

因が強くなることを表していることがわかる。



### 探索眼球運動と脳機能

このように、横S字型図形を用いた探索眼球運動は統合失調症に疾患特異性をもち、しかも脆弱性素因を表す指標であることがわかり、その背景にある脳機能を調べることによって、統合失調症の病態を明らかにすることができると考えられた。そこで、探索眼球運動の課題として、横S字型図形を用いた記銘一照合課題に準じて課題を考案し、課題遂行時の脳機能を functional magnetic resonance imaging:fMRI を用いて検討した<sup>19)</sup>。その結果、とくに反応的探索スコアに相当する「念押し」の質問をした際の脳画像では、健常者で両側視床の賦活(図5-a)および左前内側前頭葉の賦

活(図5-b)が見られたが、統合失調症患者では視床の賦活が見られず、右前部帯状回の賦活(図5-c)が見られた。これまで、アンチサッケード課題やペントン図形課題のいずれも眼球運動の課題において、健常者でみられる視床の賦活が統合失調症患者でみられないことが報告されており<sup>20)–22)</sup>、今回の所見もこれらと共通の脳機能の障害を表すとともに、情報処理におけるフィルター機能としての視床が統合失調症では十分働いていないという Carlsson と Carlsson が唱えた仮説<sup>23)</sup> を支持することが示唆された。また、同じ前頭葉でも、統合失調症患者においては健常者と異なった部位に賦活がみられたことは、統合失調症における前頭葉一視床を含んだ神経回路網の障害を示唆するものであり、今後さらに詳しい検討が必要である。

### 文 献

- 1) Yarbus AL: Eye movements and vision. Plenum Press, New York, 1967.
- 2) Norton D, Stark L: Scanpaths in eye movements during pattern perception. *Science* 171: 308–311, 1971.
- 3) Moriya H, Ando K, Kojima T et al: Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 26: 189–199, 1972.
- 4) 浜田 晋: 分裂病者と「遊び」—とくに球遊びについて—. *精神経誌* 69: 1371–1393, 1967.
- 5) 小島卓也, 守屋裕文, 岩間久行ほか: 眼球運動からみた精神分裂病の病態. 精神分裂病とは何か—生物学的側面(島藺安雄・稲永和豊編), 東大出版会, 東京, pp23-47.
- 6) Neisser U: 認知の構図(古崎 敬, 村瀬 旻訳)サイエンス社, 東京, 1978.
- 7) 松島英介: 精神分裂病患者の開眼時眼球運動—急性分裂病患者, 慢性分裂病患者と分裂病寛解患者の比較. *精神経誌* 90: 89–110, 1988.
- 8) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S et al: Exploratory eye movement dysfunctions in patients with schizophrenia: possibility as a discriminator for schizophrenia. *J Psychiat Res* 32: 289–295, 1998.
- 9) 松島英介: 統合失調症の基本障害に基づいた診断装置の実用化. 厚生労働科学研究費(こころの健康科学研究事業)平成16年度総括・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」. pp.26–27, 2005.
- 10) 小島卓也, 高橋 栄, 田辺英一ほか: 精神分裂病患者家族の眼球運動. 平成7年度厚生省精神・神経疾患研究委託費による研究報告書「精神分裂病の発症及び病態生理に関する基礎的臨床的研究」. 国立精神神経センター, pp5–8, 1996.
- 11) Takahashi S, Tanabe E, Yara K et al: Exploratory eye movements in schizophrenic patients and their siblings. *Psychiat Res (in press)*.
- 12) Matsushima E, Kubo H, Kojima T et al: Exploratory eye movements in patients with schizophrenia—a monozygotic twin study. In: Abstracts II of the XI World Congress of Psychiatry (Hamburg), p.11, 1999.
- 13) 萩原正道, 松島英介, 大倉勇史ほか: 精神分裂病における探索眼球運動と遺伝負因の関係. 第21回日本生物学的精神医学会抄録, 仙台. P.103, 1999.
- 14) 屋良一夫, 高橋 栄, 田辺英一ほか: 気分障害患者における精神分裂病素因の抽出—探索眼球運動を用いて—. *日大医学雑誌* 58: 499–508, 1999.
- 15) 小島卓也, 松島英介: 精神分裂病のハイリスク群と脆弱性—探索眼球運動による検討—. *脳と精神の医学* 10: 153–156, 1999.
- 16) 田辺英一, 高橋 栄, 屋良一夫ほか: 精神分裂病の異種性に関する研究—探索眼球運動を用いた, 遅発分裂病と若年発症分裂病の相違—. *日大医学雑誌* 56: 580–590, 1997.
- 17) 深津尚史, 深津栄子, 関根建夫ほか: 非定型精神病の探索眼球運動所見. *精神医学* 43: 1297–1304, 2001.
- 18) 倉知正佳: 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. 厚生労働科学研究費(こころの健康科学研究事業)平成16年度総括・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」. pp.17–22, 2005.
- 19) 根本安人, 松田哲也, 松浦雅人ほか: 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

部位の検討一，日大医学雑誌。

- 20) 大久保起延，小島卓也，松田哲也ほか：眼球運動課題遂行時の局所脳血流－fMRIを用いて，脳と精神の医学 12：119－125，2001.
- 21) 大久保起延，大久保博美，松田哲也ほか：Functional MRIによる精神分裂病における眼球運動の研究，脳の科学 23：767－774，2001.
- 22) 松浦雅人，松田哲也，大久保起延ほか：精神分裂病の眼球運動異常と機能的 MRI，臨床脳波 43：767－773，2001.
- 23) Carlsson M, Carlsson A: Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? Schizophr Bull 16：425－432，1990.

# 統合失調症の認知障害と眼球運動異常

*Cognitive dysfunction and abnormal eye movements in schizophrenia*

松島 英介 小島 卓也\*

*MATSUSHIMA Eisuke KOJIMA Takuya*

永 井 書 店

## 脳波・筋電図の臨床

## 統合失調症の認知障害と眼球運動異常

*Cognitive dysfunction and abnormal eye movements in schizophrenia*

松島 英介 小島 卓也\*

MATSUSHIMA Eisuke KOJIMA Takuya

統合失調症の発症に至る過程で、認知障害が重要な位置を占めることが再認識されてきた。なかでも閉瞼時眼球運動、アンチサッケード、追跡眼球運動、探索眼球運動などの眼球運動は、統合失調症に特徴的な異常が見い出され、また多くは脆弱性素因を反映していることが示唆されている。今後、こうした眼球運動を中間表現型として利用することによって、統合失調症の疾患遺伝子の発見につながる可能性が期待される。

## KEY WORDS

統合失調症, 認知障害, 眼球運動, 脆弱性素因, 中間表現型

## 統合失調症における認知障害の位置づけ

認知機能とは、単に外界の刺激を知覚することだけでなく、その刺激を情報として評価・判断するための思考、得られた情報の記憶、情報と相互に影響し合う感情、またこれらの背景にあって全体の機能を支える覚醒水準や注意、さらにはこうした全過程の実行や制御などをも含む幅広い機能を指す。統合失調症患者にこのような認知機能の障害が見られることは古くから指摘されていたが、最近では統合失調症の発症に至る過程で、認知障害が重要な位置を占めることが再認識されてきた。例えば、Andreasen<sup>1)</sup>は図1に示すような統合失調症の発症における病態モデルを提唱している。すなわち、統合失調症の成因は遺伝要因、環

境要因、心理社会的要因など多要因が考えられるが、これらが出産後から思春期にかけての神経発達に影響を与え、その結果として神経細胞間の結合・伝達の機能的、解剖学的障害を来たすようになり、そこで一定の基本的な認知過程の障害が生じる。さらに、臨床的にもはっきりわかるような認知過程の障害へと発展し、やがては統合失調症の精神症状を来たすようになるという。このモデルのなかで特筆すべきは、臨床的に認められるような認知過程の障害や精神症状ではなく、その基底により成因レベルに近い認知障害があることを挙げている点で、こうした障害を発見することこそが統合失調症の基本的な病態を把握する上で意味があることと思われる。

東京医科歯科大学大学院心療・緩和医療学分野 助教授 \*日本大学医学部精神神経科学教室 教授

Address/MATSUSHIMA E, Section of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8519

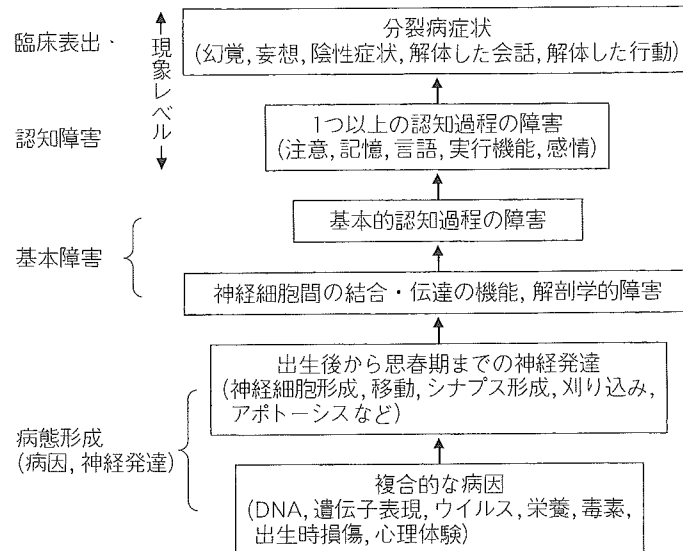


図1 Andreasenによる統合失調症の病態モデル  
松岡洋夫と松本和紀<sup>1)</sup>の図を引用

## 統合失調症の眼球運動

認知機能の障害を客観的に評価するための手段として、眼球運動はとくに統合失調症患者について盛んに研究されてきた。その主なものには、①閉瞼時眼球運動、②アンチサッケード、③追跡眼球運動、④探索眼球運動、の4つがある。

