

- (3) Matsushima E, Oshima K, Iwawaki A, Hanamura S, Kojima T: Exploratory eye movements as a vulnerability marker of schizophrenia. 8th World Congress of Biological Psychiatry, Vienna, 2005. 6.28.-7.3.

【一般演題】

- (1) 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35回日本臨床神経生理学会学術大会，福岡，2005年11月30日-12月2日.

## 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)を使用し陰性および陽性情動を喚起した条件にて、閉眼反応時間(研究1)および探索眼球運動(研究2)の平均移動距離、総移動距離を指標にして、統合失調症群(20名)、統合失調症圏障害群(10名)を比較検討した。さらに、総ての、同一被験者において3種類の横S字(S1, S2, S3)を注視した場合の平均・総移動距離、反応探索スコアおよび半別指数を比較検討した。閉眼反応時間(笑い2)および情動喚起課題(笑い4)における平均移動距離、および総移動距離は、横S字条件でのMESL、TESLおよび半別指数と有意な相関が観察された。これらの結果より、診断装置による反応時間および移動距離は、統合失調症の診断に有用であると言え、閉眼反応課題および情動喚起課題も有意な検査法であると考えられる。

### 研究目的

表情認知および情動は、対人交流における基本的機能であり、社会生活で極めて重要である。情動反応は、不快情動(恐怖、怒り等)または快(喜び等)による逃避や接近行動等とともに自律神経反応として表現されることが言われている。しかしながら、人は対人交流において瞬時に表情を判別し、情動反応を生じている可能性もあると考えられる。また、統合失調症の中核症状として、認知機能障害が提唱されている。さらに、表情の理解力や情動の影響もまた重大であると考えられている。これまで、眼球運動は、人の視覚情報処理過程における認知機能を反映する精神生理指標とされ多くの研究がなされている。

そこで今回、統合失調症者を対象に、赤ん坊の「泣き」「笑い」の2種類の表情写真を見せた際の閉眼反応時間を計測し、表情判別時間および情動反応時間を観察し、健常者と比較検討することを目的とした。

我々も、アイマークレコーダを用いて、楽しい(陽性)とか悲しい(陰性)という感情を喚起する条件にて探索眼球運動を検討した。今回、統合失調症診断装置(EMR-8B)を使用し平均移動距離・総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、健常群において横S字条件および情動喚起条件で比較検討したので報告する。

### 研究方法

#### 1. 対象

被験者は、久留米大学精神神経科に通院中の患者で、ICD-10 を用い2名の精神科医により統合失調症と診断された統合失調症患者群(20名:平均±標準偏差、26.4±8.2) (男性15名、女性5名)と統合失調症圏障害群(10名:29.9±8.8 (男性:6名、女性:4名)であった。なお、統合失調症群と統合失調症圏障害群の間に年齢の有意差は観察されなかった。

尚、診断は、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. 探索眼球運動施行方

### 研究1 情動喚起閉眼課題

#### a. 方法

総ての被験者には、光を遮断したシールド部屋にて、楽に座してもらい、まず前方のスクリーンに映る赤ん坊の「泣き」または「笑い」の表情写真を見てもらい、「泣いているか、笑っているか判ったらすぐ目を閉じてください」と指示し表情判別反応時間を観察した。次に「少しでも、悲しく、辛いと思ったら、すぐに目を閉じてください」または「少しでも、楽しい、嬉しいと思ったら、すぐに目を閉じてください」と指示し情動惹起反応時間を観察した。最後に、表情写真と同時に、赤ん坊の {泣き声} または {笑い声} を流し情動惹起反応時間を計測した。

閉眼反応時間は、被験者が指示に従い、写真を提示された時点から、閉眼するまで

の時間をアイマークレコーダー(EMR8)のアイマークの軌跡から解析した。

### 研究2. 情動喚起探索眼球運動課題

はじめに、全ての被験者に対し、{今からいろんな表情の赤ん坊の写真を見せます。検査の後でどんな写真を見たか尋ねますので、よく注意して見てください}と指示した。これは、遅延課題となり探索を促すと考える。条件1: {楽しいことを思い出してください}と指示し、{思い出しました}の返事の後、{思っていてください}と指示し、楽しい事をイメージ想起した状況で、赤ん坊の「笑い」写真を「笑い声」(70 dB)とともに15秒間呈示した。

条件2: {悲しいことを思い出してください}と指示し、{思い出しました}の返事の後、{思っていてください}と指示し、悲しい事をイメージ想起した状況で、赤ん坊の「泣き」写真を「泣き声」(70 dB)とともに15秒間呈示した。

条件3: {最も悲しいことを思い出してください}と指示し、{思い出しました}の返事の後、{思っていてください}と指示し、最も悲しい事をイメージ想起した状況で、赤ん坊の「泣き」写真を「泣き声」(70dB)とともに15秒間呈示した。

条件4: 1分間の休息後、再び{楽しいことを思い出してください}と指示し、{思い出しました}の返事の後、{思っていてください}と指示し、楽しい事をイメージ想起した状況で、赤ん坊の「笑い」写真を「笑い声」(70 dB)とともに15秒間呈示した。

