

Fig. 1. MDN and AI of the thalamus. (a) An axial MR image of the thalamus; white arrows show the border of the thalamus, and black arrows indicate internal medullary lamina, the lateral and posterior borders of the MDN. (b) Coronal MR image of the thalamus with an AI (arrow). (c) Coronal MR images of the thalamus without an AI.

to determine the general location of the AI (Fig. 1b and c). Subsequently, the number of consecutive 1-mm coronal images visualizing the AI was counted. This count was defined as the AI rating in the current study: for example, if there were no coronal images showing AI, the AI rating was zero, if two consecutive coronal images showed the AI, the rating was two.

#### 2.6. Intrarater and interrater reliability of morphological measurements

To determine the reliability of morphological measurements, 10 subjects were randomly selected. Intrarater reliability was assessed by one rater (MS), and interrater reliability was assessed by introducing a second rater (HF). Both raters were blinded to participant details, including the study group, during the measurement. The intraclass and interclass correlation coefficients for the reassessment of the whole thalamus (right and left) and MDN (right and left) volumes were  $>0.92$ . The intrarater and interrater reliabilities for the assessment of AI ratings were 0.98 and 0.98, respectively. These results suggest that the reliability of all the morphological measures was satisfactory.

#### 2.7. Statistical analysis

All statistical analyses were carried out using SPSS version 12.0. Regarding the analyses of whole thalamic volume and MDN volume, a mixed two-way analysis

of variance (ANOVA) was applied, with group (schizophrenia patients or control subjects) as a between-subject factor, and laterality of thalamus as a within-subject measure. Regarding the AI rating, as there has been evidence of sexual dimorphism, a randomized two-way ANOVA was applied, with group (schizophrenia patients, control subjects) and gender as between-subject factors. In addition, to compare our current results with those of previous studies, the presence of the AI was categorically analyzed using a chi-square test. Finally, the interrelationship between AI ratings and MDN volumes, as well as their associations with PANSS scores, were evaluated using Pearson's correlation coefficients. In all analyses, statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. MDN volumes

No subjects showed gross midline brain abnormalities, such as lipoma or agenesis of the CC, other than the presence of cavum septum pellucidum (CSP) or a missing AI.

MDN volumes of schizophrenia patients were  $0.60 \text{ cm}^3$  (SD 0.04) for the right, and  $0.60 \text{ cm}^3$  (SD 0.04) for the left; control subjects were  $0.64 \text{ cm}^3$  and  $0.66 \text{ cm}^3$  (both SD 0.06), respectively. ANOVA revealed a significant main effect of group ( $F=40.03$ ,  $df=1.113$ ,  $p<0.001$ ). The main effect of laterality ( $F=2.79$ ,  $df=1.113$ ,  $p=0.10$ ) and the group-by-laterality interaction ( $F=2.40$ ,  $df=1.113$ ,  $p=0.13$ ) were not significant (Fig. 2a). Whole thalamic



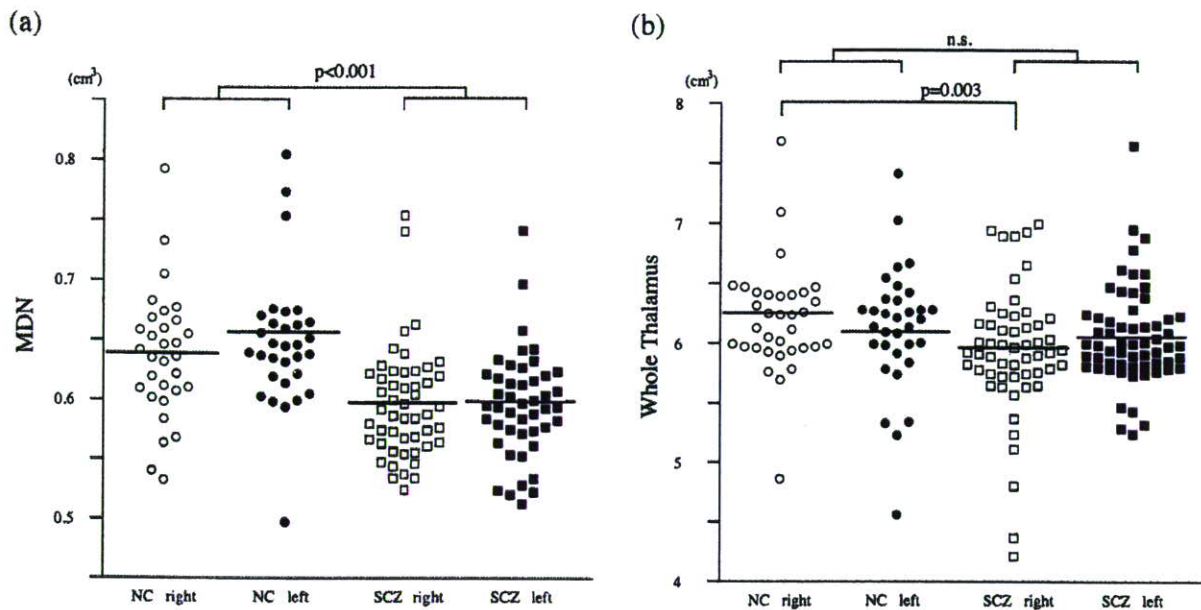


Fig. 2. MDN (a) and whole thalamus (b) volumes in normal controls and patients with schizophrenia. Abbreviations; SCZ = schizophrenia, NC = normal control.

volumes of schizophrenia patients were 5.96 cm<sup>3</sup> (SD 0.51) for the right, and 6.05 cm<sup>3</sup> (SD 0.40) for the left; control subjects were 6.25 cm<sup>3</sup> (SD 0.53) and 6.09 cm<sup>3</sup> (SD 0.56), respectively. The main effects of group ( $F=3.78$ ,  $df=1.113$ ,  $p=0.06$ ) and laterality ( $F=0.61$ ,  $df=1.113$ ,  $p=0.44$ ) were not significant. The group-by-laterality interaction was significant ( $F=9.44$ ,  $df=1.113$ ,  $p=0.003$ ), with right-lateralized reduced whole thalamic volume seen in schizophrenia patients (Fig. 2b). Regarding the relative MDN volume adjusted by whole thalamic volume (MDN/whole thalamus), ANOVA revealed a significant main effect of group ( $F=9.68$ ,  $df=1.113$ ,  $p=0.002$ ). The main effect of laterality was not significant ( $F=1.79$ ,  $df=1.113$ ,  $p=0.18$ ). Group-by-laterality interaction was significant ( $F=6.72$ ,  $df=1.113$ ,  $p=0.01$ ).

### 3.2. Presence/absence of an AI

An AI was present in 95.3% of the schizophrenia subjects and in 94.2% of the control subjects. These proportions were not significantly different (chi square = 0.08,  $p=1.00$ ). There was also no significant difference in the frequency of AIs, when male and female subjects were analyzed separately (for males, chi square = 0.71,  $p=0.64$ ; for females, chi square = 0.87,  $p=1.00$ ).

### 3.3. AI ratings

The results of measured AI ratings are presented in Fig. 3. Mean AI rating of schizophrenia patients was 5.7

(SD 2.4) (male: 5.6 (SD 2.7), female: 5.3 (SD 1.5)), and that of control subjects was 7.5 (SD 3.8) (male: 6.1 (SD 3.7), female: 8.2 (SD 3.2)). There was a significant main effect of group ( $F=10.15$ ,  $df=1.111$ ,  $p=0.002$ ), and a significant group-by-gender interaction ( $F=5.39$ ,  $df=1.111$ ,  $p<0.022$ ). A main effect of gender was not significant ( $F=2.82$ ,  $df=1.111$ ,  $p=0.096$ ). When men and women were analyzed separately, there was no group difference in the rating in men ( $F=0.27$ ,  $df=1.50$ ,

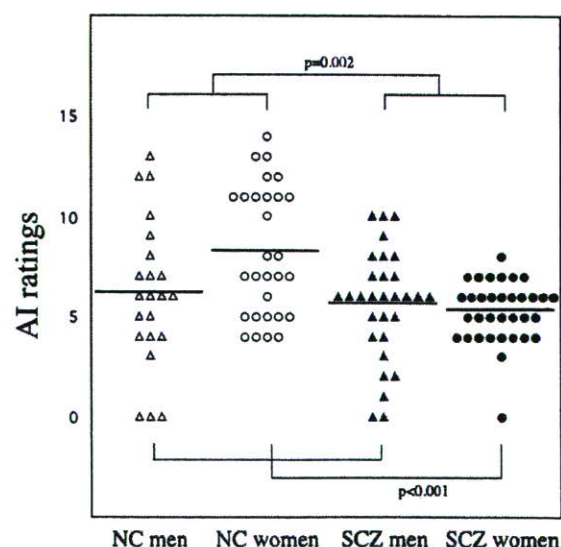


Fig. 3. AI ratings. Abbreviations; SCZ = schizophrenia, NC = normal control.



$p=0.61$ ); however, among women, schizophrenia subjects showed significantly lower ratings than control subjects ( $F=21.90$ ,  $df=1.61$ ,  $p<0.001$ ).

