

The Influence of Biperiden on the Cognitive Functioning in Schizophrenia Patients

Kentaro TANAKA, Keiichiro TAKATA, Hiroshi NAGAI
and Ryoji NISHIMURA

Department of Psychiatry, Fukuoka University Faculty of Medicine

Abstract : In recent years atypical antipsychotics have been developed, and pharmacotherapy has made great progress, but many antiparkinsonian drugs, biperiden is prescribed for extrapyramidal symptoms. However, biperiden has been reported to influence the cognitive functioning. We therefore examined and analyzed the cognitive functioning in regard to the social rehabilitation of schizophrenia patients neuropsychology and neurophysiology. **Method :** The subjects included 8 schizophrenia patients who had received risperidone for more than two months. We prescribed biperiden 4 mg/day to the subjects for 2 weeks and we evaluated the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), Global Assessment of Functioning (GAF), evaluation standard of extrapyramidal symptoms neurology (Simpson&Angus), Trail Making Test (TMT), Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Prepulse Inhibition (PPI) after taking biperiden for 2 weeks. **Results :** Regarding PANSS, and GAF, no significant change was observed, but a significant improvement was seen for Simpson&Angus. TMT did not show any change in significance, but the WCST tended to show an improvement in the number of categories achieved. The PPI tended to increase when the interval between the prepulse and pulse was 120msec. **Conclusions :** This study showed that biperiden did not have any influence on the psychic symptoms regarding the rehabilitation of schizophrenia patients, but it did improve the extrapyramidal symptoms, and our findings showed that biperiden did not influence the cognitive functioning in such patients.

Key words : Schizophrenia, Cognitive functioning, Trail making test, Wisconsin card sorting test, Prepulse inhibition

ビペリデン投与における統合失調症患者の認知機能への影響について

田中謙太郎 高田景一郎 永井 宏
西村 良二

福岡大学医学部精神医学教室

要旨 : 近年, 新規抗精神病薬が開発され, 薬物療法は進歩したが, 錐体外路症状が出現し, 抗パーキンソン薬であるビペリデンが処方されていることが多い。しかし, ビペリデンが認知機能に影響を及ぼすという報告がある。そこで, ビペリデンが統合失調症患者の社会復帰に関係あるとされている認知機能に与える影響について, 神経心理学的, 及び神経生理学的に評価した。対象と方法: 福岡大学病院精神神経科外来において, リスペリドンを少なくとも服用している男性統合失調症患者 8 名に, ビペリデンを 4 mg/day を 2 週間服用させ, 2 週間後に陽性陰性症状評価尺度 (PANSS), GAF, 錐体外路症状評価尺

度(Simpson&Angus)Trail making test(TMT),Wisconsin Card Sorting Test(WCST),Prepulse Inhibition(PPI)の評価を行った。結果: PANSS, GAFは有意な変化は認めなかったが, Simpson & Angusは有意に改善していた。TMTは,有意な変化は認めなかったが,WCSTは,カテゴリー達成数において改善傾向を認めた。PPIはプレパルスとパルスの間隔が120msのときに増強する傾向を認めた。まとめ: ピペリデンは統合失調症患者の社会復帰を推し進めるに当たって, 精神症状に影響を及ぼさず, 錐体外路症状を改善させ, 認知機能には影響を及ぼさない可能性が示された。

キーワード: 統合失調症, 認知機能, Trail making test, Wisconsin Card Sorting Test, Prepulse Inhibition

はじめに

統合失調症は主に思春期から青年期に発症し, 多彩な症状を呈し, 再発・再燃を繰り返しながら長期的経過をたどる慢性疾患である。統合失調症患者に対する薬物療法は, 1950年代にクロルプロマジンの導入以来, 主に幻覚・妄想などの陽性症状に効果を認め, 急性期症状の治療は大きく進歩した。しかし, 陽性症状の改善が必ずしも社会復帰に繋がらず, 多くは病前の社会機能レベルまで回復することは難しい。統合失調症患者の社会機能に及ぼす影響や社会復帰を阻害する因子に関しては, その中核症状とも言える認知機能障害が影響していることが明らかにされ, 認知機能障害に対する治療の重要性が注目されている。