### 1. 閉瞼時眼球運動 (Closed-eye Eye Movement : CEM)

瞼を閉じているときに、両眼外眦の電極から導出した電位を脳波計によって記録する (Electrooculography : EOG 眼電位図) と、一般に健常者では検査を開始した頃は不安や緊張がみられ、記録には大きく速いRタイプの眼球運動が出現しているが、経過とともに徐々に小さな速いrタイプの眼球運動に変わり、さらにくつろいでくると小さな遅いsタイプの眼球運動にとって替わられる。一瀬ら<sup>2)</sup>は健常者の脳波を4段階の覚醒水準に分け、これらと閉瞼時眼球運動との関係を調べて、この眼球運動が覚醒水準を敏感に反映することを明らかにした。

Shimazonoら<sup>3)</sup>は慢性統合失調症患者の安静覚醒時の閉瞼時眼球運動を記録し、統合失調症患者

者では健常者に比べrタイプの眼球運動が頻繁に出現し、sタイプの眼球運動が出現しにくいことを報告した。その後、うつ病患者でも安静時にはrタイプの眼球運動が多く出現することから、小島<sup>4)</sup>は慢性統合失調症患者、うつ病患者、健常者に単調な音刺激を反復して与えたときの閉瞼時眼球運動を記録し、うつ病患者と健常者では経過とともにrタイプの眼球運動が減り、sタイプの眼球運動が増えるのに対して、統合失調症患者ではrタイプの眼球運動の減少がみられず、sタイプの眼球運動もほとんど出現してこないことを報告している。これらの所見は統合失調症患者における覚醒水準の変動の乏しさを示唆するものであり、場に対する慣れ (habituation) が生じにくいことを表していると考えられる。

### 2. アンチサッケード (Antisaccade)

眼前のある位置に点滅した視標と反対の方向を首を動かさずに見るよう指示したとき、両眼外眦の電極から導出した電位を脳波計によって記録する (Electrooculography : EOG) か、あるいは、両眼球からの赤外線反射光を記録する (Infrared Reflection Oculography) と、一般に健常者は視標を見ることを抑えて、逆方向の位置を見ようとする衝動性眼球運動が生じる。

Fukushima ら<sup>5)</sup> や McDowell と Clemenz<sup>6)</sup> は、統合失調症患者では視標にひきずられて見てしまうというアンチサッケードエラーが多く、また正しく対側を見た場合でも、反応潜時が延長し、振幅が低下して、ピーク速度が減少していることを報告した。その後、反応潜時の延長は非特異的な所見であるが、アンチサッケードエラーは統合失調症患者に特異的に多く、その第一度親族でも認められることがわかった<sup>6)7)</sup>。このアンチサッケードエラーが多い例では、視覚誘導性サッケードの gap 条件（固視視標が消灯した後に数ミリ秒の間隔において標的視標を点灯させる）で、極めて潜時の短いエクスプレスサッケードが多く出現しており、これには前頭葉が関係した反射性サッケードの抑制障害があることが想定されている<sup>8)</sup>。

### 3. 滑動性追跡眼球運動 (Smooth Pursuit Eye Movement : SPEM)

振り子のようにゆっくりと左右に単振動を繰り返す視標を首を動かさずに追視させたとき、アンチサッケードと同じ方法によって水平方向の眼球運動を記録すると、一般に健常者ではその眼球運動が視標に応じて滑らかな正弦曲線を描く。

Diefendorf と Dodge<sup>9)</sup> は、早発性痴呆（統合失調症）患者の追跡眼球運動を記録して、躁うつ病患者、麻痺性痴呆（進行麻痺）患者、てんかん患者、健常者のそれと比べると、統合失調症患者ではその眼球運動が拙劣であることを初めて報告し、これは統合失調症患者が外界の刺激を適切に評価できないことによるものであると結論づけた。その後 Holzman ら<sup>10)</sup> は、統合失調症患者や失調感情障害患者では躁うつ病患者や人格障害者、健常者に比べて、滑動性成分に衝動性成分が混入するような異常な追跡眼球運動のパターンが特異的に多くみられることを指摘した。一方、Shagass ら<sup>11)</sup> は振り子に小さな数字をつけて、追跡中にこの数字を読むよう指示したところ、追跡眼球運動の障害が改善することを見出し、拙劣な眼球運動パターンと注意機能との関係を論じた。これに対し、再び Holzman ら<sup>12)</sup> は追跡眼球運動の障

害には2つのタイプがあり、大きい振幅の衝動性成分が混入するタイプⅠは注意の欠如などが原因であるが、小さな振幅の衝動性成分が規則的に重畳するタイプⅡは随意的には制御しがたい不随意的注意の障害によるものであることを想定した。

さらに Holzman ら<sup>13)</sup> は、統合失調症の初発例の53～65%、慢性統合失調症患者の86%に追跡眼球運動の障害がみられるばかりでなく、統合失調症の第一度親族の44～50%においても同じような障害が認められることを報告し、これらの眼球運動の障害が統合失調症に対する脆弱性素因を反映する指標として役立つのではないかと考察した。また、一連の統合失調症の双生児研究<sup>14)～16)</sup>において、Holzman らは統合失調症における不一致例の一卵性および二卵性双生児の追跡眼球運動を検索したところ、一卵性では眼球運動の障害の一致率が高く、二卵性ではその一致率が低いことがわかり、追跡眼球運動に関係した遺伝的な要因が統合失調症に対する脆弱性にも関係しているかもしれないと結論づけている。

### 4. 探索眼球運動 (Exploratory Eye Movement : EEM)

眼前に横S字型図形を提示し、図形を覚えながら見ているとき（記銘課題）の注視点を、赤外線を用いて瞳孔中心に対する角膜反射の位置を測定（瞳孔/角膜反射法）するアイマーク・レコーダーで記録すると、健常者では図形の隅々まで満遍なく見るような探索眼球運動がみられる。

Moriya ら<sup>17)</sup> は、健常者と比べ統合失調症患者の記銘課題時の注視点の運動数が少なく、その移動距離が短いことを報告し、さらにその患者の健常親でも同じような傾向がみられたことから、こうした探索眼球運動が統合失調症の素因と関係していることを見出した<sup>18)</sup>。Kojima ら<sup>19)</sup> は記銘課題に加えて、標的図とは一部異なった図を提示し、標的図と比較照合させた（照合課題）あと、「ほかに違いはありませんか」と念押しの質問をしたときの反動的な注視点の動きを反動的探索スコアとして評価すると、統合失調症患者では病期を問

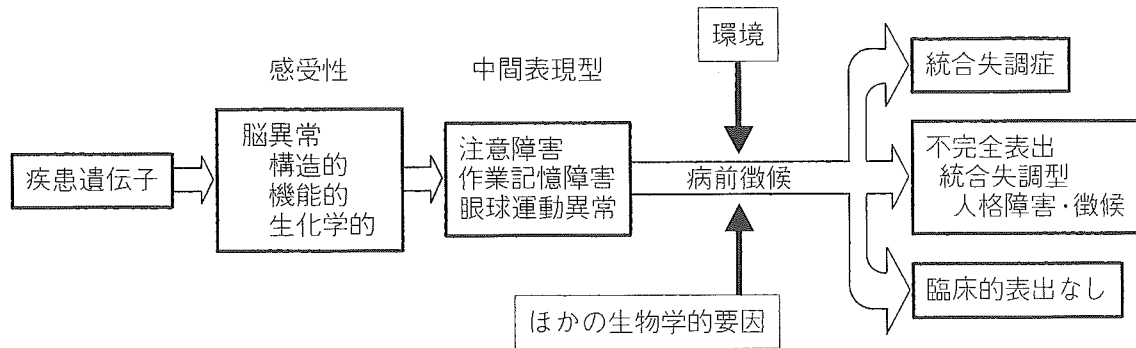


図2 統合失調症の神経発達モデル  
Cornblatt BAとMalhotra AK<sup>23)</sup>の図を改変

わず健常者に比べこのスコアが低いことを報告した。

その後、この統合失調症患者でみられた探索眼球運動の特徴は、うつ病患者をはじめ覚醒剤精神疾患患者、アルコール精神疾患患者、不安障害患者、側頭葉てんかん患者、前頭葉損傷患者など各種の精神神経疾患患者ではほとんど認められず、疾患特異性があるとともに、これらの探索眼球運動を用いて統合失調症を非統合失調症から約75%の感受性と約80%の特異性で判別できることがわかった<sup>20)</sup>。また、探索眼球運動の中でも反応的探索スコアは、統合失調症の健常同胞や一卵性双生児、多発家系などの研究から、統合失調症の脆弱性素因を表す可能性が示唆された<sup>21)</sup>。今後は、この探索眼球運動が臨床場面において統合失調症の中核群の診断をする際の補助として応用されることが期待されている。

