

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 21 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591712

研究課題名(和文) 認知矯正療法の効果に関する神経機能画像を用いた研究

研究課題名(英文) Neuroimaging study of neurobiological effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia

研究代表者

兼子 幸一 (Kaneko, Koichi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：50194907

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症群に6ヵ月間の認知矯正療法NEARを行い、認知課題中の光トポグラフィーで測定した脳血液量変化(信号)を指標に生物学的効果を検討した。作業記憶課題では、治療後に左背外側前頭前野等の3領域で信号は有意に増加し、かつ通常治療群との間で群×時間の有意な交互作用を認めた。治療前後の差分間の相関から、右側頭部と言語記憶、右前頭極部と語流暢が関連した。以上の結果、NEARは統合失調症の作業記憶関連領域を“正常化”する可塑性をもたらすこと、認知機能改善は脳機能改善に基づくことが示唆された。他方、語流暢課題で信号は減弱し、NEARは課題依存性のダイナミックな変化を起こす可能性が考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated twice, 6 months apart, the effects of a cognitive remediation therapy, Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR), on the cortical hemodynamic responses during two cognitive tasks in the patients with schizophrenia (N=19) using near-infrared spectroscopy (NIRS). NEAR significantly increased the working memory (WM)-related NIRS signal in three cortical regions including frontopolar and dorsolateral prefrontal cortices. There were also significant interactions between “treatment group” and “time” mainly in the frontopolar regions with the increase in the signals being significantly larger in the NEAR group than in the control patient group. In contrast, the verbal fluency-related NIRS signals were generally decreased after NEAR, making a striking difference with the results observed for WM task. These results indicate that NEAR can improve cognitive impairment in schizophrenia in a dynamic way dependent on the task involved.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 認知機能障害 認知リハビリテーション 神経可塑性 光トポグラフィー検査 背外側前頭前皮質

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 認知機能障害と社会機能障害の関係：統合失調症の認知機能障害は、陽性症状、陰性症状と並び、その中核的障害を構成する。地域社会での当事者の自立能力を高めるには、日常生活機能、即ち社会機能の改善が必要となるが、過去の研究結果を統合して解析するメタ解析の手法を用いてGreenが、認知機能障害が社会機能の問題の20～60%を説明することを示す<sup>(1)</sup>など、近年、上記3障害のうち社会機能に最も強い影響を与えるのは認知機能障害であることが明らかになりつつある。しかし、認知機能障害に対する薬物療法の効果は、新しい非定型抗精神病薬でさえ小さく、心理社会的治療の必要性が高まっている。

(2) 認知リハビリテーション：認知機能の改善を目指す心理社会的治療法の技法として、欧米を中心に、教育用ソフトウェア等を用いた認知訓練で認知や判断の柔軟性を重視し、記憶、遂行機能などを改善する認知矯正療法が注目されている。McGurkらのメタ解析で、様々な技法を用いた認知矯正療法は、認知機能全般にわたって中等度の効果サイズをもつこと、また、それよりは小さいが、社会機能も改善することが明らかになった<sup>(3)</sup>。特に、Medaliaらが開発したNEAR (Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation)は、教育用コンピュータソフトウェアを用いて、本人の認知における問題領域に焦点を合わせ、学習への動機付けを高めることを重視し、他のリハビリテーション技法との連携を重視した包括的視点に立つ技法として注目に値する。本邦では、当教室がNEARを初めて導入し、関連4施設との共同で51名の統合失調症圏群にNEARを6ヵ月間実施した。その結果、通常治療のみを受けた疾患対照群に比べて言語記憶、作業記憶、遂行機能など、認知機能の5領域で有意に改善した。各認知領域を平均した総合スコアに対する効果サイズは0.67と中等度であった<sup>(2)</sup>。QOL尺度SF-36( short-form health survey )の身体機能と対人機能で改善が得られた。このように、NEARの有効性は確認できたが、

これをさらに高めるためには効果発現のメカニズムを明らかにすることが不可欠である。現在、治療手法、参加者の特性、動機付けなどが治療効果に影響する要因として注目されているが、海外でも、認知矯正療法が脳機能にもたらす効果を実証的に検討した研究は少なく<sup>(4)</sup>、今後の課題となっている。

