

着障害、発達のマイルストーンの遅れ、第一反抗期の欠如といった非特異的な超早期徴候が認められることを強調した。

次に下寺信次氏（高知大学）は、高知県の中学・高校生、約18,000名を対象としたPLEs (psychotic-like experiences) のアンケート調査結果を報告し、約10%の生徒が何らかのPLEsを経験していたという。PLEsのある生徒はない生徒と比較して1.3倍以上他者や物に対して暴力的であったが、同様の結果はオーストラリアからも報告されている。また、PLEsの有無は抑うつ状態とも関連していた。PLEsのある青少年のすべてが統合失調症を発症するわけではないが、ひきこもりなど、なんらかのメンタルヘルスの問題へ発展するリスクが高い可能性がある。下寺氏は、児童精神科と一般成人の精神科の谷間である中高生のメンタルヘルスをより重視することを強調した。

三番目の演者の井上秀之氏（医療法人睦み会城西病院／東京大学）は、東京大学病院の「こころのリスク外来」にてフォローされているARMS (at-risk mental state) 対象者の前部帯状回におけるグルタミン酸関連代謝物濃度の変化を磁気スペクトロスコピー (MRS) を用いて測定した研究を報告した。これまでのさまざまな知見を総合すると、前駆期ないし未治療の統合失調症では前頭葉のグルタミン酸が増加している可能性があるという。こうした機能的脳画像が前駆期の脳病態を解明し、臨床にも応用できるようになることが期待される。

最後に松岡洋夫氏（東北大学）が、統合失調症の顕在発症以前のハイリスク状態の病態を理解するための総合的なモデルを提示した。すなわち、発症直前の臨床病期には苦痛症候群（入口症状群）、共通リスク症候群、標的症候群（出口症状群）の3段階が想定され、この発症前の臨床病期は発症せずに治癒する場合をも含む多能的で可塑的な状態である。一方、遺伝子-環境相互作用との関連では、精神病は大きく認知経路と感情経路の2つの発症過程が推定される。いずれの場合でも精神病症状群には至らず、正

常化を含めて、精神病以外のさまざまな精神障害に移行する可能性もあるという。松岡氏は、東日本大震災以来、被災地支援の中核的拠点のリーダーの一人として超人的な多忙を極めているにもかかわらず、本シンポジウムに参加いただいたことをとくに感謝申し上げたい。

4名のシンポジストの発表は、統合失調症の顕在発症以前のハイリスク状態（前駆期）の研究から、当初の予想を超えるさまざまな事実が明らかにされつつあることを示した。しかも、発達の視点から前駆期、あるいは、それ以前の超早期の臨床的兆候をとらえてみると、統合失調症以外にも児童青年期のメンタルヘルス全般の問題とも関連してくることが示唆された。とすれば、従来のカテゴリー的な統合失調症の疾病概念のみで理解することには限界があり、また、より柔軟な介入方法が適切であろう。

S1-4. 統合失調症顕在発症前のハイリスク状態

松岡 洋夫

東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

I. はじめに

近年、豪州や欧米において、若者に対する精神保健サービスが精神病の一次予防、二次予防の視点で国家的に展開している。学術的にも、1998年に国際早期精神病協会 International Early Psychosis Association (IEPA) が創立され、2005年に早期精神病に関する臨床実践の国際ガイドラインが示され (IEPA, 2005)、2007年にはIEPAの機関誌“Early Intervention in Psychiatry”の刊行が開始された。米国精神医学会の2013年改訂予定のDSM-5でも、“減弱した精神病症候群 attenuated psychosis syndrome”として精神病の超ハイリスク状態を診断基準に組み入れるかどうかが活発に議論されている。しかし、本邦ではこの領域の立ち遅れが目立ち、早期精神病の研究拠点は極めて限られている。

統合失調症をはじめとした精神病症候群に対する早期介入の意義としては、以下の点が挙げられる。第一に、生物学的次元として、疾病経過や重症度の改善、ストレスや疾患による脳障害の回避や軽減などがある。第二に、心理学的次元として、治療導入が容易となる可能性、病気理解が十分に得られる可能性、患者のみならず患者家族の精神科治療への偏見を改善する可能性などがある。第三に、社会的次元として、社会的不利益を回避できる可能性、社会適応や生活の質の向上などがある。さらに自殺予防も挙げられる。

一方、精神病に対する早期介入の現時点での課題として、次のようなことが指摘されている (Correll et al., 2010; 松岡, 2012)。第一に、病態では、何らかの問題を抱えて早期精神療法の専門施設を訪れた支援希求者のうち介入後に精神病を発症した症例、気分障害など他の疾患を発症した症例、寛解した症例、さらには支援希求行動をとらなかった症例でのそれぞれの疾患経過 (軌跡 trajectories) の違いを検討し、早期介入による治療反応性と長期転帰を明らかにする必要がある。第二に、精神病に移行する群を正確に予測できるような生物学的ないし臨床的指標を確立する必要がある。第三に、身体疾患でしばしば使用される“臨床病期モデル clinical staging model” (前駆期から発症までと発症後の経過にわたる疾患の全経過に関する病期分類) を確立して、それぞれの段階に特異的な治療を明確にする必要がある (McGorry et al., 2006, 2010; 松岡, 2012)。その際、より早期の段階ではより洗練された心理社会療法と副作用のより少ない薬物療法の開発が求められる。

II. 精神病発症過程と早期介入

統合失調症は異種的な疾患と考えられており (松岡ら, 2003)、発症過程に関しても異種的であることは古くから指摘されてきた。統合失調症の症状発現時期を評価するための構造化面接を用いた研究で (Häfner et al., 1995)、統合失調症患者の約73%は陰性症状や非特異的症状か

らはじまり次に陽性症状が加わった後に顕在発症するが (図1)、約20%は陰性症状と陽性症状が同時に始まりその後に顕在発症し、6.5%は陽性症状で始まりその後に顕在発症するというパターンが見いだされた。本稿では、これらの発症経過の中で比較的典型的と考えられる最初の経過パターンを中心に述べる。なお、精神病の早期介入は、顕在発症後の段階 (図1の④) への早期介入と、顕在発症以前の段階 (図1の①, ②, ③) への早期介入とに分けられる。本稿では発症後での早期介入については触れない。

1. アットリスク精神状態 at-risk mental state (ARMS) への早期介入

精神病を顕在発症する直前の超ハイリスク状態 (図1の③) に対する早期介入研究は、世界的に最も活発に行われてきた (Correll et al., 2010)。なお、この段階は ARMS 以外に、研究グループによって超ハイリスク ultra-high risk (UHR)、臨床的ハイリスク clinical high risk (CHR)、(推定的な) 後期初回前駆状態 late initial prodromal state (LIPS) などとも呼ばれる。

図1のような経過を辿る群では ARMS は月～年単位でこうした時期が見られるため介入の機会があること、ひとたび顕在発症すると十分な機能寛解と症状寛解を満たすような回復を達成するのは容易ではないこと (松岡, 2011a)、初回の治療ほどその反応性が良好なこと、そして顕在発症までに認知機能や脳構造に変化がありうること (松岡, 2009; 松岡ら, 2010) などからこの領域の研究の必要性が認識されてきた。

ARMS 検出のための診断基準とその評価ツールが、これまでいくつか確立されてきた。例えば、メルボルンの PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) クリニックでは、Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS) (Yung et al., 2005) を用いて ARMS を診断するが、次の超ハイリスク基準によって3つの下位群を規定している:

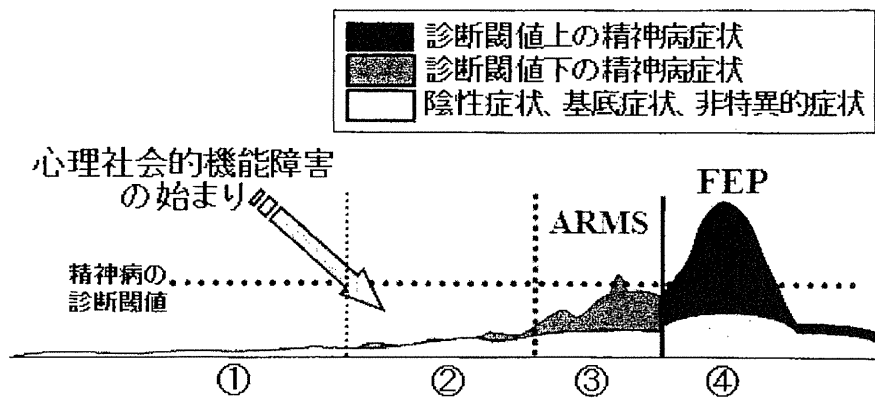


図1 比較的典型的な統合失調症の発症軌跡（“認知経路”）

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。心理社会的機能の障害はARMS以前に出現すると考えられる。

