

眼球運動からみた脳機能 (2)

Approach to brain function through eye movements (2)

松島 英介

MATSUSHIMA Eisuke

松田 哲也*

MATSUDA Tetsuya

小島 卓也**

KOJIMA Takuya

永 井 書 店

入門講座

眼球運動からみた脳機能 (2)

Approach to brain function through eye movements (2)

松島 英介 松田 哲也* 小島 卓也**
 MATSUSHIMA Eisuke MATSUDA Tetsuya KOJIMA Takuya

探索眼球運動は、日常場面でもっとも自然に見られる眼の動きであり、こうした視覚的行動を観察することで、脳機能を客観的に捉えようとする試みがなされてきた。なかでも、横S字型図形を用いた探索眼球運動は、統合失調症に特異的な認知障害を示す有力な指標であるとともに、統合失調症に関する脆弱性素因を反映している指標であることがわかった。この探索眼球運動課題を遂行しているときの脳機能をfMRIによって検討したところ、健常者では両側視床の賦活がみられたが、統合失調症患者ではみられず、統合失調症では視床を中心とした神経回路網の障害が想定できることが示唆された。

KEY WORDS 探索眼球運動, 認知障害, 統合失調症, 脆弱性素因, 視床

はじめに

「眼は心の窓」といわれているが、これは眼(を中心とした表情)や眼の動きが、その人の感情や意志、思考などを反映していることを示すものである。眼の動きを調べることによって、文字通りこうした心の働き、すなわち脳機能を客観的に捉えようとしたのが探索眼球運動(Exploratory Eye Movement: EEM)の検査で、これまで多くの報告がなされてきた。Yarbus¹⁾は健常被検者が絵図を見るとき目の動きには周期性があることを見出し、またどの周期でも視線は絵図の最も重要な部分を見ていることや、ほぼ規則的な経路をたどることを報告している。またNorton

とStark²⁾は、図1のようにパウル・クレーの描いた老人の横顔を見せたときの健常被検者の眼の動きを観察し、視線は曲線とか角のような情報量の多い部分に集まりやすいことや、一定の順序で部分から部分へ走査する傾向のあることを報告している。

精神疾患患者の探索眼球運動

こうした研究を背景に、探索眼球運動を用いて精神疾患患者の認知機能を調べようとする試みがおこなわれてきた。Moriyaら³⁾は慢性の統合失調症患者が刺激図版を見ているときの眼の動きをアイマーク・レコーダーによって記録し、健常者のそれと比較した。慢性の統合失調症患者を対象

東京医科歯科大学大学院心療・緩和医療学分野 助教授 *玉川大学学術研究所脳科学研究施設脳活動イメージング部門 講師
 **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

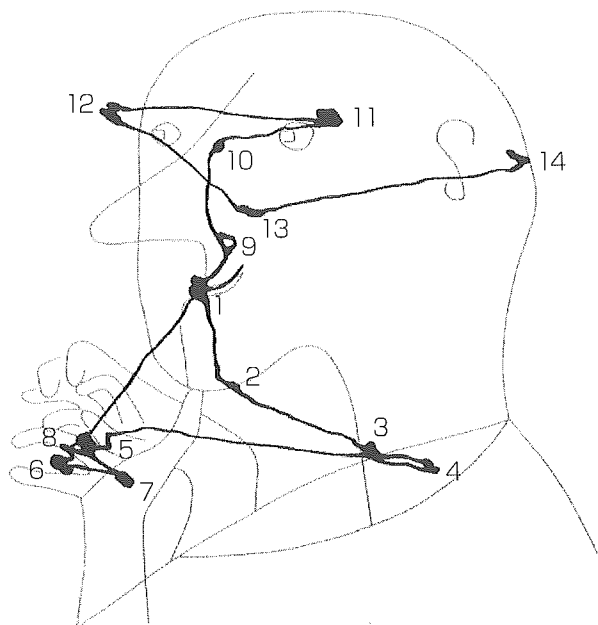


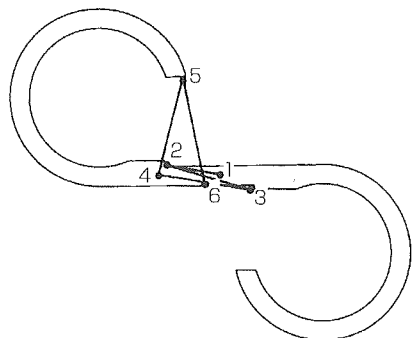
図1 パウル・クレーの「老人の線図」を初めて見た健常被検者の探索眼球運動⁷⁾
図中の数字は20秒間見ている間の注視点の順序を示す。

