

令和6年度 厚生労働省科学研究費補助金「医療観察法
における退院後支援に資する研究」

分担研究「医療観察法に必要な人材育成に関する研究」
医療観察法医療に関わる支援者向け研修動画

精神疾患の認知機能障害

北海道大学医学研究院精神医学教室

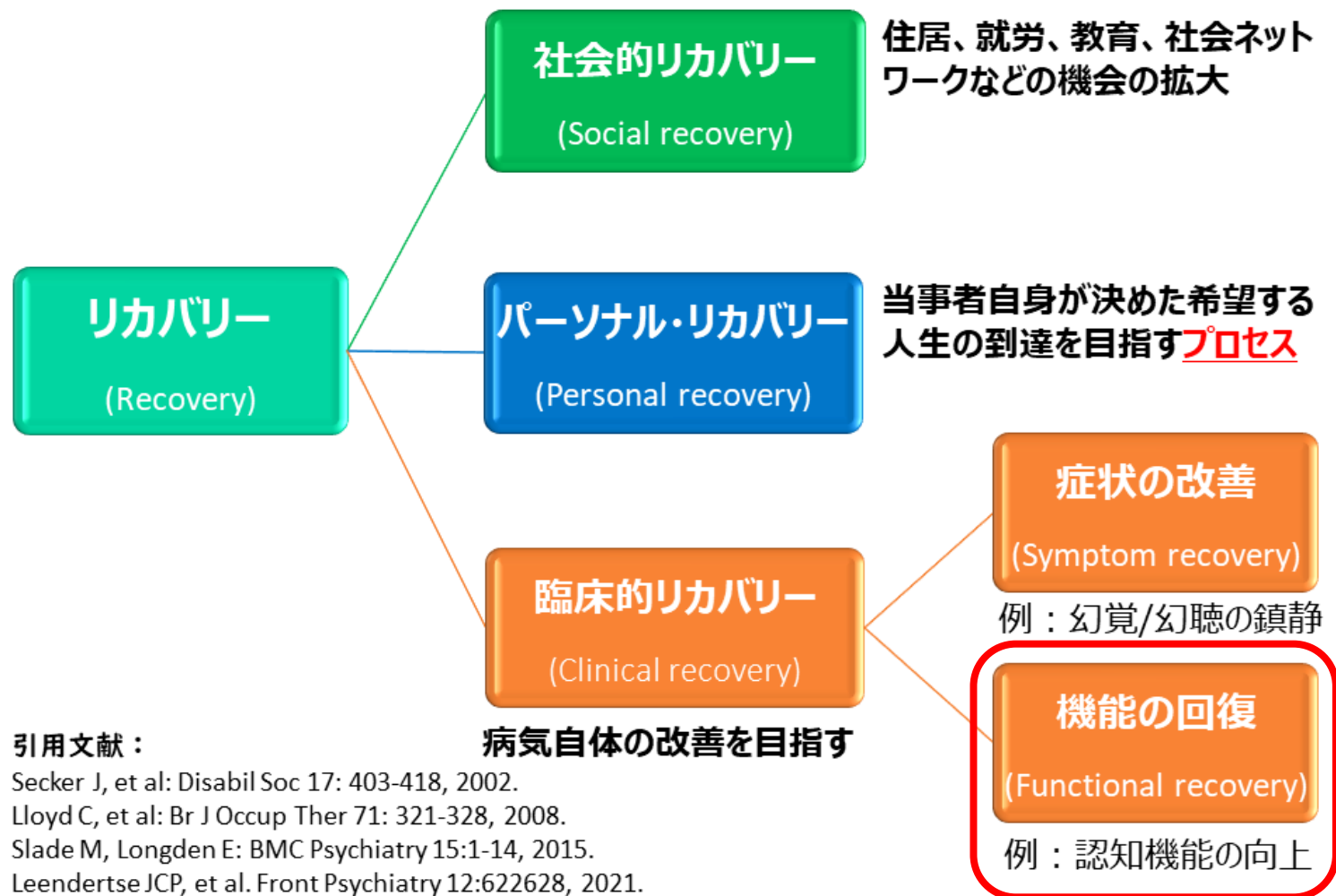
豊巻敦人

toyomaki@gmail.com

現在のリカバリー概念

図4 「パーソナル・リカバリー」、「社会的リカバリー」、「臨床的リカバリー」の枠組み

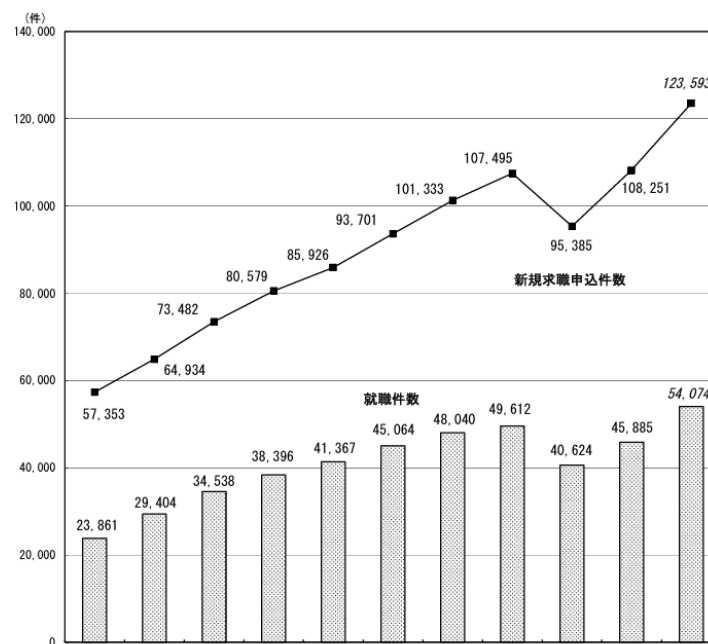
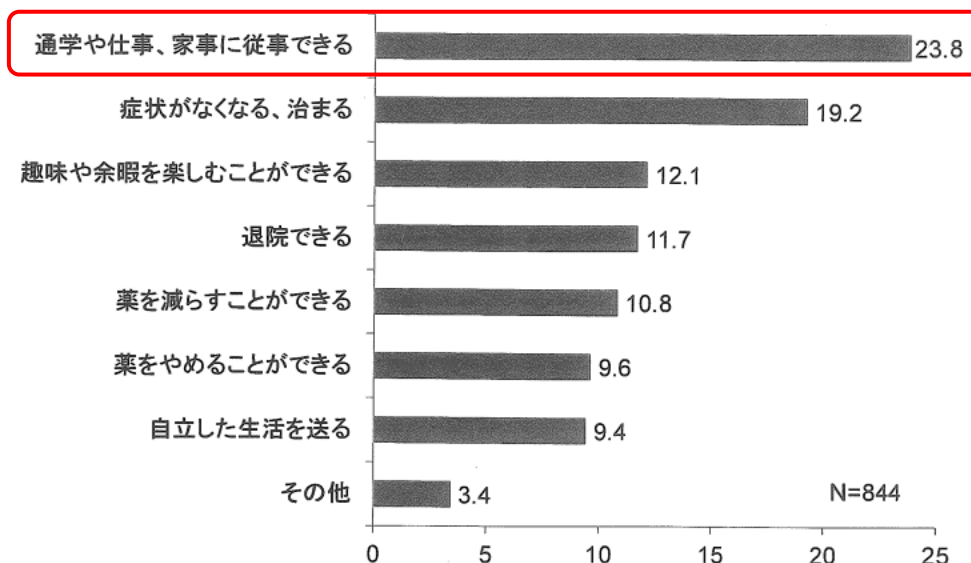
※臨床的リカバリーとパーソナルリカバリーのどちらが重要かという議論ではありません



機能的リハビリ

➤ Libermanの定義

- ✓ 2年間症状が寛解している、学校または就労できている、独立した生計を維持している、週1回は他者とコミュニケーションを取っている
- 患者さん自身は社会参加（就学、就労、家事）を最も望んでいる。そして就職活動している患者は年々増えている
- 学業、就労、コミュニケーションには認知機能が大きく寄与する



