

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591694

研究課題名(和文) 早期統合失調症に対する認知リハビリテーションの効果、およびその神経基盤の解明

研究課題名(英文) Effect of cognitive rehabilitation for early schizophrenia patients on cognitive function and brain structures

研究代表者

松岡 洋夫 (Hiroo, Matsuoka)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00173815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の認知機能障害は、患者の社会機能に大きく影響するため、その治療には重大な関心が寄せられている。近年、反復的な認知トレーニングを中心的要素とする、認知リハビリテーションによる認知機能障害の改善が試みられている。本研究では、早期を含む統合失調症患者に対して認知トレーニングゲームによる認知トレーニング介入を行い、その認知機能改善効果および脳形態への影響を調査した。その結果、認知トレーニングを受けた群は一般のゲームを行った対照群に比べ処理速度、実行機能などの認知機能領域において有意な認知機能の改善を認め、またそれと同時に局所灰白質容積の変化が認められることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Cognitive impairment is one of the core symptoms of schizophrenia that significantly influences patients' social function. Cognitive remediation, of which a main component is repetitive cognitive training, is a promising approach for this impairment. In this study, we used brain training games as a cognitive training program. In addition to measuring the change in cognitive performance from pre- to post-intervention, we investigated the influence of cognitive training on gray matter structures. An 8-week intervention revealed that cognitive training using brain training games significantly improved patients' processing speed and executive function compared to visuospatial puzzle games. In addition, the improved cognitive performance was accompanied by regional gray matter volume changes. These findings suggest that cognitive training not only influences the performance on cognitive measures, but also patients' neural structures.

研究分野：生物学的精神医学

キーワード：認知リハビリテーション 精神医学 統合失調症 認知機能

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は幻覚妄想などを特徴とした精神科領域における代表的な疾患の一つであり、人口の1%程度が罹患する。統合失調症の中核的症狀として、幻覚妄想などの陽性症狀、意欲低下や社会的引きこもりなどの陰性症狀と並び、認知機能障害が挙げられる。統合失調症において認知機能障害は言語記憶、ワーキングメモリ、処理速度、実行機能など幅広い認知機能領域に認められ、その社会機能や生活の質への影響の大きさから、近年重要な治療標的となっている (Green, 2000)。様々な治療法の開発が試みられているものの、現時点では臨床場面において広く用いられている治療法は登場していない。

その中で、繰り返しの認知トレーニングを中心的な構成要素とする認知リハビリテーション (cognitive rehabilitation, cognitive remediation) が一定の効果を受け、研究が進められている (Wykes, 2011)。健常人において、スキル/認知トレーニングによる脳灰白質増加等の形態変化が示されているが (Buschkuhl 2012)、統合失調症患者における認知トレーニングについての研究は少なく (Eack 2010, Penadés 2013)、その神経基盤については充分明らかになっていない。これを明らかにすることは、統合失調症の認知機能障害の病態の解明や、より効果的な認知リハビリテーションプログラムの開発のための客観的な評価指標の作成に役立つことが期待される。

2. 研究の目的

本研究では、統合失調症患者が認知トレーニングゲームを用いた自宅での認知トレーニングを行う無作為割付試験を実施し、認知機能の改善が認められるかどうかを明らかにすること、また、研究参加者の介入前後の脳形態を測定することで、認知トレーニングが患者の脳灰白質の形態に与える影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認の下で、ヘルシンキ宣言を遵守して施行された。

18歳以上40歳未満の統合失調症の診断を受けた患者で、臨床的に安定して経過している者を対象にリクルートを行い、研究内容の書面による十分な説明と同意取得を行った上で研究に参加してもらった。

認知トレーニング介入には健常人に対する先行研究において、処理速度、実行機能、ワーキングメモリの認知機能領域において、認知機能改善効果が報告されている市販の認知トレーニングゲームを用いた (Nouchi 2012, 2013)。

