

平成 28 年度 課題研究成果報告書

平成 30 年 3 月 31 日現在

研究種目：研究 I

研究期間：平成 28 年 4 月～平成 30 年 3 月（2 年間）

研究課題名：統合失調症患者に対する個別作業療法の効果：多施設共同ランダム化比較試験

研究代表者

氏名：島田岳

所属：医療法人清泰会メンタルサポートそよかぜ病院

会員番号：32601

研究成果の概要：

初年度は、統合失調症の新規入院患者を、集団 OT+個別 OT（個別 OT 群）または集団 OT のみ（集団 OT 群）に割付ける多施設共同ランダム化比較試験を実施し、個別 OT 群は集団 OT 群に比べて、認知機能、内発的動機づけが有意に改善することが示された。2 年目は、初年度の対象のうち 1 年以内に退院した患者を対象に、Cox 比例ハザードモデルによって再入院リスクに関連する要因を探索する 1 年間の前向きコホート研究を実施し、退院時の認知機能、入院時の OT 種別、外来通院・服薬遵守が再入院リスクと有意に関連していた。本研究の結果は、統合失調症に対する個別 OT が、認知機能を含めたアウトカムの改善に有効であり、再入院リスクを減少させることを示している。

助成金額（円）：1,750,000 円

キーワード：統合失調症、心理社会的治療、作業療法、認知機能、再入院

1. 研究の背景

統合失調症治療では、症状の軽減だけでなく、中核障害である認知機能障害¹⁻⁴⁾を改善させ、再発・再入院の予防と社会機能・転帰の向上を図り、リカバリーの達成を支援することが重要である⁵⁻⁷⁾。統合失調症の認知機能障害は社会機能や転帰に影響するため^{1,4,8-10)}、重要な治療対象とされている^{9,11,12)}。統合失調症の認知機能障害に対する薬物療法の効果は乏しく、心理社会的治療が重要とされている^{3,13,14)}。認知機能障害の改善とリカバリーの促進に向けた支援では、対象者の回復状態や生活課題を考慮した個別介入が必要である。また、統合失調症患者の再発や再入院は、その人の社会機能を低下させリカバリーに影響を与える。そのため、再入院を予防し転帰の改善を図ることが重要であり¹⁵⁻¹⁹⁾、再入院に影響する要因の探索と、再入院のリスクを減少させる介入が必要となる。

しかし、現行の精神科作業療法（OT）の診療報酬体系は、1974 年に長期在院患者に対する集団的処遇を想定して策定されたもので、

短期入院患者への個別介入を必要とする現代の精神科医療の実情にはそぐわない。臨床では従来の集団的処遇に基づく OT（集団 OT）を基本に、必要に応じて一部の患者に部分的に、個別介入に基づいた OT が実施されているに過ぎない。

そこで我々は、構成的なクラフト活動と、重要性が報告されている心理社会的プログラムを組み合わせた個別 OT プログラムを作成し、新規入院の統合失調症患者を対象に、その効果について予備的な検討を行った^{15,16)}。その結果、通常治療である集団 OT に個別 OT を加えた個別 OT 群では、集団 OT のみを実施した集団 OT 群に比べて、退院時または入院 3 ヶ月後の認知機能障害と精神症状が有意に改善し^{20,21)}、退院後 1 年間の再入院率が有意に低かった^{22,23)}。この結果は、個別 OT の有効性を示唆するが、単一施設のみで得られた知見であり、個別 OT の実施は患者が任意に選択したため、結果に選択バイアスが影響していた可能性を否定できないことが限界であった。

そこで本研究では Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint method を用いた多施設共同試験を実施し、統合失調症に対する個別 OT の効果を検討した。

