

平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
統合失調症に対する認知リハビリテーションの開発と効果検証に関する研究
分担研究報告書

社会認知ならびに対人関係のトレーニング（SCIT）日本版の
実施法の開発に関する研究

分担研究者 菊池安希子 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

研究要旨

目的：本年度は、社会機能を改善するための治療アプローチの一つとして知られる SCIT（Social cognition and interaction training）の効果検証に先立ち、①SCIT 日本版の標準的実施法の確定、②研修の実施、③改訂忠実性評価スケール日本語版の作成、を行った。

方法：①SCIT 日本版の標準的実施法を確定するため、「医療スタッフ対象の試行」「統合失調症患者対象の試行」を行い、原著者によるコンサルテーションを受けて、標準的実施法を確定した。②研修方法の素案を原著者に確認してもらい、研修を実施した。③改訂版の SCIT 忠実性評価スケールを入手し、日本語訳を作成した。

結果：①マニュアルでは曖昧だった SCIT 全 20 回の内容を確定し、推奨される SCIT 導入の方法と実施手順を確定した、②第 1 回日本版 SCIT 研修会を実施し、17 名が全課程を修了した、③改訂版忠実性評価スケール日本語版が作成された。

研究協力者

蟹江 絢子

（国立精神・神経医療研究センター病院）

米田 恵子

（国立精神・神経医療研究センターTMC センター）

萩谷 久美子

（国立精神・神経医療研究センターTMC センター）

芦田 紗綾香

（国立精神・神経医療研究センターTMC センター）

A. 研究目的

社会機能の障害は統合失調症の典型的な特徴の一つである。統合失調症の社会機能を説明するためには、神経認知機能に注目するだけでは説明力が弱く、その

神経認知機能と社会機能の介在因子として社会認知機能が重要な役割を果たすことが明らかにされてきた¹⁾。ここでいう「社会認知」とは、「伝統的な神経認知課題を用いて評価するのが難しく、社会行動や社会機能に対してそれぞれ独立した関係を持つ可能性がある複数の認知機能」²⁾であり、「他者の意図や気持ちを理解することを含む、対人関係の基礎と成る精神活動」³⁾を意味する。この社会認知を治療ターゲットとすることにより、社会機能の改善がもたらされる可能性があることが示唆されてきた。

社会機能を改善するための治療アプローチの一つとして、米国の Penn らが開発

した SCIT (Social cognition and interaction training) が挙げられる。マニュアルは既に中込ら²⁾が出版しており、本邦における介入効果の検証と普及が求められている。

SCIT の効果検証を実施しようとする場合、a) マニュアルを一読しただけで各施設において SCIT を実施した時に介入内容にかなりのバラツキが生じる可能性があること、b) 研修方法が未確立であること、c) マニュアル出版後、原著者の Roberts 博士らによって忠実性評価スケールが改訂されたとの情報があり、本邦でも改訂版を用いた方が良いと考えられること、などが課題として挙げられた。

そこで、本研究では、SCIT 介入研究に先立ち、① SCIT 日本版の標準的実施法の確定、② 研修の実施、③ 改訂忠実性評価スケールの作成、を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. SCIT 日本版の標準的実施法の確定

国立精神・神経医療研究センター病院にて、SCIT の試行を行い、課題を明確にし、SCIT の日本版の標準的実施法を確定した。そのため、以下の手続きを行った。

1) 準備 1: 医療スタッフを患者に見立てた SCIT 試行

医療スタッフが患者役を担って試行し、実施上の課題を明確にした。

2) 準備 2: 各回の掲示スライド、配付資料、ホームワーク資料等の作成

医療スタッフ対象試行で明らかになった課題に対応するためにセッション時に使用するスライド、配付資料、ホームワーク資料を作成した。

3) 第 1 試行: 患者を対象とした SCIT 実施 (第 1 クール) (H24.5.14-10.15)

統合失調症患者 3 人を対象に SCIT を実施した。毎回、予行を行い、分担研究者がスーパービジョンを実施した。また、途中、分担研究者らが、米国における SCIT 実践の視察を行い、原著者 David Roberts 博士よりコンサルテーションを受けた (H24.7.9-7.15)。

2. SCIT 研修の実施

研究分担者が、本邦における SCIT 研修方法の素案を作成し、SCIT 原著者 David Roberts 博士よりアドバイスを受けた。SCIT 介入研究の候補病院スタッフを対象として、第 1 回日本版 SCIT の研修を実施した。

