

201419019A

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中込 和幸

平成 27 (2015) 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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中込 和幸

平成 27 (2015) 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. 統合失調症の社会的スキル測定のためのパフォーマンステスト 開発に関する研究	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： 2つの認知課題を用いた光トポグラフィー研究	兼子 幸一	23
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	29
5. カリフォルニア言語学習テスト(California Verbal Learning Test) 第2版 (CVLT-II)日本語版の妥当性検討に関する研究	住吉 太幹	33
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	37
7. ①BCL9 遺伝子のコモンバリエントと統合失調症：関連研究、 メタ解析と認知機能解析 ②統合失調症患者に対する NEAR 介入による functional capacity の 改善	尾崎 紀夫	41
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	49
III. 研究成果の刊行に関する一覧表		55
IV. 研究成果の刊行物・別刷		59

# 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 副院長

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。そこで、より有効な認知リハプログラムの開発を目指して、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。

①（動機づけ）ストップウォッチ課題遂行時の fMRI 検査の結果から、統合失調症患者の内発的動機づけの変容に前頭前野－線条体－前帯状回神経回路の異常が関わっていることが示唆された。また、健常者においてストップウォッチ課題で成功接近ブロックと失敗回避ブロックを比較して、成功接近ブロックで成功時の脳内報酬系の活動が高かったことから、成功接近フレームを用いた認知リハで内発的動機づけが高くなる可能性が示唆された。一方、一般的因果律志向性尺度（GCOS：General Causality Orientation Scale）を用いた検討では、内発的動機づけを表す「自立志向性」スコアが統合失調症群では健常群に比して低下しており、神経認知、社会機能と正の相関、精神症状とは負の相関を示した。一方、外発的動機づけを表す「コントロール志向性」については、両群間で差異を認めなかった。

② 社会認知リハプログラム（SCIT：Social Cognition and Interaction Training）を用いた RCT は、目標症例数 70 例に対して、62 例がエントリーし、49 例が完了している（中断 8 例、完遂率 83.7%）。FAS データは SCIT 群 21 名、TAU 群 20 名から得られており、中間解析の結果、SCIT 群で内発的動機づけスコアが高いこと、前半 3 か月間には社会認知機能に改善効果が認められたが、後半 3 か月では認められず、後半のプログラムについて再検討を要すると考えられた。メタ認知トレーニング（MCT：Metacognitive Training）を用いた RCT については、19 例がエントリーし、MCT 群 12 例、TAU 群 7 例からデータが得られている。まだ、サンプル数が少ないが、結論への飛躍傾向を表すビーズ課題においては、有意な改善効果が示唆され、MCT 群における内発的動機づけスコアは比較的高く、終了時アンケートの結果からも MCT 参加者は MCT に対して肯定的な評価を行っていた。また、神経認知リハプログラム（NEAR：Neuropsychological and Educational Approach to Cognitive Remediation）を用いた介入の脳機能に対する影響について、介入前後の作業記憶課題（2-back 課題）遂行時の NIRS（Near-infrared Spectroscopy）所見を通常治療（TAU）群と比較したところ、NEAR 群（n=19）では TAU 群（n=12）に比して、両側背外側前頭前野、左腹外側前頭前

野、右前頭極部で有意な活動性の上昇が認められた。一方、語流暢課題遂行時の NIRS に関しては、TAU 群との差異は認められず、上記変化は課題特異的な変化と考えられた。

③ ヴィジランス課題である CPT-IP については、BCL9 遺伝子のコモンバリエーションである rs672607 の A/A 群と G キャリア群間に mean d' の有意差が認められ、この変異は認知機能に影響を及ぼす可能性が示唆された。

④ 近年、認知機能障害の臨床的意義は、統合失調症に限らず、気分障害でも認識されつつある。そこで、気分障害患者を対象とした言語記憶課題として海外で CVLT-II が推奨されていることを考慮し、日本語版の作成、双極性障害患者を対象に妥当性の検証を試みた。現在、双極性障害患者 21 名と健常対照群 36 名からデータが得られており、中間解析の結果からは、CVLT-II の成績は、BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) における言語記憶検査、HVLIT 言語記憶検査 (Hopkins Verbal Learning Test) との間に有意な相関が認められ、基準関連妥当性が示唆された。また、社会認知に関する新たな評価尺度・ツールとして、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の開発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。さらに、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づ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づけの様々な認知的側面の神経基盤を明らかにし、動機づけを向上させる心理社会的治療方略を明らかにすることを試みる。

