

## 精神病発症ハイリスク群の絞り込み戦略—欧州における動向を中心に

桂 雅宏

---

キーワード：1. 精神病 2. ARMS 3. 絞り込み戦略 4. 欧州 5. イングランド

Key words：1. psychosis 2. At-Risk Mental State (ARMS) 3. close-in strategy  
4. Europe 5. England

---

### 抄 録

欧州の国々では、アットリスク精神状態 (At-Risk Mental State: ARMS) ありきで精神病発症ハイリスク群絞り込みのためのシステムが整えられつつある。欧州精神医学会 (European Psychiatric Association: EPA) はそのガイドラインにおいて、ハイリスクの診断は ARMS の超ハイリスク基準、もしくは基底症状基準で行うべきとしている。EPA の調査によれば、欧州の約3分の2の国で早期精神病に対する専門サービスが展開され、さらにその3分の2は精神病発症ハイリスク群も対象としている。精神病早期介入の先進地域であるイングランドでは、NICE ガイドラインの中で ARMS という用語を使用し、ARMS の適切な評価とサービスの提供を求めると至っており、地域ごとに設置された早期介入サービスに ARMS の診療機能を付加したり、独立した ARMS 専門のサービスを配置したりしている。また、ARMS の評価を各地で実施できるよう、評価尺度の使用法の普及事業を行っている。

このように ARMS の概念は、研究や臨床の現場に精神病の早期発見・介入を普及させる原動力となってきた。しかし、近年の知見を概観すると、ARMS は精神病、特に統合失調症の発症ハイリスク群を絞り込む戦略として必ずしも最適であるとは言えない。それでも現時点で、ARMS の代替となる戦略で実用に至っているものはない。そこで近年は、基本的には ARMS の考え方に立脚しながら、臨床症候に加え生物学的客観指標のデータを収集し、機械学習を用いて解析することで、異質性の高い ARMS の個別経過を予測する大規模多施設共同研究が盛んに行われている。

### 1. はじめに

精神病発症リスク状態 (At-Risk Mental State: ARMS) という概念の誕生は、精神病性障害を発症する可能性のある若者を操作的な基準により同定し、前方視的に追跡することを可能とした。近年、精神病の早期発見・早期介入が注目され、研究のみならず臨床場面でも重用視されるようになってきた

---

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。

Close-in strategy for those at high risk for emerging psychosis: trends in Europe

Masahiro Katsura

東北大学病院精神科、Tohoku University Hospital Department of Psychiatry

のは、ARMSの概念の普及に負うところが大きい。

欧州における精神病発症ハイリスク群の絞り込み戦略の現状を概観すると、多くの国々の研究・臨床現場でARMSを軸に据えたシステムが構築されている。現時点では、ARMSの代替となり得る目ぼしい戦略は少なく、当然、現場で幅広く実装化されるに至っているものはない。そういった背景を踏まえ本稿では、はじめにARMSに絞って、これまでの研究の到達点、解明されてきた性質を簡単に振り返った上で、欧州や、中でも精神病早期介入の先進地域である英国イングランドで普及、実用化されているハイリスク群の絞り込み戦略の現状についてまとめたい。その上で、ARMSの概念を用いた絞り込み戦略の問題点を考察し、最後に、大規模研究をはじめとする近年の動向に触れたい。

## 2. ARMSの臨床経過と主だった性質

ARMSは、豪州メルボルンのMcGorryやYungらによって1990年代後半に提唱された概念である(Yung et al., 1996)。ARMSであることの判定は、超ハイリスク(Ultra-High Risk: UHR)基準と呼ばれる独自の基準を用いて行われる。UHR基準によりARMSであるとされた49例のうち実に40.8%が1年以内に精神病性障害を顕在発症することを示したYungらの報告(Yung et al., 2003)を受け、ARMSという概念の有用性を認めた欧米、豪州、そして東アジアなど世界中でARMSに関する研究が行われるようになった。すでに精神病を発症した時点からの後方視的な描写に依拠していたそれまでの前駆期研究とは一線を画し、発症前の時点からの前方視的視点に立った観察・介入研究を可能にし、ハイリスク群に対する一定の介入指針(NICE(National Institute for Health and Care Excellence), 2014; Schmidt et al., 2015; Schultze-Lutter et al., 2015)を確立させたという点で、ARMSの功績は大きい。

