

精神病性障害における神経認知障害の研究の進歩

松岡 洋夫

統合失調症を代表とする精神病性障害の認知機能研究の進歩は、この障害の病態、診断、治療の各領域に新たな視点を与えた。近代の薬物療法や心理社会療法の発展にもかかわらず、この疾患でのリカバリー率の改善は不十分である。この問題の背景の1つに、経過や予後の予測にはあまり重要でない精神病症状の偏重によって、陰性症状や認知（神経認知、社会認知）障害の治療が軽視されてきたことが挙げられる。実際、神経認知機能の各構成要素（注意/覚醒、処理速度、論理的思考、学習/記憶など）は、地域機能、社会行動、問題解決能力、対人技能などの日常生活能力のさまざまな局面と複雑に関連する。最近の精神病性障害の前方視的追跡研究とリスク因子の研究は、認知障害の生涯軌跡を明らかにしつつある。つまり、小児期より以前で形成される早期の認知障害と、青年期から早期成人期での認知発達遅延とで軌跡は構成され、前者は疾患非特異的な疾患の重症化病理、後者は精神病性障害に特異的な中核的病理の可能性がある。また、この疾患の発症前後から発症後5年（おそらく10年程度）は神経変性疾患のような認知機能の悪化は認められず、神経発達仮説がさらに支持される。統合失調症の生涯経過は多様であり、単一の疾患ではなく異種的な症候群の集合体である。神経認知障害からの異種性解明が進んでおり、神経認知障害の質的ないし量的な差異から、統合失調症は3~4つの下位群に分かれる可能性がある。精神病性障害と精神病性双極性障害をまとめて検討すると、これらの下位群はDSMやICDの診断とはあまり対応せず、DSMとICDの分類は病態分類ではないことが示唆される。これらの異種性を考慮した臨床表現型、エンドフェノタイプ、遺伝子型、神経回路などに基づいた分類と病態研究の発展は、個別化医療、精密医療を精神医療においても現実のものにするだろう。

<索引用語：異種性、神経認知、精神病性障害、統合失調症、発達障害仮説>

はじめに

この四半世紀における統合失調症を代表とする精神病性障害の遺伝学、疫学、脳画像などにおける研究の進歩は、この障害の病態、診断、治療に新たな視点を与えてきた。特に、精神病の早期介入研究によって発症前の“軌跡”が明らかになりつつあり^{27,28)}、発症のリスク因としての神経認知障害の重要性が明確になってきた。これは認知障害を病態の中核と考えた19世紀後半から20世紀当初のMorel, B. A. やKraepelin, E. の時代への回帰ともいわれているが³⁷⁾、現在では統合失調症で

の遺伝子・環境相互作用や神経発達障害としての認知障害(社会認知も含む)が解明されつつあり、病因病態論として「社会発達・認知モデル」が有力と考えられる¹⁵⁾。多領域の研究の進歩を背景に米国精神医学会は、2013年刊行のDSM-5のために「研究行動計画」(2002年)を提示し、それまでの研究成果を取り込んで精神疾患の新たな分類と診断のシステムを導くことを明示した²²⁾。この過程で統合失調症においては神経認知障害を診断基準に組み入れる提案がなされたが¹⁸⁾、他の疾患や健常者との境界に不明の点があるとして見送ら

れた³⁵⁾。これは各疾患間の重複や、正常から前駆状態そして疾患までの境界に関する現在の精神疾患全体の病因病態論および診断学がかかえている本質的課題そのものである。なお、認知障害はDSM-5の本文ではなく第Ⅲ部においてではあるが、精神病関連の8つの症状次元重症度評価の1つとして採用された¹⁾。

