

Committee on Medical Ethics of Toyama Medical and Pharmaceutical University.

There are considerable overlaps between the subjects in the present study and those in previous MRI studies from our group. Of the 25 patients with schizotypal disorder, 15 and 17 patients overlapped with those in the volumetric MRI studies of the anterior cingulate gyrus (Takahashi *et al.*, 2002*b*, 2004) and of the internal capsule (Suzuki *et al.*, 2004), respectively. Of the 53 patients with schizophrenia, 34 overlapped with those in the volumetric MRI studies (Takahashi *et al.*, 2002*a*; Zhou *et al.*, 2003; Niu *et al.*, 2004). In the VBM study by Kawasaki *et al.* (2004), 17 schizotypal patients and 20 schizophrenia patients were the same as those in the present study. In these previous studies, 37–54 of the control subjects also overlapped with those in the present study according to the stages of our research.

MRI acquisition and processing

MRI scans were acquired with a 1.5 T scanner (Vision; Siemens Medical System, Erlangen, Germany). A three-dimensional T1-weighted gradient-echo sequence FLASH (fast low-angle shots) with $1 \times 1 \times 1$ mm voxels was used. Imaging parameters were: TE (echo time) = 5 ms; TR (repetition time) = 24 ms; flip angle = 40° ; field of view = 256 mm; matrix size = 256×256 .

Image processing for volumetric ROI analysis has been described in detail previously (Takahashi *et al.*, 2002*a*). Briefly, on a Unix workstation (Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA), the image data were processed with the software package Dr View 5.0 (Asahi Kasei Joho System, Tokyo, Japan). Brain images were

realigned in three dimensions and reconstructed into entire contiguous coronal slices of 1 mm thickness perpendicular to the anterior commissure–posterior commissure line. The whole cerebrum was separated from the brainstem and cerebellum. The signal intensity histogram distributions across the whole cerebrum were used to segment the voxels semiautomatically into grey matter, white matter and cerebrospinal fluid (CSF). Using the thresholds between the tissue compartments, volumes of whole hemispheric grey matter and white matter were calculated. These whole hemispheric grey matter and white matter volumes summed to the whole cerebral hemisphere volume, which did not include CSF or ventricles. Intracranial volume (ICV) was measured by manual tracing of the intracranial cavity on reformatted 5 mm thick sagittal slices as described previously (Zhou *et al.*, 2003).

Volumetric analysis of ROIs

The ROIs for volumetric measurements were placed on the medial temporal structures and prefrontal cortex, as presented in Figs 1 and 2, respectively.

Medial temporal lobe

The amygdala, hippocampus and parahippocampal gyrus were manually outlined on consecutive coronal 1 mm slices with the corresponding sagittal and axial planes simultaneously presented for reference. Volumes of grey and white matter in each of these structures were measured together. The detailed procedures for delineation of these structures were described previously (Niu

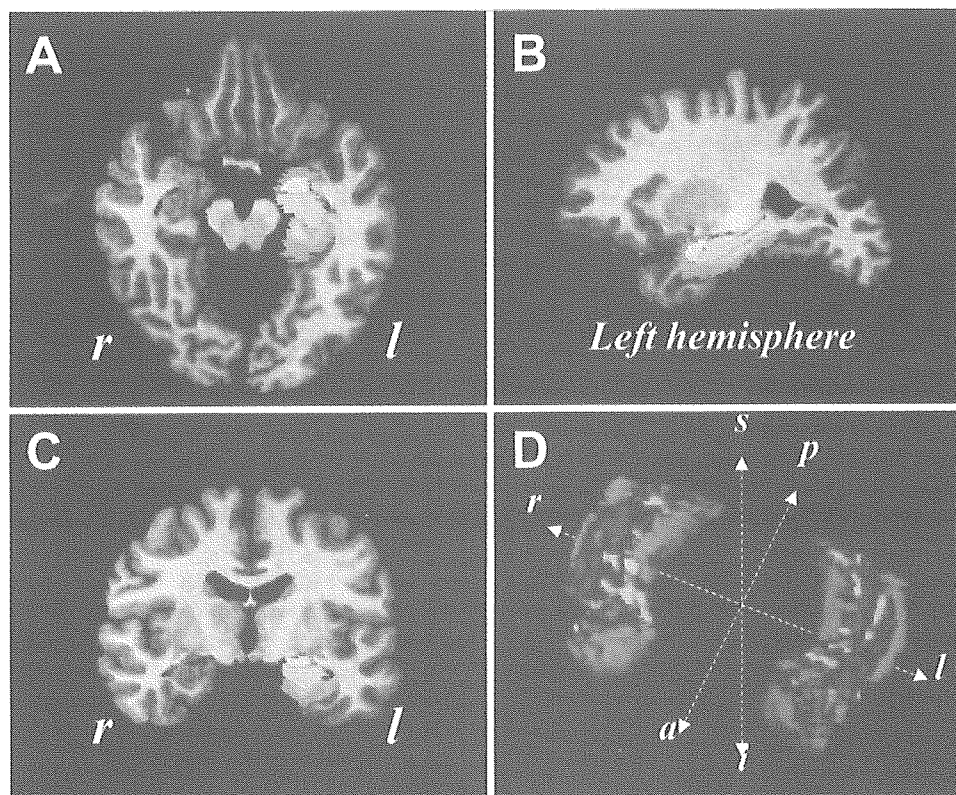


Fig. 1 Delineations of medial temporal regions of interest taken from mutually orthogonal transaxial (A), sagittal (B) and coronal (C) planes. A three-dimensional reconstructed image of the three regions is also shown (D). Each of the regions is differentially coloured: amygdala (green), hippocampus (red) and parahippocampal gyrus (blue). a, anterior; i, inferior; l, left; p, posterior; r, right; s, superior.

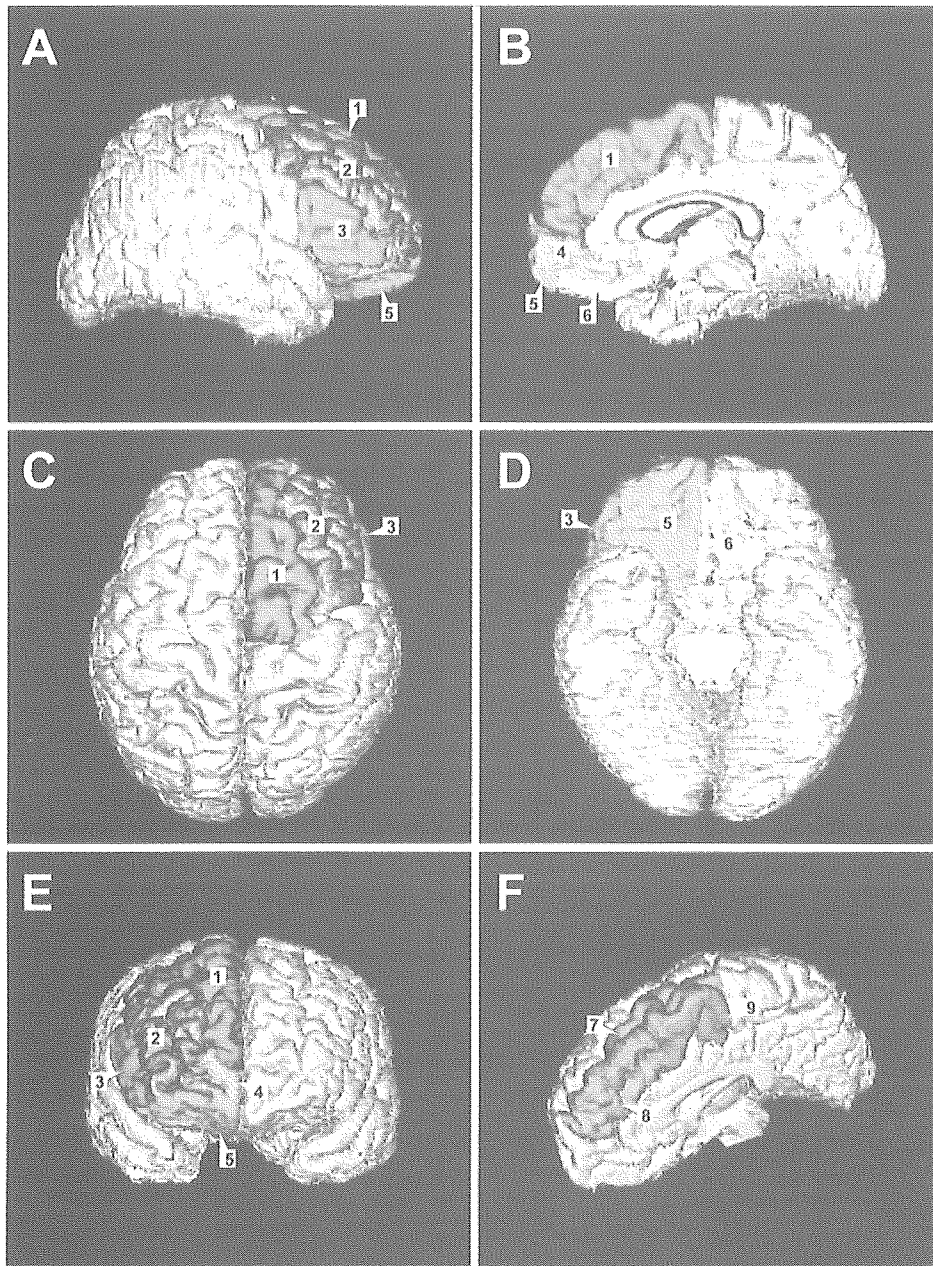


Fig. 2 Three-dimensional reconstructed images of prefrontal regions of interest presenting right lateral (**A**), right medial (**B**), dorsal (**C**), ventral (**D**) and anterior (**E**) views of the brain. Panel **F** demonstrates subdivisions of superior frontal gyrus. 1, superior frontal gyrus; 2, middle frontal gyrus; 3, inferior frontal gyrus; 4, ventral medial prefrontal cortex; 5, orbitofrontal cortex; 6, straight gyrus; 7, dorsolateral part of superior frontal gyrus; 8, dorsal medial prefrontal cortex; 9, supplementary motor cortex.

et al., 2004; Suzuki *et al.*, 2005a). The inferior border of the amygdala in contact with the hippocampal head was determined by reference to the sagittal plane since the boundary between the hippocampus and the amygdala is more readily identified on the sagittal plane (Convit *et al.*, 1999). Anatomical boundaries for these structures are presented in Table 2.

