

2013/7053A

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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中込 和幸

平成 26 (2014) 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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中込 和幸

平成 26 (2014) 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.	統合失調症における内発的動機付けの神経基盤の解明 ----	花川 隆	9
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研究 -----	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	19
4.	統合失調症の内発的動機づけと社会機能の関連に関する 研究 -----	根本 隆洋	25
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	29
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	33
7.	①統合失調症の認知機能に影響を与える因子の探索 ②日本語版ロジカルメモリの後期高齢者における標準成績作成 -----	尾崎 紀夫	37
8.	メタ認知トレーニングの効果に関する予備的研究-----	菊池安希子	41
III.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----		45
IV.	研究成果の刊行物・別刷 -----		47

# 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臨床研究推進部長

研究要旨：統合失調症に対する認知リハビリテーション（認知リハ）は、現時点で薬物療法のみでは克服困難な統合失調症の社会機能の改善を見据えた、認知機能の改善に寄与する治療法として、国際的に注目されている治療法である。近年は、神経認知ばかりでなく、社会機能とより密接な関連を示す社会認知に対する介入法の取り組みも展開されつつある。わが国でもこの領域に対する関心が徐々にではあるが広まりつつある。そこで、より有効な認知リハを開発するために、認知機能と社会機能との介在因子として知られる内発的動機づけに関する神経基盤や心理的側面を明らかにし、その強化法を探求すること、効果検証のための妥当性をもつ社会機能、社会認知に関する評価ツールの開発・導入、さらに介入研究（メタ認知、社会認知）を平行して実施している。今年度の主な成果は以下の通りである。

内発的動機づけのバイオマーカーとして、SW/WS 課題遂行時の fMRI 検査で観察される線条体における脳血流変化（SW-WS）が有望な候補である可能性が示唆された。また、自己選択性が失敗に対するネガティブな感情を抑制することで、内発的動機づけや課題成績を向上する可能性が示唆された。

NEAR が課題負荷による脳血液量変化を増大させることで認知機能を改善する可能性が示唆された。

総合的な社会認知の評価ツールとして、日本語版 Social Cognition Screening Questionnaire (SCSQ-J) の内的一貫性、基準関連・生態学的妥当性を実証した。さらに、統合失調症のエンドフェノタイプの候補として挙げられている Wisconsin Card Sorting Test (WCST)、ロジカルメモリ検査における交絡因子を明らかにした。

わが国では、社会認知、社会機能に関する評価尺度・ツールの開発・導入が遅れており、さらに Specific Levels of Functioning Scale (SLOF)、ロールプレイを用いた対人スキルについてのパフォーマンステストなどの開発・導入が現在進行中である。

#### 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 (Green et al, 2000)。欧米で 1990 年代より開発された認知リハは、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 (McGurk et al, 2007)。

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 (Social Cognition and Interaction Training, SCIT) を開発し、一定の有効性を示している (Roberts et al, 2009)。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、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。そのためには、効果検証のための評価ツールを充実させることが必要であり、本研究ではそうした評価尺度の開発にも取り組む。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 (Eack et al, 2010)。そこで、脳形態・機能への影響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 (Choi et al, 2010)。そこで本研究では、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心理社会的治療方略を明らかにするという独創的な試みを実施する。

## B. 研究方法

### 【内発的動機づけに関する研究】

① 内発的動機づけに関連する神経活動について fMRI を用いて観察し、内発的動機づけに関する神経バイオマーカーを同定し、統合失調症患者における妥当性の検証を行う。具体的には Murayama ら (2010) が開発したストップウォッチ (SW)、ウォッチストップ (WS) 課題を用いる。SW 課題では、被験者はストップウォッチをできるだけ 5s に近い時点でボタンを押して止め、50ms 以内の誤差であれば正解としてフィードバック刺激が提示される。WS 課題では、時計が 5 秒で自動的に止まり、被験者はできるだけ早くボタンを押すが、とくに正解、不正解はなく、フィードバックも提示されない。SW、WS 課題はランダムに提示され、それぞれ 30 試行ずつ行われる。両課題間の BOLD 信

号の差分 (SW-WS) から、内発的動機づけに関連する神経活動を同定し、統合失調症群と健常対照群の間で比較を行う。また、実験終了時に動機付け評価 (Intrinsic Motivation Inventory, IMI) を行い、両群間で比較を行うとともに、fMRI で測定された BOLD 信号との関連についても検証する。(花川隆)

② 内発的動機づけに関連する神経活動へ自己決定感が及ぼす影響について検証する。具体的には SW/WS 課題を用いた fMRI 研究において、ストップウォッチを自分で選択した場合と強制的に決定された場合とで内発的動機づけに関わる神経活動について比較を行う。(松元健二)

③ 内発的動機づけの強弱に寄与する気質の評価として一般的因果律志向性尺度 (General Causality Orientation Scale, GCOS) を用いて、統合失調症患者と健常者とで比較を行い、統合失調症における特徴を検証した。(根本隆洋)

### 【認知リハを用いた介入研究】

④ 認知リハ等、治療に対する動機づけと関連するメタ認知機能の向上を目指したメタ認知トレーニングについてパイロット無作為化比較試験を開始する。(菊池安希子)

⑤ 神経認知リハの一技法である NEAR (Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation) の神経可塑性への影響を検証するため、2-back 課題遂行中の NIRS (Near-infrared spectroscopy) で測定した前頭部での脳血液量変化を指標に 6 ヶ月間の NEAR セッション前後での変化および NEAR を実施しない群における 6 ヶ月間での変化と比較を行う。(兼子幸一)

