



## I. はじめに

幻覚妄想状態を主とする精神分裂病（妄想型精神分裂病）の生物学的病態として、線状体、中脳辺縁領域を主とする脳部位の dopamine（以下 DA と略す）系の過剰活動説が知られている。しかし、これによって、妄想型精神分裂病の生物学的病態の全容が説明されるものではないことは、すでに指摘されているところである<sup>1,2)</sup>。そこで、共同研究者の一人、油井は、妄想型精神分裂病の生物学的病態には線状体、中脳辺縁領域 DA 系の過剰活動のみでなく、この系と抑制系との間の相互的機能連関の破綻が存在するものと想定した。そして抑制系としてコリン作動系を取り上げて、行動薬理学的にこれを検証することを試みた。

Methamphetamine（以下 MAP と略す）の反復投与によって生じる常同行動と、その常同行動が投与回数を経るにつれて、かえって生じ易くなるという過敏反応（いわゆる逆耐性現<sup>1,4)</sup>）は、妄想型精神分裂病の動物モデルとされている<sup>3)</sup>。そこで油井は、MAP と抗コリン作動薬 scopolamine（以下 SCOP と略す）を同時に投与することによって、線状体、中脳辺縁領域 DA 系の過剰活動とコリン作動系の機能低下とを同時に生じさせた場合には、これらの行動反応が著しく増強されることを示し、その仮説に一つの証明を与えたわけである。

ところで、精神分裂病患者においては情報処理過程に障害があるとする説が広く認められている<sup>5,6)</sup>。そこで、著者は、油井の研究を踏まえて、MAP 投与ラットならびに MAP と SCOP との同時投与ラットを用い、これに音刺激を与え、その反応を比較し、検討することによって、行動薬理学の面から精神分裂病の情報処理過程の障害の本態の解明に手掛かりを得ることを試みた。

## II. 実験方法

実験動物は、日本クレア社より供給された

Wistar 系雄性ラットである。18日齢で離乳し、恒温恒湿の飼育室内で12時間の明暗条件（暗期：午前7時—午後7時）のもとで隔離飼育を行なった。そして9—15週齢、体重250—350g（平均270g）に達した時点で実験に供した。隔離飼育では1つのプラスチック製飼育ケージにラットを1匹ずつ入れた。各ケージの間はアクリル樹脂板で仕切って、ラット相互間の視界を遮断した。線状体、中脳辺縁領域 DA 系の過剰活動状態とコリン作動系の機能低下状態を同時に起こさせるべく、MAP 4mg/kg と SCOP 0.5mg/kg を同時に投与した。この動物モデル作成のため MAP, SCOP を毎日1回、14日間反復投与した。比較のため同様の方法で MAP 単独投与モデルも作成した（以下、これを反復投与実験と呼ぶ）。反復投与終了後、逆耐性現象の保持状態を調べるために、1週間の休薬期間をおいた後、反復投与時と同量の MAP, SCOP または MAP を1—2週ごとに再投与し、これを8回にわたって反復施行した（以下、これを再投与実験と呼ぶ）。一方、SCOP の行動への効果を見るべく、同様の実験手順にもとづいて SCOP 0.5mg/kg を投与した実験群をとり、これを対照群とした。

さらに、これら3群に対して音刺激実験を加えたので、実験群としては次のような6群が設けられた。I群：MAP 投与群、IS群：MAP 投与に加えて音刺激を負荷した群、II群：MAP+SCOP 投与群、IIS群：MAP+SCOP 投与の音刺激負荷群、III群：SCOP 投与群、IIIS群：SCOP 投与の音刺激負荷群。使用したラット数は、II群は反復投与期間で12匹、再投与期間で4匹、その他の群ではすべて5匹とした。

異常行動の程度は注射後5分、10分、15分、20分、30分、45分、60分、120分、180分の各時点から5分間の観察時間内で4分間以上持続したものを取ることにした。行動観察には飼育ケージと同形のプラスチック製観察箱を用い、1つの観察箱に1匹ずつ入れた。観察

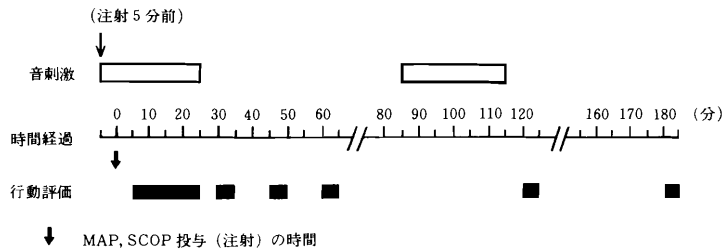


図 1 MAP, SCOP 投与後の185分間の観察時間帯における行動評価および音刺激の時間帯.

