

(記録内観)のみが患者単独で行われる。

患者は集中内観中の7日間は、食事、入浴、排泄、睡眠以外は病棟の所定の場所で内観を行うことが要求される。また、他の患者との会話や娯楽は一切禁止される。内観における回想のテーマは、自分にとって重要な人物について、年代ごとに「お世話になったこと、お返しをしたこと、ご迷惑をかけたこと」の内観3項目に限定される。原則として、「母親に対する就学前の自分」から調べていく。

患者から止めたいという申し出があった場合は、できるだけ支持的に接して内観を完遂できるように働きかけるが、基本的には患者の意思を尊重している。今回の対象では中断例はなかった。

最終面接終了後に面接者と患者が集まり最終ミーティングを行い、そこでは各患者から集中内観後の感想、病気や今後の生き方に対する考えなどが語られる。面接者からは集中内観全般の感想が述べられ、集中内観後も患者が日常内観(退院後も毎日その日を内観3項目に沿って振り返る)を続けるように指導される。

3. 対処行動の評価

ストレス対処行動の測定方法として、EndlerとParke⁶⁾が開発し、すでに北米で信頼性・妥当性の確立されたCISSがある。これは、古川ら¹⁰⁾によって日本語版が作成され、信頼性・妥当性ともに確認されている。本研究の対象者に対し、集中内観前と直後にCISSを施行した。CISSは48項目からなる自記式調査票で、ストレス状況下における対処行動を評価するものであるが、CISSは①課題優先対処(T)、②情緒優先対処(E)、③回避優先対処(A)の3尺度、各16項目から構成されている。①課題優先対処は解決のために直接問題に直面したり、あるいはその影響を最小限で収まるように対処しようとする行動様式である。②情緒優先対処はストレス状況下における感情的な反応、希望的観測あるいは自己没頭に関する行動様式である。③回避優先対処は他者からの助けによってストレス状況を回避しようとしたり、代用となる事柄で気を紛わせようとする行動様式で

表1 うつ病群と健常者群のCISS各尺度得点の比較

CISS	うつ病 女性群	健常 女性群
T(課題優先対処)	46.9(9.2)	57.6(5.8)*
E(情緒優先対処)	52.8(8.1)	37.4(5.4)*
A(回避優先対処)	44.3(8.6)	42.4(7.7)

* $p < 0.01$

()内はSD

ある。各質問項目は「したことがない」から「いつもそうしている」までの5件法で評価される。各尺度の得点は16~80点の範囲にある。

また、うつ病患者に対し抑うつ状態を評価するZung self-rating depression scale (SDS)³²⁾も併せて集中内観直前(集中内観開始前日)と直後(集中内観終了翌日)とに行った。すべての対象者に対し研究の主旨と意義を説明し、同意を得たうえで検査を施行した。

4. 統計

CISSおよびSDSの値の内観群と対照群との比較、集中内観前後の比較にはt検定を用い、CISSおよびSDSの値の相関についてはSpearmanの順位相関係数検定を用いた。

結果

1. うつ病女性患者のストレス対処行動—健常女性との比較検討

表1に示すように、課題優先対処得点は、うつ病群(46.9±9.2)で対照群(57.6±5.8)と比較して有意($p < 0.01$)に低く、情緒優先対処得点はうつ病群(52.8±8.1)で対照群(37.4±5.4)と比較して有意($p < 0.01$)に高かった。回避優先対処得点に有意差を認めなかった。

2. うつ病女性患者のストレス対処行動の変化—集中内観前後の比較

図1に示すように、全症例のCISS各尺度の変化において、課題優先対処得点は、集中内観直前(46.9±9.2)と比較して集中内観直後(55.4±7.6)では有意に上昇した($p < 0.01$)。情緒優先対処得点は、集中内観直前(52.8±8.1)と比較して集中

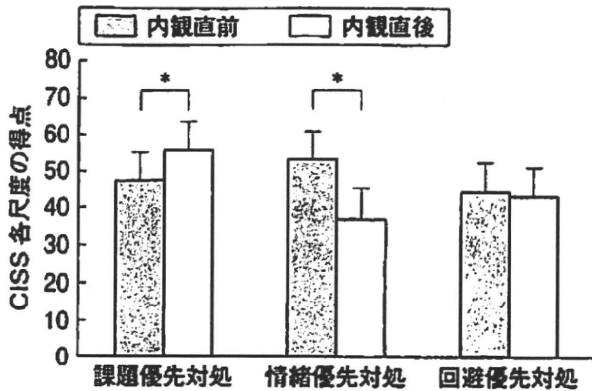


図1 集中内観療法前後による CISS 各尺度の変化 (N=10)
* $p < 0.01$

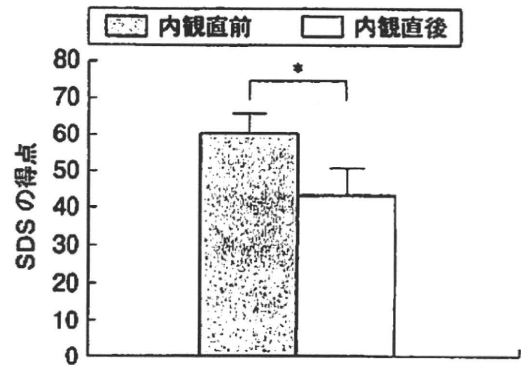


図2 集中内観療法前後による SDS の変化 (N=10)
* $p < 0.01$

表2 集中内観療法直前の SDS の得点と CISS 各尺度得点との相関関係 (N=10)

CISS \ SDS	T (課題優先 対処)	E (情緒優先 対処)	A (回避優先 対処)
SDS	-0.26	0.59*	0.35

* $p < 0.05$

内観直後 (37.1 ± 7.3) では有意に低下した ($p < 0.01$)。また、回避優先対処得点は、集中内観前後では有意な変化を示さなかった。

図2に示すように、抑うつ状態を評価する SDS 値の変化は、集中内観直前 (60.5 ± 5.5) と比較して集中内観直後 (43.2 ± 7.6) では有意に低下していた ($p < 0.01$)。

集中内観前の SDS 値と CISS の各尺度(課題優先対処得点、情緒優先対処得点、回避優先対処得点)との相関を調べた。その結果、表2に示すように、集中内観直前の SDS 値と情緒優先対処得点との間に有意の正の相関 ($p < 0.05$) が認められた。しかし、集中内観直後には相関は認められなかった。

また、SDS 値の変化率と CISS の各尺度の変化率との間には相関は認められなかった。

考察

うつ病の治療については、近年抗うつ薬の進歩により薬物療法による効果が得られる場合が多

い。しかし、薬物療法による抗うつ効果がすべてのケースで認められるわけではなく、またしばしばうつ症状が改善しても、再発を繰り返す場合も多い。一般的に簡易な支持的精神療法は薬物療法に併行して行われ、それはうつ病による危機的状況下で支えになり、病気を知り、服薬を続ける助けにもなる。アメリカ精神医学会 (APA) のうつ病治療のガイドラインによれば、軽症～中等症の患者には、特定の精神療法を行うことも考慮してよいとしている。そして、精神療法が比較的效果を発揮しやすいのは、目立った心理的ストレスがある場合、内的な葛藤がある場合、対人関係に問題がある場合、そしてパーソナリティ障害を合併している場合であると付け加えている。さらに、このような患者は依存的、被虐的、未熟な性格傾向を持っていることが多く、心理社会的葛藤因子(状況、役割の変化や愛しい者の喪失など)を背景に持ち、社会的ひきこもり、失敗に対する恐れ、心氣的傾向を認めることが多い¹¹⁾。うつ病に対して精神療法的アプローチを行う場合、病前性格を徐々に修正し成熟を目指すように導く精神分析療法では、そこに到達するためには多大な努力と治療者の高い技量が要求される²²⁾。そこで近年では、短期間にその効果を挙げる事が期待できる短期精神療法が主流となって、認知療法、行動療法、対人関係療法の大うつ病性障害に対する効果についての研究がなされている。

