

が見られた場合**この点がテスターの主観によって判断が異なる可能性あり⇒「一緒に探しましょう」といって、ハサミを見つけ、「ありましたよ」と手渡す。相手がどのように受け取るか、感謝の意を示すかも観察する。勝手に引出しをあけてしまうなど被験者の行動によっては、「すみません、触れないでもらえませんか」と注意する。

2. フィールドトライアルの結果

3名の健常者、6名の統合失調症の診断がついている人、1名の高機能自閉症の人たちに試みた。精神障害者7名は、いずれも社会生活上の障害を持っているが、障害者雇用で就労しているもの、福祉的就労をしているもの、セルフヘルプグループに参加しているもの、デイケアに参加しているもの、一人暮らししているが親族以外との交流はないものなど、社会機能はさまざまであった。

以上10名とも円滑にテストを実施することができ、30分以内で終了した。実施した結果具合が悪くなったり混乱したりする人はいなかった。

健常者3名は、スムーズに2場面についてロールプレイを行ったが、社会的状況の判断が正確かつ迅速で安定していること、それについての実行能力を持っていること、実行した対人行動についての自信や客観評価と合致する認識を持っていることが特徴であった。

7名の精神障害者はいずれも、分担研究者（池淵）が外来主治医であり、普段の生活の様子をよく知っているものばかりであったが、パフォーマンステストにその特徴がよく表出されていると感じた。それらの例を以下に述べる。

発達障害の女性（20代、DC通所中、チャレンジ雇用開始）

場面①では、状況判断が難しく、戸惑ってしまった。テスターの様子が気になりながらも会話に入れないうまま、うろろする姿が目立った。

場面②では、テスターの協力をうまく引き出せず、ハサミを見つけられなかった。開けてはいけないと言われた机を開けるなど不適切な行動も見られた。頭の中で代替行動はいろいろ考えられるが、実際の生活場面で目的をもって行動を選択していくことが不十分で、状況認知も混乱しやすいようだった。また、振り返り時の「困ったときには支援者に相談する」といったいくつかの代替案から、支援者との関係性が普段から築かれていることがうかがわれた。

統合失調症の女性（30代、DC通所中）

場面①では、テスターの会話に上手に加わり、待ち時間を過ごせていた。SSTの成果が出ているようで、自己評価も高かった。

場面②では、テスターに協力を依頼していいか戸惑ったが、時間がかかりながらも依頼し、ハサミを見つけることができた。場面①、場面②ともに、統合失調症の3名の中では一番スムーズに行動できていた。

統合失調症の男性（40代、精神症状は重い、事業所に通所、当事者活動に参加）

場面①では、しばらく一人でジーンと考え込んだ後に、テスターに話しかけるため「知り合いのAさん、Bさん」と呼びかけて、テスター側の席に移ったものの、結局会話に合われないうまま終了した。

場面②では、場面①がうまくできなかったことを引きずってしまったようで、思考障害が強く表れていた。設定の理解、状況の把握ができず、勝手に机の引き出しを開けるなど不適切な行動が目立ち、テスターの協力を引き出せないまま終了した。

統合失調症の男性（20代、精神症状は重い、入院中でクロザリル投与中）

場面①では、教示文が全く頭に入らず、設定の状況と自分の状況（現実）が混同してしまっ

た。「達成できた」と振り返っていたが、何を達成できたかも分からなくなっているようだった。場面②では、教示の場面では目的を理解していたが、テスターを前にすると目的をすっかり忘れてしまい、どうしていいか分からなくなってしまう。結局、テスターが退席して終了となった。刺激に対して強迫観念、思考障害など症状が強く表れ、一貫した行動がとれなくなってしまう。かなり厳しかった。

D. 考察

パフォーマンステスト・ドラフトを作成したが、来年度に向けて以下に述べる課題が残っている。

1. 対人スキルの普遍性の保証

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れば、どうしたスキルを検査の標的とすることができる。今後ともそうしたスキルの文献的な検討が課題である。

2. 客観的評価方法の確立

なるべく実世界に近い状況の中で被験者にパフォーマンスを行ってもらい、またそれについてテスト前後に内省を求めることによって、対人スキルの一連の過程について臨床的な印象とよく合致する所見が得られることがわかったが、これを数量化して客観的な評価尺度とする必要がある。この点が来年度に残された大きな課題である。また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。

3. 検査方法としての信頼性・妥当性・実用性の確立

今後健常者との比較検討による判別可能性、既存の評価尺度（認知機能検査、社会機能評価尺度など）との並存妥当性、再現性などの信頼性の検討などが課題である。またこの評価では、検査者として4人必要であり、テスト設定できる広さの部屋が2部屋必要であること、ビデオ撮影を行うことなどが実施上の要請となっており、ポータブルにどこでも行える検査とはいえない恨みがある。この点については、刺激提示に当たり、virtual realityの技術の発展が今後の一つの方向性と思われる。

E. 結論

前年度の統合失調症の社会機能の測定尺度のこれまでの評価技術の検討を踏まえて、「実行できる」水準の対人スキルのパフォーマンステストを作成し、10名にフィールドトライアルを実施したところ、臨床的な印象とよく合致する結果を得た。来年度に向けて、普遍的な対人スキルの基盤を文献的に明らかにすること、客観的評価方法の確立、尺度の信頼性・妥当性・実用性の確立が来年度に残された課題である。

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 115(6):570-585, 2013

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

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

分担研究者 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： 認知矯正療法 Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) を統合失調症圏の患者(N=19)に6ヵ月間実施し、NEARが脳機能に及ぼす効果を検討した。NEARの生物学的効果の指標として、介入前後の2回、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)で測定した作業記憶課題関連の脳血液量変化を用いた。また、認知リハの介入を行わない通常治療群(N=12)にも6ヵ月間隔で同様にNIRS測定を行い、NEAR群と比較検討した。その結果、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)で、作業記憶課題関連の[oxy-Hb]活性化程度が有意に増加した(paired *t*-test. $p < 0.005 \sim 0.05$)。また、2群に対する反復測定分散分析の結果、群×時間の有意な交互作用($p < 0.03$)が認められた。さらに、介入前後の作業記憶課題関連の[oxy-Hb]活性化の差分と、BACS-Jで評価した言語記憶及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(言語記憶： $\rho 0.49 \sim 0.57$, $p < 0.01 \sim 0.05$ ；語流暢性： $\rho 0.47 \sim 0.61$, $p < 0.01 \sim 0.05$)を示した。また、左 Broca 野の、介入前の2-back課題関連[oxy-Hb]活性化の程度とBACS-J composite scoreの改善の程度とが正の相関($\rho 0.54 \sim 0.58$ ； $p < 0.01 \sim 0.03$)を示した。これらの結果から、NEARは統合失調症で障害される認知機能を“normalize”すること、及び2-back課題に伴う脳血液反応のサイズが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。

