

表1 主要なRCTにおけるARMS精神病移行率

報告者	研究 (地域)	人数 (男性)	年齢	判定基準	特異的介入法	介入 期間 (M)	精神病移行率 (%)		
							対照治療	6M	12M
McGorry <sup>19)</sup> , Phillips <sup>23)</sup>	PACE (オーストラリア)	59 (34)	20.0 ±4	CAARMS	リスペリドン +CBT	6	9.7	19.4	32.2* (36-48M)
					ニーズに 応じた介入		35.7	35.7	42.8* (36-48M)
McGlashan <sup>7)</sup>	PRIME (アメリカ)	60 (39)	17.7 ±4.8	SIPS	オランザピン	12		16.1	25.8 (24M)
					プラセボ		37.9	44.8 (24M)	
Morrison <sup>22)</sup>	EDIE (イギリス)	58 (40)	22.0 ±4.5	PANSS	CBT	6		5.7	20.0* (36M)
					経過観察		21.7	30.4* (36M)	
Amninger <sup>4)</sup>	ウィーン大学 (オーストリア)	81 (27)	16.4 ±2.1	PANSS	ω-3 脂肪酸	3		4.9	
					プラセボ		27.5		
Addington <sup>2)</sup>	PRIME (カナダ)	51 (36)	21.0 ±4.1	SIPS	CBT	6	0	0	0 (18M)
					支持的 精神療法		12.5	12.5	12.5 (18M)
Bechdolf <sup>6)</sup>	GRNS (ドイツ)	128 (81)	26.0 ±5.8	BS-COPER	統合的 心理療法	12		3.2	6.3 (24M)
					支持的 精神療法		16.9	20.0 (24M)	
Morrison <sup>21)</sup>	EDIE-2 (イギリス)	288 (180)	20.7 ±4.3	CAARMS	CBT	6	4.2	4.9	6.9 (24M)
					経過観察		4.2	6.9	9.0 (24M)

\* は参考値

RCT=Randomized Controlled Study ; ARMS=At-Risk Mental State ; M=Months ; CBT=Cognitive Behavioral therapy ; CAARMS=Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States ; SIPS=Structured Interview for Prodromal Syndromes ; PANSS=Positive and Negative Syndrome Scale ; BS=basic symptoms ; COPER=BS criterion cognitive-perceptive

れている。

ARMSに対する介入の有効性を示した最初のランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial ; RCT)はPACEクリニックによる<sup>19)</sup>。UHR基準に該当した対象者を、平均1.3 mg/日のリスペリドンと認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy ; CBT)の併用療法群、通常治療群に割り付けて比較したところ、6カ月間の精神病移行率は9.7%対35.7%で、前者が有意に低かった。介入期間終了後は両群とも通常治療の下で追跡され、12カ月後には19.4%対35.7%と両群の移行率に統計学的有意差はなくなった。介入期間が短い、あるいは、

抗精神病薬とCBTの効果が区別できないなどの課題も残されたが、ARMSに対して特別な介入を行うことで精神病性障害の顕在発症を抑制する効果が初めて示された。この研究を契機に、諸外国から複数の介入研究が報告されてきた(表1)。

## ● 薬物療法

### 1. 抗精神病薬

精神病性障害に対する最も標準的な治療法である抗精神病薬は、そのリスク状態であるARMSにおいても最も期待を寄せられる選択肢かもしれない。前述したPACEクリニック

の報告に続く、抗精神病薬を用いたRCTは北米PRIMEによって行われた<sup>17)</sup>。この研究では、UHRの対象者に対してオランザピンで治療した群の12カ月後の精神病移行率は16.1%で、プラセボ群の37.9%と比較して移行率の低下を認めたと、両群の脱落率が高かったため、移行率の差は統計的に傾向レベルに留まった。この研究で大きな問題となったのは、脱落率の高さに加えて、オランザピン群での体重増加や全身倦怠感の有意な増加などの有害事象であった。

そのほかには短期間のオープン試験のみとなるが、アリピプラゾール<sup>13,28)</sup>、Amisulpride<sup>24)</sup>を用いた研究が報告されている。それぞれ症状の改善効果を認めているが、やはりアカシジア<sup>28)</sup>、高プロラクチン血症<sup>24)</sup>などの有害事象が報告されている。

## 2. 抗うつ薬

ARMSにおいて抗うつ薬の効果をRCTで実証した研究はなく、エビデンスは不十分である。しかし、ARMSでは抑うつや不安を呈する者も多く、抗うつ薬の処方割合は高い。例えば、大規模な観察研究である北米のNAPLSでは25.1%に抗精神病薬が投与されていたのに対し、58.1%に抗うつ薬が投与されていた<sup>27)</sup>。

Cornblattらは、治療者が薬剤を自由に選択できる条件下で抗うつ薬と抗精神病薬を処方されたARMSの前方視的な経過調査を行った<sup>7)</sup>。抗うつ薬で治療された20人と抗精神病薬で治療された28人を6カ月以上(平均30.5カ月)追跡したところ、前者から精神病性障害に移行した者はいなかったが、後者からは12人が移行した。結果からは抗うつ薬の有用性が示唆されたが、移行した抗精神病薬投与群12人のうち11人は服薬アドヒアランスが悪く、また、思考障害の得点が高かった。薬剤選択は治療者に任されていたため、治療者がよりリスクの高い患者に抗精神病薬を投与していた可能性は否定できない。抗うつ薬が精神病への移行に対して抑制的に働く可能性も示唆されているが<sup>10)</sup>、NAPLSでは抗うつ薬の投与は弱い精神病症状

(Attenuated Psychotic Symptoms ; APS) の軽減とは関連しなかったと報告されている<sup>27)</sup>。

## 3. 長鎖 $\omega$ -3不飽和脂肪酸

魚油に含まれる $\omega$ -3脂肪酸をARMSに投与し、精神病性障害への移行率を低下させる効果を確認した研究に最近注目が集まっている<sup>4)</sup>。この研究では、1.2 g/日の $\omega$ -3脂肪酸を12週間UHRの被検者に投与した群(41名)とプラセボ群(40名)を12カ月間追跡し比較した。この結果、 $\omega$ -3脂肪酸を投与した群での精神病移行率は4.9%だったのに対してプラセボ群では27.5%と有意に精神病移行率が低下した。 $\omega$ -3脂肪酸には、抗精神病薬と比べて有害事象が少なく、RCTへの参加同意率が高く中断率が低いという特徴があり、効果が確認された場合には実践的な治療法として期待できる。現在オーストラリアなどの多施設が参加した第三相試験が進行中であり、結果が待たれている<sup>3)</sup>。

McGorryらは、 $\omega$ -3脂肪酸は顕在発症後早期の統合失調症で効果を示す報告がある一方で、慢性期では効果が確認されていないことから、精神疾患の早期段階における $\omega$ -3脂肪酸の幅広い効果に期待を寄せている<sup>3,18)</sup>。

## ● 認知行動療法

ARMSに対する非薬物的治療法としては、CBTを用いた心理社会的治療の研究が注目されている。

ARMSへのCBTは、前述のPACEクリニックにおける研究でも抗精神病薬との併用で用いられていたが、英国EDIEでは、Beckの認知療法モデルに準じたARMS向けのCBTを開発し<sup>8)</sup>(表2)、これに基づく介入研究を実施した<sup>22)</sup>。この研究では、UHRの対象者に6カ月間CBTを実施した群と観察した群の12カ月後の精神病移行率を比較したところ、CBT群で5.7%、観察群で21.7%とCBT群での移行率が有意に低く、また、抗精神病薬の処方割合もCBT群で有意に低かった。

この研究結果を受けてカナダのグループは、

表2 FrenchとMorrisonの技法によるARMSのCBT

重視される治療姿勢・アプローチ
<ul style="list-style-type: none"> <li>・Beckの認知療法モデルに基づく</li> <li>・治療契約, 治療関係の構築を重視する</li> <li>・共同経験主義, 協働作業的な治療アプローチを行う</li> <li>・患者が主観的に感じる苦痛, 困っている問題に焦点を当てる問題指向的アプローチを行う</li> <li>・問題に合わせた臨機応変な対応をする</li> <li>・回復可能性に焦点を当てた, 現実的楽観主義を重視する</li> </ul>
用いられる技法の例
<ul style="list-style-type: none"> <li>・問題・目標リストの作成と活用</li> <li>・精神病症状の発症モデルに基づいたケース・フォーミュレーション</li> <li>・症状の異常性よりも正常との連続性に着目するノーマライゼーション</li> <li>・ストレス・マネジメント</li> <li>・異常な体験に対する代替的説明を探す</li> <li>・安全行動への行動的介入</li> <li>・中核信念の同定</li> <li>・社会的孤立への介入</li> <li>・再発予防</li> <li>・併存する症状を標的にした介入 (例, 社交不安障害のCBT)</li> </ul>

