

## 統合失調症の視空間作業記憶と精神症状および社会機能との関連

高橋秀俊, 岩瀬真生, 武田雅俊

Hidetoshi Takahashi, Masao Iwase, Masatoshi Takeda

近年統合失調症患者の治療やリハビリテーションのアウトカムの判定において社会機能評価の重要性が認識されている。Spatial working memory (SWM) の障害は統合失調症の基本的障害の一つと考えられているが、これまでに SWM の障害と社会機能との関連を調べた研究は認められなかった。今回紹介する著者らの論文 'Spatial working memory deficit correlates with disorganization symptoms and social functioning in schizophrenia' は Advanced Trail Making Test (ATMT) という簡易な認知機能検査を用いて統合失調症における SWM と社会機能との関連を示した最初の論文である。統合失調症患者 50 名, 健常被験者 34 名を対象に ATMT を施行し, SWM 利用率を比較した。そして統合失調症群では, 社会機能および精神症状をそれぞれ REHAB, BPRS といった尺度で評価し, SWM 利用率との間の関連を調べた。統合失調症群は健常群に比べ, SWM 利用率は著明に低下していた。統合失調症群では, SWM 利用率は「ことばのわかりやすさ」, 「セルフケア」, 「社会生活の技能」といった社会機能, 解体症状と関連していたが, 陰性症状など他の精神症状や「社会的活動性」とは関連がみられなかった。社会機能と精神症状との関連では, 「ことばのわかりやすさ」, 「セルフケア」, 「社会生活の技能」が解体症状と, 「社会的活動性」は陰性症状とそれぞれ関連していた。短時間の簡便な認知機能検査である ATMT で測定された SWM により, 患者の社会機能の一部がある程度予測可能と考えられた。今後は社会的役割遂行や問題解決能力など REHAB では評価しきれない社会機能と SWM との関連を検討していく必要があると考えられる。

<索引用語: 統合失調症, 認知機能, 視空間作業記憶, 社会機能, Advanced Trail Making Test>

### 1. はじめに 研究の位置づけ

社会機能の障害は, 統合失調症の中心的な障害のひとつとして重視されている。近年, 非定型抗精神病薬の登場による薬物療法の進歩や統合失調症のリハビリテーション技法の進展に伴い, 統合失調症の社会機能障害の改善の可能性が拡大しており, 社会機能の客観的な評価の重要性もますます

高まってきている。社会機能には, たとえば食事・金銭・服装などの日常生活技能, 人付き合い・あいさつ・気配りなどの対人関係, そして職業遂行能力などさまざまな側面が考えられる<sup>23)</sup>。しかし, このような社会機能が発揮される場面の多くは極めて流動的で構造化し難い状況にあり, 行動レベルでは把握できない内容が含まれるため,

著者所属: 大阪大学大学院医学系研究科精神医学

Spatial Working Memory Deficit Correlates with Disorganization Symptoms and Social Functioning in Schizophrenia.

Hidetoshi Takahashi, MD, Masao Iwase, MD, PHD, Takayuki Nakahachi, MS, Ryuji Sekiyama, MD, Kaoru Tabushi, MD, PHD, Osami Kajimoto, MD, PHD, Akira Shimizu, MD, PHD, and Masatoshi Takeda, MD, PHD  
Psychiatry and Clinical Neurosciences, Volume 59, Number 4, p. 453-460, 2005

評価のための妥当な方法論を構築しにくく、現状の社会機能評価法は十分に客観性が保証されたものが少なく、標準化とはほど遠い状況にある<sup>12)</sup>。

認知機能障害は、20世紀初頭から統合失調症の基本症状として考えられている<sup>5)</sup>。1990年代に入り、神経心理学的手法による統合失調症患者の認知機能評価が盛んに行われ、統合失調症における認知機能障害は、その基本的障害の1つとしてますます重要視されるようになった。そして、統合失調症のいくつかの認知機能が、精神症状あるいは社会機能のある側面と関連していることが指摘され<sup>9)</sup>、またペースラインの認知機能が追跡期間の社会生活機能と関連しており、認知機能の評価がその後の長期的予後の予測因子になりうることも指摘されている<sup>10)</sup>。