A. 研究目的

1. 6ヵ月間の認知矯正療法 Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR)が統合失調症圏患者の脳機能に及ぼす効果を、近赤外線スペクトロスコピー Near-infrared spectroscopy (NIRS)で測定した作業記憶課題に伴う脳血液量変化を指標として検討した。介入を行わない通常治療群と比較検討した。
2. ベースラインで測定したNIRS信号が、神経認知機能障害の改善程度の予測因子となりうるかを、統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版BACS-Jを用いて検討した。

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31名をNEAR群19名と如何なる認知リハビリテーションも受けない通常治療群12名の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。
①NEAR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対照群 (通常治療群): 週 1 回以上, 作業所
またはデイケアに通所中で, 如何なる認知リ
ハビリテーションも受けず, 通常の治療を継
続した統合失調症圏患者 (統合失調症 12 名).

2. 検査に使用した評価尺度とスケジュール
NEAR による介入前 (ベースライン) と介入
後 (ベースラインから 6 ヶ月後) 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 (数
字列) 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/提示された
標的の総数

3) sensitivity A' :

$= 0.5 + (\text{標的に対する反応率 Hit Rate} - \text{非標的に
に対する反応率 False Alarm Rate}) / (1 + \text{標的に対す
る反応率 HR} - \text{非標的に対する反応率}$

FAR)/4HR(1-FAR)

ここで, HR=標的に対する反応率, FAR=非標
的に対する反応率.

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. 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 (BA 21, 22) に相当する
皮質領域での測定が可能である. 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, NEAR 群において,
対応のある *t* 検定で介入前後の比較を行った.
行動指標は Wilcoxon 符号付順位和検定で介入
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 60 秒間の[oxy-Hb]平均値 - 本課
題前 10 秒間のベースライン[oxy-Hb]平均値)
を求め, 対応のある *t* 検定を用いて, NEAR 介
入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つた.

NEAR 群と対照群 (通常治療群) との比較に
は, 二要因反復測定分散分析を行い, 群 (被験
者間因子), 時間 (被験者内因子) の主効果,
及び群 × 時間の相互作用を検討した.

ベースラインでの作業記憶課題関連

[oxy-Hb], または NEAR 介入前後で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 の順位相関で相関解析を行った.

C. 研究結果

1. NEAR の神経認知機能 (BACS-J), 精神症状 (PANSS), 2-back 課題の行動指標に対する効果

①BACS-J : NEAR による介入後, 言語記憶 ($p<0.0005$), 運動速度 ($p<0.001$), 注意・処理速度 ($p<0.01$), 遂行機能 ($p<0.005$), および composite score ($p<0.0001$) がベースラインに比べて有意に改善した.

②PANSS : 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作業記憶課題の行動指標 : 2-back 課題施行時の reaction time, accuracy, sensitivity A' は, NEAR 介入前後で変化しなかった.

④NIRS 信号 : 2-back 課題施行時の [oxy-Hb] は, NEAR 介入後, 10 チャンネルで有意に増加した (対応のある t 検定 : $p<0.005\sim0.05$). Brodmann の領域 (BA) への対応では, 両側の背外側前頭前野 (BA 9, 46), 左腹外側前頭前野 (BA 45, Broca 野), 前頭極部 (BA 10) で有意な増加を示した.

④対照群 (通常治療群) との比較 :

a. BACS-J : 反復分散分析の結果, 群×時間の有意な相互作用が, 言語記憶 ($p<0.05$), 運動速度 ($p<0.005$), 注意・処理速度 ($p<0.05$), 遂行機能 ($p<0.005$) および composite score ($p<0.001$) が認められ, ベースラインからの改善は NEAR 群で有意に大きかった. このうち, 運動速度, 遂行機能, composite score では, 両群間に差が認められた発病年齢, 罹病期間, 抗精神病

薬の用量を統制しても有意な相互作用が認められた.

b. PANSS : 陽性, 陰性, 総合精神病理のいずれの尺度においても群×時間の交互作用は認められなかった.

c. 作業記憶課題の行動指標 : 2-back 課題施行時の reaction time, accuracy, sensitivity A' のいずれにおいても群×時間の交互作用は認められなかった.

d. NIRS 信号 : 12 チャンネルで群×時間の有意な相互作用が認められ, NEAR 群の NIRS 信号の変化は対照群 (通常治療群) よりも大きかった. 有意な相互作用が認められた脳領域は, 部分的であるが NEAR 介入後に信号が増大した領域と重なりを示した.

⑤NEAR による NIRS 信号の変化分と認知機能, 精神症状の変化分との相関解析 : 介入前後の作業記憶課題関連の [oxy-Hb] 活性化の差分と, BACS-J で評価した言語記憶及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 (言語記憶 : ρ 0.49~0.57, $p<0.01\sim0.05$; 語流暢性 : ρ 0.47~0.61, $p<0.01\sim0.05$) を示した. 言語記憶と NIRS 信号が相関を示したのは BA 21 及び 22 野, 語流暢性と相関を示したのは BA 9, 46, 10 野であった.

また, BA 45 野 (Broca 野) における介入前の作業記憶課題関連 NIRS 信号は, BACS-J composite score の NEAR による改善程度と正の相関を示した (チャンネル 21 及び 29 ; ρ 0.54~0.58; $p<0.01\sim0.03$). Broca 野における 2-back 課題関連の NIRS 信号のサイズが, NEAR がもたらす認知機能の改善程度の予測因子となる可能性が示唆された.

