

博士論文

論文題目 統合失調症の早急な結論判断バイアスに
関連した脳基盤の fMRI を用いた研究

氏 名 夏堀 龍暢

目次

0. 要旨	4
1. 序文	5
1.1. 統合失調症の概要	5
1.2. 統合失調症の脳構造・脳内化学物質の特徴および認知機能障害と fMRI	6
1.3. 統合失調症の心理社会的治療	8
1.4. 統合失調症の「早急な結論判断」認知バイアスと「Beads task」	9
1.5. Beads task と fMRI	10
1.6. 本研究の目的	13
2. 方法	13
2.1. 対象	13
2.2. 臨床評価	14
2.3. 実験デザインと心理課題	15
2.4. 撮像プロトコール	19
2.5. 行動データ統計解析	21
2.6. 画像統計解析	21
2.7. 相関解析	24
3. 結果	25
3.1. 臨床指標	25

3.2. 行動データ	27
3.3. fMRI	31
3.4. 相関解析	35
4. 考察	38
4.1. 行動データ解析の結果について	39
4.2. fMRI 群内解析の結果について	40
4.3. fMRI 群間解析の結果について	41
4.4. 相関解析の結果について	43
4.5. 方法論的制約	45
4.6. 結論	47
5. 引用文献	47
6. 謝辞	60
7. 資料	62
資料 1 DSM-IV の統合失調症の診断基準	62
資料 2 研究説明文書	64
資料 3 研究同意書	66
資料 4 fMRI 実験課題教示用音声付ビデオの概略	67
資料 5 fMRI 実験後質問紙	73

0. 要旨

統合失調症の心理療法の一つで、妄想などの症状軽減に有効な認知行動療法では、「早急な結論判断バイアス」という認知的偏りが扱われるが、その神経基盤はほとんど検討されていない。本研究では、統合失調症患者群 21 名と健常対照者群 21 名の参加者に機能的核磁気共鳴画像法を用いて「早急な結論判断バイアス」測定心理課題を行った。その結果、疾患群では、行動レベルで「早急な結論判断バイアス」が示され、また、健常対照群と比較して左上頭頂小葉の課題中の脳活動の低下、および、同部位の活動の調節の程度と精神病症状尺度得点の間の有意な負の相関を認めた。「早急な結論判断バイアス」と精神病症状の間の関連を神経基盤レベルで示した。

1. 序文

1.1. 統合失調症の概要

統合失調症は、現時点では原因未解明の疾患で、その症状は、特徴的な幻覚・妄想などの陽性症状（精神病症状）、感情の平板化・意欲の欠如・思考の貧困などの陰性症状、遂行機能障害・作業記憶障害などの認知機能障害および、感覚・思考・行動が疾患のために歪むことを自ら振り返って考えることの困難などの病識の障害が挙げられる^[1,2]。その診断には、米国精神医学会による「精神障害の診断と統計の手引き」（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition: DSM-IV-TR）^[3,4]（資料 1）が、操作的診断基準として広く使用されている。

統合失調症は、生涯の罹患リスクが約 1%と高率で、主に思春期から青年期に好発して学業や就労に困難をきたし、また、多くの死因による死亡率が一般人口と比較して増加する、社会的・経済的損失の非常に大きい疾患である^[1,5-7]。我が国では、統合失調症およびその関連疾患の患者数が 71 万 3 千人と推計されている^[8]。

主な治療法である薬物療法の効果は限定的であり^[9]、症状の再燃・再発の頻度は高く、慢性の経過を辿ることが多い^[10]。現在利用可能な薬物療法は、その主な作用機序を脳内ドパミン D2 受容体遮断作用によっていると考えられており、長期にわたって新たな機序の薬剤が開発されていないが、その主な理由の一つは、統合失調症の病態生理が未だ解明されていないためである^[11]。統合失調症の病態解明をさらに進めることが、疾患の治療法や当事者の予後の改善に役立つと考えられる。

1.2. 統合失調症の脳構造・脳内化学物質の特徴および認知機能障害と fMRI

核磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) などの神経画像技術の進歩により微細な脳構造や生体内の化学物質の検討が可能となった結果、健常対照群と比較して統合失調症の疾患群における脳形態および脳組織中の化学物質濃度の差異が見出されるようになった^[12-15]。これらは統合失調症の発症および病態進行のバイオマーカーとして期待され、効果的な予防・治療法の開発に繋げるための重要な取り組みとして、多くの研究が行われてきた^[16-18]。その中では、メタ解析にて健常対照群と比較して、統合失調症群において、全脳の灰白質の体積減少が見られ、また、統合失調症発症のリスク群において、前頭側頭葉の体積減少がその後の統合失調症発症のリスクファクターとなるなどの知見が得られている。

申請者らは、核磁気共鳴スペクトロスコピーを用いて、統合失調症のハイリスク状態、初発の段階、および慢性期の段階の3つの異なる病期の脳内化学物質の濃度の違いを検討し、その結果、内側前頭前野のグルタミン酸-グルタミン総和と N-アセチルアスパラギン酸という脳内化学物質の濃度低下が、統合失調症のハイリスク状態や初発の時期では認められず、慢性化している場合にのみ特異的に認められるという結果が示された^[19]。この研究では、核磁気共鳴スペクトロスコピーの結果を大きく左右するとされている使用装置、脳内化学物質の濃度の測定方法、磁場強度の違いなどが異なる個々の研究をまとめたメタ解析の欠点を克服し、また、病期の定義や参加者の詳

細な条件が、個々の研究によって異なることに起因する結果の解釈の困難さを、単一の撮像条件において、同じ解析方法を用いて、統合失調症の3つの病期において検討したことにより、これまでの研究^[14, 15]に新たな知見を加えることが出来たものと考えられる。

統合失調症の発症および病態進行のマーカーの探索では、脳構造・脳内化学物質の検討と同時に、認知機能障害の研究が多く行われており^[20-22]、そこではさらに、認知機能障害が、幻覚や妄想といった精神症状以上に、当事者の生活機能の障害と関連するという報告がなされてきた^[23]。申請者らは、病期と関連した言語の意味的・音韻的処理の脳基盤を検討するため、機能的核磁気共鳴画像法 (functional Magnetic Resonance Imaging: fMRI) を用いて、単語・非単語の視覚語彙判断課題の研究を行った^[24]。その結果、音韻処理と関連があるとされている非単語処理と単語処理のコントラストにおける下前頭回の脳活動^[25, 26]が、統合失調症患者群およびそのハイリスク状態の参加者群で、健常対照群と比較して低下しており、さらに、言語処理と関連した左側優位の機能的側性が、ハイリスク状態の患者群で特異的に低下していたことが報告され、それまで報告されていた統合失調症患者群の視覚語彙判断課題中の脳活動^[27, 28]の特徴をより詳細に分類し、また、統合失調症の臨床的ハイリスク状態の患者群において初めて検討した点に重要性があるものと考えられた。

以上の研究では、統合失調症の症状や発症および病態進行のバイオマーカーについて詳細に検討され、その知見が蓄積されてきている。これら症状・病態の知見と並び、

臨床行為で重要となる治療や当事者の生活の質の向上に貢献するような取り組みと関連する研究について、以下に検討を行った。

1.3. 統合失調症の心理社会的治療

統合失調症の治療では薬物療法が標準的に行われ、重要だが、現在広く使用されている第 2 世代抗精神病薬の、プラセボ対照ランダム化比較試験のメタ解析によれば、その効果量は中等度であり、1/4 の患者に再発が認められる^[29]。一方、統合失調症患者の陽性症状、陰性症状、日常生活機能に対する心理社会的治療の重要性は繰り返し述べられ^[30]、心理社会的治療のひとつである認知行動療法がイギリスの国家的なガイドラインなどで推奨されているが、普段の診療における実施率は依然低く、時間的・人的資源の不足や専門スタッフの不在、疾病の機能領域も含めた回復に対する悲観的な態度などが関連していると考えられている^[31, 32]。

そのような中、ドイツの Moritz らは統合失調症患者を対象としたメタ認知訓練プログラムを開発し実践を行っている。メタ認知訓練プログラムは統合失調症においてよくみられる認知的エラーや問題解決のバイアスに焦点を当てた 8 つのモジュールから構成された集団療法であり、治療の構造が一定であるためその治療効果が特定の治療者の専門性・特性に依存しないことが想定され、効果検証に適した治療であると考えられる。また、パワーポイント®のスライドを用いて治療が進められ、多数の言語に翻訳されているため、施設や国を問わず利用が可能となってきた^[33]。

メタ認知訓練プログラムでは、情報に対する認知バイアスが統合失調症の妄想症状に関連しているという研究結果^[34, 35]を元に、患者が日常生活で頻繁に遭遇する認知バイアスに基づいた誤った決定を惹起するような演習を行い、認知バイアスの存在とそれの非機能的な性質への気づきを促す^[36]。統合失調症に特徴的な認知バイアスの中で、少ない情報に基づいて強固な結論を導くという「早急な結論判断バイアス」は統合失調症患者の40~70%に存在する^[37, 38]。一方で、統合失調症の妄想症状は、「誤った推論に基づく確信」と定義される^[38]。「早急な結論判断バイアス」は、少ない情報に基づくため、誤った推論に結びつきやすく、したがって、この認知バイアスが妄想の形成に関与すると考えられている^[38, 39]。また、統合失調症患者は自らの「早急な結論判断バイアス」に気づいていないことが多く、注意深い判断と情報を多く集めることを促すことで軽減され、妄想症状や陽性症状全般が改善することが示されている^[33, 40-42]。その機序については詳しくは分かっていないが、「早急な結論判断バイアス」の心理的機構については心理課題を用いてこれまで検討されてきた。

1.4. 統合失調症の「早急な結論判断」認知バイアスと「Beads task」

統合失調症における早急な結論判断バイアスの検討は従来 **Beads task** と呼ばれる意思決定心理課題を用いて行われてきた^[43, 44]。この課題において、実験実施者は、実験参加者に対し、2色の **Beads** が一定・対照的な割合で入った2つの箱の一方から次々に1つずつの **Bead** を取り出し、その色から、**Bead** を取り出している箱を推定する作

業を行ってもらおう。統合失調症患者では健常対照群および精神疾患対照群に比較して少ない **Beads** で結論を導き、早急に結論に飛びつきやすいという結果が得られている^[34, 38]。この「早急な結論判断バイアス」は統合失調症の精神病症状、特に妄想症状と関連があるとされる^[39, 45]。

「早急な結論判断バイアス」には、様々な要因が関連することが考察されている。動機づけの問題で早く課題を終わらせようとしたり、衝動性が高いことや記憶の問題が結果に影響を与えている可能性も示唆されたが、その可能性を否定する報告がなされている^[46, 47]。不安のレベルについては、妄想症状や「早急な結論判断バイアス」に結果に影響を与える可能性を考慮する必要がある^[48]。**Beads task** のような感情価の中立的な素材でなく、被害的な内容の妄想とより関連のあるタスク条件を作る試み (Emotional salience) もなされたが、Emotional salience の効果はあるものの、疾患群と健常群の群間差はなく、「早急な結論判断バイアス」が疾患群で不釣り合いに増悪する知見は得られなかった^[38, 49]。

1.5. **Beads task** と fMRI

これまで少数ながら、**Beads task** 中の脳活動を検討した研究が行われている^[50-54]。**Rausch** ら、**Esslinger** らのグループは、23 名の統合失調症患者と 28 名の健常対照者の参加者に、**Beads task** 同様の意思決定課題、**Fish task** を施行してもらい、fMRI を用いて、80:20 の比率の魚が入った池 (**Beads task** では、箱に相当する) を実験条件

として準備し、Fish task 施行中の脳活動と、魚の色を判別するという Control 条件中の脳活動とのコントラストを block design (c.f. 「2.3. 実験デザインと心理課題」) にて検討するとともに、最後の池の決定の際と、それ以前のすべての魚を取り出す際のコントラストにて、脳活動の違いを検討した^[50, 54]。その結果、Fish task 中の、統合失調症患者群における池の決定までに取り出した魚の数について、「早急な結論判断バイアス」の再現は出来ず、むしろ、健常対照群と比較して、その数が有意に多かった。統合失調症患者群と健常対照群の脳活動の比較では、有意な群間差は認められなかったが、検討する脳領域を限定する関心領域解析にて、腹側視床と腹側被蓋野の活動が、最後の池の決定とそれ以前のすべての魚を取り出す際のコントラストにおいて、統合失調症患者群で低下を認めた。これらの領域は、統合失調症の病態生理と関連が深いドパミン神経伝達および、ドパミン神経伝達と関連があるとされる予測と誤差の信号伝達の障害との関連が、筆者らにより推測されている。

Krug らは、6 施設の多施設共同研究として、57 名の統合失調症患者と 57 名の健常対照者の参加を得て、fMRI を用いて、60:40 の Beads 比率の 2 つの箱を用いた Beads task 施行中の脳活動と、単純に赤い Beads が 8 個出るまでその数を数えるという Control 条件中の脳活動とのコントラストを block design にて比較した^[53]。その結果、Beads task 中の、統合失調症患者群における箱の決定までに取り出した Beads の数について、「早急な結論判断バイアス」の再現は出来なかったが、主に右側の下頭頂小葉、上内側前頭回、上・中・下前頭回と楔前部の活動が統合失調症患者群で健常対

照群と比較して低下していることが示された。これらの領域は、不確かな状況での意思決定に関連する実行機能や作業記憶との関連が、筆者らにより推測されている。

Furlらは、18名の健常被験者の参加を得て、fMRIを用いて、Beads task中の脳活動を event-related design にて詳細に検討した^[52]。その結果、この被験者群では、最後の箱の決定とそれ以前のすべてのBeadsを取り出す際のコントラストにて、島皮質、尾状核、前部帯状回、頭頂皮質の有意な活動が認められた。また、頭頂皮質の活動は、Beadsを取り出す数が多いほど大きく、また、80:20のBeadsの比率と比較して、60:40のBeadsの比率条件でBeadsを取り出す数を増やした者ほど、その活動が大きかった。これらの活動は、島皮質や尾状核などの活動と併せて、報酬系の脳活動との関連が示される一方で、頭頂皮質の活動については、不確かな状況で意思決定を行う際に、さらに情報収集を続けることにより正確な回答に近づくメリットと、時間や認知的リソースを割くことのデメリットの閾値を検討するために重要な役割を担うと考察されている。

