View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Tokushima University Institutional Repository

総　説（教授就任記念講演）

Quality of Life の向上を目指した統合失調症治療

友　竹　正　人
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部メンタルヘルス支援学分野
（平成24年８月29日受付）（平成24年９月３日受理）

はじめに

精神医学領域で重要視されているアウトカム指標に quality of life（QOL）がある。QOL の概念は幸福感と満足度が中核的な構成要素となっており，最も患者本位の評価であることから，ますます注目されるようになっている[1,2]。

本稿では，精神障害患者の QOL に関する研究の中でも，これまで最も多く研究されてきており，著者らも継続して研究を行ってきた統合失調症患者の QOL について，QOL 研究の流れ，QOL 評価法，主観的 QOL と客観的 QOL の関係，QOL と精神症状およびその他の臨床要因の関係，QOL と生活スキルおよび認知機能との関係，QOL の向上を目指した治療戦略，について概説することとする。

１．統合失調症患者の QOL 研究の流れ

医学の領域では，1970年代から慢性疾患の患者を対象として QOL に関する研究が盛んに行われるようになった。精神医学領域では QOL の導入は少し遅れたが，それは，患者の幸福感や満足感といった概念が，精神症状と重なりがあると考えられていたためであろう。しかし，精神医学領域でも1980年代以後になって，精神障害患者の QOL が徐々に注目されるようになり，その後の研究から，患者の QOL が単に精神症状を反映したものではないということが明らかになったため，現在では，精神症状の評価とは別に，治療効果を評価する際の重要なアウトカム指標となっている[3]。

これまで，慢性の精神障害の代表的なものである統合失調症の患者の QOL が最も多く研究されてきた。統合失調症患者が精神障害に対する治療を受けながら，地域社会において，心理的・社会的により健康度の高い状態で生活して行けることを目標に治療を行っていく上で，単なる精神症状の改善や薬の副作用の低減に注目するだけでなく，より上位の包括的な健康概念である QOL の評価が必要になってきたといえる。

海外に遅れながら，わが国でも1990年代後半の非定型抗精神病薬の発売を契機に，統合失調症患者の QOL への関心が高まった。非定型抗精神病薬は，従来の定型抗精神病薬と比べて，幻覚や妄想に対する改善効果は同程度であり，錐体外路系の副作用が少なく，抑うつ症状や陰性症状に対する有効性も報告されている。このような薬が薬物療法の主流となるにつれ，心理的アプローチやリハビリテーションがより効果的に行えるようになるのではないかと期待されるようになった。統合失調症の治療では，幻覚や妄想が活発な急性期ではまずは精神症状の改善が最優先されるが，薬物療法を中心とした治療により急性期症状が消褪し，抗精神病薬による維持療法とリハビリテーションの段階に移行してからは，患者の心理的健康感の向上を意識した治療計画を立てる必要があるため，その際に QOL は必要不可欠なアウトカム指標となっている。

統合失調症患者の QOL は，治療による改善が可能であることはもちろんのこと，他の精神症状評価スケールとは異なった変化をすることも知られている。これまで

の研究で，統合失調症患者のQOLは，一般地域住民や身体疾患患者よりも不良であることが報告されており，統合失調症患者の中では，女性よりも男性の方が不良であること，顕在発症からの罹病期間が長いほど不良になることが知られている[4]。

2．統合失調症患者のQOL評価法

QOLを評価する際には，国際的に用いられている標準化されたスケールを用いることになるが，よく使用されるスケールとしては，一般的QOL評価スケールであるWHO QOL-26や健康関連QOL評価スケールであるMedical Outcome Study Short Form-36（SF-36）などがある。そのようなスケールを用いると，一般地域住民と精神障害患者のQOLを比較したり，他の身体疾患を持つ患者と精神障害患者のQOLを比較することが可能になるという利点がある。一方，疾患に特化したQOL評価スケールを用いる方が良い場合もある。それは，一般的QOL評価スケールや健康関連QOL評価スケールではとらえきれないような，その疾患に特異的な要素を含めたQOL評価が求められる場合である。このような事情から，特定の疾患を持つ患者のQOLをより精緻に評価する目的で，さまざまな疾患特異的QOL評価スケールが存在する。

