

学位論文
Doctoral Thesis

重大な暴力の既往がある統合失調症罹患者の心理社会的背景ならびに認知機能の特徴について
(Psychosocial backgrounds and Neurocognitive Features in Schizophrenic Patients with Serious Violence)

柏木 宏子
Hiroko Kashiwagi

指導教員

池田 学 教授
熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経精神医学

2015年

目次

1. 要旨	3
2. 発表論文リスト	4
3. 謝辞	5
4. 略語一覧	6
5. 研究背景と目的	7
5-1. 日本における、精神疾患と暴力との関連について	7
5-2. 一般人口ならびに精神障害者における、暴力と関連する要因	8
5-3. 統合失調症と暴力との関連について	9
5-4. 統合失調症における、暴力と関連する要因	9
5-4-1. 心理社会的背景・精神症状・パーソナリティ傾向との関連	9
5-4-2. 生物学的研究	11
5-5. 認知機能	11
5-5-1. 認知機能と暴力の関係について	12
5-5-2. 統合失調症における、認知機能と暴力との関連	12
5-6. 本研究の目的	14
6. 実験方法	15
6-1. 研究対象	16
6-2. 方法	17
6-3. 神経心理学的検査	17
6-4. 暴力行為のアセスメント	18
6-5. 解析方法	18
7. 結果	19
表 1. 暴力群とコントロール群の患者背景の比較	21
表 2. Post-hoc ANOVAs による、暴力群とコントロール群の BACS 日本語版の比較	22
8. 考察	23
9. 結語	26
10. 参考文献	27

1. 要旨

【背景】

大多数の統合失調症罹患者は暴力を伴わないが、一部に暴力行為を伴い精神科治療の対象となるケースが存在している。近年、海外を中心に、殺人などの暴力的他害行為の発生率が、統合失調症などの精神病性障害罹患者群では一般人口と比較して、率は低いものの有意に高いという報告がなされてきており、暴力行為に関連する要因を調査する研究が積み重ねられつつある。そのなかで、認知機能と暴力行為との関連についても研究がされているが、未だに一貫した結果が得られていない。我々は、重大な暴力に関連する因子を特定するため、暴力を伴った統合失調症罹患者群と暴力を伴わない統合失調症罹患者群の、患者背景ならびに認知機能を調査した。

【方法】

重大な対人暴力行為(殺人、殺人未遂、傷害)の後に医療観察法病棟に入院となった30名の男性統合失調症罹患者と、暴力の既往のない24名の男性統合失調症罹患者が研究に参加した。精神症状はPANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)、認知機能はBACS (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia) 日本語版にて評価した。

【結果】

BACS日本語版の各項目のZスコアに関するRepeated-measures analyses of varianceにて、暴力群は、非暴力群と異なる神経心理学的プロフィールである傾向がみられた($p = 0.095$)。Post-hoc ANOVAsでは、暴力群は非暴力群と比較して、有意に作動記憶と実行機能が優れていた。物質使用障害の有無の認知機能への影響を統制後に実施したPost-hoc ANOVAsでは、実行機能については、暴力群、非暴力群の主効果が認められたが、作動記憶では主効果はみられなかった。

【結論】

暴力行為のある統合失調症罹患者群の一部は特徴的な神経心理学的プロフィールを有している可能性がある。これらの知見を積み重ねることで、より効果的な心理社会的治療の発展、重大な暴力行為のある統合失調症患者のさらなる理解に寄与できる可能性がある。

2. 発表論文リスト

【関連論文】

1. Hiroko Kashiwagi, Noriomi Kuroki, Satoru Ikezawa, Masateru Matsushita, Masanori Ishikawa, Kazuyuki Nakagome, Naotsugu Hirabayashi, Manabu Ikeda. Neurocognitive Features in Male Patients with Schizophrenia Exhibiting Serious Violence: A Case Control Study. *Annals of General Psychiatry* (in press)

【その他の論文】

1. 柏木宏子, 黒木規臣, 大森まゆ, 中込和幸, 平林直次, 池田学. 第5回「鈴木裕樹研究基金」助成研究, 重大な他害行為を行い、医療観察法病棟に入院となった統合失調症罹患患者の認知機能の特徴に関する予備的研究. *司法精神医学* 2014, 9, 14-21.
2. 柏木宏子, 東本愛香, 池田学, 菊池安希子, 平林直次. SAPROF(Structured Assessment of PROtective Factors for violence risk)-暴力リスクの保護要因評価ガイドライン-の紹介. *精神科* 2014, 25, 337-341.
3. Honda K., Hashimoto M., Yatabe Y., Kaneda K., Yuki S., Ogawa Y., Matsuzaki S., Tsuyuguchi A., Tanaka H., Kashiwagi H., Hasegawa N., Ishikawa T., Ikeda M. The usefulness of monitoring sleep talking for the diagnosis of Dementia with Lewy bodies. *Int. Psychogeriatr.* 2013, 25, 851-8.
4. Yatabe Y., Hashimoto M., Kaneda K., Honda K., Ogawa Y., Yuuki S., Matsuzaki S., Tuyuguchi A., Kashiwagi H., Ikeda M. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics* 2011, 11, 54-9.
5. 柏木宏子, 橋本衛, 池田学. 前頭側頭葉変性症と脳血管性認知症の認知症症状. *メジカルビュー社 Mebio*, 2011, 28, 34-39.

