

Statistical Analysis

All analyses were done on an intent-to-treat basis. If patients withdrew from the study, data were handled by the last observation carried forward (LOCF) method. Treatment effects were assessed with the paired *t*-test. We used one way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) to test differences among the changes of scores, and Bonferroni's correction was employed on a post hoc basis. A probability of less than 0.05 ($p < 0.05$) was considered statistically significant for ANOVA and the *post hoc* tests. Calculation of descriptive statistics, ANOVA, and Bonferroni's test were performed with SPSS Statistics software (ver. 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

Eleven treatment-seeking prodromal patients (63.6% female, with a mean±standard deviation [SD] age of 26.7±

6.5 years) were enrolled in this study (intent-to-treat sample). Their demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. Eight (72.7%) of the 11 patients had attenuated positive symptoms, 2 (18.2%) patients had

Table 1. Demographic and clinical characteristics of subjects

Characteristic	Data
Total number	11
Age (year)	26.7±6.5
Gender (female)	7 (63.6)
First-degree family history	1 (9.1)
Dropout	3 (27.3)
Type	
COPS-A (brief intermittent psychotic syndrome)	2 (18.2)
COPS-B (attenuated positive symptom syndrome)	8 (72.7)
COPS-C (genetic risk and deterioration syndrome)	0 (0)
COPS-B+COPS-C	1 (9.1)

Values are presented as number only, mean±standard deviation, or n (%).
COPS, Criteria of Psychosis-risk Syndromes

Table 2. Summary of clinical features

Case no.	Age (year)	Gender	Main clinical presentation
1	21	M	Suspiciousness, transient auditory hallucinations and hypobulia
2	39	F	Anxiety, feeling that she had incurred enmity of others
3	15	F	Suspiciousness, complained of hostility of classmates, and peculiar somatic complaints
4	27	F	Transient auditory hallucinations, vague sense of her thoughts being laughed at by others
5	25	F	Brief intermittent auditory hallucinations, insomnia, and perplexity
6	28	M	Susurrus aurium, transient auditory hallucinations, felt that others were talking about him
7	27	F	Peculiar somatic complaints, vague sense of her thoughts being known by others, and compulsive checking
8	27	M	Transient auditory hallucinations, emotional turmoil, and difficulty in expressing his thinking
9	25	M	Fear of others' eyes, peculiar somatic complaints, transient auditory hallucinations, and illusions
10	36	F	Interpersonal oversensitivity, feeling of being watched, and anxiety
11	24	F	Transient auditory hallucinations, vague anxiety, and emotional turmoil

M, male; F, female.

Table 3. Mean changes of SOPS, SWNS, GAF, and BAS scores from baseline to 26 weeks (LOCF analysis)

	Mean (SD)		Percent change	<i>p</i> value
	Baseline	26 weeks		
SOPS				
Total score	41.7 (6.5)	22.3 (18.7)	-20.1	<0.05
Positive symptoms	15.0 (2.1)	6.2 (7.4)	-9.2	<0.05
Negative symptoms	13.2 (3.1)	8.9 (6.1)	-4.6	NS
Disorganized symptoms	3.6 (2.2)	2.2 (1.9)	-0.9	NS
General symptoms	9.9 (3.1)	5.0 (5.1)	-4.9	NS
SWNS				
Total score	54.5 (11.1)	67.2 (12.1)	11.2	NS
Physical functioning	11.6 (2.4)	12.9 (3.8)	1.1	NS
Social integration	10.0 (2.6)	12.5 (2.7)	2.3	NS
Mental functioning	10.9 (3.3)	13.8 (3.2)	2.4	NS
Self-control	11.4 (3.2)	14.5 (4.0)	2.8	NS
Emotional regulation	10.5 (2.7)	13.5 (1.9)	2.6	NS
GAF scale	54.5 (14.9)	68.0 (11.6)	11.8	NS
BAS total score	0.2 (0.6)	1.6 (2.9)	-	-

SOPS, Scale of Prodromal Symptoms; SWNS, Subjective Well-being under Neuroleptics, short version; GAF, Global Assessment of Functioning; BAS, Barnes Akathisia Scale; LOCF, last observation carried forward; SD, standard deviation; NS, not significant.

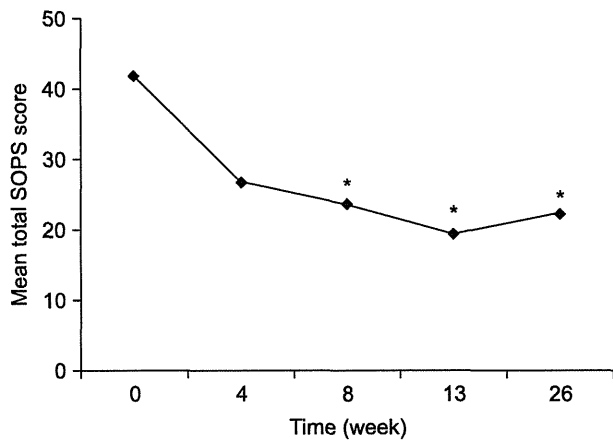


Fig. 1. Mean changes of total Scale of Prodromal Symptoms (SOPS) score from baseline in the patients. * $p < 0.05$.

brief intermittent positive symptoms, and 1 (9.1%) patient had attenuated positive symptoms combined with genetic risk and deterioration according to the SIPS. Table 2 provides a summary of the clinical features of the 11 subjects.

After 26 weeks of follow-up, 8 subjects (72.7%) remained in the trial. None of them converted to psychosis. LOCF analysis revealed significant improvement of the SOPS total score and positive symptoms score compared with baseline (Table 3). The change of the SOPS total score from baseline was statistically significant ($p < 0.05$) (Fig. 1). On the other hand, the SWNS total score (mean \pm SD: 67.2 ± 12.1 ; $p = 0.26$) and the GAF scale (mean \pm SD: 68.0 ± 11.6 ; $p = 0.57$) did not show a significant change after 26 weeks (Table 3).

The mean \pm SD (chlorpromazine equivalent dose) daily dose of perospirone at baseline was 4.0 ± 0.0 (50.0) mg, while the final mean \pm SD (chlorpromazine equivalent dose) daily was 10.2 ± 6.0 (127.3) mg. The mean BAS total score returned to baseline by the final evaluation (Table 3). No serious adverse events including hyperglycemia or diabetes mellitus occurred during the study.

DISCUSSION

Perospirone was developed in Japan and has been marketed in this country for the treatment of schizophrenia since 2001. However, perospirone is not well-known outside Japan and could not be investigated in the international clinical practice guidelines established in 2005.²²⁾ The present study showed the efficacy and tolerability of perospirone for patients at clinical high risk. Not all clinical high risk patients will convert to full-blown psychosis, so ethical problems are raised by prepsychotic in-

tervention, especially with regard to prescribing antipsychotics that have various adverse effects. However, help-seeking individuals who meet the clinical high risk criteria are already suffering from their psychotic symptoms, even if they do not have full-blown psychosis. In addition, attenuated positive symptoms vary in severity, which raises the question as to whether a common approach can be applied to the severer symptoms of patients at imminent risk for psychosis. Antipsychotic agents can be expected to improve the more severe attenuated positive symptoms. In the present study, perospirone improved the symptoms of clinical high risk patients without causing severe adverse effects. Our findings suggested that perospirone therapy may be of clinical benefit for individuals with ARMS and could be one of optimum treatments for those at imminent risk of psychosis.

Pharmacologically, perospirone is a combined serotonin (5-HT)/dopamine antagonist and 5-HT_{1A} receptor agonist, so it may not only improve positive symptoms but also be effective against anxiety, negative symptoms, and cognitive deficits. Perospirone is less potent than other atypical antipsychotics like risperidone, and causes fewer adverse effects such as sedation or akathisia. Moreover, perospirone has a lower propensity to elicit metabolic side effects.¹⁴⁾ These pharmacological properties of perospirone might have been important for achieving such a favorable outcome in our mostly young and previously untreated clinical high risk patients.

