

a. MRI

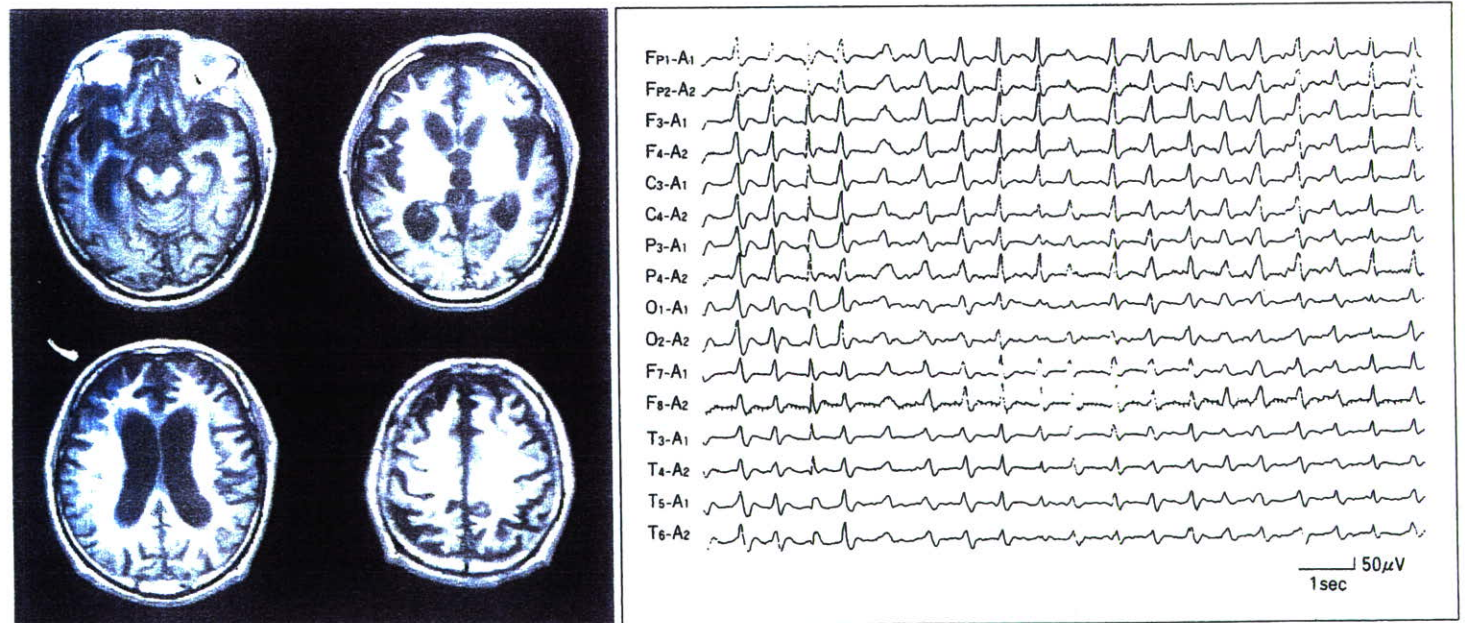
b. SPECT

図7 ● 進行性核上性麻痺 (PSP) (63歳, 女性)

MMSE 7. 歩行時の転倒, 性格変化, 痴呆, パーキンソニズム, 垂直眼球運動障害, 頸部後屈, 仮性球麻痺.

a: MRIでは, 前頭葉の萎縮と中脳の萎縮がみられる.

b: SPECTでは前頭葉血流低下がみられる.



a. MRI

b. 脳波

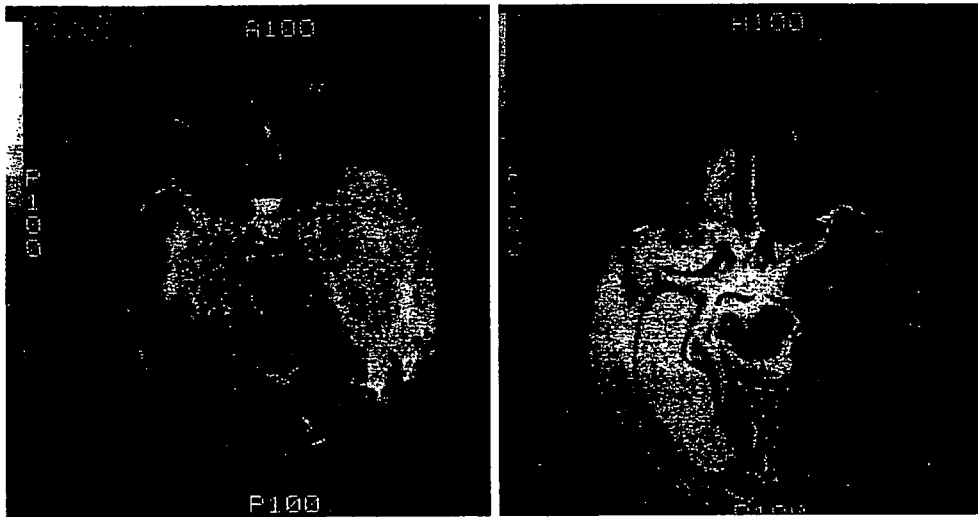
図8 ● Creutzfeldt-Jakob病 (CJD) (50歳, 男性)

重度痴呆, ミオクローヌス, 筋緊張亢進などを認め, さらに失外套状態になった時点の画像. MRIでは著

明な脳萎縮を認め (a), 脳波上 PSD (周期性同期性放電) を認めた (b). 病理解剖で確定した.



図9 ● 脳腫瘍による痴呆のMRI画像 (84歳, 男性)
 両側後部白質に高信号域を認め, バタフライサイン陽性. グリオーマと考えられる. 痴呆以外, 頭痛や嘔吐もなく, 神経症状は認めず, 画像にて腫瘍が発見された.



a. 45歳, 女性

b. 51歳, 女性

図10 ● ヘルペス脳炎慢性期のMRI画像
 側頭葉や前頭葉眼窩面に高信号所見がみられる.

5の前頭側頭型痴呆では前頭・側頭の変化が特徴である。図6は脳血管性痴呆で、図7は進行性核上性麻痺である。図8にはCreutzfeldt-Jakob病のMRI所見と特徴的な脳波所見(周期性同期性放電)を示す。図9は脳腫瘍により痴呆症状を示した症例である。図10はヘルペス脳炎の慢性期で側頭葉病変が特徴である。図11,12は有機溶剤依存症であるが、白質病変や脳萎縮が生じる。

4 覚せい剤関連精神障害の画像所見

覚せい剤は大量投与または長期使用により統合失調症の陽性症状類似の精神病症状を発現させる。この精神病は、覚せい剤を中止しても少量の覚せい剤再使用や心理的・身体的ストレスによっても再燃し、さらに覚せい剤中止後も長期にわたり遷延持続するタイプもある。したがって、このような長期に遷延持続したり、薬物を使用せずに再燃した場合に

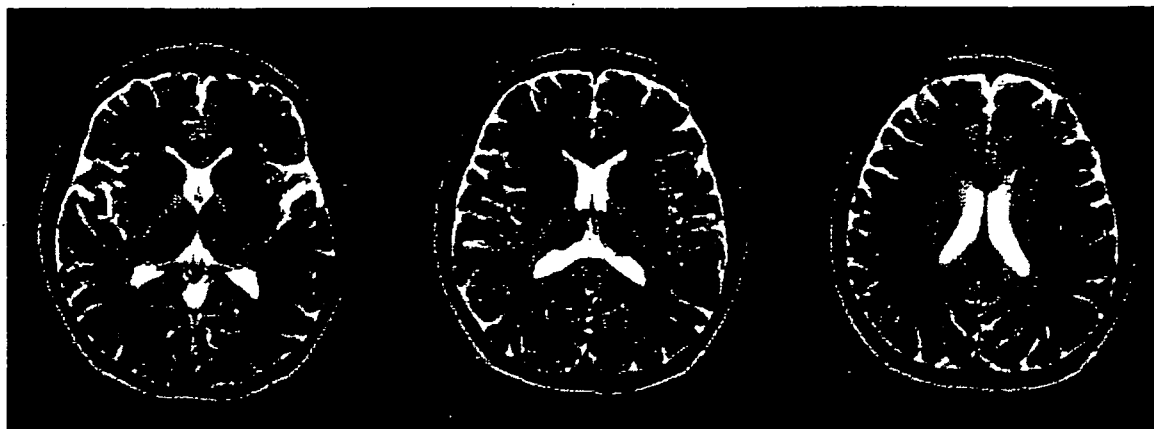


図 11 ● トルエン依存症例の MRI 画像 (19 歳, 女性)

13 歳から開始, 吸引歴 6 年で, 主として「純トロ」吸引していた。失調性歩行, 振戦, 構音障害, 複視などを認めた。

T2 画像で, 内包後脚, 脳室周囲白質に高信号域がみられる。

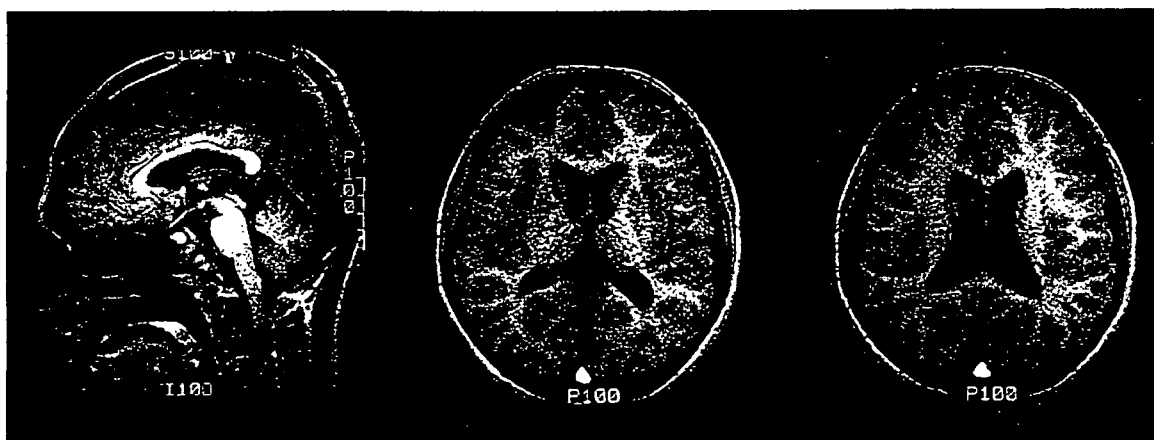


図 12 ● トルエン依存症例の MRI 画像 (22 歳, 男性)

13 歳から開始, 吸引歴 9 年で, 主としてシンナー乱用である。振戦, 構音障害, 幻視などを認めた。

T1 画像で, 大脳萎縮, 特に頭頂葉, 脳室拡大, 脳梁の非薄化を認める。

は統合失調症と鑑別が困難なことが多い。

わが国では戦後の第一次覚せい剤乱用期に覚せい剤精神病についての臨床研究がなされ, その後も臨床研究, 基礎研究ともに精力的になされてきたため, 精神科医の覚せい剤精神病への認識は高い。最近 ICD-10 において覚せい剤精神病の遷延持続型の診断が可能となった。しかし, 現実には欧米での薬物性精神病の概念はわが国とは異なっていて, 統合失調症患者の薬物乱用と考えられることが多く, この薬物乱用を伴う統合失調症患者では犯罪率が高く, 攻撃性も高く治療も困難で

