

TV、雑誌、新聞に集中できますか？本を読むとき、集中できますか？業務関連の内容の本を、集中して読めますか？

17. 業務への関心・理解

- ① 自発的な関心を示さず、上司や健康管理スタッフとの話し合いでも、関心、理解を示さない。または、主治医から仕事の話が禁じられている。
- ② 自発的には関心を示さないが、上司や健康管理スタッフとの話し合いにより、関心、理解を示す。
- ③ 自発的に関心を持っているが、上司の説明を一部理解していない点がある。
- ④ 自発的に関心を持ち、上司の説明を理解している。

〔情報をうるための標準質問〕

復職したら、どんな仕事をしたいと思っていますか？仕事の内容について、上司と話し合いをしていますか？（していれば）上司の話は理解できますか？

18. 業務遂行能力（以前の仕事に戻るとして）

現在から6ヶ月以内に、健康時の業務遂行能力の何割が達成されると思われるか？

- ① 8割未満の業務遂行能力
- ② 8割以上、9割未満の業務遂行能力
- ③ 9割以上、10割未満の業務遂行能力
- ④ 10割の業務遂行能力

〔情報をうるための標準質問〕

以前の仕事に戻るとして、現在から6ヶ月以内に、健康時の仕事能力の何割まで回復できると思いますか？

G. 準備状況

19. 職場上司との接触

職場の上司と面接、電話で接触回数（メールは含まない）が平均して、月に何回あるか。

休業が3ヶ月以上の場合、直近の過去3ヶ月の平均で評価する。

休業が1～3ヶ月の場合、休業期間中の月平均で評価する。

休業が1ヶ月未満の場合、面接が「なし」は0、「あり」は回数を休業期間で割って評価する。

（例：2週間の休業で1回面接していれば、 $1 \div 0.5$ （ヶ月）＝2回）

- ① 全く接触がない、もしくは平均して月1回未満
- ② 平均して月1回以上、2回未満の接触
- ③ 平均して月2以上4回未満の接触
- ④ 平均して月4回以上の接触

〔情報をうるための標準質問〕

職場の上司とは、月に何回くらい、直接会ったり、電話で話したりしていますか？メールのやりとりは含みません。

20. 業務への準備

業務への準備として、「睡眠・覚醒のリズムを整える」「作業能力の準備をする」「職場の情報入手する」「通勤練習をする」のうち、いくつを行っているか。

(作業能力の準備は、職種によって異なる。例えば、「パソコンの練習をする」「業務関係の本や雑誌を読む」「業務関係のサイトを探索する」「(工場勤務等では)体力を鍛える」等。職場の情報の入手については、「他の社員や上司とメールや電話で連絡する」「他の社員や上司と直接会って話す」等。)

- ① ほとんどしていない (1つ以下)
- ② 少ししている (2つ)
- ③ だいたいしている (3つ)
- ④ ほとんどしている (4つ以上)

〔情報をうるための標準質問〕

仕事に戻るための努力として、「睡眠・覚醒のリズムを整える」「作業能力の準備をする」「職場の情報を手に入れる」「通勤の練習をする」のうち、いくつを行っていますか？

H. 健康管理

21. 服薬へのコンプライアンス

- ① 主治医に相談せずに、服薬を完全に中断する。
- ② 主治医に相談せずに、服薬を一部中断する。
- ③ 主治医に相談せずに、服薬を中断することはない。服薬の一部自己調整について、主治医と話し合ったことはない。
- ④ 主治医に相談せずに、服薬を中断することはない。服薬の一部自己調整について、主治医と話し合っている。

〔情報をうるための標準質問〕

主治医に話さずに、薬をのむのをやめることはありますか？薬の一部を、自分で調整してのんでもよいか、主治医と話し合ったことはありますか？

22. 健康管理スタッフとの関係

健康管理上の指導として面接に呼んだ場合

- ① 健康管理スタッフに会いに来ない。
- ② 健康管理スタッフに会いには来るが、指導を受け入れない。健康管理スタッフが、本人の回復状況・スケジュールの都合等で、まだ面接に呼んでいない場合も含める。
- ③ 健康管理スタッフの指導を、概ね受け入れるが、一部受け入れない点がある。
- ④ 健康管理スタッフの指導を受け入れる。

