

する反証も多いため慎重に扱われなければならない。上述の機能変化と構造変化の齟齬を解釈するには、脳神経の成熟過程<sup>67)</sup>に加えて、認知機能における代償反応や認知予備能の概念<sup>2, 41, 63)</sup>、疾患自体の異種性<sup>28, 38, 39, 68)</sup>などを考慮することが重要と思われる。

### 3. 認知概念の拡大<sup>38, 40)</sup>

統合失調症の認知障害研究は、神経心理学の領域において目覚しく進展しているが、特に、処理速度、注意・覚醒、作業記憶、言語性学習・記憶、視覚性学習・記憶、推論・問題解決などの“神経認知”を中心に検討されてきた。統合失調症において深刻な問題となる社会機能や役割機能に関する機能的転帰に対して、陰性症状や陽性症状以上に認知障害がより強く関連することが示され<sup>17)</sup>、これに伴い機能的転帰に対してより特異的に関連する認知機能の研究がすすみ、新たに“社会認知”が提唱されその生物学的背景も明らかになりつつある<sup>58)</sup>。さらに、社会認知と関連する情動処理に関する研究も進展し<sup>57)</sup>、認知障害の概念は拡大してきた。早期介入での治療目標を機能的転帰の改善に求めるならば、機能的転帰の評価にとって適切な指標が必要になるため、こうした概念の拡大は意味深い。

認知機能の評価には神経心理検査での行動指標が多用されているが、時間解像度に優れた生理指標や、空間解像度の優れた神経画像指標を相補的に用いることで指標の精度を高める工夫が求められる<sup>40)</sup>。例えば、生理指標を用いた研究では、統合失調症において知覚統合や意味処理などに関わる統御処理システムと、その効率化に関わる主に自動処理としての調整システムの両システムが脆弱で、調整システムの破綻が統御システムへの過剰負荷を招き発症することが推定されており<sup>37)</sup>、こうした概念は早期介入における発症過程の解明や治療法の開発に役立つだろう。

## II. 精神病の早期介入における認知障害の意義

精神病を顕在発症する前の発症リスク群に対する早期介入のための診断基準はいくつかあるが、

メルボルンのPACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) クリニックでは、アットリスク精神状態 (at-risk mental state, ARMS) を診断するために以下の超ハイリスク (Ultra high risk, UHR) 基準によって3つの下位群を規定している：①閾値下の微弱な陽性症状を呈する群、②自然寛解する短期間欠性の精神病症状をもつ群、③精神病に対する素因性の脆弱性をもち、最近の機能低下を認める群<sup>34)</sup>。

これらのリスク群に対する早期介入の意義は、支援サービスを求めてきたARMS群に対して、現在の症状による苦痛と負担を軽減し社会的障害を改善すること、精神病への移行率を低くすること、発症後の治療導入が容易となり社会的不利益を軽減することなどである。さらに、統合失調症の病態の中核が認知障害であるとすれば、統合失調症を標的とした介入の本質は認知障害の予防と改善による予後と転帰の向上にある<sup>8, 30, 36, 55)</sup>。ところで、第二世代抗精神病薬の登場により認知改善が期待されたが、主に慢性の統合失調症群ではその効果はわずかであり<sup>71)</sup>、しかも大規模研究ではむしろ第一世代抗精神病薬の認知改善効果が優れていた<sup>25)</sup>。一方、ARMS群や精神病初回エピソード群での認知障害が、早期介入によって改善するかどうかは明らかになっていない。以下では、早期介入の意義を考慮する際に重要となる認知障害の形成過程と、介入による認知障害改善の可能性、最後にまとめとして早期介入の今後に関して述べる。

### 1. 認知障害の形成過程

統合失調症発症以前での認知障害に関する後方視的な検討では<sup>3)</sup>、学業成績から推定すると小学1年生の時点で健常群の0.8～1.1学年相当分（精神病発症時点での認知障害の60%に相当）の低下が見られ、高校3年生の時点で1.5～1.8学年相当分の成績が低下していた。次に、大学進学適性検査でのデータからは、高校3年生の時点から、行動変化の出現（平均22.6歳）、精神病発症（平均24.3歳）を経過して検査時点（平均26.5歳）までの約8年間で、10ポイント程度のIQ低下を認めた。別の後方視的研究<sup>68)</sup>から統合失調症の神経認

知変化を推定すると、①発症前より注意、実行機能・作業記憶の障害がごく軽度存在し発症後も安定して経過する軽症群、②注意、実行機能・作業記憶に加え記憶、眼球運動の障害が発症前はごく軽度であるが発症前後から3～5年間の経過で悪化する中等症群、③重度の注意、実行機能・作業記憶、記憶、眼球運動、言語、視空間知覚の障害が発達の早期から存在し発症後も安定して経過する重症群の3群に分けられた。これは、認知機能の経過に関して異種性の存在する可能性を示唆している<sup>38)</sup>。

発症過程を推定して行われた横断的研究では<sup>65)</sup>、対象群を①精神病初回エピソード群、②超ハイリスク群、③基底症状群、④患者対照群（陽性症状も基底症状も閾値下）と分けて神経認知を比較したところ、全群とも認知低下を示しその重症度は、①>②>③=④であることが示された。興味深いことに、こうした認知悪化は神経心理課題を通して一様に起こるのではなく、課題によって異なる変化を示しており<sup>41)</sup>、前述の脳構造変化における複数の連鎖的な病理過程との関連性が示唆される。特に、精神病への移行期に目立つ認知変化は、前頭前野の機能と関連するものが多く報告されている<sup>40)</sup>。

出生コホートでの前方視的研究では<sup>31)</sup>、小児期の低いIQと将来の統合失調症圏障害の発症とに有意な相関を認めた。別の前方視的研究では<sup>24)</sup>、①精神病初回エピソード群、②追跡途中で発症した超ハイリスク群、③追跡中発症しなかった超ハイリスク群、④健常群で、1年間にわたり神経認知検査を反復計測したところ、②だけは認知機能に変化はなかったが、他の3群はおそらく神経成熟に伴うと思われる認知機能の向上を認めた。このことから、神経認知の変化が、精神病発症直前の超ハイリスクの時期に限定した神経成熟過程の一時的停止（相対的な認知悪化）と解釈できるかもしれない。

この領域の研究は不十分であり結論を出すことはできないが、上記の所見から認知障害の形成過程を敢えて推測すると（図1）、胎生期から周生期の早期神経発達過程での障害<sup>11)</sup>に加えて、発症前の後期神経発達過程での認知成熟の相対的悪化

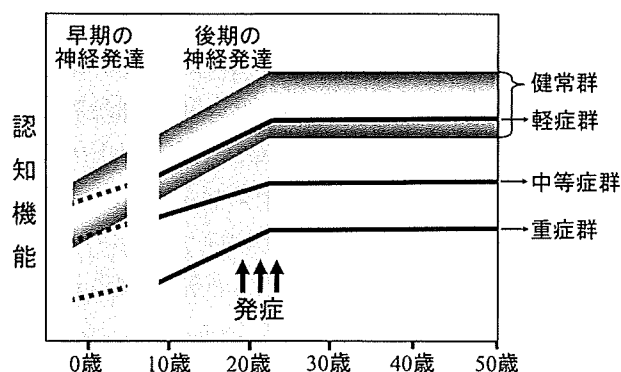


図1 統合失調症の認知障害の形成過程（推定）

統合失調症で見られる認知障害は、最初に早期の神経発達においてその基盤が形成され（点線）、次に思春期、青年期、成人早期における後期神経発達過程で障害が起こるため、健常者と比べて認知機能の発達が減弱する。後期での影響は軽症群、中等症群、重症群で異なる可能性がある。発症後は比較的一定して認知障害は持続する。

が見られ、早期と後期の神経発達における複数の病理過程が推定される。また、この過程には異種性の可能性があり、認知障害の軽症群と重症群では、後期の神経発達過程での変化はあまり顕著でない可能性がある<sup>68)</sup>。発症後の神経認知は安定しているという報告が多いが<sup>26)</sup>、精神病への移行前から発症後での変化を検討した研究では<sup>69)</sup>、視覚刺激の組織化における選択的な悪化が認められており、認知機能を機能領域別に検討することが重要であろう。なお、晩年での認知変化に関する研究はほとんどないが、長期入院を要する重症群で、高齢期に顕著な認知悪化が認められ<sup>13)</sup>、加齢変化に脆弱な一群の存在が指摘されている。

## 2. 認知障害への治療介入

精神病の未治療期間（Duration of Untreated Psychosis, DUP）や疾患の未治療期間（Duration of Untreated Illness, DUI）は、早期介入の有用性を示す上で、重要な指標である。2004年までのDUP研究に関するメタ解析で<sup>55)</sup>、短いDUPは臨床表出次元との関連はあるものの、神経認知や脳構造といった中核的病態との関連は乏しいと報告された。最近のDUPと神経認知に関する報告では<sup>15)</sup>、長いDUPがむしろ良好な神経認知と関連していた。一方で、脳障害の感受性指標と言

われている処理速度<sup>13)</sup>に限定すると、6ヵ月以上のDUPで悪化することが示され<sup>14)</sup>、ここでも認知機能を機能領域別に検討することの重要性が示唆される。一般的に、DUP研究では、種々の交絡因子、症状の始まりに関する患者の想起バイアス、治療内容の質、対象選択バイアスなどの様々な問題が指摘されており<sup>55)</sup>、さらに洗練された研究が期待される。

DUPとDUIを同時に検討した研究は非常に少ないが、発症直後での短期の神経認知の予測因子に関しては<sup>16)</sup>、学校・社会での適応機能、発症年齢、性別などとの関連はあるものの、DUPやDUIとの関連は認められなかった。一方、発症時、発症の4年後と8年後の3時点で長期の転帰を検討した前方視的研究では<sup>10)</sup>、認知機能は検討されていないが、DUPは症状転帰と社会機能、DUIは機能的転帰と陰性症状に関連し、DUIが2年以内の患者では、発症後4年を超えて8年目でも機能が回復したと報告された(DUIが2年以上の患者では、機能回復は4年目までで頭打ち)。こうしたDUIの長期転帰に対する影響は、介入をさらに早期に行う必要性を意味するだろう。

治療介入による認知改善を検討した前方視的研究も少ない。Olanzapineを用いた二重盲検試験で<sup>21)</sup>、少数例ではあるが、前駆期と発症後での神経認知を見ると、個別の課題での変化は多少見られたが、神経認知全体としては薬物および精神病発症による明らかな影響は認めなかった。一方、ケースマネジメントや心理社会療法を含む包括的治療によって<sup>18)</sup>、超ハイリスク者の約半数で短期的な社会機能や役割機能の障害の程度が20%以上改善し、それは認知機能や精神症状の改善と関連していた。ただし、これらの改善からは精神病への移行の有無を予測することはできなかった。