あることが報告されている。したがって, 司法精神医療においては覚せい剤精神病を理解しておくことはきわめて重要である。ここでは, 覚せい剤関連精神障害における画像診断について述べる。

覚せい剤精神病を対象とした SPECT により, 覚せい剤精神病では脳の形態学的異常は顕著ではないが, 大脳皮質に多発性巣状血流欠損が生じ (図 13), その欠損は覚せい剤使用中断後も長期に持続することが報告されている³⁰⁾。この欠損はコカイン使用者でも認められるものである⁷⁾。この欠損は覚せい剤短

図 13 ● 覚せい剤使用者の MRI 画像と SPECT 画像 (20 歳, 男性)

6 か月間使用後, 7 か月間中断例。統合失調症にきわめて類似した幻覚妄想を呈していた。MRI では異常は認めないが (a), ^{123}I -IMP-SPECT により大脳皮質における脳血流の多発性巣状欠損を認めた (b)。

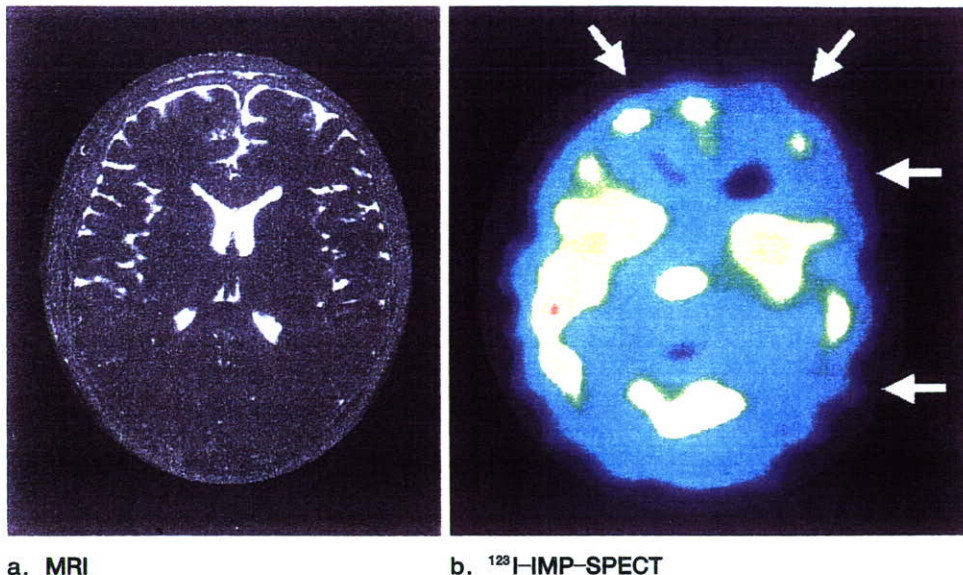
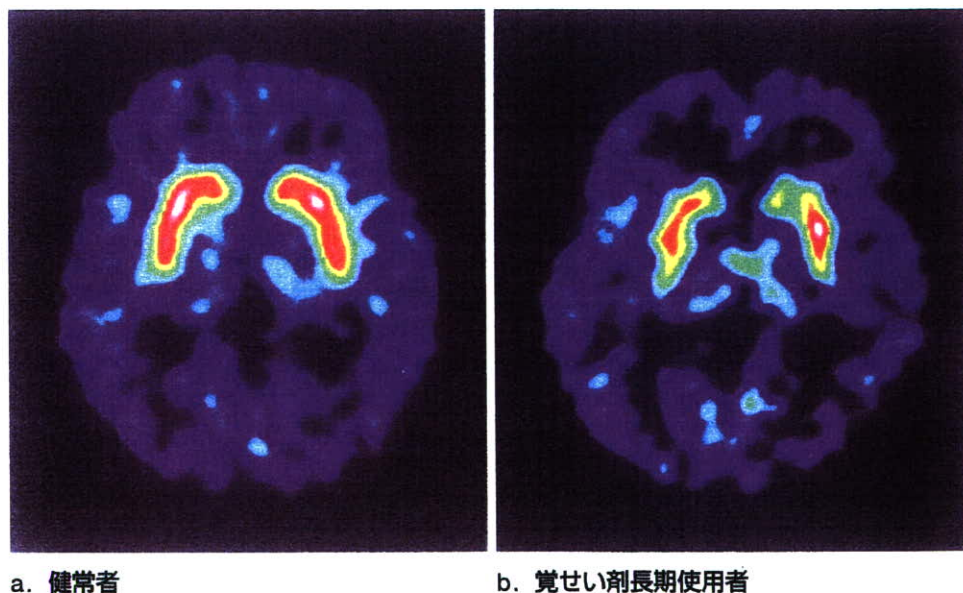


図 14 ● ドパミントランスポーター (DAT) の PET 画像

^{11}C WIN-35,428 をトレーサとした後期画像である。健常者 (a) に比べ, 覚せい剤長期使用者では線条体での放射能の低下がみられ, DAT 密度低下が示唆される (b)。



期使用者でも認められる。

次に PET 検査結果であるが, 覚せい剤の主要な作用部位であるドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) 密度が低下し (図 14), この低下は覚せい剤使用期間に相関し, しかも遷延する精神病症状の重症度と有意な相関を示すことがわかってきている^{18,19)}。また, この低下は容易には回復しない。このことにより, 覚せい剤使用により長期に遷延する精神病が誘発されることが臨床生化学的にも強く示唆され, 欧米のように統

合失調症患者の覚せい剤乱用者と考えるよりはむしろ, 覚せい剤精神病遷延持続型と考えたほうがよいと思われる。

また, PET 検査により覚せい剤使用者の脳内セロトニントランスポーター (serotonin transporter; SERT) も測定されている。DAT 同様, 覚せい剤使用者では SERT 密度は低下し, やはり使用期間に応じて低下が激しくなる。興味深いのは, この低下と攻撃性に有意に相関があることである¹⁴⁾。すなわち, 覚せい剤長期使用により SERT が減少し, 攻

撃性も増強してくるということである。

低下があることが示唆されるのである。

覚せい剤使用により幻覚妄想が生じやすくなり、攻撃性も増強するこの背景に、覚せい剤使用によりもたらされた DAT と SERT の

(伊豫雅臣, 橋本謙二, 藤崎美久,
小松尚也, 岡田真一)

文献

- 1) Blair RJ, Cipolotti L : Impaired social response reversal. A case of 'acquired sociopathy'. *Brain* 123 : 1122-1141 (2000)
- 2) Brower MC, Price BH : Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour : A critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 720-726 (2001)
- 3) Buffenstein A, Heaster J, Ko P : Chronic psychotic illness from methamphetamine. *Am J Psychiatry* 156 : 662 (1999)
- 4) Dolan MC, Deakin JF, Roberts N, et al : Quantitative frontal and temporal structural MRI studies in personality-disordered offenders and control subjects. *Psychiatry Res* 116 : 133-149 (2002)
- 5) Grafman J, Schwab K, Warden D, et al : Frontal lobe injuries, violence, and aggression : A report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 46 : 1231-1238 (1996)
- 6) Hibbard MR, Bogdany J, Uysal S, et al : Axis II psychopathology in individuals with traumatic brain injury. *Brain Inj* 14 : 45-61 (2000)
- 7) Holman BL, Carvalho PA, Mendelson J, et al : Brain perfusion is abnormal in cocaine-dependent polydrug users : A study using technetium-99m-HMPAO and SPECT. *J Nucl Med* 32 : 1206-1210 (1991)
- 8) Iyo M, Namba H, Yanagisawa M, et al : Abnormal cerebral perfusion in chronic methamphetamine abusers : A study using 99mTc-HMPAO and SPECT. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 21 : 789-796 (1997)
- 9) Kiehl KA, Smith AM, Hare RD, et al : An event-related potential investigation of response inhibition in schizophrenia and psychopathy. *Biol Psychiatry* 48 : 210-221 (2000)
- 10) 越野好文, 和田有司 : 臨床脳波. 松下正明ほか(編), 臨床精神医学講座, 第16巻, 精神医学的診断法と検査法, pp213-235, 中山書店, 東京 (1999)
- 11) Lewis DO, Pincus JH, Shanok SS, et al : Psychomotor epilepsy and violence in a group of incarcerated adolescent boys. *Am J Psychiatry* 139 : 882-887 (1982)
- 12) Martell DA : Estimating the prevalence of organic brain dysfunction in maximum-security forensic psychiatric patients. *J Forensic Sci* 37 : 878-893 (1992)
- 13) Meyers CA, Berman SA, Scheibel RS, et al : Case report : Acquired antisocial personality disorder associated with unilateral left orbital frontal lobe damage. *J Psychiatry Neurosci* 18 : 199 (1993)
- 14) 三辺義雄, 関根吉統, 尾内康臣ほか : 覚醒剤使用者のセロトニン・トランスポーター脳内密度と精神症状との関連に関する研究. *精神薬療研究年報* 36 : 219-223 (2004)
- 15) Mychack P, Kramer JH, Boone KB, et al : The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology* 56 (11 Suppl 4) : S11-15 (2001)
- 16) Ogai M, Iyo M, Mori N, et al : A right orbitofrontal region and OCD symptoms : A case report. *Acta Psychiatr Scand* 111 : 74-76 ; discussion 76-77 (2005)
- 17) Seidenwurm D, Pounds TR, Globus A, et al : Abnormal temporal lobe metabolism in violent subjects : Correlation of imaging and neuropsychiatric findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 18 : 625-631 (1997)
- 18) Sekine Y, Iyo M, Ouchi Y, et al : Methamphetamine-related psychiatric symptoms and reduced brain dopamine transporters studied with PET. *Am J Psychiatry* 158 : 1206-1214 (2001)
- 19) Sekine Y, Minabe Y, Ouchi Y, et al : Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry* 160 : 1699-1701 (2003)
- 20) Slaughter B, Fann JR, Ehde D : Traumatic brain injury in a county jail population : Prevalence, neuropsychological functioning and psychiatric disorders. *Brain Inj* 17 : 731-741 (2003)
- 21) Wong M, Fenwick P, Fenton G, et al : Repetitive and non-repetitive violent offending behaviour in male patients in a maximum security mental hospital—Clinical and neuroimaging findings. *Med Sci Law* 37 : 150-160 (1997)
- 22) Wong MT, Lumsden J, Fenton GW, et al : Electroencephalography, computed tomography and violence ratings of male patients in a maximum-security mental hospital. *Acta Psychiatr Scand* 90 : 97-101 (1994)

Rapid Communication

Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa gambling task

Hiroki Fukui,^{a,*} Toshiya Murai,^a Hidenao Fukuyama,^b Takuji Hayashi,^a and Takashi Hanakawa^b

^aDepartment of Neuropsychiatry, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606, Japan

^bHuman Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606, Japan

Received 12 June 2004; revised 5 August 2004; accepted 23 August 2004

Risk anticipation is an important cognitive/emotional component of decision making. The Iowa Gambling Task [Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7–15], which is the most widely used “risk-anticipation task” in clinical studies, has been demonstrated to be sensitive to lesions involving the ventromedial prefrontal cortex or amygdala. However, the critical neural circuitry involved in this complex task has not yet been fully clarified even in healthy subjects. Using a 3-T scanner, we performed an event-related functional magnetic resonance imaging study in 14 healthy subjects performing the task. The statistical parametric mapping showed that the risk anticipation component (risky decisions minus safe decisions) exclusively activated the medial frontal gyrus. Furthermore, we found a significant interindividual correlation between the task performance and the magnitude of brain activity during risky decisions. These results indicate that the Iowa Gambling Task does recruit the neural circuitry that is critical in decision making under uncertainty, particularly when subjects perceive the risk of their decision.

