

46. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 8(3): 470-484, 1982
47. Gupta S, Rajaprabakaran R, Arndt S, Flaum M, Andreasen NC. Premorbid adjustment as a predictor of phenomenological and neurobiological indices in schizophrenia. *Schizophr Res* 16(3): 189-97, 1995
48. McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: Marker or determinant of course? *Biol Psychiatry* 46: 899-907, 1999
49. Wing, J.K.; Cooper, J.E.; and Sartorius, N. *The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms*. England: Cambridge University Press, Cambridge, 1974
50. WHO Life Chart Schedule (LCS), *World Health Organization*, Geneva, 1992
51. Keshavan MS, Haas GL, Kahn CE, et al. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? *J Psychiatr Res* 32(3-4): 161-167, 1998
52. Lappin JM, Morgan K, Morgan C, et al Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis. *Schizophr Res* 83: 145-153, 2006
53. Weickert CS, Hyde TM, Lipska BK, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE. Reduced brain-derived neurotrophic factor in prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 8(6): 592-610, 2003

Original Article

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

Tetsuo Miyakoshi,¹ Kazunori Matsumoto,² Fumiaki Ito,² Noriyuki Ohmuro¹ and Hiroo Matsuoka¹

Abstract

Aim: The putative prodromal state of schizophrenia has been conceptualized as an at-risk mental state (ARMS), which is identified on the basis of ultra-high-risk (UHR) criteria, and the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS) has been developed as a specific instrument. However, the generalizability of CAARMS and the concept of ARMS have not been established. In this study, we tested the reliability and validity of the Japanese version of CAARMS (CAARMS-J).

Methods: The participants were recruited from a specialized clinic for ARMS. The inter-rater reliability of CAARMS-J was examined. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) subscale scores and the basic symptoms of the CAARMS-J-defined UHR-positive group were compared with those of first-episode psychosis (FEP) and UHR-negative groups. The predictive validity was examined by

following up the UHR-positive individuals. The 12-month transition rate to psychosis and the antipsychotics prescription rate were calculated.

Results: The CAARMS-J showed good inter-rater reliability. The PANSS-positive symptoms subscale scores of the UHR-positive group were intermediate between the FEP and the UHR-negative groups, and the UHR-positive group scored higher than the UHR-negative group in some basic symptoms. The positive and negative symptoms scores of the CAARMS-J significantly correlated with the corresponding scores of the PANSS. After 12 months, 3 out of 28 (10.7%) UHR-positive cases had transitioned to psychosis and 11 (39.2%) individuals were prescribed antipsychotics.

Conclusions: The CAARMS-J is a reliable and valid tool for assessing and detecting ARMS in Japanese clinical settings, suggesting that the concept of ARMS is applicable in Japan.

¹Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, and ²Department of Psychiatry, Tohoku University Hospital, Sendai, Japan

Corresponding author: Dr Tetsuo Miyakoshi, Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, Seiryomachi 1-1, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, 980-8574, Japan. Email: xt5t-myks@asahi-net.or.jp

Received 15 October 2008; accepted 1 March 2009

Key words: at-risk mental state, prodrome, psychosis, schizophrenia, ultra-high risk.

INTRODUCTION

It is well known that many people experience a prodromal phase prior to the onset of full-blown psychosis or schizophrenia.¹ Therefore, accurate identification of people at this stage and prediction of the future development of psychosis have been a matter of great interest in psychiatry. The putative prodromal state has been conceptualized as an

at-risk mental state (ARMS), and attempts have been made to provide early intervention to young people with ARMS.^{2–4}

ARMS indicates a prospectively high but not inevitable risk of developing psychosis, and it is usually determined on the basis of ultra-high risk (UHR) criteria,^{2,5} composed of three UHR groups: attenuated psychotic symptoms (APS), which represent subthreshold psychotic positive symptoms;

brief limited intermittent psychotic symptoms (BLIPS), which are apparent psychotic symptoms that spontaneously remit within 1 week; and trait- and state-risk groups, in which the patient has a family history of psychosis (psychosis in first-degree relatives) or manifests schizotypal personality disorder along with low functioning that is sustained for at least 1 month. The transition rate of ARMS to full-blown psychosis has been reported to be approximately 10–50%, and this rate is considered to be influenced by the follow-up interval, type of intervention, settings of the service system and characteristics of the samples.^{3,6}

People with ARMS exhibit a variety of symptoms, including non-specific psychiatric symptoms and attenuated positive symptoms, and most of them are diagnosed with comorbid axis-I disorders.^{1,7} Therefore, it is essential to use a specific instrument for accurate identification and elaborate assessment of ARMS individuals. The Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS)⁸ and the Structured Interview for Prodromal Syndromes⁹ are the two major instruments that have been developed to meet this need.

The CAARMS, which was developed at the PACE clinic in Melbourne, is a semi-structured interview designed to measure a wide variety of symptoms. It is thought to be useful for identifying and assessing symptoms, including attenuated positive symptoms, negative symptoms, general psychopathologies, behavioural changes and Huber's basic symptoms in people with ARMS. The reliability and validity of this instrument were confirmed by Yung *et al.*,⁸ who conducted joint interviews of 34 UHR individuals to assess the inter-rater reliability of the instrument. The predictive validity was examined by comparing the 6-month transition rates of the CAARMS-defined UHR group ($n = 43$) and the non-UHR group ($n = 107$). The discriminant validity was assessed by comparing the CAARMS scores of UHR individuals ($n = 48$) and the control group ($n = 48$), and the concurrent validity was examined by testing the accordance between the CAARMS-defined UHR criteria and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)/Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH)-defined UHR criteria in 49 participants. The CAARMS has been adopted in many countries/regions outside Australia, including the UK,¹⁰ Korea¹¹ and Hong Kong.¹² However, only the original version has been assessed for reliability and validity.⁸

We assessed the generalizability of CAARMS by examining its applicability in Japan – a country with cultural and medical systems different from those of the other countries where the concepts of ARMS

and early intervention service have already been developed. We developed the Japanese version of the CAARMS (CAARMS-J), applied the instrument for the assessment of the Japanese population and evaluated its reliability and validity. The inter-rater reliability was examined by using the data from joint interviews of 40 ARMS individuals who met the CAARMS-J-defined UHR criteria (UHR+). The construct validity was assessed by comparing the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) subscale scores and the basic symptoms of the UHR+ group with those of the first-episode psychosis (FEP) and UHR– (individuals who did not meet the CAARMS-J-defined UHR criteria) groups. The concurrent validity was examined by assessing the correlations of the positive and negative symptoms scores between CAARMS-J and PANSS. The predictive validity was assessed on the basis of the 12-month transition rate and the antipsychotics prescription rate in 28 UHR+ individuals.

METHOD

Participants

The participants were recruited from the Sendai at-risk mental state and first episode (SAFE) clinic at the Department of Psychiatry, Tohoku University Hospital; this clinic is an outpatient clinic for people with ARMS. The individuals who fulfilled the following inclusion criteria were defined as ARMS cases in this study: (i) those aged between 14 and 35 years; (ii) those seeking psychiatric help; and (iii) those fulfilling the UHR criteria defined by CAARMS-J. The exclusion criteria were: (i) a history of psychotic episodes, or a history of manic episodes that fulfilled the diagnostic criteria of bipolar I disorder specified in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR) (bipolar I disorder being often as severe as psychotic disorders); (ii) history of treatment with antipsychotics; (iii) serious risk of suicide or violence due to a personality disorder; (iv) current substance dependence; (v) known intellectual disability (IQ < 70); and (vi) neurological disorders, head injury or any other significant medical condition associated with psychiatric symptoms. The study was carried out with the authorization of the Ethics Committee of Tohoku University Graduate School of Medicine and Tohoku University Hospital, and all the participants gave their written informed consent.

Instruments

The CAARMS instrument encompasses different aspects of psychopathology and functioning in

TABLE 1. Demographic variables, and the scores of GAF, the PANSS and the CAARMS-J in three diagnostic groups†

	ARMS (n = 31)	FEP (n = 10)	Others (n = 20)	Test statistic	P	Post hoc test
Age Mean (SD)	20.3 (4.6)	19.3 (4.9)	20.8 (4.2)	$\chi^2 = 1.32$	0.516	–
Sex (M : F)	11:20	3:7	9:11	–	–	–
GAF Mean (SD)	47.7 (6.6)	36.4 (8.7)	49.6 (9.0)	$\chi^2 = 12.98$	0.002	others = ARMS > FEP
PANSS subscale scores						
Positive symptoms	15.5 (3.8)	18.5 (3.8)	10.8 (2.5)	$\chi^2 = 25.55$	0.001	FEP = ARMS > others
Negative symptoms	14.5 (4.6)	19.0 (3.2)	13.8 (4.4)	$\chi^2 = 10.53$	0.005	FEP > ARMS = others
General psychopathology	38.8 (9.2)	37.5 (7.3)	30.8 (5.1)	$\chi^2 = 11.89$	0.003	FEP = ARMS > others
CAARMS-J						
Positive symptoms						
Thought content	3.8 (1.3)	4.9 (1.1)	1.3 (0.8)	$\chi^2 = 37.56$	0.001	FEP = ARMS > others
Perceptual abnormalities	2.8 (1.7)	4.8 (1.5)	1.2 (1.0)	$\chi^2 = 24.80$	0.001	FEP > ARMS > others
Disorganized speech	2.2 (1.2)	3.3 (1.3)	1.1 (1.0)	$\chi^2 = 18.64$	0.001	FEP = ARMS > others
Huber's basic symptoms						
Subjective experience of cognitive change	2.7 (1.3)	3.5 (0.5)	2.0 (0.8)	$\chi^2 = 14.80$	0.001	FEP > others
Subjective complaints of impaired motor functioning	1.0 (1.2)	1.0 (1.2)	0.4 (0.7)	$\chi^2 = 5.33$	0.070	–
Subjective complaints of impaired bodily sensation	1.2 (1.7)	1.9 (2.1)	0.1 (0.4)	$\chi^2 = 11.40$	0.003	FEP = ARMS > others
Subjective complaints of impaired autonomic functioning	2.8 (1.0)	2.1 (1.7)	2.5 (1.1)	$\chi^2 = 2.29$	0.318	–
Subjective emotional disturbance	2.4 (1.1)	2.2 (1.4)	1.9 (1.3)	$\chi^2 = 1.53$	0.464	–
Avolition/apathy	3.0 (1.3)	3.1 (1.5)	2.6 (1.3)	$\chi^2 = 1.73$	0.422	–
Impaired tolerance to normal stress	3.1 (1.5)	3.2 (1.5)	2.4 (1.6)	$\chi^2 = 2.92$	0.232	–

†Data are given as mean (standard deviation (SD)) except where indicated otherwise.