### 3. 早期介入の今後

アイルランドのダブリンで行われた長期追跡研究では<sup>10)</sup>、非感情性精神病的初回エピソード後の8年時点で(1995~1999年の連続症例)、症状転帰で寛解を認めたのは約半数、機能的転帰で社会的寛解に至ったのは約39%だったが、重度の機能

障害を示したのは約33%であった。このように治療方法が進歩している中でも機能状態に関しては重症例が未だに多く、機能的転帰を標的とした治療の必要性が支持される。

早期介入研究において、社会・職業の機能的転帰に影響する要因は数多く知られており、本稿で詳述した認知障害<sup>62)</sup>以外にも、病前の適応機能<sup>12,45)</sup>、未治療の陰性症状<sup>47)</sup>、未治療の精神病<sup>64)</sup>、併存する物質使用の経過<sup>33)</sup>、服薬アドヒアランス<sup>61)</sup>、治療の構造と質<sup>20,56)</sup>、最終診断<sup>50)</sup>などと多岐にわたる。米国のPRIME(Prevention through Risk Identification, Management, and Education)研究では、超ハイリスク群での最も強力な精神病発症予測因子として、顕在発症前の社会的障害と機能レベルの低下を指摘している<sup>6)</sup>。したがって、機能的転帰の改善には、危険因子への対応を含めた包括的治療プログラムが求められる。

前駆期における精神病症状出現から発症後の早期経過(3~5年程度)における治療が、長期予後に大きく影響するだろうという臨界期仮説<sup>4)</sup>がある。この仮説は、脆弱ではあるが可塑性のある臨界期に包括的な支援をすることで、精神病の予後や経過が改善されることを意味しており、早期介入を根拠付ける重要な概念となっている<sup>23)</sup>。前述のようにDUP以上にDUIが機能的転帰に影響を与えるのであれば、陰性症状や基底症状の出現するようなより早期の前駆期にまで臨界期を拡大する必要があるだろう<sup>29,64)</sup>。

統合失調症の前駆期では通常、基底症状が出現し、次に機能低下が始まり、さらに精神病症状が出現することが指摘されている(図2)<sup>18,30)</sup>。精神病の超ハイリスク群では、発症した統合失調症と質的に類似した社会関係、職業、学校、日常生活における機能障害を示すことが明らかになってきたが、超ハイリスク群での社会認知に関する研究は非常に少なく<sup>9,49)</sup>、転帰改善にはこの認知領域の研究の発展が今後重要となる。

筆者らの教室では、既に2004年以来、ARMSの専門外来を立ち上げ、これまで100名以上の支援希求者の評価を行ってきた<sup>35,46)</sup>。その中で、ARMSと診断されたものは約58%で、12ヵ月転帰では約11%が精神病へ移行した。早期介入の今

後の課題として、いかに高い精度で精神病移行群を診断し適切な治療を行うかに加えて、社会機能に問題はあるが精神病に発展しない疑陽性例（元々発症しない群）と疑陽性例（発症を阻止した群）に対する新たな支援方法の開発も重要に

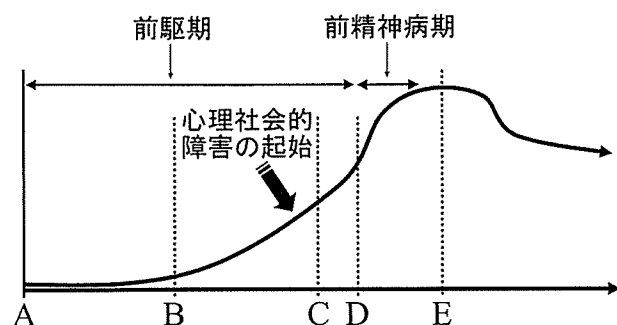


図2 前駆期での心理社会的機能障害と症状出現のタイミング（文献30の図2を参照して作成）

Aは非特異的な前駆症状の始まり。Bは特徴的な基底症状の出現時期。Cは減弱した精神病症状の出現する時期（超ハイリスク）。Dは一過性の明らかな精神病症状が出現する時期（超ハイリスク）。Eは精神病初回エピソードの極期。最初の心理社会的機能障害は図の太い矢印付近で始まる。

なっている。ちなみに、当教室の専門外来におけるインテーク時の全体的評定尺度（GAF）得点は、精神病初回エピソード群で平均約38点であったが、ARMS群でも平均約46点、精神病初回エピソード患者を除く非ARMS群でも平均約51点とかなり低い<sup>35)</sup>。以上のように、早期介入の意義は、精神症状と精神病移行を標的とした症状転帰の改善に加えて、支援を求めて専門外来を訪れてきた若者における機能障害を標的とした機能転帰の改善の2面性が強調される必要がある。

米国で行われている早期介入のRAP（Recognition and Prevention）プログラムでは、認知障害、感情障害、社会的孤立、学校機能を治療標的としており<sup>8)</sup>、これはまさに機能転帰に重点を置いた考え方である。図3はこのプログラムでの対象設定のモデルを示しており、段階特異的な介入構造の必要性が指摘されている。こうした機能的転帰を標的とした治療を実現するには、適切な倫理的配慮の下で過不足のない柔軟で安全な介入方法が求められる。そのためには、精神病の発展過程における臨床的段階を詳細に規定し、それぞれ

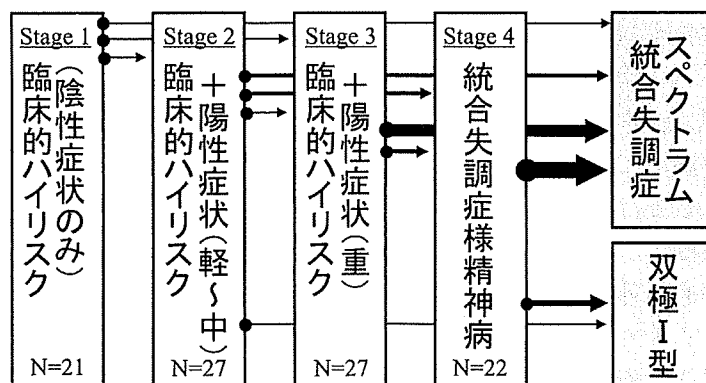


図3 RAPプログラムでのfour box model（文献8の図1、2を参考に作成）

段階1は陰性症状が中心の臨床的ハイリスクで、社会的孤立、学業不振、抑うつなどのため社会機能の障害、段階2はそれに加えて軽度から中等度の閾値下の陽性症状、段階3はさらに重度の閾値下の陽性症状、段階4は閾値以上の1つの精神病症状が存在する。矢印は介入開始後平均2.4年経過した時点での移行（悪化）を示しており（丸印から移行。矢印の太さは移行した人数の程度を表す）、段階1～4の群はそれぞれ14%、22%、30%、50%と漸増的に移行（悪化）の頻度が増大。Nは介入開始時点での人数。

の段階に応じた包括的治療のガイドラインが必要で、RAPプログラムでの“four box model”<sup>8)</sup>や身体医学でしばしば用いられる“clinical staging model”<sup>35, 42, 44, 59)</sup>の確立が望まれる。

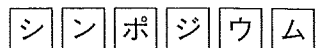
# 文 献

- 1) Amminger, G. P., Edwards, J., Brewer, W. J. et al. : Duration of untreated psychosis and cognitive deterioration in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 54 : 223-230, 2002.
- 2) Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B. et al. : Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.*, 36 : 1053-1064, 2006.
- 3) Bilder, R. M., Reiter, G., Bates, J. et al. : Cognitive development in schizophrenia : follow-back from the first episode. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, 28 : 270-282, 2006.
- 4) Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C. : Early intervention in psychosis : The critical period hypothesis. *Br. J. Psychiatry*, 172(suppl. 33) : s53-s59, 1998.
- 5) Buchanan, R. W., Freedman, R., Javitt, D. C. et al. : Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 33 : 1120-1130, 2007.
- 6) Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B. et al. : Prediction of psychosis in youth at high clinical risk : a multisite longitudinal study in North America. *Arch. Gen. Psychiatry*, 65 : 28-37, 2008.
- 7) Corcoran, C., Malaspina, D., Hercher, L. : Prodromal interventions for schizophrenia vulnerability : the risks of being “at risk.” *Schizophr. Res.*, 73 : 173-184, 2005.
- 8) Cornblatt, B. A., Auther, A. M. : Treating early psychosis : who, what, when? *Dialogues Clin. Neurosci.*, 7 : 39-49, 2005.
- 9) Cornblatt, B. A., Auther, A. M., Niendam, T. et al. : Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, 33 : 688-702, 2007.
- 10) Crumlish, N., Whitty, P., Clarke, M. et al. : Beyond the critical period : longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 194 : 18-24, 2009.
- 11) Fatemi, S. H., Folsom, T. D. : The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr. Bull.*, 35 : 528-548, 2009.
- 12) Flyckt, L., Mattsson, M., Edman, G. et al. : Predicting 5-year outcome in first-episode psychosis : construction of a prognostic rating scale. *J. Clin. Psychiatry*, 67 : 916-924, 2006.
- 13) Friedman, J. I., Harvey, P. D., Coleman, T. et al. : Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia : a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 1441-1448, 2001.
- 14) Gaynor, K., Dooley, B., Lawlor, E. et al. : Cognitive deterioration and duration of untreated psychosis. *Early Interv. Psychiatry*, 3 : 157-160, 2009.
- 15) Goldberg, T. E., Burdick, K. E., McCormack, J. et al. : Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 107 : 262-266, 2009.
- 16) González-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Alvarez-Jiménez, M. et al. : Pretreatment predictors of cognitive deficits in early psychosis. *Psychol. Med.*, 38 : 737-746, 2008.
- 17) Green, M. F., Kern, R. S., Heaton, R. K. : Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia : implications for MATRICS. *Schizophr. Res.*, 72 : 41-51, 2004.
- 18) Häfner, H., Maurer, K., Ruhrmann, S. et al. : Early detection and secondary prevention of psychosis : facts and visions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 254 : 117-128, 2004.
- 19) Haroun, N., Dunn, L., Haroun, A. et al. : Risk and protection in prodromal schizophrenia : ethical implications for clinical practice and future research. *Schizophr. Bull.*, 32 : 166-178, 2006.
- 20) Harrigan, S. M., McGorry, P. D., Krstev, H. : Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol. Med.*, 33 : 97-110, 2003.
- 21) Hawkins, K. A., Keefe, R. S. E., Christensen, B. K. et al. : Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis : findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophr. Res.*, 105 : 1-9, 2008.
- 22) International Early Psychosis Association writing group : International clinical guidelines for early psychosis. *Br. J. Psychiatry*, 187(suppl. 48) : s120-s124, 2005.
- 23) 井藤佳恵, 松本和紀, 松岡洋夫 : 統合失調症の早