内観療法は、自分の周囲の人々に対して前述の

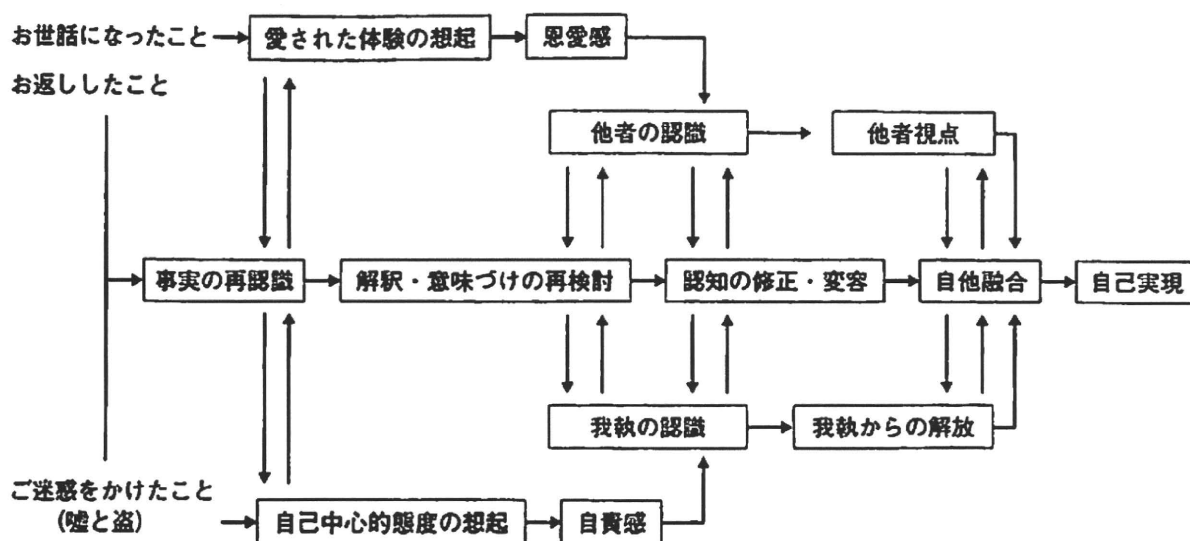


図3 内観療法における治療機転
(川原¹²⁾より)

内観3項目を、集中内観で約7日間かけて想起させ、短期間に急激な心的転回を促す精神療法である。内観的思考を繰り返し深めることによって、これまでの自己本位の生き方と愛されて生きてきた事実を自ら発見し、再確認し、他者を傷つけてきた自己中心性に気づき、我執からの脱却が可能となる。図3で示すように、内観療法における情動変化と心理的展開¹²⁾の中で行動の変容が生じ¹⁵⁾、不適応行動(アルコールや薬物依存、家庭や職場での不適応から生じる抑うつや問題行動、食行動異常などさまざまな心身症など)の改善が期待される¹⁶⁾。また、内観療法は、現在の問題解決以外にも、全人的な真実の自己発見と生き方や価値観の転換(我執からの脱却)によって自己啓発・自己実現へのエネルギーを増大させ、現在の病状の消失や問題行動の変容に永続的な助けとなっている²¹⁾。

さらに、内観療法では他者視点に立つことにより、対人関係での役割をめぐる不和、役割の変化により生じたストレス、対人関係の欠如について洞察することになり、治療焦点は対人関係療法が目的とする領域にきわめて近いことがわかる。一般に短期の精神療法は症状の改善と社会適応を治療目標とし、精神分析療法のような長期の洞察的精神療法では人格の再構築を目指し、自己実現を

治療目標にしている¹²⁾が、短期間に急激な心的展開を促す強力な精神療法²⁵⁾でありながら、精神分析療法と同様に人格構造や性格に変化を与えることに内観療法の特異性が存在する。

うつ病の治療と再発予防に有効である各精神療法との比較からわかるように、内観療法もうつ病患者特有の自己、世界、将来に対する否定的な認知を修正するように促し、自分にとって重要な人物との対人関係上の問題を解決することで、家庭や職場におけるストレスにうまく対処できるようにするものである。その結果、人格の成熟とともに、認知や対処行動が変化して、うつ病を軽減させ再発を防ぐ効果が期待できるのではないかと考える。

また、うつ病患者におけるストレス対処行動について今までにいくつかの報告がなされている。Tomczak-Witych²⁷⁾は、抑うつ状態の女性患者群では情緒優先対処得点が高値を示すと報告しており、Wrzesniewski³¹⁾は、情緒優先対処得点が高い患者ほど強いネガティブな感情でストレスに反応すると報告している。本研究でも、うつ病女性患者は課題優先対処得点が対照群と比較して有意に低く、情緒優先対処得点が有意に高かった。情緒優先対処得点はさまざまな精神病理性と正の相関が見出されていることから^{1,6,7,21)}、うつ病患者

も不適切なストレス対処行動を有していると考えられる。Ueharaら²⁹⁾は、症状の改善によりうつ病患者の課題優先対処得点は上昇すると報告している。ストレス状況下では、うつ病患者は一般に不安や苦痛を伴う出来事を回避する行動をとる場合が多い。この消極的ストレス対処行動を繰り返すと、症状は消去されるどころか、むしろ負の強化を受けて増悪することになる。つまり、ストレス対処行動を適切に行うことにより、うつ病の症状を軽減できるようになると考えられる。

今回、10名のうつ病女性患者に集中内観を施行し、CISSを用いたストレス対処行動の評価を行ったところ、集中内観直前に比べ集中内観直後で課題優先対処行動が有意に上昇し、情緒優先対処行動が有意に減少していた。また、SDS値においても、集中内観前後で比較すると有意に低下していた。古市ら⁸⁾の報告によると、健常者群、精神障害者群ともに集中内観直前に比べると、集中内観直後および3か月後の情緒優先対処行動は有意に減少していた。このことから、集中内観により、うつ病患者の不適応的な対処行動(情緒優先対処行動優位)が適応的な対処行動(課題優先対処行動優位)へと変化することが示唆される。

Lachlanら¹³⁾の大うつ病性障害患者の研究では、うつ状態を評価するBeck depression inventory (BDI)の得点とCISSの情緒優先対処得点との間に有意の正の相関が認められた。本研究でも、SDS値とCISSの各尺度との相関を調べたところ、SDS値と情緒優先対処得点との間に有意の正の相関が認められた。また前述の中島¹⁹⁾の研究でも、情緒優先対処行動が大うつ病エピソード発症の危険因子となる可能性を示唆している。

うつ病患者は再発を繰り返してしまうことも周知の事実である。つまり、うつ病患者は周囲の状況の変化に対処する柔軟性に欠け、職業、家事などの負担過重に陥りやすく、これが発病の誘因になることが少なくない。したがって、うつ病の病相期にも、いったん病相が寛解した後にも精神療法や生活指導を行い、患者が状況の変化にうまく対応していけるようにし、症状の軽快や再発の防

止に努めることが望ましい。Weissman³⁰⁾は、うつ病の寛解期に対人関係療法、認知療法、行動療法を行い、おのおのがうつ病の再発予防に有効であったという報告をまとめ、うつ病の維持療法としての精神療法は重要であると述べている。Costello⁴⁾は、うつ病に対する行動療法について、日常生活において楽しいことをして自己強化することと気分との間には相関関係が存在することを指摘している。これらのことから、うつ病患者に集中内観を導入することによって、抑うつなどの感情が減じ、ストレス対処行動でも情緒的に反応することが減じ、悲しみ、不安、自己非難などに引き起こされやすい不適応的な対処行動が改善され、客観的、論理的な問題解決方法を身につけることで抑うつへの発展を防止する効果が期待できる可能性が考えられる。

本研究では、うつ病患者に集中内観を導入したところ、内観的思考を繰り返し深めることによって生じた自己や周囲に対する認識の変化が、問題解決のための対処行動を適応的に変化させたものと考えている。内観療法も認知療法、行動療法、対人関係療法などと同様にうつ病の改善および再発予防効果が期待できるものであると考えられる。しかし、本研究は対象を女性患者に限定しており、男性患者に関する研究は行っていない。認知・対処行動の性差に関する論文を解析したTaylorら²⁶⁾の報告によると、健常女性ではストレス場面において、「闘争か逃走か」という認知・対処行動は少なく、「子どもなど自分を頼りにする者を守り、同盟を組む」という役割を演ずるなど知的な反応が男性より多いと述べている。つまり、健常女性のほうが健常男性より情緒優先対処行動を取る傾向は少ないと理解できる。しかし、情緒優先対処行動が将来のうつ病発症と関係があることも報告されており³⁾、男性より女性のほうがうつ病を発症しやすい事実と考え合わせると、機能するべき対処様式が破綻するか存在しないこと²⁰⁾も、ホルモンバランスの変化などとともに女性のうつ病発症誘因の1つである可能性が推測される。うつ病の発症は、要因に加え精神

的・身体的負荷がかかった際に生じるといわれているが、情緒優先対処行動様式の修正は、発症の危険因子を減らすことにつながると考えられないであろうか。また、中島らが述べているように、うつ病既往者に情緒優先対処行動が多いのならば、対処行動様式の修正が再発の危険性を減らす可能性も示唆しているとも考えられる。さらに性差を含めた研究を進めていくことで、うつ病の発症と対処行動の関係がより明瞭となると考えており、そのことが内観療法の治療機転の解明にもつながるとも考えている。

本研究は主研究者の転勤に伴い、田代らの論文²⁴⁾にあるように6か月後以降の効果判定や、古市らの論文⁸⁾のように3か月後の判定がなされていない。この点で本研究では、行動の変容について検討するには説得力を欠くであろう。しかし、長期的予後を考える場合には、生活環境上の因子などが複雑に絡み合っており、ワンポイントの精神療法の効果の継続と判断するのが困難であるというのも事実である。特に内観療法の場合には、日常内観といわれるメンテナンスの精神療法継続の有無が認知および行動の変容を持続させる大きな因子となる。そこで今回の研究では、集中内観という短期精神療法による行動様式の変化に焦点を絞って検討した。

文献

- 1) Bolger N : Coping as a personality process. A prospective study. *J Pers Soc Psychol* 59 : 525-537, 1990
- 2) Brown TA, Cash TF : The phenomenon of nonclinical panic : An empirical test of a panic-anxiety continuum. *J Anx Dis* 4 : 15-29, 1990
- 3) Bruder-Mattson SF, Hovanitz CA : Coping and attributional styles as predictors of depression. *J Clin Psychol* 46 : 557-565, 1990
- 4) Costello CG : Depression ; Loss of reinforcers or loss of reinforcer effectiveness. *Behav Ther* 3 : 240-247, 1972
- 5) Dunmore E, Clark DM, Ehlers A : Cognitive factors in persistent versus recovered post-traumatic stress disorder after physical or sexual assault. *Behav Cogn Psychother* 25 : 147-160, 1997
- 6) Endler NS, Parke JD : Multidimensional assessment of coping : A critical evaluation. *J Pers Soc Psychol* 58 : 844-854, 1990
- 7) Endler NS, Parker JD, Butcher JN : A factor analytic study of coping styles and the MMPI-2 content scales. *J Clin Psychol* 49 : 523-527, 1993
- 8) 古市厚志, 鈴木道雄, 溝部宏二, 他 : 集中内観によるストレス対処行動の変化—CISS日本語版を用いた研究. *内観医学* 8 : 9-18, 2006
- 9) 古市厚志, 溝部宏二, 賀名秀, 他 : ポンディング障害に対して内観療法が奏功した一例. *精神経誌* 108 : 449-458, 2006
- 10) 古川壽亮, 鈴木ありさ, 斉藤由美, 他 : CISS (Coping Inventory for Stressful Situations) 日本語版の信頼性と妥当性 : 対処行動の比較文化的研究への寄与. *精神経誌* 95 : 602-621, 1993
- 11) Karasu TB : Toward a clinical model of psychotherapy for depression. II. An integrative and selective treatment approach. *Am J Psychiatry* 147 : 269-278, 1990
- 12) 川原隆造 : 内観療法から心理療法の本質を考える. *精神経誌* 107 : 487-494, 2005
- 13) Lachlan AM, Brian JC, Murray W : Use of the coping inventory for stressful situations in a clinically depressed sample : Factor structure, personality correlates, and prediction of distress. *J Clin Psychol* 59 : 423-437, 2003
- 14) Maxin PE, Hunt D : Appraisal and coping in the process of patient change during short-term psychotherapy. *J Nerv Ment Dis* 178 : 235-241, 1990
- 15) 溝部宏二, 川原隆造 : 内観療法. 樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 他 編, *KEY WORD 精神* (第3版). 先端医学社, pp 128-129, 2003
- 16) 溝部宏二 : 日本内観医学会の視点から見た倫理規定. *内観研究* 11 : 19-28, 2005
- 17) Morgan IA, Mathews G, Winton M : Coping and personality as predictors of posttraumatic intrusions, numbing, avoidance and general distress : A study of victims of the Perth flood. *Behav Cogn Psychother* 23 : 251-265, 1995
- 18) Nagata T, Matsuyama M, Kiriike N, et al : Stress coping strategy in Japanese patients with eating disorders. Relationship with bulimic and impulsive behaviors. *J Nerv Ment Dis* 188 : 280-286, 2000
- 19) 中島央 : 思春期における抑うつと防衛スタイル

ル・ストレス対処行動の関連—防衛スタイル・
ストレス対処行動による抑うつ強化モデル。
精神科診断学 13 : 271-284, 2002

- 20) Rohde P, Lewinsohn PM, Tilson M, et al :
Dimensionality of coping and its relation to
depression. *J Pers Soc Psychol* 58 : 499-
511, 1990
- 21) Saklofske DH, Kelly IW : Coping and
personality. *Psychol Rep* 77 : 481-482, 1995
- 22) 忽滑谷和孝 : うつ病の精神療法. 松下正明,
浅井昌弘, 牛島定信, 他 編, 臨床精神医学講
座第 4 巻 気分障害. 中山書店, p 141, 2001
- 23) 竹元隆洋 : 心身医学と内観療法. *心身医学*
43 : 333-340, 2003
- 24) 田代修司, 細田真司, 川原隆造 : 遷延性うつ
病に対する内観療法—集中内観による心理的
変化と長期転帰について. *精神経誌* 106 :
431-457, 2004
- 25) 巽信夫 : 内因性うつ病者に対する内観療法に
ついて. *内観医学* 1 : 37-44, 1999
- 26) Taylor SE, Klein LC, Gruenewald TL, et al :
Biobehavioral responses to stress in females :
Tend-and-befriend, not fight-or-flight. *Psy-
chol Rev* 107 : 411-429, 2000
- 27) Tomczak-Witych A : Coping with stress
strategies among female patients suffering
from a depression. *Psychiatr Pol* 40 : 491-
502, 2006
- 28) Troop NA, Holbrey A, Trowler R, et al :
Ways of coping in women with eating
disorders. *J Nerv Ment Dis* 182 : 535-540,
1994
- 29) Uehara T, Sakado K, Sato T, et al : Coping
measurement and the state effect of depres-
sion and anxiety in psychiatric outpatients.
Psychopathology 35 : 48-51, 2002
- 30) Weissman MM : Psychotherapy in the main-
tenance treatment of depression. *Br J Psy-
chiatry (Suppl)* : 42-50, 1994
- 31) Wrzesniewski K, Skuza B, Buczynska R, et
al : Styles of coping with stress and emotional
reactions of patients after myocardial
infarction. *Pol Tyg Lek* 49 : 596-598, 1994
- 32) Zung WWK : A self-rating depression scale.
Arch Gen Psychiatry 12 : 63-70, 1965

*Pu Shenghong*¹⁾, *MIZOBE Koji*²⁾
*KAWAHARA Ryuzo*³⁾, *SENGOKU Mari*¹⁾,
NAKAGOME Kazuyuki

It has been discovered that stress-coping behav-
ior is relative to the onset and treatment responses
of mental illnesses. We compared the stress-coping
behavior of female subjects with and without
depression (i.e., clinical and control, respectively)
using the Japanese edition of the Coping Inventory
for Stressful Situations (CISS). Furthermore, we
examined by whether intensive Naikan therapy
would lead to any change in the coping style of
female subjects with depression. The results are as
follows : In contrast to the control subjects, the
clinical subjects, that is, the patients with depression
showed a tendency to adopt an emotion-oriented
coping style, which was positively and significantly
correlated with the Self-rating Depression Scale
(SDS) scores : The scores of task-oriented coping
increased, while those of emotion-oriented coping
decreased after intensive Naikan therapy ; SDS
scores decreased after intensive Naikan therapy.
Overall, the results indicate that intensive Naikan
therapy may bring about an improvement in female
stress-coping behavior as well as depressive
symptoms. They also indicate that the treatment/
protective efficacies can be expected to be as
effective for the treatment and prevention of
possible recurrence of depression, as other well-
known psychosocial treatment methods, such as
interpersonal therapy, cognitive therapy, and behav-
ioral therapy.

