

統合失調症の「早期介入」と「予防」に関する倫理的問題 ——「早期介入」の多義性とARMSをめぐる——

石原 孝二、佐藤 亮司

はじめに

疾患に対する早期介入—「早期治療」や「予防」—は一般に、望ましいことであると考えられる。しかし、「早期治療」は、過剰診断や過剰治療の問題をはらむ場合がある。また、「予防」は、公衆衛生の視点からは望ましいことであっても、個人にとってはほとんど利益がない場合もあるし⁽¹⁾、さらには有害でさえある場合もあり得る。

特に精神疾患 (mental illness) (もしくは精神障害: mental disorder) に関しては、「過剰診断」や「過剰治療」の問題は重要な問題として捉えられている。精神疾患の疾患名やその適応の範囲は常に問題になり、しばしばmedicalization(医療化)をめぐる議論の対象となってきた(Conrad [1976] 2006; 2007; Kutchins & Kirk 1997)。行動上の問題や社会的適応の問題を「疾患」と見なすことに対しては根強い反対があり、早期治療や予防的介入はそうした問題を「疾患」として固定してしまうのではないかという批判もあり得るだろう。

精神疾患をめぐるもう一つの特徴的な問題として、スティグマをめぐる問題がある。疾患は一般にスティグマ化される可能性があるが、精神疾患に関するスティグマの問題は特に重要な問題として捉えられてきた(野中2008)。

このような問題に加えて「早期介入」の概念の曖昧さが、状況をより混沌としたものになっている。「早期介入」とは「治療」なのだろうか、「予防」なのだろうか。それとも「支援」なのだろうか。

本稿は統合失調症の「早期介入」に関する概念と倫理的問題を整理し、このテーマに関する今後の研究のための論点を整理することを目的としている⁽²⁾。

(1) ローズはこのことを「予防のパラドックス」(Rose 1981; [1992] 2008, 47-48)と呼ぶ。

(2) 統合失調症の「早期介入」や「予防」に関する倫理的問題を主題とした代表的な論文としては本稿第3、4節で紹介したものほかに、以下のようなものがある。

ARMS概念の提唱者たちによるYung & McGorry (1997)は、統合失調症の早期介入研究が本格化した後に恐らく最初に倫理的問題を扱ったものであり、ラベリングやスティグマ、早期介入の有効性や費用の問題

1. 統合失調症の「早期介入」の多義性

一般に、「予防」とは疾患の発症を阻止することであり、「治療」とは、発症した疾患の進行を止め、回復させることである。この区別は概念上明確である⁽³⁾。しかし、この区別を臨床に適用するためには、疾患の発症時点を明確にする必要がある。比較的発症時点がはっきりしている疾患もあるが、それほどはっきりしていない疾患も多い。疾患の発症時点がはっきりしない場合には、医療的介入が「治療」なのか「予防」なのかを区別することは難しい。(逆に言えば、「治療」か「予防」かをはっきりさせたくない場合には、「早期介入」は便利な概念であることになる。)

統合失調症に関しては、米国精神医学会の診断基準DSMの基準にある「持続期間」(duration)の基準が問題になってきた (McGlashan 2007)。DSM-IV-TR (APA 2000) の基準では、1か月

などを取り上げている。Rosen (2000) はスクリーニングやアセスメントの倫理、「知らないでいる権利」などについて論じたものである。Peterson (2000) は早期介入研究の倫理における介護者・家族の視点の重要性を指摘している。2000年に開催された米国NIHMのワークショップ「初期精神病研究におけるインフォームドコンセント」の結果をまとめたHeinssen et al. (2001) は、早期介入のリスクとベネフィット、インフォームドコンセントに関する問題などについてまとめている。Candilis (2003) は、早期介入研究における倫理の3つのフレームワークとして、「疾病の概念化」、「科学的不確実性」、「リスク因子への介入の倫理」を挙げている。Carpenter et al. (2003) は、ヘルシンキ宣言に基づきながら、統合失調症に関するプラシーボ対照臨床試験の倫理について論じたものである。本稿第3節で取り上げるPRIMEクリニックの研究者によるMcGlashan (2005) は、前駆期での介入 (少なくともその研究) の正当性を主張したものである。Wilson and Stanely (2006) は統合失調症研究の倫理一般を扱ったものであるが、早期介入に関する倫理的問題を4つのカテゴリー：①at-risk populationの定義、偽陽性と早期介入の結果に関わる問題、③スティグマと自律に関する問題、④介入/治療の種類と長さに関する問題に分類している (p. 33)。McGorryが連絡著者になっている論文Francey et al. (2010) は、初回エピソード精神病患者の一部には必ずしも投薬が必要ではなく、包括的な心理社会的介入のみで効果がある可能性があることを指摘している。Singh et al. (2012) はDSM-5で導入が検討されていた精神病リスクシンドロームによる診断が不必要な投薬を招きかねないことを指摘する。また、at-risk状態として診断される人々に対しては、転帰がよく分からない異質なグループから構成されていることから、当面はリスクが小さく、機能の回復に焦点をあてた治療法が望ましいとしている。

ドイツ語の論文としては、Brüggemann (2007) およびMachleidt & Brüggemann (2008) などがある。後者は早期介入に関する倫理的問題を指摘するとともに、統合失調の「予防」が社会精神医学的な問題であり、その実現に長い時間がかかることを指摘している。

日本語の論文としては、本稿の2、3節でも言及している山崎 (2012) がある。山崎論文は、統合失調症の予防に関する倫理的問題を主題としたもので、特に「偽陽性」と抗精神病薬の投与の問題に焦点を当て、オーストラリアや米国のほか、ドイツや日本も含めた研究動向の歴史的な経緯や問題点について詳しく論じている。

- (3) ただし予防医学の文脈では、医療的介入全般を「予防」(prevention)として捉え、通常の意味での予防を「一次予防」、治療を「二次予防」、リハビリテーションを「三次予防」と呼ぶ (WHO 2001, 64)。