3. 改訂版 SCIT 忠実性評価スケールの作成

David Roberts 博士より入手した改訂版 SCIT 忠実性評価スケールの翻訳を行った。

C. 研究結果

1. SCIT 日本版の標準的実施法の確定

1) 準備 1: 医療スタッフを患者に見立てた SCIT 試行

医療スタッフが患者役を担って試行を実施したところ、以下の課題が明らかになった:

- ① SCIT マニュアルでは、表 1 に示すように、「セッション 1・2」「セッション 9・10」「セッション 11・12・13」「セッション 14・15」「セッション 16～20」がまとめて記載されており、各回でどこまで取り扱うかの目安が明瞭でないため、結果的に扱うべき内容を省

略してしまうなど、医療スタッフを対象とした試行においても混乱が生じていた。

表1.SCITマニュアルの構成

セッション内容	
第1段階: 導入と感情について	
#1・2	導入
#3	感情と社会状況
#4	感情を定義づける
#5	他者の感情を推測する
#6	感情推測の更新
#7	疑心
第2段階: 状況把握	
#8	#8 結論への飛躍
#9・10	方略1: 他の推測を考えつく
#11・12・13	方略2: 事実と推測を区別する
#14・15	方略3: さらに証拠を集める
第3段階: 確認	
#16～20	確認

②各回セッションがターゲットとしている社会認知（表情感情の認知、原因帰属様式、視点取得または心の理論、結論への性急な飛躍など）に対する SCIT 実施者（リーダー、コリーダー）の理解が曖昧なことにより、参加者に対する説明や反応の強化の仕方が曖昧になりがちであった。

2) 準備 2: 各回の掲示スライド、配付資料、ホームワーク資料等の作成

スタッフ対象試行の結果を受け、明らかになった課題に取り組むべく、各回で取り扱うべき内容を含んだスライドを準備した。各スライドには、リーダーが行うべき説明の骨子をつけて、内容の省略が起こらないようにした。セッションの構造化を明らかにするため、毎回基本的に「グループルール確認→セッションオリエンテーション→前回の復習→チェックイン→ホームワークの確認→本日のメイン内容→まとめ→ホームワークの説

明」のかたちで進めることとした。また、各回の配付資料、ホームワーク資料等も作成した。

3) 第 1 試行: 患者を対象とした SCIT 実施 (第 1 クール) (H24,5.14-10.15)

統合失調症患者 3 人を対象に、準備 2 で作成したスライドを用いて SCIT を実施した。

スライドを用いたセッションにより、扱う内容に漏れはなくなったが、参加者から「難しい」と言う声が頻回に聞かれ、中断を防ぐためにも、実施法の改善が課題であると考えられた。

平成 24 年 7 月 9 日～15 日にかけて、分担研究者らが SCIT 実施の視察を行い、David Roberts 博士によるコンサルテーションを受けた結果、表情認知課題や対人状況を示す DVD など、マニュアルで指定されている以外でのスライド使用は望ましくないとの結論に至った。スライドを使用することにより、リーダーも参加者もスライドを見ることに集中する時間が長くなり、リーダー対参加者および参加者対参加者の間の対人的なやりとりが減ってしまうなどのマイナスの影響が見られること;内容を理解しているリーダーがスライドを円滑に進めてしまう結果、参加者にあったペースをつくるのが難しくなり、理解が困難になって「難しい」という発言が多発している可能性があること;などが理由として考えられた。

コンサルテーションの結果を受けて、SCIT 第 8 回セッション以降は、マニュアルで指定されている以外のスライドを使用しない実施法に変更したところ、参加者からの発言も増えたことから、この実施法を標準とすることにした。但し、

スライド作成の中で確定した各回の内容の区分（マニュアル内ではまとめて一つの章に入っていたもの）に関しては、踏襲することとした。

2. SCIT 研修の実施

研究分担者が、向社会的スキル学習の方法論⁴⁾として推奨される Pretraining→Modelling→Rehearsal→Feedback を構成要素とする SCIT 研修の素案を作成し、David Roberts 博士よりアドバイスを受けた。その結果、具体的には、Pretraining（講義）→Modelling（デモセッション）→Rehearsal（グループ実演）→Feedback（よかったところ、改善できるところ）→テスト（背景理論・知識の確認）のかたちの研修を行うこととした。このような形式に研修にすることにより、参加者全員が、「背景理論の座学（講義）と知識確認（テスト）」「複数回の SCIT セッションの見学」「SCIT セッションの準備体験」「SCIT セッションの提供体験」「SCIT セッションの参加者体験」をすることが出来、各自の臨床現場における速やかな実践につながりやすくなると考えられた。

今後の SCIT 介入研究の候補病院スタッフを対象として、平成 24 年 10 月 6－7 日に第 1 回日本版 SCIT 研修を 1.5 日にわたって実施した。参加者 17 名の参加者が、実習も含む全課程を修了した。

