

学位論文題名

統合失調症患者の認知機能障害に関する研究

－言語記憶障害に対する非薬物療法的治療アプローチに関する検討及び、
biological motion 知覚における神経基盤の障害に関する検討－

学位論文内容の要旨

統合失調症は、幻覚妄想、感情の鈍麻、社会的引きこもり、認知機能の障害を主要な症状とし、職業、学業、対人関係、セルフケア、など多くの領域に障害を引き起こす精神疾患である。統合失調症は社会的な機能の障害が強いことが知られているが、その原因として近年、認知機能の障害が重要視されてきている。

統合失調症の認知機能の障害には、情報を取り込んで、照合・処理・判断し、表出する過程である神経認知機能の障害と、他者の意図や意向を理解する能力を含む、社会的相互作用の基盤となる心的活動である社会認知機能の障害の双方が知られている。神経認知機能、社会認知機能ともに、その障害される領域、障害の程度、障害と機能的な予後の関わりなどが先行研究によって示されており、統合失調症患者の社会的な機能の改善のためには、双方を含めた包括的なアプローチが重要であると考えられる。そこで我々は統合失調症の神経認知機能障害に関しては、言語記憶能力を改善するための非薬物療法的なアプローチの可能性を探ること、社会認知機能障害に関しては、biological motion 知覚の障害の神経基盤に着目し、統合失調症の生物学的な理解を進めることを目的に臨床研究を行った。

まず、統合失調症患者における日本語版言語学習検査での明示的教示の効果についての研究についてであるが、言語記憶は神経認知機能の一つで、統合失調症患者においては頑健に障害が観察される他、複数の機能的な予後と相関していることが確認され、その改善は非常に重要な課題である。先行研究から、意味的な関連を利用する戦略を明示的に伝え、そのトレーニングをすることで言語記憶課題の成績が向上することが示されているが、このような形の改善がどの程度持続するかについての報告はまだ無い。我々は上記の状況を踏まえ、戦略の明示的な教示と、そのトレーニングが患者の言語記憶能力を改善し得るか、また改善がみられた場合、その改善は1ヶ月後も維持されているかを検証すべく研究を行った。

対象は北海道大学病院精神科神経科(以下当科)に通院または入院の加療中で、15歳から50歳までの統合失調症患者である。20名(男性6名、女性14名)の被験者は、明示的教示(explicit introduction: EI)群と、通常教示(normal introduction: NI)群のいずれかに無作為に割り付けられた。被験者背景に、EI群、NI群の間で有意差を認めた項目は無かった。言語記憶検査には、The Japanese Verbal Learning Test (JVLT) (1カテゴリーに4語ずつ、4つの意味的カテゴリーを形成する16語の単語リスト)を用いた。リストは3つあり、最初の2つは検査初日に10分間のインターバルを置いて行い(ベースラインと、教示後)、最後の1つは約30日後に行う(フォローアップ)。EI群の被験者には、2つ目のリストでの試行に先立って、戦略の明示的な教示とトレーニングを行うが、NI群では、このような教示やトレーニングは一度も与えられない。

結果であるがベースラインから教示後の変化の検討では、総再生数(RW)と、意味的な手がかりの使用の指標であるstimulus category repetition (SCR)とRWの比であるSCRrの双方にグループと試行回の有意な交互作用を認め、EI群で、RW、SCRrの増加が有意に大きいことが確認された。またRWの変化とSCRrの変化に有意な正の相関を認め、意味を利用するストラテジーが再生数を増加させたことが確認された。一方で、RW、SCRrとも、教示後からフォローアップ

の間に回数の有意な主効果を認め、SCRr では、有意に近い群と回数の交互作用 (EI 群で NI 群より SCRr の低下が強い) を認めた。このことから、教示とトレーニングの効果は1か月持続しなかったと考えられる。我々の明示的な教示は学習した戦略の記憶が必要であり、このことが効果が持続しなかった原因と考えられ、途中でブースターセッションを設けるなど、更なる工夫が必要と考えられた。

次に統合失調症患者における biological motion (BM) 知覚の際の神経基盤の障害に関する検討についてであるが、BM 知覚は知覚現象の一種であり、ヒトは生命あるものの動きを、関節に取り付けられた十数個の光点の動きから、即座に知覚することができる。BM 知覚は上側頭溝 [superior temporal sulcus (STS)]、上側頭回 [superior temporal gyrus (STG)]、などの社会脳ネットワークに担われていることが示されており、社会知覚の一種であると考えられている。統合失調症患者で BM 知覚の障害があることが行動研究で示されたが、その基盤となる神経活動の異常を直接に明らかにした研究はまだない。我々は上記の状況を踏まえ、統合失調症患者においては、BM 知覚に際して STS、STG 領域の神経活動において健常者と比較して賦活の減弱が生じているとの仮説を立て、functional MRI を用いて検証を試みた。

対象は当科に通院中または入院の加療中の統合失調症患者 17 名 (女性 8 名、男性 9 名) と年齢、性別に有意差が生じないように選別された健常者 17 名 (男性 13 名、女性 4 名) である (χ^2 乗検定、 $p=0.15$)。タスクはブロックデザインを用い、BM 刺激、BM 刺激の光点の数、個々の点の動きは変えず、初期位置を変化させて作成した scrambled motion (SM) 刺激、BM 刺激の1コマ目を静止画として提示する static (ST) 刺激の 3 条件を比較した。

