

2020年度 課題研究成果報告書

2021年2月1日現在

研究種目：研究Ⅱ

研究期間：2020年4月～2021年1月（1年間）

研究課題名：認知機能リハビリテーションによる統合失調症患者の認知機能の長期的改善効果に関する研究

研究代表者

氏名：岩根達郎

所属：京都府立洛南病院

会員番号：12164

研究成果の概要：

NEAR実施後の認知機能改善がどの程度持続するかについて、精神科デイケアでNEARを受けた患者を対象とし、追跡調査を実施した。34名(男性22名, 女性12名, F20: 30名, F25: 4名)が研究に参加した。結果からは認知機能が低下する傾向が示されたが, BACSのスコア低下は僅かで, 認知機能の経年低下はきわめて緩やかであることが確認された。この研究は, われわれの知る限りNEAR実施後の認知機能の経年変化を調べた初めての研究である。認知機能の低下群は追跡期間中に半数以上が入院を経験しており, 病状の不安定さが認知機能低下に影響した可能性が推測される。

助成金額(円)：30万円

キーワード：統合失調症、認知機能リハビリテーション、NEAR、持続効果

1. 研究の背景

認知機能障害は統合失調症の中核的な症状と考えられ^{1,2)}、神経心理学的検査による認知機能の評価が取り入れられている。統合失調症患者のリハビリテーションにおいて認知機能障害は重要な治療標的といえる。認知機能の向上を目指すプログラムのうち、神経認知をトレーニングするプログラムとしてNEAR(Neuropsychological educational approach to cognitive remediation)³⁾やVCAT-J(Vocational Cognitive Ability Training by Jcores)^{4,5)}が開発されている。認知リハの効果調べたメタ解析⁶⁾では、統合失調症に対する効果量は0.45程度で、精神症状に対する効果はないものの、社会的機能に対する効果量は0.43程度得られることが報告されている。NEARによる認知機能の改善効果は認められているものの、現在、国内での実施施設は10数施設と少なく、さらなる普及啓発が求められている。京都府立洛南病院デイケア(以下、DC)では2010年よりNEARを導入した。NEAR終了者には認知

機能の改善効果を認めているが⁷⁾、改善した認知機能がどの程度持続するかについては明らかにされていない。追跡調査を行った先行報告はあるものの、いずれも追跡期間は6ヶ月～1年程度と短く⁸⁻¹²⁾、NEARの持続効果についての詳細は不明である。NEARによる認知機能の改善がどの程度持続するかが明らかになれば、今後、認知機能を維持させるための戦略を検討するなど、統合失調症のリハビリテーションをより一層促進させることにつながる。

2. 研究の目的

統合失調症または統合失調感情障害のNEAR実施後の神経認知機能の改善がどの程度持続するか、改善効果の持続と生活状況について検討することである。

3. 研究の方法

参加者

参加者は過去または現在のDC通所者のうちNEARを受けた患者で、NEARの終了後6ヶ月以上が経過し、年齢が14歳以

上 60 歳未満, DSM-5¹³⁾の診断基準で統合失調症または統合失調症感情障害と診断され, 研究(追跡調査)への参加に同意した者であった. 除外基準は 60 歳以上, または NEAR 終了後 6 ヶ月未満の者, 知的障害, アルコール・薬物依存(物質乱用・依存), 認知症, てんかん, 頭部外傷, 脳血管疾患等の合併のある者, 検査が困難な者, 主治医または担当者が不適格と判断した者であった. 参加者には研究の目的を文書と口頭で説明し同意を得た. なお, 未成年者については本人および保護者から同意を得た. 本研究は信州大学医学部医倫理委員会(承認番号: 4443)と京都府立洛南病院の倫理審査会(承認番号: 元-4)の承認を得て実施した.

方法

研究デザインはシングルアームの縦断研究であった. NEAR 開始時の認知機能検査を Baseline 評価, 終了後の認知機能検査を Post 評価, 追跡調査を Follow-up 評価とした. Baseline 評価と Post 評価のデータは DC の診療記録から収集した. NEAR 終了からの期間と認知機能の変化の関係を調べるために, Post 評価から Follow-up 評価までの期間を Follow-up 期間とし, 認知機能検査の変化量(差分)との相関分析を行った. また, 認知機能検査の総合得点の変化量を中央値で 2 分し, 参加者を認知機能の維持群と低下群に分けて基本情報と尺度得点を比較した.

