

厚生労働科学研究費

(こころの健康科学研究事業)

統合失調症の基本障害に基づいた診断装置の実用化
に関する研究

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小島卓也

平成17年4月

目 次

I. 総括研究報告

- 統合失調症の基本障害に基づいた診断装置の実用化に関する研究 1
小島 卓也

II. 分担研究報告

1. 統合失調症の診断装置と脳の形態学的変化に関する研究 17
倉知 正佳
2. 非定型精神病の客観的診断基準作成に関する研究 23
林 拓二
3. 統合失調症診断装置の精度向上に関する研究 26
松島 英介
4. 統合失調症診断装置を用いた認知機能障害に関する研究 28
川原 隆造
5. 統合失調症の基本障害に基づいた診断装置の実用化に関する研究 29
前田 久雄
6. 統合失調症診断装置を用いた脳機能および脳形態異常に関する研究 34
大久保 善朗
7. 統合失調症診断装置を用いた若年発症統合失調症に関する研究 37
平安 良雄

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 38

IV. 研究成果の刊行物・別刷 43

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

総括研究報告書

統合失調症の基本障害に基づいた診断装置の実用化

主任研究者 小島卓也 日本大学医学部 教授

要旨

多用途の統合失調症診断装置2台（12月下旬）、臨床応用に限定した普及型2台（3月中旬）を作成し、分担研究者に配置した。統合失調症患者96名、気分障害患者29名、健常対照者55名を対象に本装置で探索眼球運動の自動測定・解析および診断を行った。統合失調症を統合失調症と判別した判別率（感受性）は73%、非統合失調症を非統合失調症と判別した判別率（特異性）は77.4%であり、本装置の臨床応用は可能と判定した。普及型装置の操作性、機動性も十分であった。反応的探索スコア（RSS）類似課題時の脳代謝をfMRIで記録し、健常者に比し統合失調症者では右前帯状回のみで視床の賦活はなく、回路網の形成が不十分であった。統合失調症および統合失調症型障害のRSSの値は統合失調症<統合失調症型障害<健常対照の順であった。また、RSSは右頭頂眼野、右前頭眼野、右下前頭回の体積と相関した。統合失調症及び探索眼球運動が測定されている家系を用い、関連研究を行い、6番染色体GRIK2遺伝子において関連が示唆された。

倉知正佳 富山医科薬科大学 精神神経医学教室 教授

林 拓二 京都大学大学院医学研究科 脳病態生理学講座 教授

松島英介 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 心療・緩和医療学分野 助教授

川原隆造 鳥取大学医学部 精神行動医学分野 教授

前田久雄 久留米大学医学部 神経精神医学教室 教授

大久保善朗 日本医科大学 精神医学教室 教授

平安良雄 横浜市立大学医学部 精神医学教室 教授

A 目的

統合失調症の診断は、心理学的な面接により把握された症状の組み合わせによって行われ、成因的な所見（遺伝因、素因、環境因）

や症状の基盤にある基本障害あるいは認知機能障害などについては考慮されていない。したがって本来疾患として重要なこれらの要件を、種々の程度に有する様々な統合失調

症が混在しており、この異種性が分子遺伝学的研究結果の不一致をもたらし、新たな研究や臨床の発展を阻害する一因子となっている。これらを解決するために、①高い判別率を有し、②臨床および精神病理学的成果を反映し、③中枢神経回路網の特有な形態的・機能的異常と相関し、④臨床遺伝学および分子遺伝学的基盤を備えた心理・生物学的マーカーを用いた診断装置が望まれる。本研究では以上のような特性を持つ探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置を開発し、実用化に向けてデータベースを作成し、普及型装置を完成させる。これによって中核的な統合失調症（統合失調症全体の約75%）を客観的・自動的に診断することができ、均質な統合失調症を抽出し、分子遺伝学的研究、ヒトを用いた生物学的研究、臨床的研究の発展に貢献し、さらに治療薬の開発を促進し、予防法を提供することを目的とする。

B 方法

1. 探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置のデータベースの作成

（小島、松島、倉知、林、前田、大久保、平安、川原）

- 1) 対象および診断：各施設（8施設）で統合失調症、気分障害、健常者各20名およびその他の疾患について記録・診断する。（全班員）
- 2) データベースの作成：2年間の全施設の統合失調症、気分障害、健常者各300名、その他の疾患各60名の診断結果、DSM-IV診断、臨床情報を整理し、データベースを作成する。

2. 診断装置の妥当性の検討：本装置による全症例の診断結果とDSM-IV診断との関係、

臨床情報との関係を調べ、本診断システムの有用性と限界についてまとめる（小島、松島）。

3. 普及型の統合失調症診断装置の完成と医療機器としての申請

普及型の装置と装備するデータベースを完成させ、医療機器として申請する（小島、松島）。

倫理的配慮について

この研究に参加する各施設においては倫理委員会にそれぞれ研究計画を提出し承認を得た上で行う。各被験者には研究の目的・方法を示し、十分な説明をした上で書面により同意を得た被験者のみを対象とする。個人のプライバシーを守るために、データは個人名をつけず、番号で表し、保管庫で厳重に管理する。また遺伝カウンセリングを希望する場合においては対応できるような体制を組む。

C 結果

1. 探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置およびデータベースの作成（平安、川原、前田、大久保、倉知、林、松島、小島）

統合失調症診断装置に用いている指標の一つは、標的図と一部異なった図を見せ、標的図との異同を質問した後に「他に違いはありませんか」と念押しの質問をし「ありません」と答えたあとの注視点の動き、すなわち反応的探索スコア（RSS）である。これは自己の行動の吟味確認を表し、自己監視機能を示している。もう一つは「後で描いてもらいますのでよくみてください」と指示した後の注視点の運動数や移動距離である。これは外界に対する積極的な関与の仕方を表している。これらの視覚性認知機能を表す2つの指標を用いた判別式

で統合失調症を非統合失調症から判別している。とくに RSS が遺伝的素因を反映し、生理学的な基盤も明らかになってきた。本研究の目的は日常臨床に使いやすい診断装置の開発で、検査開始後約 10 分位で終わり、被検者に負担のかからない検査を目指し、ほぼ自動化した検査である。委託先の nac 社と何回も打ち合わせし、ハードおよびソフトの修正を経て平成 16 年 12 月～平成 17 年 3 月にかけて装置を作成し、分担研究者に配置した。各施設で装置に慣れてもらい症例の収集に入ったところである。本研究については各施設で倫理委員会に研究計画書を提出し審査を経てから行い、被験者に書面にて同意を得てから行っている。

現在までの結果では、統合失調症患者 96 名、気分障害患者 29 名、健常対照者 55 名を対象に本装置で眼球運動の自動判定・解析および診断を行った。感受性 73%、特異性 77.4%であった、非統合失調症のなかでは、気分障害は 72.4%、健常対照は 80.0%であった（松島、小島）。

