

Retreat in Sendai. Sendai, Japan [2009/7/25-26]

6) Arime Y, Kasahara Y, Sora I. The selective norepinephrine transporter blocker nisoxetine attenuates deficits of prepulse inhibition in mice after administration of the NMDA antagonist MK-801. The Society for Neuroscience (SFN) 39th Annual Meeting, Chicago, USA [2009/10/17-21]

7) Kasahara Y, Arime Y, Kubo Y, Li B, Sora I. Dopamine transporter knockout mice as a hyperdopaminergic animal model of schizophrenia. Tohoku University-Taiwan Neuroscience Workshop for Young Scientists, GCOE. Yilan County, Taiwan [2010/1/22]

8) Sato T, Shouji W, Kaneda Y, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Sora I. Development of MATRICS consensus cognitive Battery Japanese version(MCCB-J). Tohoku University-Taiwan Neuroscience Workshop for Young Scientists, GCOE. Yilan County, Taiwan [2010/1/23]

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 臨床症状,Quality of Life と認知機能の関連について

研究分担者 大森哲郎<sup>1</sup>

研究協力者 田中恒彦<sup>2</sup>、上岡義典<sup>2</sup>、友竹正人<sup>3</sup>、兼田康宏<sup>4</sup>

(<sup>1</sup>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、<sup>2</sup>徳島大学大学院医科学教育部医学専攻精神医学分野、<sup>3</sup>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、<sup>4</sup>岩城クリニック心療内科)

### 研究要旨

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。Kaneda ら(2007)は、統合失調症患者の認知機能を簡便に評価する尺度として The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia(BACS)の日本語版を作成した。我々は、外来にて治療中の統合失調症患者 61 名を対象に BACS を用いて認知機能の評価を行い、臨床症状を含めた臨床要因との関連を検討した。この結果、統合失調症患者の陰性症状は認知機能、特に言語記憶や注意機能との間に有意な相関があることが認められた。また、錐体外路症状と注意機能の間にも有意な相関が認められた。本研究から得られた知見は、統合失調症患者の認知機能障害の改善を目指した治療法の開発の一助となるものである。

### A. 研究目的

統合失調症における認知機能障害は臨床、研究両面において注目されている 1)。特に認知機能障害は社会復帰を阻害する要因の一部と考えられており 2)、すでに統合失調症患者の認知機能障害について、様々な神経心理課題を用いて認知機能障害を明らかにする研究が行われてきたが 1)2)、これらの研究はそれぞれ独立した認知課題を用いて認知機能を測定しており、包括的に認知機能を測定していなかった。

認知機能と臨床症状の関連については、これまでいくつかの研究がなされてきており、特に陰性症状との関連が報告されている。例えば、Winograd-Gurvich ら 3)は注意機能と陰性症状の関

連を、Hughes ら 4)は記憶や言語流暢性との関連を報告している。また、向精神薬が認知機能に影響を与えるという報告もある。例えば、Sharma 5)らは第二世代抗精神病薬にて治療を行った結果、統合失調症患者の認知機能が改善したという報告を行っている。一方で、抗パーキンソン病薬により認知機能が障害されるという報告もあり 6)、一致した見解は得られていない。

近年、統合失調症の認知機能を包括的に測定する尺度が開発されつつある。特に米国では、NIMH が中心となり、学界、製薬産業が参加する統合失調症の認知機能障害を改善するための治療法の開発を目指して、Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) イニシアチブが組織され、統合失調

症の標準的な認知機能評価法としての包括的な神経心理学的テスト・バッテリー、MATRICS Consensus Cognitive Battery (MATRICS-MCCB) が開発されている。また、MATRICS とは異なった簡便な認知機能の包括的評価尺度として Keefe らは Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) を開発した。これは MATRICS-CCB が評価に 90 分以上かかるのに対して、おおよそ 30 分で評価を行うことができ、臨床的にも有用である。Kaneda ら 7) はこの BACS 版を作成し、信頼性・妥当性について検討を行っている。

今回、我々は安定期の統合失調症患者に対して、包括的認知機能検査である BACS を用いて認知機能を測定し、臨床症状や抗精神病薬の服用量、薬源性錐体外路症状などの臨床要因と認知機能と関連を検討する目的で研究を行った。

## B. 研究方法

### 対象者

DSM-IV の診断基準において統合失調症と診断され、中枢神経の器質的障害、てんかん、精神遅滞、物質関連障害の可能性を否定された 20 代から 50 代の患者 61 名(男性 33 名、女性 28 名)に対して、主治医から研究への協力が依頼された。書面にて同意を得られた 61 名に、BACS に習熟している臨床心理士が BACS を実施した。すべての患者は外来にて治療が行われていた。また対象患者は少なくとも過去 6 ヶ月以内に入院歴はなかった。この研究は徳島大学病院の倫理委員会により承認を得ている。

### 調査項目

被験者の情報は、年齢、性別、学歴、罹病期間、入院回数、抗精神病薬の服薬量(クロルプロマジン換算)、抗パーキンソン病薬の服薬量(ピペリデン換算)のデータがカルテより抜粋された。

### 評価尺度

認知機能評価尺度として BACS を用いた。

BACS は統合失調症患者の認知機能を評価する簡便な尺度である。BACS は認知機能を、言語記憶、ワーキングメモリ、運動速度、注意、言語流暢性、遂行機能の 6 つの次元で測定し、健常者得点からの Z 値にて比較を行う検査である。

統合失調症の症状評価として、Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) を用いた。PANSS は精神科医によって行われる半構造化面接で、統合失調症の陽性症状尺度、陰性症状尺度、総合精神病理尺度の 3 つの次元から重症度を評価する尺度である。

抑うつ症状の評価には Calgary Depression Scale for Schizophrenia (CDSS) が用いられた。CDSS は統合失調症患者の抑うつ症状を薬源性錐体外路症状、陰性症状から区別して測定するために開発されており、落ち込み、絶望、自己非難、病的罪悪感、早朝の抑うつ感、早朝覚醒、自殺傾向などの評価から抑うつ症状を測定する尺度である。

薬源性錐体外路症状の評価には Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale (DIEPSS) が用いられた。これは、足取り、運動緩徐、唾液過多、筋硬直、震動、アカシジアなど 8 つの項目で評価される尺度で、点数が高い程、重症度が大きいことを示している。

## C. 研究結果

表 1 に患者背景と臨床尺度の点数を示す。

BACS 得点は健常対象者の標準偏差を用いて Z 得点に変換された。我々の被験者の成績を比較するための健常対象は Kaneda ら 8) によって集められた。健常対照者は 76 名で、平均年齢は、38.3 年 (SD=14.2) であった。健常対照者の平均スコアに基づいて算出される Z-得点は、言語記憶 -1.68 (SD=1.28)、ワーキングメモリ -1.23 (SD=1.78)、運動速度 -1.81 (SD=1.64)、注意 -1.66 (SD=1.19)、言語流暢性 -0.82 (SD=1.11) 遂行機能 -1.20 (SD=1.95) であった。表 2 は、BACS の得点と臨床変数(年齢、教育年数、罹病期間、

