

## 今後の臨床・研究における早期精神病の絞り込み戦略のあり方

鈴木道雄<sup>1)</sup>、西山志満子<sup>2)</sup>、樋口悠子<sup>3)</sup>、高橋 努<sup>1)</sup>

キーワード：1. 統合失調症 2. 精神病発症危険状態 3. 超ハイリスク基準  
4. 疾患横断的アプローチ 5. 多施設共同研究

Key words：1. schizophrenia 2. at-risk mental state (ARMS) 3. ultra-high risk criteria  
4. transdiagnostic approach 5. multisite collaborative study

### 抄 録

At-risk mental state (ARMS) は、臨床的特徴から精神病発症のリスクが高いと考えられる状態として概念化された。当初の早期精神病研究は、ARMS概念により精神病発症リスクの絞り込み (closing-in) を行い、統合失調症の indicated prevention (徴候に基づく予防) の達成を目的としていた。ARMSの診断に ultra-high risk (UHR) 基準を用いた場合、ARMSから精神病状態に移行する割合 (移行率) はせいぜい30%であることが明らかになった。また、ARMSの転帰は多様で、非精神病性障害の罹患や併存が高率に認められ、精神病の発症・非発症に関わらず不良な機能的転帰を示すことが少なくない。早期介入の臨床においては、統合失調症など特定の転帰にこだわらずに、若者の精神的健康と生活を個別的に支援しながら、精神症状の悪化・進行を防ぐことに主眼が置かれるようになっている。一方で、研究においては、初期の非特異的な精神症状がより特異的なものに分化していく過程を理解することが重要であり、統合失調症を含む精神病発症リスクの絞り込みもその一部として検討されることになる。生物学的指標の開発のために、多施設共同研究の推進が重要と考えられる。

### At-risk mental state (ARMS) 概念による絞り込み戦略

統合失調症において、早期診断・早期治療が重要であるという考えは古くからあったものと思われる。しかし、統合失調症の転帰が不良となる主な原因のひとつは、診断と治療の開始の遅れであるという認識から、早期介入 (early intervention) が注目されるようになったのは1980年代以降のことである。早期介入においては、まず精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis, DUP) の短縮と、長期転帰を左右する治療臨界期 (critical period) と考えられる発症後数年間の重点的介入が目標とさ

本論文の内容は第22回日本精神保健・予防学会学術集会で特別企画講演として発表したものを中心にまとめた。

A current perspective on the 'close-in' strategy for early psychosis in clinical practice and research  
Michio Suzuki, Shimako Nishiyama, Yuko Higuchi, Tsutomu Takahashi

- 1) 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座、Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences
- 2) 富山大学保健管理センター、Health Administration Center, University of Toyama
- 3) 富山大学附属病院、Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Hospital

れた。また、統合失調症では明らかな精神病症状（陽性症状）が顕在化する前から、さまざまな前駆症状を示すことが多く、その時期からすでに社会機能の低下などが生じているので、初回エピソード精神病(first episode psychosis, FEP)の発症前に診断し、介入・支援することが行われるようになった。精神病発症危険状態（at-risk mental state, ARMS）は、FEPを発症するリスクが高い状態として概念化された。研究が開始された当初は、ARMSと診断することによって精神病発症リスクの絞り込み（closing-in）を行い、統合失調症のindicated prevention（徴候に基づく予防）の達成を目的としていた（Yung et al., 1998）。

## ARMSの診断と転帰

### 1. Ultra-high risk (UHR)基準

ARMSを操作的に診断するための基準として、豪州の研究者によるultra-high risk (UHR) 基準（McGorry et al., 2003）が主として用いられてきた。UHR基準では、①減弱精神病症状群（過去1年に閾値下の弱い陽性精神病症状を体験）、②短期限定間欠型精神病症状群（1週間以内に自然に軽快する明らかな精神病症状を体験）、③遺伝的素因と機能低下群（第一度親族に精神病性障害または本人が統合失調型パーソナリティ障害かつ過去1年に重大な機能低下）のいずれかに該当する場合をARMSとした。また、上記の症候・状態に加えて、若年であること（14～30歳）および援助希求性のあることも要件とされた。

### 2. 精神病状態（psychosis）への移行率

UHR基準によってリクルートされたARMSを対象として多くの研究が行われた。27研究のメタ解析では、2502人のARMSにおける精神病状態（psychosis）への移行率は、1年後に21.7%、2年後に29.1%、3年後に31.5%、3年以上経過した場合は35.8%であった（Fusar-Poli et al., 2012）。また、23研究、2182人のARMSのメタ解析では、精神病状態に移行した場合の診断名は、統合失調症59%、特定不能の精神病性障害13%、統合失調感情障害8%、統合失調症様障害6%、精神病症状を伴う双極性障害6%、精神病症状を伴ううつ病5%などであった（Fusar-Poli et al., 2013）。すなわち、ARMSの60%以上は精神病状態に移行しない偽陽性と考えられること、移行の大半は最初の3年間に生じること、移行後の診断は統合失調症を中心に多様であることが示された。また、UHR基準の3つの群の中では、短期限定間欠型精神病症状群における移行率が最も高く、減弱精神病症状群がそれに次ぎ、遺伝的素因と機能低下群はもっとも低かった（Fusar-Poli et al., 2016）。