- 期経過と介入のエビデンス. 臨床精神薬理, 12 : 393-401, 2009.
- 24) Keefe, R. S. E., Perkins, D. O., Gu, H. et al. : A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr. Res.*, 88 : 26-35, 2006.
  - 25) Keefe, R. S. E., Bilder, R. M., Davis, S. M. et al. : Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 64 : 633-647, 2007.
  - 26) Keefe, R. S. E. : Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*, 7 : 22-28, 2008.
  - 27) Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T. E. et al. : Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder : developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 : 709-717, 2003.
  - 28) Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Ross, D. E. et al. : A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 165-171, 2001.
  - 29) Klosterkötter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M. et al. : Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 158-164, 2001.
  - 30) Klosterkötter, J., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S. : Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 258 (suppl. 2) : 74-84, 2008.
  - 31) Koenen, K. C., Moffitt, T. E., Roberts, A. L. et al. : Childhood IQ and adult mental disorders : a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am. J. Psychiatry*, 166 : 50-57, 2009.
  - 32) Kurtz, M. M. : Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia : an update. *Schizophr. Res.*, 74 : 15-26, 2005.
  - 33) Lambert, M., Conus, P., Lubman, D. I. et al. : The impact of substance use disorders on clinical outcome in 643 patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 112 : 141-148, 2005.
  - 34) 松本和紀 : 早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ : アットリスク精神状態/前駆期を中心に. *精神医学*, 49 : 342-353, 2007.
  - 35) 松本和紀 : 早期精神病性障害の診断と治療に関する臨床的研究. 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「早期精神病の予防, 早期治療および病態解明に関する臨床的研究」平成18~20年度総括報告書(主任研究者 松岡洋夫), pp. 75-187, 2009.
  - 36) 松岡洋夫 : 統合失調症における治療標的としての認知障害. *精神経誌*, 107 : 89-93, 2005.
  - 37) 松岡洋夫, 中村真樹 : 統合失調症の認知障害と脳波. *精神経誌*, 107 : 307-322, 2005.
  - 38) 松岡洋夫 : 認知障害仮説. 統合失調症の治療 : 基礎と臨床(佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平 編), pp. 54-64, 朝倉書店, 東京, 2007.
  - 39) 松岡洋夫 : 統合失調症の認知機能障害に関する臨床的問題点. *臨床精神薬理*, 10 : 1153-1160, 2007.
  - 40) 松岡洋夫, 松本和紀 : 精神疾患の認知障害. 精神疾患における認知機能(山内俊雄 編), pp. 173-179, 新興医学出版社, 東京, 2009.
  - 41) 松岡洋夫 : 統合失調症の認知障害 : 最近の話題. *精神経誌*(印刷中)
  - 42) McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R. et al. : Clinical staging of psychiatric disorders : a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 40 : 616-622, 2006.
  - 43) McGorry, P. D. : Is early intervention in the major psychiatric disorders justified? Yes. *B. M. J.*, 337 : a695, 2008.
  - 44) McGorry, P. D., Nelson, B., Amminger, G. P. et al. : Intervention in individuals at ultra high risk for psychosis : a review and future directions. *J. Clin. Psychiatry*, 70 : 1206-1212, 2009.
  - 45) Meng, H., Schimmelmann, B. G., Mohler, B. et al. : Pretreatment social functioning predicts 1-year outcome in early onset psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.*, 114 : 249-256, 2006.
  - 46) Miyakoshi, T., Matsumoto, K., Ito, F. et al. : Application of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) to the Japanese population : reliability and validity of the Japanese version of the CAARMS. *Early Interv. Psychiatry*, 3 : 123-130, 2009.
  - 47) Murphy, B. P., Chung, Y. C., Park, T. W. et al. : Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia : a systematic review. *Schizophr. Res.*, 88 : 5-25, 2006.
  - 48) Niendam, T. A., Bearden, C. E., Zinberg, J. et al. : The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophr. Bull.*, 33 : 772-781, 2007.
  - 49) Niendam, T. A., Jalbrzikowski, M., Bearden, C.

- E. : Exploring predictors of outcome in the psychosis prodrome : implications for early identification and intervention. *Neuropsychol. Rev.*, 19 : 280-293, 2009.
- 50) Norman, R. M. G., Malla, A. K. : Duration of untreated psychosis : a critical examination of the concept and its importance. *Psychol. Med.*, 31 : 381-400, 2001.
  - 51) Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D. et al. : Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis : a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361 : 281-288, 2003.
  - 52) Pantelis, C., Velakoulis, D., Wood, S. J. et al. : Neuroimaging and emerging psychotic disorders : the Melbourne ultra-high risk studies. *Int. Rev. Psychiatry*, 19 : 373-381, 2007.
  - 53) Patel, V., Flisher, A. J., Hetrick, S. et al. : Mental health of young people : a global public-health challenge. *Lancet*, 369 : 1302-1313, 2007.
  - 54) Pelosi, A. : Is early intervention in the major psychiatric disorders justified? *No. B. M. J.*, 337 : a 710, 2008.
  - 55) Perkins, D. O., 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.
  - 56) Petersen, L., Nordentoft, M., Jeppesen, P. et al. : Improving 1-year outcome in first-episode psychosis : OPUS trial. *Br. J. Psychiatry*, 187 (suppl. 48) : s98-s103, 2005.
  - 57) Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L. et al. : Neurobiology of emotion perception II : implications for major psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry*, 54 : 515-528, 2003.
  - 58) Pinkham, A. E., Penn, D. L., Perkins, D. O. et al. : Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 815-824, 2003.
  - 59) Raballo, A., Larøi, F. : Clinical staging : a new scenario for the treatment of psychosis. *Lancet*, 374 : 365-367, 2009.
  - 60) Reichenberg, A. : Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 7 : 31-38, 2005.
  - 61) Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M. J. et al. : Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr. Res.*, 57 : 209-219, 2002.
  - 62) Robinson, D. G., Woerner, M. G., McMeniman, M. et al. : Symptomatic and functional recovery from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 161 : 473-479, 2004.
  - 63) Rund, B. R. : Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nord. J. Psychiatry*, 63 : 196-201, 2009.
  - 64) Schimmelmann, B. G., Huber, C. G., Lambert, M. et al. : Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J. Psychiatr. Res.* 42 : 982-990, 2008.
  - 65) Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S. et al. : Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr. Bull.*, 33 : 761-771, 2007.
  - 66) Sourander, A., Klomek, A. B., Niemelä, S. et al. : Childhood predictors of completed and severe suicide attempts : findings from the Finnish 1981 Birth Cohort Study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 66 : 398-406, 2009.
  - 67) van Haren, N. E. M., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G. et al. : Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness : evidence of maturational abnormalities in early adulthood. *Biol. Psychiatry*, 63 : 106-113, 2008.
  - 68) Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M. et al. : Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57 : 907-913, 2000.
  - 69) Wood, S. J., Brewer, W. J., Koutsouradis, P. et al. : Cognitive decline following psychosis onset : data from the PACE clinic. *Br. J. Psychiatry*, 191 (suppl. 51) : s52-s57, 2007.
  - 70) Woods, B. T. : Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism. *Am. J. Psychiatry*, 155 : 1661-1670, 1998.
  - 71) Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y. et al. : A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 8 : 457-472, 2005.

## 第 104 回日本精神神経学会総会



## 精神病発症危険群への治療的介入：SAFE こころのリスク外来の試み

松本 和紀<sup>1)</sup>，宮腰 哲生<sup>2)</sup>，伊藤 文晃<sup>1)</sup>，大室 則幸<sup>2)</sup>，松岡 洋夫<sup>1,2)</sup>

1) 東北大学病院精神科，2) 東北大学大学院精神神経学分野

### はじめに

統合失調症をはじめとした精神病性障害（ここでは精神病；psychosis とする）に将来発展するリスクが高い精神状態に対してアットリスク精神状態（At-Risk Mental State：ARMS）という概念で規定し，早期介入を行う試みが海外で展開されてきている<sup>9,15)</sup>．東北大学病院精神科 SAFE (Sendai At-risk mental state and First Episode) こころのリスク外来では，この ARMS を対象にした専門外来を実施しており，ARMS に対する治療的な介入を試みている．本論では，ARMS に対する早期介入について概観し，我々の活動の一端を紹介したい．

### 1. ARMS の概念

ARMS の概念は，オーストラリア・メルボルンの PACE (Personal Assessment and Crisis Evaluation) クリニックで発展し，精神病に将来発展するリスクが高いと考えられる精神状態を呈する 3 つの群によって定義されている<sup>5,18)</sup>．これらは，①頻度の乏しいあるいは不完全な精神病症状を現す「閾値下精神病症状群」，②明らかな精神病症状を一過性にのみ経験する「短期間欠型精神病症状群」，③第一度近親者が精神病あるいは当事者が統合失調型パーソナリティ障害などの素因があり，その上 1 年間で GAF 得点が 30 % 低下するほどの機能低下をきたす「素因と状態のリスク群」あるいは「脆弱群」である．PACE クリニックでは，これら 3 群のいずれかの状態に

ある若者が精神症状と関連して何らかの助けを求めている (help-seeking) 場合に，早期介入の対象者としている．この基準は，北米の PRIME (Prevention through Risk Identification and Management) やドイツの FETZ (Früherkennungs und Therapiezentrum) においても採用されているが，FETZ では，さらに特定の基底症状を示す群を ARMS に加えており，基底症状群と上記の③の群を ARMS の早期（早期初回前駆状態）とし，未分化なあるいは一過性の陽性症状が出現する上記の①と②は，ARMS の後期（後期初回前駆状態）として区別している<sup>1)</sup>．

### 2. ARMS に対する早期介入

ARMS の対象者は，精神病という観点から見れば，精神病にはまだ至っていないがその徴候を示しているハイリスク者である．一方で，微弱な陽性症状の他にも，抑うつ，不安，強迫，対人恐怖，不眠など様々な精神症状を呈しており，既に何らかの精神障害に罹患しているという面を併せもっていることがほとんどである．したがって，ARMS の介入には，①現在経験している症状の治療と問題の解決，②より重度の精神障害（精神病や統合失調症）の予防という，大きく 2 つの目的が存在することになる<sup>12)</sup>．この 2 つの目的を達成するための最適なアプローチを求め，海外ではいくつかの研究グループによって ARMS への介入研究が行われてきた．

