

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 精神病発症危険群への治療的介入：SAFE ころのリスク外来の試み

松本 和紀<sup>1)</sup>，宮腰 哲生<sup>2)</sup>，伊藤 文晃<sup>1)</sup>，大室 則幸<sup>2)</sup>，松岡 洋夫<sup>1,2)</sup>

1) 東北大学病院精神科，2) 東北大学大学院精神神経学分野

### はじめに

統合失調症をはじめとした精神病性障害（ここでは精神病；psychosisとする）に将来発展するリスクが高い精神状態に対してアットリスク精神状態（At-Risk Mental State：ARMS）という概念で規定し，早期介入を行う試みが海外で展開されてきている<sup>9,15)</sup>．東北大学病院精神科SAFE（Sendai At-risk mental state and First Episode）ころのリスク外来では，このARMSを対象にした専門外来を実施しており，ARMSに対する治療的な介入を試みている．本論では，ARMSに対する早期介入について概観し，我々の活動の一端を紹介したい．

### 1. ARMS の概念

ARMS の概念は，オーストラリア・メルボルンのPACE（Personal Assessment and Crisis Evaluation）クリニックで発展し，精神病に将来発展するリスクが高いと考えられる精神状態を呈する3つの群によって定義されている<sup>5,18)</sup>．これらは，①頻度の乏しいあるいは不完全な精神病症状を現す「閾値下精神病症状群」，②明らかな精神病症状を一過性のみ経験する「短期間欠型精神病症状群」，③第一度近親者が精神病あるいは当事者が統合失調型パーソナリティ障害などの素因があり，その上1年間でGAF得点が30%低下するほどの機能低下をきたす「素因と状態のリスク群」あるいは「脆弱群」である．PACEクリニックでは，これら3群のいずれかの状態に

ある若者が精神症状と関連して何らかの助けを求めている（help-seeking）場合に，早期介入の対象者としている．この基準は，北米のPRIME（Prevention through Risk Identification and Management）やドイツのFETZ（Früherkennungs und Therapiezentrum）においても採用されているが，FETZでは，さらに特定の基底症状を示す群をARMSに加えており，基底症状群と上記の③の群をARMSの早期（早期初回前駆状態）とし，未分化あるいは一過性の陽性症状が出現する上記の①と②は，ARMSの後期（後期初回前駆状態）として区別している<sup>1)</sup>．

### 2. ARMS に対する早期介入

ARMSの対象者は，精神病という観点から見れば，精神病にはまだ至っていないがその徴候を示しているハイリスク者である．一方で，微弱な陽性症状の他にも，抑うつ，不安，強迫，対人恐怖，不眠など様々な精神症状を呈しており，既に何らかの精神障害に罹患しているという面を併せもっていることがほとんどである．したがって，ARMSの介入には，①現在経験している症状の治療と問題の解決，②より重度の精神障害（精神病や統合失調症）の予防という，大きく2つの目的が存在することになる<sup>12)</sup>．この2つの目的を達成するための最適なアプローチを求め，海外ではいくつかの研究グループによってARMSへの介入研究が行われてきた．

薬物療法については，少量の新規抗精神病薬に

表1 抗精神病薬治療と認知行動療法のメリットとデメリット

抗精神病薬治療	認知行動療法
メリット <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 閾値下の精神病症状に対する抗精神病作用</li> <li>・ 抗精神病薬のもつ非特異的な効果</li> <li>・ 再発予防と同様な効果の期待</li> <li>・ 病的過程から脳を保護する可能性</li> </ul> デメリット <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 不快な副作用の可能性（短期的・長期的）</li> <li>・ 服薬遵守のばらつき</li> <li>・ ステイグマの可能性</li> <li>・ 成長中の脳への影響は不明</li> <li>・ 精神病に移行しない偽陽性症例への倫理的問題</li> </ul>	メリット <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 侵襲性が小さい</li> <li>・ 利用者に好まれる場合が多い</li> <li>・ 不安障害、うつ病にも適用可</li> <li>・ 偽陽性例への倫理的問題が少ない</li> </ul> デメリット <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 病状によっては、施行が困難</li> <li>・ 脳内の過程が存在した場合の効果の限界</li> <li>・ 顕在発症例への効果は限定的</li> <li>・ 実施可能な治療者の不足</li> <li>・ 医療経済的な裏づけが乏しい</li> </ul>

