

統合失調症患者における認知機能障害の推定： 多施設共同研究

藤野陽生^{1,2)}，住吉チカ³⁾，安田由華⁴⁾，山森英長⁴⁾，藤本美智子⁴⁾，
福永雅喜⁵⁾，三浦健一郎⁶⁾，竹林佑人⁷⁾，岡田直大⁸⁾，磯村周一⁹⁾，
河野直子^{10,11)}，豊巻敦人¹²⁾，久我弘典^{13,14)}，磯部昌憲^{8,15)}，大矢一登¹⁶⁾，
岡久祐子¹⁷⁾，高木 学¹⁷⁾，橋本直樹¹²⁾，加藤正樹¹⁸⁾，鬼塚俊明⁹⁾，
上野雄文^{9,14)}，大沼 徹⁷⁾，笠井清登⁸⁾，尾崎紀夫¹¹⁾，住吉太幹¹⁹⁾，
井村 修¹⁾，橋本亮太^{4,20)}，COCORO

Haruo Fujino, Chika Sumiyoshi, Yuka Yasuda, Hidenaga Yamamori, Michiko Fujimoto,
Masaki Fukunaga, Kenichiro Miura, Yuto Takebayashi, Naohiro Okada, Shuichi Isomura,
Naoko Kawano, Atsuhito Toyomaki, Hironori Kuga, Masanori Isobe, Kazuto Oya,
Yuko Okahisa, Manabu Takaki, Naoki Hashimoto, Masaki Kato, Toshiaki Onitsuka,
Takefumi Ueno, Tohru Ohnuma, Kiyoto Kasai, Norio Ozaki, Tomiki Sumiyoshi,
Osamu Imura, Ryota Hashimoto, COCORO (Cognitive Genetics Collaborative Research
Organization)

統合失調症患者では、個々の患者で程度はさまざまであるものの、認知機能の低下が生じることが報告されてきた。本研究の目的は、統合失調症患者の病前知能と現在の知的機能から推定された認知機能障害の程度を調査することである。11の大学病院などからリクルートされた、446名の統合失調症患者と686名の健常者に日本版 WAIS-III 成人知能検査、知的機能の簡易評価 (JART) の25項目短縮版を実施し、現在の知的能力と病前推定知能を評価した。現在の知的能力と病前推定知能の差から認知機能障害スコアを算出した。統合失調症患者での推定認知機能障害スコアは-16.3、現在の知的機能が84.2、病前推定知能は100.5であり、いずれの項目においても、健常者と比較して有意に低かった。さらに、推定認知機能障害スコアで20以上の低下を示した患者の割合は39.7%であった。推定認知機能障害スコアを用いると、81.6%の患者と健常者を正しく判別することができた。本研究によって、統合失調症患者の認知機能障害の程度とその分布が明らかとなった。このような知見は、認知機能障害をもつ患者を同定し、認知機能障害の重症度の評価をするうえで寄与しうるものである。

<索引用語：統合失調症，認知機能，認知機能障害，知的機能，多施設共同研究>

はじめに

認知機能障害は統合失調症の中核的問題の1つと考えられてきた。これまでに、多くの研究で統合失調症患者が広範な認知機能障害を呈することが報告されており、一般の健常者と比較すると、およそ1~2標準偏差(SD)程度の低下が認められている^{23,28)}。認知機能障害が問題となるのは、認知機能が統合失調症患者の社会機能と関連するためであり、認知機能障害を改善するための方法として、認知機能改善療法などの介入が、患者の機能的予後を改善するために開発されてきた^{4,7,11)}。統合失調症の発症後に認知機能低下を示すということは、かなりの割合の患者でみられるが、一部の患者では低下してもなお正常範囲にとどまっていることもある¹⁾。

なお、ここで問題となる認知機能障害とは、発症前後の時点で個人内の知的能力の変化を指している。一般に、病前の認知機能と比較すると、発症後には機能が低下していることが報告されてきた^{16,21,29)}。認知機能障害の存在をより正確に測定するためには、統合失調症の発症前後で認知機能を測定することが必要となるが、臨床ではそのようなデータが得られることは稀であり、代替の方法が必要となる。

これまでに、いくつかの横断的研究で現在の知的機能(IQ)と病前の推定IQによって、認知機能障害を同定する方法が用いられてきた^{3,32)}。これは、先にも述べたように、認知機能障害を測定するためには、現在の認知機能の評価だけでは低

