

ない。

まず山上は80年の触法精神障害者の調査から責任能力に関する簡易鑑定すら行われたい事例があることを発見し問題視していたのである。1994年触法精神障害者の前述調査も同様の事態を確認している。だから申し立ての基礎になる鑑定が充実されなければならないはずである。

第二に最高裁事務総局「解説」が言うように責任能力の鑑定と医療観察法適応性の鑑定では目的が違っているから、どちらかでどちらかを代行することは出来ない。

第三に2回の負担があるというものの、簡易鑑定ならば実際には数時間程度の診察で作成期間も数日程度であって対象者にも鑑定者にもさほどの負担ではない。逆に言えばそれにもかかわらず実施されていないというのが問題なのである。

第四に検察官の申し立てに先立って責任能力判断が必要とされるが、申し立て以降責任能力に関する疑義から検察官に差し戻しを行うことがありうるわけで、その際に医療観察法鑑定中の疾病性判断での責任能力検討が役立つ。法の構造上、2回の鑑定は有用である。

第五に事件直後の精神状態の記録が起訴前鑑定で得られており、それと対照しつつ以降の実際の治療経過に立脚した個別的な治療適合性判断を行うことができるものとして2回の鑑定機会があることは対象者・鑑定者双方にとって利点として考えられる。

翻っていえばこの提案に現れた山上・吉川の観点は、責任能力判断に関する軟弱化と治療適合性判断の簡略化を通じて医療観察法をより刑法よりに運用しようとするものであり、そういうものとして、より手続き規定を軟弱にした保安処分的観点であるといえよう。



□シンポジウム「自殺をめぐる法と精神医療」□ ※※※※※※※※※※※※※※※※※※

自殺は「病理」か：労災事例をめぐって

京都大学医学部精神医学教室

吉岡隆一

よしおかりゅういち

はじめに

平成11年9月14日、労働省労働基準局は、同年7月の「精神障害等の労災認定に係る専門検討会」による報告書を踏まえて、都道府県労働基準局長あてに「心理的負荷による精神障害等に係る業務上外の判断指針」を通達した。これによって、従来心因性あるいは反応性といわば定義上考えられていた精神疾患に限られず、その他の精神障害にも、心理的負荷によって業務上と判断される可能性が開かれた。これは同時に、個別事例での業務上外の判断をめぐる葛藤や紛争が深まることも意味した。

本稿では、自殺既遂にいたった事例での業務上外判断の食い違いの実際を筆者の経験に基づいて紹介する。次に近年の精神医学的自殺研究を紹介してその含意としての自殺の病理性を指摘する。その上で「相当因果関係」(予見可能性)を経験科学的に前方視的観点から取り上げる困難を考察する。次に予見に基づかない介入の意味を考察する。最後に上記指針において評価の難しいストレス要因の存在を指摘する。

なお、ここでの筆者の議論は、精神障害と自殺を取り上げて、精神医学的・経験科学的視座と、法的・規範的視座との対話をおこなう試みでもある。

なお事例提示に当たってはプライバシーに留意して本稿の趣旨を損なわない限りで改変を加えた。

1 精神障害による自殺と労働災害

平成11年以前には、業務による心理的負荷を原因として精神障害を発病あるいは自殺したとしての労災請求に関しては、労災保険法第12条の2の2第1項「労働者が、故意に負傷、疾病、障害、若しくは死亡またはその直接の原因となった事故を生じさせたときは、政府は、保険給付を行わない」によって認められないことが多く、具体的には、遺書が存在することをもって「故意」を認め意思能力を喪失していないとして、保険給付の対象としないような判断が行われていた。

平成11年7月「精神障害者等の労災認定に関わる専門検討委員会」報告書は、「精神障害によって正常な認識、行為選択能力が著しく阻害され、あるいは、自殺行為を思いとどまる精神的な抑制力が著しく阻害されている状態で行われた場合には、同条にいう故意によるものではないと解する」との解釈を打ち出した。

これを受けて、平成11年9月「心理的負荷による精神障害の業務上外の判断指針」（厚生労働省）では、

- 1) 心因性・内因性の区別を一旦撤廃（ICD10に準拠）
- 2) 発病前6ヶ月の出来事の評価（とその修正）+出来事に伴う変化を、職場以外の心理的負荷と個体側要因と照らし合わせて評価
- 3) 都道府県労働局ごとの合議で検討

といった骨子に基づいて業務上外の判断を行うことになった。1)は、従来型診断体系における成因論的な診断基準（器質性、内因性、反応性の3区分）を棚上げして、いわゆる内因性精神疾患においてもストレスによる疾患の起因性を認めて、より広汎な精神疾患に対して心理的負荷による業務上判断の道を開くものである。2)は業務上外判断でのストレス評価の具体的な項目・

表1 精神障害等の労災補償状況

年 区分	83-97	98	99	00	01	02	03	04	05
精神障 害請求	134	42	155	212	265	341	447	524	656
精神障 害認定	11	4	14	36	70	100	108	130	127
うち自 殺請求	79	29	93	100	92	112	122	121	147
うち自 殺認定	6	3	11	19	31	43	40	45	42

方法を示したものである。3) は行政による業務上外判断の安定性を確保するための方策とも見ることができよう。

さて精神障害を理由とした労災認定の請求数とそれが認められた事例数、またそれらのうちの自殺（未遂を含む）に係る請求数とそれが認められた事例数を、厚生労働省の発表⁽¹⁾によってみるならば、表1のような年次変化が知られ、平成11年を画期としていずれも急増したことがわかる。自殺に関するケースで認定されなかった事例は近年では70-100例程度存在するが、訴訟として争われているものも少なくはないであろうことが推測でき、その際の主要な争点が、業務上外の判断にあらうことは想像に難くない。

2 自験例の提示

筆者は、行政から鑑定を依頼されたことも、申請者側から意見を求められたこともあり、いくつかの精神障害自殺例での労災の鑑定に携わってきた。ここでその一例を紹介し、考察を行うよすがとしたい。

事例はある公共交通機関の運転業務に携わった中年単身男性の自殺既遂例である。この男性は精神疾患の既往、受診歴を有しない。長らく勤めた職場では特にこれといった不適応を示したことはない。事故当日、男性は運転装

置の操作を誤り時刻表から数分程度の遅刻を発生させた。そのため現場業務を離れて男性は再教育を受けることになった。この職場では以前からこの再教育の意義、そのあり方の負担、実効性等をめぐって、労使の間で意見が対立することがあり当時までに別に訴訟が行われたことさえあって、男性自身は再教育に不安を示していた。装置の操作や事故の影響に関して繰り返しレポート作成させつつ試験などを中心とした再教育が数日続けられ、男性は自殺した。自殺直前に病院受診を考慮した形跡があった。労災認定が申請され、労働基準局ではうつ病罹患は認められたが、業務外と判定されて、男性側（遺族と労組）は訴訟に踏み切った。