〔情報をうるための標準質問〕

会社の健康管理スタッフとは会っていますか？スタッフの指導は受け入れられますか？

23. 再発防止への心構え

- ① 再発の可能性について、話し合うことができない。
- ② 再発の可能性について話し合うことはできるが、主治医、健康管理スタッフのアドバイ

スを受け入れない。または、主治医、健康管理スタッフがアドバイスをしていない。自発的に考えているが、主治医、健康管理スタッフのアドバイスを受け入れない場合も含める。

- ③ 再発防止について、自発的に考えることはないが、主治医、健康管理スタッフのアドバイスは受け入れる。
- ④ 再発防止について、主治医、健康管理スタッフのアドバイスを受け入れ、また、自発的に考えている。

〔情報をうるための標準質問〕

復職後、再発しないように、自分で考えていることはありますか？主治医や健康管理スタッフは、アドバイスしてくれますか？（していれば）アドバイスを、どう思いますか？

活動記録表

平成 年 月 日 ~ 月 日

氏名 _____

	月 日		月 日		月 日		月 日		月 日		月 日		月 日	
	月曜日		火曜日		水曜日		木曜日		金曜日		土曜日		日曜日	
時間	活動内容	状態	活動内容	状態	活動内容	状態	活動内容	状態	活動内容	状態	活動内容	状態	活動内容	状態
1:00														
2:00														
3:00														
4:00														
5:00														
6:00														
7:00														
8:00														
9:00														
10:00														
11:00														
12:00														
13:00														
14:00														
15:00														
16:00														
17:00														
18:00														
19:00														
20:00														
21:00														
22:00														
23:00														
0:00														

厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業
分担研究報告書

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

分担研究者 尾崎 紀夫 名古屋大学大学院医学系研究科精神医学分野

研究要旨：うつ病患者は再発予防上、症状改善後も向精神薬の服薬継続を要する。しかし、服薬に伴う副作用が精神運動機能に悪影響をもたらす可能性があり、添付文書上も、向精神薬服用時の自動車運転中止が注意喚起され、うつ病患者の運転業務を含めた社会復帰のための適切な介入方法は十分に検討されていない。これまで我々は、抗うつ薬・抗不安薬の急性単回投与、睡眠不足が就労機能に与える影響を検討してきた。そこで、本年度は、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。具体的には、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。その結果、投与初期では、ミルタザピンがトラゾドンと比し、自動車の車線維持と関わる運転技能を障害するが、連続投与時には有意な影響は消失することを確認した。一方、連続投与時では、ミルタザピンはトラゾドンに比し、前頭葉活動性を増加させた。これらの結果は、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る。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。効果と安全性の双方を考慮し、抗うつ薬の特性を熟知した上で、適切な抗うつ薬治療を行うことが重要であると考えられた。

研究協力者

笹田和見¹、幸村州洋¹、片山寛人¹、河野直子¹、
岩本邦弘¹、飯高哲也¹、江部和俊²、野田幸裕³、
野田明子⁴、

¹名古屋大学 大学院医学系研究科 精神医学
分野

²豊田中央研究所

³名城大学大学院薬学研究科病態解析学

⁴中部大学 生命健康科学部 生命医科学科

A. 研究目的

向精神薬はうつ病等精神疾患の治療に広く利用され、症状改善に寄与している。うつ病寛解後の再燃・再発予防のため抗うつ薬の服薬継続

が推奨されるなど、向精神薬は再発予防のためにも継続した服薬が必要な場合多い。その結果、休職後に社会復帰を果たしてから服薬継続が不可欠であるが、薬剤がもたらす精神運動機能や認知機能への悪影響は日常生活や服薬遵守に影響しうると報告されている。さらに、十分な検証を経ることなく、向精神薬の添付文書上、向精神薬服用時の自動車運転中止が注意喚起され、自動車運転を含めた患者の就労や日常生活が大きく制限されてきた。