として選んだのは、慢性統合失調症患者の行動特性を遊びの場面で観察した浜田の研究⁴⁾などによる。すなわち、患者に「かくれんぼう」をさせると、鬼から丸見えのところ隠れたり、いつも決まって同じところに隠れたりする。鬼は鬼で、丸見えの人に気づかずにほかのところを探したり、一度狙いをつけた人だけをいつまでも追いかける。このように患者は周囲の空間をまるで見ていないかのような行動をとるからである。また、簡単な図版の方が結果を解析しやすいことから、刺激図版として横S字型図形が選択された。この検査のうち、「あとで描いてもらいますから、よく見てください」と教示して、この横S字型図形の標的図を覚えながら見ているとき（記銘課題）の探索眼球運動の実例を図2に示す。図のように、右に示した健常者は図形の隅々まで探索するような注視点の動きが見られるが、左に示した慢性統合失調症患者では注視点の運動数が少なく、また、ひとつひとつの移動距離も短くて全体的に注視点の動く範囲が狭い。こうした探索眼球運動の違いを反映するかのように、覚えた図をあとで描いてもらうと注視点の動きが活発な健常者は比較的正確な

絵を再生したが、注視点の動きが乏しい患者では絵が不正確で拙劣であった。このような注視点の偏り、すなわち視覚的行動の偏りと、図の再生に示される視覚性認知機能の障害との関係についてさらに詳しく検討するために、小島ら⁵⁾は記銘課題に追加する課題を工夫した。すなわち、標的図とは一部異なった図2枚を別々に提示し、それぞれについて被検者に標的図を思い出して目の前の図と比較し、違いを答えてもらった（照合課題）。この課題で注目したのは、照合している際の注視点の動きよりもむしろ、被検者が挙げた違いのほかにさらに違いがないかを「ほかに違いはありませんか」と念押しした際の反動的な注視点の動き（『反動的探索スコア』としてスコア化）である。図3のように、右に示した健常者は「(これ以上) 違いはありません」と答えながらも、目の前の図をもう一度探索するような注視点の動きが見られるが、慢性統合失調症患者ではこうした注視点の動きが乏しく、探索眼球運動に記銘課題よりもさらにはっきりとした差が認められた。これらは、慢性統合失調症では時間的・空間的な注意の拡がり乏しいことを表し、またとくに『反動的探索スコア』は Neisser⁶⁾が「予期図式」と呼んでいるような、情報を選択的に受け入れ、新たな探索行動へと方向付けていく積極的な準備状態が十分でないことを表しているという意味づけられる。その後、この慢性統合失調症で見られた探索眼球運動の特徴は、急性、寛解統合失調症患者でもみられることがわかり、統合失調症に共通した所見であることがわかった⁷⁾。そこで、この所見が統合失調症に特異的なものなのかどうかを検討するために、横S字型図形を用いた探索眼球運動により、統合失調症と他の精神疾患（うつ病、不安障害、覚醒剤精神病、アルコール精神病、側頭葉てんかん、前頭葉損傷）および健常対照を含む非統合失調症との判別を試みた⁸⁾。その結果、反動的探索スコアを中心とした変数選択がなされ、それによって約75%の感受性と約80%の特異性で統合失調症を判別することができ、探索眼球運動が統合失調症に疾患特異性を有することがわかった。

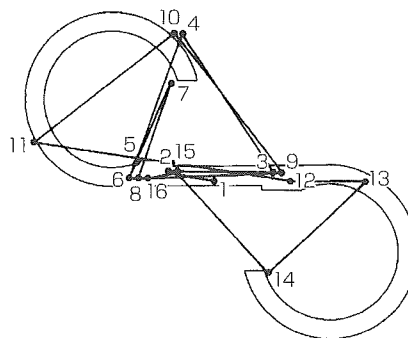
(初めの5秒間)

(M. S 43歳 男性)