下の程度を推定することができないことによる。これらの研究では、およそ半数の患者で認知機能障害(病前推定IQからの低下)がみられることが報告されている^{3,32)}。しかし、認知機能障害の程度の詳細な分布はこれまでに明らかにされていない。われわれは、これまでに知的機能の簡易評価(JART)^{19,20)}と日本語版ウェクスラー成人知能検査第3版(WAIS-III)²³⁾の差をみることにより、認知機能障害を評価するという方法を用いてきた¹²⁾。JARTは、統合失調症患者の病前IQを推定するために、広く用いられてきた評価方法である^{2,5,8,10,13,18,25~27,31)}。

本研究は、統合失調症患者における認知機能障害の程度と分布を多施設のサンプルを用いて明らかにすること、さらに、認知機能障害が患者と健常者を判別する方法として有用であるかを検討することを目的として行った。

I. 研究の方法および結果

1. 対象および方法

日本国内の11の大学病院、医療センター(大阪大学医学部附属病院、北海道大学病院、東京大学医学部附属病院、順天堂大学医学部附属病院、九州大学病院、岡山大学病院、名古屋大学医学部附属病院、関西医科大学附属病院、京都大学医学部附属病院、藤田保健衛生大学病院、肥前精神医療センター)からリクルートされた、446名の統合失調症患者および大阪大学でリクルートされた健常者686名を対象とした(表1)。健常者は、研究

著者所属：1) 大阪大学大学院人間科学研究科 2) 大分大学大学院教育学研究科 3) 福島大学人間発達文化学類 4) 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 5) 自然科学研究機構生理学研究所 6) 京都大学大学院医学研究科認知行動脳科学分野 7) 順天堂大学医学部精神医学教室 8) 東京大学大学院医学系研究科精神医学分野 9) 九州大学大学院医学研究科精神医学 10) 名古屋大学未来社会創造機構 11) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学・親と子どもの心療学分野 12) 北海道大学大学院医学研究科精神医学分野 13) ジョンズ・ホプキンス大学公衆衛生大学院 14) 肥前精神医療センター臨床研究部 15) 京都大学大学院医学研究科精神医学教室 16) 藤田保健衛生大学医学部精神神経科学 17) 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学教室 18) 関西医科大学精神神経科 19) 国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル・メディカルセンター 20) 大阪大学大学院連合小児発達学研究科附属子どものこころの分子統御機構研究センター

本論文はPCN誌に掲載された最新の研究論文⁹⁾を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

表1 統合失調症患者と健常者の比較

	統合失調症患者 (N=446)		健常者 (N=686)		χ^2, F	P 値
	平均	標準偏差	平均	標準偏差		
性別 (男性/女性)	228/218		340/346		0.26	0.61
年齢	35.8	12.0	35.5	13.7	0.12	0.73
教育歴 (年)	13.7	2.4	14.5	1.9	35.6	3.2×10^{-9}
病前推定 IQ (JART)	100.5	10.7	108.2	7.6	196.5	2.8×10^{-41}
現在の IQ (FSIQ)	84.2	17.7	111.6	12.2	947.1	1.5×10^{-151}
推定認知機能障害スコア [†]	-16.3	13.2	3.4	10.2	805.2	3.6×10^{-134}

FSIQ：full-scale intelligence quotient

[†]：認知機能障害スコアは、FSIQ と推定病前 IQ の差を取り、算出された。
(文献9より和訳して引用)

参加にあたり、過去に精神科などで治療を受けた経験の有無、神経学的異常、内科疾患の有無、現在の服薬状況などを確認し、構造化面接 (SCID-NP) を用いてスクリーニングされた者のみが対象となった。

本研究は各研究施設において倫理委員会の承認を得て実施され、研究参加者から同意を得て行われた。

現在の知的機能の指標として WAIS-III の全検査 IQ (FSIQ) を算出し、病前の推定 IQ は JART の 25 項目短縮版を使用した^{19,24}。推定認知機能障害スコアは、現在の知的機能 (WAIS-III の FSIQ) から病前の推定 IQ の差により算出した^{12,22}。先行研究で用いられた基準に沿って、認知機能障害スコアが -10 以下であった場合に、認知機能障害 (認知機能の低下) があると評価した^{3,15,17,32}。また、WAIS-III 簡略版³⁰で使われる 2 つの下位検査 (「類似」「記号探し) を用いて算出した現在の推定 IQ (EIQ) を、推定認知機能障害スコアの算出に用いた場合の分布と、FSIQ を算出に用いた場合との比較を行った。