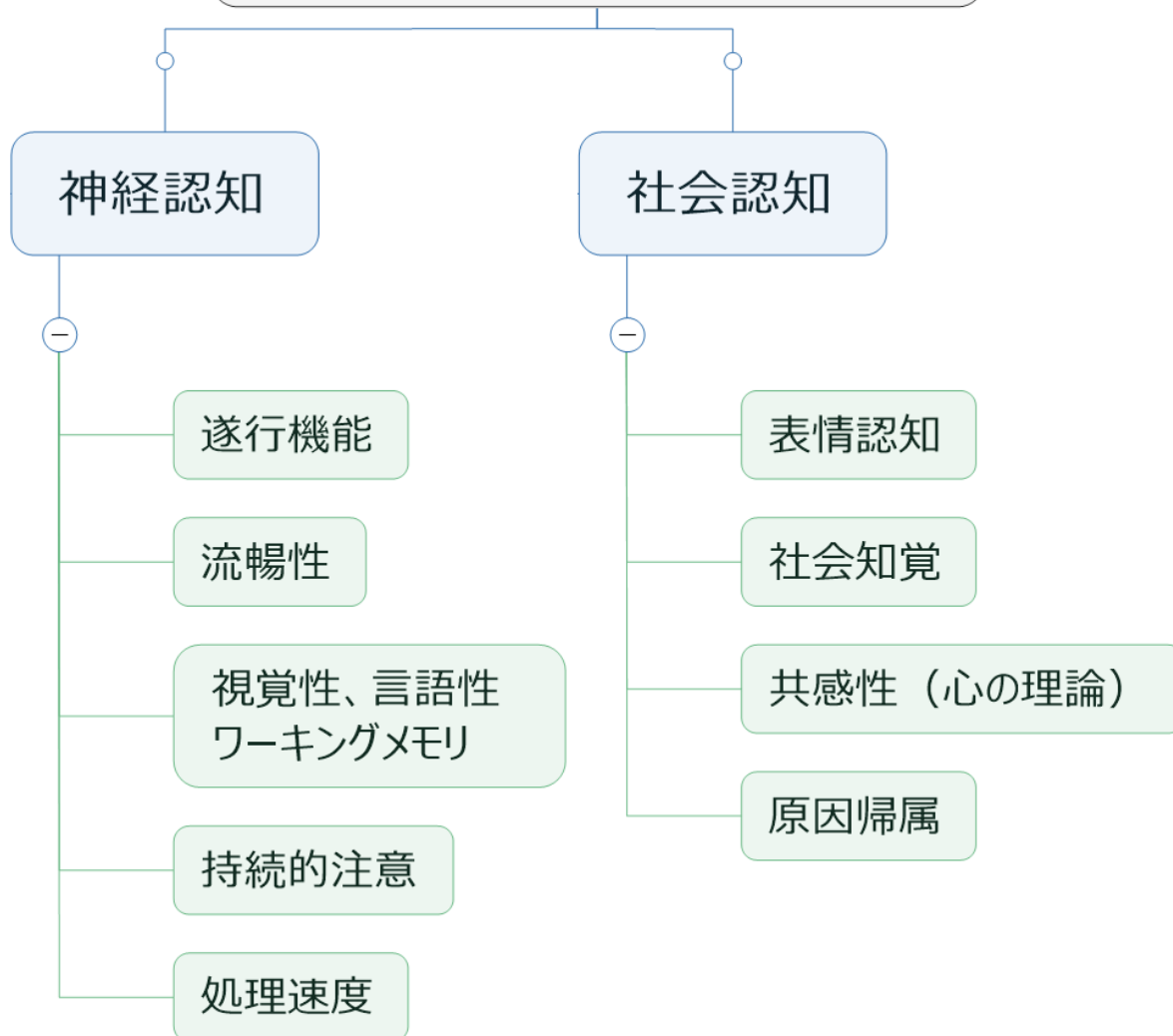
精神疾患の認知機能障害

- 神経認知：遂行機能（柔軟な思考力）、作業記憶、注意、言語の流暢性、処理速度などの情報処理に係る機能が低下する
- 社会認知：他者の意図を推論する能力（心の理論）や、非言語的コミュニケーションを理解する能力が低下する



神経認知、社会認知

精神疾患の認知機能障害



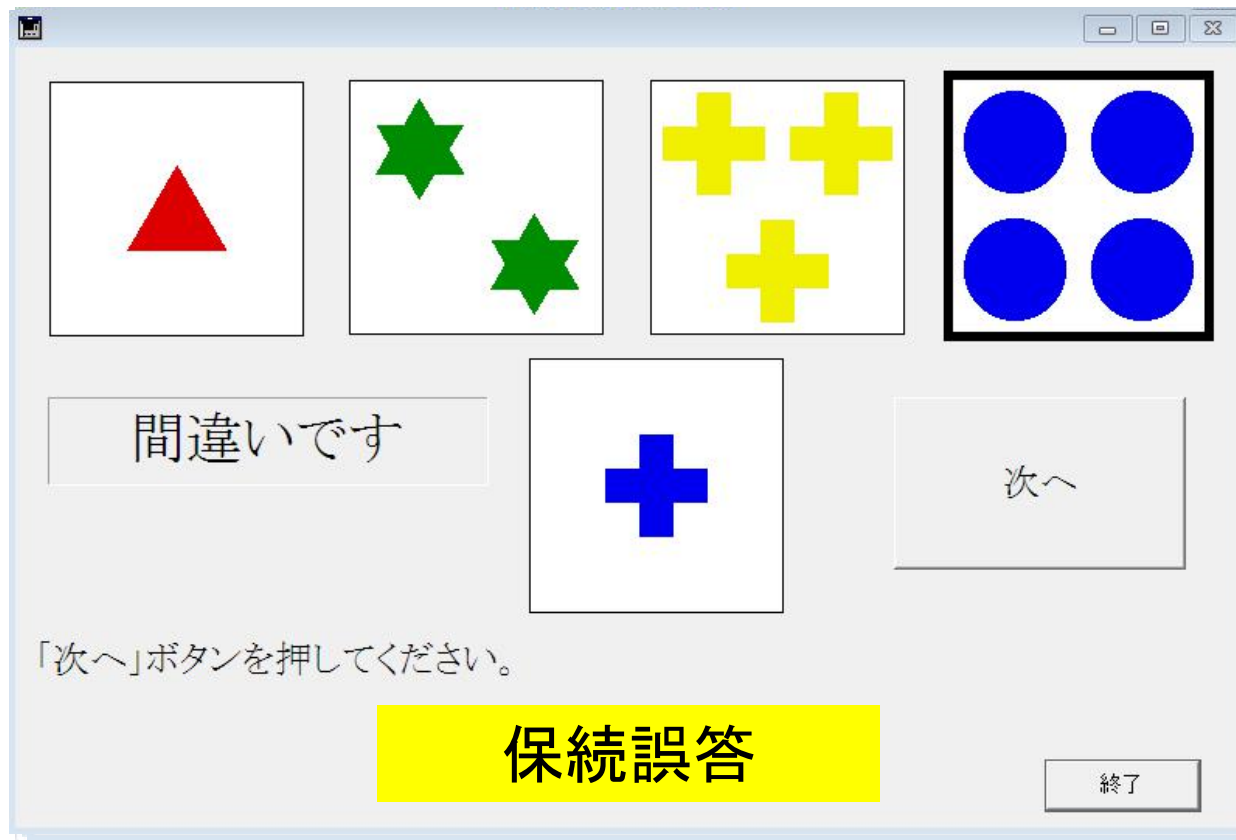
認知機能障害の評価法

認知機能障害の評価

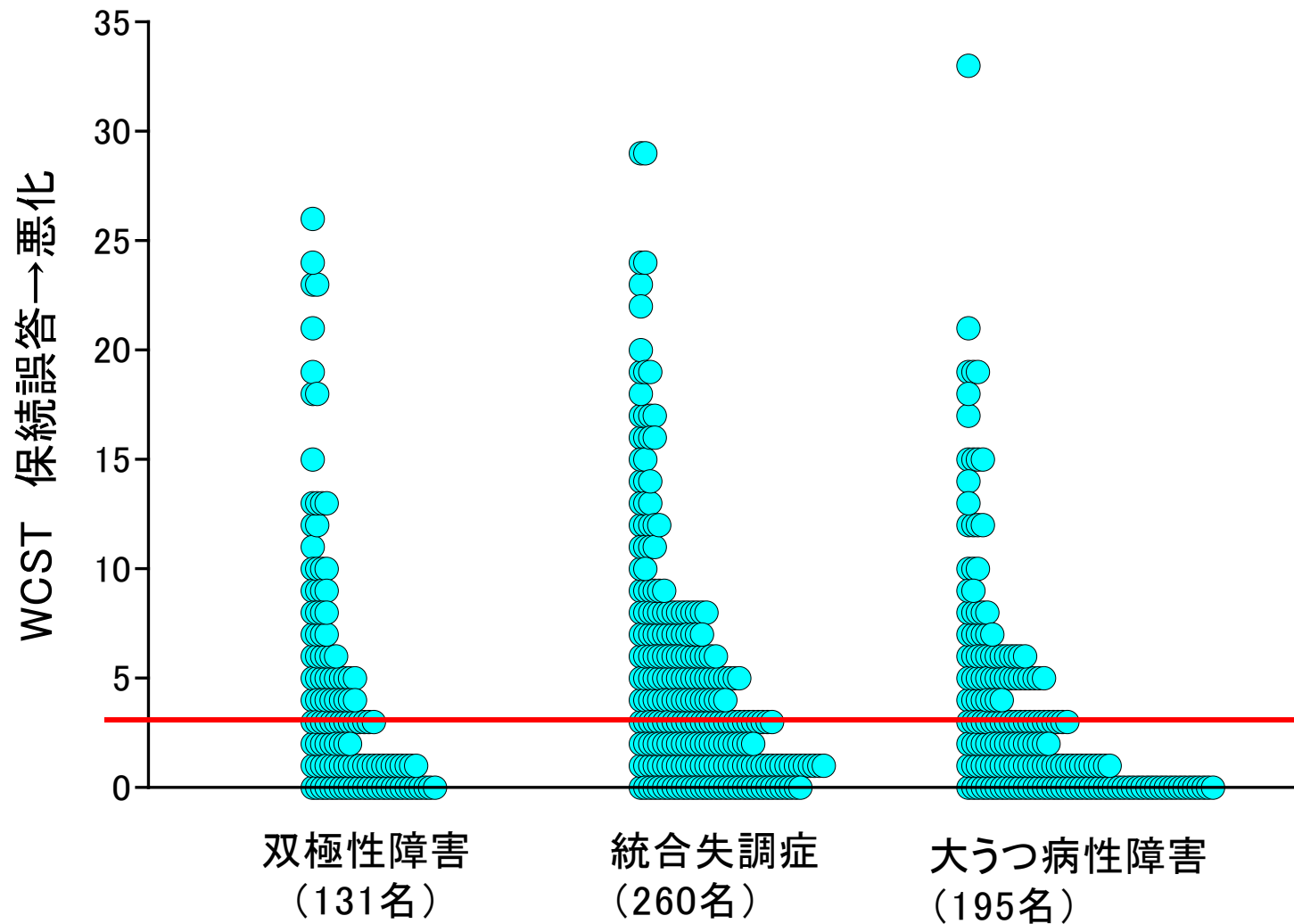
- Performanceとしての認知機能
 - ✓ 神経心理検査を用いて認知機能を駆動させることで客観的に評価することが可能である
 - ✓ 各種認知領域、重症度について定量的に評価できる
 - ✓ performance based assessmentの1つであり、患者の聴取からは得られない機能レベルに関する情報が得られる
- 主訴としての認知機能
 - ✓ 日常生活場面での認知機能障害に由来する困り感の評価尺度を用いて聴取する
 - ✓ 神経認知障害意識と呼ばれ、認知リハビリテーションを中心とした心理社会的介入の効果促進要因として注目されている