D. 考察

6 ヶ月間の神経認知リハビリテーションプログラム NEAR は, 両側背外側前頭前野 (BA 9,

46 野), 左腹外側前頭前野(BA 45, Broca 野), 右前頭極部(BA 10)から成る前頭前野の広範な領域で 2-back 課題に関連する脳血液量を有意に増加させた。この結果から, NEAR の神経認知機能に対する改善効果は, 神経可塑的な変化によってもたらされる可能性があることが示された。2-back 課題関連 NIRS 信号について NEAR 群と対照群(通常治療群)において, 介入前後の反復分散分析を施行した結果でも有意な相互作用が認められ, NEAR 群で可塑的な血液量増大が認められた。有意な相互作用は, 2 群間で有意差を認めた発病年齢, 罹病期間, 抗精神病薬の内服量で統制した後も 4 チャネルで認められた。

NEAR で生じた可能性が推定される「可塑的な変化」の脳内分布は, 2-back 課題施行中に健常者で認められる活性化領域とほぼ一致していた。この事実は, NEAR は統合失調症の脳機能障害を代償するのではなく, 「ノーマライズ」の方向に機能を改善する可能性を示唆している。加えて, 本課題に関連する[oxy-Hb]活性化の NEAR 介入前後での増加分と神経認知機能の改善度が関連することが, BACS-J の 2 つの下位項目で明らかになった: 言語記憶では右側頭皮質で, 語流暢性では右前頭前皮質で, それぞれ正の相関を示した。これらの結果は, NEAR が統合失調症圏の認知機能障害を改善させ, その背景には脳機能の活性化があることを示している。すなわち, 統合失調症圏の患者において, 脳に可塑的な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, 介入前の左 Broca 野での作業記憶課題関連の NIRS 信号が, BACS-J の 6 領域にわたる認知機能の標準化得点の平均値である composite score の改善程度と正の相関を示した。この事実から, 2-back 課題で活性化される

左 Broca 野の NIRS 信号は, NEAR がもたらす全般的な認知機能の改善程度の予測因子となる可能性が示唆された。認知課題の遂行で生じる脳領域の活性化の程度が, 認知リハビリテーションの効果の予測因子となる可能性は,

“reality monitoring”課題施行時の内側前頭前皮質の活性化程度と社会認知機能リハビリテーションの効果との関係でも報告されており (Subramaniam et al., 2012), 認知リハビリテーション導入で患者の選択を行う際の指標の一つとなりうる。

統合失調症でみられる, 作業記憶課題での hypofrontality は trait marker と考えられた時期もあった。しかし, 近年の神経機能画像研究の結果, 集中的な認知リハビリテーションが作業記憶に関連する脳領域の活動性を高めることが明らかになり, 統合失調症の病態であっても機能は可変的であること, 心理社会的治療法が生物学的効果を発揮しうることが注目されるようになった。本研究の結果でも, 2-back 課題のトレーニングを含まない NEAR が, この課題に関連する皮質領域の機能的可塑性を起こすポテンシャルを有することが示唆された。本研究の対象集団では, BACS-J の作業記憶は改善しなかったが, より多数の集団では, 通常治療群に比べて有意な改善効果が認められており, [oxy-Hb]活性化を指標とする脳機能の改善が認知機能の改善を媒介している可能性が高い。実際, 言語記憶, 語流暢性では, NEAR による認知機能の改善度と[oxy-Hb]活性化量の増加程度が, 一部の皮質領域で正の相関を示すことはこの可能性を支持する。正常対照群では 2-back 課題に伴う fMRI を一定期間において反復施行すると, 行動指標は変化しないが, 新規性の低下や学習効果のため, 活性化の程度が減弱することが知られており, NEAR 施行後の脳機能の活性化は NEAR の生物学的効果と考える

のが妥当である。

本研究の限界点は、1)対照群の N が少なく、発病年齢、罹病期間、抗精神病薬の内服量で NEAR 群と有意差が認められた、2)RCT でない、3)NIRS では脳機能の変化を検出できない脳領域(内側前頭前皮質、頭頂葉等の後部皮質、皮質下核)がある、4)多重検定の影響を考慮に入れていない、という点である。今後はこれらの点を改善するとともに、fMRI を用いて、より信頼性が高く、内側前頭前皮質や皮質下核を検討する必要がある。

E. 結論

6 ヶ月間の認知リハビリテーション NEAR により、統合失調症の認知機能のサブドメインのうち、言語記憶、運動速度、注意、遂行機能、および 6 つのサブドメインの平均値である composite score が有意に改善した。この患者群に対して、2-back 課題施行時の脳血液量変化は、複数の前頭前野の領域で NEAR 介入後に増大しており、NEAR が統合失調症患者の脳機能に可塑的变化をもたらすことが示唆された。また、特定の脳領域の NIRS 信号の変化は言語記憶、語流暢性の改善と正の相関を示しており、これらの脳領域の活性化が認知機能の改善の基盤となっている可能性が考えられる。さらに、2-back 課題施行時の左 Broca 野の NIRS 信号が、認知機能全般の改善の予測因子となる可能性が示唆された

F. 研究発表

1. 論文発表

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, in press.

2. 学会発表

なし

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

統合失調症の内発的動機づけと社会機能の関連に関する研究

分担研究者 根本 隆洋 東邦大学医学部精神神経医学講座准教授

研究要旨：

外来通院中の統合失調症患者と健常者を対象に、内発的動機づけを比較検討することを目的とした調査を行った。内発的動機づけの評価には一般的因果律志向性尺度を、社会機能の評価には日本語版社会機能評価尺度を用いた。一般的因果律志向性尺度において、統合失調症患者群は健常群に比し、外発的動機づけを反映する「コントロール志向性」が有意に高く、動機づけられにくさを反映する「動機づけ喪失志向性」も有意に高かった。また、患者群において一般的因果律志向性尺度と日本語版社会機能評価尺度との相関を分析したところ、内発的動機づけおよび外発的動機づけと社会機能との間に有意な相関を認めた。統合失調症の治療やリハビリテーションにおいて、依然として達成困難な社会機能の向上や社会参加の拡大に向けて、内発的動機づけへの働きかけが重要であると考えられた。