よる治療効果が期待されている。PACE における無作為対照試験<sup>14)</sup>では、1~2 mg のリスペリドンと認知行動療法（CBT）を組み合わせた治療を6ヶ月間行った群の精神病移行率（約10%）は、これを行わなかった群（約36%）と比較して低かった。さらに、6ヶ月の介入期間中のリスペリドンに対する服薬アドヒアランスが高かった者は、介入期間終了後の6ヶ月間においても精神病への移行率は低いままで経過した。この研究では、CBTも同時に行われているためリスペリドン単独の効果をみることはできないが、短期間の抗精神病薬の継続的服薬によって、服薬中止後にも持続する予防効果が得られる可能性が示唆されている。PRIMEでは、オランザピン（5~15 mg）とプラセボが比較され<sup>13)</sup>、オランザピン投与群の精神病移行率（約16%）は、プラセボ投与群（約38%）と比較して低かったが、この差は統計学的には有意でなかった（ $p=0.08$ ）。一方、この研究では服薬中断者の割合がオランザピン群（約55%）とプラセボ群（約35%）の両群において高く、オランザピン群では体重増加（平均8.8 kg）と倦怠感の訴えが有意に高かった。抗精神病薬以外の薬物については、SSRIなどの抗うつ薬が効果的であると指摘されており<sup>4)</sup>、オメガ3脂肪酸によって精神病移行率が下がるという報告もなされている<sup>2)</sup>。

精神療法については、先に示したPACEの研究

究<sup>14)</sup>では、リスペリドンと組合せたCBTによる介入に効果があることが示されているが、CBTが治療効果にどの程度寄与しているかは、この研究では定かではない。マンチェスターのEDIE（Early Detection and Intervention Evaluation）では、6ヶ月間ベックのモデルなどに基づく認知療法<sup>6)</sup>を行った群と観察群とを比較したところ<sup>17)</sup>、インテイクから12ヶ月後の精神病移行率は認知療法群（約6%）が、観察群（約26%）よりも低かった。また、3年後の追跡調査<sup>16)</sup>では、精神病移行率は認知療法群（約20%）と観察群（約30%）との間に差は認めなかったが、抗精神病薬の服用率は認知療法群（14%）の方が観察群（約34%）よりも低かった。ドイツのFETZでは、先述した早期初回前駆状態に対しては、CBTを中心とした複合的な心理介入を行い、後期初回前駆状態に対しては、amisulprideを投与するというプロトコルで研究が行われている<sup>1)</sup>。

上述の通り、現在のところ海外では主に抗精神病薬と認知行動療法を用いた治療介入が研究されているが、実際の臨床サービスの現場では、ケースマネジメント、支持的療法、心理教育、家族介入を含めた複合的な心理社会的アプローチや症状に応じた薬物療法が実施されている<sup>11,12,18)</sup>。表1は、抗精神病薬治療と認知行動療法のそれぞれのメリットとデメリットのまとめである。

表2 ARMS への介入指針

- 
- ・治療関係の成立と維持に焦点を当てる
  - ・問題指向的アプローチを基本とする
  - ・焦点となる問題に応じて、薬物療法、ケアマネジメント、認知行動療法的技法、支持的技法、家族介入を組み合わせる
  - ・治療セッションには十分な時間をかける
  - ・統合失調症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
- 