以上の特徴的な症状（妄想や幻覚、陰性症状など）の持続と（前駆期・残遺期を含めて）6か月以上の「動揺⁽⁴⁾の徴候」（signs of the disturbance）がないと統合失調症と診断することができない。こうした診断基準を初めて満たした場合、その状態は、「初回エピソード統合失調症」（first-episode schizophrenia: FES）と呼ばれる（針間ほか2008, 106）。しかしこうした診断がついた時点で、（前駆症状の始まりを疾患の開始と見なせば）その疾患はすでに少なくとも6か月前から始まっていたことになる。この時点での治療的介入はもはや「早期介入」とは言い難いだろう。そこで、統合失調症に特徴的な陽性症状の開始を「初回エピソード精神病」（first-episode psychosis: FEP）と名づけ、FEPの時点からなるべく早く「早期介入」を行うことが目指されるようになってきた（針間ほか2008；山澤2008）。FEPから治療開始までの期間は「精神病未治療期間」（duration of untreated psychosis: DUP）と呼ばれるが、1990年代にこのDUPの長さが予後に大きな影響を与えるということが明らかになり、DUPを如何に短くするかが課題として意識されてきたのである（次節参照）。さらに、「初回エピソード精神病」以前の「前駆症状」（明らかな精神病的な症状の出現に先立つ「変化」。Yung et al. 1996, 354）の段階から疾患が開始しているという考え方もある。そのように考えるならば、未治療期間とは、初回エピソード精神病から治療開始までの期間ではなく、前駆症状の開始時から治療開始までの期間であるということになる。このような意味での未治療期間は、「[疾患]未治療期間」（duration of untreated illness: DUI）と呼ばれ、DUPから区別されている（水野2008, 4）。



表1 DUP(Duration of untreated psychosis)とDUI(duration of untreated illness). 水野(2008)；山澤(2008)に基づいて作成。

FEPを疾患の開始と見なせば、FEPの段階での早期介入は「治療」ということになり、前駆症状段階での介入は「予防」ということになるだろう。他方、もし前駆症状の開始を疾患の開始と見なせば、前駆症状での段階での介入が「治療」となり、前駆症状開始以前の段階での介入が「予防」ということになる。従って、「治療」と「予防」の境目は、疾患の開始をどこに置くかによって変わってくることになる。

WyattとHenterは、このことに関連して、統合失調症に関する「早期介入」に3つの意味があることを指摘している。

- ①統合失調症の最初のエピソードを経験している患者への早期の介入(主として投薬によるが、社会心理的な方法も利用する)
- ②ハイリスクの個人もしくは前駆症状を経験している個人の発見(前駆症状への介入)

(4) disturbanceは普通「障害」と訳されるがdisorderと区別するため本稿では「動揺」と訳すことにする。

③統合失調症の原因の特定と予防

(Wyatt & Henter 2001, 69)

WyattとHenterのこの整理を改変・拡充して、以下では早期介入を次の4つに区別することにしよう。

- (1) FEP段階での早期介入（「FEP早期介入」）
- (2) FES段階での早期介入（「FES早期介入」）
- (3) 前駆期での早期介入（「前駆期早期介入」）
- (4) 前駆期以前での予防的介入（「前駆期以前の予防的介入」）

このように区別した場合、(1)と(2)は治療的介入と考えることができるだろう。(3)は、治療的介入なのか、予防的介入なのかを区別することは難しい。(4)は予防的介入である。

依然として、治療と予防の区別のむずかしさは残るが、「早期介入」がどの時期での介入を指しているのかを明確化することによって、問題を整理することができるのではないだろうか。

一般に、「治療」と「予防」では倫理的な扱いに大きな違いがあると考えられている。「治療」は原則として、すでに健康上の問題を抱えている患者側の自発的な依頼にもとづくものであり、適切な治療的介入を選択肢として提示し、患者の合意のもとに介入することは医療側の義務である。しかし「予防」は、特に健康上の問題を感じていない健常者に対して医療的介入を行うものであり、その副作用や必要性に関してより慎重な取り扱いが求められることになる(Charlton 1993; Krantz et al. 2004, 172)。従って「早期介入」が指すものを明確化した上で、それが治療なのか予防なのかを考えるということは、必要な作業であるように思われる。もちろん、「治療」か「予防」に明確に区分することができない介入が必要な場合もあるだろう。そのような介入を「治療」と「予防」との間でどのように位置づけるのかも課題である。

2. 「前駆症状」からARMSへの転換

前節で導入した区別を使うならば、1990年代以降、統合失調症に関しては、特に「FEP早期介入」の重要性が強調されてきた。「メンタルヘルス」をテーマとした2001年のWHOの年次レポートでは、統合失調症に関して、「一次予防」(「FEP」発症前の予防)は「現在のところ不可能」(WHO 2001, 68)であるとする一方で、発症後の「早期介入」は、「本格的な病気への進行の予防、症状のコントロール、転帰の改善」や再発防止に効果があることが強調されている(ibid., 55, 68-69)。1990年代後半から英国で展開されてきた統合失調症などの精神病(psychosis)⁽⁵⁾に対する取組なども基本的には「FEP早期介入」の必要性を訴えるものであった。

(5) ここではpsychosisは「精神病」と訳す。なお、針間ら(2008, 106)は、psychosisが「精神病症状を呈す

(Rethink 1995; NHS 2000; NHS Confederation 2011)。

他方でまた、「前駆期早期介入」の可能性についても1990年代から本格的に研究が始められてきた。メルボルンのPatrick McGorryのグループは、1992年にEarly Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC) を設立し、その後「前駆期早期介入」に関する研究を牽引してきた (McGorry 1996)。また、後述するようにat-risk mental state (ARMS) という概念を提唱している。イェール大学のMcGlashanを中心とするグループは、McGorryらの研究を参考にしながらSIPS (Structured Interview for Prodromal Symptoms) とSOPS (Scale of Prodromal Symptoms) を開発している (Miller et al. 1999; 針間ら2008, 111)。また、米国では、NIHが2003年に北米前駆症状縦断研究 (North American Prodrome Longitudinal Study: NAPLS) プログラムを開始している。NAPLSは統合失調症の前駆症状の統合失調症への移行率や生物学的メカニズムの解明などを目的とするものであり、米国とカナダの8つの研究機関がコンソーシアムを形成して行われる大規模な研究である⁽⁶⁾。

先ほどもメルボルンのMcGorryらは、「前駆期早期介入」に関する研究を進めたと述べたが、1995年に彼らが提唱したat-risk mental state (後にARMSと呼ばれる) という考え方は、実は、そもそも「前駆症状」という考え方の転換を目的として提案されたものである。精神病性エピソード (psychotic episode) が始まる前に、多くの患者はそれまでとは異なった「非精神病性の動揺」 (nonpsychotic disturbance) の時期を経験するとされる。こうした症状は「前駆症状」 (prodrome) と呼ばれてきたが、McGorryたちによれば、この時期〔症状〕は二通りに解釈することが可能である。一つの解釈の仕方は、「精神病性エピソードを発展させるリスク因子の一つ」 (McGorry and Singh 1995, 500) と見なすものであり、もう一つの解釈の仕方は、「中核的な障害そのものの早期の、かつ/あるいは、より進んでいない表現」 (ibid., 501) と見なすものである。こうした症状を「前駆症状」と呼ぶのは、後者の見方に立っているからなのである。こうした見方に対して、McGorryたちは、前者の「リスク因子」としての見方を明確化するために、こうした症状をat-risk mental stateと呼ぶことを提唱する。at-risk mental state (ARMS) は、後方視的にのみ明らかになる「前駆症状」に代えて、将来の精神病のリスク因子を前方視的に指示するものなのである (Yung et al. 2003, 22)。

