

ophrenia reveals aberrations in genes involved in glutamate signaling. *Hum Mol Genet*, 15 (5) : 743-749 [Epub 2006 Jan 24].

tion of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet*, 40 (7) : 880-885.

25) Xu B, Roos JL, Levy S, et al (2008) Strong associa-

■ ABSTRACT

Copy number analyses in monozygotic twins discordant for mental disorders

Akira Imamura¹⁾, Shinji Ono¹⁾, Takahiro Tsujita²⁾
Aoi Hashida³⁾, Naohiro Kurotaki¹⁾, Hiroki Ozawa¹⁾, Yuji Okazaki⁴⁾

1) *Department of Psychiatry, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences*

2) *Hironaka Hospital*

3) *Jo-Ya Hospital*

4) *Tokyo Institute of Psychiatry*

Several researchers have discovered monozygotic twins that are discordant for several phenotypes caused by genomic differences. Recently, copy number variations (CNVs) have gained attention as common structural variations in the human genome that strongly affect genomic diversity. CNVs can play a role in the development of several diseases including neuropsychiatric disorders, particularly autism spectrum disorder and schizophrenia. Recent reports have indicated that monozygotic twins can show different CNV profiles.

As a trial to identify susceptible loci for schizophrenia, we searched for CNVs in three pairs of monozygotic twins discordant for schizophrenia using the Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0. A paired analysis of copy number state detected several deleted or amplified regions in the twins' genomes. However, the differences between twin pairs could not be confirmed in any of the tested regions using quantitative PCR.

Although we did not find any differences in copy numbers between the twin pairs in this study, CNV analysis of discordant monozygotic twin is still likely to be a powerful tool for identifying the loci responsible for schizophrenia.

(*Japanese Journal of Biological Psychiatry* 23 (1) : 23-28, 2012)

■第30回日本社会精神医学会(奈良): 会長講演

統合失調症—過去・現在・未来—

岸本年史

1. はじめに

2011年はEugen BleulerがSchizophrenieという用語を提出してから100年に当たり、この2011年第30回日本社会精神医学会で統合失調症の過去・現在・未来について述べることは意義あることであろう。

わが国の近代現代の精神科医療の歴史をたどると、1900年に精神病者監護法、1919年に精神病院法、1950年に精神衛生法(1988年に精精神保健法、1995年に精神保健福祉法と改正)がそれぞれ成立している。特筆すべきは、1993年に障害者基本法が成立し、精神障害者が知的障害者、身体障害者とともに初めて障害者となりこの法律の対象とされ、医療とともに福祉の対象となったことであり、これを受けて2006年には障害者自立支援法が成立している。また2003年には心神喪失者等医療観察法が成立し、犯罪行為において精神障害者の行為責任のあり方も医療が先行する形で明確化された。精神障害者やその家族またそれとともに歩むわれわれにとって社会のスティグマとの戦いが歩みの一つでもある。そのために過去を振り返り現在を検討し、近い未来を展望する。

2. 統合失調症の病態の理解⁴⁾

現在の理解では、統合失調症の病態は、情報処理の障害があり、その基盤はワーキングメモリー(Working Memory)に代表される遂行機能障害と考えられ、その障害とともに生活障害が生じると思われる。身体障害と異なるところは障害の程度により生活障害が生じるのであるが、その生活障害がまた逆方向として遂行機能障害・情報処理の障害に影響を及ぼすという原因と生活障害が双方向性であることである。

遂行機能障害とは、言語、行為、対象の認知、記憶など、ある程度独立性を持った高次脳機能を制御し統合する「より高次の」機能で、この遂行機能の障害により、IQが高く記憶検査成績も良好であり、ワンパターンのどちらかといえば受動的な入院生活ならば問題なくこなせた者が、日常生活や社会生活に適應できないということが起きてくる。つまり、自ら目標を定め、計画性を持ち、必要な方略を適宜使い、同時進行で起こるさまざまな出来事を処理し、自己と周囲の關係に配慮し、長期的な展望で、持続性を持って、行動することが難しくなる。遂行機能は単一の機能ではなく、目標に到達するための認知機能の柔軟性、必要な情報と反応を選択する集中力ないしは選択的注意、自ら方略を見出し柔軟な思考で多くの要素を見出す発散性思考ないしは流暢性などの代表的な機能のほか、明確な概念となっていないものも多数あると考えられている。

ワーキングメモリーは作業記憶、作動記憶ともいい、情報を一時的に保ちながら操作するための構造や過程に関する枠組みである。新しい情報と以前の情報を頭にとどめて、適切な対象・判断を選択し、そのセット(構え)を維持し、更新され

英文タイトル: Schizophrenia, the Past, Present and Future

著者連絡先: 岸本年史(奈良県立医科大学 精神医学講座)
〒634-8522 奈良県橿原市四條町840

TEL: 0744-22-3051 FAX: 0744-22-3854

E-mail: toshik@naramed-u.ac.jp

Corresponding author: Toshihumi Kishimoto

Department of Psychiatry, Nara Medical University
840 Shijo-cho, Kashihara, Nara 634-8522, Japan

奈良県立医科大学 精神医学講座

Toshihumi Kishimoto: Department of Psychiatry, Nara Medical University

る情報に従って転換(シフト)していく認知機能の柔軟性をいう。前頭葉野の主に背外側部が担っていると想定される。短期間、情報を保持し、必要に応じて注意を配分しながら、新しい情報と照らし合わせる機能である。統合失調症患者では遂行機能の障害があり、大脳の前外側前頭前野(DLPFC)の活性化も障害されている。DLPFCの神経回路の分子的薬理的機序が統合失調症の病態の解明と理解に重要であり更なる解明が期待される。

3. 精神分裂病から統合失調症に⁵⁾

日本精神神経学会はアジアで初めて開催した世界精神医学会横浜大会(2002)のときの2002年に「精神分裂病」とい病名を「統合失調症」に変更した。日本のように schizophrenia という病名を母国語(schizo:分裂, phrenia:精神)に訳して使っている国は少なくなく、また中国や韓国、台湾で、「精神分裂病」という日本語の病名が今でも使われており、その病名を変更したのは日本だけである。

変更の契機は、当時の全国精神障害者家族会連合会(ぜんかれん)から「精神分裂病」という病名に対して同学会が何らかの対応をとるようにとの要請(1993)がなされ、同学会が「精神分裂病」の呼称を検討し、「統合失調症」に変更した。要請の理由は、「精神分裂病」という病名があまりにも人格否定的で、診断された病名そのものが患者や家族、いわゆる当事者にとって侵襲的で耐え難いということであった。「ぜんかれん」の要請に応えた病名変更であり、それは当事者中心の精神科医療を具現した画期的な出来事でもあろう。さらに、「統合失調症」への病名変更と併せて、この病気の概念を古い教科書にあった「慢性進行性に人格が荒廃する不治の病」という概念を改め、「最近の進歩した薬物療法と心理社会的介入をすれば、統合失調症の初発患者の約半数は完全かつ長期的に回復する」という現在の疾病概念への刷新であったとされている。「統合失調症」という新しい用語は、2005年の障害者自立支援法の成

立で新病名が法律用語として採用され、これすべての領域で病名が変更された。ノーマライゼーションを阻む第二の病といわれている精神障害へのスティグマの解消への挑戦が、この呼称変更であったといえるであろうが、実際に社会は精神障害者を受け容れているのだろうか。平成21年の厚生労働白書で障害者雇用の状況(2008年6月1日現在)をみると、障害者の雇用の促進等に関する法律(障害者雇用促進法)において雇用義務があるとされている56人以上規模の企業で雇用されている障害者は、身体障害者が26.6万人、知的障害者が54万人、精神障害者が0.6万人となっており、まだまだスティグマの解消には遠い段階である。ここでスティグマの前例としてハンセン氏病と読み替えたレブラをみてみよう、伝染病であるレブラは必要以上に忌み嫌われ隔離政策の中で閉塞状況となり法律改正も不十分であった。レブラに対する偏見は決して少なくなかった。1953年にらい予防法がレブラ患者の国会でのデモ陳情を受けて改正された事実はあるが、この法律が廃止されたのは患者が高齢化し疾患そのものも消滅しようとしている1997年であった。名称を変えることは患者や家族の自身の中にあるうちなるスティグマの解消には役だったかもしれないが、社会のスティグマの解消には程遠い。稿が限られているので結論を急ぐが、精神障害へのスティグマの解消のためには医療と福祉の合体による強力なリハビリテーションの推進が必要であるのは論を待たない。

4. 寛解と治癒

患者の予後をみるときに、すべての患者が治療を必要としないこと、また治療を必要としても予後の良い患者がかなりの程度で存在することを、まず銘記する必要がある^{7,8)}。

一般的に、寛解(Remission)とは、症状が患者自身の行動に影響を及ぼさない状態にまで軽快し、維持されている状態をいい、治癒(Heilung, Recovery)とは、治療・リハビリテーション・支援により身体的健康、自立生活、社会的統合をな