A. 研究目的

近年、統合失調症患者へのリハビリテーションの成否において、内発的動機づけの障害の関与が注目されており（Medalia et al, 2009）、統合失調症患者における内発的動機づけは、認知機能障害と社会機能障害を介在する因子とされるが、その詳細は明らかにされていない（Choi et al, 2010, Nakagami et al, 2010）。

また、日本人の統合失調症患者に対して、これまで内発的動機づけに関連する気質的傾向を評価した研究はなされていない。その評価は、統合失調症患者の動機づけ低下の特性を理解するのみに留まらず、今後の治療的介入を検討する上でも意義のあることと考えられる。

本研究では、統合失調症患者の内発的動機づけの気質的側面を評価することを目的に、心理学領域で用いられてきた一般的因果律志向性尺度（General Causality Orientation Scale,

GCOS; Deci and Ryan, 1985）を使用し、因果律の所在により統合失調症患者群および対照健常者群の動機づけ性向を分類し、それぞれに比較検討することとした。

統合失調症患者においては、健常者に比し内発的動機づけは低下しているとされている。一般的因果律志向性尺度は、被験者の「自律志向性」すなわち「内発的動機づけ」、「コントロール志向性」すなわち「外発的動機づけ」、「動機づけ喪失志向性」すなわち「動機づけられにくさ」を、それぞれに定量し評価するものであり、高得点であるほどその特性が高いとされるものである。

統合失調症においては報酬に対する情動的な反応は保たれているとされることから、健常者群に比して患者群では、①内発的動機づけが低下している、②内発的動機づけに比して外発的動機づけは保持されている、③動機づけがな

されにくいと考えた。

B. 研究方法

あさかホスピタル（郡山市）外来通院中の患者 16 名（平均年齢 43.2 歳、男性 13 名、平均発症年齢 20.7 歳）および健常群 24 名（平均年齢 33.6 歳、男性 13 名）を対象とした。

動機づけは一般的因果律志向性尺度を使用して調査を行った。患者群の社会機能は日本語版社会機能評価尺度（Social Functioning Scale Japanese version, SFS-J）を用いて評価した。

なお、本研究はあさかホスピタル倫理委員会の承認を得て行った。事前に本研究の趣旨を十分に説明し、対象者全員から書面による同意を得た。

C. 研究結果

一般的因果律志向性尺度の統合失調症患者群と健常者群との比較において、自律志向性については両群に有意な差を認めなかった。コントロール志向性は患者群が有意に高かった。動機づけ喪失志向性も患者群が有意に高かった。

患者群において一般的因果律志向性尺度と日本語版社会機能評価尺度との相関を分析したところ、「自律志向性」と社会機能評価尺度下位尺度「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」と社会機能評価尺度「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。「動機づけ喪失志向性」と社会機能評価尺度との間に有意な相関はみられなかった。

D. 考察

慢性期統合失調症患者は、健常者に比し、動機づけを生じにくい一方で、外発的に動機づけ

られやすいことが示唆された。外発的に動機づけられやすい患者は、社会機能が低い傾向にあることが示唆された。内発的に動機づけられやすい患者は、社会機能の中でも対人関係などの外向的項目が高い傾向にあることが示唆された。

今回の研究は、対象人数が比較的少なく、また、健常群に対し患者群における女性の人数が少ないため、研究結果に影響を及ぼしている可能性は否定できない。今後はさらなる対象人数の拡大と、性差の調整が必要である。

E. 結論

統合失調症患者では、健常者に比してコントロール志向性（外発的動機づけ）が高い一方で、動機づけ喪失志向性（動機づけされにくさ）も高い可能性が示唆された。また、統合失調症患者において内発的および外発的動機づけと社会機能との間に有意な相関を認めた。

統合失調症の治療やリハビリテーションにおいて、依然として達成困難な社会機能の向上や社会参加の拡大に向けて、内発的動機づけへの働きかけが重要であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

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

研究協力者

戸部 美起 (東邦大学医学部精神神経医学講座)

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

〔分担研究課題〕 日常生活技能および社会機能評価尺度の開発について

分担研究者 住吉太幹（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・上級専門職）

研究要旨

統合失調症など精神疾患者の転帰を左右するとされる認知機能の標準的な評価法が、本邦でも確立されつつある。こうした中、認知機能が予測する機能的予後、すなわち日常生活技能や地域社会への適応などを的確に反映する評価尺度の整備が求められている。われわれは、MATRICS コンセンサス認知機能評価バッテリーと関連が深く、社会機能を簡便に評価できる特定機能レベル評価尺度(SLOF)日本語版(SLOF-J)の作成を行い、その妥当性に関する予備的調査を行った。以上のような社会機能評価法の整備は、患者の社会復帰をターゲットとした治療法の開発に資すると考えられる。

A. 研究目的

他人との関係、日常生活技能、就労などを包括した社会機能の向上が、精神疾患を有する患者治療に求められている。

統合失調症では、種々の記憶、実行機能、注意、語流暢性などを測定する神経心理検査成績（いわゆる認知機能）が低下しており、その改善が就労など社会機能の向上に重要とされる^{1,2)}。認知機能障害を測定する国際標準レベルの検査法としては、MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー(MCCB)が代表的であり、我々はその日本語版(MCCB-J)の開発を過去に行った¹⁾。さらに、MCCB得点と高い相関を示す日常生活技能簡易評価尺度(UPSA-B)日本語版(UPSA-B-J)³⁾も開発もされ、臨床研究・開発などに取り入れられつつある。

一方、治療の最終ゴールといえる社会機

能の評価尺度としては、Quality of Life Scale, Social Functioning Scale/Social Adjustment Scale-MATRICES-PASS 版 (SFS/SAS-PASS: 報告者により日本語版 SFS/SAS-PASS-J が作成), Specific Levels of Functioning Scale (SLOF)などが挙げられる。このうち SLOF は、社会、居住、就労を含む社会的予後を、短時間で評価できる簡便な測定法として注目されている^{4,5)}。