これまで、我々は抗うつ薬および抗不安薬の急性単回投与が、濃度依存性に運転技能、認知機能、および平衡機能に影響を与えることを確認してきた。また、睡眠不足が近赤外分光法

(NIRS)による脳活動性を低下させ、運転技能や認知機能に影響することも明らかにした。そこで、本年度は、使用頻度が高く、臨床状況にも近い、抗ヒスタミン作用を有する鎮静系抗うつ薬の連続投与が、運転技能、認知機能、脳活動性に与える影響を詳細に検討し、患者の社会復帰や日常生活を考慮した適切な抗うつ薬薬物療法を明確化することを目的とする。

B. 研究方法

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。

倫理的配慮

本研究は名古屋大学倫理審査委員会の承認を得ており、対象者には本研究に関して十分な説明を行い、文書にて同意を取得した。

C. 研究結果

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 (反復測定の実験設計分散分析、 $p=0.023$)、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実験設計分散分析を行ない、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 (反復測定の実験設計分散分析、 $p<0.001$)、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。

D. 考察と結論

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。

これらの結果から、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。なお、次年度は本研究から得られた知見を基に、うつ病等の気分障害患者における検討を企図している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- ・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 : Clinico-pathological 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 PCMI 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 bipolar disorder confirmed in East Asia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 156 (3): 312–5, 2011
 - Tsunoda A, Iritani S, Ozaki N: Presenile dementia diagnosed as posterior cortical atrophy. *Psychogeriatrics* 11 (3): 171–6, 2011
 - Tsunoka T, Kishi T, Ikeda M, Kitajima T, Yamanouchi Y, Kinoshita Y, Kawashima K, Okochi T, Okumura T, Inada T, Ujike H, Yamada M, Uchimura N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Iwata N: No Association Between GRM3 and Japanese Methamphetamine-Induced Psychosis. *Curr Neuropharmacol* 9 (1): 160–2, 2011
 - Ujike H, Kishimoto M, Okahisa Y, Kodama M, Takaki M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N: Association Between 5HT1b Receptor Gene and Methamphetamine Dependence. *Curr Neuropharmacol* 9 (1): 163–8, 2011
 - Yokobayashi E, Ujike H, Kotaka T, Okahisa Y, Takaki M, Kodama M, Inada T, Uchimura N, Yamada M, Iwata N, Iyo M, Sora I, Ozaki N, Kuroda S: Association study of serine racemase gene with methamphetamine psychosis. *Curr Neuropharmacol* 9 (1): 169–75, 2011
 - Yoshimura T, Usui H, Takahashi N, Yoshimi A, Saito S, Aleksic B, Ujike H, Inada T, Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N: Association analysis of the GDNF gene with methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 35 (5): 1268–72, 2011
 - Horiuchi Y, Iida S, Koga M, Ishiguro H, Iijima

Y, Inada T, Watanabe Y, Someya T, Ujike H, Iwata N, Ozaki N, Kunugi H, Tochigi M, Itokawa M, Arai M, Niizato K, Iritani S, Kakita A, Takahashi H, Nawa H, Arinami T: Association of SNPs linked to increased expression of SLC1A1 with schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 159B (1): 30–7, 2012

書籍

- ・吉田契造、尾崎紀夫：労働遂行能力へはどのように影響するか？、in 職場のメンタルヘルスケア：精神医学の知識と職場適応のフォローアップ。Edited by 日本産業精神保健学会。東京、南山堂、2011, pp 222–224
- ・吉田契造、尾崎紀夫：病態によって労働遂行能力にちがいがでるか？、in 職場のメンタルヘルスケア：精神医学の知識と職場適応のフォローアップ。Edited by 日本産業精神保健学会。東京、南山堂、2011, pp 225–229
- ・吉田契造、尾崎紀夫：治療の副作用によって労働遂行能力は落ちるか？、in 職場のメンタルヘルスケア：精神医学の知識と職場適応のフォローアップ。Edited by 日本産業精神保健学会。東京、南山堂、2011, pp 230–233

