

[Original Paper]

A Trial of Cognitive Remediation Therapy in Patients with Chronic Schizophrenia

Kaori Okamura*, Kazuki Osaka* and Miyuki Shiratori*

* Aino Hanazono Hospital

Abstract

Cognitive impairment is a core feature of schizophrenia and has been considered a critical treatment target. It has been pointed out that the cognitive impairment associated with schizophrenia is related to the social function. It also has an influence on the life function and the ability to resume a normal life. We carried out cognitive remediation therapy (CRT) in 13 patients with chronic schizophrenia once a week for a 6-month period, and verified the effect. Before and after CRT, we administered the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version (Japanese-BACS). The results showed significant improvements in the verbal memory, speed, attention, and composite score. This study suggests that the memory and attention function can be improved by CRT in chronic schizophrenia patients.

Key Words : schizophrenia, cognitive remediation therapy

慢性統合失調症者への認知機能改善療法実施の試み

岡村香織*, 大阪一樹*, 白取美有紀*

【要 旨】 統合失調症の病態の中核をなす認知機能障害は、社会機能との関連が示唆されており、社会復帰や生活機能にも大きな影響を及ぼすと考えられている。今回われわれは、慢性統合失調症者13名に、週1回、6か月間、認知機能改善療法（cognitive remediation therapy; CRT）を実施し、効果を検証した。CRT開始前後に実施した統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version; BACS日本語版）では、「言語性記憶と学習」、「運動機能」、「注意と情報処理速度」などの下位検査においてCRT実施後のZスコアが有意に高かった。このことから、慢性統合失調症者にCRTを実施することで、記憶や注意機能が改善する可能性が示唆された。また、CRTの効果的な実施には、参加者の内発的動機づけを高めるようなプログラム構成が重要と考えられた。

キーワード：統合失調症、認知機能改善療法

I. はじめに

統合失調症は、陽性症状や陰性症状など多彩な症状を引き起こす疾患である。昨今の薬物療法の進歩によって、幻覚や妄想といった陽性症状はある程度の改善が認められるようになってきた。しかし、陽性症状が一定の安定をみせても、日常生活や地域での自立した生活を送ることが困難な人は少なくない。つまり、陽性症状が改善されたとしても、それが直接的に社会機能の回復につながるとはいえない現状がある。

一方、1990年代頃から、統合失調症の認知機能障害を対象とする研究が盛んに行われている。認知機能とは、注意や集中、記憶、実行機能といった、高次の脳機能のことであり、認知機能障害では、これらの機能に何らかの障害がある状態を指す。統合失調症における認知機能障害については、陽性症状が改善した後も残存することが知られており、病態の中核をなす

と考えられている¹⁾。認知機能障害は社会機能との関連が示唆されており、社会復帰や生活機能にも大きな影響を及ぼすことが推測される。

統合失調症の認知機能障害を改善する手法として考案された認知リハビリテーションは、1990年以前にはほとんど着目されてこなかった。しかし近年、統合失調症の認知機能障害が注目されるようになったことと相まって、その関心が急速に高まりつつある。2010年にイタリアで開催された国際統合失調症研究カンファレンスにおいて、広義の認知リハビリテーションは認知機能改善療法（cognitive remediation therapy; CRT）という名称で、はじめて公式に「認知過程（注意、記憶、遂行機能、社会的認知ないしメタ認知）の持続と般化を伴った改善を目指す行動的トレーニングに基づいた介入」と定義された。認知機能改善療法といわれるものの中には、さまざまな介入方法がある（表1）。なお、認知機能改善療法の治療効果について