今回、SLOF の日本語版(SLOF-J)⁶⁾を作成し、その妥当性に関する予備的調査を行ったので報告する。

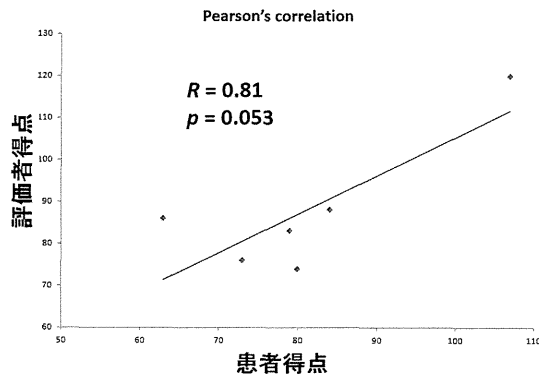
B. 研究方法

DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たし、MCCB-J、SFS/SAS-PASS-J、SLOF-Jを受検した者を対象とした。本研究は富山大学倫理委員会の承認を得て行われ、すべての被験者より文書による同意を得た。

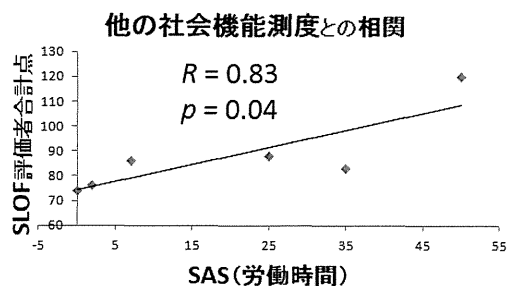
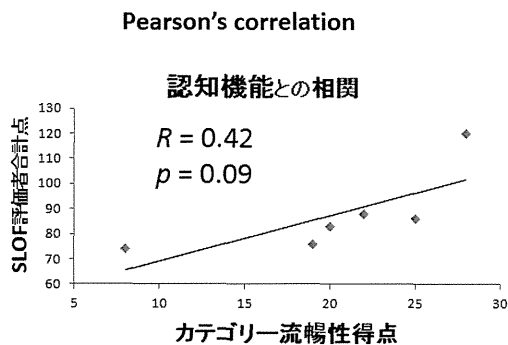
C. 研究結果

1) SLOF-J の評価者(合計)得点は、患者得点と正の相関傾向を示した。(図 1)。

図 1



2) SLOF-J の評価者得点は、認知機能(MCCB-Jのカテゴリ流畅性課題)、およびSAS-J(労働時間)得点との間に正の相関あるいは相関傾向を認めた。(図 2)。



D. 考察

少数例の統合失調症患者を対象とした今回の検討から、以下のことが推測できる。第一に、SLOF-J 自記式による患者自身の評価により、評価者による客観的評価と同様に社会機能の予測が可能かも知れない。しかし、海外の先行研究においては自記式による評価の限界も報告されており、この点については慎重な判断を要する。

第二に、評価者による SLOF-J の客観的な得点と認知機能および他の社会機能評価尺度の得点と有意な正の相関あるいはその傾向を認めた。以上の結果は SLOF-J の妥当性を示唆するものである。

以上の結果に関しては、多数例を用いた今後の検討が待たれる。

E. 結論

SLOF-J を用いた社会機能の評価により、統合失調症などの精神疾患を有する患者の社会復帰を促進する医療の発展が期待される。

(参考文献)

- 1) 住吉太幹・他：認知機能評価システムの構築；MATRICS-CCB-J, BACS-J および社会機能測定法について。精神科治療学 26:1525-31, 2011
- 2) 中込和幸：統合失調症の社会転帰の改善を踏まえた認知機能障害への治療的アプローチ—社会認知と動機づけ—。Schizophrenia Frontier 13:34-41, 2012
- 3) 住吉太幹・他：UCSD 日常生活技能簡易評価尺度 (UPSA-B)-日本語版；実施および採点マニュアル, 2011.
- 4) Harvey PD et al.: Validating the measurement of real-world functional outcomes; phase I results of the VARELO Study. Am J Psychiatry 168:1195-1201, 2011

- 5) **Leifker FR et al.**: Validating measures of real-world outcome: the results of the VALERO Expert Survey and Rand Panel. *Schizophr Bull* 37:224-343, 2011
- 6) 住吉 太幹、住吉 佐和子：特定機能レベル評価尺度(SLOF)-日本語版, 2012

F. 研究発表

1. 論文発表

Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance in the prediction of transition to psychosis in subjects with at risk mental state. *PLoS ONE* 8:e54080, 2013

Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin_{1A} receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013

Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33:263-6, 2013

Miyanishi T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Seo T., Suzuki M.: LORETA current density for duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in first episode schizophrenia and at risk mental state. *PLoS One* 8: e61152, 2013

Kaneda Y., Ohmori T., Okahisa Y., Sumiyoshi T., Pu S., Ueoka Y., Takaki M., Nakagome K., Sora I.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67:182-8, 2013

Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102

Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: consideration of the structure and the predictability of intelligence. *Psychiatry Research* 210:773-9, 2013

Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT_{1A} receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013

Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to enhance cognition in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 16;7:140

Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 21;7:148

Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Roy A., Jayathilake K., Milby A., Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Language-dependent performance on the letter fluency task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 152:421-9, 2014

Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T., et al. Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry Clinical Neurosciences* 2014 Jan 22. doi: 10.1111/pcn.12165.

Uehara T, Sumiyoshi T.: Lactate metabolism as a new target for the therapeutics of schizophrenia. In Atta-Ur-Rahman Ed, eBook series: *Frontiers in Clinical Drug Research-CNS and Neurological Disorders*. Bentham Science Publishers, 2013, 00.135-148

住吉太幹：診断分類と統合失調症の異種

性. 福田正人 他 編、「統合失調症」、医学書院、東京、p. 94-102, 2013

住吉太幹、油井邦雄：多価不飽和脂肪酸とアンメット・ニーズ克服の可能性. 小澤寛樹 編、「精神と栄養～メンタルヘルスの新たな視点～」、医薬ジャーナル、大阪、p. 94-102, 2013

兼田康宏、住吉太幹、中込和幸・他：統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)標準化の試み. 精神医学 55:167-175, 2013.

住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋努、倉知正佳、水上祐子、数川 悟、鈴木道雄：富山県における早期介入活動の実際と工夫. 日本精神神経学雑誌. 115:180-86, 2013.

2. 学会発表

Sumiyoshi T, Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of outcome in early psychosis. In Symposium “Early identification of markers of variations in trajectories of outcome in psychotic disorders” (*Chaired by Sumiyoshi T.*); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 24 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).

