201122118A

厚生労働省障害者対策総合研究事業

# うつ病患者に対する復職支援体制の確立
# うつ病患者に対する社会復帰プログラムに関する研究

平成23年度　総括分担研究報告書

研究代表者　秋山　剛

平成24(2012)年３月

# 目　次

Ⅰ．総括研究報告
うつ病患者に対する復職支援体制の確立
うつ病患者に対する社会復帰プログラムに関する研究……秋山　剛　5

Ⅱ．分担研究報告
1．リワークプログラムの効果評価尺度としての復職準備性評価シート
(Psychiatric Rework Readiness Scale ; PRRS)に関する検討　……酒井　佳永　33

2．リワークプログラム参加者の復職後の就労予後に関する調査研究……五十嵐良雄　39

3．リワークプログラムの実施状況と利用者に関する調査研究……五十嵐良雄　47

4．スタッフおよび管理者のための教育システムの開発と標準的な
リワークプログラム教育ビデオの作製……五十嵐良雄　71

5．リワーク支援ネットワークの構築……秋山　剛　89

6．うつ病患者に対する復職支援体制の確立
うつ病患者に対する社会復帰プログラムに関する研究
向精神薬連続投与が運転技能に与える影響……尾崎　紀夫　107

7．うつ病患者に対する復職支援体制の確立
うつ病患者に対する社会復帰プログラムに関する研究
―認知リハビリテーションの応用……中込　和幸　117

8．うつ病患者に対する復職支援体制の確立
うつ病患者に対する社会復帰プログラムに関する研究……中村　純　127

# Ⅰ　総括研究報告

平成23年度厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
うつ病患者に対する復職支援体制の確立
うつ病患者に対する社会復帰プログラムに関する研究
（総括）研究報告書

研究代表者　　秋山　剛　　ＮＴＴ東日本関東病院精神神経科部長

研究要旨

職域におけるうつ病患者への支援については、リワークプログラムの効果の確認、リワークプログラムの質の確保、リワーク支援ネットワークの構築、職場復帰を踏まえた薬物療法の適正化指針の作成、認知リハビリテーションの復職支援への応用、職場復帰に関する指標の確立が重要な課題である。

今年度本研究では、リワークプログラムの効果に関するRCTについて、データの収集を開始し、リワークプログラムの効果評価を行う際の１つのアウトカム指標である復職準備性評価シート（Psychiatric Rework Readiness Scale；PRRS）による評価と人口統計学的、臨床的な要因との関連、PRRSが一定期間における対象者の変化を鋭敏にとらえることが可能であるか、についての検討を行った。リワークプログラムの質の確保については、リワークプログラムの実施状況と利用者に関する調査研究およびスタッフおよび管理者のための教育システムの検討を行った。

リワーク支援ネットワークの構築については、ネットワークで用いるツールが開発され、産業医による内容の確認が行われた。今後、ネットワークで、ツールを試行する際の課題についても、検討が行われた。

職場復帰を踏まえた薬物療法の適正化指針の作成については、眠気を惹起する鎮静系抗うつ薬の連続投与が就労機能に与える影響を検討した。鎮静系抗うつ薬であっても、慎重かつ適切な使用により、運転を含めた日常業務遂行など、うつ病患者の社会復帰を妨げないことが示唆され、また、抗うつ薬は脳活動性に影響し、抗うつ薬の種類により異なることが確認された。

認知リハビリテーションの復職支援への応用については、うつ病患者を対象に認知機能評価（BACS：The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia）を実施し、統合失調症患者との比較、様々な臨床指標および語流暢課題遂行中のNIRS（Near-Infrared Spectroscopy）データとの関連性について検討を行った。また、うつ病患者の認知リハビリテーションに有用なソフトウェアの選定のために、統合失調症を対象に用いられているソフトウェアに関する課題分析を行なった。うつ病患者の認知機能障害は、統合失調症と比較して全体的に軽度であるが、プロフィールは大きく異ならないため、統合失調症に用いられているソフトウェアを適用可能と考えられた。また、GAFや前頭葉機能との関連性では、うつ症状に比して認知機能障害が強く、復職支援における認知機能の改善の重要性が示唆された。

職場復帰に関する指標の確立については、復職決定時の精神症状評価や認知機能評価だけでは復職の成功の予測がつきにくく、対人関係や環境制御能力などが影響する可能性が示唆された。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属研究機関における職名

| | | |
|---|---|---|
| 五十嵐良雄 | メディカルケア虎ノ門 | 院長 |
| 尾崎　紀夫 | 名古屋大学大学院医学系研究科 | 教授 |
| 中村　　純 | 産業医科大学医学部精神医学 | 教授 |
| 中込　和幸 | 国立精神・神経医療研究センター | 上級専門職 |
| 酒井　佳永 | 跡見学園女子大学文学部臨床心理学科 | 准教授 |


A．研究目的

今年度の本研究の目的は、以下のようである。

【復職準備性評価シートについての検討】

リワークプログラムを中心とするうつ病の早期発見から職場復帰に至る包括的治療に関する研究」で開始されたRCTについて、リクルート方法、研究フォーマットをを改善し、データ収集を開始した。

RCTそのものに関するデータ解析は初年度に行えないため、初年度は、復職援助プログラムの効果評価を行う際の１つのアウトカム指標である復職準備性評価シート（Psychiatric Rework Readiness Scale；PRRS）による評価と人口統計学的、臨床的な要因との関連、RRSが一定期間における対象者の変化を鋭敏にとらえることが可能であるか、について検討した。

【リワークプログラムの実施状況と利用者に関する調査研究】

本調査は、医療機関で行われるリワークの運営状況と利用者の背景を明らかにすることを目的とした。

【スタッフおよび管理者のための教育システムの検討】

リワークプログラムの研修については、①スタッフおよび管理者のための教育システムの開発、②標準的なリワークプログラムの定義、③リワークプログラムの全容が理解されるような教育ビデオを作製するのに必要な技術や方法の検討、④教育ビデオを作成が、必要である。今年度は、①の「スタッフおよび管理者のための教育システムの開発」に関する検討を行った。

【リワーク支援ネットワークの構築】

リワーク支援を円滑に行うためには、

②　治医による本人への治療的援助の質の向上

②主治医と産業医の情報交換や協働の円滑化、

を図る必要がある。

現状では、リワーク支援における主治医、産業医の機能は、個々の医師の知識、経験、技量に大きく依存している。そのため、医師によっては、十分なリワーク支援が実現されない場合がある。この問題を解決するためには、①、②に関する、具体的なツールを作成することが有効であると考えられる。このようなツールを開発できれば、地域におけるネットワークシステムの構築を実現できる可能性がある。初年度においては、システムツールの開発を目的とした。

【職場復帰を踏まえた薬物療法の適正化指針の作成】

眠気を惹起する鎮静系抗うつ薬の連続投与が就労機能に与える影響を検討した。健常者を対象に、模擬運転装置と近赤外分光法装置を用いて、抗うつ薬連続投与下で、経時的に運転作業課題と認知機能課題、脳活動性計測を施行した。

