

This voxel-based MRI study aimed to investigate the nature of neuroanatomical abnormalities in high-risk subjects compared with both healthy controls and first-episode schizophrenia patients. On the basis of previous neuroimaging findings, we predicted that both first-episode schizophrenia and ARMS subjects, especially those with later transition, would show brain morphological changes in fronto-temporo-limbic regions compared with healthy subjects.

MATERIALS AND METHODS

PARTICIPANTS

Fourteen individuals (10 males and 4 females) defined as ARMS for psychosis were recruited from the Consultation Support Service in Toyama (CAST), which was launched in 2006 as a specialized clinical setting to study and treat young persons (aged 15–30 years) at risk of developing psychosis (Mizuno et al., 2009). The subjects with ARMS were diagnosed according to the Comprehensive Assessment of ARMS (CAARMS) (Yung et al., 2004); they were characterized by one or more of the following: (1) attenuated psychotic symptoms; (2) brief, limited intermittent psychotic symptoms with spontaneous resolution; or (3) family history of psychosis in first-degree relatives or a personal history of schizotypal personality disorder accompanied by a decline in general functioning. Their clinical symptoms were assessed using the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1983) and the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984) at the time of scanning. Eleven ARMS subjects were neuroleptic-naïve at scanning, but two subjects were treated with atypical neuroleptics and one was receiving sulpiride. Their duration of medication use was shorter than 2 weeks for atypical neuroleptics and shorter than 6 months for sulpiride. They were also receiving benzodiazepines ($N = 2$), antidepressants ($N = 1$), and tandospirone ($N = 3$).

Thirty-four patients with first-episode schizophrenia (20 males and 14 females), who met the ICD-10 research criteria (World Health Organization, 1993), were recruited from the inpatient and outpatient clinics of the Department of Neuropsychiatry, Toyama University Hospital. The patients were diagnosed following structured clinical interviews by experienced psychiatrists using the Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH; Andreasen et al., 1992). Their durations from manifestations of overt psychotic symptoms were shorter than 1 year. Their clinical symptoms were assessed using SANS and SAPS at the time of scanning. Thirty-three patients were receiving neuroleptic medication at the time of scanning; 2 patients were treated with typical neuroleptics, 26 were receiving atypical neuroleptics, 5 were taking both typical and atypical neuroleptics, and 1 patient was neuroleptic-free. They were also receiving anticholinergic drugs ($N = 8$), benzodiazepines ($N = 9$), antidepressants ($N = 1$), carbamazepine ($N = 1$), and lithium carbonate ($N = 3$).

Exclusion criteria for ARMS subjects and schizophrenia patients were other neurological diseases, past or present regular alcohol abuse, and/or consumption of illicit drugs as reported by the study participants and/or the patients' records, as well as past head trauma with loss of consciousness or electro-convulsive treatment.

The control subjects consisted of 51 healthy volunteers (30 males and 21 females) recruited from members of the community, hospital staff, and university students. They were given a questionnaire consisting of 15 items concerning their personal (13 items; including a history of obstetric complications, substantial head injury, seizures, neurological or psychiatric diseases, impaired thyroid function, hypertension, diabetes, and substance use) and family (2 items) histories of illness. They did not have any personal or family history of psychiatric illness in their first-degree relatives. This study was approved by the ethics committee of Toyama University. Written informed consent was obtained from all subjects prior to study participation.

MRI ACQUISITION

Magnetic resonance images were obtained by utilizing a 1.5-T Magnetom Vision (Siemens Medical System, Inc., Erlangen, Germany) with a three-dimensional gradient-echo sequence FLASH (fast low-angle shots) yielding 160–180 contiguous T1-weighted slices of 1.0-mm thickness in the sagittal plane. The imaging parameters were as follows: TR = 24 ms; TE = 5 ms; flip angle = 40°; field of view = 256 mm; and matrix size = 256 × 256 pixels. The voxel size was 1.0 mm × 1.0 mm × 1.0 mm. All scans in the patient and control groups were acquired in the same system with the same protocol.

MRI DATA PROCESSING

All T1-weighted MRI data were first converted from the Dicom format to the NIFTI format and then processed using Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8, Wellcome Institute of Neurology, University College London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) running under MATLAB R2008b (The MathWorks Inc., USA).

The unified segmentation model consisting of spatial normalization, bias field correction, and tissue segmentation was performed in order to improve the quality of data preprocessing (Ashburner and Friston, 2005). Tissue probability maps were registered to the subject's data, and final tissue probability maps were derived from prior maps with the use of a combination with tissue probabilities based on the voxel intensity. To make the processed data more accurate, we used the Diffeomorphic Anatomical Registration through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) (Ashburner, 2007; Ashburner and Friston, 2009; Klein et al., 2009) tool in SPM8. DARTEL is not integrated into the segmentation model and requires the input of gray matter tissue maps produced by unified segmentation. This algorithm records inter-subject images using diffeomorphisms, which preserve the object properties through deformations, twistings, and stretchings, and archives a more accurate inter-subject registration. Because DARTEL produces a more accurate registration, it improves the sensitivity of finding and localizing differences between groups in terms of the gray matter volume. Registered tissue maps were transformed to the stereotaxic space of the Montreal Neurological Institute (MNI) and multiplied with the Jacobian determinants of the deformations in order to preserve the volume of tissue in each structure. Finally, the modulated, warped tissue maps were then written with an isotropic voxel resolution of 1.5 mm³ and smoothed with a 10-mm Full-Width Half-Maximum (FWHM) Gaussian kernel (Salmond et al., 2002; Jones et al., 2005).

STATISTICAL ANALYSIS

Demographic data

Group differences in age, educational level, parental educational level, and intracranial volume (ICV) were examined with one-way analysis of variance (ANOVA) and *post hoc* Scheffé's test. Group differences in terms of gender were tested with Chi-square tests. The level of statistical significance was defined as $p < 0.05$ (two-tailed). Statistical analyses were performed with Statistica, version 06J for Windows (StatSoft Japan Inc., Tokyo, Japan).

Voxel-based analysis of gray matter volume

Gray matter volume differences between the ARMS subjects, schizophrenia patients, and healthy controls were analyzed using two-sample *t*-tests implemented in the general linear model approach of SPM8 with age and ICV as nuisance covariates. We used cluster level inference (the extent of contiguous clusters of individual significant voxels) for determination of statistical significance (Meisenzahl et al., 2008). Because cluster size distribution varies according to local smoothness, the cluster sizes in this study were adjusted according to the local smoothness within the framework of the Random Field Theory (RFT) (Worsley et al., 1999; Hayasaka et al., 2004). Our statistical inference was performed at the cluster level by assessing the SPM{t} images by the non-stationary cluster extent correction (Hayasaka et al., 2004), which has been reported to be robust when MRI experiments fulfill (1) degrees of freedom > 30 and (2) image smoothness (FWHM) $> 3 \times$ voxel sampling resolution (Hayasaka et al., 2004), as in this study. The cluster-defining threshold was set to $p < 0.001$. Then, a family-wise error-corrected (FWE) cluster size threshold of $p < 0.05$ was applied to account for multiple comparisons of the results (corrected cluster sizes). Finally, cluster sizes were adjusted for smoothness non-uniformity using the VBM8 toolbox (Gaser, 2009), which implements the methodology of Hayasaka et al. (2004).

