

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：32610

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26350617

研究課題名(和文)統合失調症の症状に応じた前頭連合野リハビリテーションの有効性検証と神経基盤の検討

研究課題名(英文) Examination of the prefrontal rehabilitation according to their symptoms of patients with schizophrenia and study of neural basis.

研究代表者

竹田 里江 (Takeda, Satoe)

杏林大学・保健学部・准教授

研究者番号：10381279

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、前頭連合野機能に注目して開発した課題(以下、G-DR課題)の効果、統合失調症患者の症状や特徴に応じて検討することを目的とした。そのために、統合失調症患者に対する介入研究を積み重ね、個々の症例において効果を検討した。また、G-DR課題の背景を探るために神経基盤の検討を行った。介入研究の結果から、興味関心に対応できるG-DR課題は軽度から重度まで幅広いレベルに対応できること、ワーキングメモリ、遂行機能といった認知機能の改善に加え、生活の改善に寄与できる可能性が示唆された。また、神経基盤の検討から、本研究で用いたウェアラブル光トポグラフィによって課題の背景を探れ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 according to their symptoms of patients with schizophrenia. We also analyzed the neural basis during the working memory task. The intervention study to patients with schizophrenia suggested that the G-DR task that can fit their interest can be adapted to the wide range of symptoms. This study also suggested that the G-DR task may contribute to the improvement of cognitive functions. The study of neural basis suggested that the wearable near-infrared spectroscopy could explore the background of the task.

研究分野：作業療法学

キーワード：統合失調症 前頭連合野 トレーニング 日常生活

1. 研究開始当初の背景

我々はワーキングメモリ課題を基盤に、単に文字や図形の刺激を覚えるといった無機的課題ではなく、日常生活のシミュレーションを取り入れた目的志向的遅延反応課題（以下、G-DR 課題）を開発した（特許登録：竹田ら 2012）。G-DR 課題の特徴は、正解を一つには限定せず自由な着想やアイデアの創出を促すようにしたこと、「目的」に示す内容や選択肢、遅延時間、暗算の難易度を個人の遂行能力や興味・関心に合わせてカスタムするなど、神経科学領域での基礎研究から明らかになっている前頭連合野の特徴を課題に取り入れた点にある（Callicott et al 1999; Mushiake et al 2006; Ichihara-takeda and Funahashi 2006-2008）。

認知症における効果検証では、G-DR 課題は、日常生活に密着しているため、患者の反応が良好で取り組みもスムーズであり、記憶、情動といった前頭連合野の機能改善も強く示唆された（竹田ら 2012）。統合失調症における効果検証では、患者の呈する症状によって G-DR 課題の効果に違いがある可能性が示唆された。

また、脳磁図を用いた G-DR 課題の神経基盤検討では、ワーキングメモリ課題遂行時の脳活動を解析し、頭頂後頭領域における α 帯の関与が見出された（Ichihara-Takeda et al 2015）。

このように、これまで G-DR 課題に関して、各疾患での効果検証と脳磁図を用いた神経基盤の基礎的検討が行われている。

2. 研究の目的

G-DR 課題を用いた介入研究にて、認知症の場合は、記憶・情動機能の改善が得られるといった結果が得られた。しかし、統合失調症では、症状によって G-DR 課題の与える効果に違いがある可能性が示唆された。統合失調症は症候群であり、様々な症状を持つ患者が含まれる。統合失調症の症状によって焦点をあてるべき点を整理できれば、G-DR 課題が、基本的なワーキングメモリ訓練としてだ

けではなく、実際の行動への橋渡しの訓練のツールとして利用できるなど、対象に応じて幅広く活用できる可能性がある。そこで、本研究では、統合失調症に対する介入研究を継続し、統合失調症の症状や機能レベルによって効果にどのような違いがあるのかを検討した。

また、脳磁図で得られた結果に加え、光トポグラフィを用いた神経基盤の検討を行うことで、課題の進行に伴い G-DR 課題遂行時の神経生理学的反応の基礎的側面を多面的に検討した。神経基盤を多面的に検証することで、効果の背景を検討することができ、臨床介入における神経生理学的根拠となる。

3. 研究の方法

(1) 統合失調症に関する介入研究

統合失調症に関する介入を継続して実施することで G-DR 課題の効果を検討した。

介入方法

統合失調症と診断されている患者に対して、1 回約 30 分、G-DR 課題を実施することを 1 回の訓練とし、週 2 回、計 24 回実施した。課題に示される内容は、各患者から興味あること、やってみたいことなどを聴取し、それらに応じた内容を作成した。また、難易度は課題の正解率が 80%程度になるように各個人に応じて設定した。

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は異なる評価者（作業療法士）が実施した。

・精神症状

精神症状の評価として、Manchester Scale 日本語版（以下、MS）を用いた。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た。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した。また、健康関連QOL尺度の評価として、SF-36v2を実施した。

