

DSM-5 における 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群

金沢 徹文

新しく発表された DSM-5 の統合失調症ではシュナイダーの一級症状の低格化と亜型分類の廃止が特徴となっている。ディメンション診断の採用が見送りになったため、統合失調症がのっぺりとした診断カテゴリーとして立ち現れることとなった。最近の遺伝研究では特に CNV の解析によって、DSM におけるカテゴリーは遺伝子変異がもたらす情報とは全く関係なく設定されていることが明らかとなっている。そもそも統合失調症は病因が明らかになるまでの暫定的な診断であるために、今後は原因遺伝子やその病態がはっきりした段階で分離されていくことになる。一方で臨床の現場では代替可能な診断基準が存在し得ない現状では、今後も DSM の変化に「不本意ながらも」追随する必要がある。結局臨床と研究では疾患に対し求める視点の高さが異なるため、両方の要請に応えうる診断基準の作成は不可能であり、健全な住み分けのためにも RDoC の研究面での活用が不可欠である。

<索引用語：統合失調症，亜型，DSM-5，遺伝研究，コピー数多型>

はじめに

新しく発表された DSM-5 について世界中で論争が続いている。精神疾患の臨床や研究など今後も様々な影響を及ぼすことが予想されるが、あえて現時点での生物学的知見からの批判的な見解をまとめることで、無批判にこの基準が受け入れられようとしている本邦の現状に疑問を呈する意味で稿を起こした。

I. DSM-IV-TR との相違点

2002 年の A Research Agenda for DSM-5 を経て、2013 年に DSM-5 が発表された。米国精神医学会 (APA) が 1980 年に発表した DSM-III は、WHO が発表した ICD とともに精神医学に革命をもたらしたと評され、「精神医学の再医学化」を促したと考えられている。DSM-IV-TR と今回の DSM-5 における統合失調症スペクトラム障害お

よび他の精神病性障害群における変更点は針間の別稿^{11,12)}に詳しい。要点を挙げると、①これまでパーソナリティ障害に含まれていた統合失調型パーソナリティ障害が本群とパーソナリティ障害群の両方に含まれることとなった。②共有精神病性障害は独立したカテゴリーとして扱われなくなった。③統合失調症の診断基準において 1 つあれば要件を満たしていたシュナイダーの一級症状 (奇異な妄想や解説する・話し合う幻声) が削除された。④統合失調感情障害との関係性において、これまで 10% を境にしていた気分症状の合併期間が半分に増えたことで統合失調症の境界が拡大された。一方で、⑤DSM-5 ドラフトでふれられていた Psychosis Risk Syndrome の採用は見送られ、ディメンショナル診断はカテゴリー診断に併用する形で採用されるにとどまっている。なかでも大きな変更点として、⑥統合失調症の緊張型な

どの亜型分類が廃止され、緊張病は「他の精神障害に関連する緊張病」、もしくは「特定不能の緊張病」に区分されるようになった。これまでのDSM-IV-TR 統合失調症の亜型分類には妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、残遺型が存在したが、これらが廃止され統合失調症ののっぺりとした診断カテゴリーが立ち現れることとなった。また上記のようにシュナイダーの一級症状を捨て去り、妥当性や信頼性が低いとされた統合失調感情障害が縮小され、統合失調症カテゴリーが巨大化する。この領域の基本的な骨格に大きな変更がないことは強調しておく必要があるものの、この変化について精神科遺伝学者の観点を絡めながら論考を進めていきたい。

