

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 29 日現在

機関番号：32501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24730591

研究課題名(和文)統合失調症を対象とした認知機能改善療法の生物学的作用機序の解明

研究課題名(英文)Study of biological mechanisms in cognitive remediation therapy for schizophrenia

研究代表者

中坪 太一郎 (NAKATSUBO, TAKURO)

淑徳大学・社会学部・准教授

研究者番号：90456377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：精神障害を対象とした退院促進の準備を充実させることが社会的要請となっている背景を受けて、本研究では、統合失調症患者を対象に認知機能改善のためのアプローチを実施し、神経心理学的検査および社会機能尺度による心理社会的機能の評価、脳機能画像による生物学的評価を行い、効果の検証と、そのメカニズムを明らかにすることを目的とした。

その結果、統合失調症患者群の認知機能は健常群との比較において全般的な低下を示しており、記憶、注意、実行機能をターゲットとした認知機能改善のためのアプローチの前後において神経心理学的検査得点の向上がみられるとともに、介入前後のfMRIによる検討の結果からもその変化が確認された。

研究成果の概要(英文)：In recent years, it has become a social demand to enhance the preparation for hospital discharge of patients with mental disorders. Cognitive remediation therapy (CRT) is developed to improve cognitive abilities that leads to improved social functioning. The study aimed to investigate the effect of CRT on patients with schizophrenia.

The evaluation of cognitive functioning was done using a neuropsychological test, and brain activation was assessed by functional magnetic resonance imaging (fMRI), both before and after the therapy.

First, cognitive function in schizophrenia patients showed an overall decrease in comparison with the normal controls. Second, the neuropsychological test scores after CRT indicated an improvement in memory, attention, and executive functions of schizophrenia patients compared to before the therapy. Third, the results of the examination by fMRI indicated changes in the brain activation levels of schizophrenia patients after the intervention.

研究分野：臨床心理学

キーワード：統合失調症 認知機能障害

## 1. 研究開始当初の背景

精神障害者の社会復帰は、精神科医療および社会福祉にとって、最も重要な課題のひとつである。近年は、統合失調症研究において認知機能への注目が集まっており、日常生活を円滑に送る能力である「社会機能」のベースに、「認知機能」が存在することが示唆されている。そのため、患者の社会復帰を支援するためには、認知機能障害への理解と対応が重要になってくると考えられる。

このような背景から、統合失調症患者の「認知機能障害」を改善しようという試みははじまってきている。認知機能障害を改善する試みについては、その効果を継続的に検証するとともに、患者の負担が少ない有効な支援スキルとして整備していくことが重要であると考えられる。そのためには、統合失調症の認知機能障害についてその特徴を明らかにすること、また、援助スキルの効果について量的質的な検討を行うことで、その改善可能性についての示唆を得ることが必要である。

## 2. 研究の目的

上記のような背景を受けて、本研究の目的は、統合失調症患者を対象に認知機能改善のためのアプローチを実施し、神経心理学的検査および社会機能尺度による心理社会的機能の評価、脳機能画像 (fMRI) による生物学的評価を行い、効果の検証と、そのメカニズムを明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

(1) 統合失調症患者の認知機能障害の特徴についての検討

統合失調症患者においては認知機能障害がみられることが示唆されているが、特定の領域の測定に用いられる課題については研究によってばらつきがあり、報告されている結果についてもさまざまな領域が示唆されている。そこで本研究では、今回の研究全体において用いる神経心理検査バッテリーとして、言語 (学習) 記憶、実行機能、社会的認知、言語流暢性、論理的記憶、処理速度、ワーキングメモリ、注意、の各領域を測定する課題を用いて、その有用性も含めて、統合失調症患者の認知機能障害の領域ごとの程度について検討を行うこととした。対象となったのは、統合失調症患者 69 名と健常研究協力者 43 名であり、個別で神経心理学的検査を実施し、その比較を行った。

