



精神分裂病における認知機能（知覚，言語，記憶）の
総合的解析

（課題番号 08671071）

平成8年度～平成9年度科学研究費補助金（基礎研究（C）（2））
研究成果報告書

平成10年3月

研究代表者 松岡洋夫
（東北大学医学部助教授）

はしがき

研究組織

研究代表者：松岡洋夫（東北大学医学部助教授）

研究分担者：佐藤光源（東北大学医学部教授）

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，福島 攝，吉田寿美子，佐々木政一）

研究経費

平成8年度 1,700千円

平成9年度 500千円

計 2,200千円

研究発表

(1) 学会誌等

Matsuoka H, Saito H, Ueno T, et al.: Altered endogenous negativities of the visual event-related potential in remitted schizophrenia. *Electroenceph clin Neurophysiol* 100(1):18-24, 1996

松岡洋夫，佐藤光源，吉田寿美子ほか：精神分裂病における事象関連電位の変化と側頭葉・海馬体積異常との関連。 *臨床脳波* 38(2):73-78, 1996

松本和紀，山崎尚人，松岡洋夫ほか：パターン認知，単語意味処理に関わる事象関連電位。 *脳波と筋電図* 24(2):131, 1996

福島 攝，吉田寿美子，松岡洋夫ほか：精神分裂病一卵性双生児不一致例の事象関連電位。 *脳波と筋電図* 24(2):397, 1996

松岡洋夫：生物学的指標による精神分裂病の異種性。 *最新精神医学* 2(1):51-59 1997

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(8):555-574 1997

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(5):487-494, 1997

松本和紀，山崎尚人，松岡洋夫ほか：意味範疇課題遂行中の単語の繰り返し効果。 *脳波と筋電図* 25(6):162, 1997

- 松本和紀, 松岡洋夫: 知覚, 言語, 記憶に関わる事象関連電位と分裂病の認知障害.
脳波と筋電図 25(6):484, 1997
- Yamazaki, H, Tanaka Y, Kudo A, et al.: Objective assessment of schizophrenic thought disorder using the Holzman-Johnston Thought Disorder Index: *Psychiat Clin Neuroscience*, 51(1):S17, 1997
- Matsumoto K, Yamazaki H, Matsuoka H, et al.: Repetition effects of Japanese syllabary ("kana word") on visual even-related potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol* 103(3):19P, 1997
- 松本和紀, 山崎尚人, 松岡洋夫ほか: 各種文字刺激による視覚性 NA 電位. 脳波と筋電図 (印刷中) 1998
- 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 (印刷中) 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* (in press)
- Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al.: Lack of repetition priming effect on event-related potentials in schizophrenia (in preparation)

(2) 口頭発表

- Saito H, Inosaka T, Matsuoka H, et al.: Delayed visual processing ERP negativity (NA) in chronic schizophrenia. 51st Annual Meeting of Society of Biological Psychiatry, New York, 1996年5月
- Sato M: Stress-vulnerability concept of schizophrenia. Symposium: Neurophysiological markers in schizophrenia. XXth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Melbourne, 1996年6月
- Matsuoka H, Sato M: NA as a relapse-liability index in schizophrenia: Symposium. XXth Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, Melbourne, 1996年6月
- 福島 攝, 吉田寿美子, 松岡洋夫ほか: 精神分裂病1卵性双生児不一致例の事象関連電位. 第22回性格・行動と脳波研究会, 仙台, 1996年7月
- Sato M: Biological psychiatry: neurophysiological approach. Symposium: Images in psychiatry in Japan. Xth World Congress of Psychiatry, Madrid, 1996年8月
- 山崎尚人, 松本和紀, 松岡洋夫ほか: 意味範疇課題遂行中のひらがな単語の視覚性事象関連電位. 第26回日本脳波・筋電図学会, 新潟, 1996年10月
- 松本和紀, 山崎尚人, 松岡洋夫ほか: 意味範疇課題遂行中の単語の繰り返し効果. 第26回日本脳波・筋電図学会, 新潟, 1996年10月
- 三輪真也, 酒井広隆, 福島 攝ほか: 精神分裂病の一卵性双生児不一致例における脳体積測定. 第19回日本生物学的精神医学会, 大阪, 1997年3月
- 松本和紀, 松岡洋夫: 知覚, 言語, 記憶に関わる事象関連電位と分裂病の認知障害. 第23回性格・行動と脳波研究会, 宮崎, 1997年7月

Matsuoka H: Cognitive potentials. Workshop: 14th International Congress of EEG and Clinical Neurophysiology, Florence, 1997年8月

松本和紀, 山崎尚人, 松岡洋夫ほか: 各種文字刺激による視覚性NA電位, 第27回日本脳波・筋電図学会, 福岡, 1997年11月

(3) 出版物

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 (edited by Ogura C, Koga Y, Shimokochi M), pp937-940, Elsevier, Amsterdam, 1996年

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 (丹羽真一, 鶴 紀子編), pp51-64, 新興医学出版社, 東京, 1997年7月

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 (丹羽真一, 鶴 紀子編), pp164-174, 新興医学出版社, 東京, 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), 中山書店, 東京 (印刷中) 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 第27巻 (印刷中) 1998