2. 機能的磁気共鳴診断装置 (fMRI) を用いた神経回路の研究

RSS 類似課題時には健常者では両側視床（後部）と左内側前頭葉が賦活され、回路網の形成がみられたが、統合失調症では右前帯状回の賦活は得られたが視床の賦活はみられず、回路形成が不十分と考えられた。（小島ら）。大久保らは言語課題を用いて言語の聴覚処理に関わっている左前頭前野－左上側頭回－右上側頭回の神経ネットワークの機能低下を認めた。

3. MRI を用いた統合失調症および統合失調症型障害の形態変化

RSS の値は、統合失調症<統合失調型障害<健常対照の順であり、総移動距離も統合失調症<統合失調型障害<健常対照の順であった。RSS は形態学的には右頭頂眼野、右前頭眼野、右下前頭回の体積と相関していた。

一方、統合失調症では両側下前頭回の萎縮がみられたが、統合失調症型障害では左下前頭回のみで右下前頭回の萎縮はみられなかった（倉知ら）。一方、大久保らは統合失調症の両側下側頭回、両側上側頭回、および両側前部帯状回で体積減少を認めるとともに、年代の上昇に伴い体積減少範囲の拡大を認めた。

4. 探索眼球運動を用いた分子遺伝学的研究

統合失調症および探索眼球運動が測定されている 16 家系（日本人）、52 家系（中国人）合計 274 人、健常対照 462 人を対象に関連研究を行い、6 番染色体 GRK2 遺伝子において関連が示唆されたこの遺伝子はカイニン酸型グルタミン酸受容体サブタイプ 2 型と関連している（小島、有波ら）。

D 考察

1. 探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置およびデータベースの作成

各施設への装置の配置が年度末になってしまい症例の収集が不十分であったが、得られた判別結果、感受性 73%、特異性 77.4%は、これまでの感受性約 75%、特異性約 80%に合致する数値と考える。判別率がやや低かったのは、今回の対象患者に中核型統合失調症患者がやや少なかったと考えることができる。今後多数例についての検討が必要である。

ったと考えることができる。今後多数例についての検討が必要である。

2. 機能的磁気共鳴診断装置 (fMRI) を用いた神経回路の研究

内側前頭葉は前帯状回とともに自己モニタリングと関連すると指摘されている。健常者および統合失調症でこれらの領域が賦活されたが、健常者ではさらに視床が賦活され、内側前頭葉—視床という回路網が形成されていたが統合失調症では回路形成がみられなかった。視床はこれまで比較照合課題やアンチサッケイド課題でいずれも健常者で賦活されたが、統合失調症でみられないという結果とも一致していた。

3. MRI を用いた統合失調症および統合失調症型障害の形態変化

統合失調症型障害の RSS の値は、統合失調症と健常対照の間に位置しており、総移動距離も同様の順序であった。このことは統合失調症型障害が脆弱性素因の一部を反映していることを示していた。RSS は形態学的には右頭頂眼野、右前頭眼野、右下前頭回の体積と相関していた。一方、統合失調症では両側下前頭回の萎縮がみられたが、統合失調症型障害では左下前頭回のみで右下前頭回の萎縮はみられず、形態的变化と RSS の結果から統合失調症と統合失調症型障害の差違を説明可能であった (倉知ら)。

一方、大久保らは統合失調症の両側下側頭回、両側上側頭回、および両側前部帯状回で体積減少を認めるとともに、年代の上昇に伴い体積減少範囲の拡大を認めた。これは脳萎縮の進行性的変化を示唆していた。

E 結論

自動診断装置を完成し、73.0%の感受性と77.4%の特異性で判別し、これまでと同様の結果を得て臨床応用可能と考えた。RSS の中枢回路として内側前頭葉—視床、右下前頭回の重要性が示唆された。統合失調症、RSS と6番染色体 GRIK2 遺伝子において関連が示唆された。

F 健康危険情報

なし。

G 研究発表

1. 論文発表

小島、松島

1. Kojima T, Matsushima E, Nakajima K, Obayashi S, Ohta K, Onda H: Eye movements in schizophrenia - Relationships among eye movements under closed-eye, pursuit, and exploratory conditions. *Psychiatry Research*. in press.
2. Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K, Taira M, Kojima T: Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res*. 31(2): 147-55. 2004
3. Ohtsuki T, Tanaka S, Ishiguro H, Noguchi E, Arinami T, Tanabe E, Yara K, Okubo T, Takahashi S, Matsuura M, Sakai T, Muto M, Kojima T, Matsushima E, Toru M, Inada T : Fairlure to find association

- between PRODH deletion and schizophrenia : population screening using simple PCR method:Schizophrenia Reaerch:67 (1) :111-113: 2004
4. Yu SY, Takahashi S, Arinami T, Ohkubo T, Nemoto Y, Tanabe E, Fukura Y, Matsuura M, Han YH, Zhou RL, Shen YC, Matsushima E, Kojima T. : Mutation screening and association study of the beta-adrenergic receptor kinase 2 gene in schizophrenia families.Psychiatry Res.125(2):95-104.2004
 5. 根本安人、松田哲也、松浦雅人、本下眞依、大久保起延、大久保博美、鈴木正泰、鹿中紀子、松島英介、小島卓也 : 探索眼球運動の神経機構—反応的探索スコア類似課題遂行時の脳賦活部位の検討— : 日大医学雑誌 : 63 : 352-359 : 2004
 6. 小島卓也、大久保起延、大久保博美、鹿中紀子、根本安人、鈴木正泰、松田哲也、本下眞依、松島英介、松浦雅人 : 統合失調症の基本障害と眼球運動異常 : 脳と精神の医学 : 15(4) : 421-426 : 2004
 7. 福良洋一、田邊英一、屋良一夫、大久保博美、高橋栄、小島卓也:探索眼球運動を用いた統合失調症患者と非統合失調症患者の判別 : 日大医学雑誌 : 63(5) : 216-222 : 2004.05
 8. 松浦雅人、松田哲也、大久保起延、大久保博美、根本安人、松田玲子、鹿中紀子、小島卓也、福本麻衣、松島英介、泰羅雅登 : 精神医療における脳イメージングの可能性 統合失調症の眼球運動異常の機能的 MRI 研究 : 精神神経学雑誌 106(7) : 906-909,2004.07
 9. 小島卓也 : ゲノム研究に役立つ高次脳機能テストバッテリー 統合失調症(探索眼球運動・追跡眼球運動) : 分子精神医学 4(3) : 232-237 : 2004.07
 10. 小島卓也 : 【精神障害の臨床】目で見える精神医学 脳科学の最前線 統合失調症の分子病態 : 日本医師会雑誌 131(12) S6-S8 : 2004.06
- 介知
- 1) Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Matsui M, Yamashita I, Chitnis XA, McGuire PK, Seto H, Kurachi M: Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 254: 406-414, 2004.
 - 2) Matsui M, Sumiyoshi T, Kato K, Yoneyama E, Kurachi M: Neuropsychological profile in patients with schizotypal personality disorder or schizophrenia. Psychological Report 94: 387-397, 2004.
 - 3) Nakamura K, Kawasaki Y, Suzuki M, Hagino H, Kurokawa K, Takahashi T, Niu L, Matsui M, Seto H, Kurachi M: Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional MRI to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. Schizophrenia Bulletin 30: 393-404, 2004.
 - 4) Niu L, Matsui M, Zhou S-Y, Hagino H, Takahashi T, Yoneyama E, Kawasaki