### 3. 東北大学 SAFE ころのリスク外来

PACE 同様の基準を用いた ARMS に対する早期介入サービスは、現在は欧米豪だけではなく、シンガポール、香港、韓国などのアジア諸国にも広がるなど世界規模で浸透しつつある。そこで、本邦においても、PACE 基準を用いた ARMS への早期介入サービスを実践する目的で、東北大学病院精神科内に、ARMS に対する早期介入を目的とした専門外来「SAFE ころのリスク外来」が2004年秋に開設された。サービスは、科内限定の試行的な段階から始まり、2005年春からは外部からの受け入れも開始した。スタッフは、精神科医3名と臨床心理士1名により構成されている。専門外来について関連機関に周知するためにパンフレットを作成し、送付したり、ホームページ (<http://safe-youthcentre.jp/>) を開設し、ARMS や精神病についての情報や専門外来の案内などを掲載している。

専門外来でのインテイク面接は、原則的に完全予約制としており、本人や家族からの直接の問い合わせの場合は、電話によるスクリーニングを実施している。対象年齢は14歳から35歳とし、抗精神病薬の服用歴の有無は問わない。診断基準はPACEの基準に準拠しており、アセスメントや診断のためにはPACEで開発されたARMSの包括的評価 (Comprehensive Assessment of ARMS; CAARMS)<sup>18)</sup> の日本語版を作成し使用している。インテイク時のアセスメントには、通常、60～90分の時間をかけた面接を1～2回実施している。ARMSに該当する場合には、「ころ

表3 ARMS への薬物療法の指針

- 
- ・向精神薬の使用は必要最小限とする
  - ・患者との合意を重視する
  - ・前景に立つ症状に合わせて薬剤を選択する
    - 抑うつ、社会不安、強迫などに対してはSSRI
    - 不眠、内的不穏、焦燥などにはベンゾジアゼピン系
  - ・抗精神病薬の使用は、原則的に下記に限定
    - 深刻な焦燥、自殺念慮、または興奮、暴力
    - 精神病症状に圧倒されている場合
    - 精神病症状が急速に進展する場合
  - ・抗精神病薬を使用する場合は新規抗精神病薬を少量投与
  - ・症状が安定している場合には、抗精神病薬の減量、中止を検討
- 

のリスク状態」などという用語を用いて、治療が必要な状態であることや、治療を行わない場合のリスクなどについて、患者や家族にわかりやすい言葉で説明する。

治療介入については、海外の主要な介入サービスでの推奨やガイドライン<sup>5-7,12,18)</sup> を参考にした介入指針を作成し (表2, 3)、その上で個々の事例に合わせた個別性の高いアプローチを実施している<sup>8)</sup>。面接には十分な時間をかけるようにし、特に初期のセッションでは30～60分の時間をかけたセッションを必要に応じて毎週あるいは2週に1回実施する。問題指向的なアプローチを採用しており、患者にとって優先度の高い問題を検討し、その問題解決に共同で取り組む姿勢を重要視しており、対象者が継続的に治療を続けられるような関係づくりに配慮している。心理的治療<sup>11)</sup> は、EDIEで実施された認知療法<sup>9)</sup> に準拠したアプローチをとるようにしているが、主治医である精神科医が様々な役割を担うという本邦での現状に即し、認知療法の治療構造については、個々の症例に応じて柔軟に修正を加えるようにしている。ARMSでは、抑うつや不安など様々な精神症状が出現し、思春期・青年期特有の発達課題と関連した現実的な問題に悩みを抱えていることも多く、心理的治療の役割は大きいと考えられる。

向精神薬の使用は必要最小限とし、緊急性が乏しい場合には薬を使用しない観察期間をおいてか

表4 紹介元の内訳 (人)

	全紹介者	ARMS 例
当院精神科	46	25
他の病院・診療所	24	17
大学等の相談室	7	5
臨床心理士	2	2
本人・家族	5	2
その他	1	0

ら必要性を判断するようにしている。実際、向精神薬を使わずにじっくり話を聞く面接を数回行うことで、病状が比較的速やかに改善する例に遭遇することもしばしばである。向精神薬を用いる場合には、個々の症例ごとに標的とする症状を絞り込み、症状に応じてマイナー・トランキライザーや SSRI、新規抗精神病薬等を用いる。抗精神病薬の使用は、表3の原則に従うようにしている。

