

第 106 回日本精神神経学会総会

精神医学精神医療奨励賞受賞講演

精神病発症危険状態 (At Risk Mental State) における主観的体験 に対してアリピプラゾールが与える効果

小林 啓之 (Department of Psychiatry, University of Cambridge, 慶應義塾大学医学部精神神経科学教室)

【背景】精神病発症危険状態 (At Risk Mental State; 以下 ARMS) に対する抗精神病薬の使用は、その安全性の点から倫理的配慮が優先されるのが不可欠であるが、一方で最近の研究はいくつかの新規抗精神病薬が ARMS においてより安全で忍容性が高く、比較的早期に改善がもたらされることを示唆している。本研究ではそうした薬剤の中の一つであるアリピプラゾールが、精神病前駆症状を実際に軽減し、高い忍容性を保持しうるかの評価をおこなうとともに、症状や病態に対する自覚的認知および主観的ウェルビーイングに服薬がどのような影響をもたらすかを考察した。

【方法】ARMS の診断については、SIPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes) 日本語版を用い、精神病前駆症状の評価は SOPS (the Scale of Prodromal Symptoms) を用いておこなった。症状や病態の自覚的認知に関しては SUMD (the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder) を用いて評価し、主観的体験の変化の評価には SWNS-J (the Subjective Well-being Under Neuroleptics) を使用した。評価期間は薬剤投与後から 8 週間までとし、観察期間を最大 12 週までとした。

【結果】ARMS と診断され、かつ治療を希望した 36 例 (男性 42%, 平均年齢 23.4±5.6 歳) を対象とした。投与開始から 12 週後のフォロー終了時点では、30 例 (83%) が服用を継続していた。観察終了時点において、精神病前駆症状および症状の自覚的認知は有意に改善を認めたが、主観的ウェルビーイングは 4 週後に有意に改善したもの、8 週終了時点では有意差を認めなかった。

【結論】本研究の結果から、アリピプラゾールの投与は ARMS において前駆症状を軽減するという臨床上の効果だけでなく、症状や病態に対する認知、また主観的ウェルビーイングを早期に改善させ、高い忍容性を保持しうることを示唆される。今後さらなる検討が必要であるが、精神病発症の切迫した状況においては、アリピプラゾールの投与が有効な選択肢の一つとなりうることを示している。

<索引用語: 精神病, 前駆症状, 主観的体験, 病識, 発症危険状態 (At Risk Mental State)>

Introduction: While medication with antipsychotic for the psychosis prodrome has often caused some ethical issues, recent studies have shown that some novel antipsychotics are safer and more tolerable for young people. This study was aimed to investigate whether the administration of aripiprazole would not only relieve the prodromal symptoms but also be tolerable for prodromal subjects and to evaluate the effect of medication on improvements in insight and subjective well-being.

Methods: The Structured Interview for Prodromal Syndromes (SIPS) was performed for patients identified as having the psychosis prodrome. Psychiatric measures included the Scale of Prodromal Symptoms (SOPS). Clinical insight was measured using the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD), and changes in subjective-experience were assessed using the Subjective Well-being under Neuroleptics Short version (SWNS). The time frame was the first 8 weeks after beginning study medication.

Results: Thirty-six treatment-seeking prodromal patients (male, 42%; mean age, 23.4±5.6

years) were enrolled. At the 12-week follow-up point, 30 participants (83%) remained in the trial. Improvements on the SOPS and SUMD scores were statistically significant at end-point. Although the SWNS total scores improved significantly at 4 weeks, however, they did not change significantly from baseline at 8 weeks.

Conclusions: This trial suggests that aripiprazole not only produces a clinical benefit in prodromal subjects, but also results in a high adherence to medication with acute improvements in insight and subjective well-being. Although further placebo-controlled studies are needed, aripiprazole might be a first-line treatment for individuals at imminent risk for psychosis.

