

第106回日本精神神経学会総会

特別講演疾患概念と精神医療・福祉
——発症脆弱性を中心に——

佐藤 光源

(東北大学名誉教授)

本学会の基本テーマにちなんでこのテーマにしたが、それは内因性精神病の病態解明に長年取り組み、今は精神医療・福祉に身をおいている私がいつも自分に問いかけてきたことでもあった。精神疾患の患者を前にしてその「病」と「人」をどのようにとらえるか、それは精神科医にとって基本的なことであり、関連領域の専門職にとっても同様であろう。本日はそうした視点から、いわゆる内因性精神病、とくに統合失調症の疾患概念をとりあげてみたい。

1. 精神保健医療福祉の動向

——person-centered care に向けて——

World Report 2001 (WHO) によると世界で約4億5千万人が精神神経障害で苦しみ、4家族に1家族の割合で精神障害^(脚注)がみられ、精神保健の向上が地球規模の問題となっている。とくに、青年期から成人期にかけて精神障害(とくに気分障害、統合失調症、アルコール関連障害)が長期にわたる障害^(脚注)を起こしていることや、2000年に12.3%であった疾病負担率が20年後には15%になると推計されたことから、WHOは10項目の勧告をもとに精神保健の向上に取り組んで

いる。精神障害者の転帰とQOLが施設内で治療するよりも地域でケアする方が優れているとして“Give care in the community”をその勧告に含めている。また、第12回世界精神医学会総会(2002)では本学会提案の「横浜宣言」が採択され、アジア地域から世界に向けた精神保健の向上に踏み出した。

こうした流れの中で精神保健福祉対策本部(2003)が設置され、翌年には「精神保健医療福祉の改革ビジョン」と「改革のグランドデザイン」が示された。改革ビジョンは「入院中心の医療から地域生活中心へ」を基本理念にした10年計画で、国民意識の変革、精神医療体系の再編、地域生活支援体系の再編、精神保健医療福祉施策の基盤強化が4本柱である。昨年9月に中間見直しが行われ、「地域を拠点とする共生社会の実現」を目指した「精神保健医療福祉のさらなる改革に向けて」が始まったところである。

このようにレベルの向上が課題の精神保健・医療・福祉であるが、いずれもの社会参加や社会的自立に向けた人間中心のケア(person-centered care)⁵⁾をめざしている点では一致している。その達成には、障害の原因となった精神障害とその

第106回日本精神神経学会総会=会期:2010年5月20~22日,会場:広島国際会議場・アステールプラザ

総会基本テーマ:求められる精神医学の将来ビジョン:多様な領域の連携と統合

特別講演 疾患概念と精神医療・福祉——発症脆弱性を中心に—— 座長:山脇 成人(広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医学)

治療について多職種間で標準的な知識を共有しておく必要がある、とくに入院患者の61%を占める統合失調症、外来患者の多数を占める気分障害と神経症性障害の疾患概念は重要である。DSM-III (1980) を嚆矢とする操作的診断法は診断一致率と疾病分類の信頼性を高め、内外で治療ガイドラインに必要な研究成果を集積するのに役立っているが、その一方で、病因・病態を不問にしたために診断と治療の間に乖離を生じており、治療にあたって併存病名や保険病名が羅列されている。神経症と精神病の病像構成論あるいは構造論も下火になり、その用語だけが辛うじて診断分類に残されている。こうした現状にあって、ここでは「病」と「人」という観点から、いわゆる内因性精神病、とくに統合失調症の疾患概念を見直してみたい。

2. 精神医学の基本問題について

19世紀半ばに Griesinger が「精神病は脳病である」としてうつ病から躁病、人格荒廃に向かう単一疾患論を提唱したが、脳病理が明らかにされる時期がくるまでは表出された症候の共通性や特徴で疾患群を区別するだけで満足しなければならないとした。しかし今もなお精神症状と行動障害の操作的診断分類にとどまっており、その域を出ていない。