病因病態を反映し治療反応性や転帰の予測に有益な診断学を達成するために、病態からの研究アプローチとしてアメリカ国立精神衛生研究所(National Institute of Mental Health : NIMH)はRDoC (Research Domain Criteria) プロジェクトを立ち上げた⁷⁾。一方、創薬を含む治療学の領域では、精神病的障害の回復、特に機能寛解が現在の治療では不十分であり、その原因として陰性症状や認知障害の治療の停滞が指摘されている。NIMHはこうした問題を克服するために陰性症状と認知障害の評価を標準化して創薬などを促進するために、それぞれCANSAS (Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia) プロジェクト²¹⁾とMATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) プロジェクト⁵⁾を立ち上げ、新たな評価方法が確立されつつある。以上のような現代の研究の流れを踏まえて、精神病的障害の神経認知障害について以下に概説する。なお、本稿では、認知機能は神経認知機能と社会認知機能で構成されるものと定義する。

I. リカバリーと神経認知障害

初回入院または初回診断の統合失調症で1年以上追跡された患者の半数弱は比較的良好な転帰を示す³⁷⁾。しかし、より厳密にみると、初回エピソード精神病において症状と機能の両方が2年以上安定するのは、メタ解析では約38%で²³⁾、統合失調症に限定すると症状ないし機能が2年以上安定しリカバリーを達成しているといえるのはメタ解析では13.5%である¹⁶⁾。これらのメタ解析では、近年の薬物療法や心理社会療法の発展、さらに初回エピソード精神病への専門的治療の普及に

もかかわらず、時代とともに改善がみられないか悪化するしている。また、統合失調症の標準化死亡率はメタ解析では現代ほど高くなっており³³⁾、その原因が疾患特性によるものか、社会環境によるものか、薬物関連によるものかを早急に明確にすることが重要な課題となっている。近年発展した地域アウトリーチサービス、家族心理教育や認知行動療法などの心理社会療法、そして第二世代抗精神病薬の普及と難治例へのclozapine療法(23.7%で使用)などが充実したイギリスのある地方都市での2006年の臨床評価と、それらの治療法が発展する以前(1981年)の同地域での臨床評価を比較した研究では、2006年では入院率は低いものの、未婚率や失業率はむしろ高くなっており、全体的に社会機能には改善を認めなかった³⁴⁾。

こうした問題の背景の1つに、経過や予後の予測にはあまり役立たないが同定容易な精神病症状を偏重した病態論や治療論によって、陰性症状や認知障害の治療が軽視されてきたことが挙げられる¹⁷⁾。例えば、病状が安定している統合失調症患者での全般的な日常生活能力は認知機能の総合得点と相関し¹⁹⁾、さらに認知機能の各構成要素(注意/覚醒、処理速度、論理的思考、学習/記憶、実行機能など)が、地域機能、社会行動、問題解決能力、対人技能などの機能的転帰のさまざまな局面と複雑に関連することが示されている⁹⁾。また、認知機能から機能的転帰までの経路には、社会認知障害、患者の負の信念、動機づけ障害などの陰性症状も介在しており¹²⁾、さらにリカバリー自体には他にもさまざまな心理的要因(自己スティグマや不合理な信念)、社会的要因(経済、就労、生活の状況)、身体的健康も関与する¹³⁾。DSM-5¹⁾の第Ⅲ部で推奨されているWHO DAS 2.0 (World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0)のような患者ごとの多面的能力評価を行い、それと認知機能などとの関連を明確にする個別化医療の視点が今後重要である。