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（松本、2007；Yung et al., 1996）。また、北米の多施設研究では、Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) を用いて Scale for Prodromal Symptoms (SOPS) で、陽性症状、陰性症状、解体症状、全般的症状を評価している（Miller et al., 1999）。なお、ARMS 以前に見られうる知覚や思考などの主観的な認知障害である基底症状 basic symptoms の評価方法が、Schizophrenia Proneness Instrument Adult Version (SPI-A) としてドイツで開発され（Schultze-Lutter et al., 2007）、精神病移行の予測精度を向上させることが期待されている。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（Klosterkötter et al., 2001）。

以上のような基準と評価ツールの開発によって国際的にはほぼ共通の ARMS が認識され、さらに ARMS から精神病への移行、発症予測因子、発症予防法の研究が進展してきた。なお、ARMS 研究では、苦痛を伴う精神症状・行動異常や社会的機能障害などによって支援を求めてくる（“help-seeking”）群を対象とするため、急性発症や支援を求めない群は含まれずこの群にはかなりの選択バイアスのあること、さらに、

ARMS と定義される群ですら少なくとも半数以上は発症しない（精神病発症の偽陽性）ことを理解しておく必要がある。

当教室では2004年に ARMS と初回エピソード精神病的専門外来を立ち上げ、支援を求めて来談した100名以上の評価を行ってきた（松本ら、2009；松本、2009；Miyakoshi et al., 2009）。その中で ARMS と診断されたものは約60%であった。ARMS への介入指針としては、十分な時間をかけながら治療関係の成立と維持を目標に問題指向的アプローチで、問題に応じた種々の心理社会療法を中心とした治療法の選択肢を整備し、薬物療法は最小限となるように治療を行ってきた。支援を求めて訪れるものうち精神病への移行率は12カ月転帰で10%程度であり、ARMS の大半は精神病の偽陽性例であるため、精神病への発展を前提とするのではなく回復に焦点を当てた治療を心がけている（松本ら、2009）。

早期介入の今後の課題としては、第一にいかにより高い精度で精神病移行群を診断し適切な治療を行うかということである。発症を予測する臨床的指標として影響力の強いもの順に、①社会機能障害、②最近の機能レベルの悪化、③疑惑／パラノイア、④物質乱用の既往、⑤普通でない思考内容が挙げられており、これらの因子が複数あると68～80%の確率で発症が予測できるという（Cannon et al., 2008）。最近では、脳

画像などの生物学的指標を用いた発症予測研究も展開している (Wood et al., 2011)。第二の課題として、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) に対する支援方法の開発も重要になっている。ちなみに、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、初回エピソード精神病群で平均約38点であったが、ARMS 群でも平均約46点、初回エピソード精神病患者を除く非 ARMS 群でも平均約51点とかなり低い (松本, 2009)。

以上のように、ARMS への早期介入の意義は、精神症状自体と精神病移行を標的とした症状転帰の改善に加えて、支援を求めて来談してきた若者における社会機能障害を標的とした機能転帰の改善の2面性が強調される必要がある。

2. アットリスク精神状態以前への早期介入

図1の②での介入研究はまだ少なくその評価方法も十分に確立されていないが、基底症状や陰性症状を標的とした研究がすすんでいる。米国で行われている早期介入のRAP (Recognition and Prevention) プログラムでは、陰性症状を中心としたこの段階を臨床的ハイリスク・マイナスCHR- (陽性症状が出現する後続の段階は臨床的ハイリスク・プラスCHR+) と呼んで、認知障害、感情障害、社会的孤立、学校機能を治療標的としており (Cornblatt et al., 2005)、機能転帰に重点を置いた介入である。このプログラムでは“four-box model”と呼ばれる対象設定のモデルが示されており、臨床病期モデルを取り入れた段階特異的な介入の必要性が指摘されている (松岡ら, 2010)。また、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である基底症状の出現するこの時期を早期初回前駆状態 early initial prodromal state (EIPS) と呼んで介入研究を行っている (Ruhrmann et al., 2010)。

精神病症状の出現する以前での陰性症状や認

知障害は機能的転帰とより密接な関連が指摘されており (松岡, 2005, 2009, 2011a; 松岡ら, 2010)、精神病症候群の中でも重症の経過を辿るような群への早期介入の重要な標的となる可能性がある。この段階では、ARMS 以上に適切な倫理的配慮の下で過不足のない柔軟で安全な介入方法が求められる。そのためにも、ARMS も含めて精神病の発展過程における臨床的段階を詳細に規定し、それぞれの段階に応じた包括的治療のガイドラインが必要で、身体医学でしばしば用いられる臨床病期モデルの確立が望まれる (松本, 2009; 松岡, 2012; McGorry et al., 2006; Wood et al., 2011)。

3. 最早期段階への予防的介入の可能性

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 (Koenen et al., 2009)、さらに精神病症候群になった患者の多くが、児童思春期に既に不安障害、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 (Kim-Cohen et al., 2003)、疾患発症の軌跡が明らかになりつつある。さらに、陽性症状 (van Os et al., 2009a) や陰性症状 (Dominguez et al., 2010) は、健常集団からの疑似連続体モデルとして考えられるようになりつつある (ここでいう疑似連続体とは、例えば遺伝的負荷をもった限定された健常集団との連続体という意味である)。以上のことから、図1の①のように軽微な症状や認知障害がありながら主観的苦痛や心理社会的機能障害が見られない段階の存在が推定され、一次予防介入の重要な段階と思われる。

Ⅲ. 発症軌跡における発達障害の意義 (松岡ら, 2009; 松岡, 2011b)

早期介入研究の知見から見えてきた発症軌跡について、発達の視点で述べる。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 (Dominguez et al., 2010) によって、診断閾値下の陰性/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いることが示され（図2上段の認知経路 cognitive pathway）、図1のような比較的多くの統合失調症にみられる発症の軌跡が支持された。この認知経路で発症する統合失調症は、基盤に早期の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（van Os et al., 2010）、認知障害さらに軽微な陰性／解体症状が出現し、最終的に精神病症候群が惹起されると推定される。この経路で発症する群は男性に多く、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ような慢性持続性の経過を辿る一群と考えられる（van Os et al., 2009b）。一方で、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 affective pathway（図2の下段）を介する一群も想定されている（Myin-Germeys et al., 2007）。この経路は女性に多く、日常生活上のストレスに対する情動反応性の過剰な亢進が、精神病症候群を惹起するというもので、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永続的な脳機能変化（ストレス過感受性）を通して形成されると考えられる。近年の臨床遺伝学などの知見からさまざまな精神疾患の境界には重複が存在し、現在の二律背反的なカテゴリー分類を偏重した診断学の問題が指摘されており、遺伝子・環境相互作用で形成される神経生物学的システムや神経モジュールの変異を重視する考えが提案されている（Craddock et al., 2010；Hyman 2010；van Os et al., 2010）。そこでは、例えば精神病症候群のような症状次元は各疾患にかなり重複してくる非特異的な表現型であり、本質は認知経路や感情経路を構成する病態にあるとみなされる（Hyman, 2010）。図2に示したように統合失調症を中心とした疾患スペクトラムでは、それらの精神病理は一方では神経発達病理（認知経路）と他方では感情調整病理（感情経路）のさまざまな程度での複合体として表れると考えられる（Craddock et al., 2010）。実際、診断閾値下の精神病症候群を呈している ARMS 群では、不安障害、気分障害、適応障害、解離性障害、