周知のように、Kraepelin (1896) が早発痴呆を提唱し、人格荒廃という終末状態に向かう病的身体過程を想定して疾患¹⁹⁾としたが、それは内因性精神病と神経症の構造論をめぐる歴史的な議論を提起した。内村 (1972) はそれを精神医学の基本問題ととらえ、当時、研究者ごとに提唱された諸説が混沌とするなかで、Griesinger と Charcot を先駆者とする二つの系譜を対比させながら詳細に展望した²⁹⁾。この問題は精神医学のみならず、関連領域における精神障害の理解と処遇にも深くかかわっている。

Kraepelin の早発痴呆概念を適用すれば、患者

は人格荒廃に向かう進行性の病的過程にあり、まさに人格の病であって予後は宿命的な悲観主義から逃れることができない。2002年に本学会が統合失調症に病名を変更したのも、精神分裂病に早発痴呆の疾患概念が色濃く刻まれており、患者や家族がその人格否定的なイメージや宿命的な悲観主義を受け入れ難かったためである。この病名変更は患者・家族への病名告知やサイコエデュケーション、当事者活動を容易にしたが²⁴⁾、それは疾患概念が医療福祉にとって大きな意味をもつことを物語っている。

つぎに Bleuler の疾患概念をみると、早発痴呆を統合失調症に含め、遺伝変質性疾患論にその原因を求めるなど Kraepelin の疾患論を継承している。しかし、人格荒廃をもって宿命的な終末状態とはしなかったし、副症状や二次症状を疾患特異的な基本症状から区別した。それは精神病性障害になった人の心理社会的な反応であり、葛藤や心的体験が関与していると考えた⁶⁾。なかでも Bleuler の「病」と「人」のとらえ方⁷⁾は、今日の精神保健医療福祉のあり方を考える上で示唆に富んでいる。それは、①人格は遺伝的な反応準備性と生活体験、とくに対人関係によって形成される、②多くの精神障害は人格発展から発生し、しばしばライフイベントが関連するが、寛解すれば再び人格発展に戻る、③統合失調症には精神病理学的な症状がみられるが、健康な精神が精神病的な生活の中に、あるいはその背後に隠されている健康なものが分解されないで患者の中に温存されている、④病前過程や病的過程が停止または改善したものは疾患ではない、⑤治療に個人的な話し合いは不可欠で、患者の今日的な要求と願望について話し合い、直面している困難に同情し、精神疾患をもたない人々と同様に尊敬していることを患者が感じ取るようであればならない、などである。これは内因性精神病と診断された患者に対する社会の基本的態度にかかわるものであり、精神力動的というよりも、むしろ人道的な疾病理解

脚注：本文では disorder を疾病と同義の“障害”と、disability を生活機能における“障害”と両者を区別した。

というべきものである。

第3は、Meyerによる内因性精神病の心因論である。Kraepelinが早発痴呆を1つの疾患単位とした根拠は終末期の人格荒廃であり、ハイデルベルククリニックの入院患者の51% (1901)が早発痴呆であったと報告していた。ところが1896年頃、同クリニックに6週間滞在したことがあるMeyerは、そこに終末期の人格荒廃の患者はいなかったと講演で述べている¹⁴⁾。そして、早発痴呆という診断は避け、予後良好な多くの患者を含む統合失調症性反応 (schizophrenic reaction) を提唱した^{14,15)}。Kraepelinの疾患単位説を根拠のないドグマと批判し、ドグマを排して臨床的に観察可能な事実に基づいた精神医学を目指して、順応 (adaptation) を基準にした常識を重んじる医療の実践をめざした。Bleulerの基礎症状と副症状の区別も心身二元論として受け容れず、統合失調症を適応に失敗した代償不全としてとらえ、患者の反応、とくに感作 (sensitization) と反応様式 (mode of response) に注目している。その一方で、人格を脳と心理学的次元が統合された単一体とする精神生物学を提唱し¹⁵⁾、Sullivanの対人関係論やのちのZubinの脆弱性モデルに影響を与えた。