Sumiyoshi T, Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia. In Symposium “Do atypical antipsychotic drugs enhance cognition in schizophrenia? – Preclinical and clinical evidence” (Organized and *chaired by Sumiyoshi T.*); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).

Higuchi Y., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. In Symposium “EEG and ERP in psychiatry – novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis”; 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).

Nakagome K., Noda T., Sumiyoshi T.: Near-infrared spectroscopy reflects neurocognitive impairment of affective disorder. In Symposium “Neurocognitive impairment and visualizing techniques in major psychoses: An overview” (*Co-Chaired by Sumiyoshi T.*); 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 27 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).

Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M., Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia. 14th International Congress on Schizophrenia Research, 2013.4.21-25(22), Orland, USA

Sumiyoshi C., Okahisa Y., Takaki M., Patterson T.L., Harvey P.D., Sumiyoshi T.: Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version. 14th International Congress on Schizophrenia Research, the University of Miami – International Congress Cognition Satellite, 2013.4.20-21(20), Orland, USA

Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T., Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto

Miyanishi T., Sumiyoshi T., Seo T., Suzuki M., Higuchi Y.: LORETA current source density for duration mismatch negativity in first episode schizophrenia and at-risk mental state. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto

Sumiyoshi C., Okahisa Y., Takaki M., Nishiyama S., Mizukami Y., Patterson T., Harvey P., Sumiyoshi T.: Development of the UCSD Performance-based Skills Assessment-Brief (UPSA-B) Japanese version: Standardization and cross-national issues. 11th World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto

G. 知的財産権の出願・登録状況

無し

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

分担研究者 松元 健二 玉川大学脳科学研究所 教授

研究要旨：認知リハビリテーション法の更なる改善を目指し、認知リハビリテーションによる動機づけ改善の神経基盤を明らかにするために、自己決定感と、接近／回避フレームによる影響を受ける脳部位を特定するべく、機能的磁気共鳴画像法を用いた脳計測実験を行った。結果、自己決定感を持っていると、失敗を次の成功に結びつけるための材料として積極的に捉えることにより、課題に対する動機づけや成績を向上させるメカニズムが、前頭前野腹内側部に備わっていることが分かった。接近／回避フレームの影響についてはさらなる解析を必要とする。課題の自己決定感をできるだけ高めるような工夫をすることにより、統合失調症に対する認知リハビリテーションの効果を向上させられる可能性がある。

A. 研究目的

認知リハビリテーションによる動機づけ改善の神経基盤を明らかにするために、動機づけの認知的側面として、自己決定感に加え、接近／回避フレームによる影響を受ける脳部位を特定し、認知リハビリテーション法の更なる改善に貢献すること。

B. 研究方法

動機づけの神経基盤を調べるのに適していることが明らかになっているストップウォッチを5秒で止める課題（ストップウォッチ課題）を被験者に行って貰う際、課題で使うストップウォッチのデザインを自分で選ぶことのできる条件（自己選択条件）と強制的に選ばされる条件（強制選択条件）を用意することによって自己決定感を操作した。そして、課題遂行中の脳活動を計測し、条件間で動機づけや脳活動がどのように異なるかについて解析した。

また、ストップウォッチ課題の成績に目標得

点を設定し、成功によって得点が加算されるブロック（成功加点ブロック）と失敗によって得点が減点されるブロック（失敗原点ブロック）を用意することによって、接近／回避フレームを操作した。この課題遂行中の脳活動を計測した。

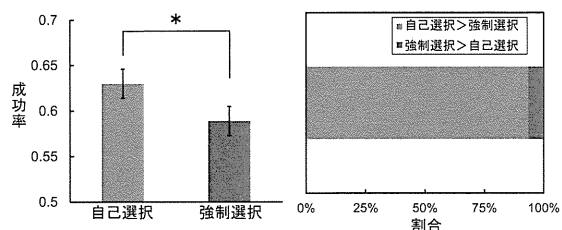
（倫理面への配慮）

実験被験者は、自らの意思に基づいて実験に参加し、いつでも実験を拒否でき、そのことによって一切の不利益を被ることがないこと、ならびに fMRI による脳活動計測によるリスクについても事前に十分に説明し、書面による同意書を得て、研究を行った。課題の難度および実験時間は、被験者が楽しめる程度に抑えた。また被験者毎に ID 番号化、個人を特定できないようにデータ解析を行った。本研究の手続きは、玉川大学倫理委員会による審査・承認を経て行った。

C. 研究結果

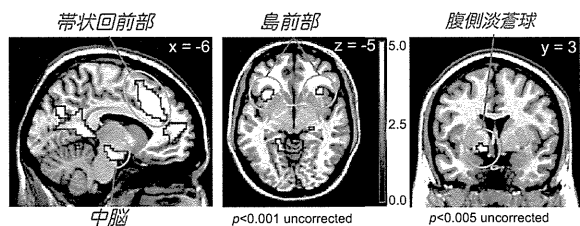
ストップウォッチ自体は同一のプログラムで走らせているので、自己選択条件と強制選択条件の間では課題の難しさには全く違いが無かったにも関わらず、自己選択条件で強制選択条件よりも有意に課題成績が高かった。また94%の被験者が、自己選択条件の方が強制選択条件よりも「ポジティブな気分になれた」と答えた。

自己決定感の成功率と選好性への影響



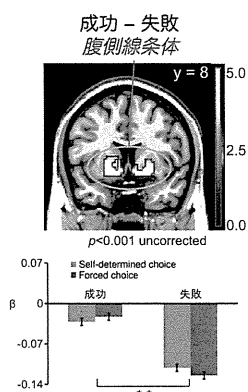
自己選択条件の試行が始まることを示す手がかり刺激 (Cue) が呈示されたときに、強制選択条件の試行が始まることを示す Cue が呈示されたときと比べて、有意に高い活動が、帯状回前部、島前部、腹側淡蒼球、そして中脳で見られた。これ別の課題を用いた先行研究 (Leotti & Delgado 2011) の結果と一致している。

