Beck Depression Inventory; EE, expressed emotion; FMSS, Five-Minute Speech Sample; FAS, Family Attitude Scale; HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression.

Relapse occurred before the completion of the 9-month follow-up assessment in 2 patients (8%) in the intervention group and 15 (50%) in the control group. Kaplan–Meier survival analysis revealed that time to relapse was statistically significantly longer in the intervention group than in the control group ( $\chi^2=9.57$ , d.f.=1,  $P=0.002$ ) (Fig. 2). The worst-case scenario sensitivity analysis did not change the results ( $\chi^2=6.63$ , d.f.=1,  $P=0.01$ ). The hazard ratio (HR) of relapse by 9 months was 0.17 (95% CI 0.04–0.75; Fisher’s exact test,  $P=0.002$ ). At the time of the recurrence the mean HRSD scores were 22.5 and 29.1 and the mean BDI scores were 26.5 and 25.2 in the intervention and control groups respectively. The remission rates at 9 months were 83% and 33% respectively, showing a significant difference between the two groups (Fisher’s exact test,  $P=0.001$ ). When gender and age of the patient, illness duration, HRSD score and EE status at baseline were entered into Cox proportional hazard analysis, only HRSD score emerged as a significant predictor (OR=1.08, 95% CI 1.03–1.14,  $P=0.003$ ) and the effect of the intervention remained statistically significant (OR=0.17, 95% CI 0.04–0.75,  $P=0.02$ ) (Table 2).

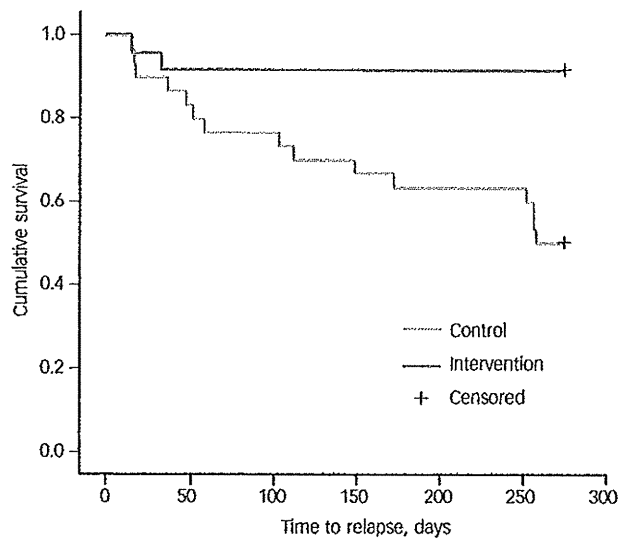


Fig. 2 Time to relapse in the intervention and control groups

Associations among intervention, EE and outcomes

The influence of baseline EE status on the effectiveness of the intervention was examined by entering the interaction term (EE status intervention) in the Cox proportional hazard model. The interaction term was not statistically significant, suggesting that the baseline EE status did not moderate the effectiveness of the intervention (Table 3). However, this analysis may have been underpowered because our sample was too small to examine an interaction effect. Second, the mediating effect of EE was examined by investigating the influence of the intervention on EE. Both FMSS and FAS could be measured at 9-month follow-up for 52 families. In the intervention group, neither EE status according to FMSS nor FAS score decreased significantly from baseline to follow-up. Nor did EE status or FAS scores at 9-month follow-up differ significantly between the intervention and control groups when controlled for respective baseline values.

comparison with treatment as usual (RR=0.17, number needed to treat 2.4, 95% CI 1.6–4.9). The intervention was acceptable to the family members as all the participants allocated to the intervention completed four sessions. This effectiveness, however, was not moderated by baseline EE status, nor was there a statistically significant reduction in EE measured with FMSS or FAS after the family psychoeducation.

High effectiveness of family psychoeducation is in accordance with the strong predictive power of family environment previously demonstrated in observational studies.<sup>11–16</sup> As was the case with patients with schizophrenia, working on the predictors improved the outcome. However, further analyses were unable to detect the significant involvement of the family’s EE in this change process. There are several possible reasons why we could not detect a significant reduction in EE or a moderating interaction effect by EE in the relapse prevention. First, it is likely that the FMSS and FAS are not sensitive measures of EE, especially in depression. All the studies that have established high EE as a risk factor for depression relapse had used the Camberwell Family Interview.<sup>11–16</sup>

Discussion

Family psychoeducation consisting of four sessions significantly reduced relapse of major depression for up to 9 months in

	$\beta$	s.e.	Wald	d.f.	P	HR	95% CI
Intervention	-1.800	0.768	5.484	1	0.019	0.165	0.037–0.746
Gender	-0.350	0.544	0.413	1	0.520	0.705	0.243–2.047
Age	0.005	0.019	0.065	1	0.799	1.005	0.967–1.044
Illness duration	-0.011	0.032	0.117	1	0.732	0.989	0.929–1.053
HRSD score	0.081	0.027	9.059	1	0.003	1.084	1.029–1.143
EE status	0.256	0.573	0.199	1	0.655	1.291	0.420–3.967

EE, expressed emotion; HRSD, Hamilton Rating Scale for Depression; HR, hazard ratio.

	$\beta$	s.e.	Wald	d.f.	P	HR	95% CI
Intervention	-2.144	1.061	4.084	1	0.043	0.117	0.015–0.937
EE status	0.736	0.522	1.990	1	0.158	2.088	0.751–5.806
Intervention x EE status	0.448	1.507	0.088	1	0.766	1.565	0.082–30.02

EE, expressed emotion; HR, hazard ratio.

Second, we measured EE at baseline, i.e. as the patients were entering the continuation/maintenance treatment phase. The family's EE is usually most conspicuous at acute phases such as on admission of the patient to hospital. These limitations and the small sample size may also explain the non-significant difference in the relapse rates between high-EE v. low-EE groups, although the relapse rate was numerically higher among the high-EE patients than among the low-EE patients in both the control and intervention groups.

It is also possible that our family psychoeducation, although focusing on remedying high EE, might have exerted its influence through routes other than EE. The families of patients with mental disease are often markedly distressed themselves, and they are likely to be socially isolated. Psychoeducation can provide needed information to such families. Meeting other families in a similar situation in a group setting may also reduce their mental distress. Reducing the family's burden may have created a more supportive environment to the patient at home. Our study design comparing psychoeducation against treatment as usual does not allow for analyses in any greater detail. The exact mechanism of family psychoeducation in the prevention of relapse therefore remains unclear. In this connection it is interesting to note that couple therapy aimed at people with depression living with a critical partner was as effective as standard antidepressant therapy both in the acute phase and continuation/maintenance phases of treatment.<sup>31</sup> There may be different ways to influence the family and the patient and their interactions.

Family psychoeducation can be performed with or without the patient being present. Although it is impossible to know the differential effects of the two approaches in major depression (because ours is the only published study on this topic), two studies of bipolar affective disorder have shown interesting differences. Miklowitz *et al*, using a family and patient approach, found prophylactic efficacy for depression but not mania,<sup>9</sup> whereas Reinares *et al*, using a family group psychoeducation approach (groups of relatives without patients), found prophylactic efficacy for mania but not depression.<sup>8</sup> Whether and how the conjoint psychoeducation involving both family members and patients might differ from our family-only approach in depression needs to be explored in future studies.

