

〈原著論文〉

統合失調症、発達障害、感情障害に対する認知リハビリテーション (NEAR: Neuropsychological and Educational Approach to cognitive Remediation) の効果に関する検討

北村 直也^{1, 2)}

1) 川崎医科大学精神科学,
2) 医療法人千水会 赤穂仁泉病院

抄録 近年、様々な精神疾患において認知機能障害があることが分かってきており、それらは日常生活や社会生活に大きな影響を及ぼしている。投薬によって精神症状が改善しても、認知機能障害の影響で家庭生活や社会生活に支障を来し、病前と同様の生活に復帰できないことが多い。それらを改善する方法として注目されているのが認知リハビリテーションである。なかでも NEAR (Neuropsychological and Educational Approach to cognitive Remediation) は、学習理論と教育原理を背景に、パソコンソフトを使用するセッションと、生活における認知機能を話し合うセッションから成る、統制のとれたプログラムである。著者は平成23年から NEAR を実施してきた。NEAR は元々統合失調症における認知機能障害のトレーニングプログラムとして開発されたものであるが、同時に発達障害や感情障害に対しても NEAR を実施してきた。本研究での解析症例は、統合失調症群12例、発達障害群13例(広汎性発達障害、注意欠陥/多動性障害、特定不能の学習障害)、感情障害群5例(うつ病性障害、双極性障害)である。NEAR の前後で測定した認知機能評価尺度(BACS: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)を解析したところ、統合失調症群における運動機能、感情障害群における遂行機能などを除き、ほとんどの項目で改善傾向を認めた。各疾患別に NEAR 前後の BACS 下位検査平均値を比較すると、運動機能において発達障害群が統合失調症群に比べ有意に改善し、遂行機能において統合失調症群が感情障害群に比べ有意に改善した。NEAR 前後の BACS 下位検査のプロフィールも疾患ごとに特徴的であった。NEAR は発達障害など統合失調症以外の精神疾患に対しても有効であり、疾患ごとに効果の現れ方が異なることが示唆された。

doi:10.11482/KMJ-J43(1)29 (平成29年4月11日受理)

キーワード：精神疾患における認知機能障害、認知矯正療法、認知機能評価尺度

緒言

認知機能とは、感覚系 (Sensory Systems)、方略とプランニング：運動系 (Strategies and Planning: Motor System)、注意 (Attention)、記憶 (Memory)、言語 (Language)、思考と心象

(Thought and Imagery)、情動 (Emotion)、意識 (Consciousness) とともに、覚醒度 (Vigilance, Arousal)、集中 (Concentration)、知性 (Intelligence)、遂行 (Performance, Motor Performance) などにおよぶ広範な脳機能を指す¹⁾。これらの脳機能は、

別刷請求先
北村 直也
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
川崎医科大学精神科学

電話：086 (462) 1111
ファックス：086 (462) 1199
Eメール：n-kitamura@med.kawasaki-m.ac.jp

様々な脳の局在とそれぞれの連関から成り立っていることが知られている。統合失調症においては、幻覚や妄想といった陽性症状や、感情鈍麻、意欲低下といった陰性症状が特徴的であるが、統合失調症患者は対人関係、日常生活機能、就労といった社会的機能に支障をきたし、投薬によって陽性症状が消失しても社会生活を送ることは非常に困難である。Greenらは統合失調症の社会的機能は、陽性症状や陰性症状よりも認知機能障害との関連が強いことを指摘した^{2,3)}。統合失調症患者の縦断的研究によって、初回エピソードを発症する10年ほど前から認知機能低下が生じており⁴⁾、発症から10年経過しても認知機能障害は存在していることが明らかになった⁵⁾。そのため、米国では統合失調症の認知機能障害改善に向けた治療法の開発を目指して、MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Initiativeが発足した。そこでは統合失調症の標準的な認知機能評価法としての主要な認知機能領域をカバーする検査バッテリー (MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery) の確立が目的とされた^{3,4,6)}。MCCBでは「処理速度」「注意/覚醒」「ワーキングメモリ (作動記憶)」「言語学習」「視覚学習」「推論と問題解決」「社会認知」の7つの認知ドメイン (認知領域) が選択され、最終的に10のテストバッテリーが決定された。現在は日本を含む23言語に翻訳されている⁷⁾。これに先立ち、統合失調症患者の認知機能を幅広く、また簡便に評価しうる尺度としてKeefeらによって開発されたのがBACS (The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia)である⁸⁾。BACSは「言語記憶」「作動記憶」「運動機能」「言語流暢性」「処理速度」「遂行機能」の6つの認知ドメインを評価する検査で構成されており、兼田らによって日本語版が作成され、信頼性、妥当性が証明されている⁹⁾。BACSで測定されるこれらの認知機能を神経認知 (neurocognition) と呼ぶ。神経認知機能に対するリハビリテーションによって社会的機能転帰の改善が期待されたが、改善効果は限定的で

あった^{10,11)}。その後、神経認知以外に情動や人間関係などに関わる社会認知 (social cognition) が注目されるようになった。社会認知とは、「他者の意図や性向を受け止める人間としての能力を含む、社会的交流の根底にある精神機能」と定義され¹²⁾、「表情知覚、社会知覚」「結論への飛躍」「原因帰属バイアス」「心の理論」などが含まれる¹³⁾。神経認知は社会認知を介在して、また直接的に社会的行動に影響する。社会的行動に影響を与える因子として、他に社会的問題解決があるが、これには神経認知の中でも思考の発散性、流暢性機能が反映される発散的思考が影響を与える¹⁴⁾。

認知機能障害を直接的な治療ターゲットとして社会的機能の改善を目指す認知機能リハビリテーションは、認知適応療法と認知矯正療法の2つに大きく分けることができる¹⁵⁾。認知適応療法は認知機能障害を代償するために環境の修正を行う代替戦略である。認知矯正療法は認知機能の改善を目指して社会的転帰の向上を目指すトレーニングである。

