

【特集 出口を見据えた精神医療 —何処をめざし如何に診るか—】

統合失調症の長期的な臨床転帰とサポートのあり方

Long-term clinical outcome of people with schizophrenia and challenges in providing medical care for them

藤井千代¹⁾

Chiyo Fujii

はじめに

ある疾患の臨床転帰、予後を語る前提としてまず重要なのは、その疾患に明確な診断基準が存在するという点であろう。しかし残念ながらわれわれは未だに統合失調症の実体が何であるかを把握してはいない。統合失調症の診断基準は存在するものの、それは身体医学におけるそれとは異なり、いわば類型概念にすぎないものである。したがって、統合失調症の長期的な臨床転帰を見ていくうえでは、統合失調症の概念は時代とともに変遷してきたことや、この疾患が単一の疾患単位ではなく異種性を包含するものであることを、まずは念頭に置く必要がある。

統合失調症という疾患概念のはじまりは、1893年に Kraepelin E が彼の教科書の第4版で記した早発痴呆概念にまで遡る。Kraepelin が重視していたのはその転帰であり、Kahlbaum KL の影響もあり教科書第5版からは状態像の縦断的側面をより重視するようになっていく。Kraepelin によれば、早発性痴呆は持続性に進行する精神衰弱状態によって特徴づけられ、大多数の患者は程度の差こそあれ精神荒廃に至る予後不良の疾患とされた。一方 Bleuler E は連合障害、感情障害、自閉、両価性を4つの基本障害に挙げながらも、病因や予後において統合失調症を単一の疾患ではなく「統合失調症群」ととらえた。今日では、統合失調症がいわゆる臨床症状群であるとの見方が一般的となり、異種性も考慮した「寛解 (remission)」の基準が提唱されている¹⁾。

近年統合失調症の「軽症化」が指摘され、早期の適切な介入により障害の進行を防止できる可能性を

示すエビデンス¹⁷⁾が示されるなど、統合失調症の回復可能性についても注目が集まるようになってきてはいるものの、今なおこの疾患が慢性進行性で予後不良であり、生涯にわたって薬物療法を継続する必要があると考える医療関係者は少なくない。本稿では、長期的な臨床転帰に関する先行研究の結果を踏まえ、患者の回復を促すためのサポートのあり方について考えてみたい。

転帰は改善したのか

統合失調症の臨床像の「軽症化」については、かねてから指摘されている。古典的な精神病症状を激しく呈する患者に出会う機会が少なくなり、入院を必要としない比較的穏やかな病状の患者が相対的に増えているのではないかと多くの臨床家が持っているであろう。確かに薬物療法導入後は、統合失調症の寡症状化が生じているとの指摘もあり²⁹⁾、教科書的な精神病症状の出現が目立たなくなっている可能性はある。

長期予後については、WHO によって実施された、世界18箇所のWHOセンター所在都市における大規模コホート研究^{8, 28, 33, 34)}がよく知られている。この研究では1633人のうち約75%の追跡調査が可能であったが、そのうち約半数以上は予後良好であり、そのうちのさらに半数近くが直近2年間で精神病エピソードをまったく経験していなかった。GAFが60を超えるケースは38%であり、このうち16%は治療を受けていなかった。

一方で、1987年から1991年までの間に入院した初回エピソード統合失調症118人の5年後転帰を観察したRobinsonらの報告では、47.2%で症状の寛解が認められたものの、2年間以上の社会機能の良好な回復は25.5%、2年間以上の完全回復は13.7%と低率であった²⁷⁾。同じく初回エピソード統

1) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所
社会復帰研究部

Department of Psychiatric Rehabilitation, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