There are several possible weaknesses in our study. First, inclusion of patients up to age 85 years may have been too broad and could have included families for whom the educational objectives could sensibly differ. We adopted this age range because depression in old age represents a clinically important problem. There were seven patients aged 75 years or over (including one patient aged 83): four in the intervention group and three in the control group. Their family members seemed to share common themes with younger family members such as lack of knowledge about depression and misattributing depression to lack of willpower. Second, we excluded patients who received ECT for the index episode, because the course of the illness of these patients after the acute phase of treatment might be different from those who recovered on pharmacotherapy only,<sup>32</sup> and also because the contents of psychoeducation regarding treatment would be different. This decision may have biased our sample towards a less severe population. Lastly, a major shortcoming in the study design is that it was a comparison between family education in addition to treatment as usual v. treatment as usual only. It can therefore not be ruled out that it was not psychoeducation *per se* but rather non-specific factors such as time spent with the therapist, sense of belonging to a group and support by the group that could explain the differences we observed between our experimental and control groups. We adopted this design because it could answer the pragmatic clinical question we faced, namely whether it was of value to add family psychoeducation to treatment as usual or

not. It must also be remembered that our programme involved family members only and therefore could not have provided non-specific support directly to the patients themselves.

Our study was the first to show that psychoeducation limited to patients' families was effective in preventing relapse in the patients. Although individual psychotherapies have demonstrated effectiveness for patients with depression,<sup>33</sup> it can be stressful for them in the presence of many residual depressive and other symptoms. Intervention limited to families has an advantage in that it does not burden the patients. It must also be emphasised that our family psychoeducation – consisting of four sessions and using videotapes and booklets specifically prepared for this programme – was brief and easy to disseminate.

Given the great number of people affected by depression – both patients and their families – we believe that our study has paved a new way to their effective care. A replication study with a larger sample is warranted in order to confirm its effectiveness and to elucidate its mechanisms.

Kae Shimazu, MD, Shinji Shimodera, MD, PhD, Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi; Yoshio Mino, MD, PhD, Department of Psychiatry, Mino Clinic, Okayama; Atsushi Nishida, PhD, Department of Schizophrenia Research, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, and Department of Psychiatry, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie; Naoto Kamimura, MD, PhD, Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School; Ken Sawada, MD, PhD, Department of Psychiatry, Geiyo Hospital, Kochi; Hirokazu Fujita, MD, PhD, Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School; Toshi A. Furukawa, MD, PhD, Department of Health Promotion and Human Behaviour, Kyoto University Graduate School of Medicine/School of Public Health, Kyoto; Shimpel Inoue, MD, PhD, Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi, Japan

Correspondence: Shinji Shimodera, Kohasu, Okoh-cho, Nankokushi, Kochi 783-8505, Japan. Email: shimodes@kochi-u.ac.jp

First received 8 Feb 2010, final revision 23 Aug 2010, accepted 28 Sep 2010

## Funding

This study was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2004 (Comprehensive Research Project on Science of Longevity).

## References

- Leff J, Vaughn C. *Expressed Emotion in Families*. Guilford, 1985.
- Bebbington P, Kulpers L. The predictive utility of expressed emotion in schizophrenia: an aggregate analysis. *Psychol Med* 1994; 24: 707–18.
- Falloon IR, Boyd JL, McGill CW, Razani J, Moss HB, Gilderman AM. Family management in the prevention of exacerbation of schizophrenia: a controlled study. *New Engl J Med* 1982; 306: 1437–40.
- Leff J, Kulpers L, Berkowitz R, Eberlein-Vries R, Sturgeon D. A controlled trial of social intervention in the families of schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 1982; 141: 121–34.
- Shimodera S, Inoue S, Mino Y, Tanaka S, Kii M, Motoki Y. Expressed emotion and psychoeducational intervention for relatives of patients with schizophrenia: a randomized controlled study in Japan. *Psychiatry Res* 2000; 96: 141–8.
- Miklowitz D, Goldstein MJ, Nuechterlein KH, Snyder KS, Mintz J. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 225–31.
- Kim EY, Miklowitz DJ. Expressed emotion as predictor of outcome among bipolar patients undergoing family therapy. *J Affect Disord* 2004; 82: 343–52.
- Reinares M, Colom F, Sanchez-Moreno J, Torrent C, Martinez-Aran A, Comes M, et al. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord* 2008; 10: 511–9.
- Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 904–12.
- Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol* 2003; 71: 482–92.

- 11 Vaughn CE, Leff JP. The influence of family and social factors on the course of psychiatric illness. A comparison of schizophrenic and depressed neurotic patients. *Br J Psychiatry* 1976; **129**: 125-37.
- 12 Hooley JM, Orley J, Teasdale JD. Levels of expressed emotion and relapse in depressive patients. *Br J Psychiatry* 1986; **148**: 642-7.
- 13 Priebe S, Wildgrube C, Müller-Oerlinghausen B. Lithium prophylaxis and expressed emotion. *Br J Psychiatry* 1989; **154**: 396-9.
- 14 Okasha A, El Akabawi AS, Snyder KS, Wilson AK, Youssef I, el Dawla AS. Expressed emotion, perceived criticism, and relapse in depression: a replication in an Egyptian community. *Am J Psychiatry* 1994; **151**: 1001-5.
- 15 Hayhurst H, Cooper Z, Paykel ES, Vearnals S, Ramana R. Expressed emotion and depression. A longitudinal study. *Br J Psychiatry* 1997; **171**: 439-43.
- 16 Mino Y, Shimodera S, Inoue S, Fujita H, Tanaka S, Kanazawa S. Expressed emotion of families and the course of mood disorders: a cohort study in Japan. *J Affect Disord* 2001; **63**: 43-9.
- 17 Kessler RC, Demler O, Frank RG, Olfson M, Pincus HA, Walters EE, et al. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *New Engl J Med* 2005; **16**: 2515-23.
- 18 Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA, Yoshimura R, Imaizumi T, Kitamura T, et al. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychol Med* 2003; **33**: 839-45.
- 19 Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 1995; **25**: 1161-70.
- 20 Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, et al. The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *J Clin Psychiatry* 2003; **64**: 1465-75.
- 21 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV)*. APA, 1994.
- 22 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state': a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189-98.
- 23 Magaña AB, Goldstein JM, Karno M, Miklowitz DJ, Jenkins J, Falloon IR. A brief method for assessing expressed emotion in relatives of psychiatric patients. *Psychiatry Res* 1986; **17**: 203-12.
- 24 Shimodera S, Mino Y, Inoue S, Izumoto Y, Kishi Y, Tanaka S. Validity of a Five-Minute Speech Sample in measuring expressed emotion in the families of patients with schizophrenia in Japan. *Compr Psychiatry* 1999; **40**: 372-6.
- 25 Kavanagh DJ, O'Halloran P, Manicavasagar V, Clark D, Platkowska O, Tennant C, et al. The Family Attitude Scale: reliability and validity of a new scale for measuring the emotional climate of families. *Psychiatry Res* 1997; **70**: 185-95.
- 26 Fujita H, Shimodera S, Izumoto Y, Tanaka S, Kii M, Mino Y, et al. Family attitude scale: measurement of criticism in the relatives of patients with schizophrenia in Japan. *Psychiatry Res* 2002; **31**: 273-80.
- 27 Shimodera S, Mino Y, Fujita H, Izumoto Y, Kamimura N, Inoue S. Validity of a five-minute speech sample for the measurement of expressed emotion in the families of Japanese patients with mood disorders. *Psychiatry Res* 2002; **112**: 231-7.
- 28 Uehara T, Yokoyama T, Goto M, Ihda S. Expressed emotion and short-term treatment outcome of outpatients with major depression. *Compr Psychiatry* 1996; **37**: 299-304.
- 29 Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; **6**: 278-96.
- 30 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; **4**: 561-71.
- 31 Leff J, Vearnals S, Wolff G, Alexander B, Chisholm D, Everitt B, et al. The London Depression Intervention Trial. Randomised controlled trial of antidepressants v. couple therapy in the treatment and maintenance of people with depression living with a partner: clinical outcome and costs. *Br J Psychiatry* 2000; **177**: 95-100.
- 32 Sackeim HA. Continuation therapy following ECT: directions for future research. *Psychopharmacol Bull* 1994; **30**: 501-21.
- 33 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults* (partial update of NICE Clinical Guideline 23). NICE, 2009.