解析方法

Baseline, Post, Follow-up 評価における BACS z-score の前後比較には, データの正規性を確認後, 反復測定分散分析(ANOVA)および多重比較(Bonferroni)を用いた. Follow-up 期間と認知機能の変化との相関分析にはピアソンの積率相関係数を用いた. また, 認知機能の維持群と低下群の比較には *t* 検定または χ^2 検定を用いた. 統計解析には Bell Curve for Excel(version 3.21)を使用し, 有意水準は両側 5%未満とした.

4. 研究成果

DC で NEAR を受けた患者は 90 名であった. 90 名の適格性を評価し 56 名が調査対象から除外された. 除外の内訳は統合失調症または統合失調感情障害以外の診断(合併)をもつ者 29 名, 参加辞退者 6 名, その他の理由 21 名(転医, NEAR 終了後 6 ヶ月以内, 検査困難等)で, 最終的に 34 名(男性 22 名, 女性 12 名; 統合失調症 30 名, 統合失調感情障害 4 名)が Follow-up 評価に参加した.

BACS z-score の変化

Baseline, Post, Follow-up 評価の BACS z-score を反復測定 ANOVA で比較し(表 2), 多重比較(Bonferroni)の結果を図 2 に示した. Baseline では全ての下位尺度と総合得点で軽度~中等度の認知機能障害が認められた. 反復測定 ANOVA の結果は, 全尺度で有意差($p < .001$)を認め, BACS 総合得点の分散比(F)は 84.14, 効果量(η^2)は 0.20 であった.

多重比較では Baseline と Post の間で得点増加が大きく, 下位尺度の全てにおいて有意差を認め($p < .01$), 総合得点の増加では効果量 $r = 0.845$ を認めた. Follow-up 期間には言語性記憶, 作動記憶, 運動機能, 注意機能, 遂行機能と総合得点が低下し, 作動記憶($p < .01$), 運動機能($p < .05$), 注意機能($p < .01$), 総合得点($p < .01$)では有意差がみられた.

NEAR 終了後の BACS 総合得点の変化

Follow-up 期間の日数と BACS 総合得点の変化量(差分)を算出し, ピアソンの積率相関係数を求めた. 切片を 0 とする線形近似によって回帰式 $y = -0.0002x$, $R^2 = 0.4794$ ($p < .05$)が得られ, NEAR 終了からの経過期間が長いほど BACS 総合得点が低下する傾向が認められた.

認知機能維持群と低下群の比較

認知機能維持群と低下群の基本情報を表 3 に比較した. 平均年齢(標準偏差)は維持群が 45.24(6.70), 低下群が 40.06(9.61)で, 維持群で有意に高かった($p = .03$). 性別, NEAR 参加率, 服薬量, 罹病期間累, 積入院回数には両群で有意な差は認められなかった. Follow-up 期間の平均(標準偏差)は維持群が 1330.64 (1000.23)日(最短 6 ヶ月~最長 8 年 6 ヶ月, 平均 3 年 8 ヶ月), 低下群が 1947.94 (905.15)日(最短 10 ヶ月~最長 9 年 2 ヶ月, 平均 5 年 4 ヶ月)であり, 統計的な有意差はみられないものの, 低下群でわずかに長い傾向がみられた($p = 0.06$). Follow-up 期間の生活状況では, 維持群は 17 名全員が入院していなかったが, 低下群では 17 名のうち 9 名(52.94%)が入院を経験していた($p < .001$).

認知機能の経年変化

Baseline 評価の結果から, 本研究の参加者は軽度~中等度の認知機能障害を有する統合失調症または統合失調感情障害の患者であった. 参加者は DC で受けた 6 ヶ月間の NEAR によって, BACS の言語性記憶, 作動記憶, 運動機能, 言語流暢性, 注意機能, 遂行機能の全領域で得点増加を認め, Post 評価の総合得点は概ね標準得点(0)まで増加していた. これらの得点増加は, 先行研究¹⁴⁻¹⁸⁾の結果と同様の NEAR による

