

## 第104回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

## 統合失調症の前駆期に対する精神科医の治療観

辻野 尚久<sup>1,2)</sup>，片桐 直之<sup>1)</sup>，小林 啓之<sup>2)</sup>，水野 雅文<sup>1)</sup>

1) 東邦大学医学部精神神経医学講座，2) 財団法人精神医学研究所附属東京武蔵野病院

精神病をエピソードの顕在化前から早期に診断し，治療的介入を行うことは，発症の予防や予後の改善に繋がり，その意義が強調されている。しかし，その具体的な介入方法に関しては，定式化された治療論があるわけではない。一方，わが国では精神障害に対する早期介入の概念そのものが専門家間で十分に普及しているとはいえない状況である。そこでわが国の精神科医が早期精神病をどのようにとらえ，どのような治療観をもって，日常臨床にあたっているのかを明らかにするために模擬症例を提示したシナリオアンケート調査を行った。その結果，「前駆期」概念が十分に普及しておらず，消極的な経過観察がされている可能性が示唆された。

<索引用語：DUP，ARMS，前駆期，早期発見・早期介入，薬物療法>

## はじめに

統合失調症を含む精神病において，精神病未治療期間（duration of untreated psychosis：以下，DUP）が短いほど，治療効果や予後が改善されることはこれまでの先行研究からも報告されているところである<sup>10,11,12)</sup>。さらに，近年は特に欧米や豪州を中心とする諸外国においては陽性症状や一級症状が顕在化する以前に非特異的徴候が出現する前駆期や，顕在発症への移行率が高いとされるいわゆる発症危険状態（at risk mental state：ARMS）と呼ばれる時期から介入することの意義が強調され始めている<sup>3,6,8)</sup>。

しかしながらわが国では精神障害に対する早期介入の概念そのものが専門家間においてさえ十分に普及しているとはいえず，長期のDUP<sup>10,11)</sup>に象徴されるような治療開始の遅れが目立っている。

そこで本研究では，わが国の精神科医が早期精神病をどのようにとらえ，どのような治療観をもって日常の臨床にあたっているかを明らかにし，専門家に対する早期介入の概念普及に必要な手段

や方法を探ることを目的とした。

## 方 法

東京都立中部総合精神保健福祉センターが作成した精神科・神経科・心療内科医療機関名簿上に掲載されているホームページとそれ以外にインターネット上に公表されているホームページを参照し調べうる限りの東京都内に勤務している精神科医659名を対象として，郵送によるシナリオアンケート調査を行った。

McGlashanらが開発した「前駆症状に対する構造化面接（Structured Interview for Prodromal Syndromes：SIPS）および前駆症状評価スケール（Scale of Prodromal Symptoms：SOPS）」<sup>4,5,7,9)</sup>内で定義されている前駆症状の診断基準（the Criteria of Prodromal Syndrome：COPS）（表1）「短期間の間歇的な精神病状態；COPS-A」，「微弱な陽性症状；COPS-B」，「遺伝的なりスクと機能低下；COPS-C」をもとに調査者内で検討して各1例ずつ模擬症例を作成した。

表1 前駆症状の診断基準 (the Criteria of Prodromal Syndrome: COPS)

(A) 短期間の間歇的な精神病状態 (Brief Intermittent Psychotic Syndrome; BIPS) 一定の精神病的強度 (重症度評価において「重度かつ精神病的」) を備えた陽性症状が、過去3か月以内に始まり、かつ少なくとも1か月に1回の割合で1日に数分間以上存在する。
(B) 微弱な陽性症状 (Attenuated Positive Symptom Syndrome; APSS) 重症度評価において「中等度」レベル以上、「重度だが精神病的ではない」レベル以下の陽性症状を認める場合。またその症状は過去1年間の間に始まったか、あるいは1年前に比べ重症度評価でレベルの上昇を認め、さらにそれが過去1か月の間に少なくとも平均週1回の割合で認めることが必要である。
(C) 遺伝的なリスクと機能低下 (Genetic Risk and Deterioration Syndrome; GRDS) 第1親等家族に精神障害 (感情障害を含む) を認めるか、またはDSM-IVにおいて統合失調型人格障害の診断を満たす場合。さらに過去1か月間のGAF評点が1年前に比べ30%以上低下している場合。

文献5) より引用

これにICD-10「精神および行動の障害」における「F20統合失調症」の診断基準を満たす模擬症例1例 (以下、統合失調症顕在発症例) を作成し、文面で提示し、その診断と介入方法に関して、質問に回答するという形式で行った。調査回答期間は2007年11月1日から2007年12月31日までであった。

質問は、主に1. 記載内容から読み取れる診断 (自由回答, 複数回答可), 2. 治療方法 (選択肢, 複数回答可), 3. 治療方法で薬物療法を選択した場合その種類 (選択肢, 単一選択) についてなどに関するものであった。

