

精神分裂症的臨床與精神病理

黃宗正^{1,2} 劉智民^{1,2} 劉震鐘^{1,2} 謝明憲^{1,2} 簡意玲² 胡海國^{1,2}

摘要：精神分裂症可說是二十世紀以來最為人注意的重大精神疾病，是一個多病因，具高度遺傳性的嚴重疾病，將近一半的精神醫學研究投入這個疾病的研究。一方面因為它通常發病早，病程慢性化，對病人、家屬及社會的影響相當大；另一方面它也是複雜精神疾病病理研究的典範。本文回顧其盛行率、預後、病理機轉、治療現況及未來展望，期待未來能結合基因研究、細胞模式、神經組織研究、動物模型及神經影像研究，掌握致病機轉，並找到生物指標，達到早期診治及預防發病的願景。

關鍵詞：精神分裂症，盛行率，精神病理，預後，治療，神經影像

(台灣醫學 Formosan J Med 2011;15:365-74)

前言

精神分裂症可說是二十世紀以來最為人注意的重大精神疾病，將近一半的精神醫學研究投入這個疾病的研究。一方面因為它通常發病早，病程慢性化，對病人、家屬及社會的影響相當大；另一方面它也是精神病理研究的典範。由於診斷標準的建立，神經藥理，神經生化，神經影像及分子遺傳學的陸續發展，對此疾病的病因、診斷、預後及治療有更進一步的了解。

精神分裂症的臨床表現、盛行率及預後

依據DSM-IV的診斷標準，臨床表現主要有妄想、幻聽、解組混亂的言語及行為、緊張症狀及負性症狀，同時有社會職業功能的缺損，且活性症狀的時間必須持續一個月以上，有症狀的時間(包括前驅期，急性發病期，及殘餘期的總時間)必須超過六個月以上。

根據林宗義教授等人於1950年代所做的台灣流行病學田野調查(Formosan study)，在木柵、新埔、與安平三個社區約兩萬人口中，精神分裂症的盛行率為2.1/每千人；15年後以同樣方法做的追蹤研究顯示，此症之盛行率並無太大改變[1]。而在

1960年代針對台灣原住民11,422人所做的調查，精神分裂症盛行率為0-1.1%。較同研究中的漢人2.1%為低[2]。1990年代，胡等人採用診斷會談問卷(diagnostic interview schedule)，調查近11,000人的精神疾病盛行率，都市的精神分裂症終生盛行率為0.34%，鄉村則為0.17%[3]；進一步比較不同文化之精神疾病盛行率，在六個採用同樣診斷工具的流行病學研究中，台灣與韓國的精神分裂症盛行率均較歐美國家為低[4]。

盛行率的估計受診斷工具影響甚大，診斷定義不同盛行率可差到三倍之多，若採嚴格定義：如發病至少六個月、年紀小於四十五歲、具有負性症狀，則所估計的盛行率將較低。根據最新的系統性回顧，精神分裂症之終生盛行率為0.30-0.66%，發生率為10.2-22.0人/十萬人年[5]。須留意的是，過去認為精神分裂症之盛行率為1%，可能是受到極端樣本的影響，若將所有研究的結果用平均值來代表，將明顯高估此症之盛行率。McGrath等人建議，精神分裂症的盛行率應採用中位數來代表，亦即，每千人約有七人罹患精神分裂症[5]。就男女比率而言，精神分裂症的盛行率男女相當。

綜合藥物治療與社區照顧，18%的病患可達症狀緩解，尤其當病患在首次發病即接受治療者。針對精神分裂症初次發病與初次住院的追蹤研究顯示，追蹤超過一年來評估預後，則預後好的不到

¹ 台大醫學院精神醫學科，² 台大醫院精神醫學部

通訊作者連絡處：胡海國，台大醫院精神醫學部，台北市中山南路7號。E-Mail: haigohwu@ntu.edu.tw。

50%，預後差的也不到50%。不過比較不同研究的結果，病程與預後均有相當大的差異。最大的挑戰在於，病患是否繼續服藥並改善其功能。傳統觀念中，精神分裂症是一個退化性疾病，預後不佳。但其實大多數病患需要住院的時間通常只數週，遠不如生活於社區的時間。雖然大部分病患仍需要經濟與生活的協助，目前的觀念較傾向於視之為一個復原的過程，病患在對抗精神疾病的不幸中成長，積極發展其新的意義和目的。

