

早期精神病の診断と評価 ——症候とバイオマーカー——

高橋 努

早期精神病とは、初回エピソード精神病（FEP）や精神病発症危険状態（ARMS）を含む概念である。FEPは明らかな陽性の精神病症状が生涯で初めて出現し1週間以上続く状態であり、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害や精神病症状を伴う気分障害など、多様な病態から構成される。適切な早期診断による精神病未治療期間の短縮や発症後2～5年間のいわゆる治療臨界期における治療は長期的予後の改善に重要と考えられる。ARMSとは明らかな精神病症状を発症する高いリスクを有すると考えられる臨床の状態を指す前方視的概念であり、通常はComprehensive Assessment of At-Risk Mental State（CAARMS）やStructured Interview for Prodromal Symptoms/Scale of Prodromal Symptoms（SIPS/SOPS）といった構造化面接で診断される。ARMS症例の1～2年後の精神病移行率は20～30%程度と報告され、移行例の約60%は統合失調症と診断される。FEPやARMSの診断は臨床症状に基づき行われるため、脳画像検査や神経生理学的検査を行う最も重要な臨床的意義は脳器質因の除外である。一方、研究レベルでは、頭部MRI所見や脳波（特に事象関連電位）といったバイオマーカーが統合失調症患者と健常者の判別やARMS症例の精神病発症予測に有効との報告が増えており、今後の臨床応用が期待される。

<索引用語：早期精神病，統合失調症，精神病発症危険状態，症候，バイオマーカー>

はじめに

障害調整生命年などの指標を用いた場合、疾患による寿命の短縮や健康の損失の程度は、身体疾患を含む全疾患中で神経精神疾患によるものが最大と報告されており、特に統合失調症などの精神病性障害の急性期ではその影響が甚大である^{16,17}。その克服に向けた社会的要請の高まりとともに、精神病性障害やその発症危険群（at-risk mental state：ARMS）を対象とした早期介入活動が欧米を中心に広く認識され、その実践が広がりを見せている。早期精神病とは、一般的には初回エピソード精神病（first episode psychosis：FEP）およびARMSを含む概念であり、2017年には本邦における早期介入活動の普及啓発を目的

に、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（Japan Agency for Medical Research and Development：AMED）の障害者対策総合研究開発事業（精神障害分野）（研究開発代表者：水野雅文）により早期精神病の診療プランと実践例についての予備的なガイドランスが作成され¹⁴、日本精神保健・予防学会のホームページ上で資料として一般公開されている。本稿では、ガイドランスの内容から、主に早期精神病の概念整理およびアセスメント・診断に関する部分を簡潔に紹介する。

I. 早期精神病の概念整理

1. 初回エピソード精神病（FEP）

FEPは明らかな陽性の精神病症状が生涯で初

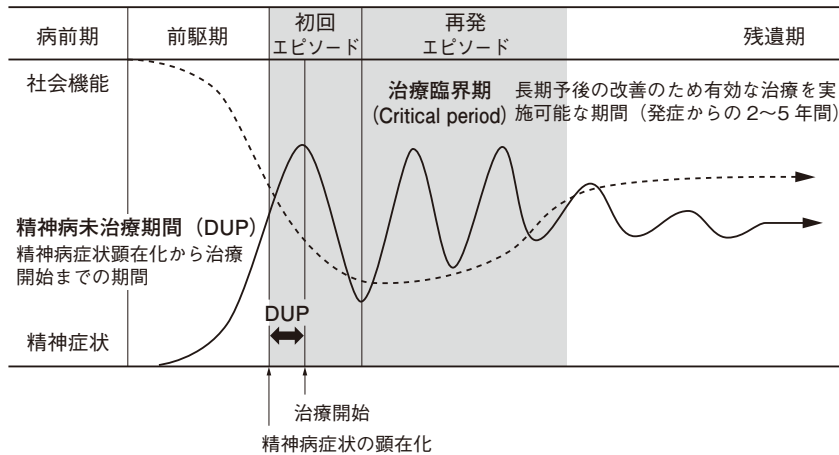


図 精神病的障害における精神病未治療期間 (DUP) と治療臨界期

めて出現し、1週間以上続くものと定義され、統合失調症スペクトラム障害におけるさまざまな診断カテゴリーに加えて、精神病症状を伴う気分障害なども含まれる⁷⁾。FEPのなかで統合失調症が占める割合は初診時には30%程度だが、1~2年後の再診断では50%程度となる⁸⁾。これは初診時に統合失調症様障害(症状持続が1ヵ月以上、6ヵ月未満)とされていたものの一部が統合失調症と再診断されることや、診療経過のなかで患者についての情報収集が進むことなどによると考えられる。