第 107 回日本精神神経学会学術総会

**教 育 講 演**

## 若者のメンタルヘルスケアに向けて ——精神病の早期介入研究から見えてきたこと——

松 岡 洋 夫 (東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野)

若者を対象とした精神病の早期介入研究はこの 15 年の間で飛躍的に進展し、統合失調症を中心とした精神病性障害に関して新たな臨床的事実が明らかになってきた。さらに一般集団を対象とした臨床疫学研究や臨床遺伝学研究的の進歩もめざましく、精神病発症前の“軌跡”が点から線へと繋がりとつある。本稿では、初回エピソード精神病に対する早期介入と、発症以前のハイリスク状態（推定的な前駆状態）に対する早期介入の現状と課題のいくつかについて概観する。初回エピソード精神病への早期介入では、精神病の未治療期間を短縮し短期的な転帰を改善させるが、さらに早期介入の効果を持続させる工夫が求められている。ハイリスクへの早期介入も成果を挙げつつあるが、臨床実践のためにも精神病への移行を予測できる指標の確立が求められており、さらに、心理社会的機能障害を改善させるために、倫理的配慮の下、より早期での認知障害や陰性症状を標的とした治療介入の開発が望まれる。個別化された早期介入を臨床実践で可能にするために、重症の身体疾患などで使用されている臨床病期概念は今後有用となるだろう。

<索引用語：早期精神病，早期介入，臨床病期，発症軌跡，若者，メンタルヘルス>

### Mental Health Care for Young People : Early Intervention in Psychosis

During the last 15 years, much progress in early interventions (EIs) focusing on psychosis in the young people has been made, and new revelations about psychotic disorder including schizophrenia have come out. Furthermore, findings from clinical epidemiology in the general population and clinical genetics of psychiatric diseases have revealed the “trajectories” before the onset of psychosis. Current state and challenge of EIs in the first-episode psychosis (FEP) and high risk state (HRS) (putatively prodromal state) for psychosis will be selectively overviewed in this article. Although EIs in FEP shorten the duration of untreated psychosis and improve the short-term outcome, it would be required to sustain the EI effects for a long time. EIs in HRS also prove fruitful, but predictor of transition to psychosis must be established for the clinical practice. Furthermore, EIs in the earlier HRS targeting at the cognitive dysfunction and negative rather than positive symptoms under ethical consideration will improve psychosocial impairments. Clinical staging concept using in general medicine for the serious physical diseases might enable an individualized medicine in psychiatric EIs.

---

第 107 回日本精神神経学会学術総会=会期：2011 年 10 月 26～27 日，会場：ホテルグランパシフィック LE DAIBA，  
ホテル日航東京

総会基本テーマ：山の向こうに山有り，山また山 精神科における一層の専門性の追求

教育講演：若者のメンタルヘルスケアに向けて——精神病の早期介入研究から見えてきたこと—— 座長：内村 英幸  
(福岡心身クリニック)



## I. はじめに

メンタルヘルスケアの中でも特に若者対策は、本邦で立ち遅れている。欧米や豪州では国家的な取り組みがすすみ、若者を対象とした精神病の早期介入研究はこの15年間で飛躍的に進展し<sup>4,6,20</sup>、統合失調症を中心とした精神病性障害に新たな臨床的視点が加わってきた。

さらに一般集団を対象とした臨床疫学研究や臨床遺伝学研究的の進歩もめざましく<sup>16,28,30</sup>、特にこれまで最も謎となっていた精神病発症前の“軌跡”が点から線へと繋がりにつつある。また、統合失調症の発症に遺伝子・環境相互作用が予想以上に大きな影響力をもっていることが明らかになり<sup>29</sup>、発症過程における環境因子の研究も今後発展するだろう。これらの研究の知見は、精神病性障害の疾患概念や病態のみならず、診断、治療にも大きな影響を与えており、現在進行中の精神疾患の国際診断基準の改訂作業でもこれらの点が活発に議論されている。

本稿では、精神病の早期介入研究を中心に、そこから見えてきた課題や問題を若者のメンタルヘルスの視点で概観したい。

## II. 若者のメンタルヘルス対策の必要性

先進国では若者（後期小児期～青年期～早期成人期）における疾病負担の中で精神疾患によるものが最も顕著であり、また本邦での年代別の死亡原因を見ると若者では自殺が最も多い。ニュージーランドで行われた出生コホート研究によると、26歳時点での精神疾患の75%は18歳以前で、50%は15歳以前ですでに何らかの精神・行動の変化を示していた<sup>8</sup>。フィンランドで行われた出生コホート研究では、24歳までの男性の自殺行動は8歳時点での心理社会問題で予測できることを明らかにした<sup>25</sup>。

Patelら(2007)<sup>20</sup>は、若者の精神疾患の特徴として以下の点を挙げ、若者のメンタルヘルスの重要性を指摘している：①精神疾患の75%は24歳以下で発症し、萌芽の症状を入れると大半は12～24歳で発症する；②精神疾患を抱えた若者

の25%しか専門的治療を受けていない；③若者は精神疾患によって差別や偏見を体験し、ときに自殺問題に発展する；④精神疾患は学業、仕事、対人関係、結婚に悪影響をもたらす、結果的にその個人の生涯にわたる経済的、社会的状況を決定する。そうした若者のこころの危機の問題解決策として、彼らは若者に焦点をあてたモデル youth focused model を提唱している。そこでは、こころの健康だけではなく若者全般の健康・福祉にわたる専門技能を統合し、しかも病院ではなく地域コミュニティを基盤にすることを推奨しており、その達成のためには若者の問題を扱える専門家の育成、医療・保健・教育関係者への啓発、社会全体での精神疾患に対する偏見、差別の是正が課題であると述べている<sup>20</sup>。こうしたシステム構築は、医療制度自体と深く関連するため医学を越えて国策として扱う必要があり、究極的には文化の醸成という視点にまで関連する<sup>6</sup>。

## III. 精神病の早期介入研究の現状と課題

重症の精神疾患の中では、精神病性障害への早期介入研究が最も進展しており、1998年には国際早期精神病協会 International Early Psychosis Association (IEPA) が創立され、2005年にIEPAによる早期精神病の臨床実践に関する国際ガイドラインが公表され<sup>7</sup>、2007年にはIEPAの機関誌 Early Intervention in Psychiatry の刊行が開始された。

精神病の早期介入研究は、一定の診断基準を満たす顕在発症後の初回エピソード精神病 first-episode psychosis (FEP) に対する早期介入と(図1の④)、発症以前の臨床的ハイリスク clinical high risk 状態(推定的な前駆状態 prodromal state) に対する早期介入とに分けられる。後者はさらに、発症直前で萌芽的な精神病症状の出現してくる切迫した超ハイリスク ultra-high risk (UHR)、アットリスク精神状態 at-risk mental state (ARMS)、後期初回前駆状態 late initial prodromal state (LIPS)、臨床的ハイリスクプラス (CHR+) などと呼ばれる状態(図

