

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 19 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700542

研究課題名(和文) 前頭連合野リハビリテーションの有効性を統合失調症に対する介入と脳磁図から検証する

研究課題名(英文) Examination of the prefrontal rehabilitation by the intervention study to patients with schizophrenia and by a magnetoencephalographic study.

研究代表者

竹田 里江 (Takeda, Satoe)

札幌医科大学・保健医療学部・講師

研究者番号：10381279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、申請者が開発した前頭連合野機能に注目した目的志向的遅延反応訓練(G-DR課題)の効果を明らかにすることである。そのために、前頭連合野の機能障害が強く想定される統合失調症で効果を検討すること、脳磁図を用いてG-DR課題の基礎となるワーキングメモリ課題遂行時の健常者の脳活動の解析を進めることを実施した。本研究の成果として、統合失調症患者への介入研究から、統合失調症の症状や障害の特性に応じて、G-DR課題の効果に多様性があることが示唆された。また、脳磁図による脳活動の検討から、ワーキングメモリ課題遂行時の頭頂後頭葉の帯の活動は、視覚的注意を反映している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to examine the effect of goal-directed delayed response task (G-DR task). We examined the effect of the task on patients with Schizophrenia. We also analyzed the neuronal activity during the working memory task by magnetoencephalography. The intervention study to patients with schizophrenia suggested that the effect of the G-DR task was various according to the symptom and level of disability of the patients. And the magnetoencephalography study suggested that alpha activity during the working memory task in the parieto-occipital area reflected the visual attention.

研究分野：作業療法学

キーワード：リハビリテーション 前頭連合野 統合失調症 脳磁図

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 本研究に関連する国内外の研究動向

近年、コンピュータを用いた認知機能リハビリテーションが積極的に展開されている。Klingberg (2005) らはワーキングメモリ課題を用いたトレーニングソフトを開発し、ADHD や脳卒中後の記憶容量の増加に効果があったと報告している。Cipriani (2006) らは、注意・記憶・言語をトレーニングする neuropsychological training を用いてアルツハイマー型認知症患者に介入し、認知機能の改善を報告している。一方、神経生理学的研究からは、認知機能に関連の深い前頭連合野の特徴として、新しい環境下での問題解決や判断時に働くこと、適切な難易度で (Callicott et al. 1999)、興味関心を喚起しながら行う場合に活動が著しいことが明らかにされている (Ichihara-Takeda et al. 2008)。したがって、こうした前頭連合野の特徴を加味した認知機能訓練の開発が望まれていた。

### (2) 我々のこれまでの取り組み

我々は前頭連合野の主要な機能であるワーキングメモリ、計画、問題解決という要素を含み、個人の能力や興味に合わせてテーラーメイドできるリハビリテーション課題 (目的志向的遅延反応課題 以下、G-DR 課題) を開発してきた。G-DR 課題は、ワーキングメモリ、目的志向的行動、計画・問題解決機能といった認知機能に焦点を当てるだけでなく、実生活に密着した内容を取り入れ、興味関心を喚起しながら実施することを特徴としている。また、課題を固定化せず、患者の状況に合わせて作成可能とし、前頭連合野機能の特徴である新しい状況下での思考・判断を促す仕様としている (竹田里江他、特許登録第 5066421 号)。

## 2. 研究の目的

開発中の前頭連合野機能向上のためのリハビリテーションである G-DR 課題を、これまで実施してきた認知症患者に加え、前頭連合野の機能不全が想定されている統合失調症患者に実施することで、G-DR 課題の効果を明らかにする。同時に、非侵襲的脳機能測定法である脳滋函を用いて課題の進行に伴う脳の時間的・空間的関与の検証を継続することで、G-DR 課題の神経基盤を明らかにする。

## 3. 研究の方法

G-DR 課題に関して、G-DR 課題の特徴の検討、統合失調症患者における臨床研究、MEG を用いた神経基盤検討の継続という側面から実施する。

### (1) G-DR 課題の特徴の検討

G-DR 課題の神経心理学的特徴を明らかにするために、健常成人 50 名にて G-DR 課題と神経心理学的検査を実施し、両者の相関を検討した。G-DR 課題はタッチパネル式コンピュータを用い、作業療法士 (以下、OTR) とともに個別に実施する。課題の内容は、まずコンピュータ画面に、「目的」と「予算」が呈示され消える (例えば、カレーライス of 材料を選ぶ、予算 1000 円)。遅延時間の後、複数の選択肢が呈示され、患者は目的と予算に合わせて暗算しながら項目を選択する。その後、「正解」「不正解」といったフィードバックが呈示され、治療者と対象者は振り返りを行う。最後には実施した複数試行のまとめとして正解率が呈示されるというものである。

