

## 文 献

- 1) Ammari N, Heinrichs RW, Miles AA : An investigation of 3 neurocognitive subtypes in schizophrenia. *Schizophr. Res.*, **121** : 32-38, 2010.
- 2) Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane KM, et al. : Remission in schizophrenia ; Proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry*, **162** : 441-449, 2005.
- 3) Barch DM : The relationships among cognition, motivation, and emotion in schizophrenia ; How much and how little we know. *Schizophr. Bull.*, **31** : 875-881, 2005.
- 4) Bilder RM, Reiter G, Bates J, et al. : Cognitive development in schizophrenia ; Follow-back from the first episode. *J. Clin. Exp. Neuropsychology*, **28** : 270-282, 2006.
- 5) 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.
- 6) Carpenter Jr WT, Heinrichs DW, Wagman AMI : Deficit and nondéficit forms of schizophrenia ; The concept. *Am. J. Psychiatry*, **145** : 578-583, 1988.
- 7) Cohen AS, Saperstein AM, Gold JM, et al. : Neuropsychology of the deficit syndrome ; New data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr. Bull.*, **33** : 1201-1212, 2007.
- 8) Cornblatt BA, Auther AM : Treating early psychosis : Who, what, when? *Dialogues Clin. Neurosci.*, **7** : 39-49, 2005.
- 9) Craddock N, Owen MJ : The Kraepelinian dichotomy - going, going . . . but still not gone. *Brit. J. Psychiatry*, **196** : 92-95, 2010.
- 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. *Brit. J. Psychiatry*, **194** : 18-24, 2009.
- 11) Dean K, Murray RM : Environmental risk factors for psychosis. *Dialogues Clin. Neurosci.*, **7** : 71-80, 2005.
- 12) Dominguez MDG, Viechtbauer G, Simons CJ, et al. : Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? Systematic review of their associations. *Psychol. Bull.*, **135** : 157-171, 2009.
- 13) Dominguez MDG, Saka MC, Lieb R, et al. : Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis ; A 10-year study. *Am. J. Psychiatry*, **167** : 1075-1082, 2010.
- 14) Gottesman II, Gould TD : The endophenotype concept in psychiatry ; Etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry*, **160** : 636-645, 2003.
- 15) Green MF, Kern RS, Heaton RK : Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia ; Implications for MATRICS. *Schizophr. Res.*, **72** : 41-51, 2004.
- 16) Häfner H, Riecher-Rössler A, Hambrecht M, et al. : 1RAOS : An instrument for the assessment of onset and early course of schizophrenia. *Schizophr. Res.*, **6** : 209-223, 1992.
- 17) Häfner H, Nowotny B, Löffler W, et al. : When and how does schizophrenia produce social deficits? *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **246** : 17-28, 1995.
- 18) Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, et al. : Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **58** : 24-32, 2001.
- 19) Hyman SE, Fenton WS : What are the right targets for psychopharmacology? *Science*, **299** : 350-351, 2003.
- 20) Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, et al. : A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr. Res.*, **88** : 26-35, 2006.
- 21) Keefe RSE : Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*, **7** : 22-28, 2008.
- 22) Kim-Cohen J, Caspi A, Moffitt TE, et al. : Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, **60** : 709-717, 2003.
- 23) Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, et al. : A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **58** : 165-171, 2001.
- 24) Kirkpatrick B, Galderisi S : Deficit schizophrenia ; An update. *World Psychiatry*, **7** : 143-147, 2008.
- 25) Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S : Kraepelin and psychotic prodromal conditions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, **258** (suppl. 2) : 74-84, 2008.
- 26) 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.
- 27) Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al. : Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients ; A systematic review. *Arch. Gen. Psychiatry*, **62** : 975-983, 2005.
- 28) 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.
- 29) 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」総括報告書（主任研究者 松岡洋夫），pp. 75-187, 2009.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 松岡洋夫：統合失調症の認知障害；最近の話題。精神経誌，111：1148-1152, 2009.
- 36) 松岡洋夫，松本和紀：統合失調症の早期介入と予防；認知障害の視点。臨床精神薬理，13：3-11, 2010.
- 37) 松岡洋夫：統合失調症における機能障害の病態と治療。精神医学，53：111-117, 2011.
- 38) McGorry PD：Risk syndromes, clinical staging and DSM V；New diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. Schizophr. Res., 120：49-53, 2010.
- 39) McGorry PD, Nelson B, Goldstone S, et al.：Clinical staging；A heuristic and practical strategy for new research and better health and social outcomes for psychotic and related mood disorders. Can. J. Psychiatry, 55：486-497, 2010.
- 40) 宮腰哲生，松本和紀，伊藤文晃，他：統合失調症の前駆状態とアットリスク精神状態。臨床精神医学，36：369-375, 2007.
- 41) 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.
- 42) Myin-Germeys I, Krabbendam L, Jolles J, et al.：Are cognitive impairments associated with sensitivity to stress in schizophrenia? An experience sampling study. Am. J. Psychiatry, 159：443-449, 2002.
- 43) Myin-Germeys I, van Os J：Stress-reactivity in psychosis；Evidence for an affective pathway to psychosis. Clin. Psychol. Rev., 27：409-424, 2007.
- 44) Myin-Germeys I, Birchwood M, Kwapił T：From environment to therapy in psychosis；A real-world momentary assessment approach. Schizophr. Bull., 37：244-247, 2011.
- 45) Niendam TA, Bearden CE, 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.
- 46) Pantelis C, Velakoulis D, Wood SJ, et al.：Neuroimaging and emerging psychotic disorders；The Melbourne ultra-high risk studies. Int. Rev. Psychiatry, 19：373-381, 2007.
- 47) Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al.：Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia；A critical review and meta-analysis. Am. J. Psychiatry, 162：1785-1804, 2005.
- 48) Raballo A, Larøi F：Clinical staging；A new scenario for the treatment of psychosis. Lancet, 374：365-366, August 1, 2009.
- 49) Reichenberg A：Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. Dialogues Clin. Neurosci., 7：31-38, 2005.
- 50) Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, et al.：Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk；Results from the Prospective European Prediction of Psychosis Study. Arch. Gen. Psychiatry, 67：241-251, 2010.
- 51) Rund BR：Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? Nord. J. Psychiatry, 63：196-201, 2009.
- 52) Sergi MJ, Rassovsky Y, Widmark C, et al.：Social cognition in schizophrenia；Relationships with neurocognition and negative symptoms. Schizophr. Res., 90：316-324, 2007.
- 53) Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, et al.：Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. Schizophr. Bull., 33：761-771, 2007.
- 54) van Os J, Kapur S：Schizophrenia. Lancet, 374：635-645, 2009.
- 55) van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al.：A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum；evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. Psychol. Med., 39：179-195, 2009.
- 56) van Os J, Kenis G, Rutten BPF：The Environment and schizophrenia. Nature, Nov. 11：468 (7321)：203-212, 2010.
- 57) 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.
- 58) Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ, et al.：Clinical recovery in first-episode psychosis. Schizophr. Bull., 35：362-369, 2008.

(松岡洋夫)

特集

統合失調症の予後改善に向けての新たな戦略

# 統合失調症における機能障害の病態と治療\*

松岡洋夫\*\*

## Key words

Antipsychotics, Cognition, Heterogeneity, Outcome, Remission, Schizophrenia

## はじめに

近年、機能転帰を重視した包括的なケアマネジメントの展開、多様な心理社会療法の開発と臨床応用、認知障害や陰性症状に対する薬物療法への期待、精神病の早期介入による予後改善への期待などとさまざまな視点から統合失調症の寛解や回復への関心が高まっている。しかし、アイルランドのダブリンで行われた8年間の長期追跡研究では、精神病の初回エピソード後、8年時点において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、一方で重度の機能障害を示したのは約33%であった<sup>9)</sup>。統合失調症の薬物療法や心理社会療法が進歩する中で重症例がいまだに多く、経過、予後の改善、疾病の治癒を目的としたさらに強力な治療、新たな治療、そして究極には疾患の予防が必要であることはいままでもなく、転帰を標的とした本格的な治療研究の必要性が叫ばれてい

る<sup>6,20)</sup>。

予後改善に関する研究において介入や治療の有効性を論じる場合に、対象群の特徴(選択バイアス、対照群の有無)、介入のタイミング(臨界期か慢性期か)、介入終了後の治療効果の持続性、転帰の評価方法[精神症状、GAF (the global assessment of functioning) などによる全体的な機能、主観的および客観的な生活の質(QOL)、居住、職業・学業、自殺行動や死亡率、精神疾患や身体疾患の合併など)、介入の実行可能性と利用可能性、費用対効果、倫理的問題などさまざまなことを念頭に置く必要がある。本特集では、これらを踏まえ、薬物療法、心理社会療法、包括的生活支援プログラム、早期介入の領域における予後改善に向けた取り組みに関して、現状、課題、今後の可能性などを報告してもらおう。本稿では、統合失調症を中心とした精神病性障害における機能障害に関連する病態論や治療論での争点について簡単にふれたい。

### 1. 寛解、回復と異種性

統合失調症は慢性疾患であり、患者の生活や人生のさまざまな局面に影響を与える。したがって、治療目標は、単に症状の減弱・除去や再発の防止(“症状寛解”)のみならず、QOLと適応機能を最大限にすること、そして患者個人の人生目標

\* Pathophysiology and Treatment of Functional Disability in Schizophrenia

\*\* 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野 (〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1), MATSUOKA Hiroo : Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

表 精神病の初回エピソード群の2年追跡時点での  
症状寛解と機能寛解の関連(文献43)より作成)

GSDS	PANSS	25点以上	24点以下	
	8点以上		40.8%	32.8%
7点以下		7.2%	19.2%	26.4%
		48%	52%	

(たとえば、学校、仕事、住居、人間関係、社会活動)を達成するのを支援して社会参加を可能にすること(“機能寛解”)が求められる<sup>1)</sup>。しかし、症状転帰、機能転帰のいずれにも大きな個人差があり、たとえば精神病状態の症状転帰に関しては、患者の約10~15%は精神病エピソードを繰り返すことはなくきわめて良好だが、逆に約10~15%は慢性的に重篤な精神病状態のままできわめて不良で、残り大半の患者はさまざまな程度で再発と寛解を繰り返しながら経過する<sup>1)</sup>。これまでに行われてきた主に初回精神病エピソード患者での多くの前方視的転帰研究において、およそ予後良好群と不良群はそれぞれ半数ずつを占めており、少なくとも経過や転帰からして疾患異種性を考慮する必要がある<sup>4,41)</sup>。このことは治療計画を立てる際の重要な視点となり、現在症の評価のみならず経過と予後を予測しつつ個別化医療を実践する必要性が高まってきている。

