

慢性期統合失調症患者の主観的 QOL に対する 精神症状と認知機能の影響

富田顕旨^{1,2)}, 高橋長秀³⁾, 齋藤真一^{1,4)}, 前野信久^{1,5)}, 岩本邦弘¹⁾,
吉田契造⁶⁾, 木村宏之¹⁾, 飯高哲也¹⁾, 尾崎紀夫¹⁾

Kenji Tomita, Nagahide Takahashi, Shinichi Saito, Nobuhisa Maeno, Kunihiro Iwamoto,
Kezo Yoshida, Hiroyuki Kimura, Tetsuya Iidaka, Norio Ozaki

目的：慢性統合失調症患者の Quality of life (QOL) に対する精神症状および認知機能の影響を検証する。

方法：52名の統合失調症患者から Japanese Schizophrenia Quality of Life Scale (JSQLS), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Wisconsin Card Sorting Test (WCST) of Keio-version, および Continuous Performance Test (CPT) を用いてデータを取得し, JSQLS の各領域を従属変数, 10%水準で JSQLS との相関が得られた因子を独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った。

結果：重回帰分析の結果 PANSS「抑うつ/不安」因子が JSQLS「心理社会」および「動機/活力」領域に影響を及ぼし, WCST「Categories Achieved」が JSQLS「症状/副作用」に影響した。

結語：統合失調症患者の主観的 QOL に精神症状と認知機能が影響した。患者自身が効果を実感し QOL が改善することを治療目標とするならば, 治療者は抑うつ/不安を軽減させる治療戦略を検討する必要があるであろう。

<索引用語：統合失調症, PANSS, 認知機能, QOL, 重回帰分析>

1. はじめに

統合失調症は陽性症状および陰性症状などに加え, 認知機能障害を来し, その結果として日々の生活における社会的機能の障害を呈する疾患であるが, 従来, 治療の第一目標は社会機能の回復ではなく, 陽性症状を主とした精神症状の軽減に

置かれてきた³⁷⁾。近年, 身体疾患 (特に心不全のような慢性疾患) の治療において, 患者のニーズが重視された結果, Quality of life (QOL) の概念が取り入れられるようになり⁹⁾, 治療の目標が症状の緩和のみでなく社会生活における患者自身の満足度を改善することへ移行しつつある。この

著者所属：1) 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野, 2) 大垣市民病院精神神経科, 3) Laboratory of Molecular Neuropsychiatry, Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, 4) 松阪厚生病院精神科, 5) 愛知淑徳大学健康医療科学部スポーツ・健康医科学科, 6) 株式会社デンソー健康推進部

本論文は, PCN 誌に掲載された最新の研究論文を, 編集委員会の依頼により日本語で書き改めていただいた論文である。Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia

Kenji Tomita, Nagahide Takahashi, Shinichi Saito, Nobuhisa Maeno, Kunihiro Iwamoto, Kezo Yoshida, Hiroyuki Kimura, Tetsuya Iidaka, and Norio Ozaki

Psychiatry and Clinical Neuroscience, Volume 64, Number 1, p. 62-69, 2010

ような流れを受けて、統合失調症を含む精神科領域でも QOL を指標として治療効果を評価する試みがなされるようになってきている。

元来、QOL の基本概念は患者自身の満足度という彼らの主観を重視したものである。以前、統合失調症患者の自己評価は有する陽性症状や病識の乏しさのため、適切性に欠けると考えられてきた⁵⁾。そのため多くの統合失調症研究において、Quality of Life Scale (QLS)¹³⁾ など第三者の面接による客観的 QOL 評価が行われてきた。しかし、統合失調症において患者自身による満足度の評価が重要視されつつある。Skantze らは統合失調症患者が自らの社会機能障害を自覚し表出することが可能であると報告し、QOL は主観的評価においてのみ確認できるという概念を支持した³⁸⁾。また Lehman は統合失調症を含む慢性精神病患者から得られた QOL データの信頼性を検証し、主観的 QOL は慢性精神病患者において適用できると報告した^{26,27)}。このように統合失調症研究のアウトカムにおいて QOL が重要視されるようになり、研究者は主観的評価による統合失調症疾病特異的な QOL 評価尺度の開発について論じていた⁴⁾。