ARMSは、統合失調症をはじめとする精神病の「予防」 (一次予防) を精神医学の中に位置づけるために戦略的に導入された概念であると言えるだろう。精神病が本格的に始まる前の動揺を「前駆症状」と呼ぶ限り、その動揺はすでに疾患の始まりであるということになる。(上

る状態」という状態像診断を示しており、統合失調症をはじめとした精神病性障害だけでなく精神病性症状を伴う重症の気分障害をも含むことから、「精神病状態」と訳すべきであるとしている。

(6) NAPLSの参加機関は、Emory University, Harvard University, University of California Los Angeles (UCLA), University of California San Diego (UCSD), University of North Carolina Chapel Hill, University of Toronto (後にカルガリー大学と交代), Yale University, Zucker Hillside Hospitalである。NAPLSについては、NAPLSのウェブサイト <http://napls.psych.ucla.edu/background> [2012年7月23日確認]、Woods et al. (2009)などを参照。

述した「未治療期間」(DUI) という表現はそうした理解を前提にしている。) その段階での介入は、予防ではなく、「治療」(二次予防) であるということになる (McGorry & Sign 1995, 501)。McGorry たちは、そうした考え方を転換し、精神病性エピソードに先立つ動揺を「リスク因子」として捉えることを提案したのである。「動揺」を「前駆症状」と見なす従来の見方と McGorry たちの見方は、どちらかが正しくてどちらかが間違っているというものではない。どちらにも解釈可能なのである。「動揺」期を経験した群が、(介入をうけずに) 一定の割合で、精神病性エピソードへと移行しなかったとしよう。その場合、「前駆症状」の見方に立てば、それは実際には「前駆症状」ではなかった (つまり偽陽性であった) 割合ということになる。他方「リスク因子」の立場にたてば、それは単に非移行率ということになる⁽⁷⁾。(ただし、「リスク因子」と捉える McGorry たちも、リスク因子をもつ個人が精神病に移行しないことを「偽陽性」と表現している。疾患が無いにも関わらず検査結果が陽性であるという偽陽性の一般的な意味からすれば、偽陽性という言葉は避けるべきであるように思われるが、以下本稿では、リスク因子をもつ個人が精神病に移行しないことを引用符つきで「偽陽性」と表記することにする。) また、「動揺」期における介入の結果、一定の割合で精神病エピソードに移行しなかったとしよう。「前駆症状」の見方に立てば、それは早期介入による「治療」の一定の成功であり、「リスク因子」の見方に立てば、それは「予防的介入」の一定の成功である、ということになる。実際、McGorry たちも、「一次予防」(= 予防) と「二次予防」(= 治療) の区別が時として難しいことを認めている (ibid., 499)。

ARMS への転換がもたらす倫理的問題

いずれにせよ、「前駆症状」から ARMS への転換は、初回精神病エピソード以前の介入の促進を前提にしたものであるが、こうした変換は、二つの点で倫理的問題と批判を引き起こすことになる。第一に、発症前の ARMS の段階における治療的介入に対する批判が展開された。特に投薬治療に対しては、強い批判がある。認知行動療法や栄養素の投与による介入は投薬に比べて副作用の問題は小さいように思われるが、スティグマに関する問題が残る。発症前の治療的介入とスティグマに関する問題に関しては、次節以降で取り上げる。

ARMS への転換が引き起こすもう一つの問題は、医療化の拡大である。この問題は、現在編集作業が進んでいる DSM 第 5 版 (DSM-5) に Psychosis Risk Syndrome (PRS) (精神病リスクシンドローム) もしくは Attenuated Psychosis Syndrome (APS) (軽度精神病シンドローム) を導入することが提案された (APA 2010) ことからクローズアップされることになった。この精神病リスクシンドロームの導入の試みは、診断対象を拡大し、医療化を促すという懸念を

(7) なお山崎 (2012) は ARMS に関して McGorry らが提示するハイリスク群の特徴の「非特異性」や精神病への移行率に関する問題について詳しく論じている。

生み、各方面から強い批判を受けることになった。例えば、アメリカ心理学会の部門の一つが2011年10月に発表した公開書簡“Open letter to the DSM-5” (Society for Humanistic Psychology, American Psychological Association 2011) は、DSM-5ドラフトの「診断閾値を下げる」傾向などを批判しているが、その一番の要因として挙げられたのが軽度精神病シンドロームだった。この書簡には、アメリカ心理学会のほかの多くの部会のほか、英国心理学会、デンマーク心理学会など多くの学会や機関が賛同を寄せている (ibid.)。また、DSM-IVのTask Forceの委員長だったAllen Francesも精神病リスクシンドロームをDSM-5に取り入れることに対して強く批判している。精神病リスクシンドロームの「偽陽性」率は研究段階では「約60-70%」という結果がでているが、一般の臨床家による診断では「90%もしくはそれ以上に跳ね上がるだろう」と、Francesは批判する (Frances 2011, 803)。このような批判がどの程度影響を与えたのかは不明だが、精神病リスクシンドロームを提案した精神病性障害作業グループは、結局DSM-5の最終案 (2012年5月) でPRSを新たなカテゴリーとしては採用せず、付録とし、DSMの診断基準に組み込むかどうかを今後さらに検討することとした (Psychotic Disorders workgroup 2012)。

なお、「精神病リスクシンドローム」(PRS) もしくは「軽度精神病シンドローム」(APS) の導入が提案されたと述べたが、当初は、「精神病リスクシンドローム」として提案され、一般にも「精神病リスクシンドローム」として認識されていた (Corcoran et al. 2010; Yang et al. 2010; Maxmen 2012)。しかし、付録として採用されることになったのは、軽度精神病シンドローム (APS) のほうである⁽⁸⁾。どのような経緯で変更されたのかは不明だが、変更の理由は明記されている。精神病性障害作業グループ (Psychotic Disorders workgroup 2012) によれば、精神病リスクシンドロームは多くの場合精神病性障害には移行せず、またこの状態にある個人のほとんどは何らかの臨床的な必要性を有している。そのため、精神病リスクシンドロームではなく、軽度精神病シンドロームという名称が選択されたのだと、作業グループは説明する。「精神病リスクシンドロームとは対照的に、APSはある種の、現在の重要な臨床的状态を記述している。この状態は援助要請 (help-seeking) へといたらせ、また、精神病への移行以外の様々な臨床的結果をもたらすものである。」 (ibid.)