2. 結果

統合失調症患者と健常者では、年齢と性別比については群間差がなかったが ($P=0.73, 0.61$)、統合失調症患者では、教育歴が有意に短かった ($P=3.2 \times 10^{-9}$)。分散分析で推定認知機能障害スコア

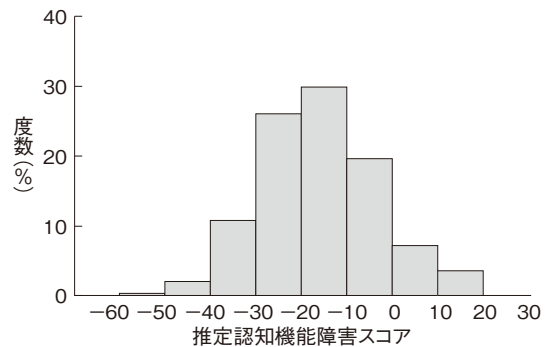


図1 統合失調症患者の認知機能障害スコアの分布
(文献9より和訳して引用)

アを統合失調症患者と健常者で比較した。その結果、統合失調症患者で健常者よりもスコアが有意に低く ($F=805.2, P=3.6 \times 10^{-134}$)、FSIQ および病前推定 IQ でも患者が有意に低かった ($F=196.5, P=2.8 \times 10^{-41}$ および $F=947.1, P=1.5 \times 10^{-151}$)。統合失調症患者の平均の認知機能障害スコアは、-16.3 であり、認知機能障害があると評価される -10 を下回っていた。統合失調症患者で、-10 以下の患者が 69.3% であり、さらに、-20 以下の患者が 39.7% であった (図1)。

さらに、認知機能障害スコアの算出に FSIQ および EIQ を用いた場合のスコアの分布を Kruskal-Wallis test で比較したところ、有意差は認められず ($\chi^2=0.9, P=0.35$)、WAIS-III 下位検査の

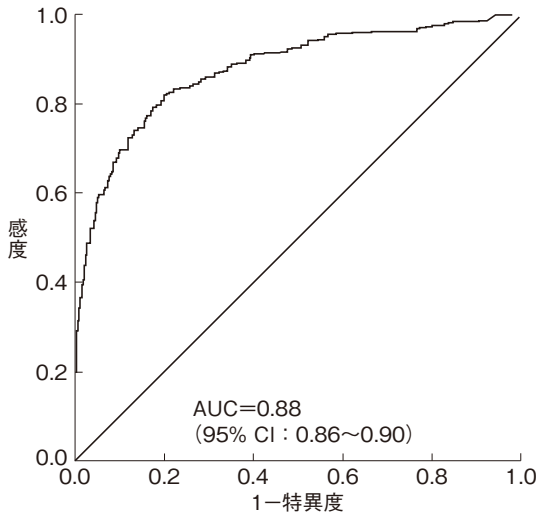


図2 統合失調症患者の判別に関する ROC 曲線
(文献9より和訳して引用)

「類似」「記号探し」より算出した簡略版の EIQ を認知機能障害スコアの算出に用いた場合でも、FSIQ を用いた認知機能障害スコアと同様の分布を示した。

推定認知機能障害スコアの診断における有用性を検討するために、判別分析、receiver operating characteristic (ROC) 分析を行い、推定認知機能障害スコアが統合失調症患者と健常者を判別できる精度を検討した。その結果、81.6%が正しく判別された。また、感度 0.79、特異度 0.83 であり、AUC は 0.88 という性能であった (図 2)。

II. 考 察——本論文の意義、苦勞・工夫したことなどを含めて——

1. 考 察

本研究では、統合失調症患者は明らかな認知機能障害、認知機能の低下を示すことが確認された。本研究は認知機能障害の程度と分布を示したもので、これまででもっとも大規模なものである。

結果から、統合失調症患者は病前の推定レベルから、平均 16.3 (IQ) の低下を示した。先行研究で用いられた認知機能障害の基準 (10 の低下) に基づくと^{3,15,17,32}、およそ 70% の患者が認知機能障