UHR 51名に対して, CBTと支持療法の2つの精神療法の効果を比較するRCTを実施した<sup>2)</sup>。この結果, CBT群での精神病移行者は0名であったのに対し, 支持療法群では3名(12.5%)であった。どちらの群でも症状は改善し, 支持療法でも移行率は低く抑えられたため, 両群に統計的有意差は認めなかった。この研究で用いられた支持療法には, 心理教育やストレスマネジメントなども含まれており, CBTとの差を見いだしにくかった可能性や, サンプル数が少なく検定力が不足していた可能性も指摘されている。

最近, 英国のEDIEでは, 最初のCBTでの介入研究の結果を再検討する大規模なRCTの結果を報告した<sup>21)</sup>。この研究では, 288名のUHRの参加者をCBT群と観察群に割り付けし6カ月間介入を行い, 最大24カ月後まで追跡を行った。どちらの治療でも精神症状は改善したが, CBT群では12カ月後のAPS症状の重症度が観察群に比べ軽度であった。しかし, 24カ月後の精神病移行者はCBT群で10人(6.9%), 観察群で13人(9.0%)であり, どちらの群でも移行率

が低く両群間には差は認められなかった。CBTの優位性を明らかにできなかった原因としては, 観察群においてもケースマネジメントなどが実施されており, これが治療的であった可能性や, より機能の高い軽症の群が多くリクルートされ移行率が抑えられた可能性が指摘されている。

ドイツのBechdolfらは基底症状によるBS基準を満たしたARMS 128名に対してCBTを中心とした統合的な心理介入と支持的カウンセリングとの効果を比較するRCTを実施した<sup>6)</sup>。統合的心理介入は, 個人CBTに加えて, SSTや問題解決技法などの集団スキルトレーニング, 認知矯正療法, 家族心理教育を12カ月間で実施するものであった。この結果, 統合的心理介入の精神病移行率は12カ月後で3.2%, 24カ月後で6.3%であったのに対して, 支持的カウンセリングでは12カ月後で16.9%, 24カ月で20.0%であり, 統合的心理介入は有意に精神病性障害への移行を抑制した。

## ● ARMS への早期介入の位置づけ

### 1. メタ解析の結果

これまでのARMSについての研究をまとめた最近のメタ解析<sup>9)</sup>によると、ARMSの精神病移行率は、平均追跡期間31カ月間で29.2%とされている。観察期間が長くなるに従い移行率は少しずつ高くなり、半年で17.7%、1年で21.7%、2年で29.1%、3年で35.8%と割り出されている。

このメタ解析では、認知行動療法などの特別な心理的治療を行った場合の精神病移行率が24.9%に対し、ケースマネジメントなどの非特異的な治療を行った場合の精神病移行率は32.8%でこの差は有意であった。また、抗精神病薬治療を行った研究では、抗精神病薬で治療された患者の精神病移行率は22.9%であり、抗精神病薬で治療されなかった患者の移行率36.5%よりも有意に低かったことが示されている。この結果は、ARMSに対して特別な介入を実施することを支持する結果であるが、この結果は限られた研究施設からの報告であり、また、実際の臨床への適用については後述するとおり留意点も多い。

### 2. 非移行群への注目

ARMSの介入研究においては、精神病性障害への移行率が主要なアウトカムとして用いられることがほとんどであるが、ARMSと診断された後に精神病性障害に移行しない者は過半数にものぼる。このため、精神病性障害に移行しない非移行群の経過に注目が集まっている。

Simonらによると、6～40カ月間の追跡期間中に精神病に移行しなかったARMSの割合は平均76% (31研究が対象)に達し、また、UHR基準を満たさなくなった割合は15.4～54.3% (6研究が対象)であった<sup>26)</sup>。NAPLS研究において1年以上追跡された非移行群111名を調査した報告では<sup>1)</sup>、非移行群は経過により社会機能や役割機能の改善を認めるものの健常者との比較ではどちらの機能も低いままであり、1年後、2年後にも40%以上の者が1つ以上のAPS症状

を示していた。NAPLSでAPSを呈しARMSとされた255名のサンプルの経過は4つのクラスターに分類され、およそ35%は精神病性障害に移行し、21%は精神病性障害に移行しないものの抗精神病薬の処方を受け、20%はインテイク時よりも軽度のAPSが残存し、24%はAPSが寛解したという。このようにARMSは、精神病に移行しない場合であっても、長期的に問題が持続する例も多いため、介入においては、単に精神病性障害への移行を予防することだけではなく、症状や機能面にも幅広く焦点を当てる必要がある。

### 3. DSM-5への採用をめぐる議論

ARMSのうち、弱い陽性症状を呈する群をAPS症候群(Attenuated Psychosis syndrome)という名称でDSM-5に採用すべきかどうか議論が行われている<sup>29)</sup>。最近の動向では、本採用は見送られ、今後の研究のためのセクションに入れられるようだが、ARMSに対する介入を一般の臨床場面で検討するうえで重要な議論が行われてきた。

APS症候群に該当する者は、明らかな精神病性障害よりも軽度であっても陽性症状を示し、抑うつや不安を含めたさまざまな精神症状を併発し、機能低下や苦痛感のために臨床的な援助を求めている。さらに、少なくともその一部では脳の形態学的あるいは機能的な障害の存在が示唆されている<sup>25)</sup>。こうしたAPS症候群を呈している者に適した診断名が与えられなければ、支援に必要とされる医療や公的サービスの発展が妨げられ、これを享受しにくくなるかもしれない。一方で、APS症候群がDSM-5に採用される課題や不利益についても検討されている<sup>11,29)</sup>。診断の信頼性や妥当性が不十分であること、非専門的な環境でARMS診断が行われた場合の偽陽性例の増加<sup>31)</sup>、スティグマや差別の危険性、必要以上の抗精神病薬処方の増加などの可能性が問題視されている。こうした議論から、APS症候群はDSM-5に採用されるには未熟な段階であり、研究のための基準案に止めるべ

きだという意見は、この領域の専門家からも多く出されている<sup>11,30)</sup>。

#### 4. 一般臨床での適用に向けて

McGlashanは、ARMSに対する介入には、現れている症状に対する治療と将来の精神病発症の予防という大きく分けて2つの目的があると述べている<sup>16)</sup>。また、McGorryらは<sup>18)</sup>、ARMSの介入においては、(1)受け入れやすくスティグマが少ないこと、(2)有害事象が少ないこと、(3)精神病移行しない群にも有益であることが望ましいと述べている。このような大きな枠組みを共有する中で、これまでに蓄積されたエビデンスを参考に、臨床実践を行っていくことが必要である。

これまでに出版されてきた総説やガイドラインでは<sup>12,14,23)</sup>、ARMSは多様な精神疾患のリスク状態でもあり、治療においては精神病発症の予防や遅延だけを目標とするのではなく、本人が苦しんでいる症状、困難に焦点を当てた個別的な支援の必要性が強調されている。ARMSの介入では、心理社会的なアプローチが重要と考えられており、一般的で非特異的な介入であっても一定の効果が期待できる。特定の介入を選択する際には、症例の個別性に照らして介入の利益・不利益を考慮する必要がある。軽症例には侵襲性の低い治療法を提供し、効果が不十分な場合や重症例に対して強力な治療を試みる、といった病期に応じた段階的な治療法の選択も推奨される<sup>18)</sup>。

また、ARMSの段階での抗精神病薬使用については、国際早期精神医学会のガイドライン<sup>12)</sup>では、急速な症状悪化時、自殺や他害のリスクが高い時など以外、抗精神病薬を原則使用すべきでないとし、使用する場合は少量の第二世代抗精神病薬を短期間試用することを推奨している。

#### ● おわりに

ARMSへの早期介入については、現時点では標準的な医療に位置づけられるほどに十分なエ

ビデンスが揃っているとはいえない。しかし、現に、ARMSに該当する患者が臨床場面に現れた場合には、治療者として介入の必要性の有無やその方法の選択を含めた臨床的な判断を迫られる。最新のエビデンスを参考にすることで、少しでもARMSに対して良質な介入が届けられるようにしたい。