し、主体的ライフスタイルの確立をなすこととされている。寛解という医学用語を過去に使用していた肺結核は寛解という用語をすでに用いていない。肺結核では、経管腔内散布性増悪 (Schub) と寛解という用語を用いていたが、寛解はすでに死語となり、現在は治療により排菌しなくなった状態を「治癒」といつている。統合失調症においては症状が患者自身の行動に影響を及ぼさない状態にまで軽快し、維持されている状態を「(後遺症とともに) 治癒」ということが患者やその家族のためには必要なことであろうと考えている。われわれが、治癒を寛解と呼び変えているのはどのような理由があるのだろうか。漫然と無批判に慣用的に使っている可能性もあるが、後遺症の客観的評価が確立されていないこと、また患者個人のストレスの評価や再燃のプロセスも十分に解明されていないこと、薬物療法を終了する、中止する、再開するタイミングが明確な根拠がないことなどさまざまな理由があろうと思われる。

リカバリーの発展段階—治癒のプロセスは Andresen らによれば、第1段階：モラトリアム—否認、混乱、ひきこもりなどで防衛している、第2段階：気づき—病人でない自分の発見、希望と回復可能性に気づく、第3段階：準備—損なわれていない自己の価値を見出す、仲間と結び付く、疾病や資源の学習をする、第4段階：再構築—新たな目標を見出して、肯定的同一性の鍛錬、人生の責任を引き受ける、第5段階：成長—意味ある人生を生きる、体験に感謝するである。また、リカバリーの戦略—専門職としての支援は、野中によれば、1：希望を喚起し、持続する、2：患者や家族に情報を伝え、再構築を促す、3：自助集団や家族会を支援する、4：自己の人生や生活に当事者自身が責任を負う機会を邪魔しない、5：患者にとってのパートナーを見出すとされている⁶⁾。

5. 心理社会的治療⁵⁾

1996年から以降にかけて第2世代抗精神病薬の登場により、抗精神病薬の多剤・大量投与から単

剤治療に変化したことにより、鎮静を主目的とした治療から症状のコントロールに薬物治療の方向性が変化した。第1世代抗精神病薬を中心とした従来の薬物療法ではその副作用のために患者の日常生活が損なわれ、さらに意欲や認知機能を損なっていたのが、損なうことが少なくなり、リハビリテーションに関わる姿勢が変化し、社会復帰に向けた取り組みを現実的に進めることができるようになった。認知行動療法の一つである生活技能訓練 (SST: social skills training) が1980年代後半からわが国に導入され、1994年から精神科専門療法として「入院生活技能訓練療法」が診療報酬化され普及が促進した。2006年に報告された心理社会的治療の効果についての大規模なメタ解析では、SST、認知療法 (cognitive remediation)、家族に対する問題対処技能の心理社会教育的介入、持続する陽性症状の認知行動療法の4つが、薬物療法の補助的療法として有効であるとし、SSTは生活技能を獲得させ、認知療法は短期間であるが認知を向上し、家族介入は症状の再燃や入院率を減少させ、認知行動療法は陽性症状を減じると結論している。

厚生労働省は2004年に精神保健医療福祉の改革ビジョンを発表し「入院医療中心から地域生活支援中心へ」の転換と、精神科在院患者の7万人以上の地域移行の方向性を打ち出した。わが国においても地域における居住サービス等の受け皿の整備、ケアマネジメントの普及が課題となってきている。ここで包括的地域生活支援 (ACT: Assertive Community Treatment) の普及が期待される状況になった。1日24時間・365日体制で危機介入にも対応する、新たな地域ケアのあり方である。2002年から国立精神神経センター国府台地区で実施された研究事業 (ACT-J) では、精神科入院利用の有意な減少、特に入院日数がACTによって半減することが示された。ACTを志向するプログラムが徐々に立ちあげられてきているが、経済的保証が少なく、ACTが普及されるための基盤が十分に整備されているとはいえない現状がある。自立支援法下で法的な裏付けがなされたといっても、整備の緒に就いたという表現

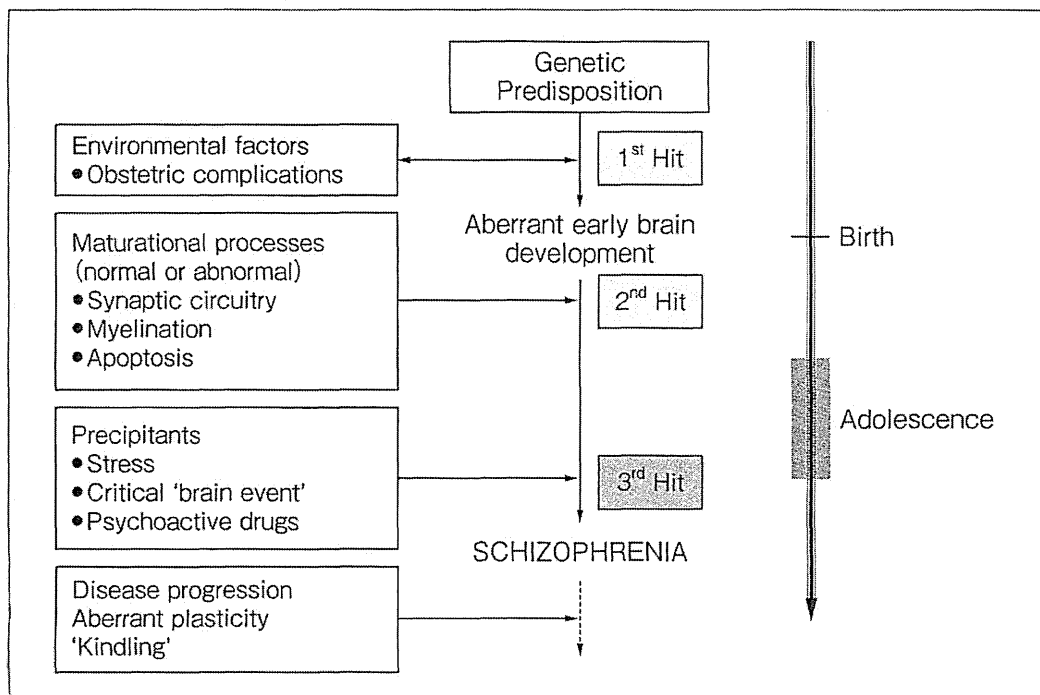


図1 Neuro Development and Schizophrenia

が妥当なところであろう。多くの精神障害者がその恩恵を受けることはできないのが現状である。

6. 早期治療と予防⁵⁾

薬物治療の進歩と心理社会的治療の普及という大きな変化がみられてきた。有効な治療手段が登場したことにより、ようやく統合失調症への早期介入が始まってきている。早期介入でエビデンスとして注目されているのは、精神病治療臨界期(critical period)と精神病未治療期間(DUP: duration of untreated psychosis)と治療効果への影響である。治療臨界期については、統合失調症における脳の器質的変化は前駆期あるいは精神病状態の極めて初期において著しく、2~5年後には安定してくる。したがって発症後の早期段階での治療こそ重要であり、3年以内の介入こそが有効性が高く、短期での回復、より良い転帰、社会機能の保持、家族や社会的支援の維持、入院期間の短縮などが期待される。治療開始の遅れを示す指標として、DUPが広く用いられており、これは明らかな陽性症状の顕在化から適切な治療(薬

物療法)の開始までと定義される。DUPと予後に関する研究のメタ解析から、DUPが長いと初回エピソードからの回復が不良となる、DUPと予後の関係は他の予後と関係する因子とは独立のものである、DUPは長期予後に影響を及ぼす、DUPは初診時の陰性症状とは関係するが陽性症状および総合病理尺度とは関係しない、が明らかになった。現在わが国でも早期介入やDUPについての厚生労働省の科学研究費事業として進行しているが、こうした研究結果を待つまでもなく、治療が遅れることによって起こりうる心理社会的技能の低下や、家族・社会からの支援の喪失、勉学や就労の中断などを避けるためにも、早期に適切な介入を行うことが重要である。

7. 生物学的精神医学と社会精神医学の統合

統合失調症の原因として、ドパミン過剰-グルタミン酸機能低下仮説、神経発達障害仮説、GABA機能低下仮説、オリゴデンドロサイト機能低下仮説があり、ヒト、動物レベルで数々の研究がなされてきている。またいくつかの候補遺伝

子も明らかになったが、その遺伝子は統合失調症の原因遺伝子ではなく、脆弱性でしかないことが全ゲノム解析で明らかになった²⁾。

遺伝子と環境との関わりについては、思春期の大麻使用と児童虐待を取り上げる。思春期における大麻の使用で青年・成人期の統合失調症発症リスクがさらに用量依存的に高まることやドパミンなどのカテコールアミン代謝酵素 COMT の遺伝子型との関連があることが報告されており、また思春期での使用は統合失調症で重要なワーキングメモリーなどの認知機能障害がより重度となる。児童虐待が統合失調症の発症に関わることはいくつかの報告があるが、性的虐待を受けた子供たちの30年間のコホート研究で統合失調症と精神病の発症率が高くなることが報告されている¹⁾。さらに、性的児童虐待、思春期の大麻常用、精神病の関係は、性的児童虐待があり、さらに思春期(16歳未満)の大麻常用があるとその被虐待児の将来の統合失調症の発症率は、対照群の6.93倍に達することが報告されている³⁾。図1に示したように、3hit説を提唱したい。すなわち、1st hitとして、遺伝的背景や胎生期出産時の合併症などのストレスがあって、これが疾患脆弱性を形成し、さらに児童虐待などの幼若期の不適切な経験が2nd hitとなって、のちの全般的な精神機能を障害し、思春期以降のストレス感受性やコーピング形態の変化を惹起し、発症促進因子としての3rd hitがあって、初めて統合失調症を発症するというものである。

