

第105回日本精神神経学会総会

シンポジウム

Psychosis 早期段階における心理学的要因

井藤 佳恵¹⁾, 内田 知宏²⁾, 大室 則幸³⁾, 宮腰 哲生¹⁾, 伊藤 文晃¹⁾,
桂 雅宏¹⁾, 佐藤 博俊¹⁾, 濱家 由美子¹⁾, 松岡 洋夫²⁾, 松本 和紀¹⁾

1) 東北大学病院精神科, 2) 東北大学大学院教育学研究科, 3) 東北大学大学院精神神経学分野

初回前駆期や顕在発症早期を含めた psychosis の早期段階は、病的な“過程”と心理的な“反応”とが複雑に相互作用する時期と考えることができる。psychosis の発症危険群である ARMS (at-risk mental state) では、うつ病や不安障害が併存することが知られており、精神病症状と情動面の症状はダイナミックに影響し合いながら経過することが想定されている。

一方、psychosis に罹患することに対するネガティブな評価は、当事者に絶望感や孤立感を引き起こし、不安や抑うつを惹起するだけでなく、psychosis の進展に促進的に作用することが知られている。また、最近の研究では、陽性症状が不安や抑うつと相関するという報告や、感情と認知における不適切なプロセス、あるいは低い自尊感情が、精神病症状の形成につながるという報告がなされており、精神病症状は、感情の領域と密接に関連することが明らかになってきている。したがって、心理学的な領域としての感情と認知の問題は、psychosis 早期段階における治療的介入の標的となる可能性がある。

1. はじめに

Psychosis は狭義の統合失調症に限定されない、臨床閾値を超えて精神病症状を呈する機能性の精神障害を広く指し、最近の疫学調査ではその有病率はおよそ3%と見積もられている²³⁾。精神病性障害の早期段階では、初回精神病エピソード (First Episode of Psychosis: FEP) を標的とした介入が重要とされている。これは、早期介入においては、確定診断がつかない精神病状態を対象とすることも多く、精神病体験を一般人口にも存在する精神病様体験から、統合失調症で経験される重篤なものまでの連続体としてとらえる次元モデル²⁹⁾が提唱されていることとも関係する。

本稿では精神病性障害を psychosis という枠組みでとらえ、その早期段階における心理学的要因について、症状形成に至る発展段階という側面と、初回精神病エピソード後に起こる反応としての側

面とに分けて概観し、治療介入の可能性についても論じてみたい。

2. 精神病症状の形成過程と心理学的因子

Psychosis の発展過程で現れる感情領域の障害については、主に生物学的な観点からとらえる立場がある。Häfner ら¹⁵⁾は、抑うつを脳機能の障害によって引き起こされるあらゆる精神障害の最初の徴候として考える階層性の症状出現モデルを紹介している。このモデルに従えば psychosis における抑うつは脳神経の病態の反映であり、psychosis 前駆期における抑うつは病態の進行における一過程であって、脳神経系の異常の表出を反映していると考えられる。

一方で心理学的な因子が psychosis の発展と回復に深くかかわる可能性は E. Bleuler の指摘にさかのぼる。Bleuler は統合失調症の原因の大き

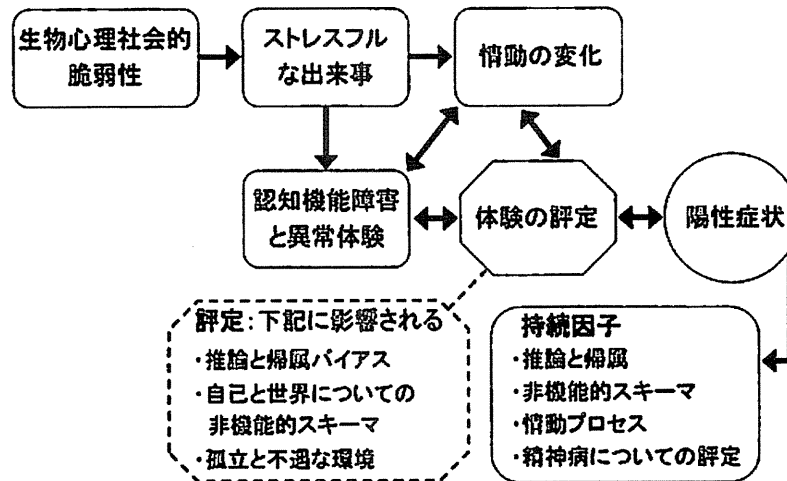


図1 サイコーシス陽性症状の心理学的モデル
(Garety, et al., 2001, 2006)

な部分を生物学的な過程に求めたが、統合失調症の症状形成には、脳の生物学的な過程と心理的な因子とがともに関与することが多いと述べ、疾患の経過が心理的影響によって方向付けられ得ることを指摘している⁴⁾。このような考え方は Yung ら³⁰⁾にも引き継がれている。彼女らは psychosis の前駆段階においては精神病症状と「神経症的」症状との相互作用が認められると論じ、psychosis 前駆期早期に出現する神経症的な症状が陽性症状の形成を促進すると考えている。

このように、初回 psychosis の前駆期や psychosis 顕在発症早期を含めた psychosis 早期段階は、病的な“過程”と心理的な“反応”とが複雑に相互作用する時期と考えることができる。この時期には不安や抑うつなどの感情領域の変化が鍵となる部分を担い、感情領域の症状と精神病症状とが相互に作用しながら症状が形成されると考えられる。

3. Psychosis の心理学モデル

Garety ら^{13,18)}は、psychosis に関する最近の知見に基づいて psychosis の陽性症状に関する認知モデルを提案している (図1)。このモデルでは、ストレスフルな出来事によって認知機能障害とこれに伴う異常体験が引き起こされる一方で、