方法は、肉眼による観察とビデオカメラによる録画を併用し、行動評価に正確を期した。行動評価は、NAYLOR らの方法を改良した判定基準に従った。すなわち、0：対照群と同じ、1：持続的な探索行動と断続的な sniffing（嗅ぎ行動）、2：多動をとまなう sniffing の burst、3：rearing（立ち上がり）を混じえた持続的な sniffing、4：持続的、強迫的な sniffing、5：gnawing（噛り行動）、licking（舐め行動）の混入、6：持続的な gnawing と licking。ここでは常同行動とは評価点4以上の行動で、周囲の状況にかかわらず、4分間以上同一の行動に没頭した場合と規定した。

音刺激は、CR 発信器(AG202A, TRIO 社製)からの 300 Hz の音波によるスピーカー音とした。音刺激の大きさは無投薬ラットで驚愕反応がもっとも顕著に表われる刺激とした。音刺激は常同行動の形成に至る時間帯および常同行動のピークから減衰に至る時間帯に負荷し、常同行動の形成に与える影響を調べることとした。このため、MAP, SCOP 投与の5分前から30分間連続で負荷し、その後60分間の休止期において MAP, SCOP 投与後85分目から再び30分間連続で負荷した。図1に MAP, SCOP 投与後の行動評価の時間帯および音刺激を与えた時間帯を示した。

使用した薬物は methamphetamine 塩酸塩（ヒロポン注射液 3mg/ml, 大日本製薬）、scopolamine hydrobromide（ハイスコ注射液 0.5mg/ml, 杏林薬品）とし、どちらも腹

腔内に投与した。実験結果の有意差検定は Student's t-test（片側検定）によった。

### III. 実験結果

#### 1. 反復投与実験

表1(a), (b)は MAP, SCOP 投与の4つの実験群における常同行動の出現様態を投与実験日ごとに、群別平均としてまとめたものである。表は(a)は反復投与実験、(b)に再投与実験の結果を示してあるが、それぞれ比較した項目は、常同行動の出現日（反復投与期間の14日間および再投与期間の8日間のうちで常同行動が出現した日）、出現潜時（注射後、常同行動の出現するまでの潜時）、強さ（常同行動の評価点の最高値）である。表2(a), (b)には、さらに、この成績をまとめて、各実験群別の常同行動の出現日数、出現潜時の平均、常同行動の強さの平均をとって比較してみた。なお、対照群では常同行動を示したものはなかったので、表1, 2から削除した。

MAP 投与の I 群では、常同行動は投与4日目から出現し、常同行動の強さは5日目にピークに達し、その後は7日目からいったん減衰した後に11日目から再度出現し、以後は安定した形となっている（表1・a）。常同行動の出現日数は14日中7日であり、強さは4.0～4.4（平均4.1）であった。また出現潜時は10～20分（平均13分）であり（表2・a）、注射後10～45分でピークに達した後、常同行動は徐々に弱まり、これ以後、rearing の混入、探索行動の増加へと移行していった。これに

表 1 投与日ごとの常同行動の出現様態の群別の比較

## (a) 反復投与実験

投与日	I 群 (MAP)		I S 群 (MAP)+音		II 群 (MAP+SCOP)		II S 群 (MAP+SCOP)+音	
	出現潜時	強さ	出現潜時	強さ	出現潜時	強さ	出現潜時	強さ
1		3.6		2.2		2.8		3.2
2		2.8		3.2		3.6		3.8
3		3.0	45	4.0	20	4.0	60	4.0
4	15	4.2	15	4.0	20	4.8	15	4.4
5	10	4.4		3.6	30	4.3	20	4.6
6	10	4.2		3.6	45	4.2	10	4.6
7		3.2	30	4.0	30	5.1	30	4.8
8		3.4		3.8	15	4.6	15	4.4
9		3.6		3.8	15	5.0	15	4.6
10		3.6	10	4.0	15	5.1	15	4.4
11	20	4.0	15	4.0	15	5.0	20	4.4
12	15	4.0	45	4.0	20	4.8		3.4
13	10	4.0	15	4.0	15	5.1	20	4.4
14	15	4.0	10	4.0	10	5.1	20	4.4