以上の先行研究により、特に健常被験者のBeads task中の脳活動について明らかになってきていると考えられ、また、健常対照者群と比較した、統合失調症患者群の脳活動について一部が示されてきている。しかし、従来fMRIを用いない心理課題として行われてきたBeads taskの症例対照研究にて示されてきた、統合失調症患者群における「早急な結論判断バイアス」の再現は行われていない。

1.6. 本研究の目的

統合失調症における「早急な結論判断バイアス」を調べる **Beads task** を **fMRI** 用に作成し、統合失調症群と、背景情報の一致した健常対照群に実施し、その脳基盤について特徴を明らかにする。**Beads task** の箱の中の **Beads** の割合は、**fMRI** を用いた疾患対照研究ではこれまで行われてこなかった複数パターンを用意し、また、**fMRI** を用いた先行研究では再現されなかった早急な結論判断バイアスが、本研究の心理課題では再現されることを予備行動実験 (c.f. 「3.2. 行動データ」) で確認した上で行った。

なお、**Beads task** に関連して、報酬を用意することで、報酬に関連した脳機能を検討した先行研究もあるが、報酬がある場合とない場合で結果が異ならないとする **fMRI** を用いた研究の報告があり^[54]、また、本研究では、従来の **Beads task** 同様^[43, 44]、報酬のない単純な条件で認められている早急な結論判断バイアスを検討するため、心理課題の成績による報酬は付与しないものとした。

2. 方法

2.1. 対象

合計 42 名の日本語を母国語とする右利きの被験者を対象とした。内訳は統合失調症患者 (**Schizophrenia** 群) 21 名と、年齢・性別・知的機能の簡易評価による病前推定 IQ (後述) を統制した 21 名の健常対照者 (**Healthy Control: HC** 群) である (表 1)。

Schizophrenia 群は、東京大学医学部附属病院の外来・入院患者の中からリクルート

された。精神疾患の診断統計マニュアル第4版改訂版（DSM-IV-TR）による診断を行った^[3, 4]（資料1）。HC群は、病院スタッフ、スタッフの知人の大学生、およびその関係者で、実験参加に積極的に同意していただいた者とし、参加の呼びかけに当たって、強制性が排されるよう十分に配慮を行った。HC群では、精神疾患簡易構造化面接法^[55, 56]を用いてスクリーニングを行い、除外基準として、自身の精神疾患の既往、第一度親族に精神病家族歴を有するものを設定した。また、全群に共通して、神経疾患、5分以上の意識消失または認知機能障害を伴う頭部外傷、電気けいれん療法の既往、物質使用障害または依存のある場合を除外した。これらの診断は全て、十分な臨床経験を持つ精神科医師（T.N.またはN.I.）が評価した。

本研究は、東京大学医学部倫理委員会が承認し、すべての被検者へ事前にヘルシンキ宣言に基づいた趣旨説明が行われ、書面による同意を得た[受付番号397（健常者および精神神経疾患患者における脳MRIと認知機能の関係）、1350（磁気共鳴機能画像法（functional-Magnetic Resonance Imaging）による精神機能の脳基盤の研究）]（資料2, 資料3）。なお、対象者が未成年の場合にはその保護者からも書面による同意を得た。

2.2. 臨床評価

精神症状は、十分な臨床診断経験を持つ精神科医（T.N.またはN.I.）が陽性・陰性症状評価尺度（Positive and Negative syndrome scale: PANSS）^[57, 58]を用いて評価した。利き手の違いによって脳形態特徴が異なるという報告があるため^[59]、実験参加者全員

の利き手を **Edinburgh Inventory**^[60, 61]により定量評価し、右利きであることを確認した。養育環境が脳神経発達に有意な影響を及ぼすという報告があり^[62]、脳形態画像の先行研究で、本人および両親の社会経済状況尺度を使用して養育環境を推測する指標としているため^[12]、実験参加者本人とその両親の社会経済的な背景を、**Hollingshead** のスケール^[63]を用いて定量評価した。病前 IQ を推定するため、**Japanese Adult Reading Test (JART)**を使用した。JART は漢字の熟語の読みの検査尺度で、**National Adult Reading Test (NART)**^[64]が海外で統合失調症の病前知能推定に使用される^[65]のと同様、日本人の統合失調症患者の病前 IQ をよく推定できることが先行研究で報告されている^[66]。また、現病歴、既往歴、家族歴、教育歴、職歴などを評価用紙で確認した。以上の臨床評価は **MRI** 撮像前 7 日以内に施行した。

2.3. 実験デザインと心理課題

心理課題として、**fMRI** 用に修正版 **Beads task** を作成し、事前に予備行動実験を行って妥当性を確認 (c.f. 「3.2. 行動データ」) した後、それを撮像時に使用した (図 1)。なお、**fMRI** 実験で使用される実験デザインには **block design** と **event-related design** があり、正答率・反応時間などの課題遂行の程度を定量的に解析したり、特定のイベントを検討したりすることが可能になるため、今回の実験では **event-related design** を採用した。

修正版 **Beads task** では、条件を 2 つ設定した。一つは「**Control 条件**」、もう一つは

「Beads task 条件」である。いずれの条件でも被験者は、2つの箱のイラストを提示される。その箱の中には黒の Beads と白の Beads が丁度反対の割合で入っている。2つの箱の中の Beads の割合は3通り (Rate: 85:15, 70:30, 60:40) 準備した。イラストの2つの箱の間には、ちょうど真ん中で少し下の位置に、黒あるいは白の Bead が一つ置いてある。このイラストを見て、「Control 条件」では、真ん中の色の Bead がより多く入っている箱を、右あるいは左のボタンを押すことで選ぶよう教示した。「Beads task 条件」では、真ん中の Bead が左右2つの箱のどちらかから取り出されたものであることを説明し、被験者には、その Beads が2つの箱のうちどちらから取り出されたかを決定 (Decision) するように教示した。この際、被験者は、どちらの箱から取り出されたのかを確信するまで、Beads を取り出す (Draw) ことを選択することが出来ることとした。すなわち、「Beads task 条件」で、被験者は、「右」、「左」、「次の球」の3つの選択肢から一つを、ボタンを押すことで判断する。これまで、統合失調症患者では作業記憶の障害が認められるという報告がなされている^[67, 68]ことから、「Beads task 条件」では、現在取り出された Bead の下に、これまで取り出されたすべての Beads が左から順番に並べて表示される memory aid と呼ばれる仕組み^[47, 54]を取り入れることにより、作業記憶への負荷を軽減する設定とした。

実験の流れは以下のとおりである。まず被験者は実験直前に、MRI スキャナーの外で、音声付ビデオ (資料 4。所要時間 : 4 分 49 秒) を見て実験についての教示を受けた。実験中は、E-prime 2.0 ソフトウェア (Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, PA,

USA) を使って心理課題がモニタに表示され、被験者には、頭部用コイルに設置したミラーを介してモニタを眺めるよう教示した。心理課題の刺激提示シーケンスは、「Control 条件」の教示「○はどちらの箱に多く入っていますか？」あるいは「●はどちらの箱に多く入っていますか？」の画面 (2 s) で始まり、続けて、上記のとおり2つの箱と中央の Bead のイラストが提示され、被験者が「右」あるいは「左」のボタンを押すと、次の画面に移った。ここから「Beads task 条件」が始まり、教示「取り出された球はどちらの箱から出てきましたか？」の画面 (2 s) が表示され、続けて画面中央に「+」マークが現れ (0.5 s – 1.5 s)、2つの箱と中央の Bead のイラストが提示される。この画面で被験者には、「右」、「左」、「次の球」の選択肢を、ボタンを押すことで示すよう教示した。なお、「次の球」を選択すると、「+」マークの画面に戻り、左右いずれかの箱を決定するまで「Beads task 条件」は継続された。

各セッションでは、21 試行の「Control 条件」および「Beads task 条件」のペアが含まれるようにした。スキャン時間は十分に長く確保したが、被験者によってはスキャン時間内に 21 の試行ペアを終えることの出来なかったセッションがあったため、試行数にはばらつきがあったが、群間で有意差はなかった [$t(40) = -0.63, p = 0.54$ 。試行ペア数の平均 (SD): 19.5 (3.0) (HC 群), 20.0 (1.7) (Schizophrenia 群)]。各被験者は本実験を合計 4 セッション行った (HC 群の参加者 21 名中 2 名においては、MRI 機器のエラーにより最後の 1 セッションの取得ボリュームが不足しており、最終セッションのみ解析から除外した)。4 セッションの実験の後、実験後質問紙 (資料 5) を施行した。

質問紙において、「時間はかかっても、たくさん正解しようと思った」の質問で「5: 全く感じなかった」を選択するか、あるいは、「間違えても良いので、早く終わらせようと思った」の質問で「1: 強く感じた」を選択した被験者は、以降の解析から除外した。さらに、行動抑制系尺度、状態・特性不安の自記式尺度として、Behavioral Inhibition System (BIS) 尺度^[69]および State-Trait Anxiety Inventory (日本版 STAI) ^[70]を取得した。

刺激提示から「Control 条件」の「左」あるいは「右」のボタン押し、あるいは「Beads task 条件」での Decision および Draw までの反応時間 (Reaction time: RT) と「Control 条件」における正答率 (Correct rate: CR)、Decision に至るまでの Draw の数 (Draws to Decision : DTD) は E-prime 2.0 ソフトウェアにより自動的に記録された。「Beads task 条件」で、1セッションあたり Draw の選択が3回以下 (Rate 1 通りあたり 1回の Draw) の被験者は「Jumper (早急な結論判断群)」(HC 群 0名、Schizophrenia 群 6名) として解析した。Jumper においては、Draw の回数が少なく、以降の解析で検討することが不適當であると考えられたため、Decision についてのみ検討し、Draw については扱わないこととした。その結果、Decision については HC 群 21名、Schizophrenia 群 21名を解析対象とし、Draw については HC 群 21名、Schizophrenia 群 15名を解析の対象とした。

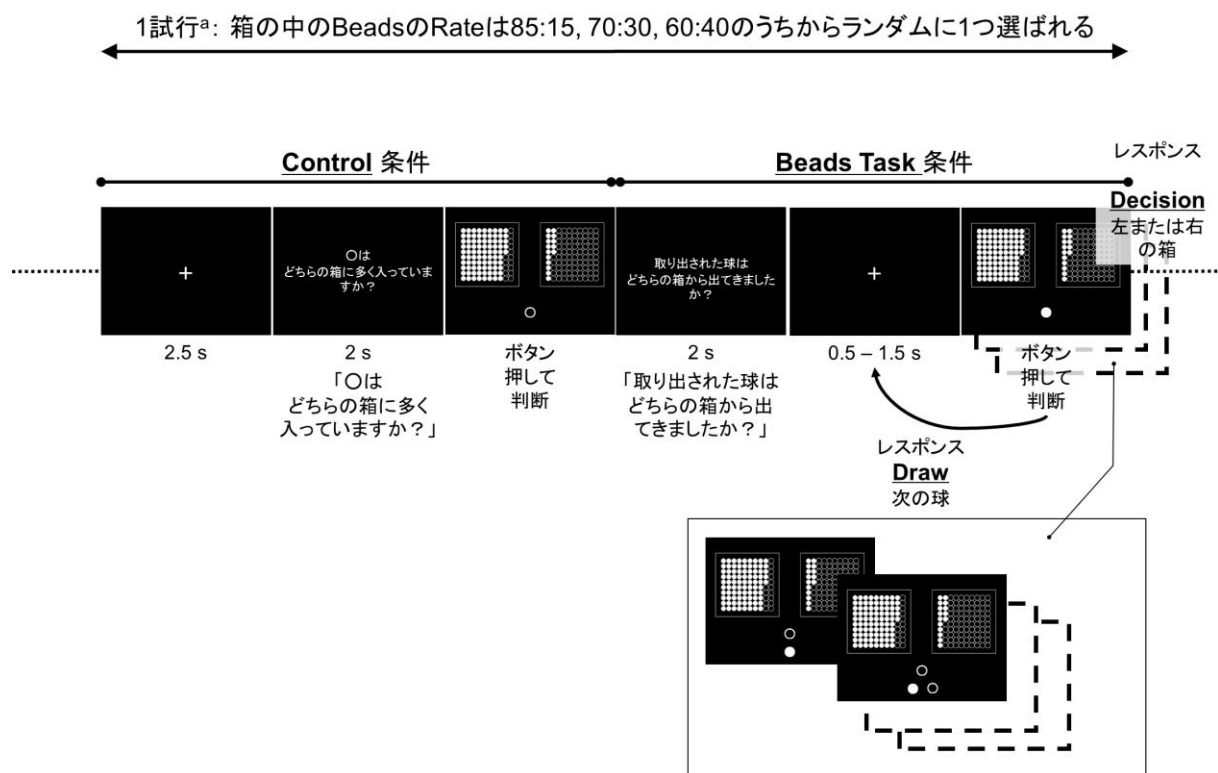


図1 fMRI 実験中の心理課題のデザイン

fMRI 用修正版 Beads task を心理課題として使用した。

^a 1セッション=21 試行。

2.4. 撮像プロトコール

MRI は、強い静磁場（1.5T~3T）に置かれた人体に、radiofrequency パルスという電磁波を与え、水や脂肪などの水素原子核を共鳴させて生体組織を画像化する手法である。fMRI は、この MRI の原理を利用して、脳の血流変化から神経活動を測定する方法である。fMRI では、blood oxygen level dependent（BOLD）効果と呼ばれる、血液の酸素化の違いを反映した指標を用いて、間接的に血流変化を測定する^[71]。fMRI で

は、BOLD 効果の変化に鋭敏な echo planar imaging (EPI) 法が用いられる。EPI 法では高速撮像が可能で、数秒ごとに全脳のスキャンを行うことが出来、fMRI の高い時間分解能を可能にしている^[72]。

脳機能画像研究の手法には他に、ポジトロン断層撮影法、事象関連電位、近赤外線スペクトロスコピーなどがある。fMRI の利点は、放射線被曝がないこと、繰り返し測定が出来ること、空間分解能と時間分解能が高いことなどである。ただし、閉所恐怖症や、撮像に伴う騒音が苦痛である被験者、心臓ペースメーカーなどの生体内金属がある被験者は検査を受けられない、といった不利な点がある。その他、測定対象が血流変化であるため、事象関連電位のようなミリ秒レベルの時間分解能は得られないことなどが挙げられる。また、精神疾患患者では、不安感が強いことが多く、頻繁に被験者の様子を確認し、連続する長時間の検査となることを控えるなどの配慮が必要である。

