講座 精神疾患の臨床

Comprehensive Handbook of Clinical Psychiatry

監修 松下正明
編集主幹 神庭重信

2

統合失調症

Schizophrenia

編集 笠井清登

中山書店

序

統合失調症の理解・支援の理念構築や研究は，編者が駆け出しの医師であった四半世紀前には想定していなかった進歩がみられる．しかし一方で，研究の成果を臨床実践と普及に結びつけるところで行きつ戻りつしているように思われる．

たとえば編者自身が関わってきた研究分野では，統合失調症の未治療期間と予後の関係や早期脳病態が明らかにされ，早期支援の有効性も明らかとなった．しかし，統合失調症の発症をat-risk mental state（ARMS）基準によって予測し，早期介入しようとする「絞り込み」モデルは，地域における思春期精神保健というより広大なニーズのなかで，修正を迫られている．また，脳機能，認知機能，動機づけ，社会機能の階層的関係性の研究が進み，これらの介入法の開発が盛んとなったが，実臨床における普及には程遠い状況にある．

本人中心の支援（person-centered care）の原則に基づき，症状や社会生活機能の改善といった医学的・他覚的なアウトカムだけでなく，主体的な生活と人生の回復過程を重視する，リカバリー概念が生まれてきた．また，当事者の主体的意思決定が重視されるようになり，当事者と専門職の関係性における勾配を変えていくコプロダクション（共同創造）の理念が叫ばれるようになった．さらに，児童思春期までのトラウマ体験が統合失調症のリスクファクターとなることや症状形成に影響を与える可能性，身体拘束などがトラウマの再体験となる可能性が示唆されるようになり，トラウマインフォームドケアの重要性が指摘されはじめた．ここ10年で，当事者や家族，ケアラーの立場の専門職，著名人による体験の公表，マンガや映像などのメディアを活用した分かりやすい解説や体験の発信，社会福祉法人やユーザーリサーチャーの先導による当事者研究の推進など，アンチスティグマ上，画期的な動きが起きている．一方で，これらの理念や知見はごく一部の支援者らに共有されるにとどまり，広く実践に生かされているとは到底言えないのが，日本の当事者や家族の率直な思いである．

本書は，主に精神科専門医，および専門医を目指す若い医師が，統合失調症をもつ人や家族の理解と支援について現在の到達点を知り，明日からの診療や研究を一歩ずつよりよいものにしていくことの一助を目指している．1章の執筆者ら（当事者や家族など）の声を一人ひとりの専門職がどう受けとめ，どう行動するか．統合失調症の理解と支援に関する国際的潮流をふまえつつ，それをいかに日本の医療や社会の現状に合わせて根づかせ，普及させるか．日本の精神科医療改革のカギはここにある．

コプロダクションの時代を意識して，統合失調症臨床・研究の専門職と当事者・家族が共同で創りあげるような編集を心がけた．10年前には当たり前ではなかったことが，今は当たり前になっている．それでもまだ，編者のような専門職が，当事者や家族に執筆を呼びかけたという，不完全なコプロダクションであり，実践と研究の民主

化に向けた対話の第一歩に過ぎない．10年後に，編者が執筆した「はじめに」の「わかっていないこと」「できていないこと」が大幅に「わかったこと」「できたこと」に移行し，より人間的・民主的で新たな問いが生まれていることを願っている．

2020年6月

東京大学大学院医学系研究科精神医学分野
笠井清登

講座 精神疾患の臨床
統合失調症

CONTENTS

本書で用いるICD-11の日本語病名・用語および診断ガイドラインの和訳について
……神庭重信, 針間博彦 xi

はじめに

統合失調症の理解・支援に関する現状と課題──本書を読み進めるための見取り図
……笠井清登 2

1章　当事者・家族に学ぶ統合失調症の理解と支援

支援の原点……島本禎子 10
統合失調症になってもだいじょうぶな社会を願って……岡田久実子 15
ピアサポート……佐々木理恵 20
家族の視点……糸川昌成 26
当事者・家族が望む診療姿勢……夏苅郁子 32