精神分裂症不僅影響精神健康，也使患者比一般人平均縮短12到15年壽命，這個差異在近十年更加明顯。此症病患較一般族群的相對死亡率有兩到三倍的增加，主要因為有多種身體共病症，事實上近十年精神分裂症病患的實際死亡率維持穩定，相對死亡率增加的原因應該是一般族群死亡率下降之故[5]。至於死亡原因分析，雖然其中部分是因為自殺死亡，但死亡率上升的主要原因和身體疾病有關。陳等人[6]研究台灣精神疾病一年住院病患之六年死亡率，發現在13,385位住院病患中，精神分裂症與妄想症的標準化死亡率(standardized mortality rate)，分別為自然死亡 2.60 ± 0.08 位與非自然死亡 3.51 ± 0.25 位；以年齡而言，15-24組較其他年齡層為高，以性別而言，女性(4.83)較男性高(3.10)。此外，併有物質濫用、以及住院後第一年也有較高之標準化死亡率。

精神分裂症的病理研究

隨著科技日新月異，各種先進技術被應用於精神分裂症的病理研究，欲瞭解精神分裂症各層面的病理研究領域，可對照圖一[7]。第一線臨床醫師看到的、所診斷與治療的：常常只是病患最後的行為、認知及情感改變；然而追本溯源：起源應在於基因致病性(例如 DISC1, NRG1, RGS4 等)與環境因素的交互作用，兩者交互作用下：如果造成了基因表現之改變，將引起腦部神經化學與代謝改變；上述的變化，將連動造成神經元連結改變，訊息處理改變，最末端才是病患的行為、認知及情感改變。以下對各層面做簡要介紹：

一. 精神分裂症的基因病理研究

已確定遺傳因素在精神分裂症的病因上佔相

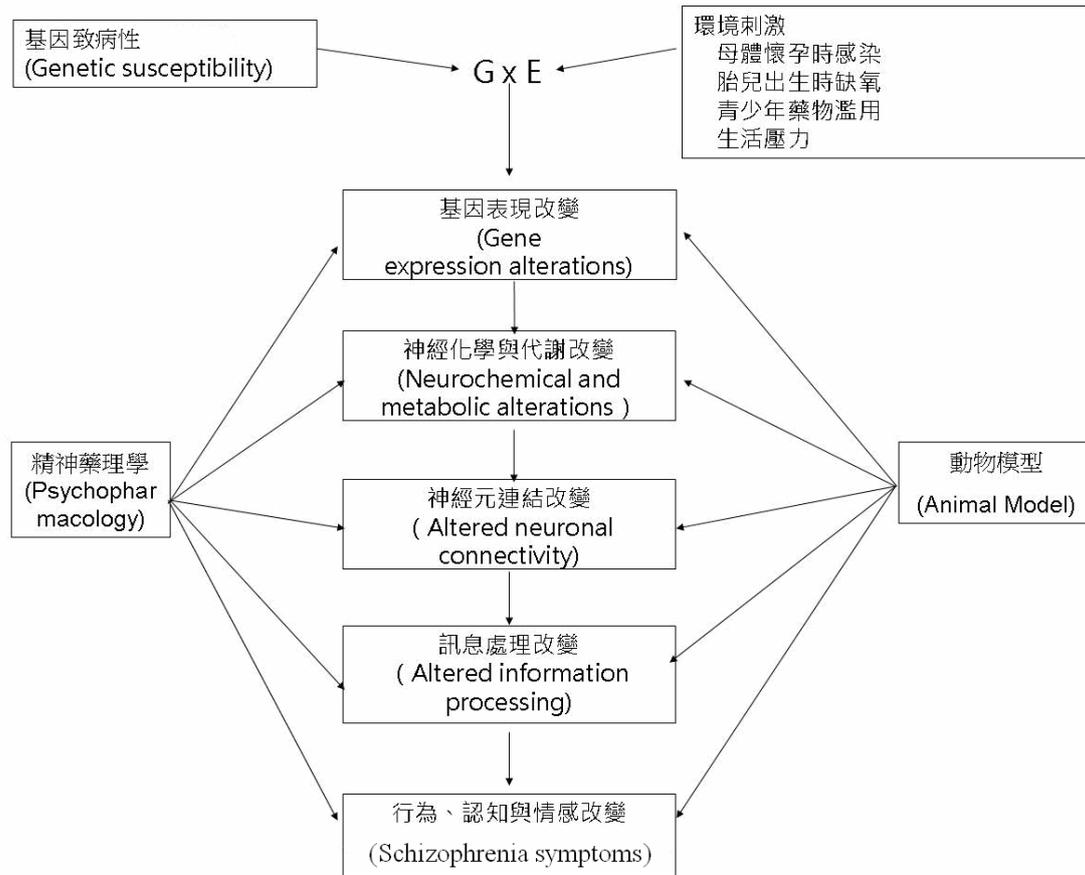
當重要的角色。在家族研究中顯示病人家族的罹病率高於一般人口，且親等越近，其罹病率越高，有家族聚集(familial aggregation)的現象；雙胞胎的研究顯示同卵雙胞胎的同發率(concordance rate)顯著高於異卵雙胞胎。依雙胞胎研究數據的估計，遺傳因素可解釋的變異數的比率約為 60%-81%，也就是遺傳致病性(heritability)約為 0.6-0.81 [8]；收養研究顯示，養子女為精神分裂症者，其親生父母的罹病率較養父母的罹病率顯著為高，而精神分裂症病人之子女被收養者，與無病之父母所生之子女被收養者相較，罹病率較高，說明了遺傳因素的重要性。

研究結果顯示精神分裂症並非孟德爾式遺傳(Mendelian inheritance)，也就是非單一重要基因可解釋。主要有兩種遺傳模式，第一種是常見疾病-常見變異 (common disease-common variant)，也就是由許多基因中常見的變異累積起來，加上環境因素以及基因環境因素的交互作用造成這個疾病。第二種是常見疾病-罕見變異 (common disease-rare variant)，也就是少數的病人可能是少數罕見的基因變異所造成的。因此這個疾病在遺傳上仍有相當大的異質性。

目前精神分裂症的表現型仍限制在主觀的會談及診斷標準上，造成遺傳研究的困難，從精神分裂症的神經心理，神經生理，神經生化和神經影像的研究發現，精神分裂症在表現型上也有相當大的異質性，因此有學者提出不以精神分裂症為遺傳研究的表現型，而以精神分裂症的各樣神經心理，神經生理，神經生化和神經影像的表現為遺傳研究的表現型，可以簡化遺傳研究的複雜性，較容易找到基因[9]。

傳統尋找候選基因的方法有遺傳連鎖研究(genetic linkage study)及關聯性研究(association study)，這部份的研究在精神分裂症的致病性基因探尋中有豐碩的發現，但因為上述遺傳及表現異質性的關係，目前所發現的這些致病性基因仍不能完全地在不同樣本中驗證，而新的方法，如全基因體關聯性研究(genome-wide association study)或複製數目變異 (copy number variant, CNV) 研究，也有一些新的發現。

1. 遺傳連鎖及遺傳關聯性研究



圖一：精神分裂症病理研究的各層面(改編自參考文獻 Horváth et al. 2009)

過去在遺傳連鎖研究中發現精神分裂症基因所在位置最有可能位於染色體 1, 2q, 3q, 4q, 5q, 8p and 10q。胡等人以台灣的精神分裂症家族樣本發現基因所在位置最有可能位於染色體 1q, 6p, 8p, 10q, 15q 及 22q [10,11]。而關聯性研究顯示可能與精神分裂症相關的候選基因為 neuregulin 1 (NRG1), dysbindin (DTNBP1), disrupted in schizophrenia 1 (DISC1), G72 (D-amino acid oxidase activator), DAAO (D-amino acid oxidase), RGS4 (regulator of G-protein signaling 4)等基因, 研究顯示這些基因的功能與神經元及神經膠細胞的生長、遷移、突觸的形成、功能及訊息的傳導有關, 也與麩胺酸 (glutamate)及多巴胺(dopamine)的傳

導路徑有關。其中 DISC1, NRG1 在台灣的樣本也有發現關聯性, 也是目前學界認為最有相關的基因。

(1) Disrupted in schizophrenia 1 (DISC1)

最早發現這個基因是蘇格蘭的科學家發現一個大家族, 有染色體第一對和第十一對的平衡轉位現象 (balanced translocation t) [1,11], 這種轉位現象與重大精神疾病, 特別是精神分裂症, 在這個家族中有共同聚集的現象(cosegregation)[12]。後來在轉位的第一對染色體的斷點找到 DISC1 這個基因, 陸續在幾個種族的樣本的關聯性研究中發現有顯著關聯, 而且研究報告與精神分裂症的神經認知缺損及神經影像異常也有關聯, 例如持續注意力缺

損，視覺工作記憶缺損，記憶力與執行功能缺損，海馬迴灰質減少，及做工作記憶認知測驗時，異常的海馬迴激發。DISC1 與很多蛋白質有交互作用，與神經發展、神經遷移、突觸形成、細胞內訊息傳導皆有關聯 [12]。

(2) Neuregulin 1 (NRG1)

這個基因首先是由冰島科學家在全基因體連鎖研究中發現與染色體 8p 有顯著連鎖證據[13]，進一步細部定位後發現與這個基因有顯著關聯。不同種族的不同樣本也有類似的發現。NRG1 也被報告與精神分裂症非缺損症候群 (non-deficit syndrome)，前衝動抑制(pre-pulse inhibition)及 P300 latency，海馬迴容量減少等有關聯。NRG1 knock out 的小鼠模式也發現符合常用的精神分裂症小鼠模式行為，包括過動，固定化行為，前衝動抑制缺損。此基因的功能相當多樣，與神經遷移，軸突指引(axon guidance)，突觸形成，寡神經膠細胞(oligodendrocyte)發展，突觸可塑性 (synapse plasticity)，及神經細胞存活皆有關聯 [13]。