従来，統合失調症患者のQOL評価は，治療スタッフが評価を行う客観的QOL評価が主体であった。例えば，Heinrichら[5]が開発した客観的QOL評価スケールであるQuality of Life Scale（QLS）が研究において多く用いられてきた。客観的評価が主流であった理由は，統合失調症患者の主観的QOL評価の信頼性が疑問視されていたからである。しかし，QOLはそもそも自分自身の主観的な評価が重要であるため，次第に，統合失調症患者の主観的QOL評価が注目されるようになった。そして，これまでの研究から，急性増悪期以外の時期では，統合失調症患者の主観的QOL評価は十分な信頼性を有していることが知られるようになっている。

主観的QOL評価において，一般的QOL評価スケールや健康関連QOL評価スケールを用いると，前述のように，地域住民や身体疾患を持つ患者などとのQOLの相互比較が可能になるという利点があるが，これらのスケールを統合失調症患者で使用すると，幸福感や満足度に影響を及ぼす疾患特異的な要素を評価することができないため，治療効果の指標とするには十分でないことがある。そのため，欧米では統合失調症に特異的な主観的QOL評価尺度がいくつか開発されてきた。その中でよく知られているものの1つに，Wilkinsonら[6]が開発したSchizophrenia Quality of Life Scale（SQLS）がある。

一方で，統合失調症患者による自己評価だけでは十分でないこともある。例えば，無為・自閉的で自宅に引きこもっている患者や，誇大的な思考を持っていたり，現実検討が不十分な患者が，自分自身のQOLを肯定的に評価してしまうことは，十分にありうることである。このような事態を考慮すると，ある程度の現実検討能力の障害を持つ患者については，やはり主観的QOL評価のみでは問題があり，客観的QOL評価を併用する方が良いといえるだろう[7]。また，主観的QOL評価の場合は，例えば，入院治療→通院作業療法→地域の作業所への通所→アルバイト・就労といった社会復帰過程において，治療や生活の場が変わることで，主観的評価の判断基準にも影響があることが知られており，縦断的なQOLの変化を解釈する際には注意が必要である。

3．主観的QOLと客観的QOLの関係

これまで研究から，主観的QOLと客観的QOLには乖離があることが報告されているが，現在でも，どちらか一方のQOL評価だけを用いた研究が多く認められる。両者を併用していない研究については，結果の解釈に注意が必要である。

長田ら[8]は，統合失調症患者を対象に両者の関係を検討し，客観的QOL評価尺度であるQLSとWHO QOL短縮版などの主観的QOL評価尺度との間には有意な相関は認めなかったことを報告している。著者らは，精神症状の変動の少ない安定した統合失調症の外来患者99名を対象に，疾患特異的なQOL評価スケールを用いて，両者の関係を詳しく検討した[9]。その研究では，主観的

QOL を SQLS で，客観的 QOL を QLS を用いて評価した。その結果，SQLS の「動機と活力」スケールは，QLS 総スコアとサブスケールである「対人関係」,「役割遂行」,「精神内界の基礎」,「一般的所持品」とそれぞれ有意な相関を示し，SQLS の「心理社会関係」スケールは QLS 総スコアと有意な相関を示した。しかし，これらの有意な相関はいずれも弱い相関であった。一方，SQLS の「症状と副作用」スケールは QLS とは有意な相関を示さなかった（表１）。これらの結果は，主観的 QOL と客観的 QOL の間に明確な乖離があることを支持している。

前述のように，統合失調症患者の QOL を評価した研究結果を解釈する際には，主観的 QOL 評価と客観的 QOL 評価の違いに注意を払う必要があるだろう。臨床や研究で QOL を測定する場合は，どちらか一方の QOL 評価法を用いるだけでは不十分であり，両者を併用して相互補完的に QOL を評価する必要があるといえる。

表１　Schizophrenia Quality of Life Scale と Quality of Life Scale の相関（N＝99）（参考文献９）Tomotake, M., *et al*. から引用）

		SQLS		
		心理社会関係	動機と活力	症状と副作用
QLS	総スコア	−.20*	−.40***	−.16
	対人関係	−.19	−.42***	−.16
	役割遂行	−.19	−.28**	−.14
	精神内界の基礎	−.19	−.39***	−.14
	一般的所持品	−.10	−.25*	−.14

*p＜0.05，**p＜0.01，***p＜0.001.
SQLS = Schizophrenia Quality of Life Scale, QLS = Quality of Life Scale.