訴訟のなかでは、精神科医と心理学者がそれぞれ2名ずつ意見書を提出した。それらの骨子は以下である。

精神科医1（筆者）：うつ病に罹患しており自殺はその症状である。再教育のあり方は、同僚からの孤立化や上司の監視、意義の不明なレポート提出、「再教育」終了時点が不明などの様相を有しており、職業性ストレスのリスクファクター「裁量の小ささ」「孤立」「単調な繰り返し」などに相当している。業務上と考える。

精神科医2：自殺の心理は精神病性のものもあるがまず本例もそうである様に人格の問題である。男性は、再教育で提出したレポート中でしばしば今後への意欲を表明し、自殺を思わせるような表現をしておらずうつ病ではない。再教育の負担に関する同僚の証言は公正でない。精神疾患とは言えず業務外である。

心理学者1：うつ状態である。「再教育」の苦痛（業務からはずされる・管理者による抑圧・レポートの恣意的な反復・統制感欠如・終了見込みの不明）などによる学習性無力が発生しそれによって自殺したもので業務上と考える。

心理学者2：学習性無力による自殺という基礎理論は是認できるが、レポートからは「捕虜収容所」のような悲惨な学習性無力の状況が生じているとは推認できない。「個性記述的方法」により「家族の雰囲気」を査定する必要がある。

判決は、うつ病罹患に関する判断には踏み込まなかった。その上で、男性がレポート作成に苦痛を感じており、再教育期間中のテストの成績不良から再教育長期化を予測して、無力感が募り衝動的に自殺を凶ったもので、再教育と自殺は条件関係にあるとする一方、上司による再教育中の監視や男性の孤立化はなかったとした。そして法律上の因果関係にはいわゆる相当因果関係（予見可能性）が必要であるとして、再教育の方法の誤りから被用者の精神状態悪化を招き自殺することは「極めて特異な出来事」であるとし、「再教育」は数日であること、再教育のレポートからは「心理的ストレス」がうかがえないという鑑定があること、同僚も予見しなかったことから、相当因果関係を否定した。

この訴訟を考察してみると次のような論点が存在していると思われる。まず第一に自殺の病理性である。精神科医1と精神科医2の対立にあらわであるが、端的に言って“正常”な病理的でない自殺の可能性をどれほど見積もるべきかということである。第2にいわゆる相当因果関係（予測可能性）とは労災認定において何を意味しているかあるいは意味するべきかということである。次節以降ではそれらを別途考察してみよう。さらに第3、いわゆる職場風土の問題をストレス要因として業務上外の判定上どう考えるべきかという問題が存在する。

3 近年の精神医学的研究と自殺の病理性

(2) (3)
飛鳥井や張らが概括したように、近年の精神医学的研究は、自殺と精神疾患の関連の高さを強調するようになった。クレペリンが「自殺企図者のうち明白な精神障害は30%に過ぎなかった」とし、グルーレは既遂者の10-20%が精神障害であるといったのに対して、アメリカで盛んになった心理学的剖検研究（1950年代以降）では「既遂者の80%以上に精神障害を認める」とされるようになったのであり、わが国のデータもその趨勢を確認した。自殺群では病理的な自殺が以前は少数群とされていたのがむしろ多数群であると逆転

したわけである。

この経験的なデータは行政的法的な場面での判断にも影響せざるを得ないはずのものである。既に「専門検討会報告書」でもそれを意識してのことであろうか、「自殺行動の中には精神障害が関与しない自殺もある」が「精神障害と自殺の関連は高いといえる」としていた。しかしこの認識がどれほど関係者に共有され、浸透しているかは、先に上げた自験例での諸鑑定や判決を見れば疑問である。

自験例で言えば、自殺の評価を行うに際して、精神科医2はまずパーソナリティを問題にする見地に立っている。現在の知見からすれば、自殺がまず精神疾患の罹患を疑わせるところ、精神科医2の結論を導くためには精神疾患の存在を明らかに否定するだけの強い所見が必要であろう。精神科医2にとっては再教育レポートで本人が自殺をほのめかしたりせず、がんばる決意を言葉にしていることで精神疾患の否定ができたことになっている。もちろん、職場に提出するレポートで自殺念慮を示唆したり意欲の喪失を告白するようなうつ病患者はまず存在しない。また、心理学者2は、うつ状態と評価しつつ「家族の雰囲気査定」「個性記述的」接近を求めよといいパーソナリティの重要さをそれとなく示唆するがパーソナリティは「精神障害の成因の理解には役立つが、類型判定自体難しく、あえて拘泥する必要はない」と専門検討会報告書は述べていたのであった。

判決でも、様々な専門家の意見に翻弄された結果といえるかもしれないが、本事例においてはうつ病ないしうつ状態を否定する意見は精神科医2のものしかなく、一般的にいつて自殺それ自体が相当に精神障害との関連を疑わせるにもかかわらず、この事例での精神疾患罹患の判断を保留するという不自然さを残している。

4 自殺に関する相当因果性（予見可能性）と労災認定

さて、相当因果性（予見可能性）を労災認定に必要と考えることは経験科学

的には疑義のあるところである。

判決は、再教育の方法によって男性に負荷がかかったことを認めている（条件関係）が、再教育の結果自殺にいたるということはまれな事柄であって予見できないとしている。確かにまれな事柄（ベースレートの低い事象）の予測は難しいが、それは精神疾患からの自殺やうつ病による自殺でも、共通することである。

敷衍するならば、3で紹介したように、精神障害者であることは自殺のリスクファクターであり、自殺を既遂した場合その事例が精神障害に罹患している後方視的見込みは相当高くなるのは確かであるが、精神疾患であることが知られている事例、わが国では200万といわれるが、それらのうちから自殺にいたる事例を文字通り前方視的に予見することはかなり難しい。なぜなら、年間自殺者数が約3万人といわれる現状でその全てが精神疾患によるものと仮定してさえ、精神障害者のうちの自殺というイベントの一年間での期間中における生起率（ベースレート）は $3万/200万=1.5\%$ に過ぎないからである。本件のような向こう数日の間の予見はその100分の一程度のベースレートを問題にすることになってほとんど経験科学的には成立しがたい。

この予見可能性に関して飛鳥井⁽⁴⁾や中村⁽⁵⁾の論考を紹介しよう。すなわち、「現在のところ臨床的に有効な程度に自殺を予知しうる危険因子の発見は困難…自殺そのものが総体としては低頻度の現象であるために多くの偽陽性者を生じてしまい結果として実行性に乏しい」また、Mottoの自殺危険因子として知られているものは、年齢、職業、性的志向、経済状況などで、static なリスクファクターは変更できないから予見することに実際上の意味が乏しい。また、「極めて高い」という危険度は、2年以内に自殺する確率は10%以上という程度を意味するからやはり自殺はまれな事象として予見が極めて困難である、といった結果になる。