認知機能障害と異常体験は情動の変化にも強く影響される。そしてこの異常体験についての評価 (appraisal) が、psychosis の陽性症状を引き起こすと仮定している。つまり、異常体験を当事者がどのように評価するのかということが陽性症状の形成に必須であると考えられている。彼女は異常体験の評価に影響を与える因子として、推論と帰属のバイアス、自尊心の低下や否定的スキーマなどの非機能的な認知スキーマ、社会的に不遇な体験や孤立などを挙げている。また、陽性症状を持続させる因子としてさらに、情動プロセスや psychosis についての評価が関与すると考えている。Garety らが提唱するモデルでは、環境や心理的要因によって形成される認知的スキーマや情動の変化が psychosis の症状形成に大きな役割を果たすことになる。

Garety らのモデルで紹介されているような否定的自己スキーマの形成に関する研究を概観してみると、その因果関係については未だ不明な点が多いが、心的外傷体験が生物学的脆弱性を惹起する可能性、ドパミン系に直接的に作用する可能性、心理学的脆弱性を惹起する可能性、心的外傷に伴う強い感情が psychosis のリスクになる可能性などが論じられている。Gracie¹⁴⁾は、心的外傷体験が否定的自己スキーマの形成と自尊心の低下

につながり、これが psychosis 発展のリスクになると論じている。また、いじめ体験¹⁾や少数民族であること²⁾が psychosis と関連することが報告されている。こうした報告は、社会的弱者であることや差別や疎外の体験などの社会的な環境因子が psychosis と関連することを示唆すると考えられる。

感情とセルフ・スキーマの関連性に関する研究も進んでいる。Smithら²⁴⁾は感情と否定的スキーマの関連性を検討し、自己に対する否定的な評価が、独立して、かつ直接的に精神病症状の形成に関与する可能性を考えている。Fowler⁹⁾は、脆弱性をもつ個人が否定的なスキーマを形成することが引き金となって非難性の幻聴が出現することを報告している。Freemanら¹¹⁾は、psychosis に先立って感情障害が高い頻度でおこり、また、psychosis に感情障害が伴うことを挙げて両者の間におこる相互作用を指摘し、不安が不適切な認知のスキーマの形成に関与し、被害妄想の形成過程において中心的な役割を果たすと考えている。

4. 妄想の形成の防衛機制

被害妄想の形成と感情との関わりについては2つの対極的な考え方がある。すなわち、感情が幻覚妄想の形成に直接的な役割を果たすという考え方と、幻覚妄想はネガティブな感情に対する防衛であるという考え方である。Colby⁶⁾や Bentallら²⁾は、被害妄想の形成は脅威を与える体験を他者の悪意などの外的な要因に帰することで、自己に対する否定的な感情を湧出させたり自尊感情を低下させることを回避する試みであると論じ、両者ともに妄想が低い自尊感情に対する防衛として働く可能性を論じている。一方で Bowinsら⁵⁾は、妄想は一般に自己否定的なものであり、被害関係妄想でその傾向が顕著に認められ、自尊感情が低いほど妄想の内容は自己否定的なものになると報告している。Freemanら¹¹⁾や Smithら²⁴⁾も、被害妄想には一般に自尊感情の低さが認められ、被害妄想が防衛の結果生じるとは言えず、むしろ否定的な感情と自尊感情の低さは精神病症状の形成

過程において中心的、直接的で非防衛的な役割を果たすと論じている。彼らは感情領域の障害の重篤さと精神病症状の増悪は相関すると仮定しており、これらの報告からは妄想は自己、他者、世界に対するとらえ方を反映すると考えることができる。

5. ARMS・FEPの患者の自尊感情と自己・他者スキーマ

以上述べてきたように、psychosis の発症に関連して自尊感情や自己と他者に対するスキーマが変化する可能性が示唆されている。東北大学病院精神科 SAFE クリニック (Sendai At-risk mental state and First Episode clinic) に通院する ARMS と FEP の患者を対象にローゼンバーグの自尊感情尺度 (The Rosenberg Self-Esteem Scale : RSES) と簡易中核スキーマ尺度 (The Brief Core Schema Scales : BCSS)¹⁰⁾ による評価を行った。図2に示すように、ARMS と FEP のいずれにおいても、健常者と比べて自尊感情が低く、また、自己に対する否定的なとらえ方が高く、この結果からは、FEP のみならず psychosis の発症リスク群である ARMS においても、自尊感情が低く、自己に関する否定的な認知スキーマが認められることがわかる。

6. Psychosis 発症前の心理学的治療の可能性

ここまで概観してきた psychosis の発症過程における心理学的な要因の関与を考えると、顕在発症前の前駆期の段階での心理学的な介入²⁰⁾ が有効性をもつ可能性が示唆される。

マンチェスターの Morrisonら^{21,22)} が行った EDIE 研究では、ARMS 群に対する CBT (Cognitive Behavioural Therapy) を用いた介入によって psychosis の発症を抑制あるいは遅延する可能性が報告されている。彼らは ARMS 群に対する CBT が薬物療法よりも有利な点として、副作用発現の危険性の回避、治療に対するアドヒアランスの高さ、偽陽性群に対するリスクの少なさ、CBT が本来もつ問題指向性を挙げ、CBT を

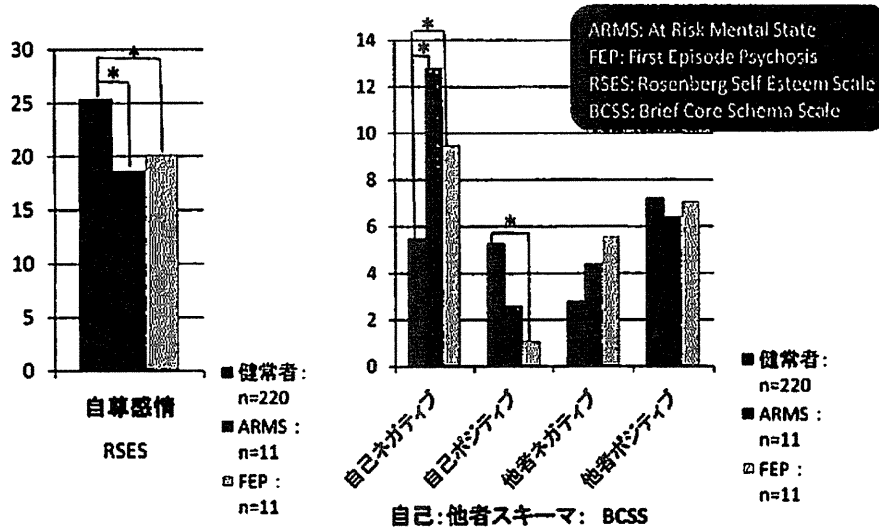


図2 自尊感情と自己・他者スキーマ (* p<0.05)

