

精神分裂症預後研究的方法論

廖士程 胡海國 林信男

國立台灣大學醫學院附設醫院精神部

摘要

精神分裂症之預後研究是確立診斷效度之策略之一，在方法學上遭遇病患定義、描述及測量工具一致性、以及取樣及研究設計之問題。由於操作性診斷準則之盛行，以及標準化之診斷面談及症狀測量工具之使用，增加了預後研究之信度及可比較性，也累積了對於精神分裂症之知識，但精神分裂症之異質性仍舊為研究上之一大難題。過去跨國際研究指出精神分裂症預後之高度變異性，並提出開發程度與預後之相關假設。近年來多層面之預後研究，以症狀學、復發、再住院及社會功能等向度描述預後，並且有各種預測因子之提出，較為一致的因子有性別、病前婚姻狀況、病前之工作社會及性生活適應、發病至指標住院之時間、急性或潛伏型發病、以及負性症狀等，然而此類線性模式對預後變異之解釋力仍低，且因子間之互動也應考慮。目前之分類向度仍然無法有效的區分具有高度同質性之病人群，而未來之研究方向應以現象學、神經心理學、神經生理學、神經影像學、以及遺傳學等策略有效地區分病患，驗證有效之因果模式，並尋求特殊復健之可能性。

前言

自從魁北林(Kraepelin)著重病程及功能作為精神疾病分類學之依據，而將精神病區分為早發性痴呆(Dementia Praecox)、躁鬱性精神病(Manic-Depressive Psychosis)、以及妄想症(Paranoia)以來，精神分裂症之預後研究(Outcome Study)，便和其他精神疾病相同，被視為確立診斷主體，驗

證此診斷之預測效度(Predictive Validity)及建構效度(Construct Validity)之臨床流行病學研究。Robins and Guze(1)提出精神醫學診斷之效度研究五大策略，以臨床描述(Clinical Description)、實驗室研究(Laboratory Study)、區分效度(Discriminative Validity)、追蹤研究(Follow-Up Study)、以及家族研究(Family Study)為主。而其中追蹤研究被視為在臨床描述逐漸確立後，驗證預測效度之方法，被廣泛應用於精神分裂症研究之上。就精神分裂症而言，過去預後研究之重點在於建立疾病分類學之獨特性，而後因其症候群之特性，在概念上逐漸確立，因而預後研究轉向於發掘疾病中特殊病程型態(Typology of Course)、顯著之社會、人口學，及症狀學特徵，探討預後之預測因子、治療及其他因素對病程預後之影響，以及病程形態在醫療經濟學上之意涵(2)。藉由區分預後一致性較高之病患，檢視診斷及分類系統之預測效度，以利進一步病因學之探討。除此之外，因大部分之臨床研究，無法以隨機分配及實驗性研究(Experimental Study)之方式，將各項變因加以控制，以探討治療與疾病預後之關係。因此，預後研究，也被賦予發覺預測因子，以期將非生物性變因予以有效控制，為進一步以類實驗性策略(Quasi-Experimental)之做法，探討治療與疾病病程之關係(3)。

方法學之問題

精神分裂症之預後研究，有諸多方法學上之困難，Ram 等人(4)曾提出預後研究間比較之最大之困難在於各研究間異質性之問題，可蓋括區分為：一、精神分裂症診斷概念及標準之不同；

Title: Methodology of Schizophrenia Outcome Study

Author: Shih-Cheng Liao, Hai-Gwo Hwu, Hsin-Nan Lin

Department of Psychiatry, National Taiwan University Hospital

Key Words: schizophrenia, outcome study, outcome predictor, diagnostic validity

二、預後狀況評估及描述工具之涵蓋面及一致性問題；三、取樣及研究設計問題。此類因素，限制各種研究結果之可驗證性(replicability)、可重複性(reproducibility)及普及性(generalizability)，在解讀及運用研究資料時，應妥善加以注意及處理。

就診斷而言，以不同之診斷概念所區分之病患所得之研究自然難以比較，且若診斷已包含預後之變因，則在不同診斷概念下之研究，容易形成自我驗證，而難以與其他系統溝通。此外，診斷之穩定性亦會影響此類實證研究之可靠程度。在尋求穩定及可將同質性個案區分之診斷系統後，較容易反映精神分裂症基本及持續之精神病理及疾病生理機轉(5)。近年來以描述性精神病理學為主之操作性診斷準則，廣泛於研究中使用後，就診斷而言一致性逐漸改善。

就預後狀況評估及描述工具而言，亦影響研究結果之判讀與使用。早期研究多以一般性之綜合預後描述為主，或以出院率作為標準，此類預後準則(Outcome Criteria)受多重因素影響，缺乏操作型定義及標準化測量，解讀及比較甚為困難。近年來，由於資料之累積，如國際精神分裂症先導研究(IPSS)之經驗，研究方向已形成多層面之預後探討(6)，其中之向度多以：一、症狀學；二、復發或再住院；三、社會功能及適應為主。過去三十年來，結構化及半結構化之會談策略，將症狀及診斷之評估予以標準化處理，如IPSS中所使用之現在症狀檢查表(Present State Examination: PSE)以及CATEGO電腦分析系統(Wing 1972)，近年來針對精神疾病診斷統計手冊(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 3rd Edition Revised: DSM-III-R)系統所發展之結構化臨床會談(Structural Clinical Interview for DSM-III-R: SCID)(Spitzer et al., 1970)，或是針對國際疾病分類(International Classification of Disease: ICD)系統及相關研究所制定之神經精神醫學臨床評估表(Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry: SCAN)(Wing et al., 1990)等。為臨床研究診斷之使用，我國胡海國等(7)亦曾發展精神科醫師診斷評估法(Psychiatrist Diagnostic Assessment: PDA)應用於精神科流行病學研究。就症狀學之評估及量化，

則有簡短精神症狀量表(Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)(Overall and Gorham 1962)、住院病患多層面精神症狀量表(In-patient Multidimensional Psychiatric Scale: IMPS)(Lorr and Klet, 1967)、活性症狀量表(Scale for the Assessment of Positive Symptoms: SAPS)/負性症狀量表(Scale for the Assessment of Negative Symptoms: SANS)(Andreasen, 1982, 1983)以及正性及負性症狀量表(Positive and Negative Symptom Scale: PANSS)(Kay, 1986)等之使用。於症狀及功能之綜合描述方面，整體評估功能量表(Global Assessment Scale: GAS)(Spitzer, 1976)在過去二十年間被廣泛使用。此外功能損害評估方面則有如社會功能會談量表(Social Interview Schedule: SIS)(Clare and Cairns, 1978)，世界衛生組織研究群所發展之功能損害評估量表(Disability Assessment Schedule: DAS)(WHO, 1988)以及我國胡海國等(8)發展之社區精神醫療評量表(Community Psychiatric Rating Scale: CPRS)等。

