

Table 4 Multivariable logistic regression of the effect of the number of pain sites on perceived academic impairment

	Difficulty in concentrating			Frustration with poor academic performance		
	Adjusted OR ^{d)}	95% CI	p-value	Adjusted OR ^{d)}	95% CI	p-value
Model 1 ^{a)}						
1 pain site	1.36	(1.24–1.48)	<0.01	1.29	(1.19–1.40)	<0.01
2 pain sites	1.79	(1.62–1.98)	<0.01	1.76	(1.60–1.92)	<0.01
3 pain sites	2.66	(2.33–3.04)	<0.01	2.58	(2.27–2.92)	<0.01
Model 2 ^{b)}						
1 pain site	1.31	(1.19–1.44)	<0.01	1.26	(1.16–1.38)	<0.01
2 pain sites	1.66	(1.49–1.85)	<0.01	1.65	(1.49–1.82)	<0.01
3 pain sites	2.23	(1.92–2.59)	<0.01	2.26	(1.96–2.60)	<0.01
Model 3 ^{c)}						
1 pain site	1.02	(0.92–1.14)	0.65	1.04	(0.94–1.14)	0.45
2 pain sites	1.05	(0.93–1.18)	0.46	1.14	(1.03–1.27)	0.02
3 pain sites	1.14	(0.97–1.34)	0.11	1.32	(1.14–1.54)	<0.01

^{a)}Adjusted for age and gender.

^{b)}Adjusted for age, gender, alcohol use, drug use, smoking, sleeping time, experience of being bullied, and violence from parents.

^{c)}Adjusted for age, gender, alcohol use, drug use, smoking, sleeping time, experience of being bullied, violence from parents, and General Health Questionnaire (GHQ-12) total score.

^{d)}Baseline group comprised students with no reported pain.

suggested in several studies using adult samples [24,25], and there appears to be evidence supporting this relationship. In addition, social distress and physical pain reportedly have common underlying neural circuitry [26], and inflammatory mediators are potent modulators of affect [27].

Although different criteria were used to assess poor mental health, the ORs for headache and abdominal pain were similar to those found in Härmä's study [10]. In contrast, the OR for neck and shoulder pain was higher in the present study than in that previous study. Reasons for the higher OR observed in the present study have not been identified.

The association between somatic pain and perceived academic impairment is comparable to a previous study that showed a positive association between number of pain sites and problems in daily activities [28]. Additionally, results from the present study are consistent with a study showing a correlation between a decline in academic performance scores and poor mental health [29]. Thus, the observed mediation by poor mental health suggests the following pathways: 1) somatic pain may have caused poor mental health that in turn decreased concentration on studies and induced a perceived decline in academic performance; 2) a perceived decline in academic performance caused poor mental health that induced somatic pains; 3) poor mental health induced both somatic pains and a perceived decline in academic performance; or 4) somatic pain/poor mental health induced school absence, which led to a perceived decline in academic performance. Any of the aforementioned pathways seem feasible. However, the last pathway

(pathway 4) was also suggested by a previous study demonstrating that school absence was most common among children with widespread pain [30].

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate the association between the number of pain sites and poor mental health using a large adolescent sample with a broad range of age and school grades. Furthermore, this is the first epidemiological study to investigate the association between somatic pains and perceived academic impairment using a large sample of adolescent students. Because the response rate was relatively high, the sample used is considered fairly representative of junior high and high school students within the survey area.

Results from the present study should be considered with a few limitations in mind. For example, we examined only three sites of somatic pain based on previous reports of the most prevalent types of pain and did not assess other types of somatic pain such as back or limb pain. The addition of various other somatic pains could have contributed to the comprehensiveness of the study. Additionally, because this study was based on a cross-sectional design, no causal inferences can be made regarding the association between poor mental health and the number of pain sites. Moreover, we included only students who were present at the time of the survey. If the absent students had been included and length of absence had been evaluated, the pathway between somatic pain and perceived decline in academic achievement might have been better clarified. The present study used a simple self-report measure of perceived decline in academic performance and did not examine report

cards. Therefore, the present findings may not reflect actual academic performance.

