

第 106 回日本精神神経学会総会

**教育講演**

## 認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の薬物療法

大森 哲郎

(徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野)

統合失調症の治療に、症状レベルの改善だけでなく、QOL の向上や認知機能の改善という観点が導入された。本稿では、統合失調症の臨床症状を陽性症状、陰性症状、気分症状、認知症状の 4 つに分けて、それぞれが QOL や生活技能に与える影響を検討した我々の研究を起点に、薬物療法について考察する。非増悪期外来通院例では、QOL や生活技能を規定しているのは陰性症状と抑うつ症状であり、陽性症状の影響は少なかった。陰性症状と錐体外路症状は認知機能に影響し、認知機能は QOL の規定因子となっていた。これらから示唆されるのは、非増悪期外来通院例の QOL と生活技能の向上のために臨床医が最低限心掛けるべきことは、薬物による過剰鎮静や錐体外路症状を避け、陰性症状と抑うつ症状にも十分に配慮するという治療原則である。

<索引用語：統合失調症，QOL，生活技能，認知機能，薬物療法>

**1. はじめに**

我国の統合失調症の薬物療法は、かつては多剤併用大量療法が主流をなし、治療効果と引き換えにある程度の鎮静作用と錐体外路症状の出現はやむなしと考えられてきた。1990 年代後半から、新規非定形抗精神病薬が導入されて、単剤適量療法に変わり、鎮静と錐体外路症状の最小化と QOL 向上が重視されるようになった。多剤大量から単剤適量への移行を促した要因としては、精神科診療施設の充実や地域医療の拡充も大きく関与していた。現在では、治療患者層や施設環境や医師裁量によってある程度の差異はあるものの、単剤治療の割合が増加している。さらに統合失調症における認知機能障害の存在と、それが患者の生活に及ぼす影響、さらにはその治療可能性へも注目が集まっている。

本稿では、QOL や認知機能に関連する臨床症

状を検討して、QOL や認知機能の最良化を目指すための薬物療法の在り方について考察する。

**2. QOL や生活技能と関連する臨床症状**

統合失調症の臨床症状を陽性症状、陰性症状、気分症状、認知症状の 4 つに分け、これらが QOL にどのような影響を与えるかを考えてみたい。これらの症状の QOL への影響は、おそらく病期によっても異なる。急性期では、幻覚妄想を始めとする陽性症状の改善が QOL の改善に直結している。しかし、QOL が最も問題となるのは、急性期症状が消退して、社会復帰を考えなければならなくなる安定期であり、維持療法を継続している慢性期である。

では、安定期や慢性期ではどのような症状が QOL を規定しているのだろうか。これまでの研究からは、陽性症状よりもむしろ陰性症状や抑うつ

表 家族評価生活技能, 自己評価 QOL, 観察者評価 QOL, 陽性, 陰性, 抑うつ症状との関連

	家族 LSP	観察者 QLS	自己評価 SQLS	陽性	陰性	抑うつ
家族 LSP		+	+		+	+
観察者 QLS	+				+	
自己 SQLS	+			±		+

文献 2, 22, 24 を基に作成

つ症状の関与が示唆されている。

我々は、徳島大学病院精神科を通院中の安定期または維持期の統合失調症患者 64 名 (男性 29 名, 女性 35 名, 妄想型 49 名, 平均年齢 42 歳) を対象として、臨床症状と QOL の関連について調査した<sup>2)</sup>。QOL の評価は、患者自身が Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS)<sup>11)</sup> を用いて主観的 QOL を評価し、医師が Quality of Life Scale (QLS)<sup>8)</sup> で客観的 QOL を評価した。精神症状は Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) を用いて、抑うつ症状は Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS)<sup>1,10)</sup> を用いて評価した。さらに、患者の家族に依頼して、日常における生活技能を Life Skills Profile (LSP)<sup>7,20)</sup> を用いて評価した。

