

事象関連電位を用いた精神分裂病の意味記憶および作業記憶の分析[✓]

(課題番号 10670885)[✓]

平成10年度～平成11年度科学研究費補助金 (基盤研究(C)(2))[✓]

研究成果報告書

平成12年3月[✓]

研究代表者 松 岡 洋 夫[✓]
(東北大学大学院医学系研究科助教授)[✓]

はしがき

研究組織

研究代表者：松岡洋夫（東北大学大学院医学系研究科助教授）✓

研究分担者：佐藤光源（東北大学大学院医学系研究科教授）✓

研究分担者：山崎尚人（東北大学医学部附属病院助手）✓

（研究協力者：松本和紀，酒井広隆，三輪真也，中村真樹，佐々木政一）

研究経費

平成10年度 2,500千円

平成11年度 500千円

計 3,000千円

研究発表

(1)学会誌等

栗田主一，松岡洋夫：分裂病の前駆症候と警告症候．精神科治療学 13:431-438, 1998

松岡洋夫，佐藤光源：精神疾患における認知機能障害．臨床精神薬理 1:1099-1110, 1998

松岡洋夫，松本和紀，山崎尚人：分裂病の意味処理障害—最近のN400研究．脳と精神の医学 9:287-294, 1998

刑部和仁，宮腰哲生，山崎尚人，ほか：精神分裂病に特異的な主観的精神症状について—Bonn大学基底症状評価尺度（BSABS）による検討．精神医学 40:729-735, 1998

山崎尚人，三輪真也，松本和紀，ほか：客観的評価尺度による分裂病性思考障害の検討—Thought Disorder Index (TDI)とBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS)を用いて．精神医学 10:1087-1094, 1999

松岡洋夫：精神分裂病の脆弱性概念．脳と精神の医学 10(2):111-120, 1999

Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al.: Delayed visual NA potential in remitted schizophrenia: A new vulnerability marker for psychotic relapse under low-dose medication. Biol Psychiatry 45:107-115, 1999

Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al.: Lack of repetition priming effect on visual event-related potentials in schizophrenia. Biol Psychiatry 46:137-140, 1999

西尾雅明, 松岡洋夫: 精神分裂病の外來維持療法. 精神科治療学 (印刷中)

松岡洋夫: 分裂病治療のヒントを与える病態生理仮説. こころの科学 (印刷中)

Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al.: Visual event-related potentials in first-episode and chronic schizophrenia (in preparation)

Nakamura M, Matsuoka H, Ohno M, et al.: Intra-individual stability of visual event-related potentials in schizophrenia: 3-years follow-up study (in preparation)

Saito H, Matsuoka H, Inosaka T, et al.: Visual event-related potential during memory search paradigm in chronic schizophrenia (in preparation)

(2)口頭発表

松本和紀, 三輪真也, 酒井広隆ほか: ひらがなおよび漢字の反復効果と視覚性事象関連電位. 第28回日本脳波・筋電図学会, 神戸, 1998年11月

中村真樹, 酒井広隆, 三輪真也ほか: 精神分裂病におけるNA電位の遅延と発症脆弱性—疾病経過に伴う変動性についての検討. 第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 1999年4月

酒井広隆, 中村真樹, 三輪真也ほか: 精神分裂病における意味処理障害—単語提示による視覚性事象関連電位での検討. 第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 1999年4月

三輪真也, 中村真樹, 酒井広隆ほか: 精神分裂病における意味処理と思考障害—視覚性事象関連電位と思考障害評価尺度 (Holzmanら) による検討. 第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 1999年4月

松岡洋夫: 精神分裂病の脆弱性概念 (シンポジウム). 第21回日本生物学的精神医学会, 仙台, 1999年4月

三浦伸義, 刑部和仁, 山崎尚人ほか: 精神分裂病における記憶機能について—Wechsler memory scale revised (WMS-R)を用いた検討. 第10回東北神経心理懇話会, 仙台, 1999年2月

酒井広隆, 中村真樹, 三輪真也ほか: 精神分裂病の視覚性NA電位—かな文字と外国文字の比較. 第29回日本脳波・筋電図学会, 東京, 1999年11月

Matsumoto K, Nakamura M, Sakai H, et al.: Repetition effects of Japanese morphograms “kanji” and syllabograms “kana” on event-related potentials. 7th International Conference on Cognitive Neuroscience, Budapest, June-July, 1999

Sakai H, Matsuoka H, Matsumoto K, et al.: Lack of repetition priming effect on visual event-related potentials in schizophrenia. 7th International Conference on Cognitive Neuroscience, Budapest, June-July, 1999

(3)出版物

松岡洋夫, 松本和紀, 山崎尚人: 精神疾患の事象関連電位—精神分裂病を中心に. 精神医学レビュー (丹羽真一編), pp125-129, ライフ・サイエンス, 東京, 1998年8月

佐藤光源, 松岡洋夫: 心理社会ストレスと脆弱性仮説. 臨床精神医学講座 第2巻 精神分裂病 I (中根 晃, 小山 司, 丹羽真一, 中安信夫編), pp117-129, 中山書店, 東京, 1999年2月

Sato H, Matsuoka H, Matsumoto K, et al.: Biological psychiatry: neurophysiological approach. In: Images in Psychiatry: Japan (eds. By Nakane Y, Radford M), pp149-160, NHA Communication (World Psychiatric Association) Synapse, Paris, 1999

戸田重誠, 吉田寿美子, 沼知陽太郎, ほか: 分裂病のストレス脆弱性と逆耐性現象. 精神医学レビュー (高橋 徹編), pp13-20, ライフ・サイエンス, 東京, 2000年1月

松本和紀, 山崎尚人, 松岡洋夫: 精神疾患の事象関連電位. 臨床脳波と脳波解析: 脳波解析の基礎とその応用 (鶴 紀子編), 新興医学出版社, 東京 (印刷中)

I. はじめに

精神疾患の中でも精神分裂病（以下、分裂病）は、“再発”と“慢性化”という未解決の重大な臨床的問題をかかえている。このことは、入院期間や病床数に反映される医療構造や、精神科リハビリテーションや精神科救急といった精神医療それ自体にも多大の影響を与えている。このため、再発を減らすための患者家族に対する心理社会的介入や、慢性化を防ぐための社会資源の充実に向けての行政的対応が徐々に進展してきているが、再発や慢性化に関わる神経機構を解明し病態を十分に理解した上での新たな治療戦略の展開なくしては本質的な解決は望めない（佐藤，松岡 1999）。