このような背景のもと、the Schizophrenia Quality of Life Scale (SQLS) は統合失調症患者の QOL を疾病特異的に測定することを目標に開発され、実用的で簡略な自己記入式評価尺度である。これは臨床研究での使用を目的にされており、高い信頼性と妥当性が得られることが報告された⁴²⁾。SQLS は Kaneda らによって日本語訳され、日本語版においても高い信頼性が得られることが示されている (Japanese Schizophrenia Quality of Life Scale [JSQLS])²⁰⁾。

統合失調症患者の QOL 評価が広まるにつれて、患者の満足度である QOL に関連する要因に関する研究が盛んに行われるようになってきた。まず、精神症状と QOL の関連を検討した研究では、「抑うつ」や「不安」が主観的 QOL に強く影響することが繰り返し報告されている^{18,21,25)}、しかし「陽性症状」および「陰性症状」と QOL との

関連については一貫した見解が得られていない^{10,16,34,35)}。これらの研究で使用された QOL 評価尺度は主観的なものと客観的なものが混在している。

統合失調症患者において持続的注意、実行機能といった特定の認知機能が健常者と比較して有意に障害されていることが示されている^{13,28)}。Green は統合失調症患者の日常生活における認知機能障害の影響を検証し、ビジランス (持続的注意) は社会生活機能に、実行機能は職業機能に影響するなど、認知機能障害と特定の機能障害の間に特異的な関係があると報告した¹²⁾。Heinrichs は持続的注意を測定する Continuous Performance Test (CPT) と実行機能を測定する Wisconsin Card-Sorting Test (WCST) が、統合失調症領域の研究において信頼性の高い検査であることを報告した¹⁴⁾。認知機能と QOL との関連について、実行機能と QOL との間に関連を認めないと報告されている^{6,31,33)}。また持続的注意と QOL の関連においては Wegener らのみが有意な関連を報告しているのみである⁴¹⁾。

QOL と精神症状および認知機能との関連を両面から検討した研究は散見されるのみである。幾つかの研究では精神症状、特に陰性症状^{1,2)} が認知機能より QOL に強く影響していると報告している¹⁵⁾。一方で認知機能が精神症状同様影響しているという報告もある⁴¹⁾。しかし、主観的 QOL に対する精神症状および認知機能の影響について検討した報告は乏しく、それぞれの研究で影響している認知機能は異なっているため、未だ一致した見解は得られていない。

これまでの報告を踏まえ、我々は、JSQLS で測定した主観的 QOL と、客観的的症状評価尺度である Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を構成する(1)陰性因子、(2)興奮因子、(3)認知因子、(4)陽性因子、(5)抑うつ/不安の各因子、ならびに CPT (持続的注意) および WCST (実行機能) を使用して評価した認知機能との関係を検証した。本研究の最終目標は患者のニーズに合致し、満足度を反映する治療の客観的指標を

表 1 患者属性 (n=52; 平均±SD)

平均年齢 (歳)		37.7±11.6
性別	男性	29
	女性	23
病型	妄想型	32
	解体型	6
	残遺型	13
	鑑別不能型	1
治療状態	外来	30
	入院	22
発症年齢 (歳)		24.9±8.5
罹病期間 (年)		12.8±10.5
入院回数 (回)		2.1±3.5
抗精神病薬投与量 [†] (mg)		11.2±9.4