2章　専門職に学ぶ統合失調症の理解と支援

統合失調症の基礎知識Update……澤井大和, 金原明子, 福田正人 44
診断の歴史……三嶋　亮, 村井俊哉 51
認知・行動特徴……住吉チカ 61
陰性症状再考……兼子幸一 73
早期精神症概念……髙橋　努, 鈴木道雄 84
統合失調症の早期段階の診療……根本隆洋, 水野雅文 94

CONTENTS

海外の診療ガイドライン……森田健太郎　103
リカバリー支援のためのガイドライン……宇野晃人，熊倉陽介，福田正人　112
統合失調症の薬物治療……久住一郎　119
認知行動療法……松本和紀，濱家由美子　130
生活臨床から主体価値支援へ……池淵恵美　141
家族療法と家族支援……市橋香代　147
身体的健康……近藤伸介　152
病態解明に向けて……柳下　祥　158
22q11.2欠失症候群――3障害の併存を統合的に理解し支援する
……田宗秀隆，熊倉陽介，笠井清登　166

3章　ライフステージに沿った統合失調症の理解と支援

統合失調症の経過――発症率・再発率・回復率・就労率を中心に……渡邉博幸　178
学校精神保健……金田　渉　188
AYA世代の支援……多田真理子　195
女性当事者の支援――恋愛・結婚・子育てを通しての主体価値の成長……池淵恵美　201
就労支援……管　心　208
高齢発症のサイコーシス症候群……古茶大樹　215

4章　共に創る統合失調症の理解と支援に向けた対話

治療の課題と当事者要望を取り入れた研究の方向性……大森哲郎　224

パーソナルリカバリー概念……金原明子　232
精神保健サービスにおける患者・市民参画（patient and public involvement: PPI）……熊倉陽介　238
当事者研究……熊谷晋一郎　245
アンチスティグマ……山口創生　251
リカバリーカレッジ……宮本有紀，佐々木理恵　258
地域移行……田尾有樹子　265

5章　Topics―変革に向けて

トラウマインフォームドケア……亀岡智美　278
EPAガイダンスペーパー……森田健太郎　286
ブレインバンク……國井泰人　292
新規治療法開発……新井　誠，宮下光弘　302
精神科病院と私――アウトリーチや障がい者スポーツ，組織づくりを通しての雑文……井上秀之　312

索引……319

【読者の方々へ】

本書に記載されている診断法・治療法については，出版時の最新の情報に基づいて正確を期するよう最善の努力が払われていますが，医学・医療の進歩からみて，その内容が全て正確かつ完全であることを保証するものではありません．したがって読者ご自身の診療にそれらを応用される場合には，医薬品添付文書や機器の説明書など，常に最新の情報に当たり，十分な注意を払われることを要望いたします．

中山書店

はじめに

統合失調症の理解･支援に関する現状と課題
―本書を読み進めるための見取り図

統合失調症の理解と支援の理念構築や研究は，近年，国際的に進歩が著しい．一方で，それらの理念や知見はごく一部の支援者らに共有されるにとどまり，広く実践に生かされているとは到底いえないのが，日本の当事者・家族の率直な思いである．

本書は，精神科専門医，および専門医を目指す若い医師が，統合失調症をもつ人や家族の理解や支援について現在の到達点を知り，明日からの診療や研究を一歩ずつよりよいものにしていくことの一助を目指している．第1章の執筆者らの声を一人ひとりの医師がどう受けとめ，どう行動するか．日本の精神科医療改革のカギはここにある．

「はじめに」では，読者が本書をどのように読み進めるかの見取り図を示すため，統合失調症の理解と支援に関する現在の到達点（「わかったこと」「できたこと」）と，これから解明すべき「わかっていないこと」，これから取り組むべき「できていないこと」について整理を試みる．その際，なぜわかっていないのか，なぜできていないのか，についても触れるように努めた．