#### 文献

- 1) Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS et al : At clinical high risk for psychosis : outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry* 168 : 800-805, 2011
- 2) Addington J, Epstein I, Liu L et al : A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for individuals at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 125 : 54-61, 2011
- 3) Amminger GP, McGorry PD : Update on omega-3 polyunsaturated fatty acids in early-stage psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology* 37 : 309-310, 2012
- 4) Amminger GP, Schafer MR, Papageorgiou K et al : Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders : a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 67 : 146-154, 2010
- 5) Bechdolf A, Muller H, Stutzer H et al : Rationale and baseline characteristics of PREVENT : a second-generation intervention trial in subjects at-risk (prodromal) of developing first-episode psychosis evaluating cognitive behavior therapy, aripiprazole, and placebo for the prevention of psychosis. *Schizophr Bull* 37 Suppl 2 : S111-121, 2011
- 6) Bechdolf A, Wagner M, Ruhrmann S et al : Preventing progression to first-episode psychosis in early initial prodromal states. *Br J Psychiatry* 200 : 22-29, 2012
- 7) Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW et al : Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry* 68 : 546-557, 2007
- 8) French P, Morrison AP : Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis : A treatment approach. *Recherche* 67 : 02, 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. 星和書店, 東京, 2006)
- 9) Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S et al : Predicting psychosis : meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 69 : 220, 2012
  - 10) Fusar-Poli P, Valmaggia L, McGuire P : Can antidepressants prevent psychosis? *Lancet* 370 : 1746-1748, 2007
  - 11) Fusar-Poli P, Yung AR : Should attenuated psychosis syndrome be included in DSM-5? *Lancet* 379 : 591-592, 2012
  - 12) International early psychosis association writing group : International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 48 : s120-124, 2005
  - 13) Kobayashi H, Morita K, Takeshi K et al : Effects of aripiprazole on insight and subjective experience in individuals with an at-risk mental state. *J Clin Psychopharmacol* 29 : 421-425, 2009
  - 14) 松本和紀 : 前駆期における非生物学的治療. 水野雅文編 : 統合失調症の早期診断と早期介入. 中山書店, 東京, 72-79, 2008
  - 15) 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
  - 16) McGlashan TH, Addington J, Cannon T et al : Recruitment and treatment practices for help-seeking "prodromal" patients. *Schizophr Bull* 33 : 715-726, 2007
  - 17) McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D et al : Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 163 : 790-799, 2006
  - 18) McGorry PD, Nelson B, Amminger GP et al : Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry* 70 : 1206-1212, 2009
  - 19) McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ et al : Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with sub-threshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 59 : 921-928, 2002
  - 20) 宮腰哲生, 松本和紀, 伊藤文晃ほか : 統合失調症の前駆症とアットリスク精神状態. *臨床精神医学* 36 : 369-375, 2007
  - 21) Morrison AP, French P, Stewart SL et al : Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis : multisite randomised controlled trial. *BMJ* 344 : e2233, 2012
  - 22) Morrison AP, French P, Walford L et al : Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk : randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 185 : 291-297, 2004
  - 23) Phillips L, Addington J, Morrison A : At-risk mental state : management. Jackson H, McGorry P : *The Recognition and Management of Early Psychosis : A Preventive Approach*, Second Edition. Cambridge University Press, New York, 2009
  - 24) Ruhrmann S, Bechdolf A, Kuhn KU et al : Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 51 : s88-95, 2007
  - 25) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Klosterkotter J : Probably at-risk, but certainly ill—advocating the introduction of a psychosis spectrum disorder in DSM-V. *Schizophr Res* 120 : 23-37, 2010
  - 26) Simon AE, Velthorst E, Nieman DH et al : Ultra high-risk state for psychosis and non-transition : a systematic review. *Schizophr Res* 132 : 8-17, 2011
  - 27) Walker EF, Cornblatt BA, Addington J et al : The relation of antipsychotic and antidepressant medication with baseline symptoms and symptom progression : a naturalistic study of the North American Prodrome Longitudinal Sample. *Schizophr Res* 115 : 50-57, 2009
  - 28) Woods SW, Tully EM, Walsh BC et al : Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study. *Br J Psychiatry Suppl* 51 : s96-101, 2007
  - 29) Yung AR, Nelson B, Thompson AD et al : Should a "Risk Syndrome for Psychosis" be included in the DSMV? *Schizophr Res* 120 : 7-15, 2010
  - 30) Yung AR, Nelson B : Young people at ultra high risk for psychosis : a research update. *Early Interv Psychiatry* 5 Suppl 1 : 52-57, 2011
  - 31) Yung AR, Yuen HP, Berger G et al : Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services : dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 33 : 673-681, 2007

\*

\*

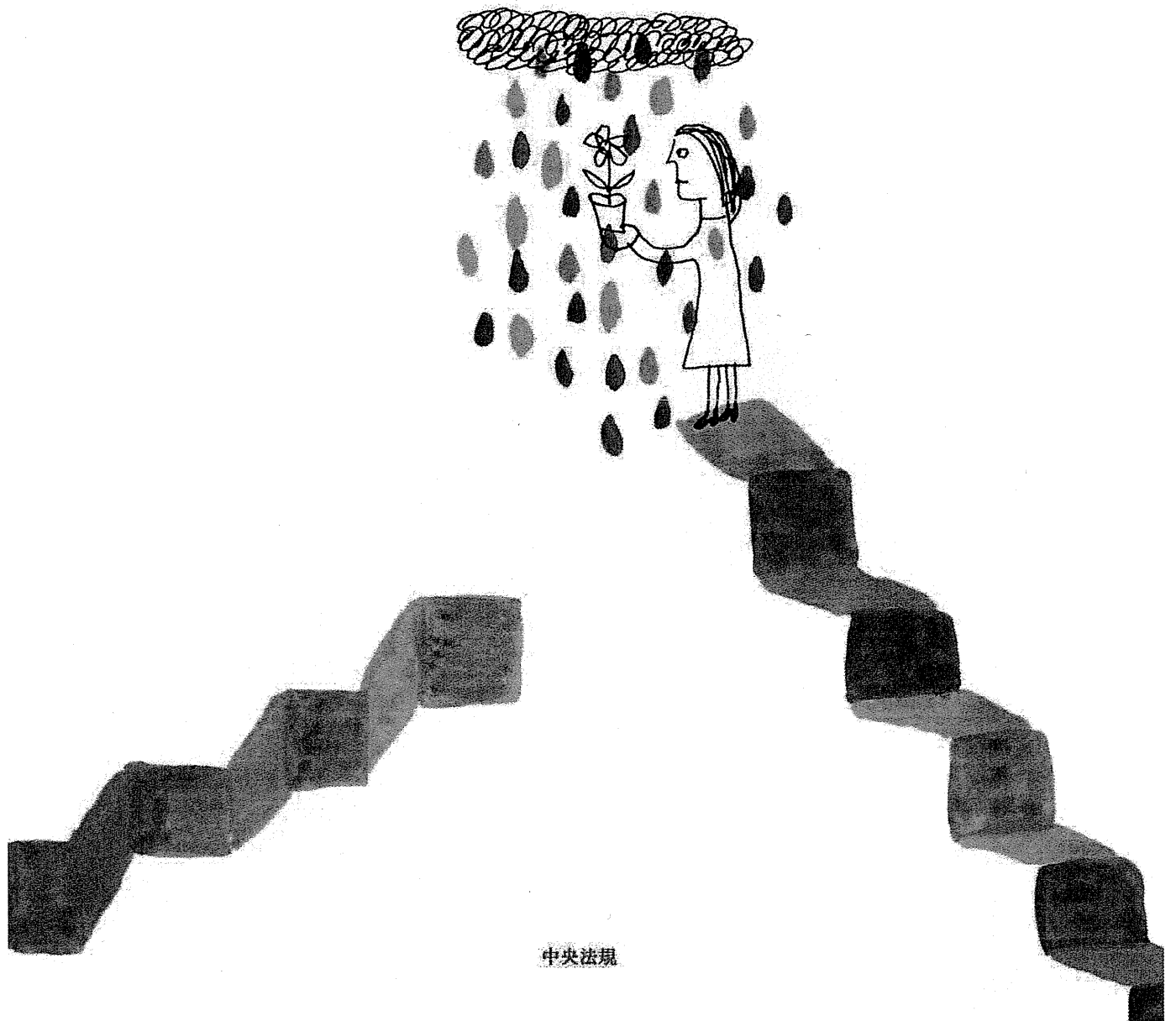
\*

# 精神保健福祉白書

## 2013年版

### 障害者総合支援法の施行と 障害者施策の行方

精神保健福祉白書編集委員会＝編集



中央法規

### 8-3-9 精神疾患に対する早期介入

#### 精神疾患に対する早期介入および予防とは？

精神保健領域の介入は、予防、治療、維持に分けて考えられる。これにしたがうと、早期介入とは精神疾患として初めて治療が必要な状態（初回エピソード）の予防、治療、維持ととらえられる。一方、予防と早期介入を区別する場合もあり、この場合の早期介入は初回エピソードに対する「治療」に重点を置いた意味に用いられる。これに対し、精神疾患の「予防」は、精神疾患の初回エピソードが明らかになる前に行われる介入で、普遍型、選択型、徴候型の三つのアプローチがある。普遍型アプローチは、一般人口を対象にあらゆる人びとに実施するもので、選択的アプローチは、特定のリスク因子をもつ集団を標的に行うもの、徴候型アプローチは、標的とする疾患の症状が部分的、あるいは軽度に認められる亜症候性の人びとを対象にするものである。

#### 早期介入によって期待される効果

精神疾患に罹患した人の多くは、治療が必要なほどの悪い状態にもかかわらず未治療のまま経過する。治療開始までの期間が長期化すると問題は複雑化、慢性化し、治療は困難になる。このため治療が必要な精神疾患の早期発見が大切と考えられており、精神疾患についての普及・啓発、敷居の低い相談窓口や訪問相談などの精神保健活動が重要となる。また、精神疾患の初回エピソードに対しては、心理教育、再発予防、心理学的治療、福祉サービスなどを初回治療に特化した形で提供する必要性が指摘されている。疾患の早期段階に重点的な治療を行うことで回復率を高め、その後の慢性化や再発を予防する効果が期待されている。