条件5: 1分間の休息後、再び{楽しいこと

を思い出してください}と指示し、{思い出しました}との返事の後、{思っていてください}と指示し、楽しい事をイメージ想起した状況で、赤ん坊の「笑い」写真を「笑い声」(70 dB)とともに15秒間呈示した。

### 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)を用いて評価した。

### 4. 統計処理

研究1では、各表情刺激および群において1元分散分析を行った。研究2(情動喚起探索眼球運動課題)では、平均移動距離、総移動距離を各群および各条件において被験者に対する指示が異なる条件を主効果にしておよび各条件において群(統合失調症群、統合失調症圏障害群)を主効果にして一元配置の分散分析を行った。両研究において、多重比較検定はFisherのPLSD

(protected least significant difference)で行った。相関は、ピアソンの積率相関を用い、Bartlettの検定を使用した。なお総ての検定において危険率5%未満をもって有意とした。

### 研究結果

判別指数から統合失調症群では、3名が疑いが少ないと判断された(85.2%の判断率)。統合失調症圏障害群では、1名が疑いありと判断された(90.0%の判断率)。

#### 研究1.

##### 1: 情動関連閉眼課題

表情判別閉眼時間は、統合失調症者群の

「泣き」条件(平均±標準偏差)( $0.38 \pm 0.21$ 秒)および「笑い」条件( $0.45 \pm 0.14$ 秒)で統合失調症圏障害群「泣き」条件( $0.33 \pm 0.126$ 秒)および「笑い」条件( $0.432 \pm 0.191$ 秒)であり、2群間に有意差は無かった。

情動喚起閉眼反応時間は、統合失調症者群の「泣き」条件( $1.13 \pm 0.82$ 秒)および「笑い」条件( $1.07 \pm 0.51$ 秒)で統合失調症圏「泣き」条件( $0.77 \pm 0.29$ 秒)および「笑い」条件( $0.78 \pm 0.26$ 秒)であり、2群間に有意差は無かった。

音声を負荷した情動喚起閉眼反応時間は、統合失調症者群の「泣き」条件( $0.76 \pm 0.47$ 秒)および「笑い」条件( $1.34 \pm 0.98$ 秒)で統合失調症圏障害群(泣き)条件( $0.78 \pm 0.70$ 秒)および「笑い」条件( $0.73 \pm 0.39$ 秒)であり、2群間に有意差は無かった。

反応時間は、音声の有る条件の(泣き)と(笑い)間に有意差( $p < 0.01$ )が観察され、(笑い)が有意に延長した。音声が無い条件より閉眼反応時間は有意( $p < 0.01$ )に短縮した。しかし、統合失調症圏障害群では有意差は観察され無かった。

##### 2: 閉眼反応時間と精神症状評価との関連

「笑い」の音声負荷条件における閉眼反応時間と陰性症状評価尺度の間に有意な正の相関( $r = 0.42, p < 0.01$ )が観察された。相関は、音声のある「笑い」条件で最大値( $r = 0.57, p < 0.001$ )であった。

##### 3. 閉眼反応時間と横S字課題との関連

統合失調症者群および統合失調症圏障害

群では、表情判別時間と横S字課題の平均・総移動距離、反応的探索スコア、判別指数に有意な相関は観察されなかった。

音声の無い（泣き）条件での統合失調症群の情動喚起時間と反応的探索スコア（RSS）に有意な負の相関（泣き）条件：

$r=-0.55, p<0.05$ ）（笑い）条件：

$r=-0.52, p<0.05$ ）および判別指数に有意な正の相関（ $r=0.46, p<0.05$ ）が観察された。

音声負荷の（笑い）条件での統合失調症患者群の情動喚起時間とTESLに有意な正の相関（ $r=0.46, p<0.05$ ）が観察された。

## 研究 2. 情動喚起課題

### 1. 平均移動距離

統合失調症群において条件主効果が認められ [ $F=3.3, p<0.05$ ]、多重比較の結果、条件1と条件3（ $p<0.05$ ）、条件4（ $p<0.001$ ）、条件5（ $p<0.05$ ）の間に有意な差が認められた。

統合失調症圏障害群において条件主効果が認められ [ $F=3.20, p<0.05$ ]、多重比較の結果、条件1と条件3（ $p<0.05$ ）および条件3と条件5（ $p<0.05$ ）および条件4と条件5（ $p<0.05$ ）の間に有意な差が認められた。

### 2. 総移動距離

統合失調症群において条件主効果が認められ [ $F=4.40, p<0.01$ ]、多重比較の結果、条件1と条件2（ $p<0.001$ ）、条件3（ $p<0.05$ ）、条件4（ $p<0.001$ ）、条件5（ $p<0.001$ ）3の間に有意な差が認められた。

統合失調症圏障害群において条件主効果

が認められ [ $F=3.20, p<0.05$ ]、多重比較の結果、条件1と条件3（ $p<0.05$ ）の間に有意な差が観察された。

### 3. 横S字課題との関係

以下の解析は、構えが重要と考えられる条件1（笑い1）および精神障害者と特性を示すと考えられる再喚起条件（笑い4,5）で行った。

#### a. 平均移動距離

統合失調症群では、条件1の平均移動距離は、横S字課題のMESL（ $r=0.492, p<0.001$ ）RSS（ $r=0.372, p<0.05$ ）および判別指数

