

ARMS における認知的介入の作用メカニズムに関する 研究の概観と展望

修士課程 1 年 大 賀 真 伊
博士課程 2 年 浦 野 由 平
修士課程 2 年 北 原 祐 理
教授 下 山 晴 彦

はじめに

統合失調症は、全人口の約 1% が罹患する精神疾患であり、性別や文化、居住地の都市化によって、有病率は異なるものの、比較的罹患率の高い疾患と言われている (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008)。統合失調症は、複雑な脳の疾患であり、多様な症状をもたらす。社会生活を営むための技能も阻害されるために、患者の大半が社会的相互作用に問題を抱えており、雇用の維持や経済的な独立が難しいとされる (Sommer et al., 2016)。つまり、統合失調症による社会的・経済的負荷は甚大であり (Davis et al., 2016)、症状の改善は勿論のこと、継続的な支援が必要である。

早期介入への着目 これまでの統合失調症の治療研究では、重要なパラダイムシフトがいくつかあった (Fisher, Loewy, Hardy, Schlosser, & Vinogradov, 2013)。最近では、なるべく早い段階で統合失調症のリスクを見抜き、早期対策によって、発症を遅くしたり予防したりすることが目指されている (Addington et al., 2017)。

発症に至るまでの経緯はいくつかの病期で区切られ、発症の前段階を前駆期 (prodromal phase) と呼ぶ。前駆期には、弱い陽性症状の他に、抑うつ、集中力低下などの多様な非特異的症状が出現する (Sommer et al., 2016)。そのような前駆期における発症リスクの高い状態を CHR (clinical high risk) と呼び、その中でも発症リスクがより高い状態を ARMS (at-risk mental state)、もしくは UHR (ultra-high risk) と言う。このように発症リスクの程度はそれぞれ異なるものの、CHR、ARMS、UHR といった前駆期にあたる状態像が早期介入の対象となる。

早期介入のターゲット これまでの UHR に対する早期介入は、統合失調症 (および関連する精神疾患) の発症の阻止が主な論点になっていた。しかし UHR の過半数

は、その後、そのような精神疾患を発症しないと言われている (Yung et al., 2007)。つまり、発症の予防という観点に立つと、前駆期に早期介入を行うことは効率的とは言えない。

そこで、発症の他に重要なアウトカムとして注目すべきなのが社会生活機能である (Niendam et al., 2007)。社会生活機能には、他者とのコミュニケーション、雇用の維持、コミュニティ機能が含まれる (Bellack, Morrison, Wixted, & Mueser, 1990)。コミュニティ機能とは、友人関係を構築できること、自立的な行動ができること、学校あるいは職場で規則に沿った行動がとれることなどを指す (Velthorst et al., 2016)。つまり、社会生活機能の不全とは、他者とのコミュニケーションを通じて関係性を築いたり、職場で与えられた任務をこなすことで雇いを維持したりすることができない状態だといえる。UHR の大半は、その後発症した場合もしなかった場合も、社会生活機能の不全を示すとされる (e.g., Lin et al., 2011)。社会生活機能の不全は、Quality of Life (以下 QOL) や症状の経過に影響を与えていることから (e.g. Penn, Corrigan, Bentall, Racenstein, & Newman L, 1997)、早期介入は、発症の防止だけではなく、社会生活機能の向上もターゲットにすべきだと考えられる。

認知機能への着目 統合失調症患者が示す症状の一つに認知機能障害がある。認知機能障害は、陽性症状よりも社会生活機能の低下により関連していることが指摘されている (Couture, Penn, & Roberts, 2006)。このことから、認知機能障害は、潜在的には陽性症状などよりも重要度が高く (Sommer et al., 2016)、社会生活機能を向上させるためには、認知機能障害を改善させる必要があると考えられる (Barch & Ceaser, 2012)。しかし、成人の患者における認知機能障害は、介入によって多少なりとも改善はみられるが、基本的には回復しづらいと言

