

機関番号：32643

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591420

研究課題名（和文） 統合失調症初発エピソードの認知機能障害の経過と認知機能リハビリテーションの効果

研究課題名（英文） The course of cognitive functioning of first episode schizophrenia and effects of cognitive rehabilitation

研究代表者

池淵 恵美（IKEBUCHI EMI）

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：20246044

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、初発エピソード患者について社会的な機能への影響が大きい認知機能障害について初発からの経過を調査し、精神症状や社会機能への影響を検討することである。初発エピソードの患者に評価（BACS-J, PANSS, LSP）を行ったが、1年後まで追跡できた12名は言語記憶、運動機能、遂行機能が有意に改善し、対人的社会機能、GAFが有意に改善していた。初発群の追跡6カ月後19名と5年経過群18名を比較したところ、言語記憶、遂行機能の得点において5年群が有意に低く、意味流暢性、単語流暢性は5年群が有意に高かった。

研究成果の概要（英文）：

Cognitive impairment of first episode schizophrenia was followed prospectively and cross-sectional to clarify time course and influence of cognitive functioning on psychiatric symptoms and social functioning. Twelve schizophrenia diagnosed with DSM IV were evaluated at baseline, after 6 months, and after 1 year using with BACS-J, PANSS, LSP, and GAF. Verbal memory, motor speed, and executive functioning were significantly improved after 1 year. Social relationship, communication skills, and GAF also significantly improved after 1 year. Nineteen first episode schizophrenia (after 6 month follow up point) were compared with 18 schizophrenia (DSM-IV) who were speculated that onset was 5 years ago. Five years group were significantly better in verbal fluency, social relationship, and general pathology than first episode group. Five years group were significantly worse in verbal memory and executive functioning.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神科リハビリテーション医学

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症の早期介入や初期治療が、長期予後改善の視点から注目されている。早くから慧眼な臨床家によって、統合失調症の再発のリスクが高く機能低下が起りやすいのは発症からの5年程度の期間であることが指摘されている。統合失調症ではさまざまな社会生活の障害がみられるが、その基盤には認知機能障害があることが知られている(池淵、2002)。Velliganら(2000)は言語性記憶と遂行能力とが社会生活の強い予測因子であると述べている。しかし認知機能障害がどのような経過をたどるかは、まだ十分に知られているとはいえない。脳画像検査の技術の進歩により、初発時にすでに側脳室の拡大などが存在することはよく知られており、その後の経過において左側頭平面およびHeschl回灰白質容積が減少するとの報告(Kasai K et al, 2003)など、進行性の変化があることが知られている。それに対応すべき認知機能障害の変化については、一部改善するとのGoldら(1999)やTownsendら(2002)、大きな変化がないとするHoffら(1999)、一部悪化するとするStirlingら(2003)など一貫しない。同じ統合失調症でもその経過にはいくつかの亜型が存在する可能性があることや、再発の有無などにより、認知機能の経時的変化が異なるためではないかと思われ、こうした要因に配慮した追跡研究が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、統合失調症の長期的な予後を改善するために、初発エピソード患者について、社会的な機能への影響が大きい認知機能障害について初発からの経過を調査し、精神症状や社会機能への影響を検討することである。

## 3. 研究の方法

### 1) 対象者

【研究1】2008年4月から2011年1月までに帝京大学医学部附属病院もしくは高仁会川口病院を受診し、以下の条件を満たす者を対象者(FE群)とした。

- ・年齢：16-45歳
- ・症状：i) 幻覚 ii) 妄想 iii) 解体した会話 iv) 解体した、または緊張病性の行動 v) 陰性症状 (DSM-IV A項) 少なくとも3日間 i) ~ v) のうち2つが存在。このepisodeがみられた時期から2年以内で、かつその間にDSM-IV A項の定義を満たす期間(1カ月)がないものをエントリーし、同意の手続きを得たのちに第1回評価を行う

・診断：半年後まで診断確定のためフォローアップされ、統合失調症(DSM-IV:295)の診断が確定したものを、本研究の対象者とし、データ解析を行う。

・除外診断：薬物依存、アルコール依存などの精神疾患を合併している人、知的障害をもつ人、てんかん・頭部外傷などの脳器質性疾患を合併している人

【研究2】2009年12月から2011年1月までに帝京大学医学部附属病院もしくは高仁会川口病院に通院中であり、DSM-IVの診断基準にて統合失調症と診断され、発症して5年経過し、さらに以下の条件を満たす者を対象者(5年群)とした。

- ・年齢：16-45歳
- ・除外診断：薬物依存、アルコール依存などの精神疾患を合併している人、知的障害をもつ人、てんかん・頭部外傷などの脳器質性疾患を合併している人