- 1) Division of Neuropsychiatry, Department of
Multidisciplinary Internal Medicine, Faculty of
Medicine, Tottori University, Yonago, Japan
- 2) Faculty of Psychology, Otemon Gakuin Univer-
sity
- 3) Kunimi Research Institute of Integrated Medi-
cine

Summary

An Intervention Study of Intensive Naikan
Therapy for Female Patients with Depression :
Changes in stress-coping behavior

内発的動機づけの役割に焦点化した認知機能リハビリテーション NEAR*

フィージビリティ study

最上多美子¹⁾ 池澤 聰²⁾ 長田泉美³⁾ 木村一朗⁴⁾
 岡 純子 速水淑子²⁾ 廣江ゆう 安井いづみ⁵⁾
 片山征爾 河野倫子⁶⁾ 加藤明孝 足立典子¹⁾
 兼子幸一³⁾ 中込和幸

Key words

Schizophrenia, Cognitive dysfunction, Rehabilitation, Motivation, Cognition

はじめに

統合失調症の認知機能障害の心理社会的治療法として、認知機能リハビリテーションが開発された。統合失調症の認知機能リハビリテーションの第一人者らは「認知機能リハビリテーションは最も基本的なレベルの学習行為である」と述べている¹²⁾。認知機能リハビリテーションでは、患者の認知機能障害領域をターゲットとした認知課題を実施し、該当領域の改善を目指す。動機づけが学習に与える影響、ならびに統合失調症のリハビリ

テーションにおける役割は昨今精神医学においても注目されている^{2, 12, 13)}。

患者の認知機能の改善は、かつては患者が元来持つ能力により規定されると見なされていた。しかし、新たな観点では、介入手法の特性、動機づけが患者の能力と相互作用して、学習結果つまり認知機能改善に貢献すると考えられている²⁾。

動機づけはその発生源により、賞与など外的な要因による外発的動機づけと、興味や楽しみなど内的な要因による内発的動機づけに大別されるが、外発的動機づけの中にもより内的な志向によ

* Neuropsychological and Educational Approach to Cognitive Remediation with a focus on the role of intrinsic motivation : A feasibility study

- 1) 鳥取大学大学院医学系研究科臨床心理学専攻 (〒683-8503 米子市西町 86), MOGAMI Tamiko, ADACHI Fumiko : Department of Clinical Psychology, Graduate School of Medical Sciences, Tottori University, Yonago, Japan
- 2) 養和病院, IKEZAWA Satoru, HAYAMI Yoshiko, HIROE Yu : Yowa Hospital
- 3) 鳥取大学医学部脳神経医科学講座精神行動医学分野, NAGATA Izumi, KANEKO Kouichi, NAKAGOME Kazuyuki : Division of Neuropsychiatry, Tottori University Faculty of Medicine
- 4) 渡辺病院, KIMURA Ichiro, OKA Junko : Watanabe Hospital
- 5) 安来第一病院, YASUI Izumi, KATAYAMA Seiji : Yasugi Daiichi Hospital
- 6) 米子病院, KAWANO Michiko, KATO Toshinori : Yonago Hospital

るものがあり、内的志向が強まるにつれて自己決定が強化されるという概念が提唱されている¹⁴⁾。

認知課題への動機づけは自己決定論により説明することができる。自己決定論では、認知課題についての興味や楽しみ、課題遂行についての自律性が尊重され選択肢があること、他者との関係の中で課題遂行することの3点を内発的動機づけの促進に不可欠な要素としてとらえている。認知課題への取り組みを自己決定することで、治療者など他者から強制されたのではなく、自分の興味や楽しみに基づいて選択できる構造を準備することが必要である。また、自分と同じような問題を持つ患者との関係の中で認知課題に取り組むことで、内発的動機づけが促進され、ひいてはリハビリテーションの効果が強化されると考えられる²⁾。コンピュータ課題を用いた学習において、孤立してではなく、他者との関係を持ってこそ、他者に課題遂行のステップや方略を説明することが可能になり、そのようなかわりが学習に効果的であると指摘されている⁵⁾。

患者が認知課題の取り組みを価値ある活動としてとらえることでも内発的動機づけが高まり、学習効果が促進されると見なされている。主観的課題価値論³⁾では、興味価値、獲得価値、利用価値の3種類の課題の価値が学習場面で重要だとしている。興味価値とは、学習者が興味のある課題を選択することで、課題の価値が高まるという概念である。獲得価値は、課題を達成することが未来の「なりたい自分」や理想的な自己像に近づくことにどう役立つのかに関連している。利用価値は、課題に熟達することが短期的または長期的目標とどのように関連しているのかに関連している。

自己効力感¹⁾は課題の遂行に対する自信に関する概念である。成功体験を豊富に持っており、課題の難易度が自分の能力と合致している場合は自己効力感が高くなることが示されている。自己効力感が高いと課題取り組みへの内発的動機づけは高まり、学習効果が促進される²⁾。このことから、学習認知課題を提示する際に、過去の成功体

験が少ない患者や、機能水準が低い患者の場合は特に課題の難易度を適切に設定することが大切になる。

認知機能リハビリテーション NEAR (Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation) では、動機づけを促進するために、課題の選定と治療者の介入の双方に特定の配慮をしている²⁾。本手法は週に2回の認知課題セッション、週に1回の言語セッションを実施するのが標準的手続きである。6~8名程度の患者を1集団とし、治療者が1名担当する。セッション開始前に実施する神経心理検査の結果などをもとにして、治療計画を立てる。認知課題セッションでは患者が課題を行い、治療者は課題遂行の様子を観察し、教示理解や認知戦略について確認し、適宜言語的促しや、患者の自律的な課題遂行を援助するための質問をする。言語セッションでは認知課題が実生活とどのように関連しているかを話し合う。

課題の選定には、該当する認知障害領域をターゲットとすることは必要だが、それ以外にも興味や楽しみを重視して、異なるテーマを扱い、刺激の提示が視覚・聴覚と複数の知覚に訴えるよう豊かなマルチメディアを採用していることを条件とする。さらに、抽象的で無味乾燥な背景ではなく、生活場面で実際に訓練の対象となる認知機能を用いるのと類似した状況を背景に取り入れた課題を採用する。このような工夫がなされた課題は文脈化した課題と称され、習得した機能の生活場面への般化が容易であると考えられている。

課題を行う際、患者が一定の制御を自分でできるような構造があることで、患者の課題遂行に対する自律性が強化される。たとえば課題を進行させるペースや難易度、音声などの調節ができることで、他者の決定に追随するのではなく、自分にとって有意義な形で課題に取り組むことが可能である。

統合失調症と統合失調感情障害の患者を対象として10セッションの認知機能リハビリテーション NEAR を実施した結果、文脈化や学習者制御

表1 対象者の属性と臨床背景

	介入群	統制群
人数	40	22
平均年齢	36.08 (10.13)	41.09 (12.45)
男/女人数	28/13	14/8
統合失調症/統合失調感情障害人数	37/3	21/1
外来/病棟人数	33/7	12/10*
平均入院回数	3.05 (3.21)	4.60 (5.18)
平均入院歴(月換算)	20.98 (30.88)	39.31 (65.78)
平均発症年齢	22.30 (6.73)	22.61 (6.33)
平均教育年数	13.40 (2.33)	12.45 (2.56)
平均発症前IQ	99.44 (10.75)	101.25 (12.08)
平均抗精神病薬服薬量 (クロルプロマジン換算)	571.17 (358.72)	699.41 (569.27)

* $p < 0.05$; 数字は平均値, ()内は標準偏差を示す

の特徴を兼ね備えた課題で認知機能リハビリテーションを実施した際には、そのような特徴のない課題に比較して、認知機能の改善度が大きいことが報告されている²⁾。

内発的動機づけを促進するための治療者の役割には、適切な課題の選定、成功体験を与えること、課題をリハビリテーション目標に関連づけることが挙げられる¹¹⁾。認知課題は患者に適切な認知領域、テーマ、課題の構造化の程度、手続きの複雑さを考慮して、治療者が選択する必要がある。治療期間を通して複数の課題を用いるのだが、前出の要因に基づいて平易な課題から複雑な課題へと順に導入していくことが求められる。患者の成功体験は、適切な難易度の課題を用いることで無誤謬学習が可能になる。無誤謬学習とは、個人が一定の難易度の課題を確実に習得した後により難易度の高い課題を実施することで、失敗(エラー)や挫折感なしに学習することを指す。また、課題が達成できた際の正のフィードバックも、当然ながら重要である。正のフィードバックは治療設定や患者の機能水準により頻度が異なるが、望ましい行動の発現確率を高めるためには、該当行動に対してできるだけ速やかに、具体的にフィードバックをすることが必要である。本稿では、新たな介入法の是非を問うフィージビリティ studyにおける予備的な結果を報告する。