近年の脳研究や神経科学の目覚ましい発展に伴い、分裂病の病態研究もこの数十年の間で進展してきた。特に、精神生理学，神経心理学，画像研究などを通して分裂病の基本的な障害（脆弱性）として認知機能障害が注目されており，分裂病では認知機能の中でも知覚・注意，思考（言語），記憶，実行機能（作業記憶）において軽微ではあるが広範な障害の存在することが明らかになってきた（松岡1992, 1999；松岡，佐藤1998；佐藤，松岡1991, 1994, 1997）。したがって，分裂病の病態を研究するさいに広範な脳機能を同時に評価できる方法論の確立が重要であり，我々の研究グループではこうした視点で分裂病の病態研究を行ってきた。

1960年代に随伴陰性変動(Contingent Negative Variation)，後期陽性成分(late positive component; すなわちP300)，準備電位(Bereitschaftspotential)といった認知機能を反映する事象関連電位が相次いで報告され，その後も特定の認知活動と関連する電位が次々に発見された。そして，事象関連電位の記録に必要な脳波計は医療機器としては安価であり汎用されていたことや，近年のパーソナルコンピュータの普及とも相まって，これらを用いてこの30年の間にヒトの認知機能およびその病態についての研究が飛躍的に進歩した（松岡1993a, 1993b）。事象関連電位は通常頭皮上から記録されるが，電気活動の伝導特性から電位の発生部位を詳しく検討することは難しい。しかし，最近，脚光を浴びているPET，SPECT，fMRIなどの機能検査方法と比べて，時間的解像度が優れており，ミリセカンド単位で脳の電気活動を刻々と詳細に検討できる利点をもっている。高次の認知活動でも大半は1秒以内に完了するため，認知活動を検討するには数十～数百ミリセカンド単位での分析が要求されるが，事象関連電位はこれを容易に可能にする。最近では，知覚，思考（言語），記憶，実行機能などの各処理過程を直接反映するような電位を指標に用いた分裂病の病態研究が盛んに行われるようになった(Kutas and Van Petten 1994;松岡1997a, 1997b; Michie 1995; Osterhout and Holcomb 1995; Rugg 1995)。

我々の研究グループは，事象関連電位を指標にして，感覚から知覚過程（パターン認知）そして記憶過程に至る一連の認知機能を評価する心理課題と分析方法を考案してきた。これを用いて分裂病の寛解期に見られる脆弱性としての認知障害を検討し，パターン認知を反映するNA電位（Matsuoka et al. 1996a）と意味および記憶処理を反映するN400電位（Matsuoka et al. 1999b）に異常のあることを見出してきた。NA電位については，臨床的意義が詳細に検討されており以下のことが

わかってきている：①この異常は図形や文字など刺激の種類や内容とは関係なく知覚組織化機構全般に及ぶものと考えられる(Matsuoka et al. 1996b). ②分裂病と同じ内因性精神病の一つである気分障害（うつ病性障害）（斎藤ら1994, 1997），痴呆性疾患である早期のアルツハイマー病（Saito et al. in submission），特発性全般てんかん（Ueno et al. 1993）ではNA異常を認めず，精神病のハイリスク群である側頭葉てんかん（Ueno et al. 1993）では分裂病と類似のNA異常を認めており，分裂病の病態の中でも精神病状態を中心とした再発との関連が推定される．③事象関連電位を記録した分裂病患者を2年間前方視的に追跡した結果，NA電位の頂点潜時によって高い信頼性をもって幻覚や妄想を中心とする精神病性再発の予測が可能であり，NA電位が精神病性再発の脆弱性指標の有力候補である(松岡1997b; Matsuoka et al. 1999a).

分裂病を対象にしたN400研究は1990年代に始められたばかりでまだ十数編の報告しかない．その中で，N400頂点潜時の遅延がほぼ共通して見いだされている．一方，その振幅については一定していないが，最近では意味的一致（ないし意味的関連）条件での振幅増大が注目されている（Bobes et al. 1996; Nestor et al. 1997; Niznikiewicz et al. 1997; Strandburg et al. 1997）．こうした所見は，N400の発生機構が過剰に作動しているか，N400に対する抑制性の調整機構が障害されているかの2つの解釈が可能である（松岡ら1998）．我々のグループでは単語の視覚提示を用いた単語課題と反復課題を用いて検討し，分裂病では単語の意味処理自体は多少遷延するものの健常者とほぼ同等に行えN400発生機構はほぼ正常に機能しているが，反復プライミング効果が顕著に欠如していることから，N400調整機構に異常の存在することを報告した（Matsuoka et al. 1999b）．

本研究を含めた一連の研究の目的は，知覚組織化（パターン認知）の障害がどのように思考（言語）や記憶の過程と関連し，ひいては幻覚，妄想，形式的思考障害がどうして発現するのかを検討することである．本研究では前述の先行研究の成果を踏まえて次の2点について検討した：①NA電位とN400電位の関連性の有無，すなわち意味処理や記憶処理がパターン認知の異常と関連するのかどうか，②意味処理や記憶処理を反映するN400電位の異常が思考障害と関連するのかどうか．

II. 対象

①の研究の対象は，東北大学医学部附属病院精神科に通院中または入院中のDSM-IV (APA 1994)で精神分裂病と診断された患者10名である．患者の検査時年齢は 27 ± 4 歳（平均±標準偏差），男女比は7対3，教育期間は 14 ± 3 年，罹病期間は 3.1 ± 2.9 年，検査時抗精神病薬投与量は 595 ± 550 mg/日（chlorpromazine換算）で，亜型分類では妄想型6名，緊張型4名であった．全例ともほぼ寛解状態にあり簡易精神症状評価尺度Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)（各項目得点は1～7点）では，検査時点で 26 ± 7 点と低得点であった．

②の研究の対象は，東北大学医学部附属病院精神科に通院中または入院中のDSM-IVで精神分裂病と診断された患者15名である．患者の検査時年齢は 27 ± 4 歳（平均±標準偏差），男女比は10対5，

教育期間は13±2年，亜型分類では妄想型6名，鑑別不能型5名，緊張型4名であった。

全例とも日本人であり，方法で述べる認知課題を十分に遂行できた．本研究は東北大学医学部倫理委員会より承認の得られた「精神神経疾患の認知機能障害と脳構造異常に関する研究」の一環として行われたものであり，十分な説明を行い被験者全員から書面にて同意を得て行われた．

III. 方法

1. 事象関連電位

認知課題で用いられた刺激は，同一視角をもつ平仮名2文字または外国文字（ギリシャまたはロシア文字）2文字であった．外国文字は被験者によって発音のできないものが選ばれた．刺激はコンピュータ画面上に100msec提示され，刺激間間隔は2-3秒の疑似ランダムとした．非標的刺激の構造が異なる以下の二種類の意味範疇課題を考案した．