入院回数、抗精神病薬服薬量、抗パーキンソン病薬服薬量)の間の相関分析の結果である。

Table 1

Demographic characteristics of subjects (mean ± SD)		
N (M/W)		61(33/28)
Age (years)		40.1 ± 12.2
Duration of illness (years)		15.5 ± 9.3
Number of hospitalization		2.1 ± 2.3
Dose of antipsychotics (mg/day)*		642.3 ± 501.7
Dose of anti-Parkinson Drugs (mg/day)†		2.4 ± 2.4
Type of schizophrenia (n)	Paranoid	38
	Residual	13
	Disorganized	5
	Catatonic	4
	Undifferentiated	1
Marital state (n)	Married	6
	Never married	52
	Divorced	2
	Widowed	1
Social state (n)	Full time	14
	Part time	8
	No employment	39
PANSS	Total	61.3 ± 16.4
	Positive	13.4 ± 4.8
	Negative	18.0 ± 6.6
	General psychopathology	29.9 ± 7.9
DIEPSS (Total)		1.6 ± 2.4
CDSS (Total)		3.2 ± 3.1
BACS	Verbal memory	33.6 ± 13.1
	Working memory	17.1 ± 6.4
	Motor speed	66.9 ± 18.5
	Attention	50.8 ± 12.9
	Verbal fluency	37.3 ± 10.6
	Executive function	14.9 ± 5.3
	Composite score	-1.4 ± 1.0

\*Chlorpromazine equivalent. †Biperiden equivalent. PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; DIEPSS, Drug-Induced Extrapyramidal Symptoms Scale; CDSS, Calgary Depression Scale for Schizophrenia; BACS, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia

注意成績が年齢との間に有意な負の相関があった以外はすべての項目は互いに独立していた。表3にBACSと臨床症状尺度のPANSS合計得点、PANSS陽性症状尺度得点、PANSS陰性症状尺度得点、PANSS総合精神病理尺度得点、CDSS得点、DIEPSS得点)間の相関関係を示す。PANSS合計得点は言語性記憶( $r=-.342$ ,  $P.05$ )、注意( $r=-.375$ ,  $P.05$ )、composite score ( $r=-.350$ ,  $P.05$ )と有意な負の相関が認められた。また、PANSS陰性症状得点は、言語性記憶 ( $r=-.379$  ( $P.05$ ))、ワーキングメモリ ( $r=-.384$  ( $P.05$ ))、注意 ( $r=-.509$  ( $P.01$ ))、言語流暢性 ( $r=-.389$  ( $P.05$ ))、composite score ( $r=-.541$

Table.2

demonstrates significant correlation was identified between BACS-J and some clinical data

	BACS-J						
	Verbal memory	Wmorking memory	Moter speed	Attention	Verbal Fluency	Executive function	composit score
age	-0.271	-0.056	-0.212	-0.356 *	0.098	-0.190	-0.100
Education	0.330	0.141	0.195	0.297	0.121	0.183	0.272
Illness	-0.228	-0.013	-0.168	-0.271	0.186	-0.022	-0.007
Hospitalization	-0.044	0.166	-0.088	-0.043	0.055	-0.014	0.049
Antipsychotics	-0.267	-0.119	-0.239	-0.297	0.061	-0.298	-0.182
AntiParkinsonDrugs	-0.196	-0.136	-0.010	-0.137	0.115	-0.239	-0.065

\* $P<0.05$ ; \*\* $P<0.01$ , Spearman rank correlations (Bonferroni correction).

( $P.01$ )との間で有意な負の相関が確認された。さらにDIEPSSとcomposite score ( $r=-.411$ ,  $P.05$ )、注意 ( $r=-.448$  ( $P.01$ ))の間に有意な負の相関が認められた。一方で、PANSSの陽性症状尺度得点、CDSSとBACSの成績の間には有意な相関は認められなかった。

#### D. 考察

認知機能障害は統合失調症の本質的要因であると考えられている。これまでの研究では、陽性症状と認知機能は関連がないように思われるが、陰性症状と認知機能の間には中程度の相関が報告されている。本研究では、我々は症状や服薬量なども含めた臨床要因とBACSの成績の関係について、61名の統合失調症患者を対象に研究した。その結果、陰性症状とBACS composite scoreの間に有意な相関が認められたが、陽性症状とBACS composite scoreの間に有意な相関は認められなかった。この結果は先行研究の結果をおおむね支持しており、統合失調症の認知機能障害は、陽性症状よりも陰性症状との関連が強いことが示された。

さらに、陰性症状は認知機能の中でも、言語記憶、ワーキングメモリ、注意、流暢性と有意な関が認められた。統合失調症患者の記憶機能の欠陥は、認知機能障害の中心的な障害であると言われていた(9)。我々は、陰性症状と言語性記憶の間に有意な負の相関を確認した。この結果は、統合失調症の言語記憶に障害があることを示した先行研究の結果を支持している。言語機能の障害は年齢

Table.3  
correlations between BACS and clinical scales

	BACS-J						
	Verbal memory	Wmorking memory	Moter speed	Attention	Verbal Fluency	Executive function	composit score
PANSS							
total score	-0.342 *	-0.252	-0.166	-0.375 *	-0.229	-0.153	-0.350 *
positive symptom scores	-0.241	-0.091	-0.166	-0.226	-0.006	-0.094	-0.151
negative symptom scores	-0.379 *	-0.384 *	-0.316	-0.509 **	-0.389 *	-0.228	-0.541 **
General psychopathology scores	-0.189	-0.142	-0.074	-0.226	-0.195	-0.107	-0.229
CDSS	-0.111	0.106	-0.034	-0.091	0.123	0.072	0.084
DIEPSS	-0.275	-0.318	-0.174	-0.448 **	-0.318	-0.293	-0.411 *

\*P<0.05; \*\*P<0.01, Spearman rank correlations (Bonferroni correction).PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale

CDSS, Calgary Depression Scale for Schizophrenia; DIEPSS, Drug-Induced Extrapyrimal Symptoms Scale

や罹病期間、薬物や陽性症状の重症度には関係なく、陰性症状の重症度に関連があるように見える。一方で今回見られた相関関係は弱かった。言語記憶の障害は症状の改善に伴い改善するという報告があり、今回の被験者は陰性症状の重症度も比較的軽度な患者が多かったことも影響しているかもしれない。

ワーキングメモリと陰性症状の間にも負の相関が認められた。ワーキングメモリと陰性症状の間の有意な相関は、いくつかの研究ですでに報告されており 10)、Cameron10).らは、陽性症状とワーキングメモリの間には関連がないと報告している。今回の結果では、同様にワーキングメモリ課題は PANSS の陰性症状以外のどの臨床症状・尺度との間でも相関は認められなかった。Potvinら 11) は抑鬱傾向が強い統合失調症患者のワーキングメモリ課題の成績が低下していたと報告しているが、今回の我々の結果では、抑鬱症状との間に有意な相関は認められなかった。これは、対象者の抑鬱傾向が比較的小さかったことと、BACSにおいてワーキングメモリ課題として用いられた digit symbol task が抑鬱傾向の影響を受けにくい課題である可能性が考えられる。陰性症状との間でもっとも有意な負の相関が認められたのは、注意機能であった。陰性症状と注意機能の間にはいくつかの矛盾した報告があり、いまだ一致した結果をみていない。たとえば、Lindsbergら 12) は注意課題として数唱課題を用いた結果、有