学会発表

- ・Koide T, Aleksic B, Yoshimi A, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Association study and expression analysis between MAGI2 and schizophrenia. WCPG 2011, world congress of psychiatric genetics Omni Shoreham Hotel, Washintong, DC, United States, 2011
- ・Kunimoto S, Takahashi K, Adachi K, Matsuzaki M, Takeda K, Wakita H, Kalaria NR,

Maruyama W, Watanabe A: Development of mouse model for CADASIL using mutated Notch3 gene–chronic stress interaction.第34回日本神経科学大会 横浜、2011

- ・Kunimoto S, Takahashi K, Adachi K, Matsuzaki M, Takeda K, Wakita H, Kalaria NR, Maruyama W, Watanabe A: Development of mouse model for CADASIL using mutated Notch3 gene–chronic stress interaction.第34回日本神経科学大会 横浜、2011
- ・Masahiro Banno BA, Takayoshi Koide, Tsutomu Kikuchi, Kunihiro Kohmura, Yasunori Adachi, Naoko Kawano, Itaru Kushima, Masashi Ikeda, Toshiya Inada, Nakao Iwata, Norio Ozaki: A case control association study and cognitive function analysis of the neuropilin and tolloid-like 1 gene and schizophrenia in Japanese Population. WCPG 2011 Washington, USA, 2011
- ・Masahiro Banno TK, Branko Aleksic, Itaru Kushima, Yukako Nakamura, Masashi Ikeda, Kazutaka Ohi, Yuka Yasuda, Toshiya Inada, Ryota Hashimoto, Michio Suzuki, Hiroshi Ujike, Masatoshi Takeda, Nakao Iwata, Norio Ozaki: A case-control association study of the neuropilin and tolloid-like 1 gene (NETO1) with schizophrenia in the Japanese population.第3回 NAGOYA グローバルリトリート2011
- ・Masahiro Banno TK, Branko Aleksic, Tsutomu Kikuchi, Kunihiro Kohmura, Yasunori Adachi, Naoko Kawano, Tetsuya Iidaka, Norio Ozaki: 統合失調症患者において Wisconsin Card Sorting Test score に関連する臨床因子の解析. 第33回日本生物学的精神医学会 Tokyo, 2011
- ・Ozaki N: Genome study of Japanese schizophrenia: GWAS, CNV and Rare variants:

- Symposium: Neuroscience and neurochemistry in Japan. WFSBP Congress 2011 Prague, 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. 8th IBRO World Congress of Neuroscience Florence, 2011
 - ・ Torii Y, Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Hagikura M, Arai T, Ikeda K, Akiyama H, Ozaki N: Aging effects on morphologies of the superior temporal gyrus and its sub-region in schizophrenia: a postmortem study. 8th IBRO World Congress of Neuroscience Florence, 2011
 - ・ 中村由嘉子、國本正子、尾崎紀夫: 妊産婦に生じるうつ病を対象としたゲノムコホート研究。第33回 日本生物学的精神医学会 東京、2011
 - ・ 久島周: Wnt シグナリングを標的とした統合失調症の分子遺伝学的解析。第7回統合失調症学会 東京、2011
 - ・ 佐藤直弘、木村宏之、足立康則、山本真江里、横山和正、重富沙彩、石原真里、沢田光代、山下彩織、平松真理子、丸尾貴志、藤本保志、尾崎紀夫: 頭頸部がん患者の飲酒・喫煙歴が不安・抑うつに及ぼす影響。第24回日本サイコオンコロジー学会総会 埼玉、2011
 - ・ 佐藤直弘、足立康則、木村宏之、山本真江里、横山和正、重富沙彩、石原真里、藤本保志、尾崎紀夫: 頭頸部がん患者の飲酒・喫煙歴が不安・抑うつに及ぼす影響、平成23年度アルコール・薬物依存関連学会 合同学会 名古屋、2011
 - ・ 古村香里、小出隆義、早川徳香、村瀬聡美、尾崎紀夫: 妊産婦の抑うつ状態と損害回避の
関係性: 前向きコホート研究の結果から。第8回日本うつ病学会 大阪国際交流センター、2011
 - ・ 國本正子、高橋慶吉、足立香代、松崎三記子、武田和也、脇田英明、Kalaria RN、丸山和佳子、渡邊淳: 変異型 Notch3 ノックインマウスを用いた慢性ストレス曝露による家族性脳血管性認知症モデルマウスの構築。第2回名古屋大学医学部・生理学研究所合同シンポジウム 名古屋大学医学部附属病院、2011
 - ・ 小山真弓、藤岡史枝、山口尚子、坪井千里、伊藤孝司、亀井秀弥、大西康晴、木村宏之、木内哲也、尾崎紀夫: アルコール性肝不全における心理社会的肝移植適応 脳死移植施設からの試案(2)。日本アルコール・薬物医学会 2011
 - ・ 尾崎紀夫: 「うつ病対策に関する共同宣言」が目指すもの: モーニングセミナー。第8回 日本うつ病学会 大阪国際交流センター、2011
 - ・ 尾崎紀夫: Protein tyrosine phosphatase alufa as novel candidate molecule for the etiopathology of schizophrenia: Genetic analysis and biological implications. . 第34回日本神経科学大会: シンポジウムー精神・神経疾患における神経細胞機能不全の本態を明らかにする 横浜、2011
 - ・ 尾崎紀夫: 精神科日常臨床で必要な遺伝カウンセリング。精神神経学会山陰地方会 2011
 - ・ 尾崎紀夫: Protein tyrosine phosphatase alufa as novel candidate molecule for the etiopathology of schizophrenia: Genetic analysis and biological implications. . Neuro 2011 横浜、2011
 - ・ 尾崎紀夫: 多様化する「うつ病」へ適切に対応する。日本外来精神医療学会 2011
 - ・ 尾崎紀夫: うつ状態を訴える多様な職員への

