

図4 セロトニントランスポーター占有率と用量の関係

たのに対し、側頭葉で測定したドーパミン D2 受容体の占有率の半減期は 74 時間であった。われわれはこのデータを基に用量-占有率曲線から求めた *in vivo* の ED 50 値と薬物の血中動態から脳内動態をシミュレーションして、その値が実測値とよく相関することを報告している。このことは既存の抗精神病薬においても *in vivo* の ED 50 値さえ求めれば脳内の動態が予測可能であることを示している。

5. セロトニントランスポーター占有率

抗精神病薬と同様に、脳内に特異結合部位を持つ薬物の代表に抗うつ薬がある。抗うつ薬の特異結合部位の一つにセロトニントランスポーターがあり、現在セロトニントランスポーターに結合し特異的にセロトニンの再取り込みを阻害する SSRI が抗うつ薬として世界的に広く用いられている。これまでに治療量の SSRI 服用中の患者で測定された占有率は、治療量の抗精神病薬で測定されたドーパミン D2 受容体の占有率とほぼ同じ約 80% と報告されている。われわれは⁷⁾ [¹¹C] (+)McN - 5652 を用いて clomipramine と fluvoxamine によるセロトニントランスポーターの占有率を健常ボランティアと単剤服用中の患者

で測定した。Fluvoxamine では 25 mg で約 50%、50 mg で約 80% の占有率が得られた。一方 clomipramine ではわずか 10 mg でも約 80% の占有率を示し、50 mg で約 90% の占有率が得られた。このことはセロトニントランスポーターが治療量の SSRI で十分占有されることと、clomipramine はごく少量でもセロトニントランスポーターに強力に作用していることを示している。これまで SSRI は、用量を上げてても効果に差は認められないとの報告がなされているが、これはセロトニントランスポーターが十分に占有されているため、それ以上用量を増やしても占有率がほとんど変化しないとするとよく説明できる。一方 clomipramine のような SSRI に近いがノルアドレナリントランスポーターなど他の神経系にも親和性を持つ薬物の場合、用量を増加させることによって、他の神経系にも薬理作用が出てくるので純粋な SSRI に比較して用量依存性が認められるのではないかと推測される。

おわりに

PET で受容体やトランスポーターの占有を測定することは、生きているヒトで、薬剤が標的分子にどのように作用しているかを実際に評価する

ことになるので、臨床的な薬効とのより高い相関が期待される。このような観点から新薬の臨床評価においては、特に抗精神病薬においてはドーパミン D2 受容体占有率を評価することが必要条件となっている。このような客観的指標は従来の薬剤開発の人的、経済的なムダを著しく軽減し、新規薬剤の開発、臨床導入に資することが確実である。

文 献

- 1) Farde L., Nordstrom A L., Wiesel FA. et al.: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 49; 538-544, 1992
- 2) Farde L., Suhara T., Nyberg S. et al.: A PET study of [¹¹C]FLB 457 binding to extrastriatal D2-dopamine receptors in healthy subjects and antipsychotic drug-treated patients. *Psychopharmacology*, 133; 396-404, 1997
- 3) Kapur S., Remington G., Jones C. et al.: High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. *Am J Psychiatry*, 153; 948-950, 1996
- 4) Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al.: Relationship between dopamine D2 occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157; 514-520, 2000
- 5) Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al.: A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. *Arch Gen Psychiatry*, 57; 553-559, 2000
- 6) Pilowsky LS., Mulligan RS., Acton PD. et al.: Limbic selectivity of clozapine. *Lancet* 350: 490-491, 1997
- 7) Suhara T., Takano A., Sudo Y., et al.: High levels of serotonin transporter occupancy with low dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. *Arch Gen Psych* 60: 386-391, 2003
- 8) Takano A., Suhara T., Ikoma Y., et al.: Estimation of the time course of receptor occupancy in the human brain from the plasma pharmacokinetics of antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 7: 19-26, 2004
- 9) Yasuno, F., Suhara T., Okubo Y., et al.: Dose relation of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone. *Psychopharmacology*, 154: 112-114, 2001

