

令和元年5月14日現在

機関番号：24601
 研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2016～2018
 課題番号：16K19779
 研究課題名(和文)統合失調症の認知矯正療法による脳の白質微細構造および機能的結合の変化に関する検討

研究課題名(英文) Neural changes following cognitive remediation therapy for schizophrenia: A structural and functional neuroimaging study

研究代表者
 松田 康裕 (Matsuda, Yasuhiro)
 奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70445063
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者に対する認知機能リハビリテーション(CRT)後の脳構造的変化を用いた研究はほとんどない。我々は統合失調症患者をCRTを実施する介入群(n=16)および通常治療を継続する対照群(n=15)に無作為に割り付けた。介入群は週2回のコンピュータトレーニングと週1回の言語グループを約12週間実施した。

介入群は言語流暢性と全般的認知機能スコアにおいて対照群よりも有意な改善がみられた。また介入群は対照群よりも有意に右海馬容積が増加した。さらに言語流暢性スコアの変化量と右海馬容積の変化量とは正の相関がみられた。本結果よりCRTにより海馬の神経可塑性を介して認知機能を改善させた可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

VCAT-Jの介入により言語流暢性および全般的認知機能が改善し、さらに右海馬容積の増加もみられた。この海馬容積の増加と言語流暢性課題の改善とが有意に正の相関がみられた。これらの結果により、VCAT-Jが海馬の可塑性を介して神経認知機能の改善を誘導する可能性が示唆されたことが、脳の可塑性変化に対する理解の深化に寄与でき、非常に特色のある研究となった。

また今後、就労を希望する精神障害をもつ人に対してVCAT-Jと個別的就労支援を組み合わせた包括的就労支援プログラムが実践されることで、より多くの方が単に就労が可能になるという事のみではなく、その質が改善することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Few studies have used structural changes following cognitive remediation therapy (CRT) in patients with schizophrenia. We performed a randomized controlled study comprising a CRT group (n=16) and a treatment-as-usual (TAU) group (n=15) of patients with schizophrenia. CRT participants engaged in twice-weekly computer-assisted CRT sessions and weekly group meetings for 12 weeks.

The CRT group exhibited significantly greater improvements than the TAU group in the Z scores of verbal fluency and global cognition following CRT. The CRT group also exhibited significantly greater increases in right hippocampal volume than the TAU group after CRT. Changes in verbal fluency Z scores and right hippocampal volumes were positively correlated. Our results indicate that CRT induces cognitive improvement through hippocampal plasticity.

研究分野：統合失調症

キーワード：統合失調症 認知機能リハビリテーション 心理社会的治療 脳可塑性変化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者では注意や記憶、実行機能などの認知機能障害が就労や日常生活といった社会的機能の低下に最も直接的な影響を与えていることが指摘されており、認知機能障害の改善を直接狙った認知機能リハビリテーション(cognitive remediation therapy: 以下、CRT)が注目されている。CRT のメタ解析によると、認知機能および社会機能のエフェクトサイズがそれぞれ 0.41、0.36 と報告されており、その効果は中等度で、確かなものである。

こうした状況を踏まえ、日本においても CRT の効果について報告されつつある。我々も CogPack というソフトウェアを用いた CRT と就労支援を組み合わせた研究を実施し、その有効性について報告してきた (Sato S et al. 2014)。しかし、そのリハビリテーション用ソフトウェアは聴覚性課題がない、プログラム仕様が古いなど問題点が多かった。そこで申請者らは達成度に合わせて難易度を調整でき、記憶や注意、流暢性など領域ごとに分類し、参加者の特性に合わせたトレーニングを行えるなど個別化を図りやすいオリジナル版コンピュータソフトウェア Japanese Cognitive Rehabilitation Program for Schizophrenia (以下、Jcores)を開発した。Jcores を用いた認知機能リハビリテーション Vocational Cognitive Ability Training by Jcores (以下、VCAT-J)を実施したところ、介入前後で認知機能や陰性症状において有意な改善効果がみられたと報告した (平成 25 年度～平成 26 年度 科学研究費助成 (若手研究 B))。