© 2004 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Anticipation; Decision making; fMRI; Gambling; Prefrontal; Emotion

Introduction

Making advantageous decisions by weighing differently on their risks and benefits based upon previous experiences is an important ability for survival; however, this process would rely not only on cognitive but also on emotional substrates. The Iowa Gambling Task (IGT) was developed to simulate real-life financial decisions (Bechara et al., 1994). In contrast to other tasks in which

all necessary information is available for making each decision (e.g., Elliott et al., 1999; Paulus et al., 2001; Rogers et al., 1999), the IGT is based on a long exploratory learning process to evaluate long-term risk anticipation in decision making. Moreover, IGT performance is strongly influenced by emotional factors related to rewards and penalties. As a result of these unique properties, the IGT is considered invaluable in investigating various neuropsychiatric conditions (Bechara and Damasio, 2002; Bechara et al., 2001; Best et al., 2002; Blair et al., 2001; Cavedini et al., 2001, 2002; Grant et al., 2000; Mazas et al., 2001; Mintzer and Stitzer, 2002; Mitchell et al., 2002; Petry, 2001; van Honk et al., 2002).

Despite the above mentioned properties, the neural underpinning of the IGT has not yet been fully clarified. Poor performance of this task has been associated with lesions involving the ventromedial prefrontal cortex (Bechara et al., 1994, 1996, 1999) or amygdala (Bechara et al., 1999, 2003). Recent lesion studies suggest the involvement of more extensive structures including the dorsolateral prefrontal cortex for the IGT (Clark et al., 2003; Manes et al., 2002). Evidence from neuroimaging studies is limited. Using positron emission tomography (PET), Ernst et al. (2002) demonstrated widespread activations including the orbitofrontal, dorsolateral, prefrontal, and anterior cingulate cortices in healthy subjects. However, PET evaluates the summation of brain activity over a period of time (typically >1 min), during which the IGT requires multiple cognitive components (e.g., working memory) and should elicit complex emotional reactions. Hence, the most important component of the IGT, namely, anticipation of the long-term consequences associated with risky decision making (Bechara et al., 1996), may not be appropriately highlighted by PET.

In the present experiment, an event-related functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to assess neural responses to risk anticipation during the Iowa Gambling Task. We hypothesized that (1) specific regions of the prefrontal cortex would show increased activation during risky decision making, and (2) neural activity in these regions would correlate with the task performance.

* Corresponding author. Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Shogoin-Kawaharacho 54, Kyoto 606, Japan. Fax: +81 75 751 3246.

E-mail address: xhiroki@kuhp.kyoto-u.ac.jp (H. Fukui).

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

Materials and methods

Subjects

Nineteen volunteers (16 men and 3 women) originally participated in this study. However, five subjects could not identify the advantageous decks after task completion. This observation is different from previous literature reporting that healthy subjects should be able to identify the advantageous decks correctly in a natural environment (Bechara et al., 1996, 1997). This discrepancy probably resulted from the study-specific factors such as the task performance under the MRI environment or the limited selection time (see below). These five subjects were excluded from the following analyses. Fourteen volunteers (13 men and 1 woman), whose mean age was 24.4 years ($SD = 1.45$), completed the task successfully. All were right-handed as assessed by the Edinburgh Handedness Inventory. They had no history of any psychiatric or neurological disorders, serious physical illnesses, or drug/alcohol abuse, and had no within-second-degree relatives with a history of major psychiatric disorders.

In accordance with the Helsinki Declaration of Human Rights (1975), written informed consent, after the detailed explanation of the study, was obtained from all the participants. The study protocol was approved by the local Ethics Committee.

Task

The IGT has been described in detail in a previous study. Briefly, the task goal is to maximize the profit from a loan of play money. Subjects are required to make a series of 100 card selections from one of the four card decks (A, B, C, and D). Each selection is followed by a showdown of a reward and a penalty. The reward/penalty schedules are predetermined: Deck A and B yield high immediate rewards but carry a risk of much higher long-term penalties, which will result in total loss in the long run (disadvantageous decks); Decks C and D yield low immediate rewards but smaller long-term penalties, which will result in long-term gain (advantageous decks). After the task, subjects were asked about which decks they thought were advantageous.

We developed a computerized version of the IGT in strict compliance with the original version. The differences from the original task were as follows: (1) play money was converted from dollars to Japanese yen; (2) the time allowed for each card selection was limited to 3.5 s, and a forced choice was randomly made by a program when the selection time was over.

The computerized IGT first displayed the four card decks aligned horizontally from left to right and the image of starting play money (200,000 yen). Each trial started with the display of a message, "Pick a card". The subject then chose one of the four decks by pressing a spatially congruent button within a selection time of 3.5 s. The selected card opened for 2 s, and the responses were recorded for subsequent analyses. The reward was subsequently presented as an image of Japanese currency notes (5000 or 10,000 yen) for 2 s, and the penalty (0–125,000 yen) was then displayed for 2.5 s. Subjects were given a resting period of 2 s after each trial. Thus, the intertrial intervals lasted for 12 s, and the whole task (100 trials) lasted for approximately 20 min.

To familiarize themselves with the basic operations before the scanning, subjects were fully trained on a modified version of the task in which a gain equaled a loss over trials.

Functional MRI

fMRI experiments were conducted on a 3-T whole body scanner equipped with a volume head-coil (Trio, Siemens, Erlangen, Germany). Functional images were obtained with a T2*-weighted, gradient-echo, echo planar imaging sequence with a capability of prospective motion correction (Thesen et al., 2000). The image acquisition parameters were as follows: repetition time (TR) = 3 s, echo time (TE) = 30 ms, flip angle (FA) = 90°, field of view (FOV) = 192 mm, matrix = 64 × 64, and 36 axial slices with 3-mm thickness and 30% slice gap. The first two images were not saved. For anatomic registration, we obtained T2-weighted, turbo spin echo images in the same space as the functional images. T1-weighted, three-dimensional structural images were also obtained using a magnetization-prepared, rapid-gradient echo sequence. Subjects lay supine on a scanner bed, with a button response device held with their right hand. They viewed visual stimuli back-projected onto a screen through a mirror built into the head coil. Foam pads and elastic tape were used to minimize head motion.

Image analysis was performed using statistical parametric mapping [(SPM99, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) implemented on MATLAB (MathWorks, Inc., Natick, MA, USA)]. The functional images were corrected for sequential slice timing, and all images were realigned to the first image to adjust for residual head movements. The realigned images were then spatially normalized to fit a Montreal Neurological Institute template (Evans et al., 1993) based on the standard stereotaxic coordinate system (Talairach and Tournoux, 1988). Subsequently, all images were smoothed with an isotropic Gaussian kernel having 6-mm full width at half maximum.

For the event-related fMRI analysis, we concentrated on the selection periods during which the subjects made their decisions. A first-level multiregression analysis was performed for each subject to test the correlation between MRI signals and a train of delta functions convolved with the canonical hemodynamic response function and its temporal derivative. Proportional scaling for the global signal was not performed. High-frequency noise was removed by temporally filtering the data with a hrf low pass filter and low-frequency noise was removed using a high-pass filter with a cutoff of 120 s. Planned linear contrasts were applied to the parameter estimates from the multiregression analysis (Friston et al., 1995). Mean effect images reflecting the magnitude of correlation between the signals and the model of interest (risky decisions minus safe decisions) were computed and used for the subsequent second-level, random-effects model analysis. An explicit inclusion mask image was used to limit the search volume to the brain areas showing positive risky-decisions effects ($P < 0.05$, uncorrected; Fig. 1). Group-level statistical parametric maps were then produced by performing one-sample *t* test. A statistical threshold was assessed at the height threshold of $P < 0.01$ (voxel-level uncorrected). For statistical peaks below that threshold, the significance level was also set based on the spatial extent of the contiguous activity ($P < 0.05$ with correction for multiple comparisons). The resulting activation maps were displayed onto the anatomically normalized mean

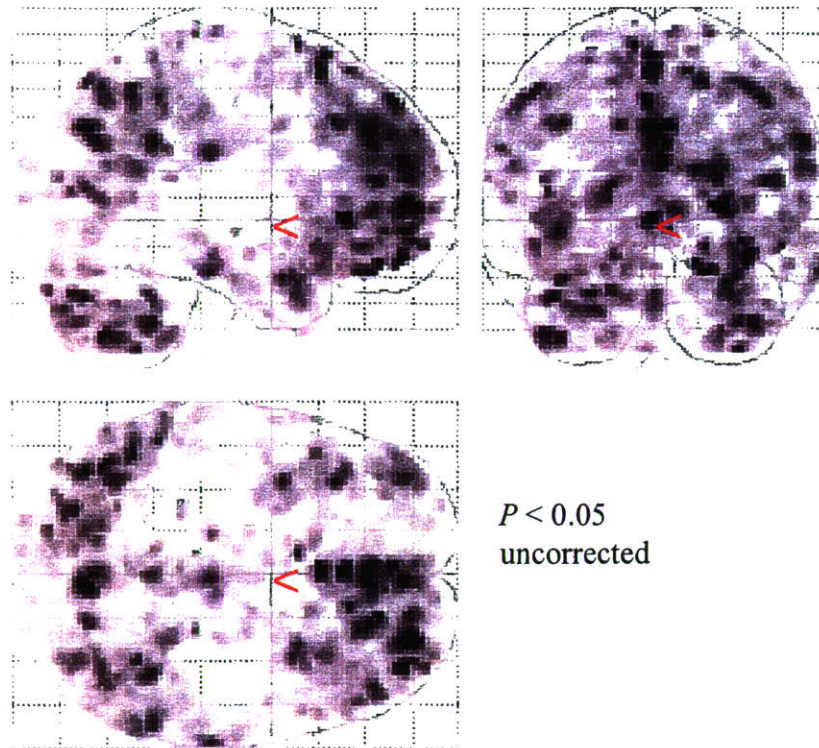


Fig. 1. Statistical parametric maps showing brain activation during performance of risky decisions ($P < 0.05$, uncorrected).

T1 image derived from all subjects to identify the anatomical correlates of the activity.