認知機能障害は統合失調症に限られた問題ではなく、うつ病性障害、双極性障害といった感情障害圏や、発達障害でも指摘されている。認知矯正療法は近年、双極性障害、壮年期うつ病、老年期うつ病、初発うつ病エピソード患者を含む幅広い対象への臨床研究も行われるようになってきた^{16,17,18)}。

NEAR (Neuropsychological and Educational Approach to cognitive Remediation) は認知矯正療法の1つで、Columbia大学のAlice Medaliaが開発したりハビリテーションプログラムである。日本へのNEAR導入は、平成16年Alice Medalia自身がトレーナーとなり、鳥取大学医学部で最初のワークショップが開催された。以来10年間に約150人の認定認知矯正療法士が誕生し、NEARを実施できる施設が少しずつ増えてきている。ワークショップはAlice Medaliaが監修したマニュアルに従って統制され、最後に試験に合格することで認知矯正療法士の認定を受けることができる。

医療法人千水会 赤穂仁泉病院（以下赤穂仁泉病院）では平成23年より NEAR を実施してきた。当初統合失調症患者を対象として開始したが、その後、うつ病性障害、双極性障害、発達障害に対象を広げて実施してきた。本研究では、このデータを解析し NEAR の有効性を検討した。なお、NEAR は統合失調症やうつ病性障害、双極性障害に対して行われた報告はあるが、発達障害に対して行われた報告は見当たらない。本研究は、既に実践報告のある統合失調症、うつ病性障害、双極性障害と共に、発達障害に対しても NEAR を行った点に特徴がある。

対象と方法

解析症例は、平成23年4月1日から平成28年3月31日までの間、赤穂仁泉病院において NEAR を受けた患者で、統合失調症群12例、発達障害群13例（広汎性発達障害、注意欠陥／多動性障害、特定不能の学習障害、重複あり）、感情障害群5例（うつ病性障害、双極性障害）である。全ての症例で、性別、NEAR 開始時年齢、診断、外来・入院の別、NEAR の実施セッション回数、BACS の各下位検査の結果を評価した。統合失調症群においてのみ、罹病期間、入院回数、抗精神病薬内服量（クロルプロマジン換算 mg）を評価した。研究に必要な情報は全て赤穂仁泉病院のカルテから収集した。患者 ID、名前やイニシャル、住所、現病歴、家族歴など本人を特定しうるデータは削除した。データは連結可能匿名化処理を行った後に、川崎医科大学へ集積した。本研究は川崎医科大学および川崎医科大学附属病院倫理委員会にて承認された（受付番号2547）。本研究の趣旨について、赤穂仁泉病院外来通院中の解析症例に該当する患者には、直接書面で説明し拒否の機会を与え、通院していない患者については、同院のホームページに研究内容を掲載し、拒否を希望する場合は連絡ができるように対応した。統計解析には JMP12 (SAS Institute Inc.) を使用し、本研究では有意水準 5% を統計学的に有意、10% を有意な傾向とした。

BACS は「言語記憶」「作動記憶」「運動機能」「言語流暢性」「処理速度」「遂行機能」の6つの認知ドメインを評価する検査で構成されている⁹⁾。言語記憶はそれぞれが無関係の15の単語を音声で呈示し、覚えているものを答えるというやりとりを5回繰り返す。作動記憶は提示した数字を小さい順に並べ変える検査で、数字は2桁から1つずつ増えて最後は8桁になる。運動機能はプラスチック製のコイン100枚を、60秒間に両手で同時に1枚ずつケースに入れる枚数を数える。言語流暢性は、特定の文字（例えば“か”）で始まる言葉を、60秒間、思いつくだけ答える『文字流暢性』と、1つのカテゴリー（例えば“動物”）に属する言葉を、60秒間、思いつくだけ答える『意味流暢性』からなる。処理速度は、特定の記号に対応した1～9までの数字を、順不同に並んだ記号の下に、90秒間、できるだけ多く書き写していく検査である。遂行機能は『ロンドン塔』と呼ばれるもので、3本の長さの違う棒と色の異なる3つの玉を使って、スタートの状態から、呈示された状態へ、最小の手順で入れ替える回数を考える課題である（棒の長さによって刺せる玉の数が異なる）。全所要時間は約40分である。各検査で得られた得点は、各年代の健常者平均を0としてZスコアで表記される。Zスコアが $-0.5 \geq > -1.0$ を軽度障害、 $-1.0 \geq > -1.5$ を中等度障害、 $-1.5 \geq$ を重度障害と評価する。

NEAR は小集団で行うプログラムであり、内発的動機付けを重要視している点が特徴である¹⁹⁾。内発的動機付けとは、「金銭や食べ物、名誉、義務、賞罰、強制などによってもたらされる“外発的動機付け”」と対比され、「賞罰に依存せず、好奇心や関心など、心の中の満足感を得ることによってもたらされる動機付け」をいう²⁰⁾。NEAR の理論的背景として、行動と学習理論、教育心理学がある²¹⁾。行動と学習理論は表1に示すようなテクニックが含まれ、患者が標的行動を獲得するために、治療スタッフはこれらの理論を利用することを求められる。教育心理学は表2に示すようなテクニックが含ま

表1 行動と学習理論 (文献21より改変)

