

DSM-5の減弱精神病症候群をめぐって：新たな早期介入の視点

松岡 洋夫

キーワード：1. 減弱精神病症状 2. 減弱精神病症候群 3. DSM-5 4. 早期介入 5. 多能性多次元早期症候群

Key words：1. attenuated psychotic symptoms 2. attenuated psychosis syndrome 3. DSM-5 4. early intervention 5. pluripotent multidimensional early syndrome

抄 録

目的：DSM-5 (2013年)において、精神病性障害の推定的前駆状態でもある「減弱精神病症候群」(APS)が記載された。DSM改訂の背景とAPSを巡る議論をまとめ、この領域の方向性を検討する。

対象と方法：精神病性障害のDSM改訂の背景と、APSならびにその導入の可否を巡っての関連論文を非系統的にレビューする。

結果：2013年のDSM改訂では、疾患相互の重複問題と、正常と異常の境界(診断閾値)問題を本質的には克服できなかった。APSに関しては倫理的問題を含め活発な議論があったが、DSM-5精神病性障害ワークグループは、一般臨床での診断信頼性の検証が不十分という理由で、APSを「今後の研究のための病態」(第Ⅲ部)に記載した。この領域の専門家グループもこれを支持した。精神病の超ハイリスク状態は高い精神病移行率(追跡3年で約30%)を示すものの、その状態からの回復や状態の持続、さらに他の障害への移行も見られ、多能性多次元早期症候群という病態概念が適切である。

結論：精神病移行の要件と予防治療の研究は重要であるが、同時に“精神病移行”転帰からの脱却も求められ、APS群全体の新たな転帰の目標設定と個別化医療の実現を推進する領域へと発展することが必要である。そのためには専門家のみならず一般医療従事者などを対象にしたAPSの病態とその通常治療の啓発、さらに、この領域の専門治療、研究、治験が行える専門施設の構築と専門家の育成が重要課題である。

精神病への早期介入研究がこの20年間で急速に進歩する中で、精神病性障害に関するいくつかのハイリスク状態が明らかになってきた(Fusar-Poli et al., 2013)。その中でも発症に近接し出現頻度の高

本論文の内容は第19回日本精神保健・予防学会学術集会で教育講演(2015年12月13日、仙台国際センター、座長宮城県立精神医療センター 小高 晃)として発表したものを中心にまとめた。

Attenuated Psychosis Syndrome in DSM-5: New Perspective of Early Intervention

MATSUOKA Hiroo

東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

い超ハイリスク状態である減弱精神病症状attenuated psychotic symptomsが (Miller et al., 2003; Yung et al., 2003)、減弱精神病症候群(または準精神病症候群)attenuated psychosis syndrome(以下、APSと省略)として、米国精神医学会 American Psychiatric Association (APA)による精神疾患の診断・統計マニュアル Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第5版 (DSM-5) (APA, 2013)の「今後の研究のための病態」(第Ⅲ部)で詳細に取り上げられた。また、現在改訂中のWHOの国際疾病分類 International Classification of Diseases (ICD) の第11版でも同様の扱いになることが予想されている (Gaebel et al., 2013)。

なお、DSM-5の公式の診断基準とコードが記載されている第Ⅱ部の「統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害」の中で、「他の特定される統合失調症スペクトラムおよび他の精神病性障害」の1例としてAPSを挙げてコード (298.8 ; ICD-10のF28に相当) が記載されているが、このコードは公式の診断基準を十分に満たさない他の障害も含めた雑多なものが含まれるカテゴリーであり、しかもそこではAPSの詳細な説明はない。第Ⅲ部の説明を熟知した上での使用が望まれる。

本稿では、はじめに精神病の脱構築と再構築を目指したDSM-5の統合失調症スペクトラム障害に関する議論と目指した方向性を概観し、次にDSM-5でのAPSの採否をめぐる論点とその臨床的意義をまとめ、最後にAPS領域の今後の方向性を考察したい。

1. DSM-5が目指したもの：精神病概念の脱構築と再構築

1) 従来の診断分類学の限界(脱構築)

診断分類学は、本質的な病態を反映し、診断された個々の患者の治療選択や転帰予測に役立つ必要があるが、精神疾患においてはそれらの異種性や多様性のために満足できる状況ではない (McGorry and van Os, 2013)。精神医学におけるこの四半世紀の進歩は目覚ましく、脳科学の知見、臨床遺伝学や臨床疫学の知見、早期介入研究や前方視的長期追跡研究の知見、薬物療法や心理社会療法の知見が蓄積されてきた。このためそれらの知見が、新たな診断学に取り込めないかという期待がかけられてきた。

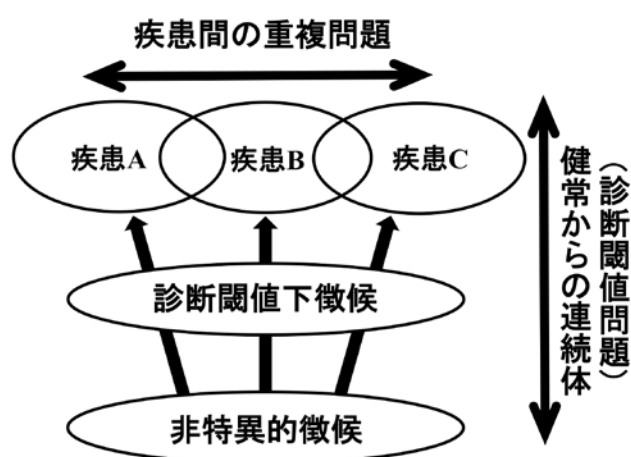


図1 現代の診断体系 (ICD、DSM) の課題

精神疾患は臨床的、遺伝的に近縁疾患間での重複が見られ、これらをどう再編するかという課題がある(図の横軸)。他方、精神症状は健常からの連続体であり、疾病性(苦痛や機能障害)の境界をどこに設定するかという課題もある(図の縦軸)。