### 【様々な評価ツールの開発・検証】

⑥ 総合的な社会認知機能評価尺度 (Social

Cognition Screening Questionnaire, SCSQ) の日本語版を作成し、その基準関連妥当性、生態学的妥当性の検証を行う。(中込和幸)

⑦ 統合失調症の社会機能的行動の指標として、米国でも注目されている SLOF (Specific Levels of Functioning Scale) の日本語版 (SLOF-J) を作成し、妥当性研究のためのパイロットデータを収集する。(住吉太幹)

⑧ 社会機能的能力の評価ツールとして、ロールプレイを用いた対人スキル評価尺度の開発を行い、パイロットデータを収集する。(池淵恵美)

⑨ 統合失調症の認知機能評価に汎用される Wisconsin Card Sorting Test (WCST)、日本語版ロジカルメモリに影響を与える因子について検証し、これらの評価尺度を用いる際に注意すべき点を明らかにする。(尾崎紀夫)

## C. 研究結果

### 【内発的動機づけに関する研究】

① 統合失調症患者 18 名、健常対照者 17 名を対象に、SW/WS 課題遂行時の fMRI 検査の結果、先行研究と同様、内発的動機づけに関して線条体の活性化が観察され、健常対照群と比較して統合失調症群ではその強さが有意に低下していた。また、SW および WS 課題に対する内発的動機づけの差分 (SW-WS) を求めたところ (IMI)、健常対照群に比して統合失調症群で有意な低下を示した。また、IMI の価値に関するサブスケールの両課題間の差分 (SW-WS) は、線条体領域の BOLD 信号の差分 (SW-WS) と有意な相関を示した。

② 上記と同様の SW/WS 課題を用いて、健常者を対象に、ストップウォッチのデザインを自ら選択できる条件 (自己選択条件) と強制的に決定される条件 (強制選択条件) とで fMRI 検

査の結果を比較したところ、自己選択条件の方が強制選択条件と比較して課題成績が高く、課題開始を示す手がかり刺激に対する神経活動が、帯状回前部、島前部、腹側淡蒼球、中脳で有意に高かった。また、前頭前野腹内側部で、強制選択条件では、SW 課題における成功に対する神経活動と比較して失敗に対する神経活動は強く抑制されていたが、自己選択条件では、そのような失敗に対する抑制的な反応は認められなかった。

③ 内発的動機づけの強さと関連する気質について、統合失調症群 16 名、健常対照群 24 名を対象に GCOS を用いて検証したところ、外発的動機づけと関連するコントロール志向性、および動機づけ喪失志向性について健常対照群と比較して統合失調症群で有意に高かった。さらに、日本語版社会機能評価尺度 (Social Functioning Scale Japanese version, SFS-J) との相関を求めたところ、内発的動機づけと関連する自律志向性のスコアが SFS-J の「引きこもり」「対人関係」との間に有意な正の相関を認めた。また、コントロール志向性のスコアと SFS-J の「総得点」「対人関係」「レクリエーション」「社会活動」との間に有意な正の相関を認めた。

### 【認知リハを用いた介入研究】

④ Moritz ら (2007) が開発したメタ認知トレーニング (Metacognitive Training: MCT) の日本語版 (石垣, 2012; MCT-J) のパイロット RCT を開始した。現在、第 1 クールが終了した時点である。包含基準を満たし、書面による同意の得られた 8 名が MCT-J 群 (4 名) と待機群 (4 名) に無作為に割付けられ、8 週間後に、MCT-J 群で 1 名が検査を辞退した。

⑤ NEAR による治療介入を受けた統合失調症圏患者 18 名 (NEAR 群; 統合失調症 15 名、統

合失調感情障害3名)と通常治療群(TAU群; 認知リハの介入を受けないが、作業所またはデイケアに週に1回以上通所している患者、統合失調症12名)を対象に、NEAR群については6ヶ月の介入前後、TAU群については任意の時点における6ヶ月間隔で2回、検査および評価を行った。作業記憶課題である2-back課題施行時の前頭部での血液量変化についてNIRS(Near-Infrared Spectroscopy)を用いて比較検討したところ、TAU群と比較してNEAR群で、両側背外側前頭前野(BA 9, 46野)、左腹外側前頭前野(BA 45野)、右前頭極部(BA 10野)において有意な血液量変化の増大が観察された。さらに、介入前後の血液量変化の増大と、神経心理検査(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS-J)で評価した言語記憶および語流暢性の改善度とが、主として右半球の皮質領域においてそれぞれ正の相関を示した。また、左ブローカ野の介入前の血液量変化とBACS-J総合点の改善とが正の相関を示した。

#### 【様々な評価ツールの開発・検証】

⑥ 米国のRobertsらが開発した総合的な社会認知評価尺度であるSCSQの日本語版を作成し、その妥当性の検証を行った。まず、内的一貫性(Cronbach's  $\alpha$ )は0.72と良好なレベルであった。SCSQの総合点について、ROC曲線を用いた感度、特異度の検討を行ったところ、カットオフポイントを34点とすると、感度は0.85、特異度は0.69であり、ROC曲線下面積は0.84と診断能も良好であった。基準関連妥当性については、SCSQの心の理論サブスコアとヒント課題得点、メタ認知サブスコアとBCIS(Beck Cognitive Impairment Scale)総合得点、敵意バイアスサブスコアとAIHQ(Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire)の曖昧状況における敵意バイアス、非難スコア、