Voxel coordinates are given as an indication of location in a standardized brain. Voxels were localized in MNI space and transformed into Talairach and Tournoux coordinates (Talairach and Tournoux, 1988).

RESULTS

DEMOGRAPHIC DATA

Table 1 shows demographic and clinical data of the subjects in this study. Groups were matched for gender, parental education, and ICV. However, the controls ($p < 0.001$) and schizophrenia patients ($p < 0.001$) were older than the ARMS subjects. The controls had a higher educational level than the other two groups ($p < 0.001$) and the schizophrenia patients had a higher educational level than the ARMS subjects ($p = 0.004$).

VOXEL-BASED ANALYSIS OF GRAY MATTER VOLUME

Compared with the healthy controls, the schizophrenia patients showed significant gray matter volume reduction in the left anterior cingulate gyrus (FWE-corrected $p = 0.047$) (Figures 1 and 2; Table 2). There was no difference between the ARMS subjects and the schizophrenia patients or the healthy controls.

DISCUSSION

In this study, we performed VBM analyses using the DARTEL method to investigate gray matter change in early psychosis. In comparison to the healthy controls, first-episode schizophrenia patients showed significant gray matter reduction in the left anterior cingulate gyrus, but the ARMS subjects showed no significant difference in gray matter volume. This negative finding may be partly related to the heterogeneity of the ARMS subjects, as those with later transition to psychosis had a similar distribution of the cingulate gyrus gray matter volume to that in first-episode schizophrenia patients (Figure 2). These preliminary results are partly consistent with previous findings by Fornito et al. (2008), who reported that baseline differences of anterior cingulate gyrus distinguish between high-risk individuals who do and do not subsequently develop overt psychosis.

Neuroimaging studies comparing schizophrenia patients to healthy controls have shown evidence of morphological change in the anterior cingulate gyrus (Ellison-Wright et al., 2008; Shepherd et al., 2012). Gray matter volume reduction (Salgado-Pineda et al., 2003; Koo et al., 2008; Meisenzahl et al., 2008; Leung et al., 2011) and reduced cortical thickness (Schultz et al., 2010) in the anterior

Table 1 | Clinical and demographic characteristics^a.

Characteristic	ARMS (<i>N</i> = 14)	Schizophrenia (<i>N</i> = 34)	Healthy control (<i>N</i> = 51)
Gender (male/female)	10/4	20/14	30/21
Age (years) ^b	18.9 (1.4)	24.7 (5.5)	23.9 (1.8)
Educational level (years) ^c	11.6 (1.4)	13.5 (2.0)	16.0 (1.7)
Parental educational level (years)	13.7 (1.4)	13.3 (1.7)	14.1 (2.2)
Age at onset (years)	N/A	23.3 (5.4)	N/A
Duration of medication (months)	0.43 (1.6)	1.7 (1.8)	N/A
Drug (mg/day, haloperidol equivalent) ^d	0.55 (1.1)	6.3 (6.5)	N/A
Intracranial volume (cm ³)	1557.8 (130.0)	1602.1 (150.7)	1573.6 (143.0)

^aValues given as mean (SD).

^bSignificant difference between groups.

^cSignificant difference between groups.

^dThe different typical and atypical neuroleptic dosages were converted into haloperidol equivalents using the guidelines of Toru (2001).

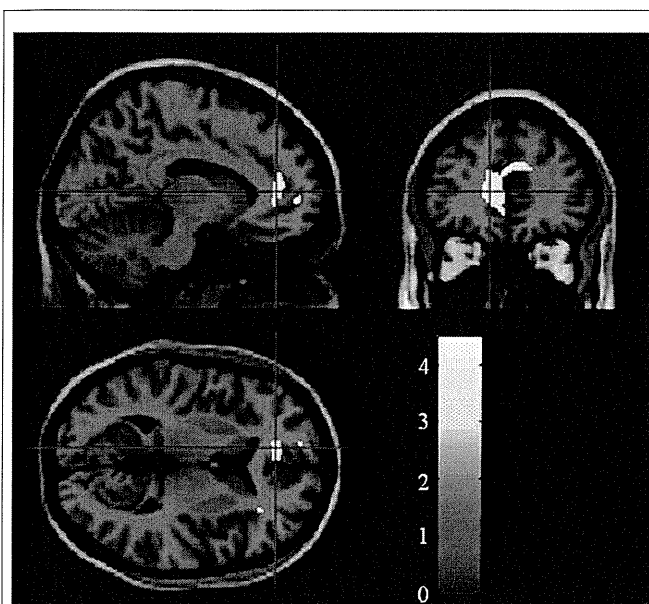


FIGURE 1 | Group difference of the gray matter between the schizophrenia patients and the healthy controls. The cluster in which the schizophrenia patients show gray matter reduction is located in the left anterior cingulate gyrus.

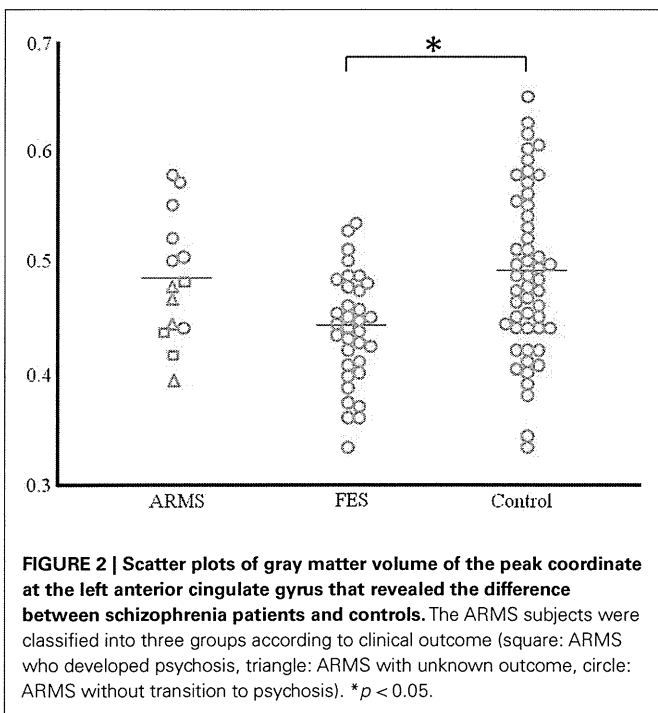


FIGURE 2 | Scatter plots of gray matter volume of the peak coordinate at the left anterior cingulate gyrus that revealed the difference between schizophrenia patients and controls. The ARMS subjects were classified into three groups according to clinical outcome (square: ARMS who developed psychosis, triangle: ARMS with unknown outcome, circle: ARMS without transition to psychosis). * $p < 0.05$.