The SWNS scores and the GAF scale tended to improve after 26 weeks, but did not change significantly from baseline. It was thought that these results might have been influenced by the higher functioning of individuals with ARMS at baseline. The mean dose of perospirone was below the dose range used to treat schizophrenia, and this could also have been associated with the clinical features of ARMS.

This study had some limitations. First, it was not blinded and was uncontrolled. Another limitation is the small number of subjects. Further research on perospirone is needed to provide confirmation that it can produce a clinical benefit in prodromal subjects.

REFERENCES

1. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:28-37.
2. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, et al. At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry*

- 2011;168:800-805.
3. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D, Addington J, Miller T, Woods SW, et al. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006;163:790-799.
 4. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey S, Cosgrave EM, et al. Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:921-928.
 5. Woods SW, Martin A, Spector SG, McGlashan TH. Effects of development on olanzapine-associated adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1439-1446.
 6. Cadenhead KS, Addington J, Cannon T, Cornblatt B, McGlashan T, Perkins D, et al. Treatment history in the psychosis prodrome: characteristics of the North American Prodrome Longitudinal Study Cohort. *Early Interv Psychiatry* 2010;4:220-226.
 7. Tsujino N, Katagiri N, Kobayashi H, Nemoto T, Mizuno M. Recognition and decisions regarding the treatment of early psychosis by Japanese psychiatrists. *Seishin Igaku* 2010;52:1151-1159.
 8. Tor PC, Lee HY. Comparison of attitudes of psychiatrists vs primary healthcare physicians in Singapore towards at risk mental states (ARMS). *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:442-445.
 9. Kobayashi H, Morita K, Takeshi K, Koshikawa H, Yamazawa R, Kashima H, et al. Effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at-risk mental state. *J Clin Psychopharmacol* 2009;29:421-425.
 10. Liu CC, Sheu YH, Wu SY, Lai MC, Hwu HG. Rapid response to antipsychotic treatment on psychotic prodrome: implications from a case series. *Psychiatry Clin Neurosci* 2010;64:202-206.
 11. Okugawa G, Kato M, Wakeno M, Koh J, Morikawa M, Matsumoto N, et al. Randomized clinical comparison of perospirone and risperidone in patients with schizophrenia: Kansai Psychiatric Multicenter Study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009;63:322-328.
 12. Suzuki Y, Sawamura K, Ono S, Fukui N, Sugai T, Watanabe J, et al. The wide variability of perospirone metabolism and the effect of perospirone on prolactin in psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:830-833.
 13. Shiwa T, Amano T, Matsubayashi H, Seki T, Sasa M, Sakai N. Perospirone, a novel antipsychotic agent, hyperpolarizes rat dorsal raphe neurons via 5-HT1A receptor. *J Pharmacol Sci* 2003;93:114-117.
 14. Newman-Tancredi A, Kleven MS. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT1A receptor properties. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;216:451-473.
 15. Meltzer HY, Sumiyoshi T. Does stimulation of 5-HT(1A) receptors improve cognition in schizophrenia? *Behav Brain Res* 2008;195:98-102.
 16. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, Ventura J, et al. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003;29:703-715.
 17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed, text revision.* Washington: APA; 2000.
 18. Kobayashi H, Nozaki S, Mizuno M. Reliability of the Structured Interview for Prodromal Syndromes Japanese version (SIPS-J). *Jpn Soc Psychiat* 2005;15:168-174.
 19. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry* 1989;154:672-676.
 20. Naber D, Moritz S, Lambert M, Pajonk FG, Holzbach R, Mass R, et al. Improvement of schizophrenic patients' subjective well-being under atypical antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 2001;50:79-88.
 21. Watanabe M, Matsumura H. Reliability and validity of subjective well-being under neuroleptic drug treatment Short form, Japanese version (SWNS-J). *Jpn J Clin Psychopharmacology* 2003;6:905-912.
 22. International Early Psychosis Association Writing Group. *International clinical practice guidelines for early psychosis.* *Br J Psychiatry Suppl* 2005;48:s120-s124.

ARMS

At Risk Mental State

東邦大学医学部精神
神経医学講座

辻野尚久 (TSUJINO Naohisa)

山口大樹 (YAMAGUCHI Taiju)

水野雅文 (MIZUNO Masafumi)

はじめに

統合失調症を含む精神病の予後に関与する要因の一つとして、「精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis : DUP)」があげられる。DUP は一般に、陽性症状や一級症状の顕在化、すなわち「エピソードのはじまり」から、抗精神病薬による薬物療法や入院治療が開始されるまでの期間と定義され¹⁾、この期間が短いほど予後が良好となる。さらに近年では、DUP だけでなく、非特異的徴候が出現する前駆期を含めた duration of untreated illness (DUI) も予後の改善に関与することが示唆され²⁾、精神病を発症する以前から同定し、介入することの意義がより強調されるようになった。そのため、「発症前の時期」を後方視的概念である「前駆期 (prodrome)」としてとらえるのではなく、「発症危険状態 (at risk mental state : ARMS)」として前方視的な概念として同定されるようになり、さらにこの時期から介入することで、予後の改善だけでなく、発症自体の予防も試みられるようになった。DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)-5 への改訂に際しても、今回は見送られたものの、ARMS に相当する概念を診断基準に加えることを巡り活発な議論がなされた。

ARMS とは

ARMS は、当初は単に「精神病発症リスクにある状態」という意味で提唱され、集中力低下や不安などの非特異的な症状の出現も含まれていた。非特異的な症状は一般人口においても出現する可能性があり、精神病への発症を高率に予測するものでないため、発症予測精度をより高めるための症状の同定が行われるようになった。

ドイツの Huber ら³⁾は、1960 年代から提唱されている「基底症状」の概念を体系化し、指標として用いるよ

うになった。基底症状とは、思考や感情、知覚における意図的でない微細な症状であり、Schneider の一級症状を含む陽性症状の基底をなしているものと考えられている。このボン基底症状評価尺度を用いて大学病院を受診した ARMS が疑われる外来患者を対象とした調査が行われ³⁾、平均 9.6 年間のフォローアップ期間中に約 49.4% の移行率であった。

オーストラリアの Yung ら⁴⁾⁵⁾は、1 年以内の精神病発症を予測するための操作的基準を提唱した。この基準では、ハイリスク症状と機能低下をもとに 3 つの超ハイリスク (ultra-high-risk : UHR) 群が定められた。その概要は、短期間で消失し、持続期間としては精神病性障害の基準を満たすまでに至らない精神病症状 [短期間の間歇的な精神病状態 (brief intermittent psychotic syndrome : BIPS)], あるいは閾値下の精神病症状の最近の出現 [微弱な陽性症状 (attenuated positive symptom syndrome : APSS)], または遺伝的リスクと最近の機能低下が伴う場合 [遺伝的なリスクと機能低下 (genetic risk and deterioration syndrome : GRDS)] の 3 つの状態を組み合わせたものである。さらに、この UHR 群の概念を基に ARMS を操作的に同定することを目的とした対面式評価手法として、アットリスク状態に対する包括的アセスメント (Comprehensive Assessment of At Risk Mental States : CAARMS) ならびにサイコーシス・リスクシンドロームに対する構造化面接 (the Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes : SIPS)/サイコーシス・リスク症状評価スケール (the Scale of Psychosis-Risk Symptoms : SOPS) が開発された。

ARMS の評価—CAARMS と SIPS/SOPS—

1) CAARMS

CAARMS⁸⁾は、オーストラリアの Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) クリニックにおいて開発され、3つのUHR群の基準のどのタイプに該当するかを同定し、および精神病状態の閾値を定めた包括的アセスメントである。評価項目は、陽性症状、認知変化(注意力/集中力)、感情の障害、陰性症状、行動の変化、運動/身体の変化、全般的精神病理の7項目に分類されている。このCAARMSを用いた研究では、UHR群の基準を満たした場合、1年後の精神病発症率が約40%だったことを示し、発症予測性の高さが確認された⁷⁾。