無誤謬学習	課題の難易度を注意深く徐々に上げることで、患者が試行錯誤の過程を経ずに学習し、段階的に難易度が高くなる課題に肯定的な姿勢で取り組むことを可能にする。患者は確実に成功すると判断される課題から始め、ゆっくりと難易度を高くする。
反応形成 肯定的フィードバック	標的行動を設定し、最終的には標的行動を達成するために、系統立てて行動を強化するプロセス。時間厳守、出席、課題の持続的な取り組みなどの行動を強化する。肯定的なフィードバックをタイミングを変えながら与えることで行動を反応形成させていく。
プロンプト	問題に対して正解を教えるのではなく、正解に導く開かれた質問をするもの。これによって課題への取り組み、自信、積極的な学習スタイルが促進される。
モデリング	プロンプトだけでは問題解決に至らない場合に、短期目標の到達という状況においてのみ、解決法を提示すること。
般化	学習したスキルや行動を、訓練外の状況に应用すること。生活上の多様な環境で標的行動を可能にするために、多様な状況で複数の刺激と組み合わせられた標的行動を課題にすることが理想的である。
ブリッジング	言語セッションにおいて、習得された認知スキルがどのように日常生活と関連しているかを、集団で議論することによって般化を促す。

表2 教育心理学 (文献21より改変)

文脈化	課題が実用的であり、患者の日常生活に関連付けられていること
個人化	患者の興味や好みに沿った課題を選ぶこと
学習者の制御	課題選択や難易度、オプションなどを、学習者自身が選ぶことができること

れ、これらによって内発的動機付けが高まる結果、参加者の学習が進み、認知機能が改善すると考えられている。また NEAR は学習にコンピュータソフトを使うことが特徴的である。コンピュータは複数の感覚に訴えるフィードバックが可能であり、望ましい行動を強化することで成功に導き自信を育て、それによって学習における喜びが促進される。コンピュータソフトでは難易度が個人向けに調節でき、個人向けに文脈化することができる。人によるフィードバックと異なり、客観的なフィードバックを徹底することが可能である。NEAR で利用されるコンピュータソフトは、励ましと肯定的なフィードバックを与えるようにプログラムされている。コンピュータソフトを使ったトレーニング (コンピュータセッション) に加え、NEAR では日常生活や社会生活と認知機能との関係を話し合うセッション (言語セッション) を受ける。これにより、改善した認知機能を実生活へ般化させることを目指す。NEAR に参加できる患者は、①年齢は13歳～65歳、②知的レ

ベルは境界域以上、③読み取りレベルが小学4年生以上、④現時点で物質及びアルコール乱用者ではない、⑤何らかの中毒における解毒から1ヵ月以上経過している、⑥過去3年間に頭部外傷歴がない、⑦セッションの間座っている程度に精神症状が安定している、が最低限の基準とされている²⁰⁾。参加が決まればインテーク (面接、聞き取り) を行い、患者の生活での困りごとや認知スタイルなどを聴取するとともに、NEAR へ興味を持たせ、プログラムに引き込むことが推奨される。参加者は週に2回、コンピュータセッションおよび言語セッションを、1回1時間～1時間半、5～6ヵ月間続ける (合計約50セッション)。

結果

解析症例は、統合失調症群12例、発達障害群 (広汎性発達障害、注意欠陥/多動性障害、特定不能の学習障害、重複あり) 13例、感情障害群 (うつ病性障害、双極性障害) 5例の計30例であった (すべて、精神疾患の診断・統計マ

ニユアル DSM-IV-TR²²⁾ に準拠して診断). NEAR 開始時年齢, 性別, 入院・外来の別, NEAR セッション回数には疾患群間で有意差はなかった. 統合失調症群において, 罹病期間は 208.2 ± 127.3 カ月 (平均 \pm 標準偏差, 以下同様), 入院回数は 4.2 ± 3.1 回, 抗精神病薬内服量 (クロルプロマジン換算 mg) は 963.5 ± 790.5 mg であった (表 3).

NEAR 前後で各疾患群の BACS 下位検査 (Z スコア) はほとんどが上昇した. 統計学的に有意であったのは, 統合失調症群の言語機能 ($p=0.039$, Wilcoxon 符号付順位検定, 以下同様), 作動記憶 ($p=0.027$), 処理速度 ($p=0.0010$),

遂行機能 ($p=0.0005$), 発達障害群の言語記憶 ($p=0.0076$), 作動記憶 ($p=0.032$), 運動機能 ($p=0.0001$), 遂行機能 ($p=0.0063$) であった. 発達障害群の言語流暢性 ($p=0.055$) および, 感情障害群の言語記憶 ($p=0.063$), 運動機能 ($p=0.063$) において有意傾向を認めた (表 4, 図 1). NEAR 前の BACS 下位検査平均値を疾患群ごとに比較したところ, 言語記憶および遂行機能において, 感情障害群が統合失調症群に比べ有意に高く (言語記憶: Z スコア -0.92 v.s. -2.28 , $p=0.040$, 遂行機能: 0.47 v.s. -1.04 , $p=0.018$, Mann-Whitney-U 検定, 以下同様), 運動機能において, 統合失調症群が発達障害

表 3 患者背景

	統合失調症群 N=12	発達障害群 N=13	感情障害群 N=5	p 値
*NEAR 開始時年齢	42.0 ± 10.7 (27-62)	34.6 ± 7.7 (23-47)	40.8 ± 2.4 (37-43)	n.s.
#性別 (男%)	58.3	84.6	100	n.s.
#入院・外来 (外来%)	75.0	92.3	100	n.s.
*セッション回数	32.0 ± 8.7 (17-50)	37.2 ± 7.5 (18-46)	36.8 ± 5.4 (28-42)	n.s.
罹病期間 (月)	208.2 ± 127.3 (14-456)	—	—	—
入院回数 (回)	4.2 ± 3.1 (0-10)	—	—	—
抗精神病薬 クロルプロマジン 換算 (mg)	963.5 ± 790.5 (95-2352)	—	—	—