* 藍野花園病院

表1 主な認知機能改善療法（松井²⁾，2012）

開発者（国）	種類
Wykes T（英）	認知機能改善療法（Cognitive Remediation Therapy；CRT）
Brenner H（スイス）	統合心理療法（Integrated Psychological Therapy；IPT）
Hogarty G. E（米）	認知機能促進療法（Cognitive Enhancement Therapy；CET）
Bell M（米）	神経認知促進療法（Neurocognitive Enhancement Therapy；NET）
Medalia A（米）	リハビリテーションへの神経心理教育的アプローチ（Neuropsychological Educational Approach to Rehabilitation；NEAR）
Sohlberg M. M（米）	注意プロセス訓練（Attention Process Training；APT）
Silverstein S. M（米）	注意シェーピング法（Shaping of Attention）
Penn D. L（米）	社会認知トレーニング（Social Cognition and Interaction Training；SCIT）
Twamley E. W（米）	認知方略訓練法（Compensatory Cognitive Training；CT）
Mortiz S（独）	メタ認知トレーニング（Metacognitive Training；MCT）

は欧米では多くの検証がなされている。紙とペンを使った単純なテストや小道具を用いてCRTを行なったWykesら^{3,4)}の研究では、認知的柔軟性やワーキングメモリーなど記憶領域の一部、自尊心などに有意な改善があったと報告されている。また、Greigら⁵⁾が行なった神経認知促進療法と職業リハビリテーションプログラムを組み合わせた研究では、職業リハビリテーションのみに参加した群に比べて、両方のプログラムに参加した群の方が、遂行機能やワーキングメモリーが有意に改善していた。

このように多くの研究が行なわれる一方で、研究手法や効果指標があまりにも多様で、介入の作用機序などについてエビデンスを集積するためにさらなる検討が必要ともいわれている⁶⁾。なお、わが国では認知機能改善療法の開発や効果研究はまだ数少ないのが実情である。認知機能改善療法の重要性が認識されつつある今、わが国でも実証的な治療効果の研究が求められている。そこで、本研究では慢性統合失調症者に認知機能改善療法を実施し、治療効果を検証することにした。

II. 対象と方法

対象はICD-10の診断基準を満たす、当院に入院中の慢性統合失調症者で、認知機能改善療法に参加した13名（平均年齢49.8±11.8歳）と、参加しなかった9名（平均年齢48.6±12.8歳）である。服薬状況については考慮していない。認知機能改善療法に参加した13名（以下、CRT群）と、参加しなかった9名（以下、対照群）の平均年齢に有意差はみられなかった（表2）。

方法は、CRT群には、集団形式の認知機能改善療法を週1回、1時間で実施した。プログラムの運営は、

表2 CRT群と対照群の対象者に関する基礎資料

	CRT群 N=13 平均値±標準偏差	対照群 N=9 平均値±標準偏差	有意確率
平均年齢 （歳）	49.8±11.8	48.6±12.8	ns

ns=no significant

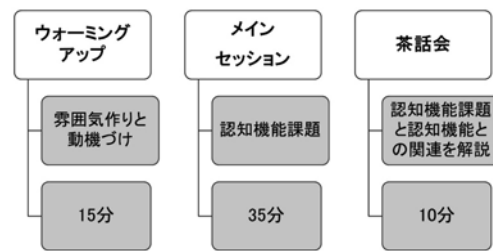


図1 セッションの流れ

作業療法士2名と臨床心理士1名で行った。プログラム内容はセッションによって異なり、注意、記憶、実行機能など、毎回特定の認知機能に焦点を当てた内容にした。セッション1時間の構成は、ウォーミングアップ15分、メインセッション35分、茶話会10分である（図1）。プログラムに対する、「難しい」、「しんどい」といった否定的なイメージを緩和するために、メインセッションの前にはウォーミングアップとして、難易度の低い、緊張を解きほぐすゲームを行った。メインセッション終了後は、茶話会の中でその日行った課題がどのような認知機能と関連するかを説明した。メインセッションの内容の一部と、これに関連する認知機能は図2の通りである。「計算神経衰弱」は、別々のカードに書かれた計算式と答えを、トランプの神経衰弱のやり方でペアを作るゲームである。「語想起」は、「○ま○」のように○に入れる平仮名を考えて単語を完成させたり、「ねずみ」がつく単語などを