3. 改訂版 SCIT 忠実性評価スケールの作成

David Roberts 博士より入手した改訂版 SCIT 忠実性評価スケールの翻訳を行った（資料 1）。

D. 考察

海外で開発された介入法を多施設共同で効果検証するためには、日本版のマニュアルを作成することは勿論であるが、異なる施設においても同じ形で介入が実施される、つまり再現性の高い介入とするための手続きが必要である。SCIT 日本版マニュアル²⁾は、原著において西洋人で構成されていた表情認知課題や対人状況を示す動画を、社会文化的な違いに配慮した上で、日本人が登場する課題に置き換えて作成しており、これが既に出版されていることで、かなりの程度、本邦における実践のための資料が揃っていた状況であったといえる。しかしながら、本研究で、マニュアルをもとに試行してみたところ、効果検証の際の再現性を担保するには、依然、課題があることが明らかになった。本年度の研究結果として、日本版 SCIT の導入の際には、以下の方法を行うことが再現性の高い介入を実現するために有用であることが示唆された。

① SCIT 研修への参加

「背景理論の座学（講義）と知識確認（テスト）」「複数回の SCIT セッションの見学」「SCIT セッションの準備体験」「SCIT セッションの提供体験」「SCIT セッションの参加者体験」を得る

② 各回 SCIT 準備

「各回の内容区分を示したスライド資料」および「忠実性評価スケール」を参考に、リーダー自身が、各回の実施手順書を作成。（作成サポートのため、効果検証時には、実施手順書例が配布される）。

③ 各回予行の実施

可能であれば実際の SCIT の前に予

行を行い、忠実性評価スケールをつけて、フィードバックを行う。

④ 各回 SCIT 実施

忠実性評価スケールを記入し、確認を行う。適宜、SCIT 原著者や日本版開発者にコンサルテーションを受ける。

E. 結論

本年度は、SCIT 介入研究に先立ち、① SCIT 日本版の標準的実施法の確定、②研修の実施、③改訂忠実性評価スケールの作成を行った。

文献

- 1) Brekke J, Kay DD, Lee KS, et al: Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. Schizophr Res 80: 213-225, 2005.
- 2) デイビッド・ロバーツ, デイビッド・ペン, デニス・コームズ: 社会認知ならびに対人関係のトレーニング (SCIT : Social Cognition and Interaction Training) 治療マニュアル. 中込和幸, 兼子幸一, 最上多美子監訳, 星和書店, 東京, 2011.
- 3) Brothers, L: The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. Concepts in Neuroscience, 1, 27-61, 1990.
- 4) Goldstein AP, Sparfkin RP, Gershaw J: Skill training for community living: applying structured learning therapy. New York, Pergamon Press, 1976.

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

改訂版 SCIT 忠実性評価スケール

各項目のアンカーポイントと説明

このコード化システムの目的は、社会認知ならびに対人関係のトレーニング(SCIT) プロトコールに対する治療者の忠実性や適正度を評価することです。SCIT は、統合失調症の患者さんの社会認知能力を向上することに特化した心理社会的治療です。

以下に述べる各項目は、SCIT の治療者がどの程度プロトコールに沿った治療を行っていたかを数量化するものです。治療者は、本マニュアルと対応する評価スケールを用いて、治療プロトコールに対する治療者の忠実性とそれに従って行われる介入の質を評価するように求められます。高い信頼性と妥当性をもってセッションを評価するためには、本マニュアルと以下のコード化マニュアルの両方に精通している必要があります。

治療者の評価を行うには、下記の各項目に関する説明をご利用ください。

1. セッションのオリエンテーションと構成（すなわち、計画表の設定）

- 0＝グループに対してオリエンテーションが行われない（例：治療者は開始の挨拶やオリエンテーションをせずに、話し始める、急にセッション内容について話し出す。突然セッションを開始する）
- 1＝グループに関する情報の一部を提供する（例：治療者の名前だけは明言するが、グループの名称に触れない、あるいはメンバーに治療目標を知らせない）
- 2＝治療者はセッションに関する完全で適切なオリエンテーションを行う（例：メンバーのグループへの参加を歓迎する、治療者の名前、グループの名称を明言し、メンバーに治療目標を知らせる）

評価基準：セッション 1～3 で 2 と評価するには、治療者の名前、グループの名称、グループの治療目標が告げられなければならない。セッション 4 以降に 2 と評価するためには、グループの名称と治療目標が告げられなければならない。

