

200935050A

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

統合失調症における社会生活機能障害の評価・支援
-MATRICS-CCB 日本語版による認知機能障害の評価と治療計画への応用-

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 曾良 一郎

平成22（2010）年 5月

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

統合失調症における社会生活機能障害の評価・支援
-MATRICS-CCB 日本語版による認知機能障害の評価と治療計画への応用-

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 曽良 一郎

平成22（2010）年 5月

目 次

1. 平成21年度総括研究報告 曽良一郎	1
2. 平成21年度分担研究報告	
MCCB日本語版の妥当性・信頼性の検討	5
研究代表者 曽良一郎 ¹	
研究協力者 佐藤拓 ¹ 、東海林渉 ² 、宮澤志保 ³ 、住吉チカ ⁴ 、住吉太幹 ⁵ 、 兼田康宏 ⁶ 、上埜高志 ²	
(1東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野、 ² 東北大学大学院教育学研究科 人間発達臨床科学講座、 ³ 尚絅学院大学、 ⁴ 福島大学人間発達文化学類、 ⁵ 富山大学大学 院医学薬学研究部神経精神医学講座、 ⁶ 岩城クリニック心療内科)	
臨床症状、Quality of Lifeと認知機能の関連について	16
研究分担者 大森哲郎 ¹	
研究協力者 田中恒彦 ² 、上岡義典 ² 、友竹正人 ³ 、兼田康宏 ⁴	
(1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・精神医学、 ² 徳島大 学大学院医科学教育部医学専攻精神医学分野、 ³ 徳島大学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、 ⁴ 岩城クリニック心療内科)	
語音整列課題における使用言語の影響に関する研究	23
研究分担者 住吉太幹 ¹	
研究協力者 住吉チカ ² 、西山志満子 ¹	
(1富山大学大学院医学薬学研究部・神経精神医学講座、 ² 福島大学・人間発達文化学 類)	
MATRICSコンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版の開発に関する研究	26
研究分担者 中込和幸 ¹	
研究協力者 兼子幸一 ¹ 、長田泉美 ¹ 、玉城国哉 ¹ 、加藤正人 ¹ 、佐々木淳也 ¹ 、 朴盛弘 ¹ 、最上多美子 ²	
(1鳥取大学医学部脳神経医学講座精神行動医学分野、 ² 鳥取大学大学院医学研究科 臨床心理学専攻)	
統合失調症の社会生活機能の障害と認知機能障害に関する研究	33
研究分担者 松岡洋夫 ¹	
研究協力者 伊藤文晃 ¹	
(1東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野)	
統合失調症認知評価尺度日本語版（SCoRS-J）日本語版の開発	37
研究分担者 兼田康宏 ¹	
研究協力者 上岡義典 ² 、住吉太幹 ³ 、古郡規雄 ⁴ 、 伊東徹 ³ 、樋口悠子 ³ 、河村一郎 ⁵ 、鈴木道雄 ³ 、大森哲郎 ²	
(1岩城クリニック心療内科、 ² 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部神経情 報医学部門情報統合医学講座精神医学、 ³ 富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学、 ⁴ 弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座、 ⁵ 藤井病院精神科神経科)	

3. 分担研究者氏名一覧	43
4. 研究成果の刊行に関する一覧表	45
5. 研究成果の刊行物・別刷	61

平成21年度 総括研究報告

研究代表者 曽良一郎

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
総括研究報告

統合失調症における社会生活機能障害の評価・支援

-MATRICS-CCB 日本語版による認知機能障害の評価と治療計画への応用-

研究代表者：曾良一郎

[研究要旨]

統合失調症は複数の領域にわたる認知機能の障害を示し、就労の可否など患者の社会的予後を大きく左右する。ゆえに、統合失調症の認知機能障害の体系的な測定のために国際標準とされている評価法を本邦に取り入れ運用することは、精神医療・保健福祉の観点から大きな価値があると言える。本研究の目的は、国際標準として体系化された認知機能障害テスト MATRICS-CCB 日本語版（MATRICS-J）を開発した上で、認知機能改善の効果判定や認知機能障害の改善に伴う脳生理機能の変化を検討し、社会生活機能障害に対する治療への応用に貢献することである。

平成 21 年度は、MATRICS-J の下位検査のうちで言語的・文化的調整が必要な「語音整列」、および「マイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト：感情の管理」の日本語版を開発し、その妥当性・信頼性を個別に検討した。また、MATRICS-J 全体の妥当性、信頼性の検討を行い、認知機能の測定ツールとしての有効性を量的側面、および質的側面から検討した。加えて、患者の実際の認知機能を評価する際には患者の日常生活機能と直接関連する認知機能障害の程度の評価も必要なため、統合失調症認知評価尺度日本語版（SCoRS-J）日本語版の開発を行った。さらに、認知機能の統合失調症の臨床症状および QOL への影響、認知リハビリテーション NEAR（Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation）による認知機能の改善効果を MATRICS-J に一部が含まれる The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) 日本語版で検討し、次年度に MATRICS-J を用いて包括的な検討を行うための基礎的知見を得ることができた。

(Ⅰ) 研究班

1. MCCB 日本語版の妥当性・信頼性の検討

東北大学大学院医学系研究科 精神・神経生物学分野 教授 曾良一郎

2. 臨床症状, Quality of Life と認知機能の関連について

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・精神医学 教授 大森哲郎

3. 語音整列課題における使用言語の影響

富山大学大学院医学薬学研究部 神経精神医学講座 准教授 住吉太幹

4. 認知リハビリテーションによる認知機能の改善効果

鳥取大学医学部脳神経医科学講座 精神行動医学分野 教授 中込和幸

5. 統合失調症の社会生活機能の障害と認知機能障害に関する研究

東北大学大学院医学系研究科 精神神経学分野 教授 松岡洋夫

6. 統合失調症認知評価尺度日本語版 (SCoRS-J) 日本語版の開発

岩城クリニック 心療内科 副院長 兼田康宏

(II) MATRICS-CCB 日本語版の妥当性・信頼性の検討

まず MATRICS-J の下位検査のうちで、言語的・文化的調整が必要なテストである「語音整列」、および「マイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト：感情の管理」の日本語版を開発し、その妥当性・信頼性を個別に検討した。次に、MATRICS-J 全体の有効性を量的、および質的な側面から検討した。