合失調症 64 人の初回入院から 11 年目転帰までを追跡した研究では、17.2%が安定した寛解に至り、7～11 年経過時点では 53%が予後不良であった¹⁶⁾。Jääskeläinen らは、臨床症状と社会機能双方の回復が 2 年間以上認められた場合を「回復」と定義し、回復した患者の割合、回復に関連する因子、年代ごとの回復割合の変化についてメタ解析を行った¹⁴⁾。その結果、Jääskeläinen らの回復の定義にあてはまった人は 13.5%のみであり、Robinson らの報告と類似の結果であった。また、低所得国の方が予後がよく、年代ごと（1941 年以前～1996 年以降）で回復率の有意な変化は認められなかった。

我が国のデータとしては、林らの調査により 1917～1938 年の患者 2008 人のうち 18.9%が予後良好であったと報告されている⁶⁾。長崎で行われた調査では、111 人について 15 年間の追跡が行われ（脱落率 49.5%）、35.1%では全体的な予後が比較的良好であった¹³⁾。

「回復」や「予後良好」の定義が研究ごとに異なること、統合失調症の診断基準自体も時代によって変化していること、統合失調症はそもそも異種性を包含していることなどを考慮すると、時代による予後の変化を正確に知ることは難しい。しかし先行研究の結果からは、近年統合失調症が軽症化しているという臨床的印象とは裏腹に、薬物療法や心理社会的治療の進歩によって症状群としての統合失調症の全般的な長期予後が大きく改善したとは言い難いようである。

長期予後予測因子

長期的転帰の予測因子として、近年注目を集めているのが精神病未治療期間（DUP: duration of untreated psychosis）である。性別、発症年齢や病前の不適應他の変化させることができない予後予測因子⁷⁾とは異なり、DUP は、早期発見、早期介入のプログラムやシステムにより短縮可能である。DUP の短縮により転帰を改善できる可能性という希望につながる予後予測因子なのである。

実際、DUP は、近年最も研究が行われてきた予後予測因子のひとつでもある^{20, 25)}。精神病症状を呈する初回エピソード患者における DUP と予後との関連を前方視的に追跡した研究を対象としたメタ解析では、初回面接時、6、12、24 ヶ月の転帰と

DUP との相関は、フォローアップ期間が長くなるほど種々の転帰指標と DUP との相関が強くなることが示された¹⁵⁾。すなわち、初回では 8 つの転帰指標のうち「抑うつ/不安」と「QOL」が DUP と有意な相関を示したのみであったが、6 ヶ月後には 6 つ、12 ヶ月後にはすべての指標が DUP の長さとの有意な正の相関を示した。DUP の長さとの病初期における不良な予後との関連はほぼ示されているといえそうであるが、方法論的限界として、DUP と転帰との相関に別の因子が関与する可能性は完全には除外できない。ここでも問題となるのは、統合失調症の異種性である。しばしば指摘されるのは、病前適応が不良な一群の存在である。病前適応が不良であることは、予後不良因子のひとつでもあり同時に、受診の遅れをもたらす要因ともなり得ることから、結果の解釈は慎重に行う必要がある。

長期予後と DUP の関連については必ずしも一定の見解は得られていない。最近行われた DUP と長期転帰に関するメタ解析によれば、長期の DUP は陽性症状と陰性症状双方の重症度に関連し、寛解に至る可能性が低くなることが示された²⁴⁾。一方で、雇用状況や quality of life との関連は認められていない。また北フィンランドの出生コホート（1966 年）から得られた 89 人の統合失調症患者の 20 年転帰の調査²³⁾では、病初期の 2 年間においては、長期の DUP は初回入院期間の長さや再入院のリスクに関連していたが、長期予後との明確な関連は認められていない。これらの結果からは、統合失調症の経過が長期に渡ると、転帰は DUP 以外のさまざまな要因の影響を受けることが示唆される。病初期の疾病による苦痛をできるだけ速やかに軽減するためには DUP をできるだけ短くすることが望まれるが、たとえ DUP が長期であったとしても、その後の適切な治療的介入によって予後が改善される可能性を示唆するものであるといえる。