MRI 撮像は、東京大学医学部附属病院放射線部の、ゼネラルエレクトロニクス社製の 3 テスラ MR 機器を使用した (General Electric Signa HDxt 3.0T, GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)。課題の教示後、被験者は速やかに撮像準備を行った。MR 機器備え付けの頭部用コイル (32ch Brain Array Coil) をラジオ波の送受信コイルとして使用した。矢状断位置決め画像の前交連と後交連を結んだ線を基準線として水平断画像を取得した。EPI 画像の撮像条件は、繰り返し時間 2500msec、エコー時間 30 msec、スライス厚 3.0 mm、スライス数 41、マトリックスサイズ 64 x 64、フリップアング

ル 80°、144 ボリューム/セッションとした。心理課題は、足元のスクリーンにプロジェクターで投影し、頭部用コイルのミラーを介して提示した。各試行では Rate を偽ランダムな順番に配置した。被験者のレスポンスは、右手に持ったコントロールボタンを右第 1 指で押すように教示を行った。

構造画像は T1 強調画像 [繰り返し時間 8.5msec、エコー時間 3.2 msec、スライス厚 1 mm、撮像領域 (field of view) 256 mm x 256 mm、マトリックスサイズ 256 x 256、フリップアングル 20°] を撮像した。十分な臨床診断経験を持つ神経放射線科医 (W.G.) が粗大な脳構造異常の有無について読影を行った。

2.5. 行動データ統計解析

統計解析は PASW Statistics 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いて行った。DTD, RT, Control 条件の CR について、診断 (HC/Schizophrenia) を被験者間要因、Rate (85:15/70:30/60:40) を被験者内要因とした反復測定分散分析を行った。交互作用あるいは診断の主効果が見出された場合は、各 Rate 毎に下位検定として、独立サンプルの T 検定を行った。反復測定分散分析の有意水準は $p < 0.05$ とし、下位検定では、Bonferroni 補正にて $p < 0.017 = 0.05 / 3$ patterns of Rate とした。

2.6. 画像統計解析

画像統計解析には、fMRI 解析において標準的に用いられるソフトウェアの SPM8

(The Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) を使用した。fMRI 撮像開始直後は BOLD 信号が不安定であるため、最初の 4 ボリュームは統計解析において除外した後、fMRI 画像データの標準的な形態処理を行った。まず、頭部の動きの補正 (realignment) を行い、スライスタイミングはボリュームの 1 枚目の画像を基準に補正し、また、被験者毎の脳形態の相違を SPM に添付の EPI 画像テンプレートを用いて Montreal Neurological Institute (MNI) 空間へ標準化 (normalization) し、信号雑音比を改善するためにガウスフィルタを用いた半値幅 8mm の平滑化 (smoothing) を行った。

Event-related design で標準的に行われる 2 段階解析 (個人レベルおよびグループレベル) を行った。まず被験者ごとに、重回帰分析にてボクセルレベル検定を行った。SPM に添付の標準的な血行動態反応函数 (Hemodynamic Response Function: HRF) の仮定のもと、各条件の開始時間に合わせて重畳積分 (convolution integral) を行い、各条件に対応するコントラストのモデルを作成した。続いて、画像ボクセル毎の検定を行い、統計的に有意な BOLD 信号変化を画像化した。コントラストを作成するに当たり、12 の独立変数を設定した。すなわち、Rate (85:15/70:30/60:40) x レスpons (Control 正答/Control 誤答/Draw/Decision) である。ここでレスpons “Draw” は、レスpons “Decision” と対照を成すことを考慮し、“Decision” に至る直前の最後の Draw とした。それぞれの独立変数は、開始時間を刺激画像の提示された時間とし、持続時間を開始時間からレスpons ボタンが押されるまでの間の時間とした。Control 条件の解析に

においては、各条件を適切に遂行した際の脳活動を目的とするため、正答あるいは誤答したイベントに対してそれぞれコントラストを作成し、画像統計解析においては正答したイベントのみを対象とした。グループ解析では、各被験者間の各コントラストの誤差分散を変量効果モデル (Random effect model) にて解析した。

今回使用した修正版 Beads task では、Control 条件が視覚情報処理とボタン押しの認知行動プロセスを含み、Beads task 条件のうち、Decision および Draw で、それぞれ収集した証拠に基づいて意思決定するプロセス、および、意思決定を先延ばしにして情報収集にリソースを割り振るプロセスが、Control 条件のプロセスに追加されていると仮定された。Beads task 中の脳活動領域を特定するため、Decision - Control または Draw - Control のコントラストを用いた。

はじめに、本課題施行時の脳活動の妥当性を検討するため、HC 群および Schizophrenia 群の群内での検討を行った。各条件 (Decision - Control および Draw - Control) の 1 標本 T 検定を用いた統計的推定を全脳に対して行った。

続いてグループ間解析を行った。診断を被験者間要因 (HC、Schizophrenia)、Rate を被験者内要因 (85:15, 70:30, 60:40) として、Decision - Control, Draw - Control それぞれについて、反復測定二元配置分散分析を行った。

群内解析および群間解析の閾値水準は、ボクセルレベルについて $P < 0.05$ とし、多重比較補正 [Familywise Error (FWE) correction] を行った。

2.7. 相関解析

群間解析の二元配置分散分析にて、有意な診断の主効果が見出された脳領域において、Beads task に関連する脳活動変化と行動データ解析で有意な診断と Rate の交互作用または診断の主効果のあった DTD、RT for Decision、RT for Control (c.f. 「3. 結果」) に関連性が認められるかを検討した。Schizophrenia 群については、上記に加えて陽性症状の重症度と脳活動あるいは DTD、RT for Decision、RT for Control との間の関連性についても検討した。DTD については、診断と Rate の有意な交互作用が示された (c.f. 「3. 結果」) ことから、全 Rate の平均値とは別に、Rate 60:40 と Rate 85:15 の DTD の差分及び Rate 70:30 と Rate 85:15 の DTD の差分と、それぞれに対応する脳活動の差分についても解析の対象として、相互の相関および陽性症状の重症度との間の相関について検討した。脳活動は、群間解析の結果のピークボクセルおよびその周辺 4mm の sphere (球面) における各コントラスト (Decision - Control および Draw - Control) の偏回帰係数推定値を算出して計算した。症状について、陽性症状を関心症状としたのは、Beads task が早急な結論判断バイアスを検討するための心理課題であり、早急な結論判断バイアスが、先行研究にて妄想症状と関連していることが示されているためである^[34, 35]。相関はピアソンの積率相関係数を用いて検討した。脳活動の変化と症状あるいは行動データとの関連が予測され、また、各脳活動変化および行動データについて探索的な検討を行うため多重比較補正は行わず、有意水準は $p < 0.05$ とした。

また、本研究の「早急な結論判断バイアス」の指標となる DTD および関連する脳

活動の交絡因子となり得る服薬中の抗精神病薬等価換算量、罹病期間、発症年齢、および群間の有意差のあった BIS（行動抑制系尺度）、State anxiety、RT for Decision、RT for Control について、上記と同様に DTD および Beads task に関連する脳活動変化との関連をピアソンの積率相関係数を用いて検討した。交絡因子についても探索的な検討を行うため、統計的閾値は $p < 0.05$ とした。

3. 結果

3.1. 臨床指標

Decision を含む解析（HC 群 21 名、Schizophrenia 群 21 名）の被験者の背景情報は年齢、性別、利き手尺度、病前推定 IQ に群間差を認めなかった（表 1）。

表 1. 実験参加者各群の背景情報および臨床症状尺度

	Schizophrenia (n=21)		Healthy control (n=21)		df	t or χ^2 Values	P Value
	Mean	S.D.	Mean	S.D.			
	(Range)		(Range)				
性別 (男性/女性)	16/5		13/8		1	1.0	0.32
年齢	27.5 (17-46)	7.8	25.4 (20-31)	3.2	40	-1.1	0.26
利き手 ^a	92.8	10.5	92.8	14.1	40	-0.009	0.99
本人の社会経済 的評価尺度 ^b	3.0	1.1	1.4	0.5	40	-6.0	<0.001
両親の社会経済 的評価尺度	2.3	0.6	1.9	0.6	40	-2.7	0.01
病前推定 IQ (JART 25) ^c	109.6	8.4	113.7	6.1	40	1.8	0.08
PANSS score							
総点	72.5	16.5	NA		NA	NA	NA
陽性症状	15.7	4.0	NA		NA	NA	NA
陰性症状	19.8	6.5	NA		NA	NA	NA
総合精神病理 尺度	37.0	7.8	NA		NA	NA	NA
発症年齢, years	21.1	3.9	NA		NA	NA	NA
罹病期間, months	78.4	90.7	NA		NA	NA	NA
抗精神病薬等価 換算量 ^d , mg/day	474.3	323.9	NA		NA	NA	NA
BIS ^e	22.2	3.5	19.4	3.5	37	-2.5	0.017
Trait anxiety ^f	40.3	9.5	38.4	7.8	36	-0.7	0.52
State anxiety ^f	47.5	12.2	39.4	8.6	36	-2.4	0.023

略語: NA, data not applicable; PANSS, Positive And Negative Syndrome Scale; BIS, Behavioral Inhibition System.

^a Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971) を用いた: Scores > 0 は右利きを示す。Score の範囲は -100~100 で、Score 100 は強い右利きである。

^b Hollingshead scale (Hollingshead, 1965) を用いた: Score が高いほど教育かつ／または職業的ステータスが低いということを示す。

^c Japanese Adult Reading Test (JART 25; Matsuoka 2006a, 2006b) を用いて推定した。

^d クロルプロマジン換算量を計算した。

^e 自記式評価尺度の回収状況により、n=20, 19 (HC, Schizophrenia) となった。

^f State-Trait Anxiety Inventory (STAI) を用いて評価した。自記式評価尺度の回収状況により、n=19, 19 (HC, Schizophrenia) となった。

3.2. 行動データ

予備行動実験では、Schizophrenia 群 5 名、HC 群 6 名の、本実験とは独立した被験者の参加を得て、Rate は 90:10, 85:15, 80:20, 70:30, 60:40 の 5 パターンにて DTD を行動データの主な指標として、本実験同様の反復測定分散分析を行い、その結果、診断と Rate の有意な交互作用 [F (4, 36) = 5.2, p = 0.002] と、診断の傾向レベルの主効果を認め [F (1, 9) = 4.1, p = 0.08]、「早急な結論判断バイアス」の再現性が確認された。本実験では、反復測定分散分析の結果、DTD について、診断と Rate の交互作用 [F (2, 80) = 5.7, p = 0.005] および診断 [F (1, 40) = 4.7, p = 0.036] と Rate [F (2, 80) = 24.0, p < 0.001] の主効果を認め (図 2)、下位検定では、HC 群と比較して Schizophrenia 群で、Rate 70:30 および 60:40 において、DTD が小さい傾向にあった (p = 0.024 および、p = 0.032。閾値は多重比較の Bonferroni 補正にて、p < 0.05 / 3 patterns of Rate = 0.017 とした)。Decision における RT については、診断 (F [1,40]=4.8, p=0.035) と Rate (F [2,80]=24.2, p<0.001) の主効果を認め、下位検定では、HC 群と比較して Schizophrenia 群で、Rate 85:15 および 70:30 において、RT が長い傾向にあった (p = 0.045 および、p = 0.021。閾値は多重比較の Bonferroni 補正にて、p < 0.05 / 3 patterns of Rate = 0.017 とした)。Draw における RT については、Rate [F (2, 66) = 5.7, p = 0.005] の主効果を認めたが、診断の主効果及び診断と Rate の有意な交互作用を認めなかった (p ≥ 0.35)。Control 条件の CR では、主効果・交互作用共に有意ではなかった。Control 条件の RT では、診断 [F (1, 40) = 7.4, p = 0.01] と Rate [F (2, 80) = 8.7, p < 0.001] の主効果を認め、下位

検定では、HC 群と比較して Schizophrenia 群で、Rate 70:30 および 60:40 において、RT が有意に長かった ($p = 0.007$ および、 $p = 0.010$ 。閾値は多重比較の Bonferroni 補正にて、 $p < 0.05 / 3$ patterns of Rate = 0.017 とした) (表 2)。

表 2. fMRI 課題中の行動データ。

	診断				反復測定分散分析						下位検定	
	Schizophrenia (n=21)		HC (n=21)		診断		Rate		診断 x Rate		T-test ^a	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	F(1,40)	p	F(2,80)	p	F(2,80)	p	t(40)	p
DTD	3.2	2.5	5.5	4.2	4.7	0.036	24.0	<0.001	5.7	0.005		
Rate (85:15)	2.7	2.0	3.9	2.7							1.7	0.11
Rate (70:30)	3.2	2.5	5.8	4.4							2.4	0.024
Rate (60:40)	3.7	3.0	6.8	5.6							2.2	0.032
RT for Decision of box (ms)	1767.0	1906.7	848.9	265.1	4.8	0.035	24.2	<0.001	1.5	0.23		
Rate (85:15)	1700.7	1953.7	808.7	266.6							-2.1	0.045
Rate (70:30)	1899.7	1822.9	929.3	280.0							-2.4	0.021
Rate (60:40)	2029.7	1686.5	1250.4	636.1							-2.0	0.054
RT for the last Draw of bead (ms) ^d	937.5	746.8	762.6	236.1	0.9 ^b	0.35	5.7 ^c	0.005	0.5 ^c	0.62		
Rate (85:15)	861.4	776.2	650.0	237.6								
Rate (70:30)	945.8	743.4	752.9	278.2								
Rate (60:40)	1005.3	836.3	901.4	330.7								
CR for Control task	0.98	0.03	0.99	0.01	4.0	0.053	0.02	0.98	1.6	0.21		
Rate (85:15)	0.98	0.03	0.99	0.02								
Rate (70:30)	0.98	0.02	0.99	0.03								
Rate (60:40)	0.97	0.05	1.00	0.008								
RT for Control task (ms)	1658.7	1055.4	1011.5	274.1	7.4	0.01	8.7	<0.001	0.07	0.93		
Rate (85:15)	1596.9	1209.7	929.4	266.9							-2.5	0.018
Rate (70:30)	1609.7	983.7	976.0	308.6							-2.8	0.007
Rate (60:40)	1769.4	1040.7	1129.1	280.8							-2.7	0.010

略語: DTD, Draws to Decisions; RT, Reaction time; CR, Correct rate.