現在のICDやDSMは、診断の信頼性と臨床的有用性の向上に寄与してきたが、真に病態を反映するかどうかの妥当性に関してはかなり脆弱である。それは、疾患相互の「重複問題」と、正常と異常の「診断閾値問題」としてしばしば指摘され、今回のDSMとICDの改訂過程でも検討されてきた(図1)。例えば、重複問題に関しては(図1の横軸)、疾患間の臨床的あるいは遺伝的な重複(例えば、統合失調症と双極性障害の一部重複や、統合失調症と発達障害での一部重複)および過剰な疾病併存などから、疾患の再編成が検討され(Kupfer et al., 2002)、特に精神病性障害では“精神病の脱構築”として活発な議論があった(Tamminga et al., 2010)。他方、診断閾値問題に関しては(図1の縦軸)、精神病性障害、気分障害、認知症などの診断閾値や早期徴候(前駆症状)が今回の改訂過程で検討され、認知症の早期徴候に相当する“軽度認知障害”だけが正式の診断として採用され、精神病性障害と気分障害では“他の特定される障害”(苦痛や機能障害はあるが、通常の診断基準を満たすだけの症状重症度に達しないもの)として簡単に記述されるに留まった。

2) DSM改訂の経緯(再構築)

今回のDSMの改訂に際しては、1999年から2002年にかけてAPA主導による研究行動計画が作成され(Kupfer et al., 2002)、遺伝学、脳画像、他の新技法の進展が、生物学的に支持された精神疾患の新たな分類と診断システムを構築するという大きな目標が掲げられた。そして、それを土台にDSM-5が作成されてきた。例えば、重複問題を抱えた現在の診断カテゴリーを排して、症状次元やその基本にある神経回路などによる分類も提唱された(Craddock and Owen, 2007, 2010)。2006年に立ち上がったDSM-5精神病性障害ワークグループでも新たな分類が検討されたものの、現在の知見では修正は不可能と結論され抜本的な変更には至らなかった(Carpenter et al., 2009; Kapur et al., 2012)。

しかし、より病態と密接な関連をもつ診断カテゴリー横断的な精神病理領域(症状次元)と社会機能障害を重視して将来の改訂にある程度備えることができた。具体的には、DSM-5の第三部「新たな尺度とモデル」においてではあるが、精神病性障害の8症状領域(重症度)評価を導入し、従来、症状と機能を混在して評価してきた「機能の全体的評定Global Assessment of Functioning」(GAF)を排して社会機能をより純粋に評価するWHO Disability Assessment Schedule 2.0(WHODAS 2.0)を導入した。他に、疾患リストの並び順を、発症年齢を考慮して変更し、隣接する疾患間が病態的に重複しうることをおおよそ示した。さらに、疾患の横断像と縦断特徴に関する特定用語を厳密化した。

3) 新たな研究の方向性: RDoCプロジェクト

重複問題を乗り越える試みとして、精神病理領域やその基本病態を構成する神経回路などに直接アプローチするために、米国国立精神衛生研究所(NIMH)はDSM-5から袂を分かつことになり、Research Domain Criteria(RDoC)プロジェクトがDSM-5公表以前の2009年に立ち上がった(Kapur et al., 2012)。これはかつて、研究診断基準Research Diagnostic Criteria(RDC)(Feighner et al., 1972)がDSM-III(1980年)に影響を与えたように、RDoCはいずれ将来のDSMと融合されるものと期待される(Insel, 2014)。

RDoCプロジェクトでは、例えば、現在の疾患カテゴリー単独での研究は推奨しておらず、ある特定の精神病理領域や類似の基本病態を示す近縁の複数の疾患カテゴリーを対象にした研究を推奨するもので、元になるDSMの疾患カテゴリー診断自体を否定するものではない。しかし、この方向性は生物学への偏重になるのではと熱い議論が続いている(例えば、World Psychiatry誌の2014年2月号の特集参照)。

2. 減弱精神病症候群 (APS) の誕生：概念の臨床的妥当性と論点

1) 従来の研究基準と APS

統合失調症をはじめとする精神病性障害では、しばしば何年にもわたる前駆期のあることが知られている。この領域の研究は50年以上前からあるが、約20年前に精神病のハイリスク状態の診断基準が登場して以来、精神病の早期介入を専門的に行う施設がオーストラリアと欧米に立ち上がり、この15年で急速に研究が進展してきた (Fusar-Poli et al., 2013)。1998年には国際早期精神病協会 International Early Psychosis Association (IEPA) が創立され、2005年には早期精神病に関する臨床実践の国際ガイドラインが示され (IEPA, 2005)、2007年にはIEPAの機関誌“Early Intervention in Psychiatry”の刊行が開始され、学術的にも充実してきた。