Wisconsin Card Sorting Test

- 前頭前野外側部が寄与する実行機能（抽象的な概念、柔軟な思考力など）を評価する代表的な神経心理検査。カードを分類する方略を探索的、柔軟に変えていく必要がある。



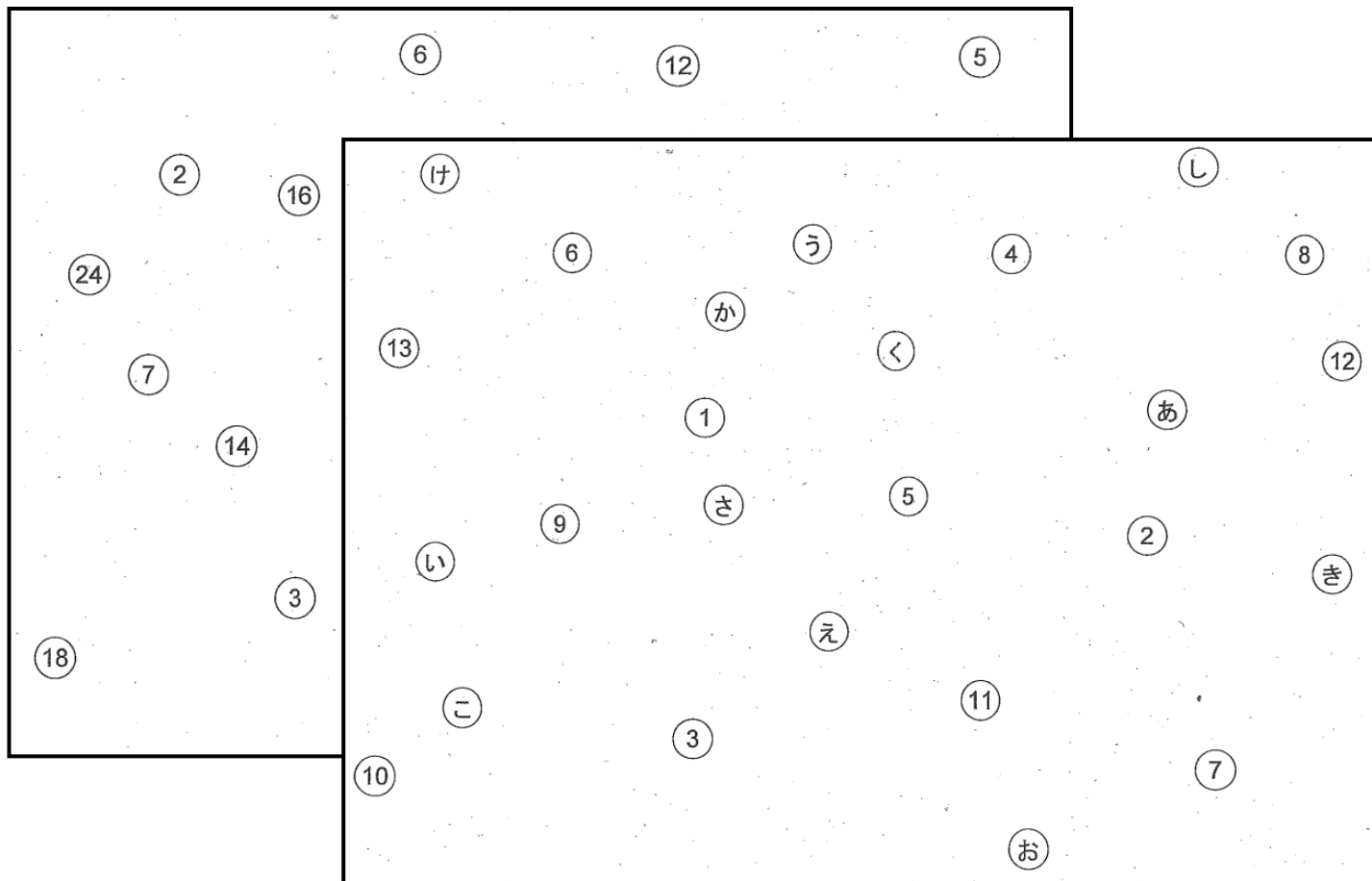
WCST: 自験データ



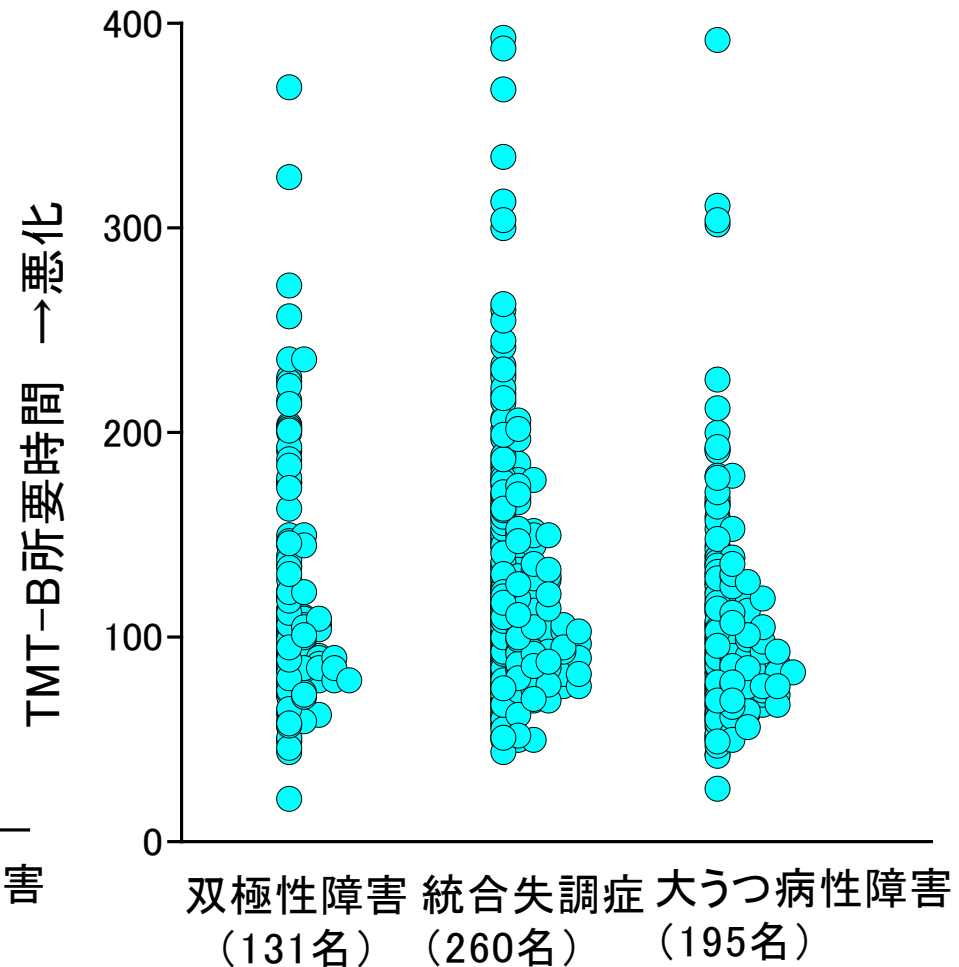
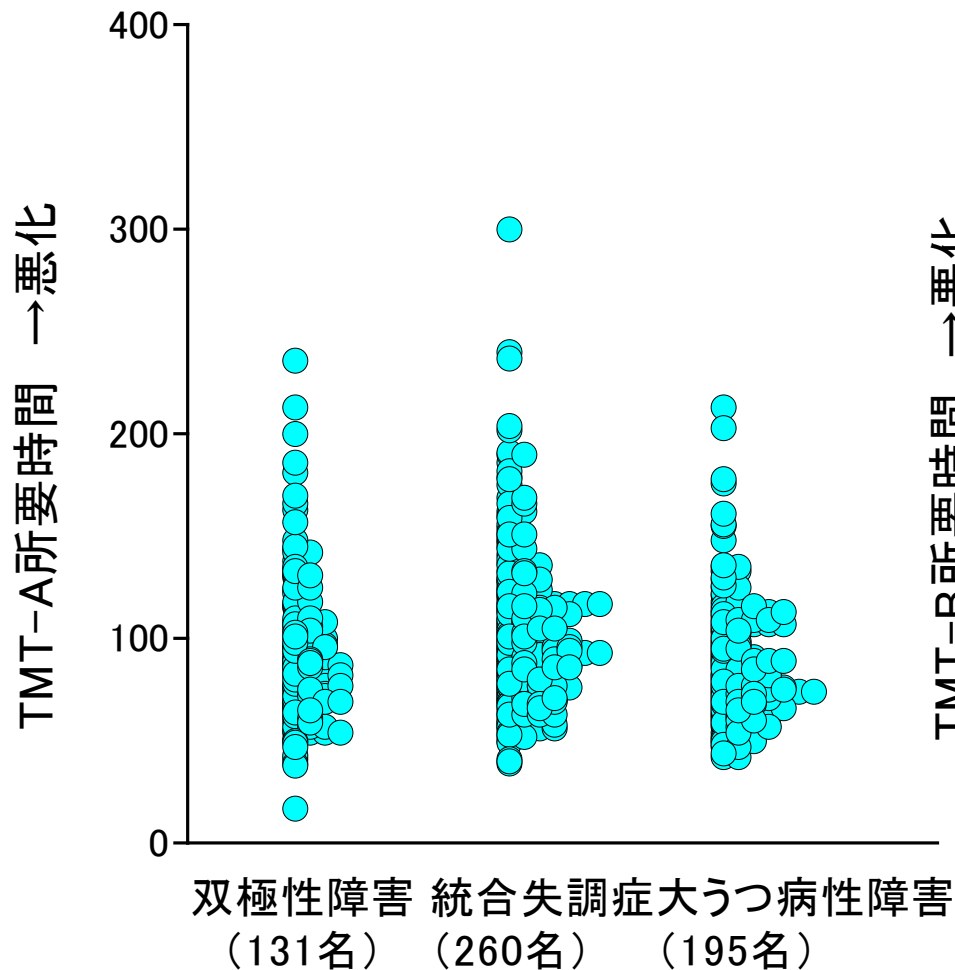
(投稿準備中)