近年, 新規抗精神病薬が開発され, 第一選択薬として用いられることが一般的になり, 新規抗精神病薬による認知機能の改善を示唆する報告¹⁾もあるが, 一貫した結論は未だ出ていない。クロルプロマジンやハロペリドールなどの従来型抗精神病薬は, 副作用である錐体外路症状が出現しやすく, その対症療法としてピペリデンなどの抗パーキンソン薬が処方され, 本邦において多剤併用となっている実態があった。新規抗精神病薬は錐体外路症状を惹起しにくいことが知られているが, それでも多くは錐体外路症状が出現し, 抗パーキンソン薬が処方されているという現状がある。ピペリデンは, 1964年に本邦で販売が開始された抗コリン作用を有する抗パーキンソン薬であり, 処方も多い。しかし, ピペリデンが認知機能に及ぼす研究として, 中枢性抗コリン作用により健常者の覚醒時にも意識変容が生じて, 反応速度や注意力の低下, 幻覚を引き起こすとの報告²⁾や, 統合失調症患者においてピペリデン投与が視覚性記憶に影響するという報告³⁾がある。また, ピペリデンなどの抗コリン薬が精神症状自体に与える影響としては, 抗コリン薬は精神症状自体に影響を与えないということが一般的見解になっている⁴⁾が, 統合失調症患者の急性期において陽性症状が悪化するという報告⁵⁾もあり一定の見解は出ていない。これらのことより, 統合失調症患者の社会復帰を

推し進めるに当たって, ピペリデンが統合失調症自体の精神症状に対する影響と, 記憶などの一般的な認知機能に対する影響との2点を検討する必要があると考えられる。

統合失調症患者において, ピペリデンが認知機能に対する影響を報告した先行研究は, 現在まで高齢の慢性期統合失調症患者を対象にしたもの^{6,7)}しかなく, 社会復帰を視野に入れた統合失調症患者に対するピペリデンの認知機能への影響を検討した研究は未だない。

そこで今回, 我々は統合失調症患者において, ピペリデン投与が社会復帰に関係あるとされている認知機能に与える影響について, 神経心理学的, 及び神経生理学的に評価し, 検討することとした。

対象と方法

福岡大学病院精神神経科外来において, 新規抗精神病薬の投薬治療に加えて, 社会復帰を目標とした治療を受けている統合失調症の男性患者を対象とした。なお, それらの患者の中でも, 新規抗精神病薬の中で最も抗コリン作用の少ないものの1つであるリスペリドンのみを, 2ヶ月間以上服用している患者とした。

除外基準として, 頭部外傷, アルコール・物質乱用の既往や聴力障害がなく, また, 他の抗精神病薬の服用や, 身体的な疾患のための薬物の服用がないものとした。被験者にSilverらの先行研究³⁾と同様に, ピペリデンを4mg/dayを2週間服用させ, ピペリデン服用前と2週間服用後に評価を行った。

なお, 本研究は福岡大学病院臨床研究審査委員会の承認を得て行われた。

1 1) 精神症状, および全体的機能についての評価項目

(1) 陽性陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale; 以下, PANSS)

30項目からなる陽性症状と陰性症状と全般的精神症状を評価する尺度であり, 精神科臨床において最も頻用されている評価尺度である。

(2) 機能の全体的評価 (Global Assessment of Functioning ; 以下, GAF)

単一の測定値を用いて臨床的改善を全般的な意味で追跡する尺度で, 心理的, 社会的および職業的機能で評価する尺度である. 100点から0点の間で評価され, 心理的援助を求める人々や治療を受けている患者のほとんどが70点以下の得点となるとされている.