前述の WHO によるコホート研究^{8, 28, 33, 34)}でも予後予測因子を検討しており、症状および障害の重症度において、病初期 2 年間に精神病症状を経験している期間の長さが最も強力な予後不良因子であった。その他、若年発症、薬物乱用歴、不良な社会適応などは予後の悪さとの関連を認めた。

また TIPS (Scandinavian Early Treatment and Intervention in First-Episode Psychosis) study²⁴⁾の一部として行われた、初回エピソード精神病の

10年目の転帰から予後予測因子を同定する研究では⁴⁾、適切な治療を行っても3ヵ月以内に症状が軽快しない場合には予後不良となる可能性が高く、病前の社会機能が低くDUPが半年以上である場合にその傾向がより強いことが示された。

これらの先行研究から示唆される通り、統合失調症に対する初期治療はその後の転帰に大きな影響を及ぼし得る。これは「臨界期仮説 (critical period hypothesis)²⁾」としても知られており、治療的介入の効果が高く、可塑性に富む病初期に適切な介入を行うことの重要性については以前から指摘されてきている¹⁹⁾。またこの時期は、自尊心の低下やステイグマのために自傷行為のリスクが高まっているとの指摘もあり⁵⁾、この観点からも、発病早期に、薬物療法のみならず心理社会的な介入を含めた集中的かつ包括的な治療を行うことが必要であるといえる。初回エピソードの治療を成功させることにより、連鎖的に起こる社会的職業的不利益を減じることにもつながることも期待される。

薬物療法と長期予後

抗精神病薬による維持治療 (maintenance treatment) が統合失調症の再発予防に有効であるということについては、現在ほぼコンセンサスが得られているといえる^{5, 18)}。しかしながら、寛解状態を維持するために必要な治療の期間、抗精神病薬の中止を検討できる患者の選択基準などについては、未だ多くの疑問が残されている。また近年、統合失調症の治療目標は精神症状を改善し再発を防ぐのみではなく、患者のリカバリーを促進させる、すなわちその人らしい、満足できる生活を送れるようにすることが重要であるとの認識も広がりつつあり、最適の薬物療法とは何か、が改めて問われている。

以前は統合失調症の確定診断がつけば、抗精神病薬は生涯にわたって飲み続ける必要があるとされてきた。しかし近年の研究により、抗精神病薬による治療が行われなくても、あるいは抗精神病薬を中断しても良好な転帰が得られているケースの存在が注目され始めている。Chicago follow-up study^{9, 11)}では、統合失調症と診断された64人を含む145人の発症早期の若年患者について、入院後の転帰を前方視的に追跡している。15年目の転帰では、12人(19%)が回復状態であり、このうち8名は抗精神

病薬を服用していなかった。また服薬をしていなかった群と服薬を継続していた群の比較では、服薬をしていなかった群の方が有意に精神病状態が軽度であり、回復している期間を長く経験していた。すなわち、統合失調症と診断される患者の中には、初期の一定期間抗精神病薬による治療ののち、抗精神病薬を中断しても良好な転帰を得られる一群が存在するということである。良好な転帰が得られた人の特徴としては、病前の適応がよいこと、不安に対する脆弱性が低いこと、認知機能が良好であること、より多くのリカバリー体験を持っていることなどが挙げられている。

中国で実施された14年間の追跡調査では、統合失調症と診断された510人のうち、治療を受けたことのない67人の寛解もしくは部分寛解率は29.8%であった²⁶⁾。治療中の患者の57.3%と比較すると低率であり、症状や全般的機能は治療中の患者の方が良好であったものの、長期の経過のうちには治療なしでも軽快しうる一群の統合失調症患者の存在が示された。