そのSullivanは、人格の発達段階にみられるパラタキシックな体験様式に注目し、強い不安で自我システムがその統一性を失い、解離に失敗してパラタキシックな体験様式が蘇るのが統合失調症であるとした²¹⁾。そして、それをパニックの帰納として力動的にとらえ、対人関係論に基づく治療論²²⁾を展開した。内村はこれを人生を特徴づける性格構造論で導かれた疾病論としたが、Meyerとの最大の違いは、表層的には同様の統合失調症でも急性発症と潜在性発症では転帰が大きく異なり、2割程度の予後不良群をKraepelinの早発痴呆としたことであり、人格荒廃は器質性変質性疾患に非特異的にみられる症状群としている²¹⁾。大半の予後良好群を性格構造論または対人関係論でとらえ、一部の予後不良群を脳の変性疾患としてとらえており、Meyerの心因説がSal-

livanによって再び神経症と精神病の構造論に立ち戻ったとみることができよう。それは丁度、Schneider (1950) が精神医学的診断の基本問題は“Reaktion oder Psychose?”であり、精神病は反応ではなく疾患である²⁵⁾と記述したのとほぼ時期を同じくしている。

内村の展望は、アメリカの新フロイド主義と欧州におけるMinkowskiの自閉、ビンズワングーの人間学的精神医学、原存在分析を対比させたところで終わっているが、1970年代の日本の精神保健医療福祉はそのあり方をめぐって混乱し、精神病の疾患概念が活発に議論された。1974年には、メディカルモデルかソーシャルモデルかをめぐって討論会が開かれたが臨床精神医学の方向付けは定まらず、統合失調症の疾患過程を可逆性の履歴現象—学習または精神身体的な反応—とする臺の見解が議論されたものの、問題提起の形で終わった³⁰⁾。この討論は、統合失調症における「病」と「人」のとらえ方にかかわるものであり、新たな臨床精神医学の発展の機縁になるかと期待された。ところが1980年にDSM-IIIが登場してからは、諸説が混沌とした構造論より、むしろ診断一致率の高い操作的診断基準に多くの精神科医の関心が向けられた。当初は、症状・行動障害を操作的にカテゴリー分類することで研究対象が均質になり、その群に特異性のある病因・病態生理が解明されるのではないかと期待された。しかし、30年を経た今日も、成因的な異種性や亜型の存在が明らかにされるばかりで疾患特異的な病因・病態は特定できず、逆に精神病の脱構築³⁾が議論されている。

その間に、50%以下の一卵性双生児の発病一致率、長期経過や転帰における大きなばらつき、薬物反応性の違い、高い再発率と症状の慢性化、家族の感情的態度と再発頻度の密接な関連などの臨床的な知見が集積された。それを受けて、しだいに内因性精神病の身体因論と心因論の対立は脆弱性モデルに収束され、脆弱性ストレスモデルとして内外の治療ガイドラインや精神保健福祉領域の指針に採用されるようになった。そこで、脆弱

性モデルと最近の神経発達仮説をとりあげてみたい。

3. 脆弱性モデルと神経発達仮説

素因 (diathesis, disposition) という意味の脆弱性は Griesinger (1845) の時代にまで遡り、精神的な健康を脅かす有害因子は満ちあふれているのに発病する人は少ないことから、発病には素因が関与すると考えられていた。しかし Zubin の脆弱性モデル (1963) は、獲得脆弱性 (acquired vulnerability) を基本的な障害としている点で広義の素因と異なっている。