【認知リハビリテーションの応用】

本研究では、うつ病患者の復職を支援するための認知リハビリテーションNEAR（Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation）のプログラムの開発を目的とする。今年度は、うつ病患者の認知機能障害プロフィールをはじめ、その実態を明らかにするために、うつ病患者48名を対象に認知機能評価（BACS：The Brief Assessment of Cogni-

tion in Schizophrenia）を実施し、統合失調症患者34名との比較、様々な臨床指標および語流暢課題遂行中のNIRS（Near-Infrared Spectroscopy）データとの関連性について検討を行った。さらに、うつ病患者の認知リハビリテーションに有用なソフトウェアの選定のために、統合失調症を対象に用いられているソフトウェアに関する課題分析を詳細に行い、課題分析表を作成した。

【職場復帰に関する指標】

過去に我々は、日本語版自記式社会適応度評価尺度Social Self-Adaptation Evaluation Scale Japanese version（SASS-J）を用いて、うつ病勤労者はSocial self-adaptation evaluation：SASS-J得点が低いことを報告した。

今回の研究目的は

1）日本語版のSASS-Jが臨床的に有用性

2）復職時の精神症状やSASS-J得点、認知機能の観点から復職成功群と復職失敗群の差異

を検討することとした。

B．研究方法

【復職準備性評価シートについての検討】

復職援助プログラム効果研究の予備的研究のために、2008年10月から2011年10月までに、企業の健康管理室および都内クリニック、病院、ホームページを通じて募集した25人を対象とした。

2）評価

調査担当者が、研究導入時、研究導入の3か月後、復職時に面接及び質問紙評価を行い、以下の評価項目について評価を行った。

評価項目は、①年齢、性別、教育年数などの人口統計学的要因、②研究導入時点における過去の総休職期間、休職回数などの職業的要因、③抑うつ症状の評価として、Beck Depression Inventory（BDI）とハミルトンうつ病評価尺度（HAM-D）、④社会機能の評価として、Social Adjustment Self-evaluating Scale（SASS）、⑤対処行動の評価としてCoping Inventory for Stressful Situations（CISS）、⑥PRRSとした。

3）統計解析

研究導入時点におけるPRRSの得点が、人口統計学的要因、職業的要因、抑うつ症状、社会機能、対処行動、非機能的認知、認知機能とそれぞれどのように関連するかについてPearson積率相関係数を用いて検討した。また研究導入時から導入3ヶ月後にかけての各評価尺度の変化について、対応のあるt検定を用いて検討を行った。

【リワークプログラムの実施状況と利用者に関する調査研究】

2011年10月1日現在における、うつ病リワーク研究会正会員の所属する医療機関、およびその利用者を対象とした。調査は郵送によるアンケート方式で、2011年10月12日に発送し、2011年12月17日までに回収した。

調査票は、施設の運営状況等を調査する「施設用」と当該施設のリワーク利用者の状況等を調査する「個人用」に分かれている。いずれも回答は当該施設の医師またはスタッフに依頼した。「施設用」は、回答期間中の任意の1日の状況とした。「個人用」は、2011年10月3日から9日までの7日間に、当該施設においてリワークに登録されている患者、登録制度がない場合は同期間内にリワークに参加した患者を対象とし、利用者1名につき1枚の記入を依頼した。

【スタッフおよび管理者のための教育システムの検討】

リワークプログラムのスタッフのために、様々な研修会が行われてきている。初期には主に基礎的な内容の研修がなされて、リワーク医療機関やこれから始めようとしている医療機関

のスタッフや管理者に対して、リワークの本質を理解して貰えるような研修を行った。その後、経験者向け研修（実施済み）や管理者向け研修（H24.2.29現在未実施）などが追加された。各種研修会を通じて、教育システムについて試行錯誤を続け、対象者、年間開催回数、開催場所、参加人数、講師の構成、研修内容と方法について、1）講師同士の情報交換、2）参加者からの聞き取り、3）会場でのアンケート調査などをもとに検討した。

【リワーク支援ネットワークの構築】

1）対象

産業について知識、経験がある精神科医と、メンタルヘルスの管理に詳しい産業医で、ツールの開発、検討を行った。

2）方法

産業について知識、経験がある精神科医が、システムを運用するためのツールの原案を作成した。各段階に関する評価については、従来の研究で作成され、信頼性、妥当性が確認されている職場復帰準備性評価シートを用いることとした。

作成された原案について、メンタルヘルスの管理に詳しい産業医が検討をおこなった。

このシステムは

① 通常の支援は、標準化された形で行う。

② 通常の支援では、リワーク支援が円滑に進まないリスクがあると判断された場合は、経験がある医師のコンサルテーションを求める

という考え方に従って作られている。専門家の資源を有効に活用するために、標準化された手順で共通に進むと考えられる状況では、ツールに従った対応を行い、個別性が高い困難状況が発生していると考えられる場合には、コンサルテーションを得るというシステムを想定する。

ツールにおいては

① 支援の各段階の定義

② 支援の担当者

③ 支援内容

④ 当該の段階から次の段階に進んでよいと判断するための「進行基準」

⑤ 経過や状況が思わしくなく、当該の段階から、より以前の段階に戻るべきであると判断するための「バリアンス基準」

⑥ 当該の支援段階において、コンサルテーションを仰ぐべきであると判断するための「コンサルテーション要請基準」

を定めた。

「コンサルテーション要請基準」とは、上に述べたように、将来の復職が円滑に進まないリスク要因が同定された場合、いたずらに支援期間が経過しないように、経験がある医師のアドバイスを求めるべき基準を定めたものである。

【職場復帰を踏まえた薬物療法の適正化指針の作成】

被験者として、運転免許を有し、日常的に運転を行う健常男性19名が参加し、問診と精神科診断面接（SCID）により身体疾患や精神障害を有さないことを確認した。被験者の平均年齢は38.8歳±6.8（±に続く数値は標準偏差。以下同様）であり、年齢幅は26～49歳であった。

抗ヒスタミン作用の強い、鎮静系抗うつ薬の連続投与の影響を確認する為に、臨床的に汎用される、ミルタザピン（MIR）15mg、トラゾドン（TZD）25mg及びプラセボ（PCB）を用いた二重盲検、クロスオーバー試験法（Wash Out期間は1週間以上）を行った。投与量は臨床的初期投与量とし、投与時間は各被験者の普段の就眠前とした。認知機能に与える影響を確認する為に、薬物内服前、内服翌日、内服9日後の午前の時間帯において、模擬運転装置による運転業務負荷試験、認知機能試験、NIRS装置による前頭葉活動性試験を行い、各測定時点で主観的な眠気（Stanford眠気尺度）を、試験終了後には副作用をそれぞれ質問紙により確認

した。運転業務負荷試験としては、追従走行課題（先行車との車間距離をどれだけ維持できるか）、車線維持課題（横方向での揺れの程度）、飛び出し課題（ブレーキ反応時間）の３課題を、また認知機能試験としてはＣＰＴ（持続的注意）、WCST（遂行機能）、N-Back test（ワーキングメモリ）の３課題を、前頭葉活動性試験としては、言語流暢性課題実施中の前頭部の酸化型ヘモグロビン量の計測を行った。検査前には各被験者に操作方法を十分に教示した上で試験を行った。