また CRT の効果について脳画像を用いて評価する研究が行なわれつつある。Eack ら (2010) は CRT によって、MRI では左海馬と海馬傍回、紡錘状回で脳萎縮が抑制され、fMRI では中前頭前野領域が有意に活性化されたと報告している。また Penades ら (2013) は、紙と鉛筆を用いた CRT の効果を拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: 以下、DTI と略す) および安静時 fMRI によって評価した。CRT の介入前後で脳梁体の異方性が増加し、overactivation 状態であった central executive network (以下、CEN) が介入後には活性が低下し、有意な相関を示した。さらに介入前後の CEN の活性低下と全般的認知機能改善とが有意な相関を、また脳梁体の異方性の増加と全般的認知機能および実行機能との相関が有意であった。これらより、脳内の髄鞘形成を促進し、さらには脳活動の可塑性変化を引き起こした可能性が考えられると報告している。

しかし、コンピュータソフトを用いた CRT の効果について脳 MRI 画像を用いて評価した研究はほとんどなく、CRT による脳可塑性変化については未解明な部分が多い。

2. 研究の目的

VCAT-J に参加する群 (介入群) と、通常の治療を継続する群 (対照群) とに無作為に割り付け、VCAT-J の効果について神経心理学検査に加えて MRI 画像を用いて以下について明らかにする。

3. 研究の方法

1) 対象

病院およびクリニック、就労支援機関を利用している 20 歳から 60 歳までの統合失調症または統合失調感情障害 (ICD-10: F20 または F25) と診断された方を対象とした。除外基準は、知的障害、認知症、薬物依存、アルコール依存症、脳器質性障害とした。

2) 研究デザイン

年齢と性別を層別化した上で対象者を介入群および対照群に無作為に割り付ける。また対照群は介入群への介入終了後に希望に応じて同様の VCAT-J を受けられるよう倫理的に配慮した。

3) 介入方法

Jcores を用いたコンピュータトレーニングの頻度と期間は 1 回 60 分、週 2 回、全 24 回で、

それと並行してコンピュータトレーニングと実際の日常生活場面の橋渡しを行い、内発的動機付けを高めるために行う言語グループの頻度と期間は1回60分、週1回、全12回とした。

4) 評価方法

- ・ 背景情報：発病年齢、未治療期間、過去の入院歴、服薬内容などの諸属性の調査
- ・ 精神症状評価：PANSS(Positive and negative syndrome scale)
- ・ 社会的機能評価：LASMI の対人関係および労働
- ・ 認知機能評価：BACS(the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)
- ・ Siemens 社製3テスラMRIにて3D T1強調画像を撮像

5) 分析

SPSS を用いて群を独立変数、介入前の各評価ツールの得点を従属変数として t 検定を行い、群の等質性について検討を行った。次に、群を独立変数、各評価項目の介入前後の変化量を従属変数とし、介入前評価において有意差のあった知的指数を共変数とし、共分散分析を行った。

前処理および統計解析はSPM 12を用い、Voxel-based morphometryを実施した。撮像されたT1強調画像はDiffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebraによって解剖学的に標準化された。

4. 研究成果

(1) VCAT-J の実施可能性

Jcores を用いたコンピュータトレーニングと言語セッションへの平均合計参加回数は32.3回(89.7%)と高かった。また介入群の完遂率は31人中28名(90.3%)と非常に高く、この割合は他の認知機能リハビリテーションプログラムの研究と同程度であった。したがって、日本においてVCAT-Jは実施可能な治療プログラムであると考えられる。

(2) VCAT-J 実施による効果～神経心理学検査～

本研究に同意した全患者数は62名であった。そのうちVCAT-Jを行った介入群は31名、対照群は31名であった。介入群のうち2名が介入期間中に脱落、1名が介入後評価を実施できず、4名が介入期間中に抗精神病薬の投与量に変更となった。一方で、対照群のうち待機期間中に4名が他の心理社会的治療プログラムが新たに開始され、4名が抗精神病薬の投与量に変更となり、1名が抗コリン薬の投与量に変更となった。

介入時の年齢は、介入群が 36.39 ± 8.53 才、対照群は 37.77 ± 9.12 才であった。罹病期間は介入群が 12.10 ± 7.04 年、対照群は 14.97 ± 11.05 年であった。抗精神病薬内服量(クロルプロマジン換算値)は介入群が 491.82 ± 263.75 mg、対照群は 612.95 ± 453.78 mgであった。知的指数は介入群が 104.53 ± 9.68 、対照群は 98.52 ± 10.71 であった。精神症状については、陽性症状尺度は介入群 16.03 ± 5.39 点が、対照群は 14.10 ± 4.91 点であった。陰性症状尺度は介入群 19.94 ± 5.46 点が、対照群は 19.03 ± 7.53 点であった。総合精神病理尺度は介入群が 40.29 ± 12.02 点、対照群は 38.48 ± 13.13 点であった。両群比較で t 検定を実施したところ、介入群の知的指数が対照群よりも有意に高かった($p < 0.05$) (table.1)。

Table 1. Demographic data and clinical variables at baseline.