慢性統合失調症患者
運動数：5
総移動距離：98.2cm
平均移動距離：19.6cm

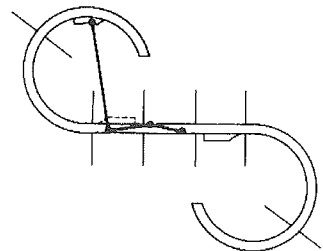
(T. H 38歳 女性)



健常対照者
運動数：15
総移動距離：419.0cm
平均移動距離：27.9cm

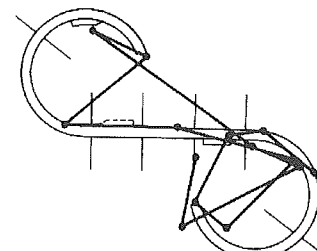
図2 記銘課題における探索眼球運動の実例
横S字型の標的図を15秒間提示したうち、最初の5秒間の注視点を示す。

(M. S 43歳 男性)



慢性統合失調症患者
総得点 5点

(T. H 38歳 女性)



健常対照者
総得点 12点

図3 照合課題における探索眼球運動（反応的探索スコア）の実例
上下の図は、標的図と一部異なった2枚の図を示す。それぞれ7つの領域に分け、「ほかに違いはありませんか」という質問後の5秒間に注視点が及んだ領域数を反応的探索スコアとしてスコア化した。

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おり、すでにナック・イメージテクノロジー社の協力により、診断装置

の普及版が開発され、全国レベルで妥当性の検討がおこなわれている⁹⁾。

次に、この反応的探索スコアを中心とした探索眼球運動が、統合失調症の脆弱性素因を示すもの

かどうかを検討するために、一連のハイリスク研究がおこなわれた。まず統合失調症患者とその健常親、患者と年齢を統制した若年健常者、親と年齢を統制した壮年健常者の4群で探索眼球運動を比較したところ、統合失調症患者の親の反応的探索スコアは壮年健常者や若年健常者よりも有意に低値を示した¹⁰⁾。また、統合失調症患者およびその健常同胞の探索眼球運動を健常対照者のそれと比較したところ、患者およびその同胞の反応的探索スコアは健常対照者よりも有意に低値を示した¹¹⁾。このように、統合失調症の家族では、たとえ発症していなくても反応的探索スコアが健常対照者のそれよりも患者に近いことがわかり、この指標が統合失調症の脆弱性素因を表す可能性が示唆された。その後、これらの報告を裏付ける研究がおこなわれた。一卵性双生児では、健常双生児組、統合失調症の一致組、不一致組の3群の探索眼球運動を検討したところ、ペア同士の反応的探索スコアの相関が有意に高いことや、3群の間で

有意差があり、一致組の反応的探索スコアが一番低く、不一致組がこれに次ぎ、健常組がもっとも高値であった。これらの結果は、反応的探索スコアが統合失調症の素因を強く反映していると同時に、一致組のほうが不一致組よりも素因が強いことを表しており、この2群の統合失調症が異種である可能性を示唆している¹²⁾。また、統合失調症の多発家系の探索眼球運動については、統合失調症で第一度親族に統合失調症患者が1人いる患者、2人いる患者、3人いる患者の探索眼球運動を比較したところ、これら3群の反応的探索スコアには有意差があり、3人いる患者では1人いる患者よりも有意に低値であったと報告されている¹³⁾。さらに、気分障害の探索眼球運動では、第一度親族に統合失調症の患者がいる気分障害の患者は、気分障害の患者がいる気分障害の患者やこうした家族歴のない気分障害の患者に比べて、反応的探索スコアが統合失調症患者と同じように有意に低値であることがわかった¹⁴⁾。これら統合失調症の