４．QOL と精神症状およびその他の臨床要因の関係

統合失調症患者の QOL の低下と関係する臨床要因については多くの研究が行われてきている。著者らも精神症状の安定した統合失調症外来患者を対象に QOL の低下と関連する臨床要因について検討した[9]。罹病期間や過去の入院回数，抗精神病薬服用量，精神病症状（陽性症状，陰性症状），抑うつ症状，薬原性錐体外路症状を独立変数とし，SQLS および QLS を従属変数として重回帰分析を行った結果，SQLS と QLS に独立して最も大きな影響を及ぼしているのは，それぞれ抑うつ症状と陰性症状であり，陽性症状や抗精神病薬服用量が QOL に及ぼす影響は小さいことが明らかになった。この結果は，統合失調患者の主観的 QOL と客観的 QOL の予測因子が明らかに異なることを示しており，両者の乖離を裏付ける結果となっている。

これらの所見は，その後の研究においても支持されている[10,11]が，一方で，罹病期間によって対象者を群分けした Rocca ら[12]の研究では，発症から３年までの病初期では抑うつ症状が最も QOL に影響を及ぼすが，発症から４年以上経過すると陰性症状の影響が強くなることが報告されている。いずれにしても，QOL を低下させる要因として，抑うつ症状と陰性症状が重要であることは間違いないだろう。

５．QOL と生活スキルおよび認知機能の関係

近年，精神科リハビリテーションの重要性が高まっているが，精神科リハビリテーションの中核となるのが生活スキルの向上を目指したスキル学習である。患者がリハビリテーションを受けた結果，生活スキルが向上し，それが良好な QOL へと繋がるかどうかは興味深い検討課題である。著者らは横断的研究を企画し，64名の精神症状の変動の少ない統合失調症外来患者を対象として，生活スキルと QOL の関係を検討した[13]。この研究では，生活スキルについて，患者と同居している家族に Life Skills Profile（LSP）[14]によるアセスメントを実施してもらった。結果としては，LSP 総スコアは，SQLS の３つのスケール「心理社会関係」,「動機と活力」,「症状と副作用」と有意な相関を認め，さらに，LSP 総スコアは QLS 総スコアと４つのサブスケールすべてと有意な相関を認めた（表２）。これらの結果から，高い生活スキルを持つことが，良好な主観的 QOL と客観的 QOL につながることが示唆された。また，この研究では，重回帰分析の結果，生活スキルに独立して影響を与える臨床要因として，陰性症状と抑うつ症状が重要であることも明らかになった。つまり，陰性症状と抑うつ症状の改善

表2 Schizophrenia Quality of Life Scale および Quality of Life Scale と Life Skills Profile の相関（N＝64）（参考文献13）Aki, H., *et al*. から引用）

	SQLS			QLS				
	心理社会関係	動機と活力	症状と副作用	総スコア	対人関係	役割遂行	精神内界の基礎	一般的所持品
LSP								
総スコア	−0.47**	−0.41*	−0.46**	0.55**	0.48**	0.56**	0.49**	0.47**
身辺整理	−0.40*	−0.32	−0.43**	0.52**	0.46**	0.54**	0.45**	0.49**
規則遵守	−0.44**	−0.25	−0.43**	0.16	0.08	0.24	0.17	0.13
交際	−0.36	−0.44**	−0.28	0.63**	0.57**	0.57**	0.57**	0.50**
会話	−0.33	−0.31	−0.37*	0.37	0.32	0.39*	0.33	0.27
責任	−0.24	−0.17	−0.25	0.26	0.22	0.29	0.23	0.26

*p＜0.05，**p＜0.01（Bonferroni correction）.
SQLS= Schizophrenia Quality of Life Scale, QLS= Quality of Life Scale, LSP= Life Skills Profile.

