

200500978A

厚生労働科学研究研究費補助金

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17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 小島卓也

平成18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	-----8
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	-----13
林 拓二	
3. 統合失調症診断装置の精度向上に関する研究	-----17
松島 英介	
4. 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	-----20
前田 久雄	
5. 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	-----30
大久保 善朗	
6. 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	-----36
平安 良雄	
7. 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	-----39
片山 征爾	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----41
---------------------	---------

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----48
-----------------	---------

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

①診断装置を用いた多施設、多数例についての検討：8施設において診断装置を用いて統合失調症262名（平均年齢37.7歳）、気分障害110名（42.7歳）、不安障害17名（33.5歳）、健常対照者265名（36.7歳）合計654名について、統合失調症か非統合失調症かの判定を行った。統合失調症262名中、188名（71.8%）が統合失調症と判定され、非統合失調症では気分障害110名中79名（71.8%）、不安障害17名中、16名（94.1%）、健常対照者265名中213名（80.4%）が非統合失調症と判定された。感受性71.8%、特異性（平均）78.6%であった。判別された統合失調症、非統合失調症の2群間ではBPRS総得点（ $P=0.013$ ）、BPRS陽性症状（ $P=0.023$ ）、BPRS陰性症状（ $P=0.008$ ）ともに統合失調症群が非統合失調症群よりも高値を示していた。2群間で有意差のみられた下位項目は、感情的引きこもり（ $P=0.018$ ）、思考解体（ $P=0.0005$ ）衝動的な行動や姿勢（ $P=0.011$ ）、運動減退（ $P=0.012$ ）、非協調性（ $P=0.018$ ）、情動鈍麻（ $P=0.020$ ）などであった。中核統合失調症を抽出しており実用化可能と判断された。②統合失調症の基底症状との関係：46名の統合失調症患者にHuber Gが唱えた統合失調症の基底症状に基づいて作成されたボン大学基底症状評価尺度（BSABS）52項目短縮版を用いて、症状評価を行い眼球運動との関連を調べた。その結果、探索眼球運動のうち最も統合失調症に特異的な指標である反応的探索スコアと「認知機能の低下」や「対人場面での情動反応の低下」、「ストレス耐性の低下」との間にそれぞれ有意な相関が認められ、このスコアと対人反応の障害（立津）との関連を裏付けるものであった。③統合失調症発症予防に関する研究：統合失調症の前駆症状と思われる症状を持つ児童青年期の患者から眼球運動を測定し、統合失調症の発症予測（早期発見）について検討した。統合失調症前駆症状群5例のうち3例で”（統合失調症の）疑いあり”の結果を得た。探索眼球運動は統合失調症の早期発見における客観的な指標となる可能性が示唆された。④統合失調症の予後測定：急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動を調べることにより、その予後の予測可能性を検討した。RSSは健常者との間に有意な差（ $p<0.01$ 、ANOVA）を認めた。さらに、急性一過性精神病性障害患者を経過良好群（9例）と経過不良群（6例）に分けて比較したが有意な差を認めなかった。このことは、急性一過性精神病性障害患者が発病脆弱性を持っていることを示しているのではないかと考えられた。

倉知正佳 富山大学 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 歯学総合研究科 心療・緩和医療学分野 助教授
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
片山征爾 鳥取大学医学部 精神行動学医学分野 助手

A 目的

統合失調症の診断は、心理学的な面接によって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するものと考えられる。そしてこの異種性が分子遺伝学的研究結果の不一致の一つの要因となり、生物学的研究、臨床研究の発展を阻害する一因子となっている。これを解決するために

、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臨床遺伝学の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もつ探索眼球運動を用いた統合失調症診断装置を開発し、データベースを備えて 操作の簡便な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（統合失調症の70～75%）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寄与し、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

（全班員）

- 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ICD-10, DSM-IVを用いて臨床診断し診断装置で記録する（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。
- 3). 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臨床診断（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）

2. 探索眼球運動と基底症状の関係：

ボン大学基底症状評価尺度（BSABS）52項目短縮版を用いて、患者の症状評価を行い、探索眼球運動の結果との関連を調べた。

3. 統合失調症発症予防に関する研究：統合失調症の前駆症状と思われる症状を持つ児童青年期の患者の眼球運動を測定し、統合失調症の発症予測（早期発見）について検討した。

4. 統合失調症の予後測定：急性一過性精神

病性障害患者の探索眼球運動を調べることにより、その予後を予測できるのではないかと考え、急性一過性精神病性障害患者 15 例、統合失調症患者 29 例、健常者 27 例の探索眼球運動を比較した。

5. 倫理的配慮について

この研究に参加する各施設は倫理委員会にそれぞれ研究計画書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、十分説明した上で書面によって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、片山、前田、大久保、倉知、林、松島、小島）

診断装置に用いている指標の一つは、比較照合課題において、標的図と一部異なっている図を見せ、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」と答えた直後の注視点の動き、すなわち反応的探索スコア（RSS）である。これは自己の行動を吟味確認する自己監視機能を表している。もう一つの指標は記銘課題において「後で描いてもらいますからよくみてください」と指示した後の注視点の運動数や移動距離である。これらは外界に対する積極的な関与の仕方を表している。これまで RSS と総移動距離（TESL）を用いた判別式で統合失調症と非統合失調症を約 70～75%の感受性と約 80%の特異性で判別してきた。本年度は日本大学、富山大学、京都大学、久留米大学、日本医科大学、鳥