対象と方法

1. 対象者

対象者は、山陰地方にある鳥取大学医学部附属病院をはじめ、計5つの医療機関で受診または入院している統合失調症または統合失調感情障害の患者であり、介入群は40名、統制群は22名であった。介入群と統制群の属性要因および臨床要因について表1に示す。介入群と統制群の間で、治療設定以外の属性要因および臨床要因には統計的に有意な違いはなかった。治療設定においては、介入群では統制群に比較して外来患者が多い傾向があった($\chi^2(1) = 5.57, p = 0.018$)。対象者全員に対し研究参加について説明をしたうえで、書面による同意を得た。本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認を得ている。なお、治療原案者の基準を適用して、除外基準は、物質あるいはアルコール乱用・依存症(回復期は除く)、精神発達遅滞、頭部外傷歴、広汎性発達障害、アルツハイマー型老年認知症などの認知症疾患、一定時間の着座を妨げるような強い焦燥感とした。

2. 評価方法

介入の前後で認知機能、QOL(quality of life)、精神症状を測定した。適用基準の判断のため、介入前に発症前推定IQを測定した。

表2 介入群と統制群の介入前の認知機能と精神症状

	介入群	統制群
認知機能		
言語記憶	-1.08(0.91)	-1.97(0.99)***
作業記憶	-0.69(0.82)	-1.19(1.03)*
運動速度	-1.59(1.35)	-2.46(1.79)*
言語流暢性	-0.79(1.25)	-0.95(1.10)
注意	-1.49(0.98)	-2.10(0.95)*
遂行機能	-1.62(2.23)	-0.47(1.41)*
精神症状		
陽性症状	13.44(5.26)	14.23(5.57)
陰性症状	17.75(5.04)	17.50(5.14)
総合精神病理	31.91(8.87)	31.59(9.95)

N=62(介入群 40, 統制群 22), * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

数字は平均値, ()内は標準偏差を示す

1) 認知機能評価

認知機能評価には BACS-J(統合失調症認知機能簡易評価尺度)⁸⁾を用いた。BACS-Jでは、6つの下位検査により言語記憶、作業記憶、運動速度、言語流暢性、注意、遂行機能を測定する。言語記憶検査では検査者が言葉のリストを読み上げるのを聞いた後で再生する。この作業を5回繰り返す。作業記憶検査では、検査者が一連の数字を読み上げるのを聞いた後で繰り返す。作業記憶検査の前半では、一連の数字はまず読み上げられたとおりに繰り返し、後半では、読み上げられた数字を小さい数字から大きい数字へと並び替えなければいけない。運動速度検査では、机の上にあるボウルの中に、周りに置かれたプラスチックのコインをできるだけ早く1枚ずつつかんで入れる。言語流暢性検査では、ある文字で始まる言葉やある分類の言葉をできるだけたくさん考えて答えることが求められる。注意検査では、数字にマッチした符号を一定時間内に正確に用紙に書き写す。遂行機能検査では、3個の玉がさまざまな組み合わせで2本の串にささった絵を2枚見て、1枚目の絵の玉の状態から2枚目の絵の玉の状態にするには何回玉を移動させなければいけないかを答える。健常者の平均値を0としてzスコアとして得点を算出するため、臨床群では通常マイ

ナス点を示し、0に近づくほど高い能力を示す。

2) QOL 評価

介入群に対してのみ、介入前後でのQOLの変化の検討を行った。また、試験の途中から新たに評価に加えたため、評価を行えた者は15名であった。QOL評価には MOS SF-36v2 (MOS 36-item short-form health survey)⁹⁾を用いた。MOS SF-36v2は健康関連のQOLを測定する自己記入式尺度であり、身体機能、日常役割機能(身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能(精神)、心の健康の8つの領域に関する下位尺度により構成されている。主として過去1か月間のそれぞれの領域でのQOLについて5件法または6件法で測定する。例として、社会生活機能については「過去1か月間に、家族、友人、近所の人、その他の仲間との普段のつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか」という問いに対し、「全然、妨げられなかった」を1、「非常に妨げられた」を5として回答する。各下位尺度で得点が高いほどその領域でのQOLが高いことを示している。

3) その他

精神症状評価には PANSS (positive and negative syndrome scale 精神症状尺度)⁹⁾、発症前推定IQ評価には JART-25 (病前知能水準推定尺度)¹⁵⁾を用いた。JART-25では25個の2文字熟語のリストを声に出して読むことが求められ、正答数の数から病前推定IQを算出する。

3. 手続き

介入実施期間は2006年12月～2009年10月であり、鳥取大学医学部附属病院、養和病院、渡辺病院、米子病院、安来第一病院の外来、デイケア、病棟で行われた。介入群と統制群ともにベースライン評価を実施した。その後、介入群に対して認知機能リハビリテーション NEAR を実施した。治療者は、各患者の認知機能プロフィールや機能水準などに基づいた個別の認知課題メニューを作成した。治療者は、介入の中で、患者が成功体験を得て自己効力感を高められるよう、無誤謬

表3 介入群と統制群の認知機能の変化

	介入群	統制群	主効果：群別F値	効果サイズ
言語記憶	0.88 (0.68)	0.41 (0.77)	14.88***	$\eta^2=0.20$
作業記憶	0.35 (0.70)	-0.26 (0.55)	11.78***	$\eta^2=0.17$
運動速度	0.35 (1.21)	0.67 (1.56)	0.02	$\eta^2=0.00$
言語流暢性	0.52 (0.84)	0.01 (0.85)	5.40*	$\eta^2=0.08$
注意	0.24 (0.67)	0.04 (0.77)	1.71	$\eta^2=0.03$
遂行機能	0.64 (1.30)	0.34 (1.33)	14.28***	$\eta^2=0.20$

N=62(介入群 40, 統制群 22), * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$

数字は平均値, ()内は標準偏差を示す

学習の場を設け、正のフィードバックや、戦略の使用を強化するため、課題遂行プロセスの言語化を促した。各60分週2回の認知課題セッション、週1回の言語セッションを行った。6か月経過、あるいは48回の認知課題セッションを修了した時点で、治療の1サイクルが終了したと見なした。介入後には、JART-25以外の評価を実施した。統制群は、投薬管理を中心とする通常通りの治療(treatment-as-usual)を6か月間継続し、その前後でQOL(MOS SF-36v2)以外の評価を行った。処方内容が一部変更された例が介入群で14件、統制群で0件あったが、非定型抗精神病薬の種類には変更はなく、介入後のクロルプロマジン換算量も、両群では統計的に有意な差はなかった。なお、治療スタッフはNEAR原案者のMedalia博士による治療者訓練を5日間にわたり受け、その後は治療者スーパービジョンを受けている。対象者のセッション出席率は平均88.6%であった。

統計学的解析にはSPSS for Windows ver. 16を用いた。

結果

1. 認知機能への効果

介入群と統制群の介入前の評価項目に有意な群間差がないかどうかについて、t検定を行って検討した。表2に示すように、介入前評価では複数の領域で介入群と統制群の間に統計的に有意な差があった。認知機能評価では、言語記憶($t(60)=-3.56$, $p<0.001$)、作業記憶($t(60)=-2.09$,

$p<0.05$)、運動速度($t(60)=-2.19$, $p<0.05$)、注意($t(60)=-2.26$, $p<0.05$)で、介入群は統制群より有意に高いスコアを示した。遂行機能($t(60)=-2.46$, $p<0.05$)では統制群が介入群より優れていた。

そこで、介入群と統制群の介入前後の認知機能の変化について、介入前の認知機能評価スコアを共変量として一元配置共分散分析を行って検討した。表3に示すように、介入前の認知機能評価で統制したところ、介入前後の変化に関して介入群が統制群と比較して有意に大きな改善を示した。すなわち介入群の言語記憶($F(1, 59)=14.88$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.20$)、作業記憶($F(1, 59)=11.78$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.20$)、言語流暢性($F(1, 59)=5.40$, $p<0.05$, partial $\eta^2=0.08$)、遂行機能($F(1, 59)=14.28$, $p<0.001$, partial $\eta^2=0.20$)における介入前後の増加は、統制群に比較して統計的に有意に大きかった。効果サイズは0.08~0.20と小さかった。

2. 精神症状への効果

精神症状については、ベースラインで介入群と統制群の間に統計的に有意な差はなかった。また、介入群と統制群の介入前後の精神症状の変化について、t検定を用いて群間比較を行った。介入群、統制群それぞれにおいて、介入前後で精神症状の有意な変化はなかった。

3. QOLへの効果

介入群の介入前後のQOL変化について、対応のあるt検定を行って検討した。表4に示すように、身体機能($t(14)=-3.16$, $p<0.01$, $r=0.63$)