		認知機能				
		注意	言語 流暢性	記憶	計算	遂行 機能
認知 機能 課題	計算神経衰弱 (トランプ)	●		●	●	
	語想起	●	●			
	単語記憶	●		●		
	間違い探し	●				
	買い物ゲーム	●		●		●
	整理整頓ゲーム	●				●

図2 メインセッションの主な内容

表3 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS 日本語版)

下位検査	内 容
言語性記憶と学習	言語性記憶課題
ワーキングメモリー	数字順列課題
運動機能	トークン運動課題
言語流暢性	意味 (カテゴリー) 流暢性課題 文字流暢性課題
注意と情報処理速度	符号課題
遂行機能	ロンドン塔検査

表4 CRT 群と対照群の1回目のBACS日本語版の結果

	CRT 群	対照群	t 値	有意確率
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差		
言語性記憶と学習	-1.6±1.5	-1.1±0.9	-0.9	ns
ワーキングメモリー	-1.4±1.0	-1.2±1.3	-0.3	ns
運動機能	-3.4±1.3	-3.3±2.3	-0.1	ns
言語流暢性	-1.0±1.4	-1.6±1.3	1	ns
注意と情報処理速度	-2.9±1.3	-2.8±1.5	-0.1	ns
遂行機能	-3.0±2.2	-1.6±2.0	-1.5	ns
Composite Score	-2.2±1.2	-2.0±1.2	-0.3	ns

ns=no significant

制限時間内にできるだけたくさん想起したりするものである。「買い物ゲーム」では、メモに書かれた物品を記憶し、買い物する要領でそれらを集めていくゲームで、注意や記憶、実行機能との関連が強い。「整理整頓ゲーム」は、散らかった本や文具、キッチン用品などを、制限時間内にできるだけきれいに片づけるというものである。この場合、カテゴリー別に分類するのはもちろんであるが、本の間に挟まった鉛筆を取り除いたり、本の向きを揃えたりすることも要求される。

CRT 群には、認知機能改善療法の開始時と6か月後に、統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version; BACS 日本語版) を臨床心理士と作業療法士がそれぞれ個別に実施し、認知機能評価を行った。対照群にも6か月の間隔でBACS日本語版を実施した。BACSはKeefeら⁷⁾によって作成され、Kanedaら⁸⁾が日本語版を発表している。BACS日本語版は統合失調症の認知機能を、簡便かつ一般的に評価する目的で作成された。BACS日本語版の6つの下位検査と各テスト内容は表3の通りである。検査に要する時間は約30分で、実施後は健常者平均との比較によりZスコアを算出し、重症度を判定する。このZスコアは各年代の健常者平均値を0としており、健常者より認知機能が低い場合は「-」として表記される。また、6つの領域を総合したComposite Scoreを算出し、認知機能全般の障害程度を測定することがで

きる。CRT 群と対照群の1回目のBACS日本語版の結果に有意差はなかった (表4)。

CRT 群と対照群それぞれについて、認知機能改善療法の開始時と6か月後で、BACS日本語版の下位検査におけるZスコアを、対応のあるt検定を用いて検証した。また、統計学的解析はSPSS Version 12.0Jを使用した。なお、本研究計画は藍野花園病院の倫理委員会の承認を得て行った。

Ⅲ. 結 果

CRT 群と対照群それぞれについて、認知機能改善療法の開始時と6か月後で、BACS日本語版のZスコアを対応のあるt検定で検証した結果、有意差がみられたのは以下の通りである。

(1) CRT 群のt検定結果 (表5)

下位検査の「言語性記憶と学習」、「運動機能」、「注意と情報処理速度」において5%水準で、またComposite Scoreは1%水準で有意差がみられ、いずれも認知機能改善療法の開始時に比較して、実施後のZスコアが高かった。

(2) 対照群のt検定結果 (表6)