	Cognitive Rehabilitation Group (n = 31)		Control Group (n = 31)		t
	Mean	SD	Mean	SD	
Sex (male / female)	17 / 14		18 / 13		
Age (years)	36.39	8.53	37.77	9.12	-0.62
Years from onset	12.10	7.04	14.97	11.05	-1.19
DUP (month)	11.94	23.74	17.70	33.35	-0.75
Hospitalisation (time)	1.03	1.32	1.69	2.47	-1.26
Education (year)	13.73	2.69	13.16	2.73	0.82
JART	104.53	9.68	98.52	10.71	2.30*
Drug					
Mean dosage of antipsychotics ^a	491.82	263.75	612.95	453.78	-1.29
Mean dosage of anticholinergics ^b	0.85	1.52	1.40	1.97	-1.23
PANSS					
Positive Symptoms	16.03	5.39	14.10	4.91	1.48
Negative Symptoms	19.94	5.46	19.03	7.53	0.54
General Psychopathology	40.29	12.02	38.48	13.13	0.57
LASMI					
Interpersonal Relations	15.19	9.21	15.84	9.16	-0.28
Work	13.71	7.14	13.55	7.21	0.09
BACS (Z-score)					
Verbal Memory	-1.37	1.17	-1.48	1.22	0.37
Working Memory	-0.88	1.24	-1.33	1.05	1.57
Motor Speed	-2.15	1.59	-2.52	1.98	0.80
Verbal Fluency	-1.20	0.76	-0.94	0.70	-1.38
Attention and Speed of Information Processing	-1.43	0.91	-1.80	0.88	1.63
Executive Functions	-0.71	1.85	-0.91	1.44	0.49
Composite Score	-1.29	0.84	-1.50	0.87	0.97

DUP = Duration of untreated psychosis; JART = National Adult Reading Test Japanese Version; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; LASMI = Life Assessment Scale for Mentally Ill; BACS = Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. ^aChlorpromazine-equivalent dose (mg/day); ^bbiperiden-equivalent dose (mg/day).
*p < .05.

VCAT-J 実施前後において精神症状に関しては、総合精神病理尺度の介入前後の変化量は介入群が -3.17 ± 4.33 点、対照群が -0.06 ± 5.93 点であり、介入群の方が介入前後で有意に改善していた($p < 0.05$)。認知機能に関しては言語性記憶の介入前後の Z score 換算値の変化量は介入群が 0.79 ± 0.85 、対照群が 0.40 ± 0.73 であり、介入群の方が介入前後で有意に改善していた($p < 0.01$)。全般的認知機能の介入前後の Z score 換算値の変化量は介入群が 0.50 ± 0.44 、対照群は 0.27 ± 0.52 であり、介入群の方が介入前後で有意に改善していた($p < 0.05$)。しかし、社会的機能に関しては両群において介入前後では統計学的有意差は認めなかった (table. 2)。

Table 2. The amount of change from baseline to 12 weeks in clinical outcomes ANCOVA (covariates: JART score).

	Cognitive Remediation Group (n = 31)		Control Group (n = 31)		F	p
	Mean	SD	Mean	SD		
PANSS						
Positive Symptoms	-0.97	1.81	-0.06	2.83	2.02	n.s.
Negative Symptoms	-3.03	2.55	-1.61	4.26	2.44	n.s.
General Psychopathology	-3.17	4.33	-0.06	5.93	4.79	.032
LASMI						
Interpersonal Relations	-2.03	2.19	-1.48	4.64	0.19	n.s.
Work	-1.07	2.00	-0.13	2.49	2.28	n.s.
BACS (Z score)						
Verbal Memory	0.79	0.85	0.40	0.73	7.55	.008
Working Memory	0.20	0.62	-0.03	0.88	1.42	n.s.
Motor Speed	0.49	1.19	0.44	1.44	<0.01	n.s.
Verbal Fluency	0.33	0.85	0.03	0.52	1.76	n.s.
Attention and Speed of Information Processing	0.26	0.51	0.24	0.74	0.12	n.s.
Executive Functions	0.89	1.61	0.57	1.38	1.26	n.s.
Composite Score	0.50	0.44	0.27	0.52	4.11	.047

JART = National Adult Reading Test Japanese Version; PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale; LASMI = Life Assessment Scale for Mentally Ill; BACS = Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia; n.s. = non-significant.