### 2) 研究デザイン

【研究1】FE群に対して3年間の追跡調査

を行い、その間6ヶ月ごと合計7回後述の評価一式を行い、同時に再発の有無や社会的機能の経過を測定する。またFE群に対して継続的な外来治療を実施し、薬物療法に関しては薬剤の選択、用量の変更などは主治医の裁量とする。評価結果は、SPSS Statistics19を用いて解析する。一元配置分散分析を行い、認知機能や社会機能の経時的変化や、認知機能と社会機能との関連性を明らかにすることを目標とする。

【研究2】FE群と5年群に対して研究1同様の評価一式を横断的に行い、認知機能、精神症状、社会的機能について両群を比較する。評価結果は、SPSS Statistics19を用いて解析する。両群の認知機能や社会機能について共分散分析を行い、発症5年において認知機能や社会機能の経時的変化を明らかとし、さらに社会機能に対する認知機能の影響を明らかにする。

### 3) 評価方法

【研究1、2】・評価時期：同意が得られた時点から4週間以内に以下の初回評価を行う。初回以降の評価は初回評価時から半年ごとに行う。

・背景情報：発症年齢、過去の入院歴、服薬内容などの諸属性の調査

・精神症状評価：PANSS (positive and negative syndrome scale:陽性・陰性症状評価尺度)

・社会的機能評価：LSP (Life Skills Profile)、GAF

・認知機能評価：the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia(BACS, Keefe RSE et al, 2004)日本語版 (兼田ほか、2006)

### 4) 倫理面への配慮

厚生労働省・文部科学省による臨床研究倫理指針を遵守し、研究の目的・評価項目と

評価方法、および得られたデータの秘密保持について対象者本人に文書にもとづいて十分な説明を行い文書で同意を得る。

## 4. 研究成果

### 【研究1】 1) 対象患者数

対象患者で同意取得できた患者は26名で、そのうち半年後までの追跡患者は19名、1年後までの追跡患者は12名、1年半後までの追跡患者は3名、2年後までの追跡患者は2名であった。今後追跡を継続する予定である。なお追跡不能患者は7名で、検査拒否が2名、通院中断が2名、検査実施困難が2名、死亡が1名であった。

2) 1年後まで追跡できている対象者の属性は、男性6名、女性6名、平均年齢 $26.58 \pm 7.17$ 歳、教育年数 $13.08 \pm 2.57$ 年、JART $13.08 \pm 2.57$ であった。DUP (duration of untreated psychosis) は $1.17 \pm 1.03$ ヵ月と短かった。

### 3) 各評価指標の変化 (1年後)

精神症状：陽性症状評価 (F値=10.56、 $p<0.01$ )、陰性症状評価 (F値=4.53、 $p<0.05$ )、総合精神病理評価 (F値=2.60、 $p<0.1$ ) の得点が低くなり、有意に改善していた。

認知機能：言語記憶 (F値=7.03、 $p<0.01$ )、運動機能 (F値=4.00、 $p<0.05$ )、遂行機能

(F値=4.58、 $p<0.05$ ) の得点が高くなり、有意に改善していた。一方で、ワーキングメモリ、処理速度や流暢性では有意差がみられなかった。

社会機能：対人的社会機能である交際 (F値=4.77、 $p<0.05$ ) や会話 (F値=2.85、 $p<0.1$ )、GAF (F値=9.16、 $p<0.05$ ) の得点が高くなり、有意に改善していたが、他の社会機能では有意差がみられなかった。

### 4) 各指標間の関連性

社会機能および認知機能において有意差や有意傾向がみられた検査得点の変化量と精

神症状評価の変化量との2変量のピアソンの相関分析を行った。

社会機能：交際の得点と陰性症状評価の得点が有意な負の相関がみられ ( $r=-0.71$ ,  $p<0.05$ )。会話の得点と陽性症状評価の得点・総合精神病理評価の得点とは負の相関が有意傾向であった (陽性症状評価： $r=-0.51$ ,  $p<0.1$ 、総合精神病理評価： $r=-0.56$ ,  $p<0.1$ )。GAFの得点と陰性症状評価の得点、総合精神病理評価の得点が有意な負の相関がみられ (陰性症状評価： $r=-0.78$ ,  $p<0.01$ 、総合精神病理評価： $r=-0.72$ ,  $p<0.01$ )、意味流暢性の得点とは正の相関が有意傾向であった ( $r=0.55$ ,  $p<0.1$ )。