II. 神経認知障害の生涯軌跡

認知障害は、発達の早期から出現し発症後も持

続し機能的転帰に強く影響し、現在の抗精神病薬による治療効果に乏しく、発症予防と治療の新たな標的となる^{17,27,28)}。認知障害の発展過程を正確に知るためには、長期追跡研究が重要であるが、ニュージーランドのダニーデンで行われた1,037名(1972年4月～1973年3月に出生)を対象とした出生コホート追跡研究において、知能を3歳から30年追跡したデータが公表された^{29,32)}。これによると、健常者群と比較して、境界知能群、30年後でのうつ病転帰群と統合失調症転帰群の3群は、7～13歳までは、知能がほぼ一定して低下していたが(重症度は、境界知能群>統合失調症転帰群>うつ病転帰群)、さらにその後の13～38歳まで健常者と同様に知能は発達向上するものの統合失調症群だけは緩徐であるため発達が遅延していた²⁹⁾。つまり、統合失調症の認知障害は、7歳より以前で形成される早期の認知障害(特に論理的思考に関連する言語性発達の障害)と、13歳以降の青年期から早期成人期での認知発達の遅延(特に、注意や作業記憶の障害)とで構成されており³²⁾、前者は疾患非特異的な統合失調症の重症化病理、後者は統合失調症特異的な中核的病理と解釈できるかもしれない。なお、知能が進行性に絶対的に悪化し続ける神経変性疾患のような変化は認められなかった³²⁾。

イスラエルで行われた71万人の徴兵コホートで、16～17歳の青年男子を15年間追跡し、統合失調症で初回入院する以前での社会機能(役割機能、対人機能、自律機能)を評価した研究で、統合失調症転帰群はすでに最初の登録時点から役割機能や対人機能が低下しており、入院の5年前からさらに社会機能が全体的に低下することが示された³⁹⁾。これは先の出生コホート研究を支持する所見と思われる。

次に、精神病発症前後での神経認知障害の変化に関する研究結果はこれまで混在していたが、健常対照群との比較を含み、かつ縦断的に追跡した25研究における精神病の超ハイリスク群(560名)と初回エピソード精神病群(905名)のメタ解析結果が報告された³⁾。これによると超ハイリスク

群では、発症前後で認知機能に変化はみられず、精神病への移行群と非移行群での縦断的認知機能変化でも差異はみられなかった。また、初回エピソード精神病群では、発症5年以内(おそらく10年以内でも)での認知機能の悪化はなく、むしろ学習効果の現れやすい課題では精神症状の改善とともに認知機能も改善することが見出された。この報告は重要な意味をもっており、第一に、統合失調症での認知障害は精神病発症のかなり以前ですでに確立されていること²⁰⁾、第二に、認知障害が形成される小児期以前への介入戦略も必要であることを示唆している²⁶⁾。第三に、統合失調症は発症早期に再発を繰り返して進行性に悪化するという一種の神経変性仮説²⁵⁾に対して、この知見はそれを否定し神経発達仮説を支持している³⁾。第四に、発症前後での認知機能の変化がみられないことは、現在の精神病移行概念に対しての疑問が生じる。つまり、連続的な現象である精神病症状の程度や持続を指標にして、恣意的に移行(発症)のカットオフを設定している現状への本質的意味が問われる³⁸⁾。

以上のように、神経認知機能の研究では、小児期、青年期、早期成人期での認知発達の特徴を考慮する必要があるが、さらに早期成人期以降の加齢との関連に関する研究も数少ないが行われている。それによると発症20年後には、もともとの認知予備能の低い群での加齢の加速化や、不自然な認知変化が起こることが報告されている^{11,14)}。後者には、抗精神病薬使用、アルコール使用障害、メタボリック症候群、ライフスタイル、ストレス、居住環境などの要因が関与している^{4,36)}。

Ⅲ. 統合失調症の異種性から個別化医療へ

精神病発症後の精神症状の推移をみても、治療で症状が容易に消滅し安定した経過をたどる予後良好な群から、症状が変動する群、治療には反応しない重症群までさまざまあり²⁾、統合失調症は単一の疾患ではなく異種的な症候群の集合体であることは古くから指摘されてきた。薬物治療反応性、臨床表現型に加えて、認知機能や脳画像所見

などのエンドフェノタイプ、さらには遺伝子型などを指標とした異種性解明の研究が近年急速に進んでいるが、ここでは神経認知機能を中心とした最近の統合失調症異種性研究を取り上げる。

