

富山県における早期介入活動の実際と工夫

住吉 太幹¹⁾, 西山 志満子¹⁾, 樋口 悠子¹⁾, 高橋 努¹⁾, 松岡 理¹⁾,
村中 泰子¹⁾, 倉知 正佳¹⁾, 水上 祐子^{1,2)}, 数川 悟²⁾, 鈴木 道雄¹⁾

富山県精神保健福祉センター（こころのリスク相談）と富山大学（こころのリスク外来）とが協働する早期介入活動（CAST）の現状を報告した。2006年10月から2012年3月までの間に同サービスを活用し、アット・リスク精神状態（ARMS）と診断された利用者の統合失調症への移行率は約23%であった。リスク外来における治療継続者の半分以上に対して抗精神病薬が用いられていた。非定型抗精神病薬の早期投与により、認知機能の正常化と良好な社会的転帰を得た自験例を示した。また、事象関連電位であるミスマッチ陰性電位によるARMSにおける精神病発症予測の可能性について論じた。社会機能を含む長期予後の改善を目標とした早期介入の実践が、今後求められよう。

<索引用語：アット・リスク精神状態，前駆期，統合失調症，早期治療，ミスマッチ陰性電位>

はじめに

富山県では、富山大学と県の精神保健福祉センター（心の健康センター）との共同事業として、精神病ハイリスク者を対象としたサービス活動を2006年10月から行っている。Consultation and Support Service in Toyama (CAST) (図1) とネーミングされたその概要や関連する治療法の考察については、これまでも専門誌上で発信してきた^{10,11,13,14)}。CASTの目的は、①アット・リスク精神状態 (at risk mental state: ARMS) が疑われる思春期・青年期の若者や家族に専門家による相談、診断、治療の機会を提供すること、②すでに精神病を発症している患者に対し、エビデンスに基づいた医療をできるだけ早期に提供すること (精神病未治療期間の短縮)、③統合失調症の発症リスクの生物学的基盤を解明すること、④統合失調症前駆状態を対象とした、精緻な診断および治療法を開発すること、に集約される^{11,14)}。本稿で

は、富山県における早期介入活動の実際と工夫についての現状を報告する。

I. CAST 活動の現状

2012年3月までのCAST利用者122名の内訳を図2に示す。こころのリスク相談の利用者は75名、こころのリスク外来の受診者は77名であった。リスク相談来訪者のうち、ARMSあるいは統合失調症を疑われた計29名が「こころのリスク外



<http://www.med.u-toyama.ac.jp/neuropsychiatry/index-kokoro.html>

図1 富山県における早期介入活動：Consultation and Support Service in Toyama (CAST) のホームページ

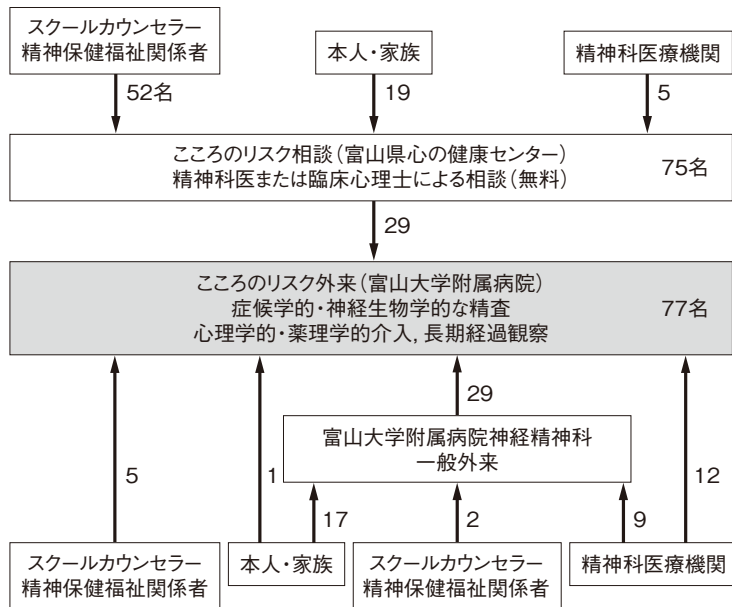


図2 2006年10月から2012年3月までのCAST利用者122名の内訳

来」を受診した。リスク相談には、スクールカウンセラーや心の健康センターなどの精神保健福祉関係者からの紹介が多かった。一方「こころのリスク外来」は、富山大学附属病院神経精神科の一般外来や、他の精神科医療機関から直接紹介された者が多数を占めた。