2. 前セッションの活動を復習する

- 0＝治療者が前セッションの活動に触れない
- 1＝治療者は前セッションの活動に言及する（例：セッションの名前にだけ言及）が、重要な部分や情報について説明しない
- 2＝治療者は前セッションの活動に言及し、重要な内容を復習する
- N/A＝本セッションは非該当（2 と評価する）

評価基準:治療者が患者に前セッションについて想起させ、重要な点や情報を話し合えたら 2 と評価する(主導するのは治療者でも患者でもよい)。目標はセッション間の橋渡しをすることにある。

3. チェックイン

0=治療者が、グループメンバーに対して現在の感情の状態や対人関係についてチェックインしない

1=治療者はメンバー数人に話を聞くが、全員には聞かない、かつ、治療者が当該セッションに関するチェックイン・ガイドラインに従わない。またはこのいずれか一方

2=治療者はメンバー全員にチェックインを行い、しかも当該セッションに関するチェックイン・ガイドラインに従っている

N/A=本セッションは非該当(2と評価する)

評価基準:治療者は、マニュアルに記載されているセッションごとのチェックイン・ガイドラインの規定通りに、各メンバーに、以前あるいは現在の調子について尋ねるべきである。メンバー1人ずつに尋ねるべきである。

4. ホームワーク

0=治療者がホームワークに関する振り返りや質問をしない

1=治療者はホームワークに言及するが振り返りを行わない、あるいは治療者がメンバー数人にだけ質問する(例:8人のうち2人にだけ尋ねる)

2=治療者がホームワークに関する質問をメンバー全員に行う

N/A=本セッションは非該当(2と評価する)

5. セッションの目標、目的、活動に対する忠実性(すなわち、治療者は構造化された活動や推奨される手順に関してマニュアルに従って実行したか)

0=SCIT マニュアルで指定されている活動をまったく行わない

1=部分的な活動(例:治療者が演習を1つだけしか行わない、あるいは不完全な実施の仕方をした)

2=マニュアルで指定されているすべての活動を包括的に行った(すべての活動と指示に関して、治療者がマニュアルに忠実である)

忠実性は多様な要因に基づいて生じるため、非忠実性の理由を検討する必要がある。0 ないし 1 と評価する場合、当該セッションの文脈を評価し、この逸脱が適切か否かを判断する。

適切(例:時間切れ、メンバーの症状が悪化、重大問題の発生、機械の故障)

不適切(例:グループの事情を勘案しても逸脱を容認できる理由がない)

6. 行われた介入の質（本項目は、治療についての力量、あるいは、マニュアルによる介入を治療者がどの程度適切に行えたかを評価する）

0＝不良

（例：患者に対して、治療者が共感性を欠いて批判的である、冷淡で患者のやる気をなくさせる、あるいはそのどちらか一方である。治療者は適切な技能や技法に習熟しているとは言い難い）

1＝平均的

（例：患者に対して、治療者が最小限の共感性しか示さず、めったにその価値を認めず、互いの信頼関係を築く努力も表面的にすぎない。技能や技法の習熟は限定的）

2＝良好

（例、治療者は温かく共感的であり、患者と適切な治療同盟を築いている。技能や技法の習熟は充分で満足できる）

7. 現行のセッションのホームワーク

0＝治療者はセッションと関連したホームワークを課さず、それに関する説明もしない

1＝治療者はホームワークに言及するが、それをやり遂げる方法に関する情報を十分に与えない

2＝治療者は患者に対して、わかりやすくホームワークの説明を行う

N/A＝本セッションは非該当（2と評価する）

評価基準：治療者がホームワークを課し、そのやり方を教示し、患者側に生じた問題があれば解決した場合に、2と評価すべきである。

8. セッションのまとめ

0＝セッションに関するまとめが行われない（すなわち、治療者は突然グループ活動を終わらせてしまうか、重要な点の要約をまったく行わない）。

1＝要約の試みは多少行われるが、内容は曖昧で一貫性を欠く。グループ活動の目標にまったく言及しない。

2＝治療者は、重要な情報と、いかにそのセッションがグループの目標に焦点づけられていたかに関する振り返りと要約を行う。主簿するのは治療者でも患者でもよい。

評価基準：セッション1から3までは、2と評価するには、治療者やグループの名前、グループの目標が明言されなければならない。セッション4以降に2と評価するためには、グループのまとめと目標が明言されなければならない。

9. スキル維持のための働きかけ - 感情の同定（この項目は、第1段階で学んだ感情の同定技能を、治療者が継続的に強化することを評価する）

第 2、3 段階のセッションでのみ評価する:治療者は、患者が感情ポスター、顔まね、顔の手がかりを利用することを促したか？

0＝治療者は感情を同定するための技能の利用を促さなかった。

1＝治療者は不十分にしか技能の利用を促さなかった(例:感情ポスターに言及したが、その利用を促さなかった)