就取樣及研究設計而言，Ram 等人(4)曾經將精神分裂症預後研究區分為三類並分別探討其特性及限制。以州立醫院之住院出院紀錄統計為主之研究，其個案之病程特性可能較為複雜，疾病之階段不同，假設之印證以及疾病自然病程之觀察有其困難，回溯性研究則可能過度呈現慢性病患，而前瞻性研究則必須處理如Attrition、Censoring等問題。在丹麥及以色列等個案登錄(Case Register)資料較為詳盡，居民遷移較少地區所執行之研究，可提供相對而言較有用之預後資料。Watt 等人(9)曾比較首次住院及重複住院之精神分裂症個案之預後，發現兩組間在五年中，住院時間、社會功能及復發率上，有明顯差異。因此，欲呈現疾病之本質、自然病程，特別是復發率及預後，研究方向應以首次住院個案為佳，甚至能推展至首次發病之社區個案。

早期文獻

回顧早期文獻，Rosanoff 描述一九零八至一三年紐約州立醫院精神分裂症病患，有13.6%於住院中死亡，21.3%出院，58.6%持續住院，Rupp



及 Fletcher 描述一九二九至一九三九年之住院病患亦獲致類似之結果，且發現個案之身體疾病罹患率及死亡率較高，而死亡原因以肺結核為多佔所有死亡個案之 48%(10)。而其他研究對於精神分裂症預後，如 Bleuler(表一)、Huber、Ciompi 等人，以病程型態學(Typology of Course)描述精神分裂症之長期預後，其預後標準(Criteria of Outcome)多為混合症狀、出院率、以及社會功能之綜合性變項，其中參雜多種因素。Bleuler 及 Huber 在一九七六年曾綜合追蹤二十餘年且樣態相近之病患，整理出在抗精神病劑廣泛使用前，精神分裂症病患之病程型態，其個案較接近 ICD-8 所定義之精神分裂症。其中痊癒者約 20%-26%，嚴重慢性狀態者占 14-24%，在發病五年後未再有惡化者佔 50%-75%，而病程中為多次發作但發作間完全復原者佔 22%，二十年之自殺率為 14%-22%(11)。Johsson and Johsson(12)回顧瑞典地區七十位於一九二五年間首次住院，且未曾使用抗精神病藥物之精神分裂症患者之終身紀錄發現：並無患者可達痊癒之程度，約 33%之患者具有較佳之預後，而嚴重退化者佔 43%。兩者之研究結果差異頗大，可援引前段所

述方法學中診斷概念之問題解釋之。在抗精神病藥物廣泛使用之前，已有報告指出精神分裂症病患之出院率增加之情形。Achte and Apo(13)並指出：於橫跨抗精神病藥使用前後之年代(1950-52; 1957-59)病患之出院率及預後並無特殊差異，且因素林休克治療法亦未被證明對預後有顯著影響(10)。在抗精神病藥廣泛使用前，出院率已有增加之趨勢，可能之解釋為：經濟大蕭條(Great Depression)後勞力市場需求增加，住院病患之復健及院外治療增加，以及醫療策略之改變有關。由此可知，非生物性治療及環境因素皆可能影響精神分裂症患者之預後(10)。

精神分裂症診斷準則及預後

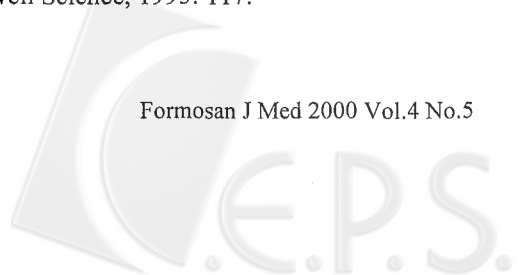
就診斷而言，早期之診斷概念主要為魁北林(Kraepelin)著重逐漸惡化病程之早發性痴呆(Dementia Praecox)，其所定義之病患僅有 15%可達持續治癒之程度。其後有較著重橫斷面症狀特徵之布洛以勒(E. Bleuler)原發症狀次發症狀及史奈德(Schneider)首層症狀。北歐國家學者提出之診斷系統如雷歐哈得(Leonhard)，受亞斯培(Jaspers)反應性精神病概念影響，已將病程較為

表一：布洛以勒(M. Bleuler)之精神分裂症追蹤及病程型態

病程分類	嚴重程度及最終狀態(end state)	佔所有追蹤病患比率
連續病程 (Linear Course)	急性發作至重度之最終狀態	A*:5-18% B*:1%±0.69
	潛伏性發作至重度之最終狀態	A: 10-20% B: 12%±2.27
	急性發作至中或輕度之最終狀態	A: Hardly over 5% B: 2%±0.97
	潛伏性發作至中或輕度之最終狀態	A: 5-10% B: 23%±2.94
不連續病程 (Undulatory Course)	陣發性病程至重度之最終狀態	A: Hardly over 5% B: 9%±1.99
	陣發性病程至中或輕度之最終狀態	A: 30-40% B: 27%±3.1
	陣發性病程至完全復原之最終狀態	A: 25-35% B: 22%±3.73
非典型病程 (Atypical Course)		A: About 5% B: 4%±1.37

*:A:1941 之研究; B:1972 之研究

節錄自 Hirsch SR, Weinberger DR: Schizophrenia. Oxford: Blackwell Science, 1995: 117.