3. 謝辞

本研究を行うにあたり、御懇篤なるご指導を賜り、本稿作成にあたっても多大なる御教示、御校閲を賜りました熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野教授、池田学先生に深謝致します。

終始御指導、御鞭撻を賜りました国立精神・神経医療研究センター病院の、黒木規臣先生（現 松沢病院）、平林直次先生、池澤聰先生、大森まゆ先生、石川正憲先生（現 筑波大学）、中込和幸先生、熊本大学大学院生命科学研究部附属臨床医学教育研究センターの松下正輝氏に心より御礼申し上げます。

研究に御理解を頂き、快く協力してくださいました患者の皆様方に陳謝申し上げます。

4. 略語一覽

ANOVA; Analyses of variance

BACS; Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia

COMT; Catechol-O-methyltransferase

DLPFC; Dorsolateral Prefrontal Cortex

DSM-IV-TR; Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision

ICD; International Classification of Diseases

MOAS; Modified Overt Aggression Scale

NEAR; Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation

OFC; Orbitofrontal Cortex

PANSS; Positive and Negative Syndrome Scale

PCL-SV; Psychopathy Checklist – Screening Version

TCO; Threat/Control Override

THP; 3alpha,5alpha-tetrahydroprogesterone

5. 研究背景と目的

5-1. 日本における、精神疾患と暴力との関連について

近年、海外を中心に、統合失調症などの精神病性障害と暴力や攻撃性との関連について研究報告が積み重ねられてきている（安藤, 2011）。我が国においては、最新の犯罪白書（法務省法務総合研究所, 2013）によると、平成24年における一般刑法犯の検挙人員287,021人のうち、精神障害を持つ者は1,799人、精神障害の疑いのあるものはさらに1,661人と報告されており、全検挙人員に占める精神障害などの割合は1.2%と報告された。しかし、これを罪名別にみると、精神障害ないしその疑いのある者の割合は、放火では20.1%、殺人では16.2%と報告されており、重大とされる一部の罪種についてはその比率が高くなっている。

わが国では平成17年に「心神喪失等の状態で重大な他害行為を行った者の医療及び観察等に関する法律（医療観察法）」が施行され、本格的な司法精神医療が開始された。医療観察法は、心神喪失ないし心神耗弱の状態で重大な他害行為（殺人、傷害、強盗、強姦、強制わいせつ、放火）を行い、一般的な精神科治療に対して治療反応性があると認められた者の社会復帰の促進を目的とした法律である（Nakatani et al., 2010）。厚生労働省の心神喪失等医療観察法による入院対象者の状況（医療観察法医療体制整備推進室, 2014）によると、平成26年3月の入院対象者747名のうち、ICD-10国際疾病分類第10改訂版（WHO）でF2（統合失調症、統合失調型障害および妄想性障害）と診断された者は619名であった。つまり、医療観察法入院患者の約83%が統合失調症圏と診断されている。

大多数の統合失調症罹患者は暴力を伴わないが、一部に暴力行為を伴い精神科治療の対象となるケースが存在していることは確かであり、統合失調症罹患者と暴力行為との関連

についての知見を積み重ね、その心理社会的また生物学的な理解を深め、より効果的な治療を提供し、社会復帰を促進することが望まれている。

5-2. 一般人口ならびに精神障害者における、暴力と関連する要因

一般人口における暴力の発生に関連する因子の研究は積み重ねられてきている。最近の研究では、米国の一般市民 34,653 名を対象とし、2001 年から 2003 年に精神疾患の有無やリスクファクターが調査され、2004 年から 2005 年に発生した暴力行為をアウトカムにしてその予測因子が研究された (Elbogen and Johnson, 2009)。その結果、年齢、過去の暴力の既往、性別、若年時の逮捕歴、過去の離婚または別居歴、身体的虐待を受けた既往、親の犯罪歴、無職、重症の精神疾患、物質使用障害、過去に被害者になった既往が、特に暴力と関連がみられた。しかし、統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害などの重度な精神疾患単独では将来の暴力の発生率は高まらず、重度の精神疾患に過去の暴力歴、物質使用障害が重なった場合に将来の暴力の発生率が高まることが報告された。

統合失調症などの精神病性障害に罹患することによって、率は低いながら他害リスクが高まることは、これまで海外を中心に、大規模な疫学研究 (Epidemiologic Catchment Area Study) (Swanson et al., 1998) や、出生コホート研究 (Stockholm Metropolitan Study) (Hodgins, 1992)、患者コホート研究 (MacArther Violence Risk Assessment Study) (Steadman et al., 1998) などで確認されてきた。また、1970 年から 2009 年にかけて報告された 20 の研究 (計 18,423 人の統合失調症を含む精神病性障害罹患患者) のメタ解析においては、殺人の発生率は、一般人口と比較してオッズ比が 19.5 倍であったと報告された (Fezel et al., 2009b)。

上述の米国の MacArthur 研究では、急性期精神科病棟から退院した 1,136 名の患者を退院後 12 か月間追跡した記述的な調査をし、サイコパシー、物質乱用、過去の暴力の既往、近隣の環境、怒り、年齢、性別などが将来の暴力との関連がみられた。しかし物質乱用のない患者の他害行為率は、対照群と差がなかった。

5-3. 統合失調症と暴力との関連について

精神障害の中でも、統合失調症に焦点を当てた研究も最近では積み重ねられてきている。スウェーデンで1973年から2006年にかけて、統合失調症と診断された8,003人と一般人口80,025人とで暴力犯罪の発生率を比較した研究によると、統合失調症と診断された群では、一般人口と比較して暴力犯罪の発生率のオッズ比が2倍と報告された (Fezel et al., 2009a)。しかし、物質使用障害の併存が無い統合失調症群ではオッズ比が1.2倍に低下していた。前述のElbogen and Johnsonの研究でも示されたように、統合失調症と暴力との関連は単純ではなく、複数の要因が重なることで暴力と関連することが分かってきている。

5-4. 統合失調症における、暴力と関連する要因

5-4-1. 心理社会的背景・精神症状・パーソナリティ傾向との関連

前述したスウェーデンの研究 (Fezel et al., 2009a) では、統合失調症と診断された群をさらに物質使用障害併存の有無に分けて、それぞれの群での暴力犯罪の発生率を一般人口のそれと比較しているが、その結果、物質使用障害の併存が無い統合失調症群ではオッズ比が 1.2 倍であるのに対して、物質使用障害の併存が有る統合失調症群では 4.4 倍に上昇していた。このように、物質使用障害の併存が統合失調症の暴力に大きく影響を及ぼ