われている (Mueller, Schmidt, & Roder, 2015)。

認知機能障害への早期介入 認知機能障害はUHRより数年も前から、減衰した形ではあるものの、広汎にわたって出現し、その後経時的に重症化していくと言われている (e.g., Sommer et al., 2016)。したがって、発症前のなるべく早い段階で、認知機能の悪化を防ぐような早期介入を行うことが求められている (Sommer et al., 2016)。早期介入法としては、薬物療法と非薬物療法が考えられるが、薬物療法では認知機能の改善はほとんど達成できていない (Keefe et al., 2007)。また、早期介入ではその後発症しない人も介入対象になるため、副作用のリスクが高い薬物療法は懐疑的だという意見もある (de Paula, Hallak, Maia-de-Oliveira, Bressan, & Machado-de-Sousa, 2015)。これらのことから、非薬物療法を積極的に適用していくことが求められている。

本論考の目的 本論考では、統合失調症の社会生活機能に深くかかわる認知機能障害に着目し、非薬物療法の中でも特に認知的介入法に焦点をあてる。そして、前駆期において認知的介入法がいかに作用するのか、そのメカニズムに関する先行研究を概観し、今後の展望について考察することを目的とする。次節では、まずUHR、CHRを含む前駆期で起こる認知機能障害の背景について述べる。続いて、それらの認知機能障害に対して有用な認知的介入法を概観した上で、各介入法が認知機能にもたらす変化についてまとめる。なお、本稿では認知機能を、神経認知機能と社会認知機能に分けて論じる。

1 認知機能障害のメカニズム

統合失調症は遺伝性疾患であり、リスクとなる遺伝的要因が存在する。この遺伝的要因が周産期の環境ストレス (母体感染症、周産期低酸素症など) と相互作用し、正常な神経発達が阻害される (Davis et al., 2016)。またそれに加えて、出生後のトラウマ体験や社会的逆境などの多様なストレス要因が作用することで、神経ネットワークが適切に構成されなくなる (Fisher et al., 2013; Owen, Sawa, & Mortensen, 2016)。このように、主要な神経系を繋ぐ回路が阻害されることで、効率的に情報処理が行えなくなり、認知機能障害が起こると言われている (Dwork, Mancevski, & Rosoklija, 2007)。よって、こういった不適応的な変化が起きる前に、神経ネットワークを修正するような介入を早期に行う必要がある (Fisher et al., 2013)。

1-1 認知機能障害

神経認知機能障害 統合失調症患者は、ワーキングメモリ (working memory; WM)、注意など多様な神経認知領域で障害を抱えている (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009)。WMとは、情報を一時的に保持しながら、それを処理する能力であり、与えられた指示を行動に移す時などに必要となる (Diamond, 2013)。UHRを含むリスク群は、幼少期から継続的に神経認知機能の低下が起きており、前駆期では神経認知機能が顕著に阻害されていることが分かっている (Reichenberg et al., 2009; Meier et al., 2014; Francey et al., 2005)。また、UHRでの神経認知機能の低下と社会生活機能の不全の間に関連性が見出されている (e.g., Niendam et al., 2007)。

社会認知機能障害 社会認知機能とは、社会相互作用の文脈で、他者の考えや感情を理解するのに必要な神経認知的プロセスのことを指す (Campos et al., 2016)。統合失調症の患者は、社会認知機能の障害を示すことが知られており、社会的文脈を理解して対人関係を育むことが困難だとされる (Dodell-Feder, Tully, & Hooker, 2015)。そのため、統合失調症における社会認知機能の障害は、社会生活機能の不全に繋がる (Couture et al., 2006)。上述の通り、神経認知機能の障害も社会生活機能の不全と関連しているとされているが、社会認知機能の障害の方が社会生活機能の不全をより説明することが分かっている (Fett, Viechtbauer, Penn, van Os & Krabendam, 2011)。また、社会認知機能は、発症よりも前の段階から経時的に低下し、発症後も安定的に見られることが指摘されている (de Paula et al., 2015; Lee, Hong, Shin, & Kwon, 2015)。つまり、社会認知機能障害を早期に食い止めないことは、慢性的な社会生活機能の不全に繋がると考えられる (Fett et al., 2011)。このことから、社会認知機能は重要な介入目標とされている (Healey, Penn, Perkins, Woods, & Addington, 2013)。