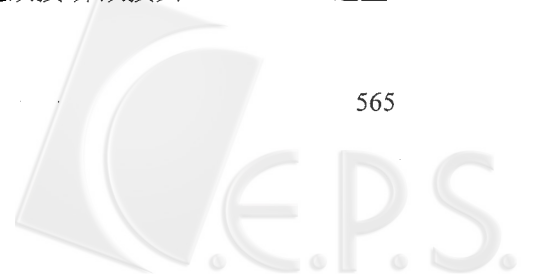


良性之精神病狀態，與精神分裂症加以區分。以不同之診斷概念所作之研究自然難以比較，而就 IPSS 研究指出：不論以前述何種診斷概念區分個案，其預後仍具有相當之異質性(14-16)。Stephens(17)於一九七八年曾廣泛回顧過去之預後研究，發現不同之研究間，精神分裂症之預後差異性極大，且每個研究之診斷標準亦有相當之差異，以橫斷面作為診斷依據所得之病患其預後差異性較大，且穩定度較差，而就較窄化之診斷準則，合併慢性化之條件，所選取之病患預後之異質性較低。早期文獻指出，具有較佳預後之精神分裂症病患，其起始症狀可能較為急性發作，具有明顯之誘發壓力因素，困惑及混亂狀態、情感性症狀、家族之情感性精神病史、以及外向之病前性格等特徵(18)。其後此類病患被歸類至急性精神分裂症發作(Acute Schizophrenic Episode)、擬精神分裂症(Schizophreniform)、情感性精神分裂症(Schizoaffective)、或循環性精神病(Cycloid Psychois)中。而符合慢性化指標之患者則歸類於慢性(Chronic)、原發性病程(Process)、核心(Nuclear)、或無復原(Unremitted)精神分裂症。若以 Kraepelin 之原初概念為基礎，則具有較佳預後之精神分裂症患者會被視為錯誤之診斷，部份學者認為其應屬於另一疾病主體而加以排除，而將精神分裂症之定義更加窄化，其觀念之流變反應於目前診斷分類系統中(19,20)。以不同診斷系統而言，Hwu 等人(21)以 ICD-9 及 DSM-III 等診斷標準，重新分析追蹤七年之後，IPSS 計劃台北地區個案之資料發現：以 DSM-III 定義之精神分裂症病患，較 ICD-9 所定義之病患，在預後方面有較高之同質性，但仍有 35%最初被 DSM-III 定義為與心情不一致精神病性重鬱症(Mood Incongruent Psychotic Major Depression)之患者，在七年追蹤後被歸入精神分裂症。就慢性化及診斷穩定性而言，Langfeldt 之診斷概念被視為較嚴格者，其病程之要求需長達五年，以 New Heaven Schizophrenia Index 及 Feighner Criteria 加以比較，後者亦因加入病程條件而有較佳之穩定性(22,23)。近代診斷準則自 DSM-III-R 以降，病程因素被視為必要條件，DSM-IV 及 ICD-10 之研究診斷準則分

別定義為六個月及一個月之病程(24)。回顧最近之病程定義與預測效度之研究，Mason 等人(25)以十三年期間，追蹤較廣泛定義之精神病病患，並以 DSM-III-R, ICD-9, ICD-10, 以及 CATEGO S+等診斷系統回溯診斷，以其整體評估功能量表(Global Assessment of Functioning Scale: GAF Scale)(26)作為準則變數(Criterion Variable)，研究個別診斷之預測效度，並另將各診斷系統之病程標準加以調整，以探討病程標準對預測效度之影響，結果發現：DSM-III-R 以及 ICD-10 具有較高之預測效度，而若將六個月病程條件加入 ICD-9 及 ICD-10 中則可增加其預測效度。

精神分裂症之亞型及預後

就精神分裂症不同之亞型而言，對預後之預測能力亦有不同之報告。就世界衛生組織於一九七九年之報告(27)，以國際疾病診斷分類第九版(ICD-9)之分類系統加以區分，發現青春型及簡單型精神分裂症之預後較情感性精神分裂症為佳，但與妄想型精神分裂症較無明顯差異。然而就以精神疾病診斷及統計手冊第三版(DSM-III)區分之 Chestnut Lodge 追蹤研究(28)指出，未分化型精神分裂症之預後較青春型為佳但較妄想型為差，且此研究亦指出不同亞型之不同發病型態。世界衛生組織十國研究(WHO Ten Country Study)(29)指出，在 ICD-9 分類中，比較具有較佳預後之急性精神分裂症發作(Acute Schizophrenic Episode)與較為慢性之其他精神分裂症亞型，發現前者之男女比率較低，且發病年齡較早，但起始之症狀特徵並無明顯差異。故以亞型作為預後區分的方法，目前仍無一致性之定論，且藉由不同診斷系統所獲致之結果亦需進一步驗證。就 Carpenter 等人(30)之缺損(Deficit)及非缺損(Non-Deficit)亞型區分而言，其長期之穩定性高且病患之異質性較低(31)，與病前社會功能之相關高(32)。相對而言，DSM 分類系統之亞型並不穩定，在 Chestnut Lodge 追蹤研究(33)五年追蹤期間，有三分之一的個案，朝未分化或青春型之亞型變遷，但以缺損為分類者，則有 83%維持原型，故以缺損症狀分類可能為一有效之區分方法。就缺損/非缺損與 DSM-III-R 之亞



型比較之，發現五年追蹤後，青春型精神分裂症病患，約有 70%符合缺損性症狀標準，而妄想型精神精神分裂症病患僅有 5%符合標準，就缺損型病患組內分析之，39%為青春型，9%為妄想型、52%為未分化型。以缺損症狀區分患者之策略，仍須進一步之外在效度及追蹤研究加以印證。