### 3.4. Intercorrelation of MDN volumes, AI ratings and psychopathology

In the patients group, AI rating, MDN volumes, and whole thalamic volumes were not significantly correlated with age, education, duration of illness, positive or negative symptom, or total scores of the PANSS. The correlation between AI ratings and MDN volumes was not significant in the patient group (right MDN;  $r=-0.08$ ,  $p=0.51$ , left MDN;  $r=0.04$ ,  $p=0.77$ ). In the control group, the AI ratings were negatively correlated with left MDN volumes ( $r=-0.36$ ,  $p=0.01$ ), but not with right ones ( $r=-0.06$ ,  $p=0.68$ ). The correlation between the AI ratings and whole thalamic volumes was not significant in both patient and control groups.

## 4. Discussion

Replicating the findings of Kemether et al. (2003), volume reduction in the MDN was demonstrated in patients with schizophrenia. Using our imaging protocol, the borders of the MDN were well visualized, and the reliability of measurement was satisfactory. While reductions in whole thalamic volumes were right-lateralized, reductions in MDN volumes were bilateral. The finding of bilateral MDN volume reduction is unchanged when the relative MDN volume, adjusted to whole thalamic volume, was compared between the groups. Thus, the findings of bilateral MDN volume reduction could be interpreted as specific to the MDN. The pathology of prefrontal-thalamic circuits, present early in the course of the illness, has been considered a potential candidate for explaining the pathophysiology, especially of cognitive impairments of schizophrenia (Lewis et al., 2001). Adding to the findings of thalamic volume reduction in schizophrenia (Staal et al., 1998; Crespo-Facorro et al., 2007), recent studies have demonstrated the association of thalamic volumes with negative symptoms (Preuss et al., 2005), attention impairment (Salgado-Pineda et al., 2003), and executive dysfunction (Crespo-Facorro et al., 2007) in first-episode schizophrenia. Considering that the MDN is the principal source of thalamic inputs to the prefrontal cortex, volume measurement of the MDN, rather than measuring the thalamic volume as a whole, would be ideal to investigate the pathophysiological role of the prefrontal-thalamic circuit in schizophrenia. Although we did not demonstrate an association of MDN volumes with psychopathology, and we did not

apply extensive cognitive assessments, future studies with MDN volumetry combined with comprehensive assessments of the cognitive functioning should elucidate these points.

When the presence or absence of AI was compared, no significant group difference was found between patients and control subjects. This is partly due to the relative paucity of AI-negative subjects in our current study (5.2% of patients; 6.8% of healthy subjects). In earlier studies, higher percentages of AI-negative subjects were reported (18.4%–34.6% of patients; 10.5%–22.3% of healthy subjects) (Snyder et al., 1998; Erbagci et al., 2002; de Souza Crippa et al., 2006). This discrepancy is partly due to the different criteria for an absent AI; for example, AI was considered as present when a grey matter band connecting the thalami could be identified on more than two coronal slices in the study by Erbagci et al. (2002). As well as the differences in gender distribution or the size of the samples, a difference in the ethnic groups (our populations are all Japanese) might have resulted in the differences. Alternatively, this discrepancy might be partly due to our high-resolution MRI protocol, and our method of identifying the AI from three orthogonal views. We speculate that we have detected smaller AIs, which could not have been detected using previous imaging protocols. Considering such a low base rate of AI-negative subjects, a quantitative measure (AI rating) would be more suitable for assessing the level of AI development.

On average, healthy women had AI ratings that were twice as high as those of men. Although the previous studies were not unanimous in this gender difference, probably due to weak statistical power owing to analyzing only the presence or absence of the AI, the study by Nopoulos et al. (2001), which investigated the largest number, is consistent with our current findings. Some speculate that the sexual dimorphism of AI development is related to a difference in brain symmetry between men and women (Nopoulos et al., 2001). Both lesion studies (McGlone, 1980) and functional imaging studies (Shaywitz et al., 1995) suggest that language function is more bilaterally represented in women, and more left-lateralized in men. Thus, a relatively developed functional connectivity between bilateral thalami via the AI would promote more symmetrical functional organization of the brain in women compared with men. However, such gender differences disappeared in schizophrenia subjects. This is not due to increased ratings of male patients, but rather, to reduced ratings in female patients. This finding is consistent with that of Nopoulos et al. (2001) who demonstrated a reduced rate of AI presence in female schizophrenia subjects. A similar pattern of gender-



diagnosis interaction was observed in another midline structure, the corpus callosum (CC). Hoff et al. (1994) found that there was a significant gender by diagnosis interaction for the size of the CC, and that, among first-episode schizophrenic patients females showed the most pronounced decrement in CC volume. Since the functional significance of the AI itself is uncertain, it is difficult to interpret the functional significance of our finding. However, it might be that a gender-specific abnormality is common for some of the midline structures in patients with schizophrenia.

As the AI bridges the medial edges of the MDN, it could be hypothesized that pathology of the MDN and AI are associated with each other in schizophrenia patients. However, we did not demonstrate a relationship between MDN volumes and AI ratings. Since the AI begins to develop very early (13 to 14 weeks of gestation) (Rosales et al., 1968), its involvement in the pathology of schizophrenia is thought to occur very early in development. By contrast, some volumetric studies suggest that thalamic volumes are reduced in the course of schizophrenia, after onset of the disease (Preuss et al., 2005), although this issue has not been investigated specifically for the MDN. Thus, the most straightforward interpretation is that the absence of the AI could be seen as a marker of early developmental pathology, while the volume reduction of the MDN could be viewed as a marker of the chronicity of the disease. However, post-mortem investigations by Rosales et al. (1968) demonstrated an involution of the AI with age. Additionally, Ettinger et al. (2007) suggested that thalamic volume abnormalities were also contributed to by genetic factors. In addition, we found a negative correlation between left MDN volumes and AI ratings, which suggested a partially interactive developmental process for these two thalamic structures. However, this unexpected finding will need to be replicated in a study investigating a much larger number of normal healthy subjects. To address these issues, more studies, including twin, high-risk groups and longitudinal ones, and the integration of these results, are needed.

Several limitations of our study should also be noted. First, the focus of this study was restricted to a single region of the brain. In schizophrenia patients, neuroanatomical abnormalities are not restricted to a single brain region. The impact of pathology in other brain regions was not taken into account in the present study. Second, since various environmental factors associated with people with lower social class have been shown to increase the risk of schizophrenia, and could possibly influence the brain development of their offspring, parental socioeconomic status should ideally have been

determined and matched between groups, although subjects' age, gender and education were well-matched. Third, due to the study design (that is, a cross-sectional study), the degrees or direction of the changes in MDN volume and AI rating during the course of illness could not be clarified in our study. Finally, the subjects investigated were chronic, medicated patients, and were relatively heterogeneous subjects in respect to the duration of their illness; as well as diagnoses including schizoaffective and schizophreniform patients. Further investigations are needed to elucidate the complex effects of thalamic structures on the pathology of schizophrenia, for example, by using a longitudinal study design, in the future.

#### Role of funding source

There is no role of the Funding Source.

#### Contributors

Shimizu, M., Fujiwara, H., Murai, T., Namiki, C., Fukuyama, H. and Hayashi, T. designed the study and wrote the protocol. Fujiwara, H., and Hirao, K. managed the literature searches and analysis. Shimizu, M. undertook the statistical analysis, and wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed and have approved the final manuscript.

#### Conflict of interest

There are no conflicts of interest.

#### Acknowledgements

This research was supported by the Research Group for Schizophrenia, Japan.

#### References

- Allen, L.S., Gorski, R.A., 1991. Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. *J. Comp. Neurol.* 312, 97–104.
- American Psychiatric Association, 1997. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 154 (4 Suppl), 1–63.
- Antoniadis, E.A., McDonald, R.J., 2006. Fornix, medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, and mediodorsal thalamic nucleus: roles in a fear-based context discrimination task. *Neurobiol. Learn. Mem.* 85, 71–85.
- Byne, W., Buchsbaum, M.S., Mattiace, L.A., Hazlett, E.A., Kemether, E., Elhakem, S.L., Purohit, D.P., Haroutunian, V., Jones, L., 2002. Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 159, 59–65.
- Carpenter, M.B., Sutin, J., 1983. *Human Neuroanatomy*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 52–54.
- Crespo-Facorro, B., Roiz-Santanez, R., Pelayo-Teran, J.M., Rodriguez-Sanchez, J.M., Perez-Iglesias, R., Gonzalez-Blanch, C., Tordesillas-Gutierrez, D., Gonzalez-Mandly, A., Diez, C., Magnotta, V.A., Andreasen, N.C., Vazquez-Barquero, J.L., 2007. Reduced thalamic