Prefrontal cortex

Delineation of the prefrontal cortex was partially based on the works of Rademacher *et al.* (1992) and Crespo-Facorro *et al.* (1999a). Parcellation of the frontal lobe into subcomponents was

performed according to the anatomical landmarks that were, in principle, intrinsic to the brain (sulci/gyri). With the availability of synchronous-orthogonal views in three dimensions in conjunction with the context of gyri/sulci on successive slices, decisions about the landmarks could be made readily. First, the whole frontal lobe was separated from the rest of the brain by the central sulcus. The prefrontal area was demarcated by subtracting the precentral gyrus and the cingulate gyrus from the whole frontal lobe. By this definition of the prefrontal area, it inevitably includes the premotor cortex [Brodmann area (BA) 6 and part of BA 8]. The paracingulate gyrus (approximately corresponding to BA 32), when present, was included in the prefrontal area. After the extraction of the prefrontal

Table 2 Anatomical landmarks demarcating the regions of interest

Region	Anatomical landmark
Medial temporal region	
Amygdala	
Anterior border	Appearance of oval-shaped grey matter of the amygdala
Posterior border	Thin strip of grey matter of the hippocampal–amygdala transitional area
Superior border	Cerebrospinal fluid overlying the semilunar gyrus and its medial extension
Inferior border	Alveus
Lateral border	Temporal lobe white matter and extension of the temporal horn
Medial border	Thin strip of parahippocampal white matter (angular bundle)
Hippocampus	
Anterior border	Alveus
Posterior border	Level of the last appearance of fibres of the fornix
Superior border	Alveus
Inferior border	White matter of parahippocampal gyrus
Lateral border	Inferior horn of lateral ventricle
Medial border	Mesial edge of temporal lobe
Parahippocampal gyrus	
Anterior border	Level of the first appearance of the temporal stem
Posterior border	Level of the last appearance of fibres of the fornix
Superior border	Inferior grey border of the hippocampal formation
Lateral border	A line drawn from the most lateral border of the hippocampal flexure to the collateral sulcus
Prefrontal area	
Superior frontal gyrus (includes the paracingulate gyrus when it exists)	
Lateral inferior border	Superior frontal sulcus
Medial inferior border	Cingulate sulcus and, in the most anterior part, superior rostral sulcus
Anterior border	Frontomarginal sulcus, which extends from superior frontal sulcus
Posterior border	Precentral sulcus on the lateral surface and paracentral sulcus on the medial surface
Dorsolateral part	
Medially separated by the superior margin of the hemisphere	
Medial part	
Dorsolaterally separated by the superior margin of the hemisphere	
Dorsal medial prefrontal cortex	
Posteriorly demarcated by the coronal plane through the most anterior tip of the inner surface of the genu of the corpus callosum	
Supplementary motor area	
Anteriorly demarcated by the same coronal plane as above	
Middle frontal gyrus	
Superior border	Superior frontal sulcus
Inferior border	Inferior frontal sulcus
Anterior border	Frontomarginal sulcus, which extends from superior frontal sulcus
Posterior border	Precentral sulcus
Inferior frontal gyrus	
Superior border	Inferior frontal sulcus
Inferior border	Frontomarginal sulcus or lateral orbital sulcus in the anterior part and superior circular sulcus in the operculum
Anterior border	Frontomarginal sulcus, which extends from inferior frontal sulcus
Posterior border	Precentral sulcus
Ventral medial prefrontal cortex	
Superior border	Superior rostral sulcus in the anterior part and cingulate sulcus in the posterior part
Inferior border	Inferior rostral sulcus (the lowest visible sulcus in the medial surface of the hemisphere)
Anterior border	Frontomarginal sulcus, which extends from superior rostral sulcus
Posterior border	More posterior coronal plane through either of posterior extreme of cingulate sulcus or superior rostral sulcus
Orbitofrontal cortex	
Anterior/lateral border	
Frontomarginal sulcus in the anterior part, lateral orbital sulcus in the intermediate part and inferior circular sulcus in the posterior part	
Medial border	
Superior rostral sulcus, which anteriorly merges into frontomarginal sulcus in the rostral part and olfactory sulcus on the ventral surface of the hemisphere	
Posterior border	
The most posterior coronal plane containing medial orbital gyrus	
Straight gyrus	
Lateral border	Olfactory sulcus
Medial border	Inferior rostral sulcus (the lowest visible sulcus in the medial surface of the hemisphere)
Anterior border	Anterior extreme of olfactory sulcus
Posterior border	Olfactory trigone

area, it was subdivided into six subregions: the superior frontal gyrus, which was further subdivided into three parts (dorsolateral part, dorsal medial prefrontal cortex and supplementary motor cortex); middle frontal gyrus; inferior frontal gyrus; ventral medial prefrontal cortex; orbitofrontal cortex; and straight gyrus. Anatomical boundaries for each region are described in Table 2. All the volumetric measurements were performed on reformatted consecutive 1 mm coronal slices by manual outlining. Grey matter volumes of the regional cortices were calculated by applying the segmentation procedure described previously.

Three trained raters (S.Z., H.H. and L.N.), who were blinded to the subjects' identities, measured the volumes of the prefrontal regions, the amygdala, and the hippocampus and parahippocampal gyrus, respectively. Inter- and intra-rater intraclass correlation coefficients in five randomly selected brains were over 0.92 for the prefrontal ROIs and over 0.93 for the medial temporal ROIs.

Statistical analysis

Statistical differences in the regional volume measures were analysed by repeated measures multivariate analysis of covariance

(MANCOVA) with ICV and age as covariates for each region, with diagnosis group (schizophrenia patients, schizotypal disorder patients, control subjects) and gender (male, female) as between-subject factors and hemisphere (right, left) as a within-subject factor. For the comparison of ICV, only age was treated as a covariate. *Post hoc* Tukey's tests were employed to follow up the significant main effects or interactions yielded by MANCOVAs. Pearson's partial correlation coefficients, controlling for ICV and age, were calculated to examine relationships between the ROI volumes and the clinical variables. Statistical significance was defined as $P < 0.05$ (two-tailed). To prevent a possible type I error due to multiple tests, a Bonferroni correction was applied for correlation analyses.

Results

Volumes of measured ROIs and results of MANCOVAs for the main effect of diagnosis are presented in Tables 3, 4 and 5. We report below the results concerning main effects of diagnosis or interactions involving diagnosis only when

Table 3 Volumes of intracranial cavity, cerebral hemisphere and cerebral grey and white matter in patients with schizotypal disorder, patients with schizophrenia and healthy comparison subjects

Regions of interest	Schizotypal disorder patients	Schizophrenia patients	Healthy comparison subjects	Diagnosis effect		
				F	df	P
Intracranial volume	1526 ± 150	1496 ± 155	1509 ± 128	0.71	2,130	0.492
Whole cerebral hemisphere				1.84	2,129	0.162
Left [§]	559.0 ± 56.6	538.6 ± 59.5	553.8 ± 48.8			
Right	566.1 ± 57.2	545.8 ± 60.4	561.3 ± 49.2			
Whole cerebral grey matter				4.89	2,129	0.008
Left [#]	362.1 ± 40.5	339.8 ± 39.3 ^{†‡}	356.4 ± 36.2			
Right	353.6 ± 40.3	329.9 ± 37.5 ^{†‡}	347.6 ± 35.6			
Whole cerebral white matter				1.69	2,129	0.187
Left [§]	197.0 ± 26.3	198.8 ± 33.1	197.3 ± 31.5			
Right	212.5 ± 29.3	215.9 ± 39.4	213.7 ± 36.0			

Values represent mean ± SD of measured volume (cm³). *Post hoc* comparisons following multivariate analysis of variance with age and intracranial volume as covariates (MANCOVA) revealed: [†] $P < 0.01$, smaller than in controls; [‡] $P < 0.01$, smaller than in schizotypal disorder patients; [§] $P < 0.01$, smaller than on right hemisphere; [#] $P < 0.01$, larger than on right hemisphere.

Table 4 Volumes of medial temporal lobe structures in patients with schizotypal disorder, patients with schizophrenia and healthy comparison subjects

Regions of interest	Schizotypal disorder patients	Schizophrenia patients	Healthy comparison subjects	Diagnosis effect		
				F	df	P
Amygdala				19.08	2,129	<0.001
Left [§]	0.96 ± 0.13 [†]	0.99 ± 0.15 [†]	1.13 ± 0.14			
Right	0.97 ± 0.15 [†]	1.05 ± 0.17 [†]	1.15 ± 0.14			
Hippocampus				3.24	2,129	0.042
Left [§]	2.83 ± 0.37 [‡]	2.89 ± 0.42 [†]	3.04 ± 0.40			
Right	3.03 ± 0.39 [‡]	3.09 ± 0.56 [†]	3.24 ± 0.35			
Parahippocampal gyrus				0.34	2,129	0.706
Left	7.22 ± 0.73	7.01 ± 1.13	7.15 ± 0.90			
Right	7.22 ± 0.57	7.09 ± 1.08	7.31 ± 0.76			

Values represent mean ± SD of measured volume (cm³). *Post hoc* comparisons following multivariate analysis of variance with age and intracranial volume as covariates (MANCOVA) revealed: [†] $P < 0.01$, [‡] $P < 0.05$, smaller than in controls; [§] $P < 0.01$, smaller than on right hemisphere.