被験者は，いずれの課題においても各試行直前に標的（出現頻度；P=10%）として指定されたある意味範疇（色，動物，数字のいずれか一つ）に属する単語を検出してボタンを押すように教示された．非標的刺激の刺激列構造には二種類あり，一つは“単語課題”と呼ばれ，意味単語（P=30%），発音可能な無意味単語（疑似単語）（P=30%），発音不能な外国文字（P=30%）の無作為の配列からなるものであった（図1の上段）．もう一方は“反復課題”と呼ばれ，非標的刺激の半数（P=45%）が意味単語で，それらは一度だけ繰り返されたが，その半数（P=22.5%）が初回提示単語の直後に（直後反復），残りの半数（P=22.5%）は4～6単語において（遅延反復）反復された（図1の下段）．

単語課題の例（標的が“色”の場合）



反復課題の例（標的が“動物”の場合）

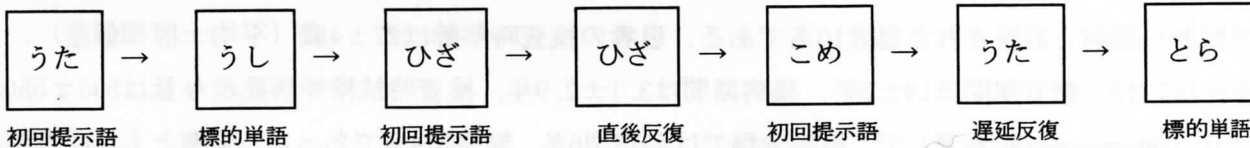


図1 二種類の意味範疇課題の刺激構造

なお，コントロール課題として，非読外国文字だけを提示しそれに対して非弁別的に反応する“単純反応課題”が用いられた．1回の課題は121単語刺激からなり，各試行の最初の単語は，定位反

応が混入するため分析から除外された。単純反応課題は常に最初に施行され、その後に単語課題と反復課題がそれぞれ2回ずつ行われたが、いずれも繰り返しがないように異なる刺激列が用いられた。課題遂行の順序は被験者間でバランスをとった。

課題遂行中の脳波は、銀／塩化銀電極を用いて鼻尖を基準に国際10/20法にしたがって頭皮上19部位から導出されたが、ここでは一部の所見について報告する。なお、左前頭極部の電極は垂直性眼球運動のモニターにも用いられた。記録の帯域幅は0.15-30Hzとし、反応は2msecをサンプリングポイントとして刺激前102msec（この平均振幅値をゼロレベルとする）と刺激後922msecについて平均加算された。最大および最小振幅の差異が130 μ V以上のチャンネルがある場合ないし誤反応を示した試行は自動的に分析から除外された。

非標的に対する事象関連電位は、刺激特徴にしたがって単語課題（意味単語、疑似単語、外国文字）および反復課題（初回提示単語、直後反復単語、遅延反復単語）でそれぞれ三種類ずつ被験者毎に分類された。なお、遅延反復については異常が認められないため（Matsuoka 1999b），今回の報告では省略する。Ritterら（1982）の方法に基づき、各非標的刺激の事象関連電位から単純反応課題での電位を差し引きしたNA電位も求められ、研究①での波形構造の分析に用いた。以上によって得られた事象関連電位を用いて、研究①では次の値を計測した：（1）NA頂点：単語課題の非読外国文字に対する反応と単純反応課題での反応の間の引算波形において、刺激後150～400msecにおける最大陰性頂点（計測部位：Pz），（2）N400頂点：単語課題の単語に対する反応と非読外国文字に対する反応の間の引算波形において、刺激後350～700msecにおける最大陰性頂点（Cz），（3）N400直後反復効果：反復課題の直後反復単語に対する反応と初回提示単語に対する反応の間の引算波形において、刺激後300～598msecの平均振幅差（Cz）。研究②では次の値を計測した：（1）N400頂点：反復課題の初回提示単語に対する反応において、刺激後350～600msecにおける最大陰性頂点（T5），（2）N400直後反復効果（引算波形）：反復課題の初回提示単語と直後反復単語に対する反応の間の引算波形において、350～600msecにおける最大陰性頂点（Cz），（3）N400直後反復効果（平均振幅）：刺激後300～500msec，500～700msec，300～700msecでの、反復課題の初回提示単語と直後反復単語に対する反応の間の平均の振幅差異（Cz）。

2. 思考障害の評価（研究②）

JohnstonとHolzmanによって開発されたThought Disorder Index (TDI) (Johnston and Holzman 1979) を用いて、Solovayらの評価マニュアルに沿って評価が行われた。被験者の同意を得た上で、臨床心理士によるロールシャッハ検査時の言語的やり取りを磁気テープに録音し、患者の臨床情報をブラインドにして被験者の主治医以外の2名の評価者がこの録音テープを用いて、会話中の逸脱言語表現を得点した（詳細は山崎ら（1998）を参照）。逸脱言語表現は、4段階のレベル（0.25, 0.5, 0.75, 1.0点）に得点される23の項目（表1）で構成されている。本研究では、各項目の粗点をロールシャッハの反応数で割り100を乗じた点を合計した“TDI総得点”を分析に用いた。

表 1 Thought Disorder Index (TDI)項目一覧

0.25レベル	1. 不適切な距離, 2. 軽薄反応, 3. 漠然, 4. 独特な言語表現と反応 5. 単語発見困難, 6. 音連合, 7. 保続, 8. 不調和結合
0.5レベル	9. 関連付け表現, 10. 特異的象徴化, 11. 奇妙な反応, 12. 混乱 13. 漠然, 14. 作話的結合, 15. 戯れた作話, 16. 断片化
0.75レベル	17. 流動性, 18. 不合理反応, 19. 作話, 20. 自閉的論理
1.0レベル	21. 混交, 22. 滅裂, 23. 言語新作

3. 統計解析

NA頂点（潜時と振幅），N400頂点（潜時と振幅），N400反復効果（平均振幅差）の事象関連電位の各因子間，各因子とTDI総得点の間，および各因子と臨床変数（罹病期間，投薬量，BPRS得点）の間でSpearmanの順位相関係数を用いて検定し，5%以下の危険率をもって有意差とした。