Trail Making Test

- ▶ 実行機能、運動速度を評価。A版は単純な運動速度を、B版は構えを柔軟に切り替える必要があり実行機能を評価する



TMT: 自験データ



言語記憶検査

- 言語性ワーキングメモリを評価：10個の単語を口頭で提示して、再生させる。それを5回繰り返す、5回目は30分後に再生される。1回目再生成績は即時記憶とし、5回目再生成績を近時記憶とする

Word Fluency Test

- 語彙の流暢な産生能力を評価。「動物」「果物」「乗り物」の名前を産生させるカテゴリ条件と、「し」「い」「れ」から始まる単語を産生させる頭文字条件がある

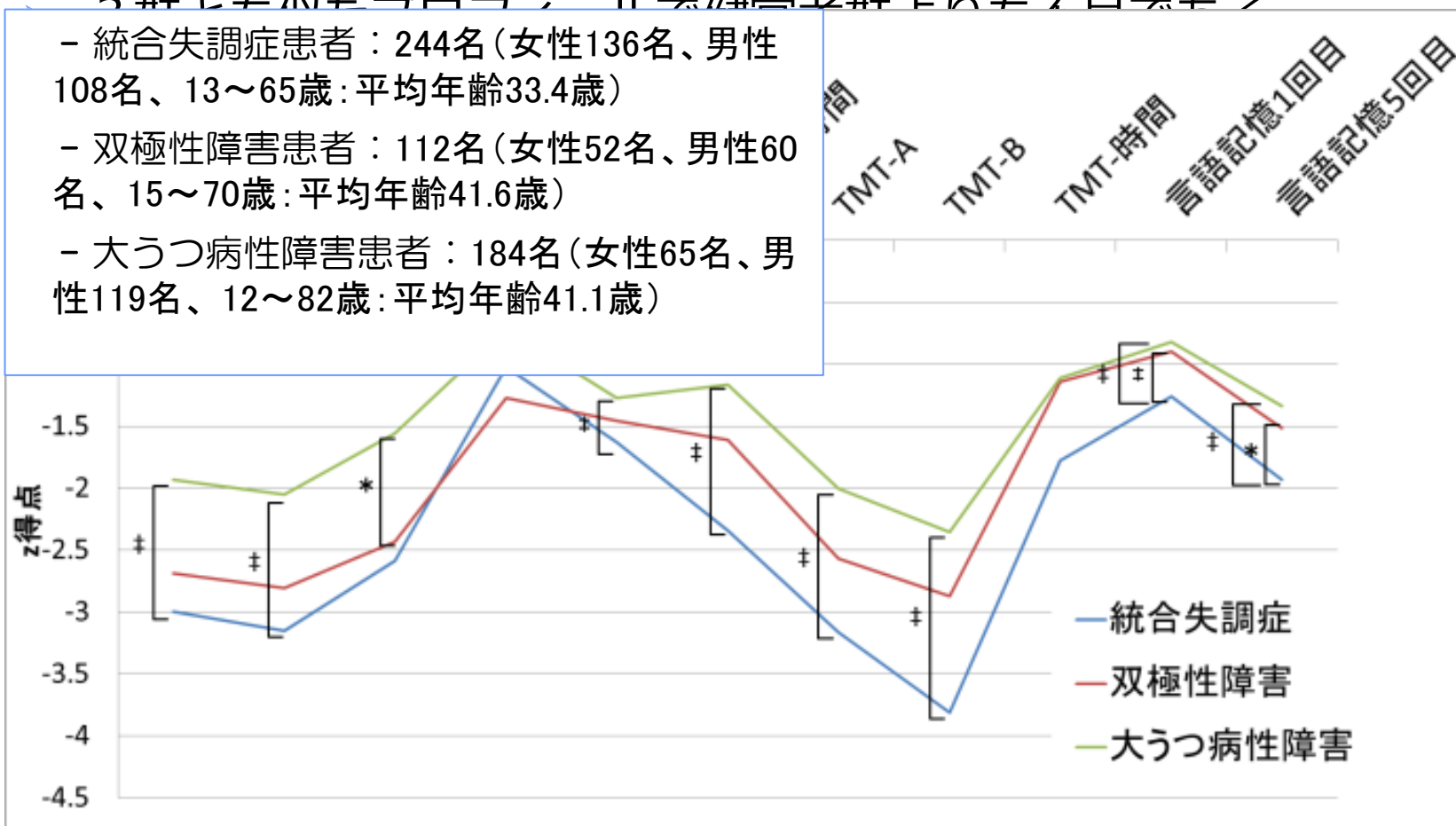
(自験データ提示は省略)

北大での検討: 3疾患の群間比較

- 統合失調症の重症度が最も大きい。大うつ病性障害と双極性障害はほぼ同等

この群は、似たようなプロファイルで健康な高齢者群よりも劣る点である

- 統合失調症患者: 244名(女性136名、男性108名、13~65歳: 平均年齢33.4歳)
- 双極性障害患者: 112名(女性52名、男性60名、15~70歳: 平均年齢41.6歳)
- 大うつ病性障害患者: 184名(女性65名、男性119名、12~82歳: 平均年齢41.1歳)



(投稿準中)

MCCBの内容

- MATRICS(Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitiveの略
- 認知機能改善薬の治験や学術的研究で用いられる

