

A Study on the Relationship between Regional Cerebral Blood Flow and Clinical Symptoms in Functional Psychoses I . Schizophrenic Disorder

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8053

機能性精神障害の局所脳血流と臨床所見との対応について

I. 精神分裂性障害患者における検討

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

鈴木道雄

(昭和63年8月4日受付)

^{133}Xe 吸入法を用いて精神分裂性障害における安静時局所脳血流を測定し、局所脳血流と臨床症状との関連を検討した。DSM-III により精神分裂性障害と診断された39例の患者を対象とした。患者はすべてが向精神薬を服用中であり、その平均年齢は27.3歳であった。臨床症状は brief psychiatric rating scale および陰性症状評価尺度を用いて評価した。同時に Wechsler 成人知能検査、Wechsler 記憶尺度、Benton 視覚記憶検査および Wisconsin カード分類テストも施行した。正常対照は、30名の年齢および性を適合させた健常成人から成っていた。局所脳血流の値は、改良フーリエ法による initial slope index を用いて計算した。分裂病患者では、健常者に比べて左右の半球平均血流が有意に低く、また半球平均に対する百分率で表わされる相対的な血流分布値は左前頭領域においてのみ減退していた。分裂病患者の左前頭部の血流が低いほど、感情鈍麻、意欲・発動性欠如および注意障害などの症状が顕著であり、かつ Benton 視覚記憶検査や数唱問題の成績が不良であった。分裂病患者の局所脳血流は年齢、教育年数、罹病期間および抗精神病薬の服用量とは相関しなかった。これらの結果から、分裂病患者の陰性症状と一部の神経心理学的異常は左側の前頭葉機能障害に関連することが示唆された。

Key words regional cerebral blood flow, ^{133}Xe inhalation technique, schizophrenic disorder, left frontal lobe dysfunction, negative symptoms

精神分裂病の神経解剖学的異常として、Kraepelin¹⁾はすでに、神経解剖学的所見および臨床的観察から、前頭葉と側頭葉が主として侵されていると推定していた。分裂病後脳の組織病理学的変化については、その後も数多くの検討がなされたが、所見が非特異的で客観性に乏しいことなどのために必ずしも一致した結論は得られず²⁾、また生体脳についても画像診断技術が未発達であったために、分裂病の病態生理に関連する有益な情報を得ることは困難であった。近年になり、X線 CT の普及に伴い、少なくとも一部の分裂病患者には、脳室拡大や大脳皮質の萎縮などの器質的異常を有するものがあることを示す報告がかなりみられるようになり³⁾、最近では magnetic resonance imaging (MRI) を用いたより

詳細な検討もなされつつある⁴⁾。またこれらの構造的異常のみでなく、分裂病患者の脳の機能的異常についても、局所脳血流測定やポジトロン CT を用い、画像診断的に評価することが可能になってきた。

脳血流は脳代謝と密接に関連しており、ニューロンの活動性を表すものと考えられているので^{5,6)}、局所脳血流を測定することにより、脳の局所的な機能状態を間接的に知ることができる。人間における脳血流測定は、1945年の Kety と Schmidt⁷⁾による笑気 (N_2O) 吸入法を用いた検討を嚆矢とするが、同法による分裂病患者の全脳血流には、正常者との差は認められなかった⁸⁾。1974年に Ingvar と Franzén⁹⁾は、 ^{133}Xe 左内頸動脈注入法を用いて慢性分裂病患者の局所脳血流を測定し、半球平均血流は保たれるが、血

Abbreviations: BPRS, brief psychiatric rating scale; DSM-III, diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition; ISI, initial slope index; SANS, the scale for the assessment of negative symptoms; WAIS, Wechsler adult intelligence

流分布の前頭優位性が減退していることを初めて報告した。その後、 ^{133}Xe 吸入法が開発され¹⁰⁰⁻¹⁰²、非侵襲的に左右大脳半球の局所脳血流を測定することが可能になってからも、分裂病患者の前頭部や側頭部の血流に異常が認められている¹³⁰⁻¹³⁹。また ^{18}F -デオキシグルコースや ^{14}C -グルコースを用いたポジトロンCTによる検討でも、前頭部の代謝活性の減退が報告されている¹⁶⁰⁻²⁰⁰。

以上のように、精神分裂性障害患者の局所脳血流を測定することは、その病態生理の解明に寄与し得ると期待されるが、これまで局所脳血流所見と臨床症状との関連について詳細に検討した報告は少ない。そこで本研究では、 ^{133}Xe 吸入法を用いて、精神分裂性障害患者の安静時の局所脳血流を測定し、臨床症状評価尺度の得点および種々の神経心理学的検査の成績との関連などについて検討した。

対象および方法

I. 対 象

1. 精神分裂性障害群 (分裂病群)

金沢大学医学部附属病院神経科精神科に入院または外来通院中の患者のうち、diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition (DSM-III)²⁰¹により精神分裂性障害と診断された患者39例 (男26, 女13) を対象とした。表1のごとく、平均年齢は 27.3 ± 5.5 (SD) 歳 (19-38歳)、平均罹病期間は5.8年、平均教育年数は13.5年であった。全例にWechsler adult intelligence scale (WAIS) を施行し、全検査IQが70以上のものを選択した。利き手については亀山ら²²⁰による質問紙を用いて判定し、

右利き35, 両手利き4であった。いずれも身体的には健康であり、身体診察および検査データには異常を認めなかった。また全例が抗精神病薬を服用中であり、1日あたりの服用量を融²²⁰による換算表を用いてクロールプロマジンの力価に換算したCPZ換算量の平均は539.6mgであった。

2. 正常対照群

精神および身体的に著患をみない健康成人30名 (男20, 女10)、平均年齢 28.0 ± 5.2 歳 (21-39歳) を対照群とした。(表1)。利き手は右利き25, 両手利き5であった。男女比、年齢、利き手については分裂病群と差はないが、教育年数は対照群が14.9年と有意に高かった ($p < 0.01$)。

II. ^{133}Xe 吸入法による局所脳血流測定

^{133}Xe 吸入法による局所脳血流を、Meditronic-Novo Diagnostic System, Inhalation Cerebrograph (Novo社, Denmark) を用いて測定した。本装置には16対の円筒型鉛コリメーター検出器が水平方向に平行に装着されている。被検者にマスクから約2mCi/lの ^{133}Xe を含む空気を1分間吸入させた後、自動的に切り換えられたルームエアーを10分間呼吸させ、この間の呼吸気中および頭蓋表面からの γ 線による時間放射能を測定した。頭部において記録された時間放射能曲線を再循環に対して補正し、これにより得られた ^{133}Xe 脳クリアランス曲線から、改良フリーエ法²²⁰による脳血流を計算した。脳血流の指標としては、吸入開始後30-90秒までの ^{133}Xe 脳クリアランス曲線の勾配から計算されるinitial slope index (ISI) を用いた。ISIは初期の灰白質成分情報を含むとみなされている。

Table 1. Characteristics of schizophrenics and normal subjects

	Schizophrenics	Controls
DSM-III diagnosis	Schizophrenic disorder	-
Number (men/women)	39 (26/13)	30 (20/10)
Age (years)	27.3 ± 5.5	28.0 ± 5.2
Handedness	right 35, ambidext. 4	right 25, ambidext. 5
Education (years)	$13.5 \pm 2.1^*$	14.9 ± 1.7
WAIS full IQ	91.6 ± 12.2	-
Duration of illness (months)	69.6 ± 60.1	-
Chlorpromazine-equivalent dose (mg/day)	539.6 ± 450.2	-

* $p < 0.01$, compared to controls (Student's t test).

scale; WCST, Wisconsin card sorting test; WMS, Wechsler memory scale; 分裂病群, 精神分裂性障害群。