[†]ハロペリドール換算

探索することである。

2. 対象と方法

1) 対象

対象者は DSM-IV³⁾ により診断された統合失調症の入院および外来患者 52 名であった。本研究に参加するにあたり対象者全員から書面による同意を得た。診断は Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders (SCID) を用いて行われた。本研究において(1)急性増悪期でない、(2) PANSS 総得点が 51 点以上、(3)大うつ病や不安障害など他の I 軸疾患を合併していない、これら 3 つの基準を全て満たす症例を登録した。年齢、性別、病型、治療状態 (外来/入院)、発症年齢、罹病期間、統合失調症のための入院回数、抗精神病薬投与量、これらの患者に関する情報は診療録を参照した。52 症例が登録された。最も多い病型は妄想型であった (62%)。抗精神病薬に関して、41 症例 (79%) が非定型抗精神病薬を単剤投与されており、11 症例 (21%) は 2 種類以上の多剤併用療法であった。平均抗精神病薬量はハロペリドール換算¹⁹⁾ で 11.2 mg であり他の報告と比較し低用量であった^{17,41)}。他の向精神薬に関して、9 症例 (17%) が気分安定剤を投与されており、また全ての症例で抗うつ剤は投与されていなかった。なお、本研究は名古屋大学医学部倫理

委員会の承認を得た方式に則っている。

2) 評価

・精神症状

精神症状は PANSS を用いて評価した²³⁾。PANSS はトレーニングを受けた精神科医または臨床心理士により施行された。Lindenmayer らのモデルに倣い、5 因子：(1)陰性因子、(2)興奮因子、(3)陽性因子、(4)認知因子、(5)抑うつ/不安因子に分類し^{29,30)}、各因子の平均点を算出した。

・主観的 QOL

Wilkinson らが開発し⁴²⁾、Kaneda らによって翻訳された²⁰⁾ JSQLS を用いて主観的 QOL を評価した。Wilkinson らの提唱に従い、全 30 項目を「心理社会」「動機/活力」「症状/副作用」の 3 領域に分類し、各領域の得点を算出した。それぞれの下位分類の評価幅は 0 点から 100 点でスコアが高いほど主観的 QOL が低いことを示す。「心理社会」領域は寂しさ、希望のなさ、将来への不安など様々な情動的な状態に焦点を当てている。「動機/活力」領域は意欲の減退など動機や活動性などを焦点にしている。「症状/副作用」領域は筋肉のぴくつきや口渇のような薬物による副作用を焦点にしている。

JSQLS は精神症状評価後 2 週間以内に施行した。

・認知機能検査

実行機能は小林によりコンピュータ化された WCST (慶応-version) を用いて評価した^{22,24)}。被験者はコンピュータのスクリーンの下部に表示されている 1 枚のカードを「色、形、数」から分類して、上部に表示されている 4 種類の基本カードから 1 種類のカードを選択する。被験者は正しい分類を知らされておらず、選択後「正しい」または「誤った」選択をしたかコンピュータからフィードバックされる。もし被験者が 6 問続けて正しい選択をしたならば、コンピュータ内の分類は変更され被験者は正しい選択をするために他の分類を選択しなければならない。このテストは 48 回選択するまで行われる。今回の研究では Cate-

表2 QOL, 精神症状および認知機能

		平均	SD
JSQSL	心理社会	48.7	19.8
	動機/活力	48.8	17.1
	症状/副作用	34.0	18.6
PANSS	総点	83.2	17.6
	陰性	2.9	1.1
	興奮	2.1	0.8
	陽性	2.7	0.8
	認知	3.1	0.8
	抑うつ/不安	2.8	1.0
WCST	CA	4.4	1.4
	PEN	3.5	3.8
CPT	d'	1.4	0.8

JSQSL, the Japanese Schizophrenia Quality Life of Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; CPT, Continuous Performance Test; CA, Categories Achieved; PEN, Perseverative Errors of Nelson

gories Achieved (CA) と Perseverative Errors of Nelson (PEN) を算出した²²⁾。

持続的注意は CPT-Identical Pairs⁷⁾ を用いて評価した。4桁の数字が1つの刺激としてコンピュータスクリーンに提示され、被験者は全く同じ刺激が続いた場合、できるだけ素早くマウスをクリックする。1つの刺激の提示時間は50 msecで刺激間は950 msecである。刺激の総計は150であり、そのうちの30が標的とされている。この研究では正解と不正解から計算される識別性である d' を算出した⁷⁾。