- Y, Suzuki M, Seto H, Ono T, Kurachi M: Volume reduction of the amygdala in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 132: 41-51, 2004.
- 5) Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M: Effect of orthography on the verbal fluency performance in schizophrenia: Examination using Japanese patients. *Schizophrenia Research* 69: 15-22, 2004.
 - 6) Sumiyoshi T, Tsunoda M, Uehara T, Itoh H, Tanaka K, Sumiyoshi C, Kurachi M: Enhanced locomotor activity in rats with excitotoxic damage of the entorhinal cortex, a neurodevelopmental animal model of schizophrenia: Behavioral and in vivo microdialysis studies. *Neuroscience Letters* 364: 124-129, 2004.
 - 7) Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Takahashi T, Kawasaki Y, Nohara S, Yamashita I, Matsui M, Seto H, Kurachi M: Volume reduction of the right anterior limb of the internal capsule in patients with schizotypal disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* 130: 213-225, 2004.
 - 8) Suzuki M, Hagino H, Nohara S, Zhou S, Kawasaki Y, Takahashi T, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M: Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cerebral Cortex* 15: 187-193, 2005.
 - 9) Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Niu L, Takahashi T, Kawasaki Y, Matsui M, Seto H, Ono T, Kurachi M: Morphological brain changes associated with Schneider's first rank symptoms in schizophrenia: an MRI study. *Psychological Medicine* 35: 549-560, 2005.
 - 10) Takahashi T, Suzuki M, Hagino H, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Nohara S, Nakamura K, Yamashita I, Seto H, Kurachi M: Bilateral volume reduction of the insular cortex in patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 131: 185-194, 2004.
 - 11) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Kawasaki Y, Yamashita I, Nohara S, Nakamura K, Seto H, Kurachi M: Lack of normal gender differences of the perigenual cingulate gyrus in schizophrenia spectrum disorders: a magnetic resonance imaging study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 254: 273-280, 2004.
 - 12) Uehara T, Sumiyoshi T, Itoh H, Kurachi M: Enhancement of dopamine synthesis in the amygdala of rats with excitotoxic lesions of the left entorhinal cortex: an in vivo microdialysis study. *Neuroscience Letters* 356: 21-24, 2004.
 - 13) Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Nohara S, Yamashita I, Matsui M, Kurachi M: Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: An analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. *Schizophrenia Research* (in press).
 - 14) Takahashi T, Suzuki M, Zhou S-Y, Hagino H, Tanino R, Kawasaki Y, Nohara S, Yamashita I, Seto H, Kurachi M: Volumetric MRI study of the short and long insular cortices in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press).

- 15) Tsunoda M, Kawasaki Y, Matsui M, Tonoya Y, Hagino H, Suzuki M, Seto H, Kurachi M: Relationship between exploratory eye movements and brain morphology in schizophrenia spectrum patients: voxel-based morphometry of three-dimensional magnetic resonance imaging. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (in press).
- 16) 米澤峰男, 松井三枝, 倉知正佳: 前頭葉の酸素化・脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化の予備的検討. *精神医学*, 46: 993-996, 2004.
- 17) 倉知正佳, 川崎康弘, 鈴木道雄: 統合失調症の病態形成: 側頭—前頭 2 段階発症仮説. *精神神経学雑誌*, 106: 1180-1185, 2004.
- 18) 鈴木道雄, 高橋努, 川崎康弘, 倉知正佳: 統合失調症脳の構造的変化. *臨床精神薬理*, 7: 321-330, 2004.
- 19) 鈴木道雄, 住吉太幹, 倉知正佳: 統合失調症の病態解明-富山医科薬科大学における取り組み-脳と精神の医学, 15: 353-359, 2004

川原

1. ハノイの塔課題を用いた統合失調症患者の問題解決能力の検討. *米子医学雑誌* 56(2):61-71, 2004

前田

1. 前田久雄, 森田喜一郎: 統合失調症の情動認知障害の認知神経科学—久留米大学における取り組みを中心に—脳と精神の医学 2004; 15(2): 223-30
2. Ueno T, Morita K, Shoji Y, Yamamoto M, Maeda H: Recognition of facial expression and visual P300 in schizophrenic patients: Differences between paranoid type patients and

nonp-paranoid patients. *Psychiat Clin Neurosci* 2004; 58 (6) : 585-92.

3. 森田喜一郎, 富田克, 西浦佐知子, 山本寛子, 井上雅之, 小路純央, 前田久雄: 表情写真のランダム反復表示における探索眼球運動: 統合失調症と健常者との比較検討. *臨床脳波*, 2004; 46(4) : 211-7.
4. 森田喜一郎, 渡辺レイ子, 重森稔, 徳富孝志, 小路純央, 富田克, 西浦佐知子, 山本寛子, 前田久雄: 生物学的評価および生活就労能力評価による脳外傷後高次機能障害者の認知機能の特徴—健常者との比較検討—. *神経外傷* 2004; 27: 105-10.

大久保

1. Matsuura M, Adachi N, Muramatsu R, Kato M, Onuma T, Okubo Y, Oana Y, Hara T: Intellectual Disability and Psychotic Disorders of Adult Epilepsy. *Epilepsia* 46: 2005 (in press)
2. Yahata N., Takahashi H., Okubo Y: Pharmacological modulations on the Human cognitive processes: an fMRI study. *J Nippon Med Sch.* 72(1):2-3, 2005
3. Takahashi H., Yahata N., Koeda M., Matsuda T., Asai K., Okubo Y: Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study. *NeuroImage.* 23: 967- 74, 2004
4. Takahashi H., Koeda M., Oda K., Matsuda T., Matsushima E.,