GAF, The Global Assessment of Functioning; PANSS, The Positive and Negative Syndrome Scale; CAARMS-J, The Japanese version of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States; ARMS, At-risk mental state group; FEP, First episode of psychosis group; Others, Other disorder group.

order to enable comprehensive assessment of individuals with ARMS. The CAARMS contains seven categories consisting of 28 subscales,⁸ including some of Huber's basic symptoms^{13,14} (Table 1). Each subscale is rated in terms of the dimensions of intensity (0–6) and frequency/duration (0–6). The positive symptoms category is used to determine the UHR criteria. The threshold of psychotic disorder is defined by operationalized clear-cut levels of positive symptoms occurring for at least 1 week, either on a daily basis or for more than three times a week with each symptom continuing for more than 1 hour on each occasion, according to the psychosis criteria defined by CAARMS-J.

The CAARMS was translated into Japanese by two Japanese psychiatrists (KM and TM) after obtaining permission from the original authors. As some colloquial English phrases were difficult to translate, we carefully selected words and phrases so that the translation would be in natural Japanese. This Japanese version of the CAARMS (the CAARMS-J instrument is available from the second author upon request) was back translated into English by professional translators who had not perused the original English text. The results of the back-translation were

examined and judged as satisfactory by a staff member of PACE who was familiar with the usage of the CAARMS.

The PANSS¹⁵ is a 30-item scale designed to include three subscales for different types of symptoms: positive syndrome, negative syndrome and general psychopathology. The inter-rater reliability and the criterion-related and construct validities of PANSS were evaluated by Kay *et al.*,¹⁵ and the inter-rater reliability and internal consistency of the Japanese version have been evaluated by Igarashi *et al.*¹⁶

Procedures

Inter-rater reliability

The inter-rater reliability of CAARMS-J was examined by using the data from consecutive joint interviews of 40 UHR+ individuals (10 males and 30 females; mean age \pm standard deviation (SD), 20.0 \pm 4.5 years) at intake. Initially, three psychiatrists trained each other on the usage of CAARMS-J, with help from the CAARMS training DVD. Preliminary administration of the instrument to suspected ARMS individuals was conducted before the study.

Two of the three raters were paired for each interview. We also assessed the inter-rater agreement for the UHR criteria.

Construct validity

Sixty-one individuals (23 males and 38 females; age, 14–35 years; mean age \pm SD, 20.3 ± 4.5 years) who consecutively attended an intake interview at the SAFE clinic participated in this study. All the participants were interviewed using CAARMS-J and PANSS. We used CAARMS-J to determine whether these individuals met the UHR criteria, and the axis-I diagnosis was made according to DSM-IV-TR on the basis of the agreement between two trained psychiatrists (KM and TM). After the interview, the participants were divided into three groups on the basis of the UHR criteria assessment: UHR+ group, FEP group and UHR- group (Table 1). The FEP group consisted of patients with schizophrenia ($n = 2$), schizophreniform disorder ($n = 2$), brief psychotic disorder ($n = 3$) and psychotic disorder not otherwise specified ($n = 3$). The UHR- group consisted of individuals who visited the SAFE clinic for risk assessment but did not meet the criteria of UHR or psychosis. They were diagnosed with anxiety disorders ($n = 10$), depressive disorders ($n = 6$), adjustment disorders ($n = 4$), somatoform disorders ($n = 2$) and no axis-I disorders ($n = 1$); there were three individuals with dual diagnosis.

We assessed the construct validity of CAARMS-J by determining the presence of the characteristic features of ARMS in the CAARMS-J-defined ARMS individuals. We compared the UHR+, FEP and UHR- groups in terms of the PANSS positive-, negative- and general psychopathology-symptoms subscale scores and Huber's basic symptoms measured by CAARMS-J. We hypothesized that the positive-symptoms scores of the UHR+ group would be intermediate between those of the FEP and UHR- groups. Further, we predicted that the scores of some of Huber's basic symptoms in the UHR+ and FEP groups would be higher than those in the UHR- group, because the basic symptoms are self-experienced deficit symptoms which are thought to be observed through the entire course of schizophrenia, including the prodromal state.¹³ It has also been reported that some of the basic symptoms predict the onset of psychosis.¹⁷

Concurrent validity

The abovementioned 61 individuals participated in this study. The concurrent validity of CAARMS-J for evaluating psychotic symptoms was tested by

examining the correlations between the positive symptoms of CAARMS-J and the corresponding scales of PANSS. We verified the ability of CAARMS-J to measure negative symptoms by examining the correlation between the emotional disturbances and negative-symptoms category scores of CAARMS and the negative-symptoms subscale scores of PANSS.

Predictive validity

The predictive validity of the CAARMS-J-defined UHR criteria was tested by consecutively identifying young people with ARMS according to the CAARMS-J-defined UHR criteria. Twenty-eight individuals with ARMS were followed up at the SAFE clinic. Twenty-three individuals met the APS criteria, one individual met the risk-factor criteria, three individuals met the APS and risk-factor criteria, and one individual met the APS and BLIPS criteria. The participants were treated by one of the three psychiatrists according to the treatment guidelines of the SAFE clinic. A summary of the guidelines is as follows. Eclectic psychological intervention combining supportive therapy and cognitive therapy was provided to all the participants. The prescription of antipsychotics was avoided unless the individuals (i) had an imminent risk of suicide or severe violence; (ii) were overwhelmed by psychotic symptoms; (iii) were rapidly deteriorating; or (iv) did not respond to any other treatment. Low-dose atypical antipsychotics were used, if necessary. Selective serotonin reuptake inhibitor or benzodiazepines were used to treat depression, anxiety and insomnia. The participants were usually followed up weekly or after every 2 weeks, in accordance with their clinical needs. We calculated the rate of transition to psychosis at 12 months and the rate of prescription of antipsychotic medication during the 12-month follow-up period. Psychosis was defined according to the CAARMS-J criteria. We predicted that the transition rate at 12 months would be comparable to that in other studies in which putatively effective treatments were provided.

Data analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 16.0 J for Windows (SPSS; Chicago, IL, USA). Intraclass correlations (ICCs) were calculated to assess inter-rater reliability, and the kappa coefficient was used to evaluate the inter-rater agreement on the diagnosis. Statistical comparisons across the three groups were examined by using the Kruskal–Wallis test, and post hoc comparisons were conducted by using the

Mann–Whitney *U* test with Bonferroni correction; the application of Bonferroni correction was found to reduce the level of significance from $P = 0.05$ to $P = 0.017$. Spearman correlations were adopted to determine the correlation between the PANSS and CAARMS-J scores.

RESULTS

Inter-rater reliability of the CAARMS-J

The ICC coefficients of the seven categories and the three positive-symptoms subscales of CAARMS-J are shown in Table 2. We found very good to excellent agreement in all the categories and positive-symptoms subscales. The kappa coefficient for the agreement on the UHR criteria between the three raters was 0.82 ($P = 0.001$).

Construct validity

The PANSS positive-symptoms subscale scores were different among the three groups (Table 1). The PANSS positive-symptoms subscale scores of the UHR+ group were significantly higher than those of the UHR– group ($P = 0.001$). The positive symptoms were more severe in the FEP group than in the UHR+ group, but the differences were not significant ($P = 0.033$).

There were significant differences among the three groups in the PANSS negative-symptoms subscale scores and the PANSS general psychopathology subscale scores. The PANSS negative-symptoms subscale scores of the FEP group were significantly higher than those in the UHR+ ($P = 0.002$) and the UHR– ($P = 0.002$) groups; however, there was no

difference between the scores of the UHR+ and the UHR– groups ($P = 0.698$). The PANSS general psychopathology scores for the UHR+ and FEP groups were significantly higher than those for the UHR– group ($P = 0.001$ and $P = 0.015$, respectively), although there was no significant difference between the scores of the UHR+ and FEP groups ($P = 0.879$).

In the assessment of Huber's basic symptoms, two of the seven subscales adopted in CAARMS (i.e. the subscales relating to subjective experience of cognitive change and impaired bodily sensation) showed a significant difference among the three groups (Table 1). The score for subjectively experienced cognitive change in the FEP group was significantly higher than that in the UHR– group ($P = 0.001$). The individuals in the UHR+ group experienced subjectively higher cognitive change than those in the UHR– group ($P = 0.030$), and the patients in the FEP group experienced subjectively higher cognitive change than those in the UHR+ group ($P = 0.039$); however, the differences were not significant. The individuals in the FEP and UHR+ groups experienced higher impairment of body sensations than those in the UHR– group ($P = 0.013$ and $P = 0.004$, respectively). There were no significant differences between the groups in the assessment of the other five Huber's basic symptoms.