8. 尊厳の回復には

アンチスティグマの戦略として、治癒の概念の確立、強力なノーマライゼーション・リハビリテーションの推進、病態の研究と解明すなわち原因と病態の機序、発症の予防、治療・回復の機序の解明が重要である。

文 献

- 1) Cutajar, M.C., Mullen, P.E., Ogloff, J.R., et al : Schizophrenia and other psychotic disorders in a cohort of sexually abused children. *Arch Gen Psychiatry* 67 : 1114-1119, 2010
- 2) Duan, J., Sanders, A.R., Gejman, P.V. : Genome-wide approaches to schizophrenia. *Brain Research Bulletin* 83 : 93-102, 2010
- 3) Houston, E.J., Murphy, J., Adamson, G., et al : Childhood sexual abuse, early cannabis use, and psychosis : testing an interaction model based on the National Comorbidity Survey. *Schizophr Bull* 34 : 580-585, 2008
- 4) 岸本年史 : ドパミン過剰仮説を越えて(樋口輝彦 不安抑うつ臨床研究会編; 向精神薬開発の現状と課題). 77-88, 日本評論社, 東京, 2010
- 5) 岸本年史 : 統合失調症. *精神科* 16 : 388-93, 2010
- 6) 野中 猛 : リカバリー論からみた統合失調症の予後. *精神医学* 53 : 169-175, 2011
- 7) Tiihonen, J., Lönnqvist, J., Wahlbeck, K., et al : 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia : a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 22 : 374 (9690) : 620-627, 2009
- 8) van Os, J., Kapur, S. : Schizophrenia. *Lancet* 22 : 374 (9690) : 635-645, 2009

■第30回日本社会精神医学会(奈良): シンポジウム1「精神科病院における禁煙対策」

統合失調症と喫煙

橋本和典¹⁾, 岸本年史¹⁾

はじめに

精神科病棟の喫煙室での統合失調症患者の喫煙風景は独特のものがある。彼らは煙の立ちこめる閉鎖されたスペースで黙々とタバコを吸い、中指と人差し指をやけどするほどにタバコが短くなっても吸い続けている。精神科医であれば、一度はそのような光景を目にしたことがあるだろう。精神科において喫煙は比較的望ましい嗜好品として職員にも患者にも愛されてきた歴史があり、「喫煙をよし」とする精神科病院の独特の文化があり、精神科における禁煙対策については、日本においてだけではなく世界的にも「neglected problem」²⁾であった。

統合失調症患者の喫煙率は健常者に比べるとその喫煙率は高い(68~88%)^{5, 26)}ことが知られている。統合失調症患者の喫煙については他に、健常者と比べ、禁煙成功率が低い¹⁴⁾、1日の消費本数が多い²³⁾、より強いタバコを好む、タバコからより多くのニコチンを吸い出す¹⁶⁾といった特徴がある。また、統合失調症患者の非喫煙者と喫煙者を比べると、喫煙者のほうが統合失調症発症の年齢が若い、入院回数が多い、重症度が高い(PANSSが高い)²¹⁾、抗精神病薬の用量が多い¹⁹⁾といった報告がなされている。

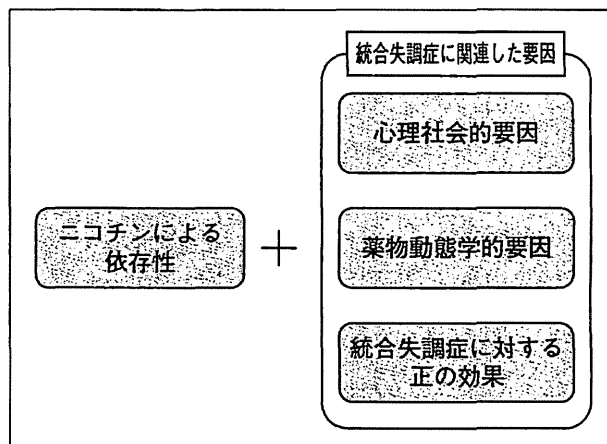


図1 統合失調症患者の喫煙の理由

以上のように統合失調症と喫煙との間には深い関係があるようだが、ではどうして統合失調症患者は喫煙するのであろうか。

統合失調症患者はなぜ喫煙するのか?

喫煙の本態は、ニコチンという依存性薬物による依存症である。統合失調症患者においてもその喫煙にはニコチン依存が大きく影響をしている。しかし、先に述べたような、健常者と比べた統合失調症患者の喫煙状況を考えると、単なる依存症以外にも喫煙をする理由がありそうである。そこで、統合失調症患者の喫煙する理由として、図1のように、ニコチンの依存性に加え、心理社会的要因、薬物動態学的な要因、統合失調症に対するニコチンの正の効果が挙げられる。これらの要因について考えてみる。

1. ニコチン依存

喫煙によりニコチンは肺から直接血流にのり、数秒で血液脳関門を越え、脳内に達する。そし

英文タイトル: Smoking and Schizophrenia
 著者連絡先: 橋本和典(奈良県立医科大学 精神医学講座)
 〒634-8522 奈良県橿原市四条町840
 TEL: 0744-22-3051 FAX: 0744-22-3854
 E-mail: hkazu@naramed-u.ac.jp
 Corresponding author: Kazumichi Hashimoto
 Department of Psychiatry, Nara Medical University
 840 Shijo-cho, Kashihara-shi, Nara 634-8522, Japan

1) 奈良県立医科大学 精神医学講座
 Kazumichi Hashimoto, Toshihumi Kishimoto: Department
 of Psychiatry, Nara Medical University

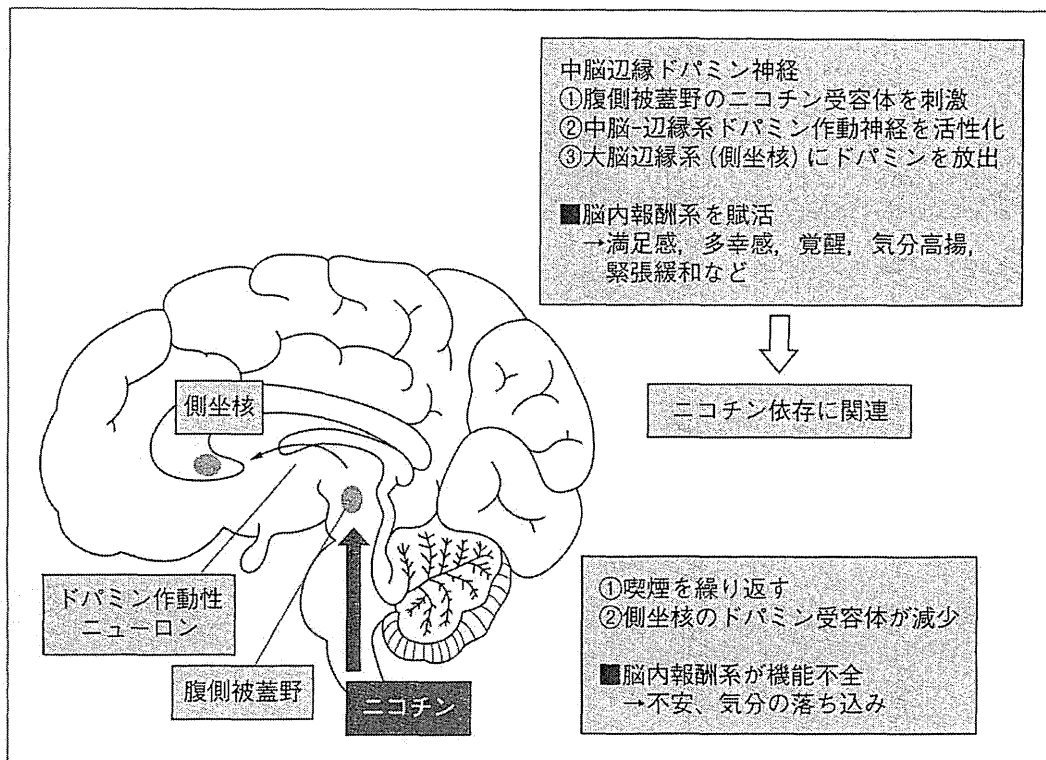


図2 ニコチン依存の形成

喫煙により肺から吸収されたニコチンは、数秒でBBBを超えて脳内に達する。

腹側被蓋野の $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体にニコチンが結合するとドーパミン作動性ニューロンにより側坐核にドーパミンが放出される。

喫煙をしてから、この快刺激が得られるまでの時間が短ければ短いほど、依存を生じやすい。

オピオイド(モルヒネ, ヘロイン)などは側被蓋野のGABA作動神経を抑制し、間接的に報酬系を賦活する覚醒剤, コカインはドーパミンの再吸収を阻害

て、中脳にある腹側被蓋野のニコチン性アセチルコリン受容体に結合すると側坐核に伸びた神経末端からドーパミンが放出され、側坐核細胞群のドーパミン受容体を介して脳内報酬系が賦活される(図2)。これにより満足感、多幸福感、気分高揚、緊張緩和、覚醒といった効果を得る。ニコチンによる効果を期待してから数秒でその効果を感じることができ、この間隔が短いほど精神依存をきたしやすくなる。さらに喫煙を繰り返すと側坐核細胞群でのドーパミン受容体が減少し機能不全に陥り、その結果非喫煙時にニコチン離脱症状としての不安、焦燥感、うつなどを生じる。すなわち報酬系の賦活による快刺激の自覚の後にニコチン離脱に伴う神経、身体症状の出現が次の喫煙を引き起こし、結果、禁煙が困難になっていくというのがニコチン依存の形成過程である。

