

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²⁰⁾。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⁶⁾、効果を検証する RCT を実施した²³⁾。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²¹⁾、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²²⁾。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²⁷⁾、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¹⁾。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³⁾。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

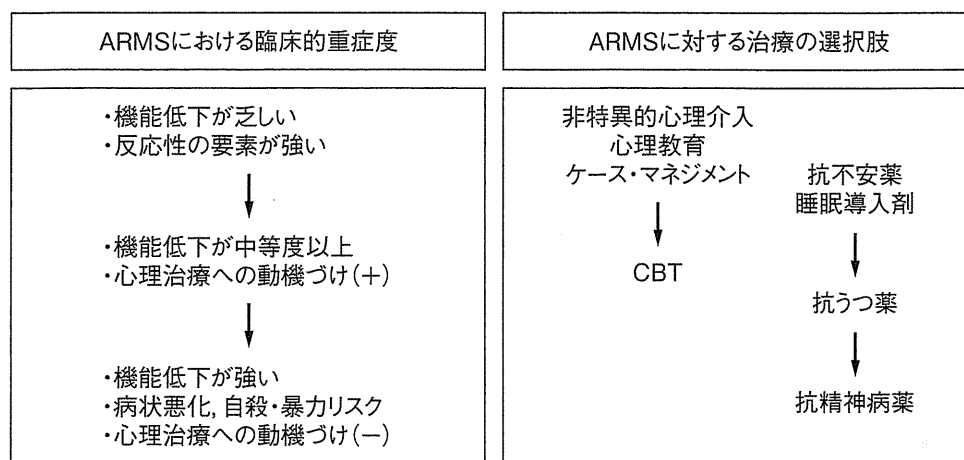


図2 ARMSの診療における段階的ケアモデルとCBT

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からサイコースイ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²⁴⁾。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人がサイコースイスに移行したのに対して、CBTを受けた97人でサイコースイスに移行したのは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²⁶⁾。

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¹¹⁾。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、サイコースイ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スイスとは異なり、抗精神病薬治療は第1選択肢とは考えられていない^{12,19)}。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⁷⁾に

よれば CBT などの特別な心理的治療を行った場合のサイコーシス移行率 24.9% に対し、非特異的な治療を行った場合の移行率は 32.8% と、わずかながら前者の優位性が示されている。しかし同時に、ARMS では、非特異的な心理的介入によっても一定の治療効果があると考えられており^{12,22)}、CBT などの特別な介入との差を RCT で見いだすのが難しい。また、ARMS の移行率が低い場合には、RCT において検定力を確保するのに必要な参加者数を確保することが困難となる。また、最近では、サイコーシスに移行しない ARMS の予後や治療についても検討していく必要性が認識されてきており、移行率以外の指標についても検証する必要があると考えられる。

ARMS に対する治療介入において、心理的介入が重要な役割を担うことは間違いないだろう。しかし、必ずしも構造化された CBT による介入だけが求められているわけではない。治療者が積極的な関心を示しつつ、必要に応じて問題解決に関与するという支持的で一般的なかかわりであっても、ARMS にとって役立つ効果があると考えられる。一方で、治療者による偏りを減らし、ガイドラインやマニュアルによって、質の高い心理療法を一般の患者に提供することも大切である。このためには、CBT という枠組みを利用して、心理療法の質を高め、普及していくことは、将来的な戦略を考える上で有益な選択肢の 1 つと考えられる。今後は、わが国においても臨床心理士が ARMS の診療に加わり、医師と協働的に働くことができるような環境を整備するとともに、医師を含めた精神医療関係者が ARMS に対する心理社会支援についての経験を積んでいくことが、この領域を進展させるためには大切だと考えられる。

おわりに

本稿では、サイコーシス早期段階における CBT の活用を、FEP と ARMS の 2 つの領域に分けて概観した。サイコーシス早期段階における心理社会的な介入においても、支持的かつ共感的な態度を基盤に、患者との信頼関係を構築していくこと

が基本であることに変わりはないが、さらに、協働経験主義に基づいて治療者と患者が変化に向けて戦略的に取り組む CBT によるアプローチは、この領域を進展させるために役立つ 1 つの枠組みを提供してくれる。今後、わが国においても、FEP や ARMS に対して CBT を活用した取り組みや研究が広がることに期待したい。

文 献

- 1) Addington, J., Epstein, L., 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
- 2) Allott, K., Alvarez-Jimenez, M., Killackey, E. J., et al.: Patient predictors of symptom and functional outcome following cognitive behaviour therapy or befriending in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 132 ; 125-130, 2011
- 3) 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
- 4) Bird, V., Premkumar, P., Kendall, T., et al.: Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis : systematic review. *Br J Psychiatry*, 197 ; 350-356, 2010
- 5) Edwards, J., Elkins, K., Hinton, M., et al.: Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 114 ; 109-117, 2006
- 6) French, P. Morrison, A. P.: *Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis—a treatment approach*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 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)
- 7) Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., et al.: Predicting psychosis : meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69 ; 220-229, 2012
- 8) Gleeson, J. F., Cotton, S. M., Alvarez-Jimenez, M., et al.: A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients. *J Clin Psy-*

chiatry, 70 ; 477-486, 2009

9) Gleeson, J. F., Cotton, S. M., Alvarez-Jimenez, M., et al.: A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients : Outcome at 30-Month Follow-up. *Schizophr Bull*, 39 ; 436-448, 2013

10) Haddock, G., Lewis, S., Bentall, R., et al.: Influence of age on outcome of psychological treatments in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 188 ; 250-254, 2006