IV. 結果

1. NA電位とN400電位の関連（研究①）

図2は，分裂病患者1例から得られた各引算波形である。図2の左は，外国文字に対する反応から単純反応課題での反応を差し引いたNA電位を示している。刺激後約300msecに最大の陰性頂点をもつ後方正中部優位の電位（早期NA成分）が認められ，これが計測に用いられた。早期NA電位には3つの下位成分が区別されるが，本例では240msec付近に側頭優位の第1成分と，前述の正中部優位の第2成分（最大陰性頂点）が明瞭に認められる。なお，450～550msecにはNA電位に後続する後期陽性電位が認められる。図2の中央は意味単語に対する反応から単純反応課題での反応を差し引いたNA電位を示している。刺激後約300msecに最大の陰性頂点をもつ後方正中部優位の電位（早期NA成分）が図2の左と同様に認められるが，外国文字の場合とは異なり後期陽性電位が不明瞭で，約500msec付近を中心に陰性方向の振れとして広範囲に出現するN400電位が認められる。この引算波形ではN400頂点が十分に観察されない例もあるため，単語課題の単語に対する反応（図2の中央）と非読外国文字に対する反応（図2の左）の間の引算波形を求めて，N400電位を単離して計測した（図2の右）。この例では，刺激後約400msecで立ち上がり約540msecで最大陰性頂点をもち広範囲に広がる明瞭なN400電位が観察され，これが計測に用いられた。N400直後反復効果については結果2を参照されたい。

以上の計測で得られた分裂病患者10名での各電位の頂点の値（平均±標準偏差）は以下の通りである：NA電位の平均頂点潜時； 273 ± 40 msec，NA電位の平均頂点振幅； $-7.8 \pm 4.9 \mu V$ ，N400電位の平

均頂点潜時； $542 \pm 75 \text{ msec}$ ，N400電位の平均頂点振幅； $-9.5 \pm 4.8 \mu \text{ V}$ ，平均の直後反復効果； $-0.33 \pm 3.3 \mu \text{ V}$ 。

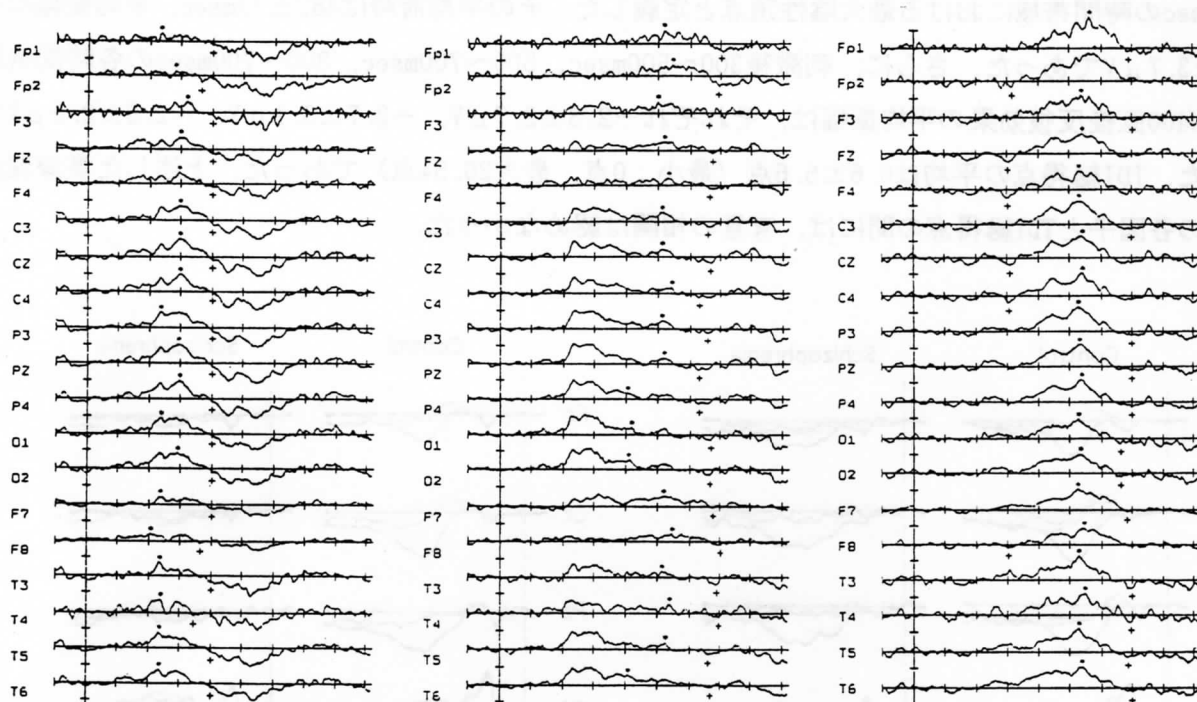


図2 分裂病者（1例）における単語課題での視覚性NA電位

左は非読外国文字に対するNA電位，中央は意味単語に対するNA電位，右は意味単語に対するNA電位から外国文字に対するNA電位を引算しN400電位を単離（詳細は本文参照）。記録部位は国際10-20法に基づき，鼻尖を基準に記録。スケール1目盛りは縦が $10 \mu \text{ V}$ （上向きが陰性），横が 100 msec で，縦線が刺激提示時点（ 0 msec ）である。

NA電位の振幅と潜時については，各N400電位因子，臨床変数との間には有意の相関を認めなかった。同様に，N400電位の振幅と潜時については，各NA電位因子，臨床変数との間には有意の相関を認めなかった。N400直後反復効果については，NA振幅との間に負の相関傾向（ $\rho = -0.552$ ， $p = 0.098$ ），N400潜時との間に負の相関傾向（ $\rho = -0.576$ ， $p = 0.082$ ）を認めたが，有意な相関は認めなかった。

2. N400電位とTDIの関連（研究②）

図3は先行研究（Matsuoka et al. 1999b）で得られた事象関連電位であるが，今回の結果をわかり易くするために提示する。図3の左が単語課題に対する健常者と分裂病者における事象関連電位の総平均加算波形で，右が反復課題に対する健常者と分裂病者における事象関連電位の総平均加

算波形である。本研究で計測したN400頂点は、右の細い実線で示された初回提示単語に対する反応のうち、刺激後200msec前後に見られるN1とN2電位の後に見られる350～600msecの時間帯域における最大陰性頂点と定義した。その平均潜時は 450 ± 92 msec、平均振幅は $-5.7 \pm 3.5 \mu V$ であった。N400直後反復効果は、図3の右の初回提示単語と直後反復単語に対する反応の間の引算波形で350～600msecの時間帯域における最大陰性頂点と定義した。その平均潜時は 482 ± 79 msec、平均振幅は $-7.5 \pm 3.7 \mu V$ であった。さらに、刺激後300～500msec、500～700msec、300～700msecの各時間帯域でのN400直後反復効果の平均振幅は、それぞれ $-2.3 \pm 2.7 \mu V$ 、 $-2.7 \pm 3.1 \mu V$ 、 $-2.5 \pm 2.5 \mu V$ であった。TDI総得点の平均は 6.6 ± 6.6 点（最小；0点，最大20.54点）であった。上述した事象関連電位の各因子とTDI総得点の間には、有意の相関は認めなかった。