ARMS に対する治療の第一選択肢として推奨している。

このような ARMS に対する CBT の効果については、CBT の感情面への働きかけが作用している可能性がある。不安や抑うつなどの感情領域の障害に対する CBT の有用性はすでに確立しており、CBT が ARMS に対して有効であるのは、認知や行動面への介入によって psychosis の発症過程で現れる感情領域の障害が軽減され、その結果、精神病症状の形成過程が阻害されて psychosis への移行が抑制される可能性が考えられる。また、患者と治療者とが、必ずしも直接的に psychosis の症状に限定されない不安や抑うつなどの感情領域の問題、家族関係や就労の問題などに共同作業的、教育的に、かつ期間を限定して取り組むという CBT の在り方そのものが治療的であるのかもしれない。さらに、CBT で取り扱われることがある meta-cognition やセルフ・スキーマへのアプローチなどの効果も考えられるだろう¹²⁾。

7. Psychosis 発症後早期の心理過程

Psychosis 発症後の早期段階においても、薬物療法に加えて心理社会的介入を行うことで予後を改善し症状の慢性化を予防する可能性が示唆され

ている。初回 psychosis を経験した患者ではその後不安や抑うつの症状を呈することがしばしば認められる。これは精神病後うつ病 (post psychotic depression) のような形で現れる場合もある。現実の中の様々な不安として表出されることもある。Birchwood ら³⁾ は、psychosis に罹患したことによる心理的影響を検討し、psychosis を負の体験と評価し、より大きな喪失体験としてとらえ、自己を卑下し、psychosis に捕らわれたという感覚が大きいほど、重篤な抑うつ状態が認められることを報告している。精神病体験に対する評価が抑うつの重症度に関与するのであれば、精神病体験や疾患に対する評価への介入も必要と考えられる。

McGlashan²⁷⁾ は、psychosis からの回復過程において、精神病体験を自らの生き方の中に統合する統合型回復スタイル (integrative recovery style) と、精神病体験を否認する封印型回復スタイル (sealing over style) を区別している。前者の回復過程における psychosis に対する態度は柔軟であり、自らに関する新しい情報を与えてくれる体験として psychosis をむしろ肯定的にとらえる傾向があり、したがって病識を確立し、疾患が生き方に与える影響を考える治療に向いている。後者では psychosis の否定的な側面が意識され、

psychosis に関連するスティグマからの防衛として psychosis を他の体験から分離する傾向が認められ、直接的に疾患を扱うよりもストレスを軽減することを目標とした治療を好むという。これら 2つのスタイルは、患者が疾患からの回復過程で取り得る連続体上にある態度の 2つの極としてとらえることがふさわしく、多くの患者で両者のスタイルは混在すると考えられる。

Thompson ら²⁸⁾ は初回エピソードからの回復過程における精神病体験に対する態度と 1 年予後との関連性を検討し、統合型回復スタイルをとる患者の方が封印型回復スタイルをとる患者よりも予後が良いことを報告している。この報告において注目に値するのは、2つのスタイルは固定されたものではなく心理社会的教育などの心理的介入によって変化し得るものであり、よって、このような介入によって予後を改善する可能性があるということである。

8. Psychosis 発症早期の心理学的治療の可能性

CBT が統合失調症に対して一定の治療効果を持つことが確認されており²⁶⁾、FEP を対象とした CBT についてもいくつかの報告がある。早期段階での CBT による治療が症状の改善^{19,25)}、機能回復の促進¹⁶⁾、外傷的体験からの回復¹⁷⁾、自尊感情の回復¹⁹⁾などに効果を示す可能性が報告されているが、これまでの報告からは一貫した結論はまだ得られていない。一方、CBT を取り込んだ積極的アウトリーチ (Assertive Outreach; AO) を用いた地域支援サービスの有用性も報告されている⁸⁾。

早期段階での介入では、患者を取り巻く様々な問題に取り組むために、就労支援やリハビリテーション、家族介入など、複合的な支援を通して患者の社会機能、症状、自尊感情の回復を目指すことが必要と考えられる。

Psychosis 発症後早期における心理学的介入として、当科では FEP を対象とした心理プログラムを試みている。このプログラムでは、臨床心理士が 1 回約 1 時間のセッションを 10~15 回実施

し、包括的なアセスメントを行うために当事者の視点を取り入れたアセスメントを行っており、特に発病前後の体験を支持的に聴取することを重要視している。Psychosis とそれにまつわる体験を当事者の捉え方に着目しながら評価し介入することで統合型の回復が図られることを目指し、また、個別モデルに基づくことで当事者にとって納得のいく心理教育や再発予防のための働きかけを行うことを心がけている。

9. ま と め

Psychosis の発現と維持に関与する一つの因子として心理学的要因に着目することは重要であると考えられ、psychosis 早期段階において感情や認知などの心理学的領域が治療の標的となる可能性が示唆されている。Psychosis の早期段階における心理過程についてはまだ十分に検討されていない領域も多くあり、心理学的介入が果たす役割や方法論の検討も含め、今後の発展が望まれる。

文 献

- 1) Bebbington, P.E., Bhugra, D., Brugha, T., et al.: Psychosis, victimization and childhood disadvantage: Evidence from the second British National Survey. *Br J Psychiatry*, 185; 220-226, 2004
- 2) Bentall, R.P., Corcoran, R., Howard, R., et al.: Persecutory delusions: A review and theoretical integration. *Clin Psychol Rev*, 21; 1143-1192, 2001
- 3) Birchwood, M., Iqbal, Z., Upthegrove, R.: Psychological pathways to depression in schizophrenia: Studies in acute psychosis, post psychotic depression and auditory hallucinations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 255; 202-212, 2005
- 4) Bleuler, E.: *Dementia Praecox oder Gruppe der Schizophrenien*. Franz Deuticke, Leipzig/Wein, 1911 (ed. Discord, Tübingen, 1988) (飯田 眞, 下坂幸三ほか訳: 早発性痴呆または精神分裂病群. 医学書院, 東京, 1974)
- 5) Bowins, B., Shugar, G.: Delusion and self-esteem. *Canadian J Psychiatry*, 43; 154-158, 1998
- 6) Colby, K.M.: Appraisal of four psychological theories of paranoid phenomena. *J Abnormal Psychol*,