- volume in first-episode non-affective psychosis: correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive functioning. *Neuroimage* 35, 1613–1623.
- Danos, P., Baumann, B., Kramer, A., Bernstein, H.G., Stauch, R., Krell, D., Falkai, P., Bogerts, B., 2003. Volumes of association thalamic nuclei in schizophrenia: a postmortem study. *Schizophr. Res.* 60, 141–155.
- de Souza Crippa, J.A., Zuardi, A.W., Busatto, G.F., Sanches, R.F., Santos, A.C., Araujo, D., Amaro, E., Hallak, J.E., Ng, V., McGuire, P.K., 2006. Cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica in schizophrenia: an MRI study. *Eur. Psychiatry* 21, 291–299.
- Erbagci, H., Yildirim, H., Herken, H., Gumusburun, E., 2002. A magnetic resonance imaging study of the adhesio interthalamica in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 55, 89–92.
- Ettinger, U., Picchioni, M., Landau, S., Matsumoto, K., van Haren, N.E., Marshall, N., Hall, M.H., Schulze, K., Touloupoulou, T., Davies, N., Ribchester, T., McGuire, P.K., Murray, R.M., 2007. Magnetic resonance imaging of the thalamus and adhesio interthalamica in twins with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 401–409.
- Harrison, P.J., 1999. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 122 (Pt 4), 593–624.
- Hoff, A., Neal, C., Kushner, M., DeLisi, L., 1994. Gender differences in corpus callosum in first-episode schizophrenics. *Biol. Psychiatry* 35, 913–919.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Kemether, E.M., Buchsbaum, M.S., Byne, W., Hazlett, E.A., Haznedar, M., Brickman, A.M., Platholi, J., Bloom, R., 2003. Magnetic resonance imaging of mediodorsal, pulvinar, and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 983–991.
- Lewis, D.A., Cruz, D.A., Melchitzky, D.S., Pierri, J.N., 2001. Lamina-specific deficits in parvalbumin-immunoreactive varicosities in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia: evidence for fewer projections from the thalamus. *Am. J. Psychiatry* 158, 1411–1422.
- McGlone, J., 1980. Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey. *Behav. Brain Sci.* 3, 215–263.
- Meisenzahl, E.M., Frodl, T., Zetzsche, T., Leinsinger, G., Heiss, D., Maag, K., Hegerl, U., Hahn, K., Moller, H.J., 2000. Adhesio interthalamica in male patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157, 823–825.
- Meisenzahl, E.M., Frodl, T., Zetzsche, T., Leinsinger, G., Maag, K., Hegerl, U., Hahn, K., Moller, H.J., 2002. Investigation of a possible diencephalic pathology in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 115, 127–135.
- Nopoulos, P.C., Rideout, D., Crespo-Facorro, B., Andreasen, N.C., 2001. Sex differences in the absence of massa intermedia in patients with schizophrenia versus healthy controls. *Schizophr. Res.* 48, 177–185.
- Pakkenberg, B., 1990. Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 47, 1023–1028.
- Preuss, U.W., Zetzsche, T., Jager, M., Groll, C., Frodl, T., Bottlender, R., Leinsinger, G., Hegerl, U., Hahn, K., Moller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2005. Thalamic volume in first-episode and chronic schizophrenic subjects: a volumetric MRI study. *Schizophr. Res.* 73, 91–101.
- Rosales, R.K., Lemay, M.J., Yakovlev, P.I., 1968. The development and involution of massa intermedia with regard to age and sex. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 27, 166.
- Salgado-Pineda, P., Baeza, I., Perez-Gomez, M., Vendrell, P., Junque, C., Bargallo, N., Bernardo, M., 2003. Sustained attention impairment correlates to gray matter decreases in first episode neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Neuroimage* 19, 365–375.
- Samra, K.A., Cooper, I.S., 1968. Radiology of the massa intermedia. *Radiology* 91, 1124–1128.
- Shaywitz, B., Shaywitz, S., Pugh, K., Constable, R., Skudlarski, P., Fulbright, R., Bronen, R., Fletcher, R., Shankweiler, D., Katz, L., Gore, J., 1995. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 373, 607–609.
- Snyder, P.J., Bogerts, B., Wu, H., Bilder, R.M., Deoras, K.S., Lieberman, J.A., 1998. Absence of the adhesio interthalamica as a marker of early developmental neuropathology in schizophrenia: an MRI and post-mortem histologic study. *J. Neuroimaging* 8, 159–163.
- Staal, W.G., Hulshoff Pol, H.E., Schnack, H., van der Schot, A.C., Kahn, R.S., 1998. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 155, 1784–1786.
- Volk, D.W., Lewis, D.A., 2003. Effects of a mediodorsal thalamus lesion on prefrontal inhibitory circuitry: implications for schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 53, 385–389.
- Woods, S.W., 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 64, 663–667.
- Young, K.A., Manaye, K.F., Liang, C., Hicks, P.B., German, D.C., 2000. Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 47, 944–953.
- Zawitsch, C., 1952. Kommissuren und andere Fasersysteme in einer Massa intermedia thalami des Menschen. *Wien. Z. Nervenheilkd.* 4, 74–93.

## 前頭葉と道徳（モラル）

大下顕\*, 村井俊哉\*

\*京都大学大学院医学研究科脳病態生理学講座（精神医学）

Akira Oshita, M.D., Toshiya Murai, M.D.: Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Kyoto University

### サマリー

人間のモラルティの認知神経基盤に関する報告が蓄積されてきている。私たちのモラル判断やモラル行動において、認知的・推論的過程が重要であるのか、そうではなくて、情動こそが重要であるのかという点については、哲学や心理学で長年議論が続いてきたテーマであったが、このような基本的な問題について、最近の神経科学の知見は新しい洞察を与えてくれる。人間のモラルティに関わる領域は脳内に広く分散しているが、とりわけ注目されているのが、前帯状皮質、背外側前頭前皮質、腹内側前頭前皮質などの前頭前皮質の各領域であり、これらはモラルティの情動的・認知的側面にそれぞれ異なるかたちで関与していることが明らかにされつつある。

キーワード モラル、モラル判断、前帯状皮質、背外側前頭前皮質、腹内側前頭前皮質

### 認知か情動か？

モラルとは、ある文化的集団によって社会的行動の指針として容認されている慣習や価値の集合である(1)。近年、人間の社会性を支える認知神経基盤に関する知見が急速に集積し（social neuroscience）、社会的情報の認知・処理と深く関わる脳領域(social brain)が明らかにされつつある。このような研究の流れの中からモラルティそのものに焦点を当てた機能的画像研究や損傷研究が次々に発表され、moral cognitive neuroscience という新しい研究分野を形作り、モラルティの認知基盤・神経基盤に関する知見が蓄積されてきている。

1950-60年代のモラル心理学の主流は、モラルティにおける推論能力の役割を強調するものであった。人が発達の中で獲得していく役割取得(role-taking)能力、すなわち、複数の視点から問題を見ることができる能力がモラル推論の基盤となり、このようなモラル推論能力こそがモラル判断の能力を向上させるという考えである(Kohlberg L., 1969)。このような考えに対して、1980-90年代には、人の社会的意思決定全般に関する情動の役割が強調されるようになったこととも関連し(Damasio, 1994)、モラルティにおける情動の役割の重要性が認識されるようになった。ある行為が道徳的であるか非道徳的であるかの判断を導く上で中心的役割を果たすのは私たちの冷静で意識的な推論ではなく、そのような行為を目撃したり想像したりすることによって誘発された嫌悪感や当事者への共感などの感情が、私たちの判断に大きく影響しているという考えである。これら両者の考え方、すなわち「認

知か情動か？」という考えが出揃ったところで、これらいずれかの立場に強く肩入れするというよりは、モラリティはこれら両者の側面から成り立つ複合物であるという考え、すなわち、ある状況設定によっては認知的側面が重要となり、また別の状況設定によっては情動的側面が重要となる、という見方が、現在の研究の趨勢となっている。

モラリティに関わる脳領域としては、前頭前皮質、側頭葉前部、上側頭溝周辺皮質、扁桃体・腹内側視床下部などの皮質下構造が含まれる。本稿では、特に損傷研究から人間のモラル行動との関連が最も確実に示されている前頭前皮質を中心に、モラリティの神経基盤に関する最近の研究のいくつかを紹介していく。モラリティは、モラル行動、モラル判断、モラル情動、モラル推論など、さまざまな側面から捉えることができ、それぞれの研究がモラリティのどの側面に焦点を当てているかによっても、結果が異なってくるため、さまざまな研究の統合的解釈は非常に難解なものとなる。しかし、モラリティの基盤に関する「認知か情動か？」という二分法から、損傷研究、神経画像研究をみていくことは、多彩な研究結果を理解するひとつの有力な視点となるだろう。

#### モラル情動と前頭葉

Moll ら (4) の fMRI 研究では、7 名の健常者に、モラルに関連する不快な場面（身体的傷害、路上に捨てられた貧しい子供など、モラル情動条件）を写した写真、不快であるがモラルとは関係のない写真（危険な動物など、基本情動条件）、ニュートラルな写真などが提示され、それらの条件間での脳活動が比較された。結果は、「モラル」写真提示と「不快」写真提示は共に、扁桃体、島、視床、中脳などを賦活するが、「モラル」写真提示ではこれらに加えて、内側眼窩前頭皮質(medial orbitofrontal cortex: mOFC, BA11)、内側前頭回(BA10)、上側頭溝後部(BA21/39)の賦活が認められた。MOFC 損傷患者が実験状況ではモラル判断課題をこなすことができるのに、実生活上のモラル行動では異常を示すことが知られており(5)、またモラル行動はモラル判断よりもモラル情動と共変することを示す心理学的研究も存在する(6)。これらのことを総合して Moll らは、MOFC/内側前頭回は、社会的事象をそれがモラルにかなうものであるかどうか自動的に価値づけする際に重要な役割を果たしているだろうと考えた。