11) 濱家由美子, 森本幸子, 大室則幸ほか: 東北大学病院精神科 SAFE クリニックでの早期介入—発症リスク状態への認知行動的アプローチを用いた支援—. *思春期学*, 28 ; 391-396, 2010

12) International-Early-Psychosis-Association-Writing-Group : International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 48 ; s120-124, 2005

13) Jackson, H. J., McGorry, P. D., Edwards, J., et al.: A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four-year follow-up readmission data. *Psychol Med*, 35 ; 1295-1306, 2005

14) Jackson, H. J., McGorry, P. D., Killackey, E., et al.: Acute-phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus Befriending for first-episode psychosis : the ACE project. *Psychol Med*, 38 ; 725-735, 2008

15) Jackson, C., Trower, P., Reid, I., et al.: Improving psychological adjustment following a first episode of psychosis : a randomised controlled trial of cognitive therapy to reduce post psychotic trauma symptoms. *Behav Res Ther*, 47 ; 454-462, 2009

16) Lecomte, T., Leclerc, C., Corbiere, M., et al.: Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis*, 196 ; 866-875, 2008

17) Lewis, S., Tarrrier, N., Haddock, G., et al.: Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia : acute-phase outcomes. *Br J Psychiatry Suppl*, 43 ; s91-97, 2002

18) 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

神医学, 49 ; 342-353, 2007

19) 松本和紀: 前駆期における非生物学的治療. 専門医のための精神科臨床リュミエール 5, 統合失調症の早期診断と早期介入 (水野雅文編). 中山書店, 東京, p.72-79, 2008

20) McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., 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*, 59 ; 921-928, 2002

21) Morrison, A. P., French, P., Parker, S., et al.: Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull*, 33 ; 682-687, 2007

22) Morrison, A. P., French, P., Stewart, S. L., et al.: Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis : multisite randomised controlled trial. *BMJ*, 344 ; e2233, 2012

23) Morrison, A. P., 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

24) Rietdijk, J., Dragt, S., Klaassen, R., et al.: A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an At Risk Mental State for psychosis : the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials*, 11 ; 30, 2010

25) Tarrrier, N., Lewis, S., Haddock, G., et al.: Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia. 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 184 ; 231-239, 2004

26) Van der Gaag, M., Nieman, D., Rietdijk, J., et al.: Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis : A randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull*, 38 ; 1180-1188, 2012

27) Yung, A. R., Yuen, H. P., Berger, G., et al.: Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services : dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull*, 33 ; 673-681, 2007

Application of Cognitive Behavioral Therapy to Early Phase of Psychosis

Kazunori MATSUMOTO^{1,2)}, Yumiko HAMAIE^{2,3)}, Norika MITSUNAGA⁴⁾, Tomohiro UCHIDA¹⁾,
Emi SUNAKAWA²⁾, Noriyuki OHMURO²⁾, Masahiro KATSURA³⁾, Hiroo MATSUOKA^{2,3)}

1) *Department of Preventive Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine*

2) *Department of Psychiatry, Tohoku University Hospital*

3) *Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine*

4) *Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine*

Attempts to apply cognitive-behavioral therapy (CBT) to treat patients in the early stage of psychosis, including those with First-Episode Psychosis (FEP) and those with an At-Risk Mental State (ARMS), have recently attracted considerable attention. Such CBT for FEP focuses on promoting the recovery process and relapse prevention, although evidence on its efficacy is currently limited. Further, studies on CBT for ARMS have not consistently demonstrated its effectiveness. Some reports affirm the effectiveness of CBT in FEP prevention, while others claim that the treatment leads to no compelling difference in comparison to non-specific treatment such as supportive therapy and treatment as usual. It is evident that psychosocial interventions play a fundamental role in the treatment of early stages of psychosis. Therapeutic approaches based on CBT have been applied to various cases ; however, further research is necessary in order to produce more concrete results and obtain the evidence needed to approve this method.

< Authors' abstract >

< **Key words** : cognitive behavioral therapy, ARMS, first-episode psychosis, early psychosis, schizophrenia >

サイコース早期段階における CBT の活用

松本 和紀^{1,2)}, 濱家 由美子^{2,3)}, 光永 憲香⁴⁾, 内田 知宏¹⁾, 砂川 恵美²⁾,
大室 則幸²⁾, 桂 雅宏³⁾, 松岡 洋夫^{2,3)}

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 (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