A. 語音整列日本語版の開発（住吉太幹）

MATRICS-J のワーキングメモリの測定には、語音整列課題 (Letter Number Sequence; LNS) が用いられている。ただし、英語版ではアルファベットが用いられているため、かなに変えた日本語版の作成が必要となった。そこで、日本語の語音特性を考慮し、かつ心内操作等の課題負荷について MCCC 英語版 LNS (LNS-E) に揃えた LNS 日本語版(LNS-J)を作成した。LNS-E との等価性を検証するため、健常者および統合失調症患者に両課題を同時に施行するパイロット研究を行った結果、健常者 > 患者群の群間差は LNS-J で有意傾向、LNS-E では有意であった。また LNS-J と LNS-E の相関は、健常群・患者群ともに有意であり、両課題の等価性が示された。

B. マイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト：感情の管理 日本語版の開発（曾良一郎）

MATRICS-J の社会認知の測定には、マイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト：感情の管理(MSCEIT ME) が用いられている。ただし、MSCEIT ME の採点方法は各文化集団の回答パターンとの合致度によって採点するため、日本人の基準データを集め、その基準値を用いて同検査の信頼性、妥当性の検討を行うことが必要であった。そこで、本邦での基準データ ($n = 283$) を収集後、MSCEIT ME 日本語版と 5 因子性格検査 (NEO-FFI) の相関分析を行い、基準関連妥当性の検討を行った。その結果、MSCEIT 得点は調和性とのみ有意な相関を示し、MSCEIT ME 日本語版の妥当性を支持する結果が示された。次に、MSCEIT ME 日本語版が統合失調症患者の社会認知障害を測定するツールとして有効かどうかの検討を行った。一般健常者サンプルを用いて、統合失調症型パーソナリティ傾向との関連性を検討したところ、同傾向が高まると MSCEIT 得点が低下することが示

された。また、統合失調症患者 ($n = 20$) と健常者 ($n = 10$) の MSCEIT 得点を算出したところ、統合失調症患者群は健常者群よりも有意に得点が低いことが示された。以上のことから、MCCB 下位テストの中で文化の影響を最も受けやすい MSCEIT ME が有効に機能することが示された。

C. MATRICS-CCB 日本語版 (MATRICS-J) の妥当性・信頼性の検討 (曾良一郎)

MATRICS-J 全体の有効性を検討するため、統合失調症患者 ($n = 15$) と健常者 ($n = 16$) に MCCB-J を実施し、米国版の基準で両群の下位検査の T 得点を比較した。その結果、統合失調症群での MATRICS-J の内的整合性は高く ($\alpha = .85$)、また、統合失調症群の得点は健常者群よりも有意に低く、MCCB 全体の有効性もある程度示されたと言える。

D. 統合失調症の認知機能障害と社会生活機能の障害の質的検討 (松岡洋夫)

主観的認知変化の主訴をもつ統合失調症の患者を対象に、MATRICS-J を用いて認知機能を測定し、患者が訴える認知機能障害と社会生活機能の障害の関連性を質的に検討した。その結果、患者の抱える社会生活上の困難さと MATRICS-J によって測定された認知機能障害の程度に関連性が示唆された。以上の結果から、MATRICS-J を用いることによって、個別の患者が示す社会生活上の障害に対して、どの認知機能領域の障害がどの程度影響を与えていているかをより詳細に検討できる可能性が示された。

(III) 統合失調症認知評価尺度日本語版 (SCoRS-J) 日本語版の開発 (兼田康宏)

認知機能の評価においては、MATRICS-J などで測定された認知機能の変化に加え、機能的予後にに対する表面的妥当性を持つ評価尺度 (co-primary measure) が重要視されている。そこで、患者の日常生活機能と直接関連する認知機能障害の程度を評価するために、統合失調症認知評価尺度日本語版 (SCoRS-J) を作成し、SCoRS-J を用いて、慢性統合失調症患者 64 名の認知機能を評価した。その結果、SCoRS-J 評価者用全般評価得点と 20 項目の平均得点との間に、統計学的に有意な相関を認め、また評価者用全般評価は、介護者及び患者面接に基づく全般評価との間に統計学的に有意な相関を認めた。内的整合性の指標である Cronbach の α 係数も評価者用で 0.95 であった。さらに SCoRS-J 評価者用全般評価得点と BACS-J の composite score (総合得点) 間の相関係数は -0.33 ($p < .01$) であった。一方、SCoRS-J 評価者用 20 項目の平均得点と BACS-J composite score 間の相関係数は -0.51 ($p < .0001$) であった。以上の結果は、SCoRS-J を用いた認知機能測定の妥当性を示唆するものと考えられた。

(IV) 認知機能の統合失調症の臨床症状および QOL への影響 (大森哲郎)

認知機能障害は統合失調症のあらゆるステージで観察される基本的な障害であることが近年明らかになってきており、統合失調症の臨床症状や社会機能、Quality of Life (QOL) などと強い関係があることが示唆されている。外来にて治療中の統合失調症患者 61 名を対象に、MATRICS-J に一部含まれる The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) 日本語版 (Kaneda et al., 2007) を用いて認知機能の評価を行い、臨症症状を含めた臨床要因との関連を検討した。その結果、統合失調症の認知機能障害は陰性症状と関連していることが確認された。また、薬原性錐体外路症状