- 対応。第51回近畿産業衛生学会特別講演 奈良、2011
- ・尾崎紀夫：痛みの精神医学的側面：The Decade of Pain の最終年を迎えて。総合病院精神医学会年会ランチオンセミナー 福岡、2011
 - ・幸村州洋、片山寛人、笹田和見、河野直子、岩本邦弘、野田明子、飯高哲也、尾崎紀夫：抗うつ薬が前頭葉活動性に与える影響：近赤外分光法(NIRS)を用いた検討。第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会 東京、2011
 - ・徳倉達也、木村宏之、伊藤幹子、木村有希、荒尾宗孝、栗田賢一：口腔内灼熱症候群（舌痛症）患者の人格傾向および養育環境 (Temperament, character, and parental bonding of the patients of burning mouth syndrome). 第56回日本口腔外科学会 大阪、2011
 - ・早川徳香： 専門性と連携について 一自閉症スペクトラム学生の支援から一
 - ・第49回全国大学保健管理協会 東海・北陸地方部会研究集会 愛知、2011
 - ・早川徳香 古、村瀬聡美 and 尾崎紀夫：妊産婦抑うつ状態と母親の被養育体験との関係：前向きコホート研究から。第8回 日本うつ病学会 大阪、2011
 - ・曾良一郎、氏家寛、岩田伸生、稲田俊也、山田光彦、関根吉統、内村直尚、伊豫雅臣、尾崎紀夫、小林秀昭：Tryptophan Hydroxylase 2 遺伝子多型とメタンフェタミン依存・精神病との相関。日本アルコール・薬物医学会 2011
 - ・木村大樹、岩本邦弘、梅田健太郎、丹羽亮平、尾崎紀夫：アルコール性認知症患者に対する手術同意能力の有無の判断に難渋した1例。日本アルコール・薬物医学会 2011
 - ・梅田健太郎、木村大樹、入谷修司、尾崎紀夫：数年来にわたるせん妄症状が前駆した DLB の一症例。老年精神医学会 2011
 - ・橋本亮太、安田由華、大井一高、福本素由己、山森英長、梅田知美、岡田武也、高雄啓三、小林克典、楯林義孝、宮川剛、貝淵弘三、岩田伸生、尾崎紀夫、武田雅俊：The latest frontiers of shizophrenia research: from gene to environment Neurobiology of candidate genes of schizophrenia. 神経化学会 2011
 - ・河野直子、岩本邦弘、幸村州洋、笹田和見、山本真江里、鈴木裕介、梅垣宏行、飯高哲也、尾崎紀夫：加齢および軽度認知障害に伴う運転技能の変化 ドライビング・シミュレータを用いた実験的検討。認知症学会 2011
 - ・笹田和見、幸村州洋、河野直子、岩本邦弘、江部和俊、野田幸裕、尾崎紀夫：抗うつ薬が前頭葉活動性に与える影響：近赤外分光法(NIRS)を用いた検討。第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会 東京、2011
 - ・羽瀨知可子、入谷修司、梅田健太郎、岩田拓、関口裕孝、鳥居洋太、柴山漠人、尾崎紀夫、木田夕美子：石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)が疑われる長期臨床経過報告。老年精神医学会 2011
 - ・臼井比奈子、吉村智子、氏家寛、稲田俊也、山田光彦、内村直尚、岩田伸生、曾良一郎、伊豫雅臣、尾崎紀夫：GDNF 遺伝子とメタンフェタミン使用障害との関連解析。日本アルコール・薬物医学会 2011
 - ・菊池勤、岩本邦弘、Alecsic B, 吉田契造、笹田和巳、尾崎紀夫：抗精神病薬内服中の日本人の統合失調症患者における、新規性功能関連質問紙法(Nagoya Sexual Function Questionnaire : NSFQ)を用いた性功能障害と高プロラクチン血症の実態調査。第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会 合同年会 東京、2011