測定条件は安静閉眼状態とし、被検者には測定中の発語、体動を禁じ、聴覚的刺激は最小限に抑制した。測定中は呼吸数および終末呼気中の CO₂濃度から換算される終末呼気中 CO₂分圧のモニターを行い、呼吸数の著しく不規則なものや測定後の問診により明らかな眠気のあったものは除外した。眠気については、約半数の症例では、頭皮上4部位からの脳波と眼球運動を同時記録し、他覚的な評価も行った。検査後には血圧測定を行い、異常のないことを確認した。

本装置を用いた松田²⁰による検討では、辺縁部の検出器は、頭部の輪郭からはずれた場合や係数率の低い場合に誤差を生じやすく、また特に下部辺縁検出器では、気道内や動脈中の放射能成分の混入による影響を受けることが示されている。このため16対の検出器のうち、アーチファクトの少ない中央領域の6対の値のみについて検討した。左右6対の検出器は、図1のように前方から、前頭領域(F)、前頭中心領域(FC)、側頭領域(T)、中心頭頂領域(CP)、側頭頭頂領域(TP)および頭頂領域(P)とした。ISIとして算出される各脳領域の血流値と左右の半球平均血流値の他に、各領域の血流値の半球平均血流値に対する百分率、すなわち局所分布値 regional

distribution value についても評価を行った。さらに左右差を検するために、左右の各相同部位の血流値および半球平均血流値について、以下の式により laterality index を算出した。

$$\text{Laterality Index (LI)} = \frac{\text{Left} - \text{Right}}{\text{Left} + \text{Right}} \times 100$$

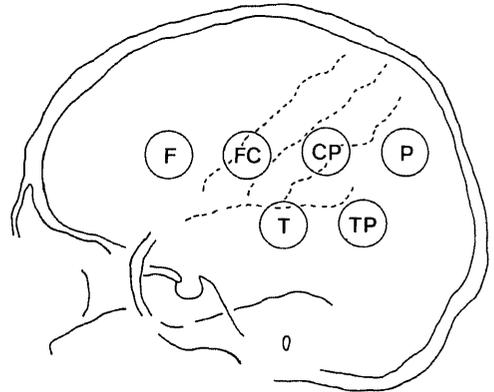


Fig. 1. Location of detectors.

F, frontal; FC, frontocentral; T, temporal; CP, centroparietal; TP, temporoparietal; P, parietal.

Table 2. Comparison between controls and schizophrenics on flow values (ISI) and regional distribution values

	Controls (N=30)		Schizophrenics (N=39)	
	ISI	Regional distribution value (%)	ISI	Regional distribution value (%)
Right hemisphere				
Frontal (F)	56.3±7.7	104.4±4.8	51.4±7.2**	104.5±4.3
Frontocentral (FC)	55.0±7.3	102.0±3.9	49.9±7.1**	101.5±4.3
Temporal (T)	53.7±7.2	99.6±3.5	49.6±6.6*	100.8±3.0
Centroparietal (CP)	54.8±7.8	101.6±3.4	49.5±7.2**	100.6±3.6
Temporoparietal (TP)	52.7±7.5	97.5±3.9	48.4±6.6*	98.3±3.5
Parietal (P)	51.0±6.9	94.7±4.0	46.4±7.0**	94.2±4.5
Hemispheric mean	53.9±7.1	—	49.2±6.7**	—
Left hemisphere				
Frontal (F)	56.2±8.1	106.0±5.2	49.7±7.1***	102.9±4.3**
Frontocentral (FC)	54.3±7.7	102.2±4.2	50.4±6.9*	104.6±3.5*
Temporal (T)	53.8±8.0	101.3±3.6	49.6±7.0*	102.5±4.0
Centroparietal (CP)	52.5±7.2	98.9±3.6	47.9±6.7**	99.4±3.7
Temporoparietal (TP)	51.9±7.6	97.8±3.9	46.8±5.9**	96.9±4.2
Parietal (P)	49.9±7.8	93.8±3.8	45.2±5.9**	93.6±4.6
Hemispheric mean	53.1±7.4	—	48.3±6.3**	—

The results are presented as means ± SD; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001, compared to controls (Student's t test).

これは0を境に、プラスは左側優位、マイナスは右側優位であることを意味する。

III. 精神症状の評価および神経心理学的検査

局所脳血流の計算結果が出るまでの間に、別室にて2人の精神科医が合同面接して精神症状を評価した。39全例について brief psychiatric rating scale (BPRS)²⁶⁾による評価を行い、29例については Andreasen による the scale for the assessment of negative symptoms (SANS)²⁷⁾もあわせて評価し、それぞれ2人の評価点の平均値を採用した。

神経心理学的検査として WAIS, Wechsler memory scale (WMS)²⁸⁾, Wisconsin card sorting test (WCST)²⁹⁾および Benton 視覚記憶検査(10秒提示直後の再生)の4種を、原則として局所脳血流検査の施行後1週間以内に、脳血流の結果を知らされていない臨床心理士が行った。WAIS は39例、WMS および WCST は36例、Benton 視覚記憶検査は37例に施行した。

IV. 統計学的検定

成績は平均±標準偏差により表示した。2群間の平均値の比較には Student's t test を用いた。局所脳血流と臨床症状の評価点および神経心理学的検査の成績との間の検討には、Spearman の順位相関係数(r_s)を用いた。

なお、以上の検査に当たっては、患者に検査の目的および内容を事前に説明して同意を得た。

成 績

I. 局所脳血流

1. 脳血流値

分裂病群全39例の半球平均血流値は、右半球49.2±6.7, 左半球48.3±6.3であり、対照群の値(右半球53.9±7.1, 左半球53.1±7.4)に比べて、両半球とも

有意に低かった ($p<0.01$)。

各脳領域ごとの比較でも、表2のごとく左右12部位すべてにおいて、分裂病群では有意な血流減退を認めた ($p<0.05-0.001$)。なかでも、左前頭領域の血流減退が著明であった(対照群56.2±8.1, 分裂病群49.7±7.1, この部位のみ $p<0.001$)。

2. 局所分布値

局所分布値によって表される相対的な血流分布は、対照群では左右半球とも前方から後方にかけて血流が漸減する、いわゆる前頭優位性を示していた。これに対して分裂病群では、右半球では前頭優位性を示すものの、左半球では血流分布に異常なパターンが認められた。すなわち、右半球の前頭領域の局所分布値は、対照群が104.4±4.8%, 分裂病群が104.5±4.3%と差がないのに対し、左前頭領域では、対照群が106.0±5.2%, 分裂病群が102.9±4.3%と分裂病群において有意に減退していた ($p<0.01$, 表2)。

また左側の前頭中心領域では、対照群が102.2±4.2%であるのに対し、分裂病群では104.6±3.5%と若干の相対的な血流上昇を認めた ($p<0.05$)。その他の領域では、分裂病群と対照群との間に有意な差はなかった。

3. Laterality index

表3に示すように半球平均血流値の laterality index は、正常群が-0.8±1.6, 分裂病群が-0.9±1.1であり、両群とも若干右半球が優位であった。各脳領域ごとの比較では、前頭領域で正常群は0.0±2.3と左右差を認めないのに対し、分裂病群では-1.7±2.7と有意に低値を示し ($p<0.05$)、右側が優位であった。その他の領域では、両群間で laterality index に有意な差はなかった。

II. 臨床症状との関連

BPRS の平均総得点は38.1±8.2点, SANS の要

Table 3. Comparison between controls and schizophrenics on laterality indexes

	Controls	Schizophrenics
Frontal(F)	0.0±2.3	-1.7±2.7*
Frontocentral(FC)	-0.7±3.3	0.5±3.0
Temporal(T)	0.0±2.7	0.0±2.5
Centroparietal(CP)	-2.1±3.0	-1.6±2.9
Temporoparietal(TP)	-0.7±3.5	-1.6±2.6
Parietal(P)	-1.3±2.9	-1.3±3.1
Hemispheric mean	-0.8±1.6	-0.9±1.1

The results are presented as means ± SD; * $p<0.05$, compared to controls (Student's t test).