意な負の相関があったことを報告している。一方で Daban13) らは陰性症状を含めた PANSS の各スコアに違いがある二群を比較して注意機能の有意な差が認められなかったので、臨床症状と注意機能に関連はないと報告している。今回の我々の研究は Bozlkas らの結果を支持している。

Verbal fluency 課題と陰性症状の関係については、すでに多くの研究で関連が認められている。今回の我々の結果も先行研究の結果と一致している。いくつかの研究では陽性症状との間の相関が言われているが、これらは陽性症状得点が高く、そもそも神経心理課題を適切に行える精神状態であったかどうかについては疑問が残り、信頼性に問題があると思われる。

さらにこの研究では、DIEPSS にて測定した錐体外路症状の重症度と composite score、注意機能の間に有意な相関が認められた。これまでの先行研究では、主に抗コリン薬である trihexyphenidyl,biperiden が認知機能に及ぼす影響についての検討がなされてきた。Minzenberg6) らは外来統合失調症患者に認知機能検査を行い、抗コリン薬の投与量と、注意・聴覚・視覚記憶を含む記憶機能の低下が関連していたが、知能、ワーキングメモリ、遂行機能、運動機能などには影響はみとめられなかったと報告した。Harvey14) らは抗精神病薬で治療を行ったときの認知機能の変化について WCST や TMT, Verbal learning test などの認知機能検査を用いて検討を行ったが、抗コ

リン薬の認知機能への影響は確認できなかった。今回の結果は、抗コリン薬の服薬量は注意機能に直接影響しておらず、錐体外路症状が注意機能と直接関係していることを示唆している。錐体外路症状と認知機能の関連を検討した研究としては、Sachdev<sup>15)</sup> の、慢性期の統合失調症患者において錐体外路症状であるアカシジアがみられる患者は Symbol Digits Modalities Test や Trail Making Test において成績が低下しているという報告があるのみである。

本研究の限界は、被験者が少ないことである。そのために、これまで陰性症状との関連を強く言われていた遂行機能の障害は、遂行機能課題に成績低下の傾向は認められたが、有意な差を認めるほどではなかった。また、今回は外来に安定して通院できている精神症状が比較的軽症の患者を対象にしているので、今回の結果が統合失調症患者全体を反映しているかどうかは不明である。しかし、このような認知機能の評価を行える統合失調症患者はある程度精神症状が安定していることが必要であり、我々のデータは今後の安定した外来患者の認知機能障害に対するアプローチを考える上で有意義な情報を提供していると考えられる。

#### E. 結論

今回の研究で、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。

#### [参考文献]

10) Cameron KA, Haarmann HJ, Grafman J., et al.:

Long-term memory is the representational basis for semantic verbal short-term memory. *Psychophysiology*. 2005 Nov;42(6):643-53.

13) Daban C, Amado I, Bourdel MC., et al.: Cognitive dysfunctions in medicated and unmedicated patients with recent-onset schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2005 39(4):391-8.

14) Harvey PD, Green MF, McGurk SR., et al.: Changes in cognitive functioning with risperidone and olanzapine treatment: a large-scale, double-blind, randomized study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 Sep;169(3-4):404-11

4) Hughes C, Kumari V, Soni W., et al.: Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 59 137-46

2) Keefe RSE, Poe M, Walker TM, . et al.: The Relationship of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to Functional Capacity and Real-world Functional Outcome. *Journal of Clinical and Experiment Neuropsychology*. 2006; 28: 260-269.

1) Kraus MS, Keefe RSE. Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 2007; 191(suppl.50): s46-s51.

7) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R., et al.: Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 61(6):602-9.

8) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Nakagome K et al.: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version (BACS-J). *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)*. 2008; 50(9): 913-917 (in Japanese).

12) Lindsberg J, Poutiainen E, Kalska H. Clarifying the diversity of first-episode psychosis: Neuropsychological correlates of clinical symptoms. *Nord J Psychiatry*. 2009 Aug 14:1-8

9) Matsui M, Yuuki H, Kato K., et al.: Impairment of memory organization in patients with schizophrenia or

schizotypal disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006. 12(5):750-4.

6) Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004 161(1):116-24.

11) Potvin S, Pampoulova T, Lipp O, et al.: Working memory and depressive symptoms in patients with schizophrenia and substance use disorders. *Cogn Neuropsychiatry.* 2008 Jul;13(4):357-66.

15) Sachdev P, Hume F, Toohey P, Doutney C. Negative symptoms, cognitive dysfunction, tardive akathisia and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand.* 1996 93(6):451-9.

5) Sharma T, Antonova L. Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatr Clin North Am.* 2003 26(1):25-40.

3) Winograd-Gurvich C, Fitzgerald PB, Georgiou-Karistianis N, et al., : Inhibitory control and spatial working memory: a saccadic eye movement study of negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2008 Jan 15;157(1-3):9-19.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Tayoshi S, Nakataki M, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Ueno S, Harada M, Ohmori T. GABA concentration in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2010;117(1):83-91.

2) Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Nakataki M, Ueno S, Harada M, Ohmori T. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla

proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res.* 2009;108(1-3):69-77.

3) Numata S, Nakataki M, Iga JI, Tanahashi T, Nakadoi Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Itakura M, Ueno SI, Ohmori T. Association Study Between the Pericentrin (PCNT) Gene and Schizophrenia. *Neuromolecular Med.* 2009

4) Nakataki M, Numata S, Iga J, Tayoshi S, Tayoshi-Shibuya S, Song H, Tanahashi T, Itakura M, Ueno S, Ohmori T. No association between Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase 1 gene and schizophrenia in the Japanese population. *Psychiatr Genet.* 2009;19(3):162

### 2. 学会発表

Tanaka T, Ueoka Y, Tomotake M, Kaneda Y, Ohmori T. Relationship between Cognitive function and Clinical Symptoms in people with Schizophrenia 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科医・第1回アジア神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2009.11.13

Ueoka Y, Tanaka T, Tomotake M, Kaneda Y, Ohmori T. Quality of Life and Cognitive Dysfunction in People with Schizophrenia

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科医・第1回アジア神経精神薬理学会合同年会, 京都, 2009.11.13

Yoshinori Ueoka, Masahito Tomotake, Tsunehiko Tanaka, Yasuhiro Kaneda, Masahito Nakataki, Shusuke Numata, Shinya Tayoshi, Satsuki Sumitani, Takashi Ohmori, Shu-ichi Ueno, Tetsuro Ohmori. Subjective Quality of Life and Cognitive Function in Outpatients with Schizophrenia 第5回統合失調症学会, 福岡, 2010.3.26