2. 全基因體關聯性研究

對於基因型相對危險性(genotype relative risk)少於 1.2 的基因，傳統的遺傳連鎖及關聯性研究無法偵測到，需要使用全基因體關聯性研究，因為統計檢力的考量，這類研究常需要大量樣本 (大於 10000 個個案對照)，或至少 1000 個類似研究的後設分析，以證實確切的研究發現，因此這部份的研究結果目前仍未有確切的結論。目前至少有 4 個從這類研究新發現的基因，zinc finger protein 804A (ZNF804A)，major histocompatibility complex (MHC)，neurogranin (protein kinase C substrate, RC3) (NRGN)，transcription factor 4 (TCF4)，是目前認為最有可能的候選基因[14]。

3. 複製數目變異研究

過去五年來研究已知染色體上顯微鏡偵測不到的微小刪除或複製 (sub-microscopic deletion or duplication)是基因體上重要的結構變異，這種變異稱為複製數目變異 (CNV)。最早已知與精神分裂症相關的 CNV 是 22q11 的微小刪除引起的 velo-cardio-facial 症候群，研究發現這個症候群比一般人口罹患精神分裂症的比率高出約 20 倍。近年來精神分裂症的全基因體 CNV 研究發現 1q21.1

和 15q13.兩處的微小刪除，只在不到 1%的個案中出現 (對照組少於 0.1%)，其罹病勝算比約為 10 倍，但其穿透率(penetrance)只有 10%，是罕見變異造成這個疾病的例子[15]。

找到相關基因只是釐清精神分裂症複雜病理現象的第一步，從基因的變異，基因的功能及其生化路徑，到動物模式，以及與精神分裂症相關的神經認知，神經生理缺損，神經生化及神經影像異常以及臨床症狀之間的關係，仍待更多的研究進一步釐清。

二. 環境病理因素

影響胎兒發育的因素可能解釋一部分精神分裂症的發生率，例如：生產過程缺氧、懷孕過程中的感染或壓力、以及營養因素等[16]。許多環境因素亦可能影響精神分裂症的發生[5]。最常被提到的環境因素包括：居住於都市(OR ~ 2)、移民(OR 2-5)、以及大麻使用(OR 1.5-2.0)。移民有較高的危險性發生精神病，尤其是當他們居住在種族較少的區域、或是該區域與其相同種族的人口較少時，此風險更為明顯。居住於都市和移民是精神分裂症的常見環境因素，二者均與長期處於社交不利與孤立有關，潛藏在都市生活與移民背後的真正機轉尚待研究，環境汙染、與過於擁擠所造成的壓力曾經被指出可能有關。再者，在眾多生活於都市、移民、大麻使用者中，發生精神分裂症者仍占少數，代表許多帶有潛在危險因素的個體可能有其他保護因素而不發病。

除此之外，高緯度地區有較高的盛行率[5]，這個現象在男性較明顯；高緯度可能代表許多相關因素，包括不同的遺傳背景(genetic background)、氣溫與紫外線、以及日照長短的差異等。其中，懷孕過程維他命 D 缺乏在冬季與高緯度地區較為常見，曾被提出與精神分裂症發生率有關[16]。出生於冬季與精神分裂症的關係也曾被廣泛討論，陳等人[17]研究台灣精神分裂症住院病患之出生月份，發現十一月與一月出生者最多，此現象在無家族史的病患中特別明顯，在男生也比女生明顯。

三. 神經影像(neuroimaging)的精神病理研究

近年來，隨著生物科技與資訊處理的發展，人類探討大腦功能的技術已有相當大的進展。因此觀

察人類大腦運作過程、揭開人類大腦活動的奧秘，從而找出精神分裂症之病因與改善方式，已不再是夢想。越來越多的研究也發現，精神分裂症的病理機轉，不應當只侷限在是單一的解剖位置，而在於connectome(連結組)、structural network(結構網絡)與functional network(功能網絡)之問題。這些問題可以用神經影像技術來研究。廣義的神經影像技術，包括腦電波(electroencephalography)、腦磁儀(magnetoencephalography)、磁振造影(magnetic resonance imaging)、正子斷層攝影(PET, positron emission tomography)、功能性磁振造影(functional MRI)、磁振頻譜(MR spectroscopy, MRS)等等。事實上，在圖一的下方(病患最後的行為、認知及情感改變)與圖一的上方(基因與環境對於基因表現之影響)之間，如何探索神經化學與代謝改變(neurochemical and metabolic alterations)、神經元連結改變(altered neuronal connectivity)、以及訊息處理改變(altered information processing)，全部都屬於廣義的神經影像之範疇。隨著科技進步，這些神經影像技術在基因表現改變與病患最後的行為、認知及情感改變之間的相互關連性，將會更加釐清。以下簡述到目前為止的主要發現：