<Key words: prodrome, psychosis, subjective experience, insight, at risk mental state>

1. はじめに

精神病発症危険状態 (At Risk Mental State ; 以下 ARMS) への最近の関心は、いかに発見するかから、いかに介入するかにまで広がっている^{5,20)}。特に我が国においては、ARMSで精神科受診に至るケースが少なくないと考えられ、臨床上の要請は単なる関心の域にとどまらない。これまでに ARMS に対する臨床研究として、認知行動療法をはじめとする心理的介入、あるいはさまざまな薬物療法的介入などのアプローチが行われてきた。最近の対照化研究は、多少の差こそあれ、各々のアプローチが精神病の前駆症状を軽快させるという点で一致している^{14,15,17)}。さらに精神病の発症を遅らせるという点でも、こうしたアプローチが有効であることを示している¹⁴⁾。だが倫理的な観点から見れば心理的介入の方が、より優先的な治療の選択肢と位置付けられている。心理的介入は少なくとも、偽陽性群（後に発症をしないようなケース）に対して不必要なリスクをもたらすことがほとんどない。一方で薬物療法でも特に抗精神病薬を用いた治療は、体重増加や性機能障害といった若者に対して好ましくない有害事象をしばしばもたらすものである^{15,23)}。これは不必要なリスクを与えるだけでなく、結果的には治療アドヒアランスの低下を招くものであろう。実際に薬剤を用いた無作為対照化試験において、薬剤投与群の脱落率は心理的介入群の脱落率よりも高いことが判明している¹⁴⁾。したがって ARMS に対して抗精神病薬を投与し続けることは、倫理的な配慮が必要なだけでなく、本来有効とされる介入の機会が失われる恐れがあると言わざるを得な

い。

しかしながら、より最近の研究では、いくつかの新規抗精神病薬が ARMS の若者に対してより安全で忍容性が高く、かつ早期の改善をもたらす可能性が高いことを示唆している。Ruhmannらは amisulpride の投与が、ARMS と診断されたケースに対して、症状の軽快だけでなく高い忍容性をもたらしたことを示した¹⁸⁾。また Woodsらは、精神病前駆状態に対してアリピプラゾールが臨床上の有効性ととも高い治療アドヒアランスを維持したことを報告している²⁴⁾。こうした研究は症例数が限られ、かつ客観的な評価が主体であるため、服薬がどのような主観的変化をもたらしたか、どの程度自発的に服薬が行われたかについては明らかでない。したがってたとえ高い治療アドヒアランスが得られたとしても、何によって維持されているかについての考察は十分であるとはいえない。

精神病の予防的介入に対する否定的見解の多くは、そうした治療的介入がしばしば行き過ぎたものになりうる、という点を指摘している³⁾。特に薬物療法は、偽陽性に対する不要なリスクに加え、ラベリングの問題があり、また偏見を助長させるといった側面も否定できない。そうした側面が十分に理解された上でも、実際の臨床場面で我々が薬物療法に全く関与せずにいることは難しいであろう。実際に、多くの臨床家が ARMS に対して潜在的に薬物療法を選択しているという報告が我が国においてすでになされている²¹⁾。

こうした倫理的な問題に対処する方法として、我々は前駆状態の抽出の精度を上げていく努力を

行う一方¹¹⁾、不用意な薬物療法を先行させないために、知見を集積させることが重要であると考えた。前駆状態への介入が行き過ぎたものにならないためには、まず薬物療法を検討するケースを慎重に選択する必要がある。例えば自ら治療を求めており、かつ発症への危険が切迫していて、早期の改善が治療上不可欠と判断される場合に、初めて薬物療法を用いるか否かの検討がなされることが望ましい。さらに重要な点は、そうした薬物療法が、求められた援助に対し適切な臨床効果をもたらし、治療的な介入に対して肯定的な態度を生み出し、自発的で継続的な援助探索行動を引き出すものである必要がある。前述した治療アドヒアランスに対する考察は、このような視点の上になされなくてはならない。

我々はこうした観点から、精神病前駆状態で発症が切迫していると判断されるケースに対し、すでに予備的に有効性が確認されているアリピプラゾールを用いて、薬物療法が与える主観的な効果について検討をおこなった。本研究においては特に、前駆症状の客観的な変化だけでなく、症状や病態に対する自覚的認知や理解、また主観的ウェルビーイングの変化を取り上げ、それらが治療アドヒアランスに対してどのような影響を及ぼすか、さらに薬物療法が前駆状態における治療の選択肢となりうるかについて考察を進めた。