#### 「トロリーのジレンマ」と「歩道橋のジレンマ」

Greene ら (7) は、2つの異なる種類のモラルジレンマを用いた fMRI 研究を行った。第1のタイプのモラルジレンマは、「トロリーのジレンマ」と呼ばれる以下のようなジレンマに代表されるものである。トロリーがその線路上の 5 人の人々に向かって走っており、進路を変えなければその 5 人はひき殺されてしまう。彼らを救う唯一の方法は、分岐点でトロリーの進路を変えることだが、そうするとその結果トロリーが進むことになる線路上にいる別の 1 人がひき殺される。1 人を代償にして 5 人を救うためにそのトロリーの進路を変えるべきだろうか？ほとんどの人はイエスと答える。第2のタイプのモラルジレンマは

「歩道橋のジレンマ」と呼ばれるジレンマに代表されるものである。トロリーのジレンマの場合と同様、線路上を進むトロリーが 5 人をひき殺そうとしている。自分はその線路を横切る歩道橋に立っており、隣には体の大きな見知らぬ人が立っている。このシナリオでは、5 人を救う唯一の方法は、この見知らぬ人を線路に突き落としてトロリーを止めることである。そうすべきだろうか？ほとんどの人々はノーと答える。結果はどちらも 1 人が死に 5 人が生き残ることだが、大多数の人においてこの二つのタイプのジレンマで判断の違いが生じるのはなぜだろうか？

Greene らは、「トロリーのジレンマ」と「歩道橋のジレンマ」の違いは、後者、すなわち人を歩道橋から突き落とす行為のほうが、前者、すなわちスイッチを切り替える行為よりも私たちの情動を揺さぶる行為であり、まさにこの情動反応の違いこそが、私たちがこれら二つのジレンマに対して異なる判断をする原因であると予想した。実験では 60 のジレンマ課題が用いられた。これらのジレンマ課題は、モラルに関係のあるものとならないものに分けられ、さらにモラルに関係するジレンマは、「トロリータイプのジレンマ」と「歩道橋タイプのジレンマ」に分けられた。9 名の健常被験者が、fMRI でのスキャン中に、それぞれのジレンマについてこの状況は、その当事者であると仮定されている「あなた」がある行動をとること（例えば人を突き落とすこと）が「適切」と判断するか「不適切」と判断するかを問われた。結果は、「歩道橋タイプのジレンマ」課題で、「トロリータイプのジレンマ」課題およびモラルに関係のない課題に比して、先行研究で情動との関連が示されている内側前頭回(BA9/10)、後部帯状回(BA31)、両側角回(BA39)で有意に高い活動を示し、一方先行研究でワーキングメモリとの関連が示されている右中前頭回(BA46)、両側頭頂葉(BA7/40)では有意に低い活動を示した。さらに、「トロリータイプのジレンマ」や、モラルに関係のないジレンマでは、その行為を「適切」と答えた場合と「不適切」と答えた場合の間で反応時間に差がなかったが、「歩道橋タイプのジレンマ」の場合には、その行為を「適切」と答えるのに要した時間は「不適切」と答えるのに要した時間よりも有意に長かった。

「歩道橋タイプのジレンマ」を適切と判断することは私たちの情動に反することであるから、このような反応時間の差は、情動による干渉効果によって生じたのであろうと解釈することができるだろう。これらの結果を総合し、Greene らは、モラル判断においては理性と情動がともに重要な役割を果たしているだろうが、さまざまなモラルジレンマは情動を喚起する程度においてそれぞれ異なっており、まさにそのような情動の関与の程度こそが、それぞれのモラルジレンマを適切と判断するか不適切と判断するかの違いに大きく影響していると解釈した。

#### 「泣く子のジレンマ」

Greene らによる上記の実験では、「歩道橋タイプのジレンマ」で他人を突き落とすことを適切と判断する時、すなわち人を突き落とすことなどできないという自分の情動と、1 人の人を突き落とすことによって結果的には 5 人の命を救うことができるという合理的判



断が葛藤状況を起こす時、被験者の反応時間が長くなることが示された。この結果から Greene らは、Stroop 課題などさまざまな認知的葛藤状況での賦活が示されている前部帯状皮質(Anterior Cingulate Cortex: ACC)が、モラル判断において情動と認知のプロセスが競合するような状況でも賦活されることを予想した。さらに、このような葛藤状況では認知的制御と関わる背外側前頭前皮質(Dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)も賦活されるはずであるが、この DLPFC の活動が高いほうが、実際のモラル判断は、抽象的推論に基づく判断が情動に基づく直感的判断より優先される方向へと導かれるであろうと予測した。「トロリーのジレンマ」や「歩道橋のジレンマ」では、それぞれ認知的処理と情動的処理が、他方の処理に対してはるかに優勢になってしまい、二つの処理過程の間での葛藤状況をつくりにくい。そこで Greene らの以下の研究では、「歩道橋タイプのジレンマ」をその反応時間の長さによってさらに下位分類し、このうち反応時間が長いもの、すなわち認知的処理と情動的処理との間で競合が生じ、その結果被験者が判断に苦慮するようなジレンマを抽出した(8)。そのようなジレンマの代表が「泣く子のジレンマ」である。敵の兵隊が町に侵入し、住民はある建物に隠れている。ここで乳児が泣き出す。親が乳児の口を塞がなければ、兵隊に見つかり全員が殺される。このような分類に基づいて 41 名の被験者を対象として fMRI 実験の結果、判断が容易な課題（反応時間が短い）課題によりも難しい（反応時間が長い）課題（「泣く子のジレンマ」タイプの課題）で高い活動を示した領域には、両側 ACC(BA32)、両側 DLPFC (BA10/46)が含まれ、モラル判断における認知と情動の葛藤状況で ACC、DLPFC が賦活されるという Greene らの仮説が支持された。さらに、「泣く子のジレンマ」タイプのジレンマにおいて、それらのジレンマに対する被験者の反応パターンを「功利主義的」判断と「非一功利主義的」判断に 2 分し、反応パターンと脳活動の関連を解析した。「泣く子のジレンマ」の例で言えば、乳児を窒息死させることを「適切」と判断するのは抽象的推論が優先される「功利主義的」判断、それを「不適切」と判断することは情動的処理が優先される「非一功利主義的」判断になる。結果は、「功利主義的」判断で「非一功利主義的」判断よりも高い活動を示した部位は右 DLPFC (BA10) を含んでおり、認知処理と情動処理が競合するような状況において、DLPFC の活動はモラル判断を認知的処理が優先される方向へと導くという Greene らの仮説を支持する結果であった。モラル判断において情動的反応と認知的反応との葛藤が生じた場合には、そのような葛藤の発見に ACC が関与し、続いてそのような葛藤状況の解消のために DLPFC が動因され、認知的処理過程によって情動的反応が制御されるというのが、上記の一連の実験に基づく Greene らの「葛藤および認知的制御」モデルである。

#### 腹内側前頭前皮質損傷とモラル判断

Koenigs ら (9) は、6 名の腹内側前頭前皮質(ventromedial prefrontal cortex: VMPFC) 損傷患者、情動に重要である構造以外の損傷をもつ 12 名の患者および 12 名の健常者を対象に、上述の Greene らの研究で用いられたものと同様のモラルジレンマ課題を用いた実験

を行った。被験者は、「歩道橋タイプのジレンマ」、「トロリータイプのジレンマ」、モラルと関係のないジレンマのそれぞれについて、その状況にいと仮定されている「あなた」が、自分であればその行為を行うかどうかを問われた。結果は、「歩道橋タイプのジレンマ」においてのみ群間差が認められ、VMPFC 損傷患者群で、行為を是認する率が他の群に比べて有意に高かった。さらに、Greene らと同様に「歩道橋タイプのジレンマ」を葛藤の低い（反応時間が短い）ジレンマと、葛藤の高い（反応時間が長い）ジレンマに分けて分析したところ、葛藤の低いジレンマでは、VMPFC 損傷群は他群と変わらなかったが、葛藤の高い personal なモラルジレンマでは、それらの行為を是認する率が有意に高かった。Koenigs らはこの結果から、VMPFC 損傷患者では社会的モラル的規範に関する知識自体は損なわれていないが、他者へ危害が及ぶことへの情動的反応を欠くために、「歩道橋タイプのジレンマ」のような状況では、明示的で功利主義的な規範に頼るのであろうとした。Koenigs らは、この結果は Greene らのいうような情動的機構と理性的機構の複合がモラル判断をつくるというモデルに一致しており、VMPFC は情動的システムには重要だが理性的システムには重要でないことを示唆するとした。

#### 向社会的な情動体験

このように Greene らの情動と認知の競合仮説は、損傷研究からも支持されているようにみえる。しかし、Moll ら (10) は上述の Greene らの研究で功利主義的なモラル判断と関連して賦活が示され DLPFC(BA10)と記載されている領域は、むしろ内側の前頭極皮質 frontopolar cortex(FPC)というべきであり、また Koenigs ら(4)の研究で VMPFC 損傷患者とされている患者のほとんどではその領域は損傷されているにもかかわらず、これらの患者がむしろ功利主義的判断に傾く傾向があったことを指摘し、Koenigs らの損傷研究を Greene らのいう認知と情動の二重処理仮説を支持する根拠とすることはできないと述べている。