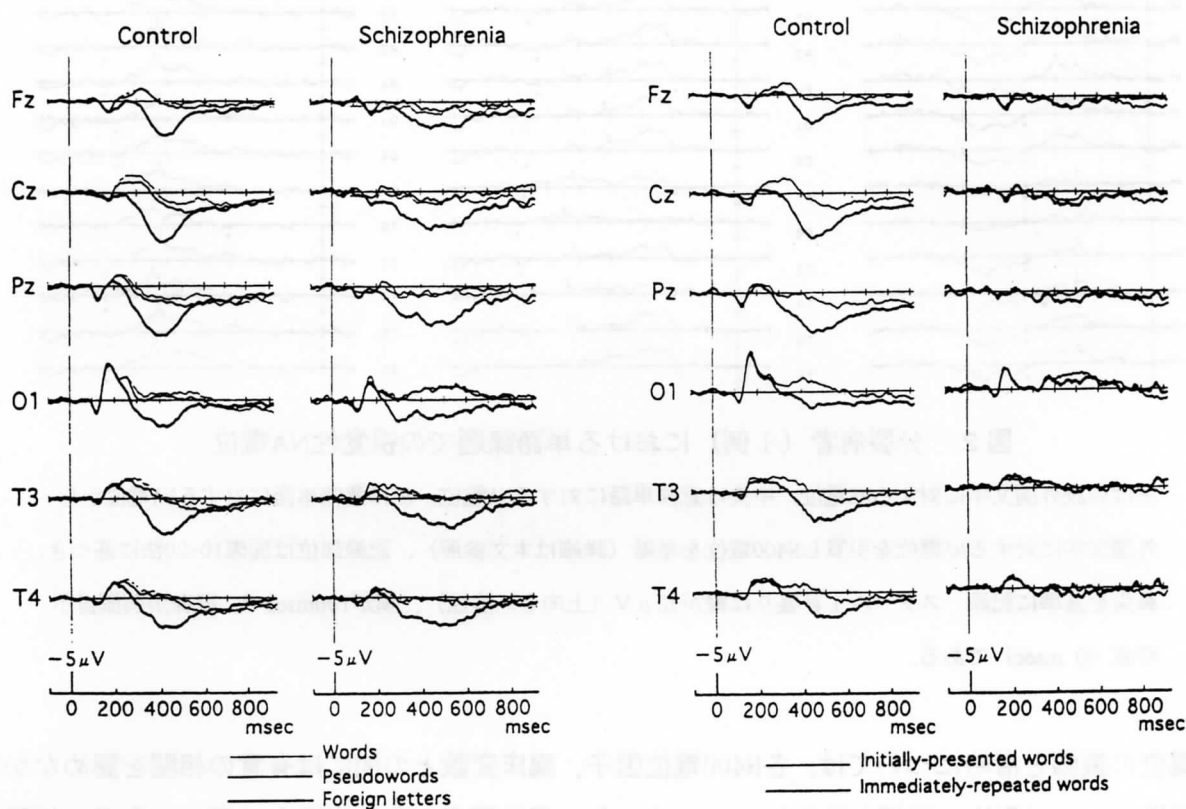


図3 健常者と分裂病者の意味範疇課題での視覚性事象関連電位 (Matsuoka et al. 1999b)

左の2列は単語課題での非標的刺激に対する反応（左が健常群，右が分裂病群）。非読外国文字に対する反応（最も太い実線）では、刺激後約200msecの陰性電位に陽性電位が後続しているが、平仮名意味単語（最も細い実線）と平仮名擬似単語（次に太い実線）に対する反応では、早期の陰性電位の後に緩徐な陰性方向への振れ（N400）を両被験者群でほぼ同様に認める。右の2列は反復課題での非標的刺激に対する反応（左が健常群，右が分裂病群）。初回提示単語に対する反応（細い実線）は、左の単語課題での意味単語と擬似単語に対する波形と類似している。直後反復単語（太い実線）では健常群ではN400が減弱するが、分裂病群では減弱していない。

そこでタイプⅡエラーの可能性、つまり分裂病群が均一の群でないために統計学的有意差が隠されてしまう可能性を考慮して、先行研究において分裂病で最も顕著な異常が認められたN400直後反復効果（図3の右を参照）とTDI総得点の関係を散布図を用いて検討した。図4をみるとわかるように、TDIの低得点群7例（最小0点，最大2.08点；平均 0.7 ± 0.9 点）ではN400直後反復効果がばらつくものの（最小 $-14.6 \mu V$ ，最大 $-4.6 \mu V$ ；平均 $-8.6 \pm 3.8 \mu V$ ），TDI総得点が5点以上の群8例（最小5.36点，最大20.54点；平均 11.8 ± 4.6 点）ではN400直後反復効果（最小 $-11.2 \mu V$ ，最大 $-1.0 \mu V$ ；平均 $-6.5 \pm 3.5 \mu V$ ）と強い有意の相関を認めた（ $\rho = 0.88$ ， $p = 0.004$ ）。

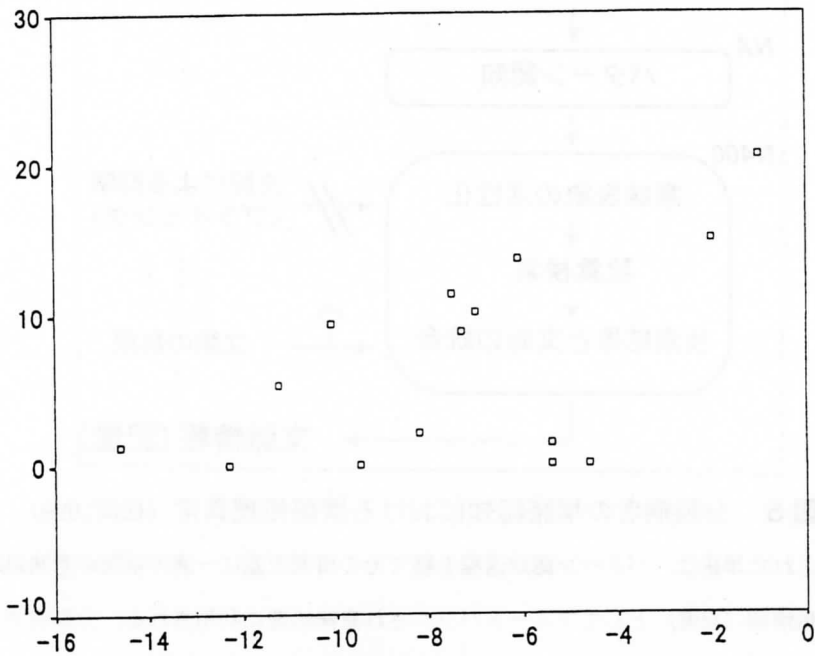


図4 分裂病者のN400直後反復効果と思考障害評価尺度の関係

横軸はN400直後反復効果で、数字がゼロに近いほど反復効果が小さいことを意味する。縦軸はTDI総得点で、点数が高いほど思考障害が強いことを意味する。全体としては両者間で有意の相関を認めない。しかし、TDI総得点が5点以上の群だけで見ると、両者間で強い有意の相関を認める（思考障害が強いほど、N400直後反復効果が乏しい）。