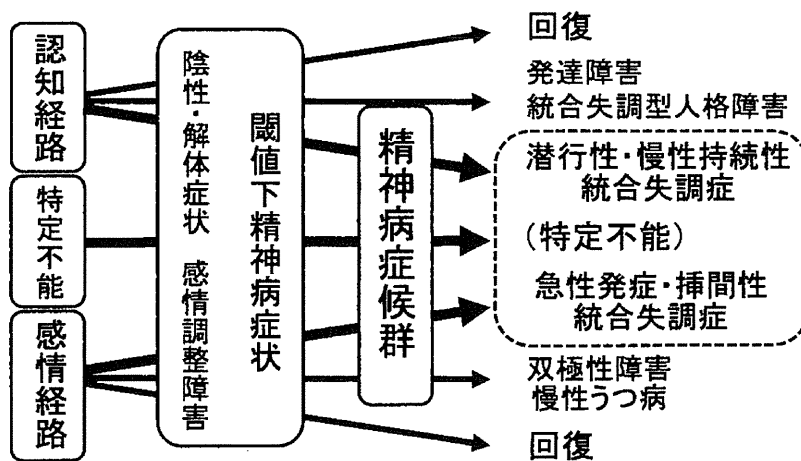


図2 精神病症候群に至る認知経路と感情経路

上段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、あるいは回復する場合もある。下段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）、ストレス感受性が亢進し、それを基盤にして感情調整障害を経て、挿間性の転帰良好な経過を辿る精神病症候群を示す。統合失調症に至らずに、双極性障害、慢性うつ病になる場合や、あるいは回復する場合もある。他に両経路単独では説明できない特定不能の経路もあるだろう。

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し(松本, 2009), また精神病症候群に発展するのは ARMS 群の10~40%程度であることから, 発症前の段階は多能性を有する可塑的な状態と考えられる(松岡, 2011b, 2012; McGorry et al., 2010)。このような病態モデルから臨床実践に有益な診断分類体系が今後確立されることが期待される。

以上のように, 統合失調症顕在発症前のハイリスク研究からさまざまな事実が明らかにされつつあり, 児童, 青年から成人への移行期を標的とした精神医学, 精神医療・保健福祉全般の見直しが求められており, この領域の発展には児童青年精神医学と成人の精神医学の融合が重要な課題になるとと思われる。

文 献

- Cannon, T.D., Cadenhead, K., Cornblatt, B. et al. (2008): Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: A multisite longitudinal study in North America. *Archives of General Psychiatry*, **65**, 28-37.
- Cornblatt, B.A. & Auther, A.M. (2005): Treating early psychosis: Who, what, when? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **7**, 39-49.
- Correll, C.U., Hauser, M., Auther, A.M. et al. (2010): Research in people with psychosis risk syndrome: A review of the current evidence and future directions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **51**, 390-431.
- Craddock, N. & Owen, M.J. (2010): The Kraepelinian dichotomy - going, going ... but still not gone. *British Journal of Psychiatry*, **196**, 92-95.
- Dominguez, M.D.G., Saka, M.C., Lieb, R. et al. (2010): Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: A 10-year study. *American Journal of Psychiatry*, **167**, 1075-1082.
- Häfner, H., Nowotny, B., Löffler, W. et al. (1995): When and how does schizophrenia produce social deficits? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **246**, 17-28.
- Hyman, S.E. (2010): The diagnosis of mental disorders: *The problem of reification*. *Annual Review of Clinical Psychology*, **6**, 155-179.
- International Early Psychosis Association Writing Group (2005): International clinical practice guidelines for early psychosis. *British Journal of Psychiatry*, **187** (suppl. 48), S120-S124.
- Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T.E. et al. (2003): Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Archives of General Psychiatry*, **60**, 709-717.
- Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E.M. et al. (2001): Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Archives of General Psychiatry*, **58**, 158-164.
- Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L. et al. (2009): Childhood IQ and adult mental disorders: A test of the cognitive reserve hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, **166**, 50-57.
- 松本和紀 (2007): 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.
- 松本和紀, 宮腰哲生, 伊藤文晃他 (2009): 統合失調症早期介入の意義と実際: SAFE ころのリスク外来の試み. *精神神経学雑誌*, **111**, 298-303.
- 松本和紀 (2009): 早期精神病性障害の診断と治療に関する臨床的研究. 主任研究者 松岡洋夫: 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」(pp.75-187). 総括報告書.
- 松岡洋夫, 中村真樹, 藤山航他 (2003): 統合失調症の異種性: オーダーメイド医療を目指して. *脳と精神の医学*, **14**, 285-291.
- 松岡洋夫 (2005): 統合失調症における治療標的としての認知障害. *精神神経学雑誌*, **107**, 89-93.
- 松岡洋夫 (2009): 統合失調症の認知障害: 最近の話題. *精神神経学雑誌*, **111**, 1148-1152.
- 松岡洋夫, 松本和紀 (2009): 精神疾患の認知障害. 山内俊雄編: 精神疾患における認知機能 (pp.173-179). 東京, 新興医学出版社.
- 松岡洋夫, 松本和紀 (2010): 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.
- 松岡洋夫 (2011a): 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.

- 松岡洋夫 (2011b): 統合失調症の発症過程と認知機能. 精神疾患と認知機能研究会 (編): 山内俊雄 (総括編集): 精神疾患と認知機能 最近の進歩 (pp.3-10). 東京, 新興医学出版社.
- 松岡洋夫 (2012): 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. 精神神経学雑誌, 114, 303-309.
- McGorry, P.D., Hickie, I.B., Yung, A.R. et al. (2006): Clinical staging of psychiatric disorders: A heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry*, 40, 616-622.
- McGorry, P.D., Nelson, B., Goldstone, S. et al. (2010): Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55, 486-497.
- Miller, T.J., McGlashan, T.H., Woods, S.W. et al. (1999): Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly*, 70, 273-287.
- Miyakoshi, T., Matsumoto, K., Ito, F. et al. (2009): Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population: Reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS. *Early Intervention in Psychiatry*, 3, 123-130.
- Myin-Germeys, I. & van Os, J. (2007): Stress-reactivity in psychosis: Evidence for an affective pathway to psychosis. *Clinical Psychology Review*, 27, 409-424.
- Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R. K.R. et al. (2010): Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: Results from the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Archives of General Psychiatry*, 67, 241-251.
- Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Picker, H. et al. (2007): Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clinical Psychiatry*, 4, 11-22.
- van Os, J., Linscott, R.J., Myin-Germeys, I. et al. (2009a): A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39, 179-195.
- van Os, J. & Kapur, S. (2009b): Schizophrenia. *Lancet*, 374, 635-645.
- van Os, J., Kenis, G. & Rutten, B.P.F. (2010): The Environment and schizophrenia. *Nature*, 468 (7321), 203-212.
- Wood, S.J., Yung, A.R., McGorry, P.D. et al. (2011): Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: From the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 70, 619-625.
- Yung, A.R. & McGorry, P.D. (1996): The initial prodrome in psychosis: Descriptive and qualitative aspects. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30, 587-599.
- Yung, A.R., Yuen, H.P., McGorry, P.D. et al. (2005): Mapping the onset of psychosis: The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Australia and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38, 964-971.

I. 総論

病態からみた 統合失調症の治療 — 将来に向けて —

松岡 洋夫 東北大学大学院医学系研究科 精神神経学分野教授

POINT

統合失調症を中心とした精神病性障害に関する臨床遺伝学研究、臨床疫学研究、早期介入^{*1}研究におけるこの10数年間の進歩はめざましく、統合失調症の病態や発症の軌跡が明らかにされつつある。統合失調症の病態においては、遺伝要因以上に環境要因の影響が大きく、遺伝子・環境相互作用^{*2}の解明が今後の課題であり、また、古くから指摘されてきたように、統合失調症は異種性の疾患で、少なくとも2つの異なる発症過程（“認知経路”，“感情経路”）のあることが指摘されている。

薬物療法と心理社会療法に加えて、治療システムとしての包括型生活支援プログラムなどの展開はめざましく、疾患の発症後経過に及ぼす治療的影響について、寛解や回復をより正確に捉えようとする動きも出てきた。しかし、残念ながら、統合失調症の予後は以前とは大きく変わっていないことも指摘されており、予防的視点を重視しつつ、個々の治療法のさらなる発展が課題である。さらにわが国では、“入院医療中心から地域生活中心”という精神保健医療福祉の改革ビジョンの達成が、欧米の先進国から立ち遅れている。

今後、この疾患の予後改善には、予防精神医学の実践、疾病経過段階（“臨床病期”^{*3}）に基づいた、きめ細かな個別化医療^{*4}の推進、陰性症状や認知機能を標的とした創薬や認知療法の開発、国を挙げての精神医療政策の大幅な改革が求められる。

病態研究の進歩 ①

— 診断と治療への示唆 —

この10数年来の臨床遺伝学研究において、統合失調症に見出されてきた疾患感受性遺伝子の半数程度が、双極性障害にも感受性を示すことが明らかになり、クレペリン以来、“二分法”として用いられてきた両疾患の診断的区別が、疑問視されてきている。