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



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

語音整列課題における使用言語の影響に関する研究

研究分担者 住吉 太幹<sup>1</sup>

研究協力者 住吉 チカ<sup>2</sup>、西山 志満子<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 富山大学大学院医学薬学研究部・神経精神医学講座, <sup>2</sup> 福島大学・人間発達文化学類)

研究要旨

Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)コンセンサス認知機能評価バッテリー (MCCB) による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。今回、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 MCCB 英語版 LNS (LNS-E) に揃えた LNS 日本語版(LNS-J)を作成し、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。結果として、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。LNS-J において群間差が小さかった理由として、日本語のかな・数字の語音が、英語のアルファベット・数字より類似しているため混同しやすく、健常者にとってもやや難しい課題であることが推察された。一方 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。

A. 研究目的

これまで統合失調症患者の認知機能を包括的に評価し、かつ国際標準となりうるテストバッテリーは、統合失調症認知機能評価尺度・日本語版 (BACS-J)などを除き本邦では存在しなかった。こうした中、米国で近年開発された Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)コンセンサス認知機能評価バッテリー (MCCB) は、処理速度、注意/覚醒、ワーキングメモリ、言語学習、視覚学習、推論と問題解決、社会認知の7つの認知機能領域を測定する神経心理学的検査バッテリーであり、その日本語版(MCCB-J)の開発が期待されている<sup>1)</sup>。

MCCB(-J)において、ワーキングメモリは語音整列課題 (Letter Number Sequence; LNS) により測定される。LNS とは、数字及び文字を昇順に並べ変

える (例:「お・9・か・7」→「7・9・お・か」) 課題であり、WAIS-3 においても採用されている。語音操作に関わる課題であるため、言語に応じた移植が必要となり、WAIS-3 においてはすでに日本語版が開発されている。しかしその開発が主に高齢疾患のデータに基づくこと、また課題負荷が異なることから、MCCB-J 独自の日本語版 (LNS-J) を用いる必要があると考えられた。今回われわれは LNS-J を作成し、等価性・妥当性を検討したので報告する。

B. 研究方法

1. 対象者

健常者 41 名(男/女=20/21)、統合失調症患者 12 名(6/6) を対象とした。両群の年齢、教育期間の平均(標準偏差)は、それぞれ 25.6(7.4)および 32.9(10.8) 年であった。

## 2. 方法

LNS-J 作成においては、かな・数字の選択基準はおおよそ日本語版 WAIS-3 の LNS に沿いながらも、日本語の語音特性をより考慮し、かつ心内操作等の課題負荷については MCCB 英語版 LNS (LNS-E) に揃えることを心がけた。例えば、数字は 4, 7 を除き、漢読み数字を採用した。また、い段音、「ね」は除外した。

すべての被験者に対し、MATRICS-J の訓練を受け、認証を受けた心理士が LNS-J および LNS-E を施行した。

## C. 研究結果

1. 健常者の課題遂行成績の平均(標準偏差)は、LNS-J, 14.8(3.2)および LNS-E, 15.5(2.9)で、統合失調症患者では、それぞれ 11.5 (3.8)および 11.8(2.1)であった。LNS-J の成績において健常者群>患者群の傾向( $t=1.76$ ,  $df=15$ ,  $p<0.1$ )を認め、LNS-E では健常者群>患者群の有意な群間差( $t=3.34$ ,  $df=26$ ,  $p<0.01$ )を認めた。

2. LNS-J と LNS-E の得点の相関は、健常群 ( $R=0.65$ ,  $p<0.01$ )、患者群 ( $R=0.78$ ,  $p<0.01$ ) ともに有意であった。

## D. 考察

LNS-J において群間差が小さかった理由として、日本語のかな・数字の語音は、英語のアルファベット・数字より類似しているため混同しやすく、健常者にとってもやや難しい課題であることが推察された。一方、健常群・患者群ともに LNS-J と LNS-E の成績の間に有意相関を認め、両課題の等価性が示された。

## E. 結論

LNS が使用言語の語音特性の影響を受ける可能性について、今後さらにデータを蓄積し検討す

る必要があると思われる。

## [参考文献]

1. 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. 臨床精神薬理 13:289-296, 2010.
- F. 研究発表
  1. 論文発表
    - a) **Sumiyoshi T., Matsuoka T., Tanaka K., Bubenikowa-Valesova V.:** Social interaction deficits in schizophrenia-spectrum disorders and pharmacologic intervention In: Heatherton A.T. and Walcott V.A. (Eds). *Social Interactions in the 21<sup>st</sup> Century*, Nova Science Publishers Inc., Hauppauge, NY, USA, 2009, pp.363-370
    - b) **Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Sumiyoshi T.:** Semantic memory deficits based on category fluency performance in schizophrenia: Similar impairments across Turkish and Japanese patients. *Psychiatry Research* 167:47-57, 2009.
    - c) **Sumiyoshi T., Higuchi Y., Itoh T., Matsui M., Arai H., Suzuki M., Kurachi M. Kawasaki Y.:** Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: A three-dimensional analysis with sLORETA. *Psychiatry Research Neuroimaging* 172(3):180-3, 2009.
    - d) **Matsui M., Arai H., Yonezawa M., Sumiyoshi T., Suzuki M., Kurachi M.:** The effects of cognitive rehabilitation on social knowledge in patients with schizophrenia. *Applied Neuropsychology* 16:158-164, 2009.
    - e) **Uehara, T., Sumiyoshi, T., Seo, T., Itoh, H., Matsuoka, T., Suzuki, M., Kurachi, M.:** Long-term effects of neonatal MK-801 treatment on prepulse inhibition in young adult rats. *Psychopharmacology (Berl)* 206:623-30, 2009.