Gilbert, E. ら¹⁰⁾は、統合失調症患者 112 名を対象に、視覚性エピソード記憶、作業記憶、言語性エピソード記憶、処理速度の神経認知機能課題を施行し、クラスター解析によってすべての検査項目でほぼ正常の群、視覚記憶と処理速度が特に低下している選択的障害群、全般的障害群の 3 群を同定した(全対象に占める割合は、それぞれ 43%, 41%, 16%)。初回エピソード精神病ないし初回入院から 15~20 年後の治療反応性と機能転帰をほぼ正常の群と比較すると、選択的障害群はいずれも良好であったが、全般的障害群はいずれも不良であった。

Lewandowski, K. E. ら²⁴⁾は、統合失調症、統合失調感情障害、精神病性双極性障害の 167 名を対象に、種々の神経認知機能検査を施行し、その結果をクラスター解析したところ、神経認知機能が正常群(クラスター 1)、処理速度と実行機能が比較的正常で他の機能が遂行不良を示す混合型(クラスター 2)、視空間学習が正常で他の機能が遂行不良を示す混合型(クラスター 3)、全般性に重度の遂行不良を示す群(クラスター 4)を同定した(全対象に占める割合は、それぞれ 28%, 25%, 21%, 26%)。全般性重症群は精神症状も重症で、教育年数が低く、他のいくつかの臨床指標においても群間差異を認めた。また診断との関連では、統合失調症はクラスター 3, 4 に多く、統合失調感情障害はクラスター 2, 4 に多く、精神病性双極性障害はクラスター 1 に多いが、クラスターの診断特異性はなく、神経認知障害は診断横断的に出現することが示された。

Dickinson, D. ら⁸⁾は、統合失調症スペクトラム障害 549 名を対象に、陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS)のクラスター解析による下位分類を試み、3 群を同定し、それらは軽度の神経認知障害群、中等度の神経認知障害群、重度の神経認知障

害群でもあった(全対象に占める割合は、それぞれ 55%, 22%, 23%)。軽度の神経認知障害群は解体症状が目立たず、高い社会機能を有し、中等度の神経認知障害群は興奮や敵意などの陽性症状、不安、抑うつ、罪責、緊張などが目立ち、気分障害の治療薬を多く使用されており、重度の神経認知障害群は陰性症状や解体症状が強く、低い教育年数と関連していた。

Weinberg, D. ら⁴⁰⁾は、統合失調症と統合失調感情障害の患者 96 名を対象に、発症前の推定 IQ と発症後の IQ の差と脳構造指標を用いたクラスター解析から、正常維持群(病前推定 IQ は 110 で発症後は 108)、中等度悪化群(病前推定 IQ は 104 で発症後は 93)、重度悪化群(病前推定 IQ は 100 で発症後は 77)、重度維持群(病前推定 IQ は 85 で発症後は 81)の 4 群を同定した(全対象に占める割合は、それぞれ 26%, 34%, 28%, 12%)。正常維持群は注意、処理速度の異常、中等度悪化群は言語記憶、作業記憶の異常が目立つがより正常維持群に類似し、重度悪化群は言語流暢性の異常、陰性症状、脳構造異常が目立ったが、重度維持群は弁別的特徴が乏しかった。

Clementz, B. A. ら⁶⁾は、統合失調症、統合失調感情障害、精神病性双極性障害の患者 711 名を対象として、認知機能検査、精神生理学的検査などの結果から認知制御と感覚運動反応性の 2 つの指標を取り出した。それらの多変量解析によって、感覚運動反応性の低下だけを示す臨床的軽症群、認知制御の障害と感覚運動反応性の亢進を示す臨床的中等症群、認知制御の強い障害と感覚運動反応性の強い低下を示す臨床的重症群の 3 群を同定した(全対象に占める割合は、それぞれ 39%, 32%, 29%)。これらの下位群は DSM 診断との対応は弱く、現在の診断学が病態を反映していないことを示唆している。