取大学、横浜市立大学、東京医科歯科大学の 8 施設において統合失調症 262 名（男性/女性：166/96 平均年齢 37.7 歳 SD13.0）、気分障害 110 名（44/65, 42.7 歳 SD13.3）、不安障害 17 名（6/11, 33.5 歳 SD10.0）、健常対照者 265 名（111/154, 36.7 歳 SD11.7）合計 654 名について検査を行い、統合失調症か非統合失調者に判別した。以下の判別式が抽出された。 $D=3.3462-0.283 \times RSS-0.001 \times TESL$ F 値 RSS:146.2 TESL:63.81 であり、 $D>0$ で統合失調症と判定された。この判別式は前回のものとはほぼ同じでありあった。統合失調症 262 名中、188 名（71.8%）が統合失調症と判定され、非統合失調症では気分障害 110 名中 79 名（71.8%）、不安障害 17 名中、16 名（94.1%）、健常対照者 265 名中 213 名（80.4%）が非統合失調症と判定された。感受性 71.8%、特異性（平均）78.6%であった。判別された統合失調症、非統合失調症の 2 群間では BPRS 総得点について分散分析を行うと、 $F=6.339, P=0.013$ となり、Scheffe で有意に統合失調症群が非統合失調症群よりも高値を示した（ $P=0.013$ ）。BPRS 陽性症状（ $P=0.023$ ）、BPRS 陰性症状（ $P=0.008$ ）ともに統合失調症群が非統合失調症群よりも高値を示していた。なお、陽性症状、陰性症状については Tandon(1992)に従い、陽性症状：思考解体、被害妄想、幻覚、思考内容の異常の総計を、陰性症状班：感情的引きこもり、運動減退、情動鈍麻の総和を陰性症状とした。2 群間で有意差のみられた下位項目は、感情的引きこもり（ $P=0.018$ ）、思考解体（ $P=0.0005$ ）衝動的な行動や姿勢（ $P=0.011$ ）、運動減退（ $P=0.012$ ）、非協調性（ $P=0.018$ ）、情動鈍麻（ $P=0.020$ ）などであった。その他の臨床情報は解析中である。

2. 探索眼球運動と基底症状（松島、小島）

これまで、探索眼球運動の反応的探索スコアは、対人反応の障害（立津）を反映すると考えられてきた。そこで、46名のDSM-IVで診断された統合失調症患者（男性20名、女性26名）平均年齢29.6±8.5歳に横S字型図形を用いた従来の探索眼球運動の測定を行い、記録課題時の運動数、平均移動距離、総移動距離、照合課題時の反応的探索スコアの4つの指標を解析した。また、Huber Gが唱えた統合失調症の基底症状に基づいて作成されたボン大学基底症状評価尺度（BSABS）52項目短縮版を用いて、患者の症状評価を行った。Klosterkotter Jら（1996, 2001）は、これらの基底症状項目を因子分析し、クラスター1：情報処理障害、2：体感症、3：脆弱性、4：力動不全、5：対人過敏の5つに分けて説明した。今回は、探索眼球運動の4指標と基底症状の5項目との関係を調べた。その結果、反応的探索スコアと「力動不全」との間に $r = -.448$, $p = .0016$ (Spearman)の有意な負の相関が得られた。また、反応的探索スコアと「脆弱性」との間にも $r = -.375$, $p = .0097$ (Spearman)の有意な負の相関が得られた。

3. 統合失調症発症予防に関する研究(平安)

統合失調症の前駆症状と思われる症状を持つ児童青年期の患者から眼球運動を測定し、統合失調症の発症予測（早期発見）について検討した。今回、統合失調症群14例、パニック障害群9例、統合失調症前駆症状群5例について検討を行った。各要素的指標に有意差は認められなかったが、統合失調症群と統合失調症前駆症状群の反応的探索スコアは、パニック障害群に比べて低い傾向が認められた。統合失調症前駆症状群5例のうち3例で”（統合失調症の）疑いあり”の結果を得た。探索眼球運動は統合失調症の早期発見における客観的な指標とな

る可能性が示唆された。

4. 統合失調症の予後測定（倉知）

急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動を調べることにより、その予後を予測できるのではないかと考え、急性一過性精神病性障害患者15例、統合失調症患者29例、健常者27例の探索眼球運動を比較した。その結果、急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動の各指標は、健常者より統合失調症患者に近い値を示し、RSSは健常者との間に有意な差（ $p < 0.01$, ANOVA）を認めた。さらに、急性一過性精神病性障害患者を経過良好群（9例）と経過不良群（6例）に分けて比較したが有意な差を認めなかった。しかし、急性一過性精神病性障害患者では全例が正常ではない眼球運動を示しており、このことは、急性一過性精神病性障害患者が発病脆弱性を持っていることを示しているのではないかと考えられた。

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(平安、片山、前田、大久保、倉知、林、松島、小島)

対象総数654名そのうち統合失調症262名であった。判別のための指標はこれまでと同様のRSS(反応的探索スコア)とTESL(総移動距離)が選ばれ、判別式もこれまでとほとんど同じであった。感受性は71.8%、特異性は気分障害で71.8%、不安障害94.1%、健常対照者80.4%平均で78.6%であり、これまでと同様であった。今回の結果から診断装置の診断アルゴリズムは今回のものに固定するべきと考えられた。また、統合失調症のうち、統合失調症と判定されたものと非統合失調症と判定されたものの特徴をしらべたところ、BPRS総得点($P = 0.013$)、BPRS陽性症状($P = 0.023$)、BPRS陰性症状($P = 0.008$)

ともに統合失調症群が非統合失調症群よりも高値を示していた。どちらかといえば陰性症状の差の方が大きく、中核的統合失調症を抽出していると考えられた。発症年齢、家族の遺伝情報についての解析が必要で現在解析中である。

2. 探索眼球運動と基底症状 (松島、小島)

陽性・陰性症状の背景にある基本的な症状について検討することにした。Huber G が唱えた統合失調症の基底症状に基づいて作成されたボン大学基底症状評価尺度 (BSABS) と探索眼球運動の関係を調べたところ、「力動不全」と「脆弱性」の項目と関連していた。「力動不全」は基本気分と情緒的共鳴能力の低下、対人接触要求の低下、集中力の低下、超短期記憶の障害や短期記憶の障害、思考過程の遅滞ないし困難、思考の自発性・志向性の障害などの項目を含み、認知機能の低下および対人場面での情動反応の低下とまとめることができる。また「脆弱性」は作業に対する精神的負荷耐性の低下、予期しない要請に対する耐性の低下、日常の社会的状況に対する耐性の低下、時間に追われた要請に対する耐性の低下、注意を分割する能力の低下などの症状項目を含み、「ストレス耐性の低下」とまとめることができる。これら、とくに「力動不全」は対人反応の障害 (立津) と密接に関連すると考えられる。

