

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：16101  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2009 ～ 2011  
 課題番号：21591520  
 研究課題名（和文）認知機能障害と QOL に着目した統合失調症の臨床的および脳科学的研究  
 研究課題名（英文） Clinical and neuroscientific study of schizophrenia with reference to cognitive function and QOL.  
 研究代表者  
 大森 哲郎（OHMORI TETSURO）  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授  
 研究者番号：00221135

研究成果の概要（和文）： 統合失調症における認知機能障害と、臨床症状、QOL および生活技能との関連を調べた。認知機能障害は症状においては陰性症状および錐体外路症状と関連しており、QOL においては主観的 QOL に比べて客観的 QOL が認知機能との関連が強く、認知機能のうち特に「注意と処理速度」の影響が大きい事が判明した。また生活技能は認知機能領域のうち「処理速度」と関連していることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）： The main purpose of the present study was to examine the relationship between cognitive dysfunction and clinical symptoms as well as quality of life (QOL) in schizophrenia. The results showed that cognitive dysfunction correlated with negative symptoms and extrapyramidal symptoms. Cognitive dysfunction also showed correlation with objective but not subjective QOL. Levels of life skills correlated with speed of processing domain of cognitive function.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：1. 統合失調症、2. 認知機能、3. QOL、4. 脳画像、5. 分子遺伝学

1. 研究開始当初の背景

認知機能は、事象を認識・判断・裁量し、行為を構想・遂行するさいの基本的な機能であるから、その障害の存在は、臨床症状にも日常生活にも甚大な影響を及ぼすことが予想される。しかし、統合失調症における認知機能障害の臨床的な位置づけはいまだに不明確な点が多い。発症に先立って存在しているのか、それとも顕在発症後に進行するのか、その障害はどのような臨床症状と関連する

のか、予後との関係はどうか、などの基本的事項も明瞭ではない。非定型抗精神病薬による治療可能性が指摘されるが、これを疑う所見もある。

これまで研究が進まなかった大きな要因として、従来の認知機能検査が煩雑に過ぎて、臨床場面での適用が容易ではなかったことがあげられる。適切な検査の導入は、認知機能の臨床研究を促進させることができる。そこで、我々は統合失調症を対象とした簡便か

つ鋭敏な検査である Brief Assessment of Cognition of Schizophrenia(BACS)を訳出し、日本語版の信頼性と妥当性を検討した。BACSは、この領域の第一人者である Keefeらのグループによって作成されたもので、言語性記憶、ワーキングメモリ、運動機能、注意、言語流暢性、および遂行機能を評価する6つの検査で構成されている。英語版同様に日本語版においても30-40分で施行可能であり、かつきわめて有用な検査である (Kaneda et al. Psychiatry & Clin. Neurosci. 2007)。

## 2. 研究の目的

本研究は、この BACS を用いて、統合失調症の認知機能障害と他の臨床指標との関連を、多数例において詳細に検討し、症状、病型、治療反応、社会機能などの観点における、この障害の位置づけを明確にする。本研究では、認知機能が QOL に及ぼす影響に特に注目して研究を進める。

これと平行して、認知機能障害に着目して画像研究ならびに分子医学的研究を進める。認知機能障害は陽性症状や陰性症状とならぶ重要な臨床症状であり、しかも脳局在機能や脳器質の変化との関連が示唆され、生物学的病態と密接な関連を有する可能性がある。また、顕在発症以前の患者や未罹患同胞にも存在するという報告からは、素因と結びつく可能性が示唆される。今後の生物学的研究において、得られた所見と認知機能障害との照合は不可欠となってくると思われる。

## 3. 研究の方法

### 1) 診断、同意取得、臨床評価、認知機能評価

診断は DSM-IV に準拠し、陽性陰性評価尺度 (PANSS)、カルガリ統合失調症抑うつ評価尺度 (CDSS)、自己評価式 QOL 評価尺度 (QLS)、および観察者評価式の QLS、GAF、錐体外路症状評価尺度、家族による生活技能評価尺度 (LSP) を使用して臨床評価をする。評価は徳島大学精神科医師のうち評価法に習熟している医師が担当する。認知機能として、統合失調症認知機能簡易評価法 (BACS) を用いる。認知機能評価は、訓練を受けた臨床心理士を配置し、医師による臨床評価後に行う。総合得点評価のほか、言語性記憶、ワーキングメモリ、運動機能、注意、言語流暢性、および遂行機能の6つの下位検査得点も勘案して評価する。対象は、徳島大学精神科受診通院患者に加え、近隣の関連施設の患者をも対象とする。認知機能得点と他の臨床指標との関連を詳細に検討し、症状、病型、罹病期間、使用薬物、錐体外路症状、主観的 QOL、客観的 QOL、社会機能などの観点からみた、この障害の位置づけを明確にする。

### 2) 脳形態および脳機能画像解析

画像検査は、徳島大学病院放射線科で行う。研究体制は完備している。高磁場 3 テスラ測定装置が導入されており、形態画像解像度が向上するとともに、MRS によるグルタミン酸と GABA 濃度の測定が可能となった。本研究では、認知機能評価を行った患者を対象に MRI および MRS を測定し、認知機能障害の程度と脳形態変化との関連について検討する。