Table 5 Volumes of whole prefrontal grey and white matter and prefrontal cortex subcomponents in patients with schizotypal disorder, patients with schizophrenia and healthy comparison subjects

Regions of interest	Schizotypal disorder patients	Schizophrenia patients	Healthy comparison subjects	Diagnosis effect		
				F	df	p
Prefrontal grey matter				3.51	2,129	0.032
Left ^{††}	97.18 ± 13.65	91.05 ± 12.32 ^{†,§}	96.38 ± 9.88			
Right	94.99 ± 13.33 ^{††}	88.16 ± 11.82 ^{†,§}	92.38 ± 9.54			
Prefrontal white matter				1.34	2,129	0.264
Left ^{§§}	46.72 ± 7.07	44.54 ± 8.69	47.13 ± 7.66			
Right	49.73 ± 7.26	49.14 ± 10.05	50.28 ± 9.05			
Superior frontal gyrus				3.49	2,129	0.033
Left ^{††}	28.91 ± 5.31	27.49 ± 4.21 [†]	29.64 ± 4.05			
Right	27.65 ± 5.29	25.63 ± 4.37 ^{†,##}	27.76 ± 3.95			
Dorsolateral part				0.53	2,129	0.589
Left ^{††}	12.42 ± 3.19	12.34 ± 2.33	13.02 ± 2.81			
Right	12.27 ± 3.46	11.76 ± 2.83	12.34 ± 2.33			
Dorsal medial prefrontal cortex				4.84	2,129	0.009
Left ^{††}	10.19 ± 2.35	9.16 ± 1.99 ^{†,##}	10.16 ± 1.81			
Right	9.39 ± 1.92	8.72 ± 1.77 [†]	9.73 ± 1.79			
Supplementary motor cortex				3.48	2,129	0.033
Left ^{††}	6.30 ± 1.09	6.00 ± 1.00 [‡]	6.47 ± 1.19			
Right	5.99 ± 1.56	5.14 ± 1.07 ^{‡,##}	5.69 ± 1.23			
Middle frontal gyrus				2.90	2,129	0.058
Left ^{††}	29.34 ± 5.67 ^{††}	25.87 ± 4.95 ^{†,§}	27.31 ± 4.62			
Right	28.44 ± 5.66 ^{††}	25.50 ± 4.41 [§]	26.53 ± 4.78			
Inferior frontal gyrus				4.92	2,129	0.008
Left ^{††}	13.02 ± 2.65	12.58 ± 2.14 [†]	13.87 ± 2.10			
Right	13.18 ± 2.22	12.05 ± 2.19 ^{†,§}	12.89 ± 1.83			
Ventral medial prefrontal cortex				0.92	2,129	0.397
Left	5.61 ± 1.22	5.51 ± 1.21	5.84 ± 1.12			
Right	5.56 ± 1.03	5.48 ± 1.17	5.69 ± 1.23			
Orbitofrontal cortex				0.47	2,129	0.622
Left	15.69 ± 1.91	15.11 ± 2.03	15.44 ± 1.57			
Right	15.58 ± 1.87	15.07 ± 2.07	15.47 ± 1.45			
Straight gyrus				15.45	2,129	<0.001
Left	3.06 ± 0.49	2.89 ± 0.45 [†]	3.31 ± 0.49			
Right	3.02 ± 0.51 [†]	2.92 ± 0.43 [†]	3.31 ± 0.50			

Values represent mean ± SD of measured volume (cm³). *Post hoc* comparisons following multivariate analysis of variance with age and intracranial volume as covariates (MANCOVA) revealed: [†]*P* < 0.01; [‡]*P* < 0.05, smaller than in controls; [§]*P* < 0.01, ^{##}*P* < 0.05, smaller than in schizotypal disorder patients; ^{††}*P* < 0.05, larger than in controls; ^{‡‡}*P* < 0.01, larger than on right hemisphere; ^{§§}*P* < 0.01, smaller than on right hemisphere.

they were significant or had a nearly significant trend, and subsequent *post hoc* analyses.

Volumes of global brain structures

There were no significant differences in the volumes of intracranial cavity, whole cerebral hemisphere or whole cerebral white matter among diagnostic groups (Table 3). MANCOVAs revealed a significant main effect of diagnosis for the whole cerebral grey matter (Table 3). The volumes of whole cerebral grey matter were significantly smaller in the schizophrenia patients compared with the controls (*post hoc* tests, *P* < 0.001 for both hemispheres) and the schizotypal patients (*P* < 0.001 for both hemispheres).

Volumes of medial temporal lobe

A significant main effect of diagnosis in MANCOVA was revealed in the amygdala and the hippocampus (Table 4).

Post hoc analyses demonstrated that, compared with the controls, the volume of the amygdala was significantly smaller in the patients with schizotypal disorder (*P* < 0.001 for both hemispheres) and schizophrenia (*P* < 0.001 for both hemispheres). The volume of the hippocampus was also significantly smaller in the patients with schizotypal disorder (*P* = 0.039 for the left and *P* = 0.020 for the right) and schizophrenia (*P* = 0.009 for the left and *P* = 0.005 for the right) than in the controls. There was no significant difference in the amygdala or hippocampus volume between schizotypal disorder and schizophrenia. The parahippocampal gyrus measures did not differ among diagnostic groups (Table 4).

Volumes of prefrontal cortex

A significant main effect of diagnosis in MANCOVA was observed in the total prefrontal grey matter but not in the total prefrontal white matter (Table 5). *Post hoc* analyses

demonstrated that the prefrontal grey matter volume was significantly smaller in the schizophrenia patients compared with the controls ($P < 0.001$ for both hemispheres) and the schizotypal patients ($P < 0.001$ for both hemispheres). In contrast, the schizotypal disorder patients had larger prefrontal grey matter than the controls in the right hemisphere ($P = 0.040$).

Among the prefrontal cortex subcomponents, MANCOVA revealed a significant main effect of diagnosis in the superior frontal gyrus, inferior frontal gyrus and straight gyrus, and an insignificant trend for main effect of diagnosis in the middle frontal gyrus (Table 5). When the superior frontal gyrus was

further subdivided, a significant main effect of diagnosis was found only in the medial parts, such as the dorsal medial prefrontal cortex and supplementary motor cortex (Table 5). A significant interaction between diagnosis and gender was observed only in the inferior frontal gyrus [$F(2,129) = 3.97$, $P = 0.021$].

Post hoc analyses demonstrated that the superior frontal gyrus grey matter volume was significantly reduced in the schizophrenia patients compared with the controls ($P < 0.001$ for both hemispheres) and the schizotypal patients ($P = 0.014$ for the right) (Fig. 3A). In the superior frontal gyrus subdivisions, the schizophrenia patients had a significantly

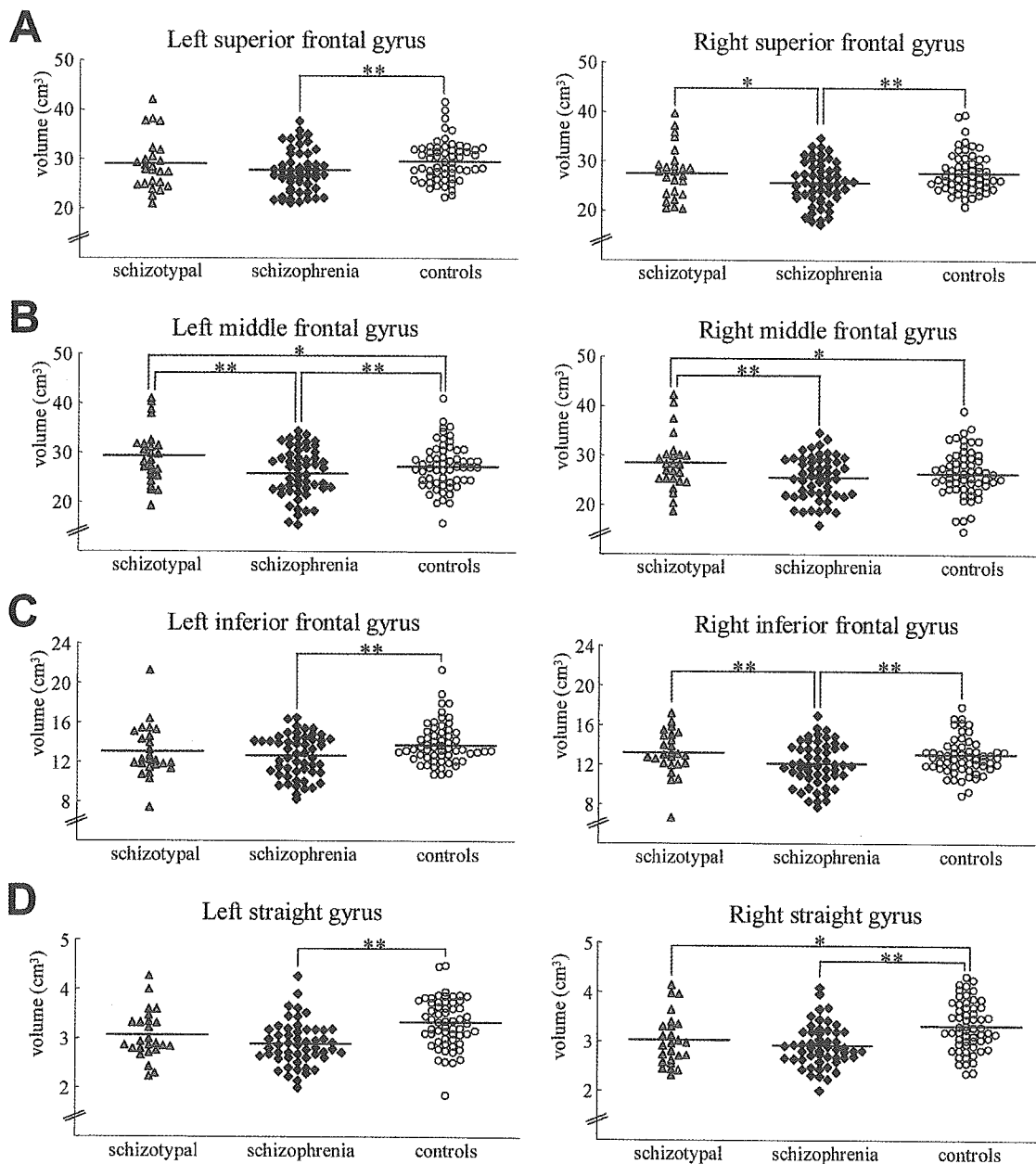


Fig. 3 Scatter plots of absolute volumes of grey matter for each prefrontal subcomponent in patients with schizotypal disorder, patients with schizophrenia and healthy comparison subjects: superior frontal gyrus (A), middle frontal gyrus (B), inferior frontal gyrus (C) and straight gyrus (D). Horizontal bars indicate means of each group. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *post hoc* comparisons followed multivariate analysis of variance with age and intracranial volume as covariates.

smaller dorsal medial prefrontal cortex volume than the controls ($P < 0.001$ for both hemispheres) and the schizotypal patients ($P = 0.016$ for the left). The supplementary motor cortex volume in the schizophrenia patients was also significantly smaller than in the controls ($P = 0.022$ for the left and $P = 0.026$ for the right) and the schizotypal patients ($P = 0.013$ for the right).