- ・菊池勤、岩本邦弘、尾崎紀夫：抗精神病薬治療下の統合失調症における新規性機能関連質問紙法：名大版（Nagoya Sexual Function Questionnaire*NSFQ）の作成と、同質問紙法を用いた性機能障害および高プロラクチン血症の実態調査。第6回日本統合失調症学会 札幌、2011
- ・萩倉美奈子、加藤千鶴、岩本邦弘、尾崎紀夫：パーキンソン病に伴う気分障害に対して mirtazapine が著効した1例。東海精神神経学地方会 2011
- ・藤岡史枝、木村宏之、尾崎紀夫：「食べられない」と訴えていた転換性障害患者に発症した Wernicke 脳症の1例。日本アルコール・薬物医学会 2011

H. 知的財産権の出願、登録状況
なし

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/神経・筋疾患分野))
分担研究報告書

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

研究分担者：中込和幸 独立行政法人 国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

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 Cognition 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。その結果、うつ病患者は統合失調症患者と比較して、作業記憶、語流暢課題および総合評点においては有意に高い評価が得られたが、プロフィールには大きな差はみられなかった。また、うつ症状の重症度 (HAM-D17) とは有意な相関は認められず、単極型と双極型の間にはいずれのサブスケールにおいても有意な差は認められなかった。一方、社会機能 (GAF) との間には、うつ症状は有意な相関を認めず、BACS のサブスケールのうち作業記憶と言語記憶のスコアが有意な相関を認めた。さらに、NIRS データとの関連性については、うつ症状は有意な相関を示す部位が認められなかったのに対して、BACS の注意スコアが前頭・側頭部の広範な領域にわたって有意な正の相関を示し、また総合評点についても主として右側頭部で有意な相関を示した。また、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ウェアを入手した上で、詳細な課題分析を行い、一覧表にまとめた。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るため、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。ただし、難易度や患者の動機付けについての配慮は必要である。また、GAF や前頭葉機能との関連性は、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。

A. 研究目的

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。近年、うつ病患者の転帰が想像以上に悪いことが明らかにされつつある。以前から指摘されてきた再発の多さもその要因の一つであるが、うつ、躁病相の急性期における障害ばかりでなく、より慢性、持続的な社会機能障害や

QOLの低下が指摘されている¹⁾。実際、寛解期においても心理社会的機能障害が持続することが多くの研究から明らかにされている^{2,3)}。その要因として、うつの残遺症状、その他の疾患の併存や誤診といった問題のほか、認知機能障害が挙げられる。認知機能障害が寛解期にもみられる^{4,5)}、さらに認知機能障害が社会機能の予測因子となることを支持する研究⁶⁾もみられる。うつ症状回復後の社会機能の低下は、復職の妨げとなる。したがって、社会機能低下の一要因である認知機能障害の改善を目指す治療は、復職支援に寄与する可能性が高い。

近年、統合失調症の認知機能障害に対する心理社会的治療法として、認知リハビリテーションが注目されている。認知リハビリテーションは、注意、記憶、遂行機能などの神経認知に対して、コンピュータソフトあるいは紙と鉛筆など、様々な方法で直接的に介入する心理社会的治療法であり、従来のリハビリテーションと異なり、脳の神経可塑性を介した効果を目指すものである。McGurk et al.⁷⁾による統合失調症を対象としたメタ解析の結果からは、様々な認知領域別に検討した結果、視覚学習・記憶を除けばおよそ0.4-0.5程度の効果サイズが認められており、社会機能に対しても効果サイズが0.35と有意な改善効果が報告されている。様々な方法が提唱されている中で、我々は内発的動機付けを重視したNEAR (Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation) をわが国に導入し、パイロットスタディのレベルではあるが、広範な認知機能領域に対する有意な改善効果を報告した⁸⁾。気分障害については、まだ報告は少ないが、少数例で検討した研究で言語記憶における符号化、把持への有意な効果を認めたものがある⁹⁾。今後、気分障害を対象とした研究が集積されることが望まれる。

うつ病患者に認知リハビリテーションを実施

する上で、どのような認知領域をターゲットとするプログラムが最も効果的で社会機能の改善につながるのか、を明らかにすることが重要である。そこで本年度は、まずうつ病患者の認知機能障害の特徴を明らかにすることを目指すこととした。うつ病患者の特徴的な認知機能障害の領域については、遂行機能、注意、記憶など、報告によって様々である。その要因として、対象患者が急性期であるのか否か、反復性あるいは単一エピソードか、双極型か単極型か、など、多様な臨床病像が影響している可能性がある¹⁰⁾。そこで本研究では、様々な臨床背景を有するうつ病患者について、認知機能評価を実施するとともに、その臨床情報を詳細に聴取し、臨床背景が認知機能に及ぼす影響についても検討項目に加えた。また、うつ病患者の認知機能障害プロフィールに適合したソフトウェアを選定するために、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ゲームソフトウェアのターゲットとなる認知機能を明確化することを目的とし、課題分析シートを作成することとした。

B. 研究方法

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。各群の人口統計学および臨床背景をTable 1に示した。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。

Table 1. 対象者の人口統計学および臨床背景

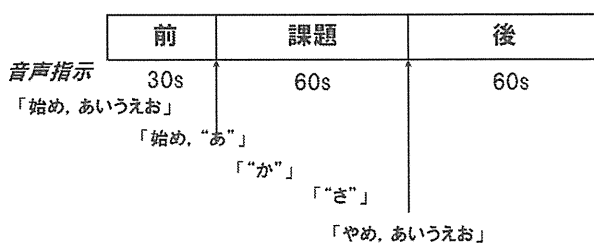
	気分障害群	統合失調症群
人数 (男:女)	48 (32:16)	34 (19:15)
年齢	41.6±13.0	40.6±10.8
教育年数*	14.9±2.2	13.8±2.0
罹病期間(月)*	89.1±82.6	181.1±136.1
双極:単極	20:28	
HAM-D17	14.2±6.6	
PANSS 総計		60.8±13.8
GAF	54.5±8.9	54.7±11.5

* P < 0.05

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 (Figure 1)。

Figure 1. 語流暢課題



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)。波形解析の詳細については Takizawa et al.¹¹⁾ を参照されたい。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¹²⁾。

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。

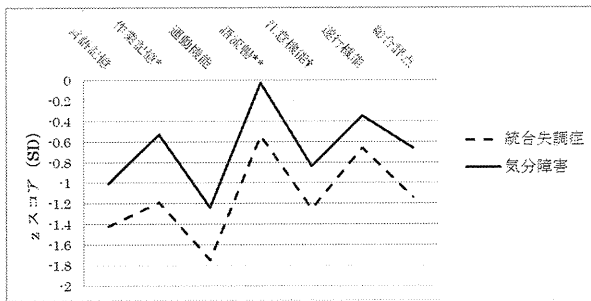
C. 研究結果

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 Figure 2 に示した。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 (Figure 3)。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