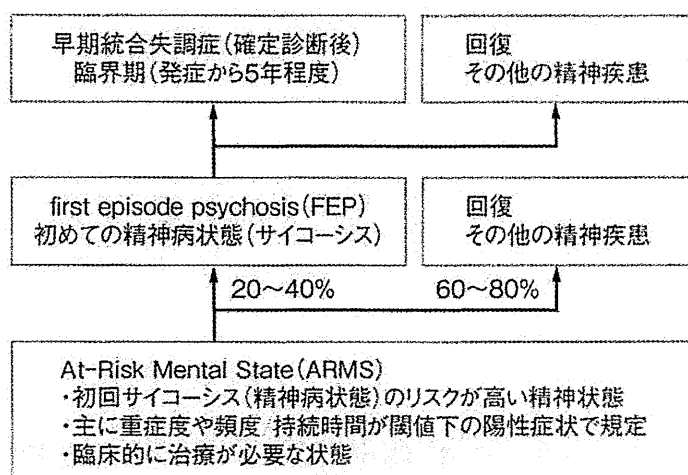


図1 統合失調症早期段階の概観

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. ²⁵⁾ (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. ¹³⁾ (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. ⁵⁾	2006 Australia	CBT 対心理教育	大麻使用に焦点 毎週の 10回, プースターあり	両群で改善を認め, CBT の優位性 はなし
Jackson, H. J., et al. ¹⁴⁾ (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. ¹⁶⁾	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ヵ月間	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. ¹⁵⁾	2009 UK	CBT 対通常治療	心理的適応と回復に焦点 6ヵ月間, 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. ⁹⁾	2013 Australia	CBT 対通常治療	再発予防に焦点, 家族介入併用 7ヵ月間, 5つのフェース	12ヵ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¹⁸⁾。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⁷⁾による ARMS のサイコース移行率は, 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²⁵⁾。5 週間の介入が終了した 12 週後, 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¹⁷⁾。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¹⁰⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。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²⁾。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¹⁶⁾。治療開始から2年以内のFEP 129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¹⁵⁾。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⁸⁾。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⁴⁾。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⁹⁾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^{14,25)}。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¹⁴⁾、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¹⁶⁾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²⁾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¹⁵⁾。

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 をリスパリドンと CBT の併用療法群と通常治療群に割りつけた RCT を行った²⁰⁾。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⁶⁾、効果を検証する RCT を実施した²³⁾。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²¹⁾、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²²⁾。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²⁷⁾、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¹⁾。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³⁾。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

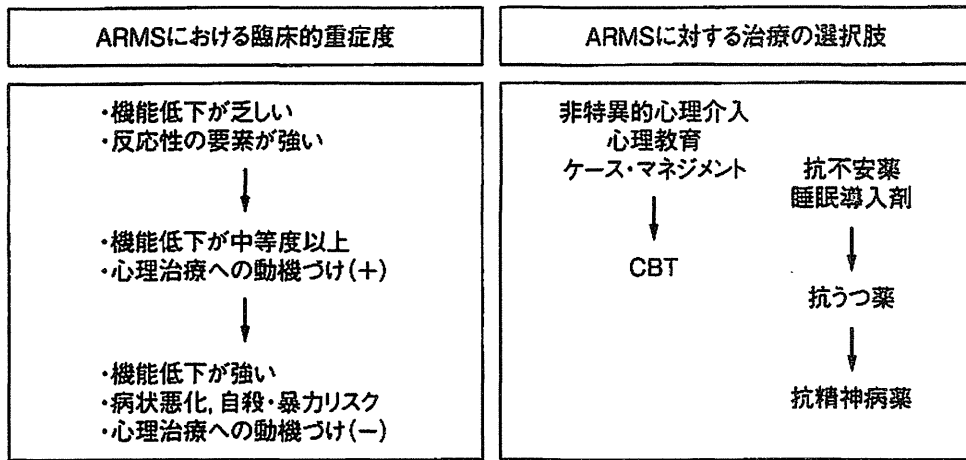


図2 ARMSの診療における段階的ケアモデルとCBT

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からサイコースイ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²⁴⁾。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人がサイコースイスに移行したのに対して、CBTを受けた97人でサイコースイスに移行したのは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²⁶⁾。

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¹¹⁾。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、サイコースイ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スイスとは異なり、抗精神病薬治療は第1選択肢とは考えられていない^{12,19)}。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⁷⁾に

よれば CBT などの特別な心理的治療を行った場合のサイコース移率 24.9% に対し、非特異的な治療を行った場合の移率率は 32.8% と、わずかながら前者の優位性が示されている。しかし同時に、ARMS では、非特異的な心理的介入によっても一定の治療効果があると考えられており^{12,22)}、CBT などの特別な介入との差を RCT で見いだすのが難しい。また、ARMS の移率率が低い場合には、RCT において検定力を確保するのに必要な参加者数を確保することが困難となる。また、最近では、サイコースに移行しない ARMS の予後や治療についても検討していく必要性が認識されてきており、移率率以外の指標についても検証する必要があると考えられる。

ARMS に対する治療介入において、心理的介入が重要な役割を担うことは間違いないだろう。しかし、必ずしも構造化された CBT による介入だけが求められているわけではない。治療者が積極的な関心を示しつつ、必要に応じて問題解決に関与するという支持的で一般的なかわりであっても、ARMS にとって役立つ効果があると考えられる。一方で、治療者による偏りを減らし、ガイドラインやマニュアルによって、質の高い心理療法を一般の患者に提供することも大切である。このためには、CBT という枠組みを利用して、心理療法の質を高め、普及していくことは、将来的な戦略を考える上で有益な選択肢の 1 つと考えられる。今後は、わが国においても臨床心理士が ARMS の診療に加わり、医師と協働的に働くことができるような環境を整備するとともに、医師を含めた精神医療関係者が ARMS に対する心理社会支援についての経験を積んでいくことが、この領域を進展させるためには大切だと考えられる。

おわりに

本稿では、サイコース早期段階における CBT の活用を、FEP と ARMS の 2 つの領域に分けて概観した。サイコース早期段階における心理社会的な介入においても、支持的かつ共感的な態度を基盤に、患者との信頼関係を構築していくこと

が基本であることに変わりはないが、さらに、協働経験主義に基づいて治療者と患者が変化に向けて戦略的に取り組む CBT によるアプローチは、この領域を進展させるために役立つ 1 つの枠組みを提供してくれる。今後、わが国においても、FEP や ARMS に対して CBT を活用した取り組みや研究が広がることに期待したい。