2. 研究の目的

【2016 年度】

認知機能を主要評価項目として、統合失調症患者に対する個別 OT プログラムの実行可能性と効果を検討した。

【2017 年度】

再入院と再入院までの日数を主要評価項目として、退院後の追跡調査により再入院に関わる要因を探索し、入院時の個別 OT プログラムと再入院リスクとの関連を検討した。

3. 研究の方法

【2016 年度】

研究実施施設（共同研究機関）にて精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版（DSM-5）²⁴⁾によって統合失調症または統合失調感情障害と診断された新規入院患者をランダムに個別 OT 群と集団 OT 群に割付けた。割付けは年齢（年代）、性別、入院回数（4 回未満/以上）で層別化した後に最小化法によるランダム割付けを、評価および介入に関与しない者が実施した。作業療法士と主治医以外の関係者（看護師、臨床心理士、精神保健福祉士、地域スタッフ、等）および評価者には割付けの結果をブラインド化した。

評価は割付け前と退院時または入院 3 ヶ月後に、統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版（BACS-J）^{25,26)}、統合失調症認知評価尺度日本語版（SCoRS-J）^{27,28)}、社会機能評価尺度日本語版（SFS-J）^{29,30)}、内発的動機付け尺度日本語版（IMI-J）³¹⁾、陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）³²⁾、機能の全体的評定尺度（GAF）³³⁾、日本語版 CSQ8 項目版（CSQ-8J）^{34,35)} を実施した。

個別 OT では、動機づけ面接、セルフモニタリング、訪問指導、クラフト活動、個別心理教育、退院プラン作成を、作業療法士が個々の患者に 1 対 1 で実施した。個別 OT の実施時間は、総 OT 実施時間の概ね半分以上とした。集団 OT は集団での身体運動やパラレルな場を利用した手工芸等、各施設の通常プログラムを実施した。なお、個別 OT の実施内容を施設間で統制するために、実施マニュアルを作成し、研究開始前に研究協力者を対象に研修会を開催した。

サンプルサイズは Shimada et al²³⁾ のパイロット研究を参考に算出した。 $\sigma = 2.286$, $\sigma_x = 0.490$, $\lambda = 1.154$, $\alpha \text{ error} = 0.05$, $\beta \text{ error} = 0.20$ とした場合の必要サンプル数は 130 名で、脱落例を考慮し、目標サンプルサイズを各群 75 名の計 150 名とした。解析は Intention-to-treat analysis を実施した。群による違いを検討す

るために、対象者、研究実施施設、研究実施施設と群の交互作用をランダム効果、年齢、性別、入院回数、ベースラインスコア、群、時間、群と時間の交互作用を固定効果とした混合効果モデルを用いた。なお、BACS-J、SCoRS-J の解析には、ベースライン時の IMI-J 合計スコアも固定効果に含めた。CSQ-8J の解析には t 検定を、効果量の指標は Cohen's d を用い、効果量の大きさは $d \geq 0.2$ を小、 $d \geq 0.5$ を中、 $d \geq 0.8$ を大とした。検定の有意水準は Bonferroni 法で補正し、両側 $p < 0.05$ とした。統計解析には JMP 13.0.0 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

【2017 年度】

2016 年度の対象者のうち、入院 1 年以内に退院した患者を対象に、退院後 1 年間追跡する前向きコホート研究を実施し、再入院に関連する要因を探索し、入院時の個別 OT プログラムと再入院リスクの関連を検討した。

主要評価項目を再入院の有無と再入院した場合の再入院までの日数とし、その他に、患者属性、評価尺度スコア、外来治療の内容、退院後の生活状況を調査した。

患者属性は、退院時の年齢、性別、罹病期間、入院回数、累積入院期間、教育歴、婚姻状態、就労経験、入院から OT 開始までの期間、直近の入院期間、入院時の OT 種別、入院時の OT 実施回数、入院時の OT 実施期間、抗精神病薬を調査した。

評価尺度は、入院時と退院時または入院 3 ヶ月後の BACS-J、SCoRS-J、SFS-J、GAF、IMI-J、PANSS、CSQ-8J を評価した。

外来治療の内容は、外来 OT、デイケア、訪問看護、外来通院・服薬遵守を調査した。外来通院・服薬遵守は、服薬の中断や自己調整がないことを基準に主治医が良好・不良の判定を行った。

