

## 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25年6月11日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591300

研究課題名（和文） 統合失調症の治療臨界期における認知機能訓練の意義と介入手法の検討

研究課題名（英文） Cognitive remediation during the critical period in schizophrenia

## 研究代表者

根本 隆洋（NEMOTO TAKAHIRO）

東邦大学・医学部・准教授

研究者番号：20296693

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、統合失調症の治療臨界期における認知機能リハビリテーションの重要性と、有効な訓練の内容および手法を明らかにすることである。統合失調症の治療臨界期群、慢性期群、および at-risk mental state（ARMS）群の各群内で、ランダムに2種類の認知機能訓練プログラムに割り付けた、6群によるランダム化比較試験を行った。病期別に効果を比較検討してみると、治療臨界期においては精神症状、認知機能、社会機能にわたる発散的思考訓練の優れた有効性が示された。

研究成果の概要（英文）：The aims of the present study are to demonstrate the importance of cognitive remediation and its effective methods for schizophrenia patients in the critical period of illness. Patients with one of three conditions (schizophrenia in the critical period, chronic schizophrenia, or at-risk mental state for psychosis) were randomized to one of two kinds of cognitive remediation (divergent thinking training, or convergent thinking training), respectively. Cognitive training for divergent thinking had significant effects on cognitive function and social functioning in patients with schizophrenia in the critical period.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

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：精神科リハビリテーション医学、統合失調症、認知機能、社会機能、臨界期

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) 統合失調症における早期介入

統合失調症患者の社会機能障害はその長期的転帰に深く関わっている。近年、社会機能障害および長期的転帰の改善への取り組みは、疾患の早期段階における介入に主眼が置かれるようになってきた。それは、①世界

各国での脱施設化による適切な地域ケアの推進にもかかわらず、慢性期統合失調症患者の社会生活には多大な制限がみられ続けること、②精神病未治療期間（duration of untreated psychosis, DUP）に関する諸研究から、統合失調症における良好な長期予後の獲得には、発症5年以内に有効な治療を開始

することが必須であること、すなわち統合失調症治療における「治療臨界期 (critical period)」が提唱されたことによる (Birchwood et al., 1997)。

研究代表者らは本邦においていち早く早期介入の重要性を報告し、また我が国の現状調査や診断のための評価尺度の作成など、早期介入実践のための準備研究を積み重ねてきた (Yamazawa et al., 2004; Yamazawa et al., 2008; Kobayashi et al., 2009; Mizuno et al., 2009; 根本, 2009)。

## (2) 認知機能リハビリテーションへの期待

一方、近年の目覚ましい薬物療法の進歩をもってしても社会機能障害の改善が達成されない中、その改善に向けた新たな治療戦略として、認知機能リハビリテーションが注目されてきている。これは、精神症状ではなく認知機能障害が、統合失調症の社会機能障害の重要な決定因子として関与していることが明らかとなり、心理社会的手法による直接的な認知機能障害への介入に期待が高まったためである (Green 1996; Green et al, 2000)。

研究代表者らはこれまで統合失調症における認知機能、中でも前頭葉機能と関係の深い発散的思考 (divergent thinking) に着目してきた。発散的思考とは、解法、回答が複数ないしは無数にある際の思考形式で、収束的思考 (convergent thinking) に対比され (Guilford, 1959)、open-ended な構造をもつ流暢性 (fluency) 課題が代表的検査である。

研究代表者らは、①アイデア、デザインに関する流暢性課題を開発し質的評価を行い、発散的思考における質の高い回答の産出障害が統合失調症において特徴的であることを報告し (Nemoto et al., 2005)、②発散的思考の障害と社会機能障害との関連を検討し、統合失調症の発散的思考の質的障害が社会機能障害の重要な決定因子であることを見出し (Nemoto et al., 2007)、③発散的思考を標的とした機能領域特異的な認知機能訓練プログラムにより、難治とされた社会機能障害の改善が得られる可能性があると考え、具体的な訓練課題およびプログラムの開発を独自に行い、発散的思考認知機能訓練の社会機能障害に対する有効性を明らかにした (Nemoto et al., 2009)。