病因・病態解明

臨床病期に対応する病態の解明

わかったこと

1990年代までに確立した神経発達障害仮説は，遺伝的素因と周産期の環境要因（母体ウイルス感染，出産時合併症など）による，人生初期の素因形成を重視していた．本仮説では，周産期以降の小児期・思春期の脳・心理発達過程には要因を求めず，発症後の介入可能な分子脳病態も乏しいとされた．2000年代になると，統合失調症の未治療期間と予後の関係の研究や脳画像研究により，精神症〈精神病〉発症後早期（初回エピソード），次いで前駆期の脳病態が明らかにされ，メルボルン大学のMcGorryらによる臨床病期概念の導入や，早期支援の必要性の唱導につながった[1)]．

わかっていないこと

基礎研究においては，初期神経発達障害仮説に基づき，遺伝子や周産期の環境因を操作したモデルマウス研究に終始する傾向がいまだに根強い．そもそも精神疾患の基礎研究において，臨床・疫学研究のエビデンスが精緻にモデル化されて動物研究に落とし込まれるまでに長期のタイムラグがあることも要因である．基礎研究界では，臨床・疫学研究のエビデンスから出発するのではなく，基礎神経科学研究で解明された脳の作動原理を精神疾患の理解に当てはめようとする傾向が強い．発症前駆期・発症後早期病態を区別して研究する方向性もほとんどみられないが，この背景として，基礎研究者が臨床を知らないから成果をモデル化できない，モデルが複雑だと技術的に取り組みにくい，ということより，短期的な成果が求められる学問の構造的課題が無視できないと思われる．

素因形成期（周産期の初期神経発達障害），脆

1章　当事者・家族に学ぶ統合失調症の理解と支援

当事者・家族が望む診療姿勢

はじめに

筆者は，現在，精神科診療所を運営する開業医だが，自身も当事者・家族の立場を経験している．8年前にそのことを公表後，全国の当事者会・家族会に仲間として参加した．精神科医療を受ける側の共通の思いはとても多いが，同じ当事者・家族でさえ互いの痛みは計り知れないとも感じた．立場の異なる人を理解することは，本当には「できない」ことなのだと思う．

専門家であっても，知識だけではわからないことがある．できないことはできないと認識してほしい．まずは，ここからが出発点だと思う．精神科医は日々の臨床で当たり前に薬を処方しているが，服薬を拒否する当事者の内面を本当に理解できているのだろうか．筆者は7年間，精神科の薬を服用していたが，副作用は本当に辛かった．何十年と服薬をされている方々の忍耐と努力を，心から尊敬したいと思う．

臨床的リカバリーは研鑽により知識を得ることができるが，パーソナルリカバリーについては当事者の生きてきた歴史を知り，当事者・家族のこれまでの「経験知」と「実践知」から真摯に教えを乞うべきである．そのうえで，彼らの内面を可能な限り想像する努力をすべきではないか．

当事者・家族が望む診療姿勢を知るためには「専門家だから理解できると思わず，謙虚に教えを乞う姿勢」が，まず必要ではないだろうか．

読者の皆様が，そのような姿勢で本稿を読まれることを願っている．

筆者の個人的な体験から

筆者の母は統合失調症の当事者であり，治療を受けたのは50年前（1965〈昭和40〉年頃）である．筆者自身も，医学部5年から精神科にかかり長期に薬物療法を受けた．詳細は論文[1]および拙書[2]を参照されたい．

昭和40年当時は現在よりはるかに精神疾患への偏見が強く，収容目的で精神科病院が大量増産された時代であり，当事者・家族の人権も軽んじられていた．

そんな時代にあっても，「言われて有難かった」と思える医師の一言があったことをお伝えしたい．母が強制入院となり一時は保護室に入れられていたときのことである．子どもだった私を父が一度だけ，母の入院している精神科病院へ面会に連れていってくれた．屈強な男性看護助手に脇を抱えられて面会室に入ってきた母は，私を見て泣き崩れた．面会に同席していた医師は「無理もないね」と一言，静かに言った．