Table 2 | Talairach coordinates for regions of reduced gray matter volume in the schizophrenia patients compared to the healthy controls.

Region	Voxel	Peak coordinate			T	p
		x	y	z		
lt. anterior cingulate gyrus	631	-11	42	8	3.82	0.047

One major aim of high-risk studies for psychosis has been to identify clinical and neurobiological predictors of future transition to psychosis, which would allow specific and targeted preventive strategies (McGorry et al., 2006); indeed, previous neuroimaging studies have identified such predictive markers. The VBM study by Pantelis et al. (2003) revealed the association between later transition and gray matter reduction in temporal and frontal regions predominantly in the right hemisphere and cingulate gyrus bilaterally in clinical high-risk subjects, which was largely replicated in an independent high-risk cohort (Borgwardt et al., 2007). Recent multi-center (Mechelli et al., 2011) and meta-analytic (Smieskova et al., 2010; Fusar-Poli et al., 2011) MRI studies on large numbers of high-risk subjects generally supported the assertion that brain morphological changes in the fronto-temporo-limbic regions, including the cingulate gyrus, already exist prior to the onset of psychosis. Although our data are clearly limited by the small sample size as discussed below, the distribution of the anterior cingulate gray matter volume (Figure 2) implies that ARMS subjects with later transition may have morphological changes of the cingulate gyrus to the same degree as those with overt schizophrenia. There has been debate about the risk-benefit ratio of antipsychotic treatment in prodromal patients (Woods et al., 2007; Weiser, 2011). However, given the hypothesized active brain pathology in the early phases of psychosis, which could affect the subsequent course of the illness (Birchwood et al., 1998), and the potential ameliorating effects of atypical antipsychotics for brain structural abnormalities (Lieberman et al., 2005; Girgis et al., 2006), intervention before the expression of frank psychosis may reduce neurobiological deterioration as well as the transition rate to psychosis (McGorry et al., 2002; McGlashan et al., 2006), especially in subjects with neurobiological risk markers.

The sample size of the current ARMS group (especially those who later developed psychosis) was small and some individuals dropped out during clinical follow-up ($N = 4$, unknown outcome group). Significant group differences in age (ARMS < schizophrenia and controls) might also have biased our results, although we used age as a controlling factor in all imaging analyses. In contrast to our prediction, we did not find significant brain morphological changes in the ARMS subjects, potentially due to the small sample size. It was also not possible to examine the relationship between brain morphology and clinical outcome (later transition) in our ARMS subjects statistically. In addition, direct comparison between the three groups using the ANOVA model with age and ICV as covariates failed to replicate significant group difference in the cingulate gyrus gray matter volume. Thus, further study with a larger well-defined

cingulate gyrus have been revealed by MRI studies in first-episode and neuroleptic-naïve patients to minimize the influence of neuroleptic medication or chronicity of the illness. In this study, gray matter volume reduction in the left anterior cingulate gyrus in the schizophrenia patients had no relationship with any effects of medication (data not shown).

sample is required to replicate and expand the current preliminary results.

In summary, the present study demonstrated significant gray matter reduction of the anterior cingulate gyrus in first-episode schizophrenia. We also suggested the possibility that such morphological change may exist prior to the onset of psychosis in some individuals, implying the potential role of neuroimaging methods in the prediction of future transition and effective intervention for high-risk subjects.

REFERENCES

- Andreasen, N. C. (1983). *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984). *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa.
- Andreasen, N. C., Flaum, M., and Arndt, S. (1992). The comprehensive assessment of symptoms and history (CASH): an instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 615–623.
- Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S., and Ho, B. C. (2011). Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 70, 672–679.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38, 95–113.
- Ashburner, J., and Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage* 26, 839–851.
- Ashburner, J., and Friston, K. J. (2009). Computing average shaped tissue probability templates. *Neuroimage* 45, 333–341.
- Birchwood, M., Todd, P., and Jackson, C. (1998). Early intervention in psychosis: the critical-period hypothesis. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 172, 53–59.
- Borgwardt, S. J., Riecher-Rössler, A., Dazzan, P., Chitnis, X., Aston, J., Drewe, M., et al. (2007). Regional gray matter volume abnormalities in the at risk mental state. *Biol. Psychiatry* 61, 1148–1156.
- Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R., Thelen, S. M., and Bullmore, E. (2008). The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 165, 1015–1023.
- Fornito, A., Yung, A. R., Wood, S. J., Phillips, L. J., Nelson, B., Cotton, S., et al. (2008). Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset: an MRI study of ultra-high-risk individuals. *Biol. Psychiatry* 64, 758–765.
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A. R., Borgwardt, S., Kempton, M. J., Valmaggia, L., et al. (2012). Predicting psychosis, meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 220–229.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Crescini, A., Deste, G., Kempton, M. J., Lawrie, S., et al. (2011). Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1175–1185.
- Gaser, C. (2009). *Voxel-Based Morphometry Toolbox, Version 8 (vbm8)*. Available at: <http://dbm.neuro.uni-jena.de>
- Girgis, R. R., Diwadkar, V. A., Nutche, J. J., Sweeney, J. A., Keshavan, M. S., and Hardan, A. Y. (2006). Risperidone in first-episode psychosis: a longitudinal, exploratory voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.* 82, 89–94.
- Hayasaka, S., Phan, K. L., Liberzon, I., Worsley, K. J., and Nichols, T. E. (2004). Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *Neuroimage* 22, 676–687.
- Jones, D. K., Symms, M. R., Cercignani, M., and Howard, R. J. (2005). The effect of filter size on VBM analyses of DT-MRI data. *Neuroimage* 26, 546–554.
- Klein, A., Anderson, J., Ardekani, B. A., Ashburner, J., Avants, B., Chikang, M. C., et al. (2009). Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 46, 786–802.
- Koo, M. S., Levitt, J. L., Salisbury, D. F., Nakamura, M., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. (2008). A cross-sectional and longitudinal magnetic resonance imaging study of cingulate gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 746–760.
- Lappin, J. M., Morgen, K., Morgen, C., Hutchison, G., Chitnis, X., Suckling, J., et al. (2006). Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophr. Res.* 83, 145–153.
- Leung, M., Cheung, C., Yu, K., Yip, B., Sham, P., Li, Q., et al. (2011). Gray matter in first-episode schizophrenia before and after antipsychotic drug treatment. Anatomical likelihood estimation meta-analyses with sample size weighting. *Schizophr. Bull.* 37, 199–211.
- Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R. S., et al. (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 361–370.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., and Croudace, T. (2005). Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry* 62, 975–983.
- McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., Addington, J., Miller, T., Woods, S. W., et al. (2006). Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am. J. Psychiatry* 163, 790–799.
- McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., Pantelis, C., and Jackson, H. J. (2006). Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 40, 616–622.
- McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., Cosgrave, E. M., et al. (2002). 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.
- Mechelli, A., Riecher-Rössler, A., Meisenzahl, E. M., Tognin, S., Wood, S. J., Borgwardt, S. J., et al. (2011). Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis: a multicenter study. *Arch. Gen. Psychiatry* 68, 489–495.
- Meisenzahl, E. M., Koutsouleris, N., Gaser, C., Bottlender, R., Schmitt, G. J. E., McGuire, P., et al. (2008). Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.* 102, 150–162.
- Mizuno, M., Suzuki, M., Matsumoto, K., Murakami, M., Takeshi, K., Miyakoshi, T., et al. (2009). Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centres. *Early Interv. Psychiatry* 3, 5–9.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., et al. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 361, 281–288.
- Perkins, D. O., Gu, H., Boteva, K., and Lieberman, J. A. (2005). Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* 162, 1785–1804.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Pérez-Gómez, M., Vendrell, P., Junqué, C., Bargalló, N., et al. (2003). Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage* 19, 365–375.
- Salmund, C. H., Ashburner, J., Vargha-Khadem, F., Connelly, A., Gadian, D. G., and Friston, K. J. (2002). Distributional assumptions in voxel-based morphometry. *Neuroimage* 17, 1027–1030.
- Schultz, C. C., Koch, K., Wagner, G., Roebel, M., Schachtzabel, C., Gaser, C., et al. (2010). Reduced cortical thickness in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 116, 204–209.
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, S. M., and Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1342–1356.

- Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Allen, P., Bendfeldt, K., Stieglitz, R. D., Drewe, J., et al. (2010). Neuroimaging predictors of transition to psychosis—a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 1207–1222.
- Steen, R. G., Mull, C., McClure, R., Hamer, R. M., and Lieberman, J. A. (2006). Brain volume in first episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br. J. Psychiatry* 188, 510–518.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Tanino, R., Zhou, S.-Y., Hagino, H., Niu, L., et al. (2007). Volume reduction of the left planum temporal gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: preliminary report. *Psychiatry Res.* 154, 209–219.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Zhou, S.-Y., Tanino, R., Nakamura, K., Kawasaki, Y., et al. (2010). A follow-up MRI study of the superior temporal subregions in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 119, 65–74.
- Takahashi, T., Zhou, S.-Y., Nakamura, K., Tanino, R., Furuichi, A., Kido, M., et al. (2011). A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1957–1964.
- Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. New York: Thieme Medical Publishers.
- Toru, M. (2001). *Psychotropic Manual*, 2nd Edn. Tokyo: Igaku-Shoin. (in Japanese).
- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., and Dicci, M. (2006). Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res.* 82, 75–88.
- Weiser, M. (2011). Early intervention for schizophrenia: the risk-benefit ratio of antipsychotic treatment in the prodromal phase. *Am. J. Psychiatry* 168, 761–763.
- Woods, S. W., Tully, E. M., Walsh, B. C., Hawkins, K. A., Callahan, J. L., Cohen, S. J., et al. (2007). Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome: an open-label pilot study. *Br. J. Psychiatry* 191, 96–101.
- World Health Organization. (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. Geneva: World Health Organization.
- Worsley, K. J., Andermann, M., Koulis, T., MacDonald, D., and Evans, A. C. (1999). Detecting changes in non-isotropic images. *Hum. Brain Mapp.* 8, 98–101.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., and McGorry, P. D. (2004). *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*. London: Taylor & Francis.
- Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S. M., McFarlane, C. A., Hallgren, M., et al. (2003). Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr. Res.* 60, 21–32.
- could be construed as a potential conflict of interest.

Received: 26 December 2012; accepted: 01 March 2013; published online: 18 March 2013.

Citation: Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H and Suzuki M (2013) Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Front. Psychiatry* 4:16. doi: 10.3389/fpsy.2013.00016

This article was submitted to *Frontiers in Schizophrenia*, a specialty of *Frontiers in Psychiatry*.

Copyright © 2013 Nakamura, Takahashi, Nemoto, Furuichi, Nishiyama, Nakamura, Ikeda, Kido, Noguchi, Seto and Suzuki. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in other forums, provided the original authors and source are credited and subject to any copyright notices concerning any third-party graphics etc.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that

CBT for ARMS

実施ガイドライン

日本における At-Risk Mental State への認知行動療法の
実施可能性を検討する臨床試験

Feasibility study of Cognitive Behavioural Therapy for
At-Risk Mental State in Japan: an open-label pilot study
(CBT-ARMS-J)

Ver1.0
2012.09.28

作成
松本和紀
(東北大学病院 SAFE クリニック)

●はじめに

本ガイドラインは、At-Risk Mental State (ARMS)を対象に、精神症状と機能の改善を目的とした認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy: CBT) の日本における実施可能性を検証する「日本における At-Risk Mental State への認知行動療法の実施可能性を検討する臨床試験 (Feasibility study of Cognitive Behavioural Therapy for At-Risk Mental State in Japan: an open-label pilot study (CBT-ARMS-J))」における CBT の実施ガイドラインである。

本ガイドラインでは、French と Morrison の Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis (邦訳：統合失調症の早期発見と認知療法、星和書店)、ARMS の認知療法アドヒアランス尺度 (Cognitive Therapy for At Risk Populations Adherence Scale: CTARPAS) 日本語版、認知療法尺度改訂版 (Cognitive Therapy Rating Scale: CTRS) (「認知行動療法トレーニングブック」(大野裕訳、医学書院、2007)) 改訂) に準拠する。

本ガイドラインは、治療の全体的な枠組みを、French と Morrison のテキストに即した形で提示している。詳細については、適宜、テキストや CTARPAS を参照していただきたい。CTRS の評価項目をより高いレベルで達成できるようにしていくことが目標となる。

また、一般的な CBT については、認知行動療法トレーニングブック (著者 Wright ら、訳：大野裕、医学書院) や認知療法実践ガイド 基礎から応用まで (著書ジュディス・ベック、訳：伊藤恵美ら、星和書店) などがおすすめできる。

本ガイドラインは、今後、改訂を重ねていく予定にしており、研究を進めていくなかで使用上の問題点などを踏まえながら修正していきたい。

●本ガイドラインでの CBT の診療における位置づけと CBT の概略

本ガイドラインにおける CBT は、日本の精神科医療機関において精神科医が ARMS に対して行う通常治療に付加する形で提供することを想定している。本ガイドラインが想定する通常治療と CBT の概略は以下の通りである。

□通常治療

- ・ 精神科医による 15～30 分程度の本人および家族への診察と各施設で利用可能な精神保健福祉士などによる一般的な相談などとする。心理士によるカウンセリングなどは含まれない。ただし、自傷他害のリスクが高まっている場合などはこの限りではない。