【認知リハビリテーションの応用】

１．対象者

対象者は、SCID-Ⅰを用いてDSM-Ⅳ-TRにて単極性あるいは双極性感情障害と診断された患者48名であり、BACSの比較対照群として統合失調症患者34名のデータを用いた。気分障害群については、全例先進医療の対象者であり、うつ病相あるいは寛解期（７名）にあり、躁病相にある者はいなかった。

また、気分障害群のうち、一親等以内に気分障害患者を有する者は10名、その他の精神疾患患者を有する者は７名であった。

２．方法

気分障害患者については、語流暢課題を用いたNIRS検査を施行した。語流暢課題では、ベースライン条件では「あ、い、う、え、お」を声に出して繰り返し、語流暢課題では20秒ごとにそれぞれの語頭音で始まる単語をできるだけ多く言うように各被検者に求めた。

また、NIRS計測では、52chNIRS計測装置（ETG-4000、日立メディコ社製）にて、異なる２つの波長（695nm、830nm）からなる近赤外光を用いて、頭皮から２－３cmの脳皮質における酸素化Hb、脱酸素化Hb、Hb総計の変化を計測した。NIRS波形については課題直前の10s、課題終了後50－55sの平均値をベースラインとして、ベースライン間を線形補正した（integral mode）。解析には、fMRIにおけるBOLD信号と最も相関が強いとされる酸素化Hb変化の課題遂行期間の平均値を用いた。

さらに、気分障害群について、BACSを用いて認知機能の評価を行い、別の研究で計測した統合失調症患者のデータとの比較を行った。また、気分障害群において、BACSの総合評点、サブスケールのスコア、HAM-D17によるうつ症状重症度、GAFによる社会機能評価、NIRSにおける各部位の酸素化Hb濃度変化による前頭葉機能および語流暢課題における行動指標（単語数）の間の相関について検討を試みた。上記指標が必ずしも正規分布していないため、群間比較においてはWilcoxonの順位和検定、相関解析にはSpearmanの順位相関（rho）を用いた。

最後に、現在統合失調症に用いられているゲームソフトウェアについて課題分析を行い、各ソフトウェアがどの認知領域に対して有効であるかを検討し、気分障害を対象とした認知リハビリテーションにおける適切なソフトウェア選択の際の参考資料とした。

【職場復帰に関する指標】

１）日本語版SASS-Jの臨床的有用性に関する研究

うつ病患者194名（就労群　95名、非就労群99名）および健常者128名を対象にSASS-JおよびBeck Depression Inventory（BDI）を施行し、その得点を解析した。なお再検査信頼性を検討するため、健常者にはSASS-JおよびBDIを２週間の間隔をあけて２回施行した。

２）復職時における復職成功群と復職失敗群の差異の検討

産業医科大学病院神経・精神科外来通院患者の中でDSM-Ⅳで大うつ病性障害の診断基準を満たし、休職中だったが復職した患者37名を対象とした。対象患者に対して、精神症状評価尺度にHAM-D、社会適応評価尺度にSASS-

J、認知機能評価にVerbal Fluency Test、N-back、CPTを用いた。背景情報としては投与している薬剤とその投与量、家族背景、本人の生活状況について調査した。復職6ケ月の時点で復職継続していた患者を復職継続群(15名)、6ケ月以内に再休職した患者を復職失敗群（19名）と定義し、その2群を復職決定時に差があるのかを比較検討した。

C．研究結果

【復職準備性評価シートについての検討】

1）復職準備性評価と関連する要因

性別、教育歴（大学卒業or高校卒業)、配偶者の有無、 会社規模(300人以上or300人未満)、診断（大うつ病orそれ以外）によって、導入時のPRRSが異なるかどうかをt検定によって検討したところ、性別は男性（mean＝64.9, SD＝8.0）の方が、女性（mean＝58.3, SD＝8.2）よりも、有意ではないが高い傾向、つまり男性の方が復職準備性が高い傾向が認められた（t＝1.84, p＝0.08)。教育歴、配偶者の有無、会社規模、職位（管理職or非管理職)、診断は、研究導入時のPRRSと有意な関連が認められなかった。

年齢、初診時年齢、勤続年数、休職回数、総休職期間が研究導入時のPRRSと関連するかどうかをPearsonの積率相関係数で検討したところ、いずれとも有意な相関を示さなかった。研究導入時の他の評価尺度（BDI、HAM-D、SASS）と人口統計学的変数との関連を検討したところ、BDIと診断の間に関連があり、大うつ病患者（mean＝25.3, SD＝9.2）は、それ以外（Mean＝17.1, SD＝5.6）よりも有意に抑うつ症状の自己評価が高かった（t＝2.24, P＝0.02）が、他の人口統計学的変数と評価尺度の間に有意な関連は認められなかった。

研究導入時の復職準備性評価（PRRS）と、研究導入時の抑うつ症状（BDI、HAM-D）および社会機能（SASS）との関連を検討した。PRRSとBDI（r＝－0.48, P＝0.019)、HAM-D（r＝0.55, P＝0.005)、SASS（r＝0.528, P＝0.008）の間には、いずれも有意な相関が認められ、抑うつ症状が重症であるほど復職準備性が低く、社会機能が高いほど復職準備性が高いという結果が得られた。

研究導入時のPRRSと対処行動との関連を検討したところ、課題中心対処（r＝0.27, P＝0.20)、情緒中心対処（r＝－0.05, P＝0.80）については復職準備性と有意な関連が認められなかったが、回避中心対処は有意ではないが関連がある傾向が認められ(r＝0.40, P＝0.06)、復職準備性が高いほど、回避中心対処を多く行っている傾向が認められた。

2）研究導入後3か月間におけるPRRSの変化

研究導入後3か月後までに、9人が毛休からドロップアウトし、研究導入後3か月後の評価を行った対象者は16人であった。この16人に対し、対応のあるt検定を行ったところ、PRRSは、研究導入時（Mean＝61.1, SD＝7.0）から研究導入後3ヶ月（Mean＝66.6, SD＝9.8）にかけて、有意ではないが改善する傾向が認められた（t＝2.17, P＝0.053)。他の評価尺度については、BDIが研究導入時（Mean＝22.3, SD＝7.9）から研究導入後3ヶ月（Mean＝14.9, SD＝9.6）にかけて有意に低下していた（t＝2.51, P＝0.02）が、HAM-Dは導入時（Mean＝8.9, SD＝4.6）と導入後3か月後（Meam＝7.9, SD＝6.8）と改善傾向にあるものの有意な変化がなかった。同様にSASSで評価した社会機能についても導入時（Mean＝29.6, SD＝7.2）と導入後3ヶ月（Mean＝32.6, SD＝9.1）では改善傾向にあるものの、有意な変化は認められなかった。CISSについては3つの下位尺度のいずれも有意な変化は認