その結果、陰性症状の程度と客観的 QOL が強く相関し、抑うつ症状の程度と主観的 QOL が強く相関することが判明した。同じ QOL の評価尺度でも、QLS は社会参加や日常活動が評価され、SQLS は自覚的な満足度や安寧感が評価される。したがって、これらの結果は、陰性症状が強いほど社会参加や日常活動レベルから見た QOL が低下し、抑うつ症状が強いほど患者自身の感じる満足度や好調感が低下していることを示唆している。

さらに我々は陰性症状と抑うつ症状の両者とも LSP 得点と関連するを見出した。LSP 日本語版は、身辺整理, 規則遵守, 交際, 会話, 責任の 5 領域にわたる計 39 項目を 4 段階で評価す

る評価尺度で、簡便、非専門家でも使える、訓練不要であることを特徴とし、日常生活を共にする家族は、おそらく最適の評価者である。この結果は、陰性症状が強いほど、また抑うつ症状が強いほど、家族の評価する日常生活技能が低いことを意味している。また LSP 得点は客観的 QOL と主観的 QOL と相関を認め、総合的な評価となっていることが示唆された。

以上の結果を表にまとめた。この結果は我々のこれまでの QOL の検討と合致している<sup>22,24)</sup>。これらの結果から示唆されるのは、非増悪期外来通院例では、QOL や生活技能を規定しているのは、一つは陰性症状であり、いま一つは抑うつ症状であることである。一方、陽性症状はあまり影響がないことが示された。

### 3. QOL や生活技能を視野に入れた薬物治療

このような調査研究結果を参考にして薬物療法について考察してみたい。非増悪期の維持療法中の患者において、QOL や生活技能の向上のために大切なのは、陰性症状と抑うつ症状を最小化することであり、具体的な方針としては過剰な鎮静と錐体外路症状を避けることである。過剰鎮静や錐体外路症状は、それ自体有害であるだけでなく、陰性症状や抑うつ症状を 2 次的に増幅させ、QOL の低下につながる事が予想される。陰性症状や抑うつ症状は患者のリハビリテーションの導入を困難とし、社会復帰プログラムへの参加の

妨げともなる。

そのための薬物療法としては、第 1 に、適切な用量設定の心掛けが基本となる。維持療法の無作為化臨床試験を集めたメタ解析では<sup>3)</sup>、クロロプロマジン換算で 25~165 mg/日、166~375 mg/日、376~830 mg/日、830 mg/日を超える群に分けてそれぞれの効果と副作用を検討したところ、25~165 mg/日では効果が劣るが、166~375 mg/日で効果はほぼ最大となり、それ以上の増量はむしろ錐体外路症状の増加につながっていた。これらのことから、維持療法の至適用量は 166~375 mg/日と結論づけている。定型抗精神病薬を主とした検討による至適用量を、そのまま非定型抗精神病薬に当てはめることは早計であるが、増量効果に上限のあることは常に留意すべきことである。

第 2 には、非定型抗精神病薬の使用である。非定型抗精神病薬が陰性症状そのものを改善できるのかは定かではないが、少なくとも 2 次的な増悪を避けやすい。薬物によっては抑うつ症状をある程度改善することが推測される。維持療法に必要な再発予防と安定維持とを図りつつ、錐体外路症状、抑うつ症状、陰性症状を最小化することができる。非定型抗精神病薬の特徴を活かした薬物療法が、生活技能や QOL の向上にもつながる可能性を持っている。

#### 4. 認知機能障害と臨床症状と QOL の関連

統合失調症における認知機能障害の存在は、正面切って論じられることが少なかった。我国の教科書のなかでいち早く認知機能障害に明確に言及したのは、1997 年に出版された大熊輝雄氏の「現代臨床精神医学」の改訂第 7 版<sup>18)</sup>である。統合失調症患者における WAIS などの知能検査の成績は、感情障害や健常者よりおとり、その値は境界領域あるいは軽度の知能障害の程度であると報告されていることが紹介されている。同時に、知覚や思考の質的・量的な障害や意欲の障害などを伴う場合には、検査成績の意味づけはきわめて困難であることも留保されている。