作業グループのこの結論は、座長であるCarpenterが2009年の記事 (Carpenter 2009) で「リスクシンドローム」について肯定的にとらえていたことを考えると興味深い。PRSからAPSへの変更、さらには、新たなカテゴリーとしての採用の見送りは、「動揺」をリスク因子として捉えようとするMcGorryたちの戦略が一旦は退けられたということの意味する。しかし、「現在の臨床的必要にもとづくのではなく、主として将来のリスクに基づく新たなカテゴリー (精

(8) APSという表現が選択された経緯は不明だが、APSはARMSの下位グループとして位置づけられた attenuated psychotic symptoms (軽度精神病性症状) を基にしているものと思われる。Yung et al. (1996); Yung et al. (2005); Fusar-Polia & Yung (2012) などを参照。

神病リスクシンドローム)を提案することは時期尚早」という作業グループの結論は、将来的にはリスクシンドロームをカテゴリーとして採用する可能性を検討することを排除するものではない⁽⁹⁾。APSがそれ自体として、介入が必要な疾患なのかあるいは、精神病のリスク因子なのかという問題は、精神病への「早期介入」と「予防」をめぐる議論とも絡みあいながら、今後も議論の対象となっていくものと思われる。

3. PRIME クリニックにおける早期介入研究を巡る議論

前節では、ARMSへの転換の意義について検討してきた。本節では、これまでの(「前駆期」)早期介入研究において、もっとも倫理的に問題視された(Schaffner & McGorry 2001, 7) Yale大学のPRIME (Prevention through Risk Identification, Management, and Education) クリニックにおけるMcGlashanらの研究をめぐる議論を検討していくことにしよう⁽¹⁰⁾。彼らの研究は、無作為抽出、二重盲検、プラシーボ対照という形で行われており、科学的には一応厳密であると言える。その一方、彼らの研究はVera Sharavを代表とする市民監視団体CIRCARE (citizens for responsible care and research group)によって倫理的な観点から批判され、OHRP (Office for Human Research Protections)による調査を招くことになった(ibid., 7; DeGrazia 2001, 81)。CIRCAREは、被験者は統合失調症をもつ患者の無症状のきょうだいであり、一生を通じて精神病へ移行する確率はたかだか10%程度であると主張したが、これに対してPRIME側は、被験者は前精神的な陽性症状か、実質的な機能的な悪化と遺伝的なリスクを持つ者に限られ、そのような被験者の一年以内の精神病への移行率は40%、最近の統計では63%であると応答した(Schaffner & McGorry 2001, 7)。さらに、すべての被験者は注意深くモニタされ、ストレスマネジメントのための心理療法を受けていること、また、治療を受けている被験者は精神病への移行の予防や現在の症状の軽減によって利益をうけていることから、被験者の利益は最大限に確保されていると主張した(ibid., 7; DeGrazia 2001, 81)。

しかし倫理学者であるDeGraziaは、もし仮にMcGlashanらの移行率についての数字が正し

(9) APS (PRS)の採用見送りに関する*Nature*の記事(Maxmen 2012)によると、Carpenterは、「精神病リスクシンドローム」そのものには妥当性があるが、診断の信頼性に関する研究や、診断後の取り扱いについて課題があると考えているようである。またこの記事によれば、McGorryは、APS (PRS)の見送りに関して、さらなるデータの収集が必要であるとするAPAの判断に理解を示しつつ、DSM-5の次のバージョンではAPS (PRS)が消えてしまうことに懸念を示している。「アメリカの世界で起こっている薬への過剰な信頼のために、ハイリスクシンドロームに関する25年間の研究が投げ捨て去られてしまうのを目にするのは耐え難い(hate to see)ことだ」(ibid.)。

(10) PRIME研究の経緯やその問題点に関しては、山崎(2012)が詳しく論じている。ここでは、DeGraziaの議論や当事者のMcGlashanらの議論などを紹介する。

く、彼らのいう利益が実際にあったとしても、彼らの研究が倫理的に問題が無いとはいえないと主張する (ibid., 81)。連邦規制基準 (CFR, Code of Federal Regulations) によれば、被験者に最小限のリスク以上のものを課すことが倫理的に許されるのは、その実験において被験者に直接的な利益があるときだけである (ibid., 79)。DeGraziaはそれに基づいて、病気の予防や改善は直接的な利益にあたるが、早期介入における「偽陽性」の患者、すなわち一定期間内に精神病に移行しなかった患者が得る、専門家によるモニタリングやストレスマネジメントといった利益は、せいぜい間接的な利益にすぎないと主張した。DeGraziaはMcGorryら (McGorry et al. 2001) の数字に基づいて、そのような間接的な利益しか得ることができない患者は全体の65% (6か月後の移行率) にのぼり、また、10%は治療を受けても精神病に移行したので、実際に直接的利益があったといえるのは25%にすぎなかった、と主張する。また一方で、被験者たちは全て非定型抗精神病薬による治療を受けており、最小限以上のリスクを負っていると言える⁽¹¹⁾ ので、間接的な利益しか見込めない者が数多く存在する状況で、そのようなリスクを負わせることが倫理的に妥当だとは言えないと主張するのである。

ここまでで主に問題になっていたのは「偽陽性」の問題とそれに関連するリスクと利益のバランスの問題である。もし早期介入を受けなかったとしたら、実際に精神病に移行していたであろう人物は、早期介入によって多大な利益を得たと言える。一方で「偽陽性」の被験者は、実際には必要のない治療を受けていたうえに、抗精神病薬治療によるリスクを負っていたことになるのである⁽¹²⁾。ここで、「偽陽性」の割合をどの程度まで減らすことができるのか、またリスクの少ない介入方法が無いのか、といった疑問が生じるであろう。

オーストラリアのMcGorryらは「偽陽性」の割合を減らすために、ハイリスク群を特定するための基準を開発し、そうした基準は、PRIMEクリニックでの研究にも取り入れられている (McGlashan 2001, 50)。