約得点は10.2±3.9点, 総合得点は49.2±21.6点であった。BPRSの16項目の得点およびSANSの5項目の得点, 要約得点, 総合得点の分布には必ずしも正規性が認められなかったため, 脳血流の変数との間の相関の検討のために, Spearmanの順位相関係数を算出した。結果は表4に示す通りであるが, 表中の相関係数は統計学的に有意性の認められたもののみを表示してある。

まず対照群との間に有意差の認められた脳血流の変数との間の相関について述べる。左右の半球平均血流値は, BPRSの罪業感の項目の得点と正の相関 ($p < 0.05$), 誇張の得点とは負の相関 ($p < 0.05$) を示していた。左前頭領域の局所分布値は, BPRSの感情鈍麻の得点 ($p < 0.01$), SANSの意欲・発動性欠如 ($p < 0.05$), 注意の障害の得点 ($p < 0.05$), 要約得点 ($p < 0.05$) および総合得点 ($p < 0.05$) とそれぞれ負の相関を示した。

さらに, 対照群との間に差の認められなかった脳血流の変数についても, 臨床症状評価点との間にいくつかの有意な相関がみられた。なかでも左頭頂領域の局所分布値は, BPRSの緊張 ($p < 0.01$), 運動遅滞 ($p < 0.05$), 感情鈍麻の得点 ($p < 0.01$), SANSの意欲・発動性欠如の得点 ($p < 0.01$), 要約得点 ($p < 0.05$), 総合得点 ($p < 0.05$) とそれぞれ正の相関を示し, 臨床症状との関連が比較的強く認められた。

III. 神経心理学的検査との関連

WAISの成績は, 全検査IQが91.6±12.2 (72-132), 言語性IQが95.4±15.3, 動作性IQが88.9±

10.7であった。WMSの記憶指数MQは93.0±13.6であった。WCSTの保続的誤りは21.6±20.5個, 達成カテゴリー数は4.2±2.1であり, Benton視覚記銘検査の正答数は6.9±2.0, 誤謬数は5.1±3.9であった。4種の神経心理学的検査の成績と局所脳血流の変数との間の, Spearman順位相関係数を計算した。結果は表5に示すが, この場合も統計学的に有意性の認められたもののみを表示してある。

左右の半球平均血流値と, WMSの数唱問題の得点およびMQとの間には正の相関がみられた (いずれも $p < 0.05$)。左前頭領域の局所分布値は, WMSの数唱問題の得点とは正の相関 ($p < 0.05$), Benton視覚記銘検査の誤謬数とは負の相関 ($p < 0.05$) を示し, WCSTの達成カテゴリー数 ($r_s = 0.28$) およびBenton視覚記銘検査の正答数 ($r_s = 0.32$) とともに正の相関傾向 ($p < 0.1$) を示していた。

その他には, 右中心頭頂領域の局所分布値は, WMSの視覚再生およびMQとは正の相関, WCSTの保続的誤りの数およびBenton視覚記銘検査の誤謬数とは負の相関を示した。また左側頭頭頂領域の局所分布値は, WAISの全検査IQおよび言語性IQ, WMSの数唱問題の得点およびMQ, WCSTの達成カテゴリー数, Benton視覚記銘検査の正答数とはいずれも負の相関を示し, 誤謬数とは正の相関を示した。

IV. 男女差について

正常対照群において, 左右の半球平均血流値は, 女性 (右56.1±6.6, 左55.3±7.4)の方が男性 (右

Table 4. Correlation between clinical ratings and regional cerebral blood flow parameters in schizophrenic patients

	Right hemisphere						Left hemisphere					
	Mean flow	Regional distribution value					Mean flow	Regional distribution value				
		F	FC	T	CP	TP		P	F	FC	T	CP
BPRS												
Somatic concern	-	-	-	0.38*	-	0.41**	-	-	-	-	-	-
Anxiety	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Emotional withdrawal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Conceptual disorganization	-	-	-	-	-	0.35*	-	-	-	-	-	-
Guilt feeling	0.34*	-	-	-	-	-	0.35*	-	-	-	-	-
Tension	-	-0.32*	0.43**	-	-	-	-	-	-	-	-	0.44**
Mannerisms and posturing	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grandiosity	-0.36*	-	-	-	-0.40*	-	-0.35*	-	-	-	0.35*	-
Depressive mood	-	-0.46**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hostility	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.33*	-	-	-
Suspiciousness	-	-0.36*	-	-	-	0.36*	-	-	-	-	-	-
Hallucinatory behavior	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.39*
Motor retardation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Uncooperativeness	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Unusual thought content	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Blunted affect	-	-	-	-	-	-	-0.43**	-	-	-	-	0.47**
SANS												
Affective flattening or blunting	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alogia	-	-	-	-	-	-	-	-	0.39*	-	-	-
Avolition-apaty	-	-	-	-	-	-	-0.42*	-	-	-	-	0.51**
Anhedonia-asociality	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Inattention	-	-	-	-	-	-	-0.48*	-	-	-	-	-
Summary score	-	-	-	-	-	-	-0.42*	-	-	-	-	0.43*
Composite score	-	-	-	-	-	-	-0.41*	-	-	-	-	0.40*

Spearman's rank correlation coefficients are presented only when significant relationships are found between the variables; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

52.8±6.9, 左52.0±7.0)より若干高値を示したが、統計学的には有意差はなかった。局所分布値では、右中心頭頂領域において、女性103.7±3.8%に対して男性100.5±2.7%と、女性がやや高値であった(p<0.05)以外、差は認められなかった。前頭領域の局所分布値は、統計学的には有意ではないものの、左右半球とも女性(右105.8±4.3%, 左107.8±6.6%)の方が男性(右103.7±4.7%, 左105.1±3.9%)より高値を示した。laterality indexには差はなかった。

分裂病群では、半球平均血流値は女性(右48.7±6.9, 左47.8±6.5)と男性(右49.4±6.4, 左48.5±6.1)との間に明らかな差はなかった。前頭領域の局所分布値は、女性(右107.2±3.2%, 左104.1±4.6%)の方が、男性(右103.1±4.0%, 左102.3±3.9%)より高値を示し、右半球では統計学的に有意であった(p<0.01)。また右頭頂領域の局所分布値は、男性95.6±4.2%, 女性91.5±3.9%と男性の方が高値であった(p<0.01)。laterality indexには男女差は認められなかった。

BPRSおよびSANSの評価点には男女間に差はなかった。神経心理学的検査の成績では、WMSの視覚再生の得点が男性(11.4±1.8点)の方が女性(8.8±3.0点)より高かった(p<0.05)以外、差は認められなかった。また年齢、教育年数には男女差はないが、平均罹病期間は男性58.1±54.8月、女性92.8±65.7月であり、CPZ換算量についても男性450.7±399.7mg/day、女性749.5±512.1mg/dayと、いずれも統計学的には有意な差はないものの、女性の方が高値であった。

V. その他の諸因子と局所脳血流との関連
年齢、教育年数、罹病期間およびCPZ換算量と局

所脳血流(半球平均血流および局所分布値)との関連について、Spearmanの順位相関係数を算出して検討した。

1. 年齢

正常群および分裂病群ともに、年齢と半球平均血流には有意な相関は認められなかった。正常群では、前頭領域の局所分布値は左右とも年齢の増加とともに低下していたが(右半球, $r_s = -0.56, p < 0.01$; 左半球, $r_s = -0.39, p < 0.05$)、分裂病群ではこの相関は失われていた。正常群では他に、右頭頂領域の局所分布値は、年齢とともに増加していた($r_s = 0.47, p < 0.01$)。

2. 教育年数

正常群では、教育年数と半球平均血流値との有意な相関は認められず、局所分布値とは、わずかに右頭頂領域の局所分布値のみが教育年数と有意な正の相関を示した($r_s = 0.47, p < 0.01$)。一方の分裂病群でも、左側頭頂領域の局所分布値が教育年数と有意な正の相関を示したのみであった($r_s = 0.33, p < 0.05$)。

3. 罹病期間

罹病期間と半球平均血流値および前頭領域の局所分布値との間には有意な相関は認められず、その他の領域では、右中心頭頂領域の局所分布値と罹病期間との間に有意な負の相関が認められた($r_s = -0.55, p < 0.01$)。