認知機能：遂行機能の得点と陽性症状評価の得点が有意な正の相関がみられた ( $r=0.64$ ,  $p<0.05$ )。言語記憶や運動速度の得点の変数は他の変数とは有意な相関はみられなかった。DUPとそれぞれの1年間の変化量との2変量のピアソンの相関分析を行ったが、有意な相関はみられなかった。

## 【研究2】

### 1) 対象者数

研究1にて初発エピソードの初回時評価は急性期の影響を受けていた可能性があるため半年後(2回目)評価を用い、5年群と比較した。FE群で半年後まで追跡できた患者は19名(以下、FE半年群)、5年群の患者は18名であった。年齢および発症経過月数において5年群が有意に高く(年齢： $t$ 値 $=-3.27$ ,  $p<0.01$ 、発症経過月数： $t$ 値 $=-68.73$ ,  $p<0.001$ )、さらに抗精神病薬服薬量においても5年群が高く、有意傾向であった ( $t$ 値 $=-1.717$ ,  $p<0.1$ )。また年齢と発症経過月数は有意な相関がみられた ( $r$ 値 $=0.490$ ,  $p<0.01$ )。

### 2) 群別比較

年齢と抗精神病薬服薬量の demographic

dataを共変量として投入し、群を独立変数、各評価ツールの得点を従属変数として共分散分析を実施した。

精神症状：総合精神病理評価の得点においてFE半年群が高く、改善傾向がみられた (F値 $=3.31$ ,  $p<0.1$ )。

社会機能：交際の得点において5年群が高く、有意傾向がみられた (F値 $=3.54$ ,  $p<0.1$ )。

認知機能：言語記憶、遂行機能の得点において5年群が低く、有意差がみられた (言語記憶：F値 $=7.40$ ,  $p<0.05$ 、遂行機能：F値 $=4.22$ ,  $p<0.05$ )。意味流暢性の得点において5年群が高く、有意差がみられ (F値 $=5.71$ ,  $p<0.05$ )、単語流暢性の得点においても5年群が高く、有意傾向がみられた (F値 $=3.61$ ,  $p<0.1$ )。ワーキングメモリおよび運動速度、処理速度において有意差はなかった。

## 【考察】

### 1) 認知機能障害の経過

認知機能障害は a. 発症以前から低下している神経脆弱性の側面、b. 発症前後から顕在化し進行する進行的側面、c. 精神症状と並行し変動する精神症状依存的側面をもつと考えられる。

認知機能障害の神経脆弱性の側面について、Keefeら(2006)の報告によると、健常者47名、COPS(Criteria of Prodromal States)を用いて定義したat riskの患者37名、初発エピソード患者59名に対して1年間認知機能評価を実施したところ、at risk群でビジョンと処理速度が低下していた。またJahshan Cら(2010)は、SIPS(Structured Interview for Prodromal Syndromes)を用いて定義したat riskの患者48名、初発エピソード患者20名、健常者29名に対して初回時と半年後に認知機能評価を実施した。のちに統合失調症を発症したat risk群6名は

統合失調症を発症しなかったat risk群42名と比較して、ワーキングメモリと処理速度が低下していたと報告している。本研究において、初発からの経過で有意な変化がなかったワーキングメモリと処理速度は神経脆弱性の指標の可能性がある。

認知機能障害の進行的側面については、Stirlingら(2003)の報告によると、初回エピソードの統合失調症患者111名を10~12年間追跡し、うち49名は追跡検査を実施し、初回入院時では健常群と比較して遂行機能が低下し、追跡期間中も改善しなかった。本研究において、有意な変化がみられたのは、言語記憶と遂行機能であり、追跡研究と横断研究という違いがあるものの、記憶機能や遂行機能は進行的側面をもつ可能性がある。

認知機能障害の精神症状依存的側面について、Rundら(2004)の報告によると、初発エピソードの精神病患者207名を3カ月間追跡し、認知機能と精神症状との関連がみられなかった。本研究では、初発エピソード患者の1年間の経過で精神症状の有意な改善、言語記憶・運動機能・遂行機能の有意な改善がみられており、精神症状依存的側面をもつ可能性がある。さらに、精神症状と認知機能との関連については、陰性症状と認知機能との関連はみられなかったが、陽性症状と遂行機能とは有意な正の相関がみられた。

## 2) 社会機能と精神症状・認知機能との関連

Greenら(1997)は、社会機能に対して認知機能障害が最も直接的な影響を与え、陰性症状による影響はそれよりも小さく、陽性症状による直接的な影響はほとんどないとしている。さらにGreenら(2000)は、統合失調症の社会機能を3つの