現在の米国精神医学会による診断基準^{*5}であるDSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition)は、2013年5月にDSM-5として改訂を予定しているが、この改訂作業のなかでもこの問題が大きく取り上げられ、両疾患を同一の大分類である“精神病クラスター”としてまとめられないかという議論がなされてきた。しかし、現時点ではエビデンスが不十分であり、同じクラスターには分類されず、さらに将来の改訂に先延ばしされる予定である。

なお、現時点での改訂案では、こうした問題を意識して気分障害という分類項目は廃止され、双極性障害とうつ病性障害に2分されている。また、WHOの診断基準であるICD-10 (International Classification of Diseases, 10th edition)は、2015年にICD-11として改訂予定であるが、DSM-5の改訂作業に米国以外の研究者も関わっていることもあり、DSMの影響を大きく受けるものと予想される。

臨床的には、精神病症状と気分症状が、かなり同時に重複する例が一部存在することは知られており、現行の分類でも、統合失調感情障害という診断分類が認められている。しかし、この診断に該当しないものでも、実際には長い疾病経過のなかで、統合失調症に躁状態やうつ状態が出現したり、逆に双極性障害に幻覚妄想状態が出現することは稀ではなく、さらに、統合失調症に気分安定薬や抗うつ薬を併用したり、双極性障害に抗精神病薬を併用することはよくみられる。

最近では、新規の抗精神病薬の一部が気分障

*1 早期介入

10数年前から世界的に、統合失調症、双極性障害、重症うつ病などの重症精神疾患を対象に、初回エピソードの発症直後や、発症前の前駆期に早期介入(早期発見・早期治療)を行うことの重要性が明らかになり、特に統合失調症を中心とした精神病性障害に対する早期介入研究が発展してきた

*2 遺伝子・環境相互作用

統合失調症や気分障害では、遺伝要因が発症に重要な影響力をもつが、一方、一卵性双生児での発症一致率が50%程度であることから、遺伝要因に加えて環境要因もそれ以上に重要となることが明らかになってきた。ある遺伝要因をもつことが、ある種の環境要因に対して脳機能変化を起こしやすくさせ、発症につながるという機序が、遺伝子・環境相互作用である

*3 臨床病期

重症精神疾患は、重篤な身体疾患と同様に、遺伝的ハイリスクから始まり、前駆期を経て初回エピソードへと至り、さらに様々な程度で再発や残遺症状がみられ、重症化する。より早期の段階ほど、回復の可能性が高い。これらの発症前から発症後までの状態をいくつかの段階に分けて、それぞれの段階に応じた治療法を明確にしておくために、精神疾患にも臨床病期の導入が検討されている

*4 個別化医療

テーラーメイド医療ともいわれるが、21世紀は各疾患に対して、様々な治療選択肢を準備して、個々の患者の特徴や希望に応じて、最適な医療を提供することが目標とされている。精神疾患でも同様に、臨床病期などを確立することで、個々の患者の症状、機能状態、生活状況などに応じた医療を提供することが理想とされている

*5 診断基準

疾患の診断は、一般的に臨床症状、検査所見、生物指標などを基に、一定の基準に達したときに診断が下されるが、精神疾患では、一般臨床で利用可能な検査所見や生物指標がほとんどないため、症状や機能状態を基に診断することになる。しかし、症状や機能状態の評価は主観的になりやすいので、診断の一致率を高めるためには、米国精神医学会によるDSM基準や、世界保健機関(WHO)によるICD基準が国際的に汎用されている

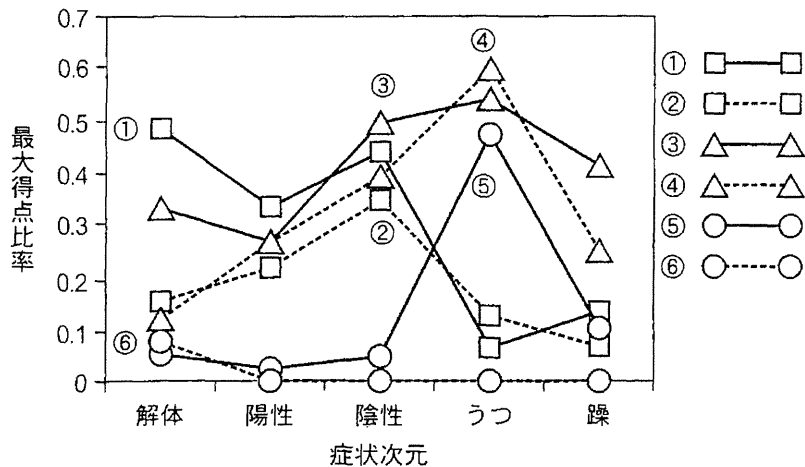


図1 重症精神疾患で入院した患者群(1,056人)での症状パターン
 発症から入院までの平均6年の罹病期間中に経験した5つの症状次元(解体症状, 陽性症状, 陰性症状, うつ症状, 躁症状)の出現パターンを, 潜在クラス分析で分析したところ, 6つの類型に分類された。縦軸の最大得点比率の0.2以上(白色部分)は有意に出現した症状で, 0.2以下(色のついた部分)は無視してよい。①(141人)と②(153人)は, 解体症状, 陽性症状, 陰性症状に限定されている群, 一方, ⑤(62人)はうつ症状のみ, ⑥(78人)は5つ以外の症状で入院した群。③(350人)と④(271人)は, 解体症状, 陽性症状, 陰性症状に加えて, 気分症状も混在する。うつ症状と躁症状だけを示す群は抽出されなかった。

(文献1を参考に作成)

害にも適応が拡大されており, 両疾患の境界は, 治療的にも曖昧になっている。この背景として, 診断において精神病症状を偏重した結果であるということが指摘されており, 後述するように, 統合失調症には精神病症状とは直接関係なく, 複数の病態(発症経路^{*)})のあることが推定されている。

入院治療を行った重症の精神疾患患者において, 疾患の全経過にみられた陽性症状, 解体症状(形式的思考障害), 陰性症状, 躁症状, うつ症状の5つの症状次元に関して, 潜在クラス分析を用いて統計学的に症状構造を検討したところ(図1), 躁症状とうつ症状の両方だけを示した群はなく, これらの5つの症状を示したもの

のなかで, 約60%は気分症状と精神病症状が混在していた¹⁾。

このように, 症状の構造からみても, 統合失調症と気分障害は明瞭に分けることが難しく, さらに統合失調症自体も, 単一の症状構造でないことがわかる。

DSM-5ではこうしたことを反映して, 従来の診断名で疾患を診断するが(カテゴリー分類), 同時に, 重症度評価として上記の5つの症状を含めた9つの症状について, その程度(次元評価)も記載することになる。こうしたカテゴリー分類と次元評価の採用は, 折衷的なものであるが, 予後や治療反応性に結びつくような将来的な疾患分類を意識したものであろう²⁾。

*⁶発症経路

疾患のハイリスク者を対象にした早期介入研究や, 一般集団を対象にした前方視的長期追跡研究によって, 発症までの“軌跡(trajecory)”, つまり発症経路が明らかになってきた。特に, 青年期や若年成人に発症する精神疾患では, 胎生期, 乳幼児期, 小児期, 思春期での様々な生物学的, 心理社会的要因の影響が解明されつつある

病態研究の進歩 ②

一 発症とストレスの関連^{3,4)}

① 発症に関連する環境要因

前述のように、統合失調症の病態には遺伝要因が深く関与している。しかし、一卵性双生児研究での一致率が50%程度であることから、遺伝要因以外の非遺伝要因も同様に重要であることが、古くから知られてきた。それを明確な学説として体系化したのが、Zubinのストレス脆弱性モデルである。このモデルは、遺伝要因のために、ある環境リスクに脆弱となり、発症しやすくなるという近年の遺伝子・環境相互作用 (gene-environmental interaction: GxE) の視点を先取りしていた点ですぐれていた⁵⁾。

また、環境の重要性を指摘した歴史的研究に、再発と患者家族の感情表出との関連を検討したものがあり、現在では一般的な治療法となっている、家族心理教育が生み出された。これは、家族など患者に影響を与える人々の会話を一定の面接方法で捉え、意志伝達に含まれる感情特性を定量的に評価し、患者家族の会話にみられる「批判的コメント」や「情緒的巻き込まれ過ぎ」の得点が高い、いわゆる高EE (high expressed emotion) 家族と生活する患者群では、低EE群と比較して再発率が高く、しかもEEは薬物療法以上に、再発に対する影響の大きいことがわかった。

近年の臨床遺伝学研究では、環境への脳の感受性を遺伝子特性 (例: 一塩基多型 SNPs やコピー数多型 CNVs など) が決定するという、GxEの検討が進んでいる⁵⁾。