さて臨床的にもうつ病患者の自殺は悪化途上だったり改善途上で多い（状態の悪化した極期よりも）ということはよく指摘されていることであるし、他の労災認定された事例でもしばしば見ることだが家族にさえ一定の病状は隠蔽

されていることも多く、周囲はまさか自殺にいたると思わなかったという事例がむしろ多数であろう。本件の場合でそうだった様に同僚が自殺の危険を感知し得なかったことはそれが常態に近いだろう。

あるいは、判決の力点はそもそもまれな出来事だから予測できないという点におかれていたのではなく、再教育はうつ病に比べて一般的に自殺のリスク因子とはいえないということに眼目があったのかもしれないが、この職場では、再教育をめぐる既に不適應を起こして精神科医療を受けたものが発生していたのであり、この事例の場合の再教育ひいてはそれを取り巻く特異な職場風土という状況自体がリスク因子ともみられうる。さらにうつ病であっても自殺しないものが一般的にむしろ多数であるのであるから、うつ病というリスク因子を前方視的予見可能性に結び付けて考えることは、やはり必ずしも正当とはいえないであろう。

こうして仮に前方視的な予見可能性がないことをもって労災を認定しないということになればいかなる労災認定もほとんど不可能といわねばならない。

ただし後方視的にいえばかなりの確率で自殺既遂者には精神疾患が認められる。つまり労災認定においては、いわゆる前方視的予測が求められているのではないと考えるべきであり、本判決が労災補償について相当因果関係(予見可能性)の論理を適用するべきと考えているとすればそれがむしろ失当であると考えられる。

労災補償は、厳密な相当因果関係の立証を求めることが被害者の窮状の救済にむしろ背馳することもある。とくに自殺のようにまれな事象として予見可能性が乏しいが放置できないような悲惨なものを救済するためには、保険制度を用いて迅速な事後的救済を行うことはむしろ合理的ではないだろうか。

5 予見可能性観点と介入可能性観点

以上見てきたように、自殺と精神障害と労災認定をめぐる問題を相当因果関係（予見可能性）の観点すなわち前方視的観点から論じると困難が生ずるが、その構造の一旦は次のように整理することが出来るだろう。⁽⁶⁾ すなわち、第一に、一般人口のなかで精神障害は珍しくない比率で見られる。第2に精神障害は、自殺に対してリスクファクターである。第3に、精神障害というリスクファクターを持つものが、実際に自殺既遂にいたる場合はまれである。第4に、一方自殺が既遂された場合にはその相当部分が精神障害に罹患している。第5に精神障害の発症ないし増悪に労働環境での出来事がなにかぶんか関連するということである。

ところで、プラグマティックな自殺予防を考えればどうなるであろうか。これについて高橋が報告しているところによれば、新潟県のある自治体では、⁽⁷⁾ 高齢者自身に自己評価うつ病尺度を用いてスクリーニングさせたいうで、うつ病の可能性が高いものを精神科医が診断面接で選抜したのちに、非精神科医である診療所医師と保健婦によるフォローアップを行うといった比較的導入の容易な介入手段で、従来の年間10万対436あった老人自殺率を123.1まで著減できたという。高齢であることは自殺のリスクファクターなのであるがもちろんのこと高齢者の中での自殺のベースレートは低い。従って自殺の文字通りの予見は難しいが、自殺の予見を前提せずとも自殺を減らす介入は可能であることがわかる。⁽⁸⁾

自治体のみならず職場でもうつ病に関する啓発活動、その際に保健師や産業医（非精神科医）が窓口となって介入する重要性も指摘されている。⁽⁹⁾ こうした比較的容易な介入手段実施を使用者側の責任として捉えることは実際的にも大きな意義を有していよう。

また、予見可能性という視角より介入可能性とでも言うべき視角が適する問題としては、自殺のみならず、たとえば精神障害者による触法行為も上げ

られよう。

6 職場における心理的負荷評価表の問題点

さて、職場風土は労働精神衛生に影響を与える因子であることは知られているが、自験例にたちかえって考えてみるに、再教育と特異な職場風土の評価の問題が浮かび上がる。本件の発生以前から年余にわたって再教育をめぐる労使の紛争が継続しており、再教育が特定組合員に多く行われるいじめに類する不当労働行為として訴訟にまで持ち来たらされていた。

現在精神障害の労災認定は「心理的負荷による精神障害の業務上外の判断指針」(厚生労働省)によって行われており、当該精神疾患の発症前6ヶ月の期間中に、この指針に含まれる別表が上げるストレス要因について評価する。しかしながら、この別表では、職場風土といった慢性的持続的な、対人的要素をはらんだ、ストレス要因を評価するようにはなっていない。

筆者はほかにも特異な上司の下での職場風土が問題となった労災(自殺)事例を経験しているが、この職場風土の問題は事例を集積し検討を加える必要があるだろう。

まとめ

以上、労災・自殺に関する自験例と近年の精神医学的知見を素材として考察を行った。第一に、労災認定において、「病理性(精神疾患)なき自殺」の判断は慎重であるべきであることを指摘した。第2に相当因果関係(予見可能性)の観点、自殺のようにまれな事象については適用しがたく、介入可能性の観点が重要であることを述べた。第3に労災認定における精神障害と自殺の関連における職場風土に関する検討が必要であることを論じた。

- (1) 厚生労働省 新聞発表。以下のホームページから入手可能。

<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/06/h0610-4c.html>

[#2](http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/05/h0531-1.html)

本学会発表後に平成17年度までのデータが発表されたのでその分を表1に加筆している。

- (2) 飛鳥井望：自殺の危険因子としての精神障害：精神経誌1994：415-443p
- (3) 張賢徳：自殺研究における多数例研究の意義：精神医学：1996：」477-484p
- (4) 飛鳥井望：自殺の危険因子としての精神障害：精神経誌1994：415-443p
- (5) 中村道彦ら：自殺の予防：臨床精神医学講座 s3 巻：2000：387-403p
- (6) ここで指摘した構造の記述中、「自殺（の既遂）」を「触法行為」と読み替え、第4に以下の記述中、「その相当部分」を「ある一定の事例群」とし、第5の労働環境を生活環境と置き換えれば、いわゆる触法精神障害者に関する議論の錯綜を理解する図式が得られる。
- (7) 高橋邦明ら：新潟県東頸城郡松之山町における老人自殺予防活動－老年期うつ病を中心に：精神経誌：1998：469-485p
- (8) うつ病による自殺防止と同じく、精神障害による触法行為の場合にも、そのまれさから予見は不可能であるにも関わらず、比較的簡単な介入によって有害事象を減らせる場合はありうる。たとえば精神科救急システムへのアクセスの向上。
- (9) 西島英利監修：自殺予防マニュアル一般医療機関におけるうつ状態うつ病の早期発見とその対応：日本医師会：明石書店：2004

