

- 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 K: 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.

2. 学会発表

- 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 Inter-national 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症頻度の比較: 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回日本神経心理学学会総会, 2004, 9, 広島.

厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

平成 16 年度分担研究報告書

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：非定型精神病の客観的診断基準作成に関する研究）

分担研究者 林拓二

京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系専攻脳病態生理学講座（精神医学）教授

研究要旨 統合失調症はきわめて多様な症状と経過を示すために、これを同じ病因に帰せられる一つの疾患であるとは考え難い。そこで、我々はこれまでに統合失調症を定型分裂病と非定型精神病（満田）とに分類し、その差異を、CT、SPECT、MRI などを用いた脳の画像診断的検査によって検討してきた。そして、探索眼球運動や事象関連電位などの精神生理学的検査によっても、両疾患群がきわめて明確に分類されることを明らかにしてきた。これらの研究の成果に基づき、我々はさらに NIRS や PET を用いた研究によって、両群の間のより詳細な生物学的な相違を確認するとともに、幻聴などの統合失調症に特異的な精神症状の分析や長期の経過研究をおこない、これらの疾患群が示す本質的な差異を明らかにし、妥当性のある分類の可能性を検討している。

我々はこれまでに、CT や SPECT さらに MRI などの画像診断的な方法や、探索眼球運動や事象関連電位 (P300) などの精神生理学的な方法を用いて、統合失調症の細分類の可能性を検討し、満田の非定型精神病の概念を再検討してきた。そして、統合失調症が単一の疾患ではなく、いくつかのグループに分類されうる可能性を指摘し、少なくとも統合失調症を定型の分裂病と非定型精神病とに2分しておくのが妥当であることを強調してきた。

そこで、我々はこれまでに行ってきた研究に引き続き、探索眼球運動や事象関連電位 (P300) などの精神生理学的所見を検討するとともに、幻聴などの精神病理学的症状の分析や長期経過研究を行い、その結果から、統合失調症の異種性と非定型精神病の特徴を明らかにしようとしている。

今回の報告では、

1) 分裂病性精神病の長期経過、と

2) 幻聴による精神疾患の分類の可能性の2つの研究について概説する。

まず、最初の長期経過研究は、愛知医科大学精神科病棟で入院治療を受け、発症後 20 年以上経過した統合失調症 34 名、非定型精神病 32 名、躁うつ病 20 名を対象としている。これらの症例の経過を7つの類型（完全寛解・服薬なし、完全寛解・服薬中、不完全寛解、欠陥状態、再発、持続性、その他）に分類し、3 群間で比較検討した。その結果、非定型精神病では、完全寛解は 50%に見られたが、欠陥や持続例は一例も見られなかったのに対し、統合失調症では、欠陥または持続性の症例が 72%見られたが、完全寛解は見られなかった。この結果は、内因性精神病の症例を長期に観察した場合、非定型精神病と統合失調症との間には、経過様式と最終病像において明確な相違が認められること、さらに、非定型精神病とされる症例もまた、病像と経過による特徴的な病型に細分類される可能性が示された。これらの個々の病型において

は、特有な生物学的所見が認められるかも知れず、今後もさらに検討していく必要がある。なお、本研究は学会発表のみで論文としての発表は行っていない。

次に、幻聴による精神疾患の分類の可能性を検討した研究は、深津らが統計的手法を用いて行なった「探索眼球運動を用いた非定型精神病的臨床単位の検討」に続く論文である。これは、精神病理学的に重要な幻聴に焦点を絞り、等質性分析 (HOMALS) というカテゴリー数量化分析などの統計的手段を用いて、その診断的意味を検討している。

ここでは、幻聴のある精神疾患 54 例 (分裂病 28 例、非定型精神病 22 例、解離性障害 3 例、側頭葉てんかん発作後精神病 1 例) を対象として、石垣が作成した半構造化面接 (SIAH : Semi-structured interview for Auditory Hallucination) を施行し、幻聴をその内容、形式、思考的側面、自我障害症状、発生時状況、惹起される感情、対処行動、二次的感情などに分類し、多変量解析である等質性分析 (HOMALS) によりスコア化した。そして、ここで得られたスコアによってクラスター分類を行なった。その結果、症例は幻聴の特徴によって 5 つの類型に分類された。すなわち、「自我体験型幻聴群」、「自我障害型幻聴群」、「対象体験型幻聴群」、「夢幻様型幻聴群」、「単純型幻聴群」の 5 類型であり、前の 2 群には統合失調症が多く認められ、後の 3 群には非定型精神病が多いかあるいは同数であった。