一方、効果検証のための評価ツールの開発が必要であるが、未だ海外に比してわが国ではそのようなツールが乏しい。そこで、本研究では引き続き、そうした評価尺度の開発にも取り組む。

#### 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

タッチをできるだけ 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検証するとともに、PPI 解析を用いて、部位間の機能結合についても検証する。(花川隆)

② 19 名の健常な大学生被験者に SW 課題を施行する際に、SW 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 (成功接近ブロック) と失敗によって得点が減点されるブロック (失敗回避ブロック) とを用意し、成功接近/失敗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。(松元健二)

③ 統合失調症群と健常対照群を対象に、一般的因果律志向性尺度 (GCOS : General Causality Orientation Scale) を用いて、動機付けの評価について比較を行い、さらに患者群において、動機付けの強さと精神症状、認知機能、社会機能との関連を検討した。(根本隆洋)

#### 【認知リハを用いた介入研究】

④ 社会認知リハプログラム (SCIT : Social Cognition and Interaction Training) を用いた RCT を実施。主要評価項目は実施可能性 (治療継続率)、副次評価項目として、精神症状、神経・社会認知機能、社会機能を用いた。(中込和幸、

蟹江絢子)

⑤ 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、結論への飛躍傾向、心の理論、自己内省性尺度、抑うつを主要評価項目としたパイロット無作為化比較試験を実施する。(菊池安希子)

⑥ 神経認知リハプログラムである 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】

⑦ 言語記憶機能評価尺度 (California Verbal Learning Test- II, CVLT- II) 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。(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 BCL9 多型は中国人における統合失調症と関連することが報告され、別の研究では、BCL9 内のコモンバリエーションと統合失調症患者の陰性症状との関連も示されるなど、統合失調症の候補遺伝子の一つと考えられるが、わが国ではこれまで十分に検討されてきていないため、BCL9 で一般的な遺伝子多型 (SNP) の関連や、大規模な日本人サンプルを用いてリスクの検討を行い、また BCL9 における SNP と認知機能的側面との関係を探索した。(尾崎紀夫)

## C. 研究結果

### 【内発的動機づけに関する研究】

① 実験終了時の IMI 評価では、両群ともに、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 (Mann-Whitney U test,  $P < 0.05$ )。この結果は、SW 課題による内発的動機付けは、統合失調症患者で低いことを意味する。また、報酬予測を惹起する cue に対する線条体活動については、健常群に比して統合失調症群で有意な低下を示していた。一方、cue に対する前頭前野の活動については群間差はなかったが、健常群では cue に対する前頭前野の活動の大きさが IMI スコアと正の相関を示したのに対して、統合失調症群ではそのような相関が失われていた。また、SW 課題の成功フィードバック時に健常者で見られた線条体と前帯状回の機能結合が、統合失調症患者では失われていた。

② 被験者の主観的報告から、失敗回避ブロックより成功接近ブロックであることが分かった時の方が動機づけに関する評定値が有意に高かった ( $p < 0.01$ )。また、成功接近ブロックで用いた SW 課題と失敗回避ブロックで用いた SW 課題のどちらの方が「高いやる気」に関連した語と連合が強いかを Implicit Association Test を用いて調べたところ、前者の方が後者よりも有意に強く連合されていた ( $p < 0.01$ )。課題遂行時の脳活動を fMRI によって計測したところ、どちらのブロックでも成功時に得られる報酬が高い (損失が少ない) と分かった時 (cue) の線条体を中心とする報酬系の活動は高かった。一方、成功/失敗の結果フィードバック時の線条体活動は、成功接近ブロックでの成功時には高い活動を示したが、失敗回避ブロックでの成功時には、そうした活動は見られなかった。