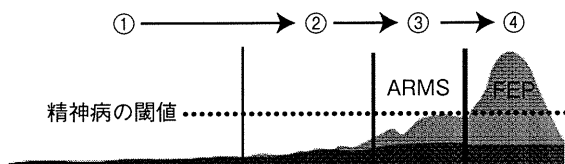


図1 比較的典型的な統合失調症の発症軌跡  
（“認知経路”）

図の①，②，③，④の順に発症に至る。ARMSはアットリスク精神状態，FEPは初回エピソード精神病。薄い灰色は精神病症状，濃い灰色は非特異的症状，陰性症状，基底症状などを意味する。

1の③），それ以前で非特異的症状や陰性症状のみられる早期初回前駆状態 early initial prodromal state (EIPS) や臨床的ハイリスクマイナス (CHR-) などと呼ばれる状態（図1の②）におおよそ分けられる<sup>3,4)</sup>。予防の究極は教育や啓発による一次予防であるが（図1の①），ここでは扱わない。

#### 1) 初回エピソード精神病（FEP）への早期介入（図1の④）

FEPの早期検出によって治療が早く開始されることで，発症から治療開始までの期間が短縮されることが期待される。このため，精神病の未治療期間 duration of untreated psychosis (DUP) の研究が活発に行われてきた。DUP研究に関するメタ解析では<sup>21)</sup>，短いDUP群が優れていたのは，治療開始のベースラインでは不安・抑うつ，生活の質 (QOL)，陰性症状などで，治療開始後の半年，1年後の短期的転帰では総合精神病理，陽性症状，陰性症状，社会機能などであったが，2年後には両群の差異は目立たなくなる。また，疾患の中間表現型と考えられる神経認知や脳構造にはDUPはほとんど関係しないため<sup>21)</sup>，病態の中核に影響する指標ではないと考えられる。実際，FEPの転帰に関わる要因にはDUP以外にも，病前適応機能，認知障害，物質使用障害，薬物治療アドヒアランス，治療の構造と質，最終診断など多くのものが知られている。

ところで，FEPへの濃密な治療による転帰を

みた研究では<sup>1)</sup>，薬物治療に加えて包括型地域生活支援プログラム，社会技能訓練，家族心理教育を取り入れた2年間の集中的介入を行ったところ，標準的治療群と比べて集中的介入を行っていた2年間は症状転帰も機能転帰も優れていた。しかし，5年後（2年間の集中的介入後は標準的介入のみ）には，機能転帰のうち自立と入院日数には効果が残存したが，症状転帰への効果は消失していた。集中的治療の直接効果は高く，さらに機能転帰にその持続効果がある程度みられたことは臨床的に重要と思われるが，今後，その直接効果と持続効果をさらに高めるための研究が必要であり，また後述する顕在発症以前での治療効果にも期待がもたれる。

初期のDUP研究では半数以上が追試可能な尺度を使用しておらず，DUPの概念自体も曖昧で，例えば，精神病の始まりおよび終わり（治療開始）とは何か<sup>24)</sup>，転帰をどう評価するか<sup>15)</sup>，などの基本的な問題も未解決である。一定の評価尺度を使用することで，未治療期間の評価は，前駆期の始まりから治療までの期間（疾患の未治療期間 duration of untreated illness, DUI），最初の診断閾値下の精神病症状から治療までの期間（切迫性精神病の未治療期間 duration of untreated emergent psychosis），診断閾値に達した明らかな精神病症状の出現から治療までの期間（顕在性精神病の未治療期間 duration of untreated manifest psychosis）などと分けて詳細に検討することも有益かもしれない<sup>24)</sup>。

#### 2) アットリスク精神状態（ARMS）への早期介入（図1の③）

1990年代にはじまったオーストラリア・メルボルンでのARMSへの早期介入プログラムが注目され，それは欧米に急速に広がった。これまで，ハイリスク基準と評価方法の確立，精神病移行率や発症予測因子の検討，新たな心理社会療法や薬物療法の開発などの研究が数多くなされてきた<sup>2,4,24,30)</sup>。

筆者らの教室でも，2004年以来，ARMSの専

門外来 (“SAFE クリニック”) を立ち上げ支援希求者の評価を行ってきた<sup>11,12)</sup>。来談者の約 60 %程度が ARMS と診断され、10 %強の患者が 1 年転帰で精神病に移行した。ARMS への介入の指針は以下の通りである<sup>11)</sup>：①治療関係の成立と維持に焦点を当てる；②問題指向的アプローチを基本とする；③焦点となる問題に応じて様々な治療方法を選択する（ケアマネジメント、認知行動療法、支持的精神療法、心理教育、家族介入、必要最小限の薬物療法）；④治療セッションには十分に時間をかける；⑤精神病への発展を前提とせず回復に焦点を当てた治療を心がける。

当教室の専門外来におけるインテーク時の全体的評定尺度 (GAF) 得点は、ARMS 群で平均約 46 点、FEP 群 (約 38 点) を除く非 ARMS 群でも平均約 51 点とかなり低く、さらにこの 2 群は QOL や不安・抑うつについては FEP 群とほぼ同等であった<sup>12)</sup>。以上のように、早期介入の意義は、精神症状と精神病移行を標的とした症状転帰の改善に加えて、支援希求者全体の機能障害を標的とした機能転帰の改善の二面性が強調される必要がある<sup>14)</sup>。

ARMS と診断されてから 1 年以内に精神病に移行することが多いが、少なくとも半数以上は精神病に移行しない。さらに介入サービスが普及するにつれて移行率は低くなる傾向があるといわれている。したがって、臨床実践では精神病への移行を正確に予測することが求められている。北米の多施設共同研究では、社会機能障害、機能レベルの最近の悪化、疑惑/パラノイア、物質乱用の既往、普通でない思考内容の要因が複数あると、発症を 68~80 %の確率で予想できるとしている<sup>2)</sup>。さらに脳画像などの生物学的指標を用いた発症予測研究も行われている<sup>30)</sup>。

メルボルンの PACE クリニックの定義では、ARMS には次の下位群が含まれる：①閾値下の微弱な陽性症状を呈する群、②自然寛解する短期・間欠性の精神病症状を呈する群、③精神病に対する素因性の脆弱性を持ち、最近の機能低下を認める群。現在、2013 年を目標にアメリカ精神

医学会では DSM-5 に向けての診断基準の改訂作業を行っている。この中で、上記の ARMS 下位群の①を、微弱な精神病症候群 attenuated psychosis syndrome (APS) として「統合失調症スペクトラムとその他の精神病性障害」に加えようとしている。しかし、精神病の早期介入の専門家は、薬物の過剰投与やスティグマの拡大を恐れ時期尚早として研究基準や暫定症候群として扱うことを希望するものが多い。ところで、仮想事例を用いたアンケート調査で、本邦の精神科医の約 70 %は APS を統合失調症と過剰診断し、80 %は抗精神病薬を投与すると回答した<sup>27)</sup>。当教室の ARMS の専門外来では、APS に対する抗精神病薬の投与率が約 30 %であることを考慮すると、本邦ではすでに過剰診断と抗精神病薬の過剰投与が行われている可能性があり、むしろ APS 概念と対応法を早急に啓発することが重要に思われる。

### 3) より早期のハイリスク群への介入の可能性 (図 1 の②)

前述のように当教室の ARMS の専門外来を訪れたものの GAF や QOL はかなり低下しており、社会機能障害は APS と診断される以前に始まっている可能性があり、倫理的配慮下でのより早い段階への介入が注目されている。