さらに詳細な検討の結果、分裂病と非定型精神病的幻聴体験は一見同じく見えても、本質的には異なっている可能性が示された。すなわち、統合失調症では、表象性幻聴が仮性幻覚を経て自我障害に進展する一方、非定型精神病では、意識変容による知覚性幻聴が妄想知覚を伴い夢幻様状態に進展すると考えられた。両疾患の幻聴所見は、症候学的に異なった構造を示していると考えられ、幻聴というありふれた精神病症状を取り上げても、非定型精神病が統合失調症と異なる特徴を有し、両者を分類する指標とも

なりうる重要な所見と考えられた。

満田の非定型精神病的診断は、その症状や経過の特徴が彼の著作に明確に記載されているにもかかわらず、操作的診断に較べれば確かに曖昧と言わざるを得ず、主観的で信頼性に乏しいとの批判を受けてきた。そこで、我々は生物学的指標に基づきクラスター分析を行い、臨床的な診断との相関を検討し、非定型精神病と分裂病とが異なるグループに属する傾向を示すのを確認している。このことは、満田の臨床分類の妥当性を証明する証拠の一つと言えるであろう。

さらに、我々が行っている長期経過や幻聴所見に関する研究でも、統合失調症と非定型精神病とは異なる所見が認められ、それぞれが異なる病態生理に基づく可能性は充分示唆される。

刊行一覧

1. 論文発表など

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

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

須賀英道：非定型精神病的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.

林拓二：現代精神医学における非定型精神病的意義、シンポジウムによせて。精神経誌、106:336-337, 2004.

須賀英道：非定型精神病的生物学的研究。精神経誌、106:349-355, 2004.

山岸洋：非定型精神病的概念について—クレペリン・ヤスパースの世紀の遺物？精神経誌、

106:338-341, 2004.

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

2. 学会発表など

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

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

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

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

3. 著書など

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

厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

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：統合失調症診断装置の精度向上に関する研究）

分担研究者 松島英介 東京医科歯科大学心療・緩和医療学分野 助教授

研究要旨 横S字型図形を用いた探索眼球運動は統合失調症の中核群に特異的で、しかもその素因と深く結びついた指標である。この探索眼球運動を日常臨床の場で統合失調症の診断の補助として実用化することを目的に、より簡便で自動分析ができる装置を開発した。その結果、十分な判別率が得られ、これによって臨床応用の可能性がさらに示唆された。

A. 研究目的

これまで、成人発症の統合失調症患者やその高危険群（両親や同胞、一卵性双生児）を対象にした一連の研究によって、横S字型図形を用いた探索眼球運動が、統合失調症の中核群における発症脆弱性を表わす生物学的指標となりうる実証されている。さらに成人の場合、この探索眼球運動を用いて、統合失調症をその他の精神疾患（気分障害、不安障害、覚醒剤精神病、アルコール精神病、側頭葉てんかん、前頭葉損傷）および健常者から、約75%の感受性と約80%の特異性をもって判別できることを報告し、探索眼球運動が統合失調症に特異的な指標であることが判明した。そして、昨年度は統合失調症にみられるこうした探索眼球運動の所見を臨床応用する目的で、新たに開発した自動分析付きの簡易型アイマーク・レコーダーを用いて同様の検査を実施し、従来の手動分析との比較をすることによって、自動分析の信頼性を検討した。

そこで、今年度はさらに自動分析の結果を用いた判別を試みることによって、統合失調症の診断法として確立できるかどうかを検討した。なお、今回の検査は、京都大学、日本大学、富山医科薬科大学、東京医科歯科大学およびその関連病院の各施設にておこなったものである。

B. 研究方法

対象はICD-10の診断基準を満たす統合失調症患者96名（男60名、女36名；平均年齢 37.3 ± 12.2 歳）および気分障害患者29名（男8名、女21名；平均年齢 38.4 ± 11.6 歳）、健常対照者55名（男30名、女25名；平均年齢 29.7 ± 6.7 ）とし、探索眼球運動の測定を行った。自動分析で解析した運動数、平均移動距離、総移動距離、反応的探索スコアを変数として変数選択(Stepwise Selection)を行うことにより、統合失調症患者と非統合失調症者を判別するのに有効な変数を選んだ。そして、選ばれた変数によって判別分析を行い、判別関数を導出した。さらに、この判別関数を個々の症例に当てはめて判別得点を求め、統合失調症か否かの判別を試みた。