国内の3施設（東北大学、東邦大学、富山大学）でUHR基準によりリクルートされた309人のARMSにおける移行率は、1年後に11.6%、2年後に15.3%、3年後に17.5%、4年後に20.5%であり、統合失調症への移行が79%であった（Matsumoto et al., 2019）。ARMSから精神病状態への移行率は、研究の進展に伴って低下していることが指摘されている。移行率は、同じ診断基準を用いても、ARMSをリクルートする際の母集団やリクルート方法、ARMSとなってから診断に至るまでの期間、介入の方法など、多くの要因によって変化しうると考えられる。前記の本邦における移行率は、近年の諸外国における値と比肩しうるものである。

### 3. 併存診断と精神病移行以外の転帰

ARMSにおいては、UHR基準に示される症候以外にも多くの精神症状が認められることが多く、さまざまな併存診断がなされる。北米の多施設共同研究では、ベースライン時の非精神病性のDSM-IV診断の併存は79%に認められ、うつ病が42.5%、不安障害が47.8%であり、それらは1年後と2年後で

もともに30%を超えていた(Addington et al., 2017)。

前述の様に、ARMSの転帰として精神病状態への移行がもっとも注目されてきたが、それはせいぜい30～40%に生じるに過ぎない。移行しない者も含めて、ARMSの長期転帰が検討されている。311人のARMSを2～14年(平均6.9年)経過観察した豪州の研究(Lin et al., 2015)では、精神病状態に移行したのが85人(27%)であり、残りの226人は移行しなかった。移行しなかった226人の転帰は、68%が少なくともひとつの非精神病性障害を有していた(気分障害49%、不安障害35%、物質使用障害29%)。また、減弱精神病症状は28%で持続しており、そのうちの84%において何らかの非精神病性障害と併存していた。寛解状態にあったのは26%であった。移行例も含めて転帰の割合を計算すると、精神病移行27%、何らかの非精神病性障害50%(気分障害35%、不安障害25%、物質使用障害21%)、減弱精神病症状群21%、寛解19%となる。

機能的転帰については、平均3年の経過観察により、精神病移行群のうち社会機能不良は86.7%、役割(学業/仕事)機能不良は66.7%に認められたのに対し、非移行群においても社会機能不良は40.3%、役割機能不良は45.5%に認められたことが報告されている(Carrión et al., 2013)。

#### 4 精神病移行以前の臨床診断

ARMSでは、前述の様に閾値下の精神病症状以外にも多くの精神症状が認められることが多いので、実際にはさまざまな臨床診断の下で医療機関にかかっていることが少なくない。南ロンドン・モーズレイ地区の二次精神科医療機関における臨床記録から、非器質性・非精神病性障害と診断された患者における精神病性障害への移行リスクを評価した研究がある。それによると、33820人の患者を平均1588日経過観察すると、1001人が精神病性障害に移行した。移行前の診断は双極性障害、うつ病、不安障害、物質使用障害が比較的多く、ARMSと診断されていたのは5%に過ぎなかった(Fusar-Poli et al., 2017)。

#### ARMS概念(UHR基準)による絞り込みの問題点

前述した様に、ARMSに関する研究結果が蓄積するにつれて、UHR基準による絞り込みによって統合失調症の顕在発症を予防するという当初の戦略には多くの問題があることが明らかになってきた。

van OsとGuloksuz(2017)はUHR基準を用いて精神病移行を検討する研究パラダイムに対する批判を展開しているが、その概略をまとめると以下の様になる。①減弱精神病症状は不安、抑うつ、物質使用など非精神病性障害と密接に関連しており、UHR基準で診断されるのは軽度の精神病症状を混じたcommon mental disorderの集まりである。精神病症状は疾患横断的(transdiagnostic)なディメンジョンとみなしうる。②精神病への「移行(transition)」は質的な変化ではない。減弱精神病症状の評価尺度上の小さな量的変化が、診断における重大な質的变化に変換され、それによって精神病性障害とされるのは合理的ではない。③「移行」は機能的予後と必ずしも関連しない。④移行リスクはUHR基準自体ではなく、そのサンプリングの過程に依存している。⑤UHRと診断される者の多くは抑うつや不安などの非精神病性の問題によって治療を受けているので、UHRは早期介入の妥当かつ有用な対象とは言えない。⑥行うべき治療は「移行」を予防することではない。

van Osは早期介入の意義を否定しているわけではなく、疑いなく有用であると認めている。その上で、精神病症状の最初期の発現は非特異的であり、精神的不調を示す若者それぞれに固有の広範囲な精神症状を考慮する方がより有益であろうという妥当な見解を述べている。