#### 4. インテイク時データと6ヶ月間での介入結果

サービス開始から2007年冬までに85名(男:女, 34:51)のアセスメントを行い、51名(男:女, 18:33)がARMSの基準を満たした。平均年齢は19.9±4.5歳で、高校生や大学生などの学生が35名を占めており、思春期から青年期にかけての若者が多く受診していることがわかる。男女比については、諸外国のデータでは、男女比はほぼ1:1か男性の割合が若干高くなることが多いが、われわれのサービスでは全受診者、ARMS例とも女性が多くなっている。紹介元は、表4の通りである。当院精神科内からの紹介が約半分を占めており、他施設からの紹介の割合はまだ不十分である。今後は精神医療関連施設、教育関連施設、一般の若者やその親などへ向けた啓発活動を強化していく必要がある。一方、精神科医からの紹介が多くを占めているせいもあり、アセスメントを行った者のARMSへの適合率は60%と比較的高い割合となっている。

ARMSの下位分類は表5の通りであり、多くは被害関係念慮や知覚異常などの微弱な陽性症状を呈して外来を受診していた。前医の診断が確認

表5 CAARMSによる診断の内訳 (人)

ARMS 例	51
閾値下精神病群	41
素因-状態群	2
合併群：短期間欠性精神病/閾値下精神病	2
合併群：素因-状態/閾値下精神病	6
非 ARMS 例	32
精神病 (統合失調症など)	12
その他の精神障害 (適応障害, 不安障害など)	20

できた約2/3の症例では、統合失調症などの精神病性障害、ARMS、あるいはその疑いなどの診断がつけられていた。併存症状に基づいたDSM-IV診断では、海外での報告同様<sup>18)</sup>、大うつ病性障害、社会不安障害、強迫性障害などが多くを占めた。症例によっては、気分障害や不安障害を主診断と考え、精神病性の症状をそれに併存する症状として捉えることが適切かと思われる例も認められた。

これまでに33名の6ヶ月間の追跡調査を終了しており、このうち4名(12.1%)が精神病の基準を満たす状態に移行した。インテイク時に抗精神病薬服用歴のなかった20名では、3名(15.0%)が精神病に移行した。この移行率は、治療介入を行っている海外でのARMSの6ヶ月間での精神病移行率とほぼ同等の数値となっている。一方、6ヶ月を経過した後に精神病に移行する例も存在しており、この数値は介入後短期間での移行率として捉えるべきであり、介入をしなかった場合や、さらに長期間の介入を行った場合の精神病移行率はさらに高いと推定される。一方、精神病に移行しなかった症例の多くは、6ヶ月間で症状や機能が軽度～中等度改善していた。前医からの投薬が継続されていた症例を含む33名の6ヶ月間の薬物療法について調べたところ、新規抗精神病薬を2ヶ月以上投与されたのは13名で、SSRIは11名、睡眠薬を含むベンゾジアゼピン系薬物は22名であった。6ヶ月の間に精神病に移行した4名はすべて精神病移行前に抗精神病薬を2ヶ月以上投与されていた。

### おわりに

291名のARMSを追跡調査した北米の多施設による報告<sup>3)</sup>によれば、ARMSと診断される者のうち精神病に移行した者の割合は、6ヶ月で約13%、1年で約22%、2年半では約35%であった。この調査では、治療方法は標準化されておらず、それぞれの治療者が独自に治療を行っており、対象者の約35%に抗精神病薬が投与されていた。この報告にみられるように、ARMSが、精神病のハイリスク者を規定する概念として有効性をもつことは徐々に明らかになってきているが、治療方法については、どのような治療法が最善であるのかその結論は得られていない。治療的な介入を行った場合に、約65%は精神病に移行しないという逆の数値から考えた場合には、ARMSすべてに対して精神病の予防という観点だけから介入することには、矛盾が生じてくるかもしれない。したがって、ARMSへの早期介入を正当化するためには、患者が目下経験している症状や問題の解決に取り組むというもうひとつの目的にも十分に目を向けるべきであり、この目的の達成は結果的に精神病の予防に結びつくことになると考えられる。