II. 統合失調症における subtype とは？

先に述べたDSM-IV-TRにおける5種類の下位分類（妄想型、解体型、緊張型、鑑別不能型、残遺型）と比して、ICD-10では9種類（上記の5種類に加えて単純型、特定不能の統合失調症、統合失調症後抑うつ、他の統合失調症）が提唱されてきた。これらの基本的な骨格はparanoid, hebephrenic (disorganized), catatonicの3亜型をベースにして作られている。Paranoid Schizophreniaは統合失調症の一般的な症状である妄想が前景に立つ病像で、縦断的な経過において破瓜型に比して急速な人格低下を示さない一群とされる。Hebephrenic SchizophreniaはE. Heckerらが提唱した群で、能動性減退、感情鈍麻、思考の滅裂、自閉傾向（陰性症状）を最も顕著に呈するとされている。典型的な経過は直線的な下降をたどると考えられ、慢性的な欠陥状態に至ることが多い。若年発症もそれを示唆する特徴である。Catatonic SchizophreniaはK. L. Kahlbaumらが提唱した群で、興奮と昏迷という相対立する2つの病像、興奮状態では患者はまとまりのない粗大な運動を繰り返す。昏迷状態では患者は彫像のように硬直して、いかなる指示にも従えない²⁷⁾。現代の医学では、脳炎などの症状精神病を疑わせるこの病型はそもそも

統合失調症（精神分裂病＝praecox Dementia）に合流する前には別疾患が想定されていた。

歴史的に異なる概念であったはずの3者が1つの統合失調症症候群として扱われているその痕跡を、かろうじて保っていたはずの下位分類すら今回の改訂により必要とされなくなった。その変化の実証的な基盤として、この20年間で下位分類が研究に用いられなくなっている状況が挙げられている¹⁾。1990年に27.7%の論文で用いられていた下位分類は、2010年時点で10%以下に落ち込んでおり今後科学論文におけるその重みが上昇することはないといった見通しとともに、Catatonic Schizophreniaが米国において1%以下しかいないといった点や薬物療法や心理療法などが何らかの下位分類に特異的な反応を示すわけではないといった点も論文内で指摘されている。DSM-IV-TRを使用した長期的な観察研究によれば、20～25年といった観察期間でみると単に残遺型が右肩上がりに増えていき下位分類に関する長期的な安定性といった点でも疑問が呈されている^{5,17)}。一方でこれまでも統合失調症に内包される特徴的な臨床単位を抽出した群、ならびに周辺群における疾患単位の遺伝学的特徴を明らかにする試みはなされてきた。

III. 遺伝学的技法を用いた精神病細分化への試み

1. 周期性緊張病

Würzburg大学のグループは家系サンプルの分子遺伝解析を通じて周期性緊張病の特徴を明らかにしようとした。マイクロサテライトマーカーを用いた全ゲノムにおける連鎖解析により15番染色体長腕（LOD score=3.57）と22番染色体長腕（LOD score=1.85）の遺伝子座を報告し²⁴⁾、その後の研究で候補領域の近傍に位置するCHRNA7（ $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリンレセプター）遺伝子に変異をもつ家系解析も報告された²²⁾。

2. 非定型精神病

大阪医科大学のグループは孤発性の非定型精神病（n=47）におけるGWAS〔Genome-Wide

Association Study (全ゲノム関連解析)]を行い、生体内において免疫に関連する領域である6番染色体 Major Histocompatibility Complex 領域に候補部位があることを明らかにした¹⁶⁾。また Polygenic Component Analysis により統合失調症と非定型精神病は遺伝学的に近接の疾患であることも示唆された。

3. 統合失調感情障害

RDC (Research Diagnostic Criteria) を用いた分類に基づき統合失調感情障害の遺伝学的特徴を Cardiff 大学の Craddock 博士らのグループが明らかにしている。1番染色体長腕 (1q42, LOD=3.54) や 22番染色体長腕 (LOD=1.96) の関連をマイクロサテライトマーカーによるゲノムワイドスクリーンにより明らかにし⁹⁾、GABA 関連遺伝子^{3,8)}が関与することも報告した。

しかしながら、こういった特殊な臨床単位に着目する遺伝的な異種性に関する研究はさほど多くない。その理由の1つとして、研究デザイン上このような特殊な臨床単位に関する診断基準を厳格化し、サンプルの均質性を高める必要があるものの、そのために統計的に十分な検出力をもつサンプル数の集積が困難となるためである。