退院後の生活状況は、同居の援助者、所得、障害福祉サービスの利用状況（訓練等給付、地域生活支援、相談支援、等）を調査した。

解析は退院日をベースライン、再入院をイベントとし、生存曲線は Kaplan-Meier 法を用いて作成し、入院時の OT 種別による地域生活の継続状況を Log-rank 検定により検討した。再入院リスクの要因を検討するために Cox 比例ハザードモデルによる解析を実施した。共変量は患者属性、評価尺度スコア、外来治療の内容、退院後の生活状況を用いた。各変数について単変量 Cox 比例ハザード分析を実施し、 $p < 0.1$ で再入院と関連していた変数をモデルに含めた強制投入法による多変量 Cox 比例ハザード分析を実施した。有意水準は両側 $p < 0.05$ とした。

4. 研究成果

【2016 年度】

対象患者 260 名について適格性が評価され、

基準を満たした 136 名が研究に参加し、個別 OT 群 (n = 68, 男性 34 名, 41.39 ± 11.04 歳) と集団 OT 群 (n = 68, 男性 33 名, 43.39 ± 9.97 歳) に割付けられ、個別 OT 群で 2 名、集団 OT 群で 5 名がドロップアウトし、最終的な解析対象は個別 OT 群 (n = 66) と集団 OT 群 (n = 63) となった。ベースライン評価では基本情報と評価尺度は両群で有意差はなかった。退院時または入院 3 ヶ月後の評価では、個別 OT 群は集団 OT 群と比較して、BACS-J の言語性記憶 (F = 11.225, p < 0.01, d = 0.58), ワーキングメモリ (F = 6.471, p = 0.02, d = 0.28), 言語流暢性 (F = 21.099, p < 0.01, d = 0.27), 注意 (F = 22.924, p < 0.01, d = 0.30), 総合得点 (F = 14.160, p < 0.01, d = 0.44), IMI-J の興味・楽しみ (F = 16.605, p < 0.01, d = 0.55), 価値・有用性 (F = 10.673, p < 0.01, d = 0.46), 選択観 (F = 19.124, p < 0.01, d = 0.62), IMI-J total (F = 21.773, p < 0.01, d = 0.61) で有意な改善を示し、CSQ-8J が有意に高かった (t = 3.282, p < 0.01, d = 0.59)。

本研究は、統合失調症に対する個別 OT プログラムが精神科病院において実行可能であり、認知機能を含めたアウトカムの改善に有効であることを示している。

【2017 年度】

2016 年度の対象者のうち、入院期間が 1 年以上であった 15 名、転医した 3 名、その他 7 名を除いた 111 名が対象となった。退院後 1 年間の再入院率は 36.036% であった。個別 OT 群は集団 OT 群と比較して地域生活の継続率が有意に高かった (Log-rank 検定, p < 0.001)。単変量解析において p < 0.1 で再入院リスクと関連していた変数は、入院時の SFS-J の自立 (実行) (hazard ratio [HR] = 0.966, 95 % confidence interval [CI] = 0.930-1.004, p = 0.076), 退院時の SCoRS-J の患者全般評価 (HR = 0.865, 95 % CI = 1.037-1.284, p = 0.008), 退院時の IMI-J の選択観 (HR = 0.970, 95 % CI = 0.940-1.000), 合計 (HR = 0.991, 95 % CI = 0.980-1.001, p = 0.091), 退院時の PANSS の陽性症状 (HR = 1.037, 95 % CI = 1.002-1.074, p = 0.041), 総合病理 (HR = 1.018, 95 % CI = 0.999-1.038, 0.063), 合計 (HR = 1.010, 95 % CI = 1.000-1.021, p = 0.064), CSQ-8J (HR = 0.950, 95 % CI = 0.904-1.000, p = 0.047), 入院時の OT 種別 (HR = 0.495, 95 % CI = 0.339-0.721, p = 0.000), 外来通院・服薬遵守 (HR = 0.429, 95 % CI = 0.277-0.691, p = 0.000) であった。これらをモデルに含めた多変量解析では、退院時の SCoRS-J の患者全般評価 (HR = 0.871, 95 % CI = 1.012-1.300, p = 0.029), 入院時の OT 種別 (HR = 0.611, 95 % CI = 0.390-0.954, p = 0.030), 外来通院・服薬遵守 (HR = 0.525, 95 % CI = 0.319-0.900, p = 0.013) が有意に再入院リスクと関連することが示された。