Results

Task performance

One subject failed to press a button twice during the 3.5-s selection periods, and these two trials were excluded from the analyses. Reaction times did not differ significantly between the risky decisions (1.16 ± 0.38 s) and safe decisions (1.13 ± 0.40 s). According to the previous report (Bechara et al., 1994), we subdivided the 100 trials into five blocks consisting of 20 trials

each. For each block, we counted the number of disadvantageous selections (Deck A and B) and advantageous selections (Deck C and D). Fig. 2 illustrates the mean profile of the advantageous or disadvantageous card selections by the 14 subjects.

Brain activity

The second-level analysis for the risky decisions minus the safe decisions revealed significant activation exclusively in the medial frontal gyrus (Table 1; Fig. 3).

The behavioral data showed a clear linear trend, which might reflect a learning process in the IGT. We performed a complementary analysis where new regressors were added in the design matrix as parametric modulators to model the linear change in brain activity over time. Consequently, a significant activation in the contrast of risky versus safe decisions was again found only in the medial prefrontal cortex at the height threshold of voxel-level correction of $P < 0.05$, using a random effect model (Talairach coordinates; $x = 4, y = 37, z = 31; P = 0.034$). The results are presented in Fig. 4. The mean parameter estimates for the canonical hemodynamic response function and the time modulator during risky and safe decisions are shown in Fig. 5.

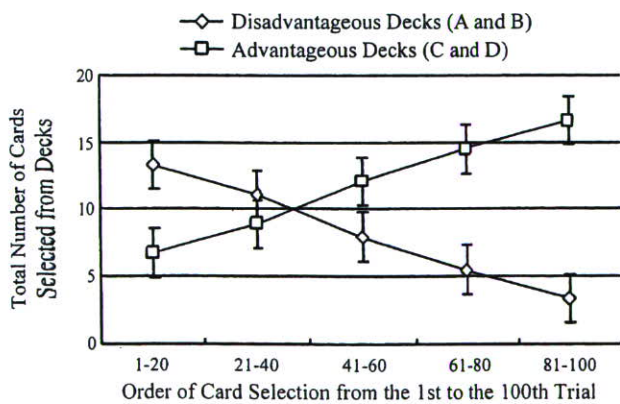


Fig. 2. Means \pm SD of the total number of cards selected from advantageous versus disadvantageous decks in each block of 20 cards ($N = 14$). It is shown that subjects learn to avoid the bad decks and prefer the good decks.

Table 1
Activity during risk anticipation

Regions	Cluster level		Talairach coordinates			Z value
	Cluster size	P corrected	x	y	z	
Medial frontal gyrus	229	0.032	-2	57	21	3.53

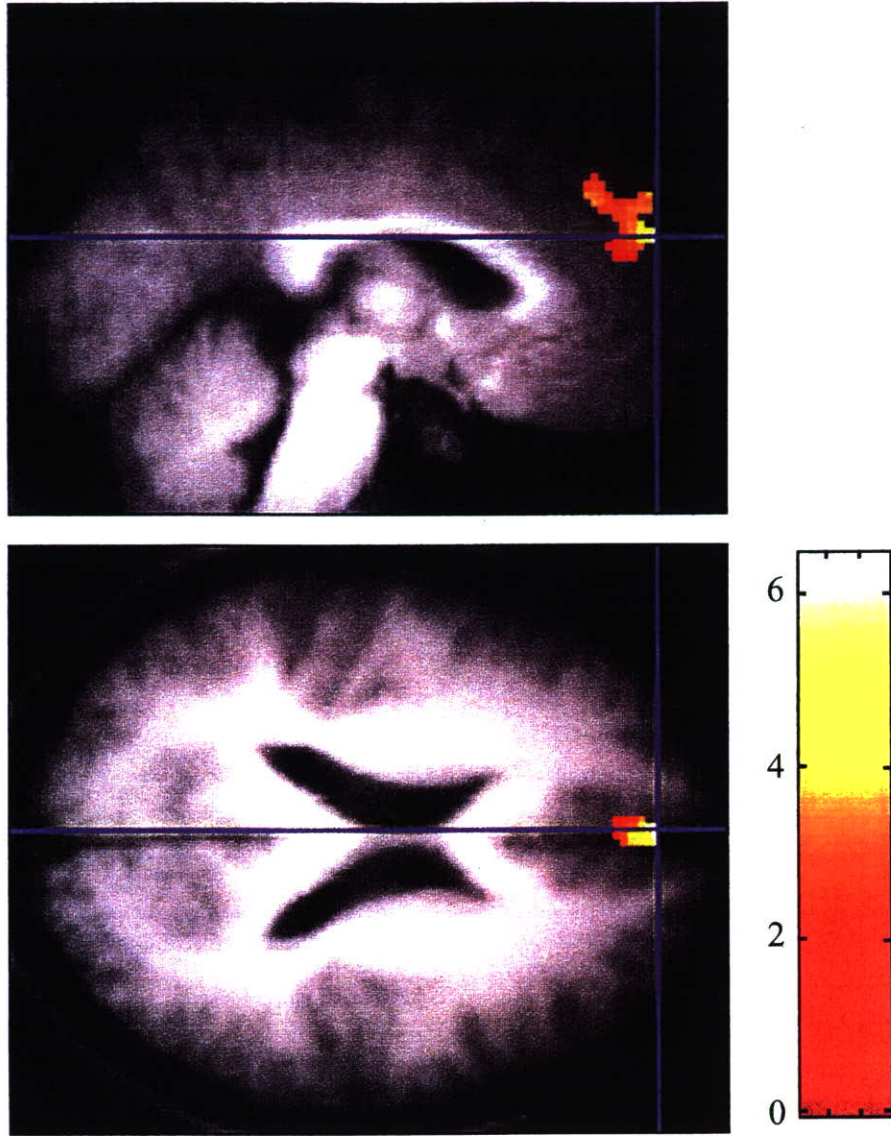


Fig. 3. Activations associated with risk anticipation (risky decisions minus safe decisions) are shown onto the mean anatomically standardized T1 image of all subjects.



Fig. 4. Activations associated with risk anticipation in an analysis where time-dependent signal changes were taken into account (height level $P < 0.05$ corrected).

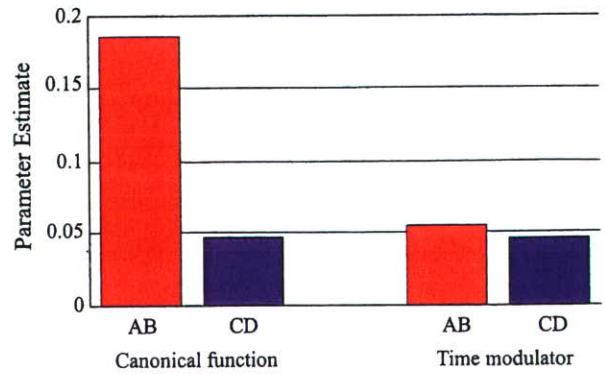


Fig. 5. Parameter estimates for canonical hemodynamic response function and parametric modulator (time) during risky (A, B) and safe (C, D) decisions (Talairach coordinates; $x = 4, y = 37, z = 31$).

As there was substantial variance in the task performance among subjects, we examined the interindividual correlation between the medial prefrontal activity during risky decision making and the two behavioral measurements representing the task performance: (1) the net scores (i.e., the total number of advantageous selections minus disadvantageous selections) and (2) the final amount of play money. The net scores were positively correlated with the medial prefrontal activity during risky decisions ($r = 0.713$, $P = 0.004$) but not with the activity during safe decisions ($r = 0.278$, NS) (Fig. 6); however, the final amount of play money did not correlate with the activity during both risky and safe decisions ($r = 0.378$, NS for risky decisions; $r = 0.225$, NS for safe decisions).

Discussion

In this study, we used an event-related fMRI to dissociate neural activity related to decision making during the IGT performance. We found new evidence showing the significance of the medial prefrontal cortex for the IGT performance: (1) only the medial prefrontal cortex showed significantly differential activations between the risky and safe decisions; (2) the net scores of the task was significantly correlated with the magnitude of the medial prefrontal activity during risky decisions.

The IGT was developed as a model of real-life, decision-making situations where individuals must assess the expected benefits against the potential risks of a series of actions. The processing of the risk-to-benefit ratio is an essential component of decision making. Healthy subjects performing the IGT gradually learn the contingencies and then choose the advantageous decks from the majority of trials. Patients with orbitofrontal or

ventromedial prefrontal cortices continue to opt for the high-risk, disadvantageous decks, suggesting that they are guided by the prospect of immediate short-term gains at the expense of adverse long-term consequences. The main target of the present study is to determine the neural correlates of long-term risk anticipation during decision making, as was the aim of the authors of the original IGT (Bechara et al., 1996).

A number of studies have reported activation of the medial frontal cortex during various decisions under uncertainty (e.g., Akitsuki et al., 2003; Critchley et al., 2001; Elliott and Dolan, 1998; Rogers et al., 1999). However, some of the studies (Elliott and Dolan, 1998; Rogers et al., 1999) demonstrated more caudally located activations compared with the activations in the present study. One possible explanation for this discrepancy is the different levels of uncertainty in the task. These studies involve the guessing of two or more situations occurring with the same probability, and thus the task is somehow predictable. With respect to the IGT, in which a precise prediction is impossible as the task is full of uncertainty, a way to minimize the uncertainty might be to generate “hunch” estimates of probability by evoking a complex, nonconscious process (Bechara et al., 1997). From this viewpoint, the IGT captures more emotional components of decision making than do other conventional cognitive decision making tasks. In fact, the anterior part of the medial prefrontal cortex was found to be activated in various emotion-eliciting experimental paradigms (Lane et al., 1997a,b). A limited number of studies have specifically focused on the anticipatory component of decision making (Breiter et al., 2001; Knutson et al., 2001a,b). In these studies, subcortical activations, particularly those of the nucleus accumbens, were demonstrated in addition to medial prefrontal or orbitofrontal activations. The difference may be because the IGT recruits long-term anticipation as opposed to short-term anticipation in these anticipation tasks.

In a series of the studies by the original IGT authors, physiological measures were obtained by skin conductance responses (SCRs) to the advantageous and disadvantageous decisions (Bechara et al., 1996). Normal subjects generate larger anticipatory SCRs when they select from a risky deck as compared to when they select from a safe deck. The authors hypothesized that signals arising from the orbitofrontal cortex are involved in generating autonomic reactions associated with risk anticipation. With regard to the neural substrates of SCR generators, a few studies show anterior cingulate activation during reward-associated tasks (Critchley et al., 2001; Fredrikson et al., 1998). The maximum activation found in the present study was within the medial frontal gyrus; however, the high interindividual variability of the anatomic border between the anterior cingulate cortex and the medial prefrontal cortex in humans should be taken into account (Vogt et al., 1995).