平均 \pm 標準偏差 (最小-最大) *Mann-Whitney-U 検定 #Pearson χ^2 検定

表 4 各疾患群の NEAR 前および後の BACS 下位検査 (Z スコア)

	統合失調症群 N=12			発達障害群 N=13			感情障害群 N=5		
	前	後	P 値	前	後	P 値	前	後	P 値
言語記憶	-2.28 (1.11)	-1.84 (1.28)	0.039*	-1.28 (1.27)	-0.55 (1.21)	0.0076**	-0.92 (1.09)	0.01 (1.10)	0.063†
作動記憶	-1.31 (0.94)	-0.83 (1.33)	0.027*	-0.41 (1.74)	-0.07 (1.48)	0.032*	0.07 (1.27)	0.69 (0.91)	0.25
運動機能	-1.95 (1.82)	-2.02 (1.89)	0.43	-3.98 (2.00)	-2.12 (1.21)	0.0001***	-2.96 (0.50)	-1.91 (1.43)	0.063†
言語 流暢性	-1.06 (1.05)	-0.61 (1.13)	0.11	-1.07 (0.99)	-0.70 (1.14)	0.055†	-0.26 (0.61)	-0.04 (1.22)	0.41
処理速度	-1.73 (1.21)	-1.20 (1.04)	0.0010**	-1.56 (0.89)	-1.38 (1.15)	0.19	-0.52 (1.05)	-0.16 (1.23)	0.22
遂行機能	-1.04 (1.28)	0.12 (1.14)	0.0005***	-1.33 (2.37)	-0.15 (1.20)	0.0063**	0.47 (0.68)	0.30 (0.32)	0.69

平均 (標準偏差) † $p<0.1$, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$ Wilcoxon 符号付順位検定

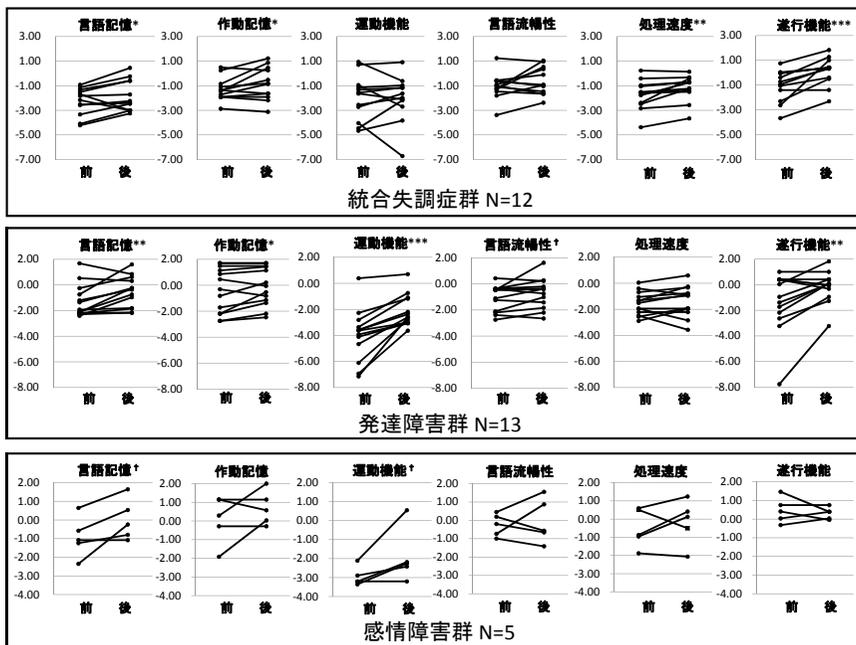


図1 各疾患群のNEAR前後のBACS下位検査の変化(Zスコア)
 前:NEAR実施前, 後:NEAR実施後
 †p<0.1, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 Wilcoxon符号付順位検定

表5 NEAR前および後の各疾患群のBACS下位検査(Zスコア)

	NEAR前				NEAR後			
	統合失調症群 N=12	発達障害群 N=13	感情障害群 N=5	P値	統合失調症群 N=12	発達障害群 N=13	感情障害群 N=5	P値
言語記憶	-2.28 (1.11)	-1.28 (1.27)	-0.92 (1.09)	0.040* (S < M)	-1.84 (1.28)	-0.55 (1.21)	0.01 (1.10)	0.018* (S < D) 0.035* (S < M)
作動記憶	-1.31 (0.94)	-0.41 (1.74)	0.07 (1.27)	n.s.	-0.83 (1.33)	-0.07 (1.48)	0.69 (0.91)	n.s.
運動機能	-1.95 (1.82)	-3.98 (2.00)	-2.96 (0.50)	0.022* (S > D)	-2.02 (1.89)	-2.12 (1.21)	-1.91 (1.43)	n.s.
言語流暢性	-1.06 (1.05)	-1.07 (0.99)	-0.26 (0.61)	n.s.	-0.61 (1.13)	-0.70 (1.14)	-0.04 (1.22)	n.s.
処理速度	-1.73 (1.21)	-1.56 (0.89)	-0.52 (1.05)	n.s.	-1.20 (1.04)	-1.38 (1.15)	-0.16 (1.23)	n.s.
遂行機能	-1.04 (1.28)	-1.33 (2.37)	0.47 (0.68)	0.018* (S < M)	0.12 (1.14)	-0.15 (1.20)	0.30 (0.32)	n.s.