4. CPZ換算量

CPZ換算量についても、半球平均血流値や前頭領域の局所分布値との間には有意な相関は認められなかった。しかし、右側頭頂領域の局所分布値はCPZ換算量と正の相関($r_s = 0.52, p < 0.01$)、右頭頂領域の局所分布値は負の相関を示していた($r_s = -0.33, p < 0.05$)。

Table 5. Correlation between neuropsychological task performance and regional cerebral blood flow parameters in schizophrenic patients

	Right hemisphere						Left hemisphere								
	Mean flow	Regional distribution value					Mean flow	Regional distribution value							
		F	FC	T	CP	TP		P	F	FC	T	CP	TP	P	
WAIS															
Full IQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Verbal IQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.37*	-
Performance IQ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.33*	-
WMS															
Logical memory	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Digit span	0.36*	-	-	-	-	-	0.38*	0.37*	-	-	-	-	-	-0.58**	-
Visual reproduction	-	-	-	-	0.43**	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.44**
MQ	0.35*	-	-	-	0.42*	-	0.36*	-	-	-	-	-	-	-0.54**	-
WCST															
Perseveration errors	-	-	-	-	-0.34*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Category achieved	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.43**
Benton Visual Retention Test															
Correct score	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.34*	-
Error score	-	-	-	-	-0.33*	-	-	-	-	-	-	-	-0.33*	-	0.41*

Spearman's rank correlation coefficients are presented only when significant relationships are found between the variables; *p<0.05, **p<0.01.

考 察

健常者では、安静閉眼時の局所脳血流は前頭優位の分布パターンを示すことが報告されており³⁰、本研究における対照群でも同様の結果であった。Ingvar & Franzén は、¹³³Xe 左内頸動脈注入法による一連の研究において、慢性分裂病患者の安静時の左半球平均血流は対照群と差がないものの、左半球内の局所脳血流分布は対照群とは逆のパターンを示し、対照群で認められる前頭優位性が減退しており、逆に後方領域の血流が増加していると報告した⁹¹³¹⁻³³。また無関心、不活発や自閉の程度が強いほど左前頭領域の血流は低く、幻聴をも含む認知障害の程度が強いほど左後方領域の血流が高かったという。その後¹³³Xe 吸入法が開発されてから、分裂病の局所脳血流についていくつかの報告がある。

まず分裂病の安静時の半球平均血流量については、前述のごとく、Ingvar & Franzén は異常を認めていないが、彼らの報告ではアルコール症患者を対照として用いていることに若干の問題が残る。¹³³Xe 吸入法による報告では、Mathew ら³⁴³⁵、Ariel ら³²は半球平均血流値の低下を認め、Mubrin ら³⁰、Kurachi ら¹⁴³⁷も低下の傾向を認めているが、Weinberger ら¹⁵の検討では差がなく、Gur ら³⁸³⁹によればむしろ高値を示したという。また¹³³Xe 静注法を用いた内野ら⁴⁰は、半球平均血流低下を認めている。このように一致した見解は未だ得られていないのが現状である。今回の検討では、分裂病患者の左右半球平均血流は健常対照群の約91%の値で有意な減退が認められた。このことは大脳皮質全体の機能低下を示唆する所見であるが、大脳全般の活動性の低下のみで、分裂病でみられる多彩な症状を説明することは困難と思われる。今回の検討でも、半球平均血流値と分裂病に特徴的な症状との相関は乏しかった。また血流絶対値は急性の呼吸変動による血液中のCO₂分圧の変化の影響を受けるため、評価する際には注意を要する。CO₂分圧に応じた補正法もいくつか提案されているが¹¹⁴⁰、必ずしも確立されたものではないので、局所の脳領域について検討するときは、相対的な局所脳血流の指標である局所分布値などを評価する方がより有用であると考えられる。

分裂病において前頭葉に機能障害があるかどうかは重要な問題であるが、安静時の前頭部血流については、Ingvar & Franzén の報告以後、Ariel ら³²、Kurachi ら¹⁴³⁷および Weinberger ら¹⁵は前頭領域の相対的な血流低下を認めている。また Mubrin ら³⁰は

30歳以上の群で、内野ら⁴⁰も治療歴2年以上の慢性例においては、前頭優位性の減退がみられたとしている。これに対し、Mathew ら³⁴³⁵、Gur ら³⁸³⁹は認めていない。今回の検討では、左前頭領域の相対的な血流分布の減退および前頭領域における右>左の左右差が認められた。なお分裂病における前頭優位性の減退（いわゆる hypofrontality 仮説）については、ポジトロン CT による局所脳代謝の検討でも、支持するもの¹⁵⁻²⁰と否定的なもの⁴²⁻⁴⁶があり、一定の見解は得られていない。

健常者の安静時局所脳血流で認められる前頭優位性の意義については、必ずしも明らかではない。Ingvar³⁰は、安静条件下では、後方領域への感覚入力に抑制されているのに対し、前頭領域では将来の出来事に対する行動様式の予測的準備が内行的に行なわれているために、前頭優位性が生じるものと推測した。Prohovnik ら⁴⁷はさらに積極的に、前頭優位性と覚醒の維持、高次の認知および行動の全般的統制などより多くの前頭葉機能との関連を考えている。前頭優位性は非特異的な覚醒水準の低下によって減退することが指摘されているので³⁰、分裂病の hypofrontality について論じるときは、分裂病患者と健常者の間の覚醒水準の違いを考慮する必要があるが、本研究では測定中の眠気は可能な限り除外した。

分裂病における半球間の左右差については、1969年に Flor-Henry⁴⁸が側頭葉てんかんに伴う精神症状の観察から、左側焦点の場合に分裂病様の精神症状が多いことを報告して以来、分裂病患者の左半球機能障害が主として注目されてきた。分裂病患者を対象にしたその後の検討でも、左半球機能障害を示唆する報告は少なくない⁴⁹。Gur ら³⁸³⁹は左右差を中心に分裂病患者の局所脳血流を検討しているが、それによると、安静時と言語的課題および空間的課題を行なわせた時の局所脳血流の比較から、分裂病では左半球の overactivation の所見がみられたとしている。今回認められた前頭領域の血流減退は左半球に限定されており、また laterality index でも前頭領域で対照群よりさらに右側優位であったことは、半球間左右差の観点からは、左半球機能障害を示唆するものである。しかし¹³³Xe 吸入法の場合、検出器が同側半球からのみでなく、反対側半球からのγ線の影響もある程度受けるという、いわゆる cross talk が生じることが左右差の検出感度を鈍くしているということもあるため¹²、半球間の左右差を詳細に検出するには、今回のような安静時のみの測定では不十分と考えられ、左右半球の活動に特異的な賦活法の併

用が望ましい。

分裂病の hypofrontality 仮説の根拠のひとつとして、分裂病の精神症状と前頭葉損傷による症状との類似が挙げられる。すなわち分裂病に特徴的な感情鈍麻、自発性の減退、無為、病識欠如などのいわゆる陰性症状⁵⁰⁾に対応する症状は、前頭葉の損傷により生じる症状⁵¹⁾によく似ている。それゆえに、局所脳血流で認められる前頭部の血流減退と分裂病に特徴的な症状との関連が示される場合は、hypofrontality が分裂病の病的過程に起因するものである可能性が強くなると考えられる。しかし Ingvar & Franzén の初期の報告以来、局所脳血流と臨床症状との関連について詳細に検討した報告は見あたらない。今回の結果では、分裂病において左前頭領域の相対的血流分布が減退しており、またそれが低いほど、BPRS の感情鈍麻の得点および SANS の意欲・発動性欠如、注意障害の得点、要約得点、総合得点が高かった。これらの所見は Ingvar & Franzén の報告と一致しており、分裂病では左前頭葉の機能障害が存在し、陰性症状の少なくとも一部はそれに関連していることを示唆している点で注目し値する。左半球においてのみ前頭優位性の減退がみられたことは、Ariel ら¹³⁾の報告と一致するものであり、Golden ら⁵²⁾による左前頭葉の CT density の低下の所見とも対応するものであるかもしれない。