しかし、ハイリスク群を特定するための症状 (軽度の陽性症状など) は精神病の前駆状態に特異的なものではないという批判がある (山崎2012, 51-55)。もしそうだとしたら、この基準によって選別された患者は必然的に「偽陽性」の患者を含むことになるだろう。統合失調症に特異的な基準を見つけ出さない限り、「偽陽性」の問題は非常に深刻である。また、実はハイリスク状態の患者の精神病への移行率は近年徐々に低下していることが知られており、このことも基準の妥当性を疑わせる結果となっている (山崎2012, 54)。

一方で、介入によるリスクを減らす方法はいろいろと検討されている。例えば、抗精神病薬による治療は「出口戦略」を明確化するということが考えられる (Cornblatt et al. 2001, 35)。

(11) 非定型抗精神病薬は従来の定型抗精神病薬よりも副作用が少ないことが知られているが、肥満や眠気といった副作用があることが知られている (McGlashan 2001, 50)。また非定型抗精神病薬の長期的使用による青年期の脳への影響も明らかではない (Cornblatt et al. 2001, 34)。

(12) 薬によるリスクの他に、「ハイリスク」と判定されることそのものにより生じるスティグマを負うというリスクもある。これについては第4節を見よ。

また抗精神病薬以外の選択肢として、精神病を誘発しうるストレスを緩和する為に、抗鬱剤や抗不安剤、気分安定剤を用いることが考えられている。他に微量のリチウムの使用や、より副作用の少ない選択肢として、必須脂肪酸やビタミンの使用も検討されている。(Cornblatt et al. 2001, 34-35; Schaffner & McGorry 2001, 9; 糸川ほか2011)

「偽陽性」の問題は、前駆期早期介入に特有の問題であるということができるとは、DeGraziaはより広い医学研究一般に関連する問題も指摘した。DeGraziaは、一般にある実験デザインが倫理的に問題無いのは、それが被験者の最善の利益に適うと言えるときのみであり、そのためには実験デザインは臨床的均衡 (clinical equipoise) を満たさなくてはならないと主張する (DeGrazia 2001, 80)⁽¹³⁾。ここで臨床的均衡とは、ある実験の試行においてどちらの群 (プラシーボ群、介入群) に帰属させられるほうが被験者の利益になるのか、ということについて、臨床共同体内部における合意が見られない状態のことである。例えば、投薬が明らかに症状の改善に貢献すると思われるのに、被験者をプラシーボ群におくことは非倫理的であるということである⁽¹⁴⁾。

このことに関してMcGlashanは、被験者を募集する際に連絡をとった南コネティカットの精神科医たちがハイリスク状態にある患者に対して抗精神病薬を用いた治療を行うかどうかは、(正確に数えていたわけではないが) 半々であったことを根拠にして、早期介入実験は均衡を満たしていたと主張している (McGlashan 2001, 52)。

しかしこのことは、研究に対するインフォームドコンセントにも難しい問題を投げかける。ある研究が臨床的均衡を満たしていたならば、プラシーボ群ではなく介入群に割り当てられて投薬を受けることは、必ずしも被験者の利益になるとは限らないことになる。そのことを被験者がきちんと理解して実験に参加していたのかには疑問の余地がある。実際に、研究に参加することによって、自らの治療にとってなんらかの利益があると被験者は考えがちであることがしばしば指摘されている (たとえば、DeGrazia 2001, 83)。実験の目的によっては事前の説明で研究者が実験内容を敢えて曖昧に伝える必要が生じる場合もあるが、その場合の情報開示の仕方や被験者保護のルールなどについては明確化されている (Pierce 2008, 266)。一方で早期介入研究の方が、通常の統合失調症研究よりも、インフォームドコンセントの観点から有利である点もある。すなわち、早期介入研究の被験者は重い認知的な障害を持たないことが多いので、通常の統合失調症の研究よりはインフォームドコンセントがとりやすいということである (McGlashan 2001, 52)。

(13) なお「臨床的均衡」の概念はFreedman (1987) によって提唱されたものである。

(14) この主張は少々強すぎるようにも思われる。そもそも治療における倫理的配慮をそのまま治験に持ち込んでいいのかが疑問視される。関連する批判についてはMiller & Rosenstein (2009, 279-281) を見よ。

4. スティグマの問題について

第2節で紹介したとおり、最終的には採用することが見送られたものの、現在作成中のDSM-5では新たに「精神病リスクシンドローム」（もしくは「軽度精神病シンドローム」）という診断カテゴリーを設けることが検討されていた。それゆえに、そのような診断カテゴリーが作られたらどのような悪影響があるのかを検討しておくことは重要であろう。

このようなラベルを貼られることによる悪影響を、Ben-Zeevらは、公的スティグマ、自己スティグマ、ラベル回避に分けている（Ben-Zeev et al. 2010, 319）。公的スティグマとは、大きな社会集団が、「精神疾患をもつ患者は危険だ」あるいは「精神疾患を持つ患者は能力が無い」といったステレオタイプを承認し、それに基づいて行動することである。自己スティグマは、そのような公的スティグマが自己に適用されたときにおこり、自己評価の低下や、自己効力感の喪失をもたらす。ラベル回避とは、以上のような効果をもつスティグマを押されるのを恐れてメンタルヘルスサービスの利用を避けるようになってしまうことである。

Ben-Zeevらはまた、精神疾患診断に関係し、スティグマを悪化させるプロセスを、以下のように整理する（Ben-Zeev et al. 2010, 320）。第一に、あるグループは一般の人々から区別された末に、ステレオタイプと結び付けられ（集団性）、第二に、同じ診断を受けた人々の集合の全ての成員が均一であり、そのグループに帰される性質を全てもつと見なされるようになる（均質性）。第三に、そのグループの成員はその障害から回復しない（しづらい）とみなされがちである（安定性）。

リスクシンドロームについては、Ben-Zeevらは、「偽陽性」の問題に触れ、本来ならばスティグマを受けるはずのない人々がスティグマを受けてしまうことを指摘しつつ、これまでの精神病や認知症に関連付けられてきたスティグマが、このような新しい分類によって解消されるというよりは、むしろより初期段階にある、より弱い症状の人々をも含むようにスティグマが広がる可能性の方がありうると考えて憂慮している（ibid., 323）

〔前駆期〕早期介入研究を行ってきた研究者たちは、これまではスティグマは観察されていないと主張している（Schaffner and McGorry 2001, 6; McGlashan 2001, 51）。これは一つには、慎重な実験デザインの恩恵もあるだろう（Yang et al. 2010, 47）。前述の通り、被験者は注意深くモニタされており、ストレスマネジメントのための心理療法を受けていた。また、彼らは精神病についての教育や、可能性や不確実性についての教育も受けていた。McGorryらは、通常の臨床施設の中で行われており、名称も若者たちが来やすいように一般的な名称（personal assistance and crisis evaluation、PACEクリニック）を意図的に選んだとも述べている（Schaffner and McGorry 2001, 5）。