統合失調症の発症に関連する、様々な発達段階での環境要因が明らかになってきており、具体的には、①胎生から周生期でのウイルス感染、母体の心理的ストレスや栄養不良、出生時合併症 (例えば低酸素脳症)、②小児期での不

良な養育環境、虐待、頭部外傷、③発症直前の青年期での薬物乱用 (大麻)、社会的孤立と関連する移住・人種、都市化、社会的逆境・ネガティブなライフイベントなどが知られている。ただし、遺伝子特性も環境要因も患者間では多様であり、患者の大半に影響するような単一の要因は知られていない。

② 2つの発症経路

GxEが規定する統合失調症の発症経路の1つとして、コピー数多型の遺伝子特性をもったものが出生時合併症に曝されることで、小児期に神経発達障害や認知障害が出現することが指摘されている。さらに、一般若年集団を対象とした臨床疫学研究によって、こうした認知障害を基盤にしてその後、軽微な陰性/解体症状が出現し、最終的に、おそらくは青年期でのさらなる環境要因の付加によって精神病症状が惹起されるという、“認知経路 (cognitive pathway)” で発症する一群の存在が明らかになってきた (図2)。

この経路で発症する群は男性に多く、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ような、慢性持続性の経過をたどる一群と考えられる。

一方、認知経路とは異なる発症様式と臨床経過を示す“感情経路 (affective pathway)” を介する一群も想定されている。この経路で発症する患者は女性に多く、日常生活上のストレスに対する情動反応性の過剰な亢進が、精神病症状を惹起するというもので、発症後は挿間性の比較的転帰良好な経過をたどる。

おそらく情動反応性の亢進は、発症前での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、永続的な脳機能変化 (ストレス過感受性) を通して形成されると考えられる。ちなみに、先の認知経路で発症する群では、ストレス反応性はむしろ減弱しているという。

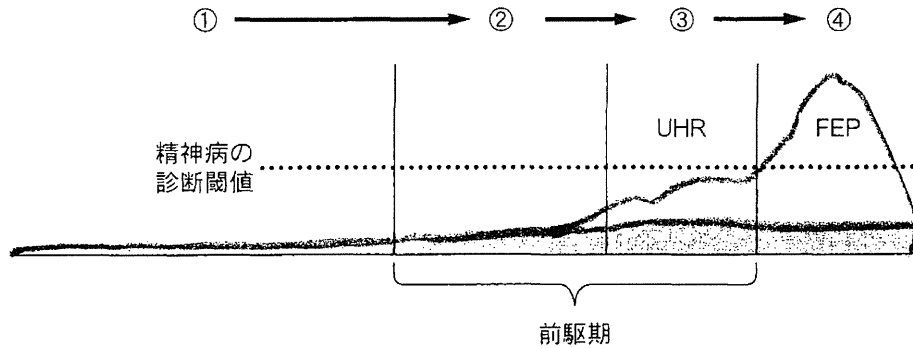


図2 比較的典型的な統合失調症の発症軌跡(“認知経路”)

図の①, ②, ③, ④の順で発症に至る。UHRは超ハイリスク, FEPは初回エピソード精神病。色の薄い部分は精神病症状, 濃い部分は非特異的症状, 陰性症状, 基底症状などを意味する。こうした一連の症状が進展して発症する認知経路を示すのは, 統合失調症の70%程度と推定される。(筆者作成)

3 ストレスの定量化

感情経路で発症する群では, 治療上, 日常のストレス反応性の評価が重要となるが, 研究的には, ある現実生活を行っている時点でのリアルタイムのストレスを詳細に評価することが可能である(経験サンプリング法: experience sampling method)。この方法では, 電子デバイスを用いて, ある時点での患者の置かれている状況, 思考, 感情, 症状などを評価し, それを集計して定量化することができる。それによると, 健常者と比べて, 統合失調症ではストレスの程度に応じて陰性感情が過剰に惹起されること, さらに負の自己評価が増大した直後に妄想的思考も増大することが明らかになってきた。通常の臨床実践でも, 日常的出来事による患者のストレス反応を評価することはある程度可能であり, 精神療法的アプローチの糸口となる。

病態研究の進歩 ③

—精神病予防研究からみえてきたこと—^{6~8)}

メンタルヘルスケアのなかでも特に若者対策は, わが国での立ち遅れが目立っている。欧米や豪州では国家的な取り組みが進み, 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, 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。学問的な動きとしては, 1998年には国際早期精神病協会が創立され, 2005年には, 同協会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, 2007年には, 同協会の機関誌『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2の④), 発症以前の臨床的ハイリスク状態(推定的な前駆状態)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などの出現してくる, 切迫した超ハイリスク(ultra-high risk: UHR, またはアットリスク精神状態[at-risk mental state: ARMS])(図2の③), それ以前で非特異的症状や陰性症状のみられる, より早期のハイリスク状態に分けられる(図2の②)。

これら②, ③への介入は二次予防と呼ばれるが, 予防の究極は, 無症状の時期における教育や啓発による一次予防である(図2の①)。現時点では, FEPとUHRへの早期介入研究が進展

しており、以下にその成果の一部を紹介する。

1 初回エピソード精神病 (FEP) への早期介入 (図2の④)

FEP を早期に検出することで治療が早く開始され、発症から治療開始までの期間が短縮される。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、長い DUP 群と比べて短い DUP 群がすぐれていたのは、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、両群の差異はあまり目立たなくなる。

また、疾患の病態の中核と関連すると思われる、認知機能や脳構造には DUP はほとんど関係しないため、本質的な治療効果を得るには、単に DUP を短くするだけでなく、治療方法の改善や、より早期段階での介入の必要性などが課題として残されている。

治療法の改善と関連して、FEP への濃密な治療による転帰をみた研究では、薬物治療に加えて、包括型地域生活支援プログラム (Assertive Community Treatment Program : ACT)、社会技能訓練、家族心理教育を取り入れた集中的介入では、標準的な治療と比較して、症状転帰も機能転帰もすぐれていることがわかった。しかし、集中的治療から標準的な治療に戻すと、機能転帰のうち、自立と入院日数には効果が数年間は残存したが、症状転帰への効果は消失することがわかり、より質が高く、かつ効率的な治療方法の開発が期待される。

2 超ハイリスク (UHR) への早期介入 (図2の③)

UHR の早期介入に関しては、1990 年代に始

まったメルボルン(オーストラリア)で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。これまでに、国際的な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。

図2のような経過をたどる群では、①前駆期は月～年単位でみられるため介入の機会があること、②ひとたび顕在発症すると、十分な機能寛解と症状寛解を満たすような回復(後述)を達成するのは容易ではないこと、③初回の治療ほどその反応性が良好なこと、そして④顕在発症までに認知機能や脳構造における変化が進んでいることなどから^{7, 8)}、この領域の研究の必要性が確立されてきた。

なお、UHR 研究では、苦痛を伴う精神症状・行動異常、社会的機能障害などによって支援を求めてくる(“help-seeking”)群を対象とするため、急性発症群や支援を求めない群は含まれず、この群にはかなりの選択バイアスのあること、さらに、UHR と定義される群ですら、少なくとも半数以上は発症しない(精神病発症の偽陽性)ことも重要な点である。

当教室(東北大学病院精神科)では、2004年にUHR と FEP の専門外来を立ち上げ、支援を求めて来談した100人以上の評価を行ってきた⁹⁾。そのなかでUHR と診断されたものは、約60%であった。さらに、そのなかでの精神病への移行率は、12カ月転帰で10%程度であるため、UHR への介入指針として、精神病への発展を前提とするのではなく、回復に焦点を当てた治療を倫理的配慮のもとで行っている。具体的には、十分に時間をかけながら、治療関係の成立と維持を目標に、薬物療法は最小限となるようにして、問題指向的アプローチを重視して、個別の問題に対する心理社会療法を中心とした治療選択肢を整備してきた。