平均(標準偏差) *p<0.05 Mann-Whitney-U検定
 S:統合失調症群, D:発達障害群, M:感情障害群

群に比べ有意に高かった(-1.95 v.s. -3.98, p=0.022). NEAR後のBACS下位検査平均値を疾患群ごとに比較したところ, 言語記憶において, 発達障害群および感情障害群が統合失調症

群に比べ有意に高かった(-0.55 v.s. -1.84, p=0.018, 0.01 v.s. -1.84, p=0.035)(表5). NEAR前後のBACS下位検査変化量を疾患群ごとに比較したところ, 運動機能において, 発

表6 NEAR 前後の各疾患群の BACS 下位検査変化量 (Z スコア)

	統合失調症群 N=12	発達障害群 N=13	感情障害群 N=5	P 値
言語記憶	0.43 (0.81)	0.72 (0.91)	0.93 (0.80)	n.s.
作動記憶	0.48 (0.77)	0.35 (0.60)	0.62 (1.13)	n.s.
運動機能	-0.06 (1.36)	1.85 (1.24)	0.62 (1.13)	0.0012** (S < D)
言語流暢性	0.46 (0.98)	0.37 (0.68)	0.22 (1.06)	n.s.
処理速度	0.53 (0.61)	0.18 (0.66)	0.36 (0.95)	n.s.
遂行機能	1.16 (0.96)	1.17 (1.48)	-0.16 (0.61)	0.0059** (S > M)

平均 (標準偏差) **p<0.01 Mann-Whitney-U 検定
S: 統合失調症群, D: 発達障害群, M: 感情障害群

発達障害群が統合失調症群に比べ有意に改善し (1.85 v.s. -0.06, p=0.0012), 遂行機能において, 統合失調症群が感情障害群に比べ有意に改善した (1.16 v.s. -0.16, p=0.0059) (表6).

考 察

Keefe らは DSM-IV-TR で統合失調症, 統合失調感情障害, 統合失調症様障害と診断された150名と健常者50人に BACS を実施した結果, 患者群を健常対照群と比較した BACS 下位検査の Z スコアにおいて, いずれの下位検査も健常対照群より低値であったが, 中では遂行機能が最も高く, 次いで作動記憶と言語流暢性が高く, 一方, 言語記憶が最も低く, 次いで運動機能と処理速度が低いというプロフィールであったと報告しており⁸⁾, 本研究における統合失調症群の NEAR 前 BACS プロフィールと一致している.

Wykes ら²³⁾は統合失調症における認知矯正療法 (NEAR を含む) の効果を検討した40報についてメタ解析を行った. その結果, 認知機能全般に対する改善効果はエフェクトサイズ0.45と中程度であり, 介入終了後の追跡調査においてもその効果は維持されていた (エフェクトサイズ0.43). 精神症状に対する改善効果は認められなかったが, 社会的機能については認知機能と同程度の改善が認められた (エフェクトサイズは介入終了時0.43, 追跡調査時0.37). 認知機能の中では, 処理速度と遂行機能が統計学的に有意に改善したとしている. 本研究では, 統合

失調症群において, 処理速度と遂行機能に加え, 言語記憶, 作動記憶においても統計学的に有意に改善した. 特に遂行機能の改善は顕著であった.

遂行機能とは特に前頭葉の働きによる能力であり, 目的のある一連の行動を有効に行うために必要な計画・実行・監視能力などを含む複合的な認知機能である²⁴⁾. 遂行機能が障害されると, 新規かつ複合的なことがうまくできなくなる. 統合失調症患者においては, 予定の診察日に病院に行けなくなった時にどう対応したらいいのか, いつもやっている仕事に変化があった時にどう対応したらいいのかといったことが臨機応変にできないため, 日常生活や社会生活に支障が生じる. 統合失調症患者には, 社会認知機能障害として“結論への飛躍”という特徴があることが知られている²⁴⁾. これは少ない判断材料で結論を出してしまうという, 統合失調症患者の曖昧さへの耐性の低さを示したものである. 遂行機能課題において被験者は頭の中で様々なシミュレーション (試行錯誤) を行って正確な結論を出そうとするが, 統合失調症患者はじっくり精査せずに結論に飛躍して答えてしまうことが知られている. NEAR においては, スタッフは参加メンバーと粘り強く課題戦略を話し合い, 正しい結論が得られるように導いていくことが求められている. 本研究においても, 結論へ飛躍しがちな統合失調症患者に対し, 遂行機能課題の望ましい取り組み方が身に付くようにスタッフが働きかけたことが, 統合失調症

群の遂行機能課題の顕著な改善に寄与したものと考えられる。これに対し感情障害群ではNEAR前の遂行機能課題の得点が高く、NEAR後にはほとんど改善が見られなかった。感情障害群の患者は遂行機能課題の戦略がNEAR前からすでに獲得されていたため、トレーニングによる改善効果が捉えられなかったものと考えられる。

広汎性発達障害においては、細部にとらわれず全体を把握する能力（中枢性統合）に障害があること²⁶⁾、言語記憶では定型発達で見られる抽象語に対する具象語の記憶の優位性が広汎性発達障害患者では見られないことから、記憶の体制化において意味の利用が低下していること^{27, 28)}、ウィスコンシンカード分類テストにおいて保続反応と規則性への固執が認められること²⁹⁾などが知られている。注意欠陥／多動性障害においては、前頭前野を中心とする実行機能障害によって行動抑制の遅れと反応遅延が起り、非言語性・言語性ワーキングメモリ（作動記憶）、感情・動機・覚醒の自己制御、再構成の障害を引き起こすことや³⁰⁾、動機付けに関連する報酬系の障害によって、報酬の遅延に耐えられず代替の報酬を選択する衝動性パターンと、報酬を得るまでの主観的時間を短縮するために注意をそらす、あるいは代償行為を行う不注意・多動性パターンがあること³¹⁾、時間処理障害によって目標を立てて順序を設定し時間配分するなど段取りを組んで物事を進めること、原因から結果を予測することなどが困難であること³²⁾などが知られている。

