

図2 統合失調症の病因における環境因と遺伝因の関連

上段 (a) は、環境因と遺伝因がそれぞれ独立してニューロンの反応性に影響を与え、それが疾患に発展するという仮説。

下段 (b) は、環境因がそれに対して脆弱な遺伝因に作用してニューロンの反応性に影響を与え、それが疾患に発展するという仮説。

の移動や増殖、軸索成長、髄鞘化、シナプス形成、アポトーシスに関連するものが多く、さまざまな臨床所見からも早期の神経発達障害が指摘されている³⁾。

一方、環境要因の候補には、胎生期における母体のウイルス感染症や栄養状態、出生時脳損傷、出生後の心理体験（親との別離、幼少期の被虐待、ストレスの強い環境）など、生物学的なものから心理社会的なものまで知られている。しかし、数多く知られている環境要因と感受性遺伝子の単なる偶然の累積で発症するのではない（図 2a）。たとえば、養子研究から、養育環境問題の負荷は統合失調症の遺伝的危険性が低い場合はあまり影響しないが、遺伝的危険性が高い場合に発症率がかなり高くなること、また、母体のウイルス感染や出産時低酸素症のそれぞれに脆弱な遺伝子変異が統合失調症と関連することが指摘されている³⁾。以上より、感受性遺伝子がある種の環境要因に脆弱であるため、両者の遺伝子・環境相互作用で神経発達に変化が生じるという考え方が有力になってきている⁴⁾（図 2b）。

早期神経発達から脳成熟過程での変化

——基本的認知過程の障害

明らかな精神病症状は思春期以降に出現することが多いことから、上記の病因がすぐに症状を引き起こすのではなく、遺伝と環境の相互作用で生じた早期の神経発達障害としての基本障害（脆弱性）が、さらに思春期から成人期における脳の成熟過程の影響や環境の影響を受けてシナプスの刈り込みや可塑性における偏倚をもたらし、最終的に図 1 の“基本的認知過程の障害”としてドパミン、セロトニン、アセチルコリンなどの調整性神経伝達物質の影響を受ける *N*-メチル-D-アスパラギン酸 (*N*-methyl-D-aspartate: NMDA) 受容体の機能障害が形成され⁵⁾、それが、たとえば認知ジスメトリア (cognitive dysmetria)²⁾ とよばれるようなメタシステムあるいはメタプロセスの障害に帰結し、これに基づいて種々の現象学的に可視的な認知障害そして臨床症状が出現すると考えられる。

神経画像研究の進展に伴い、上記の遺伝的および環境的要因による脳の構造的異常として脳室拡大と広範囲な大脳皮質（とくに連合野や大脳辺縁系）の軽微な体積減少が明らかになってきた。さらに、発症前から発症後のある一定の期間、前頭葉や側頭葉などにおいては体積が減少しているという知見が報告されている。脳の機能的異常についても、小児期で軽微な神経学的異常や認知障害がみられることや、発症前後で認知障害が悪化することが明らかになってきており、脳の構造と機能についても、早期の神経発達に加えて、脳の成熟過程に相当する後期の神経発達にも偏倚のあることが明らかになってきた。ただし、脳構造の変化は発症後もしばらく続くが、認知障害は発症付近でほぼ固定されるため、構造変化と機能変化には解離が存在

する可能性がある⁶⁾

症状

図1に示した現象レベルでの認知障害と精神症状について解説する。

現象レベルでの認知障害⁷⁾

患者は幻覚や妄想の影響を受けるだけでなく、主観的に“集中力がない”、“忘れっぽい”、“他人の気持ちが理解できない”、“対人関係が苦手”、“当たり前をやれていたことができない”といったことのほうが深刻な場合がある。こうした訴えの背景に疾患特有の認知障害の存在が推定され、神経心理学的検査を行うと注意の持続、言語性作業記憶、言語学習、処理速度など“神経認知”に異常を認めることが多い。さらに最近では対人能力と関連する“社会認知”にも異常を認めることが明らかになってきた。また、対人能力、道具的技術、問題解決能力、就学・就労能力、日常生活能力といった機能的転帰に対して、認知障害は精神症状以上に大きな影響力を持つため、薬物療法や心理社会療法の重要な標的となりつつある。最近、統合失調症の診断基準に認知障害を加えようとする動きがある。

日常臨床で高い妥当性と信頼性を持って行え、汎用性のある認知機能検査方法が現在いくつか開発中である。主観的・客観的なQOL (quality of life: 生活の質) 評価や、一般的な知能検査も認知障害を推定するうえで役立つ。認知障害は通常、発症以前から存在し、とくに発症前後付近で増悪し、発症後は疾病経過を通して比較的安定している。ただし、一部の患者では晩年に悪化するという報告がある。精神症状

と認知障害との関連についての研究も進んでいるが、たとえば、幻覚・妄想は自己監視の障害として検討されている⁵⁾。

現象レベルでの臨床表出 —精神症状

精神症状を陽性症状と陰性症状に分ける二症状群仮説がよく知られている。しかし、陽性症状評価尺度 (Scale for the Assessment of Positive Symptoms: SAPS) と陰性症状評価尺度 (Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS) を用いて行った因子分析で、現実歪曲症状群 (幻覚、妄想) (狭義の陽性症状)、解体症状群 (形式的思考障害、不適切感情)、精神運動貧困症状群 (感情平板化、無言症、無為) (狭義の陰性症状)、対人関係症状群 (親密さ感知の障害、人間関係の障害) の四症状群仮説が提唱された⁸⁾。対人関係症状群は前項で述べた神経認知や社会認知との関係が深く、以下では他の3つの症状群について述べる。

1. 現実歪曲症状群

現実歪曲症状群 (reality distortion syndrome) には、知覚、思考内容、思考体験の異常としての幻覚、妄想などが含まれる。知覚の間違い (妄覚) には、実在するものを異なったものとして知覚する錯覚と、実在しないものを知覚する幻覚 (対象なき知覚) とがあり、この区別は重要で、幻覚は統合失調症の診断に重要である。統合失調症ではさまざまな感覚領域の幻覚が体験されるが、とくに人の声の幻聴 (幻声) の頻度が高い。その際、聞こえてくる幻聴と患者が対話できたり、複数の人間が患者のことをうわさしている声が聞こえたりといった、会話形式 (話しかけと応答の形) の幻聴が多い。

また、自分の考えていることが声で聞こえる思考化声を認めることがある。

思考内容の異常のうち、その間違った内容に対して強い確信を持ち事実を示しても訂正ができない場合を妄想という。妄想はその出現する形式から、突如、了解不能な不合理な思考が起こる一次（真性）妄想と、状況、体験、感情、幻覚、知能から心理的に了解できる二次妄想（妄想様観念）とに区別されるが、統合失調症では一次妄想が重要である。一次妄想には、妄想気分（不気味な気分や危機感）、妄想着想（直観的確信）、妄想知覚（ある知覚に対する意味関連のない直観的確信）が含まれる。妄想の内容は、被害妄想（例：関係妄想、注察妄想、迫害妄想、被害妄想、物理的影響妄想）が多く、ほかに微小妄想（例：罪業妄想、心気妄想）や誇大妄想（例：血統妄想）が起こりうる。

思考体験の異常のうち、統合失調症では自分が考えているという自己所属感（自我意識の能動性）が欠如する思考の作為体験（させられ体験、影響体験、被影響体験ともいう）が重要である。思考の作為体験は、考えが頭の中に入れられたという思考吹入、考えが操られたという作為思考（思考干渉）、考えが抜き取られたという思考奪取が区別される。なお、思考奪取には、考えが伝わっているという思考伝播を伴いやすい。米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル第4版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV）⁹⁾では思考の作為体験を奇異な妄想として思考内容の異常に含めているが、これには批判がある。

Schneider は、身体的基礎疾患がないときに、統合失調症の診断に重要な症状として、自我障害を中心とした一級症状をあげた。それには、妄想知覚、幻聴（話しかけと応答の形の幻聴、自己の行為に口出しする幻聴）、思考化声、思

考伝播、作為体験（身体、感情、意志、思考などの領域での自我の能動性の障害）が含まれる。また、出現頻度は高いが診断特異性の低い二級症状（一級症状以外の幻覚、妄想着想、困惑、抑うつ）も記載した。一級症状は神経基盤の異なる少なくとも2つのカテゴリーに分けられることが指摘されている¹⁰⁾。

2. 解体症状群

解体症状群（disorganization syndrome）とは思考形式（思路）の障害を中心とした変化で、脱線、連合弛緩がその中心症状である。具体的には思考を構成する観念のあいだの論理的関連性が乏しくなり会話のテーマが逸脱（脱線、連合弛緩）したり、質問に対する答が遠回しあるいは無関係となることでも気づかれる。さらにその程度が高じると、滅裂思考、言葉のサラダ、言語新作（造語症）を呈する。評価は患者との対話の中で行われるが、厳密な客観的評価方法は確立されておらず、軽度の異常は判定が難しい。