結果であるが、BM画像からST画像を差分した際 (BM - ST条件)、及びSM画像からST画像を差分した際 (SM - ST条件) の双方で健常者、統合失調症患者双方で、両側の後頭葉、側頭葉に頑健な賦活を認めthe motion-sensitive middle temporal cortex (hMT+) の活動を反映していると考えられた。一方で、BM画像からSM画像を差分した際には (BM - SM条件)、健常者においては、左下頭頂小葉、左上前頭回、左中側頭回、左楔前部、右STG、右島の賦活を認めたが、統合失調症患者群では、左中心傍小葉に賦活を認めたのみで、STS、STG領域には賦活を認めなかった。健常者においてみられた両側のSTS、STG領域 (右STGおよび、左の中側頭回) の賦活は、先行文献と一致する結果であり、BM知覚の際の脳活動を反映していると考えられた。また下頭頂小葉、左上前頭回はそれぞれ、ミラーニューロンシステムに関わる領域、メンタライゼーションに関わる領域の賦活を反映したものと推察された。一方で統合失調症患者においてBM - SM条件でSTS、STG領域の賦活は認めなかった。このことから、統合失調症患者ではBM知覚の際にSTS、STG領域の機能が障害されていると考えられた。

認知機能障害が、精神症状と同等あるいはそれ以上に統合失調症患者の社会機能と密接に関連していることはほぼ確立されており、神経認知機能障害と社会認知機能障害の双方についてさらに理解を深め、またこれらを改善する方法を確立することは、今後の統合失調症臨床において必須の課題である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司
副 査 教 授 生 駒 一 憲
副 査 教 授 田 中 真 樹

学 位 論 文 題 名

統合失調症患者の認知機能障害に関する研究

－言語記憶障害に対する非薬物療法的治療アプローチに関する検討及び、
biological motion 知覚における神経基盤の障害に関する検討－

統合失調症患者の社会機能の障害の原因として、神経認知及び社会認知機能の障害が重要視されてきている。我々は統合失調症患者の社会機能の改善のためには、神経認知機能、社会認知機能の双方が重要と考え、包括的なアプローチを進めてきた。本研究では、神経認知機能障害については、言語学習検査での明示的教示の効果について、社会認知機能障害については biological motion (BM) 知覚の際の神経基盤の障害について検討を行い、その結果を発表した。最後に将来の研究の方向性について言及した。

質疑応答では、生駒一憲教授から、日本語版言語学習検査 (JVLT) で明示的教示群に対して行ったトレーニングの内容について質問があった。これに対して申請者は、トレーニングは、検査に用いた質問紙と同様に同じ意味カテゴリーに属する言葉を複数含む (2つの意味カテゴリーに3語ずつ、計6語) 単語リストを用いて、意味の手がかりの利用を練習するものであると回答した。次いで、このような意味カテゴリーの利用に関して何が影響するのか、特にIQの影響は無いのかとの質問があった。これに対して申請者は、確かに先行研究からIQとのかかわりが言われていること、そのため本研究では、病前IQに両群で差がないことを確認していることを回答した。次にブースターセッションが実際に効果を持ちうるかとの質問があった。これに対して申請者は、実際に確認はしておらず、またそのような先行研究も検索できなかったが、臨床的な実感からは効果が期待できると思われることを回答した。最後に、本研究の結果をリハビリテーションへどのように応用するかについて質問があり、認知リハビリテーションでは無誤謬学習の原則が重視されるが、本研究の結果から、より明示的、直接的な指示を行うこと、及び短期間での反復を行うことが、統合失調症患者での無誤謬学習に重要と思われることを伝えた。次いで、田中真樹教授から、単語をカテゴリーで分類して記憶する際に脳のどの部位の働きが重要であるか、また統合失調症ではどの部位の障害が特に言語記憶の障害に影響したと考えられるのか、について質問があった。これに対して申請者は、単語を意味カテゴリーに分類して新しく記憶する際には下前頭回が、その記憶を長期に貯蔵するには下側頭葉及び側頭葉内側面が、また意味のカテゴリーを利用するという戦略を生み出すためには、前頭葉背外側部がそれぞれ重要であること、統合失調症患者においては、これら全ての部位において体積、機能の異常が指摘されていることを回答した。次に、社会脳および関連する脳領域に関して、個々の機能の集まりと捉えるか、一体として機能していると捉えるかとの質問があった。これに対して申請者は、社会知覚、心の理論、ミラーニューロンシステムなどそれぞれの脳領域が特に重要となる機能はあるが、

社会脳および関連する脳領域間には白質による連絡があり、全体としては一体となって機能していると考えられることを回答した。また、社会認知機能のリハビリテーションについて質問があった。これに対して申請者は、社会認知機能障害のためのリハビリテーションプログラムが開発され、日本にも導入されつつある現状であること、但し神経認知機能障害のリハビリテーションプログラムと比較し、まだエビデンスに乏しく、今後の研究の進展が待たれる状況であることを回答した。次いで小山司教授から、社会認知とミラーニューロンシステム概念とその担う脳部位について質問があった。これに対して申請者は、社会認知を担う社会脳には当初上側頭溝、扁桃核、前頭眼窩皮質が含まれ、それら間には密接な白質の連絡があるが、現在その概念は拡散しつつあること、ミラーニューロンシステムは人では補足運動野、下頭頂小葉が関係し、模倣、目的志向性の行動の理解などに働くがその概念も拡散しつつあること、双方の関係、境界はややあいまいであり、今後の研究の展開が待たれる領域であることを回答した。また SST (Social Skill Training) と社会認知機能について質問があった。これに対して申請者は、SST は社会的な場面での適応的な対応を学ぶリハビリテーションであり、Top-down 的に社会認知を補足する側面を併せ持ち、社会認知機能のリハビリテーションになりうると考えられることを回答した。

この論文は統合失調症患者の神経認知機能、社会認知機能の障害に関する臨床研究の論文として高く評価される。今後、このような知見を臨床の治療場面に応用し認知機能を改善させていくことができれば、統合失調症患者の社会的予後の改善に寄与することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。