③ GCOS の統合失調症群 ( $n=53$ ) と健常群 ( $n=38$ ) との比較において、内発的動機づけを反映する自律志向性について両群に有意な差を認めた。外発的動機づけを反映するコントロール志向性、動機づけ喪失志向性については群間に有意な差はなかった。

患者群において GCOS と BACS-J および PANSS、SFS-J との相関を分析したところ、GCOS「自律志向性」と BACS-J および SFS-J との間に有意な正の相関、PANSS「陽性症状」「陰性症状」「総合精神病理」との間に有意な負の相関を認めた。また、GCOS「コントロール志向性」と SFS-J との間に有意な正の相関を、GCOS「コントロール志向性」と PANSS「陰性症状」との間に有意な負の相関を認めた。

### 【認知リハを用いた介入研究】

④ SCIT を用いた RCT は、目標症例数 70 例に対して、62 例がエントリーし、49 例が完了している (中断 8 例、完遂率 83.7%)。FAS データは SCIT 群 21 名、TAU 群 20 名から得られており、中間解析の結果からは、SCIT 群で TAU 群に比して有意に内発的動機づけスコアが高く ( $P < 0.05$ )、また、出席率が 3 か月平均で  $82.4 \pm 17.3\%$ 、6 か月平均で  $80.1 \pm 20.4\%$  であった。一方、精神症状、社会認知、社会機能などの副次項目については、前半 3 か月間には社会認知機能に改善効果が認められたが、後半 3 か月および 6 か月を通じては、いずれの指標においても有意な変化は認められていない。

⑤ MCT のパイロット RCT についても継続中である。現時点で、19 名がエントリーし、そのうち MCT 群 11 名、待機群 7 名の評価が得られている。主要評価項目のうち、ビーズ課題でのみ、MCT 群と待機群の間に有意な差が認められた。MCT 群では待機群に比べ、介入後にビーズ課題における決断までの情報収集量

が増加する傾向が見られた。また、MCT 群において、内発的動機付けのスコアは平均 96.18、中央値 95.00 と、先行研究と比べても比較的高い値を示した。また、最終回のアンケートからは、全項目でプログラムへの肯定的評価（「まあそう思う」「そう思う」）が過半数を超えていた。

⑥ NEAR の介入前後の神経認知機能 (BACS)、作業記憶課題・語流暢性課題遂行時の NIRS 所見に対する効果を検証した。作業記憶課題遂行時の NIRS を計測した群 (WM 群) と、語流暢課題遂行時の NIRS を計測した群 (VF 群) は異なるものである。まず、神経認知機能については、WM 群のうち、TAU 群に比して、NEAR を施行した群では言語記憶、運動速度、注意・処理速度、遂行機能、composite score で有意な改善効果を認めた。VF 群については、注意・処理速度、遂行機能、composite score で TAU 群に比して NEAR を施行した群で有意な改善効果が認められた。NIRS 信号については、WM 群では NEAR を施行した群で TAU 群に比して、両側の背外側前頭前野、左腹外側前頭前野、前頭極部で有意な増加を示した。一方、VF 群については、いずれのチャンネルにおいても NEAR 群と TAU 群で差はみられなかった。さらに、WM 群では、介入前後の作業記憶課題関連の [oxy-Hb] 活性化の差分と BACS 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:  $\rho$  0.49~0.57,  $p < 0.01 \sim 0.05$ ; 語流暢性:  $\rho$  0.47~0.61,  $p < 0.01 \sim 0.05$ ) を示した。また、Broca 野における介入前の作業記憶課題関連 NIRS 信号は、BACS の composite score の NEAR による改善程度と正の相関を示した。

#### 【様々な評価ツールの開発・検証】

⑦現時点で、双極性患者 21 名および健常者 36

名からデータが得られている。患者における CVLT-II の成績 (即時自由再生課題および長期遅延再生課題) と、BACS (言語記憶課題) および HVLIT の成績との間に有意な正の相関を認めた (Pearson's  $R=0.61 \sim 0.76$ , いずれも  $p < 0.003$ )。また、いずれの言語記憶評価法においても群間差は認めなかった。