The present study demonstrated that simple questions may be used to accurately identify prevalent somatic pains that are good indicators of poor mental health in adolescents. Strengths of this method are ease and speed of assessment. Because reporting on pain does not necessarily rely on the ability for long-term recall, responding is fairly easy. Furthermore, when students complain of a somatic pain, teachers and school nurses should ask about other somatic pains experienced. Irrespective of the student's age or gender, school personnel and staff should consider depression and anxiety in students, especially when they report multiple somatic pain sites. Primary care physicians and pediatricians should respond in the same manner when encountering similar situations with adolescents. Depressive individuals with comorbid somatic pain tend to use more general medical services than mental health services compared to those without pain [31]. Inquiries about pain may also be beneficial in regard to suicide prevention because previous studies on depressive patients have demonstrated that individuals with somatic pain have a lower quality of life and higher suicidal ideation [32].

Investigations examining the specific factors that contribute to the association between the number of pain sites and poor mental health should be the focus of future scientific research. Additionally, interactions between genetic factors related to depression and anxiety as well as environmental factors should be examined. Prospective studies are recommended to investigate the causal relationship between poor mental health and the number of pain sites. In addition, questions representing a more comprehensive approach to assessing somatic pains may be beneficial.

Conclusions

Simple reporting methods for assessing number of pain sites may be a feasible indicator of poor mental health in adolescents. Professionals working with adolescents should consider the possibility of poor mental health, especially when students report multiple somatic pains. Furthermore, the association between a greater number of pain sites and perceived academic impairment can be mediated by poor mental health.

Competing interests

All coauthors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

SA, SY, and AN designed the study and analyzed the data. SS and YO supervised the study. SA wrote the first draft of the manuscript, and all other authors were involved in revising the draft and approving the final manuscript.

Authors' information

Shuntaro Ando and Syudo Yamasaki are joint first authors.

Acknowledgements

We would like to thank the boards of education in the city of Tsu and Kochi prefecture for their cooperation and assistance in conducting this research.

Author details

¹Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. ²Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science, Kamikitazawa 2-1-6, Setagaya-ku, Tokyo 156-8506, Japan. ³Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kohasu Oko-cho, Nankoku, Kochi 783-8505, Japan. ⁴Department of Health Education, Graduate School of Education and Office for Mental Health Support, The University of Tokyo, Tokyo, Japan. ⁵Department of Cognitive-Behavioral Medicine, Kyoto University School of Public Health, Yoshida-Konocho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan. ⁶Mino Clinic, 8F Urban Office Building, Shimo-ishii 1-1-1, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-0907, Japan. ⁷Matsuzawa Hospital, Kamikitazawa 2-1-1, Setagaya-ku, Tokyo 156-0057, Japan.

Received: 15 May 2012 Accepted: 15 January 2013

Published: 17 January 2013

References

1. Gore FM, Bloem PJN, Patton GC, Ferguson J, Joseph V, Coffey C, Sawyer SM, Mathers CD: **Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis.** *Lancet* 2011, **377**:2093–2102.
2. Patton GC, Coffey C, Sawyer SM, Viner RM, Haller DM, Bose K, Vos T, Ferguson J, Mathers CD: **Global patterns of mortality in young people: a systematic analysis of population health data.** *Lancet* 2009, **374**:881–892.
3. Levav I, Jacobsson L, Tsiantis J, Kolaitis G, Ponizovsky A: **Psychiatric services and training for children and adolescents in Europe: Results of a country survey.** *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004, **13**:395–401.
4. Barney LJ, Griffiths KM, Jorm AF, Christensen H: **Stigma about depression and its impact on help-seeking intentions.** *Aust N Z J Psychiatry* 2006, **40**:51–54.
5. Dunn KM, Jordan KP, Mancl L, Drangsholt MT, Le Resche L: **Trajectories of pain in adolescents: A prospective cohort study.** *Pain* 2011, **152**:66–73.
6. Roth-Isigkeit A, Thyen U, Stöven H, Schwarzenberger J, Schmucker P: **Pain Among Children and Adolescents: Restrictions in Daily Living and Triggering Factors.** *Pediatrics* 2005, **115**:e152–e162.
7. Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AAJM, Hunfeld JAM, Bohnen AM, van Suijlekom-Smit LWA, Passchier J, van der Wouden JC: **Pain in children and adolescents: a common experience.** *Pain* 2000, **87**:51–58.
8. van der Veek SM, Derckx H, de Haan E, Benninga MA, Boer F: **Abdominal Pain in Dutch Schoolchildren: Relations With Physical and Psychological Comorbid Complaints in Children and Their Parents.** *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010, **51**:481–487.
9. Korovessis P, Repantis T, Baikousis A: **Factors Affecting Low Back Pain in Adolescents.** *J Spinal Disord Techniques* 2010, **23**:513–520.
10. Härmä A-M, Kaltiala-Heino R, Rimpelä M, Rantanen P: **Are adolescents with frequent pain symptoms more depressed?** *Scand J Prim Health Care* 2002, **20**:92–96.
11. Larsson B, Sund AM: **Emotional/behavioural, social correlates and one-year predictors of frequent pains among early adolescents: influences of pain characteristics.** *Eur J Pain* 2007, **11**:57–65.
12. Konijnenberg AY, Uiterwaal CSPM, Kimpfen JLL, van der Hoeven J, Buitelaar JK, de Graeff-Meeder ER: **Children with unexplained chronic pain: substantial impairment in everyday life.** *Arch Dis Child* 2005, **90**:680–686.
13. Logan DE, Simons LE, Stein MJ, Chastain L: **School Impairment in Adolescents With Chronic Pain.** *J Pain* 2008, **9**:407–416.
14. Ho GHY, Bennett SM, Cox D, Poole G: **Brief Report: Cognitive Functioning and Academic Achievement in Children and Adolescents with Chronic Pain.** *J Pediatr Psychol* 2009, **34**:311–316.
15. Doi Y, Minowa M: **Factor structure of the 12-item General Health Questionnaire in the Japanese general adult population.** *Psychiatry Clin Neurosci* 2003, **57**:379–383.
16. Goldberg D, Rickels K, Downing R, Hesbacher P: **A comparison of two psychiatric screening tests.** *Br J Psychiatry* 1976, **129**:61–67.
17. Kaneita Y, Ohida T, Osaki Y, Tanihata T, Minowa M, Suzuki K, Wada K, Kanda H, Hayashi K: **Association between mental health status and sleep status among adolescents in Japan: a nationwide cross-sectional survey.** *J Clin Psychiatry* 2007, **68**:1426–1435.