また、反応的探索スコア以外の指標は全く関連がみられなかったことも、このスコアの統合失調症に対する特異性を裏付けるものといえよう。

3. 統合失調症発症予防に関する研究 (平安)

統合失調症前駆症状群 5 例について検討を行った。統合失調症群と統合失調症前駆症状群の反応的探索スコアは、パニック障害群に比べて低い傾向が認められた。統合失調症前駆症状群 5 例のうち 3 例で” (統合失調症の) 疑いあ

り”の結果を得た。長期にわたって経過を応必要があるが、探索眼球運動は統合失調症の早期発見、発症予防における客観的な指標となる可能性が示唆された。

4. 統合失調症の予後測定 (倉知)

急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動の各指標は、健常者より統合失調症患者に近い値を示し、RSS は健常者との間に有意な差 ($p < 0.01$, ANOVA) を認めた。さらに、急性一過性精神病性障害患者を経過良好群 (9 例) と経過不良群 (6 例) に分けて比較したが有意な差を認めなかった。症例が増えれば有意差がでてくる可能性がある。しかし、急性一過性精神病性障害患者では全例が正常ではない眼球運動を示しており、このことは、急性一過性精神病性障害患者が発病脆弱性を持っていることを示しているのではないかと考えられた。

E. 結論

普及型の診断装置を作成し、これを用いて約 70~75%の感受性、約 80%の特異性で診断できる統合失調症診断補助装置を開発した。統合失調症として臨床診断された患者のうち、本装置を用いて判定された統合失調症は非統合失調症と判定されたものよりも、BPRS 総得点、BPRS 陽性症状 BPRS 陰性症状とも有意に高いことがわかった。これらの症状の背景にある基底症状を調べると上記診断装置の中核をなす反応的探索スコアが「対人場面での情動反応の低下」などと関連し、立津のいう対人反応の障害と関連するものと考えられた。本装置は統合失調症発症予防に関する研究、統合失調症の予後推測などにも利用可能と考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

- 1) Kamei S, Oga K, Matsuura M, Tanaka N, Kojima T, Arakawa Y, Matsukawa Y, Mizutani T, Sakai T, Ohkubo H, Matsumura H, Moriyama M, Hirayanagi K. : Correlation between quantitative-EEG alterations and age in patients with interferon-alpha-treated hepatitis C. *J Clin Neurophysiol.*, Jan-Feb 22(1) : pp. 49-52, 2005.
- 2) The Japanese Schizophrenia Sib-Pair Linkage Group (JSSLG), Arinami T, Ohtsuki T, Ishiguro H, Kojima T, et al. : Genomewide High-Density SNP Linkage Analysis of 236 Japanese Families Supports the Existence of Schizophrenia Susceptibility Loci on Chromosomes 1p, 14q, and 20p. *Am. J. Hum. Genet.* 77:937-944, 2005
- 3) Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Kojima T et al. : World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, Part 1: Acute treatment of Schizophrenia. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 6(3), 132-191, 2005
- 4) 松田哲也、小島卓也 : 【統合失調症の情報処理】 統合失調症の認知機能障害と注意. *Schizophrenia Frontier* 6(2) : pp. 97-101, 2005.
- 5) 松島英介、松田哲也、小島卓也 : 眼球運動からみた脳機能(2). *臨床脳波*, 47(8), 525-531, 2005. 8
- 6) 松島英介、小島卓也 : 統合失調症の認知障害と眼球運動異常. *臨床脳波* 47(9), 568-572, 2005. 9
- 7) 高橋栄、小島卓也 : 神経生理学からみた統合失調症の認知機能障害. *臨床精神医学* 34(6), 763-767, 2005. 6
- 8) 松田哲也、小島卓也 : ニューロサイエンス的側面 前頭前野と眼球運動. *Clinical Science* 23(6), 656-657, 2005. 7
- 9) 小島卓也、高橋栄、大久保起延、大久保博美、鈴木正泰、安藝竜彦、松島英介、松浦雅人、松田哲也 : 統合失調症の新しい診断装置の開発. *総合臨床* 54(12), 3034-3037, 2005. 12

口頭発表

特別講演、シンポジウム等

シンポジウムなど

- 1) T Kojima, T Arinami, E Matsushima, S Takahashi, Y-H Han, Y-H Cui, Y-H Shen : Expropriatory Eye Movements as an Endophenotypic Marker of Schizophrenia. 8th World Congress of Biological Psychiatry. Vienna, 2005. 6. 28-7. 3
- 2) E Matsushima, K Oshima, A Iwawaki, M Hanamura, T Kojima : Expropriatory Eye Movements as a Vulnerability Marker of Schizophrenia. 8th World Congress of Biological Psychiatry. Vienna, 2005. 6. 28-7. 3
- 3) 小島卓也 : 精神疾患の神経心理データ. 第27回日本生物学的精神医学会・第35回日本神経薬理学会合同年会教育講演. 大阪, 2005. 7. 7

4) 小島卓也：統合失調症の眼球運動. 岡山統合失調症研究会特別講演. 岡山フナホル. 2005. 11. 17

一般演題

1) 高橋栄, S. V. Faraone, J. Su, M-T Tsuang, 小島卓也：遺伝学的に均一な対象を用いた統合失調症の Genome-Wide 連鎖分析. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 2005. 7

2) 高橋栄, J. A. Fagerness, P Sklar, J. W. Smoller, B Galloway, T Petryshen, S. V. Faraone, M-T. Tsuang, 小島卓也：ハプロタイプ・ブロックを用いた APOL 遺伝子ファミリーと統合失調症の相関解析. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 2005. 7

3) 大久保博美、大久保起延、本下真依、松田哲也、鹿中紀子、松浦雅人、小島卓也：機能的 MRI を用いた統合失調症の神経回路障害の研究－俳句課題による健常者での検討. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 2005. 7