解体症状群には、上述の思考形式の障害に加えて、不適切感情（その状況にふさわしくない感情表出）、会話内容の貧困、さらに解体した行動（目的志向的行動における理解困難な行動）や注意障害までも含める場合がある。なお、二症状群仮説では、解体症状群のうち思考形式の障害と解体した行動は陽性症状に、不適切感情、会話内容の貧困、注意障害は陰性症状に含める。

3. 精神運動貧困症状群

精神運動貧困症状群（psychomotor poverty syndrome）の中核症状は、感情の平板化または感情鈍麻（感情表出の範囲や強度の制限）、思考の貧困（思考と会話の流暢さや豊かさの制限）、意欲低下（目的志向的行動の減少）で、

表1 統合失調症のDSM-IV-TR診断

- A. 特徴的症状：以下のうち2つ以上／1か月間はほとんどいつも存在
 (1) 妄想, (2) 幻覚, (3) 解体した会話 (例：頻繁な脱線, 滅裂)
 (4) ひどく解体した行動または緊張病性行動
 (5) 陰性症状 (感情平板化, 不適切感情, 思考の貧困, 意欲の欠如)
 注：対話性幻聴, 奇異な妄想 (思考体験の異常) は1つあれば診断可
- B. 社会的または職業的機能の低下
 C. 期間：6か月以上持続 (前駆期, 残遺期を含んでよい)
 D. 統合失調感情障害と気分障害の除外
 E. 物質関連障害と一般身体疾患による精神疾患の除外
 F. 広汎性発達障害の既往：顕著な幻覚や妄想が1か月以上あれば, 追加診断可

(高橋三郎, ほか (訳), 2002⁹⁾ を一部改変して引用)

さらに感情の平板化の主観的体験を無快楽症 (喜びの感覚の喪失) として区別することもある。それらの定義, 評価方法は必ずしも一定していない。この症状群は, 持続性に続くものと急性精神病状態の際に一過性に増悪するものがある。また, 疾患に起因する一次性のもの (欠陥症状) と, 疾患の本態とは無関係な二次性のものに区別される。治療上この区別は重要で, 二次性のものには薬物の副作用 (過鎮静, 情動不安定, 錐体外路症状), 気分変動 (不安や抑うつ), 環境変化 (施設症), 対処行動 (厭世, 防衛), 陽性症状 (幻覚・妄想に基づく行動), 知能障害によるものが含まれ, これらの多くは原因が取り除かれると消失する。

診断

世界保健機関 (World Health Organization: WHO) による国際疾病分類第10版 (International Classification of Diseases, 10th Revision: ICD-10)¹¹⁾ や DSM-IV-TR⁹⁾ が, 操作的国際診断基準として利用できる。DSM-IV-TR では包括的な治療計画に結びつくように多軸評定を採用しており, 精神疾患の臨床診断 (I 軸) に加えて, 精神遅滞やパーソナリティ

障害 (II 軸), 一般身体疾患 (III 軸), 心理社会的および環境的問題 (IV 軸), 機能の全体的評定 (V 軸) を評価する。表1は DSM-IV-TR の診断基準の概略である。ただし, 診断基準の乱用が憂慮されており, 症状評価に関してできるだけ精神病理学的な厳密さが求められる。また, 身体疾患の除外 (表1の E) が重要である。近年, 前駆期への早期介入研究が進み, 微弱な精神病症状や非常に短期間の精神病状態を示すアットリスク精神状態 (At Risk Mental State: ARMS) の病態が明らかになりつつある。ARMS の少なくとも半数以上は発病しないため, こうした例では統合失調症の過剰診断をしないような慎重さが求められる。

精神運動貧困症状群や解体症状群は評価者間での一致度が低く, しばしば過小評価や過大評価が起こる。これは患者の主観的体験症状の評価が難しいためで, 十分な観察 (表情, 態度, 話しぶり, 声の抑揚, 情動刺激に対する反応, 行動など) と第三者による情報が重要な判断材料となる。正常状態との連続性があるため, 患者の性格, 知的能力, 心理状態, 社会環境を配慮したうえで, 病前の最高の機能状態からの変化としてとらえる。また, 前述のように二次性陰性症状の鑑別が重要である。

評価時点での優勢な症状によって, 横断像としての亜型分類 (妄想型, 解体型, 緊張型, 鑑

表2 各病相期での治療

	急性期	回復期	安定期
治療目標	・ 休息 ・ 症状の軽減・除去（人権への配慮）	・ 悪化の予防 ・ 回復過程の促進 ・ 社会適応力の増強	・ 安定状態の維持 ・ 再発予防 ・ QOLの維持・改善
薬物療法	・ 抗精神病薬の調整 ・ 付加薬の検討	・ 抗精神病薬の維持 ・ 副作用の最小化	・ 抗精神病薬の維持 ・ 副作用のモニター
心理社会療法	・ 支持的精神療法 ・ 休息・ストレス軽減 ・ 情報提供（患者、家族） ・ 家族との協力関係	・ 支持的精神療法 ・ 機能回復訓練 ・ 患者教育 ・ 家族教育	・ 支持的精神療法 ・ 認知行動療法 ・ 社会機能の改善 ・ 家族介入

（佐藤光源，ほか（監訳），2006⁹⁾を参考にまとめた）

別不能型，残遺型⁹⁾を付記する。縦断像に関しては，活動期の始まりから1年以上経過した時点で，(1)単一エピソード（部分寛解または完全寛解）か，(2)挿話性（複数回のエピソードで，間欠期に残遺症状を伴うまたは伴わない）か，(3)持続性か，という経過特徴を陰性症状の程度とともに付記する⁹⁾。長期的な機能的転帰はおもに認知障害と精神運動貧困症状群で決定されるが，短期的には現実歪曲症状群が家族関係，対人関係，生活機能，就学・就労機能に影響する。

ジンが登場して以来，統合失調症の薬物療法は発展してきた。第一世代抗精神病薬（“定型抗精神病薬”）のおもにドパミン遮断作用が，幻覚・妄想を中心とした精神病症状を緩和する。しかし，社会機能障害と関係する精神運動貧困症状群や認知障害に対しては効果が乏しかった。一方で，再発防止，陰性症状改善，社会機能の改善を目指した心理社会療法や精神科リハビリテーションが発展し家族介入，生活技能訓練が一定の効果あげた。本邦では認知行動療法，援助つき雇用，包括的地域生活支援プログラム（Assertive Community Treatment: ACT）の導入が求められる。

近年，ドパミン遮断作用の弱い第二世代抗精神病薬（“非定型抗精神病薬”）の登場で，従来薬と同等の抗精神病作用を持ちながら錐体外路系副作用が軽減されたが，一方で，新たに糖脂質代謝性副作用の問題が登場した。第二世代抗精神病薬によるセロトニンや興奮性アミノ酸などの神経伝達系への作用が注目され，認知機能の改善が期待されたが不十分なままである。現時点で，精神運動貧困症状群と認知障害に対する確実な治療薬はないが，最近，米国を中心に認知改善薬の開発が急展開している⁷⁾。心理社会的アプローチとして，認知障害自体を標的とした認知矯正療法の開発も進んでいる。な

治療

治療の概要と今後

統合失調症ではしばしば社会機能に深刻な影響が出るため，治療目標は症状の減弱，除去だけではなく，QOLと適応機能を最大限にして社会復帰を可能にすることであり，薬物療法と心理社会療法が治療の両輪となる。病相期に応じて治療目標を立てて両治療法を組み合わせる（表2）。