18. Fuchino Y, Mizoue T, Tokui N, Ide R, Fujino Y, Yoshimura T: **Health-related lifestyle and mental health among inhabitants of a city in Japan.** *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2003, **50**:303–313.
19. Vikat A, Rimpelä M, Salminen JJ, Rimpelä A, Savolainen A, Virtanen SM: **Neck or shoulder pain and low back pain in Finnish adolescents.** *Scand J Public Health* 2000, **28**:164–173.
20. Paananen MV, Auvinen JP, Taimela SP, Tammelin TH, Kantomaa MT, Ebeling HE, Taanila AM, Zitting PJ, Karppinen JI: **Psychosocial, mechanical, and metabolic factors in adolescents' musculoskeletal pain in multiple locations: a cross-sectional study.** *Eur J Pain* 2010, **14**:395–401.
21. Bruusgaard D, Smedbraten BK, Natvig B: **Bodily pain, sleep problems and mental distress in schoolchildren.** *Acta Paediatr* 2000, **89**:597–600.
22. Lee S, Tsang A, Von Korff M, de Graaf R, Benjet C, Haro JM, Angermeyer M, Demyttenaere K, de Girolamo G, Gasquet I, et al: **Association of headache with childhood adversity and mental disorder: cross-national study.** *Br J Psychiatry* 2009, **194**:111–116.
23. Haugland S, Wold B, Stevenson J, Aaroe LE, Woynarowska B: **Subjective health complaints in adolescence.** *Eur J Public Health* 2001, **11**:4–10.
24. Magni G, Moreschi C, Rigatti-Luchini S, Merskey H: **Prospective study on the relationship between depressive symptoms and chronic musculoskeletal pain.** *Pain* 1994, **56**:289–297.
25. Patten SB: **Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2.** *J Affect Disord* 2001, **63**:35–41.
26. Eisenberger NI, Lieberman MD: **Why rejection hurts: a common neural alarm system for physical and social pain.** *Trends Cogn Sci* 2004, **8**:294–300.
27. Wager-Smith K, Markou A: **Depression: A repair response to stress-induced neuronal microdamage that can grade into a chronic neuroinflammatory condition?** *Neurosci Biobehav Rev* 2011, **35**:742–764.
28. Kamaleri Y, Natvig B, Ihlebaek CM, Bruusgaard D: **Localized or widespread musculoskeletal pain: Does it matter?** *Pain* 2008, **138**:41–46.
29. Chen X, Rubin KH, Li BS: **Depressed mood in Chinese children: relations with school performance and family environment.** *J Consulting Clin Psychol* 1995, **63**:938–947.
30. Mikkelsson M, Salminen JJ, Kautiainen H: **Non-specific musculoskeletal pain in preadolescents. Prevalence and 1-year persistence.** *Pain* 1997, **73**:29–35.
31. Bao Y, Sturm R, Croghan TW: **A National Study of the Effect of Chronic Pain on the Use of Health Care by Depressed Persons.** *Psychiatr Serv* 2003, **54**:693–697.
32. Bahk W-M, Park S, Jon D-I, Yoon B-H, Min KJ, Hong JP: **Relationship between painful physical symptoms and severity of depressive symptomatology and suicidality.** *Psychiatry Res* 2011, **189**:357–361.