The middle frontal gyrus volume was significantly smaller in the schizophrenia patients compared with the controls ($P = 0.002$ for the left) and the schizotypal patients ($P < 0.001$ for both hemisphere) (Fig. 3B). Further, the schizotypal patients had significantly larger middle frontal gyrus volume than the controls ($P = 0.026$ for both hemispheres) (Fig. 3B).

The inferior frontal gyrus volume was significantly reduced in the schizophrenia patients compared with the controls ($P < 0.001$ for both hemispheres) and the schizotypal patients ($P < 0.001$ for the right) (Fig. 3C). As a significant diagnosis \times gender interaction was also found, we made *post hoc* comparisons separately in each gender. In the male subjects, significant volume reductions of the left inferior frontal gyrus were found in the patients with schizotypal disorder ($P = 0.001$) and schizophrenia ($P = 0.020$) compared with the controls. The female patients with schizophrenia had a significantly smaller volume than the patients with schizotypal disorder ($P < 0.001$ for both hemispheres) and the controls ($P < 0.001$ for the left and $P = 0.001$ for the right).

Compared with the controls, the straight gyrus volume was significantly smaller in the patients with schizotypal disorder ($P = 0.037$ for the right) and schizophrenia ($P < 0.001$ for both hemispheres) (Fig. 3D).

Correlations between volume measures and clinical variables

Partial correlation analyses controlling for ICV and age did not reveal any significant correlation between the volume measures of each ROI and daily dosage of neuroleptic medication or duration of medication in either the schizotypal disorder or the schizophrenia group. In addition, the volume measures were not significantly correlated with age at onset of illness or duration of illness in the schizophrenia patients.

To test the possibility that increases in the prefrontal cortex volumes in the schizotypal group reflect the compensatory mechanism secondary to the medial temporal lobe abnormalities, partial correlation coefficients were calculated between the volume of the right prefrontal grey matter or the bilateral middle frontal gyri and the volume of the amygdala or the hippocampus. The right hippocampal volume was significantly correlated with the right prefrontal grey matter volume ($r = -0.620$, $P = 0.002$) and the left middle frontal gyrus volume ($r = -0.607$, $P = 0.002$) even after Bonferroni correction ($P < 0.004$).

Discussion

There are two main points in this study: (i) volumes of the amygdala and the hippocampus were commonly reduced in

patients with schizophrenia and schizotypal disorder; (ii) volumes of the subcomponents of the prefrontal cortex were widely reduced in schizophrenia patients, whereas those in schizotypal subjects were mostly preserved.

Temporolimbic pathology as vulnerability

Consistent with the previous VBM study (Kawasaki *et al.*, 2004), the present results suggest that the volume reduction of the amygdala and hippocampus is a common morphological basis for the schizophrenia spectrum. Studies of family members of patients with schizophrenia have also revealed evidence of medial temporal abnormalities similar to those found in schizophrenia patients (Lawrie *et al.*, 1999; Seidman *et al.*, 1999, 2002; Van Erp *et al.*, 2002). Schizotypal disorder has dual aspects that are contradictory in relation to the liability to schizophrenia. Schizotypal subjects are generally spared overt psychosis in spite of the presence of incipient psychotic symptoms. On the other hand, they have a higher incidence of developing schizophrenia than the general population (Fenton and McGlashan, 1989). Thus they are assumed to have vulnerability to schizophrenia but are simultaneously protected from developing full-blown psychosis. Our findings support the notion that reduced temporolimbic volume represents a vulnerability marker, which is necessary but not sufficient for developing schizophrenia (Seidman *et al.*, 2002; Kurachi, 2003a, b).

Prefrontal involvement in schizophrenia

There seems general agreement that total prefrontal grey matter is reduced in patients with schizophrenia compared with healthy subjects (Shenton *et al.*, 2001; Selemon *et al.*, 2002). However, findings in previous studies that have parcellated the prefrontal cortex into subcomponents have varied in spatial distribution of the gross anatomical changes within the prefrontal cortex in schizophrenia (Buchanan *et al.*, 1998, 2004; Baaré *et al.*, 1999; Goldstein *et al.*, 1999; Crespo-Facorro *et al.*, 2000; Gur *et al.*, 2000; Sanfilippo *et al.*, 2000; Convit *et al.*, 2001; Yamasue *et al.*, 2004). These inconsistencies may be due, in large part, to the use of different image measurement procedures. In particular, there has been substantial variability among studies in definitions of boundaries subdividing the prefrontal cortex into subcomponents.

The present study demarcated the prefrontal ROIs by fully taking account of the anatomical landmarks intrinsic to the frontal lobe, and revealed widespread alterations in volume of the prefrontal cortex in schizophrenia. This is consistent with the observation that schizophrenia patients have deficits in extensive neurobehavioural domains involving the prefrontal cortex, such as cognition including executive functions, motivation and emotion (Goldman-Rakic and Selemon, 1997).

The present study also suggested a considerable preference for anatomical involvement of the prefrontal cortex in schizophrenia. When the superior frontal gyrus was subdivided into dorsolateral and medial parts, significant volume reduction

was observed only in the medial part. This finding should be interpreted with caution because the corpus callosum, which has been reported to be abnormal in schizophrenia (Shenton *et al.*, 2001), was used as a landmark to define the subregions of the medial part of the superior frontal gyrus. Thus, the volume differences found may reflect differences in shape or volume of the corpus callosum between groups. However, decreased blood flow in the medial prefrontal region has been shown in schizophrenia patients during the performance of memory tasks (Andreasen *et al.*, 1996; Crespo-Facorro *et al.*, 1999b). Moreover, functional neuroimaging studies have demonstrated that the medial prefrontal cortex, including the paracingulate cortex, is activated by tasks involving autonomic arousal, many forms of self-monitoring and social cognition (Gallagher and Frith, 2003; Ridderinkhof *et al.*, 2004). The possible relevance of medial prefrontal dysfunction to the pathophysiology of schizophrenia seems worthy of examination in future studies.

Prefrontal involvement in schizotypal disorder

To our knowledge, this study is the first to report comprehensive volumetric results of the prefrontal cortex subcomponents in schizotypal subjects. In all parts except the right straight gyrus, prefrontal cortical volumes in the schizotypal patients were not reduced, while the bilateral middle frontal gyrus and right prefrontal grey matter as a whole were even larger than those of the control subjects. These findings support the model proposed by Siever and Davis (2004) and provide more compelling morphological evidence for their predictions. Preserved volume of the prefrontal cortical regions is consistent with the findings that performance in tasks involving the frontal lobe functions is better in schizotypal individuals than that in patients with schizophrenia (Mitropoulou *et al.*, 2002; Matsui *et al.*, 2004). Increases in the prefrontal grey matter volume might reflect functional compensation, which a few functional brain imaging studies have suggested to occur in the prefrontal cortex of schizotypal subjects (Buchsbaum *et al.*, 1997, 2002). The possible compensatory mechanism will be discussed further below.

Prefrontal pathology and manifestation of psychosis

Differential involvement of the prefrontal cortex between patients with schizophrenia and schizotypal disorder in the present study strongly suggests that prefrontal pathology is critical for overt manifestation of psychosis in schizophrenia spectrum patients. Previous literature on MRI, however, has highlighted several non-frontal regions involving the positive psychotic symptoms in schizophrenia. In particular, volume loss in the superior temporal gyrus has been related to a variety of psychotic symptoms (Barta *et al.*, 1990; Shenton *et al.*, 1992; Menon *et al.*, 1995; Kim *et al.*, 2003). Other studies revealed an inverse relationship between the

amygdala–hippocampal complex and overall positive symptoms (Bogerts *et al.*, 1993) or between the paralimbic cortices and Schneiderian symptoms (Suzuki *et al.*, 2005b). It may be notable that volume reduction of the superior temporal gyrus was reported commonly in schizotypal subjects (Dickey *et al.*, 1999, 2002b; Kawasaki *et al.*, 2004) and patients with schizophrenia (Shenton *et al.*, 2001).

The prefrontal cortex has a high density of interconnections with almost all other sectors of the cerebral cortex, including the limbic areas. One of the integrative functions of the prefrontal cortex, through these widespread connections, is thought to be the inhibitory control of interference (Fuster, 1997; Mesulam, 2000). It probably protects the structure of behaviour or thought from external or internal interfering influences. From our results, as has been suggested in previous literature (Frith *et al.*, 2000; Kurachi, 2003b), it might be possible to imply that deficits in the inhibitory function of the prefrontal cortex result in emergence of prominent psychotic symptoms, which might have a source in the dysfunctional medial and/or lateral temporal regions.