- f) 住吉太幹：統合失調症の認知機能障害における 5-HT 受容体の役割. 「生体の科学」増大特集—神経伝達に關与する物質、伊藤正男、野々村禎昭、藤田道也 編, 金原一郎記念医学医療振興財団、東京, p.436-437, 2009.
- g) 荒井宏文, 松井三枝, 米沢峰男, 住吉太幹, 倉知正佳：統合失調症患者に対する自動車運転訓練を導入した認知リハビリテーションの効果研究. 精神医学 51: 65-69, 2009.
- h) 住吉太幹：統合失調症前駆期における薬物療法. 臨床精神薬理 13:37-46, 2010.
- i) 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. 臨床精神薬理 13:289-296, 2010.
- j) **Meltzer H.Y.**, 住吉太幹：Clozapine: 治療抵抗性統合失調症および自殺予防への適応. 臨床精神薬理 13:585-599, 2010.
2. 学会発表
- a) **Sumiyoshi T.**: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia: Evidence from translational research. In Symposium “Serotonin receptors in endophenotypic variations and treatment of schizophrenia” (*Organized and chaired by Sumiyoshi T.*); World Federation of Societies of Biological Psychiatry - The 9<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, 2009, 6, 28, Paris.
- b) **Sumiyoshi T., Higuchi Y., Itoh T., Matsui M., Arai H., Suzuki M., Sumiyoshi C., Kawasaki Y.**: Effect of perospirone on P300 electrophysiological activity and social cognition in schizophrenia: A three-dimensional analysis with sLORETA. World Federation of Societies of Biological Psychiatry - The 9<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry, 2009, 7, 1, Paris.
- c) **Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H., Itoh T., Arai H., Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.**: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. 22nd European Congress of Neuropsychopharmacology, 2009, 6, 14, Istanbul, Turkey.
- d) **Bubenikova-Valesova, V., Sumiyoshi T., Vrajova, M., Horacek, J.**: Interaction between 5-HT1A and NMDA receptors: Implication for schizophrenia treatment. 7<sup>th</sup> Conference of the Czech Neuroscience Society and 1<sup>st</sup> Conference of the Slovak Society for Neuroscience, 2009. 11.3, Prague, Czech Republic.
- e) **Uehara, T., Sumiyoshi, T., Seo, T., Itoh, H., Matsuoka, T., Suzuki, M., Kurachi, M.**: Long-term effects of neonatal MK-801 treatment on prepulse inhibition in young adult rats. 1<sup>st</sup> Asian Congress of Neuropsychopharmacology, 2009.11.13, Kyoto
- f) **Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh I., Seo, T., Suzuki M., Kawasaki Y.**: Tandospirone improves neurocognitive function and clinical status in a patient with schizophrenia: Effect on mismatch negativity. 1<sup>st</sup> Asian Congress of Neuropsychopharmacology, 2009.11.13, Kyoto
- g) **Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H., Itoh T., Arai H., Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.**: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. 1<sup>st</sup> Asian Congress of Neuropsychopharmacology, 2009.11.14, Kyoto
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

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

MATRICES 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

研究分担者 中込和幸<sup>1</sup>

研究協力者 兼子幸一<sup>1</sup>、長田泉美<sup>1</sup>、玉城国哉<sup>1</sup>、加藤正人<sup>1</sup>、佐々木淳也<sup>1</sup>、朴盛弘<sup>1</sup>、最上多美子<sup>2</sup>  
(<sup>1</sup>鳥取大学医学部脳神経医科学講座精神行動医学分野、<sup>2</sup>鳥取大学大学院医学研究科臨床心理学専攻)

研究要旨

本研究では、MCCB 日本語版 (MCCB-J) の標準化を推進し、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、①DSM-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 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) 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。②MCCB-J については、健常者を対象に JART (Japanese Adult Reading Test) とともに検査を開始したところである。現時点で 11 名 (平均 41.5±7.9 歳、男性 4 名、女性 11 名) について終了、気になる検査時間は、およそ 65-80 分 (平均 75.9±5.6 分) であり、原版とほぼ同程度であった。

A. 研究目的

統合失調症の社会機能や転帰と認知機能障害が強く関連することは、これまでに繰り返し示されてきた<sup>4)</sup>。さらに、横断的な関連ばかりでなく、近年は縦断的な変化の関連性についても、弱いながらも相関が認められることを示唆する報告が散見される<sup>10, 11)</sup>。したがって、統合失調症の社会的転帰を改善するために、認知機能障害は重要な治療ターゲットと考えられる。

認知機能障害へのアプローチとして、薬物療法と心理社会的治療が挙げられる。第二世代抗精神病薬は第一世代と比較して、認知機能の改善効果に優れている可能性が示唆されてきたが、最近のメタ解析<sup>15)</sup>によれば、その効果は 0.2-0.5SD 前後と推測される。ヨーロッパで行われた初発エピソードの統合失調症患者を対象とした大規模臨床

試験 (European first episode schizophrenia trial: EUFEST) の結果によれば、ハロペリドール、オランザピン、クエチアピン、アミスルピリド、ジプラシドンについては、神経心理検査の総合点において 0.35-0.5SD の改善が認められたが、ハロペリドールとその他の第二世代抗精神病薬との間に効果の差は認められなかった<sup>2)</sup>。米国では、認知機能をより改善する薬物の開発を目指して NIMH (National Institute of Mental Health) 主導による MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) を立ち上げた。その効果判定に用いられる神経心理テストバッテリーとして MCCB (MATRICS Consensus Cognitive Battery) が開発された。

一方、心理社会的治療に関しては、認知機能リハビリテーション技法として認知矯正療法が注

目されている。最近のメタ解析<sup>12)</sup>によれば、認知機能全般に対して中等度の改善 (ES=0.41)、社会機能に対しても一定程度の改善 (ES=0.36) が認められることが示されている。これまでに、筆者らは米国の Medalia らが開発した認知矯正療法の一つである Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR)<sup>1)</sup>をわが国に導入し、オープントライアルを実施してきた。プライマリー評価項目には簡便な神経心理テストバッテリーである BACS-J (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version: 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版)<sup>6)</sup>の評点 (z-score) を用いて、統合失調症および統合失調感情障害患者 12 名を対象に検討を行った<sup>5)</sup>。その結果、言語記憶・作業記憶・語流暢性・遂行機能など比較的広範な認知機能において有意な改善が認められた。

そこで本研究では、わが国における認知機能障害をターゲットとした治療の効果判定に、海外データとの比較も容易な MCCB の日本語版

(MCCB-J) を作成し、NEAR による認知機能の変化に対する鋭敏性、妥当性について検証することを目的とする。本年度は、その準備段階として以下について実施した。

1) NEAR に関するオープントライアルを継続し、サンプル数を増やすとともに、治療スタッフのスキルアップを図る。

2) MCCB-J の標準化を目指して、健常者データの蓄積に努める。

## 1) NEAR のオープントライアル

### B. 研究方法

#### 1. 対象者

対象者は、鳥取大学医学部附属病院、安来第一病院、養和病院、米子病院、渡辺病院の外来およ

び入院患者のうち、DSM-IVにて統合失調症、統合失調感情障害に診断された 40 名に対して NEAR を実施した。また、鳥取大学医学部附属病院ならびに養和病院にて統合失調症、統合失調感情障害と診断された外来および入院患者で NEAR を実施しなかった群を対照群とした。NEAR 実施群と対照群の臨床背景については、NEAR 実施群で有意に入院患者が少なかった点以外に有意な違いは見出されなかった (Table 1)。

Table 1. NEAR 実施群と対照群の臨床背景

	NEAR (40 名)	対照 (22 名)
診断(統合失調感情障害)	3	1
性別 (男)	28	14
年齢 (年)	36.1±10.1	41.1±12.4
教育年数 (年)	13.4±2.3	12.5±2.6
罹病期間 (年)	13.8±9.4	16.1±10.8
発症年齢 (歳)	22.3±6.5	22.6±6.3
のべ入院回数	3.0±3.2	4.6±5.2
のべ入院期間 (月)	21.0±30.9	39.3±65.8
抗精神病薬処方量 (CP 換算, mg/日)	618.3±367.3	699.2±569.2
非定型抗精神病薬単剤	20	14
通院/入院 (入院) *	7	10
NEAR 出席率	0.89±0.11	

\* P < 0.05 (カイ二乗検定)