3) 認知機能障害を指標とする分子遺伝学的解析  
新たなサンプルを収集するとともに、すでに保有する臨床データがセットになっている統合失調症のサンプル 500 例に関しても、認知機能評価未施行例では認知機能の評価する。神経発達関連中心に有力候補遺伝子の多型解析を行い、認知機能の程度との相関を解析する。

認知機能の評価とデータの整理を研究支援者の臨床心理士が担当する。

## 4. 研究成果

平成 21 年度および 22 年にかけての検討から、BACS の総合評価点ならびに注意機能評価点が陰性症状と相関することが明らかとなった。また自己記入式の主観的 QOL は認知機能とは関連が薄い、観察者評価による客観的 QOL は認知機能との関連は強いことが見出された。また、認知機能は錐体外路症状と逆相関していたことからみて、過量の投薬によって 2 次的に増悪する可能性が示唆された。主観的 QOL は抑うつ症状の影響を強く受け、客観的 QOL は陰性症状の影響を強く受けることが示された。これらの結果の論文発表を進め、第 1 報として英文論文 (Ueoka Y, et al 2011) を発表し、現在第 2 報 (Tanaka et al.) の改訂稿を投稿中である。

最終年度の 23 年度には認知機能と Life skills profile (LSP) で評価した生活技能との関連を検討した。LSP は日常生活の基本となる技能を評価する尺度であり、家族に依頼して測定した。本人および家族の同意を得て施行した。その結果、認知機能の下位検査のうち「BACS 符号課題」と LSP の「総スコア」「身辺整理」「交際」「会話」「責任」及び「Trail Making Test (TMT) Part A」と LSP の「交際」「責任」に有意な相関が認められた。

以上の結果をまとめると、統合失調症の認知機能障害は、症状においては陰性症状、錐体外路症状と関連しており、QOL においては主観的 QOL に比べて客観的 QOL が認知機能との関連が強く、特に「注意と処理速度」の影響が大きい事が判明した。また生活技能は認知機能領域のうち「処理速度」と関連していることが明らかとなった。

平行して勧められている画像研究では、脳形態のみでなくグルタミン酸濃度や GABA 濃度も測定してし、認知機能との関連の検討をする

ためになお対象例数を増やしている。分子遺伝学的検討も症例数の増加を待って行く。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① Nakadoi Y, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Yamashita N, Ohmori T, Multi-channel near-infrared spectroscopy reveals reduced activation in the prefrontal cortex during the facial expression processing in patients with pervasive developmental disorders, *Psychiatry Clin Neurosci*, 査読有, 66(1), 2012, 26-33, DOI:10.1111/j.1440-1819.2011.02290.x.
- ② Taniguchi K, Sumitani S, Watanabe Y, Akiyama M, Ohmori T, Multi-channel near-infrared spectroscopy reveals reduced prefrontal activation in schizophrenia patients during performance of the kana Stroop task, *The Journal of Medical Investigation*, 査読有, 59(1,2), 2012, 45-52, DOI:10.2152/jmi.59.45
- ③ 中瀧理仁, 久保弘子, 住谷さつき, 大森哲郎, MRS を用いた統合失調症研究, *精神科治療学*, 査読有, 26(11), 2011, 1427-1433
- ④ 中瀧理仁, 大森哲郎, 【精神科領域における画像診断の展望】精神疾患と MRS, *最新精神医学*, 査読有, 16(3), 2011, 303-309
- ⑤ 大森哲郎, 認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の薬物療法, *精神神経学雑誌*, 査読有, 113(1), 2011, 111-116
- ⑥ Ueoka Y, Tomotake M, Tanaka T, Kaneda Y, Taniguchi K, Nakataki M, Numata S, Tayoshi S, Yamauchi K, Sumitani S, Ohmori T, Ueno S, Ohmori T, Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 査読有, 15;35(1), 2011, 53-9, DOI :10.1016/j.pnpbp.2010.08.018
- ⑦ Tayoshi S, Nakataki M, Sumitani S, Taniguchi K, Shibuya-Tayoshi S, Numata S, Iga J, Ueno S, Harada M, Ohmori T, GABA concentration in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication:A proton magnetic resonance spectroscopy study, *Schizophr Res*, 査読有, 117(1), 2010, 83-91, DOI:10.1016/j.schres.2009.11.011