しかしこれまでの研究でも、なんらかのスティグマが与えられた可能性は否定できない。少なくともMcGlashanらの研究では、多くの人が自身が高リスク状態にあるということを知って

ショックを受けたようである (McGlashan 2001, 51)。彼らの研究では、(前駆症状の基準を満たしたという) スクリーニングの結果を被験者に伝えた結果、約40%の人がその結果に疑いを抱いた。10%の人は結果は否定するものの、もしもの時のために研究に参加したが、30%の人は結果を否定し、さらに研究に参加しないか参加しても初期段階でやめてしまった。McGlashanは、「知らされたことによる深刻にネガティブな帰結は知られていない」と主張しているが、これらの人々は研究に参加していないのであるから、なんらかのスティグマが存在していた可能性は否定できないであろう。

「精神病リスクシンドローム」がもたらすスティグマについて検討したYangらは青年期における精神疾患のラベリングがより重大な影響をもたらす可能性があること、また、精神病のリスク診断が一般的になれば、今日遺伝子診断において憂慮されているような、保険に関する差別や、家族内や社会的文脈での差別といった問題が、精神病リスク診断においても起る可能性があることなどを指摘している (Yang et al. 2010, 45-46)。

以上のように、これまでの研究については、精神病のリスク状態にあるという診断を受けることによるスティグマの存在を示すはっきりとした証拠はない。しかし、精神病に対する人々への評価や、診断に伴う様々な効果を考えれば、リスクシンドロームがDSMのような診断マニュアルに取り入れられれば、何らかの形のスティグマが起る可能性を考えておく必要があるだろう。

5. ポピュレーションストラテジーとハイリスクストラテジー

以上、統合失調症の「早期介入」と「予防」に関する問題をARMSに関わる議論を中心に見てきた。最後に、より広い視野から、統合失調症への予防的介入に関する倫理的問題の今後の展望について少し検討しておくことにしたい。

予防医学の文脈では、予防戦略に関して、ポピュレーションストラテジーとハイリスクストラテジーが区別されることがある。この区別は予防医学の大家ローズ (Rose 1981; 1985; [1992] 2008) に由来する。ポピュレーションストラテジーとは、一定の地域や群の全構成員を予防的介入の対象とするものであり、ハイリスクストラテジーはハイリスク群のみを対象とするものである。ハイリスクストラテジーは、ハイリスク群を何らかの方法で同定し、ハイリスク群に対して選択的に介入する。ARMSの戦略はまさにハイリスクストラテジーであると言える。ローズは、ハイリスクストラテジーの注意点として「アドバイスや長期的なケアを適切に提供することなしにスクリーニングしてはならない」ことや、「リスク因子の評価ではなく、削減可能なリスク [そのものの] の評価を目的にすべき」ことを挙げている (Rose [1992] 2008, 70, 73)。また、ハイリスクストラテジーの弱点として、医療化や「ラベリング」の問題、個人の将来について予測することの難しさなどを挙げている (ibid., 81, 83)。こうした注意点や弱点は、ARMSに関しても該当するものであろう。

ローズは、ハイリスクストラテジーの意義を認めつつも、公衆衛生全体に関しては、ポピュレーションストラテジーをより有効なものとして捉えている可能性がある。たとえば、集団全体の血圧を5%下げることによって、脳卒中を30%削減できるが、ハイリスク群（拡張期血圧100mmHg以上）のすべてをスクリーニングによって見つけ出し、治療（してリスクを半減）することができたとしても、全体では脳卒中を15%しか削減することができないというような例をローズは挙げている（Rose [1992] 2008, 109）。（なお、公衆衛生においてポピュレーションストラテジーを重視するローズの見方に対しては、批判もある。Charlton 1995; Adams & White 2005.）

統合失調症などの精神病の予防に関する研究では、これまでは、ARMS戦略など、基本的にハイリスクストラテジーが取られてきたが、例えば、Mojtabaiら（2003）は統合失調症の予防におけるポピュレーションストラテジーの必要性を主張している。統合失調症の予防に関するポピュレーションストラテジーにおいては、統合失調症のリスク因子を削減するための対策をとるということになるだろう。統合失調症のリスク因子に関しては、生活環境や貧困、栄養状態、特定の栄養素の不足、母体の健康状態など様々な因子が考えられている（Mojtabai et al. 2003; Yung et al. 2007; McGrath et al. 2011）。

ポピュレーションストラテジーによる統合失調症の予防戦略の研究はまだ本格化しておらず、倫理的問題の検討もあまり進んでいない。しかし、今後統合失調症のリスク因子や新たな治療方法の研究が進むことによって、ポピュレーションストラテジーが現実味を帯びてくる可能性がある。ポピュレーションストラテジーにおいては、対象とする範囲の構成員すべてが介入の対象となる。そうした介入には、リスク因子に関する広範な情報提供と合意形成が必要となるが、その過程において、当事者や家族に関する様々なスティグマや不適切な理解を引き起こしてしまう可能性を考えておく必要がある（Mojtabai 2003, 797）。統合失調症の予防においてポピュレーションストラテジーを採用する場合には、ターゲットとするリスク因子の慎重な見極めと、リスク因子に関する情報提供がスティグマを生じさせる可能性を念頭においたコミュニケーションストラテジーの慎重な検討が必要になるだろう。

結論

「治療」もしくは「予防」としての早期介入がはらむ問題は、統合失調症においては、医療化やスティグマの問題がからみ、より錯綜したものとなっている。「早期介入」が何を指すのかを明確化するとともに、早期介入が「治療」であるのか「予防」であるのかを可能な限り区別して、それぞれの倫理的問題を整理して考えていく必要があるだろう。また、「治療」と「予防」の二分法では位置づけることが難しいものに関しては、その位置づけを新たに考えていくべきだろう。

統合失調症の早期介入に関する倫理的問題は、これまでARMSや精神病リスクシンドローム（PRS）、軽度精神病シンドローム（APS）に関する問題を中心に議論されてきた。PRSや

APSを実際に診断カテゴリーとして採用すべきかどうかに関しては、移行リスク率や介入の効果に関する研究が進むことによって、一定の方向性が見えてくることになるだろう。もし採用されるようなことになったとしても、実際の運用をどうするのか、スティグマの問題をどう解決するのかなど、解決すべき課題は多い。また、ポピュレーションストラテジーに関しては、研究も倫理的問題の検討もほとんど進んでいない。ポピュレーションストラテジーの研究動向を見極めながら、どのような倫理的検討が必要となるのかを考えていく必要がある。