1950年代に抗精神病薬であるクロルプロマ

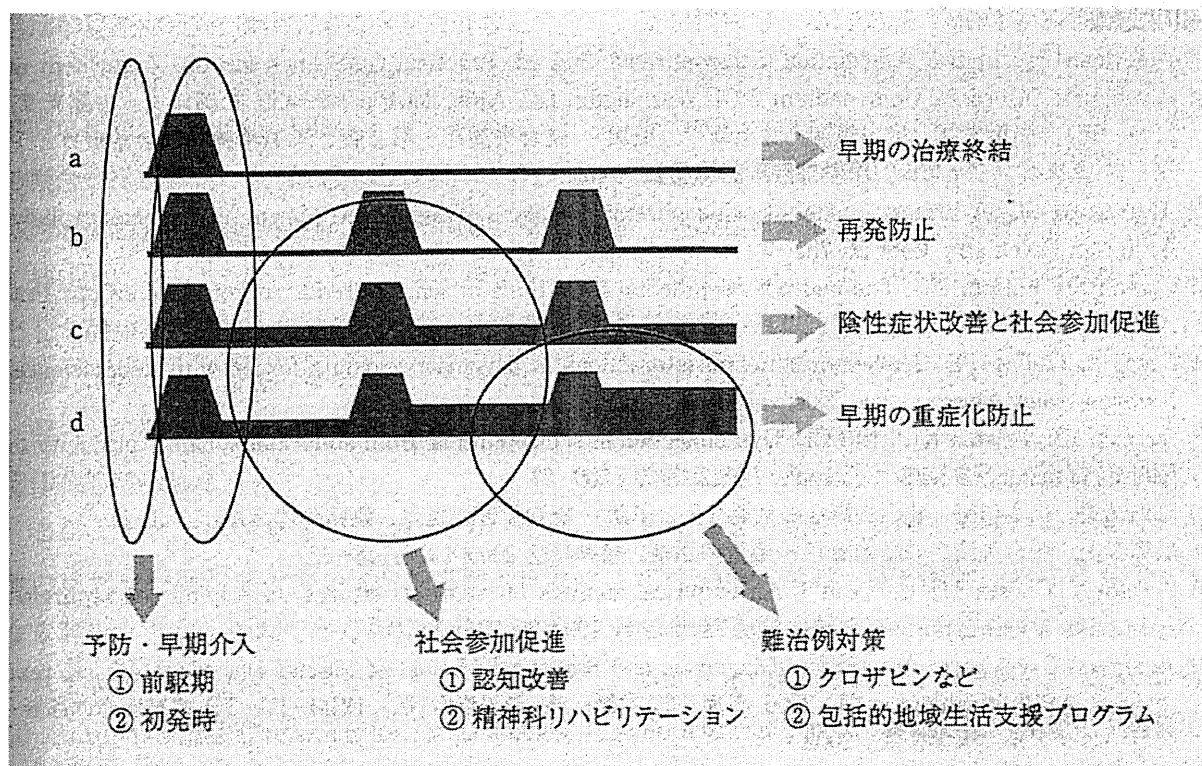


図3 統合失調症の経過特性からみた今後の個別化医療の概略

aは再発のない症例で早期に治療終結する方法を見いだすこと、bは再発を繰り返す症例で再発を予見しそれを予防すること、cは再発とともに陰性症状が出現する症例で陰性症状を改善し社会参加の促進をすること、dは重症化する症例で早期に重症化を防ぐこと、がそれぞれの課題となる。また、前駆期と初回エピソードに対しては、早期介入法を確立することでその後の予後を改善する。社会機能障害が残遺する群には、認知改善の治療や精神科リハビリテーションを強力に行う。そして治療抵抗性の群には、クロザピン治療や包括的地域生活支援プログラム（ACT）を行う。

お、治療抵抗性患者に対するクロザピン治療が、2009年に本邦においてもようやく導入された。

精神病の早期介入

病前機能の変化から精神病症状の開始までを前駆期とよぶが、平均2～5年程度といわれている。この時期には、非特異的症状（睡眠障害、不安、易刺激性、抑うつ気分、集中力不足、疲労感）、行動変化（役割機能の低下、ひきこもり）がみられ、さらに前駆期の後期になると、知覚異常、関係念慮、猜疑心などの精神病発症の切迫した予兆が出現する。ある一定の精神病症状の出現から、治療開始までの期間を“精神病の未治療期間（duration of untreated psychosis: DUP）”¹²⁾とよび平均1～2年といわれ、DUP

を短縮することで疾病経過を改善し、発病前後での脳の構造変化や機能変化を軽減し、発症時の治療導入を容易にし、発症による社会的不利益を回避する、などが期待されている。スカンジナビアでの多施設共同研究では¹²⁾、DUPの短縮を目的に早期検出プログラムとして早期徴候の教育（反スティグマ活動も含む）を精神保健施設、医療関係者、教育者に対して行い、一般の人々にもさまざまなメディアを利用して啓発を行った結果、DUPが2年から半年まで約1.5年も短縮できた。DUPを短縮できた群では1年後の陰性症状、QOL、自殺者数が改善された。

最後に、統合失調症の経過特性からみた個別化医療のあり方と、今後の重点課題の概略を図3にまとめた。

（松岡洋夫、松本和紀）

[引用文献]

1. American Psychiatric Association. Schizophrenia, 2nd ed. Practical Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders, Compendium 2004, Washington DC, APA, 2004; p.249-439. 松岡洋夫, 佐藤光源, ほか (訳), 佐藤光源, 樋口輝彦, 井上新平 (監訳). 統合失調症, 第2版, 米国精神医学会治療ガイドライン コンペンディウム, 医学書院, 2006; p.235-409.
2. Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 781-7.
3. Fatemi SH, Folsom TD. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. Schizophr Bull 2009; 35: 528-48.
4. Caspi A, Moffitt TE. Gene-environmental interactions in psychiatry: joining forces with neuroscience. Nature Review Neuroscience 2006; 7: 583-90.
5. Stephan KE, Friston KJ, Frith CD. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. Schizophr Bull 2009; 35: 509-27.
6. 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. 臨精薬理 2010; 13: 3-11.
7. 松岡洋夫. 統合失調症の認知障害—最近の話題. 精神誌 2009; 111: 1148-52.
8. Peralta V, Cuesta MJ, de Leon J. An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: a four-syndrome model. Biol Psychiatry 1994; 36: 726-36.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, text revision, APPI, Washington DC, 2000. 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸 (訳). DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 2002.
10. Nordgaard J, Arnfred SM, Handest P, et al. The diagnostic status of first-rank symptoms. Schizophr Bull 2008; 34: 137-54.
11. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, 1992. 融 道男, 中根允文, 小見山 実, ほか (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, 医学書院, 1993.
12. 井藤佳恵, 松本和紀, 松岡洋夫. 統合失調症の早期経過と介入のエビデンス. 臨精薬理 2009; 12: 393-401.

妄想性障害の幻覚妄想

「妄想性障害 (delusional disorder)」という病名は、プライマリケア医にとっては馴染みの薄い病名かもしれない。「妄想」と聞くと統合失調症を連想するが、それとどのように違うのだろうか」などと疑問に感じる向きもあろう。

妄想性障害の起源は、歴史的には1904年の

Kraepelinによる「妄想症 (Paranoia)」概念の提示に遡る¹⁾。Kraepelinは、ある出来事をきっかけに元々の性格素因が発展して、妄想を形成するに至る一群を「妄想症 (paranoia)」と名づけ、思考・意欲・行為のまとまりが比較的保たれている点から、統合失調症 (当時の病

1 統合失調症の発症過程と認知機能

はじめに

Kraepelin と E. Bleuler の記述以来、認知障害は統合失調症の中核的病態として重視されてきた^{30, 32)}。近年、神経心理学、精神生理学、神経画像などの研究を背景に、認知障害研究が飛躍的に進展し^{19, 31)}、特に神経心理学の知見から統合失調症にみられる認知障害の特徴が次のようにまとめられている²¹⁾。

- ①記憶、注意、作業記憶、問題解決、処理速度、社会認知の機能領域で、健常者の平均値と比べて1.5～2倍の標準偏差(SD)以下の遂行障害を示す。
- ②発症以前から存在し発症後も精神症状や薬物とは独立して持続する脆弱性指標の特徴を示す。
- ③生活能力や機能的転帰に対して陽性症状や陰性症状と比べ強い影響力をもち将来的に治療標的となりうる。
- ④疾患特異的な認知プロフィールを示す。

統合失調症の表現型としての陽性症状、陰性症状、解体症状などの精神症状と比べて、認知障害はより多くの患者に共通してみられ³⁵⁾、また患者家族の一部にも同様の異常が見られるため、中間表現型あるいはエンドフェノタイプ¹⁴⁾の特性をもっていると考えられる。しかし、認知障害によってこの疾患がもつ臨床的な多様性や異種性を説明できるまでに至っておらず、病因論、病態論、症候論における認知障害の位置づけもまだ明確になっていない^{33, 35, 49)}。また、統合失調症における脳構造変化と同様に認知障害のプロフィールは患者間でかなり異なり、さらに、もともとの認知予備能や疾病に対する脳の認知的代償反応という側面も考慮する必要があり^{26, 51)}、認知障害の議論は単純化できない。

近年、統合失調症を代表とする精神病性障害の早期介入研究が急速に進展しており、早期介入による疾患の経過や転帰への影響が重要な論点となっている^{27, 36, 47)}。冒頭で述べたように統合失調症の認知障害は発症以前から存在し、生活能力や

機能的転帰に対して陽性症状や陰性症状と比べ強い影響力をもつことを考慮すると、発症前での認知機能の特徴を知ることは病因、病態のみならず治療や転帰の視点からも重要である^{8, 30, 34, 35, 45)}。本稿では、統合失調症の発症に至るまでの認知機能の特徴とその臨床的意義を、特に異種性を中心に考察したい。