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) 1998

I. はじめに

近年の神経科学の目覚ましい発展は精神医学の領域にも大きな衝撃を与え、精神症状の基盤にある認知障害の研究が急速に進展しつつある。さて、分裂病の急性期には、幻覚、妄想、形式的思考障害などの特徴的な症状が出現する。こうした症状と脳機能との対応に関しては、精神病理学や認知心理学の研究から知覚、思考（言語）などの複数の機能領域と関連づけて考えられてきた。さらに、最近の神経心理学の研究によると、かつては分裂病では異常がないとされてきた記憶機能についてもあらためて検討され異常が見いだされている (Chen and McKenna 1996)。したがって、精神症状を神経科学の対象としてとらえるには、知覚、思考（言語）、記憶など多くの機能領域を含めて認知機能を検討する必要がある (松岡, 佐藤 1998)。

1960年代の半ばに随伴陰性変動 (Contingent Negative Variation, CNV)、後期陽性成分 (late positive component, LPC; すなわち P300)、準備電位 (Bereitschaftspotential, BP) 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、その後もある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, b)。事象関連電位の中でも P300 は、統合機能や複雑な心理過程を反映する電位として分裂病をはじめとした精神神経疾患に応用されてきた。特に、分裂病では P300 振幅の低下が広く観察されてきたが (Blackwood and Muir 1990)、この所見は疾患特異性が低く、その認知的意味づけについても不明な点が多い。さらに、P300 は各種の認知処理が終了した時点で発生する文脈更新と関連する電位と考えられている (Donchin 1981)。このため、最近では P300 以前に出現し、知覚、思考（言語）、記憶などの各処理過程を直接反映するような電位に注目が集まり、それらを用いた分裂病研究が行われるようになってきた (Kutas and Van Petten 1994; 松岡, 佐藤 1990; 松岡ほか 1993; 松岡 1997a; Michie 1995; Osterhout and Holcomb 1995; Rugg 1995)。

ところで、分裂病の病態を生理学的指標を用いて検討する場合、発病、再発、慢性化などを規定する基本的病態すなわち“脆弱性 vulnerability” (松岡 1992; 佐藤, 松岡 1991, 1994, 1997, 印刷中; Zubin and Spring 1977) とこれを基盤にして発生してくる精神病状態や欠陥状態の病態とを区別して考える必要がある。特に、生理学的指標は様々の心理状態の影響を受けるため、少なくとも状態指標と脆弱性指標を区別すべきことは以前より指摘されてきた (松岡 1993c; Zubin and Steinhauer 1981)。さらに最近では、脆弱性指標を安定性と介在性とに分けることが提唱されており、安定性の脆弱性指標は脆弱性の病態に関わるものの精神病状態や欠陥状態の発展には直接関連しないものであり、一方、介在性の脆弱性指標は脆弱性の病態にも精神症状の発展にも関わるものである

(松岡 1997c; Nuechterlein and Dawson 1984). 筆者の関心は分裂病の基本的病態である脆弱性にあり、この実態の解明こそが本疾患の成因研究の中核であると考えている。

脆弱性の生理学的指標を探る試みとして、筆者らは寛解期の分裂病患者を対象に刺激探知(感覚過程)およびパターン認知(知覚過程)を視覚性事象関連電位を用いて検討し、随意的なパターン認知過程を反映するNA電位の頂点潜時に遅延を見いだした(松岡 1994, 1995; Matsuoka et al. 1996a). 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(Matsuoka et al. 1996b), また、2年間の前方視的追跡研究によって精神病性再発の指標となりうることを見いだした(松岡 1997b; Matsuoka et al. in press). すなわち、幻覚、妄想、形式的思考障害などの消長の基盤に早期知覚処理障害が存在することを意味している。なお、感情障害との比較では、この障害のプロファイルは感情障害で見られるものとは異なり分裂病に特異的であることが示された(斎藤ら 1994, 1997)。

本研究の目的は、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、形式的思考障害にまで至るのかを検討することである。この第一段階として、まず知覚、思考(言語)、記憶に関与する事象関連電位を同時に評価できる認知課題を独自に考案し、そして、この認知課題を分裂病に応用して認知障害の特性を検討した。

II. 対象と方法

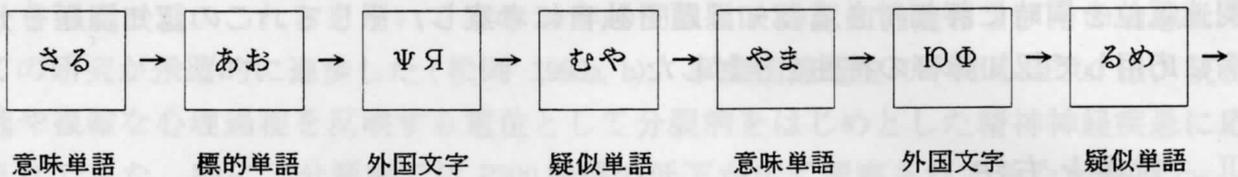
対象は、DSM-IV (APA 1994)によって精神分裂病と診断されたほぼ寛解期にある患者10例(女性4, 男性6; 平均年齢28歳), および健常者20例(女性9, 男性11; 平均年齢24歳)である。患者は分裂病以外にはDSM-IVの1軸または2軸の診断に該当せず、また抗精神病薬の投与を受けていた。全例とも日本人であり12年以上の十分な教育を受け、以下の認知課題を十分に遂行できた。分裂病患者群と健常者群の間で、性別、年齢、教育期間に有意差を認めなかった。なお、本研究は東北大学医学部倫理委員会より承認の得られた「精神神経疾患の認知機能障害と脳構造異常に関する研究」の一環として行われたものであり、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。