C. 研究結果

対象全体で変数選択を行うと、5つの変数より、反応的探索スコアと平均移動距離がこの順に選ばれた。この2変数で判別分析を行ったところ、下記のような判別関数が得られた。判別得点 $= 5.57 - (0.353 \times \text{反応的探索スコア} + 0.064 \times \text{平均移動距離})$

この判別式を個々の症例にあてはめて、判別率を求めた。判別得点が正の値となった場合は統合失調症と判別される。統合失調症を統合失調症と判別しえた判別率（感受性）は73.0%、非統合失調症を非統合失調症と判別しえた判別率（特異

性)は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。

D. 考察

今回得られた判別率は、従来の方法を用いておこなった研究報告の結果(約75%の感受性と約80%の特異性をもって判別)と比べて判別率がやや劣るが、これは今回の対象が主に大学病院に入院ないし外来通院中の統合失調症患者であり、中核群だけでなくむしろ周辺群を多く含んでいたためと考えられる。以上の結果より、自動解析で得られた結果を用いた判別分析は、日常診療の場で統合失調症の診断の補助として用いることが可能であることが認められた。

E. 結論

この研究で開発した診断補助装置は、統合失調症の客観的診断の一助として役立つばかりでなく、統合失調症の中間表現型を表す指標として、病因の解明などにも利用できると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

【原著論文】

(1) Yu S, Takahashi S, Arinami T, Ohkubo T, Nemoto Y, Tanabe E, Fukura Y, Matsuura M, Han Y, Zhou R, Shen Y, Matsushima E, Kojima T: Mutation screening and association study of the beta-adrenergic receptor kinase 2 gene in schizophrenia families. *Psychiatry Research* 125(2): 95-104, 2004.

(2) 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.

(3) 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、福本真依、松島英介、泰羅雅登: 統合失調症の眼球運動異常の機能的MRI研究. *精神経誌* 106(7): 906-909, 2004.

2. 学会発表

【シンポジウム】

(1) Matsushima E, Kojima T, Kurachi M, Hayashi T: Eye movements as a discriminator for schizophrenia. *International Congress of Biological Psychiatry*, Sydney, 2004. 2. 9-13.

(2) Matsushima E, Kojima T: Exploratory eye movements as a marker of schizophrenia. 2004 World Federation of Societies of Biological Psychiatry Asia-Pacific Congress, Seoul, 2004. 7. 9-11.

【教育講演】

(1) 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年11月17日-19日.

【一般演題】

(1) 根本安人、小島卓也、鈴木正泰、安芸竜彦、松浦正人、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年5月22日.

(2) 本下(福本)真衣、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年11月17日-19日.

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

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に関する研究

（分担研究課題：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）

分担研究者 川原 隆造 鳥取大学医学部 精神行動医学分野 教授

研究要旨

眼球運動自動計測装置および各種認知機能検査を用いて統合失調症患者の認知的特徴を調べ、装置の有効性を確認した。

A. 研究目的

眼球運動自動計測装置を用いて統合失調症患者の眼球運動障害を調べ、装置の有効性を検討する。また、統合失調症患者における眼球運動障害と各種遂行機能検査との関連を調べ、眼球運動障害の意義について検討する。

B. 研究方法

統合失調症患者 10 名、気分障害患者 10 名、健常対照者 10 名を対象に、探索眼球運動検査を施行した。診断はいずれも ICD-10 によるものとし、年齢は 15 歳以上、60 歳未満とした。探索眼球運動検査は、図版呈示時の眼球運動をアイカメラで記録するもので、刺激の提示から記録、解析までの全ての過程が自動化されたものである。被検者には同時に Wisconsin Card Sorting Test (WCST)、ハノイの塔課題、Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) 等の遂行機能検査を施行し、これらの課題成績と探索眼球運動の特徴を比較し、患者の認知障害について検討した。