まず少数の参加者に予備的研究として介入課題を施行してもらい、介入課題が十分に実施可能であることを確認した。

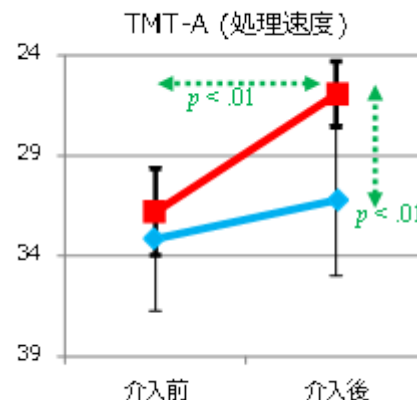
次いで参加者を無作為に認知トレーニング群 (介入群) と一般のゲームを実施する対照群に割り付けた。週4回各回30分、8週間の間、介入群は認知トレーニングゲームに、対照群は通常のゲームにそれぞれ自宅で行い、介入の前後に種々の認知機能検査 (統合失調症認知機能簡易評価尺度、Wechsler 成人知能検査の算数課題、Wechsler 記憶検査の視覚記憶範囲および図形記憶課題、トレイルメイキングテスト、ストループ検査、レーブンマトリックス検査) を施行し、また核磁気共鳴画像法による脳形態画像を撮像し、介入による影響を評価した。

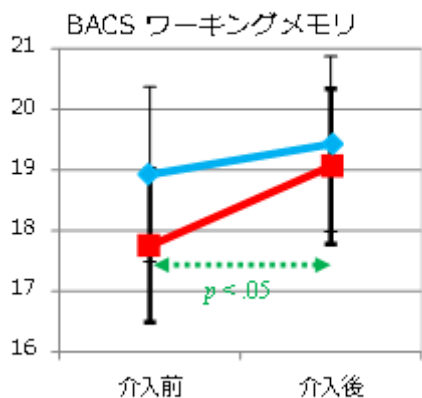
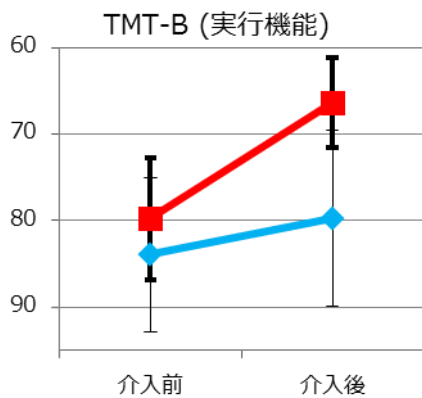
4. 研究成果

(1) 研究結果

介入の忍容性は良好で、介入群において脱落者はなかった。認知機能検査項目の群間比較において、処理速度を評価する検査項目であるトレイルメイキングテストAおよび実行機能を評価する検査項目であるトレイルメイキングテストBにおいて介入群に有意な改善を認めた。また、群間での有意差は認められなかったものの、統合失調症認知機能簡易評価尺度のワーキングメモリ課題において、介入群においてのみ介入前後で有意な成績改善を認めた。

また、脳形態画像を voxel-based morphometry によって解析したところ、介入群において前方右上・中側頭回の有意な容積減少が見られた。追加解析として同領域の容積変化と認知トレーニングゲーム成績および認知機能検査項目の成績変化の相関を調べると、いくつかのワーキングメモリを要求するトレーニングゲーム課題と、統合失調症認知機能簡易評価尺度における言語記憶、言語ワーキングメモリの検査項目に有意な相関が見られた。





— 認知トレーニング群 — 対照群

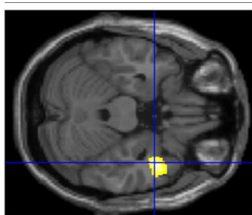


図 有意な灰白質容積変化を認めた部位

(2) 考察

統合失調症患者を対象とした認知トレーニングゲームを用いた認知トレーニング介入により、処理速度と実行機能の評価項目における有意な改善を認めた。健常人口に対して認知トレーニングゲームによる介入を行った先行研究と同様の認知機能領域において改善が見られており、健常人の場合と同様のメカニズムで認知機能改善が生じたことが示唆された。

