

201224083A

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業

統合失調症に対する認知リハビリテーションの
開発と効果検証に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中込 和幸

平成 25 (2013) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
障害者対策総合研究事業

統合失調症に対する認知リハビリテーションの
開発と効果検証に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中込 和幸

平成 25 (2013) 年 3 月

目次

I.	総括研究報告		
	統合失調症に対する認知リハビリテーションの 開発と効果検証に関する研究	中込 和幸	1
II.	分担研究報告		
1.	fMRI を用いた認知リハによる統合失調症の 認知機能改善効果の神経基盤の解明	花川 隆	7
2.	認知リハビリテーションの主要アウトカムとしての 社会機能の評価方法に関する報告	池淵 恵美	11
3.	統合失調症に対する認知矯正療法の治療効果に関する 光トポグラフィーを用いた研究	兼子 幸一	15
4.	早期精神病における認知リハビリテーション	根本 隆洋	19
5.	日常生活技能および社会機能評価尺度の開発について	住吉 太幹	23
6.	認知リハビリテーションに対する動機づけの 神経基盤の検証	松元 健二	29
7.	統合失調症の認知機能に影響を与える因子の検索	尾崎 紀夫	31
8.	社会認知ならびに対人関係のトレーニング (SCIT) 日本語版の 実施法の開発に関する研究	菊池安希子	39
III.	研究成果の刊行に関する一覧表		49
IV.	研究成果の刊行物・別刷		51

I. 総括研究報告

統合失調症に対する認知リハビリテーションの開発と効果検証に関する研究

研究代表者 中込 和幸 国立精神・神経医療研究センター トランスレーショ
ナル・メディカルセンター 臨床研究支援部長

研究要旨：本研究の目的は、統合失調症の社会的転帰の向上を目指して、社会的転帰と最も関連の強い臨床徴候である神経・社会認知機能障害に対するリハビリテーション技法の開発、およびその効果検証を行うことである。リハビリテーション技法の開発については、内発的動機づけをキーワードとして、その神経基盤を明らかにするとともに、特定された神経活動をバイオマーカーとして内発的動機づけの客観的評価に用いることで、内発的動機付けの向上につなげる。本年は、従来報告されている尾状核頭部、中脳、背外側前頭前野以外に、エラー試行時の腹内側前頭前野における神経活動が新たな候補として加わった。一方、技法の開発につながる効果検証を行う上で、妥当性の高い評価システムの構築は必須事項である。そこで、本年度は社会機能的な能力、社会機能的行動・転帰、神経認知、社会認知および脳機能の各階層にわたる評価システムの作成を開始した。現時点では、UPSA-B（社会機能的な能力）、SLOF（社会機能的行動・転帰）の日本語版は完成しており、妥当性の検証を始めたところである。神経認知機能については、ヴィジランス課題であるCPT-IPを用いて、神経心理検査成績に及ぼす臨床要因を検討し、年齢、抗精神病薬服用量、陰性症状が比較的顕著な影響を及ぼすことが明らかにされ、今後、神経認知機能の評価する際に注意を要することが示唆された。脳機能については、作業記憶機能のうちでもとくに統合失調症で障害が顕著とされている中央実行系に着目し、記憶保持と分離して検証できる新規課題を開発し、その妥当性の検証を実施中である。また、パイロットスタディを2件実施し、初発エピソード統合失調症患者に対して、包括的心理社会的介入がQOL、社会機能、注意機能を改善する効果が認められ、また6か月間の神経認知リハビリテーション（NEAR）実施前後比較で、NEAR実施後には、NIRSによって測定されたoxy-Hbの活性化の増大が観察され、その増大はいくつかの領域の認知機能の改善効果と正の相関を示した。すなわち、神経認知リハビリテーションによる効果を脳機能の側面から検討できる可能性が示唆された。

☆分担研究者

花川 隆 国立精神・神経医療研究センター部長
池淵恵美 帝京大学 教授
兼子幸一 鳥取大学 教授

根本隆洋 東邦大学 准教授
住吉太幹 富山大学 准教授
松元健二 玉川大学 教授
尾崎紀夫 名古屋大学 教授
菊池安希子 国立精神・神経医療研究センター室長

A. 研究目的

統合失調症における認知機能障害は、患者の社会機能や社会的転帰と強く関連することから、治療対象としての位置づけは高い。欧米で1990年代より開発された認知リハビリテーション（認知リハ）は、社会機能にも有意な改善効果をもつことが明らかにされてきた。一方、近年、神経認知と社会機能や社会的転帰の介在因子として、社会認知が注目されている。米国のPennらは社会認知リハのプログラム（SCIT；social cognition and interaction training）を開発し、一定の有効性を示している。わが国では、神経認知リハの認知機能に対する効果は報告されているものの、社会機能や社会的転帰に対する効果を検証した研究はまだ見当たらない。

そこで、本研究では、①わが国における神経認知リハおよび社会認知リハの社会機能、社会的転帰に対する効果の検証を目的とする。一方、認知リハの治療機序に脳神経可塑性が関与している可能性が示唆されている。そこで、②脳機能について脳画像法を用いて治療前後に変化がみられるか、その変化が治療効果と関連するか、についても検証する。また、認知リハの効果予測因子として内発的動機付けの重要性が指摘されている。そこで、本研究では、③脳画像法を用いて動機付けの様々な認知的側面の神経基盤を明らかにし、動機付けを向上させる方略を明らかにすることとする。