たったそれだけの言葉だったが，今も鮮明に覚えている．私にとって50年前の精神医療は，尿臭漂う畳敷きの大部屋や無資格の看護人，薬の重篤な副作用など悲惨な記憶ばかりだったが，この医師の一言のおかげで，一条の光が射した思いだった．少なくとも母の流した涙に対してこの医師は何らかの気持ちを抱いてくれたことが，子どもの私にも伝わったからである．

一方で，「言われて辛かった」医師の一言も，

2章　専門職に学ぶ統合失調症の理解と支援

統合失調症の基礎知識Update

身体的健康と共同意思決定（医療のインクルージョン）

ここでは，統合失調症の臨床において重要となる最近のデータを紹介する．

さまざまな疾患が生活に影響を及ぼす程度は，統合失調症をはじめとする精神疾患では身体疾患以上に大きい[1]．また，統合失調症をはじめとする精神疾患をもつ患者では，精神的健康に加えて身体的健康が損なわれがちであることが，精神疾患の種類や居住する国を問わずに認められる[2]．そのことは生命予後にも影響し，たとえば1992～2015年の期間に精神科病院への長期入院から地域生活に移行した患者のうち，その後に死亡した45人を検討すると，一般人口よりも22年以上寿命が短かった[3]．精神疾患をもつと身体疾患のリスクも高まること，しかしその身体疾患について適切な医療を受けにくいことなどが，身体的健康の格差を招くとされている．

そこで本項では，精神疾患における身体疾患罹患のリスクの要因と，それに対して日々の診療のなかで精神科医が取り組むことができる対応を紹介する．また，精神疾患における身体疾患への対応が不十分となりやすい要因について触れ，その対策としてのコミュニケーションの工夫について述べる．これらにより，統合失調症をもつ人の身体的健康とそのケアに関する理解を深めていく．

身体疾患のリスク

精神疾患をもつ患者が一般人口よりも早く亡くなる原因の大部分は，合併する身体疾患によるもので，自殺などが占める割合は2割弱である．たとえば，精神疾患をもつ人の心血管・代謝疾患の頻度は，一般人口と比較して1.4～2.0倍である．このように頻度が高いのは，抗精神病薬などの向精神薬の影響[4]とともに，健康的でない生活習慣を送りがちであること（精神疾患のために送らざるをえない状況となる）ことがあげられる．統合失調症をもつ患者では，喫煙，体を動かすことがほとんどない生活，不健康な食生活[2]の頻度が高い．

生活習慣への多職種のケアや支援により，精神疾患の有無によらず，心血管・代謝系の死亡リスクが軽減される[5]ことから，2018年のWHOガイドラインでは，精神疾患をもつ患者に対しても，体重管理，心血管疾患やそのリスク軽減，糖尿病の予防や治療など，身体的健康のサポートを目的として個人の生活習慣に対してケアや支援を行うことが提唱されている[6]．このように，身体的健康の格差を軽減するうえでの第一歩は，一般的に推奨されているエビデンスに基づく生活習慣へのケア・支援を，精神疾患をもつ患者に対しても標準的なメンタルヘルスケアの一環として実践することである．

その実践においては，医療者による健康管理という患者が受身となる進め方ではなく，患者本人が内発性や自己主体感，意欲を実感できる

3章　ライフステージに沿った統合失調症の理解と支援

統合失調症の経過
―発症率・再発率・回復率・就労率を中心に

はじめに

統合失調症の経過について，神経病理学的な脳の構造変化を背景とする『自然経過モデル』と，“病悩からの回復”という観点から，有意義な生活を目標とする『回復モデル』の2つの大きな考え方がある．この対立概念は，“思春期に発症し，段階的に精神荒廃に至る”とするKraepelin Eの早発性痴呆（Dementia Praecox）概念と，“必ずしも予後不良とはいえない，多様な発症時期や経過をたどる”としたBleuler Eにまで遡るテーマである．