が認知機能、特に注意機能の成績と関連していることが示された。この結果は統合失調症患者の認知機能を改善するためには、陰性症状の改善と薬原性錐体外路症状の最小化を目指した治療が重要であることを示唆している。

(IV) 認知リハビリテーションによる認知機能の改善効果（中込和幸）

認知リハビリテーションの一技法である NEAR (Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation) の認知機能に対する効果評価におけるプライマリー評価項目として MCCB-J を用いて、検証することを目的とする。本年度は、DSM-IV診断にて統合失調症・統合失調感情障害と診断された患者 40 名に対して NEAR を実施し、同じく統合失調症・統合失調感情障害患者 22 名の通常治療群を対照群として、前後 6 ヶ月間の BACS 日本版の得点の変化について比較検討した。その結果、言語記憶、作業記憶、遂行機能において、NEAR 実施群で対照群と比較して、有意な改善が認められた。

平成21年度 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

MCCB 日本語版の妥当性・信頼性の検討

研究代表者 曽良 一郎¹

研究協力者 佐藤 拓¹、東海林 渉²、宮澤 志保³、住吉 チカ⁴、住吉 太幹⁵、兼田 康宏⁶、上埜 高志²

（¹東北大学大学院医学系研究科精神・神経生物学分野、²東北大学大学院教育学研究科人間発達臨床科学講座、³尚絅学院大学、⁴福島大学人間発達文化学類、⁵富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座、⁶岩城クリニック心療内科）

研究要旨

米国で開発された MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー (MCCB) [1]を本邦に導入する際に、各検査への文化的・言語的影響などが懸念されることから、本邦において妥当性・信頼性の検討を行った。本研究では、まず MCCB 下位検査のうち、言語・文化的な影響を受けやすいと考えられるマイヤー・サロヴェイ・カルソーソー感知能テスト：感情の管理 (MSCEIT ME) [2]の信頼性・妥当性を検討するため、本邦での基準データ ($n = 283$) の収集を行った（研究 1）。次に、MSCEIT ME 日本語版と 5 因子性格検査 (NEO-FFI) [3]の相関分析を行い、基準関連妥当性の検討を行った（研究 2）。MSCEIT 得点は調和性とのみ有意な相関を示し、MSCEIT ME 日本語版の妥当性を支持する結果であった。次に、MSCEIT ME 日本語版が統合失調症患者の社会認知障害を測定するツールとして有効かどうかの検討を行った（研究 3、4）。一般健常者サンプルを用いて、統合失調症型パーソナリティ傾向との関連性を検討したところ、同傾向が高まると MSCEIT 得点が低下することが示された。また、統合失調症患者 ($n = 20$) と健常者 ($n = 10$) の MSCEIT 得点を算出したところ、統合失調症患者群は健常者群よりも有意に得点が低いことが示された。以上のことから、MCCB 下位テストの中で文化の影響を最も受けやすい MSCEIT ME が有効に機能することが示された。さらに、MCCB 日本語版全体の有効性を検討するため、統合失調症患者 ($n = 15$) と健常者 ($n = 16$) に MCCB-J を実施し、米国版の基準で両群の下位検査の T 得点を比較した。その結果、統合失調症群の T 得点は健常者群よりも有意に低く、MCCB 全体の有効性もある程度示されたと言える。

A. 研究目的

統合失調症は、幻覚・妄想・思考障害などの陽性症状、感情的引きこもり・自閉などの陰性症状、記憶、遂行機能、注意、語流暢性など認知機能領域の障害を伴う[4]。このうち、認知機能障害は、精神病初回エピソード[5]や顕在発症前[6, 7] の時

点ですでに認められ、発症後も安定して存在することが知られている[8]。また認知機能障害は、社会適応や就労状況といった機能的転帰に影響し[9, 10]、長期的予後の予測因子にもなっている[11]。以上から、認知機能障害は統合失調症の中核症状の 1 つとして捉えられ、認知機能改善に向けた治

療法の開発が望まれている[12-14]。

認知機能の改善を目指した薬物の開発には、国際標準となり得る認知機能評価バッテリーを用いることが望まれる。従来は、認知機能の各領域を反映する複数の検査を個別に組み合わせた神経心理学的テストバッテリーが用いられることが多かった[15]。しかし、この方法では実施に時間要する上、使用する検査項目や成績にばらつきが生じ、得られた結果の施設間での比較は困難となる[4]。そのため、認知機能障害の改善薬の治験等においては、特定の企業や研究者により恣意的に選択された評価バッテリーでは限界がある。そこで、米国では国立精神保健研究所（NIMH）主導のもと、米食品医薬品局（FDA）、学界、製薬企業が連携して“統合失調症における認知機能の改善のための測定と治療研究”（Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia; MATRICS）と呼ばれるプロジェクトが企画され[1]、統合失調症患者の認知機能を高める薬物の治験に使用可能な、かつ複数の専門家による検討を経た認知機能評価バッテリー（MATRICS Consensus Cognition Battery; MCCB）が開発された。MCCB は、7つ認知機能領域を測定する 10 のテストによって構成されていて、妥当性、信頼性、忍容性ともに優れたテストによって構成されている。

本研究の目的は、統合失調症の認知機能障害の体系的な測定のために国際標準である MCCB を本邦に導入することである。我々は MATRICS イニシアチブの代表である米国カリフォルニア大学ロサンゼルス校精神科の Dr. Keith H. Nuechterlein と契約を取り交わし、MCCB 日本語版の開発を行った。本年度は、MCCB 日本語版の中で、最も言語・文化的影響を受けやすいマイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト：感情の管理[2]の有効性を個別に検討した後（研究 1~5）、MCCB 日本語版全体の妥当性・信頼性の検