また、これらの認知機能の変化とともに、介入群において右上・中側頭回前方領域の局所灰白質容積の変化が観察された。これらの

領域は、視覚情報や聴覚情報の処理が要求される課題で広く賦活化され、ワーキングメモリとの関連を示唆する報告もある(Hartberg 2011)。また同領域は、近年の研究により感情処理、心の理論、倫理的な判断など、種々の高次の認知的処理に関連していることも明らかになりつつある(Olson 2007)。本研究では認知トレーニング中に視覚情報や聴覚情報に対して継続的に注意が要求されることや、ほとんどのトレーニング項目においてワーキングメモリの負荷があることなどが観察された容積変化につながった可能性があると考えられた。

本研究により、自宅での認知トレーニングゲームを用いた介入が、統合失調症の認知機能障害に対する有効な治療手段として適用可能である可能性が示された。既存の認知トレーニングプログラムのほとんどは週数回病院などの施設に集まり、集団で施行する形式のもので、他の日常的な活動による時間的な要因や、外出への不安や社交恐怖などの、統合失調症にしばしば随伴する症状に関連する要因などにより、継続的な参加が困難な患者も多いと思われる。そのような患者に対して本研究で用いられたような認知トレーニングプログラムを用いることで、より広い患者層が認知リハビリテーションに参加することが可能になると考えられる。

また、本研究により、比較的短期間の認知トレーニングにより、認知機能検査項目の改善のみならず、脳灰白質の形態変化が生じることが初めて示された。今後は、認知トレーニングのより長期的な認知機能および脳形態への影響を明らかにすることや、実際の社会生活への影響を明らかにするとともに、個々の患者に合わせた総合的なリハビリテーションプログラムを開発していくことが重要だと考えられる。

< 引用文献 >

Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull* 2000;26:119-136.

Wykes T, Huddy V, Cellard C, et al. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011;168:472-485.

Buschkuhl M, Jaeggi SM, Jonides J. Neuronal effects following working memory training. *Dev Cogn Neurosci* 2012;2:S167-S179.

Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, et al. Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter

loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. Arch Gen Psychiatry 2010;67:674-682.

Penadés R, Pujol N, Catalán R. Brain effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia: a structural and functional neuroimaging study. Biol Psychiatry 2013;73:1015-1023.

Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, et al. Brain training game improves executive functions and processing speed in the elderly: a randomized controlled trial. PLoS One 2012;7:e29676.

Nouchi R, Taki Y, Takeuchi H, et al. Brain training game boosts executive functions, working memory and processing speed in the young adults: a randomized controlled trial. PLoS One 2013;8:e55518.

Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM, et al. Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. J Int Neuropsychol Soc 2011;17:1080-1093.

Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. Brain 2007;130:1718-1731.

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 1件)

飯塚邦夫, 松本和紀, 松岡洋夫. 「統合失調症の認知リハビリテーションと脳神経画像研究」精神科 23(5), 562-568, 2013, 査読無.

〔学会発表〕(計 1件)

Kunio Iizuka, Kazunori Matsumoto, Hiroo Matsumoto, et al. Applying a cognitive training program using a brain training game to patients with schizophrenia: study protocol for a randomized trial. 9th International Conference on Early Psychosis, November 19, 2014, Keio Plaza Hotel(Tokyo).

6. 研究組織

(1)研究代表者

松岡 洋夫 (MATSUOKA, Hiroo)
東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号 : 00173815

(2)研究分担者

松本 和紀 (MATSUMOTO, Kazunori)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号 : 40301056

瀧 靖之 (TAKI, Yasuyuki)
東北大学・加齢医学研究所・教授
研究者番号 : 10375115