4) 大久保起延、大久保博美、小島卓也：統合失調症の側頭平面体積の系統的レビュー. 第 27 回日本生物学的精神医学会・第 35 回日本神経精神薬理学会合同年会, 大阪, 2005. 7

5) 河合真紀子、穠山真由美、鈴木正泰、上原純子、多田幸司、松浦雅人、小島卓也、塩田広嗣、石川晴美、亀井聡：複雑部分発作で発症した辺縁系脳炎－辺縁系脳炎の診断と治療－. 第 25 回日本精神科診断学会, 新潟, 2005. 9

6) 鹿中紀子、松田哲也、野田雄二、松島英介、松浦雅人、小島卓也：健常児童における注意機能と運動能力の関連性－Continuous Performance Test を用いての検討－. 第 35 回日本臨床神経生理学会, 福岡. 2005. 11

H. 知的財産権の出願・登録状況

統合失調症診断装置 2003年4月1日

特願 2003-97608,

特開 2004-298526

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

分担研究者 倉知正佳 富山大学医学部精神神経医学教室

研究要旨 ① ICD-10 の統合失調型障害は、統合失調症に類似した行動、思考、感情の異常を有し、統合失調症への脆弱性を有するとみなされる。従って、統合失調型障害と統合失調症を比較することは、明らかな精神病症状のない場合とある場合の違いを知ることになり、意義のあることと考えられる。そこで、統合失調型障害患者 15 例統合失調症患者 32 例、健常者 23 例の探索眼球運動を比較した。その結果、統合失調型障害群の探索眼球運動の各指標は、健常者群と統合失調症群の中間の値を示した。特に、反応的探索スコア (RSS) や総移動距離は、統合失調型障害群は健常者群に比べて有意に少なく ($p < 0.01$, ANOVA)、統合失調症群よりも有意に多かった ($p < 0.01$, ANOVA)。

② 急性一過性精神病性障害は、幻覚・妄想あるいは知覚障害などの精神病症状の急性発症および日常生活の破綻を特徴とする障害群で、統合失調症圏に位置づけられている。その予後は、一部は、統合失調症や持続性妄想性障害などに再診断されるが、一部は、良好な予後を示すことが知られている。そこで、急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動を調べることにより、その予後を予測できるのではないかと考え、急性一過性精神病性障害患者 15 例、統合失調症患者 29 例、健常者 27 例の探索眼球運動を比較した。その結果、急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動の各指標は、健常者より統合失調症患者に近い値を示し、RSS は健常者との間に有意な差 ($p < 0.01$, ANOVA) を認めた。さらに、急性一過性精神病性障害患者を経過良好群 (9 例) と経過不良群 (6 例) に分けて比較したが有意な差を認めなかった。しかし、急性一過性精神病性障害患者では全例が正常ではない眼球運動を示しており、このことは、急性一過性精神病性障害患者が発病脆弱性を持っていることを示しているのではないかと考えられた。

A. 研究目的

① 統合失調型障害における探索眼球運動

ICD-10 の統合失調型障害は、統合失調症に類似した行動、思考、感情の異常を有し、統合失調症への脆弱性を有するとみなされる。従って、統合失調型障害と統合失調症を比較することは、明らかな精神病症状のない場合とある場合の違いを知ることになり、意義のあることと考えられる。そこで、統合失調型障害患者、統合失調症患者、健常者の探索眼球運動を比較した。

② 急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動

ICD-10 の急性一過性精神病性障害は、幻覚・妄想あるいは知覚障害などの精神病症状の急性発症および日常生活の破綻を特徴とする障害群で、統合失調症圏に位置づけられており、その予後は、一部は、統合失調症や持続性妄想性障害などに再診断されるが、一部は、良好な予後を示すことが知られている。そこで、急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動を調べることにより、その予後を予測できるのではないかと考え、急性一過性精神病性障害患者の探

索眼球運動を測定し、統合失調症患者や健常者の探索眼球運動と比較した。

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型障害患者 15 例 (男性 8 例、女性 7 例)、統合失調症患者 32 例 (男性 17 例、女性 15 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 字図形を見せている際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、平均注視時間、平均移動距離、総移動距離で、その他、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 急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動

対象は説明と同意が得られた ICD-10 の診断基準を満たす急性一過性精神病性障害患者 15 例 (男性 5 例、

女性 10 例)、統合失調症患者 29 例 (男性 14 例、女性 15 例) と健常者 27 例 (男性 14 例、女性 13 例) である。統合失調症診断用 EMR 装置を用い、Kojima らの方法に従い、横 S 字図形を見せている際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、総注視時間、平均移動距離、総移動距離、RSS である。

C. 研究結果

① 統合失調型障害における探索眼球運動

統合失調型障害群の探索眼球運動の各指標は、健常者群と統合失調症群の中間の値を示した。統合失調型障害群は健常者群に比べて、RSS、総移動距離、平均移動距離で有意に少なかった (いずれも $p < 0.01$ 、ANOVA)。統合失調型障害群は統合失調症群と比較して、RSS、総移動距離、運動数で有意に多く (いずれも $p < 0.01$ 、ANOVA)、平均注視時間は有意に短かった ($p < 0.05$)。

② 急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動

急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動の各指標は、健常者より統合失調症患者に近い値を示し、RSS は健常者との間に有意な差 ($p < 0.01$ 、ANOVA) を認めた。統合失調症患者との比較では、どの指標も有意な差を認めなかった。さらに、急性一過性精神病性障害患者を経過良好群 (9 例) と経過不良群 (6 例) に分けて比較した結果、有意な差を認めなかった。

D. 考察

① 統合失調型障害における探索眼球運動

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 減少などの探索眼球運動障害は、統合失調症への発症脆弱性にも関連するが、統合失調症の発症後の病態の変化にも影響を受ける可能性が考えられた。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 et al, 2005) 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障害の形成およ

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 急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動