1-2 認知機能障害と脳の変化

神経認知機能障害と脳の変化 1-1で述べたように、統合失調症の前駆期では、すでに複数の神経認知領域で機能障害が生じている。一見それぞれが異なる変異を反映していて独立しているようにも見えるが、実際には、その背景には共通のメカニズムが存在していると考えられている (Barch & Ceaser, 2012)。そのメカニズムとの関連性が指摘されているのが、背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) や、DLPFCと他

の領域間の神経ネットワークである (e.g., Edwards, Barch, & Braver, 2010)。統合失調症の患者や遺伝的なリスクの高い群において、DLPFC やそれを含む神経ネットワークの活性が低下していることが示されており、この活性の低下が神経認知機能の障害に関連していると推測されている (Peeters et al., 2015; Edwards et al., 2010)。

社会認知機能障害と脳の変化 Dodell-Feder et al. (2015)のレビューによると、社会認知に関連する神経システムについて、これまでの研究でわかっていることは以下の3点である。

1. 社会認知機能は、特定の脳領域の活動と領域間の接続性に依存している
2. 統合失調症は、これらの脳領域における神経機能障害と関連しており、その障害の程度は、社会認知と社会行動に関連している
3. 社会認知機能障害は、神経接続の変化を促進するような介入法によって改善される

脳内では、社会認知に関連する特定の脳領域が接続し合い、全体として幅広いネットワークを作っている。このネットワークは、皮質と大脳辺縁系の相互接続が基本にあり、これにより社会性が実現されると推測されている (Burns, 2006)。統合失調症患者は、これらのネットワークに変化が起きることによって (e.g., Martin, Robinson, Dzafic, Reutens, & Mowry, 2014)、社会認知機能障害を生じていると考えられる。

2 認知的介入法の作用メカニズム

2-1 認知的介入法

神経認知機能に対する認知的介入法 統合失調症 (および関連する精神疾患)患者や CHR、遺伝的リスクの高い群は、認知矯正法 (CR: cognitive remediation) を行ったことにより、WM など複数の神経認知領域において機能の向上が見られた (Fisher et al., 2014; Harrell et al., 2013; Hooker et al., 2014)。しかし、いずれもサンプルサイズが小さく、また、有意な改善が見られなかった研究もあることから (Piskulic, Barbato, Liu, & Addington, 2015)、正確な効果は明らかになっていない。

社会認知機能に対する認知的介入法 社会認知トレーニング (SCT: social cognition training) には多様なアプローチがあるが、Campos et al. (2016)によると3種類に分けられる; 広範なアプローチ (broad-based approaches)、包括的アプローチ (comprehensive approaches)、ターゲットアプローチ (targeted

approaches)。包括的アプローチは、単独で複数の社会認知領域に対応できる点の特徴であり、最も有名なプログラムは、社会認知ならびに対人関係のトレーニング (SCIT: Social Cognition and Interaction Training) と社会認知スキルトレーニング (SCST: Social Cognitive Skills Training) である。Kurtz, Gagen, Rocha, Machado, & Penn (2016) は、統合失調症 (および関連する精神疾患)患者における包括的アプローチの効果をレビューしているが、全研究において領域ごとの有意な機能向上が確認されている。この結果より、Kurtz et al. (2016) は、社会認知的介入法によって、これまで治療が難しいとされていた社会機能を向上させ、予後を改善できる可能性があるとしている。しかし一方で、一般化には注意が必要ともしており、特に全体的な認知スキルなどが向上したことによって、間接的に社会認知スキルが向上した可能性も考慮すべきであると指摘している。

2-2 認知的介入法が脳に与える影響

最近の神経科学の研究により、これまで考えられていた以上に神経新生が頻繁に起きることがわかってきた (Campos et al., 2016)。このことから、学習などの経験によって神経機能を変化させることができると考えられ、ライフステージを通して脳の修復が可能だと推測される (e.g., Doodell-Feder et al., 2015)。統合失調症においても、脳が本来持つ変化可能性を最大限に引き出す介入を行うことで、特定の神経システムを変化させることができると考えられている (Doodell-Feder et al., 2015; Campos et al., 2016)。