2) SIPS/SOPS

SIPS/SOPS⁹⁾は、米国の Prevention through Risk Identification, Management and Education (PRIME) クリニックにおいて開発された。SOPSは、4つのカテゴリーに分類され、さらにそれぞれのカテゴリーは5つの微弱な陽性症状、6つの陰性症状、4つの解体症状、4つの一般症状を同定し、評価するスケールになっている。SIPS/SOPSにおいてもCAARMSと同様に3つのサイコーシス・リスクシンドロームの診断基準 Criteria of Psychosis-Risk Syndromes (COPS) を定義している。UHRとほぼ同じだが、症状の出現時期、頻度などが異なる。SIPS/SOPSを用いた研究では、このCOPSの基準を満たした場合、2年半の期間で精神病への移行率は35%であり、これは一般人口で同じ期間内で精神病を発症する率と比較すると405倍の相対危険度にあたる⁹⁾。

なおSIPS/SOPSを基に簡便な自己記入式スクリーニング検査としてPRIME-Screenが開発されている。質問項目はSIPS/SOPSの陽性症状項目から特異性の高かった項目を選択し、0(まったく当てはまらない)から6(とても当てはまる)までの7段階で自己評価するものである。日本語版¹⁰⁾も作成され、妥当性が確認されている。

ARMS 概念の現状と課題

ARMSの概念は、いまだに臨床現場に広く浸透しているわけではない。著者ら¹¹⁾が、ARMSの基準を満たしたヴィネットを用いてわが国の精神科医を対象に行ったアンケート調査では、たとえ精神病症状が閾値下で「微弱」であったり「短期間で間歇的」であっても陽性症状が存在するだけで多くの精神科医は「統合失調症」と診断し、抗精神病薬を投与している可能性が示唆された。シンガポールで行われた同様の調査では¹²⁾、約45%の精神科医がARMSを想定したヴィネットに対してARMSと診断したが、精神病と診断した割合も約44%と決して少なくなかった。ARMSからつねに統合失調症へ移行するわけではなく、「偽陽性」や「偽陰性」が存在する¹³⁾ことから、ARMSを「統合失調症」と診断し、抗精神病薬を使用することに関しては、倫理的にもさまざまな問題が発生しうる¹⁴⁾。

前述したような構造化された面接方法を用いることで、これまでは臨床経験を基に診察されることが多かったARMSが、臨床経験の差に関係なく、診断できるメリットは大きい。また、ARMSに関する生物学的知見はいまだ乏しく、今後、遺伝子レベルや脳形態上の特徴などの生物学的指標の解明を目指した研究の発展が必要である。

おわりに

ARMSは前方視的な文字通りさまざまな精神病状態への移行可能性の高い危険状態である。もちろん当事者に「危険な状態」としてレッテルを貼ることを目的としているわけではなく、むしろ、適切に評価し、診断していくことで、この状態で援助希求行動(help-seeking behavior)を起こした当事者に対して、過剰な診断をせずにより適切な介入をしていくことが重要である。

文 献

- 1) 水野雅文: DUP. KEY WORD 精神—第4版—, 先端医学社, 東京, 2007, pp.98-99
- 2) Crumlish N, Whitty P, Clarke M *et al*: Beyond the

- critical period : longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br J Psychiatry* 194 : 18-24, 2009
- 3) Huber G, Gross G, Schüttler R *et al* : Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 6 : 592-605, 1980
- 4) Yung AR, McGorry PD : The prodromal phase of first-episode psychosis : past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 22 : 353-370, 1996
- 5) Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA *et al* : Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 22 : 283-303, 1996
- 6) Yung AR, Yuen HP, McGorry PD *et al* : Mapping the onset of psychosis : the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry* 39 : 964-971, 2005
- 7) Yung AR, Stanford C, Cosgrave E *et al* : Testing the Ultra High Risk (prodromal) criteria for the prediction of psychosis in a clinical sample of young people. *Schizophr Res* 84 : 57-66, 2006
- 8) McGlashan TH, Walsh BC, Woods SW : サイコーシス・リスクシンドローム. 精神病の早期診断実践ハンドブック. 水野雅文監訳, 小林啓之訳 医学書院, 東京, 2011
- 9) 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
- 10) Kobayashi H, Nemoto T, Koshikawa H *et al* : A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis : testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. *Schizophr Res* 106 : 356-362, 2008
- 11) 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 : 1151-1159, 2010
- 12) Torr PC, Lee HY : Comparison of Attitudes of Psychiatrists vs Primary Healthcare Physicians in Singapore Towards At Risk Mental States (ARMS). *Ann Acad Med Singapore* 38 : 442-446, 2009
- 13) 水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生監訳 : 早期精神病の診断と治療. 医学書院, 東京, 2010 (In : *The Recognition and Management of Early Psychosis : A Preventive Approach, 2nd ed*, ed by Jackson H, McGorry PD Cambridge University Press, Cambridge 2009)
- 14) 水野雅文, 藤井千代, 村上雅昭ほか監訳 : 精神科臨床倫理第4版. 星和書店, 東京, 2011 (In : *Psychiatric Ethics 4th Edition*, ed by Bloch S, Green SA, Oxford University Press, New York, 2009)

デイケア施設を活用した包括的早期介入の試み：イルボスコ

船渡川 智之, 根本 隆洋, 武士 清昭, 齋藤 淳一,
山口 大樹, 辻野 尚久, 水野 雅文

近年、精神病未治療期間 (DUP) の短縮、治療臨界期内の集中的治療が予後決定因子として注目を集め、統合失調症の早期介入として、世界各国で様々な援助サービスや治療法が提案されている。東邦大学医療センター大森病院では、顕在発症予防の視点に立った前駆期の介入として、通所型早期精神病ユニット「イルボスコ」を立ち上げ、脳機能への直接的介入を目指した認知機能訓練、思春期・青年期に配慮した認知行動療法的アプローチを両軸とする心理社会的治療を基としたプログラムを用いて早期介入を実現している。本稿では、「イルボスコ」で用いられる具体的なアプローチ法について概説し、今後の課題について考察した。

<索引用語：早期介入、精神病未治療期間、治療臨界期、精神病発症危険状態、早期介入ユニット>

はじめに

統合失調症の早期介入に関しては、精神病症状出現から精神科治療が開始されるまでの期間である精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis: DUP) の短縮、発症後 2~5 年以内の期間といわれる治療臨界期 (critical period) 内の集中的治療の重要性が広く認識されている。その効果は、社会機能の低下や再発リスクの低減、入院必要性の減少などを通じて予後を良くすることとして諸外国を中心に現在までに数多く報告されている¹⁾。統合失調症をはじめとする精神疾患が思春期・青年期前期に好発することが知られており、この時期が成長・教育の過程にある重要な時期に相当する。このため、罹患者が社会から分断されないように、そしてより健康な成長・教育を支援するという意味で、より早期に適切な介入を行う必要があると考えられている。世界各国で積極的な働きかけ、包括的な支援などの取り組みが行われているが、国内ではまだそのような取り組みが行われつつあるものの不十分な状態にとどまっ

ているのが現状である。

1. 通所型早期精神病ユニット (イルボスコ) の取り組み

1. 施設概要

上述のような潮流の中、東邦大学医療センター大森病院では、早期精神病ユニット (Early Psychosis Unit: EPU) を 2007 年 5 月に大規模認可のデイケアとして開設し、「イルボスコ」と命名した。目的は、統合失調症の前駆状態から顕在発症への進展を頓挫させる介入、発症間もない初回エピソード統合失調症の方々に対して、社会復帰を目標とする積極的なリハビリテーションである。対象は 15~30 歳の精神病発症危険状態 (At Risk Mental State: ARMS) や初回エピソード統合失調症 (first episode schizophrenia: FES) などの早期精神病者 (early psychosis) とし、発達障害は除外している。スタッフは 2012 年 2 月現在、看護師、作業療法士、臨床心理士各 1 名の計 3 名の常勤者と、それに加え、担当医 (精神科医) 2 名、