以上のように、研究間での結果は方法論や対象群の差異もあり必ずしも一致していないが、神経認知障害の重症度や病前からの変化の程度から、少なくとも統合失調症の病態は 3~4 群程度に下位分類され、しかも、それは単に神経認知機能の

量的な偏倚だけではなく質的にも異なる下位群の可能性もある。先に、著者は精神病の早期介入研究から統合失調症の発症経路の臨床的異種性として、Myin-Germeys, I. と van Os, J.³¹⁾によって提唱された“認知経路”と“感情経路”の発症過程モデルを紹介したが^{27,28)}、これは臨床表現型とエンドフェノタイプを組み入れたより包括的な下位分類で、さらに遺伝子型との関連の可能性も推定されている⁴¹⁾。認知経路での発症とは、前述の重症化病理としての小児期より以前で形成される早期の認知障害^{29,32)}が強くかかわり、この早期の認知障害を背景に、その後の青年期から早期成人期で遺伝子・環境相互作用の影響をさまざまなレベルで受けながら認知発達の遅延^{29,32)}が加わり、その過程で微弱な陰性/解体症状、閾値下の精神病症状を経て、慢性持続性の経過をたどる精神病症候群を示す。他方、感情経路での発症の場合、早期の認知障害^{29,32)}はそれほど目立たず、青年期から早期成人期での遺伝子・環境相互作用の影響をさまざまなレベルで受けながら認知発達の遅延^{29,32)}が加わり、それと同時に感情調整障害としてのストレス感受性が亢進し、感情症状や精神病症状が挿間性に出現し、転帰良好な経過をたどる精神病症候群を示す。これは上述のClementzらの結果⁶⁾と類似している。

おわりに

上述の発症過程モデルを視野に入れ、個別化医療に向けて今後取り組むべき課題は、認知機能と陰性症状の適切な評価^{5,21)}はもちろんのこと、発症までのその他の表現型、エンドフェノタイプとしての脳画像評価、さらに遺伝子型評価を総合的かつ詳細に捉えることである。特に認知機能評価では、胎生期から始まり小児期、青年期、早期成人期での発達段階ごとの認知、運動、社会性の発達を評価する方法の確立、感情調整障害に関しては、パーソナリティ特性、生育環境の評価、ストレス反応性の評価、不安、抑うつ、緊張を体系的に評価する方法の確立が重要だろう。

最後にイギリスの精神科医の重鎮であり、この

研究領域を代表するロンドン大学のRobin Murray教授の言葉を紹介し結びとしたい。

「私は統合失調症の概念の終焉をすぐに見たい。すでに統合失調症は単に精神病の重症極にすぎないということで、ある独立した一単位であるという知見は決定的に傷つけられている。さらに、この症候群は、例えば、コピー数多型で惹起される場合、薬物乱用によって惹起される場合、社会的逆境によって惹起される場合などのようにすでに分解され始めている。おそらくこの過程は加速し、統合失調症という用語は“浮腫”のように歴史に閉じ込められるだろう³⁰⁾(p.255-256, 著者訳)。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). American Psychiatric Publishing, Arlington, 2013 (日本精神神経学会 日本語版用語監修, 高橋三郎, 大野 裕監訳 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 東京, 2014)
- 2) Austin, S. F., Mors, O., Budtz-Jørgensen, E., et al. : Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis : a 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr Res*, 168 : 84-91, 2015
- 3) Bora, E., Murray, R. M. : Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis : do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull*, 40 : 744-755, 2014
- 4) Bora, E. : Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. *Psychol Med*, 45 : 1-9, 2015
- 5) Buchanan, R. W., Davis, M., Goff, D., et al. : A summary of the FDA-NIMH-MATRICES workshop on clinical trial design for neurocognitive drugs for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 31 : 5-19, 2005
- 6) Clementz, B. A., Sweeney, J. A., Hamm, J. P., et al. : Identification of distinct psychosis biotypes using

brain-based biomarkers. *Am J Psychiatry*, 173 ; 373-384, 2016

7) Cuthbert, B. N. : The RDoC framework : facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry*, 13 ; 28-35, 2014