検査項目

運動速度

- ・流暢性(カテゴリー)
- ・符号(BACS)
- ・Trail Making Test A

注意機能

- ・CPT

ワーキングメモリ

- ・Letter-Number Span (言語性)
- ・Wechsler Memory Scale (WMS) – III Sp

学習

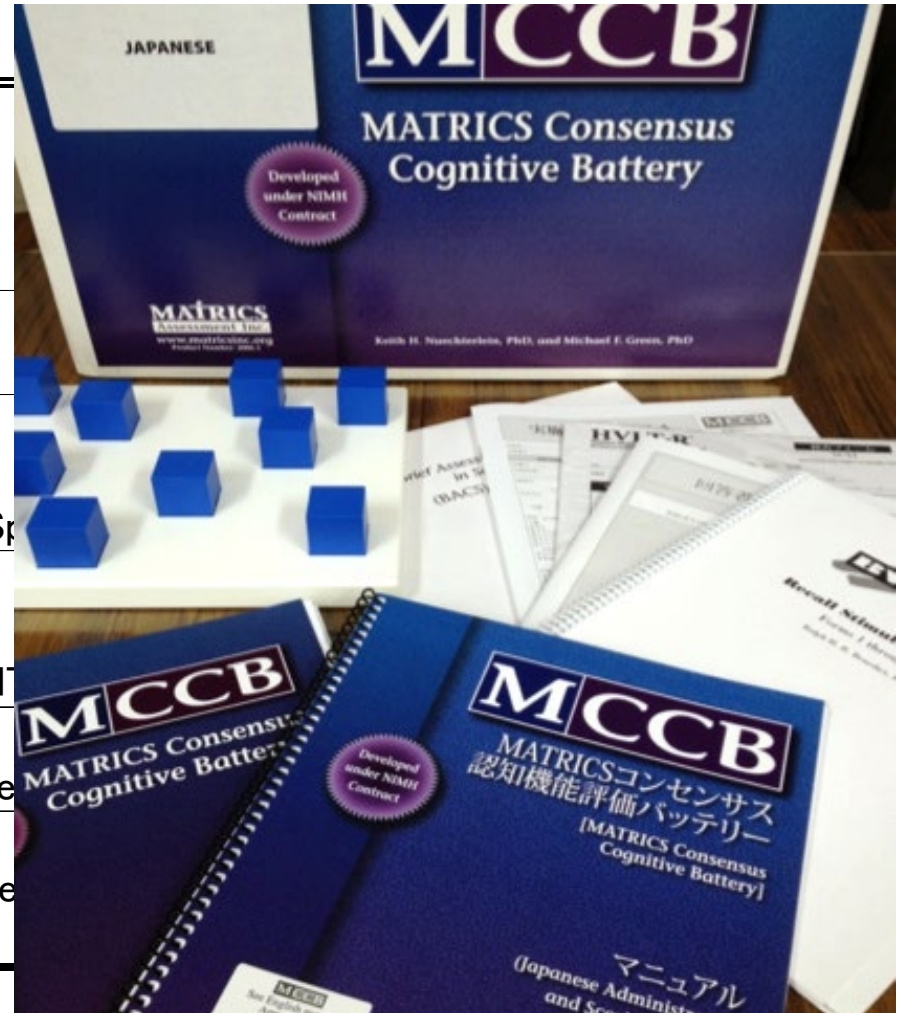
- ・Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)
- ・Brief Visuospatial Memory Test (BVM)

問題解決能力・実行機能

- ・Neuropsychological Assessment Batterie

社会認知

- ・Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test
Managing Emotions



BACS

- BACS：統合失調症用簡易認知機能検査（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia）
- R. Keefe先生が作製、兼田康宏先生が日本語訳された神経認知障害の包括的な検査。

学習(言語性)