2. 心理社会的要因

健常双生児を対象にした研究では、喫煙の開始には遺伝的要因が39%、環境要因が54%関与していると報告¹²⁾されており、喫煙には環境要因も大きく影響していることがわかる。統合失調症患者では喫煙者のほうが非喫煙者に比べて、入院期間が長かったということから、入院といった特殊な環境下で、ひまな時にタバコを吸うしかないということや、集団生活の中での人間関係から生じるストレスに対しての安定剤としてのタバコの役割などが、心理社会的、あるいは環境要因として、喫煙行動に影響を与えると考えられる。また、入院以外の生活でも、統合失調症患者では一般の人々より何もしないで過ごす時間が多い¹³⁾との報告もあり、何もしない時間を埋める手段として、統合失調症患者と喫煙を結びつける要因になっていると考えられる。

表1 抗精神病薬と薬物代謝酵素

薬剤名	1A1/1A2	2C19	2D6	3A4
クロルプロマジン			●	●
ハロペリドール	●		●	●
ペルフェナジン			●	
チオリダジン			●	
オランザピン	●	●	●	
リスベリドン			●	●
アリピプラゾール			●	●
クエチピン				●

(戌亥敬一郎ら；日精協誌27(10)：22, 2008. より一部引用)

3. 薬物動態学的要因

タバコの不完全燃焼によって生じる多環状芳香族炭化水素は肝代謝酵素であるCYP1A2/1A1, 2E1を誘導することが知られている。これらの酵素は抗精神病の代謝に影響を与えており(表1), 例えばハロペリドール, オランザピンについては喫煙により血中濃度が有意に低下する。逆にリスベリドン, クエチアピン, アリピプラゾールについてはこれらの酵素の影響はほとんど受けない。喫煙により誘導された肝代謝酵素は, ハロペリドールやオランザピンの代謝を促進させることで, 血中濃度を低下させる。その結果, これらの抗精神病薬による副作用を軽減させることとなる。この効果が統合失調症患者の喫煙を促す要因になっていると考えられる。

4. 統合失調に対する正の効果

統合失調症に対しての正の効果について精神症状, Sensory gating, 認知機能に分けて述べる。

① 精神症状への効果

Smith²²⁾らは統合失調症患者を対象にニコチン含有量の高いタバコと, ニコチンが入っていないタバコを喫煙した場合の精神症状について評価した。その結果, ニコチン含有したタバコを吸った患者のほうで陰性症状が低くなっていた。陰性症状が前頭皮質でのドーパミンの低下によって引き起こされて²⁵⁾いると言われており, またニコチ

ンは側坐核や前頭前野でのドーパミン濃度を上昇させる⁴⁾ため, ニコチンによる陰性症状に対する効果は, この領域におけるドーパミン濃度の上昇によって引き起こされると考えられる(図3)。

② Sensory gating に対する効果

Sensory gatingは感覚情報の入力に対する反応を制御する機能で, 統合失調症の中間表現型であり, 健常者と比べ障害されている。Sensory gatingの指標としては大きな音を聞かせ得たときの驚愕反応が, 直前に小さな音を先行させると抑制されるというプレパルスインヒビション(PPI)や, 事象関連電位の1つで刺激後50ms後の脳波のピークを表すP50が用いられる。

ニコチンによってSensory gatingが改善すること^{1, 13)}が報告されており, この効果が自己治療として統合失調症患者の喫煙行動を強化していると考えられる。

③ 認知機能に対する効果

脳内のニコチンレセプターが多くみられる領域はワーキングメモリーや注意, 自発性に関係しており²⁰⁾, それらがニコチンにより影響を受けている²⁴⁾と報告されている。

統合失調症患者の認知機能に対するニコチンの影響についてはいくつかの報告がある。二重盲検でニコチンパッチを用いた研究⁶⁾では, 注意機能の改善がみられ, また, 禁煙中にニコチンパッチを用いた研究¹¹⁾では, ワーキングメモリー, 注

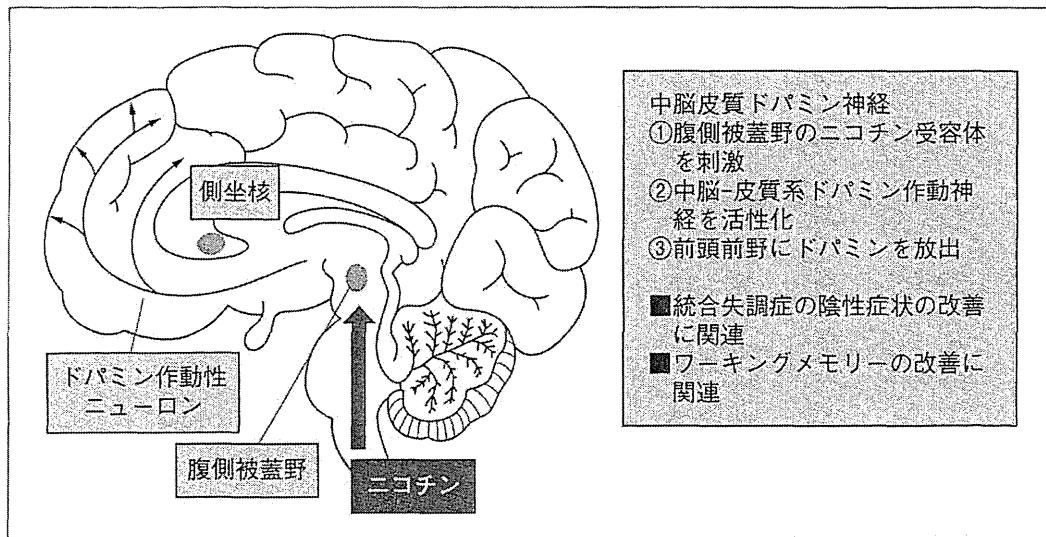


図3 ニコチンの前頭葉への影響

意力で改善がみられたことが報告された。しかし、即時再生、遅延記憶、空間視覚に関してはニコチンによる改善効果はみられなかった⁹⁾と報告されている。

これらの改善効果は離脱症状がニコチンにより改善したことによる作用とも考えられるが、健常者を対象にした研究で、非喫煙者^{7, 15)}にニコチンを投与した場合、注意機能やワーキングメモリーが改善したという報告がある。つまり、離脱症状の出ない非喫煙者でも同様の改善がみられたことから、ニコチンによる認知機能の改善作用が認められるということである。

以上のように統合失調症における精神症状、Sensory gating、認知機能に対するニコチンの正の効果は、統合失調症患者において喫煙行動に対して、正の強化因子となり、喫煙を続ける要因となっている。

このような効果と、喫煙、統合失調症を結びつけるものとして、ニコチン性アセチルコリンレセプターのサブタイプの一つである $\alpha 7$ ニコチン受容体の関与が報告されており、ニコチンによるこの受容体の刺激が統合失調症に対して正の効果を引き起こしていると考えられている。実際にこの効果を利用した薬剤が開発されている。 $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬である3-[(2, 4-dimethoxy)

benzylidene] anabaseine (DMXB-A) が統合失調症を対象として、臨床試験が行われており、統合失調症に対する無作為化比較試験では認知機能やSensory gatingの改善¹⁷⁾や陰性症状の改善⁸⁾を認めたことが報告された。

統合失調症患者の禁煙

上述したように統合失調症に対しての有用な効果がニコチンに認められる。しかし、喫煙は心血管障害のリスクを2倍にし、統合失調症患者の寿命を20%縮める^{3, 10)}、といった健康面への影響や、さらに喫煙行動に潜在する火災の危険から、住居確保困難となるなど、生活権にまで影響が及んでおり、統合失調症患者においても禁煙は必要であると思われる。統合失調症と喫煙の独特の関連を念頭に置き、ニコチンの効果を補った上での禁煙治療など禁煙には特別な配慮が必要であると思われる。

文 献

- 1) Adler, L.E., Hoffer, L.D., Wiser, A., et al : Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. Am J Psychiatry 150 : 1856-1861, 1994
- 2) Bron, C., Zullino, D., Besson, J., et al : Smoking