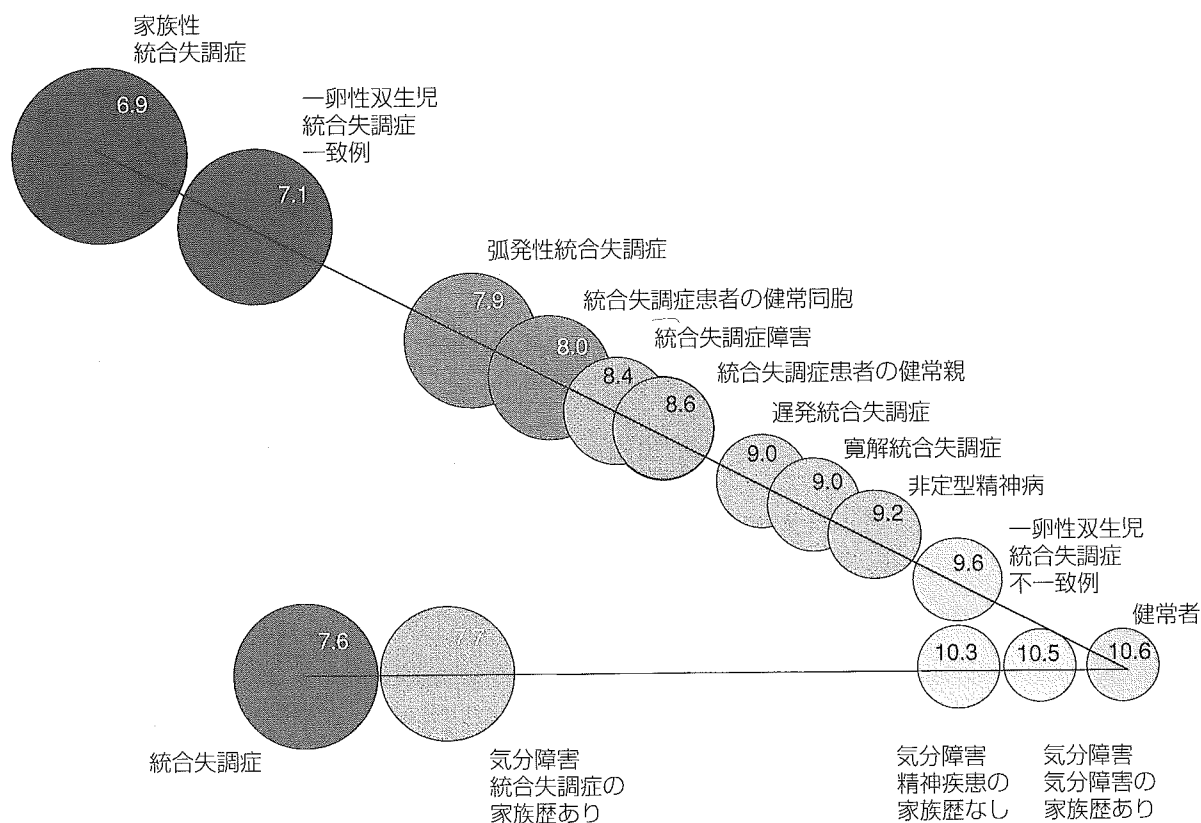


図4 反応的探索スコアによって表される統合失調症素因
円内の数値は、反応的探索スコアのそれぞれの被検者群の平均値を示す。

ハイリスク研究から、横S字型図形を用いた探索眼球運動のなかでも反応的探索スコアが統合失調症の脆弱性素因を表す可能性が示唆された¹⁵⁾。なお、統合失調症の周辺群と考えられる遅発性統合失調症¹⁶⁾や非定型精神病¹⁷⁾、統合失調型障害¹⁸⁾の

患者では、反応的探索スコアは中核群と健常者との中間に位置していた。そこで、この反応的探索スコアについて各被検者群の平均値を並べたのが図4である。図のように、左にいくほど反応的探索スコアが低値を示すとともに、統合失調症の素