精神病のハイリスク状態でも発症直前の“超”ハイリスク状態を定義した診断基準はいくつかあるが (Fusar-Poli et al., 2013; 松岡, 2014; Miller et al., 2003; Yung et al., 2003)、例えば、オーストラリアのメルボルンのグループによるPACE基準では、精神病の診断閾値下の減弱陽性症状を呈する群、自然寛解する短期間欠性の精神病症状を呈する群、精神病の家族歴または統合失調型パーソナリティ障害を持ちかつ最近の機能低下を認める群の主に3つの下位群に分けられる (Yung et al., 2003)。この中で、DSM-5でAPSとして取り上げられたのは、最初の精神病の診断閾値下の減弱陽性症状を呈する群である。ちなみに、2番目の群は短期精神病性障害、3番目の群は統合失調型障害に近縁である。

DSM-5のAPSの診断基準は、AからFの6基準で構成されている：(A)「妄想、幻覚、まとまりのない発語の少なくともいずれか1つが弱い形で存在し、現実検討は比較的保たれており、臨床的関与に値する程度の重症度または頻度を有している。」これは、症状が減弱した形で存在し本格的な精神病の診断閾値下であるが、疾病性があることを明示している；(B)「Aの症状は、過去1ヶ月の間に少なくとも週1回は存在する。」これは、症状頻度の最小値を明示している；(C)「Aの症状は、過去1年の間に始まったか、あるいはその間に増悪している。」これは、安定性の症状(トレート)ではないことを明示している；(D)「Aの症状は、臨床的関与に価するほど苦痛を与え、能力を低下させている。」これは支援を求めること(help-seeking)に相当し、疾病性を明示している；(E)「Aの症状は、精神病性の特徴を伴う抑うつ障害または双極性障害を含む他の精神疾患によってうまく説明されるものではなく、物質または他の医学的疾患の生理学的作用によるものでもない。」これは鑑別診断を明示している；(F)「どの精神病性障害の基準も満たされたことがない。」これも鑑別診断で、本格的な精神病発症後の症状ではないことを明示している (APA, 2013; 松岡, 2014)。

PACE基準の減弱陽性症状に関する研究基準と比べると、APSは上述のB、C、D基準を組み入れたことで研究基準より限定的であり、また研究基準で使用される操作的な症状の重症度と頻度の詳細な基準がないなどの差異が見られる (Fusar-Poli et al., 2014a; Woods et al., 2010)。例えば、C基準によってかなりの超ハイリスク者が除外されるとする報告もあり (Schultze-Lutter et al., 2014)、早急に両者間の違いを明確にする比較研究が必要である。

2) APSをめぐる熱い議論

今回のDSM改訂では、うつ病での死別除外基準の削除をめぐる議論と同様に、APSでもその是非をめぐる、倫理的、概念的な議論も含めて非常に活発に行われた。APSには精神病への移行を示さない“精神病偽陽性”例が70%程度含まれることから、この群への過剰診断、過剰治療を懸念してAPSを治療対象として認めないという立場から、治療対象として認めるが公式の診断ではなくDSM-5の「今後の研究のための病態」(第Ⅲ部)に留めるべきという立場、疾病性を重視してDSM-5の公式診

断(第II部)に含めるべきという立場、さらには、精神病性障害自体を脱構築(前駆期や精神病移行概念の否定)するべきという立場まで様々あった。

APSへの批判の論点には、APSの概念的 position 付けの曖昧さ、精神病移行の予測困難さ、偽陽性例へのスティグマ、精神病移行の予防的治療法の未確定、抗精神病薬の不要な過剰投与による副作用の問題などが挙げられる(Nelson, 2014)。当初、APSは精神病移行を重視して“精神病リスク症候群 Psychosis Risk Syndrome”として議論されたが、この群全体が疾病性を有し(Carrión et al., 2013; Fusar-Poli et al., 2015; 松岡, 2012a, 2012b; Yung et al., 2012)、精神病移行はこの群の一側面に過ぎないとして、APSに名称が変更された(Tsuang et al., 2013)。なお、疾病性の定義に関しては、DSM-IV-TRでは「... 精神疾患は、臨床的に意味のある行動または心理的症候群または様式であって、それが人々に起こり、現存する心痛または能力低下を伴っているか、死、苦痛、能力低下、または自由の重大な喪失の危険性が著しく増大しているものとして概念化される...」(APA, 2000、一部省略)、と定義している。

最終的には、DSM-5精神病性障害ワークグループは、一般臨床での診断信頼性の検証が不十分という理由で、APSを「今後の研究のための病態」(第III部)に入れることを決定し(Tsuang et al., 2013)、さらにこの領域の専門家グループも、APSが臨床的概念として妥当であることを強調しつつ、この決定を支持した(Yung et al., 2012)。DSM-5精神病性障害ワークグループの座長を務めたCarpenter (2014)は、APSをめぐる問題について以下のようにまとめている：(a)神経画像や認知機能の研究からAPSの臨床的妥当性はかなりある；(b)APSは正常を病理化するものではない；(c)APS自体は疾患であり偽陽性概念は存在しない；(d)スティグマは診断自体ではなく社会の問題である；(e)治療法の有無は診断学とは無関係である；(f)抗精神病薬の過剰投与は啓発の問題である；(g)問題は診断分類学上の位置付けである(統合失調症スペクトラム障害に関連は深い、精神病症状は疾患非特異的側面がある)。APSに関わる診断分類上の問題は、本稿の1の1)で述べたように精神科診断学が抱える「重複問題」と「診断閾値問題」そのものである。