認知機能の改善効果と考えられた。一方、Follow-up 評価では、BACS の言語性記憶、作動記憶、運動機能、注意機能、遂行機能と総合得点で得点が低下し、言語流暢性を除く領域で認知機能が低下する傾向が示された。しかし、本研究の Follow-up 期間(平均(標準偏差))は 1639.29(990.18)日 = 4.5(2.7)年(6ヶ月~9年)とばらつきはあるものの長期間に渡り、この間の BACS 総合得点(平均値)の低下は 0.3 とわずかであった。切片を 0 とする線形近似の回帰式は $y = -0.0002x$ となり、NEAR 終了後の認知機能の経年低下はきわめて緩やかであることが確認された。この研究は、われわれの知る限り NEAR 実施後の認知機能の経年変化を調べた初めての研究である。

5. 文献

- 1) Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153: 321-330, 1996.
- 2) Green MF, Kern RS, Braff DL, J Mintz: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 26: 119-136, 2000.
- 3) Alice Medalia(著), 最上多美子他(監訳): 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 第2版. 星和書店(東京), 2019.
- 4) Katsumi A, Hoshino H, Fujimoto S, Yabe H, Ikebuchi E, Nakagome K, Niwa: Effects of cognitive remediation on cognitive and social functions in individuals with schizophrenia. *SI Neuropsychol Rehabil* 29:1475-1487, 2019.
- 5) Matsuda Y, Morimoto T, Furukawa S, Sato S, Hatsuse N, Iwata K, Kimura M, Kishimoto T, Ikebuchi E: Feasibility and effectiveness of a cognitive remediation programme with original computerised cognitive training and group intervention for schizophrenia: a multicentre randomised trial. *Neuropsychol Rehabil* 6: 1-11, 2016.
- 6) 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.
- 7) 岩根達郎: デイケアでの NEAR. *精神科臨床サービス* 18: 173-177, 2018.
- 8) Penades R, Catalan R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J, Gasto C: Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: A controlled and randomized study. *Schizophr Res* 87: 323-331, 2006.
- 9) Fiszdon JM, Bryson GJ, Wexler BE, Bell MD: Durability of cognitive remediation training in schizophrenia: Performance on two memory tasks at 6-month and 12-month follow-up. *Psychiatry Res* 125:1-7,2004.
- 10) Wykes T, Reeder C, Williams C, Corner J, Rice C, Everitt B: Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia: Department of Psychology, *Schizophr Res* 61: 163-174, 2002.
- 11) Donohoe G, Dillon R, Hargreaves A, Mothersill O, Castorina M, Furey E, Fagan AJ, Meaney JF, Fitzmaurice B, Hallahan B, McDonald C, Wykes T, Corvin A, Robertson IH: Effectiveness of a low support, remotely accessible, cognitive remediation training programme for chronic psychosis: cognitive, functional and cortical outcomes from a single blind randomised controlled trial. *Psychol Med* 48: 751-764, 2018.
- 12) Deste G, Barlati S, Cacciani P, DePeri L, Poli R, Sacchetti E, Vita A: Persistence of Effectiveness of Cognitive Remediation Interventions in Schizophrenia: A 1-year Follow-Up Study. *Schizophrenia Research* 161: 403-406, 2015.
- 13) American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition (DSM-5). American Psychiatric Publishing, 2013
- 14) Medalia A, Herlands T, Baginsky C: Rehab rounds: Cognitive remediation in the supportive housing setting. *Psychiatric Services* 54, 1219-1220, 2003.
- 15) Choi J, Medalia A: Factors

associated with a positive response to cognitive remediation in a community psychiatric sample. *Psychiatric Services* 56: 602-604, 2005.

- 16) Rogers P, Hodge R A : A multi-site trial of cognitive remediation in schizophrenia: An Australian sample. Paper presented at the 9th annual conference on Cognitive Remediation in Psychiatry, New York, NY : 2006.
- 17) Hodge MA, Siciliano D, Withey P, Moss B, Moore G, Judd G, Shores EA, Harris A: A randomized controlled trial of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophr Bull* 36: 419-427, 2010.
- 18) 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* 28: 107-110, 2012.

6. 論文掲載情報

現在「HongKong journal of OT」に投稿手続き中。

7. 研究組織

(1)研究代表者

氏名：岩根達郎
所属：京都府立洛南病院
会員番号：12164

(2)共同研究者

氏名：小林正義
所属：信州大学大学院
会員番号：1908

氏名：島田岳
所属：メンタルサポートそよかぜ病院
会員番号：32601