2) 錐体外路症状についての評価項目

錐体外路症状の神経学的評価尺度 (以下, Simpson & Angus)

10項目からなる尺度で, パーキンソニズムに焦点を当てている. 10項目の合計スコアを評価項目として使用した.

3) 神経心理学的検査

(1) Trail making test Part A・B (以下, TMT A・B)

TMT は注意, 視覚探索, 眼球と手の共同運動の速度, 情報処理の速度などが関与する検査である. 1~25まで書かれた数字を順番に出来るだけ早く線で結んでいく課題(A)と, 数字とひらがなを1 あ 2 い.....のように結んでいく課題(B)である. 注意や概念の変換能力が必要とされるため, 遂行機能検査としてよく利用されている. 被験者は紙から鉛筆を離さないでできるだけ早く線で結ぶように指示された. 間違いはその都度指摘し, 課題終了までの時間をストップウォッチを用いて測定した.

(2) Wisconsin Card Sorting Test (以下, WCST)

WCST は概念形成・維持および概念の変換を求める神経心理学的検査で, 遂行機能の指標と考えられている. 本研究では, 慶応版のWCSTを用い, 評価はカテゴリー達成数を使用した. 被験者は反応カードについて1枚ずつ, あらかじめ呈示されている4枚のカードのいずれかに分類することを求められる. 分類の基準は色(赤, 緑, 黄, 青), 形(三角, 星, 十字, 丸), 数(1個から4個)のいずれかの属性であるが, 被験者には分類基準は明らかにせず, 被験者が行った分類について正解か否かのフィードバックだけが与えられる. これを繰り返して正しい分類が6回連続正答したとき, 予告なしに分類基準が別の属性に移行する. そして, 再び正しい分類が6回連続正答したら再度予告なしに分類基準が変更される. このようにして128枚の反応カードで検査が施行された.

4) 神経生理学的検査

プレパルスインヒビション (Prepulse Inhibition; 以下, PPI)

ヒトの感覚運動情報制御機構 (sensorimotor gating) の障害を客観的に捉える方法として, 大きな音を聞かせた時に認められる瞬目による眼輪筋の筋電図をモニターする方法が用いられる. 通常, 音刺激の直前 (50~500msec) に小さな音を先行させると大きな音に対する眼輪筋の収縮は大幅に抑制される現象が知られており, PPI と呼ばれている.

PPI の測定には, 驚愕反応測定装置 (SR-LAB; San Diego Instruments 社)を用いた. 被験者をゆったりとした椅子に座らせ, リラックスするよう指示した. PPI の測定方法は, Duncan らの方法⁸⁾を参考に行った. 被験者の両耳にヘッドホンを装着し, パソコンで作成した刺激音 (114dB) を聞かせた. そのときの驚愕反応を筋電図より測定した. 筋電図の測定に関しては, 右眼輪筋下部に2つの電極を装着し, 乳様突起部にアース用電極を装着した. 音刺激はまず, 両耳のヘッドホンから78dBの白色雑音を出し, 3分間の順応を行った後に, 114dBのパルス刺激(P)のみとP刺激の直前にそれ自身では驚愕反応を引き起こさない85dBのプレパルス(pp)を先行させた2種類の音をランダムに6回ずつ聞かせた. Pとppとの間隔(Inter Trial Interval; 以下, ITI)は, 30msec, 60msec および120msecであった. そして, Pによる驚愕反応とppによる驚愕反応を算出し, ppによる驚愕反応の減弱の比率(%)を求め, PPIの値とした. よって, $PPI(\%) = (1 - pp \text{ の驚愕反応} / P \text{ の驚愕反応})$ という式で求めることができる.

なお, 刺激開始後1,000msec以上の筋電図における驚愕反応振幅については, 通常の瞬目として解析から除外した.