2. 方 法

1) 対 象

本研究は大学附属病院（東邦大学医療センター大森病院）、精神科専門病院（東京武蔵野病院）、および精神科診療所（石神井公園クリニック）の3か所で施行した。対象となるケースは、(1)年齢が16歳以上40歳以下、(2)東京近郊に在住し、(3)精神病前駆状態の診断基準を満たす者とし、(1)DSM-IVにおいて精神病性障害と診断されたケース、また(2)症状が器質性精神疾患あるいは物質使用に関連すると判断される場合や、(3)アルコールや薬物に対する依存があるか、(4)抗精神病薬の服用経験がすでにあるか、(5)抗うつ薬あるいは気分

安定薬を服用しており最近6週間以内に用量の変化が見られた場合を除外した。すべてのケースは何らかの形で治療を求めていることを前提とした。成人に達した例では文書を用いた説明による同意を得、成人に達しない例では保護者からの同意を得た。対象のエントリー期間は2007年12月から2008年9月までとした。

2) 臨床評価および薬剤投与のスケジュール

投与を開始する前の1週間に、対象に対しエントリーの適性を判断し、ベースラインにおける臨床評価をおこなった。投与開始後の8週間は各週に1回、評価をおこなった。

アリピプラゾールの投与用量は固定せず、また投与開始以前に服用していた抗うつ薬、気分安定薬、およびベンゾジアゼピン系抗不安薬は同量での服用を継続した。アリピプラゾールの投与期間中も、支持的精神療法あるいは心理教育は、個人および家族に対して適宜施行、継続し、制限を設けなかった。本手法の倫理的側面に関しては、各関係機関の倫理委員会より事前に承諾を得ていた。

3) 臨床症状の評価

精神病前駆状態の診断については、すでに筆者らが評価者間信頼性を確認している精神病前駆症状に対する構造化面接 (Structured Interview for Prodromal Syndromes; 以下 SIPS)¹⁶⁾ 日本語版¹⁰⁾ を用い、前駆症状の評価は精神病前駆症状の評価スケール (the Scale of Prodromal Symptoms; 以下 SOPS) を用いておこなった。SOPS の評価は陽性症状、陰性症状、解体症状、一般症状に分かれており、すべての項目について評価をおこなった。精神病状態への移行に関しては、SIPS に含まれる精神病状態の診断基準 (the Presence of Psychotic Symptoms criteria) を用いた。またアカシジアの有無については Barnes Akathisia Scale (以下 BAS)²⁾ を用い、全般的機能の評価には Global Assessment of Functioning (以下 GAF) を使用した。SOPS および BAS はベースライン、2, 4, 8 週目に評価

をおこない、それ以外のスケールはベースライン、4, 8週目に施行した。服薬遵守に関しては、服用者だけでなく家族やケア提供者からの情報も活用した。

4) 主観的体験の評価

主観的体験の変化の評価には抗精神病薬投与下における主観的ウェルビーイング短縮版日本語版 (the Subjective Well-being Under Neuroleptics Short form, Japanese version; 以下 SWNS-J)²²⁾ を使用した。SWNS-J は 20 項目に分かれ、各項目を 1 から 6 までのポイントで評価する。Naber らは因子分析の結果、20 項目を emotional regulation, self-control, mental functioning, social integration, physical functioning の 5 つの因子に分類しており、本研究もこの分類法に従って集計をおこなった。

5) 症状や病態の自覚的認知、病識の評価

症状や病態の自覚的認知、病識に関しては精神障害の無自覚評価スケール (the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder; 以下 SUMD)¹⁾ を用いて評価をおこなった。SUMD は 20 項目に分かれ、各項目が 1 から 5 までのポイントで評価される。現在の病態や症状の自覚度を評価するにあたり、筆者らは 3 つの総合的病識項目 (病態の自覚, 薬効の自覚, 社会的結果に対する自覚) および症状の自覚に関する 17 の下位項目を用いた。

6) 統計的手法

評価期間は薬剤投与後から 8 週間までとし、観測期間を最大 12 週までとした。すべての解析は intent-to-treat 解析を用いておこなった。期間中に脱落した例については、last observation carried forward (LOCF) 解析を適用した。治療効果は対照のある t 検定を用いて判定した。ただし SOPS の合計得点に関しては、ベースラインのスコアを共変数として、複数効果による尤度に基づいた繰り返し測定線形モデルを別の解析と