また、この仮説だけでは説明が困難な研究結果もある。「最後通牒ゲーム (Ultimatum Game)」と呼ばれるゲームが知られているが、この課題を VMPFC 損傷患者を対象に行った研究がある(11)。最後通牒ゲームでは、目の前にある 1 万円を 2 人でどうわけるかについて、相手がたとえば「自分が 8 千円、あなたは 2 千円」の取り分という不公平な提案をしてくる。あなたがその提案を拒絶すれば、あなたも相手もお金を受け取ることはできないことになっている。この場合合理的な判断は、その提案を受け入れることであるが、情動的にはそのような不公平な判断を受け入れたくはないだろう。VMPFC 損傷患者群はこのような提案に対して VMPFC 損傷群では他の群よりも拒絶率が高い、すなわち情動的判断がむしろ優先されるというのである(11)。つまり、VMPFC 損傷患者は情動処理全般の低下をきたしているのではなく、自分の利益に直接影響するような場面での情動はむしろ亢進しているといえる。このような現象を説明するひとつの仮説が、前頭前皮質を VMPFC-FPC と、それより外側に位置する DLPFC-OFC に区分し、前者が向社会的(prosocial)なモラル



情動の体験に、後者が自己中心的な情動の体験にそれぞれ関連しているという考えである(10)。Moll らはモラル情動のような複雑な感情は、情動と認知の葛藤ではなく統合から生じることを提案している。たとえば、思いやりや共感的配慮のような複雑な感情は、辺縁系が関与する悲しみなどの基本情動が、自分が行う行動が他者へもたらすであろう帰結の予測などFPCによって媒介される認知的過程と一緒に引き起こされることによってはじめて成立しうる感情体験であろう。

#### 引用文献

- (1) Moll, J. et al.: The neural basis of human moral cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 799-809.
- (2) Kohlberg L.: Stage and sequence: The cognitive-developmental approach to socialization. In: Goslin, D.A., Editor, , 1969. *Handbook of Socialization Theory and Research*, Rand McNally, Chicago, pp. 347-480.
- (3) Damasio, A.R.: *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain*, G.P. Putnam, New York, 1994.
- (4) Moll, J. et al.: The neural correlates of moral sensitivity: a functional magnetic resonance imaging investigation of basic and moral emotions. *J. Neurosci.* 22, 2730-2736(2002).
- (5) Eslinger, P.J., Damasio, A.R.: Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe avlation: patient EVR. *Neurology* 35, 1731-1741(1985).
- (6) Haidt, J. The emotional dog and its rational tail: a social intuitionist approach to moral judgment. *Psychol Rev* 108, 814-834(2001).
- (7) Greene, J. et al. : An fMRI investigation of emotional engagement in moral judgment. *Science* 293, 2105-2108(2001).
- (8) Greene, J. et al. : The neural bases of cognitive conflict and control in moral judgment. *Neuron* 44, 389-400(2004).
- (9) Koenigs, M. et al. : Damage to the prefrontal cortex increases utilitarian moral judgements. *Nature* 446, 908-911(2007).
- (10) Moll, J. et al.: Moral judgments, emotions and utilitarian brain. *Trends in Cognitive Sciences.* 8, 319-321(2007).
- (11) Koenigs, M. et al. : Irrational economic decision making after ventromedial prefrontal damage: evidence from the Ultimatum Game. *J. Neurosci.* 27, 951-956(2007).

## 第 103 回日本精神神経学会総会

## シンポジウム

## 殺人事件で医療観察法の鑑定がなされた統合失調症の 3 例の検討

大 下 顕 (京都大学医学部精神医学教室)

## I. はじめに

殺人事件で医療観察法の鑑定がなされた統合失調症の 3 事例を紹介する。

この 3 事例は、統合失調症であり、家族に対する殺人であり、対象行為まで暴力はなかったなど、多くの面で共通していたが、決定は、指定入院、指定通院、不処遇と大きくわかれた。

この 3 事例が提起している、「治療反応性」、「社会復帰要因」の判断基準、また指定入院/指定通院の判断基準に関する問題について検討する。

事例に入る前に、医療観察法鑑定における鑑定事項（最高裁解説）を確認しておく。

「①精神障害であるか否か、②精神障害者である場合には、その精神障害は、対象行為を行った際の心神喪失または心神耗弱の原因となった精神障害と同様のものであるか否か」が「疾病性」とされている。「③同様の精神障害を有している場合には、その精神障害は治療可能性のあるものであるか否か〔その時点での精神医療の水準に照らし、本法による医療を行うことにより、その精神障害の改善（病状の増悪の抑制を含む）という効果が見込まれるか否か〕」が「治療可能性」とされている。「④治療可能性が認められる場合には、本法による医療を受けさせなければ、その精神障害のために同様の行為を行う具体的・現実的な可能性があるか否か」が「社会復帰要因」とされている。

「治療可能性」に「病状の増悪の抑制」が含まれていること、「社会復帰要因」とされているものが、この文言からは実際には再犯予測にほかならないこと、などがポイントである。

## II. 事 例

## (事例 1)

対象者は 50 代男性。対象行為は同居の母親を刺殺したというものである。生活歴、現病歴としては、18 歳で統合失調症を発病し、2 回入院。以後は定期的に通院していた。40 歳頃から無職で閉居の生活。50 歳頃父親が死去し、母親との二人暮らしとなった。53 歳時、姉の住居近くに転居し、近くの精神科診療所・デイケアに通院・通所することとなった。転居後、妄想、幻聴は活発化したが、数年にわたって問題行動はなく経過。対象行為の 2 年前に病状悪化した数ヶ月でおさまった。以後は診察およびデイケアでは落ち着いた様子を見せていたものの、「母親が自分の物を盗る」等との被害妄想は持続していた。そのようななかで、対象行為にいたった。犯罪歴、薬物歴、飲酒歴はない。

起訴前簡易鑑定で「統合失調症」、「心神喪失」とされ、不起訴とされ医療観察法申立がなされた。  
〈医療観察法鑑定結果〉

- ・疾病性：統合失調症妄想型。被害妄想、幻聴がある。思考障害、人格水準のかなりの低下を認める。対象行為時も同様の精神状態であった。
- ・治療可能性：鑑定入院中、増薬によって感情のゆれ、幻聴は減っており、薬物による治療反応性に期待できる。
- ・社会復帰要因：被害妄想に基づき対象行為。病感があり、服薬への遵守、治療への協力を得ることは可能であるが、人格水準の低下を認め、病的体験が容易に賦活し、病的体験に基づく行動への制御が困難。同様の行為を行う可能性が



高い。母親をなくした悲しみを作ったのが自身であるとの認識は乏しい。殺意、殺害の事実は認めても病的体験によるものとして、贖罪の意識は乏しい。長く対象者と同居し、対象者を支え、対象者の病的体験への制御機能も備えていた母親が不在の状況下にあつては、現状のままでは、従前の地域医療システムのなかへ返すことは困難。治療対象者を支えるためにも明確な治療枠が保証される医療観察法が好ましい。

（主文にはないが、鑑定書中には、姉が母親に重なり二の舞になる可能性があげられている）

#### 〈決定〉

指定入院の決定であつた。

同様の行為の具体的・現実的可能性について、「薬を服用せず、あるいは薬を少なく服用するなどした場合、統合失調症による妄想等が復活し、今回と同様の幻覚幻聴等が生じた場合、その幻聴等に関連する者に危害を加える可能性が高い」とした。

#### 〈その後の経過〉

指定入院医療機関に入院後1年が経過した時点でも、明らかな病状の改善は認められず、入院処遇が継続されている。

#### （事例2）

対象者は40代女性。対象行為は同居の母親を絞殺したもの。現病歴は、22歳時に発病、外来治療でいったんはすみやかに改善したが、徐々に自閉性、意欲低下、思考障害が目立ち始め、35歳頃には「明らかな欠陥状態」。また「結婚した」、「テーブルで嫌がらせ」等の妄想、幻聴が目立つようになった。なお、30歳頃に父親が死去し、母親との二人暮らしとなり、その後、母親および対象者の独語、奇声などの異常な言動が周囲の住民にも気づかれるようになった（母親も、治療歴はないが、統合失調症であつた可能性がある）。

対象者は、4ヶ月間の通院中断ののち、対象行為にいたつた。

対象者は、対象行為の数週間後、自宅で発見され、通院先の精神科病院に入院となった。

入院時には思考は滅裂で慢性の幻覚妄想状態で、興奮が認められた。薬物療法により興奮は認めなくなったが、その他の症状には大きな変化はなかった。

6ヶ月間の入院治療を受けたのち、鑑定入院となった。

#### 〈医療観察法鑑定結果〉

- ・疾病性：残遺型統合失調症。慢性欠陥状態、奇異な幻聴、荒唐無稽な妄想が著しい。思考は滅裂、人格水準の低下が顕著。対象行為の時点でも同様の精神状態。
- ・治療可能性：半年以上にわたって十分量の薬物療法が行われたが、改善はほとんど認められない。治療は悪化を防ぐあるいは遅らせる程度の効果しか期待できない。それは人的資源を豊富に投入した指定入院でも同様であろう。
- ・社会復帰要因：暴力的な傾向や反社会的な傾向は認められない。被害妄想の悪化にともなつて他者に危害を加えるといったエピソードはこれまで認められていない。