Clinical studies have repeatedly shown that patients with orbitofrontal or ventromedial prefrontal cortices cannot successfully perform the IGT (Bechara et al., 1994, 1996, 1999). The orbitofrontal and medial frontal regions are richly interconnected especially via the ventromedial part of the frontal lobe (area 14), and hence these areas together likely function as a neural network (Cavada et al., 2000; Ongur and Price, 2000). We suspect that activation in the orbitofrontal regions might have been overlooked in our study due to the technical limitation of fMRI susceptibility and distortion artifacts in the orbitofrontal cortex (Norris et al., 2002). Conversely, it should also be noted that a considerable number of patients reported as “ventromedial prefrontal-damaged

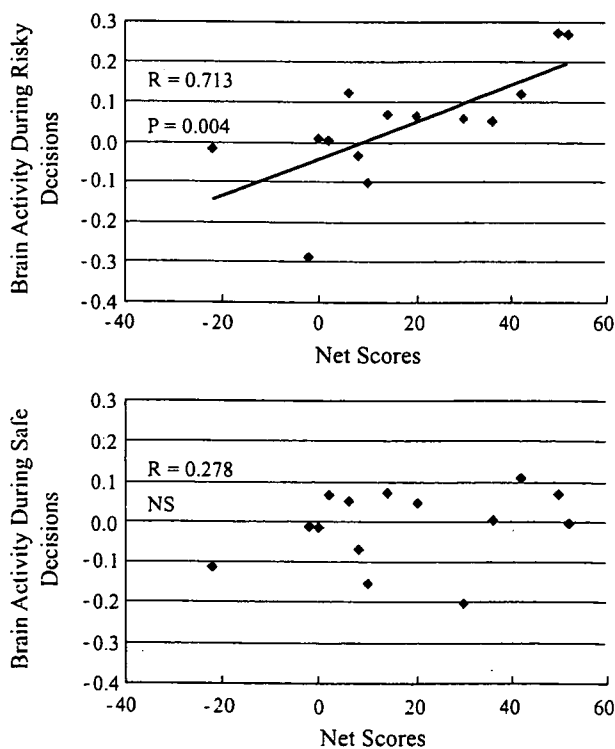


Fig. 6. The medial prefrontal activation plotted against the net scores during risky and safe decisions.

patients”, including the famous Phineas Gage (Damasio et al., 1994; Harlow, 1848) or EVR (Bechara et al., 1994), actually had medial prefrontal damages in addition to the orbitofrontal ones (Bechara et al., 1996). The functional relationship between the orbitofrontal and medial frontal cortices remains to be elucidated.

The medial prefrontal activity during risky decisions did not correlate with the final amount of play money but correlated with the net scores. Since the latter is the most commonly used measure of task performance in the IGT literature (Bechara et al., 1998), we interpreted these results as an association between brain activity and task performance. That is, the more successful the subjects were at the IGT, the more medial frontal activities they exhibited. Even in healthy subjects, there would be a substantial interindividual variability in the ability of long-term risk anticipation, which conceivably affects their survival and success in real life. Our results suggest that one of the neural bases for such a critical ability may correspond to the medial prefrontal cortex.

A complementary analysis with a parametric modulator, which takes into account the time-dependent activity change, demonstrated medial prefrontal activation in the initial analysis. Thus, we can eliminate the possibility that the activation of the medial prefrontal cortex revealed by the initial analysis simply reflects a nonspecific attenuation of the activation over time. Indeed, the parameter estimates for the time modulator have a positive value. This result, i.e., differential medial prefrontal activation in the contrast of risky versus safe decision, together with nonspecific augmentation of the activation over time, is in parallel with the time course of SCRs during IGT. In addition to the well-established findings that larger SCRs are recorded in risky decision than in safe decision, it is also reported that the magnitude of SCRs, both in risky and safe decisions, increases during the task (Bechara et al., 2000). In the IGT, the subjects are initially unaware that they can be fined with an unexpectedly large penalty during the task, but they gradually become aware of the nature of the task. In other words, not only do they gradually learn that specific piles are risky and others are not, they also gradually realize that the task itself is inherently risky. This would be the reason why the brain and autonomic activity during decision making increase, irrespective of the piles selected.

In the original IGT, the amount of rewards and penalties is covaried and the reward/penalty factor has a fixed relationship with the advantage of deck selection. This means that the task performance may account for two behavioral components: sensitivity to a single amount of reward or penalty, or sensitivity to cumulative future consequences in the long run (Bechara et al., 2000). Bechara et al. tested their hypothesis that orbitofrontal patients exhibit a “myopia for the future” using a variant of the IGT in which the punishment was immediate but the reward was delayed. The orbitofrontal patients were as impaired on the IGT variant as the original IGT; they selected cards from the decks with lower immediate punishment, although these decks were not the advantageous decks in the longer term. This indicates that the deficits in these patients should be explained by genuine insensitivity to future consequences, and not by hypersensitivity to reward or hyposensitivity to punishment. An event-related fMRI study with this IGT variant will be warranted to test this hypothesis in the future.

Acknowledgments

We thank Toshihiko Aso, Makiko Yamada, Mitsunari Abe, and Ayako Kato for their support in the fMRI data acquisition; Shin-

ichi Urayama and Chihiro Namiki for the help with the data processing; and Robert Turner for the helpful comments on the methodological issues in the study design. This study was in part supported by Grant-in-Aid for Young Scientists (B) (15700257) to T.H. from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan.

References

- Akitsuki, Y., Sugiura, M., Watanabe, J., Yamashita, K., Sassa, Y., Awata, S., Matsuoka, H., Maeda, Y., Matsue, Y., Fukuda, H., Kawashima, R., 2003. Context-dependent cortical activation in response to financial reward and penalty: an event-related fMRI study. *NeuroImage* 19, 1674–1685.
- Bechara, A., Damasio, H., 2002. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 40, 1675–1689.
- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50, 7–15.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Damasio, A.R., 1996. Failure to respond automatically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* 6, 215–225.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Damasio, A.R., 1997. Deciding advantageously before knowing the advantageous strategy. *Science* 275, 1293–1295.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Anderson, S.W., 1998. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 18, 428–437.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., Lee, G.P., 1999. Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J. Neurosci.* 19, 5473–5481.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., 2000. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123, 2189–2202.
- Bechara, A., Dolan, S., Denburg, N., Hindes, A., Anderson, S.W., Nathan, P.E., 2001. Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39, 376–389.
- Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R., 2003. Role of the amygdala in decision-making. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 985, 356–369.
- Best, M., Williams, J.M., Coccato, E.F., 2002. Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 8448–8453.
- Blair, R.J., Colledge, E., Mitchell, D.G., 2001. Somatic markers and response reversal: is there orbitofrontal cortex dysfunction in boys with psychopathic tendencies? *J. Abnorm. Child Psychol.* 29, 451–499.
- Breiter, H.C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., Shizgal, P., 2001. Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron* 30, 619–639.
- Cavada, C., Company, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R.J., Reinoso-Suarez, F., 2000. The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex: a review. *Cereb. Cortex* 10, 220–242.
- Cavedini, P., Riboldi, G., D’Annunzi, A., Belotti, P., Cisima, M., Bellodi, L., 2001. Decision-making heterogeneity in obsessive-compulsive disorder: ventromedial prefrontal cortex function predicts different treatment outcomes. *Neuropsychologia* 40, 205–211.
- Cavedini, P., Riboldi, G., Keller, R., D’Annunzi, A., Bellodi, L., 2002. Frontal lobe dysfunction in pathological gambling patients. *Biol. Psychiatry* 51, 334–341.
- Critchley, H.D., Mathias, C.J., Dolan, R.J., 2001. Neural activity in the human brain relating to uncertainty and arousal during anticipation. *Neuron* 29, 537–545.
- Clark, L., Manes, F., Antoun, N., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2003. The

- contributions of lesion laterality and lesion volume to decision-making impairment following frontal lobe damage. *Neuropsychologia* 41, 1474–1483.
- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A.M., Damasio, A.R., 1994. The return of Phineas Gage: the skull of a famous patient yields clues about the brain. *Science* 264, 1102–1105.
- Elliott, R., Dolan, R.J., 1998. Activation of different anterior cingulate foci in association with hypothesis testing and response selection. *NeuroImage* 8, 17–29.
- Elliott, R., Rees, G., Dolan, R.J., 1999. Ventromedial prefrontal cortex mediates guessing. *Neuropsychologia* 37, 403–411.
- Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J.A., Kurian, V., Cadet, J.L., Kimes, A.S., London, E.D., 2002. Decision-making in a risk-taking task: a PET study. *Neuropsychopharmacology* 26, 682–691.
- Evans, A.C., Collins, D.L., Mills, S.R., Brown, E.D., Kelly, R.L., Peters, T.M., 1993. 3D statistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. *Proc. IEEE-Nucl. Sci. Symp. Med. Imaging*, 1813–1817.
- Fredrikson, M., Furmark, T., Olsson, M.T., Fischer, H., Andersson, J., Langstrom, B., 1998. Functional neuroanatomical correlates of electrodermal activity: a positron emission tomographic study. *Psychophysiology* 35, 179–185.
- Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., Poline, J.B., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.J., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210.
- Grant, S., Contoreggi, C., London, E.D., 2000. Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision-making. *Neuropsychologia* 38, 1180–1187.
- Harlow, J.M., 1848. Passage of an iron rod through the head. *Boston Med. Surg. J.* 39, 389–393.
- Knutson, B., Adams, C.M., Fong, G.W., Hommer, D., 2001a. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens. *J. Neurosci.* 15; 21 (16), RC159.
- Knutson, B., Fong, G.W., Adams, C.M., Varner, J.L., Hommer, D., 2001b. Dissociation of reward anticipation and outcome with event-related fMRI. *NeuroReport* 12, 3683–3687.
- Lane, R.D., Fink, G.R., Chau, P.M., Dolan, R.J., 1997a. Neural activation during selective attention to subjective emotional responses. *NeuroReport* 8, 3969–3972.
- Lane, R.D., Reiman, E.M., Bradley, M.M., Lang, P.J., Ahern, G.L., Davidson, R.J., Schwartz, G.E., 1997b. Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35, 1437–1444.
- Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., Robbins, T., 2002. Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. *Brain* 125, 624–639.
- Mazas, C.A., Finn, P.R., Steinmetz, J.E., 2001. Decision making biases, antisocial personality, and early-onset alcoholism. *Alcohol., Clin. Exp. Res.* 24, 1036–1040.
- Mintzer, M.Z., Stitzer, M.L., 2002. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.* 67, 41–51.
- Mitchell, D.G., Colledge, E., Leonard, A., Blair, R.J., 2002. Risky decisions and response reversal: is there evidence of orbitofrontal cortex dysfunction in psychopathic individuals? *Neuropsychologia* 40, 2013–2022.
- Norris, D.G., Zysset, S., Mildner, T., Wiggins, C.J., 2002. An investigation of the value of spin-echo-based fMRI using a Stroop color-word matching task and EPI at 3 T. *NeuroImage* 15, 719–726.
- Ongur, D., Price, J.L., 2000. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb. Cortex* 10, 206–219.
- Petry, N.M., 2001. Substance abuse, pathological gambling, and impulsiveness. *Drug Alcohol Depend.* 63, 29–38.
- Paulus, M.P., Hozack, N., Zauscher, B., McDowell, J.E., Frank, L., Brown, G.G., Braff, D.L., 2001. Prefrontal, parietal, and temporal cortex networks underlie decision-making in the presence of uncertainty. *NeuroImage* 13, 91–100.
- Rogers, R.D., Owen, A.M., Middleton, H.C., Williams, E.J., Pickard, J.D., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 1999. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 19, 9029–9038.
- Thesen, S., Heid, O., Mueller, E., Schad, L.R., 2000. Prospective acquisition correction for head motion with image-based tracking for real-time fMRI. *Magn. Reson. Med.* 44, 457–465.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, New York.
- van Honk, J., Hermans, E.J., Putman, P., Montagne, B., Schutter, D.J., 2002. Defective somatic markers in sub-clinical psychopathy. *NeuroReport* 13, 1025–1027.
- Vogt, B.A., Nimchinsky, E.A., Vogt, L.J., Hof, P.R., 1995. Human cingulate cortex: surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J. Comp. Neurol.* 359, 490–506.