統合失調症の認知機能障害と治療メカニズム —自己意識の障害について (sense of agency を中心に)

The sense of agency and schizophrenia ; A neuropsychological and empirical review

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

前田 貴記

Takaki Maeda

慶應義塾大学医学部精神神経科学教室
助教授

加藤元一郎

Motoichiro Kato

要約

近年、自己意識に関する認知神経科学が、特に随意的行為との関連で発展してきている。このパラダイムにおいて、統合失調症の特異的の症状である被影響体験や作為体験などの自我障害をターゲットとした研究が進められつつある。いわゆる主観的異常体験である一級症状を、神経心理学的に直接検討しようという試みである。本稿では、sense of agencyに関するこれまでの研究を概説した。治療的観点からは、一級症状に直接働きかける治療方略が得られる可能性があり、今後の発展が期待される。

Key words 自己意識, 随意的行為, sense of agency, 統合失調症, 一級症状

はじめに

これまでに報告されている統合失調症の認知機能障害として、知覚障害、注意障害、ワーキングメモリー障害などが挙げられている¹⁾。しかし、このような研究には、これらの障害と臨床症状とがどのように関連しているのかという大きな臨床的問題が残されている²⁾。これまでに検討された神経心理学的障害は、仮に結びつけられるとしても、いわゆる陰性症状などの行動面の異常との関連が示唆されているだけであり、統合失調症の主観的異

常体験である陽性症状(一級症状など)を説明できるような神経心理学的病態モデルは少ない。統合失調症の認知機能障害研究においては、統合失調症により特異的である一級症状の症状形成機構について説明可能な認知神経科学的病態モデルこそが重要であると思われるが、一級症状は患者の主観的体験として語られる症状であるため、これまで認知神経科学的方法で検討することは非常に困難とされていた。

近年、自己意識(self-consciousness)の認知神経科学が隆盛である³⁻⁵⁾。精神医学的には、随意的行為(voluntary action)における sense of agency(行為の主体であるという感覚)に関する研究が興味深い。自己意識の観点から

みれば、sense of agencyとは、自己が行為の作用主体(agent)であるという体験のことである。たとえば、統合失調症の一級症状である被影響体験や作為体験は、随意的行為のagentに関する「自他帰属性(self-other attribution)」の障害、すなわち自己の身体運動が起るときに、それが自らの意思作用によるものなのか、それとも他の意思作用によるものなのかについての判別における誤帰属(mis-attribution)と解釈することができる。Sense of agencyという枠組みを使うことにより、一級症状を統合失調症の認知機能障害研究のターゲットにすることができることになる。なお、このパラダイムを用いた研究では、統合失調症の基本障害というより、むしろ特異的症狀そのものがそのターゲットになることが特徴である。



Sense of agency について

意識の認知神経科学には大きく分けて2つのアプローチがある。1つのアプローチは、「外的世界 external reality(or world)」に関する意識であり、もう一方は、「内的世界 internal reality(or world)」, すなわち自己に関する意識である⁶⁾。前者は、外界にあるものに対する対象意識(object consciousness)であり、主に視覚アウェアネス(visual awareness)に関する研究からなる。たとえば、両眼競合(binocular rivalry)あるいは知覚競合(perceptual rivalry)についての検討が行われており、神経生理学的にはバイディング問題などが研究されている⁷⁾。後者は、自己意識(self-consciousness)のことである。自己意識の研究では、特に随意的行為における「行為のアウェアネス(awareness of action)」に関する研究がトピックである。Gallagherは、行為のアウェアネスは、少なくとも2つのコンポーネント、すなわち自己所有感(sense of ownership)と sense of agency から成るとしている。自己所有感とは、「運動しているのは自分の体である」という感覚のことである。Gallagherによれば、特に sense of agency が自他分別を支える自己意識の最重要の側面であるとされている⁸⁾。

