

第103回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 発病・再発および経過に関わるライフイベント

中根 允文 (長崎国際大学)

## はじめに

統合失調症の病因論的仮説として1977年に Zubin, J. & Spring, B.<sup>30)</sup> によって発表された脆弱性ストレス・モデルは, Liberman による overall heuristic schema of schizophrenic psychotic episode<sup>17)</sup> といった形で確立され, その中では stressful life events が trigger factor として大きく注目され, それに対する coping の有り様が言及されるようになっていく。

本論文においては, 脆弱ストレスモデルに対するライフイベントの関与を概観し, われわれが20数年に亘って継続的に経過観察してきた初発統合失調症の事例を対象に, 初発・再発, およびその後の長期経過にライフイベントがいかなる影響を及ぼすかを提示してみたい。

脆弱ストレスモデルにおける  
stressful life events

統合失調症に脆弱ストレスが提唱されて相当な時間が経過し, その概観図は Ciompi<sup>9)</sup> や Liberman などによるものなどが知られる。心理社会的要因と生物学的要因 (遺伝因および/または産科合併症を含む) などから脆弱性 (premorbid vulnerability) が構成され, 保有していた coping capacity (およびおかれた社会環境因) も関係して stressful life events 体験によって急性精神病性発症をみるというのが一般的である<sup>1,10)</sup>。1970年代に多数の報告がうつ病などともになされ, うつ病では negative life event のもたらす影響がかなり明確にされた<sup>7)</sup>が, 統合失調

症にあっては必ずしも明確に同定されるに至らなかった。ごく最近のデータでも, 精神病性症状の発症や増悪にとって引き金の役割があるとの見解はしばしば認められる<sup>11,13,14,22,23,24,28)</sup>が, 幾つかの報告<sup>3,4,26)</sup>を除いて life event の内容に関する特徴については未だ確立されていない。日本において生活臨床の立場から発症・再発および長期経過を研究してきている群馬大学グループ<sup>27)</sup>は, 統合失調症の再発機制として, 再発・増悪は生活上の経験に対する反応として生じるとしながら, 「1. 誘因となる出来事は一見些細な偶発的事象から緊張, 焦燥のストレス状況まで様々であるが, 概して本人の価値意識 (色, 金, 名誉など生活特徴関連) と深く結びついている。2. 生ずる反応は再発ごとに毎回よく似ている。3. 既往の反応を克服し, 経過し終えたという経験は次回反応を回避し制御するのに役立つことがほとんどなく, かえって反応を起こしやすくする傾向を生じる。4. 生じた反応は独特の統合失調症性の特色をもつ。」といった臺による要約を紹介している。

そこで, 精神疾患と life event の関わりを研究するというとき, まず life event そのものについて定義しておくべきであろう。Holmes & Rahe<sup>12)</sup> はその出現が個人の進行中の生活パターンに著明な変化を示唆するか要求する出来事, Antonovsky & Katz<sup>2)</sup> は直面することによって全ての人々に多大なストレスを生ぜしめる客観的状況であり, 痛みを負わせるか変化を必要とする出来事, そして Brown & Birley<sup>5)</sup> は常識的に見て多くの人々に情緒的障害を生じやすい出来事,

すなわち種々の危機・健康の状態や生活様式の著明な変化およびこれらの予測を来す出来事とした。少し遅れて Myers<sup>18,19)</sup> は役割の変換、状況や環境の変化、心痛の負荷を含むような体験であるとした。こうした先行研究を参照しながら、WHO は関連研究を開始するに当たって多くの専門家の見解を要約する形で、「それらを体験した殆どの個人が、通常の日常生活において、変化を迫られる程に顕著な程度の客観的体験」とした。

ただ、life event を評価しようとする際、幾つかの留意点のあることも知られており、詳細については別記<sup>15)</sup> しているので簡略に紹介したい。その第一は疾病（ここでは統合失調症）そのものとの関連性で、疾患との関係が全く無いと考えられる出来事 (independent life event)、恐らく無関係と考えて良いであろう出来事 (possible independent event)、そして疾患との関連性が疑われる出来事 (probably illness related event) に 3 分類し、life event study ではふつう independent life event のみが検討の対象とされる。次に留意すべきは衝撃度 (impact) であり、それも客観的衝撃度評価の重要性が指摘されている。後にふれるわれわれの国際共同研究では mild (0 点)、moderate (3 点)、severe or marked (7 点) の 3 段階からなる客観的分類と評点法を開発した。次に、life event の発生時期に関する留意点がある。発症や再発の期日が操作的に決定されるとき、それに遡ってどれほどの期間を調査対象とするか明確に設定しておく必要がある。その期間が長いほど、発病や再発に関わる life event の影響を詳しく把握できそうではあるが、当事者や家族にとって正確に期日を想起できる限界があり、通常はそうした調査時点の前 3 ヶ月間を対象とする。life event は 1 時点に 1 件の発生と明確に識別できるとは限らず、多面的であったり、重複していたり、あるいは同じイベントが繰り返し生じてくることもあり、それらについても整理の仕方について予め操作的方法を考えておくべきであろう。また、その内容から望ましいもの又はそうでないものがあり、喪失的内容であつ

