

第 105 回日本精神神経学会総会

教育講演

統合失調症の認知障害：最近の話題

松岡 洋夫 (東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野)

統合失調症の認知障害は古くから病態の中核として検討されてきた。近年の神経心理学、精神生理学、神経画像での研究が飛躍的に進展し、認知障害を統合失調症の診断基準に組み入れようという動き、遺伝子研究で認知障害を中間表現型として研究する動き、さらに認知障害を標的とした創薬の展開も見られる。また、社会認知、情動処理などの研究領域が進展し認知の概念が拡大している。一方で、統合失調症における認知障害の定義は未だに不明確で評価方法も確定していない。認知障害を病態の中核として位置付けるには、統合失調症患者に共通した特異的な認知障害が存在すること、それが遺伝因と環境因によって決定されること、同時に臨床表出を説明できることが必要である。また、認知障害の形成過程を明らかにすることは、新たな治療法の開発に有用である。さらに、臨床的ハイリスク者での認知障害研究は、発症群での発症危険因子および非発症群での発症防御因子、レジリエンスを検討することで新たな予防法を見出すことが期待される。

Kraepelin と E. Bleuler の記述以来、統合失調症の中核的病態として認知障害が検討されてきた。近年、神経心理学、精神生理学、神経画像での研究が進展し、統合失調症での認知障害研究は飛躍的に進展している¹⁰⁾。その結果、統合失調症の診断基準に認知障害を組み入れようという動きや¹³⁾、遺伝子研究で認知障害を中間表現型として研究する動き²⁾、さらに認知障害を標的とした創薬の展開も見られる^{3,4)}。本稿では、統合失調症における認知障害の概念、症候論、病態論、治療論に関する問題点を整理し将来の方向性を論じる。

1. 認知障害の概念の混乱^{18,20)}

認知障害の定義は研究領域や疾患によって異なるが、統合失調症においては多様である。例えば、形式的思考障害、解体症状、陰性症状などの症状自体を認知障害と記述する場合がある。DSM-IV-TR では、感情以外の症状自体を広く認知障

害としている。一方、陽性症状、陰性症状と並列して認知障害を一つの症状領域と位置付けることもある。ICD-10 では、思考、知覚、感情の症状と並列して、記憶や学習などの障害を認知障害としている。なお、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) では、注意障害と見当識障害を“認知症状”と呼んでいる。従って、認知障害を論じる場合、その定義を明確にする必要がある。

統合失調症の神経心理学的検討では、記憶、注意、作業記憶、問題解決、処理速度などの神経認知において顕著な障害を認める¹³⁾。最近では、機能転帰とより密接に関連する社会認知や情動処理の研究も進展し、認知障害の概念が拡大している¹⁹⁾。さらに、精神生理学や神経画像での研究も進展しているが¹⁷⁾、様々な研究領域で用いる評価指標はそれぞれ固有の特異性と感受性をもっており^{18,20)}、将来的にはそれぞれの利点を組み合わせた評価方法の確立が望まれる。

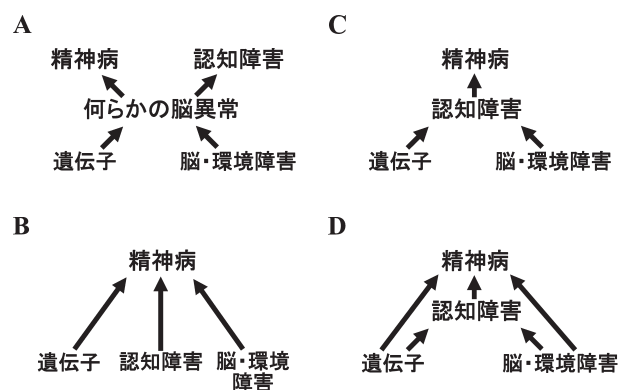


図1 統合失調症における認知障害の位置付け (Reichenberg²⁵⁾ の図を改変)
 Aは精神病の症状と並列して認知障害を交絡因子として位置付ける立場。Bは認知障害が遺伝因(遺伝子)や環境因(脳/環境障害)とは独立した病因として位置付ける立場。Cは認知障害を病態の中核に位置付ける立場。DはCと同様に認知障害を病態の中核に位置付けるが、認知障害によらない臨床表出もありうるとしたBを組み入れた立場。

病態論における認知障害の位置付けは十分に確立されていない。図1はいくつかの病態モデルであるが²⁵⁾、歴史的には図1Cのように、Zubinの脆弱性仮説、Ciompiの長期展開モデル、Klosterkötterらの層構造モデル、Andreasenの統一モデルでは、それぞれ脆弱性、基本障害、情報処理障害、認知ディスメトリアなどと表現される認知障害がモデルの中核に据えられている¹⁹⁾。こうしたモデルを確証するには、認知障害、精神病、遺伝因、環境因の相互の関連を明らかにしなければならない。

2. 症候論・病態論での議論

(1) 認知障害を診断基準に入れるべきか？

Keefeら¹³⁾は、以下の理由で、統合失調症の診断基準に認知障害を加えることを提唱している：①記憶、注意、作業記憶、問題解決、処理速度、社会認知で、健常者の平均値と比べて1.5~2倍の標準偏差(SD)以下の遂行障害を示す；②発症以前から存在し発症後も精神症状や薬物とは独立して持続する脆弱性指標の特徴を示す；③生活能力や機能的転帰に対して陽性症状や陰性症状と比べ強い影響力をもち治療標的となり

うる；④疾患特異的な認知プロフィールを示す。具体的には、“患者の教育、家族、社会経済的背景を考慮した上で、持続性の重度の認知障害、または病前レベルからの明らかな認知的悪化”という診断基準である。これは臨床的に有用である可能性が高く、この妥当性と具体的な評価方法が今後検討されるだろう。

(2) 認知障害は疾患特異的か？

認知障害を統合失調症の診断基準に加えるならばその疾患特異性が重要になる。大うつ病性障害、双極性障害での認知障害はより軽症で、課題別に見た認知プロフィールも統合失調症とは異なり、より状態依存的な特性を示すことなどから³⁾、認知障害の疾患特異性が支持されるが、次のような議論がある。

認知障害を厳密に評価するには、個人が出生して発症するまでに起こる認知機能の悪化を捉える必要があるが、実際的には困難である。このため、健常者と比較して評価されるが、この際、異常の判定は操作的に行わざるを得ない。例えば、健常者の平均値の1SD以下を異常とすると、約20%程度の統合失調症患者は正常値を示す¹³⁾。しか

し、両親の教育歴を含めた病前 IQ 推定値からは、患者の 98 % 以上は認知機能が減弱しており¹¹⁾、さらに、統合失調症の認知正常群であっても課題別の認知プロフィールは認知異常群と類似しており、潜在的な認知障害が存在している可能性が指摘されている⁹⁾。

近年、統合失調症と気分障害の遺伝的、症候学的近縁性が注目されており、精神病圏の診断学自体が変わる可能性がある。非感情性精神病と感情性精神病的比較で、程度の差異はあるものの精神病症状に特異的な認知プロフィールが示された²⁶⁾。また、古くから統合失調症は異種な疾患の集合体であるとされてきたが、一次性陰性症状を示す欠陥型統合失調症を特定の疾患として分離する試みにおいて¹⁴⁾、欠陥型では非欠陥型と比べて異なる認知プロフィールを示すことが報告された⁷⁾。以上のように、認知プロフィールには、疾患特異的な側面に加えて、精神病症状や欠陥症状といった症状次元特異的なものの存在も念頭に入れておく必要がある。

(3) 認知障害はいつ形成されるのか？

Simon ら²⁷⁾ は、①精神病初回エピソード群、②超ハイリスク群、③基底症状群、④患者対照群(陽性症状も基底症状も閾値下)での横断的研究ではあるが、認知障害の重症度が、①>②>③=④であることを示した。こうした認知変化は課題によって異なり、発症のかなり以前からの障害(推論と問題解決、処理速度)、前駆期で悪化する機能(言語性作業記憶、注意)、発症後に悪化する機能(言語性の学習と記憶、言語流暢性)に分かれる可能性があり²¹⁾、認知障害が複数の段階で悪化することが推測される。脳の構造変化に関する研究からも、早期の神経発達障害(胎生期から周生期)、前駆期から発症にかけての移行時期に加えて発症直後の後期の神経発達障害と、複数の連鎖的悪化過程が推定されており²⁴⁾、これと一致する所見である。

3. 治療論での議論：レジリエンスに向けて

(1) 認知障害の治療可能性²¹⁾

第二世代抗精神病薬の登場で認知改善効果が期待されたが、主に慢性期の患者を対象とした検討では、第一世代抗精神病薬と比べて顕著なものではなかった^{12,16,28)}。一方で、認知障害そのものを標的とした創薬が進んでいる^{3,4)}。ところで、統合失調症の前駆期を含む発症早期の“臨界期 critical period”は、長期的な機能転帰に影響を与える時期として重視されている。この時期での包括的治療の必要性が指摘され^{8,21)}、早期介入研究が世界的に進展している。前駆期での包括的治療によって、約半数で処理速度や言語性の学習と記憶などの認知機能が 20 % 以上改善することが報告され²³⁾、こうした早期介入での長期の機能的転帰の改善が期待される。

(2) 臨床的ハイリスクとレジリエンス²¹⁾

認知障害の治療可能性が論じられる中、一次予防に向けた示唆がいくつかの研究領域から得られている。出生コホート研究¹⁵⁾からは、小児期の知能と統合失調症の発症率とが負の相関を示すことから、認知予備力^{1,20,21)}が発症抑制的に作用する可能性が報告された。一卵性双生児研究からは、非罹患者での、記憶、学習、処理速度、運動速度における優れた認知特性が注目される^{5,29)}。早期介入研究が進展する中で、閾値下の精神病症状をもった超ハイリスク者は精神病の発症リスクが一般人口と比べて 400 倍にもなるが⁶⁾、それでも半数以上は発症しない^{6,22)}。発症群での危険因子と非発症群での防御因子は予防に重要な意味をもつ。先駆的研究では^{6,22)}、病前での社会的障害、機能水準の低下、服薬態度といった主に認知と関連する危険因子が指摘されている。