### 統合失調症における眼球運動と遺伝子解析

眼球運動は、いずれも統合失調症患者で特徴的な異常を認めるだけでなく、その多くは統合失調

症の脆弱性素因を反映していることが示唆された。最近、図2のように統合失調症の臨床診断、すなわち Phenotype (表現型) よりもさらに成因に近く、遺伝的に規定される程度の強い表現型として Endophenotype (中間表現型) という概念が用いられるようになり、その候補のひとつとして眼球運動が注目されている<sup>22)</sup>。そして、こうした眼球運動をパラメータとして、統合失調症に関する連鎖解析がおこなわれている。

たとえば、追跡眼球運動が6p21.1上の DNA マーカー：D6S271および D6S282と連鎖しているという報告<sup>23)</sup>や、事象関連電位 P50とアンチサッケードを組み合わせた指標が22q11.22上の DNA マーカー：D22S315と連鎖しているという報告<sup>24)</sup>がある。さらに Takahashi ら<sup>25)</sup>は、探索眼球運動のうちの反応的探索スコア時の運動数と22q11.21上の DNA マーカー：D22S429と D22S310の間の領域において連鎖を認めたと報告している。

このように、眼球運動を中間表現型として利用することによって、統合失調症の疾患遺伝子の発見につながる可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) Andreasen NC : A unitary model of schizophrenia : Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry 56 : 781-787, 1999 (松岡洋夫, 松本和紀 : 精神分裂病の脆弱性とその臨床指標. 精神医学 43 : 236-249, 2001より引用).
- 2) 一瀬邦弘, 小島卓也, 安藤晴延ほか : 覚醒水準の変動に伴う閉瞼時眼球運動の性質. 精神医学 20 : 537-544, 1978.
- 3) Shimazono Y, Ando K, Sakamoto S et al : Eye movements of waking subjects with closed eyes. A comparison between normals and chronic schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 13 : 537-543, 1965.
- 4) 小島卓也 : 内因性うつ病患者の閉瞼時眼球運動に関する研究—慢性分裂病患者, 神経症患者, 正常者との対

- 比一. 精神経誌 74 : 511-535, 1972.
- 5) Fukushima J, Morita N, Fukushima K et al : Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorder. *J Psychiatr Res* 24 : 9-24, 1990.
  - 6) McDowell JE, Clemenz BA : The effects of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia : studies of diagnostic specificity. *Exp Brain Res* 115 : 333-344, 1997.
  - 7) Thaker GK, Cassady S, Adami H et al : Eye movements in spectrum personality disorders : comparison of community subjects and relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 153 : 362-368, 1996.
  - 8) Fisher B, Biscaldi M, Gezeck S : On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. *Brain Res* 754 : 285-297, 1997.
  - 9) Diefendorf AR, Dodge R : An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain* 31 : 451-489, 1908.
  - 10) Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW : Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* 181 : 179-181, 1973.
  - 11) Shagass C, Roemer RA, Amadeo M : Eye-tracking performance and engagement of attention. *Arch Gen Psychiatry* 33 : 121-125, 1976.
  - 12) Holzman PS, Levy DL, Proctor LR : Smooth pursuit eye movements, attention, and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 33 : 1415-1420, 1976.
  - 13) Holzman PS, Proctor LR, Levy DL et al : Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 143-151, 1974.
  - 14) Holzman PS, Kringlen E, Levy DL et al : Abnormal pursuit eye movement in schizophrenia : evidence for a genetic indicator. *Arch Gen Psychiatry* 34 : 802-805, 1977.
  - 15) Holzman PS, Kringlen E, Levy DL et al : Smooth pursuit eye movements in twin discordant for schizophrenia. *J Psychiatr Res* 14 : 111-120, 1978.
  - 16) Holzman PS, Kringlen E, Levy DL et al : Deviant eye tracking in twins discordant for psychosis. A replication. *Arch Gen Psychiatry* 37 : 627-631, 1980.
  - 17) Moriya H, Ando K, Kojima T et al : Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 26 : 189-199, 1972.
  - 18) 守屋裕文 : 注視点記録装置を用いた慢性分裂病とその家族の開眼時眼球運動の研究. *精神経誌* 21 : 721-734, 1979.
  - 19) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K et al : Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. *Boil Psychiatry* 27 : 975-989, 1990.
  - 20) Matsushima E, Kojima T, Ohta K et al : Exploratory eye movement dysfunction in patients with schizophrenia. Possibility as a discriminator for schizophrenia. *J Psychiatr Res* 32 : 289-295, 1998.
  - 21) 小島卓也, 松島英介 : 精神分裂病のハイリスク群と脆弱性—探索眼球運動による検討—. *脳と精神の医学* 10 : 153-156, 1999.
  - 22) Cornblatt BA, Malhotra AK : Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 105 : 11-15, 2001.
  - 23) Arolt V, Lencer R, Nolte A et al : Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 67 : 564-579, 1996.
  - 24) Myles-Worsley M, Coon H, McDowell J et al : Linkage of a composite inhibitory phenotype to a chromosome 22q locus in eight Utah families. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 88 : 544-550, 1999.
  - 25) Takahashi S, Ohtsuki T, Yu SY et al : Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 123B : 27-32, 2003.



# 統合失調症の認知機能障害と注意

*Cognitive dysfunction and attention in patients of schizophrenia*

玉川大学学術研究所  
脳科学研究施設脳イメージング部門講師

松田 哲也

Tetsuya Matsuda

日本大学医学部精神神経科学教室教授

小島 卓也

Takuya Kojima

## 要約

Continuous performance test (CPT) と探索眼球運動をもとに、統合失調症にみられる認知機能障害と注意制御システムの障害の関連性について検討した。CPT では、統合失調症に持続的注意の障害、その中でも課題に対する注意の維持ならびに処理過程での注意分配の障害があると推測された。また探索眼球運動では、統合失調症に周りの状況にあわせて動的に注意の向きや強度を調節する動的注意制御の障害があると考えられた。注意を正確に制御するためには外部からの刺激を正確に読み取り、次にその情報をもとに注意配分方針を決定する。これを連続的に行って注意の方向、強度の調節を行い注意を制御する。統合失調症患者の認知機能障害はこれら注意制御システムの障害と関連していると考えられる。

**Key words** 持続的注意機能, 注意配分, 探索眼球運動, 注意の構え (attention set), 動的注意制御

## はじめに

統合失調症ではさまざまな認知機能障害が認められるが、本稿では統合失調症の認知機能障害を注意機能の側面から検討してみる。注意はその機能をもって、強度、選択性、コントロールの3つに分けられる<sup>1)</sup>。強度はさらに覚度と持続性に分けられ、覚度は alertness と vigilance から、そして持続性は sustained attention から構成される。選択性は focused attention, selective attention, divided attention から、コントロールは voluntary attention, executive control of attention, intention か

ら構成される。また意識(主体性)という観点からみれば、能動的注意と受動的注意に分けられる。言い換えれば能動的注意はトップダウン制御の注意、受動的注意はボトムアップ制御の注意ということができる。その能動的注意、受動的注意により情報処理の過程が局所的に促進される。これは、図1に示す周辺促進と抑制のモデルで説明される<sup>2)</sup>。注意が発現しその近傍の情報処理を促進させ、離れた情報処理を抑制する。また図2に示すように知覚前にはボトムアップ、トップダウンの注意が働くが、知覚後についてはトップダウンの注意が強く働き、それが記憶や随意運動に影響を与えられている<sup>2)</sup>。このように“注意”は小分類されたさまざまな機能をもって、情報処理過程に重要な役割を果たす。