## 2. 研究の目的

(1) NEAR が認知課題に関連する脳血液量変化に及ぼす影響の神経機能画像を用いた解析：本研究では、NEARの効果発現メカニズム解明の端緒として、その実践が脳機能にもたらす生物学的効果を神経機能画像の手法を用いて明らかにすることを主目的としている。認知矯正療法の生物学的効果の検討を行うことは、より柔軟な治療プログラム開発を通じて精神科臨床に重要な意義をもちうる。本研究では、異なる神経機構の関与が想定されている2つの認知機能課題、即ち作業記憶課題(WM)及び語流暢課題(VFT)を用いて、6ヵ月間のNEARの前後で、これらの課題に取り組む際に生じる脳血液量の変化(課題関連信号)を測定し、NEARが課題関連信号にもたらす影響を検討した。課題関連信号の測定には神経機能画像研究の一手法である光トポグラフィ検査(NIRS)を用いた。また、NEAR施行前の課題関連信号が認知機能の改善程度に関する予測因子となる可能性も併せて検討した。

(2) NEAR が認知機能に及ぼす影響の検討：NEARの統合失調症の認知機能障害に対する有効性については既に報告(Ikezawaら,2012)しているが、本研究でも同様の効果が生じるかを確認するために、統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版(BACS-J)を用いて、NEAR前後の認知機能の変化を検討した。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者

鳥取大学医学部附属病院に通院中で、13～65歳、知能指数>70、物質依存や頭部外傷の既往がない、との基準を満たし、DSM-で統合失調症または統合失調感情障害と診断

された患者を，NEAR 介入群 32 名，及び作業所等に通所中でいかなる認知訓練を受けない通常治療群 21 名の 2 群に分けて検討した．さらに，NIRS 測定時に用いた認知課題の種類によって以下の 2 群に分けた：

- ・NEAR 群； WM 課題 19 名， VFT 課題 13 名
- ・通常治療群： WM 課題 12 名， VFT 課題 9 名

(倫理面への配慮)

本研究は，鳥取大学医学部倫理委員会が承認し，事前にすべての参加者に研究の趣旨について十分な説明を行い，書面で同意を得た．

## (2) 評価尺度とスケジュール

NEAR による介入前（ベースライン）と介入後（ベースラインから 6 カ月後）の 2 回，下記検査を実施した：

統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J)

陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)

NIRS: WM 課題である 2-back 課題(数字列)または VFT 課題(語頭音)施行時の脳血液量変化 ([oxy-Hb]) を課題関連信号として以後の解析に用いた．

## (3) NIRS 施行時の認知課題

WM 課題(図 1): 本研究の 2-back 課題は，課題前および後の各 60 秒間のベースラインとなる 0-back 課題，本課題である 60 秒間の 2-back 課題から成る．0-back 課題(ベースライン)では，モニター上に数字「0~9」のいずれかが一つが提示され，「9」の場合のみ，被験者にボタン押しを求める．2-back 課題では，同様に数字が提示されるが，提示された数字が 2 つ前と同じ場合にのみボタン押しを求める(例，5-1-5)．各条件下では 25 の数字が提示され，その内 5 つを標的と設定した．

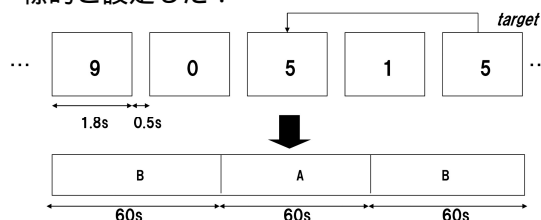


図 1 2-back 課題

行動指標は反応時間，正答率，sensitivity A'(詳細略)とした．

VFT 課題：ひら仮名(「せ」，「と」，「を」等)の語頭音で始まる単語を 20 秒間にできるだけ多く産出する課題．語頭音 3 つで合計 1 分間実施する．ベースラインでは，「アイウエオ」を反復する．行動指標は産出された単語数とした．

## (4) NIRS 計測

NIRS 計測には 52 チャンネル装置 (ETG-4000, 日立メディコ社製) を用いた．2 波長の近赤外線を用いて [oxy-Hb] および [deoxy-Hb] の相対的变化を大脳皮質内の各チャンネルで計測した．これによって，背外側 (Brodmann area 9 (BA 9), BA 46)，腹外側 (BA 44, 45)，前頭極 (BA 10) の前頭前皮質，および側頭皮質 (BA 21, 22) に相当する皮質領域での測定が可能である．

## (5) データ解析

認知機能，精神症状は対応のある  $t$  検定で介入前後を比較した．行動指標は Wilcoxon 符号付順位和検定で介入前後を比較した．課題関連信号は，WM，VFT のいずれの場合もチャンネル毎に，[本課題 60 秒間の [oxy-Hb] 平均値 - 本課題前 10 秒間のベースライン [oxy-Hb] 平均値] で求め，対応のある  $t$  検定で介入前後を比較した．