薬物療法については，少量の新規抗精神病薬に



表1 抗精神病薬治療と認知行動療法のメリットとデメリット

抗精神病薬治療	認知行動療法
<b>メリット</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 閾値下の精神病症状に対する抗精神病作用</li> <li>・ 抗精神病薬のもつ非特異的な効果</li> <li>・ 再発予防と同様な効果の期待</li> <li>・ 病的過程から脳を保護する可能性</li> </ul> <b>デメリット</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 不快な副作用の可能性（短期的・長期的）</li> <li>・ 服薬遵守のばらつき</li> <li>・ ステイグマの可能性</li> <li>・ 成長中の脳への影響は不明</li> <li>・ 精神病に移行しない偽陽性症例への倫理的問題</li> </ul>	<b>メリット</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 侵襲性が小さい</li> <li>・ 利用者に好まれる場合が多い</li> <li>・ 不安障害、うつ病にも適用可</li> <li>・ 偽陽性例への倫理的問題が少ない</li> </ul> <b>デメリット</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 病状によっては、施行が困難</li> <li>・ 脳内の過程が存在した場合の効果の限界</li> <li>・ 顕在発症例への効果は限定的</li> <li>・ 実施可能な治療者の不足</li> <li>・ 医療経済的な裏づけが乏しい</li> </ul>

よる治療効果が期待されている。PACEにおける無作為対照試験<sup>14)</sup>では、1～2 mg のリスペリドンと認知行動療法（CBT）を組み合わせた治療を6ヶ月間行った群の精神病移行率（約10%）は、これを行わなかった群（約36%）と比較して低かった。さらに、6ヶ月の介入期間中のリスペリドンに対する服薬アドヒアランスが高かった者は、介入期間終了後の6ヶ月間においても精神病への移行率は低いままで経過した。この研究では、CBTも同時に行われているためリスペリドン単独の効果をみることはできないが、短期間の抗精神病薬の継続的服薬によって、服薬中止後にも持続する予防効果が得られる可能性が唆されている。PRIMEでは、オランザピン（5～15 mg）とプラセボが比較され<sup>13)</sup>、オランザピン投与群の精神病移行率（約16%）は、プラセボ投与群（約38%）と比較して低かったが、この差は統計学的には有意でなかった（ $p=0.08$ ）。一方、この研究では服薬中断者の割合がオランザピン群（約55%）とプラセボ群（約35%）の両群において高く、オランザピン群では体重増加（平均8.8 kg）と倦怠感の訴えが有意に高かった。抗精神病薬以外の薬物については、SSRIなどの抗うつ薬が効果的であると指摘されており<sup>4)</sup>、オメガ3脂肪酸によって精神病移行率が下がるという報告もなされている<sup>2)</sup>。

精神療法については、先に示したPACEの研

究<sup>14)</sup>では、リスペリドンと組合せたCBTによる介入に効果があることが示されているが、CBTが治療効果にどの程度寄与しているかは、この研究では定かではない。マンチェスターのEDIE（Early Detection and Intervention Evaluation）では、6ヶ月間ベックのモデルなどに基づく認知療法<sup>6)</sup>を行った群と観察群とを比較したところ<sup>17)</sup>、インテイクから12ヶ月後の精神病移行率は認知療法群（約6%）が、観察群（約26%）よりも低かった。また、3年後の追跡調査<sup>16)</sup>では、精神病移行率は認知療法群（約20%）と観察群（約30%）との間に差は認めなかったが、抗精神病薬の服用率は認知療法群（14%）の方が観察群（約34%）よりも低かった。ドイツのFETZでは、先述した早期初回前駆状態に対しては、CBTを中心とした複合的な心理介入を行い、後期初回前駆状態に対しては、amisulprideを投与するというプロトコールで研究が行われている<sup>1)</sup>。

上述の通り、現在のところ海外では主に抗精神病薬と認知行動療法を用いた治療介入が研究されているが、実際の臨床サービスの現場では、ケースマネジメント、支持的精神療法、心理教育、家族介入を含めた複合的な心理社会的アプローチや症状に応じた薬物療法が実施されている<sup>11,12,18)</sup>。表1は、抗精神病薬治療と認知行動療法のそれぞれのメリットとデメリットのまとめである。

表2 ARMS への介入指針

- ・治療関係の成立と維持に焦点を当てる
- ・問題指向的アプローチを基本とする
- ・焦点となる問題に応じて、薬物療法、ケアマネジメント、認知行動療法的技法、支持的技法、家族介入を組み合わせる
- ・治療セッションには十分な時間をかける
- ・統合失調症への発展を前提とせず、回復に焦点を当てた治療を心がける

### 3. 東北大学 SAFE こころのリスク外来

PACE 同様の基準を用いた ARMS に対する早期介入サービスは、現在は欧米豪だけではなく、シンガポール、香港、韓国などのアジア諸国にも広がるなど世界規模で浸透しつつある。そこで、本邦においても、PACE 基準を用いた ARMS への早期介入サービスを実践する目的で、東北大学病院精神科内に、ARMS に対する早期介入を目的とした専門外来「SAFE こころのリスク外来」が2004年秋に開設された。サービスは、科内限定の試行的な段階から始まり、2005年春からは外部からの受け入れも開始した。スタッフは、精神科医3名と臨床心理士1名により構成されている。専門外来について関連機関に周知するためにパンフレットを作成し、送付したり、ホームページ (<http://safe-youthcentre.jp/>) を開設し、ARMS や精神病についての情報や専門外来の案内などを掲載している。

専門外来でのインテイク面接は、原則的に完全予約制としており、本人や家族からの直接の問い合わせの場合は、電話によるスクリーニングを実施している。対象年齢は14歳から35歳とし、抗精神病薬の服用歴の有無は問わない。診断基準はPACEの基準に準拠しており、アセスメントや診断のためにはPACEで開発されたARMSの包括的評価 (Comprehensive Assessment of ARMS; CAARMS)<sup>18)</sup> の日本語版を作成し使用している。インテイク時のアセスメントには、通常、60～90分の時間をかけた面接を1～2回実施している。ARMSに該当する場合には、「こころ

表3 ARMS への薬物療法の指針

- ・向精神薬の使用は必要最小限とする
- ・患者との合意を重視する
- ・前景に立つ症状に合わせて薬剤を選択する
  - 抑うつ、社会不安、強迫などに対してはSSRI
  - 不眠、内的不穏、焦燥などにはベンゾジアゼピン系
- ・抗精神病薬の使用は、原則的に下記に限定
  - 深刻な焦燥、自殺念慮、または興奮、暴力
  - 精神病症状に圧倒されている場合
  - 精神病症状が急速に進展する場合
- ・抗精神病薬を使用する場合は新規抗精神病薬を少量投与
- ・症状が安定している場合には、抗精神病薬の減量、中止を検討

のリスク状態」などという用語を用いて、治療が必要な状態であることや、治療を行わない場合のリスクなどについて、患者や家族にわかりやすい言葉で説明する。

治療介入については、海外の主要な介入サービスでの推奨やガイドライン<sup>5-7,12,18)</sup> を参考にした介入指針を作成し (表2, 3), その上で個々の事例に合わせた個別性の高いアプローチを実施している<sup>8)</sup>。面接には十分な時間をかけるようにし、特に初期のセッションでは30～60分の時間をかけたセッションを必要に応じて毎週あるいは2週に1回実施する。問題指向的なアプローチを採用しており、患者にとって優先度の高い問題を検討し、その問題解決に共同で取り組む姿勢を重要視しており、対象者が継続的に治療を続けられるような関係づくりに配慮している。心理的治療<sup>11)</sup> は、EDIEで実施された認知療法<sup>9)</sup> に準拠したアプローチをとるようにしているが、主治医である精神科医が様々な役割を担うという本邦での現状に即し、認知療法の治療構造については、個々の症例に応じて柔軟に修正を加えるようにしている。ARMSでは、抑うつや不安など様々な精神症状が出現し、思春期・青年期特有の発達課題と関連した現実的な問題に悩みを抱えていることも多く、心理的治療の役割は大きいと考えられる。

向精神薬の使用は必要最小限とし、緊急性が乏しい場合には薬を使用しない観察期間をおいてか

表4 紹介元の内訳（人）

	全紹介者	ARMS 例
当院精神科	46	25
他の病院・診療所	24	17
大学等の相談室	7	5
臨床心理士	2	2
本人・家族	5	2
その他	1	0

ら必要性を判断するようにしている。実際、向精神薬を使わずにじっくり話を聞く面接を数回行うことで、病状が比較的速やかに改善する例に遭遇することもしばしばである。向精神薬を用いる場合には、個々の症例ごとに標的とする症状を絞り込み、症状に応じてマイナー・トランキライザーや SSRI、新規抗精神病薬等を用いる。抗精神病薬の使用は、表3の原則に従うようにしている。

#### 4. インテイク時データと6ヶ月間での介入結果

サービス開始から2007年冬までに85名（男：女、34：51）のアセスメントを行い、51名（男：女、18：33）がARMSの基準を満たした。平均年齢は19.9±4.5歳で、高校生や大学生などの学生が35名を占めており、思春期から青年期にかけての若者が多く受診していることがわかる。男女比については、諸外国のデータでは、男女比はほぼ1：1か男性の割合が若干高くなることが多いが、われわれのサービスでは全受診者、ARMS例とも女性が多くなっている。紹介元は、表4の通りである。当院精神科内からの紹介が約半分を占めており、他施設からの紹介の割合はまだ不十分である。今後は精神医療関連施設、教育関連施設、一般の若者やその親などへ向けた啓発活動を強化していく必要がある。一方、精神科医からの紹介が多くを占めているせいもあり、アセスメントを行った者のARMSへの適合率は60%と比較的高い割合となっている。

ARMSの下位分類は表5の通りであり、多くは被害関係念慮や知覚異常などの微弱な陽性症状を呈して外来を受診していた。前医の診断が確認

表5 CAARMSによる診断の内訳（人）

ARMS 例	51
閾値下精神病群	41
素因-状態群	2
合併群：短期間欠性精神病/閾値下精神病	2
合併群：素因-状態/閾値下精神病	6
非 ARMS 例	32
精神病（統合失調症など）	12
その他の精神障害（適応障害、不安障害など）	20

できた約2/3の症例では、統合失調症などの精神病性障害、ARMS、あるいはその疑いなどの診断がつけられていた。併存症状に基づいたDSM-IV診断では、海外での報告同様<sup>18)</sup>、大うつ病性障害、社会不安障害、強迫性障害などが多くを占めた。症例によっては、気分障害や不安障害を主診断と考え、精神病性の症状をそれに併存する症状として捉えることが適切かと思われる例も認められた。

