

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25871170

研究課題名(和文)統合失調症におけるワーキングメモリ障害の神経基盤解明とリハビリテーション法の開発

研究課題名(英文)Development of the Rehabilitation method for working memory impairment in patients with schizophrenia

研究代表者

竹田 和良 (Takeda, Kazuyoshi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院・医員

研究者番号：00631342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症の認知機能障害は、社会的転帰と強く相関しており、適切な介入が必要であるが、その評価・治療法は十分には確立していない。本研究では、ワーキングメモリ障害に焦点を当て、神経基盤に基づいたワーキングメモリ障害のリハビリテーション法を開発することを目的とした。開発したリハビリテーションを週2回3か月間実施したところ、統合失調症患者12名において、リハビリ前後で有意な機能改善効果が得られ、その有効性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In patients with schizophrenia, it has been widely accepted that cognitive impairments such as processing speed, attention/vigilance, working memory, verbal learning, visual learning, executive function and social cognition are closely related to the impairment of social functioning. However, the assessment and the treatment of these cognitive impairments have not been fully established. In the present study, we focused on the impairment of working memory, and tried to develop the rehabilitation method based on the neural basis of working memory. By using our developed rehabilitation method, we found that the BACS composite score in post-rehabilitation was significantly higher than that in pre-rehabilitation, suggesting that the our developed rehabilitation method focused on working memory is effectively to improve cognitive functions in patients with schizophrenia.

研究分野：精神神経科学

キーワード：統合失調症 認知リハビリテーション ワーキングメモリ 認知機能障害

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知機能障害は、統合失調症患者の社会適応や就労などの機能的転帰に強く関連しており (Green et al, 1995, 2000), これを適切に評価し治療することが重要である。現在までに統合失調症の認知機能障害として、言語学習/処理速度/注意・覚醒/ワーキングメモリ/視覚学習/推論と問題解決/社会認知の7つの認知機能が抽出され (Nuechterlein et al, 2004), BACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) などの認知機能評価尺度が開発され、日本語版が利用可能である (Kaneda et al, 2007)。しかし、これらの評価尺度が、認知神経科学で明らかになった各認知機能の神経機構を十分に反映しているとは言い難いことも指摘されている (Carter and Barch, 2007)。

(2) 治療においては、非定型抗精神病薬等の既存薬物は、認知機能改善薬としてのエビデンスに乏しいことが示されている (Buchanan et al, 2010)。一方、米国の Medalia らが開発した NEAR (neuropsychological educational approach to cognitive remediation) などの一部の認知リハビリテーションの効果を示されつつある (McGurk et al, 2007; Wykes et al, 2011) が、認知リハビリの各構成要素がいかなる認知機能領域の改善に寄与するのかは不明であり、その改善効果の神経基盤は不明である。

2. 研究の目的

(1) 統合失調症の認知機能障害の治療法として、神経基盤に基づいた認知リハビリテーション法を開発し、その効果を検証することを目的とした。

(2) そのため、本研究では、認知機能障害のうち、比較的障害の程度が強く、神経基盤に関する先行研究が豊富であるワーキングメモリ障害に焦点を当てた。

3. 研究の方法

(1) ワーキングメモリとその特徴

ワーキングメモリは、「言語理解、推論といった高次認知課題の解決のために、必要な情報を必要な時間だけ能動的に保持し、それに基づいて情報の操作を行い、不必要になった情報を更新する機構」と定義される (Baddeley, 2000)。その神経機構は、主として情報保持機構 (音韻ループ、視空間的記憶メモ) と情報処理機構 (中央実行系) で構成されるが、統合失調症患者では、情報の処理機構がより障害されている (Barch and Cease, 2012)。そこで、情報処理をより必要とするワーキングメモリ課題を用いて、ワーキングメモリに特化したリハビリテーションを開発しようと試みた

(2) リハビリの構成

その有効性が示されている NEAR の方略に準じて構成した。具体的には、週に2回、約45分間/回のコンピュータセッションと週に1回、約45分の言語セッションで構成した。コンピュータセッションでは、患者は選定した複数のリハビリテーション用ソフトに取り組み、言語セッションでは、リハビリテーション課題と日常生活行動を結びつけ、動機づけを高める集団ミーティングを実施した。リハビリテーション用ソフトは市販されている種々の学習用ソフトの中からワーキングメモリ課題を抽出・選択し使用した。