CR が脳に与える影響 統合失調症患者や、統合失調症の初回エピソードを経験した群では、CR によって、前頭葉をはじめとする神経認知・社会認知に関連するとされていた脳領域が機能的・構造的に変化することが示されている (Kani, Shinn, Lewandowski, & Öngür, 2017; Thorsen, Johansson, & Löberg, 2014; Ramsay & MacDonald, 2015)。このように、CR は皮質における情報処理過程を変化させることが示唆されているが、どのように神経ネットワークに作用するのかまでは明らかになっていない (Kani et al., 2016)。

SCT が脳に与える影響 統合失調症患者に対して SCT を行うと、ほとんどの場合で社会認知に関連する脳領域 (大脳辺縁系、前頭前野など) が構造的にも機能的にも変化することが示されている (Campos et al., 2016; Dodell-Feder et al., 2015)。このことから、統合失調症患者に SCT を行うことで、社会性を司る神経ネット

ワークが修正され、社会認知機能の向上に繋がると推測されている (Campos et al., 2016; Dodell-Feder et al., 2015)。

2-3 ストレスに着目した認知的介入法

1で述べたように、様々なストレスラーによって正常な神経ネットワークが構成されないことが統合失調症の発症に繋がると考えられている。つまり、ストレスラーと神経ネットワークの構成には関連があると考えられ、この2者間の橋渡しをする要因の一つが、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 軸の調節不全だと言われている (Fisher et al., 2013)。HPA 軸とは、ホルモンを基礎としたストレス応答の調節システムであり、統合失調症患者は、HPA 軸によるストレス応答の調節に問題があることが示されている (e.g. Aas et al., 2011)。前駆期には HPA 軸が過活動になっており、それを支持するような脳領域の変化も示されている (e.g. Pantelis et al., 2009)。そして、前駆期における HPA 軸の調節不全がその後の発症率と関連することもわかっている (Aiello, Horowitz, Heggul, Pariante, & Mondelli, 2012; Holtzman, Shapiro, Trotman, Walker, 2012)。つまり、統合失調症のリスク群や患者は、ストレス反応性が高まっており、ストレスラーに曝されることで、精神病性症状が重症化したり、統合失調症を発症したりすると考えられる (Fisher et al., 2013)。また HPA 軸の異常は、認知機能不全にも関連しているとされる (e.g. Aas et al., 2011)。このことから、ストレスに対するレジリエンスを高めることで、精神病性症状、ならびに認知機能が改善されることが期待される。そして、前駆期ですでにストレス応答性の異常が見られていることから、ストレスを軽減し、ストレス対処能力を向上させることは、統合失調症の早期介入の重要な標的だと言える (Fisher et al., 2013)。

このストレスに対するレジリエンスを高める認知的介入法の一つとして、認知療法 (CT: Cognitive Therapy) が挙げられている (Fisher et al., 2013)。CT では、個人がより適応的な方法でストレスラーを再評価できるようになることが目標とされており、統合失調症患者の認知的・社会的機能を向上させることが示されている (Wykes, Steel, Everitt, & Tarrier, 2008)。その背景には、神経ネットワークの再編成が考えられており (van der Gagg, 2006)、実際に、統合失調症 (および関連する精神疾患) 患者に対して CT を行うと、脅威知覚に関連する神経ネットワークの活性が有意に低下することが示されている (Kumari et al., 2011)。これは、CT によって、

脅威刺激を再評価して、感情的反応性を低下するよう学習したことで、神経機能的な変化が促進された結果だと考えられている (Kumari et al., 2011)。

3 まとめ

社会生活機能の不全は、QOL や症状の経過を悪化させることが知られているが、それと深くかかわっているのが認知機能障害である。そのため、認知機能障害を防ぐことによって、予後に相当の影響を与えることができると考えられる。この認知機能障害は、疾患の発症前から顕著であることが知られており、発症の有無にかかわらず深刻な機能不全を引き起こしている。このような背景を踏まえると、前駆段階から認知機能障害に早期介入していく必要があると言える。