	月	火	水	木	金
午前	認知機能 ゲーム	料理	アニメーション 学院	書道/英会話/ PC/合唱	コミュニケーション グループ
午後	ヨガ	創作	スポーツ	みんなの時間 + リラクゼーション	心理教育/ 勉強会
終了後	就労グループ	部活	話し合い	ボスコゼミ/運動	部活/総会
	認知機能 ワークシート	認知機能 ワークシート	認知機能 ワークシート	認知機能 ワークシート	認知機能 ワークシート

図1 イルボスコ1週間のプログラム例

臨床心理士1名の兼任者、前期研修医が1日1名参加し、その他プログラムのボランティア講師や非常勤協力者が適宜参加している。大学病院であり、人員、職種が豊富なことなどのメリットを活用し、1日平均6~7名の治療スタッフが参加している。インテンシブなりハビリテーションを目的とするため、利用期限を1年間としている。

イルボスコ利用導入に至るまでの受診経路として、ウェブサイトやパンフレットの情報を参考に来られる方、学校の先生からの勧めで来られる方、地域の開業医の先生からの紹介で来られる方がいる。当院外来の受診に至った方には、PRIME-Jスクリーニング³⁾、Structured Interview for Prodromal Syndromes/Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS)⁴⁾、各種心理検査などを用いた診断、アセスメントを行っている。その中でARMS、FESが疑われた症例に対して速やかに2名のイルボスコ担当医いずれかの診察が行われ、導入を判定される。受診経路について調査を行ったところ、比較的遠方からの参加者もみられる中、施設近隣在住者に多い傾向、交通アクセスが良好な鉄道沿線に多い傾向が認められている。

イルボスコで行っているプログラムは、認知機能トレーニングと、認知行動療法的アプローチを両軸とした心理社会的アプローチを基として組み立てられている。ポイントはツールやゲームを用いた認知機能トレーニング、ロールプレイやシートを用いた対人関係技能の習得および向上、本人の疾病管理や生活支援などを念頭においた心理教

育、そして成長過程で経験し得なかった集団体験を目的としたグループワークを部活動や文化祭などを通じて行っていることである。対象者の多くが、思春期・青年期前期に相当する時期であることを踏まえプログラムを作成し、適宜見直しを行っている。実際に行っている1週間のプログラム例を示す(図1)。プログラムは固定ではなく、その時のメンバーの状態を含めたニーズに対応して随時変更を加えている。プログラム開始前の時間を用いて部活動の朝練を行ったり、プログラム終了後に個別の面談も行っている。

2. 認知機能トレーニング

統合失調症での認知機能障害は、陽性症状や薬物療法との関係性は薄く、陰性症状との関連性も若干であることが知られる一方で、社会機能障害との関連が深く、生活のしづらさや、予後に深く関わりと考えられている^{2,7)}。認知機能ゲームやワークシートは、記憶機能や注意機能など要素的認知に着目している。「聖徳太子ゲーム」は、各々異なる物語を読む2人の話者の内容を中央の1人が聞き取り、いずれか一方の内容を聞き取るという注意・集中力を要する課題となっている。認知機能障害のうち、特に発散的思考(divergent thinking)の障害は、社会機能障害との深い関連性が指摘され⁸⁾、発散的思考の障害を標的とした集中的な認知機能訓練の効果がすでに実証されている⁹⁾。イルボスコにおいても同訓練を実施している(図2)。

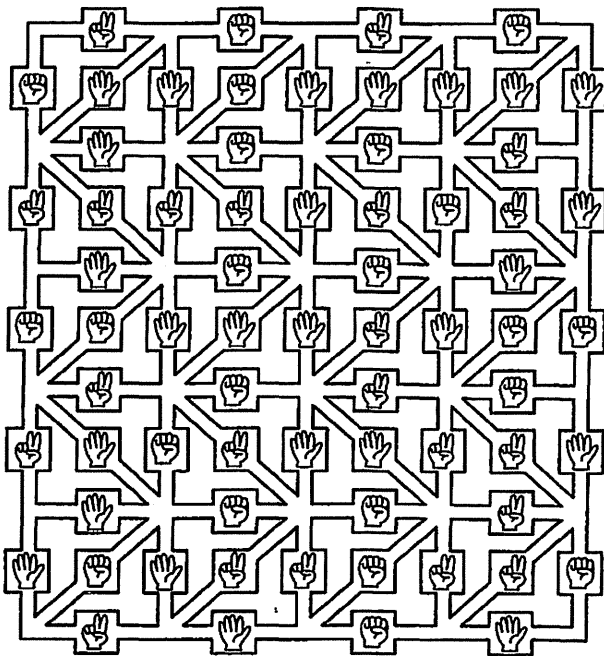


図2 発散的思考を標的とした認知機能訓練課題の1例

その他のプログラムも認知機能に働きかけるように作成されている。創作プログラムは、注意機能、作業速度など要素的認知機能を意識して作成されており、アロマオイル作り、絵本、セル画制作などを行っている。料理プログラムは調理過程における認知機能に留意し、メニュー決め、材料購入、調理、盛り付け、実食の各作業段階で、計画力、流暢性、注意機能、巧緻機能、コミュニケーション能力などに留意した働きかけを行っている。英語プログラムは、専任講師により行われ、コミュニケーション技能への働きかけを重視している。スポーツプログラムでは、注意機能、運動速度、協調運動への働きかけに着目するとともに、ストレスコーピングの一法として、バスケットボール、フットサル、バドミントンなどを行っている。

3. OTP に則った認知行動療法的アプローチ

認知行動療法的アプローチとして、Falloon, I. R. H. による統合型地域精神科治療プログラム (Optimal Treatment Project : OTP) に則りプログラムを作成している¹⁵⁾。これは、当事者の生活



図3 リハビリテーションワークブック

場面の中で認知行動療法的介入や環境調整を行うことにより、当事者とその家族に対してエンパワメントを行う手法であり、イルボスコでもプログラム開発の他、スタッフの全般的な関わり方のモデルとしている。具体的には、①ロールプレイシートを用いた対人関係技能の習得および向上、②疾病管理と生活支援、③集団体験を目的としたグループワークである。ロールプレイやシートを用いた対人関係技能の習得および向上の一環として、精神科リハビリテーションワークブック (図3) を用いた疾病教育、オリジナルのワークシートを用いた問題解決技法の学習、実際に患者家族に起こるであろう場面を想定したシナリオに沿ったロールプレイを行っている。疾病管理と生活支援の一環として、包括的医療を念頭においた利用者や家族への心理教育プログラムを行っている。利用者の方々に対して、医師、作業療法士、看護師、薬剤師、臨床心理士など多職種で連携し、疾病、薬物療法、ストレス対処法などを説明している。そして、理解力、知識の般化に個人差が生じる可能性も考慮しオリジナルシートなどを用いた般化の工夫、個別フォローを行っている。家族に対しても、当事者が多様な病期あるいは病状にあり、家族もそれを踏まえた上での対応が必要であ

ること、家族自身も混乱していることも少なくないことを考慮し、月に1回の頻度で家族心理教育を行っている。集団心理教育を中心にストレスマネジメントの指導を行い、個別の支援的介入により家族自身の行っているコーピング戦略について必要に応じて介入している。

4. 思春期心性へ配慮した取り組み

学校生活であれば体験するであろう集団生活が体験できない状況にあるために、集団生活での対人関係に自信を喪失している例もみられる。集団体験を目的としたグループワークの一環として、料理プログラム、英語プログラム、部活動や文化祭、フリーマーケットへの参加、外出プログラムを行っている。思春期・青年期前期は一般的に年齢、就労ステータスに関して同質な集団で過ごす時期が多く、利用者の中には同世代の若者と比較し、焦りや挫折感をもつことも多いため、その気持ちに配慮しながら、自らが社会に対して何らかの役割を果たしているという自己効力感や自信、また、コミュニケーション技能の獲得に主眼をおいて進めている。疾病からの回復のみでは彼らの自己効力感の回復を含めた全人的な回復概念を達成することは困難と考え、学校や企業などとも連携し包括的なケースマネジメントを行えるよう日々工夫を重ねている。学園祭や体育祭、勉強時間、部活など集団生活体験の機会を可能な限り提供し、場合によってはセンター試験の模擬試験なども行っている。