精神疾患の罹患により、当事者とその家族の生活の質が低下し、失業や学業中断が起りやすくなる。結果的に医療や社会保障のコスト増大など社会的に大きな損失をもたらされる。また、精神疾患の多くは思春期から青年期に発症することが多く、罹患によりその後の人生は大きく左右される。このような個人と社会にとっての損失を減らすためにも早期介入への期待が高まっている。

#### サイコーシス (psychosis) への早期介入

精神疾患の早期介入はあらゆる精神疾患が対象となるが、特に統合失調症を含むサイコーシス (psychosis/精神病) への早期介入の実践と研究が国際的に盛んである。初回エピソードサイコーシスに対しては、サイコーシス未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis : DUP) を短縮し、早期から心理社会的支援を継続的に実施することで予後が改善すると考えられている。また、亜症候性の精神病症状を示すなど、サイコーシスの発症リスク状態 (At-Risk Mental State : ARMS) の基準を満たす若者に対して、サイコーシスを予防するための支援が試みられている。現在のところ ARMS においては、症状による苦痛のため本人や家族などが支援を求めている場合に介入を開始すべきと考えられており、当事者のニーズに即した心理社会的支援を行うことが大切である。治療ではできるだけ薬物を使わない介入を心がけ、特に抗精神病薬の使用は一部の症例を除き避けるようにし、使用する場合も少量を短期間用いるべきである。

(松本和紀・大室則幸)



## Regular Article

## Emotional processing during speech communication and positive symptoms in schizophrenia

Fumiaki Ito, MD, PhD,<sup>1\*</sup> Kazunori Matsumoto, MD, PhD,<sup>2</sup> Tetsuo Miyakoshi, MD, PhD,<sup>3</sup> Noriyuki Ohmuro, MD, PhD,<sup>1</sup> Tomohiro Uchida, PhD<sup>2</sup> and Hiroo Matsuoka, MD, PhD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Psychiatry, <sup>2</sup>Preventive Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai and <sup>3</sup>Chiba Prison, Chiba, Japan

**Aims:** The recognition of emotion is often impaired in patients with schizophrenia. The relationship of this deficit with symptoms of psychosis remains unclear. In the current study, we investigated the relationship between emotional processing and positive psychotic symptoms in schizophrenia.

**Methods:** Twenty-eight patients with schizophrenia and 37 healthy participants were included in the study. They were instructed to listen to a set of sentences and judge whether the emotional valence expressed verbally and that expressed by affective prosody were congruous or incongruous.

**Results:** Overall, the patients with schizophrenia had more inaccurate responses than the healthy

participants and the poor performance was prominent when the patients processed affectively negative scenarios. The percentage of accurate responses negatively correlated with the severity of positive symptoms when the scenarios and/or the affective prosody had a negative valence.

**Conclusion:** Patients with schizophrenia appear to have impaired function in the processing of negative verbal information. Impaired processing of negative verbal and prosodic information seems to be associated with positive symptoms in schizophrenia.

**Key words:** cognition, emotion, positive symptoms, schizophrenia.

**S**OCIAL COGNITION AND emotional processing, which are mutually related and crucial for day-to-day communication, are impaired in patients with schizophrenia.<sup>1–3</sup> Misinterpretation of social interactions and events, rather than neutral or impersonal events, might contribute to the development and maintenance of positive psychotic symptoms.<sup>4</sup> Human communication usually comprises exchange of non-verbal and verbal messages; in speech communication, individuals must decode the emotions conveyed by prosody as well as the literal semantics of utterances in order to accurately interpret what

others intend to communicate. The ability to detect congruency in these two sources of information is necessary for understanding any complex interpersonal message, such as a joke, irony, or sarcasm, and for correctly interpreting social interactions. Studies have shown that this ability is impaired in patients with schizophrenia,<sup>5–7</sup> and some authors have shown that such impairment is related to paranoid symptomatology.<sup>8,9</sup>

Emotional perception, which is regarded as one of the main components of social cognition,<sup>2,3</sup> is known to be impaired in patients with schizophrenia. Patients with schizophrenia find it difficult to recognize emotions conveyed by facial expressions<sup>10–12</sup> or prosody.<sup>13–15</sup> These non-verbal modes of emotional perception are compromised to a greater extent when the stimuli have an emotionally negative valence.<sup>13,16–18</sup> This implies that in patients with schizophrenia, an emotionally salient stimulus

\*Correspondence: Fumiaki Ito, MD, PhD, Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, 1-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan.

Email: itof-psy@umin.ac.jp

Received 23 April 2012; revised 28 June 2013; accepted 14 August 2013.

would have an impact on emotional perception and cognitive function.<sup>19</sup> Furthermore, negative emotional processing is considered to be associated with the development and maintenance of positive symptoms.<sup>20–24</sup> Patients with persecutory delusions selectively attend to negative information<sup>25</sup> and preferentially recall negative episodes.<sup>26</sup> The speech of patients with positive symptoms becomes markedly more disordered when they encounter a negative affect.<sup>27</sup>

A previous study<sup>18</sup> demonstrated that patients with schizophrenia had deficits in emotional identification while listening to conversations with negative prosody. However, no study has investigated patients' ability to match the emotional valence of semantic content with affective prosody and whether this ability could be affected by negative semantic content and/or prosody. Additionally, no previous study has examined the association between negative prosody and positive symptoms in schizophrenia.

To address this gap in the literature, the present study investigated the ability of patients with schizophrenia to detect either congruence or incongruence between semantic content and affective prosody. We also examined the influence of emotional valence on patients' ability to match these two sources of information. We hypothesized that: (i) patients would be less adept at matching verbal and non-verbal information, especially when the two sources of information were incongruent, as compared to healthy individuals; (ii) the impairment would be more prominent in the case of negative emotions presented

verbally and non-verbally; and (iii) positive psychotic symptoms would be associated with negative emotional processing.

## METHOD

### Participants

Our sample included 28 patients (17 men and 11 women) recruited from the Tohoku University Hospital. Patients were diagnosed with schizophrenia ( $n = 26$ ) or schizophreniform disorder ( $n = 2$ ) according to criteria described in the DSM-IV. Patients' symptoms were assessed on the day of testing by using the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Total BPRS scores, as well as positive symptoms ('Conceptual disorganization,' 'Suspiciousness,' 'Hallucinatory behavior,' 'Unusual thought content') and negative symptoms ('Emotional withdrawal,' 'Motor retardation,' 'Blunted affect') subscales, were used in the present study. Thirty-seven healthy volunteers (22 men and 15 women) were recruited as controls. No participant reported abnormal hearing. Participants' demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. Healthy participants had a significantly higher level of education than did patients ( $t[63] = 5.27, P < 0.001$ ). However, patients and controls did not significantly differ in terms of age, sex, and parents' education level.

The Ethics Committee of Tohoku University approved this study, and written informed consent was obtained from all the participants.

**Table 1.** Demographic and clinical characteristics of subjects in the two study groups (mean  $\pm$  SD)

Characteristic	Healthy participants ( $n = 37$ )	Patients with schizophrenia ( $n = 28$ )	Statistical comparison
Age (years)	31.32 $\pm$ 8.07	30.86 $\pm$ 8.10	$t = 0.23; P = 0.82$
Education (years)	16.16 $\pm$ 1.85	13.61 $\pm$ 2.04	$t = 5.27; P < 0.001$
Parental education (years)	13.47 $\pm$ 2.52	13.10 $\pm$ 2.22	$t = 0.61; P = 0.54$
Duration of illness (years)		6.92 $\pm$ 7.29	
BPRS scores			
Total score		20.71 $\pm$ 6.46	
Positive symptoms score		7.86 $\pm$ 3.80	
Negative symptoms score		4.39 $\pm$ 2.88	
GAF		46.18 $\pm$ 15.69	
Chlorpromazine equivalents (mg/day)		561.35 $\pm$ 425.89	

BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; GAF, Global Assessment of Functioning.

## Stimuli and materials

Verbal stimuli were presented to the participants, and their ability to judge the congruence or incongruence of the semantic content and affective prosody was evaluated. The verbal stimuli provided were short, declarative sentences in Japanese that carried an emotionally positive (e.g. happy) or negative (e.g. sad or angry) message: e.g. 'Daigaku ni goukaku sita [I passed the entrance exam]' and 'Okane wo nusumarechatta [My money was stolen]'. Emotional valence was rated by a set of healthy volunteers ( $n = 12$ ), and scenarios closest to the positive and negative ends of the rating scale were selected. A Japanese amateur actress, who used two emotional intonations – positive and negative – provided the voice for the selected scenarios. The emotional valence of affective prosody was also rated by healthy volunteers ( $n = 12$ ), and 48 auditory stimuli that received ratings closest to the positive and negative ends of the scale were selected. There were 12 auditory stimuli for each of the four conditions: positive scenarios with positive affective prosody, positive scenarios with negative affective prosody, negative scenarios with positive affective prosody, and negative scenarios with negative affective prosody. The mean number of syllables in the sentences was 11.4 (SD = 0.9), and the mean duration of the audio clips was 1.8 seconds (SD = 0.3).