## (b) 再投与実験

投与日	I 群 (MAP)		I S 群 (MAP)+音		II 群 (MAP+SCOP)		II S 群 (MAP+SCOP)+音	
	出現潜時	強さ	出現潜時	強さ	出現潜時	強さ	出現潜時	強さ
1	5	4.0	20	4.0	15	4.8	20	4.8
2	15	4.0	5	4.0	10	5.5	10	4.6
3	10	4.0	10	4.0	10	5.8	20	4.6
4	30	4.0	5	4.0	5	6.0	15	4.4
5	20	4.0	5	4.0	5	5.8	20	4.6
6		3.4	30	4.2	10	5.5	30	4.6
7		3.6	45	4.0	10	5.5	20	5.2
8	45	4.4	20	4.0	5	5.0	15	5.0

音刺激は CR 発信器 (TRIO 社製, AG202A) からの 300 Hz の音波を用いた。

I 群: MAP 投与群

I S 群: MAP 投与に加えて音刺激を負荷した群

II 群: MAP+SCOP 投与群

II S 群: MAP+SCOP 投与に加えて音刺激を負荷した群

強さ: 常同行動 (評価点4.0以上) の評価点の最高値

出現潜時: 注射後, 常同行動が出現するまでの潜時 (分)。

対し, MAP 投与に加えて音刺激を負荷した IS 群では, 出現日数は 8 日で I 群より 1 日多かつたものの, 出現潜時が 10~45 分 (平均 23 分) 強さが 10~60 分の間で 8 日とも 4.0 であり, I 群に比べて出現潜時が遅く, 強さも弱い傾向が見られた (表 2・a)。図 2 (a), (b) は, 音刺激を負荷しない実験群 (I 群, II 群) の投与日ごとの全行動の評価点の平均値を 1.0 とした場合の, 音刺激負荷群 (IS 群, IIS 群) の全行動の評価点の平均値の比を示したものである。(a)には反復投与期間中のものを,

(b)には再投与期間中のものを示した。図 2 (a)に見るごとく, IS 群の評価点は I 群に対して, 1, 2, 4, 5, 6, 9, 12, 14 日目で低く, その他の投与日では高かった。I 群に対して IS 群の評価点は相対的に上下を繰り返しながら, I 群の直線にほぼ沿う形で経過しており, 全体の経過として, 逆耐性形成は I 群と同様に認められたと言える。このように MAP 投与群では, 音刺激負荷により, 常同行動に明らかな違いが見られたとは言い難く, 逆耐性現象の形成にも明らかな影響を認

表 2 常同行動の出現様態の群別の比較

(a) 反復投与実験

実験群	出現日数	出現潜時	強 さ
I 群	7日	13分	4.1
I S群	8日	23分	4.0
II 群	12日	20分	4.8
II S群	11日	21分	4.5

(b) 再投与実験

実験群	出現日数	出現潜時	強 さ
I 群	6日	20分	4.1
I S群	8日	17分	4.0
II 群	8日	8分	5.5
II S群	8日	18分	4.7

反復投与実験(a), 再投与実験(b)の出現潜時, 強さの平均を示した。出現日数は, 強さが4.0以上の常同行動の出現した日数とした。

めなかった。

次に, MAP+SCOP 投与の II 群では, gnawing, licking を混じえた強い常同行動が投与 3 日目から出現し, 7 日目には評価点が 5.1 と最高のレベルに達した。その後も同程度の常同行動が恒常的に出現した(表 1・a)。その要約は, 表 2 (a) に示したが, 常同行動の出現日数は 12 日であり, 10~45 分(平均 20 分)の出現潜時を経て, 20~60 分目に 4.0~5.1(平均 4.8)のピーク値に達した後, 徐々に減衰した。一方, II S 群でも gnawing, licking を混じえた常同行動が投与 3 日目から出現した。II S 群の常同行動の出現様態(表 2・a)は II 群と比べて出現日数は 11 日で 1 日少なく, 出現潜時が 10~60 分(平均 21 分), 強さが 4.0~4.8(平均 4.5)であり, 出現潜時の軽度の遅延と強さの減弱傾向が認められた。また, 投与 7 日目以降 14 日目まで, 常同行動の強さは, II S 群は常に II 群を下回った(表 1・a)。投与日ごとの全行動の評価点の平均値の比を見ると(図 2・a), II S 群が投与 7 日目以降, 常に II 群の基準線を下回り, このうち 10~13 日目には連続して両群の間に有意な差が認められた。また, 7 日目から 12 日目にかけて II 群の基準線を次第に下回っていき, この間,