全ての認知機能検査は精神症状評価後2週間以内に施行した。

・統計解析

主観的 QOL と患者属性 (年齢, 治療状態, 罹病期間, 入院回数, 抗精神病薬の種類, 抗精神病薬投与量, PANSS の5領域, WCST の CA・PEN と CPT の d') の相関関係を Spearman の順位相関係数により検証した。PANSS の各スコアの SD が小さいため, ノンパラメトリック解析を使用した。

次に主観的 QOL に対する患者属性の影響を検

証するため, JSQSL の各領域を従属変数, 10%水準で JSQSL との相関が得られた因子を独立変数としてステップワイズ法による重回帰分析を行った。

対象者の精神症状の特徴を分析するために Kruskal-Wallis の H 検定を行った。そして Bonferroni の不等式による修正を利用し, Mann-Whitney の U 検定を用いて多重比較を行った。

統計解析は Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 10.0 を使用し, 5%未満を有意水準とした。

3. 結 果

主観的 QOL, 精神症状および認知機能検査の結果を表2に示す。対象者の精神症状の特徴として, Lindenmayer の5領域モデルによると他の領域と比べ「興奮因子」のスコアは有意に低いことが示された^{29,30)}。

JSQSL 3領域の各スコアと患者属性との相関係数を表3に示す。JSQSL 「心理社会」領域において PANSS 「抑うつ/不安」因子・「年齢」「治療状態」「罹病期間」が, JSQSL 「動機/活力」領域において PANSS 「陰性」「抑うつ/不安」因子・入院回数が, JSQSL 「症状/副作用」領域において WCST 「CA」「PEN」が10%水準で相関を示した。

患者属性がどの程度 JSQSL の3領域に影響するか検証するためにステップワイズ法による重回帰分析を用いた。重回帰分析において各モデルは良く適合した (「心理社会」領域: $F=10.548$, $p<.001$, 「動機/活力」領域: $F=9.285$, $p<.01$, 「症状/副作用」領域: $F=4.239$, $p<.05$)。除外された変数は報告しない。JSQSL の「心理社会」領域には PANSS 「抑うつ/不安」因子, 交絡因子である「罹病期間」が影響を及ぼしていることが示された。JSQSL 「動機/活力」領域には PANSS 「抑うつ/不安」因子が, JSQSL 「症状/副作用」領域には WCST 「CA」がそれぞれ影響を及ぼしていることが示された (表4)。

表3 JSQLS 各領域と患者属性

	JSQLS		
	心理社会	動機/活力	症状/副作用
PANSS			
陰性	0.101	0.315*	0.145
陽性	-0.153	-0.034	0.035
認知	0.031	0.032	0.090
興奮	0.111	0.162	0.068
抑うつ/不安	0.407**	0.391**	0.088
WCST			
CA	0.120	-0.123	0.268†
PEN	-0.122	0.120	-0.279*
CPT			
d'	0.060	0.138	0.079
年齢	-0.348*	-0.069	-0.071
治療状態 ^a	-0.286*	-0.195	-0.056
罹病期間	-0.334*	-0.024	-0.201
入院回数	-0.164	-0.360**	-0.016
抗精神病薬の種類 ^b	-0.049	0.183	0.071
抗精神病薬投与量	-0.100	-0.078	0.163

† $p < .10$; * $p < .05$; ** $p < .01$, Spearman correlations

^a外来=0, 入院=1

^b非定型抗精神病薬を単剤投与=0, 2種類以上の多剤併用=1

^{a,b}ダミー変数として処理した

JSQLS, the Japanese Schizophrenia Quality Life of Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; CA, Categories Achieved; CPT, Continuous Performance Test