前述したように、sense of agencyとは自己の行為あるいは思考などを、自分がagentとして自らの意思作用

によって為していると感じるか、あるいは他者からの意思作用によって為されていると感じるかについての主観的体験のことである。自分が行っている行為や自分の脳内で生じる思考やイメージが自分のものであるという感覚は、よく考えると不思議な現象である。また同時に、この感覚には自分が思考やイメージを組み立てたり、これを将来操作できるという感覚が伴う。



Sense of agency の認知モデルと統合失調症

Sense of agency の認知モデルおよびその神経基盤について精力的に研究しているのは、英国のFrithのグループとフランスのJeannerodのグループである。Frithらは、sense of agency の判別機構の認知モデルとして、システム理論に基づいた、行為のセルフモニタリング(self-monitoring)機構を想定している⁹⁾¹⁰⁾ (図1)。すなわち、適切な行為の実現のためには、行為の意図、自己の運動、外界の状況についての内的表象が重要であり、また結果を正確に予期する必要がある。Frithらが依拠するのは‘forward model’である。このモデルでは、感覚野へ送られる運動の実行指令のコピーである‘遠心性コピー(efference copy), (von Holst, 1950)’あるいは‘随伴性発射(corollary discharge), (Sperry, 1959)’と、行為に伴って感覚系から生じる‘求心性のシグナル(sensory consequence)’とが比較・照合器(comparator)によって比較され、その一致不一致によって sense of agency の自他帰属性について判別が行われる。つまり、行為に伴う感覚の予測シグナルである遠心性コピーと、結果である求心性シグナルとの間に不一致があれば、その行為の自己への帰属性は弱まるというものである。このモデルによれば、統合失調症では何らかの原因でセルフモニタリング機構に異常が生じ、随意的行為の予期に異常が生じるとされる。その結果、感覚系からのフィードバックシグナルと不一致が生じ、自己がagentである感じが減弱すると仮定されている¹¹⁾。

また、Jeannerodらは、随意的行為に関連した自己意識を担う特化された神経基盤について、sense of agency の自他帰属性の判別機構も含めて、‘who system’なる広範な神経ネットワークを想定している¹²⁾。このシス