逆耐性現象形成の抑制があったものと考えられた。このような II 群, II S 群間での経過の比較から, MAP+SCOP 投与群では音刺激負荷により, 投与 7 日目から行動反応並びに常同行動の減少, 逆耐性現象の形成の停滞が認められたと言える。対照群としてとられた SCOP 投与の III 群, IIIS 群の行動変化としては, 注射後 30 分間探索行動, sniffing の増加が見られたのみであり, 投与日ごとの全行動の評価点の平均値は III 群で 0.1~0.8, IIIS 群で 0~0.4 にとどまった。

## 2. 再投与実験

反復投与実験終了後, 1 週間の休薬期間において MAP, SCOP を再投与すると, I 群, IS 群, II 群, II S 群とも短い出現潜時で, 反復投与期間の場合と同程度の常同行動が再現した(表 1・b)。この 4 群で再投与 1 回目と反復投与 1 回目, 14 回目の投与日の全行動の評価点の平均値を比較したものを表 3 に示した。これによると各実験群とも再投与 1 回目の方が高値を示し, 一方, 再投与実験 1 回目と反復投与実験 14 回目を比較すると, ほぼ同じ値であった。つまり, 逆耐性現象の固定が確認された。

8 回の再投与実験の結果を見ると, I 群では常同行動が 6 回で出現したが, IS 群では常同行動が 8 回すべてに出現した(表 1・b)。I 群, IS 群で常同行動の出現様態を比較すると(表 1・b, 表 2・b), IS 群の方が出現日数は 2 日多く, 出現潜時も I 群の 5~45 分(平均 20 分)に対して IS 群が 5~45 分(平均 17 分)と短いものの, 強さは I 群の 4.0~4.4(平均 4.1)に対して IS 群が 4.0~4.2(平均 4.0)とやや劣った。つまり, 両群間の常同行動の程度の差を結論することは難しい。I 群, IS 群間で投与日ごとの全行動の評価点の平均値の比を比較すると(図 2・b), IS 群の評価点は, 1 回目を除いて I 群の基準線を上回りながら, ほぼこれに並行する形で経過した。つまり, IS 群では I 群よりも, 行動反応がほとんどの投与日で増強する傾向を示していた。