中込は、成人アスペルガー症候群（広汎性発達障害の一部）8名、統合失調症19名に対しBACSを行い、運動機能と処理速度が両者で同様に低下しており、その他の下位検査ではアスペルガー症候群の方が統合失調症より障害の程度が軽く、作動記憶はアスペルガー症候群が統合失調症と比べ統計学的に有意に良好であったと報告している³³⁾。本研究では、NEAR前のBACS下位項目は、言語記憶と作動記憶が統計学的な差はないものの発達障害群が統合失調症

群より平均Zスコアが高かったが、運動機能は逆に統合失調症群の方が高く、統計学的な有意差を認めた。また残りの下位項目は両群でほとんど差がなかった。この差異は、本研究では発達障害群が広汎性発達障害のみではないことや、教育歴を含めた患者背景の差があるためと考えられる。

宮島らは自閉スペクトラム症（広汎性発達障害とほぼ同義）4名に対し認知機能改善療法の1つである前頭葉／実行機能プログラムを実施し（NEARとは異なる）、BACSにおいて言語記憶、作動記憶、言語流暢性に特に改善が認められ、社会的転機の改善が認められたと報告している³⁴⁾。また昼田は、注意欠陥／多動性障害のある児童に対する認知リハビリテーションの効果についての論文をレビューし（NEARは含まれない）、注意機能、作動記憶、衝動性に効果があったと述べている³⁵⁾。本研究では、発達障害群において、言語記憶、作動記憶、運動機能、遂行機能がNEAR前後で統計学的有意に改善した。なかでも運動機能の改善は顕著であり、遂行機能の改善がこれに次いだ。NEARで行われるコンピュータソフトはマウスを使って行うため、BACSで測定する運動機能を改善する動作は行われていない。広汎性発達障害には様々な形で巧緻運動障害（不器用）が伴うことが知られている³⁶⁾。本研究では効果のメカニズムは不明であるものの、実際に運動をさせる介入ではなく、認知機能に対する介入が巧緻運動障害を改善する可能性を示唆している。それに対し、統合失調症群において運動機能の改善が見られなかった理由の1つに、抗精神病薬内服量に関連している可能性がある。抗精神病薬内服量（クロルプロマジン換算）は963.5mgと多量であったことから薬剤性パーキンソンズムによる影響があった可能性が考えられる。

本研究では、発達障害群において統合失調症と同程度の遂行機能の改善が認められた。統合失調症の遂行機能に“結論への飛躍”が関与している可能性については既に述べたが、上述のように広汎性発達障害では保続傾向と固執傾向

が遂行機能に関与していると考えられる。固執傾向がある場合、間違った課題戦略に固執することによって他の戦略に切り替えることが難しくなる可能性が考えられる。NEAR で使用するコンピュータソフトはすぐに正誤のフィードバックが可能であるため参加者が誤った戦略に気付きやすくなり、また NEAR スタッフが様々な選択肢を提示することにより、正しい戦略への修正が可能であったと考えられる。

双極性障害については、Kraepelin が統合失調症と対比し、病相期以外は本来の機能レベルに戻るとしていたが³⁷⁾、近年の研究では、特に双極性障害においては病相期のみならず寛解期においても認知機能障害が認められることが報告されるようになってきている。Rock らは系統的レビューおよびメタ解析より、うつ病性障害患者では健常者と比べ遂行機能、記憶、注意の障害が見られ、病相が寛解した後も遂行機能と記憶の障害が持続していたと報告している³⁸⁾。双極性障害の病相期別に認知機能を検討した報告では、正常気分では言語学習、言語記憶が大きく障害され、視覚・空間記憶が小～中等度に障害されており、躁状態および混合状態、うつ状態では言語記憶が大きく障害され、うつ状態では更に思考流暢性が障害されていた³⁹⁾。また双極性障害の精神病性エピソードの有無によって比較したメタ解析では、精神病性エピソードのある双極性障害患者は、エピソードのない患者と比べ言語記憶、作動記憶、処理速度、理解・計画が有意に悪かった³⁹⁾。本研究において、NEAR 前の感情障害群の BACS において、運動機能以外は他の2群と比較して高かったが、言語記憶、処理速度は Z スコアが -0.5 以下と低く、これまでの報告と一致していた。精神症状の安定した双極性障害患者において運動機能を BACS で評価した報告によれば、Z スコア -0.68 ~ -1.1 と軽度～中等度障害であり^{41, 42)}、本研究の Z スコア -2.96 (重度障害) とは異なっている。本研究においては、感情障害群の症例数が少なく、またうつ病性障害と双極性障害が混ざっていること、抑うつ状態と躁状態の重症

度を考慮していないことなどから、異なる結果になった可能性がある。

Lee らはうつ病性障害と精神病性障害 (DSM-IV-TR による) を対象に NEAR と通常の治療を受ける群に無作為に割り付けた結果、NEAR 群において作動記憶に統計学的に有意な改善を認めたと報告している¹⁶⁾。Naismith らはうつ病性障害患者 8 名に対し、週 2 回、10 週間の NEAR を実施し、言語記憶の改善を認めたと報告している¹⁷⁾。本研究において、感情障害群では症例数の少なさもあり、NEAR 前後で統計学的に有意な改善は認められなかった (有意水準 10% で、言語記憶と運動機能において改善傾向を認めた)。NEAR 前の BACS 下位検査のプロフィールにおいて、他の 2 群に比べ感情障害群では、運動機能以外で Z スコアが高かった。また疾患ごとの NEAR 前後の BACS 下位検査変化量において、言語記憶、作動記憶では他の 2 群と劣らず Z スコアが上昇した。以上より、本研究では症例数が少ないことから統計学的に有意な差は認められなかったものの、感情障害群に対しても NEAR は有効であることが示唆された。今後、より多くの症例で、また症状の内容 (躁病相かうつ病相か、寛解期かなど) や、症状の程度による反応性の違いについての研究が望まれる。