治療計画、治療評価を明確にするうえで、寛解 remission や回復 recovery の概念は気分障害や不安障害の領域で展開してきたが、近年、統合失調症に関しても本格的にそれらの概念が導入されつつある<sup>16)</sup>。この場合、症状や機能を客観的に評価する臨床的回復モデル<sup>43)</sup>に加えて、自立、自己決定、満足度といった患者個人の経験レベルの回復モデル<sup>10)</sup>の両方が重要になる。後者に関しては本特集での野中論文で、また評価方法全般については友竹論文で詳述されている。前者の臨床的回復モデルでは、症状と機能のいずれもが一定の評価基準で寛解に至った場合を回復と定義する。機能寛解に関する評価基準はさまざまありコンセンサスは得られていないが、症状寛解に関する評価

基準はエキスパートのワーキンググループによって2005年に提案され<sup>2)</sup>、これを用いて多くの研究が行われてきた<sup>16)</sup>。そこでは陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)や簡易精神症状評価尺度(BPRS)などの症状評価項目中、統合失調症のDSM診断基準に使用されている精神病症状(幻覚、妄想)、解体症状、陰性症状にかかわる項目評価のすべてが軽度ないしそれ以下になり、最小6か月間それが維持された場合に“症状寛解”と操作的に定義している。この定義は実行可能であり、異種性などの臨床研究や薬物治療のみならず、たとえば、一般診療での治療目標の設定、治療効果の評価、治療に関する患者や家族との対話促進、スタッフ間での患者理解の促進など通常の臨床実践にも役立つ<sup>40)</sup>。なお、この症状寛解の定義は精神病症状、解体症状、陰性症状に依存するため、これらに含まれていない認知障害や気分障害のために機能寛解に至らないことも十分あり得る<sup>2,41)</sup>。

Wunderinkら<sup>43)</sup>は初回精神病エピソード患者(約半数が統合失調症)を対象に、Andreasenら<sup>2)</sup>の提唱したPANSSによる症状寛解(ただし、維持期間は6か月ではなく9か月を採用)と、世界保健機関(WHO)の国際障害分類を背景に発展したGSDS(Groningen Social Disabilities Schedule)を用いた機能寛解とを2週ごとに評価し2年間追跡した。この機能評価は、自己ケア、家事、パートナー関係、家族関係、仲間関係、地域とのかかわり、学業・職業の7領域にわたる状態を評価している。これによると、初発後2年時点で、PANSSが9か月間24点以下の症状寛解を示したのは52%であり、GSDSが9か月間7点以下の機能寛解を示したのは26.4%で、症状寛解と機能寛解に到達した19.2%(統合失調症だけに限ると8.8%)が回復と操作的に定義された(表)。この研究では回復の予測因子として、短い“精神病の未治療期間”(DUP, duration of untreated psychosis; 精神病症状の起始から治療開始までの期間)とベースラインでの良好な社会機能状態が指摘されたが、機能転帰に重要とされる認知機能評価(後述)は本研究には含まれていな

い。症状寛解と機能寛解の両方を達成した回復群、両者とも寛解に達していない非回復群(40.8%)との対比のみならず、症状寛解でありながら機能寛解にない群(32.8%)とその逆の群(7.2%)があり、こうした視点は精神病の異種性を検討するうえで興味深く、治療効果をより詳細に判定する際に役立つであろう。

## 2. 寛解、回復と認知障害

近年、統合失調症をはじめとした精神病的障害に対する早期介入研究が飛躍的に進展し、2013年改訂予定のDSM診断基準に“微弱な陽性症状群 attenuated positive symptoms syndrome” (最初は“精神病リスク症状群 psychosis risk syndrome”と呼んでいたが、後に変更)を組み入れるかどうか公開で議論されている(<http://www.dsm5.org/>)。精神病の早期介入という場合、①前駆期に相当する時期、つまり非特異的症状や陰性症状などより早期の前駆期と、主に微弱な精神病症状が出現し始める後期の前駆期(超ハイリスクないしアットリスク精神状態)への早期介入と、②精神病の初回エピソードへの早期介入が区別される。早期介入は上述のDUPを短縮し、少なくとも半年程度の短期的治療効果を見るとさまざまな症状や機能の転帰を軽度ではあるが改善するが<sup>28)</sup>、病態の中核と深く関連する脳機能(神経認知機能)や脳構造への影響はほとんどみられず、その効果は限定的であることが示されている<sup>31,33)</sup>。また、②の精神病の初回エピソードに対する集中的な早期介入効果は標準的治療群と比較して、入院期間や居住に関する二次性転帰に関しては長期間ある程度維持された。一方、症状転帰に関しては2年までは集中的介入群で優れていたが、長期間(5年)経過すると両群での差異は消失し<sup>3)</sup>、現時点での高い水準の治療ですら長期的には限界がある。実際、精神病の初回エピソードの機能転帰に関連する要因には、DUP以外に、病前適応機能、認知障害、“疾患の未治療期間”(DUI, duration of untreated illness; 陰性症状などの起始から治療開始までの期間で、おおそ早期の前駆期を含む)、物質使用障害などの併存症、

治療アドヒアランス、治療内容などと多くのものが知られており<sup>36)</sup>、それらが複雑に関連して転帰を決定している。

これらの転帰予測因子の中で、近年注目されてきたのは認知障害<sup>29,30)</sup>で、それをDSM診断において統合失調症の診断基準に含めるべきかどうかという議論もなされている<sup>24)</sup>。その理由としては、認知障害がコミュニティ能力、道具的技術や問題解決技術、心理社会リハビリテーションの成功、就労維持能力などの機能転帰に直接影響を与え<sup>25)</sup>、陽性症状や陰性症状以上に作業能力や生活能力に関連しているという指摘によるものである<sup>13)</sup>。ただし、重症群では陽性症状を中心とした精神症状全般が認知障害以上に機能転帰に強く影響している<sup>17)</sup>。

認知機能には、注意、記憶、実行機能の障害などの神経認知 neurocognition と、“心の理論 theory of mind (ToM)” 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といった「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」<sup>5)</sup>などと定義される社会認知 social cognition とに二大別される<sup>29,30,34)</sup>。社会認知の少なくとも一部は神経認知に支えられているが、実際にそれぞれ個々の認知機能がさまざまな機能的転帰に弁別的に影響を与えており、独立した概念であることが支持され、最近のメタ解析からは特に社会認知の中のToMが最も強力に機能転帰と関連することが報告された<sup>12)</sup>。しかし、現在の認知機能評価自体が、本疾患の病態の一側面との関連を検討したものであり、現実世界での患者の社会機能と現在利用できる認知指標との間にはかなりの隔りがあり、実際、機能転帰の分岐の多くは現在評価可能な認知機能だけでは説明できないこと<sup>18)</sup>を銘記する必要がある。

近年、精神病の早期介入研究や一般集団での疫学研究から、病態論との関連で複数の精神病理(陰性症状、解体症状、陽性症状、感情症状、認

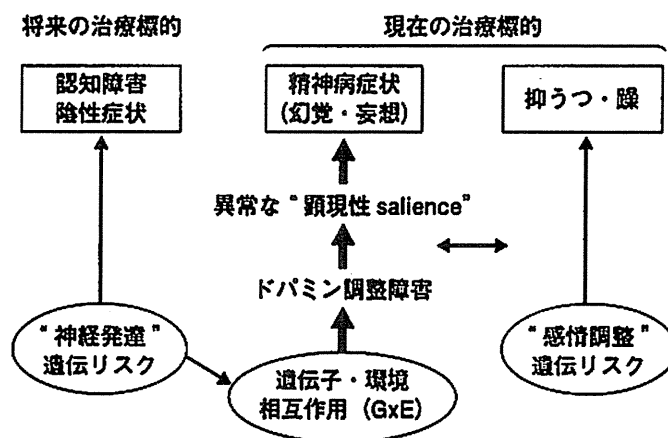


図 統合失調症の精神病症状を中心とした各症状次元の病態発生

神経発達遺伝リスクは認知障害や陰性症状を、感情調整の遺伝リスクは抑うつや躁を惹起する。遺伝リスクと胎生期から発症前までの生物・心理社会的環境因(胎生期異常、都市化、大麻、移住など)との相互作用(GxE, gene-environment interaction)がドパミン系の調整障害をもたらし精神病状態を惹起する(文献41)の図4と本文を参考に作成)。

知障害)の次元的理解の重要性が指摘されている<sup>41)</sup>。統合失調症の発病過程からもそうした症状次元の病態理解が進んでおり、具体的には遺伝要因と環境要因による早期神経発達障害に始まり、その後、抑うつ症状<sup>15)</sup>、さらに機能障害を伴うような認知障害と亜臨床的 subclinical な陰性/解体症状<sup>7,11)</sup>をもたらす、そしてその後の脳成熟過程においてさらなる環境要因の影響で精神病症状と認知障害の増悪が惹起されるという仮説<sup>35,37,41)</sup>が支持されつつある。さらに、認知障害と陰性症状の次元は、陽性症状や感情症状の次元とは異なる病態を反映しているが、相互に連鎖的に関連している(図)<sup>41)</sup>。古くから統合失調症の顕在発症以前に“屈曲点”のあることが指摘されてきたが、上記の認知障害と亜臨床的な陰性/解体症状の出現付近で心理社会的機能障害が始まることが明らかになりつつあり<sup>26,31)</sup>、より根本的な治療にはさらに早期の段階での一次、二次予防の重要性が指摘されている<sup>8,31)</sup>。ただし、前項で述べたように、ここでもこうした発症過程をたどらない一群の存在<sup>14)</sup>、つまり異種性を忘れてはならない。

### 3. 薬物療法による認知改善：第二世代抗精神病薬の神話

本特集の吉田論文と久住論文において、近年、創薬領域で開発が進んでいる統合失調症の認知改善薬(あるいは増強薬)と、従来の薬物に対する治療抵抗性患者に有用なクロザピンについてそれぞれ取り上げている。本稿では認知改善効果が期待されてきた第二世代抗精神病薬(SGAs, second generation antipsychotics)について批判的に考察する<sup>32)</sup>。

従来の第一世代抗精神病薬(FGAs, first generation antipsychotics)は、①ドパミン(D<sub>2</sub>)遮断作用による実行機能や反応速度の障害、②フェノチアジン系抗精神病薬ならびに錐体外路性副作用に対して投与される抗パーキンソン薬による学習・記憶の障害などによる認知悪化をもたらす一方で、SGAsは、①ドパミン遮断作用が弱いために実行機能や反応速度の障害が起きにくく、②内在性抗コリン作用が弱いために抗パーキンソン薬の投与が不要な場合が多く、③セロトニン5HT<sub>2A</sub>拮抗作用による前頭葉でのドパミン増加に伴う実行機能の改善<sup>23)</sup>、さらにグルタミン酸系NMDA