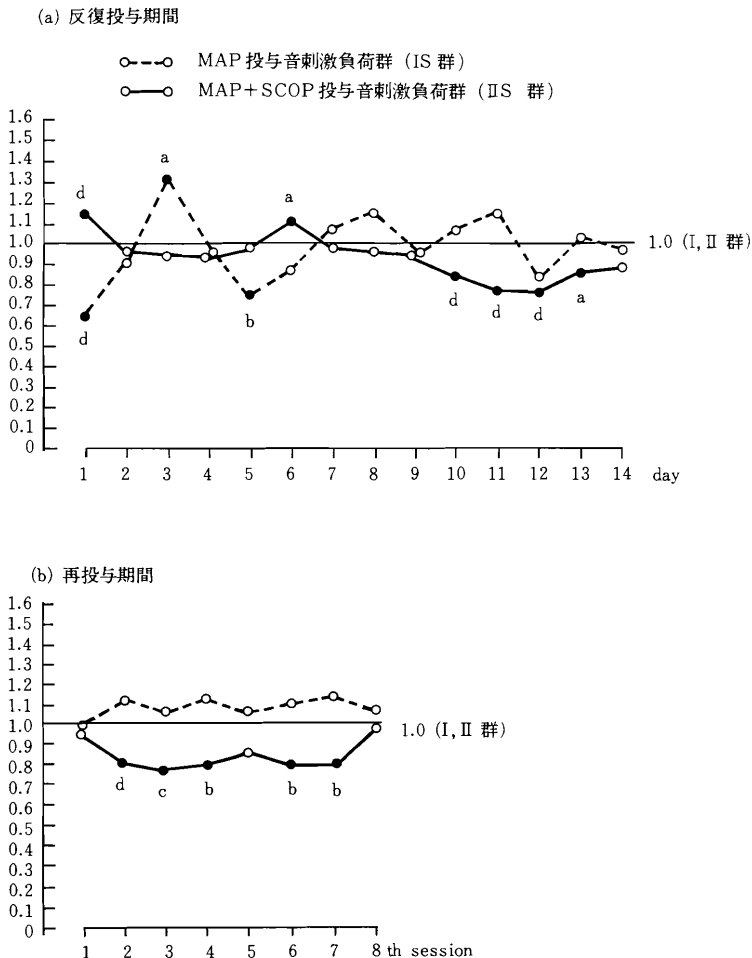


図2 音刺激負荷群と非負荷群における全行動の評価点の平均値の比の比較。

音刺激非負荷群 (I群, II群) の全行動の評価点の平均値を基準 (1.0) とし, これに対する音刺激負荷群 (IS群, IIS群) の全行動の評価点の平均値の比を図に示す。1.0より上は評価点の比が高く, 下は低いことを示す。●は音刺激非負荷群に対する有意差を示す。  
(a,  $P < 0.05$ ; b,  $P < 0.025$ ; c,  $P < 0.01$ ; d,  $P < 0.005$ .)

表3 反復投与実験1回目, 14回目(a)と再投与実験1回目(b)の全行動の評価点の平均の比較

(a) 反復投与実験			(b) 再投与実験	
投与日	1回目	14回目	投与日	1回目
I群	2.0	3.3	I群	3.2
IS群	1.3	3.2	IS群	3.2
II群	2.3	3.9	II群	3.8
IIS群	2.6	3.5	IIS群	3.5

MAP, SCOP投与後の経時的な行動反応の評価点の平均値を比較した表である。

一方, II群, IIS群では, とともに毎回(8回)常同行動が出現し, 反復投与期間中のものに比べて, 出現潜時の短縮, 強さの増大が認められた(表2・b)が, II群の方がその程度は著しかった。すなわち, 常同行動の出現潜時はII群で5~15分(平均8分)であったが, IIS群では10~30分(平均18分)であり, 強さはII群で4.8~6.0(平均5.5)に対して, IIS群で4.4~5.2(平均4.7)であった。(表1・b, 表2・b)。II群, IIS群間で投与日ごとの全行動の

評価点の平均値の比を比較すると(図2・b), IIS群はII群のそれにほぼ並行する形で推移しており, 逆耐性現象がII群とほぼ同程度に保持されていたが, その値は基準線を有意に下回ることが多かった。

III群, IIIS群では反復投与期間と同等か, それを下回る探索行動, sniffing が出現したのみであり, 投与日ごとの全行動の評価点の平均値はIII群で0~0.3, IIIS群で0~0.2であり, 両実験群間に差異は認められなかった。

#### IV. 考 察

覚醒剤(MAP)の乱用によって生ずる精神病状態は, 覚醒剤精神病と言われるが, これは幻覚妄想状態を主症状とし, 精神分裂病(妄想型)の急性期症状に酷似する精神症状を呈するばかりでなく, その精神症状は抗精神病薬によってよく抑制されることが知られている<sup>1,4)</sup>。そこで, 動物にMAPを投与した際に生ずる行動の変化や反応が検討され, MAP反復投与によって生じる常同行動と, いわゆる逆耐性現象が妄想型分裂病の生物学的病態を解明するための有力なモデルとして利用されてきている<sup>4)</sup>。そして, これら常同行動や逆耐性現象は, 中脳辺縁領域のDA受容体の感受性亢進に由来するものと考えられてきた<sup>1,2)</sup>。しかし, 今日, 精神分裂病の生物学的病態としてのDA過剰説は有力ではあるものの, これのみによってそのすべてを説明しうるもの<sup>3)</sup>はないことが指摘されている<sup>1)</sup>。そこで, 油井は, MAPに加えて, コリン作動系の抑制のためにSCOPを同時投与することを試みた<sup>1)</sup>が, その結果, ラットに表われる常同行動や逆耐性現象は, MAP単独投与の場合に比べて, より顕著となり, より安定した出現様態を示したばかりでなく, 抗精神病薬による常同行動の抑制効果をより受けにくくなる<sup>1)</sup>ことが明らかになった。そこで, 妄想型分裂病の動物モデルとされる常同行動と逆耐性現象の出現には, 線状体, 中脳辺縁領域DA系とコリン作動系との相互的機能連関が重要であ