本研究は、入院時の個別 OT、退院時の良好な認知機能、退院後の良好な外来通院・服薬遵守が統合失調症患者の再入院リスクの減少に寄与したことを示している。個別 OT 群では、入院時の個別介入により治療への主体性が高まり、認知機能障害の改善や退院後の外来通院・服薬遵守に好影響を及ぼしたと思われる。

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, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 1: e1-e9, 2014
- 3) Lepage M, Bodnar M, Bowie CR. Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Can J Psychiatry*. 59: 5-12, 2014
- 4) Liberman RP, Kopelowicz A. Recovery from schizophrenia: a concept in search of research. *Psychiatr Serv* 56: 735-742, 2005
- 5) Mohamed S, Rosenheck R, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA, et al. Relationship of cognition and psychopathology to functional impairment in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 165: 978-987, 2008
- 6) Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, Schürhoff F, et al. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 192: 248-257, 2008
- 7) Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull* 39: 1296-1306, 2013
- 9) Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 70: 1107-1112, 2013
- 9) Harvey PD, Green MF, Keefe RS, Velligan DI. Cognitive functioning in schizophrenia: a consensus statement on its role in the definition and evaluation of effective treatments for the illness. *J Clin Psychiatry*. 65: 361-372, 2004
- 10) Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, Schürhoff F, et al. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 192: 248-257, 2008
- 11) Kurtz MM. Neurocognition as a predictor of response to evidence-based psychosocial interventions in schizophrenia: what is the state of the evidence?. *Clin Psychol Rev*. 31: 663-672, 2011
- 12) Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*. 213:

- 11-37, 2012
- 13) 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
 - 14) Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry.* 64: 633-647, 2007
 - 15) Mortensen PB, Eaton WW. Predictors for readmission risk in schizophrenia. *Psychol Med.* 24: 223-232, 1994
 - 16) Doering S, Müller E, Köpcke W, Pietzcker A, Gaebel W, Linden M, Müller P, Müller-Spahn F, Tegeler J, Schüssler G. Predictors of relapse and rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Bull.* 24: 87-98, 1998
 - 17) Prince JD. Practices preventing rehospitalization of individuals with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 194: 397-403, 2006
 - 18) Kane JM. Improving patient outcomes in schizophrenia: achieving remission, preventing relapse, and measuring success. *J Clin Psychiatry.* 74: e18, 2013
 - 19) Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Majak M, Mehtälä J, Hoti F, Jedenius E, Enksson D, Leval A, Sermon J, Tanskanen A, Taipale H. Real-World Effectiveness of Antipsychotic Treatments in a Nationwide Cohort of 29 823 Patients With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 74: 686-693, 2017
 - 20) 島田岳, 小林正義, 富岡詔子. 統合失調症の認知機能障害に対する個別作業療法の効果. *作業療法* 33 : 67-74, 2013
 - 21) Shimada T, Nishi A, Yoshida T, Tanaka S, Kobayashi M. Development of an individualized occupational therapy programme and its effects on the neurocognition, symptoms and social functioning of patients with schizophrenia. *Occup Ther Int.* 23: 425-435, 2016
 - 22) 島田岳, 小林正義, 西麻郁, 石渡美咲子, 吉田朋孝. 統合失調症患者の再入院に関わる要因の検討. *作業療法* 34 : 51-60, 2015
 - 23) Shimada T, Nishi A, Yoshida T, Tanaka S, Kobayashi M. Factors influencing rehospitalization of patients with schizophrenia in Japan: A 1-year longitudinal study. *Hong Kong Journal of Occupational Therapy.* 28: 7-14, 2016
 - 24) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5).* Washington DC: American Psychiatric Association, 2013
 - 25) Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, et al. The brief assessment of cognition in schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 68: 283-297, 2004
 - 26) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe RS, Ishimoto Y, Numata S, et al. Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci* 61: 602-609, 2007
 - 27) Keefe RS, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry* 163: 426-432, 2006
 - 28) 兼田康宏, 上岡義典, 住吉太幹, 古郡規雄, 伊東徹, 他. 統合失調症認知評価尺度日本語版 (SCoRS-J). *精神医学* 52 : 1027-1030, 2010
 - 29) Birchwood M, Smith J, Cochrane R, Wetton S, Copestake S. The Social Functioning Scale. The development and validation of a new scale of social adjustment for use in family intervention programmes with schizophrenic patients. *Br J Psychiatry* 157: 853-859, 1990
 - 30) 根本隆洋, 藤井千代, 三浦勇太, 茅野分, 小林啓之, 他. 社会機能評価尺度 (Social Functioning Scale ; SFS) 日本語版の作成および信頼性と妥当性の検討. *日社精医誌* 17 : 188-195, 2008
 - 31) Choi J, Mogami T, Medalia A. Intrinsic motivation inventory: an adapted measure for schizophrenia research. *Schizophr Bull* 36: 966-976, 2010
 - 32) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13: 261-276, 1987
 - 33) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR).* Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000
 - 34) Attkisson CC, Zwick R. The client satisfaction questionnaire. Psychometric properties and correlations with service utilization and psychotherapy outcome. *Eval Program Plann* 5: 233-237, 1982
 - 35) 立森久照, 伊藤弘人. 日本語版 Client Satisfaction Questionnaire8 項目版の信頼性および妥当性の検討. *精神医学* 41:711-717, 1999