- ・ 通常治療においては、症状に合わせて向精神薬による一般的な治療を行うことができる。ただし、抗精神病薬の使用については、国際ガイドラインの推奨にもとづき、以下の場合に限定する。
 - 1) 自殺にリスクがきわめて高く、抑うつに対する治療が無効な場合
 - 2) 攻撃性や敵意が増大しており、他害のリスクが高まっている場合
 - 3) 急速に症状が悪化している場合
- ・ 抗精神病薬の使用の際は、非定型抗精神病薬による低用量での使用が期間限定の「治療的試み」として検討される。
- ・ 6週間後に効果と症状の軽減がもし認められれば、リスク／ベネフィットについて説明がなされた上で、本人の同意のもとに6か月から2年の間投与を継続可能とする。
- ・ 良好な回復が認められ、本人が同意する場合には、上記期間の後に徐々に内服を中止するよう試みるべきである。
- ・ 1つの非定型抗精神病薬治療に反応しない場合、上記条件を満たすのであれば、さらに別の非定型抗精神病薬を試してもよい。

□CBT

- ・ 精神科医による治療と並行して実施される。
- ・ Beckによる一般的な認知療法にもとづき、CTRSによる評定で適格と判断されるレベルのCBTを目指すものとする。
- ・ French and Morrisonのテキストに準拠し、そのアドヒアランス尺度CTARPASによるアドヒアラントなCBTを目指すものとする。
- ・ CBTは6ヶ月間の期間で最大25回実施される。
- ・ 各セッションは約50分とするが、精神状態に合わせて面接時間を変更することは可能とする。
- ・ 最初の1ヶ月は原則1週間に1回のセッションを実施し、それ以降は1～2週間に1回の頻度をめどにセッションを行う。ただし、セッションの頻度や時間は、被験者個人の精神状態と、個々の被験者やセラピストの間の取り決めに応じて柔軟に実施する。
- ・ 6ヶ月以降は、被験者の希望に応じて1ヶ月に1回以上の間隔をあげたブースターセッションを12ヶ月目まで最大6回実施することを可能とする。
- ・ セッションのキャンセルがあった場合には、セラピストは被験者と電話連絡を行い、次の予約について相談する。

●セラピストのトレーニングと CBT の質の確保

- ・ すべてのセラピストは、病院や相談施設での臨床経験が 3 年以上ある心理士あるいは精神科医である。セラピストは、指定の 2 日間のワークショップを受講済みであり、その後はトライアル期間中に定期的なスーパービジョンを受けるものとする。
- ・ 研究期間中にセラピストは合同のスーパービジョン研修を 1 回受ける。
- ・ すべてのセッションはテープ録音される。
- ・ 各セッションの CTRS を各セラピストは自己評価する。
- ・ 各セラピストのフィデリティは、各セラピストの 2 回のセッションの録音テープを治療に参加していない評価者が独立で CTS にもとづいて評価する。

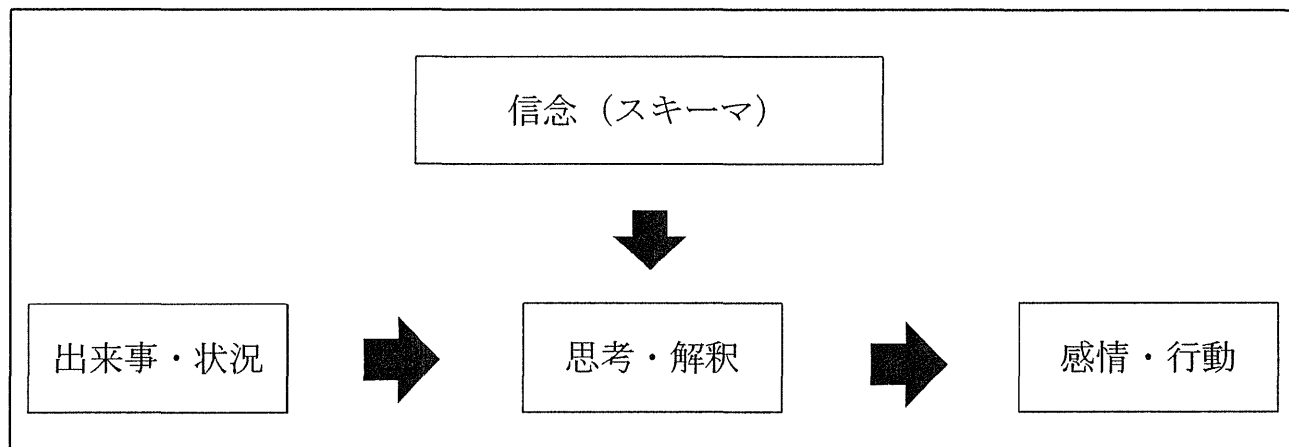
□セラピストの役割と心得

- ・ クライアントとの治療関係の成立を大切にし、CBT の治療を通して治療関係の維持につとめる。
- ・ 主治医と連携しながら治療を行う
- ・ 各セッションでは、事前の準備をこころがける。
- ・ セッションで録音した記録は、次のセッションまでに聞き返し、CTRS で自己評価する。セッションの記録は 1 回ごとに所定の記録用紙に記入する。
- ・ セッションでは認知行動療法の構造を保つことをこころがけつつ、クライアントに合わせた柔軟性を大切にする。
- ・ CBT が終結のある短期治療であることを踏まえて、常に終結を意識しながらセッションを行う。
- ・ クライアントが、無断でセッションをキャンセルする際には、連絡を入れることを確認し、休んだ際には連絡をする。
- ・ 自殺念慮や暴力、症状の悪化など、臨床的に重要な変化が起こった際には、必要な対処を行った上で、主治医や代わりの医師に報告する。
- ・ CBT について、施設内および施設外でのスーパービジョンを必要に応じて受けるようにこころがける。
- ・ セラピストは、一般的な CBT のスキルアップに日頃からつとめる。

●ARMS に対する CBT の治療モデル

本研究における CBT は、うつ病を含めた一般的な認知モデルにもとづく。すなわち、出来事や状況を、どのように解釈するのかという思考・認知によって、感情や行動などの結果が変化し、スキーマがこのプロセスに影響を与えるというモデルである

図 1. CBT の一般的な認知モデル



本ガイドラインでの CBT は、French and Morrison らの提案するように、Beck の認知療法モデルに準拠する (表 1)。

表 1 Beck の認知療法の構成要素 (French and Morrison, 2004 を参考に作成)

- (1) 治療する障害の発症と持続を説明する認知モデルに基づく
- (2) 症例の個別的なフォーミュレーションに基づく
- (3) 構造化された過程である
- (4) 共有化された問題と目標に基づく
- (5) 教育的でクライアントが治療過程を理解できるようにする
- (6) 導かれた発見法 (guided discovery) を利用する
- (7) ホームワーク (宿題) を課す
- (8) 時間に制限がある