V. 考察

1. NA電位とN400電位の関連（研究①）

分裂病の脆弱性指標を寛解状態の患者を対象にして探求してきたが、そのうち早期の視覚情報処理過程の一つであるパターン認知を反映するNA電位に遅延を認め、これが幻覚や妄想を中心とした精神病性再発の脆弱性指標となることを明らかにしてきた（Matsuoka et al. 1996a, 1996b, 1999a）。さらに、意味処理や記憶処理などの高次認知活動の指標となるN400電位についても反復プライミン

グ効果の顕著な減弱を見出した (Matsuoka et al. 1999b) . しかし、分裂病でのN400電位自体に関しては多少の処理の延長ないし遅延はあるものの、健常者とほぼ同等の電位が得られ、N400電位の発生機構はほぼ正常に保たれているものと考えられた。N400電位は、意味処理のさいの語彙アクセスあるいは語彙アクセス後の意味精緻化や統合といった過程で生じる電位とされているため (松本ら印刷中 ; 松岡ら1998) , 今回用いた単語課題における意味処理は分裂病ではおおよそ正常に機能していると結論された。

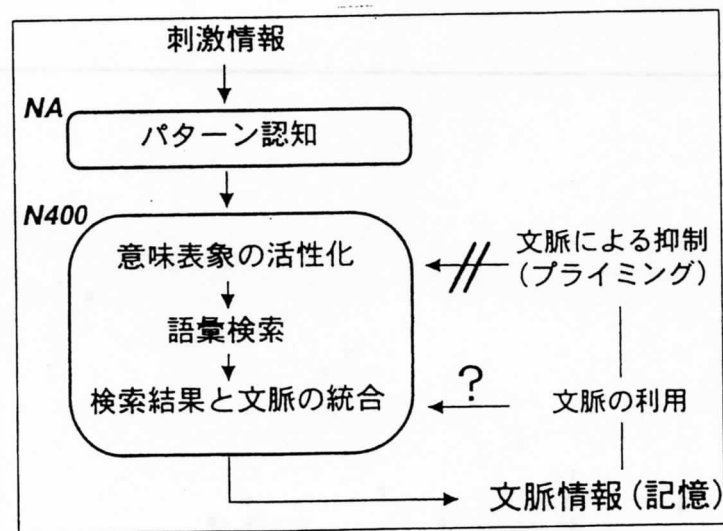


図 5 分裂病者の単語認知における情報処理異常 (松岡1999)

視覚的に提示された単語は、パターン認知過程を経てその情報を基に一連の単語の意味処理が展開する。その結果は文脈情報 (記憶) としてフィードバックされ意味処理に利用される。分裂病では、パターン認知を反映するNA電位の遅延に加えて、N400電位の直後反復効果の減弱を認めるが、これはN400電位の発生機構 (意味処理) ではなく調整機構 (記憶処理) の異常によると考えられる。

図 5 は、視覚的に提示された単語の認知における視覚情報処理の流れの概念図を示している。視覚情報はまず早期の処理によってパターン認知され、その情報を基にして意味処理が起こり単語の意味を理解する。さらに、その結果は文脈情報 (記憶) としてフィードバックされ次の意味処理に利用される。分裂病のN400電位に見られた異常は、(1) パターン認知からの入力情報の異常によるもの、(2) N400電位の発生機構 (意味処理) 自体の異常によるもの、(3) N400電位の調整機構 (記憶処理) の異常によるものなどが考えられる。先に述べたようにN400電位の発生機構自体には顕著な異常はないので (2) は否定され、(1) または (3) による可能性が考えられる。本研究において、NA電位とN400電位の間に明らかな相関を見出すことはできなかったもので、分裂病で認められたNA電位の異常 (NA潜時の遅延) とN400電位の異常 (直後反復効果の減弱) は相互には直接関係していないものと考えられ、(1) の可能性も否定された。ただし、N400直後反復効果については、

NA振幅との間に負の相関傾向を認めたが、分裂病ではNA振幅には異常を認めていないため、この相関傾向も本質的な影響はないものと考えられる。次に、(3)の可能性についてであるが、これまでのN400研究において、文章課題では単語の位置が文章の後方ほど減弱したり（意味プライミング効果）、単語課題では同一単語の繰り返してN400振幅が減弱するため（反復プライミング効果）、N400が記憶処理の影響を受けることが知られてきた（Rugg 1995）。したがって、分裂病で認められた反復プライミング効果の減弱は、N400電位に対する記憶による調整機構の異常であると結論された。なお、今回の結果ではN400電位異常は、罹病期間、投薬量、BPRS得点との間に相関を認めなかった。

次に、N400電位は意味処理や記憶処理の指標であるため、分裂病の中核的症状と考えられてきた思考障害に焦点を当てて以下の研究②が行われた。

2. N400電位と思考障害評価尺度（TDI）の関連（研究②）

分裂病性思考障害は、分裂病の中核的症状の一つとしてクレッペリン、ブロイラーの時代から研究されてきた。思考障害を客観的に評価する試みはいくつかあるが、その中でもJohnstonとHolzman（1979）によるTDIは、顕著なものは当然のこと微細な思考障害まで評価することが可能で、特に寛解期においても得点される症例が多くしかも分裂病に特異性の高い因子を含んでおり（Hurt et al. 1983; Shenton et al. 1987; 山崎ら1988）、思考障害の基本障害（脆弱性）を観察できる可能性がある。

今回の研究の対象となった患者は、ほぼ寛解状態にあり平均得点は6.6点であった。状態像を統御していないSolovayら（1987）の報告では平均が約35点であり、今回の対象が寛解期の患者であったことを裏付けている。しかし、予想に反して分裂病群でのTDI総得点とN400電位の各種因子との間には相関を見出せなかった。この原因の一つに思考障害やN400電位が状態依存性にのみ変動し、寛解期ではそれらの異常が消失している可能性が挙げられる。急性期患者で認められる思考障害は、治療によって完全に消失することは臨床的によく経験されることである。しかし、先に述べたようにTDIは臨床的には気付かれないような思考障害も計測でき、寛解状態になっても低得点ながら異常が存在していることが多いといわれており（Hurt et al. 1983）、状態依存的な変動を示しながらも脆弱性としての特徴をも併せもつようなNuechterleinらのいう介在性脆弱性指標の有力な候補と考えられている（松岡1997c; Nuechterlein et al. 1992）。実際、今回の対象群は寛解状態にあり臨床的には思考障害をほとんど認めないにも関わらず、得点が5点以上のものが半数を越えていた。したがって、思考障害とN400の関係を状態依存性という理由だけでは説明できないだろう。