B. 研究方法

平成24年度は、準備期間として位置づけ、下記について取り組んだ。

1. 評価尺度・ツールの作成、開発

【社会機能評価尺度】（池淵恵美，稲垣晃子，住吉太幹，住吉チカ）

統合失調症治療のprimary outcomeの一つである社会機能は、いくつかのレベルに分けられる。社会機能的な能力（日常生活活動を遂行する上での能力）、社会機能的行動（社会機能的な能力を実生活場面で実施する能力）、社会機能的転帰（社会機能的な能力、社会機能的行動の帰結）の順に社会生活の実態に近くなり、環境要因の影響も強く受けることになる；言い換えれば治療効果が不明瞭になりがちとなる。一方、社会機能的な能力は検査室等でロールプレイなどを用いたperformance-basedな評価に基づくが、幅広い社会生活の実態を必ずしも十分反映しない、との批判も聞かれる。そこで、池淵らは、わが国の社会生活での実態を反映し、なおかつ治療ターゲットとなりうるような社会機能評価尺度の開発を目指している。

一方、米国では社会機能的な能力の測定にはperformance-basedのUPSA-B（UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief）が認知機能と高い相関を示すこともあって、汎用されている。一方、HarveyらはVALERO（Validation of Everyday Real-World Outcomes）という研究プロジェクトを立ち上げ、RAND Panelが推奨する社会機能的行動・転帰の評価尺度のうち、認知機能や社会機能的な能力と相関が高いものを探索した結果、SLOF（Specific Levels of Functioning Scale）が選定された。住吉らは原著者から翻訳に関して承諾を得た上でSLOFの日本語訳を実施した。来年度、わが国における信頼性、妥当性、標準化を進めていく予定である。

【新規作業記憶課題】（花川隆，竹田和良）

統合失調症の認知機能障害のうち、作業記憶機能障害は、その代表的なものの一つである。これまでの作業記憶課題の多くは（遅延反応課

題, n-back課題) 作業記憶の中でも短時間の記憶の保持の側面をターゲットとするものが多かった。一方, 統合失調症患者においては, 記憶容量の少なさも指摘されているが, 作業記憶の中でも中央実行系に関わる障害が顕著であるとの報告もなされている。そこで, 研究協力者の竹田は, 記憶の保持と中央実行系を分けて評価ができるような新規視空間作業記憶課題を作成し, 行動指標によるパイロットデータを取り始めているところである。来年度は, 同課題を用いて脳機能画像検査 (fMRI, NIRS; near-infrared spectroscopy, 近赤外線スペクトロスコピー) を行う予定である。

【神経心理評価に影響を及ぼす要因について】
(尾崎紀夫)

統合失調症の認知機能障害は, 多くの場合, 神経心理検査を用いて評価される。神経心理検査課題が必ずしもその意図された認知機能を反映するのか, については曖昧な点が多い。同じ神経心理検査課題が異なる研究では異なる認知領域を測定するために使われていることもしばしばある。さらに, 行動指標であるがため, たとえば反応時間などは, 認知処理の速さばかりでなく, 運動速度の影響も無視できない。

そこで, ヴィジランスの評価に用いられる神経心理検査の一つであるCPT-IPを用いて, その遂行成績 (d') に影響を及ぼす様々な臨床要因について検討を行った。

2. パイロットトライアル

【NEAR (neuropsychological educational approach to cognitive remediation)】 (兼子幸一)

6か月間のNEAR実施前後比較試験を行った。NEAR実施前後に, BACS-J (brief assessment of

cognition in schizophrenia) , PANSS, 2-back課題遂行中のNIRSを用いた前頭部のoxy-Hb変化, について比較を行い, 各指標の前後変化の間の関連性について検証した。

【包括的な心理社会的介入】 (根本隆洋)

ARMS (at risk mental state) , FES (first episode schizophrenia) などの早期精神病患者を対象に, ユースデイケア「イルボスコ」での12か月間にわたる包括的心理社会的介入が認知機能, 社会機能, QOLに影響を及ぼすかについて検証した。

【SCIT】 (菊池安希子, 蟹江絢子, 米田恵子, 萩谷久美子, 芦田沙綾香)

SCITの日本語版マニュアルをもとに, 3名の統合失調症患者に対してSCITを実施した。原著者の一人であるDavid Robertsのスーパーバイズを受け, 実施手順を確立した。さらに, 改訂されたfidelity scaleの日本語訳を行った。

また, SCIT研修会を分担研究者を含む17名の参加者を対象に2日間にわたって実施した。

3. 内発的動機付けの評価, アプローチ

【自己決定感が動機づけに及ぼす影響】 (松元健二)

本研究の特徴の一つが, 内発的動機づけのバイオマーカーを明らかにし, 心理社会的治療の評価に用いることである。すでに, 分担研究者である松元らはストップウォッチ・ウォッチストップ (SW-WS) 課題を用いて, 尾状核頭部, 中脳, 背外側前頭前野における血流の活性化が動機づけと関連することを示している。