## Test procedure

Testing was conducted in a quiet room, free from auditory and visual distractions. Each participant wore a pair of headphones, and the volume was adjusted to ensure that he/she could hear the recorded sound without any difficulty. The participant was instructed to carefully listen to each auditory stimulus presented and judge whether the scenario and the affective prosody were congruous (i.e. a positively intoned positive scenario or a nega-

tively intoned negative scenario) or incongruous (i.e. a positively intoned negative scenario or a negatively intoned positive scenario) by pressing one of two buttons on a response box. The stimuli were presented in a pseudorandomized order at 7-s intervals.

## Data analysis

Task accuracy was measured in terms of the percentage of correct responses. This percentage was submitted to a three-way repeated-measures ANOVA in which the semantic content of the stimuli (2: positive or negative) and affective prosody (2: positive or negative) were within-subjects factors and group (2: patient or control) was the between-subjects factor, and all factors were fixed. Post-hoc analyses were performed using a two-way ANOVA or Student's *t*-test. Spearman's rank-order correlation coefficients were calculated between the accuracy of the participants' responses and their symptom scores.

Statistical analyses were performed using SPSS 20.0 (IBM Japan, Tokyo, Japan).

## RESULTS

For each of the four conditions, the mean percentage of correct responses is shown in Table 2. Although the accuracy data was skewed, the assumption of sphericity was not violated because there were only two levels of the repeated-measures factors.<sup>28</sup> The three-way ANOVA revealed a significant main effect of semantic content ( $F[1,63] = 34.72$ ,  $P < 0.001$ ), prosody ( $F[1,63] = 7.72$ ,  $P = 0.009$ ), and group ( $F[1,63] = 4.82$ ,  $P = 0.032$ ). There was no significant interaction among semantic content, prosody, and group ( $F[1,63] = 0.27$ ,  $P = 0.61$ ).

The analysis did reveal a significant interaction between semantic content and group ( $F[1,63] = 5.50$ ,  $P = 0.022$ ). Post-hoc analysis of this interaction

**Table 2.** Percentage of correct responses in the four conditions (mean  $\pm$  SD)

Condition	Healthy participants ( $n = 37$ )	Patients with schizophrenia ( $n = 28$ )
Positive scenarios/positive affective prosody	98.20 $\pm$ 7.39	93.76 $\pm$ 17.21
Positive scenarios/negative affective prosody	95.96 $\pm$ 8.00	92.56 $\pm$ 15.78
Negative scenarios/positive affective prosody	96.18 $\pm$ 8.00	86.92 $\pm$ 20.21
Negative scenarios/negative affective prosody	90.55 $\pm$ 8.15	82.15 $\pm$ 26.62

revealed that patients had significantly more inaccurate responses than did healthy participants when the scenarios were negative ( $t[63] = 2.54, P = 0.014$ ) but not when the scenarios were positive ( $t[63] = 1.41, P = 0.164$ ).

The percentage of correct responses negatively correlated with positive symptom BPRS scores when the scenarios were negative ( $\rho = -0.38, P = 0.044$ ), as well as when the affective prosody was negative ( $\rho = -0.39, P = 0.039$ ). There was no significant correlation between the daily dose of antipsychotic medications taken and the accuracy of the patients' responses.

## DISCUSSION

In general, the patients with schizophrenia in our study performed poorly on the test for the detection of congruence or incongruence between the semantic content and affective prosody. This result may explain their difficulty in recognizing what others intend to say in day-to-day speech communication.<sup>7</sup> This poor performance was influenced by negative semantic content in the stimuli: the patients had more inaccurate responses than the healthy participants when the patients processed affectively negative scenarios, but not when they processed affectively positive scenarios. This finding is consistent with studies suggesting impaired processing of negative emotions in patients with schizophrenia.<sup>10,13,16–18</sup> However, the present findings are inconsistent with a study that demonstrated a disturbance in emotion identification for scenarios with negative prosody among patients with schizophrenia.<sup>18</sup> One possible explanation for this discrepancy might be differences in task demands between the two studies. Estimation of a speaker's emotion was necessary in the previous study, whereas matching the valence of semantic content and prosody was assessed in the present study, regardless of a speaker's emotional state. Comprehension of negative prosody might be disturbed in schizophrenia when a more complicated level of emotional recognition is necessary.

Contrary to our prediction, the incongruence between verbal and prosodic information did not affect the patients' performance. This may be attributable to the difficulty experienced by these patients in judging negative scenarios intoned by negative affective prosody as congruent. Task performance by patients may be influenced to a greater extent by negative semantic content in stimuli than by the

incongruence between the semantic content and affective prosody.

A prominent correlation was observed between the positive symptoms of schizophrenia and inaccurate responses when the patients processed affectively negative information but not when they processed positive information. This result seems consistent with those of previous studies that showed that delusional patients experience difficulties in processing negative information.<sup>25,29,30</sup> During complex communication, patients with paranoid delusions might be particularly sensitive to a negative emotion that is verbally expressed.<sup>31</sup> In patients with paranoid symptoms, affectively negative information might compromise their on-line understanding of what others intend to communicate.<sup>8</sup>

Affective prosody did not significantly affect the overall performance of the patients with schizophrenia; however, the severity of positive symptoms negatively correlated with the percentage of accurate responses obtained with affectively negative prosody. This correlation agrees with the results of studies that showed an association between the positive symptoms of patients with schizophrenia and their impaired ability to discriminate prosody.<sup>32,33</sup> However, in contrast to a previous study that found non-specific emotional prosodic disturbances among patients with auditory hallucinations,<sup>33</sup> the present study suggests a specific association between negative prosodic processing and positive symptoms in schizophrenia for the first time. Thus, impaired processing of a negative emotion conveyed by either prosody or semantic content might be related to the development and maintenance of positive symptoms of schizophrenia.<sup>20–24</sup>

The limitations of the present study should be taken into account. First, at the time of testing, most of the patients were under neuroleptic medication. Although we found no significant correlation between the use of antipsychotic medications and response accuracy, we cannot neglect the possible effects of neuroleptic medication on the emotional processing of auditory information. Second, the patients and healthy controls differed in terms of their education level, possibly because of the disease process itself. However, there were no differences between the patients and controls in terms of their parents' education level, which is thought to be a better indicator of socioeconomic and educational status than the participants' own education level. Finally, task accuracy was generally high for both groups (indicating ceiling

effects), which might prevent us from detecting differences in performance between the groups using this type of task.

In conclusion, the present results suggest that patients with schizophrenia are less capable than healthy controls of integrating verbal and non-verbal information when negative emotions are verbally presented. Additionally, impaired processing of negative emotion conveyed by prosody and/or semantic content appears to be associated with positive psychotic symptoms.

## ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by a grant from the Research Group for Schizophrenia, Japan. We thank Hayaka Maeda (Faculty of Education, Tohoku University, Sendai, Japan) for her help in recording the verbal stimuli and Osamu Imaizumi (Kansei Fukushi Research Center, Tohoku Fukushi University, Sendai, Japan) for designing the program used for the stimulation. We also thank the staff at Hikarigaoka Hoyouen (Kesenuma, Japan) for their cooperation. All authors declare that they have no conflicts of interest.