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)。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。一回の課題は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。

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)

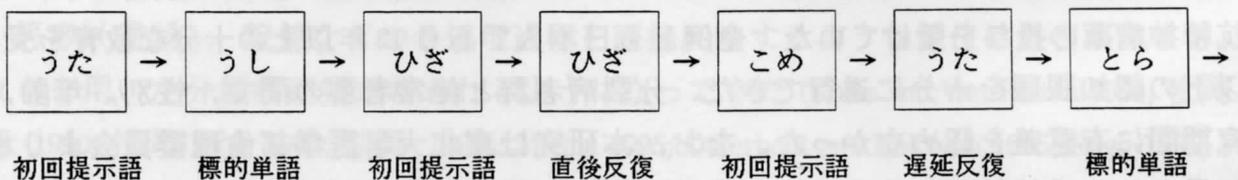


図1 二種類の意味範疇課題の例

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 $130 \mu V$ 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。研究 1（対象：健常者 10 名）では，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 電位が求められ，波形構造の分析に用いられた。研究 2（対象：健常者 20 名と分裂病者 10 名）においては，単語課題では外国文字を基準にして意味単語と疑似単語の変化を，反復課題では初回提示単語を基準にして直後反復単語と遅延反復単語の変化を各サンプリングポイント毎に各被験者毎のデータを基にして t 検定を用いて比較検討した。ここでは，5% 以下の危険率をもって有意差とした。

なお，被験者の中に分裂病の一卵性双生児不一致例が含まれており，発病者と非発病者の双方から事象関連電位を記録することができたので，研究 3（対象：一卵性双生児不一致例）として両者の比較結果を報告する。被験者は検査時 28 歳の女性で，DNA 鑑定で一卵性と診断されている。両者とも社会適応は良好である。妹が 27 歳で分裂病（DSM-IV で診断）を発症しており現時点で 2 年半経過しているが，姉は発病せずに健在である。

III. 結果

1. 健常者群

図 2 は，単語課題での三種類の非標的刺激（意味単語，疑似単語，外国文字）に対する反応から単純反応課題の反応を差し引いた NA 電位を示している。外国文字は音読不能であり意味処理を引き起こさないと考えられ，刺激後約 260msec に陰性頂点 (Pz で $-5.1 \mu V$) をもつ後方優位の電位（早期 NA 成分）が認められた。これに対して，意味単語，疑似単語では早期 NA 成分に加えてその後半部に全領野に広がる陰性電位（後期 NA 成分）が重畳していた。P4 での潜時および振幅はそれぞれ，意味単語で 420msec, $-5.5 \mu V$ ，疑似単語で 412msec, $-4.7 \mu V$ であった。

反復課題での三種類の非標的刺激（初回提示単語，直後反復単語，遅延反復単語）に対する反応から単純反応課題の反応を差し引いた NA 電位は，初回提示の意味単語に関しては単語課題での意味単語と同様の波形構造を示していた。直後反復単語の NA 電位では後期 NA 成分が大きく減弱したが（図 4 参照），遅延反復単語の NA 電位は初回提示単語のものと変わりなかった。