IV. 大規模な遺伝子研究からもたらされる知見

DSM-IV-TR で診断された統合失調症 DNA サンプル (n=36,989), 健常対照者 (n=113,075) を用いた解析で、Psychiatric Genomics Consortium は GWAS の手法を用いて 108 ヶ所の疾患感受性遺伝子多型を同定している²³⁾。そのような GWAS で同定されるありふれた頻度の遺伝子多型は統合失調症、双極性障害、単極性うつ病、自閉症スペクトラム障害や ADHD で共通部分が認められる。この5疾患のうち、ADHD の遺伝率 (heritability) が最も高いことや、統合失調症と双極性障害が2疾患の組み合わせにおいて最も遺伝的な近接性を示すことが報告されている⁴⁾。このような知見は数千単位ケースの DNA 解析からもたらされており、科学的重要性が高い。そこから DSM-5 では

気分障害として同じカテゴリーに属していた双極性障害とうつ病 (抑うつ障害群) から双極性障害を独立させ、統合失調症とうつ病の橋渡しとして、章立ての中で双極性障害を統合失調症と抑うつ障害群の中間に置き、統合失調症-双極性障害-抑うつ障害群がスペクトラム的に表現されることになった¹⁸⁾。一方で、CNV (Copy Number Variation) を用いた解析によって、頻度はまれだが、効果量 (effect size) の高い精神疾患の遺伝学的特徴が明らかになってきている²¹⁾。表1のように DSM による区分でみた場合に各 CNV がどの程度までそれぞれの疾患に寄与しているかが示されているが、これらを見る際に注意しておくべきことは CNV による異常が DSM によって示されるカテゴリーと一対一の対応をしていないという点である。他の研究では、16p11.2 欠失を示した症例のうち、たった 26% でのみ DSM-IV-TR における広汎性発達障害やアスペルガー障害など様々な自閉症性障害の診断基準を満たしたことが報告されている^{6,10)}。発達性協調運動障害 (315.4 Developmental Coordination Disorder) や構音障害 (315.39 Phonological Disorder) の方が有病率は高く、精神疾患の診断基準がいかに生物学的証左に基づかないものであるかを裏付けるデータであるとも考えられる。

今回の DSM-5 への改訂に伴い自閉症性障害の中から MECP2 遺伝子の異常である Rett 症候群や FMR1 遺伝子の異常である fragile-X 症候群が除外された。これが大きな方向性であるのなら、統合失調症やその類縁疾患は上記の CNV の異常に基づく“遺伝病”を除いた段階で再編される必要がある。現在は浸透率やその分子機序が明らかになっていないため、例えば 22q11.2 の欠損で起こる velo-cardio-facial syndrome (VCFS) の一部は統合失調症という呼称で扱われているものの、将来的には生物学的な情報が明らかになることによって違った枠組みで扱われる可能性がある。このような遺伝子を起点とする phenocopy は DSM とは全く異なった枠組みで動く¹³⁾。つまり、全面的に遺伝情報を診断分類学に応用したならば、

表1 主要な精神疾患における CNV が占める割合 (数値は%)

		SCZ	ID/DD/CM	ASD	BD and recurrent MDD
1	1q21.1 deletion	0.17	0.27	0.03	0.02
2	1q21.1 duplication	0.14	0.14	0.26	0.1
3	3q29 deletion	0.1	0.07	0.05	0.04
4	7q11.23 WBS deletion	0	0.27	0	0
5	7q11.23 WBS duplication	0.05	0.1	0.19	0
6	7q36.3 duplication	0.19		0.13	0.04
7	15q11.2 deletion	0.57	0.51	0.09	0.22
8	15q11.2-13.1 duplication	0.05	0.17	0.39	0
9	15q13.3 deletion	0.19	0.26	0.19	0.01
10	16q13.11 duplication	0.25	0.3	0.19	0.07
11	16p11.2 deletion	0.04	0.41	0.42	0.07
12	16p11.2 duplication	0.31	0.18	0.39	0.13
13	17p12/HNPP deletion	0.14	0.02	0.09	0.05
14	17q12 deletion	0.06	0.1	0.09	0
15	22q11.21 deletion	0.3	0.61	0.07	0.05
16	22q11.21 duplication	0.03	0.32	0.28	0.05
	SUM	2.59	3.73	2.86	0.85

SCZ : schizophrenia, ID : intellectual disability, DD : developmental delay, CM : congenital malformations, ASD : autism spectrum disorders, BD : bipolar disorder, MDD : major depressive disorder (文献 21 を改変)