3) APSの臨床的意義

APSの診断基準を用いての臨床研究はまだ少ないので、ここでは研究基準で定義されたより広い概念の精神病の超ハイリスク状態の知見を中心に述べる(Fusar-Poli et al., 2013)。精神病の超ハイリスク状態の長期経過は、診断後3年間で約30%程度が精神病性障害に発展する。精神病性障害に発展せずに寛解する場合も一部あるが、大半は非精神病性障害(気分障害、不安障害、物質関連障害)や持続性の超ハイリスク状態を示し(Lin et al., 2015)、さらに自殺問題も看過できず(Kelleher et al., 2013)、様々な転帰の可能性を有する“多能性”の状態である。また、超ハイリスク状態の診断時点で既に気分障害、不安障害、物質関連障害、パーソナリティ障害などを高頻度に併存しており(Woods et al., 2009)、多様な症状や徴候で構成される“多次元”の状態でもある。

したがって、精神病の超ハイリスク状態は病態論的には精神病性障害に特異的な前駆状態(“schizophrenia light”)ではなく(Fusar-Poli et al., 2014b; van Os and Murray, 2013)、“多能性の多次元早期症候群”という捉え方が適切である(Fusar-Poli et al., 2014b; van Os, 2013)。この概念は治療にも深く関連し、実際、これまでの超ハイリスク状態に対する予防的治療の無作為化試験では、減弱精神病症状自体を標的にした抗精神病薬治療も認知行動療法も精神病発展を阻止することに十分な成果が得られなかったことは示唆的である(Fusar-Poli et al., 2013; Morrison et al., 2012)。

前述のようにAPSの導入の議論において抗精神病薬による過剰治療の問題が指摘されていたが

(Nelson, 2014)、APSは疾病性を有し支援を求めてくる一群であるため、早期精神病専門の施設がほとんどない我が国では一般の精神科関連の医療施設や相談施設を本人や家族が訪れてくる。こうした患者に直面した場合、多くの精神科医はAPSを精神病性障害と誤診して抗精神病薬を過剰投与する可能性が指摘されており(辻野ら, 2010)、この意味でもAPS概念の普及と臨床医に対するAPSの啓発は必須である。

現時点では実験的介入が精神病発展を抑止する傾向にはあるが(Fusar-Poli et al., 2013; Schmidt et al., 2015; Stafford et al., 2013; van der Gaag et al., 2013)、一般臨床で実行可能な特異的介入方法はまだ確立されていない。一般臨床での“通常治療 treatment as usual (TAU)”は、患者およびその家族との支持的関係の確立、直面している問題の理解と解決策の模索(心理教育、家族教育を含む)、環境や対人的なストレスの軽減、ストレスとレジリエンスの強化、学業・職業の問題の整理と目標の再設定、精神病症状などのモニタリング、併存症(不安、抑うつ、自殺念慮、依存症)への対応など(Carpenter, 2014)、我が国の精神科の一般臨床でも十分対応可能なもので、しかも一定の効果が期待できる(Schmidt et al., 2015; Thompson et al., 2015)。

現行の薬物療法は主要な治療手段とはならず、抗不安薬、抗うつ薬、睡眠薬は対症療法的に一時的に使用することはあっても、抗精神病薬の使用は極力控えることが原則である。海外のこの領域の治療ガイドラインでも、モニタリングや認知行動療法が最も推奨されており、抗精神病薬の使用は、自傷や攻撃の問題、精神病症状の急速な進展(1週間以上持続)、通常治療での改善が得られない時の補助手段などに限定されている(Fusar-Poli et al., 2013; Galletly et al., 2016; Schmidt et al., 2015)。

3. 減弱精神病症候群の今後：層別化医療・個別化医療の幕開け

1) 精神病移行からの脱却

減弱精神病症状から診断閾値以上の精神病に発展するかどうかは、臨床的には抗精神病薬の使用タイミングの目安としては重要であるが、病態論的には異論がある(Fusar-Poli and van Os, 2013; 松岡, 2011; van Os and Murray, 2013)。精神病への発展は症状の頻度や持続などの重症度によって定義されるが(Miller et al., 2003; Yung et al., 2003)、これは軽度から重度の症状の連続的現象に対しての量的評価から、恣意的に精神病の境界を設定しているにすぎない。しかも、これらの症状は刻々と変動している。また、精神病への発展の有無と社会的転帰にはかなりの乖離があり、減弱精神病症状に留まっている例でも、精神病に発展した例より社会機能が不良のこともありうる(Fusar-Poli and van Os, 2013; Nelson et al., 2013; Yung et al., 2010)。

DSM改訂の過程においても、精神病症状は程度の差異はあるが様々な疾患カテゴリーに出現し(重複問題)、さらに一般集団にも出現し疾患までの量的連続性を示すため(診断閾値問題)、精神病症状は診断カテゴリーを越えて出現する共通の病態(“最終共通路”)であり、したがって精神病症状だけで疾患カテゴリーを構成することには限界のあることが指摘されてきた(Howes and Kapur, 2009; van Os and Kapur, 2009)。また、医学的な意味での回復には、症状寛解と機能寛解の両者が達成される必要があるが、特に統合失調症では機能寛解に影響する臨床症状として精神病症状以上に、陰性症状と認知障害(神経認知障害、社会認知障害)の重要性が指摘されており(Harvey and Strassnig, 2012; 松岡, 2011)、APSにおいても陰性症状、認知障害さらには機能的転帰を重視する必要がある(Carrion et al., 2013; Dominguez et al., 2010; Ising et al., 2016; Klosterkötter et al., 2011; Nelson et al., 2013)。