Zubin & Spring³²⁾ は、生物学 (遺伝, 学習, 神経生理) および環境 (発達, 内部環境, エコロジー) 領域の 6 つの成因仮説を展望し、いずれも何らかの関与をしているが単一では発病の必要十分条件をみたさないと結論し、病前にそれらの相互作用で精神病エピソードへの獲得脆弱性が形成されると考えた。それは潜在性の疾患過程を前提にしない点で Kraepelin の疾患概念と異なり、精神力動論や対人関係論にとどまらない点で Meyer や Sullivan とも異なっている。このモデルの特徴は、①統合失調症エピソードそのものが統合失調症であり、その基盤には永続性の脆弱性が潜在する、②発達過程における生物学的因子と心理社会的な諸因子の相互作用によって脆弱性が形成される、③脆弱性をもつ人に特別な因子が加わると精神病が起こり、時間制約性、挿間性に経過する、④統合失調症の特徴は、慢性化ではなく再発しやすさにある、⑤発症と再発、転帰は生物・心理社会的な諸因子 (病前パーソナリティ、順応性、社会環境など) によって調節されている、⑥ストレスが脆弱性をもつ人のコーピング閾値を超えると平衡状態が破綻し、制御不能な精神病エピソードが発症する、と要約することができる³³⁾。「病」と「人」の視点からは、統合失調症エピソードという臨床症状群で統合失調症を規定し、永続性の脆弱性で規定しなかった点が注目される。Zubin 自身も、subclinical な脳の疾患過程で病気を規定するそれまでの医学モデルに触れ、

いくら長く寛解が続いていても潜在性の疾患過程が治らない限り一生病人とみなすことになる」と指摘している³³⁾。この Zubin の脆弱性モデルは Ciompi によって統合失調症の長期展開モデル²⁾ となり、病前、発病過程、病後の長期過程に応じて薬物療法と心理社会療法をバランスよく組み合わせた治療ガイドラインの策定にも応用されている。それは、精神医療と保健福祉の連携にとって見逃せない進歩である。

精神保健医療福祉の実践では、ドグマを避けて臨床で観察可能な事実を尊重するという Meyer の見解に注目する必要がある。精神病エピソードを体験したことが、その後の人格発達過程において自尊心の低下や発達課題の喪失、stigma や偏見など生活環境における社会的不利をもたらせ、それがストレスになって異常体験反応を起し、精神病エピソードの再発を招く。そうした悪循環が問題なのであり、それを断ち切る方略を国家的なレベルで策定することが精神保健医療福祉改革の基本になるべきであろう。

一方、障碍の原因は「病」にあり、精神医学の使命は新たな治療法の開発をめざした病因・病態の解明にある。このため、精神病理学、精神生物学の領域では、subclinical な脆弱性の解明が急がれている。そこで、統合失調症の発症脆弱性の研究成果について、最近の動向を取り上げてみたい。

Zubin は脆弱性の形成過程と発症機序に注目して形質脆弱性 (trait vulnerability) の指標を規定した³³⁾。しかし Lukoff ら (1984)¹²⁾ は統合失調症の病像構成に注目し、ライフイベントと精神病症状の間には介在変数が必要であるととし、Nuechterlein は脆弱性指標を形質脆弱性、介在脆弱性、エピソード指標に分けた。そして、介在脆弱性を寛解時とエピソード中にみられて精神病の悪化前に増強するものと規定し、作業記憶を含む情報処理過程の障害を考えた¹⁷⁾。その上で、再発モデルとして脆弱性ストレスモデル (vulnerability/stress model)¹⁸⁾ を提唱したが、それは Klosterkötter (1982)⁹⁾ の疾患構成論ともよく符