近代多層面預後研究

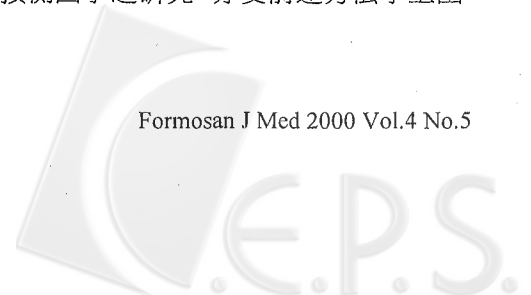
以 Strauss & Carpenter(34)為首 IPSS 之 Washington Group 將預後之描述定義為過去有症狀之時間、具生產力之工作時間、人際接觸之品質、以及住院之時間長度等四向度(表二)。在其追蹤研究中發現，向度間彼此被視為開放性連結，然而彼此之變異僅具低至中等程度相關。就各向度而言，變異性甚大，且最初兩年之社會功能缺損與五年時差異甚小(35)，但其第十一年之報告指出此相關性減弱，各項預後向度之相關性減低，病情惡化逐漸呈現高原現象，且有趨向較佳之預後情形(36)，亦有其他報告支持長期較佳預後之趨勢(37)。Jablensky 綜合 WHO 之跨國際研究結果發現：在不同國家，精神分裂症之預後皆具有高度之變異，在個案遺失率低之較高品質資料，證實約有 30%之病患被定義具有較好之社會功能預後(38)。此外，隨時間增加，復發及復原之比率同時增加，累積精神病症態佔全部追蹤時間之比率趨穩或降低(39)。以症狀學而言，在評估初期，具有史奈得首層症狀之患者，在復發時亦有較高之可能性再次出現此症狀，與非首級症狀相比，在復發時呈現之勝算比(Odds Ratio)為 2.7(29)。而在 IPSS 五年之追蹤期間發現，約有 15%之具有復原及再復發之個案，在此期間曾有明顯之憂鬱症狀發作(15)。以復發而言，Ram 等人(4)回顧十三個針對首次發病之研究指出，約有三分之二之病患在兩年內復發或再住院，Eaton 等人(40)回顧具地理性流行病學研究區域(Catchment Area)個案登錄(Case Register)，資料品質較佳之丹麥、美國馬里蘭州、英國沙福郡、以及澳洲維多利亞地區之精神分裂症住院病患再住院情況發現，兩年內約有 50%-80%之再住院率，且再住院集中在病程之前兩至三年，此後比率急遽下降。

文化與預後

就不同文化而言，IPSS 報告在已開發國家精神分裂症病患之預後，包括症狀、社會功能、復發率等，較開發中國家為差(39,41)，曾有學者以不同開發程度國家中，不同本質之精神病盛行率不同、已開發國家之家庭較多高情緒表露、開發中國家身體疾病之較高盛行率、個案遺失率之不同、就業市場、及家族及文化包容力解釋，目前仍缺乏有效之實證性研究充分解釋之，且以上變項與開發程度皆無單純之相關。Birchwood 等人(42)針對英倫地區移民研究指出：亞洲裔移民之精神分裂症病患相較於非洲或英國本土生者有較低之復發率及在住院率，因此文化價值、家族結構、以及族群之凝聚力被視為影響預後之因素。就症狀學而言，IPSS 中 PSE 橫斷面分析發現：開發中國家之病患較多具有情感性症狀及視幻覺(29)。Leff 等人(15)回顧此一爭議發現：有學者認為開發中國家之患者，較多急性發作且迅速緩解如 ICD-9 中急性精神分裂症發作(Acute Schizophrenic Episode)之個案，此類個案被視為具有較佳之預後，然而就以發病之急性程度作為預測因子，進行 Log-Linear 分析，並無法區辨開發中及已開發之二分變項，此一結果並不支持國家開發程度與發病型態及個案組成之關係。Craig 等人(43)分析 WHO 所支持重症精神疾患預後決定因素研究(Study of the Determinants of Outcome of Severe Mental Disorder)之資料，就一千零五十六名來自十個開發中及已開發國家，符合 ICD-9 之精神分裂症病患，其兩年之病程及預測因子發現：捷克布拉格(Prague)及英國諾丁翰(Nottingham)兩個已開發國家之精神醫學中心，其病患之預後與開發中國家類似，而開發中國家哥倫比亞之開力(Cali)則與已開發國家病患之預後類似。預後及病程，非單純以開發程度可以區分，而且其他預測因子與開發或已開發之變數有複雜之互動關係(Interaction)。由此觀之，開發程度與預後之關係，其潛在之機轉仍須進一步研究。

預測因子

預後預測因子之研究，亦受前述方法學上困



表二：Carpenter and Strauss 之預後描述向度與計分定義

預後向度	定義	計分定義
住院	過去一年中之非住院時間	0.住院時間超過九個月 1.住院六至九個月 2.住院三至六個月 3.住院三個月以下 4.無住院或小於一個月之指標住院(Index Admission)
社會功能	包含所有認識的人 社會接觸	0.在任何情況下皆不會見朋友 1.在工作學校或鄰舍關係外不會見朋友 2.和朋友一個月見一次面 3.和朋友一個月見二至三次面 4.和朋友平均一個禮拜見一次面
受雇	包含家管在內有用的受雇經驗	0.無有用之工作 1.過去一年中有一半以上之時間沒有受雇 2.過去一年中有一半左右之時間有全職或兼職性質之受雇 3.過去一年中有半年以上之時間受雇但並非持續受雇 4.過去一年中持續受雇
症狀學	在過去一個月中無症狀	0.持續且嚴重之症狀及徵候 1.持續中等程度之症狀，偶而有嚴重之症狀 2.部分時間有中等程度之症狀 3.大部分時間有輕度之症狀，少數情形下有中等程度之症狀 4.無症狀及徵候

節錄自 Strauss JS, Carpenter WT Jr.: The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome. Arch Gen Psychiatry. 27; 1972:739-46.

難之影響，對於預測因子之定義及預後之判斷標準，仍有部份歧異，目前廣泛使用以多變量分析方式，求得之線性模式來加以預測。變異量之解釋能力受到測量情境、樣本數、個案之同質性、獨立變數與依變變數之數目、以及測量誤(Measurement Error)所限制，而現存模式所能解釋預後之變異量皆不高(10)。目前已發表過之預後預測因子可區分為六大類，分別是(一)個人及家族背景特性、(二)病前性格及病前功能、(三)過去精神病之發病史及治療史、(四)發病之型態、(五)發病初期之臨床狀態、(六)大腦型態學、治療反應、以及習慣或成癮行爲。此外，就病程之演進，在短期、中期、及長期預後，各預測因子之預測能力亦有可能改變(44)。

一般而言，個人臨床病史及過去社會功能變

數較症狀學本身具有較高之預測力，Carpenter 等人(45)以 BPRS 中之症狀項目作為獨立變項預測五年之預後，其中僅有情感侷限(Restricted Affect)一項具有預測力。其他社會心理變數(Psychosocial Variables)可能非特異於精神分裂症，而同為其他精神疾病預後之預測因子(46)。就短期而言(發病後二至五年)過去學者發表之預後預測因子甚多(表三)，但較為各種研究所重複印證者為性別、病前婚姻狀況、病前之工作社會及性生活適應、發病至指標住院之時間、急性或潛伏型發病、以及負性症狀(10,38,47,48)。

短期而言抗精神病藥之中斷(49)、高情緒表露指數(50)、以及壓力生活事件(51)對復發有預測力，而高情緒表露及發病型態之預測力，則隨時間減弱(52,53)。除了在病程中不同時間點，各



