

2023年度 課題研究成果報告書

2024年 3月 31日現在

研究種目：研究 I

研究期間：2022年4月～2024年3月（2年間）

研究課題名：統合失調症に対する認知機能トレーニングを用いた作業療法の効果検証に関する研究

研究代表者

氏名：山主あゆ美

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：75166

研究成果の概要：

本研究は、統合失調症患者を対象に、認知機能トレーニング（CT）を加えた作業療法の効果について検討することを目的とした。CTを加えた群では、作業療法のみ群と比して、認知機能、内発的動機づけ、陰性症状、機能レベルで有意な改善が示された。ベースラインから24週及び36週の追跡調査では、認知機能、内発的動機づけ、精神症状、機能レベルにおいて有意な改善が示された。本研究は、統合失調症患者に対してCTを加えた作業療法が認知機能の改善に有効であり、その改善が追跡期間にわたって維持されたことを示している。

助成金額（円）：1,038,330円

キーワード：統合失調症, 精神科作業療法, 認知リハビリテーション

1. 研究の背景

統合失調症では複数の認知機能領域にわたって障害を示し^{1,2)}、その認知機能障害は日常生活機能や機能的転帰に影響するため³⁻⁶⁾、患者の転帰を改善させるための重要な治療対象である。そのため、対象者の社会的な生活能力を促進させるためには、日常生活に影響する認知機能に焦点を当てた治療が必要である。

統合失調症の認知機能障害へのアプローチは、主に薬物療法および非薬物療法に焦点が当てられている。ただし、統合失調症の認知機能障害に対する薬物治療では、これまでに承認されている抗精神病薬の効果はほとんどみられず、定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬の改善効果にも大きな違いは認められていない⁷⁻⁹⁾。薬物療法によるアプローチと比して、心理社会的治療のひとつである認知機能トレーニング（cognitive training, CT）は、統合失調症の認知機能障害の改善において、有望な結果を生み出してきている¹⁰⁻¹²⁾。ただし、CTによる認知機能改善の効果量は中程度であり、日常生活機能への改善の波及は小

さいだけでなく、認知機能の改善は時間の経過とともに低下する可能性が指摘されている^{10,11)}。統合失調症の認知機能障害をより改善させるためのCTの実施方法やそれに関連する要因についてのコンセンサスは得られておらず、統合失調症の認知機能障害の治療法は十分に確立されておらず、認知機能障害を改善させるための証拠に基づいた治療戦略の策定が必要である¹³⁻¹⁵⁾。

高次脳認知機能トレーニングシステム RehaCom はコンピュータベースの認知機能改善プログラムで、海外では統合失調の認知機能に対する効果検証が進められている¹⁶⁻²⁰⁾。RehaComの日本版は2019年9月にキッセイコムテック株式会社（KISSEI COMTEC Co.,Ltd.）から販売されたが、これまでに国内での統合失調症への使用例はなく、臨床での効果検証が求められている。

2. 研究の目的

本研究では、RehaComを用いたCTプログラムを構成し、日本人統合失調症患者を対象にCTを取り入れた作業療法（OT）

の効果を検証することを目的とした。1年目は、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 RehaCom を用いた CT を取り入れた OT の実行可能性と効果を検討し、2年目は、その効果の持続性を追跡調査により検討した。

3. 研究の方法

研究デザインはランダム化比較試験であった。研究施設の入院または外来患者を対象に、ポスター掲示により参加を募り、希望した患者からリクルートした。選択基準は、20-60歳、精神障害の診断と統計マニュアル第5版の診断基準に基づいて Mini-International Neuropsychiatric Interview²¹⁾での統合失調症の診断とした。ベースライン評価の後、適格基準を満たした参加者は、独立した研究スタッフによって、通常の OT に RehaCom を用いた CT を加えた群 (OT+CT 群) または OT のみの群 (OT のみ群) にランダムに割付けられた。ランダム化は、コンピュータで生成されたランダム化プログラムを使用して、性別 (男性、女性) および年齢 (20-29, 30-39, 40-49, 50-60) で層別化した後に、各層内で参加者は各群に 1:1 の割合で割付けられた。本研究は信州大学医倫理委員会の承認を得た (承認番号 4643)。参加者には研究の趣旨について口頭及び文章により説明を行い、書面での同意を得た。

RehaCom を用いた CT は 1 回 60 分のセッションを週 2 回×12 週間、作業療法士とマンツーマンで実施した。CT の成績や認知機能の改善を日常生活と結びつけるためのブリッジング介入を週 1 回実施した。OT のみ群では、OT+CT 群の CT の頻度・時間に相当する通常の OT 介入が追加で提供された。