- ・言語性記憶検査

ワーキング・メモリ

- ・数字順列課題

運動速度

- ・トークン運動課題

注意・運動速度

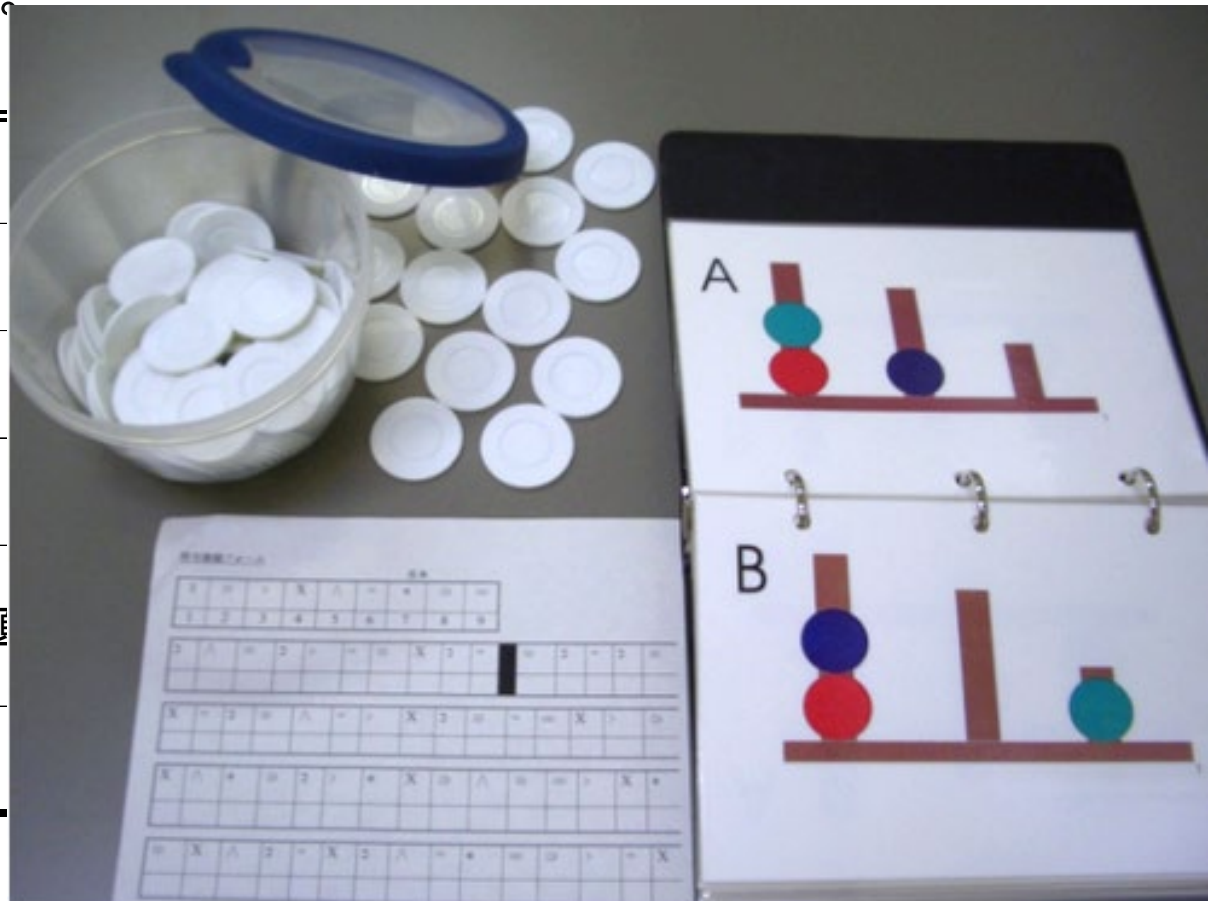
- ・符号

流暢性

- ・カテゴリー流暢性課題
- ・単語流暢性課題

実行機能

- ・ロンドン塔課題



表情認知課題

表情認知課題

- ✓ 精神疾患患者の中には、中立顔に対して驚きや怒り、怒り顔に対して嫌悪、悲しみ顔に対して恐れが増大していると評価するネガティブバイアスが見られる

1枚目

次へ

全く表れていない 強く表れている

喜び

悲しみ

驚き

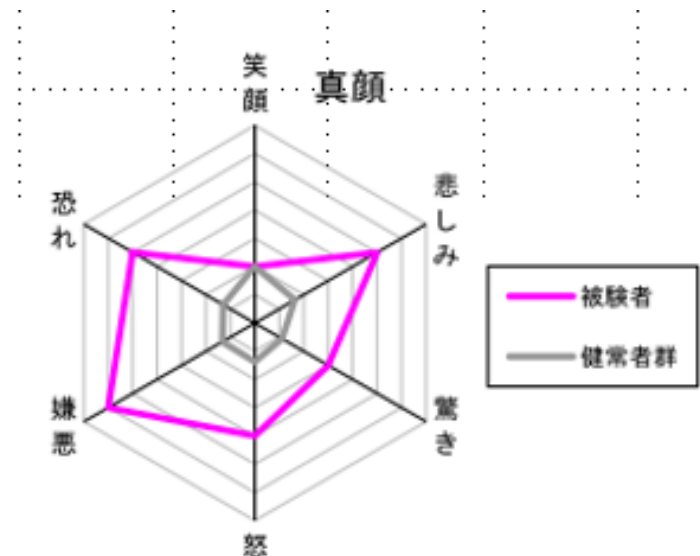
怒り

嫌悪

恐れ

非常に好ましくない どちらとも言えない 非常に好ましい

好ましさ



統合失調症患者(21歳女性)の中立顔に対する回答例

主観的な認知機能評価尺度

0:全くそうではない 1:時々そうである 2:頻繁にそうである 3:常にそうである

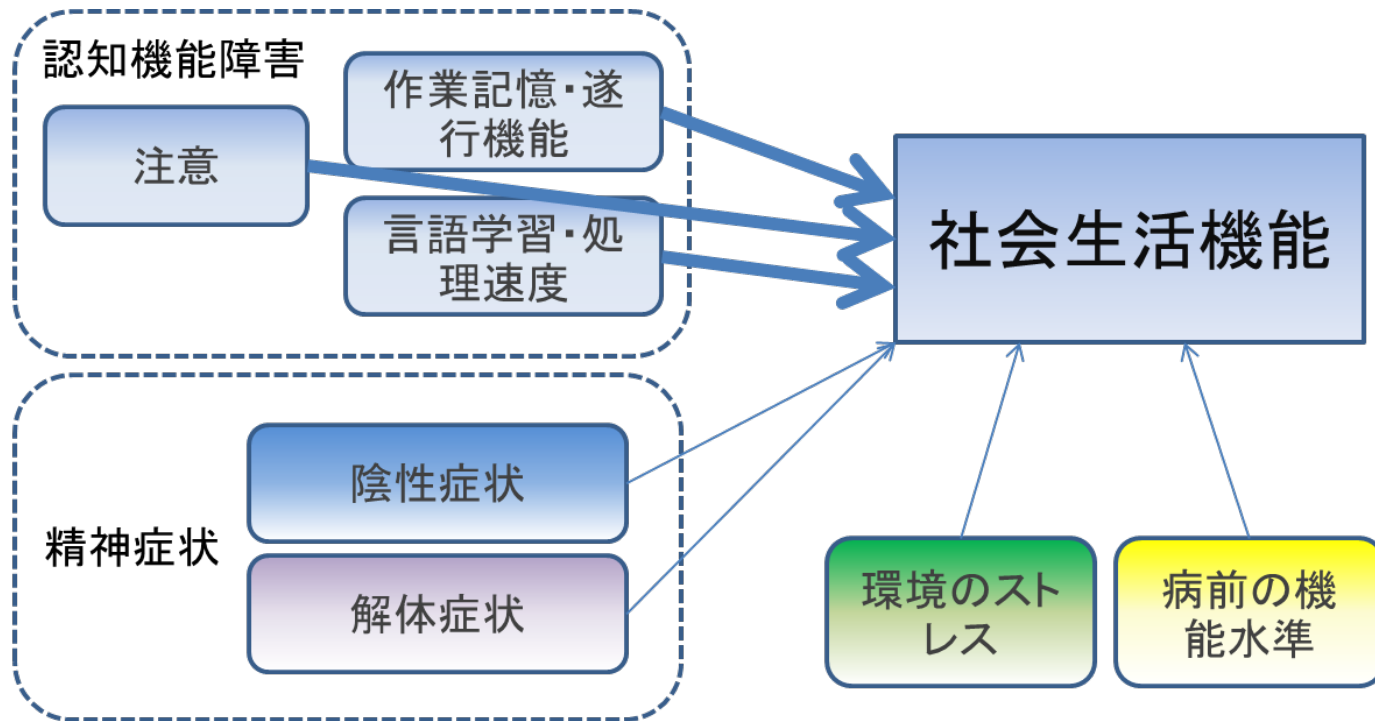
1	人の名前を思い出すのが難しいですか？	0	1	2	3
2	日常的に使用するもの(鍵、メガネ、時計等)の置き場所を思い出すのが難しいですか？	0	1	2	3
3	自分にとって重要な状況について思い出すのが難しいですか？	0	1	2	3
4	自分にとって重要な出来事がいつ起こったのかを思い出すのが難しいですか？	0	1	2	3
5	本や新聞を集中して読むのが難しいですか？	0	1	2	3
6	最近読んだものや言われたことを思い出すのが難しいですか？	0	1	2	3
7	やり始めたことを最後まで終わらせられないと感じることがありますか？	0	1	2	3
8	日課をこなすのに普段より時間がかかりますか？	0	1	2	3
9	道に迷うことがありますか？	0	1	2	3
10	以前聞いた会話や説明を思い出すよう言われたとき、初めて聞くような気がしますか？	0	1	2	3
11	自分の考えを表現する際に言葉が見つからないことがありますか？	0	1	2	3
12	注意が散漫になりやすいですか？	0	1	2	3
13	簡単な暗算がなかなかできないことがありますか？	0	1	2	3
14	会話についていけないと感じますか？	0	1	2	3
15	新しいことを記憶するのが難しいと気付いたことがありますか？	0	1	2	3
16	長時間特定の作業に集中するのが難しいですか？	0	1	2	3

15点以上の場合、認知機能障害が疑われます

(演者作成)

社会生活機能との関係

- 社会生活機能は認知機能、次に陰性症状が影響する



初発期患者を9ヶ月観察し、9ヶ月時点の社会生活能力に影響する要因を探索。ベースライン時の認知機能障害が社会生活機能の50%を説明した(Nuechterlein, 2011)

認知症と認知機能障害の違い

- 「認知機能障害」そのものは多様な意味を示す用語である。
認知症と精神疾患で扱われている認知機能障害は異なる

	認知症	統合失調症
臨床像	顕著で明瞭	検査で可視化～明瞭
認知領域	記憶障害・実行機能障害	広範な神経認知・社会認知領域
主な検査	長谷川式・MMSE	神経心理検査から成るバッテリー
病因	大脳皮質の萎縮	複数の病因

認知機能障害の臨床的意義

統合失調症での意義

- クレペリンは現在の統合失調症を早発性痴呆と呼び、中核的症状を注意、動機付け、学習、問題解決能力の低下と記述していた
- ブロイラーは統合失調症を基本症状と副次症状に分け、基本症状は認知機能（特に注意機能）、感情の問題から成ると記述していた
- 1950年代に抗精神病薬が登場し、陽性症状を治療標的とした治療が展開されてきた
- 1990年代に非定型抗精神病薬が登場し、治療標的が陰性症状へシフトしてきた。しかし薬物療法では十分な社会生活機能の改善に至らないことから認知機能障害が「再発見」されるようになった
- 2005年にAndreasenが精神症状の改善として「寛解」を定義したことで、「回復」が認知機能障害や、主観的QOLの向上による社会生活機能の改善が目標と見なされるようになった

(Green, 2014)

→抗精神病薬の進歩、認知機能障害の再発見により症状学的関心（精神症状の臨床像の追求）から治療学的関心（認知機能障害の再発見と治療）へと進展してきた

（統合失調症の認知機能ハンドブックー生活機能の改善のために, Harvey著 より）

寛解期の大うつ病性障害患者の認知機能障害

➤ 寛解期患者のメタ解析

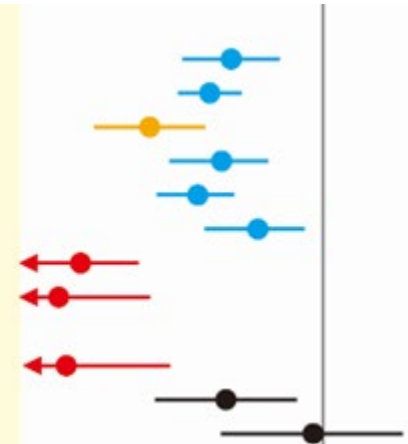
- ✓ 1972年から2018年までの報告
- ✓ 252研究、寛解期患者11,882名、健常者8,533名
- ✓ 多数の検査で成績低下が見られたが、言語性作業記憶（即時再生、遅延再生）、視空間作業記憶の効果量が大きかった

言語記憶

言語の直後再生*	9	-0.30	-0.45~-0.14	<0.0001
RAVLT first learning attempt*	24	-0.37	-0.47~-0.27	<0.0001
RAVLT last (5th) learning attempt	8	-0.57	-0.75~-0.38	<0.0001
Word lists learning total*	56	-0.33	-0.49~-0.17	<0.0001
Word lists delayed recall*	71	-0.41	-0.53~-0.29	<0.0001
Word lists delayed recognition*	32	-0.21	-0.37~-0.049	0.010
論理的記憶の直後再生*	24	-0.81	-1.01~-0.61	<0.0001
論理的記憶の遅延再生*	22	-0.88	-1.19~-0.57	<0.0001

視覚または空間記憶

CANTABパターン認識潜時*	4	-0.84	-1.18~-0.50	<0.0001
CANTABパターン認識精度	6	-0.31	-0.54~-0.075	0.0084
顔認知	4	-0.027	-0.32~0.27	0.84



北大の検討

➤ 完全寛解したうつ病性障害患者での検討

➤ 43名（平均年齢38.3歳、HAMD-D 2.9点）

➤ 北大版認知機能検査を実施

• Wisconsin Card Sorting Test: 達成カテゴリー (CA)、Nelson型保続誤答 (PEN)

• Continuous performance test: 反応時間 (RT)、誤答数 (Error)