一方で、ARMSの経過や性質に関する知見が集積するにつれ、ARMSは、それが提唱された当初に期待されたほどには精神病の前駆状態を鋭敏に捉えるものではなく、甚だ多様性に富む状態であることが分かってきた。当初30-40%台と報告されることの多かった精神病移行率は年々低下傾向にあることが指摘され(Yung et al., 2007)、メタ解析では1年で22%、2年で29%程度とされている(Fusar-Poli et al., 2012)。近年報告される移行率は、10%台にとどまることも少なくない。半面、ARMSには精神病に移行しない事例が高率に含まれることから、精神病移行を前提としない支援のあり方が模索されるようになった(桂ら, 2016)。他方で、ARMSには、うつ病性疾患(41%)、不安障害(15%)をはじめとする非精神病性の併存症が高率にみられること(Fusar-Poli et al., 2014)、精神病移行の有無に拘らず、ARMSの段階から著しい機能低下やQOLの低下がみられることが分かり(Fusar-Poli et al., 2015)、ARMSは将来的な精神病発症の可能性を示すだけでなく、ARMSを呈していること自体が支援を要することの表れである、と考えられるようになってきている(田坂ら, 2018)。

経過や性質が極めて多様であるARMSの診療においては、精神病移行予防だけを目的としないこと、精神病症状に限らず、それ以外の精神症状や、その時々困り事に臨機応変に対応すること、侵襲性が低い治療法を選択することなどが重視される。主だったARMSの治療ガイドラインで治療の第一選択肢として推奨されている認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy: CBT)がARMSと好相性であるのには、このような背景がある(NICE, 2014; Schmidt, 2015)。

ARMSの概念を提唱したメルボルンのグループでは、特定の精神疾患群の早期兆候がさまざまな疾患群の発症につながり得るという、早期段階での低い疾患特異性に対応したアプローチを以前から模索している。例えば、CHARMS(Clinical High At-Risk Mental State)と称される複合ハイリスク基準

を用いた研究では、精神病性障害・双極性障害・うつ病性障害・境界性パーソナリティ障害いずれかのハイリスク基準に該当した46名を追跡し、6ヶ月で32%、12ヶ月で37%がベースライン時に該当したりリスク基準の症状が発展したとは限らない、いずれかの疾患を顕在発症したことを確かめた (Hartmann et al., 2019)。また、そもそも特定の疾患のハイリスク状態を囲い込むことをやめ、疾患の種類ではなく重症度に合わせて診療を行うステージング・モデルも用いられている (McGorry et al., 2006)。

### 3. 欧州における現状

元来、欧州は精神病への早期介入をリードしてきた地域であり、精神病未治療期間を短縮する社会運動的な試みが行われたり、ARMSについて国を跨いで共同研究が早くから実施されたりしてきた。前述の通り、ARMSを用いた絞り込み戦略が中心とはなるが、欧州における実状を紹介していきたい。

#### 1) 欧州精神医学会による推奨事項

欧州精神医学会 (European Psychiatric Association : EPA) は、臨床ハイリスク状態という呼称を用いて精神病の発症ハイリスク群に特化した診断・治療のためのガイダンスをそれぞれ公表している (Schmidt et al., 2015; Schultze-Lutter et al., 2015; 桂ら, 2016)。それによると、臨床ハイリスク状態の同定はARMSの包括的評価 (Comprehensive Assessment of ARMS : CAARMS) や前駆状態のための構造化面接 (Structured Interview for Prodromal Syndrome : SIPS) などARMSの専門的評価尺度、もしくは後述する基底症状基準に基づいて行うべきであることが明記されている。