太字は統計的有意差を示している。 ^a 統計的有意差の閾値は Bonferroni 補正にて $p < 0.017$ とした。 ^b $F(1, 33)$ value. ^c $F(2, 66)$ value. ^d HC 群 $n = 21$, Schizophrenia 群 $n = 15$ 。ただし、反復測定分散分析では、HC 群のうち 1 名が Rate 85:15 で $DTD = 0$ であったため、HC 群 $n = 20$, Schizophrenia 群 $n = 15$ となった。

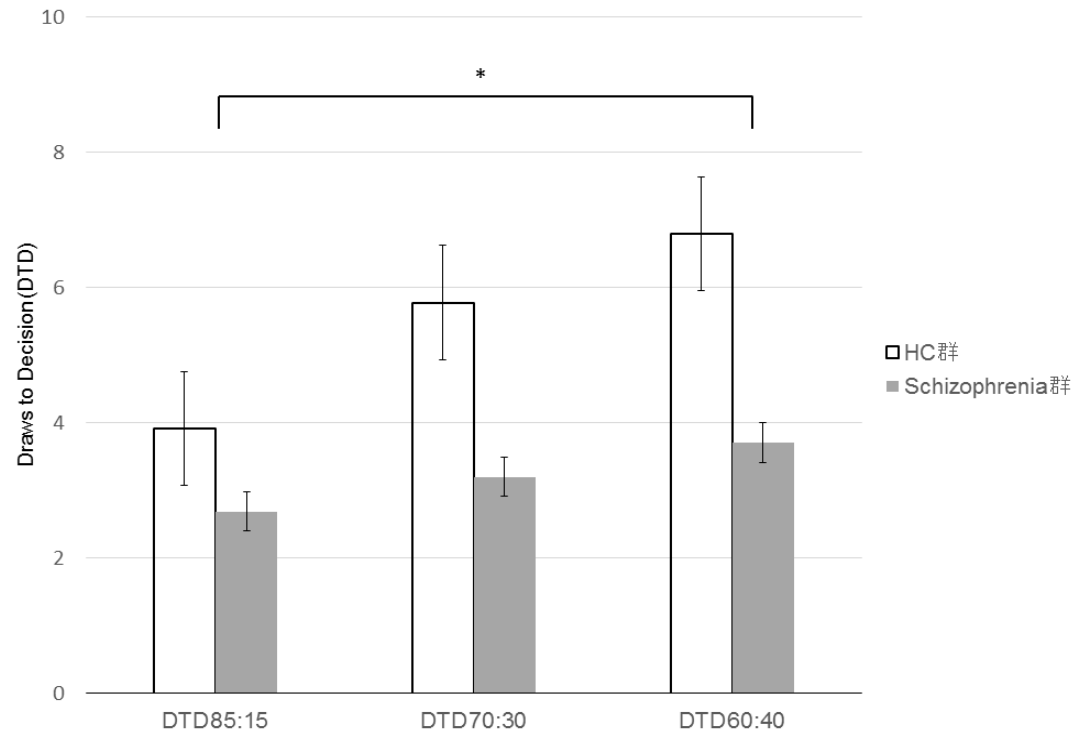


図 2. 行動解析結果 (各群の DTD [Draws to Decision])

各群の各 Rate の DTD について、平均と標準エラーを棒グラフで示した。 *反復測定分散分析にて、診断と Rate の有意な交互作用が示された [$F(2, 80) = 5.7, p = 0.005$]。

3.3. fMRI

HC 群, Schizophrenia 群のそれぞれの群の、1 標本 T 検定の結果を表 3、図 3a, 3b に示す。HC 群の Decision - Control コントラストでは、両側の内側上前頭回、両側中下前頭回、右下側頭回、両側の頭頂野に有意な賦活を認め、Schizophrenia 群では、HC 群と同様の傾向を示したが、それ以外に右後頭葉と両側小脳にも賦活を認めた (FWE 補正 $P < 0.05$)。HC 群の Draw - Control コントラストでは、両側の後頭葉、左側頭葉下面、右内側上前頭回、両側中下前頭回、左小脳、右補足運動野、右舌回、左下頭頂小葉、左島皮質、左中心前回に有意な賦活を認め、Schizophrenia 群では、HC 群と同様の傾向を示したが、中下前頭回は右側のみに賦活を認め、また、左右の上頭頂小葉にも賦活を認めた (FWE 補正 $P < 0.05$)。

表 3. fMRI 群内解析結果

Locations	BA	Peak 座標			t value	Cluster Size	p value, FWE corrected
		x	y	z		(mm ³) ($p < 0.05$, FWE corrected)	
Decision > Control							
HC 群 (n = 21)							
左内側上前頭回	NA	2	32	38	6.76	161	< 0.001
左下前頭回、眼窩部	NA	-42	40	-4	6.20	65	0.001
右内側上前頭回	NA	10	26	58	5.87	46	0.003
右中前頭回	NA	40	18	50	5.62	18	0.008
右下側頭回	NA	46	-50	-22	5.51	11	0.01
右上頭頂小葉	NA	28	-60	58	5.38	5	0.02
左上頭頂小葉	NA	-32	-48	60	5.10	1	0.041
右下頭頂小葉	40	46	-40	50	5.09	1	0.042
右下頭頂小葉	2	54	-30	54	5.04	1	0.048

右下頭頂小葉	40	48	-38	52	5.04	1	0.049
--------	----	----	-----	----	------	---	-------

Schizophrenia 群 (n = 21)

右上後頭回	NA	30	-70	46	5.8	153	0.004
左內側上前頭回	NA	2	30	38	5.8	112	0.004
右下頭頂小葉	40	46	-38	50	5.5	41	0.009
右小腦	NA	36	-52	-36	5.4	14	0.01
左小腦	NA	-22	-66	-36	5.4	17	0.01
右中後頭回	NA	30	-86	4	5.2	11	0.02
右中前頭回	NA	34	0	60	5.1	1	0.04
右角回	NA	48	-56	34	5.0	1	0.049

Draw > Control

HC 群 (n = 21)

右中後頭回	NA	30	-80	22	10.2	4099	< 0.0001
左紡錘狀回	19	-26	-68	-16	10.1	1410	< 0.0001
右下前頭回、弁蓋部	NA	44	6	24	9.5	1218	< 0.0001
左中後頭回	NA	-26	-80	20	8.7	1103	< 0.0001
右內側上前頭回	32	6	22	42	7.6	342	< 0.0001
左小腦	NA	-32	-64	-36	7.3	141	< 0.0001
右補足運動野	6	6	-2	64	7.0	90	< 0.0001
右舌狀回	NA	24	-44	-8	6.8	70	0.0001
右中前頭回	6	38	-4	60	6.3	69	0.0007
左下頭頂小葉	40	-42	-48	38	6.3	26	0.0009
左島皮質	NA	-28	22	-2	5.7	41	0.006
左小腦	NA	-10	-50	-10	5.3	8	0.03
左下前頭回、弁蓋部	NA	-48	6	18	5.2	4	0.03
左中心前回	NA	-44	0	22	5.1	2	0.04

Schizophrenia 群 (n = 15)

左小腦	NA	-34	-56	-38	8.9	322	< 0.0001
右緣上回	NA	44	-40	44	8.0	1287	< 0.0001
右中後頭回	NA	32	-76	16	7.7	389	< 0.0001
右舌狀回	NA	8	-74	-6	7.5	208	< 0.0001
左紡錘狀回	19	-24	-68	-14	7.1	82	0.0002
右下前頭回、弁蓋部	NA	50	10	20	7.0	518	0.0003
左舌狀回	NA	-6	-76	-10	7.0	122	0.0004
左下頭頂小葉	NA	-46	-40	44	6.5	64	0.002

右補足運動野	6	4	14	50	6.2	278	0.003
左中後頭回	NA	-28	-82	12	6.0	113	0.008
右下側頭回	37	46	-54	-16	5.7	7	0.02
右中前頭回	NA	34	-2	60	5.6	17	0.02
右上頭頂小葉	NA	16	-82	52	5.6	9	0.02
右中前頭回	NA	40	36	28	5.5	11	0.02
右舌状回	NA	22	-50	-10	5.5	3	0.03
右補足運動野	NA	8	0	70	5.5	2	0.03
左上頭頂小葉	7	-30	-56	56	5.4	3	0.03
右中前頭回	NA	44	4	52	5.4	2	0.04
左紡錘状回	NA	-28	-54	-12	5.4	3	0.04
左小脳	NA	-10	-74	-28	5.4	1	0.04
右紡錘状回	19	26	-56	-14	5.3	1	0.0498

略語：HC, Healthy Control; NA, Data not applicable,

統計的閾値は FWE corrected $p < 0.05$ とした。

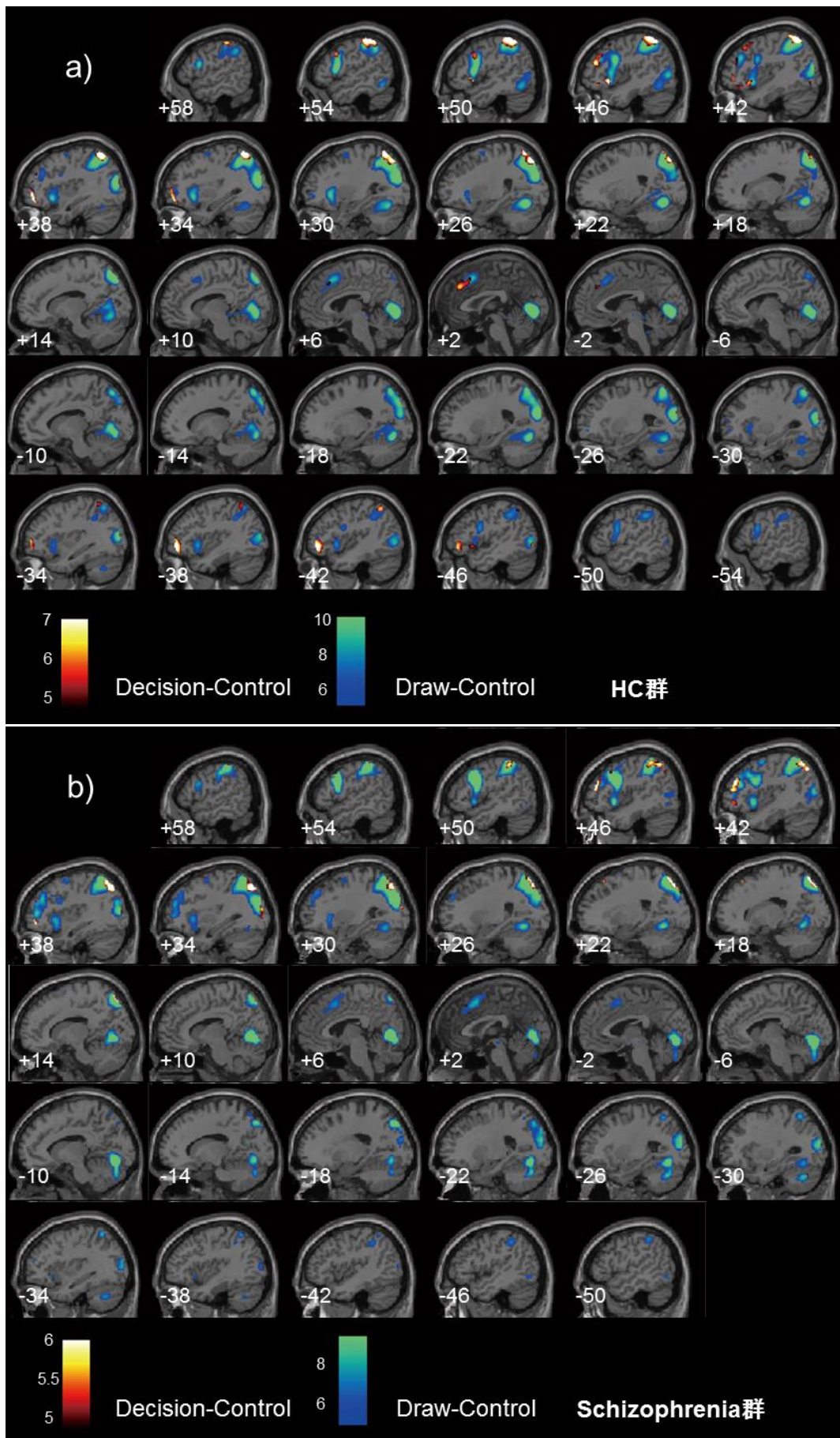


図 3. fMRI 群内解析の結果

Decision - Control (赤 - 黄) および Draw - Control (青 - 緑) コントラストの、群内の脳活動の平均値を、標準脳画像上にカラーで上乗せして示した。カラースケールは統計的閾値 FWE corrected $p < 0.05$ の活動の T 値を示した。被験者数は Decision - Control コントラストでは $n = 21, 21$ (HC 群、Schizophrenia 群)、Draw - Control コントラストでは $n = 21, 15$ (HC 群、Schizophrenia 群)である。a) HC 群, b) Schizophrenia 群。

群間解析の結果を表 4、図 4a, b に示す。Decision - Control コントラストでは、左上頭頂小葉の活動が HC 群で Schizophrenia 群より有意に大きかった (FWE $p < 0.05$)。同じコントラストで、Schizophrenia 群が HC 群と比べて有意に活動の大きい部位はなく、また、Draw - Control コントラストでは、群間に有意な差を認めなかった。

3.4. 相関解析

Schizophrenia 群における、左上頭頂小葉の信号変化と陽性症状の重症度との相関を図 5 に示す。Schizophrenia 群の Decision - Control コントラストで、Rate 60:40 - Rate 85:15 のシグナルの差分と、PANSS の陽性症状尺度得点との間に負の相関を認めた ($r = -0.46, p = 0.037$)。左上頭頂小葉のその他のシグナル変化と陽性症状、あるいは、HC 群を含め、いずれのシグナル変化と行動データとの間にも、有意な相関は認められなかった ($p > 0.16$)。