表 1 参加登録例の要約

	mean	SD
年齢	23.4	5.6
	N	%
女性例数	21	58.3
第一親等の家族歴		
精神病	4	11.1
非精神病	7	19.4
ベースライン時の服用状況		
抗うつ薬	10	27.8
抗精神病薬	0	0
抗不安薬/睡眠薬	13	36.1
気分安定薬	2	5.6
物質使用/依存例	0	0

して適用した。統計のソフトウェアは SPSS 11.0 (SPSS Inc, Chicago, III) を用いた。

3. 結 果

ARMS と診断され、かつ治療を希望した 36 例 (男性 42 %, 平均年齢 23.4±5.6 歳) が対象として本研究に参加した。表 1 に平均年齢、性差、精神疾患の家族歴、向精神薬服用歴、物質依存/使用の有無についてその割合を示した。36 例中 34 例 (94 %) が閾値下の微弱な陽性症状を呈しており、2 例 (6 %) が短期間の間歇的な陽性症状を呈していた。4 例 (11 %) が第一親等に精神病の家族歴を有していた。

投与開始から 12 週後のフォロー終了時点では、30 例 (83 %) が服用を継続していた。この時点で精神病状態への移行例は認めなかった。LOCF 解析の結果、SOPS の総得点および下位項目の得点、また SUMD (総合病識項目ならびに下位項目)、GAF の有意な改善を認めた (表 2)。図 1 に示したように、SOPS の合計得点は複数効果による繰り返しモデルにおいて、ベースラインからの有意な改善が認められた ($p < 0.01$)。SUMD に関しても、4 週目および 8 週目で有意な改善を認めた (図 2)。一方で、SWNS-J の合計得点は 4 週後に有意に改善したものの (平均 56.0±6.2, $t = 2.24$; $df = 31$, $p < 0.05$)、8 週終了時点では

表2 SOPS (各項目の合計および下位項目), SUMD (総合病識項目および下位項目), SWNS-J (各項目の合計および下位項目), GAF, BAS の評価終了時点でのベースラインからの平均変化 (LOCF 解析)

	ベースライン		観察終了時		%変化	p 値
	mean	SD	mean	SD		
Scales of Prodromal Symptoms (SOPS)						
合計得点	56.3	12.1	33.7	11.2	-40.2	<0.01
陽性症状項目	14.8	4.1	7.3	3.2	-50.8	<0.01
陰性症状項目	20.7	5.7	12.1	4.6	-41.5	<0.01
解体症状項目	9.1	4.1	5.6	3.5	-37.7	<0.01
一般症状項目	12.2	3.7	8.1	3.8	-33.6	<0.01
Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD)						
item 1-3 (総合病識項目) 自覚評価	2.81	0.8	2.24	0.7	-20.3	<0.01
item 4-10 (下位症状項目) 自覚評価	2.99	0.4	2.38	0.3	-20.4	<0.01
item 4-10 (下位症状項目) 帰属評価	3.20	0.5	2.42	0.4	-24.4	<0.01
Subjective Well-Being Under Neuroleptics Short form Japanese version (SWNS-J)						
合計得点	55.6	16.6	55.8	11.9	2.4	n.s.
身体機能	11.1	4.3	10.1	1.0	-9.0	n.s.
社会的統合	10.2	4.7	11.3	6.3	10.8	n.s.
精神機能	10.7	3.8	10.3	1.6	-3.7	n.s.
自己コントロール	12.1	4.2	11.6	3.1	-4.1	n.s.
感情制御	10.6	4.7	11.4	3.3	7.5	n.s.
Global Assessment of Functioning (GAF)						
Barnes Akathisia Scale (BAS)	0.0	0.0	0.13	0.35	2.7	n.s.