5. イルボスコ開設5年目を迎えた取り組みの成果

これまで、イルボスコでの試みを通じてサイコース早期段階の就労・就学支援の重要性を報告し、登録期間1年以内に本人が希望する形での社会参加が可能となった割合を re-start rate (RR) と定義し、イルボスコの利用が一定の社会参加を促していること、本人の興味や好みをプログラム内で同定し、それに基づいた職場探しを行う individual placement and support (IPS) に準

じた支援が自己評価の改善やレジリエンスの強化につながることを報告してきた¹⁰⁾。開設約5年の活動成果としては、登録期間終了者、卒業者合わせて75名、イルボスコ登録期間中に本人が希望する形での社会参加が可能となった登録者45名であり、登録1年以内で60.0%の利用者が本人の希望する形での社会参加が可能であった。この社会参加の就労は障害雇用ではなく主に一般就労である。また、今回はイルボスコ利用からの治療脱落率を算出した。海外の報告では、抗精神病薬投与群のみの薬物療法単独群、薬物療法に12ヵ月間の心理社会的治療を追加した併用群とで治療脱落率を比較した1年間の無作為化比較試験の報告があり、その中で心理社会的治療併用群の治療脱落率は、薬物療法単独群よりも良好な結果であった。イルボスコ利用者の中で、イルボスコ登録期間中に3ヵ月以上利用途絶し、かつ社会的転帰が不良の方の比率を治療脱落率 (drop-out rate : DR) として定義し、算出した結果11.9%と海外の報告と比べても低値であった。

II. 今後の課題・展望

開設5年目を迎え、イルボスコの現状と今後の課題・展望について以下の3点より考察した。

まず1点目は、社会復帰の推進である。上述の通り、イルボスコでの社会復帰率は比較的良好と考えられたが、この理由として、プログラムと並行して面接などの個別対応を行い、登録者に対してインテンシブな介入を行っているためと考えられた。従来型のデイケアに加え、より人的資源を要する急性期に特化したデイケアが付加的に必要であり、より就学・就労に特化したプログラム内容を検討していく必要性を示していると考えられた。

2点目は、利用脱落率の低減である。上述の通り、利用脱落率は海外の報告と比べても低値であった。従来型のデイケアと比較すると平均年齢も若いことを想定し、思春期特性を踏まえたプログラムを作成していることが理由として挙げられる。対象がある程度均一であることも踏まえ、そ

のような背景要因にあわせたプログラムの開発と発展、モチベーションへ働きかける対応が今後も必要と考えられた。

3点目は、利用者数の増加である。開設後約5年間での総登録者数が113名と年間約20人程の登録にとどまった。施設の存在自体の普及・啓発が進んでいない可能性も考えられたが、主な利用者が施設近隣在住者に多い傾向がみられることから、今後交通アクセスを考慮した普及活動の必要性、イルボスコ同様の早期精神病ユニットの普及の必要性も考えられた。

おわりに

上述の3点より、早期精神病ユニットとして慢性期精神病ユニットとの機能分化を図ることが必要であり、今後の利用者数の増加に耐えうるスタッフ数の増加、施設数の増加を踏まえ、保険点数等の診療報酬上の優遇、差別化も踏まえて急性期精神病ユニットの重要性を検討していく必要があると考えられる。

文 献

- 1) Falloon, I. R. H., Coverdale, J. H., Laidlaw, T. M., et al.: Early intervention for schizophrenic disorders. *Br J Psychiatry Suppl*, 172 (33); 33-38, 1998
- 2) Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., et al.: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophre-

nia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26; 119-136, 2000

3) 小林啓之, 水野雅文: 早期介入のための診断—② 操作的方法. *Schizophrenia Frontier*, 9; 19-24, 2008

4) 小林啓之, 野崎昭子, 水野雅文: 統合失調症前駆症状の構造化面接 (Structured Interview for Prodromal Syndromes: SIPS) 日本語版の信頼性の検討. *日本社会精神医学会雑誌*, 15; 168-173, 2007

5) 水野雅文, 村上雅昭, 佐久間啓編: 精神科地域ケアの新展開: OTPの理論と実際. 星和書店, 東京, p.58-63, p.88-104, p.128-143, 2004

6) 水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生: 早期精神病的診断と治療. 医学書院, 東京, p.15-25, p.58-77, p.122-139, 2010

7) 根本隆洋, 武士清昭, 水野雅文: 統合失調症と遂行機能障害—リハビリテーションの立場から. *臨床精神医学*, 35; 1535-1540, 2006

8) Nemoto, T., Kashima, H., Mizuno, M.: Contribution of divergent thinking to community functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31; 517-524, 2007

9) Nemoto, T., Yamazawa, R., Kobayashi, H., et al.: Cognitive training for divergent thinking in schizophrenia: a pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33; 1533-1536, 2009

10) 武士清昭, 羽田舞子, 東儀奈生ほか: サイコース (Psychosis) の早期段階における臨床をめぐって サイコース早期段階における就労支援. *精神経誌*, 2009 特別, 2009

Efforts toward Comprehensive Early Intervention at Early Psychosis Unit “Il Bosco”

Tomoyuki FUNATOGAWA, Takahiro NEMOTO, Kiyooki TAKESHI, Junichi SAITO,
Taiju YAMAGUCHI, Naohisa TSUJINO, Masafumi MIZUNO

Department of Neuropsychiatry, Toho University Faculty of Medicine

Recently, shortening of the duration of untreated psychosis (DUP) and intensive treatment within the critical period are taken as determinants of a favorable prognosis, and various service systems and treatment approaches for early intervention in schizophrenia have been proposed in the world. At the Toho University Omori Medical Center, Early Psychosis Unit “Il Bosco” was established as an intervention service from the viewpoint of preventing full-blown psychosis at the prodromal stage, where cognitive training for a direct therapeutic approach to brain function and psychosocial treatment for patients at puberty and adolescence are administered. In this article, we introduce the practice at “Il Bosco” and consider future prospects.

<Authors' abstract>

<Key words : early intervention, duration of untreated psychosis, critical period,
at risk mental state, early psychosis unit>

III. 統合失調症の臨床

早期発見・早期介入の意義

武士清昭 山口大樹 水野雅文

The significance of the early detection and intervention for schizophrenia

Kiyooki Takeshi, Taiju Yamaguchi, Masafumi Mizuno

Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine

Abstract

Early detection of, and intervention for, schizophrenia improve the social and functional outcome of the schizophrenia patient. A shorter duration of untreated psychosis (DUP) is an indication of a good prognosis for schizophrenia, but the DUP in Japan is comparatively long. There are some reports which have suggested shortening the DUP, for example, the Buckingham project and TIPS. They show early intervention services reduce the rate of onset of schizophrenia, and improve functions of schizophrenia patients. Intervention for patients with At Risk Mental State (ARMS) may stop or delay the onset of schizophrenia. Furthermore, intensive cares for patients in the critical period can also induce better clinical and functional outcomes. A shorter DUP and an intensive and comprehensive approach within the critical period are eagerly awaited in Japan.