しているという研究結果は繰り返し報告されている。

Swanson et al. (2006)による、米国の 1,410 名の統合失調症罹患者を対象とした研究では、重大ではない暴力行為には、物質乱用の合併、対人関係の問題や社会的な要因が関係しており、重大な暴力行為には、精神病症状、抑うつ症状、幼少期の素行障害、過去に被害者となった既往が関係していた。また、陽性症状は、暴力行為の重症度に関わらず関係していたが、一方で、社会回避などの陰性症状は重大な暴力のリスクを下げることが示された。Keers et al. (2014)による、刑務所を出所した 967 名を対象としたコホート研究では、治療がなされていない統合失調症罹患者の被害妄想と暴力との関連がみられた。

一方、Imai et al. (2014)による、日本の精神科急性期病棟に入院になった統合失調症罹患者で、入院前に暴力のあった群 420 例とコントロール群 420 例とを対象としたケース・コントロール研究では、これまでの報告とは異なる暴力の予測因子も見出され、国や文化の違いにより、暴力を予測する因子に違いが生じる可能性が示唆された。日本は諸外国と比較して犯罪発生率が低いという特徴がある。この研究では、統合失調症罹患者において、顕著な興奮、過去の暴力の既往、幻聴、体系化した妄想、滅裂な会話、関係妄想、TCO (Threat/Control Override) 症状 (自己コントロールを圧倒するほどに侵襲的で、個人的な脅威に感じられる症状のこと)、同居生活、罹病期間の長いことが暴力との関連がみられた。より統合失調症の中核的症状が関連していることが示唆され、物質使用障害については有意ではなかった。しかし、Imai et al. (2014)の報告は重大なものから軽いものまですべての暴力を対象としており、殺人や傷害などの重大な暴力行為に絞った場合にはまた異なった結果が得られる可能性がある。

その他、暴力行為を伴う統合失調症群は、伴わない群と比較して、PANSS の興奮尺度が

高く、最近の全般的知能指数が低く、PCL-SV (Psychopathy Checklist - Screening Version) の対人ドメインが高得点である (Fullam and Dolan, 2008)、感情の強さの認識が困難である (Silver et al., 2005) などの報告がみられている。

5-4-2. 生物学的研究

生物学的な研究としては、遺伝子との関連や、脳画像研究の報告が比較的多くみられる。遺伝子に関しては、COMT (Catechol-O-methyltransferase) を中心とした遺伝子との関連 (Bhakta, et al., 2012) が指摘されている。脳画像研究では扁桃体—眼窩前頭システム、眼窩前頭皮質、海馬、小脳などとの関連を指摘した報告がみられる (Soyka, 2011; Naudts and Hodgins, 2006; Hoptman, et al., 2002; Hoptman and Antonius, 2011; Yang, et al., 2009; Puri, et al., 2008)。しかしいずれも一貫した結果は得られていない。

その他、高頻度に攻撃性がみられる統合失調症罹患患者では、THP (3 α , 5 α -tetrahydroprogesterone) の血中濃度が上昇しているという報告や、持続的に暴力がみられる統合失調症罹患患者群では血小板のベンゾジアゼピンレセプターの数が増加していたという報告がある (Soyka, 2011)。

5-5. 認知機能

近年、統合失調症罹患患者では、ワーキングメモリーや実行機能、記憶などの認知機能が幅広く低下していることが分かってきており、認知機能低下が将来の機能予後を決定する因子であることも分かってきている (Keefe, et al., 2004)。これらのことから、認知機能低下が統合失調症の中核的な症状であると言われている。そのため、認知機能リハビリテーションである認知矯正療法 (Neuropsychological Educational Approach to

Cognitive Remediation : NEAR) が治療に導入され、その効果が検証されつつある。

5-5-1. 認知機能と暴力の関係について

認知機能と暴力との関係について報告した論文は複数存在している (Naudts and Hodgins, 2006b; Schung et al, 2009)。反社会的な行動や暴力を繰り返している人々のなかで、統合失調症などの精神病性障害ではない群については、言語能力、記憶、実行機能の機能低下があることが報告されている (Naudts and Hodgins, 2006)。Morgan et al. (2000) は、精神病性障害のない者、つまり反社会性パーソナリティ障害や素行障害やサイコパシーと診断される者を含む、反社会的な行動を繰り返す群は、広く実行機能が低下していることを明らかにした。Serper et al. (2008) は、実行機能低下があると、精神症状悪化や生活上のストレスへの対処困難から攻撃的行動に結びつきやすいのではないかと考察している。

5-5-2. 統合失調症における、認知機能と暴力との関連

しかしながら、統合失調症罹患者に関しては、認知機能と暴力ないし攻撃性との関連については一貫した結果が得られていない (Weiss, 2012; Richard-Devantoy et al., 2014)。これらの中には、暴力の既往のある統合失調症罹患者は、実行機能が暴力の既往のない統合失調症罹患者と比較して優れていたと報告しているものがある (Rasmussen et al., 1995; Naudts et al., 2006)。Lapierre et al. (1995) は、外来通院中の統合失調症罹患者において、重大な暴力が発生した回数が多いほど実行機能が優れていたことを報告したが、暴力の既往のない統合失調症罹患者は評価されていなかった。いくつかの研究では、暴力の既往のある統合失調症罹患者と、暴力の既往のない統合失調症罹患者を比較して、実行機能を含む認知機能に差がなかったと報告している (Krakowski et al, 1997;

