

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がつつある。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。これらの研究の見解は、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

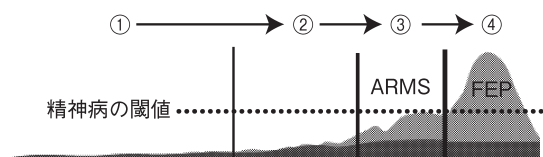


図1 比較的典型的な統合失調症の発症軌跡
（“認知経路”）

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、支持的精神療法、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