C. 研究結果

気分障害患者や健常対照者と比較して、統合失調症患者では視点運動数が少なく、再認時の視点の動きが抑制されていた。また、WCST、ハノイの塔課題、BADS については、いずれも統合失調症患者で成績の低下がみられ、成績の一部は探索眼球運動のスコアと相関していた。

D. 考察

眼球運動自動計測装置を用い統合失調症患者の探索眼球運動の障害を認める結果が得られた。これは手動解析による従来の研究結果と同様の結果であり、自動計測装置の有効性を示すものといえる。また、眼球運動の障害と各種遂行機能検査との関連が認められたことは、認知領域における共通の基盤が存在する可能性を示すものである。

E. 結語

眼球運動自動計測装置を用い、統合失調症患者の探索眼球運動の障害が示す結果が得られ、この疾患の認知的特徴が示された。

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に関する研究
(分担研究課題: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)

分担研究者 前田 久雄 久留米大学医学部神経精神医学講座
森田喜一郎 久留米大学高次脳疾患研究所

研究要旨

統合失調症診断装置(EMR-8B)を使用し、平均移動距離を指標にして、統合失調症群(妄想型群:10名、非妄想群:7名)、統合失調症圏障害群(7名)、気分障害群(うつ病:7名)、健常群(14名)を比較検討した。3種類の横S字(S1,S2,S3)を注視した場合の平均移動距離は、統合失調症群が、他の総ての群より有意に短い値であった。統合失調症群の亜型では、非妄想群が妄想群より有意に平均移動距離は短縮した。統合失調症群において、PANSSの陰性症状と平均移動距離に有意な負の相関($r=-0.42, p<0.01$)が観察された。これらの結果より、診断装置による平均移動距離は、統合失調症の診断に有用であると言える

A. 研究目的

探索眼球運動は、小島らの多くの研究により認知機能を反映する精神生理学的指標として確立されつつある。特に、横S字を用いた研究は、重要であり統合失調症の特性を客観的に判断できることで広く使用されつつある。小島らによると、統合失調症の探索眼球運動の特徴として、視野が狭く、長く停留すると報告している。特に、提示図の再確認条件(念押し課題)における反応探索スコアが最も統合失調症の視覚認知機能の障害を反映するtraitマーカーと報告している。今回、統合失調症診断装置(EMR-8B)を使用し平均移動距離を指標にして、統合失調症群、統合失調症圏障害群、気分障害群、健常群を比較検討したので報告する。

B. 研究方法

1. 対象

統合失調症群(17名:28.5±7.8歳、男性:13名、女性:4名)(妄想型群:10名、非妄想群:7名)、統合失調症圏障害群(7名:41.1±8.2歳、男性:4名、女性:3名)(急性一過性精神病性障害群:2名、統合失調症様障害群:1名、統合失調感情障害群:2名、持続性妄想性障害群:2名)気分障害群(うつ病群:7名、45.8±13.9歳、男性:3名、女性:4名)、健常群(14名:33.0±11.6歳、男性:8名、女性:6名)を比較検討した。尚、診断は、2名の精神科医によりICD-10に基づいて行った。総ての被験者に、書面にて当研究の主旨を説明し同意を得た後、検査を施行し

た。尚、当研究は、久留米大学倫理委員会の承認を得ている。

2. 探索眼球運動施行

統合失調症診断装置(EMR-8B)を使用し、3種類の横S字図を見せた。指示は、小島らの方法に従い、横S字図を注視している時の探索眼球運動を測定した。本研究では、探索眼球運動解析要素として平均移動距離を用いた。

提示図1:確認条件で、最初の提示図と異なる横S字図を見せ、10秒間計測した

提示図2:再確認条件(念押し課題)で、前の提示図と同じ横S字図を見せ、5秒間計測した

提示図3:再確認条件(念押し課題)で、前と異なる横S字図を見せ、5秒間計測した。

3. 症状評価

主治医により、検査日の1週間以内の症状を、統合失調症患者では陽性陰性症状評価尺度(PANSS)、気分障害患者では、Hamiltonうつ病評価尺度を用いて評価した。

4. 統計処理

群(統合失調症群×統合失調症圏障害群×気分障害群×健常群)と提示図(3種類)の2元配置分散分析を行った。交互作用の有無にかかわらず、各提示図において、群のみの1元配置分散分析を行った。多重比較検定には、FisherのPLSDを用いて5%以下を有意とした。平均移動距離と症状評価尺度の相関は、ピアソンの相関を使用した。有意差検定には、Bartlettの検定にて5%以下を有意とした。