反社会性人格障害/サイコパシー

—人格の病理と情動—

福井 裕輝^{1,2} 並木 千尋² 山田真希子³ 村井 俊哉²

抄録：反社会性人格障害/サイコパシーの概念は、19世紀初期よりフランス、アングロアメリカ、ドイツから主として発展してきたが、歴史的にもこれら疾患群には情動障害の存在がしばしば想定されてきた。今日でも、サイコパシーの診断基準では情動的側面の異常が強調され、その病態の中核には一般的な情動処理や共感能力の障害があるとみなされている。こうした流れの中で近年、情動と関連が深い脳部位である扁桃体、あるいは眼窩前頭前皮質なかでも腹内側前頭前皮質が病態に関与しているとの指摘がなされている。特に腹内側前頭前皮質の損傷後に示す社会行動障害に対してはいくつかの神経心理学的仮説が提案され、サイコパシーの神経基盤を考える上できわめて示唆的となっている。さらに、脳画像研究においても、前頭葉や扁桃体を中心として情動に関連する脳部位に障害がある可能性を示す知見が集まりつつあり、本疾患群に関する今後のますますの解明が期待される。

精神科治療学 20(4); 363-371, 2005

Key words : antisocial personality disorder, psychopathy, emotion, amygdala, orbitofrontal cortex

I. はじめに

社会行動を適切に営むためには何が必要である

Antisocial personality disorder/Psychopathy : pathology of personality and emotion.

¹京都医療少年院

{〒611-0002 京都府宇治市木幡平尾四番地}

Hiroki Fukui, M.D.: Kyoto Medical Juvenile Training School, Ministry of Justice, Kobata Hirao 4, Uji-shi, Kyoto, 611-0002 Japan.

²京都大学大学院医学研究科脳統御医科学系専攻脳病態生理学講座 (精神医学)

Hiroki Fukui, M.D., Chihiro Namiki, M.D., Toshiya Murai, M.D.: Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University.

³京都大学大学院人間・環境学研究科共生人間学専攻認知・行動科学講座

Makiko Yamada, M.A.: Department of Cognitive and Behavioral Sciences, Graduate School of Human and Environmental Studies, Kyoto University.

うか? 社会的知識, 記憶, 適切な論理に基づく判断, 言語, 学習能力などの認知機能の役割が重要なのは言うまでもない。しかし, 反社会性人格障害やサイコパシーと呼ばれる, 社会行動に問題のある患者群を見た場合, そこには情動 (emotion) の障害という病態もまた浮かび上がってくる。

本稿では, これら疾患について主として情動障害という側面から概観を行いたい。

II. 反社会性人格障害/サイコパシーの概念

反社会的な行動を取る人々に対して, これまで様々な名称が与えられてきた。例えばドイツに由来する「精神病質」は, 特に保安処分の問題とも関連して日本でも広く使われてきている。しかし, 近年 DSM や ICD などの診断基準が作られ, また「サイコパシー」という呼び名も広く浸透し

ており、概念全体の関係がわかりづらくなっている。以下において、簡単にその概念の歴史と現在の分類概念を確認したい。

1. 概念の歴史

反社会性人格障害/サイコパシーの概念は、主としてフランス、アングロアメリカ、ドイツから発展してきたものである。以下では、その概念形成に特に中心的役割を果たした人々を紹介する。

精神障害者を鎖から解放し、精神医学史上、新しい時代を画する象徴的な行動として後世に影響を及ぼしたフランスの精神医学者 Pinel が、人格障害について初めて科学的に研究を行ったと目されている⁴⁰。その著“*Traité Médico-philosophique sur l'Aliénation Mentale*”で、「情動の不安定、社会からの逸脱」によって主として特徴付けられる“*manie sans délire*”（妄想なき狂気）という病態を記載した³⁴。情動的視座をもつこの観察は卓見であった。事実、19世紀初期まで精神障害における情動の意味は黙過され、Pinel がいくつかの障害について情動の関与の重要性を初めて強調したのである⁴¹。

アングロアメリカでは、Rush が初めて「無責任、無節操、攻撃性」を特徴とする障害を“*moral alienation of the mind*”（道徳における精神変化）と呼び、そうした行動の異常を精神疾患の発現とみなした³⁹。Prichard は精神障害を道徳的障害、つまり“*moral insanity*”（背徳狂）と知的障害に二分した。彼の著によると背徳狂とは、幻覚・妄想や知能低下を伴わずに、自然な感情、情愛、性向、気分、習慣、道徳的素質などの病的倒錯を示す狂気である³⁵。ここで、Rush や Prichard に見られる“*moral*”という用語には、今日一般に考えられているような「倫理的」といった意味合いはなく、「心理的」といった意味合いを持ち、知性よりむしろ情動との関与が強かったということに留意する必要がある¹⁹。

ドイツでは Koch が“*psychopathische Minderwertigkeiten*”（精神病質性低格）²⁴の考えを提唱した。これは Pinel, Rush, Prichard と同様に情動的観点に立ったものであり、現在のサイコパシーの概念に近かった。しかし、その後日本を含めた他

国に様々な影響を与えるドイツの精神病質概念は、Koch のものからは離れ、伝統的に反社会性人格障害/サイコパシー以外をも含む、より広い概念として進展した¹⁹。例えば、Kraepelin はその著“*Psychiatrie*”で“*psychopathische Persönlichkeit*”（精神病質人格）の概念を提示した。第7版²³では①生来性犯罪人②不安定者③病的虚言者④擬似的好訴者に分類し、第8版²⁶では⑤興奮者⑥欲動人⑦奇矯者をさらに追加した。しかし、そのなかの“*Gesellschaftsfeinde*”（社会の敵）という言葉にも示されるように、Kraepelin の精神病質概念は主に社会的価値判断に基づくものであり、反社会的な行動を取る人々全般を指した¹⁹。一方 Schneider は心理学的、性格学的記載を好み、「われわれがこのような表現を避けるのは、それが性格学的でなく、社会学的だからである」と Kraepelin の用いた「社会の敵」という用語をその著のなかで批判している。彼は“*psychopathischen Persönlichkeiten*”（精神病質人格）を健常者からの統計的逸脱と考え、「自らが悩むか、他者を著しく悩ませる人達」と定義した⁴³。これは、現在における“*personality disorder*”（人格障害）全般を意味すると考えられている¹⁹。

現在の“*psychopathy*”（サイコパシー）の概念の雛形を作ったのは Cleckley である。世に知られた書“*The Mask of Sanity*”（正気の仮面）¹⁰において、個々の症例について詳細に観察し、その言動や性格を生き生きと記載した。Cleckley のサイコパシーの概念は、反社会的な行動特性に加えて、良心の呵責や恥の感覚の欠如、自己中心性と愛する能力の欠如、感情反応の乏しさなど、情動の障害が強調されていた。それらを基に、サイコパシーの15項目の診断基準を挙げ、アメリカ精神医学に多大な影響を与えた。彼はサイコパシーを重篤な疾患であると述べたうえで、“*semantic dementia*”（意味痴呆）、すなわち、嘆き、羞恥、愛情、誇り、などといった情動を言語化することはできないが、経験することができないという不一致として特徴づけられると考えた。その後 Hare は、Cleckley の概念を発展させ基準を20項目に増やし、現在の PCL-R (Psychopathy Checklist-Revised)¹⁸を作り上げた。

2. 現在の分類概念

現在、反社会的な行動パターンを有する人々の疾患の診断基準として汎用されているものは、DSM-IVの“antisocial personality disorder”（反社会性人格障害）、ICD-10の“dissocial personality disorder”（非社会性人格障害）、PCL-Rの“psychopathy”（サイコパシー）の3つである。

反社会性人格障害とサイコパシーの診断概念の違いについては、様々な議論がなされてきた。とりわけ、反社会性人格障害の診断基準が犯罪的行動の記述を中心としていて、対人関係や情動的観点からの性格特性についての基準に乏しいことが指摘されている¹¹⁾。一方でPCL-Rによってなされるサイコパシーの概念は、情動の浅薄さ、表面的な魅力、他者への共感能力の欠如といった情動的対人関係的側面（factor 1）と、非行、犯罪、攻撃性といった問題行動的側面（factor 2）の2つに大別されている¹²⁾。このような診断基準の違いのため、刑務所に収容されている人々のうち70～100%が反社会性人格障害の診断基準を満たしたが、そのなかでサイコパシーの基準を満たしたものは28%にすぎなかったとの報告もなされている¹³⁾。一方、サイコパシーは犯罪的行動を示す人々に限定されない概念であるため、社会に適応的で成功することさえあることも指摘されている^{14,15)}。すなわち、金銭や性的交渉、地位の上昇などの獲得のためには合目的な行動を取り得るということである¹²⁾。

さらに、サイコパシーの診断は反社会性人格障害と比較して、患者の将来の再犯予測により有益であるとの指摘もあり¹⁶⁾、現在イギリス、カナダを中心とする欧米諸国での研究はサイコパシーの診断を中心に行われている⁹⁾。

さて、日本の現状を考えると、衝撃的な凶悪犯罪がメディアで大きく取り上げられ、一般社会からこれら疾患群に対する病態の解明、治療法が求められているが、精神科医の間でも診断について意見が分かれている段階である。心神喪失者等医療観察法案との関係もあり慎重な対応が必要であるが、今後生物学的研究を進めていくにあたり、反社会性人格障害/サイコパシーの診断概念の整理、司法関係者なども含めた共通理解が不可欠と思わ

れる。

Ⅲ. 反社会性人格障害/サイコパシーの神経基盤

1. 情動障害としての反社会性人格障害/サイコパシー

以上のように、歴史的にも、反社会性人格障害/サイコパシーの根幹には、情動の障害が存在することが想定され、今日でもサイコパシーの診断基準においては、情動的側面の異常が強調されている。これまでサイコパシーに関する神経心理学的・生理学的研究が数多く見られるが、共通して情動の欠如・他者の感情への無関心といった特性が認められている。これらにより、サイコパシーの病態の核心は一般的な情動処理¹⁷⁾や共感能力⁹⁾の障害であるとの指摘がなされている。

こうした流れのなかで、近年サイコパシーが扁桃体^{6,32)}や眼窩前頭前皮質^{13,29)}の機能異常と関連があるとの仮説が有力視されている。

扁桃体は、従来、情動処理において重要な役割を果たしていると考えられてきた脳部位である³⁰⁾。これまでの知見によると、サイコパシーの患者群は、不快刺激条件づけ、驚愕反応、恐怖表情の処理過程などに障害があり、それらが扁桃体の損傷患者とひととき類似していることが示されてきた³⁰⁾。そうしたことから、扁桃体の機能障害を主としてサイコパシーの病態と考える研究者もいる⁹⁾。