左頭頂領域の局所分布値が、BPRS の運動遅滞、感情鈍麻などの得点や SANS のいくつかの項目の得点と正の相関を示したことも見逃すことの出来ない所見であるが、この領域では血流分布に正常人との差異が認められなかったため、その意義は左前頭領域の場合よりも小さいと考えられる。局所分布値は半球内における血流の相対的な分布を表す指標であるから、以上の所見は、左半球前方部の血流分布の低下および後方部の血流分布の上昇という、より広い意味での hypofrontal pattern が陰性症状と関連することを示すと解釈することもできるかも知れない。

本研究では、幻覚、妄想、自我障害などのいわゆる陽性症状⁵⁰⁾と局所脳血流の異常との相関は乏しく、BPRS の評価点との関係では、わずかに猜疑の得点が右前頭中心領域の血流分布と負の相関、右頭頂領域の血流分布と正の相関を示した程度であった。幻覚体験や通常でない思考内容の得点との相関はみられず、幻覚と側頭-頭頂-後頭領域の血流との関連を認めた従来の報告¹⁴⁾⁽³⁾⁽³⁵⁾の所見は支持されなかった。

神経心理学的検査と局所脳血流との相関の検討においても、異常の認められた局所脳血流の変数だけでなく、異常の認められなかったものともいくつかの有意な相関がみられた。神経心理学的検査の成績が、ある程度局所的な脳の機能状態に影響されるとすれば、局所脳血流の異常の有無に関わらず、それらの間に相関が認められることは不思議ではない。しかし分裂病の病態との関連においては、局所脳血流の異常といかなる認知機能の障害が関係するかということが第一に注目されるべきと考えられる。今回の結果では、左右の半球平均血流および左前頭領域の局所分布値とも、その減退の程度が大きいほどいくつかの神経心理学的検査の成績が不良であった。すなわち、左右の半球平均血流は WMS の数唱問題の得点および MQ と正の相関を示し、左前頭領域の局所分布値は WMS の数唱問題の得点とは正の相関、WCST の達成カテゴリー数とは正の相関傾向、Benton 視覚記憶検査の誤謬数とは負の相関を示した。WCST については、前頭葉穹隆面の器質損傷例では達成カテゴリー数が少なく、保続的誤りが多いこと²⁹⁾、特に左前頭葉損傷により成績の低下することが指摘されている⁵³⁾。従って、本研究の所見は分裂病患者の左前頭葉機能障害説に合致すると考えられる。また左前頭領域の局所分布値が WMS の数唱問題の得点と正の相関を示したことは、Chase ら⁵⁴⁾のポジロン CT による報告と同様の所見であり、分裂病患者の注意障害と前頭葉機能障害との関連を示唆するものである。

男女差については、これまでに、健常人では女性の方が半球平均血流が高い（特に20-30歳台において）という報告はあるが⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾、分裂病患者の局所脳血流について男女別に検討したものは Gur ら³⁰⁾⁽³⁹⁾の開眼時の測定報告のみのようである。それによれば、健常人のみならず分裂病患者でも、女性の方が男性より半球平均血流が高かったという。今回の結果では、まず半球平均血流は、正常群では女性の方がやや高値（統計学的に有意ではない）であったが、分裂病群では差がなかった。次に前頭領域の局所分布値が、対照群においても、分裂病群においても、女性の方が若干高い傾向を示したことは興味ある所見である。もし前頭部の血流が元来男性においてより低く、前頭葉を侵襲する疾患に罹患した場合の予備的な機能が乏しいという事情があるのならば、それは男性分裂病患者により典型的な欠陥症状が多いという観察⁵⁷⁾⁽⁵⁸⁾の説明になるかもしれない。さらには、加齢に伴う前頭優位性の減退の程度が男性においてより大き

いという指摘⁵⁹⁾とともに、男性患者の方が長期予後が不良である^{57,60)}（これについては異論もある⁶¹⁾）この生物学的一因をなしているものかも知れない。認知機能や半球機能分化などにおいて男女差が存在するといわれているが⁶²⁾、分裂病における男女差の問題に関して今後は系統的な研究が必要であろう。

今回の検討では、分裂病患者における左前頭部の血流減退が、陰性症状を主体とする状態像と相関すると言う結果が得られたが、先にもふれたように、分裂病の安静時脳血流に関する諸家の報告は必ずしも一致した結論には達していない。この文献上の不一致の理由としては、Weinberger ら¹⁹⁾の指摘のごとく、安静という条件が与える心理的状态が症例間で大きく異なる可能性が高く、安静条件が均一な検査条件とはなりにくいということや、症例選択あるいは計算方法の違いなどを考慮しなければならない。またそれ以外にも脳血流は年齢、教育水準、薬剤などの影響を受けて変化する可能性がある。そのため本研究では、分裂病の局所脳血流に影響し得るいくつかの因子の関与についても検討した。

19-80歳の正常人105例を対象とした Matsuda ら⁶³⁾の報告では、半球平均血流は年齢の増加とともに減少し、また血流分布の前頭優位性も年齢とともに漸減することが示されている。加齢に伴う前頭優位性の減退については Mamo ら⁶⁴⁾も報告している。今回の結果では、対照群および分裂病群ともに、半球平均血流と年齢との相関は認められず、前頭領域の局所分布値と年齢とは、対照群においてのみ逆相関がみられた。対象の年齢を19-39歳と比較的狭い範囲に限定したことが、相関の乏しかった理由として考えられるが、分裂病群において前頭部の血流と年齢との相関が失われていたことは、この領域に分裂病の病的過程が生じていることを示唆しているのかも知れない。

教育年数は、正常群の方が分裂病群より有意に長かった。しかし両群ともに、教育年数と半球平均血流や前頭部の血流分布との相関は認められず、教育水準の違いが分裂病における局所脳血流の異常と関連している可能性は低い。

次に、罹病期間と前頭部の血流との間に相関がなかったことは、前頭優位性の減退が分裂病の慢性化に伴うものであるという一部の見解^{36,40,44)}と一致しない。これは Kurachi ら⁶⁵⁾も指摘するごとく、生物学的治療やリハビリテーションの成果を反映しているものかも知れない。しかし本研究の対象症例は、年齢層の幅が狭く、ほとんどが罹病期間10年未満であ

ることを差し引いて考える必要がある。

分裂病の局所脳血流に対する服薬の影響について、これまでの報告では、影響がないとするものもあるが^{13,39)}、非服薬患者で認められた前方部での左>右の左右差が服薬患者では均等化されていたとするものや^{38,39)}、服薬患者でのみ対照群に比して全脳血流が低下していたというものなどがある^{19,64)}。服薬による局所脳血流の変化については、同一患者において縦断的に服薬前後の比較を行なうことが望ましいと考えられる。このような報告には、Nilsson ら⁶⁶⁾と Kurachi ら^{63,69)}によるものがあるが、Nilsson ら⁶⁶⁾によれば、ハロペリドールを2-3週間服用後に、妄想症状の改善が著しかった症例では半球平均血流の減少がみられ、特に前頭一側頭領域における血流減少が著明であったと言う。Kurachi ら^{63,69)}も同様に半球平均血流が低下する傾向がみられたとしている。今回の結果では、CPZ 換算量と半球平均血流および前頭領域の局所分布値との間には相関がなく、間接的な証拠からではあるが、分裂病における脳血流の異常に対する服薬の関与は乏しいものと考えられる。しかし抗精神病薬の薬理効果が局所脳血流の変化として反映されることは予想されることであり、オートラジオグラフィーを用いた動物実験でも、ハロペリドールの急性および慢性投与により脳内のグルコース代謝に変化が生じることが報告されている^{67,68)}。また長期間の服薬による影響も無視できない。抗精神病薬の脳血流に及ぼす影響について、今後は動物実験を含めた検討が必要と考えられる。また抗精神病薬が中脳皮質ドーパミン系を介して、前頭葉の血流にある程度特異的な効果を与える可能性は十分考えられる。最近では、分裂病における前頭葉機能障害として報告される症状の一部は、抗精神病薬投与による医原性の変化を反映するものであるという意見もあり⁶⁹⁾、症状評価に際しては、分裂病の純粋な症状と服薬の影響を峻別する姿勢がさらに要求されるだろう。