## (3) 治療臨界期における認知機能訓練

統合失調症の疾患早期における認知機能リハビリテーションの有効性に関する検討は、世界的にみても未だ少ない (Penn et al., 2005; 根本, 2009)。その重要性と、社会機能の改善により有効な訓練内容と手法を明らかにすることは、統合失調症の治療論に大きな進歩をもたらすと考えられる。

また、近年では統合失調症の顕在発症以前の状態を精神病発症危険状態 (at-risk mental state, ARMS) としてとらえ、ARMS への介入により機能障害の軽減や顕在発症を頓挫させようとする試みもみられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症の長期的転帰を決定づける治療臨界期においての、認知機能リハビリテーションの重要性と、より有効な機能訓練の内容および手法を明らかにすることである。加えて、ARMS においても同様の検討を行う。

早期段階の統合失調症症例数とそのケアシステムが充実した施設において、研究代表者らが独自に開発し有効性を立証した認知機能訓練手法にさらに改良を加えたプログラムを用いて、これを検討する。

本研究から得られる知見は、これまで難治とされた社会機能障害に対する治療論の進歩に寄与するだけでなく、脳機能の可塑性や、疾患の進展機序の解明に関する手掛かりにもなると考えられる。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象

東邦大学医療センター大森病院メンタルヘルスセンター (大田区) およびあさかホスピタル (郡山市) を外来受診する 15 歳から 40 歳の患者の中で、統合失調症もしくは統合失調感情障害と診断され、罹病期間が 5 年以内の者を治療臨界期群とし、罹病期間が 5 年を超える者を慢性期群とした。また、同施設を受診する精神病発症危険状態の患者を ARMS 群とした。

### (2) ランダム化比較試験

治療臨界期群、慢性期群、ARMS 群の各群内でランダムに 2 つの訓練プログラムへ割り付けた、計 6 群によるランダム化比較試験 (RCT) を行った。

24 週間の認知機能訓練プログラムを継続し、訓練プログラム開始前 (0w)、中間点 (12w)、訓練終了時 (24w) において、認知機能、精神症状、社会機能などに関する評価を行った。また、訓練効果の持続性などを検討するため、訓練終了 12 週後 (36w) および 24 週後 (48w) にも同様の評価を行った。

### (3) プログラムの開発

研究代表者らはこれまで統合失調症における発散的思考と社会機能障害との関連について検討を重ね、発散的思考の障害が社会機能障害の重要な決定因子であることを明らかにし、その知見に基づき社会機能障害の改善を目標とした「発散的思考を標的とした認知機能訓練プログラム」を開発し、統合失

調症患者を対象とした8週間にわたるランダム化比較試験において、その有効性を確認した(Nemoto et al., 2009)。具体的介入内容としては、外来通院患者においても施行可能なように、発散的思考訓練としての妥当性が確認された多くの課題をワークブック形式に編集し、宿題形式を用いて実施した。外来場面で1週間分のワークブックが手渡され、そこで訓練課題についての教示および内容理解、宿題としての継続方法の確認が行われた。1週間後の外来において、訓練遂行の確認、課題の結果の確認とフィードバック、およびプログラム継続の動機づけが行われ、参加者の訓練態度、負担、病状の変化に細心の注意を払いながらプログラムが遂行された。また、対照プログラムとして、計算や漢字演習などを主体とした、収束的思考を標的とした認知機能訓練プログラムも同様のワークブック形式で作成し、同様の実施方法と期間で行った。

本研究においては、24週にわたる長期訓練にあわせて、発散的思考認知機能訓練の課題数を新たな開発により増やすとともに、社会的問題解決能力の訓練課題を作成し新たに加えた、より社会的な情報処理能力の改善も標的とした、包括的な発散的思考認知機能訓練プログラムの作成を目指した。

また、対照訓練プログラムとして、先行研究で用いた収束的思考訓練プログラムの内容の更なる充実を図るとともに、社会規範に関する知識の学習などを盛り込んだ、社会的情報処理領域も網羅した、より包括的な収束的思考認知機能訓練プログラムの作成を目指した。