doi:10.1186/1471-244X-13-30

Cite this article as: Ando et al.: A greater number of somatic pain sites is associated with poor mental health in adolescents: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2013 **13**:30.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



第107回日本精神神経学会学術総会

教 育 講 演

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

松岡 洋夫 (東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野)

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

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

Mental Health Care for Young People: Early Intervention in Psychosis

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

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

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

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

I. はじめに

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

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

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

II. 若者のメンタルヘルス対策の必要性

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

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

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

III. 精神病の早期介入研究の現状と課題

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

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

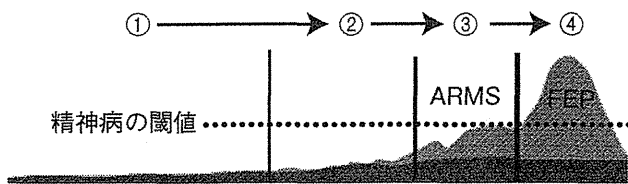


図1 比較的典型的な統合失調症の発症軌跡
（“認知経路”）

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

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

1) 初回エピソード精神病 (FEP) への早期介入 (図1の④)

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

ところで，FEPへの濃密な治療による転帰を

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

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

2) アットリスク精神状態 (ARMS) への早期介入 (図1の③)

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

筆者らの教室でも，2004年以来，ARMSの専

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

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

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

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

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

3) より早期のハイリスク群への介入の可能性 (図 1 の②)

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

この領域の早期介入研究は少ないが、米国の Recognition and Prevention (RAP) プログラムでは、精神病症状が出現する以前で軽微な陰性症状のみられる臨床的ハイリスク (CHR-) に対して、認知障害、感情障害、社会的孤立、学校機能障害を標的とした早期介入を行っている^{3,14)}。ドイツの多施設共同研究である European Prediction of Psychosis Study (EPOS) では、認知障害の主観的症状と考えられる基底症状 basic symptoms の出現する EIPS 段階での早期介入研究を行っている²³⁾。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⁹⁾。

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

症の経過を辿るような患者群への早期介入の重要な標的となる可能性がある。

IV. 精神病の発症軌跡と臨床病期モデル

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

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

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

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

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

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

本発表に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., et al.: Five-year follow-up of a randomized multicenter trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: The OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry*, 65; 762-771, 2008
- 2) Cannon, T.D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., et al.: Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: A multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65; 28-37, 2008