攻撃性バイアスと、それぞれ有意な正の相関を示し、良好な基準関連妥当性が確認された。また、生態学的妥当性については、SCSQの心の理論サブスコアとSFS-Jの「対人関係」「レクリエーション」「職業」、メタ認知サブスコアと「レクリエーション」「職業」、敵意バイアスサブスコアと「引きこもり」、総合スコアと「職業」との間に有意な相関が認められ、比較的良好な生態学的妥当性も示唆された。

⑦ SLOF-Jはすでに完成しており、その信頼性、妥当性の検証を目指した、国内10施設での多施設共同研究の準備中である。本研究に用いられる様々な評価ツールに関する研修を終え、共同研究契約の締結、倫理委員会での承認を得次第、順次始められることになっている。多施設共同研究に先だって、少数例での検討(n=6)を試みたところ、SLOF-J評価者得点とMATRICS Consensus Cognitive Battery - Japanese version(MCCB-J)のカテゴリー流暢性課題得点、Social Adjustment Scale - Japanese version(SAS-J)の労働時間得点との間に正の相関傾向を認めた。

⑧ 異なるレベルの社会機能の中で社会機能的能力の、とくに対人スキルに着目したロールプレイを用いたパフォーマンステスト・ドラフトを開発した。目的があいまいで親和的スキルを要求される場面と、明確な目的をもって行動することが要請される2場面からなり、社会的な状況認知—行動選択と対人行動—それについてのメタ認知や実行可能性の自己評価からなる。現時点で10名のフィールド・トライアルを実施した。今後、スキルの普遍性の検証、客観的・数量的評価技術の開発、実用性を高めること、が課題である。

⑨ WCSTは遂行機能検査としてよく知られており、統合失調症に関してはエフェクトサイズが0.88(0.76-1.00)と比較的高いこと、罹患し



ていない第一度親族でも成績低下が認められることから信頼性の高いエンドフェノタイプとして期待されている。131名の統合失調症患者を対象に、WCSTのfactor scoreに影響を与える臨床因子・社会人口統計学的因子を解析したところ、年齢、教育年数、陰性症状、罹病期間が挙げられた。また、高齢統合失調症の認知機能の特性が着目されており、ロジカルメモリ(logical memory, LM)課題は、高齢者における有用性は認められているが、日本語版LM課題については75歳以上の標準成績が得られていない。そこで、後期高齢者を対象として日本語版LM課題の健常標準成績を調査した。認知症と症候性脳梗塞の既往歴を持たない後期高齢者50名に対して日本語版LMの直後および遅延再生課題を課し、認知機能が健常な75歳以上標本における日本語版LMの標準成績を提供した。また、課題成績と年齢の間の相関分析を行い、中等度の負の相関を確認した。

#### D. 考察

##### 【内発的動機づけに関する研究】

統合失調症患者において、SW、WS課題に対するIMI得点あるいはfMRIで計測された線条体領域における神経活動の差が小さい点については、①興味・関心を惹きづらいWS課題に対して高い内発的動機づけが形成された、②興味を惹くと思われるSW課題に対して顕著な動機づけの増大がみられなかった、の2通りの解釈が考えられる。素データをみると、WS課題に対するIMI値(価値に関するサブスケール)が高く、①を支持するようと思われる。すなわち、統合失調症の中には、比較的単調な作業の連続を苦しめない、むしろ好ましいとさえ感じている患者がいる、という日常臨床での体験を裏打ちする結果である可能性がある。一方、根本らはGCOSを用いて動機づけと関連する気質について検討した結果、統合失調症患者は内

発的動機づけに関連する自律志向性については、健常者と差がないものの、外発的動機づけと関連するコントロール志向性や動機づけ喪失志向性については健常者より高く、一般に動機づけがなされにくい一方で、外発的な動機づけは得られやすい傾向がみられた。2つの研究を考え合わせると、WS課題に対するIMI値(価値に関するサブスケール)や線条体での神経活動の高さは、むしろ外発的動機づけの高さを表している可能性が示唆される。すなわち、本来興味を惹きづらいWS課題に対して、行うことに何らかの価値を外から付加した結果、IMI値や線条体での神経活動の増大につながった、という見方もあるかも知れない。WS課題に対して高い動機づけを認めた患者をより詳細に検討することで、今回の結果の要因を明確化することを目指す。例えば、根本らは外発的動機づけされやすい患者は、社会機能が高い傾向にあることを見いだしており、WS課題に対して高い動機づけが認められた患者に同様の傾向があるか否かを検討する価値はあるものと思われる。また、SW/WS課題の際に、使用されるストップウォッチのデザインを自己選択性にするだけで、課題に対する動機づけやその成績が向上するという現象の背景には、自分で選んだという自己決定感により、失敗に対するネガティブな感情が抑えられ、失敗しても、それを次の成功に向けてむしろ積極的に捉えるメカニズムが、腹側線条体ではなく、前頭前野内側部に備わっている、という可能性が示唆される。認知リハの場面でも、可能な限り自己裁量性を高めることが効力を高める上で鍵となる。