NEAR 群と通常治療群との比較には，2 要因反復測定分散分析を行い，群 (被験者間因子)，時間 (被験者内因子) の主効果，及び群  $\times$  時間の相互作用を検討した．ベースラインの課題関連信号あるいは NEAR 介入前後の課題関連信号の変化分 (介入後 - 介入前) と，認知機能 (BACS-J) あるいは精神症状 (PANSS) の NEAR 前後の変化分との関係について，Spearman の順位相関で相関解析を行った．

## 4. 研究成果

### (1) NEAR の課題関連信号に対する効果 WM 課題

a. NEAR 介入の効果(群内比較): 課題関連信号は，NEAR 介入後，10 チャンネルで有意に増加した(対応のある  $t$  検定:  $p < 0.005 \sim 0.05$ )．

Brodmann (BA)の領域で述べると両側の背外側前頭前野(BA 9, 46), 左腹外側前頭前野(BA 45, プローカ野), 前頭極部(BA 10)で有意な増加を示した(図 2) . 行動指標は NEAR の介入前後で変化しなかった。

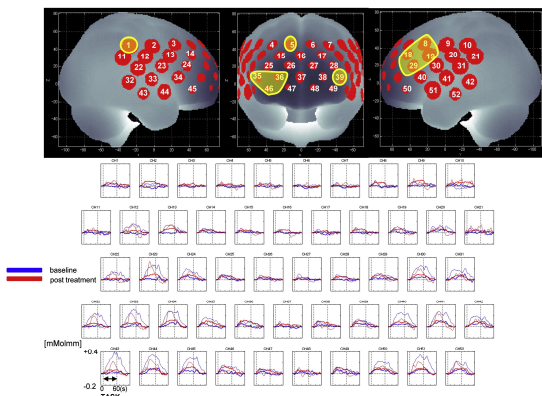


図 2 課題関連信号が増した脳領域

b. 通常治療群との比較(群間比較) : 12 のチャンネルで群×時間の有意な相互作用を認め、NIRS 信号の差分は NEAR 群で大きかった . 有意な相互作用が認められた脳領域は、部分的であるが NEAR 介入後に信号が増大した領域と重なり、前頭極部(BA 10)が中心であった . 発症年齢、罹病期間等の因子で補正後も、BA 10 の領域で有意な相互作用を認め、NEAR 群で信号の増加を認めた .

#### VFT 課題

・群内比較及び群間比較 : 施行時の課題関連信号は、NEAR 群の BA10 を中心とする 4 チャンネルで NEAR 介入後に有意に減少したが、群×時間の相互作用を認めなかった .

### (2) NEAR の認知機能に対する効果

#### NEAR 介入の効果(群内比較) :

##### ・ WM 作業記憶課題

NEAR による介入後、言語記憶 ( $p<0.0005$ ) , 運動速度 ( $p<0.001$ ) , 注意・処理速度 ( $p<0.01$ ) , 遂行機能 ( $p<0.005$ ) , および composite score ( $p<0.0001$ ) がベースラインに比べて有意に改善した . WM, VFT は有意な変化を認めなかった .

##### ・ VFT 課題

NEAR による介入後、VFT 以外の認知ドメインでは有意な改善を認めた ( $p<0.0001\sim 0.005$ ) .

#### 通常治療群との比較(群間比較)

##### ・ WM 課題

反復分散分析の結果、群×時間の有意な相互作用が、言語記憶 ( $p<0.05$ ) , 運動速度 ( $p<0.005$ ) , 注意・処理速度 ( $p<0.05$ ) , 遂行機能 ( $p<0.005$ ) および総合スコア ( $p<0.001$ ) で認められ、実施前からの改善は NEAR 群で有意に大きかった . このうち、運動速度、遂行機能、総合スコアでは、発症年齢、罹病期間、抗精神病薬内服量を統制しても相互作用は有意であった . WM, VFT には有意差を認めなかった .

##### ・ 語流暢性課題

注意・処理速度、遂行機能、総合スコアで群×時間の有意な交互作用を認めた .

### (3) 認知機能と課題関連信号の相関

#### WM 課題

介入前後の WM 課題関連信号の差分(後 - 前)と、BACS-J の言語記憶及び VFT の改善度とが、主に右大脳皮質領域で、それぞれ正の相関(言語記憶、 $0.49\sim 0.57$ ,  $p<0.01\sim 0.05$ ; VFT,  $0.47\sim 0.61$ ,  $p<0.01\sim 0.05$ )を示した . 言語記憶と NIRS 信号が相関を示したのは BA 21 及び 22 野、VFT と相関を示したのは BA 9, 46, 10 野であった(図 3) .