- 3) Cornblatt, B.A., Auther, A.M.: Treating early psychosis: Who, what, when? *Dialogues Clin Neurosci*, 7; 39-49, 2005
- 4) Correll, C.U., Hauser, M., Auther, A.M., et al.: Research in people with psychosis risk syndrome: A review of the current evidence and future directions. *J Child Psychol Psychiatry*, 51; 390-431, 2010
- 5) Dominguez, M.-G., Saka, M.C., Lieb, R., et al.: Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: A 10-year study. *Am J Psychiatry*, 167; 1075-1082, 2010
- 6) Eckersley, R.: Troubled youth: An island of misery in an ocean of happiness, or the tip of an iceberg of suffering? *Early Interv Psychiatry*, 5 (suppl. 1); 6-11, 2011
- 7) International Early Psychosis Association Writing Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry*, 187 (suppl. 48); S120-S124, 2005
- 8) Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T.E., et al.: Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 709-717, 2003
- 9) Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., et al.: Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*, 58; 158-164, 2001
- 10) Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., et al.: Childhood IQ and adult mental disorders: A test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*, 166; 50-57, 2009
- 11) 松本和紀, 宮腰哲生, 伊藤文晃ほか: 精神病発症危険群への治療的介入: SAFE こころのリスク外来の試み. *精神経誌*, 111; 298-303, 2009
- 12) 松本和紀: 早期精神病性障害の診断と治療に関する臨床的研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「早期精神病の予防, 早期治療および病態解明に関する臨床的研究」総括報告書 (主任研究者 松岡洋夫). p. 75-187, 2009
- 13) 松岡洋夫: 統合失調症の認知障害: 最近の話題. *精神経誌*, 111; 1148-1152, 2009
- 14) 松岡洋夫, 松本和紀: 統合失調症の早期介入と予防: 認知障害の視点. *臨床精神薬理*, 13; 3-11, 2010
- 15) 松岡洋夫: 統合失調症における機能障害の病態と治療. *精神医学*, 53; 111-117, 2011
- 16) 松岡洋夫: 統合失調症の発症過程と認知機能. *精神疾患と認知機能; 最近の進歩 (精神疾患と認知機能研究会編: 編集総括 山内俊雄)*. 新興医学出版社, 東京, p. 3-10, 2011
- 17) McGorry, P.D.: Risk syndromes, clinical staging and DSM V: New diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. *Schizophr Res*, 120; 49-53, 2010
- 18) McGorry, P.D., Nelson, B., Goldstone, S., et al.: Clinical staging: A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. *Can J Psychiatry*, 55; 486-497, 2010
- 19) Myin-Germeys, I., van Os, J.: Stress-reactivity in psychosis: Evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev*, 27; 409-424, 2007
- 20) Patel, V., Flisher, A.J., Hetrick, S., et al.: Mental health of young people: A global public-health challenge. *Lancet*, 369; 1302-1313, 2007
- 21) Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K., et al.: Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: A critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*, 162; 1785-1804, 2005
- 22) Raballo, A., Larøi, F.: Clinical staging: A new scenario for the treatment of psychosis. *Lancet*, 374; 365-366, 2009
- 23) Ruhrmann, S., Schultze-Lutter, F., Salokangas, R.K.R., et al.: Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: Results from the Prospective European Prediction of Psychosis Study. *Arch Gen Psychiatry*, 67; 241-251, 2010
- 24) Singh, S.P.: Outcome measures in early psychosis: Relevance of duration of untreated psychosis. *Br J Psychiatry*, 191 (suppl. 50); 58-63, 2007
- 25) Sourander, A., Klomek, A.B., Niemelä, S., et al.: Childhood predictors of completed and severe suicide attempts: Findings from the Finnish 1981 Birth Cohort Study. *Arch Gen Psychiatry*, 66; 398-406, 2009
- 26) Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S.: Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*, 110; 1-23, 2009
- 27) 辻野尚久, 片桐直之, 小林啓之ほか: 早期精神病

における精神科医の意識と治療判断について。精神医学, 52; 1151-1160, 2010

28) van Os, J., Linscott, R.J., Myin-Germeys, I., et al.: A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med*, 39; 179-195, 2009

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

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

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加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進展してきた

*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

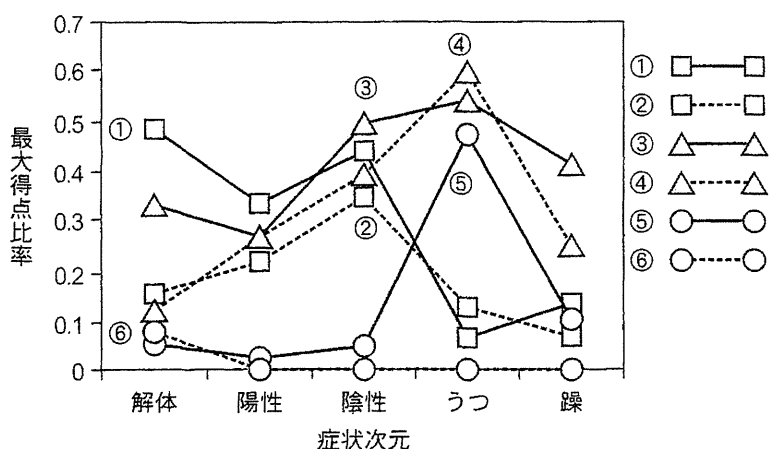


図1 重症精神疾患で入院した患者群(1,056人)での症状パターン
 発症から入院までの平均6年の罹病期間中に経験した5つの症状次元(解体症状, 陽性症状, 陰性症状, うつ症状, 躁症状)の出現パターンを, 潜在クラス分析で分析したところ, 6つの類型に分類された。縦軸の最大得点比率の0.2以上(白色部分)は有意に出現した症状で, 0.2以下(色のついた部分)は無視してよい。①(141人)と②(153人)は, 解体症状, 陽性症状, 陰性症状に限定されている群, 一方, ⑤(62人)はうつ症状のみ, ⑥(78人)は5つ以外の症状で入院した群。③(350人)と④(271人)は, 解体症状, 陽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