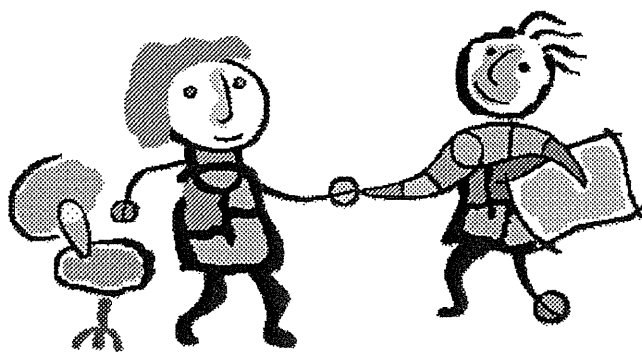
●治療関係の成立と維持を最重要視する

ARMS の特徴は、患者の年齢が若く、病状が不安定で移り変わりやすいところにある。症状は未分化であり、経過の予測が難しい。学業、職業、家庭、友人関係などさまざまな現実的な問題を抱えていることが多い。精神科的な治療を受けることが初めてのこともしばしばで、継続的な治療関係を結ぶことが困難なことも多い。

このため、ARMS における CBT では、必要な心理介入を継続的に実施することができるようにするために、治療関係の構築と維持のために細心の注意が払われる。また、良好な治療関係は CBT の効果を引き出すための最大の要因のひとつでもある。表は、治療関係の成立と維持に役立つアプローチや技法の例である。

表 1. 治療関係の成立と維持に役立つアプローチや技法 (French and Morrison, 2004 を参考に作成)

- ・ クライアントのペースに合わせた定期的なフィードバック
- ・ セッションの場所、時間設定、構造は柔軟性に
- ・ 必要に応じたケース・マネジメントや危機介入
- ・ 本人や家族の視点を尊重し、治療者のもつモデルに固執しない
- ・ 若者の心性への理解と共感
- ・ 共同作業的アプローチ
- ・ 問題指向的アプローチ
- ・ ノーマライゼーションの技法



●CBTセッションの構造

ARMSのCBTにおいても、CBTにおける治療の構造を保つことは重要である。治療関係を重視しながら構造に柔軟性をもつことと、必要な構造を維持することとのバランスを保つことが必要になる。

□セッションごとの一般的な構造

1. 簡単な状況把握
2. 前セッションからの橋渡し
3. アジェンダの設定／ホームワークの確認
4. アジェンダの話し合い
5. ホームワークの設定
6. セッションのまとめ

時間配分の目安：1～3に5-15分、4に20-40分、5-6に、5-15分

□縦断的な流れ

1) 1～3回目：アセスメントと治療関係の構築

- ①本人および家族との信頼関係の構築
- ②本人のニーズの把握、抽出、整理→問題リストの作成
- ③暫定的なフォーミュレーション作成（共有できる範囲、簡便なものでも構わない）
- ④ノーマライジングと心理教育（基本的部分）
- ⑤必要に応じたケース・マネジメントやアドバイス
- ⑥CBTについての説明：基本的な考え方、HWの重要性の説明など

2) 4回目以降：フォーミュレーションと問題リストに応じた介入

- ①フォーミュレーションを深める・症状の理解と対処
- ②各精神症状に対する対応：精神病様症状、うつ、社交不安、強迫、パニック、意欲低下、陰性症状
- ③情報の収集と心理教育／ノーマライジング
- ④必要に応じたケース・マネジメントとアドバイス

⑤用いられる主な技法の例

- A：行動活性化
- B：問題解決技法
- C：認知再構成
 - ・ 代わりの選択肢の考案
 - ・ メリット・デメリット法
 - ・ 支持する証拠と反対の証拠探し
- D：中核信念・私は人と違っている
- E：メタ認知的信念
- F：安全行動・行動実験
- G：人間関係を見直す・社会的孤立に取り組む
- H：アサーション・トレーニング
- I：対処法の検討／リラクゼーション法

3) 終了前の 1~2 回

- ・ 概念図の作成とブループリントの作成
 - ・ 振り返りの作業
 - ・ 今後のストレス対策と再発予防
- 治療初期のセッション：ARMS の診療の初期には、十分な情報が集められておらず、また、具体的・現実的な問題の解決が迫られる場合も多い。丁寧かつ効率的なアセスメントをこころがけ、主治医とも連携して情報収集にあたり、問題のポイントを絞っていくことが大切になる。特に、治療関係づくりが重要となる。
- 治療中期のセッション：フォーミュレーションにもとづいて今回の治療介入で扱う問題を具体的に設定し、個別的な治療介入を行っていく。問題解決技法を用いて、より具体的で行動的な取り組みに焦点を当てる場合もあれば、クライアントに対する理解と治療関係が深まることで、より核心的な問題を扱うことができる場合もある。
- 治療終期のセッション：終結に向けた取り組みを準備する。ブースターセッションを行う否かについても検討する。

●フォーミュレーションにもとづく介入

CBT においては、フォーミュレーションに基づく介入が重要視されている。「フォーミュレーションに基づく介入が含まれることが、認知療法と単に認知的技法を用いることの大きな違いのひとつとみなされる。概念図に基づく介入は、認知療法過程の中核と考えられる。」(French and Morrison、統合失調症の早期発見と認知療法 p64)

フォーミュレーションの種類は、クライアントによって大きく異なる。フォーミュレーションは、セラピストとクライアントの羅針盤のようなものであり、セラピストにとっては、クライアントの問題を理解する手段となり、問題に取り組む戦略の手引きとなる。

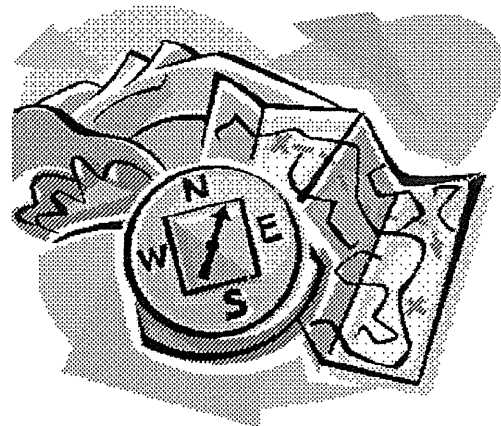
1) フォーミュレーションの目的

- ・クライアントが、なぜそのような結論に至ったのかを「理解できる」説明を提示する
- ・クライアントの体験についての現在の説明を正当化
- ・適応的でより苦痛の小さい代替的説明を探索するため