本年度は, 自己決定感が動機づけに対してどのような影響を及ぼすかについて, 課題で用いるストップウォッチのデザインを自ら選択でき

る場合と、相手から指定される場合とでSW-WS課題遂行中のfMRI画像を比較検討した。認知リハにおいても、後半のセッションでは、どの課題を用いるか、難易度をどの程度に設定するかについて患者が制御することを推奨する。このような臨床場面での働きかけが、脳内の動機づけに関連する部位の活動にどのような影響を及ぼすのかについて、検証できるものと期待される。

C. 研究結果

1. 評価尺度・ツールの作成，開発

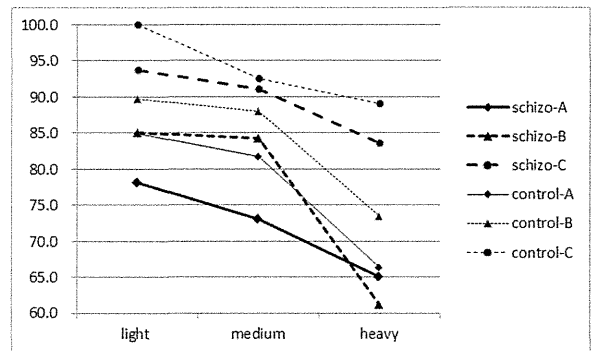
【UPSA-B】（住吉太幹）

UPSA-B日本語版を用いて、社会機能的能力について大学生と社会人の間で比較を行った。その結果、社会人に比して学生でUPSA-B日本語版得点が高い傾向が認められた（ $P<0.1$ ）。項目別に見ると、学生は社会人に比して、電話番号案内の番号を知らないものが多く、人名・地名の記憶、予約表暗記得点が高かった。

【新規作業記憶課題】（花川隆，竹田和良）

研究協力者の竹田は新規作業記憶課題を作成し、記憶の保持への負荷（light, medium, heavy）と中央実行系における操作の複雑さによる負荷（ $A>B>C$ ）を分けて検討ができるように工夫した。健常者13名と統合失調症患者10名を対象にパイロットスタディを行ったところ、統合失調症患者のうち、1-2名はheavyのB, Cについては実施が困難であった。しかし、その他の患者および健常者のデータをグラフに示すと図1のようになった。患者、健常者ともに記憶保持への負荷、操作の複雑さによる負荷が強いほど遂行成績が低下することが示された。また、患者は健常者に比して遂行成績が低下しており、少数ながら予測と一致する結果が得られた。

図1.



一方、健常者においては、記憶保持への負荷が高い（heavy）場合に操作の複雑さによる負荷の強さの影響がより顕著である傾向が伺われ（視察, nが少ないため、統計解析は行っていない）、両者の間に交互作用がある可能性が示唆された。

【CPT-IPのd'に影響を及ぼす臨床要因】

年齢、抗精神病薬の1日服用量のCPZ換算量、PANSS陰性症状尺度得点が有意な影響を及ぼし、全体の分散の28%をこれらの要因で説明できることが明らかにされた。

2. パイロットトライアル

【NEAR】

18名の統合失調症、統合失調感情障害患者を対象に6か月間のNEAR実施前後比較において、作業記憶課題遂行中のNIRSにて、左右背外側前頭前野、左腹外側前頭前野、左右前頭極部において有意なoxy-Hb値の活性化の増大が観察された。さらに、NEAR前後のoxy-Hb値の活性化の増大の程度と、神経心理検査（BACS-J）における言語記憶および語流暢性課題成績の改善とそれぞれ正の相関が主に右半球で認められた。

【ARMS, FESに対する心理社会的介入の効果】

ARMS, FESに対して、認知リハビリテーショ

ンを含む包括的な心理社会的介入を実施した結果、FESについては注意機能の改善、社会機能、QOLの改善が認められ、ARMSについてもQOLの改善が認められた。

3. 内発的動機付けの評価、アプローチ

【自己決定感が動機づけに及ぼす影響】

SW-WS課題を実施する際に、各（健常）被験者に好きなデザインのウォッチ（時計）を選択してもらった場合に自己決定感が生じると規定し、ウォッチを検査者から指定される場合は自己決定感が生じないと考えて、両条件間でSW-WS課題成績、脳機能画像について比較を行った結果、自己決定感が生じたと仮定される場合、有意に課題遂行成績が向上し、失敗試行に対して自己決定感が得られない場合には腹内側前頭前野の活動が抑制されるのに対して、自己決定感が生じたとされる被験者ではその活動抑制はみられなくなる。

D. 考察

今年度は、①神経・社会認知リハビリテーションの社会機能に対する効果、②神経・社会認知リハビリテーションによる脳機能変化、③内発的動機づけに関連するバイオマーカーの探索および動機づけを高めるための方略、に向けて準備段階の年度と位置づけられる。

具体的には、①については、その評価に用いるべき評価尺度の整備が進んでいる。来年度はSLOFの妥当性、信頼性、標準化に向けて、すでに準備が始められている。また、SCITの研修会を実施し、実施体制の整備も進められた。来年度は、各分担施設でもパイロット的に試行を開始する予定である。今年度、認知リハビリテーションを含む包括的な心理社会的介入がとくにFESで認知機能、社会機能、QOLに至るまで幅

広い領域で有効性が認められたことは心強い。最終的には、4施設が神経認知・社会認知リハビリテーション（NEAR+SCIT）を、1施設は神経認知リハビリテーション（NEAR）のトライアルを行う予定である。