#### 2) 基底症状基準

欧州で独特なのは、ARMSに加えて基底症状基準と呼ばれる独自の絞り込み戦略を用いていることであろう。基底症状は主にドイツのグループにより研究されてきたもので、軽度・前臨床的ではあるが、自覚的に体験される運動・感情・思考・会話・知覚・自己受容・運動活動・植物的自律神経機能領域の障害を指す (Klosterkotter et al., 2001)。基底症状は、ARMSよりも早い段階から持続的に生じるものとされており、中でも精神病の発症予測に有用な項目を抽出した臨床用評価尺度が開発されている (Schultze-Lutter et al., 2007)。UHR基準と基底症状基準とを比較した48ヶ月間の追跡調査によると、UHR基準単独 (単独で用いた場合の精神病発症ハザード比0.28) に基底症状基準 (ハザード比0.23) を併せて用いた場合、ハザード比は明らかに向上する (0.66) という (Schultze-Lutter et al., 2014)。基底症状の評価には定められたトレーニングを積むことが要求されるため、基底症状基準は欧州でも限られた現場でしか用いられていないのが現状であるが、有用な戦略として根強い期待がもたれている。

#### 3) 欧州における普及状況

欧州全体では、精神病発症ハイリスク群への早期発見・介入が臨床現場にどの程度浸透しているのだろうか。EPAが欧州全土でEPAに加入する37ヶ国の関係機関に実施したアンケート調査によると、回答した29ヶ国中14ヶ国は精神病早期発見・介入に関する何らかのガイドラインを有している。また、同じく18ヶ国で初回エピソード精神病 (First Episode Psychosis : FEP) に対する専門サービスが展開され、うち3分の2はハイリスク群の早期発見も射程に収めて活動しているようである (Maric et al., 2019)。必ずしもARMSを対象とした早期発見サービスであるとは限らないが、前述の通り

EPAのガイダンスがUHR基準と基底症状基準による絞り込みを推奨していることから、多くの施設ではUHR基準、もしくは両者が用いられているものと推察される。

#### 4) 欧州版 headspace

豪州には、若者のメンタルヘルス増進のために政府が設立したheadspace (<https://headspace.org.au/>) と呼ばれる施設が2019年9月現在で114ヶ所設置されている。headspaceは12歳から25歳の若者を対象として、精神疾患早期介入の窓口と、地域システムのコーディネートを担うもので、若者が足を踏み入れやすいようなポップな設備とウェブサイトを備えているのが特徴的である。精神病性疾患のみならずストレス、アルコールやドラッグの乱用、セクシュアリティ、性的健康、家族やいじめに関連した問題などが幅広く取り扱われる。近年、headspaceの手法は欧州にも上陸を果たし、デンマーク版headspace (<https://www.headspace.dk/en>) が18ヶ所、アイルランド版headspaceであるJIGSAW (<https://www.jigsaw.ie/>) が13ヶ所設立されている。

#### 5) 他の精神疾患への応用

精神病性障害は、精神疾患全体に対する早期診断・介入研究の中でも先駆的な役割を果たしてきた。そこで培われてきた手法が他疾患や精神疾患全般に応用されている事例も紹介する。

英国やドイツなどでは、ARMSの考え方に倣って双極性障害発症ハイリスク状態(Bipolar At-Risk : BAR) に対する研究が進められている (Bechdolf et al., 2014; Fusar-Poli et al., 2018)。BAR基準はUHR基準をモデルに開発され、それを用いた縦断追跡研究が実施されているほか、BARに対するCBTの効果を検証するランダム化比較試験も進められている (Parker et al., 2018)。

精神病性疾患に限らない重症精神疾患 (Severe Mental Illness : SMI) 全般の予防を目指した介入研究も存在する (Fowler et al., 2010; van der Gaag, 2014)。しかし実際には、疾患横断的にSMIのハイリスク者を絞り込む基準や尺度は確立されておらず、研究の編入基準にはUHR基準が用いられることが多いようである。

## 4. イングランドにおける現状

英国のイングランドは、精神病に対する早期介入を世界に先駆けて制度化してきた。2000年のNHS (National Health Service、国民健康サービス) プランの中で、早期介入サービス (Early Intervention Service : EIS) を50ヶ所設置する計画が立てられ、イングランドの各地にFEP専門のアウトリーチ・チームが配置されることとなった。近年NHSは、EISの対象年齢を14歳から65歳にまで拡大するなど、FEPの患者が速やかに標準的治療を受けられる体制の強化に努めている。それとともに、ハイリスク群も介入対象と定めた施策を打ち出している。

### 1) ガイドラインによる推奨事項

イングランドでは、最新のエビデンスや医療経済学に基づいて医療や介護に関する推奨を行う執行型非政府部門公共機関である国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence : NICE) がさまざまなガイドライン (NICEガイドライン) を策定しており、医療者や国民に広くこれを周知している。そのひとつである「成人の精神病と統合失調症」ガイドラインの一部に、精神病の早期発見・介入に関する推奨事項が掲載されている (NICE, 2014; 桂ら, 2016)。そこには、精神

病を発症するリスクが高い状態として、UHR基準がほぼそのまま示されている。そして、リスクが高い可能性がある場合には、評価のために速やかに専門サービスに紹介することが推奨されている。近年はさらに一歩踏み込んだ姿勢を示しており、「精神病早期介入におけるアクセスと待機時間の基準」ガイドラインの中でARMSという用語を公に用い、ARMSが疑われる場合には適切な評価を、ARMSであると判断された場合には適切なサービスを受けるべきであることと、そのためのアルゴリズムを掲載している (NICE, 2016)。

## 2) ARMSの受診経路(図)

NICEガイドラインがARMSに対する介入を求めていることもあり、各地域ではARMSを同定し、サービスにつなげるためのシステムが整えられている。多くのEISのウェブサイトは、FEPだけでなくARMSにも言及しており、UHR基準を掲載している。また、ARMSに特化したサービスが設置されているケースもある。例えばグレーター・マンチェスター地域では、図に示したようにEISとARMS向けのサービス(Early Detection and Intervention Team: EDIT)とが別個に設置されており、家庭医や地域メンタルヘルsteamなどでARMSが疑われた事例を、評価・診療することが可能となっている。研究機関は、EISやEDITをはじめとして、研究テーマにふさわしい施設と連携を取り合うことで、効率的に被検者を募集している。

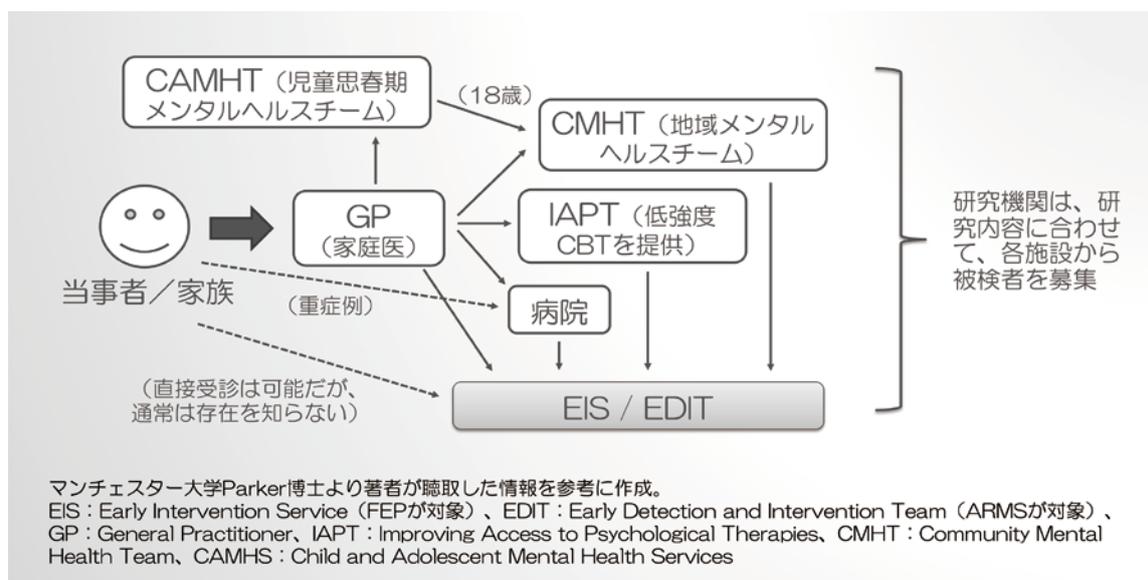


図 イングランドにおける精神病早期発見・介入ネットワークの一例  
(グレーター・マンチェスター地域における受診経路)