2 統計・解析

本研究の統計方法として, Wilcoxon 符号付き順位検定を用いた. なお, 解析はSPSS 12.0J for Windowsを使用した.

結 果

本研究の内容を説明したうえで, 文書にて同意が得られた患者は8名であった. 8名の被験者の平均年齢は35.13±4.83歳, 平均罹病期間は8.63±2.74年, リスベリドンの一日服薬量は平均2.94±0.57mgであった.(表1)

表1 被験者プロフィール

n = 8	mean ± S.D.
年齢 (歳)	35.13 ± 4.83
罹病期間 (年)	8.63 ± 2.74
リスベリドン一日服薬量 (mg/day)	2.94 ± 0.57

1 精神症状および全体的機能について(表2)

ピペリデン投与前は、PANSS の陽性症状評価尺度、陰性症状評価尺度、総合精神病理評価尺度はそれぞれ、 11.13 ± 4.47 点、 16.13 ± 9.57 点、 31.00 ± 11.16 点であったが、投与後は、 11.50 ± 4.78 点、 16.13 ± 9.45 点、 31.63 ± 11.82 点であり、有意な変化は認められなかった。GAF においても、 56.13 ± 13.49 点から 56.50 ± 11.86 点と有意な変化は認められなかった。

2 錐体外路症状について(表2)

錐体外路症状を評価した Simpson&Angus においては、スコアが 4.88 ± 5.36 点から 2.00 ± 1.51 点に減少し、錐体外路症状が有意に改善していた ($p = 0.027$)。

3 神経心理学的検査について(表3)

TMT においては、投与前は Part A・B においてそれぞれ 112.38 ± 55.52 秒、 137.88 ± 68.01 秒であったが、投与後は 91.50 ± 13.51 秒、 124.25 ± 36.75 秒であり有意な変

化は認められなかった。

WCST においては、カテゴリ達成数が 4.88 ± 2.90 から 6.75 ± 4.10 へ増加し、有意差は認めなかったが、改善傾向 ($p = 0.061$) を認めた。

4 神経生理学的検査について(表4)

1) Acoustic startle amplitude

驚愕反応において、投与前は 215.89 ± 154.06 mV であったが、投与後は 783.47 ± 1363.74 mV であり、有意な変化は認められなかった。

2) PPI

PPI においては、ITI が 30msec の場合と 60msec の場合に、それぞれ投与前が $1.20 \pm 7.25\%$ 、 $8.00 \pm 7.19\%$ であり、投与後が $7.64 \pm 21.80\%$ 、 $4.78 \pm 11.01\%$ と有意な変化は認められなかった。しかし、ITI が 120msec の場合においては $6.04 \pm 22.11\%$ から $18.78 \pm 20.18\%$ に変化し、有意差は認めなかったが、PPI の増強傾向が認められた ($p = 0.075$)。

表2 精神症状、全体的機能と錐体外路症状についての变化

n = 8	ピペリデン投与前 mean ± S.D.	ピペリデン投与後 mean ± S.D.	
PANSS 陽性尺度	11.13 ± 4.47	11.50 ± 4.78	n.s.
PANSS 陰性尺度	16.13 ± 9.57	16.13 ± 9.45	n.s.
PANSS 総合精神病理尺度	31.00 ± 11.16	31.63 ± 11.82	n.s.
GAF	56.13 ± 13.49	56.50 ± 11.86	n.s.
Simpson&Angus	4.88 ± 5.36	2.00 ± 1.51	$p = 0.027$

Wilcoxon 符号付き順位検定

表3 神経心理学的検査についての变化

n = 8	ピペリデン投与前 mean ± S.D.	ピペリデン投与後 mean ± S.D.	
TMT - A (秒)	112.38 ± 55.52	91.50 ± 13.51	n.s.
TMT - B (秒)	137.88 ± 68.01	124.25 ± 36.75	n.s.
WCST カテゴリ達成数	4.88 ± 2.90	6.75 ± 4.10	$p = 0.061$