## 2. 方法

NEAR 実施群の認知機能の評価には BACS-J、精神症状の評価には PANSS (The positive and negative syndrome scale)<sup>8)</sup>、社会機能の評価には SFS (Social Functioning Scale) 日本語版<sup>13)</sup>、QOL の評価には SF-36 (MOS Short-Form 36-Item Health Survey) 日本語版<sup>3)</sup> を用いて、導入前と全セッション終了後に測定した。対照群に関しては、約 5 ヶ月 (149.0 日) の間隔をおいて 2 度 BACS-J を測

定した。対照群では、2度のBACS-J測定の間には認知機能に関する特別なトレーニングは施行しなかった。

BACS-Jは言語記憶、作業記憶、運動機能、語流暢性、注意機能、および遂行機能を評価する6つの検査で構成されている。BACS-Jの評価には、過去に発表された日本人の健常者の平均値を0とし、健常者の標準偏差を単位としたz-scoreを用いた。さらに、BACS-J各項目のz-scoreの平均値をBACS-Jの総計点として算出した<sup>7)</sup>。

## C. 研究結果

### 1. NEARの効果

#### a) BACS-J

開始時のBACS-J得点を共変量として、検査時点を個人内要因、群を個人間要因とした反復測定共分散分析を施行したところ、検査時点と群の間に有意な交互作用が認められたのは、言語記憶、作業記憶、遂行機能、総計点であった (Table 2)。

Table 2. 各群におけるBACS-J得点の変化 (post-pre) および解析結果 (z-score, mean ± SD)

	NEAR 実施群	対照群
言語記憶 **	0.88 ± 0.68	0.33 ± 0.68
作業記憶 *	0.35 ± 0.70	-0.25 ± 0.53
処理速度	0.35 ± 1.21	0.59 ± 1.61
語流暢	0.52 ± 0.84	0.04 ± 0.82
注意	0.24 ± 0.67	0.04 ± 0.77
遂行機能 *	0.64 ± 1.29	0.39 ± 1.36
総計点 **	0.50 ± 0.37	0.19 ± 0.51

\*\* P < 0.001, \* P < 0.005

いずれもNEAR実施群で対照群に比して、有意な改善効果が認められた。

#### b) その他の指標

いずれの指標もオープントライアルの途中から測定するようになったため、サンプル数が限られている。また、PANSSについては、NEAR実施群 (n=28)、対照群 (n=22) とともに評価を実施したが、SFS (n=16)、SF-36 (n=16) はともにNEAR実施群でしか評価が行われていない。PANSSについてはBACS-J同様に開始時の評点を共変量とした共分散分析を施行したところ、有意な検査時点と群の交互作用は、陽性症状、陰性症状、総合病理尺度、総計点のいずれについても認められなかった。SFS、SF-36については、NEAR実施前後の変化について検定を行った。その結果、SFSについてはいずれの項目についても有意な変化は得られなかった。一方、SF-36については、身体機能 (P < 0.01)、社会生活機能 (P < 0.05) について弱いながらも有意な改善効果が示唆された (Wilcoxon 順位和検定)。

## D. 考察

本研究では、先行研究<sup>5)</sup>からサンプル数を増やして再検討を行ったが、NEAR実施群で、対照群に比して言語記憶、作業記憶、遂行機能、総合評価 (総計点) について6ヵ月後に有意な改善が認められた。しかし、対照群は入院患者が多く、心理社会的治療に関して統制されていなかったため、NEARに特異的な効果であったかどうかについては明らかでなかった。むしろ、対照群との比較によって、神経心理検査における学習効果の影響を除外した結果が得られたと捉えられる。また、無作為化されていなかったため、両群間で検査に対する動機の強さなどに差があった可能性も否定できない。さらに、検査者と治療者が重なっていた場合もあり、検査者におけるバイアスも考慮しなければならない。今後、こうした欠点を克服するためには、検査者と治療者を分けて、無作為化比較対照試験 (RCT: Randomized Controlled Trial) を行うことが必要となる。現在、プライマ

リー評価項目として MCCB を加えて RCT を実施する準備を進めているところである。

また、今回の結果では、社会機能に実施前後の変化は認められず、QOL のいくつかの項目で弱い改善効果が示唆された。サンプル数が少なかつたためである可能性も否定できないが、McGurk ら<sup>12)</sup> のメタ解析の結果からも社会機能に対する効果は必ずしも強いものではなく、その他の包括的リハビリテーションと組み合わせた場合の方がより効果が高いことが示されている。今後、社会機能の改善を目指す上で、就労支援サービスなど、その他のリハビリテーションと組み合わせて実施することが望まれる。

## 2) MCCB-J における健常者データの集積

11 名の健常者に対して MCCB-J を実施した (Table 3)。検査時間は、約 75 分と米国での MCCB 原版とほぼ同じ程度であった。サンプル数は少ないが、現時点で得られたデータから、MCCB-J 評点と関連する人口統計学的指標 (年齢、教育年数) について検討を試みた。

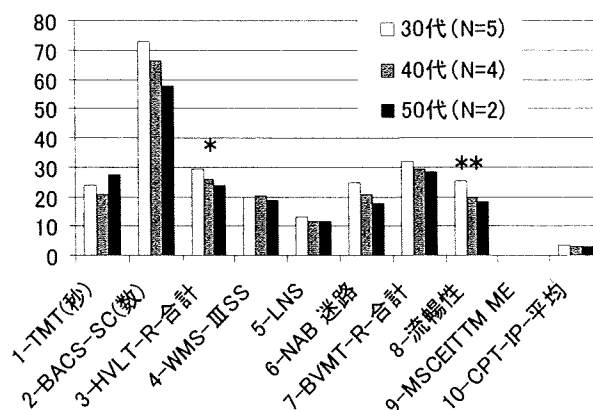
Table 3. MCCB-J を実施した健常者群

	平均±SD, 人数
年齢 (歳)	41.5±7.9
性別 (男)	4
教育年数	
本人	14.3±2.0
父親	12.9±4.3
母親	11.8±1.0
JART	108.2±7.3
検査時間 (分)	75.9±5.6

JART: Japanese Adult Reading Test<sup>4)</sup>

年代別の各項目の平均得点を Fig. 1 にグラフ化して示した。

Fig.1. 年代別 (30-39, 40-49, 50-59) 平均得点



\*言語記憶, \*\*語流暢

いくつかの項目で、年齢が高くなるにしたがって、得点が減少する傾向が窺われる。そこで、各項目得点と年齢および教育年数との順位相関を求めたところ、HVLT (Hopkins Verbal Learning Test; 言語記憶) と流暢性 (カテゴリー) については、教育年数との間に有意な正の相関 (HVLT,  $\rho=0.71$ ; 語流暢性,  $\rho=0.62$ , いずれも  $P<0.05$ ) が認められ、さらに HVLT については年齢との間に有意な負の相関が認められた ( $\rho=-0.62$ ,  $P<0.05$ )。いずれも有意水準は 5% と、多重検定の影響を考慮すると必ずしも統計学的に有意とはいえないが、今後データの標準化において問題となってくる可能性が示唆された。