カテゴリー、心理社会的技能獲得、社会的問題解決能力、社会生活機能に分類した。さらに、これらの社会機能には認知機能が関係しており、そのなかでも社会生活機能と二次記憶、遂行機能、流暢性との関連性を認めた。また、Velliganら(2000)の報告によると、統合失調症患者40名を1~3.5年追跡した結果、言語記憶は地域生活機能全般、遂行機能は労働とADLを予測していた。本研究では、LSPの交際下位尺度と陰性症状が有意な負の相関がみられ、会話下位尺度と陽性症状・総合精神病理とは負の相関が有意傾向であった。しかし、社会機能と認知機能との有意な相関は認めなかったが、その可能性としてLSPの下位項目である規則順守や責任の平均得点が高く、満点に近かった。LSPは地域生活の自立生活能力評価であり、今回の対象者が外来患者と自立生活能力に大きな障害がなく、変化を捉えづらかったと思われる。今後は、社会的役割遂行や職業能力などより高い社会的機能の評価尺度を用いるなどの工夫が必要と思われた。

## 3) DUPと認知機能・社会機能との関連

Loebelら(1992)によりDUPが予後の予測因子であると報告して以降、早期介入の重要性が指摘されている。Perkinsら(2005)は、43の論文をメタ解析し、DUPが長いほど予後が不良で、短いほど予後が良好であったと報告している。一方で、Goldbergら(2009)の報告によると、102人の初発統合失調症患者に対して6カ月後まで追跡した結果、DUPの長期化が治療初期の認知機能の低下もしくは治療反応性の乏しさとは相関しなかった。さらに、早期治療介入は精神症状の改善のために重要であるが、認知機能とは関連がみられなかったと報告するなど、一貫しない。その背景

には、患者の想起バイアス・治療内容の質・対象選択バイアスなど様々な因子が関連していると Perkins ら (2005) は指摘している。本研究において、DUP と認知機能・社会機能の予後との関連はみられなかったが、対象数が少ないためである可能性が考えられ、今後も検討していく必要がある。

## 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、池淵恵美：社会生活技能訓練 (SST) は統合失調症の予後改善にどの程度貢献できるか。精神医学 53:151-159, 2011 査読なし

2、袖山明日香ほか：WCSTを用いた認知機能リハビリテーションー神経心理テストの成績は改善するか。精神医学 52:385-392, 2010 査読あり

3、池淵恵美ほか：認知機能リハビリテーションー統合失調症の治療にどう活用できるか。精神医学 52:6-16, 2010 査読あり

4、池淵恵美：統合失調症の認知機能リハビリテーション。神経心理学, 26:196-203, 2010 査読なし

5、池淵恵美：リカバリーを支援するための技術総論。精神科臨床サービス 10:502-507, 2010 査読なし

[学会発表] (計10件)

1、松田 康裕、初瀬 記史、池淵 恵美。統合失調症初回エピソードの認知機能障害の経過と発症5年経過群との比較、第30回日本社会精神医学会、平成23年3月4日、奈良

2、池淵恵美。働くことをどう支援するかー障害を持つ人もともに働ける社会へ。第30回日本社会精神医学会、平成23年3月4日、奈良

3、池淵恵美：生きがいを支援するー統合失調症の外来でのサポート、第11回日精診チ

ーム医療・地域リハビリテーション研修会、平成23年1月29日、東京

4、池淵恵美。統合失調症の認知機能リハビリテーション、第18回日本精神障害者リハビリテーション学会、平成22年10月23日、北海道浦河

5、池淵恵美。精神医療の中でリカバリーを目指す、リカバリー全国フォーラム2010平成22年9月11日、東京

6、池淵恵美ほか。統合失調症の認知機能リハビリテーション、第17回日本精神障害者リハビリテーション学会、平成21年11月22日、郡山

7、池淵恵美。統合失調症の認知機能リハビリテーション、第37回日本精神科病院協会精神医学会、平成21年11月12日、高松

8、池淵恵美。統合失調症の認知機能リハビリテーション、第33回日本神経心理学会総会、平成21年9月25日、東京

9、池淵恵美。統合失調症の心理社会的治療、第105回日本精神神経学会総会、平成21年8月22日、神戸

10、渡邊由香子、木村美枝子、袖山明日香、池淵恵美、DYCSS3グループ。統合失調症の認知機能リハビリテーション NEAR による介入研究、第8回精神疾患と認知機能研究会、平成20年11月8日、東京

[図書] (計1件)

1、池淵恵美：中山書店、専門医のための精神科臨床リュミエール10 「注意障害」、2009、pp207-216

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池淵 恵美 (IKEBUCHI EMI)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：20246044