Concurrent validity

Table 3 shows the results of the Spearman correlation coefficient analysis between the CAARMS-J and PANSS subscales. Each subscale of the positive symptom scale of CAARMS-J correlated with the corresponding positive symptoms subscale of PANSS. Moreover, the emotional disturbance and negative symptoms category scores of CAARMS-J correlated with the negative symptom subscale score of PANSS.

Predictive validity

Five of the 28 participants did not complete the 12-month follow-up period. Four of these participants moved out of the clinic catchment area and we ascertained the absence of psychosis in two participants by telephone interview; however, we could not complete the follow-up for the other two participants. The fifth participant stopped visiting our clinic at 4 months, and he could not be contacted.

After 12 months of follow-up, 3 of the 28 participants (10.7%) had transitioned to psychosis, and all three had been prescribed antipsychotics during the follow-up period; the prescription periods for the

TABLE 2. Intra-class correlation coefficients (ICCs) of eight main subscales of the CAARMS-J ($n = 40$)

CAARMS-J subscale	ICC
Positive symptoms	0.94
Disorder of thought content	0.91
Perceptual abnormalities	0.97
Conceptual disorganization	0.87
Cognitive change concentration/attention	0.76
Emotional disturbance	0.74
Negative symptoms	0.87
Behavioural change	0.76
Motor/physical changes	0.84
General psychopathology	0.92
Overall	0.92

CAARMS-J, The Japanese version of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States.

TABLE 3. Spearman correlations of the CAARMS-J scores with PANSS scores ($n = 61$)

CAARMS	PANSS	r (95% CI)
Positive symptoms	Positive symptoms	0.72* (0.57–0.82)
Thought content	delusion	0.85* (0.76–0.91)
Perceptual abnormalities	hallucinatory behaviour	0.90* (0.84–0.94)
Disorganized speech	conceptual disorganization	0.73* (0.58–0.83)
Emotional disturbance	Negative symptoms	0.64* (0.47–0.77)
Negative symptoms	Negative symptoms	0.53* (0.32–0.69)

* $P < 0.01$.

CAARMS-J, The Japanese version of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States; CI, confidence interval; PANSS, The Positive and Negative Syndrome Scale.

three participants were 2, 10 and 22 weeks before the onset of psychosis, respectively. Antipsychotics were prescribed to 11 (39.2%) participants during the follow-up period. The average prescription period in the eight participants that did not progress to psychosis was 20.4 ± 18.5 weeks (range: 2–48 weeks); three of these participants were still being prescribed antipsychotics at 12 months. One participant developed psychosis at 13 months. This participant had fulfilled the criteria for APS and BLIPS at intake, and she had been refusing to take the prescribed antipsychotics.

DISCUSSION

This is the first study on the application of CAARMS and UHR criteria to the Japanese population and on the reliability and validity testing of CAARMS-J. The results indicate that CAARMS-J is a reliable and valid instrument for evaluating ARMS in the Japanese population. CAARMS and the concept of ARMS seem to exhibit generalizability across different cultures.

The ICC of each subscale of CAARMS-J showed good to excellent reliability, which was comparable to that reported by Yung *et al.*⁸ The result demonstrated that CAARMS-J could be used for the reliable assessment of the comprehensive symptoms of ARMS. The inter-rater reliability of the UHR criteria defined by CAARMS-J was also confirmed to be satisfactory, as observed in the original study.⁸

The positive-symptoms subscale scores of the UHR+ group were intermediate between those of the FEP and UHR– groups. A similar pattern was observed in a study showing the intermediate severity of positive symptoms measured by the Scale of Prodromal Symptoms in ARMS individuals.¹⁸ Miller *et al.* reported that the PANSS positive-symptoms subscales in the ARMS individuals were less severe than those in untreated patients with first-episode schizophrenia, but comparable to those in treated

first-episode patients.¹⁹ Most of the psychotic patients in our study were referred for apparently mild positive symptoms, and five of them already had been treated with antipsychotics; therefore, these patients were relatively stable. This could have been the reason for the absence of significant differences between the positive symptoms in the FEP and UHR+ groups.

The FEP group was determined on the basis of the positive symptom scores of CAARMS-J; however, the severity of the PANSS negative-symptoms subscales in the FEP group was significantly more than that in the UHR– group. It has been reported that the severity of negative symptoms in first-episode patients is usually greater than that in ARMS individuals.^{20–22} The ARMS individuals who develop psychosis may exhibit more severe negative symptoms.⁸

The UHR+ and FEP groups had a higher general psychopathology score than the UHR– group. However, there was no significant difference between the UHR+ and FEP groups. This finding proves that the ARMS individuals in our study were not just a group of individuals undergoing incidental psychotic-like experiences with a relatively low risk of developing psychosis, but they were suffering from a general psychopathology that was as severe as that found in the FEP patients. Furthermore, the majority of ARMS individuals in our study were referred from psychiatrists who may have recognized the patients' risk of developing psychosis and their needs for specific psychiatric treatment.

The CAARMS contains several items that assess Huber's basic symptoms, which are thought to be prominent in ARMS individuals and patients with schizophrenia.^{17,23} In the present study, the severity of two of the seven basic symptoms – subjective experience of cognitive change and subjective complaints of impaired bodily sensation – were different among the three groups; the scores of these symptoms in the UHR+ and FEP groups were higher than those in the UHR– group. These findings may be

indicative of the sensitivity of the cognitive change and impaired body sensation items in signalling the imminent risk of psychosis, and the indistinguishability of the other five items from non-specific psychiatric symptoms. Specialized instruments for measuring basic symptoms in ARMS individuals such as Schizophrenia Proneness Instrument, Adult-version,²⁴ could prove useful for reinforcement of the UHR criteria.

We expected that the positive and negative symptoms measured by CAARMS-J would correlate with those assessed by PANSS. The present results demonstrated that this expectation was justified. The present study demonstrated that CAARMS-J has good concurrent validity with PANSS in measuring the positive and negative symptoms of ARMS.

The methodological limitations of our study must be considered when comparing the results after the 12-month follow-up in our UHR-positive group with those of other studies. In the present study, we provided interventions that were expected to be effective for ARMS individuals, because optimal treatment for the patients was ethically required in our clinical setting. In addition, our interventions were not controlled and not uniformly delivered. However, in light of these limitations, the overview of transition rates in other studies in which active interventions were implemented may provide interesting insights. McGorry *et al.*²⁵ performed a randomized control study in which they compared the transition rate of ARMS individuals who were treated with specific prevention intervention (SPI), which combined cognitive-behavioural therapy and low-dose antipsychotic medication with that of ARMS individuals who were treated with need-based intervention (NBI). The transition rate of the SPI group was 10% at the end of the treatment phase and 19% at the 12-month follow-up; however, the transition rate of the NBI group was 36% at the end of the 6-month treatment phase and the 12-month follow-up. Morrison *et al.* conducted a randomized control study and reported that the transition rate at the 12-month follow-up was 6% for the ARMS individuals who received cognitive therapy for 6 months and 26% for those who did not receive the therapy.²⁶ In a North American longitudinal study that was conducted across eight clinical research centres, 291 subjects were longitudinally followed up with treatment that was administered according to the clinical judgment of the treating physicians, and the transition rate was $12.7 \pm 1.9\%$ at 6 months, $21.7 \pm 2.5\%$ at 12 months and $32.6 \pm 3.3\%$ at 24 months.²⁷ Considering these results, it can be assumed that CAARMS-J can reliably detect ARMS individuals.

The antipsychotic prescription rate in our study (39.2%) was almost similar to that in the abovementioned North American longitudinal study (35.1%).²⁷ In our study, 8 of the 11 participants who received antipsychotic medications did not progress to psychosis during the follow-up period; however, the other three participants developed psychosis in spite of receiving the treatment. The antipsychotic medication could have delayed or avoided the conversion to psychosis in some of the cases that did not progress to psychosis;^{25,28} however, the use of this treatment method in these circumstances is still open to debate.²⁹ Out of the 20 individuals who completed the follow-up period without developing psychosis, only three participants were being prescribed antipsychotics at 12 months, which implies that the continuous prescription of antipsychotics to ARMS individuals is not always necessary. Considering the active treatment provided to the ARMS individuals and the relatively short period of follow-up in this study, it can be assumed that more than 10.7% participants may actually develop psychosis. In fact, one participant progressed to psychosis after the 12-month follow-up period (onset at 13 months) despite undergoing continuous treatment, which implies that at least 14.3% of the participants in our UHR+ group were at risk of developing psychosis after a longer follow-up period. However, the transition rate in our study seems to be low, and it supports the recent advocacy of more benign forms of treatment for ARMS individuals.²⁹

There were certain other limitations in this study. Firstly, the results were obtained by a small group of raters who had considerable clinical experience of assessing individuals with prodromal symptoms and were familiar with CAARMS-J. The generalizability of the results should be studied in the future. Secondly, the sample size was small and the number of female participants was almost double that of the male participants. This might be attributed to the fact that more female individuals visited our ARMS clinic. Finally, first-episode psychosis patients were not represented in this diagnostic population because they visited our clinic for suspected diagnosis of prodrome. This fact indicates that our ARMS clinic can also act as a gateway in the identification of FEP patients. The development of ARMS clinics is proving to be of great benefit for the advancement of early intervention in psychosis.

ACKNOWLEDGEMENTS

This research was supported in part by the Research Grand (18A-6) for Nervous and Mental Disorders

from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, and in part by the Grant-in-aid for Young Scientists (B) 1790803 and the Grand-in-aid for Scientific Research (C) 19591336 from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan. The authors thank Alison R. Yung for offering the CAARMS and thank Magenta Simmons for checking the back-translated version of the CAARMS-J.