2＝治療者は 1 つないしそれ以上の感情同定技能の利用を適切に促した

N/A＝本セッションは非該当(2 と評価する)

*評価基準:*本項目は、セッション内で感情の同定に関する議論が行われたときのみ評価する。治療者が 1 つまたはそれ以上の感情同定技能の利用を適切に強化した場合に 2 と評価する。

10. スキル維持のための働きかけ-結論への飛躍を避けるための方略(本項目は、第 2 段階で学んだ結論への飛躍を回避するための方略を、治療者が継続的に強化することを評価する)

第 3 段階のセッションでのみ評価する:治療者は、他の推測を考えつく、事実と推測を区別する、さらに証拠を集める、という概念と用語を、確認表を完成することに適切に関連付けたか？

0＝治療者が第 2 段階の概念/用語を強化しなかった(例:事実と推測の正しい区別化を促さなかった、あるいは、第 2 段階の概念/用語をまったく利用しなかった。

1＝治療者は、第 2 段階の概念/用語を最小限に強化しただけだった(例:患者が推測を事実として表に挙げたときには言及したが、その違いの理解を確実なものにしなかった)

2＝治療者は第 2 段階の概念/用語を適切に強化した(例:他の推測が考えられるように援助するために、ビル、エディ、メアリー^{注)}の性格特徴を利用した)

*評価基準:*本項目は、**第 3 段階のすべてのセッションで評価すべき**である。他の推測を考えつく、事実と推測を区別する、さらに証拠を集める、のセッションと関連する概念と用語を治療者が柔軟かつ適切に利用しない限り、2 に達したとして評価すべきではない。

注:日本版では別の名称を使用する(例:「ジャイアン型、ドラえもん型、スネ夫型」や「攻撃型、お気楽型、自責型」など)

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Nakagome K, Mogami T.	Treatment-resistant schizophrenia.	Lauriello J, Pallanti S	Clinical Manual for Treatment of Schizophrenia	American Psychiatric Publishing	Washington DC	2012	341-380

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池淵恵美	統合失調症の社会的機能をどのように測定するか	精神神経学雑誌			印刷中
兼子幸一	統合失調症の認知機能障害に対する認知矯正療法の治療効果に関する予備的検討	日本生物学的精神医学会誌	23 (3)	177-184	2012
Koide T, Aleksic B, Kikuchi T, Banno M, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Iidaka T, Ozaki N	Evaluation of factors affecting continuous performance test identical pairs version score of schizophrenic patients in a Japanese clinical sample.	Schizophr Res Treatment		970131	2012
Kikuchi T, Iwamoto K, Kikuchi T, Iwamoto K, Sasada K, Aleksic B, Yoshida K, Ozaki N	Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics.	Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry	37 (1)	26-32	2012
Banno M, Koide T, Aleksic B, Okada T, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Iidaka T, Ozaki N	Wisconsin Card Sorting Test scores and clinical and sociodemographic correlates in Schizophrenia: multiple logistic regression analysis.	BMJ Open	2 (6)	e001340	2012
Ikezawa S, Mogami T, Hayami Y, Sato I, Kato T, Kimura I, Pu S, Kaneko K, Nakagome K.	The pilot study of a Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation for patients with schizophrenia in Japan.	Psychiatry Res.	195	107-110	2012

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Treatment-Resistant Schizophrenia

Kazuyuki Nakagome, M.D., Ph.D.

Tamiko Mogami, Ph.D.

Although antipsychotic medications show effectiveness in reducing psychotic symptom severity, they are not equally effective in improving functional outcomes of patients with schizophrenia. They are relatively ineffective for alleviating negative symptoms and cognitive impairment, which are closely related to functional outcomes. Approximately 5%–25% of patients are considered unresponsive to medication and do not show clinically significant improvement of symptomatology, especially positive symptoms (Brenner et al. 1990). Similarly, approximately 5%–20% of patients are intolerant of therapeutic dosages of antipsychotic drugs because of extrapyramidal side effects (EPS), including akathisia, parkinsonism, and tardive dyskinesia (Meltzer 1992). However, these figures reflect the treatment outcome of first-generation antipsychotic drugs (FGAs). Although second-generation antipsychotic drugs

(SGAs) were initially considered to be more efficacious than FGAs, clinicians became increasingly skeptical about this purported advantage, except in the case of the SGAs' lower risk of EPS (Meltzer 1992). Moreover, if treatment outcome is evaluated in broader domains that include negative symptoms, cognitive functioning, and functional outcome, the proportion of patients with treatment-resistant schizophrenia would be expected to increase.