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。

⑨ 日本人サンプルについては、2 個の SNP (rs672607 および rs10494252) と統合失調症の間に有意な関連はみられなかった。日本人サンプルと中国人サンプルのメタ解析では rs672607 において有意な関連を示した ( $p$  値 0.012、オッズ比 0.855)。さらに、rs672607 の CPT-IP と WCST に対する遺伝的影響を調査した。臨床情報の違いにおける有意差はみられなかった ( $0.0055 < P$ )。CPT の mean d' において、rs672607 の A/A と G キャリアグループ間に有意差 ( $p < 0.01$ ) がみられた ( $P=0.0092$ )。

#### 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 課題の報酬予測を惹起する cue 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が小さい点については、GCOS の自律志向性得点が低下していることと一致しており、統合失調症では、内発的動機づけが得られにくいこ

とを示唆している。自律志向性得点が認知機能、社会機能と正の相関を示し、精神症状と負の相関を示したことは、興味深い結果であるが、その要因については、今後さらに追試等を含めて検証を深めていく必要があると思われる。一方、cueに対する前頭前野での神経活動が健常群では内発的動機づけと正の相関を示したのに対して、統合失調症群ではそのような関連がみられなかったこと、さらに成功フィードバック時に健常群でみられた線条体と前帯状回の機能結合が統合失調症群で失われていたことを考え合わせると、内発的動機づけを惹起するための前頭前野内の認知プロセスに異常が認められること、およびそのことと関連して、前頭前野—線条体—前帯状回の神経回路機能の異常が統合失調症の内発的動機づけの低下に寄与した可能性が考えられる。

また、健常者を対象とした SW 課題の中で、成功接近ブロックと失敗回避ブロックを用いて、内発的動機づけとその神経活動について比較を行ったところ、行動指標、線条体での神経活動ともに成功接近フレームの方が内発的動機づけを促進する可能性を支持した。すなわち、認知リハにおいて、成功試行に対するフィードバックについては、加点方式が望ましいことが実証された。

#### 【認知リハを用いた介入研究】

社会認知リハプログラムである SCIT のわが国での実施可能性について、多施設共同 RCT を開始した。これまで、何度かパイロットトライアルを重ね、開発者 (Penn D、Roberts D) とともに相談しながら、わが国の文化に合わせた形での導入を図った上で、参加施設に対してもトレーニングを行い、十分な準備のもとで開始した。現時点では目標症例数 (n=70) に対して、終了した症例数は脱落例を含めて 49 例と 70%の達

成率であり、現在実施中の者を含めると 62 例と 89%まで到達している。中間解析の結果ではあるが、83.7%の完遂率は、これまでの集団療法における脱落率が 30%前後とする報告を考慮すると、比較的高い値であったと考えられる。さらに IMI 得点も 3 か月 (中間点)、6 か月 (終了時点) のデータを合わせて、TAU 群に比して高く、患者の反応は概ねポジティブなものと捉えられる。一方、副次的評価項目に対する効果については、現時点では認められておらず、とくに 3 か月から 6 か月の間の変化は乏しく、後半に扱われる「状況把握」の領域で、他の推測を考えつく、事実と推測を区別する、といったセッションが一部の患者には難しすぎる可能性が考えられる。試験終了時の結果を踏まえた上ではあるが、再検討を要する可能性がある。

メタ認知トレーニングである MCT については、まだサンプル数は少ないながらも、SCIT と同様、参加患者からの反応は良好である。また、少数ながら結論への飛躍に関するビーズ課題において有意差が得られており、今後さらなるサンプル集積後の結果が期待される。

NEAR による介入によって、WM 課題遂行時の前頭部における NIRS 信号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、NIRS 信号の増大が認知機能の改善度と正の相関を示し、NEAR が統合失調症患者の脳に可塑的变化をもたらすことによって、認知リハが有効性を発揮する可能性が示唆された。また、介入前の WM 課題遂行時の NIRS 信号が NEAR による認知機能の改善程度を予測する可能性も示唆された。興味深いことに VF 課題では、上記知見は再現されず、課題特異的な