Kraepelin の二分法を主としたこれまでの枠組みは根底から覆されることになるだろう。そもそも統合失調症などの内因性精神病は病因が明らかになるまでの暫定的な呼称であるといった共通認識であれば、表現型を同じくする群のうち生物学的な異種性が明らかになった段階で分けていくべきであるし、それは疾患理解のためにはどれだけ煩雑になろうとも引き受けていく覚悟が必要となる。また他方で実践的な分類、例えば薬剤反応性を考慮した場合には 22q11.2 欠失の問題であったとしても、clozapine などの抗精神病薬が有用であり、一般的な統合失調症と治療がかわらないという報告も存在する^{2,26)}。結局のところは臨床的に求められる高さと同病因探索に求められる高さが異なるだけである。

V. 視点の高さについて

統合失調症の臨床亜型を削除する理由に将来の本格的なディメンション評価導入への布石であるといった指摘がある。古茶らが懸念する点は、このディメンション評価法が忙しい臨床業務に従事する医師の中で根付いていない将来像である²⁰⁾。プロトタイプとしての臨床亜型の有用性を捨て去り、ディメンション評価が DSM-IV 時代の 5 軸評価のおおざなりにされた場合には統合失調症ののっぺりとした診断カテゴリー像が残ることになる。

飛行機から地上を見ると、それぞれの建物は無個性でそれほど大きな変わりはないように見える。一方街を歩いてみると全く同じ建物など 1 つもないことは当たり前のことである。臨床と研究

は疾患分類に対し求める高さが異なる。大規模研究では異種性を捨てさりサンプル収集に努める必要があるのに対して、臨床現場やカンファレンスで問題になるのはそれぞれの病像や薬剤反応性を含めた縦断的経過の情報である。今回の改訂が大規模研究によって得られた知見からなされたもので、近未来には連続体として精神病全体が捉えられる方向性にあるのなら、臨床現場における DSM の重要性はますます低くなっていくものと考えている。

何を目的として疾患分類を行うべきか？ 飛行機のたとえで述べると、その“高さ”に相当する部分である。例えば治療薬といった実際の臨床場面での応用を考えると、統合失調症とせん妄は同一のカテゴリーに入るべきであろう。症候学的に併存することが多く認められるものを同一、もしくは類縁に配する分類を考えた場合にはうつ病と認知症は近い位置にいるだろうし、統合失調症と強迫性障害もまた同様である。

フーコーは「狂気の歴史」の中で、精神疾患の分類は 1721 年には 3~4 種類であったものの、1728 年には 14 種類に、1733 年には 16 種類に増加したことを記した⁷⁾。精神疾患は必然的に増えていく傾向にある。それは実際には全く同一の建物がないという事実にも起因するだろうし、形のないうものを物象化^{15,19)}していく過程で熱心にすればするほど不可避的に避けがたいのであろう。統合失調症の亜型分類の排除はこれまでにあった病型を一旦キャンセルし、新たな時代を切り拓くために必要な判断だったのかもしれない。

おわりに

——将来的な展望——

現在米国の研究現場では、特に NIMH 主導の助成金を獲得する際には RDoC (Research Domain Criteria) の使用が義務付けられている。これはディレクターである Tom Insel らが主導で行っており、彼の考えはブログで発信された以下の文章にシンプルに表されている。