86 ; 54-59, 1977

7) Cooper, C., Morgan, C., Byrne, M., et al. : Perceptions of disadvantage, ethnicity and psychosis. *Br J Psychiatry*, 192 ; 185-190, 2008

8) Craig, T. K., Garety, P., Power, P., et al. : The Lambeth Early Onset (LEO) Team: randomised controlled trial of the effectiveness of specialised care for early psychosis. *BMJ*, 329 ; 1067, 2004

9) Fowler, D. : Cognitive behaviour therapy for psychosis: from understanding to treatment. *Psychiatric Rehabilitation Skills*, 4 ; 199-215, 2000

10) Fowler, D., Freeman, D., Smith, B., et al. : The Brief Core Schema Scales (BCSS) : psychometric properties and associations with paranoia and grandiosity in non-clinical and psychosis samples. *Psychol Med*, 36 ; 749-759, 2006

11) Freeman, D., Garety, P.A. : Connecting neurosis and psychosis: the direct influence of emotion on delusion and hallucinations. *Behav Res Ther*, 41 ; 923-947, 2003

12) French, P., Morrison, A. P. : Early detection and cognitive therapy for people at high risk of developing psychosis—a treatment approach. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, 2004 (松本和紀, 宮腰哲生訳: 統合失調症の早期発見と認知療法—発症リスクの高い状態への治療的アプローチ—. 星和書店, 東京, 2006)

13) Garety, P.A., Kuipers, E., Fowler, D., et al. : A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychological Medicine*, 31 ; 189-195, 2001

14) Gracie, A., Freeman, D., Green, S., et al. : The association between traumatic experience, paranoia and hallucinations: a test of the predictions of psychological models. *Acta Psychiatr Scand*, 116 ; 280-289, 2007

15) Häfner, H., an der Heiden, W., Maurer, K. : Evidence for separate disease? : Stage of one disease or different combinations of symptom dimension? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 258 (suppl. 2) : 85-96, 2008

16) Jackson, H. J., McGorry, P. D., Killackey, E., et al. : Acute-phase and 1-year follow-up results of a randomized controlled trial of CBT versus Befriending for first-episode psychosis: the ACE project. *Psychol Med*, 38 ; 725-735, 2008

17) Jackson, C., Trower, P., Reid, I., et al. : Improving psychological adjustment following a first episode of psychosis: a randomised controlled trial of cognitive therapy to reduce post psychotic trauma symptoms. *Behav Res Ther*, 47 ; 454-462, 2009

18) Kuipers, E., Garety, P., Fowler, D., et al. : Cognitive, emotional, and social processes in psychosis: refining cognitive behavioral therapy for persistent symptoms. *Schizophre Bull*, 32 (Suppl. 1) ; S24-31, 2006

19) Lecomt, T., Leclerc, C., Corbière, M., et al. : Group Cognitive Behaviour Therapy or Social Skill Training for Individuals with a recent onset of psychosis? Result of a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis*, 196 ; 866-875, 2008

20) 松本和紀: 前駆期における非生物学的治療. 統合失調症の早期診断と早期介入 (水野雅文編). 中山書店, 東京, p. 72-79, 2008

21) Morrison, A.P., Bentall, R.P., French, P., et al. : Randomised controlled trial of early detection and cognitive therapy for preventing transition to psychosis in high-risk individuals: Study design and interim analysis of transition rate and psychological risk factors. *Br J Psychiatry*, 181 (suppl. 43) ; s78-84, 2002

22) Morrison, A.P., French, P., Walford, L., et al. : Cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultra-high risk : Randomised controlled trial. *British J Psychiatry*, 185 ; 291-297, 2004

23) Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S.I., et al. : Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry*, 64 : 19-28, 2007

24) Smith, B., Fowler, D.G., Freeman, D., et al. : Emotion and psychosis: Links between depression, self-esteem, negative schematic beliefs and delusions and hallucinations. *Schizophrenia Res*, 86 ; 181-188, 2006

25) Tarrier, N., Lewis, S., Haddock, G., et al. : Cognitive-behavioural therapy in first-episode and early schizophrenia. 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*, 184 ; 231-239, 2004

26) Tarrier, N. : Cognitive behaviour therapy for schizophrenia—a review of development, evidence and implementation. *Psychother Psychosom*, 74 ; 136-144, 2005

27) McGlashan, T. H. : Recovery style from men-

tal illness and long-term outcome. *J Nerv Ment Dis*, 175 (11) ; 681-685, 1987

28) Thompson, K.N., McGorry, P.D., Harigan, S. M.: Recovery style and outcome in first-episode psychosis. *Schizophrenia Res*, 62 ; 31-36, 2003

29) Verdoux, H., van Os, J.: Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psy-

chosis. *Schizophrenia Res*, 54 ; 59-65, 2002

30) Yung, A.R., McGorry, P.D.: The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust N Z J Psychiatry*, 30 ; 587-599, 1996

25. 統合失調症 (3) 機序の理解

■ 研修目標

統合失調症の病態は十分に解明されていない。しかし、病因や疾病経過に、生物学的影響と心理社会的影響の両者が複雑に関係することが明らかになり、診断や治療のさいに包括的視点が要求される。特に、治療においては、“再発”（精神病エピソードの反復）と“慢性化”（陰性症状などの残存）が大きな問題となる。ここでは、①統合失調症の発現機序と病態、②状態を把握するときに考慮すべき横断像と縦断像の多様性、③ストレス脆弱性仮説とそれを基にした治療に関する考え方を学習する。