知見であることが示唆されたが、WM 課題遂行時の NIRS 所見は、今後、認知リハ導入に際しての患者のエントリー基準の指標となりうる可能性が示された。

#### 【様々な評価ツールの開発・検証】

わが国では、統合失調症の神経・社会認知や社会機能を評価するための評価尺度・ツールが欧米に比して乏しく、今後、この領域における国際共同研究・試験を見据えて、グローバルな評価ツールのわが国への導入、開発は喫緊の課題と思われる。また、認知機能障害は必ずしも統合失調症に特異的なものではなく、近年は気分障害における認知機能障害がその社会機能を阻害し、治療ターゲットの一つとして注目を浴びつつある。一方、その程度は統合失調症に比して軽度であり、いくつかの統合失調症で用いられる評価ツールにおいては、天井効果が生じる可能性が懸念されている。CVLT-II は、BACS での言語記憶課題、HVLТ に比して難易度が高く、双極性障害をはじめとする気分障害の評価に有用である可能性があるが、わが国にはまだ導入されていない。そこで、本研究では CVLT-II の日本語版を作成し、その妥当性の検証を試みた。まだ、目標症例数に達しておらず、中間解析の段階であるが、BACS の言語記憶課題や HVLТ との間に良好な相関が認められており、少なくとも基準関連妥当性については概ね良好といえそうである。

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、わが国における社会文化を反映させる目的で独自に開発されているものであるが、その場面設定、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。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。

BCL9 多型は Wnt シグナル伝達経路において必要とされるが、これは神経可塑性に影響を与えるものであり、中国人における統合失調症と関連することが報告されており、統合失調症の認知機能障害との関連も示唆される。その結果、CPT の  $d'$  について、rs672607 の A/A と G キャリアグループ間に有意差を見出し、ビジランスの分子遺伝的基盤として BCL9 多型が関連していることが示唆された。より幅広い認知領域との関連を検討するとともに、その機序についてより深く掘り下げる必要があると思われる。

#### E. 結論

とくになし。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

別紙参照

#### 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、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 と内発的動機付けの評価（IMI）を行った。健常群と統合失調症群は、共に WS 課題と比較して SW 課題の cue に対して大きな線条体活動を示したが、その程度は統合失調症群で有意に低下していた。また cue に対する前頭前野の活動は、健常群では IMI スコアと相関していたが、統合失調症群ではそのような相関が失われていた。また、SW 課題成否の結果フィードバック時に健常者で見られた線条体と前帯状回の機能結合が、統合失調症患者では失われていた。以上の結果は、統合失調症患者の内発的動機付けの変容に、前頭前野—線条体—前帯状回神経回路の異常が関わることを示唆する。

A. 研究目的

認知リハビリテーション（認知リハ）を用いて、統合失調症患者の社会復帰をサポートするための社会機能の向上を実現するためには、社会認知や内発的動機付けを含めた統合的な介入を実施する必要がある。即ち、統合失調症における内発的動機付けの変容とその神経メカニズムについて理解を深めておくことは認知リハにとって重要である。ここで、内発的動機付けとは金銭のような外的な報酬を用いず、興味や関心のような内的な価値観に基づく行動を起こさせ、一定の方向へその行動を導いていく過程を呼ぶ。

そこで本研究は、統合失調症における内発的動機付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）課題を用いた実験を行った。Intrinsic Motivation

Inventory（IMI）を用いて内的動機付けを評価し、さらに機能的 MRI を用いて SW と WS 両課題中の脳活動を測定した。

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 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、SW 課題を少なくとも一回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（Verio）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行い、さらにすべての実験終了時に IMI を取得した。機能的 MRI は SPM8 を用いて解析し、SW 課題、WS 課題の教示 (Cue) 提示及び SW 課題の成否 (Outcome) のフィードバックに関わる脳活動と脳機能結合について健常群と統合失調症群の間で比較した。