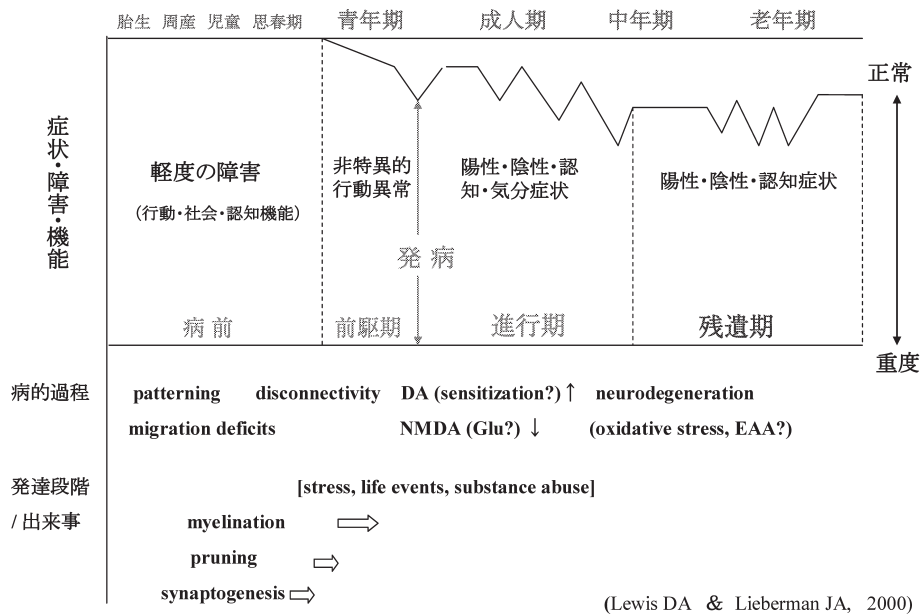


図1 統合失調症の臨床・病態生理学的な経過

号している。彼は Bleuler の連合心理学と Huber らの学習理論による構造論を比較し、いずれも認知障害を基本障害にしていると指摘し、それを現象移行領域の変化とした。Andreasen (1999) も病像構成における介在脆弱性を認知障害とし、青春前期から発病までの神経発達障害による神経細胞間の結合・連絡の途絶で生じ、それはニューロンの形成と遊走、ミエリン形成、シナプス形成と剪定、プログラムされた細胞死で形成されるとしている¹⁾。この認知障害の形成機序は神経発達仮説として注目され、多くの神経科学的な研究成果が蓄積されている¹³⁾。しかし、精神病と生理的なストレス反応は同じ認知障害の重症度の違いに過ぎないのか、あるいは両者は非連続的で、精神病は認知障害以外の脳病理によるのかという歴史的な謎がまだ解かれていない。

一方、統合失調症の形成過程を覚せい剤精神病モデルで解明する試みが日本で以前から行われてきた。統合失調症と覚せい剤精神病的鑑別は困難で、とくに覚せい剤精神病的遷延持続型は ICD-10 では物質使用障害の精神病性障害に分類され、

DSM-IV-TR では誘発された精神病性障害として統合失調症圏に分類されているほどである。その病因・病態生理をめぐる研究には立津らの慢性中毒 (1956)、臺の履歴現象 (1979)、佐藤の逆耐性現象 (1976) があり、ストレス (覚せい剤) の反復で精神病エピソードでの発症脆弱性が形成され、それが永続し、初回エピソードと同じ精神病の再発や自然再燃を起こすことが明らかになっている。さらに、発症脆弱性には脳内ドーパミン神経系の過大反応が密接に関与し^{23,28)}、同様の变化を Laruelle は統合失調症で報告している¹⁰⁾。覚せい剤精神病的逆耐性現象は動物実験で再現できるので、急性精神病像の形成過程を知るのに好適なモデル²³⁾であり、Meyer や Sullivan らの異常体験反応、あるいは波状経過を示す過半数の統合失調症の病態を解明する有力な手がかりとなる。臨床面では、状況反動的なパラノイド状態から自他分離機能が失われた精神病状態への展開がみられ、精神病像の形成過程を知る上で興味深い。