一方で、近年、眼窩前頭前皮質の機能障害をサイコパシーの本質とみなす指摘が様々になされている。眼窩前頭前皮質のなかでも腹内側前頭前皮質は扁桃体との間で双方向に多くの投射が存在し、扁桃体の活動を調整あるいは抑制することが知られており、情動との関連が深い脳部位である。この脳領域に損傷が生じると、サイコパシーに類似する顕著な社会行動上の問題が生じる場合がある。このような病態は‘acquired sociopathy’という名称で呼ばれることもあるが、サイコパシーの神経基盤を考える上できわめて示唆的である。以下に、眼窩前頭前皮質損傷による社会行動障害の代表的な症例報告を、それらの症例研究から導き出された神経心理学的説明仮説とともに紹介する。

1) Somatic marker 仮説

Eslinger と Damasio¹⁵⁾は、35歳時に眼窩前頭前皮質髄膜腫切除後、人格変化を示した症例 EVR を報告した。それまで患者は、商社で働き社会的地位も高く、家庭生活も円満であった。しかし手術後まもなく行動の変化が起り始めた。EVR は周囲のたびたびの警告にもかかわらず危険な事業に手を出し破産し、離婚も繰り返した。また、1つの仕事を継続できず、将来の効果的な計画を立てる能力を損なった。Saver と Damasio⁴¹⁾は、EVR の問題行動が DSM-Ⅲの“sociopathic disorder” (社会病質性障害) に相当することから、このような成人後の腹内側前頭前皮質損傷による行動異常を acquired sociopathy と名づけた。EVR の知能、記憶、社会的知識、道徳観念、論理的判断能力などは保たれていたが、何事に関しても感情の喚起が起らないという情動の欠如が自他ともに認められた。Damasio¹⁵⁾は、EVR のこの情動障害が実生活での不完全な意思決定を導いたと考え、「somatic marker 仮説」を提言した。これは、われわれが個人的・社会的領域で新しい状況に直面し意思決定を必要とするとき、数多くの行動オプションに対して将来の帰結を合理的に推論することのみで意思決定を行っているのではなく、論理的判断に先行して somatic な状態 (情動を含む身体反応) が強く作用し、危険を察知することで、一種のバイアス装置として機能するという考えである。さらに Damasio は、このような個人的・社会的状況と身体イメージとの結びつきを支えている神経基盤として、腹内側前頭前皮質が主要な役割を演じると考えた。この仮説に基づくと、acquired sociopathy 患者に見られる社会行動障害は、腹内側前頭前皮質損傷によって、実生活場面において適切な身体・情動反応が誘発されないため、意思決定を正しく行うことができないことによって生じるものとして説明される。

2) Social moral 知識獲得仮説

Anderson ら²⁾は、生後16ヵ月未満に腹内側前頭前皮質に損傷をきたした患者2例 (20歳, 23歳) を報告した。患者らは成人後の前頭葉損傷患者にも見られるような行動障害を呈したがその程度は著しく、サイコパシーに見られるものと同様の重

篤な問題行動を示した。Anderson らは、幼少期からの somatic marker 獲得機構の障害により、社会状況から得られた結果と情動反応とのコード化が行われないことが、このような重度の社会的逸脱行動の基盤にあると解釈した。成人期に達してからの損傷では、さまざまな社会状況での意思決定場面での情動反応や行動に異常が見られるが、少なくともそれまでに獲得された社会的・倫理的知識は温存されていることになる。これに対して、発達初期の腹内側前頭前皮質損傷の場合には、そのような知識を獲得する段階でのコード化の障害であるため、社会的知識そのものが獲得されないという仮説である。

3) Social response reversal 仮説

Blair ら⁸⁾は、両側眼窩前頭前皮質損傷後、予測不能な衝動的攻撃性を示した acquired sociopathy 患者、JS56歳を報告した。患者は、病前はおとなしく、どちらかという引きこもりがちで、攻撃的側面は見られない性格であった。JS は somatic marker 機構の障害と関連づけられる Iowa Gambling Task³⁾では障害を示さなかった。一方で JS は、前頭葉の他の部位に損傷のある患者、サイコパシー収容者、その他の収容者と比較して、情動認知処理の障害、特に他者の怒りの表情を認知することや、状況から他者の怒りの反応を想定することに問題を示した。この結果から、Blair らは、acquired sociopathy の攻撃性という側面を、social response reversal 仮説で説明した。仮説によると、他者の怒りの表情を認知することで、眼窩前頭前皮質がその情動を処理し、社会ルールを破るような行動が抑止されると考えられている。よって、眼窩前頭前皮質損傷後、社会的な逸脱行動につながる脱抑制的興奮が生じたのは、他者の怒りの表情の認知障害による、自己の攻撃性を抑制する機能が働かないためであると説明されている。

これらの仮説は興味深いですが、‘acquired sociopathy’ とサイコパシーによって示される症状には相違があるとの指摘に注意が必要である。すなわち、眼窩前頭前皮質の損傷患者が、外部からの刺激に対してしばしば反動的に攻撃性を示すのに対して^{7,16)}、サイコパシーにおいては、自分の関心の

あるものを獲得するためには高度に合目的に攻撃性を表現する^{12,48)}ということである。Blair⁹⁾はこのことについて、眼窩前頭前皮質を腹内側前頭前皮質と外側眼窩前頭前皮質に区別する必要性を述べている。つまり、‘acquired sociopathy’として示される患者群は事実上、腹内側前頭前皮質だけではなく、より広範に外側眼窩前頭前皮質の損傷も合併しており、結果、その部位が調節している脳幹を介して、ストレス状況で闘争・逃避反応を引き起こすことで反動的な攻撃性を示すと解釈している。一方サイコパシーには、腹内側前頭前皮質の機能障害は想定されるが外側眼窩前頭前皮質の障害はないため、直接的な行動には出ず合目的に行動できるのだらうと説明している。

上記のように、サイコパシーの病態と関連する脳領域として扁桃体と眼窩前頭前皮質が注目されてきたが、これら両領域の障害が重なることが、病態発生にとって重要であるとの仮説も示されている。すなわち、サイコパシーには小児期からすでに扁桃体に機能的障害があり、それゆえに扁桃体から求心性の神経刺激が減弱したことによって、二次的に眼窩前頭前皮質の感受性が障害されたという考えである⁹⁾。

2. 脳画像研究

近年の神経画像技術の目覚ましい発達に伴い、反社会性人格障害やサイコパシーについても徐々に研究が行われるようになった。特に前頭葉や扁桃体を中心として情動に関連する脳部位に障害がある可能性を示唆する知見が集まりつつある。

最初に、対象が反社会性人格障害/サイコパシーではないが、社会行動に問題のある人々の脳画像研究に先鞭をつけ、しばしば引用される論文を2つ紹介する。まず、Raineら³⁹⁾が、41名の殺人者をPETを用いて撮像した。その結果健常者群と比較して、前頭前皮質、上側頭回、左側角回、脳梁において糖代謝の低下が見られ、また、左半球の扁桃体・視床・内側側頭葉の脳血流の低下が見られたと報告した。また、Amenら¹⁾は、40名の暴力的な行動がある精神疾患患者と、同数の暴力的な行動がない精神疾患患者の安静時頭部SPECT所見を比較したところ、暴力がある群では、前頭前皮

質全体の脳血流は低下していたが、前頭前野内側面の脳血流は亢進し、一方左側の基底核および扁桃体を含む辺縁系の血流上昇が見られたと報告している。これら2つの研究では、例えば扁桃体において逆の結果となっているが、その原因としてDolan¹⁰⁾の指摘するように、研究対象が殺人者や暴力者で精神疾患としても様々なものが混在しており、また神経心理学的評価が行われていないことなどもあり、解釈が難しいという限界があった。

そこで最近では、対象を反社会性人格障害やサイコパシーに絞った研究が行われるようになってきた。以下においては、われわれが調べた範囲内で、反社会性人格障害/サイコパシーの診断基準を満たすものについてこれまでに行われた研究を、まず構造的脳画像、次に機能的脳画像について紹介する。

1) 構造的脳画像研究

前頭前野、扁桃体、海馬、脳梁を対象として5つの論文がこれまでに報告されている。

Raineら³⁷⁾によると、反社会性人格障害および健常被験者の前頭前野の白質と灰白質の体積を測定比較すると、反社会性人格障害患者群では、灰白質に11%の体積減少が見られた。また、自分自身の欠点を告白したビデオを見せられるという社会的ストレスを与えた際に、皮膚電気抵抗および心拍数を指標とした自律神経活動がどう変化するかについても調べたところ、灰白質の減少が著しい群では、自律神経活動の減少が見られた。これらのことから、前頭前皮質の灰白質体積と情動障害の関連が示唆された。一方、Laaksoら²⁸⁾は、常習的に暴力行為に及ぶ、アルコール依存症を合併した反社会性人格障害患者群の前頭前野の白質と灰白質の体積を調べた。健常者群と比較して、背外側前頭前皮質、眼窩前頭前皮質、内側前頭回いずれも左側で体積の減少を認めた。しかし、アルコール依存症罹患期間と教育歴の違いの影響を統制したところその差は消失し、これらの部位の体積減少との関連は、反社会性人格障害の診断ではなく、アルコール依存症罹患期間と教育歴との間に存在することが明らかになった。この結果はRaineらの報告と背反するものであり、また、これら疾患群の研究を行う際のアルコール飲用など

の影響についての考慮の必要性を示唆している。前頭前野の構造異常と反社会性人格障害との関係については、さらなる今後の研究が待たれる。

Tiihonen ら⁴⁵⁾は、サイコパシーを対象として扁桃体の体積と PCL-R の点数との相関を調べた。PCL-R の点数が高い群では、健常群と比較して右の扁桃体の体積が減少しており (20~21%)、PCL-R の点数と有意に負の相関が見られた。

Laakso ら²⁷⁾は、常習的に暴力行為に及ぶ、アルコール依存症を合併した反社会性人格障害患者群の海馬体積を調べた。これらの被験者の後部海馬体積は、健常者群と比較して減少し、PCL-R の点数と負の相関があった (-0.79)。彼らは、背側海馬の損傷が恐怖の条件付けを阻害するというそれまでに報告されていた知見³⁹⁾から、このことを反社会性人格障害者における恐怖の条件付けの障害を反映していると解釈した。

Raine ら³⁸⁾は、反社会性人格障害の男性の脳梁を測定した。その結果、健常被験者と比べて、脳梁の白質部分の体積、長さ、厚さに異常が見い出され、脳梁の体積が大きいほど、情動的対人関係の障害 (factor 1) が重度であった。これについて、脳梁の異常は神経発達段階に問題があったことを示唆するもので、発達初期での軸策の剪定に問題があったためか、あるいは白質のミエリン化に異常があったためではないかとの推測を行っている。脳梁は半球間の複雑な機能調整を行っているため、この部位の障害は注意、情動、認知などに幅広い機能障害を引き起こす。そうしたことから、彼らは、神経発達の障害が反社会性人格障害の情動障害や対人関係障害の一因となっている可能性があるとして述べている。