Key words: duration of untreated psychosis (DUP), At Risk Mental State (ARMS), critical period

はじめに

疾患に対する早期発見・早期治療は身体医学にとっては広く理解されているところであり、その意義や実践において異を唱える者はなく、メディアを通しての活動や市民公開講座など様々な媒体を通して、実際の介入から予防活動に至るまでの広範囲で積極的に行われている。精神疾患においても、近年では治療が遅れることで、精神病からの回復の遅れ、より不良な予後、心理社会的機能の低下、家族や社会からの支援の喪失、自殺リスクの増加、医療コストの増大などのデメリットが生じることが明らかに

なっていることから¹⁾、これらの事実と合わせて、精神病発症危険状態 (At Risk Mental State: ARMS) や初回エピソード統合失調症などの早期精神病 (early psychosis) に関連する研究もこの10-15年で大幅に増えている。これらを背景に、統合失調症をはじめとする精神疾患に対する早期発見・早期支援 (early intervention) は、この10-15年間に世界の200カ所以上でサービスが提供されるようになった²⁾。日本も例外ではなく、徐々にではあるが、著者らの施設を含め、各地で取り組みが始まってきている。

統合失調症の一般的な経過は、幻覚妄想といった陽性症状が出現する前から、非特異的症状

や機能低下などが出現する時期が2-5年にわたり存在するといわれている。近年は発病する危険のある精神状態を前方視的に同定し、ARMSと呼び、この期間から介入することの意義が強調され始めている。

統合失調症が発病した際には、その予後を規定する因子の一つとして、精神病未治療期間(duration of untreated psychosis: DUP)が知られている。DUPの定義は複数知られているが、一般的には陽性症状や一級症状の顕在化、すなわち‘エピソードのはじまり’から、抗精神病薬による薬物療法や入院治療が開始されるまでの期間、と定義されている³⁾。このDUPの短縮が統合失調症の予後の改善に大きく関与していることが、諸研究における共通した知見となっている。

本稿では、今まで進められてきた早期介入から得られた知見を中心に、その意義について検討する。

1. DUPと予後

DUPが統合失調症の予後を規定するうえで、重要になってくる大きな理由の一つとして、治療臨界期(critical period)の存在が挙げられる。Birchwoodら⁴⁾が指摘した治療臨界期とは、発症後2年以内における病態水準が長期に持続しやすく、発症後およそ5年以内の治療の成否が長期予後を決定づけるため、発症後の早期段階での治療こそ重要であるとするものである。

実際にDUPの長さとの予後の関係についてはこれまでに多くの報告がなされているが、2005年に発表された2つのメタアナリシス^{5,6)}においてもDUPが長いほど予後が不良であり、短いほど良好であることが示唆された。治療開始の遅れが予後不良につながる要因として、発症後一定期間内の病態水準が長期化しやすいこと(plateau effect)や精神病症状が進行性に脳の器質的変化に及ぼす影響が挙げられている。

後述する多施設研究 Treatment and Intervention in Psychosis (TIPS)における10年間のフォローアップ研究⁷⁾においても、早期介入(early detection: ED)群は通常の介入(no-ED)群と比

較して治療中断率が低く、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)の陰性症状や認知機能、抑うつ症状において改善が認められ、回復状態にあるものが多かった。またED群はno-ED群と寛解率の違いは認めなかったものの、フルタイムでの就職率はより高い状態にあり、これがED群が回復状態を満たす理由になっていると考えられた。

我が国におけるDUPの平均は、著者らが東京・富山・高知の7施設で調査した結果では初回エピソード患者のDUPの平均は20.3カ月、中央値は6カ月であり⁸⁾、これまでの諸外国における報告では、DUPの平均はおおよそ1年であるため、相対的に長いものであった。この結果から、現状では我が国においては早期介入が適切に行われているとは言い難く、今後DUPの短縮に向けて積極的に取り組んでいく必要があるものとする。

2. DUP短縮に対する取り組み

Falloonによるバッキンガム・プロジェクト⁹⁾は、早期介入における先駆的な研究である。このプロジェクトは1984-88年まで、オックスフォードのアイルスビューリーという人口35,000人の町で、17-65歳の約20,000人を対象に行われた。当時既存の精神保健サービスはなく、精神疾患の予防を目的とした精神保健システム作りを目的としたこの計画は、16人の家庭医を頼りに展開された。家庭医はあらゆる精神身体疾患のゲートキーパー役として機能し、これに12人の看護師、精神科医2人、心理士1人、社会福祉士1人、作業療法士1人、事務職員2人で多職種チームを形成した。参加スタッフには、心理社会的評価をはじめとする諸訓練が行われた。

精神病の早期発見には、2段階からなるアプローチが展開された。1期目は、前駆症状をもつ可能性のあるすべての患者を認識し、専門家に紹介できるように当該地域の家庭医に統合失調症の前駆症状を教育することであり、2期目は専門の精神保健ワーカーによるアセスメントが受けられるような、即座に受け入れ可能なシス

テムを立ち上げることである。家庭医からの照会があれば24時間以内に多職種チームの誰かによりアセスメントがなされた。前駆状態にあると判断されたケースに対しては、直ちに心理教育、家庭中心型のマネジメント、少量の抗精神病薬による薬物療法が各自のニーズに合わせて行われた。また維持療法として、ストレスマネジメントと薬物療法、早期警告サインなどを用いた再発予防の訓練や定期的な症状評価が行われた。

4年間の追跡期間で、発見された統合失調症の顕在発症はわずか1例のみで、これは人口10万人地域での年間発症率で0.75にあたり、既存データからの予測値(7.4)を著しく下回った。このようなアプローチの問題点は、実際には‘偽陽性’であり、そのために不必要な治療を受けた事例が前駆状態とされた事例の中にどのくらいあったのか知ることができないという点にある。そうした問題点を含めても、早期発見・早期介入が様々な有効性をもたらすことが示された意味は大きかった。

3. 多施設研究 TIPS

現在、スカンジナビアで行われている TIPS もまた DUP の短縮や早期介入を目的としたものである。これは、地域において精神症状やその治療について新聞やラジオ、映画広告などを用いて教育、情報キャンペーンを行い、更に精神科医を中心としてチームを作成し、そこに当事者もしくは家族、友人などから電話による報告を受け、24時間以内に当事者に直接インタビューを行い、必要な対象者を速やかに専門的治療につなげていくというものである。これらの教育、情報キャンペーンを行った早期介入(ED)地域と行われなかった(no-ED)地域で比較検討を行った結果、no-ED 地域では、DUP の中央値が16週だったのに対して、ED 地域では5週と有意に DUP を減少させることに成功した¹⁰⁾。更に2年間のフォローアップ研究では、PANSS による陽性症状評価尺度には差がみられなかったものの、陰性症状や認知機能、抑うつ症状などに関しては、ED 地域の方が良好な

成績が得られた¹¹⁾。10年間のフォローアップ研究では前述の結果のように陰性症状や認知機能、抑うつ症状の改善のみならず、フルタイムでの就労が可能となり、回復状態に至る症例を多く認めた。この研究結果は、早期介入が統合失調症患者の欠陥状態を軽微にし、社会機能を良好にするなど長期的な予後を改善することを示唆している。

4. 前駆期からの介入

統合失調症を顕在発症する前から、同定し、介入していく主な目的としては、統合失調症の発症を予防することや遅延させることが挙げられる。また、たとえ発症したとしても早期の段階で介入しているため、先に述べた DUP を短縮させ、予後の改善につながる。

メルボルン大学の Yung らのグループ¹²⁾は、ARMS の中でも近い将来に精神病に移行するおそれが高い一群として、①短期間の間欠的な精神病状態、②微弱な陽性症状、③遺伝的リスクと機能低下のうちの1つを満たす場合を ultra high risk (UHR) 群としている。

McGorry ら¹³⁾は、59人の UHR 群症例を対象に、低用量のリスペリドン(平均1.3mg/日)と認知行動療法を組み合わせた specific preventive intervention (SPI) 群と支持的精神療法と必要に応じて抗精神病薬以外の薬(眠剤や抗うつ薬)を使用した needs based intervention (NBI) 群での無作為対照試験(RCT)を行った。その結果、6カ月の介入期間では、NBI 群では、28人中10人(35.7%)が精神病に移行したのに対し、SPI 群では、31人中3人(9.7%)にとどまり、有意差(p=0.03)をもって少なかった。その後の服薬を中止した6カ月の観察期間では、SPI 群から新たに3人が精神病に移行し、両群での有意差は消失した。しかし、SPI 群の中でも認知行動療法に対するアドヒアランスは高かったものの、リスペリドンへのアドヒアランスには差があり、処方量をほぼ100%服用した患者をアドヒアランス良好(full drug adherence)群、それ以外の患者をアドヒアランス不良(no or partial drug adherence)群に分けた場合、アド

ヒアランス良好群からは、服薬中止後の6カ月間で精神病へ新たに移行した患者はみられず、新たに移行した3人はいずれもアドヒアランス不良群からであった。

以上の結果から、少量のリスペリドンと認知行動療法を組み合わせた治療により、発症を遅延、抑制する可能性があることは示唆されたが、認知行動療法も組み合わせているため、薬物療法単独での効果とは断定できない。