預測因子之預測力會有差異之外, Craig 等人(43)之研究指出, 發病模式可預測兩年病程, 但兩者之關係會因所在國家開發程度之分組而有所不同。此外 Jablensky(39)亦提出如性別與發病年齡、婚姻狀態之相關, 而此三變項又各自被證實為有效之預測因子, 藉以強調各預測因子間複雜之互動(Interaction)及干擾(Confounding)在未來之研究上應受重視。

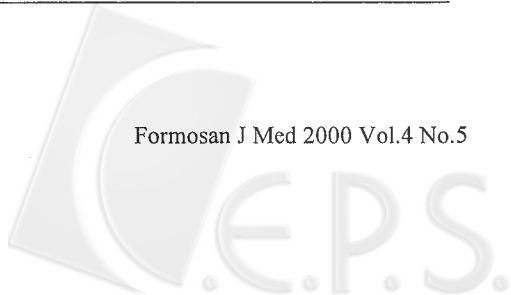
神經心理測驗及其他預後向度

除了症狀學、社會功能、以及再復發等核心預後指標外, 對於精神分裂症預後之研究, 應可包含其他項目, 除增進其週全性之外, 亦可能有助於找到有效之指標, 藉以區分同質性高之病人群。注意力、記憶及認知功能是近年來逐漸被廣泛研究之議題。在研究方法上, 方法之一致性、測驗對於疾病之特異性、狀態或是傾向(State or

Trait)、病人之合作程度、實驗結果與現實狀況之相關程度, 皆須於結果判讀時加以考量(54)。Green(55)曾回顧近代神經心理測驗及預後研究認為: 語言記憶功能(Verbal Memory)以及警覺度(Vigilance)可能為功能性預後之關鍵因子, 而目前之研究趨勢在於: 針對神經心理指標與社區功能預後(Community Outcome)、社交問題解決(Social Problem Solving)、技巧學習(Skill Acquisition)、藥物對於認知功能之影響、以及治療反應(Treatment Response)等向度之關係, 進行前瞻性之研究。Liu 等人(56)曾以 PANSS 所測得之症狀向度, 與連續表現測驗(Continuous Performance Test: CPT)得分進行相關分析, 發現僅有負性症狀與此種測量注意力及警覺度神之經心理變項有顯著相關。Zahn and Carpenter(57)曾針對急性住院病患進行反應時間(Reaction Time)之研究發現: 反應時間較長之患者長

表三：過去文獻經常記載之預測因子

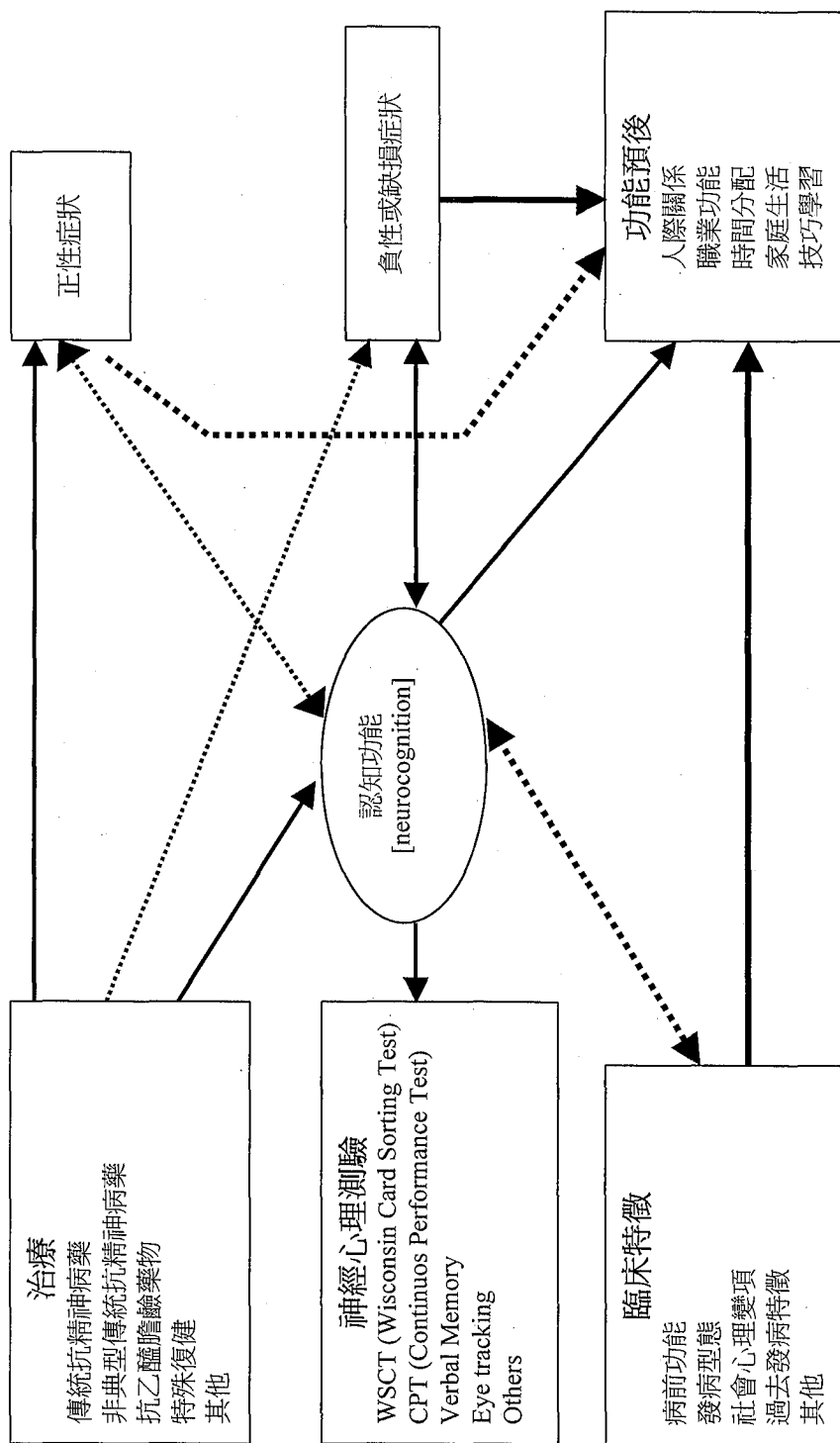
預後預測因子向度	傾向較佳預後	傾向較差預後
病程型態		
發作型態	急性發作	潛伏型發作
過去住院時數	短	長
指標住院前病程	短	長
誘發因子	有	無
人口學及社會心理特徵		
性別	女	男
發病年齡	二十至二十五歲之後	二十歲之前
心性史	過去曾有固定異性關係	過去無固定異性關係
家屬情緒表露	低	高
病前工作及社會功能	高	低
病前性格特徵	不確定	分裂性人格傾向(Schizoid)
家族史	情感性疾患	精神分裂疾患
社經階層	高	低
病前教育程度	高	低
精神病理特徵		
負性或缺損症狀	無	有(特別是出院或穩定後)
情感症狀	憂鬱、高昂、困惑、去現實感	無
幻覺	視幻覺	身體幻覺
意識狀態	混亂、模糊	清晰
其他生物性因子		
藥物反應	發病初期藥物反應佳	不確定
神經影像學	不確定	大腦皮質萎縮、腦室擴大