(2) 統合失調症を対象とした認知機能障害改善アプローチの効果の検討

統合失調症患者の認知機能障害の特徴を受けて、その障害を改善するためのアプローチを開発、実施し、その効果について検証を行った。対象は入院中の統合失調症患者 18

名で、1回45分の認知機能改善アプローチを計12週実施し、その前後において神経心理学的検査、精神症状、社会機能尺度を用いた評価を行った。

(3) 認知機能改善のためのアプローチについての生物学的指標による検討

統合失調症を対象とした認知機能改善のためのアプローチについて、その効果に関する生物学的指標を用いた検討を行うために、機能的磁気共鳴映像法 (fMRI) を用いて評価を行った。対象は認知機能改善のための介入プログラムに参加した統合失調症患者4名で、介入の前後において課題遂行時の脳活動を測定した。また、対照群として、健常研究協力者4名についても同様の測定を1回のみ実施した。fMRI時の課題には、対象者の負担を考慮して、カテゴリー達成の基準を変更したウィスコンシンカード分類検査を用いた。また、ベースライン時として、同一カードの選択を求める課題を使用した。分析にはSPM12を使用し、介入前の患者群と健常研究協力者群の比較および介入前後の患者群の比較を行った。

## 4. 研究成果

(1) 統合失調症患者の認知機能障害の特徴についての検討

はじめに、統合失調症群の病前推定IQと健常研究協力者群の推定IQについてt検定を用いた比較を行ったところ、両群に差はみられなかった (患者群平均値  $107.05 \pm 7.72$ , 健常研究協力者群平均値  $105.51 \pm 7.78$ ,  $t=0.99$ ,  $df=106$ ,  $p=0.32$ )。

次に、統合失調症患者群と健常研究協力者群の神経心理学的検査の得点について、課題の粗点をz得点に換算し比較を行った (図1)。その結果、統合失調症患者群は全ての課題において健常群より低い成績を示した。特に、言語記憶やワーキングメモリ課題においてその差が顕著であった。

言語記憶やワーキングメモリ、処理速度などにおいて健常群との差が大きいことはこれまでの研究報告と同様の結果であり、本研究で用いられた神経心理学的検査バッテリーは統合失調症患者の認知機能障害を測定するうえで有用であると考えられた。また、認知機能障害のなかでも、障害の大きい領域とそれほど低下が目立たない領域があることをふまえて、低下の大きい領域の改善を優先的に考えたうえで、統合失調症の認知機能障害を改善するための援助スキルを開発していく必要があると考えられた。

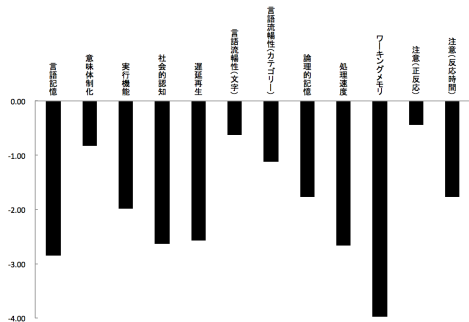


図 1 健常群を 0 としたときの統合失調症群の課題成績

(2) 統合失調症を対象とした認知機能障害改善アプローチの効果の検討

入院中の患者 18 名を対象として、マンツーマン形式による認知機能改善のためのアプローチを実施した結果について検討を行った。介入プログラムのデザインとして、はじめに介入前の評価および事前面接を行い、1 回 45 分のトレーニングを 12 回 (約 3 ヶ月) 実施し、ポストの評価およびフィードバックセッションを行った。これらのセッションは全てマンツーマン形式で実施し、心理療法的関わりを基にトレーニングを行った。

介入のターゲットとなった領域である言語記憶、実行機能、注意機能の正反応数、反応時間について、トレーニング前後の課題得点の比較を行った。ウィルコクソンの符号順位検定を用いた分析の結果、言語記憶、実行機能および注意機能の正反応数において有意な差がみられ、介入後の課題得点が増加していた。一方で、注意機能の反応速度については介入前後において有意な差が確認されなかった (表 1)。

これらの結果から、統合失調症を対象とした認知機能改善のためのアプローチについては、一定の効果が見込めることが考えられた。特に、記憶容量を増大させるための記憶方略や、実行機能課題を遂行するために必要な方略について、工夫を行った教示を行うことによって、参加者が課題を遂行しやすくなるのが期待できる。このことは、マンツーマン形式によるメリットでもあり、参加者の課題遂行の特徴を見ながら、その場で即時にフィードバックを行うとともに、そのときの状況を材料としながら後に話し合うことによって、参加者のメタ認知に働きかけることが容易となったと考えられた。また、注意機能については、正しい反応が増えている一方で、反応時間の減少はみられなかった。このことは、注意を測定する課題が、正確性とスピードのトレードオフになっており、参加者がより丁寧に課題に取り組んだ結果とも考