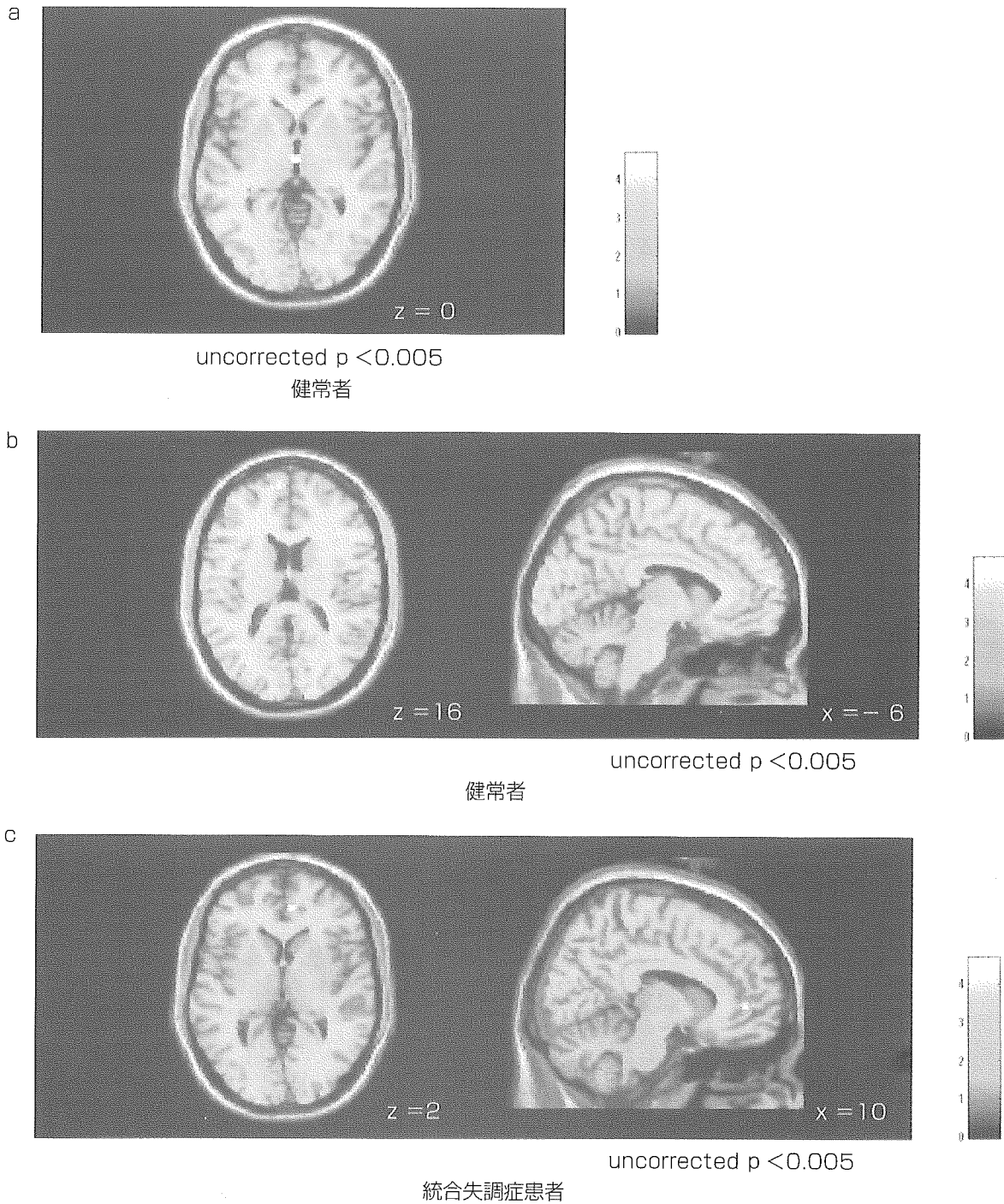


図5 照合課題に準じた課題における脳機能画像¹⁵⁾

- a. 健常者では両側視床の賦活がみられた。
- b. 健常者では左前内側前頭葉の賦活がみられた。
- c. 統合失調症患者では右前部帯状回の賦活がみられた。

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-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¹⁹⁾。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ベ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²⁰⁾⁻²²⁾、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²³⁾ 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-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分配方針を決定する。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¹⁾。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²⁾。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ている³⁾。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。