##### 【認知リハを用いた介入研究】

NEARによる介入によって、2-back課題遂行時の前頭部における血液量変化が増大する可能性が示唆された。増大効果が認められた脳領域

は、健常者で認められる活性化領域とほぼ一致しているため、NEAR は統合失調症で障害される脳機能を“normalize”する可能性が示唆された。さらに、脳血液量変化の増大が認知機能の改善度と正の相関を示したことは、NEAR が統合失調症圏の患者において、脳に可塑的変化をもたらすことによって、認知機能リハビリテーションが有効性を発揮する可能性が示唆された。さらに興味深いことに、2-back 課題遂行時の脳血液量変化のサイズが NEAR による認知機能の改善程度を予測する可能性が示唆された。今後、より多数例で確認する必要があるが、認知リハ導入に際して、患者の選択を行う際の指標の一つとなりうる可能性がある。

メタ認知トレーニングについては、1 クールが終了した時点であるが、今後十分なデータ数を用いた検討においてメタ認知の改善が認められれば、認知リハに対する動機づけも向上すると思われ、NEAR と組み合わせることによる相加効果が期待される。

#### 【様々な評価ツールの開発・検証】

わが国では、統合失調症の社会認知や社会機能を評価するための評価尺度・ツールが不足している。神経認知等とは異なり、社会認知や社会機能の評価においては、それぞれが生活する社会環境の影響を受ける。そのため、社会認知や社会機能の評価ツールを開発する方向性は 2 通りである。第 1 は、国際共同研究・試験を見据えて普遍性の高い、グローバルな評価ツールを開発・導入する方向性である。第 2 に、わが国に即した、上記より妥当性の高い、主として国内で実施されるのに適した評価ツールを開発する方向性である。SLOF、SCSQ に関する妥当性の検証は第 1 の方向性に合致したものであり、ロールプレイを用いた対人スキルについてのパフォーマンステストは、第 2 の方向性

に向かっているものと思われるが、そのテーマを実現する場面設定、すなわち目的があいまいで親和的スキルを要求される場面と、明確な目的をもって行動することが要請される 2 場面は、米国で比較的良好に使用されている Social Skills Performance Assessment (SSPA) と同様であり、普遍性も意識して作成されている。評価における信頼性の向上等、課題は少なくないが、わが国では使用できる社会機能的能力の評価ツールが少ないことを考慮すると、きわめて重要な取り組みである。

SLOF は、今後統合失調症の治療薬の国際共同治験等で用いられる可能性の高い、実生活場面における社会機能の評価ツールであり、少数例ながら認知機能や、同じく社会機能の評価尺度である SAS-J との間に相関が認められたことから、十分な妥当性を示す可能性はある。多施設共同研究の形で、迅速に研究を進める予定である。

一方、SCSQ については、十分な基準関連妥当性が示されたと考えられ、とくに横断的研究で使用するには問題ないと考えられる。縦断的研究等の際に、複数回使用する際の練習効果等については検証できておらず、そうした使用については、十分な注意が必要であろう。

すでに、汎用されている神経心理検査のうち、エンドフェノタイプとして期待される WCST を取り上げ、そのスコアに年齢、教育年数、陰性症状、罹病期間が影響を及ぼすことが明らかにされた。今後、WCST を用いた研究を行う際には、こうした因子も測定し、その影響について配慮する必要がある。

LM は、統合失調症の中間表現型としても着目されており、さらに国際的に高齢者を対象とした LM 課題利用の有用性が認められているが、わが国には 75 歳以上の標準成績が得られていなかった。本研究の結果、75 歳以上の成績は、杉下 (2001) の提供する 70-74 歳層の成績に比べて低値を示し、75 歳

以上人口における標準成績およびパーセンタイル変換表を作成する必要を支持する。75 歳以上人口において、LM の再生成績は年齢と負の相関を示したため、今後、さらに年齢ごとに層化した群を用いた検討が必要と考えられる。

#### E. 結論

内発的動機づけのバイオマーカーとして、SW/WS 課題遂行時の fMRI 検査で観察される線条体における脳血流変化 (SW-WS) が有望な候補である可能性が示唆された。また、自己選択性が失敗に対するネガティブな感情を抑制することで、内発的動機づけや課題成績を向上する可能性が示唆された。

NEAR が課題負荷による脳血液量変化を増大させることで認知機能を改善する可能性が示唆された。

わが国では、社会認知、社会機能に関する評価尺度・ツールの開発・導入が遅れており、SLOF、SCSQ、ロールプレイを用いた対人スキルについてのパフォーマンステストなどの開発・導入は、認知リハの効果検証にとって必須の取り組みである。また、従来用いられている神経心理検査について、しばしばその結果の解釈を難しくさせる交絡因子について、検証するとともに、その影響に配慮して研究を進めることが求められる。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kou Murayama, Madoka Matsumoto, Keise Izuma, Ayaka Sugiura, Richard M. Ryan, Edward L. Deci and Kenji Matsumoto. “How Self-Determined Choice Facilitates

Performance: A Key Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex” *Cerebral Cortex*, in press, First published online 12/02/2013.

- 2) Pu S, Nakagome K, Yamada T, Ikezawa S, Itakura M, Satake T, Ishida H, Nagata I, Mogami T, Kaneko K. A pilot study on the effects of cognitive remediation on hemodynamic responses in the prefrontal cortices of patients with schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophrenia Research*, 153(1-3): 87-95, 2014.
- 3) Kanie A, Hagiya K, Ashida S, Pu S, Kaneko K, Mogami T, Oshima S, Motoya M, Niwa SI, Inagaki A, Ikebuchi E, Kikuchi A, Yamasaki S, Iwata K, Roberts DL, Nakagome K. A new instrument for measuring multiple domains of social cognition: Construct validity of the Social Cognition Screening Questionnaire (Japanese version). *Psychiatry Clin Neurosci*, in press.
- 4) Kawano N, Awata S, Ijuin M, Iwamoto K, Ozaki N: Necessity of normative data on the Japanese version of the Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory subtest for old-old people. *Geriatr Gerontol Int*, 13 (3):726-30, 2013.