なお，各課題での標的刺激に対する平均反応時間は，単純反応課題では 230msec，単語課題では 520msec，反復課題では 540msec であった。

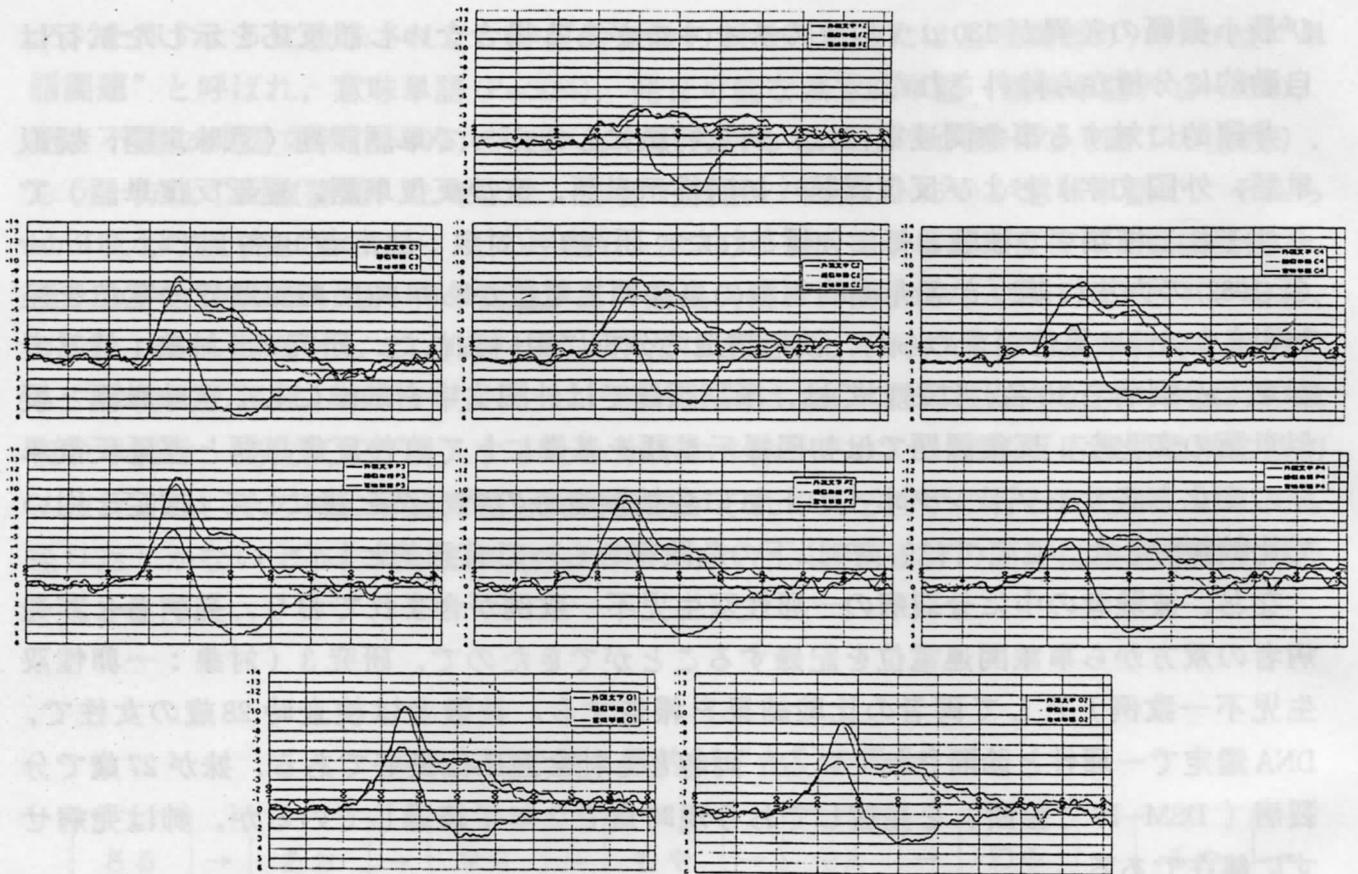


図2 健常者における単語課題でのNA電位（総平均加算波形）

外国文字に対する反応（太い実線）と比較して、意味単語（実線）と疑似単語（細い実線）の反応は刺激後約200msecから600msecの帯域で陰性側に大きくシフトしている。刺激後250-280msecに頂点をもつ早期NA成分は全波形に共通して認められる。後期NA成分は意味単語と疑似単語に対してのみ出現し、400msec付近に頂点が認められる。記録部位は上段がFz、2段目左からC3、Cz、C4、3段目左からP3、Pz、P4、下段左からO1、O2である。スケール1目盛りは縦が1 μ V（上向きが陰性）、横が100msecで、刺激開始時点が0msecである。

2. 分裂病者群

図3は、単語課題での分裂病者群と健常者群の各非標的刺激に対する原波形（NA電位ではない）を示している。図3の上方にある直線は、各サンプリングポイント毎に外国文字に対する反応を基準にして意味単語および疑似単語での反応の振幅差をt検定し、有意差のあった点を結んだものである。意味単語と疑似単語で発達する意味処理の効果は両群とも刺激後約200msecから始まり、健常者では約500-600msecで終了していたが、分裂病者では600msecを越えて延長していた。特に、健常者では疑似単語の有意差（上段の直線）は意味単語のもの（下段の直線）よりやや延長しているが、分裂病者では逆に疑似単語の方がかなり延長していた。さらに、外国文字を基準にし