■ 統合失調症の発現機序と病態

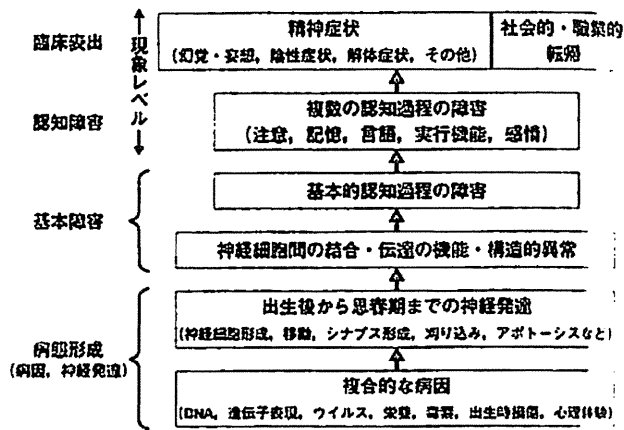


図1 統合失調症の病態モデル

[アンドリアセンの図 (Arch Gen Psychiatry 56:781-787, 1999) を参考に作成]

IV 啓論

統合失調症 (3) 機序の理解

1) 複合的な病因

統合失調症の有病率は1%程度である。一卵性双生児での本疾患の一致率は約50%であるが、一致率が100%ではないことから、遺伝以外の要因も重要である。これまで様々な検討されてきたが単一の要因では説明できず、胎生期のウイルス感染症や栄養状態、出生時脳損傷、出生後の心理体験（親との別離、幼少期の被虐待、ストレスの強い環境）などが発病に関わることがわかってきた。以上より、統合失調症は「遺伝と環境による複合的病因」(図1)の相互作用で起こる多因子病と考えられている。ただし、遺伝的影響に関しては単一の遺伝子異常で発病する例は非常に稀であり、大半は複数の遺伝子異常が関与する“多遺伝子疾患”と考えられており、いくつかの候補遺伝子がみつきつつある。

多くの場合、思春期以降に発病することから、前述の病因がすぐに症状を引き起こすのではなく、「出生後から思春期までの細胞レベルでの神経発達」(図1)に影響を与えて時間をかけて基本障害が出来上がると推定される(神経発達障害仮説)。ただし、明らかな症状が出現する以前にも、些細な神経学的異常、認知障害、行動異常などが見られる場合がある。

2) 基本障害

神経発達障害の結果として、「神経細胞間の結合・伝達の機能的および構造的異常」(図1)が形成される。約半世紀前から統合失調症に対する本格的な薬物治療が行われるようになったが、そうした薬物(第1世代抗精神病薬)の中心的な薬理作用はドパミン遮断作用と考えられ、ドパミン仮説が提唱されてきた。しかし、そうした薬物で陽性症状は改善するものの陰性症状はほとんど改善されなかった。近年、ドパミン以外の神経伝達物質にも作用する第2世代抗精神病薬が登場し、セロトニンやグルタミン酸などの関与も重視されている。

一方、統合失調症では脳室拡大と広範囲な大脳皮質体積(特に連合野や大脳辺縁系)の軽微な減少を示すことが明らかになり、おそらく遺伝的および環境的要因によって引き起こされた脳の構造的異常も伴っている場合がある。

以上のように、複数の神経伝達物質の関与と広範な脳構造異常を考慮すると、病態の実体はある特定の神経ネットワークの異常

であると推定されている。前頭前野皮質・視床・小脳ネットワークの障害仮説、背外側前頭前野・内側側頭葉の機能的結合障害仮説、前頭葉・線条体・視床ネットワークの障害仮説などが提唱されている。基本障害としての「基本的認知過程の障害」(図1)に関して、認知的ジスメトリアというメタプロセス的な概念が提唱されている。

3) 現象レベル

基本障害が引き起こす可視的な現象としては、「複数の認知過程障害」(図1)とそれを基盤にして起こる「精神症状」(図1)とがある。さらに、最近では認知障害が「社会的・職業的転帰」(図1)にとって最も重要な決定要因であることが明らかになってきた。

神経心理や精神生理検査でとらえられる認知過程の障害は、知覚、注意、記憶、思考、実行機能、感情など広範な認知領域に認められる。その中でも、前頭連合野や感覚連合野と関連する認知障害が目立っている。統合失調症での認知障害は遺伝子異常の表現型や治療効果の指標となる可能性があるため、評価方法の標準化が今後の課題である。さらに、第2世代抗精神病薬により認知機能が多少改善することが指摘されており、認知障害自体が治療標的となる可能性がある。

統合失調症には陰性症状や解体症状などが目立つ一群があり、この場合、精神科リハビリテーションなどが治療上大きな比重を占める。また、前述のように社会的、職業的機能転帰に認知障害が大きく関与している。将来は、認知障害のプロフィールをもとにリハビリテーションの内容を検討することが求められるだろう。

認知障害と同様に精神症状も多彩である。診断基準に用いられるような目立つ症状は、幻覚・妄想、解体症状(形式的思考障害、不適切な感情)、陰性症状などいくつかの症状群に分けることができる。しかし、実際にはそうした症状群には含まれない症状も多く認められるため、特異な症状群を聞きだすだけでなく、患者の主観的症状(例えば、“物忘れが多い”、“行動がスムーズに自然にできない”)も把握することが病態を理解する上で重要である。ただし、そうした症状が、薬物による副作用など疾患それ自体とは無関係なものでないかを鑑別する必要がある。

図 統合失調症の臨床的多様性

1) 症状(横断像)の多様性

遺伝要因(多遺伝子)と環境要因によって病態が形成される多因子病は、関連する要因の程度により臨床特徴は多彩である。幻覚・妄想、解体症状、陰性症状などの症状群を見ても、複数の症状群が目立つ場合、一つの症状群が目立つ場合など様々である。これは基盤にある基本障害や認知障害レベルにおいて、異種性や多様性が存在するためと考えられる。特異性の乏しい症状になるとさらに多様で、こうした点で患者ごとの症状把握がいかに重要か理解できる。