### C. 研究結果

実験終了時の IMI 評価では、両群ともに、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 (Mann Whitney U test,  $P < 0.05$ )。この結果は、SW 課題による内発的動機付けは、統合失調症患者で低いことを意味する。健常群と統合失調症群は、共に WS 課題と比較して SW 課題の Cue に対して大きな線条体活動を示したが、その程度は統合失調症群で有意に低下していた。しかし、線条体活動はどちらの群でも内発的動機付け指標とは関連しなかった。また Cue に対する前頭前野の活動は両群間で見られ、大きさに差はなかった。しかし、Cue に対する前頭前野の活動の大きさは健常群では IMI スコアと関連していたが、統合失調症群ではそのような関連が失われていた。また、SW 課題成否の結果フィードバック時に健常者で見られた線条体と前帯状回の機能結合が、統合失調症患者では失われていた。

### D. 考察

SW 課題と IMI による評価を用いて、統合失調症患者の内発的動機付けが低下していることを示すことができた。また、そのメカニズムとして、Cue 時の内発的動機付けを認知する前頭前野の機能低下により、統合失調症患者では

動機付け情報が線条体に伝わっていない可能性が考えられる。

### E. 結論

統合失調症患者の内発的動機付けの変容に、前頭前野—線条体—前帯状回神経回路の異常が関わることを示唆する。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Hanakawa T and Hosoda C: Functions of the cortico-basal ganglia circuits for spoken language may extend beyond emotional-affective modulation in adults. Behav Brain Sci 37(6), 555-556, 2014

細田千尋、花川 隆：言語能力の向上・減退と脳可塑性の検討 —多次元イメージング法を用いた脳可塑性の可視化— 精神科 25(2): 192-195, 2014.

星野 英紀、花川 隆：MRI. Clinical Neuroscience 32(7): 783-785, 2014.

#### 2. 学会発表

花川 隆：統合イメージングを用いた脳ネットワーク機能解剖の解明. 第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会 シンポジウム、2014 年 11 月 20 日、福岡国際会議場

Ogata Y and Hanakawa T: Neural mechanisms underlying changes in preference for visual motor stimuli after exposure with imitation and observation. Neuroscience2014, November 17, Walter E. Washington Convention Center, Washington DC, USA.

### 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

## 統合失調症の社会的スキル測定のためのパフォーマンステスト開発に関する研究

分担研究者 池淵恵美 帝京大学医学部 教授

**研究要旨：**社会的認知のうち主にアウトプットに力点を置いた、対人場面での文脈に即応した行動を評価するパフォーマンステストを開発し、統合失調症 4 例、発達障害 2 例、健常者 3 例でフィールドトライアルを行い、安全に実施できた。ビデオ評価を分析することで、臨床上把握できている社会的認知の特徴が短時間のテストで把握できること、健常者とパフォーマンステストの遂行状況が異なることが確認できた。次に 20 代の精神科受診歴のない健常者について、パフォーマンステスト、Social Cognition Screening Questionnaire、Beck Insight Scale を同時に実施した。テスト結果は現在解析中である。20 代の男女 20 名の統合失調症についてもデータ収集を実施予定で、パフォーマンステスト実用版を完成させるための作業中である。

### A. 研究目的

診察室で使用することのできる社会的認知の評価ツールの開発は、介入方法の効果判定や、脳機能の外部指標として必要性が高いものの、まだ十分に開発されているとは言えない状況である。中でも、表情認知などの受診技能に比べ、処理・送信技能についての評価ツールは国際的にも標準版と呼ぶべきものがないのが大きな問題となっている。そこで社会的認知のうち主にアウトプットに力点を置いた、対人場面での文脈に即応した行動を評価するパフォーマンステストを開発することを目的とした。

### B. 研究方法

先行研究の検索とエキスパートによる意見に基づき、ロールプレイに基づく社会的スキルのパフォーマンステストの試作版を作成し、そのフィールドトライアルを実施し、ビデオ評価に基づき臨床的に把握されている社会的スキルを反映していることを確認する。

次のステップとして、健常者 20 名のデータ

を収集した。年代や性別による差異の影響を検討するために、まずは 20 代の男女半数ずつを対象とした。

パフォーマンステストの作成に当たっては、以下の考え方を骨子とした。

- ・臨床場面で実用可能なものとする。
- ・社会的認知、実際の行動、およびメタ認知や自己効力感を同時に測定できるものとする。診察室でのテスト評価が実世界での社会行動を反映するものとする。
- ・神経認知機能や社会認知機能とも関連性があるものとし、これらの認知機能への介入結果を反映できるものとする。
- ・社会的スキルは性別、年代、文化差による変異が大きいが、なるべく普遍性の高いスキルを抽出することで、標準的なテストとなることを目標とする。