②については、新規作業記憶課題を従来の言語作業記憶課題、空間作業記憶課題と並行して実施し、fMRIにて脳機能画像の治療前後の変化を検証する予定であり、今年度は新規作業記憶課題の作成がほぼ完了した。最終的には、より簡便な臨床検査法としての可能性を考え、NIRS課題としての可能性についても検証する予定である。今年度、少人数ではあるが、NEAR実施前後に作業記憶課題（2-back）遂行中のNIRSによる前頭部のoxy-Hb値の活性化の増大が認められ、その増大が認知機能の改善と関連していたという結果は、上記可能性を十分期待させるものである。

③については、すでに動機づけに関連する神経基盤として、SW-WS課題遂行時のfMRIの結果から尾状核頭部、中脳、背外側前頭前野が候補として挙げられていたが、自己決定感を軸に動機づけに関連する脳領域として新たに腹内側前頭前野の可能性が示唆された。自己決定感は、リハビリテーションの領域では学習者自身の制御と言い換えられ、内発的動機づけを高めるために自己決定を促すことは推奨されている。失敗課題における腹内側前頭前野での活動抑制の機能的な意義について、今後も検証を進める必要がある。

E. 結論

今年度は、統合失調症に対する認知リハビリテーションの開発と効果検証の前段階として、2件のパイロットスタディを実施するとともに、社会認知トレーニングSCITの実施を目指した手順

の整備や研修のほか、評価尺度、脳機能画像を用いた評価システムの確立、認知リハビリテーションの効果増強につながる動機づけの神経基盤についての知見を得た。来年度は、今年度の取組みを推進するとともに、認知リハビリテーションの効果検証のための臨床試験の実現に向けて、プロトコール作成、データマネジメント、モニタリング等の体制を整えていく。

2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Nakagome K, Mogami T. 9 Treatment-resistant schizophrenia. In Lauriello J and Pallanti S (eds.), Clinical Manual for Treatment of Schizophrenia. American Psychiatric Publishing, Washington DC, pp.341-380, 2012.
- ・ Ikezawa S, Mogami T, Hayami Y, Sato I, Kato T, Kimura I, Pu S, Kaneko K, Nakagome K. The pilot study of a Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation for patients with schizophrenia in Japan. Psychiatry Res. 195: 107-10, 2012.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

fMRI を用いた認知リハによる統合失調症の認知機能改善効果の
神経基盤の解明

分担研究者 花川 隆 国立精神・神経医療研究センター 脳病態イメージングセンター
分子イメージング研究部 部長

研究協力者 竹田和良 国立精神・神経医療研究センター病院第一精神診療部レジデント

研究要旨：本研究の目的は、(1) 認知リハビリテーションの構成要素の影響について検証する目的で、作業記憶に焦点を当てたリハビリテーションによって、認知機能や社会機能に対する有効性の汎化がみられるか、を検討すること、(2) 認知リハビリテーションの効果検証のうち、脳機能に対する影響を明らかにするために、作業記憶機能のうちでもとくに統合失調症で障害が顕著とされる中央実行系に着目し、記憶保持と分離して評価が可能な課題を新規課題を開発し、実際に認知リハビリテーションの効果を検証すること、である。今年度は、新規課題の作成を行い、行動指標を用いて、その妥当性の検証を開始した。その結果、記憶保持への負荷と中央実行系への負荷の強さを別々に操作して、統合失調症患者および健常者を用いて、それぞれの遂行成績を求めた。まだ、サンプル数は少ないので、統計解析は行っていないが、両負荷間に交互作用が示唆され、記憶保持と中央実行系が独立しているか否かについては、さらなる検討が必要と思われた。

A. 研究目的

統合失調症における認知機能障害は、社会適応や就労状況といった機能的転帰に強く相関している (Green, 1996, 2000)。その治療法として、米国の Medalia らが開発した NEAR (neuropsychological educational approach to cognitive remediation) などの一部の認知リハビリテーション (以下、認知リハ) の効果が明らかになりつつあるが (Medalia and Choi, 2009)、認知リハの各構成要素が、いかなる認知機能領域の改善に寄与するのかは不明であり、既存の評価尺度による効果判定では、その改善効果の神経基盤は

不明である。従って、リハビリによる認知機能改善の維持や社会機能との関連性について明らかにするには、脳画像法等を用いた神経科学的な検討が不可欠である。

そこで、本研究では、(1) 認知リハにおいて、どのようなリハビリ構成要素が必要不可欠であるのかを明らかにするため、統合失調症における認知機能障害のうちワーキングメモリ (以下、WM) 障害に注目し、WM に特化したリハビリを行う WM 群と、認知リハビリとしてその効果が実証されている NEAR を行う群、そして認知リハを実施しない対照群の 3 群を用いて、

(2) リハビリ前後および群間比較により、認知リハによる機能改善効果の神経基盤を fMRI により明らかにする。

B. 研究方法

< 1 > 対象： (1) 年齢が 20-60 歳で、これまでに精神神経疾患の既往のない健常者 15 名 (2) DSM-IV の診断基準により統合失調症と診断された、当院に通院している外来患者及び当院の入院患者で、主治医により同意能力が保たれていると判断された年齢が 20-60 歳の患者 45 名。