2) フォーミュレーションの3つの側面

- i. 症状の形成についての説明
- ii. 症状の持続についての説明
- iii. 一般的なモデル(「ストレス-脆弱性」)での概念化

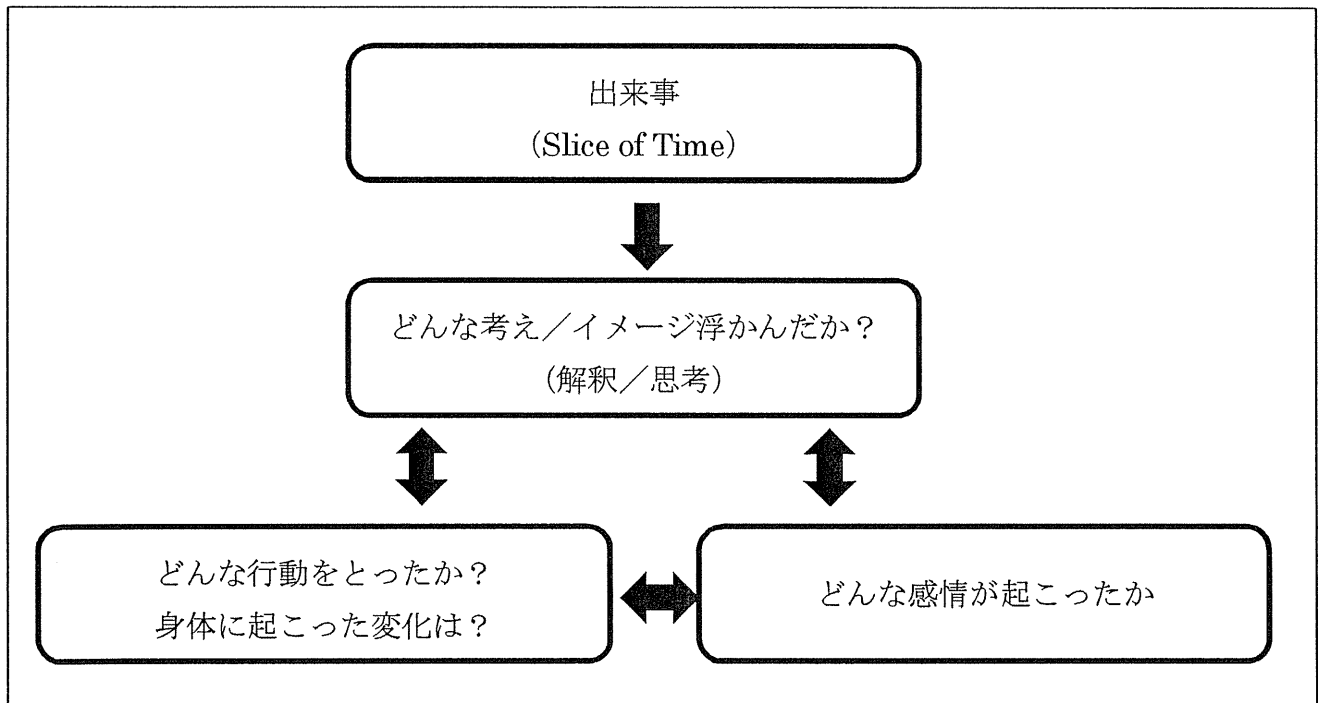
フォーミュレーションには、上記の3つの側面があるが、全ての側面に取り組むことが必要というわけではない。クライアントの能力、受容力、ニーズにあわせることが大切である。クライアントとセラピストの双方にとり理解しやすい説明モデルの作成を目標とする。



3) フォーミュレーションの作業

- ・ 症状の発症と持続を説明する心理的メカニズムを用いる。このためには、認知・行動・感情・身体各因子間の連鎖に注目したモデルを作成する。このモデルは、包括的であっても、特定の症状と関連していても良い。
- ・ 問題リストで同定された症状や状況の持続を説明するために、最近の出来事を組み込んだ悪循環の図を用いると最も効果的である。
- ・ 最初は、シンプルなモデルを作成し、徐々に包括的なモデルに仕上げていく。モデルの複雑さの程度は、個々で大きく異なる。
- ・ クライアントの理解力に合わせる事が大切で、むりやりに気づかせるものではない。クライアント自身の言葉を利用することも役立つ。
- ・ 作業の過程では、クライアントの問題の性質を心理的に共有し理解するために、クライアントといかに協働的に取り組むかが重要である。

図 2. フォーミュレーションの基本モデル



4) フォーミュレーションを作成する時期

暫定的なフォーミュレーションは、2回目までのセッションに作られることが推奨されている。フォーミュレーションの作業は、クライアントがこれを理解し、了解していることを確認するために、最初はゆっくりと行う。よりシンプルなフォーミュレーションは、治療過程を通して少しずつ改訂され、拡充されていく。

● 問題リストと目標の設定

- ・ ARMS における CBT では、本人が困っている問題に焦点を当て、その解決に向けて取り組む問題指向的アプローチが有用であり、特に治療初期では、治療関係の成立に促進的に作用する。
- ・ クライアントとセラピストの協働作業を通してクライアントが自身の治療に関与することで、自分自身の問題に取り組む姿勢が生まれる。
- ・ 弱い陽性症状、抑うつや不安などの他にも、友人／家族との関係、学校／職場での問題、金銭トラブルなどの現実的な問題が挙げられることがしばしばである。

□ 問題の設定

- ・ クライアントが自らの問題に気づいて言語化することができるように、セラピストは、ソクラテス的問答を用いながら問題リストの作成を導いていくことが大切である。
- ・ 込み入った問題は、小さなかけら（問題）に分解し、手がつけられそうな問題へ。
- ・ 取り組むための問題を焦点化するプロセスにおいては、クライアントとの話し合いを通して“問題による困り度”や“手をつけられそうな順番”を手がかりにする方法がある。
- ・ 現在の症状との関連も考え、必要に応じてフォーミュレーションを活用する。
- ・ 治療初期には成功体験を持ってもらうことが大切なため、最も変化を起こしやすい問題に焦点を当てていくことが推奨される。

□ 目標の設定

- ・ 目標は中長期的目標と短期的目標の区別をすることが大切である
- ・ 高い確率で成功しそうな、具体的で達成可能な目標を立てる（SMART な目標）
- ・ 問題が解決したら、具体的に、どのようになることを望んでいるのかを明らかにする。
- ・ 問題を目標に置き換える際には、「私は～したいです。」「私には～が必要です。」ということばを用いることが役立つ。
- ・ 具体的な行動の長所と短所を検討するなどして、起こりそうな可能性を予測し、準備した上で行動計画を立てる
- ・ 失敗した場合の目標修正が柔軟に行えるように話し合いを進めていく。

●ノーマライジングと心理教育

- ・ ノーマライジングは、「精神病体験を、健常者にも起こる類似の体験と比較し、症状を破局的にとらえないように促す」ものである。
- ・ 医学的に“正しい情報”は、必ずしも ARMS の若者にとってすぐに理解できたり、受け入れやすいものではない。クライアントの知識の程度、理解の仕方、スティグマ、好み、心理的な受入の準備などを把握した上で、取り扱う情報の内容や提供するタイミングを個別化していく。
- ・ ノーマライジングは、ものごとの負の側面に注意を向け過ぎることで、不安や恐怖が増して、ますますものごとを破局化してとらえることを防ぐ役割がある。これは、クライアントとセラピストの双方にとって大切である。
- ・ ノーマライジングは、問題を軽視することとは異なる点には注意が必要である。
- ・ ノーマライジングでは、クライアントの問題に適したメタファーを用いると効果的である。