神経心理学的検査は、Mini-Mental State Examination (以下、MMSE)、流暢性テスト、前頭葉機能検査、数唱、視覚性記憶範囲、Trail Making Test (以下、TMT)、レーブン色彩マトリックス検査を実施した。

### (2) 統合失調症患者における臨床研究

#### 介入内容・方法

G-DR 課題を統合失調症患者に、1 回約 30 分間、6 - 8 課題実施することを 1 回の訓練とした。週 2 回、約 3 ヶ月間 (24 回) 実施した。

課題の内容は、患者の能力に応じて難易度を設定し、患者の興味や行動課題に応じて料理編、旅行編、日常生活編等から内容を抽出、または新たに作成するなど、個々人にテーラーメイドしながら実施した。

#### 評価方法

介入の効果を明らかにするために、下記の評価を介入実施者と別の OTR が介入前後に実施した。

#### ・精神症状

精神症状の評価として、Manchester Scale 日本語版 (以下、MS) を用いる。MS は、抑うつ、不安、感情の平板化・不適切な感情、精神運動減退、妄想、幻覚、滅裂思考、寡言・無言の 8 項目からなる精神症状の重症度を測定するための尺度である。

#### ・認知・知的機能

認知機能評価として統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (以下、BACS-J)、前頭葉機能検査 (以下、FAB)、Trail-making test A、B (以下、TMT-A、B)、レーブン色彩マトリックス検査を用いる。また、知的機能の簡易評価として Japanese Adult Reading Test を実施した。

#### ・社会生活能力

社会生活能力の評価として、精神障害者社会生活評価尺度 (以下、LASMI) を実施した。

・動機づけ・健康関連 QOL

意欲の評価として、やる気スコアを実施する。また、健康関連 QOL 尺度の評価として、SF-36v2 を実施した。

### (3) 脳磁図を用いた神経基盤検討研究

脳磁図を用いてワーキングメモリ課題遂行に伴う脳の時間的・空間的関与を解析する。特に、周波数解析にて活動の変化が著明であった  $\alpha$  帯域の活動の意味を、いくつかのコントロール課題遂行時の活動と比較することや、その他の条件を付加しながら分析し、反映されている意味について明らかにする。

## 4. 研究成果

### (1) G-DR 課題の特徴の検討

健常成人にて、G-DR 課題と神経心理学的検査を実施した結果、G-DR 課題の成績と強い相関を示した神経心理学的検査は、MMSE の遅延再生、流暢性テスト、前頭葉機能検査、逆唱、TMT-A,B であった。したがって、G-DR 課題は、ワーキングメモリ、注意、流暢性と深い関連があることがわかり、患者への介入にむけて G-DR 課題の特徴が明らかになった。

### (2) 統合失調症患者における臨床研究

統合失調症患者に対して、それぞれの興味、行動目標などに応じた G-DR 課題を 3 カ月間、計 24 回実施した。その結果、認知機能面では、BACS-J のワーキングメモリ、遂行機能、TMT-A,B で改善が得られるケースを多く認めた。また、やる気スコアに関しても多くの例で向上を認めた。しかし、MS による精神症状面や LASMI による社会生活能力面に大きな変化はなかった。

個々の症例で見ると、不安が強く外出などに消極的であった患者では、BACS-J 等の認知機能面で良好な改善に加え、外出などの新たな行動を起こすためのきっかけになるなど、機能と日常生活面の両面で改善を認めた。一方、保続が強く柔軟性に乏しかった患者では、患者の興味ある内容を課題に積極的に取り入れることで、保続の改善、柔軟性の向上、動機づけの向上を認め、最終的には興味ある課題以外にも進んで挑戦する様子を認めた。

このように統合失調症の症状や対象者の状況によって G-DR 課題の効果に多様性がある可能性が示唆された。よって、さらなる症例の蓄積によって効果を多面的に検討する必要があると考えられた。

### (3) 脳磁図を用いた神経基盤検討研究

ワーキングメモリ課題遂行時、遅延期間に  $\alpha$  帯域で、頭頂・後頭領域における持続的な活動の上昇について検討した。ワーキングメ

モリを必要としないコントロール課題遂行時にも、遅延期間に同様の持続的な活動の上昇を認めた。このことから、頭頂後頭領域の  $\alpha$  帯の上昇はワーキングメモリの維持に必要な情報処理を直接的には担っていないことが示唆された。