#### (4) プログラムの実施

研究代表者らによる先行研究に準じて、外来での教示および確認と、宿題形式でのプログラムの実施を基本とした。対象者は毎週の外来通院を原則とした。研究代表者および研究協力者が外来場面において当日までの訓練状況を確認するとともに、翌1週間分の課題を与え、十分な教示と理解の確認を行った。訓練期間は24週間とした。薬物療法は新規抗精神病薬を原則とするが、種類、用量は特に定めなかった。

#### (5) 評価項目

発散的思考の評価として Idea Fluency Test (IFT)、Design Fluency Test (DFT)、Optional Thinking Test (OTT; Chino et al., 2006) を行った。その他の認知機能検査として、注意機能評価に Letter Cancellation Test、記憶機能評価に Digit Span と Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)、遂行機能評価に Wisconsin Card Sorting Test

(WCST)、言語流暢性評価に Letter Fluency

Test (LFT) を行った (Lezak et al., 2004)。

精神症状評価については陽性・陰性症状評価尺度 (Positive And Negative Syndrome Scale, PANSS) を用いた。

社会機能障害の評価については日本語版社会機能評価尺度 (Social Functioning Scale Japanese Version, SFS-J; 根本ら, 2008)、全体的機能には Global Assessment of Functioning (GAF) を、QOL の評価には WHO-QOL 26 を用いた。また、人口統計学的小より臨床的データも調査した。

介入時期による認知機能訓練の効果の差異、認知機能訓練の内容による効果の差異を、多変量分散分析などを用いて解析し、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

## 4. 研究成果

### (1) プログラムの参加と実施

合計 94 名が認知機能訓練プログラムに参加した。その内訳は、男性 50 名、女性 44 名、平均年齢 26.5 歳、教育歴 13.2 年であった。居住については、独居者 12 名、家族と同居する者 82 名であった。

RCT における各群の内訳は、①治療臨界期・発散的思考訓練群 18 名 (平均年齢 23.7 歳)、②治療臨界期・収束的思考訓練群 19 名 (平均年齢 24.2 歳)、③慢性期・発散的思考群 18 名 (平均年齢 33.0 歳)、④慢性期・収束的思考訓練群 17 名 (平均年齢 29.6 歳)、⑤ARMS・発散的思考訓練群 11 名 (平均年齢 24.2 歳)、⑥ARMS・収束的思考訓練群 11 名 (平均年齢 22.2 歳) であった。

94 名のうち 81 名が、5 回 (0w, 12w, 24w, 36w, 48w) すべての検査と評価を完了した。内訳は、発散的思考訓練群 38 名、収束的思考訓練群 43 名であった。同 81 名において解析を行った。

### (2) 疾患群全体でみた効果の比較

発散的思考訓練群と収束的思考訓練群における効果の差を、病期にかかわらず訓練内容により 0w から 48w にかけての変化を検討したところ、OTT および SFS-J において、収束的思考訓練群に優る発散的思考訓練群の有意な訓練効果を認めた。PANSS 陽性尺度において発散的思考訓練群の効果が優る傾向を認めた。一方で、GAF において収束的思考訓練群の効果が優る傾向を認めた。

### (3) 治療臨界期群における効果

発散的思考訓練群 (15 例) と収束的思考訓練群 (18 例) を比較したところ、SFS-J において収束的思考訓練群に優る発散的思考訓練群の有意な効果を認めた。一方で、WCST において収束的思考訓練群の有意な効果を認めた。PANSS 陽性尺度、IFT、RAVLT において、発散的思考訓練群の効果が優る傾向