次に、ARMSの判定基準を満たす者が、DSM-IV-TRによりどのように分類されるかを調査した。表1のごとく、DSM-IV-TRのいずれの診断基準も満たさずARMSの症状のみを示す場合が最も多かった。一方、気分障害、不安障害、あるいはパーソナリティ障害の診断基準を満たす者も認めた。以上より、初期にARMSと判断される場合でも、後に統合失調症(精神病圏疾患)以外に発展しうる場合があると考えられた。また、44名中10名が統合失調症に移行した(リスク外来初診日から移行までの期間、0.5ヵ月～2年)。移行率は23%前後であり、これまでの報告⁹⁾と一致した。

II. 運用上の工夫

われわれの活動における工夫の1つに、図3のようなチェックリスト¹¹⁾の使用が挙げられる。同

リストは主に、リスク相談の段階におけるスクリーニングの補助として有用と思われる。

また、State-Trait Anxiety inventory (STAI)を用いた不安状態の評価も行っている。図4に示すように、リスク外来を受診する患者は、STAIで評価される特性不安が一般に高い。一方、統合失調症あるいは関連疾患と診断される場合は、ARMSよりも特性不安はかえって低くなる(図4)。これらの所見が早期介入における治療法を選択などに有用であるかは、今後検討を要する。

III. 治療の実際

表2にARMSに対する治療内容および経過を示す。2012年3月31日時点で治療を継続している者は15名、転院7名、終結11名、中断11名であった。治療継続者のうち、12名が薬物療法と支持的精神療法、3名が薬物療法に認知行動療法を組み合わせた治療を受けていた。比較的少量の抗精神病薬を投与されていた者は9名であった。以上より、当リスク外来では、治療継続者の半分以上に対し抗精神病薬が用いられていることになる。

ARMSに対する抗精神病薬使用については、一

表 1 ARMS の判定基準を満たした患者の DSM-IV-TR による診断

診断名	人数 (計 44 名)	統合失調症へ移行 (計 10 名)
ARMS 症状のみ (DSM-IV-TR で分類不能)	10	4
特定不能の精神病性障害	3	2
気分障害		
大うつ病性障害	4	1
気分変調性障害	3	
特定不能のうつ病性障害	1	
不安障害		
社交不安障害	5	1
強迫性障害*	6	1
全般性不安障害	1	
適応障害	3	
パーソナリティ障害		
統合失調型パーソナリティ障害*	7	1
スキゾイドパーソナリティ障害	1	
不明 (評価の途中で通院を中断)	1	

* I 軸で強迫性障害, II 軸で統合失調型パーソナリティ障害の診断がついた者

- 自分の考えではない考えが浮かんでくる。どうしてもよいことが頭に出てきて疲れる。

人の話を聞くと遠まわしに自分のことを言っている気がする。

最近、理由もなく誰かに嫌がらせをされている気がする。

⋮

精神的な病気じゃないか心配だ。

図 3 リスク相談来所時に用いるチェック項目 (文献 11) より改変引用)

般に慎重な意見が多い。例えば、国際早期精神病学会 (IEPA) のガイドライン⁶⁾では、“DSM-IV/ICD-10 の精神病性障害の基準に合致しなければ、通常は抗精神病薬投与の適応ではない”と勧告されている。同ガイドラインは一方で、“低用量の非定型抗精神病薬 (atypical antipsychotic drugs: AAPDs) を ARMS に試験的に用いるべきである場合”として、①急速に悪化している、②重度の自殺リスクが存在し、抑うつ治療が無効、または、③攻撃性や敵意が増大し、他者へのリスクがあるとき、などを挙げている。