- in psychiatry, a neglected problem. *Praxis* (Bern 1994) 89 : 1695-1699, 2000
- 3) Brown, S., Inskip, H., Barraclough, B. : Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 177 : 212-217, 2000
 - 4) Corrigall, W.A., Coen, K.M. : Selective dopamine antagonists reduce nicotine self-administration. *Psychopharmacology* (Berl) 104 : 171-176, 1991
 - 5) Dalack, G.W., Healy, D.J., Meador-Woodruff, J.H. : Nicotine dependence in schizophrenia: clinical phenomena and laboratory findings. *Am J Psychiatry* 155 : 1490-1501, 1998
 - 6) Dépatie, L., O'Driscoll, G.A., Holahan, A.L., et al : Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia : a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuropsychopharmacology* 27 : 1056-1070, 2002
 - 7) Foulds, J., Stapleton, J., Swettenham, J., et al : Cognitive performance effects of subcutaneous nicotine in smokers and never-smokers. *Psychopharmacology* (Berl) 127 : 31-38, 1996
 - 8) Freedman, R., Olincy, A., Buchanan, R.W., et al : Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165 : 1040-1047, 2008
 - 9) George, T.P., Vessicchio, J.C., Termine, A., et al : Effects of smoking abstinence on visuospatial working memory function in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 26 : 75-85, 2002
 - 10) Hennekens, C.H., Hennekens, A.R., Hollar, D., et al : Schizophrenia and increased risks of cardiovascular disease. *Am Heart J* 150 : 1115-1121, 2005
 - 11) Jacobsen, L.K., D'Souza, D.C., Mencl, W.E., et al : Nicotine effects on brain function and functional connectivity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 55 : 850-858, 2004
 - 12) Koopmans, J.R., Slutske, W.S., Heath, A.C., et al : The genetics of smoking initiation and quantity smoked in Dutch adolescent and young adult twins. *Behav Genet* 29 : 383-393, 1999
 - 13) Kumari, V., Soni, W., Sharma, T. : Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 16 : 321-326, 2001
 - 14) Lasser, K., Boyd, J.W., Woolhandler, S., et al : Smoking and mental illness : A population-based prevalence study. *JAMA* 284 : 2606-2610, 2000
 - 15) Le Houezec, J., Halliday, R., Benowitz, N.L., et al : A low dose of subcutaneous nicotine improves information processing in non-smokers. *Psychopharmacology* (Berl) 114 : 628-634, 1994
 - 16) Olincy, A., Young, D.A., Freedman, R. : Increased levels of the nicotine metabolite cotinine in schizophrenic smokers compared to other smokers. *Biol Psychiatry* 42 : 1-5, 1997
 - 17) Olincy, A., Harris, J.G., Johnson, L.L., et al : Proof-of-concept trial of an alpha7 nicotinic agonist in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 63 : 630-638, 2006
 - 18) Roick, C., Fritz-Wieacker, A., Matschinger, H., et al : Health habits of patients with schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 42 : 268-276, 2007
 - 19) Salokangas, R.K., Honkonen, T., Stengård, E., et al : Cigarette smoking in long-term schizophrenia. *Eur Psychiatry* 21 : 219-223, 2006
 - 20) Sawaguchi, T., Goldman-Rakic, P.S. : The role of D1-dopamine receptor in working memory : local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J Neurophysiol* 71 : 515-528, 1994
 - 21) Schwartz, K., Iancu, I., Stryjer, R., et al : Reduced platelet vesicular monoamine transporter density in smoking schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 15 : 557-561, 2005
 - 22) Smith, R.C., Infante, M., Ali, A., et al : Effects of cigarette smoking on psychopathology scores in patients with schizophrenia : An experimental study. *Subst Abus* 22 : 175-186, 2001
 - 23) Uçok, A., Polat, A., Bozkurt, O., et al : Cigarette smoking among patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Clin Neurosci* 58 : 434-437, 2004
 - 24) Warburton, D.M. : Nicotine as a cognitive enhancer, in Yamashita I (Ed) : *Clinical Neuropharmacology*. 579-580, Raven Press, New York, 1990
 - 25) Weinberger, D.R., Berman, K.F. : Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophr Bull* 14 : 157-168, 1988
 - 26) Ziedonis, D.M., Kosten, T.R., Glazer, W.M., et al : Frances, R. J. Nicotine dependence and schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry* 45 : 204-206, 1994

LETTER TO THE EDITOR

Genetic evidence for association between *NOTCH4* and schizophrenia supported by a GWAS follow-up study in a Japanese population

Molecular Psychiatry advance online publication, 29 May 2012;
 doi:10.1038/mp.2012.74

Using stringent criteria, we followed-up a genome-wide association study (GWAS) finding¹ to examine the involvement of the developmental regulatory gene *NOTCH4* in schizophrenia. This is the first study in a Japanese population that satisfies genome-wide significance between a particular single-nucleotide polymorphism (SNP) and schizophrenia.

The past 5 years have seen significant genetic discoveries made through GWASs. Although in schizophrenia the effect sizes have been relatively small (odds ratio (OR) of <1.2), these studies collectively provide strong evidence for association of a number of susceptibility genes. The major loci identified for schizophrenia risk are located in the major histocompatibility complex region in 6p21.3–p22.1. The Psychiatric GWAS Consortium, a sample consisting mainly of Caucasian subjects, reported 136 SNPs with genome-wide significance (5×10^{-8}), and among them 129 SNPs were located from 25 to 33 Mb at chromosome 6.² In addition, a recent Asian GWAS from a Chinese population showed a stringent level of significance at *ZKSCAN4* (chr6: 28.32 Mb),³ even though another larger Chinese population GWAS⁴ and our prior Japanese population-based GWAS (total sample size: 1108)¹ did not detect any genome-wide significance in this region. In our previous study,¹ however, only one signal within these loci maximized at a SNP (rs2071287: chr6: 32 170 433 bp on hg19) in *NOTCH4* (chr6: 32.16 to 32.19 Mb). To provide a more complete analysis, in the current study, we expanded the sample size to verify whether this SNP (rs2071287: C>T) in *NOTCH4* shows strong support for genetic association.

Six case–control data sets from Japanese population, including our screening GWAS (JPN_GWAS), replication set (Rep_JPN) and the sample of Tochigi *et al.*,¹ were evaluated. The other three new data sets consist of REP1, REP2 and REP3, the sample sets being divided by the collection regions in Japan: REP1 (Mid-east Japan: case = 3173, control = 3540), REP2 (Mid-west Japan: case = 672, control = 5321), and REP3 (South island of Japan (Shikoku):

case = 569, control = 1622) (Supplementary Method). The TaqMan assay (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) was used to determine the genotypic distribution of rs2071287. A meta-analysis was performed with a fixed model by ‘rmeta’, an R package, as we did not apply a principal component analysis, which is the most common approach to adjust the population structure. Instead, we conducted a stratified analysis according to the sample collection site in order to rule out possible population stratification. A test for heterogeneity did not show significant deviation for combined replication data sets (REP1–REP3, $\chi^2 = 0.63$, $df = 2$, $P = 0.73$) and all data sets, including samples from our prior study ($\chi^2 = 4.2$, $df = 5$, $P = 0.52$).

Previously, we reported an association based upon three data sets with P_{meta} at 5.1×10^{-5} and OR of 0.83 (reference: T allele: minor allele, 95% confidence intervals: CIs: 0.77–0.91: ‘Summary1’ in Figure 1).¹ In the current study, in two out of three replication sets, we detected statistical evidence ($P < 0.05$, two-tailed) for a consistent association that was similar in magnitude and direction (T allele in control is more frequent than in case: Figure 1). Further meta-analysis of the combined samples for the new data sets (REP1–REP3: case = 4414, control = 10 483) suggests strong support for the association of this SNP ($P = 7.9 \times 10^{-5}$; OR = 0.89, 95% CI = 0.84–0.94, ‘Summary2’ in Figure 1). Finally, genome-wide significance was detected in the meta-analysis combining all of the data sets (6668 case and 12 791 controls) in the Japanese population ($P = 3.4 \times 10^{-8}$; OR = 0.87, 95% CI = 0.83–0.92, ‘ALL combined’ in Figure 1).

Our results provide stringent support for previous genetic findings reporting the association of an intronic SNP (rs3131296, chr6: 32 172 993 bp on hg19) in *NOTCH4* in a European cohort.⁵ However, the pattern of linkage disequilibrium (LD) between the current (rs2071287) and previous (rs3131296) SNPs, in addition to the minor allele frequencies (MAFs) of these SNPs vary across populations (Supplementary Figures 1 and 2): (1) a greater level of LD is observed in the Caucasian (HapMap CEU, release28, $D' = 1$, $r^2 = 0.13$) compared with the Japanese population (HapMap JPT, release28, $D' = 0.49$, $r^2 = 0$); and (2) rs3131296, the SGENE-plus study⁵ reported significant association, shows substantially higher

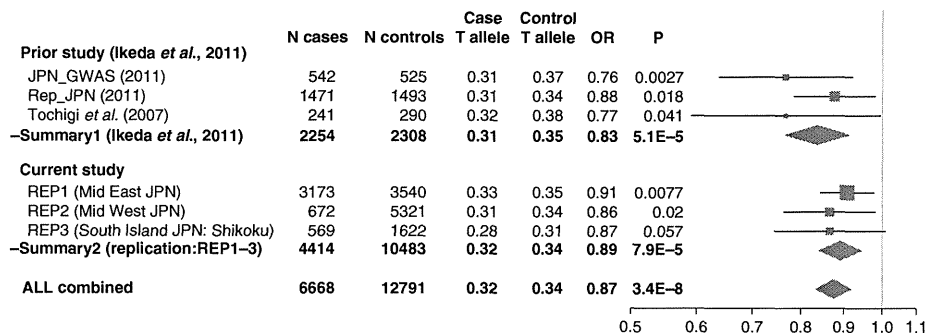


Figure 1. Association of rs2071287 with schizophrenia.