文 献

- 1) Addington, J., Epstein, L., 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
- 2) Allott, K., Alvarez-Jimenez, M., Killackey, E. J., et al.: Patient predictors of symptom and functional outcome following cognitive behaviour therapy or befriending in first-episode psychosis. *Schizophr Res*, 132 ; 125-130, 2011
- 3) 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
- 4) Bird, V., Premkumar, P., Kendall, T., et al.: Early intervention services, cognitive-behavioural therapy and family intervention in early psychosis: systematic review. *Br J Psychiatry*, 197 ; 350-356, 2010
- 5) Edwards, J., Elkins, K., Hinton, M., et al.: Randomized controlled trial of a cannabis-focused intervention for young people with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*, 114 ; 109-117, 2006
- 6) French, P., Morrison, A. P.: *Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis—a treatment approach*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 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)
- 7) Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., et al.: Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69 ; 220-229, 2012
- 8) Gleeson, J. F., Cotton, S. M., Alvarez-Jimenez, M., et al.: A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients. *J Clin Psy-*

chiatry, 70 ; 477-486, 2009

9) Gleeson, J. F., Cotton, S. M., Alvarez-Jimenez, M., et al.: A randomized controlled trial of relapse prevention therapy for first-episode psychosis patients : Outcome at 30-Month Follow-up. *Schizophr Bull*, 39 ; 436-448, 2013

10) Haddock, G., Lewis, S., Bentall, R., et al.: Influence of age on outcome of psychological treatments in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 188 ; 250-254, 2006

11) 濱家由美子, 森本幸子, 大室則幸ほか: 東北大学病院精神科 SAFE クリニックでの早期介入—発症リスク状態への認知行動的アプローチを用いた支援—, *思春期学*, 28 ; 391-396, 2010

12) International-Early-Psychosis-Association-Writing-Group : International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 48 ; s120-124, 2005

13) Jackson, H. J., McGorry, P. D., Edwards, J., et al.: A controlled trial of cognitively oriented psychotherapy for early psychosis (COPE) with four-year follow-up readmission data. *Psychol Med*, 35 ; 1295-1306, 2005

14) Jackson, H. J., McGorry, P. D., Killackey, E., et al.: Acute-phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus Befriending for first-episode psychosis : the ACE project. *Psychol Med*, 38 ; 725-735, 2008

15) Jackson, C., Trower, P., Reid, I., et al.: Improving psychological adjustment following a first episode of psychosis : a randomised controlled trial of cognitive therapy to reduce post psychotic trauma symptoms. *Behav Res Ther*, 47 ; 454-462, 2009

16) Lecomte, T., Leclerc, C., Corbiere, M., et al.: Group cognitive behavior therapy or social skills training for individuals with a recent onset of psychosis? Results of a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis*, 196 ; 866-875, 2008

17) Lewis, S., Tarrrier, N., Haddock, G., et al.: Randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy in early schizophrenia : acute-phase outcomes. *Br J Psychiatry Suppl*, 43 ; s91-97, 2002

18) 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

19) 松本和紀 : 前駆期における非生物学的治療, 専門医のための精神科臨床リュミエール 5, 統合失調症の早期診断と早期介入 (水野雅文編), 中山書店, 東京, p.72-79, 2008

20) McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., 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*, 59 ; 921-928, 2002

21) Morrison, A. P., French, P., Parker, S., et al.: Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull*, 33 ; 682-687, 2007

22) Morrison, A. P., French, P., Stewart, S. L., et al.: Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis : multisite randomised controlled trial. *BMJ*, 344 ; e2233, 2012

23) Morrison, A. P., 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

24) Rietdijk, J., Dragt, S., Klaassen, R., et al.: A single blind randomized controlled trial of cognitive behavioural therapy in a help-seeking population with an At Risk Mental State for psychosis : the Dutch Early Detection and Intervention Evaluation (EDIE-NL) trial. *Trials*, 11 ; 30, 2010

25) Tarrrier, N., Lewis, S., Haddock, G., et al.: Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia. 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 184 ; 231-239, 2004

26) Van der Gaag, M., Nieman, D., Rietdijk, J., et al.: Cognitive behavioral therapy for subjects at ultrahigh risk for developing psychosis : A randomized controlled clinical trial. *Schizophr Bull*, 38 ; 1180-1188, 2012

27) Yung, A. R., Yuen, H. P., Berger, G., et al.: Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services : dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull*, 33 ; 673-681, 2007

Application of Cognitive Behavioral Therapy to Early Phase of Psychosis

Kazunori MATSUMOTO^{1,2)}, Yumiko HAMAIE^{2,3)}, Norika MITSUNAGA⁴⁾, Tomohiro UCHIDA¹⁾,
Emi SUNAKAWA²⁾, Noriyuki OHMURO²⁾, Masahiro KATSURA³⁾, Hiroo MATSUOKA^{2,3)}

1) *Department of Preventive Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine*

2) *Department of Psychiatry, Tohoku University Hospital*

3) *Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine*

4) *Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine*

Attempts to apply cognitive-behavioral therapy (CBT) to treat patients in the early stage of psychosis, including those with First-Episode Psychosis (FEP) and those with an At-Risk Mental State (ARMS), have recently attracted considerable attention. Such CBT for FEP focuses on promoting the recovery process and relapse prevention, although evidence on its efficacy is currently limited. Further, studies on CBT for ARMS have not consistently demonstrated its effectiveness. Some reports affirm the effectiveness of CBT in FEP prevention, while others claim that the treatment leads to no compelling difference in comparison to non-specific treatment such as supportive therapy and treatment as usual. It is evident that psychosocial interventions play a fundamental role in the treatment of early stages of psychosis. Therapeutic approaches based on CBT have been applied to various cases ; however, further research is necessary in order to produce more concrete results and obtain the evidence needed to approve this method.