## E. 結論

これまで NEAR の認知機能改善効果については BACS を用いて評価を行ってきた。BACS は検査時間が約 30 分と短く、患者にとっても負担が少なく、包括的な神経心理検査バッテリーで問題となる疲労など、非特異的な影響を除外する上で有用な検査と思われる。一方、MCCB-J は検査時間が 75 分と BACS より長いという短所はあるものの、社会認知課題など BACS には取り入れられていない重要な認知領域を含んでおり、さらに多くの国で翻訳され、標準化が進められていること

から、今後国際研究において標準的なテストバッテリーの地位を築くことが予想される。

NEAR のオープントライアルの結果からは、NEAR は認知機能の改善に寄与する可能性はあるものの、社会機能には NEAR 単独では効果が得られない可能性が示唆されている。しかし、すでに記したようにオープントライアルの方法等について、多くの課題が残されている。こうした課題を克服するため、次年度は3ヶ月間の RCT を計画している。

一方、MCCB-J の標準化作業については、より多くの健常者データを集積する必要がある。その中で、米国と同様年齢別に標準化する必要があり、さらに今回の結果から教育年数を考慮に入れるべきと思われる。少なくとも日本人の平均教育年数と標準化のための集団の平均教育年数を合わせるようにサンプリングを行う必要がある。次年度は MCCB-J の標準化のための健常者データの集積と平行して、NEAR の RCT に参加した統合失調症患者のデータも集める予定である。セカンダリー評価項目として、MCCB コンソーシアムが推奨する、面接形式の認知機能評価尺度 (SCoRS: Schizophrenia Cognition Rating Scale)<sup>9)</sup>、社会機能評価尺度 (SFS) も同時に計測を予定している。

#### [参考文献]

- 1) アリス・メダリア, ナディン・レヴハイム, ティファニー・ハーランズ: 「精神疾患における認知機能障害の矯正法」臨床家マニュアル (中込和幸, 最上多美子 監訳). 星和書店, 2008.
- 2) Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., et al.: Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. 166: 675-682, 2009.
- 3) Fukuhara, S., Bito, S., Green, J., et al.: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey

for use in Japan. *J Clin Epidemiol*. 51: 1037-1044, 1998.

- 4) Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., et al.: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*. 26: 119-136, 2000.
- 5) 池澤聰, 朴盛弘, 三木志保ら: 統合失調症の認知機能障害に対する認知矯正療法の効果に関する予備的検討. *精神医学*. 51: 999-1008, 2009.
- 6) Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R., et al.: Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*. 61: 602-609, 2007.
- 7) 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸ら: 統合失調症認知機能評価尺度日本語版 (BACS-J). *精神医学*. 50: 913-917, 2008.
- 8) Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A.: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 13: 261-276, 1987.
- 9) Keefe, R.S., Poe, M., Walker, T.M., et al.: The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry*. 163: 426-432, 2006.
- 10) Keefe, R.S., Sweeney, J.A., Gu, H., et al.: Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *Am J Psychiatry*. 164: 1061-1071, 2007.
- 11) Matza, L.S., Buchanan, R., Purdon, S., et al.: Measuring changes in functional status among patients with schizophrenia: the link with cognitive impairment. *Schizophr Bull*. 32: 666-678, 2006.
- 12) McGurk, S.R., Twamley, E.W., Sitzer, D.I., et al.: A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 164: 1791-1802, 2007.



13) 根本隆洋, 藤井千代, 三浦勇太ら: 社会機能評価尺度 (Social Functioning Scale ; SFS) 日本語版の作成および信頼性と妥当性の検討. 日本社会精神医学会雑誌. 17: 188-196, 2008.

14) 植月美希, 松岡恵子, 笠井清登ら: 統合失調症患者の発病前知能推定に関する日本語版 National Adult Reading Test (JART) 短縮版妥当性の検討. 精神医学. 49 : 17-23, 2007.

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1)池澤聰, 朴盛弘, 三木志保, 加藤正人, 玉城国哉, 岩崎彰, 佐藤いづみ, 片山征爾, 梅林麻紀, 栗村真由美, 速水淑子, 小松千昭, 千田雪菜, 山田香子, 廣江ゆう, 長田泉美, 大宮啓徳, 佐々木淳也, 加藤明孝, 吉澤丸子, 松村健司, 岡純子, 木村一朗, 兼子幸一, 最上多美子, 中込和幸, 黒沢洋一: 統合失調症の認知機能障害に対する認知矯正療法の効果に関する予備的検討. 精神医学. 51: 999-1008, 2009.

2)Owashi T, Iwanami A, Nakagome K, Higuchi T, Kamijima K. Thought disorder and executive dysfunction in patients with schizophrenia. *International Journal of Neuroscience.* Volume 119, Issue 1:105-123(19),2009

3)Takeda S, Nakagome K, Tajime K, Saito M. Effectiveness of the Takeda Three Colors Combination Test as a screening test for dementia. *Psychogeriatrics.* Volume 9, Number 1 :4-10(7),2009

4)挾間玄以, 岩田正明, 中込和幸 : Paroxetine による寝汗の臨床的特長について .精神科治療学.24/6 2009年6月号.729-734 (6) .2009

5)長田泉美, 廣江ゆう, 池澤聰, 中込和幸 : Quetiapine 投与中に持続勃起症を呈した統合失調症の1症例. 臨床精神薬理 .12/8 2009年8月号 1841-1845(5).2009

6)中込和幸: 統合失調症における早期介入の重要性. 臨床精神薬理. 12号 2頁. 323-330 (8).2009

7)中込和幸, 最上多美子, 池澤聰: 特集 社会脳をめぐって 統合失調症と社会脳. 精神医学.51巻 3号.257-263(7).2009

7)長田泉美, 中込和幸: 気分障害の薬物療法と認知機能. 臨床精神医学. 38巻4号.447-453(7).2009

8)植田俊幸, 池澤聰, 中込和幸: 障害特性と就労支援—認知機能障害に焦点をあてて—. 精神科臨床サービス. 9巻2号.191-196(6).2009

9)山田武史, 中込和幸: 不安障害の薬物療法. 特集/最新の向精神薬の使い方—うつ・不安・睡眠障害. 臨床と研究. 86巻8号.969-973(5).2009

10)中込和幸, 最上多美子 監訳: 「精神疾患における認知機能障害の矯正法」臨床家マニュアル Medalia A, Revheim N, Herlands T (著). 124. 星和書店. 東京.2009

11) 松村博史, 朴盛弘, 佐々木夏子, 山田武史, 中込和幸: 4. 気分障害とHPA系. 3章 精神疾患への応用: 精神疾患とNIRS 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング, 精神疾患とNIRS 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング (福田正人 編集) .120-125 (6) .中山書店.東京.2009

12) 中込和幸: EBM シリーズ「統合失調症」正しい治療がわかる本 (福井 次矢 編集) .151.研友企画出版.東京.2009

13) 山田武史, 佐々木夏子, 神尾聡, 中込和幸: 4. 治療 治療の基本/高照度光療法/電気けいれん療法/断眠療法認知療法/職場復帰に向けての取り組み, 「うつ」を見抜く! 対処する! プライマリケア医のための うつ病診療 (久保木富房, 坪井康次, 神庭 重信) 編集) .45-58 (14) .メジカルピュ