C. 研究結果

1. 平均移動距離

横 S 字図探索時の眼球運動の平均移動距離は、2 元配置分散分析で群を主効果とした場合、有意な主効果 ($F=11.1, p<0.0001$) が観察された。統合失調症群の平均移動距離は、統合失調症圏障害群、気分障害群、健常群より有意に小さい値 (いずれも $p<0.0001$) であった。平均移動距離は、統合失調症圏障害群、気分障害群、健常群の 3 群間に有意差は観察されなかった。統合失調症群の亜型で解析すると、非妄想群が妄想群より有意 ($p<0.05$) に小さい値であった。

各提示図で群の 1 元配置分散分析を行った。提示図 1 では、平均移動距離に有意な主効果 ($F=6.5, p<0.01$) があり、統合失調症群が、有意に統合失調症圏障害群 ($p<0.001$)、気分障害群 ($p<0.05$)、健常群 ($p<0.0001$) より短縮した。提示図 2 では、平均移動距離に有意な主効果 ($F=3.1, p<0.05$) があり、統合失調症群が、有意に統合失調症圏障害群 ($p<0.05$)、気分障害群 ($p<0.05$) より短縮したが、健常群と有意差は観察されなかった。提示図 3 では、平均移動距離に有意な主効果 ($F=4.9, p<0.01$) があり、統合失調症群が、有意に統合失調症圏障害群 ($p<0.05$)、気分障害群 ($p<0.01$)、健常群 ($p<0.01$) より短縮した。各提示図で亜型について解析した。平均移動距離は、提示図 1 のみ非妄想群が妄想群より有意に短縮する傾向が観察された ($p=0.06$)。

2. 症状評価尺度と平均移動距離

統合失調症群において、陰性症状評価尺度と平均移動距離は、有意な正の相関 ($r=-0.42, p<0.01$) が観察されたが、陽性症状評価尺度と平均移動距離には、有意な相関は観察されなかった。各提示図では、提示図 2 ($r=-0.61, p<0.01$) と提示図 3 ($r=-0.53, p<0.05$) で有意な負の相関が観察された。亜型について検討すると、非妄想群では、陰性症状評価尺度と平均移動距離は、有意な正の相関 ($r=-0.57, p<0.01$) が観察されたが、妄想群では有意な相関は観察されなかった ($r=0.31, p=0.08$)。

うつ病群では、Hamilton うつ病評価尺度と平均移動距離に有意な相関は観察されなかった ($r=-0.43, p=0.12$)。各提示図でみると、平均移動距離と評価尺度に提示図 3 のみ有意な負の相関 ($r=-0.86, p<0.01$) が観察された。提示図 1 に、負の相関の傾向 ($r=-0.74, p=0.057$) が観察され

た。

D. 考察

統合失調症群は、統合失調症圏障害群や気分障害群より、横 S 字図を注視したときの平均移動距離が減少した。この結果は、今回用いた診断装置が統合失調症の診断に有用であることを強く示すものである。我々 (森田ら) も、正円や表情画を用いて統合失調症者の探索運動の特性を研究してきた。今回の結果は、小島らと同様に、統合失調症者では移動距離の減少が観察され、統合失調症者の「構え」や「注意遂行」の障害に起因するものと考えられる。平均移動距離は、概して言えば「視野の広がり」や「注意の移動方法」を示す指標と考える。統合失調症者の特徴は、視野が狭く、注意の移動も小さいと考えられる。

平均移動距離は、提示図 1 (前と異なる横 S 字の 10 秒間の確認課題) と提示図 3 (前と異なる横 S 字の 5 秒間の再確認課題) では、統合失調症群と健常群および他の障害群との間に有意差が観察されたが、提示図 2 (前と同じ横 S 字の 5 秒間の再確認課題) では、健常群とに有意差は観察されなかった。提示図 2 と 3 は、異なる横 S 字であるも、指示は同じである。おそらく、提示図 3 は、横 S 字に凸が無いという特性に起因するものかもしれない。有るか? 無いか? は、非常に明瞭であり、念押し課題 (再確認課題) において統合失調症群の特性である、「構えのなさ。ゆとりのなさ」が強く反映すると考えられる。