これまでに33名の6ヶ月間の追跡調査を終了しており、このうち4名（12.1%）が精神病的基準を満たす状態に移行した。インテイク時に抗精神病薬服用歴のなかった20名では、3名（15.0%）が精神病に移行した。この移行率は、治療介入を行っている海外でのARMSの6ヶ月間での精神病移行率とほぼ同等の数値となっている。一方、6ヶ月を経過した後に精神病に移行する例も存在しており、この数値は介入後短期間での移行率として捉えるべきであり、介入をしなかった場合や、さらに長期間の介入を行った場合の精神病移行率はさらに高いと推定される。一方、精神病に移行しなかった症例の多くは、6ヶ月間で症状や機能が軽度～中等度改善していた。前医からの投薬が継続されていた症例を含む33名の6ヶ月間の薬物療法について調べたところ、新規抗精神病薬を2ヶ月以上投与されたのは13名で、SSRIは11名、睡眠薬を含むベンゾジアゼピン系薬物は22名であった。6ヶ月の間に精神病に移行した4名はすべて精神病移行前に抗精神病薬を2ヶ月以上投与されていた。

### おわりに

291名のARMSを追跡調査した北米の多施設による報告<sup>3)</sup>によれば、ARMSと診断される者のうち精神病に移行した者の割合は、6ヶ月で約13%、1年で約22%、2年半では約35%であった。この調査では、治療方法は標準化されておらず、それぞれの治療者が独自に治療を行っており、対象者の約35%に抗精神病薬が投与されていた。この報告にみられるように、ARMSが、精神病のハイリスク者を規定する概念として有効性をもつことは徐々に明らかになってきているが、治療方法については、どのような治療法が最善であるのかその結論は得られていない。治療的な介入を行った場合に、約65%は精神病に移行しないという逆の数値から考えた場合には、ARMSすべてに対して精神病の予防という観点だけから介入することには、矛盾が生じてくるかもしれない。したがって、ARMSへの早期介入を正当化するためには、患者が目下経験している症状や問題の解決に取り組むというもうひとつの目的にも十分に目を向けるべきであり、この目的の達成は結果的に精神病の予防に結びつくことになると考えられる。

このための介入戦略の選択肢のひとつとして抗精神病薬治療は、重要な役割を占めていることは確かである。しかし、副作用、服薬アドヒアランスの低さ、偽陽性例への投与などの問題を考慮した場合には、その使用方法については、今後、十分に検討を重ねていく必要があると思われる。われわれの経験からは、薬物療法の施行の有無にかかわらず、治療初期に特に重点的に取り組む心理的なアプローチは、きわめて重要であると考えられる。ただし、現在の本邦の標準的な精神医療の環境においては、われわれが行っているような時間をかけた診療は一般的には困難なことを考えると、海外のように臨床心理士などを育成し、臨床現場で実践的に活躍できるような環境を整備していく必要があると思われる。

ARMSと診断される若者の多くは、心理社会的な困難に直面して精神病性の症状を経験する。

この場合、ARMSで経験されるような精神病性の症状は、精神病へ移行するリスクを推し量る徴候のひとつでもあるが、周囲からの手助けを必要とする精神的な危機に瀕して発せられる危険信号としてとらえることもできよう。精神病へ発展する危険性を考慮しながらも、ARMSにおいては、精神病に移行せずに回復する例も多く存在するという事実を踏まえ、問題解決と回復に焦点を当てた治療アプローチが望ましいと考えられる。今後は、精神疾患への早期介入の重要性を踏まえた啓発活動や、治療が必要な対象者が適切な治療サービスを受けられるようにするためのシステム作り<sup>10)</sup>が必要であると考えられる。

### 文 献

- 1) Bechdolf, A., Ruhrmann, S., Wagner, M., et al.: Interventions in the initial prodromal states of psychosis in Germany: concept and recruitment. *Br J Psychiatry Suppl*, 48; s45-48, 2005
- 2) Berger, G., Margaret, D., Amminger, P., et al.: Neuroprotection in emerging psychotic disorders. *Early Intervention in Psychiatry*, 1; 114-127, 2007
- 3) Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., et al.: Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65; 28-37, 2008
- 4) Cornblatt, B. A., Lencz, T., Smith, C. W., et al.: Can antidepressants be used to treat the schizophrenia prodrome? Results of a prospective, naturalistic treatment study of adolescents. *J Clin Psychiatry*, 68; 546-557, 2007
- 5) Edwards, J., McGorry, P.D.: Implementing Early Intervention in Psychosis: a Guide to Establishing Early Psychosis Services. Martin Dunitz, London, 2002 (水野雅文, 村上雅昭監訳. 精神疾患早期介入の実践 早期精神病治療サービスガイド. 金剛出版, 東京, 2003)
- 6) French, P., Morrison, A. P.: Early Detection and Cognitive Therapy for People at High Risk of Developing Psychosis—a Treatment Approach. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2004 (松本和紀, 宮腰哲生訳: 統合失調症の早期発見と認知療法—発症リスクの高い状態への治療的アプローチ—. 星和書店, 東京, 2006)

- 7) International - Early - Psychosis - Association - Writing-Group: International clinical practice guidelines for early psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*, 48; s120-124, 2005
- 8) 松本和紀：早期精神病の治療。統合失調症の治療—臨床と基礎—（佐藤光源，丹羽真一，井上新平編）。朝倉書店，東京，p. 514-522, 2007
- 9) 松本和紀：早期精神病の早期介入に向けた新たなアプローチ—アットリスク精神状態/前駆期を中心に。精神医学，49, 342-353, 2007
- 10) 松本和紀，宮腰哲生，伊藤文晃ほか：統合失調症の早期介入。精神医学，50；227-235, 2008
- 11) 松本和紀：III. 前駆期における早期診断と早期介入，3. 前駆期における治療，A. 非生物学。専門医のための精神科臨床リュミエール，7. 統合失調症の早期診断と早期介入（水野雅文編）。中山書店，東京，p. 72-79, 2009
- 12) McGlashan, T. H., Addington, J., Cannon, T., et al.: Recruitment and treatment practices for help-seeking “prodromal” patients. *Schizophr Bull*, 33；715-726, 2007
- 13) McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., et al.: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*, 163；790-799, 2006
- 14) McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., et al.: 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, 2002
- 15) 宮腰哲生，松本和紀，伊藤文晃ほか：統合失調症の前駆症とアットリスク精神状態。臨床精神医学，36；369-375, 2007
- 16) Morrison, A. P., French, P., Parker, S., et al.: Three-year follow-up of a randomized controlled trial of cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull*, 66；682-687, 2006
- 17) Morrison, A. P., French, P., Walford, L., et al.: Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 185；291-297, 2004
- 18) Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D.: *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*. Taylor and Francis, London, 2004（宮岡 等，齋藤正範監訳：統合失調症の前駆期治療。中外医学社，東京，2006）

## Nagasaki Schizophrenia Study: Relationship Between Ultralong-term Outcome (after 28 years) and Duration of Untreated Psychosis

Hitoshi ICHINOSE,<sup>1</sup> Yoshibumi NAKANE,<sup>2</sup> Hideyuki NAKANE,<sup>3</sup> Hirohisa KINOSHITA,<sup>4</sup> Yasuyuki OHTA,<sup>5</sup> Sumihisa HONDA,<sup>6</sup> Hiroki OZAWA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Neuropsychiatry, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

<sup>2</sup> Department of Neuropsychiatry, Dejima Clinic, Nagasaki, Japan

<sup>3</sup> Department of Occupational Therapy, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

<sup>4</sup> Nagasaki University Hospital, Department of Neuropsychiatry, Nagasaki, Japan

<sup>5</sup> Department of Rehabilitation, Nishikyusyu University, Saga, Japan

<sup>6</sup> Department of Public Health, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

**Objective:** Numerous studies have shown a relationship between the duration of untreated psychosis (DUP) in schizophrenia and short-term outcome. However, few studies have investigated the relationships between DUP and the medium-term and long-term outcomes. Furthermore, we are unaware of any reports regarding the relationship between DUP and the ultralong-term outcome. This study aimed to investigate the relationship between DUP and ultralong-term outcome at 28 years in patients with schizophrenia.

**Method:** Patients with schizophrenia completed an interview survey 28 years after their initial psychiatric examination during the period 1979–1980. It was possible to conduct the survey using suitable assessment scales in 31 patients in whom DUP was confirmed. These patients were divided into a short DUP group and a long DUP group on the basis of the median DUP, and the outcomes of these two groups were compared. **Results:** Longer DUP correlated significantly with poorer symptomatic outcome; degree of social adjustment; and, global functioning. Multiple linear regression analysis found no changes in these results even after controlling for various factors, including gender, age at onset, mode of onset, diagnostic subtype, and premorbid adjustment.

**Conclusion:** DUP adversely affected ultralong-term outcome of schizophrenia after 28 years. This finding supports the need to establish a system to enable early detection and appropriate intervention for patients with schizophrenia to reduce the risk of a deleterious outcome after more than 25 years.

ACTA MEDICA NAGASAKIENSIA 54: 59–66, 2009

**Keywords:** Schizophrenia; Ultralong-term outcome; Duration of untreated psychosis

### Introduction

Numerous studies have shown an association between duration of untreated psychosis (DUP) in schizophrenia and short-term outcome. Many groups have demonstrated that clinical outcome worsens as DUP lengthens.<sup>1–5</sup> However, not all of these studies may have adequately dealt with potential confounders.<sup>1,4,6,7</sup> In addition, past studies have varied in terms of factors such as diagnostic criteria, the scope within which patients were recruited, and prospective vs. retrospective design. Moreover, most studies investigating the association of DUP with outcome have focused on short-term outcome. Some reports addressed the very short-term outcome,

consisting of only several months,<sup>8–12</sup> whereas others have investigated the short-term outcome after 6 months or approximately 2 years.<sup>13–24</sup> Few studies have investigated the relationship of DUP to medium-term outcome (after approximately 5 years)<sup>25–28</sup> or the long-term outcome (after 10 years or more).<sup>29–31</sup> Our literature search found no studies with a follow-up period longer than 20 years. Early intervention for the first episode of psychosis is considered important,<sup>32–35</sup> and we therefore surmised it necessary to elucidate the significance of that finding in the long-term by surveying the outcome over an ultralong-term period. The long-term studies conducted to date have indicated an association between DUP and outcome of schizophrenia.<sup>29–31</sup> The present study thus aimed

**Address correspondence:** Hitoshi Ichinose, M.D., Department of Neuropsychiatry, Unit of Translational Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki 852-8501, JAPAN

TEL: +81-(0)95-819-7293, FAX: +81-(0)95-819-7296, E-mail: hmwjr747@ybb.ne.jp

Received November 12, 2009; Accepted December 7, 2009

to validate the hypothesis that DUP affects outcome of schizophrenia even with an ultralong-term follow-up period of 28 years.

## Materials and Methods

### Background

This research was based on the WHO International Collaborative Study on Determinants of the Outcome of Severe Mental Disorders (DOSMeD Study) performed from January 1979 through December 1980 by the Department of Neuropsychiatry of Nagasaki University (hereinafter, the Nagasaki Center) in collaboration with the World Health Organization (WHO).<sup>36,37</sup> Preparation began in the second half of 1976, and the DOSMeD Study was then conducted by the WHO Collaborating Centers in various countries around the world. The Department of Neuropsychiatry of Nagasaki University is formally designated as a WHO Collaborating Center for Research and Training in Mental Health, and thus continued to participate in the research.