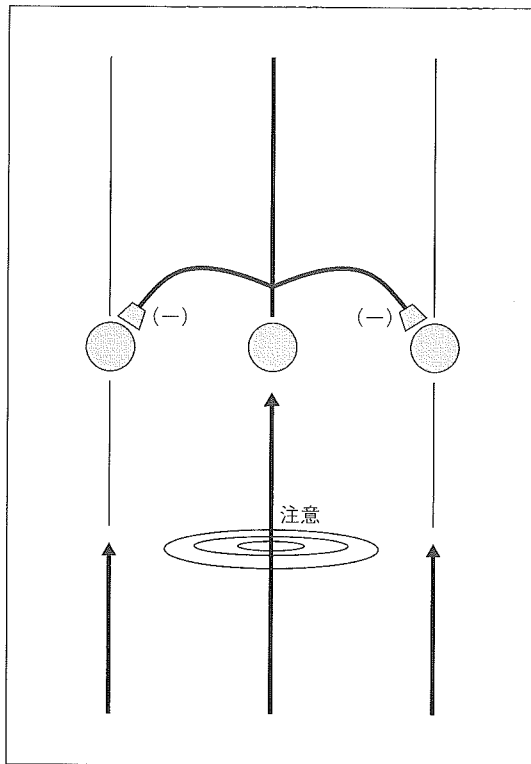


図1. 注意の発現における周辺促進と抑制の役割
(文献2)より引用

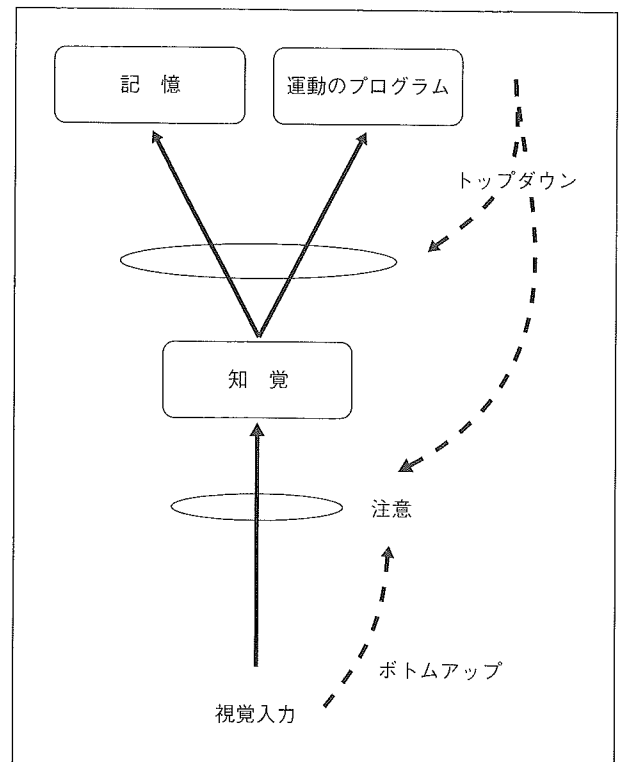


図2. 能動的(トップダウン)注意と受動的(ボトムアップ)注意
(文献2)より引用



1 持続的注意機能

Suwa³⁾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。CPT⁴⁾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 (commission 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。Kahneman⁵⁾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

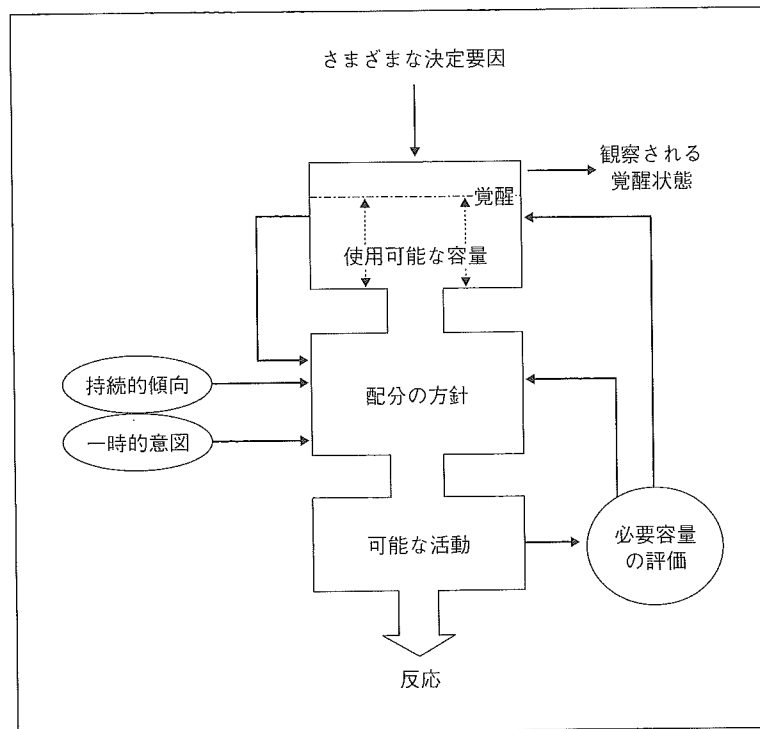


図3. Kahnemanの注意分配モデル

(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^{9)・10)}である。Moriyaら⁹⁾、守屋¹⁰⁾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⁹⁾¹⁰⁾。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¹¹⁾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¹²⁾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¹³⁾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¹⁴⁾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分配の変更がなく、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¹⁵⁾¹⁶⁾。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¹⁷⁾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分配方針を決定する。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、強度の調節は注意分配方針により、注意の制御(持続・選択など)を行っていく。こ