められなかった。

【リワークプログラムの実施状況と利用者に関する調査研究】

110医療機関のうち89医療機関から回答を得た（回答率（80.9%）。病院が4割、診療所が6割で比率は昨年とほぼ同じであった。リワーク以外のリハビリテーション施設を有している医療機関は61%であり、対象者は「社会生活機能改善を目的とした主に統合失調症患者」が7割、「居場所の提供を目的とした慢性期精神疾患患者」が6割であった。リワークを行う施設ではショートケアで実施する施設が75%、デイケアが68%、デイナイトケアが11%であった。スタッフの業務のうち1日あたりの個別記録作成時間は平均70分であった。現在運用されているリワーク施設全体の定員は1,671人であった。87施設で合計484名のスタッフが勤務していたが、臨床心理士が最も多く全体の3割を占め、精神保健福祉士、看護師、作業療法士と続いた。プログラムの開始にあたり85%の施設では開始条件を定め、主治医変更を求めている施設は73%であった。プログラム開始までの待機期間は平均52日であった。利用にあたって一定のステップを設けている施設は7割であった。スタッフによる評価を実施している施設は9割であり、「標準化リワークプログラム評価シート」は約半数の施設で利用されていた。7割の施設で他院の患者を受け入れており、うち7割の施設が主治医と文書で連絡を取っていた。復職時の勤務先企業の産業医・産業保健スタッフに対する連絡・調整は、書面が最も多く5割、診察時が3割であった。人事労務担当者に対しての連絡・調整も産業医・産業保健スタッフと同様であった。復職後のフォローは外来診療が最も多く8割であったが、復職後のフォローアッププログラムを実施している施設も42%にのぼった。プログラムの内容に関し88施設785プログラムを実施形態ごと5区分に分けたところ「集団プログラム」が3割、「その他のプログラム」と「特定の心理プログラム」と「個人プログラム」が2割であった。医療機関ごとにみると5区分すべてに該当するプログラムを実施している医療機関は36%、4区分に該当している医療機関は34%であった。平成23年10月3日～9日の7日間に登録されていたリワーク利用者1,417人について個別調査を実施した。休職回数は、初回が45%で2回目以上が55%であった。今回の休職期間は平均609日であった。利用者のICD-10による診断の内訳は、F3気分（感情）障害が78%、F4　神経症性障害、ストレス関連障害および身体表現性が12%であった。また、DSM-Ⅳ trによる双極Ⅱ型の可能性がある利用者は28%で昨年より6%増加した。

【スタッフおよび管理者のための教育システムの検討】

・対象者；当初は基礎研修として対象を区別せずに実施してきたが、リワーク医療機関の増加に伴い、実践経験を持った臨床家を対象とした研修の必要性が認められた。また、より良いリワーク医療機関の運営のためには、現場で治療に当たるスタッフがリワークについて理解するだけでなく、管理的立場にある者の理解・協力が不可欠との認識に至った。

・年間開催回数；基礎研修は、現状では年2回程度の開催であるが、うつ病などで休職している患者数に比べて圧倒的に少ない施設数であることを考えるとさらに研修会を行う必要があると思われた。一方、経験者向けの研修は、現状では年1回で十分と思われるが、今後は実践家の増加に伴い、複数回の開催も必要となると予想された。また、管理者向けの研修は当面年1回の開催で十分と考えられた。

・開催場所；現状では東京中心の開催となっているが、各種の研修は全国で行われることが必要という共通認識が得られた。しかし、基礎研修などは、内容が多岐にわたるため講師の人数

も必然的に多くなり、その事が地方開催の足かせとなっているとの指摘もあった。

・参加人数；研修方法とも大いに関連するが、基礎研修で小グループでのディスカッションを含むような実践的な研修を行うのであれば、大規模な研修は困難で、100名以下で行う研修が望ましい。経験者向け研修や管理者向け研修では、より多くのディスカッションが必要と思われ、50名以下が妥当と考えられた。

・講師の構成；スタッフ向けの研修は、基礎研修、経験者向け研修のいずれにおいても、多職種の講師が望ましい。具体的には、医師（うつ病、その他の精神疾患に精通した精神科専門医が望ましい）、看護師、作業療法士、精神保健福祉士、心理士（臨床心理士資格保持者が望ましい）などが挙げられた。管理者向け研修では、病院長や診療部長などの経営・人事にある程度の権限を持った医師、医療経済や税務などに精通した経済学者や専門家、リワーク医療機関で実務経験のある事務長、などが講師としてふさわしいと思われた。

・研修内容と方法；最も多くの議論がなされた部分である。基礎研修では、伝えなければならない内容が多岐にわたり、研修内容が膨大で詰め込みすぎになっていること、講師間で内容に重複が見られること、座学ばかりで参加者同士のネットワーク形成の機会がないことなどが問題となった。経験者向けの研修会では、小グループのディスカッションを実施したが１グループの人数が10名以上と多く、議論が深まり難くかったこと、経験者と言っても経験のレベルに差が大きかったこと、講義の時間が多く参加者の経験や悩みなどの共有が進まなかったことなどが課題として上がった。管理職向け研修では、治療としての重要性のみでなく、自殺予防が叫ばれる現状の中で、うつ病休職者支援の社会貢献や地域への責任といった側面を伝え、経営面でのメリットも理解して貰うことが必要と考えている。

【リワーク支援ネットワークの構築】

開発されたツールがについて、産業医が検討したところ、ツールの内容については、おおむね妥当とされた。一方、これを実際のリワーク支援に適用するために、本人の同意、主治医の協力、企業の同意をどのように得るかについては、

① 情報共有と情報保護の運用
② システム利用による利益と負担の検討
③ システム活用の前提となる、産業医と主治医の間の信頼関係

などについて、検討するべき課題があるという指摘がなされた。

【職場復帰を踏まえた薬物療法の適正化指針の作成】

運転業務負荷試験では、車線維持課題において、MIR群１名がコースアウトし解析から除外したが、３群間に有意な薬剤×測定時間の交互作用を認め（反復測定の二元配置分散分析、$p=0.023$）、対比によりMIR群とTZD群間において有意な交互作用を認めた（$p=0.001$）。測定時間毎に一元配置分散分析を行ったところ、内服翌日のMIR群の横揺れの度合い（変化率）がTZD群と比較し有意に増加していた（$p=0.001$）。MIR群とPCB群間、TZD群とPCB群間では対比による交互作用は認めなかった。内服９日後には３群間で有意差は認めなかった。その他の追従走行課題や飛び出し課題の運転業務負荷試験及び３つの認知機能試験については、３群間で有意な交互作用を認めなかった。

前頭葉活動性試験については、測定時点毎で反復測定の分散分析を行ない、内服９日後の左側前頭葉の一部チャンネル（ch８、ch12、ch16）において、MIR群がTZD群およびPCB群と比較し有意に酸化型ヘモグロビン量が増加した（$p=0.02$、$p=0.02$、$p=0.04$）。言語流

暢性課題成績（産生語数）については３薬剤間で有意差はなかった。

主観的眠気については、３群間に有意な薬剤×測定時間の交互作用を認め（反復測定の二元配置分散分析、$p<0.001$）、対比によりMIR群とTZD群およびPCB群間において有意な交互作用を認めた（$p=0.001$）。測定時間毎に一元配置分散分析を行ったところ、内服翌日のMIR群の横揺れの度合い（変化率）がTZD群およびPCB群と比較し有意に増加していた（$p=0.001$）。TZD群とPCB群間では対比による交互作用は認めなかった。内服９日後には３群間で有意差は認めなかった。また、主観的眠気と運転業務負荷試験成績および前頭葉活動性に有意な相関は認められなかった。

