

——最 終 講 義——

2018年2月16日：星陵オーデトリウム講堂

臨床的視点からの病態研究
— 認知機能から精神神経疾患を読み解く —

東北大学教授

松 岡 洋 夫



略 歴

昭和 53 年 3 月 東北大学医学部卒業
昭和 53 年 7 月 東北大学医学部附属病院研修医
昭和 55 年 7 月 東北大学医学部附属病院医員
昭和 59 年 4 月 東北大学医学部附属病院助手
昭和 60 年 8 月 米国アイオワ大学医学部神経学臨床電気生理部門（研究員）
平成 6 年 4 月 東北大学医学部講師
平成 8 年 4 月 東北大学医学部附属病院神経科精神科医局長
平成 9 年 4 月 東北大学医学部助教授
平成 9 年 4 月 東北大学医学部附属病院神経科精神科副科長
平成 13 年 7 月 東北大学大学院医学系研究科教授
平成 30 年 3 月 退職

臨床的視点からの病態研究

— 認知機能から精神神経疾患を読み解く —

Pathophysiology of neuropsychiatric diseases from cognitive perspectives

松 岡 洋 夫

東北大学大学院医学系研究科 精神神経学分野

私は東北大学医学部を1978年に卒業し、すぐに東北大学精神科に入局し以来40年、本学で活動してきました。臨床と研究の個人的興味は、一貫して精神神経疾患の病態・治療に関わる“認知”の役割についてでした。

てんかんと認知機能

東北大学精神科では古くからてんかんの研究が活発だったことから、私は多くのてんかん患者を診療することができました。当時の成書にはほとんど書かれていなかった、てんかん発作の誘因（特に認知活動）と非けいれん性てんかん発作重積中の認知機能に興味を持ちました。

1) 認知誘発発作

てんかん発作が日常生活の様々な活動と関連して起こることはよく知られており、発作の誘因を詳細に分析してそれを患者と共有することで、患者ごとに発作回避のための対処法を工夫することができます。このため、私の診察では発作の誘因を詳しく聞くことから始めるのが習慣となっています。入局直後、私は書字中に発作が起こるという“書字てんかん”の3例を診察し、さらに脳波検査に立ち会う機会を得ました。脳波検査中に字を書いてもらったところ、書字中に手足のミオクロニー発作が出現し、発作が字を書くという行為で起こりうることを知り驚きました。文献を調べると非常に稀な病態のようでしたが、その後、他の患者でも注意して発作誘因を聞いてみると、認知活動（運動、読書、計算、書字、会話、ゲーム、決断、絵画、音楽、緊張、驚きなど）との関連で発作が起こることは、それほど稀ではないことに気がきました。そこで、教室の高橋剛夫先生、長谷川敬司先生、大熊輝雄教授

（第4代教授）の指導の下で、黙読、音読、会話、書字、筆算、暗算、構成行為などの認知活動を負荷する“神経心理学的脳波賦活”を考案しました。てんかん患者の脳波検査のさいに施行したところ、患者480名中7.9%で賦活効果を認め、認知活動が発作誘因となることが非常に稀ではないことを実証しました。

賦活効果を認めた患者の大半が特発全般てんかん、特にその多くが若年ミオクロニーてんかんでした。こうした特徴に注目して、若年ミオクロニーてんかんの病態を臨床・脳波学的に検討し、学位論文としてまとめました。さらに詳細な賦活課題を考案し施行し、この種のてんかん発作の認知誘発要因として“二次元仮説”を考案するに至りました。第一の次元は、①単純な手の運動過程、②高次の認知活動を行為として表現するための行為プログラミング過程、③手の運動行為とは無関係な思考過程、の区別です。もう一つの次元は、①書字、読書、会話などに含まれる言語活動が重要なのか、②絵画や積木のような構成活動が重要なのか、すなわち言語活動と構成（非言語）活動の区別です。こうした二次元分析を基にして、これまで様々な名称で報告されてきた認知誘発てんかんを整理して、従来からよく知られていた“読書などの言語活動が誘因となるてんかん”に加えて、“思考ないし意志決定が誘因となるてんかん”と“行為プログラミングが誘因となるてんかん”に分かれることを提唱しました。

2) 非けいれん性てんかん発作重積中の認知機能

非けいれん性発作重積症はあらゆる年齢層に見られ、てんかんの既往のないものにも出現するため誤診されることが多く、さらに意識障害や昏迷状態のみならず多様な精神症状を示すため、精神科領域では鑑別診断上重要な病態の1つとして認識されています。私

が初めて出会った非けいれん性発作重積症の症例は、軽度精神遅滞をもつ10歳代の女子でした。数日間の不登校、引きこもりを繰り返しており、近医でてんかん性の脳波異常の指摘がありました。しかし、これまで短時間のてんかん発作の既往は一度もなく、このため不登校と脳波異常の関係を精査するために当科に入院となりました。引きこもりの時期に入院してもらい脳波検査を施行したところ、全般性棘・徐波複合が記録中途切れることなく連続し、それは数日間続きました。

