

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591707

研究課題名(和文)統合失調症の認知機能障害に対する認知矯正療法の効果に関する無作為化対照比較試験

研究課題名(英文) A randomized controlled trial on the efficacy of cognitive remediation therapy against cognitive disorder in schizophrenia.

研究代表者

中込 和幸 (NAKAGOME, KAZUYUKI)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床研究推進部・部長

研究者番号：30198056

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：認知矯正療法(NEAR)のRCTについて、サンプル集積がはかどらなかったため、並行してquasi-experimentalデザインを用いて、認知機能及び近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いた前頭部での血流変化に対するNEARの効果を検証した。

統合失調症患者19名に6か月間NEARを実施し、その前後で認知機能および前頭部での血流変化を測定した。患者12名を対照群とし、6か月間の通常治療前後で評価し、群間比較を行った。対照群に比して実施群で運動機能、遂行機能の改善及び右前頭極部で有意な血流増大効果が認められた。NEARは前頭機能の活性化を介して認知機能の改善をもたらす可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Not enough sample size was recruited for RCT of NEAR. Therefore, a quasi-random study was run in addition, using 19 patients with schizophrenia participating in the NEAR session lasting for 6 months (NEAR group) and 12 being treated as usual for the same period (TAU group). Cognitive function change as well as the change in the hemodynamic response to a working memory task (2-back) in the frontal area within 6 months was compared between groups. NEAR group showed a significant improvement in motor and executive function as well as a significant increase in the hemodynamic response in the right frontopolar area as compared to TAU group. It was suggested that NEAR may improve cognitive function through its enhancing effect on frontal cortex activity.

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

わが国では、2002年12月に社会保障審議会障害者部会精神障害分会報告書「今後の精神保健医療福祉施策について」の中で、脱施設化の方向性が明記され、患者の生活の場を病院から地域へ移行する動きが進められている。地域社会での自立生活を実現するためには、日常生活における機能、すなわち社会機能の改善が必要となる。統合失調症の社会機能の障害には認知障害が深く関わっていることが指摘されている。したがって、入院中心から地域社会での治療を推し進める上で、認知機能の改善を目指した治療法の開発は社会的にも重要な意義をもつ。

統合失調症の社会機能の改善を念頭においた治療戦略としては、認知機能改善作用をもつ非定型抗精神病薬の有用性が期待されていたが、その効果が限定的であることが次第に明らかにされてきた (Corrigan et al., 2003)。一方、心理社会的治療法として、認知矯正療法が注目されている。従来の心理社会的リハビリテーションとは異なり、神経可塑性に働きかけている可能性がいくつかの研究から示唆されている (Wexler et al., 2000; Wykes et al., 2002, 2003; Eack et al., 2010)。一方、McGurkら (2007) のメタ解析によれば、様々な技法を用いた認知矯正療法は視覚学習・記憶以外の認知機能全般にわたって 0.39-0.54 の効果サイズが得られることが明らかにされた。社会機能に関しても 0.35 の効果サイズが得られており、とくにその他の心理社会的治療と組み合わせることで、0.47 の効果サイズが得られることが示されている。

認知矯正療法のうち Medalia らによって開発された NEAR (Neuropsychological Educational Approach to Remediation) は、教育用コンピュータソフトを用いて、患者の学習パターン、認知における問題領域やニーズに焦点をあて、学習に対する動機付けを高めることを重視した技法である (Medalia et al., 2002)。わが国では、研究代表者の前任地である鳥取大学で NEAR がわが国にはじめて導入され、4つの関連施設とともに quasi-experimental design にて、41名の統合失調症および統合失調感情障害患者に対して6ヶ月間 NEAR を実施し、その認知機能に対する影響を検討した。その結果、対照群に比して言語記憶、作業記憶、言語流暢性、注意・速度の各領域で有意な改善効果が得られた (Ikezawa et al., 2011)。そこで次には、多施設共同 RCT (randomized controlled trial) での検証が必要と考えられた。

一方、研究代表者が研究開始直後に鳥取大学から転出することとなり、新たな勤務地では、認知矯正療法は全く実施していなかったため、実施のための準備段階からのスタートを余儀なくされた。前任地の鳥取大学では、研究分担者によって RCT を継続することとなったが、研究代表者の転出に伴い、被験者

リクルートが滞る可能性が懸念された。そこで、よりリクルートしやすい quasi-experimental design を用いて、NEAR の神経可塑性への影響について、比較的新しく、非侵襲的な脳画像計測法である NIRS (Near infrared red spectroscopy) を用いた検証を追加した。

2. 研究の目的

(1) NEAR を用いた RCT

海外では、すでに複数の RCT によって、認知機能、社会機能、脳機能に対して有意な改善効果を示すことが報告されている。わが国では、quasi-experimental study design での検証はなされているが、RCT はまだない。そこで、NEAR の認知機能や社会機能に及ぼす影響について、わが国におけるエビデンスを得ることを目的とする。