害をもつと判断され、残りの 30% は認知機能が保たれていると判断された。さらに、約 40% の患者は 20 以上の低下を示し、約 14% は 30 以上の低下を示していた。このような分布 (図 1) をもとに考えると、30 以上の低下は重度 (13.5% が該当)、20~30 の低下は中等度 (26.3% が該当)、15~20 の低下は軽度 (15.9% が該当)、10~15 の低下は境界域 (13.7% が該当)、10 以下の低下は正常範囲 (30.7% が該当) と解釈することができる考えた。このような基準は、推定認知機能障害スコアを解釈するために有用であると考えられるが、この基準を用いることの妥当性は、今後の研究で検討される必要がある。

また、推定認知機能障害スコアの算出に、FSIQ を用いた場合と、WAIS-III 簡略版の EIQ を用いた場合で、分布は類似しており、認知機能障害の推定における EIQ の有用性を示唆している³⁰。推定認知機能障害スコアは、患者と健常者を判別するのに有用であり、これまでに行われた判別方法と同程度の有用性を示し¹⁴、このような方法を補助診断として用いることができる可能性を示唆した。

本研究では、先行研究と比較して、認知機能障害をもつ患者の割合が高かったが^{3,15,17,32}、これは測定時点の問題や、精神症状、服薬、罹病期間、治療状況などのさまざまな影響があることが想定される。これらの要因が、本研究において高い割合で認知機能障害を示す患者がみられたことに影響している可能性があり、今後の研究で検討されるべき課題である。本研究では病前機能の推定に JART を用いたが、漢字を読む検査である JART で推定できる IQ の範囲には限界があり、全般的な病前機能を推定できるわけではない。認知機能障害スコアが +10 以上の患者には、これらの測定上の限界が推定に影響している可能性がある。推定された結果は、実際の病前機能と等しいものではなく、推定である点に留意しておく必要がある。また、EIQ は FSIQ との相関が 0.9 と高いものの、全般的機能と一致するわけではなく、ばらつきがあることも限界の 1 つとして認識しておく必要がある。

2. 工夫・苦勞したこと

本研究では、認知機能障害の分布を明らかにするため、大規模なサンプルを必要とした。多施設共同研究であったため、データの集積にあたっては、さまざまな関係者の協力のもとに行われた。このような研究の協力体制を築いていくことが非常に重要であったと思われる。また、当初は複数のコホートでも分布が変わらないことを示すための工夫として、3つのコホートに分けて解析を行っていた。しかし、査読者からの提案で1つにまとめて解析を行い、非常に明快な結論を得ることができた。

3. 意義

本研究では、多施設共同研究によって統合失調症患者の認知機能障害の程度と、その分布を明らかにした⁹⁾。このような方法を用いることによって、これまでに行われてきた、現在の認知機能評価だけでは把握することが難しい、病前の機能からの低下を推定できることは、大きな意義がある。

統合失調症患者のなかには、認知機能の低下の目立ちにくい群から顕著な認知機能障害を示す群まであり、多様な患者が含まれる。現在の認知機能の評価のみでも、患者の社会適応のための能力を検討するうえでは有用であるが、患者の発症後の個人内変化を評価することができないという問題点があった。たとえば、現在の認知機能が同程度の患者であっても、発症後に認知機能が低下していない患者と、低下して現在の水準になっている患者では、適応状態は大きく異なる場合がある。このような観点は、患者の復職、就労支援を考えていくうえで重要な問題である。病前の機能と現在の機能の両方を評価することで、認知機能障害の有無と程度を評価し、治療に生かすことができると考えられる。また、WAIS-III簡略版を用いることによって、従来は90~120分程度必要であった評価が10分程度で実施でき、認知機能障害を臨床現場で評価できるようになることは意義がある。