たり付加的内容であったりなどの区分が必要なこともある。

これまでに、代表的な life event scale として、Holmes & Rahe<sup>12)</sup> による Social Readjustment Rating Scale (SRRS)、Brown & Birley<sup>5,6)</sup> による Life Event Check List、Paykel ら<sup>25)</sup> による List of Life Event、および Myers ら<sup>18)</sup> による Life Event Scale が知られており、これらをふまえて国際共同研究への適応可能性を考慮して WHO は 1976 年に 70 項目からなる Life Event Schedule (LES) を開発した。これの開発の経過および使用マニュアルなどについては、われわれが私家本としてまとめたもの<sup>20)</sup> がある。

#### 重度精神疾患の長期転帰決定因に関する研究 (Collaborative Study of Determinants of Outcome of Severe Mental disorders ; DOSMeD) を通して stressful life event を見る

長崎大学医学部精神神経科学教室は、世界保健機関 (WHO) 精神保健部が「精神分裂病のパイロット的国際共同研究」(International Pilot Study of Schizophrenia ; IPSS) の成果<sup>29)</sup> をふまえて 1975 年頃から計画しはじめた、「統合失調症の転帰因、および長期経過に関する国際共同研究」に 20 年以上前から参加してきた。その研究は、同大学医学部の倫理委員会の承認を得た上で、対象者等には詳細な説明の後に同意を得ながら展開してきている。同研究は、統合失調症 (発足当時は精神分裂病の呼称であり、診断分類システムは ICD-9 であった) について、期間発病率を探る中核研究 (core study) と、幾つかの関連研究が計画され、前者は同共同研究に参加を認められた全施設によって実施され、後者は各施設のキャパシティに応じて実施された。結局、中核研究には 9 カ国 11 センターが参加した。関連研究は 1) 悪性腫瘍併発罹病性に関する研究、2) ライフイベント研究、3) 家族の情緒的相互作用と短期転帰に関する研究、4) 社会的機能障害の研究、5) 急性精神病研究が計画され、われわれは 1)、2)、3) に参加した。中核研究は、所定の採用基準と

表1 長崎市における性別・年齢階層別の年間発生率 (/10,000)

性/年齢	15~19	20~24	25~29	30~34	35~39	40~44	45~49	50~54	計
男性	6.3	3.9	4.0	1.7	1.0	1.1	—	—	2.4
女性	2.6	4.4	1.9	1.0	0.9	0.9	0.3	0.3	1.6
計	4.4	4.2	2.9	1.3	1.0	1.0	0.2	0.2	2.0

除外基準を充足した事例（長崎市内に調査開始前6ヶ月以上居住する15歳以上から55歳未満の市民で、採用基準に含まれた症状や行動を以前に全く体験したことのない「初発の統合失調症事例」）を1979年1月から1980年12月までの2年間収集し、彼らの臨床特徴を幾つかの評価尺度を利用しながら構成面接法によって把握すると共に、その近親者等の協力を得て、発症に係る様々な要因を探るものである。採用時点での評価尺度には、Screening Schedule (SS, 審査目録)をはじめ、Psychiatric Personal History Schedule (PPHS, 精神科個人歴検査表)、Diagnostic and Prognostic Schedule (DPS, 診断と予後に関する検査表)、Present State Examination-9th revision (PSE-9, 現在症診察表, 第9版)、Katz Adjustment Scale (KAS, カッツの適応評価表)、およびLife Event Schedule (LES, 日常生活の出来事調査表)が開発された。

調査期間内に発症した初発統合失調症事例は、再発時に加えて、定期的な追跡調査によって、転帰に関わる要因を明らかにすることとされた。そのために、可能な限り多くの心理社会的要因が操作的に測られた。

発症から約15年を経たとき、改めてWHOによって国際共同研究が計画された。同研究は、DOSMeD研究だけでなく、それ以前のIPSSグループ、さらに世界各地で実施されていた長期転帰研究の幾つかが選ばれて実施され、「統合失調症に関する長期追跡研究」(International Study of Schizophrenia; ISoS)と呼称された。同研究には世界18施設が参加して、1989年から相当な期間を要して行われた。

## DOSMeDの結果

長崎におけるDOSMeDは、1978年10~11月に行った予備調査において30施設をcase finding networkと設定し、上記2年間のほぼ毎日、午前11時頃、同施設に長崎センターから、初診の精神障害者の有無を訊ね、採用が疑われる症例があった場合、当該施設外来医の了解のもと患者・家族の同意を得て、研究員が当該病院を訪問、所定のステップに則って各種面接調査を施行した。まずは審査基準に照らして、採用基準を充足した事例に、本人および近親者に対して詳細な評価のための面接を行った。更に、このあとの2年間、採用例と思われる事例の脱落の有無を探るleakage studyが行われた。

case finding networkから報告された事例は173例(男性96例, 女性77例)であり、審査目録を充足したのは121例(男性67例, 女性54例)、そのうち統合失調症は107例(男性61例, 女性46例)であった。この107例について、性別・年齢別にみた人口万対の年間発生率の結果を表1に示す。

この結果からわかるように、男性における発生率は女性より若いところに集中し、性別差ではごく僅かに男性に多かった。臨床診断では国別に頻度が異なるが、Present State Examinationを前提に狭義の統合失調症に限定するとその差は極めて小さいものとなった。全107例の亜型分類は、ICD-9のときに破瓜型53例、妄想型31例であり、約半数を前者が占めていた。

## DOSMeDにおけるlife event

ライフイベント調査の結果を、次に示す。全対象のうち、ライフイベント調査が可能であったの

表2 発症前3ヶ月間におけるライフイベントの性別総数の分布と患者一人あたりのイベント数

	男性 (n=44)	女性 (n=36)	全 (n=80)
疾病と無関係	89 (80.9) 2.02	73 (78.5) 2.03	162 (79.8) 2.03
疾病と無関係の可能性	16 (14.5) 0.36	14 (15.0) 0.39	30 (14.8) 0.38
恐らく疾病と関係	5 (4.5) 0.11	6 (6.5) 0.17	11 (5.4) 0.14
総計	110 (100) 2.50	93 (100) 2.58	203 (100) 2.54

表3 性別に見たライフイベント内容の分布

	男性 (n=44)	女性 (n=36)	全 (n=80)
仕事・教育	43* (48.3)	25* (34.2)	68 (42.0)
健康・疾病	6 (6.7)	2 (2.7)	8 (4.9)
結婚・恋愛問題	5** (5.6)	16** (21.9)	21 (13.0)
経済・家計	2 (2.2)	3 (4.1)	5 (3.1)
転居・長期旅行	5 (5.6)	5 (6.8)	10 (6.2)
対人関係	14 (15.7)	7 (9.6)	21 (13.0)
その他	14 (15.7)	15 (20.5)	29 (17.9)
総計	89 (100)	73 (100)	162 (100)

(括弧内数字は全件数に対する%, \*:  $p < 0.1$ , \*\*:  $p < 0.005$ )

表4 発症前3ヶ月間の各月別にライフイベントを体験した者の頻度分布

	9~12週前	5~8週前	1~4週前
急性・亜急性	42.0	52.0	68.0
慢性	16.0	24.0	36.0
全体	33.3	47.7	57.3

は80例である。

まず、全てのライフイベントの発現状況を、操作的に設定した発症から3ヶ月間遡った間のものでまとめたのが表2である。

当初の定義により、対象とするライフイベントは「疾病との関連性において全く無関係なもの」(independent life events)に限定した。同期間内にindependent life eventを全く体験していないのは全対象で13.8%であったが、男性で9.1%、女性で19.4%と性差を見た。次に、それらの内容を6種に大別して、性別に比較したのが表3である。

発症前3ヶ月間における各月別に、1個以上のライフイベントを体験した患者の頻度を発症様式別に比較したのが表4である。同表からわかるように、発症が近まるにつれてライフイベントを体験する患者の割合は高まり、その傾向は特に急性・亜急性発症において顕著になっている。発症を間近にしてライフイベントが増加したとの証明にはならないが、発症が間近になるにつれライフイベント体験者が増えていることから統合失調症発症にとってtriggerとしての役割を果たしているであろうことは十分に示唆されたといえよう。