いわゆる欠神発作重積症です。欠神発作は教科書的には“意識混濁発作”と定義されていますが、とても意識混濁とは思えません。この時期に、患者は困惑してはいたものの、笑顔を見せながら検査に集中し協力的で、見当識も保たれていました。偶然にも前述の神経心理学的脳波賦活で使用した認知課題を行ってみました。言語理解や会話は通常と変わりなく、多くの動作は敏捷に行えたのですが、書字や写字を行わせると漢字のつくりや偏などの空間的構成に誤りが多くみられ、時計など複雑な形や自宅の見取図は考え込んでしまい描けません。通常はできる程度の計算もほとんどできず、左右の見当識や手指の認知が不正確でした。道具の名前や使い方は正確に言えましたが、複数の道具を実際に使うことができませんでした。これが患者の不登校、引きこもりの実体で、これらの症状は頭頂葉症候群とまとめられると考察しました。興味深いことに、全般性棘・徐波複合も頭頂部に優勢に出現していました。その後、欠神発作重積中に、顕著な保続と反響言語を認め、全般性棘・徐波複合が前頭部に優勢に出現する前頭葉症候群と思われる症例も経験しました。

こうした欠神発作重積症の症例を仔細に分析すると、全般性棘・徐波複合の振幅が高いほど脳機能が全般性に障害され、一方、振幅が低い場合は、主に皮質機能の選択的な障害が惹起されると推定しました。言い換えると、欠神発作重積症における症状発現機序は、全般性棘・徐波複合の空間的出現様式に規定される皮質機能の選択的障害と、その皮質や皮質下への波及の程度で規定される脳機能の全般的障害との種々の組合せで理解することができるのではないかと考えました。さらに、こうした考えは、通常の欠神発作の症状発現機序にも適用できると類推しました。特に、小児と比べて成人の欠神発作では、全般性棘・徐波複合の振幅が低い場合、異変に気付かれないことがあります。この間、何らかの認知機能に変化が起こっていることが予想されます。奇しくも、高名なてんかん学者

のGloor先生も、別の観点で欠神発作や複雑部分発作を“意識混濁発作”と呼ぶことへの疑義を述べていました。

統合失調症と認知障害

私が精神科医を志した第一の理由は、原因不明で難治性とされていた統合失調症の病態と治療に関して、学生の頃から興味をもっていたためです。また、患者との出会いの中で、思考や知覚に関する主観的な認知障害(例、“自明性の喪失”)が、幻覚や妄想の体験以上に重要な症状ではないかと考えるようになりました。その認知障害の病態の理解なくして治療はありえないという思いで、病態解明の方法論を模索し、当時、脳波をコンピュータで平均加算することで得られるP300、随伴陰性変動(CNV)、準備電位(BP)という電位が、それぞれ“認知”、“期待”、“意図”の指標となるということで研究が盛んになり始め、人間の心理過程や情報処理過程を電気信号(事象関連電位)として直接探ることができることに魅力を感じました。さらにこの時期に、選択的注意と関連する処理陰性電位(Nd)、パターン認知と関連するNA、無意識の前注意的自動処理と関連するミスマッチ陰性電位(MMN)、意識的な統御処理と関連するN2b、意味処理と関連するN400など、認知課題の工夫で特定の心理過程を反映する事象関連電位が次々と報告されていました。

私は、1985年に米国のアイオワ大学神経学臨床電気生理部門(Kimura J教授、Yamada T教授)のもとに留学する機会を得ることができ、手指の電気刺激を用いた刺激弁別課題で体性感覚P300をテーマにして、P300の記録に成功しました。統合失調症は陽性症状や陰性症状で特徴付けられますが、本疾患で深刻となる機能障害に直接的に関与する、記憶、注意、作業記憶、問題解決、処理速度、社会認知などの認知障害がこの疾患の中核的病態であることが注目され始めており、帰国後、佐藤光源教授(第5代教授)の指導の下で事象関連電位による認知機能評価の研究に着手しました。

随意的に刺激を処理した際に発生する統御処理を反映するNA電位(前半部はパターン認知と関連し、後半部はその後の高次処理と関連)の抽出に成功し、統合失調症において図形や文字の弁別課題でNAを検討したところ、その頂点潜時が遅延を発見しました。それは、パターン認知全般にわたる障害が推定され、知覚組織化や作業記憶に影響を与えるものと考えられます。前方視的追跡研究によりNA潜時が再発の強力な

予測因子であることが明らかになりました。

期待に反する意味的逸脱語が提示されると N400 が出現しますが、同一の単語の繰り返しで N400 振幅にプライミング効果が生じることで、意味処理と反復プライミングの両方を検出する課題を独自に考案して、N400 への意味処理効果を検出することに成功しました。統合失調症では健常者とほぼ同等の振幅でしたが、NA 遅延と同様に意味処理の遅延を認めました。一方、N400 への反復プライミング効果を見たところ、統合失調症ではその効果はほとんど認められず、先行刺激の情報や文脈の利用による N400 の抑制機構に障害のあることがわかり、それが思考障害と関連することを明らかにしました。

NA と N400 電位に反映される認知障害は、精神症状への発展にも関連すると推定されており、例えば、

調整的役割をもつ自動的な情報処理の破綻が、認知的断片化（文脈障害）をもたらし、それが幻覚や思考障害を引き起こし、さらに、自動処理の破綻は統御処理への過剰な負荷をかけて、意味性の体験（妄想体験）が発現するという仮説を提唱しました。また、統合失調症で見られた N400 電位での反復プライミング効果の消失は、過去の記憶を無意識的に利用して効率的処理を行うことの失敗を意味し、まさに精神病理学で言われてきた自明性の喪失の指標となることが推定されました。

以上、私の研究経験を紹介しましたが、若い医師の方々には医療の前提として疾患の病態を理解することの重要性と、臨床医としてリサーチマインドを生涯持ち続けることの重要性を理解いただければ幸いです。