副作用はMIR群で高頻度に認め、眠気の出現率は42%、頭重感は32%であった。TZD群では嘔気が５%であったが、その他の副作用はPCB群と差はなかった。

【認知リハビリテーションの応用】

１）BACSの群間比較

気分障害群と統合失調症群のBACSで得られたｚスコアを比較したところ、総合評点、作業記憶、語流暢課題において気分障害群が有意に高いスコアを示した。注意機能については有意な傾向に止まった。しかし、認知領域ごとのプロフィールは似たパターンを示しており、気分障害群は統合失調症群に比して全体的に軽度であることが明らかにされた。

そこで、気分障害群のうち、双極型と単極型とで差異がみられるかを検討した。双極性障害患者と単極性障害患者の間には人口統計学的データについては有意差は認められなかったが、HAM-D17において双極性障害の方が有意に低い値を示した（単極性障害16.8±6.5、双極性障害10.1±4.5、$P<0.001$）。BACSのｚスコアについてはいずれの認知領域においても有意差は認められず、認知領域ごとのプロフィールも似た傾向を示していた。

２）認知機能、うつ症状重症度、社会機能、前頭葉機能の間の関連性

認知機能の指標であるBACSの総合評点、サブスケールのｚスコアとうつ症状重症度、社会機能、NIRS計測時の行動指標との相関については、BACSの総合評点、サブスケールのｚスコアはうつ症状重症度とは有意な相関は認められなかった。一方、社会機能指標であるGAFとは作業記憶、言語記憶のスコアが有意な正の相関を示した。また、NIRS計測時の語流暢課題成績とは、総合評点、語流暢、言語記憶のスコアが有意な正の相関を認めた。

一方、うつ症状重症度はGAF、語流暢課題成績との間には有意な相関は認められなかった（GAF：rho＝－0.26、n.s.、語流暢課題成績：rho＝－0.02、n.s.）。また、語流暢課題成績とGAFの相関については有意な傾向が認められた（rho＝－0.30、$P<0.1$）。

NIRS計測時の酸素化Hb濃度変化とBACS総合評点、サブスケールのスコア、うつ症状重症度、社会機能との相関については、BACSの総合評点とは右前頭側頭部の領域で有意な正の相関が認められた。さらに注意のスコアとは背外側前頭前皮質や前頭極部を含む広範な領域で有意な相関が認められた。

一方、HAM-D17得点、GAF、語流暢課題成績（単語数）との間には、いずれの領域においても有意な相関は認められなかった。

３）課題分析

現在、統合失調症を対象に実施されている認知リハビリテーションで用いられている69のゲームソフトウェアについて、11の認知領域に分けて、その関連性について検討した。●が強い関連を認めるもの、○は中程度に関連するものを示している。さらに難易度、認知リハビリテーションプログラムの中で適切と思われる導入時期、総合的な評価として、推奨レベルにつ

いても検討した。

【職場復帰に関する指標】

1）日本語版SASS-Jの臨床的有用性に関する研究

・Cronbachのα係数は0.81だった。

・健常者の再検査法では相関係数は0.845（p＜0.001）だった。

・SASS-J得点とBDI得点は有意な負の相関を示していた（$\rho = -0.683$、p＜0.001）

・SASS-Jの平均得点はうつ病患者就労群、非就労群、健常者の3群間で有意差があった（就労群；33.7±7.9、非就労群；25.2±7.8、健常者；36.1±6.0）

・本研究においては就労群と非就労群におけるSASS-Jの最適カットオフ値は25／26だった。

2）復職時における復職成功群と復職失敗群の差異の検討

（ア）　復職6ケ月の時点で復職継続率は44.1%だった。

（イ）　復職継続群と復職失敗群の復職決定時のHAM-Dに有意差は認めなかった。

（ウ）　復職職継続群と復職失敗群の復職決定時のSASS得点に有意差は認めなかったが、下位項目では、「環境の制御」の項目で復職継続群の得点が有意に高い傾向があった。

復職継続群と復職失敗群の復職時の認知機能検査において有意差は認めなかった。復職継続群と復職失敗群の背景情報については、復職失敗群は転職回数が、多い傾向を示した。職場復帰準備性尺度においては、復職成功群の方が家族関係が有意に高得点であり、他人との交流における得点と、戸外での活動の得点が有意に高い傾向にあった。

D．考察

【復職準備性評価シートについての検討】

PRRSによる復職準備性の評価は、年齢、教育歴、配偶者の有無、会社規模、勤続年数などの人口統計学的変数とは有意な関連がなかったが、有意ではないものの、女性の方が低く評価される傾向が認められた。一方、BDI、HAM-D、SASSは性別との関連が認められなかったことから、女性の方が症状が重症であったとは言えない。女性は8人と少ないこと、サンプルの偏りがあることなどを考慮する必要があるが、今後の課題として、女性は男性よりも、休職中に復職への準備を整えにくい可能性があることに留意する必要がある。

PRRSによる復職準備性評価と抑うつ症状(BDI、HAM-D)、既存の社会機能尺度(SASS)との相関は、いずれも有意であり、PRRSで評価した復職準備性は抑うつの重症度や、より全般的な社会機能と関連していることが示された。

復職準備性が、抑うつの症状やより全般的な社会機能と関連することは、概念的にはすでに指摘されているものではあったが、実証的なデータでこれが示されたのは、本研究が初めてである。PRRSが、すでに信頼性、妥当性が確認され、広く利用されている全般的な社会機能尺度であるSASSや抑うつ症状尺度と有意に相関することは、PRRSの併存的妥当性、および構成概念妥当性を示す結果であるといえる。

またPRRSは研究導入3か月間の間に有意ではないが変化する傾向が認められた。これまでの研究で、よくうつ病休職者の評価に使用されている既存の尺度のうち、BDIは3ヶ月で有意に変化したものの、HAM-DとSASSは3か月間に有意な変化が認められなかった。

【リワークプログラムの実施状況と利用者に関する調査研究】

1．リワーク研究会所属の施設と利用者を対象とし、リワーク（復職支援）プログラムの実施状況を調査したところ、リワーク以外のリハビリテーション施設を有している医

療機関は61％であった。

2．87施設で合計484名のスタッフが勤務し昨年より141人増加した。臨床心理士が最も多く全体の３割を占め、精神保健福祉士が２割強、看護師が２割弱であり、その他、作業療法士、産業カウンセラーの占める割合が昨年より増加した。

3．復職時の勤務先企業の産業医・産業保健スタッフに対する連絡・調整は、書面が最も多く５割、診察時が３割、訪問が１割を占めていた。人事労務担当者に対しての連絡・調整も、診察や書面が最も多く各々５割であった。いずれも昨年と比較して割合が減少していた。

4．復職後のフォローは外来診療が最も多く８割であったが、復職後のフォローアッププログラムを実施している施設は42％にのぼり昨年より7.1％増加した。

5．プログラムの内容に関し実施形態により５区分に分類したところ「集団プログラム」が３割、「その他のプログラム」と「特定の心理プログラム」と「個人プログラム」が２割であり、「集団プログラム」の占める割合が昨年より10.8％増加した。医療機関ごとにみると５区分すべてに該当するプログラムを実施している医療機関は36％、４区分に該当している医療機関は34％であった。