## 3) CAARMSの普及

ところで、NICEガイドラインは、ARMSであるかどうかの評価は、コンサルタントの資格をもつ精神科医もしくはARMSの診療経験をもつ訓練された専門家(高度な訓練を受けた臨床心理士や専門看護師であることが多い)が、適切な評価基準を用いて行うことを求めている。そこで、ARMSのための代表的評価基準であるCAARMSの開発者であるYungらは、NHS内Health Education Englandの事業として、イングランド全土でCAARMSのトレーニング・コースを開催している。このコースは、ト

レーナーの養成を目的としており、コースを修了したトレーナーが各地でCAARMSの使用法に関する指導を行えるようにし、それにより現場レベルで広くCAARMSによる評価を行う者を養成するという二段構えでの普及を目指している。コースは2-4日間のトレーニングを3回行う本格的なもので、最終的にビネットを用いた試験で合否判定が行われる。

## 5. ARMSによる絞り込み戦略の問題

このように欧州の臨床・研究現場では、ARMSを軸に据えたシステムが実際に整えられつつある。しかし、精神病性障害、特に統合失調症に限ってその発症ハイリスク群を同定するという当初の目的に立ち返ってみるならば、ARMSは必ずしも最適な対象であるとは言えないかもしれない。

その理由のひとつ目として、UHR基準自体の限界が挙げられる。前述の通り、ARMSの精神病移行率は十分には高くない。特に、3群からなるUHR基準のひとつ「遺伝と素因によるハイリスク群」の精神病移行率は、きわめて低いことがメタ解析により示されている (Fusar-Poli et al., 2016)。また、多くの研究や臨床サービスでは、慣習的に35歳以下をARMSの基準として採用している。この年齢制限は妥当であろうか。後述するEU-GEI調査によると、精神病性障害のために精神科を初回受診したのが35歳以降だった者は、男性1577名中32.1%、女性1190名中49.2%にも上る (Jongsma et al., 2018)。少なくとも、UHR基準内の重みづけや対象年齢を見直していく必要があるかもしれない。

陽性症状がARMSや精神病移行の判定基準であることによる問題も挙げられる。ARMSは統合失調症ではなく、精神病性障害の発症ハイリスク群である。ARMSの判定、精神病移行の判定には、統合失調症にとって重要な陰性症状や認知機能障害といった陽性症状以外の症状は加味されない。それは、早期には陽性症状を呈さない統合失調症の事例（陽性症状のみを呈する事例よりも中核的かもしれない）を、ARMSによって発症前に捉えることができないことを意味する。また、精神病移行は、陽性症状がCAARMSやSIPS上の操作的な閾値を超えることで定義されるが、臨床症状の程度以外に客観的指標による線引きが存在する訳ではない。いったん精神病を「発症」したとしても、時間経過の中で症状の程度が精神病閾値を再び下回る事例は多く、ARMSの基準すら下回ってしまう事例も少なくない (Kokubun et al., 2016)。つまり、たとえ精神病閾値を超えたとしてもそれは不可逆的なものではなく、超えた者と超えなかった者との間に絶対的な違いは存在しないのかもしれないのである。

現在、精神疾患の操作的診断は、背景にある病態とは無関係に、臨床徴候に基づいて行われる。臨床上の表現型に対して与えられた操作的な診断名は同一でも、遺伝・生物学的背景は相当に多様である。逆に、異なる精神疾患の間でも共通の遺伝学的背景が存在するが、個々人のおかれた環境要因によって遺伝子の発現や生物学的表現型が異なり、それらの影響力の勾配によって臨床病像が決定していくのだと主張するグループがある (Craddock and Owen, 2010)。ARMSは閾値下の陽性症状という萌芽的な臨床表現型のみで括られる集団であるが、背景には高い異質性が隠された群であることを、臨床上也研究上也強く認識しておく必要がある。