REFERENCES

1. Yung AR, McGorry PD. The prodromal phase of first-episode psychosis: past and current conceptualizations. *Schizophr Bull* 1996; 22: 353–70.
2. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ. The 'close-in' or ultra high-risk model: a safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophr Bull* 2003; 29: 771–90.
3. Olsen KA, Rosenbaum B. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr Scand* 2006; 113: 273–82.
4. Yung AR, Phillips LJ, McGorry PD. *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*. London: Taylor and Francis, 2004.
5. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP *et al*. Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ('prodromal') group. *Schizophr Res* 2003; 60: 21–32.
6. Yung AR, Yuen HP, Berger G *et al*. Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk? *Schizophr Res* 2007; 33: 673–81.
7. Rosen JL, Miller TJ, D'Andrea JT, McGlashan TH, Woods SW. Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophr Res* 2006; 85: 124–31.
8. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD *et al*. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39: 964–71.
9. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL *et al*. Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr Bull* 2003; 29: 703–15.
10. Broome MR, Woolley JB, Johns LC *et al*. Outreach and support in south London (OASIS): implementation of a clinical service for prodromal psychosis and the at risk mental state. *Eur Psychiatry* 2005; 20: 372–8.
11. Chung YS, Kang DH, Shin NY, Yoo SY, Kwon JS. Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008; 99: 111–18.
12. Lam MM, Hung SF, Chen EY. Transition to psychosis: 6-month follow-up of a Chinese high-risk group in Hong Kong. *Aust N Z J Psychiatry* 2006; 40: 414–20.
13. Huber G. Das Konzept substratnaher Basissymptome und seine Bedeutung fuer Theorie und Therapie schizophrener Erkrankungen. *Nevenarzt* 1983; 54: 23–32.
14. Suellwold L, Huber G. *Schizophrenie Basisstoeuerungen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1986.
15. Kay SR, Opler LA, Lindenmayer JP. Reliability and validity of the positive and negative syndrome scale for schizophrenics. *Psychiatry Res* 1998; 23: 99–110.
16. Igarashi Y, Hayashi N, Yamashina M *et al*. Interrater reliability of the Japanese version of the Positive and Negative Syndrome Scale and the appraisal of its training effect. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 467–70.
17. Klosterkoetter J, Hellmich M, Steinmeyer EM, Schultze-Lutter F. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 158–64.
18. Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S *et al*. Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull* 2007; 33: 761–71.
19. Miller TJ, Zipursky RB, Perkins D *et al*. The PRIME North America randomized double-blind clinical trial of olanzapine versus placebo in patients at risk of being prodromally symptomatic for psychosis. II. Baseline characteristics of the 'prodromal' sample. *Schizophr Res* 2003; 61: 19–30.
20. Bechdolf A, Pukrop R, Kohn D *et al*. Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: a comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophr Res* 2005; 79: 137–43.
21. Francey SM, Jackson HJ, Phillips LJ, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD. Sustained attention in young people at high risk of psychosis does not predict transition to psychosis. *Schizophr Res* 2005; 79: 127–36.
22. Haefner H, Maurer K, Ruhrmann S *et al*. Early detection and secondary prevention of psychosis: facts and visions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2004; 254: 117–28.
23. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Pickler H, von Reventlow HG, Brockhaus-Dumke A, Klosterkotter J. Basic symptoms in early psychotic and depressive disorders. *Br J Psychiatry* 2007; 51 (Suppl.): s31–7.
24. Schultze-Lutter F, Addington J, Ruhrmann S, Klosterkotter J. *Schizophrenia Proneness Instrument, Adult version (SPI-A)*. Roma: Giovanni Fioriti Editore s.r.l., 2007.
25. McGorry PD, Yung AR, Phillips LJ *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* 2002; 59: 921–8.
26. Morrison AP, 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* 2004; 185: 291–7.
27. Cannon TD, 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* 2008; 65: 28–37.
28. McGlashan TH, Zipursky RB, Perkins D *et al*. Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 790–9.
29. Yung AR, Nelson B, Stanford C *et al*. Validation of 'prodromal' criteria to detect individuals at ultra high risk of psychosis: 2 year follow-up. *Schizophr Res* 2008; 105: 10–17.

第4章 精神・神経疾患と認知機能

A. 精神疾患における認知機能

はじめに

本書の精神・神経疾患と認知機能の項目では、統合失調症、気分障害、認知症、強迫性障害、発達障害、てんかん、神経変性疾患、高次脳機能障害を取り上げてそれぞれの領域の知見がまとめられている。従来の認知機能研究は、病巣の比較的明確な器質性脳障害や認知症における神経心理学として発展してきたが、近年では特に統合失調症での認知障害が注目されるようになり、精神疾患全般にわたり認知機能研究が活発に行われている。統合失調症、気分障害などの精神疾患は、器質性脳疾患と比較して限局性の脳病巣としてではなく、広範な脳システムの機能的偏倚として表れるため、脳の障害領域の把握が難しく、従来の神経心理検査では十分に把握できないこともしばしばある。しかし、脳画像や精神生理学の発展も加わりこうした複雑な精神疾患での、認知障害と精神・行動変化の関連が明らかになってきた。

ここでは、精神疾患における認知機能研究を行う際の方向性や考慮すべき問題点を中心にまとめる。

1. 認知障害の定義²⁸⁾

認知 cognition あるいは認知機能 cognitive function という用語は、認知症や高次脳機能障害の領域で頻繁に使用され、その際の評価方法となる神経心理検査での異常を認知障害と同義に用いることが多い。日常臨床において、認知障害を認知症や高次脳機能障害の代名詞のように用いることがあり、痴呆を認知症と呼ぶようになった昨今、本邦では認知症以外の精神疾患において認知障害という用語を使用する際には誤解を受けないような配慮が求められる。また、後述するように現在使用されている神経心理検査だけでは認知機能を十分には評価できないということにも留意する必要がある。

認知障害のとらえ方について、米国精神医学会の診断基準である DSM-IV-TR¹⁾を見ると、認知症を定義する際の「記憶障害、失語、失行、失認、実行機能障害」を“認知欠損”、せん妄を定義する際の「記憶欠損、失見当識、言語障害など」を“認知変化”と呼んでいる。また、WHO の診断基準である ICD-10⁴⁶⁾ (57 頁) では、器質性精神障害全般の定義において「…障害の本質的な病像は2つの主要な症候群を形成している。一方には、常に存在し最も顕著な特徴が、記憶、知能、学習のような認知機能の障害か、あるいは意識や注意のような知覚 (sensorium) の障害である症候群がある。他方には、最も目立つ症状が、知覚 (perception) (幻覚)、思考内容 (妄想)、気分や情緒 (抑うつ、高揚、不安) の領域、あるいは人格と行動の全体的なパターンに認められる…」とあり、記憶、知能、学習を認知障害として、意識、注意、個々の精神症状はそれに含めていない。

近年、認知障害研究が急速に進展している統合失調症の領域では、臨床症状としての思考障害自体あるいは陰性症状自体を認知障害と呼ぶ場合がある。DSM-IV-TR¹⁾ (292~293 頁) では、「統合失調症の特徴的症状には、広範囲の認知および感情の障害が含まれ、それらは、知覚、論理的思考、言語および意志の疎通、行動の統御、感情、思考と会話の流暢さや豊かさ、楽しみを享受する能力、意志と欲動、注意力に及ぶ」と記述しており、感情以外の症状自体を広く認知障害としている。一方、陽性症状、陰性症状と並列して認知障害を1つの症状次元と位置づけることもある。例えば、ICD-10⁴⁶⁾ (97 頁) では「統合失調症の障害は、一般的には、思考と知覚の根本的で独特な歪曲、および不適切なあるいは鈍麻した感情によって特徴付けられる。ある程度の認知障害が経過中に進行することはあるが、意識の清明さと知的能力は通常保たれる」と記述しており、上述の ICD における器質性精神障害の定義を考慮すると、思考、知覚、感情の症状と並列して、おそらく

記憶や学習などの障害を認知障害ととらえているようである。

以上のように、様々な臨床領域において認知障害の定義が微妙にときに大幅に異なっていることがわかる。同様に基礎医学の領域においても、認知の定義は多様である。脳機能を感じ覚、知覚、認知、感情、運動などに分ける場合、認知は推理や思考に基づく高次の脳活動を意味する。しかし、心理学における知覚と認知の二分法の議論をみてもわかるように脳機能を画然と要素的に区別することは難しく、最近では、認知を“こころの働き”としてより広義に用いる傾向にある。なお、その際、“こころ”とは生体と外界の情報のやり取りを支える内的仕組みと定義される。例えば、意識的過程と無意識的過程を含んだ心的機能全体に関わる精神機能を認知と定義する立場、精神活動の理性的成分と情動的成分の総称を認知と定義する立場、情報処理の観点から情報の符号化、変換、貯蔵、利用に関わる行動調整のための一連の過程を認知と定義する立場があるが、いずれも認知を広くとらえている。2004年に Gazzaniga¹²⁾によって「認知神経科学Ⅲ」が上梓されたが、その中で取り上げられた項目は、「進化と発達」、「可塑性」、「感覚システム」、「運動システム」、「注意」、「記憶」、「言語」、「高次認知機能」、「情動と社会神経科学」、「意識」と多岐にわたっていることから、認知の意味するものが広範囲であることがわかる。

2. 認知障害の病態論における位置付け

認知障害が精神疾患の病態論の中でどのように位置付けられるかは、認知の定義によって異なってくる。統合失調症を例にあげて、認知障害と臨床症状の関係についていくつかのモデルを検討する(図1)。前項でも述べたように、思考障害や陰性症状を認知障害と定義する場合は、図1のモデル1のように認知障害は臨床症状の1つとして扱われる。