### 今後の臨床・研究における早期精神病の絞り込み戦略のあり方

前述のように、UHR基準で診断されるARMSから精神病状態へ移行するのはせいぜい30数%に過ぎず、移行した場合の診断も一様ではない。また、移行しない場合も、その転帰は多様であるとともに、多くは臨床的に治療や支援が必要な状態を示す。すなわち、ARMSの転帰として、精神病状態さらにはその一部である統合失調症だけを考慮することは臨床的に意義が乏しい。早期介入の臨床においては、症状の非特異性や転帰の多様性を認識し、疾患横断的に病状を把握することが必要であり、症状の変化に早期に対応して、悪化・進行や社会機能の低下を防ぐことが重要であろう。

しかしながら、後に精神病状態に移行したARMSでは、ベースラインの時点で線条体のドーパミン合成が増加しているなど、初回エピソード精神病や統合失調症に認められる変化がすでに生じていることが報告されている (Howes et al., 2011)。すなわち、臨床症状から明確に鑑別ができない状態であっても、一部のARMSではすでに精神病状態に関連する生物学的変化の少なくとも一部が生じつつあると考えられる。そのような一群をより早期に診断することの意義は大きいと考えられ、研究はこのような観点から進めていくことも重要であると言える。このような研究は、精神病状態への移行に限らず、初期の症状がより特異的なものに分化していく過程を理解することにつながり、個々の患者に特化した診断や治療の確立に寄与する可能性がある。

ところで、統合失調症は、より広範囲なスペクトラムの表現型における少数の予後不良群を表すもので、特異的なカテゴリーではないと主張し、その概念の使用を否定する考え方もある (Guloksuz and van Os, 2017)。しかし、統合失調症が独立したカテゴリーであるか否かは別として、その予後不良をもたらす生物学的および心理社会的要因を明らかにすることは重要であり、現時点ではまだ、統合失調症の発症リスクを絞り込むことの意義が否定されるものではないと思われる。この点から、統合失調症において前駆期にも認められる主観的に体験される微細な欠損である基底症状による基準を用いると、精神病状態への移行率は、6ヶ月から2年まではUHR基準と変わらないが、より長期になるとUHR基準より高くなることが報告されている (Schultze-Lutter et al., 2015)ことは興味深い。

### ARMSにおける精神病状態への移行リスクに関する生物学的研究

移行リスク評価の精度を高めるために、UHR基準によって診断されたARMSを対象に、生物学的指標に関する研究が行われている。ここでは詳しい紹介はしないが、磁気共鳴画像 (MRI) による脳構造、事象関連電位などの神経生理学的指標、血清サイトカインなどの血液マーカーなどを用いて有望な所見が報告されている (Schmidt et al., 2017; Takahashi and Suzuki, 2018)。

著者らの研究グループでも、後に精神病状態に移行したARMS (ARMS移行群) では持続長ミスマッチ陰性電位の振幅が初発統合失調症と同程度に低下しており、移行しないARMS (ARMS非移行群) では健常群と差がないことを報告している (Higuchi et al., 2013)。また、国内3施設 (東北大学、東邦大学、富山大学) のMRIによる共同研究では、ARMS移行群では左前部帯状回の皮質厚が健常群に比較して減少していた (Takayanagi et al., 2017)。また、東京大学を加えた4施設の共同研究では、大脳皮質の脳回形成の三次元的指標である local gyrification index (LGI) がARMS群全体で広範囲に健常群より増大しており、ARMS移行群ではARMS非移行群に比較して左後頭葉のLGIが増大していた (Sasabayashi et al., 2017)。なお、これらの研究は倫理審査委員会での承認やインフォームドコンセントなど、十分な倫理的配慮の下で行なっているものである。

上記のような所見を個人レベルの診断補助に用いることを可能にするには、さらに研究が必要であ

り、特に大規模サンプルを用いた検討を推進することが必須である。北米のNorth American Prodrome Longitudinal Study (NAPLS)、欧州を中心としたPRONIA、英国を中心としたPSYSCANなどの国際研究コンソーシアムが大規模研究を推進し、成果を上げつつある。最近アジアにおいても、東京大学を中心にAsian Consortium on MRI studies in Psychosis (ACMP)が組織されており、今後の発展が期待される。