研究

と
報告

前頭葉機能に関する行動評価尺度 Frontal Systems Behavior Scale 日本語版の標準化と信頼性, 妥当性の検討*

吉住美保**

上田敬太***

大東祥孝**

村井俊哉***

抄録

精神医学 49:137-142 2007

前頭葉機能に関する行動評価スケールは数少なく, 日本語版として標準化されたものは存在しなかった。本研究では, 米国で作成された Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) の日本語版を作成し, その信頼性・妥当性を検討した。健常者 528 名を対象に配布・回収し解析した結果, 下位尺度得点のいずれかに年齢・性・教育年数が影響したため, 原版同様に分類した標準化表を作成した。また, 再検査信頼性はおおむね良好であった。さらに外傷性前頭葉損傷患者群 10 名について健常群と比較したところ, 自己評価版, 家族評価版とも全下位尺度で有意な差を認めた。日本語版 FrSBe は前頭葉機能に関する行動評価尺度として有用と考える。

Key words

Frontal lobe, Apathy, Disinhibition, Executive dysfunction, Questionnaire, Frontal systems behavior scale

背景

頭部外傷などによる前頭葉損傷後には, さまざまな行動変化が生じることが知られる。Har-

low¹⁰⁾ により著名な古典的症例 Phineas Gage が報告されてから, 研究者により前頭葉損傷に伴うさまざまな行動変化が記載されるようになった¹³⁾。前頭葉損傷によるこれらの行動変化は一括して前頭葉症候群 frontal lobe syndrome とみなされることもあるが, 近年ではむしろ, 個別の行動変化が前頭葉内のそれぞれ異なる領域の損傷と関連して出現するという考えが主流になっている。Cummingら^{6,13)} は臨床的な行動変化と対応する 3 つの前頭葉皮質-皮質下神経回路のモデルを提唱した。すなわち背外側前頭前皮質・皮質下回路の障害で遂行機能障害, 眼窩前頭皮質の外側部・皮質下回路の障害で脱抑制¹³⁾, 前部帯状回・皮質下回路の障害でアパシー^{1,7,14)}が生ずると提唱されている。

以上のような Cummings⁶⁾ の仮説に従って Graceら⁸⁾ は, Frontal Lobe Personality Scale

2006年6月13日受稿, 2006年10月20日受理

* Reliability, Validity, and Standardization of the Japanese Version of the Frontal Systems Behavior Scale

** 京都大学大学院人間・環境学研究科 共生人間学専攻認知行動科学講座認知科学分野認知機能障害論(〒606-8501 京都市左京区吉田本町), YOSHIZUMI Miho, OHIGASHI Yoshitaka: Course of Cognitive and Behavioral Science, Department of Human Coexistence, Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University, Kyoto, Japan

*** 京都大学大学院医学研究科脳病態生理学精神医学教室, UEDA Keita, MURAI Toshiya: Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University

(FLOPS)を作成した。FLOPSでは下位尺度をアパシー・脱抑制・遂行機能障害に分類し、発症前・発症後のそれぞれにおいて、これらの3つの行動特性が過去2週間にどのくらいの頻度でみられたかを5段階で評価するようになっている。質問紙には同じ内容の自己評価版、家族評価版、スタッフ評価版がある。質問は合計46項目で、アパシー14項目、脱抑制15項目、遂行機能障害17項目を含み、各下位尺度の合計得点とそれらを合わせた総得点が算出できる。点数が高いほど異常の度合いが大きい。FLOPSの信頼性・妥当性^{8,16)}は確認されている。

ところがFLOPSの素点には、性・年齢・教育年数が影響することが示されたので⁸⁾、Graceはこれらの要因によって分類した群ごとに標準化表を作成し、これをFrSBeとして出版した。

したがって質問紙としての構成は、FLOPSとほぼ同じで、これに年齢(18~39歳/40~59歳/60歳以上)、性、教育年数(12年以下/13年以上でn関与)によって分類した計12群の標準化表が加わり、下位尺度ごとにT得点を算出できる。標準化表は基本的には偏差値表であり、平均のT得点が50、1SDが10となっている。T得点が高いほど症状の重症度が高くなる。原版では、T得点が65以上でなんらかの有意な前頭葉機能に関する行動障害を示すとされている。

FrSBeの信頼性については、健常群においても⁹⁾、また疾患群においても¹⁸⁾良好であることが示されている。妥当性については、FrSBeの因子妥当性¹⁷⁾、convergent validity¹⁵⁾、discriminant validity^{3,16)}が確認されている。したがって、今のところ、前頭葉機能に関する行動評価をこのような3つの下位尺度に分類することは、解剖学的部位との関連はともかくとしても、症状(行動)評価としては有用であると考えられる。

FrSBeの有用性については、他の5種類の前頭葉検査と比較を行った結果、信頼性・妥当性が確認されている点、症状の評価に自己評価だけでなく第三者の視点を入れることができる点、評価に熟練した評価者を必要としない点、疾患の前後

で症状を評価でき、また症状に変化があった場合にも繰り返し施行することができる点などで、優れていることが示されている^{12,17,18)}。FrSBeと前頭葉機能検査との関連については、統合失調症患者131名を対象としFrSBeの他者評価版を用いたVelliganら¹⁸⁾の報告では、Trail Making Test PartBの所要時間が3下位尺度得点のすべてと正の相関が、語流暢性課題の成績がアパシー・遂行機能障害下位尺度得点と負の相関が報告されている。また、多発性硬化症患者26名を対象としたChiaravallotiとDeLuca⁴⁾の研究では、Wisconsin Card Sorting Testの保続性エラー数が、他者評価版のすべての下位尺度得点、および自己評価版のアパシー・遂行機能障害下位尺度得点との間に正の相関が報告されている。

このように、FrSBeは前頭葉機能に関する行動評価尺度として、症状把握に役立つ、手軽に利用し得るスクリーニングとして簡便かつ有用な手段と考えられる。

FrSBeは18歳以上を対象とした成人向けの尺度である。対象とする疾患は、神経外科学的疾患、認知症、神経学的疾患、頭部外傷、前頭葉症状を呈する精神科疾患、注意欠陥/多動症などであり、前頭葉そのものの損傷以外にも前頭葉皮質・皮質下神経回路の障害のかかわる疾患であれば使用し得る。

FrSBeをわが国で活用できるようにすることがぜひとも必要である。そこで本研究ではFrSBeの日本語版を作成の上標準化し、その妥当性、信頼性を検証することを目的とした。

方法

1. 研究対象

健常被験者528名(表)および、前頭葉症状を示す頭部外傷患者10名(男性8名、女性2名、全員頭部外傷によりほぼ前頭葉に局限した損傷を認める患者)を対象とした。健常被験者については、複数の教育機関や複数の企業に局限して研究への協力を依頼し、質問紙の配布・回収を行った。患者群については、京都大学医学部附属病院におい