そうしたわが国の研究成果は、Zubin らの脆弱

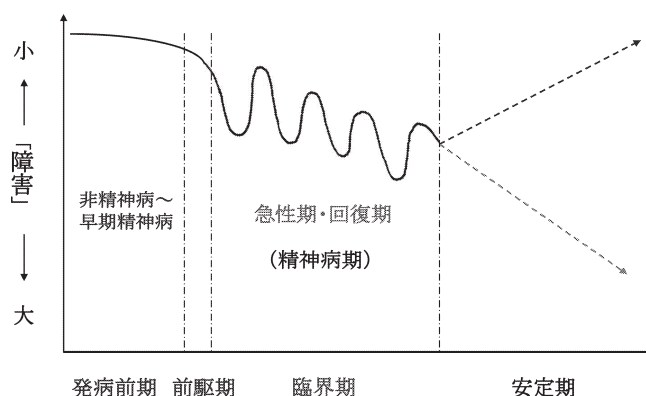


図2 統合失調症の経過

表1 精神科医療の見直しと課題

発病前期	At Risk Mental State (ARMS) への早期対応 (学校精神保健・医療・福祉の充実)
前駆期 (2~5年)	早期精神病への早期介入
精神病期	
急性期	精神病未治療期間 (DUP) の短縮, 病期対応の医療・福祉
回復期, 安定期	臨界期 (5年, 約80%が再発) 医療の見直し 重症難治例の救済 再発・再入院の予防

性モデル (1977)³²⁾とともに、Lewisらの統合失調症の自然史モデル¹¹⁾、とくに精神病理が環境因子で増悪することの論拠²⁶⁾として引用されている。このモデル (図1) の概要は、①統合失調症のすべての行動障害に認知障害がみられる、②脆弱性に遺伝が明らかに関係しており、染色体1, 6, 8, 10, 13, 22領域が主要な脆弱性遺伝子座である、③環境が神経発達を変化させ、胎生期から青年期までの神経発達 (neurogenesis, migration, myelination, apoptosis, synaptic sprouting, pruning など) が遺伝的な脆弱性を顕在化させる、④統合失調症は環境・発達上の脆弱性因子をもつポリジーン性の障害で、臨床症状群は単一の疾患過程でさまざまな重症度と臨床像をもつ、というものである。このモデルは広く普及しているが、subclinicalな脆弱性の研究成績と臨床的な病態との間にはまだ距離があり、神経発達仮説による知見を保健医療福祉領域に適用するまでには至っ

ていない。

そこで、「精神保健医療福祉のさらなる改革に向けて」では統合失調症を医療の立場から図2のようにとらえ、発病前期、前駆期、精神病期、安定期における臨床病期別の対応の必要性や、約80%が再発する臨界期医療体制の見直し、重症難治例の救済、頻回入院の予防に向けた医療・福祉の見直しの必要性 (表1) を提言し、再発しやすさと症状の慢性化にかかわる発症脆弱性の解明が喫緊の課題であることを指摘した。しかし、報告書の数値目標や重点施策に、そうした提言や指摘が十分反映されているとは言い難く、精神保健医療福祉の実践においては国の今後の動向に注目する必要がある。また、すでに脆弱性モデルを中心に上述したように多くの研究成果が集積されているが、診断基準や病気が健康かを判定するまでには至っていない。精神保健医療福祉の実践には、すでに精神医学講座担当者会議がまとめた治療ガ

イドラインがあるが、本学会が専門医研修にも役立つような治療ガイドラインを早急に策定し、精神医学の進歩に基づいて定期的に改訂する必要がある。

4. 精神病の脆弱性と精神病の再構築

近年の統合失調症の脳科学研究、とくに遺伝分子生物学的な研究により、統合失調症の病因・病態生理の解明に向けて多くの知見が集積されている。そして、統合失調症における脳の形態画像所見（脳全体、海馬灰白質の体積減少、白質の変化）や機能画像所見（前頭前野機能の低下）、精神生理学的所見（P50, P300 振幅の減少, PPI の異常, SPEM）はいずれも統合失調症のエンドフェノタイプとして注目されてきたが、疾患特異性がみられず、双極性障害やうつ病性障害においても報告されている⁸⁾。また、感受性遺伝子と臨床表現型との関連では、dysbindin は DSM-IV の統合失調症、DAOA と BDNF は気分障害に感受性を示すが疾患特異性はなく、DISC1 と NRG1 も統合失調感情障害や社会不安障害にも関連している²⁰⁾。これらの成績は、Kraepelin による統合失調症と気分障害の dichotomy を見直す問題提起となり、精神病の概念規定、神経症と精神病の構造論の重要性を改めて問いかけている。また、病態にかかわり診断にも役立つ生物学的要因として中間表現型 endophenotype の臨床的意義が注目されているが、いわゆる内因性精神病の成因に異種性が明らかになった現在、その診断特異性よりも、むしろ精神病、治療反応性、再発予後など臨床的事実との特異性が注目される。最近、操作的診断カテゴリーを成因論的な亜型に下分類する試み¹⁶⁾や、治療反応性と転帰にかかわる中間表現型の特定²⁷⁾が検討されており、今後に期待したい。