－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⁶⁾。

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、発症後は挿問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。

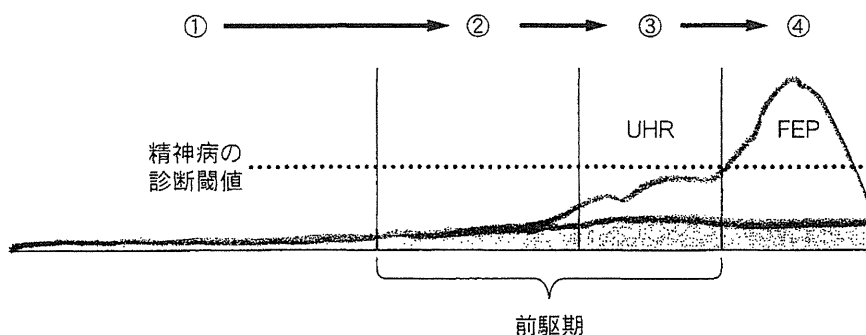


図2 比較的典型的な統合失調症の発症軌跡(“認知経路”)

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, 同協会による早期精神病的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。

精神病的早期介入は, 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

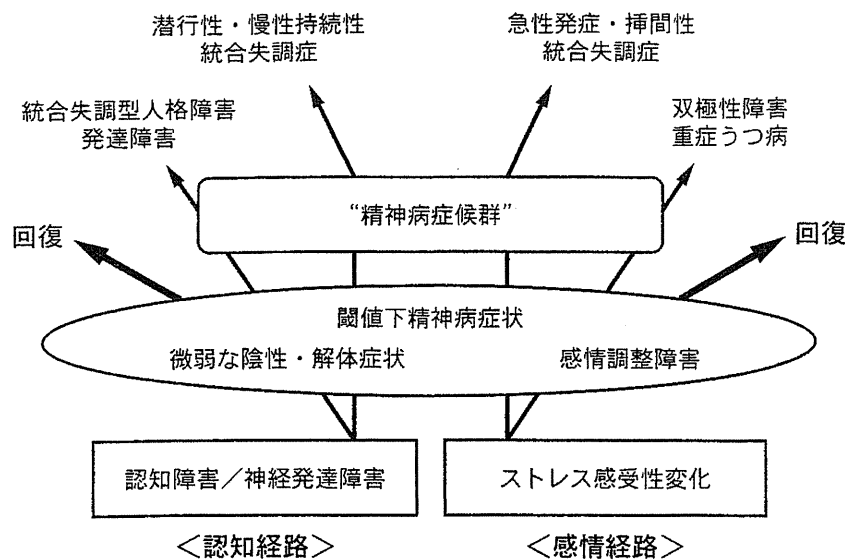


図3 精神病症候群を中心とした病態スペクトラムの仮説

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)

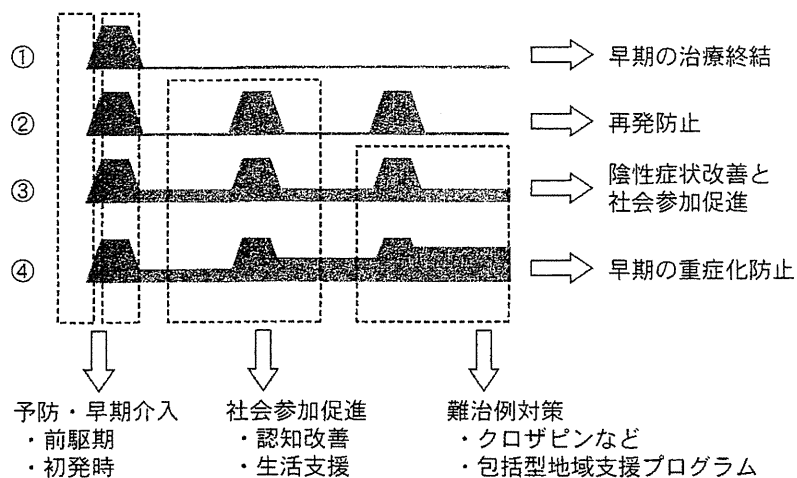


図4 様々な臨床経過と予後に基づいた個別化医療の将来

予後良好な①では、疾病の治療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試験のみならず、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¹³⁾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¹³⁾。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²⁾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