MAF in Caucasian (8.5% in HapMap CEU, 13% in SGENE-plus) than in Japanese (1.9% in HapMap JPT). Considering that the major histocompatibility complex region consists of large blocks with a very high LD,⁶ it would be difficult to ascribe the difference to particular SNP(s). Nevertheless, given the evidence for the association of *NOTCH4* with schizophrenia based upon current and previous genetic and biological support,⁷ we suggest that *NOTCH4* remains one of the strongest candidate susceptibility genes for schizophrenia, and we propose this SNP is a key to the identification of causal variant(s).

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by research grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT) of Japan; Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan; Academic Frontier Project for Private Universities, Comparative Cognitive Science Institutes; Core Research for Evolutional Science and Technology; Uehara Memorial Foundation; SENSHIN Medical Research Foundation; Takeda Science Foundation; Novaltis Foundation, Japan; Strategic Research Program for Brain Sciences of the MEXT of Japan.

M Ikeda^{1,2}, B Aleksic^{2,3}, K Yamada⁴, Y Iwayama-Shigeno⁴, K Matsuo⁵, S Numata⁶, Y Watanabe⁷, T Ohnuma⁸, T Kaneko⁹, Y Fukuo^{1,2}, T Okochi^{1,2}, T Toyota⁴, E Hattori⁴, S Shimodera¹⁰, M Itakura¹¹, A Nunokawa⁷, N Shibata⁸, H Tanaka⁵, H Yoneda⁹, H Arai⁸, T Someya⁷, T Ohmori⁶, T Yoshikawa⁴, N Ozaki^{2,3} and N Iwata^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Fujita Health University School of Medicine, Aichi, Japan;

²Japan Science and Technology Agency, The Core Research for Evolutional Science and Technology, Kawaguchi, Japan;

³Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan;

⁴Laboratory for Molecular Psychiatry, RIKEN Brain Science Institute, Saitama, Japan;

⁵Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Nagoya, Japan;

⁶Department of Psychiatry, Course of Integrated Brain Sciences, Medical Informatics, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan;

⁷Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata, Japan;

⁸Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan;

⁹Department of Neuropsychiatry, Osaka Medical College, Osaka, Japan;

¹⁰Department of Neuropsychiatry, Kochi Medical School, Kochi, Japan and

¹¹Division of Genetic Information, Institute for Genome Research, The University of Tokushima Graduate School of Medicine, Tokushima, Japan

E-mail: nakao@fujita-hu.ac.jp

REFERENCES

- Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K, Kushima I et al. *Biol Psychiatry* 2011; **69**: 472–478.
- Ripke S, Sanders AR, Kendler KS, Levinson DF, Sklar P, Holmans PA et al. *Nat Genet* 2011; **43**: 969–976.
- Yue WH, Wang HF, Sun LD, Tang FL, Liu ZH, Zhang HX et al. *Nat Genet* 2011; **43**: 1228–1231.
- Shi Y, Li Z, Xu Q, Wang T, Li T, Shen J et al. *Nat Genet* 2011; **43**: 1224–1227.
- Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, Andreassen OA, Cichon S, Rujescu D et al. *Nature* 2009; **460**: 744–747.
- Jeffreys AJ, Kauppi LNeumann R. *Nat Genet* 2001; **29**: 217–222.
- Imayoshi I, Kageyama R. *Mol Neurobiol* 2011; **44**: 7–12.

Supplementary Information accompanies the paper on the Molecular Psychiatry website (<http://www.nature.com/mp>)



診療記録を用いた DUP 評価における 評価者間の一致度について*

伊藤慎也¹⁾ 長谷川友紀 松本邦愛 辻野尚久²⁾
東儀奈生 水野雅文

Key words

Interrater concordance, DUP (duration of untreated psychosis), Schizophrenia, ICC (intra class correlation)

はじめに

精神病未治療期間 (duration of untreated psychosis ; DUP) は、統合失調症をはじめとする精神病的発症、すなわち精神病水準の臨床的顕在化から精神科的治療の開始までの期間を表す指標である。先行研究では、DUP は医療先進国においては 1~2 年前後であり^{4,6)}、この未治療期間が短いほど転帰がよいことが報告されている^{1,7)}。

DUP の評価は、疾病の未治療期間を数量化し、地域間比較や介入成果を検討すること、さらに精神保健の普及啓発など公衆衛生の観点からは理解しやすく有意義な指標である。一方、文字通りには発病時点の同定を求める作業であり、本来的に

後方視的作業であり、精神病理学的厳密さからはきわめて困難な作業である。本邦においても適切な早期受診を確立するために、初回エピソード統合失調症における DUP に関する研究が行われている^{5,6)}ものの、DUP の評価方法は先行研究によりさまざまであり、評価者間の一致のほか、さまざまな問題点が指摘されている²⁾。

そこで本研究では、各施設および各評価者における DUP 評価のばらつきを検討するべく、多施設からの参加者を得て、診療記録を用いた DUP 評価の一致率を明らかにした。

対象と方法

1. 対象

8 施設に所属する精神科医師 25 名および臨床心理士 2 名が提示された症例記録を読み、同時に DUP の評価を実施した。精神科臨床経験年数は 0.6~28 年の幅で、平均 11.5 年 (標準偏差 7.1) であった。

2. 方法

大学病院 5 施設の精神科医各 1 名が、各病院の自験例から 4 例ずつ症例を報告し、合計 20 例を評価した。各症例は、診療録から年齢、性別、主訴、起始と経過、既往歴、家族歴、病前性格、

2010 年 7 月 20 日受稿, 2010 年 11 月 18 日受理

* Evaluating the Duration of Untreated Psychosis Using Medical Records

- 1) 東邦大学医学部社会医学講座 (☎ 143-8540 東京都大田区大森西 5-21-16), ITO Shinya, HASEGAWA Tomonori, MATSUMOTO Kunichika : Department of Social Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan
- 2) 東邦大学医学部精神神経医学講座, TSUJINO Naohisa, TOHGI Nao, MIZUNO Masafumi : Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine

0488-1281/11/ ¥500/論文/JCOPY

生活史などの予診記録ならびに初診時の記録を抜粋することで作成された。抜粋に際しては恣意的な情報の選別はせず、時間的経過にかかわる情報はでき得る限り提示することとした。なお作成に当たっては、個人を特定できないよう配慮された。

評価は集団形式で行われた。27名の評価者が会議室に集合し、1つのスクリーンに映し出されたスライドで評定した。まず、DUPの評価基準に関する確認を行い、次に評価対象の20症例を1例ずつ検討した。評価者は、各症例の精神病発症日と治療開始日を回答した。各症例は、症例の作成者が声に出して読み上げた。1症例あたりの評価時間は十分に設け、全評価者が完全に終わったことを確認した後に、次の症例へと進んだ。また、症例を見て不明な点や疑問な点がある場合は、挙手にて質問を行い、症例の作成者が回答した。

3. DUPの定義

DUPは精神病状態の始まりから最初の治療を受けるまでの期間を指す。具体的には、エピソードの開始時点は、面接者が得たあらゆる情報源からの情報をもとに、陽性症状の項目が明らかな精神病的閾値を超えた時点とした。すなわち、陽性症状の初めての出現の時点である。また、治療の開始時点は、2週間以上の抗精神病薬服用が確認された場合の最初の治療開始時点とした。

4. 分析方法

本研究では、級内相関係数(intraclass correlation; ICC)を用いて評価者間の評価の一致度を検討した。級内相関係数は複数回測定したときの測定値の一致度を示す信頼性(被験者間信頼性、被験者内信頼性)の指標であり、分散分析法をもとにして得られる。被験者内信頼性が繰り返しのある一元配置の形をとるのに対し、被験者間信頼性は被験者および測定者それぞれを因子とする二元配置の形をとる。そのため、用いるデータは間隔尺度および順序尺度に限られる³⁾。級内相関係数の値は0から1の範囲をとり、1に近づくほど信頼性は高い。今井と潮見³⁾の基準によると、

ICC<0.6であれば“要再考(re-work)”, 0.6≤ICC≤0.7であれば“可能(possible)”, 0.7≤ICC≤0.8であれば“普通(ok or fair)”, 0.8≤ICC≤0.9であれば“良好(good)”, 0.9<ICCであれば“優秀(great)”と評価される。

本研究では、被験者間信頼性を検討した。

結果

まず、20症例のDUPの平均値、中央値および標準偏差を算出し、それらの中央値を算出した。その結果、DUPの平均値2.5か月、中央値2.6か月、標準偏差0.2月であった。次に、各施設間の一致率を検討するため、各施設のDUP評価の平均点を求め、級内相関係数を算出した。その結果、8施設間の級内相関係数は0.98と高い値が得られた。95%信頼区間は0.97~0.99と高い値であった。

次に、各評価者間の一致率を検討するために、級内相関係数を算出した。その結果、級内相関係数は0.96と高い値が得られた。95%信頼区間は0.93~0.98であった。

考察

DUPにおける各施設間および各評価者間の評価の一致度を検討する目的で、8施設の精神科医25名および臨床心理士2名が20症例のDUP評価を行い、級内相関係数を算出した。各施設間および各評価者間ともに高い一致率を示した。本研究では、評価にあたって大学病院精神科を受診した初回エピソード統合失調症症例の診療記録を用いた。本研究結果は、診療記録の記載から現病歴などに関する比較的詳細な情報が提示された場合に、評価者は高い一致率をもってDUPを評価できることを示唆するものである。しかし、評価者がDUP評価を行うに十分な情報を患者から適切に入手できるかについては別途検討する必要がある。