受容体への作用による積極的な認知障害, 加えて陰性症状の改善も期待された。

こうした期待は SGAs の優位性に関する楽観論を助長し, 治療ガイドラインにおいても SGAs が強く推奨され, このため欧米では医療費が高騰した。そこで政府出資による大規模な抗精神病薬比較研究が米国 (CATIE study, the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study)<sup>27)</sup> と英国 (CUtLASS, the Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)<sup>28)</sup> で行われ, SGAs の“顕著な優位性”は否定された。特に, 認知機能に対する影響も検討した CATIE では, 皮肉にも SGAs と比較して FGAs であるペルフェナジンが長期経過で優位となる結果となった<sup>24)</sup>。その後, CATIE と CUtLASS の研究方法自体の問題も指摘され<sup>38)</sup>, 世界精神医学会の精神薬理セクションでは最終的な合意として, 次の点を指摘した<sup>39)</sup>: ①薬剤間比較において投与量の適正化が重要な要因となる; ② FGAs と比較して SGAs は費用対効果では劣り, 陽性症状に対しては同等, 認知障害, 陰性症状, 抑うつ症状に対しては一貫性はないがわずかに優れている; ③薬剤治療抵抗性患者にはクロザピンが唯一有用である。また, 抗精神病薬による認知改善に関する研究のメタ解析では, SGAs による改善効果はわずかなものであり (0.2~0.4 SD 程度), 発病以前の最高機能に戻すまでは期待できない<sup>42)</sup>。陰性症状と認知障害に対する治療薬の開発は今後の課題であり<sup>41)</sup>, さらに基底にある病態を直接改善する薬物, 代償機序に作用する薬物の開発も期待される<sup>7)</sup>。

## おわりに

以上, 本特集を提案した理由を説明し, その背景にあるいくつかの問題点を指摘した。ケアマネージメントを含む包括的な心理社会療法と薬物療法が一定の効果をあげていると思われるが, それらの効果に関しては厳しい評価もあり<sup>7, 19, 20)</sup>, さらに治療自体が多くの患者に適切に提供されていないという現状もある<sup>41)</sup>。楽観視することなくこう

した事実を受け止めて, 一次予防, 二次予防, 三次予防のすべてを見通した広い視点で, これからの精神医療の目標を明確にするときがきている<sup>21)</sup>。患者ごとの病態を見極めながら最良の治療方法を適用し, 症状転帰と機能転帰のさらなる向上による臨床的回復と, 患者の主観的回復の両方を達成することが我々の課題であろう。

## 文献

- 1) American Psychiatric Association: Schizophrenia; 2nd Edition; Practical Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders, Compendium 2004. APA, Washington DC, pp 249-439, 2004 (松岡洋夫, 佐藤光源, 他 訳: 統合失調症 (第2版), 佐藤光源, 樋口輝彦, 井上新平 監訳, 米国精神医学会治療ガイドライン; コンペンディウム, 医学書院, pp 235-409, 2006)
- 2) Andreasen NC, Carpenter Jr WT, Kane KM, et al: Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. *Am J Psychiatry* 162: 441-449, 2005
- 3) Bertelsen M, Jeppesen P, Petersen L, et al: Five-year follow-up of a randomized multi-center trial of intensive early intervention vs standard treatment for patients with a first episode of psychotic illness: The OPUS trial. *Arch Gen Psychiatry* 65: 762-771, 2008
- 4) Bland RC, Parker JH, Orn H: Prognosis in schizophrenia: Prognostic predictors and outcome. *Arch Gen Psychiatry* 35: 72-77, 1978
- 5) Brothers L: The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience* 1: 27-51, 1990
- 6) Carpenter WT Jr: Targeting schizophrenia research to patient outcome. *Am J Psychiatry* 163: 353-355, 2006
- 7) Carpenter WT, Koenig JI: The evolution of drug development in schizophrenia: Past issues and future opportunities. *Neuropsychopharmacology* 33: 2061-2079, 2008
- 8) Cornblatt BA, Auther AM: Treating early psychosis: Who, what, when? *Dialogues Clin Neurosci* 7: 39-49, 2005
- 9) 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
- 10) Davidson L, Schmutte T, Dinzero T, et al : Remission and recovery in schizophrenia : Practitioner and patient perspectives. *Schizophr Bull* 34 : 5-8, 2008
  - 11) Dominguez MD, Saka MC, Lieb R, et al : Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis : A 10-year study. *Am J Psychiatry* 167 : 1075-1082, 2010
  - 12) Fett A-K J, Viechtbauer W, Dominguez MG, et al : The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia : A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 35 : 573-588, 2011
  - 13) Green MF, Kern RS, Heaton RK : Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia : Implications for MATRICS. *Schizophr Res* 72 : 41-51, 2004
  - 14) Häfner H, an der Heiden W, Behrens S, et al : Causes and consequences of the gender difference in age at onset of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24 : 99-113, 1998
  - 15) Häfner H, Maurer K, Trendler G, et al : Schizophrenia and depression : Challenging the paradigm of two separate diseases-A controlled study of schizophrenia, depression and healthy controls. *Schizophr Res* 77 : 11-24, 2005
  - 16) Harvey PD, Bellack AS : Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia : Is functional remission a viable concept? *Schizophr Bull* 35 : 300-306, 2009
  - 17) Heinrichs RW, Ammari N, Miles A, et al : Psychopathology and cognition in divergent functional outcomes in schizophrenia. *Schizophr Res* 109 : 46-51, 2009
  - 18) Heinrichs RW, Ammari N, Miles AA, et al : Cognitive performance and functional competence as predictors of community independence in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36 : 381-387, 2010
  - 19) Insel TR, Scolnick EM : Cure therapeutics and strategic prevention : Raising the bar for mental health research. *Mol Psychiatry* 11 : 11-17, 2006
  - 20) Insel TR : Translating scientific opportunity into public health impact : A strategic plan for research on mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 66 : 128-133, 2009
  - 21) Insel TR : Rethinking schizophrenia. *Nature* 468 : 187-193, 2010
  - 22) Jones PB, Barnes TRE, Davies L, et al : Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second-vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia : Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 63 : 1079-1087, 2006
  - 23) Kasper S, Resinger E : Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology* 28(Suppl 1) : 27-38, 2003
  - 24) Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, et al : Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 64 : 633-647, 2007
  - 25) Keefe RSE : Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 7 : 22-28, 2008
  - 26) Klosterkötter J, Schultze-Lutter F, Ruhrmann S : Kraepelin and psychotic prodromal condition. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 258(Suppl 2) : 74-84, 2008
  - 27) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al : Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 353 : 1209-1223, 2005
  - 28) Marshall M, Lewis S, Lockwood A, et al : Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients : A systematic review. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 975-983, 2005
  - 29) 松岡洋夫 : 統合失調症の認知障害 : 最近の話題. *神経誌* 111 : 1148-1152, 2009
  - 30) 松岡洋夫, 松本和紀 : 精神疾患における認知機能. 山内俊雄 編, 精神疾患と認知機能. pp 173-179, 新興医学出版社, 2009
  - 31) 松岡洋夫, 松本和紀 : 統合失調症の早期介入と予防 : 認知障害の視点. *臨精薬理* 13 : 3-11, 2010
  - 32) 松岡洋夫, 小松浩, 本多奈美, 他 : 統合失調症における認知機能障害に対する非定型抗精神病薬の有効性. *薬局* 61 : 69-74, 2010
  - 33) Perkins DO, Gu H, Boteva K, et al : Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia : A critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 162 : 1785-1804, 2005
  - 34) 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



- 35) Reichenberg A : Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci* 7 : 31-38, 2005
- 36) Schimmelmann BG, Huber CG, 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
- 37) Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, et al : Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull* 33 : 761-771, 2007
- 38) Tandon R, Carpenter WT, Davis JM : First- and second-generation antipsychotics : Learning from CUtLASS and CATIE. *Arch Gen Psychiatry* 64 : 977-978, 2007
- 39) Tandon R, Belmaker RH, Gattaz WF, et al : World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res* 100 : 20-38, 2008
- 40) van Os J, Burns T, Cavallaro R, et al : Standardized remission criteria in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 113 : 91-95, 2006
- 41) van Os J, Kapur S : Schizophrenia. *Lancet* 374 : 635-645, 2009
- 42) Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, et al : A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8 : 457-472, 2005
- 43) Wunderink L, Sytema S, Nienhuis FJ, et al : Clinical recovery in first-episode psychosis. *Schizophr Bull* 35 : 362-369, 2008

日本神経精神薬理学雑誌 (Jpn. J. Neuropsychopharmacol.) 31 : 251-257 (2011)

(特集：認知機能障害に対する治療をどう評価するか)

統合失調症患者における機能的転帰：  
MATRICS Consensus Cognitive Battery との関連

住 吉 チ カ\*

\*1 福島大学人間発達文化学類

[特集：認知機能障害に対する治療をどう評価するか]

## 統合失調症患者における機能的転帰： MATRICS Consensus Cognitive Battery との関連\*

住吉チカ<sup>＊1</sup><sup>＊1</sup> 福島大学人間発達文化学類

**要約：**統合失調症患者の機能的転帰について、Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) の研究動向に沿いつつ論じた。同研究組織が開発した認知機能検査バッテリー MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) に対し、日常生活や社会生活で発揮される認知機能の指標が co-primary measures として要請されてきた。本稿ではまず、機能的転帰の各階層、すなわち neuropsychological performance, functional capacity, functional performance について説明した。その上で、functional capacity が co-primary measures のターゲットとされたこと、またその評価に performance-based approach と interview-based approach による手法が検討されていることについて述べた。さらに functional performance の意義についても、その評価が患者の社会予後の評価に重要であること、およびその評価尺度である community functioning measures が MCCB の妥当性検証に用いられてきたことについて述べた。最後に、機能的転帰の測度、すなわち co-primary measures や community functioning measures を英語以外の言語に移植する際に生じる諸問題について考察した。

**キーワード：**統合失調症, MATRICS Consensus Cognitive Battery, 機能的転帰, Co-primary measures, Community functioning measures

Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) は、2003年に始められた統合失調症における認知機能の改善のための測定と治療研究である (<http://www.matrics.ucla.edu/>)。MATRICS 発足の背景には、1) 統合失調症の認知機能が機能的転帰 (functional outcome) に影響することが明らかになったこと、それゆえ 2) 認知機能の改善が抗精神病薬の治療ターゲットとされたこと、しかし、3) 治療薬による認知機能改善効果を包括的に評定し得る標準的な検査バッテリーが確立していなかったこと、が挙げられる (Green and Nuechterlein, 2004; Green et al, 2004b)。標準的バッテリー開発のために、MATRICS 神経認知委員会 (MATRICS Neurocognition Committee) が組織され、専門家 (精神科医、心理学者等) のコンセンサスに基づいて MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) の開発が進められた (Nuechterlein et al, 2008)。そして現在に至るまで、MATRICS-PASS (MATRICS Psychometric and Standardization Study) により、MCCB の標準化、および信頼性妥当性の検証などの研究が行われてきた (Kern et al, 2008)。