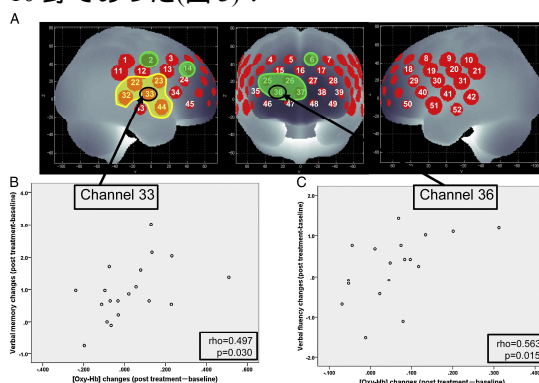


図 3 認知機能と課題関連信号の関係  
NEAR 前後の各差分が正の相関を示した領域黄色、WM ; 緑、VFT

#### VFT 課題

BACS-J の注意・処理速度、遂行機能、総合スコアで、介入前後の差分が課題関連信号の差分と正の相関を示したが、相関を示すチャンネル数は 4 以下で、クラスター形成も弱く、生物学的意義が乏しいと判断された .

### (4) 考察

本研究は、6 ヶ月間の認知矯正療法 NEAR

が、WM 課題に関連する脳血液量の増加という神経可塑性をもたらすこと、及び神経心理学検査で測定した言語記憶と VFT の機能の改善は、NEAR で生じた脳の活性化程度の増大と関連することを明らかにした。しかし、脳機能に与える生物学的効果は、脳機能の活性化に用いた認知課題の種類によって異なることも示唆された。

賦活課題として WM 課題である 2-back 課題を用いると、NEAR 群では、両側背外側前頭前野(BA 9, 46 野)、左腹外側前頭前野(BA 45, プローカ野)、右前頭極部(BA 10)等の広範な前頭前野領域で課題に関連する脳血液量が有意に増加した。この結果から、NEAR の神経認知機能に対する改善効果が神経可塑的な変化によってもたらされる可能性が考えられた。この可能性は、NEAR 群と通常治療群の比較目的に行った、介入前後の反復分散分析で有意な相互作用が認められたことから支持される。

NEAR で生じた WM 課題施行時の「可塑的变化」を示した脳領域の分布は、同じ課題で健常者に認められる活性化領域とほぼ一致していた。この事実は、NEAR は統合失調症の脳機能障害を代償するのではなく、ノーマライズする方向に機能を改善する可能性を示唆している。加えて、NEAR で生じた BACS-J の 2 つの下位項目の差分が、WM 課題関連信号の介入前後での増加分と正の相関を示すことが明らかになった：言語記憶は右側頭皮質、VFT は右前頭前皮質。以上の結果は、NEAR が統合失調症圏の認知機能障害を改善させ、その背景には脳機能の活性化の変化が起こることを示している。すなわち、統合失調症圏の患者において、脳に可塑的变化をもたらすことによって、認知機能リハビリテーションが有効性を発揮する可能性が示唆された。

統合失調症でみられる、WM 課題での hypofrontality は素因マーカーと考えられた時期もあった。しかし、近年の神経機能画像研究の結果、集中的な認知リハビリテーションが WM に関連する脳領域の活動性を高めることが明らかになり、統合失調症の病態でも機能は可変的で心理社会的治療

法が生物学的効果を発揮しうることは注目される。本研究の結果でも、2-back 課題をそのトレーニング内容に含めない NEAR が、この課題に関連する皮質領域の機能的可塑性を起こすポテンシャルを有することが示唆された。本研究の対象集団では、BACS-J の WM は改善しなかったが、より多数の集団で通常治療群に比べて有意な改善効果が認められており、[oxy-Hb]活性化を指標とする脳機能の改善が認知機能の改善を媒介している可能性が高い。実際、言語記憶、VFT の 2 領域で、NEAR による認知機能の改善度と課題関連信号の増加程度が一部の皮質領域で正の相関を示したことはこの可能性を支持する。正常対照群では 2-back 課題に伴う fMRI を一定期間おいて反復施行すると、行動指標は変化しないが、新規性の低下や学習効果のため、活性化の程度が減弱することが知られており、NEAR 施行後の脳機能の活性化を認知トレーニングの生物学的効果と考えるのは妥当である。