総括すると、前頭前皮質については留保が必要であるが、扁桃体、後部海馬、脳梁についてはいずれも PCL-R との関連が見られ、反社会性人格障害/サイコパシーにおけるこれらの部位の構造的障害が示唆される。

2) 機能的脳画像研究

1つの SPECT 研究、4つの機能的 MRI 研究がこれまでに行われている。対象はすべてサイコパシーである。

SPECT を用いて、Intrator ら²⁰⁾は、サイコパシ

ーの情動的単語処理について研究した。ここでは、提示される単語が真の単語か擬似単語かを被験者に判断させる語彙判断課題 (lexical decision task) が使われた。患者群では、中性的な意味の単語を用いたときに比べて、情動的な意味の単語を用いた語彙判断課題を行っているときに、前頭側頭葉で血流増大が見られた。

Schneider ら⁴⁹⁾は、機能的 MRI を用いて、無条件刺激として不快な匂い、条件刺激として顔貌を用いた古典的条件付けパラダイムを用いて研究を行った。無条件刺激と条件刺激を対提示した場合、サイコパシー群では健常者群に比較して扁桃体および背外側前頭前皮質でより大きな賦活が見られた。Kiehl ら²⁹⁾は、情動的記憶課題を用いてサイコパシーおよび健常者を対象に実験を行った。患者群では不快な単語を記憶する際、中性的単語を記憶する場合と比較して、扁桃体、海馬、海馬傍回、腹側線条体、前・後帯状回において活動低下が見られ、両側の前頭側頭皮質において活動の上昇が見られた。さらに、Müller ら³¹⁾は、International Affective Picture System を用いて、情動的にネガティブな視覚刺激とポジティブな視覚刺激を提示する課題で実験を行った。サイコパシー群では健常群と比較して、ネガティブ画像を提示した場合、右の前頭前野、扁桃体に活動の上昇が見られ、右の帯状膝下野、側頭回に活動の減少が見られた。またポジティブ画像を提示した場合、左の眼窩前頭領域に活動上昇が見られ、右の中前頭および中側頭領域に活動の減少が見られた。

これまで紹介してきた機能的脳画像研究を総合すると、いずれの課題も情動処理に焦点が当てられており、前頭葉あるいは扁桃体などの機能異常が示唆されている。特に前頭葉の賦活は共通する結果であるが、これはサイコパシーに伴う情動処理障害のために、情動的処理を必要とする課題を遂行するにあたって、健常者に比べて前頭葉により認知的な負荷を要している可能性が示唆される。扁桃体については結果に相違があり、課題の性質が異なることが理由の1つとして考えられ、今後の課題と思われる。

情動負荷とは違った角度からの研究として、最近、Kiehl ら²⁹⁾が、抽象的言語処理と具象的言語処

理での神経基盤の差異に着目した機能的MRI研究を行った。これまでの報告により²⁰⁾、ある単語が抽象的か、具象的であるかを判断させる認知課題を行った場合、サイコパシー群では、健常者群に比較して成績が悪いことが知られ、抽象的言語処理に障害があることが推測されてきた。そこで、彼らは、サイコパシーおよび健常者に対して機能的MRIを施行し、抽象的単語を処理するときに健常者群で見られる右上側頭回領域の賦活が、サイコパシー群では見られなかったと報告している。Kiehlらは、愛情や同情、後悔といった対人的な情動を表す単語はより抽象的な傾向を有する単語であり、サイコパシーでは幼少期にこれらの言語の獲得とそれらに関連する行動との統合に失敗した結果、サイコパシー特有の行動を形成したと考察している。したがって、この研究は、サイコパシーの病態の基礎が情動障害ではなく、抽象的言語処理障害である可能性を示唆している。

反社会性人格障害/サイコパシーについての脳画像研究は、まだ数も少なく端を発したところであるが、今後ますます説明が進むことが期待される。

IV. まとめ

これまで示したように、前頭葉や扁桃体を中心として、特に情動障害という観点から、反社会性人格障害/サイコパシーの病態が徐々に明らかになりつつある。しかし、これら疾患の真の病態は何か、どのように治療をしていくのかと考えたとき、まだまだ解決すべき課題が滞積していると言わざるを得ない。今後は、受容体イメージングや遺伝子研究など、さまざまな研究手法を組み合わせることによって、病態の総合的理解を深めていくことが必要である。

文 献

- 1) Amen, D.G., Stubblefield, M., Carmicheal, G. et al.: Brain SPECT findings and aggressiveness. *Ann. Clin. Psychiatry*, 8; 129-137, 1996.
- 2) Anderson, S.W., Bechara, A., Damasio, H. et al.: Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cor-

tex. *Nature Neurosci.*, 2; 1032-1037, 1999.

- 3) Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H. et al.: Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50; 7-15, 1994.
- 4) Berrios, G.E. and Gili, M.: Abulia and impulsiveness revised: A conceptual history. *Acta Psychiatr. Scand.*, 92; 161-167, 1995.
- 5) Blair, R.J.R.: A cognitive development approach to morality: investigating the psychopath. *Cognition*, 57; 1-29, 1995.
- 6) Blair, R.J.R., Morris, J.S., Frith, C.D. et al.: Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain*, 122; 883-893, 1999.
- 7) Blair, R.J.R. and Cipolotti, L.: Impaired social response reversal: a case of "acquired sociopathy". *Brain*, 123; 1122-1141, 2000.
- 8) Blair, R.J.R.: Neurobiological basis of psychopathy. *Br. J. Psychiatry*, 182; 5-7, 2003.
- 9) Blair, R.J.R.: The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn.*, 55; 198-208, 2004.
- 10) Cleckley, H.: *The mask of sanity: an attempt to clarify some issues about the so-called psychopathic personality.* Mosby, St. Louis, 1941.
- 11) Cooke, D.J.: Psychopath personality in different cultures: What do we know? What do we need to find out? *J. Personal. Disord.*, 10; 23-40, 1996.
- 12) Cornell, D.G., Warren, J., Hawk, G. et al.: Psychopathy in instrumental and reactive violent offenders. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 64; 783-790, 1996.
- 13) Damasio, A.R.: *Descartes' error: emotion, rationality and the human brain.* Putnam, New York, 1994.
- 14) Dolan, M.: Psychopathy—a neurobiological perspective. *Br. J. Psychiatry*, 165; 151-159, 1994.
- 15) Eslinger, P.J. and Damasio, A.R.: Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation: patient EVR. *Neurology*, 35; 1731-1741, 1985.
- 16) Grafman, J., Schwab, K., Warden, D. et al.: Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of Vietnam head injury study. *Neurology*, 46; 1231-1238, 1996.
- 17) Hare, R.D., Williamson, S.E. and Harpur, T.J.: Psychopathy and language. In: (eds.), Moffitt, T.E. and Sarnoff, A.M. *Biological contributions to crime causation.* NATO advanced science series

- D: behavior and social science. Martinus Nishoff Publishing, Dordrecht, The Netherlands, p.68-92, 1988.
- 18) Hare, R.D.: Manual for the Hare Psychopathy Checklist-Revised. Multi-Health Systems, Toronto, 1991.
 - 19) Herpertz, S.C. and Sass, H.: Emotional deficiency and psychopathy. *Behav. Sci. Law*, 18; 567-580, 2000.
 - 20) Intrator, J., Hare, R., Strizke, P. et al.: A brain imaging (single photon emission computerized tomography) study of semantic and affective processing in psychopaths. *Biol. Psychiatry*, 42; 96-103, 1997.
 - 21) Kiehl, K.A., Hare, R.D., McDonald, J.J. et al.: Semantic and affective processing in psychopaths: An event-related potential (ERP) study. *Psychophysiology*, 36; 765-774, 1999.
 - 22) Kiehl, K.A., Smith, A.M., Hare, R.D. et al.: Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry*, 50; 677-684, 2001.
 - 23) Kiehl, K.A., Smith, A.M., Mendrek, A. et al.: Temporal lobe abnormalities in semantic processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res.*, 130; 27-42, 2004.
 - 24) Koch, J.R.A.: *Die Psychopathischen Minderwertigkeiten*, Maier, Ravensburg, 1891/1893.
 - 25) Kraepelin, E.: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, Band II*, 7 edn., Barth, Leipzig, 1904.
 - 26) Kraepelin, E.: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte, Band IV*, 8 edn., Barth, Leipzig, 1915.
 - 27) Laakso, M.P., Vaurio, O., Koivisto, E. et al.: Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behav. Brain Res.*, 118; 187-193, 2001.
 - 28) Laakso, M.P., Gunning-Dixon, F., Vaurio, O. et al.: Prefrontal volumes in habitually violent subjects with antisocial personality disorder and type 2 alcoholism. *Psychiatry Res.*, 114; 95-102, 2002.
 - 29) LaPierre, D., Braun, C.M.J. and Hodgins, S.: Ventral frontal deficits in psychopathy: neuropsychological test findings. *Neuropsychologia*, 33; 139-151, 1995.
 - 30) LeDoux, X.: *The emotional brain*. Weidenfeld & Nicolson, New York, 1998.
 - 31) Müller, J.L., Sommer, M., Wagner, V. et al.: Abnormalities in emotion processing within cortical and subcortical regions in criminal psychopaths. *Biol. Psychiatry*, 54; 152-162, 2003.
 - 32) Patrick, C.J.: Emotion and psychopathy; startling new insights. *Psychophysiology*, 31; 319-330, 1994.
 - 33) Phillips, R.G. and LeDoux, J.E.: Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav. Neurosci.*, 106; 274-285, 1992.
 - 34) Pinel, P.: *Traité Médico-philosophique sur l'Aliénation Mentale*, 2nd ed. Brosson, Paris, 1809.
 - 35) Prichard, J.C.: *A treatise on insanity and other disorders affecting the mind*. Sherwood, London, 1835.
 - 36) Raine, A., Buchsbaum, M.S. and Stanley, J.: Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murders assessed with positron emission tomography. *Psychophysiology*, 29 (suppl. 4A); 58, 1992.
 - 37) Raine, A., Lencz, T., Bihle, S. et al.: Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 57; 119-127, 2000.
 - 38) Raine, A., Lencz, T., Taylor, K. et al.: Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch. Gen. Psychiatry*, 60; 1134-1142, 2003.
 - 39) Rush, B.: *Medical inquiries and observations upon the diseases of the mind*, 3rd ed. Kimber and Richardson, Philadelphia, 1827.
 - 40) Sass, H. and Herpertz, S.: The history of personality disorders. In: (eds.), Berrios, G. and Porter, R. *A history of clinical psychiatry*, Athlone, London, p.633-644, 1995.
 - 41) Saver, J.L. and Damasio, A.R.: Preserved access and processing of social knowledge in a patient with acquired sociopathy due to ventromedial frontal damage. *Neuropsychologia*, 29; 1241-1249, 1991.
 - 42) Schneider, F., Habel, U., Kessler, C. et al.: Functional imaging of conditioned aversive emotional responses in antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology*, 42; 192-201, 2000.
 - 43) Schneider, K.: *Die Psychopathischen Persönlichkeiten*, 9th ed. Deuticke, Wien, 1950.
 - 44) Sutker, P.B., Moan, C.E. and Allain, A.N.: Assess-