討を行った（研究 6）。

B. マイヤー・サロヴェイ・カルーソー感情知能テスト：感情の管理[2]の妥当性・信頼性の検討（研究 1~4）

従来のテストバッテリーと異なり、MCCB には社会認知を測定するマイヤー・サロヴェイ・カルーソー感知能テスト：感情の管理（MSCEIT ME）が組み込まれている。この社会認知とは、“社会的な相互作用の基礎となる心的操作であり、他者の意図や内的状態を知覚するための能力”と定義される[16]。この下位検査は MATRICS -PASS の第一段階において、全体的な機能的転帰と最も関連性が高い検査であった[17]。また、他の研究でも MSCEIT と機能的転帰との関連性を示す結果が報告されている[18, 19]。さらに、MSCEIT 以外の検査を用いた研究ではあるが、いくつかの研究では、社会認知は基礎的な認知機能領域と機能的転帰を媒介する変数となる可能性が示唆されている[20]。

上記の点から、社会認知を測定するテストを下位検査に含めた意味は大きいと考えられる[21]。ただし、MSCEIT ME は、MCCB では採点に一般的コンセンサスを用いている。一般的コンセンサスとは、その成員が各文化集団の回答パターンとどの程度合致するかによって採点する方法である。そのため、米国の MSCEIT ME の採点基準をそのまま用いることは不可能である。そこで我々は、MSCEIT ME の日本語訳を作成し、日本人の基準データを集め、その基準値を用いて同検査の信頼性、妥当性の検討を行うことにした。

1. 基準データの収集（研究 1）

参加者：2つの地方国立大学、および1つの地方私立大学に通う大学生 283 名（男性 134 名、女性 149 名、平均年齢 19.5 歳 ($SD = 1.5$)）であった。研究に先立ち、研究の主旨を説明した上で、

同意が得られた者のみが MSCEIT ME 日本版に回答を行った。

手続き：MSCEIT ME は、登場人物が何らかの感情的葛藤を解決するため、または快感情を維持するために行動を選択するシナリオと選択肢から構成される。参加者はシナリオを読み、選択肢の中からどの行動が最も適応的な行動かを選択するように求められる。参加者の回答は、参加者全体の何%がその回答を選択したかによって採点され、各項目の平均値を MSCEIT 得点として算出した。

結果と考察：内的整合性の指標である Cronbach の α 係数を算出したところ 0.62 であった。また、29 項目中どの項目を除外しても、 α 係数は 0.01 以上大きくはならなかった。さらに、MSCEIT 得点の内的整合性を折半法によって検討したところ、その信頼性係数は .74 であった。以上の結果から、中程度の内的整合性が得られたと言える。

2. 妥当性の検討（研究 2）

MSCEIT ME は、感情的に巻き込まれる課題と感情的問題への解決方法を評価するものである (manual)。特に葛藤を抱える場面で感情をコントロールできるかどうかを評価しているため、パーソナリティ傾向のうちの「調和性」と関連があると予測される。また、「調和性」以外の性格特性（外向性、神経症傾向、開放性、誠実性）とは関連が弱いと予測される。そこで、上記の仮説が支持されるかどうかを 5 因子性格検査である NEO-FFI[3, 22]との相関分析によって検討した。

参加者と手続き：地方私立大学に通う大学生 77 名（男性 26 名、女性 55 名、不明 1 名）であった。研究に先立ち、研究の主旨を説明した上で、同意が得られた者のみが MSCEIT ME 日本版と NEO-FFI 日本語版[3]に回答を行った。なお、MSCEIT 得点の算出には研究 1 の基準データを用いた。

結果と考察：MSCEIT 得点と NEO-FFI で測定された下位項目の相関分析を行った（表 1）。その結果、有意な相関が見られたのは、調和性のみであった ($r = .30, p < .05$)。相関の絶対値は低いものの、この結果は原版である米国での結果[23]と合致している。以上の結果から MSCEIT ME 日本版の基準関連妥当性が示されたと言えた。

表 1 MSCEIT 得点と NEO-FFI の相関

	N	E	O	A	C
JAP	.09	.17	.04	.30*	.03
USA [†]	-.07**	.11***	.15***	.24***	.13***

N: 神経症傾向, E: 外向性, O: 開放性, A: 調和性,

C: 誠実性. JAP: $n = 77$, USA: $n = 1584$.

[†] Mayer, Salovey, & Caruso (2004)[23]から作成。

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .001$

3. 統合失調症型パーソナリティ傾向との関連（研究 3）

上記の研究により、MSCEIT ME 日本語版の信頼性・妥当性がある程度示されたと言える。次に MSCEIT ME が社会認知障害の測定するツールとして有効であるかどうかの検討が必要である。そこで、本研究では、統合失調症の診断基準を満たさないレベルの、統合失調症に類似した疾患の一つとして定義される「統合失調症型パーソナリティ障害」[24]の傾向を持つ健常者を対象に、MSCEIT ME 日本語版の有効性を検討した。

方法：地方私立大学生および専門学校生 148 名（男性 61 名、女性 87 名）を対象に、統合失調症型パーソナリティ障害のスクリーニングツールである日本語版 Schizotypal Personality Questionnaire Brief (SPQ-B)[25] と MSCEIT ME 日本語版を実施した。MSCEIT 得点の算出には研究 1 の基準データを用いた。なお、SPQ-B は陽性症状に対応する「認知・知覚」、陰性症状に対応する「対人」、解体症状に対応する「解体」の 3 つの下位尺度から