Definition and Assessment

Defining treatment-resistant schizophrenia is a complicated undertaking, especially because refractoriness to treatment in schizophrenia is best viewed as a continuum rather than a discrete category. Treatment-resistant patients may be generally defined as patients who do not respond well enough to standard treatment (Table 9–1). Therefore, determining how we *expect* patients to benefit from standard treatment is critical. We must consider which outcome measures should be used for patient assessment and determine what threshold level should be used for the definition of treatment resistance.

In clinical settings, there has been a trend to broaden the treatment goal to include the concept of *recovery*, which encompasses symptom alleviation in addition to improvement in functional outcome and subjective well-being. By contrast, Andreasen et al. (2005) took a novel approach by proposing operational criteria for symptomatic *remission* in schizophrenia that were based on reaching and maintaining distinct thresholds of improvement, rather than on percentage improvement from a particular baseline. Andreasen and colleagues chose not to develop consensus criteria for recovery “because more research is needed on this topic.” Cognitive deficits are known to be relatively unresponsive to medication treatment and to persist even with successful pharmacotherapy, and their association with symptomatology is still being actively investigated; thus, it may be premature to incorporate cognitive functioning and functional outcome in the definition of treatment-resistant schizophrenia. On the other hand, it seems impractical to consider as treatment resistant all patients who fail to meet the criteria for symptomatic remission defined by Andreasen et al. (2005), because that threshold appears too high in light of the finding of Helldin et al. (2006) that only about one-third of patients in their cohort fulfilled the criteria for remission. Interestingly, Helldin et al. (2006, 2007) reported that the patients who met criteria for symptomatic remission

Table 9–1. Overview of treatment-resistant schizophrenia

- Treatment-resistant patients are defined as patients who do not respond well enough to standard treatment.
- Outcome measures should encompass not only symptom severity but also functional outcomes.
- Refractoriness to treatment is better viewed as a continuum than as a discrete category.
- When defining standard treatment protocols, one should be cautious about prematurely including psychosocial approaches whose clinical feasibility has not yet been well demonstrated.
- Patients who have intolerable side effects with pharmacological treatment also should be regarded as having treatment-resistant schizophrenia.

showed higher cognitive abilities and functional outcomes compared with those who did not, suggesting that the concept of remission has important implications for the treatment of schizophrenia.

Another issue pertains to whether psychosocial treatment should be included in standard treatment. Although the primary treatment modality for schizophrenia has been pharmacological since the 1950s, many patients did not show adequate improvements in occupational, social, or independent living skills. In the 1960s, behavioral interventions emerged, followed by psychoeducation and family intervention. More recently, psychosocial treatments have made progress, as evidenced by positive outcomes of social skills training (SST), cognitive-behavioral therapy (CBT), cognitive remediation, and vocational rehabilitation in areas such as symptom alleviation as well as broader psychosocial improvement. These psychosocial approaches are widely accepted and have been incorporated in comprehensive treatment programs for patients with schizophrenia along with pharmacological treatment. Should these approaches be considered as standard treatment or as optional methods for treating specific symptoms and improving functional outcome? Despite recent progress in this area, when one considers that psychosocial treatment generally requires well-trained clinicians with specific expertise, and that there are wide variations in the types of psychosocial treatment recommended in schizophrenia guidelines (Gaebel et al. 2005), at least in part because of cross-cultural differences, we may also be cautious about prematurely including, in the definition of standard treatment, psychosocial approaches with insufficient evidence of clinical feasibility.

Finally, we also should include those patients for whom pharmacological treatment is associated with intolerable side effects in the category of treatment-resistant schizophrenia, because they may be equally regarded as having a treatment-resistant form of illness.

Original Concept of Treatment Resistance (Kane et al. 1988) and Subsequent Revisions

In their 6-week double-blind, randomized study of 268 patients with treatment-resistant schizophrenia, Kane et al. (1988) found that 30% of the patients improved following treatment with clozapine, compared with 4% of those who received chlorpromazine. Kane et al. (1988) defined *treatment resistance* according to both historical criteria and severity criteria (Table 9-2). Since this seminal study, the core principles used in defining treatment resistance have not been changed, despite reductions in the threshold of dosage level, number of trials, and period of assessment, presumably in accordance with the movement toward earlier institution of clozapine (see Table 9-3).