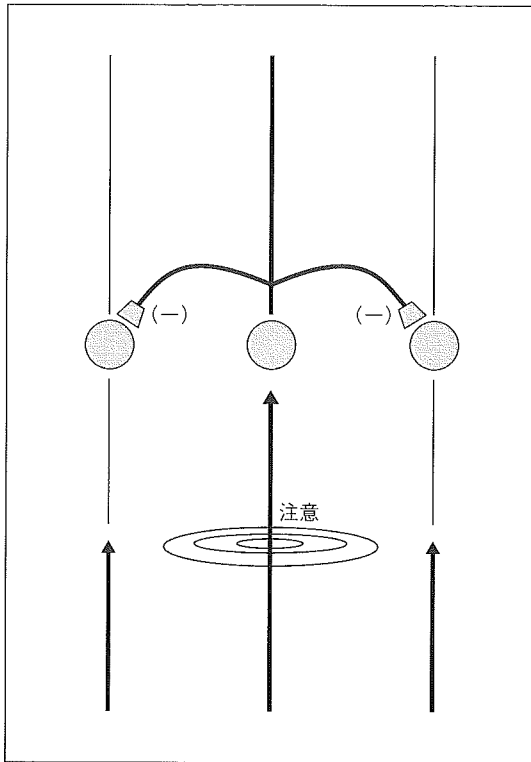


図1. 注意の発現における周辺促進と抑制の役割  
(文献2)より引用

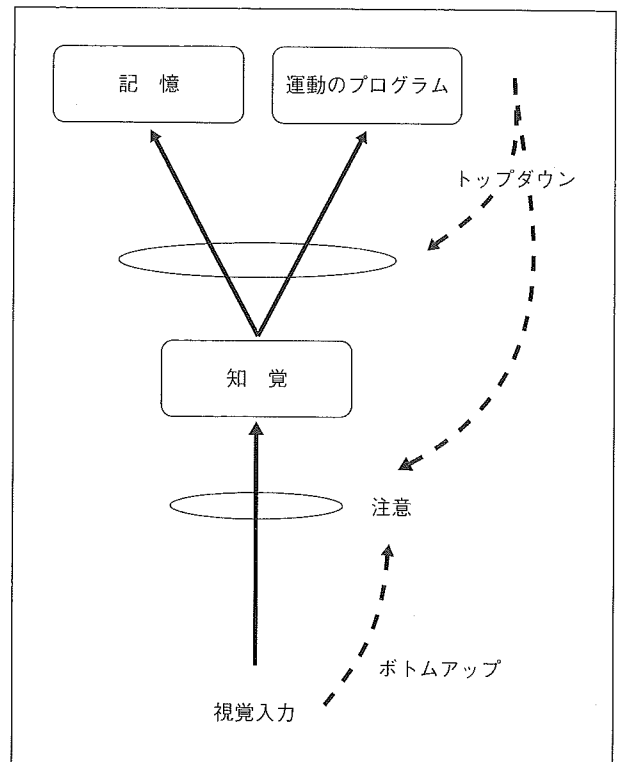


図2. 能動的(トップダウン)注意と受動的(ボトムアップ)注意  
(文献2)より引用

1

持続的注意機能

Suwa<sup>3)</sup>らは、continuous performance test(CPT)を用いて統合失調症の持続的注意について検討している。CPT<sup>4)</sup>とは、コンピュータの画面に0~9までの一桁の数字が1秒間に約1回の割合で表示され、ターゲットの数字が表示されたときにはできるだけ早くボタンを押して反応するというテストである。この結果で、統合失調症においてエラーの数、反応時間、反応時間の変動係数などで課題遂行の拙劣さが認められた。エラーはターゲットに反応しなかった見逃しエラー(omission error)とターゲット以外に反応したお手つきエラー(commis-sion error)に分類され、統合失調症の見逃しエラーは臨床的に確認される注意の障害や対人場面での情動障害などに関連し、お手つきエラーは臨床症状との相関は認められず、統合失調症の注意の容量やその配分の障害と関

連があると考察している。Kahneman<sup>5)</sup>の注意配分の理論では、注意を資源容量と考え、資源の配分が課題の難易度によって影響されると考えている(図3)。

この注意配分理論では、まだ慣れていない随意運動には多くの注意を向ける必要があるが、次第に慣れてくると注意を向ける量を少なくしても十分に運動ができるというものである。その注意の配分は、そのときの覚醒水準や周りの環境によっても変化する。CPTの見逃しエラーは何度も続くというわけではないのでターゲットを忘れてしまうというワーキングメモリ障害とは考えにくく、一時的に課題に対する注意がそれた状態と考えることができる。この課題に対する注意配分が十分でなく他のことに注意が向いてしまい、非常に注意がふらつきやすい状況にあり、しっかり注意が固定できていない状態と推察される。またお手つきエラーに関しては、課題に対する注意は向いているが処理過程でのエラーが起きていると考えられる。処理過程といっても、勝手にターゲットを変えてしまっているのではないためワーキング

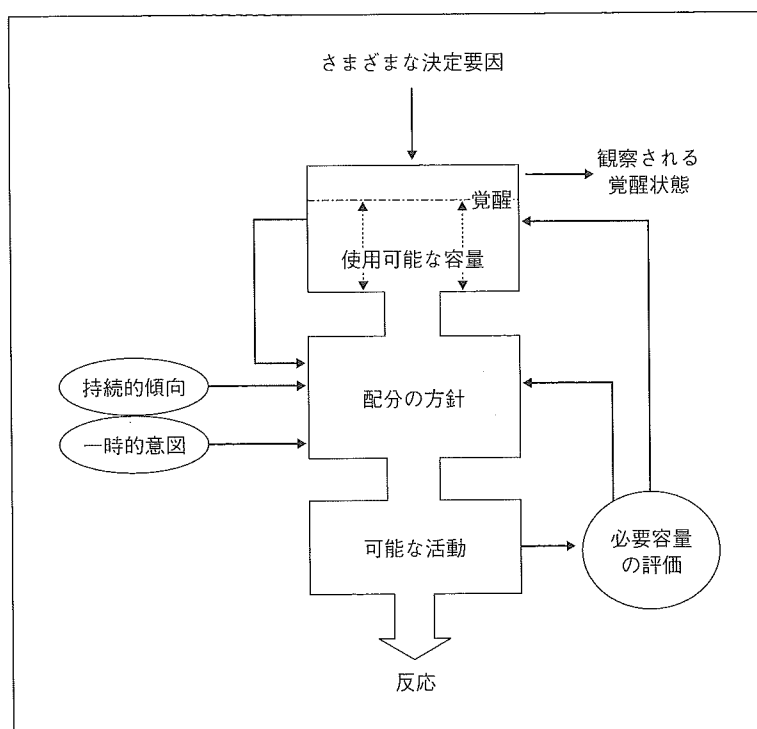


図3. Kahnemanの注意分配モデル

(文献2)を一部改変)

メモリー障害とは考えにくい。正確な反応をするためには、①刺激を知覚しその刺激がターゲットかどうかを照合し、②ターゲットであればボタンを押すという一連の流れが必要である。しかし、注意が②のほうに傾きすぎるとお手つきエラーが起きると考えられる。見逃しエラーは課題に対する注意の固定ができていない状態で、お手つきエラーは処理過程の注意分配がうまく働かない状態で出現する可能性が考えられる。これらの結果から統合失調症患者では持続的注意機能の障害がみられ、その中でも課題に対する注意の維持ならびに処理過程での注意の分配の障害から CPT のエラーが発生していると考えられる。

## 2 探索眼球運動

統合失調症患者に一定の指示を与えた後に図形を提示し、それを見ている際の注視点の動きを記録したものが探索眼球運動<sup>9-11)</sup>である。Moriyaら<sup>9)</sup>、守屋<sup>10)</sup>はまず横S字型図形を「自由に見てください」と指示して提示する

と、健常者の注視点は図の広い範囲に頻回に及ぶが、統合失調症患者は注視点の及ぶ範囲が狭く、運動数も少ないことを報告した。「自由に見てください」という指示に対し、注意の方向性については“図を見る”という方向に修正する必要があるが出てくる。つまり、ここでの外部入力(他者からの働きかけ)は、注意の方向性に対するものだけである。

次に「後で描いてもらいますからよく見てください」と指示を与えて図形を見せると、健常者では注視点の運動数が有意に増え移動距離も延びたが、統合失調症患者では有意な変化がみられないことを報告している<sup>9)10)</sup>。ここでは、先ほどの注意の方向性に加え、記憶するという指示も加わる。つまり、ここでは外部入力により注意配分を修正する必要があるが出てくる。健常者は外部入力に反応し、まず注意の構え(attention set)をつくる。この注意の構えは、その情報処理を行うにあたり必要とされる神経回路の選択と注意配分を含むものである。Sakaiら<sup>11)</sup>はfMRIを用いて文字記憶と空間記憶課題を組み合わせ、文字の順番を覚える・空間的位置を覚えるといった教示を与えているときの脳活動を調べ、同じ対象を見て

いる際に注意の構えを変えるだけで神経回路にも差が出ることを明らかにしている。また、Weberら<sup>12)</sup>は小さいHで大きいEを書いた図形(forest before tree 課題)を用い、Eを答えさせるときは後頭葉視覚領の活動が見られ、Hを答えさせるときは頭頂間溝の活動が見られることを明らかにしている。つまり図全体を見るときとその構成要素を見るときで神経回路が変化する。このように課題遂行前から注意の構えをつくり、その構えをもって対象の特徴を抽出し情報処理をしていく。ナイサー<sup>13)</sup>は認知心理学的にこの構え(スキーマ)について早くから論じている。ものを見るときに、漠然と見るのではなくて「これは何なのか」などのスキーマをもって探索し、情報を得て、それに基づきスキーマを改変して探索し、再び情報を得てスキーマを変える。このような循環の中で知覚がなされるという。受動的、静的なものではなく、動的で能動的なものであるということを強調した。

諏訪ら<sup>14)</sup>は、はじめに横S字型図形を見せた後、標的図と一部異なる図2枚、標的図1枚の合計3枚を順次見せ、①先に示した標的図との異同がわかったらボタンを押すように指示した。ボタンを押すまでの潜時を調べ識別時間とし、その間の注視点が及んだ領域をスコア化して再認のための有効探索スコア(ESS)とした。また時間的なつながりをみるために、②ボタンを押した後の5秒間の注視点の動きをスコア化して再認後の探索スコア(PSS)とした。さらに目の前の図についてどこが違うのか質問し、答えが出尽くした後で「他に違いがありませんか」と念押しを質問をした。③「ありません」と答えた直後の5秒間の注視点の動きを合計して反応的探索スコア(RSS-R)とした。

①の標的図との異同がわかった時点でボタンを押す課題では、標的図と異なった図2枚でのESSは統合失調症と健常者の間に差がみられない。ところが標的図と同じ図を示す、同じ図を同じと判定するためには詳しく調べなければならないので、健常者はより広い領域をみている。つまり、健常者は一瞬見た感じで違いが見つからないため「どこか違いがあるかもしれない」と、より注意を払うように注意分配を変更させる。これは、刺激の難易度を変化させることで注意の強さを変化させることを求められている。しかし、統合失調症患者は注意配分の変更がなく、同じ注意状態で回答してしまうと考えら

れる。また、②のPSSでは健常者では図の広い領域を見ていてスコアも高いが、統合失調症患者は狭い領域を見てあまり目を動かさない。このPSSはボタンを押して回答した後の注視点の動きで、特に指示は加わっていない。自発的・自動的に自分の答えを確認・吟味している。自己の行動を監視しているといえる。この自己監視機能が統合失調症では希薄である<sup>15)16)</sup>。さらに、RSS-Rでは標的図と目の前の図の違いを答えてもらった後に、「他に違いはありませんか」と質問し「ありません」と答えたときの注視点の動きであり、統合失調症と健常者の間でさらにスコアの差が広がっている。検査者と被験者のやりとりによって注意のレベルが上がり、健常者の自己監視機能がより高められたが、統合失調症ではその程度が少なく、両者の差が広がった。他人からの働きかけにより注意の構えを意識的に変更する必要がある。また、「他に違いはありませんか」と聞かれることは予想されていたわけではないので、予想できる外部入力よりも刺激強度は強くなる。この刺激強度はその状態の覚醒水準での注意の限界容量のうち、どのくらい課題に対して注意を払っていたかによっても感じる刺激強度は変わってくる。いずれにしてもPSSでみられた差がRSS-Rで拡大していた。このPSS、RSS-Rは健常者では常に自分の行動をチェックし、間違いを少なくしようとする機能であり、自動的に働いている。さらに進めて考えれば、これが自己と外界、自己と他者を区別する機能<sup>17)</sup>とも密接に関連する。自己を中心にした注意の構えが維持され、それが周りの状況に敏感に対応し、動的に注意の向き、強度を調節している(動的注意制御)と考えられる。

## まとめ

今回、統合失調症の認知機能障害を注意機能という面から考察してみた。前述のように注意の調節には、外部からの刺激を正確に読みとることが必要である。ここでは、その機能を外部刺激受容器と呼ぶことにする。次にその受容器からの信号をもとに注意配分方針を決定する。これを連続的に行って注意の方向、強度の調節を行っていく。また、注意の方向、強度の調節は注意配分方針により、注意の制御(持続・選択など)を行っていく。こ

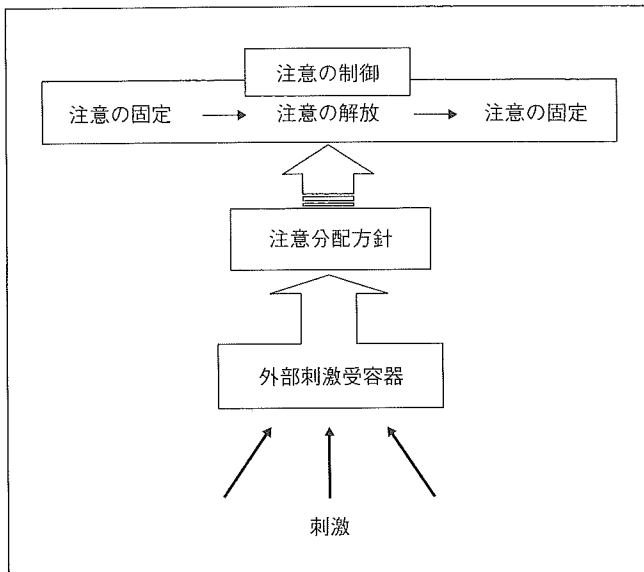


図4. 外部刺激の受容システムと注意制御

これらの現象の背景には自己監視機能として抽出されるような自己を中心にした注意の構えの維持が重要になってくる(図4)。

統合失調症患者の認知機能障害はこれら一連の注意制御システムの障害と関連があると思われる。

#### ●文献●

- 1) 加藤元一郎: 随意性注意の障害; 反応選択と Supervisory Attention Control. 神心理 11: 70-84, 1995
- 2) 彦坂興秀: 注意の神経機構. 安西祐一郎, 芋阪直行, 前田敏博, 彦坂興秀著, 注意と意識. 東京, 岩波書店, 90-168, 1994
- 3) Suwa H, Matsushima E, Ohta K, et al: Attention disorder in schizophrenia. Psychiatry Clin Neurosci 58: 249-256, 2004
- 4) Rosvold HE, Mirsky A, Sarason I, et al: A continuous performance test on brain damage. J Consult Psychol 20: 343-350, 1956
- 5) Kahneman D: Attention and effort. New Jersey, Prentice-Hall, 1973
- 6) Kojima T, Matsushima E, Iwama H, et al: Visual perception process in amphetamine psychosis and schizophrenia. Psychopharmacol Bull 22: 768-777, 1986
- 7) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K, et al: Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. Biol Psychiatry 27: 975-989, 1990
- 8) 小島卓也, 松島英介: 精神分裂病における認知機能障害—探索眼球運動による解析. 精神誌 102: 445-458, 2000
- 9) Moriya H, Ando K, Kojima T, et al: Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia. Folia Psychiatr Neurol Jpn 26: 189-199, 1972
- 10) 守屋裕文: 注視点記録装置を用いた慢性分裂病患者とその家族の開眼時眼球運動の研究. 精神誌 81: 523-558, 1979
- 11) Sakai K, Passingham R: Prefrontal interactions reflect future task operations. Nat Neurosci 6: 75-81, 2003
- 12) Weber B, Schwarz CA, Kneifel S, et al: Hierarchical visual processing is dependent on the oculomotor system. Neuroreport 11: 241-247, 2000
- 13) ナイサー U: 認知の構図(古崎敬, 村瀬旻 訳). 東京, サイエンス社, 1978
- 14) 諏訪浩, 松島英介, 小島卓也, 他: アイマーク・レコーダーを用いた精神分裂病患者の視覚性認知障害に関する研究. 精神医学 33: 697-704, 1991
- 15) Carter CS, MacDonald AW 3rd, Ross LL, et al: Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia; An event-related fMRI study. Am J Psychiatry 158: 1423-1428, 2001
- 16) Jensen J, Nilsson LL, Levander S: Neurocognitive and psychopathological correlates of self-monitoring ability in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 254: 312-317, 2004
- 17) 加藤敏: 精神分裂病症状の背後にあるもの. 哲学研究 497: 255, 1965

# Morphological brain changes associated with Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia: a MRI study

M. SUZUKI<sup>1\*</sup>, S.-Y. ZHOU<sup>1</sup>, H. HAGINO<sup>1</sup>, L. NIU<sup>2</sup>, T. TAKAHASHI<sup>1</sup>,  
Y. KAWASAKI<sup>1</sup>, M. MATSUI<sup>2</sup>, H. SETO<sup>3</sup>, T. ONO<sup>4</sup> AND M. KURACHI<sup>1</sup>

*Departments of*<sup>1</sup> *Neuropsychiatry,* <sup>2</sup> *Psychology,* <sup>3</sup> *Radiology,* and <sup>4</sup> *Physiology,* Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan

## ABSTRACT

**Background.** Schneider's first-rank symptoms involve an alienated feature of the sense of one's own mental or physical activity. To clarify the brain morphological basis for the production of these symptoms, volumes of the frontal and medial temporal regions and their clinical correlates were examined in patients with schizophrenia.

**Method.** Twenty-two patients with schizophrenia and 44 age- and gender-matched healthy control subjects were included. All patients were in their psychotic episodes with definite Schneiderian symptoms, rated by using the Scale for Assessment of Positive Symptoms. Volumetric measurements of high-resolution magnetic resonance imaging were performed in the prefrontal area, cingulate gyrus, and precentral gyrus, and the medial temporal structures such as the amygdala, hippocampus, and parahippocampal gyrus.

**Results.** Patients had significantly decreased volumes in the cingulate gray matter and the amygdala compared to controls. In the patient group, Schneiderian symptom severity showed significant inverse correlations with volumes of the right posterior cingulate gray matter and of the left anterior parahippocampal gyrus.

**Conclusions.** Schneiderian symptoms may be associated with morphological abnormalities in the limbic-paralimbic regions such as the cingulate gyrus and parahippocampal gyrus, which possibly serve the self-monitoring function and the coherent storage and reactivation of information.

## INTRODUCTION

First-rank symptoms, identified by K. Schneider as a set of phenomena indicative of schizophrenia (Schneider, 1959), have played a critical role in concepts of schizophrenia, despite the lack of consistent empirical support for their diagnostic significance (Goldman *et al.* 1992; Peralta & Cuesta, 1999). Based on the analysis of symptom clusters in schizophrenia, these symptoms have been suggested to represent a

clinical syndrome distinct from other types of positive psychotic symptoms (Gur *et al.* 1994; Yuasa *et al.* 1995). Although Schneider himself avoided speculating on the theoretical implications of these phenomena, it is notable that almost all of them involve an alienated feature of the sense of one's own mental or physical activity (Liddle, 2000; Kurachi, 2003*a*). A failure of the central monitoring system has been hypothesized for the explanation of these symptoms (Frith, 1987; Frith & Done, 1988), and this hypothesis has been supported by psychological evidence in studies of schizophrenia patients with such symptoms (Frith & Done, 1989; Mlakar *et al.* 1994; Keefe *et al.*

\* Address for correspondence: Dr Michio Suzuki, Department of Neuropsychiatry, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan.  
(Email: suzukim@ms.toyama-mpu.ac.jp)

1999; Brebion *et al.* 2000). It has been proposed that self-monitoring involves a network of areas linking the prefrontal cortex and the hippocampus via the parahippocampal gyrus and the cingulate cortex (Frith & Done, 1988; Gray *et al.* 1991).

With regard to the neuroanatomical regions involved in Schneiderian symptoms in schizophrenia, functional neuroimaging studies have suggested that auditory hallucinations are related to abnormalities in brain regions such as the left inferior frontal, temporal, and parahippocampal cortices (Friston *et al.* 1992; Liddle *et al.* 1992; Suzuki *et al.* 1993; McGuire *et al.* 1995; Silbersweig *et al.* 1995; Shergill *et al.* 2000). In our previous study (Yuasa *et al.* 1995), the severity of auditory hallucinations and disturbance of the self (designated as 'alienation' syndrome) were related to increased blood flow in the right parietal and inferior frontal regions. Schizophrenia patients predominantly with Schneiderian delusions and hallucinations were reported to have increased glucose metabolism in the mid-temporal region (Gur *et al.* 1995). Hyperactivation of the right inferior parietal lobule and cingulate gyrus was observed during voluntary movement in schizophrenia patients experiencing delusions of control (Spence *et al.* 1997). The severity of Schneiderian first-rank symptoms was correlated with increased blood flow in the right superior parietal cortex and decreased blood flow in the left posterior cingulate and lingual cortex (Franck *et al.* 2002). Frith *et al.* (2000) have speculated that, at the physiological level, the fundamental abnormality associated with delusions of control may be found in the system which generates an inhibitory signal, such as the prefrontal cortex and/or anterior cingulate cortex, and that a failure to suppress activity in the parietal cortex would lead to delusions of control, while a failure to suppress activity in the temporal cortex would lead to hallucinations or thought insertion.

Schizophrenia patients demonstrate subtle morphological abnormalities principally in fronto-temporo-limbic-paralimbic structures (Shenton *et al.* 2001; Suzuki *et al.* 2002). There have been several structural magnetic resonance imaging (MRI) studies of the volume changes in regions which take part in manifestation of the positive psychotic symptoms. Positive formal

thought disorder has been shown to relate to volume loss in the left posterior superior temporal gyrus (Shenton *et al.* 1992; Menon *et al.* 1995; Vita *et al.* 1995; Rajarethinam *et al.* 2000). Auditory hallucinations have been related to the left anterior superior temporal gyrus (Barta *et al.* 1990; Levitan *et al.* 1999) and the insula (Shapleske *et al.* 2002). Other studies revealed an inverse relationship between delusions and the left superior temporal gyrus (Menon *et al.* 1995), or overall positive psychotic symptoms and the left superior temporal gyrus (Flaum *et al.* 1995; Kim *et al.* 2003), the insula (Crespo-Facorro *et al.* 2000) or the medial temporal structures (Bogerts *et al.* 1993). However, most of the studies cited did not specifically focus on the alienated feature of psychotic symptoms. In an earlier MRI study, patients with predominantly Schneiderian delusions and hallucinations were reported to have increased ventricle-brain ratios and reduced cranial and brain volumes (Gur *et al.* 1994), but subsequent studies failed to find the association between Schneiderian symptoms and frontal or temporal lobe volume (Turetsky *et al.* 1995; Cowell *et al.* 1996). Thus, the structural brain changes underlying Schneiderian symptoms and/or self-monitoring deficits in schizophrenia remain elusive.

In the present study, we employed high-resolution MRI and attempted to clarify the common morphological substrates of the schizophrenic syndrome characterized by an alienated feature. Only patients in active psychotic episodes with definite Schneiderian symptoms were included. We performed volumetric assessments of the frontal and medial temporal lobe structures. These MRI measures were compared to those of age- and gender-matched healthy comparison subjects, and, in the patient group, correlation analyses were conducted between volume measures and the severity of Schneiderian symptoms.

We hypothesized the following: (i) schizophrenia patients with Schneiderian symptoms would have volume deficits in frontal and medial temporal structures; and (ii) Schneiderian symptoms could be related to morphological abnormalities in components of a distributed network of prefronto-limbic-paralimbic structures, which have been implicated in the self-monitoring function.

## METHOD

### Subjects

Patients with schizophrenia who met ICD-10 diagnostic criteria for research (WHO, 1993) were recruited from the in-patient and out-patient clinics of the Department of Neuropsychiatry, Toyama Medical and Pharmaceutical University Hospital, Japan. Diagnoses were made following structured clinical interviews by psychiatrists with the Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH; Andreasen *et al.* 1992a). Clinical symptoms were rated using the Scale for Assessment of Positive Symptoms (SAPS; Andreasen, 1984) and the Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS; Andreasen, 1983). A Schneiderian score was calculated by summing the seven items (described below) of the first-rank symptoms in the SAPS (Franck *et al.* 2002). Right-handed patients who underwent brain MRI scan were screened for study eligibility by an experienced psychiatrist (M.S.) on the basis of structured clinical interview data and exhaustive review of the clinical records. Inclusion criteria were:

(1) young patients aged less than 40 years who were in active psychotic episode at the time of symptom rating;

(2) psychotic symptoms were assessed, if possible, when the patients were maximally psychotic, or as soon as possible once they had become cooperative by the initial treatment for the psychotic episode;

(3) patients had definite Schneider's first-rank symptoms according to the criteria that a score was more than 3 (moderate) in any of the following seven items in the SAPS: item 2 (voices commenting); item 3 (voices conversing); item 15 (delusions of being controlled); item 16 (delusions of mind reading); item 17 (thought broadcasting); item 18 (thought insertion); and item 19 (thought withdrawal);

(4) brain MRI scan was performed within 1 month of the symptom ratings.

Among the initial total of 63 patients, 22 patients remained eligible. All patients were receiving neuroleptic medication. They were physically healthy, and none had a history of head trauma, neurological illness, serious medical or surgical illness, or substance abuse

Table 1. Demographic and clinical characteristics of schizophrenia patients with Schneiderian symptoms and healthy comparison subjects

	Schizophrenia patients (n=22)	Healthy comparison subjects (n=44)
Male/female	9/13	18/26
Age (years)	25.4 ± 5.5 (range, 19–36)	25.4 ± 5.1 (range, 19–38)
Height (cm)	162.5 ± 8.1	165.1 ± 7.5
Weight (kg)	56.9 ± 10.8	57.0 ± 9.2
Education (years)	13.1 ± 1.7**	16.4 ± 2.5
Parental education (years)	12.0 ± 2.6	12.8 ± 2.5
Age at onset (years)	21.8 ± 4.5	—
Duration of illness (years)	3.9 ± 3.9	—
Schneiderian score	13.8 ± 7.3	—
Total SAPS score	42.6 ± 20.0	—
Total SANS score	52.6 ± 23.9	—
Drug dose (mg/day, haloperidol equivalent)	14.4 ± 10.8	—
Duration of medication (years)	2.5 ± 2.7	—

Values represent mean ± s.d.

SAPS, Scale for the Assessment of Positive Symptoms; SANS, Scale for the Assessment of Negative Symptoms.

\*\*  $p < 0.01$ , Student's *t* test.

disorder. Demographic and clinical data are presented in Table 1.

Forty-four control subjects were healthy volunteers recruited from among the community, hospital staff, and university students. They matched the patients for age, gender, handedness, and parental education. They were interviewed by psychiatrists using a questionnaire concerning their family and past histories, and present illness. Subjects were excluded if they had a history of psychiatric illness, head trauma, neurological illness, serious medical or surgical illness, or substance abuse disorder. They were also screened for history of psychiatric disorders in their first-degree relatives. All control subjects were given the Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), and were excluded if they had abnormal profiles with any *T* score exceeding 70.

Written informed consent was obtained from all subjects. This study was approved by the Committee on Medical Ethics of Toyama Medical and Pharmaceutical University, Japan.

### MRI acquisition

MRI scans were acquired with a 1.5 T scanner (Vision, Siemens Medical System, Inc., Erlangen, Germany). A three-dimensional T<sub>1</sub>-weighted gradient-echo sequence FLASH (fast



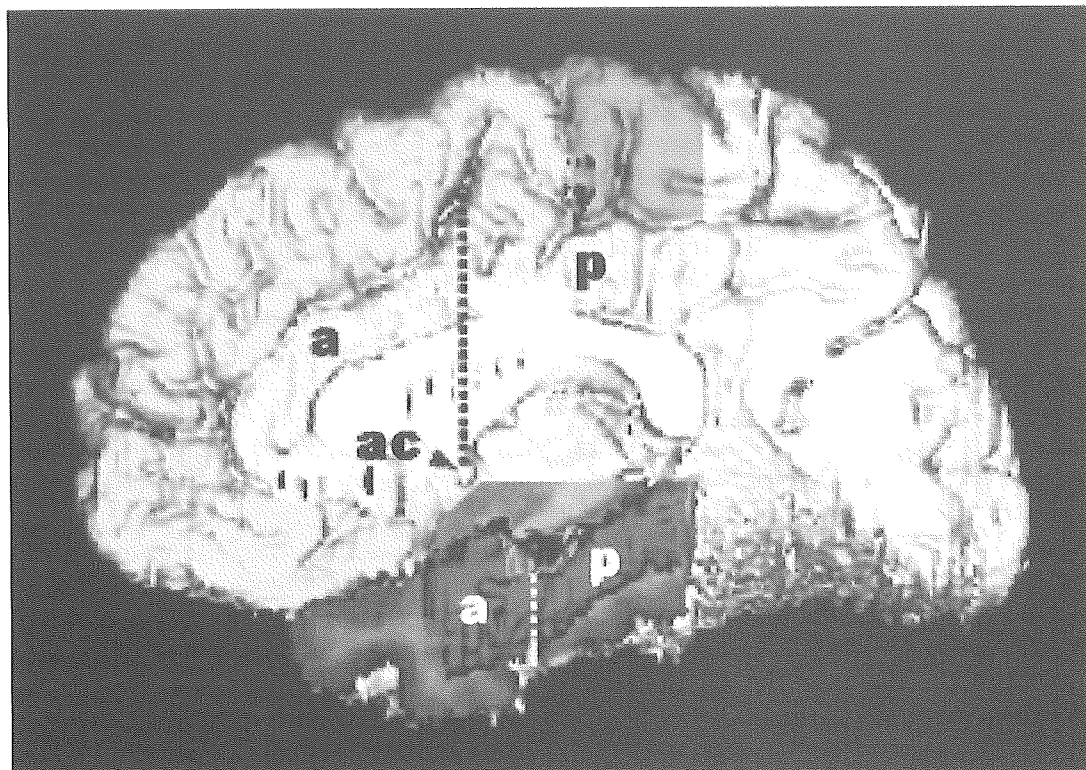


FIG. 1. Midsagittal view of a three-dimensional reconstructed image of the right hemisphere showing the regions of interest (ROIs), each of which is differentially colored: cingulate cortex (yellow), prefrontal cortex (orange), precentral cortex (purple), amygdala (green), hippocampus (red), and parahippocampal gyrus (blue). Part of the temporal lobe was removed to disclose the ROIs of the medial temporal lobe structures. The amygdala is only seen as a small piece in this aspect. The dotted lines (black, and white) indicate the level of the center of the anterior commissure and that of the posterior edge of mammillary body, respectively. a, anterior part; ac, anterior commissure; p, posterior part.

low-angle shots) with  $1 \times 1 \times 1$  mm voxels was used. Imaging parameters were: TE = 5 ms; TR = 24 ms; flip angle =  $40^\circ$ ; field of view = 256 mm; matrix size =  $256 \times 256$ .

### Image processing

Image processing for volumetric region-of-interest (ROI) analysis has been described in detail previously (Takahashi *et al.* 2002). Briefly, on a Unix workstation (Silicon Graphics, Inc., Mountain View, CA, USA), the image data were processed with the software package Dr. View 5.0 (Asahi Kasei Joho System Co. Ltd, Tokyo, Japan). Brain images were realigned in three dimensions and reconstructed into entire contiguous coronal slices, with a 1-mm thickness, perpendicular to the anterior commissure–posterior commissure (AC–PC) line. The whole cerebrum was separated from the brainstem and cerebellum. The signal-intensity histogram distributions across the whole cerebrum were used to segment the voxels semi-automatically into

gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid. Intracranial volume (ICV) was measured as described previously (Zhou *et al.* 2003).

### Volumetric analysis of ROIs

ROIs for volumetric measurements were placed on the frontal and medial temporal structures as presented in Fig. 1.

#### Frontal lobe

Delineation of the frontal lobe was partially based on the works of Rademacher *et al.* (1992) and Crespo-Facorro *et al.* (1999). First, the whole frontal lobe was separated from the rest of the brain. Taking account of the intrinsic anatomical landmarks (sulci/gyri), the whole frontal lobe was subdivided into three large functional parts: the precentral gyrus, the cingulate gyrus, and the prefrontal area. The prefrontal area was defined as the part of the whole frontal lobe from which the precentral gyrus and cingulate gyrus were excluded. With the

availability of synchronous-orthogonal views in three dimensions in conjunction with the context of gyri/sulci on successive coronal slices, decisions of anatomical landmarks (e.g. central sulcus, precentral sulcus, and cingulate sulcus) to separate and subdivide the frontal lobe could be readily made. The cingulate gyrus was further subdivided into the anterior part and the posterior part at the level of the center of anterior commissure (Fig. 1). The anterior and posterior parts approximately corresponded to Brodmann's area (BA) 24 and BA 23/31, respectively (Talairach & Tournoux, 1988). The procedure of the present study did not allow us to include part of the posterior cingulate gyrus and the retrosplenial cortex (Fig. 1). All the volumetric measurements were performed in reformatted consecutive 1-mm coronal slices (voxel size =  $1 \times 1 \times 1$  mm) by manual outlining. Gray-matter volumes of the regional cortices were calculated by applying the segmentation procedure described previously.

#### *Medial temporal lobe structures*

The amygdala, the hippocampus and the parahippocampal gyrus were manually outlined on consecutive coronal 1-mm slices, from anterior to posterior, with the corresponding sagittal and axial planes simultaneously presented for reference. Volumes of gray and white matter in each of these structures were measured together. The detailed procedures for delineations of these structures have been described previously (Niu *et al.* in press; Suzuki *et al.* in press).

*Amygdala:* The most anterior slice of the amygdala was that on which the amygdala just appeared as oval-shaped gray matter. As the slices proceed posteriorly, the rounded cortical nucleus of the amygdala transitions to a thin strip of gray matter, known as the hippocampal-amygdala transitional area. This area was included in the amygdala ROI. Thus the most posterior slice of the amygdala was the plane where the transitional area disappeared. The inferior border of the amygdala in contact with the hippocampal head was determined by reference to the sagittal plane since the boundary between the hippocampus and the amygdala is more readily identified on the sagittal plane (Convit *et al.* 1999). The alveus was used to differentiate the hippocampal head from the

amygdala. The amygdala was separated by thin strips of white matter from the entorhinal cortex medially, and from the claustrum and tail of the caudate nucleus superio-laterally. The inferio-lateral boundary of the amygdala was the temporal lobe white matter and the extension of the temporal horn.

*Hippocampus and parahippocampal gyrus:* The alveus served as the superior boundary of the whole hippocampus. The inferior boundary was the white matter of the parahippocampal gyrus. The lateral and medial boundaries were the inferior horn of the lateral ventricle and the mesial edge of the temporal lobe respectively. For the parahippocampal gyrus, the most anterior slice was defined by the appearance of the white-matter tract (temporal stem) linking the temporal lobe with the rest of the brain. The parahippocampal gyrus was separated laterally by using a line drawn from the most lateral border of the hippocampal flexure to the collateral sulcus, and superiorly by the inferior gray border of the hippocampal formation. The most posterior slice for both the hippocampus and the parahippocampal gyrus was at the level of the last appearance of the fiber of the fornix. The parahippocampal gyrus was further subdivided into the anterior part and the posterior part at the level of the posterior edge of mammillary body (Fig. 1).

Three trained raters (S.Z., L.N. and H.H.), who were blinded to the subjects' identity, measured the volumes of the frontal lobe regions, the amygdala, and the hippocampus and parahippocampal gyrus respectively. Inter- and intra-rater intra-class correlation coefficients in five randomly selected brains were over 0.92 for the frontal ROIs and over 0.93 for the medial temporal ROIs.

#### **Statistical analysis**

Statistical analyses were performed using repeated-measures multivariate analysis of variance with age and ICV as covariates (MANCOVA) for each region, with group (patients, control subjects) and gender (male, female) as between-subject factors, and hemisphere (right, left) as a within-subject factor. *Post-hoc* Tukey's honestly significant difference tests modified for unequal sample sizes were employed to follow up the significant main effects or interactions yielded by MANCOVA.

Table 2. Volumes of the regions of interest in schizophrenia patients with Schneiderian symptoms and healthy comparison subjects

Regions of interest	Schizophrenia patients (n=22)	Healthy comparison subjects (n=44)	Diagnosis effect		
			F	df	p
Intracranial volume	1480 ± 178	1483 ± 136	<0.01	1, 61	0.987
Prefrontal gray matter <sup>a</sup>			0.72	1, 60	0.396
Left	91.55 ± 11.25	94.57 ± 8.75			
Right	88.37 ± 11.23	89.57 ± 7.66			
Cingulate gyrus gray matter <sup>b,c</sup>			9.47	1, 60	0.003
Left	7.81 ± 1.87	8.77 ± 2.25			
Right	9.43 ± 2.31	10.82 ± 1.80			
Anterior part <sup>c</sup>			4.17	1, 60	0.045
Left	3.69 ± 1.46	4.16 ± 1.69			
Right	5.14 ± 1.84	5.88 ± 1.59			
Posterior part <sup>b</sup>			10.17	1, 60	0.002
Left	4.12 ± 0.80	4.61 ± 0.94			
Right	4.29 ± 1.23	4.94 ± 0.67			
Precentral gyrus gray matter <sup>a</sup>			2.05	1, 60	0.157
Left	18.60 ± 2.90	19.34 ± 2.02			
Right	17.44 ± 2.51	18.21 ± 2.09			
Amygdala <sup>b,c</sup>			13.75	1, 60	<0.001
Left	0.99 ± 0.13	1.11 ± 0.14			
Right	1.05 ± 0.15	1.14 ± 0.13			
Hippocampus <sup>c</sup>			1.50	1, 60	0.225
Left	3.02 ± 0.44	2.89 ± 0.40			
Right	3.20 ± 0.52	3.15 ± 0.36			
Parahippocampal gyrus			1.41	1, 60	0.239
Left	7.28 ± 0.83	7.07 ± 0.84			
Right	7.38 ± 0.93	7.24 ± 0.78			
Anterior part <sup>c</sup>			1.97	1, 60	0.164
Left	2.58 ± 0.43	2.41 ± 0.60			
Right	2.88 ± 0.56	2.74 ± 0.55			
Posterior part <sup>a</sup>			<0.01	1, 60	0.970
Left	4.70 ± 0.61	4.69 ± 0.49			
Right	4.50 ± 0.60	4.54 ± 0.48			

Values are mean ± s.d. of measured volume (cm<sup>3</sup>).

Post-hoc comparisons followed multivariate analysis of variance with age and intracranial volume as covariates (MANCOVA) revealed: <sup>a</sup> Volume is larger on left hemisphere than on right hemisphere ( $p < 0.001$  for prefrontal area and precentral gyrus;  $p = 0.003$  for posterior parahippocampal gyrus). <sup>b</sup> Volume is smaller in patients than in controls ( $p = 0.009$  for whole cingulate gyrus;  $p = 0.007$  for posterior cingulate gyrus;  $p = 0.002$  for amygdala). <sup>c</sup> Volume is larger on right hemisphere than on left hemisphere ( $p < 0.001$  for whole cingulate gyrus, anterior cingulate gyrus, hippocampus, and anterior parahippocampal gyrus;  $p = 0.003$  for amygdala).

In the patient group, Pearson's correlation coefficients were calculated to examine relationships between the ROI volumes relative to ICV ( $100 \times \text{ROI volume}/\text{ICV}$ ) and the Schneiderian score. The Schneiderian score was log-transformed in order to remove skewness. To prevent a possible Type I error due to multiple comparisons, we limited the correlation analysis to the relative ROI volumes and the Schneiderian score. When significant correlations were obtained, they were also examined by partial correlation coefficients controlling for potential confounders such as duration of illness, duration of medication, dose of neuroleptics, or age. Further, the specificity of such correlations

to the Schneiderian symptoms was examined by partial correlation coefficients controlling for the overall severity of symptoms assessed by total scores of the SAPS and SANS. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$  (two-tailed).

## RESULTS

### Comparisons of volume measures between patients and controls

Volumes of intracranial cavity, gray matter of the frontal lobe regions, amygdala, hippocampus, and parahippocampal gyrus are presented in Table 2.

*Frontal lobe regions*

MANCOVA revealed a significant main effect of diagnosis in gray matter of the cingulate gyrus ( $F=9.47$ ,  $df=1, 60$ ,  $p=0.003$ ). When its anterior and posterior parts were compared separately, there were also significant main effects of diagnosis ( $F=4.17$ ,  $df=1, 60$ ,  $p=0.045$  for the anterior part;  $F=10.17$ ,  $df=1, 60$ ,  $p=0.002$  for the posterior part). *Post-hoc* analyses showed significant gray-matter reductions of the whole cingulate gyrus ( $p=0.009$ ) and posterior part of the cingulate gyrus ( $p=0.007$ ) in the patients. There was no significant main effect of diagnosis in MANCOVA for gray matter of the precentral gyrus or prefrontal area. Significant main effects of hemisphere were observed in gray matter of the whole cingulate gyrus ( $F=37.32$ ,  $df=1, 62$ ,  $p<0.001$ ), anterior part of the cingulate gyrus ( $F=35.36$ ,  $df=1, 62$ ,  $p<0.001$ ), precentral gyrus ( $F=24.29$ ,  $df=1, 62$ ,  $p<0.001$ ), and prefrontal area ( $F=68.00$ ,  $df=1, 62$ ,  $p<0.001$ ). *Post-hoc* analyses revealed that the whole cingulate gyrus and the anterior part of the cingulate gyrus were larger on the right than on the left, whereas the precentral gyrus and prefrontal area were larger on the left than on the right (all  $p<0.001$ ). A significant interaction of gender by hemisphere was observed in the prefrontal area ( $F=8.81$ ,  $df=1, 62$ ,  $p=0.004$ ). *Post-hoc* analyses revealed that the bilateral prefrontal area volumes were larger in males than in females ( $p<0.001$  for both hemispheres).

*Medial temporal lobe*

MANCOVA revealed a significant main effect of diagnosis in the amygdala ( $F=13.75$ ,  $df=1, 60$ ,  $p<0.001$ ). *Post-hoc* analysis showed significant volume reduction in the patients ( $p=0.002$ ). There was no significant main effect of diagnosis in the hippocampus or parahippocampal gyrus. Nor was a significant diagnosis effect observed when the parahippocampal gyrus was subdivided into the anterior and posterior parts. There were significant main effects of hemisphere for the amygdala ( $F=8.57$ ,  $df=1, 62$ ,  $p=0.005$ ), hippocampus ( $F=47.64$ ,  $df=1, 62$ ,  $p<0.001$ ), anterior parahippocampal gyrus ( $F=28.54$ ,  $df=1, 62$ ,  $p<0.001$ ), and posterior parahippocampal gyrus ( $F=8.33$ ,  $df=1, 62$ ,  $p=0.005$ ). *Post-hoc* tests revealed that the amygdala ( $p=0.003$ ), hippocampus

( $p<0.001$ ), and anterior parahippocampal gyrus ( $p<0.001$ ) in the right hemisphere were larger than those in the left, while the posterior parahippocampal gyrus ( $p=0.003$ ) showed an asymmetry of left larger than right.

**Correlations between volume measures and Schneiderian symptom severity**

The Schneiderian score showed a trend toward a significant inverse correlation with the relative volume of gray matter of the right cingulate gyrus ( $r=-0.45$ ,  $p=0.051$ ). When the cingulate gyrus was subdivided into anterior and posterior parts, the Schneiderian score was significantly correlated with the relative volume of the right posterior cingulate cortex ( $r=-0.59$ ,  $p=0.004$ ) (Fig. 2a), but not with that of the anterior cingulate cortex ( $r=-0.09$ ,  $p=0.693$ ). This correlation between the Schneiderian score and the right posterior cingulate volume remained significant even after excluding a single subject with the lowest posterior cingulate volume ( $r=-0.52$ ,  $p=0.017$ ). There was also a significant inverse correlation between the Schneiderian score and the relative volume of the left anterior parahippocampal gyrus ( $r=-0.46$ ,  $p=0.032$ ) (Fig. 2b).

In this study, the illness duration in the patients varied among individuals, even though only young patients with relatively short duration were included. It was possible that progressive morphological changes, which have been suggested to occur in schizophrenia (Shenton *et al.* 2001), may have confounded the correlation results. In order to eliminate such effects, we conducted a partial correlation analysis controlling for the illness duration. The correlations between the Schneiderian score and the right posterior cingulate or the left anterior parahippocampal gyrus remained significant. Similarly these correlations controlling for duration of medication, dose of neuroleptic drugs, age, or the total scores of the SAPS and SANS also remained significant.

**DISCUSSION**

In the present study, the schizophrenia patients with Schneiderian symptoms had smaller volumes in the cingulate cortex and amygdala compared to the comparison subjects. The severity of Schneiderian symptoms in the patients was negatively correlated with the volumetric