ここで Jumper (cf. 「2.3. 実験デザインと心理課題」) と Non-Jumper を比較すると、Jumper は Non-Jumper と比較して Decision - Control コントラストにおける Rate 60:40 - Rate 85:15 のシグナルの差分が有意に小さく [独立サンプルの t 検定にて、 $t(19) = 2.9, p = 0.009$ 。シグナル差分の平均(SD): $-1.0 (1.3)$ (Jumper 群), $0.8 (1.3)$ (Non-Jumper 群)]、

また、PANSS 陽性症状尺度得点が有意に高かった [独立サンプルの t 検定にて、 $t(19) = -2.4, p = 0.028$ 。陽性症状尺度得点の平均 (SD): 18.7 (3.7) (Jumper 群), 14.5 (3.6) (Non-Jumper 群)]。

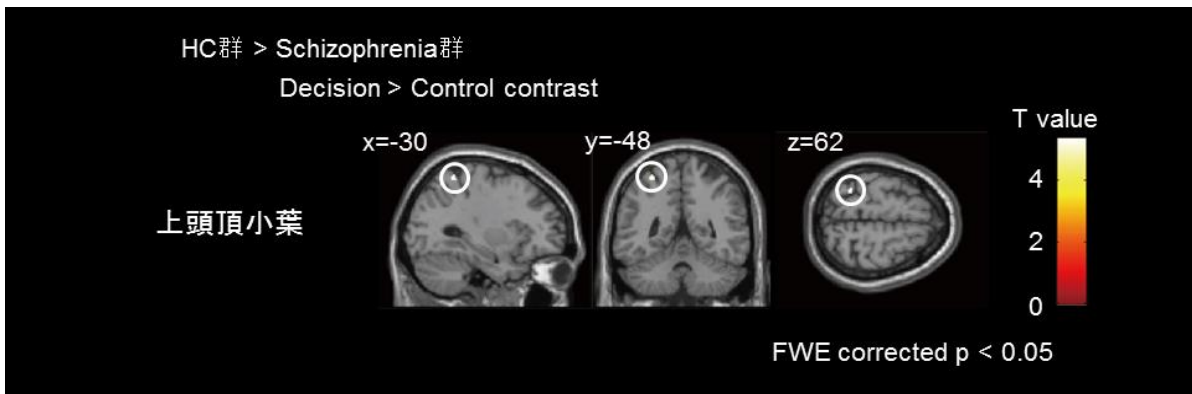
また、HC 群では、DTD の全体平均と RT for Decision の全体平均の間に有意な正の相関を認め ($r = 0.46, p = 0.037$)、State anxiety 尺度得点と Decision - Control コントラストの左上頭頂小葉の各 Rate の信号強度の全体平均との間に負の相関が認められた ($r = -0.49, p = 0.035$) が、その他の関連については有意な相関を認めなかった ($p > 0.08$)。Schizophrenia 群では、抗精神病薬等価換算量と DTD の Rate 60:40 - Rate85:15 の差分 ($r = -0.44, p = 0.047$) あるいは Rate 70:30 - Rate 85:15 の差分 ($r = -0.46, p = 0.036$) との間に有意な負の相関を認めた。また、DTD の全体平均と罹病期間の間に有意な負の相関を認めた ($r = -0.45, p = 0.040$)。その他、服薬中の抗精神病薬等価換算量、罹病期間、発症年齢、RT for Decision, RT for Control, BIS (行動抑制系尺度)、State anxiety とシグナル変化あるいは DTD との間には有意な相関は認められなかった ($p \geq 0.06$)。

表 4. fMRI 群間解析結果

Locations	Peak 座標				t value	Cluster Size (mm ³) (p<0.05, FWE corrected)	P value, FWE corrected
	BA	x	y	z			
Decision > Control							
Schizophrenia 群 (n = 21) < HC 群 (n = 21)							
左上頭頂小葉	5	-30	-48	62	3.55	15	0.01
Schizophrenia 群 > HC 群							
No suprathreshold peak							
Draw > Control							
No suprathreshold peak							

略語: BA, approximate Brodmann's area; FWE, Family-Wise Error; HC, Healthy Control.
 統計的閾値は $p < 0.05$, FWE corrected とした。

a)



b)

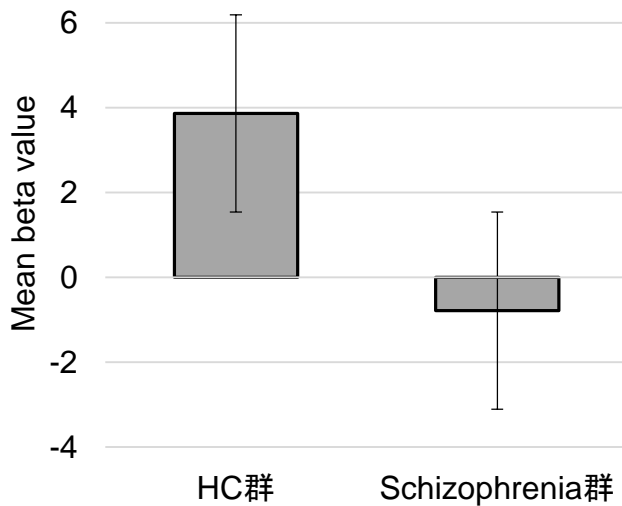


図 4. fMRI の Decision - Control コントラストにおける群間解析結果

- a) HC 群 21 名と Schizophrenia 群 21 名を比較した。統計閾値は FWE corrected $p < 0.05$ とした。カラースケールは T 値を示す。
- b) a) のピーク座標を中心とした半径 4mm sphere (球面) の平均 β 値と標準誤差を棒グラフに表した。

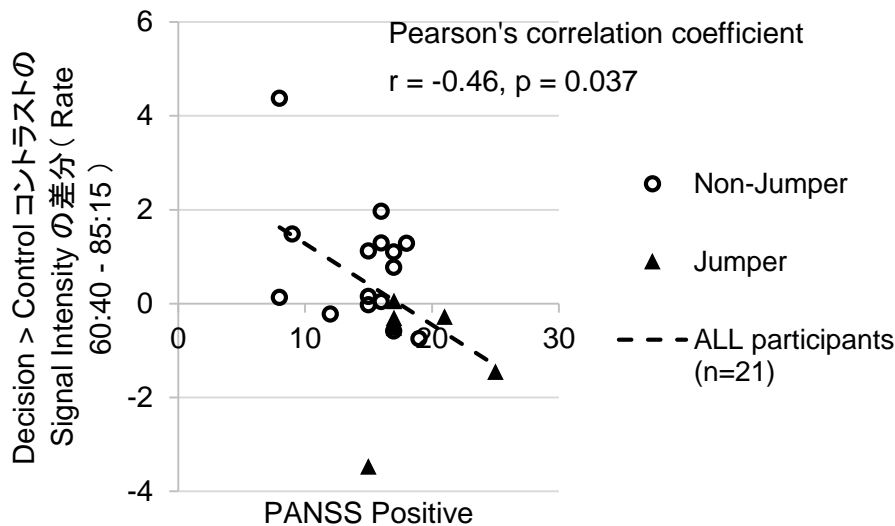


図 5. PANSS 陽性症状尺度得点と上頭頂小葉の fMRI のシグナル変化の相関

Schizophrenia 群 (n = 21) の PANSS 陽性症状尺度得点と群間解析で有意差を認めた左上頭頂小葉の fMRI シグナル変化の相関を検討した。Rate 60:40 - 85:15 のシグナル変化と PANSS 陽性症状尺度得点の間に負の相関が認められた ($r = -0.46, p = 0.037$)。丸のプロットは Non-Jumper (n = 15) を示し、三角のプロットは Jumper (n = 6) を示している。

4. 考察

本研究では、統合失調症患者群で、健常対照群と比較して、行動レベルで Beads task 中の「早急な結論判断バイアス」が示され、また、同課題で最終的な Decision 時に、Control 条件と比較して左上頭頂小葉の脳活動の低下、および、同部位の活動の調節の程度と精神病症状尺度得点の間の有意な負の相関を認めた。これらは、従来 Beads task を用いて検討されてきた統合失調症患者群の「早急な結論判断バイアス」を、fMRI

を用いた研究として初めて行動レベルで再現するとともに、「早急な結論判断バイアス」と精神病症状の間の関連を神経基盤レベルで示したものと考えられる。

4.1. 行動データ解析の結果について

反復測定分散分析の結果、Decision までに取り出した Beads の数である DTD について有意な診断の主効果を認め、従来の研究同様、Schizophrenia 群において HC 群と比較して有意に少ない DTD が見られ、「早急な結論判断バイアス」が行動データレベルでよく再現された^[43, 44]。また、診断と Rate の有意な交互作用を認め、Schizophrenia 群では、HC 群と比較して、Rate が偶然レベルの 50:50 に近づき難易度が上がるほど DTD を増やすという DTD の調節の量が、有意に少ないことが明らかとなった。先行研究では、Rate を 85:15 と 60:40 の 2 種類用意して検討し、85:15 と比較して 60:40 では統合失調症群でも DTD が増加し、Rate を考慮に入れた行動をとるものの、「早急な結論判断バイアス」はいずれの Rate でも認められるという報告がある^[45, 49, 73]。本研究でも、Rate の有意な主効果を認め、Schizophrenia 群でも DTD の増加を認める点は共通しているが、我々の知る限りでは、Rate と診断の有意な交互作用で示される Rate の effect の群間差を統計的に示したのは、本研究が初めてだと考えられる。

なお、統合失調症の「早急な結論判断バイアス」が認められる要因について、この認知バイアスが、広く推論の障害を示唆するわけではなく、データ収集そのものに関する行動の偏りである、との報告が繰り返しなされている^[34, 38, 47]。そこでは、Beads task

において、本研究とは異なり、あらかじめ実験実施者が決めた数の **Beads** を取り出した後に箱を決定するという条件では、箱の決定に際して、妄想を持つ群で、持たない群同様の決定を行うということが示されている。また、先に考察した通り、難しい **Beads** 比率の条件で、健常群ほどではないとしても、統合失調症群でも取り出す **Beads** の数を増やすことが示されており、**Beads task** における統合失調症群の推論の障害および衝動性の関与は否定的であることが推測されている。さらに、本研究同様、被験者が取り出す **Beads** の数を決める条件では、少ない **Beads** の数で示される「早急な結論判断バイアス」が認められることから、データ収集そのものの偏りが存在すると考えられる。

4.2. fMRI 群内解析の結果について

fMRI 群内解析で有意な活動を認めた脳部位は、先行研究の結果を再現するものであった^[50, 52-54]。すなわち、先行研究において、**Beads task** (あるいは、同様の **Fish task**) 中の脳活動を一括で検討する **block design** の全脳を対象とした解析では、健常対照群において内側・外側前頭葉、側頭葉、頭頂葉、あるいは、後頭葉も含む広汎な領域の活動を認め、統合失調症群でも同様の領域の活動を認め^[50, 53, 54]、これらの先行研究では、実行機能や作動記憶に関連した脳活動との関連が推測されている。また、Krugらは、**event-related design** にて最後の箱の **Decision** とそれ以前のすべての **Beads** の **Draw** の間のコントラストを検討した結果、島皮質、尾状核、前部帯状回、頭頂皮質の有意

な活動が認められた。その逆のコントラストとして、すべての Draw と Decision のコントラストでは、視覚野、上前頭回、側頭頭頂接合部、後部帯状回の有意な活動が認められた^[52]。本研究では、Decision - Control あるいは Draw - Control いずれのコントラストにおいても、前頭葉、側頭葉、頭頂葉の広汎な領域の活動を認めるとともに、Draw-Control のコントラストでは、後頭葉を含む活動が見出され、先行研究との間の再現性が高い結果であると考えられた。

4.3. fMRI 群間解析の結果について

本研究では、fMRI を用いた群間解析の結果、Decision - Control コントラストにおいて、Schizophrenia 群で HC 群と比較して左上頭頂小葉の活動が有意に小さいことが示された。Furl らは、健常被験者の研究で、Beads task 中の頭頂皮質領域の活動について詳細に検討した^[52]。その結果、最後の箱の Decision とそれ以前のすべての Beads の Draw の間のコントラストにて、島皮質、尾状核、前部帯状回、頭頂皮質の有意な活動が認められるとともに、頭頂皮質の活動は、Draw の数が多いほど大きく、また、80:20 の Beads の比率と比較して、60:40 の Beads の比率条件で Draw の数を増やした者ほど、その活動が大きかった。このことから、情報収集の程度や、難しい課題条件における情報収集量の適切な調節が、頭頂皮質の活動と関連していることが示されるとともに、不確かな状況で意思決定を行う際に、さらに情報収集を続けることにより正確な回答に近づくメリットと、時間や認知的リソースを割くことの

デメリットの閾値を検討する重要な役割を担うと考察されている。

Rausch らは、Fish task 施行中の脳活動と、Fish の色を判別するという Control 条件中の脳活動とのコントラストを block design にて検討するとともに、最後の池の Decision とそれ以前のすべての Fishes の Draw の間のコントラストにて、脳活動の違いを検討したが、全脳解析では群間の有意差を認めなかった。また、統合失調症患者群における Decision までに Draw した Fishes の数について、「早急な結論判断バイアス」の再現は出来ず、むしろ、健常対照群と比較して、その数が有意に多かった^[50]。

Krug らは、fMRI を用いて、Beads task 施行中の脳活動と、単純に赤い Beads が 8 個出るまでその数を Count する Control 条件中の脳活動とのコントラストを block design にて比較し、主に右側の下頭頂小葉、上内側前頭回、上・中・下前頭回と楔前部の活動が統合失調症患者群で健常対照群と比較して低下していることが示された^[53]。

行動解析では、Rausch ら同様、Beads task 中の、統合失調症患者群における箱の Decision までに取り出した Beads の数について、「早急な結論判断バイアス」の再現はなされなかった。

fMRI を用いた Krug ら、Rausch らの研究においては、行動解析上、Beads task を用いた先行研究とは異なり、「早急な結論判断バイアス」の再現がなされなかったが、その理由は明らかになっていない。Rausch ら、Krug らはそれぞれ、参加患者群の陽性症状の重症度の違いや、心理課題の構成上、Decision 後も規定の数の Beads がすべて取り出されるまで次のセッションに遷移しないことで、箱のペアが提示される毎

に課題のやり方を修正していく作業が行われている可能性があり、その点が従来の **Beads task** と異なっていること、および、そもそも「早急な結論判断バイアス」が、統合失調症患者群の 40～70%の一定の数にのみ認められる認知バイアスであることを挙げている。