### Study design

Participants were selected according to the following method. A 3-month pilot study was conducted from October 1978 to investigate the behavioral patterns of Nagasaki City residents with schizophrenia at the time of their initial medical examination. One of the objectives of the DOSMeD study was to investigate the incidence of schizophrenia. It was therefore necessary to enroll patients who had lived within a certain geographical area for a certain period of time, who had developed schizophrenia for the first time and who were examined at a medical institution for the first time in a drug-naïve state. As a result, 30 medical institutions with psychiatry departments (18 private psychiatry hospitals, 5 private psychiatry clinics, 1 prefectural psychiatry hospital, 4 public general hospital psychiatry departments, and 2 health centers) were selected from within Nagasaki City and its environs.<sup>36,37</sup> This group of institutions was called the Case Finding Network (CFN). Patients presenting with psychosis for the first time at CFN institutions between January 1979 and December 1980 were screened for inclusion eligibility by research associates from the Nagasaki Center. Informed written consent for participation was obtained from the patient and his/her family prior to screening.

The inclusion criteria for the subjects were as follows. 1) Residence in Nagasaki City for at least 6 months during the year prior to the consultation. 2) Aged 15-54 at first consultation. 3) No prior consultation with a psychiatry department. 4) Absence of organic brain disorders and mental retardation, and no dependence on psychotropic substances, including alcohol. In addition, subjects had to satisfy the criteria for the specified psychotic symptoms and behavioral abnormalities shown below in (a) 1-5 and (b) 1-5.<sup>38</sup>

Patients need one of the following symptoms from (a) or (b).

(a) During the past year the patient had at least one of the following.

1. Hallucinations or pseudo hallucinations in any modality.

2. Delusions.

3. Marked thought and speech disorder (e.g., incoherence, irrelevance, thought blocking, neologisms, or incomprehensibility of speech).

4. Marked psychomotor disorder (e.g., negativism, mutism or stupor; catatonic excitement; constrained attitudes or unnatural postures maintained for long periods).

5. Emergence or marked exacerbation of bizarre and grossly inappropriate behavior (e.g., talking or giggling to self, acts incomprehensible to others, loss of social constraints).

(b) During the past year, patients had presented a definite change of personality and behavior with at least one of the following.

1. Marked reduction or loss of interest, initiative and drive, leading to severe deterioration of performance of usual activities and tasks.

2. Emergence or marked exacerbation of social withdrawal.

3. Severe excitement, purposeless destructiveness, or aggression.

4. Episodic or persistent state of overwhelming fear or severe anxiety.

5. Gross and persistent self-neglect.

A total of 107 patients (61 males, 46 females) met the criteria and were enrolled in the study. At the initial assessment, the subtype of schizophrenia was diagnosed in accordance with the International Classification of Diseases 9 (ICD-9).<sup>39</sup> Those diagnostic criteria were subsequently revised, and as a result re-classification was performed in 1994 on the basis of the ICD-10.<sup>40</sup> Patient follow-up was conducted at 1, 2, 5, 10, and 15 years.<sup>36,41,42</sup> As long as a participant continued to consult with the CFN referring institution, the usual treatment was continued at that institution. Participants were given complete discretion over any decision to change the consulting institution or drop out of the study. Follow-up outcome surveys performed after 5 and 10 years were conducted by the Nagasaki Center. Follow-up was completed for the following numbers (%) of participants, including those who had died: 2 years, 65 (60.7%); 5 years, 66 (61.6%); 10 years, 66 (61.6%); and, 15 years, 65 (60.7%). The numbers (%) of participants who had died at each follow-up were as follows: 2 years, 1, (0.9%); 5 years, 1 (0.9%); 10 years, 5 (4.7%); and, 15 years, 7 (6.5%). Therefore, approximately 40% of all participants dropped out of follow-up during the initial 1 to 2 years of the study.<sup>36</sup>

### Ultralong-term follow-up interviews

We investigated the effect of DUP and other related factors on ultralong-term outcome (over 28 years from the start of treatment). Follow-up interviews were conducted over a 2-year period, from January 2007 through December 2008. The first step was to re-locate the participants who had been enrolled in the study. We started by explaining the nature and objectives of the study at a seminar of Nagasaki Prefecture psychiatrists that was attended by many psychiatric treatment staff from within Nagasaki Prefecture. In addition, Nagasaki Center psychiatrists visited each of the medical institutions in the CFN as well as psychiatric treatment organizations

at the periphery of the CFN and presented a thorough explanation of the nature and objectives of this ultralong-term outcome study, culminating with an earnest request for their cooperation. The institutions were asked if they were treating any of the original participants, and the contact addresses of those patients were thus newly determined. When it was elucidated that a previous participant was being treated at an institution, the consent of the patient's primary physician was obtained. A research associate (a psychiatrist) then contacted the patient and thoroughly explained the nature and objectives of the study. If informed written consent was obtained from the patient and his/her family to participate, the research associate conducted the outcome survey. This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki; full informed consent was obtained, and careful attention was paid to ensuring confidentiality and anonymity to protect each patient's privacy. The Ethics Committee of Nagasaki University School of Medicine approved this study.

The instruments used for this ultralong-term outcome survey consisted of the Disability Assessment Schedule (DAS),<sup>43</sup> the Global Assessment Scale (GAS),<sup>44</sup> and the Clinical Global Impressions (CGI).<sup>45</sup> These instruments were used to assess characteristics such as psychiatric symptoms, degree of social adjustment, and global social functioning. The interview surveys were conducted by one psychiatrist who had undergone thorough training for each of these instruments.

In this study, DUP was determined using the Psychiatric and Personal History Schedule (PPHS),<sup>38,42</sup> which was described in 1979-1980, when the DOSMeD study was initiated. At that time, psychiatrists who had undergone thorough and uniform training for the PPHS were able to accurately elucidate the time of onset of schizophrenia by consultation with the patients and interviews with the families. Using that data, DUP was calculated as the time from disease onset until the start of treatment at a medical institution. In addition, information regarding the participant's gender, age at onset, mode of onset, and premorbid adjustment (i.e., during childhood and adolescence) was recorded in the PPHS. Jablensky's classification<sup>38</sup> was used to diagnose the mode of onset: acute was defined as manifestation of psychotic symptoms within 1 month after the initial marked behavioral change, while insidious was defined as gradual manifestation of psychotic symptoms more than 1 month after the initial marked behavioral change. Diagnosis based on the ICD-9 at the initial assessment was recorded in the Diagnostic and Prognostic Schedule (DPS).<sup>38</sup> At present, most studies employ the Premorbid Adjustment Scale (PAS)<sup>46</sup> or the Modified Premorbid Adjustment Scale (MPAS)<sup>47</sup> when investigating premorbid adjustment, but neither of those instruments had yet been established when patients were initially recruited for this study. However, as with the MPAS, accurate information regarding adjustment during childhood and adolescence were stated in the PPHS.

### Subjects

DUP was confirmed in 97 (54 males, 43 females) of the 107

patients who were recruited at the start of the study.<sup>42</sup> For the present ultralong-term outcome survey, a search for all original participants was conducted, and the patients who were successfully traced were included.

The research associates who conducted this survey were blinded to the results of the follow-up surveys that had been conducted up to the 15-year point after the start of the DOSMeD study.

### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SAS, version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). The chi-square test was used to compare baseline parameters between the patient group for which follow-up in the present survey was achieved and DUP had been confirmed and the patient group for which DUP had been confirmed but follow-up had not been achieved. The analyzed baseline parameters consisted of gender, mode of onset, diagnostic subtype (based on the ICD-9), and premorbid adjustment. Age at onset and DUP were analyzed using the Wilcoxon rank-sum test.

Many previous studies and reviews have reported that DUP has a large standard deviation and is extremely long for some patients. Considering these characteristics and in order to guarantee the validity of the present study, the median values for DUP were used for analysis. The participants were divided into two groups (the long-DUP group, >4 months; and the short-DUP group, ≤3 months) on the basis of the median DUP values, and then the Wilcoxon rank-sum test was used to compare outcome between these two groups. With the objective of examining whether DUP is an independent predictor of the ultralong-term outcome, Multiple linear regression analysis was performed using DUP, gender, age at onset, mode of onset, diagnostic subtype (based on the ICD-9), and premorbid adjustment as independent variables and the outcome assessed with each of the instruments as a dependent variable.

## Results

### Sample characteristics

Outcome was clarified for 46 (including those who died) of those patients enrolled in the initial study. Of those patients, 34 could be traced and participated in the present interview survey. It was confirmed that 12 patients had died. The causes of death were as follows: suicide, 6; respiratory tract infection, 2; cancer, 2; sudden death, 1; and, kidney failure, 1. The reason all original participants could not be traced was either that they had not sought treatment at any of the medical institutions and thus could not be located or that they did not consent to participate in the survey. DUP was confirmed for 31 of the 34 patients who had been successfully traced and comprised 18 (58.1%) males and 13 (41.9%) females, 16 were outpatients and 15 were inpatients. Mean age was 52.2 years (SD = 8.30; range = 42-72 years). Mean DUP was 8.97 months (SD = 12.99; range = 1-49 months), while median DUP was 3 months. Table 1 shows clinicodemographic data for each of the instruments.



**Table 1.** Subject characteristics (n = 31)

	Minimum	Maximum	Mean	S.D.
Age (years)	42	72	52.20	8.30
DUP (months)	1	49	8.97	12.99
GAS	11	98	59.16	21.17
DAS comprehensive estimate	0	5	2.19	1.42
CGI	1	7	3.68	1.68

DUP: duration of untreated psychosis

GAS: the Global Assessment Scale

DAS: the Disability Assessment Schedule

CGI: the Clinical Global Impressions

No statistically significant differences were found between the long-DUP and short-DUP groups in relation to the distributions of any of the tested variables, i.e., gender, age at onset, baseline mode of onset, diagnostic subtype (based on the ICD-9), and premorbid adjustment.

None of the tested baseline variables showed a statistically significant difference between the patients who had been traced (n = 31) for this 28-year outcome survey and the patients who had not been traced (n = 66). The untraced patient group showed a tendency to superiority only in relation to premorbid adjustment during childhood (Table 2).