表4 介入群のQOLの介入前後の変化

	介入前	介入後	効果サイズ
身体機能	45.74(8.99)	50.44(7.25) **	r=0.63
日常役割機能(身体)	36.69(13.33)	44.19(11.23)	r=0.43
身体の痛み	52.66(9.20)	49.47(12.03)	r=0.27
社会生活機能	35.18(15.26)	43.51(10.97) *	r=0.45
全体的健康感	41.25(6.41)	39.67(7.40)	r=0.21
活力	45.94(8.20)	48.19(10.51)	r=0.26
日常役割機能(精神)	40.98(13.60)	42.39(12.61)	r=0.10
心の健康	42.38(7.90)	42.02(10.08)	r=0.04

N=15, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

数字は平均値, ()内は標準偏差を示す

と社会生活機能($t(14) = -1.95$, $p < 0.05$, $r = 0.45$)において介入後に有意な改善がみられ, おのおの中程度の効果サイズを示した。

考察

試験的な段階ではあるが, 認知機能リハビリテーション NEAR を導入することにより, 統合失調症と統合失調感情障害患者の言語記憶, 作業記憶, 言語流暢性, 遂行機能が改善する可能性が示唆された。統合失調症の主要な認知機能障害である言語記憶, 遂行機能をはじめ複数の認知領域で改善が示唆されたが, 一方, 運動速度や注意の改善が得られなかったことは今後の課題と考えられる。改善が得られなかった点についての解釈としては, 本研究で採用した認知機能尺度 BACS-J の運動速度と注意は目と手の協応を必要とする課題であり, 認知機能リハビリテーション NEAR ではパソコンを用いて課題を行い, マウス操作は必要なものの, 実際の手作業は行わないことが関連している可能性が挙げられる。

精神症状に変化が認められなかったことは, 認知機能リハビリテーションに関する先行研究の結果とおおむね一致している¹¹⁾。本研究の結果は, 認知機能障害が精神症状と独立した問題であるという見地⁹⁾とも合致している。

対象となるサンプルは小さかったものの, QOL の変化のうち身体機能と社会生活機能に中程度の効果サイズを伴う改善があったことは興味

深い。特に, 社会機能の変化は認知機能リハビリテーションの重要な課題であることから, 本手法の有用性を示している。

作業記憶と遂行機能は, 統合失調症の機能的転帰と深く関連した認知機能である⁷⁾。これら機能の改善と社会生活機能の改善がみられたことは, 認知機能リハビリテーションが統合失調症の機能的転帰に寄与する可能性を示唆している。

まとめ

本研究の限界としては, 便宜サンプルを用いていること, 治療実施者と効果評価者が一部重複していることなどが挙げられる。よって, 結果は慎重に解釈する必要がある。

本研究では, 限定された結果ながら, 介入群は統制群に比較して, 認知機能や QOL の一部の指標に改善がみられた。また, 先行研究の結果と一致して, 精神症状には変化は認められなかった¹¹⁾。

フィージビリティスタディの次の段階は効果研究であり, RC デザインの採用, 治療設定や他の社会心理的治療条件, つまりセラピスト曝露時間の統制が必要である。さらに次の課題は, 内発的動機づけを直接測定し, 認知機能リハビリテーション NEAR への参加による内発的動機づけの変化を調査することである。

RCT (randomized controlled trial) にて認知機能改善効果が確認された場合, 次の段階として,

機能的転帰への般化促進が課題として挙げられる。McGurk ら¹⁰⁾は、認知リハビリテーションの治療効果についてメタ解析を行い、機能的転帰の改善効果は、認知リハビリテーションとその他の心理社会的リハビリテーションとの組み合わせによって得られることを示唆している。したがって、就労支援プログラムとのリエゾンや、デイケアなど包括的リハビリテーションプログラム内の他のスタッフとのリエゾンの強化が求められる。また、本研究では比較的若年傾向の患者を対象者としたが、機能水準が限定されていたり、高齢の患者を対象とする場合は、認知機能リハビリテーション NEAR への参加を就労や復学以外のリハビリテーション目標との関連づけにより動機づけることが必要である。例として、より充実した余暇の過ごし方や、ADL の改善が挙げられる。認知リハビリテーションが、より幅の広い患者層やニーズに応えられるプログラムとなることが望まれる。

謝辞：本研究は、平成 20-22 年度科学研究費補助金基盤研究(C) (課題番号 20530630) の助成により遂行できた。

付記：本稿は第 9 回「精神疾患と認知機能研究会」で発表した内容をもとに加筆修正したものである。

文献

- 1) Bandura A : Self-Efficacy : The exercise of control. WH Freeman/Times Books/Henry Holt & Co New York, 1997
- 2) Choi J, Medalia A : Intrinsic motivation and learning in a schizophrenia spectrum sample. *Schizophr Res* 118 : 12-19, 2010
- 3) Eccles JS, Wigfeld A : Motivational beliefs, values, and goals. *Annu Rev Psychol* 53 : 109-132, 2002
- 4) 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
- 5) Gee JP : Learning and Games. In : Salen K, ed. *The Ecology of Games : Connecting Youth, Games, and Learning*. The John D. and Catherine T. MacArthur Foundation Series on Digital Media and Learning. The MIT Press, Cambridge, MA, pp 21-40, 2008
- 6) Gold JM : Cognitive deficits as treatment targets in schizophrenia. *Schizophr Res* 72 : 21-28, 2004
- 7) Greenwood KE, Landau S, Wykes T : Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for improved functional outcome within cognitive remediation therapy. *Schizophr Bull* 31 : 910-921, 2005
- 8) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, et al : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia : Validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neuroscience* 61 : 602-609, 2007
- 9) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 : 261-276, 1987
- 10) McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, et al : A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164 : 1791-1802, 2007
- 11) Medalia A, Choi J : Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychol Rev* 19 : 353-364, 2009
- 12) Medalia A, Freilich B : The Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) model : Practice principles and outcome studies. *Am J Psychiatr Rehab* 11 : 123-143, 2008
- 13) Nakagami E, Xie B, Hoe M, et al : Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia : Testing mediator and moderator effects. *Schizophr Res* 105 : 95-104, 2008
- 14) Ryan RM, Deci EL : Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am Psychol* 55 : 68-78, 2000
- 15) 植月美希, 松岡恵子, 金吉晴, 他 : 日本語版 National Adult Reading Test (JART) を用いた統合失調症患者の発病前知能推定の検討. *精神医学* 48 : 15-22, 2007

■ 統合失調症における薬物治療 —— ⑥

統合失調症における認知障害に 対する非定型抗精神病薬の有効性

Key Points

松岡 洋夫^{1*,2)} 小松 浩³⁾ 本多 奈美¹⁾ 松本 和紀²⁾

1) 東北大学大学院 医学系研究科 精神神経学分野 *教授

2) 東北大学病院 精神科 3) 宮城県立精神医療センター

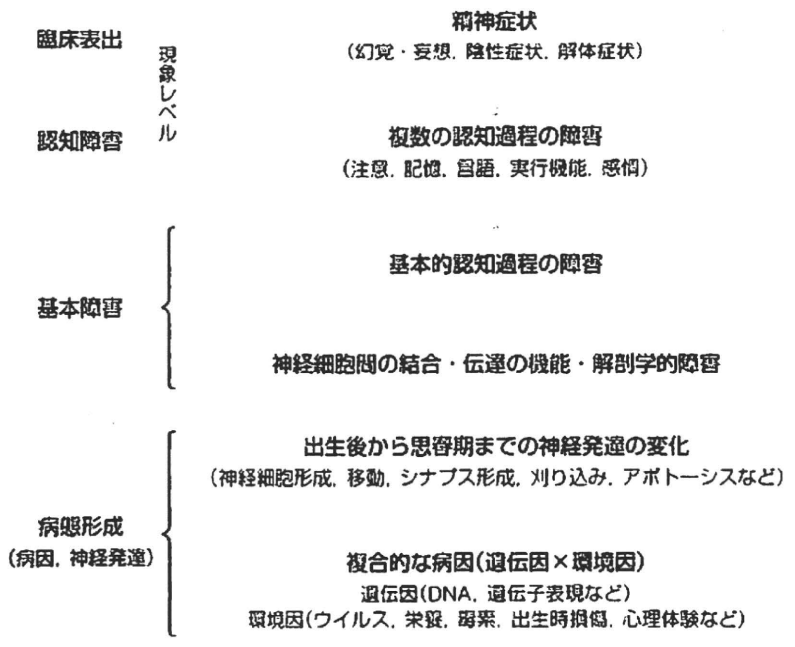
- ① 認知障害は統合失調症の病態の中核であり、長期予後や機能的転帰などの臨床特徴を決定する。
- ② 非定型抗精神病薬は認知障害を軽度改善するが、その効果は慢性統合失調症では定型抗精神病薬より明らかに優れているとは言い難い。
- ③ 非定型抗精神病薬は精神病の初発患者や超ハイリスク者の一部で明らかに認知機能を改善し、その場合、長期予後を改善することが期待される。
- ④ 米国においては、産学官民連携で認知機能自体を治療標的とした創薬が展開している。