A. 早期介入研究と臨床疫学研究から見えてきたこと

精神病の早期介入研究はこの15年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新たな臨床的知見が加わってきた^{28, 36)}。さらに一般集団を対象とした前方視的な臨床疫学研究や臨床遺伝学研究的の進歩もめざましく、特にこれまで最も謎となっていた精神病発症前における“軌跡”が点から線へと繋がりにつつある。例えば、一般若年集団において精神病様症状体験 psychotic-like experiences (PLEs) の頻度が予想以上に高いことから、精神病が患者と健常者との間のある種の疑似的な連続体を構成していることが注目されている⁵⁵⁾。なお、疑似的な連続体というのは、健常集団自体が均一ではなく、精神病発症に関して健常集団の中に複数の下位群が推定されるためである。一方、双極性障害と精神病性障害の間などで共通の感受性遺伝子が発見され、疾患カテゴリー間の連続性も注目されている⁹⁾。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つつあり⁵⁶⁾、発症過程における環境因子、特に日常的なストレスと発症との関連などは治療にとっても、今後、重要な研究テーマとなるだろう^{43, 44)}。

こうした早期介入研究を中心とした発症過程や病態に関わる新たな研究領域の進展は、統合失調

症をはじめとした精神病性障害の疾患概念、病態、症候、診断、治療のあらゆる領域に大きな影響を与えており、現在進行している精神疾患の国際診断基準の改訂作業でも活発に議論されている。さらに、精神病性障害に対して、精神病発症以前も含めて一般医学でも使用されている臨床病期モデル clinical staging model の確立と、それに基づいた治療の進展が期待されている^{38, 39, 48)}。図1は重度の精神疾患の臨床病期の中でも、発症直前のリスク状態の病期について示しているが、非特異的な段階からより精神疾患に特異的な段階までのカスケードが想定されている^{38, 39)}。この臨床病期モデルでは、統合失調症に限らずいくつかの重度の精神疾患は、主観的苦痛や社会機能障害を伴いながら多様な精神症状（微弱な精神病症状、不安、抑うつなど）を示すような、ある種の共通路を通過し発展すると考えられる。ただし、図1にも示してあるようにどの段階からでも発展が途中で頓挫し治癒することがありうるような不連続性あるいは多能性の特徴をもっている。ちなみに、

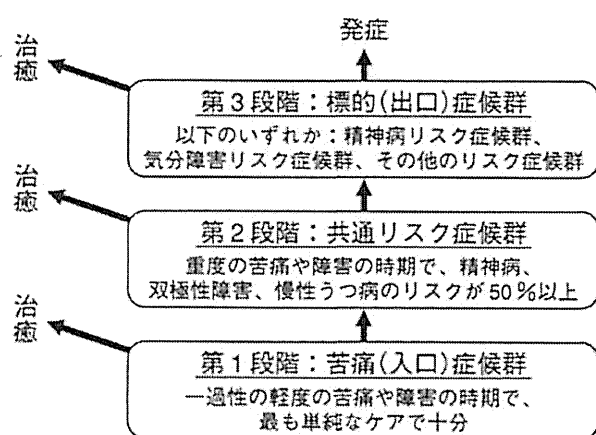


図1 精神疾患の臨床病期モデル：発症前のアットリスク精神状態（文献 38, 39 を参考に作成）

重症の精神疾患（統合失調症をはじめとした精神病、双極性障害、慢性うつ病など）が発症するまでの発展段階を示しており、それぞれに特異的な治療法が対応するように3段階の臨床病期（苦痛症候群、共通リスク症候群、標的症候群）が示されている。各段階で微弱な精神病症状、不安、抑うつなどが混在するが、患者自身の苦痛や社会的機能障害を伴うためそれぞれの段階に特化したケアが必要となる。どの段階からでも、発症せずに治癒する場合がある。なお、発症後に関しても複数の臨床病期が想定されている。

後述する微弱な精神病症状を示すようなアットリスク精神状態（at-risk mental state, ARMS）では、当教室の専門外来でのインテーク時に、大半の症例に不安障害、気分障害、適応障害、解離性障害、身体表現性障害、広汎性発達障害、摂食障害などと多様な診断が該当することから^{28, 40)}、ARMSの症状、病態は非常に複雑であり、よりきめ細かな治療を行うためにも臨床病期モデルの視点が今後必要とされる²⁹⁾。

B. 精神病の早期介入と認知障害

精神病を顕在発症する前の発症リスク群に対する早期介入のための診断基準はいくつかあるが、メルボルンのPACE（Personal Assessment and Crisis Evaluation）クリニックでは、ARMSを診断するために以下の超ハイリスク（ultra high risk, UHR）基準によって3つの下位群を規定している。
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もつ群、
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²⁸⁾。

何らかの支援を求めて専門外来を訪れるARMSの中では、①が大半を占める。これらのリスク群に対する早期介入の意義は、支援サービスを求めてきたARMS群に対して、現在の症状による苦痛と負担を軽減し社会的障害を改善すること、精神病への移行率を低くすること、発症後の治療導入が容易となり社会的不利益を軽減することなどである。

筆者らの教室では、2004年にARMSの専門外来を立ち上げ、これまで100名以上の支援希求者の評価を行ってきた^{28, 29, 40, 41)}。その中で、ARMSと診断されたものは約60%で、12ヵ月転帰で10%程度が精神病へ移行した。早期介入の今後の課題として、いかに高い精度で精神病移行群を診断し適切な治療を行うかに加えて、社会機能に問題はあるが精神病に発展しない疑陽性例（元々発症しない群）と疑陽性例（発症を阻止した群）に対する新たな支援方法の開発も重要になっている。例えば、当教室の専門外来における

インタビュー時の全体的評定尺度 (GAF) 得点は、精神病初回エピソード群で平均約 38 点であったが、ARMS 群でも平均約 46 点、精神病初回エピソード患者を除く非 ARMS 群でも平均約 51 点とかなり低く、さらに生活の質はいずれの群も同様に低下していた²⁹⁾。

以上より、早期介入では精神症状と精神病移行を標的とした症状転帰の改善以上に、支援を求めて専門外来を訪れてきた若者における機能障害を標的とした機能転帰の改善がさらに重要である。そして、統合失調症の病態の中核が社会機能と最も関連性の深い認知障害であるとすれば、早期介入の本質は認知障害の予防と改善による予後と転帰の向上にあるといえる^{8, 25, 30, 47)}。

C. 精神病発症前の社会機能障害と認知障害

一般若年集団を対象とした研究において、診断閾値下の軽微な陽性症状を示す PLEs の有病率が 10% 程度の比率で出現することが明らかになってきており (このうち 3 分の 1 程度が苦痛や支援希求行動を伴う)⁵⁵⁾、同様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¹³⁾ によって、閾値下陰性/解体症状が閾値下陽性症状の出現する数年前から先行して出現することが示され (図 2 左の“認知経路”)、比較的多くの統合失調症にみられる経時的な症状発現パターン¹⁷⁾ (後述) が支持された。認知障害と精神症状の間には深い関連があるが、それらの病態論的位置づけや評価方法には未解決の問題があり両者の関係は明らかになっていない^{32-34, 49)}。しかし、その中でも認知障害と陰性/解体症状とは相互に独立的是であるが、ある一定の関連性が指摘されている^{12, 52)}。図 2 左の“認知経路”で発症する統合失調症は、基盤に早期神経発達障害の遺伝的リスクがあり、さまざまなレベルでの遺伝子・環境相互作用を通して^{11, 13, 56)}、認知障害さらに軽微な陰性/解体症状が出現し、最終的に精神症状

が惹起されると推定される^{13, 54)}。

精神病の早期介入対象となる ARMS の多くは発症に至らず、ARMS からの精神病移行率は最近では 10% 程度である³⁹⁾。発症の予測精度をあげる条件として、北米の研究グループは、社会機能障害、社会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を⁵⁾、また、欧州の研究グループは、陽性症状、奇異な思考、睡眠障害、統合失調型障害、過去 1 年間の社会機能水準、教育年数の累積的影響を挙げている⁵⁰⁾。これらには、上述の“認知経路”で重要となる認知障害や陰性症状/解体症状との関連が示唆される項目が含まれ、さらにそれらの背景には言語性記憶・学習、作業記憶に関わる認知障害が推定されている⁵⁰⁾。

前述のように ARMS 群では既に社会機能がかなり低下しており (当教室の調査では、GAF は平均 46 点²⁹⁾)、それは精神病症状の出現するか

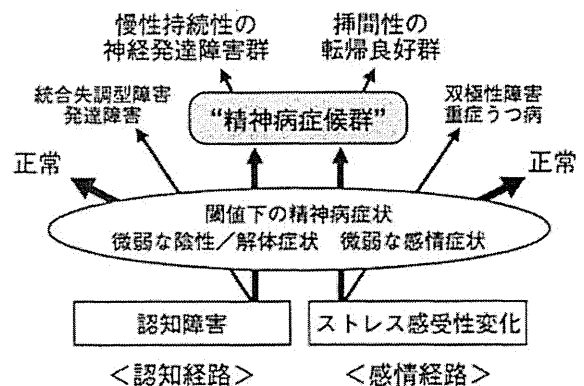


図 2 精神病症候群に至る認知経路と感情経路 (文献 43 を参考に作成)