が生活スキルの向上につながり，ひいては，QOL の向上に結び付く可能性が示唆された。

2000年以後，統合失調症患者の認知機能障害がとくに注目されるようになり，盛んに研究が行われるようになっている[15]。統合失調症の認知機能障害は，陽性症状，陰性症状，抑うつ・不安，興奮などとともに全体的な症状を形成していることはこれまでも指摘されている[16]が，近年の研究では，認知神経心理学的検査で評価される認知機能障害が注目されており，多くの統合失調症患者で顕在発症前から認知機能障害が認められることが知られている。認知機能障害の存在によりリハビリテーションの効果が得られにくくなることも報告されており，リハビリテーションによって基本的な生活スキルが身に付かないと QOL にもマイナスの影響を及ぼす可能性がある[4,17]。

統合失調症患者の認知機能と QOL の関係を調べるために，著者らは，簡便な認知機能検査バッテリーである The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia（BACS）[18]を用いて，61名の精神症状の安定している統合失調症外来患者を対象に研究を行った[19]。結果としては，BACS コンポジットスコアと QLS 総スコアとの間に有意な正の相関が認められ，各領域の認知機能については，BACS の「注意と情報処理スピード」と「言語性記憶」は QLS 総スコアとの間に有意な正の相関を認めた（表3）。この研究では，認知機能以外のその他の臨床要因（陽性症状，陰性症状，抑うつ症状など）を独

表3 Quality of Life Scale と Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia の相関（N＝61）（参考文献19）Ueoka, Y., *et al*. から引用）

	QLS				
	総スコア	対人関係	役割遂行	精神内界の基礎	一般的所持品
BACS					
言語性記憶	0.419**	0.415**	0.311	0.422**	0.295
ワーキングメモリー	0.281	0.283	0.142	0.290	0.259
運動スピード	0.196	0.175	0.126	0.222	0.228
注意と情報処理スピード	0.515**	0.495**	0.372*	0.541**	0.418**
言語流暢性	0.203	0.200	0.154	0.206	0.170
遂行機能	0.168	0.174	0.103	0.131	0.175
コンポジットスコア	0.341*	0.346*	0.205	0.341*	0.305

*p＜0.05，**p＜0.01（Bonferroni correction）.
BACS=Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, QLS= Quality of Life Scale.

立変数として選択し，QLS を従属変数として重回帰分析も行っている。その結果，QLS 総スコアに独立して影響を与える要因として，やはり陰性症状と抑うつ症状が最も重要であるが，BACS の「注意と情報処理スピード」スコアもある程度の影響を与えていることが明らかになった。また，著者らは，主観的 QOL と認知機能の関係についても検討を行い，BACS で測定された認知機能は SQLS の各スケールとは有意な相関をほとんど認めなかったことを報告している[20]。

6．QOL の向上を目指した治療戦略

前述のように，QOL の向上を目指した治療が重要になるのは，急性期を過ぎてリハビリテーションの段階に入った時期の治療においてである。これまでの研究結果から，非急性期の統合失調症患者では，QOL 低下に大きく関係している要因は，抑うつ症状と陰性症状であることが分かっている。したがって，これらを改善するアプローチが QOL の向上に寄与することになり，治療水準の向上につながるだろう（図１）。抑うつ症状や陰性症状については，いわゆる非定型抗精神病薬の方が定型抗精神病薬よりも改善効果が優れているという報告が多いため，薬物選択の工夫によって改善が期待できるだろう。また，抑うつ症状は認知行動療法などの心理的アプローチによっても改善が期待できる場合もある[21]。高用量の定型抗精神病薬や抗精神病薬の多剤併用による治療も錐体外路系の副作用を起こしやすく QOL を低下させる要因となりうるため，注意が必要である。これまでに著者らは，定型抗精神病薬で治療されている患者群の治療薬を非定型抗精神病薬に切り替えた結果 QOL の改善が認められたことや，定型抗精神病薬服用中に錐体外路系の副作用が認められた患者の治療薬を非定型抗精神病薬に切り替えたことで QOL の改善が得られたことを報告している[22,23]。