“Imagine deciding that EKGs were not useful

because many patients with chest pain did not have EKG changes. That is what we have been doing for decades when we reject a biomarker because it does not detect a DSM category (胸痛を示す患者を検査し、そのほとんどで心電図に異常を認めなかったからといって、心電図自体が無用な検査だと決めつける。同様のことをここ何十年か精神疾患のバイオマーカー探索の際に研究者らは行ってきた。すなわち DSM のカテゴリーに一致しないからといって、その検査を無意味だと決定することである。著者訳)”¹⁴⁾。DSM を歴史的にみると 1972 年に作成されたセントルイスクライテリアが研究用指針である RDC に姿を変え、ほぼそのまま 1980 年の DSM-III に採用された。研究と臨床ではそもそも求める高さが異なっていたはずであるが、いかなる研究面でも DSM を用いることを主要なジャーナルが要求しだしたことに悲劇の端緒があった。世界中でその使用は推進され、薬剤効果比較試験など一部の研究では十分な意味があったが、遺伝子などの病因探索研究やバイオマーカー探索研究において Insel が述べるように現在まで確たるバイオマーカーが見つからない現状では、その弊害があったことも否定できないだろう。加えて新規薬剤の開発といった点においても、カテゴリカルな診断を適用していくことに限界があることは明らかである。実際ここ何十年か多大な努力にもかかわらず、精神疾患治療における主要な薬剤の特徴は大きな進歩をみせていない。この原因の一端には DSM によって規定される各カテゴリーが正常と疾患を見分けるのに妥当ではないのかもしれない²⁵⁾。

しかしながら操作的診断法の矛盾点はいくらでも指摘しうるものの、代替する世界中の臨床現場で使用可能な共通言語は現在まで存在しないし、古茶らが指摘するように煩雑になることが予想される RDoC にはその任は背負えないと推測される。このため今後は本来あるべき健康的な住み分け、すなわち初学者やコメディカルなどの共通言語としての DSM の使用、予後予測や薬剤決定などのために専門家らが臨床カンファレンスにお

いて精神病理学や従来診断を基盤にした討議を行う。一方の研究面ではRDoCの使用が推進されるだろう。これまでの精神疾患の研究は個々の患者の特性を排除し、多数の患者の健常者に対する平均的差異を調べていた。しかし、今後はNGS (Next-Generation Sequence) のように患者個々の特性を調べる研究がより重要となるだろう。RDoCとNGSにかかる期待は世界中で大きい。研究費を決定する機関のみならず主要なジャーナルもその研究応用への推進を後押しする必要がある。今後何十年かをかけて精神疾患に関する真の理解や解明が進むかどうかはこの一点にかかっているものと考えている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝 辞 この稿を執筆するにあたり、アルバート・アインシュタイン大学精神科教授である廣井昇先生、ならびに藤田保健衛生大学講師である池田匡志先生に貴重なご示唆をいただきました。また、新阿武山病院医局長である菊山裕貴先生には最終稿の校閲を担っていただきました。ここに謝意を表します。

文 献

- 1) Braff, D. L., Ryan, J., Rissling, A. J., et al.: Lack of use in the literature from the last 20 years supports dropping traditional schizophrenia subtypes from DSM-5 and ICD-11. *Schizophr Bull*, 39 ; 751-753, 2013
- 2) Butcher, N. J., Fung, W. L., Fitzpatrick, L., et al.: Response to clozapine in a clinically identifiable subtype of schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 206 ; 484-491, 2015
- 3) Craddock, N., Jones, L., Jones, I. R., et al.: Strong genetic evidence for a selective influence of GABAA receptors on a component of the bipolar disorder phenotype. *Mol Psychiatry*, 15 ; 146-153, 2010
- 4) Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee, S. H., Ripke, S., Neale, B. M., et al.: Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat Genet*, 45 ; 984-994, 2013
- 5) Deister, A., Marneros, A.: Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 242 ; 184-190, 1993
- 6) Duyzend, M. H., Eichler, E. E.: Genotype-first analysis of the 16p11.2 deletion defines a new type of "autism". *Biol Psychiatry*, 77 ; 769-771, 2015
- 7) フーコー, M. (田村 淑訳): 狂気の歴史—古典主義時代における—. 新潮社, 東京, 1981
- 8) Green, E. K., Grozeva, D., Moskvina, V., et al.: Variation at the GABAA receptor gene, Rho 1 (GABRR1) associated with susceptibility to bipolar schizoaffective disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 153B ; 1347-1349, 2010
- 9) Hamshere, M. L., Bennett, P., Williams, N., et al.: Genomewide linkage scan in schizoaffective disorder: significant evidence for linkage at 1q42 close to DISC1, and suggestive evidence at 22q11 and 19p13. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 1081-1088, 2005
- 10) Hanson, E., Bernier, R., Porche, K., et al.: The cognitive and behavioral phenotype of the 16p11.2 deletion in a clinically ascertained population. *Biol Psychiatry*, 77 ; 785-793, 2015
- 11) 針間博彦: DSM-5 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群. *心と社会*, 45 ; 10-18, 2014
- 12) 針間博彦: 統合失調症スペクトラム障害および他の精神病性障害群. *臨床精神医学*, 43 ; 61-69, 2014
- 13) Hiroi, N., Takahashi, T., Hishimoto, A., et al.: Copy number variation at 22q11.2: from rare variants to common mechanisms of developmental neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry*, 18 ; 1153-1165, 2013
- 14) <http://www.nimh.nih.gov/about/director/2013/transforming-diagnosis.shtml>
- 15) Hyman, S. E.: The diagnosis of mental disorders: the problem of reification. *Annu Rev Clinical Psychol*, 6 ; 155-179, 2010
- 16) Kanazawa, T., Ikeda, M., Glatt, S. J., et al.: Genome-wide association study of atypical psychosis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 162B ; 679-686, 2013
- 17) Kendler, K. S., Gruenberg, A. M., Tsuang, M. T.: Subtype stability in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 142 ; 827-832, 1985
- 18) 木村大樹, ブランコ・アレクシッチ, 尾崎紀夫: 病因・病態研究から見た DSM-5 双極性障害とうつ病との分離の背景. *最新精神医学*, 19 ; 397-404, 2014
- 19) 本村啓介, 神庭重信: DSM-5 ドラフトにおける精神障害 抑うつ性障害 DSM-5 の動向と批判. *臨床精神医*