前述のようにDSM-5精神病性障害ワークグループは、当初、精神病リスク症候群という名称を用い

た。これは、精神病発症の予防を主眼として発展してきたハイリスク研究の歴史を踏まえてのことで、精神病発展の前駆段階としての概念を強調した。その後、多能性の多次元早期症候群という概念に変化してAPSと名称を変更した。精神病への発展を予防するという視点は今後も重要な課題ではあるが、それを過度に強調しすぎることは患者のみならず医療従事者にも無用な誤解と偏見を与える。精神病に発展するかしないかにかかわらず、このAPS全体が疾病性を有していることを認識し、求められる支援に対して精神病への発展を念頭に置きながら適切に応えることが求められる。

2) 層別化医療に向けて

精神病症状の偏重から脱却するためには、多能性の多次元早期症候群という臨床的概念を中心に、精神病以外の疾患カテゴリーや症状次元も考慮にいれ、異種的な成因と発症過程を理解する必要がある。まさに前述のRDoCプロジェクトはこうした考えと符合する。つまり、神経画像、認知機能、遺伝子変異などの生物指標によって、疾患横断的に特定の神経回路を標的として病態解明 (Buckholtz and Meyer-Lindenberg, 2012) や創薬 (Gründer et al., 2009) の新たな方向性が期待できる。ここでは転帰や症状の多様な統合失調症を中心に、その異種性を解明する糸口となるような発症過程に関する仮説と、将来の層別化医療の可能性を検討する (Kapur et al., 2012; 松岡, 2012a; Schumann et al., 2014)。

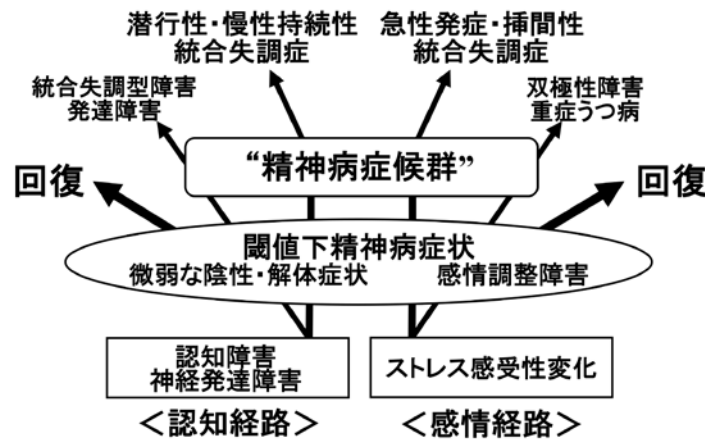


図2 精神病症候群に至る2つの発展過程と疾患スペクトラム

左の認知経路では遺伝子・環境相互作用の影響を様々なレベルで受けながら、神経発達障害に基づく認知障害を基盤にして、微弱な陰性／解体症状、閾値下の精神病症状を経て、慢性持続性の経過を辿る精神病症候群を示す。顕著な精神病症候群に至らずに、統合失調型障害、発達障害に留まるか、あるいは回復する場合もある。右の感情経路も遺伝子・環境相互作用の影響を受け(特に小児期の心的外傷など)、ストレス感受性が亢進し、それを基盤にして感情調整障害を経て、挿間性の転帰良好な経過を辿る精神病症候群を示す。顕著な精神病症候群に至らずに、双極性障害、慢性うつ病になる場合や、あるいは回復する場合もある。また、精神病症候群に至る手前の“多能性の多次元症候群”(本文参考)のレベルに留まれば、他の気分障害、不安障害、パーソナリティ障害のカテゴリー診断が併存しうる。なお、図には示していないが、精神病症候群に発展する多様な疾患スペクトラムの全てで回復はありうる。

一般若年集団を対象とした約10年間の追跡研究によって、診断閾値下の陰性／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していることが示された (Dominguez et al., 2010) (図2左の認知経路 cognitive pathway)。この経路で発症する統合失調症は、その基盤に早期の神経発達障害の

遺伝的リスクがあり、様々なレベルでの遺伝子・環境相互作用を通して (van Os et al., 2010)、認知障害さらに軽微な陰性／解体症状が出現し、最終的に精神病症状が惹起されると推定される (Howes and Murray, 2014)。この経路で発症する群は男性に多く、神経発達障害、重度の認知障害、陰性症状で特徴づけられるような慢性持続性の経過を辿る予後不良の一群と考えられる (van Os et al., 2009)。

一方で、認知経路とは異なる発症様式と臨床経過を示す感情経路 affective pathway (図2右) を介する一群も想定される (Kramer et al., 2014; Myin-Germeys et al., 2007)。この発症様式は女性に多く、日常生活上のストレスに対する情動反応性の過剰な亢進が、精神病性障害を惹起するというもので、発症後は挿間性の転帰良好な経過を辿る。情動反応性の亢進は、発症前に発生したストレスとなるライフイベント、虐待などの小児期の心的外傷などによって引き起こされた持続的な脳機能変化 (ストレス過感受性) を通して形成されると考えられる。