Lafayette et al., 2003; Silver et al., 2005; Fullam and Dolan, 2008; Chung et al., 2010)。Lafayette et al. (2003) は、安定した外来の統合失調症罹患者で、暴力による逮捕歴のある者、暴力以外の逮捕歴のある者、逮捕歴のない者を比較している。Chung et al. (2010) は殺人を起こした男性の統合失調症罹患者と殺人を起こしていない男性統合失調症罹患者を調査している。一方、Barkataki et al. (2004) は、入院している統合失調症罹患者で、重大な暴力の既往のあるものは、暴力の既往のない者と比較して実行機能が低かったと報告している。また、実行機能低下が、MOAS (Modified Overt Aggression Scale) などで評価される統合失調症罹患者の攻撃性の予測因子であると報告している論文が二編みられる (Serper et al., 2008; Krakowski et al., 2011)。

このように、攻撃性や暴力行為を伴う統合失調症罹患者群と伴わない統合失調症罹患者群の認知機能、特に実行機能を比較した研究には結果にばらつきがある。ばらつきの要因として、対象に関する要因がまず考えられる。外来や入院、入院の中でも司法病棟なのか一般病棟で行った研究であるかといったセッティングの違い、研究により含まれる診断が異なっている、という要因が挙げられる。例えば、対人暴力といっても、殺人を意図した行動と、運動爆発に関連した暴力行為では、臨床的背景が異なると考えられ、前者を多く含む司法病棟を対象とした研究とそれ以外の研究とでは結果が異なる可能性がある。また、地域で起きた暴力行為と入院中に起きた暴力行為の違いもこうした結果のばらつきを説明しうるかもしれない。

研究対象群に含まれる診断の違いについては、統合失調感情障害を含んでいる研究と、統合失調症のみを対象としている研究が混在しているという問題がある。

方法に関する要因として、暴力行為などの反社会的行動の評価方法が異なっている、と

いう問題があげられる。上述のように MOAS で評価した攻撃性と認知機能との関連を見た研究がある一方、反社会的行動を対人暴力に絞り、暴力行為を伴う統合失調症罹患者と伴わない群を比較した研究や、認知機能と暴力の回数との関連を調査した研究があり、それぞれ異なった結論が得られている。

著者らが調べた範囲では、本邦では暴力行為を伴った統合失調症罹患者群の認知機能を調査した報告はなく、本研究が本邦で最初の報告になると思われる。

5-6. 本研究の目的

このような、患者または暴力行為の多様性を統制するために、我々は、地域生活の中で殺人、殺人未遂、傷害の重大な身体的暴力を行い、医療観察法病棟に入院となった統合失調症罹患者を対象にして調査した。医療観察法は、心神喪失ないし心神耗弱の状態で重大な他害行為を行い（つまり、精神症状が対象行為に直接影響していることが求められる）、一般的な精神科治療に対して治療反応性があると認められた者を対象としている (Nakatani et al. 2010)。そのため、我々は、精神病性症状と暴力との関係という面で比較的均一な集団を対象とすることが可能となった。神経心理学的検査には、近年、統合失調症罹患者の機能予後を決定するといわれている認知機能障害を包括的に評価するために開発され、これまでの研究よりも広範囲で、かつ統合失調症罹患者で低下している認知機能を集めた、統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J : Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Japanese Version; Kaneda et al., 2007; Keefe et al., 2004) を使用した。

我々は、1) 幻聴や妄想といった精神病性症状の影響下で衝動的に重大な身体的暴力を

行うには、ある程度の計画する能力などの実行機能が要求されるため、このような既往のある統合失調症罹患者は、暴力の既往のない統合失調症罹患者と比較して、実行機能を含む認知機能は低下していないという仮説を立てた。これらの仮説を検証するために、我々は、注意深く暴力群、非暴力群を統制した。

本研究は、統合失調症における他害行為の理解に貢献することを目的とし、治療や処遇への応用、治療反応性の予測等に関する今後の研究のための予備的資料を提供することを目指すものである。

6. 実験方法

本研究は、国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会の承認を得て実施した。研究参加者には全例口頭・文書で説明を行い、文書で同意を取得した。

6-1. 研究対象

暴力の既往のあるグループは、国立精神・神経医療研究センターの医療観察法病棟に入院し、1) DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; American Psychiatric Association, 2000)で統合失調症と診断され、2) 20歳以上65歳以下、3)器質的な疾患（腫瘍などの頭蓋内占拠性病変や脳血管障害、脳炎やてんかんなど）の合併のない4)心神喪失ないし心神耗弱にて、殺人、殺人未遂、傷害を行い（以下、対象行為）5)担当多職種チームによって研究への参加が可能であると判断された者を対象とした。我々は、この基準を満たした女性は2名のみであったため、女性を研究に含めなかった。この2名の女性の対象行為は殺人未遂と傷害であっ

た。

2011年9月から2013年5月にかけて入院した53名の男性統合失調症罹患者のうち、41名が、対象行為が殺人、殺人未遂、傷害であった。41名のうち、2名は急性期ステージ（観察期間）であったため、倫理的な観点から除外された。6名は、担当多職種チームのメンバーとの関係性が不安定であることを理由に、多職種チームの判断で研究参加しなかった。また、3名は研究参加に同意しなかった。最終的に30名が暴力の既往のある統合失調症群に参加した。そのうち、16名が傷害、5名が殺人、9名が殺人未遂であった。30名のうち、8名に物質使用障害の既往がみられた。3名は大麻の使用歴があり、5名は覚醒剤や大麻などの多剤併用であった。4名は対象行為時にアルコールの使用がみられた。それぞれの物質の使用期間についてははっきりしなかった。平均在院日数は330日（25～1061日）であった。暴力群の参加者全てが対象行為と精神病性症状との関連はCoding Guide for Violent Incidents (Cornell, 1996)でスコア3またはスコア4と高い値であった。これは、医療観察病棟では、対象行為が精神症状の強い影響下で行われ、かつ治療可能性があることを入院の条件としていることによるものと考えられる。