パフォーマンステストの実施方法（表 1）、および評価基準（表 2）を添付する。

## C. 研究結果

パフォーマンステストの試行を統合失調症 4 例、発達障害 2 例、健常者 3 例で行い、安全に実施できた。ビデオ評価を分析することで、臨床上把握できている社会的認知の特徴が短時間のテストで把握できること、健常者とパフォーマンステストの遂行状況が異なることが確認できた。以下にその概略を示す。

### 1) 健常の女性 (20 代、学生)

場面① (目的も手段も曖昧な場面)、場面② (目的はあるが、手段を創出する必要がある場面) ともに、簡単にクリアできていた。

### 2) 健常の男性 (20 代、学生)

場面①、場面②ともに簡単にクリアできていた。特に場面①では、「待合室で新聞を読んで菓を待つ」と判断し、全くテスター間の会話に加わらないまま終了した。

\* 健常の方は 2 名とも状況判断が早く、ストラテジーを選択すると、ぶれずに迷わず実行していた。

### 3) 発達障害の女性 (20 代、チャレンジ雇用実施中)

場面①では、状況判断が難しく、戸惑ってしまった。テスターの様子に気がなりながらも会話に入れないうろう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。

### 4) 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のか戸惑ったが、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。

### 5) 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、結局会話に加われないまま終了した。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。

### 6) 統合失調症の男性 (20 代、精神症状が重いため薬物療法調整のための入院中)

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) が混同してしまっていた。「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った。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った。

フィールフォトライアルを踏まえ、20 代の精神科受診歴のない健常者のデータ収集を実施した。同時にパフォーマンステストの基準関連性を評価するために、社会的認知を評価す

る既存のテストである Social Cognition Screening Questionnaire、メタ認知を評価する Beck Insight Scale を同時に実施した。これらのテスト結果は現在解析中である。この結果によりテストの評価信頼性や構成概念妥当性、基準関連妥当性についても検討する予定である。

その次のステップとして、まず 20 代の男女 20 名の統合失調症を持つ人に対し、パフォーマンステストを実施し、健常者と比較することで、その社会的機能の特徴を明らかにするとともに、パフォーマンステストの臨床的妥当性を明らかにしたい。

#### D. 考察

パフォーマンステストの質的検索からは、健常者と統合失調症の社会的スキルの差異や、統合失調症の人においてもそれぞれの日常生活で観察される社会行動に合致する特徴が観察できることが確認できた。こうして観察された臨床的特徴をさらに数量化した指標で表すことができ、統計解析を行っても、統合失調症群の特徴を捉えることができるかどうかは今後の課題となっている。

#### E. 結論

社会的認知の受診—処理—送信の一連のスキルを評価するかパフォーマンステストの試作版を作成し、フィールドトライアルを実施したところ、実用性や臨床的な妥当性が裏付けられた。さらに社会的研究の量的研究に耐えうる尺度としての信頼性や妥当性を実証することが課題として残されている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

池淵恵美:「陰性症状」再考—統合失調症のリスクカバリーに向けて。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

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

## 表1 パフォーマンステスト実施用マニュアル

### \*実施前の準備:

デモ用ビデオを参考に、テストに用いる部屋を2部屋用意する。

部屋の広さ、物品の配置などがどのような行動をとるかにある程度影響する。撮影用マニュアルや実施のための覚書を参照してください。

場面1)では、本人が探索できる場所がいろいろあることが必要。撮影のためにも、本人が話しかけるときに表情がビデオ撮影できる空間が必要。

場面2)では、まず入室してきた時に、すぐに二人の人が話しているのがそばで見えるとそこにひきつけられてしまうので、手前には飲み物、ソファ、空いているイスなどを置き、周囲の空間を探索できるようにし、いくつかの選択肢があることがわかるようにする。