表4 重回帰分析

結果因子：JSQLS	予測因子	調整済み R ²	β
心理社会	PANSS：抑うつ/不安†	0.272	0.390**
	罹病期間		-0.391**
動機/活力	PANSS：抑うつ/不安†	0.14	0.396**
症状/副作用	WCST：CA	0.06	0.280*

JSQLS, the Japanese Schizophrenia Quality Life of Scale; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; CA, Categories Achieved

4. 考 察

本論文の意義と今後の課題および方向性を述べる。本研究において、「抑うつ/不安」因子、年齢、治療状態、および罹病期間と「心理社会」領域のスコアに相関があることが示された。そして重回帰分析から、「心理社会」領域は「抑うつ/不安」

因子の悪化により増悪し、罹病期間が長いほど緩和することが示唆された。次に「陰性」因子、「抑うつ/不安」因子、および入院回数と「動機/活力」領域のスコアに相関があることが示された。重回帰分析から、「動機/活力」領域も「抑うつ/不安」因子の悪化にあわせて増悪することが示唆

された。

精神症状に関して、主観的 QOL のいくつかの領域に「陽性」因子や「陰性」因子ではなく「抑うつ/不安」因子が影響した。我々の知見は抑うつ/不安と主観的 QOL との関係性を報告している既報を支持するものである^{18,21,25}。JSQSL の「心理社会」領域は情動の問題を焦点としていることから、統合失調症患者は自らの情動を妥当に表出することが可能であると捉えて良いであろう。また JSQSL の「動機/活力」領域は活力の様々な問題を焦点にしている。これらの問題は「陰性」因子の影響を受けるように考えられたが、実際は「陰性」因子ではなく「抑うつ/不安」因子が影響した。この知見は情動的な症状がコントロールされることにより統合失調症患者は、現実には活力が乏しくても、活力を良く実感することを示唆している。QLS にて評価された客観的 QOL は陰性症状と密接に関連するといったいくつかの報告がある^{1,32}。QLS は統合失調症の欠損症状を評価するために開発されており、これらの知見はもっともなことである。ただ客観的評価に比べ主観的評価が患者自身の満足度により合致しているであろう。

従来、統合失調症治療において抑うつや不安は重要視されていなかった。Ginsberg らは統合失調症患者の 50% は抑うつに苦しみ、これは自殺の主要な危険因子であることを報告した¹¹。客観的精神症状評価である PANSS の他の因子ではなく「不安/抑うつ」因子が主観的 QOL に影響を及ぼしていることから、主観的 QOL を改善するために、治療者は「抑うつ/不安」因子の改善に焦点を当てた治療方針をとることが推奨される。その治療方針は患者自身が効果を実感しアドヒアランスの向上につながる可能性がある。Taniguchi らは抗精神病薬をクエチアピンへ変更することにより抑うつ/不安を含めた症状と共に JSQSL の心理社会領域のスコアも改善したと報告している³⁹。このように抑うつ/不安の改善を焦点にした治療方針は、患者自身が効果を実感し、治療アドヒアランスの向上に繋がるであろう。将来、客

観的評価による精神症状、主観的 QOL および治療アドヒアランスを踏まえ、薬物療法や認知行動療法のような精神療法での治療前後においての検証が望まれる。それは患者のニーズに合致したアドヒアランス向上に繋がる治療法への一助になるであろう。

本研究の結果から罹病期間が長い患者ほど心理社会状況をより良く実感していることが示唆された。統合失調症患者は病状が進行するにつれて環境に順応し情動的な問題を気にしなくなるのかもしれない。しかし Yamauchi らは JSQSL の心理社会領域と罹病期間の間に有意な相関はなかったと報告しており⁴³、さらなる検証が必要である。