以上の異なる2つの発症経路は、特定の生物指標 (中間表現型) がより直接的に病態と関連している可能性がある。複数の生物指標を組み合わせることで、精神病性障害が認知経路と感情経路にそれぞれ類似した2つの群に分かれることが示されており (Wessman et al., 2009)、層別化医療の可能性が示唆される。

3) 個別化医療に向けて

様々な症状による苦痛や機能障害のために支援を求めてくるAPS患者に対しての通常治療は、病状の詳細な評価・モニタリング、環境や対人的なストレスの軽減、ストレンクスとレジリエンスの強化などであることは既に述べた。環境の影響を受けながら個人特有の軌跡を辿って疾患が形成されるため、ライフイベントや日常的なストレスと症状の関連から“文脈的症状回路”を明確にして (Kramer et al., 2014; Reininghaus et al., 2016; van Os et al., 2013b)、その悪影響を緩和し病状が悪化しないための対処方法を提供することは、精神科医の日常臨床そのものである。

近年、ITの発展を基盤に日常的な生活体験を抽出する「生活サンプリング法 experience sampling method」(ESM) を用いた研究が急速に進展しており、最近ではその評価に基づいてITによる即座の治療介入まで検討されている。こうした高度に個別化された医療は、精神医学における“精密医療”として位置づけられ、現在の診断分類学を乗り越える方法論としても重要になるだろう (van Os et al., 2013a, 2013b)。

精神病性障害の発症に至る軌跡と生物指標の関連が明確になれば、無症状のハイリスク状態から、非特異的な症状や基底症状と呼ばれる主観的な認知障害 (Fusar-Poli et al., 2013; Klosterkötter et al., 2011; Schultze-Lutter, 2009) を示す前期の前駆期、そしてAPSを含む超ハイリスク状態である後期の前駆期を多次的に特定することが可能となる。さらに、発症後の臨床経過も含めて段階化し分類するような“臨床病期 clinical staging”を確立する必要がある (Fusar-Poli et al., 2014b; McGorry et al., 2008; McGorry and van Os, 2013; McGorry and Nelson, 2016)。表1は精神病性障害の臨床病期のモデル例で、すでにオーストラリアの統合失調症の臨床実践ガイドライン (Galletly et al., 2016) では公式に取り上げられている。今後、それぞれの病期の診断に役立つ生物指標と、病期別の個別化された特異的介入方法の確立が望まれる (McGorry et al., 2014; Scott et al., 2013)。

表1 統合失調症と関連障害の臨床病期モデル*

病期	病期の定義
0	精神病のリスク状態で現在は無症状
I a	精神病のリスク状態で軽度の症状や非特異的症状（神経認知障害を含む）があり、軽度の機能の変化や低下を伴う。
I b	精神病の超ハイリスク状態で、中等度だが閾値下症状で、中等度の神経認知障害と疾病性を示す機能障害を伴う（過去12ヶ月での、SOFASで30%低下ないし50未満）。
II	精神病の初回エピソードで、中等度から重度の症状、神経認知障害、機能障害を伴う十分に閾値を超えた障害（GAF 30～50）。
III a	初回エピソード治療からの不完全な寛解。
III b	治療で安定化した精神病性障害の再発で、初回エピソードからの寛解時には達しないようなGAFレベル、残遺症状、神経認知障害を伴う。
III c	複数の再発エピソードで臨床的に悪化している。
IV	症状、神経認知、能力障害は、重度、持続性、あるいは非寛解の状態

※ Galletlyら(2016)の表を参考に筆者が作成。SOFAS: Social and Occupational Function Assessment Scale, GAF: Global Assessment of Functioning

以上、APSをめぐる議論とその背景、そして将来の方向性を述べた。APSは、精神科診断分類学が歴史的に抱えてきた疾患間の「重複問題」と、健常からの連続体に関わる「診断閾値問題」が如実に表れた領域である。APSは精神病への移行を問わずそれ自体で疾病性を有し、病態論的には精神病性障害の前駆期だけではなく多能性の多次元早期症候群という広い視点での理解が重要である。こうした理解を基に、研究的にはRDoCプロジェクトが志向する層別化医療、症状と環境の因果関係を文脈的症状回路として明確にする個別化医療が新たなブレークスルーをもたらすだろう。治療的には臨床病期を明確にしてそれぞれの病期に応じた介入方法を確立することが求められる。APSに対する“通常治療”が一般の精神医療で行えるための啓発と、研究や治療開発を可能にするためにこの領域の専門施設の構築と専門医の育成が我が国の課題である(松岡, 2014)。

本発表に関して開示すべき利益相反にある企業などはない。

【文 献】

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision. American Psychiatric Publishing, 2000. (高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳. DSM-IV-TR精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 2002.)
- 2) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatric Publishing, 2013. (日本精神神経学会監修. DSM-5—精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 2014.)
- 3) Buckholtz JW, Meyer-Lindenberg A: Psychopathology and the human connectome: toward a transdiagnostic model of risk for mental illness. *Neuron* 74 (6): 990-1004, 2012.