FEPの経過において長期予後へ影響する臨床的要素として、精神病未治療期間(duration of untreated psychosis: DUP)および治療臨界期(critical period)が挙げられる(図)。DUPとは精神病症状の顕在化(発症)から適切な専門的治療が開始されるまでの期間のことであり、長いDUPは治療開始後の臨床症状、社会機能、QOL、寛解率、抗精神病薬に対する反応性などの不良と関連することが報告される^{12,15)}。わが国の前方視調査によると、DUPの平均値は17.3ヵ月(中央値2.5ヵ月)であり、特に潜行性発症の群ではDUPが長いと治療開始18ヵ月後の認知機能が不良であった⁹⁾。また、発症から2~5年の間は長期予後改善のための有効な治療を実施可能な期間(治療

臨界期)と考えられる²⁾。この考えは、統合失調症の多くの症例で社会機能などの悪化が発症早期に生じ発症後2~5年の間に比較的安定化すること、また発症後の数年間には再発や自殺が起りやすく患者本人や家族への心理社会的影響も大きいことなどの臨床的観察に基づいている。

2. 精神病発症危険状態 (ARMS)

ARMSとは、明らかな精神病症状を発症するリスクが高いと考えられる臨床的状态を意味する前方視的な概念である。オーストラリア(メルボルン)の研究グループが開発した操作的基準^{20,21)}により、①弱い精神病症状群(attenuated psychotic symptoms: APS)、②短期間欠性精神病症状群(brief limited intermittent psychotic symptoms: BLIPS)、または/かつ③遺伝的リスクと機能低下群(genetic risk and deterioration syndrome: GRD)に該当する場合にARMSと判断される(表1)。ARMS症例が精神病を発症する率は2年間で30%程度とされ⁴⁾、そのリスクはBLIPS>APS>GRDの順に高い⁶⁾。なお、ARMS症例が移行する精神病は統合失調症が最も多いが(約60%)、統合失調症様障害や短期精神病性障害、統合失調感情障害、精神病症状を伴う双極性障害やうつ病なども含まれる⁵⁾。なお、DSM-5で「今後

表1 At-risk mental state (ARMS) の操作的診断^{20,21)}

下位群	定義	ARMS に占める頻度 ⁶⁾	2年以内の精神病発症率 ⁶⁾
①弱い精神病症状群 (Attenuated psychotic symptoms : APS)	精神病閾値下の弱い陽性症状を示す群	85%	19%
②短期間欠性精神病症状群 (Brief limited intermittent psychotic symptoms : BLIPS)	1週間以内に自然寛解する精神病症状を示す群	10%	39%
③遺伝的リスクと機能低下群 (Genetic risk and deterioration syndrome : GRD)	精神病の遺伝負因や統合失調型パーソナリティ障害に加え、機能低下が認められる群	5%	3%

援助を求めて専門的なサービスへ紹介された者が、表中の3下位群のうち1つ以上の基準を満たす場合に ARMS と診断される。

の研究のための病態」として扱われている減弱精神病症候群 (Attenuated Psychosis Syndrome) は上記の APS におおむね相当するが、すでに存在する苦痛や能力低下などに対して治療の必要な状態であることを重視した診断カテゴリーである。

II. 早期精神病的アセスメントと診断

1. 臨床アセスメントと診断

FEP に求められるアセスメントの要点を表2に示す。FEP は幻覚や妄想などの陽性症状が1週間以上続く場合に診断されるが、FEP のなかのカテゴリー診断の確定は、診療経過のなかで患者についての情報収集が進み、また患者の経過についての情報が集まることで可能になる。このため診断の暫定性を担保したうえで継続的な診断見直しを行うことが推奨される。また、評価においては多職種が参加することが望ましい。

援助を求めて専門的なサービスへ紹介された者が、APS、BLIPS、および GRD の3下位群のうち1つ以上を満たす場合に ARMS と診断される (表1)。診断のための構造化面接としては、Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS)²¹⁾ および Structured Interview for Prodromal Symptoms/Scale of Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS)¹³⁾ が代表的である。なお、ARMS 症例のうち精神病へ移行しない群においても、閾値下精神病症状の持続、併存精神疾患(特

