統合失調症患者の認知機能に与えるアリピプラゾール追加投与の効果

Effect of adjunctive treatment with aripiprazole to atypical antipsychotics on cognitive function in schizophrenia patients

古郡規雄、金田絢子、菅原典夫、冨田 哲、兼子 直

弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座

Journal of Psychopharmacology in press

【背景および目的】

統合失調症患者は長期間の社会的機能低下に関連した神経心理学的障害を持っている。最近のメタアナリシスによると、非定型抗精神病薬は総じて認知機能をわずかだが改善させることが報告されている。アリピプラゾールはドパミンアゴニスト作用により、認知機能の一部が改善することが報告されているが、その影響について詳しく検討した研究は少ない。そこで、本研究ではアリピプラゾール追加投与後の認知機能の変化について検討した。

【方法】

対象は本研究に同意の得られた 36 名の統合失調症患者であり、リスペリドンあるいはオランザピンで治療を受けていた。これらの対象を無作為にアリピプラゾール群（18 名）とプラセボ群（18 名）に振り分けた。追加投与時の薬を固定した上で、アリピプラゾールあるいはプラセボを 3 ヶ月間追加投与した。追加投与前後に認知機能は BACS（統合失調症認知機能簡易評価尺度）を用い、精神症状は PANSS を用い、副作用は UKU を用い、臨床反応の変化を見た。Z スコアを算出するため、年齢と性別をマッチさせた健常人の BACS データを用いた。コンポジットスコアは各 BACS の Z スコアの平均値とした。統計学的解析は ANCOVA を用い、$p < 0.05$ を有意とした。なお、本研究は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得ている。

【結果】

両群間で年齢、罹病期間、追加投与前の薬物量（CP 換算）に差はなかった。3 ヵ月後のアリピプラゾールの投与量は 15±7.1mg/day であった。BACS の項目では時間との交互作用があったのは言語流暢性のみであった。二次解析として前後の差を比較したところ、運動機能がアリピプラゾール群で有意に改善したが（$p<0.05$）、言語流暢性（$p<0.01$）、遂行機能（$p<0.05$）では有意な低下が見られた。PANSS では陰性症状の改善率と時間との間に交互作用が認められた（$p<0.05$）。二次解析として前後の差を比較しても、陰性症状の改善率のみがアリピプラゾール投与群で有意に高かった（$p<0.05$）。UKU では両群間に差はなかった。

【考察】

本研究はアリピプラゾールの追加治療が認知機能に影響を与えるかを検討した初めての研究である。言語流暢性に有意な交互作用を認めたが、コンポジットスコアに交互作用を認めなかった。このことより、アリピプラゾール追加治療は認知機能に対して、必ずしも有益な効果をもたらすものではないことを示している。二次解析ではアリピプラゾール追加治療により、いくつかのドメインの認知機能が悪化すること結果となった。

本研究結果より、アリピプラゾールの追加投与は統合失調症患者の運動機能を高めた。この結果はドパミンアゴニスト作用によりパーキンソン症状が改善していることを反映していることが考えられた。一方、流暢性、遂行機能の低下は、ドパミンアンタゴニスト作用により、アセチルコリン活性が低下したことによるためか、抗ヒスタミン作用の増強効果により鎮静作用が出現したことで説明できるかもしれない。