Wilcoxon 符号付き順位検定

表4 神経生理学的検査についての变化

n = 8	ピペリデン投与前 mean ± S.D.	ピペリデン投与後 mean ± S.D.	
Acoustic startle Pulse alone (mV)	215.89 ± 154.06	783.47 ± 1363.74	n.s.
PPI			
30msec pp + P (%)	1.20 ± 7.25	7.64 ± 21.80	n.s.
60msec pp + P (%)	8.00 ± 7.19	4.78 ± 11.01	n.s.
120msec pp + P (%)	6.04 ± 22.11	18.78 ± 20.18	$p = 0.075$

Wilcoxon 符号付き順位検定

考 察

1 患者背景について

本研究における被験者は、PANSS のスコアにおいて陽性症状も目立たず、デイケアなどの社会復帰を治療の目的とした患者らであった。錐体外路症状も若干認められるものの日常生活においては問題のない程度であった。

神経心理学的検査における TMT では、中高年健常人で TMT Part A が32秒から48秒程度、Part B が76秒から112秒程度との報告⁹⁾がある。今回の結果は健常人より若干達成時間が長かった。WCST カテゴリー達成数は、健常人では約10であり⁹⁾、慢性統合失調症患者においては約4との報告¹⁰⁾がある。今回は平均で4.88と健常人よりは達成数が低いものの、入院中の慢性統合失調症患者より良い成績であった。

神経生理学的検査における PPI は、健常人の平均で約20%であり、慢性統合失調症患者における PPI では、ITI が 30msec、60msec、120msec でそれぞれ約 - 10%、18%、15%であったとの報告¹¹⁾がある。今回の神経心理学的検査や神経生理学的結果から考えると、本研究における被験者は、慢性統合失調症患者よりもやや認知機能が良好であるが、軽度の認知機能障害が存在していた。

2 精神症状と全般的評価

ピペリデン投与により PANSS と GAF のスコアの変化は認められなかった。Tandon らは、症状の不安定な急性期において、抗コリン薬によって陽性症状の悪化がみられると報告¹²⁾した。しかし、本研究における被験者は、社会復帰を治療の目標とし、臨床上比較的安定している患者であった。これらの結果の相違は、対象患者の精神状態が異なっているためと考えられた。抗コリン薬の併用が抗精神病薬の血中濃度に有意の影響を与えないという報告¹³⁾や、抗コリン薬は精神症状自体に影響を与えないという報告⁴⁾があり、本研究はこれらの報告を支持する結果となった。社会復帰を治療の目標とし、臨床上比較的安定している患者においては、ピペリデンは精神症状に影響を与えないということが示唆された。

3 錐体外路症状

錐体外路症状においては、Simpson & Angus のスコアから有意に改善したことが認められた。これは、ピペリデン投与による効果であると考えられる。精神症状に変化がなかったことと合わせると、本研究の被験者の精神症状であれば、ピペリデンは錐体外路症状を改善させ

ると同時に、精神症状に影響を及ぼさない有効な薬剤であることが示唆された。

4 神経心理学的検査

本研究における神経心理学的検査は、TMT Part A・B と WCST を使用した。Velligan らは追跡調査により、遂行機能は就労と ADL を予測すると報告¹⁴⁾している。前頭前野の背外側部は遂行機能を担う最重要部位であると考えられ、自己の行動の修正や、他者との心理的相互交流の再構築を図るには重要である。TMT は前頭葉機能障害に鋭敏とされ¹⁵⁾、WCST は前頭葉機能検査として妥当性を有する¹⁶⁾。本研究において、WCST の指標はカテゴリー達成数を用いた。カテゴリー達成数は連続正答が達成された分類カテゴリーの数であり、WCST における概念の変換の程度を総体として表す指標であるため、遂行機能を評価することにおいて適切である。以上より TMT Part A・B と WCST は本研究の認知機能を評価する適切な検査と考えられた。