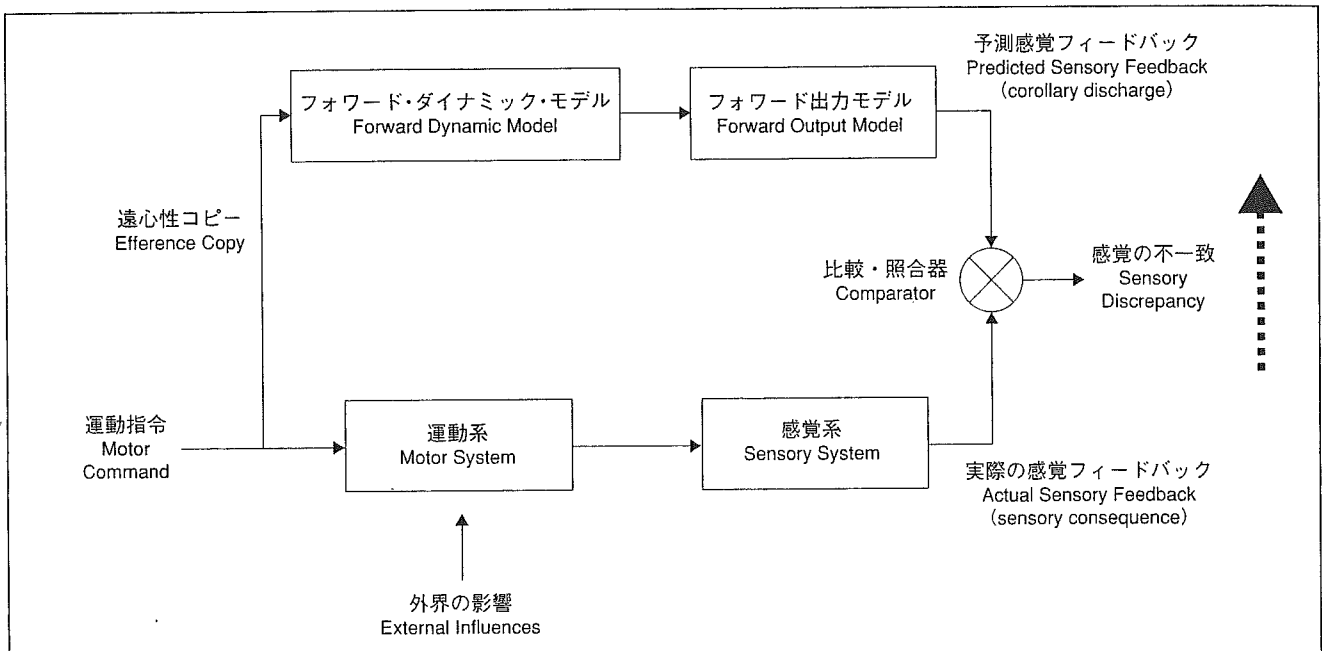


図1 Forward Model

(文献15を一部変更)

テムの一部は、ミラーニューロン研究などから、自己の行為の表象のみならず、他者の行為を観察したりする際にも活動することが知られている。彼らは、対人関係においては 'who system' が同時に活動し、'shared representation' が発生し共有されることで社会的コミュニケーションが成立しているのではないかとの仮説を提唱している。このシステムは、他者の心的状態の理解、すなわち '心の理論(theory of mind)' をも包括するシステムと考えられているが、'who system' が具体的にどのような領域によって構成されているのかについてはいまだ明確ではない。彼らは、統合失調症における sense of agency の異常を、'who system' における自己の行為の表象障害として説明している。すなわち、行為の表象を支えている神経基盤における皮質間の連絡パターンが何らかの障害によって変化すれば、agent の自他帰属性にも異常が現れるとしている。統合失調症では、前頭葉からの抑制性制御の機能不全によって、'who system' の活動性に変化が起こり、行為の表象障害が生じ、結果として自他帰属性の障害をきたすものと想定している。また、shared representation の障害も生じるため、他者とのコミュニケーション障害も生じるとしている。



Sense of agency の神経基盤

Sense of agency の神経基盤に関しては、いくつかの研究がある。Farrer らは、コンピューター画面上の円形の物体をジョイスティックによって操作する課題を用い、自他帰属性に関して物体の応答性をランダムに変化させ、その時の脳活動を事象関連 f-MRI にて測定している¹³⁾。彼らは、物体の運動が、自分によるコントロール下になく他者の意図に帰属すると感じられる条件では両側頭頂葉下部が賦活され、物体が自己の意図どおりに運動すると感じられる(自己帰属条件)場合には、両側島皮質前部が賦活されることを示している。そして、これらの領域が行為の自他帰属性の判別に関わる領域であるとし、特に頭頂葉下部に関しては、他者中心座標系における他者の行為の表象を担うと結論している。さらにFarrer らは、コンピューター画面上にバーチャルハンドを呈示しそれを操作する課題において、バーチャルハンドの運動方向(角度バイアス)を4段階に変化させ、これにより sense of agency が変化する条件をつくり、

PETによる賦活研究を行っている¹⁴⁾。この研究では、自己が制御しているという感覚が弱まるにつれて右頭頂葉下部が活性化し、一方、自らの sense of agency が強まるにつれて右島皮質後部が活性化することが報告されている。さらに、Blakemoreらは、健常者に人為的に作為体験類似の状態を生じさせた場合に、小脳と頭頂葉のネットワークがより強く賦活されることを報告している¹⁵⁾。なお、統合失調症研究とは異なる立場から、模倣や運動認知に関する広範な研究を進めている Decety らも、頭頂葉下部が agency の自他帰属性の判別について重要な役割を果たしているという所見を報告しており^{16)・18)}、sense of agency と頭頂葉下部の関係は今後重要な関心領域となるであろう。

なお、統合失調症における脳機能画像研究としては、被影響体験が存在する統合失調症患者に、ある運動課題を行わせ被影響体験を生じさせた場合に、右頭頂葉下部および角回が過活動することが報告されており¹⁹⁾、また、被影響体験のある患者では、安静時において右頭頂葉下部が過活動をしているとの報告もある²⁰⁾。これらの結果は、行為の agency を他者に求める状態と頭頂葉下部の関連を示唆しており、前述した健常者における sense of agency の神経基盤研究と矛盾しない結果である。