この領域の早期介入研究は少ないが、米国の Recognition and Prevention (RAP) プログラムでは、精神病症状が出現する以前で軽微な陰性症状のみられる臨床的ハイリスク (CHR-) に対して、認知障害、感情障害、社会的孤立、学校機能障害を標的とした早期介入を行っている<sup>3,14)</sup>。ドイツの多施設共同研究である European Prediction of Psychosis Study (EPOS) では、認知障害の主観的症状と考えられる基底症状 basic symptoms の出現する EIPS 段階での早期介入研究を行っている<sup>23)</sup>。ちなみに基底症状を予測因子に組み入れることで、10 年間で約 70 %という非常に高い確率で精神病への移行を予測した<sup>9)</sup>。

以上のように、精神病症状の出現する以前での陰性症状や認知障害は、精神病性障害の中でも重

症の経過を辿るような患者群への早期介入の重要な標的となる可能性がある。

#### IV. 精神病の発症軌跡と臨床病期モデル

出生コホートでの前方視的研究で、小児期の低いIQと精神病に関連があること<sup>10)</sup>、さらに精神病性障害になった患者の多くが、児童思春期にすでに不安障害、うつ病、注意障害、行為障害などの精神・行動の問題を高率に示していたことが明らかにされた<sup>8)</sup>。

一般若年集団を対象とした研究において、疾病診断閾値下の軽微な陽性症状を示す精神病様症状体験 psychotic-like experiences (PLEs) が10%程度の有病率であることが明らかになってきており（このうち約3分の1が苦痛や支援希求行動を伴う）<sup>28)</sup>、PLEsの内容（体験の種類、頻度、確信性、持続性）、感情制御障害、病前の社会機能障害、陰性症状、対処行動の質などの要因が臨床疾患への移行を決定することが指摘されている。さらに、診断閾値下の軽微な陰性症状・解体症状も一般若年集団に一定の頻度で存在することがわかってきた。そして、一般若年集団を対象とした前方視的な約10年間の追跡研究<sup>5)</sup>によって、軽微な陰性・解体症状が診断閾値下の陽性症状の出現する数年前から先行することが示された<sup>13,16)</sup>。

図1は比較的典型的な統合失調症の発症軌跡で、遺伝的脆弱性を基盤に胎生期、小児期での環境的危険因子との相互作用によって最早期の神経発達障害が惹起されると仮定され、それは小児期の知能や行動・精神の問題として表れ、その後の青年期での環境的危険因子との相互作用も加わり、社会機能障害を伴いながら認知障害や陰性・解体症状、そしてPLEsと続き、最終的にARMS、FEPと発展する<sup>5,16)</sup>。こうした各段階はどこからでも回復することもあれば、他の精神疾患（気分障害、不安障害、発達障害など）に移行することもある多能性 pluripotential の状態と考えられる<sup>16)</sup>。

全ての精神病は上述の発症軌跡を辿るものではなく、経過にも異種性のあることは後方視的研究

で以前から指摘されてきた。図1のような発症軌跡は“認知経路”と呼ばれ、神経発達障害、認知障害、陰性症状で特徴づけられる慢性持続性の経過を辿る症例に適用される<sup>5,16)</sup>。一方で、生活上のストレスに対する情動反応性の過剰な高まりが精神病症状を惹起するような情動調整障害を基盤に急性発症で比較的予後良好な挿間性の経過を辿る“感情経路”と呼ばれる発症軌跡も指摘されている<sup>16,19)</sup>。

以上のように、疾患の発症軌跡が明らかになりつつある中で、臨床実践に役立つような概念の整理が必要になってきており、重症の身体疾患でしばしば使用される臨床病期 clinical staging の概念モデルの導入が推奨されている<sup>12,16~18,22,26,30)</sup>。例えば、遺伝的あるいは環境的なハイリスクではあるが明らかな精神症状のない段階 (stage 0)、非特異的な症状や軽微な精神症状の段階 (stage Ia)、超ハイリスクの段階 (stage Ib)、寛解を伴うFEP (stage II)、不完全寛解を伴うFEP (stage IIIa)、不完全寛解を伴う精神病エピソードの反復 (stage IIIb)、不完全寛解の悪化を伴う精神病エピソードの反復 (stage IIIc)、寛解のない持続性の状態 (stage IV) といった病期モデルである。この概念では、疾病段階が早期ほど治療反応性は良好で、しかもより侵襲性の低い治療を選択できる。各病期での治療指針が確立されれば個別化治療の実践が可能となるだろう。

本発表に関連して開示すべき利益相反はない。

#### 文 献

- 1) Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., et al.: Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: The OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*, 65; 762-771, 2008
- 2) 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

- 3) Cornblatt, B.A., Auther, A.M. : Treating early psychosis : Who, what, when ? Dialogues Clin Neurosci, 7 ; 39-49, 2005
- 4) Correll, C.U., Hauser, M., Auther, A.M., et al. : Research in people with psychosis risk syndrome : A review of the current evidence and future directions. J Child Psychol Psychiatry, 51 ; 390-431, 2010
- 5) Dominguez, M.-G., Saka, M.C., Lieb, R., et al. : Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis : A 10-year study. Am J Psychiatry, 167 ; 1075-1082, 2010
- 6) Eckersley, R. : Troubled youth : An island of misery in an ocean of happiness, or the tip of an iceberg of suffering ? Early Interv Psychiatry, 5 (suppl. 1) ; 6-11, 2011
- 7) International Early Psychosis Association Writing Group : International clinical practice guidelines for early psychosis. Br J Psychiatry, 187 (suppl. 48) ; S120-S124, 2005
- 8) Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T.E., et al. : Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder : Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. Arch Gen Psychiatry, 60 ; 709-717, 2003
- 9) Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., et al. : Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. Arch Gen Psychiatry, 58 ; 158-164, 2001
- 10) Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., et al. : Childhood IQ and adult mental disorders : A test of the cognitive reserve hypothesis. Am J Psychiatry, 166 ; 50-57, 2009
- 11) 松本和紀, 宮腰哲生, 伊藤文晃ほか : 精神病発症危険群への治療的介入 : SAFE ころのリスク外来の試み. 精神経誌, 111 ; 298-303, 2009
- 12) 松本和紀 : 早期精神病性障害の診断と治療に関する臨床的研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「早期精神病の予防, 早期治療および病態解明に関する臨床的研究」総括報告書 (主任研究者 松岡洋夫). p.75-187, 2009
- 13) 松岡洋夫 : 統合失調症の認知障害 : 最近の話題. 精神経誌, 111 ; 1148-1152, 2009
- 14) 松岡洋夫, 松本和紀 : 統合失調症の早期介入と予防 : 認知障害の視点. 臨床精神薬理, 13 ; 3-11, 2010
- 15) 松岡洋夫 : 統合失調症における機能障害の病態と治療. 精神医学, 53 ; 111-117, 2011
- 16) 松岡洋夫 : 統合失調症の発症過程と認知機能. 精神疾患と認知機能 ; 最近の進歩 (精神疾患と認知機能研究会編 : 編集総括 山内俊雄). 新興医学出版社, 東京, p. 3-10, 2011
- 17) McGorry, P.D. : Risk syndromes, clinical staging and DSM V : New diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. Schizophr Res, 120 ; 49-53, 2010
- 18) McGorry, P.D., Nelson, B., Goldstone, S., et al. : Clinical staging : A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. Can J Psychiatry, 55 ; 486-497, 2010
- 19) Myin-Germeys, I., van Os, J. : Stress-reactivity in psychosis : Evidence for an affective pathway to psychosis. Clin Psychol Rev, 27 ; 409-424, 2007
- 20) Patel, V., Flisher, A.J., Hetrick, S., et al. : Mental health of young people : A global public-health challenge. Lancet, 369 ; 1302-1313, 2007
- 21) Perkins, D.O., 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
- 22) Raballo, A., Larøi, F. : Clinical staging : A new scenario for the treatment of psychosis. Lancet, 374 ; 365-366, 2009
- 23) Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R.K.R., 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
- 24) Singh, S.P. : Outcome measures in early psychosis : Relevance of duration of untreated psychosis. Br J Psychiatry, 191 (suppl. 50) ; 58-63, 2007
- 25) Sourander, A., Klomek, A.B., Niemelä, S., et al. : Childhood predictors of completed and severe suicide attempts : Findings from the Finnish 1981 Birth Cohort Study. Arch Gen Psychiatry, 66 ; 398-406, 2009
- 26) Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S. : Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. Schizophr Res, 110 ; 1-23, 2009
- 27) 辻野尚久, 片桐直之, 小林啓之ほか : 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。精神医学, 52; 1151-1160, 2010