6. 論文掲載情報

【初年度】

Shimada T, Ohori M, Inagaki Y, Shimooka Y, Sugimura N, Ishihara I, Yoshida T, Kobayashi M. A multicenter, randomized controlled trial of individualized occupational therapy for patients with schizophrenia in Japan. PLoS One. 13(4): e0193869, 2018

【2年度】

投稿準備中

7. 研究組織

(1)研究代表者

氏名：島田岳

所属：医療法人清泰会メンタルサポートそよかぜ病院

会員番号：32601

(2)共同研究者

氏名：小林正義

所属：信州大学大学院医学系研究科保健学専攻

会員番号：1908

氏名：埴原秋児

所属：長野県立こころの医療センター駒ヶ根

会員番号：(医師)

氏名：古市美幸

所属：医療法人清泰会メンタルサポートそよかぜ病院

会員番号：48664

氏名：伊藤翔子

所属：医療法人清泰会メンタルサポートそよかぜ病院

会員番号：74979

氏名：眞壁彩

所属：医療法人清泰会メンタルサポートそよかぜ病院

会員番号：40372

氏名：吉田朋孝

所属：医療法人清泰会メンタルサポートそよかぜ病院

会員番号：(医師)

氏名：高丸亜沙美

所属：介護老人保健施設辛夷園

会員番号：52103

氏名：西麻郁

所属：介護老人保健施設メディトピア小諸

会員番号：28657

氏名：大堀愛美

所属：長野県厚生農業協同組合連合会 北アルプス医療センター あづみ病院

会員番号：59706

氏名：町田茜

所属：長野県厚生農業協同組合連合会 北アルプス医療センター あづみ病院

会員番号：62988

氏名：村田志保

所属：長野県厚生農業協同組合連合会 北アルプス医療センター あづみ病院

会員番号：(医師)

氏名：荒井留美子

所属：長野県立木曾病院

会員番号：8223

氏名：稲垣佑輔

所属：長野県立こころの医療センター駒ヶ根

会員番号：51819

氏名：樋掛忠彦

所属：長野県立こころの医療センター駒ヶ根

会員番号：(医師)

氏名：下岡佑子

所属：社会医療法人栗山会飯田病院

会員番号：19569

氏名：中村未来

所属：社会医療法人栗山会飯田病院

会員番号：44527

氏名：南風原泰

所属：社会医療法人栗山会飯田病院

会員番号：(医師)

氏名：石原郁代

所属：医療法人愛生会松岡病院

会員番号：4476

氏名：岩下梓穂里

所属：医療法人愛生会松岡病院

会員番号：38637

氏名：松岡孝一

所属：医療法人愛生会松岡病院

会員番号：(医師)