森田らは、統合失調症圏障害群の探索眼球運動の特徴として、統合失調症群と健常群の中間の値が観察されると報告している。今回、解析指標とした平均移動距離において、統合失調症圏障害群、気分障害群および健常群の 3 群間に有意差は観察されなかった。このことは、まず年齢を考慮しなくてはならない。気分障害群と統合失調症圏障害群の年齢は、有意に統合失調症群および健常群より高い値であった。我々の研究によると、探索眼球運動は加齢により変化する要因もあり、障害群等の比較において、年齢をマッチすることは不可欠なことと考える。今後、統合失調症圏障害群と気分障害群の症例数を増し、マッチした年齢で検討すべきである。

症状評価尺度と眼球運動の平均移動距離において、陰性症状評価尺度と平均移動距離が有意な負の相関が観察された。この事実は、探索眼球運動が、統合失調症の陰性尺度である情動の平板化

や引きこもり等を示す意義ある生物学的指標であると考えられる。提示図2および3に有意な相関があり、再確認課題(念押し課題)という条件が、確認課題より症状評価には有用である。

気分障害群において、Hamilton うつ病評価尺度と平均移動距離は有意な負の相関を示した。このことは、抑うつ気分、無力感、精神運動抑制の強い患者は、注意の分散に障害があり、視野が狭くなり平均移動距離も短縮すると考えられる。しかし、この抑制は、統合失調症者ほど強くないと思われる。注意すべきは、うつ病の患者においては、経時的観察も重要と考える。可能性として、急性期(重篤期)では、統合失調症者様の眼球運動を示すと思われる。

E. 結論

統合失調症診断装置(EMR-8B)を使用し平均移動距離を指標にして統合失調症と統合失調圏障害群、気分障害群および健常群と比較検討した。平均移動距離は、統合失調症群のみ他の3群より有意に短縮し、陰性尺度と有意な負の相関が観察された。この結果は、今回使用した、統合失調症診断装置(EMR-8B)が、非常に有用な機器であると強く示すものである。今後、小島らが報告している、反応探索スコア、判別関数等も検討してゆき、当装置の妥当性および限界につき検討してゆかなければならない。さらに、我々が提示写真として使用している、赤ん坊の表情写真における探索眼球運動のデータとも比較検討しなければならない。

・総説・

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ー 脳と精神の医学 2004 ; 15(2) : 223-30

・論文・

1. 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.
2. 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.

3. 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ー健常者との比較検討ー。神経外傷 2004 : 27:105-10.

・特別講演・シンポジウムー

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)

・学会発表・

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：パ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、山本寛子、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, 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会 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, 山本寛子, 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 H¹⁾, Morita K²⁾, Shoji Y²⁾, Nishiura S¹⁾, Maeda H¹⁾. 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 S¹⁾, Morita K^{2*)}, Habukawa K¹⁾, Yamamoto H¹⁾, Shoji Y¹⁾, Uchimura N¹⁾, Maeda H¹⁾ 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 ¹⁾, Morita K ²⁾, Nishiura S ¹ Shoji Y²⁾, Ueno T, Maeda H ¹⁾. 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の特徴: 健常者との比較検討 第34回日本臨床神経生理学会 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: 母子を提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 佐賀
 27. 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 岡村: 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

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
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）

分担研究者 大久保 善朗 日本医科大学 精神医学教室 教授

研究要旨

分担研究者は探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置の実用化にむけてデータベースを構築するため、統合失調症患者を対象に探索眼球運動を用いた診断装置による検査を行なった。さらに、統合失調症患者を対象にMRI (Magnetic resonance imaging) およびfMRI 検査を行い、診断装置よりえられる所見と脳形態あるいは脳機能異常との関連を検討した。本年度は、特に診断装置の設定を行なうとともに、検査手技の習熟標準化を行った。関連研究として行なったMRI 研究の結果では、統合失調症群では、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。以上より、統合失調症における進行性の病的変化が示唆された。さらにfMRI 研究の結果、統合失調症において、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が認められた。

A.研究目的

本研究の目的は、探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置の実用化にむけてデータベースを作成し、普及型装置を完成させることにある。さらに本診断装置によって中核的な統合失調症を客観的・自動的に診断したり、統合失調症の生物学的、分子遺伝学的研究に役立てることにある。