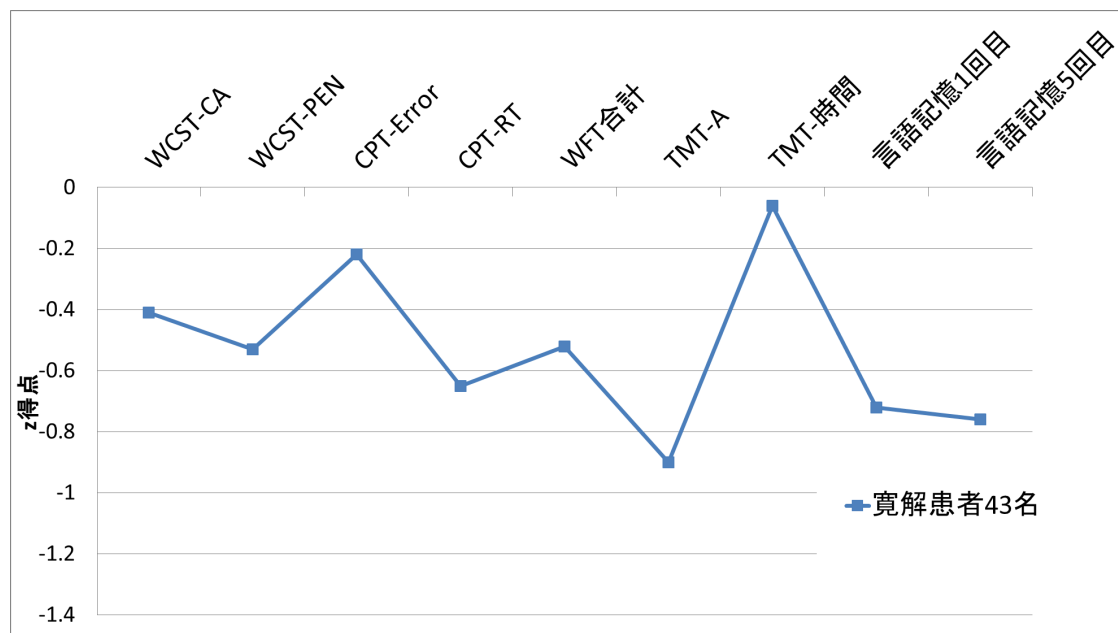
• Word Fluency Test: 「し」「い」「れ」再生単語数合計

• Stroop test: 干渉条件－対照条件の時間差

• Trail Making Test: A条件、B条件、B-Aの時間差

• 言語記憶検査: 10個の単語の再生数の1回目と5回目

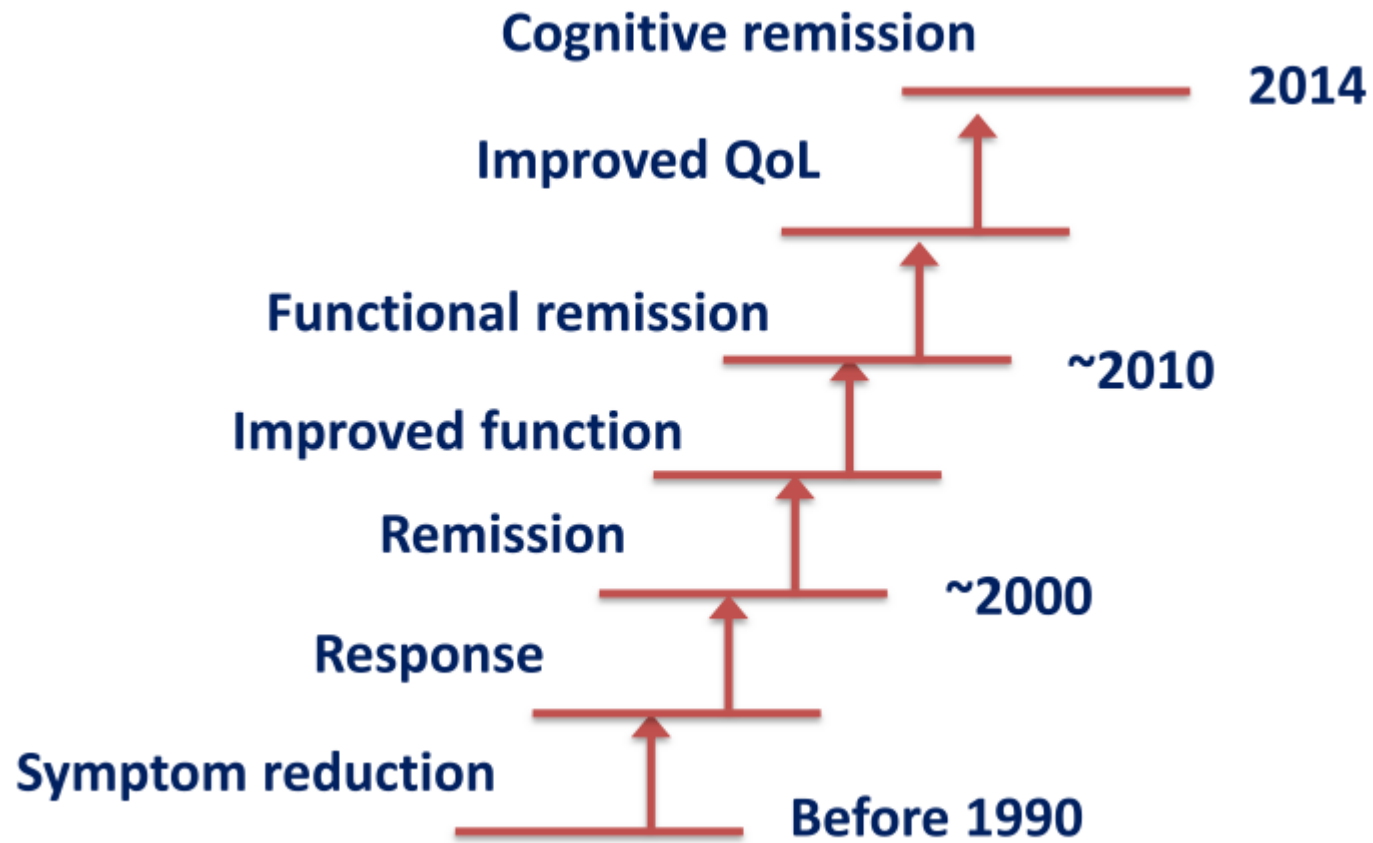
→ 全体的スコアの効果が -0.53 で全体的に軽度の低下があり、日本人患者でも神経認知障害は残存、もしくは中核的な障害である



(Shimizu Y, Toyomaki A, et al 2013 Psychiatry Res. 2013 30;210(3):913-8より作図)

大うつ病性障害

- ▶ うつ病の治療ゴールの変遷を論じた

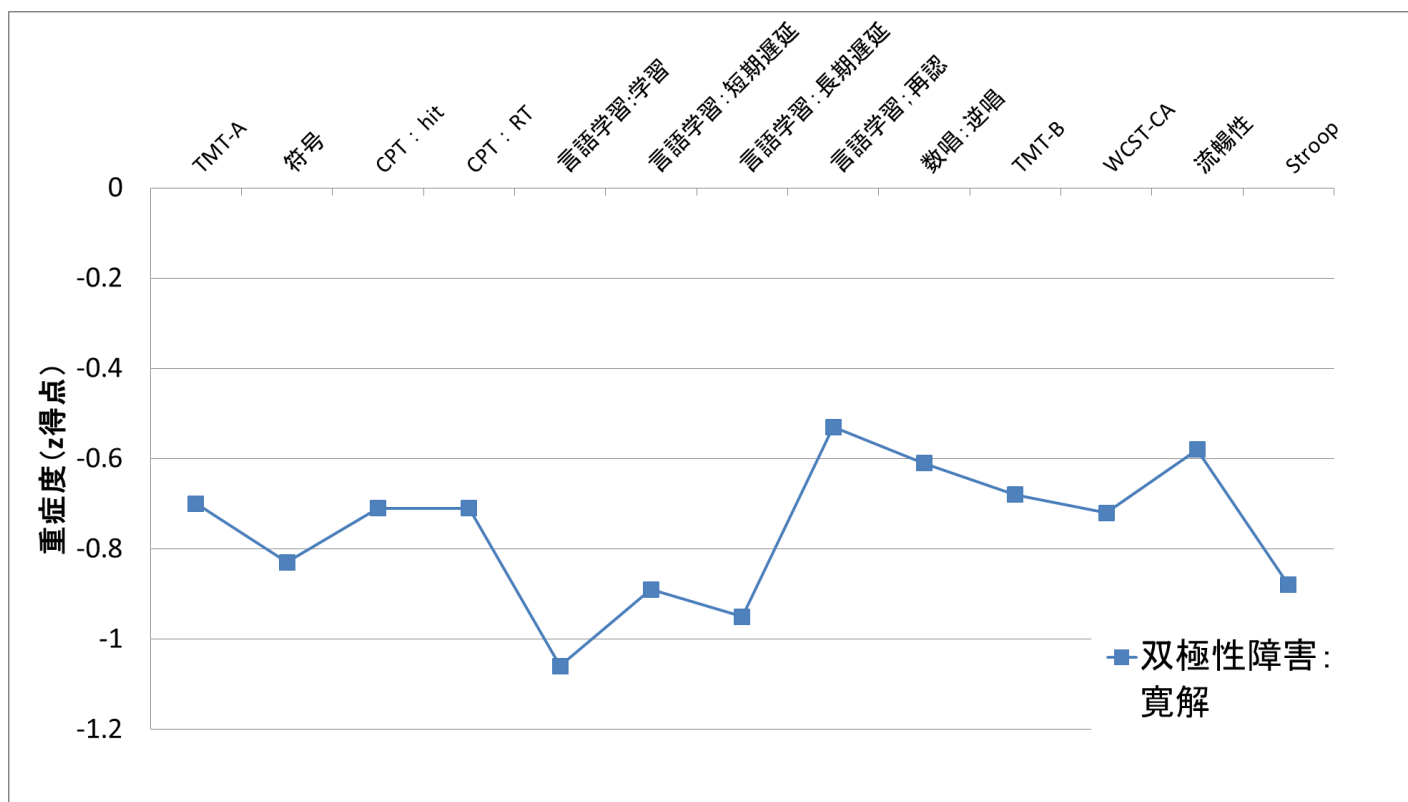


気分安定状態の双極性障害の神経認知障害

➤ Torres (2007) のメタ解析

✓ 39研究、患者948名、13検査

→全般的に中等度に近い (Medium-to-large) 障害が存在し、中核的な障害であると言える



(Torres et al, 2007)