さらに注目すべきは、寛解に至った初回エピソード精神病を減薬・中止群と維持療法群に無作為に割り付け、7年間の追跡調査を行った研究の結果である³⁵⁾。この研究では、2001年から2002年の間に初回エピソード精神病の診断でメンタルヘルスサービスに紹介された257人のうち、研究協力への同意が得られなかった111人と6ヵ月間のうちに抗精神病薬による治療で症状が改善しなかった18人を除いた128人が対象とされた。寛解から6ヶ月ののち、患者は減薬・中止群と維持療法群に無作為に割り付けられ、18ヵ月間のプロトコールに沿った治療が行われた。その後は医師の裁量による治療が行われ、5年(寛解から7年)の追跡が行われた。追跡可能であった103人について、ベースラインにおいて両群にDUP、発症年齢、症状、サポート状況等に有意差が認められなかったにもかかわらず、初期の再発率に関しては、服薬・中止群の方が有意に高かったものの、回復率(症状および機能の回復)は減薬・中止群の方が約2倍高かったという結果が得られている。減薬・中止群のうち21.5%は服薬を中止することができたのに対し、維持療法群で服薬を中止できたのは7.9%であった。この研究では、研究協力への同意の得られなかった患者の方が、同意を得られた患者よりも重症であったこともあり、初回エピソード

ソード精神病のうち軽症の人を対象にしていた可能性は否定できない。しかし一定割合の初回エピソード精神病患者においては、寛解後の比較的早期の段階から減薬を試みることで、長期的にみるとよい転帰をもたらす可能性があることが示唆されている。

今後さらなるエビデンスの蓄積が必要であることは論をまたないが、統合失調症と診断されれば抗精神病薬を中止することはできないという従来の考え方は、少なくとも一部の統合失調症患者には当てはまらない可能性があることを考慮すべきである。

身体疾患との関連

統合失調症の長期予後を考える際に見逃されがちなのは、身体疾患との関連である。統合失調症患者の平均寿命は一般人口と比較して約15年短いことが知られている¹²⁾。統合失調症患者では一般人口と比較して自殺率が高く、これも平均寿命を短縮している要因のひとつではあるが、それ以上に大きく関係しているのは虚血性心疾患による死亡である。注目すべきなのは、一般人口と統合失調症患者の平均死亡年齢の差が1990年頃より大きくなってきていることである²¹⁾。この現象には1990年代より広く使用されるようになった第二世代抗精神病薬が関係している可能性がある。すなわち、第二世代抗精神病薬においては、第一世代と比較して錐体外路症状の副作用が緩和されているものの、糖代謝異常、脂質代謝異常、高プロラクチン血症等の副作用が出現しやすいことが関連している可能性を考慮すべき現象である。

これらのデータを見るまでもなく、精神科医療において患者の身体管理を十分に行うことは当然のことのようにも思えるが、現実はそのでもない。多くの精神科医が抗精神病薬による身体的リスクの増加について認識していながら、特に外来診療においては、24.7%の医師が空腹時血糖の検査を定期的に行っておらず、半数の医師は食生活などの生活習慣について確認していなかった³¹⁾。我が国の統合失調症患者におけるメタボリック症候群の有病率は入院患者では一般人口よりもむしろ低く、外来患者では一般人口よりも高いことが示されており³⁰⁾、抗精神病薬を服用していても、適切な栄養管理により身体合併症を予防できる可能性が示唆される。糖尿病等の身体合併症は、患者の生活の質や生産性を下

げるのみならず、医療費の増大にもつながる問題であり、特に地域において統合失調症患者をサポートしていく際には、身体管理についても十分なケアを行う必要がある。

心理社会的治療と長期予後

統合失調症における心理社会的治療に関しては、多職種によるチームアプローチ、患者および家族に対する心理教育、認知行動療法等を含む包括的治療および生活支援サービス等³⁾の重要性が指摘されている。デンマークで行われたOPUSトライアルでは、家族介入、SST、ストレスマネジメント等を含む集中的なケアと、従来型の治療とが比較された³²⁾。この研究では両群において低用量の第二世代抗精神病薬による維持治療が行われている。その結果、1年目および2年目の時点では、アドヒアランスの向上、抗精神病薬の必要量の減少、精神症状の改善、治療満足度の向上などが認められた。しかし2年間の介入を終了して従来型の治療に移行すると、その3年後には介入の効果が消失しており、継続的なケアを提供することの必要性が示唆される結果となっている。しかしながら薬物療法と同様に、心理社会的治療についても、継続的に必要な群と徐々に終結が可能な群とが存在する可能性はある。とはいうものの、心理社会的治療、サービスの必要性については薬物療法以上に個人差が大きいことは明らかであり、個別のケースマネジメントが重要と言えるだろう。