分担研究者はデータベースを構築するため、統合失調症患者を対象に探索眼球運動を用いた診断装置による検査を行った。さらに統合失調症患者を対象に探索眼球運動を調べるとともに、MRI およびfMRI 検査を行い、診断装置よりえられる所見と、脳形態あるいは脳機能異常との関連を検討した。

本年度は、特に診断装置の設定を行なうとともに、検査手技の習熟標準化を行った上で、臨床症

例を対象に診断検査装置による検査を実施した。現在のところ、診断検査装置による患者データの収集は少数例のとどまっているが、関連研究として行なったMRI およびfMRI 研究では以下の結果を得た。

B.研究方法

1) MRI 研究

対象は、ICD の診断基準を満たす統合失調症患者 120 名（男 60 名、女 60 名、20 歳～59 歳）、および対照健常者 120 名（男 60 名、女 60 名、20 歳～59 歳）とした。MRI 撮像は 1.5Tesla の GE 社製 Signa RX を用いた。得られた T1 強調画像は SPM99 を用いて灰白質体積の Voxel based-morphometry を行った。統合失調症群と健常群の画像データを比較検討した。

2) fMRI 研究

日本語を母語とする右利きの統合失調症患者 12名、および対照群としての健常者 12名に対し、次に述べる 3種類の音を受動的に聴取させ、その間の皮質活動を fMRI によって計測した。すなわち、①ラジオのニュース放送からサンプリングしたヒトの音声（音声聴取条件、以下 V 条件）、② V 条件で用いたヒトの音声を逆再生したもの（逆再生聴取条件、R 条件）、③ヒトの声を含まない雑音をサンプリングしたもの（非音声聴取条件、S 条件）の 3つの条件下での皮質活動を比較することにより、意味的認知過程およびヒトの声の認知過程に関わる皮質領域をそれぞれ同定した。さらに統合失調症群と健常群の結果を比較検討した。

（倫理面への配慮）

倫理審査委員会で審査をうけたプロトコールに基づき、研究の意義、方法、危険性、本人の意思でいつでも中断できることなどを口頭かつ文書により十分に説明した上で、書面同意を得てから実施した。

C. 研究結果および D. 考察

1) MRI 研究

統合失調症群と対照群との 2群比較では、統合失調症群において両側下側頭回、両側上側頭回、および両側前部帯状回で体積の減少を認めた。統合失調症群および対照群を 20 歳代、30 歳代、40 歳代、50 歳代の 4つの年代に分け、それぞれの群での年代別比較を行った。両群とも年代の上昇とともに、両側下側頭回、両側上側頭回において体積の減少を認めた。各年代において、統合失調症群は対照群と比較して、より大きな体積減少を認めた。さらに 4つの年代別で疾患と対照の 2群比較を行ったところ、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、年代の上昇に伴い体積減少範囲の拡大を認めた。以上より、健常群における加齢変化とは異なった、統合

失調症による進行性の病的変化が示唆された。

2) fMRI 研究

V 条件と R 条件の対比 (V-R) で有意な活動を示す皮質領域は、会話の意味的認知（文レベルの統語・文法処理、語彙レベルの意味処理など）に関わっていると考えられる。健常群においては、左中前頭回を中心とした左前頭前野の広範な部位に強い賦活が認められた。一方、統合失調症群においては、その領域の一部に極めて弱い賦活が認められた。

R 条件と S 条件の対比 (R-S) で有意な活動を示す皮質領域は、ヒトの音声認知に関わっていると考えられる。健常者群では右上側頭回に強い賦活が認められたが、統合失調症群では統計的に有意な賦活は認められなかった。

このように統合失調症患者の聴覚認知過程においては、左前頭前野（意味的認知）と右上側頭回（音声認知）の 2つの領域における賦活が低下する傾向にあることが分かった。更にこれらの領域の機能的結合を調べたところ、統合失調症群と健常群の間で次のように差異が認められた。すなわち、V 条件下では、健常群においてのみ、左前頭前野・右上側頭回に加え、左上側頭回を含んだ機能的結合が認められた。一方、R 条件下では、健常群における上記の機能的結合は消失した。しかしながら、両被験者群において、左前頭前野・右上側頭回それぞれの領域が反対側相同部位との機能的結合を示した。