いずれの下位検査においても有意差はみられなかった。

表5 CRT群の開始前と6か月後のt検定結果

	開始時	6か月後	t値	有意確率
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差		
言語性記憶と学習	-1.6±1.5	-0.8±1.1	-2.6	*
ワーキングメモリー	-1.4±1.0	-1.1±1.4	-1.1	ns
運動機能	-3.4±1.3	-2.4±1.7	-2.4	*
言語流暢性	-1.0±1.4	-1.0±1.7	-0.3	ns
注意と情報処理速度	-2.9±1.3	-2.4±1.4	-2.4	*
遂行機能	-3.0±2.2	-1.8±2.3	-1.9	ns
Composite Score	-2.2±1.2	-1.5±1.3	-3.8	**

ns=no significant *p<.05 **p<.01

表6 対照群の1回目と6か月後のt検定結果

	1回目	6か月後	t値	有意確率
	平均値±標準偏差	平均値±標準偏差		
言語性記憶と学習	-1.1±0.9	-1.4±1.0	0.7	ns
ワーキングメモリー	-1.2±1.3	-0.8±0.8	-1.6	ns
運動機能	-3.3±2.3	-3.4±2.2	0.3	ns
言語流暢性	-1.6±1.3	-1.3±1.1	-0.9	ns
注意と情報処理速度	-2.8±1.5	-2.9±1.3	0.1	ns
遂行機能	-1.6±2.0	-1.0±1.7	-1.4	ns
Composite Score	-2.0±1.2	-1.9±1.1	-0.6	ns

ns=no significant

IV. 考 察

(1) 認知機能改善療法の有用性

慢性統合失調症者に認知機能改善療法 (cognitive remediation therapy; CRT) を導入したことにより、BACS日本語版の一部の下位検査にZスコアの有意な上昇が認められた。

Zスコアが上昇した「言語性記憶と学習」は、検査者が読み上げる15個の単語を記憶再生する課題で、この作業を5回繰り返す。「言語性記憶と学習」では、主として聴覚性言語性記憶に関する能力が評価される。統合失調症の認知機能障害としては、言語性記憶の障害がもっとも著明であることがさまざまな研究で報告されている^{9,10)}。本研究で行った認知機能改善療法では、聴覚性の言語刺激を提示し、記憶する課題を多く取り入れている。こうした課題に取り組む際には、記憶方略として刺激語の上位カテゴリーに注目したり、印象的な記憶ポイントを手掛かりにしたりするよう説明した。統合失調症者は、意味のまとまりごとに記憶するといった効率のよい記憶方略を行いくく、単に教示を詳しくしただけでは記憶の成績は改善しないとも指摘されている¹⁰⁾。したがって、繰り返し課題に取り組むような反復練習だけでなく、方略の指導を重点的に行ったことが「言語性記憶と学習」の得点の上昇につながったと考えられる。Alemanら¹¹⁾によれば、

統合失調症の記憶障害の程度は、年齢、処方、罹病期間、患者の状態、精神症状の重症度や陽性症状などの影響はなかったが、陰性症状は軽度ながら有意に関連したとされる。本研究における認知機能改善療法の参加者は慢性統合失調症者で、陰性症状が少なからず認められる者がほとんどであった。このような患者において記憶機能の改善がみられたことから、認知機能改善療法が統合失調症の陰性症状の改善にも奏効する可能性が考えられる。

トークン運動課題である「運動機能」は、左右の指でそれぞれトークンをつかみ、被検者の正面、正中線上に置いたボックスにできるだけたくさん入れる課題である。また、符号課題の「注意と情報処理速度」では、対になった符号と数字を見本にしなが、符号と対になった数字を空欄に書き入れる課題である。「運動機能」、「注意と情報処理速度」のいずれにも制限時間が設定されている。つまり、できるだけ速く、そして正確に課題をこなすことが要求される。課題に素早く反応し、一定の成果を上げるには、注意機能が要求される。統合失調症における注意機能は、ごく初期のうちから障害が認められる。Harveyら¹²⁾によると、「注意とは、その場の状況に関連する刺激を見出し(検出)、他の刺激ではなくその刺激に焦点を当て(選択的注意)、その刺激が処理されるまで焦点を維持し(持続的注意)、そして、その刺激をより高度な情報処