作業記憶とは「ある活動や課題の遂行に必要な情報を、必要な期間能動的に保持するメカニズム」と一般に定義されている記憶形態である<sup>3)</sup>。1990年ころから統合失調症患者における視空間作業記憶 (Spatial working memory : SWM) の障害が注目されている。統合失調症の SWM の障害は薬物療法を受けている患者<sup>17)</sup>にも受けていない患者<sup>7)</sup>にも認められ、また統合失調症患者の健常な近親者にも認められる<sup>18)</sup>。SWM と精神症状との関連を調べた研究では、SWM は陰性症状<sup>19)</sup> や解体症状<sup>6)</sup> との相関が指摘されている。作業記憶はその定義からも会話や思考など日常生活のさまざまな認知機能の基礎過程と考えられているが、これまで SWM と社会機能との関連について調べた報告はほとんどなく、今回紹介する著者らの論文<sup>22)</sup> は、簡易な認知課題である Advanced Trail Making Test (ATMT) を用いることで統合失調症患者における SWM と社会機能との関連を示した最初の論文である。

## 2. 研究の方法および結果

対象は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition<sup>2)</sup> により診断された統合失調症 50 名 (男/女 : 25/25, 年齢 [平均±標準偏差] 36.7±11.3 歳, 教育年数

12.2±2.4 年), 健常被験者 34 名 (男/女 : 12/22, 年齢 33.5±10.1 歳, 教育年数 13.7±1.8 年) である。健常者と統合失調症群とは年齢 ( $t=1.17$ ,  $p=0.247$ ), 性別 ( $\chi^2=2.21$ ,  $p=0.137$ ) に有意な差は認めなかったが、教育年数は統合失調症患者のほうが健常者より有意に短かった ( $t=3.09$ ,  $p=0.003$ )。Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised<sup>24)</sup> の日本語版を用いて評価した統合失調症患者の Full scale IQ は、83.1±15.4 で、健常者の推定 Full scale IQ (知識・絵画完成・符号・類似の4つの下位尺度による<sup>14)</sup>) は 110.0±10.7 であり、両群間に有意差を認めた ( $t=9.41$ ,  $p=0.003$ )。統合失調症患者群は発症年齢 22.6±6.1 歳, 罹病期間 14.1±10.6 年で、全員抗精神病薬 (クロルプロマジン換算服薬量 : 953.7±762.2 mg/日) を処方されていたが、薬剤性錐体外路症状はほとんど認めなかった。なお本研究の実施に先立ち、ヘルシンキ宣言の趣旨に基づき、個々の被験者より書面にて自由意志による参加の同意を得、被験者の匿名性への配慮がなされている。

SWM の測定は、ATMT ソフトウェアおよび、15 インチタッチスクリーンディスプレイ CV515PJ (東京特殊電線製)、RS232C 端子を要するパーソナル・コンピュータを用いて行った。ATMT は、Trail Making Test (TMT) を改変し、タッチスクリーンディスプレイ上に表示された 18 cm 四方の画面上で行われる F [fixed] 課題・R [random] 課題の2種類の課題から構成される (図 1)。いずれの課題も数字のみを扱い、カテゴリー・チェンジは採用していない。F 課題では、最初 1 から 25 までの数字ボタンがスクリーン上にランダムに配置されている。これらのボタンを 1 から順番に押していく。被験者がボタン 1 を押すとそれが消え、新たにボタン 26 が画面上に追加される (図 1A)。このとき、残りのボタンの位置は固定されたままである。以下 2, 3, 4 と順番に消えていき、新たに 27, 28, 29, とボタンが追加される。画面上には常に 25 個のボタンが表示される。被験者はターゲットを探索しな