一社.東京.2009

14) 中込和幸：第 14 章 精神薬理学精神医学を知る メンタルヘルス専門職のために，精神医学を知る—メンタルヘルス専門職のために（金生由紀子,下山晴彦 編集）.297-334（38）.東京大学出版会.東京.2009

15) 長田泉美，中込和幸：第 1 部 Quetiapine を使いこなす第 7 章 長期効果-QOL, 認知機能クエチアピンを使いこなす，クエチアピンを使いこなす（石郷岡純 編集）.296.星和書店.東京.2009

16) 長田泉美，中込和幸：第 5 章 認知機能とその改善 A. 抗精神病薬，I. 主として抗 DA 薬，抗 5-HT 薬. 精神疾患と認知機能，精神疾患と認知機能 精神疾患と認知機能研究会編（山内俊雄 編集）.341.新興医学出版社.東京.2009

17) 中込和幸：II 向精神薬の特徴と使い方 1. 抗精神病薬，よくわかる精神科薬物ハンドブック（風祭 元 編集）.320.照林社.東京.2009

18) 中込和幸：II 向精神薬の特徴と使い方 3. 気分安定薬，よくわかる精神科薬物ハンドブック（風祭 元 編集）.320.照林社.東京.2009

## 2. 学会発表

最上多美子. 認知矯正療法の意義と理論. シンポジウム「精神疾患の認知機能障害に対する心理社会的アプローチ」, 第 9 回認知療法学会・第 35 回行動療法学会・幕張・2009 年 10 月.

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 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

研究分担者 松岡洋夫<sup>1</sup>

研究協力者 伊藤文晃<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> 東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野)

### 研究要旨

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、MCCB 日本語版を測定し、患者が訴える社会生活機能の障害と認知機能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と MCCB 日本語版によって測定された認知機能障害の程度には関連性が示唆された。MCCB 日本語版は、包括的に認知機能を評価するために、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るかを、より詳細に検討できる可能性が示された。

### A. 研究目的

統合失調症では、認知機能障害がその基本障害として想定されている<sup>1)</sup>。特に社会認知は、統合失調症の社会的機能に影響を及ぼすことが知られている<sup>2)</sup>。米国では、統合失調症の包括的な神経心理学的テストバッテリーとして、MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitive Battery (MCCB)が開発された<sup>3)</sup>。このテストバッテリーは、従来のテストバッテリーに含まれることの多かった注意、記憶といった神経認知の領域に加えて、より社会生活機能の影響を及ぼすと予測される社会認知の領域を測定する検査項目も含んでいる。

本研究班の研究によって、統合失調症患者の MCCB 日本語版の得点は一般健常者に比べて低下することが量的に示されたが、認知機能と社会生活機能の関連を質的に検討する必要がある。そこで、我々は、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、MCCB 日本語版を測定し、患者が訴える社会生活機能の障害と認知機能障害の関連性を質的に検討した。

同時に本年度は、MCCB 日本語版の特に社会認知評価の妥当性を検証するため、こころの理論など検査課題、さらに自己の思考や信念を吟味してその上で体験を解釈する能力である認知的洞察 (Beck Cognitive Insight Scale, BCIS) の評価尺度を検討する準備を行ったが、結果については次年度以降に発表する予定である。

### B. 研究方法

#### 1. 症例

症例は 51 歳の女性である。現在は統合失調症の診断で、ハロペリドール持効薬 150mg/月による治療を受けている。

大学に在籍していたときに抑うつ、離人感が出現したため、22 歳時に東北大学精神科を初診した。うつ状態の診断で経過を見ていたが、25 歳より、幻聴、幻視、不適切感情、連合弛緩、被害関係妄

想が出現し、統合失調症の診断で抗精神病薬による治療が開始された。これまで幻覚妄想状態の悪化により8回の入院歴がある。最近も、幻聴、幻視、不適切感情は動揺しながら続いているが、社会活動には積極的で、軽度の陰性症状を認めるのみである。

当初は事務職などの仕事をしてしたが、徐々に社会的・職業的機能は低下し、一般就労は困難となった。最近では、デイケアやグループホームを活用している。

経過を通して、上記の病的体験に加えて「集中できずに精神的にすぐ疲れる」、「メモを取っているが忘れっぽい」、「あたり前にやれた家事や仕事の段取りがわからない」、「他人の考えや気持ちを理解できない」、「家族への愛情が湧かない」、「皆の前でどう振舞えばよいのかわからない」という悩みを訴えている。

## 2. 検査

MCCB 日本語版は、統合失調症の認知機能評価の対象となる多数の要素の中から、7つの認知機能領域を独立した主要な要素として抽出し、10の心理テストから構成されている。7つの認知機能領域は、処理速度 (TMT、BACS SC、Fluency)、注意／覚醒 (CPT-IP)、言語学習 (HVLTR)、視覚学習 (BVMT-R)、推論と問題解決 (NAB Maze)、社会認知 (MSCEIT ME)である。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得ており、ヘルシンキ宣言を遵守して施行された。被験者に対しては口頭および文書で本研究の説明を十分に行い、文書での同意を得た。

## C. 研究結果

### 1. Tスコア

米国での一般健常者の基礎データ<sup>4)</sup>をもとにT得点を算出した。「処理速度」は26、「注意／覚醒」

は40、「ワーキングメモリ」は34、「言語学習」は28、「視覚学習」は48、「推論と問題解決」は35、「社会認知」は39であった(表1)。「総合得点」は26であった。以上の結果から、被験者の認知機能は全般的に低下していることが示された。ただし、「ワーキングメモリ」の下位検査項目であるLNS日本語版、および社会認知の検査項目であるMSCEIT ME日本語版は、言語的・文化的影響を強く受ける検査である。そのため、「ワーキングメモリ」と「社会的認知」の解釈は控え、以後の分析からも除くことにした。

表1 認知領域ごとのTスコア、および各検査の平均値からの偏差

	処理速度	注意／覚醒	言語学習	視覚学習	推論と問題解決
Tスコア	26	40	28	48	35
偏差	-9.4	4.6	-7.4	12.6	-0.4

### 2. プロファイル分析

認知機能領域の個人内差の検討するため、Tスコアの平均値からの各認知機能領域のTスコアの偏差を算出し、1標準偏差以上の値を個人内差の大とし、0.5以上の値を小、0.5未満の値を差なしとして解釈を行った(表1)。その結果、被験者は「視覚学習」の機能は保たれているが、「処理速度」および「言語学習」の機能が低下していること示された。

また、下位検査ごとに個人内差を検討した結果、視覚性記憶に関連する「WMS-III SS」、「BVMT-R」の得点が高く、言語的な処理を必要とする「Fluency」、「HVLTR」の得点が低下していることが示された(表2)。

表2 下位検査項目ごとのTスコア、および各検査の平均値からの偏差