はじめに

認知障害は、統合失調症が疾患として提唱された約1世紀前からすでに、その病態の中核と考えられてきた。統合失調症でみられる認知障害は認知機能全般にわたる障害であるが、とくに注意、記憶、実行機能の障害が目立ち、精神病症状の発症以前から出現することが明らかになってきた¹⁾。なお、その障害の質と経過の特徴は、認知症でみられる認知障害とはまったく異なる。また、統合失調症でみられる認知障害は、治療の最終目標となる長期予後や機能的転帰に対して精神症状以上に強い影響力をもっていることが明らかになり、最近では認知障害を統合失調症の診断基準に加えようとする動きや²⁾、認知障害自体を統合失調症の治療標的と位置づけた新たな認知改善薬の開発がかなり進展している³⁾。

なぜ認知障害か？

図1はAndreasen⁴⁾によって提唱された統合失調症の病態である。病因には遺伝因と環境因が想定され、いわゆる多因子病と考えられ、一方の要因だけでは発症せず両者の相互作用で発症すると推定されている。遺伝因には数十個の候補遺伝子(遺伝子多型など)が見つかっており、一方、環境因には胎生期も含めて発症前までのさまざまな脳器質性損傷と心理社会的要因が知られている。こうした複合的病因によってニューロンの発達が障害され、脳の構造的変化や機能的変化が起こり、最終的に神経伝達物質の偏倚を伴う神経ネットワークの機能障害に帰結する。これを基盤にして、基本障害としての認知障害が出現し、何らかの引き金によって精神症状や行動変化がもたらされると考えられている。



統合失調症の病態モデル

(文献4)より引用改変)

したがって、図1のように認知障害は病態の中核に位置し、病因研究における生物学的指標となる。一方で、認知障害は精神症状の基盤にあることから、診断的に重要な意味をもち、本質的な治療標的になることが理解できよう⁵⁾。なお、従来の第1世代(定型)抗精神病薬のドパミン遮断による抗幻覚妄想作用は、精神症状次元に対する対症療法の意味合いが強い。

非定型抗精神病薬への期待と現実

1 抗精神病薬開発の歴史

1950年代にフェノチアジン系のクロルプロマジンが登場し、統合失調症の本格的な薬物療法が始まり、第1世代の“定型”抗精神病薬によって幻覚、妄想を中心とした陽性症状に対する治療が進展し、これとともに統合失調症のドパミン(D₂)仮説が確立されていった。

しかし、陽性症状以外の意欲・感情面や対

人機能面の障害である陰性症状の治療が立ち遅れ、ドパミン(D₂)以外の神経伝達物質への関心が高まるとともに、一方で社会技能訓練をはじめとした心理社会療法が発展した。

1990年代には定型抗精神病薬による錐体外路性副作用の出現しにくいserotonin dopamine antagonist (SDA)やmulti-acting receptor targeted agent (MARTA)と呼ばれる第2世代の“非定型”抗精神病薬が続々と登場し、陰性症状やさらに認知障害に対する治療効果が期待されるようになった。

2 非定型抗精神病薬の

認知改善作用への期待

非定型抗精神病薬は、定型抗精神病薬の特徴であるラットでのカタレプシー惹起作用(黒質・線条体のドパミン遮断による)が弱いかほとんどないため“非定型”と呼ばれるが、最大の利点は副作用としての錐体外路症状(パーキンソニズムなど)の回避である。

認知機能に対する影響に関しては、定型抗精神病薬では、①ドパミン(D₂)遮断作用による実行機能や反応速度の障害、②フェノチアジン系抗精神病薬および錐体外路性副作用に対して投与する抗パーキンソン病薬による学習・記憶の障害などにより認知機能を悪化させる可能性がある。一方で、非定型抗精神病薬では、①ドパミン遮断作用が弱いために実行機能や反応速度の障害が起きにくく、②内在性抗コリン作用が弱いために抗パーキンソン病薬の投与が不要な場合が多く、さらに③セロトニン5HT_{2A}拮抗作用による前頭葉でのドパミン増加に伴う実行機能の改善や⁶⁾、グルタミン酸系NMDA受容体への作用による積極的な認知機能の改善が期待された。

3 認知改善作用に関する定型および非定型抗精神病薬の比較研究

1993～2004年までに公表された定型と非定型の抗精神病薬を比較した初期の41研究のメタ解析では⁷⁾、定型抗精神病薬と比較して非定型抗精神病薬は、学習、処理速度、言語流暢性、運動技能の改善に関して軽度ではあるが優れていた。また、非定型抗精神病薬の間では注意や言語流暢性などにおいて認知改善のプロフィールが異なることも示された。しかし、研究方法上のさまざまな問題(練習効果、スポンサーシップ、公表バイアス、前治療薬や抗コリン薬の影響など)も指摘され、明確な結論は得られなかった。

非定型抗精神病薬の優位性を示すために、定型抗精神病薬としてしばしばブチロフェノン系のハロペリドールが比較に用いられる。しかし、上述のようにもし定型抗精神病薬が認知機能を悪化させるとしたら、それとの比較でみた非定型抗精神病薬の認知改善は見かけ上のものかもしれない。ハロペリドールの認知機能への影響を検討した研究のメタ解析

では⁹⁾、ハロペリドールによって処理速度と言語流暢性は悪化するが認知機能全体としてはわずかに改善することから、ハロペリドールとの比較で報告されてきた非定型抗精神病薬の認知改善は、処理速度と言語流暢性を除き真の効果である可能性が示唆された。

最近、米国の多施設による大規模研究で有名なCATIE研究(The Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness study)において、定型(ペルフェナジン)と非定型(オランザピン、リスベリドン、クエチアピン、わが国では未発売のziprasidone)の抗精神病薬の認知改善作用が817人の統合失調症患者で比較された⁸⁾。治療18ヵ月後の時点で、すべての薬剤で軽度の認知改善作用を認めたが、予想に反してフェノチアジン系のペルフェナジンによる効果をもっとも優れており、しかもそれはオランザピン、リスベリドンより有意に優れていた。健常者84人を対照群として、初発の統合失調症患者104人におけるオランザピンとリスベリドンの認知改善効果を検討した研究で¹⁰⁾、これらの薬剤で改善した認知機能の程度は、健常者における検査反復に伴う一種の学習効果(練習効果: practice effect)とほぼ同等であり、薬物自体による純粹の認知改善は乏しいことが指摘された。

以上のように、認知機能に対する非定型抗精神病薬の改善作用はわずかなものであり、統合失調症の長期予後や機能的転帰を確実に改善するものとは考えがたく、非定型抗精神病薬の認知改善に関する有用性は誇張されすぎてきたといえる¹¹⁾。たとえば、統合失調症では、記憶、注意、作業記憶、問題解決、処理速度、社会認知で、健常者の平均値と比べて標準偏差(SD)の1.5～2倍以下の遂行障害を示すが²⁾、非定型抗精神病薬での認知改善の程度は練習効果を含めてSD×0.2～0.4であり⁷⁾、統合失調症でみられる認知障害を十分

に改善し、病前の機能状態まで回復させることは期待できない。なお、認知障害以外の陽性症状、陰性症状、気分症状に関しては、重篤な副作用(無顆粒球症など)を惹起しやすいクロザピンだけが薬物治療抵抗性患者において明らかに有効であるが、ほかの非定型ならびに定型抗精神病薬のなかで突出した効果を示す薬剤はなく、現時点では抗精神病薬は個人ごとに有用性と安全性のバランスで経験的に選択せざるを得ない¹¹⁾。