急性一過性精神病性障害患者の探索眼球運動の各指標は、健常者より統合失調症患者に近い値を示し、RSS は健常者との間に有意な差 ($p < 0.01$ 、ANOVA) を認めた。さらに、急性一過性精神病性障害患者を経過良好群 (9 例) と経過不良群 (6 例) に分けて比較したが有意な差を認めなかった。急性一過性精神病性障害患者は全例が正常ではない眼球運動を示しており、このことは、急性一過性精神病性障害患者が発病脆弱性を持っていることを示していると考えられた。さらに、症例数を増やして検討する予定である。

E. 結論

これらの研究から、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障害は、統合失調症への脆弱性とともに関連することが示唆された。

統合失調症中核群と統合失調症型障害や急性一過性精神病性障害などの統合失調症辺縁群とを比較することは、統合失調症圏に特徴的に認められる探索眼球運動障害を理解する上で重要と考えられ、統合失調症の予防や予後の予測にも貢献する可能性がある。今後、症例数を増やし検討していく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsunoda M., Kawasaki Y., Matsui M., Tonoya Y., Hagino H., Suzuki M., Seto H., and Kurachi M.: Relationship between exploratory eye movements and brain morphology in schizophrenia spectrum patients: voxel-based morphometry of three-dimensional magnetic resonance imaging. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 255: 104-110, 2005.
- 2) Suzuki M., Zhou S.-Y., Takahashi T., Hagino H., Kawasaki Y., Niu L., Matsui M., Seto H., and Kurachi M.: Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis. *Brain*, 128: 2109-2122, 2005.

- 3) Suzuki M., Hagino H., Nohara S., Zhou S.-Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Matsui M., Seto H., Ono T., and Kurachi M.: Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cereb. Cortex*, 15: 187-193, 2005.
 - 4) Suzuki M., Nohara S., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Yamashita I., Watanabe N., Seto H., and Kurachi M.: Prefrontal abnormalities in patients with simple schizophrenia: structural and functional brain imaging studies in five cases. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 140: 157-171, 2005.
 - 5) Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Niu L., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., Seto H., Ono T., and Kurachi M.: Morphological brain changes associated with Schneider's first rank symptoms in schizophrenia: a MRI study. *Psychol. Med.*, 35: 549-560, 2005.
 - 6) Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Tanino R., Kawasaki Y., Nohara S., Yamashita I., Seto H., and Kurachi M.: Volumetric MRI study of the short and long insular cortices in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 138: 209-220, 2005.
 - 7) Matsuoka T., Sumiyoshi T., Tanaka K., Tsunoda M., Uehara T., Itoh H., and Kurachi M.: NC-1900, an arginine-vasopressin analogue, ameliorates social behavior deficits and hyperlocomotion in MK-801-treated rats: Therapeutic implications for schizophrenia. *Brain Res.*, 1053, 131-136, 2005.
 - 8) Sumiyoshi C., Sumiyoshi T., Nohara S., Yamashita I., Matsui M., Kurachi M., and Niwa S.: Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: an analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects. *Schizophr. Res.*, 74: 91-100, 2005.
 - 9) Sumiyoshi T., Seeman P., Uehara T., Itoh H., Tsunoda M. and Kurachi M.: Increased proportion of high-affinity dopamine-D2 receptors in rats with excitotoxic damage of the entorhinal cortex. *Mol. Brain Res.*, 140: 116-119, 2005.
 - 10) Uehara T., Sumiyoshi T., Matsuoka T., Tanaka K., Tsunoda M., Itoh H., and Kurachi M.: Enhancement of lactate metabolism in the basolateral amygdala by physical and psychological stress: Role of benzodiazepine receptors. *Brain Res.*, 1065: 86-91, 2005.
 - 11) Zhou S.-Y., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., Seto H., and Kurachi M.: Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: Precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region. *Psychiatry Res. Neuroimaging*, 139: 127-139, 2005.
 - 12) 倉知正佳: 統合失調症の病態形成: 側頭-前頭 2 段階発症仮説. *臨床精神薬理*, 8: 1309-1323, 2005.
 - 13) 高橋 努, 倉知正佳: ゲノム研究に役立つ高次脳機能テストバッテリー: 脳構造画像(統合失調症). *分子精神医学*, 5: 101-105, 2005.
 - 14) 松井三枝, 倉知正佳: 統合失調症の高次脳機能障害. *Annual Review 神経* 2005, 325-332, 2005.
2. 学会発表
- 1) Kurachi M. and Suzuki M.: Abnormal neural connectivity in schizophrenia demonstrated with MRI. シンポジウム: 統合失調症の神経科学. 第 28 回日本神経科学大会, 2005, 7, 横浜.
 - 2) Tsunoda M., Higuchi H., Sumiyoshi T., Suzuki M., and Kurachi M.: Exploratory eye movements in patients with schizotypal disorder. 20th Korean society of biological psychiatry, 2005, 9, Seoul.
 - 3) Suzuki M., Hagino H., Niu L., Zhou S.Y., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., and Kurachi M.: Medial temporal volume reduction as a vulnerability marker for schizophrenia. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) - The 8th World Congress of Biological Psychiatry, 2005, 6-7, Vienna.
 - 4) Suzuki M., Zhou S.Y., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., and Kurachi M.: A possible contribution of prefrontal pathology to mechanisms of psychosis. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) - The 8th World Congress of Biological Psychiatry, 2005, 6-7, Vienna.
 - 5) Suzuki M., Kawasaki Y., and Kurachi M.: Magnetic resonance imaging studies in