おわりに

——今後の課題および方向性——

本研究において、統合失調症患者の認知機能障害を定量的に測定する方法を用いたが、この方法における課題として、病前から知的障害がある場合には慎重に解釈をすべきであること、および認知機能のすべての側面（記憶、注意機能など）を網羅した評価ではないことに留意する必要がある。今後の課題として、このような方法を用いて測定した認知機能障害（機能の低下）が統合失調症患者の機能的予後や、就労などの社会機能に影響する可能性について、検討していく必要がある。また、本研究では認知機能障害スコアの暫定的な基準を提案したが、このような基準を用いることの妥当性や有用性について、今後の研究で明らかにする必要がある。このような基準を利用することで、患者の予後や復職の可能性、必要な支援の程度などを示すことができるかどうかなど、横断的な検討に加え、縦断的研究によって明らかにしていくことが課題である。

認知機能障害の評価を臨床応用し、普及していくことは、認知機能障害に対する治療を適切に行っていくためにも必要であり、今回得られた成果を臨床に生かしていくために、学会などにおけるワークショップなどでも普及活動に努めている⁶⁾。このような方法を、認知機能障害をターゲットとした創薬を目的とした研究に利用していくことで、認知機能障害の治療、改善をめざした臨床研究にも貢献しうると考えられる。

本研究は、JSPS 科研費 JP25293250, JP16H05375, JP26860924, 16H01689, 16H06395, 16H06399, 16K21720, 革新的技術による脳機能ネットワークの全容解明プロジェクト、大阪大学未来知創造プログラムの助成を受けた。

利益相反

開示すべき利益相反状態にある企業・組織または団体
講演料 橋本直樹：大日本住友製薬株式会社、大塚製薬株式会社、尾崎紀夫：アステラス製薬株式会社、MSD 株式会社、大塚製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、グラクソ・スミスクライン株式会社、武田薬品工業株式会社、田辺三菱製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、ノバル

ティスファーマ株式会社, 日本イーライリリー株式会社, ファイザー株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社, 持田製薬株式会社, ヤンセンファーマ株式会社, 吉富薬品株式会社.

原稿料 尾崎紀夫: アステラス製薬株式会社, MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 大日本住友製薬株式会社, ノバルティスファーマ株式会社, 日本イーライリリー株式会社, ファイザー株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社, 持田製薬株式会社, ヤンセンファーマ株式会社, 吉富薬品株式会社.

研究費・助成金 尾崎紀夫: 大日本住友製薬株式会社.

奨学(奨励) 寄付 大矢一登: 大塚製薬株式会社, グラクソ・スミスクライン株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社. 尾崎紀夫: エーザイ株式会社, MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 武田薬品工業株式会社, 株式会社ツムラ, 地球快適化インスティテュート株式会社, 日本イーライリリー株式会社, 日本メジフィジックス株式会社, ノバルティスファーマ株式会社, ファイザー株式会社.

企業などが提供する寄付講座 尾崎紀夫: 帝人在宅医療株式会社.

その他 住吉チカ: CogState 社, 大矢一登: 大塚製薬株式会社, Meiji Seika ファルマ株式会社, 尾崎紀夫: 大日本住友製薬株式会社, 地球快適化インスティテュート株式会社, 大正製薬株式会社.

謝辞 本研究に参加されたすべての方に感謝申し上げます.