< Authors' abstract >

< **Key words** : cognitive behavioral therapy, ARMS, first-episode psychosis, early psychosis, schizophrenia >

第 63 章

前駆期

1 前駆期

統合失調症を含む精神病性障害を後方視的にみると、そのほとんどには、顕在発症前に精神症状の新たな出現や悪化、あるいは社会機能の低下を認める。初回エピソード精神病(FEP; first episode psychosis)で認められる明らかな精神病状態をきたす前触れの時期は前駆期と呼ばれており、その存在は古くから知られている。前駆期の症状は疾患特異性に乏しく、あらゆる精神症状が出現しうる¹⁾。この時期には、抑うつや不安症状が出現することが多いが、その他にも、猜疑心、集中力や注意力の低下、社交不安、強迫、刺激性、意欲の低下、睡眠障害などもよく認められる。学業あるいは職業上の能力低下が認められ、学校や仕事に行けなくなることも多く、ひきこもりなどの社会的孤立を認めることもしばしばである。

FEPの前駆期には、明らかな精神病状態で認められる陽性症状と比べると体験が曖昧で不明瞭であったり、不安定で持続性に乏しかったり、頻度が乏しい弱い精神病症状(APS; attenuated psychotic symptoms)が出現する¹⁾。これらの閾値下の精神病症状には、視覚性や聴覚性の知覚領域での体験の異常、被害的な関連づけ、あるいは風変わりな信念、混乱してまとまらない思考などが含まれる。前駆期に認められるAPSsの出現は、抑うつや不安などの非精神病性の前駆症状の出現よりも後の時期になることが多く、顕在発症

により近接した時期に出現すると考えられている²⁾。

一方、このような精神病性の症状と類似した体験は一般人口にも認められ、精神病様症状体験(PLEs; psychotic-like experiences)と呼ばれる。臨床的に影響の乏しいものもあれば、うつや不安などに伴って出現し臨床的な関与が必要なものもある。一般人口でPLEsを有する人々を前方視的に追跡した場合、後に精神病性障害を顕在発症するリスクが高くなることが繰り返し報告されており、PLEsを複数持っている場合、あるいは著しい気分の低下を経験している場合にはさらにリスクが高まるとされている³⁾。PLEsは、前駆期の人々に出現しやすい症状ではあるが、一方、一般人口でPLEsを経験している者の割合は1.9~14.4%であり⁴⁾、実際に精神病性障害を発症するのはそのうちの一部だけである。

ドイツのHuberやGrossらは、陽性症状の出現に先立って、認知、欲動、気分、身体などの領域で自覚的に体験される症状を基底症状と呼び、病的過程に近接し、前駆期のより早期から現れる症状として重視している¹⁾。わが国においては中安が前駆期に認められる同様の症状を精神病理学的に精緻に記載している⁵⁾。認知機能の低下も前駆期に認められる重要な症状である。前駆期に出現する認知機能は広範に及び、注意の障害、空間的/言語的記憶の障害、遂行機能の障害などが認められる。このような前駆期に起こる症状や機能の変化の基盤には、神経生物学的な異常が関与し

ていると考えられている。前駆期における脳構造の変化も確認されており、脳MRI撮像時に精神病の前駆期にあったことが後に確認された患者の脳構造体積が発病前後の1年間で減少することが報告されている⁶⁾。

前駆期に起こる様々な症状や社会機能の変化に伴う苦痛のために、この時期には援助希求行動(help-seeking behavior)がしばしば認められる。しかし、援助希求行動は必ずしも適切な治療に結びつくとは限らず、前駆期に様々な相談機関や医療機関を訪れることも多い。オランダ・ハーグの18歳以上向けの精神科医療機関を受診したFEPを後方視的に調べた調査⁷⁾では、56.2%の患者は、FEPの診断を受ける前に気分/不安障害、物質使用障害、適応障害、パーソナリティ障害などの非精神病性の精神疾患による受診の経験があり、最初の受診からFEPと診断されるまでの期間は平均86.6か月に及んだ。同様に、ドイツにおける統合失調症とうつ病の初回入院患者の前駆期を調べた後方視調査²⁾では、どちらの疾患カテゴリーにおいても不安や抑うつなどの症状がそれぞれの前駆期に認められており、前駆期に症候学的に両者を区別することの困難さが示されている。

2 精神病発症リスク状態 (ARMS)

前駆期は、後方視的にみるとほとんどすべての患者に認められるが、前方視的にみると、特異的に前駆期を同定することは非常に難しい。そこで、メルボルンのPACEクリニックのグループは前方視的に、FEPのリスクが高まっている精神状態を精神病発症リスク状態(ARMS; at risk

mental state)と呼び、これを規定するために超ハイリスク(UHR; ultra high risk)基準を開発した。UHR基準は、①弱い精神病症状(APSs)を呈する群、②自然寛解する短期間欠性精神病症状(BLIPS; brief limited intermittent psychotic symptoms)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素因と状態群の3つの下位群から構成されている^{1,8)}。一般的には、この中でも、特にAPSsの基準を満たしてUHRと判定される割合が高い。また、ドイツのグループは前駆期を早期初回前駆状態と後期初回前駆状態に分けており、前者には基底症状による基準を満たす群とUHRのうち素因と状態群を、後者にはAPS群とBLIPS群を含めている。