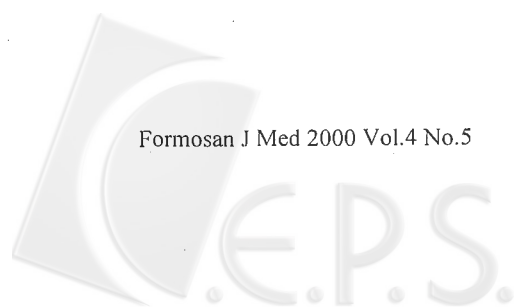
期追蹤後預後較差，然而此類研究之限制在於急性期病患之測驗表現，可能受除疾病潛在神經心理病理以外多重因素影響。Asarnow 等人(58)以 Span Performance 結果之好壞，將病患區分為兩組，各組再分別以一般及較低之固定劑量長效針劑與以治療，結果發現，Span Performance 較佳之病患群，在一般劑量治療下，其兩年之惡化率高於一般文獻記載，而 Span Performance 較差之病人則相反，此研究印證神經心理變因，與藥物治療及預後之關係。Goldberg 等人(59)以同卵雙胞胎研究指出，同樣罹患精神分裂症之雙胞胎間(Concordant Twin)，在妥善控制變因(症狀、疾病及機構化經驗、藥物治療)之下，雙胞胎間次級記憶(Secundary Memory)、智商(IQ)、威斯康辛卡片分類測驗(Wisconsin Card Sorting Test)、及記號連接測驗(Trail Making Test)等神經心理測驗之綜合結果之變異，可解釋以整體評估功能量表所測之社會功能 99%之變異量，然而此研究之限制在於個案數較少。由目前所累積之資料，神經心理測驗結果，可能為一有效之預後預測因子或區分同質性病人之指標。然而目前的問題在於：大部分的神經心理測驗指標，與實際生活功能之關係仍舊遙遠，要達到可操作及可復健之程度仍須努力。Green 等人[60,61]回顧過去包含以神經心理測驗為指標之功能預後研究指出：尋找並驗證如學習潛能(Learning Potential)或社會認知(Social Cognition)等中介機轉(Mediating Mechanism)，探索此類中介機轉與功能預後以及神經心理測驗之關係，是未來研究之方向，也就是認知再連接(Cognitive Remediation)的努力。研究之步驟可包含(一)速率決定(Rate Limited)步驟[55]之確立：亦即目前廣泛進行之神經心理測驗與功能預後關係的相關性研究；(二)可實行性(Feasibility)研究：確認在何種情境下，神經心理測驗所代表之功能缺損可以被修正；(三)廣泛性(Generalization)研究：試圖直接處理某一種神經心理測驗缺損，而同時觀測其他臨床向度之改變。唯有選擇適當之功能指標，實際了解神經心理測驗與功能預後之關係，認知再連接及特殊復健方能落實[54]。

因果模式探討

由過去預後研究之回顧發現，精神分裂症預後之預測，並非單以診斷或亞形區分可以達成，而早期預測因子之研究，多使用定性及單變數方法，所得結果於臨床上之使用意義有限。以單變數分析方式分析多重變數，眾多變數間之相關常造成重複(Redundancy)之問題，且重複測量(Repeated Measurement)之問題、資料簡化(Data Reduction)之需求、以及隨之而來第一型誤差(Type I Error)膨脹之問題必須解決，故近年來預測因子研究，多傾向於使用多變量分析(60)，但是現今所發表之複回歸模式，所解釋預後之變異量仍不理想，況且如就單純線性模式之複回歸分析，似乎無法整合如：前瞻性研究所提供不同時間點之測量結果、所呈現各因子間可能之因果互動、不同類型變數間直接與間接之複雜關係(如負性症狀、神經心理測驗、功能預後等)、共變因素(Covariate)以及由心理計量(Psychometric)測量結果所形成潛在變數(Latent Variable)之假設等問題。因此，藉由結構方程式模式(Structure Equation Model)之統計方法，在結合各種可能相關之預測變因、潛在變因、及其間符合理論假設之因果路徑(Path)及相關，測試實際測量結果及理論架構之吻合度(Goodness of Fit)，進一步驗證針對預後可能之因果模式(Causal Model)(圖一)，應是未來研究之方向(61)。圖一中顯示假設性預後因果模式之概念化簡圖，其中雙向箭號表示目前研究顯示此二變數為相關但尚無因果關係之假設，單向箭號顯示目前研究指出可能有因果關係。實線線條之粗細代表關係之強弱，虛線則表示尚待證明之關係，方形圖塊代表可直接測量之變數，橢圓形圖塊則代表潛在變數。圖中強調精神分裂症之功能預後，受其臨床特徵、認知功能、以及負性或缺損症狀等因素之影響，而認知功能可能為核心之潛在因子。如圖所述，正性症狀受治療影響顯著，而負性症狀之有效治療目前仍需進一步研究及發展。非典型抗精神病藥物及抗乙酰膽鹼藥物對認知功能之影響，亦為目前預後研究重點之一。在臨床研究上，各因子有其特定之測量工具及測得之變異量，而各因子以及其間之路徑代表其假設之因果關係(Causal Relationship)或相關(Correlation)是為因果模式