て見た意味単語と疑似単語に対する意味処理効果の程度は、分裂病者では健常者群と比較して前頭部で減弱していた。

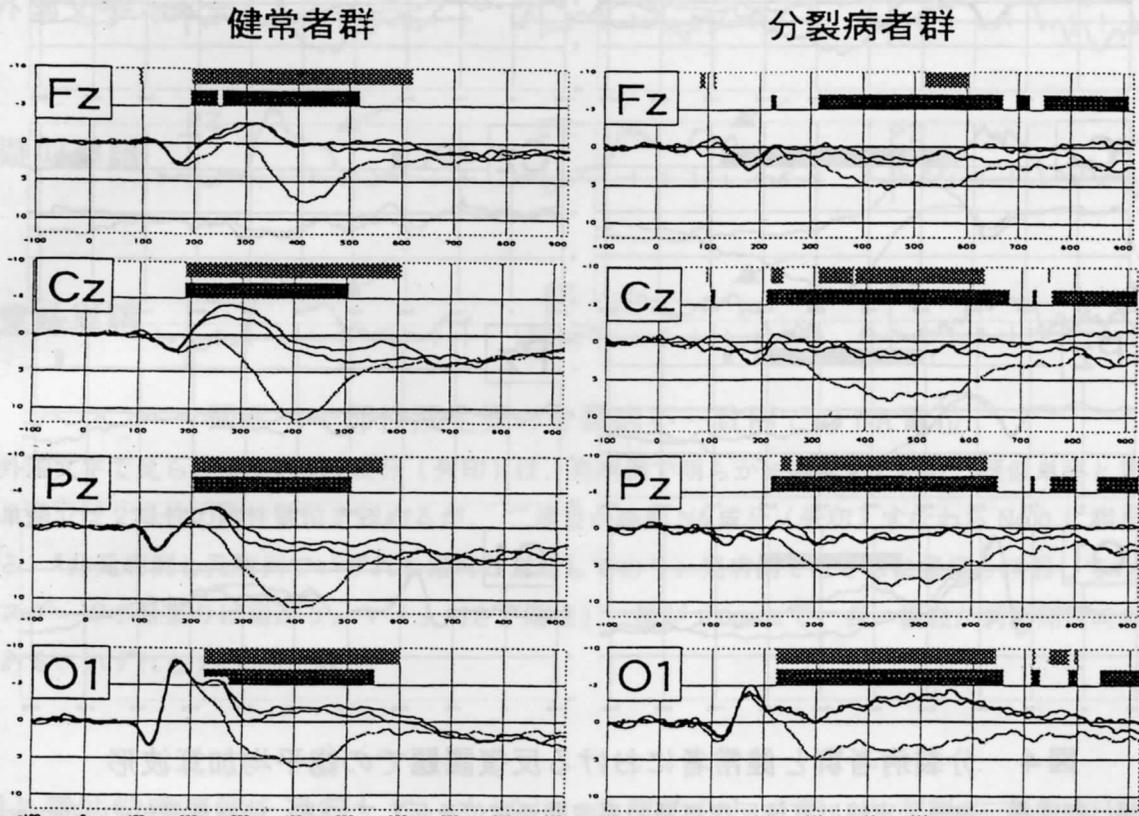


図3 分裂病者と健常者における単語課題での総平均加算波形

破線は外国文字，実線は疑似単語と意味単語の事象関連電位を示している（健常者ではより陰性側の実線が，分裂病者ではより陽性側の実線が意味単語の反応）。後頭部優位に認める170msec付近の陰性電位はN1に相当する。平均加算波形の上にある線は，外国文字を基準にして意味単語（上段）または疑似単語（下段）の振幅における有意差（危険率5%以下）を示した点を結んだものである。スケール1目盛りは縦が $5\mu\text{V}$ （上向きが陰性），横が100msecで，刺激開始時点が0 msecである。

図4は，反復課題での分裂病者群と健常者群の各非標的刺激に対する原波形（NA電位ではない）を示している。ここでは遅延反復の波形は示していない。図4の上方にある直線は，各サンプリングポイント毎に初回提示単語に対する反応を基準にして直後反復単語での反応の振幅差を t 検定し，有意差のあった点を結んだものである。健常者では刺激後250msecから始まり，約680msecまで続く反復効果を認めたが，分裂病者では反復効果はほとんど欠如していた。なお，遅延反復に関しては健常者でも分裂病者でも反復効果を認めなかった。

健常者群

分裂病者群

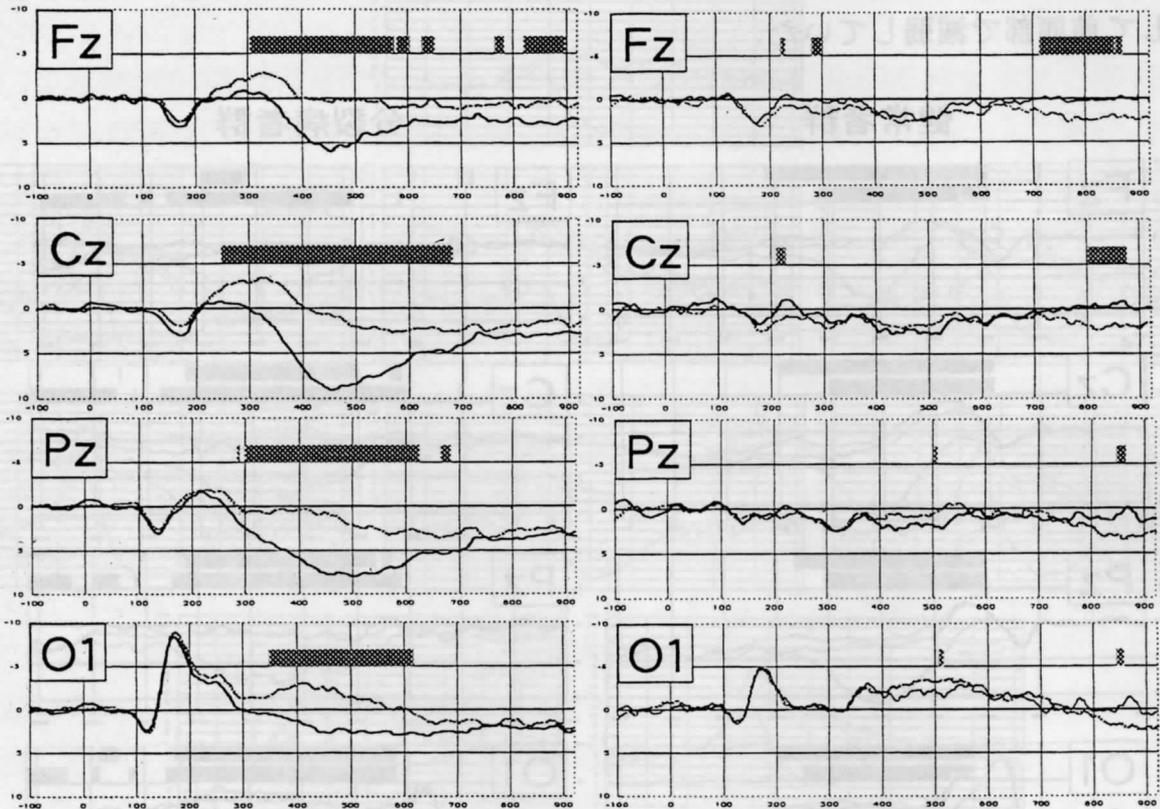


図4 分裂病者群と健常者における反復課題での総平均加算波形

破線は初回提示単語，実線は直後反復単語の事象関連電位を示している．後頭部優位の170msec付近の陰性電位はN1に相当．平均加算波形の上にある線は，初回提示単語を基準にして直後反復単語の振幅における有意差（危険率5%以下）を示した点を結んだ線である．スケール1目盛りは縦が5 μ V（上向きが陰性），横が100msecで，刺激開始時点が0 msecである．

