

第 103 回日本精神神経学会総会

教 育 講 演

精神疾患の早期発見と早期治療

水 野 雅 文 (東邦大学医学部精神神経医学講座)

1. はじめに

欧米を中心に、統合失調症をはじめとする精神疾患の早期発見・早期治療への関心が高まっており、2007年からは専門誌“Early Intervention in Psychiatry”も刊行の運びとなった。

わが国でもようやく統合失調症をはじめとする精神疾患への、いわゆる早期介入と早期治療に対する関心が次第に高まってきている。一般医学においては医療の常識である早期発見・早期治療についても、精神科医療、とくに統合失調症をはじめとする精神病状態への介入をめぐる倫理的問題も含めて様々な観点からの検討を要する。

本稿では、早期介入を是とする立場からその根拠となる所見をまとめ、現在これを推進している状況について紹介する。

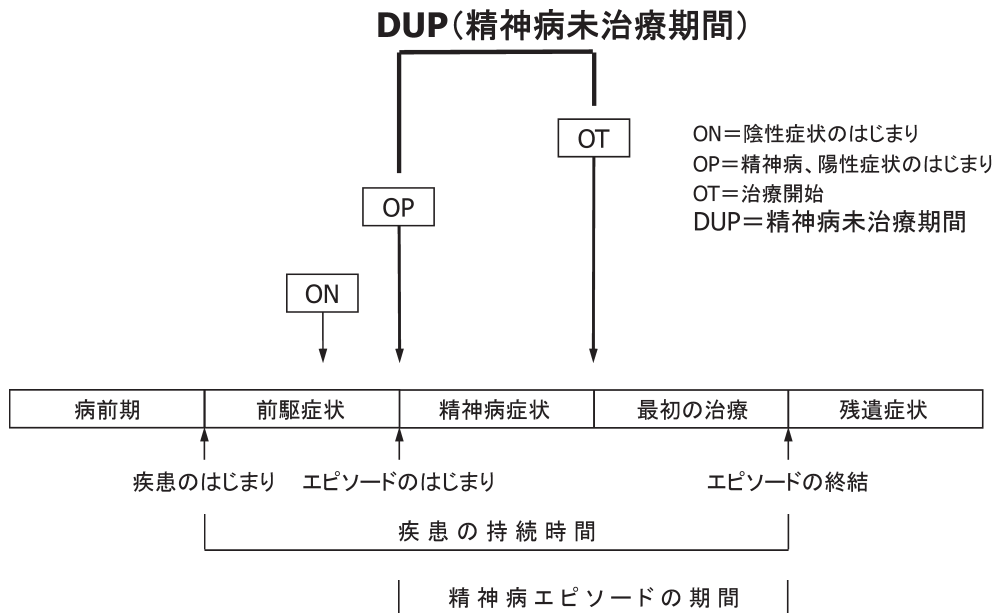
2. 統合失調症の顕在発症の頓挫をめざして

1) イアンRH ファルーンによるバッキンガム・プロジェクト

ここで述べる早期介入は、予防医学概念における一次予防ではなく、さりとて二次予防とも異なる²³⁾。いわゆる二次予防は疾患の早期発見を意味しているが、精神疾患特に統合失調症において、時間経過になぞらえれば顕在発症に先立ち後方視的には前駆期あるいは前駆症状の出現を認める期間が存在する(図1)²¹⁾。この間に見られるあるいは自覚される症状は、不眠、不安、焦燥、ある

いは身体症状などの非特異的症状であり、必ずしも後の精神病状態を確定的に示唆する所見や症状ではない。しかしこのプロセスにおいて、もしもストレス反応などではなく、精神病状態への前駆期であるならば今日の神経発達障害仮説^{9,25)}に照らしても、疾患の萌芽は認められている時点である。ここで言う早期介入とはこれらを見過ごすことなく、より精神病症状につながりやすい症候を少しでも早く見だし、専門家につなげ、適切な介入により本格的発症を頓挫させるという基本戦略であり、1.5次予防とも呼ぶべき位置づけである。

早期介入の先駆けとなった、イアン・ファルーンによる介入研究は、これを象徴するデザインとなっている⁶⁾。このプロジェクトは地域における精神病状態の早期発見と発症頓挫に対するおそらくは世界最初の試みである。この計画は1984年から、オックスフォードのアイルスビューリーという人口35,000人の村で、17歳から65歳の約20,000人を対象に行われた。当時この地域における既存の精神保健サービスは皆無であり、派遣されたファルーンの任務は地域精神保健サービスの設立と運営であった。その経緯は「インテグレイテッドメンタルヘルスケア」に詳しい⁷⁾。当該地域で開業する16人の家庭医はあらゆる精神身体疾患のゲートキーパー役とし、これに12人の看護師、精神科医2、心理士1、社会福祉士1、