28) van Os, J., Linscott, R.J., 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; 179-195, 2009

29) van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P.F.: The Environment and schizophrenia. *Nature*, 468; 203-212, 2010

30) Wood, S.J., Yung, A.R., McGorry, P.D., et al.: Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: From the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 70; 619-625, 2011

---

# 精神障害の早期介入

early intervention of mental disorders

## はじめに

精神障害の早期介入については、これまで真剣に議論される機会は乏しく、予防は不可能と考えられてきた。しかし、近年の精神医学の発展に伴い、精神障害の早期介入に向けたさまざまなアプローチが試みられ、その成果に対する期待が膨らんでいる。一方、この領域はまだ黎明期にあり、十分なエビデンスは蓄積されておらず、解決すべき問題も多い。

## 精神障害の早期介入とは？

精神障害の早期介入の標的となるのは、ある精神障害が診断基準を満たすほどの“閾値”を超えた最初のエピソード（初回エピソード）である。アメリカ医学研究所のレポート<sup>1)</sup>によると精神障害に対する精神保健介入のスペクトラムは、予防（prevention）、治療（treatment）、維持（maintenance）に分けられる（図1）。この概念では、予防は、ある障害が閾値を超えて発病する前に行われる介入として定義される。これは、従来からの一次、二次、三次予防の概念と比べ、予防という用語をより限定的に用いている。この概念において予防ストラテジーは、普遍型（universal）、選択型（selective）、徴候型（indicated）の3つに区別される（表1）。徴候型予防は、治療との重なりが、普遍型予防はこころの健康づくり（mental health promotion）との重なりがある。

前述した精神保健介入のスペクトラムを、介入の定義としてとらえると、精神障害の早期介入と

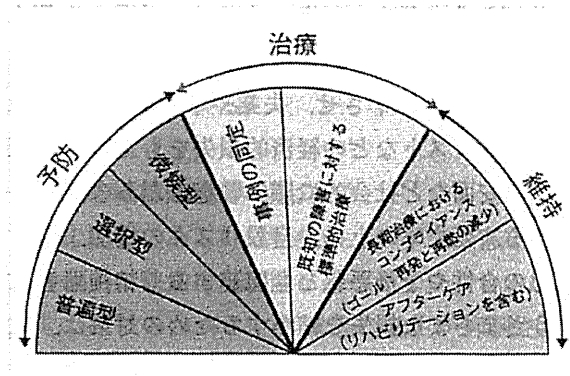


図1 精神保健介入のスペクトラム

(Mrazek PJ, et al (eds). Reducing Risks for Mental Disorders. 1994<sup>1)</sup>)

は、精神障害の初回エピソードに対する予防、治療、維持を意味する。また介入を、予防とは区別し、治療以降の段階に限定して用いる場合もある。早期介入の最も狭い使われ方として、精神障害の初回エピソードに対する治療と同義に使われる場合もある。一方、徴候型予防と早期治療とは重なる部分が多く、特に臨床現場でその境界は曖昧であるため、徴候型予防と早期の治療/維持の段階を含めて早期介入という用語が用いられることもある。このように、早期介入という用語は予防と治療の境界面を含む多義的な意味に用いられている。

## 精神障害の早期介入の意義

WHOによると精神障害の罹患者は世界で4億5千万人おり、4人に1人は生涯になんらかの精神障害に罹患し、ある時点で精神障害をもつ人は約10%とされている。精神神経障害の障害調整生命年<sup>2)</sup>は、2020年には全疾患の15%にのぼると

表1 予防ストラテジーの3つの分類

普遍型予防	一般人口を対象に、あらゆる人々に対して実施する介入で、たとえば、精神障害についての知識や心理的問題への対処法を学校で教えることなどが含まれる。
選択型予防	特定のリスク因子をもつ集団を標的に行う介入で、たとえば、脳卒中をきたした人に行ううつ病の予防対策などが含まれる。
徴候型予防	標的とする疾患の診断基準を満たすほどではない閾値下の亜症候性の症状をもつ人々を対象にした介入である。特定の精神障害の診断基準を満たさなくとも、すでに臨床的に治療が必要な状態像を示す人々も多く含まれる。小うつ病に対するうつ病予防や幻覚様症状を示す強迫性障害に対する精神病性障害の予防などが含まれる。

見積もられている。精神障害は、患者とその家族の生活の質を低下させ、失業や学業中断、医療/社会保障コストなどの経済的損失をもたらし、犯罪や治安面など社会的に悪影響をもたらすおそれがある。死亡率の上昇、自殺リスクの増加、身体疾患の合併や予後悪化とも関連する。精神障害に伴うさまざまな損失を縮小するための対策は、患者個人や家族にとってはもちろん、社会全体にとっても重要な課題であり、これを解決するための一つの鍵が早期介入であると期待されている。

精神障害は、診断基準を満たすほど悪化しても未治療のまま経過することが多く、治療者の前に現れたときにはすでに問題は複雑化、慢性化し、治療が困難になることも多い。現在得られる知識水準であっても治療の焦点と重点のおき方を変更することで、精神障害の予後を改善することができるかもしれない。顕在発症後でも、早期であればあるほど介入が奏効する可能性が高く、より安全かつ患者負担が少ないと考えられている。

しかし、あらゆる人に理想的な治療が行われたと仮定しても、現在の治療方法では精神障害による損失のおよそ40%しか回避できないと見積もられている<sup>2)</sup>。このため、新たな精神障害の発生そのものを予防することが根本的な解決法として期待されている。予防介入により精神障害を完全に防ぐことができれば理想的である。しかし、発症そのものを予防できない場合であっても、予防に向けたアプローチは精神障害の発症を遅らせたり重症化を防ぐことで、精神障害に伴う負の影響を最小限に食い止める効果が期待される。

### 若者の精神障害の早期介入の重要性

精神障害の75%は24歳までに発症し、発症後も発見や治療が遅れ、適切な支援が得られないまま経過することも多い<sup>3)</sup>。人生の発達課題をこなす重要な思春期・青年期に精神障害が見過ごされてしまうことで、その後の人生に計り知れない影響が及ぶかもしれない。若者の精神障害は、成人期の精神障害の温床となるだけでなく、学業中断、未就労、ひきこもり、自殺や自殺関連事象、暴力、物質依存、その他の健康問題など多岐にわたる問題に結びつきうる。このため、精神障害の徴候が明らかとなる12歳から24歳の若者の精神保健に焦点を当てる重要性が指摘されており、この世代に焦点化された診断や治療方法の開発は特に意義が高いと考えられている。実際にオーストラリアでは、このための研究サービスや若い世代が利用しやすい精神保健システムを整備する試みが始まっている。