6．今回の調査では、平成23年10月所定の７日間に登録されていたリワーク利用者1,417人について個別調査も実施した。休職回数は、初回が45％で２回目以上が55％であった。今回の休職期間は平均609日で昨年より202日増加した。また総期間は608.9日で昨年より34.9日増加したように、頻回かつ長期間の休職状態にある利用者が多いことが判明した。また、DSM-Ⅳ trによる双極Ⅱ型の可能性がある利用者は28％で昨年より６％増加した。このように診断としても双極性障害の可能性を持つ利用者が多く、難治性の気分障害が対象となっていることが浮き彫りとなった。

【スタッフおよび管理者のための教育システムの検討】

・対象者について

レベルや目的別に３種類の研修を行うことが必要だという事が明らかになった。研修を対象者別に分けて行うことで参加動機を高め、また、対象者毎に必要な情報提供も可能となり、研修会としての質の向上に繋がると思われる。

・開催回数、場所、参加人数について

十分な普及が進んでいない中で、開催回数の増加と地方での開催を期待する声が多いというのは当然のこととして、予想された。しかし、回数を増やし地方で行うこととなると、講師謝金や移動の経費などの経済的な側面や人材確保の困難さなど、解決しなければならない課題が多い。また、参加人数については、少人数であれば中身の濃い研修になると思われるが、参加費の高騰が懸念され、容易ではない。

・講師の構成について

多職種の講師による研修会運営が行われることは望ましいが、多職種であるほど人材の確保はより困難になる。今後は、講師の育成が必要で、スタッフや管理者の研修の他、講師育成を目的とした研修の準備が必要となるだろう。

・研修内容と方法について

特に基礎研修では、数回の実施を経て、量の膨大さを指摘する声が多い一方、講師間での内容の重複も指摘された。これはリワーク研究会に所属しているとは言え、個々の講師は各々に異なる実践経験を持った別々の医療機関から集められた人材から成り立っており止むを得なかったことと言えよう。今後は重複を避けると同時に標準的・本質的リワークプログラムを定義し、講師毎の差の少ない研修内容が望まれる。

そのためには相互に訪問することやビデオなどの媒体を用いた情報交換が必要で、この点は次年度の研究の中心的なテーマになると思われる。一方、経験者向け研修や管理者向け研修は内容の精査をするだけの蓄積がまだなく、継続的な検討が必要となるだろう。研修方法については、座学が中心となるのは止むを得ないが、多くの研修参加者がディスカッションを含む、少人数での相互交流の時間を望んでいることが明らかになった。しかし、経験者向けの研修では、各々のレベルに差があることから少人数のグループになるとしても分け方を工夫することが必要と思われた。

リワークプログラムに関するニーズの聞き取り調査に関し、全体としてリワークに関し予想以上に認知していると思われるが、一方関心の無い施設の反応としては、地域として他に優先事項がある（高知県　自殺対策とアルコール対策）や、多忙や遠距離、体力など院長の物理的な問題、患者層（外来患者数、うつ病患者やサラリーマンの割合）などがあった。

【リワーク支援ネットワークの構築】

今年度の作業で、ツール案を作成することができた。産業医の指摘にあるように、リワーク支援については、本人、主治医、産業医、企業の間に、基本となる信頼関係が存在する必要がある。また、ツールの有用性についても、負担を軽減させる検討も必要とされる。これらの課題については、次年度以降の試行の中で、さらに検討を進める必要がある。

【職場復帰を踏まえた薬物療法の適正化指針の作成】

MIR は投与初期には車線維持技能を低下させ、眠気を惹起したが、連続投与時では運転技能・認知機能に悪影響を及ぼさないことが示唆された。眠気を惹起する MIR の抗ヒスタミン作用は、連続投与により耐性が生じるため、運転技能に対する影響が減少することが想定される。MIR は投与初期に運転技能低下と眠気をもたらすものの、連続投与するうつ病患者においては、社会復帰を妨げないと考えられる。また、TZD においては、うつ病患者の不眠に汎用されるが、比較的安全に投与可能で、社会復帰を妨げないことが示唆された。

一方、MIR の連続投与は、TZD や PCB と比較し、前頭葉の酸化型ヘモグロビン濃度を有意に増加させた。抗うつ薬は脳活動性に変化を与えていることが示唆され、それは抗うつ薬の種類によっても異なることが示された。この結果はさらなる検討を要するが、近年、うつ病診療において注目される NIRS では、抗うつ薬の影響を勘案する必要があることや、抗うつ薬の脳活動性への影響から薬物療法の個別化に応用できる可能性も示唆される。

【認知リハビリテーションの応用】

本年度は、気分障害患者に認知リハビリテーションを導入するにあたって、気分障害患者の認知機能障害の実態を明らかにするため、BACS を用いて認知機能障害の評価を行い、統合失調症患者との比較を行うとともに、うつ症状重症度、社会機能、前頭葉機能との関連について検討した。その結果、いくつか興味深い所見が得られた。

まず、第一に、ほぼ同年齢の統合失調症群と比較して、全体的に軽度で、とくに作業記憶、言語記憶においては有意な差が認められた。一方、そのプロフィールは似ており、統合失調症を対象とした認知リハビリテーションプログラムと内容的に大きな変更は必要なさそうである。全体的に軽度であることを考慮すると、難易度としては、やや高いレベルで開始することが望ましいと思われる。なお、単極性障害と双極性障害の比較については、

第二に、BACS のいずれのサブスケールのスコアについても、うつ症状重症度と有意な相関が認められなかった。本研究では、うつ病相あ

るいは寛解期にある患者を対象としており、寛解期にある患者は7名であった。あくまで横断的な関連しか検討していないため、結論づけることはできないが、認知機能障害と気分症状が独立したものであることが示唆された。さらに、認知機能障害の一部（作業記憶、言語記憶）が社会機能と有意な関連性が示唆されたのに対して、うつ症状重症度が社会機能と有意な関連性が認められなかったことから、社会機能の改善を必要とする復職において、認知機能の改善が重要な位置を占めることが示唆された。

NIRSにおける酸素化Hb濃度変化は、BACSの注意スコアと背外側前皮質、前頭極部を含む前頭側頭部の広範な範囲で有意な相関が認められた。総合評点についても右前頭側頭部において有意な相関が認められたが、いずれの部位も注意スコアと酸素化Hb濃度変化の間で有意な相関が得られており、注意スコアの影響によるものと推察される。一方、うつ床重症度、GAF、語流暢課題成績との間には、いずれの部位でも有意な相関が認められておらず、注意機能に特異的な所見であることが示唆される。BACSにおける注意スコアは符号化課題を用いて評価されているが、符号化課題は遂行機能の検査として用いられることが多い。一方、語流暢課題についても遂行機能の検査法として知られており、符号化課題のスコアと語流暢課題遂行時の前頭側頭部の酸素化Hb濃度変化の関連については、遂行機能のレベルを反映する所見と捉えることができる。一方、注意スコアと関連するその他の要因が介在している可能性も否定できず、サンプル数を増やして多変量解析などさらなる解析で確認する必要がある。