しかし、Zubinの脆弱性仮説⁴⁷⁾、Ciompiの長期展開モデル⁸⁾、Klosterkötterらの層構造モデル¹⁸⁾、Andreasenの病態モデル²⁾においては、それぞれ脆弱性、基本障害、情報処理障害、認知ジスメトリアなどと表現される“認知障害”を疾患の基本的病理としたことから³⁰⁾、モデル2のように認知障害を病

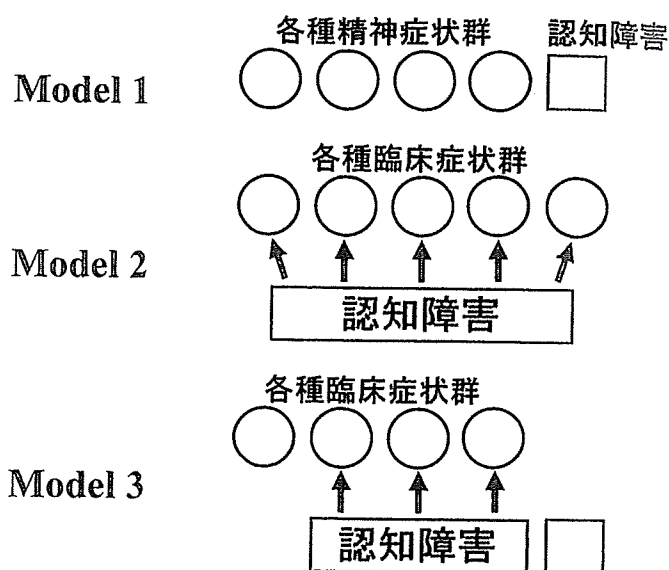


図1 精神症状と認知障害の関連

モデル1は、認知障害が精神症状の1つとして位置付ける概念。モデル2は、基本的障害としての認知障害を基に精神症状が形成されるという概念。モデル3は、モデル2と類似の概念だが、仮説エラーを避けるために、認知障害と関連しない精神症状、精神症状と関連しない認知障害もありうるという概念。

態の中核に位置づけて考えることが多い。さらに認知機能と統合失調症での精神症状との具体的な関連については多くの研究がある。例えば、(1) 知覚・注意の障害と幻覚・妄想(一部は欠陥症状)、(2) 実行機能と欠陥症状、(3) 作業記憶と欠陥症状、思考障害、一部の陽性症状(自己監視の障害と関連する作為体験や幻覚)、(4) 記憶と欠陥症状、思考障害との関連などが指摘されており、複数の認知障害が精神症状の病理に複雑に関与しているものと推定される^{28,29)}。また、認知障害から精神症状への発展過程について、例えば、Boschは⁶⁾、調整的役割をもつ自動的な情報処理の破綻が、統御処理へ過剰な負荷をかけるために各精神症状が発現するという仮説を提唱している。筆者らは、幻覚・妄想、思考障害、欠陥症状をそれぞれ反映する精神生理指標を用いた研究を通して、各認知障害に統御処理系と調整系の障害が内在しており、調整系のさらなる破綻が精神症状を導くものと考えている²⁶⁾。このように、神経心理学、認知心理学、精神生理学などにおける研究から、統合失調症においてはモデル2のように認知障害がその病態の中核的病理として位置付けられているといえる。しかし、仮説エラーを避けるためには、

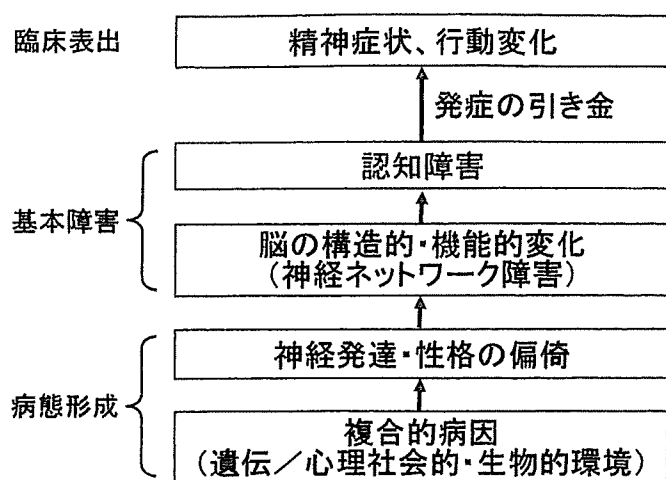


図2 統合失調症の病態

Andreasen²⁾の概念図を基に作成 (詳細は本文参照)

モデル3のように認知障害によらない臨床症状群と、逆に臨床症状群に反映されない認知障害の可能性を常に念頭に入れておくべきである。

精神疾患の病態構造を検討する上で、病因による病態形成と基本障害そして臨床表出までの全体像を想定する必要がある。疾患によって異なる点も多いが、Andreasen²⁾によって提唱された統合失調症の病態構造を参考にすると、図2のような全体像を描くことができる^{28,29)}。すなわち、病因には、遺伝的要因と環境要因が想定され、環境要因はさらに生物学的要因と心理社会的要因が区別される。こうした複合的病因によって神経発達などにおける偏倚を惹起し、最終的には脳の構造的変化や機能的変化に到達し、それがある種の神経ネットワークの障害に帰結する。これを基盤にして、基本障害としての認知障害が出現し、最終的に何らかの引き金によって精神症状や行動変化がもたらされるという考えである。これは主に統合失調症や気分障害に適用されると思われるが、それぞれの要因の重み付けを加減すれば他の精神疾患にも適用が可能かもしれない。基礎研究と臨床研究を統合していくトランスレーショナル・リサーチでは、基本障害としての脳の構造的・機能的変化や認知障害は、基礎と臨床をつなげるいわゆるエンドフェノタイプ¹⁴⁾として有力視され、両者の架け橋的存在でもある。

3. 認知障害概念の広がり：神経認知、社会認知、情動認知^{28,29)}

統合失調症においては、従来の神経心理検査ではおおよそ共通して注意、記憶、思考、判断・計画能力・予期、知的能力にわたり広く障害されており、その中でも注意、記憶、実行機能の障害がより際立つといわれ臨床的に重要な意味をもつことが明らかになり¹³⁾、既に認知障害を統合失調症の診断基準に含めようという動きもある¹⁷⁾。さらに、統合失調症で深刻な問題となる生活機能や社会的・職業的機能の障害に対して、陰性症状や陽性症状以上に認知障害が大きな影響力をもつことが明らかになってきた³²⁾。これに伴い社会的・職業的機能に対してより特異的に関連する認知機能の研究が進み、従来研究されてきた認知機能を神経認知 neurocognition と呼ぶのに対して、新たに社会認知 social cognition という認知機能領域が提唱されその生物学的背景も明らかになりつつある^{9,10,28,29,38,41)}。また、情動や感情に関して情動認知 emotion perception という立場で生物学的研究が進展しつつある^{39,40)}。ここでは、認知機能を神経認知、社会認知、情動認知と3つに分けたが、これらは相互に重複しており現時点では画然としないところもあり暫定的な考えである。

社会認知は、「自分自身と他人の関係についての表象を作り、その表象を社会行動を柔軟に導くために利用する能力」、「他人の意図や気持ちを理解する人間の能力を含むような、社会的相互作用の基底にある心的操作」、「他者に反応し行動に役立つ過程、特に、霊長類に見られる極端に多様で柔軟な社会行動に役立つより高次の認知過程」などと定義される⁴¹⁾。統合失調症における社会認知の研究は急増しているが、その主な研究対象は、心の理論スキル、表情の感情認知、帰属スタイル (内的、外的事象に対してそれを自分または他人のどちらに帰属させ説明するかという心的様式)、社会的手がかりの認知などである。社会認知の脳局在に関する画像研究も増えており、内側前頭葉、上側頭回、紡錘状回、扁桃体などが重視されている⁴¹⁾。

情動認知は上記の社会認知とかなり重複する概念であるが、情動の直接関係しない心の理論スキルもあれば、逆に対人関係とは関連しない情動もある⁴⁴⁾。

ここでいう情動認知は、①内的あるいは外的な刺激によって発生した情動の意味が評価され、②文脈や記憶情報をもとにある感情状態を惹起し、さらに、③それらの変化に対してフィードバック調整を行うといった一連の認知処理過程をいう。最近、この領域の生物学的な基礎研究が進展し、それと精神疾患との関連が検討されつつある^{39,40)}。研究対象としては、プロソディ^{16,22)}や表情の情動認識、情動体験の表現行動などである。Phillips らは³⁹⁾、これまでの基礎研究から、情動の認知処理過程が脳の腹側システム（扁桃体、島、腹側線条体、腹側前帯状回、前頭前野皮質）と背側システム（海馬、背側前帯状回、前頭前野皮質）とが関与するとした。前者の腹側システムは、刺激の情動の意味を評価し（上述の①に相当）、それによって感情状態が発生し自律神経系が反応し（上述の②に相当）、後者の背側システムは、感情状態とそれに伴う行動を意図的に制御する（上述の③に相当）。統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害では、それぞれ異なる情動処理障害を示す⁴⁰⁾。

4. 認知障害に関するいくつかの臨床的問題点

a. 評価方法

前述のように認知障害が精神疾患の病態の中核であるとするなら、その疾患では全例で特異的な認知障害が検出される必要がある。認知機能は通常、神経心理課題を用い行動指標（正答率、誤答率、反応時間など）で評価される。しかし、行動指標を用いるような一般の神経心理検査では検査感度の問題に加えて、脳機能の時間的および空間的特性を評価できないため偽陰性の結果になる場合があり、神経画像や精神生理手法を組み合わせた評価方法の確立が望まれる¹⁵⁾。実際、統合失調症において、知覚組織化過程に関して比較的単純な標的弁別課題（例えば、continuous performance test）を行うと、神経心理学的に行動指標だけで評価すると正常と判断される³⁵⁾。一方、精神生理学的には知覚処理に関する事象関連電位の頂点潜時が有意に遅延するため、知覚組織化過程には何らかの障害の存在が推定される²⁴⁾。また、統合失調症の潜在記憶に関しては神経心理学的には正常という報告が多いが、事象関連電