磁振造影的研究發現，結構性改變從疾病開始就有，包括灰質、白質，較顯著的區域包括海馬區、視丘、前扣帶回(anterior cingulate)、島迴(insula)、左側海馬迴鉤(uncus)/杏仁核等區域的體積萎縮。疾病慢性化後，更多的區域會萎縮，包括前額葉、左上顳葉等[18]，其中海馬區的萎縮在無病的親人也有，具有遺傳傾向。

正子斷層攝影的研究發現精神病狀態(psychosis)與多巴胺過強有關，包括：病人的突觸前多巴胺合成增加，多巴胺釋出增加，及突觸後D2/D3受體增加[19]。而且在高危險及潛伏期個案也發現有突觸前多巴胺合成增加及多巴胺釋出增加的現象[20]。此外，研究也發現，病人及高危險群的前額葉功能不足，和紋狀體(striatum)的多巴胺(dopamine)亢進有關，而後者又和對環境的特異敏感(salience)有關[21]，這可以解釋病人為何會產生精神病症狀。

與腦電波相關的事件相關電位(event-related potential)可用於研究人腦怎樣進行資訊處理

(information processing)，以及在精神分裂症病患的異常變化。目前已知精神分裂症的事件相關電位確有異常(如p50, MMN)，且為可能有效的內在表現型(endophenotype)之一，代表不同的事件相關電位可能可以連結到特定的神經傳導物質以及單一基因。如：p50異常與alpha 7 nicotinic receptor基因有關，MMN異常與NRG1, dysbindin基因有關[22]。

單光子射出造影(single photon emission computerized tomography, SPECT)及正子斷層攝影的研究顯示精神分裂症最明顯的缺陷為額葉功能不足(hypofrontality)，尤其在需動用到額葉功能的威斯康辛卡片排序測驗(Wisconsin Card Sorting Test)執行中更為明顯。功能性磁振造影的研究發現，當進行執行功能(executive function)測試時，病人有執行功能障礙，背側前額葉(dorsolateral prefrontal cortex)的活化不足，並且有腹側前額葉(ventrolateral prefrontal cortex)代償的現象。在高風險族群也有前額葉活化異常的現象[18]。當進行情節記憶(episodic memory)時，也發現病人背側前額葉的活化不足。功能性磁振造影也發現病人對臉及情緒的辨識異常。進行情緒辨識時，杏仁核的活化不足，但反而對中性情緒的臉有較強的活化反應。研究也發現高風險族群對中性表情有較強的腦部反應[23]，這些現象也許可以部分解釋病人妄想的產生。此外，功能性磁振造影也發現病人的聽幻覺與腦部聽覺中樞附近的灰白質功能異常有關。神經連結網路的研究發現，病患的連結網絡有區域性及功能性異常。在慢性病人執行工作記憶時，左右兩側間背側前額葉的連結降低，且與海馬區的連結有異常增加，類似的現象也在首次發病病人及高風險族群上發現在靜息狀態(resting state)時，病人及高風險個案的預設神經網絡(default network)有比正常人高的活性[18]。

四. 動物模型(animal model)研究

動物模型能協助瞭解精神分裂症的神經解剖與神經介質，甚至作為精神分裂症治療藥物的實驗模式。以在2003年11月刊登於Science期刊上的研究為例[24]，研究團隊使用多巴胺致效劑(agonist)、血清素(serotonin)拮抗劑(antagonist)與麩胺酸(glutamate)拮抗劑，作用在不同基因突變鼠

(mutant mice)和基因剔除鼠(gene knockout mice)上,再進行目前精神分裂症已知的行為測試,而找到3者共同的最後路徑。此結果被認為是精神分裂症病因與治療研究上的一大步。台大醫院也在近幾年使用動物模型(如 DISC1, NRG1, AKT1 等基因剔除鼠)研究精神分裂症的致病機轉,初步結果顯示基因病理與神經結構變異、神經功能缺陷,及行為異常有關,也發展出治療負性症狀之可能策略,並進行臨床試驗中。