・除外基準

心臓ペースメーカー、冠動脈ステント、強磁性体クリップ等の体内金属を有する者、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のある患者、研究期間中薬物の変更を必要とすることが予測される患者

< 2 > 方法

- ① WM 群、NEAR 群、認知リハを行わない対照群の 3 群(各 15 名)によるランダム化比較試験を実施する。
- ② リハビリ前後で fMRI に用いる評価課題としては、遅延反応課題、言語性 N-back 課題、非言語性 N-back 課題を選択した。
- ③ リハビリについては、NEAR 群では、週に 2 回、約 45 分間/回のコンピュータセッションと週に 1 回、約 40 分の言語セッションを組み合わせた認知リハビリテーションプログラムを実施する。コンピュータセッション

では、患者は教育用ソフトを用いて、様々な認知領域をターゲットとした課題に取り組み、言語セッションでは、取り組んでいる課題と日常生活行動とを結びつけ、動機づけを高めるための集団ミーティングを行う。WM 群においても、NEAR 群同様に週に 2 回、約 45 分間/回のコンピュータセッションと週に 1 回、約 40 分の言語セッションを行う。ただし、WM 群では、コンピュータセッションにおいて、事前に選定した複数の WM 課題を用いる。

- ④ 各評価課題の健常者データを取得する。その上で、統合失調症患者においてリハビリ前後で各課題実行中の fMRI データを収集する。健常者データとの比較、各群でのリハビリ前後での比較及び群間比較を行い、統合失調症における認知リハによる機能改善効果の神経基盤を明らかにする。
- ⑤ リハビリ前後で脳活動に加えて、以下の心理評価尺度を評価する。
 - (1) 精神症状評価: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)
 - (2) 発症前推定 IQ: JART-25 (Japanese Adult Reading Test-25)
 - (3) 認知機能評価尺度: BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)、CSB (CogState Schizophrenia battery)
 - (4) 社会機能評価尺度: UPSA-B (Brief University of California San Diego Performance-based Skills Assessment)、SFS (Social Functioning Scale)、

SLOF(Specific Levels of Functioning Scale)

(5) QOL 評価尺度：SF36 (MOS 36-item Short Form Health Survey)

社会認知機能評価尺度：FEIT-J (Face Emotion Identification Test Japanese version)、ヒント課題、SCSQ (Social Cognition Screening Questionnaire)

本研究は、ヘルシンキ宣言に従って、人間の尊厳及び人権を尊重して実施する。本計画案は、(独)国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会に倫理申請し、既に承認を得ている。被験者に対しては、倫理的配慮や研究内容に関する十分なインフォームドコンセントを行い、書面での同意を得た後に研究を実施する。データの取り扱いに関しては、心理検査で得られた情報のみならず、脳画像データを含めて匿名化と管理の徹底を行う。fMRIの実施にあたっては、日本神経科学会の「ヒト脳機能の非侵襲的研究の倫理問題等に関する指針」を遵守する。

C. 研究結果

今年度は、認知リハ介入群の設定、選択、fMRI で用いる WM 評価課題の選定と条件設定、また認知リハにおけるリハビリ課題の選定を行った。

fMRI で用いる評価課題については、その行動データを解析し、条件設定を行った。1 から 8 までの数字を用いた言語性 N-back 課題において、統合失調症患者 (N=11) における正答率は、0-back: 94.5%, 1-back: 85%; 2-back: 71.9%, 3-back:

56.4%であった。一方、8 か所の図形の位置を用いた言語性 N-back 課題では、0-back: 94.4%, 1-back: 92%; 2-back: 73.1%, 3-back: 63%であった。これらの結果は、今までの種々の刺激を用いた N-back 課題における正答率とほぼ一致していた。

D. 考察

今年度、認知リハ介入群の設定、認知リハのトレーニング課題、fMRI で使用する評価課題の選択を終了した。次年度からは、健常者データおよび、統合失調症患者において、リハビリ前データの収集、並びに認知リハを開始し、効果判定を実施していく。

E. 結論

認知リハによる統合失調症の認知機能改善効果について、その神経基盤を fMRI により明らかにする。また、認知リハを構成するリハビリ要素として、WM に注目し、WM 群と NEAR 群を比較し、より効率的な治療技法の開発を目指す。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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（精神障害分野））

分担研究報告書

「統合失調症に対する認知リハビリテーションの開発と効果検証に関する研究」

認知リハビリテーションの主要アウトカムとしての社会機能の

評価方法に関する報告

分担研究者 池淵恵美*

研究協力者 稲垣晃子**

* 帝京大学医学部精神科学教室

** 東京大学大学院 医学系研究科健康科学・看護学専攻 精神看護学分野

要旨: 統合失調症の社会的機能の測定は、神経認知や社会的認知への介入研究を行う際の主要なアウトカムであり、適切な評価尺度の開発が国際的な課題となっている。実世界での行動測定尺度については、米国では 6 尺度が推奨されるなど標準版の選定作業が進んでおり、我が国においてもそうした尺度の日本語版作成が始まっている。実行する能力の測定については、課題処理能力の評価は、すでに標準的に使われている尺度があり、神経認知機能との相関が高いことがわかっている。対人技能の測定は、文化や年齢による差異が大きいことや、刺激提示のむずかしさや、複雑な対人行動にかかわる多数の変数をどのように抽出して統合していくかという評価技術の問題があり、今後の開発が期待される分野である。