本項では，Liebermanの統合失調症の自然経過モデルに沿って解説するが，統合失調症の異種性，多様性を考慮すると，その経過についても，単一のモデルでは説明しえないことをあらかじめ前提としたい．また，いくつかの教科書的な経過モデルは，それらが発表された時代における，診断や治療の限界，長期入院による施設病的側面など，さまざまな要因の影響を反映していることを忘れてはならない．

統合失調症の自然経過モデル（図1）

Liebermanは，統合失調症は，かなり一貫した自然史および長期的な病気の経過をたどり，4つの特定の病期，すなわち病前期（premorbid），前駆期（prodromal），進行期（progression），および慢性/残遺期（chronic/residual stages）に分けられるとした[1]．初回エピソードの多くの患者は治療によく反応し，ある程度の症状の寛解と回復のレベルに達するが，治療の非遵守または不十分な治療による再発エピソードを繰り返すと，より不可逆的で持続的な神経学的増悪をもたらすと説明している．

しかし，Lieberman自身，2008年の総説では，前駆期→進行期→慢性/残遺期という自然経過はあくまで未治療での神経病理変化の1プロセスを模式しており，前駆期→初発と再燃進行という過程が臨床的にはメインであり，適切な治療により進行を防止することが可能なこと，そして，はからずも機能低下が残ったとしても，回復の道があることを強調している[2]．

病前期

病前期の神経学的基盤

病前期とは，まだ何らかの精神科的症状として現れていない時期であり，胎生期～学童期を想定している．自覚されるような症状を認めない時期であるが，従来から，統合失調症者の病前性格（たとえば内気でおとなしく，控えめ，人との交流が苦手など）といわれていたり，不器用さや融通の利かなさといった特有の認知・行動特性なども指摘されていた．また，統合失調症のハイリスク群は健常群に比べて，探索眼球運動の運動数が有意に乏しいことが知られていた．この特徴は，統合失調症者の主体性の障害を意味すると考えられているが，微細な運動機能障害とみなすこともできる．

今日の脳研究の進展により，これらの特性については，一定の神経解剖学的・認知科学的根

4章　共に創る統合失調症の理解と支援に向けた対話

パーソナルリカバリー概念

Well-being

人はWell-beingを求めながら，実際には意識的・無意識的に，そうすることができず，もがき苦しみながら生活している人も少なくない．Well-beingは，「病気をもっている状態」「病気をもっていない状態」という医療モデルの概念とは異なり，ポジティブ心理学の発展に伴い，幸福，喜びなどの主観や，自律，個人的成長，自己受容，他者とのpositiveな関係性などと定義づけられ，さまざまな理論が提唱されている[1]．また，Sladeは，世界保健機関（World Health Organization: WHO）の健康の定義（「健康とは，単に病気をもっていないということだけではなく，完全に身体的，精神的，社会的にwell-beingな状態」）を引用し，Well-beingの促進に関するエビデンスは（病気の予防，診断・治療，回復と異なり），ほとんど蓄積されていないという問題を提起した．そして，メンタルヘルスの課題を例にWell-being促進について，主観的な回復やポジティブ心理学の文脈で，後述する「パーソナルリカバリー」の重要性について論じた[2]．