## REFERENCES

1. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003; **160**: 815–824.
2. Kohler CG, Martin EA. Emotional processing in schizophrenia. *Cogn. Neuropsychiatry* 2006; **11**: 250–271.
3. Couture SM, Roberts DL, Penn DL. The functional significance of social cognition in schizophrenia: A review. *Schizophr. Bull.* 2006; **32**: S44–S63.
4. Bentall RP. Cognitive biases and abnormal beliefs: Towards a model of persecutory delusions. In: David AS, Cutting JC (eds). *The Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates, Hove, 1994; 337–360.
5. Corcoran R, Cahill C, Frith CD. The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: A study of 'mentalizing' ability. *Schizophr. Res.* 1997; **24**: 319–327.
6. Mitchley NJ, Barber J, Gray JM, Brooks N, Livingston MG. Comprehension of irony in schizophrenia. *Cogn. Neuropsychiatry* 1998; **3**: 127–138.
7. Leitman DI, Ziwich R, Pasternak R, Javitt DC. Theory of Mind (ToM) and counterfactuality deficits in schizophrenia: Misperception or misinterpretation? *Psychol. Med.* 2006; **36**: 1075–1083.
8. Frith CD. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Lawrence Erlbaum Associates, Hove, 1992.
9. Craig JS, Hatton C, Craig FB, Bentall RP. Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: Comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophr. Res.* 2004; **69**: 29–33.
10. Kucharska-Pietura K, David AS, Masiak M, Phillips ML. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br. J. Psychiatry* 2005; **187**: 523–528.
11. Bediou B, Asri F, Brunelin J *et al.* Emotion recognition and genetic vulnerability to schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2007; **191**: 126–130.
12. Kohler CG, Walker JB, Martin EA, Healey KM, Moberg PJ. Facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analytic review. *Schizophr. Bull.* 2010; **36**: 1009–1019.
13. Edwards J, Pattison PE, Jackson HJ, Wales RJ. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2001; **48**: 235–253.
14. Murphy D, Cutting J. Prosodic comprehension and expression in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1990; **53**: 727–730.
15. Leitman DI, Foxe JJ, Butler PD, Saperstein A, Revheim N, Javitt DC. Sensory contributions to impaired prosodic processing in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2005; **58**: 56–61.
16. Bozikas VP, Kosmidis MH, Anezoulaki D, Giannakou M, Andreou C, Karavatos A. Impaired perception of affective prosody in schizophrenia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2006; **18**: 81–85.
17. Michalopoulou PG, Surguladze S, Morley LA, Giampietro VP, Murray RM, Shergill SS. Facial fear processing and psychotic symptoms in schizophrenia: Functional magnetic resonance imaging study. *Br. J. Psychiatry* 2008; **192**: 191–196.
18. Huang J, Chan RC, Lu X, Ma Z, Li Z, Gong QY. An exploratory study of the influence of conversation prosody on emotion and intention identification in schizophrenia. *Brain Res.* 2009; **1281**: 58–63.
19. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry* 2003; **54**: 515–528.
20. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of positive symptoms of psychosis. *Psychol. Med.* 2001; **31**: 189–195.
21. Morrison AP. The interpretation of intrusions in psychosis: An integrative cognitive approach to hallucinations and delusions. *Behav. Cogn. Psychother.* 2001; **29**: 257–276.
22. Freeman D, Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Bebbington PE. A cognitive model of persecutory delusions. *Br. J. Clin. Psychol.* 2002; **41**: 331–347.
23. Birchwood M. Pathways to emotional dysfunction in first-episode psychosis. *Br. J. Psychiatry* 2003; **182**: 373–375.
24. Bentall RP, Rowse G, Shryane N *et al.* The cognitive and affective structure of paranoid delusions: A transdiagnostic investigation of patients with schizophrenia spectrum disorders and depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009; **66**: 236–247.

25. Bentall RP, Kaney S. Content specific information processing and persecutory delusions: An investigation using the emotional Stroop test. *Br. J. Med. Psychol.* 1989; **62**: 355–364.
26. Bentall RP, Kaney S, Bowen-Jones K. Persecutory delusions and recall of threat-related, depression-related and neutral words. *Cognit. Ther. Res.* 1995; **19**: 331–343.
27. Docherty NM, Evans IM, Sledge WH, Seibyl JP, Krystal JH. Affective reactivity of language in schizophrenia. *J. Nerv. Ment. Dis.* 1994; **182**: 98–102.
28. Glass GV, Hopkins KD. *Statistical Methods in Education and Psychology*, 3rd edn. Allyn & Bacon, Boston, MA, 1996.
29. Green MJ, Williams LM, Davidson D. Visual scanpaths to threat-related faces in deluded schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2003; **119**: 271–285.
30. Lee E, Kim JJ, Namkoong K *et al.* Aberrantly flattened responsivity to emotional pictures in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2006; **143**: 135–145.
31. Davis PJ, Stewart KD. Interpretation of congruent and incongruent affective communications in paranoid schizophrenia. *Br. J. Clin. Psychol.* 2001; **40**: 249–259.
32. Matsumoto K, Samson GT, O'Daly OD, Tracy DK, Patel AD, Shergill SS. Prosodic discrimination in patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 2006; **189**: 180–181.
33. Shea TL, Sergejew AA, Burnham D *et al.* Emotional prosodic processing in auditory hallucinations. *Schizophr. Res.* 2007; **90**: 214–220.

## サイコースिस早期段階における CBT の活用

松本 和紀<sup>1,2)</sup>, 濱家 由美子<sup>2,3)</sup>, 光永 憲香<sup>4)</sup>, 内田 知宏<sup>1)</sup>, 砂川 恵美<sup>2)</sup>,  
大室 則幸<sup>2)</sup>, 桂 雅宏<sup>3)</sup>, 松岡 洋夫<sup>2,3)</sup>

初回エピソード精神病 (FEP) やそのリスク状態である At-Risk Mental State (ARMS) を含めた、サイコースिस (psychosis) の早期段階に認知行動療法 (CBT) を適用する試みが最近注目されている。FEP では回復の促進や再発予防などが治療の標的とされているが、現在のところその効果は限定的な範囲にとどまっている。ARMS に対しては予防効果を認める報告もあるが、支持療法や通常治療などの非特異的な治療との差を認めないとする報告もあり、結果は一貫していない。サイコースिसの早期段階において心理社会的介入が重要であり、CBT を基盤にしたアプローチはさまざまに適用されている。しかし、エビデンスとして結果を出していくためには、今後のさらなる研究が必要である。

<索引用語：認知行動療法, ARMS, 初回エピソード精神病, 早期精神病, 統合失調症>

## はじめに (図1)

英米圏では、幻覚や妄想などの精神病状態を呈する精神疾患の集合体を psychosis (ここでは、カタカナ表記のサイコースिसとする) としてカテゴ

リーのように扱うことが多い。これは、統合失調症を中心とした概念であるが、気分障害の一部や特定不能の精神病性障害なども含む広い概念である。精神疾患の早期介入では、確定診断がつく前

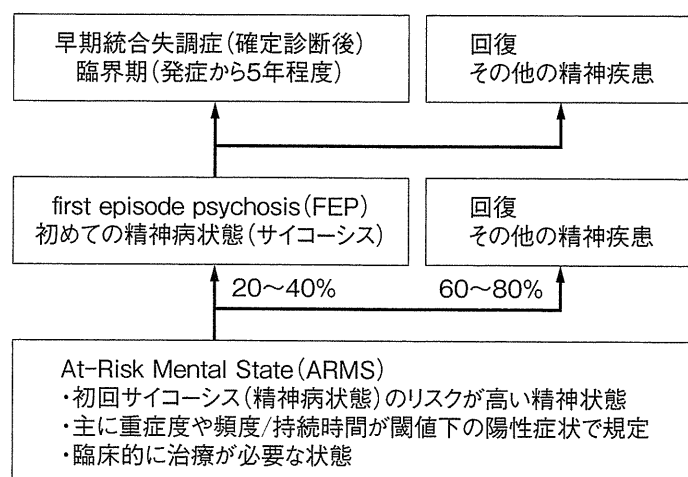


図1 統合失調症早期段階の概観

著者所属：1) 東北大学大学院医学系研究科予防精神医学寄附講座

2) 東北大学病院精神科

3) 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

4) 東北大学大学院医学系研究科保健学専攻

表1 初回エピソード精神病を対象にした主な CBT の研究

著者	発表年 国	治療方法	治療概要	結果の概要
Tarrier, et al. <sup>25)</sup> (SoCRATES)	2004 UK	CBT 対支持療法 対通常治療	入院患者を対象 5週間, 計 15~20 時間	CBT と支持療法の両方に効果を 認めたが, 両群に差はなし
Jackson, H. J., et al. <sup>13)</sup> (COPE study)	2005 Australia	CBT 対通常治療	早期精神病の専門治療に付加 14 週間, 最大 20 回,	両群で改善を認め, CBT の優位性 はなし
Edwards, et al. <sup>5)</sup>	2006 Australia	CBT 対心理教育	大麻使用に焦点 毎週の 10 回, ブースターあり	両群で改善を認め, CBT の優位性 はなし
Jackson, H. J., et al. <sup>14)</sup> (ACE study)	2008 Australia	CBT 対 befriending	早期精神病の専門治療に付加 14 週間, 最大 20 回,	CBT では, 機能の回復が早かった が, 1 年後では両群に差はなし
Lecomte, et al. <sup>16)</sup>	2008 Canada	CBT 対 SST 対待機群	グループ CBT の効果を検証 24 回, 2 回/週, 3 ヶ月間	CBT 群は待機群よりも効果があ り, SST 群よりも一部優位な成績
Jackson, C., et al. <sup>15)</sup>	2009 UK	CBT 対通常治療	心理的適応と回復に焦点 6 ヶ月間, 最大 26 回	治療終了時, 追跡時に CBT 群で はトラウマ症状が有意に改善
Gleeson, et al. <sup>9)</sup>	2013 Australia	CBT 対通常治療	再発予防に焦点. 家族介入併用 7 ヶ月間, 5 つのフェース	12 ヶ月後までは再発予防効果を 認めたが, その後効果持続せず

CBT : cognitive behavioral therapy, SST : social skill training

からの治療介入が必要なため, 明らかな精神病状態を初めて呈した初回エピソード精神病 (first episode psychosis : FEP) に特別な焦点が当てられている。