上述のように、精神分裂性障害患者の局所脳血流にはいくつかの異常が認められたが、これら的大脑皮質の機能状態にみられる異常が、一次性的のものであるか、あるいは、脳の他の部位の機能障害に伴う二次性の異常であるのかは明らかではない。¹³³Xe 吸入法の場合は、主として大脑皮質の二次的な情報しか得られないが、脳の三次元的情報まで得られるポジトロン CT による検討では、分裂病患者の脳基底核のグルコース代謝に異常がみられるとの報告がある^{19,49)}。また、ポジトロン CT を用いた ¹⁴C-メチ

ルスピペロンの受容体結合についての検討では、服薬歴のない分裂病患者でも、線条体の D₂ ドーパミン受容体密度が増加しているという⁷⁰⁾。皮質下灰白質の器質性病変により、前頭葉のグルコース代謝が低下することが指摘されているが⁷¹⁾、前頭葉は解剖学的に他の大脳皮質領域や辺縁系、皮質下の構造などと広範な繊維連絡を有するので⁷²⁾、分裂病における前頭部の血流減退も、皮質下構造や辺縁系などの皮質深部の機能障害に伴う二次性的変化である可能性も考えられる。

局所脳血流の症例間の変動は大きく、脳波の基礎律動などと同様に、その正常範囲は非常に幅の広いものである。そのため、分裂病のような機能性精神障害患者に局所脳血流の異常がみられるとしても、それはあくまでも統計学的な差として認められる偏位であって、多くの場合、個々の症例について異常であるか否かを決定することは困難である。また局所脳血流は、先述のように疾患の病態とは直接関係のない多くの因子の影響を受けて変化する。そこで、今回行ったような横断的な検討のみでなく、同一症例の縦断的検討も併せて行い、臨床症状の変化などとの関連を検討すれば、病態に関係した脳機能の変化がより明らかになってくる可能性がある。¹³⁵Xe 吸入法は、非侵襲的かつ比較的簡便で繰り返し検査が可能という利点があり、またこれまで、分裂病の同一症例について、局所脳血流所見の再現性を検討した報告は見あたらないので、その意味でも縦断的検討がなされることが望ましい。

さらに、局所脳血流などに反映される脳の機能的変化が、他の精神生理学的異常や X 線 CT などでみられる形態学的異常などどのように関連しているのかも、今のところほとんど調べられていない⁷³⁾。今回は神経心理学的検査と組み合わせ、分裂病患者の脳機能について若干の知見を得たが、これらの検査を組み合わせ、同一症例についてより多角的に検討することは、疾患の病態生理の理解の手助けとなり得るものと考えられる。

結 論

¹³⁵Xe 吸入法を用いて、精神分裂性障害患者の安静時局所脳血流を測定し、臨床所見との関係について検討し以下の成績を得た。

1. 分裂病患者では、左右の半球平均血流が健常者に比して減退していた。また左半球では前頭領域の相対的血流低下、すなわち前頭優位性の減退が認められた。前頭領域の laterality index は健常者より

右側優位であった。

2. 左前頭領域の相対的血流分布が低いほど、BPRS の感情鈍麻、SANS の意欲・発動性欠如、注意障害などの評価点が高く、陰性症状が強かった。

3. 神経心理学的検査との関係では、左右の半球平均血流が低いほど、WMS の数唱問題の得点および MQ が低かった。また 左前頭領域の相対的血流分布が低いほど、WMS の数唱問題および Benton 視覚記銘検査の成績が不良であり、WCST の達成カテゴリー数が少ない傾向がみられた。

以上から、分裂病患者では左前頭葉の機能障害が存在し、それが陰性症状を主体とする状態像や認知障害の一部と関係すると考えられた。他に分裂病の局所脳血流に対する年齢、教育水準、罹病期間、服薬の影響や男女差についても検討し、若干の考察を加えた。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師山口成良教授ならびに終始直接の御指導をいただきました倉知正佳教授（富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室）に心から感謝の意を表します。また終始御協力と御助言をいただいた川崎康弘医学士に厚く御礼申し上げます。各種の神経心理学的検査を施行していただいた木場清子助手、中村美智子臨床心理士に深謝いたします。¹³⁵Xe 吸入法の実施に際し、ご懇切な御協力をいただいた金沢大学医学部附属病院アイソトープ部山田正人技官に深謝いたします。さらに小林克治博士、平松博医学士の御協力に感謝致します。

なお、本研究の一部は昭和60-62年文部省科学研究費総合研究 A60304063「機能性精神病の成因と病態における大脳半球総合機能の役割」を用いて行われた。

文 献

- 1) Kraepelin, E.: Dementia Praecox and Paraphrenia, 8th ed., R. M. Barclay (trans.), Krieger Publishing Co. Inc., Huntington-New York, 1971.
- 2) Matthysse, S. & Williams, R.: Neurohistological studies in schizophrenia. In F. A. Henn & H. A. Nasrallah (eds.), Schizophrenia as a Brain Disease, 1st ed., p253-272, Oxford University Press, New York-Oxford, 1982.
- 3) 高橋 良, 佐藤時治郎, 大熊輝雄, 熊代 永, 島蘭安雄, 稲葉 譲, 加藤伸勝, 堺 俊明, 西村 健, 大月三郎, 稲永和豊, 藤井 薫, 穂山明正: 精神分裂病の CT スキャンによる研究—多施設共同研究—。精神医学, 26, 251-264 (1984).
- 4) Andreasen, N., Nasrallah, H. A., Dunn, V.,