### 精神障害の早期介入の現状

#### 統合失調症の早期介入

統合失調症に対する早期介入には、初回エピソード精神病の早期発見と早期治療とその後の維持に焦点を当てたアプローチと、その予防を目的とした発症リスク状態 (at risk mental state : ARMS) に対する予防アプローチがある (≡ Kw72)。

統合失調症などの精神病性障害において、明らかな幻覚や妄想、行動や思考の異常が出現してか



ら、実際に適切な治療が開始されるまでの治療の遅れは精神病未治療期間と呼ばれている。精神病状態が未治療のまま経過することで、心理社会的問題や機能低下が増幅し、病的状態での言動や行動により当事者が被るスティグマも増大する。未治療期間が長いほど予後が悪く、治療に対する反応性が乏しくなることが指摘されている。早期発見には、マスメディアを利用した市民への啓発活動や教育/医療福祉関係者への教育プログラムなどの情報キャンペーンや、往診サービスや数居の低い相談サービスが役立つとされている。早期発見により、患者はより軽症段階で治療が開始され、通常治療よりも良好な臨床経過が得られる。

一方、治療に結びついた患者に対しては、早期段階に必要な介入を包括的に実施することが予後の改善に役立つと考えられている。イギリスを網羅する早期介入サービスでは、患者が普段生活する地域の中で訪問チームによる治療が実践され、個々のニーズに合わせた薬物療法や心理社会的治療などの支援が一定期間継続的に提供されている。この形式の早期介入サービスでは、通常治療と比べて患者の心理社会的予後が改善することが示されているが、サービスの提供期間が終了した後の効果の持続性については確認されていない。

#### うつ病の早期介入<sup>4)</sup>

うつ病に対しては特定の集団を対象にした予防研究が実施されてきた。産後うつ病の予防研究では、スクリーニングを実施しハイリスク群を絞り、認知行動療法や対人関係療法を用いた介入が試みられてきた。メタ解析によると予防介入により産後うつ病の発生は35%減少するという。うつ病を合併しやすい身体疾患である、脳卒中後、加齢黄斑変性、てんかんをもつ患者を対象にした予防介入の有効性も報告されている。また、地域の高齢者にスクリーニングを実施し、高齢者のうつ病や不安障害を予防する段階的ケアプログラムが成果を上げている。

学校ベースでのうつ病予防対策としては、全生徒を対象に予防プログラムを実施する普遍型介入

の有効性を支持する証拠は乏しい。一方、臨床閾値下の症状を呈する生徒への徴候型介入や、これにリスク因子による選択型介入を組み合わせたアプローチでは、集団認知行動療法などを取り入れたプログラムでうつ病の発症予防効果が確認されている。うつ病の早期発見・治療を目的とした学校内の精神保健クリニックでは、対人関係療法を用いた介入が子どもの抑うつ症状の改善に役立つことが示され、また、プライマリ・ケアにおいても若者を標的にしたうつ病治療の診療品質改善プログラムが若者の重症うつ病の発症を抑制することが報告されている。

#### その他の精神障害の早期介入<sup>4)</sup>

臨床閾値下あるいは軽症のパニック障害を示す一般住民に認知行動理論に基づくプログラムを実施したところ、パニック障害の発生が抑制され、対費用効果にも優れることが示されている。また、不安感受性の高い人々を対象としたプログラムが2年後の不安障害の発症リスクを低下させた。一方、心的外傷後ストレス障害(PTSD)の予防を目的とした介入研究では、外傷的出来事を体験した人すべてに心理学的聞き取りを行う介入には効果がなく、むしろPTSDの発症を増加させる可能性すら指摘されている。一方、急性ストレス障害や急性PTSDの症状をすでに呈している人に対しては、外傷に焦点を当てた認知行動療法の有用性が示されている。

アルコール/物質使用障害の始まりと経過の一般的パターンは、思春期から初期成人期の発達過程と結びついている。このため、この年代を対象にした学校ベースでのプログラムの有効性がアメリカで広く確認されている。しかし、アメリカ以外での報告は極端に少なく、異なる文化圏での適用が課題とされている。

発達段階にある子どもでは、人生早期に精神障害のリスクを減らすことで、その後の発達の軌跡を変化させる可能性が見込める。未就学児を対象にした研究では、不安障害や素行障害についてのスクリーニングによりハイリスク児を抽出し、そ

の親を対象とした介入プログラムが成果を上げている。また、学校ベースでは不安や抑うつを標的にしたプログラムがさまざまに検討されている。

## 問題点と今後の課題

精神障害の早期介入は少なくとも一定の条件下では有効性があり、今後さらなる成果が期待できるが、検討すべき課題も多い。

早期介入を推進するためには公衆衛生に基づいた考え方が必要であり、政策研究との連携も重要である。問題の明確化、リスク因子と保護因子の同定、介入方法の開発・実施・検証、実践での普及という一連のプロセスを経て、多様な角度から利益/不利益バランスを検証する必要がある。早期介入の効果には長期での評価が大切であり、統計解析に必要な大規模サンプルの確保、介入実施、長期追跡、診断面接での評価を行う研究には莫大なコストがかかる。費用対効果の検証は欠かせないが、経済面だけではなく、個人と社会のそれぞれにとって何に価値があり、“効果”として評価されるのか慎重に吟味する必要がある。精神障害には偏見や差別の問題があり、また、不適切な早期介入がかえって害になる危険性すらある。倫理的な問題についての検討は不可欠である。

精神医学/医療モデルを、早期介入に適した形に修正、改善していくことも検討課題である。現在の精神障害の定義・分類には限界や問題点があり、早期介入の標的となる新たな精神障害の発生を規定する閾値は曖昧で恣意的な側面がある。また、精神障害のリスク因子と保護因子は十分には解明されておらず、精神障害の病態や発症過程の解明に役立つ基礎的な研究も欠かせない。

早期介入の有効性は、精神障害に至る過程や発症後のどの段階にどのような介入が実施されるのかに決定的に依存する。早期段階を標的にした介入が、それ以降の経過にどのような形で良い影響をもたらすのか、その道筋を示す必要がある。精神障害の進行度や重症度に応じて、早期の軽症段

階にはより侵襲性の小さい介入方法から選択していくステージ・モデル<sup>5)</sup>や段階的ケアの概念は、精神障害の早期介入に理論的・実践的な枠組みを与えてくれる。特に、予防の段階では、徴候型/選択型のアプローチによって対象者を絞り込み、侵襲性が小さい心理的介入を実施するアプローチが成果を上げている。今後は、こうした介入の成果を一般に普及させるための取り組みが必要である。

精神障害を発症した患者の早期発見とその後の治療や維持については、現在の医療サービスを最適化することによって効果が上がる可能性がある。これまでに成果を上げている介入ストラテジーの多くは特別な心理的介入を用いたり、訪問型のサービスを含んだ包括的な社会支援を取り込むなど、精神障害の早期段階に焦点を当てた最先端の心理社会的介入ストラテジーを利用している。しかし、早期の重点的な治療介入が予後の改善や対費用効果の点で本当に優れているのか否かについての検証は不十分であり、一般に利用できる介入モデルを構築するためのさらなる研究や取り組みを必要としている。

(松本和紀)

## 文献

- 1) Mrazek PJ, Haggerty RJ (eds). Reducing Risks for Mental Disorders : Frontiers for Preventive Intervention Research. Washington DC : Institute of Medicine, National Academy Press ; 1994.
- 2) Andrews G, et al. Utilising survey data to inform public policy : Comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. *Br J Psychiatry* 2004 ; 184 : 526-533.
- 3) Kessler RC, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005 ; 62 : 593-602.
- 4) Cuijpers P. Prevention : An achievable goal in personalized medicine. *Dialogues Clin Neurosci* 2009 ; 11 : 447-454.
- 5) McGorry PD, 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 : 616-622.