##### 2. 学会発表

- 1) Ryuta Aoki, Madoka Matsumoto, Yukihiro Yomogida, Keise Izuma, Kou Murayama, Ayaka Sugiura, Colin F. Camerer, Ralph Adolphs, and Kenji Matsumoto. “Increasing number of choice options and their social equality are represented by dissociable components of the human reward system” *Neuro2013*, Kyoto, 06/22/2013

- 2) Ayaka Sugiura, Kou Murayama, Madoka Matsumoto, Keise Izuma, Yukihiro Yomogida, Ryuta Aoki, Atsuko Saito, and Kenji Matsumoto. “Neural basis of persistence after failure in relation with self-efficacy” MCC 2013-Neural circuits for adaptive control of behavior, Paris, France, 09/24/2013
- 3) 松元健二 “やる気と脳—価値と動機づけの脳機能イメージング” 第37回日本高次脳機能障害学会学術総会, 島根, 2013年11月29日
- 4) Tobe M, Nemoto T, Tsujino N, Takeshi K, Yamaguchi T, Ito S, Sakuma K, Mizuno M: Motivation and related factors in patients with schizophrenia. 21th World Congress Social Psychiatry. Lisbon, Portugal, June 29 - July 3, 2013
- 5) Banno M, Koide T, Aleksic B, Okada T, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Iidaka T, Ozaki N: Wisconsin card sorting test scores and clinical and sociodemographic correlates in schizophrenia: Multiple logistic regression analysis. WFSBP Congress 2013: ポスター発表 Kyoto, 2013.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

なし。

## 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

統合失調症における内発的動機付けの神経基盤の解明

分担研究者 花川 隆 国立精神・神経医療研究センター 先進脳画像研究部長

研究要旨：統合失調症における認知リハビリテーションの介在因子である内発的動機づけの神経基盤を確立するための予備研究を行った。統合失調症患者群 18 名、年齢、性別の一致した健常対照例 17 名において、ストップウォッチ（SW）とウォッチストップ（WS）課題を用いた機能的 MRI 実験の前後に、内発的動機付けの評価を行った。健常例では WS 課題と比較して SW 課題に対する動機付けが高く、試行を重ねることでその差が大きくなったが、統合失調症群では SW 課題に対する動機付けは健常例と同様に高まったものの、WS 課題に対する動機も同程度に高まるといふ現象が観察された。統合失調症は比較的単調な作業の連続を好ましく感じることもあり、統合失調症患者における内発的動機付けの変容を SW・WS 課題が抽出できている可能性がある。

#### A. 研究目的

統合失調症における認知機能障害は社会的転帰と密接に関係している。現在、統合失調症における認知機能障害の治療法として、種々の認知リハビリテーション（認知リハ）が開発され、複数のランダム化比較試験でその有効性が示されている。しかしながら、社会機能の向上を実現するためには、従来の神経認知を中心とした認知リハのみならず、その介在因子である社会認知や内発的動機付けに注目した、統合的なリハビリテーションを実施する必要がある。すなわち、認知リハの成果としての認知機能向上を、社会的転帰の転帰として結びつけるためには、介在因子としての内発的動機付けの神経メカニズムとその統合失調症における変容についても理解を深めておくことが重要である。ここで、動機付けとは、行動を起こさせ、その行動を維持し、一定の方向へ導いていく過程の総称であり、内発的動機付けとは金銭のような外的な報酬の介在なく、興味や関心のような内的な価値観に基づく過程を呼ぶ。

本研究は、統合失調症における内発的動機づけの変容とその神経基盤を明らかにすることを目的とする。内発的動機付けにアプローチするための実験パラダイムとして、Murayama ら（2010）によって開発された、ストップウォッチ（SW）とウォッチストップ（WS）課題を用いることにした。

#### B. 研究方法

統合失調症患者 18 名（男性 11 名、女性 7 名、平均年齢 34 歳）、年齢、性別の一致した健常対照例 17 名（男性 9 名、女性 8 名、平均年齢 34 歳）が、説明と同意のもと研究に参加した。精神症状評価に PANSS、発症前 IQ 推定に JART-25 を用いた。内発的動機付けの指標として IMI（Intrinsic Motivation Inventory）を取得した。

被験者はまず SW（ボタンを押してデジタル時計を目標時間で止める）課題と WS（時計が 5 秒で自動的に止まり、できるだけ早くボタンを押す）課題についての教示を受け、成功する

まで練習した。教示後に動機付け評価（IMI のサブスコア）を取得した。その後、シーメンス社製 3 Tesla MRI 内で、機能的 MRI 撮像中にランダムに提示される SW、WS 課題をそれぞれ 30 試行ずつ行った。機能的 MRI 終了直後に、再度の動機付け評価を、そしてすべての実験終了時に IMI を取得した。