- 4) Carpenter Jr WT, Bustillo JR, Thaker GK, et al. : The psychoses : cluster 3 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11. *Psychol Med* 39 (12) : 2025-2042, 2009.
- 5) Carpenter WT : Attenuated psychosis syndrome : need for debate on a new disorder. *Psychopathology* 47 (5) : 287-291, 2014.
- 6) Carrión RE, McLaughlin D, Goldberg TE, et al. : Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry* 70 (11) : 1133-1142, 2013.
- 7) Craddock N, Owen MJ : Rethinking psychosis : the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 6 (2) : 84-91, 2007.
- 8) Craddock N, Owen MJ : The Kraepelinian dichotomy – going, going… but still not gone. *Br J Psychiatry* 196 (2) : 92-95, 2010.
- 9) Dominguez M-G, Saka MC, 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 (9) : 1075-1082, 2010.
- 10) Feighner JP, Robins E, Guze SB, et al. : Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 26 (1) : 57-63, 1972.
- 11) Fusar-Poli P, Borgwardt S, Bechdolf A, et al. : The Psychosis high-risk state : a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 70 (1) : 107-120, 2013.
- 12) Fusar-Poli P, van Os J : Lost in transition : setting the psychosis threshold in prodromal research. *Acta Psychiatr Scand* 127 (3) : 248-252, 2013.
- 13) Fusar-Poli P, Carpenter WT, Woods SW, McGlashan TH : Attenuated psychosis syndrome : ready for DSM-5.1? *Annu Rev Clin Psychol* 10 : 155-192, 2014a.
- 14) Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P, van Os J : Lessons learned from the psychosis high-risk state : towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med* 44 (1) : 17-24, 2014b.
- 15) Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A, et al. : Disorder, not just state of risk : meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br J Psychiatry* 207 (3) : 198-206, 2015.
- 16) Gaebel W, Zielasek J, Cleveland H-R : Psychotic disorders in ICD-11. *Asian J Psychiatry* 6 (3) : 263-265, 2013.
- 17) 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.
- 18) Gründer G, Hippus H, Carlsson A : The 'atypicality' of antipsychotics : a concept re-examined and re-defined. *Nat Rev Drug Discov* 8 (3) : 197-202, 2009.
- 19) Harvey PD, Strassnig M : Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia : cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry* 11 (2) : 73-79, 2012.
- 20) Howes OD, Kapur S : The Dopamine hypothesis of schizophrenia : version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 35 (3) : 549-562, 2009.
- 21) Howes OD, Murray RM : Schizophrenia : an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*