構成されている[25]。

結果と考察：SPQ-B の「解体」と MSCEIT との間に 2 次の非線形の関連がみられた ($R^2=.10$, $F=7.64$, $df=143$, $p<.001$)。また、解体得点をもとにサンプルを 5 群（最低群・低群・中群・高群・最高群）に分け、群を独立変数、MSCEIT 得点を従属変数とした一要因分散分析を行った結果（図 1）、最高群の MSCEIT 得点が低群・中群・高群よりも有意に低かった（all $p < .05$ ）。一方、最低群と最高群との間に有意差は確認されなかった。さらに SPQ-B に関するクラスター分析を行ったところ、飯島ら（2008）と同様の 4 クラスター（高得点クラスター、認知・知覚クラスター、対人クラスター、低得点クラスター）が確認され、各クラスターの MSCEIT 得点を比較した結果、SPQ-B のすべての因子得点が高い「高得点クラスター」において MSCEIT 得点の低下が確認された。以上の結果から、統合失調症の 3 症状のうち、解体症状が強くなるほど、社会通念からの逸脱し MSCEIT 得点が低下すると考えられた。さらにクラスター間比較の結果から、統合失調症型パーソナリティでみられる 3 因子が同時に障害されると、社会認知の障害が増すことが示唆された。

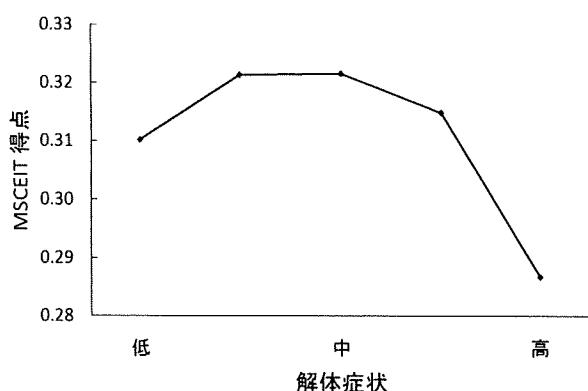


図 1 解体症状と MSCEIT 得点の関連

4. 統合失調症患者と一般健常者の MSCEIT 得点の比較（研究 4）

健常者を用いたアナログ研究（研究 3）で、統合失調症型パーソナリティ傾向が高いと、MSCEIT 得点が低下することが示唆された。本研究では、統合失調症患者の MSCEIT 得点が、実際に健常者に比べて低下するかどうかを検討した。

方法：富山大学附属病院、および宮城県内の私立精神病院に入院あるいは通院中で、米国精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV）[26]の診断基準を満たす慢性統合失調症患者 20 名（女性 8 名、男性 12 名、平均年齢 44.8 歳 ($SD = 13.4$)）、および一般健常者 10 名（女性 5 名、男性 5 名、平均年齢 37.3 歳 ($SD = 9.2$)）であった。Helsinki 宣言に準拠し、研究に先立ち研究の主旨を説明した上で、同意が得られた者が MSCEIT ME 日本語版に回答した。なお、MSCEIT 得点の算出には研究 1 の基準データを用いた。

結果と考察：統合失調症患者、および一般健常者の MSCEIT 得点に対して、年齢を共変量とした ANCOVA を行った。その結果、統合失調症患者の MSCEIT 得点 ($M = .29$, $SD = .03$) は一般健常者の得点 ($M = .33$, $SD = .04$) よりも高かった ($F(1.26) = 4.39$, $p < .05$)。また、下位項目別に ANCOVA を行ったところ、統合失調症患者の得点が有意に低下していた項目の多くは対人葛藤の処理に関連したものであった（図 2）。以上の結果から、MSCEIT ME 日本語版は統合失調症患者の社会認知障害を測定するツールとして有効だと考えられた。

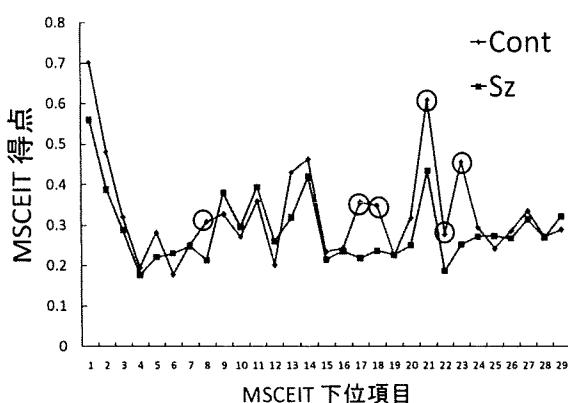


図2 統合失調症患者と健常者の MSCEIT 得点
注) ○が付与された項目は、葛藤処理の処理に関連した項目のうち有意差が見られたものを示す。

C. MCCB 日本語版の有効性の検討（研究5）

前述のように、MCCB のうちで最も言語・文化的影響を受けやすい MSCEIT ME 日本語版の有効性が示されたが、次に個別ではなく、MCCB 全体の有効性を検討する必要がある。そこで、統合失調症患者と健常者を対象に、MCCB 日本語版の有効性を検討することにした。

1. 方法

東北大学附属病院、および宮城県内の私立精神病院に入院あるいは通院中で、米国精神疾患の診断・統計マニュアル（DSM-IV）[26] の診断基準を満たす慢性統合失調症患者 15 名（女性 6 名、男性 9 名、平均年齢 51.0 歳 ($SD = 9.7$)）、および一般健常者 16 名（女性 7 名、男性 9 名、平均年齢 21.0 歳 ($SD = 2.7$)）であった。統合失調症群の推定 IQ は 91.5 ($SD = 9.7$)、健常者群の推定 IQ は 106.8 ($SD = 15.1$) であった。Helsinki 宣言に準拠し、研究に先立ち研究の主旨を説明した上で、同意が得られた者のみに MCCB 日本語版を実施した。なお、MSCEIT 得点の算出には研究 1 の基準データを用いた。

2. 結果と考察

MCCB 下位検査、および MCCB 下位検査の各

得点を統合失調症群および健常者群別に z 得点に変換し、それらを平均値化して各認知機能領域の統合スコア、および認知機能の総合スコアを算出した。総合スコアに関して、群ごとに内的整合性の指標である Cronbach の α 係数を算出した。その結果、統合失調症群の α 係数は 0.85、健常者群の α 係数は 0.64 であり、十分な内的整合性を保っていると言えた。