おわりに

統合失調症の長期的な臨床転帰に関する近年の研究により、統合失調症の経過は一様ではないという、Bleulerの時代から指摘されてきたことが確認された。特筆すべきことは、抗精神病薬による治療で急性期の精神病状態が寛解した後に、服薬を中止しても良好な転帰を維持できる一群の存在である。どのような場合に服薬を中止できるかについてはさらなる研究が必要であるが、少なくとも全ての統合失調症患者が一様に障害にわたる薬物療法を必要とするわけではない、という事実は無視すべきではない。しかしもう一方の極には、提供し得るあらゆる治療法を試みてもなお病状の改善が認められない一群の

患者が存在することも事実であり、個々の患者に対するテーラーメイド型のサポートが必要な疾患であるということはいくら強調してもしすぎることはない。

近年、統合失調症の治療目標を、単なる精神症状の改善や再発予防のみならず社会機能や QOL の改善、主観的な回復に置くことの重要性が認識されるようになり、さまざまな心理社会的治療が提供されるようになったが、薬物療法の考え方も変わりつつある。再発予防効果は軽視すべきではないが、同時に本人の主観的な「飲み心地」や薬に対する考え方、長期的に生じ得る身体的な副作用なども十分に考慮した上で最適の薬物療法を患者とともに探っていく姿勢が重要である。特に初回エピソードから寛解した後の薬物療法については、薬物療法を中止するリスクや再発の初期徴候などについての十分な情報提供を行ったうえで、減薬あるいは中止の選択肢を示すことも必要になってくるかもしれない。少なからぬ統合失調症患者が、長期の経過ののちに良好な転帰をたどっているという先行研究で得られた知見は、患者は治療者が考えている以上にレジリエンスを有していることを示唆するものともいえる。月1回の外来で Do 処方続ける、デイケアに通い続ける、それによって安定した状態が維持できることも重要であるが、その中には実はもう服薬の必要がない人、デイケアを卒業して就職が可能な人もいるのかもしれない。患者のさらなる回復を促すためには、治療者個人が患者の回復力を信じ、彼らのストレンクス—強み—を生かす努力も重要であるが、そのような個別性を重視したサポートが可能となる体制づくり、施策による一層の後押しが望まれる。

文 献

- 1) Andreasen NC, Carpenter WT Jr, Kane JM et al: Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162:441-449, 2005
- 2) Birchwood M, Todd P, Jackson C: Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl* 172: 53-59, 1998
- 3) Falloon IR, Montero I, Sungur M et al: Implementation of evidence-based treatment for schizophrenic disorders: two-year outcome of an international field trial of optimal treatment. *World Psychiatry* 3: 104-109, 2004
- 4) Friis S1, Melle I1, Johannessen JO et al: Early Predictors of Ten-Year Course in First-Episode Psychosis. *Psychiatr Serv* Nov 16:appips201400558, 2015
- 5) Glazer WM: Expected incidence of tardive dyskinesia associated with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 61 Suppl4: 21-26, 2000
- 6) 林暲, 秋元波留夫. 精神分裂病の予後および治療. *精神経誌* 43 : 705-742, 1939.
- 7) Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H: Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol Med* 33:97-110, 2003
- 8) Harrison G, Hopper K, Craig T et al: Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *Br J Psychiatry* 178: 506-517, 2001
- 9) Harrow M, Grossman LS, Jobe TH et al: Do patients with schizophrenia ever show periods of recovery? A 15-year multi-follow-up study. *Schizophr Bull* 31:723-734, 2005
- 10) Harrow M, Jobe TH: Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *J Nerv Ment Dis* 195:406-414,2007
- 11) Harrow M, Jobe TH, Faull RN: Do all schizophrenia patients need antipsychotic treatment continuously throughout their lifetime? A 20-year longitudinal study. *Psychol Med* 42:2145-2155, 2012
- 12) Hennekens CH, Hennekens AR, Hollar D et al: Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 150:1115-1121, 2005
- 13) Holla B, Thirthalli J: Course and outcome of schizophrenia in asian countries: review of research in the past three decades. *Asian J Psychiatr* 14:3-12, 2015
- 14) Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N et al: A systematic review and meta-analysis of re-