位を用いた精神生理評価では異常と報告されている²⁵⁾。したがって、各検査方法の限界を十分に考慮して結果を解釈しなければならない。神経認知を評価する神経心理課題を網羅的に施行した場合、異常率の高い統合失調症でも15%程度は正常になる⁴²⁾。今後は、疾患特異的な評価法の開発も重要な課題である²⁹⁾。

b. 認知障害の時間的变化

精神疾患の病態解明と治療開発には、認知障害の出現時期とその経過特性を明らかにすることが重要である。慢性期の統合失調症患者を対象とした後方視的研究⁴⁵⁾によると、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群の三群に分けられた（文献²⁹⁾の図3-4-3参照）。これらより統合失調症での認知障害は発病以前から既に存在している可能性が高く、治療的には一次予防が必要となる。さらに、②の群は発症前後での悪化も加わるため、二次、三次予防の対象となる。

近年、早期精神病に対する介入研究が盛んに行われるようになり²³⁾、発病前において直接的に認知機能を評価することが可能となってきた。Simon ら⁴³⁾は、初回精神病エピソード群、超ハイリスク群、基底症状群、患者対照群の4群で神経心理検査を施行したが、認知障害の程度は、初回エピソード群が最も強く、次いで超ハイリスク群が強く、基底症状群と患者対照群は最も軽度でしかも同程度であったことから、認知障害は症状の出現するかなり前から（早期の神経発達異常）と前駆期付近（後期の神経発達異常あるいは神経進行性過程）において2重に形成されることが示唆された（図3）。Niendam ら³⁴⁾は、精神病の超ハイリスク群に対して包括的治療を行うことによって平均8.3ヵ月後で認知機能がどのように変化するかを調べ、20%以上認知機能が改善したのは約半数に及んだことを報告した。最近の画像研究でも前駆期から発病早期における脳構造変化が多数報告されており³⁷⁾、それらと認知障害の経過特性

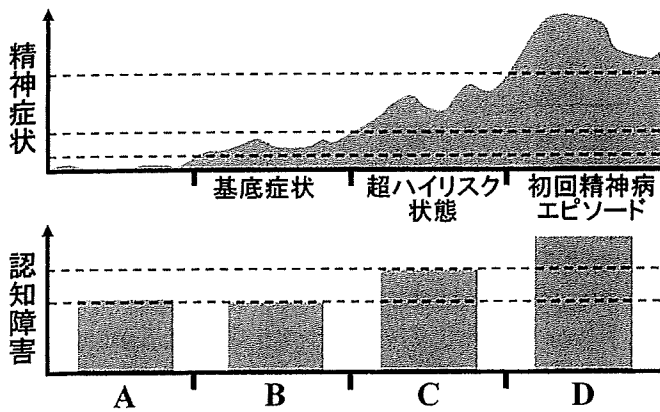


図3 早期介入研究からみた認知障害の形成時期
Simon ら⁴²⁾のデータを基に、基底症状期以前 (A)、基底症状期 (B)、超ハイリスク期 (C)、初回精神病エピソード (D) での認知障害の程度を示した。A、B 以前での障害により認知障害 (早期の神経発達障害) が決定され、さらに C から D にかけて認知障害 (後期の神経発達障害または神経進行性過程) が悪化し、少なくとも 2 段階の過程を経て統合失調症での認知障害が形成される。

との関連が注目されている。この領域の研究は、病態と治療に関する重要な知見を提供すると同時に、精神疾患の予防という新たな医療の展開にもつながることが期待される³¹⁾。

c. 疾患間の比較

近年の遺伝研究の進展に伴い、統合失調症と感情障害の両疾患に感受性のある遺伝子が見出され^{4,11,36)}、様々な観点から両疾患の異同に関する議論が展開しており^{21,33)}、両疾患の神経心理プロフィールを比較する研究が注目されている。例えば、双極性障害と統合失調症における実行機能障害に関しては、診断ではなく症状プロフィールとより関連が深いことが示された (具体的には、躁状態をもつ患者と解体症状をもつ患者での類似性、うつ状態をもつ患者と陰性症状をもつ患者での類似性)²⁰⁾。また、気分障害でも精神病症状を伴っている場合は、程度の差異はあるにせよ、統合失調症と類似の記憶、注意と処理速度、実行機能の異常を認めた⁴²⁾。精神疾患における認知障害の研究を行う場合は、疾患カテゴリー以上に症状ディメンションにも注目して、例えば、縦断的経過での生涯にわたる精神病症状や気分症状の有無を検討するなど⁵⁾、注意深い対象の評価と選択が求められるようになってきた。

前述のように (図 3)、統合失調症では前駆期付近

での認知的悪化に加えて前駆期以前からも認知障害の存在することが示唆されており⁴³⁾、統合失調症に限らず発病前の認知機能と精神疾患との関連は重要な問題である。最近、ニュージーランドで行われた前方視的出生コホート研究で、小児期の IQ とその後の成人での精神疾患との関連が報告された¹⁹⁾。これによると、小児期での低い IQ が、統合失調症圏の障害、うつ病、不安障害の危険性増大と、さらに精神疾患の併存数やうつ病の持続期間とも関連し、一方で、小児期での高い IQ は成人の躁病の危険性増大と関連していた。躁病は例外として、知能が疾患防衛的に作用している可能性があり、これらのデータは“認知予備力仮説 cognitive reserve hypothesis”を支持する¹⁹⁾。早期精神病に対する介入研究が急速に進展し、微弱な精神病症状や非常に短期間の精神病症状などを示すような超ハイリスク群 (“アットリスク精神状態”) が、精神病圏の疾患の診断基準に合致するような精神病に発展するのは 2.5 年の追跡で約 35% であり⁷⁾、発症しない例が大半であることを考えると、アットリスク精神状態からのレジリエンス (回復力) の意義が治療論において注目される。認知予備力は、最初に障害が発展したときから自らを防御し人生への精神疾患の衝撃を和らげていると仮定され³⁾、この領域の研究の発展が期待される。

まとめ

認知障害は精神疾患全般においてそれらの病態の中核を構成している可能性があり、各精神疾患での認知障害を明らかにしていくことが病態解明に重要である。その際、認知の定義や評価法をさらに洗練していく必要がある。さらに、ここではふれなかったが、認知障害は、創薬、認知療法、リハビリテーションの標的となっているように、治療論においても重要な意義をもっている²⁷⁾。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (精神疾患の診断・統計マニュアル, 高橋三郎, 大野裕, 染谷俊幸, 訳), 医学書院, 東京, 2002.
- 2) Andreasen NC : A unitary model of schizophrenia :

- Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 56 : 781-787, 1999.
- 3) Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, et al. : Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med* 36 : 1053-1064, 2006.
 - 4) Berrettini WH : Are schizophrenic and bipolar disorders related? A review of family and molecular studies. *Biol Psychiatry* 48 : 531-538, 2000.
 - 5) Boks MPM, Leask S, Vermunt JK, et al. : The structure of psychosis revisited : The role of mood symptoms. *Schizophr Res* 93 : 178-185, 2007.
 - 6) Bosch RJ van den : Context and cognition in schizophrenia. In : *Advances in the Neurobiology of Schizophrenia : Clinical and Neurobiological Advances in Psychiatry Vol. 1* (ed by Den Boer JA, Westenberg HGM, Praag HM van). John Wiley & Sons, Chichester, pp343-366, 1995.
 - 7) Cannon TD, 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.
 - 8) Ciompi L : The dynamics of complex biological-psychosocial systems : Four fundamental psychobiological mediators in the long-term evolution of schizophrenia. *Brit J Psychiatry* 155 (suppl. 5) : 15-21, 1989.
 - 9) Corrigan PW, Penn DL (eds) : *Social Cognition and Schizophrenia*. American Psychological Association, Washington, D. C., 2001.
 - 10) Couture SM, Penn DL, Roberts DL : The Functional significance of social cognition in schizophrenia : a review. *Schizophr Bull* 32 : S44-S63, 2006.
 - 11) Craddock N, Owen MJ : Rethinking psychosis : the disadvantages of a dichotomous classification now outweigh the advantages. *World Psychiatry* 6 : 84-91, 2007.
 - 12) Gazzaniga MS : *The Cognitive Neuroscience III*, The MIT Press, Massachusetts, 2004.
 - 13) Goldberg TE, David A, Gold JM : Neurocognitive deficits in schizophrenia. In : *Schizophrenia*, 2nd edition (ed by Hirsch SR, Weinberger D). Blackwell Science, Oxford, pp. 168-184, 2002.
 - 14) Gottesman II, Gould TD : The endophenotype concept in psychiatry : Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160 : 636-645, 2003.
 - 15) Green RL, Gazzaniga MS : Linking neuroimaging and cognitive neuropsychiatry. *Cognitive Neuro-psychiatry* 6 : 229-234, 2001.
 - 16) 伊藤文晃, 松本和紀, 海老名幸雄, 他 : プロソディと統合失調症 ; プロソディの脳神経機構と統合失調症におけるその障害. *脳と精神の医学* 16 : 279-285, 2005.
 - 17) Keefe RSE : Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 7 : 22-28, 2008.
 - 18) Klosterkötter J, Gross G, Huber G : *Das Konzept der Prozessaktivität bei idiopathischen Psychosen*. *Nervenarzt* 60 : 740-744, 1989.
 - 19) Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, et al. : Childhood IQ and adult mental disorders : A test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 166 : 50-57, 2009.
 - 20) Kravaritia E, Dixona T, Frith C, et al. : Association of symptoms and executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 74 : 221-231, 2005.
 - 21) Marneros A, Akiskal HS : *The Overlap of Affective and Schizophrenic Spectra*. Cambridge University Press, Cambridge, 2007.
 - 22) Matsumoto K, Samson GT, O'Daly OD, et al. : Prosodic discrimination in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 189 : 180-181, 2006.
 - 23) 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.
 - 24) Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al. : Delayed visual NA potential in remitted schizophrenia : A new vulnerability marker for psychotic relapse under low-dose medication. *Biol Psychiatry* 45 : 107-115, 1999.
 - 25) Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al. : Lack of repetition priming effect on visual event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46 : 137-140, 1999.
 - 26) 松岡洋夫, 松本和紀 : 精神分裂病の脆弱性とその臨床指標. *精神医学* 43 : 236-249, 2001.
 - 27) 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.
 - 28) 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.
 - 29) 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). 朝倉書店, 東京, pp54-64, 2007.
 - 30) 松岡洋夫, 佐藤光源 : ストレス脆弱性仮説. 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）．朝倉書店，東京，pp64-70, 2007.
- 31) 松岡洋夫，松本和紀：統合失調症の早期介入と予防．臨床精神薬理．（印刷中）
 - 32) Mueser KT : Cognitive functioning, social adjustment and long-term outcome in schizophrenia. In : Cognition in Schizophrenia : Impairments, Importance and Treatment Strategies (ed by Sharma T, Harvey P). Oxford, New York, pp. 157-177, 2000.
 - 33) Murray RM, Sham P, Van Os J, et al. : A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Res 71 : 405-416, 2004.
 - 34) Niendam TA, Bearden CE, Zinberg J : The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. Schizophr Bull 33 : 772-781, 2007.
 - 35) Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin DM, et al. : Developmental processes in schizophrenic disorders ; Longitudinal studies of vulnerability and stress. Schizophr Bull 18 : 387-425, 1992.
 - 36) Owen MJ, Craddock N, Jablensky A : The genetic deconstruction of psychosis. Schizophr Bull 33 : 905-911, 2007.
 - 37) Pantelis C, Velakoulis D, Wood SJ, et al. : Neuroimaging and emerging psychotic disorders ; The Melbourne ultra-high risk studies. Int Rev Psychiat 19 : 373-381, 2007.
 - 38) Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, et al. : Social cognition in schizophrenia. Psychol Bull 121 : 114-132, 1997.
 - 39) Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, et al. : Neurobiology of emotion perception I : The neural basis of normal emotion perception. Biol Psychiatry 54 : 504-514, 2003.
 - 40) Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, et al. : Neurobiology of emotion perception II : Implications for major psychiatric disorders. Biol Psychiatry 54 : 515-528, 2003.
 - 41) Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, et al. : Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. Am J Psychiatry 160 : 815-824, 2003.
 - 42) Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR et al. : Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. Schizophr Bull doi : 10.1093/schbul/sbn044, May 2008.
 - 43) Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, et al. : Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. Schizophr Bull 33 : 761-771, 2007.
 - 44) Völlm BA, Taylor ANW, Richardson P, et al. : Neuronal correlates of theory of mind and empathy : A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. NeuroImage 29 : 90-98, 2006.
 - 45) Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, et al. : Cognitive impairment in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. Arch Gen Psychiatry 57 : 907-913, 2000.
 - 46) World Health Organization : The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders ; Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. (精神および行動の障害；臨床記述と診断ガイドライン．融道男，中根允文，小見山実，監訳）．医学書院，東京，1995.
 - 47) Zubin J, Spring B : Vulnerability : A new view on schizophrenia. J Abn Psychology 86 : 103-126, 1977.

（松岡 洋夫・松本 和紀）

統合失調症の長期転帰調査

Clinical and pathophysiological course of schizophrenia

金 賢^{*1} / 中根 秀之^{*2} / 木下 裕久^{*3} / 中根 允文^{*4}

Kim Hyen

Hideyuki Nakane

Hirohisa Kinoshita

Yoshibumi Nakane

長崎県立精神医療センター^{*1}

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健学専攻教授^{*2}

長崎大学病院精神科神経科講師^{*3}

長崎大学名誉教授^{*4}

要 約

統合失調症の転帰については、Kraepelin は、早発性痴呆の概念において経過がさまざまであるとしながらも、発症後2～3年の経過で欠陥治癒に至ることが多く、多くは欠陥を伴う治癒にとどまることを重視した。その後、Bleuler は、schizophrenia では、波状経過をとるものが多く、5年程度で病状の進行は停止するが、精神荒廃に向かう傾向はみられず、晩期には回復がみられると、良好な転帰を示唆している。統合失調症の転帰については、これまでの研究から、さまざまなモデルが提唱されている。統合失調症は、発症から早期(2～5年後まで)の転帰のパターンがその後の転帰の強力な予測因子となりうるが、地域による差異が少なくない。社会文化的状況が長期転帰を修飾すること、また長期の改善をもたらすためには、薬物療法に加えて、社会的治療を含む介入プログラムが重要であることなどが示唆されている。最近の統合失調症の転帰研究では、短期～中期的視点から、操作的基準としての「寛解(remission)」を考慮した調査研究が1980年代より行われ、40～60%の寛解率であることが報告されている。

Key Words 統合失調症, 長期転帰, 寛解, 回復, 自殺

はじめに

統合失調症の転帰については、早発性痴呆の概念をもとに Kraepelin は、経過がさまざまであるとしながらも、発症数ヵ月後に欠陥が現れることがあるが、2～3年の経過で欠陥治癒に至ることが多いと述べ、完全な治癒があるにしてもまれであり、多くは欠陥を伴う治癒にとどまることを重視した。これらの転帰について予測することは困難であり、末期状態から、もはや回復が起こらないという時点を定めることについても難しいと悲観的な

経過が印象づけられた。その後、Bleuler は、schizophrenia の概念において、波状経過をとるものが多く、5年程度で病状の進行は停止するが、精神荒廃に向かう傾向はみられず、晩期には回復がみられると、良好な転帰を示唆している。小川も、個々の経過は各人各様、多岐にわたるものの、徐々に静穏化し、長期経過では再発性の波状経過群が、進行性の直線状経過群よりも優位を占め、やがて改善傾向を示すとした。臨床経過・転帰については、良好・不良の違いはあるものの、疾患概念、診断システムによって修飾を受けられると思われる。いずれにしても、その長期的転帰についてはさまざまであり、予

測が難しいことについては一致した見解と思われる¹⁾。

最近では統合失調症の転帰へよい影響をもたらすものとして、精神病未治療期間(duration of untreated psychosis; DUP)などが指摘され、さらには ARMS(at risk mental state)などの閾値下の精神病状態への早期介入が注目を集めている。このように統合失調症については、長期的視野に立った経過・転帰を知ることで、治療戦略を検討することができるようになってきている。統合失調症の臨床経過、転帰については、これまでいくつかの先行研究がなされている。しかし、これら長期にわたる統合失調症の転帰研究については、対象の選択、診断・評価方法の変化、介入などの方法論の違いが認められている。

統合失調症の長期転帰を検討するうえで、以下のよう
な点が目標となると思われる。

- ①どのような転帰をたどるか。
- ②転帰に影響を与える因子にはどのようなものがあるのか。
- ③転帰の予測可能性。

本稿では、統合失調症の長期転帰モデル、転帰に影響を与える因子、先行研究による長期転帰の類型、寛解・回復に関する最近の研究について述べる。

1 長期転帰のモデル

統合失調症の転帰については、これまでもさまざまな研究がなされており、さまざまなモデルが提唱されてい

る。McGorry ら²⁾は、精神病のみならず感情障害も含めた臨床病期(clinical staging)という概念を導入し、それらの時期に応じた適切な介入についても述べている。統合失調症については、生物学的もしくは精神病理学的研究を基盤とした転帰においては、生物学的立場から Breier や Lieberman らは、統合失調症の異種性にかかわらず疾患の共通経過モデルについて示唆している。Breier ら³⁾自身の調査およびその他の長期追跡調査から得られたエビデンスに基づき、「悪化相」(5年)、「安定相」(~50年)、「改善相」としてまとめている。

Lieberman ら⁴⁾も、統合失調症の転帰について病前期(premorbid)、前駆期(prodromal)、進行期(deterioration)、安定と再発期(chronic/residual)の4つの臨床ステージに沿って一定の経過をたどるとした(図1)。また、first episode については、治療によく反応するが、不十分な治療やアドヒアランス不良に伴う再発は、病状増悪の持続につながると述べている。

2 長期転帰に影響を与える因子

統合失調症の経過に影響する因子としては、これまでも発症様式、症状、発病年齢、性格傾向、未治療期間(DUP)、社会適応などが知られている。統合失調症の転帰に影響を与える因子について、これまでの研究で示唆されたものを表1に示す。しかし、先にも述べたようにその転帰予測については、困難であり、さまざまであることが知られている。