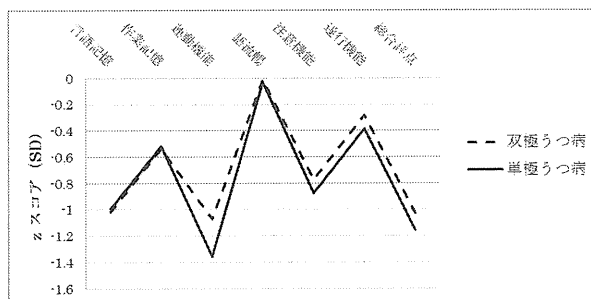
Figure 2. 気分障害群 vs 統合失調症群 (BACS)



** P < 0.01, * P < 0.05, † P < 0.1

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。

Figure 3. 双極性障害 vs 単極性障害



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をTable 2に示した。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（ $\rho = -0.30$, $P < 0.1$ ）。

Table 2. BACSzスコアとHAM-D17、GAF、NIRS計測時の語流暢課題成績（単語数）との相

	BACS zスコア						
	総合評点	言語記憶	作業記憶	運動機能	語流暢	注意機能	遂行機能
HAM-D17	-0.03	0	-0.06	-0.16	0.01	-0.04	-0.03
GAF	0.18	0.36*	0.42**	0.05	0.14	0.3	0
語流暢課題成績	0.31*	0.56***	0.21	0.15	0.64***	0.22	0.01

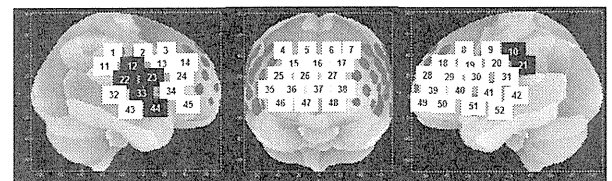
関

Spearman's rho

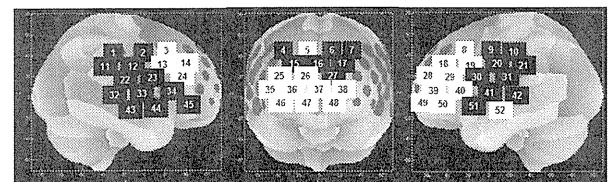
* P < 0.05, ** P < 0.01, *** P < 0.001

次に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、社会機能との相関を検討した。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（Figure 4 a）。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（Figure 4 b）。

Figure 4. 酸素化Hb濃度変化とBACSとの相関



a. 総合評点



b. 注意スコア

Spearman's rho, FDR 補正済み

*白抜き数字のチャンネルが有意な相関を認めた部位

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（資料を参照）

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。

D. 考察

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^{13,14)}。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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。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ることから、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。

E. 結論

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。

(参考文献)

- 1) Papakostas GI, Petersen T, Mahal Y, et al. Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 26: 13-7, 2004.
- 2) Hirschfeld RM, Montgomery SA, Keller MB, et al. Social functioning in depression: a review. *J Clin Psychiatry*. 61: 268-75, 2000.
- 3) Furukawa TA, Takeuchi H, Hiroe T, et al. Symptomatic recovery and social functioning in major depression. *Acta Psychiatr Scand*. 103: 257-61, 2001.
- 4) Weiland-Fiedler P, Erickson K, Waldeck T, et al. Evidence for continuing neuropsychological impairments in depression. *J Affect Disord*. 82: 253-8, 2004.
- 5) Martinez-Arán A, Vieta E, Reinares M, et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 161: 262-70, 2004.
- 6) Jaeger J, Berns S, Uzelac S, et al. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder. *Psychiatry Res*. 145: 39-48, 2006.
- 7) McGurk SR, Twamley EW, Sitzler DI, et al. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 164: 1791-1802, 2007.
- 8) Ikezawa S, Mogami T, Hayami Y, et al.