統合失調症の治療や予防はそれが可能である限り、追求されるべきものであろう。しかし、介入の対象となる個人のリスクとベネフィットのできる限り正確な評価が求められるべきであるのはもちろんのこと、統合失調症と統合失調症を抱える人々、統合失調症発症のリスクを抱える人々に対して社会全体がどのようにアプローチしていくべきかを同時に考えていく必要がある。

付記

本稿は日本学術振興会・科学研究費補助金(24118502)による研究成果の一部である。本稿は「はじめに」と1・2・5節および「結論」を石原が、3・4節を佐藤が執筆し、石原が全体を調整した。なお、本稿の初期の草稿に対して、田所重紀氏からいくつか有益なコメントをいただいた。

References

- Adams, J., & White, M. (2005). When the population approach to prevention puts the health of individuals at risk. *International Journal of Epidemiology*, 34(1), 40-43.
- APA (American Psychiatric Association). (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fourth edition, text revision (DSM-IV-TR), American Psychiatric Association, 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』新訂版, 2004年, 2009年.]
- APA (American Psychiatric Association). (2010). DSM-5 Proposed Revisions Includes New Risk Syndromes and Suicide Risk Assessment Tool. (News Release February 10, 2010) <http://www.dsm5.org/Newsroom/Documents/Suicide%20Scale-Risk%20Syndrome%20release%20FINAL%202.05.pdf> [2012年8月9日確認.]
- Ben-Zeev, D., Young, M. A., & Corrian, P. W. (2010). DSM-V and the stigma of mental illness. *Journal of Mental Health*, 19(4), 318-327.
- Brüggemann, B. (2007). Ethische Aspekte der Frühintervention und Akutbehandlung schizophrener Störungen. *Ethik in der Medizin*, 19(2), 91-102.
- Candilis, P. J. (2003). Early intervention in schizophrenia: three frameworks for guiding ethical inquiry. *Psychopharmacology*, 171, 75-80.
- Carpenter, W. T., Appelbaum, P. S., & Levine, R. J. (2003). The declaration of Helsinki and clinical trials: A focus on placebo-controlled trials in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(2), 356-362.
- Carpenter, W. T. (2009). Anticipating DSM-V: Should Psychosis Risk Become a Diagnostic Class? *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 841-843.
- Charlton, B. G. (1993). Public health medicine—a different kind of ethics? *Journal of the royal society of medicine*, 86,

194-195.

- Charlton, B. G. (1995). A critique of Rose's "population strategy". *Journal of the Royal Society of Medicine*, 88, 607-610.
- Conrad, P. ([1976] 2006). *Identifying hyperactive children: The medicalization of deviant behavior*, expanded edition. Aldershot, England: Ashgate.
- Conrad, P. (2007). *The medicalization of society: On the transformation of human conditions into treatable disorders*. Baltimore, Md.: Johns Hopkins University Press.
- Corcoran, C. M., First, M. B., & Cornblatt, B. (2010). The psychosis risk syndrome and its proposed inclusion in the DSM-V: a risk-benefit analysis. *Schizophrenia Research*, 120, 16-22.
- Cornblatt, B. A., Lencz, T., & Kane, J. M. (2001). Treatment of the schizophrenia prodrome: Is it presently ethical? *Schizophrenia Research*, 51, 31-38.
- DeGrazia, D. (2001). Ethical issues in early-intervention clinical trials involving minors at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 51, 77-86.
- Frances, A. (2011). Psychosis risk syndrome—Far too risky. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45(10), 803-804.
- Francey, S. M., Nelson, B., Thompson, A., Parker, A. G., Kerr, M., Macneil, C., Fracer, R., Hughers, F., Crisp, K., Harrigan, S., Wood, S. J., Berk, M., & McGorry, P. D. (2010). Who need antipsychotic medication in the earliest stages of psychosis? A reconsideration of benefits, risks, neurobiology and ethics in the era of early intervention. *Schizophrenia Research*, 119, 1-10.
- Freedman, B. (1987). Equipoise and the ethics of clinical research. *New England Journal of Medicine*, 317, 141-145.
- Fusar-Polia, P., & Yung, A. R. (2012). Should attenuated psychosis syndrome be included in DSM-5? *The Lancet*, 379(9816), 591-592.
- Heinssen, R. K., Perkins, D. O., Appelbaum, P. S., & Fenton, W. S. (2001). Informed Consent in Early Psychosis Research: National Institute of Mental Health workshop, November 15, 2000. *Schizophrenia Bulletin*, 27(4), 571-584.
- Krantz, I., Sachs, L., & Nilstun, T. (2004). Ethics and Vaccination. *Scandinavian Journal of Public Health*, 32(3), 172-178.
- Kutchins, H., & Kirk, S. A. (1997). *Making us crazy: DSM: The psychiatric bible and the creation of mental disorders*. New York: The Free Press. [高木俊介・塚本千秋監訳『精神疾患はつくられる：DSM診断の罫』日本評論社、2002年。]
- Machleidt, W., & Brüggemann, B. R. (2008). Sozialpsychiatrische und ethische Überlegungen zur Prävention schizophrener Störungen. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*, 76(2), 97-105.
- Maxmen, A. (2012). Psychosis risk syndrome excluded from DSM-5. Benefits of catching psychosis early are deemed to come at too high a price. *Nature News*. 09 May 2012. <http://www.nature.com/news/psychosis-risk-syndrome-excluded-from-dsm-5-1.10610#/ref-link-1> [2012年7月29日確認。]
- McGlashan, T. H. (2001). Psychosis treatment prior to psychosis onset: Ethical issues. *Schizophrenia Research*, 51, 47-54.
- McGlashan, T. H. (2005). Early detection and intervention in psychosis: an ethical paradigm shift. *British Journal of Psychiatry*, 187, S113-S115.
- McGlashan, T. H. (2007). The DSM-IV version of schizophrenia may be harmful to patients' health. *Early Intervention in*