表 健常対象群

年齢	教育年数	男性	女性
18~39 歳	12 年以下	38	132
	13 年以上	63	61
40~59 歳	12 年以下	24	59
	13 年以上	37	26
60 歳~	12 年以下	30	37
	13 年以上	17	4
合計		209	319

健常被験者を年齢・性・教育年数の 12 群により分類する。

て医師である共同研究者が直接面談を行ったうえで、研究内容に対する同意能力を確認のうえ、質問紙の配布・回収を行った。研究への同意は質問紙の提出をもってこれに代えた。

2. 研究方法

まず、FrSBe 原版の著作権を持つ責任者に本研究の趣旨を伝え、FrSBe 日本語版開発の許可を得て原版を日本語に翻訳し、最初の日本語版を作成した。次に、その日本語訳を、医療従事者でない専門の翻訳家に、原本を参照せず英訳 (back-translation) してもらった。そして、その英文が原版の項目と内容的に等価であることを、FrSBe の原著者らに確認し、了承を得た。このようにして作成した日本語版の質問紙を配布・回収した。全対象者の FrSBe 得点から年齢、性、教育年数により分けた計 12 群の T 得点への換算表を作成した。信頼性については、健常被験者 32 名 (女性 18 名、男性 14 名) に対し、約 3 か月の間隔を置いて、再テスト信頼性の検討を行った。妥当性については、先に作成した換算表を利用して症状の重症度を評価した。

本研究は、京都大学大学院医学研究科・医学部の倫理委員会の承認を得て行った。

結果と考察

1. 年齢・性・教育年数の影響

自己および家族評価版の下位尺度得点、総得点に対して、有意な主効果・交互作用の認められたものについてのみ結果を記載する。

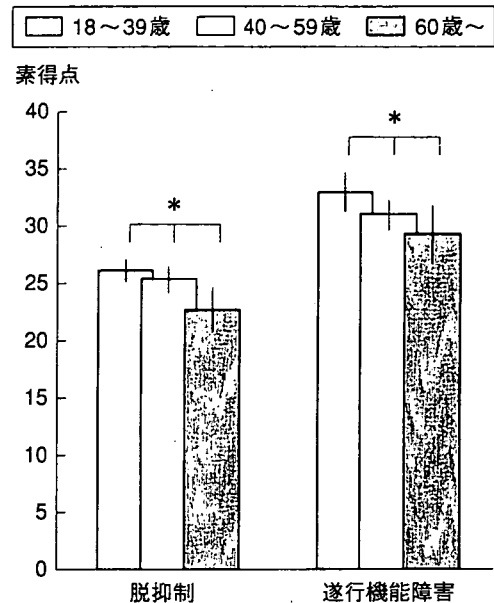


図 1 年齢による自己評価下位尺度得点の傾向
脱抑制、遂行機能障害について年齢の主効果が有意であった (* $p < 0.05$)。

1) 自己評価版

自己評価版の各下位尺度得点、総得点を従属変数として年齢・性・教育年数の 3 要因分散分析を行ったところ、脱抑制、遂行機能障害、総得点について年齢の主効果が認められた。すなわち、年齢が高くなるにつれ自己評価が良くなる傾向が認められた (図 1)。

2) 家族評価版

家族評価版の各下位尺度得点、総得点を従属変数として年齢・性・教育年数の 3 要因分散分析を行ったところ、脱抑制、遂行機能障害、総得点について性の主効果を認めた。また、すべての下位尺度について教育年数の主効果を認めた。すなわち、対象が女性のほうが男性よりも脱抑制、遂行機能障害、総得点において評定値が低くなることが示された (図 2)。教育年数が長いほうが、全下位尺度において家族による評定値が低くなることが示された (図 3)。さらに、遂行機能障害、総得点に対して、年齢と教育年数の交互作用を認めた ($p < 0.05$)。Scheffé の補正による事後検定では、60 歳以上では、教育年数が高い群では低い群に比し、遂行機能障害の評定値と総得点が低くなった ($p < 0.05$)。

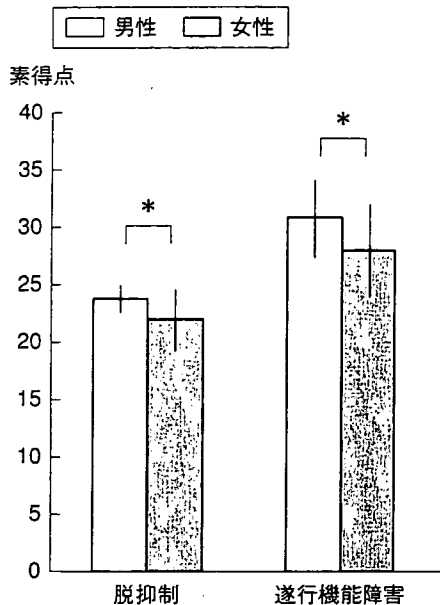


図2 家族評価の脱抑制, 遂行機能障害に対する性の主効果
女性のほうが男性よりも脱抑制, 遂行機能障害において評定値が低くなることが示された(* $p < 0.05$)。

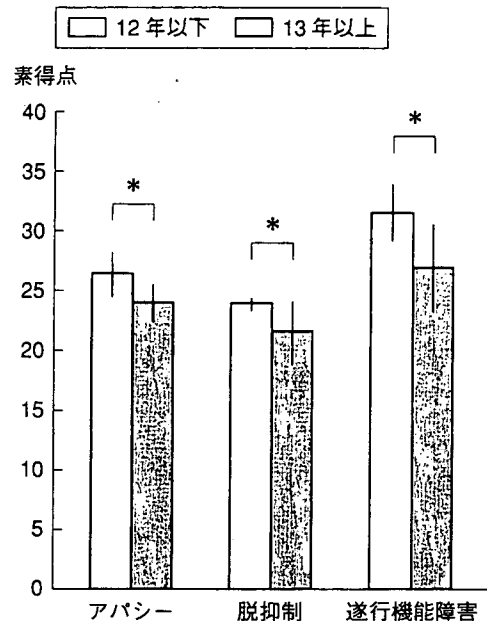


図3 家族評価における教育年数の主効果
教育年数が長いほうが, 家族による評定値が低くなることが示された(* $p < 0.05$)。

3) まとめ

以上より, 自己評価版あるいは家族評価版のいずれかに対して, 年齢・性・教育年数のすべての要因が, いずれかの下位尺度得点に影響を与えることが示された。このことから, 原版どおり3つの要因によって12群に分類したT得点への換算表を作成することが妥当であると考えた。

原版 FrSBe についても回帰分析を用いた検討で, 家族評価版と自己評価版ともに, 年齢・性・教育年数が FrSBe の総得点および3下位尺度得点に影響することが示されており⁹⁾, 今回の我々の結果とおおむね一致していると考えられる。