以上、本研究結果をこれまでの報告を参考に考察した。統合失調症群においては、これまで報告された以上の認知ドメインで改善が認められた。感情障害群においては、症例数が少ないながらも NEAR の有用性が示唆された。発達障害群においては、本研究により、初めて NEAR の有効性が示唆されたと同時に、他の 2 群と比較して特徴的な BACS の改善パターンが明らかとなった。特に、実際に運動をしない NEAR によって、BACS の運動機能が顕著に改善したことは特筆すべき結果であると考えられる。また、疾患群ごとに BACS のプロフィールが異なり、同じように NEAR を行っても改善する認知ドメインや改善の程度が異なっていた。これは、たとえ同じ認知ドメインでの苦手

さがあったとしても、疾患によって認知機能障害が現れる脳の基盤が異なるため、トレーニングによる効果の現れ方も異なるからと考えられる。この結果を基に、疾患別にコンピュータソフトの選定を変えることや、認知戦略を調整すること、スタッフの介入方法を変えることなどによって、NEARの有効性を更に高められる可能性があると考えられる。

研究の限界

本研究においては対照群を置いていないため、BACSの学習効果による改善の関与の評価はできない。またNEARを行うための基準を明確に定めていないことや（希望者は参加可能）、セッション回数が少なかったことも結果に影響した可能性がある。また本研究では、社会転帰を検討しておらず、BACSの改善が社会生活機能の改善に結びついていない可能性があり、今後その結果を検討する必要があると考えられる。

結語

赤穂仁泉病院で実施してきたNEARの有効性を、主にBACSの変化から解析した。同院で行ってきたこの取り組みは、BACSという検査上ではあるが有効に実施できていることが確認できた。統合失調症群においてはこれまでの報告以上の項目で改善が認められ、感情障害群においても有用性が示唆された。また、発達障害に対するNEARの有効性ととともに、他の疾患群との比較も初めて指摘した。

謝辞

川崎医科大学精神科学 青木省三主任教授、同 石原武士教授、同 村上伸治講師には、研究全般にわたってご指導をいただいた。赤穂仁泉病院におけるNEARは、認定認知矯正療法士の資格を持った川上英輔（臨床心理士）と村尾卓嶺（作業療法士）が主に実施した。また同院 深井光浩院長には今回の臨床研究を実施する許可をいただいた。川崎医療福祉大学医療技術学部リハビリテーション学科 大野宏明准教授には、今回の統計解析に多大なご協力をいただいた。この場を借りて深く御礼申し上げます。

利益相反 なし

引用文献

- 1) 山内俊夫編集統括, 精神疾患と認知機能研究会編: 精神疾患と認知機能. 東京, 新興医学出版社. 2009, pp1-8
- 2) Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? Schizophr Bull 26: 119-136, 2000
- 3) Green MF, Nuechterlein HK, Kern RS, *et al.*: Functional co- primary measures for clinical trials in schizophrenia: results from the MATRICS Psychometric and Standardization Study. Am J Psychiatry 165: 221-228, 2008
- 4) Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, *et al.*: The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. Am J Psychiatry 165: 203-213, 2008
- 5) Marder SR, Wirshing WC, Mintz J, McKenzie J, Johnston K, Echman TA, Lebell M, Zimmerman K, Liberman RP: Two-year outcome of social skills training and group psychotherapy for outpatients with schizophrenia. Am J Psychiatry 153: 1585-1592, 1996
- 6) Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, *et al.*: The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: conorming and standardization. Am J Psychiatry 165: 214-220, 2008
- 7) Kaneda Y, Ohmori T, Okahisa Y, Sumiyoshi T, Pu S, Ueoka Y, Takaki M, Nakagome K, Sora I: Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. Psychiatry Clin Neurosci 67: 182-188, 2013
- 8) Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. Schizophr Res 68: 283-297, 2004
- 9) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, Ishimoto Y, Numata S, Ohmori T: Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. Psychiatry Clin Neurosci 61: 602-609, 2007
- 10) Medalia A, Choi J: Cognitive remediation in schizophrenia. Neuropsychol Rev 19: 353-364, 2009