## 結 果

回答率は24% (160/659名) であった。

### 1. 回答者属性 (表2)

回答者の属性としては、男性が女性より多く、

表2 回答者属性

	数 (%)
回答数	160 (24)
性別	
女性	33 (21)
男性	126 (78)
精神科臨床経験年数	
~4	15 (9)
5~9	40 (25)
10~19	50 (32)
20~29	32 (20)
30~	21 (13)
勤務先	
診療所・クリニック	42 (26)
精神科病院	37 (23)
総合病院	23 (14)
大学病院	53 (33)
その他	4 (3)
診察患者数/週	
10~19	2 (1)
20~49	24 (15)
50~99	58 (36)
100~	75 (47)

臨床経験年数では10~19年が最も多かった。勤務先は診療所・クリニック、精神科病院、大学病院がほぼ同じくらいの割合だった。1週間当たりの平均診察患者数は100人以上が最も多かった。

### 2. 各模擬症例の記載内容から読み取れる診断 (表3)

COPS-AおよびCOPS-Bでは「統合失調症」という回答数が最も多かった。COPS-Cにおいては「統合失調症」という回答数より「社会不安障害」や「適応障害」などの「神経症性障害圏」の回答数の方が多かった。回答者が自ら「前駆」あるいは「前駆状態」などとする回答数はCOPS-Aでは9%、COPS-Bでは13%、COPS-Cでは13%だった。

表3 各模擬症例の記載内容から読み取れる診断

	COPS-A (%)	COPS-B (%)	COPS-C (%)	顕在発症 (%)
統合失調症	97 (61)	110 (69)	51 (32)	147 (92)
統合失調症疑い	14 (9)	18 (11)	13 (8)	5 (3)
統合失調症前駆	14 (9)	20 (13)	21 (13)	1 (1)
気分障害	1 (1)	15 (9)	4 (3)	2 (1)
神経症性障害圏	12 (8)	21 (13)	63 (39)	0 (0)
その他	33 (21)	27 (17)	40 (25)	8 (5)
不明	4 (3)	1 (1)	2 (1)	0 (0)
無回答	5 (3)	4 (3)	3 (2)	3 (2)

表4 各模擬症例において選択された治療方法

	COPS-A (%)	COPS-B (%)	COPS-C (%)	顕在発症 (%)
薬物療法	124 (78)	151 (94)	125 (78)	158 (99)
支持的精神療法	80 (50)	104 (65)	119 (74)	84 (53)
家族心理教育	32 (20)	30 (19)	19 (12)	62 (39)
認知行動療法	5 (3)	6 (10)	17 (11)	7 (4)
経過観察	57 (36)	25 (40)	65 (41)	14 (9)
その他	4 (3)	6 (4)	3 (2)	6 (4)
無回答	1 (1)	2 (1)	1 (1)	2 (1)
不要	3 (2)	1 (1)	4 (3)	0 (0)

表5 治療方法で薬物療法を選択した場合その種類

	COPS-A (%)	COPS-B (%)	COPS-C (%)	顕在発症 (%)
抗精神病薬	118 (95)	123 (81)	66 (53)	156 (99)
抗うつ薬	0 (0)	3 (2)	21 (17)	0 (0)
気分安定薬	1 (1)	4 (3)	0 (0)	0 (0)
抗不安薬	2 (2)	11 (7)	33 (26)	0 (0)
その他	1 (1)	3 (2)	1 (1)	0 (0)

### 3. 各模擬症例において選択された治療方法 (表4)

治療方法に関しては、前駆期症例、顕在発症例いずれにおいても「薬物療法」とする回答が最も多かった。前駆期症例に対する回答の中では、薬物療法以外の治療方法では、顕在発症に比べ、「経過観察」という回答が目立った一方で、「家族心理教育」という回答は顕在発症例よりも少なかった。

### 4. 治療方法で薬物療法を選択した場合その種類 (表5)

薬物療法を選択した場合の種類（選択肢、単数回答）についての回答結果を示す。前駆期症例、顕在発症例いずれにおいても薬物療法の中では、「抗精神病薬」の回答が最も多かった。ただし、COPS-Cではその回答数は他のものに比べて少なく、「抗不安薬」や「抗うつ薬」が他のものに比べて多く選択されていた。

表6 「統合失調症疑い」もしくは「前駆」と診断した回答者が薬物療法、抗精神病薬を選択した割合

	「疑い」/「前駆」と診断	薬物療法を選択	抗精神病薬を選択
COPS-A	14 (9 %)/14 (9 %)	22 (/28)	22 (/22)
COPS-B	18 (11 %)/20 (13 %)	35 (/38)	29 (/35)
COPS-C	13 (8 %)/20 (13 %)	32 (/33)	21 (/32)

5. 「統合失調症疑い」もしくは「前駆」と回答した場合の薬物療法の選択率 (表6)

COPS-A, COPS-B, COPS-Cのそれぞれに症例に対して「統合失調症疑い」もしくは「前駆」と診断した回答数はほぼ同じくらいの割合であった。その回答者のほとんどが薬物療法を選択し、さらに薬物の種類として抗精神病薬を選択した。