支援体制を整備することで、対象者がこの種の行為を再び繰り返すことは十分防止できる。

しかし現在の状態からは、単身生活は困難で入院治療の継続が必要。

#### 〈決定〉

鑑定結果が採用され、不処遇の決定がなされた。

#### 〈その後の経過〉

通院先であつた病院に任意入院し、1年以上をへた現在（発表当時）も入院継続中である。

#### （事例3）

これはすでに吉岡<sup>1)</sup>が紹介した事例である。

対象者は30代男性。対象行為は、同居の祖母を殴打し死亡させたものである。家族歴としては、母親は統合失調症で入院歴あり。両親は離婚。事件当時、対象者は父親、祖母との3人暮らしであつた。被害者である祖母は数年前から認知症を患っていた。

生活歴、現病歴としては、対象者は対象行為の直前まで、仕事や人間関係に問題はなかった。対

象行為の4日前から不眠となり、3日前から幻覚妄想状態、緊張病性興奮の状態に陥り、当日、被害者である祖母と顔をあわせた際に「人形だから殴って殺せ」という幻聴のもとで対象行為にいたった。

逮捕時は支離滅裂な状態であったが、薬物療法が開始されて徐々に改善。約2週間後に起訴前簡易鑑定。「緊張型統合失調症」で心神喪失が示唆されたが、「詐病の疑いもあり」、また「なぜ祖母に残酷なことをしたのかが不可解」として正式鑑定「要」と判定。

その後、約3ヶ月間をかけて起訴前本鑑定が行われ、「現在では本件犯行前後に認められた明らかで激しい精神病症状は影を潜めてはいる」が、依然として思考のまとまりは不十分で、情緒的な反応の鈍麻、意欲低下が認められるとして、統合失調症と診断され、心神喪失と判断された。

なお、この3ヶ月間も拘置所において薬物療法は継続されていた。

その後、医療観察法の鑑定入院となった。

#### 〈医療観察法鑑定結果〉

- ・疾病性：緊張型統合失調症。対象行為時も同様の精神障害。
- ・治療可能性：一般的な内容での精神医療での十分な治療可能性がある。地域医療の体制を保証しその維持を図る点では、対象者の住居の存在する診療圏内における指定通院機関での通院医療が望ましい。
- ・社会復帰要因：同様の行為を行う具体的現実的可能性は乏しい。

(根拠) 保険数理統計的リスクアセスメントには予測すべき事象と予測すべき期間という枠組みが必要であり、かつわが国には十分なデータが存在しないので、定量的な評価をするには慎重でなければならないが、長期的な予測期間の中で暴力事象に統計的に正の相関を示すリスク因子として確認されているものとして、病前の犯罪歴、反社会的な人格傾向、薬物乱用があり、対象者にはそのいずれも存在しないため、なんらかの精神障害を有し暴力的な行為を行った集団の中では暴力の

リスクは低いといえる。

臨床的観点からは、本事例は緊張型統合失調症であり、治療反応性は高く経過は良好で、支援者の治療の継続への協力が見込めるため、急性期の再燃を予防できれば暴力のリスクを低めることができる。

#### 〈決定〉

指定通院の決定がなされた。理由は、「その統合失調症はほぼ寛解状態にある。しかし今後適切な治療がなされなければ、幻聴等が急激に悪化する可能性はある。したがって、対象者には精神科による治療が必要であり、それを欠けば、再び本件対象行為と同様の行為を行うおそれがないとはいえない」、「医療観察法による入院については、これまでの対象者の生活状況、病状の推移や親族の援助の体制等からして、不要」、「一方、任意の通院については、地元医療機関は緊急事態の対応に不安があり、また訪問看護、往診等を行っていないため十分な取り組みができない可能性がある。指定通院という形態をとれば保護観察所、社会復帰調整官の関与のもとで支援体制を構築できる」というものであった。

#### 〈その後の経過〉

指定通院医療機関である病院に任意入院。問題なく経過し、数ヵ月後には退院。その後、指定通院が行われている。

### Ⅲ. 考 察

現時点では推定にすぎず、実態調査が必要であるが、指定入院ベッドが窮迫している現状で、厚生労働省が各医療機関に退院申立を促す働きかけを行っている一方、医療観察法の申立を回避する、あるいは遅らせる運用が司法サイド(警察、検察、裁判所)で行われている可能性がある。その根拠としては、京都地検では、医療観察法申立がこの数ヶ月にわたってなされていないこと(発表当時)、簡易鑑定でかかわった事例に、通常であれば不起訴、医療観察法申立となるはずと思われる事例が起訴されている自験例が複数例あること、明らかに急性精神病状態で殺人を行っている事例



で、弁護士の請求および精神科医による意見書提出があったにもかかわらず精神鑑定が行われなまま公判が進められている自験例があること、警察が殺人未遂事例を24条通報で措置入院としたのち、「退院できる状態になるまで捜査は開始しない」と言表している自験例があることなどである。

早急に実態調査が必要だが、医療観察法が施行されたことによって、本来立件されるべきものが立件されず、責任能力鑑定が行われるべきものが行われていないなどの実態があるとすれば、医療観察法は、すでに破綻しているということになる。

このような現状認識から、3事例の検討を通じて、とくに「治療可能性」、「社会復帰要因」および指定入院/指定通院の判断基準について、問題点を指摘し、提言を行いたい。

#### ・治療可能性の判断基準

事例1では、慢性の統合失調症で、妄想、幻聴は活発で、人格水準の低下が認められたが、治療により感情のゆれ、幻聴は減り、治療可能性があると判定された。

事例2では、同じく慢性の統合失調症で、妄想、幻聴が活発であり、人格水準の低下が認められたが、長期間の十分な治療によっても症状に大きな変化はなく、治療可能性は低いと判定された。

この判定のばらつきは、「その時点での精神医療の水準に照らし、本法による医療を行うことにより、その精神障害の改善（病状の増悪の抑制を含む）という効果が見込まれるか否か」という問いの立て方の問題に、少なくとも部分的には基づいているように思われる。

また、「この対象者にとっては、通常の入院よりも指定入院のほうが、より望ましい」という判断は、個別的には正しいように見えて、全体としては制度の破綻を促進する方向に働く。

判定すべきは、「この法による医療によれば治療可能」であり、かつ「この法によらなければ治療不可能」であるか否か、でなければならない。

#### ・社会復帰要因の判断基準

事例1では、もっぱら通常の意味での「社会復帰要因」について詳しく論じているが、「同様の行為の具体的・現実的可能性が高い」とする判定の根拠は乏しく、またもっぱら臨床的判断に基づいている。

事例2では、「暴力的な傾向や反社会的な傾向は認められない」とし、また「精神保健福祉法に基づく十分な支援があれば同様の行為は防ぐことができる」として同様の行為の可能性は低いとしている。

事例3では、「病前の犯罪歴、反社会的な人格傾向、薬物乱用」のいずれも存在しないため、「なんらかの精神障害を有し暴力的な行為を行った集団の中では暴力のリスクは低い」とし、また臨床的評価も加えて、同様の行為の可能性は乏しいとしている。

まず、問われているのは、「社会復帰要因」といいながら実際には「同様の行為を行う具体的・現実的可能性」であることを認識すべきであり、鑑定医、審判員は、リスク評価を避けることはできないし、避けるべきでもない。

その場合、「具体的・現実的可能性」の厳格な判断基準が示されなければならない。事例2、3で示されたような、過去の暴力歴、薬物使用歴等を要件とすることも提案できる。

「可能性がないとはいえない」から「ある」という判定は許されるべきでない。判定されるべきは「可能性が高い」か否かでなければならない。

何と比べて可能性が高いのかが明示されなければ判断不可能である。対象者は、対象行為を行ったという事実により、暴力歴のない群と比すれば、高リスク群に属することになる。しかし、それをもって「可能性が高い」とすれば、対象者は自動的に高リスクとなる。対象行為を行った群のなかでもとりわけリスクが高い群に属することが示されなければならない。統合失調症で、暴力歴、薬物歴のないものは、対象者のなかでは低リスク群に属するということになる。

#### ・指定入院/指定通院の判断基準

事例1は指定入院、事例3は指定通院と判断がわかれた。ただし事例3は任意入院を前提とした判断であった。

判断がわかれた要因には、病状および医療機関の受け入れ可能性によったところも大きい。指定入院か指定通院かの判断基準が現時点では明らかでないこともひとつの要因である。

精神保健福祉法による入院を前提とした指定通院決定が広くなされているなかでは、指定入院の要件は、「指定入院医療機関でなければ治療不可能かつ社会復帰不可能である」ということになる。

#### IV. 最 後 に

これまで述べてきたことを実行すれば、指定入院は大きく絞られる一方で、いわゆる「ストライクゾーン」からは多少はずれていくことになるだ

ろう。ただし、反社会性人格障害を中核とした群を対象者として想定するかどうかは、責任能力の問題もあり、別問題である。

一方、そこから除外された、ある程度は治療および社会復帰が困難で、リスクも低いとはいえない患者を、十分整備されていない指定通院医療機関および「貧困な」一般の精神医療機関に引き受けさせるという負担を強いることになる。これらの医療機関に資源を大きく振り向ける必要があろう。法成立前に推進者達が主張していた「司法精神医療を引き受けるとともに、精神医療全体の底上げを図る」という「車の両輪」論が想起されなければならない。