（ $r=-0.593, p<0.001$ ）と有意な相関が観察された。条件4では、MESL（ $r=0.515,$

$p<0.001$ ）、RSS（ $r=0.383, p<0.05$ ）および判別指数（ $r=-0.558, p<0.001$ ）と有意な相関が観察された。条件5では、RSS（ $r=0.469, p<0.001$ ）と判別指数（ $r=-0.388, p<0.05$ ）に有意な相関が観察された。

統合失調症圏障害群では、条件1の平均移動距離は、MESL（ $r=0.830, p<0.0001$ ）と有意な相関が観察された。条件4では、MESL（ $r=0.460, p<0.05$ ）と有意な相関が観察された。

#### b. 総移動距離

統合失調症群では、条件1の総移動距離は、横S字課題のTESL（ $r=0.484, p<0.001$ ）および判別指数（ $r=0.335, p<0.05$ ）と有意な相関が観察された。条件4では、TESL

（ $r=0.315, p<0.05$ ）、判別指数（ $r=-0.375, p<0.05$ ）と有意な相関が観察された。条件5では、RSS（ $r=0.331, p<0.05$ ）および判別指数（ $r=-0.339, p<0.05$ ）と有意な相関

が観察された。

統合失調症圏障害群では、条件1の総移動距離は、TESL ( $r=0.801, p<0.001$ ) と有意な相関が観察された。条件5では、TESL ( $r=0.573, p<0.01$ ) と有意な相関が観察された。

#### 4. 症状との関係

統合失調症群において、構えが重要であり条件1(笑い)と回復期(条件4,5:笑い)において相関性を検討した。

条件1において、陰性症状評価尺度と平均移動距離 ( $r=-0.644, p<0.0001$ )、総移動距離 ( $r=-0.593, p<0.0001$ )、TESL ( $r=-0.398, p<0.05$ ) に有意な相関が観察された。条件4において、陰性症状評価尺度と平均移動距離 ( $r=-0.418, p<0.01$ )、総移動距離 ( $r=-0.355, p<0.05$ )、TESL ( $r=-0.369, p<0.05$ ) に有意な相関が観察された。条件5において、陰性症状評価尺度と平均移動距離 ( $r=-0.462, p<0.01$ )、総移動距離 ( $r=-0.534, p<0.001$ )、TESL ( $r=-0.369, p<0.05$ ) に有意な相関が観察された。

また、陰性症状評価尺度と TESL ( $r=-0.369, p<0.05$ )、RSS ( $r=-0.370, p<0.05$ )、判別指数 ( $r=-0.462, p<0.001$ ) に有意な負の相関が観察された。陽性症状評価尺度と RSS に有意な負の相関 ( $r=-0.378, p<0.05$ ) が観察された。

#### 考察

##### 研究1 (情動関連閉眼課題)

人は、精神障害者様でも0.3~0.5秒ほど

で表情判別を行い、陰性・陽性情動も多くの人では1~2秒で惹起されるという短時間の情動反応が生じている可能性が示唆された。統合失調症者では、特に「笑い」に音声負荷という状況、すなわち、言語を含む{楽しい}体験により惹起される陽性情動が特異的に障害されているのかもしれないと考えられた。これは、統合失調症者特有の幻聴という症状および感情鈍麻等の陰性症状に関連があるのかもしれない。{笑い}の音声負荷条件の反応時間と陰性症状評価尺度に有意な相関が観察され、患者様の陰性症状(情動平板、閉じ籠り等)を反映すると考える。

また、横S字課題との関連から、情動関連閉眼課題は有意な研究方法と考える。

##### 研究2 (情動喚起探索眼球運動課題)

森田らは、正円や表情画・写真を用いて統合失調症者の視覚認知機能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」の障害によるものと考えられる。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。

平均・総移動距離は統合失調症圏障害群では、陰性情動喚起後の再陽性情動喚起により、陰性情動喚起前の値に戻るが、統合失

調症群では戻らなかった。

情動反応とは、一般的に、感情状態の変化に伴い、急激な生理的変化と行動の変調を伴う著しい反応とされ、これらに伴う眼球運動の変化は人の情動反応としてとらえることができると考えられる。つまり、探索眼球運動は陽性・陰性情動を反映する精神・心理生理学的指標になり得ると考えられる。

統合失調圏障害群では、平均移動距離および総移動距離において、条件1(笑い1)と条件3(泣き3)の間で有意な差が認められ、健常群と同様に条件1と条件5(笑い5:回復過程の2)の間には、有意差は観察されなかった。これらの結果から、統合失調圏障害者では、視覚認知機能は、再陽性感情を負荷することによって陰性感情負荷前の状態まで回復することが観察された。

統合失調症では、一度陰性感情(悲しいこと)をイメージ想起すると、再び陽性感情(楽しいこと)をイメージ想起したにもかかわらず、完全に陰性感情喚起前の状態までは回復しなかった。この結果は、統合失調症に特徴的な脆弱性に起因すると考えられる。一度喚起された、辛い・悲しいというような陰性感情が持続し恐怖という情動反応を生じているかもしれない(気づき亢進の持続)。