えられる。注意機能のような反復練習を必要とする課題については、トレーニングの頻度や回数について、対象者の課題達成状況に応じた工夫が求められるとともに、日常生活上ではどのようなときに正確性もしくはスピードを求められるかといった点についても面接の中で話し合うことが重要であると考えられた。

表 1 認知機能改善のためのアプローチ前後の課題得点

領域	検査名	指標	範囲	介入前平均値 (SD)	介入後平均値 (SD)	p 値
精神症状	BPRS		18-128	48.72±13.59	37.94±12.09	< 0.005
	GAF		0-100	45.77±13.79	61.00±15.21	< 0.001
言語記憶	JVLT	再生数	0-48	22.94±6.84	26.88±6.95	< 0.05
	WCST	カテゴリ数	0-12	3.88±3.75	9.06±1.23	< 0.001
実行機能		正反応数	0-40	27.11±13.53	35.77±5.88	< 0.01
	CPT	反応時間 (ミリ秒)		608.92±174.22	562.67±155.06	ns

(3) 認知機能改善のためのアプローチについての生物学的指標による検討

fMRI 撮像時の行動データについて、今回の課題用として修正を行ったウィスコンシンカード分類検査の正反応数を集計した。正反応数の最大値は 12×4 の 48 回であった。健常研究協力者の正反応数平均値が 32.25 回 (±1.50, 最大値 34, 最小値 31) であり、介入前の患者群の正反応数平均値が 19.75 回 (±4.78, 最大値 24, 最小値 13) であった。また、介入後の患者群の正反応数平均値は 23.5 回 (±3.41, 最大値 28, 最小値 20) であった。

fMRI データの解析を行った結果、まず健常研究協力者と介入前の患者群の比較において、健常研究協力者群の前頭前野の活動が有意に高いことが示された。また、患者群における介入前後の比較から、介入後の患者群の前頭前野の活動が有意に高いことが示された。

このことから、認知機能障害を改善するためのアプローチについては、心理検査などの行動的指標に加えて、生物学的指標からもその変化について確認することができると考えられた。今後は、研究参加者の人数を増やしたうえで、詳細な分析を加えるとともに、その他の課題を用いた際の脳活動についても検討を行っていくことが重要である。

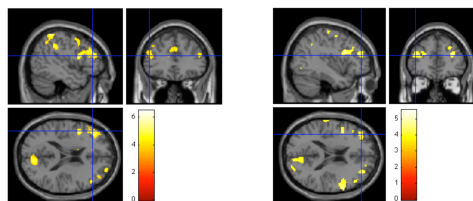


図 2 健常研究協力者と介入前患者群の比較 (左) と介入前後の患者群の比較 (右)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

①中坪太一郎：入院患者を対象としたCRTの実践，精神医学57，727-732，2015

②中坪太一郎，稲本敦子，常岡俊昭，小川浩史，池田朋広，三村將，加藤進昌：個別面接による複数領域を対象とした認知機能改善療法の検討，臨床精神医学43(3)，413-420，2014

〔学会発表〕(計7件)

①Nakatsubo T, Inamoto A, Tsuneoka T, Mimura M, Kato N: An Approach for Cognitive Dysfunction in Patients with Schizophrenia, 28th International Congress of Applied Psychology (Paris, France, 2014年7月)

②Nakatsubo T, Inamoto A, Tsuneoka T, Ogawa H, Mimura M, Kato N: Effects of Cognitive Remediation Therapy in the Form of One-on-One Sessions in Inpatients with Schizophrenia, The 13th European Congress of Psychology (Stockholm, Sweden, 2013年7月)

〔図書〕(計1件)

誠信心理学事典 下山晴彦(編)「統合失調症」の項目，2014，誠信書房

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

中坪太一郎 (NAKATSUBO TAKURO)

淑徳大学・総合福祉学部・准教授

研究者番号：90456377