- schizotypal disorder and schizophrenia. In Symposium "Neurobiology of Vulnerability to Schizophrenia". World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) - The 8th World Congress of Biological Psychiatry, 2005, 6-7, Vienna, Austria.
- 6) Kawasaki Y., Suzuki M., Takahashi T., and Kurachi M.: Can structural MRI findings be of diagnostic value for schizophrenia? The 2nd ECNS-ISNIP Joint Meeting, 2005, 9, Munich, Germany.
 - 7) Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T., Takahashi T., Matsui M., and Kurachi M.: Can structural MRI findings be of diagnostic value for schizophrenia? Joint Meeting of the 27th Annual Meeting of the Japanese Society of Biological Psychiatry and the 35th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropsychopharmacology 2005, 7, Osaka.
 - 8) Matsui M., Tanaka K., and Kurachi M.: Activation of the frontal cortex during words memory learning in healthy people: a near-infrared spectroscopy study. 6th Tsukuba International Conference on Memory, 2005, 3, Tsukuba.
 - 9) Sumiyoshi T., Kurachi M., and Meltzer H.Y.: Pharmacotherapy to improve memory and verbal functions. In Symposium "Neuropsychology in Schizophrenia and Medication Effects". World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) - The 8th World Congress of Biological Psychiatry, 2005, 6, Vienna, Austria.
 - 10) Sumiyoshi T., Seeman P., Uehara T., Itoh H., Tsunoda M., and Kurachi M.: Increased proportion of high-affinity dopamine D2 receptors in rats with excitotoxic damage of the entorhinal cortex, an animal model of schizophrenia. 35th Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2005, 11, Washington D.C., U.S.A.
 - 11) Kobayashi S., Tsuneki H., Takagi K., Kagawa S., Tsunoda M., Murata M., Matsuoka T., Kurachi M., Sasaoka T., and Kimura I.: Novel single nucleotide polymorphisms of $\alpha 7$ nicotinic receptor gene in Japanese schizophrenic patients. 第 78 回日本薬理学会, 2005, 3, 東京.
 - 12) 角田雅彦, 樋口悠子, 住吉太幹, 松井三枝, 鈴木道雄, 倉知正佳: 統合失調型障害患者における探索眼球運動: 統合失調症患者や健常者との比較. 第 27 回日本生物学的精神医学会, 2005, 7, 大阪.
 - 13) 角田雅彦, 樋口悠子, 住吉太幹, 松井三枝, 鈴木道雄, 倉知正佳: 急性一過性精神病性障害患者における探索眼球運動. 第 162 回北陸精神神経学会, 2005, 9, 福井.
 - 14) 鈴木道雄, Zhou Shi-Yu, 高橋 努, 川崎康弘, 松井三枝, 倉知正佳: 統合失調症の病態形成と前頭前野の異常: MRI 体積測定による統合失調型障害との比較. 第 160 回北陸精神神経学会, 2005, 1, 金沢.
 - 15) 鈴木道雄, 川崎康弘, 倉知正佳: 統合失調症の脳形態学的研究 - 病態形成との関わりと客観的診断法への応用 -. シンポジウム: 精神疾患のバイオロジカルマーカーの現状と展望. 第 101 回日本精神神経学会, 2005, 5, さいたま.
 - 16) 高橋 努, 鈴木道雄, Zhou S. Y., 萩野宏文, 谷野亮一郎, 川崎康弘, 野原 茂, 山下委希子, 瀬戸光, 倉知正佳: 磁気共鳴画像による統合失調症圏障害患者における前後島回体積の検討. 第 27 回日本生物学的精神医学会, 2005, 7, 大阪.
 - 17) 川崎康弘, 鈴木道雄, 中村主計, 高橋 努, 野原茂, 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 160 回北陸精神神経学会, 2005, 1, 金沢.
 - 18) 川崎康弘, 鈴木道雄, 中村主計, 倉知正佳: 脳形態所見による統合失調症圏障害の診断可能性について. 第 25 回日本精神科診断学会, 2005, 9, 新潟.
 - 19) 扇 暁子, 松井三枝, 倉知正佳: 統合失調症患者における動物概念構造の分析. 第 3 回日本認知心理学会, 2005, 5, 金沢.
 - 20) 加藤 奏, 松井三枝, 結城博実, 岩田卓也, 谷口茂樹, 倉知正佳: 児童期統合失調症のための神経心理学的評価. 第 29 回日本神経心理学会, 2005, 9, 京都.
 - 21) 住吉チカ, 住吉太幹, 野原茂, 山下委希子, 松井三枝, 倉知正佳, 丹羽真一: 統合失調症患者における精神症状と長期意味記憶機能との関連: 語流暢性課題による検討. 第 27 回日本生物学的精神医学会, 2005, 7, 大阪.

- 22) 樋口悠子, 住吉太幹, 川崎康弘, 松井三枝, 加藤 奏, 結城博実, 倉知正佳: P300 の LORETA 解析による脳画像と認知機能に対する第 2 世代抗精神病薬の効果. 第 15 回日本臨床精神神経薬理学会, 2005, 10, 東京.
- 23) 樋口悠子, 川崎康弘, 住吉太幹, 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 35 回日本臨床神経生理学学会, 2005, 11, 福岡.
- 24) 松井三枝, 田中邦子, 加藤 奏, 倉知正佳: 大学生の MMPI プロフィールと統合失調型人格傾向—6 年間の新入生の動向. 第 25 回日本精神科診断学会, 2005, 9, 新潟.
- 25) 松岡 理, 住吉太幹, 田仲耕大, 角田雅彦, 上原隆, 伊藤博子, 倉地正佳: バゾプレッシン誘導体 NC-1900 の MK-801 慢性投与ラットにおける社会的行動への効果. 第 27 回日本生物学的精神医学会, 2005, 7, 大阪.