3. 一卵性双生児の分裂病不一致例

図5は，一卵性双生児の分裂病不一致例から記録された単語課題でのNA電位である．健常者群を対照群として検討したところ，発病例も非発病例も後期NA成分の頂点遅延（図の矢印）と反復効果（図には示されていない）の減弱が見られ，発病例でのみ早期NA成分の頂点潜時の遅延と後期NA成分の減弱を認めた（表1）．

IV. 考察

1. 知覚，思考（言語），記憶の生理学的指標の確立

事象関連電位は様々な情報処理と関連する電位の集合体であり，通常は原波形で認める単一頂点が単一の認知成分を反映していることはない（松岡 1993a）．このためある特定の認知活動と関連する成分を抽出するためには，実験変数の操作によって成分の変化を観察することが重要となる．今回の研究で用いた二つの課題においては，全

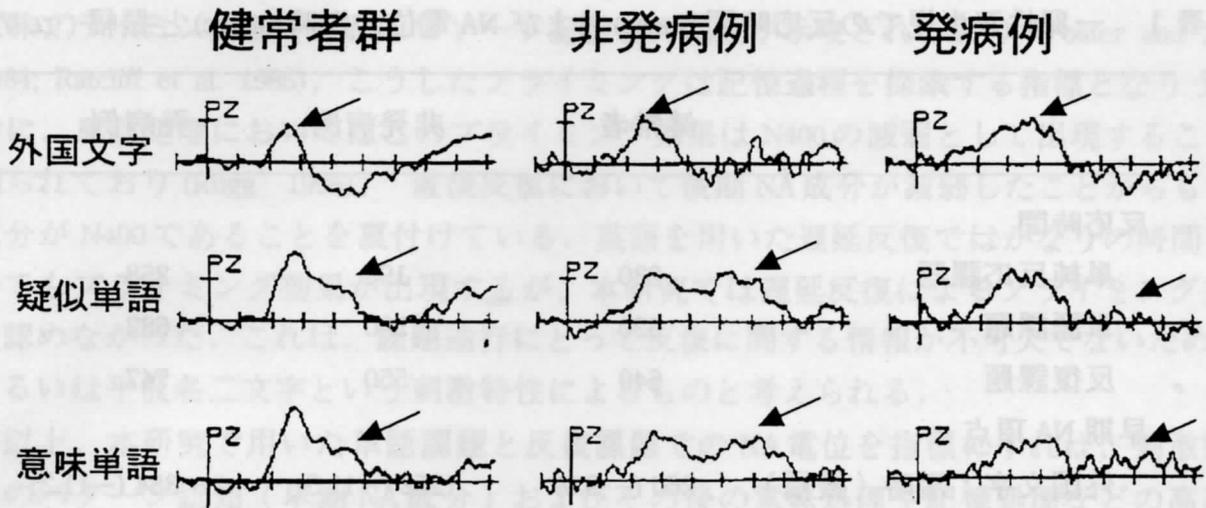


図5 一卵性双生児の分裂病不一致例でのNA電位

外国文字で見られる早期NA成分(矢印)は、発病例で明らかに遅延している。疑似単語と意味単語では2峰性の陰性電位を認めるが、二番目が後期NA成分(矢印)すなわちN400に相当する。非発病例と発病例でいずれも潜時が遅延しており、発病例ではさらに振幅も減弱している。スケール1目盛りは縦が $5\mu V$ (上向きが陰性)、横が100msecで、長い縦軸が刺激開始時点である。いずれもPzでの記録。

く同じ意味範疇課題を遂行していながら、非標的として用いた刺激を変化させることでいくつかの認知成分を抽出することができた。特に、従来の思考(言語)に関する事象関連電位の研究では標的刺激での変数操作が多く用いられてきたが、このためCNVやP300の混入が起こり思考活動と関連する変化を純粹にとらえきれないという問題点があった(Deacon 1995)。そこで、本研究では弁別課題での非標的刺激に対する反応から単純反応課題での反応を差し引きするRitterら(1982)の方法を用いたが、この方法は両課題に共通して含まれる刺激探知(“何らかの刺激を感じる”)までの電位を相殺し、刺激探知以降の処理過程を観察することを可能にする。この引算操作によって得られた陰性電位はNA電位と呼ばれるが、この早期成分は刺激が何であるかを分析するパターン認知過程ないし刺激符号化過程を反映し、後期成分はパターン認知に後続する高次処理(例えば、記憶探索と照合、画素・音素変換などの情報の連合、意味処理)を反映しその特徴は用いた課題内容に依存すると考えられている(松岡,佐藤1990,松岡ほか1993;松岡1997a;Ritter et al. 1988; Simson et al. 1985)。