対照的に、VFT 課題施行時の課題関連信号は、WM 課題の結果と明瞭に異なり、群 × 時間の交互作用を認めず、NEAR 群においても 4 つのチャンネルで NIRS 信号の減少を認めた。認知課題の違いで、NEAR が脳血液量変化に及ぼす効果が異なる理由は不明であるが、以下の 3 つの可能性が考えられる。第 1 に、認知課題が異なると、課題で活性化される脳領域は、重なりはあるにしても異なってくる。そのため、NEAR によって生じる可塑的变化の程度が、脳部位によって異なる可能性である。第 2 に、用いられる課題によって、動員される脳内神経ネットワークが異なり、その機能結合性が NEAR に対して異なる感受性を示す可能性が考えられる。第 3 に、認知課題自体の特性ではなく、難易度の違いが、可塑的变化の程度を決定した可能性が考えられる。実際、統合失調症患者を対象とする WM 課題遂行中の fMRI 研究でも、難易度が適度に高いと脳の活性化レベルが高まることが知られている。本研究において、NEAR で生じた WM 課題遂行中の [oxy-Hb]の増加は、傾向も含めるとかなり広範な前頭側

頭皮質領域で認められており、可塑的变化の脳領域特異性を仮定する第1の可能性は低い。本研究で用いた2課題を比較すると、WM課題の方がVFT課題よりも難易度が高いと考えられる。そのため、WM課題中の可塑的变化のサイズが大きくなった可能性もある。また、背外側前頭前野はWMという認知機能との関連だけでなく、報酬系との関係でも活性化された可能性が考えられる。課題難易度や報酬の予期と脳の活性化度の関係の検証は、能力特性や動機付けを踏まえた認知リハビリテーションの開発を行う上で、今後の重要な検討課題である。

本研究の限界点は、対照群のNが少なく、発病年齢、罹病期間、抗精神病薬の内服量でNEAR群と有意差が認められた、RCTでない、NIRSでは脳機能の変化を検出できない脳領域(内側前頭前皮質、頭頂葉等の後部皮質、皮質下核)がある、多重検定の影響を考慮に入れていない、という点である。今後はこれらの点を改善するとともに、fMRIを用いて、より信頼性が高く、内側前頭前皮質や皮質下核を検討する必要がある。

#### <引用文献>

1. Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? Schizophr Bull, 26: 119-136, 2000
2. Ikezawa S, Mogami T, Hayami Y, et al. The pilot study of a Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation for patients with schizophrenia in Japan. Psychiatry Res, 195: 107-110, 2012.
3. McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI et al. :A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. Am J Psychiatry 164:1791-1802, 2007.
4. Thorsen AL, Johansson K, Leberg E-M. Neurobiology of cognitive remediation therapy for schizophrenia: a systematic review. Front Psychiatry, 5: 1-9, 2014.

#### 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5件)

1. 兼子幸一 . 統合失調症の社会機能障害.

精神科治療学, 30巻: 45-50頁, 2015. (査読無)

2. Pu S, Nakagome K, Yamada T, et al. (8人中8番目). Association between prefrontal hemodynamic responses during cognitive task and subjective quality of life in schizophrenia. Schizophr Res, 152:319-321, 2014. DOI:10.1016/j.schres.2013.11.008 (査読有)
3. Kanie A, Hagiya K, Ashida S, et al. (16人中5番目). New instrument for measuring multiple domains of social cognition: construct validity of the social cognition screening questionnaire (Japanese version). Psychiatry Clin Neurosci, 68:701-711, 2014. DOI:10.1111/pcn.12181 (査読有)
4. Pu S, Nakagome K, Yamada T, et al. (10人中10番目). A pilot study on the effects of cognitive remediation on hemodynamic responses in the prefrontal cortices of patients with schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. Schizophr Res, 153:87-95, 2014. DOI:10.1016/j.schres.2014.01.031 (査読有)
5. 兼子幸一 . 統合失調症の認知機能障害に対する認知矯正療法の治療効果に関する予備的検討 - NIRS を用いて . 日本生物学的精神医学会誌 第23巻 177-184, 2012. (査読無)

[学会発表](計2件)

1. 兼子幸一, Neurobiological effects of cognitive remediation therapy in schizophrenia. 1st Meeting for Cognition Enhancement in Psychiatric Diseases. 2015年3月14日, 国立精神・神経医療研究センター(東京都小平市).
2. 兼子幸一, 統合失調症に対する認知矯正療法の効果に関する神経機能画像を用いた研究, 第8回統合失調症研究会, 2014年9月6日, 東京コンベンションホール(東京都中央区).

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

兼子 幸一 (KANeko Koichi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号: 50194907

##### (4)研究協力者

朴 盛弘 (PU Shenghong)

鳥取大学・医学部・プロジェクト研究員

研究者番号: 70739789