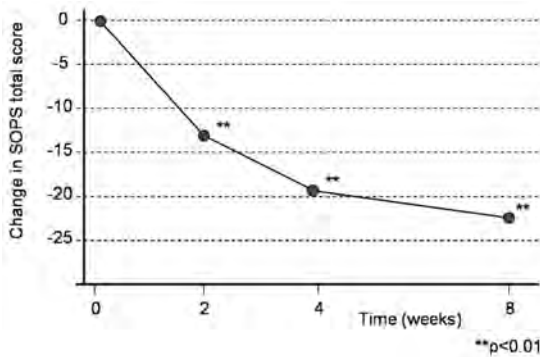


図1 SOPS の平均合計得点のベースラインからの推移

間中, 4例にアカシジアの出現を認めたが, アリピプラゾールの減量と抗コリン薬あるいはベンゾジアゼピン系抗不安薬の投与により速やかに消失した。平均 BAS スコアは終了時点でベースラインの値にまで低下した (表2)。深刻な有害事象は期間中認められなかったが, 2例が副作用を理由にアリピプラゾールの投与中止を希望した。5%以上の割合で出現した副作用は, いろいろ感 (17%), 頭痛 (14%), 緊張 (8%), 不眠 (8%), 食欲増進 (6%) および眠気 (6%) であった。

有意差を認めなかった (平均 55.9 ± 11.9 , $t = -0.63$; $df = 29$, $p = 0.55$, 図3, 表2)。

ベースラインにおけるアリピプラゾールの平均投与量は 7.1 ± 3.4 mg/日であり, 経過中の平均最大用量は 11.1 ± 6.0 mg/日, 観察終了時点での平均投与量は 10.7 ± 5.4 mg/日であった。観察期

4. 考 察

本研究の結果は, ARMS におけるアリピプラゾールの投与が, 前駆症状に対してだけでなく, 症状や病態に対する自覚的認知や主観的ウェルビーイングを早期に改善し, 良好な治療アドヒアランスを維持しうることを示している。これは薬剤の

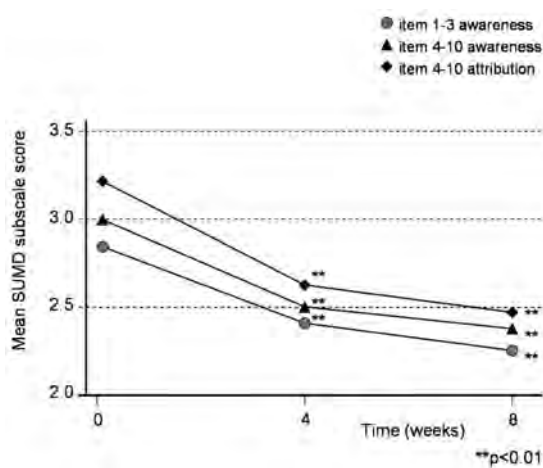


図2 SUMD 総合病識項目 (1-3) および下位項目 (4-10) のベースラインからの推移

投与が早期に何らかの好ましい主観的效果をもたらした可能性を示唆しており、治療導入の選択肢として有効であることを示しているともいえる。冒頭でも触れたように、不用意な薬物療法は望ましくない有害事象のリスクを高めるだけでなく、その後の介入の機会を失わせ、結果的に有効な治療を遅らせてしまう可能性がある。その意味でも本研究が示したアリピプラゾールのもたらす主観的效果は、早期の治療を検討するうえで有意義なデータとなるであろう。

精神病前駆状態にあって、特に発症の危険が切迫した状況にあっては、治療アドヒアランスを維持することは重要な意味を持っている。LappinらはARMSにおいて病識はすでに不安定な状態にあり、さらなる病態の進行とともに徐々に失われていくと報告している¹³⁾。したがって、病態が進行する前に良好なマネジメントを得ることが重要であり、病態の進行とともにその機会はより困難なものになっていくことが推測される。治療的介入に対して肯定的な態度や、自発的で継続的な援助探索行動がもたらされれば、その後の介入の機会が広がるとともに、発症後では難しくなる治療関係がより維持しやすい形に保たれるであろう。また一定の安心感に根差した治療関係は、相互の