- Psychiatry*, 1(4): 289-293.
- McGorry, P. D. (1996). EPPIC: An evolving system of early detection and optimal management. *Schizophrenia bulletin*, 22(2), 305-326.
- McGorry, P. D., & Singh, B. S. (1995). Schizophrenia: risk and possibility of prevention. In Raphael & Brurrows (Eds.), *Handbook of Studies on Preventive Psychiatry* (pp. 491-514).
- McGorry, P. D., Yung, A., & Phillips, L. (2001). Ethics and early intervention in psychosis: Keeping up the pace and staying in step. *Schizophrenia Research*, 51, 17-29.
- McGorry, P. D., Yung, A., & Phillips, L. (2003). The “close-in” or ultra high-risk model: A safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 771-90.
- McGrath, J., Brown, A., & St Clair, D. (2011). Prevention and schizophrenia: The role of dietary factors. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 272-283.
- Miller, T. J., McGlashan, T. H., Woods, S. W., Stein, K., Driesen, N., Corcoran, C. M., Hoffman, R., & Davidson, L. (1999). Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatric Quarterly*, 70(4), 273-287.
- Miller, G. F., & Rosenstein, D. L. (2009). Psychiatric research. In Bloch, S. & Green, S. A. (eds). *Psychiatric Ethics*, 4th edition (pp. 271-291). [水野雅文・藤井千代・村上雅昭・菅原道哉監訳『精神科臨床倫理』星和書店, 2011年.]
- Mojtabai, R., Malaspina, D., & Susser, E. (2003). The concept of population prevention: Application to schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(4), 791-801.
- NHS. (2000). *The NHS Plan. A Plan for investment. A plan for reform*. http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/@ps/documents/digitalasset/dh_118522.pdf [2012年9月20日確認.]
- NHS Confederation. 2011. *Briefing: May 2011, Issue 219. Early intervention in psychosis services*. <http://www.iris-initiative.org.uk/silo/files/nhs-confederation-briefing-on-early-intervention-in-psychosis.pdf>. [2012年9月20日確認.]
- Peterson, D. R. (2000). The ethics of research into schizophrenia prevention: A carer's perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34(Supplement), S201-S203.
- Pierce, R. (2008). What a Tangled Web We Weave: Ethical and Legal Implications of Deception in Recruitment. *Accountability in Research. Policies and Quality Assurance*, 15(4), 262-282.
- Psychotic Disorders workgroup. (2012). Rationale for Including Attenuated Psychosis Syndrome (APS) in Section 3 (Appendix) of DSM-5. <http://www.dsm5.org/proposedrevision/Pages/proposedrevision.aspx?rid=412#>. [2012年7月25日確認.]
- Rethink. (1995). *Reaching people early*. <http://www.wmrcd.org.uk/silo/files/rethink-report.pdf>. [2012年7月19日確認.]
- Rose, G. (1981). Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *British Medical Journal*, 282, 1847-1851.
- Rose, G. (1985). Sick Individuals and Sick Populations. *International Journal of Epidemiology*, 14(1), 32-38.
- Rose, G. ([1992] 2008). *Rose's strategy of preventive medicine*, with a commentary by Kay-Tee Khaw and Michael Marmot, Oxford; New York: Oxford University Press. [曾田研二・田中平三監訳『予防医学のストラテジー：生活習慣病対策と健康増進』医学書院, 1998年.]
- Rosen, A. (2000). Ethics of early prevention in schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, S208-S212.
- Schaffner, K. F., & McGorry, P. D. (2001). Preventing severe mental illnesses. New prospects and ethical challenges. *Schizophrenia Research*, 51, 3-15.
- Singh, F., Mirzakhani, H., Fusar-Poli, P., de la Fuente-Sandoval, C., & Cadenhead, K. S. (2012). Ethical Implications

- for Clinical Practice and Future Research in “At Risk” Individuals. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(4), 606–612.
- Society for Humanistic Psychology, American Psychological Association. (2011). Open letter to the DSM-5. <http://www.petitions.com/petition/dsm5/>. [2012年7月25日確認.]
- WHO. (2001). *The World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding. New Hope*. Geneva: World Health Organization.
- Wilson, S. T., & Stanley, B. (2006). Ethical concerns in schizophrenia research: looking back and moving forward. *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 30–36.
- Woods, S. W., Addington, J., Cadenhead, K. S., Cannon, T. D., Cornblatt, B. A., Heinssen, R., Perkins, D. O., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Walker, E. F., and McGlashan, T. H. (2009). Validity of the prodromal risk syndrome for first psychosis: Findings from the North American Prodrome Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 35(5), 894–908.
- Wyatt, R. J., & Henter, I. (2001). Rationale for the study of early intervention. *Schizophrenia Research*, 51(1), 69–76.
- Yang, L. H., Wonpat-Borja, A. J., Opler, M. G., & Corcoran, C. M. (2010). Potential stigma associated with inclusion of the psychosis risk syndrome in the DSM-V: An empirical question. *Schizophrenia Research*, 120, 42–48.
- Yung, A. R., Killackey, E., Hetrick, S. E., Parker, A. G., Schultze-Lutter, F., Klosterkoetter, J., Purcell, R., & McGorry, P. D. (2007). The prevention of schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 19(6), 633–646.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The Prodromal Phase of First-Episode Psychosis: Past and Current Conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353–370.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1997). Is pre-psychotic intervention realistic in schizophrenia and related disorders? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 31(6), 799–805.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., and McGorry, P. D. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophrenia Research*, 60, 21–32.
- Yung, A. R., Yuen, H. P., McGorry, P. D., Phillips, L. J., Kelly, D., Dell’Olio, M., Francey, S. M., Cosgrave, E. M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., & Buckby, J. (2005). Mapping the onset of psychosis: The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 39, 964–971.
- 糸川昌成, 新井誠, 市川智恵, 宮下光弘, 吉川武男, 岡崎祐士, 宮田敏男. (2011). 統合失調症の分子病態と思春期までの予防戦略, *精神神経学雑誌* 113(7), 672–678.
- 小林啓之. (2008). 前駆期における症候学的診断, 水野編 (2008), 52–59.
- 野中猛. (2008). 各国のアンチスティグマ活動, 水野編 (2008), 201–207.
- 針間博彦, 崎川典子, 五十嵐雅. (2008). 初回エピソード統合失調症の症候学, 水野編 (2008), 106–127.
- 水野雅文. (2008). 早期診断・早期介入の意義と課題, 水野編 (2008), 2–11.
- 水野雅文編. (2008). 統合失調症の早期診断と早期介入, 中山書店.
- 山崎真也. (2012). 統合失調症の予防的介入に関する倫理的問題：偽陽性問題と抗精神病薬使用の観点から, *社会臨床雑誌*, 20(1), 45–58.
- 山澤涼子. (2008). 精神病未治療期間 (DUP) と初回エピソード統合失調症, 水野編2008, 88–95.