早期介入の今後の課題としては、第一に、い

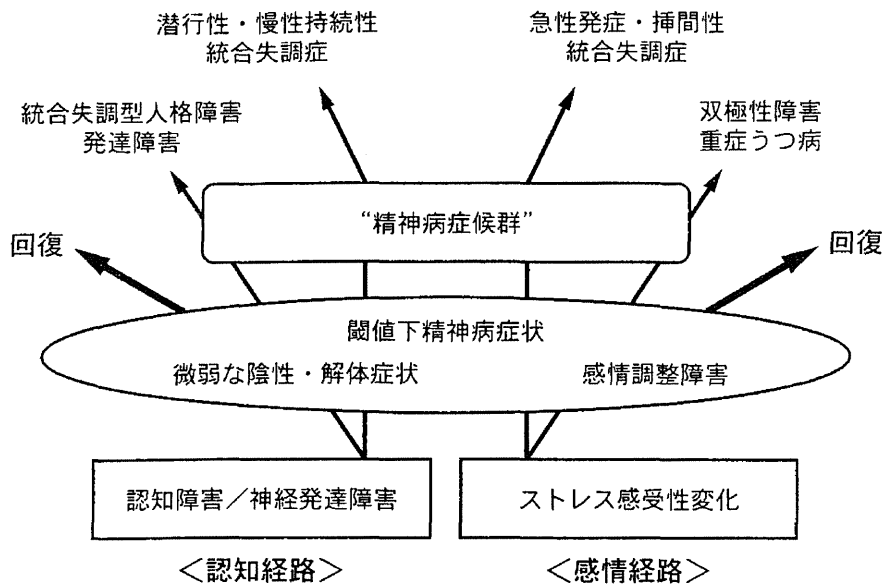


図3 精神病症候群を中心とした病態スペクトラムの仮説

左の認知経路は、認知障害と神経発達障害を基盤として、種々の環境要因の影響で微弱な陰性・解体症状、さらに微弱な精神病症状を呈しうる(UHR: 超ハイリスク)。その後の環境要因によって、回復から精神病症状を呈するものまであり、臨床診断はそれらの症状の程度で決定される。一方、右の感情経路は、ストレス感受性の亢進を基盤として、種々の環境要因の影響で、感情調整障害、さらに微弱な精神病症状を呈しうる(UHR)。その後の環境要因によって、回復から精神病症状を呈するものまであり、臨床診断はそれらの程度で決定される。(筆者作成)

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ということである。発症を予測する臨床的指標として、社会機能障害、最近の機能レベルの悪化、疑惑/パラノイア、物質乱用の既往、普通でない思考内容が挙げられており、これらの因子が複数あると、68～80%の確率で発症が予測できるという。最近では、脳画像などの生物学的指標を用いた発症予測研究も展開している。

第二の課題として、社会機能に問題はあるが、精神病に発展しない疑陽性例(もともと発症しない群)と、疑陽性例(発症を阻止した群)に対する支援方法の開発も重要になっている。ちなみに、当専門外来におけるインタビュー時の症状と機能の評価としての全体的評定尺度(Global Assessment of Functioning: GAF)得点(最高点100点)は、FEP群で平均約38点であったが、UHR群でも平均約46点、FEPを

除く非UHR群(およそ図2の②に相当)でも平均約51点と、かなり低い。

したがって、早期介入の意義は、精神症状自体と精神病移行を標的とした症状転帰の改善に加えて、支援を求めて来談してきた若者における、社会機能障害を標的とした機能転帰の改善の2面性が強調される必要がある。

3 病態から治療の示唆

上述のように、精神病の臨床遺伝学研究、臨床疫学研究、早期介入研究から、これまで謎とされてきた統合失調症の病態や発症の軌跡が、明らかにされつつある。それによって、現在の二律背反的なカテゴリー分類を偏重した診断学の問題が指摘されており、遺伝子・環境相互作用で形成されるような神経生物学的システムや、神経モジュールの偏倚を重視する考えが提案されている。そこでは、精神病症状のような

症状次元は、各疾患にかなり重複してくる非特異的な表現型であり、本質は、前述のような認知経路や感情経路を形成する病態にあるとみなされる。

こうした統合失調症を中心とした疾患スペクトラムでは、それらの精神病理は、一方では神経発達病理(認知経路)と、他方では感情調整病理(感情経路)の様々な程度での複合体として表れると考えられる(図3)。実際、診断閾値下の精神病症状を呈しているUHRでは、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し、また、精神病に発展するのは、各国からの報告ではUHRの10～40%程度であることから、発症前の段階は“多能性”を有する可塑的な状態と考えられる。

こうした病態モデルから、臨床実践に有益な診断分類体系が今後確立されることが期待され、さらに、病態の本質がこれらの発症経路であるとするなら、治療の本質的標的も、精神病症状以上に、認知経路や感情経路を構成する神経生物学的偏倚(図3の認知障害・神経発達障害やストレス感受性変化)であるといえよう。実際、最近の治療法の発展では、認知改善薬¹⁰⁾や認知矯正療法、神経保護薬などが注目されている。

病態研究の進歩 ④

— 将来に向けて —¹¹⁾

① 疾病経過からみた治療

統合失調症の多くは慢性疾患であり、患者の生活や人生の様々な局面に影響を与える。したがって、治療目標として、単に症状の減弱・除去や再発の防止(“症状寛解”)のみならず、生活の質(QOL)と適応機能を最大限にすること、そして、患者個人の人生目標(例えば、学校、仕事、住居、人間関係、社会活動)を達成するのを支援して、社会参加を可能にすること(“機能

寛解”)が求められる。

しかし、症状転帰、機能転帰のいずれにも大きな個人差があり、例えば症状転帰に関しては、患者の約10～15%は精神病エピソードを繰り返すことはなく、寛解を維持でき極めて良好だが(図4の①)、逆に約10～15%は、精神病症状や陰性症状が慢性的に重篤なままで極めて不良で(図4の④)、残り大半の患者は、様々な程度で陰性症状を示し、精神病エピソードの再発と寛解を繰り返しながら経過する(図4の②と③)。

これまでに行われてきた、主にFEP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、少なくとも発症前後の経過や転帰からして、統合失調症を単一の疾患とみることには異論が多い²⁾。このことは、治療計画を立てる際の重要な視点となり、現在症の評価のみならず、経過と予後を予測しつつ、個別化医療を実践する必要性が高まってきている。

② 寛解と回復の明確化

治療計画、治療評価を明確にする上で、寛解(remission)や回復(recovery)の概念は、気分障害や不安障害の領域で展開してきたが、近年、統合失調症に関しても、本格的にそれらの概念が導入されつつある。この場合、症状や機能を客観的に評価する“臨床的回復モデル”に加えて、自立、自己決定、満足度といった“個人的経験回復モデル”の両方が重要になる。

前者の臨床的回復モデルでは、症状と機能のいずれもが、一定の評価基準で寛解に至った場合を、回復と定義する。機能寛解に関する評価基準は様々あり、コンセンサスは得られていないが、症状寛解に関する評価基準は、陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)や、簡易精神病症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)

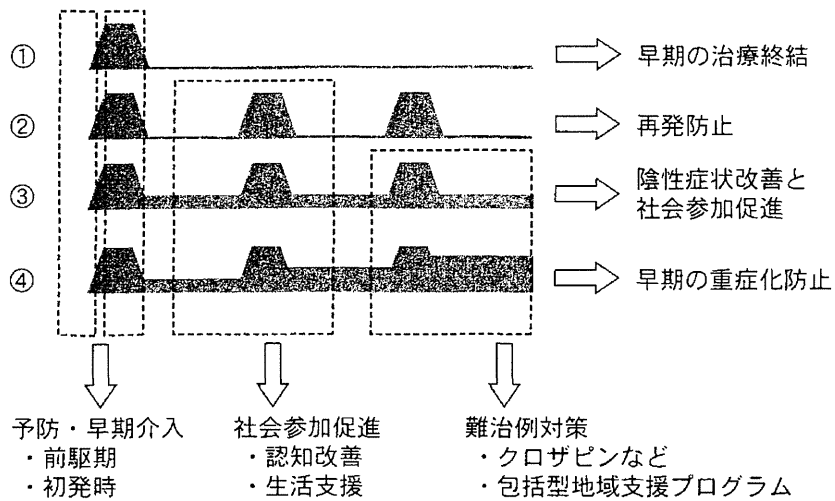


図4 様々な臨床経過と予後に基づいた個別化医療の将来

予後良好な①では、疾病の治癒が生物指標などで定義できれば、治療を終結することが可能となる。②や③では、再発防止、陰性症状改善を通して社会参加を促進することが求められ、例えば、認知障害の改善や生活支援が重要な鍵を握る。④では、より早期に重症化を防止する対策が求められ、また、治療抵抗性を示すようになった場合は、クロザピンや包括型地域支援プログラムが適応となる。いずれの経過をとる統合失調症でも、予防や早期介入は、経過や転帰を改善することが期待される。

(筆者作成)