### 考 察

Cannonら<sup>1)</sup>が、本研究でも使用したSIPS/SOPSを用いて、前駆の診断基準を満たした291例を対象とし、2年半の追跡調査を行ったところ、期間中に35%が精神病へと移行したという結果を示した。これは一般人口に対して、405倍の相対危険度となる。そのように高い精神病移行率を考慮した時、単なる「経過観察」だけでは、治療的には不十分であることは明らかである。本研究は早期介入の遅れが目立つわが国において、専門家が前駆状態に対してどのような認識を持っているかを探り、適切な方策を検討するために行った。

COPS-A, COPS-Bにおいては「統合失調症」と診断されることが多かった。このことは、たとえば「短期間 (COPS-A)」で、「微弱 (COPS-B)」であっても陽性症状が存在すれば「統合失調症」と診断されやすいことを示している。一方、「遺伝的リスクと機能低下 (COPS-C)」では「統合失調症」と診断されるよりは「神経症性障害圏」と診断されることが多く、これらのことから陽性症状の有無が診断に大きく関与していると考えられた。いずれにしても前駆状態の診断基準をもとに作成した模擬症例3例が、「前駆」と診断

されることは少なかったことは、精神病の「前駆期」や「前駆状態」という概念がわが国の臨床場面において充分には普及していないことを示唆するものである。このことは同時に、前駆という概念なしに、精神病状態の開始を待って初めて治療を導入し、診断がつかないうちは経過観察にとどめるといった消極的ともいえる治療観につながる可能性も示唆している。これまでわが国の精神医学の教科書で精神病や統合失調症の前駆について明確に記述し、その治療必要性を述べているものや、予防精神医学的視点から普及しているものは少ない。早期治療の有用性を示すエビデンスが蓄積されている中、専門家への「前駆」概念の普及は重要であり、また公衆衛生上も喫緊の課題であると思われる。

治療方法に関しては、「薬物療法」という回答がいずれも最も多かった。何らかの積極的な介入が求められるはずの前駆期症例では、「家族心理教育」という回答が少なく、「経過観察」という回答が多かったことから、より消極的な経過観察をされている可能性が示唆された。控えめに考えて積極的な薬物療法を開始しないとしても、顕在発症した場合にすぐに外来受診できるように「家族心理教育」などを行っていき、治療介入の遅れを回避していく必要があるだろう。

薬物療法の選択ではいずれも「抗精神病薬」が多かったが、COPS-Cでは、「抗精神病薬」の選択は53%と他のものに比べて少なく、「抗うつ薬」は17%、「抗不安薬」は26%であった。これは、診断のところで、「統合失調症」、「統合失調症疑い」、「統合失調症前駆」の合計の回答数が53%になり、また「気分障害」と「神経症性障

害圏」の合計の回答数が42%であることを反映した結果と考えられる。前駆期の薬物療法に関しては、アドヒアランスの維持や向上の視点などから抗精神病薬よりも抗うつ薬による治療が望ましいとする立場<sup>2)</sup>もあり、今後検討を要する。

### ま と め

現在、ICD-10やDSM-IVにおいて「前駆期」といった明確な診断基準はなく、日常の臨床場面でも前駆という概念が生かされているとは言い難い。また、わが国の保険診療では、抗精神病薬を処方する場合、「統合失調症」の病名記載が求められる。前駆期症例に対する抗精神病薬の有用性が確立されているわけではないが、その必要性が生じたときに現行の保険診療上では前駆であることを主張すると処方が困難になる。これらのことが前駆期症例に対する診断や治療介入の遅れに繋がり、さらに顕在発症時の早期発見、早期介入の遅れや看過に繋がる可能性がある。今後、これらのことを回避するためにも前駆期の概念や診断基準の普及、治療介入システムの構築が必要であると考えられた。

### 謝 辞

本研究の一部は、平成19年度厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「統合失調症治療のガイドラインの作成とその検証に関する研究」(主任研究者：渡辺義文、分担研究者：水野雅文)および平成19年度財団法人井之頭病院研究助成により行われた。

### 文 献

- 1) 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
- 2) Cornblatt, B.A., Lencz, T., Smith, C.W., et al.: Can antidepressant be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*, 68; 546-

557, 2007

3) Edwards, J., McGorry, P.D.: *Implementing Early Intervention in Psychosis: A Guide to Establishing early Psychosis Service*. Martin Dunitz Ltd, London, 2002 (水野雅文, 村上雅昭監訳: 精神疾患早期介入の実際—早期精神病治療サービスガイド. 金剛出版, 東京, 2003)

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

5) 小林啓之, 水野雅文: 早期診断と治療の実際. *こころの科学*, 377; 20-25, 2007

6) McGlashan, T.H.: The DSM-IV version of schizophrenia may be harmful to patient's health. *Early Intervention in Psychiatry*, 1; 289-293, 2007

7) McGlashan, T.H., Miller, T.J., Woods, S.W., et al.: *Structured Interview for Prodromal Syndromes, Ver. 4.0*. Yale School of Medicine, New Haven, 2003

8) McGorry, P.D., Jackson, H.J., ed.: *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)

9) Miller, T.J., McGlashan, T.H., Woods, S.W., et al.: Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*, 70; 273-287, 1999

10) 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 Front*, 3; 35-39, 2002

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

12) 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: prospective study. *Aust N Z J Psychiatry*, 42; 159-165, 2008