これを統合失調症亜型別に見たのが、表5である。妄想型においてライフイベント体験者の頻度が破瓜型におけるよりも高率であり、発症が間近になった時の頻度も明らかに増えてきている。

DOSMeDでは発症から定期的に経過研究を継続するとともに、発症から2年以内の再発時にも詳細な情報収集を行った。そのライフイベント調査結果を要約すると、初発時における患者一人あたりの平均ライフイベント数は2.03件、再発

表5 発症前3ヶ月間の各月別にライフイベントを体験した者の頻度分布

	9~12週前	5~8週前	1~4週前	イベントなし
妄想型	45.8	54.2	62.5	12.5
破瓜型	16.7	38.9	52.8	22.2
全体	28.3	45.0	56.7	18.3

表6 DOSMeDにおける追跡研究の要約

追跡調査時点	2年後	5年後	10年後	15年後
	1981~1982	1984~1985	1989~1990	1994~1995
追跡終了例(死亡累計)	65 (1)	66 (1)	66 (5)	65 (7)
完全寛解 (%)	28	30	29	28
不完全寛解 (%)	39	55	49	48
持続的精神病性症状 (%)	33	15	20	21
その他 (%)			2	3

時が1.95件であり、通常の定時追跡時点では1.1件と、初発および再発時のライフイベント件数が定時より明らかに多くなっていた。こうした結果を見ても、Dayら<sup>9)</sup>が総括しているように、ライフイベントが病態の発現に大きく寄与していると考えられる。

#### DOSMeD長期経過研究でのライフイベント調査

本研究がスタートして既に25年を経過し、いま発病から25年後の転帰調査に入っている。われわれは独自に転帰研究を継続しているが、WHOもまたISoSを組織して世界的な共同研究を行った。2007年に参加センターから提出されたそれぞれの結果<sup>10)</sup>に加えて、一括したまとめ<sup>21)</sup>も明らかになっている。簡単にこれまでの経過を表6にまとめた。以下には、長崎の結果から、ライフイベントに係る知見のみを紹介しておく。

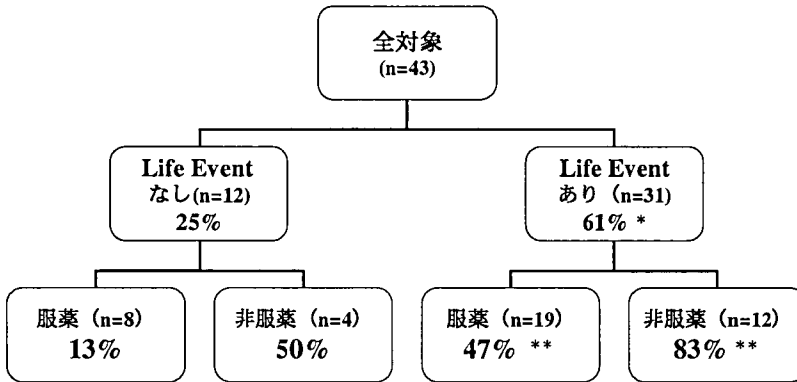
図1は、発症から2年後の短期転帰(転帰不良の頻度)を、発症前3ヶ月間のライフイベント体験と服薬状況から見たものである。この対象は43例にとどまるが、ライフイベントを体験したグループでは61%が適応不良で、無い場合には25%であった。ライフイベントを体験した場合、服薬を継続していないと明らかに適応状態は不良

(83%、服薬していると47%)で、ライフイベントを体験していない群で服薬していた場合(13%)より著しく不良な適応状態にあった。

初発統合失調症の発症前3ヶ月間にライフイベントを体験したとき、その影響がいつまで残るかを見たのが表7である。発症から10年後までは同体験を見た場合が寛解率は高い傾向にあるが(10年後の時点は、それ以前より顕著な差になっているが、集計された事例の誤差である可能性が否定できない)、15年後に至ると殆ど差を見ないといえよう。ただ、同表からは、2年後の時点までは発症前にライフイベントを体験している方が良好な寛解を迎えるものの、それ以降は各調査時点前にライフイベントを体験したか否かが関与しそうだといえるかも知れない。

そこで、長期転帰に関与するとされてきた「発症様式」および「発症年齢」について検討して見る。発症様式は急性・亜急性発症と慢性発症の比較、発症年齢については25歳を境にそれ以前と以後の比較を完全寛解に至った者の頻度で見た。表8に、それらの要約を示す。