A few functional brain imaging studies have provided supporting evidence for this notion that prefrontal cortex dysfunction is correlated with exaggerated subcortical dopaminergic transmission in schizophrenia (Bertolino *et al.*, 2000; Meyer-Lindenberg *et al.*, 2002). Animal studies have also shown that neonatal excitotoxic lesions of the medial temporal lobe lead to developmental abnormality of the prefrontal cortex (Bertolino *et al.*, 1997, 2002) in association with postpubertal emergence of excessive subcortical dopamine transmission (Lipska *et al.*, 1993; Saunders *et al.*, 1998; Uehara *et al.*, 2000). Any significant correlation between the prefrontal cortical volumes and positive psychotic symptoms in schizophrenia, if present, would support a possible critical role of the prefrontal cortex in the manifestation of overt psychosis. However, we could not examine the symptom–morphology relationships because our schizophrenia sample, with varying clinical status, was not suitable for such analysis. This should be noted as a limitation of the present study.

Taken the results together, however, it is tempting to speculate that some genetic or environmental factor, which enables the prefrontal cortex to compensate for the medial temporal lobe abnormality, e.g. increases in synapses secondary to reduced inputs from the medial temporal lobe, may contribute to avoiding prominent and persistent psychotic symptoms in schizotypal disorder. The significant negative correlations found between the prefrontal grey matter volume and the hippocampal volume in the schizotypal group may lend support to this view. It cannot be stated, however, that the prefrontal cortex is specifically involved in the compensatory mechanism, because the implications of the present study are limited by the lack of volume measures of other neocortical regions, such as the temporal neocortex and the parietal cortex, where morphological changes have also been reported in schizophrenia (Shenton *et al.*, 2001; Buchanan *et al.*, 2004).

Possible confounding factors

A few possible confounding factors in the present study must be taken into account. First, significant differences in the medication status between the schizophrenia and schizotypal groups might have affected the volumetric results. However, the dosage or duration of neuroleptic medication was not correlated with any of the volume measures of the medial temporal and prefrontal structures. Furthermore, sustained neuroleptic treatment could not easily explain the fact that the medial temporal volumes were comparably reduced both in the patients with schizophrenia and in those with schizotypal disorder. Secondly, in the present study young patients with schizotypal disorder were included for comparison with the schizophrenia patients with relatively short durations of illness and medication. This has made it difficult to eliminate the possibility of including schizotypal subjects who would develop overt schizophrenia later on. All the patients included have continued to receive prospective clinical follow-up.

Conclusions

Detailed volumetric comparisons of the medial temporal structures and the prefrontal cortex subcomponents revealed differential morphological alterations in these structures between the patients with schizotypal disorder and those with schizophrenia. Volume reductions in the amygdala and the hippocampus common to both patient groups may represent the vulnerability to schizophrenia, while prefrontal volume loss preferentially observed in schizophrenia may be a critical factor for overt manifestation of psychosis. Although the specificity of this relationship should further be clarified, possible differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathologies to the mechanisms of psychosis provide a framework for further studies investigating the pathogenesis of schizophrenia.

Acknowledgements

This research was supported in part by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science (16500215) and the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (12210009).

References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington DC: APA; 1994.
- Andreasen NC. The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa: University of Iowa; 1983.
- Andreasen NC. The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS). Iowa: The University of Iowa; 1984.
- Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The comprehensive assessment of symptoms and history (CASH): An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 615–23.
- Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Ponto LLB, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9985–90.
- Baaré WF, Hulshoff Pol HE, Hijman R, Mali WP, Viergever MA, Kahn RS. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1597–605.
- Barta PE, Pearlson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyrus volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1457–62.
- Bertolino A, Saunders RC, Mattay VS, Bachevalier J, Frank JA, Weinberger DR. Altered development of prefrontal neurons in rhesus monkeys with neonatal mesial temporo-limbic lesions: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Cereb Cortex* 1997; 7: 740–8.
- Bertolino A, Breier A, Callicott JH, Adler C, Mattay VS, Shapiro M, et al. The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22: 125–32.
- Bertolino A, Roffman JL, Lipska BK, van Gelderen P, Olson A, Weinberger DR. Reduced N-acetylaspartate in prefrontal cortex of adult rats with neonatal hippocampal damage. *Cereb Cortex* 2002; 12: 983–90.
- Bogerts B, Lieberman JA, Ashtari M, Bilder RM, Degreiff G, Lerner G, et al. Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 236–46.
- Buchanan RW, Vadar K, Barta PE, Pearlson GD. Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1049–55.
- Buchanan RW, Francis A, Arango C, Miller K, Lefkowitz DM, McMahon RP, et al. Morphometric assessment of the heteromodal association cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 322–31.
- Buchsbaum MS, Trestman RL, Hazlett E, Seigel BV, Schafer CH, Luu-Hsia C, et al. Regional cerebral blood flow during the Wisconsin Card Sorting Test in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 1997; 27: 45–53.
- Buchsbaum MS, Nenadic I, Hazlett EA, Spiegel-Cohen J, Fleischman MB, Akhavan A, et al. Differential metabolic rates in prefrontal and temporal Brodmann areas in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2002; 54: 141–50.
- Byne W, Buchsbaum MS, Kemether E, Hazlett EA, Shinwari A, Mitropoulou V, et al. Magnetic resonance imaging of the thalamic medi-odorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 133–40.
- Convit A, McHugh P, Wolf OT, de Leon MJ, Bobinski M, De Santi S, et al. MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1999; 90: 113–23.
- Convit A, Wolf OT, de Leon MJ, Patalinjug M, Kandil E, Caraso C, et al. Volumetric analysis of the pre-frontal regions: findings in aging and schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2001; 107: 61–73.
- Crespo-Facorro B, Kim JJ, Andreasen NC, O'Leary DS, Wiser AK, Bailey JM, et al. Human frontal cortex: an MRI-based parcellation method. *Neuroimage* 1999a; 10: 500–19.
- Crespo-Facorro B, Paradiso S, Andreasen NC, O'Leary DS, Watkins GL, Boles Ponto LL, et al. Recalling word lists reveals 'cognitive dysmetria' in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 1999b; 156: 386–92.
- Crespo-Facorro B, Kim J, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V. Regional frontal abnormalities in schizophrenia: a quantitative gray matter volume and cortical surface size study. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 110–9.
- Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, Niznikiewicz MA, Seidman LJ, Hirayasu Y, et al. Schizotypal personality disorder and MRI abnormalities of temporal lobe gray matter. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 1393–402.
- Dickey CC, McCarley RW, Shenton ME. The brain in schizotypal personality disorder: a review of structural MRI and CT findings. *Harv Rev Psychiatry* 2002a; 10: 1–15.
- Dickey CC, McCarley RW, Voglmaier MM, Frumin M, Niznikiewicz MA, Hirayasu Y, et al. Smaller left Heschl's gyrus volume in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002b; 159: 1521–7.
- Fenton WS, McGlashan TH. Risk of schizophrenia in character disordered patients. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1280–4.

- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders (SCID-I). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1996.
- First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. Structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II). Washington DC: American Psychiatric Publishing; 1997.
- Friston KJ, Liddle PF, Frith CD, Hirsch SR, Frackowiak RSJ. The left medial temporal region and schizophrenia: a PET study. *Brain* 1992; 115: 367–82.
- Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM. Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Rev* 2000; 31: 357–63.
- Fuster JM. The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. Philadelphia-New York: Lippincott-Raven; 1997.
- Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci* 2003; 7: 77–83.
- Goldberg TE, Torrey EF, Berman KF, Weinberger DR. Relations between neuropsychological performance and brain morphological and physiological measures in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1994; 55: 51–61.
- Goldman-Rakic P, Selemon L. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997; 23: 437–58.
- Goldstein JM, Goodman JM, Seidman LJ, Kennedy DN, Makris N, Lee H, et al. Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 537–47.
- Gur RE, Cowell PE, Latshaw A, Turetsky BI, Grossman RI, Arnold SE, et al. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 761–8.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia: a critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122: 593–624.
- Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Matsui M, et al. Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 406–14.
- Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, O'Hara A, Spellman M, Walsh D. The Roscommon family study, I: methods, diagnosis of probands, and risk of schizophrenia in relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 527–40.
- Kim JJ, Crespo-Facorro B, Andreasen NC, O'Leary DS, Magnotta V, Nopoulos P. Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naïve patients with schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophr Res* 2003; 60: 173–81.
- Kurachi M. Pathogenesis of schizophrenia: Part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003a; 57: 3–8.
- Kurachi M. Pathogenesis of schizophrenia: part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003b; 57: 9–16.
- Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia: a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110–20.
- Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, Abukmeil SS, Byrne M, Hodges A, et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 1999; 353: 30–3.
- Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiak RSJ. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 179–86.
- Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. Postpubertal emergence of hyper-responsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1993; 9: 67–75.
- Matsui M, Sumiyoshi T, Kato K, Yoneyama E, Kurachi M. Neuropsychological profile in patients with schizotypal personality disorder or schizophrenia. *Psychol Rep* 2004; 94: 387–97.
- Menon RR, Barta PE, Aylward EH, Richards SS, Vaughn DD, Tien AY, et al. Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophr Res* 1995; 16: 127–35.
- Mesulam MM. Behavioral neuroanatomy: large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and hemispheric specializations. In: Mesulam MM, editor. Principles of behavioral and cognitive neurology. New York: Oxford University Press; 2000. p. 1–120.
- Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci* 2002; 5: 267–71.
- Mitropoulou V, Harvey PD, Maldari LA, Moriarty PJ, New AS, Silverman JM, et al. Neuropsychological performance in schizotypal personality disorder: evidence regarding diagnostic specificity. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 1175–82.
- Niu L, Matsui M, Zhou S-Y, Hagino H, Takahashi T, Yoneyama E, et al. Volume reduction of the amygdala in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2004; 132: 41–51.
- Rademacher J, Galaburda AM, Kennedy DN, Filipek PA, Caviness VS Jr. Human cerebral cortex: localization, parcellation, and morphometry with magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci* 1992; 4: 352–73.
- Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 2004; 306: 443–7.
- Sanfilippo M, Lafargue T, Rusinek H, Arena L, Lonergan C, Laitin A, et al. Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 471–80.
- Saunders RC, Kolachana BS, Bachevalier J, Weinberger DR. Neonatal lesions of the medial temporal lobe disrupt prefrontal cortical regulation of striatal dopamine. *Nature* 1998; 393: 169–71.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Goodman JM, Kremen WS, Toomey R, et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis. *Biol Psychiatry*. 1999; 46: 941–54.
- Seidman LJ, Faraone SV, Goldstein JM, Kremen WS, Horton NJ, Makris N, et al. Left hippocampal volume as a vulnerability indicator for schizophrenia: a magnetic resonance imaging morphometric study of nonpsychotic first-degree relatives. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 839–49.
- Selemon LD, Kleinman JE, Herman MM, Goldman-Rakic PS. Smaller frontal gray matter volume in postmortem schizophrenic brains. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1983–91.
- Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med* 1992; 327: 604–12.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1–52.
- Siever LJ, Davis KL. The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 398–413.
- Siever LJ, Silverman JM, Horvath TB, Klar H, Coccaro E, Keefe RS. Increased morbid risk for schizophrenia-related disorders in relatives of schizotypal personality disorder patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 634–40.
- Siever LJ, Koenigsberg HW, Harvey P, Mitropoulou V, Laruelle M, Abi-Dargham A, et al. Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res* 2002; 54: 157–67.
- Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Kurokawa K, Yotsutsuji T, Kawasaki Y, et al. Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophr Res* 2002; 55: 41–54.
- Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Nohara S, et al. Volume reduction of the right anterior limb of the internal capsule in patients with schizotypal disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2004; 130: 213–25.
- Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou S, Kawasaki Y, Takahashi T, et al. Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb Cortex* 2005a; 15: 187–93.
- Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Niu L, Takahashi T, Kawasaki Y, et al. Morphological brain changes associated with Schneider's first rank symptoms in schizophrenia: a MRI study. *Psychol Med* 2005b; 35: 549–60.
- Takahashi T, Kawasaki Y, Kurokawa K, Hagino H, Nohara S, Yamashita I, et al. Lack of normal structural asymmetry of the anterior cingulate gyrus in