4 非定型抗精神病薬の認知改善作用に関する今後の課題

前述のCATIE研究では、対象患者の平均年齢は40.9歳で、平均治療期間は14.3年と慢性患者が大半を占めていた⁸⁾。ところで、前駆期から発症後の早期経過(3~5年程度)における治療が、長期予後に大きく影響するという臨界期仮説がある。この仮説は、脆弱ではあるが可塑性のある臨界期に十分な治療を行うことで、精神病の予後や経過が改善されることを含意している¹⁾。この視点から、初発患者や近年研究が急速に進展してきた精神病の超ハイリスク者に対する早期介入において、非定型抗精神病薬による認知改善作用が期待されているが研究はまだ少ない。

精神病の初回エピソードに関する最近の研究で¹²⁾、入院した77人の未治療患者を対象に、無作為にリスペリドンとオランザピンを割り付け、ベースライン(入院当日で、薬物未投与)、1ヵ月後、6ヵ月後と認知機能を評価した。治療後6ヵ月時点で対象患者の30%において、ベースラインから17~54%の認知改善を示した。さらに、途中で薬物が中止となった群も6ヵ月時点で治療継続群と同等の認知改善を示したことから、薬物による認知改善作用は投与後数ヵ月以内で出現し、それが薬物継続の有無とは関係なく少なくとも6ヵ月

時点まで持続することが示された。この結果は、非定型抗精神病薬で認知が改善する“著効例”の存在を示唆しており、多くの臨床家が実感しているところでもある。この研究での著効例の予測因子としては、ベースラインでの認知障害の程度が強いこと、次に病前の低い学業成績やIQなどが特定された。

萌芽的な精神病症状が出現している超ハイリスク者を対象として、薬物療法と心理社会療法を組み合わせた包括的治療によって認知機能が改善するかどうかを検討した研究で¹³⁾、対象患者の半数で20%以上の社会機能と役割機能が改善し、それらは認知機能(学習・記憶、処理速度、運動速度)の改善と関連していた。したがって、超ハイリスク者の一部において、早期の包括的治療介入が長期予後や機能的転帰を改善させる可能性がある。ただし、この研究では非定型抗精神病薬が使用されたのは対象の約半数においてであり、ほかには抗うつ薬や感情調整薬が投与されており、認知改善が非定型抗精神病薬によるものかどうかは明らかになっていない。

認知改善薬の開発に向けての パラダイムシフト

米国では産学官民の連携で、新たな認知改善(認知増強)薬の開発が進んでいる。具体的には、病態の中核的な認知障害を明らかにして、創薬の標的となる認知評価バッテリーと研究デザインの確立を目指したMATRICSプロジェクト(Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia project)と、認知改善薬の選択と有用性の評価のための研究ネットワークであるTURNSプロジェクト(Treatment Units for Research on Neurocognition and Schizophrenia project)を立ち上げて創薬が展開し

認知改善薬の候補

	認知障害改善作用	精神症状改善作用
コリン作動薬		
DMXB-A (α_7 -ニコチン作動薬)	+	-
xanomeline (ムスカリン M ₁ , M ₄ 作動薬)*	+	+(症状全般)
ドネペジル(Ach分解酵素阻害薬)	-	-
rivastigmine (Ach分解酵素阻害薬)	-	-
galantamine (Ach分解酵素阻害薬)	+	-
ドバミン作動薬		
DAR-0100 (dihydropyridine) (D ₁ 作動薬)	-	-
グルタミン酸作動薬		
glycine (NMDA 受容体作動薬)	-	+(陰性症状)
D-cycloserine (NMDA 受容体作動薬)	-	+(陰性症状)
D-alanine (NMDA 受容体作動薬)	-	+(陰性症状)
sarcosine (NMDA 受容体作動薬)	-	△(症状全般)
GLYT1 inhibitors (NMDA 受容体作動薬)	-	-
AMPAkines (CX-516) (AMPA 受容体作動薬)	+	-
mGlu2/3 作動薬(代謝調整型受容体作動薬)	未検	+(陽性症状)

* : 文献14)より追加
 + : 効果あり - : 効果なし △ : やや効果あり

(文献3)より引用改変)

ている³⁾。現在、認知改善薬の候補にあがっているのは以下の通りである。

- 1) アセチルコリン作動薬：抗認知症薬の治療標的でもある。注意、記憶、処理速度、感覚ゲーティングの改善が期待される
- 2) ドバミン作動薬：ドバミン(D₁)と関連し中脳皮質系回路などを介した前頭葉の作業記憶、実行機能の改善が期待される
- 3) グルタミン酸作動薬：NMDA受容体の拮抗薬(PCP、ケタミン)は中毒精神病を惹起するが、作動薬は神経発達、神経可塑性と関連して認知機能の改善が期待される。

具体的な開発状況を表1に示した^{3, 14)}。

おわりに

統合失調症は、均一な原因、病態、症状、経過、治療反応性を示す単一疾患ではなく、病態の“異種性”が指摘されている¹⁵⁾。これは、個々の抗精神病薬による認知改善作用に著効例と無効例があることから背けよう。したがって、近い将来には個々の患者の特徴にあわせた個別化された治療が求められるようになるが、その際に臨床症状以上に認知障害の特徴が重要になるであろう。

文献

- 1) 松岡洋夫ほか：統合失調症の早期介入と予防：認知障害の視点。臨床精神薬理。2010(印刷中)
- 2) Keefe RSE : Should cognitive impairment be in-

cluded in the diagnostic criteria for schizophrenia? World Psychiatry, 7 (1) : 22-28, 2008

- 3) Buchanan RW et al : Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. Schizophr Bull, 33 (5) : 1120-1130, 2007
- 4) Andreasen NC : A unitary model of schizophrenia ; Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry, 56 (9) : 781-787, 1999
- 5) 松岡洋夫ほか : 精神疾患の認知障害. 精神疾患における認知機能(山内俊雄編). p173-179. 新興医学出版社. 東京. 2009
- 6) Kasper S et al : Cognitive effects and antipsychotic treatment. Psychoneuroendocrinology, 28 (Suppl 1) : 27-38, 2003
- 7) Woodward ND et al : A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 8 (3) : 457-472, 2005
- 8) Keefe RSE et al : Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. Arch Gen Psychiatry, 64 (6) : 633-647, 2007
- 9) Woodward ND et al : A meta-analysis of cognitive

change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics : dose effects and comparison to practice effects. Schizophr Res, 89 (1-3) : 211-224, 2007

- 10) Goldberg TE et al : Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia : is it a practice effect? Arch Gen Psychiatry, 64 (10) : 1115-1122, 2007
- 11) Tandon R et al : First- and second-generation antipsychotics : learning from CUtLASS and CATIE. Arch Gen Psychiatry, 64 (8) : 977-978, 2007
- 12) Cuesta MJ et al : Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. Brit J Psychiatry, 194 (5) : 439-445, 2009
- 13) Niendam TA et al : The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. Schizophr Bull, 33 (3) : 772-781, 2007
- 14) Shekhar et al : Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. Am J Psychiatry, 165 (8) : 1033-1039, 2008
- 15) 松岡洋夫ほか : 統合失調症の異種性 : オーダーメイド医療を目指して. 脳と精神の医学. 14 (4) : 285-291, 2003

南山堂 好評書籍のご案内

スキルアップのための 薬歴管理サブノート

改訂
2版

くすりのカルテ研究会 著



近年、その重要性が一層高まっている薬歴簿。何が書いてあるのか、どのように書くのか、服薬管理における薬歴活用のPointを即実践で活かすことができるように解説。さらにSOAPを用いた薬歴の記載例など、実例に基づいたケーススタディも充実。

付録には、切り取って使える「要注意薬カード」を収録し、より現場で使える一冊となっている。

主な構成内容

- I 患者情報の管理
 - II 読みやすく読みやすい薬歴
 - III 薬歴を活用した服薬管理
 - IV 患者用の薬歴「お薬手帳」による管理
- 付録 切り取って使える「要注意薬カード」

■A5判 182頁
■定価2,100円
(本体2,000円+税5%)

南山堂

〒113-0034 東京都文京区湯島4-1-11
TEL 03-5689-7855 FAX 03-5689-7857 (営業)

URL <http://www.nanzando.com>
E-mail eigyobu@nanzando.com

第105回日本精神神経学会総会
シンポジウム
サイコーシスの
早期段階における臨床をめぐって

Psychosis 早期段階における心理学的要因

井藤 佳恵, 内田 知宏, 大室 則幸, 宮腰 哲生, 伊藤 文晃,
桂 雅宏, 佐藤 博俊, 濱家 由美子, 松岡 洋夫, 松本 和紀

精神神経学雑誌第112巻第4号別刷

平成22年4月25日発行

PSYCHIATRIA ET NEUROLOGIA JAPONICA

Annus 112, Numerus 4, 2010