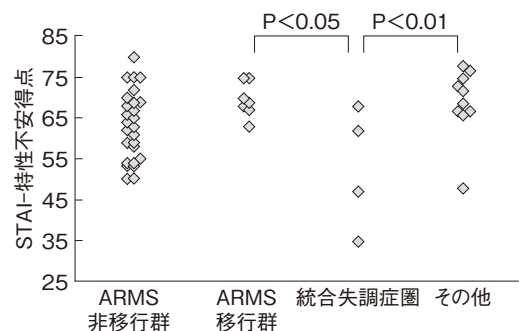


図 4 State-Trait Anxiety inventory (STAI) によるリスク外来受診時における不安の評価 (P 値は分散分析により算出)

ここで、AAPDs の 1 つであるペロスピロンの早期投与により、認知機能の正常化と良好な社会的転帰を得た筆者らの自験例を示す³⁾ (図 5)。

症例は 15 歳 (高校 2 年生) 男性で、奇妙な動作、考えがまとまらない、勉強に集中できないなどを主訴に、家族の勧めでこころのリスク相談および当リスク外来を受診した。初診時には明らかな幻覚妄想は認めず、思考の解体と機能低下、注

表2 ARMSの治療内容および経過

	継続 (N=15)	転院 (N=7)	終結 (N=11)	中断 (N=11)
薬物療法+支持的精神療法 抗精神病薬*	12 (112.6)	7 (325.5)	4 (150)	3 (200)
その他	5	4	3	1
薬物療法+認知行動療法 抗精神病薬*	3 (408.5)	—	—	1 —
その他	1	—	—	1
認知行動療法のみ	—	—	1	1
支持的精神療法のみ	—	—	4	4
検査のみ	—	—	2	2

* () = クロプロマジン換算量の平均 (mg/日)