- female patients with schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res* 2002a; 55: 69–81.
- Takahashi T, Suzuki M, Kawasaki Y, Kurokawa K, Hagino H, Yamashita I, et al. Volumetric magnetic resonance imaging study of the anterior cingulate gyrus in schizotypal disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002b; 252: 268–77.
- Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Kawasaki Y, Yamashita I, et al. Lack of normal gender differences of the perigenual cingulate gyrus in schizophrenia spectrum disorders: a magnetic resonance imaging study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 273–80.
- Toru M. Psychotropic manual, 2nd edition. Tokyo: Igaku-Shoin; 2001.
- Uehara T, Tani Y, Sumiyoshi T, Kurachi M. Neonatal lesions of the left entorhinal cortex affect dopamine metabolism in the rat brain. *Brain Res* 2000; 860: 77–86.
- Van Erp TGM, Saleh PA, Rosso IM, Huttunen M, Lonnqvist J, Pirkola T, et al. Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1514–20.
- Wible CG, Shenton ME, Fischer IA, Allard JE, Kikinis R, Jolesz FA, et al. Parcellation of the human prefrontal cortex using MRI. *Psychiatry Res Neuroimaging* 1997; 76: 29–40.
- World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993. p. 29–172.
- Yamasue H, Iwanami A, Hirayasu Y, Yamada H, Abe O, Kuroki N, et al. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2004; 131: 195–207.
- Zhou SY, Suzuki M, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Nohara S, et al. Decreased volume and increased asymmetry of the anterior limb of the internal capsule in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 427–36.

今、非定型精神病を考える

林 拓二

株式会社 世論時報社

今、非定型精神病を考える

林 拓二

Key words

atypical psychosis, schizophrenia, cycloid psychosis, unsystematic schizophrenia, diagnosis

要 約

非定型精神病に関するわれわれの研究を概略し、今後の研究の方向を考えてみた。

非定型精神病は分裂病の概念を解体しようとする試みである。分裂病性精神病はその病因の相違によって分類しなければならず、少なくとも定型分裂病と非定型精神病とに分けられる可能性がある。これらは、さらに幾つかの疾患に類別されると思われるが、その時にはじめて、精神分裂病と非定型精神病は新しい呼称によって置き換えられるに違いない。

はじめに

1980年に、アメリカ精神医学会がDSM-IIIという「精神障害の分類と診断の手引き」を著わしたとき、われわれはその操作的診断の明快さと多軸評定などの思想の斬新さに驚くとともに、他のどこにも分類されない精神病性障害として、分裂病様障害や短期反応精神病、それに分裂感情障害と並んで「非定型精神病 (atypical psychosis)」が記載され、どの特定の精神障害の診断基準にも当てはまらない症例のための残遺カテゴリーであるという説明がなされているのを見て、少なからず腹立たしい思いを感じたことは確かである。「非定型」精神病という名称は、

確かに何かを積極的に主張するものではなく、定型が存在するが故の「非定型」なのである。その意味で、われわれの主張するように、内因性精神病の中で病因的に独立したものとするならば、他の適当な名称を選択すべきであったのかもしれない。日本において「非定型精神病」の概念を提唱してきた満田もまた、「非定型内科病」という名称を連想するような「途方もなく大胆な」名称を、とりあえず暫定的に使用していたに過ぎないと思われる。

しかしながら、われわれは「非定型精神病」という疾病学的概念を確立することによって、クレペリンによって打ち立てられた内因性精神病の体系、すなわち、躁うつ病かそれとも分裂病かという二分律の変更を迫ろうとし、その中で分裂病概念を解体しようとして試みてきたのであり、ドイツでもクライストやレオンハルトなどによって、同様な志向性から「非定型精神病 (atypische Psychosen)」の名称が使用されている。われわれの用いる「非定型精神病」が適切な表現であるかどうかはともかくとして、「非定型精神病」は明確に疾病学的立場に立つものであり、内因性精神病の全領域の自然な分類を目指すものである。DSM-IIIによる、どちらかと言えば症状学的な立場による「非定型精神病」とは、その理念において明確に異なる。

DSM-IIIの登場以降も、われわれは「非定型精

HAYASHI Takuji : Further Researches on Atypical Psychosis

京都大学大学院医学研究科精神医学：〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

神病」の概念を臨床実践の中で、さらにデータを蓄積しながら確実なものにしようと努めてきた。近年では、精神分裂病の呼称変更が議論され、新しい名称が採用されたが、必要なのは精神分裂病概念自体の解体である。われわれは精神分裂病が、定型分裂病と「非定型精神病」に少なくとも2分されると考えるが、それらはさらにいくつかの疾患に細分されるに違いないと考えている。その時にはじめて、躁うつ病を含む内因性精神病は、まったく新しい呼称によって置き換えられるに違いない

本稿では、「今、非定型精神病を考える」と題し、非定型精神病の研究にかかわって来た私自身の個人的な経験を紹介しながら、非定型精神病の研究の今後の展開を考えたいと思う。

1. 非定型精神病との出会い

私は大学を卒業してすぐ精神病院の常勤医師として働いたが、入院している700名近くの患者のほとんどが精神分裂病であった。精神発達遅滞や躁うつ病とされた患者が小数見られ、他にアルコール中毒の患者が10名ほど入院していたに過ぎない。時々、先輩の医師によって急性発症の精神病に対し「非定型」とか「リアクション（心因反応）」、あるいは「デゲネラチオン・プシコーゼ（変質性精神病）」という診断が聞かれたが、分裂病病状の多様性にもかかわらず、ほとんどの患者が分裂病と診断されていることに疑いを持つことはなかった。学生時代には、精神科では分裂病と躁うつ病の2つしか病気がないので楽だという噂もあったため、私は極めて当然なこととして、この事実を自然に受け入れていた。しかし、それから数年後、週に2日間、勉強のために大阪医大に通うようになり、非定型精神病を提唱して分裂病性精神病の異種性を主張する満田の学問に触れるとともに、レオンハルトによる慢性分裂病の記載⁴⁾を知ったことから、私の分裂病性精神病に対する見方が大きく変わったのである。

私が参加した大阪医大の抄読会では、フェーデルンの「自我心理学」とともに、レオンハルトによる「内因性精神病的分類」が読まれていた。メランコリーや躁病、うつ病や多幸症などの記載から始まって、類循環性精神病、非系統性分裂病、系統性分裂病など、初めて耳にする診断名に戸惑いながらも、その症状の詳細な記載に驚き、私は、精神病院で受け持っている自分の患者に対応する者がいないかどうかを確かめるようになり、「感情負荷パラフレニー」では、それらしい患者の顔をすぐに思い浮かべることが出来た。幻覚とか妄想、あるいは自閉や感情鈍麻などという記載だけでは、個々の患者の差は明らかにされず、判然とはしない。しかし、医師・患者関係やその感情的反応を見たとき、確かにレオンハルトの記載した「感情負荷パラフレニー」は系統性分裂病とは異なる様相を示していた。