(2) 神経可塑性に対する NEAR の影響

認知矯正療法によって、脳血流の活性化 (機能) や脳構造において、有意な改善効果がみられることは、海外からいくつか報告がなされている。従来の研究については、必ずしもサンプル数が十分とはいえなかったが、Eackら (2010) は 53名の統合失調症患者を対象に、認知矯正療法が脳構造に対して良好な影響を及ぼすことを明らかにしている。ただし、トライアル期間が2年間と長く、実臨床とそぐわない方法をとっており、一般的な3-6か月の期間で、どのような変化がみられるかについての検証はまだ十分なされていないと言いはる。そこで、本研究では、比較的侵襲的な脳画像計測法である NIRS を用いて、治療前後での前頭部での血流の活性化に対する NEAR の効果を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) NEAR を用いた RCT

DSM-IV にて統合失調症・統合失調感情障害と診断され、デイケアあるいは作業所に週に2回以上通所している患者で、主治医、本人ともに NEAR 治療を希望する者を NEAR 群と待機群に無作為に振り分ける。NEAR 群、待機群ともにベースライン、3ヵ月後、6ヵ月後の3ポイントで評価を行う。待機群は3ヵ月後より NEAR を開始し、NEAR 群は原則的に6ヶ月間 NEAR を継続する。NEAR は、週に2回、約1時間のコンピュータゲームを用いた認知訓練セッションと週に1回、約40分のグループミーティングのセッションからなる。評価項目は、認知機能: MCCB-J、BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)、SCoRS (Schizophrenia Cognition Rating Scale)、社会機能: modified SFS/SAS、精神症状: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) をそれぞれ用いて評価を行う。

(2) 神経可塑性に対する NEAR の影響

DSM-にて統合失調症・統合失調感情障害と診断され、主治医、本人ともに NEAR 治療を希望する者に NEAR を 6 か月間実施し、その前後でそれぞれ評価を行う (NEAR 群)。また、対照群として通常治療を受けている患者に対して、同じ評価を 6 か月間隔で行う (TAU 群)。両群は無作為化にて得られたものではなく、研究デザインは quasi-experimental である。NEAR は、週に 2 回、約 1 時間のコンピュータゲームを用いた認知訓練セッションと週に 1 回、約 40 分のグループミーティングのセッションからなる。評価項目は、認知機能: BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)、精神症状: PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)、脳機能画像: 作業記憶課題 (2-back) 遂行時の NIRS、をそれぞれ用いて評価を行う。

4. 研究成果

(1) NEAR を用いた RCT

研究開始直後に研究代表者が転出したためと、おそらく患者側の研究デザイン (ランダム化) に対する抵抗感から、サンプル集積ははかどらなかつた

現況については、NEAR を修了した者が NEAR 実施群で 4 名、NEAR 待機群で 3 名、現在進行中の者が 3 名である。また、統計解析ができるほどのサンプル数は集積されていないが、両群とも NEAR 実施前後で改善する傾向が認められる (図 1)。

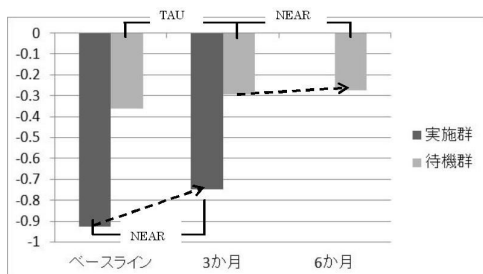


図 1 NEAR による BACS composite score の変化

(2) 神経可塑性に対する NEAR の影響

NEAR 群 19 名、TAU 群 12 名が研究に参加した。TAU 群では、NEAR 群に比して有意に発症年齢が若く、罹病期間が長く、抗精神病薬の 1 日服用量 (CP 換算) は低かった。BACS については NEAR 群の前後比較で言語記憶、運動速度、注意と情報処理速度、遂行機能と総合評価において有意な改善が認められた。TAU 群との比較では、発症年齢、罹病期間、抗精神病薬の 1 日服用量で補正後も、運動機能、遂行機能および総合評価において TAU 群に比して NEAR 群で有意な改善効果が認められた。精神症状については、NEAR 群で陽性症状において、有意な改善効果が認められた。

また、前頭部での作業記憶課題による血液量変化については、TAU 群に比して NEAR 群で両外側前頭皮質、左腹側前頭皮質、右前頭極部で有意な血液量変化の増大が認められた (図 2)。発症年齢、罹病期間、抗精神病薬 1 日服用量で補正したところ、右前頭極部において有意な群間差は保たれた。

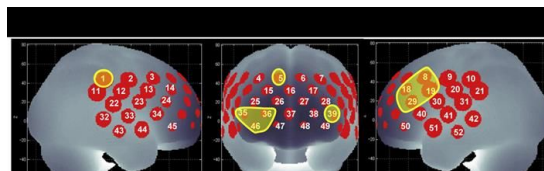


図 2 TAU 群に比して、NEAR 群で有意な血液量変化の増大が認められた部位

さらに、NEAR 群では、BACS での言語記憶スコアの改善と右前頭側頭部での血液量変化の増大、言語流暢性スコアと右前頭極部周辺の血液量変化の増大との間に有意な正の相関が認められた (図 3)。NEAR は前頭部での神経活動を活性化する効果を介して認知機能の改善をもたらす可能性が示唆された。