マクロな視点に目を移してみる。ARMSに対する早期介入を行うことで、将来実際に精神病性障害を発症する症例に対して網を張ることができているのだろうか。南ロンドンとモーズレー地区をキャッチメント・エリアとする南ロンドン・モーズレー・NHSトラスト・サービスによる興味深い報告がある。同サービスでは、エリア内に居住するすべてのARMSとFEPの診療を実施している。しかし、サービスを利用した338名のFEPのうち、それ以前にARMS向けのサービスを利用した者は55名であり、その中でARMSであると判断されたものはわずか14名（338名中4.1%）にとどまったという

(Ajnakina et al., 2017)。つまり、大多数のFEPに対して、ARMS向けのサービスは役目を果たせておらず、ARMSによるハイリスク者の絞り込みは機能していなかったことになる。

## 6. 近年の大規模多施設研究

現時点では、基底症状基準を除いて、それ単独でUHR基準に取って代わるようなハイリスク群の絞り込み戦略は開発されていない。そんな中、近年行われている大規模多施設研究は、基本的にはARMSの考え方に立脚しながらも、世界規模で十分な症例数を編入することで、異質性の高いARMSに対する統計学的パワーを担保したり、UHR基準で定義される臨床症状にこれまで有用性が指摘されてきた生物学的指標を併用し、複数の要因を機械学習により解析することで、ARMSの経過の個別性に対応したりすることを試みている。

例えば、英国精神医学研究所を中心に行われているPSYSCAN研究(Tognin et al., 2019)では、脳構造画像を中心に、人口統計学的特性・臨床症状・心理社会的状況・遺伝・代謝・蛋白・免疫そして認知機能に関する情報を、ARMSは11ヶ国12施設から、FEPは12ヶ国20施設から収集している。調査項目の多くは、タブレット端末を用いて容易に収集可能である。データは、機械学習技術によるFEPへの移行確率の算出、FEPの早期診断、FEP発症後の重症度を層化した経過追跡、FEPの長期予後の評価などに用いられる。

また、欧州6ヶ国と豪州とで行われているPRONIA研究(<https://www.pronia.eu/>)では、精神病発症リスクを、時々に変化するレジリエンス・脆弱性・環境要因の複合として捉え、それらの経時的な相互作用を検討している。計1600名のARMS・FEP・うつ病・健常対照者を追跡し、人口統計学的特性、臨床症候やパーソナリティの情報に加えて、ライフイベント、不遇体験、レジリエンス、サポートに関する情報、タブレットを用いた神経認知検査、血液検査、MRI検査などのデータを収集している。ベースラインのみならず、18ヶ月の追跡期間の間に生じる動的な変化を計測し、結果をNeurominerと呼ばれる専用の機械学習を用いて解析する。確立されたアルゴリズムにより、90%の個人における予後と機能的転帰を予測可能とすることを目指しており、また、これは遠隔地でも利用可能となる予定である。

これらの研究が、基本的には、すでに臨床症状や生物学的変化を呈したハイリスク者に対する徴候型戦略であるのに対して、全人口に対する介入である普遍的戦略に回帰する流れがあり、生物・遺伝-環境因子の相互作用が注目を集めている。2015年までに欧州で行われ、現在結果解析中のEU-GEI研究(EU-GEI(European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia), 2014)では、15ヶ国の指定されたキャッチメント・エリアに居住する1294万人年を家族ベースで追跡し、その中から2774名の精神病性障害者を同定した。統合失調症の発症、重症度や経過における遺伝-臨床-環境の相互作用についてのトランスレーショナルな理解を目指して解析が続けられている。

## 7. おわりに

概観してきたように、ARMSは精神病発症ハイリスク群を絞り込むための最適な戦略であるとは必ずしも言えないものの、欧州の広い範囲ではARMSありきで精神病早期発見のための体制が整えられつつある。