- 383 (9929) : 1677-1687, 2014.
- 22) Insel TR : The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) project : precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry* 171 (4) : 395-397, 2014.
 - 23) International Early Psychosis Association Writing Group : International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry* 187 (suppl. 48), S120-S124, 2005.
 - 24) Ising HK, Ruhrmann S, Burger NAFM, et al. : Development of a stage-dependent prognostic model to predict psychosis in ultra-high-risk patients seeking treatment for co-morbid psychiatric disorders. *Psychol Med* 46 (9) : 1839-1851, 2016.
 - 25) Kapur S, Phillips AG, Insel TR : Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 17 (12) : 1174-1179, 2012.
 - 26) Kelleher I, Corcoran P, Keeley H, et al. : Psychotic symptoms and population risk for suicide attempt : a prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 70 (9) : 940-948, 2013.
 - 27) Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Bechdolf A, Ruhrmann S : Prediction and prevention of schizophrenia : what has been achieved and where to go next? *World Psychiatry* 10 (3) : 165-174, 2011.
 - 28) Kramer I, Simons CJP, Wigman JTW, et al. : Time-lagged moment-to-moment interplay between negative affect and paranoia : new insights in the affective pathway to psychosis. *Schizophr Bull* 40 (2) : 278-288, 2014.
 - 29) Kupfer DJ, First MB, Regier DA : A Research Agenda for DSM-V. American Psychiatric Association, 2002. (黒木俊秀, 松尾信一郎, 中井久夫訳. DSM-V 研究行動計画. みすず書房, 2008.)
 - 30) Lin A, Wood SJ, Nelson B, et al. : Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 173 (3) : 249-258, 2015.
 - 31) 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 (2) : 111-117, 2011.
 - 32) 松岡洋夫 : 統合失調症顕在発症前のリスク状態. *児童青年期精神医学とその近接領域*. 53 (4) : 423-429, 2012a.
 - 33) 松岡洋夫 : 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 -. *精神経誌* 114 (3) : 303-309, 2012b.
 - 34) 松岡洋夫 : 減弱精神病症候群 (準精神病症候群). 神庭重信 (総編集) / 村井俊哉, 宮田久嗣 (編) : DSM-5 を読み解く. 伝統的精神病理, DSM-IV, ICD-10 をふまえた新時代の精神科診断, 第2巻. pp84-90, 中山書店, 2014.
 - 35) McGorry PD, Killackey E, Yung A : Early intervention in psychosis : concepts, evidence, future directions. *World Psychiatry* 7 (3) : 148-156, 2008.
 - 36) McGorry P, van Os J : Redeeming diagnosis in psychiatry : timing versus specificity. *Lancet* 381 (9863) : 343-345, 2013.
 - 37) McGorry P, Keshavan M, Goldstone S, et al. : Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 13 (3) : 211-223, 2014.
 - 38) McGorry P, Nelson B : Why we need a transdiagnostic staging approach to emerging psychopathology, early diagnosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 73 (3) : 191-192, 2016.
 - 39) Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, 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.
- 40) Morrison AP, French P, Stewart SLK, et al. : Early detection and intervention evaluation for people at risk of psychosis : multisite randomised controlled trial. *BMJ* 344 : e2233, 2012.
 - 41) Myin-Germeys, I, van Os, J. : Stress-reactivity in psychosis ; evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev* 27 (4) : 409-424, 2007.
 - 42) Nelson B, Yuen HP, Wood SJ, et al. : Long-term follow-up of a group at ultra high risk (“prodromal”) for psychosis : the PACE 400 study. *JAMA Psychiatry* 70 (8) : 793-802, 2013.
 - 43) Nelson B : Attenuated psychosis syndrome : don’t jump the gun. *Psychopathology* 47 (5) : 292-296, 2014.
 - 44) Reininghaus U, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. : Stress sensitivity, aberrant salience, and threat anticipation in early psychosis : an experience sampling study. *Schizophr Bull* 42 (3) : 712-722, 2016.
 - 45) Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, et al. : EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 30 (3) : 388-404, 2015.
 - 46) Schultze-Lutter F : Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic : the basic symptom concept. *Schizophr Bull* 35 (1) : 5-8, 2009.
 - 47) Schultze-Lutter F, Michel C, Ruhrmann S, Schimmelmann BG : Prevalence and clinical significance of DSM-5 – attenuated psychosis syndrome in adolescent and young adults in the general population : the Bern Epidemiological At-Risk (BEAR) Study. *Schizophr Bull* 40 (60) : 1499-1508, 2014.
 - 48) Schumann G, Binder EB, Holte A, et al. : Stratified medicine for mental disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 24 (1) : 5-50, 2014.
 - 49) Scott J, Leboyer M, Hickie I, et al. : Clinical staging in psychiatry : a cross-cutting model of diagnosis with heuristic and practice value. *Br J Psychiatry* 202 (4) : 243-245, 2013.
 - 50) Stafford MR, Jackson H, Mayo-Wilson E, et al. : Early intervention to prevent psychosis : systematic review and meta-analysis. *BMJ* 346 : f185, 2013.
 - 51) Tamminga CA, Sirovatka PJ, Regier DA, van Os J : Deconstructing Psychosis : Refining the Research Agenda for DSM-V. American Psychiatric Association, 2010.
 - 52) Thompson E, Millman ZB, Okuzawa N, et al. : Evidence-based early interventions for individuals at clinical high risk for psychosis : a review of treatment components. *J Nerv Ment Disord* 203 (5) : 342-351, 2015.
 - 53) Tsuang MT, van Os J, Tandon R, et al. : Attenuated psychosis syndrome in DSM-5. *Schizophr Res* 150 (1) : 31-35, 2013.
 - 54) 辻野尚久, 片桐直之, 小林啓之, 他 : 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 (12) : 1151-1159, 2010.
 - 55) van der Gaag M, Smit F, Bechdolf, et al. : Preventing a first episode of psychosis : meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr Res* 149 (1-3) : 56-62, 2013.

- 56) van Os J, Kapur S : Schizophrenia. *Lancet* 374 (9690) : 635-645, 2009.
- 57) 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 (2) : 179-195, 2009.
- 58) van Os J, Kenis G, Rutten BPF : The Environment and schizophrenia. *Nature* 468 (7321) : 203-212, 2010.
- 59) van Os J : The dynamics of subthreshold psychopathology : implications for diagnosis and treatment. *Am J Psychiatry* 170 (7) : 695-698, 2013.
- 60) van Os J, Murray R : Can we identify and treat “schizophrenia light” to prevent true psychotic illness? Better to focus on treating psychosis in non-psychotic disorders. *BMJ* 346 : f304, 2013.
- 61) van Os J, Delespaul P, Wigman J, et al. : Psychiatry beyond labels : introducing contextual precision diagnosis across stages of psychopathology. *Psychol Med* 43 (7) : 1563-1567, 2013a.
- 62) van Os J, Delespaul P, Wigman J, et al. : Beyond DSM and ICD : introducing “precision diagnosis” for psychiatry using momentary assessment technology. *World Psychiatry* 12 (2) : 113-117, 2013b.
- 63) Wessman J, Paunio T, Tuulio-Henriksson A, et al. : Mixture model clustering of phenotype features reveals evidence for association of DTNBP1 to a specific subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 66 (11) : 990-996, 2009.
- 64) Woods SW, Addington J, Cadenhead KS, et al. : Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis : findings from the North American Prodrome Longitudinal study. *Schizophr Bull* 35 (5) : 894-908, 2009.
- 65) Woods SW, Walsh BC, Saksä JR, McGlashan TH : The case for including attenuated psychotic symptoms syndrome in DSM-5 as a psychosis risk syndrome. *Schizophr Res* 123 (2-3) : 199-207, 2010.
- 66) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, et al. : Psychosis prediction : 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res* 60 (1) : 21-32, 2003.
- 67) Yung AR, Nelson B, Thompson A, Wood SJ : The psychosis threshold in ultra high risk (prodromal) research : Is it valid? *Schizophr Res* 120 (1-3) : 1-6, 2010.
- 68) Yung AR, Woods SW, Ruhrman S, et al. : Whither the attenuated psychosis syndrome? *Schizophr Bull* 38 (6) : 1130-1134, 2012.