McGlashanら¹⁴⁾は、60人の前駆期症例に対してオランザピンとプラセボによる二重盲検比較試験を実施した。60人を無作為に1年間のオランザピン(5-15mg/日, n=31)服用群とプラセボ(n=29)服用群に分け、更に続く1年間では投与を中止して比較した。その結果、治療期間中では、オランザピン服用群の精神病移行率が16.1%だったのに対し、プラセボ服用群では、37.9%と約2.5倍高かったが、統計学的有意差はなかった。服薬中止後の1年間においてもまた、精神病移行率は両群で有意差はなかった。しかし、オランザピン服用群の方が著しい体重増加が認められ、オランザピンには仮に発症を抑止する作用が期待できるとしても、この体重増加の副作用は思春期の若者への処方には不適切であると指摘された。

また日本においてもKobayashiら¹⁵⁾が、36人の前駆期症例を対象に、アリピプラゾールを使用したオープンラベル試験を行った。この研究では、McGlashanらが開発した前駆状態診断のための包括的な構造化面接である‘前駆状態に対する構造化面接’(structured interview for prodromal syndromes: SIPS)を用いて行われ、その中で各症候の評価基準である‘前駆基準である症状の重症度スケール’(scales of prodromal symptoms: SOPS)によって評定された。その結果、アリピプラゾール使用群ではSOPSの総得点で有意な改善が得られたことを報告している。また、脱落例は2例のみであり、病識評価尺度(scale to assess unawareness of mental disorder: SUMD)においても有意な改善が認められたことより、アリピプラゾールは前駆期治療において、アドヒアランスの良好な薬剤であ

ることが示唆されている。

Morrisonら¹⁶⁾は288人のARMS症例に対して、認知療法+モニター群とモニター群でのRCT認知療法による介入を行った。その結果、認知療法+モニター群とモニター群ではその精神病への移行率に関しては有意差は認められなかったものの、重症度は認知療法+モニター群で有意に低いという結果が得られている。

そのほかにも抗うつ薬を使用した研究や、神経保護作用が期待される物質を用いた同様の研究も報告されている。しかしまだ統一した見解に乏しく、報告数も十分とはいえないため、今後とも更なる研究が望まれる。

5. 早期段階における再発の問題

統合失調症治療の回復に関して、再発予防は切っても切れない話題である。再発に関する報告は数多いが、大部分の研究で再発率は2年間で40-50%、5年間では70-90%といわれている。治療臨界期の話は先に述べたが、この2-5年といわれる期間における再発率が高いため、統合失調症からの回復を目指すうえでは、ストレスマネジメントや家族介入を含めた早期の集中的かつ包括的なアプローチが必要になる。

著者らはARMSおよび統合失調症初回エピソードの患者を対象に急性期治療を行う‘イルボスコ’を2007年5月に大規模認可のデイケアとして開設した。当施設では個別の認知行動療法的介入を中心に、家族介入も含めた包括的な介入を継続している¹⁷⁾。

おわりに

統合失調症に対する早期介入の治療的意義を認める研究は、数多く報告がある。統合失調症の治療臨界期は早期段階に限られており、早期発見および早期介入が統合失調症の治療においては極めて重要である。更に早期介入は長期的な予後も改善し、社会機能も改善することが明らかとなっている。しかしながら、日本では長期のDUPに象徴されるような治療の遅れの報告があり、早期治療に関しては十分に行えているとは言い難い。

介入方法に関しては、統一した見解はまだ得られていないが、発症前からの介入により、発症の頓挫ないし発症後の重症化の予防を示す結果が報告されている。

今後我が国でも早期介入に関しては更なる研究が望まれ、学校・職域・地域など広い範囲でのより積極的な介入を要すると考える。

図文 献

- 1) 山澤涼子, 水野雅文: 早期介入と治療予後. *Schizophrenia Frontier* 6: 42-46, 2005.
- 2) 水野雅文ほか: 早期精神病の診断と治療, p16. 医学書院, 2010.
- 3) 水野雅文: DUP. *KEY WORD 精神* 第4版, p98-99, 先端医学社, 2007.
- 4) Birchwood M, et al: Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 172: 53-59, 1988.
- 5) Marshall M, et al: Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first episode patients: A systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 62(9): 975-983, 2005.
- 6) Perkins DO, et al: Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: A critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 162(10): 1785-1804, 2005.
- 7) Hegelstad WT, et al: Long-term follow-up of the TIPS early detection in psychosis study: effect on 10-year outcome. *Am J Psychiatry* 169: 374-380, 2012.
- 8) Nishii H, et al: Clinical and social determinants of a longer duration of untreated psychosis of schizophrenia in a Japanese population. *Early Interv Psychiatry* 4(2): 182-188, 2010.
- 9) Falloon IR: Early intervention for first episodes of schizophrenia: A preliminary exploration. *Psychiatry* 55(1): 4-15, 1992.
- 10) Melle I, et al: Reducing the duration of untreated first-episode psychosis: effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry* 61(2): 143-150, 2004.
- 11) Melle I, et al: Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 65(6): 634-640, 2008.
- 12) Yung AR, et al: Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 22(2): 283-303, 1996.
- 13) McGorry PD, et al: Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to the first-episode psychosis in clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 59(10): 921-928, 2002.
- 14) McGlashan TH, et al: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 163(5): 790-799, 2006.
- 15) Kobayashi H, et al: Effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at risk mental state. *J Clin Psychopharmacol* 29(5): 421-425, 2009.
- 16) Morrison AP, et al: Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis: multisite randomised controlled trial. *BMJ* 344: e2233, 2012.
- 17) 武士清昭ほか: 統合失調症の早期発見・介入の試み—特殊外来の現状と課題—東邦大学大森病院. *精神科* 17(3): 225-229, 2010.

精神病発症危険状態への薬物療法について

根本 隆洋* 水野 雅文*

抄録：精神病発症危険状態（ARMS）は予防医学的観点において画期的で重要な概念であると思われる。しかしその特性ゆえに介入のあり方については様々な議論があり、抗精神病薬の投与の是非は特に難題であるといえる。発症予防効果という点からは、服薬中における発症の遅延効果にとどまるようで、結局いつまで予防的投与を続ければよいのかというジレンマにはまりこんでしまう。現時点では、発症予防を目的とした積極的な抗精神病薬の投与に対するコンセンサスは得られていないと考えられる。一方で、ARMSの微弱な精神病症状への対症療法としての効果は期待できるものの、その適応は例外的な場合に限り、まずは認知行動療法などの非薬物療法により軽減を試みるのが原則となるであろう。科学的不確実性やリスクに常に留意しながら疾患早期段階の診療に臨むことが必要である。

精神科治療学 28(7); 901-908, 2013

Key words : *at-risk mental state, early intervention, pharmacotherapy, prodrome, schizophrenia*

I. はじめに

本特集のテーマは「軽症例に対する精神科薬物療法のあり方」であるが、その中で精神病発症危険状態（at-risk mental state : ARMS）を扱うことには議論を伴うかもしれない。ARMSとは統合失調症のみならず感情精神病（精神病症状を伴う気分障害）なども含めた「精神病」の発症リスクの高い状態を指すが、その概念の形成過程からは、やはり統合失調症の発症リスクを主眼に置いているといえる。それではARMSが軽症の統合失

調症かということ、全くそのような概念ではない。軽微な精神病症状を呈するものの統合失調症の診断基準を満たさず、いずれ統合失調症に移行するかといえば必ずしもそうではなく、むしろ多くは移行しないという、一見捉えどころのないような状態であるが、早期介入の視点に立てば画期的で極めて重要な概念であると思われる。しかしその特性ゆえに、早期発見はおろか早期治療に至っては様々な議論があり克服すべき課題も山積している。それでも同領域が精神医学の一大潮流となっているのは、個のレベルおよび社会のレベルにおいて予防精神医学に多大な期待と要請があるからに違いない。本稿では、統合失調症における早期介入の重要性とともに、その推進に際して検討すべき課題、そして最も難題であるARMSにおける薬物療法のあり方、特に抗精神病薬の投与について考えてみたい。

Pharmacological treatment in patients with an at-risk mental state for psychosis.