厚生科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

平成 17 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。我々はこれまで、内因性精神病を病因によって分類しようと試み、CT, SPECT, MRI などを用いた画像診断的検査、さらには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、統合失調症とされる疾病が大きく2つの疾病群に分けられることを示唆してきた。今年度の研究では、これまでの画像研究や探索眼球運動のデータに加え、さらに近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）によるデータを増やしており、新たに神経心理学的テストを加えながら、これまでの研究をさらに発展させようとしている。今年度に得られたデータは、なお十分にまとめるには至っていないが、いくつかの学会で予備的な報告を行なった。今後、さらに詳しい解析を行うことにより、内因性精神病の疾患的異種性を明らかにし、非定型精神病の客観的で妥当性のある診断を可能にしたいと考えている。

なお、探索眼球運動は、名古屋地区で我々が得たデータと京都で得たデータはおおむね相応しており、探索眼球運動が統合失調症を明確に分類する有力な検査手段であることがあらためて確認された。

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。

昨年度は、これまでに行ってきた画像

研究や探索眼球運動のデータ収集を続けるとともに、幻聴などの精神病理学的症状の分析や長期経過研究の結果をまとめた。

今年度の研究は、これまでの画像研究や探索眼球運動のデータに加え、さらに NIRS によるデータを増やししながら、我々が行ってきた研究を質的に深めようとしている。この研究における症例は、主として外来に通院している患者さんであり、比較的慢性に経過していて、症状の乏しい者も少なからず含まれている。各症例は、探索眼球運動検査に引き続いて NIRS の検査が施

行されており、これらの検査法を組み合わせたデータの解析が可能である。今年度で得られたデータは患者数で約 40 名と少なく、統合失調症を幾つかのグループに細分するには数が少ないと言わざるを得ない。そこで、統合失調症と非定型精神病との比較研究としてまとめるには不十分なため、論文としての発表はまだなされていないが、予備的な報告としては、いくつかの会で発表している。今後は、さらに詳しい解析を行うことにより、内因性精神病の疾患的異種性を明らかにし、非定型精神病的客観的で妥当性のある診断を可能にしたいと考えている。

そこで、今回は、MRI や NIRS による統合失調症研究の他、Iowa Gambling Task を用いた精神病質の研究を簡単に述べた後、統合失調症圏患者の探索眼球運動検査所見を報告する。

我々はこれまでも MRI によって海馬扁桃体の体積を測定し、統合失調症（16 名）と非定型精神病（16 名）における体積減少を報告してきた（Hayashi et al: Magnetic resonance imaging findings in typical schizophrenia and atypical psychoses. *J Neural Transm* 108: 695-706, 2001）が、今回は 3 テスラ MRI を用いて、統合失調症圏の症例（20 名）で同様の所見を得た。さらに統合失調症の同じ症例で表情認知課題を検査し、「驚き」「怒り」「嫌悪」「悲しみ」の情動での障害を認め、「悲しみ」の情動認知障害と左扁桃体体積に負の相関が得られた。さらにまた、SPM を用いて Voxel-Based Morphometry を行い、統合失調症では両側前頭葉内側面、両側腹外側前頭前皮質、右背外側前頭前皮質に体積減少を

認め、「悲しみ」の情動認知の成績低下と両側腹外側前頭前皮質の体積減少とに強い正の相関が認められた。

Iowa Gambling Task (IGT) は、腹内側前頭前皮質や扁桃体に損傷のある患者群に特異的に成績の低下が認められるとされている。さらに、精神病質者にもその成績の低下が指摘されているため、医療少年院に収容されている重症行為障害者（10 名）と統合失調症者（12 名）に IGT を施行したところ、統合失調症では健常者と同様な成績を示したものの、重症行為障害者では有意に成績の低下が見られた。この結果は、統合失調症者と精神病質者とはその認知・神経基盤が異なっており、IGT が両者を分ける尺度として利用可能であるかも知れないことを示唆している。

次に、統合失調症の 16 名と健常者 19 名に NIRS を行い、文字流暢性検査 (LF) とカテゴリー流暢性検査 (SF) を施行した結果、前頭前野におけるヘモグロビン濃度の変化は、健常群では両検査が同等な成績であったが、統合失調症では LF に比べて SF の成績が有意に低下しており、健常群とは異なるパターンが認められた。

我々は言語性検査 (LF と SF) に加え、さらに非言語性検査としてレイヴン色彩マトリックス検査 (RCPM)、注意・抑制課題として文字消去検査と Trail Making Test を用いて、統合失調症群と健常対照群との相違を検討している。

最後に、探索眼球運動の結果を報告する。我々はすでに愛知医大で、統合失調症、非定型精神病、それに正常対照群のそれぞれ 30 名を検査し、反応的探索スコアは正常対照群で最も高く、統合失調症で最も低い値

を示し、両群の中間の値を示した非定型精神病とは、それぞれ有意の差が認められたことを報告している。我々が京都で得たデータもまたほぼ同様の値を示し、運動数、総移動距離、反応的探索スコアのそれぞれの値は、統合失調症と正常対照群との間で有意の差を示し、臨床診断の感受性は78.1%、特異性は76.3%であり、他施設の結果と大きな差異はない。ただ、統合失調症圏の症例数がなお32名と少ないため、症例数をさらに増やしたうえで、定型の統合失調症群と非定型精神病群に分類し、更なる検討を行なう予定である。

しかしながら、我々のこれまでの結果から明らかに言えることは、探索眼球運動が統合失調症を明確に分類する有力な検査手段であるということである。今後の統合失調症研究においては、探索眼球運動を有力な武器とし、他のさまざまな診断手法を組み合わせることに、病因研究の突破口が開かれることになるかも知れない。

刊行一覧

A. 論文発表など

Fukui H, Murai T, Fukuyama H, Hayashi T, Hanakawa T: Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa Gambling Task. *Neuroimage*; 24: 253-9. 2005

Sakagami Y, Yamamoto K, Sugiura S, Inokuchi K, Hayashi T, Kato, N: Essential roles of Homer-1a in homeostatic regulation

of pyramidal cell excitability: a possible link to clinical benefits of electroconvulsive shock. *Eur J Neurosci*, 21: 3229-3239, 2005

林 拓二:急性一過性精神病性障害(非定型精神病)、新精神科治療ガイドライン、精神科治療学 20 卷 (増刊)、2005

林拓二:非定型精神病. 臨床研修プラクティス、2: 24, 2005

林拓二:今、非定型精神病をどう考える. 最新精神医学、11:119-123, 2006

林拓二:高齢者の妄想性障害と痛み一とくに皮膚寄生虫妄想. 老年精神医学雑誌、2006(印刷中)