理過程へ送ることを可能にする一連の過程である」とされている。先述した同じ記憶課題を5回繰り返す「言語性記憶と学習」にも、持続性注意が関連している。今回われわれが行った認知機能改善療法では、多くの認知機能課題(図2)において制限時間を設定し、認知的負荷が大きくなるよう工夫した。制限時間内において参加者は、ビジランス(覚醒)を高くし、選択的および持続的注意を維持し続けなければならないことになる。このような課題に反復して継続的に取り組むことで、注意機能が改善したと考えられる。

なお、本研究において、「ワーキングメモリー」、「言語流暢性」や「遂行機能」などの下位検査には有意な得点の上昇がみられなかった。ただし、これら下位検査のZスコアは、プログラム実施前の数値を概ね維持するか、または上昇していた。Ikezawaら¹³⁾が行なったNEAR(Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation)では、これらの項目において有意な改善が報告されている。NEARは、週2回のセッションに加えて、セッション中のエラーと生活場面のエラーを関連づけるbridging(橋渡し)というセッションで構成されている。本研究で実施したプログラムの構造は週1回であったが、今後、プログラムの回数や密度を増やしたり、対象者の個性に注目し、ターゲットとする認知機能の領域別にオーダーメイドなアプローチを取り入れたりすることで改善する可能性があるとも考えられる。

(2) 動機づけの役割

本研究において、認知機能改善療法を導入するにあたってオリエンテーションをした際、参加者から「難しいのは嫌」、「しんどい」など、否定的な意見が多く聞かれた。脳トレなどの用語から、認知的負荷の大きいトレーニングというイメージが先行するようである。とりわけ慢性統合失調症者では、陰性症状としての意欲低下に加えて、抗精神病薬によって報酬系の機能が低下するため、動機づけがさらに困難になる。

動機づけは、行動を始発させ、目標に向かって維持・調整する過程・機能である。動機づけは、内発的動機づけと外発的動機づけに大きく分けられる。内発的動機づけとは、何かに対する興味を満足させるため、もしくは達成感を得るために、自己目的的に行動している状態をさす。つまり、活動することそれ自体が目的となっており、それ以外に報酬を必要としないような動機づけを指す。内発的動機づけは、内的条件である「特性興味」と、外的な環境条件である「状況の性

質」との相互作用によって生じる「状態興味」が強ければ強いほど高まる。一方、外発的動機づけとは、活動すること自体も目的ではあるが、それ以上に報酬に重点が置かれている場合の動機づけを指す。どちらも認知リハビリテーションには欠かせないが、内発的動機づけは、認知機能と機能的転帰の関連を促進することから、統合失調症のリハビリテーションにおいて重要な要素と考えられている¹⁴⁾。

本研究における認知機能改善療法でも、動機づけに配慮して「状態興味」が喚起されるよう、課題を行う際はチーム対抗戦にしたり、時間制限を設けてゲーム性を持たせたりするなど、楽しみながらトレーニングができるように工夫をした。また、無誤謬学習により、課題の難易度を徐々に上げることで挫折感を回避し、成功体験が得られるようにしたり、段階的にヒントを少なくするスカッフォールディングの手法を取り入れたりした。この結果、それまでほとんど精神科リハビリテーションに参加していなかったような参加者であっても、認知機能改善療法を継続することができ、一部の患者は実施期間の6か月を経過しても自主的に参加を続けている。Choiら¹⁵⁾の研究では、患者の日常生活に関連づけて課題を提示する文脈化や、興味を示すトピックを学習過程に盛り込む個人化の技法が動機づけに奏効すると報告されている。このように、内発的動機づけが高まるような働きかけを行いながら、参加者自身がより主体的に、そして持続的に治療に参加できるよう援助することが重要であると考えられる。