Sense of agency に関する 神経心理学的検討

統合失調症の一級症状である被影響体験や作為体験を sense of agency という枠組みで捉え直してみると、一級症状はいずれも行為や思考について、agent が自・他のどちらに帰属するのかについての判別障害、すなわち誤帰属とみなすことができる(なお、agent が不分明な状態が離人症といえる)。誤帰属については、2つのパターンが考えられる。すなわち、「過小帰属(under-attribution)」と「過大帰属(over-attribution)」である。過小帰属とは、自己の行為や思考について自己が agent であるという感じが弱まり、他者の影響を受けていると体験するものであり、臨床的には幻聴、被影響体験、作為体験、思考奪取などが相当する。幻聴は、内言の自己帰属性が減弱し、内言の agent が他者であると感じる状態と考えられる。一方過大帰属とは、ある行為の agent

が自分であるとより強く感じる状態である。この理論に基づいて、統合失調症における agency の誤帰属に関する神経心理学的研究が行われている。

たとえば、Daprati らは、同じ手袋をはめた統合失調症例の手の動きと検査者の手の運動をリアルタイムに呈示し、agent の帰属性の判別を求めている²¹⁾。この実験では、幻覚・妄想のある統合失調症患者では、他者の行為も自己の行為と判断する傾向が強かった。すなわち、この課題では、統合失調症例は agency に関して自己に過大に帰属させてしまう傾向が強いということになる。また、Franck らは、前述した Farrer らと同様の課題を統合失調症例に施行している²²⁾。この研究では、ジョイスティックを握る自己の画像をコンピューター画面に作成し、実際にジョイスティックを操作させる。画像は操作と連動して動くが、このとき被検者の操作と提示される画像との間に、応答性に関してバイアスが入る。バイアスとしては、角度バイアス(シフト)と時間バイアス(遅延)とが用いられる。つまり、被験者の意図と視覚フィードバックの間にズレが生じる。健常例が自己を agent と感じる閾値は、角度では15度と遅延では150msであったが、被影響体験のある患者ではおのおの30度と300msであった。すなわち、被影響体験のある統合失調症患者ではズレに気付く閾値が高く、健常例では他者が行ったと感じられる条件において agency を自分に帰属させる傾向が認められた。この研究でも、被影響体験のある患者では、sense of agency の自己への過大帰属がみられている。また Haggard らも、統合失調症では自己の行為とそれに引き続いて起きる事象との関係を、過大に関連づけて認知する傾向があったことを報告している²³⁾。したがって、以上のような agency の帰属性判別課題においては、統合失調症では agency の過大帰属の傾向がみられることになる。興味深いのは、被影響体験などの過小帰属に起因すると考えられる症状が認められる患者で、神経心理学的検査上は agent が曖昧な状況において行為の自己への過大帰属が認められることであり、これは、統合失調症における agency の帰属判断障害があるという点では一致しているが、その方向が一見矛盾している。この矛盾への明快な解答は、今のところ与えられていない。今後、課題そのものの見直しを含めた詳細な検討が必要であろう。

なお、本邦でもかつて島崎が、この sense of agency の枠組みと類似の観点から、統合失調症の自我障害について研究を行っている²¹⁾。この研究では、自我障害について精緻な症状分析が行われ、「自律性の意識の障害」という統合失調症の基本障害が提唱されている。Sense of agency 研究との関連で非常に興味深い。

おわりに

当然ながら、統合失調症の認知機能障害研究の目的は、解明された病態メカニズムの理解を治療に活かすことにある。上述した研究は、これまでの認知行動療法や認知リハビリテーションとは異なり、一級症状に直接働きかける可能性のある認知治療戦略を見出すために有用かもしれない。たとえば、一体何が起きているのかわからず困惑している急性期患者においては、症状形成機構について説明すること自体、精神療法的な意義があるかもしれない。さらに、治療教育的には、症状形成機構について教育し、症状理解を深めることにより、再発時の気付きを促す効果なども期待される。今後の研究の発展が望まれる。