## 結論

統合失調症の徴候に基づく予防を目的に開始された早期精神病研究について、四半世紀における流れの概略を述べ、若干の考察を加えた。ARMSに対しては、精神病状態への移行以外の転帰を考慮した疾患横断的なアプローチの視点が必要である。しかし、一方では、精神病状態のリスク評価の精度向上を目指す研究も重要であり、生物学的指標の開発のために、多施設共同研究の推進による研究の発展が望まれる。

本論文の内容に関して、開示すべき利益相反はない。

## 【引用文献】

- 1) Addington J, Piskulic D, Liu L, Lockwood J, Cadenhead KS, Cannon TD, Cornblatt BA, McGlashan TH, Perkins DO, Seidman LJ, Tsuang MT, Walker EF, Bearden CE, Mathalon DH, Woods SW: Comorbid diagnoses for youth at clinical high risk of psychosis. *Schizophr Res* 190: 90-95, 2017
- 2) Carrión RE, McLaughlin D, Goldberg TE, Auther AM, Olsen RH, Olvet DM, Correll CU, Cornblatt BA: Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry* 70: 1133-1142, 2013
- 3) Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, Yung AR, McGuire P: At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr Bull* 39: 923-932, 2013
- 4) Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P: Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry* 69: 220-229, 2012
- 5) Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, Nieman DH, Stahl DR, Rutigliano G, Riecher-Rössler A, Simon AE, Mizuno M, Lee TY, Kwon JS, Lam MM, Perez J, Keri S, Amminger P, Metzler S, Kawohl W, Rössler W, Lee J, Labad J, Ziermans T, An SK, Liu CC, Woodberry KA, Braham A, Corcoran C, McGorry P, Yung AR, McGuire PK: Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* 73: 113-120, 2016
- 6) Fusar-Poli P, Rutigliano G, Stahl D, Davies C, Bonoldi I, Reilly T, McGuire P: Development and validation of a clinically based risk calculator for the transdiagnostic prediction of psychosis. *JAMA Psychiatry* 74: 493-500, 2017
- 7) Guloksuz S, van Os J: The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of

- the psychosis spectrum. *Psychol Med* 48: 229-244, 2017
- 8) Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS One* 8: e54080, 2013
  - 9) Howes OD, Bose SK, Turkheimer F, Valli I, Egerton A, Valmaggia LR, Murray RM, McGuire P: Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 168: 1311-1317, 2011
  - 10) Lin A, Wood SJ, Nelson B, Beavan A, McGorry P, Yung AR: Outcomes of nontransitioned cases in a sample at ultra-high risk for psychosis. *Am J Psychiatry* 172: 249-258, 2015
  - 11) Matsumoto K, Katsura M, Tsujino N, Nishiyama S, Nemoto T, Katagiri N, Takahashi T, Higuchi Y, Ohmuro N, Matsuoka H, Suzuki M, Mizuno M: Federated multi-site longitudinal study of at-risk mental state for psychosis in Japan. *Schizophr Res* 204: 343-352, 2019
  - 12) McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ: The "close-in" or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull* 29: 771-790, 2003
  - 13) Sasabayashi D, Takayanagi Y, Takahashi T, Koike S, Yamasue H, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Furuichi A, Kido M, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Kasai K, Suzuki M: Increased occipital gyrification and development of psychotic disorders in individuals with an at-risk mental state: A Multicenter Study. *Biol Psychiatry* 82: 737-745, 2017
  - 14) Schmidt A, Cappucciati M, Radua J, Rutigliano G, Rocchetti M, Dell'Osso L, Politi P, Borgwardt S, Reilly T, Valmaggia L, McGuire P, Fusar-Poli P: Improving prognostic accuracy in subjects at clinical high risk for psychosis: systematic review of predictive models and meta-analytical sequential testing simulation. *Schizophr Bull* 43: 375-388, 2017
  - 15) Schultze-Lutter F, Michel C, Schmidt SJ, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RK, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Nordentoft M, Raballo A, Meneghelli A, Marshall M, Morrison A, Ruhrmann S, Klosterkötter J: EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 30: 405-416, 2015
  - 16) Takahashi T, Suzuki M: Brain morphologic changes in early stages of psychosis: Implications for clinical application and early intervention. *Psychiatry Clin Neurosci* 72: 556-571, 2018
  - 17) Takayanagi Y, Kulason S, Sasabayashi D, Takahashi T, Katagiri N, Sakuma A, Obara C, Nakamura M, Kido M, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, Matsumoto K, Mizuno M, Ratnanather JT, Suzuki M: Reduced thickness of the anterior cingulate cortex in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Schizophr Bull* 43: 907-913, 2017
  - 18) van Os J, Guloksuz S: A critique of the "ultra-high risk" and "transition" paradigm. *World Psychiatry* 16: 200-206, 2017
  - 19) Yung AR1, Phillips LJ, McGorry PD, McFarlane CA, Francey S, Harrigan S, Patton GC, Jackson HJ: Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 172(Suppl. 33): 14-20, 1998