一方, FEP に発展するリスクが高い精神状態は At-Risk Mental State (ARMS) と呼ばれ, 明らかな幻覚や妄想とは強度や頻度・持続期間などの点で弱い精神病症状 (attenuated psychotic symptoms : APS) を呈して臨床現場に現れることが多い<sup>18)</sup>。ARMS の基準には, メルボルンの PACE クリニックの基準をもとにした超ハイリスク (ultra high risk : UHR) 基準と, ドイツのグループが開発した基底症状 (basic symptom : BS) をもとにした BS 基準とがある。UHR 基準は国際的な標準とされているが, BS 基準はドイツを中心に UHR 基準と組み合わせて使われている。最近のメタ解析<sup>7)</sup>による ARMS のサイコースイス移行率は, 半年で 17.7%, 1 年で 21.7%, 2 年で 29.1%, 3 年で 35.8% とされている。ARMS の過半数はサイコースイスに移行しないという点は, ARMS の概念を理解する上で重要なポイントである。

サイコースイスの早期段階では, 心理的な要因が

発症, 再発, 回復を含めた経過に大きく影響する。このため, サイコースイスの早期段階に心理的治療を提供する上で, 認知行動療法 (cognitive behavioral therapy : CBT) を活用した取り組みが世界的に注目を集めている。そこで, サイコースイスの早期段階における CBT について概観し, 今後の方向性について検討してみたい。

## I. FEP に対する CBT (表 1)

### 1. SoCRATES

英国マンチェスターのグループを中心に行われた The Study of Cognitive Reality Alignment Therapy in Early Schizophrenia (SoCRATES) は, 発症後 2 年以内, 入院が初回または 2 回目の精神病性障害の患者 316 人を対象に, CBT, 支持療法, 通常治療を比較したランダム化比較試験 (RCT) である<sup>25)</sup>。5 週間の介入が終了した 12 週間後, CBT 群は通常治療群よりも精神症状の改善が早く, CBT 群は支持療法群よりも幻覚の改善が有意に早かった<sup>17)</sup>。18 ヶ月後の追跡では, CBT 群は通常治療群よりも陽性症状と陰性症状の改善に優れていた。しかし, CBT 群と支持療法群との間



に差は認めず、CBT群は支持療法群と比べて幻聴が軽症な傾向 ( $p=.086$ ) を認めただけであった。また、再発予防効果については群間差を認めなかった。

さらに、21歳以下(平均19.6歳)と22歳以上(平均32.9歳)とで年齢を分けて解析を行ったところ、年齢の高い群では、CBTの方が支持的治療よりも陽性症状の改善に優れていた。サイコソシスの早期段階では年齢のより高い患者にCBTが適していることが示唆された<sup>10)</sup>。

## 2. COPE スタディ

オーストラリア、メルボルンの早期精神病の専門サービス EPPIC (the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre) では、91人のFEPを対象に認知療法指向的な精神療法 (cognitively oriented psychotherapy for early psychosis : COPE) の効果が検証された<sup>13)</sup>。4年間の追跡が行われたが、COPE群と通常治療群との間に、症状、機能、再入院率などいずれの指標でも差を見出すことはできなかった。

## 3. ACE スタディ

引き続き EPPIC では、62人のFEPを対象に早期介入専門治療にCBTを付加した群と、一般的な会話などを行う befriending を付加した対照群とを比較する Active Cognitive Therapy for Early Psychosis (ACE) スタディが行われた<sup>14)</sup>。14週間のセッション数はCBTで平均9回、befriendingで7.2回であった。両群とも治療期間中に症状や機能の改善を認めたが、CBT群は治療中(6週後)の機能の回復が対照群よりも優れていた。しかし、治療終了時および1年後の追跡時には両群間での機能と症状に差は認めなかった。CBTは、治療早期には効果を示したが、その効果を維持することはできなかった。この研究においてCBTへの反応を予測する因子を調べたところ、治療開始時に就労・就学していた群はしていなかった群と比べて、1年間での社会機能の改善が有意に高いことが示された<sup>2)</sup>。つまり、CBTを開

始する時点で、より機能が高い患者で、CBTの効果が期待できることが示唆された。

## 4. グループ CBT

カナダの早期精神病の専門サービスでは、FEPに対するグループCBTの効果が検討された<sup>16)</sup>。治療開始から2年以内のFEP129人が、CBT群、集団ソーシャル・スキル・トレーニング (SST) 群、待機群の3群に振り分けられた。参加者は3ヵ月間で24回のセッションを受けた。CBT群とSST群では症状は順調に改善し、3ヵ月後(治療終了時)と9ヵ月後のいずれでも陽性症状の得点は待機群よりも低かった。両群の陰性症状は3ヵ月後では待機群よりも低かったが、9ヵ月後では差はなかった。精神症状の総合得点は、CBT群においてのみ改善効果を認めた。CBT群では治療終了後の自尊感情、積極的コーピングスキルが有意に改善し、また、SST群よりも脱落率が低かった。この研究では、FEPに対するグループCBTの効果が初めて示された。

## 5. 心理的適応と回復に焦点を当てた CBT

英国バーミンガムのグループは、FEP後のトラウマ症状、抑うつ症状、自尊心に焦点を当てることで、FEPの心理的な適応や回復を促すことを目的としてCBTを開発し、その効果を検証するRCTを実施した<sup>15)</sup>。介入期間は6ヵ月間で、実施されたセッション数の中央値は13回であった。CBT群は、通常治療群と比較して治療終了時(6ヵ月後)、追跡時(12ヵ月後)のいずれにおいてもトラウマ症状が有意に減少し、特に治療前のPTSD症状が強い者での効果が顕著であった。一方で、抑うつ症状と自尊心の改善については効果に差は認めなかった。

## 6. 再発予防に焦点を当てたプログラム

EPPICでは、個人CBTと家族へのCBTを組み合わせることで、FEPの再発予防に特化したプログラム (relapse prevention therapy : RPT) を開発し、その効果をRCTで検証した<sup>8,9)</sup>。81人の参

加者は RPT 群と通常治療群に振り分けられた。RPT 群では、7 ヶ月間に平均 8.5 回のセッションを受け、61%がプログラムを完遂した。

12 ヶ月後の追跡時の評価では、再発率は RPT で有意に低く、再発までの時間は RPT で有意に遅かった。また、通常治療群の 12 ヶ月後の再発率 (28.2%) は、RPT 群 (10.0%) の 3 倍近くにも及んだ。しかし、この効果は維持されず、30 ヶ月後では RPT 群 (30.0%) と通常治療群 (43.3%) での再発率に有意差はなかった。

## 7. 東北大学での試み

東北大学の早期精神病の専門サービス SAFE (Sendai At-risk mental state and First Episode) では、FEP に対して、CBT アプローチを採り入れた評価アセスメント、心理教育、再発予防のための個別心理プログラムを臨床心理士や看護師が入院および外来患者に実施している。プログラム終了者 16 人に対するアンケートによればプログラムに対する満足度は高く、また、脱落率は約 11%と低く、FEP に対する個別心理プログラムはわが国においても実施可能と考えられた。また、プログラムを実施した 22 人においては、陽性症状や全般機能の改善に加えて、自尊心や QOL の改善が認められており、早期段階での心理的適応を促す可能性が示唆されている。

## II. FEP に対する CBT についてのまとめ

FEP に対する CBT の効果を検証した RCT のメタ解析によれば、CBT は通常治療と比べて陽性症状や陰性症状の改善に優れるという結果が得られている<sup>4)</sup>。しかし、他の介入方法に対する優位性は明らかではなく、また、CBT の効果が治療中あるいは治療終了時に認められた場合でも、追跡時にはその効果が消失していることも多く、長期的な効果は確立されていない。FEP に対する CBT では、再発予防が重要な要素として採り入れられているが、再発や入院予防に対する効果は明らかではない。Gleeson らの研究<sup>9)</sup>では 12 ヶ月後までは再発予防効果を認めたが、この効果はそれ以上

の期間持続しなかった。

このように FEP に対する CBT の効果は今のところ限定的であり、一般に適用するにはまだまだ多くの課題がある。理由の 1 つは、FEP の異種性の大きさである。FEP には、予後が良好な例から、長期遷延例までさまざまな経過を辿る患者が含まれる。複雑な問題を抱えている事例ではより長期の治療を行ったり、ブースターセッションを追加するなどの工夫が必要かもしれない<sup>14,25)</sup>。また、FEP では、慢性期の患者と比べ精神医療サービスの利用に慣れておらず、継続的なプログラムへの参加を拒否したり<sup>14)</sup>、長期の追跡から脱落する割合が高いことも指摘されている。その他にも、薬物療法を含めてさまざまな治療が行われているなかで、CBT の効果だけを切り取ることの難しさもある。特に、EPPIC のような FEP に対する包括的な専門的介入を行っている機関では、その機関での通常治療と CBT との差を見いだしにくいという問題もあるだろう。