- Olson, S. C., Grove, W. M., Ehrhardt, J. C., Coffman, J. A. & Crossett, H. W.: Structural abnormalities in the frontal system in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **43**, 136-144 (1986).
- 5) Raichle, M. E., Grubb, R. L., Gado, M. H., Eichling, J. O. & Ter-Pogossian, M. M.: Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. *Arch. Neurol.*, **33**, 523-526 (1976).
- 6) Sokoloff, L.: Relationships between local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. *Fed. Proc.*, **40**, 2311-2316 (1981).
- 7) Kety, S. S. & Schmidt, C. F.: The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. *Am. J. Psychiatry*, **143**, 53-66 (1945).
- 8) Kety, S. S., Woodford, R. B., Harmel, M. H., Freyhan, F. A., Appel, K. E. & Schmidt, C. F.: Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia: The effects of barbiturate semi-narcosis, insulin coma and electroshock. *Am. J. Psychiatry*, **104**, 765-770 (1948).
- 9) Ingvar, D. H. & Franzén, G.: Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*, *ii*, 1484-1486 (1974).
- 10) Risberg, J., Ali, Z., Wilson, E. M., Willis, E. L. & Halsey, J. H.: Regional cerebral blood flow by ^{133}Xe inhalation. *Stroke*, **6**, 142-148 (1975).
- 11) Obrist, W. D., Thomposon, H. K., Wang, H. S. & Wilkinson, W. E.: Regional cerebral blood flow estimated by ^{133}Xe inhalation. *Stroke*, **6**, 245-256 (1975).
- 12) Risberg, J.: Regional cerebral blood flow measurements by ^{133}Xe -inhalation: Methodology and applications in neurophysiology and psychiatry. *Brain Lang.*, **9**, 9-34 (1980).
- 13) Ariel, R. N., Golden, C. J., Berg, R. A., Quaife, M. A., Dirksen, J. W., Forsell, T., Wilson, J. & Graber, B.: Regional cerebral blood flow in schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, **40**, 258-263 (1983).
- 14) Kurachi, M., Kobayashi, K., Matsubara, R., Hiramatsu, H., Yamaguchi, N., Matsuda, H., Maeda, T. & Hisada, K.: Regional cerebral blood flow in schizophrenic disorders. *Eur. Neurol.*, **24**, 176-181 (1985).
- 15) Weinberger, D. R., Berman, K. F. & Zec, R. F.: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch. Gen. Psychiatry*, **43**, 114-124 (1986).
- 16) Buchsbaum, M. S., Ingvar, D. H. Kessler, R., Waters, R. N., Cappelletti, J., van Kammen, D. P., King, C., Johnson, J. L., Manning, R. G. Flynn, R. W., Mann, L. S., Bunney, W. E. & Sokoloff, L.: Cerebral glucography with positron tomography: Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **39**, 251-259 (1982).
- 17) 豊田純三, 宮崎知博, 須貝佑一, 飯尾正明: 慢性分裂病のポジトロン CT 所見. *精神医学*, **25**, 1331-1339 (1983).
- 18) Farkas, T., Wolf, A. P., Jaeger, J., Brodie, J. D., Christman, D. R. & Fowler, J. S.: Regional brain glucose metabolism in chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **41**, 293-300 (1984).
- 19) Buchsbaum, M. S., DeLisi, L. E., Holcomb, H. H., Cappelletti, J., King, A. C., Johnson, J., Hazlett, E., Dowling-Zimmerman, S., Post, R. M., Morihisa, J., Carpenter, W., Cohen, R., Pickar, D., Weinberger, D. R., Margolin, R. & Kessler, R. M.: Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, **41**, 1159-1166 (1984).
- 20) Wolkin, A., Jaeger, J., Brodie, J. D., Wolf, A. P., Fowler, J., Potrosen, J., Gomez-Mont, F. & Cancro, R.: Persistence of cerebral metabolic abnormalities in chronic schizophrenia as determined by positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry*, **142**, 564-571 (1985).
- 21) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, p181-193, APA, Washington, D. C., 1980.
- 22) 亀山知道, 丹羽真一, 平松謙一, 斎藤 治: 精神分裂病および躁うつ病患者の利き手と利き眼. *精神医学*, **23**, 1271-1274 (1981).
- 23) 融 道男: 精神分裂病の薬理, 中外医学社, 東

京, 1983.

- 24) Prohovnik, I., Knudsen, E. & Risberg, J.: Accuracy of models and algorithms for determination of fast-compartment flow by noninvasive ^{133}Xe clearance. In P. L. Magistretti (ed.), *Functional Radionuclide Imaging of the Brain*, 1st ed., p87-115, Raven Press, New York, 1983.
- 25) 松田博史: ^{133}Xe 吸入法による局所脳血流に関する研究. 日医放誌, **43**, 328-348 (1983).
- 26) Overall, J. E. & Gorham, D. R.: The brief psychiatric rating scale. *Psychol. Rep.*, **10**, 799-812 (1962).
- 27) Andreasen, N. C.: The scale for the assessment of negative symptoms (SANS). Iowa City, University of Iowa, 1983.
- 28) 木場清子, 中村美智子, 平松 博, 山口成良, 倉知正佳: ウェクスラー記憶尺度の日本語版研究—分裂病患者と正常者の比較—. 精神医学, **30**, 635-642 (1988).
- 29) Milner, B.: Effects of different brain lesions on card sorting. *Arch. Neurol.*, **9**, 100-110 (1963).
- 30) Ingvar, D. H.: "Hyperfrontal" distribution of the cerebral grey matter flow in resting wakefulness: On the functional anatomy of the conscious state. *Acta Neurol. Scand.*, **60**, 12-25 (1979).
- 31) Ingvar, D. H. & Franzen, G.: Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiat. Scand.*, **50**, 425-462 (1974).
- 32) Franzen, G. & Ingvar, D. H.: Abnormal distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *J. Psychiat. Res.*, **12**, 199-214 (1975).
- 33) Ingvar, D. H.: Abnormal distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia: A neurophysiological interpretation. In C. F. Baxter & T. Melnechuk (eds.), *Perspectives in Schizophrenia Research*, 1st ed., p107-130, Raven Press, New York, 1980.
- 34) Mathew, R. J., Meyer, J. S., Francis, D. J., Schoolar, J. C., Weinman, M. & Mortel, K. F.: Regional cerebral blood flow in schizophrenia: A preliminary report. *Am. J. Psychiatry*, **138**, 112-113 (1981).
- 35) Mathew, R. J., Duncan, G. C., Weinman, M. L. & Barr, D. L.: Regional cerebral blood flow in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **39**, 1121-1124 (1982).
- 36) Mubrin, Z., Knezevic, S., Koretic, D., Lazic, L. & Javornik, N.: Regional cerebral blood flow patterns in schizophrenic patients. *rCBF Bull.*, **3**, 43-46 (1982).
- 37) 倉知正佳, 小林克治, 鈴木道雄, 平松 博, 山口成良, 松田博史, 久田欣一, 桃井文夫: 前頭葉と精神分裂病—局所脳血流所見—. 精神医学, **27**, 697-703 (1985).
- 38) Gur, R. E., Skolnick, B. E., Gur, R. C., Caroff, S., Rieger, W., Obrist, W. D., Younkin, D. & Reivich, M.: Brain function in psychiatric disorders: I. Regional cerebral blood flow in medicated schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, **40**, 1250-1254 (1983).
- 39) Gur, R. E., Gur, R. C., Skolnick, B. E., Caroff, S., Obrist, W. D., Resnick, S. & Reivich, M.: Brain function in psychiatric disorders: III. Regional cerebral blood flow in unmedicated schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry*, **42**, 329-334 (1985).
- 40) 内野 淳, 太田保之, 中根允文, 広田典祥, 米倉正大, 森 弘行: ^{133}Xe 静注法による精神分裂病患者の局所脳血流について. 精神雑誌, **89**, 6-21 (1987).
- 41) Maximilian, V. A., Prohovnik, I. & Risberg, J.: Cerebral hemodynamic response to mental activation in normo- and hypercapnea. *Stroke*, **11**, 342-347 (1980).
- 42) DeLisi, L. E., Buchsbaum, M. S., Holcomb, H. H., Dowling-Zimmerman, S., Prickar, D., Boronow, J., Morihisa, J. M., van Kammen, D. P., Carpenter, W., Kessler, R. & Cohen, R. M.: Clinical correlates of decreased anteroposterior metabolic gradients in positron emission tomography (PET) of schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, **142**, 78-81 (1985).
- 43) Volkow, N. D., Wolf, A. P., Gelder, P. V., Brodie, J. D., Overall, J. E., Cancro, R. & Gomez-Mont, F.: Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, **144**, 151-158 (1987).