**Table 2.** Comparison of the traced and untraced subjects in relation to each variable at baseline

Variable	Patients		P
	Traced (n = 31)	Untraced (n = 66)	
Male gender, n (%)	18(58.1)	36(54.6)	0.745 <sup>a</sup>
Mode of onset, n (%)			0.825 <sup>a</sup>
Acute	16(51.6)	34(51.5)	
Insidious	12(38.7)	23(34.9)	
Unknown	3(9.7)	9(13.6)	
Diagnostic subtype, n (%)			0.999 <sup>a</sup>
Hebephrenic	16(51.6)	34(51.5)	
Paranoid	9(29.0)	19(28.8)	
Other	6(19.4)	13(19.7)	
Age at onset, (years); mean (SD)	24.0(8.0)	25.1(7.8)	0.403 <sup>b</sup>
DUP (months), mean (SD)	8.97(12.99)	10.33(18.84)	
Median	3.0	4.0	0.722 <sup>b</sup>
Premorbid adjustment (childhood), n (%)			0.050 <sup>a</sup>
Good	21(67.7)	46(69.7)	
Transient conduct or emotional problems	7(22.6)	4(6.1)	
Persistent conduct or emotional problems	1(3.2)	0(0.0)	
Unknown	2(6.5)	16(24.2)	
Premorbid adjustment (adolescence), n(%)			0.142 <sup>a</sup>
Good	20(64.5)	41(62.1)	
Transient conduct or emotional problems	8(25.8)	6(9.1)	
Persistent conduct or emotional problems	2(6.5)	1(1.5)	
Unknown	1(3.2)	18(27.3)	

<sup>a</sup>Chi-square test excluding unknown; <sup>b</sup>Wilcoxon rank-sum test

DUP: duration of untreated psychosis

### DUP groups

The short DUP group consisted of 16 patients with a DUP of  $1.69 \pm 0.873$  months (mean  $\pm$  SD) while the long DUP group consisted of 15 patients with a mean DUP of  $16.73 \pm 15.34$  months (mean  $\pm$  SD). Table 3 compares the short DUP and long DUP groups in regard to outcome with each assessment instrument, showing the mean values (SD). The short DUP group showed a significantly better score than the long DUP group in relation to each of the instruments.

**Table 3.** Comparison of the outcome in the short DUP and long DUP groups with each instrument

Outcome	Short DUP (n = 16)	Long DUP (n = 15)	P
	Mean (S.D.)	Mean (S.D.)	
GAS	73.1(15.2)	44.3(16.0)	<0.001
DAS comprehensive estimate	1.3(0.87)	3.1(1.30)	<0.001
CGI	2.6(1.0)	4.8(1.5)	<0.001

DUP: duration of untreated psychosis

GAS: the Global Assessment Scale

DAS: the Disability Assessment Schedule

CGI: the Clinical Global Impressions

### DUP and other factors

The outcome assessed with each of the instruments was subjected to Multiple linear regression analysis as a dependent variable, and a statistically significant association was found between DUP and outcome with each of the assessment instruments even after controlling for various factors other than DUP (i.e., gender, age at onset, mode of onset, diagnostic subtype based on the ICD-9, and premorbid adjustment) (Table 4).

## Discussion

This study investigated the relationship between DUP and ultralong-term outcome at 28 years in patients with schizophrenia in Nagasaki, Japan. McGlashan<sup>48</sup> compiled the results of research regarding DUP in first-episode schizophrenia patients in various countries. According to that review, mean DUP was around 1 to 2 years, although there was much variation. The present results support these earlier findings. We found a mean DUP of 8.97 months (SD = 12.99), with a median of 3 months. Yamazawa et al.<sup>15</sup> conducted a prospective study of Japanese first-episode schizophrenia patients at two hospitals in Tokyo between February 2001 and February 2003. They performed a detailed investigation of the association between DUP and outcome after one year. Their results showed a mean DUP of 8.3 months (SD = 13.42), with a median DUP of 3 months. In addition, de Haan et al.<sup>27</sup> investigated the 6-year outcome of schizophrenia patients in Amsterdam, and they reported a mean DUP of 8.6 months (SD = 11.4), with a median DUP of 3 months. These results are very similar to those in the present study.

**Table 4.** Multiple linear regression analysis: DUP and other factors influencing each instrument

Factor	Comparison	GAS		DAS comprehensive estimate		CGI	
		Regression coefficient	p-value	Regression coefficient	p-value	Regression coefficient	p-value
DUP (months)	≥ 4 vs. ≤ 3	-25.67	0.001	1.58	0.003	2.07	0.002
Age at onset (years)	≥ 25 vs. ≤ 24	5.08	0.496	-0.25	0.633	-0.72	0.258
Gender	Female vs. male	-1.66	0.830	0.58	0.294	0.28	0.663
Mode of onset	Acute vs. insidious or unknown	-1.60	0.797	0.17	0.696	0.09	0.863
Diagnostic subtype	Other (reference)	-	-	-	-	-	-
	Hebephrenic	-0.15	0.987	0.41	0.515	0.14	0.846
	Paranoid	8.97	0.361	-0.06	0.936	-0.26	0.750
Premorbid adjustment							
Childhood	Emotional problem vs. good adjustment	5.64	0.472	-0.32	0.558	-0.30	0.649
Adolescence	Emotional problem vs. good adjustment	-1.67	0.840	-0.08	0.888	-0.16	0.812

DUP: duration of untreated psychosis

GAS: the Global Assessment Scale

DAS: the Disability Assessment Schedule

CGI: the Clinical Global Impressions

Looking at the situation in Japan, it is very interesting that very similar characteristics for DUP were elucidated in both our earlier DOSMed study<sup>37</sup> conducted for 2 years from January 1979 and in the study of Yamazawa et al.<sup>15</sup> covering 2 years from February 2001. The finding that DUP had not shortened despite the long interval of more than 20 years between those two studies can be surmised to indicate that the strategy of early intervention was not well implemented in Japan during that interval. Moreover, it is interesting that the characteristics of DUP were similar in Japan and the Netherlands despite the differences in the two countries' health care systems and racial profiles. In the present study, there were no statistically significant differences in baseline variables between the participants who could be followed up and those who could not. The untraced patient group showed a tendency to superiority only in relation to premorbid adjustment during childhood. These findings confirm that the participants in our study did not represent a special population that deviated from the parent population.

To the best of our knowledge, the present survey represents the first prospective study to minimize biases in the enrollment of subjects and investigate the relationship between DUP and ultralong-term outcome for schizophrenia over more than 25 years from the initial psychiatric consultation. Our results showed a significant association between longer DUP and poorer results for each clinical outcome in terms of psychotic symptoms, degree of social adjustment, and global social functioning. It is often suggested that premorbid adjustment is a confounding factor for the relationship of DUP to outcome<sup>1</sup> in the same manner as other factors, such as gender and age.<sup>4</sup> In our present study, we demonstrated that DUP affects the ultralong-term outcome after a period of 28 years and is independent of such latent confounding factors as gender, age at onset, mode of onset, diagnostic subtype, and premorbid adjustment. We believe this is the first report to document this finding.

There have been many reports of an association between DUP and clinical outcome of schizophrenia. However, most of those

studies have investigated the short-term outcome with a follow-up period of only 1 to 2 years.<sup>13-24</sup> There have been some reports of follow-up lasting around 5 years,<sup>25-28</sup> those studies reported an association between DUP and outcome of schizophrenia.

There have been very few reports of studies of the relationship between DUP and long-term outcome of schizophrenia. Of these, some had a long follow-up period of 10 to 20 years and produced similar results to the present study. Bottlender et al.<sup>29</sup> performed a prospective follow-up study of 58 hospitalized schizophrenia patients who were diagnosed according to the DSM-III-R and had no history of psychiatric treatment for similar symptoms. The relationship between the 15-year clinical outcome and DUP was investigated. At the time of data analyses, they took into account the effects of other factors, such as gender, age, premorbid adjustment, and mode of onset. The outcome was significantly worse in the longer DUP patient group on the basis of each of the assessment instruments (the PANSS positive scale, PANSS general psychopathological scale, SANS, and GAS). Wiersma et al.<sup>30</sup> studied a northern Dutch cohort in a WHO collaborative research study that included the DOSMed study and consisted of 63 first-episode schizophrenia patients who had been broadly diagnosed according to the ICD-9. The study investigated the outcome after 15 years. The assessment instruments used included the WHO's DAS and PSE,<sup>49</sup> and the LCS.<sup>50</sup> The results showed that insidious onset and delayed psychiatric treatment were significant predictive factors for greater prolongation of psychotic episodes. Kua et al.<sup>31</sup> studied the outcome of 216 hospitalized schizophrenia patients in Singapore and predictive factors for the outcome over a 20-year follow-up period. The GAS was used as the assessment scale. Logistic regression analysis was performed with adjustment for such factors as gender, race, premorbid character, and age, using clinical outcome as a dependent variable. The analysis found that a shorter "time period from onset of emergency psychotic symptoms until the initial hospitalization" was significantly correlated with a better outcome. Their

study thus demonstrated that, even at 20 years after the first hospitalization, shorter DUP was associated with better outcome.

Summarizing, our findings strongly indicate that DUP is associated with the outcome of schizophrenia, not merely in the short-term, as has been reported by previous studies, but also in the long-term and even the ultralong-term of more than 25 years.

These results support the need to establish a service system that will enable early detection, early intervention, and appropriate early treatment for schizophrenic patients. This is because, in a study that compared a patient group of those whose illness had been detected by the conventional approach and a patient group consisting of those whose illness had been identified by an early detection strategy, it was reported that DUP was shortened as a result of early intervention.<sup>32</sup> Furthermore, Melle et al.<sup>34</sup> investigated DUP for first-episode schizophrenia and the subsequent course in a region to which a comprehensive early-detection system had been introduced and in a region without such a system. Their results showed that DUP was significantly shortened in the region to which the system had been introduced, and confirmed that there was significant alleviation of the negative symptoms, cognitive symptoms, and symptoms of depression after 2 years. These studies indicate that early intervention shortens the DUP, which may lead to improvement of the outcome of schizophrenia. These findings reinforce the importance of establishing and implementing a strategy for early intervention in order to reduce the risk of a poor outcome for schizophrenia even after a long period exceeding 25 years.

We still do not know what neurobiological factors underlie the association between DUP and outcome of schizophrenia. However, the results of a number of studies in relation to DUP and MRI-detected changes in brain structure have been reported. Keshavan et al.<sup>51</sup> investigated brain structural changes one year after commencing therapy in first-episode schizophrenia patients who had been neuroleptic-naïve. They found that DUP showed a negative correlation with the volume of the left superior temporal gyrus. In addition, Lappin et al.<sup>52</sup> investigated the relationship between DUP and brain structural changes to determine whether a brain anatomical abnormality was the cause of a poor outcome of psychosis. They reported that the longer the DUP, the more striking the reduction in the volume of the left temporal lobe gray matter. In recent years, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) has been suggested to be involved in the etiology of schizophrenia. For example, a significant reduction in BDNF mRNA and protein was found in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia in postmortem studies.<sup>53</sup> A deficit in this neurotrophic factor may contribute to the structural alterations of brain underlying in the psychopathology of schizophrenia. These findings may help in elucidating the mechanism underlying the association between DUP and the outcome of schizophrenia. However, it is clear that much further research is required.