さらに、文字や記号といった視覚刺激を提示し、活動の振幅を解析すると、遅延期間だけではなく、視覚刺激提示期、プローブ期などいずれの場合も活動が抑制されることが示された。このことから、頭頂後頭領域の  $\alpha$  帯の活動は、視覚刺激から解放されると上昇し、刺激に注意を払うことで抑制されることが再確認された。つまり、頭頂後頭葉の  $\alpha$  帯の活動は、視覚的注意を反映している可能性が高いと考えられた (Ichihara-Takeda et al 2015)。

### < 引用文献 >

- 1) Klingberg T, Fernell E, Olesen P, Johnson M, Gustafsson P, et al: Computerized training of working memory in children with ADHD- a randomized, controlled trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 44: 177-186, 2005.
- 2) Cipriani G, Bianchetti A, Trabucchi M: Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment. Arch Gerontol Geriatr 43:327-35, 2006.
- 3) Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, et al: Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. Cereb Cortex 9: 20-26, 1999.
- 4) Ichihara-Takeda S, Funahashi S: Activity of primate orbitofrontal and dorsolateral prefrontal neurons: Effect of reward schedule on task-related activity. J Cogn Neurosci 20:563-579, 2008.

## 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)

Ichihara-Takeda S, Yazawa S, Murahara T, Toyoshima T, Shinozaki J, Ishiguro M, Shiraisi H, Ikeda N, Matsuyama K, Nagamine T: Modulation of alpha activity in the parieto-occipital area by distractors during a visuospatial working memory task: A magnetoencephalographic study. Journal of Cognitive Neuroscience, 査読有, 27, 2015, 453-463. doi: 10.1162/jocn\_a\_00718

竹田里江, 竹田和良, 池田 望, 松山清治, 船橋新太郎, 石合純夫: 半側空間無視を有する認知症患者に対するコンピュータを用いた認知機能訓練の効果 - 前頭連合野機能の改善を基盤とし, 個人の能力・興味にテーラーメイド可能な課題を用いて - . 老年精神医学雑誌, 査読有, 25, 2014, 1035-1045 .

島影絵美, 竹田里江: 認知課題時に使用する媒体の違いが感情に与える影響 - ニンテンドーDS と机上課題の比較から - . 北海道作業療法学会, 査読有, 30, 2013, 27-34 .

竹田里江, 竹田和良, 池田 望, 松山清治, 石合純夫, 船橋新太郎: 認知症患者に対するコンピュータを用いた認知機能向上訓練の効果 - 前頭連合野機能を基盤とし個人の能力・興味にテーラーメイド可能な訓練の開発と試行から - . 作業療法, 査読有, 31, 2012, 452-462 .

竹田里江, 竹田和良, 池田望, 松山清治, 船橋新太郎: 作業が持つ意味を前頭連合野における認知と情動の相互作用から考える - 神経科学的知見に基づいたこれからの作業療法に向けて - . 作業療法, 査読有, 31, 2012, 528-539 .

〔学会発表〕(計5件)

竹田里江, 山下聖子, 宮田友樹, 池田 望, 松山清治: 日常生活に密着したワーキングメモリトレーニングが統合失調症の一症例に与えた影響. 第45回北海道作業療法学会, 2014.10.11, ホテル札幌芸文館(北海道・札幌)

Ichihara-Takeda S, Ikeda N, K Matsuyama, S Funahashi: Effects of tailor-made cognitive rehabilitation method based on the prefrontal function on patients with dementia: A randomized controlled study. WFOT 2014, 2014.6.19, パシフィコ横浜(神奈川県・横浜)

竹田里江, 池田 望, 松山清治: 日常生

活に密着したワーキングメモリ課題の開発と神経心理学的特徴に関する検討. 第44回北海道作業療法学会, 2013.10.20, アクセス札幌(北海道・札幌)

竹田里江, 池田 望, 松山清治: 情動面の不安定さが目立ったアルツハイマー型認知症患者に対する前頭連合野機能訓練の効果: 認知・情動・日常生活機能からの検討. 第47回日本作業療法学会, 2013.6.28, 大阪国際会議場(大阪府・大阪)

竹田里江: 認知症のリハビリテーション - 生活機能障害への個別アプローチの実際 - 第31回認知症学会, 2012.10.28, つくば国際会議場(茨城県・筑波)

〔図書〕(計 件)

なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計1件)

名称: 前頭連合野リハビリテーションプログラムおよび前頭連合野リハビリテーションシステム

発明者: 竹田里江, 船橋新太郎, 竹田和良  
権利者: 北海道公立大学法人 札幌医科大学  
種類: 特許

番号: 特許第5066421号

取得年月日: 2012.8.17

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹田 里江 (Satoe Takeda)

札幌医科大学・保健医療学部・講師

研究者番号: 10381279

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

以上