

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：37116

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791246

研究課題名(和文)統合失調症患者の復職成功のカギは何か？

研究課題名(英文)What is a key of the restoration success of schizophrenia.

研究代表者

堀 輝(HORI, Hikaru)

産業医科大学・医学部・助教

研究者番号：50421334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：我が国では、統合失調症患者の就労率は非常に低く、就労者でも収入が低い。本研究では、就労中の統合失調症患者で休職となった患者を対象に復職成功者と復職失敗者の差異を検討したところ、復職成功者では復職失敗者と比較して有意に認知機能が高く保たれており、陰性症状得点も低かった。認知機能障害のバイオロジカルマーカーの一つとして血中BDNF濃度が関連していることが明らかとなり、非定型抗精神病薬の単剤治療を行いさらに薬剤性認知機能障害の最小化が重要であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The employment rate and the income of patients with schizophrenia are very low. Cognitive dysfunction is considered a core feature of the disease because it significantly affects patients' social and occupational functioning. We divided the subjects into a successful return to work group (SRWG) and failure return to work group (FRWG). Patients in the FRWG had lower cognitive function and higher negative symptoms scores than those in the SRWG. The role of BDNF in schizophrenia of symptoms and cognitive function was investigated. This study showed that schizophrenia patients had significantly lower levels of BDNF than healthy subjects, and positive correlated with BDNF levels and cognitive scores in schizophrenia.

Our study investigating the effectiveness of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy showed that the patients who switched to monotherapy showed greater improvement on measure of attention and processing speed compared with who continued with polypharmacy.

研究分野：臨床精神薬理

キーワード：統合失調症 認知機能 復職 社会機能 BDNF

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者の薬物治療では、新規抗精神病薬が第一選択薬であり、副作用が少なく十分な効果が期待され、初発エピソード患者の治療転帰は、5年後の寛解率で47.2%だったと報告している。しかしそのうち症状の緩解に社会機能向上を加えた2年以上の完全回復は13.7%にすぎない (Robbinson et al., 2004)。また、統合失調症患者の復職率は低く、たとえ復職を果たしたとしてもすぐに再休職に至ることが多い。

統合失調症の治療ゴールは、退院や地域での生活から、社会復帰に向けられつつある。近年、統合失調症治療において、認知機能障害も重要な治療標的とされている。認知機能障害は社会復帰の重要な因子とあげられ、様々な取り組みがなされているものの、未だ復職成功率は低いのが現状である。その背景には対人関係、集中力、記憶力、再発などが関係しているのではないかと推察されている。

2. 研究の目的

本研究では統合失調症患者の復職に必要な条件を明らかにする。統合失調症の復職に必要な要件を、精神症状のみならず認知機能、バイオロジカルマーカー、薬理学的な観点から証明する。特に下記の点について明らかにすることが本研究の目的である。

- (1) 非就労の患者と就労中の患者の差異について検討する。
- (2) 復職決定時に復職成功者と復職失敗者の差異について検討する。
- (3) 抗精神病薬の投与方法などの工夫により認知機能や社会機能を高めることが出来るかを検討する。
- (4) 復職に関連すると思われる精神症状やバイオロジカルマーカーについて検討する。

上記4点について検討することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

(1) 非就労中の統合失調症患者と就労中の統合失調症患者の差異

産業医科大学病院神経精神科の外来通院中で、就労年齢にある(20~60歳)で、未復職中のDSM-IVで診断された統合失調症患者及び就労中の統合失調症患者を対象に、背景情報(性別、学歴、結婚歴、家族歴、事業所規模、業種、勤続年数、転職回数、過去の休職とその期間、入院回数、自殺企図歴)、精神症状(PANSS)、認知機能(BACS-J)、意志決定能力(IGT)、バイオロジカルマーカー(BDNF、HVA、MHPG、サイトカイン)について両群を比較検討する。

(2) 復職決定時における復職成功者と復職失敗者の差異

復職した患者を対象に復職決定時に上記

評価を行い、半年間復職継続できた対象者を復職成功群、再休職や退職した対象者を復職失敗群と定義し両群の復職決定時の差異を検討する。

(3) 抗精神病薬の投与方法などを工夫することで認知機能や社会機能を高めることが出来るか?

抗精神病薬多剤併用治療がなされている39名の就労年齢かつ未就労の統合失調症患者を対象に、抗精神病薬単剤治療に切り替える群(Switching group)と、多剤併用治療を続ける群(Continuing group)に無作為割り付け24週間後の認知機能(BACS-J)や社会機能(LASMI)を用いて両群の変化について比較検討を行った。第一世代抗精神病薬と第二世代抗精神病薬の多剤併用療法の患者に対しては第二世代抗精神病薬を主剤として第一世代抗精神病薬を減量した。第二世代抗精神病薬の併用治療がなされている対象者には、クロルプロマジン換算で用量の多い方を主剤とした。またそれぞれの精神症状にあわせて主剤の増量を可能とした。抗不安薬、気分安定薬、抗コリン薬は試験期間中は同用量を維持した。