VCAT-J 介入群は対照群より介入前後で認知機能の言語性記憶と全般的認知機能において有意な改善がみられ、同年代の健常群の - 1SD 以上にまで改善がみられた。他の認知機能リハビリテーション研究においても、同様に言語性記憶や学習、全般的認知機能が他の認知機能領域よりも効果量大きいことが報告されており、これは要素的な認知機能の改善がより高次な認知機能の改善効果をもたらしたのではないかと考える。

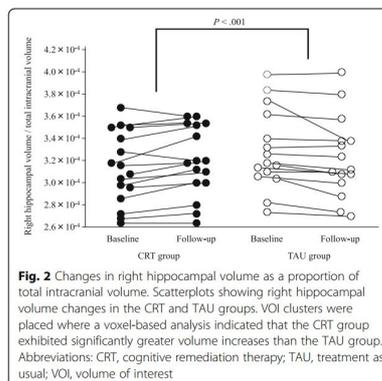
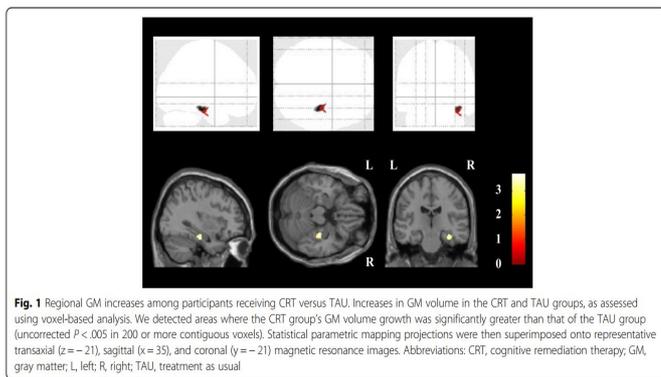
また VCAT-J 介入群は対照群より介入前後で精神症状の総合精神病理尺度において有意な改善がみられた。この結果は、VCAT-J による介入によって対象者が肯定的な学習体験を積み、自尊心や自己効力感が回復し、個人的な目標を達成するための気分症状や内発的動機を高めることに寄与したのではないかと考える。

(3) VCAT-J 実施による効果 ~ VBM ~

次に、本研究に同意した全患者数 62 名のうち、MRI を撮像した介入群は 16 名、対照群は 15 名の合計 31 名であった。

これらの対象者のうち、介入群は、BACS-J における言語流暢性の介入前後の Z score 換算値の変化量($F=7.12$, $p < 0.05$)と全般的認知機能の介入前後の Z score 換算値の変化量($F=4.21$, $p < 0.05$)において通常治療群よりも有意な認知機能の改善を認めた。また、VCAT-J 介入群では通常治療群よりも右海馬容量の有意な増加を示した($F=16.1$, $p < 0.001$) (Fig. 1, 2)。さらに言語

流暢性スコアと右海馬体積の変化は、正の相関があった($r=0.53$ 、 $p=0.001$)。



本研究の結果は、VCAT-J が海馬の可塑性を介して神経認知機能の改善を誘導する可能性を示唆した。そのメカニズムとして、Vinogradov ら(2009)らによると、10 週間の CRT により、血中脳由来神経栄養因子(brain-derived neurotrophic factor: 以下、BDNF)が有意に増加していたと報告しており、この BDNF の増加を介して海馬容積が増大した可能性が考えられる。また右海馬容積の変化と言語流暢性の変化との相関については、過去に流暢性と海馬との関連についての報告もあり、CRT のプログラムのひとつにある言語流暢性課題のプロセスが海馬の神経活動を活性化し、形態学的な変化を及ぼした可能性が考えられる。