一方，認知機能障害も陰性症状や抑うつ症状ほどではないが，客観的 QOL を低下させる要因となりうる。これまでの研究で，統合失調症患者で特異的に障害されている認知機能の領域が明らかになっているが，それらの認知機能障害を改善する効果も薬物によって微妙に異なっていることが報告されている[24]。それゆえ，実際の治療においては，症例ごとに障害の強い認知機能領域を確かめ，それを改善する可能性の高い薬物を選択するといった工夫が必要になるかもしれない。また，認知機能障害の改善には薬物療法の工夫だけでなく，認知機能リハビリテーションなどの直接的に認知機能の改善を目指すアプローチも有効であることが報告されている。26件の無作為割り付け試験を分析した研究で，認知機能リハビリテーションの改善効果のエフェクトサイズは，概括的な認知機能が0.41，社会的機能が0.36であったと報告されている[25]。

統合失調症患者の QOL の向上のためには，抑うつ症状や陰性症状の改善を目指したアプローチが最重要であるが，同時に，認知機能を悪化させない，あるいは改善する可能性の高い薬物の選択と，必要に応じて認知機能リハビリテーションの併用がこれまで以上に求められるだろう。

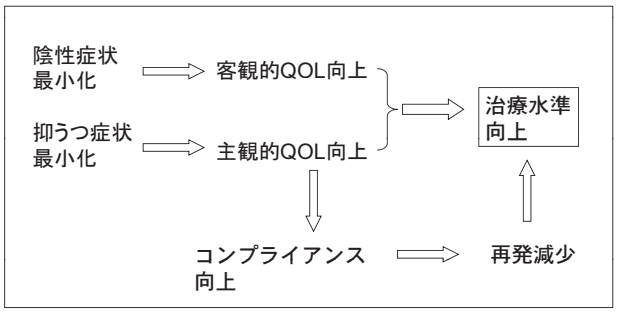

図１　非定型抗精神病薬のメリットを活かした治療
（参考文献７）友竹他から引用）

おわりに

統合失調症患者の治療の重要な目標のひとつに QOL の向上が挙げられるが，本稿で述べたように，統合失調症患者の QOL 評価には工夫を要し，その結果の解釈にも注意を要する。統合失調症患者の QOL の向上のためには，抑うつ症状や陰性症状の改善が重要であるが，同時に，地道に生活スキルを高めていくアプローチも大切である。また，近年注目されている認知機能障害につい

ては，とくに客観的 QOL を低下させる要因ともなりうるため，認知機能を低下させない，あるいは改善効果が期待できるような薬物選択と，必要に応じて認知機能リハビリテーションなども併用するなど，包括的な治療の取り組みが重要である。

謝　辞

本稿で引用した著者の研究は，徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部精神医学分野在籍中に行った研究です。研究を御指導いただきました精神医学分野の大森哲郎教授に深謝申し上げます。