A. 研究の背景

統合失調症の社会機能への影響において、神経認知機能や社会的認知機能の重要性が注目され、脳機能の解明や、改善のための介入研究が行われるようになっており、そのアウトカムとしての社会機能の評価が重要視されるようになってきている。米国での the National Institute of Mental Health Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (NIMH-MATRICES) では、統合失調症の認知機能改善のための創薬の試みがおこなわれているが、その中で神経認知機能の評価のための神経心理テストバッテリーの標準化作業が行われた。同時に、患者や家族にとって認知機能よりも意味の大きな日常生活機能の改善に対しても

評価を行い、認知機能改善薬が社会的に妥当なものであることを裏付ける必要性から、MATRICES では、もうひとつのエンドポイント (co-primary measure) としての社会機能の評価についても検討が行われた。そこでの検討では、地域生活の実際を評価することは、環境や個人の生活経験など様々な媒介因子があつて、直接的に認知機能を反映しない可能性があることや、認知機能の改善があつても、地域生活の改善をもたらすまでにはタイムラグがあつたり、治験では統制できないさまざまな要因（心理社会的リハビリテーションの有無、社会的サポート、雇用・経済情勢など）があることから、もうひとつのエンドポイントとしては適切ではないと考え、認知機能の変化を直接反映するであろう評価手法として、

「実際に地域でやっていることを評価する」のではなく、「どの程度やる能力を持っているか」(functional capacity または competence)と、「患者がどの程度認知機能障害を認識しているか、そしてそれがどの程度日常生活を障害していると感じているか」を評価するやり方を選択した。そして4種の評価ツールが選ばれたが、これらは神経認知機能との相関がみられる一方、実際の社会生活 (real-world functioning) との関連は必ずしも高くないことから、Green らは結論として、まだ一つの尺度を選択する段階ではないとしている。やれる能力 (functional capacity) についても、まだ標準版はないということである。本研究では、現状でよく使用されている社会機能の評価尺度の利点と限界を明らかにし、開発が望まれる評価手法を検討することを目的とする。

B. 統合失調症の社会機能の評価方法の検討結果

測定ツールは、実世界での実際の行動の評価尺度と、行うことができる能力評価尺度に分けることができる。

1) 実世界での社会生活を評価する尺度

Leifker らは Validating of Everyday Real World Outcomes (VALERO) study と名付けたプロジェクトで、エキスパートによるパネルを構成し、MATRICS によって神経心理テストが選定されたのと同様のプロセスによって、既存の尺度から推奨できる「実世界での行動」評価尺度を選定する作業を行った。まず 59 尺度が選定され、パネルによる討論を経て、合計 6 尺度が選定された。

- Quality-of-Life Scale (QLS, 混合尺度)
- Specific Levels of Functioning Scale (SLOF, 混合尺度)
- Social Behavior Schedule (SBS, 社会機能)
- Social Functioning Scale (SFS, 社会機能)

能)

- Independent Living Skills Survey (ILSS, 日常生活能力)
- Life Skills Profile (LSP, 日常生活能力)

6 尺度ともに客観的評価であり、実世界での社会機能を測定するためにはやはり客観的評価がよいことがわかる。主観的評価は、本人が生活の質をどう評価するかを知り、援助を組み立てていくうえで抜きがたい重要な情報である。

測定の方法の上では、情報提供者への面接が多く、情報提供者による尺度記入も見られる。評価者自身がつぶさに実際の生活を観察することは実際には困難であるので、care giver による情報が確度が高く実用的であるためと思われる。より確度を高めるために、面接と並行して支援者の記録を参照したり、複数の情報提供者にあたる方法をとっている尺度もあるが、簡便性に欠け実施に困難があるために多くは採用されていない。面接の結果、特定の行動について評定を行って尺度を記入するやり方が多く、もしくは行動測定と評定とを併用しているものもある。たとえば「洗濯を週 2 回以上している」という情報を記載するのは行動測定であるが、それが果たして被評価者にとって適切であるのかどうかの判断が入らないと、臨床的に有用な情報とはならない。評定を行う判断が信頼性を確保するうえでは、丁寧なアンカリングポイントが設定されていなければならないだろう。また情報提供者によって一つ一つの行動を取り上げるのではなく、家事なら家事といった特定の機能領域について概括的な評定を行うやり方は簡便である。

2) 「行動する能力」を評価する尺度

「行動する能力」は対人機能と課題処理能力に分けて考える必要がある。対人機能はさらに、人と親しく付き合い信頼関係を気づいていくための親和的スキル、社会的な目的を達成するための道具的スキルもしくは社会的問題解決能

力に分けられる。

課題処理能力については、MATRICS による検討で、以下の4種の評価ツールが選ばれた。

- ・行動する能力の評価

The Maryland Assessment of Social Competence (MASC)

The UCSD Performance-Based Skills Assessment (UPSA)

- ・面接による認知機能の評価：患者及び情報提供者への面接を実施して評価

Schizophrenia Cognition Rating Scale

Clinical Global Impression of Cognition in Schizophrenia (CGI-CogS)