### C. 研究結果

統合失調症群の PANSS は平均 43.4 であった。JART-25 には群間で差がなかった。実験終了時の IMI 評価では、統合失調症群、対照群ともに、WS 課題との比較で SW 課題に対して高い動機付けの評価を下したが、両課題間の動機付けの差は統合失調症群で有意に小さかった（Wilcoxon signed-ranks test,  $P < 0.05$ ）。30 試行前後の動機付け評価を解析したところ、試行前の評価には両群で著明な差はなかったが、対照群では試行後に SW 課題に対する動機付け評価が上昇し、かつ WS 課題に対する動機付けが減少したのに対し、統合失調症群では両課題に対して動機付け評価が上昇する傾向が見られた。二種類の動機付け評価（IMI と動機付け評価）には高い相関が見られた。WS 課題 30 試行の実施成績を評価したところ、成績に優位な差は見られなかった（Wilcoxon signed-ranks test,  $P = 0.13$ ）。また、どちらの群においても、IMI と成績の間に明らかな相関を認めなかった。

### D. 考察

二種類の動機付け評価（IMI と動機付け評価）には高い相関が見られたことから、健常者のみならず、統合失調症群においても信頼性の高い動機付け評価ができていると考えられる。SW 課題と WS 課題との比較で、統合失調症群における動機付けの差が小さかったことは、30 試行後に統合失調症群で WS 課題に対する動機

が比較的高くなったためと考えられる。統合失調症は比較的単調な作業の連続を好ましく感じることがあり、統合失調症患者の内的動機付けの変容を SW、WS 課題が検出している可能性がある。今後、機能的 MRI 解析により統合失調症の内的動機付けの変容と脳活動の関係について検討を進めていく。

### E. 結論

SW 課題と WS 課題を用いることで、統合失調症患者の内的動機付けの変容を検出できる可能性が示された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Ban H, Yamamoto H, Hanakawa T, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Ejima Y: Topographic representation of an occluded object and the effects of spatiotemporal context in human early visual areas. *J Neurosci* 33(43): 16992-17007.

Hosoda C, Tanaka K, Nariai T, Honda M, Hanakawa T: Dynamic neural network reorganization associated with second language vocabulary acquisition: a multimodal imaging study. *J Neurosci* 33(34): 13663-13762.

#### 2. 学会発表

花川 隆: 多次元イメージングによる脳可塑性研究. 第 43 回日本臨床神経生理学学会学術大会. 2013.11.07, 高知県立県民文化ホール.

Hosoda C, Tanaka K, Tatekawa M, Honda M, Osu R, Hanakawa T: Neural substrate of making it through the goal. *SfN2013*, 2013.11.09, San Diego Convention Center.

### G. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1. 特許取得

なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

「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

### 評価方法に関する研究

分担研究者 池淵恵美\*

研究協力者 江口のぞみ\*\*、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適切な評価尺度の開発が国際的な課題となっている。実行する能力の測定、なかでも対人技能の測定は、文化や年齢による差異が大きいことや、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などの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。そこで本年度は対人スキルについてのパフォーマンステスト・ドラフトを開発した。目的があいまいで親和的スキルを要求される場面と、明確な目的をもって行動することが要請される 2 場面からなり、社会的な状況認知—行動選択と対人行動—それについてのメタ認知や実行可能性の自己評価からなる。10 名のフィールド・トライアルを実施した。スキルの普遍性、客観的・数量的評価技術の開発、実用性などが来年度の課題である。

#### 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-MATRICS) 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、神経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、標準的な尺度の選定はなされていない。

前年度においては、社会的機能の測定ツールのうち、標準版の策定が進んでおらず開発の必要なものとして、行う能力 (competence or functional capacity) のうちでも対人スキルを評価する尺度があることがわかった。実際の社会生活では、内発的動機付けやメタ認知、環境からの干渉や支援などの影響を受けることから、必ずしも実験室での神経認知機能は社会的認知機能の結果を反映しない。そこで実験室



でのパフォーマンスによる対人スキルの評価を行うことで、直接的な「能力」を測定し、同時にメタ認知機能の測定などを行うことで、実世界での実行の予測性も高める尺度を開発することを目標とした。

対人機能は生活環境だけではなく、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ことや、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載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。これらの課題を踏まえて、新たな実用的な尺度の設計を目指すことが今年度の課題である。

## B. 対人スキル評価尺度（パフォーマンステスト）の開発方法

### 1. これまでの対人スキル評価尺度の検討

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。

#### 1) Maryland assessment of Social Competence (MASC)

- \* 社会生活の6場面をビデオ提示。
- \* 設定した状況での会話の能力を評価する。
- \* 言語技能（会話の内容）、非言語的的技能（視線やジェスチャー）、全般的有効性（話の焦点を維持しロールプレイの目標を達成する能力）の3つの軸を5段階評定

#### 2) Social Skills Performance Assessment (SSPA)

- \* 2場面: 新しい隣人との親和的スキル、大家さんに修理を依頼する道具的スキル。
- \* ロールプレイの後で8項目を評定。
- ①シミュレーションの社会的状況に動機や興味を示しているかどうか、②会話の流暢性、③

考えを明確に示しているか、④一貫して会話内容を維持できているか、⑤非言語的的技能（音調、声量、抑揚、姿勢、表情）、⑥身だしなみ（道具的スキルについては適切な問題解決が行えているか、⑦柔軟に代替案が提示できているか）、概括的な評価、⑧ロールプレイがその状況において社会的に見て適切でマナーを守って、相手を尊重してふるまえているか。\*道具的スキルはさらに目的を達成するために一貫して交渉できているかも評価する。