コントロール群では、同病院の閉鎖病棟（平均在院日数40日）に入院した、暴力群と年齢と性別を一致させ、1) DSM-IV-TRで統合失調症と診断され、2) 20歳以上65歳以下、3) 器質的な疾患の合併のない4) 過去に明らかな暴力の既往のない(the Gunn and Robertson Scale for Violence [Gunn and Robertson, 1976])でスコア1以下)、5) 過去に他害行為での入院歴のない者とした。35名の急性期病棟に入院となった男性統合失調症罹患者のうち、24名が上記の基準を満たした。24名のうち3名に物質使用障害の既往がみられた。2名は大麻の使用歴、1名は覚醒剤、大麻、アルコールの多剤併用であった。平均

在院日数は18日（1～105日）であった。

6-2. 方法

年齢、教育年数、発症年齢、罹病期間、物質乱用または依存症の物質使用障害既往歴、暴力、犯歴を診療録、鑑定書、生活状況調査（法務省による）により調査した。BACS日本語版を実施する直前に処方された向精神薬の種類と用量を診療録で調査した。抗精神病薬は、クロルプロマジン換算(Inagaki and Inada, 2012)による非定型抗精神病薬と定型抗精神病薬それぞれの一日内服用量、およびその合計の内服用量を調査した。抗パーキンソン薬は、ビペリデン換算量(Inagaki and Inada, 2006)とした。抗不安薬および睡眠導入薬はベンゾジアゼピン系薬として、ジアゼパム換算量(Inagaki and Inada, 2006)を合計した。

精神症状は、トレーニングをうけた精神科医が実施したPANSS(Kay et al., 1987; Igarashi et al., 1998)の陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理で評価した。

6-3. 神経心理学的検査

BACS日本語版を用いて、言語性記憶課題、作動記憶(数字順列課題)、運動機能（トークン運動課題）、言語流暢性課題(意味・文字)、注意と処理速度(符号課題)、実行機能(ロンドン塔検査)を評価した。

年齢と性別毎の日本人健常者のBACS日本語版それぞれの項目の平均値ならびに標準偏差をもとに、Zスコアを算出した (Kaneda et al., 2013)。

6-4. 暴力行為のアセスメント

暴力群において、我々は対象行為の被害者と暴力群の統合失調症罹患者の関係、対象行為と精神病症状との関係を、the Coding Guide for Violent Incidents (Cornell, 1996) に従って、また、対象行為以外の明らかな暴力行為の有無を the Gunn and Robertson Scale for Violence (Gunn and Robertson, 1976) に従って調査した。暴力群は、10 名が家族が被害者（両親：2 名、実父：4 名、実母：1 名、同居の祖母：1 名、妻：2 名）、20 名は家族以外が被害者であった。精神病症状との関連の強さは、4、相当な精神病症状の影響下（奇異であったり広範の妄想など）、3、中等度の精神病症状の影響下（断続的な幻聴や妄想など）、2、非精神病症状性の障害の影響下（離人症など）1、非精神病症状、の 4 段階で、15 名はスコア 4、残りの 15 名がスコア 3 であった。対象行為以外の明らかな暴力行為の有無については、4、被害者が危機的な状態になるような重大な暴力の既往が 1 回以上みられた、3、暴力による 3 回以上の有罪判決の既往、2、暴力による 1、2 回の有罪判決、または生命や健康問題が生じるほど重大ではない暴力を他人や物に対して繰り返している、1、最低限の暴力（時々けんかをするか、物への暴力など）が存在した、0、有罪判決もけんかもない、の 5 段階で評価される。暴力群のうち、12 名は 0 点又は 1 点で、残りの 18 名は 2 点以上であった。

6-5. 解析方法

全ての解析には SPSS の Windows version 20.0. を使用した。教育年数、発症年齢、罹病期間、薬物用量（すべての抗精神病薬、定型抗精神病薬、非定型抗精神病薬、抗パーキンソン薬、ベンゾジアゼピン系薬）、PANSS の陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理、総合得点

をMann-Whitney U-testで暴力群と非暴力群を比較した。物質使用障害の既往歴の有無の比率はFisher's exact testで両群を比較した。

BACS 日本語版の各項目の中で、作動記憶、実行機能、注意機能が正規分布に従わなかったため、対数変換を実施した。過去の報告において、抗コリン薬の使用 (Ogino et al., 2014) と物質使用障害の有無 (Joyal et al., 2003) が統合失調症罹患者の認知機能に影響を与えることがわかっている。このため、BACS 日本語版の6つのサブコンポーネントのzスコアを従属変数、「群」(暴力群またはコントロール群) および「薬物乱用の有無」(あり: 11例、なし: 43例) を固定個体間(被験者間) 因子として、BACS 日本語版のサブコンポーネントを6レベルで同一個体内(被験者内) 因子として、さらに抗パーキンソン薬内服用量(ビペリデン換算量) を共変数として、repeated measures analyses of variance を実施した。球面性が棄却されたため、Greenhouse-Geisser 値を用いた。

必要に応じ、抗パーキンソン薬内服用量を共変数として、BACS日本語版項目のpost-hoc analysis of varianceを実施することとした。有意水準は $p < 0.05$ とした。

7. 結果

暴力群と非暴力群とで、年齢、教育年数、発症年齢、罹病期間に有意差はみられなかった(表1)。抗精神病薬クロルプロマジン換算量、ベンゾジアゼピン系薬(ジアゼパム換算量)、抗パーキンソン薬(ビペリデン換算量) は、両群に差がなかった(表1)。PANSSの陽性尺度、陰性尺度、総合精神病理、総合得点は、両群に差はなかった(表1)。暴力群30名のうち8名(26.7%)に、非暴力群24名のうち3名(12.5%)に物質使用障害の既往があった(表1)。

「群」の主効果は認められなかった ($F [1, 49] = 0.008, p = 0.929$)。被験者内因子の BACS 日本語版サブコンポーネントは有意性が認められた ($F [2.976, 145.823] = 9.941, p < 0.001$)。「群」および「サブコンポーネント」間の交互作用は有意性の傾向がみられた ($F [2.976, 145.823] = 2.166, p = 0.095$)。