●文献●

- 1) 前田貴記, 鹿島晴雄: 統合失調症の認知機能障害について. *Pharm Med* 20(11): 35-40, 2002
- 2) 加藤元一郎, 鹿島晴雄: 分裂病のワーキングメモリー障害仮説. *脳の科学* 20: 427-432, 1998
- 3) Roessler J, Eilan N: *Agency and self-awareness*. Oxford, Oxford University Press, 2003
- 4) Kircher T, David A: *The self in Neuroscience and Psychiatry*. Cambridge, Cambridge University Press, 2003
- 5) Knoblich G, Elsner B, Aschersleben G, et al: Grounding the self in action. *Conscious Cogn* 12(4): 487-494, 2003
- 6) Georgieff N, Jeannerod M: Beyond consciousness of external reality; A "who" system for consciousness of action and self-consciousness. *Conscious Cogn* 7(3): 465-477, 1998
- 7) Rees G, Kreiman G, Koch C: Neural correlates of consciousness in humans. *Nat Rev Neurosci* 3(4): 261-270, 2002
- 8) Gallagher S: Philosophical conceptions of the self; Implications for cognitive science. *Trends Cogn Sci* 4: 14-21, 2000
- 9) Frith CD(丹羽真一, 菅野正浩 監訳): 分裂病の認知神経心理学. 東京, 医学書院, 1995
- 10) Frith CD, Blakemore S, Wolpert DM: Explaining the symptoms of schizophrenia; Abnormalities in the awareness of action. *Brain Res Brain Res Rev* 31(2-3): 357-363, 2000
- 11) Blakemore SJ, Frith CD: Disorders of self-monitoring and the symptoms of schizophrenia. *in The self in Neuroscience and Psychiatry*, ed by Kircher T, David A. Cambridge, Cambridge University Press, 407-424, 2003
- 12) Jeannerod M, Farrer C, Franck N, et al: Action recognition in normal and schizophrenic subjects. *in The self in Neuroscience and Psychiatry*, ed by Kircher T, David A. Cambridge, Cambridge University Press, 380-406, 2003
- 13) Farrer C, Frith CD: Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action; The neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage* 15(3): 596-603, 2002
- 14) Farrer C, Franck N, Georgieff N, et al: Modulating the experience of agency; A positron emission tomography study. *Neuroimage* 18: 324-333, 2003
- 15) Blakemore SJ, Oakley DA, Frith CD: Delusions of alien control in the normal brain. *Neuropsychologia* 41(8): 1058-1067, 2003
- 16) Ruby P, Decety J: Effect of subjective perspective taking during simulation of action; A PET investigation of agency. *Nat Neurosci* 4(5): 546-550, 2001
- 17) Decety J, Sommerville JA: Shared representations between self and other; A social cognitive neuroscience view. *Trends Cogn Sci* 7(12): 527-533, 2003
- 18) Chaminade T, Decety J: Leader or follower? Involvement of the inferior parietal lobule in agency. *Neuroreport* 13(15): 1975-1978, 2002
- 19) Spence SA, Brooks DJ, Hirsch SR, et al: A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control). *Brain* 120(Pt 11): 1997-2011, 1997
- 20) Franck N, O'Leary DS, Flaum M, et al: Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(3): 277-282, 2002
- 21) Daprati E, Franck N, Georgieff N, et al: Looking for the agent; An investigation into consciousness of action and self-consciousness in schizophrenic patients. *Cognition* 65(1): 71-86, 1997
- 22) Franck N, Farrer C, Georgieff N, et al: Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 158(3): 454-459, 2001
- 23) Haggard P, Martin F, Taylor-Clarke M, et al: Awareness of action in schizophrenia. *Neuroreport* 14(7): 1081-1085, 2003
- 24) 島崎敏樹: 精神分裂病における人格の自律性の意識の障害(上・下). *精神神経誌* 50: 1949, *精神神経誌* 51: 1950