- covery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 39:1296-1306, 2013
- 15) Jackson HJ, McGorry PD (eds) .:The recognition and management of early psychosis: a preventive approach, second edition. Cambridge University Press, New York, 2009
 - 16) Jaracz K, Górna K, Kiejda J et al: Psychosocial functioning in relation to symptomatic remission: A longitudinal study of first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry* 30:907-913, 2015
 - 17) Kane JM, Robinson DG, Schooler NR et al: Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry* Oct 20:appiajp201515050632, 2015
 - 18) Leucht S, Tardy M, Komossa K et al: Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 16;5:CD008016, 2012
 - 19) Lieberman JA: Pathophysiologic mechanisms in the pathogenesis and clinical course of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 60 (Suppl 12) : 9-12, 1999
 - 20) Marshall M, Lewis S, Lockwood A et al: Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 62:975-983, 2005
 - 21) Nielsen RE, Uggerby AS, Jensen SO et al: Increasing mortality gap for patients diagnosed with schizophrenia over the last three decades--a Danish nationwide study from 1980 to 2010. *Schizophr Res* 146:22-27, 2013
 - 22) Opjordsmoen S, Melle I, Friis et al: Stability of medication in early psychosis: a comparison between second-generation and low-dose first-generation antipsychotics. *Early Interv Psychiatry* 3:58-65, 2009
 - 23) Penttilä M, Miettunen J, Koponen H et al: Association between the duration of untreated psychosis and short- and long-term outcome in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr Res* 143:3-10, 2013
 - 24) Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N et al: Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 205:88-94, 2014
 - 25) Perkins DO, Gu H, Boteva K et al: Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 162:1785-1804, 2005
 - 26) Ran MS, Weng X, Chan CL: Different outcomes of never-treated and treated patients with schizophrenia: 14-year follow-up study in rural China. *Br J Psychiatry* 207:495-500, 2015
 - 27) Robinson DG, Woerner MG, McMeniman M et al: Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 161:473-479, 2004
 - 28) Sartorius N, Gulbinat W, Harrison G et al: Long-term follow-up of schizophrenia in 16 countries. A description of the International Study of Schizophrenia conducted by the World Health Organization. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 31: 249-258, 1996
 - 29) Schimmel JL, Salzman L, Chodoff P et al: Changing styles in psychiatric syndromes: a symposium. *Am J Psychiatry* 130:146-155, 1973
 - 30) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Sato Y, Kishida I et al: Comparison of prevalence of metabolic syndrome in hospital and community-based Japanese patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 12;10:21, 2011
 - 31) Sugawara N, Yasui-Furukori N, Yamazaki M et al: Psychiatrists' attitudes toward metabolic adverse events in patients with schizophrenia. *PLoS One* 9:e86826, 2014
 - 32) Thorup A, Petersen L, Jeppesen P et al: Integrated treatment ameliorates negative symptoms in first episode psychosis: result

- from Danish OPUS trial. *Schizophr Res* 79: 95-105, 2005
- 33) WHO. Report of the International Pilot Study of Schizophrenia. Volume 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1973.
- 34) WHO. Schizophrenia: An International Follow-up Study. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 1979.
- 35) Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D: Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 70:913-920, 2013