り, このような機能連関の破綻が妄想型分裂病の病態発生の生物学的背景として重要であることを推論した。このように, 油井は妄想型分裂病の研究モデルとして, MAP+SCOP投与ラットがより優れていると示唆した。

これまでの報告は, 妄想型分裂病では刺激受容のヒエラルキー構造の不全<sup>5)</sup>, あるいは, 刺激受容のフィルター機能の障害<sup>6)</sup>にもとづく注意機能の散乱, ないし偏向など情報処理過程の障害が存在することを指摘している。また, MAPの反復投与を受けた動物はその投与回数の増加につれて, 環境刺激に対する反応が過敏で異常になることから, 動物においてもMAP投与が情報処理過程の混乱を惹起して, 幻覚を生ずるのであろうとする推定がなされている<sup>8)</sup>。ところで, 音刺激に対する反応の様態が高次の情報処理過程の障害を示す可能性がある<sup>9)</sup>ことから, 妄想型分裂病においても音刺激に対する反応様態が認知などの情報処理過程の有様を反映することは十分に考えられる。本実験での音刺激は300Hzのものをを用いたが, 人間では聴取可能な周波数の範囲は約20~20,000Hzとされ, ラットでも300Hzの音は聴取可能域とされている<sup>10)</sup>。このため300Hzの音刺激は妄想型分裂病モデルであるラットに負荷し得るものと考えた。

本実験では, 従来の妄想型分裂病モデルであるMAP投与モデルと著者らのMAP+SCOP投与モデルとの間で音刺激に対する反応様態を比較, 検討した。その結果, MAP投与群は, 反復投与実験の場合には音刺激負荷が常同行動の出現に明らかな影響を与えたとは認め難く, 逆耐性現象成立後の再投与実験でも常同行動への影響は明らかではなかった。逆耐性現象の形成については, 反復投与実験, 再投与実験とも音刺激によってほとんど影響を受けなかった。

一方, MAP+SCOP投与群では, 反復投与実験中, 7日目以降, 音刺激が常同行動の出現と逆耐性現象の形成を減弱させるという現

象が認められた。再投与実験では音刺激は、逆耐性現象の保持状態には影響を与えることはなかったが、常同行動の出現を明らかに抑制した。

音刺激に対する行動反応には、一定の音刺激の反復負荷後に同一の音刺激を再負荷すると、行動反応が増強する現象が知られていて sensitization(増感)とされている。また覚醒剤をラットに投与した場合の、音刺激による驚愕反応は DA 系が大きな役割を担っていることが知られている<sup>11)</sup>。IS 群では、反復投与実験、再投与実験を通じて常同行動に対する音刺激の影響は明確ではなかったものの、再投与実験では行動反応が全体にやや増大し、この結果から sensitization の可能性が考えられた。この機序として、MAP の反復投与により、DA 自己受容体(前シナプス受容体)の減少<sup>12)</sup>、ないしは感受性の低下<sup>4)</sup>が起り、DA の放出が増大したためと考えられた。しかし、音刺激による驚愕反応はどの DA 系の伝達の増大により生じるのかについては知られておらず、今後の解明が待たれる。

一方、これに対して、IIS 群では、反復投与実験では常同行動の減弱が次第に起り、それにつれて逆耐性現象の形成も抑制されたが、再投与期間には逆耐性現象の保持状態が影響を受けることなく、常同行動の出現が著明に抑制された。この結果は、MAP+SCOP 投与群では、音刺激の効果が MAP 単独投与群の場合とは全く逆であり、音刺激が常同行動の出現、逆耐性現象の形成を抑制したものと考えられる。つまり、その機序は DA 系のみによって説明することは不可能である。そこで、これを油井の言う DA 系とコリン作動系との相互的機能連関の破綻によるとする仮説によって説明すれば、音刺激は線状体、中脳辺縁領域 DA 系とコリン作動系からなる相互的機能連関に生じた不均衡を、何らかの作用で回復させる方向に働いたと考えることが出来る。そして、この回復作用が MAP 反復投与による sensitization の影響を上回っ