臨床治療之發展

一. 精神藥物治療

藥物的治療主要以抗精神病藥物(antipsychotic drugs)為主,可分為傳統及非傳統抗精神病藥物兩大類,傳統抗精神病藥物主要作用是D2受體的阻斷作用,非傳統抗精神病藥物,如clozapine,主要是D4受體及血清素的阻斷作用,而risperidone,則除了D2受體的阻斷作用外,還有血清素受體的阻斷作用。在藥物的選擇上,主要考慮其副作用,家族史中罹病者對藥物的治療反應,及既往病史對藥物的反應。約70%~80%首次發病的病人,其正性症狀對傳統抗精神病藥物的治療可達緩解的程度,一般而言,負性症狀對傳統抗精神病藥物的反應不佳,非傳統抗精神病藥物可能對負性症狀有較好的治療效果,但仍然不理想。治療的原則,對急性發病或惡化,必須選擇治療的主要症狀,用藥達到足夠的劑量,治療至少4~6週的時間,盡量減少用藥的副作用;對長期預防復發的藥物治療原則,研究顯示維持性藥物治療(maintenance drug therapy)較間歇性藥物治療(intermittent drug therapy)及藥物假期療法(drug holiday therapy)有顯著較好的預防復發的效果,因此應建議病人長期維持性用藥,但應維持最少有效的藥物劑量,以減少長期用藥的副作用,對病人及家屬作好藥物的衛教,或改用長效針劑,以增加病人的藥物服從性。

雖然有新一代藥物出現,但到目前為止,其療效仍然令人失望。著名的CATIE study發現新一代藥物對正性症狀的療效與傳統藥物相當,但病人仍然有退縮症狀與認知缺損,而且整體的副作用並沒有更少(包括新一代藥物引起的代謝症候群)。不論

吃哪種藥,在18個月的追蹤裡,3/4的患者會中斷服藥[25]。主要原因之一是目前對精神分裂症的基本致病生物機轉瞭解仍然不足,因此也沒有生物標記及有效的治療。所以除了用更多接近人類的動物模式進行研究外,也開始著重藥物對於訊息處理(information processing)、神經元連結改變(altered neuronal connectivity)、神經化學與代謝改變(neurochemical and metabolic alterations)甚至基因表現改變之影響;同時近年來,由於遺傳藥物學(pharmacogenetics)與藥物基因體學(pharmacogenomics)的發達,在藥物療效及副作用的個別變異性(interindividual variability)上研究大有進展。這樣的研究方向,目的不僅在針對不同個體在精神分裂症治療上的不同藥物選擇,同時也在於開發出更新更有療效的精神分裂症藥物,以及瞭解特定隱藏在精神症狀背後的病理生理學。期待未來精神分裂症藥物治療將邁向「個體化醫學(individualized medicine)」:依照個體的特異性提供最適合的藥物,讓療效最佳化。

二. 非藥物治療

除藥物治療外,適當的心理社會治療(psychosocial therapies)是十分需要的,但這類治療往往不是被過度期待就是被忽略。精神分裂症患者常在病後出現負性症狀及認知功能下降(如缺乏動機、注意力及判斷能力不佳),使用心理社會治療時必需考慮這些限制,又同時要針對這些問題來介入處置。研究顯示,良好的認知行為治療可以改善功能,減少腦萎縮[26]。常見的心理社會治療如下:

1. 社交技巧訓練(social skills training)

幫忙患者修飾語言和非語言溝通技巧、瞭解對方用意、適當表達讚美感謝等正向情緒、如何化開被批評指責等負向情緒,以及將行為技巧移轉到適應新的社會情境上等。

2. 認知訓練

利用電腦訓練個案的認知功能(如注意力、操作速度、記憶、執行能力等)。通常會搭配社交訓練,將訓練成果轉移到日常生活中。

3. 個人及家庭導向治療

主要協助患者及家人提高對疾病及對復發徵兆的認識,對預後設定合理期待,和適度的關心互

動、避免過度保護或過度惡言相向等。

4. 個案管理模式

慢性病患在病程不同階段需要的幫助各有其重點，最好能有一位熟悉其病情且治療關係良好的專案人員擔任個案管理師，以協助在社區積極復健。

其他如病友團體治療、活動/娛樂治療、藝術治療、職業功能訓練等，對於穩定情緒、增加體能、促進社交互動、提高自信心與自尊心、培養職業能力等都有助益。

未來展望

一. 早期精神分裂症研究(early schizophrenia research)

過去對於精神分裂症的神經病理及藥理作用機轉等方面的知識，較多是在長期慢性個案上得到的觀察來做推論，目前已知大多數患者在發病前常有數月至數年的前驅期，在此階段介入或許可以延緩發作，故近來國際上許多專家投入這方面的研究。常被觀察到的前驅症狀包括注意力很難集中、遲鈍、腦子裡重覆莫名的念頭、做事效率變差，情緒的調節異常(如有時沒來由的恐慌害怕、沮喪、有時又顯得漠然無趣)，衝動控制變差、與人互動顯得過度敏感或不適切等。日久逐漸變得退縮、不修邊幅、日夜顛倒，成績、工作能力大幅下滑，因此休學失業。然而親人無法理解這樣的變化，可能責備病人，又成為另一重的壓力，之後才逐漸演變出明顯脫離現實的精神病症，如幻聽、妄想、怪異行為等[27]。過去大多數的患者都是到這個階段才開始接受治療，然而患者的學業、個人生活、人際關係等，實已產生嚴重的損傷。