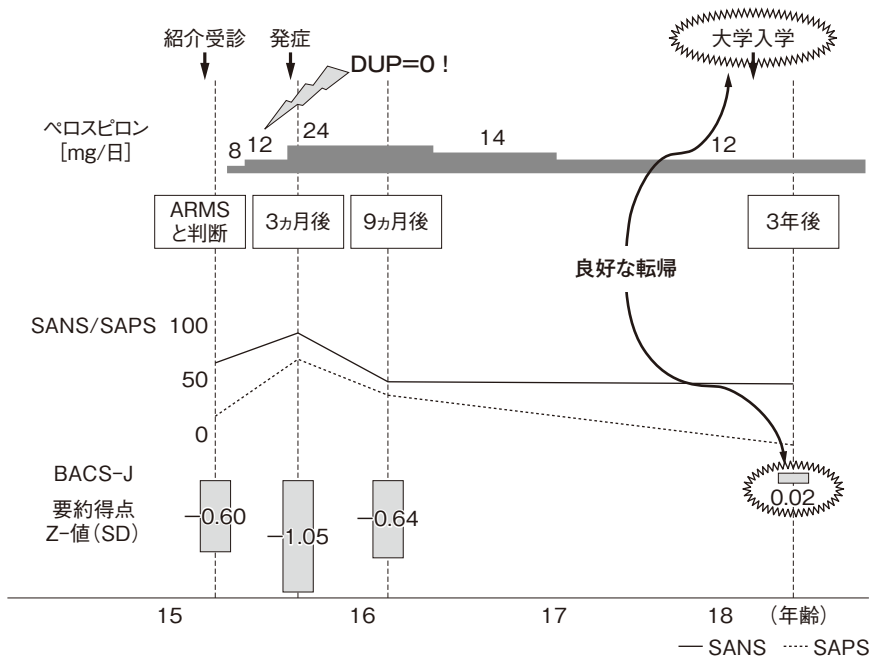


図5 非定型抗精神病薬を用いた早期介入により、認知機能の正常化および良好な機能転帰を得た統合失調症の1例

リスク外来初診時、集中力困難、意欲減退など本人自ら苦痛を訴えた。ARMSが疑われ、さらに精神病症状(SANS/SAPSで測定)が急速に悪化している状態と考えられたため、ペロスピロンの投与を開始した。3ヵ月後より、週2~3回の幻聴や被害妄想が出現し、自我障害の体験も増加した。この時点で統合失調症と診断され、ペロスピロンが増量された。その後、陽性症状が徐々に軽快し、物事に集中できるようになった。治療開始9ヵ月後には精神病症状が改善していた。治療期間中は通学を続け、国立大学に現役で合格した。治療開始3年後には陽性症状は消失した。統合失調症認知機能評価尺度(BACS-J)で測定される認知機能は、初診時に低下していた。精神病が発症したペロスピロン投与開始3ヵ月後に増悪していたが、9ヵ月後には発症前のレベルに回復した。3年後には、健常者レベルまで回復(正常化)した(文献3)より改変引用。

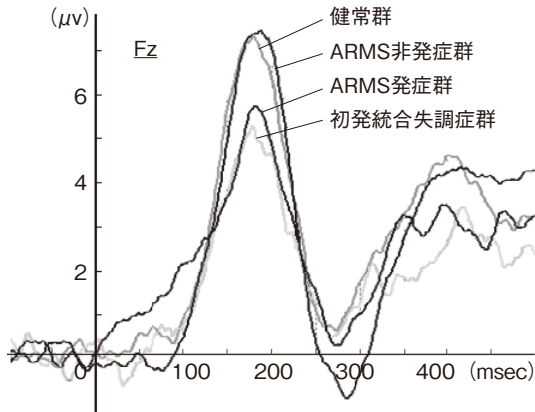


図6 ミスマッチ陰性電位 (MMN) による精神病発症予測

図は前頭部中央 (Fz) 誘導における MMN の波形を示す。ARMS 患者のうち、後に統合失調症へ移行する群 (ARMS 発症群) では、初発統合失調症群と同様の振幅の減少を発症前にすでに認める。一方、非移行群 (ARMS 非発症群) の振幅は、健常者と同等の振幅を示した (文献5) より改変引用)。

意集中困難などの症状が主体であった。統合失調症前駆期にあり、かつ発症が逼迫している状態と判断され、速やかに少量のペロスピロン投与による治療が開始された。3ヵ月後には幻聴、自我障害を伴う明らかな幻覚妄想状態を呈し (統合失調症発症)、認知機能障害も精神症状と並行して一時的に増悪した。ペロスピロン増量による精神症状の軽快に伴い認知機能障害も改善し、3年後には健常レベルにまで改善した。この時点では陽性症状は消失しており、QOL・機能レベルも良好であった³⁾ (図5)。

IV. ミスマッチ陰性電位 (MMN)

ARMS の病態生理および精神病発症予測に関する簡便な指標として、P300やMMNなどに代表される事象関連電位が注目される^{1,5,7,12)}。このうちMMNは、被検者が他に注意を向けた状況で音を聞かせるなどの刺激を与え、逸脱した音を提示したときに自動的に生じる脳波の波形から標準音を提示したときの波形を差し引いたものである。同電位は上側頭回や前頭葉皮質の機能を反映し、統合失調症では振幅が低下する^{5,8)}。ARMS患者で

もMMNの振幅が減少していることが最近の研究において示されている^{2,5,7)}。筆者らも、後に精神病を発症するARMS患者において、発症前にミスマッチ陰性電位の振幅が減少していることを確認し (図6)、神経心理学的所見との関連を検討した⁵⁾。

おわりに

精神病の前駆期が疑われARMSと診断された者が、後に精神病を発症する確率は半分以下であり⁹⁾、気分障害や不安障害など統合失調症以外の精神疾患に発展することもある。最近では、ARMS患者の社会機能を中心とした長期予後の改善に力が入れている¹⁴⁾。このような動向に留意しつつ、援助希求のあるハイリスク者への早期介入を実践することを、われわれは目指している^{15,16)}。

謝 辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金 (障がい者対策総合研究事業) の援助を受け行われた。