今回用いた単語課題の非標的刺激のうち、外国文字はパターン認知(“この形状は読むことのできない文字”)された後は非標的と認識されそれ以上の処理は行われなことを反映して、外国文字に対するNAは刺激後約260msecに陰性頂点をもつ一峰性

表 1 一卵性双生児での反応時間 (msec) および NA 電位の潜時 (msec) と振幅 (μV)

	健常者	非発病例	発病例
反応時間			
単純反応課題	230	198	258
単語課題	520	580	682
反復課題	540	550	747
早期 NA 頂点			
外国文字：潜時 (振幅)	260 (- 9.0)	252 (-11.5)	384 (-11.2)
疑似単語：潜時 (振幅)	272 (-16.4)	270 (-11.4)	388 (-12.4)
意味単語：潜時 (振幅)	270 (-17.2)	278 (-12.0)	352 (- 9.2)
後期 NA 頂点			
疑似単語：潜時 (振幅)	412 (- 9.8)	536 (-11.5)	測定不能
意味単語：潜時 (振幅)	420 (-10.1)	614 (-10.8)	測定不能
直後反復効果			
後期 NA の電位差	-13.0	-0.2	-3.2

太字は異常を意味する

の早期成分で構成されていた。一方、意味単語と疑似単語に対しては、早期 NA 成分に加えて刺激後 400msec を越える付近に頂点をもつ大きな陰性電位 (後期 NA 成分) が発達していた。疑似単語も意味単語も意味範疇課題を遂行するためにその意味が何であるのかを分析しているので、この電位はパターン認知後の単語の意味処理と関連する成分と考えられる。この電位は 1980 年に Kutas と Hillyard が報告した N400 と類似しており、N400 の場合も疑似単語と意味単語に対してはほぼ同等の電位が出現することが知られている (Kutas and Van Petten 1994)。したがって、意味処理の特性や早期 NA 成分との時間的關係から考えて、この後期 NA 成分は N400 に相当するものといえる。

次に、反復課題では、意味範疇課題を遂行中に非標的刺激の意味単語が直後にまたは数単語を介して反復していた。単語が反復したかどうかという情報は、今回の課題遂行には不可欠な情報ではないが、一度、語彙アクセスした単語と同一の単語が提示されれば、処理の途中でバイパスして処理を簡略化することができるだろう。これは、直後反復の場合は反復プライミングと呼ばれ意味記憶との関連が、遅延反復の場合は

意味プライミングと呼ばれエピソード記憶との関連が示唆されており (Foster and Davis 1984; Ratcliff et al. 1985), こうしたプライミングは記憶過程を探索する指標となりうる。特に, 単語処理においてはこのプライミング効果は N400 の減弱として出現することが知られており (Rugg 1995), 直後反復において後期 NA 成分が減弱したことからこの成分が N400 であることを裏付けている。英語を用いた遅延反復ではかなりの時間をおいてもプライミング効果が出現するが, 本研究では遅延反復によるプライミング効果を認めなかった。これは, 課題遂行にとって反復に関する情報が不可欠でないためか, あるいは平仮名二文字という刺激特性によるものと考えられる。

以上, 本研究で用いた単語課題と反復課題での NA 電位を指標にすれば, 刺激探知後のパターン認知 (早期 NA 成分) およびその後の意味処理や記憶処理などの高次処理 (後期 NA 成分) を同時に評価できることが明らかになった (松本ほか 印刷中)。

2. 分裂病性認知障害の特性

前述のような早期 NA 成分と後期 NA 成分の関連を検討する前段階として, 本研究では以下に述べる理由もあり非標的刺激に対する原波形での分析結果のみを考察する。

単語課題では, 外国文字を基準にした意味単語と疑似単語の意味処理効果は, 上述のように後期 NA 成分すなわち N400 に反映される。健常者と比べ分裂病でも N400 が明らかに出現しているため, 少なくとも意味処理の神経機構は保持されていると思われる。しかし, 分裂病では意味処理の遅延が特に疑似単語で認められ, 疑似単語のような意味的に曖昧な単語に対しては処理が困難になると推定される。さらに, 前頭部での電位が減弱していたことも, 前頭葉機能として考えられている意味の精緻な分析が困難になっていることを支持する所見と解釈されるかもしれない。

次に, 反復課題では, 健常者で認められた直後反復単語に対するプライミング効果 (後期 NA 成分の減弱) が分裂病ではほとんど欠如していた。すなわち, 分裂病では先行刺激の情報を利用できないことが示唆され, 従来, 分裂病の思考障害の特性としていわれてきた“手がかりや文脈の利用の障害” (Chapman and Chapman 1973) を, 生理学的指標で初めて確証したことになる (Matsuoka et al. in preparation)。最近の認知心理学の研究でも, 分裂病性障害に関する多くの知見が“現在の刺激入力と先行体験との統合の失敗”に収斂されており, これによって分裂病で見られる多彩な精神病症状を説明しようという試みも見られる (Hemsley 1993)。

ところで, この 10 年間に N400 を用いた分裂病性認知障害の研究が行われるようになったが, 初期の研究では N400 潜時に関してはほぼ共通してわずかに遅延することが報告されたが, N400 振幅については結果が一定していなかった (Michie 1995)。この理由の一つとして, N400 の分析が意味的不一致刺激に対する電位と意味的一致刺激に対