評価は、割付けをブラインド化された評価者によって、ベースラインと CT 後 (ベースラインから 12 週間後)、追跡期間 (ベースラインから 24 週及び 36 週間後) に統合失調症認知機能簡易評価尺度 (BACS)^{22, 23)}、統合失調症認知評価尺度 (SCoRS)²⁴⁾、クオリティ・オブ・ライフ評価尺度 (QLS)²⁵⁾ の目的意識、意欲、好奇心の 3 項目の合計^{26, 27)}、内発的動機づけ尺度 (IMI)²⁸⁾、陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS)²⁹⁾、陰性症状評価尺度 (SANS)³⁰⁾、modified Global Assessment of Functioning for Functioning (mGAF-F)³¹⁾ を実施した。

介入後のデータ解析では、従属変数に介入後データ、共変量をベースラインスコア、性別、年齢、内発的動機づけとした共分散分析を用い、スコア変化を評価した。追跡調査時のデータ解析では、従属変数に追跡

データ、共変量をベースラインスコア、性別、年齢、内発的動機づけとした共分散分析を用い、スコア変化を評価した。有意水準は両側 $p < 0.05$ とした。

4. 研究成果

【1年目】

34名の適格性が評価され、基準を満たした30名がOT+CT群15名、OTのみ群15名が割付けられた。OT+CT群で1名、OTのみ群で2名がドロップアウトし、解析対象はOT+CT群14名とOTのみ群13名であった。OT+CT群のうちCT介入を完了した者は96%であった。ベースライン時の評価スコアと人口統計学的情報に有意差はなかった。介入後の評価では、OT+CT群は、OTのみ群と比して、BACSのワーキングメモリ、言語流暢性、注意、総合得点、SCoRSの介護者評価、評価者合計、評価者評価、IMIの興味・楽しみ、合計、SANSの快感消失、総合得点、mGAF-Fスコアで有意に改善し、各項目の効果量 (η^2) は中程度から大程度を示した。これらの結果から通常のOTにRehaComを用いたCTを追加することで、認知機能及び内発的動機づけ、陰性症状、機能的転帰が改善することがわかった。これらは、RehaComに搭載されている自動難易度調整機能によって参加者が常にモチベーションを維持しながらトレーニングへ参加できたことが改善効果を促進したと考えられる。また、作業療法士の専門性を生かしたブリッジング介入が、CTによる認知機能改善の日常生活への般化を助け、機能的転帰の改善を高めたと思われる。

【2年目】

介入後評価を完了した27名のうちOT+CT群9名、OTのみ群10名の合計19名が24週及び36週の追跡調査を完了した。24週間後の追跡時にはOT+CT群は、OTのみ群と比して、BACSのワーキングメモリ、言語流暢性、総合得点、SCoRSの介護者評価、評価者合計、QLS合計、IMIの興味・楽しみ、PANSSの陰性症状、合計、SANSの思考貧困、意欲・発動性の欠如、快感消失、注意の障害、合計、mGAF-Fにおいて有意な改善を示した。さらに、36週間後の追跡時にはBACSの言語流暢性、注意、総合得点、SCoRSの介護者評価、評価者合計、QLS合計、PANSSの陽性症状、陰性症状、総合病理、合計、SANSの思考貧困、意欲・発動性の欠如、快感消失、注意の障害、合計、mGAF-Fにおいて有意な改善を示した。これらの結果からOT+CTによる認知機能の改善は持続する可能性が示唆された。この持続的な改善が機能的転帰の改善に影響し、対象者の活動・参加を促進す

る可能性を示唆する。

本研究は、RehaComを用いたCTを取り入れた作業療法の実行可能性と効果を示している。

5. 研究の限界

第一に、サンプルサイズが小さいことであり、今後はサンプル数を増やしての検証が必要である。第二に、本研究は単一施設で実施されたため、結果の般化には限界がある。そのため多施設での研究が求められる。第三に、研究参加者は入院および外来が混合されていたため、機能レベルの評価の解釈には注意が必要である。第四に、言語セッションでのブリッジングと作業療法による介入は、ともに改善した機能の日常生活への般化を促す役割を担うため、両群の介入内容が部分的に重複していたかもしれない。