などの症状評価項目中、統合失調症のDSM診断基準に使用されている精神病症状（幻覚・妄想）、解体症状、陰性症状に関わる項目評価のすべてが、軽度ないしそれ以下になり、最小6カ月間それが維持された場合に、“症状寛解”と操作的に定義できる。

この定義は実行可能であり、異種性などの臨床研究や薬物治験のみならず、例えば、一般診療での治療目標の設定、治療効果の評価、治療に関する患者や家族との対話促進、スタッフ間での患者理解の促進など、通常の臨床実践にも役立つ。なお、この症状寛解の定義は、精神病症状、解体症状、陰性症状に依存するため、これらに含まれていない認知障害や気分障害のために、機能寛解に至らないことも十分ありうる点に留意する必要がある。

FEP患者（約半数が統合失調症）を対象にして、症状寛解と機能寛解を2週ごとに評価し、2年間追跡したオランダの研究¹²⁾で、一定の症状寛解と機能寛解を示したのは、それぞれ

52%、26.4%で、その両方ともに寛解に到達した回復群は、わずか19.2%（統合失調症だけに限ると8.8%）であった。そして回復の予測因子は、短いDUPと開始時点での良好な社会機能状態であった。症状と機能の両方とも寛解に達していない非回復群（40.8%）との対比のみならず、症状寛解でありながら、機能寛解にない群（32.8%）とその逆の群（7.2%）もあり、こうした視点は精神病の異種性を検討する上で興味深く、治療効果のより詳細な判定と治療法の改善に役立つであろう。

3 “臨床病期 (clinical staging)” 概念の重要性

前述の認知経路や感情経路のように、疾患の発症軌跡が明らかになりつつあるなかで、臨床実践に役立つような疾患経過に関する概念の整理が必要になってきており、重症の身体疾患などでしばしば使用される臨床病期の概念モデルの導入が、いくつかの精神疾患でも検討され始

表 重症精神疾患の臨床病期モデル

病期	定義	標的集団	可能な介入
0	高いリスク：無症状	発端者の第一度親族(特に12～25歳)	メンタルヘルスの学習，家族教育，薬物教育，簡易な認知技能訓練
1a	軽度ないし非特異的症状（軽度認知障害を含む）：軽度の機能変化	若者でのスクリーニング：プライマリケア医，学校カウンセラー，家族からの照会や自らの相談	正規のメンタルヘルス学習と応急処置：支持的カウンセリングと問題解決：家族心理教育：運動：積極的な薬物乱用防止
1b	超ハイリスク：中等度ではあるが閾値下の症状で，中等度の神経認知変化と問題のある機能低下（GAF 70）を伴う	学校，プライマリケア医，救急，保健福祉機関，家族などからの照会や自らの相談	家族心理教育：個人と集団認知行動療法：認知矯正と社会認知介入：積極的な薬物乱用防止：神経保護薬（例えば， ω -3 脂肪酸など）
2	診断閾値の初回エピソード：中等度～重度の症状，神経認知変化，機能変化（GAF 30～50）	プライマリケア医，救急，保健福祉機関，家族などからの照会や自らの相談	家族心理教育：認知行動療法：積極的な薬物乱用防止：抗精神病薬，抗うつ薬，気分安定薬：職業リハビリテーション
3a	初回エピソードからの不完全寛解：第4段階に発展しうる	プライマリケアと専門ケアサービス	第2段階に加えて，完全寛解を目指した薬物療法と心理社会療法
3b	エピソードの再発や反復，残遺症状，神経認知のさらなる変化	プライマリケアと専門ケアサービス	第3a段階に加えて，再発予防と早期警告徴候対応
3c	複数の再発で，症状や病気の影響がさらに悪化	専門ケアサービス	第3b段階に加えて，長期安定化に重点を置く
4	重症，持続性，非寛解の状態，症状，神経認知，能力障害の基準で判定される	専門ケアサービス	第3c段階に加えて，クロザピン（統合失調症の場合），増強療法，包括型地域支援プログラム（ACT）に重点を置く

統合失調症，双極性障害，重症うつ病などの重症精神疾患における発症前から発症後の経過を段階的に捉えて，それぞれの段階の診断定義，標的となる集団，可能な介入のモデルを示している。対象となる疾患によって内容は異なる。

GAF（Global Assessment of Functioning）：機能の全体的評定（100が最高機能）。第2段階以降が顕在発症。（文献13を参考に作成）

めた。

表は，統合失調症，双極性障害，重症うつ病などの重症の精神疾患で検討されているモデルの概略である¹⁹⁾。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。現時点では，近未来の話ではあるが，図4のように疾病経過が何らかの生物指標で予測可能となり，各病期での治療指針が確立されれば，過不足のない，洗練された個別化治療の実践が可能となるだろう。

わが国の精神医療の問題

以前から指摘されてきたように，わが国では，精神科病床数が先進国のなかでは群を抜いて多い。2009年に刊行されたLancet誌²¹⁾に，欧米先進国での統合失調症の治療状況がまとめられたが，そのなかで統合失調症の入院治療期間は“数週間”とされており，一方で，この年の厚生労働省発表のわが国での統合失調症だけの在院

期間は540日であり、“入院医療中心から地域生活中心”の医療という理想からは、ほど遠いことがうかがえる。

また、1998年以降、わが国では自殺者数が年間3万人を超えており、先進国のなかでは群を抜いて多く、2006年に自殺対策基本法が制定されて、国として自殺対策が本格化した。6年経過した現在でも、大きな減少には至っていない。

精神医療改革で有名な英国のブレア首相（在任期間：1997～2007年）は、三大疾患対策として、癌、心疾患、精神疾患に国として力を入れて大幅改革を行った。欧米先進国では、こうした国策によって、多職種チーム（精神科医、保健師、看護師、臨床心理士、精神保健福祉士など）による、在宅医療ともいえるべき24時間対応の“アウトリーチ医療”の展開によって、収容型の入院医療中心から、地域生活中心の医療へと脱却しつつある。

一方で、これまでのわが国の医療計画制度では、4疾患5事業として、4疾患（癌、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病）への対策が重点化されてきたが、2011年7月の社会保障審議会医療部会でようやく、5疾病として精神疾患が加わり、今後、わが国での国家的重点施策が期待される。

精神病の予防研究でも述べたように、若者対策もわが国では立ち遅れている。2010年から活動を開始した“こころの健康政策構想実現会議”（<http://www.cocoroseisaku.org/>）において、10領域のワーキンググループ（自殺対策、精神保健改革、アウトリーチ医療、チーム医療、入院医療、専門医療、家族支援、人材育成、評価、法制化）から、わが国での精神保健医療福祉改革の構想が詳細に報告され、“こころの健康を守り推進する基本法”制定を国会に請願しており、この法案が成立すれば、改革の起爆剤となることが期待される。

文献

- 1) Boks MP, Leask S, Vermut JK, et al : The structure of psychosis revisited : the role of mood symptoms. *Schizophr Res* 93 : 178-185, 2007.
- 2) van Os J, Kapur S : Schizophrenia. *Lancet* 374 : 635-645, 2009.
- 3) 松岡洋夫, 佐藤光源 : ストレス脆弱性仮説. 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). 朝倉書店, 2007, p64-70.
- 4) 松岡洋夫 : 統合失調症顕在発症前のリスク状態. 児童青年精神医学とその近接領域 (印刷中, 2012)
- 5) van Os J, Kenis G, Rutten BPF : The environment and schizophrenia. *Nature* 468 (7321) : 203-212, 2010.
- 6) 松岡洋夫 : 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. *精神経誌* (印刷中, 2012)
- 7) 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.
- 8) 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, 2011, p3-10.
- 9) 松本和紀, 宮腰哲生, 伊藤文晃ほか : 統合失調症早期介入の意義と実際 : SAFE こころのリスク外来の試み. *精神経誌* 111 : 298-303, 2009.
- 10) 松岡洋夫, 小松 浩, 本多奈美ほか : 統合失調症における認知機能障害に対する非定型抗精神病薬の有効性. *薬局* 61 : 69-74, 2010.
- 11) 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.
- 12) Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ, et al : Clinical recovery in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 35 : 362-369, 2008.
- 13) 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.

Modified electroconvulsive therapy for the treatment of refractory schizophrenia-like psychosis associated with Huntington's disease

Takeshi Nakano · Shinji Ono · Junji Yamaguchi · Ryu Sugimoto ·
Naohiro Yamaguchi · Yoshiro Morimoto · Tatsuya Kubo · Hiroki Ozawa ·
Naohiro Kurotaki

Received: 13 September 2012/Revised: 8 October 2012/Accepted: 13 October 2012/Published online: 25 October 2012
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

Dear Sirs,

Huntington's disease (HD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by involuntary movements, dementia and psychiatric symptoms [1]. Psychiatric symptoms in HD resemble those of schizophrenia; therefore HD is sometimes clinically misdiagnosed as schizophrenia [1–3].

The efficacious effect of modified electroconvulsive therapy (mECT) has been reported in both psychiatric disorders and in movement disorders including dyskinesia and Parkinson's disease [4, 5]. However, there have been few reports of mECT for the treatment of schizophrenia-like psychosis in HD. Here, we describe a case of a patient with HD who had psychiatric symptoms refractory to neuroleptics, and whose symptoms were dramatically improved by mECT.

A 59-year-old man was admitted to our hospital because he had auditory hallucinations and delusions of persecutions. His mother had been diagnosed with dementia resulting in long-term hospitalization. His clinical characteristics were mostly unremarkable, except for imperceptible involuntary movements of the lip. Initial treatment using risperidone (to 6 mg/day) was ineffective and caused extrapyramidal side effects; subsequently, his medication was changed to olanzapine (20 mg/day). However, his psychiatric symptoms showed no improvement.

Based on treatment-refractory psychosis, we then introduced mECT. After the fourth treatment with mECT, his delusions and hallucinations were dramatically improved and he regained fluent speech, although his involuntary lip

movements were still present. During the patient's serial mECT treatment, his elder brother had visited the department of neurology in our hospital complaining of involuntary movement and was subsequently diagnosed with HD by a genetic test. This finding led us to surmise that the patient's psychiatric symptoms were associated with HD. The genetic test for HD revealed that the patient had 44 CAG repeats. Thus, we recognized the patient's clinical symptoms as psychiatric features of HD.

Subsequently, we have continuously performed mECT and the patient has shown no psychotic exacerbation. Single-photon emission computed tomography (SPECT) scans, brain magnetic resonance imaging (MRI) images, mini-mental state examination (MMSE) scores, positive and negative symptom scale (PANSS) and brief psychiatric rating scale (BPRS) scores before and after mECT are summarized in Fig. 1.

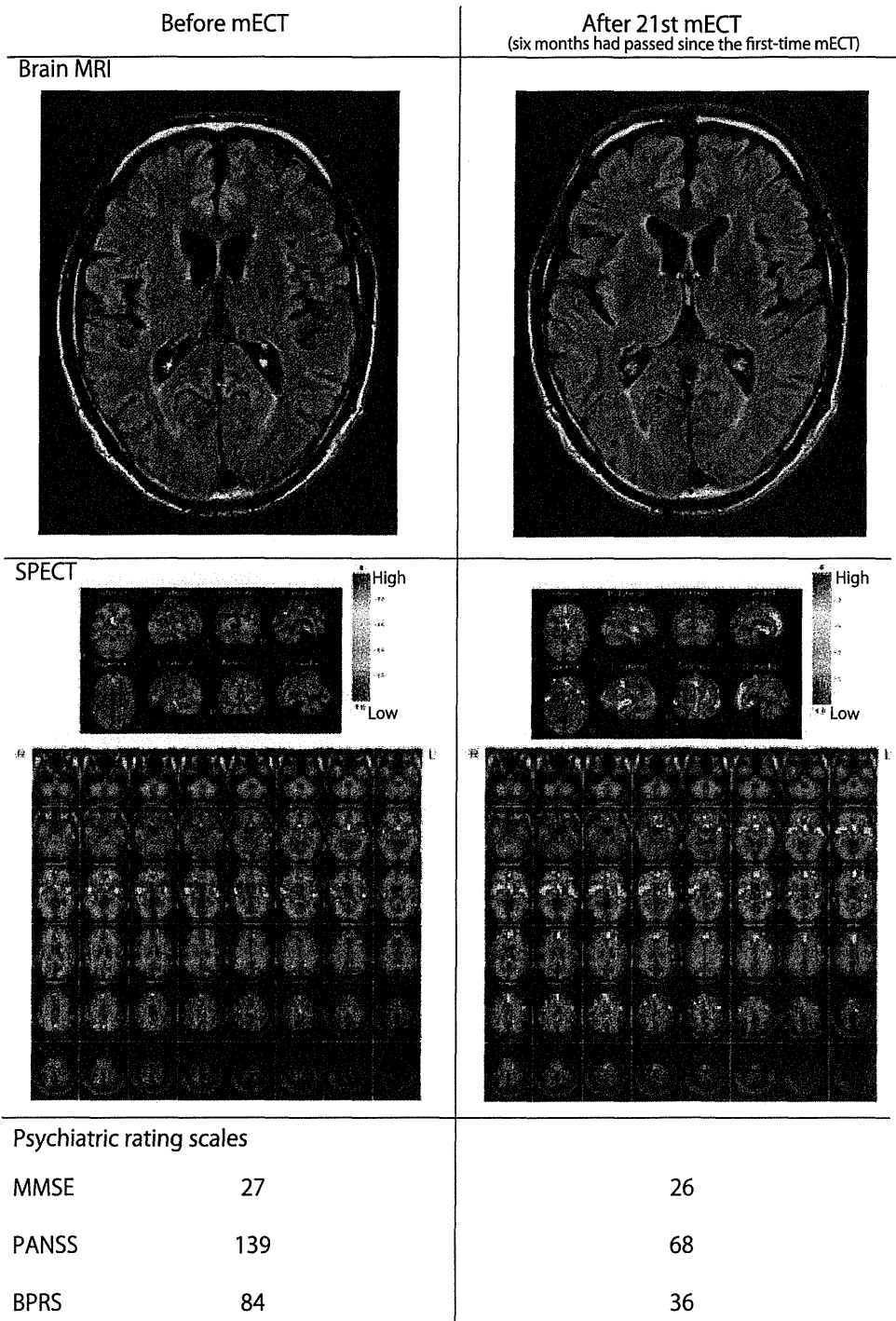
Several studies have reported that patients with HD frequently have accompanying psychiatric symptoms [1–3]. The frequency of schizophrenia-like psychosis ranges from 3 to 12 % of patients with HD [6]. Before the identification of the *HTT* gene, dementia or schizophrenia-like psychosis associated with HD that displayed little involuntary movement would have been misdiagnosed as Alzheimer's disease or schizophrenia, and would have led to long-term hospitalization as in the case of the patient's mother. Our case suggests that a renewed focus on taking a detailed family history into account should be applied when considering the possibility of HD, especially if early-onset dementia and/or late-onset psychosis exists in other family members.

To date, there is just one report of mECT for the treatment of schizophrenia-like psychosis associated with HD [7]. Neuroleptics are a standard treatment of psychosis in HD; however, the effect of pharmacotherapy on psychosis in HD remains unclear. Furthermore, neuroleptics cause abnormal movements due to extrapyramidal side effects

T. Nakano · S. Ono (✉) · J. Yamaguchi · R. Sugimoto ·
N. Yamaguchi · Y. Morimoto · T. Kubo · H. Ozawa ·
N. Kurotaki

Department of Psychiatry, Nagasaki University Hospital,
Sakamoto 1-7-1, Nagasaki 852-8523, Japan
e-mail: shinji1231zzz@nagasaki-u.ac.jp

Fig. 1 Comparison of brain MRI, SPECT and psychiatric rating scales before and after mECT. All data from the SPECT images were analyzed using an easy Z-score imaging system. The brain MRI before mECT showed slight atrophy of the subcallosal gyrus, similar to after mECT treatment. The SPECT after mECT treatment showed a level of 99mTc uptake in the basal ganglia, cingulate gyrus and thalamus that was greatly decreased compared with the analysis before mECT



[8]. In this particular case, mECT dramatically improved psychosis associated with HD without worsening involuntary movements. The fact that mECT does not cause extrapyramidal side effects raises the possibility that mECT could be a first-line treatment of schizophrenia-like psychosis in HD (Table 1).

Recently, Mughal et al. [9] demonstrated that ECT could protect neurons against mutant huntingtin protein, resulting in improved functional outcome and leading to slow

disease progression. In agreement with Mughal et al., the results of brain MRI and MMSE scores of before and after treatment showed that the cognitive function of our patient remained clinically unchanged. Several studies have indicated that the changes in SPECT reflect progression of the disease [10]. Furthermore, van den Bogaard et al. [11] suggested that it is difficult to detect the visible structural changes of HD patients at 2-year follow-up. Unchanged MMSE scores and MRI images may not be due to the