図1 統合失調症の経過における DUP²¹⁾

作業療法士 1, 事務職員 2 で多職種チームを形成した。参加スタッフには、心理社会的評価をはじめとする諸訓練が行われた。

精神病状態の早期発見には、2段階から成るアプローチが展開された。第1は、前駆症状を持つ可能性のある全ての患者を認識し、専門家に紹介できるよう家庭医に DSM-III にある統合失調症の前駆症状を教育することであり、第2は専門の精神保健ワーカーによるアセスメントが受けられるような、即座に受け入れ可能なシステムを立ち上げることであった。家庭医からの照会があれば 24 時間以内に多職種チームの誰かによりアセスメントがなされた。前駆状態にあると判断されたケースに対しては、直ちに心理教育、家庭中心型のマネジメント、少量の抗精神病薬による薬物療法が各自のニーズに合わせて行われた。また維持療法として、ストレスマネジメントと薬物療法、早期警告サインなどを用いた再発予防の訓練、定期的な症状評価が行われた。

4 年間の追跡期間で、発見された統合失調症の頭在発症はわずか 1 例のみで、これは人口 10 万

人地域での年間発症率で 0.75 にあたり、介入前の同地域のデータからの予測値 (7.4) を著しく下回った。

こうした働きかけを広く地域の医療関係者が日常的な診療技能として持つことにより、コモンメンタルディスオーダーや精神病前駆状態の発見につながり、早期治療を可能にしていくだろう。

2) 治療臨界期と DUP

こうした早期介入を肯定あるいは推進する上で、もっとも重要な点は、リスクのある状態を早期に発見することにより、その進展を阻止できるような治療が用意されていることである。治療手段がない早期発見はおよそ不毛である。わが国にあって、非定型抗精神病薬の登場や SST などの CBT や心理教育の普及など、特にこの 10 年間における統合失調症の治療手段の広がり著しい。

早期介入を推進するには、そうしたツールの拡がりに加えて早期介入によりもたらされる転帰の改善などのエビデンスが欠かせない。諸研究により注目されているのは、精神病治療臨界期

(Critical Period) と未治療期間 (Duration of Untreated Psychosis; 以下 DUP) の影響である。

治療臨界期については Birchwood らの指摘に詳しい¹⁾。器質性変化は前駆期あるいは精神病状態の極めて初期において著しく、2~5年後には安定してくる¹¹⁾。従って Birchwood によれば、発症後の早期段階での治療こそ重要であり、3年以内の介入こそが有効性が高いとされている。それによって短期での回復、より良い転帰、社会的機能の保持、家族や社会的支援の維持、入院期間の減少などが期待される。わが国でも長崎大学の研究¹²⁾ などでは転帰への影響に関する疫学研究からも初期治療の重要性が強調されている。

一方 DUP は欧米では 90 年代から注目されている^{14,22,29)}。DUP (図 1) は精神病状態の始まりから最初の治療を受けるまでの期間を指している。

精神病水準の多くの症例では、精神病状態の症状が生じる前に何らかの精神状態の変化が起こる。従って少なくとも後方視的には、精神不調の非特異的徴候の出現時点である「疾患の始まり」の時点と、一級症状のような特異的徴候の出現時点や操作的診断基準を初めて満たした「エピソードの始まり」の時点とを、区別することができよう。非特異的徴候の出現する前駆期では、不安、焦燥などのいわゆる神経症的症状から、抑うつ気分などの気分変調、意欲の変化、認知の変化、注意力や集中力の低下、食欲低下や不眠などの身体症状、社会的役割機能の低下、社会的引きこもり、など幅広い徴候がみとめられる。この前駆期をも含めた未治療期間は DUI (Duration of Untreated Illness) と呼んで区別されている。DUP の定義は上述のようにほぼ一致しているが、算出方法には研究者間に差異を認め、週単位の報告や年単位の報告など様々である⁴⁾。

これまでの報告を概観すると、諸外国における DUP の平均はおおよそ 1 年前後である。しかし、標準偏差も非常に大きく、症例による差異が大きいといえる。わが国における DUP 研究で、定義と測定方法を明確に示した文献報告は筆者が知る限り Yamazawa ら²⁷⁾ によるもののみである。そ