DUPの評価は、もとより後方視的であり、精神症候学的な厳密さを追及するときわめて困難な作業である。すなわち、発症時点の特定のために

は精神病理体験を想起する作業が含まれる。したがって DUP が長期に及ぶほど、評価時点からより遠い過去の体験の想起を求めることになり、体験の記憶そのものや時間的定位が危うくなることは明らかである。そもそも、精神病的体験の始まり時点を主観的に言語化できるものであるのか、発症の形式はさまざまであり、一点を定位することは可能なことであるのかという問題もある。さらに発症時点の特定に際しては、本人の記憶のみに頼らず、さまざまな行動異常に気づく立場にある家族や関係者からの情報も重要であるが、彼らが診察の場に立ち会うとは限らず、診療録のみの見直しでは情報が限られる。もちろん通常は診療録に必ずしも必要十分な情報が記載されているとは限らない。そうした状況下において、大学病院などの診療録は、予診も含め、初回エピソード統合失調症と診断された症例に関しては総じて十分な記録が残されている。この点も今回の結果に反映されていると考えられる。

一方、今回のような簡便な方法は厳密さに問題はあるものの、一定の条件付きながら多くの専門家の見解の一致を見る未治療期間とみなすことができる。この場合、他の情報の追加により DUP 値は伸長することこそあれ短縮することは少なく、いわば各症例における最短 DUP とみなすことができる。したがって、普及啓発のための指標としてこの方法で得られる DUP の公衆衛生的意義は失われず、むしろ行政施策立案のための多数データの収集、地域間の比較、さらに介入による DUP 短縮効果の検討など、後方視的方法以外には過去に遡っては収集できない対象(たとえば病名変更前後の比較など)の検討の際には優れた方法である。

今後、評価者が DUP 評価を行うに十分な情報を患者から適切に入手できるかなど、DUP の測定そのものについては、同一の患者・模擬患者に対して複数の精神科医が面接を行うなど、別の研究デザインによる検討が必要であろう。しかしながら、一定の情報が診療録などで提示された場合には、DUP 評価の客観性が十分に高いこと、お

よび 1 人の評価者が DUP 評価を行うだけでも十分な客観性が保たれることが示唆された。

本研究は、厚生労働省科学研究費こころの科学研究事業「統合失調症の未治療期間とその予後に関する研究」(代表研究者:水野雅文)の一部としてなされた。本研究の実施に際して協力いただいた班員・研究協力者各位に深謝する。

文献

- 1) Birchwood M, Todd P, Jackson C: Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry* 172: 53-59, 1998
- 2) Compton MT, Carter T, Bergner E, et al: Defining, operationalizing and measuring the duration of untreated psychosis: Advances, limitations and future directions. *Early Interv Psychiatry* 1: 236-250, 2007
- 3) 今井樹, 潮見泰藏: 理学療法研究における“評価の信頼性”の検査法. *理学療法科学* 19: 261-265, 2004
- 4) Johnstone EC, Frith CD, Crow TJ, et al: The Northwick Park “functional” psychosis study: Diagnosis and outcome. *Psychol Med* 22: 331-346, 1992
- 5) Nishii H, Yamazawa R, Shimodera S, et al: Clinical and social determinants of a longer duration of untreated psychosis of schizophrenia in a Japanese population. *Early Interv Psychiatry* 4: 182-188, 2010
- 6) Yamazawa R, Mizuno M, Nemoto T, et al: Duration of untreated psychosis and pathway to psychiatric services in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 58: 76-81, 2004
- 7) Yamazawa R, Nemoto T, Kobayashi H, et al: Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, and cognitive performance and the outcome of first-episode schizophrenia in Japanese patients: Prospective study. *Aust N Z J Psychiatry* 42: 159-165, 2008

Summary

Evaluation the Duration of Untreated Psychosis Using Medical Records

*ITO Shinya*¹⁾, *HASEGAWA Tomonori*
MATSUMOTO Kunichika, *TSUJINO Naohisa*²⁾
TOHGI Nao, *MIZUNO Masafumi*

Objective : An early diagnosis of schizophrenia is crucial, and various studies have related a longer duration of untreated psychosis (DUP) to a worse prognosis. However, only a few studies have investigated the methodology of assessing DUP. The objective of this study is to identify interrater concordance in evaluating DUP.

Methods : In this cross-sectional survey, 25 psychiatrists and 2 clinical psychologists, affiliated across 8 hospitals, evaluated the DUP of 20 different cases. The case scenarios were created using

medical records of actual patients and were presented to the doctors using slides. There were allowed to ask questions necessary for assessing the DUP on the basis of the scenario.

Results : The intra-class correlation among the 8 hospitals was 0.98 (95% confidence interval, 0.97-0.99). The intraclass correlation among the 27 participants was 0.96 (95% confidence interval, 0.93-0.98).

Conclusions : Our results of the present study indicate that, when relatively detailed information is provided via medical records, psychiatrists and clinical psychologists can evaluate the DUP with a high interrater concordance.

-
- 1) Department of Social Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan
 - 2) Department of Neuropsychiatry, Toho University School of Medicine

Mismatch Negativity and Cognitive Performance for the Prediction of Psychosis in Subjects with At-Risk Mental State

Yuko Higuchi¹, Tomiki Sumiyoshi^{1*}, Tomonori Seo¹, Tomohiro Miyanishi¹, Yasuhiro Kawasaki², Michio Suzuki¹

¹ Department of Neuropsychiatry, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Science, Toyama, Japan, ² Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University, Uchinada-machi, Japan

Abstract

Background: A shorter duration of untreated psychosis has been associated with better prognosis in schizophrenia. In this study, we measured the duration mismatch negativity (dMMN), an event-related potential, and cognitive performance in subjects with at-risk mental state (ARMS), patients with first-episode or chronic schizophrenia, and healthy volunteers. The main interest was to determine if these neurocognitive measures predict progression to overt schizophrenia in ARMS subjects.

Methodology/Principal Findings: Seventeen ARMS subjects, meeting the criteria of the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State, 31 schizophrenia patients (20 first-episode and 11 chronic) and healthy controls (N = 20) participated in the study. dMMN was measured by an auditory odd-ball paradigm at baseline. Neuropsychological performance was evaluated by the Japanese version of the Brief assessment of cognitive function of schizophrenia (BACS-J). The first-episode schizophrenia group showed significantly smaller amplitudes at frontal electrodes than did control subjects whereas chronic patients elicited smaller amplitudes at frontal and central electrodes, consistent with previous reports. During the follow-up period, 4 out of the 17 ARMS subjects transitioned to schizophrenia (converters) while 13 did not (non-converters). Specifically, dMMN amplitudes of non-converters did not differ from those of healthy controls, while converters showed significantly smaller dMMN amplitudes at some electrodes compared to control subjects. Converters performed significantly worse on tests of working memory, verbal fluency, and attention/information processing than did non-converters. There was a significant positive correlation between dMMN amplitudes at the frontal electrodes and verbal fluency, as measured by the BACS, in the ARMS subjects as a whole.

Conclusions/Significance: ARMS subjects who later developed schizophrenia elicited smaller dMMN amplitudes to begin with, compared to non-converters. Notably, we have provided the first evidence for the ability of verbal fluency to predict dMMN amplitudes in ARMS subjects. These findings are expected to add to the efforts for early diagnosis and intervention of schizophrenia.

Citation: Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, et al. (2013) Mismatch Negativity and Cognitive Performance for the Prediction of Psychosis in Subjects with At-Risk Mental State. PLoS ONE 8(1): e54080. doi:10.1371/journal.pone.0054080

Editor: Tadafumi Kato, RIKEN Brain Science Institution, Japan

Received: August 16, 2012; **Accepted:** December 5, 2012; **Published:** January 17, 2013

Copyright: © 2013 Higuchi et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This work was supported by grants-in-aid for Scientific Research from Japan Society for the Promotion of Science, grants-in-aid from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, and SENSHIN Medical Research Foundation. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: tomikisumiyoshi840@hotmail.com

Introduction

Schizophrenia usually develops around the adolescence period, with the whole life risk of about 0.85% [1]. Patients with schizophrenia suffer from positive symptoms (hallucination, delusion, thought disturbance, and etc.), negative symptoms (blunted affect, lack of volition, social withdrawal and etc.), and impairment in a range of cognitive domains, e.g. several types of memory, executive function, attention, verbal fluency [2,3,4,5]. Especially, cognitive function is considered to be a major determinant of outcome, including quality of life and social function [6]. It is interesting that the classification of cognitive domains differs across neuropsychological test batteries. For

example, verbal fluency is categorized as an independent domain in the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) [7,8], while it is regarded as one of the components of processing speed (of information) in the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia – Consensus Cognitive Battery [9].

In order to achieve satisfactory long-term outcome, early detection, intervention and treatment of schizophrenia are needed. Specifically, a shorter duration of untreated psychosis (DUP) has been associated with a greater response to antipsychotic drugs in terms of symptoms and quality of life [10]. Prolonged DUP is also associated with decreased levels of social functions, for example, work function and communication skills, as well as longer

Table 1. Demographic and clinical data and dMMN amplitude.