今回取り上げた認知的介入法は、全て神経の可塑性に着目した治療法である。これらは、ターゲットとする神経ネットワークを変化させることで、認知能力を向上させていた。Dodell-Feder et al. (2015) が指摘しているように、このような神経レベルのアプローチは、非侵襲的かつ永続的に神経構造を変化させるため、長期的な改善が期待できる。また Sommer et al. (2016) が言うように、統合失調症に限らず、同様の神経発達障害によってもたらされる他の精神疾患の予防にもなると考えられる。このような利点を持つ認知的介入法だが、研究間での比較に耐えるデザインの研究がまだまだ少ないため、今後十分なサンプルサイズをもった RCT を実施する必要があるだろう。また、介入の効果が持続するか調べるためには、縦断調査と十分なフォローアップも必要だと考えられる。

認知機能障害は、統合失調症の発症前から始まっているとされるが、4歳の時点ですでに認知機能障害が見られ、UHR の間には、認知能力はそれ以上低下しないという知見も得られている (Sommer et al., 2016)。このことから、認知機能は UHR では下がり切っており、介入するには遅い可能性がある。一般的に、神経の可塑性は幼いほど高い傾向にあるため (Campos et al., 2016)、ハイリスクな対象者には、UHR よりも前に早期介入を行っていく必要があると考えられる。またそのためには、ニューロイメージングや生物学的マーカーなど複数の基準を用いるなど、リスク群を判別する精度の高いアセスメント法を確立することが求められる。

認知的介入法は確かに、認知機能に関連する特定の神経ネットワークを変化させ、認知機能を向上させていた。しかし、認知的介入法によって神経ネットワークが変化

する詳しい機序はまだ明らかになっていない。認知的介入法が神経新生を促進するプロセスには、何らかの媒介要因や調整要因がかかっていると考えられる。その一例が、前述したストレス応答性の変化であり、認知的介入法と神経新生の関係に間接的に影響を及ぼしている可能性が考えられる。また、ストレスについては、ストレスが認知機能にもたらす影響だけでなく、逆方向、つまり認知機能不全によってもたらされるストレスもあると考えられることから、両者の相互作用も考慮に入れる必要があるだろう。

このように、認知的介入法が神経新生をもたらす具体的な機序が明らかになれば、より効果の高いプログラムの考案や、介入を行なうべきタイミングの判断が行いやすくなると考えられる。また対象者ごとの個別の背景要因を考慮してプログラムを適用したり、神経新生プロセスを促進するような薬物を併用したりすることで効果を最大化できることも期待される。よって今後は、妥当性の高いアセスメント法により統合失調症のリスク群をより早期に選別すること、RCTなどによる知見の蓄積から、認知的介入法の有効性を検証すること、そして認知的介入法が神経ネットワークにいかん作用するのか、詳しいメカニズムを解明すること、これらの実現が強く望まれる。

引用文献

- Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Toulopoulou, T., Reichenberg, A., Di Forti, M., ...Pariante, C. M. (2011). Abnormal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, **41**(03), 463-476.
- Addington, J., Liu, L., Perkins, D. O., Carrion, R. E., Keefe, R. S., & Woods, S. W. (2017). The role of cognition and social functioning as predictors in the transition to psychosis for youth with attenuated psychotic symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, **43**(1), 57-63.
- Aiello, G., Horowitz, M., Hepgul, N., Pariante, C. M., & Mondelli, V. (2012). Stress abnormalities in individuals at risk for psychosis: a review of studies in subjects with familial risk or with "at risk" mental state. *Psychoneuroendocrinology*, **37**(10), 1600-1613.
- Barch, D. M., & Ceaser, A. (2012). Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences*, **16**(1), 27-34.
- Bellack, A. S., Morrison, R. L., Wixted, J. T., & Mueser, K. T. (1990). An analysis of social competence in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, **156**(6), 809-818.
- Burns, J. (2006). The social brain hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*, **5**(2), 77-81.
- Campos, C., Santos, S., Gagen, E., Machado, S., Rocha, S., Kurtz, M. M., & Rocha, N. B. (2016). Neuroplastic Changes Following Social Cognition Training in Schizophrenia: A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, **26**(3), 310-328.
- Couture, S. M., Penn, D. L., & Roberts, D. L. (2006). The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin*, **32** (suppl 1), S 44-S 63.
- Davis, J., Eyre, H., Jacka, F. N., Dodd, S., Dean, O., McEwen, S., ...Berk, M. (2016). A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **65**, 185-194.
- de Paula, A. L., Hallak, J. E., Maia-de-Oliveira, J. P., Bressan, R. A., & Machado-de-Sousa, J. P. (2015). Cognition in at-risk mental states for psychosis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **57**, 199-208.
- Diamond, A. (2013). Executive functions. *Annual Review of Psychology*, **64**, 135-168.
- Dodell-Feder, D., Tully, L. M., & Hooker, C. I. (2015). Social impairment in schizophrenia: new approaches for treating a persistent problem. *Current Opinion in Psychiatry*, **28**(3), 236.
- Dwork, A. J., Mancevski, B., & Rosoklija, G. (2007). White matter and cognitive function in schizophrenia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, **10**(4), 513-536.
- Edwards, B. G., Barch, D. M., & Braver, T. S. (2010). Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control. *Frontiers in Human Neuroscience*, **4**, 32.
- Fett, A. K. J., Viechtbauer, W., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **35**(3), 573-588.
- Fisher, M., Loewy, R., Carter, C., Lee, A., Ragland, J.