このための介入戦略の選択肢のひとつとして抗精神病薬治療は、重要な役割を占めていることは確かである。しかし、副作用、服薬アドヒアランスの低さ、偽陽性例への投与などの問題を考慮した場合には、その使用方法については、今後、十分に検討を重ねていく必要があると思われる。われわれの経験からは、薬物療法の施行の有無にかかわらず、治療初期に特に重点的に取り組む心理的なアプローチは、きわめて重要であると考えられる。ただし、現在の本邦の標準的な精神医療の環境においては、われわれが行っているような時間をかけた診療は一般的には困難なことを考えると、海外のように臨床心理士などを育成し、臨床現場で実践的に活躍できるような環境を整備していく必要があると思われる。

ARMSと診断される若者の多くは、心理社会的な困難に直面して精神病性の症状を経験する。

この場合、ARMSで経験されるような精神病性の症状は、精神病へ移行するリスクを推し量る徴候のひとつでもあるが、周囲からの手助けを必要とする精神的な危機に瀕して発せられる危険信号としてとらえることもできよう。精神病へ発展する危険性を考慮しながらも、ARMSにおいては、精神病に移行せずに回復する例も多く存在するという事実を踏まえ、問題解決と回復に焦点を当てた治療アプローチが望ましいと考えられる。今後は、精神疾患への早期介入の重要性を踏まえた啓発活動や、治療が必要な対象者が適切な治療サービスを受けられるようにするためのシステム作り<sup>10)</sup>が必要であると考えられる。

### 文 献

- 1) Bechdolf, A., Ruhrmann, S., Wagner, M., et al.: Interventions in the initial prodromal states of psychosis in Germany: concept and recruitment. *Br J Psychiatry Suppl*, 48; s45-48, 2005
- 2) Berger, G., Margaret, D., Amminger, P., et al.: Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Intervention in Psychiatry*, 1; 114-127, 2007
- 3) 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
- 4) Cornblatt, B. A., Lencz, T., Smith, C. W., et al.: Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*, 68; 546-557, 2007
- 5) Edwards, J., McGorry, P.D.: *Implementing Early Intervention in Psychosis: a Guide to Establishing Early Psychosis Services*. Martin Dunitz, 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)
- 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) International - Early - Psychosis - Association - Writing-Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 48; s120-124, 2005
- 8) 松本和紀：早期精神病の治療。統合失調症の治療—臨床と基礎—（佐藤光源，丹羽真一，井上新平編）。朝倉書店，東京，p.514-522, 2007
- 9) 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
- 10) 松本和紀，宮腰哲生，伊藤文晃ほか：統合失調症の早期介入。精神医学，50；227-235, 2008
- 11) 松本和紀：III. 前駆期における早期診断と早期介入，3. 前駆期における治療，A. 非生物学。専門医のための精神科臨床リュミエール，7. 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, 2009
- 12) McGlashan, T. H., Addington, J., Cannon, T., et al.: Recruitment and treatment practices for help-seeking “prodromal” patients. *Schizophr Bull*, 33; 715-726, 2007
- 13) McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., et al.: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*, 163; 790-799, 2006
- 14) 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
- 15) 宮腰哲生，松本和紀，伊藤文晃ほか：統合失調症の前駆症とアットリスク精神状態。臨床精神医学，36；369-375, 2007
- 16) 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*, 66; 682-687, 2006
- 17) 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
- 18) Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D.: *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*. Taylor and Francis, London, 2004（宮岡 等，齋藤正範監訳：統合失調症の前駆期治療。中外医学社，東京，2006）