□ノーマライジングの技法の例

➤ ストレス／脆弱性モデルによる説明

- ・ 脆弱性はみんなが持っている
- ・ 脆弱性の小さい人でもストレスが大きければ精神病様の体験をすることがある

バケツの例：水かさを増すストレス要因と、減らす保護要因

橋の例：ストレス要因としての交通量と、保護要因としての橋桁

- 健康で困っていない人でも、迷信や超常現象を信じたりする
- 特殊なストレス下（断眠・感覚遮断など）では、多くの人が精神病様の体験をすることがわかっている
- 幻聴様体験は意外と多くの人（例、10-20 人に 1 人）が経験する
- 猜疑的になることが役に立つ場合もある
- ドパミン仮説の援用：健常者でも、ストレスにより ドパミンが増え過ぎると、神経が過敏になる。
- 認知モデルを用いた説明
 - ・ 選択的注意と症状の持続の悪循環
 - ・ 逆説的な思考抑制についてのメカニズム：例：止めようと思うほど、頭に浮かびやすい

●ひとりひとりに合わせた個別的な介入

- ・ 治療関係の成立、初期のアセスメント、問題や目標の設定が一段落した段階で、フォーミュレーションを徐々に深めていく作業が必要となる。治療の進展具合、病状の経過、現実的な問題の解決具合、クライアントの理解力や能力、問題の性質などさまざまな要因を検討しながら、個別的な介入方法を検討していく。
- ・ ARMS に特徴的な、弱い精神病症状が扱われる場合もあれば、抑うつ、社交不安、強迫、パニック、意欲低下、陰性症状などの問題が取り扱われる場合もある。取り組む問題に合わせた認知モデルや介入方法を活用することも役立つ。
- ・ 表 2 は、個別的な介入として扱われるテーマの例である。各々のテーマの中で、どのような技法を用いるかはさまざまである。表 3 は代表的な技法の例であるが、必要に応じてこれ以外の技法を用いることもある。

表 2. ARMS に対する個別的な介入で扱われるテーマ

A : 行動活性化
B : 問題解決技法
C : 認知再構成
D : 中核信念・私は人と違っている
E : メタ認知的信念
F : 安全行動・行動実験
G : 人間関係を見直す・社会的孤立に取り組む
H : アサーション・トレーニング
I : 対処法の検討／リラクゼーション法

表 3. 具体的な介入技法の例

・ 活動スケジュール表	・ 行動実験
・ メリット・デメリット法	・ 対処技能の考案と練習
・ 支持する証拠と反対の証拠探し	・ リラクゼーション法
・ 代わりの選択肢の考案	・ ノーマライジング
・ 連続体スケール法	・ アサーション・トレーニング
・ ロールプレイ	

● 終結に向けた取り組みと再発予防

- ・ 治療の終期では、これまでの取り組みを振り返り、まとめの作業を行うことで、治療初期に起こっていた体験や症状が再び起こらないようにするための予防について話し合う。
- ・ “再発”という言葉がしっくりいかない場合には、“良い調子を維持するために気をつけること”などという言葉遣いが役立つ場合もある。
- ・ ARMS では、症状が一旦落ち着いた後の数年後に、精神病を発症する場合もあるため、今回の問題の“再発”だけではなく、顕在発症に結びつくような悪化に備えて、調子を崩した場合の具体的な対処方法について話し合っておくことが大切となる。
- ・ 振り返りやまとめの作業では、フォーミュレーションを見直し、ストレス状況と症状や体験（弱い精神病症状を含む）との関係について確認することが望ましい。

表 4. 再発予防の技法の例

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">i) クライアントの最近の精神病様の侵入についてのクライアントの評価 (appraisal) とそれらの影響を評価ii) 過去の早期警告徴候と症状についての評価と検討iii) 将来の症状の出現に対するバランスのとれた評価を促すiv) 経験したことのある介入でクライアントが自分に役立つと述べるものを同定v) 再発予防プランを作成する。ここには、クライアントの問題の形成や維持、信念を評価し、代替的説明を考案し、それらを検証するためのストラテジーやスキル、反証についてのまとめ、行動実験の結果についての情報が含まれる。Vi) クライアントのサポート・ネットワークとどの時点でこのネットワークを利用すべきかについて検討し、これを青写真に含める。 |
|---|

〈シンポジウム1〉

「発達過程から見た統合失調症—顕在発症に至るまでの精神病理と病態—」

司会 松本 英夫（東海大学医学部専門診療学系精神科学）

黒木 俊秀（国立病院機構肥前精神医療センター）

シンポジスト

S1-1. 統合失調症の病態への発達の理解：その展開と前駆期に焦点をあてて

松本 英夫（東海大学医学部専門診療学系精神科学）

S1-2. 中高生に見られる PLEs (psychotic like experiences)

下寺 信次（高知大学医学部神経精神科学教室）

S1-3. 顕在発症に至る過程の脳画像所見

井上 秀之（医療法人睦み会城西病院／東京大学大学院医学系研究科）

S1-4. 顕在発症前のハイリスク状態

松岡 洋夫（東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野）

2011. 11. 10. あわぎんホール

司会のことば

松本 英夫

東海大学医学部専門診療学系精神科学

黒木 俊秀

国立病院機構肥前精神医療センター

DSM-III によってさまざまな症候群の定義が明文化され、操作的に診断されるようになって以来、児童青年期における精神障害を発達の視点から眺望することが可能になった。それは、広汎性発達障害や注意欠陥多動性障害のような発達障害のみならず、成人期にもみられる統合失調症や大うつ病など、児童青年期に初期の前駆症状を示す病態も発達の視野内に入れるようになったことを指している。このことは、早期精神病の予防の観点からも、重要な意味を持っている。近年、精神病未治療期間（DUP）が治療開始後の予後に重大な影響を与えるというエビデンスの蓄積に伴い、早期精神病、あるいは、その前駆状態に対する早期介入に対する

関心が高まっており、世界各地で早期発見・早期介入のプロジェクトが展開している。

本シンポジウムの目的は、統合失調症の顕在発症以前の精神病理と病態を発達の視点からとらえ直し、その予防に役立てようというものであり、わが国における早期精神病・前駆状態に対する早期介入の臨床と研究の最前線で活躍する4名が発表した（座長は松本英夫氏と著者）。

最初に松本英夫氏（東海大学）が、わが国における先駆的な研究である小児の統合失調症の生育歴に関する調査結果を改めて報告し、全体の約2/3の症例が乳幼児期から神経症・心身症的症状、多動や発達の歪みなど、何らかの症候を呈していることを指摘した。したがって、神経発達における脆弱性の形成や長期にわたる前駆期の経過とともに、臨床的にもほぼそれと対応する何らかの症状が出現している可能性が極めて高いと考えられる。こうした知見をもとに、松本氏は、「脆弱性の形成→発症（統合失調症の病的過程の開始）→前駆期→顕在化」という統合失調症の顕在化に至る過程の仮説を提示した。前駆期以前にも乳幼児期の激しい便秘、愛