- D., Niendam, T., ...Vinogradov, S. (2014). Neuroplasticity-based auditory training via laptop computer improves cognition in young individuals with recent onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, **41**(1), 250-258.
- Fisher, M., Loewy, R., Hardy, K., Schlosser, D., & Vinogradov, S. (2013). Cognitive interventions targeting brain plasticity in the prodromal and early phases of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, **9**, 435-463.
- Francey, S. M., Jackson, H. J., Phillips, L. J., Wood, S. J., Yung, A. R., & McGorry, P. D. (2005). Sustained attention in young people at high risk of psychosis does not predict transition to psychosis. *Schizophrenia Research*, **79**(1), 127-136.
- Harrell, W., Eack, S., Hooper, S. R., Keshavan, M. S., Bonner, M. S., Schoch, K., & Shashi, V. (2013). Feasibility and preliminary efficacy data from a computerized cognitive intervention in children with chromosome 22q11. 2 deletion syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, **34**(9), 2606-2613.
- Healey, K. M., Penn, D. L., Perkins, D., Woods, S. W., & Addington, J. (2013). Theory of mind and social judgments in people at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research*, **150**(2), 498-504.
- Holtzman, C. W., Shapiro, D. I., Trotman, H. D., Walker, E. F. (2012). Stress and the prodromal phase of psychosis. *Current Pharmaceutical Design*, **18**(4), 527-533.
- Hooker, C. I., Carol, E. E., Eisenstein, T. J., Yin, H., Lincoln, S. H., Tully, L. M., ...Seidman, L. J. (2014). A pilot study of cognitive training in clinical high risk for psychosis: initial evidence of cognitive benefit. *Schizophrenia Research*, **157**, 314-316.
- Kani, A. S., Shinn, A. K., Lewandowski, K. E., & Öngür, D. (2017). Converging effects of diverse treatment modalities on frontal cortex in schizophrenia: A review of longitudinal functional magnetic resonance imaging studies. *Journal of Psychiatric Research*, **84**, 256-276.
- Keefe, R. S., Sweeney, J. A., Gu, H., Hamer, R. M., Perkins, D. O., McEvoy, J. P., & Lieberman, J. A. (2007). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry*, **164**(7), 1061-1071.
- Kumari, V., Fannon, D., Peters, E. R., Sumich, A. L., Premkumar, P., Anilkumar, A. P., ...Kuijpers, E. (2011). Neural changes following cognitive behaviour therapy for psychosis: a longitudinal study. *Brain*, **134**(Pt 8), 2396-2407.
- Kurtz, M. M., Gagen, E., Rocha, N. B., Machado, S., & Penn, D. L. (2016). Comprehensive treatments for social cognitive deficits in schizophrenia: A critical review and effect-size analysis of controlled studies. *Clinical Psychology Review*, **43**, 80-89.
- Lee, T. Y., Hong, S. B., Shin, N. Y., & Kwon, J. S. (2015). Social cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, **164**(1), 28-34.
- Lin, A., Wood, S. J., Nelson, B., Brewer, W. J., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., ...Yung, A. R. (2011). Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, **132**(1), 1-7.
- Martin, A. K., Robinson, G., Dzafic, I., Reutens, D., & Mowry, B. (2014). Theory of mind and the social brain: implications for understanding the genetic basis of schizophrenia. *Genes, Brain and Behavior*, **13**(1), 104-117.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews*, **30**(1), 67-76.
- Meier, M. H., Caspi, A., Reichenberg, A., Keefe, R. S., Fisher, H. L., Harrington, H., ...Moffitt, T. E. (2014). Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to the postonset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *American Journal of Psychiatry*, **171**(1), 91-101.
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, **23**(3), 315-336.
- Mueller, D. R., Schmidt, S. J., & Roder, V. (2015). One-year randomized controlled trial and follow-up of integrated neurocognitive therapy for schizophrenia outpatients. *Schizophrenia Bulletin*, **41**(3), 604-616.