8) Dickinson, D., Pratt, D. N., Giangrande, E. J., et al. : Attacking heterogeneity in schizophrenia by deriving clinical subgroups from widely available symptom data. *Schizophr Bull*, 44 ; 101-113, 2018

9) Fett, A. K., Viechtbauer, W., Dominguez, M. D., et al. : The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia : a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 35 ; 573-588, 2011

10) Gilbert, E., Mérette, C., Jomphe, V., et al. : Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264 ; 333-343, 2014

11) Granholm, E., Link, P., Fish, S., et al. : Age-related practice effects across longitudinal neuropsychological assessments in older people with schizophrenia. *Neuropsychology*, 24 ; 616-624, 2010

12) Green, M. F., Hellemann, G., Horan, W. P., et al. : From perception to functional outcome in schizophrenia : modeling the role of ability and motivation. *Arch Gen Psychiatry*, 69 ; 1216-1224, 2012

13) Harvey, P. D., Strassnig, M. : Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia : cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry*, 11 ; 73-79, 2012

14) Harvey, P. D., Rosenthal, J. B. : Cognitive and functional deficits in people with schizophrenia : evidence for accelerated or exaggerated aging? *Schizophr Res*, 196 ; 14-21, 2018

15) Howes, O. D., Murray, R. M. : Schizophrenia : an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet*, 383 (9929) ; 1677-1687, 2014

16) Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., et al. : A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 39 ; 1296-1306, 2013

17) Kahn, R. S., Keefe, R. S. : Schizophrenia is a cognitive illness : time for a change in focus. *JAMA Psychia-*

try, 70 ; 1107-1112, 2013

18) Keefe, R. S. : Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry*, 7 ; 22-28, 2008

19) Keefe, R. S., Fox, K. H., Harvey, P. D., et al. : Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res*, 125 ; 161-168, 2011

20) Keefe, R. S. : The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia : an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *J Clin Psychiatry*, 75 (suppl 2) ; 8-13, 2014

21) Kirkpatrick, B., Fenton, W. S., Carpenter, Jr. W. T., et al. : The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophr Bull*, 32 ; 214-219, 2006

22) Kupfer, D. J., First, M. B., Regier, D. A., eds. : A Research Agenda for DSM-V. American Psychiatric Association, Washington, D. C., 2002

23) Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., et al. : Remission and recovery from first-episode psychosis in adults : systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Br J Psychiatry*, 211 ; 350-358, 2017

24) Lewandowski, K. E., Sperry, S. H., Cohen, B. M., et al. : Cognitive variability in psychotic disorders : a cross-diagnostic cluster analysis. *Psychol Med*, 44 ; 3239-3248, 2014

25) Lieberman, J. A., Jarskog, L. F., Malaspina, D. : Preventing clinical deterioration in the course of schizophrenia : the potential for neuroprotection. *J Clin Psychiatry*, 67 ; 983-990, 2006

26) Liu, C. H., Keshavan, M. S., Tronick, E., et al. : Perinatal risks and childhood premorbid indicators of later psychosis : next steps for early psychosocial interventions. *Schizophr Bull*, 41 ; 801-816, 2015

27) 松岡洋夫 : 統合失調症の発症過程と認知機能。精神疾患と認知機能—最近の進歩— (精神疾患と認知機能研究会編, 山内俊雄編集統括)。新興医学出版社, 東京, p.3-10, 2011

28) 松岡洋夫 : 若者のメンタルヘルスケアに向けて—精神病の早期介入研究から見えてきたこと—。精神経誌, 114 ; 303-309, 2012

29) 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

30) Murray, R. M. : Mistakes I have made in my research career. *Schizophr Bull*, 43 ; 253-256, 2017