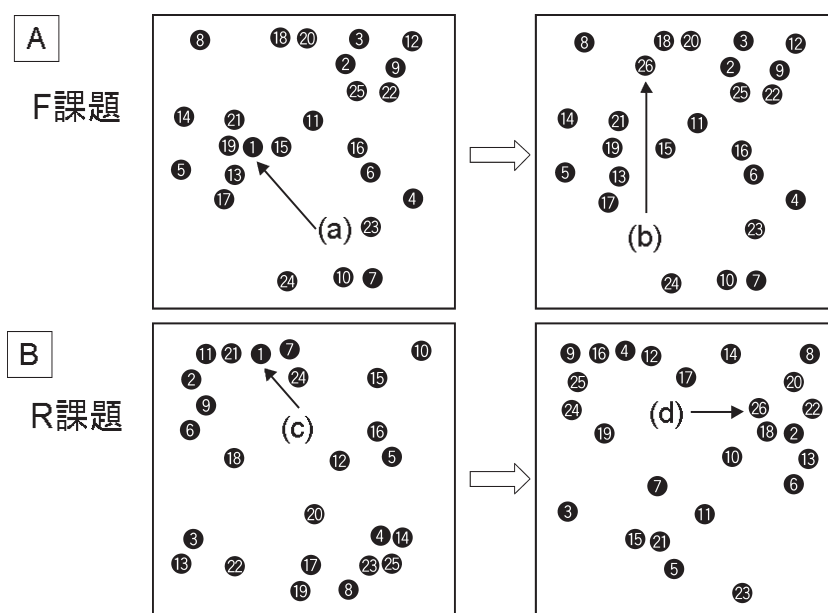


図 1

A：F 課題では，最初 1 から 25 までの数字ボタンがスクリーンディスプレイ上にランダムに配置されている。これらのボタンを 1 から順番に押していく。被験者がボタン 1 を押す（矢印 a）とそれが消え，新たにボタン 26 が画面上の任意の位置に追加される（矢印 b）。このとき，残りのボタンの位置は固定されたままである。以下 2, 3, 4 と順番に消えていき，新たに 27, 28, 29, とボタンが追加される。画面上には常に 25 個のボタンが表示される。被験者はターゲットを探索しながら他のボタンの位置を覚えること，つまり SWM の利用によりボタン押しの反応時間を短縮できる。B：R 課題でも F 課題同様に 1 から順番に数字押しを行う。ボタン 1 を押す（矢印 c）とそれが消え，ボタン 26 が任意の位置に追加される（矢印 d）。その際残りのボタンも全て再配置される。従って，被験者は絶えず新しい配置の中からターゲットを探索しなければならず，SWM の利用は不可能である。

がら他のボタンの位置を覚えることによりボタン押しの反応時間を短縮できる。R 課題でも F 課題同様，一つのボタンが消えると新たに数字ボタンが追加されるが，その際残りのボタンも全て再配置される（図 1 B）。従って，被験者は絶えず新しい配置の中からターゲットを探索しなければならない。個々の課題遂行に必要な認知的要素は，F 課題では視覚探索と SWM，R 課題では視覚探索のみが考えられる。そのため F 課題の反応時間は SWM により R 課題の反応時間よりも短縮され，両課題のボタン押しの反応時間を比較することで SWM を評価できると考えられた。ATMT の評価変数は，F 課題におけるボタン押

しの平均反応時間（RT-F：ms），R 課題におけるボタン押しの平均反応時間（RT-R：ms）および F 課題において SWM を利用したボタン押しの割合すなわち SWM 利用率（SWR-R：%）である。これら評価変数の解析法に関しては，共著者である岩瀬らの論文にも詳細が記載されている<sup>13)</sup>。

精神症状は 18 項目版 Brief Psychiatric Rating Scale<sup>16)</sup>（BPRS）の日本語版を用いて行った。各評価項目は 7 段階（1＝症状が全くない，7＝非常に高度）で評価された。BPRS 総得点は  $40.9 \pm 7.6$  点であった。そして症状項目の因子分析研究<sup>11)</sup>に基づく 5 つの因子，すなわち nega-

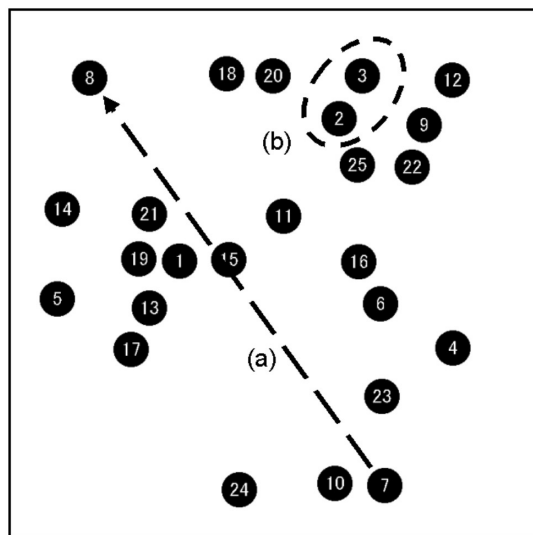


図2 F課題でのSWMによる反応時間短縮効果と注意視野の関係について

(a)次のボタンが注意視野外にある場合、反応時間の短縮はSWMによるものと考えられる。(b)次のボタンが注意視野内にある場合、反応時間の短縮はSWMによるものか、偶然近くにあったボタンをすぐに見つけたためかは判定不能。

tive (陰性症状：感情的引きこもり・運動減退・情動鈍麻もしくは不適切な言動の合計)  $7.8 \pm 3.4$  点, positive (陽性症状：心氣的訴え・誇大性・疑惑・幻覚・思考内容の異常の合計)  $13.5 \pm 3.4$  点, disorganization (解体症状：思考解体・衝動的な行動や姿勢・失見当識の合計)  $5.7 \pm 1.9$  点, belligerence (攻撃性：敵意・高揚気分・非協調性の合計)  $5.6 \pm 2.0$  点, そして affect (抑うつ気分：不安・罪業感・緊張・抑うつ気分の合計)  $8.3 \pm 2.9$  点に分類した。

社会機能は Rehabilitation Evaluation Hall and Baker<sup>4)</sup> (REHAB) の「全般的行動」の日本語版を用いて評価した。「全般的行動」は16の下位項目から構成され、全ての項目は10段階(0=最も障害の重い行動のレベル, 9=地域社会で普通のこととされる行動のレベル)で評価された。REHABの全般的行動全得点は、40以下のスコアの患者であればコミュニティのグループに

属する可能性があり、60以下であればグループホームや援護寮あるいは家族との同居など保護的な居住環境では生活できる可能性があると考えられている。今回対象となった患者の全般的行動全得点は、 $63.2 \pm 28.1$  点であった。そして因子分析研究<sup>4)</sup>に基づく5つの因子、すなわち社会的活動性(病棟内交流, 病棟外交流, 余暇, 活動性, ことばの量, 自発的言語の合計)  $28.4 \pm 10.9$  点, ことばのわかりやすさ(ことばの意味, 明瞭さの合計)  $7.1 \pm 3.1$  点, ことばの技能(ことばの量, 自発的言語の合計)  $8.6 \pm 3.7$  点, セルフケア(食事の仕方, 身繕い, 身支度, 所持品の整頓, 助言・援助の合計)  $16.4 \pm 12.6$  点, 社会生活の技能(金銭管理, 施設・機関の利用の合計)  $7.6 \pm 5.6$  点に分類した。

健常群と統合失調症群との比較は、t検定を用いた。また統合失調症群においては、Pearsonの相関係数を用いてSWM-R, BPRSを用いて評価された精神症状およびREHABで評価された社会機能との相関を検討した。両側検定で、 $p < 0.05$ であれば有意であるとした。

健常者群のRT-F・RT-RおよびSWM-Rはそれぞれ、 $2419.7 \pm 416.8$  ms・ $3421.5 \pm 500.1$  ms・ $35.4 \pm 9.3\%$ であった。統合失調症患者群のRT-F・RT-RおよびSWM-Rはそれぞれ、 $4271.9 \pm 1554.1$  msec・ $5329.3 \pm 1545.0$  msec・ $24.1 \pm 8.3\%$ であった。統合失調症患者は健常被験者と比べ、反応時間はF・R課題ともに有意に延長しており(RT-F： $t=8.02$ ,  $p < 0.001$ ; RT-R： $t=8.14$ ,  $p < 0.001$ )、またSWM-Rも有意に低下していた( $t=5.90$ ,  $p < 0.001$ )。

統合失調症患者においてSWM-RとREHAB・BPRSの各因子との相関を検討した。SWM-RはREHABとの相関においては、「全般的行動の合計点」( $r=-0.36$ ,  $p=0.009$ )「ことばのわかりやすさ」( $r=-0.37$ ,  $p=0.008$ )「セルフケア」( $r=-0.37$ ,  $p=0.008$ )「社会生活の技能」( $r=-0.39$ ,  $p=0.006$ )との間に相関が得られ、BPRSによって評価された精神症状との相関においては、「解体症状」( $r=-0.37$ ,  $p=$

0.009) および BPRS 総得点 ( $r = -0.31$ ,  $p = 0.029$ ) と相関を示した。

統合失調症患者において REHAB・BPRS の各因子間の相関を調べた。REHAB の「社会的活動性」( $r = 0.34$ ,  $p = 0.015$ ) ならびにその下位項目の一部で構成される「ことばの技能」( $r = 0.32$ ,  $p = 0.025$ ) が「陰性症状」と相関を示した。「解体症状」は REHAB の「全般的行動の合計点」( $r = 0.36$ ,  $p = 0.009$ ) 「ことばのわかりやすさ」( $r = 0.40$ ,  $p = 0.004$ ) 「セルフケア」( $r = 0.41$ ,  $p = 0.003$ ) 「社会生活の技能」( $r = 0.42$ ,  $p = 0.002$ ) との間に相関を示した。

### 3. 苦勞・工夫したこと

SWM の評価に関しては、delayed-response task (DRT) などが用いられることが多い<sup>17-19)</sup>。著者らも当初は DRT を用いて、SWM を評価することを試みた。しかし、今回対象とした患者は慢性期の入院患者がほとんどで、知的機能が低下し教示を十分に理解できない患者もいた。このような患者は TMT の B 課題における数字と文字のカテゴリー・チェンジに関する理解も不十分であった。今回、カテゴリー・チェンジのない ATMT を用いたことで、課題の教示として「数字を 1 から順番に押していく」ということが理解できれば実施可能となり、さまざま病状の患者に対して施行することが可能となった。

ATMT の F 課題は SWM を全く利用しなくても遂行が可能であり、この点は情報の一時保持を確実に行わなければ正解できない DRT など従来の SWM 課題とは若干性質が異なる。この課題では SWM を使用しなくてもよいが、SWM を使用して他のボタンの位置を記憶しながらターゲット・ボタンを探索する (dual task) ことにより課題の遂行速度を上げることが可能である。つまり、ATMT で評価している SWM は、日常の作業で無意識に使っている情報の保持容量を測定していると考えられ、より自然な状況での情報処理容量を評価していると考えられ、精神症状や社会機能の関連を示すことができたと考えられた。

### 4. 本論文の知見の意義

本研究では、統合失調症患者は健常者と比べ、F・R 各課題の全ボタン押しの平均反応時間はともに有意に延長し、F 課題での SWM 利用率は有意に低下していた。統合失調症の基本的な認知・行動特性として作業速度が低下していること、情報処理容量が限られていること<sup>5)</sup> は古くからよく知られており、本研究の結果もこの見解と一致している。われわれの考案した ATMT により評価された SWM 利用率は健常者との間の有意差を明確にでき、この指標により統合失調症の障害の程度を簡便に評価できる可能性が示唆された。

今回対象とした患者は病歴の長い慢性期の入院患者が中心であり、これらの患者の社会生活能力を的確に評価することは統合失調症患者の社会復帰を促すためにも臨床上重要である。今回我々は患者の社会生活能力の評価に REHAB を用いたが、REHAB の評価は他の社会機能評価尺度に比べ簡便であるとはいえ 1 週間という十分な観察期間や情報源が必要であり、評価者の主観に左右される場合もある。

ATMT で評価した患者の SWM は「ことばのわかりやすさ」、身の回りの整理整頓を示す「セルフケア」、金銭管理・施設の利用などより複雑な社会機能を示す「社会生活の技能」と関連していた。一方で、対人交流を反映すると考えられる「社会的活動性」や「ことばの技能」は ATMT の成績とは関連がみられず、対人交流は SWM とは異なる認知的要素が必要であると推測された。これらの結果は、短時間の簡便な認知機能検査である ATMT が、対人交流を評価できないなど一定の限界は持つものの、患者の社会生活能力をある程度予測可能なことを示している。

社会機能と精神症状との関連を調べた研究では、陰性症状との関連を報告したものが多い<sup>1,8)</sup>。実際、本研究でも REHAB で評価された「社会的活動性」「ことばの技能」の 2 項目は陰性症状と関連があった。しかし、この 2 項目以外の全ての項目すなわち「ことばのわかりやすさ」「セルフケア」「社会生活の技能」など、より高度な技能

を要すると考えられる項目は解体症状と関連した。これらの社会機能は SWM-R と関連のあった項目であり、SWM-R と解体症状とは負の相関を示した。これまでに、SWM と解体症状との関連<sup>6)</sup>あるいは、社会機能と解体症状との関連<sup>15)</sup>を指摘した報告はあるが、SWM が解体症状と社会機能の両方と関連を示すことを報告したのは本研究が初めてである。ATMT により評価された SWM は、社会機能のみならず、精神症状の一部も説明していることが示され、情報処理容量の低下が統合失調症の基本的障害として重要視される従来の見解を支持しており、ATMT が統合失調症患者の SWM を評価するための新しい検査として有用であることが示された。

##### 5. 今後の研究課題および方向性

SWM と社会機能との関連を調べた研究は依然少ない<sup>20)</sup>。本研究では患者の社会復帰の可能性の評価を目的に、食事・排泄・移動・入浴・着替えといった身体的活動や、交通機関の利用・服薬管理・買い物・金銭管理・家事・コミュニケーションといった道具的活動の両方を評価できる REHAB を用いた。今後は社会的役割遂行や問題解決能力など REHAB では十分に評価しきれない社会機能と反応時間や SWM との関連を検討していく必要があると考えられる。

##### 文 献

- 1) Addington, J., Addington, D.: Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res*, 44; 47-56, 2000
- 2) American Psychiatric Association: DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. The American Psychiatric Press, Washington, D. C., 1994
- 3) Baddeley, A.: Working Memory. Oxford University Press, New York, 1986
- 4) Baker, R., Hall, J.N.: REHAB: Rehabilitation Evaluation of Hall and Baker. Vine Publishing, Aberdeen, 1984
- 5) Bleuler, E.: Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. International University Press, New York, 1950
- 6) Cameron, A.M., Oram, J., Geffen, G.M., et al.: Working memory correlates of three symptom clusters in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 110; 49-61, 2002
- 7) Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., et al.: Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*, 40; 930-932, 1996
- 8) Dickerson, F., Boronow, J.J., Ringel, N., et al.: Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophr Res*, 37; 13-20, 1999
- 9) Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., et al.: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26; 119-136, 2000
- 10) Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K.: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 72; 41-51, 2004
- 11) Harvey, P.D., Davidson, M., White, L., et al.: Empirical evaluation of the factorial structure of clinical symptoms in schizophrenia: effects of typical neuroleptics on the brief psychiatric rating scale. *Biol Psychiatry*, 40; 755-760, 1996
- 12) 池淵恵美: 社会機能のアセスメントツール. *精神科治療学*, 18; 1005-1013, 2003
- 13) 岩瀬真生, 高橋秀俊, 中鉢貴行ほか: Advanced Trail Making Test (ATMT) による Visuospatial Working Memory の測定—精神疾患における応用可能性について. *精神医学*, 45; 1291-1296, 2003
- 14) 小林重雄, 藤田和弘, 前川久雄ほか: 日本版 WAIS-R 簡易実施法 (三澤義一監修). 日本文化科学社, 東京, 1993
- 15) Norman, R.M., Malla, A.K., Cortese, L., et al.: Symptoms and cognition as predictors of community functioning: a prospective analysis. *Am J Psychiatry*, 156; 400-405, 1999
- 16) Overall, J.E., Gorham, D.R.: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Rep*, 10; 799-812, 1962
- 17) Park, S., Holzman, P.S.: Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry*, 49; 975-982, 1992

- 18) Park, S., Holzman, P.S., Goldman-Rakic, P.S., et al.: Spatial Working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry*, 52; 821-828, 1995
- 19) Park, S., Puschel, J., Sauter, B.H., et al.: Spatial working memory deficits and clinical symptoms in schizophrenia: a 4-month follow-up study. *Biol Psychiatry*, 46; 392-400, 1999
- 20) Piskulic, D., Olver, J.S., Norman, T.R., et al.: Behavioural studies of spatial working memory dysfunction in schizophrenia: a quantitative literature review. *Psychiatry Res*, 150; 111-121, 007
- 21) Reitan, R.M., Wolfson, D.: *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Neuropsychology Press, Tucson, Az, 1993
- 22) Takahashi, H., Iwase, M., Nakahachi, T., et al.: Spatial working memory deficit correlates with disorganization symptoms and social functioning in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59; 453-460, 2005
- 23) 臺 弘: 分裂病症候論の統一的理解をめざして. *臨床精神医学*, 6; 1069-1077, 1977
- 24) Wechsler, D.: *WAIS-R Manual: Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised*. Psychological Corp, New York, 1981
-