たために、結果的に DA 放出が抑制され常同行動や逆耐性現象が抑制されたものと考えられた。しかし、いずれにせよ、本実験における音刺激の常同行動に対する効果は極めて興味深い成績であり、その機序の問題は、動物モデルにおける情報処理過程の障害の問題とともに、今後さらに検討が加えられる必要があると考えられる。さらに、音刺激が MAP+SCOP 投与モデルで常同行動と逆耐性現象に対して、明らかに抑制的に働いたという結果は、音刺激の治療効果の可能性を示唆するものとして、音刺激の治療的臨床応用への期待を抱かせるものである。

## V. ま と め

妄想型分裂病の生物学的病態における線状体、中脳辺縁領域 DA 系と抑制系との相互的機能連関の破綻の関与を検証するために作成した MAP+SCOP 投与モデルにおいて、音刺激の影響を MAP 単独投与モデルと比較、検討した。MAP 投与モデルでは音刺激負荷により、逆耐性現象は影響されず、常同行動は反復投与期間、再投与期間ともに影響は不明確であったが、再投与期間には行動反応はやや増強された。これは DA 自己受容体の感受性低下による DA 系の過剰活動の増強にもとづく sensitization の成立と解された。他方、MAP+SCOP 投与モデルでは反復投与期間中 7 日目より常同行動の減弱が次第に生じ、それにつれて逆耐性現象の形成も抑制された。再投与期間には逆耐性現象の保持状態への影響なしに、常同行動の出現が著明に抑制された。このことは音刺激が線状体、中脳辺縁領域 DA 系-コリン作動系間の機能連関に何らかの変化を起こす結果であろうと推定した。かかる実験結果から、音刺激が妄想型分裂病の治療に何らかの意義を持ちうる可能性について示唆した。

ご指導、ご校閲をいただいた弘前大学医学部神経精神医学講座福島裕教授に深謝致します。本研究をご指導下さいました佐藤時治郎前教授(現在、大館市立総



合病院院長), また油井邦雄博士(現在, 法務省栃木刑務所医務課)に御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) 融 道男: 精神分裂病の薬理. 中外医学社, 東京, 1983.
- 2) HARACZ, J. L.: The dopamine hypothesis: An overview of studies with schizophrenic patients. *Schizophr. Bull.*, **8**: 438-469, 1982.
- 3) 油井邦雄: メトアンフェタミン, スコポラミン同時投与による常同行動と行動上の過敏反応性(逆耐性現象). *弘前医学*, **39**: 447-466, 1987.
- 4) 大月三郎, 佐藤光源: 分裂病の再燃機序に関する臨床的実験的研究. 島園安雄, 稲永和豊篇: 分裂病とはなにか—生物学的成因と病態. 81-104, 東京大学出版会, 東京, 1984.
- 5) SHAKOW, D.: Segmental set: A theory of the formal psychological deficit in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, **6**: 1-17, 1962.
- 6) MCGHIE, A.: Attention and Perception in Schizophrenia. MAHER, B. A. (ed.): *Progress in Experimental Personality Research*. V, 1-34, Academic Press, New York, 1970.
- 7) NAYLOR, R. J. and COSTALL, B.: The relationship between the inhibition of dopamine uptake and enhancement of amphetamine stereotypy. *Life Sci.*, **10**, part I: 909-915, 1971.
- 8) ELLINWOOD, E. H., SUDILOVSKY, A. and NELSON, L. M.: Evolving behavior in the clinical and experimental amphetamine (model) psychosis. *Am. J. Psychiatry*, **130**: 1088-1093, 1973.
- 9) DAVIS, M.: Neurochemical modulation of sensory-motor reactivity: Acoustic and tactile startle reflexes. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **4**: 241-263, 1980.
- 10) 山内忠平: 実験動物の環境と管理, 3・4 騒音・振動, 89-105, 出版科学総合研究所, 東京, 1985.
- 11) DAVIS, M., SVENSSON, T. H. and AGHAJANIAN, G. K.: Effects of *d*- and *l*-amphetamine on habituation and sensitization of the acoustic startle response in rats. *Psychopharmacologia (Berlin)*, **43**: 1-11, 1975.
- 12) 佐藤光源: 精神分裂病の慢性化機構. 稲永和豊, 融道男篇: 統分裂病とはなにか—慢性化の機構, 238-250, 東京大学出版会, 東京, 1987.