なお、**Krug** らの研究では、主に右側の下頭頂小葉、上内側前頭回、上・中・下前頭回と楔前部の活動が統合失調症患者群で健常対照群と比較して低下を認めた^[53]が、本研究では左側の上頭頂皮質の **fMRI** シグナルの低下を認めた。この結果の左右の側性の差異が生じた要因として、**Krug** らの研究^[53]では、**block design** にて **Beads task** 施行中の脳活動を大きく扱っていることと比較して、本研究では、**Furl** らの研究^[52]同様、**event-related design** にて、箱の **Decision** の際の脳活動を検討している点が結果に一定の影響を及ぼしているものと考えられた。実際、**Furl** らの研究では、健常被験者で箱の決定の際に、それ以前の全ての **Beads** を取り出す際の脳活動と比較して、左右両側の頭頂皮質の有意な活動を認めており、**Beads task** では、左側、右側いずれの頭頂皮質の活動も関連しているものと考えられた。

4.4. 相関解析の結果について

本研究では、**Schizophrenia** 群における、左上頭頂小葉の信号変化と陽性症状の重症度との有意な負の相関を認めた。また、**Beads task** で「早急な結論判断バイアス」を持つ群では、持たない群と比較して陽性症状尺度得点が有意に高く、それに伴って、

同部位の脳活動の調節の程度が低下していることが示され、「早急な結論判断バイアス」と統合失調症の陽性症状について、神経基盤レベルでその関連を示した。この結果はまた、精神病症状を軽減することを目的としたときに、精神病症状そのものにアプローチするだけでなく、「早急な結論判断バイアス」を扱い、その認知バイアスへの気づきを促すことが有効であるという知見にも一定の示唆を与えるものと考えられる。実際、「早急な結論判断バイアス」を明示的に扱って、それへの気づきや、適切な情報収集を促すメタ認知訓練プログラムを、CogPack と呼ばれる一般的な認知機能トレーニングを対照としてランダム化比較試験を行った結果、メタ認知訓練プログラム群で PANSS 陽性症状尺度の改善が認められている^[40, 42]。

頭頂皮質については、先行研究でいくつか別の機能が考察されている。第1に、頭頂皮質は決定に際しての確信度、あるいは刺激の予測可能性を反映しているとの報告がある^[74-77]。本研究では、実験後質問紙にて、Beads task 中の Decision の判断についての確信度と関連が深いと考えられる項目「その箱から取り出された可能性が高い」「別の箱から取り出された可能性が低い」を1点（強く感じた）～5点（全く感じなかった）の5段階で質問したが、その得点について診断群間の有意差を認めなかった[質問紙の回収にて各群1名ずつデータ欠損あり（各群 n=20 ずつ）。それぞれについて、独立サンプルの t 検定にて、 $t(38) = 0.49, p = 0.63$; $t(38) = -0.51, p = 0.61$ 。点数の平均(SD): 2.1 (0.6) (HC 群), 2.0 (0.6) (Schizophrenia 群); 2.6 (0.9) (HC 群), 2.8 (1.0) (Schizophrenia 群)]。また、RT と確信度が関係していると考えて RT について検討する

と、「3.4. 相関解析」で示したとおり、RT for Decision, RT for Control と Decision - Control コントラストの左上頭頂小葉のシグナルの間に、有意な相関は認められなかった (HC 群、Schizophrenia 群ともに $p > 0.22$)。さらに、早急な結論判断バイアスと関連する Beads task のアウトカムとして、Beads の数のみでなく、課題中の被験者の確信度を計測する試みもあるが、その結果、確信度は妄想などの精神病症状を持つ群と持たない群で有意な差が認められにくいという報告がなされている^[38]。以上からは、確信度や刺激の予測可能性の文脈のみから、本研究で認められた群間の上頭頂皮質の活動の違いを解釈するのは困難であると考えられた。第 2 に、beads を多く取り出すほど、作業記憶や注意^[78]、あるいは数のカウント^[79, 80]に関連した頭頂皮質の脳活動が顕著になる可能性がある。本研究では、課題に memory aid を導入することで作業記憶・数のカウントおよびそれに伴う注意の負荷を軽減し、また、頭頂皮質の活動の各 Rate の和と DTD の各 Rate の和との間に有意な相関を認めなかった [Pearson's $r = 0.14$, $p = 0.56$ (NC 群) ; Pearson's $r = 0.17$, $p = 0.47$ (Schizophrenia 群)]。これらのことから、作業記憶や注意、あるいは数のカウントの機能と、本研究で見出された左上頭頂皮質の活動の診断による違いとの間に、明らかな関連があると解釈するのは困難であると考えられた。

4.5. 方法論的制約

本研究においては、いくつかの方法論的制約が存在する。第 1 に、抗精神病薬の

内服が脳活動に影響を与えているとするもので、本研究では統合失調症患者群と健常対照群との比較であるため、方法論的制約として考慮する必要がある^[81-83]。しかし、本研究では、fMRI 群内解析において、多くの領域で健常対照群と同様の脳活動を統合失調症患者群でも認め、また、その活動の調節の程度が統合失調症の陽性症状尺度と負の相関を認めた点は、抗精神病薬の効果だけでは説明できない可能性が高く、また、抗精神病薬の換算内服量と、「2.7. 相関解析」で解析を行った左上頭頂皮質の脳活動シグナルとの間、および、Rate 60:40 と Rate 85:15 のシグナルの差分、または、Rate 70:30 と Rate 85:15 のシグナルの差分の間に有意な相関は認められなかった ($p > 0.11$)。第2に、本研究は横断研究であるため、その結果についての考察は記述的な解釈にとどまり、因果関係については検討することは困難であることが挙げられる。第3に、知的機能の程度の差が Beads task の結果に影響を与えている可能性を考慮する必要がある。本研究では、先行研究同様、病前推定 IQ に有意な群間差のない被験者群で検討を行っているが、Control 条件の正答率は群間に有意差はないものの統合失調症群において傾向レベルで低い結果となっている。また、先行研究では、Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)^[84]により計測された full-scale IQ が健常群と統制された統合失調症群であっても、そのサブスケールにおいて、処理速度、作業記憶、エピソード記憶が健常群と比較して低下を認めている^[85]ことから、今後の研究においては、より詳細な知的機能や認知機能の評価を考慮することが望ましいと考えられる。

4.6. 結論

本研究では、統合失調症の妄想症状と関連の深い認知バイアス「早急な結論判断バイアス」を fMRI を用いて検討する課題を作成し、当該課題中の左上頭頂小葉の脳活動は、統合失調症患者群で、健常対照群と比較して有意に低下していることが見出された。さらに課題中、より曖昧で難しい条件において同部位の活動を調節する程度は、統合失調症患者群で陽性症状尺度得点と有意な負の相関を示し、また、課題で「早急な結論判断バイアス」を持つ群では、持たない群と比較して陽性症状が有意に高く、それに伴って、同部位の脳活動が低下していることが示され、「早急な結論判断バイアス」と精神病症状の間の関連が脳基盤レベルで初めて示された。本研究の結果は、既に心理社会的治療の文脈で示されてきている通り、疾患の症状を軽減する試みとして、症状そのものにアプローチするだけでなく、「早急な結論判断バイアス」のような疾患に特徴的な認知バイアスにアプローチすることが有効で、疾患を持つ当事者の生活の質の向上に繋がる可能性を支持するものと考えられる。今後は、それらの良好な予後や治療効果に繋がる脳基盤を検討することで、病因や回復の基礎となる要因を検討していきたい。

5. 引用文献

1. van Os J, Kenis G, Rutten BPF. The environment and schizophrenia. *Nature*. 468, 203-212, 2010.

2. Cella M, Swan S, Medin E, Reeder C, Wykes T. Metacognitive awareness of cognitive problems in schizophrenia: exploring the role of symptoms and self-esteem. *Psychological Medicine*. 44, 469-476, 2014.
3. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
4. 高橋三郎, 染谷俊幸, 大野裕. *DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル*. 医学書院, 2003.
5. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: Is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiat*. 64, 1123-1131, 2007.
6. World Health Organization. *The Global Burden of Disease: 2004 Update* (WHO Press, 2008). Available from: http://www.who.int/topics/global_burden_of_disease/en/.
7. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophrenia Bull*. 30, 279, 2004.
8. 厚生労働省、「精神疾患のデータ」、2011年： Available from <http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/data.html>.
9. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 353,

1209-1223, 2005.

10. Robinson D, Woerner MG, Alvir JJ, et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiat.* 56, 241-247, 1999.

11. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature.* 511, 421-427, 2014.

12. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer MH, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 60, 766-775, 2003.

13. Olabi B, Ellison-Wright I, McIntosh AM, Wood SJ, Bullmore E, Lawrie SM. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol Psychiatry.* 70, 88-96, 2011.

14. Marsman A, van den Heuvel MP, Klomp DW, Kahn RS, Luijten PR, Hulshoff Pol HE. Glutamate in Schizophrenia: A Focused Review and Meta-Analysis of 1H-MRS Studies. *Schizophr Bull.* 39, 120-129, 2011.

15. Brugger S, Davis JM, Leucht S, Stone JM. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy and Illness Stage in Schizophrenia--A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Psychiat.* 69, 495-503, 2011.

16. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P, Bendfeldt K, Stieglitz RD, Drewe J, Radue EW, McGuire PK, Riecher-Rossler A, Borgwardt SJ. Neuroimaging predictors of transition to psychosis--a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 34, 1207-1222, 2010.
17. Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res.* 2012.
18. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, Valmaggia L, Barale F, Caverzasi E, McGuire P. Predicting Psychosis: Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Arch Gen Psychiatry.* 69, 220-229, 2012.
19. Natsubori T, Inoue H, Abe O, Takano Y, Iwashiro N, Aoki Y, Koike S, Yahata N, Katsura M, Gonoï W, Sasaki H, Takao H, Kasai K, Yamasue H. Reduced Frontal Glutamate + Glutamine and N-Acetylaspartate Levels in Patients With Chronic Schizophrenia but not in Those at Clinical High Risk for Psychosis or With First-Episode Schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 40, 1128-1139, 2014.
20. Lencz T, Smith CW, McLaughlin D, Auther A, Nakayama E, Hovey L, Cornblatt BA. Generalized and Specific Neurocognitive Deficits in Prodromal Schizophrenia. *Biol*

Psychiat. 59, 863-871, 2006.

21. Seidman LJ, Giuliano AJ, Meyer EC, Addington J, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, Perkins DO, Tsuang MT, Walker EF, Woods SW, Bearden CE, Christensen BK, Hawkins K, Heaton R, Keefe RS, Heinssen R, Cornblatt BA.

Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry.* 67, 578-588, 2010.

22. Gur RC, Calkins ME, Satterthwaite TD, Ruparel K, Bilker WB, Moore TM, Savitt AP, Hakonarson H, Gur RE. Neurocognitive growth charting in psychosis spectrum youths. *JAMA Psychiatry.* 71, 366-374, 2014.

23. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry.* 153, 321-330, 1996.

24. Natsubori T, Hashimoto R-i, Yahata N, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Koike S, Gono W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H. An fMRI study of visual lexical decision in patients with schizophrenia and clinical high-risk individuals. *Schizophrenia research.* 157, 218-224, 2014.

25. Binder JR, McKiernan KA, Parsons ME, Westbury CF, Possing ET, Kaufman JN, Buchanan L. Neural correlates of lexical access during visual word recognition. *J Cogn Neurosci.* 15, 372-393, 2003.

26. Ischebeck A, Indefrey P, Usui N, Nose I, Hellwig F, Taira M. Reading in a regular

- orthography: an fMRI study investigating the role of visual familiarity. *J Cogn Neurosci*. 16, 727-741, 2004.
27. Li XB, Branch CA, Ardekani BA, Bertisch H, Hicks C, DeLisi LE. fMRI study of language activation in schizophrenia, schizoaffective disorder and in individuals genetically at high risk. *Schizophrenia research*. 96, 14-24, 2007.
28. Li XB, Branch CA, Bertisch HC, Brown K, Szulc KU, Ardekani BA, DeLisi LE. An fMRI study of language processing in people at high genetic risk for schizophrenia. *Schizophrenia research*. 91, 62-72, 2007.
29. Leucht S, Arbter D, Engel RR, Kissling W, Davis JM. How effective are second-generation antipsychotic drugs? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Mol Psychiatry*. 14, 429-447, 2009.
30. Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 468, 187-193, 2010.
31. NICE. National Institute for Clinical Excellence in the United Kingdom: updated guidelines for schizophrenia. Gaskell Press, 2009.
32. Prytys M, Garety PA, Jolley S, Onwumere J, Craig T. Implementing the NICE guideline for schizophrenia recommendations for psychological therapies: a qualitative analysis of the attitudes of CMHT staff. *Clin Psychol Psychother*. 18, 48-59, 2011.
33. Moritz S, Woodward TS. Metacognitive training in schizophrenia: from basic research to knowledge translation and intervention. *Curr Opin Psychiatry*. 20, 619-625,

2007.

34. Garety PA, Freeman D. Cognitive approaches to delusions: a critical review of theories and evidence. *Br J Clin Psychol.* 38 (Pt 2), 113-154, 1999.

35. Freeman D. Suspicious minds: the psychology of persecutory delusions. *Clin Psychol Rev.* 27, 425-457, 2007.

36. Moritz S, Kerstan A, Veckenstedt R, Randjbar S, Vitzthum F, Schmidt C, Heise M, Woodward TS. Further evidence for the efficacy of a metacognitive group training in schizophrenia. *Behav Res Ther.* 49, 151-157, 2011.

37. Moritz S, Vitzthum F, Randjbar S, Veckenstedt R, Woodward TS. Detecting and defusing cognitive traps: metacognitive intervention in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry.* 23, 561-569, 2010.

38. Fine C, Gardner M, Craigie J, Gold I. Hopping, skipping or jumping to conclusions? Clarifying the role of the JTC bias in delusions. *Cogn Neuropsychiatry.* 12, 46-77, 2007.

39. Van Dael F, Versmissen D, Janssen I, Myin-Germeys I, van Os J, Krabbendam L. Data gathering: Biased in psychosis? *Schizophrenia Bull.* 32, 341-351, 2006.