自己選択Cue - 強制選択Cue



線条体では、成功時に失敗時よりも有意に高い活動を示したが、成功や失敗の際の反応は、自己選択と強制選択の条件間では有意な違いが見られなかった。

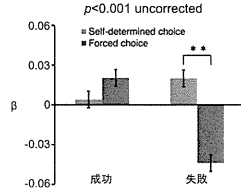
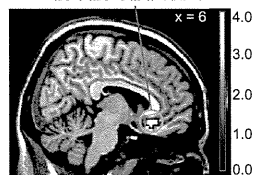
一方、前頭前野腹内側部では、特に失敗に対する



る反応が、自己選択条件と強制選択条件の間で

(成功 - 失敗) X (自己選択 - 強制選択)

前頭前野腹内側部



有意に異なっていた。強制選択条件では、線条体と同様に、成功に対する反応に較べて失敗に対する反応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消失した。

接近/回避フレームによる動機づけの変化およびそれと関連する脳活動の解析は来年度行う予定である。

接近/回避フレームによる動機づけの変化およびそれと関連する脳活動の解析は来年度行う予定である。

D. 考察

自己決定感によって、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、ということの本研究結果は示唆している。

E. 結論

統合失調症の認知リハビリテーションにおいて、課題の自己決定感をできるだけ高めるような工夫をすることにより、その効果をさらに向上させられる可能性がある。また、認知リハビリテーションの効果が弱いときには、自己決定感に対する感受性自体が低下してしまっている可能性も考えられるので、今後、認知リハビリテーションの効果と自己決定感との関係を調べていく必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

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. 学会発表

- (1) Yukihiro Yomogida, Madoka matsumoto, Ryuta Aoki, Ayaka Sugiura, and Kenji Matsumoto. “The neural basis of changes in social norms by persuasion” *Neuro2013*, Kyoto, 06/21/2013
- (2) 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
- (3) Adam N. Phillips, Yukihiro Yomogida, Ryuta Aoki, Ayaka Sugiura, Kosu Abe, and Kenji Matsumoto. “Neural Basis of the Scarcity Effect for Conspicuous Items” *Neuroeconomics 2013*, Lausanne, Switzerland, 9/27/2013
- (4) 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

- (5) Adam N. Phillips, Yukihiro Yomogida, Ryuta Aoki, Ayaka Sugiura, Kaosu Abe, and Kenji Matsumoto. “The Neural Basis of Scarcity Value for Conspicuous Products” *Neuroscience 2013*, San Diego, CA, USA 11/13/2013
- (6) Ryuta Aoki, Ayaka Sugiura, Yukihiro Yomogida, Madoka Matsumoto, Kou Murayama, Keise Izuma, and Kenji Matsumoto. “Neuroanatomical correlates of general self-efficacy: a voxel-based morphometry study” *Neuroscience 2013*, San Diego, CA, USA 11/10/2013
- (7) 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

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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

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・親と子どもの心療学分野 教授

研究要旨

目的: 1. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)は、統合失調症の認知機能を測定するために汎用されている。本研究では、統合失調症患者のWCST 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。2. 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(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。

方法: 1. 131人の日本人統合失調症患者(男性84人、女性47人、平均年齢:43.5±13.8歳)が研究に参加した。参加者はDSM-4-TRの統合失調症診断基準を満たし、身体的に健康であり、気分障害・薬物乱用・神経発達障害・てんかん・精神遅滞のいずれの診断にも該当しない者とした。我々は、臨床因子・社会人口統計学的因子の候補として、性別・年齢・教育年数・発症年齢・罹病期間・抗精神病薬のクロルプロマジン等価換算量・陽性・陰性症状評価尺度(PANSS) scoreを測定した。統合失調症患者131人のWCST scoreから主成分分析により算出されたWCST factor scoreに、影響を与える因子を多重ロジスティック回帰分析により検討した。2. 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。

結果・結論: 1. 年齢・教育年数・PANSS陰性尺度 score・罹病期間が、統合失調症患者のWCST factor scoreに影響を及ぼすことが確認された。2. 75歳以上において、LMの課題成績は年齢と負の相関を示したため、今後、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。なお、性別、教育歴と課題成績との関連は明らかではなかったが、本研究の標本、特に男性標本は日本の一般人口に比べて教育歴が高い特徴を有するため、結果の一般化には注意を要する。

A. 研究目的

1. 統合失調症患者の認知機能障害は、社会機能や quality of life に関する指標として用いられてきた。Wisconsin Card Sorting Test (WCST)は、統合失調症の認知機能を測定するために汎用されている。しかし、統合失調症患者の WCST score を解析するに際して、様々な臨床因子・社会人口統計学的因子が認知機能に影響を与えることを示唆する研究報告が多い。そのため、統合失調症患者の WCST score と臨床因子・社会人口統計学的因子を検討し、いかなる臨床因子・社会人口統計学的因子が統合失調症患者の WCST score に影響を与えるかを明らかにする必要がある。
2. 統合失調症の示す認知機能障害が加齢とともにど

の様に変化するのか、アルツハイマー型認知症 (AD) とは異なるのかは不明である。

ウェクスラー記憶検査の下位検査項目であるロジカルメモリ(LM)課題は統合失調症の中間表現型として着目されている。同時に、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ものの、日本語版 LM 課題について、75 歳以上の標準成績は得られていない。そこで、認知症および症候性脳梗塞の既往歴を持たない地域在住高齢者に対し、日本語版 LM 直後および遅延再生課題を課し、1)高齢対象での LM 成績様相を確認し、2) 年齢、教育歴といった諸変数との関連について検討した。

B. 研究方法

対象

1. 131 人の日本人統合失調症患者(男性 84 人、女性 47 人、平均年齢:43.5±13.8 歳)が研究に参加した。参加者は DSM-4-TR の統合失調症診断基準を満たし、身体的に健康であり、気分障害・薬物乱用・神経発達障害・てんかん・精神遅滞のいずれの診断にも該当しない者とした。

2. 認知症と脳卒中の既往歴がない全 50 名(女性 27 名、男性 23 名)が都市部 2 地域に在住する一般高齢者および通院者からリクルートされた。すべての患者が一人で来所し調査に参加した。標本サイズは WMS-R の日本語版オリジナルと各年齢層を 50 名で構成するとした教育・心理統計学の一般的な推奨に従って決定した。内 30 名(60%)については SCID (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 第 4 版を用いて精神神経科疾患の既往歴がないことが確認され、全員について、記憶障害の臨床症状および ADL 障害のないことが自己報告に基づき確認された。また全員について、調査に差し支える聴覚障害は認められなかった。参加者は、年齢 75 歳から 87 歳(平均年齢±SD: 79.3±3.6 年)、教育歴 6 年から 18 年(平均教育歴±SD: 11.7±3.1 年)の者で構成された。