2. 信頼性

1) 信頼性

再検査を施行した32名に対して, 回収したデータを Cronbach の α 係数を用いて FrSBe の再検査信頼性を確認したが, 自己および家族評価版の各下位尺度と総得点の α 値が 0.72~0.88 となり, 日本語版 FrSBe のいずれの下位尺度においても再テスト信頼性は良好と考える。

2) Corrected item total scale correlation

日本語版 FrSBe の自己評価版および家族評価

版における corrected item total scale correlation (一般に 0.2~0.6 の幅で有用)⁵⁾ が 0.2 以下となった項目は家族評価版では項目 38 (性的な事柄に対する関心を問う質問), 39 (容装に関する質問), 自己評価版では項目 38 であった。原版同様にこれらの項目を削除せず 46 項目を採用した。項目 38 に関しては, 自己評価版と家族評価版の双方で負の相関を示したため, 日本語版には, この点を注釈として記しておく必要があると考える。また, 項目 38 は質問の答えにくさとして問題があったため, このような結果になったと考えられるが, 臨床症状としてはよく報告される症状でもあり, 削除はしなかった。

3) Mean inter-item correlations

原版では, 自己評価版と家族評価版双方の全項目と下位尺度別の項目の mean inter-item correlations が 0.15~0.29 の幅にあり, おおよそ 0.2 になったことから, それぞれの項目が適度に独立していると述べている⁹⁾。日本語版では mean inter-item correlations が 0.14~0.39 の幅にあり, 原版同様に, それぞれの項目が適度に独立していると言える。このことから項目数としても,

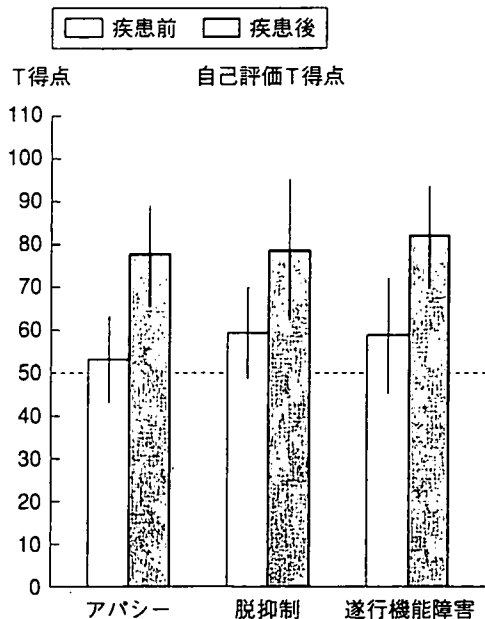


図4 損傷群における損傷の前後での自己評価 T 得点
損傷後では健常群との間で各下位尺度得点に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

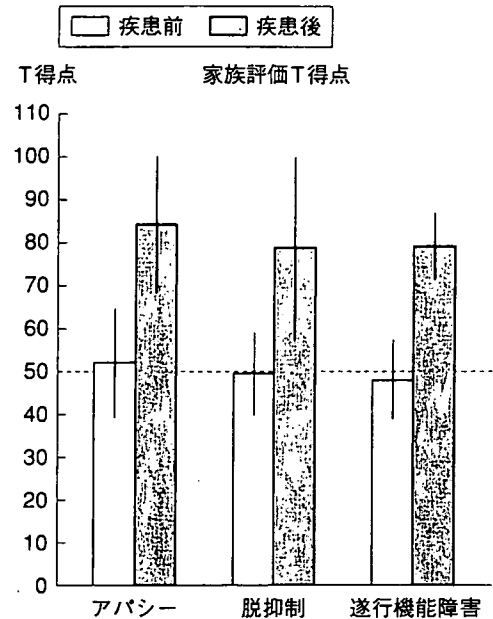


図5 損傷群における損傷の前後での家族評価 T 得点
損傷後では健常群との間で各下位尺度得点に有意な差が認められた ($p < 0.05$)。

46項目が妥当な数であると考えられる。

3. 妥当性

1) 前頭葉損傷患者群での検討

前頭葉損傷患者群 10 例を対象にした予備的検討では、損傷後では健常群との間で各下位尺度得点に有意な差が認められた(図4, 5) ($p < 0.05$)。したがって FrSBe 日本語版は前頭葉機能に関する行動評価尺度として有用であることが示された。

2) 3つの下位尺度の因子妥当性

健常群における各下位尺度間の相関については、自己および家族評価版双方において、アパシーと遂行機能障害、アパシーと脱抑制、脱抑制と遂行機能障害の間に有意な相関(自己評価版では Pearson の相関係数 0.72, 0.59, 0.75, 家族評価版では 0.72, 0.58, 0.80)を認めた。疾患群を扱った原版の研究でも、3つの因子の間にそれぞれ有意な相関(アパシーと遂行機能障害 $r = 0.43$, アパシーと脱抑制 $r = 0.22$, 脱抑制と遂行機能障害 $r = 0.43$)が認められており¹⁷⁾, 3つの下位尺度は、完全に独立したものとは言えない可能性もある。したがって前頭葉が関係するとされるこの3つの行動特性の独立性については、引き続き検討

が必要である。

4. FrSBe のいくつかの問題と今後の課題

1) 下位尺度と病変との対応

上田らの報告(2005. 日本生物学的精神医学会)した前頭葉損傷患者のうち6名では、損傷部位が眼窩前頭皮質に局限していたが、FrSBe では脱抑制だけではなく、アパシーや遂行機能障害も強く認められた。眼窩前頭皮質損傷に鋭敏とされる Iowa Gambling Task²⁾の成績と FrSBe による脱抑制の T 得点, Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS; 遂行機能障害症候群行動評価法)¹⁹⁾と FrSBe による遂行機能障害の T 得点との間に有意な相関は認められなかった。先行研究においても病変部位ごとに症例群を分類し、FrSBe を適用した報告はなく、今後症例数を増やして、下位尺度と病変との関係について検討していく必要がある。

2) 本研究の限界

サンプルの抽出は無作為抽出ではないので、年齢・性・教育年数以外のさまざまな要因の影響については検討できていない。たとえば、認知障害の問題となるような場合には、認知機能などを統制したコントロール群のデータを用いることが望

ましい場合もある。

結論

原版を基に日本語版 FrSBe(自己評価版, 家族評価版)を作成した。下位尺度のいずれかにおいて, 年齢・性・教育年数との関連が認められたので, 原版同様3要因に分けて, T 得点表を作成した。再検査信頼性はおおむね良好であった。临床上社会行動障害を示す前頭葉損傷患者群における予備的検討では, 健常群との間で, 各下位尺度得点に有意な差が認められた。日本語版 FrSBe は, 前頭葉機能に関する行動評価尺度として有用である。解剖学的部位との関連, および3つの下位尺度が独立した前頭葉機能を反映するかについては, 現時点では臨床経験を基にした1つの仮説としてとらえておくべきであろうが, そういった仮説についてのさらなる研究を今後検証していくうえでも, 日本語版 FrSBe は今後の, 前頭葉機能の詳しい解明のための大きな一助になることは否定できないと考えられる。