ところで、分裂病の症状、臨床経過、予後、治療反応性などが多様なことから、分裂病は複数の症候群が含まれている異種的な疾患である可能性が指摘されてきた（松岡 1997c; 松岡 1999）。しかし、分裂病をいくつかの症候群に区別することは現時点では成功していない。例えば、分裂病の横断的特徴を特定するために繁用されている妄想型、破瓜型（または解体型）、緊張型、鑑別不能型、残遺型などの亜型分類は、長期的には安定しておらず個々の患者内で変動しうるもの

である。また、異なる疾患単位を分裂病の中に見いだそうとする試みとして登場した Andreasen の陽性分裂病、陰性分裂病、Crow のタイプ I、タイプ II などの分類は多大な影響を与えたが、受け入れられるには至らなかった (Liddle 1994)。

最近では、臨床症状が 3～4 種類の症状群に分類されるという報告が増えており、Buchanan と Carpenter (1994) は症状構造を扱った 15 の論文のメタ分析から、精神症状を①幻覚と妄想、②欠陥症状、③形式的思考障害 (注意障害や不適切な感情もおそらく含む) の 3 つの症状群に分類できることを示し、それらが異なる神経基盤を有していることを指摘している。これらの症状群は各患者において様々な程度で複合して存在するので、疾患単位を特定するのではなく各患者毎に症状群を評価し病態構造を描出するような研究方法が、異種性を統御する上で重要である。異種性を仮定した研究では、その仮定が間違っていたとしても“異種性が認められない”という negative data が得られるが、一方、はじめから異種性を仮定しない研究では、例えば、分裂病のある一群に何らかの異常が存在していても、分裂病全体では平均化され健常群との間に有意差が認められないといった false negative の結果に陥る可能性があり、重要な所見が見落とされてしまう (Carpenter et al. 1993 ; 松岡 1999)。

以上の観点から図 4 を検討したが、TDI 低得点群と TDI 総得点が 5 点以上の群では、N400 直後反復効果に関して異なる関連を示していることが推測されたため、2 群に分けて N400 直後反復効果の関連を検討したところ、後者の群のみが強い相関を示すことが明らかにされた。このことは、分裂病で見られる N400 直後反復の異常が複数の病態と関連していることを示唆しており、その一つは、思考障害に反映されるような記憶と関連した調整機構 (反復プライミング) の異常によって起こるのであると考えられた。直後反復効果は、先行する意味情報を現在の処理に活用し、より効率的な処理を可能にすると考えられる。これは広義には、分裂病で指摘されている文脈利用の障害 (Chapman and Chapman 1973; Bosch 1995 ; Hemsley 1993) とも換言することができる。最近の神経心理学的研究により分裂病において記憶や実行機能における障害が指摘されているが (Chen and McKenna 1996)、その機能の中でも時間的な統合機能の中心的役割を演じる作業記憶 working memory の障害が注目されている (Goldman-Rakic 1991)。作業記憶は、行動や決断を導くために外界からの情報や記憶を短時間保持しそれを操作する機能と定義される。これはまさに直後反復効果に相当する。したがって、今回の実験条件下では、分裂病で見られた N400 直後反復効果の減弱は作業記憶の障害によるものと考えられ、これは分裂病患者の一部において思考障害を引き起こしているものと結論された。

先の報告 (松岡 1998) において、NA 電位は精神病性再発、追跡眼球運動は欠陥症状の臨床指標であり、相互に独立した病態を反映していることを示した。本報告では、N400 電位は思考障害の臨床指標であり、NA 電位とは独立した病態を表している可能性を示した。これらの 3 つの臨床指標は、Buchanan と Carpenter (1994) が指摘したような複合的な病態構造にまさに相当するものである。

今後は、異なる病態を反映するような追跡眼球運動、NA電位、N400電位などの複数の臨床指標を用いることで、脆弱性の多次元的ないし異種的構造を統合的に理解することが可能になると期待される。

VI. 結語

寛解状態における分裂病での認知障害を事象関連電位のNA電位とN400電位の二つの認知成分を用いて評価し、特に思考障害との関連を検討した。再発脆弱性の指標であるNA電位は思考障害とは関係なくN400電位の異常とは独立した病態を反映し、一方、N400電位の異常は一部の思考障害の臨床指標となりうることを報告した。横断的症候、縦断的経過、予後、治療反応性などから分裂病の異種性が指摘されているが、基本的病態としての脆弱性（認知障害）自体も多次元的ないし異種的である可能性が支持された。各臨床特徴に対応する脆弱性指標を確立し、それら複数の生物学的指標を用いた脆弱性研究が今後重要となることを指摘した。

VII. 参考文献

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed, Washington, DC, 1994
- Bobes MA, Lei ZX, Ibanez S, et al.: Semantic matching of pictures in schizophrenia: a cross-cultural ERP study. *Biol Psychiatry* 40:189-202, 1996
- Bosch RJ van den: Context and cognition in schizophrenia. In: *Advances in the Neurobiology of Schizophrenia; Clinical and Neurobiological Advances in Psychiatry Vol. 1* (eds Den Boer JA, Westenberg HGM and Praag HM van), pp343-366, John Wiley & Sons, 1995
- Buchanan RW, Carpenter WT: Domains of psychopathology; an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 182:193-204, 1994
- Carpenter Jr WT, Buchanan RW, Kirkpatrick B, et al.: Strong inference, theory testing, and the neuroanatomy of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 50:825-831, 1993
- Chapman LJ, Chapman JP: *Disordered Thought in Schizophrenia*. Prentice-Hall, Engelwood Cliffs, NJ, 1973
- Chen EYH, McKenna PJ: Memory dysfunction in schizophrenia. In: *Schizophrenia: A Neuropsychological Perspective* (eds. by Pantelis C, Nelson HE, Barnes TR), pp107-124, John Wiley & Sons, Chichester, 1996
- Goldman-Rakic PS: Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory. In: *Psychopathology and the Brain* (eds Carroll BJ and Barrett JE), pp1-21 Raven Press, 1991
- Hemsley DR: Perception and cognition in schizophrenia. In: *Schizophrenia: Origins, Processes, Treatment, and Outcome* (eds. by Cromwell RL, Snyder CR), pp135-150, Oxford, New York, 1991
- Hurt SW, Holzman PS and Davis JM: Thought disorder; The measurement of its changes. *Arch Gen Psychiatry* 40:1281-1285, 1983
- Johnston MH, Holzman PS: *Assessing Schizophrenic Thinking; A Clinical and Research Instrument for Measuring Thought Disorder*. Jossey-Bass Inc. Publishers, San Francisco, 1979.
- Kutas M, Van Petten CK: Psycholinguistics electrified: event-related brain potential investigations. In: *Handbook of Psycholinguistics* (eds. by Gernsbacher MA), pp83-143, Academic Press, San Diego, 1994
- Liddle P, Carpenter WT and Crow T: Syndromes of schizophrenia: Classic literature. *Brit J Psychiatry* 165:721-727, 1994
- 松本和紀, 松岡洋夫, 山崎尚人: 精神疾患の事象関連電位. 臨床脳波と脳波解析: 脳波解析の基礎とその応用 (鶴 紀子編), 新興医学出版社, 東京 (印刷中)
- 松岡洋夫: 精神分裂病の発症脆弱性—精神生理学のアプローチ. 脳と精神の医学 3:139-147, 1992
- 松岡洋夫: 事象関連電位. 最新臨床脳波学 (佐藤光源, 松岡洋夫編), pp243-305, 朝倉書店, 東京,