VI. おわりに

Hoffら¹⁶⁾は、初回エピソードの統合失調症様障害(平均年齢26.1±6.5歳)と慢性統合失調症(平均年齢31.1±8.5歳)の神経心理学的機能が同程度に障害されていることを指摘している。認知機能障害は、対人スキル、ADLや服薬管理などの生活スキル、時間管理や課題遂行のような就労スキルなど、さまざまな面に影響を及ぼす。この障害は、患者個人の意図や努力に反して、生活行動の範囲や選択肢を狭める大きな要因といえる。したがって、発病後の早い段階で認知機能改善療法を行うことができれば、生活に支障をきたすことで生じるQOLの低下を防ぐこともできるのではないだろうか。

統合失調症者が地域で生活をしたり、社会復帰をしたりするためには、認知機能以外にも生活技能、対人技能、就労技能などの幅広い能力の改善が求められる。

Wykes ら¹⁷⁾が指摘しているように、統合失調症者の包括的な支援を考えるならば、認知機能改善療法だけでなく、就労機能訓練のように他のリハビリテーションプログラムと併用することが有用であろう。

認知機能改善療法の効果については研究手法や効果指標があまりにも多様で、介入の作用機序などについてエビデンスを集積するためにさらなる検討が必要である⁶⁾。今後はさらに事例を増やして、トレーニング前の認知機能の程度による効果の有無や、投薬量および投薬の種類による効果の差、精神症状のような他の要因からの影響についても考慮した上で、認知機能改善の効果的なアプローチを検討していくことが必要と考える。

引用文献

- 1) Green MF.: What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996; 153(3): 321-30.
- 2) 松井三枝. 統合失調症の認知機能改善療法. *Schizophrenia Frontier* 2012; 13(1): 28-33.
- 3) Wykes T, Reeder C, Corner J, et al.: The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophr Bull* 1999; 25: 291-307.
- 4) Wykes T, Reeder C, Williams C, et al.: Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results from an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 61: 163-74.
- 5) Greig TC, Zito W, Wexler BE, et al.: Improved cognitive function in schizophrenia after one year of cognitive training and vocation services. *Schizophr Res* 2007; 96: 156-61.
- 6) Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, et al.: The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36: 71-93.
- 7) Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM et al.: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004; 68(2-3): 283-97.
- 8) Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, Ishimoto Y et al. Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 61(6): 602-9.
- 9) Koh SD, Peterson RA.: Encoding orientation and the remembering of schizophrenic young adults. *J Abnorm Psychol* 1978; 87(3): 303-13.
- 10) Matsui M, Yuuki H, Kato K, Kurachi M.: Impairment of memory organization in patients with schizophrenia or schizotypal disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12(5): 750-4.
- 11) Aleman A, Hijman R, de Haan EHF, et al.: Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156(9): 1358-66.
- 12) Harvey PD, Sharma T. Understanding and treating cognition in schizophrenia: a clinician's handbook. London: Martin Dunitz; 2002. (丹羽真一, 福田正人 (監訳): 統合失調症の認知機能ハンドブック: 生活機能の改善のために. 東京: 南江堂; 2004. p57.
- 13) Ikezawa S, et al: The pilot study of a neuropsychological approach to cognitive remediation for patients with schizophrenia in Japan. *Psychiatry Res* 2012; 195: 107-10.
- 14) 最上多美子, 池澤 聡, 佐藤いづみ, 木村一朗 他. 統合失調症に対する認知リハビリテーション NEAR の紹介と予備的検討結果報告. *認知療法研究* 2010; 3: 89-97.
- 15) Choi J, et al: Intrinsic motivation inventory (IMI): An adapted scale for schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2010; 36: 966-76.
- 16) Hoff AL, Riordan H, Odonnell DW, et al.: Neuropsychological functioning of 1st episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry* 1992; 149(7): 898-903.
- 17) Wykes T, Huddy V, Cellard C et al.: A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 472-85.