文献

- 1) Barris RW, Schuman HR: Bilateral anterior cingulate gyrus lesions: Syndrome of the anterior cingulate gyri. *Neurology* 3: 44-52, 1953
- 2) Bechara A, Damasio AR, Damasio H, et al: Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50: 7-15, 1994
- 3) Boyle PA, Grace J, Zawacki TM, et al: Frontal behavior in neurodegenerative and acute neurological disorders. Manuscript submitted for publication. 2001
- 4) Chiaravalloti ND, DeLuca J: Assessing the behavioral consequences of multiple sclerosis: An application of the Frontal Systems Behavior Scale(FrSBe). *Cogn Behav Neurol* 16: 54-67, 2003
- 5) Cronbach LJ: Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 16: 297-334, 1951
- 6) Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 50: 873-880, 1993
- 7) Fesenmeier JT, Kuzniecky R, Garcia JH: Akinetic mutism caused by bilateral anterior cerebral tuberculous obliterative arteritis. *Neurology* 40: 1005-1006, 1990
- 8) Grace J, Stout JC, Malloy PF: Assessing frontal lobe behavioral syndromes with the Frontal Lobe Personality Scale. *Assessment* 6: 269-284, 1999
- 9) Grace J, Malloy PF: Frontal Systems Behavior Scale professional manual. Psychological assessment resources Inc, Florida, 2001
- 10) Harlow J: Passage of an iron bar through the head. *Boston Med Sur J* 39: 389-393, 1848
- 11) Logue V, Durward M, Pratt RTC, et al: The quality of survival after an anterior cerebral aneurysm. *Br J Psychiatry* 114: 137-160, 1968
- 12) Malloy PF, Grace J: A review of rating scales for measuring behavior change due to frontal systems damage. *Cogn Behav Neurol* 18: 18-27, 2005
- 13) Mega MS, Cummings JL: Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 6: 358-370, 1994
- 14) Nielsen JM, Jacobs LL: Bilateral lesions of the anterior cingulate gyri. *Bull Los Angel Neuro Soc* 16: 231-234, 1951
- 15) Norton LE, Malloy PF, Salloway S: The impact of behavioral symptoms on activities of daily living in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 9: 41-48, 2001
- 16) Paulsen JS, Stout JC, DeLaPena J, et al: Frontal behavioral syndromes in cortical and subcortical dementia. *Assessment* 3: 327-337, 1996
- 17) Stout JC, Ready RE, Grace J, et al: Factor analysis of the Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe). *Assessment* 10: 79-85, 2003
- 18) Velligan DI, Ritch JL, Sui D, et al: Frontal Systems Behavior Scale in schizophrenia: Relationships with psychiatric symptomatology, cognition and adaptive function. *Psychiatry Res* 113: 227-236, 2002
- 19) Wilson BA, Alderman N, Burgess P, et al: Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Thames Valley Test Company, Bury, 1996

Anterior cingulate pathology and social cognition in schizophrenia: A study of gray matter, white matter and sulcal morphometry

Hironobu Fujiwara,^{a,*} Kazuyuki Hirao,^a Chihiro Namiki,^a Makiko Yamada,^a Mitsuaki Shimizu,^a Hidenao Fukuyama,^b Takuji Hayashi,^a and Toshiya Murai^a

^aDepartment of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

^bHuman Brain Research Center, Graduate School of Medicine, Kyoto University, 54 Kawara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan

Received 13 December 2006; revised 26 March 2007; accepted 27 March 2007

Available online 25 April 2007

The anterior cingulate gyrus (ACG) is a critical structure for social cognitive processing; the pathology of this structure might be a major source of social dysfunction in schizophrenia. Multiple structural abnormalities of the ACG have been demonstrated in schizophrenia including changes in gray matter volume, white matter microstructures and macroscopic sulcal morphology. However, the interrelationships among these different abnormalities have not been investigated. Thus, the relationship between structural abnormalities in the ACG and social cognition in schizophrenia remains to be elucidated. Magnetic resonance imaging data were acquired at 3.0 T from 26 schizophrenic patients and 20 healthy participants. We performed anterior cingulate cortex (ACC) volumetry, evaluated diffusion tensor imaging of the anterior cingulum, analyzed paracingulate/cingulate sulcus (PCS/CS) morphology and investigated the interrelationships among these measures. We also investigated the association between ACG structural abnormalities and psychopathology, and the social cognition ability of schizophrenic patients as estimated by emotion attribution tasks. Compared with healthy subjects, schizophrenic patients exhibited reduced ACC volume, decreased fractional anisotropy in the anterior cingulum bilaterally and a poorly developed PCS/CS in the left hemisphere. No interrelationship was identified among these measures in the schizophrenic group. Schizophrenic patients performed poorly on emotion attribution tasks. Importantly, clinical symptoms and performance on emotion attribution subtasks were associated with ACC volumes and left PCS/CS variation in different ways. These results suggested that pathology of the ACC, anterior cingulum and PCS/CS is, at least partially, independent and has differential impacts on psychopathology and social cognitive impairment in schizophrenia.

© 2007 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Schizophrenia; Social cognition; Anterior cingulate gyrus; Gray/White matter; Sulcal morphology

Introduction

The anterior cingulate gyrus (ACG) is a pivotal component of brain networks directing affective and cognitive functions. As part of the rostral limbic system, the ACG modulates internal emotional responses. Cognitively, the ACG is considered to be an integral component of a variety of executive functions, as well as an essential component of social cognition or mentalizing (Kopelman et al., 2005).

In recent studies of schizophrenia, in addition to the functional abnormalities of the ACG (Carter et al., 1997, 2001; Dolan et al., 1995; Haznedar et al., 2004; Mulert et al., 2001; Yücel et al., 2002a; Tamminga et al., 1992; Liddle et al., 1992), structural abnormalities in this brain region have begun to be demonstrated (Kopelman et al., 2005; Szeszko et al., 2000; Suzuki et al., 2002; Yamasue et al., 2004; Sun et al., 2003; Kubicki et al., 2003; Wang et al., 2004). Some studies have shown bilateral gray matter (GM) volume reductions in the ACG of patients with schizophrenia (Suzuki et al., 2002; Yamasue et al., 2004), although the results are not unanimous (Kopelman et al., 2005; Noga et al., 1995; Ohnuma et al., 1997).