認知機能と主観的 QOL との関係において WCST の「CA」および「PEN」が「症状/副作用」領域と相関することが示された。重回帰分析の結果から実行機能が乏しいほど「症状/副作用」領域のスコアが低い (QOL が良いと実感する) ことが示唆された。JSQSL 「症状/副作用」領域のほとんどの項目は薬物療法の副作用に対する項目である。実行機能が低いほど患者は副作用に無頓着になり、結果的に QOL を高く感じていたと解釈が可能かもしれない。我々は客観的な副作用評価を行わなかったが、Yamauchi らは客観的副作用評価から JSQSL 「症状/副作用」領域を予測できると報告している⁴³。客観的副作用評価と実行機能との関連およびそれがどのように主観的 QOL に影響するかさらなる検証が必要であろう。Matsui らは SLQS 短縮版を用い実行機能と主観的 QOL に有意な相関はなかったと報告した³¹。また Hofer らは同じ認知機能検査を用い、実行機能と主観的 QOL 評価に相関はなかったと報告した¹⁷。Matsui らの研究において実行機能は WCST で測定されておらず、また Hofer らの研究において主観的 QOL は統合失調症特異的な QOL 尺度ではない、the World Health Organization Quality of Life Assessment-Short Form (WHOQoL-Bref)⁴⁰ で測定されているためにこれらの結果と本研究の結果は一貫しないのかもしれない。次に統合失調症患者の持続的注意は有意

に障害されていることが示されている^{14,28)}。Cornblatt らは CPT-IP を使用し統合失調症スペクトラムにおいて注意障害は感度 67% および特異度 79% であり⁸⁾、健常成人の d' は 1.720 (SD = 0.778) であると報告している⁷⁾。本研究対象群の持続的注意は健常群と比較し低下していると考えられ、それは主観的 QOL に影響を及ぼさなかった。Prouteau らは持続的注意が低い患者ほど主観的 QOL が高いと報告し³⁶⁾、Wegener らは持続的注意が主観的 QOL に負の影響を及ぼすと報告している⁴¹⁾。これらと本研究の知見との相違は主観的 QOL や持続的注意をそれぞれ異なった検査で計測していることによるかもしれない。将来、標準化された方法で認知機能と主観的 QOL の関係が検証される必要があるであろう。

本研究において対象者の平均 PANSS 総得点は 85.2 ± 19.3 であり精神症状は比較的穏やかであった。特に興奮症状が目立たなかった。対象者は慢性期で安定した患者であり、急性増悪期ではなかった。重症患者や急性期患者における検証は不十分であり、今回の結果が統合失調症患者全体に適用するとは考えにくい。急性期患者のアドヒアランスの向上はその後の治療継続に繋がると予想されるため急性期患者を含めた対象群でのさらなる検証が望まれる。

次に方法論上の問題点として、苦勞・工夫したことを述べる。本研究では認知機能検査において WCST と CPT をテストバッテリーとして施行した。研究を開始したところ、コンピュータのキーボード・マウス操作に不慣れな被験者が多く、マウスの取り扱いから説明しなければならぬ患者が少なからず存在し、予想外に時間を要した。次に WCST 施行時も同様の苦勞をした。WCST は被験者の回答後に次のステップに進行していくため対象者によっては 1 時間以上を要することもあった。統計処理は行わなかったが、多くの時間を必要とする対象者は総じて CA が低値であった印象であり、認知機能障害の影響と考えている。これらの点に対処するため、作業療法などでコンピュータを使用できる施設においては作業療法士

や看護師に研究目的について予めコミュニケーションをとりキーボード・マウスの使用を含めたコンピュータ操作に慣れてもらえるように工夫した。

全ての評価を同一日に行うことは数時間を必要とすることがあり、被験者の負担が大きくなるため PANSS, JSQLS 後、日を改めて認知機能検査を行った。対象者のうち PANSS, JSQLS 施行後に精神症状が増悪する対象者はいなかったが、WCST や CPT 施行後に妄想が活発になった対象者がいた。元々入退院を繰り返していた患者であったため認知機能検査の影響と捉えてよいか難しいが、研究終了後のフォローアップなど十二分な配慮は必要であろう。

精神症状の軽減と同様に主観的 QOL の改善が統合失調症の治療目標に含まれるならば、本知見は抑うつ/不安症状に焦点を当てた治療戦略の必要性を示唆する。このような治療戦略は患者自身が治療効果を実感することに繋がり治療アドヒアランスが改善するであろう。今後、縦断的に精神症状と認知機能がどのように主観的 QOL に影響していくかアドヒアランスを含めて検討していく必要がある。

文 献

- 1) Addington, J., Addington, D.: Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 25; 173-182, 1999
- 2) Aksaray, G., Oflu, S., Kaptanoglu, C., et al.: Neurocognitive deficits and quality of life in outpatients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26; 1217-1219, 2002
- 3) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994
- 4) Awad, A.G., Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J.: A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. *Qual Life Res*, 6; 21-26, 1997
- 5) Browne, S., Roe, M., Lane, A., et al.: Quality of Life in schizophrenia: Relationship to sociodemogra-

phic factors, symptomatology and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand*, 94 ; 118-124, 1996

6) Buchanan, R.W., Holstein, C., Breier, A. : The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry*, 36 ; 717-725, 1994

7) Cornblatt, B.A., Risch, N.J., Faris, G., et al. : The Continuous Performance Test, identical pairs version (CPT-IP) : I. New findings about sustained attention in normal families. *Psychiatry Res*, 26 ; 223-238, 1988

8) Cornblatt, B.A., Winters, L., Erlenmeyer-Kimling, L. : Attentional markers of schizophrenia : Evidence from the New York High Risk Study. *Schizophrenia : Scientific Progress* (ed. by Schulz, S.C., Tamminga, C.A.). Oxford University Press, New York, p. 83-92, 1989

9) Dobre, D., van Jaarsveld, C.H., de Jongste, M.J., et al. : The effect of beta-blocker therapy on quality of life in heart failure patients : a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*, 16 ; 152-159, 2007

10) Gaite, L., Vazquez-Barquero, J.L., Borra, C., et al. : Quality of life in patients with schizophrenia in five European countries : the EPSILON study. *Acta Psychiatr Scand*, 105 ; 283-292, 2002

11) Ginsberg, D.L., Schooler, N.R., Buckley, P.F., et al. : Optimizing treatment of schizophrenia. Enhancing affective/cognitive and depressive functioning. *CNS Spectr*, 10 ; 1-15, 2005

12) Green, M.F. : What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia ? *Am J Psychiatry*, 153 ; 321-330, 1996

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

14) Heinrichs, R.W. : Meta-analysis and the science of schizophrenia : variant evidence or evidence of variants ? *Neurosci Biobehav Rev*, 28 ; 379-394, 2004

15) Heslegrave, R.J., Awad, A.G., Voruganti, L.N. : The influence of neurocognitive deficits and symptoms on quality of life in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 22 ; 235-243, 1997

16) Ho, B.C., Nopoulos, P., Flaum, M., et al. : Two-year outcome in first-episode schizophrenia : predictive value of symptoms for quality of life. *Am J Psychiatry*, 155 ; 1196-1201, 1998

17) Hofer, A., Baumgartner, S., Bodner, T., et al. : Patient outcomes in schizophrenia II : the impact of cognition. *Eur Psychiatry*, 20 ; 395-402, 2005

18) Hofer, A., Kemmler, G., Eder, U., et al. : Quality of life in schizophrenia : the impact of psychopathology, attitude toward medication, and side effects. *J Clin Psychiatry*, 65 ; 932-939, 2004

19) Inagaki, A., Inada, T., Fujii, A., et al. : Equivalent doses of psychotropic drugs. *Seiwa Shoten*, Tokyo, 1999