Table 9-2. Kane et al. (1988) criteria for treatment-resistant schizophrenia

Historical criteria

1. At least three periods of treatment in the preceding 5 years with neuroleptic agents (from at least two different chemical classes) at dosages $\geq 1,000$ mg/day of chlorpromazine for a period of 6 weeks, each without significant symptomatic relief
2. No period of good functioning within the preceding 5 years

Severity criteria

1. Total Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) score of at least 45 (18-item version) plus a minimum Clinical Global Impressions (CGI) Scale rating of 4 (moderately ill)
 2. Item scores of at least 4 (moderate) on two of the following four BPRS items: conceptual disorganization, suspiciousness, hallucinatory behavior, and unusual thought content
-

Source. Adapted from Kane et al. 1988.

Table 9–3. Commonly used criteria for treatment-resistant schizophrenia

- Developed to determine a patient's eligibility for clozapine treatment
 - Exclude patients with refractory symptoms who are not candidates for clozapine treatment
 - Originally incorporated a narrow definition of eligibility but are now moving toward more relaxed definitions, with earlier institution of clozapine
-

It has been suggested that the onset of antipsychotic drug action is rapid and that responders and nonresponders can be identified as early as 2 weeks after beginning treatment (Leucht et al. 2007). Despite clozapine's great promise in treatment-resistant schizophrenia (Juarez-Reyes et al. 1995; Kane et al. 1988), use of this medication has been limited because of its unfamiliar side-effect profile, need for hematological monitoring, and substantial costs. These disadvantages have led to the use of stringent criteria to determine who is eligible for clozapine treatment.

Juarez-Reyes et al. (1995) examined the effects of using a less restrictive definition of treatment-resistant schizophrenia in determining patient eligibility for clozapine. Data abstracted from clinical records of a stratified random-cluster sample of 293 patients with schizophrenia served by the San Francisco, California, city and county mental health system during 1991 were used to estimate clozapine eligibility by applying the broadest defensible criteria (BDC) suggested by the medication package insert. These BDC were defined as follows:

1. A diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder;
2. Age 16 years or older;
3. Two previous antipsychotic trials at a minimum dosage of 600 mg/day in chlorpromazine equivalents for at least 4 weeks *or* a documented diagnosis of tardive dyskinesia;
4. Severe illness, as indicated by an average yearly Global Assessment of Functioning (GAF) Scale score of less than 61; and
5. Absence of contraindications described in the package insert.

Patients with schizoaffective disorder were included in the sample because they were expected to benefit from antipsychotic medications. Medication dos-

age and duration criteria were changed to 600 mg/day in chlorpromazine equivalents for 4 weeks, as opposed to 1,000 mg/day in chlorpromazine equivalents for 6 weeks, as proposed by Kane et al. (1988). Moreover, two instead of three prior antipsychotic medication trials were required. As for the severity criteria, a 12-month GAF Scale score of less than 61, which indicates "moderate symptoms and/or moderate difficulty in social, occupational, or school functioning," was considered to correspond to "severe mental illness" in the U.S. Food and Drug Administration (FDA) requirements. Patients with tardive dyskinesia were considered eligible for clozapine regardless of medication trial history, because clozapine may help relieve tardive dyskinesia, which could prevent them from receiving adequate medication trials. Intolerance of antipsychotic medications was also incorporated in the definition of treatment-resistant schizophrenia.

Juarez-Reyes et al. (1995) found that when the BDC were used, 43% of the patients qualified for clozapine. By contrast, when the most stringent criteria—similar to those of Kane et al. (1988), which excluded patients with tardive dyskinesia and patients with schizoaffective disorder and required three previous medication trials of 6 weeks each—were applied, only 13% of the sample were eligible for clozapine.

From the viewpoint of clozapine eligibility, Essock et al. (1996) adopted criteria that fell somewhat between the criteria used by Kane et al. (1988) and the BDC in their single-day screening study of inpatients in Connecticut State psychiatric hospitals. Essock and colleagues included any patients with a current diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder and required at least two adequate trials with different antipsychotic medications as the criteria for clozapine eligibility, which was similar to the BDC. However, similar to Kane et al. (1988), they defined an adequate trial as at least 6 weeks of treatment at a dosage of at least 1,000 mg/day in chlorpromazine equivalents. Essock et al. (1996) also considered patients who were intolerant of therapeutic dosages of antipsychotic medications because of side effects such as tardive dyskinesia or neuroleptic malignant syndrome as being eligible for clozapine treatment. They found that among the inpatients screened, 60% met the criteria for clozapine eligibility. Although no improvements in discharge rates were associated with clozapine treatment, once discharged, patients assigned to clozapine were less likely to be readmitted compared with patients assigned to usual care. Hence, Essock et al. (1996) concluded that clozapine might be more cost-effective than usual care for those patients who fulfilled the eligibility criteria.