ARMSの診断には、症候学的な基準に加え、さらにいくつかの条件を満たす必要がある。1つは、対象者は何らかの症状や機能低下のために援助希求行動をとる者でなくてはならない(当事者の他に、家族などの関係者が代わりに助けを求めている場合も含まれる)。また、統合失調症の好発年齢が、思春期から成人前期に多いという所見に基づき、年齢をリスク因子の1つとして基準に組み入れることが一般的である。このUHR基準と同様または類似の基準は、他の多くの研究グループでも採用されており、現時点での標準的な基準と考えられている。UHRを評価するための評価方法としてはCAARMS(Comprehensive Assessment of At Risk Mental State)とSIPS/SOPS(the Structured Interview for Psychosis-Risk Syndromes / the Scale of Psychosis-Risk Symptoms)がある¹⁾。

ARMSの精神病移行率は、9~54%の範囲で報告されており⁹⁾、近年の報告では1年間の精神病

表 63-1 北米と欧州の多施設共同研究による ARMS の精神病移行率

	地域	報告年	人数	精神病移行率					精神病移行までの平均日数
				6か月	12か月	18か月	24か月	30か月	
NAPLS	北米	2008	291	12.7%	21.7%	26.8%	32.6%	35.3%	275.5日
EPOS	欧州	2010	183	7%	11%	14%	19%	—	496.8日

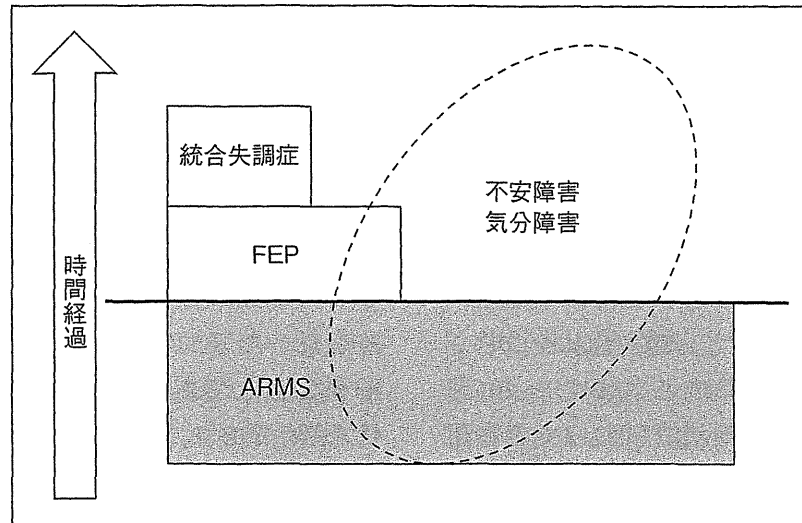


図 63-1 精神病性障害の早期段階の経過模式図
ARMS : at risk mental state, FEP : first episode psychosis

移行率は10~30%の範囲で報告されることが多い。米国と欧州の多施設共同研究による縦断調査では、調査期間が長くなるほど移行率が上昇していくことが観察されている(表 63-1)。移行率が施設ごとに異なる理由には、UHR 基準を適用する母集団の特性、特別な治療の有無やその内容、観察期間などの因子が関与すると考えられている。図 63-1 は精神病性障害の早期段階の経過模式図である。ARMS の一部が、FEP に、FEP の一部が統合失調症に移行する。FEP の診断の前に気分/不安障害などの診断を受ける者もあり、また、ARMS から回復した後に、気分/不安障害として経過する者もいる。

FEP の顕在発症の予防あるいは遅延を目的とした介入の標的となっており、また、精神病未治療期間(DUP ; duration of untreated psychosis)の短縮により発症後の予後を改善させるための標的でもある。

A | ARMS への薬物療法^{8,10)}

ARMS への薬物療法の効果については、当初は、抗精神病薬の効果に期待が寄せられた。ARMS に対し抗精神病薬を使用した最初のランダム化比較試験(RCT)は PACE クリニックで行われた。ARMS 群に対して、少量のリスペリドンと認知行動療法(CBT ; cognitive behavioral therapy)を併用した特別な治療介入群と、ニーズに基づいた治療のみを行った群との間で6か月間の精神病移行率を比較した。精神病移行率は前者で9.7%、後者で35.7%であり、抗精神病薬とCBTの併用療法によって精神病移行率が低下することが示された。しかし、通常治療のみでさらに6か月間経過観察したところ、前者で新たな精神病移行がみられ、移行率についての統計的な有意差は消失した。

北米の PRIME 研究では、オランザピンとプラセボとを比較した12か月間のRCTが行われた。プラセボ群では37.9%が精神病に移行したのに

3 | ARMS への介入

前駆期は後方視的な概念であるため、前方視的な臨床現場では、これを診断として用いることはできない。また、既述の通り、真の前駆期にあって援助希求行動をとる場合でも、訴えられる症状は非特異的なことも多い。特に、非精神病性の症状を前景に訴えている場合に、FEP の前駆期か否かを見分けることは難しい。一方、ARMS は、FEP へのリスクによって規定される概念であり、FEP へ移行するリスクを一定以上の高い確率で予測することができる。このため、ARMS は、

対し、オランザピン治療群での移行は16.1%と低く抑えられた。しかし、この研究では、両群とも治療中断率が高く、プラセボ群とオランザピン群の精神病移行率の差は傾向レベルにとどまった。

ARMS に対する抗精神病薬の効果を検証したこれら RCT の結果によれば、抗精神病薬治療には、精神病への移行を抑制し、精神症状を改善させる効果があることが示唆される。一方で、ARMS に対する抗精神病薬治療において副作用は最大の問題といえる。例えば、先に示した PRIME 研究では、オランザピン投与群では、平均 8.79 kg の体重増加が認められた。他に、錐体外路症状、耐糖能異常、乳汁分泌、性機能障害などの副作用は、若者にとって特に深刻な問題となる。また、発達過程にある若年者の脳に対する影響も十分に解明されていないという問題もある。