Studies using diffusion tensor imaging (DTI), a relatively new imaging modality, have allowed new insights into the pathophysiology of schizophrenia, particularly with respect to putative changes in cortico-cortical connectivity (Kanaan et al., 2005). The anterior part of the cingulum is the white matter (WM) tract that underlies the anterior cingulate cortex (ACC), connecting the cingulate cortex with multiple brain regions such as premotor and prefrontal regions, other association cortices, the thalamus and medial temporal structures including the presubiculum and parahippocampal gyrus (Mufson and Pandya, 1984). Several researchers have reported decreased fractional anisotropy (FA) in the anterior cingulum in patients with schizophrenia (Sun et al., 2003; Kubicki et al., 2003; Wang et al., 2004).

Another unique measurement of ACG pathology in schizophrenia has been reported by Yücel et al. (Yücel et al., 2002b, 2003). They examined the sulcal–gyral morphology of the ACG,

* Corresponding author. Fax: +81 75 751 3246.

E-mail address: fwiz3668@kuhp.kyoto-u.ac.jp (H. Fujiwara).

Available online on ScienceDirect (www.sciencedirect.com).

focusing on the presence or absence of a paracingulate sulcus (PCS) and the continuity of the cingulate sulcus (CS). They found that schizophrenic patients were less likely to manifest a well-developed PCS/CS in the left hemisphere, resulting in a lack of ‘normal’ leftward asymmetry.

Despite the accumulating evidence of ACG abnormalities in schizophrenia, no studies have investigated the abovementioned morphological measures together; thus, it remains to be elucidated whether these ACG morphological abnormalities are associated with each other and reflect a common underlying pathological process, or whether they reflect differential pathology of schizophrenia. According to the “tension-based theory” (Van Essen, 1997), tension in the white matter during early brain development could determine regional sulcal/gyral patterns. When regional cortical areas were defined using specific sulci/gyri as internal markers, sulcal/gyral patterns were seen to affect the cortical volumes measured (Paus et al., 1996; Fornito et al., 2006a). Thus, it is possible that the abovementioned three morphological abnormalities develop concurrently in schizophrenia subjects if the early process of basic morphogenesis of the sulcal/gyral pattern is disrupted. However, pathological processes much later in development are also involved in schizophrenia pathology. For example, regional gray matter volume reduction is known to proceed much later, typically after the onset of the disease, in schizophrenia (Lieberman et al., 2001). Thus, an alternative possibility is that these three morphological abnormalities develop in different phases of the brain development, and the impact of the underlying pathological process for each morphological abnormality would differ from patient to patient.

Another under-investigated issue regarding abnormalities of the ACG in schizophrenia is its impact on the cognition and behavior of patients. Together with the amygdala and the superior temporal sulcus, and the medial frontal cortices adjacent to ACG (including the paracingulate cortex), the ACG is one of the putative neural structures underpinning social cognition, which includes the theory of mind, namely the ability to attribute mental status to others, and empathy, the ability to infer emotional experiences (Brunet et al., 2000). Such abilities have repeatedly been reported to be impaired in schizophrenia (Brune, 2005; Frith, 2004; Doody et al., 1998); thus one could suspect that ACG pathology underlies poor social cognition in schizophrenia. Thus, in the current study, we conducted a detailed investigation of the association between ACG pathology visualized by multiple morphological measures and social cognitive impairment and psychopathology in schizophrenia. We investigated the gray matter volume of the ACC, the white matter FA of the anterior cingulum and the macroscopic sulcal morphology of the ACG in patients with schizophrenia and examined their interrelationships as well as their relationships with emotion attribution tasks, which involve various levels of social cognitive abilities. Our specific hypotheses were: (a) that patients with schizophrenia would have a smaller ACC volume, decreased FA in the anterior cingulum, bilaterally, and a less-developed PCS in the left hemisphere, resulting in a lack of the ‘normal’ leftward asymmetry; (b) that these different morphological measures would be associated with each other within each hemisphere; (c) that patients with schizophrenia would show poor performance in emotion attribution tasks; and (d) there would be an association between the brain structural abnormalities in the ACG and social cognition in schizophrenia. Hypothesis (c) was already demonstrated in our previous study (Yamada et al., 2007); this study aims to confirm that result with a larger population.

Methods

Participants

The schizophrenia group comprised 26 patients (13 men and 13 women), referred to the Psychiatric Department of Kyoto University, who met the criteria for schizophrenia, as assessed by structural clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-P, Version 2.0). Thirteen subjects were diagnosed as having the paranoid subtype of schizophrenia, eight as having the disorganized subtype, one as having the catatonic subtype, three as having schizophreniform disorder and one as having schizoaffective disorder. All patients were receiving antipsychotic medication, and the haloperidol equivalents of current medication dosages were calculated according to Inagaki (2004). The “dose year” formula (Miller et al., 1995) was used to measure cumulative neuroleptic exposure. Exposure was calculated over time and weighted for dose (in haloperidol equivalents). Exposure ranged from 0.5 to 109.4 “dose years”. All patients were physically healthy at the time of scanning and psychological tests. None had a history of head trauma, neurological illness, serious medical or surgical illness or substance abuse. The comparison group consisted of 20 healthy individuals (10 men and 10 women) who matched the schizophrenia group for age and education level. None of them had history of neurologic or psychiatric illness. The structural clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders-Nonpatient Edition (SCID-NP, Version 2.0) was used to assess the presence or absence of DSM-IV Axis I disorders. Additionally, no patient had a family history of mental illness. After a complete description of the study to the subjects, written informed consent was obtained. This study was granted approval by the Committee on Medical Ethics of Kyoto University.

MRI acquisition

Image acquisition

All participants received MR scans using a 3.0-T whole body scanner equipped with a volume head-coil (Trio, Siemens, Erlangen, Germany). The scanning parameters for the three-dimensional magnetization-prepared, rapid-gradient echo (3D-MPRAGE) sequences were as follows: echo time (TE)=4.38 ms; repetition time (TR)=2000 ms; inversion time (TI)=990 ms; field of view (FOV)= $256 \times 256 \text{ mm}^2$; resolution= $0.94 \times 0.94 \times 1.0 \text{ mm}^3$; 208 axial slices of 1.0 mm thickness. To increase the signal-to-noise (S/N) ratio, we scanned all subjects three times and made average images from these three images using statistical parametric mapping 2 (SPM2) software (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Diffusion-weighted sequences were acquired using the single-shot echo-planar imaging (EPI) technique. The parameters of DTI were as follows: TE=79 ms, TR=5200 ms, matrix= 128×128 , FOV= $220 \times 220 \text{ mm}^2$ (nominal resolution 1.7188 mm), 40 continuous axial slices of 3.0 mm thickness, 12 axis motion probing gradient, b value= 700 s/mm^2 . The acquisition time per data set was approximately 100 s. To enhance the S/N ratio, imaging was repeated four times.

ACC volumetry

The averaged 3D-MPRAGE images were realigned parallel to the anterior–posterior commissure line and analyzed using MRIcro software (Nottingham, UK). MRIcro permits the manual tracing of regions-of-interests (ROIs) and gives an automatic estimate of their volumes. Tracing of the anterior cingulate gyrus (ACG) was done