

## 論文の内容の要旨

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

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などが挙げられる。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世代抗精神病薬の効果量は中等度とされ、1/4の患者に再発が認められる。一方、統合失調症患者の諸症状に対する心理社会的治療の重要性は繰り返し述べられ、心理社会的治療のひとつである認知行動療法が推奨されている。

認知行動療法では、認知バイアスの存在とその非機能的な性質への気づきを促すことが行われる。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。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。「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。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が改善することが示されている。

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。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。この「早急な結論判断バイアス」は統合失調症の陽性症状、特に妄想症状と関連があるとされる。

これまでに、早急な結論判断バイアスの神経基盤を検討する試みが少数ながら行われてきている。fMRIを用いて **Beads task** 中の脳活動を検討した結果、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た。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、これらの検討では、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」の再現はなされていない。

本研究では、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、その脳基盤を検討した。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趣旨説明が行われ、書面による同意を得た。**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で確認した上で行った。

実験参加者として、統合失調症患者群 21 名と年齢・性別・知的機能の簡易評価による病前推定 IQ を統制した健常対照者群 21 名の協力を得た。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した後、それを機能的核磁気共鳴画像法による撮像中に施行した。撮像は、東京大学医学部附属病院放射線部にて、ゼネラルエレクトロニクス社製の 3 テスラ MR 機器を用いた。本研究の修正版 **Beads task** では、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、また、2 つの実験条件を用意した。「Control 条件」では、提示画像の真ん中の色の **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。また、「**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。

本実験の行動データ上の主要アウトカムは、Decision に至るまでの Draw の数 (Draws to Decision : DTD) とした。DTD を含めたアウトカムについて、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  $p < 0.017 = 0.05 / 3 \text{ patterns of Rate}$  とした。

画像統計解析では、**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 群の群内での検討として、各コントラストの 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として、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。

行動データ解析では、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 ( $p = 0.005$ ) および診断 ( $p = 0.036$ ) と Rate ( $p < 0.001$ ) 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、DTD が小さい傾向にあった ( $p = 0.024$  および、 $p = 0.032$ )。

画像データ解析では、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。群間解析では、Decision - Control コントラストにおいて、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。

相関解析にて、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 ( $r = -0.46$ ,  $p = 0.037$ )。Jumper 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 ( $p = 0.009$ )、また、PANSS 陽性症状尺度得点が有意に高かった ( $p = 0.028$ )。

以上より、本研究では、統合失調症患者群で、健常対照群と比較して、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」が示され、また、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。