#### 文 献

- 1) 吉岡隆一：医療観察法37条鑑定と審判をめぐる言説の分析。精神医療誌, 46号, 2007



# Increased and Decreased Cortical Reactivities in Novelty Seeking and Persistence

## A Multichannel Near-Infrared Spectroscopy Study in Healthy Subjects

Makoto Ito Masato Fukuda Tomohiro Suto Toru Uehara Masahiko Mikuni

Department of Psychiatry and Human Behavior, Gunma University Graduate School of Medicine, Showa, Maebashi, Gunma, Japan

### Key Words

Near-infrared spectroscopy · Novelty seeking · Cerebral blood flow · Bedside monitoring

### Abstract

**Background:** Near-infrared spectroscopy (NIRS) has enabled completely noninvasive measurements of regional cerebral blood volume (rCBV) changes in cortices. In the present study, we investigated the relationships between rCBV changes assessed with NIRS and two dimensions of personality, novelty seeking and persistence. **Methods:** Thirty right-handed healthy volunteers participated in the study. Their personality traits were assessed using the Temperament and Character Inventory (TCI), and changes in oxy- and deoxy-hemoglobin concentrations were monitored during 40 s unilateral finger tapping tasks over the subjects' bilateral temporal regions using a 24-channel NIRS machine. **Results:** The oxy-hemoglobin concentration increases were significantly correlated positively with novelty seeking scores and negatively with persistence scores in the TCI during the initial time segment of the left-finger tapping task. **Conclusion:** Increased and decreased brain activations demonstrated using multichannel NIRS were assumed to characterize the cortical reactivities underlying novelty seeking and persistence temperament, respectively.

Copyright © 2005 S. Karger AG, Basel

### Introduction

Personality is defined as the ingrained patterns of thought, feeling, and behavior characterizing an individual's unique lifestyle and mode of adaptation, and resulting from constitutional factors, development, and social experience. It has traditionally been conceptualized as consisting of several factors or dimensions. One of the major models of personality was proposed by Cloninger et al. [1] on the basis of the hypothesis that personality consists of two components, biological and social, which are often called 'temperament' and 'character', respectively. Temperament is defined as biologically based, heritable, and stable throughout life, and character as socially acquired and refers to individual differences in voluntary goals and values [2]. Scores in four temperament dimensions and three character dimensions are defined using the Temperament and Character Inventory (TCI).

The neurobiological substrates of personality, especially those of temperament, have been studied from three points of views: psychological functions, neurochemical substances, and brain function characteristics responsible for each dimension of personality. For example, Cloninger [3] proposed four dimensions of temperament, that is, novelty seeking, harm avoidance, reward dependence, and persistence, and assumed behavioral activation, behavioral inhibition, behavioral dependence, and behavioral persistence systems as their psychological correlates,

### KARGER

Fax + 41 61 306 12 34  
E-Mail [karger@karger.ch](mailto:karger@karger.ch)  
[www.karger.com](http://www.karger.com)

© 2005 S. Karger AG, Basel  
0302-282X/05/0521-0045\$22.00/0

Accessible online at:  
[www.karger.com/nps](http://www.karger.com/nps)

Masato Fukuda  
Department of Psychiatry and Human Behavior  
Gunma University Graduate School of Medicine  
3-39-22, Showa, Maebashi, Gunma 371-8511 (Japan)  
Tel. +81 27 220 8181, Fax +81 27 220 8192, E-Mail [fkdp@med.gunma-u.ac.jp](mailto:fkdp@med.gunma-u.ac.jp)

respectively. He also hypothesized three monoamine transmitters, namely, dopamine, serotonin, and noradrenaline, as the possible neurochemical substrates of the former three dimensions of temperament, respectively.

Brain function characteristics responsible for personality dimensions have been most proposed for the introversion-extraversion dimension, which is included in most major current models of personality as one of the fundamental dimensions. Introversion and extraversion were hypothesized to represent higher and lower cortical activities, respectively, especially in the frontal lobes, due to overactive and underactive reticulo-thalamo-cortical pathways [4] or to higher and lower activities in the behavioral inhibition system consisting of the ascending reticular activating system, the frontal lobe, septal regions, and hippocampus [5]. Recent advances in functional brain imaging methodologies have enabled the direct examination of these hypotheses in living human brains. Extraversion scores in the Five-Factor Inventory were negatively correlated with regional cerebral blood flow (rCBF) in the frontal lobes, although positively in the temporal lobes and limbic regions, in a [ $^{15}\text{O}$ ]H $_2$ O-PET study [6]. Extraversion-introversion scores in the Eysenck Personality Inventory were also negatively correlated with rCBF in all the brain regions in female subjects in a  $^{133}\text{Xe}$  inhalation study [7]. The results were replicated in another study as lower rCBF in the temporal lobes in extraverts [8]. The results of these three studies support the hypothesis of higher and lower cortical activities in introversion and extraversion, respectively.

As for the temperament dimensions in the TCI, functional brain imaging studies demonstrated significant associations between brain activation and novelty seeking scores which form one facet of extraversion. Novelty seeking scores were positively correlated with glucose metabolism in the right middle frontal gyrus but were negatively correlated with glucose metabolism in the right middle temporal gyrus, left precentral gyrus, left parahippocampal gyrus and substantia nigra in a [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) study [9]. Novelty seeking scores were also positively correlated with rCBF in the right insula and left anterior cingulate in a single photon emission computed tomography (SPECT) study [10]. There has been only one study that examined the relationships between all the seven personality dimensions in the TCI and rCBF [11]. The SPECT study reported many significant relationships in male subjects: novelty seeking with activation in the left precentral and postcentral gyrus and deactivation in the temporal gyri,

occipital lobe, and precuneus; persistence with activation in the temporal, parietal, occipital, and limbic lobes and deactivation in the parietal, temporal, frontal lobes, the rolandic operculum, and insula; and self-directedness with activation in the left frontal lobe and deactivation in the precentral gyrus, frontal lobe, temporal lobe, and occipital lobe mainly on the right side. These results are in partial agreement with those examining the relationships between a few personality dimensions and rCBF or cerebral glucose metabolism.

The functional brain imaging results mentioned above suggest that brain function characteristics, particularly those in cortical activity levels, may serve as neurobiological substrates for the introversion-extraversion and the novelty seeking dimension in temperament. However, it should be cautioned that all the six studies measured rCBF or cerebral glucose metabolism while the subjects were in the resting state: that is, the obtained data corresponded to the state of the brain when no activation was demanded. Correlations of introversion-extraversion and novelty seeking scores with brain activities could be much higher if activational changes in rCBF or cerebral glucose metabolism are employed instead of those in the resting state because the introversion-extraversion and the novelty seeking dimensions refer to the personality characteristics particularly observed in response to environmental stimuli. Among four temperament dimensions in the TCI, novelty seeking and persistence scores are expected to exhibit close relationships with brain activation because they are assumed to represent activation and persistence of behavior; that is, novelty seeking as behavioral activation could correspond to enhanced reactivity of cerebral activities and persistence as behavioral persistence to their reduced reactivity.

The noninvasive and continuous monitoring of such activational changes of brain functions has become possible with the development of near-infrared spectroscopy (NIRS) technology. The successful trials of measuring brain functions in humans using an NIRS oxygen monitor were reported in 1993 by four research groups [12–15], and the spatiotemporal patterns of brain functional changes were demonstrated in 1995 by mapping the topograms of hemoglobin concentration changes using multi-channel-NIRS machines [16]. The technological basis of NIRS was reviewed by Koizumi et al. [17], Strangman et al. [18], and Obrig and Villringer [19]. NIRS has a number of advantages: high time resolution, noninvasiveness [20], high tolerance for motion artifacts, portability, and low running cost. All these advantages of NIRS allow the measurement of a brain function along a detailed time

course while the brain is activated in a natural state. The brain substrates of emotion have been examined by NIRS [21].

Hemoglobin concentration measured using NIRS is interpreted to indicate regional cerebral blood volume (rCBV). Neural activity in the brain causes increases in oxygen consumption and glucose metabolism in the brain tissue, which are followed by an excessive increase in rCBF [22]. The excessive increase in rCBF results in an increase in oxygenated hemoglobin concentration ([oxy-Hb]) and a decrease in deoxygenated hemoglobin concentration ([deoxy-Hb]) during neural activation. An increase in [oxy-Hb] and a decrease in [deoxy-Hb] were demonstrated by NIRS to positively and negatively correlate with rCBF, respectively, in a  $^{15}\text{H}_2\text{O}$  PET study [23].