左の認知経路では遺伝子・環境相互作用の影響をさまざまなレベルで受けながら、神経発達障害に基づく認知障害を基盤にして、微弱な陰性/解体症状、閾値下の精神病症状を経て、慢性持続性の経過を辿る精神病症候群⁵⁶⁾を示す。精神病症候群に至らずに、統合失調型障害、発達障害に留まるか、あるいは正常化する場合もある。

右の感情経路も遺伝子・環境相互作用の影響を受け (特に小児期の心的外傷など)、ストレス感受性が変化し、それを基盤にして、微弱な感情症状を経て、挿間性の転帰良好な経過を辿る精神病症候群を示す。精神病症候群に至らずに、双極性障害、慢性うつ病になる場合や、あるいは正常化する場合もある。

なり以前から始まっていることが多くの研究で指摘されてきた^{8, 17, 25, 36, 50})。例えば、米国で行われている早期介入研究の1つであるRAP (Recognition and Prevention) プログラムでは、精神病の早期危険因子として、認知障害、感情障害、社会的孤立、学校機能障害の4つを重視しており、それらを早期介入の標的としている^{8, 36})。最近の出生コホートによる前方視的研究でも、精神病性障害になった患者の多くが、児童思春期、青年期に既にさまざまな精神・行動の障害を示していたことが明らかになっている²²)。

統合失調症の発症以前における認知障害それ自体に関する研究⁴⁾では、後方視的な検討ではあるが、学業成績から推定すると(成績表をもとに各学年ごとに健常者群での到達検査得点を算出し、それと患者群を比較。学年が高くなるにつれ得点が直線的に高くなる)、小学1年生の時点で健常群の0.8～1.1学年相当分(精神病発症時点での認知障害の60%に相当)の成績低下が見られ、高校3年生の時点で1.5～1.8学年相当分の成績が低下していた。次に、大学進学適性検査でのデータからは、高校3年生の時点から、行動変化の出現(平均22.6歳)、精神病発症(平均24.3歳)を経過して検査時点(平均26.5歳)までの約8年間で、10ポイント程度のIQ低下を認めた。

Simonら⁵³⁾は、①精神病初回エピソード群、②超ハイリスク群、③基底症状群(主観的な認知障害)、④患者対照群での横断的研究ではあるが、認知障害の重症度が、①>②>③=④であることを示した。したがって、認知障害が複数の段階を経て悪化することが推測される³⁶⁾。なお、脳の構造変化に関する研究からも、早期の神経発達障害(胎生期から周生期)、前駆期から発症までの移行時期と発症直後にまたがる後期の神経発達障害として、複数の連鎖的悪化過程が推定されている^{36, 46)}。

ARMSの前方視的な追跡研究では²⁰⁾、①精神病初回エピソード群、②後に精神病に移行したARMS群、③後に精神病に移行しなかったARMS群、④健常群を対象に神経心理学的検査を反復して施行したが、初回検査時点では②と③のARMS群(精神病への移行率は41%)は①と④の中間

的な値を示したが、その後の反復検査時点では、②だけが認知悪化を認めた。これらの所見は、認知的悪化が、発症直前の時期に加えてそれ以前の時期との複数の段階を経ているというSimonsらの結果⁵³⁾を支持すると思われる。

以上より、認知障害は発症以前から先行して見られ、“認知経路”による発症を支持している。ところで、精神病初回エピソード患者での多くの前方視的転帰研究において、予後良好群と不良群はそれぞれ約半数ずつを占めており、少なくとも経過や転帰からして疾患異種性を考慮する必要がある⁵⁴⁾。認知障害が統合失調症の長期転帰に重大な影響を及ぼすことは多くの研究で指摘されてきており¹⁵⁾、さらに認知障害は発症時点で既に存在し、多くの場合、その重症度は疾患の生涯経過を通して比較的安定したままである¹⁸⁾。したがって、経過や転帰を規定するような疾患の異種性は少なくとも発症以前から存在する可能性があるが、この問題はほとんど明らかになっていない。以下では、発症以前での疾患の異種性と認知障害の関連について、現時点で推定されていることをまとめる。

D. 統合失調症の異種性と認知障害

1. 臨床経過における異種性

包括的ケアマネジメント、心理社会療法、薬物療法、精神病の早期介入などによって、統合失調症の寛解(症状寛解と機能寛解を含む)や回復への関心が高まっている^{2, 10, 37, 58)}。なお、臨床的回復モデルでは一定の評価基準で症状寛解と機能寛解が達成された場合を回復と定義している^{37, 58)}。これは治療計画を立てる際の重要な視点となるが、それは現在症の評価のみならず経過と予後を予測しつつ個別化医療を達成することが求められているからである。Wunderinkら⁵⁸⁾は、精神病初回エピソード患者(約半数が統合失調症)を対象に、症状寛解と機能寛解とを2週毎に評価し2年間追跡した。ここでいう機能評価は、自己ケア、家事、パートナー関係、家族関係、仲間関係、地域との関わり、学業・職業の7領域に渡る状態を

評価している。これによると、初発後2年時点で、症状寛解を示したのは52%であり、機能寛解を示したのは26.4%で、症状寛解と機能寛解の両方が達成された回復群は19.2%（統合失調症だけに限ると8.8%）であった（詳細は文献37を参照）。そして、回復の予測因子として、短い“精神病の未治療期間”（duration of untreated psychosis, DUP；精神病症状の起始から治療開始までの期間）とベースラインでの良好な社会機能状態が指摘された（ただし、本研究には認知機能評価は含まれていない）。

統合失調症の発症までの精神症状の経過に関して、構造化面接であるInstrument for the Retrospective Assessment of the Onset of Schizophrenia (IRAOS)¹⁶⁾を用いた後方視的研究では、患者の7%は陽性症状で始まり、73%は陰性症状（集中困難、意欲低下、精神運動緩慢）または非特異的症状（落ち着きのなさ、不安、抑うつ）で始まり、20%は両症状が同時的（1ヵ月以内）に始まっていた¹⁷⁾。多くを占める陰性症状や非特異的症状で始まる群は、前述の“認知経路”で発症する群に相当すると思われる。

2. 認知障害における異種性

冒頭でも述べたように統合失調症の認知障害はエンドフェノタイプ（中間表現型）としての特徴をもっていることから、精神症状などと比べて病態の異種性の指標として優れていると予想される^{9, 14, 32)}。ここでは認知障害から統合失調症の異種性を検討した試みをいくつか紹介する。

Ammariら¹⁾は、これまでの研究成果に基づいて、標準的な全般的認知機能検査から統合失調症と統合失調感情障害を以下の3群に分けて検討した：①重度の陰性症状と関連すると仮定される全般性認知障害群（知能、言語性記憶ともに異常）；②重度の精神症状と社会機能障害と関連すると仮定される言語性記憶障害群（知能は正常だが言語性記憶が異常）；③社会機能障害が目立たないと仮定される正常認知群（知能、言語性記憶ともに正常）。精神病症状に関しては3群間で同等であったが、正常認知群と比べて全般性認知障害群は陰性症状と社会機能障害が強く、両者は臨

床的、機能的に異なる亜型である可能性が示唆された。言語性記憶障害群は他の2群間のように明確に区別はできなかったが、正常知能に比して作業記憶の障害が目立ち、他の2群よりも雇用率が低く特異な1群が含まれている可能性が推定される。なお、統合失調感情障害は、②と③の群に多く含まれていた。

Weickertら⁵⁷⁾は、発症後の知能から発症前の知能を推定することで3つの経過類型を見出した（図3）。①知能温存群（知能は発症前後ともに正常範囲内。全体の25%を占める）；知能は正常だが、軽度の注意と実行機能の障害が存在する。②知能悪化群（発症前の知能は正常だが発症前後で低下。全体の51%を占める）；注意と実行機能に加え記憶と眼球運動の障害が存在し、おそらく発症前後での前頭・側頭機能の認知的悪化が推定される。③知能障害群（発症前後ともに知能低下。全体の23%を占める）；注意、実行機能、記憶、眼球運動、言語、視空間知覚の重度で広範な障害が発症前から存在し、おそらく早期の神経発達障害と関連する。これらより統合失調症での一定の認知障害は発症以前から程度の差はあるに