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

21) Karow, A., Moritz, S., Lambert, M., et al. : PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia. *Psychopathology*, 38 ; 320-326, 2005

22) Kashima, H., Kato, M. : Tests for frontal function-pattern of frontal dysfunction and its assessment. *Shinkei Kenkyu no Shinpo*, 37 ; 93-110 (in Japanese), 1993

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

24) Kobayashi, S. : Wisconsin Card Sorting Test (WCST). *Nippon Rinsho*, 61 (suppl. 9) ; 344-349 (in Japanese), 2003

25) Kugo, A., Terada, S., Ishizu, H., et al. : Quality of life for patients with schizophrenia in a Japanese psychiatric hospital. *Psychiatry Res*, 144 ; 49-56, 2006

26) Lehman, A.F. : The effects of psychiatric symptoms on quality of life assessments among the chronic mentally ill. *Eval Program Plann*, 6 ; 143-151, 1983

27) Lehman, A.F. : The well-being of chronic mental patients. *Arch Gen Psychiatry*, 40 ; 369-373, 1983

28) Lewis, R. : Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia ? *J Psychiatry Neurosci*, 29 ; 102-113, 2004

29) Lindenmayer, J.P., Bernstein-Hyman, R., Grochowski, S. : Five-factor model of schizophrenia. Initial

validation. *J Nerv Ment Dis*, 182 ; 631-638, 1994

30) Lindenmayer, J.P., Grochowski, S., Hyman, R. B.: Five factor model of schizophrenia: replication across samples. *Schizophr Res*, 14 ; 229-234, 1995

31) Matsui, M., Sumiyoshi, T., Arai, H., et al.: Cognitive functioning related to quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 ; 280-287, 2008

32) 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. *Hosp Community Psychiatry*, 41 ; 892-897, 1990

33) Meltzer, H.Y., Thompson, P.A., Lee, M.A., et al.: Neuropsychologic deficits in schizophrenia: relation to social function and effect of antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology*, 14 ; 27S-33S, 1996

34) Norman, R.M., Malla, A.K., McLean, T., et al.: The relationship of symptoms and level of functioning in schizophrenia to general wellbeing and the Quality of Life Scale. *Acta Psychiatr Scand*, 102 ; 303-309, 2000

35) Packer, S., Husted, J., Cohen, S., et al.: Psychopathology and quality of life in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*, 22 ; 231-234, 1997

36) Prouteau, A., Verdoux, H., Briand, C., et al.: Cognitive predictors of psychosocial functioning outcome in schizophrenia: a follow-up study of subjects participating in a rehabilitation program. *Schizophr Res*, 77 ; 343-353, 2005

37) Reicki, D.A., Murray, M.: Assessing health-related quality of life outcomes of drug treatments for psychiatric disorders. *CNS Drugs*, 1 ; 465-476, 1994

38) Skantze, K., Malm, U., Dencker, S.J., et al.: Comparison of quality of life with standard of living in schizophrenic out-patients. *Br J Psychiatry*, 161 ; 797-801, 1992

39) Taniguchi, T., Sumitani, S., Aono, M., et al.: Effect of antipsychotic replacement with quetiapine on the symptoms and quality of life of schizophrenic patients with extrapyramidal symptoms. *Hum Psychopharmacol*, 21 ; 439-445, 2006

40) The WHOQoL Group.: Development of the World Health Organization WHOQoL-BREF quality of life assessment. *Psychol Med*, 28 ; 551-558, 1998

41) Wegener, S., Redoblado-Hodge, M.A., Lucas, S., et al.: Relative contributions of psychiatric symptoms and neuropsychological functioning to quality of life in first-episode psychosis. *Aust N Z J Psychiatry*, 39 ; 487-492, 2005

42) Wilkinson, G., Hesdon, B., Wild, D., et al.: Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. *Br J Psychiatry*, 177 ; 42-46, 2000

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