文 献

- 1) Atkinson, R. J., Michie, P. T., Schall, U.: Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry*, 71 ; 98-104, 2012
- 2) Bodatsch, M., Ruhrmann, S., Wagner, M., et al.: Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry*, 69 ; 959-966, 2011
- 3) Higuchi, Y., Sumiyoshi, T., Itoh, T., et al.: Perospirone anormalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, in press
- 4) Higuchi, Y., Sumiyoshi, T., Kawasaki, Y., et al.: Effect of tandospirone on mismatch negativity and cognitive performance in schizophrenia : a case report. *J Clin Psychopharmacol*, 30 ; 732-734, 2010
- 5) Higuchi, Y., Sumiyoshi, T., Seo, T., et al.: Mismatch negativity and cognitive performance in the prediction of transition to psychosis in subjects with at risk mental state. *PLoS ONE*, in press
- 6) International Early Psychosis Association Writing Group : International clinical practice guidelines for

early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 48 ; s120-124, 2005

7) Jahshan, C., Cadenhead, K. S., Rissling, A. J., et al.: Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychol Med*, 42 ; 85-97, 2012

8) Javitt, D. C., Spencer, K. M., Thaker, G. K., et al.: Neurophysiological biomarkers for drug development in schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov*, 7 ; 68-83, 2008

9) McGorry, P. D., Nelson, B., Amminger, G. P., et al.: Intervention in individuals at ultra high risk for psychosis : a review and future directions. *J Clin Psychiatry*, 70 ; 1206-1212, 2009

10) Mizuno, M., Suzuki, M., Matsumoto, K., et al.: Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centres. *Early Interv Psychiatry*, 3 ; 5-9, 2009

11) 西山志満子・川崎康弘・住吉太幹ほか：統合失調

症の早期発見・介入の試み—特殊外来の現状と課題—b. ARMSを対象とした早期介入の実践—CAST. *精神科*, 17 ; 230-235, 2010

12) Ozgurdal, S., Gudlowski, Y., Witthaus, H., et al.: Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophr Res*, 105 ; 272-278, 2008

13) 住吉太幹：統合失調症前駆期における薬物療法. *臨床精神薬理*, 13 ; 37-46, 2010

14) 住吉太幹：統合失調症の早期介入・発症予防における薬物療養. *医学のあゆみ*, 236 ; 949-955, 2011

15) 住吉太幹：統合失調症前駆期における薬物療法. ラジオ NIKKEI 「医学講座」：日経ラジオ社：日本医師会生涯教育 (<http://medical.radionikkei.jp/igakukoza/onde-mand/igakukoza-110303.html>)

16) 住吉太幹：統合失調症の前駆期と医療的介入. NTT ドコモの医療専門サイト「MD+」：NTT ドコモ (www.mdplus.jp)

Early Intervention Practice in Toyama Prefecture : Efforts to Improve the Clinical Service

Tomiki SUMIYOSHI¹⁾, Shimako NISHIYAMA¹⁾, Yuko HIGUCHI¹⁾, Tsutomu TAKAHASHI¹⁾,
Tadasu MATSUOKA¹⁾, Yasuko MURANAKA¹⁾, Masayoshi KURACHI¹⁾, Yuko MIZUKAMI^{1,2)},
Satoru KAZUKAWA²⁾, Michio SUZUKI¹⁾

1) *Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and
Pharmaceutical Sciences*

2) *Toyama Prefectural Mental Health Center*

We report our activity in the Consultation and Support Service in Toyama (CAST), a clinical service provided by the collaboration of Toyama Prefectural Mental Health Center and University Hospital of Toyama(UHT). About 23% of users diagnosed with at-risk mental state (ARMS), during October 2006 until March 2012, transitioned to overt schizophrenia. More than half of the subjects who continued to visit the specialized clinic in UHT were treated with anti-psychotic drugs. We encountered a case of schizophrenia in which early treatment with an atypical psychotic drug was effective in normalizing cognitive function and achieving a good social consequence. The ability of mismatch negativity, an event-related potential, to predict progression to psychosis in subjects with ARMS is discussed. Further efforts should be directed towards improving long-term outcomes, such as social function, for users of the CAST.

<Authors' abstract>

<**Key words** : at-risk mental state, prodrome, schizophrenia, early treatment,
mismatch negativity >