(4) 復職に関連すると思われる精神症状やバイオロジカルマーカーについて

86例の統合失調症患者(就労年齢である20~60歳、再発症例ではない安定している、3ヶ月以上処方変更がない)と性・年齢、JARTを用いたIQをマッチさせた健常勤労者(N=51)に対して、意志決定能力課題であるIowa gambling taskを施行し、精神症状の評価、バイオロジカルマーカーを測定した。健常勤労者はSCIDを用いて神経・精神疾患、物質使用障害の有無を除外した。

4. 研究成果

(1) 非就労中の統合失調症患者と就労中の統合失調症患者の差異

非就労群と就労群と比較して有意に陰性症状得点が低かった。また、過去の勤労歴も有意に就労群の方が高かった。認知機能検査では、非就労群の方が有意に記憶、注意、遂行機能が良好に保たれていた。またIowa gambling taskによる意志決定課題においても、課題の後半で就労群は有意にリスクの低いデッキを選択していた。バイオロジカルマーカーでは両群に差異はなかった(血中HVA、MHPG、BDNF)

陰性症状や認知機能は就労予測因子の一つとなりうることは過去の報告からも指摘されている(Tsang et al., 2010)。本研究は、それらの報告と同様の結果である。またIowa gambling課題をこの両群で比較した検

討はないが、就労可能な勤労者は、適切な意志決定ができやすいのかもしれない。血中バイオロジカルマーカーでは両群に差異がなく、精神症状や認知機能、意志決定能力が鍵になるのかもしれない。

(2) 復職決定時における復職成功者と復職失敗者の差異

研究期間中に研究の同意が得られ復職した患者は14例だった。6ヶ月の復職継続率は、57.1%(8/14例)だった。6例は比較的早期に脱落していた。復職決定時における復職成功者と復職失敗者の両群における差異は認められなかった。その一方で病状等で休職に至った症例では、その後復職に至らず退職や転職を選ぶ症例も多かった。

本研究では、復職に致す症例が少なかつたために両群の差異について明らかなものは見いだせなかった。今後の研究での症例蓄積が期待される。復職後早期脱落症例が比較的多く、この点は今後十分検討する必要がある。統合失調症患者の認知機能障害の特徴で、スタートで躓いた際には、その後立て直せないなどといった遂行機能障害があり、それらの影響があるのかもしれない。

(3) 抗精神病薬の投与方法などの工夫により認知機能や社会機能に与える影響

Switching groupの方が有意に注意と処理速度の認知機能項目で改善($p=0.02$)を示し、日常生活($p=0.038$)、労働及び課題の遂行($p=0.04$)の項目で社会生活障害の改善が認められた。また、遂行機能障害と日常生活に相関関係があり、注意と処理速度と労働及び課題の遂行能力に相関関係が認められた。

注意力や処理能力などは背外側前頭前野やノルアドレナリン神経機能との関連が指摘されている(McDonalds et al., 2000; Choi et al., 2008; Aston-Jones et al., 1994; Smith and Nutt 1996; Sirvio and McDonald 1999)。また非定型抗精神病薬単剤治療ではノルアドレナリンの主要代謝産物であるMHPG(3-methoxy-4-hydroxy phenyl glycol)を増加させると報告がある(Kakahara et al., 2005; Hori et al., 2007; Yoshimura et al., 2007; 2010; 2012)。このように、非定型抗精神病薬単剤治療になることで、ノルアドレナリン神経系を介して注意力を改善した可能性がある。また遂行機能や注意と処理速度の改善効果と社会機能の改善が相関していることは、就労を見据えた統合失調症治療戦略を考えた際には興味深いと考えられた。

多くのガイドラインが統合失調症治療に非定型抗精神病薬の単剤治療を推奨している(American Psychiatric Association 2004; Miller et al., 2004; National Collaborating

Centre for Mental Health 2009; Buchanan et al., 2010)。しかし、以前我が国では多剤併用が世界的にも多いことが指摘されている(中野ら 2010)。それらの多剤併用療法を是正するだけでも十分認知機能や社会機能を改善する可能性がある。しかし単剤治療に切り替える際に病状の不安定を気にする臨床医が多いが、本研究での成功率は約85%と高いものであった。

(5) 復職に関連すると思われる精神症状やバイオロジカルマーカーについての検討

健常者と比較して、統合失調症患者はIowa gambling task 課題の総スコアが有意に低かった。またリスクデッキの中でもBデッキ(罰の頻度が少なく、罰金の程度が高額)を有意に選び、逆にCデッキ(罰金の頻度が多く、罰金の程度が低額)を有意に選ばなかった。また、健常群は課題が進むにつれ有意に有利なデッキを選ぶようになったが、統合失調症患者は課題施行中を通じて、そのような変化はなかった。また統合失調症患者の課題遂行に影響を与える精神症状やバイオロジカルマーカーとしては抑うつ症状や血中BDNF濃度が影響している可能性が示唆された。特に抑うつ状態が軽い患者、血中BDNF濃度が高い患者は課題の後半で健常者のように有利なデッキを選ぶことができる傾向だった。