れによれば、2002 年に都内 2 施設を対象として行った調査では、15 歳から 54 歳の初回エピソード精神病患者の DUP の平均は 13.7 ヶ月、中央値は 5 ヶ月であった。DUP の平均値が 1 年前後という結果からは、現状において早期介入が適切に行われているとはいいがたい。DUP が注目される理由は、多くの研究がその長さや治療予後に関連を認めているためであり、適切な早期介入の指標にもなっている。2 つのレビューがあるものの^{16,24)}、測定方法も含めさまざまな問題があり議論されている⁴⁾。こうした中で最も注目されているのは、DUP と 1 年内外の比較的短期の転帰の関連であり、多くの研究が関連を認めているものの、さまざまな交絡因子を抱えた研究が多く議論は尽きない。4 年³⁾、8 年後¹⁰⁾ の転帰を検討した研究では、それぞれ DUP の長さや機能障害や精神症状との有意な関連、あるいは陰性症状の改善、QOL などとの関連を認めている。筆者らも最近日本人例で DUP の短さと 2 年後の良好な機能予後との間に相関を認めることを確認している²⁷⁾。

3. 前駆期症状と ARMS

Yung ら³⁰⁾ は、顕在発症へ向かうプロセスの詳細な検討を経て、「前駆状態」があくまで後方視的概念であるのに対して、前方視的にみて発病する危険のある精神状態を at risk mental state (ARMS) (発症危険状態) と呼んでいる。「前駆」症 (状態) という語には、発症への移行が含意されているが、無論前方視的に精神病状態への発展を特異的に想定させる徴候があるわけではないから、症候学的にはこれに替わる正確な状態を意味する語が求められる。これに対して ARMS はあくまで精神病へ進展する危険が極めて高い危険な状態像を指しているのであって、必然的な移行を意味する前駆と同義ではない。Yung ら³⁰⁾ は、ARMS の中でも近い将来に精神病へ移行する恐れが極めて高いとして以下の 3 条件のうちの 1 項を満たす場合を Ultra High Risk 群 (UHR) としている。

第 1 は brief limited intermittent psychotic

symptoms (BLIPS) (短期一過性精神病前駆状態)で、陽性精神症状はあるものの短期間であり、頻度、期間が精神病にみられる特異な基準には合わないものと定義される。第2の群は、直近数年のうちに、明らかな精神病状態には至らないものの軽微な陽性症状を体験している状態であり、それが前の月で一週間に最低一度は生じていたと定義される。すなわち体験の強さにおいて精神病水準とは言えないものの、かなりの時間体験を伴っている状態である。第3の群は、遺伝的にハイリスクである上に機能低下を認めているものである。遺伝的危険と直近の社会機能低下により特徴づけられ、有意な機能低下を経験している(過去1ヶ月でGAFのスコアで30点以上の低下)。今日の早期介入研究においてはこのUHR基準が広く採用されており、この3条件のうちの1つを満たす対象を追跡すると12ヶ月以内に10~50%が精神病水準へ進展するとの報告がなされている。今日ではこうした報告をもとに、①前精神病症状の改善、②社会機能の低下の予防、③精神病への移行の頓挫や延長を目的として、ARMSにおける早期介入研究が盛んに行われている。

またARMSをより厳密に特定するための症状評価尺度としてはMcGlashanら²⁰⁾が、前駆症状スケール(SOPS; the Scale for Prodromal Symptoms)と前駆症状用構造化面接(SIPS; the Structured Interview for Prodromal Symptoms)を開発した。SIPSとSOPSは、①精神病の存否を定める、②Yungらにより定義された3つの前駆状態のうちの1つ以上の有無を確認する、③前駆症状の重症度を横断的縦断的に測定する、ために開発された。両者を併用することにより、前駆状態の診断と前駆の精神症状の変動の評価の両者を行うことができる。このSIPS & SOPSは、ニューヨーク、マンチェスターをはじめ多数の早期介入研究や臨床の現場で使用され、すでに10数ヶ国語に翻訳され日本語版も用意されている¹³⁾。

ARMSという概念は早期介入の推進には好都合であるが、診断学的厳密さを欠く。一方前駆期

という用語は、精神病状態への進展を含意しているがそれに見合う決定的症候を診断概念の中に入れておらず、これもまた未成熟な概念といわざるを得ない。現代の精神症候学あるいは精神科診断学は、これらの欠陥を補完することに成功するだろうか。その行き先を見届けられないならば、早手回しに生物学的精神医学の様々なツールを動員し、McGorryらが主張するような¹⁹⁾臨床ステージ分類を用いた治療可能性と合理的な治療選択を追求していくことが次なる臨床研究の向かう先であると考えられる。