本研究では、うつ症状重症度と社会機能や前頭葉機能との間に関連性を見いだせなかった。臨床現場では、うつ症状の回復とともに復職に至る患者も少なくないことから、縦断的な検討を行う必要がある。また、HAM-Dが多次元的であり、合計点がうつ症状の重症度を正しく反映していない可能性も指摘されている。サンプル数を増やして因子分析にて複数の因子について、それぞれ検討を試みるか、MADRSなど、その他のうつ症状重症度評価を用いて、今回の所見について再確認することが必要と思われる。

統合失調症の認知リハビリテーションに用いられている69のゲームソフトウェアについて課題分析を行った。気分障害患者における認知機能障害のプロフィールが統合失調症と大きく異ならないことから、特定の認知領域に絞ったプログラムを作成する必要性は必ずしもないことが示唆されたが、全体に軽度であることを考慮すると、比較的難易度の高いゲームを採用することが望まれる。今回の課題分析の結果、語流暢、複雑な問題解決（遂行機能）をターゲットとするゲームが少ないこと、難易度については、比較的容易なものが多いことが明らかにされた。ゲームソフトの選択においては、内発的動機付けの強化の観点からも個人化（個人の嗜好を反映する）が重要であることが指摘されており、語流暢や複雑な問題解決に関連する、また比較的難易度の高いゲームソフトの導入を考慮すべきことが示唆された。

【職場復帰に関する指標】

復職決定時の精神症状評価や認知機能評価だけでは復職の成功の予測がつきにくい。それよりも対人関係や環境制御能力などを高く保つことの方が復職成功につながる可能性がある。

## E．結論

【復職準備性評価シートについての検討】

PRRSは、うつ病休職者の状態の変化を、比較的鋭敏にとらえることができる尺度であり、うつ病休職者に対する介入研究の評価指標として用いることが適切であることが示唆された。

【リワークプログラムの実施状況と利用者に関

する調査研究】

プログラムに関してはプログラム内容の充実やフォローアッププログラムの実施が増加する等が示された。ただし、企業との連携が低下している点が懸念される。

利用者に対する大規模な調査を行ったが、休職回数が多く、また、休職期間も長い利用者がプログラムを利用している現実が明らかとなり、双極性障害を疑う症例も３割近くまで増加していることも示され、今後の課題が残されていると考える。

【スタッフおよび管理者のための教育システムの検討】

本年度の研究としては、スタッフおよび管理者のための教育システム開発に向けた検討を行った。現状では教育システムの中心は研修会と言わざるを得ない。研修会は、スタッフに対しては基礎的なものと経験者向けの二つに分け、管理者向け研修は別途対象を限定して行い、聞き取り調査からも判明したように全国各地での開催が望まれているが、そのためには、講師の育成が必要で、費用の問題など乗り越えなければならない課題が多々あった。徐々にではあるが、各種研修会で伝えなければならない内容については明確になってきており、次年度には、標準的なリワークプログラムを定義し、講師の養成を進める一方で、普及に向けた速効性のある対応として標準的なプログラムを網羅したビデオ教材の作成が望まれる。本研究の最終的な課題である。

【リワーク支援ネットワークの構築】

今年度の作業で、ツール案を作成することができた。ツールの運用方法、ツール自体の改善については、次年度以降の試行の中で、さらに検討を進める必要がある。

【職場復帰を踏まえた薬物療法の適正化指針の作成】

眠気を惹起する抗うつ薬であっても、その薬理特性を熟知し、慎重かつ適切に使用すれば、運転を含めた日常業務の遂行など、患者の社会復帰を妨げないことが示唆され、さらに、脳活動性への影響も踏まえて、効果と安全性の双方を考慮した薬物療法を実施することが肝要であると考えられる。

【認知リハビリテーションの応用】

今回、気分障害患者の復職支援に資するべく、認知リハビリテーションの導入を目指して、気分障害患者の認知機能障害の実態についての検討を行った。その結果、気分障害患者の　認知機能障害プロフィールは統合失調症患者と大きな差異はなく、程度が全体的に軽度であることが示唆された。さらに、気分障害患者の認知機能障害がうつ症状重症度とは関連せず、社会機能や前頭葉機能との関連性が示唆された。さらに、現有の認知リハビリテーションに用いられているゲームソフトについて、語流暢、複雑な問題解決に関連するものが少ないこと、難易度が低いものが多いという問題点が明らかにされた。

【職場復帰に関する指標】

SASS-J を用いることでうつ病患者の社会適応尺度として十分な信頼性と妥当性を有する。また、現在の通常治療では復職６ヶ月の時点で半分以上の患者が脱落してしまう。復職決定時の精神症状からは復職継続を予測できずに、復職時の家族や他人との人間関係や戸外活動の状況、さらに周囲の環境調整能力などが復職継続のカギになるかもしれない。また、転職回数が多いと復職継続可能性が低くなるかもしれない。

Ｆ．健康危険情報

該当なし

Ｇ．研究発表

１．論文発表

【復職準備性評価シートについての検討】

1）酒井佳永、秋山剛、土屋政雄、堀井清香、富永真己、田中克俊、西山寿子、住吉健一、河村代志也、鈴木淳平。復職準備性評価シート（Psychiatric Rework Readiness Scale；PRRS）の評価者間信頼性、内的整合性、予測妥当性の検討。精神科治療学、印刷中、2012.

2）酒井佳永、秋山剛。うつ病のリワークプログラムの現状と今後の可能性。産業ストレス研究、印刷中、2012.

【リワーク支援ネットワークの構築】

酒井佳永、秋山剛、土屋政雄、堀井清香、富永真己、田中克俊、西山寿子、住吉健一、河村代志也、鈴木淳平。復職準備性評価シート（Psychiatric Rework Readiness Scale；PRRS）の評価者間信頼性、内的整合性、予測妥当性の検討。精神科治療学、印刷中、2012.

【職場復帰を踏まえた薬物療法の適正化指針の作成】

・Banno M, Koide T, Aleksic B, Yamada K, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Ikeda M, Inada T, Yoshikawa T, Iwata N, Ozaki N: A case control association study and cognitive function analysis of neuropilin and tolloid-like 1 gene and schizophrenia in the Japanese population. PLoS One 6 (12): e28929, 2011

・Deng X, Takaki H, Wang L, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Ninomiya H, Arinami T, Inada T, Ujike H, Itokawa M, Tochigi M, Watanabe Y, Someya T, Kunugi H, Iwata N, Ozaki N, Shibata H, Fukumaki Y: Positive association of Phencyclidine-responsive genes, PDE4A and PLAT, with schizophrenia. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet 156 (7): 850-8, 2011

・Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, Okamoto Y, Yamawaki S, Ozaki N, Inoue T, Kusumi I, Koyama T, Tsuchiyama K, Terao T: DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. PLoS One 6 (8): e23881, 2011

・Fukuo Y, Kishi T, Kushima I, Yoshimura R, Okochi T, Kitajima T, Matsunaga S, Kawashima K, Umene-Nakano W, Naitoh H, Inada T, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N: Possible association between ubiquitin-specific peptidase 46 gene and major depressive disorders in the Japanese population. J Affect Disord 2011