圖一：精神分裂症預後之假設性因果模式



之組成要件，藉由驗證實際測量所得之變異及因果模式之吻合度，以達因果關係探討之目的。進一步，可為精神疾病演進模式(Evolutionary Model: EM)(62)提供部份佐證。

討論

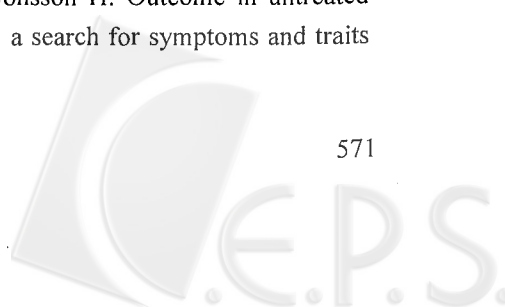
過去精神分裂症之預後研究文獻甚多，牽涉之層面廣泛，而結果亦呈現多樣性，本文僅就歷史沿革、方法學、疾病分類學、症狀學、跨文化研究、及社會功能等層面進行蓋括性回顧。除此之外，生活滿意度、經濟及生活之獨立狀態、精神分裂症症狀外之精神病理(如憂鬱症狀及成癮行為)、藥物治療反應、短期及長期藥物副作用、一般健康狀況、高死亡率及自殺等向度，亦為未來預後研究之重點(18)。在精神分裂症預後研究的繁複過程中，過去學者們遭遇了界定病患、診斷概念之轉變、預後之高度變異、症狀學及社會心理變數之描述、疾病特異性預測因子之缺乏、研究結果之溝通、及流行病學方法學上之難題等。經由多年之努力，對於精神分裂症之知識逐漸累積，深化病因學之探討，也提供對於病患治療及復健之指引，然而，精神分裂症之異質性仍為預後研究之一大難題。除傳統之變因及統計描述模式外，針對目前多層面及前瞻性研究趨勢，以現象學(特別是負性或缺損症狀)、神經心理學、神經生理學、神經影像學、以及遺傳學，配合如聚群分析(Cluster Analysis)等多變量統計方式，區分同質性高之病患，並藉由結構方程式模式之統計方法，不斷更新並充實精神分裂症預後模式之建構效度(Construct Validity)，如此方能加強病因學探討之深度，並尋求針對病患功能損害之特殊復健之可能性。

致謝

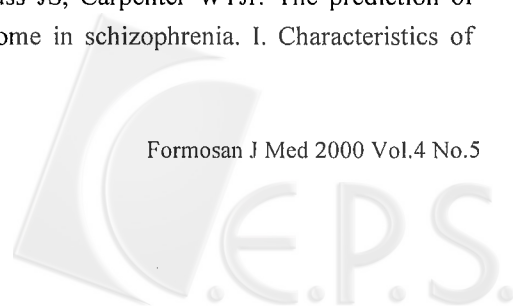
本文承蒙國家衛生研究院(編號：DOH83~87-HR-306;DOH88-HR-825;NHRI-GT-EX89P8 25P)贊助，臺大醫院精神部劉智民醫師、黃宗正醫師、劉絮愷醫師、國泰醫院精神科張景瑞主任之指導，台灣大學公共衛生學院胡賦強助理教授於統計概念上之協助，謹此致謝。

推薦讀物

1. Robins E, Guze SB: Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970;126:983-7.
2. Moller HJ, Hohe-Schramm M, Cording-Tommel C, et al: The classification of functional psychoses and its implications for prognosis. *Br J Psychiatry* 1989;154:467-72.
3. Schwartz CC, Myers JK, Astrachan BM: The outcome study in psychiatric evaluation research. Issues and methods. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29:98-102.
4. Ram R, Bromet EJ, Eaton WW, Pato C, Schwartz JE: The natural course of schizophrenia: a review of first-admission studies. *Schizophr Bull* 1992; 18:185-207.
5. Fennig S, Kovasznay B, Rich C, et al: Six-month stability of psychiatric diagnoses in first-admission patients with psychosis. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1200-8.
6. Strauss JS, Carpenter WTJr: The prognosis of schizophrenia: rationale for a multidimensional concept. *Schizophr Bull* 1978; 4:56-67.
7. 胡海國、楊世賢：精神科醫師診斷評估法：方法建立與評分者間信度。中華精神醫學 1988; 2:267-78。
8. 胡海國、孫美奇、褚增輝、張美得：社區精神醫學評量表：信度與可用性。中華精神醫學 1987; 1:111-22。
9. Watt DC, Katz K, Shepherd M: The natural history of schizophrenia: A 5-year prospective follow-up of a representative sample of schizophrenics by means of a standardized clinical and social assessment. *Psychol Med* 1983; 13: 663-70.
10. Hirsch SR, Weinberger DR: Schizophrenia. Oxford: Blackwell Science, 1995: 223-32.
11. Bleuler M: On schizophrenic psychoses. *Am J Psychiatry* 1979; 136:1403-9.
12. Jonsson SA, Jonsson H: Outcome in untreated schizophrenia: a search for symptoms and traits