これらの4種類の尺度は、MATRICSの5つの施設で、テスト—再テスト信頼性、反復測定の可能性、神経心理テストによる認知機能評価との相関、実際の地域生活評価との相関、実用性・患者の耐性が検討され、いずれも尺度としては妥当かつ有用なものであると結論付けられたが、神経認知機能評価との関連はUPSAが高かった。実際の地域生活の評価との相関は、4種ともあまり高くなかった。その後の効果研究では、介入の主要なアウトカム指標の一つとしてUPSAがよく利用されるようになっていく。

対人機能について「行動する能力」を測定するツールは、評価を行う場所でなんらかの社会的な状況を設定し、その設定に沿って被験者と検査者とがロールプレイを行う形で行われる。よく使われている尺度には次のものがある。

- ・Maryland assessment of Social Competence (MASC)

- ・Social Skills Performance Assessment (SSPA)

- ・Assessment of Interpersonal Problem-Solving Skills (AIPSS)

なお報告者は改訂版ロールプレイテストを作成しているが、受信・処理・送信技能の3段階を評価できるのが特色である。

対人機能についてはより複雑で、課題処理能力で述べたどのような生活環境かだけではな

く、被験者の年齢や性別や置かれている文化によって、取るべき対人行動が大きく異なってくるので、「よく遭遇する社会的場面」を設定することはかなり困難である。そのために標準版がまだないのが実情である。

また対人行動を記述する変数は多数あり、その重みづけが明らかでなく、さらに対人行動をすべて数量的に記述できるとは言い難い。さらに社会的場面でのダイナミックな相互作用を評価に取り入れることが難しいことも、臨床的に妥当な尺度の作成を困難にしている。

C. 望まれる新たな社会機能の開発について

1) 実世界での行動の測定

社会生活の多様さが測定ツールの標準化を阻んでいる。特定の文化のもとで作られた測定ツールはほかの文化のもとではうまく機能しないのが現状である。実際の行動を価値判断抜きで測定して記載し、さらにそれを各生活状況の下で適応的であるか・支援の必要があるかという価値判断を加えていくという方法も、標準化のやり方としては考えられる。実際の行動を記述する目的で作成されたのが、改訂版国際障害分類 International Classification of Functioning, disability and health (ICF) であるが、実世界での行動について、正確に記述・分類するうえで有用である。一方では、評価に時間がかかることと、望ましい行動かどうかといった価値判断を含まないがために、臨床場面では使い勝手が悪い印象が残る。当面はVALERO study で試みられたように、各文化で適切な測定ツールを推奨し、それぞれの互換可能性について検討しておくことが一つの解決法となる可能性がある。

2) 対人機能の測定

実用性の視点からは、実際の実施時間は1時間以内で可能であることが望まれるので、パフォーマンスを求める際の刺激場面の数が限定されるし、社会生活を代表する場面を用意す

る必要がある。

刺激提示の方法についても検討が必要である。文章やイラストによる提示は社会的認知の一部しか刺激しないし、ビデオによる提示はその画面に入り込む想像力が要求される。生身の人間が現れて実際に社会的場面を創出する方法は最も実世界に近いだろうが、再現可能性や実施する手間の点で、実用性にやや欠ける。

D. 考察

実世界での行動を評価する尺度については、各文化で適切な測定ツールを推奨し、それぞれの互換可能性について検討しておくことが一つの解決法となる可能性がある。我が国においても推奨する測定ツールを選定する作業が必要になるだろう。環境や支援の影響による修飾については、ICF がとったように、標準的な環境と現実の環境とで分けて記述するやり方があるだろう。

対人機能の評価については、やはり標準的な社会的な生活場面について、文化や年齢による差異が大きいため、ヒトとして社会での集団を形成し、親和的な関係を維持したり社会生活上の課題を達成したりするうえで、本質的な基本スキルを抽出する必要があるだろう。霊長類などとの比較や発達の視点からそうした基本スキルが明らかになってくることを期待したい。そして刺激提示に当たっては、virtual reality の技術の発展が今後の一つの方向性と思われる。複雑な対人行動を記述するには、多数の変数について評価せざるを得ないが、多

数の変数を統合したデータを表示することが可能なシステム作成が課題となるだろう。

E. 結論

社会機能を評価する尺度として、実世界での行動測定尺度については標準版の選定作業が進んでおり、我が国においてもそうした尺度を作成していくことが求められる。実行する能力の測定については、課題処理能力の評価は UPSA が広くつかられるようになっている。対人技能の測定についてはそれに当たる適切な尺度がなく、今後の開発が期待される分野である。本論ではそのためにはどのような技術が発展する必要があるかについて論じた。

F. 研究発表

1. 論文発表

池淵恵美:統合失調症の社会的機能をどのように測定するか。精神神経学雑誌 (印刷中)

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）

分担研究報告書

統合失調症に対する認知矯正療法の治療効果に関する光トポグラフィーを用いた研究

研究分担者 兼子 幸一 鳥取大学医学部脳神経医科学講座精神行動医学分野教授

研究要旨： 統合失調症圏の患者に対する6ヵ月間の認知矯正療法が脳機能に及ぼす効果を作業記憶課題施行時の脳血液量変化を指標として、近赤外線スペクトロスコピーで検討した。その結果、左右背外側前頭前野、左腹外側前頭前野、左右前頭極部で、作業記憶課題に関連する[oxy-Hb]活性化の程度が増加した。NEAR 前後の作業記憶課題関連の[oxy-Hb]活性化の増加程度と、言語記憶および語流暢性の改善度とがそれぞれ正の相関を示すことが、主に右半球の皮質領域で認められた。これらの結果から、NEAR が脳血液量変化の増大という生物学的効果を介して神経認知機能を改善する可能性が示唆された。