探索眼球運動計測指標(平均・総移動距離等)と横S字課題の指標との有意な相関性から情動喚起課題は、情動に関連した視覚認知機能を反映する有用な方法と考えられた。

症状評価尺度との有意な相関正から、統合失調症の陰性尺度である情動の平板化、常道的思考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。

## E. 結論

### 研究1(情動関連閉眼課題)

情動関連閉眼課題における閉眼反応時間は、統合失調症の特性を反映する簡単で負荷の救いがない検査法である。統合失調症群において、特に(笑い)で音声のある条件に特徴のある延長が観察された。

### 研究2(情動喚起課題)

情動喚起課題における情動関連探索眼球運動は、情動を生物学的に反映する手法と考える。統合失調症群において、特に、陰性情動喚起後の再陽性情動喚起条件の抑制が観察された。

3. アイマークレコーダ(EMR 8)を用いて行う情動関連閉眼課題や情動喚起課題の各指標は、横S字課題の各指標と有意な相関があり有用な方法と言える。

業績 (2004年度)

-総説-

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

-論文-

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.

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.

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.

#### —特別講演・シンポジウム—

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—

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

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

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

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 2004. 5. 20-22 札幌

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

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

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

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

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 2004, 7, 21-23 東京

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

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

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

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

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

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

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 8<sup>th</sup> International Evoked Potentials Symposium. 2004. 10. 5-8. (Fukuoka, Japan)

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 8<sup>th</sup>

International Evoked Potentials Symposium. 2004. 10. 5-8. (Fukuoka, Japan)

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 8<sup>th</sup> International Evoked Potentials Symposium.

2004. 10. 5-8. (Fukuoka, Japan)

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 8<sup>th</sup> International Evoked Potentials Symposium. 2004. 10. 5-8. (Fukuoka, Japan)

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 34<sup>th</sup> Annual Meeting 2004. 10. 23-27. (San Diego, U. S. A)

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会 2004, 11, 17-19 東京

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

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

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

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会 2004, 11, 17-19 東京

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

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

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

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ー眼球運動評価を用いてー  
第 57 回九州精神保健学会

2004, 11, 18-19 佐賀

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

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ー健常者と統合失調症者との比較検討ー 第 57 回九州精神保健学会

2004, 11, 18-19 佐賀

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

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 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、関連研究として、統合失調症患者を対象に言語聴取時の fMRI 検査を行い、統合失調症の言語聴取時の脳機能を調べた。診断装置を用いた研究では、検査手技の習熟標準化を行った上で、外来患者 44 名を対象に臨床診断と診断装置による診断の一致率を調べるとともに不一致の要因について検討した。関連研究として行なった fMRI 研究では、統合失調症患者では、言語処理に対する左半球の機能とヒトの声の認知に対する右半球の機能の双方が障害されていることを明らかにした。

### 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、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。

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。さらに、臨床診断と診断検査装置の一致、不一致を検討した。

さて、思考障害や幻聴は、統合失調症の主症状であり、言語処理の障害が深く関与していると考えられている。これらの症状の神経基盤を理解するために、統合失調症患者の言語聴取時の脳機能を解明することは重要な課題である。そこで、関連研究として、統合失調症患者を対象に言語聴取時の脳機能変化を調べる fMRI 研究を行った。

### B.研究方法

#### 1) 眼球運動研究

対象は、日本医科大学付属病院精神神経科に通院中の患者 44 名（男性 14 名、女性 30 名）を対象とした。診断は ICD-10 を用いて行い、F2：統合失調症、F3：気分障害、または F4：神経症性障害のいずれかに診断された。全ての被験者に対して、口頭および文書による説明を行い、文書にて同意を得た。

診断としては、F2 は 21 名で、全て統合失調症であった。F3 は 12 名で、うつ病 6 名、双極性障害 4 名、気分変調症 2 名であった。F4 は 11 名で、解離性障害 3 名、身体表現性障害 1 名、パニック 1 名、強迫性障害 1 名、適応障害 1 名、社会恐怖 1 名、全般性不安障害 1 名、特定不能 2 名であった。

探索眼球運動による診断装置による自動診断と臨床診断の一致、不一致について検討した。

#### 2) fMRI 研究

プロトコールに基づく説明に同意の得られた

14名の統合失調症患者（13名が妄想型、1名は鑑別不能型）と、年齢・教育歴・利き手をマッチさせた対照群に対しMRIを撮像した。撮像の間、被験者は、文章(Sentences: SEN)・文章の逆回し(Reverse Sentences: rSEN)・同定できる非音声(Identifiable non-vocal Sounds: SND)を空気伝導性システムで作られたヘッドホンを用いて聴取した。MRIは、1.5T・GE社製の装置を使用した。撮像条件は、TR = 4 sec、TE = 50 msec、64 × 64のマトリックス、24 × 24の撮像野、90°のflip angleで行い、3 mm sliceで40枚全脳を撮像する過程が240回繰り返された。20秒間隔で、20秒ずつ音を提示する提示法（ブロックデザイン）でrSEN, SND, SENの順に8回繰り返し音が聴取させた。画像解析には、statistical parametric mapping software: SPM2を用いた。

BOLD信号から得られた3つのコントラストを、SEN-SND：(ヒトの声の認知と語彙-意味処理を含む信号)、SEN-rSEN：(語彙-意味処理を含む信号)、rSEN-SND：(ヒトの声の認知を含む信号)と仮定し、これらの3条件の脳活動を評価した。

#### (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) 眼球運動研究

F2群では、「疑いあり」12名(57%)、「疑い少ない」9名であった。F3群では、「疑いあり」4名(33%)、「疑い少ない」8名であった。F4群では「疑いあり」2名(18%)、「疑い少ない」9名であった。

本検討では、F2群で「疑いあり」が57%と低率であった。その理由は、今回の対象症例に、外来通院中の軽症あるいは寛解状態の症例が多く

含まれていたことが考えられる。また、男性患者は8名中6名(75%)が「疑いあり」であったが、女性患者は13名中6名(46%)が「疑いあり」であり、性差の影響も考えられるかもしれない。また、発症が40歳以降の患者は3名とも「疑い少ない」と判定されており、年齢や発症年齢の影響についても検討が必要と思われた。

F3群については、精神病症状を伴う気分障害患者3名中、2名が「疑いあり」と判定されており、従来の非定型精神病等が含まれている可能性が考えられた。また、F4群については、社会恐怖患者が「疑いあり」と判定されたが、この患者は視線恐怖が著しい症例で、統合失調症との鑑別困難例であった。

#### 2) fMRI 研究

SEN-SNDとSEN-rSEN条件の脳活動は、対照群では、左半球の中前頭溝・下前頭溝、前部上側頭回・中側頭回・下頭頂葉・海馬・視床と両側後部帯状回に観察され、患者群では、左半球の中前頭溝・下前頭溝・海馬で観察された。対照群と疾患群の独立した2群のt検定では、疾患群よりも対照群の脳活動が、左半球の下前頭溝・中側頭溝・下頭頂葉・視床・海馬・帯状回で有意に観察された。対照群よりも疾患群で有意な高い脳活動領域は観察されなかった。

rSEN-SND条件の脳活動は、対照群で上側頭回と中側頭回で右半球優位に、前部帯状回と後部帯状回で両側半球に観察された。一方、疾患群では、上側頭回・中側頭回・後部帯状回で脳活動が観察されたが、右半球優位性は観察されなかった。対照群と疾患群の独立した2群のt検定では、疾患群よりも対照群で、上側頭回で右半球優位・後部帯状回で両側に活動が観察された。疾患群では、対照群よりも強い活動は観察されなかった。

過去のfMRI研究では、統合失調症の言語処理に時の脳活動について2つのパターンが報告されている。1つは左半球の活動低下で、もう1つは大脳半球優位性の逆転である。われわれの結果は前者の結果に一致し、言語処理時に前頭一側頭

一頭頂領域と視床・帯状回で、対照群に比し疾患群で左半球の活動減少を示した。多くの fMRI 研究は、会話を聴取するとき、健常対照群で語彙一意味処理により左下前頭溝・左後部上側頭溝・左下頭頂葉が賦活されることを示している。対照群に比し、統合失調症患者群の左半球の活動低下という今回の結果は、統合失調症における言語に関連した前頭一側頭一頭頂皮質の意味ネットワークの障害を反映していると思われる。

統合失調症患者は、自らが発した声と他人の声を区別する能力が障害されているという。過去の fMRI 研究では、健常対照群で、上側頭回の右半球優位の活動を示している。一方、統合失調症においてヒトの声に対する特異的な認知を調べた報告はほとんどない。統合失調症患者は幻聴時に聴覚皮質の活動が増加しているという報告が多いことから、われわれは実験前には、患者群の脳活動は対照群よりも大きくなっていると仮定した。しかしながら、この仮定に反して活動は減少していた。この結果は、統合失調症患者において右半球優位のヒトの声に対する脳活動のネットワークが障害されていることを示している。

#### E. 結論

1) 探索眼球運動を用いた眼球運動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い、外来患者 44 名を対象に臨床診断と診断装置による診断の一致率を調べた。さらに不一致率の要因について検討した。

2) fMRI 研究の結果、右利き統合失調症患者の言語聴取時の脳活動は、対照群に比し左半球の皮質一皮質下領域で有意に低下していた。また、ヒトの声に対する脳活動は、右半球の側頭皮質と後部帯状回を中心に低下していた。これらの所見から、統合失調症患者は、言語処理に対する左半球の機能とヒトの声の認知に対する右半球の機能の双方が障害されていることが明らかになった。

#### F.健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

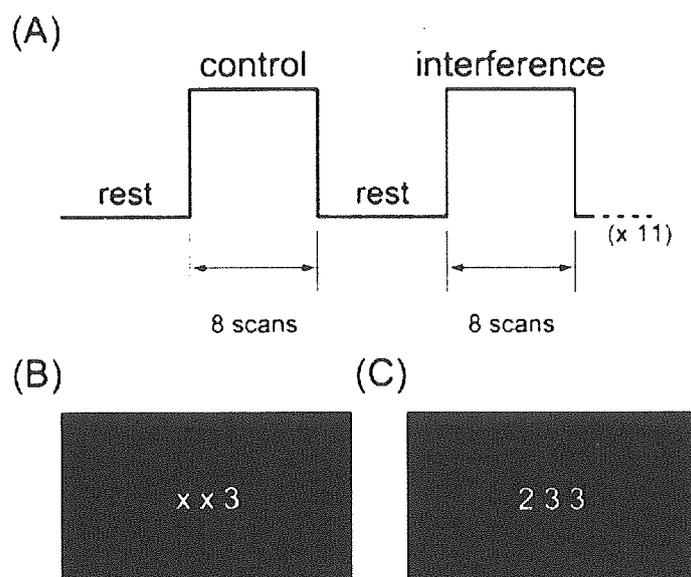
1. Takano A, Suhara T, Yasuno F, Suzuki K, Takahashi H, Morimoto T, Lee YJ, Kusahara H, Sugiyama Y, Okubo Y. The antipsychotic sultopride is overdosed - a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride. *Int J Neuropsychopharmacol.* 17:1-7, 2005
2. Takahashi H, Yahata N, Koeda M, Takano A, Asai K, Suhara T, Okubo Y. Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study. *Neuroimage.* 27(4):991-1001, 2005
3. Yasuno F, Suhara T, Okubo Y, Ichimiya T, Takano A, Sudo Y, Inoue M. Abnormal effective connectivity of dopamine D2 receptor binding in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 138(3):197-207, 2005
4. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Asai K, Okubo Y, Tanaka H. An fMRI study: cerebral laterality for lexical-semantic processing and human voice perception. *Am J Neuroradiolgy.* in press.
5. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Matsuura M, Asai K, Okubo Y, Tanaka H. Language Processing and Human Voice Perception in Schizophrenia: An fMRI study. *Biol Psychiatry* in press..

##### 2. 学会発表

1. Tateno A, Fukuta H, Sunao M, Arakawa R, Fujito T, Kobayashi T, Okubo Y: Regional cerebral blood flow in patients with both irreversible cognitive impairment and depression. 12th International Congress of International Psychogeriatric Association 2005. 9

2. Ito T, Okubo Y, Tateno A: Lack of sleep in attempted suicides of elderly people. 12th International Congress of International Psychogeriatric Association 2005.9
  3. Koeda M, Takahashi H, Yahata N, Asai K, Okubo Y, Tanaka H Neural Responses to Human Voice and Hemisphere Dominance for Lexical-Semantic Processing: An fMRI study. The 5th International Workshop On Biosignal Interpretation, Tokyo, 2005.9.6-8,
  4. 館野周、伊藤敬雄、新井麻紀、青木要子、大久保善朗：超高齢者における精神障害について：超高齢者うつ病の特徴とその治療 第101回日本精神神経学会総会 2005.5
  5. 大久保善朗：脳画像解析からみた統合失調症の病態と治療. CNS フォーラム 2005. 6.28.
  6. 大久保善朗：新規抗精神病薬の薬理プロフィール. 臨床精神薬理学会 2005. 10.12
  7. 大久保善朗：ニューロイメージングによる抗精神病薬の薬効評価. 第396回 北九州精神科集談会 2005. 10.28
  8. 大久保善朗：脳画像を用いた第二世代抗精神病薬の薬効評価. Schizophrenia フォーラム 高松.2005. 11.17
  9. 大久保善朗：脳機能イメージングからみた統合失調症の薬物治療. 第10回日本神経精神医学会 2005. 11. 18
  10. 一宮哲哉、大久保善朗、荒川亮介、奥村正紀、館野周、伊藤敬雄、斉藤卓弥、高野晶寛、伊藤浩、須原哲也：抗うつ薬によるセロトニンおよびノルエピネフリントランスporter占有率に関するPET研究. 第38回精神神経系薬物治療研究報告会 2005. 12. 9
  11. 大久保善朗：脳機能画像からみた精神科薬物療法. 第10回精神保健指定医研修会 2005. 12. 14
- H. 知的所有権の出願・登録状況：なし。

—Photogravure—

**Pharmacological Modulations on the Human Cognitive Processes: An fMRI Study**Noriaki Yahata<sup>1</sup>, Hidehiko Takahashi<sup>2</sup> and Yoshiro Okubo<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School<sup>2</sup>Asai Hospital

Investigating modulatory effects of psychopharmacological agents in the human brain allows for not only functional characterization of particular neurotransmitter systems in the human cognition, but better understanding of pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders<sup>1</sup>. Here we conducted a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study to map effects of a dopamine D<sub>2</sub> antagonist (sultopride) on a decision-making process. In a single scanning session, ten male, right-handed, healthy subjects performed a Stroop-like cognitive interference task<sup>2</sup> (Fig. 1). In the absence of dopaminergic manipulations, comparison of blood oxygenation level dependent (BOLD) signals during the interference condition against those during the control condition revealed a widely distributed network implicated in the decision-making process with cognitive interference (Fig. 2A). Upon the administration of the D<sub>2</sub> antagonist, however, many of these regions exhibited decreased activities, and the effects were found to be most prominent in regions around the cerebellum, the thalamus, the anterior cingulate cortex, and the motor areas (Fig. 2B). Subsequent studies should address the role of individual components in the observed brain circuits, as well as what the decrements of activations mean in the neurophysiological context.

Correspondence to Noriaki Yahata, Department of Neuropsychiatry, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: yahata@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jnms/>)

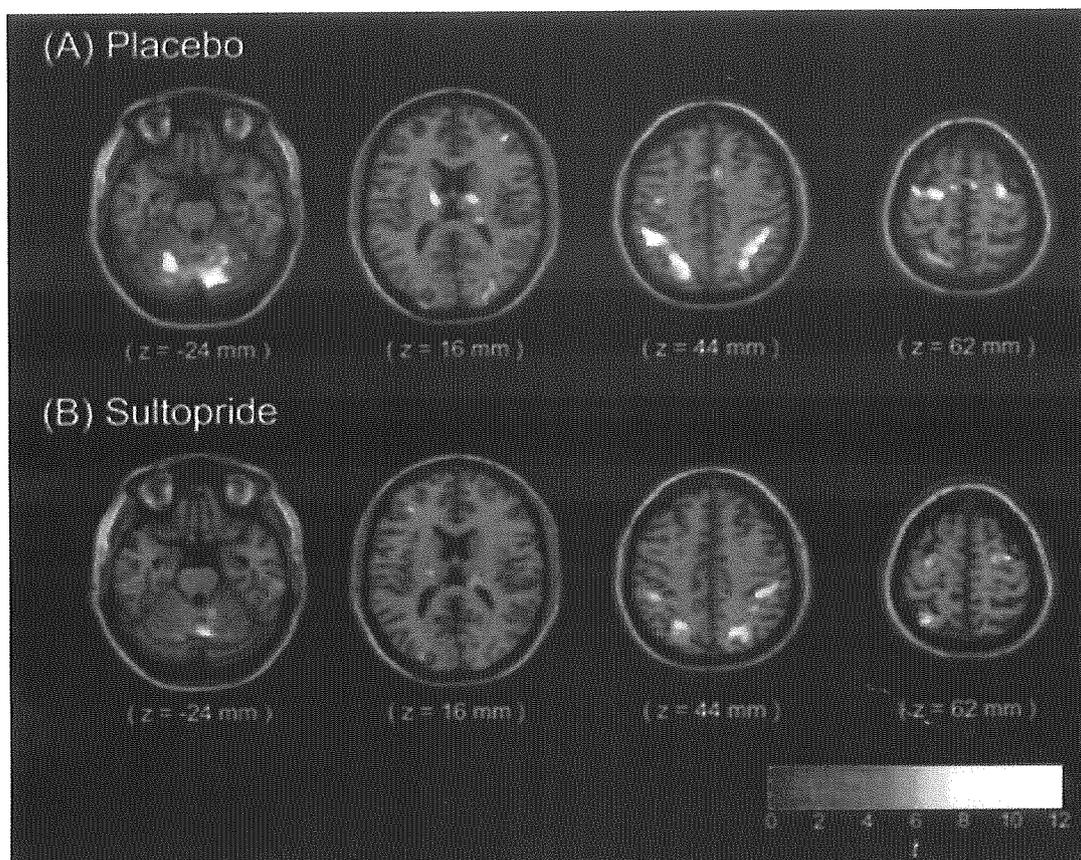


Fig. 2

**Fig. 1** (A) Schematic diagram illustrating the cognitive interference task employed. A single scanning session consisted of blocks (containing eight scans) of control and interference trials interspaced by resting periods. During the trials, subjects are instructed to report by button press the identity of the number that differs from the other two. (B)-(C) Examples of the trials. During the control trials, the distractors were the letter 'x', whereas during the interference trials, the distractors were other numbers, thereby imposing higher cognitive demands.

**Fig. 2** Activated regions during the interference trials in contrast to the control trials (A) with no dopaminergic manipulations and (B) under the administration of a  $D_2$  antagonist (sultopride). The results are based on a group analysis with statistical parametric mapping (SPM) software<sup>3</sup> and with a statistical threshold of  $P < 0.001$  (uncorrected).

#### References

1. Honey G, Bullmore E: Human pharmacological MRI. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25: 366-374.
2. Bush G, Shin LM, Holmes J, Rosen BR, Vogt BA: The Multi-Source Interference Task: validation study with fMRI in individual subjects. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 60-70.
3. Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, Poline JP, Frith CD, Frackowiak RSJ: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Hum Brain Mapp* 1995; 2: 189-210.

## 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

### 研究趣旨

本研究では探索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。また、判別式を用いた検討では、感受性は 71.4%、特異性は 77.8%であり、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。今後、前駆症状を持つ症例の経過を追い診断の確定や症状の変化を調べ、更に症例数を増やし検討を行う必要があるが、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。

### A.研究目的

予防医学の観点から、統合失調症の早期発見早期治療、または発症前介入は重要であると考えられる。統合失調症の好発年齢は 20 歳代といわれているが、顕在発症以前の児童青年期に引きこもりや奇妙な行動など前駆状態を呈することが多い。しかし、前駆状態の定義については議論が続けられており、発症を予測する客観的な指標も現在のところ確立したものはない。これまでの研究成果から、探索眼球運動は統合失調症の遺伝的脆弱性の生物学的マーカーと考えられている。統合失調症の発達障害仮説に基づく、統合失調症の中核群においては、発症以前にも探索

眼球運動の異常がみられる可能性がある。われわれは、統合失調症の前駆状態、または今後統合失調症を発症する可能性があると考えられる児童青年期例について、探索眼球運動を測定し発症予測の可能性について検討した。

### B.研究方法

対象は、横浜市立大学附属病院神経科に入院中の患者のうち、ICD-10 の診断基準を満たす統合失調症患者 14 例（男性 3 例、女性 11 例、平均年齢 32.9 歳）、パニック障害患者 9 例（男性 4 例、女性 5 例、平均年齢 36.1 歳）、また統合失調症前駆状態と考えられる

患者 5 例（平均年齢 16.8 歳）である。なお統合失調症前駆状態の定義については、PACE study の Ultra-high-risk 群の基準（McGorry）を参考にした。具体的に統合失調症前駆状態と判断した根拠は、①不登校を呈し GAF スコアの急激な低下を認めている、②急性一過性精神病状態を呈している、③強迫性障害の基準を満たしその内容が妄想的で奇妙である、④被害関係念慮を持つ、である。対象群につき、Kokojima らの方法に従い探索眼球運動測定をおこなった。3 群から得られた各要素的指標を比較し、判別式を用いてその感受性及び特異性について検討した。なお、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

統合失調症前駆症状群全例で①を認め、さらに症例 1（17 歳女性）では②と④、症例 2（20 歳男性）では③、症例 3（18 歳男性）では③、症例 4（13 歳男性）では②、症例 5（16 歳男性）では②、③、④を認めた。また全例抗精神病薬による治療を受けていた。

各要素的指標（記名課題時運動数・総移動距離・注視数、反応的探索時運動数・総移動距離・注視数、反応的探索スコア）において、3 群間で有意差は認めなかった。しかし、統合失調症の脆弱性素因を示す可能性があるといわれている反応的探索スコアは、統合失調症群では平均 5.6、パニック障害群では平均 7.8、統合失調症前駆症状群では平均 5.0 と、パニック障害群に比べて統合失調症群及び統合失調症前駆症状群では低い傾向が見られた。

次に、統合失調症とパニック障害の判別を

$D = 5.566 - 0.353 \times (\text{反応的探索スコア : RSS}) - 0.064 \times (\text{平均移動距離 : MESL})$  を用いて行ったところ、感受性は 71.4%、特異性は 77.8%であった。また、統合失調症前駆症状群について判別式を用いて検討したところ、5 例中 3 例（症例 1、症例 2、症例 4）で“（統合失調症の）疑いあり”の結果を得た。

### D. 考察

統合失調症前駆症状群において探索眼球運動を測定し、各要素的指標および判別式を用いて早期発見の可能性について検討した。統合失調症の前駆状態については様々議論されているが、いまだに確立した判断基準はなく、今回統合失調症前駆症状を呈していると考えられた患者の選択には、PACE study の Ultra-high-risk 群の基準（McGorry）を参考にした。

各要素的指標の比較では、統合失調症群およびパニック障害群においてこれまでの報告にあるような有意差は認められなかったが、今回の判別式を用いた感受性及び特異性ではおおむねこれまでの報告と同様の結果を得ることができ、妥当性があると思われた。対象数が少なかったことや、統合失調症の中核群ではない症例も含まれていたために、各要素的指標において有意差を認めず、感受性が低くなったものと思われた。

統合失調症前駆症状群での各要素的指標において、有意差はないものの、反応的探索スコアは統合失調症前駆症状群では統合失調症群と同様の傾向を示しており、統合失調症発症前においても自己監視機能は低下している可能性がある。また前出の判別式を用いた統合失調症前駆症状群での検討では、60%

で”（統合失調症の）疑いあり”と判別され、探索眼球運動を用いて統合失調症を早期発見することの可能性が示唆された。しかし5例全例抗精神病薬による治療を行っており、すでに発症している患者が含まれている可能性は否定できず、未治療例での検討が必要である。今回の検討では症例数が5例と少なく、それぞれの状態像も違うため、今後更に症例数を増やして検討を加える必要がある。

#### E.結論

今回、探索眼球運動測定による統合失調症前駆症状を呈すると考えられる患者の評価を行い、判別式による早期発見の可能性が示唆された。統合失調症の前駆症状の定義は確立しておらず発症予測は非常に困難であるが、探索眼球運動は統合失調症発症予測（早期発見）を行う際の客観的な指標となることが期待される。今後、前駆症状群を追跡し、診断の確定を行うほか、症例数を増やし、前駆症状の定義についても検討を加える必要がある。