- Matsuura M., Asai K., Okubo Y: An fMRI study of differential neural response to affective pictures in schizophrenia. *NeuroImage*. 22: 1247-1254, 2004
5. Matsuura M, Adachi N, Oana Y, Okubo Y, Kato M, Nakano T, Takei N: A polydiagnostic and dimensional comparison of epileptic psychoses and schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res* 69:189-201, 2004
 6. Shirahama Y., Ohta, K., Takashima A., Matsushima E., Okubo Y: Magnetic brain activity elicited by visually presented symbols and Japanese characters. *Neuroreport* 15(5):771-775, 2004
- 林
1. 深津尚史、深津栄子、安藤琢弥、鈴木滋、兼本浩祐、林拓二：データマイニングによる非統合失調症性精神病群の幻聴所見の検討—満田の非定型精神病からの考察。精神医学, 46:1307-1315, 2004
 2. 林拓二：非定型精神病に関する最近の研究. 精神経誌, 106:1056-1063, 2004
 3. 須賀英道：非定型精神病の臨床単位としての有用性について—20年以上の長期経過から見た予後予測. 第24回日本精神科診断学会抄録集、2004.
 4. 林拓二：現代精神医学における非定型精神病の意義、シンポジウムによせて. 精神経誌、106:336-337, 2004.
 5. 須賀英道：非定型精神病の生物学的研究. 精神経誌、106:349-355, 2004.
 6. 山岸洋：非定型精神病の概念について—クレペリン・ヤスパースの世紀の遺物？精神経誌、106:338-341, 2004.
 7. 林拓二、村井俊哉、岡田俊、坂上優：京都大学精神医学教室での生物学的研究. 脳と精神の医学、15: 196-201, 2004
 8. 林拓二：分裂感情障害および非定型精神病. 専門医をめざす人の精神医学(山内俊雄、小島卓也、倉知正佳・編). pp388-393, 医学書院、東京、2004
2. 学会発表
特別講演、シンポジウム等
小島、松島
1. 小島卓也：統合失調症の基本障害と眼球運動異常：第34回日本神経精神薬理学会・第26回日本生物学的精神医学会合同年会：東京：2004.7.21-23
 2. Matsushima E, Kojima T : Exploratory Eye Movements As A Marker of Schizophr : 2004 世界生物学的精神医学会アジア太平洋会議: Seoul, Korea: 2004. 7. 9-11
 3. 小島卓也：統合失調症の客観的診断と生物学的基盤：第100回日本精神神経学会総会：札幌, 2004.5.20-22
 4. Kojima T, Takahashi S, Fukura Y, Tanabe E, Ohkubo T, Ohkubo H, Arinami T : Exploratory eye movements and genetics for schizophrenia. : World Federation of Societies of Biological Psychiatry International Congress of Biological Psychiatry : Sydney : 2004.2

5. Matsuura M, Matsuda T, Ohkubo T, Ohkubo H, Kojima T: Voluntary eye movements abnormalities and functional MRI study of schizophrenia: World Federation of Societies of Biological Psychiatry International Congress of Biological Psychiatry: Sydney, 2004.2
6. 松島英介: 眼球運動 up to date – 眼球運動から見た脳機能. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11.17-19

前田

1. Morita K: Functional brain imaging can reveal the neurobiological basis for CBT-impact of psychosocial treatment on cognitive function of patients with psychiatric disorders. World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies 2004, 2004. 7 (Kobe, Japan)

一般演題

小島、松島

1. 本下 (福本) 眞衣、松田哲也、大久保博美、大久保起延、松田玲子、鹿中紀子、根本安人、松島英介、松浦雅人、泰羅雅登、小島卓也: fMRI と眼球運動空間遅延反応課題による統合失調症のワーキング・メモリ障害の検討. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11.17-19
2. 鹿中紀子, 松田哲也, 野田雄二, 松島英介, 松浦雅人, 小島卓也: 年次変化に対する注意機能の発達 CPT 課題を

用いて. 第 34 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2004.11.17-19

3. 根本安人、小島卓也、鈴木正泰、安芸竜彦、松浦雅人、大久保起延、大久保博美、松島英介、倉知正佳、林拓二: 探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置の開発: 第 100 回日本精神神経学会総会: 札幌: 2004.5.20-22
4. 福本眞依、松田哲也、大久保博美、大久保起延、松浦雅人、松田玲子、鹿中紀子、根本安人、松島英介、泰羅雅登、小島卓也: 各種眼球運動運動を用いた統合失調症とてんかん性精神病の fMRI 研究. 第 6 回ヒト脳機能マッピング学会, 東京, 2004.3
5. Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Nemoto Y, Kanaka N, Hukamoto M, Matsushima E, Taira M, Noda Y, Kojima T: The brain activation maps using fMRI during reflexive saccades and antisaccades in schizophrenia: The Japanese Journal of Physiology: 54:191:2004
6. Matsushima E, Kojima T, Kurachi M, Hayashi T: Eye Movements as a discriminator for schizophrenia: World Federation of Societies of Biological Psychiatry International Congress of Biological Psychiatry: Sydney: 2004.2
7. Kojima T: Eye Movements and gene for schizophrenia: World Federation of Societies of Biological Psychiatry International Congress of Biological Psychiatry Pre-Congress

倉知

- 1) Kawasaki Y., Suzuki M., Nohara S., Hagino H., McGuire P., and Kurachi M. : Anomalous cerebral structural asymmetry in patients with schizophrenia demonstrated by voxel-based morphometry. The 24th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), 2004, 6, Paris.
- 2) Kurachi M., Suzuki M., Kawasaki Y., Matsui M. : Pathogenesis of schizophrenia: Temporo-frontal two-step hypothesis. In Symposium "Brain imaging in adolescents and first-break patients with schizophrenia"; The 24th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), 2004, 6, Paris.
- 3) Matsui M., Kato K., Yuuki H., and Kurachi M. : Impairment of memory organization in patients with schizophrenia spectrum disorder. 32nd Annual International Neuropsychological Society Conference, 2004, 2, Baltimore.
- 4) Matsui M., Sumiyoshi T., Yuuki H., Kato K., and Kurachi M. : A breakdown of event schemas in patients with schizophrenia: an examination of their script for shopping at supermarket. 5th Tsukuba International Conference on Memory, 2004, 3, Tsukuba.
- 5) Matsui M., Sumiyoshi T., Kato K., Yuuki H., and Kurachi M. : Impairment of event schema in patients with schizophrenia. Oral session, 27th Mid-Year Meeting of International Neuropsychological Society, 2004, 7, Brisbane.
- 6) Matsui M., Sumiyoshi T., Kato K., Yuuki H., and Kurachi M. : Characteristics on everyday cognition in patients with schizophrenia. Symposia, World Congress of Behavioral and Cognitive Therapies, 2004, 7, Kobe.
- 7) Matsui M., Sumiyoshi T., Yuuki H., Kato K., and Kurachi M. : Impairment of event schema in patients with schizophrenia: an examination of their script for shopping at supermarket. 24th Annual Conference of National Academy of Neuropsychology, 2004, 11, Seattle.
- 8) Nishiyama S., Matsui M., Taniguchi S., and Kurachi M. : Neural mechanism for selective impairment of reading following occipital lobe damage, 27th Mid-Year Meeting of International Neuropsychological Society, 2004, 7, Brisbane.
- 9) Sumiyoshi T. and Meltzer H.Y. : Plasma levels of amino acids: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment of psychiatric disorders. In Symposium "Homocysteine in Schizophrenia" ; The 24th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), 2004, 6, Paris.
- 10) Sumiyoshi T., Roy A., Kim C.-H., Jayathilake K., Lee M.A., Sumiyoshi C., and Meltzer H.Y. : Prediction of changes in memory performance by plasma homo-vanillic acid levels in clozapine-treated patients with schizophrenia. World Psychiatric Association International Congress – Treatments in Psychiatry: an update, 2004, 11, Florence, Italy.