今回は探査的研究であるため、上述通り、BACS日本語版のサブコンポーネントと有意な交互作用の傾向がみられる「群」についてのpost hoc analysesを実施した。post-hoc analyses of varianceにおいて、作動記憶および実行機能のBACS日本語版測定において、コントロール群と比較し、暴力群は有意に優れていた (表2)。認知機能の「薬物乱用の有無」の影響を制御するために、「群」および「薬物乱用の有無」の双方を因子とし、また抗パーキンソン薬内服用量を共変数として、BACS日本語版 [実行機能] ($-\log[3-(\text{実行機能BACS-J } z\text{スコア})]$) および[作動記憶] ($-\log[6-(\text{作動記憶BACS-J } z\text{スコア})]$) の univariate analyses of varianceを実施した。その結果、「群」の実行機能への主効果は認められたが ($F [1, 49] = 6.915, p = 0.011$)、「群」の作動記憶への主効果はみられなかった ($F [1, 49] = 1.131, p = 0.293$)。

表 1. 暴力群とコントロール群の患者背景の比較

	暴力群 (n = 30) mean (SD)	コントロール群 (n = 24) mean (SD)	U	p
年齢	44.1 (11.5)	40.3 (10.7)	297	0.273
教育年数	13.1 (2.6)	14.3 (2.8)	279	0.151
発症年齢	25.7 (6.9)	24.4 (7.3)	308	0.360
罹病期間 (年)	18.0 (12.6)	15.9 (11.8)	319	0.470
抗精神病薬				
クロルプロマジン換算量 (mg/day)	845.63 (528.22)	725.77 (391.29)	325	0.541
抗パーキンソン薬				
ピペリデン換算量(mg/day)	0.66(1.35)	0.88(1.19)	310	0.294
ベンゾジアゼピン系薬				
ジアゼパム換算量(mg/day)	8.97(12.56)	8.97(8.61)	314	0.413
PANSS 陽性尺度	17.03 (5.56)	16.95 (7.13) *	284	0.545
陰性尺度	20.20 (7.07)	18.38 (6.51) *	272	0.410
総合精神病理	36.80 (9.95)	32.86 (11.51) *	232	0.114
物資値使用障害 (あり:なし)	8:22	3:21		0.310

*n = 21 (3名は評価できていない)

表 2. Post-hoc ANOVAs による、暴力群とコントロール群の BACS 日本語版の比較

	暴力群 (n = 30) mean (SD)	コントロール群 (n = 24) mean (SD)	F	p	Cohen's d
言語記憶	-1.83 (1.04)	-2.01 (1.50)	0.205	0.653	0.14
作動記憶	-0.94 (1.11)	-1.80 (1.67)			
[作動記憶]	-2.06 (0.15)	-2.16 (0.18)	4.162	0.047	0.61
運動機能	-1.90 (1.13)	-1.92 (1.72)	0.006	0.904	0.01
言語流暢性	-1.10 (1.13)	-0.93 (1.53)	0.084	0.773	0.13
注意機能	-2.44 (1.14)	-3.05 (1.59)			
[注意機能]	-2.34 (0.11)	-2.40 (0.14)	2.090	0.154	0.48
実行機能	-0.60 (1.88)	-2.98 (3.32)			
[実行機能]	-1.15 (0.55)	-1.67 (0.48)	12.791	< 0.001	1.00

[作動記憶] = $-\log[6 - (\text{作動記憶 BACS-J z-score})]$.

[注意機能] = $-\log[7 - (\text{注意機能 BACS-J z-score})]$.

[実行機能] = $-\log[3 - (\text{実行機能 BACS-J z-score})]$.

8. 考察

統合失調症に関連した暴力は、暴力が発生した状況や暴力の重症度、病状との関連など非常に多様であると考えられる。我々は、医療観察法という特殊な法のもと、入院となった症例の中から暴力群を注意深く選択した。また、統合失調症の認知機能の包括的な評価尺度である BACS 日本語版を使用して、認知機能を調査した。

暴力群は、コントロール群と比較し、教育期間、発症年齢、罹病期間、向精神薬内服用量、PANSS スコアで差はなかった。

本研究では、暴力を伴う統合失調症罹患者群は、暴力を伴わない統合失調症罹患者群と比較して、実行機能が優れている傾向がみられた。この結果は Naudts and Hodgins (2006b) の、反社会的な行動や暴力がみられる統合失調症罹患者は、反社会的な行動や暴力のない統合失調症罹患者と比較して実行機能の障害は少ないのではないかという報告と一致している。それとは対照的に、Schug and Raine (2009) は、反社会的な行動がみられた統合失調症罹患者と、反社会的な行動がみられない統合失調症罹患者とを区別するのは記憶障害であり、実行機能に関しては一貫した結果がみられなかった。

脳画像研究では、統合失調症の暴力は扁桃体—眼窩前頭システム (Naudts and Hopkins, 2006a)、眼窩前頭皮質 (Hoptman and Antonius, 2011)、側頭葉 (Soyka, 2011)、海馬 (Yang et al., 2009) との関連が示唆されている。Naudts and Hodgins (2006b) は、統合失調症罹患者は、計画や、目標にかなう選択、行動制御の神経基盤とされる背外側前頭前皮質 (DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Cortex) と眼窩前頭皮質 (OFC: Orbitofrontal Cortex) の機能が健常者と比較して障害されるが、暴力や反社会的行為を計画し遂行するには、DLPFC の機能が保たれていることが必要であり、反社会的行動や暴力を伴う統合失調症罹