これまでの報告からは、あらゆる FEP に CBT を適用するというよりは、効果が期待できる患者の特徴を明らかにし、患者層に合わせて CBT を実施することが実際的と考えられる。Lecomte ら<sup>16)</sup>は、入院中の患者よりは、退院後にも症状が持続する患者への適用を推奨している。一方、Allott ら<sup>2)</sup>によれば機能の高い FEP 患者での効果が期待できるだろう。機能の高い患者では治療に対する動機が高く、CBT を実生活に応用できる場をもつ点などが有利に働く可能性がある。また、FEP にかかわるトラウマ症状がある事例には、FEP 後の心理的適応に焦点をあてたアプローチが期待できるだろう<sup>15)</sup>。

FEP に対する早期介入の重要性が指摘されて久しいが、最近のさまざまな報告からは、短期間の介入ではなく、包括的な介入を長期間続けることが大切だと考えられている。海外の早期介入における心理社会支援では、CBT に基づいたアプローチが一般の支援のなかにも採り入れられている。したがって、FEP に対する心理社会的介入の全体のなかで、CBT がどのような役割を果たすべ

きか、その他の治療法との関係も含めて戦略的な研究が今後とも必要であろう。

### III. ARMS に対する CBT

#### 1. PACE

メルボルンの PACE クリニックでは、59 人の ARMS をリスペリドンと CBT の併用療法群と通常治療群に割りつけた RCT を行った<sup>20)</sup>。ここでの CBT は、ストレス・マネジメント、陽性症状、陰性症状/抑うつ、その他の併存症の 4 つのモジュールからなっていた。介入期間終了時 (6 ヶ月後) のサイコーシス移行率は介入群 9.7%、対照群 35.7% であり、介入群で有意に低かった。しかし、介入を終了した 12 ヶ月後の追跡では、介入群のサイコーシス移行率は 19.4% で、対照群の 35.7% と有意差はなかった。この研究では、抗精神病薬と CBT の効果は区別できなかったが、CBT を含めた特別な介入の効果が初めて示された。

#### 2. EDIE

英国 EDIE では、Beck の認知療法モデルに準じた ARMS 向けの CBT を開発し<sup>6)</sup>、効果を検証する RCT を実施した<sup>23)</sup>。57 人の ARMS を CBT 群と通常治療のもとで経過観察をした群に割り付け 6 ヶ月間介入を行った。この結果、12 ヶ月後のサイコーシス移行率は、CBT 群の 5.7% に対して観察群では 21.7% であり、また、抗精神病薬の処方率も CBT 群の 5.7% に対して観察群では 30.4% と、いずれも CBT 群で有意に低かった。3 年後に行われた追跡調査では<sup>21)</sup>、抗精神病薬の処方率は CBT 群で有意に少なかったが、サイコーシス移行率については両群間に差を認めなかった。

#### 3. EDIE-II

英国 EDIE では、最初の介入研究の結果を再検討する大規模な RCT、EDIE-II の結果を報告した<sup>22)</sup>。この研究では、288 人の ARMS を CBT 群と観察群に割り付け、6 ヶ月間介入を行い、最大 24 ヶ月後まで追跡した。この結果、どちらの治療

群でも精神症状は改善したが、CBT 群では 12 ヶ月後の APS 症状の重症度が観察群に比べて軽度であった。しかし、24 ヶ月後のサイコーシス移行者は CBT 群で 10 人 (6.9%)、観察群で 13 人 (9.0%) であり、どちらの群でも移行率は低く、両群間に差は認めなかった。CBT の優位性を明らかにできなかった理由の 1 つは、この研究に参加した ARMS のサイコーシス移行率そのものが低かった点にある。ARMS の基準は適用する母集団の性質に左右されるが<sup>27)</sup>、今回の研究ではより移行率が低い群がリクルートされた可能性がある。また、観察群においてもケース・マネジメントなどが実施されており、これが治療的であった可能性も指摘されている。

#### 4. カナダでの RCT

カナダのグループは、EDIE と同様のストラテジーを用いて、51 人の ARMS に、CBT と支持療法の 2 つの精神療法の効果を比較する RCT を実施した<sup>1)</sup>。どちらの群でも症状は改善し、CBT 群でのサイコーシス移行者は 0 人で、支持療法群では 3 人 (12.5%) であった。支持療法でも移行率は低く抑えられたため、両群に統計的有意差は認めなかった。この研究で用いられた支持療法にはガイドラインがあり、心理教育やストレス・マネジメントなどが含まれていたため、CBT との差を見出しにくかった可能性が指摘されている。また、サンプル数が少なく検定力が不足していた可能性も高い。

#### 5. ドイツでの RCT

ドイツのグループは、BS 基準を満たした 128 人の ARMS に対して CBT を中心とした統合的な心理介入と支持的カウンセリングとの効果を比較する RCT を実施した<sup>3)</sup>。統合的心理介入は、個人 CBT に加えて、SST や問題解決技法などの集団スキルトレーニング、認知矯正療法、家族心理教育を含む 4 つのモジュールを 12 ヶ月間で実施するものであった。

この結果、統合的心理介入のサイコーシス移行

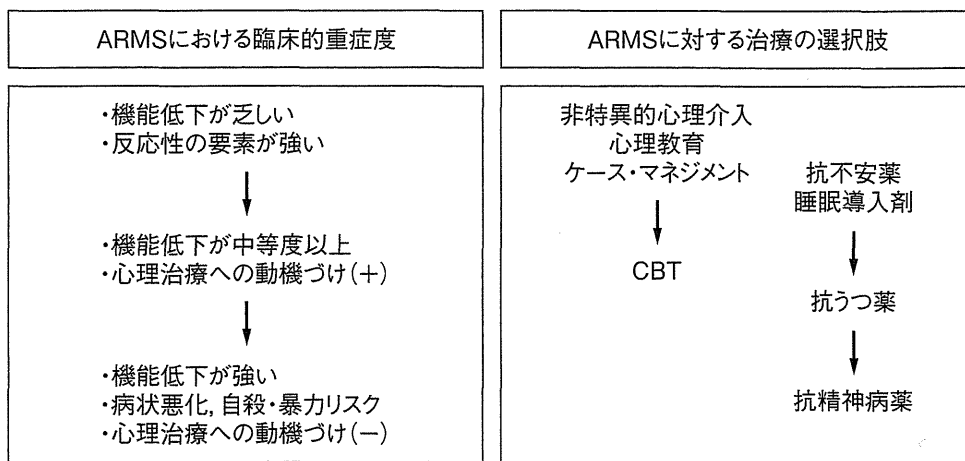


図2 ARMS の診療における段階的ケアモデルと CBT

率は12ヵ月後で3.2%、24ヵ月後で6.3%であったのに対し、支持的カウンセリングでは12ヵ月後で16.9%、24ヵ月で20.0%であり、統合的心理介入は有意に精神病性障害への移行を抑制した。この研究は、CBTを含む心理療法が他の心理療法よりもARMSからサイコーシスへの移行を防ぐ点で優れていることを示した初めての研究である。

### 6. オランダでのRCT

オランダでは、UHR基準を用いてARMSへのRCTを実施した<sup>24)</sup>。この研究では、ARMSは精神病性障害以外のDSMのI軸診断をもち、社会機能の低下が著しい症例を対象としており、臨床的により重症例をリクルートするように工夫されている。通常治療では、うつ病、不安障害など、I軸診断に対する一般的な治療が行われ、CBT群では通常治療に加えて、英国のEDIEのプロトコルを基本にしながら、さらに認知バイアスについての心理教育と行動実験を加えたマニュアルによるCBTを6ヵ月間実施した。18ヵ月後の追跡時、通常治療の104人のうち22人がサイコーシスに移行したのに対して、CBTを受けた97人でサイコーシスに移行したのは10人であり、CBTは通常治療に比べて有意に移行率を低下させた。また、CBT群では18ヵ月後にARMSから寛解している割合も高かった。この研究では、通常治療と比べてCBTは移行率をおよそ半減させる効果

が示されたことになる<sup>26)</sup>。

### 7. 東北大学での試み

東北大学のSAFEにおいては、主治医がARMS向けのCBTを精神療法のなかに採り入れる形で治療を実施してきた。しかし、精神科医が構造的なCBTを実施するのは時間的な制約もあり、また、海外においては臨床心理士がARMSへのCBTを実施するのが一般的である。このため最近では、臨床心理士がCBTを実施し主治医と協働で治療にあたるモデルを採り入れている<sup>11)</sup>。今後は、わが国の現状に適した治療マニュアルの作成や研修などを整備することを検討している。図2は、ARMSにおける診療の段階的なケアモデルとCBTとの関係を示したものである。CBTは、症状に伴う機能低下が中等度以上あり、心理治療への動機づけが高い群での適応が高いのではないかと我々は考えている。

### IV. ARMSに対するCBTについてのまとめ

ARMSに対する治療方法の研究は、ARMSの概念と大きくかかわっている。ARMSでは、サイコーシスへの移行は前提とされておらず、顕在発症後のサイコーシスとは異なり、抗精神病薬治療は第1選択肢とは考えられていない<sup>12,19)</sup>。このため、心理的治療に対する期待は高く、CBTを用いた研究が盛んとなっている。最近のメタ解析<sup>7)</sup>に