- 11) Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Niu L., Kawasaki Y., Takahashi T., Matsui M., and Kurachi M.: Brain abnormalities associated with Schneider's first rank symptoms in schizophrenia. The 24th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), 2004, 6, Paris.
- 12) Suzuki M., Kawasaki Y., and Kurachi M.: Morphological brain changes in schizophrenia and possibility of diagnosis by MRI. In symposium: Neuroimaging; 2004 WFSBP Asia-Pacific Congress, 2004, 7, Seoul.
- 13) Takeuchi A., Matsui M., Kato K., Yuuki H., and Kurachi M.: Factor analysis of neuropsychological function on normal population. 27th Mid-Year Meeting of International Neuropsychological Society, 2004, 7, Brisbane.
- 14) Zhou S.-Y., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., and Kurachi M.: Sulci/gyri defined frontal lobe and its subregions in patients with schizophrenia in vivo. The 24th Congress of Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum (CINP), 2004, 6, Paris.
- 15) 岩田卓也, 加藤奏, 結城博実, 谷口茂樹: 児童期統合失調症の臨床的特徴に対する包括的評価の試み - 第1報 -. 第45回児童青年精神医学会総会, 2004, 11, 名古屋.
- 16) 加藤奏, 松井三枝, 結城博実, 鈴木道雄, 倉知正佳: Brief Neuropsychological Scaleの初期 Alzheimer 病患者への適用について. 第159回北陸精神神経学会, 2004, 9, 金沢.
- 17) 川崎康弘, 鈴木道雄, 住吉太幹, 中村主計, 萩野宏文, 高橋努, Zhou S.-Y., 松井三枝, 倉知正佳: 脳形態所見による統合失調症の診断可能性について. 第26回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 18) 川崎康弘, 住吉太幹, 樋口悠子, 倉知正佳: 統合失調症患者における情報処理機能の LORETA と SPM による解析. 第34回日本臨床神経生理学学会学術大会, 2004, 11, 東京.
- 19) 牛麗莎, 松井三枝, 萩野宏文, Zhou S.-Y., 高橋努, 米山英一, 瀬戸光, 倉知正佳: 統合失調型障害と統合失調症における扁桃体体積と MMPI との関係. 第26回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 20) 倉知正佳, 鈴木道雄, 川崎康弘, 住吉太幹, 松井三枝: 統合失調症の神経発達障害仮説と脳形態の変化. - BP シンポジウム「統合失調症の脳機能と形態」第26回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 21) Zhou S.-Y., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Seto H., Matsui M., and Kurachi M.: Sulci/gyri-defined frontal lobe regions in schizophrenia: a MRI study. 第26回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 22) 鈴木道雄, 川崎康弘, 萩野宏文, 谷野亮一郎, 加藤奏, 結城博実, 松井三枝, 野原茂, 倉知正佳: 脳画像によるアルツハイマー病早期診断の試み - 局所脳血流のパターン解析 -. 第157回北陸精神神経学会, 2004, 1, 金沢.
- 23) 鈴木道雄, Zhou S.-Y., 萩野宏文, Niu L., 川崎康弘, 高橋努, 松井三枝, 倉知正佳: 統合失調症における Schneider の1級症状と関連する脳形態. 第26回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 24) 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋努, 葛野洋一, 谷野亮一郎, 加藤奏, 結城博実, 松井三枝, 倉知正佳: 統計画像解析を用いた局所脳血流パターンによるアルツハイマー病

- 患者と健常者の判別. 第 23 回日本痴呆学会, 2004, 9, 東京.
- 25) 鈴木道雄, 倉知正佳: 単純型統合失調症の脳形態および機能画像所見. 第 24 回日本精神科診断学会, 2004, 11, 大阪.
- 26) 住吉チカ, 住吉太幹, 野原茂, 松井三枝, 山下委希子, 倉知正佳, 丹羽真一: 統合失調症患者の語流暢性課題遂行における正書法の影響. 第 26 回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 27) 住吉太幹, 角田雅彦, 上原隆, 伊藤博子, 住吉チカ, 倉知正佳: 嗅内皮質傷害ラットにおける運動量および側坐核における dopamine 伝達の検討. 第 26 回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 28) 住吉太幹, Roy A., Kim C., Jayathilake K., Lee M., 住吉チカ, Meltzer H.Y.: 統合失調症患者における clozapine による記憶機能改善効果の血漿中ホモバニリン酸濃度による予測. 第 26 回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 29) 住吉太幹, Roy A., Anil A.E., Jayathilake K., Ertugrul A., Meltzer H.Y.: 非定型抗精神病薬治療中の患者における糖尿病発生頻度の比較: クロザピン, リスペリドン, オランザピン, クエチアピンについての検討. 第 14 回日本臨床精神神経薬理学会, 2004, 10, 神戸.
- 30) 住吉太幹, Roy A., Jayathilake K., Meltzer H.Y.: 非定型抗精神病薬治療に伴う糖尿病発症に対する高血圧と肥満の影響. 第 14 回日本臨床精神神経薬理学会, 2004, 10, 神戸.
- 31) 住吉太幹, 住吉チカ, Roy A., Jayathilake K., Meltzer H.Y., 倉知正佳: 第二世代抗精神病薬による統合失調症患者の言語機能改善効果. 第 3 回北陸精神科薬物療法検討会, 2004, 10, 富山.
- 32) 住吉太幹, Anil A.E., Jin D., Jayathilake K., Lee M., Meltzer H.Y.: 血中グリシン・セリン濃度の統合失調症およびうつ病診断への応用: 陰性症状との関連. 第 24 回日本精神科診断学会, 2004, 11, 大阪.
- 33) 住吉太幹, 住吉チカ, Roy A., Jayathilake K., Meltzer H.Y., 倉知正佳: 非定型抗精神病薬と意味記憶の体制化; Category Fluency Task を用いた多次元尺度法による解析. 第 37 回精神神経系薬物治療研究報告会, 2004, 12, 大阪.
- 34) 高橋努, 鈴木道雄, 萩野宏文, Zhou S.-Y., 川崎康弘, 瀬戸光, 倉知正佳: 磁気共鳴画像を用いた統合失調症患者における島回体積の検討. 第 158 回北陸精神神経学会, 2004, 6, 金沢.
- 35) 高橋努, 鈴木道雄, 萩野宏文, Zhou S.-Y., 川崎康弘, 野原茂, 中村主計, 山下委希子, 瀬戸光, 倉知正佳: 統合失調症圏患者における島回体積の検討. 第 26 回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 36) 田中邦子, 松井三枝, 米澤峰男, 倉知正佳: 記憶学習課題および推理課題施行中の近赤外線分光法を用いた前頭前野の血行動態. 第 6 回ヒト脳機能マッピング学会, 2004, 3, 東京.
- 37) 田中邦子, 松井三枝, 米澤峰男, 倉知正佳: 記憶学習課題施行中の近赤外線分光法を用いた前頭前野の血行動態. 第 159 回北陸精神神経学会, 2004, 9, 金沢.
- 38) 角田雅彦, 住吉太幹, 上原隆, 伊藤博子, 田仲耕大, 松岡理, 倉知正佳: 嗅内皮質障害や隔離飼育の prepulse inhibition への影響. 第 26 回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 39) 萩野宏文, 鈴木道雄, Zhou S.-Y., 牛麗莎, 高橋努, 野原茂, 川崎康弘, 森光一, 瀬戸光, 松井三枝, 倉知正佳: 思春期健常者における海馬の形態的発達の横断的検討. 第 26 回日本生物学的精神医学会, 2004, 7, 東京.
- 40) 松岡理, 松井三枝, 藤井勉, 角田雅彦, 上原隆, 瀬尾友徳, 水上祐子, 荒井宏文, 川崎康弘, 鈴木道雄, 倉知正佳: 大脳皮