を認めた。

#### (4)慢性期群における効果

発散的思考訓練群 (16 例) と収束的思考訓練群 (16 例) を比較したところ、GAF において発散的思考訓練群に優る収束的思考訓練群の有意な効果を認めた。

#### (5)ARMS 群における効果

発散的思考訓練群 (7 例) と収束的思考訓練群 (9 例) を比較したところ、LFT において発散的思考訓練群に優る収束的思考訓練群の有意な効果を認めた。

#### (6)まとめ

本研究に登録した 94 名のうち 81 名 (86.2%) がプログラム実施の上すべての検査および評価を完了し、非常に良好な参加率であり、ワークブック形式の認知機能訓練プログラムの有用性が示された。

発散的思考訓練と収束的思考訓練の効果の比較については、疾患群全体でみると、精神症状、認知機能、社会機能の多領域における発散的思考訓練の優れた有効性が示された。

病期別に訓練内容の効果を比較検討してみると、治療臨界期においては発散的思考訓練の精神症状、認知機能、社会機能と広範囲にわたる優れた効果が示された。

一方で、慢性期においては収束的思考訓練の全体的機能への優れた効果が示された。また、ARMS 群では収束的思考訓練群において語流暢性に関する優れた効果が得られるという結果を得た。

統合失調症において、治療臨界期における発散的思考訓練の重要性が示唆された。発散的思考は出来るだけ数多くの選択肢や新たな解決方法を産出するために重要で、臨機応変で柔軟な対応を求められる社会生活場面において不可欠な能力である。脳機能の可塑性も高い同時期においては、より積極的に発散的思考に焦点を当てた認知機能リハビリテーションが重要であると考えられる。一方で、治療臨界期を過ぎると両訓練間の効果の差は不明瞭になるようであった。

ARMS 患者においては、収束的思考訓練群において流暢性の改善がみられるという逆説的な結果を得た。ARMS 患者の 1 年以内の精神病への移行率は 10~40%と報告されており、すなわち精神病発症リスクを有するものの実際には多くの者が精神病に移行せず、その heterogeneity が結果に影響したのかもしれない。

統合失調症における認知機能リハビリテーションの有効性については一定のコンセンサスを得られつつあるが、今後はより phase-specific なアプローチとその検証が期

待され、本研究がその嚆矢となることを望んで止まない。

#### 主要な引用文献

Kobayashi et al. (2008): A self-reported instrument for prodromal symptoms of psychosis: testing the clinical validity of the PRIME Screen-Revised (PS-R) in a Japanese population. *Schizophrenia Res* 106: 356-62

Mizuno et al. (2009): Clinical practice and research activities for early psychiatric intervention at Japanese leading centers *Early Interv Psychiatry* 3: 5-9

Nemoto et al. (2005): Qualitative evaluation of divergent thinking in patients with schizophrenia. *Behav Neurol* 16: 217-24

Nemoto et al. (2007): Contribution of divergent thinking to community functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 31: 517-24

根本隆洋 (2009): 初回エピソード統合失調症の非薬物療法. 統合失調症の早期診断と早期介入 (水野雅文編) p151-7. 中山書店, 東京

Nemoto et al. (2009): Cognitive training for divergent thinking in schizophrenia: A pilot study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33: 1533-6

Yamazawa et al. (2008): Association between duration of untreated psychosis, premorbid functioning, cognitive performance and outcome in Japanese first-episode schizophrenia: a prospective study. *Aust N Z J Psychiatry* 42: 159-65

#### 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 7 件)

① Nemoto T, Funatogawa T, Takeshi K, Tobe M, Yamaguchi T, Morita K, Katagiri N, Tsujino N, Mizuno M: Clinical practice at a multi-dimensional treatment center for individuals with early psychosis in Japan. *East Asian Arch Psychiatry*, 査読有, 22, 2012, 110-113

<http://easap.asia/index.htm>

② 山森佐智子, 根本隆洋, 池田竜, 山口大樹, 辻野尚久, 水野雅文: Post-psychotic depression に対して、生活行動記録表を用いた認知行動療法が有効であった 1 例. *精神科*, 査読有, 21, 2012, 229-233