係で、人格も保たれている。抗精神病薬によく反応する。退行期パラフレニーといわれた。統合失調症の診断基準に相応すればそれでよいが、別な対応を迫られる病態である。

## 幻覚妄想

妄想に幻覚を冠して幻覚妄想と言われるのは、臨床的な状態像のまとめである。幻覚を伴わない妄想構築もある。多くの場合、陰に陽に、幻覚を伴う妄想が、精神病障害の総称になって

いる。筆者の経験においても、長年、妄想を主体として、幻聴を伴っていないと思っていた症例に、経過中、幻聴の存在が疑われてきた症例もあり、病者が否定したとしても幻覚の存在は無いと断言できない症例は少なくない。したがって、妄想性障害と幻覚妄想性障害を厳密に区別する必要はない。逆に、幻覚の側から述べると、多彩な病態があるということになる。幻覚は知覚の異常体験であり、広く一般社会において、正常者にも場合によっては感得される。知覚脱失 (sensory deprivation)、薬物中毒、脳器質症状などに認められることはよく知られている。

(細川 清)

### 【参考文献】

1. 大月三郎, 黒田重利, 青木省三. 精神医学, 第5版, 文光堂, 2003.
2. 原田憲一. 精神症状の把握と理解, 中山書店, 2008.
3. 宮本忠雄 (編). 妄想と言語. 分裂病の精神病理 2, 東大出版会, 1974.

## 統合失調症の幻覚妄想

統合失調症の概念、病態、症状、診断、治療の全般について、米国精神医学会による治療ガイドライン<sup>1)</sup>を参考にして、幻覚と妄想を中心に概説する。

### 概念

統合失調症は単一の疾患ではなく臨床症状群

であり、原因、症状、経過、予後、治療反応性のいずれにおいても患者間で多様であり異種性を特徴とする。素因と環境因の複合的な影響が原因となる疾患で、青年期から早期成人期に発病することが多い。生涯有病率は約1.0%、年間発生率は千人あたり0.22人(中央値)で男女同率であるが、発症のピークは男性のほうが数年早い。知覚、観念、現実検討、思考、感情、意欲、行動、注意、集中力、動機、判断などのさまざまな機能領域に症状が現れるが、診断的

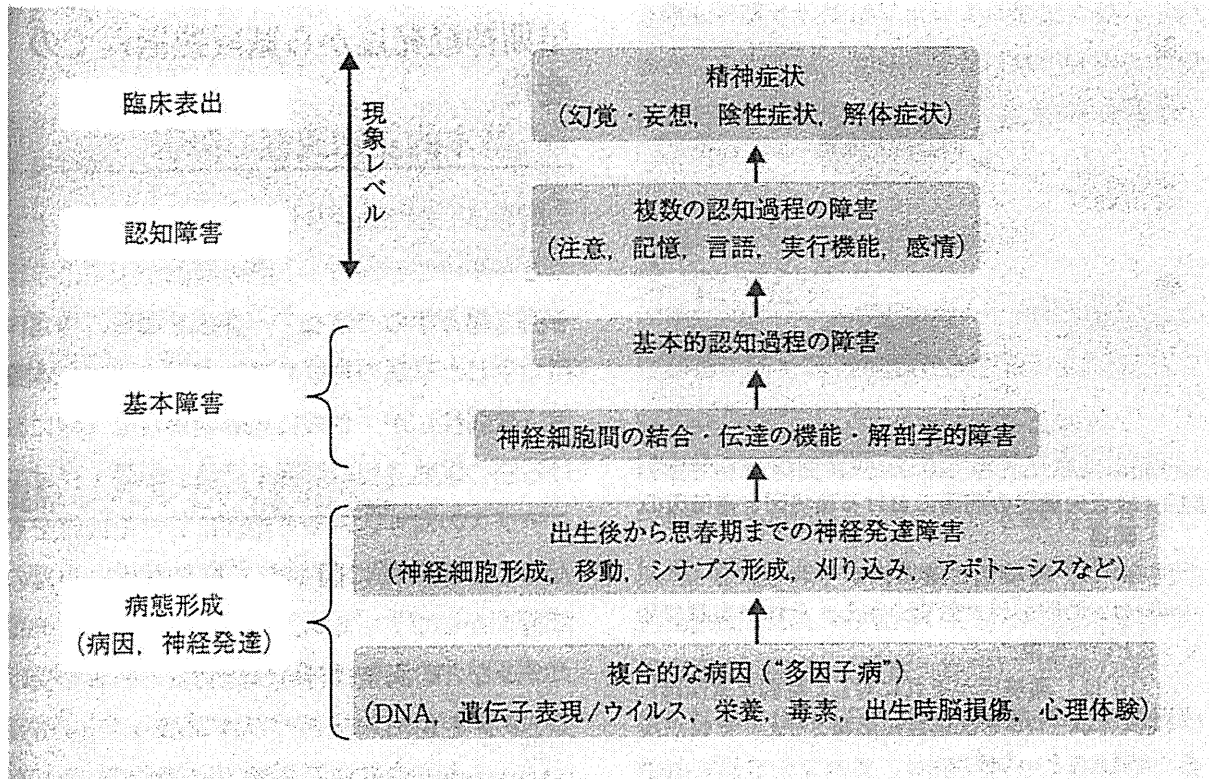


図1 統合失調症の病態仮説

統合失調症の病態を、病態形成、基本障害、認知障害、臨床表出のレベルごとに示している。ここでは認知障害を基本的な認知障害と可視的な認知障害とに分けている。

(Andreasen NC, 1999<sup>2)</sup> を参考に作成)

には、幻覚、妄想、解体症状、行動異常などの精神病症状、感情や意欲の障害である陰性症状が重視され、さらに、学業、職業、対人関係などに深刻な社会的機能障害を引き起こすことが多い。通常は精神病状態から回復するが、再発しやすく慢性に経過し、約 1/3 は重症の精神病症状や機能障害が持続する。日本の精神科受療患者の約 25%、入院患者の約 60% を占め、治療は薬物療法と心理社会療法を併用した包括的治療が重要である。

## 病態

病態は十分に解明されていないが、図1のような仮説が提唱されている<sup>2)</sup>。すなわち、統合失調症は遺伝と環境による複合的病因で起こる

多因子病で、それによって神経発達の偏倚が惹起され、前頭前野皮質・視床・小脳や背外側前頭前野・内側側頭葉などの神経ネットワークにおける神経細胞間の解剖学および機能的な結合異常に帰結し、基本障害としての認知障害が形成される。そして、現象レベルで観察可能な認知障害、さらにストレスやライフイベントなどの引き金によって精神病症状が出現する。

## 複合的な病因

### — 遺伝子・環境相互作用 (gene-environmental interaction (G×E))

一般人口での有病率と比べて一卵性双生児での統合失調症の一致率は約 50% であることなどから遺伝要因は重要であり、多くの感受性遺伝子が明らかにされつつある。それらは神経細胞