40. Moritz S, Veckenstedt R, Bohn F, Hottenrott B, Scheu F, Randjbar S, Aghotor J, Kother U, Woodward TS, Treszl A, Andreou C, Pfueller U, Roesch-Ely D. Complementary group Metacognitive Training (MCT) reduces delusional ideation in schizophrenia. *Schizophr Res.* 151, 61-69, 2013.

41. Ross K, Freeman D, Dunn G, Garety P. A randomized experimental investigation of reasoning training for people with delusions. *Schizophr Bull.* 37, 324-333, 2011.
42. Moritz S, Veckenstedt R, Andreou C, et al. Sustained and “sleeper” effects of group metacognitive training for schizophrenia: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2014.
43. Huq SF, Garety PA, Hemsley DR. Probabilistic judgements in deluded and non-deluded subjects. *Q J Exp Psychol A.* 40, 801-812, 1988.
44. Garety PA, Hemsley DR, Wessely S. Reasoning in deluded schizophrenic and paranoid patients. Biases in performance on a probabilistic inference task. *J Nerv Ment Dis.* 179, 194-201, 1991.
45. Garety PA, Freeman D, Jolley S, Dunn G, Bebbington PE, Fowler DG, Kuipers E, Dudley R. Reasoning, emotions, and delusional conviction in psychosis. *J Abnorm Psychol.* 114, 373-384, 2005.
46. Moritz S, Woodward TS. Jumping to conclusions in delusional and non-delusional schizophrenic patients. *Br J Clin Psychol.* 44, 193-207, 2005.
47. Dudley RE, John CH, Young AW, Over DE. Normal and abnormal reasoning in people with delusions. *Br J Clin Psychol.* 36 (Pt 2), 243-258, 1997.
48. Lincoln TM, Lange J, Buro J, Exner C, Moritz S. The Effect of State Anxiety on Paranoid Ideation and Jumping to Conclusions. An Experimental Investigation.

Schizophrenia Bull. 36, 1140-1148, 2010.

49. Dudley R, John CH, Young A, Over D. The effect of self - referent material on the reasoning of people with delusions. *British Journal of Clinical Psychology*. 36, 575-584, 1997.

50. Rausch F, Mier D, Eifler S, Esslinger C, Schilling C, Schirmbeck F, Englisch S, Meyer-Lindenberg A, Kirsch P, Zink M. Reduced activation in ventral striatum and ventral tegmental area during probabilistic decision-making in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 156, 143-149, 2014.

51. Blackwood N, ffytche D, Simmons A, Bentall R, Murray R, Howard R. The cerebellum and decision making under uncertainty. *Cognitive Brain Research*. 20, 46-53, 2004.

52. Furl N, Averbeck BB. Parietal cortex and insula relate to evidence seeking relevant to reward-related decisions. *The Journal of Neuroscience*. 31, 17572-17582, 2011.

53. Krug A, Cabanis M, Pyka M, Pauly K, Kellermann T, Walter H, Wagner M, Landsberg M, Shah NJ, Winterer G, Wölwer W, Brinkmeyer J, Müller BW, Kärger C, Wiedemann G, Herrlich J, Vogeley K, Schilbach L, Rapp A, Klingberg S, Kircher T. Attenuated prefrontal activation during decision-making under uncertainty in schizophrenia: A multi-center fMRI study. *Schizophrenia research*. 152, 176-183, 2014.

54. Esslinger C, Braun U, Schirmbeck F, Santos A, Meyer-Lindenberg A, Zink M, Kirsch

P. Activation of Midbrain and Ventral Striatal Regions Implicates Salience Processing during a Modified Beads Task. *PLoS One*. 8, e58536, 2013.

55. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57, 1998.

56. Sheehan DV, Lecrubier Y, 大坪天平 (訳), 宮岡等 (訳). *M.I.N.I.—精神疾患簡易構造化面接法*. 星和書店, 2000.

57. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 13, 261-276, 1987.

58. 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次. *陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)マニュアル*. 星和書店, 1991.

59. Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, Henson RNA, Friston KJ, Frackowiak RSJ. Cerebral Asymmetry and the Effects of Sex and Handedness on Brain Structure: A Voxel-Based Morphometric Analysis of 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage*. 14, 685-700, 2001.

60. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 9, 97-113, 1971.

61. 中村俊規, 橋本圭司, 小島秀吾. **【精神科臨床評価検査法マニュアル(改訂版)】**

心理・神経心理学の検査 利き手(利き目、利き足)・半球機能 神経心理学と人間学的観点から. 臨床精神医学. 493-502, 2010.

62. De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, Casey BJ, Giedd JN, Boring AM, Frustaci K, Ryan ND. Developmental traumatology part II: brain development. *Biol Psychiat*. 45, 1271-1284, 1999.

63. Hollingshead AB. Two Factor Index of Social Position. Yale Univ. Press, New Haven. 1965.

64. Nelson HE. National Adult Reading Test (NART): Test Manual. Windsor: NFER-Nelson. 1982.

65. Morrison G, Sharkey V, Allardyce J, Kelly RC, McCreadie RG. Nithsdale schizophrenia surveys 21: a longitudinal study of National Adult Reading Test stability. *Psychol Med*. 30, 717-720, 2000.

66. Uetsuki M, Matsuoka K, Kim Y, Araki T, Suga M, Yamasue H, Maeda K, Yamasaki S, Furukawa S, Iwanami A, Kato N, Kasai K. Estimation of premorbid IQ by JART in schizophrenia. *Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)*. 48, 15-22, 2006.

67. Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*. 26, 119-136, 2000.

68. Takahashi H, Iwase M, Nakahachi T, Sekiyama R, Tabushi K, Kajimoto O, Shimizu

- A, Takeda M. Spatial working memory deficit correlates with disorganization symptoms and social functioning in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 59, 453-460, 2005.
69. 高橋雄介, 山形伸二, 木島伸彦, 繁榊算男, 大野裕, 安藤寿康. Gray の気質モデル-BIS/BAS 尺度日本語版の作成と双生児法による行動遺伝学的検討. *パーソナリティ研究*. 15, 276-289, 2007.
70. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene PR, Vagg PR, Jacobs AG. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Inc.: Palo Alto. 1983.
71. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 87, 9868-9872, 1990.
72. Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science*. 254, 43-50, 1991.
73. Dudley R, Shaftoe D, Cavanagh K, Spencer H, Ormrod J, Turkington D, Freeston M. 'Jumping to conclusions' in first-episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*. 5, 50-56, 2011.
74. Kiani R, Shadlen MN. Representation of confidence associated with a decision by neurons in the parietal cortex. *Science*. 324, 759-764, 2009.
75. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Decisions under Uncertainty: Probabilistic*

Context Influences Activation of Prefrontal and Parietal Cortices. *The Journal of Neuroscience*. 25, 3304-3311, 2005.

76. Yang T, Shadlen MN. Probabilistic reasoning by neurons. *Nature*. 447, 1075-1080, 2007.

77. Gläscher J, Daw N, Dayan P, O'Doherty JP. States versus Rewards: Dissociable Neural Prediction Error Signals Underlying Model-Based and Model-Free Reinforcement Learning. *Neuron*. 66, 585-595, 2010.

78. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 3, 201-215, 2002.

79. Arsalidou M, Taylor MJ. Is $2+2=4$? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. *Neuroimage*. 54, 2382-2393, 2011.

80. Piazza M, Pinel P, Le Bihan D, Dehaene S. A Magnitude Code Common to Numerosities and Number Symbols in Human Intraparietal Cortex. *Neuron*. 53, 293-305, 2007.

81. Davis CE, Jeste DV, Eyler LT. Review of longitudinal functional neuroimaging studies of drug treatments in patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 78, 45-60, 2005.

82. Snitz BE, MacDonald A, 3rd, Cohen JD, Cho RY, Becker T, Carter CS. Lateral and medial hypofrontality in first-episode schizophrenia: functional activity in a medication-naive state and effects of short-term atypical antipsychotic treatment. *Am J*

Psychiatry. 162, 2322-2329, 2005.

83. Wolf RC, Vasic N, Hose A, Spitzer M, Walter H. Changes over time in frontotemporal activation during a working memory task in patients with schizophrenia. Schizophr Res. 91, 141-150, 2007.

84. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition. The Psychological Corporation, San Antonio, TX, 1997.

85. Leeson VC, Barnes TR, Harrison M, Matheson E, Harrison I, Mutsatsa SH, Ron MA, Joyce EM. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. Schizophr Bull. 36, 400-409, 2010.

6. 謝辞

本論文を作成するにあたり、本研究にご協力・ご支持くださった全ての方に深謝致します。特に、本論文の作成のみならず、臨床・研究において幅広いご指導、ご助言を頂きました Institute of Cognitive Neuroscience, University College London, Awareness group の渡部喬光先生、東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野の山末英典先生、笠井清登先生に心より感謝申し上げます。本研究の共同研究者としてご協力頂いた、東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野の青木悠太先生、青木藍先生、大和田啓峰先生、山崎修道先生、小池進介先生、八幡

憲明先生、東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学講座の、五ノ井
渉先生、國松聡先生に深謝致します。

7. 資料

資料1 DSM-IV の統合失調症の診断基準

(高橋三郎ら、DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院、2003 より抜粋)

A. 特徴的症状：以下のうち2つ（またはそれ以上）、おのおのは、1ヶ月の期間

(治療が成功した場合はより短い) ほとんどいつも存在：

- (1) 妄想
- (2) 幻覚
- (3) まとまりのない会話（例：頻繁な脱線または滅裂）
- (4) ひどくまとまりのないまたは緊張病性の行動
- (5) 陰性症状、すなわち感情の平板化、思考の貧困、または意欲の欠如

注：妄想が奇異なものであったり、幻聴がその者の行動や思考を逐一説明するか、または2つ以上の声が互いに会話しているものであるときには、基準Aの症状を1つ満たすだけでよい。

B. 社会的または職業的機能の低下：障害の始まり以降の期間の大部分で、仕事、対人関係、自己管理などの面で1つ以上の機能が病前に獲得していた水準より著しく低下している（または、小児期や青年期の発症の場合、期待される対人的、学業的、職業的水準にまで達しない）。

C. 期間：障害の持続的な徴候が少なくとも6カ月間存在する。この6カ月の期間

には、基準 A を満たす各症状（すなわち、活動期の症状）は少なくとも 1 カ月（または、治療が成功した場合はより短い）存在しなければならないが、前駆期または残遺期の症状の存在する期間を含んでもよい。これらの前駆期または残遺期の期間では、障害の徴候は陰性症状のみか、もしくは基準 A にあげられた症状の 2 つまたはそれ以上が弱められた形（例：風変わりな信念、異常な知覚体験）で表されることがある。

D. 失調感情障害と気分障害の除外：失調感情障害と「気分障害、精神病性の特徴を伴うもの」が、以下の理由で除外されていること

（1）活動期の症状と同時に、大うつ病、躁病、または混合性のエピソードが発症していない。

（2）活動期の症状中に気分のエピソードが発症していた場合、その持続期間の合計は、活動期および残遺期の持続期間の合計に比べて短い。

E. 物質や一般身体疾患の除外：障害は、物質（例：乱用薬物、投薬）、または一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものではない。

F. 広汎性発達障害との関係：自閉性障害や他の広汎性発達障害の既往歴があれば、統合失調症の追加診断は、顕著な幻覚や妄想が少なくとも 1 ヶ月（または、治療が成功した場合は、より短い）存在する場合にのみ与えられる。

資料2 研究説明文書

説明文書（当事者・患者様用）

研究課題名：健常者および精神神経疾患患者における脳 MRI と認知機能の関係

1. 検査の目的および方法

この研究は、これまでに明らかにはされていない脳の形態と精神神経疾患との関係を、近年飛躍的に技術が進歩してきている MRI を使って調べるためのものです。さらに、精神神経科患者さんの認知機能（こころのはたらき）の特徴と脳の形態との関連についても調べていきます。MRI は磁気を利用して体の内部や脳などの形態情報を写真として見られるようにする検査で、通常のレントゲンや CT よりも詳しい形態情報が分かります。

研究に協力して頂くためには MRI 検査と面接・心理検査が必要になります。担当医師と 40～60 分程度の面接をした後に、頭部 MRI 検査を受けて頂きます。検査中は機械の音がうるさくないように耳栓をして検査台の上で横になって頂きます。検査の時間は 30 分ほどで、その間は出来るだけ動かないようにして頂きます。心理検査については心理検査担当者と面談形式で行います。60 分程度かかります。また、東京大学医学部附属病院精神神経科で診療を行った患者さんについては、診療中に得られた臨床情報や検査結果をあわせて解析および考察することがあります。

本研究で撮影した画像は研究を目的とするものであり、正確な診断には適さない画像であるため、あなたの健康上の問題に直接かかわる情報が得られることはほとんどありません。ただし、画像を確認した医師が、今後精査が必要と思われる所見を見つけた場合には、あなたにその旨をお伝え致します。なおその際、新たに医療機関を受診した場合の費用等については、あなたご自身のご負担となることをどうぞご理解ください。

2. 予想される危険と不快

MRI 機器は磁気を発生しますが、それによる人体への副作用や害は全く認められておらず、医療の場で広く行われている安全な検査です。CT などと違って、放射線被曝もありません。ただし、過去に大きな手術などを行っている場合に検査を受けられない場合があるので、その場合にはご相談ください。また、磁気が発生している関係で、検査の際にはアクセサリーや時計のような機械類、テレフォンカードなどの磁気カード、義歯などをはずして頂きます。

3. 検査に同意しない場合であっても不利益を受けないこと

この検査はあくまでもこちらからのお願いですので、協力して下さるかどうかは皆さんの自由です。もし協力して下さらなくても今後の治療には一切差し支えありません。

4. 検査中でも随時辞退できること

一旦同意した後でも、申し出いただければ、検査を中止することができます。

5. 被検者のプライバシーの保護、秘密保持の件について

検査と面接で得られた情報は匿名の形で多数のデータの一部として、学会発表・論文発表などの限

られた場でのみ使用させていただきますので、プライバシーの保護と秘密保持の点での心配はありません。

平成 年 月 日

東京大学医学部附属病院 精神神経科

担当者 職・氏名：

印

資料3 研究同意書

同意書（当事者・患者様用）

東京大学医学部附属病院長 殿

私は下記の検査を受けるにあたり、研究担当医師（所属
氏名 ）から別紙説明書記載の事項について説明を受け、これを十分
理解できましたので検査を受けることに同意いたします。