ARMSに対する診療指針が推奨するのは、もっぱら精神病の発症予防を目的とし、精神病に特化した治療を発症以前から提供することではない。むしろ、介入標的が経時的に変化することを許容する

疾患横断的で柔軟なアプローチである。精神病の発症を前提とした運命論的な前駆期モデルや、操作的診断名に規定された縦割りの治療方針の決定法とは相対する、臨床的に極めて実用的な診療のあり方を推奨しているのであり、現代の精神科臨床現場に重要な示唆を与えてくれるものに思える。

しかし一方で、現在のARMSのあり方だけに満足してしまっただけでは、精神病、特に統合失調症の発症ハイリスク群を効果的に囲い込むという、本来の目的を達成できないことも、また事実である。より鋭敏な診断技術・診断基準の確立、臨床現場で実用可能なツールの開発はもちろんのこと、将来的には遺伝・生物・環境・心理社会的要因とその相互作用を加味した精神疾患の発症・持続過程への包括的な理解が進み、診断体系の再構築が行われていくことが待たれる。現時点ではARMSの問題点を理解しながらも、実際の臨床現場では当面、ARMSの臨床的研究で得られた示唆を活かして精神病の早期診断・介入に臨む必要があると考える。

なお、本稿は第22回日本精神保健・予防学会のシンポジウムにおける発表内容に加筆したものである。演題発表・本稿に関連して、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

### 【引用文献】

- 1) Ajnakina O, Morgan C, Gayer-Anderson C, Oduola S, Bourque F, Bramley S, Williamson J, MacCabe JH, Dazzan P, Murray RM: Only a small proportion of patients with first episode psychosis come via prodromal services: a retrospective survey of a large UK mental health programme. *BMC Psychiatry* 17(1): 308, 2017
- 2) Bechdolf A, Ratheesh A, Cotton SM, Nelson B, Chanen AM, Betts J, Bingmann T, Yung AR, Berk M, McGorry PD: The predictive validity of bipolar at-risk (prodromal) criteria in help-seeking adolescents and young adults: a prospective study. *Bipolar disord* 16(5): 493-504, 2014
- 3) Craddock N, Owen MJ: The Kraepelinian dichotomy—going, going... but still not gone. *The British J Psychiatry* 196(2): 92-5, 2010
- 4) European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI): Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations. *Schizophr bull* 40(4): 729-36, 2014
- 5) Fowler DG, Hodgekins J, Arena K, Turner R, Lower R, Wheeler K, Corlett E, Reilly T, Wilson J: Early detection and psychosocial intervention for young people who are at risk of developing long term socially disabling severe mental illness: should we give equal priority to functional recovery and complex emotional dysfunction as to psychotic symptoms. *Clin neuropsychiatry* 7(2): 63-71, 2010
- 6) 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(3): 220, 2012
- 7) Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, Nelson B, Nieman DH, Stahl DR, Rutigliano G, Riecher-Rossler A, Simon AE, Mizuno M, Lee TY, Kwon JS, Lam MM, Perez J, Keri S, Amminger P, Metzler S, Kawohl W, Rossler 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(2): 113-20, 2016
- 8) Fusar-Poli P, De Micheli A, Rocchetti M, Cappucciati M, Ramella-Cravaro V, Rutigliano G, Bonoldi I, McGuire P, Falkenberg I: Semistructured interview for bipolar At risk states(SIBARS). *Psychiatry Res* 264: 302-9, 2018
  - 9) Fusar-Poli P, Nelson B, Valmaggia L, Yung AR, McGuire PK: Comorbid Depressive and Anxiety Disorders in 509 Individuals With an At-Risk Mental State: Impact on Psychopathology and Transition to Psychosis. *Schizophr Bull* 40(1): 120-31, 2014
  - 10) Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A, Avila A, Brandizzi M, Caverzasi E, Politi P, Ruhrmann S, McGuire P: 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
  - 11) Hartmann JA, Nelson B, Spooner R, Paul Amminger G, Chanen A, Davey CG, McHugh M, Ratheesh A, Treen D, Yuen HP: Broad clinical high-risk mental state(CHARMS): Methodology of a cohort study validating criteria for pluripotent risk. *Early interv psychiatry* 13(3): 379-86, 2019
  - 12) Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szöke A, Selten J-P, Turner C, Arango C, Tarricone I: Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA psychiatry* 75(1): 36-46, 2018
  - 13) 桂雅宏, 阿部光一, 國分恭子, 松岡洋夫, 松本和紀: ARMS への早期介入: 議論の整理と海外ガイドラインの紹介(特集 精神疾患の予防と早期治療アップデート). *精神医学* 58(7): 571-9, 2016
  - 14) Klosterkötter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F: Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 58(2): 158-64, 2001
  - 15) Kokubun K, Katsura M, Sato S, Ohmuro N, Obara C, Abe K, Matsuoka H, Matsumoto K, editors. y Outcomes of the" converted" ARMS: a long-term follow-up study. *Early interv in psychiatry* 10(s1):227, 2016
  - 16) Maric NP, Petrovic SA, Raballo A, Rojnic-Kuzman M, Klosterkötter J, Riecher - Rössler A: Survey of the European Psychiatric Association on the European status and perspectives in early detection and intervention in at-risk mental state and first-episode psychosis. *Early interv psychiatry* 13(4): 853-8, 2019
  - 17) McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ: Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust N Z J Psychiatry* 40(8): 616-22, 2006
  - 18) NICE(National Institute for Health and Care Excellence): Schizophrenia in Adults: the NICE guideline on treatment and management, updated edition. NICE: 14-15, 2014
  - 19) NICE(National Institute for Health and Care Excellence): Implementing the early intervention in psychosis access and waiting time standard. NICE: 12, 2016
  - 20) Parker S, French P, Byrne R, Bentall R, Shiers D, Davies L, Dun G: Cognitive behavioural therapy in comparison to treatment as usual in adults at high risk of developing bipolar disorder(Bipolar