方法

1. 臨床因子・社会人口統計学的因子の候補として、性別・年齢・教育年数・発症年齢・罹病期間・抗精神病薬のクロロプロマジン等価換算量・陽性・陰性症状評価尺度(PANSS) score を測定した。すべての参加者に対して WCST Keio Version を実施し、categories achieved (CA), perseverative errors in Milner (PEM) and Nelson (PEN), total errors (TE), difficulties of maintaining set (DMS) の 5 指標を測定した。統合失調症患者の WCST5 指標を対象に主成分分析を行い、2 つの主成分(factor 1、factor 2)の因子得点(WCST factor score)を得た。我々は、WCST factor score と、臨床因子・社会人口統計学的因子との関係を多重ロジスティック回帰分析によって検討した。

2. 日本語版 WMS-R の下位検査項目である LM 課題 I (LM-I)と課題 II (LM-II)が実施された。LM-I では、ある程度長さのある散文を直後再生することが 2 度、求められた。第一の試行では物語 A が、第二の試行では物語 B が聴覚呈示された。LM-II では、物語の呈示から約 30 分後に、2 種類の物語を遅延再生することが求められた。30

分の遅延の間、参加者は MMSE (Mini-Mental State Examination)をはじめとする干渉課題を課された。標準成績は性、年齢、教育歴ごとの平均得点(および標準偏差)の形で提供された。標本分布を確認するために Shapiro-Wilk 検定を用い、LM 成績と各種要因との関係を確認するためにピアソンの積率相関係数を用いた。有意水準は 5%とした。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学大学院医学系研究科及び医学部附属病院生命倫理審査委員会、全参加施設の倫理委員会にて承認を得ている。全参加者から書面による研究同意を得た。

C. 研究結果

1. Factor 1 は、主に CA, PEM, PEN, TE から構成された。Factor 2 は主に DMS から構成された。Factor 1 は、年齢・教育年数・PANSS 陰性尺度 score に影響を受け、Factor 2 は、罹病期間に影響を受けることが明らかになった。

2. 本研究の標本における平均得点(SD)は、LM-I について 16.0(5.6)、LM-II について 10.3 (6.7)であった。

課題成績に対する性の影響を確認するために、LM-I、LM-II 得点を男女間で比較したところ(*t* 検定)、LM-I、LM-II いずれについても統計的に有意な性差は確認されなかった。男性については LM-I 15.6 (5.5)点、LM-II 10.8 (6.4)点、女性については LM-I 16.3 (5.5)点、LM-II 10.0 (6.8)点であった。

年齢と教育年数と課題成績との間の関係を確認するために、相関分析を行った。LM-I、LM-II と年齢との間に中等度の負の相関関係が認められた($r = -0.44$; $r = -0.45$)。LM-I と教育歴との間に中等度の正の相関関係が認められた($r = 0.36$)。LM-II と教育歴との間には統計的に有意な相関関係は認められなかった($r = 0.23$)。さらに教育歴の高さを考慮して、年齢と LM 得点との偏相関分析を行ったところ、LM-I、LM-II と年齢との間に負の中等度の相関関係が認められた($r = -0.36$; $r = -0.40$)。

D. 考察

1. 我々は、主成分分析を行い、2 つの WCST factor score を見出した。WCST 2 factor の構成要素は、先行研究と同様であった。

本研究は、WCST factor score と臨床因子・社会人口統計学的因子の関連を検討した初めての研究であった。

IQ・患者の利き手・コンピュータの使用経験・認知機能

成績に影響を与える薬剤の用量・睡眠・食事・動脈硬化リスク因子など、本研究で測定しなかった臨床因子・社会人口統計学的因子が、WCST に影響を与える可能性がある。今後の研究においては、これらの因子についても測定することが望ましい。

2. 得られた標準成績は、杉下 (2001) の提供する 70-74 歳層のロジカルメモリ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性を支持する。75 歳以上人口において、ロジカルメモリ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。なお、性別、教育歴との関連は明らかではなかったが、本研究の標本、特に男性標本は日本の一般人口に比べて教育歴が高い特徴を有するため、結果の一般化には注意を要する。

E. 結論

1. 年齢・教育年数・PANSS 陰性尺度 score・罹病期間が統合失調症患者の WCST factor score に影響を与えた。
2. 75 歳以上において、ロジカルメモリの課題成績は年齢と負の相関を示したため、今後、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。

F. 研究発表

論文発表

1. 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. Aleksic B, Kushima I, Ohye T, Ikeda M, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Koide T, Iritani S, Kurahashi H, Iwata N, Ozaki N: Definition and refinement of the 7q36.3 duplication region associated with schizophrenia. *Sci Rep* 3 2587, 2013
3. Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H,

Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Analysis of the VAV3 as Candidate Gene for Schizophrenia: Evidences From Voxel-Based Morphometry and Mutation Screening. *Schizophr Bull* 39 (3):720-8, 2013

学会発表

1. 高崎悠登, 田中聡, 尾崎紀夫: 抗精神病薬内服中に心肺停止となった一例. 第 171 回東海精神神経学会 岐阜, 2013
2. 河野直, 岩本邦, 大川佳, 西口祐, 江部和, 入谷修, 尾崎紀: 高齢ドライバーの認知機能低下と運転技能 ドライビング・シミュレーターを用いた検討. *老年社会科学* 2013
3. 尾崎紀夫: No mental health without physical health-統合失調症診療における身体的側面-. 第 7 回日本統合失調症学会: ランチョンセミナー 浦河, 2013
4. Chenyao Wang, Hiroki Kimura, Takayoshi Koide, Masahiro Banno, Jingrui Xing, Shohko Kunimoto, Akira Yoshimi, Itaru Kushima, Branko Aleksic, Ozaki N: Novel rare variants in F-box protein 45 (FBXO45) in schizophrenia. WFSBP2013KYOTO Congress 京都, 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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし