



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	COBRAを用いた双極性障害の認知機能障害に関する検討 [全文の要約]
Author(s)	豊島, 邦義
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2304 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12563号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66080
Type	doctoral thesis
File Information	Kuniyoshi_Toyoshima_summary.pdf



学位論文（要約）

COBRA を用いた双極性障害の認知機能障害に関する検討
(Studies on cognitive impairment assessed by COBRA in bipolar disorder)

2017 年 3 月

北海道大学

豊島 邦義

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	4 頁
第一章:COBRA 日本語版の信頼性および妥当性に関する検討	
1.1 緒言	5 頁
1.2 方法	5 頁
1.3 結果	8 頁
1.4 考察	9 頁
第二章:双極性障害寛解期における、主観的認知機能障害と Quality of life に関する検討	
1.1 緒言	11 頁
1.2 方法	11 頁
1.3 結果	13 頁
1.4 考察	13 頁
第三章:双極性障害寛解期における病識と認知機能障害に関する検討	
1.1 緒言	15 頁
1.2 方法	15 頁
1.3 結果	18 頁
1.4 考察	18 頁
第四章:双極性障害寛解期における主観的認知機能と事象関連電位に関する検討	
1.1 緒言	20 頁
1.2 方法	22 頁
1.3 結果	24 頁
1.4 考察	24 頁
総括および結論	25 頁
謝辞	26 頁
引用文献	27 頁
参考資料	32 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Kuniyoshi Toyoshima, Yutaka Fujii, Nobuyuki Mitsui, Yuki Kako, Satoshi Asakura, Anabel Martinez-Aran, Eduard Vieta, Ichiro Kusumi.
Validity and reliability of the “cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment” (COBRA) in Japanese patients with bipolar disorder.
(Psychiatry Research 投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Kuniyoshi Toyoshima, Yutaka Fujii, Nobuyuki Mitsui, Yuki Kako, Satoshi Asakura, Ichiro Kusumi.
Validity and reliability of the “cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment” (COBRA) in Japanese bipolar patients.
International Review of Psychosis & Bipolarity, in Rome, Italy,
22-24 May 2016
2. 豊島邦義、藤井泰、三井信幸、賀古勇輝、朝倉聡、久住一郎
COBRA を用いた双極性障害の認知機能障害に関する検討
第 16 回精神疾患と認知機能研究会，2016 年 11 月 5 日，東京

緒言

双極性障害は、重篤で慢性かつ再発性の精神疾患であり、躁状態、うつ状態などの病相（エピソード）を繰り返すが、その間は気分症状のない寛解期となるという特徴がある。日本における双極性障害の生涯有病率は約 0.2%であり、発症年齢は平均 20～30 歳代と考えられている¹。双極性障害患者の多くはうつ状態で精神科を受診し、大うつ病エピソードのために精神科外来を受診した患者の 6%が過去に躁エピソードを有する双極Ⅰ型、22%が過去に軽躁エピソードを有する双極Ⅱ型であったと報告されている²。双極性障害患者は、躁状態での問題行動により、失職、離婚、借金などの様々な社会的問題を抱えることが多い。その一方で、うつ状態では、長期に仕事が出来なくなり、休職あるいは退職に至る場合も少なくない。双極性障害に対する治療としては、躁病エピソード、うつ病エピソードのいずれに対しても薬物療法が主体であり、ひとたび寛解した後には、再発予防として維持療法が施行されることが一般的である。しかし、75 名の入院患者の 4 年転帰を調べた研究では、4 年間に 72%が再発したという報告³もあり、生涯にわたって再発しない率は低いと考えられているのが現状である。再発の主要な要因は治療アドヒアランス不良と考えられており、心理教育が治療アドヒアランスの改善に有効とされている⁴。さらに、治療アドヒアランス不良の主な要因として病識の欠如が指摘されており、他の精神疾患や身体疾患と同じように、患者が自分の病気について知識を持つと病状経過が改善するという原理が双極性障害においても示され⁵、双極性障害における病識の獲得および心理教育の重要性が認識されるようになった。双極性障害の心理教育は一般に、気分が正常なとき、つまり寛解期に開始するべきであると考えられている。しかし、心理教育の導入に際し、双極性障害患者は寛解期であっても記憶力低下や注意力低下等の認知機能障害を認めるため、心理教育ひいては病識の獲得に支障をきたす例も少なくない。認知機能障害は統合失調症やうつ病等、他の精神疾患においてもその存在が指摘されており、双極性障害に特異的なものではないとされているが⁵、統合失調症やうつ病と比べて、双極性障害の認知機能障害はあまり注目されなかった。

双極性障害における認知機能障害が初めて報告されたのは、1970 年代と考えられる⁶。一般に、認知機能を測定する場合、各認知機能領域（精神運動速度、言語記憶、注意、流暢性、視覚記憶、遂行機能、等）に分類の上、評価される。健常者を基準とした双極性障害と統合失調症の認知機能障害を評価した研究では、各認知機能領域の障害の効果量の平均が、統合失調症患者で約 1 標準偏差 (SD) 程度であったのに対し、双極性障害患者では 0.6SD 程度であった⁵。興味深い点として、各認知機能領域の障害の効果量が両疾患間で有意な正の相関を

示しており、このことは、統合失調症と気分障害における認知機能障害が質的には同等であることを示唆している。双極性障害における認知機能障害と日常生活・社会的機能との関連については、22 研究（延べ対象者数 1,344）のメタ解析において、主要な認知機能領域と日常生活技能との間に有意な相関を認めた⁷。また、縦断的な検討としては、ベースラインの言語記憶が 6 か月後の機能的転帰と正の相関を示す一方、症状との間には有意な相関は認めなかったという報告もあり⁸、気分症状以上に認知機能障害が患者の転帰を大きく左右することが示唆されている⁹。尚、寛解期における双極Ⅰ型と双極Ⅱ型の認知機能障害を比較した研究では、双極Ⅰ型のほうが重度であるとする報告¹⁰と、双極Ⅱ型のほうが重度であったとする報告¹¹があり、一定の見解が得られていない。しかし、いずれにしても、気分症状のない双極性障害の寛解期において、認知機能障害を正確に評価し、適切に介入することは、患者の予後を改善する上で非常に重要であると考えられる。

双極性障害の認知機能障害が評価される場合、神経心理学的検査を用いた、客観的認知機能評価が行われることが一般的である。神経心理学的検査により、認知機能障害の程度およびプロフィールを把握し患者と共有することができるため、客観的認知機能評価を臨床的に用いることは有用である。しかしその一方で、認知機能障害に関して、患者の自覚的な愁訴と客観的な評価が乖離することも少なくない。統合失調症やうつ病においては、それぞれ主観的認知機能の評価できる信頼性および妥当性のある尺度が存在するが、双極性障害に関しては、これまで信頼性および妥当性の検証された尺度は存在しなかった。そのような状況の中で、双極性障害の寛解期における主観的認知機能の評価することが可能な COBRA (Cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment) が作成された¹²。全 16 項目の自記式評価尺度であり、コストや時間を要さないことから、臨床でも簡易に使用することが出来ることが特徴である。さらに、合計点（48 点満点）を算出することで主観的認知機能障害の程度を定量的に測定できるため、客観的認知機能障害との関連を検討することも可能であるため、研究で使用する場合にも有用である。

以上のことをふまえて、第一章では COBRA 日本語版を作成し、信頼性および妥当性を検討した上で、COBRA 日本語版と神経心理学的検査との関連について検討を加えた。第二章では、双極性障害寛解期における主観的認知機能と QOL との関連について、COBRA 日本語版、SDS、SF-36 を用いて検討した。第三章では、双極性障害寛解期における病識と認知機能障害との関連について、SUMD-J、COBRA 日本語版、神経心理学的検査を用いて検討した。第四章では、双極性障害寛解期における事象関連電位と認知機能障害との関連について、P300、COBRA 日本語版、神経心理学的検査を用いて検討を行った。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AVLT	Auditory Verbal Learning Test
COBRA	Cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment
CP	Chlorpromazine
CPT	Continuous Performance Test
CVLT	California Verbal Learning Test
DZP	Diazepam
FAST	Functional Assessment short test
FCQ	Frankfurt Complaint Questionnaire
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression
IMP	Imipramine
IQ	Intelligence Quotient
JART	Japanese Adult Reading Test 25
PF	Physical Functioning
QOL	Quality of Life
RCS	Role/Social component summary
SDS	Sheehan Disability Scale
SF-36v2	Medical Outcome Study 36-Item Short-Form Health Survey version 2
ST	Stroop Test
SUMD-J	Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder Japanese Version
TMT	Trail Making Test
TMT-A	Trail Making Test, part A
TMT-B	Trail Making Test, part B
VWMT	Visuospatial Working Memory Test
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
WFT	Word Fluency Test
YMRS	Young Mania Rating Scale

第一章：COBRA 日本語版の信頼性および妥当性に関する検討

1.1 緒言

双極性障害寛解期における認知機能障害を評価する際、神経心理学的検査を用いると時間やコストがかかることから、実臨床において神経心理学的検査が用いられる場面は限られている。これまで双極性障害の認知機能障害を評価できる信頼性および妥当性が証明された簡易な評価尺度は存在しなかったが、2013 年に Rosa らによって、簡易に双極性障害患者の認知機能进行评估することができる COBRA が作成された¹²。COBRA の特徴は、自記式の簡易な評価尺度であると同時に、神経心理学的検査ともある程度相関するため、主観的認知機能进行评估だけでなく、客観的認知機能もある程度推定することが可能となっていることである。COBRA 日本語版の信頼性および妥当性を検討し、COBRA 日本語版を作成することは臨床的にも有用であると考えられたため、本章でその信頼性および妥当性の検討を行うこととした。

1.2 方法

1.2.1 対象

2014 年 9 月から 2015 年 8 月までに北海道大学病院精神科神経科に通院し、本研究の同意が得られた 41 名の患者を対象とした。41 名の患者のうち、DSM-5 で双極 I 型障害の患者 13 名、双極 II 型障害の患者 28 名であり、評価前の少なくとも 8 週間、寛解の基準を満たしていた。(HAM-D、YMARS それぞれ 7 点以下)。本研究は北海道大学病院自主臨床研究倫理委員会の承認を得て実施し、全例から文書による同意を得た上で実施した。また、本研究はヘルシンキ宣言に則った形で実施している。

1.2.2 臨床評価

DSM-5 に基づいて主治医が診断を行い、患者背景情報は臨床記録に基づいて集められた。さらに、うつ症状および躁症状を評価するために、それぞれ HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) と YMRS (Young Mania Rating Scale) を施行した。HAM-D: うつ症状の重症度を評価するための臨床面接に基づく評価尺度であり、本研究では主要 17 項目版を用いた。YMRS: 躁症状の重症度を評価するための臨床面接に基づく評価尺度であり、11

項目で構成されている。

1.2.3 自己記入式評価尺度

主観的認知機能障害を評価するために、**COBRA** および **FCQ** を施行した。

1) **COBRA (cognitive complaints in bipolar disorder rating assessment)**:**COBRA** 原版を日本語に翻訳した後、バックトランスレーションを行い、原著者からの承諾を得た。16 項目の自記式評価尺度で、実行機能、処理速度、作業記憶、言語学習・記憶、注意／集中、精神追跡機能を評価する。すべての項目は、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、の 4 件法である。16 項目の合計点が高いほど、主観的認知機能障害が強い。

2) **FCQ (The Frankfurt Complaint Questionnaire)**:疾患非特異的だが、信頼性のある主観的認知機能障害評価尺度である。103 項目 2 件法で、日本語版の信頼性・妥当性が確認されている¹³。

1.2.4 信頼性および妥当性の評価

a) **COBRA** の内的一貫性信頼性はクロンバックの α によって評価した。

b) 再テスト信頼性を評価するために、1 回目の検査後、2 週間から 4 週間以内に **COBRA** を再度施行した。

c) **COBRA** の併存的妥当性は、2 つの方法で評価する。ひとつは **COBRA** と **FCQ** との相関であり、もうひとつは **COBRA** と客観的認知機能検査（神経心理学的検査）との相関である。

1.2.5 神経心理学的検査

北海道大学病院精神科神経科において通常用いている認知機能検査バッテリーのうち以下の項目を用いた¹⁴。

a) **Japanese Adult Reading Test 25 (JART25)**:漢字熟語の音読 25 語からなり、病前の IQ を推定することができる。

b) **Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**:慶応版のソフトを用いコンピュータで提示し、達成カテゴリー数と保続誤答数(Milner 型、Nelson 型)を測定する。実行機能を評価することができる。

c) **Word Fluency Test (WFT)**:「し」「い」「れ」から始まる名詞をそれぞれ 1 分間産生させる。言語流暢性を評価することができる。

d) **Continuous Performance Test (CPT)**:A-X CPT を刺激提示ソフトで制作したものを 7 分間施行する。注意の把持および運動速度を評価することができる。

e) **Trail Making Test (TMT)**:A 版と B 版を施行し、各々の速度と両版の差を測

定する。視覚処理および運動速度・実行機能を評価することができる。

f) **Auditory Verbal Learning Test (AVLT)**:10 個の単語を提示して、即時再生と遅延再生(30 分後)させる。近時および即時短期記憶を評価することができる。

g) **Stroop Test (ST)**:24 個の色分けされたドットが印刷された図版と、24 個の色の名前が異なる色で書かれた図版を使用し、色の名前を出来るだけ早く答えるよう教示する。両版の時間差と誤答数を測定する。反応抑制および選択的注意を評価することができる。

この検査の施行には 60 分から 90 分程度を要するため、途中で数分の休憩を取りながら施行した。

1.2.6 向精神薬の評価

対象患者が服用中の向精神薬を調査の上、評価した。気分安定薬では炭酸リチウム、バルプロ酸、カルバマゼピン、ラモトリギンが使用され、抗精神病薬では非定型抗精神病薬、定型抗精神病薬が使用されていた。その他、抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬が使用されていた。尚、使用量については、抗精神病薬はクロルプロマジン換算、抗うつ薬はイミプラミン換算、抗不安薬および睡眠薬はジアゼパム換算で表記した¹⁵⁾。

1.2.7 統計解析

統計解析には、SPSS for Windows－Version 23.0.を用いた。COBRA 日本語版の内的一貫性の評価には Cronbach's alpha を用い、COBRA、FCQ、神経心理学的検査、患者背景との間の関連については、スピアマンの順位相関係数を用いて評価した。COBRA 日本語版と FCQ との相関係数を 0.80、両側 $\alpha = 0.01$ 、 $\beta = 0.05$ とした場合、サンプル数は 18 例であるが、脱落や多重検定の影響を考慮し、目標症例数を 60 例とした。サンプルサイズが小さいため、Bonferroni の補正は行わないこととし、有意水準を 5%として統計解析を行った。

1.3 結果

対象患者は 41 名であり、主治医により DSM-5 で寛解していることが確認されている。平均年齢は 43.3 ± 10.5 歳であり、男性 18 名 (43.9%)、女性 23 名 (56.1%) であることから男女比に大きな偏りはない。

対象患者が服用していた向精神薬については、気分安定薬の中では Lithium の服用率が最も高く (58.5%)、Carbamazepine の服用率が最も低かった (7.3%)。また、抗精神病薬は約 7 割 (70.7%) の患者が服用しており、抗うつ薬は約 2 割 (19.5%) の服用率であった。抗不安薬の服用率は約 4 割 (41.5%) であり、抗不安薬と睡眠薬を合わせると約 6 割 (58.5%) の患者が服用していた。

ゴールドスタンダードである FCQ と COBRA との相関を検討したところ、スピアマンの順位相関係数は、 $ro=0.668(p<0.001)$ であり、強い正の相関を認めた。このことから、COBRA の高い併存的妥当性が示された。

COBRA 再テスト信頼性については、1 回目に COBRA を施行した対象患者 41 名のうち、2 回目の施行までに 6 名が脱落したため、35 名を対象とした。なお、6 名はいずれも 2 回目の COBRA が回収できなかったため脱落した。対象患者 35 名のデータを、スピアマンの順位相関係数を用いて評価したところ、1 回目と 2 回目の間で強い相関を認めたことから ($ro=0.721, p<0.001$)、COBRA は安定性があり、信頼性のある尺度であることが示された。

主観的認知機能評価と客観的認知機能評価の両群間の関連を評価するために、スピアマンの順位相関係数を用いた。COBRA と神経心理学的検査との間で有意な相関を認めたのは、処理速度と関連する TMT-A ($ro=0.356, p=0.022$) のみであった。

COBRA 合計点と各薬剤との間で、有意な相関は認めなかった。また、COBRA 合計点と DZP conversion (only anti-anxiety drug) との間でも有意な相関はなく ($ro=0.28, p=0.076$)、COBRA 合計点と DZP conversion (anti-anxiety drug + hypnotic medicine) との間でも有意な相関は認めなかった。

神経心理学的検査と各薬剤との関連については、Valproate と CPT err との間で有意な相関 ($ro=-.469, p<0.01$) を認め、Lamotrigine と WCST-CA ($ro=-.346, p<0.05$)、WCST-PEM ($ro=.321, p<0.05$)、CPT err ($ro=.384, p<0.05$)、CPT RT ($ro=-.428, p<0.01$)、ST err ($ro=-.464, p<0.01$) との間で有意な相関を認めた。さらに、CP conversion と ST RT との間で有意な相関 ($ro=.322, p<0.05$) を認め、DZP conversion (only anti-anxiety drug) と ST err ($ro=-.427, p<0.01$)、TMT-A ($ro=.339, p<0.05$)、AVLT i ($ro=-.322, p<0.05$)、AVLT r ($ro=-.369, p<0.05$)、DZP conversion (anti-anxiety drug + sleep medication) と AVLT r ($ro=.400, p<0.01$) との間で有意な相関を認めた。

1.4 考察

COBRA 日本語版は高い内的一貫性と併存的妥当性を持ち、再テスト信頼性も有する尺度であることが示された。ゴールドスタンダードである FCQ は、精神病性の特徴とも関連し、双極性障害患者には理解しがたい項目も少なくない。これに対し、COBRA は双極性障害患者の認知機能障害を評価することを目的に作成されたため、双極性障害患者にとっては理解しやすい質問項目となっており、研究のみならず臨床においても有用な尺度となっている。

COBRA 日本語版と神経心理学的検査との関連については、処理速度と関連する TMT-A のみ有意な相関を認めた。COBRA を用いた先行研究である Rosa らの報告によると、実行機能と関連する WCST、言語学習および言語記憶と関連する CVLT、視覚記憶と関連するレイ複雑図形検査等との有意な相関を認めたが、TMT-A との有意な相関は認めなかった。COBRA 以外の主観的評価尺度を用いて双極性障害患者の主観的および客観的認知機能障害の間の関連を検討したこれまでの研究では、有意な相関がないとするものと^{16,17}、部分的に相関するとするもの^{12,18,19}があり、一定の見解が得られていない。本研究の結果からは、少なくとも双極性障害の寛解期において、COBRA を用いて主観的認知機能が評価された場合には、客観的認知機能と部分的に相関することが示唆された。

主観的認知機能と客観的認知機能の介在因子あるいは交絡因子となる可能性がある因子として、病気の経過、罹病期間、慢性化、無症候性の症状、再発、精神病症状、入院、併存疾患、洞察と病識の欠如、投薬などが挙げられている¹⁰。そして、これらの多くの因子が絡み合っているため、主観的および客観的認知機能障害の間の関連は複雑である。投薬については、本研究では、COBRA と薬剤には有意な相関を認めないにも関わらず、神経心理学的検査と薬剤との間には有意な相関を認めた。COBRA と薬剤との関連については一定の見解が得られていないが、本研究の結果からは、COBRA と日中の抗不安薬の投与量との間に有意差はないものの弱い相関がみられており、今後さらなる検討が必要と思われる。

一部の双極性障害患者は、自身の認知機能障害に気づいていないが、神経心理学的検査や日常生活場面において認知機能障害を認め、親族や臨床医から報告される場合がある²⁰。このように、主観的評価と客観的評価との間に乖離が生じている場合、診察場面でどのように対処するかについて、現時点では一定の見解は得られていない。それどころか、実臨床で神経心理学的検査が施行されることは少なく、乖離そのものが気づかれていない症例も数多く存在するものと思われる。実臨床で COBRA を用いることで、臨床医は主観的認知機能を評価するとともに、ある程度客観的認知機能も評価することができ、患者自身も COBRA 合計点を認識することにより、病識が得られ易くなることが期待される。実臨床では、これまで患者の QOL(Quality of life)と客観的認知機能障害

との関連を検討した上で治療計画が立てられることが多かったが、主観的認知機能障害と QOL との関連については十分な検討が行われていない。したがって第二章で主観的認知機能と QOL との関連について検討を行った。

第二章：双極性障害寛解期における、主観的認知機能障害と Quality of life に関する検討

2.1 緒言

第一章では、主観的認知機能障害評価尺度である COBRA 日本語版の信頼性および妥当性に関して検討した。本章では、COBRA 日本語版を用いて、双極性障害寛解期における主観的認知機能障害と QOL との関連について、検討することとした。

双極性障害の患者は、気分の変動ではなく、認知機能障害によって日常生活機能が低下していると報告されている²¹。実際に、双極性障害寛解期において、注意、実行機能、記憶などの認知機能障害が残存することが知られており²²、服薬、就労、社会適応などの様々な場面で患者の日常生活に影響を与えている。Michalak らの報告では、病相期のみならず寛解期の患者においても QOL が低下していることが示されており²³、近年、双極性障害寛解期の患者の QOL が注目されるようになってきている。双極性障害患者の QOL を評価するにあたり、これまでの報告では SF-36 が用いられることが多く^{23,24}、この評価尺度を用いることで健康関連 QOL を様々な側面から評価することが可能となる。また、SDS は社会生活機能を簡便に評価することができるため、双極性障害寛解期の患者の社会機能を評価するためにも用いられている^{25,26}。

双極性障害寛解期における QOL と認知機能障害との関連については、これまで神経心理学的検査を用いた客観的認知機能の観点から検討されることがほとんどであり、主観的認知機能の観点からの報告は少なく^{24,27}、日本人の双極性障害患者を対象とした報告はない。双極性障害寛解期において、客観的認知機能障害と QOL の低下が関連するという報告はあるが²⁴、主観的認知機能障害と QOL との関連についての報告は乏しい。そこで今回、COBRA 日本語版を用いて、双極性障害寛解期における主観的認知機能と QOL との関連について、主観的認知機能障害が重度であるほど QOL が低下しているという仮説を立てた上で検討した。

2.2 方法

2.2.1 対象

2014 年 9 月から 2015 年 8 月までに北海道大学病院精神科神経科に通院し、本研究の同意が得られた 41 名の患者を対象とした。41 名の患者のうち、DSM-5 で双極 I 型障害の患者 13 名、双極 II 型障害の患者 28 名であり、評価前の少なくとも 8 週間、寛解の基準を満たしていた。(HAM-D、YMRS それぞれ 7 点以下)。なお、本章の対象患者は、第一章と全く同じである。本研究は北海道大学病院自主臨床研究倫理委員会の承認を得て実施し、全例から文書による同意を得た上で実施した。また、本研究はヘルシンキ宣言に則った形で実施している。

2.2.2 評価尺度

COBRA：双極性障害の主観的認知機能障害評価尺度であり、日本語版の信頼性および妥当性が確認されている。16 項目 4 件法であり、合計点（48 点満点）を算出する。点数が高いほど、主観的認知機能障害は重症であると判定される。

SDS (Sheehan Disability Scale)：精神的問題に起因する日常生活上の機能障害を測定する自記式の尺度である。11 件法で、3 項目（学業・職業上の機能障害 (Work/school)、余暇活動や家庭外でのコミュニケーションにおける機能障害 (Social life)、家庭内のコミュニケーションにおける機能障害 (Family/home)）を測定する。日本語版の信頼性および妥当性が確認されている²⁸。

MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36v2)：健康関連 QOL を評価するための自記式尺度であり、日本語版の信頼性および妥当性が確認されている。2007 年に国民標準値が公開されている。SF36v2 には 8 つの下位項目があり、身体機能 (Physical functioning ; PF)、日常役割機能 (身体) (Role physical ; RP)、体の痛み (Bodily pain ; BP)、全体的健康感 (General health ; GH)、活力 (Vitality ; VT)、社会生活機能 (Social functioning ; SF)、日常役割機能 (精神) (Role emotional ; RE)、心の健康 (Mental health ; MH) となっている。また、3 コンポーネントサマリースコアが作成されており、それぞれ、身体的側面の QOL サマリースコア (Physical component summary: PCS)、精神的側面の QOL サマリースコア (Mental component summary: MCS)、役割／社会的側面の QOL サマリースコア (Role/Social component summary: RCS) と呼ばれている^{29,30,31}。

2.2.3 統計解析

統計解析には、SPSS for Windows－Version 23.0.を用いた。COBRA、FCQ、SF-36 との間の関連については、スピアマンの順位相関係数を用いて評価した。サンプルサイズが小さいため、Bonferroni の補正は行わないこととし、有意水準を 5%として統計解析を行った。

2.3 結果

COBRA は SDS の 3 項目のいずれの項目とも有意な相関を認めたが、特に SDS social との間で強い相関を認めた。また、COBRA と SF-36v2 の下位項目との間では、いずれも有意な相関を認め、3 コンポーネントとの間では、MCS と RCS との間で有意な相関を認めた。COBRA は、SDS および SF-36v2 の社会生活機能と関連する項目と強い相関がみられた。

SDS は、Work/school、Social life、Family/home いずれも 3.39 ± 2.6 、 3.32 ± 2.8 、 2.44 ± 2.9 であった。(Table 2.2)

COBRA と SDS との間では、SDS work($r=0.381, p<0.05$)、SDS social($r=0.551, p<0.01$)、SDS f/h($r=0.332, p<0.01$)であり、いずれの項目とも有意な相関を認めた。COBRA と SF36v2 各項目との間では、すべての項目と有意な相関を認めた。COBRA と SF36v2 サマリースコアとの間では、PCS($r=-0.14, p=0.382$)との間で有意差を認めなかったが、MCS($r=-0.323, p<0.05$)、RCS($r=-0.588, p<0.01$)との間で有意な相関を認めた。

2.4 考察

本研究では、双極性障害寛解期における主観的認知機能と QOL との関連について検討した。COBRA は SDS のすべての項目との間で有意な正の相関を認め、主観的認知機能障害の重症度と日常生活上の機能障害の重症度が相関することが示された。中でも、COBRA と余暇活動や家庭外でのコミュニケーションにおける機能障害との間で強い相関を認めた。COBRA は SF-36v2 のすべての下位項目と有意な負の相関を認め、主観的認知機能障害の重症度と健康関連 QOL の低下が相関することが示された。さらに、SF-36v2 のサマリースコアである RCS との間で強い相関を認めたことから、COBRA は社会生活と関連する QOL と関連が強いことが示された。

双極性障害寛解期において、COBRA と FAST(functional assessment short test)との間で強い相関を認めたとする報告もあり²⁷、SDS や SF-36v2 以外の QOL に関する尺度を用いた研究においても、主観的認知機能と QOL との間での関連が示されている。双極性障害における認知機能と QOL との関連について、部分寛解期の患者を対象とした報告では、心理社会機能との間で、主観的認知機能は有意な相関を示したが、客観的認知機能は有意な相関を示さなかったと結論づけられている³²。寛解期の患者であっても、閾値下の抑うつ症状が存在する場合には、主観的認知機能評価が実際の認知機能障害を正確に反映しない可能性が指摘されている¹²。したがって、そのような場合には、QOL 低下の要因として、認知機能障害だけではなく、閾値下の抑うつ症状の影響も考慮する必要がある。これらの点に注意しながら双極性障害寛解期に COBRA を用いることで、主観的認知機能障害を定量的に把握できるだけではなく、QOL についてもある程度予測することが可能となったものと考えられる。

長期的に良好な QOL を維持する上で最も問題となるのは、再発である。再発の主な原因は服薬の自己中断であり、さらにその主な要因は病識の欠如である。双極性障害の治療の中で、病識を獲得するための心理教育は寛解期に行われる

ことが一般的だが、客観的認知機能障害が残存する場合には、病識獲得ひいては心理教育の導入においても支障をきたすことが多いと言われている。しかし、双極性障害寛解期における病識と認知機能障害との関連についての報告は乏しく一定の見解は得られていない³³。さらに、双極性障害寛解期における病識と主観的認知機能障害との関連についての報告はない。そこで、第三章で双極性障害寛解期における病識と認知機能障害に関する検討を行うこととした。

第三章：双極性障害寛解期における病識と認知機能障害

に関する検討

3.1 緒言

病識とは、自分が病気であること、および治療を受ける必要性の2点を自覚することに加え、「何が症状であるかがわかること」が備わって初めて、「真の

病識」が成立すると考えられている³⁴。病識に関する研究は主に統合失調症患者において行われている。これまでの報告では、認知機能障害や精神病症状が影響を与えと言われており、病識が乏しいと治療アドヒアランス不良に繋がることが示されている^{35,36,37,38}。また、統合失調症においては、急性期の精神病症状が改善した後でさえ病識はほとんど変化しないとも言われており、病識は精神病症状とは独立したものであることが示唆されている³³。

双極性障害における病識についても、認知機能障害と関連すると考えられている³³。一般に、双極性障害の認知機能障害の程度は、統合失調症と比べて軽度ではあるものの、その障害のプロフィールは類似している。したがって、統合失調症と同様に、前頭前野の機能障害と病識が関連しているものと推測されている³⁹。しかし、双極性障害寛解期における認知機能障害と病識との関連についての報告は少なく、主観的認知機能と病識との関連についての報告も乏しい。したがって、双極性障害寛解期における主観的認知機能および客観的認知機能と病識との関連について、一定の見解は得られていない。

そこで今回我々は、SUMD-J、COBRA、神経心理学的検査を用いて、双極性障害寛解期における病識、主観的認知機能、客観的認知機能の関連について、主観的認知機能障害が重度であるほど病識が乏しいという仮説を立てた上で検討を行った。

3.2 方法

3.2.1 対象

2014年9月から2015年8月までに北海道大学病院精神科神経科に通院し、本研究の同意が得られた27名の患者を対象とした。27名の患者のうち、DSM-5で双極Ⅰ型障害の患者8名、双極Ⅱ型障害の患者19名であり、評価前の少なくとも8週間、寛解の基準を満たしていた。(HAM-D、YMRSそれぞれ7点以下)。本研究は北海道大学病院自主臨床研究倫理委員会の承認を得て実施し、全例から文書による同意を得た上で実施した。また、本研究はヘルシンキ宣言に則った形で実施している。

3.2.2 評価尺度

COBRA 日本語版:主観的認知機能障害評価尺度である。

精神障害無自覚度評定尺度日本語版 (the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder Japanese Version : SUMD-J) : 病識評価尺度である。本研究では、全般的病識項目のみを施行した。現在、過去の病識に関する質問が、それぞれ0～5点の6件法で3項目ずつある。項目1:精神障害についての自覚(C:

現在、P:過去)、項目 2 : 服薬による効果への自覚 (C:現在、P:過去)、項目 3 : 精神障害の社会的な結果についての自覚 (C:現在、P:過去)。いずれの項目も、点数が高いほど自覚が乏しい⁴⁰。

3.2.3 神経心理学的検査

北海道大学病院精神科神経科において通常用いている認知機能検査バッテリーのうち以下の項目を用いた¹⁴。

- a) **Japanese Adult Reading Test 25 (JART25)**:漢字熟語の音読 25 語からなり、病前の IQ を推定することができる。
- b) **Wisconsin Card Sorting Test (WCST)**:慶応版のソフトを用いコンピュータで提示し、達成カテゴリー数と保続誤答数(Milner 型、Nelson 型)を測定する。実行機能を評価することができる。
- c) **Word Fluency Test (WFT)**:「し」「い」「れ」から始まる名詞をそれぞれ 1 分間産生させる。言語流暢性を評価することができる。
- d) **Continuous Performance Test (CPT)**:A-X CPT を刺激提示ソフトで制作したものを 7 分間施行する。注意の把持および運動速度を評価することができる。
- e) **Trail Making Test (TMT)**:A 版と B 版を施行し、各々の速度と両版の差を測定する。視覚処理および運動速度・実行機能を評価することができる。
- f) **Auditory Verbal Learning Test (AVLT)**:10 個の単語を提示して、即時再生と遅延再生 (30 分後) させる。近時および即時短期記憶を評価することができる。
- g) **Stroop Test (ST)**:24 個の色分けされたドットが印刷された図版と、24 個の色の名前が異なる色で書かれた図版を使用し、色の名前を出来るだけ早く答えるよう教示する。両版の時間差と誤答数を測定する。反応抑制および選択的注意を評価することができる。

この検査の施行には 60 分から 90 分程度を要するため、途中で数分の休憩を取りながら施行した。

3.2.4 統計解析

統計解析には、SPSS for Windows－Version 23.0.を用いた。COBRA 日本語版、SUMD-J、神経心理学的検査との間の関連については、スピアマンの順位相関係数を用いて評価した。サンプルサイズが小さいため、Bonferroni の補正は行わないこととし、有意水準を 5%として統計解析を行った。

3.3 結果

対象患者は 27 名であり、主治医により DSM-5 で寛解していることが確認されている。平均年齢は 42.2 ± 9.4 歳であり、男性 12 名 (44.4%)、女性 15 名 (55.6%) であることから男女比に大きな偏りはない。

COBRA と SUMD2.C との間で有意な相関($r=0.479, p<0.05$)を認めたが、COBRA と SUMD-J 合計点との間で有意な相関は認めなかった。また、HAM-D および YMRS のいずれも SUMD-J の各項目および合計点との間で有意な相関を認めなかった。

SUMD1.C と WFT($r=0.538, p<0.01$)、ST RT($r=-0.506, p<0.01$)、SUMD1.P と

AVLT i($r=0.409, p<0.05$)との間で有意な相関を認めた。SUMD2.C、SUMD2.P、SUMD3.C、SUMD3.P と神経心理学的検査との間で有意な相関は認めなかった。SUMD_C.T と WFT との間で有意な相関($r=0.430, p<0.05$)を認めたが、SUMD_P.T と神経心理学的検査との間で有意な相関は認めなかった。

3.4 考察

本研究の結果から、双極性障害寛解期において、主観的認知機能障害の重症度と現在の服薬による効果への自覚の乏しさが関連していることが示された。その一方で、主観的認知機能障害と、精神障害についての自覚および精神障害の社会的な結果についての自覚との間では有意な相関を認めなかった。また、COBRA は SUMD-J の全般的病識項目の合計点との間で有意な相関を認めなかったにも関わらず、現在の服薬による効果への自覚の乏しさとの間でのみ有意な相関を認めたことは、今後さらに主観的認知機能と病識との関連を検討する上で興味深い結果が得られた。

客観的認知機能障害と病識との関連については、WFT と現在の病識の合計点との間で有意な相関を認め、言語流暢性が高いほど現在の病識が乏しいことが示唆された。さらに、現在の精神障害についての自覚と言語流暢性、反応抑制、選択的注意、過去の精神障害についての自覚と即時短期記憶との間で有意な相関を認め、これらの項目はいずれも客観的認知機能障害が軽度であるほど病識が乏しいことが示唆された。しかし、現在の服薬による効果への自覚の乏しさは、神経心理学的検査のいずれの項目とも有意な相関を認めなかった。

本研究の結果からは、双極性障害寛解期における病識に関しては、主観的認知機能障害と比べ、客観的認知機能障害のほうが病識全般と関連する傾向があり、主観的認知機能障害はむしろ服薬による効果への自覚という、病識の中でもある特定の領域と関連する傾向があることが示唆された。

統合失調症と同様に、双極性障害寛解期における病識の乏しさが服薬アドヒアランス不良につながることが報告されており⁴¹、双極性障害においても病識を獲得することの重要性が認識され始めている。病識の中でも、服薬による効果への自覚が乏しい場合には服薬アドヒアランスが不良となることは容易に予想され、临床上もしばしば経験する。本研究の結果からは、主観的認知機能障害が重度であるほど、服薬による効果への自覚が乏しいことが示されており、間接的に服薬アドヒアランスに影響を与えている可能性も考えられる。今後は、双極性障害寛解期における服薬アドヒアランスの定量的な評価も行った上で、病識、主観的認知機能障害、客観的認知機能障害との関連を検討する必要があるものと考えられた。

第四章：双極性障害寛解期における主観的認知機能と事象関連電位 に関する検討

4.1 緒言

事象関連電位は、人の認知機能を客観的に観察・評価するために広く用いられている。被験者に種々の刺激を加えたり、精神作業を課したりすることによって脳に一過性の電位変動が発生するが、このうち、刺激が末梢の感覚受容器から大脳皮質の一時受容野に到達するまでに発生する電位を誘発電位と呼び、

刺激に対する直接的な反応と考えられている。また、刺激に関する認知処理によって発生する電位を事象関連電位（event-related potential；ERP）と呼び、予期、注意、知覚、検索、識別、意志決定、記憶といった認知過程に対応する大脳活動を反映すると考えられている⁴²。P300はSuttonらによって発見されたERP成分である⁴³。彼らは刺激の不確実さと誘発電位との関連について実験していた際に、第1刺激（手がかり刺激）を与えた後に第2刺激（テスト刺激）として音か光を提示し、それがどちらか予測させる課題を用いてERPを記録したところ、第2刺激がどちらであるかを知らされていない場合にだけ、潜時約300msecの大きな陽性電位が出現することを発見した⁴³。その後の研究で、P300は刺激による反応として発生する電位ではなく、認知処理によって生じる内因性の電位であると考えられるようになった⁴⁴。

P300成分について、統合失調症では、その振幅の減衰と潜時の延長が報告されており、特に振幅減衰が素因を反映するとの考えが多い⁴⁵。双極性障害のP300成分についても、振幅が減衰しているとするものが多く^{46,47}、潜時については延長するという見解で一致している^{46,47}。同じ事象関連電位のうちでもN1,P2,N2成分には健常者と差を認めないことから、双極性障害におけるP300成分についての所見は事象関連電位一般に共通するものではないと考えられている⁴⁶。また、Salisburyらは統合失調症と双極性障害のP300は頭皮上分布が異なっていることを示した⁴⁸。

双極性障害寛解期において、患者群では健常群と比べP300の振幅が低下していたという報告がある⁴⁹。この報告の中で、症候期と寛解期の患者間ではP300の振幅に有意差はなく、薬剤や精神病症状の既往等の臨床的背景情報とP300の振幅との間にも有意な相関は認めなかったと結論づけられている⁴⁹。このことから、P300は統合失調症と同様に、双極性障害においても素因を反映していることが示唆されている⁴⁹。

双極性障害における認知機能障害に関する素因としては、実行機能と精神運動機能の障害が報告されているが⁵⁰、P300の振幅減衰と客観的に評価された認知機能障害との関連についての報告は少なく、一定の見解が得られていない⁵¹。しかし、双極性障害患者において、P3aの振幅減衰が注意の転換の障害を示すという報告や⁵²、Fz領域でのP3aの振幅は、健常群と比べ大きく減衰しており、統合失調症群と比べても中等度に減衰しているという報告がある⁵³。そして、統合失調症と同様に双極性障害でも聴覚環境変化の検知に問題がある可能性が指摘されている⁵³。P300と神経心理学的検査との関連については、統合失調症では、P300の振幅と言語記憶および言語学習の間に有意な相関を認めたという報告がある⁵⁴。また、統合失調症患者においては、P3bの振幅減衰とFCQを用いて評価された主観的認知機能障害との間に有意な相関が認められているが⁵⁵、

双極性障害患者における主観的認知機能障害と P300 との関連についての報告はない。そこで今回、主観的認知機能障害が重度であるほど P300 の振幅が低下するという仮説を立てた上で、双極性障害寛解期の患者における P300 の振幅と客観的および主観的認知機能障害との関連についてそれぞれ検討を行った。

4.2 方法

4.2.1 対象

2014 年 9 月から 2015 年 8 月までに北海道大学病院精神科神経科に通院し、本研究の同意が得られた 33 名の患者を対象とした。33 名の患者のうち、DSM-5 で双極 I 型障害の患者 10 名、双極 II 型障害の患者 23 名であり、評価前の少なくとも 8 週間、寛解の基準を満たしていた。(HAM-D、YMRS それぞれ 7 点以下)。本研究は北海道大学病院自主臨床研究倫理委員会の承認を得て実施し、全例から文書による同意を得た上で実施した。また、本研究はヘルシンキ宣言に則った形で実施している。

4.2.2 評価尺度

- 1) COBRA 日本語版:主観的認知機能障害評価尺度である。

2) FCQ (The Frankfurt Complaint Questionnaire):非特異的だが、信頼性のある主観的認知機能障害評価尺度である。103 項目 2 件法で、日本語版の信頼性・妥当性が確認されている¹³。

4.2.3 神経心理学的検査

北海道大学病院精神科神経科において通常用いている認知機能検査バッテリーのうち以下の項目を用いた¹⁴。

a) Japanese Adult Reading Test 25 (JART25):漢字熟語の音読 25 語からなり、病前の IQ を推定することができる。

b) Wisconsin Card Sorting Test (WCST):慶応版のソフトを用いコンピュータで提示し、達成カテゴリー数と保続誤答数(Milner 型、Nelson 型)を測定する。実行機能を評価することができる。

c) Word Fluency Test (WFT):「し」「い」「れ」から始まる名詞をそれぞれ 1 分間産生させる。言語流暢性を評価することができる。

d) Continuous Performance Test (CPT):A-X CPT を刺激提示ソフトで制作したものを 7 分間施行する。注意の把持および運動速度を評価することができる。

e) Trail Making Test (TMT):A 版と B 版を施行し、各々の速度と両版の差を測定する。視覚処理および運動速度・実行機能を評価することができる。

f) Auditory Verbal Learning Test (AVLT):10 個の単語を提示して、即時再生と遅延再生 (30 分後) させる。近時および即時短期記憶を評価することができる。

g) Stroop Test (ST):24 個の色分けされたドットが印刷された図版と、24 個の色の名前が異なる色で書かれた図版を使用し、色の名前を出来るだけ早く答えるよう教示する。両版の時間差と誤答数を測定する。反応抑制および選択的注意を評価することができる。

この検査の施行には 60 分から 90 分程度を要するため、途中で数分の休憩を取りながら施行した。

4.2.4 事象関連電位

P300 を測定する際、本研究では oddball 課題を用いた。oddball 課題とは、被験者に識別可能な 2 種類の刺激 (例えば高音と低音) をランダムに提示し、一方の提示頻度を他方よりも少なくし (例えば高音を 20%、低音を 80%)、頻度の低い刺激が提示されたときに所定の反応を行わせる (例えばボタン押し) 課題である。提示頻度の低い刺激を標的刺激、提示頻度の高い刺激を標準刺激あるいは非標的刺激と呼ぶ。P300 は標的刺激に対して出現し、正中部 (Cz) で振幅が高く、一般に、頭頂部 (Pz) で最大となる。また、P300 は刺激開始後 250~500msec の間に出現する。さらに、本研究では、通常の oddball 課題の他

に 3 音 oddball 課題も施行した。これは、低頻度の標的刺激と高頻度の非標的刺激の他に、低頻度の新奇刺激（白色雑音など）を加えた 3 種類の音を用いるものである。課題としては、通常の oddball 課題と同様に、標的刺激に対して反応させ、新奇刺激は無視させるというものである。このとき、新奇刺激に対して P300 が発生し、これを P3a と呼ぶ。通常の oddball 課題で得られる P300(P3b) と比べて、潜時が短く、前頭部 (Fz)、正中部 (Cz) 優位に出現する⁵⁶。なお、P3a は前頭部の注意機能の指標、P3b はワーキングメモリの更新と解釈されている⁵⁷。

4.2.5 統計解析

統計解析には、SPSS for Windows—Version 24.0.を用いた。COBRA 日本語版、神経心理学的検査、事象関連電位との間の関連については、スピアマンの順位相関係数を用いて評価した。サンプルサイズが小さいため、Bonferroni の補正は行わないこととし、有意水準を 5%として統計解析を行った。

4.3 結果

対象患者は 33 名であり、主治医により DSM-5 で寛解していることが確認されている。平均年齢は 42.8 ± 10.4 歳であり、男性 12 名 (36.4%)、女性 21 名 (63.6%) で あ つ た 。

COBRA は 14.2 ± 7.8 、FCQ は 14.9 ± 10.6 であった。また、各部位における P300 の平均値のデータを測定した。

4.4 考察

主観的認知機能障害と事象関連電位との関連については、FCQ と正中部の P3b 平均振幅との間で有意な相関を認めており、主観的認知機能障害が重度であるほど、P3b 平均振幅が低下するという仮説を支持している。統合失調症患者

者で FCQ と P300 との関連を検討した研究では、主観的認知機能障害が強いほど、P3b の振幅が減衰していたと報告されており⁵⁵、双極性障害寛解期においても同様の結果が得られる可能性が本研究結果からも示唆された。COBRA と P3b 平均振幅との間では、有意差は認めないものの、FCQ と同様の傾向を示しており、今後は症例数を増やした上で再度検討する必要がある。また、興味深い点として、COBRA と前頭部 P3a 平均振幅との間で有意な相関を認めており、双極性障害寛解期においては、事象関連電位で検出される注意機能が保たれているほど、主観的認知機能障害を自覚しやすいことが示唆された。

客観的認知機能障害と事象関連電位との間では、言語記憶（近時短期記憶）と頭頂部の P3a および P3b 平均振幅との間で有意な相関を認めており、先行研究の結果と矛盾しない。しかし、ST RT と ST err が一部の領域の平均振幅と有意な相関を認めていることについては、反応抑制および選択的注意が低下しているほど一部の領域の平均振幅が保たれていることとなり、これまでの知見とは明らかに矛盾するため、多重比較の影響と考えられた。

COBRA と有意な相関を認めた前頭部の P3a 平均振幅については、神経心理学的検査のいずれの項目との間でも有意な相関を認めないことから、双極性障害寛解期においては、事象関連電位で検出される前頭部の注意機能に関しては、客観的認知機能と比べて主観的認知機能のほうがより関連が強い可能性が示唆された。

なお、本章はあくまでも予備的検討であるため、今後は症例数を増やした上で、再度検討を行う必要があるものと考えられた。

5 総括および結論

5.1 本研究から得られた知見

- ・ COBRA 日本語版の信頼性および妥当性が確認された。（第一章）
- ・ COBRA 日本語版は、客観的認知機能である TMT-A と相関する。（第一章）
- ・ COBRA 日本語版は、社会機能に関する QOL と関連する。（第二章）
- ・ 双極性障害寛解期における主観的認知機能障害は、現在の服薬による効果への自覚と関連する。（第三章）
- ・ 双極性障害寛解期における主観的認知機能障害は、事象関連電位の P300 平均振幅と関連する。（第四章）

5.2 本研究から得られた知見の意義

COBRA 日本語版を作成したことで、双極性障害寛解期における主観的認知機能障害を日本でも評価することが可能となった。実臨床でも簡便に使用可能で

あり、QOLや病識に着目する際にも診療の一助となり得る。また、双極性障害寛解期の主観的認知機能障害と事象関連電位との関連が示されたことで、統合失調症との差異に関するさらなる比較検討が可能となった。

5.3 今後の展望および課題

本研究を通して、双極性障害寛解期の主観的認知機能障害が、QOL、病識、事象関連電位など幅広い領域と関連していることが示唆された。しかし、双極性障害の主観的認知機能障害に関する知見は乏しいのが現状である。本研究の限界として、対象患者数が少ないこと、一施設で研究を行ったこと、大学病院であること等の理由から、外的妥当性が高いとは言えない点に注意が必要である。今回我々が作成した COBRA 日本語版が、臨床や研究等の多くの場面で使用されることに期待したい。

謝辞

当分野の教授久住一郎先生には、臨床的に意義深く、大変興味深い研究テーマを与えていただき、大学院での勉強や研究を支えていただきました。

当分野の准教授中川伸先生には、研究の遂行や基礎論文執筆時に多大な御支援・御指導を頂きました。

北海道大学保健センター准教授朝倉聡先生、当分野の講師賀古勇輝先生には、論文のみならず研究方法、発表方法など多岐にわたり御指導いただきました。

井上猛先生、田中輝明先生、仲唐安哉先生、三井信幸先生、藤井泰先生、清水祐輔先生、豊巻敦人先生、宮崎茜先生、中谷紫乃先生、森慧太郎先生には、

研究の進め方など折々に的確な御助言を頂きました。

ここに記して謝意を表します。

引用文献

- 1 川上, 憲. 【双極性障害】 双極性障害と社会 双極性障害の疫学. *こころの科学*, 18-21 (2007).
- 2 Hantouche, E. G. *et al.* Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J. Affect. Disord.* **50**, 163-173 (1998).
- 3 Tohen, M., Waternaux, C. M. & Tsuang, M. T. Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch. Gen. Psychiatry.* **47**, 1106-1111 (1990).
- 4 Colom, F. Achieving remission and recovery in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry.* **71**, e32 (2010).
- 5 Schretlen, D. J. *et al.* Neuropsychological functioning in bipolar disorder and schizophrenia. *Biol. Psychiatry.* **62**, 179-186 (2007).
- 6 Telford, R. & Worrall, E. P. Cognitive functions in manic-depressives:

- effects of lithium and physostigmine. *Br. J. Psychiatry* **133**, 424-428 (1978).
- 7 Depp, C. A. *et al.* Meta-Analysis of the Association Between Cognitive Abilities and Everyday Functioning in Bipolar Disorder. *Bipolar. Disord.* **14**, 217-226 (2012).
 - 8 Torres, I. J. *et al.* Relationship between cognitive functioning and 6-month clinical and functional outcome in patients with first manic episode bipolar I disorder. *Psychol. Med.* **41**, 971-982 (2011).
 - 9 住吉, 太. 【双極性障害の認知機能障害】 双極性障害における神経認知機能の障害. *精神科* **24**, 399-402 (2014).
 - 10 Martinez-Aran, A. *et al.* Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry*. **161**, 262-270 (2004).
 - 11 Summers, M., Papadopoulou, K., Bruno, S., Cipolotti, L. & Ron, M. A. Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychol. Med.* **36**, 1799-1809 (2006).
 - 12 Rosa, A. R. *et al.* Validity and reliability of a rating scale on subjective cognitive deficits in bipolar disorder (COBRA). *J. Affect. Disord.* **150**, 29-36 (2013).
 - 13 Musha, M., 1991. A Study on the Subjective Basic Symptoms of Schizophrenics using the Frankfurter Complaints Questionnaire Regarding basic subjective symptoms in schizophrenia. *Tohoku medical journal* 104:201—217,(1991)
 - 14 Toyomaki, A. *et al.* Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. **32**, 95-99 (2008).
 - 15 Inada, T. & Inagaki, A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry. Clin. Neurosci.* **69**, 440-447 (2015).
 - 16 Svendsen, A. M., Kessing, L. V., Munkholm, K., Vinberg, M. & Miskowiak, K. W. Is there an association between subjective and objective measures of cognitive function in patients with affective disorders? *Nord. J. Psychiatry*. **66**, 248-253 (2012).
 - 17 Miskowiak, K., Vinberg, M., Christensen, E. M. & Kessing, L. V. Is there a difference in subjective experience of cognitive function in patients with unipolar disorder versus bipolar disorder? *Nord. J. Psychiatry*. **66**, 389-395 (2012).
 - 18 Demant, K. M., Vinberg, M., Kessing, L. V. & Miskowiak, K. W.

Assessment of subjective and objective cognitive function in bipolar disorder: Correlations, predictors and the relation to psychosocial function. *Psychiatry Res.* **229**, 565-571 (2015).

19 Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L. & van Os, J. A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta. Psychiatr. Scand.* **123**, 190-205 (2011).

20 Schouws, S. N., Stek, M. L., Comijs, H. C., Dols, A. & Beekman, A. T. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: a follow-up study. *Bipolar. Disord.* **14**, 749-755 (2012).

21 Basso, M. R., Lowery, N., Neel, J., Purdie, R. & Bornstein, R. A. Neuropsychological impairment among manic, depressed, and mixed-episode inpatients with bipolar disorder. *Neuropsychology* **16**, 84-91 (2002).

22 Martinez-Aran, A. *et al.* Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar. Disord.* **6**, 224-232 (2004).

23 Michalak, E. E., Yatham, L. N. & Lam, R. W. Quality of life in bipolar disorder: a review of the literature. *Health. Qual. Life. Outcomes.* **3**, 72 (2005).

24 Anaya, C. *et al.* Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life. *Acta. Psychiatr. Scand.* **133**, 386-398 (2016).

25 Arbuckle, R. *et al.* The psychometric validation of the Sheehan Disability Scale (SDS) in patients with bipolar disorder. *Psychiatry. Res.* **165**, 163-174 (2009).

26 Endicott, J., Paulsson, B., Gustafsson, U., Schioler, H. & Hassan, M. Quetiapine monotherapy in the treatment of depressive episodes of bipolar I and II disorder: Improvements in quality of life and quality of sleep. *J. Affect. Disord.* **111**, 306-319 (2008).

27 Jensen, J. H. *et al.* Optimising screening for cognitive dysfunction in bipolar disorder: Validation and evaluation of objective and subjective tools. *J. Affect. Disord.* **187**, 10-19 (2015).

28 吉田, 卓. *et al.* Sheehan Disability Scale(SDISS)日本語版の作成と信頼性および妥当性の検討. *臨床精神薬理* **7**, 1645-1653 (2004).

29 Fukuhara, S., Ware, J. E., Jr., Kosinski, M., Wada, S. & Gandek, B. Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J. Clin. Epidemiol.* **51**, 1045-1053 (1998).

- 30 Fukuhara, S., Bito, S., Green, J., Hsiao, A. & Kurokawa, K. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J. Clin. Epidemiol.* **51**, 1037-1044 (1998).
- 31 Suzukamo, Y. *et al.* Validation testing of a three-component model of Short Form-36 scores. *J. Clin. Epidemiol.* **64**, 301-308 (2011).
- 32 Demant, K. M., Vinberg, M., Kessing, L. V. & Miskowiak, K. W. Assessment of subjective and objective cognitive function in bipolar disorder: Correlations, predictors and the relation to psychosocial function. *Psychiatry. Res.* **229**, 565-571 (2015).
- 33 Shad, M. U. *et al.* Insight and neurocognitive functioning in bipolar subjects. *Compr. Psychiatry.* **56**, 112-120 (2015).
- 34 David, A. S. Insight and psychosis. *The British journal of psychiatry : J. Ment. Sci.* **156**, 798-808 (1990).
- 35 Amador, X. F. *et al.* Assessment of insight in psychosis. *Am. J. Psychiatry.* **150**, 873-879 (1993).
- 36 David, A. S. Illness and insight. *Br. J. Hosp. Med. (Lond).* **48**, 652-654 (1992).
- 37 McEvoy, J. P. *et al.* Insight and the clinical outcome of schizophrenic patients. *J. Nerv. Ment. Dis.* **177**, 48-51 (1989).
- 38 McEvoy, J. P. *et al.* Common sense, insight, and neuropsychological test performance in schizophrenia patients. *Schizophr. Bull.* **22**, 635-641 (1996).
- 39 Shad, M. U. & Keshavan, M. S. Neurobiology of insight deficits in schizophrenia: An fMRI study. *Schizophr. Res.* **165**, 220-226 (2015).
- 40 酒井, 佳., 金, 吉., 秋山, 剛. & 栗田, 広. 精神障害無自覚度評定尺度日本語版(SUMD-J)の信頼性と妥当性の検討. *精神医学* **44**, 491-500 (2002).
- 41 Ramachandran, A. S., Ramanathan, R., Praharaj, S. K., Kanradi, H. & Sharma, P. S. A Cross-sectional, Comparative Study of Insight in Schizophrenia and Bipolar Patients in Remission. *Indian. J. Psychol. Med.* **38**, 207-212 (2016).
- 42 Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C. & Winter, A. L. CONTINGENT NEGATIVE VARIATION: AN ELECTRIC SIGN OF SENSORIMOTOR ASSOCIATION AND EXPECTANCY IN THE HUMAN BRAIN. *Nature* **203**, 380-384 (1964).
- 43 Sutton, S., Braren, M., Zubin, J. & John, E. R. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science (New York, N.Y.)* **150**, 1187-1188

(1965).

44 Donchin, E., Miller, G. A. & Farwell, L. A. The endogenous components of the event-related potential--a diagnostic tool? *Prog. Brain. Res.* **70**, 87-102 (1986).

45 Ford, J. M. *et al.* The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **90**, 214-228 (1994).

46 O'Donnell, B. F., Vohs, J. L., Hetrick, W. P., Carroll, C. A. & Shekhar, A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* **53**, 45-55 (2004).

47 Salazar-Fraile, J. *et al.* Recall and recognition confabulation in psychotic and bipolar disorders: evidence for two different types without unitary mechanisms. *Compr. Psychiatry.* **45**, 281-288 (2004).

48 Salisbury, D. F., Shenton, M. E. & McCarley, R. W. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis. *Biol. Psychiatry.* **45**, 98-106 (1999).

49 Fridberg, D. J. *et al.* Relationships between auditory event-related potentials and mood state, medication, and comorbid psychiatric illness in patients with bipolar disorder. *Bipolar. Disord.* **11**, 857-866 (2009).

50 Antila, M. *et al.* Heritability of cognitive functions in families with bipolar disorder. *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* **144b**, 802-808 (2007).

51 Andersson, S., Barder, H. E., Hellvin, T., Lovdahl, H. & Malt, U. F. Neuropsychological and electrophysiological indices of neurocognitive dysfunction in bipolar II disorder. *Bipolar. Disord.* **10**, 888-899 (2008).

52 Friedman, D., Cycowicz, Y. M. & Gaeta, H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **25**, 355-373 (2001).

53 Jahshan, C. *et al.* Cross-diagnostic comparison of duration mismatch negativity and P3a in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar. Disord.* **14**, 239-248 (2012).

54 Kim, M. S. *et al.* Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry. Res.* **123**, 109-123 (2003).

55 Pallanti, S., Quercioli, L. & Pazzagli, A. Basic symptoms and P300 abnormalities in young schizophrenic patients. *Compr. Psychiatry.* **40**,

363-371 (1999).

56 Squires, N. K., Squires, K. C. & Hillyard, S. A. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **38**, 387-401 (1975).

57 前川, 敏., 鬼塚, 俊. & 神庭, 重. 【精神疾患の臨床神経生理学的研究の最新知見】 双極性障害の臨床神経生理学的研究. *臨床精神医学* **37**, 1295-1302 (2008).

参考資料

1. COBRA 日本語版
2. FCQ
3. HAM-D
4. YMRS
5. SDS
6. SF-36v2
7. SUMD-J