パーソナルリカバリー

従来，精神疾患における回復は，医療者が定義を定める医学的・他覚的なアウトカム評価であった．統合失調症をもつ人の回復は，従来，「①症状の改善（簡易精神症状評価尺度（Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS）において，すべての陽性・陰性症状の得点が4点以下であること）」「②心理社会機能の改善（就労または就学が通常の半分程度以上・金銭面や服薬などの自己管理・仲間との週1程度の交流）」「③その状態が2年以上保たれていること」と定義されていた[3]．統合失調症をもつ人の回復については，1921～2011年に行われた50の追跡調査研究のシステマティックレビューにおいて，7人に一人が回復する（回復率の中央値：13.5％）という結果が示されている[4]．ただしこの研究は，「対象者の95％は入院または通院中の患者であり，フォローアップ期間は5～20年以上と不統一である」というリミテーションがあった．本システマティックレビューは，統合失調症をもつ人の回復に関する疫学研究として，しばしば引用されているが，「統合失調症をもつ人は7人に一人“しか”回復しない」という印象を専門職や当事者に与えかねない．それに対して，精神症を経験した人に関して，日本・アメリカ・スイス・イタリア・オーストラリアなどで1975～2001年に行われた長期的な追跡研究から，その半数以上の人たちが，長期的には回復するということを示した研究もある[5]．

この従来の専門職主体のアプローチ，医学的・他覚的なアウトカムに対して，精神疾患をもつ当事者の人々からの批判により，「パーソナルリカバリー」という概念が提唱された．パーソナルリカバリーとは，疾患を経験した人が，疾患を超えて，もとの態度・価値・感情・目標・スキル・役割が変わっていき，人生の新しい意味や目的を発展させるプロセスであるとさ

5章　Topics―変革に向けて

新規治療法開発

はじめに

精神疾患は思春期・青年期に発症し，生涯にわたって生活に負担を強いる病である[1-3]．統合失調症は，幻覚や妄想などの陽性症状，感情鈍麻や意欲減退などの陰性症状，認知機能障害をきたすことが知られており，急性増悪と寛解を繰り返しながら慢性的に経過する疾患である．生涯有病率は約1％と推察され，回復には生物学的治療のみならず心理社会的アプローチが必須である．統合失調症には異種性があり，個々のニーズに応じたきめ細やかな治療が難しい面もあるが，病態理解に向け，ヒト対象の臨床試験への展開が期待される．本稿では，トランスレーショナルリサーチの自験例を紹介し，基礎研究から新規治療法開発へ向けた取り組みについて述べた．

糖化ストレス（カルボニルストレス）

筆者らは，精神疾患のリスクファクターとして病態に関与している生物学的基盤を解明するため，被験者の症状評価情報と分子遺伝学分析を中心とした研究をする中で，まれな遺伝子変異をもつ症例が症状や臨床経過を含めて特徴的な病態を有すると予測し，「個の症例」に着目した研究活動に取り組んできた．その結果，グリオキサラーゼ（glyoxalase）Iにフレームシフト変異をもつまれな症例を同定し，「カルボニルストレス」という糖化ストレス代謝経路の障害を明らかにした[4]．また，未服薬例での症状改善に伴う糖化ストレス低下[5]，治療効果や重症度を判定するマーカーとしての有用性を明らかにした[6]．症例数を拡大した検証の結果からも，一般症例のおよそ2割が同様の代謝障害を呈することを報告した[7]．さらに，治療抵抗性が多く，入院期間も長期であるという臨床特徴との関連も明らかにした[8]．

これら一連の成果は，ピリドキサミン服用によるPhase IIa治験を実施するに至り，新たな統合失調症の病態に基づく治療法の可能性に道を拓く成果となった[9]．現在，Phase IIb治験を多施設にて実施中である．

Keyword

グリオキサラーゼ代謝
反応性に富んだカルボニル化合物を生体内で解毒するシステムのひとつ．最終糖化産物が蓄積するのを防御する代表的な代謝の経路．

糖化（グリケーション）

糖は，生体にとって欠かせない物質だが，時に反応性の高い危険な分子でもある．糖は多数のヒドロキシ基（-OH）に加えて，カルボニル基としてアルデヒド基（-CH＝O）かケトン基（>C＝O）を1つもっている．カルボニル基は反応性が高く，蛋白質のアミノ基と非酵素的に反応することでシッフ塩基が形成され，アマドリ転位によってアマドリ化合物を形成する．さらに脱水・酸化・転位などの複数の反応過程を経て，不可逆的な最終産物であるAGEs（advanced glycation endproducts）が形成される[10]