双極性障害

➤ 国際双極性障害学会のBipolar Disorders Targeting Cognition Task Force

- ✓ 認知機能障害は双極性障害の機能的リカバリ、QOLの向上に寄与する重要な要因である
- ✓ 9カ国19人の専門家が会議を行い、双極性障害治療における認知機能障害の意義についてコンセンサスをまとめ、一般精神科医に提案を発信した

Received: 5 September 2017

Revised: 21 November 2017

Accepted: 15 December 2017

DOI: 10.1111/bdi.12595

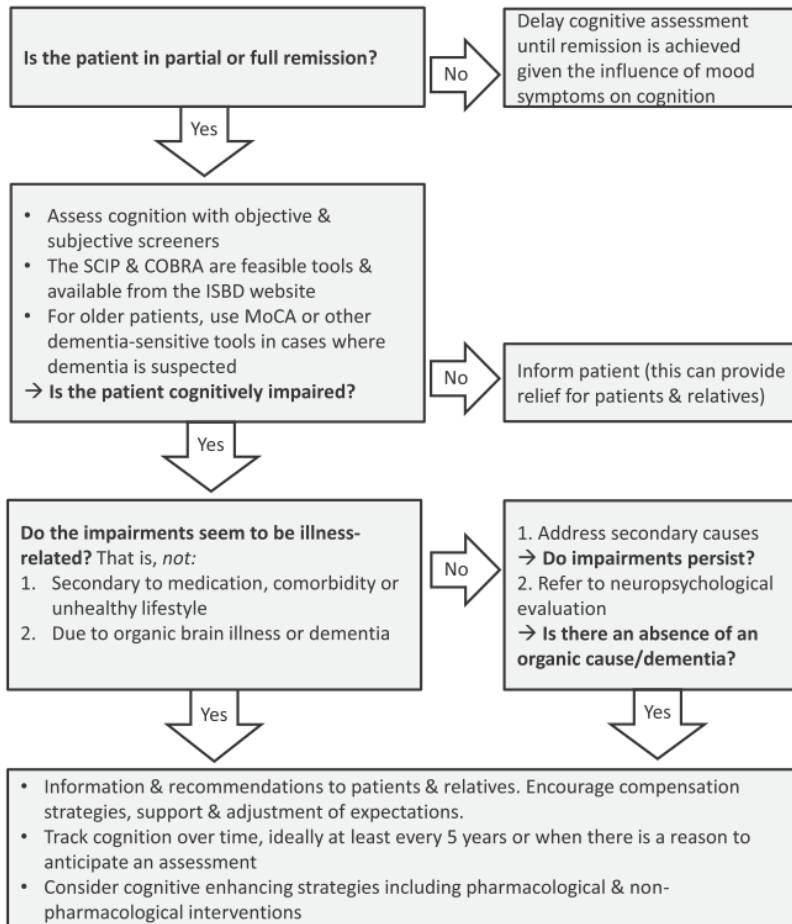
REVIEW

WILEY **BIPOLAR DISORDERS**

Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians

KW Miskowiak^{1,2}  | KE Burdick³ | A Martinez-Aran⁴ | CM Bonnin⁴ |
CR Bowie⁵  | AF Carvalho⁶  | P Gallagher⁷ | B Lafer⁸ | C López-Jaramillo⁹ |
T Sumiyoshi¹⁰ | RS McIntyre¹¹  | A Schaffer¹² | RJ Porter¹³ | S Purdon¹⁴ |
IJ Torres¹⁵ | LN Yatham¹⁵ | AH Young¹⁶ | LV Kessing¹  | E Vieta⁴ 

国際双極性障害学会の提案



1. 部分寛解、寛解状態の全ての患者に主観的、客観的な認知機能評価を行う
2. 認知機能低下がある場合は薬物療法、併存症、生活習慣、器質、認知症などの探索を行う
3. 認知機能障害を自覚させ、適応的なスキルをもたせる
4. 5年に1回、もしくは必要に応じて客観的な認知機能検査を行う

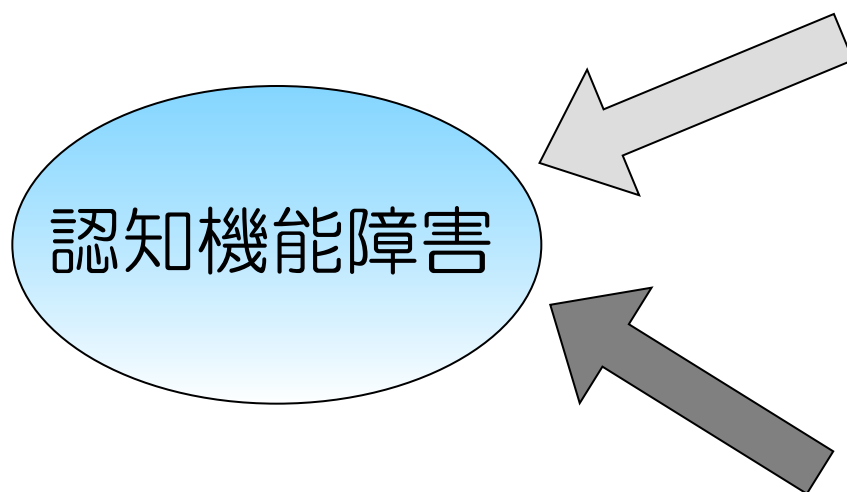
認知機能障害へのアプローチ

薬物療法

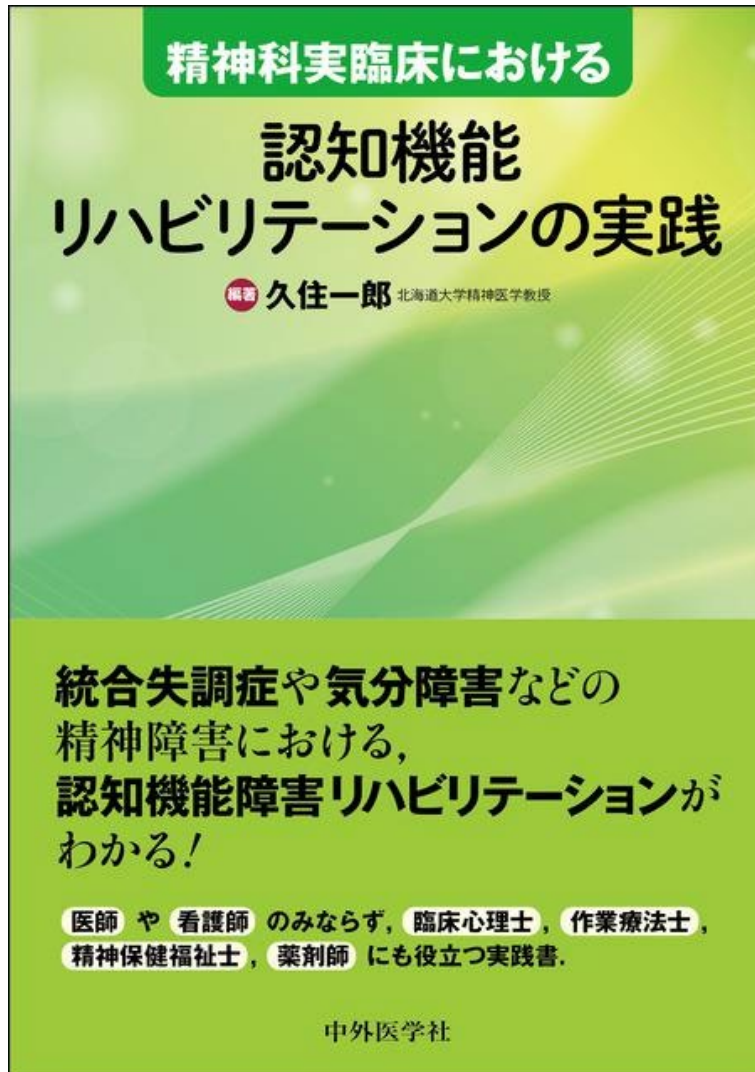
- 主剤による、精神症状と関連する認知機能障害を標的とする従来の治療
- 認知機能障害を悪化させる併用薬の減薬
- 認知機能障害を標的とした既存、または全く新規の薬剤による付加的療法

認知機能改善療法

- 認知機能を集中的、反復して駆動させ神経可塑的变化をもたらすことや、認知機能の駆動が容易になる動機付けなどを向上させる介入
- 就労支援、生活技能訓練による社会生活の知識、技能を獲得させる介入と組み合わせることが望まれる



認知機能障害を包括的に学べる図書



- 北大精神科の前教授の久住先生が起案して演者が構成を担当した図書
- 各種精神疾患の認知機能障害の知見、検査法、認知機能改善療法の紹介、NEARの実践法などを紹介している

まとめ

- 精神疾患の認知機能障害は認知症とは異なり、就労が求められる若年、壮年世代の患者で見られる
- 主要な精神疾患において機能的リカバリーの要因とみなされている
- 今後、認知機能改善薬が登場する可能性がある。また認知機能検査、認知機能リハビリテーションの保険収載化に向けた動きがあり、一般臨床での認知機能障害の存在感が今後増していくだろう