#### 3) Assessment of Interpersonal Problem-Solving Skills (AIPSS)

\* 30秒ほどの社会的問題解決が必要なビデオ（全部で13場面）をみて、それをどうとらえるか答えた後で、相手役と問題解決を目的とするロールプレイ。

\* どのような問題があるか、それについてどう行動するかまず設問があるが、問題が認識できていない場合にはその項目は得点なしとなる。最終的にどのような問題解決の行動をとったか、その内容、パフォーマンス、概括評価を評定する。

#### 4) 改訂版ロールプレイテスト

\*イラストによる6場面提示

\* ロールプレイをビデオ録画し、15項目を評定し、因子分析の結果に基づき4下位尺度としている。

- ①総合的スキル： 場面の目的の把握、対処法の起案、視線、表情、声の変化、明晰さ、流暢性、目的の達成度、社会的妥当性
- ②スキルの主観的評価： 自己効力感と不安感の合計得点
- ③場面の認識： 場所の認知、相手の認知（イラストをどう把握して記憶したかについての設問）
- ④対処法の修正： 対処法の修正

これらの既存のテストは、主にアウトプットとしての行動を測定するものであるために、対人状況を把握する能力の測定が難しく、またア

アウトプットとして示された行動がどの程度実世界で実行に移されるかの予測性も高くないと考えられる。

## 2. 実行されるパフォーマンスとしての対人行動と実世界での行動を媒介する変数について

まず内発的動機づけがある。実験社会心理学の概念で、金銭や食べ物、名誉などのような外的報酬に基づく外発的動機づけと対比され、心の中の満足感を得ることを目的としており、近年脳機能の解明が行われている。精神症状としての意欲の低下とも連関があり、主観的な体験から言えば、希望や将来の展望とかかわりがある。

次にメタ認知がある。現在進行中の自分の思考や行動そのものを対象化して認識することにより、自分自身の認知行動を把握することができる能力であり、「知っているということを知っている」、「認知していることを認知している」などである。認識の対象としては、認知機能、自己の心理的状態、精神障害によって起こった変化や日常生活の障害などがある。環境に合わせてスキルを調整する能力とかかわりがあり、セルフモニタリング能力とも連関がある。精神療法の文脈では、メタ認知として自分の心の理解、他者の心の理解、他者が独立した存在であることへの理解、自身の考えや精神状態についての洞察(mastery)などが想定されている。

3番目の介在変数として、実際に行動を起こすうえでどの程度うまくやれると考えているかという自己効力感(self-efficacy)や、自分はどの程度行う能力があるかという判断である「自覚している能力(perceived competency)」や、行動を起こすうえで感じる不安がある。これらの項目には相互に連関があることが推測できる。また内発的動機づけと自覚している能力には相関があることが分かっている。自己の能力についての認識や感じる不安と、メタ認知との間に関連性があることも容

易に推測できる。以上のように、内発的動機づけ、メタ認知、自覚している能力などの3種類の介在変数はそれぞれ独立ではないと考えられる。

4番目には、実際の能力が発揮できるかどうかについては、おかれている環境や支援が得られるかどうかという面も大きい。これは半身麻痺の例を挙げて前述したが、行う能力を発揮するパフォーマンスに教示や手がかりや安心できる保護的な環境が与える影響はあるだろうが、おそらく大きな影響を与えるのは行う能力を実世界で実行する場合においてであろう。

## 3. 目指すべき対人スキル・パフォーマンステストのアウトライン

以下のアウトラインを目標として、エキスパートによる検討会を実施した。

\*臨床場面での実行可能性 被験者への負担を考えて、30分程度で実施可能であり、大掛かりな装置や多数の検査者は必要としない。

\*神経認知機能や社会スキルの認知機能の測定結果との相関がみられる。

\*社会的な対人状況の把握—どのような行動を起こすかの選択—アウトプットとして示された対人行動—実世界での行動についての自己効力感や不安—これら一連の過程についてのメタ認知という、パフォーマンスにかかわる一連の過程を評価できる。

\*性差・年齢差・文化差を超えた、ヒトとして普遍性のある対人スキルを評価する。

## C. 開発されたパフォーマンステスト・ドラフトの概要とフィールドトライアルの結果

### 1. テストの概要

検査者1名、パフォーマンスの相手役2名、ビデオ撮影者1名の4名で実施する。

\*テストの所要時間は2場面の説明、ロールプレイや設問、全て合わせて約30分

#### 1)パフォーマンステストについての説明:

「これからあなたの社会生活の様子を実際に

見せていただきたいと思います。どういう社会生活の場面であるのか、書いてありますので、まずそれをよく読んでください。不明なことがあれば書いてある内容について質問してください。そのうえでその場面にあなたがいるつもりになって、相手役の人と実際にやり取りを試みてください。正解があるわけではありませんので、普段のあなたのやり方でやってみてください。何か質問があれば何でも聞いてください」

\*説明は理解してもらえるように丁寧に行い、質問も受け付ける。

\*あらかじめ、テスト場面はビデオ撮影するが、ビデオは研究のみに用いること、一般に公開されることはないことを十分保証する。

2) 教示文を提示して読んでもらう。

- \* 被験者が教示文を読む時間の制限はない。
- \* 被験者からの質問に対しては、テストの設定についての理解を助けるための回答を与える。
- \* 「どのような状況ですか？」と被験者の理解をたずね、正確であれば「その通りですね」と返事し、不正確であれば誤った情報を修正する。いずれにしてもパフォーマンスに入る前に、設定が正確に理解できるようにしておく。