2) 経過・予後(縦断像)の多様性

前世紀のはじめに本疾患が認知された当初は“進行性の不治の病”と考えられ、悲観論が強調された。このため疾患に対する社会的偏見が作り出された。しかしその後の長期追跡研究により、予後良好な患者が半数以上を占め、中には完全寛解する場合もあることが示された。これより“再発しやすいが治りうる病”として本疾患の認識が変わった。なお、わが国ではそうした偏見を是正する目的で、2002年に精神分裂病という呼称を統合失調症に変更した。

統合失調症の経過に関しては、発症の仕方(急激か緩徐か)、途中経過(再発の多寡、陰性症状の有無)、転帰(完全寛解、不完全寛解、非寛解)の組み合わせで様々な経過パターンを示しうる。極めて単純化すると図2のようなパターンにまとめられる。こうした経過に応じて治療戦略を決めることが理想的だが、現時点では発病当初に経過を予測することができないため、“テーラーメイド医療”は将来の課題である。また、統合失調症の亜型分類に、妄想型、解体型、緊張型などがあるが、これは横断的症状の分類であり、亜型間の移行があるため疾患分類や経過分類としては用いられない。

陰性症状の発現機序や経過については明らかになっていない。発病前から陰性症状の徴候が見られる場合もあれば、そうでない場合もある。純粹の陰性症状(“一次性陰性症状”)として、精神病エピソードとともに出現し消褪するような一過性の陰性症状と、持続性に見られる陰性症状とが区別される。また、薬物の副作用

- 単一の精神病エピソードで完全寛解
- エピソードを繰り返すがエピソードの間は完全寛解
- エピソードが終了しても陰性症状などが残遺
- 陰性症状などがある程度まで悪化

図2 統合失調症の経過パターン

(シェファードらの図 (Psychol Med Monogr Suppl 15: 1-46, 1989) を参考に作成)

(過鎮静、パーキンソン症状群)、施設症、心理的防衛、精神病エピソード後のうつ状態など、陰性症状と類似する状態(“二次性陰性症状”)を鑑別する必要がある。

最近、神経心理やMRI検査で発病前後に検査データが悪化するという報告が出てきた。しかし、発病後10年間にわたり精神症状を評価した研究では、患者全体の平均で見ると、陽性症状も陰性症状も発病後数年を経過するといずれも軽減され一定の程度で推移するため、認知機能や脳構造の変化が直接的に精神症状にまで影響するかは不明であり、影響するとしても一部の患者群あるいは疾病経過のある一時期においてだろう。

図3 ストレス脆弱性仮説とそれを基にした治療

図2のように、多くの患者は幻覚・妄想を中心とした精神病エピソードを繰り返すが、発病や再発には心理社会的ストレスが重要である。基本障害(“脆弱性”)の程度が重篤であれば些細なストレスで容易に精神病状態に陥り、一方、基本障害の程度が軽微であれば強力なストレスがないと精神病状態が出現しない。こうした、ストレスと基本障害の相互作用で精神病エピソードの発現や再発の機序を説明するのが、ストレス脆弱性仮説である。

患者を取り巻く家族などの感情表出が、再発の要因となること

が多い。患者に対して批判的な言葉を表現したり逆に患者に情緒的に巻き込まれ過ぎる家族と暮らす患者は再発しやすい。したがって、治療において家族の感情特性を把握する必要がある。家族に対する心理教育により再発を予防することが可能である。ライフイベントなどがストレスとして再発を惹起することもあるが、家族の感情表出ほどの影響力はないといわれている。しかし、些細と思われるストレスでも再発する場合がよくあり、ある出来事に対するストレスの度合いはかなり個人差があるため軽視することはできない。個人ごとに再発の誘因を明確にして、予防につなげる。

統合失調症の成因や経過において、生物・心理社会的要因が複雑に関与しており、ストレス脆弱性仮説のような“生物・心理社会モデル”で本疾患を捉える必要がある。その一例が図3である。発病に関わる要因を増悪要因と防衛要因に分け、それをさらに患者個人または環境に関わるものと計4つに分類している。例えば、個人の脆弱性要因にはドパミン機能障害、認知障害、自律神経過活動など、個人の防衛要因には抗精神病薬や対処行動など、環境

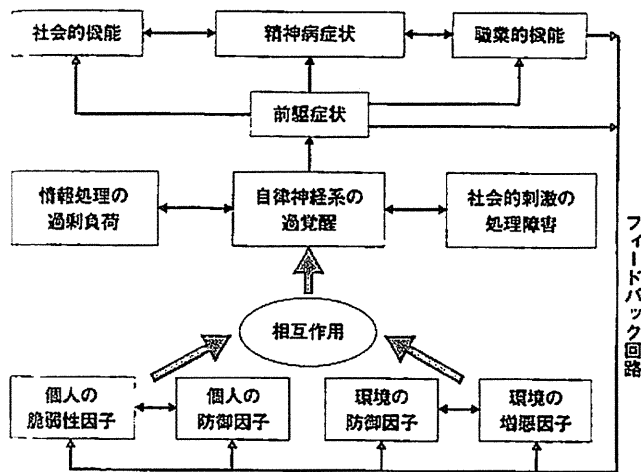


図3 精神病エピソードの発現機序

(ネクターラインらの図 (Schizophr Bull 18: 387-425, 1992) を参考に作成)

の増悪要因には家族の感情表出の偏りやライフイベントなど、環境の防御要因には家族や社会の支援などがあげられている。それら要因の相互作用により中間の状態が形成され、これが何らかの原因で代償不全に陥ると前駆状態さらに精神病エピソードへ発展するとしている。

統合失調症の治療では、生物・心理社会モデルを念頭において、患者ごとにどの要因が問題かを整理して、薬物療法、精神療法、精神科リハビリテーションなどを治療計画にどのように組み入れるかを立案する

column

◇ワトソン博士の遺伝情報 1. DNA二重らせんと遺伝子◇

ジェイムス・ワトソンとフランシス・クリックは1953年4月25日号のNatureにわずか2ページの論文を発表した。DNA二重らせん構造を発見し、遺伝子の本体を明らかにした論文であった。このとき以来、分子遺伝学は、そのセントラルドグマ（中心命題）として、遺伝子はDNAからなること、一遺伝子がタンパク質をコードすることを認めるようになり、分子遺伝学は二十世紀後半を通してめざましい成果を上げ、医学・生物学領域だけでなくサイエンス全体をリードし続けてきた。この時弱冠25歳であったジェイムス・ワトソンは、80歳となる今でも大きな存在感を示している。