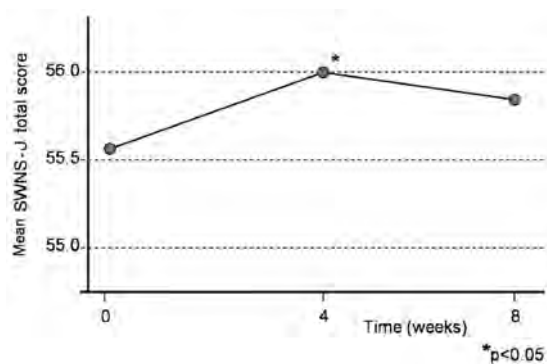


図3 SWNS-Jの平均総得点のベースラインからの推移

コミュニケーションを円滑にし、症状に対する認知を高め、介入が行き過ぎないようにコントロールすることを可能にする。介入が特に初回であれば、治療関係の維持は最重要の課題と言っても過言ではない。Lambertらは、精神病の長期予後良好に向かわせるためには、初期の薬物療法が速やかに効果をもたらすことが重要であると指摘しており、特に主観的ウェルビーイングが早期に改善することの意義を強調している¹²⁾。

本研究では、アリピプラゾールの持つ特有のプロフィールが、症状の自覚的認知における早期の回復をもたらした可能性も考えられる。アリピプラゾールはそのドーパミンスタビライザーとしての役割によって認知機能の改善がもたらされると考えられており⁶⁾、この作用が高次の認知機能と関連しているとされる病識を修正した可能性が示唆される^{8,19)}。

一方で、主観的ウェルビーイングは4週では改善を示しているものの、8週目では停滞し、ベースラインとの有意差は見られなかった。SOPSやGAFが有意に改善したことを考え合わせれば、理論的には主観的ウェルビーイングも回復を示すと推測するのが自然であろう。しかし、現実には、病識の回復にともなうある種の「目覚め」現象や、現実直面することで不安や抑うつが惹起される可能性を考える必要があるかもしれない。例えばKimらは、病識を十分に備えていて将来の希望を持たないようなケースに、希死念慮や自殺企図

が生まれやすいことを報告している⁹⁾。また Karow らは、病識の回復により現実的な制約が明確に認識させられることで、生活の質が低下することを指摘している⁷⁾。こうした不安定な主観的ウェルビーイングに対しては、薬物療法だけでなく、心理的な介入が併行して行われる必要があると考えられる。

本研究におけるいくつかの方法論上の限界や問題点についても、ここで指摘しておかなくてはならない。まず、本研究は対照群を持たないオープンラベルの手法を採っており、薬剤投与後の早期の改善については、プラセボ効果を考慮に入れる必要がある。しかし、より厳格なデザインを選択した場合に、治療アドヒアランスが低下し、実際の臨床場面とかけ離れた結果がもたらされる可能性があり、本研究はより実際の臨床場面に近い結果が得られたものと推測される。

また ARMS の抽出に際しては、しばしば偽陽性群が含まれる。したがって、薬物療法が安易に選択されないよう、できるだけ慎重でなくてはならない。実際、心理的介入単独でも前駆症状の改善や発症を予防する効果が確認されており、また抗うつ薬が抗精神病薬に比べ、より高い治療アドヒアランスと予後をもたらしたとする報告もある。一方で、最近の PET 研究によれば、精神病前駆状態ですでにドーパミン機能が不安定な状態にあるとする指摘もあり⁴⁾、適切な抗精神病薬の使用が発症の危険が切迫したケースには有効である可能性も残されている。いずれにせよ精神病前駆状態に対する抗精神病薬使用についてはいまだ議論の余地が残されており、今後抗うつ薬などを用いた対照化試験やさらなる神経化学的な知見の集積などが期待される。

5. 結 論

本研究の結果から、アリピプラゾールの投与は精神病前駆状態において前駆症状を早期に軽減するという臨床上的効果だけでなく、病識や主観的ウェルビーイングを早期に改善させ、高い忍容性を保持しうることが示唆される。対象の選択には慎

重を要すが、発症が切迫した状況においては、アリピプラゾールの投与が有効な選択肢の一つとなりうることを示された。今後は他の薬剤や神経保護作用を持つ物質などによる介入研究も期待される。