質基底核変性症(CBD)の一例. 第159回
北陸精神神経学会, 2004, 9, 金沢.

- 41) 結城博実, 加藤奏, 松井三枝, 倉知正佳:
AD/HD 児童における WISC-III プロフ
ィールの検討. 第28回日本神経心理学
会総会, 2004, 9, 広島.

前田

1. 森田喜一郎, 重森稔, 徳富孝志, 小路純央,
上野雄文: 事象関連電位・探索眼球運
動を用いた脳外傷後高次脳機能障害者
の認知機能の特徴 第27回日本神経外
傷学会 2004.3.26-27 東京
2. 桂木洋光, 森田喜一郎, 上野雄文, 前田久
雄, 本庄春雄: 眼球運動軌跡における停
留時間・飛距離分布に解析 第59回日
本物理学会 2004.3.26-30 福岡
3. 西浦佐知子, 山本寛子, 森田喜一郎, 土生
川光成, 上野雄文, 小路純央, 内村直尚,
前田久雄: 探索眼球運動を用いた認知
機能の比較検討〈健常者睡眠障害者
(SAS)・統合失調症者において〉 第
100回日本精神神経学会
2004.5.20-22 札幌
4. 上野雄文, 森田喜一郎, 小路純央, 山本寛
子, 西浦佐知子, 前田久雄: 聴覚視覚刺
激による表情認知; fMRI による知見
第100回日本精神神経学会
2004.5.20-22 札幌
5. 五十君啓泰, 森田喜一郎, 座親扶美江, 山
本寛子, 西浦佐知子, 前田久雄: バウムテ
ストによる成長指標の診断的意義 第
100回日本精神神経学会
2004.5.20-22 札幌
6. 座親扶美江, 五十君啓泰, 山本寛子, 西
浦佐知子, 上野雄文, 小路純央, 前田久
雄: バウムテストにおける樹冠除去法

の検討 第100回日本精神神経学会
2004.5.20-22 札幌

7. 山本寛子, 土生川光成, 西浦佐知子, 上野
雄文, 早稲田芳史, 小路純央, 前田久
雄: 事象関連電位を用いた認知機能の
比較〈健常者および睡眠障害者
(SAS)・統合失調症者において〉 第
100回日本精神神経学会 札幌
8. 山本正史, 早稲田芳史, 竹内暢, 山本寛子,
座親扶美江, 森圭一郎, 西浦佐知子, 上野
雄文, 小路純央, 森田喜一郎, 前田久雄:
Mind Cognitive Impairment 患者に
おける情動関連視覚誘発による事象関
連電位の特徴・健常者と痴呆者との比
較検討 第19回日本老年精神医学会
2004.6.25-26 長野
9. 森田喜一郎, 井上雅之, 小路純央, 西浦佐
知子, 上野雄文, 前田久雄: 閉眼反応時
間を用いた表情認知・情動反応の特
徴: 健常者と統合失調症者の特徴. 第34
回日本神経精神薬理学会, 第26回日
本生物学的精神医学会合同年会
2004, 7, 21-23 東京
10. 西浦佐知子, 山本寛子, 森田喜一郎, 小路
純央, 井上雅之, 前田久雄: 探索眼球運
動を用いた陽性・陰性感情負荷による
認知機能の特徴・健常者と統合失調症
者との比較検討 第34回日本神経精
神薬理学会, 第26回日本生物学的精
神医学会合同年 2004, 7, 21-23. 東京
11. 上野雄文, 森田喜一郎, 小路純央, 平井聡,
西浦佐知子, 山本寛子, 前田久雄: 健常
者および統合失調症者における感情認
知の検討・fMRI による知見 第34回日
本神経精神薬理学会, 第26回日本生
物学的精神医学会合同年会

- 2004,7,21-23 東京
12. 山本寛子,森田喜一郎,西浦佐知子,小路純央,上野雄文,前田久雄:統合失調症者における非定型抗精神病薬の視覚誘発 P300 に対する影響 第 34 回日本神経精神薬理学会,第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会 2004,7,21-23 東京
 13. 井上雅之,森田喜一郎,西浦佐知子,山本寛子,上野雄文:人の移動経路を想起,イメージした時の眼球運動の解析 第 34 回日本神経精神薬理学会,第 26 回日本生物学的精神医学会合同年会 2004,7,21-23 東京
 14. 小路純央,森田喜一郎,西浦佐知子,上野雄文,山本寛子,前田久雄:視覚誘発事象関連電位を用いた未治療統合失調症者に対するオランザピンの効果について 第 14 回日本臨床精神神経薬理学会 2004,9,29-10,1 神戸
 15. 松岡稔昌,森田喜一郎,小路純央,西浦佐知子,上野雄文,山本寛子,前田久雄:視覚誘発事象関連電位を用いたアルツハイマー型痴呆者における塩酸ドネペジル服用 4 年間の効果について 第 14 回日本臨床精神神経薬理学会 2004,9,29-10,1 神戸
 16. Morita K, Shoji H, Shoji Y, Yamamoto H, Inoue M, Maeda H: Characteristics of visual P300 in Parkinson disease: Effects of facial affect stimuli and comparison with healthy subjects. The 8th International Evoked Potentials Symposium. 2004.10.5-8. (Fukuoka, Japan)
 17. Shoji Y, Morita K, Shigemoti M, Yamamoto H, Maeda H: Characteristics of cognitive function in patients with higher brain dysfunction after brain injury using event-related potentials and exploratory eye movements ; comparison with healthy subjects. The 8th International Evoked Potentials Symposium. 2004.10.5-8. (Fukuoka, Japan)
 18. Yamamoto H, Morita K, Shoji Y, Nishiura S, Maeda H. The improvement of cognitive function reflected by event-related potentials (ERPs) in drug-naive schizophrenia with atypical antipsychotics. The 8th International Evoked Potentials Symposium. 2004. 10.5-8. (Fukuoka, Japan)
 19. Nishiura S, Morita K, Habukawa K, Yamamoto H, Shoji Y, Uchimura N, Maeda H: Characteristics of cognitive function in patients with sleep apnea syndrome: An event-related potential study. The 8th International Evoked Potentials Symposium. 2004.10.5-8. (Fukuoka, Japan)
 20. Yamamoto H, Morita K, Nishiura S, Shoji Y, Ueno T, Maeda H. The effects of atypical antipsychotics on event-related potentials (ERPs) in drug-naive schizophrenia. Society for Neurosciences 34th Annual Meeting 2004.10.23-27. (San