然而精神分裂症之前驅期症狀在臨床診斷上常不易與其他精神疾病，例如憂鬱症、社交畏懼症、強迫症、甚或青少年在壓力下的過度情緒行為反應來區別，專業人員包括輔導老師、臨床心理師、及精神科醫師等，對於疑似為精神分裂症前驅期的個案描述有相當不同的判斷，臨床個案及家屬或學校老師對於其困擾的描述與歸因也十分歧異，這些問題都會影響個案前來接受評估的態度和時機。

目前國際間在早期精神病相關研究的共識是鎖定在「超高風險」群(ultra-high risk, UHR)，這些個案的特點是已出現部分的精神病症狀，如片斷的錯覺、幻覺、暴躁多疑、尚未成形的妄想、關係意念、含混不清的言談或行為等，然其嚴重度未達精神病的診斷標準，這些人在追蹤之後發現約10~50%會在一到三年內發展出精神病。以相對風險的角度來看，這群人未來發病的機會高過一般人數十倍，當然應該積極介入；然而以絕對風險的立場來看，一半以上的高風險的個案其實並不會發病，但仍需承受被貼上這個標記的沉重壓力，而是否適合在這個階段就及早投予藥物治療以預防嚴重發病，也成為倫理考量上的兩難，此為目前早期精神病研究上熱切關注的議題。

儘管如此，目前在早期精神病的研究上已經有相當多有令人興奮的發現，例如超高風險個案的神經心理功能已開始下降，且某些領域的退步似乎可指向之後是否會發病，此外他們大腦的紋狀體即已發現多巴胺活性較高的證據[20]，而從前驅期變為精神分裂症之際，大腦特定部位的灰質即可觀察到變薄的現象[28]，這些變化相較於已發病數月的個案輕微，甚至有研究發現這種變化是可逆的[26]。此外運用腦電波、功能性磁共振造影等，都是深具潛力的技術來研究這個疾病的演變與發展。而針對如何預防超高風險個案發展為精神病的臨床實驗顯示，低劑量的抗精神病劑可減少發病的比例，甚至用有系統的認知行為治療或魚油(long-chain omega-3 fatty acids)製劑補充，都可達到類似的神經保護效果[29]。

台大醫學院精神醫學部自2006年起在國衛院的整合型計畫支持下，結合精神醫學心理所、流行病學研究所、社工系、及醫療人類學方面的專家，展開為期五年的前瞻性早期精神分裂性障礙症的追蹤研究，開設「思覺功能特別門診」，並將集合國內研究精神分裂症的同好組成Taiwanese Schizophrenia Research Consortium，希望能在精神分裂症的研究跟上世界先進國家的腳步。期待在此努力之下，未來「精神分裂症」不再被視為一種令人不安害怕的代號，而是另一種可以有效預防和治療的疾病。

二. 新的轉譯研究策略

前面提到,到目前為止的藥物治療仍是令人失望的,主要原因是精神分裂症本身異質多因,至今對其致病機轉瞭解仍然不夠。雖然有各種研究方法,但有如盲人摸象,研究成果顯得片段。即使已經發現可能的一些相關基因,但依舊不確定是否一定是致病基因,或不完全明白這些基因如何致病的機轉。數十年來,精神分裂症的死亡率並未減低,即使是初發病的患者,治療得以痊癒的比例不到15%,而新穎的治療難以發現[30]。為了達到更好的轉譯成果,以突破目前困境,有必要研究基因的功能特性,結合細胞模式,神經組織研究,動物模型及神經影像研究,以對致病機轉有完整瞭解,並找到生物指標,如此一來,不但能治療,也有預防疾病發生的可能。其中結合基因的神經影像研究(imaging genetics)能提供不同基因的系統性及功能性神經結構障礙,對轉譯研究頗有助益。一個有名的例子是 COMT rs4680 基因變異相關的前額葉功能不足,此發現提供了治療的方向,如用 COMT 抑制劑可以改善此種缺陷[31]。

結語

精神分裂症是一個多病因,具高度遺傳性的嚴重的慢性疾病,造成沈重的個人及家庭社會負擔[32],然而數十年來人類對其治療的成效有限,主要因為不夠瞭解其致病機轉。目前人腦的科技發達,若能結合基因研究、細胞模式、神經組織研究、動物模型及神經影像研究,以掌握致病機轉,並找到生物指標,將能達到治病及預防發病的願景。

聲明

本研究,利益衝突:無。知情同意:無。受試者權益:無人體或動物試驗。

參考文獻

1. Lin TY, Rin H, Yeh EK, et al: Mental disorders in Taiwan, fifteen years later. Hawaii: East-West Center Press, 1969.
2. Rin H, Lin TY: Mental illness among