Clozapine was approved in Japan in April 2009. A strict regimen of regular monitoring of blood cell counts, blood sugar levels, hemoglobin A_{1c}, and electrocardiogram is required to prevent serious side effects such as agranulocytosis, myocarditis, or diabetic acidosis. Psychiatrists and pharmacologists who administer clozapine must be registered with the Clozapine Patient Monitoring Service (CPMS) system. Clozapine can be used only at institutions where at least two registered psychiatrists and pharmacologists are present and where hematologists, cardiologists, and experts in diabetology are available for consultation whenever serious physical side effects occur. "Guidelines for Adequate Usage of Clozaril" ("Clozapine Committee" of the Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology 2009) were formulated to guide selection of patients eligible for clozapine treatment (Table 9–4). The guidelines include criteria for both treatment nonresponse and treatment intolerance and address issues associated with polypharmacy, which is not unusual in clinical practice in Japan.

Because the criteria in Table 9–4 were developed to assess the eligibility of patients for clozapine treatment, they exclude patients with refractory symptoms who (for various reasons) are not candidates for clozapine treatment. Expanding the concept of treatment resistance would have significant clinical importance because it would open up additional treatment possibilities for those patients who currently do not optimally benefit from antipsychotic drugs and are unable to function well in the community.

Assessment of Clinical Domains Relevant to Treatment Resistance: Positive and Negative Symptoms, Behavior Problems, Cognitive Deficits, and Functional Outcomes

Considering the significance of expanding the concept of treatment resistance, assessment of patients with schizophrenia should optimally encompass a variety of aspects of the illness, including positive, negative, extrapyramidal, cognitive, affective, suicidality, behavioral, functional, and quality of life. These parameters are usually unconsciously integrated into the clinician's assessment. However, not all of these parameters can be assessed with standard rating scales with good validity, and interrelations among the parameters are not clarified. Moreover, scant data are available to determine the severity levels that imply treatment resistance.

Table 9–4. Proposed criteria for clozapine treatment eligibility: “Clozapine Committee” of the Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology

Criteria for poor treatment response

Failure to respond^c to a sufficient term (≥ 4 weeks) of treatment with a sufficient dosage of at least two well-tolerated antipsychotics^{a,b} (i.e., including at least one atypical antipsychotic [risperidone, perospirone, olanzapine, quetiapine, or aripiprazole]) at ≥ 600 mg/day chlorpromazine equivalents). Drug compliance should be carefully checked.

^aIn patients receiving concomitant atypical antipsychotics, the antipsychotics administered at the highest chlorpromazine equivalent dose among the others.

^bTypical antipsychotics: a history of at least 1-year treatment.

^cFail to respond to treatment: patients have never been in a state equivalent to Global Assessment of Functioning (GAF) score of 41 points or higher.

Criteria for poor treatment tolerance

Failure to adequately respond to monotherapy with at least two atypical antipsychotics (including risperidone, perospirone, olanzapine, quetiapine, and aripiprazole) due to failure to increase the dose to a necessary level for any of the following reasons:

- Occurrence or worsening of moderate or more severe tardive dyskinesia,^a tardive dystonia,^b or other tardive extrapyramidal symptoms
- Occurrence of uncontrolled parkinsonian symptoms,^c akathisia,^d or acute dystonia^e

^aDrug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS) with “dyskinesia” score of ≥ 3 points.

^bTardive extrapyramidal symptoms corresponding to DIEPSS “dystonia” score ≥ 3 points.

^cAmong four DIEPSS items (“gait,” “bradykinesia,” “muscle rigidity,” and “tremor”), the score of an item ≥ 3 points or the scores of 2 or more items ≥ 2 points despite treatment with an antiparkinsonian drug at the highest of the usual dose range.

^dDIEPSS “akathisia” score ≥ 3 points despite various treatments including an antiparkinsonian drug at the highest of the usual dose range.

^eThe patient is severely suffering due to frequent occurrence of acute dystonia that corresponds to DIEPSS dystonia ≥ 3 points despite various treatments including an antiparkinsonian drug at the highest of the usual dose range.

Source. Adapted from Clozaril Package Insert. (Novartis Pharma KK 2009) and from Inagaki A: “Treatment-resistant schizophrenia and its treatment,” in *Treatment Strategies for Treatment-Refractory Psychiatric Disorders* (“Lumière” Series for Specialists of Clinical Psychiatry no. 15). Edited by Nakagome K. Tokyo, Japan, Nakayama Shoten Co., Ltd., 2010, pp. 14–33. Used with permission.