謝 辞

本研究の機会を与えて下さいました慶應義塾大学医学部精神神経科学教室の鹿島晴雄教授ならびに東邦大学医学部精神神経医学講座の水野雅文教授に、この場を借りて深く感謝申し上げます。また臨床研究に深いご理解を示して頂いた石神井公園クリニックの越川裕樹院長ならびに東京武蔵野病院の藤村尚宏前院長、さらに研究に際し重要な寄与を頂いた慶應義塾大学医学部精神神経科学教室の社会精神医学研究室に所属する関係諸先生方に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Amador, X.F., Strauss, D.H., Yale, S.A., et al.: Assessment of insight in psychosis. *Am J Psychiatry*, 150; 873-879, 1993
- 2) Barnes, T.R.E.: A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry*, 154; 672-676, 1989
- 3) Francey, S.M., Nelson, B., Thompson, A., et al.: Who needs antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophr Res*, 119; 1-10, 2010
- 4) Howes, O.D., Montgomery, A.J., Asselin, M.C., et al.: Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 66; 13-20, 2009
- 5) Kane, J.M., Krystal, J., Correll, C.U.: Treatment models and designs for intervention research during the psychotic prodrome. *Schizophr Bull*, 29; 747-756, 2003
- 6) Kane, J.M., Carson, W.H., Saha, A.R., et al.: Efficacy and safety of aripiprazole and haloperidol versus placebo in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry*, 63; 763-771, 2002
- 7) Karow, A., Pajonk, F.G., Reimer, J., et al.: The dilemma of insight into illness in schizophrenia: self- and expert-rated insight and quality of life. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258; 152-159, 2008

- 8) Keshavan, M.S., Rabinowitz, J., DeSmedt, G., et al.: Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res*, 70 ; 187-194, 2004
- 9) Kim, C.H., Jayathilake, K., Meltzer, H.Y.: Hopelessness, neurocognitive function, and insight in schizophrenia: relationship to suicidal behavior. *Schizophr Res*, 60 ; 71-80, 2003
- 10) 小林啓之, 野崎昭子, 水野雅文: 統合失調症前駆症状の構造化面接 (Structured Interview for Prodromal Syndromes; SIPS) 日本語版の信頼性の検討. *日社精神医学会誌*, 15 ; 168-174, 2006
- 11) Kobayashi, H., Nemoto, T., Koshikawa, H., et al.: A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: Testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. *Schizophr Res*, 106 ; 356-362, 2008
- 12) Lambert, M., Schimmelmann, B.G., Naber, D., et al.: Prediction of remission as a combination of symptomatic and functional remission and adequate subjective well-being in 2960 patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 67 ; 1690-1697, 2006
- 13) Lappin, J.M., Morgan, K.D., Valmaggia, L.R., et al.: Insight in individuals with an At Risk Mental State. *Schizophr Res*, 90 ; 238-244, 2007
- 14) McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips, L.J., et al.: Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 921-928, 2002
- 15) McGlashan, T.H., Zipursky, R.B., Perkins, D., et al.: Randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*, 163 ; 790-799, 2006
- 16) 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 ; 703-715, 2003
- 17) Morrison, A.P., French, P., Walford, L., et al.: Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk. Randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*, 185 ; 291-297, 2004
- 18) Ruhrmann, S., Bechdolf, A., Kuhn, K.U., et al.: Acute effects of treatment for prodromal symptoms for people putatively in a late initial prodromal state of psychosis. *Br J Psychiatry*, 19 (suppl. 51) ; 88-95, 2007
- 19) Saeedi, H., Addington, J., Addington, D.: The association of insight with psychotic symptoms, depression, and cognition in early psychosis: a 3-year follow-up. *Schizophr Res*, 89 ; 123-128, 2007
- 20) Simon, A.E., Ferrero, F.P., Merlo, M.C.: Prodromes of first-episode psychosis: how can we challenge nonspecificity? *Compr Psychiatry*, 42 ; 382-392, 2001
- 21) 辻野尚久, 片桐直之, 小林啓之ほか: 統合失調症の前駆期に対する精神科医の治療観. *精神経誌*, 111 (3) ; 293-297, 2009
- 22) 渡辺美智代, 松村人志: 抗精神病薬治療下主観的ウェルビーイング評価尺度短縮版の日本語版作成とその信頼性と妥当性の検討. *臨床精神薬理*, 6 ; 905-912, 2003
- 23) Woods, S.W., Martin, A., Spector, S.G., et al.: Effects of development on olanzapine adverse events. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 41 ; 1435-1446, 2002
- 24) Woods, S.W., Tully, E.M., Walsh, B.C., et al.: Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome. An open-label pilot study. *Br J Psychiatry*, 191 (suppl. 51) ; 96-101, 2007