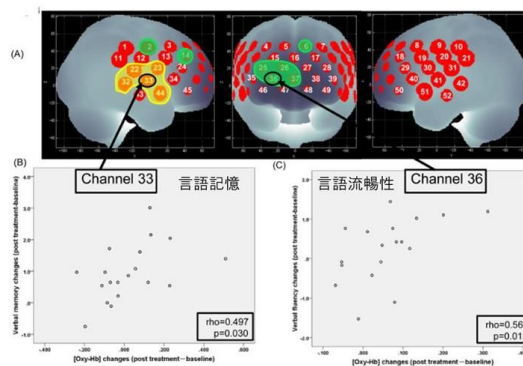


図 3 BACS の言語記憶スコア、言語流暢性スコアと NIRS における血液量変化の増大との間に有意な相関が認められた部位および関連性

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 9 件)

(総説)

1) 最上多美子, 中込和幸. 認知矯正療法による予後改善 - NEAR を中心に. 特集・統合失調症の予後改善に向けての新たな戦略. 精神医学, 53(2), 143-149, 2011. 査読無

2) 中込和幸. 第 12 回 感情・行動・認知研究会 シンポジウム 「うつ病の最新疫学と臨床」 うつ病の認知機能と NIRS・脳機能画像. 分子精神医学, 11(3), 83-85, 2011. 査読無

3) 中込和幸 . 認知リハビリテーションに情動の視点を加える . 特集 精神療法における認知・行動・情動 . 精神神経学雑誌 , 113(11), 1102-1108, 2011 . 査読無

4) 最上多美子 , 池澤聡 , 兼子幸一 , 朴盛弘 , 中込和幸 . 統合失調症の認知機能障害に対する認知矯正療法の効果 . 日本神経精神薬理学雑誌 , 31 , 245-249 , 2011 . 査読無

5) 最上多美子 , 池澤聡 , 兼子幸一 , 中込和幸 . 認知矯正療法 NEAR について . Schizophrenia Frontier, 13(1), 24-27, 2012 . 査読無

6) 中込和幸 . 統合失調症の社会的転帰の改善を踏まえた認知機能障害への治療的アプローチ 社会認知と動機づけ . Schizophrenia Frontier, 13(1), 34-41, 2012 . 査読無

(原著論文)

1) 最上多美子 , 池澤聡 , 長田泉美 , 木村一朗 , 岡純子 , 速水淑子 , 廣江ゆう , 安井いづみ , 片山征爾 , 河野倫子 , 加藤明孝 , 足立典子 , 兼子幸一 , 中込和幸 . 内発的動機づけの役割に焦点化した認知機能リハビリテーション NEAR . 精神医学 , 53(1): 49-55, 2011 . 査読有

2) Ikezawa S, Mogami T, Hayami Y, Sato I, Kato T, Kimura I, Pu S, Kaneko K, Nakagome K. The pilot study of a Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation for patients with schizophrenia in Japan. Psychiatry Res. 195:107-110,2012.10.1016/j.psychres.2011.07.020 , 査読有

3) Pu S, Nakagome K, Yamada T, Ikezawa S, Itakura M, Satake T, Ishida H, Nagata I, Mogami T, Kaneko K. 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(1-3): 87-95, 2014. 10.1016/j.schres.2014.01.031 , 査読有

[学会発表](計 3 件)

1) 中込和幸 . 統合失調症の認知機能障害に対する心理社会的アプローチ . 大会企画シンポジウム , 第 19 回日本精神障害者リハビリテーション学会 , 京都 (常照ホール) , 2011 年 11 月 .

2) 中込和幸 . 認知リハビリテーションについて . 第 20 回日本精神障害者リハビリテーション学会 , 横須賀 (神奈川県立福祉保健大学) , 2012 年 11 月 .

3) Nakagome K. The dissemination process of NEAR in Japan. Morning Symposium: Future directions for cognitive remediation. Cognitive Remediation in Psychiatry, New York, 2013, June.

[図書](計 1 件)

1) Nakagome K, Mogami T. 9 Treatment-resistant schizophrenia. In Lauriello J and Pallanti S (eds.), Clinical Manual for Treatment of Schizophrenia. American Psychiatric Publishing, Washington DC, pp.341-380, 2012.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中込 和幸 (NAKAGOME, Kazuyuki)
独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・病院臨床研究推進部・部長
研究者番号 : 30198056

(2)研究分担者

最上 多美子 (MOGAMI, Tamiko)
鳥取大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号 : 80368414

兼子 幸一 (KANEKO, Koichi)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号 : 50194907