A. 研究目的

統合失調症圏患者の脳機能に対する認知矯正療法 NEAR（6ヵ月間）の影響の予備的検討として以下の検討を行った。

1. 認知矯正療法 Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) が脳機能に及ぼす影響を、作業記憶課題施行時の脳血液量変化を指標として、近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS) を用いて測定した。

2. 神経認知機能や精神症状に対する NEAR の効果の予測因子としての NIRS データの有用性を検討する。

B. 研究方法

1. 対象者

鳥取大学医学部附属病院に通院中で、13～65歳、IQ>70、物質依存や頭部外傷の既往がない、という基準を満たし、DSM-IVで統合失調症または統合失調感情障害と診断された患者を NEAR 群と対照群の2群に分けて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、鳥取大学医学部倫理委員会が承認し、すべての被験者に対して事前に研究

の趣旨について十分な説明を行い、書面にて同意を得た。

・NEAR 群： NEAR を6ヵ月間実施した統合失調症圏患者18名（統合失調症15名、統合失調感情障害3名）。

2. 検査に使用した評価尺度とスケジュール

NEAR 導入前と修了後（約6ヵ月後）の2回、下記の検査を施行：

①統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J) ⁹⁾

②陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) (引用) ¹⁰⁾

③NIRS： 作業記憶課題である2-back 課題施行時の脳血液量変化

3. NIRS 施行時の認知課題

作業記憶課題である2-back 課題施行中に生じる脳血液量変化を NIRS で測定した。本研究の2-back 課題は、課題前および後の各60秒のベースラインとなる0-back 課題、本課題である60秒の2-back 課題から成る。0-back 課題では、モニター上に数字「0～9」のいずれかが提示され、「9」が提示された場合のみ、被験者にボタン押しを求める。2-back 課題では、同様に数字が提示される

が、提示された数字が2つ前と同じ場合にのみボタン押しを求める(例, 5-1-5)。各条件下では25の数字が提示され、その内5つを標的と設定した。

行動指標として下記の3つのパラメータを用いた:

1) reaction time

2) accuracy: 標的に反応した回数/呈示された標的の総数

3) sensitivity A' :

$$= 0.5 + \frac{\text{Hit Rate} - \text{False Alarm Rate}}{1 + \text{Hit Rate} - \text{False Alarm Rate}}$$

ここで、HR=標的にに対する反応率、FAR=非標的にに対する反応率。

4. NIRS 計測

NIRS 計測には52チャンネル装置(ETG-4000, 日立メディコ社製)を用いて、695 nm, 830 nmの2波長の近赤外線によって、[oxy-Hb]および[deoxy-Hb]の相対的変化を修正 Lambert 則に基づいて、大脳皮質内の各チャンネルで計測した。測定プローブの最下段が国際10-20法のFp1とFp2上となるように設置した(図2)。これによって、背外側(Brodmann area 9 (BA 9), BA 46), 腹外側(BA 44, 45), 前頭極(BA 10)の前頭前皮質、および側頭皮質(BA21, 22)に相当する皮質領域での測定が可能である(図2)。データのサンプリングタイムは0.1秒とした。本課題前および本課題後のベースラインは、本課題前ベースラインの終わり10秒、本課題後ベースラインの初め5秒の各時間区間の平均値とした。

5. データ解析

認知機能、精神症状は、対応のある t 検

定で NEAR 実施前後の比較を行った。行動指標は Wilcoxon 符号付順位和検定で NEAR 実施前後の比較を行った。また、作業記憶課題による脳機能の活性化で生じた脳血液量の変化は、チャンネル毎に、作業記憶による脳血液量変化 = (本課題中の [oxy-Hb] 平均値 - 本課題前および後のベースライン [oxy-Hb] 平均値) を求め、対応のある t 検定を用いて、この指標の NEAR 実施前後の比較を行った。ただし、false discovery rate (FDR) による多重比較補正は実施しなかった。

ベースラインでの作業記憶課題関連 [oxy-Hb]、または NEAR 前後の作業記憶課題関連 [oxy-Hb] の変化分と、BACS-J で評価した認知機能あるいは PANSS で評価した精神症状に関する NEAR 前後での各指標の変化分との関係について、Spearman の順位相関で検討した。

C. 研究結果

① BACS-J: NEAR の前後で、言語記憶 ($p < 0.0001$), 運度速度 ($p < 0.005$), 注意 ($p < 0.01$), 遂行機能 ($p < 0.005$), および composite score ($p < 0.0001$) が有意な改善を示した。

② PANSS: 陽性尺度が有意な低下 ($p < 0.05$) を示した以外、陰性、総合精神病理の2尺度および合計点には変化を認めなかった。

③ NIRS 信号: 2-back 課題施行時の [oxy-Hb] は、NEAR 実施後に、両側の背外側前頭前野、前頭極部で有意な増加を示した。

④ NIRS 信号と認知機能、精神症状との相関: 言語記憶の改善と右側頭部の NIRS 信号が、語流暢性の改善と右前頭部の NIRS 信号が、それぞれ正の相関を示した。また、NEAR 導入前の左言語野と右側頭部の NIRS 信号