MCCB は、神経心理学的検査で測り得る基本的な認知機能の指標 (primary measure) である。この開発課程で primary measure に対応する機能的転帰の指標 (co-primary measures/community functioning measures) についても研

究が進められてきた (Green et al, 2008)。このような MATRICS の動向は、機能的転帰の概念を理論的に整理することにも寄与してきたと思われる。

本総説ではまず、統合失調症患者の機能的転帰について考察する。次に機能的転帰の2つのレベル、functional capacity と functional performance について、筆者らの研究も含めつつ述べる。最後に、これら機能的転帰の各国・言語への移植における課題点を挙げる。

### I. 機能的転帰

機能的転帰とは、社会生活における予後を意味し、具体的には、自立した生活 (金銭・服薬の管理など) から、就労、社交・娯楽の充実にわたる広汎な活動を意味する (Green et al, 2000)。これらについて健常者と同レベルに至るまで、いくつかの段階が想定される (図1)。機能的転帰の基盤となるのは、神経心理学的検査の遂行 (neuropsychological performance) である。このレベルの認知機能課題は通常、日常生活とは直接関連しないものが多く (文字・数字列の暗記や記号操作など)、これのみで患者の社会的予後を予測するのは難しい。そこで、社会生活への適応度に応じた機能的転帰の評価レベルが必要となる (Green et al, 2004a)。

第一段階が functional capacity であり、主要な生活技能を遂行し得るレベルである。具体的には統制された条件下 (検査場面等) で、電話応対や金銭管理などの日常生活技能をシミュレーションできる段階である。次の段階は functional performance であり、実際の社会生活が円滑に営める状態に至ることである。具体的には、日常生活におけ

\* 本論文は第40回日本神経精神薬理学学会 (2010年9月、仙台) におけるシンポジウム講演の記録である。

<sup>＊1</sup> 〒960-1296 福島市金谷川1

E-mail: sumiyoshi@educ.fukushima-u.ac.jp

(別刷請求先：住吉チカ)

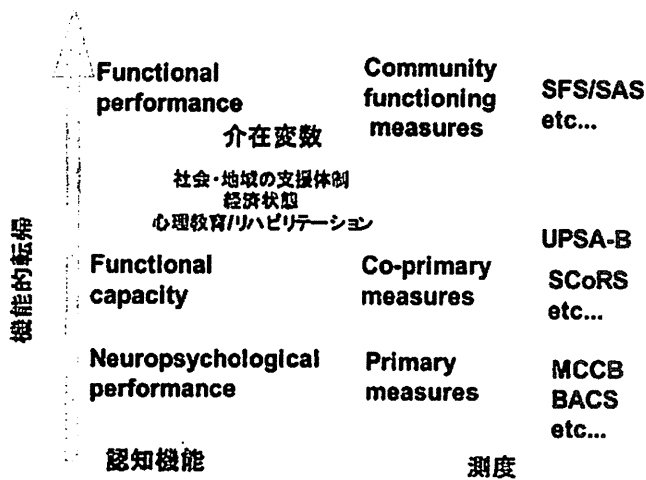


図1 機能的転帰の階層と測度。

る自己管理、社交、良好な対人関係を保持し得る状態である。Functional capacity と functional performance は、認知能力における「コンピテンス (competence)」と「パフォーマンス (performance)」の関係に類似している (Harvey and Velligan, 2011)。すなわち検査場面におけるロールプレイで、適切に金銭勘定や電話応対ができることは、これらの行動を実行できる潜在能力を示唆する。しかし現実場面の買い物や職場では、周囲や対人関係によるプレッシャー、ストレスなどから、必ずしもその能力が十分に発揮できるとは限らない (Green et al, 2004a)。

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) は、精神病治療薬の効果の評価において、「neuropsychological performance の改善は必要条件だが十分条件ではない」として、製薬会社や臨床現場にとり、表面的妥当性 (face validity) を持つ機能的転帰の指標が必要であるという見解を示した (Buchanan et al, 2010)。つまり、primary measure である MCCB に対し、co-primary measures として機能的転帰の指標を要請したといえる。しかし MATRICS 発足当初は、co-primary measures の概念が明確に確立していなかったと思われる (Buchanan et al, 2010; Green et al, 2004b)。そこで、MCCB に最も適した co-primary measures の検討も同バッテリーの開発とともに始められることになった。

## II. Co-Primary Measures

精神病治療薬の効果が最も直接的に primary measure に反映されるとすれば、co-primary measures は可能な限り primary measure と連動して改善することが望まれる。そこでまず、機能的転帰のどのレベルに co-primary measures を置くかが重要な問題となる。理想的には、functional performance レベルの転帰、すなわち実際の社会生活における就業・学業・家事・社会生活・対人関係の実践についての評価が、理想的な co-primary measures として

望まれる (Green et al, 2004a, 2004b)。しかし実際には、このレベルの転帰に対しては、介在要因として環境・社会要因 (患者の心理教育・地域経済状態・家庭や地域社会における援助体制の在り方など) が影響するため (図1)、認知機能の改善に連動した転帰のみを評価するのは難しい。そこで、functional performance に至る途中段階 (intervening step) として、functional capacity のレベルが co-primary measures に相応しいと判断された (Green et al, 2004a)。先に述べたように、functional capacity レベルで測定される認知機能は、患者が日常的な課題を遂行し得る (can do) 能力を意味し、実際に社会生活でその能力が発揮できる (actually does) ことを保証するものではない (Bowie et al, 2006; Green et al, 2004a)。しかし、然るべき機会と動機付けがあれば発揮されるものであり、functional performance を直接評価する代替になると考えられた。

Functional capacity レベルの転帰の評価について、performance-based approach と interview-based approach による手法が検討されてきた (Buchanan et al, 2010)。前者は、実際の生活場面において主要な認知・社会的技能 (金銭・服薬の管理、公共機関の利用、電話をかける等) のシミュレーションにより、転帰の状態を評価する。主な検査バッテリーとして、Maryland Assessment of Social Competence (Bellack et al, 1994)、Test of Adaptive Behavior in Schizophrenia (TABs; Velligan et al, 2007)、Independent Living Scales (Loeb, 1996)、University of California at San Diego (UCSD) Performance-Based Skills Assessment (UPSA; Patterson et al, 2001)、その簡略版として UPSA Brief Version (UPSA-B; Mausbach et al, 2007) が挙げられる。

一方、interview-based approach では、治療者の評価、あるいは患者や介護者への構造的インタビューによって、functional capacity の状態を評価する。具体的には、治療者・介護者あるいは本人が、認知機能の状態や、認知機能障害による日常生活の質の低下についての項目を評価する。このような interview-based approach の代表的なものとして、Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS; Keefe et al, 2006)、Clinical Global Impression of Cognition of Schizophrenia (CGI-CogS; Ventura et al, 2008) が挙げられる。

Performance-based approach, interview-based approach とともに、co-primary measures として最も相応しい評価尺度や検査バッテリーの選定が、MATRICS Co-primary and Translation (MATRICS-CT) を中心に進められてきた (Buchanan et al, 2010)。同組織は、co-primary measures に望まれる条件<sup>1</sup>を挙げ、それらに基づいて performance-based approach による検査バッテリーとして Maryland Assessment of Social Competence と UPSA, interview-based approach による評価尺度として、SCoRS と CGI-CogS を選んだ。これらの有効性について予備的研究を行っ

た結果、1) 上記4バッテリー・尺度はすべて検査-再検査信頼性を満たす、2) 神経心理学的検査との関連は performance based のバッテリーの方が大きい、3) 上記4つはすべて community functioning との関連はそれほど大きくない (relatively modest)、4) interview-based の尺度ではより欠損値が生じやすい、ことを明らかにしている (Green et al, 2008)。

さらに MATRICS-CT は、Validation of Intermediate Measure Study (VIM) を組織し、より系統立てた手法で co-primary measures に相応しい評価尺度や、バッテリーの選定・有効性の検証を進めている。この研究では、interview-based approach の指標として Cognitive Assessment Interview (CAI) や CGI-CogS, performance-based approach の指標として、TABS や UPSA を含むそれぞれ数種の co-primary measures が検討対象とされた ((Buchanan et al, 2010)。VIM は、performance based の co-primary measures では UPSA が、また簡略版では TABS と UPSA が、co-

primary measures として望ましい要件<sup>1</sup>を最も多く満たすことを確認している (Green et al, 2008; Harvey and Velligan, 2011)。しかし現時点で、interview-based, performance-based 両アプローチともに、co-primary measure として単一の標準的評価尺度・バッテリーは確定されていないと思われる (Buchanan et al, 2010)。

このように、MCCB の開発と連動して co-primary measures の研究も精力的に進められてきた。MCCB の日本語版の作成とともに、本邦でも上記 co-primary measures のいくつかは、すでに導入が試みられている。例えば、interview-based によるものとして SCoRS-J (兼田ら, 2010, 2011)、performance-based のものとして UPSA-B<sub>J</sub> が挙げられる (住吉ら, 2011b; 図 2)。UPSA-B は、広汎な生活技能を評価する UPSA に対し、金銭出納技能とコミュニケーション技能に絞ったものである (表)。その日本語版である UPSA-B<sub>J</sub> は、後で述べるように、UPSA-B の国際版を基に日本の経済・社会・文化状況を考慮した調整が施

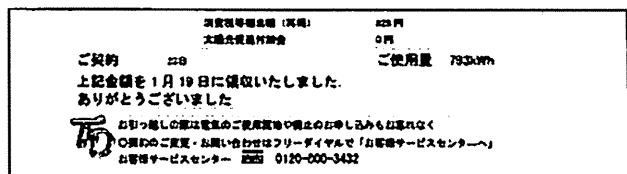
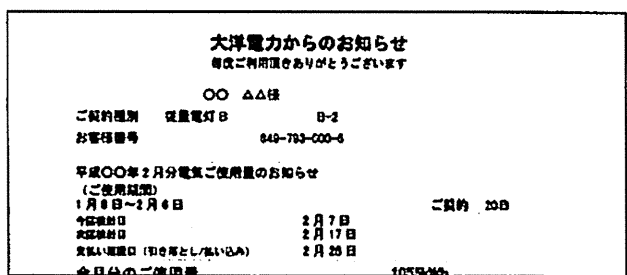
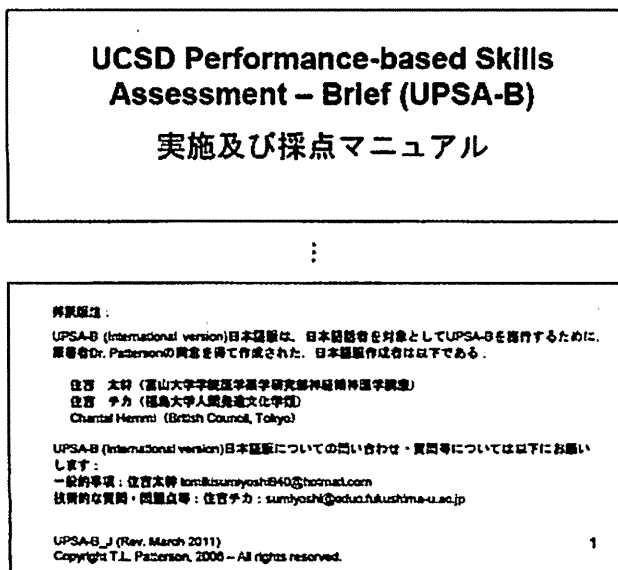