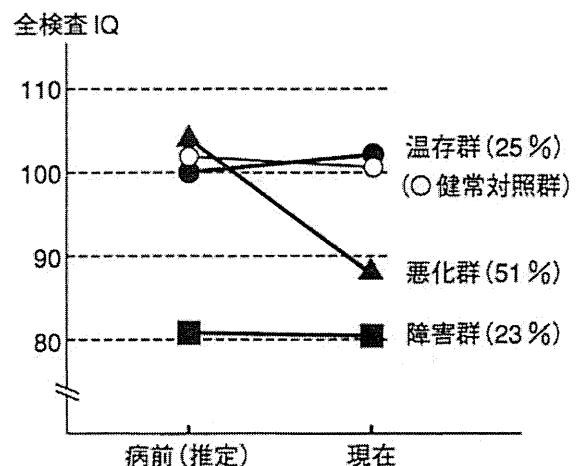


図3 慢性統合失調症患者における現在の知能から病前の知能を推定した場合の経過型（文献57を参考に作成）

知能温存型（図の●印）は全体の25%を占め、発症前後ともに知能が正常。知能悪化型（▲）は全体の51%を占め発症前知能は正常だが、発症後には悪化している。知能障害型（■）は全体の23%を占め、発症前後とも同様に知能障害が持続。参考までに健常対照群（○）のデータも示してある。3群の神経心理学的プロフィールは異なっている（本文参照）。

せよ既に存在しており、その重症度や経過が一樣ではなく病態の異種性が推定される。

Niendamら⁴⁵⁾は、精神病の超ハイリスク群に対してケースマネジメント、心理社会療法、薬物療法を含む包括的治療を行うことによって平均8.3ヵ月後で認知機能がどのように変化するかを前方視的に検討した。被験者の約半数で20%以上認知機能が改善し、それに伴って短期的な社会機能や精神症状も改善した。一方で残りの半数は包括的治療にもかかわらず認知的には不変あるいは悪化を示し、認知機能の治療反応性についても異種性の存在が示唆された。なお、被験者の25%が精神病に移行したが、認知障害の変化からはそれを予測できなかった。

3. 精神病発症経路の異種性：認知経路と感情経路（図2）

先に述べた“認知経路”で発症する統合失調症は（図2左）、基盤に早期神経発達障害を伴う遺伝的リスクがあり、さまざまなレベルでの遺伝子・環境相互作用を通して、認知障害さらに軽微な陰性／解体症状が出現し、最終的に精神病症状が惹起されると推定される^{13, 54)}。この経路で発症する一群は、臨床経過と認知障害における異種性で述べたように、神経発達障害、重度の認知障害、陰性症状で特徴づけられる慢性持続性の経過を辿ると考えられる。

一方で、Myin-Germeysとvan Os⁴³⁾は、“認知経路”とは異なる発症様式と臨床経過を示すような“感情経路”（図2の右）を介して発症する一群を想定している。この経路は、認知障害の程度とは関係なく⁴²⁾、日常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、精神病症状候群を惹起するというもので^{43, 44)}、発症後は挿間性の転帰良好な経過を辿る。おそらく情動反応性の亢進は、発症前に発生したストレスとなるライフイベント、虐待などの小児期の心的外傷などによって引き起こされた脳機能変化を通して形成されると考えられる^{11, 43, 56)}。また、日常的ストレスと情動反応性の関連については、Experience Sampling Method (ESM) を用い日常の出来事とその時の感情、思考の関連を検討したところ、対

照群と比べて患者およびその第一度親族でのストレス感受性が用量反応性に変化していた^{43, 44)}。なお、感情経路では認知障害自体が精神病症状候群の原因にはならないが、それはこの群での認知障害の存在を否定するものではない。

認知経路と感情経路の関連については未解決の点が多いが³⁾、持続性の一次性陰性症状⁶⁾を示す“欠陥型統合失調症”の概念は認知経路に重要な視点を提供している。この仮定された統合失調症の下位群は安定期の統合失調症の20～30%に見られ、非欠陥型と比べて、陽性の精神病症状の程度に関しては同程度ではあるが、より重度で広範にわたる認知障害を示し、気分症状や自殺の頻度は低い^{7, 23, 24)}。欠陥症状の中核的な構成要素の1つである“感情平板化”（情動体験以上に、情動表現と関連した症状）によって情動反応性が低下しており、むしろストレスの影響は低い可能性があり、感情経路とは相反する病態を示しているのかもしれない⁴³⁾。

おわりに

KraepelinとE. Bleulerは精神病症状以上に認知障害を重視したが、現代の精神医学（国際診断基準も含めて）では、評価のしやすい精神病症状を偏重するようになった。しかし、精神病症状は程度に差はあるにせよ非感情性精神病圏以外の多くの疾患でも見られることから、さまざまな病態によって引き起こされる最終共通路としての疾患非特異的症状であるのかもしれない。近年、早期介入研究が進展し精神疾患の発症以前の軌跡が明らかにされつつあり、精神病の超ハイリスク状態は正常化する場合も含めて異種性ないし多能性の状態とみなされている。さらに、統合失調症への異なる発展過程として認知経路と感情経路とが提唱されている。これらはとりもなおさず疾患の異種性を示す証拠であり、さまざまな転帰を示す統合失調症を中心とした精神病性障害においては、それらを単一の病態として扱うのではなく、ここで取り上げたようなエンドフェノタイプとしての認知障害を重視した病態論の発展が望まれる。これによって患者の経過や転帰を予測した個別化医療が精神疾患でも実現するであろう。

文 献

- 1) Ammari N, Heinrichs RW, Miles AA : An investigation of 3 neurocognitive subtypes in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 121 : 32-38, 2010.
- 2) Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane KM, et al. : Remission in schizophrenia ; Proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry*, 162 : 441-449, 2005.
- 3) Barch DM : The relationships among cognition, motivation, and emotion in schizophrenia ; How much and how little we know. *Schizophr. Bull.*, 31 : 875-881, 2005.
- 4) Bilder RM, Reiter G, Bates J, et al. : Cognitive development in schizophrenia ; Follow-back from the first episode. *J. Clin. Exp. Neuropsychology*, 28 : 270-282, 2006.
- 5) 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.
- 6) Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AMI : Deficit and nondeficit forms of schizophrenia ; The concept. *Am. J. Psychiatry*, 145 : 578-583, 1988.
- 7) Cohen AS, Saperstein AM, Gold JM, et al. : Neuropsychology of the deficit syndrome ; New data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr. Bull.*, 33 : 1201-1212, 2007.
- 8) Cornblatt BA, Auther AM : Treating early psychosis ; Who, what, when? *Dialogues Clin. Neurosci.*, 7 : 39-49, 2005.
- 9) Craddock N, Owen MJ : The Kraepelinian dichotomy – going, going . . . but still not gone. *Brit. J. Psychiatry*, 196 : 92-95, 2010.
- 10) Crumlish N, Whitty P, Clarke M, et al. : Beyond the critical period ; Longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Brit. J. Psychiatry*, 194 : 18-24, 2009.
- 11) Dean K, Murray RM : Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 7 : 71-80, 2005.
- 12) Dominguez MDG, Viechtbauer G, Simons CJ, et al. : Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? Systematic review of their associations. *Psychol. Bull.*, 135 : 157-171, 2009.
- 13) Dominguez MDG, Saka MC, 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.
- 14) Gottesman II, Gould TD : The endophenotype concept in psychiatry ; Etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 636-645, 2003.
- 15) Green MF, Kern RS, Heaton RK : Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia ; Implications for MATRICS. *Schizophr. Res.*, 72 : 41-51, 2004.
- 16) Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, et al. : 1RAOS ; An instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 6 : 209-223, 1992.
- 17) Häfner H, Nowotny B, Löffler W, et al. : When and how does schizophrenia produce social deficits? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 246 : 17-28, 1995.
- 18) Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, et al. : Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 24-32, 2001.
- 19) Hyman SE, Fenton WS : What are the right targets for psychopharmacology? *Science*, 299 : 350-351, 2003.
- 20) Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, et al. : A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr. Res.*, 88 : 26-35, 2006.
- 21) Keefe RSE : Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*, 7 : 22-28, 2008.
- 22) Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, et al. : Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 : 709-717, 2003.
- 23) Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, et al. : A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 165-171, 2001.
- 24) Kirkpatrick B, Galderisi S : Deficit schizophrenia ; An update. *World Psychiatry*, 7 : 143-147, 2008.
- 25) Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S : Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 258 (suppl. 2) : 74-84, 2008.
- 26) Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, et al. : Childhood IQ and adult mental disorders ; A test of the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry*, 166 : 50-57, 2009.
- 27) 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.
- 28) 松本和紀 : 早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ : アットリスク精神状態 / 前駆期を中心に. *精神医学*, 49 : 342-353, 2007.
- 29) 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），pp.75-187, 2009.
- 30) 松岡洋夫：統合失調症における治療標的としての認知障害. 精神経誌, 107 : 89-93, 2005.
- 31) 松岡洋夫, 中村真樹：統合失調症の認知障害と脳波. 精神経誌, 107 : 307-322, 2005.
- 32) 松岡洋夫：認知障害仮説. 統合失調症の治療：基礎と臨床（佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編）, pp.54-64, 朝倉書店, 東京, 2007.
- 33) 松岡洋夫：統合失調症の認知機能障害に関する臨床的問題点. 臨床精神薬理, 10 : 1153-1160, 2007.
- 34) 松岡洋夫, 松本和紀：精神疾患の認知障害. 精神疾患における認知機能（山内俊雄編）, pp.173-179, 新興医学出版社, 東京, 2009.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) McGorry PD : Risk syndromes, clinical staging and DSM V ; New diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. Schizophr. Res., 120 : 49-53, 2010.
- 39) McGorry PD, 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.
- 40) 宮腰哲生, 松本和紀, 伊藤文晃, 他：統合失調症の前駆状態とアットリスク精神状態. 臨床精神医学, 36 : 369-375, 2007.
- 41) Miyakoshi T, Matsumoto K, Ito F, et al. : Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population ; Reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS. Early Interv. Psychiatry, 3 : 123-130, 2009.
- 42) Myin-Germeys I, Krabbendam L, Jolles J, et al. : Are cognitive impairments associated with sensitivity to stress in schizophrenia? An experience sampling study. Am. J. Psychiatry, 159 : 443-449, 2002.
- 43) Myin-Germeys I, van Os J : Stress-reactivity in psychosis ; Evidence for an affective pathway to psychosis. Clin. Psychol. Rev., 27 : 409-424, 2007.
- 44) Myin-Germeys I, Birchwood M, Kwapiil T : From environment to therapy in psychosis ; A real-world momentary assessment approach. Schizophr. Bull., 37 : 244-247, 2011.
- 45) Niendam TA, Bearden CE, Zinberg J, et al. : The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. Schizophr. Bull., 33 : 772-781, 2007.
- 46) Pantelis C, Velakoulis D, Wood SJ, et al. : Neuroimaging and emerging psychotic disorders ; The Melbourne ultra-high risk studies. Int. Rev. Psychiatry, 19 : 373-381, 2007.
- 47) 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.
- 48) Raballo A, Larøi F : Clinical staging ; A new scenario for the treatment of psychosis. Lancet, 374 : 365-366, August 1, 2009.
- 49) Reichenberg A : Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. Dialogues Clin. Neurosci., 7 : 31-38, 2005.
- 50) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, 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.
- 51) Rund BR : Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? Nord. J. Psychiatry, 63 : 196-201, 2009.
- 52) Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, et al. : Social cognition in schizophrenia ; Relationships with neurocognition and negative symptoms. Schizophr. Res., 90 : 316-324, 2007.
- 53) Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, et al. : Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. Schizophr. Bull., 33 : 761-771, 2007.
- 54) van Os J, Kapur S : Schizophrenia. Lancet, 374 : 635-645, 2009.
- 55) van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al. : A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum ; evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. Psychol. Med., 39 : 179-195, 2009.
- 56) van Os J, Kenis G, Rutten BPF : The Environment and schizophrenia. Nature, Nov. 11 ; 468 (7321) : 203-212, 2010.
- 57) Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, et al. : Cognitive impairment in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. Arch. Gen. Psychiatry, 57 : 907-913, 2000.
- 58) Wunderink L, Sytma S, Nienhuis FJ, et al. : Clinical recovery in first-episode psychosis. Schizophr. Bull., 35 : 362-369, 2008.