1993a

松岡洋夫：視覚情報処理と事象関連電位．臨床精神医学 22:1231-1240, 1993b

Matsuoka H, Saito H, Ueno T, et al.: Altered endogenous negativities of the visual event-related potential in remitted schizophrenia. *Electroenceph clin Neurophysiol* 100:18-24, 1996a

Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al.: Perceptual disorganization and retarded NA potential in remitted schizophrenics. In: *Recent Advances in Event-Related Brain Potential Research* (eds. by Ogura C, Koga Y, Shimokochi M), pp937-940, Elsevier, Amsterdam, 1996b

松岡洋夫：刺激弁別と事象関連電位．事象関連電位－事象関連電位と神経情報科学の発展（鶴 紀子，丹羽真一編），pp51-64，新興医学出版社，東京，1997a

松岡洋夫：精神疾患の情報処理障害と事象関連電位．事象関連電位－事象関連電位と神経情報科学の発展（鶴 紀子，丹羽真一編），pp164-174，新興医学出版社，東京，1997b

松岡洋夫：生物学的指標による精神分裂病の異種性－事象関連電位．最新精神医学 2:51-59, 1997c

松岡洋夫，佐藤光源：精神疾患における認知機能障害．臨床精神薬理 1:1099-1110, 1998

松岡洋夫，松本和紀，山崎尚人：精神疾患の事象関連電位－精神分裂病を中心に．精神医学レビュー（丹羽真一編），pp125-129，ライフ・サイエンス，東京，1998

松岡洋夫，松本和紀，山崎尚人：分裂病の意味処理障害－最近のN400研究．脳と精神の医学9:287-294, 1998

Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al.: Delayed visual NA potential in remitted schizophrenia; A new vulnerability marker for psychotic relapse under low-dose medication. *Biol Psychiatry* 45:107-115, 1999a

Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al.: Lack of repetition priming effect on visual event-related potentials in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46:137-140, 1999b

松岡洋夫：精神分裂病の脆弱性概念．脳と精神の医学 10(2):111-120, 1999

Michie PT: Cognitive deficits in psychopathology: insights from event-related potentials. In: *Handbook of Neuropsychology*, Vol.10 (eds. by Boller F, Grafman J), pp299-327, Elsevier, Amsterdam, 1995

Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, et al.: Aberrant semantic activation in schizophrenia: A neurophysiological study. *Am J Psychiatry* 154:640-646, 1997

Niznikiewicz MA, O'Donnell BF, Nestor PG, et al.: ERP assessment of visual and auditory language processing in schizophrenia. *J Abn Psychol* 106:85-94, 1997

Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, et al.: Developmental processes in schizophrenic disorders; Longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull* 18:387-425, 1992

Osterhout L, Holcomb PJ: Event-related potentials and language comprehension. In: *Electrophysiology of Mind: Event-Related Brain Potentials and Cognition* (eds. by Rugg MD, Coles MGH),

- pp171-215, Oxford University Press, New York, 1995
- Ritter W, Simson R, Vaughan Jr HG, et al.: Manipulation of event-related potential manifestations of information processing stages. *Science* 218:909-911, 1982
- Rugg MD: ERP studies of memory. In Rugg MD, Coles MGH (eds), *Electrophysiology of Mind: Event-Related Brain Potentials and Cognition* (eds. by Rugg MD, Coles MGH), pp132-170, Oxford University Press, New York, 1995
- 斎藤秀光, 松岡洋夫, 佐藤光源: うつ病の認知機能と事象関連電位. *こころの臨床ア・ラ・カルト* 13:283-288, 1994
- 斎藤秀光, 松岡洋夫, 上埜高志ほか: うつ病の認知機能に関する事象関連電位を用いた研究—精神分裂病および健常者との比較. *精神経誌* 99:555-574, 1997
- Saito H, Yamazaki H, Matsuoka H, et al.: Visual event-related potential in mild dementia of the Alzheimer's type. (in submission)
- 佐藤光源, 松岡洋夫: 精神分裂病における発症脆弱性. *臨床精神病理* 12:185-195, 1991
- 佐藤光源, 松岡洋夫: 認知機能障害. 精神分裂病の発症脆弱性: 脳機能の解明—分子から病態まで (木暮久也, 赤池紀扶編), pp234-244, 創風社, 東京, 1994
- 佐藤光源, 松岡洋夫: ZubinとCiompiの脆弱性概念—有用性と限界—. *精神科治療学* 12:487-494, 1997
- 佐藤光源, 松岡洋夫: 社会ストレスと脆弱性仮説. *臨床精神医学講座*, 第2巻, 精神分裂病 I (中根 晃, 小山 司, 丹羽真一ほか編), pp117-129, 中山書店, 東京, 1999
- Solovay MR, Shenton ME, Gasperetti C, et al.: Scoring manual for the thought disorder index. *Schizophr Bull* 12:483-496, 1986
- Solovay MR, Shenton ME and Holzman PS: Comparative studies of thought disorders; I. mania and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44:13-20, 1987
- Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, et al.: Event-related potential correlates of linguistic information processing in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 42:596-608, 1997
- Ueno T, Matsuoka H, Sato M, et al.: Disturbance of visual information processing in temporal lobe epilepsy: in comparison with idiopathic generalized epilepsy. *Jpn J Psychiat Neurol* 47:345-346, 1993
- 山崎尚人, 三輪真也, 松本和紀ほか: 客観的評価尺度による分裂病性思考障害の検討—Thought Disorder Index (TDI)とBrief Psychiatric Rating Scale (BPRS)を用いて. *精神医学* 40:1087-1094, 1998