また、ARMS の若者の薬物治療へのアドヒアランスは一般に低く、PRIME 研究における治療中断率は、オランザピン群(54.8%)のみならずプラセボ群(34.5%)においても高かった。苦痛な副作用の出現は、治療関係にも悪影響を及ぼす危険性がある。その他にも、自分が「気が狂う」のではないかと心配している若者に、十分な説明がないまま統合失調症の薬が処方されることや、ラベリングのリスクも指摘されている。また、精神病に移行しない“偽陽性例”にまで抗精神病薬が投与されることへの倫理的な問題も指摘されている。

このため、現在のところ、ARMS に対する抗精神病薬治療の有益性に関するエビデンスは十分とは言えず、抗精神病薬は ARMS に対して第一選択とは考えられていない。一方で、ARMS の中でも、顕在発症に極めて近接している後期段階が想定される症例においては、抗精神病薬治療に利益があるという意見もある。IEPA ガイドラインでは¹¹⁾、ARMS に対し抗精神病薬を例外的に投与する際の目安として、急速に症状が悪化している場合、自殺のリスクが極めて高く、他のあらゆる治療が効果を示さない場合、焦燥や敵意が増大しており、他害のリスクが高まっている場合を挙げている。

ARMS では、抑うつ性の気分障害、不安障害、強迫性障害などの診断がなされる者も多く、SSRI や SNRI などの抗うつ薬がしばしば用いられる。例えば、Cornblatt ら¹²⁾は、治療者が自由に薬剤を選択できる条件下での抗うつ薬の有用性について報告している。また、不飽和脂肪酸である ω -3 脂肪酸群を 12 週間投与し、12 か月間の追跡を行った RCT では、プラセボ群の精神病移行率が 27.5% であったのに対し、 ω -3 脂肪酸群では 4.9% であり、 ω -3 脂肪酸によって精神病移行率が有意に低下したことが示された¹³⁾。 ω -3 脂肪酸は副作用のリスクも乏しいため、結果の再現が期待されている。

B | ARMS への心理社会的治療^{10,14)}

ARMS への心理社会的治療としては、CBT を中心にいくつかの研究がこれまでなされてきた。Beck の認知療法モデルに基づいた CBT を 6 か月間施行した英国マンチェスターの EDIE では¹⁵⁾、経過観察を行った群と経過観察に CBT を加えた群の比較を行った。1 年後の精神病移行率は、前者で 21.7%、後者で 5.4%、抗精神病薬治療が必要とされた割合は、前者で 30.4%、後者で 5.7% であり、いずれも有意に CBT 群で良好な結果が得られた。カルガリーの ADAPT 研究では、このマンチェスターのモデルに従った CBT とマニュアルに沿った支持療法による 2 つの精神療法が比較検討された。18 か月後の精神病移行率は CBT で 0%、支持療法では 12.5% であったが、統計学的に 2 つの治療法に差はなかった。この研究では、精神病への移行率がいずれの群でも低く検出力が不十分であった。

ドイツの多施設研究では、早期初回前駆状態の患者に対して、CBT を軸とした 12 か月間の包括的心理介入とマニュアルに沿った支持療法による介入を比較した。ここで用いられた包括的心理介入は、①心理教育やストレス・マネジメントを含む個人 CBT、②集団療法、③注意・集中・記憶などの訓練を行う認知リメディエーション、④家族への心理教育の 4 つのモジュールから成るもの

であった。12 か月後の精神病移行率は、包括的心理介入群で 3.2%，支持療法群で 16.9%，24 か月後では前者で 6.3%，後者で 20.0% といずれも包括的心理介入のほうが有意に低かった¹⁶⁾。これは、基底症状や素因性のリスクを持つ群に対する、比較的長期間の包括的治療法の可能性を示した点で興味深い結果である。

前述したメルボルンの PACE クリニックにおける特別な介入として、抗精神病薬と CBT を組み合わせた治療が行われたが、ここで採用された CBT は、ストレス・マネジメント、抑うつ症状、陰性症状、陽性症状、その他の併存症状に取り組むモジュール式のものであった。同グループは、引き続き、①CBT+抗精神病薬、②CBT とプラセボ、③支持療法+プラセボの 3 群による比較を行い 6 か月後の比較を行った。この研究でも、6 か月間での精神病移行率は低く、全体で 115 名の参加者のうち精神病に移行したのは 8 名であり、3 群間に差は認めなかった¹⁷⁾。

これまで行われてきた心理社会介入の結果からは、CBT あるいはこれに基づく介入が ARMS の治療法として効果的であるという示唆が得られている。しかし、マニュアルに基づく支持療法やニーズに基づく心理社会的治療など、その他の心理療法と比較した場合の優位性は明確ではない。唯一、ドイツの早期初回前駆症に対する 12 か月間の包括的心理介入が支持療法よりも効果的であるという結果が示されているが、このアプローチが APSs や BLIPS を示す人々にも有効であるのかは明らかにされていない。心理社会的治療の利点の 1 つは、抗精神病薬による治療と比較し、患者に好まれる可能性が高い点である。前述したマンチェスターやドイツの研究では、RCT であったにもかかわらず、治験への参加同意率が高く、また、その後の治療へのアドヒアランスが高かったことが報告されている。

C ■ ARMS に対する治療介入の考え方^{10, 18)}

ARMS への治療介入は、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。精神病に将来移行するか否かにかかわらず、ARMS は、臨床的に治療が必要な状態であり、その介入については、精神病のリスクという観点からだけでなく、あらゆる精神疾患の長期的予後の改善と重症化の予防という観点から検討すべきである。