(2) 光トポグラフィを用いた神経基盤の検討

G-DR 課題の神経基盤を精査するために、基盤側面を検討できるように課題を修正し、調整を実施した。また、課題の条件設定や時間間隔について調整を行った。

基盤課題としてワーキングメモリ課題を設定し、健常成人にて、前頭部の脳活動を記録した。脳活動の計測は、ウェアラブル光トポグラフィ WOT シリーズ(日立社製)以下、NIRS)を用いて、脳表の血液中の酸素化ヘモグロビン(以下、oxy-Hb)濃度を測定した。今回用いたNIRSの検出プローブは11個あり、チャンネル数は10となる。これらのチャンネルのうち、最も下方のチャンネルが国際1020法におけるT3、Fpz、T4を結ぶラインの上に並ぶように設定した。この領域は両側の前頭前野にあたる。NIRSによって得られるoxy-Hb濃度の変化には、姿勢の変化などによる脳活動、すなわち目的とする前頭部の働き以外の脳活動も含まれており、これらの影響を除去する必要がある。そこで、コントロール課題を設定し、これらの影響を最小限にするようにした。

4. 研究成果

(1) 統合失調症に関する介入研究

統合失調症患者に個人に対して計24回介入を実施した。介入前後の評価から、認知機能面ではワーキングメモリ、遂行機能、注意機能に改善が認められた。対象者によっては、やる気スコアにも改善を認めた。一方、社会生活能力の評価であるLASMIや精神症状の評価であるMSには大きな変化がなかった。これらの結果は、これまでの研究とほぼ同様の結果であった。ただし、個々の症例を分析すると、認知機能の低下が非常に重度で、意思表示が頷きあった患者に対して、興味を喚起しながら課題を導入することで、課題遂行や、認知機能に改善が認められ、病棟場面や日常生活で積極性や疎通性の向上など顕著な変化を示した例があったなど、比較的重度な統合失調症にも適応することが明らかになった。また、課題の遂行を通じて昔好きだった旅行に目が向くなど患者の生活の幅を広げることにつながった例もあった。

このように、興味関心、難易度を調整できるG-DR課題は軽度から重度まで幅広いレベルに対応できること、ワーキングメモリ、遂行機能、注意といった認知機能の改善に加えて、興味や関心が喚起され、日々の生活の改善や広がりにも寄与できる可能性が示唆された。

(2) 光トポグラフィを用いた神経基盤の検討

ワーキングメモリ課題遂行時の脳活動に関して、各チャンネルにおいて安静期とWM課題期のoxy-Hb濃度を比較するために、反復測定一元配置分散分析を行い、Bonferroniによる多重比較検定を行った。その結果、安静期とWM課題期で有意な差を認めたのは、両側の外側部のチャンネルであった($p<0.05$)。特に左側での変化が著しかった($p<0.01$)。

また、各被験者の WM 課題の正解率と WM 課題時の oxy-Hb 濃度との相関を調べたところ、中央の 5 チャンネルで、有意な負の相関を認めた。これは、ワーキングメモリ課題の成績が悪いほど、ワーキングメモリ課題時に内側部の oxy-Hb 濃度が上昇していたことを意味している。

以上から、基盤課題であるワーキングメモリ課題を実施中には前頭部の両外側、特に左側での活動が著しいことが分かった。これらの結果はこれまでの先行研究の結果を支持するものであった。よって、本研究で用いた NIRS によってワーキングメモリ課題の神経基盤を探れる可能性が示唆された。今後 NIRS を有効に活用し、G-DR 課題の特徴に応じた神経基盤の解明にさらに迫っていきたい。

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 4 件)

1. 岩崎智恵子, 池田望, 竹田里江: 社会的要素を含む快情動画像の呈示が認知課題後の回復反応に及ぼす影響: 近赤外線分光法 (NIRS) による検討. 北海道作業療法, 査読有, 34 (1), 2017, 16-23
2. Ichihara-Takeda S., Takeda K, Ikeda N, Matsuyama K, & Funahashi S.: Neuropsychological assessment of a new computerized cognitive task that was developed to train several cognitive functions simultaneously. *Frontiers in Psychology*, 査読有, 7, 2016, 497-503
3. 竹田里江, 山下聖子, 宮田友樹, 竹田和良, 池田 望, 松山清治, 船橋 新太郎: コンピューターを用い個人の能力と興味にテラーメイドしたワーキングメモリ訓練の効果: 保続性の反応が改善された統合失調症患者の例. 作業療法, 査読有, 35 (4), 2016, 384-393
4. 竹田里江, 山下聖子, 宮田友樹, 竹田和良, 池田 望, 松山清治, 船橋 新太郎:

日常生活場面を取り入れたコンピュータを用いたワーキングメモリ訓練の効果: 机上訓練から実際の行動へ繋がった統合失調症患者の例. *精神科治療学*, 査読有, 30 (12), 2015, 1641-1647

[学会発表](計 4 件)

1. 阿部友子, 竹田里江, 山下聖子: 作業遂行中の精神疲労に対する会話の有用性の検討—NIRS による検討—. 第 51 回日本作業療法学会, 2017
2. 竹田里江, 山下聖子, 宮田友樹, 池田 望, 松山清治: 統合失調症患者に対するコンピュータを用いたワーキングメモリ訓練の効果—症状に応じた適応の検討—. 第 50 回日本作業療法学会, 2016
3. 岩崎智恵子, 竹田里江: 社会的要素を含む快情動画像が認知課題後の回復反応に及ぼす影響—NIRS による検討—. 第 46 回北海道作業療法学会, 2015
4. 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

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[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)
杏林大学・保健学部・准教授
研究者番号: 10381279

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし