

FIG. 2. (a) Correlations between Schneiderian score and relative right posterior cingulate gray-matter volume ($r = -0.59$, $p = 0.004$). (b) Correlations between Schneiderian score and relative left anterior parahippocampal gyrus volume ($r = -0.46$, $p = 0.032$).

measures of the right cingulate cortex, especially of the posterior part, and the left anterior parahippocampal gyrus. As these brain regions are intimately interconnected, our results suggest that structural abnormalities in the limbic-paralimbic neural circuit may underlie the schizophrenic syndrome with alienated features. To our knowledge, this is the first study to show the relation of overall severity of Schneiderian symptoms to the structural changes in specific brain regions in schizophrenia. In accordance with our hypothesis, these regions partly overlap with those which have been implicated in the

self-monitoring function (Frith & Done, 1988; Gray *et al.* 1991).

The cingulate gyrus is a major component of the 'paralimbic belt' and has reciprocal connections with neocortical association areas as well as with the amygdala and hippocampus. The anterior and posterior parts of the cingulate cortex are differentially organized in cytoarchitecture as well as in function, although they are densely interconnected (Vogt *et al.* 1995; Devinsky *et al.* 1995). The anterior cingulate (BA 24/32) has been implicated not only in non-spatial attentional and executive functions (Pardo *et al.* 1990; Elliott & Dolan, 1998), but also in numerous other functions such as motor control, spatial working memory, selection for action, conflict monitoring, error monitoring, and performance evaluation (Paus *et al.* 1993; Carter *et al.* 1998; Botvinick *et al.* 1999; MacDonald *et al.* 2000). Posner & Rothbart (1998) proposed a broad role for the anterior cingulate in the conscious self-regulation of behavior via its reciprocal anatomical connectivity with the prefrontal and limbic regions. On the other hand, there is evidence that the posterior cingulate (BA 23/29/30) is involved in episodic memory, processing of emotionally salient stimuli, and spatial attention (Grasby *et al.* 1993; Maddock, 1999; Mesulam *et al.* 2001). Mesulam *et al.* (2001) have suggested that the posterior cingulate may enable the bias of anticipatory attention to be set in the direction of events that have intrinsic or experientially acquired significance.

In schizophrenia, functional and structural abnormalities of the anterior cingulate cortex have been reported in a large number of neuroimaging and post-mortem studies (Benes *et al.* 1991; Andreasen *et al.* 1992b; Carter *et al.* 1997; Takahashi *et al.* 2002, 2003), and its critical role in the pathophysiology of schizophrenia has been proposed (Benes, 1998; Tamminga *et al.* 2000). It has been suggested that impaired error monitoring in schizophrenia patients relates to dysfunction in the anterior cingulate (Carter *et al.* 2001; Alain *et al.* 2002). Laurens *et al.* (2003) recently reported decreased activity of the rostral anterior cingulate and associated limbic-paralimbic structures, including the posterior cingulate gyrus and hippocampus, during the commission of errors in schizophrenia patients. The posterior cingulate has been

examined less extensively in structural imaging studies of schizophrenia. However, a few voxel-based morphometric studies have shown gray-matter reduction in the posterior cingulate in patients with schizophrenia (Sowell *et al.* 2000; Hulshoff Pol *et al.* 2001), and a recent longitudinal MRI study demonstrated posterior cingulate gray-matter loss in parallel with psychosis development (Pantelis *et al.* 2003). Previous functional imaging studies revealed that patients with schizophrenia showed abnormal metabolism in the posterior cingulate (Andreasen *et al.* 1997; Haznedar *et al.* 1997), and cerebral blood flow in this region was negatively correlated with Schneiderian first-rank symptoms (Franck *et al.* 2002). In addition, the cingulate gyrus has been implicated in the etiology of 'alienation' in organic brain disorders (Feinberg *et al.* 1992). Thus, considering the anatomical and functional correlates of the cingulate cortex, its structural deficits might represent the liability that internally generated thoughts or actions are imbued with abnormal perceptual qualities and misattributed to external agencies.

The anterior parahippocampal gyrus was another region implicated in the Schneiderian symptoms in the current study. Cytoarchitectonic as well as volumetric abnormalities in the entorhinal cortex (anterior part of the parahippocampal gyrus) have been demonstrated in post-mortem and MRI studies in schizophrenia (Jakob & Beckmann, 1986; Falkai *et al.* 2000; Joyal *et al.* 2002). A positron emission tomography study demonstrated that abnormal cerebral blood flow in the left parahippocampal region correlated with overall symptom severity in schizophrenia (Friston *et al.* 1992). Our findings are consistent with the notion that subtle structural abnormality of the entorhinal cortex, especially of the left side, is associated with the expression of positive symptoms in schizophrenia (Bogerts, 1997; Kurachi, 2003*b*). The hippocampo-entorhinal complex is thought to play a critical role in memory and learning by acting as a neural gateway for encoding and retrieval, and thus, possibly orchestrate the coherent storage and reactivation of information distributed widely in the brain (Mesulam, 2000). A structurally deviant parahippocampal gyrus might conduct misleading orchestration, which could contribute, to some extent, to adding an alienated nature to the experiences of patients.

Few attempts have been made to examine specific relationships between structural deficits of the amygdala and clinical symptoms of schizophrenia using MRI, since many of the previous studies measured the amygdala and hippocampus as a single ROI (Shenton *et al.* 2001). Kurachi (2003*b*) proposed the amygdala as a principal candidate for the substrate of Schneiderian symptoms based on theoretical considerations as well as on data from experimental studies. Among a limited number of studies which specifically measured the amygdala, Gur *et al.* (2000) observed smaller volume of the amygdala only in male patients with schizophrenia. Joyal *et al.* (2003) reported bilateral volume reductions of the amygdala in first-episode patients. Reduced volume of the amygdala found in the present study is consistent with these previous studies. However the amygdala volumes were not correlated with the severity of Schneiderian symptoms. The human amygdala, in general, plays crucial roles in modulating the impact of sensory stimuli according to the emotional valence and in emotional conditioning (Mesulam, 2000). So a possible contribution of the involvement of the amygdala may at least be to exert an abnormal modulation of emotional experiences elicited by the Schneiderian symptoms, and to add further distortion of psychological reality to the patients' experiences.

The findings of the current study should be interpreted with caution for several reasons. First, the relatively small sample size of patients with Schneiderian symptoms may have limited the ability to generalize our findings. Second, although we reduced the number of correlation analyses, the possibility of a Type I error due to the multiple comparisons must be taken into account, especially for the marginally significant correlation between the Schneiderian score and the left anterior parahippocampal gyrus volume. A further study with a larger sample is needed to confirm this finding. Third, the lack of implication of the prefrontal cortex may not exclude the possible differential contributions of the prefrontal subcomponents to the formation of Schneiderian symptoms. A future study subdividing the prefrontal cortex into functionally heterogeneous subcomponents will clarify this issue. Finally, the Schneiderian symptoms consist of certain types of auditory

hallucination and the so-called bizarre delusions (disturbance of the self), which are phenomenologically different, although all of them share an alienated feature. Thus, there should be some differences in the underlying neurobiology among these symptoms. Especially, the superior temporal gyrus has been suggested to be involved in the auditory hallucinations (Barta et al. 1990; Suzuki et al. 1993; Levitan et al. 1999), whereas the parietal cortex has been related to delusions of control (Spence et al. 1997; Blakemore et al. 2003). However, this point is somewhat out of the scope, since the specific aim of the current study was to find a common morphological basis (denominator) for the alienated features of schizophrenia syndrome. Involvement of additional structural deficits and/or functional changes elicited in more widespread interconnected regions may be responsible for the variety of the alienated symptoms.

In summary, the present study suggests that Schneider's first-rank symptoms are based on structural changes in the limbic-paralimbic circuit comprising the cingulate gyrus, the parahippocampal gyrus, and possibly the amygdala. Future studies should be worth being performed to confirm our findings with a larger sample and to clarify the relationships between the morphological changes in the brain and cognitive deficits possibly underlying Schneiderian symptoms, such as the self-monitoring dysfunction, in patients with a propensity for these symptoms.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science (12470193) and the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (12210009).

DECLARATION OF INTEREST

None.

REFERENCES

- Alain, C., McNeely, H. E., He, Y., Christensen, B. K. & West, R. (2002). Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia. *Cerebral Cortex* **12**, 840–846.
- Andreasen, N. C. (1983). *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. The University of Iowa: Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984). *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. The University of Iowa: Iowa.
- Andreasen, N. C., Flaum, M. & Arndt, S. (1992a). The comprehensive assessment of symptoms and history (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Archives of General Psychiatry* **49**, 615–623.
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Flaum, M., Nopoulos, P., Watkins, G. L., Boles Ponto, L. L. & Hichwa, R. D. (1997). Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients. *Lancet* **349**, 1730–1734.
- Andreasen, N. C., Rezaei, K., Alliger, R., Swayze II, V. W., Flaum, M., Kirchner, P., Cohen, G. & O'Leary, D. S. (1992b). Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Archives of General Psychiatry* **49**, 943–958.
- Barta, P. E., Pearlson, G. D., Powers, R. E., Richards, S. S. & Tune, L. E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **147**, 1457–1462.
- Benes, F. M. (1998). Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophrenia Bulletin* **24**, 219–230.
- Benes, F. M., McSparren, J., Bird, E. D., SanGiovanni, J. P. & Vincent, S. L. (1991). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Archives of General Psychiatry* **48**, 996–1001.
- Blakemore, S.-J., Oakley, D. A. & Frith, C. D. (2003). Delusions of alien control in the normal brain. *Neuropsychologia* **41**, 1058–1067.
- Bogerts, B. (1997). The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophrenia Bulletin* **23**, 423–435.
- Bogerts, B., Lieberman, J. A., Ashtari, M., Bilder, R. M., Degreef, G., Lerner, G., Johns, C. & Masiar, S. (1993). Hippocampus-amygdala volumes and psychopathology in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* **33**, 236–246.
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S. & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature* **402**, 179–181.
- Brebion, G., Amador, X., David, A., Malaspina, D., Sharif, Z. & Gorman, J. M. (2000). Positive symptomatology and source-monitoring failure in schizophrenia: an analysis of symptom-specific effects. *Psychiatry Research* **95**, 119–131.
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D. & Cohen, J. D. (1998). Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. *Science* **280**, 747–749.
- Carter, C. S., MacDonald III, A. W., Ross, L. L. & Stenger, V. A. (2001). Anterior cingulate cortex activity and impaired self-monitoring of performance in patients with schizophrenia: an event-related fMRI study. *American Journal of Psychiatry* **158**, 1423–1428.
- Carter, C. S., Mintun, M., Nichols, T. & Cohen, J. D. (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [¹⁵O]H₂O PET study during single-trial Stroop task performance. *American Journal of Psychiatry* **154**, 1670–1675.
- Convit, A., McHugh, P., Wolf, O. T., de Leon, M. J., Bobinski, M., De Santi, S., Roche, A. & Tsui, W. (1999). MRI volume of the amygdala: a reliable method allowing separation from the hippocampal formation. *Psychiatry Research Neuroimaging* **90**, 113–123.
- Cowell, P. E., Kostianovsky, D. J., Gur, R. C., Turetsky, B. I. & Gur, R. E. (1996). Sex differences in neuroanatomical and clinical correlations in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **153**, 799–805.
- Crespo-Facorro, B., Kim, J., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Bockholt, H. J. & Magnotta, V. (2000). Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Schizophrenia Research* **46**, 35–43.

- Crespo-Facorro, B., Kim, J. J., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Wiser, A. K., Bailey, J. M., Harris, G. & Magnotta, V. A. (1999). Human frontal cortex: an MRI-based parcellation method. *Neuroimage* **10**, 500–519.
- Devinsky, O., Morrell, M. J. & Vogt, B. A. (1995). Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* **118**, 279–306.
- Elliott, R. & Dolan, R. J. (1998). Activation of different anterior cingulate foci in association with hypothesis testing and response selection. *Neuroimage* **8**, 17–29.
- Falkai, P., Schneider-Axmann, T. & Honer, W. G. (2000). Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biological Psychiatry* **47**, 937–943.
- Feinberg, T. E., Schindler, R. J., Flanagan, N. G. & Haber, L. D. (1992). Two alien hand syndromes. *Neurology* **42**, 19–24.
- Flaum, M., O'Leary, D. S., Swayze II, V. W., Miller, D. D., Arndt, S. & Andreasen, N. C. (1995). Symptom dimensions and brain morphology in schizophrenia and related psychotic disorders. *Journal of Psychiatric Research* **29**, 261–276.
- Franck, N., O'Leary, D. S., Flaum, M., Hichwa, R. D. & Andreasen, N. C. (2002). Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* **14**, 277–282.
- Friston, K. J., Liddle, P. F., Frith, C. D., Hirsch, S. R. & Frackowiak, R. S. J. (1992). The left medial temporal region and schizophrenia. A PET study. *Brain* **115**, 367–382.
- Frith, C. D. (1987). The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychological Medicine* **17**, 631–648.
- Frith, C. D., Blakemore, S. & Wolpert, D. M. (2000). Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Research Reviews* **31**, 357–363.
- Frith, C. D. & Done, D. J. (1988). Towards a neuropsychology of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* **153**, 437–443.
- Frith, C. D. & Done, D. J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychological Medicine* **19**, 359–363.
- Goldman, D., Hien, D. A., Haas, G. L., Sweeney, J. A. & Frances, A. J. (1992). Bizarre delusions and DSM-III-R schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **149**, 494–499.
- Grasby, P. M., Frith, C. D., Friston, K. J., Bench, C., Frackowiak, R. S. & Dolan, R. J. (1993). Functional mapping of brain areas implicated in auditory: verbal memory function. *Brain* **116**, 1–20.
- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Hemsley, D. R. & Smith, A. D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences* **14**, 1–84.
- Gur, R. E., Mozley, P. D., Resnick, S. M., Mozley, L. H., Shtasel, D. L., Gallacher, F., Arnold, S. E., Karp, J. S., Alavi, A., Reivich, M. & Gur, R. C. (1995). Resting cerebral glucose metabolism in first-episode and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. *Archives of General Psychiatry* **52**, 657–667.
- Gur, R. E., Mozley, P. D., Shtasel, D. L., Cannon, T. D., Gallacher, F., Turetsky, B., Grossman, R. & Gur, R. C. (1994). Clinical subtypes of schizophrenia: differences in brain and CSF volume. *American Journal of Psychiatry* **151**, 343–350.
- Gur, R. E., Turetsky, B. I., Cowell, P. E., Finkelman, C., Maany, V., Grossman, R. I., Arnold, S. E., Bilker, W. B. & Gur, R. C. (2000). Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **57**, 769–775.
- Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Luu, C., Hazlett, E. A., Siegel Jr., B. V., Lohr, J., Wu, J., Haier, R. J. & Bunney Jr., W. E. (1997). Decreased anterior cingulate gyrus metabolic rate in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* **154**, 682–684.
- Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Mandl, R. C., van Haren, N. E., Koning, H., Collins, D. L., Evans, A. C. & Kahn, R. S. (2001). Focal gray matter density changes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* **58**, 1118–1125.
- Jakob, H. & Beckmann, H. (1986). Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *Journal of Neural Transmission* **65**, 303–326.
- Joyal, C. C., Laakso, M. P., Tiihonen, J., Syvalahti, E., Vilkmann, H., Laakso, A., Alakare, B., Rakkolainen, V., Salokangas, R. K. & Hietala, J. (2002). A volumetric MRI study of the entorhinal cortex in first episode neuroleptic-naive schizophrenia. *Biological Psychiatry* **51**, 1005–1007.
- Joyal, C. C., Laakso, M. P., Tiihonen, J., Syvalahti, E., Vilkmann, H., Laakso, A., Alakare, B., Rakkolainen, V., Salokangas, R. K. & Hietala, J. (2003). The amygdala and schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study in first-episode, neuroleptic-naive patients. *Biological Psychiatry* **54**, 1302–1304.
- Keefe, R. S., Arnold, M. C., Bayen, U. J. & Harvey, P. D. (1999). Source monitoring deficits in patients with schizophrenia; a multinomial modelling analysis. *Psychological Medicine* **29**, 903–914.
- Kim, J. J., Crespo-Facorro, B., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Magnotta, V. & Nopoulos, P. (2003). Morphology of the lateral superior temporal gyrus in neuroleptic naive patients with schizophrenia: relationship to symptoms. *Schizophrenia Research* **60**, 173–181.
- Kurachi, M. (2003a). Pathogenesis of schizophrenia: Part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **57**, 3–8.
- Kurachi, M. (2003b). Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* **57**, 9–15.
- Laurens, K. R., Ngan, E. T., Bates, A. T., Kiehl, K. A. & Liddle, P. F. (2003). Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain* **126**, 610–622.
- Leviton, C., Ward, P. B. & Catts, S. V. (1999). Superior temporal gyral volumes and laterality correlates of auditory hallucinations in schizophrenia. *Biological Psychiatry* **46**, 955–962.
- Liddle, P. F. (2000). Descriptive clinical features of schizophrenia. In *New Oxford Textbook of Psychiatry*, vol. 1 (ed. M. G. Gelder, J. J. Lopez-Ibor Jr. and N. C. Andreasen), pp. 571–576. Oxford University Press: Oxford.
- Liddle, P. F., Friston, K. J., Frith, C. D., Hirsch, S. R., Jones, T. & Frackowiak, R. S. J. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* **160**, 179–186.
- MacDonald III, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A. & Carter, C. S. (2000). Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* **288**, 1835–1838.
- Maddock, R. J. (1999). The retrosplenial cortex and emotion: new insights from functional neuroimaging of the human brain. *Trends in Neurosciences* **22**, 310–316.
- McGuire, P. K., Silbersweig, D. A., Wright, I., Murray, R. M., David, A. S., Frackowiak, R. S. J. & Frith, C. D. (1995). Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet* **346**, 596–600.
- Menon, R. R., Barta, P. E., Aylward, E. H., Richards, S. S., Vaughn, D. D., Tien, A. Y., Harris, G. J. & Pearlson, G. D. (1995). Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophrenia Research* **16**, 127–135.
- Mesulam, M. M. (2000). Behavioral neuroanatomy: large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and hemispheric specializations. In *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology* (2nd edn) (ed. M. M. Mesulam), pp. 1–120. Oxford University Press: New York.
- Mesulam, M. M., Nobre, A. C., Kim, Y. H., Parrish, T. B. & Gitelman, D. R. (2001). Heterogeneity of cingulate contributions to spatial attention. *Neuroimage* **13**, 1065–1072.
- Mlakar, J., Jensterle, J. & Frith, C. D. (1994). Central monitoring deficiency and schizophrenic symptoms. *Psychological Medicine* **24**, 557–564.
- Niu, L., Matsui, M., Zhou, S.-Y., Hagino, H., Takahashi, T., Yoneyama, E., Kawasaki, Y., Suzuki, M., Seto, H., Ono, T. & Kurachi, M. (in press). Volume reduction of the amygdala in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging*.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S. J., Suckling, J., Phillips, L. J., Yung, A. R., Bullmore, E. T., Brewer, W.,

- Soulsby, B., Desmond, P. & McGuire, P. K. (2003). Neuro-anatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* **361**, 281–288.
- Pardo, J. V., Pardo, P. J., Janer, K. W. & Raichle, M. E. (1990). The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proceedings of the National Academy of Science USA* **87**, 256–259.
- Paus, T., Petrides, M., Evans, A. C. & Meyer, E. (1993). Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *Journal of Neurophysiology* **70**, 453–469.
- Peralta, V. & Cuesta, M. J. (1999). Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psychotic disorders. *British Journal of Psychiatry* **174**, 243–248.
- Posner, M. I. & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* **353**, 1915–1927.
- Rademacher, J., Galaburda, A. M., Kennedy, D. N., Filipek, P. A. & Caviness Jr., V. S. (1992). Human cerebral cortex: localization, parcellation, and morphometry with magnetic resonance imaging. *Journal of Cognitive Neuroscience* **4**, 352–373.
- Rajarethinam, R. P., DeQuardo, J. R., Nalepa, R. & Tandon, R. (2000). Superior temporal gyrus in schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Research* **41**, 303–312.
- Schneider, K. (1959). *Clinical Psychopathology* (5th edn) (translated by M. W. Hamilton). Grune & Stratton: New York.
- Shapleske, J., Rossell, S. L., Chitnis, X. A., Suckling, J., Simmons, A., Bullmore, E. T., Woodruff, P. W. & David, A. S. (2002). A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cerebral Cortex* **12**, 1331–1341.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M. & McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* **49**, 1–52.
- Shenton, M. E., Kikinis, R., Jolesz, F. A., Pollak, S. D., LeMay, M., Wible, C. G., Hokama, H., Martin, J., Metcalf, D., Coleman, M. & McCarley, R. W. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *New England Journal of Medicine* **327**, 604–612.
- Shergill, S. S., Brammer, M. J., Williams, S. C., Murray, R. M., McGuire, P. K. (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry* **57**, 1033–1038.
- Silbersweig, D. A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootenok, S., Seaward, J., McKenna, P., Chua, S. E., Schnorr, L., Jones, T. & Frackowiak, R. S. J. (1995). A functional neuro-anatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* **378**, 176–179.
- Sowell, E. R., Levitt, J., Thompson, P. M., Holmes, C. J., Blanton, R. E., Kornsand, D. S., Caplan, R., McCracken, J., Asarnow, R. & Toga, A. W. (2000). Brain abnormalities in early-onset schizophrenia spectrum disorder observed with statistical parametric mapping of structural magnetic resonance images. *American Journal of Psychiatry* **157**, 1475–1484.
- Spence, S. A., Brooks, D. J., Hirsch, S. R., Liddle, P. F., Meehan, J. & Grasby, P. M. (1997). A PET study of voluntary movement in schizophrenic patients experiencing passivity phenomena (delusions of alien control). *Brain* **120**, 1997–2011.
- Suzuki, M., Hagino, H., Nohara, S., Zhou, S.-Y., Kawasaki, Y., Takahashi, T., Matsui, M., Seto, H., Ono, T. & Kurachi, M. (in press). Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence. *Cerebral Cortex*.
- Suzuki, M., Nohara, S., Hagino, H., Kurokawa, K., Yotsutsuji, T., Kawasaki, Y., Takahashi, T., Matsui, M., Watanabe, N., Seto, H. & Kurachi, M. (2002). Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI. *Schizophrenia Research* **55**, 41–54.
- Suzuki, M., Yuasa, S., Minabe, Y., Murata, M. & Kurachi, M. (1993). Left superior temporal blood flow increases in schizophrenic and schizophreniform patients with auditory hallucination: a longitudinal case study using ¹²³I-IMP SPECT. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **242**, 257–261.
- Takahashi, T., Kawasaki, K., Kurokawa, K., Hagino, H., Nohara, S., Yamashita, I., Nakamura, K., Murata, M., Matsui, M., Suzuki, M., Seto, H. & Kurachi, M. (2002). Lack of normal structural asymmetry of the anterior cingulate gyrus in female patients with schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Schizophrenia Research* **55**, 69–81.
- Takahashi, T., Suzuki, M., Kawasaki, Y., Hagino, H., Yamashita, I., Nohara, S., Nakamura, K., Seto, H. & Kurachi, M. (2003). Perigenual cingulate gyrus volume in patients with schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* **53**, 593–600.
- Talairach, J. & Tournoux, P. (1988). *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Georg Thieme: Stuttgart.
- Tamminga, C. A., Vogel, M., Gao, X., Lahti, A. C. & Holcomb, H. H. (2000). The limbic cortex in schizophrenia: focus on the anterior cingulate. *Brain Research Reviews* **31**, 364–370.
- Turetsky, B., Cowell, P. E., Gur, R. C., Grossman, R. I., Shtasel, D. L. & Gur, R. E. (1995). Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia. Relationship to symptoms and clinical subtype. *Archives of General Psychiatry* **52**, 1061–1070.
- Vita, A., Dieci, M., Giobbio, G. M., Caputo, A., Ghiringhelli, L., Comazzi, M., Garbarinia, M., Mendinia, A. P., Morgantia, C., Tenconia, F., Cesanac, B. & Invernizzi, G. (1995). Language and thought disorder in schizophrenia: brain morphological correlates. *Schizophrenia Research* **15**, 243–251.
- Vogt, B. A., Nimchinsky, E. A., Vogt, L. J. & Hof, P. R. (1995). Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *Journal of Comparative Neurology* **359**, 490–506.
- WHO (1993). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research*, pp. 29–172. World Health Organization: Geneva.
- Yuasa, S., Kurachi, M., Suzuki, M., Kadono, Y., Matsui, M., Saitoh, O. & Seto, H. (1995). Clinical symptoms and regional cerebral blood flow in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* **246**, 7–12.
- Zhou, S.-Y., Suzuki, M., Hagino, H., Takahashi, T., Kawasaki, Y., Nohara, S., Yamashita, I., Seto, H. & Kurachi, M. (2003). Decreased volume and increased asymmetry of the anterior limb of the internal capsule in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry* **54**, 427–436.

統合失調症の病態形成：側頭-前頭 2 段階発症仮説

倉知正佳*

はじめに

統合失調症の病態形成 (pathologogenesis) には不明な点が多いですが、1980年代後半から神経発達障害仮説が提唱され、その考え方は広く受け入れられているようです。その1つのきっかけは、1976年に Johnstone らによって報告された慢性期の患者における脳室の拡大が、発病時にもすでに認められるという所見でした (Weinberger ら, 1982)。当初、Weinberger (1886, 1987), Murray と Lewis (1987) や Roberts (1987, 1991) により提唱されたこの仮説では、胎生期や周産期の初期神経発達の障害が推定されていましたが、思春期における脳の成熟障害、すなわち後期神経発達の障害を推定する考えもあります (Feinberg, 1982-83; Stevens, 1992; DeLisi, 1997)。

神経発達障害仮説に関連する古典的研究としては、Kretschmer (1967) の病前性格についての卓越した業績があります。Kretschmer は疾病と健康の中間形態 (人格障害) として、統合失調質 (Schizoid) を取り出し、これが発病前や近親者にしばしば見出されることを指摘していました。日本でも統合失調症の病前性格について、原田ら (1987) の優れた研究があります。Kretschmer の

いう中間形態は、その後の家族研究でも実証され、統合失調圏障害として広くとらえられるようになりました。Kretschmer の概念は、今日でも統合失調型 (人格) 障害に引き継がれています。例えば、Kaplan と Sadock (2003) の「精神医学シノプシス」の統合失調型人格障害 (schizotypal personality disorder) の項では、「統合失調型人格は統合失調症患者の病前性格であると考えられている。しかし、安定した統合失調型人格を保ち続ける者もいる」と述べられています。

統合失調症に脳の形態学変化があるかどうかは、この疾患概念が成立した当初からの問題であり、一時は否定されたこともありました。しかし、近年の磁気共鳴画像 (MRI) による計測から、統合失調症患者群では、発病の初期から側頭・前頭領域や辺縁系に軽度の形態学的変化のあることが明らかになってきました (Shenton ら, 2001)。では、このような変化がいつどのようにして生じたかが次の問題になります。このような変化の少なくとも一部は、統合失調型 (人格) 障害にも認められ、かならずしも疾患自体とは関連しないのかも知れません。病態形成という点からは、統合失調型 (人格) 障害にも存在する変化は統合失調症への感受性 (脆弱性) の神経生物学的背景ではあっても、それだけでは統合失調症を惹き起こすとはいえません。さらに何らかの脳の変化が加わって、統合失調症が発現すると考えられます。統合失調症の病態形成を明らかにしていくためには、このような脆弱性に関連する変化と発病に直接関連する病理学的変化を区別していくことが必要です。そこで、ここでは、このような観

平成15年4月18日、金沢ニューグランドホテルにて開催
Pathogenesis of schizophrenia: Temporo-frontal two-step hypothesis.

*富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室
〔〒930-0194 富山県富山市杉谷2630〕

Masayoshi Kurachi: Department of Neuropsychiatry, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630, Sugitani, Toyama-shi, Toyama, 930-0914 Japan.

点から行っている当教室の統合失調症研究，そこから導かれた側頭-前頭2段階発症仮説，認知の枠組みの障害と社会性の脳内機構，そして今後の課題について述べたいと思います。

I. 神経発達障害仮説とその問題点

初期神経発達障害仮説の根拠としては，発病初期から脳室拡大などの形態学的変化があり，それが進行性でないこと，発達障害を示唆する組織病理学的変化があること，産科的合併症が発症危険率を高めること，その他，微小な身体形成異常，幼児期の微細な神経学的異常，病前の行動特徴などが挙げられています（岡崎，1992；鈴木と倉知，1997）。しかし，初期神経発達障害仮説の一番の問題点として，本疾患の好発年齢が思春期後期から成人前期にあることをどう説明するかということがあります。人生早期に生じた固定的な脳障害があるとしても，それらは健常者とも重なり合う程度のごく軽度なものに過ぎません。このような軽度な変化であれば，幼少期の豊富な脳の可塑性からみて，その後の発達・成熟過程において十分代償され得るとも考えられます。

後期神経発達障害仮説は，本疾患が思春期に発症しやすいということに基づいています。しかし，その時期に脳のどこにどのような変化が生じているのかについては，まだほとんど解明されていないと思います。シナプス刈り込み（synaptic pruning）の過剰という考えもあります（Feinberg, 1982-83）。この synaptic pruning は10歳前半ぐらいまでは前頭葉などで起こっているようですが（Huttenlocher, 1979；HuttenlocherとDabholkar, 1997），患者でそれが過剰に起きているというのは，まだまったく推測にとどまっていると思います。

初期神経発達障害仮説の根拠となっている比較的一定した所見は病前状態や脆弱性に関連しているのかも知れません。今後の統合失調症研究では，このような脆弱性に関連する可能性が高い変化と発病に直接関連する病理学的な変化を区別していくことが必要と思われる。その1つの方法として，当教室では，三次元磁気共鳴画像（3-

D MRI）を用いて統合失調症型障害と統合失調症の形態学的共通点と相違点を検討しています。共通点は脆弱性に関連し，統合失調症で加わっている変化が発病に関連している可能性が高いと考えられます。

II. 統合失調型障害について

統合失調症圏障害の代表的なものとして，統合失調型（人格）障害があります。DSM-IV（1994）では，統合失調型人格障害として人格障害の項目に，ICD-10（1992）では統合失調型障害（schizotypal disorder）として統合失調症などの項目に含まれています。当教室では，ICD-10の方を採用しています。

ICD-10の統合失調型障害は，その診断ガイドラインによれば，「統合失調症にみられるものと類似した奇異な行動と，思考，感情の異常を特徴とする障害であるが，いずれの段階においても明瞭で特有な統合失調症性の異常を認めないものである」，そして，「この障害は重症度が動揺しながら慢性の経過をとる。時には明らかな統合失調症に発展することもある。…これは統合失調症患者と遺伝的な関連をもつ者に多くみられるので，統合失調症の遺伝的スペクトラムの一部をなすと考えられている」と記載されています。その診断基準項目（表1）は，DSM-IVの統合失調型人格障害とほぼ同じですが，DSM-IVでは「比較的安定した経過をたどる」人格障害と位置づけられているのに対して，ICD-10では前駆期も含まれると記載されています。実際に，ICD-10の診断基準では，一過性の精神病様エピソードや社会的引きこもり傾向も含まれているので，DSM-IVの統合失調型人格障害よりやや症状の強い人を含んでいる可能性があります。

統合失調型（人格）障害の研究では，対象者の集め方には2つの方法があります（Dickeyら，2002）。1つはMount Sinaiの研究グループや当教室のように病院受診患者から選択する方法，もう1つはハーバード大学のように，地域の人々から募集する方法です。病院受診患者群は，地域募集被検者より症状が強い可能性があります。した

表1 統合失調型障害 (F21 Schizotypal Disorder, ICD-10) の診断基準

- A. 次のうち少なくとも4項が、少なくとも2年間にわたり、持続的または反復的に存在すること。
- (1) 不適切な感情あるいは制限された感情。患者は冷たくよそよそしくみえる。
 - (2) 異様で、常軌を逸した、あるいは風変わりな行動や風貌。
 - (3) ラポールの乏しさと、社会的ひきこもりの傾向。
 - (4) 下位文化的な規範と矛盾し、行為に影響を及ぼすほどの奇妙な信念や神秘的な考え。
 - (5) 猜疑的または妄想的な観念。
 - (6) 特に不合理と思うことなく、強迫的思考の反復。醜形恐ろ的、性的、攻撃的内容のことが多い。
 - (7) 身体的感覺的(身体性)あるいは他の錯覚、離人症または現実感喪失を含む異常な知覚体験。
 - (8) 著しい減裂はないが、奇妙な会話その他に現れる、曖昧で回りくどく比喩的で、凝りすぎた常同的な思考。
 - (9) 強度の錯覚や幻聴および他の幻覚、そして妄想様観念を伴った一過性の精神病様エピソードが生じることがある。それは、通常、外的刺激なしで生じる。
- B. 精神分裂病 (F20.-) のどの障害の診断基準も満たさないこと。

World Health Organization (中根允文他訳) : ICD-10精神および行動の障害. 研究用診断基準 (1994) より引用

がって、当教室のように病院受診患者で統合失調型障害と診断される人は、地域募集の統合失調型人格より症状が強く、神経生物学的変化も統合失調症に近いかも知れません。しかし、それだけに、統合失調症との神経生物学的変化の異同が明らかにされれば、発病に関連する変化についてより深い理解が得られるのではないかと考えられます。

なお、統合失調型障害の多くは、そのまま経過することが知られています。当教室の経過観察でも、統合失調症に移行したのは約20人に1人に過ぎません。しかし、一般人口より発病危険率が高いことから、感受性、あるいは脆弱性を有すると表現してもよいと思われます。また、統合失調症のすべてがこのような病前性格を示すわけではありません。Kretschmerも、「少数ではあるが、幼児期ははつらつとして、社交性があり、元気であった」人が思春期になり統合失調症を呈することを記載しています。統合失調症の病態形成モデルはこのような事例も説明できることが望ましいと思われます。

Ⅲ. 3-D MRI からみた統合失調型障害と統合失調症の形態学的相違

統合失調症の病態研究において、当教室では形態学的研究を重視しています。その理由は、形態

学的変化の有無は統合失調症の基本問題ですし、機能的変化よりもより確実であること、そして、もし、一定の変化があれば、病態解明の出発点になると思われるからです。私の学位論文は神経病理学の分野で、脳の連続切片を用いたものでした。

MRI を用いて脳の形態学的変化を検討する方法としては、関心領域法と画像統計解析法があります。関心領域法では計測者が視察的にスライス上の関心領域を囲み、その面積を測定し、連続スライスを用いて、関心領域の体積を計測します。これは絶対値が得られるという利点がありますが、解剖学的知識、熟練と大きな労力を要します。画像統計解析法の代表的なものは、statistical parametric mapping (SPM) で、近年よく普及しています(大西, 2004)。MRIのSPMによる処理では、解剖学的標準化 (spatial normalization)、ついで灰白質、白質と脳脊髄液等への分割 (segmentation)、半値幅12mmの平滑化フィルターでの平滑化 (smoothing)、そして統計処理となります。この場合、体積の差は voxel ごとの密度 (density) の差に変換されますので、voxel-based morphometry と呼ばれます。この方法を用いますと、全脳を対象に、予想外の部位を含めて複数の部位の変化を客観的に判定することができるという利点があります。

ここでは、まず、統合失調症における形態学的

変化について、3-D MRIとSPM法を用いて検討したSuzukiら(2002)の結果を述べたいと思います。対象は、説明と同意が得られた服薬中の統合失調症(ICD-10)患者45例(男性23,女性22例)と健常対照者42名(男性22例,女性20例),平均年齢はそれぞれ26.4(標準偏差:5.2)歳と26.1(5.9)歳で,全例右利きでした。方法は,1.5TのMRIスキャナ,Magnetom Vision, Siemensにて,3D-FLASH法を用い,矢状断面をオリジナルスライス(スライス厚=1mm)として,全脳の三次元撮像を行いました。解析にはUNIX workstation(SUN Sparc29)上で,画像解析ソフトウェアANALYZE(Ver.7.5.5)とMATLAB(Ver.4.2c)で作動するSPM96を用いました。統計学的解析には,ANCOVAモデルで両群間の比較を行い,多重比較の補正をした後の危険率5%未満を有意としました。

その結果,統合失調症患者群では,健常対照群に比べて,左半球外側面では上側頭回と中・下前頭回,右半球外側面では下前頭回領域に灰白質密度の減少が認められました。このように,左半球の方に変化が強く,言語領野(Wernicke野とBroca野)とも重なっていました。私は神経病理学で学位をいただいた後,神経心理学,とくに失語症の臨床-解剖学的研究をしていました(倉知ら,1983)。それはともかく,統合失調症の形態学的変化が言語野と重なることの意味については後ほど考察したいと思います。内側面では,両側半球の海馬と前部帯状回領域の灰白質密度の減少が認められました。これらの領域は,従来の関心領域法を用いた報告とほぼ一致していますが,前部帯状回領域の変化が強く現れました。白質については新しい所見が見出され,患者群では両側の内包前脚と側脳室外上側方の白質密度が健常対照群に比べて有意に減少していました。内包前脚の変化については,その後,Zhouら(2003)により関心領域法でも確認されました。内包前脚には,前視床脚があり,そこには前頭前野と視床を連絡する線維が走行していますので,この疾患における前頭前野と視床を結ぶ神経回路に変化が生じていることが示唆されます。

次に統合失調型障害と統合失調症についての比

較を行いました(Kawasakiら,2004)。対象は,服薬中の統合失調型障害(ICD-10)患者25例(男14,女11)と統合失調症患者25例(男14,女11),および健常者50例(男28,女22)でした。平均年齢は,それぞれ25.8(4.5)歳,25.0(5.3)歳,および24.0(5.7)歳でした。本研究の特徴の1つは,すべての健常対照者にミネソタ多面人格目録(MMPI)を施行し,臨床尺度のTスコアが70以上を示す人を除外したことにあります。これは健常者群の中に含まれている統合失調型(人格)障害傾向の人を除外するためです。MRIの撮像方法は,先と同様ですが,この解析にはSPM99を用いました。多重比較の補正後5%未満を有意としました。なお,本研究は本学倫理委員会により承認され,すべての対象者には書面による説明と同意を得ました。

その結果(図1),統合失調型障害では,健常者群に比べて左半球の内側側頭葉領域,上側頭回,島回,および下前頭回の灰白質密度に有意な減少が認められました。しかし,内側前頭葉皮質や中前頭回には有意な変化は認められませんでした。これに対して,統合失調症患者群では健常者群に比べて,上記の領域の範囲がほぼ両側に広がっているだけでなく,左の中前頭回と両側の前部帯状回を含む内側前頭葉領域の灰白質密度の減少が認められました。両患者群の比較では,統合失調症群では左の眼窩前頭領域の灰白質密度が,統合失調型障害に比べて有意に減少していました。統合失調症患者群では,基底核密度の増加がありましたが,この変化はおそらく神経遮断薬(neuroleptics)の影響だと思えます。

以上の結果は,SPMを用いたコンピューター解析です。体積の測定は関心領域を囲って計測するのがより確実ですので,SPMで得られた結果を関心領域法で確認していくことが必要です。3-D MRIの1mm厚の冠状断スライス上で関心領域,例えば扁桃体を,矢状断や水平断も参照しながら,囲っていきます。冠状断だけですと扁桃体と海馬との分離が難しいところもありますが,矢状断では明瞭に楕円形の扁桃体が海馬から分かりますので,矢状断で確認しながら扁桃体を囲っていく。その囲み線は矢状断画像にも出てきます

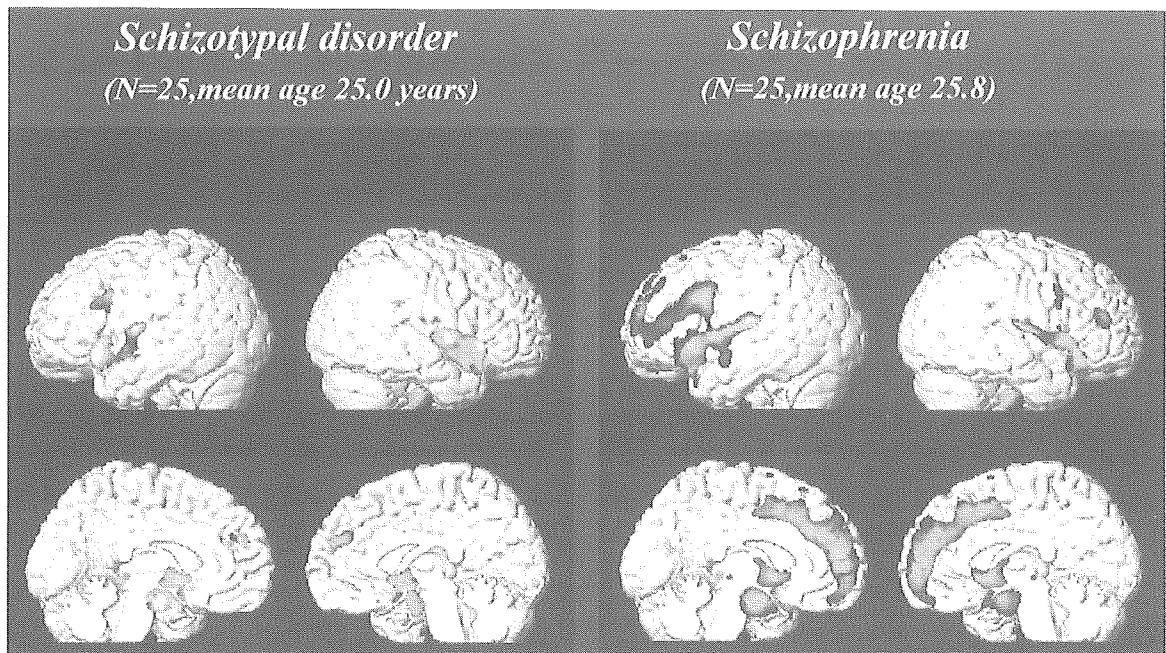


図1 統合失調症患者（左）と統合失調型障害患者（右）における脳灰白質密度の減少部位 (Kawasaki ら, 2004)

健常者群と比較し、各群において灰白質の減少が認められたボクセルを標準脳上に赤色で示す (height $p < 0.0001$, uncorrected)。

ので、ほぼ正確に扁桃体を囲むことができます。これは非常に労力のかかる作業です。

その結果、まず、扁桃体と海馬の体積は、統合失調症と統合失調型障害では、いずれも健常対照群に比べて、減少していました (Niu ら, 2004; Suzuki ら, 2005)。統合失調型障害と統合失調症の2群間の差はほとんどなく、統合失調型障害の方が強いほどです。前頭葉の脳回を同定していくのも難しい作業ですが、これは大連医科大学からの留学生の Zhou さんが緻密な測定を行いました。その結果、統合失調症患者でだけ、健常者に比較して、前頭前野、上、中、と下前頭回の灰白質体積が有意に減少していました (Suzuki ら, 2005)。関心領域法による当教室の測定結果をまとめたのが表2で、SPMの所見とほぼ一致します。ただし、統合失調型障害の下前頭回は、SPMではその後方部が有意に減少していましたが、関心領域法では有意な変化はありませんでした。関心領域法では下前頭回の全体を測定したためかもしれませんし、大西 (2004) が指摘するようにSPMでは周囲の脳脊髄液腔の開大が脳実質の密度の減少として表示されることがあるからか

も知れません。

これまでの文献報告ですが、DSM-IVの統合失調型人格障害については、関心領域法により、左の上側頭回 (Dickey ら, 1999)、側頭葉 (Downhill ら, 2001)、視床枕 (Byne ら, 2001)、および左のHeschl横回 (Dickey ら, 2002)の体積減少が報告されています。さらに統合失調症の家族についても、左の扁桃体-海馬の体積減少 (Lawrie ら, 1999) が認められ、第一度親族の海馬の体積は統合失調症患者と有意差はなかったとのことです (Seidman ら, 2002)。ハーバード大学の Dickey ら (1999) は、男性統合失調型障害 (16例) の海馬・扁桃体の体積には、男性健常者 (14例) と比較して有意な減少はなかったと報告しています。しかし、その対象は地域募集被検者ですので、軽症なのかも知れません。

このように、一部不一致もありますが、当教室の研究結果も含めれば、内側側頭葉構造 (海馬・扁桃体) や上側頭回の変化は統合失調症だけでなく、統合失調型 (人格) 障害や第一度親族にも認められることから、統合失調症への脆弱性に関連することが示唆されると思われます。

表2 統合失調型障害と統合失調症の脳体積の変化：関心領域法による測定結果

領域	統合失調型障害	統合失調症	著者(年)
扁桃体	↓↓	↓↓	Niu ら (2004), Suzuki ら (2005)
海馬	↓↓	↓↓	Suzuki ら (2005)
海馬傍回	→	→	Suzuki ら (2005)
島皮質	→	↓↓	Takahashi ら(2004), Takahashi ら (2005)
前部帯状回	→	↓	Takahashi ら (2002a, 2002b, 2003, 2004)
中心前回	→	↓↓	Suzuki ら (2005)
上前頭回	→	↓↓	Suzuki ら (2005)
中前頭回	↑↑	↓↓	Suzuki ら (2005)
下前頭回	→	↓↓	Suzuki ら (2005)
眼窩前頭皮質	→	→	Suzuki ら (2005)
内包前脚	↓	↓↓	Zhou ら (2003), Suzuki ら (2004)

→変化なし；↓片側の減少；↓↓両側の減少。いずれも健常者群との比較。

表3 統合失調症の臨床症状とMRI

臨床症状	MRI 所見 (著者, 発表年)
精神運動貧困	左の腹内側の前頭前野の灰白質の体積減少 (Chua ら, 1997)
幻聴 (SAPS)	左の前部上側頭回の体積減少 (Barta ら, 1990; Flaum ら, 1995)
思考障害	左の後部上側頭回の体積減少 (Shenton ら, 1992; Menton ら, 1995; Rossi ら, 1994; Marsh ら, 1997)
陽性症状	左下角の拡大 (Degreef ら, 1992; Kawasaki ら, 1993) 左右の海馬・扁桃体の体積減少 (Bogerts ら, 1993)
Schneider 一級症状	左海馬傍回と右後部帯状回の体積減少 (Suzuki ら, 2005)

IV. 脳の形態学的変化と臨床症状との関連

従来の脳の形態学的な変化と臨床症状との対応についての報告を簡単にまとめたのが表3です。陰性症状と前部大脳縦裂や Sylvius 裂の開大との関連が報告されています。これは主にCTでの所見ですが、その後、MRIでもいくつか報告されています (Chua ら, 1997)。陰性症状だけでなく、陽性症状との関連も報告されています。幻聴の重症度と左の前部上側頭回 ((Barta ら, 1990), 思考障害と左の後部上側頭回 (Shenton ら, 1992), の体積減少, 陽性症状と左下角の拡大 (Degreef ら, 1992) や海馬・扁桃体の体積減少 (Bogerts ら, 1993) との相関を示す報告がいくつかあります。その後の当教室の検討からは, Schneider (1976) の一級症状と左海馬傍回およ

び右後部帯状回の体積減少との関連が見いだされました (Suzuki ら, 2005)。形態学的変化を臨床症状との関連については、慢性期になってから認められるという研究者もいます。しかし, Bogerts の報告は、初回エピソードの患者を対象にしています。

これらの報告を認めるとしますと、抗精神病薬で改善しやすい陽性症状の重症度が、脳の形態と関連することをどのように理解するかが問題となります。陽性症状の増減に脳の体積の変化が平行しないとすれば、その領域の形態学的変化は陽性症状の発現しやすさや治りにくさ、言い換えれば脆弱性と関連すると考えることもできると思われます。脆弱性にもおそらくさまざまな程度があると思われます。

内側頭葉構造の体積減少が陽性症状と関連するという報告と陽性症状のドーパミン (DA) 過

剰伝達仮説とを考えあわせると、内側側頭葉構造の形態学的な変化と DA 伝達との関係が問題になります。そこで、次にそれについてラットを用いて検討した結果を述べます。

V. 内側側頭葉の形態学的変化と辺縁系 DA 伝達との関係

内側側頭葉構造の傷害モデルとしては、Lipska ら (1993, 1995) の両側海馬破壊モデルがありますが、当教室では、それとは別に左の内嗅皮質 (enthorhinal cortex) 傷害モデルを作成して検討しています。ラットの内嗅皮質はヒトの海馬傍回前方部に相当します。内嗅皮質を取り上げた理由は表 4 に挙げました。

次に DA 伝達を脳のどの部位で測定するべきかという問題ですが、当教室では扁桃体を重視しています。その理由を表 5 に示しました。まず、統合失調症の死後脳で左扁桃体の DA 濃度が対照群より有意に増加していたという Reynolds (1983, 1989) の複数の報告があります。箱根のシンポジウムで Reynolds が来日した際に、ゆっくり話す機会があり、その報告を信頼することにしました。それから、抗精神病薬の治療的作用部位を当教室で DA 代謝 (Kurachi ら, 1995), グルコースの利用 (Kurachi ら, 1994), Fos 蛋白 (Sun ら, 1998), 動物用 fMRI (Hagino ら, 1998) などの方法で調べていくと、扁桃体の重要性が示唆されました。その後、prepulse inhibition の障害についても、側坐核や腹側海馬よりも扁桃体の関与が報告されています (Bakshi ら, 1998)。ということで、「左海馬傍回の形態学的な変化により、左扁桃体の DA 過剰伝達が生じやすくなり、ヒトでは、それにより精神病的な症状が発現する」のではないかという仮説が考えられました。

そこで、まず成熟ラットについて確認した後 (Kurachi ら, 2000), 新生仔期ラットについて検討しました。それが上原君の学位論文です (Uehara ら, 2000)。生後 7 日のラットの左の内嗅皮質をキノリン酸で傷害して、その後、飼育して生後 35 日と 56 日に扁桃体その他部位の DA とその代謝産物の濃度を測定しました。次いで metham-

表 4 統合失調症における海馬傍回病変の意義

1. 側脳室：死後脳 (Crow ら, 1989), およびその後の MRI (Yotsutsuji ら, 2003) による計測から、側脳室の拡大は左下角で最も著明である。
2. 下角と海馬傍回との関連：左下角の拡大が大きいほど、左海馬傍回の体積が小さい (Shenton ら, 1992)
3. 臨床症状との関連：症状の重症度は、左海馬傍回の高い局所脳血流 (PET) と相関する (Friston ら, 1992)。Schneider の一級症状は左海馬傍回と右後部帯状回の体積減少 (MRI) と相関する (Suzuki ら, 2005)。
4. 病理標本：海馬傍回の皮質が薄い (Brown ら, 1986; Falkai ら, 1988)。海馬傍回皮質に異所性の細胞群がみられたこと (Jakob と Beckman, 1986; Arnold ら, 1991) に対しては、批判的報告がある (Bernstein ら, 1998)。
5. 海馬：海馬体積の減少は皮質より白質の体積減少によるようで (Heckers ら, 1991), 海馬の変化は海馬傍回の変化による二次的なものである可能性がある (Roberts, 1991)。

表 5 統合失調症のドーパミン (DA) 過剰伝達仮説における扁桃体の意義

1. 死後脳：右扁桃体の DA 濃度は対照群と変わらないが、左扁桃体では、対照群の約 1.6 倍に増加していた (Reynolds, 1983, 1987)。
2. 抗精神病薬の作用部位 (ラット)
 - 1) グルコース利用の変化からは、内側前頭前野, 外側扁桃体, 内側視床が示唆される (Pizzolato ら, 1985; Kurachi ら, 1994)。
 - 2) Fos 蛋白の発現からは、扁桃体 (外側と中心核), 外側中隔, 内嗅皮質が示唆される (Sun ら, 1998)。
 - 3) 機能的磁気共鳴画像は視床, 扁桃体, 嗅周囲皮質が示唆される (Hagino ら, 1998)。
 - 4) DA 代謝の変化からも前頭前野と扁桃体が重要であるという考えと矛盾しない (Essig と Kilpatrick, 1991; Kurachi ら, 1995)。

phetamine を腹腔内投与したときの扁桃体からの DA 放出を脳内微小透析 (microdialysis) 法で測定しました。

その結果、生後 56 日では扁桃体、側坐核と線条体に DA 濃度の増加が認められました。成熟ラットの場合もそうでしたが、DA の代謝産物であるジヒドロキシフェニル酢酸 (dihydroxyphenylace-

tic acid, DOPAC) 濃度には有意な変化はありませんでした。Methamphetamine による DA の放出を脳内微小透析法で測定した結果、対照群に比べて、内嗅皮質傷害ラットでは生後35日、56日ともに、外側扁桃体での DA 放出量が有意に亢進し、56日のほうがさらに著明でした。なお、雄性ラットは生後60日頃から交尾可能になることから、56日は、ラットの思春期とみなされます。

統合失調症の脆弱性-ストレスモデルという考えがあります。もし、内嗅皮質傷害ラットが統合失調症の脆弱性モデルになるとすれば、ストレスを与えた場合の DA 伝達が問題となります。そこで、成熟ラットでそのことを検討してみました (Uehara ら, 2003)。コミュニケーション・ボックスを用いて、周りのラットに foot shock stress を与えることにより、中央のラットに心理的ストレスを与えるという方法です。

まず、foot shock stress を与えられた傷害ラットでは、対照ラットに比べて、扁桃体からの DA 放出が有意に上昇していました。心理的ストレスの場合も、傷害群の方が強く上昇しました (図 2)。時間経過をみますと、対照群では一時的なストレス刺激により DA 放出は上昇しますが、その後は、ベースラインから低下する傾向がみられました。しかし、傷害群では、そのような傾向はみられませんでした。もし、このようなことがヒトにも起きているとしますと、「脆弱性のある個体では、ストレスによる辺縁系 DA 伝達の上昇後の減衰が生じにくく、その賦活状態が持続し、それが精神病的症状の発現につながる」のかも知れません。これについては、当教室の Sumiyoshi ら (1998, 1999) がクレペリン精神作業検査負荷後の血漿ホモバニリン酸濃度を健常者と統合失調症圏障害患者で測定し、この仮説に合う所見を報告しています。

内嗅皮質傷害ラットの位置づけですが、扁桃体の DA 濃度の増加は死後脳の所見とも合いますし、methamphetamine 負荷による DA 放出の亢進は、部位は違いますが、統合失調症患者の線条体で報告された所見 (Laruelle ら, 1996; Breier ら, 1997; Abi-Dargham ら, 1998) とも合います。ストレス負荷による DA 放出の亢進も統合失

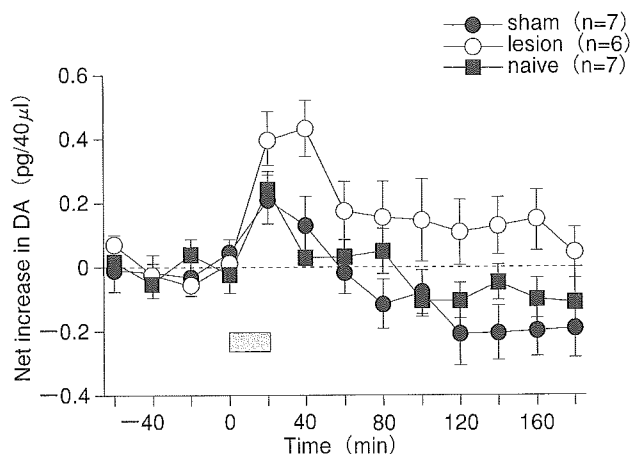


図 2 心理的ストレスによる扁桃体からのドーパミン (DA) 遊離 (ラット)

偽手術群 (sham) や無処置群 (naive) では、DA 遊離は一旦上昇した後、ベースラインよりも低下する。しかし、内嗅皮質傷害群 (lesion) では、DA 遊離は亢進するだけでなく、ベースラインまで戻るのに時間がかかる。Uehara et al. Brain Res., 989: 112-116, 2003より引用。

調症の脆弱性-ストレス仮説に合う所見です。したがって、内嗅皮質傷害ラットは統合失調症の脆弱性動物モデルと位置づけられるように思われます。このような DA 伝達の亢進は、幼若期両側海馬破壊モデルでは確認されていないようです。

内嗅皮質から扁桃体への投射線維は、主としてグルタミン酸ニューロンであることが知られています。したがって、内嗅皮質傷害により、グルタミン酸ニューロンの機能低下が生じ、それにより、扁桃体での DA 伝達に変化が生じたと考えるのが妥当と思われま。DA 代謝という点からは、内嗅皮質傷害では、扁桃体で DOPAC 濃度の増加を伴わない、DA 濃度の増加が生じていることに注意を要します。DA 濃度は主としてシナプス前の神経終末の DA 濃度をみていることになるのですが、DA 濃度の増加はあっても、DOPAC/DA で表される DA の代謝回転は減退していることとなります。ストレス等の刺激による DA 伝達は亢進していても、それ以外の時では DA 伝達は亢進していないか、減退しているのかも知れません。Sumiyoshi ら (2004) の所見からは、その結果として、後シナプスの DA 受容体の過感受性が生じている可能性もあります。以前

に、Grace (1991) は統合失調症の成因として、皮質下領域の DA 伝達の tonic- phasic 仮説を提唱したことがあります。前頭葉からの投射ニューロンの機能低下により、皮質下の DA 伝達が tonic には減退し、代償的に phasic には亢進してくるという考えです。内嗅皮質傷害ラットにおける扁桃体での所見は、この Grace の仮説を内嗅皮質—扁桃体で支持していると解釈することもできます。すなわち、内嗅皮質から扁桃体へ投射するグルタミン酸ニューロンの機能低下により、扁桃体の DA 伝達が tonic には減退し、phasic には亢進するという状態です。Weinberger (1987) は、Pycock ら (1980) の前頭葉 DA ニューロン傷害モデルに基づいて、統合失調症では、前頭葉では低 DA 活性が、辺縁系では高 DA 活性が生じているのではないかという仮説を提唱したことがあります。本研究の所見は、低 DA 活性と高 DA 活性が、同じ部位 (扁桃体) で tonic- phasic に生じている可能性を示唆しているのかも知れません。

VI. 側頭-前頭葉 2 段階発症仮説

先に述べた MRI 所見を要約しますと、1) 側頭葉領域の変化は、統合失調型障害 (明らかな統合失調症状がない) にも存在する。2) 左側頭葉 (上側頭回と内側側頭葉構造) の体積減少は、統合失調症の思考障害、幻聴や陽性症状の重症度と相関する。そして、3) 統合失調症ではそれに加えて内側と背外側前頭葉の灰白質の体積減少が明らかに認められるが、統合失調型障害ではそれらは部分的で軽度であるということになります。

これらの所見に基づいて、発症過程をどのように説明するかですが、側頭葉の変化がさらに進展して、統合失調症の症状が発現するという考えもあり得ます。しかし、少なくとも内側側頭葉領域の体積の減少は、関心領域法では、統合失調型障害と統合失調症は同程度か、統合失調型障害の方が強いほどでした。したがって、この考えだけで発症を説明するのは難しいようです。

そこで、これらの所見に対する統一的な説明として、「側頭葉の変化は統合失調症への脆弱性に関連し、それに前頭葉の変化が加わると、側頭葉

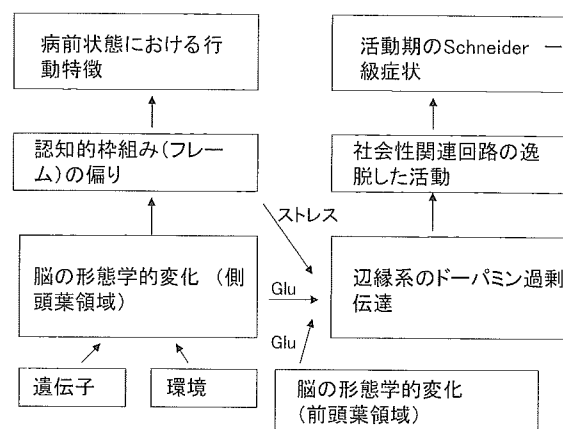


図3 側頭-前頭 2 段階発症仮説

Kurachi (2003) に Glu を追加した。Glu, グルタミン酸ニューロンの投射を示す。

機能障害が臨床的に顕在化し、統合失調症の症状が発現する」という考えが導かれました。これが側頭—前頭 2 段階発症仮説 (倉知, 2001; Kurachi ら, 2003) の骨子です。ただし、脆弱性に関連する部位 (側頭葉) の変化も固定的ではなく、進展していく可能性もあります。また、発病前から、下前頭回の一部には、SPM で示唆されるように軽度の変化が存在していた可能性もあります。

Siever (2002), Siever と Davis (2004) も最近、われわれと同様に統合失調症における前頭葉の変化を重視する考えを述べています。他方、ハーバード大学の Dickey ら (2002) は、逆に内側側頭葉構造の変化を重視しています。Dickey らは、統合失調型人格障害の内側側頭葉構造に変化がなかったことをその根拠にしているのですが、それは対象が地域募集被検者だったからかも知れません。

本仮説をさらに詳しく述べますと (図3), 統合失調症患者では、おそらく病前から存在する主として内側側頭葉構造の変化によって、認知の枠組み (frame) に偏りが生じ、それが病前の行動特徴となって現れるのであろうと推定されます。このような内側側頭葉構造の変化が統合失調症への脆弱性を形成し、動物モデルからも支持されるように辺縁系の DA 過剰伝達を生じやすくしているようです。

認知の枠組みの偏りがあると、人とうまく合わせることができず、ストレスを感じやすくなるこ

とでしょう。思春期後期や成人前期にかけて、このようなストレスの蓄積や内側・背外側前頭葉の変化が加わることにより、扁桃体など辺縁系のDA過剰伝達が生じる。それにより、社会性関連回路 (sociality-related circuits) が変調をきたし、幻聴や自我障害などの統合失調症の症状が顕在化するのではないかという考えです。これは幻聴や自我障害を中心とする Schneider の一級症状の発現の説明モデルです。

いわゆる陰性症状については、これまでの画像研究からは、主として前頭葉の機能障害と関連するようです (鈴木, 1993)。したがって、側頭葉の変化が前もって存在しなくて、前頭葉の変化が思春期以降に生じた場合は、単純型統合失調症になると説明できます。実際に、Suzuki ら (投稿中) の研究では、単純型統合失調症では、統合失調症に比べて、前頭葉の変化がさらに著明でした。また、側頭葉の変化が軽度であれば、病前の行動変化も軽度である可能性があります。この考え方は、前頭葉の病変は、Crow (1980) の臨床記述的な意味での陰性症状を発現させるとともに、側頭葉の潜在的な変化を顕在化させるという点では、Jackson (1884) の本来的な陰性症状という役割も果たすこととなります。この点は、今後、さらに実証していく必要がありますが、これがほとんどの統合失調症で Crow のいう陰性症状と陽性症状がともに存在する理由かも知れません。

次に認知の枠組みと社会性関連回路について述べたいと思います。

Ⅶ. 統合失調症の認知の枠組みの障害

認知の枠組み (frame) とは、さまざまな情報を整理整頓し、秩序づける際に必要となるカテゴリ構成のことを指しています。脳はそれらを予め有しているか、それらを形成する仕組みを有していて、それによって、認知が成立すると考えられます。情報の自己組織化といってもよいでしょう (倉知, 1998)。既存の枠組みでは対応できない新奇な情報に対しては、新しい枠組みを形成するのが本来の脳のはたらきでしょうが、棚上げに

するという方法もあるかと思います。統合失調症では、この認知の枠組みの形成が、少なくとも健常者を基準にすれば、何らかの原因で偏っているようです。

統合失調症患者の認知神経心理学的機能の障害は、記憶、注意、および管理実行機能の障害とまとめることができます。その中で、もっとも一定した所見は、軽度の記憶障害であることが指摘されています。Wechsler 記憶尺度の日本語版を作成して検討した木場ら (1988) の結果でも、統合失調症患者群は、WAIS で測定された知的水準が保たれていても、とくに論理的記憶 (物語の記憶) が低下していました。山下ら (2002) や Matsui ら (2004) の検討でも、統合失調型障害と統合失調症はともに健常群に比べて、言語性記憶 (論理的記憶、単語記憶) で有意な減退がみられました。前頭葉機能と関連が深い管理実行機能は、統合失調症では健常者に比べて有意に減退していましたが、統合失調型障害の低下は比較的軽度でした。このように認知機能のプロフィールも形態学的所見とほぼ対応していました。

この統合失調症の記憶障害の主な要因としては、記憶の組織化 (体制化, organization) の障害が以前から指摘されています。記憶の組織化というのは、素材をまとめ上げることの困難さです。まとめ上げるといっても、記憶から引き出す時の障害なのか、引き出しそのものがまとまっていないのか、そこはわかりません。この記憶の組織化の障害の脳内機構を検討したのが、野原君の学位論文です (Nohara ら, 2000)。これは日本精神神経学会の精神医学奨励賞を受賞しました (野原ら, 2001)。被検者にその論文に示したような20個の単語記憶課題をします。この中の semiblocked list では、例えば動物のカテゴリー (犬, 豚, 熊, 羊, キリン) が潜在的にあります。同じカテゴリーは並ばないようにして提示されます。その再生では、健常者は、カテゴリーごとに再生していく傾向がみられます。この記憶課題を遂行中の局所脳血流の変化をシングルフォトンエミッション CT (SPECT) で測定しました。

学生に説明するときには、従来のカリキュラムはこま切れで、関連する内容でも外科と内科別々

に講義していましたが、最近臓器別の統合カリキュラムが導入され、例えばある曜日は消化器系というようにまとまって提示されるようになりました。教育内容のカテゴリー化が進んだということなのでしょう。

それはそれとして、先ほどの課題で、同じカテゴリーのものが連続して再生される数はSCR (stimulus category repetition) として定量化できます。健常者ではこのSCRのスコアは高く、かつ左の下前頭回の局所脳血流の上昇と相関しました。しかし、統合失調症群ではSCRの値は低く、このような相関もみられませんでした。

言語情報の組織化は、語流暢性課題でも調べることができます。Sumiyoshiら(2001)がカテゴリーの意味構造を動物名の列挙の順序の解析から検討した結果、健常者では、家畜性と大きさの2つの次元が見られましたが、統合失調患者では、このような次元の存在は明らかではありませんでした。

もう1つ、日本で小島ら(1990, 1992)や松島ら(1998)の長年にわたる探索眼球運動の優れた研究があります。それによれば、反応的探索スコア (responsive search score, RSS) という、確認の質問をした後の5秒間の注視点の分布の数は、統合失調症についての良い指標であることが報告されています。これはかなり安定した指標ですので、その背景に脳の形態学的変化がある可能性もあります。そこでそのことを検討してみました (Tsunodaら, 印刷中)。

対象は、統合失調症が26例、統合失調型障害が13例、合計39例です。横S字形に対するRSSと3-D MRIで撮像した脳形態との相関を、SPMで検討してみました。その結果、統合失調症におけるRSSの減退は、右半球の前頭眼野、頭頂眼野、および下前頭回の体積密度の減退と相関していました。

左半球の下前頭回領域は、前に述べましたように記憶の組織化、もう少し一般的にいえば、言語性情報の組織的探索 (organizational search) に関連することが示唆されています。そのことから類推しますと、右の下前頭回領域は非言語性情報の組織的探索に関連する可能性があります。そう

だとすれば、RSSは非言語性情報の組織的探索を反映しているのかも知れません。視覚的な組織的探索とは、人間が物を見るときにほとんど無意識のうちにある程度組織的に対象を見ていくという意味です。検者から「他に違いはありませんか」と聞かれた時、健常者は、では確認しなければと、組織的に調べていく。しかし、患者では何らかの原因でそれが適切に行われず、RSSの得点、すなわち、注視点の分布が少なくなるのではないかということです。これらのことから、情報の組織的探索、あるいは自己組織化の障害が統合失調症における認知機能の基本障害なのかもしれません。

VIII. 社会性の脳内機構：言語野との関係

社会性関連回路というのは、統合失調症の自我障害から導かれた考えですが、それについては後で述べることにして、まず、社会性に関する神経伝達物質についての当教室の研究を紹介したいと思います。

マウスのN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体の発現を遺伝子操作で低く抑えられたマウスは社会的相互行動 (social interaction) が低下し、孤立的になることが報告されています (Mohnら, 1999)。NMDA受容体を非競合的に遮断するフェンサイクリジン (PCP) やMK-801投与動物でも社会的相互作用の低下することが、Sams-Dodd (1997) により報告されています。PCP投与動物は統合失調症の動物モデルとしてみなされていますが、NMDA受容体の遮断は、何らかの神経伝達物質を介して社会的相互行動の低下をもたらす可能性があります。そこに介在する神経伝達物質の第1候補として挙げてきたのが、アルギニン・バソプレッシン (arginine vasopressin) です。PCPはバソプレッシン伝達に影響を及ぼし、それが社会的行動に影響を与えるのではないかという仮説です。そこで、PCP重慢性投与ラットの社会的相互行動とバソプレッシン受容体の変化を検討してみました。それが田仲君の学位論文です (Tanakaら, 2003)。

社会的相互行動の測定は、File (1980) と

Sams-Dodd (1995) の方法に基づくもので、縦横150×100cm、高さ40cmのオープン・フィールドに2匹のラットを放ちます。社会的関係を形成するための行動としては、嗅ぎ (sniffing)、追従 (following)、毛づくろい (grooming) 等があります。ラットに比較的少量のPCP (2 mg/kg)、あるいはMK-801 (0.13mg/kg) を2週間腹腔内投与しました。その後、社会的相互行動を視察法と自動解析の両方で測定しました。バソプレッシンに対する影響については、オートラジオグラフィでバソプレッシン受容体の密度を測定しました。

その結果、視察法でも自動解析でも、対照群に比べてPCP投与群やMK-801投与群では、社会的相互行動が低下していました。自動解析では、総移動距離 (locomotion) はPCP投与群のほうが増加していました。ただじっとしているというのではなく、いろいろ動き回っていますが、接近・接触が少ないわけです。

アルギニン・バソプレッシンの拮抗物質 (antagonist) である [125-I] -linear AVPとバソプレッシン受容体との結合密度をオートラジオグラフィで測定した結果、PCP投与群では、外側中隔、分界条床核や視床下部などでバソプレッシン結合が減っていました。側坐核、扁桃体中心核や視床内側腹側核では減っていませんでした。この実験はこれから先を続ける予定ですが、新しい治療薬の開発という点からもこのような研究を進めることには意義があると思います。

さて、社会性関連回路 (sociality-related circuits) というのは何を指しているかを説明します。これは言語からの類推で説明するとよいかと思えます。Chomsky (1975) の「言語論」に、「人間は、正常な子供ならば、比較的わずかな期間、言語的環境に接するだけで、特定の訓練も受けずに言語を獲得する。そして、幼児は特定の規則やそれらを統括する原理のもつ複雑な構造を何の苦もなく使用して、自らの思考や感情を他人に伝え、新しい観念や微妙な知覚および判断までも他人に生じさせることができる」とあります。要するに、普通の家庭の言語的な環境というのは、もちろん豊富な家庭もありますが、そうでない家

表6 統合失調症の症候群分類

Crow(1980)	Liddle(1987)	Yuasaら(1995)
陰性症状	精神運動貧困症候群	精神運動貧困症候群
陽性症状	解体症候群	解体症候群
	現実歪曲症候群	他者化症候群
		妄想症候群

庭もあるでしょう。子供同士ではいろいろしゃべるにしても、そういう環境の中で母国語をちゃんと獲得していくのは非常に不思議だというのがChomskyの疑問であり、言語に関する生得的構造 (innate structure) というものが生まれたときから備わっているに違いないというのがChomskyの考えだと思います。Chomsky (1965) は別の「文法理論の諸相」の「言語理論と言語習得」というところで、そういう装置を言語習得装置 (language-acquisition device) と名づけています。潜在的な生得的な構造として、そういうものが備わっていて、経験の果たす役割は、すでに備わっている一般的な型式型構造 (schematic structure) を実現し、さらに十分に分化させることなのであろうと述べております。

社会性の獲得についても言語と同じことが言えるのではないかと思われます。Chomskyにならって表現すれば社会性獲得装置 (sociality-acquisition device) が脳には備わっていて、母子関係等のいろいろな社会的な経験でそれらが開発されてきて、社会性が獲得されていくという考えです。

統合失調症の症候群分類は、Crow (1980) の2症候群から今はLiddle (1987) の3症候群分類が普及していますが、私たちは4症候群分類を提案しています (Yuasaら, 1995, 表6)。3症候群分類では、精神運動貧困、解体症候群、そして現実歪曲症候群 (reality distortion syndrome) に分けられます。4症候群分類では、その現実歪曲症候群が、他者化症候群 (alienation syndrome) と妄想症候群に分かれます。他者化症候群というのは幻聴と自我障害のことですが、ドイツ流の精神症候学に基づいた以前の教科書では、自我障害と妄想は明確に区別されていたと思います。妄想は確かに現実の歪曲ですが、幻聴や自我障害は、

患者の実際の体験ですので、現実歪曲ではありません。

他者化症候群は、Schneider の一級症状のうち妄想知覚を除いたものです。幻聴としては会話形式の幻聴や考想化声、自我障害としては考想伝播やさせられ体験、思考奪取、思考干渉があります。この中の考想伝播は、非常に大事だと思います。これは、PSE-9（現在症診察表、第9版、1974）の表現では、「自分の考えが同じ部屋にいない人にまで伝わっている」という体験です。患者は、時には、日本中や世界中に伝わっていると言います。この考想伝播は必ずしも適切に理解されていないように思われます。アメリカの Andreasen（1983）の陽性症状評価尺度（SAPS）を見ますと、考想化声があるので考想伝播が生じるというような書き方がされています。考想化声は自分の考えが大きな声で話されているのが聞こえてくる、だから、自分の考えが広く伝わっていると思者は解釈するという説明の仕方に偏っていると思います。ドイツ流の精神病理学でいえば、これは説明妄想になります。そうではなくて、考想伝播というのは、もっと直接的な体験です。これをそのように理解しないと、自我障害という概念は出てこないと思います。

さて、そのように直接的な体験として自我障害を理解したとしますと、その成り立ちをどのように考えていったらいいのでしょうか。患者は内部に生じていることをそのまま語っていると一応考えます。そうしますと、人間の脳内には自・他の枠組みの内的な縮図（representation）が存在することになると思います。それが健常者の場合は外部の自・他関係となって現われてくる。内部における自・他関係の障害が外部に客体化されたのが、統合失調症患者の自我障害と説明することができます。この内部における自・他関係を担う神経回路を、社会性関連回路と呼ぶことにしました。

では、そういう回路はどこにあるのでしょうか。Papez の回路（記憶回路）と並んで、Yakovlev（1948）の回路（情動回路）と言われているものがあります。情動回路は、扁桃核とこれに結合をもつ視床背内側核、前頭葉眼窩面、前部帯

状回からなる回路です（松元と小野、2002）。情動には喜怒哀楽があるといわれますが、これらは主として社会的な場面で生じ、情動の基本にあるのは、社会的感情（共感）だと思われます。言い換えれば、社会性は共感によって支えられているともいえるでしょう。そうしますと、Yakovlev の情動回路が社会性関連回路と重なり合うのではないのでしょうか。社会的コミュニケーションは、進化の過程では、まず、感情的コミュニケーションとして成立して、その後、言語によるコミュニケーションが発達してきたと思われます。言語記号によるコミュニケーションにより、社会的コミュニケーションをより広く実現することが可能となった。その背景には、連合野としての言語野の発達がありますが、それは、社会性関連領域（社会野）から進化してきたもののようです。神経心理学では、1874年に Wernicke により上側頭回が感覚性言語野として同定され、近年その領域、あるいはその近接領域（上側頭溝）が社会性（社会的認知）にも関連することが見出されつつあります（井上ら、2004；秋山と三村、2004）。これは進化の道筋を人間の立場から逆に辿っているともいえると思います。統合失調症の基本障害として、自我障害、あるいは自・他関係（社会性）の障害を想定する考えがあります。統合失調症の形態画像で、上側頭回（Wernicke 野）の体積減少がよくみられるのは、このように考えれば、その基本障害ともよく合うように思われます。さきほど、社会性の獲得を言語の獲得過程からの類推で説明しましたが、両者には、それ以上の深い関連があるように思われます。

このように、人間の脳内には社会性関連回路というのが存在して、それが人間関係成立の基盤となっているのではないのでしょうか。内部において培われた自・他関係の縮図が、外部における自・他関係となって現れる。このような二重の機構が、個人と社会との共存を図る脳の仕組みのようです。それにより、自己の人間としての尊重は、他の人間への尊重、そして社会への貢献を通じて実現されるようになってきているのだと思います。

IX. 2段階仮説の検証

統合失調型（人格）障害と統合失調症ではともに、内側側頭葉領域の変化が存在し、統合失調症では、これに前頭葉の変化が加わっているということについては前に述べた通りです。この点についての当教室の結果（倉知，2001）は、Siever（2002）の見解を支持しています。

臨床的には、統合失調症の病前性格として、統合失調型（人格）障害、あるいはその傾向のみられることがあり、これは脆弱性を表していると考えられます。このような脆弱性のある人に何らかの変化が加わって、統合失調症が発症すると考えることができるでしょう。そうしますと、統合失調型（人格）障害と統合失調症という2群間に見られた横断的な比較の結果が、縦断的に同じ人に起こっている可能性があります。そこから、2段階仮説が導かれました。

2段階仮説の基本的特徴は、①縦断的な変化を推定していること、②陰性症状と陽性症状との間に、Jacksonの考えを援用していることにあります。これは仮説ですので、今後、検証していく作業が必要です。①まず、個々の症例について、発症前からの縦断的な経過観察が必要です。もし、この仮説が正しければ、いわゆる前駆期の比較的短期間に前頭葉を中心とする脳の形態学的変化が進行していることとなります。これについては、まだ、予備的な段階で、2段階仮説を支持する症例もありますが（倉知ら，2004）、もう少し症例を集めていけば、はっきりしてくると思います。②また、統合失調症の症状は、個別の脳領域というよりも側頭葉の形態学的変化に前頭葉の変化がどの程度加わっているかに関連するという可能性が示唆されます。側頭葉障害に前頭葉障害が加わることで、辺縁系DA伝達がどのように変化することも検討する必要があります。その他、病前の認知の枠組みとその脳内機構、そして社会性関連回路についても検討することが必要です。

近年のPantelisら（2003）の報告では、統合失調症に移行した超高危険者では、移行しなかった群に比べて、発病前の撮像時に側頭葉領域だけで

なく前部帯状回の体積減少も認められたとのことです。その対象者では、平均6ヵ月後に統合失調症が顕在化していますので、本仮説に基づけば、初回の受診時にすでに病前状態と統合失調症との中間の状態にあったのかもしれませんが。言い換えれば、統合失調症の症状顕在化の数ヵ月前から脳の形態学的変化が進行している可能性があります。もし、そうだとすれば、非特異的症状が出現している時期に、形態画像等の方法で、早期に診断し、早期治療を開始することがきわめて重要になると思います。

ま と め

主として統合失調型障害と統合失調症における脳形態の変化から導かれた統合失調症の側頭-前頭2段階発症仮説について述べました。この仮説は、当初、2段階発症（フレーム・ドーパミン）仮説（倉知，1994；Kurachi，1996）として表明したものを、その後の3-D MRIの所見と合わせて、側頭-前頭2段階発症仮説（倉知，2001；Kurachi，2003）としてまとめたものです。この2段階仮説は、初期と後期神経発達障害を含み、神経発達・成熟障害仮説の1つと位置づけられます。

今後の課題としては、1）前駆期からの縦断的な研究を進めることが必要です。そのためにも、メルボルン大学のグループが行っているように青年期精神障害早期診断・早期治療外来（センター）を立ち上げていくとよいと考えています。2）客観的な補助診断法を開発し、それによって早期診断を可能にすることが望まれます。その方法としては、MRIを用いた形態画像に加えて、探索眼球運動などの認知機能検査を併用するのがよいと思われます。3）前駆期に脳の形態学的変化が進行している可能性が高いことから、このような形態学的変化を治療し得る薬剤の開発が重要と思われます。これが開発できれば顕在発症を予防することが実現します。現在、使用できる薬物としては、非定型抗精神病薬も1つの候補だと思えますし、認知リハビリテーションや適切なカウンセリングの開発も大事だと思います。4）社会的認知・行動の神経機構と神経伝達物質を同定し

ていく臨床的・基礎的研究も、統合失調症の解明につながると思われます。5) 統合失調症の遺伝子解析の際には、表現型として統合失調型障害も対象にすることで、解明がさらに進展するよう思われます。当教室でも、今後、これらの研究を進めていく予定です。

以上です。どうもご静聴ありがとうございました。

追記：本論文は、第2回 Schizophrenia 研究会で講演した内容に基づいているが、その後に公表された論文も引用した。引用文献については、右記の論文を参照されたい。

文 献

- 1) Kurachi, M.: Pathogenesis of schizophrenia: part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 57: 3-8, 2003.
- 2) Kurachi, M.: Pathogenesis of schizophrenia: part II. Temporo-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 57: 9-15, 2003.
- 3) 倉知正佳, 鈴木道雄, 川崎康弘ほか: 統合失調症の脳形態の変化と神経発達障害仮説. *脳と精神の医学*, 15: 427-434, 2004.