次に、参加者の年齢が異なっているため USA の年齢別標準化データ[1]を用いて T スコアを算出し、両群の得点を比較した（表2）。t 検定を行った結果、すべての下位検査、および認知機能領域で統合失調症群と健常者群の T スコアに有意な差が示された ($all\ ps < .001$)。また、推定 IQ を共変量として ANCOVA を行ったところ、WMS SS、BVMT-R 以外の下位テストで同様に有意差が示された ($all\ ps < .05$)。

表2 MCCB 下位テスト、および各認知機能領域の T スコアの平均値と標準偏差

	Schizophrenia		Control	
	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
TMT***	34.4	9.8	54.6	10.7
BACS SC***	34.5	7.1	59.9	9.4
HVLT-R***	37.2	8.9	55.4	10.9
WMS SS**	45.9	8.9	55.8	6.2
LNS***	27.3	8.3	46.4	6.5
NAB Maze***	41.4	8.3	54.2	5.9
BVMT-R*	42.1	15.7	52.5	6.2
fluency***	37.1	6.9	48.4	7.2
MSCEIT ME***	26.5	8.2	40.7	8.1
CPT-IP***	36.2	9.5	56.9	6.1
Speed***	35.8	5.3	54.1	7.5
WM***	36.6	7.4	51.1	5.1
Total***	36.8	5.9	52.7	3.9

注) Speed: 処理速度、WM: ワーキングメモリ、Total: 総合スコア、*** $p < .05$ 、** $p < .01$ 、* $p < .001$

以上の結果のように、統合失調症患者で MCCB のスコアが低下しているため、MCCB 全体の有効性もおよそ確認されたと言える。なお、両群ともに LNS および MSCEIT ME の T スコアが他の下位テストに比べて低下していた。これは言語・文化的差異による結果と考えられた。

D. 総合考察

本研究は、MCCB 日本語版を作成し、その有効性を検討することを目的としていた。我々はまず、MCCB の中で最も言語・文化的影響を受ける可能性が高い MSCEIT ME 日本語版の妥当性・信頼性の検討を行った。研究 1 では基準データの収集を行い、研究 2 では基準関連妥当性を検討し、研究 3、4 では統合失調症の症状によって MSCEIT ME の得点が低下するかどうかを検討した。その結果、概ね予測通りの結果が得られた。ただし、本研究で収集した基準データの大多数は 20 代の大学生である。そのため、今後は 30~50 代のデータを収集し、より一般性の高い基準データに改訂する必要がある。

次に我々は MCCB 日本語版の全体の有効性を検討するため、統合失調症患者と健常者のスコアの比較を行った。その結果、統合失調症患者のスコアは健常者のスコアに比べて低い値であった。以上のことから、MCCB 日本語版は統合失調症患者の認知機能の低下を鋭敏に測定している可能性は高く、その有効性はある程度示されたと言える。ただし、今回は健常者群の年齢が患者群の年齢よりも低いことから、USA の基準データを用いた分析となった。今後は、30 代以上の健常者のデータを収集し、今回得られた結果が再確認されるかを検討する予定である。また、すでに認知機能のテストバッテリーとして確立している統合失調症認知機能簡易尺度[27, 28]との基準関連妥当性の検討、および 4 週間のスパンをおいた再検査

信頼性の検討も今後実施する予定である。

E. 結論

我々は、統合失調症の認知機能障害の体系的な測定のために国際標準である MCCB の日本語版を開発し、その妥当性・信頼性の検討を行った。その結果、MCCB 日本語版の有効性を示す結果が得られた。今後は、幅広い年代のデータを収集し、さらに MCCB 日本語版の検討を進めていきたい。

[参考文献]

1. Nuechterlein, K.H. and M.F. Green, *MATRICS Consensus Cognitive Battery*. 2006, Los Angeles: MATRICS Assessment, Inc.
2. Mayer, J.D., P. Salovey, and D.R. Caruso, *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test*. 2002, Toronto: MHS Publishers.
3. 下仲順子, et al., 日本語版 NEO-PI-R, NEO-FFI 使用マニュアル. 1992, 東京: 東京心理株式会社.
4. 兼田康宏 and H.Y. Meltzer, 統合失調症の認知機能障害と機能的アウトカム. 脳と精神の医学, 2009. **20**(2): p. 83-88.
5. Bilder, R.M., et al., *Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(4): p. 549-59.
6. Hawkins, K.A., et al., *Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis*. Schizophr Res, 2004. **67**(2-3): p. 115-22.
7. Simon, T.J., *Cognitive characteristics of children with genetic syndromes*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2007. **16**(3): p. 599-616.
8. Rund, B.R., *A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients*.