認知機能障害は顕在発症に先立って存在してい

ることをいくつかの大規模調査研究が示している。たとえばイスラエルにおける研究では、精神科入院登録から統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害を抽出し、それらの患者の徴兵前検査成績（16~17 歳時に施行）を非発症対照群と比較すると、統合失調症患者では発症前から知的指標、言語機能指標、行動指標などにおいて対照群よりも検査成績が不良であり、双極性障害ではそうではないことが示されている<sup>19)</sup>。同様の結果はスウェーデンにおける同様の研究においても示されている<sup>20)</sup>。米国の地域長期観察研究では、7 歳時の認知機能検査成績が、後になって統合失調症を発症した者では発症しなかった者に比べて有意に低いことが示されている<sup>17)</sup>。これらの研究からみて、認知機能障害は、少なからぬ割合の患者において顕在発症のはるか前から存在しているものと考えられる。それに加えて、発症後は病的過程そのものの作用や、知覚・思考・意欲・感情面の諸症状の影響を受けて、さらに修飾されるものと思われる。認知機能は精神症状の基盤ともなるが、精神症状の影響下にもあることも考慮すべきである。

われわれは、Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS)<sup>14)</sup>の日本語版<sup>12)</sup>を用いて、統合失調症患者の認知機能の評価を行っている。BACS は、言語性記憶と学習、ワーキングメモリ、運動機能、注意と情報処理速度、言語流暢性、遂行機能の 6 領域を 30 分間ほどで評価できる簡便な検査セットであり、原則として総合点で評価するが、下位項目ごとの評価も可能である。

予備的に行った入院と外来を含む多様な患者群では、陽性症状が強い患者ほど認知機能障害が強かった。幻覚妄想の存在は認知機能検査遂行の妨げになるのであり、急性期においては陽性症状の適切なコントロールが認知機能検査成績の向上にも結び付いていることが示唆される。

次に、62 名の非増悪期の外来維持療法患者の認知機能の評価し、認知機能と臨床症状や QOL との関連を検討した。臨床症状は Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)<sup>13)</sup>を用い、

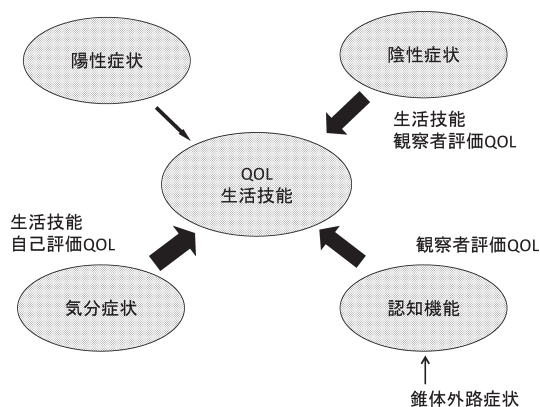


図 非増悪期外来通院例において QOL と生活技能を規定する症状

抑うつ症状は CDSS を使用し、錐体外路症状は Drug - Induced Extrapyramidal Symptoms Scale (DIEPSS)<sup>9)</sup> で評価した。QOL の評価は、前回調査同様に、患者自身が SQLS を用いて主観的 QOL を評価し、医師が QLS を用いて客観的 QOL を評価した。

その結果、BACS 総合点でみる認知機能と QLS で評価する客観的 QOL の間に相関を認めた。領域別でみると、注意と情報処理速度の領域が特に QOL と関連が強かった<sup>23)</sup>。これらの結果は、認知機能の低下が強いほど QOL の低下が強いことを示唆している。一方で、患者自身が評価する主観的 QOL と認知機能には有意な関連を認めなかった。

また、BACS 得点は PANSS の陰性症状評価点と DIEPSS 錐体外路症状得点と関連を認めた。すなわち、陰性症状が著しいほど認知機能は低下し、錐体外路症状が強いほど認知機能成績が低下していることが判明した (Tanaka, et al., in preparation)。錐体外路症状と認知機能障害の関連は、きわめて重要な臨床的な問題であるにもかかわらず、これまで研究報告がわずかしかなのが現状である。