*東邦大学医学部精神神経医学講座

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

Takahiro Nemoto, M.D., Ph.D., Masafumi Mizuno, M.D., Ph.D.; Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine, 6-11-1, Omori-nishi, Ota-ku, Tokyo, 143-8541 Japan.

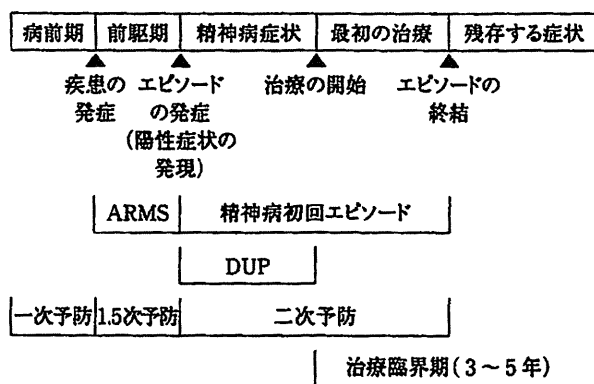


図1 統合失調症の早期段階

ARMS: At-Risk Mental State

DUP: Duration of Untreated Psychosis

II. 統合失調症の早期介入

統合失調症の早期介入，すなわち早期発見と早期治療の試みがこの15年間ほど非常に注目を集め，精神医学における主要テーマの1つとなっている。かつての長期入院主体の医療から包括的な地域ケアへの移行により，患者の社会生活における機能や生活の質は明らかに向上したと考えられる。ただ一方で，適切なケアやサポートの実施にもかかわらず，患者の機能障害の回復に多くの制限がみられるのも事実であった。疾患がすでに慢性化した時期における機能の回復の困難さに改めて直面化する中，疾患の予後を改善する取り組みとして早期介入への期待が高まっていった。早期に発見し早期に適切に治療すれば良好な予後が期待できるという，医療において自明のことである。

統合失調症の早期段階として，発症間もない初回エピソードに関心が向かい，精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis: DUP) の長短が重要な予後決定因子であることが明らかにされた。さらに，発症後3～5年間で治療の成否を分け長期予後を左右する「治療臨界期 (critical period)」であると考えられるようになった (図1)。この期間内に精神病症状や社会機能の悪化，再発や自殺の問題，薬剤治療抵抗性の形成が高率にみら

れ，その期間を過ぎてしまうと概ねその水準で固定してしまうのである。治療臨界期を逸してしまうと治療の効果は大きく減弱するといえ，DUP短縮への取り組みはこの治療臨界期における治療開始に直結している¹³⁾。

III. 統合失調症の前駆期

統合失調症の早期段階への関心は良好な長期的転帰の達成にとどまらず，発症自体の頓挫を目指して，閾値下の精神病状態にある「前駆期」へとさらに遡っていった。統合失調症においては，幻覚や妄想などの明らかな精神病エピソードを呈する以前から，さまざまな主観的もしくは客観的な変化が生じていることが知られていた。前駆期において，その前半では抑うつ気分，不安，不眠，刺激性，ひきこもり，薬物乱用などの精神病症状や行動変化が現れるが，いずれも他の精神障害においてもみられる非特異的な症状や徴候であり，これらの出現をもって統合失調症の前駆期を同定することは困難である。そこで，前駆期の症状に関する諸研究をもとに再検討が行われ，前駆期の後半においては微弱ながらも特徴的な精神病症状がみられることが見出された。そして，症状の強度，頻度，持続期間に基づき，近い将来 (1年以内) に精神病を発症するリスクの高い3つの状態が同定された (表1)。さらに，より高い精度と信頼性をもって前駆期を前方視的に診断していくために Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS) や Structured Interview for Prodromal Symptoms/Scales of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS) などの，前駆状態のための操作的な包括的診断基準が開発された⁹⁾。

ところで，「前駆期」とは明確な発症がみられたのちに「あの時期が前駆期だったのだ」と振り返るような後方視的な概念であるため，早期発見と早期治療を目的とした研究および臨床実践の上では，「発症するとは断言できないが，発症のリスクが非常に高まっている」と前方視的に評価する必要がある。「前駆期」との表現を用いず，精神病発症危険状態として診断される。これまでの報告では，1年間に ARMS の10～40%が精神病

表1 精神病発症のハイリスク状態

短期間の間歇的な精神病状態 Brief Intermittent Psychotic State (BIPS)	通常の精神病の診断基準には該当しないような、短期間に限定された精神病レベルの陽性症状が、最近みられるようになった状態
微弱な陽性症状 Attenuated Positive Symptom State (APS)	妄想には至らない程度の奇異な思考、幻覚には至らない程度の知覚の異常、思考障害と呼ぶには十分ではない程度のまとまりのない発話などがみられる状態（中等度以上だが精神病レベル未満の陽性症状を認める）
遺伝的リスクと機能低下 Genetic Risk and Deterioration State (GRD)	精神病の遺伝的リスク（第1親等家族に統合失調症スペクトラム障害を認めるか、本人に失調型パーソナリティ障害を認める場合）と、社会的職業的能力の低下（最近1年間にGAFスコアが30%以上低下し、その状態が最近少なくとも1ヵ月間持続している）の併存した状態

に移行するとされ、適切な介入によって発症を遅らせたり頓挫させたりすることが期待されている。前駆期が始まってから顕在発症に至るまでの時間は、平均4.8年といわれ、前駆期にはすでに認知機能や社会機能の低下が生じているとの報告、それを裏付けるかのように進行性脳病態が前駆期から生じていることを示す研究もみられる。

IV. ARMS の診断に伴う問題

ARMS 患者への関わりにおいては格別な倫理的および心理的配慮を要することは、誰にも容易に予想されるであろう。特に「偽陽性」の問題、すなわち前述した操作的診断基準を用いて ARMS と診断された場合でも、精神病に発展する者は多くとも40%程度にとどまり、このような人たちも含む一群への介入の是非も問われている。一方、偽陽性の中には、適切な介入をされたことにより本来起こりうるはずの発症を回避できた「偽偽陽性」と呼ぶべき症例も当然含まれることになる。このように、ARMS の診断には複数の問題が内在している。また、その結果をどのように本人や家族に伝えるかも容易ではない。

V. ARMS に対する治療

ARMS の診断における偽陽性の存在の問題は、ARMS における治療の是非にもつながっている。しかし、自覚的もしくは客観的な不調や困難によ

り本人や家族が援助を求めてわれわれ医療者の前にやって来た際には、その困難や苦痛に焦点を当てた適切な治療を行うことに異論はないであろう。McGorry らは、精神病の各ステージに応じた発見的方法と安全かつ効果的な介入方法を示した臨床病期分類 (clinical staging)^{11,12)}を提案し、病態の進行を阻止するための治療戦略を明確にしている (表2)。ARMS の時期に積極的な介入を行うことは、不適切な行動の形成や社会的なひきこもりを軽減するなど社会機能や精神機能の低下を防ぎ、そして自尊心や自己効力感の維持にも貢献すると考えられる。

非特異的な症状が主体の前駆期の前半においては心理的な配慮とアプローチが重要である。前駆症状を呈する者の多くは思春期もしくは青年期にあり、正常な心理発達過程における問題を抱えながら、その上に前駆期に伴うさまざまな不安や心配事が重畳したり複合したりしている。思春期・青年期心性を理解し配慮しながら、前駆期の症状や問題を取り扱っていくことが重要である。症状への対処方法や具体的な問題解決、ストレスマネジメントなどの認知行動療法 (cognitive behavior therapy: CBT) 的アプローチが有効であることも報告されている。ARMS に対する CBT においては、精神病症状の発症モデルに基づいた認知的な概念図を用いながら、精神病性の症状とともに主観的な苦痛や悩みにも焦点を当て、患者に合わせて臨機応変に治療的共同作業を進め問題を解決していくことが重要とされる⁷⁾。