図 2 UPSA-B<sub>J</sub> の表紙 (左)・請求書 (右)。

表 UPSA-B<sub>J</sub> と Modified SFS/SAS for MATRICS PASS<sub>J</sub> の評価領域

評価領域	UPSA-B <sub>J</sub>		Modified SFS/SAS for MATRICS PASS <sub>J</sub>	
	金銭出納技能	コミュニケーション技能	SFS パート	SAS パート
	金銭勘定 請求書の読み取り	電話をかける 電話による予約変更	引きこもり 自立-実行 自立-能力 娯楽 社会参加 就労	労働 (勉学・家事) 時間 (仕事の) 認知的複雑性 (仕事の) 遂行の障害

<sup>1</sup> 優良な co-primary measures が満たすべき条件として以下が挙げられている: 1) 検査-再検査信頼性 (test-retest reliability), 2) 反復使用における有用性 (utility as repeated measures), 3) 機能的転帰との関連性 (relationship to functional status), 4) 耐用性/実際性 (tolerability/practicality), 5) 欠損値数 (number of missing data), および 6) 神経心理学検査における遂行との関連性 (degree of correlation with cognitive performance) (Green et al, 2008, supplement).

されている。

### III. Community Functioning Measures

前節で述べたように、neuropsychological performanceの改善に伴うfunctional performanceの向上を、的確に測ることは難しい。しかし社会的予後の評価の観点から、functional performanceを評価するのは重要だと考えられる。このレベルの機能転帰は、就労、対人関係、社交生活等を評価領域に含み、精神症状（引きこもりなど）を鋭敏に反映し得ること、またそれゆえに心理社会療法の効果について有効な指標となり得るからである（Burns and Patrick, 2007）。このような観点からここ20年間、community functioning measuresについての研究も情力的に進められてきた（レビューとしてBurns and Patrick, 2007）。

Functional performanceの具体的な測度として、community functioning measuresが対応するが、これはsocial functioning, social adjustment, およびsocial adaptationなどの評価尺度を包括するものと考えられる。Burns (Burns and Patrick, 2007) は、1990～2006年間に開発された301のcommunity functioning measuresの中から、統合失調症患者の社会機能評価研究、および抗精神病薬の無作為化比較臨床試験で最も多く使用され、かつ妥当だと思われる20の評価尺度を挙げている。それらはいずれも有用性が高いと考えるが、本稿ではMCCBとの関連から、Modified SFS/SAS for MATRICS-PASSについて述べる。これはMATRICS-PASSのために、Social Functioning Scale (SFS; Birchwood et al, 1990) と Social Adjustment Scale (SAS; Weissman and Bothwell, 1976) を組み合わせ作成されたものである（図3）。前者は上記20の尺度中、使用頻度3位、後者は8位に相当する（SASにはいくつかバージョンがあり、SAS-IIの場合）。

Co-primary measuresの概念・必要性があまり明確ではなかったMCCB開発当初は、MCCBに対応した機能的転帰として、functional capacityよりむしろfunctional performanceが想定されていたと思われる。実際、MCCBの妥当性検証の研究<sup>1</sup>では、community functioning measuresであるModified SFS/SAS for MATRICS-PASSが、内容的妥当性を検討するために用いられている<sup>2</sup>。

先述のようにModified SFS/SAS for MATRICS-PASSは、社会機能尺度SFS (Birchwood et al, 1990) に修正を施し

たModified SFSと、社会適応尺度SAS (Weissman and Bothwell, 1976) を修正したModified SAS (Subotnik et al, 2003) から労働/学校機能尺度を抽出し、組み合わせたものである（図3）。MATRICS-PASSは、標準化研究の一環としてModified SFS/SAS for MATRICS-PASSを統合失調症患者に施行し、主成分分析から、労働・自立した生活・日常的機能の社会領域の3成分を抽出している。そして176人の統合失調症患者を対象に、Modified SFS/SAS for MATRICS-PASSとMCCBの遂行成績との関連を調べた結果、Modified SFS/SAS for MATRICS-PASSの総合得点および各領域得点と、MCCBの課題間にそれほど高い相関は見いだされなかった。しかし、仕事領域は、MCCBの遂行と比較的高い相関を示した。この結果は先行研究と類似しており、MCCBの機能的転帰の予測妥当性を間接的に支持すると思われた。

筆者らもMCCB-J作成と並行して、Modified SFS/SAS for MATRICS-PASSの日本語版（Modified SFS/SAS-J MATRICS-PASS用）の作成を開始した（表、図4）。本邦において既に日本語版SFS（根本ら、2008）が作成されていたことを考慮し、Modified SFS/SAS-J MATRICS-PASS用におけるSFSパートを日本語版SFSの形式に揃えた。また、患者の負担や実施の効率性を考慮し、自己記入式を採用した。採点方法を含め現在改良を重ねているが、予備的な分析の結果、MCCB-Jの標準得点とSFSの総得点間に線形的な関係を見だしている（図5）。この結果は、少なくとも本邦では、MCCB-Jで測定されるneuropsychological performanceの改善が、ある程度患者の社会的転帰を予測し得る可能性を示唆している。

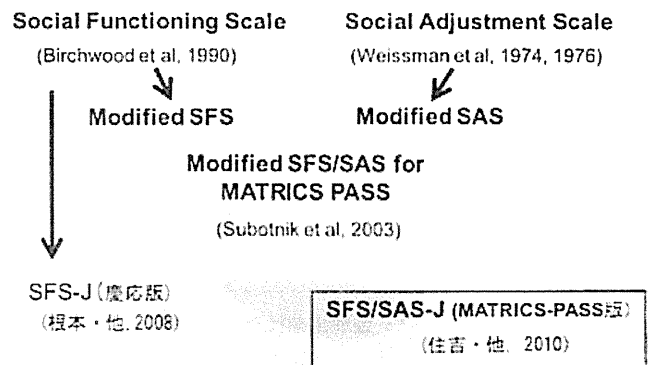


図3 Modified SFS/SAS for MATRICS-PASS Jの背景。

<sup>1</sup>この研究では、MCCBの内容的妥当性について、「機能的転帰の予測妥当性」、「神経薬理の妥当性」、「精神症状の予測妥当性」を挙げ、これらのうち最も相応しいものを、専門家（精神医学・心理学74名）のコンセンサスにより確定した（Kern et al, 2004）。コンセンサス調査の結果、評価値の中央値は、機能的転帰の予測妥当性＞神経薬理的妥当性＞精神症状の予測妥当性の順に高く、この結果を受けてMATRICS-PASSは、「機能的転帰の予測妥当性」を最も重要な妥当性に据えた。

<sup>2</sup>MATRICS Consensus Cognitive Battery Manual (Nuechterline and Green, 2006)では、MCCBの妥当性について、「内容的妥当性」（その検査は測定対象をどれだけ反映し得るか）を強調している（Chapter 3 Reliability and Validity）。一方で、基準関連妥当性（その検査が同じ機能を測る他検査と同様の機能を測っているか）も妥当性の重要な側面であり、これについて、筆者らのグループではBACS-J (Kaneda et al, 2007) 等により検討が進められている。

SFS part

社会機能評価尺度 (SFS-J for MATRICS-PASS)

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室社会神経医学研究センター 平藤

Social Functioning Scale  
(Japanese Version)  
社会機能評価尺度 (日本語版)  
(MATRICS-PASS用)

記入年月日 年 月 日

患者氏名

ID

社会機能評価尺度 (SFS-J for MATRICS-PASS)

9 異性の友人はいますか?または結婚していますか?

はい いいえ

10 家族、友人、知人などと、どのくらいの頻度で会話をしますか?

全くしない (1週間以上1回未満) めったにしない (少なくとも1週間に1回) ときどきする (毎日)

よくする (1日3回以上)

11 人と関わることは、どのくらい難しいと感じますか?

とても簡単 簡単 普通 難しい とても難しい

3 (0-11点)

12 最近3ヶ月間、以下の状態をどのくらいの頻度でしましたか?

また「ほとんどしなかった」、「たまにしました」、「よくした」の欄に印をつけた場合、その状態を努力で行ったのか、助けてもらったのかに応じて、「得点」欄に以下の能力得点を記入してください。

能力得点  
0 = 不明  
1 = 助かなくても良かった  
2 = 助けが必要だった  
3 = 助けてもらった

記入例

	全くしな かった	ほとんどしな かった	たまに しました	よく しました	得点
家で日用品を買う(助けを 要せず)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/> 1回に1回以上	<input type="checkbox"/> 1ヶ月に1回より多い	<input type="checkbox"/> 1週間に1回以上	2

	全くしな かった	ほとんどしな かった	たまに しました	よく しました	得点

図 4 Modified SFSAS for MATRICS-PASS J.