以上の結果を図にまとめた。我々の行った調査方法では因果関係を決めることはできないが、これらの結果から示唆されるのは、急性期において

は陽性症状の最小化が、そして維持期においては陰性症状の最小化と錐体外路症状の回避が、認知機能の維持と向上のために必要であることである。それがまた客観的 QOL の向上へとつながると推論される。

## 5. 認知機能向上を視野にいたれた薬物療法

非定型抗精神病薬の導入初期には、認知機能をも改善することを示唆する報告が続いた。しかし、初期の研究をまとめた報告によれば、切り替え研究における切り替え前の定型薬の平均用量はクロルプロマジン換算で 900 mg 以上であり、比較研究では対照となる定型薬の用量は同換算 700 mg 以上である<sup>6)</sup>。すなわち、初期の検討は定型薬の高用量から非定型薬の適量への変更、あるいは定型薬の高用量と非定型薬の適量との比較であって、明らかに後者に有利なデザインであり、これらの結果をもって安易に非定型抗精神病薬が認知機能改善効果に優れるという結論は導けない。実際、少量の定型薬を用いた場合には、非定型薬の認知機能改善における優越性は不明瞭となることが報告されている<sup>5)</sup>。

米国の大規模無作為化臨床試験 CATIE 研究では、比較的少量で使用された定型抗精神病薬ペルフェナジンが、ほとんどの新規非定型抗精神病薬とほぼ互角の臨床効果をあげることが判明したが、そのなかでも特に認知機能改善においては、新規非定型抗精神病薬より優越する傾向を示すという予想外の結果となった<sup>15)</sup>。新規の非定型抗精神病薬の認知機能への作用はまだ明確な結論を導く段階ではない。今後、適切な研究デザインのもとに検討され、それぞれの薬物の特性がいつそう明確になることを待たねばならない。

抗精神病薬に付加して認知機能向上を目指す薬物としては、これまでにもコリン系の薬物<sup>4)</sup> やセロトニン系の薬物<sup>21)</sup> などが注目されている。新たな作用機序の薬物としては、すでに臨床治験が開始されているグルタミン酸系に作用点をもつ薬物などが候補として期待もされている。これらについても今後の検討を待ちたい。

## 6. クロザピン治療と QOL 向上

治療抵抗性統合失調症を適応としてクロザピンが 2009 年に臨床導入された。いくつかの抗精神病薬を使用しても幻覚妄想症状が軽減しない反応性不良症例や、錐体外路症状のために十分量の抗精神病薬が使用できない耐容性不良症例に対して使用できる。クロザピンはこのような患者の相当数に対して大きな福音となる。治療抵抗性例の症状レベルの改善をもたらすだけでなく、認知機能や QOL の改善をももたらすことが報告されている<sup>16)</sup>。

また、従来は、いくつかの抗精神病薬単剤治療に反応がないとき、多剤併用という手段を取らざるを得なかった。多剤併用が有効であるというエビデンスは乏しいが、その他に手段がなかったことも事実である。しかし、それが幻覚妄想の軽減にある程度有効な場合にも過剰鎮静と錐体外路症状の出現という代償を払わねばならなかった。症状軽減と引き換えに、QOL や生活技能は二の次とせざるを得なかったのである。多剤併用という手段をとるのではなく、クロザピン治療への導入という選択肢が生まれた意義は大きい。

## 7. おわりに

統合失調症の治療に、症状レベルの改善だけでなく、QOL の向上や認知機能の改善という観点が導入されたのは、それ自体治療学の進歩である。しかし、認知機能や生活技能を改善する薬物として決定的なものが無い現時点において、臨床医が最低限心掛けるべきことは、薬物による過剰鎮静や錐体外路症状を避け、急性期には陽性症状の適切な治療を行い、維持期では陰性症状と抑うつ症状にも十分に配慮するという治療原則であると思われる。クロザピン治療は、QOL や認知機能の向上という観点からみても、一部の患者の福音となる可能性を持っている。