言語処理においては、対比 (V-R) で明らかになった左前頭前野という単一の領域が重要なだけでなく、この領域を含めた領域間の相互作用、すなわちネットワークも重要であることを示された。すなわち、「左前頭前野-左上側頭回-右上側頭回」の機能的結合が、聴覚を通して入力された言語の処理に関わっていると考えられ、このネットワークが統合失調症群において正常に機能していないことが示唆された。

fMRI などの機能イメージングの方法は、機能局在を前提として、領域の同定に用いられること

が多い。本研究の結果は、分散して存在する皮質領域間のネットワークを明らかにするのに、機能イメージングの方法を用いることが有効であることも示している。

E. 結論

1)MRI 研究の結果、統合失調症群では、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、年代の上昇に伴い体積減少範囲の拡大を認めた。以上より、健常群における加齢変化とは異なった、統合失調症による進行性の病的変化の存在が示唆された。

2) fMRI 研究の結果、左前頭前野-左上側頭回-右上側頭回の機能的結合が、聴覚を通して入力された言語の処理に関わっていると考えられた。そして、統合失調症においては同ネットワークの機能低下が認められた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.* 23:967-974, 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

2. 学会発表

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. Okubo Y: 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
 - 6.
- H. 知的所有権の出願・登録状況：なし。

厚生労働省科学研究費補助金
分担研究報告書

統合失調症の基本障害に基づく診断装置の実用化に関する研究
(分担研究課題：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)

分担研究者 平安 良雄 横浜市立大学大学院医学研究科精神医学部門 教授

研究主旨

本研究では追跡眼球運動解析を用いて、統合失調症の前駆症状と思われる症状を持つ小児期の患者から眼球運動を測定する。現在、対照となる成年期の患者の同意取得と臨床症状を含めた、背景因子の情報収集を行った。小児例においても対象患者を集積する予定である。

A. 研究目的

追跡眼球運動の異常は統合失調症の素因に関係していることが示唆されている。一方、統合失調症は15歳未満で発病することはまれであるが、児童期に何らかの前駆症状を呈していることが多い。強迫行為等の前駆症状を持つ患者に追跡眼球運動の異常が認められるかを調べる。

B. 研究方法

成人の慢性統合失調症、小児発症の統合失調症、および小児期の不適応、強迫行為や神経症症状など統合失調症の前駆症状と思われる症状を呈した患者から同意を得た上で、追跡眼球運動の測定を行う。成人と小児の統合失調症および統合失調症の前駆状態を持つ患者における追跡眼球運動の比較を行う。また、同時にこれらの症例の一部からMRIを用いて、高空間解像度の画像記録を行い、海馬、扁桃核、側頭葉、前頭葉など統合失調症において形態的な異常が報告されている部位の容積と追跡眼球運動の結果との関係を調べる。本研究は横浜市立大学医学部倫理委員会の承認を得、結果は個人情報特定できないように管理されている。

C. 研究結果

平成16年度は、追跡眼球運動記録装置の導入の準備として、一部の対象患者の同意取得と臨床症状を含めた、背景因子の情報収集を行った。また、追跡眼球運動の結果と脳内の構造物容積の相関を調べる目的で、対象患者からMRIを高空間解像度の画像記録を行い、現在解析中である。

D. 考察

E. 結論

F. 健康危険情報

眼球追跡運動測定、MRI記録ともに身体に対する侵襲はなく安全である。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版 地	出版 年	ページ
小島卓也	精神疾患の分類	武田雅俊、鹿島晴雄	コア・ローテイション精神科	金芳堂	京都	2004	29-31
小島卓也	神経科学の最新の 進歩	山内俊雄、小島卓 也、倉知正佳	専門医をめざす 人の精神医学	医学書院	東京	2004	8-10
小島卓也	精神生理学から	風祭元、山下格	統合失調症	日本評論 社	東京	2005	91-106
林拓二	分裂感情障害およ び非定型精神病	山内俊雄、小島卓 也、倉知正佳	専門医をめざす 人の精神医学	医学書院	東京	2004	388-393

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
小島卓也	【精神障害の臨床】 目で見 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
根本安人, 松田哲也, 松浦雅人, 本下眞衣, 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(7, 8)	352-359	2004
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 下眞衣, 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	日本生物学的精 神医学会	15(4)	421-426	2004