4. 発症の頓挫は可能か

McGorryら¹⁸⁾は、Ultra High Risk症例を対象にRCT研究を行い、早期介入の有効性を検討している。介入群にはrisperidone 1 mgと認知行動療法を行い、対照群には必要に応じて抗うつ薬(sertraline)処方と支持的精神療法を行った。その結果6ヶ月の介入期間終了後には、介入群では31例中3例が、対照群では28例中10例が精神病状態を呈し、介入群で有意に少なかった。さらに続く6ヶ月間は介入を中止して観察したところ、アドヒアランス不良群17例のうち5例が精神病状態に至り、その結果12ヶ月時点では介入群と対照群の間で有意差が見られなくなった。この研究は、早期における適切な介入は、精神病の顕在発症を頓挫または延期する可能性を示唆するものとして早期介入を是とする結果となった。結果が公表されているRCTによる他の早期介入は、その多くが介入手段としては認知行動療法的手法を、また本人の援助探索行動に基づく介入開始であることを強調している。同時に前精神病症状の同定・評価方法や偽陽性例への介入の問題などが指摘されている¹⁵⁾。

またこの研究でも述べられていることであるが、ARMS段階における介入においては薬物療法にのみ頼ることなく、むしろ心理療法的なアプローチの重要性が強調されており、もっぱらCBTに頼る検証も進められ今後の発展に期待が寄せられるところである⁸⁾。

5. 早期介入のためのあらたな試み “イル ポスコ”

上述するように、早期介入を是とするエビデンスは着々と積み上げられ、早期段階における治療手段が揃いつつある中で、次に早期介入を実現する上で重要なのは専門治療機関へのアクセス環境の整備であろう。

メルボルンのEPPIC (Early Psychosis Prevention and Intervention Center) は早期介入の研究と実践に関する世界の第一人者であるPatrick McGorry教授が運営する早期介入のための複合的な地域ケアシステムである。地域における精神保健センターと大学付属の研究機関としての顔を持つEPPICについての詳細は他誌を参照頂きたいが、EPPIC設立の背景あるいはその着想として本質的に重要な点は、これが発症脆弱性を備えた若者を対象として特化した施設であることである^{2,5,17)}。

わが国におけるデイケアなどの社会復帰のための資源を概観しても、その多くの課題として“卒業”があり、次なるステップへの移行が必ずしも容易でないためにしだいに参加者が固定し、やがて高齢化をし、そこで実施されるプログラムはともすると単調になる。こうした場への若者の参加は望ましくなく、当人にとっても興味をそそられないばかりか、予後の不良さを思い知らされるという体験にさえなることがある。早期段階の治療こそが有用であり、その時期に可能な限りの治療手段を用いられるように、体制の整備が必要であり、そうした場こそが若者が回復の夢を捨てずにアクセスできる施設になるだろう。その意味でEPPICが、慢性期の患者の治療とは明確に入り口を分けていることには深刻な意味があり、有意な成果につながっているという。

翻ってわが国にはそうした急性期治療に焦点をあてた治療施設は乏しい。急性期であろうが、慢性期であろうが、保険点数から治療内容まで均一なのがわが国の精神科リハビリテーションの特徴である。

東邦大学医療センター大森病院メンタルヘルス

センターでは、15歳から30歳の初回エピソード後およびARMSの患者に限定したデイケアサービスを行っている。デイケアという従来の名称が、即座に慢性疾患や治りにくさというスティグマに直結することから、われわれはこの施設を“イルポスコ (イタリア語で森の意)”と名づけ、スティグマの払拭を誓っている。プログラムの内容は認知機能訓練の要素があらゆるところで発揮されるように工夫している。また外来 (ユースクリニック) と病棟の連続したケアが可能となるようスタッフならびに情報のネットワークに留意し、より濃厚な早期治療が実現されるよう努めているところである。詳細はイルポスコのサイト²⁶⁾を参照して頂きたい。