- ⑧ Numata S, Nakataki M, Iga J, Tanahashi T, Nakadoi Y, Ohi K, Hashimoto R, Takeda M, Itakura M, Ueno S, Ohmori T, Association study between the pericentrin (PCNT) gene and schizophrenia, *Neuromolecular Med*, 査読有, 12(3), 2010, 243-7, DOI:10.1007/s12017-009-8106-x
- ⑨ Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Tanahashi T, Itakura M, Ueno S, Ohmori T, Positive association of the pericentrin (PCNT) gene with major depressive disorder in the Japanese population, *J Psychiatry Neurosci*, 査読有, 34(3), 2009, 195-8, PMID:19448849
- ⑩ Numata S, Iga J, Nakataki M, Tayoshi S, Taniguchi K, Sumitani S, Tomotake M, Tanahashi T, Itakura M, Kamegaya Y, Tatsumi M, Sano A, Asada T, Kunugi H, Ueno S, Ohmori T, Gene expression and association analyses of the phosphodiesterase 4B (PDE4B) gene in major depressive disorder in the Japanese population, *Am J Med Genet*, 査読有, 150(4), 2009, 527-534, DOI:10.1002/ajmg.b.30852
- ⑪ Nakataki M, Numata S, Iga J, Tayoshi S, Tayoshi-Shibuya S, Song H, Tanahashi T, Itakura M, Ueno S, Ohmori T, No association between Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase1 gene and schizophrenia in the Japanese population, *Psychiatr Genet*, 査読有, 19(3), 2009, 162, DOI : 10.1097/YPG.0b013e32832a5030

[学会発表] (計 16 件)

- ① 大森哲郎, 市民公開講座 薬物療法について 当事者・家族が望む研究とは, 統合失調症学会, 2012.3.17, 愛知県産業労働センター (名古屋市)
- ② 大森哲郎, 子どもと大人の精神疾患の連続性と非連続性 会長講演, 第 52 回児童青年精神医学会, 2011.11.11, あわぎんホール (徳島市)
- ③ Kubo H, Effects of Lithium on the Cognitive Function in healthy Volunteers, 2<sup>nd</sup> Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology, 2011.9.23-24, Grand Hilton Seoul (韓国, Seoul)
- ④ Nakataki M, Amino acid neurotransmission in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: A proton magnetic resonance spectroscopy study, 10<sup>th</sup> World Congress of Biological

- Psychiatry, 2011.6.2, Prague Congress Centre (Czech Republic, Prague)
- ⑤ 中瀧理仁, 統合失調症研究におけるMRS, シンポジウム 画像研究は統合失調症の病態をどこまであきらかにしたか, 第32回日本生物学的精神医学会, 2010.10.9, リーガロイヤルホテル小倉 (北九州市)
- ⑥ 渡部真也, 日本人における cannabinoid receptor 1 遺伝子多型と body mass index, および統合失調症との関連研究, 第32回日本生物学的精神医学会, 2010.10.8, リーガロイヤルホテル小倉 (北九州市)
- ⑦ 中瀧理仁, MRS. スタディグループ5 脳画像から見た精神薬理—マクロとミクロの接点, 第20回日本臨床精神神経薬理学会, 2010.9.16, 仙台国際センター(仙台市)
- ⑧ Tomotake M, Relation among cognitive dysfunction, quality of life and clinical symptoms in schizophrenia patients 統合失調症の認知機能障害と治療法の開発, 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会, 2010.9.16, 仙台国際センター(仙台市)
- ⑨ Tomotake M, Effect of cognitive dysfunction on subjective quality of life in people with schizophrenia, British Association for Behavioural & Cognitive Psychotherapies:38th BABCP Annual Conference & Workshops, 2010.7.20-23, University of Manchester (UK, Manchester)
- ⑩ Tomotake M, Cognitive restructuring of negative old memories of parents was effective in the treatment of an adolescent patient with marked social withdrawal, British Association for Behavioural & Cognitive Psychotherapies:38th BABCP Annual Conference & Workshops, 2010.7.20-23, University of Manchester (UK, Manchester)
- ⑪ Watanabe S, Association study of cannabinoid receptor 1 gene and schizophrenia and body mass index in a Japanese population, XXVII CINP CONGRESS 2010 WORLD CONGRESS, 2010.6.6.8, Hong Kong Convention and Exhibition Centre (China, Hong Kong)
- ⑫ 大森哲郎, 認知機能と QOL を視野に入れた統合失調症の薬物療法, 第106回日本精神神経学会, 2010.5.22, 広島国際会議場, (広島市)
- ⑬ Nakataki M, Antipsychotic medication affect the GABA concentration in schizophrenic patients: A proton magnetic resonance spectroscopy study, 1<sup>st</sup> Asian Congress of Neuropsychopharmacology, 2009.11.13, Kyoto International Conference Center (京都市)
- ⑭ Tanaka T, Relationship between Cognitive function and Clinical Symptoms in people with Schizophrenia, 1<sup>st</sup> Asian Congress of Neuropsychopharmacology, 2009.11.13, Kyoto International Conference Center (京都市)
- ⑮ Ueoka Y, Quality of Life and Cognitive Dysfunction in People with Schizophrenia, 1<sup>st</sup> Asian Congress of Neuropsychopharmacology, 2009.11.13, Kyoto International Conference Center (京都市)
- ⑯ 谷口京子, 多チャンネル近赤外線スペクトロスコピーを用いた統合失調症患者の前頭葉血流変化の検討, 第31回日本生物学的精神医学会, 国立京都国際会館, 2009.4.25, (京都市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

大森 哲郎 (OHMORI TETSURO)  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
 研究部・教授  
 研究者番号：00221135

### (2) 研究分担者

住谷 さつき (SUMITANI SATSUKI)  
 徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス  
 研究部・准教授  
 研究者番号：90346594