おわりに

病態モデルにおける精神病と認知障害の関連性を中心に最近の話題を述べてきたが、未だに両者の関連を十分に説明するまでには至っておらず、解明すべき問題は多い。他にも、個々の精神症状

と認知障害の関連¹⁸⁻²⁰⁾、遺伝因・環境因と認知障害の関連に関する未解決の問題もある。しかし、統合失調症の症候論、病態論、治療論は今後も認知障害を中心に展開することは必至と思われる。

文 献

- 1) Barnett, J. H., Salmond, C.H., Jones, P.B., et al.: Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med*, 36; 1053-1064, 2006
- 2) Braff, D.L., Greenwood, T.A., Swerdlow, N.R., et al.: Advances in endophenotyping schizophrenia. *World Psychiatry*, 7; 11-18, 2008
- 3) Buchanan, R.W., Davis, M., Goff, D.: A summary of the FDA-NIMH-MATRICES Workshop on Clinical Trial Design for Neurocognitive Drugs for Schizophrenia. *Schizophr Bull*, 31; 5-19, 2005
- 4) Buchanan, R.W., Freedman, R., Javitt, D.C., et al.: Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 33; 1120-1130, 2007
- 5) Cannon, T.D., Huttunen, M.O., Lonnqvist, J., et al.: The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 67; 369-382, 2000
- 6) Cannon, T.D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., et al.: Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: A multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65; 28-37, 2008
- 7) Cohen, A.S., Saperstein, A.M., Gold, J.M., et al.: Neuropsychology of the deficit syndrome: New data and meta-analysis of findings to date. *Schizophr Bull*, 33; 1201-1212, 2007
- 8) Crumlish, N., Whitty, P., Clarke, M., et al.: Beyond the critical period: Longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*, 194; 18-24, 2009
- 9) Holthausen, E.A.E., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., et al.: Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: Subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Res*, 112; 1-11, 2002
- 10) Hyman, S.E., Fenton, W.S.: What are the right targets for psychopharmacology? *Science*, 299; 350-351, 2003
- 11) Keefe, R.S.E., Eesley, C.E., Poe, M.P.: Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 57; 688-691, 2005
- 12) Keefe, R.S.E., Bilder, R.M., Davis, S.M.: Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64; 633-647, 2007
- 13) Keefe, R.S.E.: Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*, 7; 22-28, 2008
- 14) Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., Ross, D.E., et al.: A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 58; 165-171, 2001
- 15) Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., et al.: Childhood IQ and adult mental disorders: A test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry*, 166; 50-57, 2009
- 16) 松岡洋夫：統合失調症における治療標的としての認知障害。精神経誌, 107; 89-93, 2005
- 17) 松岡洋夫, 中村真樹：統合失調症の認知障害と脳波。精神経誌, 107; 307-322, 2005
- 18) 松岡洋夫：統合失調症の認知機能障害に関する臨床的問題点。臨床精神薬理, 10; 1153-1160, 2007
- 19) 松岡洋夫：認知障害仮説。統合失調症の治療；基礎と臨床（佐藤光源, 丹羽真一ほか編）。朝倉書店, 東京, p. 54-64, 2007
- 20) 松岡洋夫, 松本和紀：精神疾患における認知機能。精神疾患と認知機能（山内俊雄編）。新興医学出版, 東京, p. 173-179, 2009
- 21) 松岡洋夫, 松本和紀：統合失調症の早期介入と予防：認知障害の視点。臨床精神薬理（印刷中）
- 22) McGorry, P.D., Yung, A.R., Phillips L.J., et al.: Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59; 921-928, 2002
- 23) Niendam, T.A., Bearden, C.E., Zinberg, J., et al.: The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophr Bull*, 33; 772-781, 2007
- 24) Pantelis, C., Velakoulis, D., Wood, S.J., et al.: Neuroimaging and emerging psychotic disorders: The

Melbourne ultra-high risk studies. *Int Rev Psychiatry*, 19; 373-381, 2007

25) Reichenberg, A.: Cognitive impairment as a risk factor for psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*, 7; 31-38, 2005

26) Reichenberg, A., Harvey, P.D., Bowie, C.R., et al.: Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull*, 35; 1022-1029, 2009

27) Simon, A.E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., et al.: Cognitive functioning in the schizophrenia

prodrome. *Schizophr Bull*, 33; 761-771, 2007

28) Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y., et al.: A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8; 457-472, 2005

29) Yoshida, S., Numachi, Y., Fukushima, S., et al.: Psychophysiological differences in identical twins discordant for schizophrenia: A critical index for the onset of schizophrenia. *Tohoku J Exp Med*, 209; 159-162, 2006