患者群は伴わない統合失調症罹患者群と比較して DLPFC の障害の程度は軽いのではないかと考察している。この DLPFC は作動記憶(Curtis and D' Esposito, 2003; Barbey et al., 2013)および実行機能(Smith and DJonides, 1999; Kaller et al., 2011)に関連があると考えられている。DLPFC は、ある程度暴力行為や反社会行為を計画し実行する上で必要とされると想定される。また、Schug and Raine (2009)は、記憶の神経基盤とされる海馬、情動の記憶の神経基盤とされる扁桃体などの側頭葉は、攻撃性や暴力や反社会的行動とも関連していることから、統合失調症罹患者に伴う反社会的行動は、実行機能と関連する前頭葉機能の障害よりは側頭葉から辺縁系の障害が関連している可能性があると考えしている。本研究では重大な暴力行為の既往がある統合失調症罹患者は、前頭葉、なかでも DLPFC に関連すると考えられている実行機能は比較的保たれていた。

統合失調症罹患者の優れた実行機能は、抗精神病薬に対する良好な反応、社会的機能や雇用の良好な予後に関連しているが(Krakowski and Czobor, 2012)、これらは将来の暴力リスクに対する保護要因として知られている(de Vries Robbé et al., 2011)。実行機能と攻撃性、暴力行為、社会機能、雇用予後の関連性についてさらなる調査が望まれる。

本研究には多数の限界がある。主要なものは、サンプルサイズが小さく、わずかな数の薬物乱用歴のある非暴力患者数(3例のみ)、および異なる薬物乱用歴のある患者が含まれている点である。その他の主要なものはコントロール群の入院期間と、暴力群の入院期間が異なっていた点である。暴力群が入院患者であったため、同じ病院内の一般精神科病棟の入院患者からコントロール群を組み入れた。この2群間でPANSSスコアや向精神薬内服用量での差はなかったものの、入院期間、心理社会的治療、またはその他の認知機能に影響を与える因子を排除することができなかった。具体的には、暴力群は、コントロール群

と比較すると、概して内容が充実した心理社会的治療プログラムを受けており、それが認知機能を向上させた可能性がある。2つ目に、すでに述べた通り、本研究の暴力群患者は治療反応性があると見なされており、そのことが、コントロール群よりも、暴力群でより良好な認知機能の結果を導いた可能性がある。将来的には、治療介入前に認知機能を評価する研究が必要である。さらに、この研究は単一病院の医療観察法病棟入院患者で実施されたためサンプルサイズが小さく、よって結果は探索的なものとしてとらえるべきである。さらなる研究は、多施設で実施するようデザインすべきであると考えられる。

9. 結語

本研究で得られた結果からは、暴力行為のある統合失調症罹患者群の認知機能は多様であるが、そのなかの一部は特徴的な神経心理学的プロフィールを有していることが示唆された。これらの知見を積み重ねることで、より効果的な心理社会的治療の発展、重大な暴力行為のある統合失調症患者のさらなる理解に寄与できる可能性がある。

10. 参考文献

American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed. Text Revision), American Psychiatric Association, Washington DC.

安藤久美子：精神障害と暴力犯罪. *Schizophrenia Frontier* 12(3) : 7-12, 2011

Barbey AK, Koenigs M, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human working memory. *Cortex*. 2013;49:1195-1205.

Barkataia, I., Kumari, V., Das, M., et al., 2005. A neuropsychological investigation into violence and mental illness. *Schizophr. Res.* 74, 1-13.

Bhakta, S.G., Zhang, J.P., Malhotra, A.K., 2012. The COMT MET158 allele and violence in schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 140, 192-197.

Chung, S. Chung, H.Y., Jung, J., et al., 2010. Association among aggressiveness, neurocognitive function, and the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor gene in male schizophrenic patients. *Compr. Psychiatry* 51, 367-372.

Cornell, D.G., 1996. Coding guide for violent incidents: Instrumental versus hostile/reactive aggression. *Curry Programs in Clinical and School Psychology*, University of Virginia, 1-11.

Curtis CE, D'Esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci.* 2003;7:415-423.

Devantoy, S.R., Orsat, M., Dumais, A., et al., 2014. Neurocognitive vulnerability: Suicidal and homicidal behaviours in patients with schizophrenia. *Can. J. Psychiatry* 59, 18–25.

de Vries Robbé, M., de Vogel, V., de Spa, E., 2011. Protective factors for violence risk in forensic psychiatric patients. A retrospective validation study of the SAPROF. *Int. J. Forensic Ment. Health* 10, 178-186.

Elbogen, E.B., Johnson, S.C., 2009. The Intricate Link Between Violence and Mental Disorder . *Arch.Gen.Psychiatry* 66,152-161.

Fazel, S., Långström, N., Hjern, A., et al., 2009a. Schizophrenia, Substance Abuse, and Violent Crime. *JAMA.* 301, 2016-2023.

Fazel, S., Gulati, G., Linsell, L., et al., 2009b. Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine* 6, 1-15.

Fullam, R.S., Dolan, M.C., 2008. Executive function and in-patient violence in forensic patients with schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 193, 247-253.

Gunn, J., Robertson, G., 1976. Drawing a criminal profile. *Br. J. Criminol.* 16, 156-160.

Hodgins, S., 1992. Mental disorder, intellectual deficiency, and crime. Evidence from a birth cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 476-83.

Hoptman, M.J., Volavka, J., Johnson, G., et al., 2002. Frontal White Matter Microstructure, Aggression, and Impulsivity in Men with Schizophrenia: A Preliminary Study. *Bio. Psychiatry* 52, 9-14.

Hoptman, M.J., Antonius, D., 2011. Neuroimaging correlates of aggression in schizophrenia: An update. *Curr. Opin. Psychiatry* 24, 100-106.

法務省法務総合研究所：第4編 第5章 精神障害のある犯罪者等. 平成25年版 犯罪白書, 日経印刷株式会社, 東京, 2013

Igarashi, Y., Hayashi, N., Yamashina, M., et al., 1998. Interrater reliability of the Japanese version of the Positive and Negative Syndrome Scale and the appraisal of its training effect. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 52, 467-470.

Inagaki, A., Inada, T., 2006. Dose equivalence of psychotropic drugs: 2006-version. *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.* 9, 1443-1447.