3) 被験者を隣室に案内し、相手役とロールプレイしてもらうことを促す。5分で終了とする。

4) ロールプレイの後で質問する。

- ・この場面はどんな状況でしたか？
- ・この場面でのあなたの目的は何だと思いましたか？
- ・どのようにその目的を達成しようと考えていましたか？
- ・終わってみて、あなたの目的は実際に達成できていると思いますか？10点中何点くらいで

しょうか。

- ・あなたの取った行動はその場の状況にあった行動だったと思いますか？10点中何点くらいでしょうか。
- ・ほかの違うふるまい方を思いつきますか？
- ・このような場面が実際にあった場合には、うまくやれると思いますか？
- ・実際の生活ではこのような行動をするときに何かサポートはありますか？

## 場面① 目的も手段も曖昧な場面

< 教示 >

診察が予定より早く終わって、薬が出来上がるまでだいぶ空き時間があります。あなたは空き時間を過ごそうと、薬局の中の休憩室にやってきました。休憩室には、雑誌や本などが置いてあり、コーヒーやお茶を自由に飲めるようになっています。ちょうどあなたの顔見知りの二人の患者さん（太郎さんと花子さん：被験者が話しかけやすいよう名前も設定しておく）がそこで待ち時間を過ごしています。あなたも30分ほど空き時間を過ごしてください。

< セッティング >

- \* 薬局の待合室らしい雰囲気のある部屋を用意する（ソファや、雑誌や新聞を並べたテーブルを置く。部屋の奥にはテーブルと椅子もあり、そこに二人の患者役が座っている）
- \* 椅子は何か所かあり、会話を交わしている二人のそばにも、離れて座っても、雑誌のテーブルの近くにも座ることができるようになっている。
- \* 雑誌や新聞は、入ってすぐの、手に取りやすい場所に置いておく。
- \* 目に付きやすい場所に飲み物を配置する。「どうぞ自由にお飲みください」などの貼り紙があるとよい。
- \* 顔見知りの二人の患者役は、被験者が入室したら会話を始める。

～セッティングの一例（デモ用ビデオ参照）～

<テスト開始>

二人の患者役は和やかに日常的な会話をしている。被験者が入室したら、患者役の一人は被験者を見て会釈をする。被験者が話かけてこなければ、そのまま患者役2人で会話を続ける。被験者から挨拶があれば、挨拶を返す。

患者役は会話に適度の間を入れながら、「今日は混んでるよね」「最近調子はどう？なにかいいことあった？」などと始め、食べ物や最近出掛けた話題、着ている服装など、一般的で誰でも入れそうな話をする。あまり患者役2人の話が盛り上がり過ぎると話に入りづらくなるのでほどほどのトーンで、間を開けながら楽しそうに話す。被験者が二人の会話の方を見ているようであれば、途中被験者に視線を向けたり、会話の間に顔を向けるようにして、会話に入りやすいように配慮する。

会話の内容については、被験者の年齢層や性別を考慮して多少のバリエーションがあっても良い。また、途中自然な形で話題を変える。これも天候や着ている洋服など一般的な話題を選ぶ。

被験者が会話に入ってきた時には、入り方の適切さによって会話を3人で続けるか、再び二人の会話に戻るか、その場で患者役が判断してテストを続行する（被験者が唐突に話しに割り込むなどであれば、一応答えるがすぐ二人で元の話題に戻る、など）。

5分たったところでテストを終了する。

被験者が会話に入らずに一人で過ごすパターンもあるが、この場合、被験者があえて一人で過ごす待ち方を選択しているのか、それとも、会話に入りたいが入れずにいるのか判断が難しいことがある。また、一人で過ごすことを選択している場合でも、適切に会話に入るスキルもあわせて観察できるとよい。そのため、被験者が一人で過ごしていても、残り時間1分にな

ったところでテストの合図によって、太郎さんまたは花子さんから、一度「〇〇さんはどう思いますか」など声を掛けてみる。

## 場面② 目的はあるが、手段を創出する必要がある場面

<教示>

隣の部屋からハサミをとってきて下さい

<セッティング>

\*事務所風の雰囲気の部屋を作る

\*部屋の中には棚、書類入れ、机などハサミがありそうな場所を何箇所か設ける\*\*あまりにシンプルすぎる部屋、逆に物が多すぎる部屋は適当でないので、デモ用ビデオ参照のこと。そのうち一部は探してもよいが、一部は引出しをあけたりして探してはいけない領域としておく。被験者が尋ねたら、「ここは探しても大丈夫です」などと、それを教える。

\*相手役（異性で統一）は、机に向かってパソコン入力をしている

\*相手役の向かっている机の引き出しにハサミを入れておく。

<テスト開始>

相手役は机に向かってパソコン作業を行なう。以下のパターンで対応する

- ① 被験者が黙ってハサミを探している、あるいは何もしないなど、相手役との接触がない場合⇒相手役はそのまま作業を続けるのみ。しばらくして、「どうしたのですか？」と尋ねる。
- ② 被験者が相手役にハサミがないか尋ねるのみの場合⇒「ちょっとわかりませんが・・・どうしたのですか？」と返す
- ③ハサミを探していることを言語で言えている、かつ、相手役に協力を求めているサイン（これはバーバル/ノンバーバルどちらでも良い）