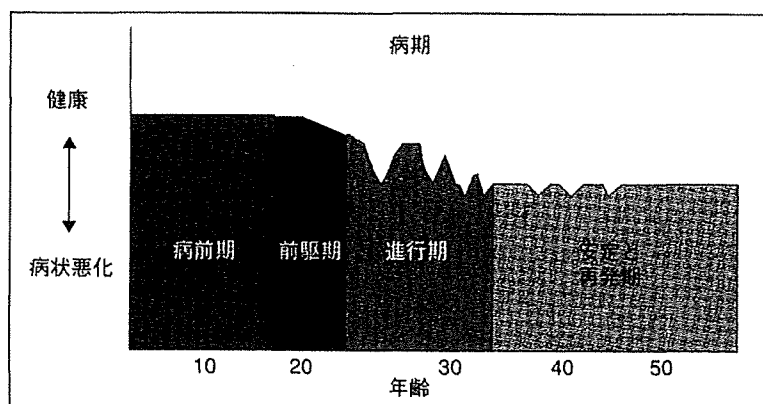


図1. 統合失調症の転帰モデル

表1. 統合失調症の転帰に影響を与える因子

因子	転帰への影響
性別	女性は良好(無関係という報告もあり)
病前性格	共感的な性格は良好, 分裂気質・異常性格は不良
学歴, 知能	高学歴・高知能は良好(無関係という報告もあり)
社会階層	低階層は不良(最近是否定的見解が多い)
家庭環境	崩壊家庭は不良
遺伝負因	負因ありは不良(最近是否定的見解が多い)
結婚歴	発病時既婚は良好
職業	事務職・自営業は良好, 労務者・無職は不良
発病年齢	若年発症は不良
発病様式	急性発症は良好, 慢性発症は不良
初発症状	緊張病性症状は良好, 破瓜病性症状は不良
病像	精神運動興奮, 感情障害(特に抑うつ)症状は良好
入院期間	短期入院は良好
罹病期間	短期罹病期間は良好
DUP	短いほど良好
画像検査	脳室の拡大があると不良
治療手段	薬物導入後, 短期予後は改善, 長期予後は不変
治療の継続性	同一治療者の治療継続は良好

臨床経過においてまず問題となるのは「前駆症状」の有無である。従来の報告では、統合失調症の前駆症状があるという前提に立っており、多くの精神科医は日常的な臨床において経験していると思われる。中安ら⁹⁾はこの時期にすでに特徴的な4カテゴリー10種の症状が認められるとしてそれを発病(初期統合失調症)とし、いわゆる陽性症状などを含む多彩な統合失調症性症状が現れてきたときを「顕在化」と呼称している。操作的診断基準の立場からも、米国精神医学会(APA)は、診断基準(DSM システム)¹⁰⁾のなかに前駆症状を含んだ罹病期間としての判断が行えるようにした。しかし、世界保健機関(WHO)は、International Classification of Diseases (ICD)-10¹¹⁾において精神病性症状の発現に数週または数ヵ月先行して非精神病的な前駆期があることは認めながらも、体系的な情報の確立に至っていないとして、診断基準(ICD-10F/DCR システム)の前提には採用していない。現在 ICD-11の改訂に向けて、閾値下精神障害の診断については検討が重ねられている。特に、精神障害予防の観点からこの精神病が明らかになる以前の前期に適切な介入を行うことが検討されている。オーストラリアの個人アセスメントと危機評価(personal assessment and crisis evaluation; PACE)クリニックでは、精神病になるリスクの高い状態である ARMS の操作的診断基準を

考案し介入を行っている。これまでの報告では、ARMS の10~40%が精神病に移行することがわかっており、特別な介入によって発病を遅らせることができることが明らかとなっている。オーストラリア[Early Psychosis Prevention and Intervention Centre (EPPIC), PACE], 英国 [Early Intervention Service (EIS), Lambeth Early Onset (LEO)], 北欧 (TIPS, OPUS) など早期介入の試みが実践され、一定の効果を上げており、わが国においても徐々に整備されつつある。

精神病エピソードの早期介入の必要性を促す概念の1つに、臨界期仮説(critical period hypothesis)⁸⁾がある。これは統合失調症の長期転帰の調査研究において、発症2年後以内に慢性化・重症化する症例の多くが、精神症状の慢性化・重症化とともに社会機能の低下が持続する。特に、統合失調症が未治療である場合は、患者の機能全般の低下、自殺のリスク、転帰への悪影響を及ぼすことが知られている。精神病発症後初期5年以内の経過が転帰に影響を与えるため包括的な支援が必要とされている。

早期の治療的介入は、方法論などに若干の議論の余地もあるが、有効でありかつ治療同盟を築くことにも優れていることが明らかとなった⁹⁾⁻¹²⁾。Marshall ら¹³⁾の systematic review では、これまでの26の研究から DUP が長いほど臨床症状や全体的機能、QOL, 社会機能が低下し、寛解に至りにくいと報告した。このように、その他の多くの報告¹⁴⁾⁻¹⁶⁾でも DUP の短縮が治療予後や社会機能の転帰に良い影響を与えることも知られている。

3 長期転帰研究

これまでわが国においても、統合失調症に関する追跡研究が行われている。1939年に林ら¹⁷⁾が、2,008例の統合失調症患者を12~21年間追跡し転帰良好の割合が18.9%としている。その後も、1970年、1980年代にも追跡研究がなされており、転帰良好の割合は21.5~56.9%であり、おおむね30%弱の報告が多い。日本における超長期追跡研究の代表として、小川らによる調査の結果^{18) 19)}をみると、自立安定群・変動中間群・入院固定群と経過型を三分したとき、二分極あるいは鉤状現象などと呼べる

状況も観察されている。

一方、海外での精神医学的疫学追跡研究について、当初は Kraepelin 流の概念に係る妥当性の検証が主であり、1960年代の調査研究では診断根拠や調査法、対象設定が標準化されていないこともあり、転帰の結果は一致せず比較検討も困難であった。1970年代になると Feighner's criteriaをはじめとして、Research Diagnostic Criteria (RDC, 1978年)、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III, APA, 1980年)、DSM-III-R (1987年)、DSM-IV (1994年)あるいは WHO による ICD-10 (1992年)などの国際的診断基準を用いた追跡調査が登場してきた。こうした診断基準の採用に加え、対照群を用いる方法や多次元的転帰評価など方法論上でも改善を認めた。代表的な研究を以下に示す。

Bleuler ら²⁰⁾はブルクヘルツリ病院に1942～1943年の間に入院した統合失調症患者208例の22年以上の経過追跡調査を行っている。このなかで統合失調症の転帰は、大きく単純経過、波状経過、その他の3群に分けられ、さらに、単純経過には急性、慢性と荒廃型、欠陥型の組み合わせにより4つのタイプが、また波状経過については荒廃型、欠陥型、治癒型の3つのタイプが示されている。この結果、波状・荒廃型(波状に経過し中軽度の人格荒廃に至る)が27%と最も多く、次いで慢性・欠陥型(慢性に経過し中軽度の人格荒廃に至る)23%、波状・治癒型(波状に経過し治癒する)22%となっていた。この Bleuler らによる研究を DSM, ICD, RDC システムによる操作的診断基準を用いて再検討した Modestin ら²¹⁾によると、DSM-IV にて70%、DSM-III にて71%、ICD-10 にて73%、RDC にて73%が統合失調症として再診断された。その結果をもとに、転帰については、Bleuler オリジナルと、DSM-IV, ICD-10の比較では、重症9%→11%、10%、中軽度27%→25%、24%、回復22%→12%、15%、非定型4%→4%、4%であり、重症の転帰が若干増えたが、大きく割合が変わることはなかった。

Huber ら²²⁾による1945～1959年にボン大学精神科に入院した統合失調症患者502例の平均22年追跡研究では、I. 単相性経過で完全寛解(10.0%)、II. 多相性経過で完全寛解(12.1%)、III. 慢性純粋精神病(4.2%)、IV. 1度のシュープから純粋残遺に至る(6.2%)、V. 相性からシュープ性に移行して純粋残遺に至る(10.0%)、VI.

シュープ性の経過から第2の陽性屈曲を経て純粋残遺に至る(5.8%)、VII. 相性-シュープ性、シュープ性、または単純性に構造変化に至る(6.2%)、VIII. 単純に純粋残遺に至る(5.4%)、IX. 多くのシュープを経て純粋残遺に至る(12.9%)、X. シュープ性に混合残遺に至る(9.6%)、XI. シュープ性-単純性あるいははじめから単純性に混合残遺に至る(7.2%)、XII. シュープ性、シュープ性-単純性、単純性に典型的欠陥精神病に至る(10.5%)の12型に分類されている。これらをまとめると、統合失調症性が消失し、純粋欠陥、構造変化の残遺しない完全寛解については22.1%であり、不完全寛解が43.2%であった。また社会的転帰という視点では、病前の水準あるいは病前の水準以下であるが完全就業が可能である社会的治癒は56.2%であった。

Ciampi ら²³⁾は、ローザンヌ大学精神科の精神分裂病患者288例を対象に平均36.9年追跡研究を行い、大きく以下の単純経過42%、波状経過50%、不明8%の3つを基本に発症(急性、慢性)、経過(波状、単純型)、予後〔回復(軽症)、残遺(中等症、重症)〕の組み合わせから8型に分類している。1963年に行われた調査では、90%以上は5年以上にわたる固定した状態を保ち、加齢が統合失調症の静穏化、安定化をもたらすことが示されている。

Shepherd ら²⁴⁾による分類では、操作的診断(CATEGO)に基づいた精神分裂病患者102例を対象とした5年間追跡研究において、1回の病相のみで障害を残さず(13%)、何回かの病相があり障害が残らないか、わずかに障害が残る(30%)、最初の病相で障害が残る、時折症状の悪化を示し正常には戻らない(10%)、症状の悪化とともに障害が増大し正常には戻らない(47%)の4群に分類している。

WHOが、いくつかの国々の協力を得て「重度精神障害の転帰決定因子に関する WHO 共同研究(Determinants of Outcome of Severe Mental Disorders ; DOSMeD)」と「統合失調症の長期転帰研究(International Study of Schizophrenia ; ISoS)」を実施し、われわれ長崎大学も WHO 協力センターとして参加した。対象の構成は、DOSMeD cohorts (incidence case group, n = 776)、IPSS, disability cohorts および invited cohorts (prevalence case group, n = 229)からなり、その総数1,005例である。同研究に含まれた事例については、統合失調症のみ、お