・Habuchi C, Iritani S, Sekiguchi H, Torii Y, Ishihara R, Arai T, Hasegawa M, Tsuchiya K, Akiyama H, Shibayama H, Ozaki N: Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. J Neurol Sci 301 (1-2): 77-85, 2011

・Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Kamino K, Morihara T, Iwase M, Kazui H, Numata S, Ikeda M, Ueno S, Ohmori T, Iwata N, Ozaki N, Takeda M: No association between the PCM1 gene and schizophrenia: A multi-center case-control study and a meta-analysis. Schizophr Res 129 (1): 80-4, 2011

・Hashimoto R, Ohi K, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Takahashi H, Iwase M, Okochi T, Kazui H, Saitoh O, Tatsumi M, Iwata N, Ozaki N, Kamijima K, Kunugi H, Takeda M: Variants of the RELA gene are associated with schizophrenia and their startle responses. Neuropsychopharmacology 36 (9): 1921-31, 2011

・Hironaka M, Kotani T, Sumigama S, Tsuda H, Mano Y, Hayakawa H, Tanaka S, Ozaki N,

Tamakoshi K, Kikkawa F: Maternal mental disorders and pregnancy outcomes: A clinical study in a Japanese population. J Obstet Gynaecol Res 37 (10): 1283–9, 2011

・Iijima Y, Aleksic B, Ozaki N: Necessity for ethical consideration of research in the aftermath of disaster. Psychiatry Clin Neurosci 65 (5): 535–6, 2011

・Ikeda M, Aleksic B, Kinoshita Y, Okochi T, Kawashima K, Kushima I, Ito Y, Nakamura Y, Kishi T, Okumura T, Fukuo Y, Williams HJ, Hamshere ML, Ivanov D, Inada T, Suzuki M, Hashimoto R, Ujike H, Takeda M, Craddock N, Kaibuchi K, Owen MJ, Ozaki N, O'Donovan MC, Iwata N: Genome–wide association study of schizophrenia in a Japanese population. Biol Psychiatry 69 (5): 472–8, 2011

・Ishikawa N, Goto S, Murase S, Kanai A, Masuda T, Aleksic B, Usui H, Ozaki N: Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women. J Psychosom Res 71 (4): 264–9, 2011

・Kishi T, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Ozaki N, Iwata N: SIRT1 gene, schizophrenia and bipolar disorder in the Japanese population: an association study. Genes Brain Behav 10 (3): 257–263, 2011

・Kishi T, Fukuo Y, Okochi T, Kitajima T, Kawashima K, Naitoh H, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 6 receptor gene is associated with methamphetamine–induced psychosis in a Japanese population. Drug Alcohol Depend 113 (1): 1–7, 2011

・Kishi T, Kitajima T, Kawashima K, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Association Analysis of Nuclear Receptor Rev–erb Alpha Gene (NR1D1) and Japanese Methamphetamine Dependence. Curr Neuropharmacol 9 (1): 129–32, 2011

・Kishi T, Kitajima T, Tsunoka T, Okumura T, Kawashima K, Okochi T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: Lack of association between prokineticin 2 gene and Japanese methamphetamine dependence. Curr Neuropharmacol 9 (1): 133–6, 2011

・Kishi T, Okochi T, Kitajima T, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Correll CU, Iwata N: Lack of association between translin–associated factor X gene (TSNAX) and methamphetamine dependence in the Japanese population. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 35 (7): 1618–22, 2011

・Kishi T, Okochi T, Tsunoka T, Okumura T, Kitajima T, Kawashima K, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Naitoh H, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Ozaki N, Iwata N: Serotonin 1A receptor gene, schizophrenia and bipolar disorder: An association study and meta–analysis. Psychiatry Res 185 (1–2): 20–6, 2011

・Kishi T, Yoshimura R, Fukuo Y, Kitajima T, Okochi T, Matsunaga S, Inada T, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Ujike H, Umene–Nakano W, Nakamura J, Ozaki N, Serretti A, Correll CU, Iwata N: The CLOCK Gene and Mood Disorders: A Case–Control Study and Meta–analysis. Chronobiol Int 28 (9): 825–33, 2011

・Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M,

Ozaki N, Itokawa M, Sora I : Association analysis of the tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. Curr Neuropharmacol 9 (1) : 176–82, 2011

・Kobayashi H, Ujike H, Iwata N, Inada T, Yamada M, Sekine Y, Uchimura N, Iyo M, Ozaki N, Itokawa M, Sora I : Association analysis of the adenosine A1 receptor gene polymorphisms in patients with methamphetamine dependence/psychosis. Curr Neuropharmacol 9 (1) : 137–42, 2011

・Miura H, Ando Y, Noda Y, Isobe K, Ozaki N : Long–lasting effects of inescapable–predator stress on brain tryptophan metabolism and the behavior of juvenile mice. Stress 14 (3) : 262–72, 2011

・Niwa M, Matsumoto Y, Mouri A, Ozaki N, Nabeshima T : Vulnerability in early life to changes in the rearing environment plays a crucial role in the aetiopathology of psychiatric disorders. Int J Neuropsychopharmacol 14 (4) : 459–77, 2011

・Ogasawara K, Nakamura Y, Aleksic B, Yoshida K, Ando K, Iwata N, Kayukawa Y, Ozaki N : Depression associated with alcohol intake and younger age in Japanese office workers : a case–control and a cohort study. J Affect Disord 128 (1–2) : 33–40, 2011

・Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H : Association between the Regulator of G–protein Signaling 9 Gene and Patients with Methamphetamine Use Disorder and Schizophrenia. Curr Neuropharmacol 9 (1) : 190–4, 2011

・Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H : Association Study of Two Cannabinoid Receptor Genes, CNR1 and CNR2, with Methamphetamine Dependence. Curr Neuropharmacol 9 (1) : 183–9, 2011

・Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Okumura T, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N : Genetic Association Analysis of NOS3 and Methamphetamine – Induced Psychosis Among Japanese. Curr Neuropharmacol 9 (1) : 151–4, 2011

・Okumura T, Okochi T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Kinoshita Y, Kawashima K, Tsunoka T, Fukuo Y, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Ujike H, Iwata N : Genetic Association Analysis of NOS1 and Methamphetamine – Induced Psychosis Among Japanese. Curr Neuropharmacol 9 (1) : 155–9, 2011

・Sekiguchi H, Iritani S, Habuchi C, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, Ozaki N : Impairment of the tyrosine hydroxylase neuronal network in the orbitofrontal cortex of a genetically modified mouse model of schizophrenia. Brain Res 1392 47–53, 2011

・Takahashi N, Nielsen KS, Aleksic B, Petersen S, Ikeda M, Kushima I, Vacaresse N, Ujike H, Iwata N, Dubreuil V, Mirza N, Sakurai T, Ozaki N, Buxbaum JD, Sap J : Loss of Function Studies in Mice and Genetic Association Link Receptor Protein Tyrosine Phosphatase alpha to Schizophrenia. Biol Psychiatry 70 (7) : 626–35, 2011

・Takata A, Kim SH, Ozaki N, Iwata N, Kunugi H, Inada T, Ujike H, Nakamura K, Mori N, Ahn YM, Joo EJ, Song JY, Kanba S, Yoshikawa T, Kim YS, Kato T : Association of ANK3 with bi-