統合失調症患者が健常者と比較してIowa Gambling 課題を用いた意志決定課題での成績が不良であることは過去の報告と同様である(Beninger et al., 2003; Ritter et al., 2004; Shurman et al., 2007; Lee et al., 2007; Kim et al., 2009; Struglia et al., 2011)。しかし本研究では、意志決定能力に関連するような精神症状やバイオロジカルマーカーについて検討したところ、抑うつ症状と血中BDNF濃度が意志決定課題と関連しているのが分かった。近年意志決定課題が海馬病変との関連を示唆する報告がある(Yamano et al., 2011; Bonatti et al., 2009; Labudda et al. 2009)。海馬にはBDNFは高密度で発現しており、健常者と比較してBDNF濃度は低いことが報告されている(Green et al., 2011)ため、それらの関連が健常者との差異に結びついているのかもしれない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

1, Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Current pharmacotherapy strategies and considerations for the cognitive

- dysfunction associated with schizophrenia; A mini review. *Int J Neurol Neurother* 2015, 2:2(査読有)
- 2, Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Relationships between brain-derived neurotrophic factor, clinical symptoms, and decision-making in chronic schizophrenia: data from the Iowa Gambling Task. *Front Behav Neurosci* 2014, 8: 417 (査読有)
 - 3, 堀 輝, 香月あすか、西井重超、柴田裕香、菅健太郎、末永卓也、吉村玲児、中村純. 認知機能を考慮した統合失調症患者への薬物療法を考える～就労を見据えた薬物治療戦略～ *臨床精神薬理*, 2014, 17(5): 665-671. (査読無)
 - 4, Hori H, Yamada K, Kamada D, Shibata Y, Katsuki A, Yoshimura R, Nakamura J. Effect of blonanserin on cognitive and social function in acute phase Japanese schizophrenia compared with risperidone. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014, 10: 527-533. (査読有)
 - 5, Kishi T, Fukuo Y, Moriwaki M, Iwata N, Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Ikenouchi-Sugita A, Atake K, Umene-Nakano W, Nakamura J, Kaneda Y, Fujita K. No significant association between brain-derived neurotrophic factor gene rs6265 and cognitive function in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2014, 215(3): 803-805. (査読有)
 - 6, Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Sugita A, Atake K, Nakamura J. Switching to antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in chronic schizophrenia patients. *J Psychiatr Res* 2013, 47(12): 1843-1848. (査読有)

〔学会発表〕(計6件)

- 1, Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Atake K, Nakamura J. Switching antipsychotic monotherapy can improve attention and processing speed, and social activity in schizophrenia patients: a randomized controlled study. 29th CINP congress, Vancouver, (Canada) 2014年6月24日
- 2, 堀 輝, 香月あすか、阿竹聖和、杉田篤子、吉村玲児、中村純. 抗精神病薬の多剤併用療法から単剤治療への切り替えによる、精神症状、認知機能及び脂質代謝に対する影響. 第9回日本統合失調症学会, 京都テルサ(京都), 2014年3月14日.
- 3, 堀 輝, 香月あすか、阿竹聖和、杉田篤子、吉村玲児、中村純. 統合失調症患者の抗精神病薬の多剤併用治療を単剤治療に切り替えることで、認知機能、社会機能は改善す

るか? 第23回日本臨床精神新契約理学会、第43回日本神経精神薬理学会合同年会, 沖縄コンベンションセンター(沖縄県那覇市), 2013年10月25日

- 4, Hori H, Yamada K, Kamada D, Shibata Y, Katsuki A, Yoshimura R, Nakamura J. Effect of risperidone or blonanserin on cognitive function and psychotic symptoms in patients with acute phase of schizophrenia. 26th European College of Neuropsychopharmacology Congress, Barcelona, (Spain) 2013年10月8日
- 5, Hori H, Yoshimura R, Katsuki A, Sugita A, Atake K, Nakamura J. Brain-derived neurotrophic factor and decision-making in schizophrenia: data from Iowa Gambling Task. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, (JAPAN) 2013年6月25日
- 6, 堀 輝, 山田健治、柴田裕香、鎌田壇、香月あすか、中村純. 急性期統合失調症患者に対するリスペリドンとプロナンセリンの効果の比較. 第109回日本精神神経学会, 福岡国際会議場(福岡県福岡市), 2013年5月24日

〔図書〕(計2件)

- 1, 堀 輝. 統合失調症の血中バイオマーカー. バイオリジカルマーカー 星和書店, 11-29頁, 2015
- 2, 堀 輝, 吉村玲児、香月あすか、阿竹聖和、守田義平. 抗精神病薬の認知機能への影響. バイオリジカルマーカー 星和書店, 97-108頁, 2015

6. 研究組織

(1)研究代表者

堀 輝 (HORI, Hikaru)
産業医科大学・医学部・助教
研究者番号: 50421334