The present study has its own merits and limitations. Merits include the unusually long follow-up period and the fact that participants reflected a homogeneous aggregate of the disease.

Establishment of the CFN made it possible to recruit a uniform population as criteria were sufficiently precise to enable calculation of the incidence and annual prevalence of schizophrenia.<sup>30,37</sup> Application of this method made it possible to eliminate any bias that might arise from the medical institution at which a patient was being treated. Moreover, patients were not classified as inpatients and outpatients and were all first-episode cases of schizophrenia. Therefore, the study population was highly suited for analysis of the essence of schizophrenia. For that reason, we think that our present study accurately and faithfully reflects the outcome of this disease. A third merit of our study is that, as reported by Marshall et al.,<sup>1</sup> the information regarding DUP was accurately evaluated at the time of first contact. This is the first published investigation of the association between DUP and the outcome of schizophrenia over an ultra-long study period of 28 years.

With regard to the limitations of this study, it is clear that the number of participants was relatively small, while the dropout rate was high. Nearly 60% of the original participants could not be traced, for the following possible reasons. First, in the DOSMeD study that served as the basis of the present study, approximately 40% of the participants became untraceable within the first 1-2 years of the study.<sup>36</sup> In addition, although the earlier surveys were conducted after 1, 2, 5, 10, and 15 years, i.e., no interval was longer than 5 years, the survey performed after 28 years had a long interlude of 13 years following the previous survey. Moreover, in the DOSMeD study, the participants were not restricted to hospitalized patients or patients being treated at designated hospitals, but were instead recruited from multiple institutions. For that reason, the participants consisted of schizophrenia patients who were recruited within a certain geographical area. This made it difficult to establish the addresses of the participants. The present study is the first to recruit subjects at a large number of medical institutions and to investigate DUP over such a long period. Kua et al.<sup>31</sup> performed a study with a 20-year follow-up period while Bottlender et al.<sup>29</sup> conducted a 15-year outcome study, and follow-up may have been easier in those studies because they both enrolled inpatients. Even so, Kua et al.<sup>31</sup> reported a dropout rate of 30% over the 20-year period. Taken together, we conclude that the high dropout rate in our present study was a natural phenomenon and unavoidable. Although the dropout rate was high, analysis of the demographic variables found no significant differences between the traced and untraced subjects. Accordingly, any effects on the validity and generalizability of the results are likely to be minimal. However, it is possible that the patient group with a good outcome includes some patients who did not need to consult a medical institution. There are ethical concerns with making contact with such patients showing a good outcome. For that reason, it is possible that the patient group with a good outcome underwent small sampling.

## Acknowledgments

The present research was supported by Basic Scientific Research

Grant (C) No. 18591294 from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

The authors express their sincere gratitude to all staff of the CFN and to all participants and their families for their cooperation in this study. We are also deeply indebted to all of the psychiatrists belonging to the Social Psychiatry Research Group of the Department of Neuropsychiatry of Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences and who participated in the DOSMeD Study.

## References

- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T.: Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry* Sep 62(9): 975-983, 2005
- Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, et al. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 149: 1183-1188, 1992
- Perkins DO. Review: Longer duration of untreated psychosis is associated with worse outcome in people with first episode psychosis. *Evid Based Ment Health* 9(2): 36, 2006
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA.: Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 162(10): 1785-1804, 2005
- Farooq S, Large M, Nielssen O, Waheed W. The relationship between the duration of untreated psychosis and outcome in low-and-middle income countries : A systematic review and meta analysis. *Schizophr Res* 109: 15-23, 2009
- Larsen TK, McGlashan TH, Moe LC. First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr Bull* 22(2): 241-256, 1996
- Harrigan SM, McGorry PD, Krstev H. Does treatment delay in first-episode psychosis really matter? *Psychol Med* 33(1):97-110,2003
- Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 177: 511-515, 2000
- Black K, Peters L, Rui Q, Milliken H, Whitehorn D, Kopala LC. Duration of untreated psychosis predicts treatment outcome in an early psychosis program. *Schizophr Res* 47: 215-222, 2001
- Szymanski SR, Cannon TD, Gallacher F, Erwin RJ, Gur RE. Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 153: 519-525, 1996
- Uçok A, Polat A, Genc A , Turan N.. Duration of untreated psychosis may predict acute treatment response in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res* 38: 163-168, 2004
- Wunderink A, Nienhuis FJ, Sytema S, Wiersma D. Treatment delay and response rate in first episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 113(4): 332-9, 2006.
- Fuchs J, Steinert T. Dauer der unbehandelten psychose (DUP) : ein brauchbarer pradiktor für den krankheitsverlauf? [Duration of untreated psychosis (DUP) :An usefull predictor of outcome in schizophrenia?] *Fortschr Neurol Psychiatr* 72: 79-87, 2004
- Yamazawa R, Mizuno M, Nemoto T, Miura Y, Murakami M, Kashima H. Duration of untreated psychosis and pathways to psychiatric services in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 58: 76-81, 2004
- Yamazawa R, Nemoto T, Kobayashi H, Chino B, Kashima H, Mizuno M. Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients: prospective study. *Aust N Z J Psychiatry* 42: 159-165, 2008
- Ueok A, Polat A, Cakir S, Genc A. One year outcome in first episode schizophrenia. Predictors of relapse. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256(1): 37-43, Epub 2005 Jul 18,2006
- Larsen TK, Moe LC, Vibe-Hansen L, Johannessen JO. Premorbid functioning versus duration of untreated psychosis in 1 year outcome in first-episode psychosis. *Schizophr Res* 45: 1-9, 2000
- Malla AK, Norman RM, Manchanda R, et al. One year outcome in first episode psychosis: influence of DUP and other predictors. *Schizophr Res* 54: 231-242, 2002
- Barnes T RE, Leeson VC, Mutsatsa SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 193: 203-209, 2008
- Perkins DO, Lieberman JA, Gu H,et al. Predictors of antipsychotic treatment response in patients with first-episode schizophrenia, schizoaffective and schizophreniform disorders. *Br J Psychiatry* 185: 18-24, 2004
- Oosthuizen P, Emsley RA, Keyter N, Niehaus DJ, Koen L. Duration of untreated psychosis and outcome in first-episode psychosis. Perspective from a developing country. *Acta Psychiatr Scand* 111(3): 214-9, 2005
- Schimmelmann BG, Huber CG, Lambert M, Cotton S, McGorry PD, Conus P. Impact of duration of untreated psychosis on pre-treatment, baseline, and outcome characteristics in an epidemiological first-episode psychosis cohort. *J Psychiatr Res* 42: 982-990, 2008
- Addington J, Vanmastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol Med* 34: 277-284, 2004
- Keshavan MS, Haas G, Miewald J,et al. Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychoses. *Schizophr Bull* 29(4): 757-769, 2003
- Clarke M, Whitty P, Browne S, et al. Untreated illness and outcome of psychosis. *Br J Psychiatry* 189: 235-240, 2006
- Altamura AC, Bassetti R, Sassella F, Salvadori D, Mundo E. Duration of untreated psychosis as a predictor of outcome in first-episode schizophrenia: a retrospective study. *Schizophr Res* 52: 29-36, 2001
- de Haan L, Linszen DH, Lenior ME, de Win ED, Gorsira R. Duration of untreated psychosis and outcome of schizophrenia: delay in intensive psychosocial treatment versus delay in treatment with antipsychotic medication. *Schizophr Bull* 29(2): 341-8, 2003
- Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, et al. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: An eight-year prospective study. *Schizophr Res* 79: 85-93, 2005
- Bottlender R, Sato T, Jäger M, et al. The impact of the duration of untreated psychosis prior to first psychiatric admission on the 15-year outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 62: 37-44, 2003
- Wiersma D, Nienhuis FJ, Slooff CJ, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort. *Schizophr Bull* 24(1): 75-85, 1998
- Kua J, Wong KE, Kua EH, Tsoi WF. A 20-year follow-up study on schizophrenia in Singapore. *Acta Psychiatr Scand* 108: 118-125, 2003
- Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, et al. Shortened duration of untreated first episode of psychosis: changes in patient characteristics at treatment. *Am J Psychiatry* 158(11): 1917-9, 2001
- Melle I, Larsen TK, Haahr U,et al. Reducing the duration of untreated first-episode psychosis. Effects on clinical presentation. *Arch Gen Psychiatry* 61: 143-150, 2004
- Melle I, Larsen TK, Haahr U, et al.. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: Two-year effects of reducing the duration of untreated psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 65(6): 634-640, 2008
- Novak Sarotar B, Pesek MB, Agius M, Kocnur M. Duration of untreated psychosis and it's effect on the symptomatic recovery in schizophrenia - preliminary results. *Neuro Endocrinol Lett.* 29(6): 990-4, 2008
- Nakane Y, Takada K, Yoshitake K, Hatada K. DOSMeD: Nagasaki, Japan. In *Recovery from Schizophrenia: an international perspective. A report from the WHO collaborative project, the international study of schizophrenia* (Hopper K, Harrison G, Janca A, Sartorius N eds.; Oxford University Press, Oxford) pp. 164-176, 2007
- Nakane Y, Ohta Y & Radford MHB. Epidemiological Studies of schizophrenia in Japan. *Schizophrenia Bulletin* 18(1): 75-84, 1992
- Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G et al. *Schizophrenia: Manifestations, Incidence and Course in Different Cultures: A World Health Organization Ten-country Study. Psychological Medicine Monograph, Suppl 20*, Cambridge University Press, Cambridge, 1992
- Kramer M, Sartorius N, Jablensky A, Gulbinat W. The ICD-9 classification of mental disorders : a review of its development and contents. *Acta Psychiatr Scand* 59: 241-262, 1979
- The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. *World Health Organization*, Geneva, 1992
- Takada K, Yoshitake K, Nakane Y, et al. Nagasaki Schizophrenia Study: Outcome of a 15-year follow-up of an incident cohort. *Acta Med Nagasaki* 42: 39-44, 1997
- Kinoshita H, Nakane Y, Nakane H, et al. Nagasaki Schizophrenia Study: Influence of the duration of untreated psychosis on long-term outcome. *Acta Med Nagasaki* 50: 17-22, 2005
- WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/DAS), *World Health Organization*, Geneva, 1988
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry* 33: 766-771, 1976
- Leon AC, Shear MK, Klerman GL. A comparison of symptom determinants of patient and clinician global ratings in patients with panic disorder and depression. *J Clin Psychopharmacol* 13(5): 327-331, 1993