- with prognostic meaning in patients admitted to a mental hospital in the preneuroleptic era. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 85:313-20.
13. Achte KA, Apo M: Schizophrenic patients in 1950-1952 and 1957-1959. A comparative study. *Psychiatr Q* 1967; 41:422-41.
 14. Sartorius N, Jablensky A, Shapiro R: Two-year follow-up of the patients included in the WHO International Pilot Study of Schizophrenia. *Psychol Med* 1977; 7:529-41.
 15. Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G: The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med* 1992; 22:131-45.
 16. Strauss JS, Carpenter WTJr: Characteristic symptoms and outcome in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30:429-34.
 17. Stephens JH: Long-term prognosis and followup in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1978; 4:25- 47.
 18. Moscarelli M, Rupp A, Sartorius N: Handbook of mental health economics and health policy, volume I, schizophrenia. Baltimore: John Wiley & Sons Ltd, 1996:79-91.
 19. Fenton WS, Mosher LR, Matthews SM: Diagnosis of schizophrenia: a critical review of current diagnostic systems. *Schizophr Bull* 1981; 7: 452- 76.
 20. Angst J: European long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1988; 14:501-13.
 21. Hwu HG, Chen CC, Strauss JS, Tan KL, Tsuang MT, Tseng WS: A comparative study on schizophrenia diagnosed by ICD-9 and DSM-III: course, family history and stability of diagnosis. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:87-97.
 22. Astrachan BM, Harrow M, Adler D et al: A checklist for the diagnosis of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1972; 121:529-39.
 23. Tsuang MT, Woolson RF, Simpson JC: An evaluation of the Feighner criteria for schizophrenia and affective disorders using long- term outcome data. *Psychol Med* 1981; 11:281-7.
 24. Warner R, Girolamo G: Schizophrenia. Geneva: World Health Organization 1995: 5-12.
 25. Mason P, Harrison G, Cordage T, Glazebrook C, Medley I: The predictive validity of a diagnosis of schizophrenia. A report from the International Study of Schizophrenia (ISoS) coordinated by the World Health Organization and the Department of Psychiatry, University of Nottingham. *Br J Psychiatry* 1997; 170:321-7.
 26. Spitzer J, Endicott JE, Fleiss L: The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbances. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 3:766-71.
 27. World Health Organization: Schizophrenia. An international follow-up study, Chichester: Wiley 1979: 35-48.
 28. Fenton WS, McGlashan TH: Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:978-86.
 29. Jablensky A, Sartorius N, Ernberg G et al: Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol Med* 1992; Suppl. 20:1-97.
 30. Carpenter WTJr, Heinrichs DW, Wagman AM: Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am J Psychiatry* 1988; 145:578- 83.
 31. Amador XF, Kirkpatrick B, Buchanan RW, Carpenter WT, Marcinko L, Yale SA: Stability of the diagnosis of deficit syndrome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:637- 9.
 32. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Heinrichs DW, Carpenter WTJr: Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1990; 147:290-4.
 33. McGlashan TH, Fenton WS: Subtype progression and pathophysiologic deterioration in early schizophrenia. *Schizophr Bull* 1993; 19: 71- 84.
 34. Strauss JS, Carpenter WTJr: The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of



- outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 27:739-46.
35. Strauss JS, Carpenter WT Jr.: Prediction of outcome in schizophrenia. III. Five-year outcome and its predictors. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34:159-63.
36. Carpenter WT Jr, Strauss JS: The prediction of outcome in schizophrenia. IV: Eleven-year follow-up of the Washington IPSS cohort. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:517-25.
37. Harding CM, Brooks GW, Ashikaga T, Strauss JS, Breier A: The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, I: Methodology, study sample, and overall status 32 years later. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 718-26.
38. Jablensky A: The 100-year epidemiology of schizophrenia. *Schizophr Res*, 1997; 28:111-25.
39. Jablensky A: Schizophrenia: recent epidemiologic issues. *Epidemiol Rev* 1995; 17:10-20.
40. Eaton WW, Mortensen PB, Herrman H et al: Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization. *Schizophr Bull* 1992; 18:217-28.
41. Leff J, Sartorius N, Jablensky A, Korten A, Ernberg G: The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychol Med* 1992; 22:131-45.
42. Birchwood M, Cochrane R, Macmillan F et al: The influence of ethnicity and family structure on relapse in first-episode schizophrenia. A comparison of Asian, Afro-Caribbean, and white patients. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 783-90.
43. Craig TJ, Siegel C, Hopper K, Lin S, Sartorius N: Outcome in schizophrenia and related disorders compared between developing and developed countries. A recursive partitioning re-analysis of the WHO DOSMD data. *Br J Psychiatry* 1997; 170:229-33.
44. McGlashan TH: Predictors of shorter-, medium-, and longer-term outcome in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1986; 143:50-5.
45. Carpenter WT, Bartko JJ, Strauss JS, Hawk AB: Signs and symptoms as predictors of outcome: a report from the International Pilot Study of Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 1978; 135:940-4.
46. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA: Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1295-301.
47. Hwu HG, Tan H, Chen CC, Yeh LL: Negative symptoms at discharge and outcome in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995; 166:61-7.
48. 張景瑞、胡海國、葉玲玲、張宏俊：出院精神分裂症患者社區生活適應的預測因子。中華精神醫學 1995; 9:203-11。
49. Dencker SJ, Malm U, Lepp M: Schizophrenic relapse after drug withdrawal is predictable. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73:181-5.
50. Vaughn CE, Snyder KS, Jones S, Freeman WB, Falloon IR: Family factors in schizophrenic relapse. Replication in California of British research on expressed emotion. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:1169-77.
51. Bebbington P, Der G, MacCarthy B et al: Stress incubation and the onset of affective disorders. *Br J Psychiatry* 1993; 162:358-62.
52. Leff J, Wig NN, Bedi H et al: Relatives' expressed emotion and the course of schizophrenia in Chandigarh. A two-year follow-up of a first- contact sample. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 351-6.
53. Ciompi L: Affects as central organising and integrating factors. A new psychosocial/biological model of the psyche. *Br J Psychiatry* 1991; 159:97-105.
54. Green MF: Schizophrenia from a neurocognitive perspective. Boston: Allyn & Bacon 1998: 145-62.
55. Green MF: What are the functional

- consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 321-30.
56. Liu SK, Hwu HG, Chen WJ: Clinical symptom dimensions and deficits on the Continuous Performance Test in schizophrenia. *Schizophr Res* 1997; 25:211-9.
57. Zahn TP, Carpenter WTJr: Effects of short-term outcome and clinical improvement on reaction time in acute schizophrenia. *J Psychiatr Res* 1978; 14:59-68.
58. Asarnow RF, Marder SR, Mintz J, Van Putten T, Zimmerman KE: Differential effect of low and conventional doses of fluphenazine on schizophrenic outpatients with good or poor information-processing abilities. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:822-6.
59. Goldberg TE, Torrey EF, Gold JM et al: Genetic risk of neuropsychological impairment in schizophrenia: a study of monozygotic twins discordant and concordant for the disorder. *Schizophr Res* 1995; 17: 77-84.
60. Green MF, Nuechterlein KH: Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophr Bull* 1999; 25:309-18.
61. Green MF, Kern RS, Braff RS, Mintz J: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff". *Schizophr Bull* 2000; 26:119-36.
62. Bartko JJ, Carpenter WTJr, McGlashan TH: Statistical issues in long-term followup studies. *Schizophr Bull* 1988; 14:575-87.
63. Tsuang MT, Tohen M, Zahner GEP: *Textbook in psychiatric epidemiology*. New York: Wiley-Liss 1995: 173-4.
64. 胡海國：精神醫學診斷手冊。第二版。台北：台大醫學院出版委員會，1991；414-8。