- Diego, U.S.A)
21. 松岡稔昌, 森田喜一郎, 西浦佐知子, 小路純央, 前田久雄: パーキンソン病患者の視覚誘発事象関連電位の特徴: 健常者との比較検討 第34回日本臨床神経生理学学会 2004,11,17-19 東京
 22. 平井聡, 森田喜一郎, 山本寛子, 小路純央, 前田久雄: 未治療統合失調症者の亜型の情動関連視覚誘発電位の特徴 第34回日本臨床神経生理学学会 2004.11.17-19 東京
 23. 倉掛交次, 森田喜一郎, 小路純央, 西浦佐知子, 前田久雄: 統合失調症者の探索眼球運動の特徴: 健常者と亜型の比較検討 第34回日本臨床神経生理学学会 2004,11,17-19 東京
 24. 中山広宣, 森田喜一郎, 西浦佐知子, 奈良進弘, 前田久雄: 不安障害者に対するビデオを用いた認知療法の効果-探索眼球運動を用いて- 第34回日本臨床神経生理学学会 2004.11.17-19 東京
 25. 川辺千津子, 中山広宣, 森田喜一郎, 前田久雄: 母子を掲示図とした比較照合課題における統合失調症患者の探索眼球運動の特徴 第34回日本臨床神経生理学学会 2004,11.17-19 東京
 26. 白川暁彦, 山本寛子, 森田喜一郎, 前田久雄: MRI(Mind Cognitive Impairment)における視覚誘発事象関連電位の特徴: 健常者および痴呆患者との比較検討 第57回九州精神神経学会 2004.11.18-19
 27. 佐賀高森進一, 石井孝昌, 中山広宣, 森田喜一郎, 前田久雄: パーキンソン患者の視覚空間認知の検討-健常者と比較して- 第57回九州精神保健学会 2004,11,18-19 佐賀
 28. 柿原浩一, 平井理恵, 武田純子, 森田喜一郎: 緊急状況時の心の動き(視線)をモニターする-アイマークレコーダーを用いた解析- 第57回九州精神保健学会 2004,11,18-19 佐賀
 29. 石原浩二, 中山広宣, 森田喜一郎, 前田久雄: 作業療法学科生の視覚認知機能と成績の関係-眼球運動評価を用いて- 第57回九州精神保健学会 2004.11.18-19 佐賀
 30. 兒玉隆之, 森田喜一郎, 川辺千津子: 色彩環境の違いが事象関連電位(P300)に及ぼす影響について 第57回九州精神保健学会 2004,11,18-19 佐賀
 31. 石井洋平, 西浦佐知子, 森田喜一郎, 岡村尚昌: 探索眼球運動と唾液中 IgAを用いた陽性・陰性感情負荷による認知機能の特徴-健常者と統合失調症者との比較検討- 第57回九州精神保健学会 2004,11,18-19 佐賀
 32. 森田喜一郎, 重森稔, 徳富孝志, 小路純央, 山本寛子, 西浦佐知子, 前田久雄: 視覚誘発関連電位を用いた脳外傷後高次脳機能障害者の認知機能の特徴 第28回日本神経外科学会 2005,3,25-26 さいたま
- 大久保
1. Okubo Y: Neuroreceptor imaging of antipsychotic drug action: Implications for the therapeutics of schizophrenia. Asia Pacific Regional Psychiatry Workshop, Sapporo, 2004.12.4
 2. Okubo Y: Neuroreceptor imaging of

antipsychotic drug action – Implications for the Therapeutics of schizophrenia. Evening symposium with The Hong Kong Schizophrenia Research Society, Hong Kong, 2004.9.2

3. Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Matsuura M, Asai K, Okubo Y: Neural substrates of moral emotions (guilt and embarrassment):an fMRI study. Asia Pan-pacific Congress of Biological Psychiatry, Souel, 2004.7
4. Okubo Y: Neuroimaging of schizophrenia and antipsychotic drug action. The special evening lecture in the XXIVth CINP CONGRESS PARIS. Paris, France, 2004.6.21
5. OkuboY:Neuroreceptor imaging of schizophrenia and antipsychotic drug action. (Symposium on Recent Advances in Functional Neuroimaging in Asia) International Congress of Biological Psychiatry, Official PreCongress Meeting, Cairns, Australia, 2004. 2. 6-7

林

1. 十一元三、岡田俊、林拓二：高機能自閉症にみられるエピソード記憶の特異性と前頭前野活動の変化. 第9回日本神経精神医学会、2004.11.6, 神戸
2. 須賀英道：非定型精神病の臨床単位としての有用性について—20年以上の長期経過から見た予後予測. 第24回日

本精神科診断学会, 2004.11.6. 大阪

3. 林拓二：うつ病とは何か. 第8回高齢者介護・看護医療フォーラム, 2004.10.2, 京都
4. 林拓二：非定型精神病に関する最近の研究. 第100回精神神経学会, 2004.5.22, 札幌

II 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特許申請済み 平成15年4月
2. 実用新案特許
なし
3. その他

分担研究報告書

統合失調症の基本障害に基づいた診断装置の実用化

(分担研究課題：統合失調症の診断装置と脳の形態学的変化に関する研究)

分担研究者 倉知正佳 富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室

研究要旨 1. ICD-10による統合失調症患者 32例と統合失調型障害患者 15例について、横S字図形を見せながらの眼球運動を記録し、健常者 23名との比較を行った。統合失調症群では、健常者と比較して眼球運動のすべての指標に有意な差が認められた。統合失調型障害群の探索眼球運動の諸指標は、健常者群と統合失調症群の中間の値をとった。2. 男性の統合失調症患者 35例と統合失調型障害患者 28例について、三次元磁気共鳴画像(3D-MRI)の statistical parametric mapping (SPM) 99 と多変量解析プログラム (MM Toolbox) を用いて判別分析を行った。その結果、統合失調症患者の 94%、健常者の 94%が正しく判別された。その判別関数を別の健常対照者 11名、統合失調症患者 11例、統合失調型障害患者 28例に適用すると、健常者の 72%、統合失調症患者の 81%が正しく判別された。統合失調型障害患者は統合失調症患者と健常者の中間に分布していた。