文 献

- 1) Allen, D. N., Goldstein, G., Warnick, E. : A consideration of neuropsychologically normal schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc*, 9 ; 56-63, 2003
- 2) Azechi, M., Iwase, M., Ikezawa, K., et al. : Discriminant analysis in schizophrenia and healthy subjects using prefrontal activation during frontal lobe tasks : a near-infrared spectroscopy. *Schizophr Res*, 117 ; 52-60, 2010
- 3) Badcock, J. C., Dragović, M., Waters, F. A., et al. : Dimensions of intelligence in schizophrenia : evidence from patients with preserved, deteriorated and compromised intellect. *J Psychiatr Res*, 39 ; 11-19, 2005
- 4) Bowie, C. R., Harvey, P. D. : Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2 ; 531-536, 2006
- 5) Chou, P. H., Koike, S., Nishimura, Y., et al. : Similar age-related decline in cortical activity over frontotemporal regions in schizophrenia : a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Bull*, 41 ; 268-279, 2015
- 6) COCORO 認知社会機能プロジェクト : 統合失調症の簡便な測定法とは (http://www.sp-web.sakura.ne.jp/lab/method_cognitive-impairment.html) (参照 2018-02-21)
- 7) Fujino, H., Sumiyoshi, C., Sumiyoshi, T., et al. : Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-III in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 ; 534-541, 2014
- 8) Fujino, H., Sumiyoshi, C., Sumiyoshi, T., et al. : Predicting employment status and subjective quality of life in patients with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*, 3 ; 20-25, 2016
- 9) Fujino, H., Sumiyoshi, C., Yasuda, Y., et al. : Estimated cognitive decline in patients with schizophrenia : a multicenter study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 71 ; 294-300, 2017
- 10) Fukumoto, M., Hashimoto, R., Ohi, K., et al. : Relation between remission status and attention in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 ; 234-241, 2014
- 11) Hagiya, K., Sumiyoshi, T., Kanie, A., et al. : Facial expression perception correlates with verbal working memory function in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69 ; 773-781, 2015
- 12) Hashimoto, R., Ikeda, M., Ohi, K., et al. : Genome-wide association study of cognitive decline in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 170 ; 683-684, 2013
- 13) Hashimoto, R., Ikeda, M., Yamashita, F., et al. : Common variants at 1p36 are associated with superior frontal gyrus volume. *Transl Psychiatry*, 4 ; e472, 2014
- 14) John, J. P., Arunachalam, V., Ratnam, B., et al. : Expanding the schizophrenia phenotype : a composite evaluation of neurodevelopmental markers. *Compr Psychiatry*, 49 ; 78-86, 2008
- 15) Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., et al. : IQ decline in cross-sectional studies of schizophrenia : methodology and interpretation. *Psychiatry Res*, 158 ; 181-194, 2008
- 16) Kremen, W. S., Vinogradov, S., Poole, J. H., et al. :

Cognitive decline in schizophrenia from childhood to midlife : a 33-year longitudinal birth cohort study. *Schizophr Res*, 118 ; 1-5, 2010

17) Leeson, V. C., Sharma, P., Harrison, M., et al. : IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis : a 3-year longitudinal study. *Schizophr Bull*, 37 ; 768-777, 2011

18) Marumo, K., Takizawa, R., Kinou, M., et al. : Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage*, 85 ; 518-526, 2014

19) 松岡恵子, 金 吉晴 : 知的機能の簡易評価 (Japanese Adult Reading Test : JART). 新興医学出版社, 東京, 2006

20) Matsuoka, K., Uno, M., Kasai, K., et al. : Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words : Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin Neurosci*, 60 ; 332-339, 2006

21) Meier, M. H., Caspi, A., Reichenberg, A., et al. : Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period : evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry*, 171 ; 91-101, 2014

22) Miura, K., Hashimoto, R., Fujimoto, M., et al. : An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia. *Schizophr Res*, 160 ; 228-229, 2014

23) Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., et al. : Generalized cognitive deficits in schizophrenia : a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*, 56 ; 749-754, 1999

24) 日本版 WAIS-III 刊行委員会 : WAIS-III 成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd ed). 日本文

化科学社, 東京, 2006

25) Nishimura, Y., Takizawa, R., Koike, S., et al. : Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. *Neuroimage*, 85 ; 527-534, 2014

26) Ohi, K., Hashimoto, R., Ikeda, M., et al. : Glutamate networks implicate cognitive impairments in schizophrenia : genome-wide association studies of 52 cognitive phenotypes. *Schizophr Bull*, 41 ; 909-918, 2015

27) Ohi, K., Hashimoto, R., Yasuda, Y., et al. : The SIGMAR1 gene is associated with a risk of schizophrenia and activation of the prefrontal cortex. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 ; 1309-1315, 2011

28) Palmer, B. W., Dawes, S. E., Heaton, R. K. : What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev*, 19 ; 365-384, 2009

29) Sheitman, B. B., Murray, M. G., Snyder, J. A., et al. : IQ scores of treatment-resistant schizophrenia patients before and after the onset of the illness. *Schizophr Res*, 46 ; 203-207, 2000

30) Sumiyoshi, C., Fujino, H., Sumiyoshi, T., et al. : Usefulness of the Wechsler Intelligence Scale short form for assessing functional outcomes in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 245 ; 371-378, 2016

31) Watanabe, Y., Tanaka, H., Tsukabe, A., et al. : Neuromelanin magnetic resonance imaging reveals increased dopaminergic neuron activity in the substantia nigra of patients with schizophrenia. *PLoS One*, 9 ; e104619, 2014

32) Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., et al. : Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry*, 57 ; 907-913, 2000