In the present study, we monitored cortical reactivities as the [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] changes using a multichannel NIRS machine during a finger tapping task in healthy subjects. We then examined the relationships between [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] changes and personality features assessed using TCI. A simple motor task rather than a complex cognitive task was employed for brain activation in order to facilitate the interpretation of the obtained results from the viewpoint of behavior. Such a simple motor task is assumed to be more directly related to the behavioral activation system (novelty seeking dimension) and behavioral persistence system (persistence dimension) than to the other systems assessed by Cloninger's TCI, e.g. the behavioral inhibition system (harm avoidance dimension) and behavioral dependence system (reward dependence dimension): larger [Hb] changes reflect the excitability of neuronal activities and are hence enhanced reactivity of brain functions, and are expected in the subjects with high scores in novelty seeking (strong behavioral activations); smaller [Hb] changes reflect the unchangeability of neuronal activities and hence a reduced reactivity of brain functions and are expected in subjects with high scores in persistence (strong behavioral persistence). Task performances were also incorporated into the data analysis because [oxy-Hb] change magnitudes in NIRS were demonstrated to depend on task performances in healthy subjects in a multichannel NIRS study, with smaller [oxy-Hb] increases in high performers [24].

Our working hypotheses prior to this study were as follows: (1) significant positive correlations will be obtained between [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] changes with novelty seeking scores and negative ones with persistence scores in the TCI, because these two dimensions are related to the reactivity of brain functions; (2) these correlations will

be stronger than those for the three dimensions of character in the TCI and even stronger than with the other two dimensions of temperament, because character dimensions are assumed to be less biologically based than temperament.

## Methods

### Subjects

Thirty healthy volunteers participated in this study (age: mean, 27.1 years [SD 3.0]; range, 22–33 years; 15 males and 15 females). None of these volunteers had a medical history of psychoneurological illness, chronic somatic illness, substance abuse or serious head injury, or were receiving any medications. All the subjects were right-handed and gave their written informed consent prior to the study. The present study was approved by the Institutional Research Board of Gunma University Graduate School of Medicine.

### Activation Tasks

CBV was measured during a finger tapping task. The subjects were required to perform unilateral finger tapping as quickly and precisely as they could during the task periods. The subjects sat on a comfortable chair placing their arms on the armrest in a well-lighted room. The subjects were instructed to look ahead blankly, and to avoid any movements other than the finger tapping. They rehearsed the finger tapping before starting the measurement to ensure that they comprehended the task instructions.

The task consisted of three cycles of 40-second unilateral finger tapping and a subsequent 30-second rest. The rather long task period of 40 s was selected on the basis of our preliminary study that showed that the task periods of 20 and 30 s usually employed in most NIRS studies were not sufficiently long to reveal the temporal characteristics of hemoglobin concentration changes during the task.

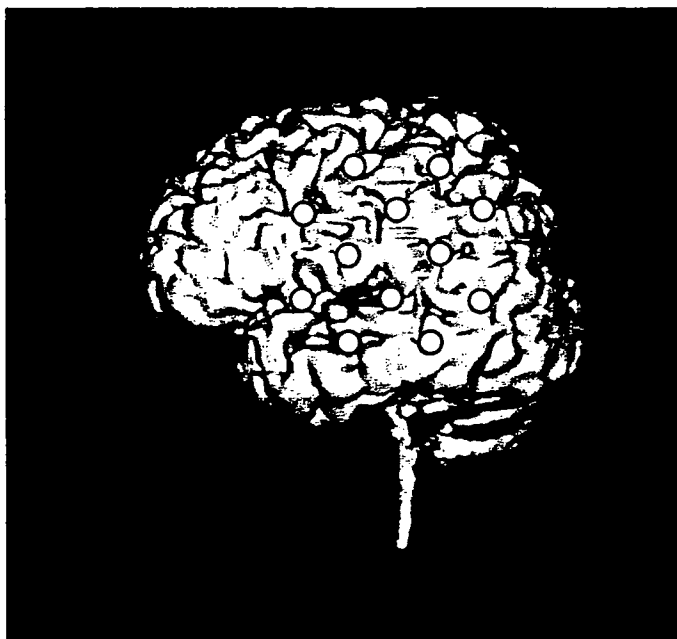
The order of right- and left-finger tapping tasks was counterbalanced among the subjects. The subjects were allowed a 3-min rest between finger tapping tasks on each side. The finger tapping movements were recorded on video tapes to determine the number of finger tapping movements. The average numbers of finger tapping movements across three cycles were employed as finger tapping scores.

### Measurement of Hemoglobin Concentrations

CBV was measured using a 24-channel NIRS machine (Hitachi ETG-100, optical topography system, Hitachi Medical Corp., Japan), which noninvasively measures [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] in the cerebral cortex. The concentration of hemoglobin was measured using two wavelengths (780 and 830 nm) with a source-detector distance of 30 mm and a time resolution of 0.1 s. Near-infrared light was emitted from 1.5 mW continuous laser diodes, whose intensities were modulated within 1.0–4.9 kHz to prevent cross-talks between the channels and wavelengths.

Two sets of 12-channel probes of ETG-100 were placed bilaterally on the subject's temporal regions, with its center positioned at the midpoint between the vertex and the external ear hole. Each set of probes consisted of five source probes and four detector probes and measured the changes in [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] at 12 measurement points in a 6 × 6 cm area (fig. 1). The correspondence of the





**Fig. 1.** The measuring positions of the NIRS apparatus in the present study (open circles) are superimposed on a magnetic resonance image of a three-dimensionally reconstructed cerebral cortex. Two sets of probes covering a  $6 \times 6 \text{ cm}^2$  area were placed bilaterally on the subject's temporal regions.

probe and channel positions to the cerebral cortex was examined by superimposing the measurement positions on a magnetic resonance image of a three-dimensionally reconstructed cerebral cortex of one of the subjects (fig. 1). The changes in total hemoglobin concentration were calculated as the sum of [oxy-Hb] and [deoxy-Hb]. The parameters for measurements were set as follows: pre-time, 10 s; relaxing time, 5 s; and post-time, 5 s in a parameter setting within ECT-100. The baselines for the measurements were corrected using a linear fitting method, connecting the pre- and the post-time baselines.

#### *Assessment of Personality*

The personality of the subjects was assessed using the TCI, immediately after the NIRS measurements. The TCI is a self-questionnaire consisting of 240 items developed by Cloninger et al. [1, 2, 25]. The TCI assumes that personality consists of four biological (temperament) and three social (character) dimensions. The four dimensions of temperament are novelty seeking, harm avoidance, reward dependence and persistence. The three dimensions of character are self-directedness, cooperativeness and self-transcendence.

Novelty seeking is defined as the tendency to actively respond to novel stimuli. Persistence is defined as the tendency to persevere despite frustration and fatigue. Self-directedness refers to the ability to control one's behavior to fit the situation in accordance with individually chosen goals and values. Cooperativeness accounts for individual differences in identification with and acceptance of other people.

#### *Data Analysis*

The obtained hemoglobin concentrations were analyzed in two steps: first, [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] were processed to investigate the interindividual differences, and second, the relationships between hemoglobin concentration and personality were examined.

The [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] from each subject were averaged across three cycles of the right- and left-finger tapping tasks for 24 channels, and were smoothed with a 5.0-second-moving average filter. The [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] in the intraindividually averaged waveforms were then averaged for the following five time segments: (1) pre-task (10 s before task); (2) early-task (first third of task period); (3) middle-task (middle third of task); (4) late-task (last third of task), and (5) post-task (10 s after task). Channels with a low signal-to-noise ratio were excluded from further analyses, because of the paucity of near-infrared light detected, if the standard deviations of [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] during the pre-task period exceeded 0.01 mM/mm. The channels with a significant activation of [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] due to finger tapping were then selected for further analyses if [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] changes across the four time segments (pre-task, early-task, middle-task, and late-task) were significant in the repeated analysis of variance (ANOVA).

For the above-selected channels, Spearman's correlation coefficients were calculated between the hemoglobin concentrations and TCI scores of the 30 subjects. Channels were selected for multiple regression analyses when at least one TCI score tended to correlate with hemoglobin concentration. For the selected channels, linear multiple regression analyses were performed to determine the relationships among the TCI scores, tapping scores and sex as independent variables, and mean increases in [oxy-Hb] and [deoxy-Hb] as the dependent variables. As confirmation analyses, hierarchical multiple-regression analyses were conducted. Independent variables were divided into temperament dimension scores (novelty seeking, harm avoidance, reward dependence and persistence scores), character dimension scores (self-directedness, cooperativeness and self-transcendence scores) and others (tapping scores and sex). The improvement of model fitness by the incorporation of each group was examined.

#### **Results**

For [oxy-Hb], channels with a sufficient signal-to-noise ratio and a sufficient activation during the task period were 18 and 19 channels during the left- (fig. 2) and right-finger tapping tasks (fig. 3), respectively. [oxy-Hb] increases during the left-finger tapping task tended to correlate with the scores of the TCI for three channels after Bonferroni's correction ( $p < 0.00079 = 0.1/18$  channels/7 scores): novelty seeking scores positively correlated with [oxy-Hb] changes during the early- and middle-task segments in two channels in the left hemisphere (fig. 4: N1,  $\rho = 0.59$ ,  $p = 0.00053$ ; N2,  $\rho = 0.58$ ,  $p = 0.00076$ ), and persistence scores were negatively correlated with [oxy-Hb] changes during the early-task segment in one channel in the right hemisphere (fig. 4: P,  $\rho = -0.64$ ,  $p = 0.00013$ ). No TCI scores tended to cor-