<http://www.kahyo.com/category/A1-SESNS>

③根本隆洋, 水野雅文: 自発性の改善と社会機能の回復, 精神神経学雑誌, 査読無, 113, 2011, 374-379

<https://www.jspn.or.jp/journal/index.html>

④根本隆洋: 統合失調症発症以前への支援, こころの科学, 査読無, 160, 2011, 71-77

[http://www.nippyo.co.jp/magazine/maga\\_kokoro.html](http://www.nippyo.co.jp/magazine/maga_kokoro.html)

⑤根本隆洋: 統合失調症における認知機能リハビリテーション, 臨床精神医学, 査読無, 40, 2011, 639-643,

<http://www.arcmedium.co.jp/>

⑥根本隆洋, 水野雅文: デイケアにおける認知行動療法の役割と技法, デイケア実践研究, 査読無, 15, 2011, 47-52

<http://www.daycare.gr.jp/05-report-01.shtml>

⑦Takeshi K, Nemoto T, Fumoto M, Arita H, Mizuno M: Reduced prefrontal cortex activation during divergent thinking in schizophrenia: a multi-channel NIRS study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 査読有, 34, 2010, 1327-1332  
DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.07.021

〔学会発表〕(計9件)

①根本隆洋, 新村秀人, 武士清昭, 戸部美起, 辻野尚久, 龍庸之助, 佐久間啓, 水野雅文: 地域移行に伴う統合失調症者の認知機能障害の長期経過について, 第32回日本社会精神医学会, 2013.3.7, 熊本

②Nemoto T, Takeshi K, Funatogawa T, Tobe M, Saito Y, Takahashi M, Moritsugu E, Saito J, Katagiri N, Niimura H, Tsujino N, Mizuno M: Efficacy of a comprehensive treatment center for early psychosis in Japan: a 1-year follow-up study 8<sup>th</sup> International Conference on Early Psychosis, 2012.10.12, San Francisco, USA

③根本隆洋: 統合失調症における再発の早期徴候と早期介入. 日本デイケア学会第17回年次大会, 招待講演, 2012.9.21, 福岡

④根本隆洋: 統合失調症のリハビリテーションについて. 第20回高度先進リハビリテーション医学研究会, 招待講演, 2012.2.18, 東京

⑤根本隆洋: 再発予防における心理社会的治療の役割. 第6回日本統合失調学会, 招待講演, 2011.7.19, 札幌

⑥根本隆洋: 社会機能と認知機能リハビリテーション. 第6回日本統合失調学会, 招待講演, 2011.7.18, 札幌

⑦根本隆洋: 統合失調症の早期介入へ向けた包括的な研究の推進. 第32回日本生物学的精神医学会, 招待講演, 2010.10.7, 小倉

⑧根本隆洋: 社会的問題解決技能へのアプローチと評価. 第10回日本認知療法学会, 招待

講演, 2010.9.24, 名古屋

⑨根本隆洋: 自発性の改善と社会機能の回復. 第106回日本精神神経学会学術総会, 招待講演, 2010.5.21, 広島

〔図書〕(計3件)

①根本隆洋(共著): 医歯薬出版, リハビリテーションと精神医学: 機能性精神障害のリハビリテーション 継続的アセスメント, 2012, 133-136

②根本隆洋, 武士清昭(共著): 医学書院, 精神科臨床エキスパート: これからの退院支援・地域移行東邦大学における早期介入の取り組み. 2012, 99-111

③根本隆洋(共著): 診断と治療社, 精神科研修ノート: 統合失調症の早期介入. 2011, 286-288

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.lab.toho-u.ac.jp/med/omori/psycho/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

根本 隆洋 (NEMOTO TAKAHIRO)  
東邦大学・医学部・准教授  
研究者番号: 20296693

### (2) 研究分担者

水野 雅文 (MIZUNO MASAFUMI)  
東邦大学・医学部・教授  
研究者番号: 80245589

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

武士 清昭 (TAKESHI KIYOAKI)  
東邦大学・医学部・助教  
研究者番号: 20643290

新村 秀人 (NIIMURA HIDEHITO)  
慶應義塾大学・医学部・助教  
研究者番号: 70572022

戸部 美起 (TOBE MIKI)  
東邦大学・医学部・大学院生