文 献

- 1) Birchwood, M., McGorry, P., Jackson, H.: Early intervention in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 170; 2-5, 1997
- 2) 茅野 分, 水野雅文: 早期治療をめざすメルボルンにおける早期介入サービスの実例—オリジン・ユース・ヘルス—. *こころの科学*, 133; 26-32, 2007
- 3) Clarke, M., Whitty, P., Browne, S., et al.: Untreated illness and outcome of psychosis. *Br J Psychiatry*, 189; 235-240, 2006
- 4) Compton, M.T., Carter, T., Bergner, E., et al.: Defining, operationalizing and measuring the duration of untreated psychosis: advances, limitations and future directions. *Early Intervention in Psychiatry*, 1; 236-250, 2007
- 5) Edwards, J., McGorry, P.D.: *Implementing Early Intervention in Psychosis*. Martin Dunitz, London, 2002 (水野雅文, 村上雅昭監訳: 精神疾患早期介入の実例—早期精神病治療サービスガイド—. 金剛出版, 東京, 2003)
- 6) Falloon, I.R.H.: Early intervention for first episodes of schizophrenia: A preliminary exploration. *Psychiatry*, 55; 4-15, 1992
- 7) Falloon, I.R.H., Fadden, G.: *Integrated Mental Health Care*. Cambridge University Press, Cambridge, 1993 (水野雅文, 丸山 晋, 村上雅昭ほか監訳: インテグレイテッド・メンタルヘルスケア—病院と地域の統合をめざして—. 中央法規出版, 東京, 1997)
- 8) French, P., Morrison, A.P., Walford, L., et al.:

Cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high risk individuals: a case series. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 31; 53-67, 2003

9) Green, M.F., Satz, P., Christenson, C.: Minor physical anomalies in schizophrenia patients, bipolar patients, and their siblings. *Schizophr Bull*, 20; 433-440, 1994

10) Harris, S.M., Henry, L.P., Harrigan, S.M., et al.: The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophrenia Res*, 79; 85-93, 2005

11) Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., et al.: Recovery from psychotic illness: a 15 and 25 year international follow up study. *Br J Psychiatry*, 178; 506-517, 2001

12) Kinoshita, H., Nakane, Y., Nakane, H., et al.: Nagasaki schizophrenia study: Influence of the duration of untreated psychosis on long-term outcome. *Acta Med Nagasaki*, 50; 17-22, 2005

13) 小林啓之, 野崎昭子, 水野雅文: 統合失調症前駆症状の構造化面接 (Structured Interview for Prodromal Syndromes: SIPS) 日本語版の信頼性の検討. *日本社会精神医学雑誌*, 15; 168-174, 2006

14) 小林啓之, 水野雅文: 早期診断と治療の根拠. *臨床精神医学*, 36; 377-382, 2007

15) 小林啓之, 宇野舞佑子, 水野雅文: 早期介入を目指したメンタルヘルス教育の実践. *精神科臨床サービス*, 7; 133-139, 2007

16) Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., et al.: Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*, 62; 975-983, 2005.

17) McGorry, P.D., Jackson, H.J., eds.: *The Recognition and Management of Early Psychosis. A preventive approach.* Cambridge University Press, Cambridge, 1999 (鹿島晴雄監修, 水野雅文, 村上雅昭, 藤井康男監訳: *精神疾患の早期発見・早期治療.* 金剛出版, 東京, 2001)

18) 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

19) McGorry, P.D., Hickie, I.B., Yung, A.R., et al.: Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic

framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry*, 40; 616-622, 2006

20) Miller, T.J., McGlashan, T.H., Rosen, J.L., et al.: Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the structured interview for prodromal syndromes: Preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*, 159; 863-865, 2002

21) 水野雅文, 山澤涼子: 初回エピソード分裂病の未治療期間 (DUP) と治療予後. *Schizophrenia Frontier*, 3; 35-39, 2003

22) 水野雅文: 精神疾患発症の前駆症状と働きかけ. *新世紀の精神科治療* 10 巻, 慢性化防止の治療的働きかけ. 中山書店, 東京, p.190-205, 2004

23) 水野雅文: 1.5 次予防のメンタルヘルスケア. *精神医学*, 49; 4-5, 2007

24) Perkins, D.O., Gu, H., Boeva, K., et al.: Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and metaanalysis. *Am J Psychiatry*, 162; 1785-1804, 2005

25) Rapoport, J.L., Addington, A.M., Frangou, S., et al.: The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry*, 10; 434-49, 2005

26) 東邦大学医療センター大森病院メンタルヘルスセンター “イルボスコ” サイト: <http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/omori/mentalhealth/>

27) Yamazawa, R., Mizuno, M., Nemoto, T., et al.: Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric services in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosc*, 58; 76-81, 2004

28) Yamazawa, R., Nemoto, T., Kobayashi, H., et al.: Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*, 42; 159-165, 2008

29) 山澤涼子, 水野雅文: 早期介入と治療予後. *Schizophrenia Frontier*, 6; 42-46, 2005

30) Yung, A.R., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., et al.: Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull*, 22; 283-303, 1996