ソフトの使用方法や言語セッションにおけるワーキングメモリの説明や日常生活場面との bridging のため、各セッションのマニュアルを作成した。

(3) リハビリ方法

対象

DSM- の診断基準により統合失調症と診断された、当院に通院している同意能力のある成人患者12名 (物質/アルコール乱用・

依存症，精神発達遅滞，頭部外傷歴，広汎性発達障害，認知症疾患の患者は除外)

期間・評価

3 か月間、(2)で示した構成でリハビリテーションを実施し、リハビリテーション前後での心理検査の結果を比較・検討した。心理検査はリハビリ実施者と異なる者が評価した。

(4)リハビリの評価項目

精神症状評価

PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale)

認知機能評価

BACS

4 . 研究成果

(1)脱落率

本研究のリハビリにおいて、参加した統合失調症患者 12 名全員が、3 か月間リハビリを継続することができた。

(2)改善効果

PANSS の得点については、リハビリ前後で有意な差は見られなかった。BACS の composite score は平均 0.670(z-score)改善しており、有意な改善効果が得られた(t-test, $p<0.05$)。

(3)認知リハの質と効果検証

これまでの先行研究において、種々の認知矯正療法(CRT)の有効性が報告されている一方、CRT に関する RCT の質についての検討は必ずしも十分行われていなかった。先行研究の CRT メタアナリシスで使われた 38 の研究の臨床試験評価尺度 (Clinical Trials Assessment Measure, CTAM)値と認知機能の効果サイズについて検証したところ、CTAM65 点以上の質の高い研究のみで相関を検討すると、認知機能の効果サイズと CTAM 値に有意な負の相関がみられた($r=-0.651$, $p=0.022$,

Spearman)。この結果は、CRT を用いた研究結果の検証の際には、リハビリの質に注意する必要があることを示している。この点に留意した正確なリハビリテーション効果を明らかにするため、RCT 研究を実施し、本研究で開発したリハビリテーションの有効性を今後検証する予定である。

<引用文献>

- 1) Baddeley, A. The episodic buffer: a new component of working memory? Trends Cogn Sci, 4(11):417-423, 2000.
- 2) Barch, D.M. and Cease, A, Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms, Trends Cogn Sci, 16(1):27-34, 2012.
- 3) Buchanan, R.W. et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements, Schizophr. Bull, 36:71-93, 2010.
- 4) Carter, C.S., and Barch, D.M. (2007). Cognitive neuroscience-based approaches to measuring and improving treatment effects on cognition in schizophrenia: the CNTRICS initiative. Schizophr Bull 33, 1131-1137.
- 5) Green M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? Am.J. Psychiatry, 153(3): 321-330, 1995.
- 6) Green M.F, et al, Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr. Bull, 26(1):119-136, 2000.
- 7) Kaneda, Y, et al, Brief assessment of cognitive in schizophrenia: validation of the Japanese version, Psychiatry and Clinical Neurosci, 61:602-609, 2007
- 8) McGurk, S.R., Twamley, E.W., Sitzer, D.I., McHugo, G.J., and Mueser, K.T. (2007). A meta-analysis of cognitive remediation in

schizophrenia. Am J Psychiatry 164,
1791-1802.

- 9) Nuechterlein, K.H, et al, Identification of separable cognitive factors in schizophrenia, Schizophr. Res, 72(1):29-39, 2004
- 10) Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S.R., and Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. Am J Psychiatry 168, 472-485.

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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

- (1) 萩谷 久美子, 小澤幸世, 芦田紗綾香, 竹田和良, 中込和幸. 短期間の介入による認知リハビリテーション NEAR の効果. 日本精神障害者リハビリテーション学会, 2015 年 12 月 4 日、高知市文化プラザかるぼーと.

[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 和良 (TAKEDA kazuyoshi)

国立精神・神経医療研究センター・病院・
医員

研究者番号 : 00631342

(2)研究分担者

なし

以上