SAS part

Modified Social Adjustment Scale  
-Work Outcome  
(Japanese Version)  
修正版社会適応評価尺度-職業転帰  
(日本語版)

使用上の注意: 修正版社会適応評価尺度は, Wittman, M. M., & Paykel, E. S. (1974). The depressed woman: A study of social relationships. Chicago: University of Chicago Press. Modified by Sobczak, K.L., Nascholdin, K.H., Kelly, K.A., & Ziegler, A.L. (1997) for use at UCLA. Revised 2008 より一応改良・修正したものです。

社会適応評価尺度-職業転帰 (日本語版) は, 修正版社会適応評価尺度の作成者 (Sobczak, K.L., Nascholdin, K.H.) の許可を得て作成されました。

代表者: 菅良一郎 東北大学東北大学大学院医学系研究科

作成者: 佐古チカ 福岡大学人間発達文化学環・佐古太郎 富山大学大学院医学系研究科

職業転帰

あなたが最近3ヶ月どのように過ごしてきたかを答えて頂きたいと思っています。仕事あるいは学業活動について、いくつか質問があります。どのような答えが、正しいあるいは間違っている、ということはありません。もし質問の意味がわからない場合は尋ねてください。

以下区分で回答をお願いします:

現在賃金雇用がある: 「賃金雇用」の質問事項 1-3  
以前働いていたが現在は働いていない/今まで働いたことが無い: 「賃金雇用」の質問事項 4 のみ  
専業主婦・主夫: 「家庭での仕事」の質問事項 1-3  
兼業主婦・主夫 (家事と賃金雇用が両程度の割合): 「賃金雇用」の質問事項 1-3  
兼業主婦・主夫 (家事と賃金雇用の割合が異なる): 割合の大きい方の質問事項 1-3  
学生: 「学生」の質問事項 1-3

賃金雇用

1. 労働時間数・内容

最近3ヶ月の仕事の様子について、以下の質問に答えるような形で回答欄に書いてください。記入例も参考にしてください。入院している場合、入院前3ヶ月の状態について書いて下さい

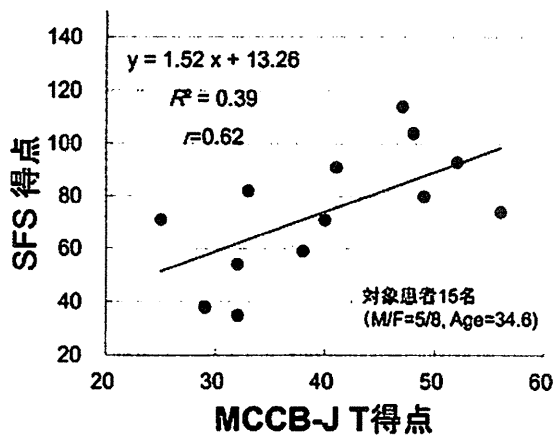


図5 MCCBとSFS for MATRICS-PASS Jの関連。

#### IV. 機能的転帰測度の移植

MATRICES-CTは、その名称が示すように、co-primary measuresの検討とともに、MCCBの各国(言語)への導入を図ってきた。同組織はまず、優先度の高い言語として、ドイツ語、ロシア語、ヒンディー語(インド)、中国語(simplified Chinese)、スペイン語(スペインと中南米のSpanish dialects 2種)、の5言語(8バージョン)への翻訳を行った(<http://www.matrices.ucla.edu/matrices-ct/>)。ついで商業ベースでの導入として、クロアチア、ヘブライ語、日本語(商業版)、イタリア語への翻訳が進められた。またアカデミック版として、ポーランド、トルコ、デンマーク、オランダ、ブラジル(Portuguese)、日本語(アカデミック版)への導入も進められてきた。(<http://www.matrices.ucla.edu/matrices-ct/>) (Harvey et al, 2010)。

MCCBの国際的な普及に伴い、co-primary measures、およびcommunity functioning measuresについても、各国(言語)に翻訳され、併せて利用されていくと考えられる。しかし機能的転帰の評価尺度・バッテリーの他言語への移植は、MCCB以上に難しい作業となる可能性がある。Neuropsychological performanceレベルの検査バッテリーでさえ、使用言語・文化の影響を免れないが(例えばMCCBにおける語音整理課題や情動管理能力課題など、Harvey et al, 2010)、機能的転帰の測定対象は、患者の生活環境に密接な認知機能や行動に置かれる。このため、社会・文化の影響は一層大きくなると考えられる。

社会生活・日常生活で必要とされる技能(したがってその遂行に要する認知機能)が社会・文化的に普遍でないため生じる問題の例として、例えばUPSA(原版)の課題で使用されている「小切手の使用」「電力・ガス等の請求書」「病院の診察予約」等の制度や概念そのものが欠如している場合、が挙げられる(<http://www.matrices.ucla.edu/matrices-ct/>) (Harvey and Velligan, 2011)。また、Modified SFS/SASのようなcommunity function measuresを移植する際、SFS

パートに含まれる「娯楽」や、SASパートの「就労」の在り方は、社会・文化的背景により大きく異なる可能性がある(Burns and Patrick, 2007)。

普遍性の問題は、1) 開発者が(原版に加えて)国際版を作成する、2) 翻訳者が等価な課題に置き換える等の工夫により、ある程度コントロールし得るものと思われる。筆者らが翻訳したUPSA-B J(住吉ら, 2011b)においても、金銭管理課題で使用する請求書等は、日本の電力会社が実際に用いているものに基づき作成した(図2右参照; 他詳細は本号の兼田ら参照)。またModified SFS/SASについては、日本における主婦/夫の役割の大きさを考慮し、PASS版では省かれていた主婦/夫の労働時間も評価に含める修正を施している。

#### V. おわりに

本総説では、統合失調症患者の機能的転帰について、その概念、評価方法、および各国へ移植する際の問題について概観した。筆者らのグループは、日本語版MCCB(MCCB-J)の開発に携わるとともに、MATRICS開発プロジェクトの手法を追う形で、MCCBと連動する機能的転帰の評価の手法も検討してきた(住吉ら, 2011a)。先に述べたUPSA-B, Modified SFS/SAS for MATRICS-PASSについて、co-primary measureあるいはcommunity functioning measureとしての有効性を、本邦で確認していくことが今後の課題である。

先に、co-primary measureをfunctional performanceに据えるのが困難な理由として、治療者・薬がコントロールできない環境・社会要因が介在変数として影響するためだと述べた。これら介在変数は、MCCBと連動した機能的転帰を評価する点では望まれないかもしれないが、充実した支援・教育・経済援助等が、プラスの介在変数、すなわちneuropsychological performanceの改善を増幅するように働くのであれば、患者の社会的予後にはむしろ望ましいものと言える。また患者の社会認知も、心理教育や地域社会の成熟、福祉の向上など環境の整備により、改善を図ることが可能だと推察される。機能的転帰に対しプラスに働き得るこのような介在変数は、その社会の成熟度を示す指標ともいえ、心理・看護・福祉領域のコメディカル・スタッフとの協働のもと、その充実を図ることが望まれる。

本総説の作成にあたり、富山大学医学薬学研究部神経精神医学講座・住吉太幹准教授に助言と校正をいただきました。

#### 文献

- Bellack, A. S., Sayers, M., Mueser, K. T. and Bennett, M. (1994) Evaluation of social problem solving in schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 103: 371-378.
- Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., Wetton, S. and Copestake, S. (1990) The Social Functioning Scale. The development and



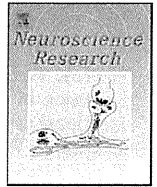
- validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *Br J Psychiatry*, 157: 853-859.
- Bowie, C. R., Reichenberg, A., Patterson, T. L., Heaton, R. K. and Harvey, P. D. (2006) Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: Correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *Am J Psychiatry*, 163: 418-425.
- Buchanan, R. W., Keefe, R. S., Umbricht, D., Green, M. F., Laughren, T. and Marder, S. R. (2010) The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: What do we know 5 Years later? *Schizophr Bull*, Advance access published July 13.
- Burns, T. and Patrick, D. (2007) Social functioning as an outcome measure in schizophrenia studies. *Acta Psychiatr Scand*, 116: 403-418.
- Green, M. F. and Nuechterlein, K. H. (2004) The MATRICS initiative: Developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res*, 72: 1-3.
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L. and Mintz, J. (2000) Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26: 119-136.
- Green, M. F., Kern, R. S. and Heaton, R. K. (2004a) Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 72: 41-51.
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F., Goldberg, T. E., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kern, R. S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D. R., Zalcman, S. and Marder, S. R. (2004b) Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: The NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 56: 301-307.
- Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Kern, R. S., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., Keefe, R. S., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E. and Marder, S. R. (2008) Functional co-primary measures for clinical trials in schizophrenia: Results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. *Am J Psychiatry*, 165: 221-228.
- Harvey, P. D. and Velligan, D. I. (2011) International assessment of functional skills in people with schizophrenia. *Innov Clin Neurosci*, 8: 15-18.
- Harvey, P. D., Green, M. F. and Nuechterlein, K. H. (2010) Latest developments in the matrices process. *Psychiatry (Edgmont)*, 7: 49-52.
- 兼田康宏, 上岡義典, 住吉太幹, 古郡規雄, 伊東 徹, 樋口悠子, 河村一郎, 鈴木道雄, 大森哲郎 (2010) 統合失調症認知評価尺度日本語版 (SCoRS-J). *精神医*, 52: 1027-1030.
- 兼田康宏, 上岡義典, 住吉太幹, 古郡規雄, 伊東 徹, 樋口悠子, 鈴木道雄, 大森哲郎 (2011) 統合失調症認知評価尺度日本語版を用いた co-primary の測定. *日神精薬理誌*, 31: 259-262.
- Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R., Ishimoto, Y., Numata, S. and Ohmori, T. (2007) Brief assessment of cognition in schizophrenia: Validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61: 602-609.
- Keefe, R. S., Poe, M., Walker, T. M., Kang, J. W. and Harvey, P. D. (2006) The Schizophrenia Cognition Rating Scale: An interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry*, 163: 426-432.
- Kern, R. S., Green, M. F., Nuechterlein, K. H. and Deng, B. H. (2004) NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res*, 72: 11-19.
- Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., Keefe, R. S., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L. J., Stover, E. and Marder, S. R. (2008) The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: Co-norming and standardization. *Am J Psychiatry*, 165: 214-220.
- Loeb, P. A. (1996) *Independent Living Scales Manual*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Mausbach, B. T., Harvey, P. D., Goldman, S. R., Jeste, D. V. and Patterson, T. L. (2007) Development of a brief scale of everyday functioning in persons with serious mental illness. *Schizophr Bull*, 33: 1364-1372.
- 根本隆洋, 藤井千代, 三浦勇太, 茅野 分, 小林啓之, 山澤涼子, 村上雅昭, 鹿島晴雄, 水野雅文 (2008) 社会機能評価尺度 (Social Functioning Scale; SFS) 日本語版の作成および信頼性と妥当性の検討. *日社精医会誌*, 17: 188-195.
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F. and Mental Illness Research Education and Clinical Center VA Greater Los Angeles Health System (2006) *MATRICES Consensus Cognitive Battery Manual: MATRICS Assessment Inc.*
- Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Kern, R. S., Baade, L. E., Barch, D. M., Cohen, J. D., Essock, S., Fenton, W. S., Frese, F. J. 3rd, Gold, J. M., Goldberg, T., Heaton, R. K., Keefe, R. S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L. J., Stover, E., Weinberger, D. R., Young, A. S., Zalcman, S. and Marder, S. R. (2008) The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: Test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*, 165: 203-213.
- Patterson, T. L., Goldman, S., McKibbin, C. L., Hughs, T. and Jeste, D. V. (2001) UCSD Performance-Based Skills Assessment: Development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophr Bull*, 27: 235-245.
- 住吉太幹, 住吉チカ, 西山志満子, 水上祐子, 鈴木道雄, 中込和幸, 曾良一郎, 兼田康宏, Kenneth, S. L. and Nuechterlein, K. H. (2011a) MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー (日本語版) と機能レベルの評価: 社会的転帰と co-primary measures を中心に. *統合失調症研究*, 1: 55.
- 住吉太幹, 住吉チカ, Hemmi, C. (2011b) UCSD Performance-based Skills Assessment - Brief (UPSA-B) 日本語版: 実施及び採点マニュアル.
- Subotnik, K. L., Nuechterlein, K. H., Kelly, K. A. and Kupic, A. L. (2003) Modified SFS/SAS for MATRICS-PASS for use at UCLA.
- Velligan, D. I., Diamond, P., Glahn, D. C., Ritch, J., Maples, N., Castillo, D. and Miller, A. L. (2007) The reliability and validity of the Test of Adaptive Behavior in Schizophrenia (TABS). *Psychiatry Res*, 151: 55-66.
- Ventura, J., Cienfuegos, A., Boxer, O. and Bilder, R. (2008) Clinical global impression of cognition in schizophrenia (CGI-CogS): Reliability and validity of a co-primary measure of cognition. *Schizophr Res*, 106: 59-69.
- Weissman, M. M. and Bothwell, S. (1976) Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry*, 33: 1111-1115.