私はレオンハルトの分類に則って、自分が受け持っていた患者を新たに分類しなおした。そして、その数は多くはないにしても、非系統性分裂病とされる症例が独特な病像を示して存在することを確認し、周期性緊張病はもちろん、感情負荷パラフレニーやカタファジーが、定型的な（系統性）分裂病ではなく、異なる疾患であろうと考えるようになった。そしてまた、不安-恍惚性精神病、興奮-制止性錯乱精神病、多動-無動性運動精神病に3分される類循環精神病を、個々の病型を特定するのが困難であるにしても、比較的多く見出すことが出来た。これらの症例は、慢性の分裂病と区別しがたいものが多かったが、時に痙攣様発作を示したり、あるいはなんらかの意識の変容を示す錯乱状態を示すことがあり、病歴をさかのぼってみると、ある時点までは「非定型精神病」などの診断が付けられていたものもあった。このような症例は、長い治療歴の中で、次第にその病像の特徴が不鮮明となり、定型の分裂病とは区別し難くなっていったものであろう。この点で、精神病患者がおかれた医療の環境や精神科薬物療法の影響など

は、病気の本質を覆い隠す可能性があり、いわゆる「施設化」が問題となっていたとも考えられる。

レオンハルトの分類は「過剰分類」と批判されるものの（満田もまた、そのように批判していたが）、非系統性分裂病などの詳細な症状記載は、慢性の分裂病者の臨床に携わっていたわれわれにとって大変役に立つものであった。当時、私は大雑把ではあるが分裂病性精神病の家族負因を調べてみたことがある。当初には、分裂病と非定型分裂病との間に家族負因の大きな差異は見出されなかった。しかし、レオンハルトの非系統性分裂病を非定型分裂病に含めたとき、満田が家族調査で明らかにしたように、非定型分裂病の方が定型分裂病よりも明らかに遺伝負因が多い結果となったのである。このような結果は、近年のフランツェク¹⁾の結果と相応している。すなわち、彼は非系統性分裂病の一級親族に多くの負因を認めている（50%）が、系統性分裂病には負因があまり認められない（13.6%）としているのである。

1970年代は、レインなどによる反精神医学がもてはやされていた。精神神経学会はクーパーやサスを招き、講演会が行なわれた。そのような中で、満田は「サスという反精神医学の旗手がいるが、彼はなかなかいい男でよく勉強している。彼の言い分はよくわかる」と言いながらも、「精神医学が彼らの批判を受けないためにも、分裂病の病因研究をもっと進めなければいけない。しかし、今までのように、Aという疾患もBという疾患も分裂病の中に含めてしまうと、データは平均化されて差が見られなくなってしまふ。これからの研究は病型をきちんと分けて、少なくとも臨床的に区別できる非定型精神病を、定型の分裂病から分離した上で、病因の研究に取り組むべきだ」と、しばしばわれわれに話されていた。この言葉は、今もなお、われわれの行動の指針となっている。原因がなお見出されていない分裂病の場合、分裂病が存在しないとする仮説も可能ではあろうが、われわれは臨床

医として、また精神医学の研究者としても、まだ、分裂病の病因の探求をあきらめてはいけないただろう。反精神医学がはなやかなりし当時、時代の潮流に翻弄されて、多くの精神医学者が右往左往していた中で、満田は自らの立場を最も鮮明に主張していた研究者の一人であった。「変化するものよりも、動かないものに注目せよ」と言われたことがある。「流行りものはすぐに廃れる」。時代の流れとは異なるにしても、自らの信念に基づいて行動すれば、それが評価される 때가来るかも知れない。

2. 非定型精神病の研究

屑籠診断として atypical psychosis の名称を使用した DSM-III を、私はせいぜい5年ほどで廃れるであろうと思っていた。しかし、私が愛知医大に職を得た1984年になっても、DSM-III はますます隆盛となり、日本で非定型精神病の研究を続けるものなどはほとんど見かけなくなっていた。私はこの逆風の時期にこそ、黙々と実証的な研究を行い、データを積み重ね、「非定型精神病」が再評価される時を待つべきだと考え、愛知医大でとりあえず臨床統計的な仕事と同時に画像研究の準備を始めた。そして、満田の非定型精神病の概念を検証し、その生物学的基盤をさまざまな研究手段を用いて解明しようと努力した^{6,7)}。

われわれは1982年から1991年末までの10年間に愛知医大精神科に入院した全症例（976名）を調査し、精神分裂病140名と非定型精神病198名を取り出し、ICD-10を用いて再分類し、我々の診断との差異を検討した^{8,9,10)}。そして、分裂病症状が長期に持続するために分裂病とされる症例も、急性に発症して周期性ないし挿間性の経過を示す症例は、急性精神病の遷延型に過ぎないとして、非定型精神病と考えるべきであった。分裂病とは異なる疾患であることを明らかにしておいた。さらに、我々は、精神分裂病と非定型精神病との間にある明確な差違は意識変

容体験の有無であり、これらはICD-10においてはほとんど考慮されていない点を批判した⁷⁾。さらに、我々はこれらの調査結果に続いて、さらにあらたな調査を行ない、臨床症状の組み合わせによる特徴的な症状群を見出すために、精神分裂病と非定型精神病の幻聴構造の相違²⁾を検討した。そして、Semi-structured Interview for Auditory Hallucination (SIAH) という質問紙による半構造化面接をおこなって、統計的な手法による診断基準の作成に応用しようとしている。

我々が愛知医大で一貫して行なってきたのは、生物学的所見に基づく精神疾患の分類の可能性である。様々な手段を使って検討を行なったが、まず、我々が行なった研究はCTなどの画像を用いた研究である。定型の分裂病のCT所見は、フーバーが確認した気脳写による第3脳室の拡大所見のほか、前頭葉あるいは側頭葉の萎縮を思わせる所見が認められた。しかし、非定型精神病の脳には形態学的所見の著しいものは見られなかった。同様な結果は、多かれ少なかれ、SPECTやMRIでも認められている。さらに行なった事象関連電位や探索眼球運動による研究でも、非定型精神病と定型分裂病との間に有意の差が認められた^{3,6)}。たしかに、定型分裂病の生物学的検査では、正常対照群と比較すると、統計的に有意の差を示す所見が認められることが多い。しかしながら、定型分裂病の所見にはあまりにも幅があり、まったく所見のない分裂病も少なからず認められる。躁うつ病から非定型精神病へ、そして非定型精神病から分裂病へと滑らかに移行するのか、あるいは明確な断点があるのか否については、我々はなお明確なエビデンスによって断定することが出来ない⁵⁾。しかしながら、弱い所見ではあるものの、たくさんの臨床所見や生物学的検査所見が積み重ねられつつあり、それらの所見を総合したとき、妥当性のある、新しい疾患分類の体系が姿を現すに違いないとわれわれは考えている。おそらく、そこに見えてくるのは、満田が描いたシェーマであり、中心に非定型精神病をおき、周辺にて

んかんと躁うつ病、それに分裂病を配した図となるかと思っている。

3. 非定型精神病の今後

DSM-IVやICD-10などの操作的診断基準によっては、精神分裂病の本質がとらえられていないことは、経験のある臨床精神科医ならば説明を要しないことであろう。分裂病の症状と経過の多様性からみて、精神分裂病はさらに細分され、いくつかの疾患に分類されるに違いない。我々はこれまでのデータに基づき、分裂病からまず非定型精神病を分離しなくてはならないと考えている。そして、その診断基準に関して、早急に明確な答えを用意すべきであろう。我々はこのような目的を持って研究を行なっているのであり、ICD-10やDSM-IVがさらに改訂される時には、我々の研究で得たデータが何がしかの寄与をするに違いないと思う。

今後の研究は、なお診断的に客観性に乏しいとされ、信頼性において批判されてきた非定型精神病の概念を明確にし、その客観的な診断法を確立することである。我々が行なってきた研究の中では、探索眼球運動によるデータが最も明確に非定型精神病と定型分裂病とを分離しえたが、事象関連電位(P300)を組み合わせたとき、両者の区分はさらに明確となっている。このような結果を踏まえ、我々はさらに複数の研究手段を組み合わせて、非定型精神病の客観的な診断を可能にしたいと考えている。

非定型精神病、あるいは類循環性精神病や非系統性分裂病の研究は、満田やレオンハルトの研究の流れを汲む研究者によって、DSMやICDが世界の主流となった現在でもなお、日本やドイツなどにおいて行なわれている。今後、このような研究がますます発展した時に、精神医学の体系が大きく変わるに違いないと確信する。

おわりに

非定型精神病は疾患として存在するのか？満田は、臨床遺伝学的研究によって、非定型精神病が疾患として存在する可能性を強く示唆し、われわれを含めた多くの精神科医が満田の主張を裏付けようと努力してきた。しかし、残念ながらなお確固とした証拠を見いだしたとは言い得ない。「非定型精神病は存在せず、結局は分裂病の一型に過ぎない」とする立場もあろうし、そのような観点での研究も可能ではあろう。しかし、いずれにしても、この問題は分裂病研究の本質にかかわるものであり、今後もなお地道な臨床研究によって解決しなければならないものなのである。

文献

- 1) Franzek E & Beckmann H: Die genetische Heterogenität der Schizophrenie. *Nervenarzt* 67:583-594,1996
- 2) 深津尚史, 深津栄子, 安藤琢弥ほか: データマイニングによる非統合失調症性精神病群の幻聴所見の検討—満田の非定型精神病からの考察. *精神医学*, 46:1307-1315,2004
- 3) 深津尚史, 和田 信, 山岸 洋ほか: 探索眼球運動を用いた非定型精神病の臨床単位の検討—急性精神病遷延型の疾病分類について—*脳と精神の医学*, 14:41-50,2003
- 4) 福田哲雄・岩波 明・林 拓二監訳: 内因性精神病の分類 (H. Karl Leonhard: Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology). 医学書院, 東京,2002
- 5) 林 拓二訳: 精神病とは何か (G. Huber: Psychiatrie) 新曜社, 東京,2005
- 6) Hayashi T: Atypical psychoses and Schneiderian schizophrenia. *Neurol Psychiatr Brain Res* 10:59-66,2002
- 7) 林 拓二, 須賀英道, 堀田典裕ほか: 非定型精神病と操作的診断基準. *精神科治療学* 15 (5) :511-518,2000
- 8) 林 拓二, 安藤琢弥, 松岡尚子ほか: 分裂病と非定型精神病 (満田) の精神症状と経過について. *精神医学*, 38:27-35,1996
- 9) 林 拓二, 須賀英道, 安藤琢弥ほか: 分裂病と非定型精神病 (満田) の発症年齢と性差について. *精神医学*, 37:1255-1263,1995
- 10) 林 拓二, 安藤琢弥, 松岡尚子ほか: 分裂病と非定型精神病 (満田) の負因と誘因の相違について. *愛知医大誌*, 23:321-331,1995