- At Risk): A feasibility study (BART). *Early Interv Psychiatry* 12(1): 75, 2018
- 21) Schmidt S, Schultze-Lutter F, Schimmelmann B, Maric N, Salokangas R, Riecher-Rössler A, van der Gaag M, Meneghelli A, Nordentoft M, Marshall M: EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur Psychiatry* 30(3): 388-404, 2015
  - 22) Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer EM, Ruhrmann S: Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin neuropsychiatry* 4(1): 11-22, 2007
  - 23) Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Ruhrmann S: Improving the clinical prediction of psychosis by combining ultra-high risk criteria and cognitive basic symptoms. *Schizophr res* 154(1): 100-6, 2014
  - 24) 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(3): 405-16, 2015
  - 25) 田坂有香, 桂雅宏, 佐藤祐太郎, 濱家由美子, 松本和紀, 松岡洋夫: アットリスク精神状態 (at-risk mental state: ARMS) の1例: 情緒的問題への介入と ARMS の概念を用いる意義の検討. *精神医学* 60(10): 1155-9, 2018
  - 26) Tognin S, van Hell HH, Merritt K, Winter-van Rossum I, Bossong MG, Kempton MJ, Modinos G, Fusar-Poli P, Mechelli A, Dazzan P: Towards Precision Medicine in Psychosis: Benefits and Challenges of Multimodal Multicenter Studies—PSYSCAN: Translating Neuroimaging Findings From Research into Clinical Practice. *Schizophr bull*, 2019(Published online 19 August 2019)
  - 27) van der Gaag M: The efficacy of CBT for severe mental illness and the challenge of dissemination in routine care. *World Psychiatry* 13(3): 257, 2014
  - 28) Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, Rakkar A: Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr Bull* 22(2): 283-303, 1996
  - 29) Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, McGorry PD: Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res* 60(1): 21-32, 2003
  - 30) Yung AR, Yuen HP, Berger G, Francey S, Hung TC, Nelson B, Phillips L, McGorry P: Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Bull* 33(3): 673-81, 2007