開始前のためにビデオ撮影して、表情が暗くならないか、音声がしっかり入るか確認し、窓のブラインドや部屋の照明などを調節しておく。

\*このテストは1回やってしまうと、構造がわかってしまうので、2回目に行うときは代替場面で実施する。

### 1) 目的はあるが、手段を創出する必要がある場面。人に協力を求めて課題を達成する。

教示:隣の部屋からハサミをとってきてください。

設定: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が何か所がある。

机に向かってパソコン入力している人(相手役)がいて、その机の引き出しにハサミは入っている。

\*相手役の性別により、頼める難易度が変わると思われるため、被験者にとって異性が相手役をする。

相手役の行動:被験者が黙ってハサミを探している様子だったら、しばらくして「どうしたんですか?」と尋ねる。ハサミがないか聞くだけだったら、相手役は「はさみですか、どこにあるかなあ」と返事して、そのままパソコン入力続ける。しっかり頼めている場合には、「一緒に探しましょう」と協力して、引き出しのハサミを見つけて渡す。お礼を言われたら対応する。

5分で終了。

評価: うまく協力を引き出せるかどうか。黙って探してハサミを発見できたら目的達成だが、協力のスキルは高くないことになる。協力に感謝したりできるか。

代替課題: 「この書類をホチキスで止めてください。ホチキスは隣の部屋の棚にあると思います」と教示する。棚には「無断で触らないでください」と張り紙がしてあり、頼んで誰かにとってもらう必要がある。

## 2) 目的も手段もあいまいな場面

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。

設定: 入り口を入ったところには、飲み物や、雑誌、新聞などが置いてあり、自由にとれるようになっている。入り口から離れたところには、テーブルを中心に椅子が4席おいてあり、二人の人がおしゃべりしている。ほかにも4席のテーブルや、ソファがあり、どこでも自由に座れるようになっている。

\*相手役は、会話を開始する閾値や容易さは性別が関係するので、男性と女性の組み合わせとする。

\*薬局で待っている設定なので、バッグなど持ち物を持って部屋に入ってもらおう。

相手役の行動:

二人で、昨日見たテレビの話を楽しそうにしている。被験者が入室すると一人が被験者を見て会釈するが、被験者が話しかけなければそのまま二人で会話を続ける。挨拶があれば、挨拶を返す。被験者が入ってきたときに、入り方の適切さによって（たとえば唐突に会話に割り込んでくるなどであれば、一応答えるがすぐもとの話題に戻る）、会話を一緒に3人で続けるか、再び二人の会話に戻るかを決める。

被験者が話しかけたそうにしているが話しかけられなかったり、一人で新聞などを読んでいる場合には、4分経過したときにテスターから合図を送り、相手役が「〇〇さん、久しぶりですね」と声をかける。

5分たったら終了。

どういうスキルを求めているか: グループに参加するのか。適切に参加できるか。一人で過ごす

しても会釈などの最低限の挨拶はできるか。

\*代替場面：コーヒーショップに入ったところ、知り合いが二人で会話していた。

どういうスキルを求めているか：グループに参加するのか。適切に参加できるか。一人で過ごすとしても会釈などの最低限の挨拶はできるか。

## 実施の流れ：

\*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：

「これからあなたの人づきあいのやり方について知るために、実際に行動してみてください。2つの場面があり、全部で30分ほどで終了になります。どのような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。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してみてください。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」

「記録のためにビデオ撮影しますが、研究のために使用するだけで、医師など守秘義務のある特定の研究者の人しかビデオを見ることはありません。一般公開したり、ネット上で公開したりすることは絶対にありませんので、安心してください。ビデオは責任を持って鍵のかかる場所に保管いたします」

### 2) 教示文を提示して読んでもらう。

本人は読み終わるまで待つ。何か聞かれたら、理解を助ける説明をする。

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。繰り返し読みたがる人がいるが、それは本人に任せる。

### 3) 「読み終わりましたか」とたずねた後、教示文を本人から受け取った後で次の質問をする。

・この場面はどのような状況ですか？

\*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。

### 4) 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。

テスターは部屋の隅で被験者の行動を見守る。被験者に質問された時には、「あなたの考えでどうぞ」と返す。

5分で終了とする。