同表からわかるように、発症様式が急性・亜急性である方が慢性の場合より完全寛解率は常に高く、発症年齢に関しては短期転帰で若年発症が良



( ) : 症例数、\* :  $p=0.0353$ , \*\* :  $p=0.05$

図1 2年後短期転帰：ライフイベントと服薬状況、適応不良群の頻度

表7 「発症前3ヶ月間ライフイベント」の有無と完全寛解率，追跡調査時点別にみた比較

	2年後	5年後	10年後	15年後
ライフイベントあり	47.6%	36.4%	41.7%	33.3%
ライフイベントなし	25.0	30.0	9.1	30.8

表8 発症様式と発症年齢と完全寛解率，追跡時点別に見た比較

	2年後	5年後	10年後	15年後
急性・亜急性	54.8%	39.1%	46.2%	41.7%
慢性	30.0	37.5	15.0	21.1
その他	16.7	13.3	30.8	23.1
25歳未満	40.5%	21.9%	28.6%	28.1%
25歳以上	33.3	45.5	39.1	33.3

好な転帰をうかがわせるがそれ以外の時点では遅く発症した方が転帰良好な傾向にあった。

以上をまとめると，長期転帰と短期転帰は一括して論評できるものではないと考えられる。あるいは，より詳細な観察と解析が必要なのであろう。

#### 終わりに

DOSMeDの長期転帰から，Harrisonらは，「発症から早期（2年後まで）の経過パターンが15年後転帰の強力な予測因子となりうるが，地

域による差違が少なくない，早期に未治であった16%の症例が後期に入って寛解していた。」「社会文化的状況が長期転帰を修飾することが示唆された。」「長期転帰の改善をもたらすためには，薬物療法に加えて，社会的治療を含む早期の介入プログラムが重要であろう。」とまとめている。

われわれは長崎大学で行ってきた継続的研究の中で，ライフイベントに係る研究を以下のようにまとめた。

1. 発症時および再発時以前には，寛解時より

- も、ライフイベントの蓄積が明らかに多い。
2. ライフイベントが蓄積していく中で発症や再発を見る傾向にある。
  3. 女性より男性にライフイベントを発症前により多く認め、その内容には性別差を見る。
  4. 亜型別では、妄想型事例が破瓜型よりライフイベントを経験して発病に至るものは多い。
  5. 発病前のライフイベントの有無は短期予後に大きく影響するものの、長期転帰への影響はかなり少ない。
  6. 短期転帰が不良であっても、良不良の移行が少なからず見られ、長期的には軽快・改善に至る場合もある。

#### 謝 辞

このDOSMeDに参加してきた共同研究者は、下記に示すように、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻展開医療科学講座(精神神経科学)および長崎大学医学部精神神経科学教室の社会精神医学研究グループに所属しており、彼らとの共同作業の産物である。

K. Araki, T. Douma, K. Hatada, Y. Imamura, Y. Ishizaki, M. Ishizawa, M. Kikuchi, H. Kinoshita, S. Michitsuji, I. Nakama, H. Nakane, Y. Nakane, Y. Ohta, T. Otsuka, M. Radford, H. Sugasaki, K. Takada, R. Takahashi, Y. Tominaga, M. Tsukazaki, J. Uchino, K. Ueki, H. Utsunomiya  
ここに列記して深謝の意を表したい。