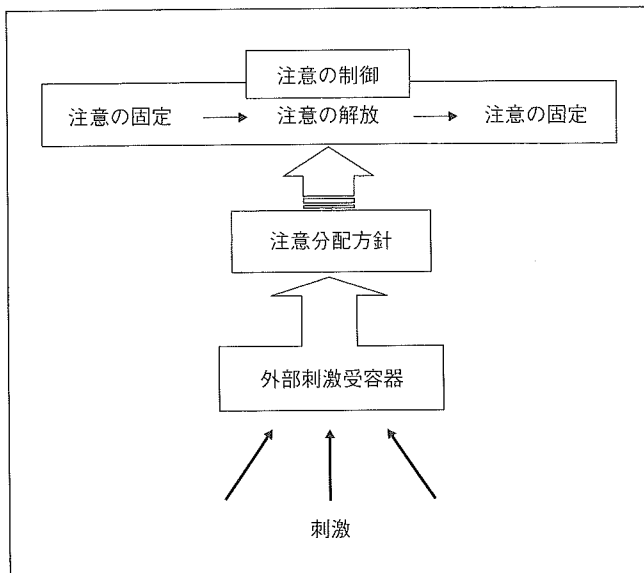


図4. 外部刺激の受容システムと注意制御

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

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が、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。醜形恐怖的、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 とも呼ばれます。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,統合失調症患者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

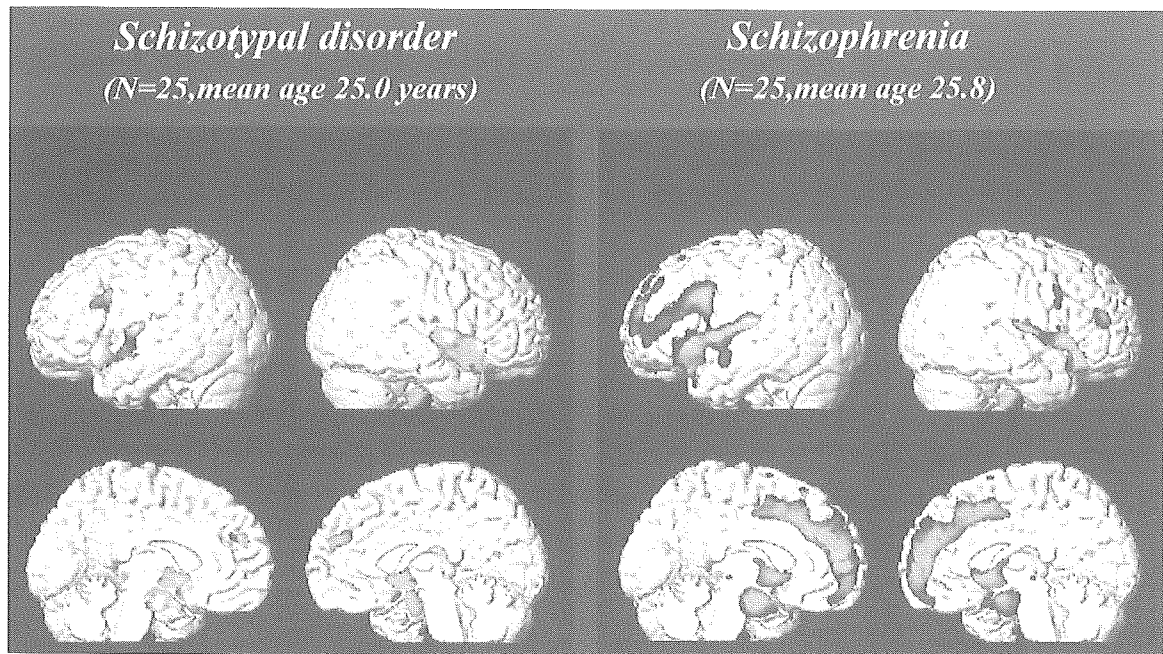


図1 統合失調症患者（左）と統合失調型障害患者（右）における脳灰白質密度の減少部位
 (Kawasaki ら, 2004)

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 (entorhinal 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-