- Schizophr Bull, 1998. **24**(3): p. 425-35.
9. Green, M.F., *What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?* Am J Psychiatry, 1996. **153**(3): p. 321-30.
 10. Green, M.F., et al., *Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"?* Schizophr Bull, 2000. **26**(1): p. 119-36.
 11. Green, M.F., R.S. Kern, and R.K. Heaton, *Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS.* Schizophr Res, 2004. **72**(1): p. 41-51.
 12. Hyman, S.E. and W.S. Fenton, *Medicine. What are the right targets for psychopharmacology?* Science, 2003. **299**(5605): p. 350-1.
 13. Green, M.F., *Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder.* J Clin Psychiatry, 2006. **67**(10): p. e12.
 14. Marder, S.R. and W. Fenton, *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia.* Schizophr Res, 2004. **72**(1): p. 5-9.
 15. 兼田康宏, et al., 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J). 精神医学, 2008. **50**(9): p. 913-917.
 16. Brothers, L., *The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain.* Concepts in Neuroscience, 1990. **1**: p. 27-61.
 17. Nuechterlein, K.H., et al., *The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity.* Am J Psychiatry, 2008. **165**(2): p. 203-13.
 18. Eack, S.M., et al., *Assessing Social-Cognitive Deficits in Schizophrenia With the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test.* Schizophr Bull, 2008.
 19. Kee, K.S., et al., *Emotional intelligence in schizophrenia.* Schizophr Res, 2009. **107**(1): p. 61-8.
 20. Brekke, J., et al., *Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia.* Schizophr Res, 2005. **80**(2-3): p. 213-25.
 21. 佐藤拓, et al., *MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー (MCCB) の開発 -統合失調症治療への導入を目指して-.* 臨床精神薬理, 2010. **13**(2): p. 289-296.
 22. Costa, P.T.J., MaCrea, R. R. , *NEO-PI-R professional manual: Revised NEO Personality and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI).* 1992, Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
 23. Mayer, J.D., Salovey, P., Caruso, D. R., *Emotional intelligence: Theory, findings, and implications.* Psychological Inquiry, 2004. **13**(3): p. 197-215.
 24. 飯島雄大, et al., 日本語版 *Schizotypal Personality Questionnaire* の作成と統合失調症パーソナリティにおける因子構造の検討. 行動療法研究, 2010. **36**(1): p. 29-41.
 25. 伊藤慎也, et al., 日本語版 *Schizotypal Personality Questionnaire Brief* の信頼性・妥当性の検討. 日本社会精神医学会雑誌, 2008. **17**(2): p. 168-176.
 26. American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV).* 1994, Washington, D. C.: American Psychiatric Association.
 27. Keefe, R.S., et al., *The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive*

- battery.* Schizophr Res, 2004. **68**(2-3): p. 283-97.
28. Kaneda, Y., et al., *Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version.* Psychiatry Clin Neurosci, 2007. **61**(6): p. 602-9.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 曽良一郎, 笠原好之, 内海修, 久保有美子, 富田博秋, 池田和隆. AD/HD の遺伝要因解明の現状. 分子精神医学 9(3): 262 - 267 (2009)
- 2) 池田和隆, 高松幸雄, 萩野洋子, 曽良一郎. メチルフェニデートの精神神経系に及ぼす影響. 日本神経精神薬理学雑誌. 29: 121-123 (2009)
- 3) 曽良一郎, 小松浩, 猪狩もえ, 井手総一郎, 池田和隆, 下山直人. 遺伝子多型とオピオイドの副作用～特集：痛みと遺伝子多型～麻酔. 58(9): 1109-1111 (2009)
- 4) 曽良一郎, 福井麻美, 池田和隆, 笠原好之. Atomoxetine のプロフィールと薬理作用～特集 Atomoxetine の導入で AD/HD 治療はどう変わるか？～ 臨床精神薬理 . 12(9):1951-1956 (2009)
- 5) 富田博秋, 田中千晶, 爰志前, 小松浩, 木村好, 曽良一郎, ヘレン B.キム, ウィリアム E.バニー. 気分安定薬奏功機序解明のための包括的遺伝子発現解析. 臨床薬理の進歩 30:52-59 (2009)
- 6) 佐藤 拓、兼田康宏、住吉チカ、住吉太幹、曾良一郎. MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリーの開発——統合失調症治療への導入を目指して一. 臨床精神薬理. 13(2): 289-296 (2010)
- 7) 曽良一郎, 久保有美子, 有銘預世布, 笠原好之, 佐藤拓. 脳内報酬系を担うドーパミ

- ン神経伝達. 「ADHD 薬物療法の新時代」. 現代のエスプリ 4. 124-133 (2010)
- 8) 曽良一郎, 石原佳奈, 笠原好之, 山本秀子, 池田和隆. 中枢刺激薬の分子標的としてのモノアミントランスポーター. In:実験行動薬理学 (社団法人日本薬理学会編、武田弘志辻稔赤池昭紀編集): 263-271, 金芳堂, 京都 (2010)
- 9) 小林秀昭, 曽良一郎. メタンフェタミン依存. ~特集 精神疾患の遺伝子は、本当に見つかったのか？～ 分子精神医学 . 10(1):17-26 (2010)
- 10) 曽良一郎. 薬物依存の脆弱性要因. 実験医学 28(5):38-42 (2010)
- 11) Kanahara N, Miyatake R, Sekine Y, Inada T, Ozaki N, Iwata N, Harano M, Komiya T, Yamada M, Sora I, Ujike H, Iyo M, Hashimoto K. Association study between the PIK4CA gene and methamphetamine use disorder in a Japanese population. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 5;150B(2):233-8 (2009)
- 12) Hashimoto K, Amano T, Kasakura A, Uhl GR, Sora I, Sakai N, Kuzumaki N, Suzuki T, Narita M. μ -opioid receptor-independent fashion of the suppression of sodium currents by μ -opioid analgesics in thalamic neurons. Neurosci Lett. 27;453(1):62-7 (2009)
- 13) Ujike H, Katsu T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. Genetic variants' of D2 but not D3 or D4 dopamine receptor gene are associated with rapid onset and poor prognosis of methamphetamine psychosis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 15;33(4):625-9 (2009)
- 14) Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y,