文　献

1）Tomotake, M.: Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. J. Med. Invest., 58：167-174, 2011
2）友竹正人，大森哲郎：精神障害者の幸福感：統合失調症患者の QOL について．最新精神医学, 17：317-322, 2012
3）友竹正人，大森哲郎：統合失調症治療におけるアウトカム指標．精神医学, 53：177-183, 2011
4）大森哲郎，久住一郎：統合失調症治療における認知機能と QOL の重要性．臨床精神薬理, 15：111-122, 2012
5）Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., Carpenter, W. T.: The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit symptoms. Schizophr. Bull., 10：388-398, 1984
6）Wilkinson, G., Hesdon, B., Wild, D., Cookson, R., *et al*.: Self-report quality of life measure for people with schizophrenia: the SQLS. Br. J. Psychiatry, 177：42-46, 2000
7）友竹正人，兼田康宏，大森哲郎：主観的 QOL の観点からみた統合失調症の合理的な薬物療法．精神科, 4：171-175, 2004
8）長田久雄，立山萬里，毛塚忠由，里村恵子　他：精神分裂病患者のクオリティ・オブ・ライフ（QOL）に関する研究（続報）．東保学誌, 1：107-110, 1998
9）Tomotake, M., Kaneda, Y., Iga, J., Kinouchi, S., *et al*.: Subjective and objective measures of quality of life have different predictors in people with schizophrenia. Psychol. Rep., 99：477-487, 2006
10）Narvaez, J. M., Twamley, E. W., McKibbin, C. L., Heaton, R. K., *et al*.: Subjective and objective quality of life in schizophrenia. Schizophrenia Res., 98：201-208, 2008
11）Tomida, K., Takahashi, N., Saito, S., Maeno, N., *et al*.: Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci., 64：62-69, 2010
12）Rocca, P., Giugiario, M., Montemagni, C., Rigazzi, C., *et al*.: Quality of life and psychopathology during the course of schizophrenia. Compr. Psychiatry, 50：542-548, 2009
13）Aki, H., Tomotake, M., Kaneda, Y., Iga, J., *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
14）Rosen, A., Hadzi-Pavlovic, D., Parker, G.: The Life Skills Profile: a measure assessing function and disability in schizophrenia. Schizophr. Bull., 15：325-337, 1989
15）Tanaka, T., Tomotake, M., Ueoka, Y., Kaneda, Y., *et al*.: Clinical correlates associated with cogonitive dysfunction in people with schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci.（in press）
16）友竹正人，大森哲郎：統合失調症と抑うつ－症候論と薬物療法について－．臨床精神薬理, 6：1419-1426, 2003
17）Yamauchi, K., Aki, H., Tomotake, M., Iga, J., *et al*.: Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci., 62：404-411, 2008
18）Keefe, R. S., Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Gold, J. M., *et al*.: The Brief Assessment of Cognition in Schizo-

phrenia : reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. Schizophr. Res., 68：283-297, 2004

19）Ueoka, Y., Tomotake, M., Tanaka, T., Kaneda, Y., *et al*. : Quality of Life and cognitive function in people with schizophrenia. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 35：53-59, 2011

20）Tomotake, M., Ueoka, Y., Tanaka, T., Kaneda, Y., *et al*. : Effect of cognitive dysfunction on subjective quality of life in people with schizophrenia. British Association of Behabioural and Cognitive Psychotherapies, 38th Annual Conference, Manchester, 2010

21）Inoue, K., Kawabata, S. : Cognitive therapy for a major depressive episode in residual schizophrenia. Psychiatry Clin. Neurosci., 53：563-567, 1999

22）友竹正人，谷口隆英，兼田康宏，石元康仁　他：新規非定型抗精神病薬による統合失調症の症状とQOL の改善に関する検討．精神薬療研究年報, 35：99-105, 2003

23）Taniguchi, T., Sumitani, S., Aono, M., Iga, J., *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

24）Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., Zald, D. H. : A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. Int.J.Neuropsychopharmacol., 8：457-472, 2005

25）McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G.J., *et al*. : A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. Am. J. Psychiatry, 164：1792-1802, 2007

Treatment strategy for improving quality of life of schizophrenia patients

Masahito Tomotake

Department of Mental Health, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

SUMMARY

The author reviewed studies on quality of life (QOL) of schizophrenia patients and discussed treatment strategy for improving their QOL. Although schizophrenia patients have been thought to be unable to assess their own QOL because of their cognitive impairment and objective QOL measures have been often used, nowadays, there is general agreement that stabilized patients could evaluate their QOL by themselves and then researchers gradually have become interested in use of subjective QOL measures. As most researchers still tend to assess schizophrenia patients' QOL with only one type of the measures in spite of recent finding that there is a discrepancy between the two types, it would be recommended to use both of them as complementary measures. As for clinical factors related to lowered QOL, it is reported that depressive symptom is associated with lowered subjective QOL and negative symptom with lowered objective one. Moreover, poor life skill is found to be associated with lowered subjective and objective QOL, and several studies report that cognitive dysfunction in some cognitive domains may lead to lowered objective QOL. Generally, it is suggested that reducing depressive and negative symptoms and improving life skill could contribute to enhancement of QOL of schizophrenia patients.

Key words : schizophrenia, quality of life, life skill, cognitive function