学, 41 ; 565-575, 2012

20) 古茶大樹, 針間博彦, 三村 將 : 現代精神医学のジレンマ. 精神医学, 54 ; 325-332, 2012

21) Malhotra, D., Sebat, J. : CNVs : harbingers of a rare variant revolution in psychiatric genetics. *Cell*, 148 ; 1223-1241, 2012

22) Meyer, J., Ortega, G., Schraut, K., et al. : Exclusion of the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit gene as a candidate for catatonic schizophrenia in a large family supporting the chromosome 15q13-22 locus. *Mol Psychiatry*, 7 ; 220-223, 2002

23) Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium : Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*, 511 ; 421-

427, 2014

24) Stober, G., Saar, K., Ruschendorf, F., et al. : Splitting schizophrenia : periodic catatonia-susceptibility locus on chromosome 15q15. *Am J Hum Genet*, 67 ; 1201-1207, 2000

25) Tsutsumi, A., Glatt, S. J., Kanazawa, T., et al. : The genetic validation of heterogeneity in schizophrenia. *Behav Brain Funct*, 7 ; 43, 2011

26) Verhoeven, W. M., Egger, J. I. : Atypical antipsychotics and relapsing psychoses in 22q11.2 deletion syndrome : A long-term evaluation of 28 patients. *Pharmacopsychiatry*, 48 ; 104-110, 2015

27) 山内 繁, 金沢徹文, 久保洋一郎ほか : 統合失調症 (緊張型) の典型例. 精神科治療学, 27 ; 885-889, 2012

The Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in DSM-5

Tetsufumi KANAZAWA

Neuropsychiatry Department of Osaka Medical College

Characteristic changes to schizophrenia in DSM-5 are the downgrading of Schneiderian first-rank symptoms and the elimination of subtypes in schizophrenia. Since dimensional evaluation was officially suspended, schizophrenia with a flat face has been described in DSM-5. Recent genomic research, especially involving CNV analysis, has revealed that the categories in DSM are not based on biological information. Because “schizophrenia” was initially just a temporary diagnosis before the clarification of its biological basis, it will be divided when a clear etiology or causal genetic information is found in the future. Meanwhile, we have to follow its changes in a clinical setting due to the lack of alternatives to DSM. Since the practical “perspective” on the disorder is different from research to clarify its etiology, it is impossible to set one diagnostic criterion to satisfy the requirements from these two perspectives. It will be necessary to use the RDoC in future research for effective categorization.

<Author’s abstract>

<Keywords : schizophrenia, subtype, DSM-5, genetic research, Copy Number Variation>