TMT においては、投与前後において有意な変化を認めなかったが、WCST のカテゴリー達成数の検査成績においては上昇傾向を認めた。

外来統合失調症患者を対象とした研究で、抗コリン薬の投与が認知機能の悪化と相関があるという報告¹⁷⁾がある。しかしこの研究は、対象に抗コリン作用の強い抗精神病薬が投与されている患者が含まれていることや、また横断研究であることが本研究と異なる結果を示したかもしれない。そして、本研究ではピペリデン投与前と投与後の期間を先行研究と同様である2週間とした。TMT と WCST において、検査 - 再検査間信頼性が高いとの報告⁹⁾があるが、学習効果が存在するという報告¹⁸⁾もある。本研究の WCST においては、学習効果によって成績が上昇傾向を示した可能性がある。また長田らは、抗コリン薬は遂行機能に影響を与えないという報告¹⁹⁾をした。これらのことより、ピペリデンは社会復帰を治療の目標とし、臨床上比較的安定している患者において、遂行機能に影響を与えず、学習効果を阻害しないことが示唆された。

5 神経生理学的検査

神経生理学的評価において、本研究では PPI を使用した。PPI は注意機能、情報処理機能などの認知機能の一部を反映し、ヒトや動物でほぼ同じデザインが適応でき、また比較的簡単に施行できるという利点がある。統合失調症では、この PPI が減弱しているという報告²⁰⁾がある。PPI の減弱は「感覚フィルター機構」の障害と言われる。この機能が障害されると、余計な感覚刺激を排除して特定の感覚に注意を向けるといった、普段われわれが無意識に行っている情報処理が障害され、「感覚

情報の洪水」となり、「認知の断片化」が生じるとされている。

本研究の結果より、ITI が 120msec のときに PPI が改善する傾向が認められた。ラットにおいて抗コリン薬の投与で驚愕反応が低下し、PPI に変化がなかったという報告²¹⁾があるが、統合失調症の動物モデルが対象ではなく、抗コリン薬も腹腔内単回投与であるため本研究との比較は困難である。PPI は随意的注意(意識的な認知)によってある程度調節することができ、プレパルスに更なる注意を向けると、100msec 以上の ITI において PPI の増強をもたらすと報告²²⁾もある。

これらのことより、ピペリデン投与によって、注意機能が改善した可能性が示唆される。また、注意機能と遂行機能は前頭葉が関与しており、PPI の結果は神経心理学的検査の結果とも合致する。よって、ピペリデンは前頭葉には影響を及ぼさず、社会復帰を視野にいた統合失調症患者において影響を及ぼさない可能性が示唆された。

本研究の限界としては、まず、被験者数が 8 名と少なかったことである。そして今回は Silver らの研究³⁾と同様にピペリデンを 2 週間、4 mg 投与したが、さらに長期間における影響についても、今後検討しなければならない。

ま と め

今回、社会復帰を視野に入れて治療を行い、リスペリドンのみを服用している統合失調症患者にピペリデン 4 mg を 2 週間投与し、評価を行った。その結果、ピペリデンは精神症状に影響を及ぼさず、錐体外路症状を改善させた。さらに、神経心理学的検査や神経生理学的検査を行ったが、認知機能には影響を及ぼさなかった。