（説明事項）

- 1.検査の内容について
- 2.検査を受けることに同意しなくても何ら不利益を受けないことについて
- 3.検査を受けることに同意した後も自由に取りやめることが可能であることについて
- 4.プライバシーの保護、秘密保持の件について
- 5.その他（ ）

記

検査の名称：健常者および精神神経疾患患者における脳MRIと認知機能の関係

平成 年 月 日

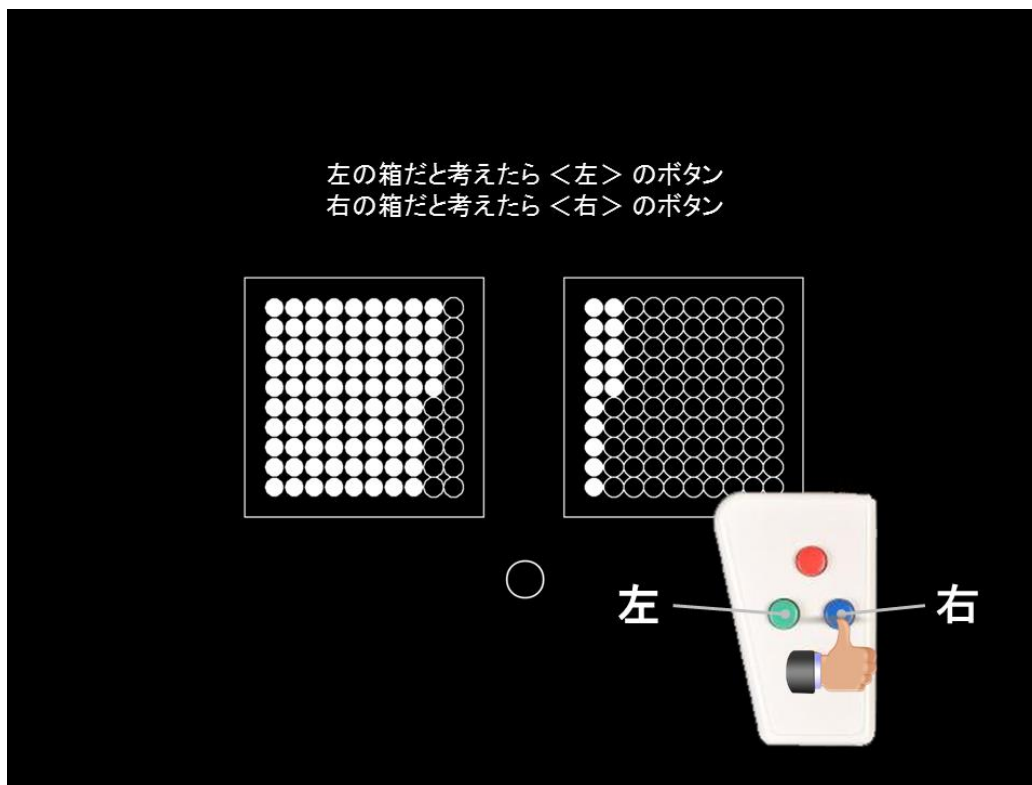
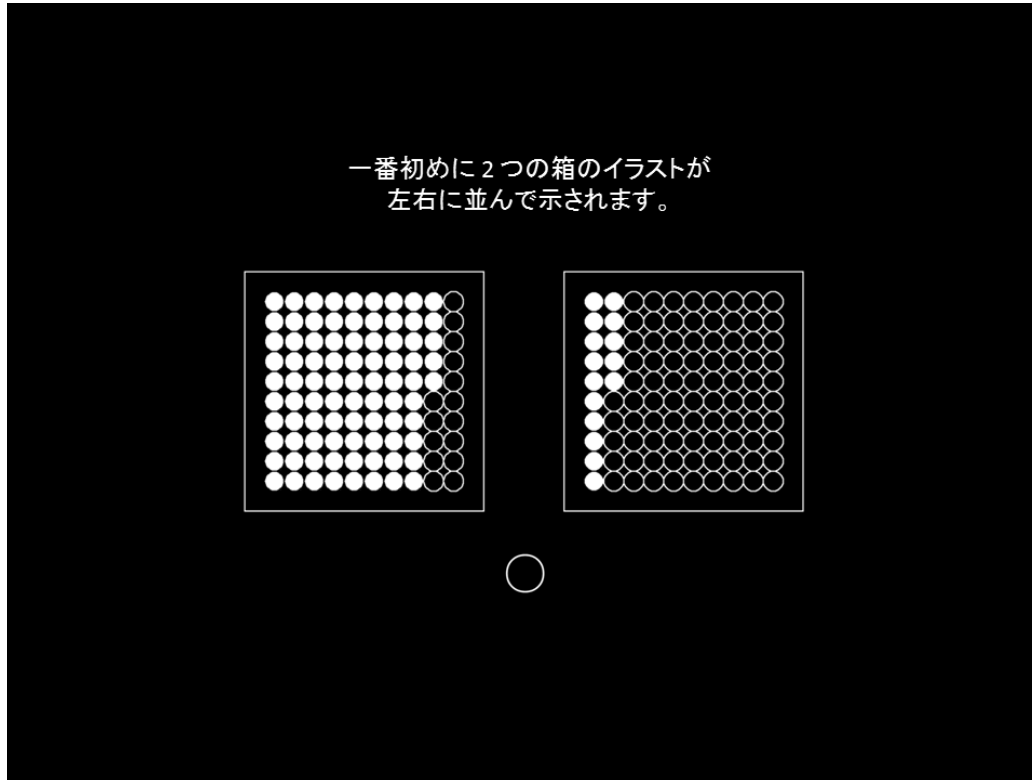
被検者氏名	印
住所	
*親族氏名（ ）	印
（被検者との続柄）	
*住所	

注）*印は被検者が未成年又は記載不能の場合に記入してください。

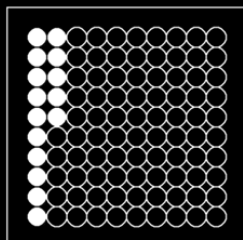
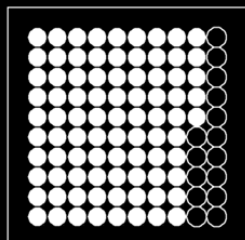
別紙説明書を参照願います。

資料 4 fMRI 実験課題教示用音声付ビデオの概略

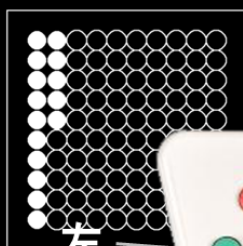
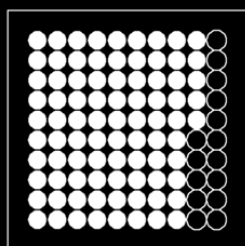
a) 音声付ビデオのハイライト (ビデオから抜粋)



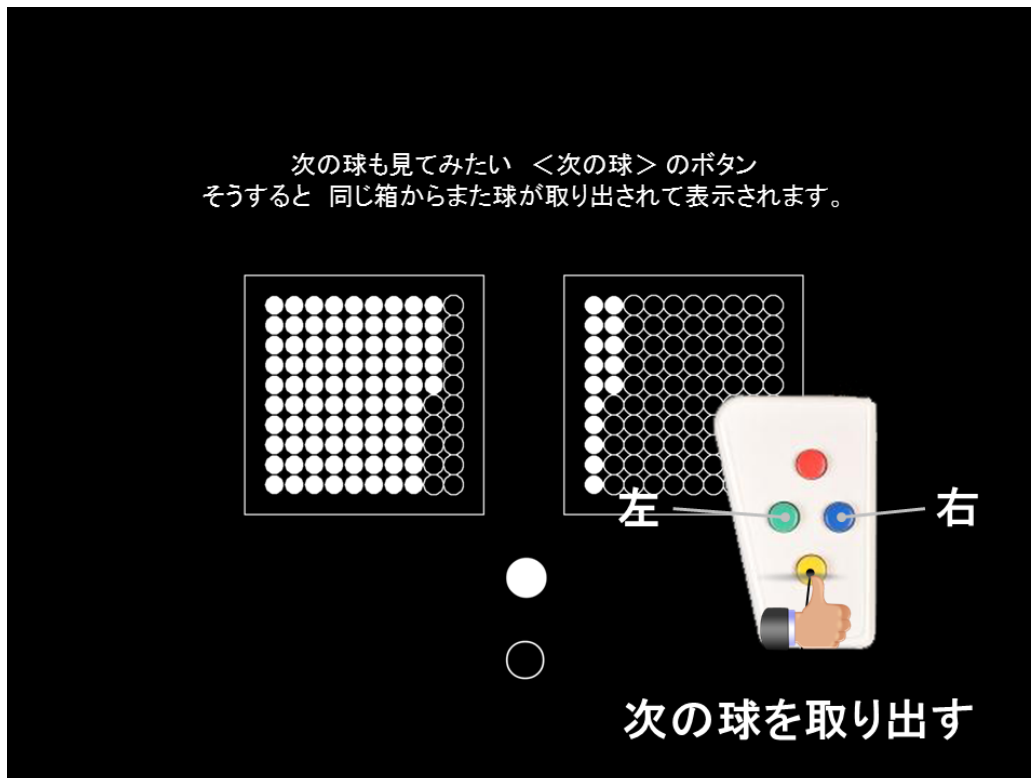
次に2つめの作業について説明します。



次の球も見てみたい <次の球> のボタン
そうすると 同じ箱からまた球が取り出されて表示されます。



次の球を取り出す



b) 音声付ビデオ中に表示される文字教示原稿

これから 次に行っていただく課題の説明をします。

そのままの姿勢で 画面の指示にしたがって文章を読み進めてください。

一番初めに 2 つの箱のイラストが左右に並んで示されます。

どちらの箱にも 白い球と黒い球が入っています。球の数は全部で 100 個です。

左の箱には 白い球がたくさん入っています。

右の箱には 黒い球がたくさん入っています。

左の箱と右の箱の白い球と黒い球の割合は ちょうど反対になっています。

例えば 左の箱に 85 個の白い球が入っていたら 右の箱に 85 個の黒い球が入っています。

この状況で 2つの作業をしていただきます。

最初に 真ん中の球がどちらの箱に多く入っているか 選んでください。

左の箱だと考えたら <左> のボタンを

右の箱だと考えたら <右>のボタンを押してください。

その際 できるだけ早く正確に答えるようにしてください。

この例題では 答えは <右> です。

これが1つめの作業です。

次に2つめの作業について説明します。

まず コンピュータが最初に左右いずれかの箱を選びます。

どちらの箱が選ばれたかは あなたに知らされません。

その後コンピュータは 選ばれた箱から球をランダムに 1 つずつ取り出し それを
順々にお見せします。

あなたは その球の色をみて

コンピュータがどちらの箱から球を取り出しているのか推測して下さい。

左の箱だと考えたら <左> のボタンを

右の箱だと考えたら <右>のボタンをそれぞれ押してください。

もし それまでの球からだけでは推測できなく 次の球も見たいと考えた場合
は

<次の球> のボタンを押してください。

そうすると 同じ箱からまたランダムに球が取り出されて画面の中央に表示されま

す。

それまでに取り出された球は 画面の一番下に

左から順番に並んで表示されていきます。

選ばれた箱がどちらなのか判断できるまで<次の球>のボタンを選択し続けてもらって構いません。

<左><右><次の球>いずれを選択してもらって構いませんが

あまり深く考えず イラストが表示されてからボタンを押すまでの時間を なるべく短く また なるべく正解できるように選択してください。

なお 球は取り出された後元の箱に戻されています。

したがって箱の中の白と黒の球の割合は保たれると考えてください。

また球は箱の入り口の場所と関係なく無作為に取り出されます。

箱の中で球がどう並んでいたのかは取り出し方に関係ありません。

こうやっていくつかの球が取り出され それを元にあなたが

コンピュータが選んだ箱を<右>もしくは<左>と判断した時点で この作業は終了です。

実際の課題では正解は表示されませんが この例題では コンピュータが選んだのは <左>の箱 です。

これが 2 つ目の作業です。

このように 2 種類の作業を 1 セットとしてやっていただきます。

1 回の撮像の間に このセットを約 5 分間 繰り返していただきます。

それぞれのセットで 箱に入っている球の色の割合や 左右どちらの箱が選ばれるかは毎回異なります。

全体で 4 回撮影するので この作業をやっていただく時間は合計で約 20 分です。

まとめると 最初にプラスマークが出てそれをじっと眺めていただく。

「球はどちらの箱に多く入っていますか？」という文字が出てくるので 次に表示される絵を見て

真ん中の球がどちらの箱に多く入っているか 選んでボタンを押していただく。

選ぶと次に「取り出された球はどちらの箱から出てきましたか？」という文字が出てくるので

次に表示される絵を見て コンピュータがどちらの箱から球を取り出しているのか推測して

ボタンを押していただく。

以上の作業を繰り返していただきます。

引き続いて ボタンの確認の練習と

実際の課題を用いた短い練習を行います。

画面の指示に従って行ってみてください。

検査後の質問

箱を選ぶ検査の最中に感じたことや考えたことについて、以下の質問にお答えください。
以下のそれぞれの文章について、当てはまる数字に○をつけてください

どちらの箱から球が取り出されたかを推測するときに考えていたことを教えて下さい。

1. その箱から球が取り出された可能性が高いと思った。

強く感じた	感じた	どちらでもない	感じなかった	全く感じなかった
1	2	3	4	5

2. もう一つの箱から球が取り出された可能性が低いと思った。

強く感じた	感じた	どちらでもない	感じなかった	全く感じなかった
1	2	3	4	5

3. やり方が難しくてよくわからなかった。

強く感じた	感じた	どちらでもない	感じなかった	全く感じなかった
1	2	3	4	5

箱を選ぶ時、以下のようなことを考えましたか？

それぞれの質問について、当てはまる数字に○をつけてください。

4. 時間はかかっても、たくさん正解しようと思った。

強く感じた	感じた	どちらでもない	感じなかった	全く感じなかった
1	2	3	4	5

5. 間違えても良いので、早く終わらせようと思った。

強く感じた	感じた	どちらでもない	感じなかった	全く感じなかった
1	2	3	4	5

下のカッコ内に感想を自由に書いてください。

[]