**Abstract:** Chika SUMIYOSHI (Faculty of Human Development and Culture, 1 Kanayagawa, Fukushima, 960-1296 Japan) *Functional outcome in schizophrenia: Relation to the MATRICS consensus cognitive battery*. *Jpn. J. Neuropsychopharmacol.*, 31: 251-257 (2011).

Functional outcome includes a wide range of abilities from successful performance on neurocognitive tests to managing independent living in the community. Assessment of functional outcome has been one of the main concerns in the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS), as it is supposed to mirror the cognitive improvement on the primary measure (i.e. MATRICS Consensus Cognitive Battery; MCCB). The first step was to identify an optimal level of functional outcome; functional capacity was specified as co-primary measures for MCCB. Subsequently, appropriate co-primary measures were explored both in performance-based and interview-based approaches. To study a higher level of functional outcome, functional performance has also been considered, which predicts the ability of patients to adjust themselves to the community. Among the community functioning measures developed recently, the Modified SFS/SAS for MATRICS-PASS (Social Functioning Scale/Social Adjustment Scale for MATRICS-Psychometric and Standardization Study) was introduced, based on its ability to predict social functioning in patients with schizophrenia. Finally, the author discussed several issues concerning the translation of functional outcome measures into non-English languages.

**Key words:** Schizophrenia, MATRICS Consensus Cognitive Battery, Functional outcome, Co-primary measures, Community functioning measures

(Reprint requests should be sent to C. Sumiyoshi)



## Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings

Chika Sumiyoshi<sup>a,\*</sup>, Yuki Kawakubo<sup>b,c,d</sup>, Motomu Suga<sup>b</sup>, Tomiki Sumiyoshi<sup>e</sup>, Kiyoto Kasai<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Faculty of Human Development and Culture, Fukushima University<sup>1</sup>, Fukushima, Japan

<sup>b</sup> Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo<sup>2</sup>, Japan

<sup>c</sup> Japan Science and Technology Agency (JST)<sup>3</sup>, Japan

<sup>d</sup> Core Research of Evolutional Science & Technology (CREST)<sup>4</sup>, Japan

<sup>e</sup> Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science, Toyama, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 4 October 2010

Received in revised form

19 November 2010

Accepted 22 November 2010

Available online 1 December 2010

#### Keywords:

Autism spectrum disorders

Wisconsin Card Sorting Test

Verbal learning task

Organizing of information

Cognitive function

Cognitive endophenotype

### ABSTRACT

Despite rigorous research on disturbances of executive function and social cognition in autism spectrum disorders (ASD), little information has been available concerning higher cognitive functions, such as the ability to focus and associate relevant features to form categories, or 'organizing of information'. The purpose of this study was to investigate this issue by using the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and the Verbal Learning Task (VLT). Cognitive assessments were conducted in 22 individuals with ASD, 14 non-affected siblings, and 15 age-matched control subjects. Overall, individuals with ASD performed significantly worse on the WCST and VLT compared to their siblings and normal control subjects. Although siblings performed generally well on both tasks, they exhibited similar degree of perseverative responses in the WCST compared to the probands. A linear increase of the memory organization score in the VLT was also absent in siblings as well as the ASD group. These results suggest an impaired ability to organize information is one of the cognitive endophenotypes for ASD.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd and the Japan Neuroscience Society. All rights reserved.

**Abbreviations:** ASD, autistic spectrum disorders; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; VLT, verbal learning task; SCR, stimulus category repetition.

\* Corresponding author at: Faculty of Human Development and Culture, Fukushima University, 1 Kanayagawa Fukushima, Fukushima 960-1296, Japan. Tel.: +81 24 548 8161; fax: +81 24 548 8161.

**E-mail addresses:** [sumiyoshi@educ.fukushima-u.ac.jp](mailto:sumiyoshi@educ.fukushima-u.ac.jp) (C. Sumiyoshi), [yukik-ty@umin.ac.jp](mailto:yukik-ty@umin.ac.jp) (Y. Kawakubo), [mosuga-ty@umin.net](mailto:mosuga-ty@umin.net) (M. Suga), [sumiyo@med.u-toyama.ac.jp](mailto:sumiyo@med.u-toyama.ac.jp) (T. Sumiyoshi), [kasaik-ty@umin.net](mailto:kasaik-ty@umin.net) (K. Kasai).

<sup>1</sup> The AQ is a self-report questionnaire consisting of five domains of questions regarding the psychopathology of ASD: social skills, attention switching, attention to detail, communication, and imagination.

<sup>2</sup> The CARS is a behavior rating scale completed by clinician or parents based on subjective observation. The scale contains 15 items (e.g. relationship to people, imitation, and so on) and each item is rated with 1 (normal for child's age) to 4 (severely abnormal).

<sup>3</sup> This BAP scale covers three domains of autism, i.e. 'communication impairment', 'social dysfunction', and 'stereotyped and repetitive behavior'. Each domain includes items coded as either 'presence' or 'absence' of autistic symptoms. A subject would be classified as BAP if his/her total score of each domain exceeds the designated cut-off point.

<sup>4</sup> There were two outliers in the %PEM, deviating 2SD from the average of the ASD group. We re-analyzed the data excluding these deviations but the main results have remained the same.

### 1. Introduction

High-functioning autism (HFA) and Asperger syndrome (AS) are defined as a part of autism spectrum disorders (ASD), characterized by difficulties in establishing social relationships, poor communication skills, lack of imaginative behavior, and repetitive stereotypic behaviors (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1992). Although subjects with HFA or AS do not show a significant delay in intelligence, they have been reported to elicit disturbances of some domains of cognitive function, e.g. social cognition (Baron-Cohen et al., 1985) and executive function (Hill, 2004). For example, they perform poorly on various types of Theory of Mind tasks, ranging from perceptual (e.g. The Eyes Task), verbal (e.g. The Strange Stories) (Kaland et al., 2008a) to emotional ones (identification of emotional states of others) (Shamay-Tsoory, 2008). These results suggest the inability to recognize thoughts and feelings to understand how others act. Also, subjects with ASD have been reported to show impaired executive function, specifically, cognitive flexibility (Geurts et al., 2004) and inhibition (Happé et al., 2006).

Although previous studies have identified some aspects of cognitive disturbance associated with ASD, more specific assessments of higher cognitive functions would help further understand the psychopathology of the disorder. Specifically, 'organizing infor-

mation', i.e. the process of focusing and associating relevant information to form categories, appears to be worth investigating, as they are assumed to be pertinent to some cardinal traits, such as inflexible and perseverated behavior or restricted interests (Kenworthy et al., 2005).

The Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Heaton et al., 1993) has been used to provide a good measure to evaluate the focusing process. This test consists of four stimulus types, and requires subjects to detect sorting principles from stimulus cards and categorize a response card. The task proceeds through the shifts of sorting principles, i.e. color, form and number. Successful performance on the WCST depends on the ability to detect the correct sorting principle on the basis of feedback, and maintain the principle until it is replaced by a new one.

From 1980s onward, more than 30 studies have been conducted to examine the WCST performance in individual with ASD. The majority of them have reported the degradation in performance on some measures of the task (generally, the number of categories achieved and perseverative errors. For review, Hill (2004), Pennington and Ozonoff (1996), for recent studies, Ambery et al., 2006; Geurts et al., 2004; Hill, 2004; Hill and Bird, 2006; Kaland et al., 2008b; Lopez et al., 2005; Pennington and Ozonoff, 1996; Sergeant et al., 2002; Voelbel et al., 2006; Winsler et al., 2007). Studies targeting adults with ASD, however, have been relatively limited (Ambery et al., 2006; Ciesielski and Harris, 1997; Lopez et al., 2005; Rumsey, 1985; Rumsey and Hamburger, 1988, 1990). Most of these investigations have reported poor achievement of the task in adults with ASD, as has been observed in the studies for younger samples. Ambery et al. (2006), for example, has reported that adults with ASD produced substantially greater perseverative errors, indicating that the ability to find and utilize relevant features of incoming information may not have been well developed in people with ASD.

There is also paucity of information as to the ability to associate information for category formation in individuals with ASD, besides the findings from free-recall task (Tager-Flusberg, 1991) and the California Verbal Learning Task (CVLT; Delis et al., 1987). Both tasks are similar in that they require subjects to learn orally presented word lists and let them recognize the association of presented stimulus; the association process is evaluated to calculate the difference in the number of recalled words between related (members of a particular category) and unrelated word lists in the free-recall task, or by the number of voluntarily re-organized category-wise responses in the CVLT. Subjects with ASD have been reported to fail to achieve better in the related lists compared to the unrelated lists in the free-recall paradigm, unlike IQ-matched normal controls (Bowler et al., 1997). On the other hand, a study with the CVLT (Minshew and Goldstein, 1993) has not detected clear differences in the semantic cluster ratio, a measure of category formation, between subjects with ASD and normal controls.

Given the mixed results from these verbal learning tasks, more sensitive methods to evaluate the ability to associate information for categorization is needed. The Verbal Learning Task (VLT; Gold et al., 1992; Yamashita et al., 2000), which has been used in the studies of schizophrenia, would be appropriate for this purpose. The VLT consists of three types of word lists: the Random, Blocked, and Semi-blocked lists. The Random list consists of semantically unrelated nouns while the Blocked and Semi-blocked lists contain category exemplars. In the Blocked list, the words are presented on a category-basis, while the words of the same category are never presented consecutively in the Semi-blocked list. One of the strengths of the VLT is the inclusion of the SCR (Stimulus Category Repetition; Bousfield and Bousfield, 1966), which quantifies the category-wised responses in the Semi-blocked list. With this measure, the process of category-formation is directly evaluated.