(松岡洋夫)

発症リスク状態

at risk mental state (ARMS)

定義と概念の変遷

ARMS (at risk mental state) は、短期間で初回エピソード精神病 (first-episode psychosis : FEP) に発展するリスクがきわめて高いと推定される精神状態である。この概念は、精神病性障害に対する早期介入 (Kw275) への関心の高まりにより臨床・研究サービスを前方視的に実践する必要性から、1990年代より徐々に発展してきた。

精神病性障害の早期発見・早期介入のために最初に注目された病期は、FEPであった。しかし、FEPの患者の多くは、診断基準を満たすほどの明確な精神病状態を呈する前から苦痛や機能障害を伴う精神症状 (前駆症) を示す。この類在発症前の時期は「前駆期」として古くから認識されてきたが、早期介入への関心の高まりは、必然的に前駆期での早期発見・早期介入の可能性の検討へと移った。

前駆期の概念を臨床実践や研究に適用するうえで大きな障壁となっていたのは、前駆症の非特異性であった。後方視調査から前駆期には他の精神疾患にも認められるさまざまな症状が出現することが示されてきたが、これを前方視的に適用し、類在発症を確実に予測することは困難であった。そこで、オーストラリア、メルボルンのPACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) クリニックのグループは、前駆期の中でも類在発症により近接し、リスクが高まっていると推定される精神状態をARMSと呼び、ARMSを同定するための基準として「超ハイリスク (ultra high risk : UHR)」基準 (表1) を導入した。その特徴

は、素因と状態因子を組み合わせた点にあり、年齢枠をリスクが高い若い世代に絞り、精神症状のために本人や周囲が助けを求めている (help-seeking) ことを基準に含んだ。

UHR基準において精神病の閾値は、主に陽性症状で規定され、閾値に満たない重症度、あるいは頻度・持続期間の精神病症状は微弱な陽性症状と呼ばれている。たとえば、「週1～2回短時間の幻声」や、「監視されるという信念が確信に至らない程度で持続する」場合が含まれる。これらの症状評価には、専用の評価尺度が一般には用いられない。PACEクリニックで開発された「発症リスク状態の包括的評価 (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States : CAARMS)」は、ARMSの症状を包括的に扱い、症状の重症度と頻度・持続期間を詳細に評価できる。また、CAARMSをもとに北米で開発された尺度に「前駆症状評価スケール (Scales of Prodromal Symptoms : SOPS)」がある。

精神病性障害への移行率

UHR基準を用いた最初の報告では、ARMSの1年以内の精神病性障害への移行率は必要に応じた支持的療法や抗うつ薬の使用にもかかわらず40%であった。その後の報告でも、特別な介入を行わない場合のARMSの精神病移行率はおおむね20～40%の範囲にある。一方、精神病への移行率は、UHR基準を適用する環境に影響されることが知られている。たとえば、基準を適用する母集団の特性は、サービス機関のアクセスの

表1 ARMSを同定するためのUHR基準

<p>グループ1：脆弱群—この基準は精神病のリスクのある若者を、素因性危険因子と、精神状態かつ/または機能の顕著な悪化、との組み合わせによって同定する。</p> <p>第一度近親における精神病の家族歴、あるいは患者本人の統合失調型パーソナリティ障害</p> <p>かつ</p> <p>SOFAS得点が病前レベルから30%低下し、これは1か月間持続し、過去12か月以内に起こった、または、過去12か月以上の間、SOFAS得点が50点以下</p>
<p>グループ2：閾値下精神病群—この基準は閾値下の精神病症状のために精神病のリスクのある若者を同定する。つまり彼らは、閾値下の強度（症状は十分に重度ではない）のために精神病の閾値に達しない症状をもっているか、精神病症状はあるが、頻度が閾値下である（症状は十分に頻繁に起こらない）。</p> <p>2a) 閾値下の強度：陽性症状（思考内容、知覚異常、会話の解体）が精神病の閾値に達するほどの重症度ではない弱められた形で存在し、一定以上の頻度で持続する</p> <p>2b) 閾値下の頻度：陽性症状（思考内容、知覚異常、会話の解体）が精神病の閾値に達するほどの重症度で存在するが、頻度や持続期間が乏しい</p> <p>かつ</p> <p>症状は過去1年に存在し、SOFAS得点が病前レベルから30%低下し、これは1か月間持続し、過去12か月以内に起こった、または、過去12か月以上の間、SOFAS得点が50点以下</p>
<p>グループ3：短期間欠性精神病症状（BLIPS）群—この基準は、明らかな精神病症状の最近の既往はあるが、この症状が自然に（抗精神病薬治療なしに）1週間以内に消失したために精神病のリスクのある若者を同定する。</p> <p>陽性症状（思考内容、知覚異常、会話の解体）が精神病の閾値に達するほどの重症度で存在し、一定以上の頻度で持続する</p> <p>かつ</p> <p>症状の各エピソードは1週間未満存在し、どの場合も症状は自然に寛解する</p> <p>症状は過去1年に起こった。SOFAS得点が病前レベルから30%低下し、これは1か月間持続し、過去12か月以内に起こった、または、過去12か月以上の間、SOFAS得点が50点以下</p>

SOFAS : Social and Occupational Functioning Assessment Scale.