- 44) Widen, L., Blomqvist, G., Greitz, T., Litton, J. E., Bergstrom, M., Ehrin, E., Ericson, K., Eriksson, L., Ingvar, D. H., Johansson, L., Nilsson, J. L. G., Stone-Elander, S., Sedvall, G., Wiesel, F. & Wilk, G.: PET studies of glucose metabolism in patients with schizophrenia. *Am. J. Neuroradiol.*, **4**, 550-552 (1983).
- 45) Sheppard, G., Gruzelier, J., Manchanda, R., Hirsch, S. R., Wise, R., Frackowiak, R. & Jones, T.: ^{18}O positron emission tomographic scanning in predominantly never-treated acute schizophrenic patients. *Lancet*, *ii*, 1448-1452 (1983).
- 46) Gur, R. E., Resnick, S. M. Alavi, A., Gur, R., Caroff, S., Dann, R., Silver, F. L., Saykin, A. J., Chawluk, J. B., Kushner, M. & Reivich, M.: Regional brain function in schizophrenia. I. A positron emission tomography study. *Arch. Gen. Psychiatry*, **44**, 119-125 (1987).
- 47) Prohovnik, I., Hakansson, K. & Risberg, J.: Observations on the functional significance of regional cerebral blood flow in "resting" normal subjects. *Neuropsychologia*, **18**, 203-217 (1980).
- 48) Flor-Henry, P.: Psychosis and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **10**, 363-395 (1969).
- 49) Nasrallah, H. A.: Cerebral hemisphere asymmetries and interhemispheric integration in schizophrenia. In H. A. Nasrallah & D. R. Weinberger (eds.), *Handbook of Schizophrenia*, vol. 1, *The Neurology of Schizophrenia*, 1st ed., p157-174, Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford, 1986.
- 50) Andreasen, N. C. & Olsen, S.: Negative v positive schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **39**, 789-794 (1982).
- 51) Benson, D. F. & Geschwind, N.: Psychiatric conditions associated with focal lesions of the central nervous system. In M. F. Reiser (eds.), *American Handbook of Psychiatry IV*, 2nd ed., p208-243, Basic Books, New York, 1972.
- 52) Golden, C. J., Graber, B., Coffman, J., Berg, R. A., Nelwin, D. B. & Bloch, S.: Structural brain deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **38**, 1014-1017 (1981).
- 53) Drewe, E. A.: The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin card sorting test performance. *Cortex*, **10**, 159-170 (1974).
- 54) Chase, T. N., Fedio, P., Foster, N. L., Brooks, R., Di Chiro, G. & Mansi, L.: Wechsler adult intelligence scale performance: Cortical localization by fluorodeoxyglucose F18-positron emission tomography. *Arch. Neurol.*, **41**, 1244-1247 (1984).
- 55) Gur, R. C., Gur, R. E., Obrist, W. D., Hungerbuhler, J. P., Younkin, D., Rosen, A. D., Skolnick, B. E. & Reivich, M.: Sex and handedness differences in cerebral blood flow during rest and cognitive activity. *Science*, **217**, 659-661 (1982).
- 56) Shaw, T., Meyer, J. S., Mortel, K., Cutaia, M., Sakai, F., Yamaguchi, F., & Yamamoto, M.: Effects of normal aging, sex and risk factors for stroke on regional cerebral blood flow (rCBF) in normal volunteers. *Acta Neurol. Scand. (suppl.)*, **72**, 462-463 (1979).
- 57) Huber, G., Gross, G. & Schuttler, R.: A long-term follow-up study of schizophrenia: Psychiatric course of illness and prognosis. *Acta Psychiat. Scand.*, **52**, 49-57 (1975).
- 58) Lewine, R. R. J.: Sex differences in schizophrenia: Timing or subtypes?. *Psychol. Bull.*, **90**, 432-444 (1981).
- 59) Mamo, H., Meric, P., Luft, A. & Seylaz, J.: Hyperfrontal pattern of human cerebral circulation: Variations with age and atherosclerotic state. *Arch Neurol.*, **40**, 626-632 (1983).
- 60) Nyman, A. K. & Jonsson, H.: Differential evaluation of outcome in schizophrenia. *Acta Psychiat. Scand.*, **68**, 458-475 (1983).
- 61) Loyd, D., Simpson, J. C. & Tsuang, M. T.: Are there sex difference in the long-term outcome of schizophrenia?. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **173**, 643-649 (1985).
- 62) Matsuda, H., Maeda, T., Yamada, M., Gui, L. X., Tonami, N. & Hisada, K.: Age-matched normal values and topographic maps for regional cerebral blood flow measurements by ^{133}Xe inhalation. *Stroke*, **15**, 336-342 (1984).
- 63) Kurachi, M., Suzuki, M., Kawasaki, Y., Kobayashi, K., Shimizu, A. & Yamaguchi, N.: Regional cerebral blood flow in patients with schizophrenic disorders. In R. Takahashi, P.

- Flor-Henry, J. Gruzelier & S. Niwa (eds.), *Cerebral Dynamics, Laterality and Psychopathology*, 1st ed., p493-501, Elsevier, Amsterdam-New York-Oxford, 1987.
- 64) Berman, K. F., Zec, R. F. & Weinberger, D. R.: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch. Gen. Psychiatry*, **43**, 126-135 (1986).
- 65) Nilsson, A., Risberg, J., Johanson, M. & Gustafson, L.: Regional changes of blood flow during haloperidol therapy in patients with paranoid symptoms. *Acta Psychiat. Scand. (Suppl.)*, **64**, 478-479 (1977).
- 66) 倉知正佳, 鈴木道雄, 中村美智子, 木場清子, 山口成良: 分裂病における前頭葉血流量. *臨床精神医学*, **14**, 1453-1459 (1985).
- 67) McCulloch, J., Savaki, H. E. & Sokoloff, L.: Distribution of effects of haloperidol on energy metabolism in the rat brain. *Brain Res.*, **243**, 81-90 (1982).
- 68) Pizzolato, G. Soncrant, T. T., Larson, D. M. & Rapoport, S. I.: Reduced metabolic response of the rat brain to haloperidol after chronic treatment. *Brain Res.*, **337**, 1-9 (1985).
- 69) Goldberg, E.: Akinesia, tardive dyskinesia, and frontal lobe disorder in schizophrenia. *Schizophr. Bull.*, **11**, 255-263 (1985).
- 70) Wong, D. F., Wagner, H. N., Tune, L. E., Dannals, R. F., Pearlson, G. D., Links, J. M., Tamminga, C. A., Broussolle, E. P., Ravert, H. T., Wilson, A. A., Toung, J. K. T., Malat, J., Williams, J. A., O'Tuama, L. A., Snyder, S. H., Kuhar, M. J. & Gjedde, A.: Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, **234**, 1558-1563 (1986).
- 71) D'Antona, R., Baron, J. C., Samson, Y., Serdaru, M., Viader, F., Agid, Y., & Cambier, J.: Subcortical dementia: Frontal cortex hypometabolism detected by positron tomography in patients with progressive supranuclear palsy. *Brain*, **108**, 785-799 (1985).
- 72) Nauta, W. J. H.: The problem of the frontal lobe: A reinterpretation. *J. Psychiat. Res.*, **8**, 167-187 (1971).
- 73) Berman, K. F., Weinberger, D. R., Shelton, R. C. & Zec, R. F.: A relationship between anatomical and physiological brain pathology in schizophrenia: Lateral cerebral ventricular size predicts cortical blood flow. *Am. J. Psychiatry*, **144**, 1277-1282 (1987).

A Study on the Relationship between Regional Cerebral Blood Flow and Clinical Symptoms in Functional Psychoses: (I) Schizophrenic Disorder Michio Suzuki, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. Juzen Med. Soc., **97**, 764—778 (1988)

Key words: regional cerebral blood flow, ¹³³Xe inhalation technique, schizophrenic disorder, left frontal lobe dysfunction, negative symptoms

Abstract

Regional cerebral blood flow (rCBF) during resting state was measured using ¹³³Xe inhalation technique in schizophrenic disorders in order to investigate the relationship between rCBF and their clinical symptoms. Thirty-nine patients diagnosed as schizophrenic disorder according to DSM-III criteria were studied. All patients were receiving neuroleptic medication and their mean age was 27.3 years. Clinical symptoms were assessed using the Brief Psychiatric Rating Scale and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms. The patients were also given the Wechsler Adult Intelligence Scale, Wechsler Memory Scale, Benton Visual Retention Test and Wisconsin Card Sorting Test.

The normal controls consisted of 30 age- and sex-matched healthy volunteers. The rCBF values were computed using the initial slope index with revised Fourier analysis. The bilateral hemispheric mean flow values in the schizophrenic patients were significantly reduced and the relative flow distribution value expressed as a percentage of the hemispheric mean was significantly decreased only in the left frontal region compared to the normal controls. The lower the left frontal blood flow in schizophrenics, the more pronounced were the symptoms such as blunted affect, avolition-apathy and inattention and the poorer was the performance on the Benton Visual Retention Test and digit span. The rCBF in schizophrenics was not correlated with age, educational level, duration of illness and antipsychotic medication level. These results suggest that a part of the negative symptoms and the neuropsychological deficits in schizophrenic patients are related to a left frontal lobe dysfunction.