林拓二

Takuji Hayashi

Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University

1. はじめに

急性一過性精神病性障害 (ICD-10) は、非定型精神病(満田)に概ね一致するとしても、その基本的な概念は大きく異なる。非定型精神病は臨床遺伝学的研究から導かれた疾患概念であるのに対し、ICD-10による概念は症状と経過に基づく類型学的分類と言えよう。

2. 診断

急性一過性精神病性障害は、精神医学がいまだ解決し得ない精神分裂病(あるいは統合失調症)の本質をめぐる難問の中から生じた分類である。精神分裂病が、急性に発症し、比較的短い経過を経て完全寛解し、良好な転帰をとることもあると規定すれば、このようなカテゴリーを設ける必要はない。しかしながら、多くの国々で、急性錯乱 (Buoffé délirante)、心因性精神病 (psychogenic psychosis)、反応性精神病 (reactive psychosis) 分裂病様精神病 (schizophreniform psychosis)、類循環性精神病 (zykloide Psychosen)、あるいは、非定型精神病 (atypische Psychosen) などの用語がこれまでも用いられ、分裂病とは本質的に異なる急性精神病の存在が主張されてきた。ICD-10では、本症をいまだ臨床的輪郭が定まらないカテゴリーであるとしながらも、このような精神病の一群を取り出そうとしている。その特徴として、急性発症、症状の多形性、そして急性のストレスが挙げられるが、他の分裂病性精神病と類別するために操作的な基準が用いられ、分裂病症状が1ヶ月持続すると精神分裂病とされ、妄想などの症状が3ヶ月持続した場合は持続性妄想性障害などの診断に変更されている。

言うまでもなく、精神医学的な疾患もまた、本質的な特徴によって分類されるべきである。しかしながら、ICD-10のこの分類は極めて人為的なものであって、持続期間の長短は疾患の本質的な差異を示すものではない。とはいえ、急性精神病の本質的な特徴が見出されえない現状では、とりあえず、このような分類を行なわざるを得ないのであろう。

本症は、さらにいくつかの亜型に分けられる。すなわち、急性多形性精神病性障害は分裂病症状を伴うものと伴わないものに分類される。これらは、フランスにおける急性錯乱や Kleist や Leonhart による類循環性精神病と類似する。満田の非定型精神病の中核群もまた、この群に包含されよう。この多形性の症状は、強度の恍惚、あるいは不安と過敏性を伴う情動の混乱であり、これらの症状が刻々と変化する。著者らの研究によれば、分裂病症状を伴わないものと比較して、分裂病症状を伴うものでは初回発症時の誘因は少なく、家族になんらかの精神病の負因が認められる場合が多い。亜型の一つである急性分裂病様精神病性障害では、初回発症時の誘因がとりわけ多く認められ、反応性あるいは心因性精神病とされるものと重なるのかも知れない。

満田は、非定型精神病と分裂病との間に、再発を繰り返しながらなんらかの欠陥状態に陥る「中間型」を置いていた。しかし、家族内精神病の研究から遺伝様式の類似が示され

たことから、「中間型」は非定型精神病の中に包含されるようになった。このような事情から、非定型精神病(満田)の概念では、必ずしも予後良好と言えるものではない。満田はさらに、臨床遺伝学的研究に基づいて、非定型精神病が躁うつ病(感情障害)やてんかんと関連していることを見出している。抗うつ剤や抗躁剤、あるいは抗てんかん剤が、非定型精神病などの急性精神病に使用されるのは、このような事実に基づいており、この研究の意義は大きい。当然ながら、分裂感情障害(ICD-10)もまた非定型精神病に包含される。

3. 治療

治療の原則は十分な睡眠と安静である。このような看護が家庭で行なわれるならば、少量の抗精神病薬による外来治療が可能な場合もある。しかし、多くの症例では、幻覚や妄想などによる奇異な行動や興奮が著しいため、入院治療が必要となる。精神科専門施設では、保護的な環境とし、刺激を出来る限り少なく、安静が保たれるようにする。そこでは、何よりも、看護の困難さにもかかわらず、あたたかく見守ることが出来る看護職員の存在が重要である。

本症は、基本的に比較的短期間の経過で寛解すると定義される。疾病の自然な経過に従えば、薬物療法を行なわなくとも完全寛解し、感情の平板化や意欲低下、思考障害などの残遺症状を認めない。しかしながら、急性期の症状を軽減して看護を容易にし、病相を短縮して早期の社会復帰を考えるならば、精神科薬物が必要となる。

急性期では、これまでChlorpromazine、Perphenazine、Haloperidolなどが使用され、興奮が著しい場合には、ZotepineやLevomepromazineが併用されてきた。しかし、近年では、新しく発売された非定型抗精神病薬が多く使用されている。しかし、その効果にはさほどの差異は無いようである。

本症に特異的に用いられ、再発予防などが期待される薬物としては、CarbamazepineやSodium valproateなどの抗てんかん剤、あるいは抗うつ薬やLithiumなどがある。抗てんかん剤が本症にしばしば用いられるのは、日本のみならず世界的な傾向である。このことは、非定型精神病の概念の中にてんかんと密接な関係を考える日本の研究者の功績といえよう。電気けいれん療法もまた、本症にはきわめて有効な治療法である。とりわけ、症状が激しく、幻視や夢幻様体験、激しい不安や恍惚感、制止や興奮などによって意識のなんらかの病態が考えられる場合に、劇的な改善が期待される。

維持療法としてCarbamazepineやPerphenazineを用いる。しかし、出来る限り少量にして、眠前に一回、Perphenazine(4mg)だけとすることもある。寛解後は投薬せずという研究者もいるが、著者は、再発の不安が無くなるまでの外来通院を勧めている。

4. 文献

- 1) 福田哲雄・岩波明・林拓二監訳：内因性精神病の分類、H. Karl Leonhard: Classification of endogenous psychoses and their differentiated etiology. 医学書院，東京，2002.
- 2) 林 拓二、須賀英道、堀田典裕、ほか：非定型精神病と操作的診断基準. 精神科治療学 15(5): 511-518, 2000.
- 3) 林 拓二、堀田典裕、須賀英道、ほか：遷延性の経過を示す急性精神病について—ICD-10による3症例の検討—. 臨床精神医学. 28(9): 1147-1157, 1999.

「非定型精神病」

林拓二（京都大学精神医学教室教授）

幻覚や妄想、あるいは奇異な行動の異常があり、脳の器質性疾患や脳に影響を与える身体疾患が否定されれば、おおむね統合失調症とされる。しかし、この統合失調症は症状にしろ経過にしろ極めて多様であり、その中には、慢性に経過し何らかの欠陥状態を示すものから、急性発症して完全に寛解するものまでが含まれる。それゆえ、これらが単一の疾患であるとはとても思われない。そこで、生物学的な所見によって疾患単位を確立しようとする研究が、これまでも、多くの研究者によってなされてきた。この流れの中で、日本において独自に発展をしてきたのが、統合失調症を定型群と非定型精神病(atypical psychoses)とに分類し、とりあえず2群の独立した疾患を考える立場である。

一般に、非定型精神病は幻覚妄想状態として急性に発症し、数週から数ヶ月程度の病相期を経過して寛解する。寛解後に投薬を中止しても（当分の間は）再発しない症例もあるが、再発を繰り返す場合が多い。人格レベルは発病前と同程度に保たれる傾向にある。病像は多彩であり、気分の障害を伴うほかに、なんらかの意識障害と脳波異常（多くは徐波）が出現しやすい。急性増悪時には興奮や錯乱状態で救急外来を受診するが、その病像の重篤さにもかかわらず、家族は「時々、調子を崩しますが、2ヶ月も入院させてもらえればすっかり良くなります」と、その経過まで予想して見せることがある。病前性格は、定型群と異なって対人的な疎通性に問題はなく、無邪気で“乗り”の良い人物であることが多い。家族負因に関しても、定型群には負因が少ないのに対し、非定型精神病では負因の見られることが多く、家族に急性精神病がみられたり、あるいはてんかんや精神遅滞者が見られることもまれではない。

治療に関しては、病状に応じて薬物を選び、幻覚妄想症状が主な場合には抗精神病薬、躁うつ病に類した場合にはリチウムや抗うつ薬を用いる。また、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬を単独あるいは併用で用いると効果が得られることもある。さらに、甲状腺製剤や女性ホルモンが奏効する場合があります。内分泌障害との関連が疑われるケースも存在する。わが国では、思春期の女性で生理周期と関連して精神症状が現れる病態を“若年周期性精神病”と呼んできたが、これは非定型精神病の一型と考えられる。いずれにせよ、非定型精神病はその症状の激しさから、精神科医が対応する以外の選択はない。

非定型精神病は、国際的診断基準では独立した疾患として扱われていない。しかし、わが国の満田（元大阪医科大学精神医学教室教授）の臨床遺伝学的研究、鳩谷（元三重大学精神医学教室教授）らによる内分泌的研究に続き、筆者<編集注：林拓二先生を指す>らによる脳画像や精神生理学的な認知研究によって、次第にその輪郭が明らかとなってきた。海外でも、Kleist や Leonhard の研究を継ぐヴェルツブルグの Beckmann らが精力的な研究を行っており、いつの日か、診断基準が書き直される日がくるに違いない。