- Niendam, T. A., Bearden, C. E., Zinberg, J., Johnson, J. K., O'Brien, M., & Cannon, T. D. (2007). The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, **33**(3), 772-781.
- Owen M. J., Sawa A., Mortensen P. B., (2016). Schizophrenia. *The LANCET*, **388**, 86-97.
- Pantelis, C., Yücel, M., Bora, E., Fornito, A., Testa, R., Brewer, W. J., ...Wood, S. J. (2009). Neurobiological markers of illness onset in psychosis and schizophrenia: the search for a moving target. *Neuropsychology Review*, **19**(3), 385-398.
- Peeters, S. C., van Bronswijk, S., van de Ven, V., Gronenschild, E. H., Goebel, R., van Os, J., ...Genetic Risk and Outcome of Psychosis (G.R.O.U.P.). (2015). Cognitive correlates of frontoparietal network connectivity 'at rest' in individuals with differential risk for psychotic disorder. *European Neuropsychopharmacology*, **25**(11), 1922-1932.
- Penn D. L., Corrigan P. W., Bentall R. P., Racenstein J.M., Newman L. (1997). Social cognition in schizophrenia. *Psychological Bulletin*, **121**(1), 114-132.
- Piskulic, D., Barbato, M., Liu, L., & Addington, J. (2015). Pilot study of cognitive remediation therapy on cognition in young people at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Research*, **225**(1), 93-98.
- Ramsay, I. S., & MacDonald, A. W. (2015). Brain correlates of cognitive remediation in schizophrenia: activation likelihood analysis shows preliminary evidence of neural target engagement. *Schizophrenia Bulletin*, **41**(6), 1276-1284.
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe R. S., Murray, R. M., ...Moffitt, T. E. (2009). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *American Journal of Psychiatry*, **167**(2), 160-169.
- Sommer, I. E., Bearden, C. E., Van Dellen, E., Breetvelt, E. J., Duijff, S. N., Maijer, K., ...Vorstman, J. A. (2016). Early interventions in risk groups for schizophrenia: what are we waiting for?. *npj Schizophrenia*, **2**, 16003.
- Thorsen, A. L., Johansson, K., & Løberg, E. M. (2014). Neurobiology of cognitive remediation therapy for schizophrenia: a systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, **5**, 103.
- van der Gaag, M. (2006). A neuropsychiatric model of biological and psychological processes in the remission of delusions and auditory hallucinations. *Schizophrenia Bulletin*, **32** (suppl 1), S 113-S 122.
- Velthorst, E., Reichenberg, A., Kapara, O., Goldberg, S., Fromer, M., Fruchter, E., ...Weiser, M. (2016). Developmental trajectories of impaired community functioning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, **73**(1), 48-55.
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B., & Tarrier, N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia Bulletin*, **34**(3), 523-537.
- Yung, A. R., Yuen, H. P., Berger, G., Francey, S., Hung, T. C., Nelson, B., ...McGorry, P. (2007). Declining transition rate in ultra high risk (prodromal) services: dilution or reduction of risk?. *Schizophrenia Bulletin*, **33**(3), 673-681.

(指導教員 下山晴彦教授)

付記

本研究は、文部科学省科学研究費の基盤研究A（課題番号 16H02056）の助成を得て行われた。