31) Myin-Germeys, I., van Os, J. : Stress-reactivity in psychosis : evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev*, 27 ; 409-424, 2007

32) Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., et al. : Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia : a 30-year study. *Am J Psychiatry*, 167 ; 160-169, 2010

33) Saha, S., Chant, D., McGrath, J. : A systematic review of mortality in schizophrenia : is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*, 64 ; 1123-1131, 2007

34) Shivashankar, S., Telfer, S., Arunagiriraj, J., et al. : Has the prevalence, clinical presentation and social functioning of schizophrenia changed over the last 25 years? Nithsdale schizophrenia survey revisited. *Schizophr Res*, 146 ; 349-356, 2013

35) Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., et al. : Definition and description of schizophrenia in the DSM-5.

Schizophr Res, 150 ; 3-10, 2013

36) Thompson, W. K., Savla, G. N., Vahia, I. V., et al. : Characterizing trajectories of cognitive functioning in older adults with schizophrenia : does method matter? *Schizophr Res*, 143 ; 90-96, 2013

37) van Os, J., Kapur, S. : Schizophrenia. *Lancet*, 374 (9690) ; 635-645, 2009

38) van Os, J., Guloksuz, S. : A critique of the “ultra-high risk” and “transition” paradigm. *World Psychiatry*, 16 ; 200-206, 2017

39) Velthorst, E., Reichenberg, A., Kapra, O., et al. : Developmental trajectories of impaired community functioning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 73 ; 48-55, 2016

40) Weinberg, D., Lenroot, R., Jacomb, I., et al. : Cognitive subtypes of schizophrenia characterized by differential brain volumetric reductions and cognitive decline. *JAMA Psychiatry*, 73 ; 1251-1259, 2016

41) Wessman, J., Paunio, T., Tuulio-Henriksson, A., et al. : Mixture model clustering of phenotype features reveals evidence for association of *DTNBP1* to a specific subtype of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 66 ; 990-996, 2009

Progress of Research on Neurocognitive Dysfunction in Psychotic Disorders

Hiroo MATSUOKA

Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine

The progress of research on cognitive dysfunction in psychotic disorders, especially in schizophrenia, has offered new perspectives on their pathophysiology, diagnosis and treatments. Although there have been many modern advances in comprehensive treatment of these diseases, meta-analysis of the recovery rate has revealed it to be inadequate. This is due, in part, to excessive emphasis on the positive psychotic symptoms in diagnosis and treatment, resulting in lack of attention to the negative and cognitive symptoms affecting recovery. Indeed, several components of neurocognition, such as attention/vigilance, processing speed and reasoning or learning/memory, are entwined with numerous aspects of daily living activities, including community function, social behavior, problem-solving and social skills. The lifetime trajectory of cognition in psychotic disorders suggested by recent epidemiologic and prospective follow-up studies consists of early cognitive dysfunction prior to childhood, and developmental delays in cognition during adolescence and early adulthood before the onset of illness. The former may be non-disease-specific pathology affecting the severity, whereas the latter may be disease-specific core pathology. Furthermore, as cognitive dysfunction is unchanged just before and at least 5 years after the onset of illness, schizophrenia is likely a neurodevelopmental disease and not neurodegenerative. Schizophrenia may be a heterogeneous constellation of syndromes, quantitatively and qualitatively characterized by cognitive dysfunction, which can be divided into 3 or 4 cognitive subgroups that are not detected by the DSM or ICD diagnosis system. To overcome this heterogeneity, and develop individualized and precise treatments for psychotic disorders, it is essential that they are classified based on pathophysiology.

< Author's abstract >

< **Keywords** : heterogeneity, neurocognition, psychotic disorder, schizophrenia, neurodevelopmental hypothesis >