A. 研究目的

これまで統合失調症に特徴的な眼球運動異常の形態学的基盤を明らかにするために、横S字図形を呈示した際の探索眼球運動の諸指標と脳形態との関連を検討してきた(Tsunodaら, 印刷中)。それをさらに進めるために、統合失調症への脆弱性を有すると考えられる統合失調型障害の患者と、すでに発症に至った統合失調症患者について、探索眼球運動を諸指標の比較を行った。

また、これまで磁気共鳴画像(MRI)を用いて、脳の複数部位の関心領域法による測定を組み合わせた統合失調症の診断可能性を示した(Nakamuraら, 2004)が、全脳の情報について比較評価が可能なボクセル単位解析による形態計測(voxel-based morphometry)を応用した方法を用いて、統合失調症患者が健常者との程度区別されるかについて検討を加えた。

B. 研究方法

1. 統合失調型障害における探索眼球運動

対象は説明と同意が得られた ICD-10 の診断基準を満たす統合失調症患者 32例(男性 17例、女性 15例)、統合失調型障害患者 15例(男性 8例、女性 7例)と健常者 23例(男性 12例、女性 11例)である。被験者に Nac-V 型 eye-mark recorder を装着し、Kojima らの方法に従い、横S字図形を見せながらの探索眼球運動を記録した。計測した眼球運動に関する要素的な諸指標は、運動数、平均停留時間、平均移動距離、総移動距離の他、念押しの質問をした後に生じる 5 秒間の反応的な注視点の動き

を調べ、その注視点が及んだ領域数を反応的探索スコア(RSS)とした。

2. 統合失調症の形態画像診断法の開発

第1コホートとして、説明と同意が得られた男性の健常対照者 35名(平均年齢 25.0歳)、統合失調症患者 35例(平均年齢 25.6歳)、第2コホートとして、男性の健常対照者 11名(平均年齢 24.8歳)、統合失調症患者 11例(平均年齢 26.0歳)と統合失調型障害患者 28例(平均年齢 25.4歳)を対象にした。全例につき 1.5T の MRI スキャナ(Magnetom Vision, Siemens)により全脳の三次元撮像を行った。第1コホートの MRI データから、statistical parametric mapping (SPM) 99 と多変量解析プログラム (MM Toolbox) を用いて判別分析を行い、健常対照者と統合失調症患者を最もよく判別する判別関数を得た。その判別関数を第2コホートの MRI データに適用して妥当性を検討した。

C. 研究結果

1. 統合失調症群では、健常者群に比較して、運動数、平均移動距離、総移動距離、RSS は有意に低下しており、平均停留時間は有意に延長していた(いずれも $p < 0.01$)。統合失調型障害群でも、平均移動距離、総移動距離、RSS は、健常者より有意に低下していた(いずれも $p < 0.01$)。統合失調症群と統合失調型障害群を比較すると、統合失調症群における運動数、総移動距離、RSS の有意な低下(いずれも $p < 0.01$)と平均停留時間の有意な延長($p < 0.05$)が認められた。

2. 第1コホートにおける判別分析の結果、導かれた判別関数の平均スコアは統合失調症-0.446、健常者0.446であり、この関数により統合失調症患者の94%、健常者の94%が正しく判別された。この判別関数を第2コホートに適用したところ、平均スコアは統合失調症-0.318、統合失調型障害-0.126、健常者0.209であり、統合失調症患者の81%、健常者の72%が正しく判別された。統合失調型障害患者は統合失調症患者と健常者の中間に分布していた。

D. 考察

1. 統合失調型障害群の探索眼球運動の諸指標は、健常者群と統合失調症群の中間の値をとった。この結果から、RSS減少などの眼球運動異常は、統合失調症への発症脆弱性の程度に関連するか、あるいは統合失調症の発症後の病態の変化の影響も受けるのかもしれない。これまでの検討により、われわれは統合失調症圏患者(統合失調型障害と統合失調症を合わせた対象)におけるRSSの低下が、右半球の前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野、および下前頭領域の体積減少と相関すること(Tsunodaら、印刷中)を示すとともに、前頭葉灰白質などの体積減少は、統合失調型障害に比較して統合失調症でより明らかであることを見出している(Kawasakiら、2004など)。以上から、統合失調症に特徴的な探索眼球運動異常の、病態形成および脳の形態学的変化との関連がより明瞭になったと考えられる。

2. ボクセル単位解析を応用した判別分析により、統合失調症患者と健常者をかなりの率で判別できたことは、脳形態画像の臨床的補助診断法としての有用性を示唆する。しかし、統合失調型障害患者を含めた判別についてはさらに検討を要する。

E. 結論

統合失調症患者において特徴的に認められる探索眼球運動の異常は、統合失調症への脆弱性ととも、発症に伴う変化にも関連することが示唆された。今後は健常者における眼球運動指標と脳形態との関連について検討を加えるとともに、ボクセル単位解析を応用した判別分析についてもさらに検討したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawasaki Y, Suzuki M, Nohara S, Hagino H, Takahashi T, Matsui M, Yamashita I, Chitnis XA, McGuire PK, Seto H, Kurachi M: Structural brain differences in patients with schizophrenia and schizotypal disorder demonstrated by voxel-based morphometry. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 254: 406-414, 2004.
- 2) Matsui M, Sumiyoshi T, Kato K, Yoneyama E, Kurachi M: Neuropsychological profile in patients with schizotypal personality disorder or schizophrenia. *Psychological Report* 94: 387-397, 2004.
- 3) Nakamura K, Kawasaki Y, Suzuki M, Hagino H, Kurokawa K, Takahashi T, Niu L, Matsui M, Seto H, Kurachi M: Multiple structural brain measures obtained by three-dimensional MRI to distinguish between schizophrenia patients and normal subjects. *Schizophrenia Bulletin* 30: 393-404, 2004.
- 4) Niu L, Matsui M, Zhou S-Y, Hagino H, Takahashi T, Yoneyama E, Kawasaki Y, Suzuki M, Seto H, Ono T, Kurachi M: Volume reduction of the amygdala in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 132: 41-51, 2004.
- 5) Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurachi M: Effect of orthography on the verbal fluency performance in schizophrenia: Examination using Japanese patients. *Schizophrenia Research* 69: 15-22, 2004.
- 6) Sumiyoshi T, Tsunoda M, Uehara T, Itoh H, Tanaka K, Sumiyoshi C, Kurachi M: Enhanced locomotor activity in rats with excitotoxic damage of the entorhinal cortex, a neurodevelopmental animal model of schizophrenia: Behavioral and in vivo microdialysis studies. *Neuroscience Letters* 364: 124-129, 2004.