Inagaki, A., Inada, T., 2012. Equivalent transformation of psychotropic drug 23. *Jpn. J. Clin. Psychopharmacol.* 15, 397-404.

Imai, A., Hayashi, N., Shiina, A., et al., 2014. Factors associated with violence among Japanese

patients with schizophrenia prior to psychiatric emergency hospitalization: A case-controlled study. *Schizophr. Res.* In press.

Joyal, C.C., Hallé, P., Hodgins, S., et al., 2003. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 63, 297-299.

Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R., et al., 2007. Brief assessment of cognition in schizophrenia: Validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 61, 602-609.

Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Nakagome, K., et al., 2013. Evaluation of cognitive functions in a normal population in Japan using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia Japanese version (BACS-J). *Psychiatric Med.* 55, 167-175.

Kaller CP, Rahm B, Spreer J, Weiller C, Unterrainer JM. Dissociable Contributions of Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Planning. *Cereb Cortex.* 2011;21:307-317.

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

Keefe, R.S.E., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., et al., 2004. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr. Res.* 68, 283-297.

Keers, R., Ullrich, S., Destavola, B.L., et al., 2014. Association of violence with emergence of

persecutory delusions in untreated schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 171, 332-339.

厚生労働省の心神喪失等医療観察法による入院対象者の状況（医療観察法医療体制整備推進室, 2014）

(http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaihashukushi/sinsin/nyuin.html)

Krakowski, M.I., Convit, A., Jaeger, J., Lin S, et al., 1989. Neurological impairment in violent schizophrenic inpatients. *Am. J. Psychiatry* 146, 849-853.

Krakowski, M., Czobor, P., Libiger, J., et al., 1997. Violence in schizophrenic patients: The role of positive psychotic symptoms and frontal lobe impairment. *Am. J. Forensic Psychiatry* 18, 39–50.

Krakowski, M.I., Czobor, P., 2012. Executive function predicts response to antiaggression treatment in schizophrenia: A randomized controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 73, 74-80.

Lafayette, J.M., Frankle, W.G., Pollock, A., 2003. Clinical characteristics, cognitive functioning, and criminal histories of outpatients with schizophrenia. *Psychiatr. Serv.* 54, 1635–1640.

Lapierre, D., Braun, C.M., Hodgins, S., et al., 1995. Neuropsychological correlates of violence in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 21, 253-262.

Látalová K., 2014. Violence and duration of untreated psychosis in first-episode patients. *Int. J. Clin. Pract.* 68, 330-335.

Manninen, M., Lindgren, M., Huttunen, M., et al., 2013. Low verbal ability predicts later violence in adolescent boys with serious conduct problems. *Nord. J. Psychiatry* 67, 289–297.

Morgan, A.B., Lilienfeld, S.O., 2000. A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clin. Psychol. Rev.* 20, 113-136.

Nakatani, Y., Kijimoto, M., Matsubara, S., et al., 2010. New legislation for offenders with mental disorders in Japan. *Int. J. Law Psychiatry* 33, 7-12.

Naudts, K., Hodgins, S., 2006a. Schizophrenia and violence: A search for neurobiological correlates. *Curr. Opin. Psychiatry* 19, 533-538.

Naudts, K., Hodgins, S., 2006b. Neurobiological correlates of violent behavior among persons with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 32, 562-572.

Penttilä, M., Jääskeläinen, E., Haapea, M., et al., 2010. Association between duration of untreated psychosis and brain morphology in schizophrenia within the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Schizophr. Res.* 123, 145-152.

Puri, B.K., Counsell, S.J., Saeed, N., et al., 2008. Regional grey matter volumetric changes in forensic schizophrenia patients : an MRI study comparing the brain structure of patients who have

seriously and violently offended with that of patients who have not. *BMC Psychiatry* 8 , S1-S6.

Rasmussen, K., Levander, S., Sletvold, H., 1995. Aggressive and non-aggressive schizophrenics: Symptom profile and neuropsychological differences. *Psychology, Crime & Law* 2, 119–129.

Richard-Devantoy, S., Orsat, M., Dumais, A., et al., 2014. Neurocognitive vulnerability: Suicidal and homicidal behaviours in patients with schizophrenia. *Can. J Psychiatry* 59, 18-25.

Roy, S., Herrera, J., Parent, M., et al., 1987. Violent and nonviolent schizophrenic patients: Clinical and developmental characteristics. *Psychol. Rep.* 61, 855–861.

Schug, R.A., Raine, A., 2009. Comparative meta-analyses of neuropsychological functioning in antisocial schizophrenic persons. *Clin. Psychol. Rev.* 29, 230-242.

Serper, M., Beech, D.R., Harvey, P.D., et al., 2008. Neuropsychological and symptom predictors of aggression on the psychiatric inpatient service. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 30, 700-709.

Silver, H., Goodman, C., Knoll, G., et al., 2005. Schizophrenia patients with a history of severe violence differ from nonviolent schizophrenia patients in perception of emotions but not cognitive function. *J. Clin. Psychiatry* 66, 300-308.

Smith EE, Jonides J. Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science.* 1999;12:1657-1661.

Soyka, M., 2011. Neurobiology of aggression and violence in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 37, 913-920.

Steadman, H.J., Mulvey, E.P., Monahan, J., 1998. Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch. Gen. Psychiatry* 55, 393-401.

Swanson, J.W., Holzer, C.E, Ganju, V.K., et al., 1990. Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp. Community Psychiatry* 41, 761-70.

Swanson, J.W., Swartz, M.S, Van Dorn, R.A., et al., 2006. A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 490-9.

Weiss, E. M., 2012. Neuroimaging and neurocognitive correlates of aggression and violence in schizophrenia. *Scientifica (Cairo)*. 2012, 158646.

Yang, Y., Raine, A., Han, C.B., et al., 2009. Reduced hippocampal and parahippocampal volumes in murderers with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 182, 9-13.