To determine if the deficits of organizing information, discussed above, are cognitive traits specific to ASD, i.e. a cognitive endophe-

notype, it would be worthwhile to investigate this cognitive ability in biological relatives. A number of studies have reported that several domains of cognitive function are, to some extent, disturbed in first-degree relatives of individuals with ASD (Bailey et al., 1998; Dorris et al., 2004): executive function (Delorme et al., 2007; Hughes et al., 1999; Kawakubo et al., 2009), central coherence (Baron-Cohen and Hammer, 1997; Baron-Cohen et al., 2006; de Jonge et al., 2006; Fombonne et al., 1997), and Theory of Mind (Smalley and Asarnow, 1990; Szatmari et al., 1993). As to the processes of organizing information, however, clear results have not been obtained. For instance, Ozonoff et al. (1993) has reported that sibling of ASD exhibited no distinct impairments in the overall performance on the WCST. On the other hand, studies using the intradimensional/extradimensional (ID/ED) set-shifting task, a categorization task akin to the WCST, have reported that parents (Hughes et al., 1997) and siblings (Hughes et al., 1999) of ASD probands performed poorly compared with those of typically-developed children. Apart from those contradicted findings for the ability to focus on relevant information, little is known about the process for category formation, at least under the verbal learning task paradigm, in siblings of individuals with ASD.

The purposes of the current study were two-fold: first, the ability to organize information, specifically focusing and associating the relevant features to form categories, were investigated in subjects with ASD using the WCST and the VLT. The two tasks have been typically used as the measure for executive function (flexibility) and verbal learning (or working memory), respectively. The simultaneous implementation of these two tests, however, would be useful to evaluate the two processes of organizing of information; the percentage of perseverative errors of Milner (%PEM) in the WCST provide the index for the focusing process while the SCR in the VLT represents the one for the association process. Second, the possibility that the deficits of the two cognitive processes are ones of the cognitive markers, i.e. endophenotypes, of ASD was examined by administering these tasks to siblings of subjects with ASD.

## 2. Method

### 2.1. Subjects

Twenty-two individuals with ASD (M/F=19/3), 14 non-affected siblings (M/F=8/6), and 15 age-matched normal controls (M/F=11/4) entered the study. Male/female ratio was not significantly different among the groups ( $\chi^2=4.01$ ,  $df=2$ , *n.s.*). Subjects in the ASD group met DSM-IV criteria for autistic disorder ( $N=8$ ), Asperger disorder ( $N=12$ ) or pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS) ( $N=2$ ).

Individuals with ASD and their siblings were recruited from outpatient clinics in the following institutions: Departments of Neuropsychiatry and Child Psychiatry, University of Tokyo Hospital and Mie Prefectural Asunaro Hospital for Children and Adolescent Psychiatry. Participants from public symposia on ASD which took place at The University of Tokyo were also included. Healthy controls were mainly recruited from hospital staff members, their acquaintances and children, and college students. Exclusion criteria were neurological illness, traumatic brain injury with any known cognitive consequences and loss of consciousness for more than 5 min, a history of electroconvulsive therapy, and alcohol/substance abuse or addiction. Besides, based on the Structured Interview Schedule of DSM-IV Axis I Disorders Research Version Non-patient Edition (SCID-I/NP), normal controls were excluded if they or their first-degree relatives had a history of DSM-IV axis I disorders. IQs were evaluated with the WISC-III or WAIS-R (IQ range: normal controls; 87–120, siblings; 90–118, ASD; 58–114). The full

**Table 1**  
Demographic and clinical data.

	Controls	Siblings	ASD <sup>a</sup>
Male/female	11/4	8/6	19/3
Age	29.7(6.4)	24.5 (4.0)	26.5(7.4)
Education	15.9(2.1)	15.3(1.6)	12.5(1.8)**
CARS	–	15.6(0.8)	31.2 (6.1) <sup>†</sup>
AQ-J	16.3 (5.6)	22.7 (5.52)	30.6 (8.6) <sup>†</sup>
Medication (mg/day) <sup>b</sup>	–	–	220.8 (347.7)
IQ <sup>c</sup>	99.7(8.6)	101.2(10.4)	94.1(17.8)

Note: ASD, autism spectrum disorders; CARS, Childhood Autism Rating Scale; AQ-J, Autism-Spectrum Quotient Japanese version.

<sup>a</sup> Missing data in education = 7, CARS = 1, AQ-J = 10.

<sup>b</sup> Chlorpromazine equivalent dose.

<sup>c</sup> Estimated IQ, controls and siblings; Full IQ, ASD.

\*\*  $p < 0.01$ ; compared to controls and siblings.

<sup>†</sup>  $p < 0.01$ ; compared to siblings.

<sup>‡</sup>  $p < 0.05$ ; compared to siblings.

version was administered to subjects with ASD and siblings while the abbreviated one (i.e. Information, Similarities, Picture Completion, and Digit Symbol-Coding) was applied to normal controls. Although 4 subjects with ASD had IQs of less than 70, they were included in the study as they had completed at least high school education (i.e. more than 12 years). In fact, the directions of principal results, presented later, did not change even if data from those cases were excluded. The Ethical Committee of The University of Tokyo Hospital approved this study (receipt No. 630-5). The Mie Prefectural Asunaro Hospital for Children and Adolescent Psychiatry delegated the ethical review to the ethical committee of The University of Tokyo Hospital because they did not have an institutional review board. Written informed consent was obtained from all participants.

The Autism-Spectrum Quotient Japanese version (AQ-J; Kurita and Koyama, 2006)<sup>5</sup> was administered to probands, siblings, and normal controls. In addition, subjects with ASD and siblings were assessed by the Childhood Autism Rating Scale-Tokyo Version (CARS-TV; Kurita et al., 1989)<sup>6</sup> by trained child psychiatrists. One-way ANOVA for AQ-J yielded a significant group difference ( $F = 9.65$ ,  $df = 2, 25$ ,  $p < 0.01$ ). Multiple comparisons with the Tukey method revealed that the ASD group elicited a significantly higher score than other two groups ( $p < 0.05$ ). As to CARS,  $t$ -test revealed a significantly higher score for the ASD group compared to siblings ( $t = 9.23$ ,  $df = 17$ ,  $p < 0.01$ ). These results indicate that the ASD group and other two groups were clinically independent. In fact, no siblings were found to elicit autistic features as evaluated by the Broader Autism Phenotype (Le Couteur et al., 1996).<sup>7</sup> All but one on the ASD subjects received medication, with eight of them treated with antipsychotics (risperidone = 4; pimoizide = 2; haloperidol = 2). Other medications included mood stabilizers (e.g. valproate = 6, lithium = 3), benzodiazepines (e.g. bromazepam = 3, nitrazepam = 2, triazolam = 2), anti-depressants (e.g. fluvoxamine = 4, paroxetine = 3), and anti-parkinson drugs (e.g. biperiden = 5, trihexyphenidyl = 2). Demographic and clinical profiles of participants are summarized in Table 1.

<sup>5</sup> The AQ is a self-report questionnaire consisting of five domains of questions regarding the psychopathology of ASD: social skills, attention switching, attention to detail, communication, and imagination.

<sup>6</sup> The CARS is a behavior rating scale completed by clinician or parents based on subjective observation. The scale contains 15 items (e.g. relationship to people, imitation, and so on) and each item is rated with 1 (normal for child's age) to 4 (severely abnormal).

<sup>7</sup> This BAP scale covers three domains of autism, i.e. 'communication impairment', 'social dysfunction', and 'stereotyped and repetitive behavior'. Each domain includes items coded as either 'presence' or 'absence' of autistic symptoms. A subject would be classified as BAP if his/her total score of each domain exceeds the designated cut-off point.

## 2.2. Design and procedure

WCST. A computerized version of the WCST (WCST-64: Computer Version-2 Research Edition, Psychological Assessment Resources, Inc.) was used. Subjects were requested to sort cards according to one of the implicit principles (i.e. color, shape, and number), which is altered after 10 consecutive correct responses. A test session was terminated when 6 shifts had been completed. Three variables, (1) number of categories achieved (CA), (2) the percentage of perseverative errors of Milner (%PEM), and (3) reaction time (RT), were analyzed.

VLT. The Japanese version of the VLT (JVLT; Yamashita et al., 2000) was used. This task consists of three 16-word lists: Random list, Blocked list, and Semi-blocked list. The Random list consists of 16 unrelated nouns. Other two lists contain four exemplars from four taxonomic categories (the Blocked list: stationery, animal, musical instruments, and sports; the Semi-blocked list: vehicles, seasoning, flower, and countries). In the Blocked list, exemplars in the same category were presented consecutively, while they were never given serially in the Semi-blocked list. Thus, in the Semi-blocked list, the list items would be re-organized in a category-wise manner, if a subject voluntarily formed categories to be utilized as recalling cues.

Three trials were conducted and each trial included the Random, Blocked, and Semi-blocked lists. The lists were presented in the fixed order of the Random, Blocked, and Semi-blocked lists. Every word in the lists was presented orally in 1 s basis, and subjects were instructed to learn them. The VLT scores were calculated for each type of list as the average of the three trials. In addition, for the Semi-blocked lists, Stimulus Category Repetition (SCR; Bousfield and Bousfield, 1966) was calculated. SCR is defined as the total number of exemplars in the same category consecutively recalled in each trial. Thus, it was considered to be an index of the degree to which a subject associates information based on implicitly given categories (Koh et al., 1976).

## 2.3. Statistical analyses

Multivariate analysis of variance (MANOVA) was conducted to examine group differences for demographic variables (age, education, IQ) and three measures of WCST (CA, %PEM, RT). The arcsine transformation and logarithmic transformation were applied for %PEM and RT, respectively. The VLT scores were analyzed by three-way ANOVA with Group (normal controls vs. siblings vs. ASD) as between-subject factor, and Block (Random vs. Blocked vs. Semi-blocked) and Trial (1st vs. 2nd vs. 3rd) as within-subjects factor. The SCR scores were examined by two-way ANOVA, with Group (normal controls vs. siblings vs. ASD) as between-subjects factor and Trial (1st vs. 2nd vs. 3rd) as within-subjects factor. The correlation analyses were conducted between the CARS Total scores and the measures of the WCST and VLT to examine the relationship between the severity of symptoms and cognitive performances.

## 3. Results

### 3.1. Demographic variables

Demographic and clinical data are shown in Table 1. MANOVA indicated an overall difference among the three groups ( $Wilks' \lambda = 0.52$ ,  $F = 4.45$ ,  $df = 6, 68$ ,  $p < 0.01$ ). Subsequent univariate analyses revealed that the ASD group showed a significantly shorter education period than did other two groups ( $F = 13.22$ ,  $df = 2, 39$ ,  $p < 0.01$ ), while Age ( $F = 2.26$ ,  $df = 2, 48$ , *n.s.*) and IQ ( $F = 2.29$ ,  $df = 2, 44$ , *n.s.*) did not differ among the groups.