B. 学会発表など

林拓二:精神疾患の精神生理・画像診断的研究. 第 23 回日本生理心理学会、2005.5.28、名古屋

並木千尋、平尾和之、山田真希子、花川隆、福山秀直、林拓二、村井俊哉:統合失調症における扁桃体体積と表情認知能力の関係. 第 35 回日本生物学的精神医学会、2005.7.6、大阪

平尾和之、山田真希子、並木千尋、花川隆、福山秀直、林拓二、村井俊哉:統合失調症患者における表情認知障害と脳形態学的異常について; *Voxel-Based Morphometry* による検討. 第 35 回日本生物学的精神医学会、2005.7.6、大阪

山田真希子、並木千尋、平尾和之、花川隆、福山秀直、林拓二、村井俊哉:統合失調症患者における社会認知機能障害と脳形態学的異常について: *Voxel-Based Morphometry* による検討. 第 35 回日本生物学的精神医学会、2005.7.6、大阪

久保田泰考、十一元三、清水光恵、ロバートフィンドリング、ジョセフカラプレーゼ、山本孝吉、林拓二：統合失調症における語流暢性課題中の前頭前野活動—近赤外光スペクトロスコピーによる研究. 第35回日本生物学的精神医学会、2005.7.6、大阪

喜綿永充、福井裕輝、村井俊哉、林拓二、麻生俊彦、福山秀直、花川隆：Iowa Gambling Task 施行時の脳活動—fMRI 研究. 第35回日本生物学的精神医学会、2005.7.6、大阪

阪上（上岡）優、加藤伸郎、山本兼司、林拓二、井ノ口馨、杉浦重樹：電気けいれん刺激は Homer 1a を介して BK channel を活性化させる. 第35回日本生物学的精神医学会、2005.7.7、大阪

C. 著書など

林拓二(訳)：精神病とは何か—臨床精神医学の基本構造、G. Huber: Psychiatrie, Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte. 新曜社、東京、2005

林拓二：司法精神医学のための精神科診断学. 司法精神医学：第一巻、司法精神医学概論. 中山書店、2006(印刷中)

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 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生物学的指標である。この探索眼球運動の特徴をさらに明らかにするために、統合失調症の基底症状との関係について検討した。その結果、探索眼球運動のうちで最も統合失調症に特異的な指標である反応的探索スコアと「認知機能の低下」や「対人場面での情動反応の低下」、「ストレス耐性の低下」との間にそれぞれ有意な相関が認められた。以上より、探索眼球運動は統合失調症の基底症状のうちでも、いわゆる陰性症状と結びつくような症状と関係していることが示唆された。

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ことが実証されている。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解明されつつある。

そこで今年度は、この探索眼球運動の特徴をさらに明らかにするために、統合失調症の基底症状との関係について検討した。

B. 研究方法

対象はDSM-IV-TRの診断基準を満たす統合失調症入院患者46名（男性20名、女性26名）で、平均年齢29.6±8.5歳である。亜型分類では、妄想型18名、解体型3名、緊張型1名、鑑別不能型19名、残遺型2名、単純型3名であった。

方法はまず横S字型図形を用いた従来の探索眼球運動の測定を行い、記銘課題時の運動数、平均移動距離、総移動距離、照合課題時の反応的探索スコアの4つの指標を解析した。また、Huber Gが唱えた統合失調症の基底症状に基づいて作成されたボン大学基底症状評価尺度（BSABS）52項目短縮版を用いて、患者の症状評価を行った。ここでいう基底症状とは、患者が「自分で知覚できる」（self-perceivable）神経心理学的な欠損で、微細でサブクリニカルな疾患徴候をいう。Klosterkotter Jら（1996, 2001）は、これらの基底症状項目を因子分

析し、クラスター1: 情報処理障害、2: 体感症、3: 脆弱性、4: 力動不全、5: 対人過敏の5つに分けて説明した。今回は、探索眼球運動の4指標と基底症状の5項目との関係を調べた。

C. 研究結果

その結果、反応的探索スコアと「力動不全」との間に $r = -.448$, $p = .0016$ (Spearman) の有意な負の相関が得られた。また、反応的探索スコアと「脆弱性」との間にも $r = -.375$, $p = .0097$ (Spearman) の有意な負の相関が得られた。

D. 考察

このうち「力動不全」とは、基本気分と情緒的共鳴能力の低下、対人接触要求の低下、集中力の低下、超短期記憶の障害や短期記憶の障害、思考過程の遅滞ないし困難、思考の自発性・志向性の障害などの項目を含み、認知機能の低下および対人場面での情動反応の低下とまとめることができる。一方、「脆弱性」とは作業に対する精神的負荷耐性の低下、予期しない要請に対する耐性の低下、日常の社会的状況に対する耐性の低下、時間に追われた要請に対する耐性の低下、注意を分割する能力の低下などの症状項目を含み、「ストレス耐性の低下」とまとめることができよう。

E. 結論

探索眼球運動のなかでも反応的探索スコアは、統合失調症の基底症状のうち、認知

機能の低下や対人場面での情動反応の低下、およびストレス耐性の低下と関係していることがわかった。これらの症状はいずれも陰性症状と関連していると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 松田哲也、松島英介：眼球運動からみた脳機能(1)。臨床脳波 47(7):453-463, 2005.
- (2) 松島英介、松田哲也、小島卓也：眼球運動からみた脳機能(2)。臨床脳波 47(8):525-531, 2005.
- (3) 松島英介、小島卓也：統合失調症の認知障害と眼球運動異常。臨床脳波 47(9):568-572, 2005.
- (4) 小島卓也、高橋 栄、大久保起延、大久保博美、鈴木正泰、安芸竜彦、松島英介、松浦雅人、松田哲也：統合失調症の新しい診断装置の開発。総合臨床 12(54):3034-3037, 2005.

2. 学会発表

【シンポジウム】

- (1) 松島英介、小島卓也：統合失調症の眼球運動。第101回日本精神神経学会総会、東京、2005年5月18日-20日。
- (2) Kojima T, Arinami T, Matsushima E, Takahashi S, Han Y, Cui Y, Shen Y: Exploratory eye movements as a endophenotypic marker of schizophrenia. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 2005. 6.28.-7.3.