James Dewey Watson（1928年4月6日生）は15歳でシカゴ大学に入学、インディアナ大学院に進み、黎明期にあったルリアの分子生物学研究室に入り、1950年に22歳で学位を取得した。その後ケンブリッジ大学キャベンディッシュ研究所で研究に取り組み、述べたように、DNAが遺伝子の本体であることとその二重らせん構造を突き止めた。1956年にハーバード大学に移り、1958年にはCold Spring Harbor研究所所長になった。1962年のノーベル生理学・医学賞は、「核酸の分子構造および生体における情報伝達に対するその意義の発見」の業績に対して、ジェイムス・ワトソン、フランシス・クリック（Francis Crick）、モーリス・ウィルキンス（Maurice Wilkins）に授与された。

1989年にワトソンにより立ち上げられたヒトゲノム計画は、二重らせん構造の発見から50年後の2003年に、ヒトDNA配列の大部分を明らかにした。そして2007年5月31日には、ベイラー医科大学と米バイオ企業454Life Sciencesが2ヵ月間と100万ドルの費用をかけて解析したワトソン個人の65億塩基配列からなる遺伝子情報が解読された。ワトソンの個人ゲノム情報は、国立バイオテクノロジー情報センター（NCBI）のデータベースに公開されている。誰のものが明らかにされているゲノム情報が公開されたのはこれが史上初であるが、現在はCelera CorporationのJ. Craig VenterのデータもGenBankに公表されている。ワトソンは全米科学アカデミー及びイギリス王立協会（ロイヤルソサイエティ）会員であり、大統領自由勲章、アメリカ国家科学賞を受けた今世紀の大きな知性であることは間違いない。このような偉人の遺伝情報を眺めてみるといろいろと面白い事実気づくのであるが、興味を持つ人は次に続く二つのコラムも読んでいただきたい。

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⁹⁾。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うまでもなく、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^{6,20)}。

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%	73.6%
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¹⁾。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¹⁾。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^{4,41)}。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¹⁶⁾。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⁴³⁾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¹⁰⁾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²⁾、これを用いて多くの研究が行われてきた¹⁶⁾。ここでは陽性・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験のみならず、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¹⁰⁾。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^{2,41)}。

Wunderinkら⁴³⁾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²⁾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²⁸⁾、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^{31,33)}。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³⁾、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、おおよ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³⁶⁾、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^{29,30)}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²⁴⁾。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²⁵⁾、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¹³⁾。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¹⁷⁾。

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」⁵⁾などと定義される社会認知 social cognition とに二分される^{29,30,34)}。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¹²⁾。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たりがあり、実際、機能転帰の分散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¹⁸⁾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

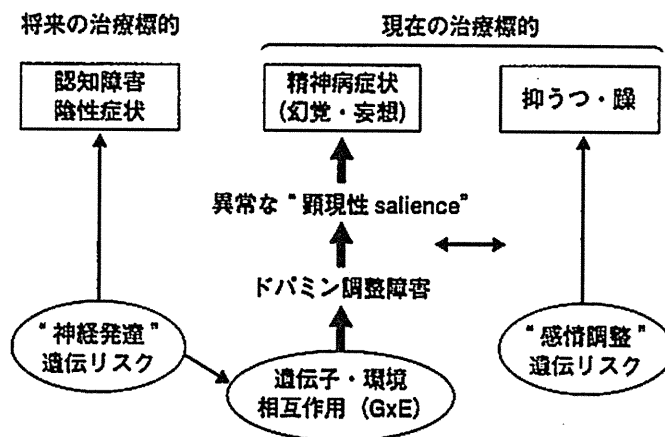


図 統合失調症の精神病症状を中心とした各症状次元の病態発生

神経発達の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⁴¹⁾。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¹⁵⁾、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^{7,11)}をもたらし、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^{35,37,41)}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)⁴¹⁾。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^{26,31)}、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^{8,31)}。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¹⁴⁾、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³²⁾。

従来の第一世代抗精神病薬(FGAs, first generation antipsychotics)は、①ドパミン(D₂)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_{2A}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²³⁾、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)²⁷⁾ と英国 (CUtLASS, the Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study)²⁸⁾ 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²⁴⁾。その後、CATIE と CUtLASS の研究方法自体の問題も指摘され³⁰⁾、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³⁹⁾：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⁴²⁾。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⁴¹⁾、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⁷⁾。

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^{7,19,20)}、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⁴¹⁾。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²¹⁾。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 ; コンペンディアム, 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 multicenter 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 (CULASS 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. *精神経誌* 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



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

Psychiatry Research 167 (2009) 47–57

PSYCHIATRY
RESEARCH

www.elsevier.com/locate/psychres

Semantic memory deficits based on category fluency performance in schizophrenia: Similar impairment patterns of semantic organization across Turkish and Japanese patients

Chika Sumiyoshi^a, Aygun Ertugrul^b, A. Elif Anil Yagcioglu^b, Tomiki Sumiyoshi^{c,*}

^a Faculty of Human Development and Culture, Fukushima University, Fukushima, Japan

^b Department of Psychiatry, Hacettepe University, Faculty of Medicine Ankara, Turkey

^c Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

Received 22 December 2006; received in revised form 12 November 2007; accepted 17 December 2007