6. 今後の展望

本研究によって、CTを統合失調症に対するOTの治療手段のひとつとする根拠となり、統合失調症の中核症状である認知機能の改善、さらには社会機能及び転帰の向上、活動・参加の促進に貢献できると考える。

7. 文献

- 1) Heinrichs RW, Zakzanis KK: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12 (3): 426-45, 1998.
- 2) Nuechterlein KH, Robbins TW, Einat H: Distinguishing separable domains of cognition in human and animal studies: what separations are optimal for targeting interventions? A summary of recommendations from breakout group 2 at the measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia new approaches conference. *Schizophr Bull* 31 (4): 870-4, 2005
- 3) Green MF: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 153 (3): 321-30, 1996.
- 4) Keefe RS, Harvey PD: Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* 213: 11-37 2012.
- 5) Green MF, Harvey PD: Cognition in schizophrenia: past, present, and future. *Schizophr Res Cogn* 1 (1): e1-e9, 2014.
- 6) 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 (8): 978-87: 2008.

7) 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 (3): 457-72, 2005.

8) Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, et al: CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 64 (6): 633-47, 2007.

9) Choi KH, Wykes T, Kurtz MM: Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *Br J Psychiatry* 203 (3): 172-8, 2013.

10) McGurk SR, Twamley EW, Sitzer DI, McHugo GJ, Mueser KT: A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 164 (12): 1791-802, 2007.

11) 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 (5): 472-85, 2011.

12) Prikken M, Konings MJ, Lei WU, Begemann MJH, Sommer IEC: The efficacy of computerized cognitive drill and practice training for patients with a schizophrenia-spectrum disorder: A meta-analysis. *Schizophr Res.* 204: 368-74, 2019.

13) ray JA, Roth BL: Molecular targets for treating cognitive dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull* 33 (5): 1100-19, 2007.

14) Kahn RS, Keefe RS: Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70 (10): 1107-12, 2013.

15) Green MF, Horan WP, Lee J: Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 18 (2): 146-61, 2019.

16) d'Amato T, Bation R, Cochet A, Jalenques I, Galland F, et al: A randomized, controlled trial of

computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophr Res* 125 (2-3): 284-90, 2011.

17) Bor J, Brunelin J, d'Amato T, Costes N, Suaud-Chagny MF, et al: How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study. *Psychiatry Res* 192 (3): 160-6, 2011.

18) Mak M, Samochowiec J, Tybura P, Bieńkowski P, Karakiewicz B, et al: The efficacy of cognitive rehabilitation with RehaCom programme in schizophrenia patients. The role of selected genetic polymorphisms in successful cognitive rehabilitation. *Ann Agric Environ Med* 20(1):77-81, 2013.

19) García-Fernández L, Cabot-Ivorra N, Rodríguez-García V, Pérez-Martín J, Dompablo M, et al: Computerized cognitive remediation therapy, REHACOM, in first episode of schizophrenia: A randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 281: 112563, 2019.

20) Mak M, Tyburski E, Starkowska A, Karabanowicz E, Samochowiec A, et al: The efficacy of computer-based cognitive training for executive dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 279:62-70, 2019.

21) Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, et al: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59 Suppl 20: 22-33; quiz 34-57, 1998.

22) 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 (2-3): 283-97, 2004.

23) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, Ishimoto Y, Numata S, et al: Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci* 61 (6): 602-9, 2007.

24) 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(3):426-32, 2006.

25) Heinrichs DW, Hanlon TE, Carpenter WT Jr: The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*. 10 (3): 388-98, 1984.

26) Fervaha G, Zakzanis KK, Foussias G, Graff-Guerrero A, Agid O, et al: Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 71(9):1058-65, 2014.

27) Ryan RM, Deci EL: Self-determination theory and the facilitation of intrinsic motivation, social development, and well-being. *Am Psychol*. 55 (1): 68-78, 2000.

28) Choi J, Mogami T, Medalia A: Intrinsic motivation inventory: an adapted measure for schizophrenia research. *Schizophr Bull*. 36 (5): 966-76, 2010.

29) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA: The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 (2): 261-76, 1987.

30) Andreasen NC: The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br J Psychiatry Suppl*. (7): 49-58, 1989.

31) Hall RC: Global assessment of functioning. A modified scale. *Psychosomatics* 36 (3): 267-75, 1995.

8. 論文掲載情報

投稿準備中

9. 研究組織

(1) 研究代表者

氏名：山主あゆ美

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：75166

(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

会員番号：1908

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

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：宮阪苑子
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：48122

氏名：古泉愛美
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：80340

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)