- Formosan aborigines as compared with the Chinese in Taiwan. *J Ment Sci* 1962;108:134-46.
3. Hwu HG, Yeh EK, Chang LY: Prevalence of psychiatric disorders in Taiwan defined by the Chinese Diagnostic Interview Schedule. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:136-47.
4. Hwu HG, Compton WM: Comparison of major epidemiological surveys using the diagnostic interview schedule. *Int Rev Psychiatry* 1994;6:309-27.
5. McGrath J, Saha S, Chant D, et al: Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67-76.
6. Chen WJ, Huang YJ, Yeh LL, et al: Excess mortality of psychiatric inpatients in Taiwan. *Psychiatry Res* 1996;62:239-50.
7. Horvath S, Mirnics K: Breaking the gene barrier in schizophrenia. *Nat Med* 2009;15:488-90.
8. Cardno AG, Gottesman II: Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 2000;97:12-7.
9. Gottesman II, Gould TD: The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:636-45.
10. Hwu HG, Liu CM, Fann CS, et al: Linkage of schizophrenia with chromosome 1q loci in Taiwanese families. *Mol Psychiatry* 2003;8:445-52.
11. Liu CM, Hwu HG, Fann CS, et al: Linkage evidence of schizophrenia to loci near neuregulin 1 gene on chromosome 8p21 in Taiwanese families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;134B:79-83.
12. Ross CA, Margolis RL, Reading SA, et al: Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* 2006;52:139-53.
13. Mei L, Xiong WC: Neuregulin 1 in neural

- development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9:437-52.
14. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, et al: Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 2009;460:748-52.
 15. Consortium IS: Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 2008;455:237-41.
 16. van Os J, Kenis G, Rutten BP: The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-12.
 17. Chen WJ, Yeh LL, Chang CJ, et al: Month of birth and schizophrenia in Taiwan: effect of gender, family history and age at onset. *Schizophr Res* 1996;20:133-43.
 18. Meyer-Lindenberg A: From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature* 2010;468:194-202.
 19. Laruelle M: Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *Q J Nucl Med* 1998;42:211-21.
 20. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, et al: Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:13-20.
 21. Kapur S: Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160: 13-23.
 22. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN, et al: Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
 23. Seiferth NY, Pauly K, Habel U, et al: Increased neural response related to neutral faces in individuals at risk for psychosis. *Neuroimage* 2008;40:289-97.
 24. Svenningsson P, Tzavara ET, Carruthers R, et al: Diverse psychotomimetics act through a common signaling pathway. *Science* 2003;302:1412-5.
 25. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.
 26. Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, et al: Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:674-82.
 27. Cornblatt BA, Lencz T, Smith CW, et al: The schizophrenia prodrome revisited: a neurodevelopmental perspective. *Schizophr Bull* 2003;29:633-51.
 28. Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, et al: Progressive gray matter reduction of the superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:366-76.
 29. McGorry PD, Nelson B, Amminger GP, et al: Intervention in individuals at ultra-high risk for psychosis: a review and future directions. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1206-12.
 30. Insel TR, Scolnick EM: Cure therapeutics and strategic prevention: raising the bar for mental health research. *Mol Psychiatry* 2006;11:11-7.
 31. Apud JA, Mattay V, Chen J, et al: Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1011-20.
 32. 胡海國：精神分裂症--描述性精神病理，當代醫學大庫-29。台北，橋井文化事業，1999。

Clinical Aspect and Psychopathology of Schizophrenia

Tzung-Jeng Hwang^{1,2}, Chih-Min Liu^{1,2}, Chen-Chung Liu^{1,2}, Ming-H. Hsieh^{1,2},
Yi-Ling Chien², Hai-Gwo Hwu^{1,2}

Abstract: Schizophrenia has been the most noticeable major mental illness since 20th century. It is a debilitating disorder with heterogeneous manifestations and high genetic heritability, and with very large amount of research involved. On the one hand, it is an early-onset and chronic illness, with great impact on patients, families and the whole society; on the other, it is also a research paradigm for complex mental disorders. In this article, we review its prevalence, prognosis, psychopathological mechanisms, treatment and future prospect. It is hoped that, by integrating genetic, neuropathological and neuroimaging research, and cellular and animal models, the underlying mechanisms and biological markers of this disorder can be revealed and the goal of early treatment and prevention can be achieved.

Key Words: schizophrenia, prevalence, prognosis, psychopathology, neuroimaging, treatment
(Full text in Chinese: Formosan J Med 2011;15:364-74)

¹Department of Psychiatry, College of Medicine, National Taiwan University; ²Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan.

Address correspondence to: Hai-Gwo Hwu, Department of Psychiatry, College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Taiwan. E-mail: haigohwu@ntu.edu.tw