(Yung AR, et al. CAARMS. 2006¹⁾より改変)

しやすさ、地域における位置づけなどの特徴によって変化し、治療介入の有無やその内容も移行率に影響を与える。

ARMSへの治療介入

ARMSを対象にした特別な介入方法を検討した無作為化対照試験としては、認知行動療法とリスパダールの組み合わせ、オランザピン、 ω -3脂肪酸、認知行動療法単独での効果が検証されてきた。これらの研究では、ARMSを標的にしたいずれの特別な介入方法も、精神病への顕在発症を抑制あるいは遅延させる効果があることが示唆された。しかし、抗精神病薬については、副作用のリスク、アドヒアランスの低さ、偽陽性例に投与する可能性などさまざまな問題が指摘されており、

現時点ではARMSに対する第1選択肢の治療とは考えられていない。一方、認知行動療法は、ARMSの多くに認められる抑うつや不安への効果が期待でき、また、当事者に受け入れられやすいというメリットがある。 ω -3脂肪酸は、安全性も高く、効果の持続の点からも有望な介入方法であり、今後大規模な研究で結果が再現されることが期待されている。

今後の課題

ARMSの概念は、診断や治療などの臨床的側面のみならず、精神病性障害の発症過程を研究する枠組みを提供した点でも意義深い。神経画像、認知機能、心理的因子などARMSを対象にさまざまな研究が進んでおり、予後予測や介入指標に役

立つ客観的指標の開発が期待されている。

ARMSは、異種性に富み、現在のUHR基準では短期間では精神病性障害に移行しない割合が高い。このため、精神病移行リスクに寄与する因子を明らかにし、リスクの程度に応じた介入ストラテジーを開発する必要がある。ARMSへの特別な治療支援は、どの患者にどのタイミングで開始し、いつまで続けるのかという問題も解決されていない。現在までのARMSの研究報告の多くは、一部の専門施設から得られたものであり、その成果を一般化させる段階にはまだない。若者の精神疾患全体の予防や早期介入という大きな枠組みのなかでARMSへの支援のあり方とその意義を検討していくことも必要である。

(松本和紀, 大室則幸)

■参考文献

- 1) Yung AR, et al. Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS). Monthly Version 2006. Australia : Department of Psychiatry, the University of Melbourne, The PACE Clinic ; 2006.
- 2) McGorry PD, et al. Intervention in individuals at ultra high risk for psychosis : A review and future directions. *J Clin Psychiatry* 2009 ; 70 (9) : 1206-1212.
- 3) French P, Morrison AP. Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis—a treatment approach. Chichester : John Wiley & Sons ; 2004 / 松本和紀, 宮腰哲生 (訳). 統合失調症の早期発見と認知療法—発症リスクの高い状態への治療的アプローチ. 東京 : 星和書店 ; 2006.
- 4) Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD. Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase. London : Taylor and Francis ; 2004 / 宮岡 等, 齋藤正範 (監訳). 統合失調症の前駆期治療. 東京 : 中外医学社 ; 2006.
- 5) 松本和紀. 早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ—アットリスク精神状態/前駆期を中心に. *精神医学* 2007 ; 49 : 342-353.

<症例報告>

初発統合失調症患者に対するクエチアピン単剤の有用性

— 至適用量を考慮して —

木 下 裕 久¹・野 畑 宏 之²
 野 中 俊 輔¹・赤 澤 彩 織¹
 久 保 達 哉¹・磨 井 章 智¹
 黒 滝 直 弘¹・小 澤 寛 樹¹
 中 根 秀 之³

はじめに

第二世代抗精神病薬の1つであるクエチアピンは、陽性症状のみならず陰性症状にも有効であり、錐体外路症状などの副作用が少ない薬剤である¹⁾。しかし、クエチアピンは、1日用量(50~750mg)の幅が広く、患者の症状に応じた至適用量の設定が必ずしも容易ではない。これまで、統合失調症急性期の患者に対するクエチアピンの高用量への急速増量法を用いた治療効果や副作用についての報告^{2)~5)}が国内外でなされている。ただ、すべての患者に対して高用量への急速増量による治療が適しているわけではなく、患者の状態によって、薬剤の開始用量、目標用量、増量の方法

を考慮することが重要であると思われる。

今回、初発統合失調症患者に対して、クエチアピンの高用量(600mg/日以上)への急速増量、あるいは低用量(200mg/日)による治療が奏効した4症例を経験したので報告する。また、これまで国内で報告されているいくつかの症例報告を含めて、陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale, 以下PANSS)の陽性尺度とクエチアピンの増量方法や至適用量との関係について、若干の考察を加えた。

I 症例提示

【症例1】25歳、女性
 診断：妄想型統合失調症

1：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻 展開医療科学講座 精神神経科学

2：国立病院機構長崎医療センター精神科

3：長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻

リハビリテーション科学講座 精神障害リハビリテーション学分野

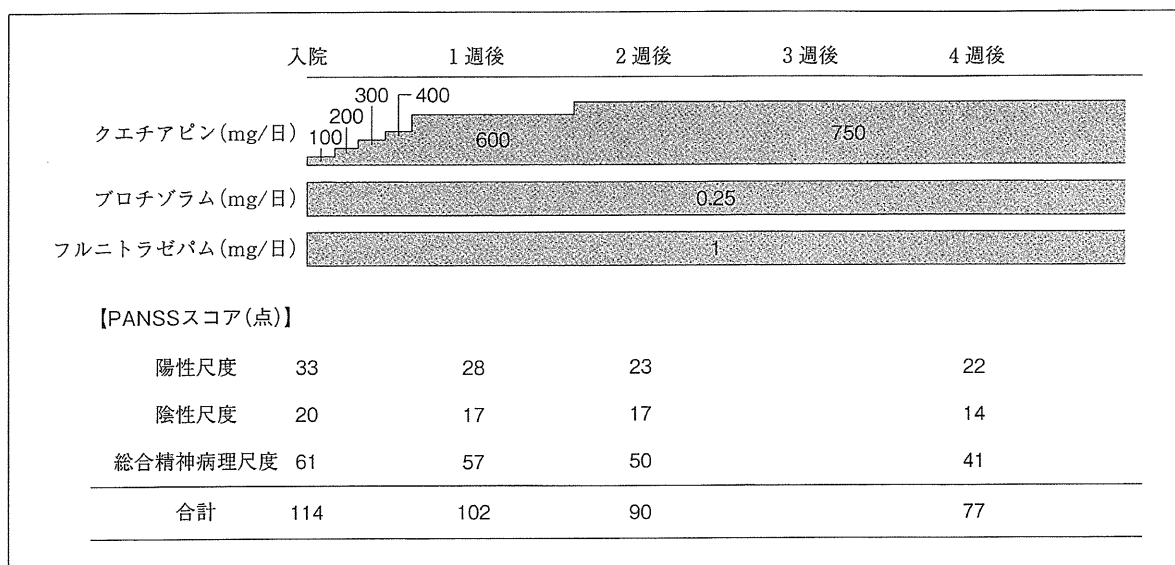


図1 【症例1】の入院後経過

生活歴：4名同胞中第2子次女として出生。成長発達に問題なし。専門学校を卒業後、地元で就労。

現病歴：X年3月中旬より、急に、不眠、言動にまとまりを欠くようになり、同月下旬、近くの山に逃げ込む奇異な行動が出現した。同月30日、不穏、興奮が激しく、幻覚、妄想状態にて、当科を受診し、同日に医療保護入院となった。

入院後経過（図1）：入院直後（PANSS陽性尺度スコア33点）より、クエチアピン（100mg/日）、プロチゾラム（0.25mg/日）、フルニトラゼパム（1mg/日）の投与を開始し、入院4日後にはクエチアピンを600mg/日まで増量した。次第に、幻覚、妄想状態は改善していったが、多弁傾向や同室者への被害妄想などが持続していたため、入院11日後に、クエチアピンを750mg/日に増量した。その後、多弁傾向が消失し、被害妄想も軽減し、入院2週後から院内外出が許可された。入院3週後から試験外泊を行い、入院約1カ月後に退院となり、外来通院となった。PANSS陽性尺度スコアは入院1週後28点、4週後22点と改善した。

【症例2】31歳、男性

診断：妄想型統合失調症

生活歴：3名同胞中第2子長男として出生。成長発達に問題なし。県外の大学を中途退学後、派遣社員として、国内を転々とする。

現病歴：X-2年（28歳時）、注察感を自覚するようになった。「部屋に誰かが侵入した」と警察に何度も被害届を出した。仕事も長く続かず、X年1月、被害届を出した警察署より、「言動がおかしい」と両親に連絡が入り、退職して帰郷した。同年2月21日、当科を初診し、入院となった。

入院後経過（図2）：不安、焦燥感が強く、両親や病院職員への妄想的な不信感が持続し、易怒的であった。入院直後（PANSS陽性尺度スコア32点）より、クエチアピン（100mg/日）、プロチゾラム（0.25mg/日）、フルニトラゼパム（1mg/日）の投与を開始し、入院5日後にはクエチアピンを600mg/日まで増量した。入院1週後には精神症状の改善がみられ、約1カ月後には、焦燥感、不信感が軽減していった。入院3カ月後に退院し、外来通院となった。PANSS陽性尺度スコアは入院1週後25点、4週後18点と改善した。