本研究より、統合失調症患者の社会復帰を推し進めるに当たって、ピペリデンが認知機能に影響を及ぼさない可能性が示された。

文 献

- 1) Keefe RS, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA : The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia : a review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 25(2) : 201-222, 1999.
- 2) 小島卓也, 渥美義賢, 一瀬邦弘・他 : 覚醒と睡眠からみた意識変容状態 中枢性抗 choline 薬 biperiden 投与について. *精神医学* 25 : 197-206, 1983.
- 3) Silver H, Gerasy N : Effects of biperiden and amantadine on memory in medicated chronic schizophrenic patients. A Double-blind cross-over study. *Br J Psychiatry* 166(2) : 241-243, 1995.
- 4) 佐藤裕史, 小島卓也 : 抗パーキンソン病薬と認知機能. *臨床精神薬理* 5 : 1265-1270, 2002.
- 5) Johnstone EC, Crow TJ, Ferrier IN, Frith CD, Owens DG, Bourne RC, Gamble SJ : Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychol Med*. 13(3) : 513-527, 1983.
- 6) McEvoy JP, Freter S : The dose-response relationship for memory impairment by anticholinergic drugs. *Compr Psychiatry* 30(2) : 135-138, 1989.
- 7) Strauss ME, Reynolds KS, Jayaram G, Tune LE : Effects of anticholinergic medication on memory in schizophrenia. *Schizophr Res*. 3(2) : 127-129, 1990.
- 8) Erica J. Duncan, Annie M. Bollini, Barbara Lewison Megan Keyes, Tanja Jovanovic, Osvaldo Gaytan, Glenn Egan, Sandor Szilagyi, Marion Schwartz, Arti Parwani, Subhajt Chakravorty and John Rotrosen : Medication status affects the relationship of symptoms to prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Psychiatry Research* 145(2-3) : 137-145, 2006.
- 9) 安部光代, 鈴木匡子, 岡田和枝, 三浦利奈, 藤井俊勝, 森 悦朗, 山鳥 重 : 前頭葉機能検査における中高年健常日本人データの検討 Trail making test, 語列挙, ウィスコンシンカード分類検査(慶応版). *脳神経* 56(7) : 567-574, 2004.
- 10) 川西洋一, 袴塚景子 : LASMI と WCST による統合失調症患者の退院可能性の評価. *精神医学* 47 : 291-295, 2005.
- 11) Kunugi H, Tanaka M, Hori H, Hashimoto R, Saitoh O, Hironaka N : Prepulse inhibition of acoustic startle in Japanese patients with chronic schizophrenia. *Neurosci Res*. 59(1) : 23-28, 2007.
- 12) Tandon R, Dequardo JR : Treatment of schizophrenia with anticholinergic medications. *Am J Psychiatry*. 152(5) : 814-815, 1995.
- 13) Hitri A, Craft RB, Sethi R, Sinha D : Drug levels and antiparkinsonian drugs in neuroleptic-treated schizophrenic patients. *Clin Neuropharmacol*. 10(3) : 261-271, 1987.
- 14) Velligan DI, Bow-Thomas CC, Mahurin RK, Miller AL, Halgunseth LC : Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis* 188 : 518-524, 2000.
- 15) Mitrushina M, Boone KB, D'Elia L : Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment. Oxford Univ. Press New York : 33-64, 1999.
- 16) 加藤元一郎 : 前頭葉損傷における概念の形成と変換について 新修正 Wisconsin Card Sorting Test を用いた検討. *慶應医学* 65巻 6号 : 861-885, 1988.
- 17) Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller del D, Patel JK, Tapp A, Keefe RS, Rosenheck RA : Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv*. 57(8) : 1094-1101, 2006.

- 18) 池淵恵美：社会的機能と認知機能との関連 非定型抗精神病薬に期待される役割．臨床精神薬理 5：1271-1278, 2002．
- 19) 長田泉美, 中込和幸：向精神薬によって発現する認知機能障害．臨床精神薬理 10(7): 1177-1184, 2007．
- 20) Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L: Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15 (4): 339-43, 1978.
- 21) Carrie K. Jones¹ and Harlan E. Shannon: Muscarinic Cholinergic Modulation of Prepulse Inhibition of the Acoustic Startle Reflex. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 294: 1017-1023, 2000.
- 22) Filion DL, Dawson ME, Schell AM: Modification of the acoustic startle-reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychol.* 35(3): 185-200, 1993.
- (平成19.10. 9 受付, 19.10.15受理)