ARMS の治療法についてのエビデンスはまだ確立しておらず、ARMS の患者に対して最適な治療指針を決定するためには、詳細かつ包括的なアセスメントを行い、これに依拠した個別的な治療計画を立てることが重要となる。病状は一般に変化しやすく、特に治療開始の初期にしっかりと時間をとった面接を行うことが望ましい。治療関係の成立と維持のために最大限の努力が払われるべきである。

すでに述べたとおり、ARMS への抗精神病薬による薬物療法に対しては慎重な考え方が一般的である。しかし、臨床的に抗精神病薬治療の必要性が高いと判断された場合には、低用量の第二世代抗精神病薬の使用が治療的試みとして検討される¹¹⁾。また、抗うつ薬やベンゾジアゼピン系の薬剤が個々の患者が持つ症状に応じて用いられる。

国際的なガイドラインやテキストにおいては、CBT を含めた心理社会的なアプローチを優先度の高い介入方法として推奨している。ARMS においては、その診断基準を構成する症状のみならず、日常生活の現実的な問題に困難を抱えていることが多く、人間関係の問題、学業や仕事についての実際的な支援が必要となることが多い。APSs は、必ずしも当事者が最も困っている問題とは限らない。むしろ ARMS の CBT¹⁵⁾ で重要視されている問題解決的アプローチによって現実的な問題が解決されることで、不安や抑うつが改善し、これに伴って精神病性の症状が改善することも多い。また、ARMS においては、抑うつ、不安などの非精神病性の症状がほとんどの症例で認められるが、抑うつや不安を標的に開発された CBT はこうした点からも効果に期待が持てる。

CBT に基づく治療だけではなく、支持的な心

理的アプローチ、一般的なケアマネジメント、定期的に経過観察を行うことにも意味がある。これによって、心理社会的な視点に立った情報提供や助言、問題解決のための相談ができ、仮に精神病に移行した場合でも、すでに構築された治療関係のもとで速やかに治療を開始することが可能となる。このような心理社会的介入は、偽陽性例であったとしても問題なく適応でき、侵襲性が少ないという利点がある。また、ARMSの対象者のほとんどが思春期、青年期の若者であり、思春期心性や青年期の正常な心理過程を理解することが適切な病態把握や心理的介入の手助けとなる。古典的な精神病モデルに基づく進行性に悪化するという悲観的な見方ではなく、現実に基づいた楽観的で回復に焦点を当てた治療姿勢が重要である¹⁹⁾。

4 ARMSの限界

ARMSは、前駆期に対して前方視的にアプローチするために有用な概念ではあるが、様々な限界も指摘されている。UHR基準には、援助希求行動をとることが要件となっている。これは、一般人口においては精神病様の体験をしたとしても、精神病に決して移行しない人々の割合が高く、安易にARMSの基準を一般人口に適用しないようにするためである。一方で、真の前駆期にある人々のなかには、援助希求行動をとらない者も多いため、援助希求行動をとらない前駆期の事例にアプローチすることは難しい。また、UHR基準を満たさない段階の、より非特異的な症状を呈している早期の前駆期に対してアプローチすることも困難である。

これまでのARMSの精神病移行率の成績のほとんどは、臨床研究を行っている施設において適用されているが、これ以外で適用された場合の移行率については明確なことはわかっていない。また、現在のUHR基準による精神病移行率は数年間の経過を追跡しても50%には満たず、多くのARMSは実際には精神病の前駆期にはない。したがって、ARMSのすべてに対してFEPへの移

行を前提とした治療をすべきではなく、また、十分な説明なしにむやみに精神病や統合失調症のリスクが高いというラベリングが行われることがないようにすべきである。

精神病性障害の前駆期を前方視的に他の精神疾患から正確に区別することには、現在の精神医学においては限界がある。今後は、心理学的、社会的、生物学的なリスク因子を組み合わせ、より精度の高いリスク評価を目指すとともに、リスク評価に応じた段階的な介入モデルを発展させていくことが期待される。

【文献】

- 1) Yung A, Klosterkotter J, Cornblatt B, et al: At-risk mental state and prediction. *In* Jackson HJ, McGorry PD (eds): *The recognition and management of early psychosis: A preventive approach*, second edition. pp83-106, Cambridge University Press, 2009〔水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生(監訳): 早期精神病的診断と治療. pp80-102, 医学書院, 2010〕
- 2) Häfner H, an der Heiden W, Maurer K: Evidence for separate diseases?: Stages of one disease or different combinations of symptom dimensions?. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258: 85-96, 2008
- 3) Hanssen M, Bak M, Bijl R, et al: The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population. *Br J Clin Psychol* 44: 181-191, 2005
- 4) van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al: A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 39: 179-195, 2009
- 5) 中安信夫: 初期分裂病. 星和書店, 1990
- 6) Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, et al: Neuro-anatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361: 281-288, 2003
- 7) Rietdijk J, Hogerzeil SJ, van Hemert AM, et al: Pathways to psychosis: help-seeking behavior in the prodromal phase. *Schizophr Res* 132: 213-219, 2011
- 8) 松本和紀: 早期精神病的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
- 9) Olsen KA, Rosenbaum B: Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand* 113: 273-282, 2006
- 10) Phillips L, Addington J, Morrison A: At-risk mental state: management. *In* Jackson H, McGorry P (eds): *The Recognition and Management of Early Psychosis: A Preventive Approach*, Second Edition. pp107-122, Cambridge University Press, 2009〔水野雅文, 鈴木道雄, 岩田仲生(監訳), 早期精神病的診断と治療. pp103-119, 医学書院, 2010〕