- Suzuki K, Anitha A, Inada T, Harano M, Komiyama T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Mori N. An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis. **Neurosci Lett.** 15;455(2):120-3 (2009)
- 15) Asada M, Ebihara S, Yamanda S, Niu K, Okazaki T, Sora I, Arai H. Depletion of serotonin and selective inhibition of 2B receptor suppressed tumor angiogenesis by inhibiting endothelial nitric oxide synthase and extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation. **Neoplasia.** 11(4):408-17 (2009)
- 16) Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N. Genetic association analysis of NRG1 with methamphetamine-induced psychosis in a Japanese population. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 1;33(5):903-5 (2009)
- 17) Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. A functional polymorphism in estrogen receptor alpha gene is associated with Japanese methamphetamine induced psychosis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 1;33(5):895-8 (2009)
- 18) Okahisa Y, Ujike H, Kotaka T, Morita Y, Kodama M, Inada T, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S. Association between neuropeptide Y gene and its receptor Y1 gene and methamphetamine dependence. **Psychiatry Clin Neurosci.** 63(3):417-22 (2009)
- 19) Kotaka T, Ujike H, Okahisa Y, Takaki M, Nakata K, Kodama M, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S. G72 gene is associated with susceptibility to methamphetamine psychosis. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.** 33(6):1046-9 (2009)
- 20) Hall FS, Li XF, Randall-Thompson J, Sora I, Murphy DL, Lesch KP, Caron M, Uhl GR. Cocaine conditioned locomotion in dopamine transporter, norepinephrine transporter and 5-HT transporter knockout mice. **Neuroscience.** 162(4):870-80(2009)
- 21) Nishizawa D, Nagashima M, Katoh R, Satoh Y, Tagami M, Kasai S, Ogai Y, Han W, Hasegawa J, Shimoyama N, Sora I, Hayashida M, Ikeda K (2009) Association between KCNJ6 (GIRK2) Gene polymorphisms and postoperative analgesic requirements after major abdominal surgery. **Plos one.**16; 4(9):e7060 (2009)
- 22) Fukuda K, Hayashida M, Ide S, Saita N, Kokita Y, Kasai S, Nishizawa D, Ogai Y, Hasegawa J, Nagashima M, Tagami M, Komatsu H, Sora I, Koga H, Kaneko Y, Ikeda K. Association between OPRM1 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful cosmetic surgery. **Pain.** 15; 147(1-3):194-201 (2009)
- 23) Koyama T, Mayahara T, Wakamatsu T, Sora I, Fukuda K. Deletion of micro-opioid receptor in mice does not affect the minimum alveolar concentration of volatile anaesthetics and nitrous oxide-induced analgesia. **Br J Anaesth.** 103(5):744-749 (2009)
- 24) Sora I, Li B, Fumushima S, Fukui A, Arime Y, Kasahara Y, Tomita H, Ikeda K. Monoamine transporter as a target molecule for

- psychostimulants. **International Review Of Neurobiology**. 85: 29-33 (2009)
- 25) Sora I, Li B, Igari M, Hall FS, Ikeda K. Transgenic mice in the study of drug addiction and the effects of psychostimulant drugs. In *Ann. N.Y. Acad. Sci. Volume 1187 Addiction Reviews 2009*, edited by George R. Uhl, pp 218 – 246 Boston, MA (USA): Wiley-Blackwell. (2010)
- 26) Hall FS, Sora I, Perona MTG, Uhl GR. The role of the serotonin transporter in drug reward: Gene knockout studies. In: Kaluev A (ed.) *Experimental models in serotonin transporter research*. New York: Nova Science Publishers. 244-269 (2010)
- 27) Ide S, Sora I, Ikeda K, Minami M, Uhl GR, Ishihara K. Reduced emotional and corticosterone responses to stress in μ -opioid receptor knockout mice. **Neuropharmacology**. 58(1):241-247 (2010)
- 28) Kishi T, Tsunoka T, Ikeda M, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N. Serotonin 1A receptor gene is associated with Japanese methamphetamine-induced psychosis patients. **Neuropharmacology**. 58(2):452-456 (2010)
- 29) Li B, Arime Y, Hall FS, Uhl GR, Cui R, Sora I. Impaired spatial working memory and decreased frontal cortex BDNF protein level in dopamine transporter knock out mice. **Eur J Pharmacol.** 25;628(1-3):104-107 (2010)
- 30) Frye CA, Sora I. Progesterone reduces hyperactivity of female and male dopamine transporter knockout mice. **Behav Brain Res.** 209(1):59-65 (2010)
- 31) Ide S, Minami M, Sora I, Ikeda K. Combination of cell culture assays and knockout mouse analyses for the study of opioid partial agonism. **Pain and Analgesia. Methods Mol Biol.** 617:363-74 (2010)
- 32) Arai M, Yuzawa H, Nohara I, Ohnishi T, Obata N, Iwayama Y, Haga S, Toyota T, Ujike H, Arai M, Ichikawa T, Nishida A, Tanaka Y, Furukawa A, Aikawa Y, Kuroda O, Niizato K, Izawa R, Nakamura K, Mori N, Matsuzawa D, Hashimoto K, Iyo M, Sora I, Matsushita M, Okazaki Y, Yoshikawa T, Miyata T, Itokawa M. Enhanced carbonyl stress in a supopulation of schizophrenia. **Arch Gen Psychiatry**. (In press)

2. 学会発表

- 1) 佐藤 拓, 兼田康宏, 住吉チカ, 住吉太幹, 曽良一郎・統合失調症の認知機能評価テストバッテリーMCCB 日本語版の開発・第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・京都・2009 年 11 月
- 2) 曽良一郎, 兼田康宏. 治験教育セミナー講演 : MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)日本語版の紹介. 第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会, 京都 [2009/11/13-15]
- 3) 曽良一郎. 講演 : 包括的認知機能評価テストバッテリー(MATRICS-CCB) 日本語版. 第 2 回認知機能評価講演会, 米子 [2010/2/10]
- 4) 住吉チカ, 住吉太幹, 兼田康宏, 佐藤拓, 西山志満子, 曽良一郎. MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリー日本語版の開発:語音整列課題における使用言語の影響. 第 5 回日本統合失調症学会, 福岡 [2010/3/26-27]
- 5) Arime Y, Kasahara Y, Sora I. Glutamatergic neurotransmission modulated with norepinephrine reuptake inhibitor in animal models of schizophrenia. “How to reach unresolved problems” :The 2nd Brain Science Summer