にうつ病や不安障害)、長期にわたる生活機能の低下、および QOL の低下などが問題となりうる^{1,11)}。すなわち ARMS の臨床アセスメントにおいては、ARMS の診断や精神病移行の有無のみではなく、併存診断や社会機能についても評価することが重要と思われる。

2. 検査

早期精神病に対して行うべき検査を表3に示す。FEP や ARMS の診断は臨床症状に基づき行われるため、早期精神病に対して諸検査を行う最も重要な臨床的意義は器質因の除外である。

一方、現時点では研究レベルにとどまるものの、脳画像検査や神経生理学的検査が将来的には早期精神病の臨床に应用可能であることを示す知見が増えつつある。例えば、統合失調症でみられる脳構造変化 (前頭-側頭-辺縁系領域の灰白質体積減少など) や事象関連電位の1つである持続長ミスマッチ陰性電位 (duration mismatch negativity) の振幅低下は、ARMS 群のなかでも特に後に精神病に移行する群でその程度が大きいことが報告されている^{3,10,19)}。これらの知見は、生物学的検査が ARMS 症例の精神病発症予測などに有用である可能性を示唆するものである。

おわりに

早期精神病に対する早期介入の有用性は明らか

表2 初回エピソード精神病に求められるアセスメント

アセスメント全般に関する留意事項	生物・心理・社会の領域における全人的な包括的評価を行う 患者の安全に配慮したうえで、信頼関係と治療関係の構築を大切にする 必要に応じ多職種が参加する アセスメントは継続的に進めていくプロセスとして実施する
身体医学的評価	既往歴、神経学的評価（脳 CT や脳 MRI を含む）、血圧/血糖/脂質代謝、心血管系、その他の一般 的身体的検査 物質使用：アルコール、危険ドラッグ、麻薬、覚醒剤 身体的健康：体重、喫煙、食生活、運動、性機能や性生活
精神医学的評価	精神病症状に加え、抑うつや躁症状、不安、行動上の問題などについての包括的評価 神経発達：知的能力/認知機能、社会的発達、神経発達症の評価 暴力を含む他害性、自傷/自殺のリスク
心理・社会的評価	虐待（身体的・精神的）、幼少期の親との別離、トラウマ、いじめの既往 精神疾患についてのスティグマや偏見：罹病したことについての個人的な文脈についての理解や 病識などを含む 対人関係：友人、ソーシャル・ネットワーク 学業と就労：最終学歴、就労歴、学校や職場との関係、ニーズ ストレングス 利用できる心理・社会的資源 経済的な状態

(文献 14 より抜粋)

表3 早期精神病に対する検査

1) 除外診断のため種々の精神作用物質(覚醒剤, 大麻, 危険ドラッグなど)の使用の確認および採血検査(一般的には血算・生化学および甲状腺機能, 耐糖能)を行う。
2) 過去に頭部検査歴のない場合や神経学的所見で異常を認める場合には、粗大な脳器質因を除外するために頭部 CT などを行うことを推奨する(保険適用なし)。
3) 意識障害や不随意運動を伴う精神病症状を認めた場合などには、積極的に脳器質因を疑い、脳波検査、頭部 MRI, 脳血流 SPECT などを行うことを推奨する。特に抗 <i>N</i> -methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎や橋本脳症といった自己免疫性脳症では精神病性障害との鑑別が重要となる。
4) 光トポグラフィー検査 (near infrared spectroscopy : NIRS) はうつ症状の補助診断法として保険適用があり、うつ症状があり、かつ統合失調症との鑑別が問題となる症例では診断に有用である可能性がある。

(文献 14 より抜粋)

であり、本邦においてもその重要性は認識されつつある。しかし、現時点では限られた臨床・研究拠点（東邦大学、東北大学、東京大学、および富山大学など）がその中心的な役割を果たしているものの、広く精神科臨床や精神保健の現場に浸透しているとはいえないであろう。本稿で紹介した早期精神病の臨床ガイドンス¹⁴⁾が本邦における早期介入活動の普及啓発および早期精神病に関するエビデンスや治療実践の蓄積の一助となることに期待したい。なお、本稿の趣旨はガイドンス¹⁴⁾の概略紹介であり、同じくガイドンスの概略を紹介した他稿¹⁸⁾と内容が重複することをご了承いただきたい。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Addington, J., Cornblatt, B. A., Cadenhead, K. S., et al.: At clinical high risk for psychosis : outcome for nonconverters. *Am J Psychiatry*, 168 (8) ; 800-805, 2011