このように、Zubin の脆弱性モデルと Ciompi の長期展開モデル、および Lieberman らの自然史モデルは、早発痴呆以来の長期予後における宿命的な悲観主義を修正し、病前過程、臨界期治療や再発を含む長期経過を整理し、保健医療福祉の

専門職が共有できる合理的なモデルを提供した。それは、臨床症状の改善から機能的寛解⁴⁾、リカバリー³¹⁾に向けた医療と福祉の実践を可能にするとともに、現実的な楽観主義 (realistic optimism) を普及させた。他方では、統合失調症に含まれている重症・難治例の救済が課題として残されている。波動経過型の予後良好群と単純経過型の予後不良群の違いを脆弱性モデルで十分に説明できていないし、初回精神病エピソード後にみられる進行性の脳形態変化と予後不良群との関係もまだ確定されていない。内因性精神病における予後良好群と不良群の成因的異種性の有無は、神経症と精神病の構造論に代表される歴史的な課題であり、その解明が待たれる。

5. まとめ

いわゆる内因性精神病、とくに統合失調症の病像形成あるいは構造論をとりあげ、①脳病理説と心因説の対立は、しだいに発症脆弱性モデルに収束されてきた、②予後良好群と予後不良群（約 20%）があり、その成因的異種性は今日も精神医学の課題である、③現時点では、臨床的な事実で診断分類を規定し、subclinical な脆弱性では規定しない、④「精神病的な症状や生活の中に、あるいはその背後に健全な精神が隠されている」、「精神病エピソードが回復するとともに人格発達過程に回帰する」という Bleuler の指摘は今日の精神保健医療福祉においても示唆に富んでいる、⑤脆弱性モデル (Zubin, Ciompi, Nuechterlein) は、早発痴呆概念に由来する宿命的な予後悲観論を修正し、person-centered psychiatric care を可能にした、⑥機能的寛解やリカバリーに向けた realistic optimism の普及とともに、精神病の発症脆弱性の解明、施策的には再発予防と難治例の救済が急がれること、⑦精神病の再構築が検討されているが、subclinical な所見で診断分類を変えるには、精神病の概念規定や臨床的意義・有用性の検討が必要なことなどを指摘した。