- 11) Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH: A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 8: 457-472, 2005
- 12) Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, Lieberman J: Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160: 815-824, 2003
- 13) Penn DL, Sanna LJ, Roverts DL: Social cognition in schizophrenia: an overview. *Schizophr Bull* 34: 408-411, 2008
- 14) 池淵恵美, 中込和幸, 池澤聰, 三浦祥恵, 山崎修道, 根本隆洋, 樋代真一, 最上多美子: 統合失調症の社会的認知 脳科学と心理社会的介入の架橋を目指す。精神神経学雑誌 114: 489-507, 2012
- 15) 池澤聰: 【日常診療に活かす認知機能障害の病態・評価・治療】 認知機能障害の治療総論。精神科治療学 30: 1143-1152, 2015
- 16) Lee RC, Redoblado-Hodge MA, Naismith SL, Hermens DF, Porter MA, Hickie IB: Cognitive remediation improves memory and psychosocial functioning in first-episode psychiatric out-patients. *Psychol Med* 43: 1161-1173, 2013
- 17) Naismith SL, Diamond K, Carter PE, Nomic LM, Redoblado-Hodge MA, Lewis SJ, Hickie IB: Enhancing memory in late-life depression: the effects of a combined psychoeducation and cognitive training program. *Am J Geriatr Psychiatry* 19: 240-248, 2011
- 18) Naismith SL, Redoblado-Hodge MA, Lewis SJ, Scott EM, Hickie IB: Cognitive training in affective disorders improves memory: a preliminary study using the NEAR approach. *J Affect Disord* 121: 258-262, 2010
- 19) 岩田和彦: 【統合失調症の認知機能障害に対する治療戦略最前線】 統合失調症に対する認知機能リハビリテーション その実際と有効性。臨床精神薬理 18: 1567-1573, 2015
- 20) Ryan RM, Deci EL: Intrinsic and Extrinsic Motivations: Classic Definitions and New Directions. *Contemp Educ Psychol* 25: 54-67, 2000
- 21) アリス・メダリア, ナディン・レヴハイム, ティファニー・ハーランス著, 中込和幸, 最上多美子監訳: 第2章 認知矯正療法の原則。「精神疾患における認知機能障害の矯正法」臨床家マニュアル。東京, 星和書店。2008, pp5-10
- 22) 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸 訳: DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引 新訂版第7刷。東京, 医学書院。2007
- 23) Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P: A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 168: 472-485, 2011
- 24) 山内俊夫編集統括, 精神疾患と認知機能研究会編: 精神疾患と認知機能。東京, 新興医学出版社。2009, pp79-84
- 25) Andreou C, Treszl A, Roesch-Ely D, Kother U, Veckenstedt R, Moritz S: Investigation of the role of the jumping-to-conclusions bias for short-term functional outcome in schizophrenia. *Psychiatry Res* 218: 341-347, 2014
- 26) Jolliffe T, Balon-Cohen S: Are people with autism and Asperger syndrome faster than normal on the Embedded Figures Test? *J Child Psychol Psychiatry* 38: 527-534, 1997
- 27) 十一元三, 神尾陽子: 自閉症の言語性記憶に関する研究。児童青年精神医学とその近接領域 39: 364-373, 1998
- 28) Toichi M, Kamio Y: Long-term memory and levels-of-processing in autism. *Neuropsychologia* 40: 964-969, 2002
- 29) Ozonoff S, Rogers SJ, Pennington BF: Asperger's syndrome: evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. *J Child Psychol Psychiatry* 32: 1107-1122, 1991
- 30) Barkley RA: Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 121: 65-94, 1997
- 31) Sunuga-Barke EJ: The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 593-604, 2003
- 32) Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M: Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49: 345-355, 2010
- 33) 中込和幸: 成人アスペルガー症候群と統合失調症の鑑別 認知機能に焦点をあてて。小児の精神と神経 48: 205-214, 2008
- 34) 宮島真貴, 大宮秀淑, 山家研司, 松井三枝, 傳田健三: 自閉スペクトラム症に対する前頭葉/実行機能プログラム (FEP) を用いた認知機能改善療法の効果研究。作業療法 35: 22-31, 2016

- 35) 昼田源四郎：ADHDのある児童に対する認知リハビリテーション. 認知リハビリテーション 16：8-14, 2011
- 36) Ming X, Brimacombe M, Wagner GC: Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 29: 565-570, 2007
- 37) Kraepelin E: Manic-depressive insanity and paranoia (1921). Translated by Barclay RM. Edited by Robertson GM. Edinburgh, Scotland, Livingstone. Reprint, New York, Arno Press, 1976
- 38) Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD: Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 44: 2029-2040, 2014
- 39) Kurtz MM, Gerraty RT: A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 23: 551-562, 2009
- 40) Bora E, Yucel M, Pantelis C: Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *J Affect Disord* 127: 1-9, 2010
- 41) Keefe RS, Fox KH, Davis VG, Kennel C, Walker TM, Burdick KE, Harvey PD: The Brief Assessment of Cognitive In Affective Disorders (BAC-A): performance of patients with bipolar depression and healthy controls. *J Affect Disord* 166: 86-92, 2014
- 42) Cholet J, Sauvaget A, Vanelle JM, Hommet C, Mondon K, Mamet JP, Camus V: Using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to assess cognitive impairment in older patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disord* 16: 326-336, 2014

〈Regular Article〉

Effectiveness of cognitive rehabilitation (NEAR: Neuropsychological and Educational Approach to cognitive Remediation) for schizophrenia, developmental disorder, and affective disorder

Naoya KITAMURA^{1, 2)}

1) Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School,

2) Aiko Jinsen Hospital

ABSTRACT Today, it is known that cognitive impairment accompanying various neuropsychiatric conditions deters success at work, school, and activities of daily living. Although symptoms may improve, it is difficult to recover to a fully functional life because they cannot stay at home independently, nor continue their occupation owing to cognitive impairment. Cognitive remediation is a rehabilitation program focused on improving cognitive impairment. NEAR (Neuropsychological and Educational Approach to cognitive Remediation) is a well-regulated program consisting of two types of sessions: one that employs computer-assisted software and the other that discusses cognitive function in daily life with the learning theory and the principles of education as back ground. We have used the NEAR program for rehabilitation since 2011. Originally, NEAR is a program designed for schizophrenia, but we have also used it for developmental disorders and affective disorders. The subjects of this study were patients with schizophrenia (N=12), developmental disorder (pervasive developmental disorder, attention-deficit/ hyperactivity disorder, and learning disorder not otherwise specified, N=13), and affective disorder (depressive disorder and bipolar disorder, N=5). We found improvements in all aspects of cognition assessed by BACS (The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) except motor function in schizophrenia and executive function in affective disorder, at baseline and follow-up. Motor function in the developmental disorder group improved significantly compared to the schizophrenia group, and executive function in the schizophrenia group improved significantly compared to the affective disorder group. The six assessment profiles, provided by BACS, were unique to each disorder at baseline and follow-up. We found that NEAR is an effective program for the improvement of cognitive function in other psychiatric disorders as well as schizophrenia, and represented effects differently in each disorder.

(Accepted on April 11, 2017)

Key words : **Cognitive impairment in mental disorder, Cognitive remediation, Assessment of cognition**

Corresponding author

Naoya Kitamura

Department of Psychiatry, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 462 1199

E-mail : n-kitamura@med.kawasaki-m.ac.jp