- 2) Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C. : Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry*, 172 (33) ; 53-59, 1998
- 3) Bodatsch, M., Brockhaus-Dumke, A., Klosterkötter, J., et al. : Forecasting psychosis by event-related potentials : systematic review and specific meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 77 (11) ; 951-958, 2015
- 4) Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., et al. : Predicting psychosis : meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (3) ; 220-229, 2012
- 5) Fusar-Poli, P., Bechdolf, A., Taylor, M. J., et al. : At risk for schizophrenic or affective psychoses? : a meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr Bull*, 39 (4) ; 923-932, 2013
- 6) Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Borgwardt, S., et al. : Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk : a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry*, 73 (2) ; 113-120, 2016
- 7) Galletly, C., Castle, D., Dark, F., et al. : Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 50 (5) ; 410-472, 2016
- 8) Haahr, U., Friis, S., Larsen, T. K., et al. : First-episode psychosis : diagnostic stability over one and two years. *Psychopathology*, 41 ; 322-329, 2008
- 9) Ito, S., Nemoto, T., Tsujino, N., et al. : Differential impacts of duration of untreated psychosis (DUP) on cognitive function in first-episode schizophrenia according to mode of onset. *Eur Psychiatry*, 30 (8) ; 995-1001, 2015
- 10) Koutsouleris, N., Meisenzahl, E. M., Davatzikos, C., et al. : Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry*, 66 (7) ; 700-712, 2009
- 11) Lin, A., Wood, S. J., Nelson, B., et al. : Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*, 172 (3) ; 249-258, 2015
- 12) 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 (9) ; 975-983, 2005
- 13) Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., et al. : Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms : predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull*, 29 (4) ; 703-715, 2003
- 14) 水野雅文, 鈴木道雄, 松本和紀ほか : 早期精神病の診療プランと実践例—予備的ガイダンス 2017— (<http://www.jseip.jp/top/document>) (参照 2018-07-05)
- 15) 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 (10) ; 1785-1804, 2005
- 16) Prince, M., Patel, V., Saxena, S., et al. : No health without mental health. *Lancet*, 370 (9590) ; 859-877, 2007
- 17) Salomon, J. A., Wang, H., Freeman, M. K., et al. : Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010 : a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet*, 380 (9859) ; 2144-2162, 2012
- 18) 高橋 努 : 早期精神病の概念と診断. 北陸神経精神医学雑誌 (印刷中)
- 19) Takahashi, T., Suzuki, M. : Brain morphologic changes in early stages of psychosis : implications for clinical application and early intervention. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72 (8) ; 556-571, 2018
- 20) Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D., et al. : Prediction of psychosis : a step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 172(suppl 33) ; 14-20, 1998
- 21) Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., et al. : Mapping the onset of psychosis : the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust N Z J Psychiatry*, 39 (11-12) ; 964-971, 2005

Diagnosis and Assessment of Early Psychosis : Symptomatology and Biomarkers

Tsutomu TAKAHASHI

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

Early psychosis is a concept that includes first episode psychosis (FEP) and high-risk status for developing psychosis, i. e., at-risk mental state (ARMS). FEP refers to the first experience of sustained positive psychotic symptoms (1 week or more) due to conditions such as schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, or mood disorders with psychotic symptoms. Reduction of the duration of untreated psychosis (DUP) by early detection of FEP and adequate treatment during the ‘critical period’ (first 2-5 years of psychosis) are thought to be important to improve the long-term clinical outcome. ARMS, which is defined using major rating systems such as the Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) and the Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS/SOPS), is a clinical condition characterized by the possible development of a psychotic disorder. Individuals with ARMS have a higher risk of developing psychosis, such as schizophrenia (approximately 60% of the individuals who developed psychosis), within a relatively short period of time (approximately 30% at 2 years). As both FEP and ARMS are diagnosed based on clinical symptoms, the main purpose of brain imaging and neurophysiological tests for these patients in the clinical setting is the diagnosis of organic brain disorders. On the other hand, increasing evidence from brain magnetic resonance imaging and electroencephalograms, especially event-related potential studies, has suggested the possible clinical applicability of biomarkers, particularly for the diagnosis of schizophrenia, i. e., differentiation from healthy controls, and prediction of future psychosis in high-risk subjects.

< Author’s abstract >

< **Keywords** : early psychosis, schizophrenia, at-risk mental state, symptomatology, biomarker >