更に、長期的な経過観察に協力された当事者および家族の方々に深甚から感謝します。

#### 文 献

- 1) Angermeyer, M.C.: Theoretical implications of psychosocial intervention studies on schizophrenia, *Search for the Causes of Schizophrenia* (ed. by Häfner, H., Gattaz, W.F., et al.). Springer-Verlag, Berlin, p. 331-348, 1987
- 2) Antonovsky, A., Katz, R.: The life crisis history as a tool in epidemiological research. *J Health Soc Behav*, 8; 15-20, 1967
- 3) Bebbington, P., Bowen, J., Rammana, R.: Life events and psychotic disorders. *Clinical Disorders and Stressful Life Events* (ed. by Miller, T.W.). International Universities Press, Madison, CT, 1997
- 4) Bebbington, P., Wilkins, S., Jones, P., et al.: Life events and psychosis. Initial results from the Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry*, 162; 72-79, 1993
- 5) Brown, G.W., Birley, J.L.T.: Crises and life changes and the onset of schizophrenia. *J Health Soc Behav*, 9; 203-214, 1968
- 6) Brown, G.W., Birley, J.L.T.: The reporting of recent stress in the lives of psychiatric patients. *Br J Psychiatry*, 118; 378-379, 1971
- 7) Brown, G.W., Harris, T.: *Social Origins of Depression, A study of psychiatric disorder in women.* Tavistock Publications, London, 1978
- 8) Ciompi, L.: Auf dem Weg zu einem kohärenten multidimensionalen Krankheits- und Therapieverständnis der Schizophrenie: Konvergierende neue Konzepte. *Bewältigung der Schizophrenie* (ed. by Böker, W., Brenner, H.D.). Huber, Bern, p. 47-61, 1986
- 9) Day, R., Nielsen, J.A., Korten, A., et al.: Stressful life events preceding the acute onset of schizophrenia: a cross-national study from the World Health Organization. *Cult Med Psychiatry*, 11; 123-205, 1987
- 10) Harrison, G., Hopper, H., Craig, T., et al.: Recovery from psychotic illness: a 15-and 25-year international follow-up study. *Brit J Psychiatry*, 178; 506, 2001
- 11) Heilä, H., Heikkinen, M.E., Isometsä, E.T., et al.: Life events and completed suicide in schizophrenia: a comparison of suicide victims with and without schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25; 519-531, 1999
- 12) Holmes, T.H., Rahe, R.H.: The social readjustment rating scale. *J Psychosom Res*, 11; 213-218, 1967
- 13) Horan, W.P., Blancard, J.J.: Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: the role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophr Res*, 20; 171-283, 2004
- 14) Horan, W.P., Ventura, J., Nuechterlein, K.H., et al.: Stressful life events in recent-onset schizophrenia: reduced frequencies and altered subjective appraisals. *Schizophr Res*, 75; 363-374, 2005
- 15) 石澤宗和: 精神分裂病の life event に関する研究 第1報 発症への life event の関与. 長崎医学会雑誌,

58; 264-288, 1983

16) Leff, J.: A model of schizophrenic vulnerability to environmental factors. Search for the Causes of Schizophrenia (ed. by Häfner, H., Gattaz, W.F., et al.). Springer-Verlag, Berlin, p. 317-330, 1987

17) Liberman, R.P.: Coping and competence as protective factors in the vulnerability-stress model of schizophrenia. Treatment of Schizophrenia: Family Assessment and Intervention (ed. by Goldstein, M.J., Hand, I., et al.). Springer, Berlin, Heidelberg, New York, p. 201-215, 1986

18) Myers, J.K., Lindenthal, J.J., Pepper, M.P.: Life events and psychiatric impairment. *J Nerv Ment Dis*, 152; 149-157, 1971

19) Myers, J.K., Lindenthal, J.J., Pepper, M.P., et al.: Life events and mental status; a longitudinal study. *J Health Soc Behav*, 13; 398-406, 1972

20) 長崎大学医学部精神神経科学教室・機能性精神病に関する WHO 研究協力センター: 「日常生活の出来事」評価と面接の手引き (私家本)。1983

21) Nakane, Y., Takada, K., Yoshitake, K., et al.: Chapter 15, DOSMeD: Nagasaki, Japan. Recovery from Schizophrenia (ed. by Hopper, K., Harrison, G., et al.). Oxford University Press, Oxford, p. 164-176, 2007

22) Norman, R.M., Malla, A.K.: Stressful events and schizophrenia I: A review of the research. *Br J Psychiatry*, 162; 161-166, 1993

23) Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E.: A heuristic

vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull*, 10; 300-312, 1986

24) Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Gitlin, M., et al.: Developmental processes in schizophrenic disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull*, 18; 387-425, 1992

25) Paykel, E.S., Pursoff, B.A., Uhlenhuth, E.H.: Scaling of life events. *Arch Gen Psychiatry*, 25; 340-347, 1971

26) Schwarz, C.C., Myers, J.K.: Life events and schizophrenia. 1. Comparison of schizophrenics with a community sample. *Arch Gen Psychiatry*, 34, 1238-1241, 1977

27) 臺 弘: 精神医学, 30; 247-254, 1988. (長谷川憲一・小川一夫: 統合失調症の診療学. 中山書店, 東京, p. 65-77, 2002)

28) Ventura, J., Nuechrlein, K.H., Lukoff, D., et al.: A prospective study of stressful life events and schizophrenic relapse. *J Abnormal Psychology*, 98, 407-411, 1989

29) World Health Organization: The International Pilot Study of Schizophrenia, vol 1. WHO, Geneva, 1979

30) Zubin, J., Spring, B.: Vulnerability. A new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol*, 86; 103-126, 1977