なお、DTI を用いて脳白質微細構造の変化については今後検討予定である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

1. Feasibility and effectiveness of a cognitive remediation programme with original computerised cognitive training and group intervention for schizophrenia: a multicentre randomised trial. Matsuda Y, Morimoto T, Furukawa S, Sato S, Hatsuse N, Iwata K, Kimura M, Kishimoto T, Ikebuchi E. *Neuropsychological rehabilitation* 2018; 28(3): 387-397
2. Computer-assisted cognitive remediation therapy increases hippocampal volume in patients with schizophrenia: a randomized controlled trial. Morimoto T, Matsuda Y, Matsuoka K, Yasuno F, Ikebuchi E, Kameda H, Taoka T, Miyasaka T, Kichikawa K, Kishimoto T. *BMC psychiatry* 2018; 18(1): 83
3. 統合失調症の認知機能リハビリテーションによる脳神経画像変化. 松田 康裕. *Medical Science Digest* 2018; 44(2): 63-66
4. 認知機能リハビリテーションによる統合失調症の脳画像変化. 松田康裕、盛本翼、岸本 年史. *Bio Clinica* 2018; 33(14): 72-76
5. 統合失調症に対する認知機能リハビリテーションの効果と生物学的基盤に関する検討. 松田康裕. *細胞* 2018; 50(14): 48-51
6. 統合失調症患者におけるオリジナルコンピュータソフトウェアを用いた認知機能リハビリテーションの実施可能性および有効性～多施設無作為試験～. 松田康裕. *精神障害とリハビリテーション* 2018; 22(1): 43-45
7. リカバリー支援における認知機能リハビリテーション(VCAT-J)の活用法. 松田康裕. *横須賀市医師会報* 2018; 340: 17-18

〔学会発表〕(計 15 件)

1. 早期精神病に対する心理社会的介入～認知矯正療法を中心に～. 松田康裕. 第 112 回日本精神神経学会 2016 年
2. Jcores を用いた認知機能リハビリテーション (VCAT-J) の概要と効果～SST との統合的実施を目指して～. 松田康裕 盛本翼 岩田和彦. 第 22 回 SST 全国経験交流ワークショップ 2016 年
3. オリジナル版コンピュータソフト Jcores を用いた認知機能リハビリテーションプログラム (VCAT-J) の実際と効果. 松田康裕 佐藤さやか 梅田典子. 第 24 回日本精神障害者リハビリテーション学会 2016 年
4. Jcores を用いた認知機能リハビリテーション (VCAT-J) の概要と効果～SST との統合的実施を目指して～. 松田康裕 盛本翼 岩田和彦. 第 23 回 SST 全国経験交流ワークショップ 2017 年
5. 就労支援に役立つ認知機能リハビリテーション (VCAT-J). 松田康裕 佐藤さやか 梅田典子. 第 25 回日本精神障害者リハビリテーション学会 2017 年
6. リカバリー支援における認知機能リハビリテーション (VCAT-J) の活用法～リカバリーに適した薬物療法～. 松田康裕. 認知リハビリテーションを考える会 2018 年
7. 認知機能リハビリテーション ～入門編～. 松田康裕. SST 近畿経験交流ワークショップ 2018 年
8. Effects of cognitive rehabilitation using original computer software in schizophrenia: a randomized controlled trial. Yasuhiro Matsuda, Tsubasa Morimoto, Shunichi Furukawa, Sayaka Sato, Toshifumi Kishimoto, Emi Ikebuchi. 第 13 回 the World Association for Psychosocial Rehabilitation 2018 年
9. Effectiveness of cognitive rehabilitation program with original computer software. Yasuhiro Matsuda. 第 13 回 the World Association for Psychosocial Rehabilitation 2018 年
10. Jcores を用いた認知機能リハビリテーション (VCAT-J) の概要と効果～SST との統合的実施を目指して～. 松田康裕 盛本翼 岩田和彦. 第 24 回 SST 全国経験交流ワークショップ 2018 年
11. リカバリーを目指した統合失調症の治療戦略. 松田康裕. 第 22 回研究集会 日本心理教育・家族教室ネットワーク 2019 年

〔その他〕ホームページ: <http://vcat-j.jp/>

6. 研究組織

研究協力者氏名: 盛本 翼

ローマ字氏名: Tsubasa Morimoto