おわりに、精神医学は臨床医学であり、内因性精神病の疾患概念や病因論はいつも「病」と

「人」の視点で検証し続ける必要があることを指摘しておきたい。

文 献

- 1) Andreasen, N.C.: A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrenia" as schizencephalopathy. *Arch Gen Psychiatry*, 56; 781-787, 1999
- 2) Ciompi, L.: The dynamics of complex biological-psychosocial systems—Four fundamental psychological mediators in the long-term evolution of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 155 (suppl. 5); 15-21, 1989
- 3) Gaebel, W., Zielasek, J.: The DSM-V initiative "deconstructing psychosis" in the context of Kraepelin's concept on nosology. *Eur Arch Clin Neurosci*, 258 (Suppl. 2); 41-47, 2008
- 4) Harvey, P.D., Bellack, A.S.: Toward a terminology for functional recovery in schizophrenia: is functional emission a viable concept? *Schizophr Bull*, 35; 300-306, 2009
- 5) Heinssen, R.K.: Person-centered psychiatric care: a tribute to Wayne S. Fenton, M.D. *Schizophr Bull*, 33; 1149-1150, 2007
- 6) 切換辰哉訳：オイゲン・プロイラー：精神医学総論。中央洋書出版部，東京，1988
- 7) 切換辰哉訳：オイゲン・プロイラー：内因性精神障害と心因性精神障害。中央洋書出版部，東京，p. 202, 1990
- 8) Keshavan, M.S., Tandon, R. Boutros, N.N., et al.: Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: Neurobiology. *Schizophr Res*, 106; 89-107, 2008
- 9) Klosterkötter, J.: Assoziationspsychologische versus lernpsychologische Schizophrenietheorie. *Fortschr Neurolo Psychiat*, 50; 165-170, 1982
- 10) Laruelle, M.: The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies. *Brain Res Rev*, 31; 371-384, 2000
- 11) Lewis, D., Lieberman, J.A.: Catching up on schizophrenia—natural history and neurobiology. *Neuron*, 28; 325-334, 2000
- 12) Lukoff, D., Snyder, K., Venture, J., et al.: Life events, familial stress, and coping in the developmental course of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 10; 258-291, 1984
- 13) 松岡洋夫：認知障害仮説。統合失調症の治療—臨床と基礎（佐藤光源，丹羽真一，井上新平編）。朝倉書店，東京，p. 54-64, 2007
- 14) Meyer, A.: Constructive formation of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1; 355-364, 1921/22
- 15) Meyer, A.: *Psychobiology—A Science of Man*. Charles C Thomas Publisher, USA, 1957
- 16) Nenadic, I., Sauer, H., Gaser, C.: Distinct pattern of brain structural deficits in subsyndromes of schizophrenia delineated by psychopathology. *Neuroimage*, 49; 1153-1160, 2010
- 17) Neuchterlein, 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
- 18) Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Gitlin, V.J., et al.: The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand*, 89 (Suppl. 382); 58-64, 1994
- 19) 西丸四方，西丸甫夫訳：エミール・クレペリン：精神分裂病。みすず書房，東京，p. 5, 1986
- 20) Owen, M.J., Craddock, N., Jablensky, A.: The genetic deconstruction of psychosis. *Schizophr Bull*, 33; 905-911, 2007
- 21) Sallivan, H.S.: *Conceptions of Modern Psychiatry*. The William Alanson White Psychiatric Foundation, Washington, D.C., 1947
- 22) Sallivan, H.S.: *Clinical Studies in Psychiatry*. W. W. Norton & Company, New York, 1956
- 23) Sato, M., Numachi, Y., Hamamura, T.: Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 18; 115-122, 1992
- 24) 佐藤光源：統合失調症—病名変更の波及効果と今日的課題。精神経誌，110；849-854, 2008
- 25) Schneider, K.: *Klinische Psychopathologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, p. 74, 1950
- 26) Sheitman, B.B., Lieberman, J.A.: The natural history and pathophysiology of treatment resistant schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 32; 143-150, 1998
- 27) Thaker, G.K.: Schizophrenia endophenotypes

as treatment targets. *Expert Opinion Ther Targets*, 11 ; 1189-1206, 2007

28) Ujike, H. : Stimulant-induced psychosis and schizophrenia : the role of sensitization. *Current Psychiatry Reports*, 4 ; 177-187, 2002

29) 内村祐之 : 精神医学の基本問題—精神病と神経症の構造論の展望. 医学書院, 東京, 1972

30) 臺 弘, 土居健郎編 : 精神医学と疾病概念, 東京大学出版会, 東京, 1975

31) Warner, R. : Recovery from schizophrenia and recovery model. *Curr Opinion Psychiatry*, 22 ; 374-380, 2009

32) Zubin, J., Spring, B. : Vulnerability—a new view of schizophrenia. *J Abn Psychology*, 86 ; 102-126, 1977

33) Zubin, J. : Chronicity versus vulnerability. *Handbook of Schizophrenia* (ed. by Naseallah, H.A.), Vol 3 : Nozology, epidemiology and genetics of schizophrenia. Elsevier, Amsterdam, p. 463-480, 1988