Abstract

Patients with schizophrenia exhibit a wide range of cognitive dysfunction, including impairments in semantic memory and verbal fluency. Previous studies report that semantic memory, i.e. associated meaning of words or knowledge, is specifically disorganized in patients who use the English or Japanese language. The purpose of the present study was to determine if semantic memory, as evaluated by verbal fluency data, shows similar patterns of semantic disorganization in non-English-speaking patients who do (Turkish) or do not (Japanese) use an alphabetical language. Turkish ($N=20$) and Japanese ($N=22$) patients with schizophrenia, as well as Japanese normal controls ($N=22$), entered the study. As a measure of semantic memory organization, two types of cluster analyses, i.e. ADDTREE and hierarchical cluster analysis, were performed on category fluency task data. The cluster analyses revealed a greater similarity between the Turkish patients vs. Japanese patients comparison than the Japanese patients vs. Japanese controls comparison. The results provide further support to the concept that impaired semantic memory organization is one of the core features of schizophrenia, and is independent of the language system or cultural backgrounds.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Verbal fluency; Semantic memory; Schizophrenia; Cluster analysis; Cognitive function

1. Introduction

Patients with schizophrenia exhibit a wide range of cognitive dysfunction in the domains of language, motor, memory and executive functions (Green et al., 2000). Among the domains of cognition, verbal memory is most

severely impaired (Saykin et al., 1991). Disturbances of verbal memory are noticeable even in the prodromal stage of schizophrenia. A recent study demonstrated that verbal memory, as assessed by the California Verbal Learning Test (CVLT) and the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), is specifically impaired in subjects at high risk for the development of psychiatric disorders (Lencz et al., 2006).

Recently, several studies have found that higher order cognitive functions related to verbal abilities, such as

* Corresponding author. Tel.: +81 76 434 7323; fax: +81 76 434 5030.

E-mail address: tomikisumiyoshi840@hotmail.com (T. Sumiyoshi).

semantic memory, are also impaired in patients with schizophrenia (Aloia et al., 1996; Moelter et al., 2001; Paulsen et al., 1996; Rossell et al., 1999; Sumiyoshi et al., 2001; Sumiyoshi et al., 2005; Tallent et al., 2001). Semantic memory is defined as “stored representation of meaning of words and knowledge about the world” (Mckay et al., 1996), which represents an aspect of long-term memory related to verbal functions. Well-organized semantic memory is required to facilitate acquisition, storage, and retrieval of information, which enhances quality of life for patients (Sumiyoshi et al., 2006). Thus, further research into the pattern of disorganization of semantic memory in schizophrenia is useful for the development of an effective therapeutic strategy to improve functional outcomes of patients.

A number of previous studies used verbal outputs from the category fluency task (CFT) to estimate semantic memory organization (Aloia et al., 1996; Moelter et al., 2001; Paulsen et al., 1996; Rossell et al., 1999; Sumiyoshi et al., 2001; Sumiyoshi et al., 2005). Interestingly, the pattern of semantic memory disorganization has been suggested to be independent of the language system used by subjects. Thus, the size-ordered dimension, which is observed in normal controls, is absent in the semantic structures of English or Japanese speakers with schizophrenia (Paulsen et al., 1996; Sumiyoshi et al., 2001; Sumiyoshi et al., 2005).

So far, only a few studies have been conducted in non-English speaking subjects. Thus, Robert et al. (1998) investigated clustering (production of words within semantic subcategories) and switching (the ability to shift between clusters) scores, as measures of organization of semantic memory, in French patients, while Bozikas et al. (2005) reported data from Greek patients using the same methods. Although these previous results suggest an impairment of semantic memory in non-English-speaking patients, further investigations are required to determine the pattern of semantic disorganization in schizophrenia. Particularly, it is important to elucidate organization of semantic memory based on verbal fluency performance in subjects with cultural backgrounds that are different from those of Western European countries, as dissimilarity among category items may vary depending on the particular language used, as in the case for typicality (Rosch, 1975). Therefore, it could be argued that the difference in dissimilarity may result in a language- or culture-specific pattern of semantic memory organization.

Several methods have been developed to quantify the structure of semantic memory. Among them, multi-dimensional scaling (MDS) analysis and cluster analysis are most widely used, although other measures, e.g.

Pathfinder (Paulsen et al., 1996) or clustering and switching scores (Bozikas et al., 2005; Troyer et al., 1997), have been used, depending on study purposes. MDS and cluster analyses can “visualize” internal semantic memory in the form of spatial or network structures. MDS analysis is a spatial model, placing each item as a point in a coordinate space where a metric distance between the points reflects subjective dissimilarities, i.e. to which degree a person estimates the difference of the meaning between two items (Kruskal and Wish, 1978). Cluster analysis, on the other hand, is a network model, locating each item in a group (sub-cluster) based on dissimilarities. Levels of nodes connecting sub-groups reflect the degree of dissimilarities among items. Thus, cluster analysis provides “coherence” among items, which is not obtained by MDS analysis.

Two types of cluster analysis have been developed. Hierarchical cluster analysis (HCA) elicits groupings of items as nested clusters, and demonstrates the degree of dissimilarities as “depth of nesting”. Thus, HCA does not reflect actual dissimilarity values. For example, even if dissimilarity for a DOG–CAT pair is smaller than that for a LION–TIGER pair, their dissimilarities are regarded as equal. On the other hand, ADDTREE analysis can quantify the distance among items as the length of branches (Tversky, 1977), where longer branches represent larger inter-item distances. Thus, the length of a DOG–CAT branch would be shorter than that of a LION–TIGER branch.

The dissimilarity values should be obtained in order to perform semantic structure analyses. The order of verbal outputs from the CFT has been typically used for this purpose. Chan et al. (1993a) was a pioneer who formulated the conversion process from inter-item orders to dissimilarity values using parameters such as the number of generated exemplars and the number of subjects who produce certain pairs, and so on. Later, Crowe and Prescott (2003) developed an algorithm which includes parameters of within-list proximity and across-list similarity in order to avoid the distortion by a small amount of utterances. The latter algorithm was so created that it can be effectively applied to a relatively small number of words, or verbal outputs, in such cases as the study of infantile subjects. Thus, this algorithm is equally applicable to clinical samples that generally produce a limited number of verbal outputs.

The comparison of the semantic structures between individuals with different languages provides further support for the hypothesis that the degradation pattern of semantic structure is independent of languages or cultural backgrounds, and thus is a core deficit of schizophrenia.