## 文 献

1) Addington, D., Addington, J., Maticka-Tyndale, E.: Assessing depression in schizophrenia:

the Calgary Depression Scale. *Br J Psychiatry Suppl*, 22; 39-44, 1993

2) Aki, H., Tomotake, M., Kaneda, Y., et al.: Subjective and objective quality of life, levels of life skills, and their clinical determinants in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 158; 19-25, 2008

3) Bollini, P., Pampallona, S., Orza, M.J., et al.: Antipsychotic drugs: is more worse? A meta-analysis of the published randomized control trials. *Psychol Med*, 24 (2); 307-316, 1994

4) Ferreri, F., Agbokou, C., Gauthier, S.: Cognitive dysfunctions in schizophrenia: potential benefits of cholinesterase inhibitor adjunctive therapy. *J Psychiatry Neurosci*, 31 (6); 369-376, 2006

5) Green, M.F., Marder, S.R., Glynn, S.M., et al.: The neurocognitive effects of low-dose haloperidol: a two-year comparison with risperidone. *Biol Psychiatry*, 51 (12); 972-978, 2002

6) Harvey, P.D., Keefe, R.S.: Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 158 (2); 176-184, 2001

7) 長谷川憲一, 小川一夫, 近藤智恵子ほか: Life Skills Profile (LSP) 日本版の作成とその信頼性・妥当性の検討. *精神医学*, 39 (5); 547-555, 1997

8) Heinrichs, D.W., Halton, T.E., Carpenter, W. T.: The Quality of Life Scale: An instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*, 10; 388-398, 1984

9) Inada, T.: Evaluation and Diagnosis of Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms: Commentary on the DIEPSS and Guide to Its Usage. Seiwa Pub, Tokyo, 1996 (in Japanese)

10) Kaneda, Y., Fujii, A., Ohmori, T.: Psychometric properties of the Japanese version of the Calgary Depression Scale for Schizophrenics. *J Nerv Ment Dis*, 188; 237-239, 2000

11) Kaneda, Y., Imakura, A., Fujii, A., et al.: Schizophrenia Quality of Life Scale: validation of the Japanese version. *Psychiatry Research*, 113; 107-113, 2002

12) Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R.S.E., et al.: Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin*

Neurosci, 6 ; 602-609, 2007

13) Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 ; 261-276, 1987

14) Keefe, R.S.E., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., et al. : The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : Reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*, 68 ; 283-297, 2004

15) Keefe, R.S., Bilder, R.M., Davis, S.M., et al. : CATIE Investigators ; Neurocognitive Working Group. : Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*, 64 (6) ; 633-647, 2007

16) Meltzer, H.Y., Burnett, S., Bastani, B., et al. : Effects of six months of clozapine treatment on the quality of life of chronic schizophrenic patients. *Hospital and Community Psychiatry*, 41 ; 892-897, 1990

17) Niendam, T.A., Bearden, C.E., Rosso, I.M., et al. : A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiatry*, 160 (11) ; 2060-2062, 2003

18) 大熊輝雄 : 現代臨床精神医学, 改訂第7版. 金原出版, 東京, 1997

19) Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., et al. : A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder,

and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 159 (12) ; 2027-2035, 2002

20) Rosen, A., Hadzi-Pavlovic, D., Parker, G. : The life skills profile : a measure assessing function and disability in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 15 ; 325-337, 1989

21) Sumiyoshi, T., Bubenikova-Valesova, V., Horacek, J., et al. : Serotonin1A receptors in the pathophysiology of schizophrenia : development of novel cognition-enhancing therapeutics. *Adv Ther*, 25 (10) ; 1037-1056, 2008

22) Tomotake, M., Kaneda, Y., Iga, J., et al. : Subjective and objective measures of quality of life have different predictors for people with schizophrenia. *Psychol Rep*, 99 ; 477-487, 2006

23) Ueoka, Y., Tomotake, M., Tanaka, T., et al. : Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 35 ; 53-59, 2011

24) Yamauchi, K., Aki, H., Tomotake, M., et al. : Predictors of subjective and objective quality of life in outpatient with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62 ; 404-411, 2008

25) Zammit, S., Allebeck, P., David, A.S., et al. : A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry*, 61 (4) ; 354-360, 2004