	Healthy controls(n=20)	ARMS(n=17)	First episode schizophrenia(n=20)	Chronic schizophrenia (n=11)
Male/female	14/6	4/13	9/11	6/5
Age (years)	25.4 (6.9), range 16–45	19.4 (4.4)*, range, 15–29	27.2 (7.3), range 16–38	28.1 (8.0), range 18–44
Age of onset (years)	–	–	26.5 (7.1)	20.2 (4.7)
Duration of illness (years)	–	–	0.65 (0.51)	7.9 (6.9)
Drug dose a)	–	0.1(0.4)	2.1(2.3)	3.2 (2.4)
SAPS	–	13.2 (9.3)	15.7 (13.1)	17.6 (19.1)
SANS	–	50.3 (20.1)	53.8 (25.9)	51.5 (26.1)
dMMN amplitude[μV]				
F3	7.5 (1.3)	7.6 (2.2)	5.3 (1.5) **	4.5 (1.0) **
F4	7.3 (1.2)	7.5 (2.1)	5.6 (1.8) *	5.0 (1.3) **
Fz	7.9 (1.1)	7.9 (2.1)	5.6 (1.7) **	5.1 (1.7) **
Cz	6.6 (1.5)	6.6 (2.2)	5.1 (1.5)	4.2 (1.7) **
Pz	4.5 (1.7)	4.2 (2.0)	3.5 (1.2)	2.5 (1.0) **

Values represent mean (SD).

a) Risperidone equivalent [mg/day].

ARMS, at-risk mental state.

SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms;

SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

* $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$, compared to healthy control.

doi:10.1371/journal.pone.0054080.t001

hospitalization [11,12,13,14,15,16,17]. In this context, it was reasonable that recent efforts have been directed to subjects with “at-risk mental state (ARMS)” or “ultra-high risk patients.” [18].

For the purpose of early diagnosis, objective biomarkers, particularly, those based on brain morphology, neurophysiology, and neuropsychology have been reported to provide useful information [19,20,21,22,23,24]. Neurophysiological measurements, such as event-related potentials (ERPs), have been suggested to provide a biological substrate for some aspects of cognitive disturbances of schizophrenia. Especially, P300, mismatch negativity (MMN), or N400 etc. are widely used ERPs for this purpose. For example, schizophrenia patients show smaller amplitudes of P300 than normal control subjects [25,26,27]. Reduction of P300 amplitudes has been also noted in subjects with ARMS, part of which develops schizophrenia [28]. P300 has been shown to be affected by various factors, including medication [20,29,30] suggesting the utility as a state marker of psychotic disorders.

MMN is another component of ERPs generated in response to occasional variations (e.g., duration, frequency, intensity) of acoustic stimuli, and is suggested to reflect pre-attentive cognitive operations [31,32]. MMN amplitudes have been shown to be decreased in patients with schizophrenia, as indicated by a recent meta-analysis [33] reporting a large effect size. Unlike the case with P300, MMN amplitudes are generally not affected by psychotropic drug, for example benzodiazepines [34], dopamine antagonists [35]. For these reasons, MMN is considered to provide a trait marker for schizophrenia.

There are several types of MMNs, such as duration MMN (dMMN) and frequency MMN (fMMN), based on the mode of presentation of stimuli. Attenuation of the fMMN amplitude, resulting from changes in the frequency of stimuli, reflects the progress of the disease, i.e. a function of duration of the illness. On the other hand, deficits of dMMN deficiency, resulting from changes in the duration of stimuli, may be more closely linked to the genetic aspect of schizophrenia [36]. Thus, impairment of

dMMN is greater than that of fMMN [37], with the latter emerging only in the chronic, but not early stage of schizophrenia [38,39].

Recently, dMMN amplitudes have been shown to be reduced already in the prodromal stage of schizophrenia. Thus, Jahshan et al (2011) found dMMN amplitudes in subjects with at-risk for psychosis patients were reduced compared to normal controls, but the deficits were milder than those in patients with first episode schizophrenia [40]. Atkinson et al (2011) report that dMMN amplitudes were reduced as early as in the ultra-high risk stage [41]. This finding was extended by Bodatsch et al (2011) [42] and Shaikh et al (2012) [43], who observed smaller dMMN amplitudes in drug-naïve subjects with ARMS who later converted to overt psychosis, compared to those in non-converters. Thus, reduced dMMN amplitudes have been regarded to provide a biomarker to predict the development of schizophrenia.

Cognitive impairment, a core symptom of schizophrenia, is present at onset of illness [44], and is closely related to functional outcome [45]. Carrion et al. (2011) observed that cognitive and functional impairments are already evident in ultra-high risk patients before the onset of psychosis. Specifically, attention/processing speed was found to predict progression to psychosis [46]. On the other hand, Frommann et al. (2011) report prodromal patients were impaired in all neurocognitive domains, such as learning memory, executive control, processing speed, and working memory. These findings indicate neuropsychological measures, particularly attention/processing speed, provide another cognitive modality to identify high-risk people vulnerable to developing overt schizophrenia [47].

To date, little information is available about the relationship between neurophysiological indices, e.g. dMMN, and neuropsychological performance. So far, Lin et al (2012) investigated the correlation between neuropsychological performance and MMN amplitudes only in patients with schizophrenia [21]. For example, demonstration of the ability of some measures of neuropsychological performance, e.g. attention/information processing and

Table 2. Comparison between converters and non-converters of ARMS subjects.

	ARMS (n = 17)		Analyze of variance (df = 1,16), Group Effect	
	Non-C. (n = 13)	Conv. (n = 4)	F	p
Male/female	2/11	2/2		
Age [years]	18.5 (3.8), range 15–29	22.3 (5.6), range 17–30		
Drug dose ^{a)}	–	0.5 (0.7)		
SAPS	11.4 (9.3)	18.0 (8.6)		
SANS	42.9 (15.9)	69.0 (18.4) *		
dMMN amplitude[μ V]				
F3	8.2 (2.0)	5.6 (1.7)	3.78	n.s.
F4	8.2 (1.6)	5.2 (1.8)	10.61	0.05
Fz	8.6 (1.6)	5.7 (2.0)	8.25	0.01
Cz	7.3 (1.8)	4.3 (1.7)	8.31	0.01
Pz	4.8 (1.8)	2.4 (1.2)	4.74	0.04
BACS-J				
Verbal memory	51.0 (7.8)	47.2 (11.3)	0.57	n.s.
Working memory	19.1 (3.2)	14.7 (2.2)	6.33	0.02
Motor function	69.3 (12.5)	60.5 (9.0)	1.66	n.s.
Verbal fluency	46.7 (12.1)	29.0 (9.5)	7.03	0.01
Attention	74.0 (12.7)	56.2 (5.8)	7.05	0.01
Executive function	17.8 (2.1)	18.5 (2.6)	0.24	n.s.

Values represent mean (SD).

a) Risperidone equivalent [mg/day].

ARMS, at-risk mental state.

Non-C., ARMS non-converters; Conv., ARMS converters.

SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms;

SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms;

BACS-J, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, Japanese version.

* $p < 0.05$ compared to Non-C. (student's t-test).

doi:10.1371/journal.pone.0054080.t002

verbal fluency, to predict dMMN activity would greatly facilitate the early intervention practice, as the former indices require only a limited time constraint. Moreover, such evidence, if obtained, would help more precisely identify biological features of the prodromal phase of schizophrenia.

In this study, we measured dMMN amplitudes and cognitive performance in subjects with ARMS, first episode schizophrenia, or chronic phase of the illness, and compared them with those of normal control subjects. Specifically, we compared the results from ARMS subjects who later developed schizophrenia (converters) and those who did not (non-converters). The hypotheses tested were; 1) if correlations exist between the decrease in dMMN amplitudes and the impairment of neuropsychological performance in subjects with ARMS, and 2) if the impairments of neurophysiological and neuropsychological functions would similarly predict progression to overt psychosis in these subjects.

Methods

Ethics Statement

This protocol was approved by the Committee on Medical Ethics of the University of Toyama. After complete and detail description of the study to the subjects, written informed consent was obtained.

Clinical staff explained the nature of the study to the subjects, the risks and benefits, and the option not to participate in research. If the mental status of a subject was impaired to the point where s/

he could not understand these issues, the subject was not approached to be in the research. In case there was a possibility that the capacity of a participant to consent was compromised, an additional consent was obtained from next of kin, care takers, or guardians of such subject.

Participants

Diagnosis was made based on the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) for schizophrenia and the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental State (CAARMS) for ARMS [48], by experienced psychiatrists. Most of these subjects were referred from "Psychiatric Health and Welfare Center of Toyama (PHWCT). Seventeen ARMS subjects followed at the University of Toyama Hospital participated in this study. [male/female = 4/13; mean (S.D.) age = 19.4(4.4)]. Thirty-one schizophrenia patients also participated in this study. Patients with duration of illness less than two years were defined as first episode schizophrenia (FES) [n = 20; male/female = 9/11; mean (S.D.) age = 27.2(7.3)], while those with duration of illness 2 years or longer were defined as chronic schizophrenia (CS) [n = 11; male/female = 6/5; mean (S.D.) age = 28.1(8.0)]. We recruited normal control subjects from the community by advertisements. They are healthy volunteers [n = 20; male/female = 14/6; mean (S.D.) age = 25.4(6.9)] without any personal history of psychiatric illnesses, including schizophrenia or other psychotic disorders.

All participants were right-handed. A psychiatric and treatment history was obtained from the subjects, families, and medical