する電位との間の振幅差として検討されてきたことが指摘されている。例えば、振幅差の減少は、一致刺激の電位の増大による場合、不一致刺激の電位の減少による場合、その両方が関係している場合があるため、原波形での分析が見直されるようになった。こうした視点に基づいた最近の N400 研究では、分裂病において原波形での N400 振幅が増大しているという報告が相次いでいる (Bobes et al. 1996; Nestor et al. 1997; Niznikiewicz et al. 1997; Strandburg et al. 1997)。この結果は、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いずれかの可能性を示唆している。今回の原波形での検討結果から考えると、単語課題では後期 NA 成分としての N400 自体はほぼ正常かあるいは前頭部ではむしろ減弱していたので、N400 発生機構自体が過剰に作動しているとは考えがたい。一方、反復課題でプライミング効果としての N400 減弱が欠如していたことから、N400 振幅に対する抑制性の調整機構の障害 (“プライミング障害仮説”) があるために原波形での振幅増大が起こるという可能性が支持された (Matsuoka et al. in preparation)。分裂病での N400 振幅異常は、文章課題のように文脈情報を必要とする課題で明瞭になることが報告されており (Mitchell et al. 1991)、これはプライミング障害仮説と一致する。

3. 一卵性双生児不一致での検討

一卵性双生児において一方が分裂病に罹患した場合、他方も発病する率すなわち一致率は約 50% であり、二卵性双生児の一致率と比べかなり高率である。このことは、分裂病の発病に遺伝的要因が大きく関与していることを意味する一方で、逆に不一致率が 50% であることを考えると、分裂病の発病がすべて遺伝によっては規定されていないことを意味する。したがって、不一致例での社会・心理・生物学的差異を検討することで、分裂病の発病を規定している要因が解明されるものと期待されている。

今回の結果では、健常者と比べて非発病例では N400 潜時の遅延が、分裂病発病例では NA と N400 の潜時の遅延と N400 振幅の低下が認められた。さらに、反復プライミングは両者ともに欠如していた。ところで、今回の検査を施行した時点では発病例においてはほとんど精神症状を認めなかったことから、これらの異常は状態依存性指標ではなく寛解期にも持続して出現する脆弱性指標と考えられた。双生児の両者に見られた N400 頂点の遅延や反復効果の消失は、遺伝的に規定される脆弱性指標と思われるが、発病例では N400 潜時はさらに遅延していたため、この異常は遺伝的要因以外によっても影響を受けた可能性があるだろう。また、発病例だけに見られた NA 頂点潜時の遅延は、素因には規定されない脆弱性指標と考えられた。以上より、分裂病の脆弱性は遺伝によってのみ規定されるものではなく、神経発達過程や後天性の影響を受けるものと推定された (佐藤, 松岡 1997, 印刷中)。

V. 最後に

これまでの一連の研究 (Matsuoka et al. 1996a, 1996b, in press, in preparation) を通して、分裂病においては (1) パターン認知障害 (NA 頂点潜時の遅延), (2) 意味処理の遅延 (N400 の延長), (3) 意味記憶の利用障害 (N400 反復プライミング効果の欠如) が存在することを明らかにした。特に, (1) と (3) は世界に先駆けて見いだした所見である。しかも, これらの異常は寛解期に認められることから, 分裂病の脆弱性 (基本障害) の臨床指標となる可能性が期待できる。今後は, これらの異常の相互関係について, 脆弱性を基盤にして起こる精神病症状や欠陥症状の発展過程について, そしてプライミング障害の起こる語彙処理段階レベルについて解明していきたい。

ところで, 分裂病の治療に関しては, 発病の予防, 再発や慢性化の防止, 治療抵抗性の精神病状態や欠陥状態の治療など未解決の問題が山積している。これを解決するためには本疾患の病態解明が急務であるが, それはまさに脆弱性に関する臨床および基礎研究の発展なくしては成しえないだろう (佐藤, 松岡 1991, 1994, 印刷中)。近年の分裂病研究の成果を見ると, 例えば, 神経画像や神経病理学的研究の知見からは, 分裂病性障害は脳のある特定の領域に限定しているのではなく, 前頭葉, 側頭葉, 基底核などを結ぶ神経回路を中心とした複数の脳機能系にまたがっていることが推定されており, 臨床症状もそれに応じて多様な病態によって規定されている可能性が強い (Buchanan and Carpenter 1994; 松岡 1997c)。こうしたことから脆弱性の臨床指標は今回の事象関連電位研究でも示したように, 複数の認知機能を評価できるものでなければならない。さらに, 他の研究領域の成果も含めて, 多面的に脆弱性をとらえていくことが今後必要になるだろう。例えば, 精神病状態と寛解状態の間をつなぐ初期症候や警告症候 (栗田, 松岡 印刷中), 寛解期にも認められる主観的症状 (刑部ほか 印刷中) や軽微な思考障害 (山崎ほか 投稿中), 脳構造変化との関連 (松岡ほか 1994) などの分析結果と, 事象関連電位の所見をつき合わせていくような作業も重要になっていくものと思われる。

VI. 参考文献

- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Ed, Washington, DC, 1994
- 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. 1998 (印刷中)
- Blackwood DHR, Muir WJ: Cognitive brain potentials and their applications. *Brit J Psychiatry* 157 (Suppl.9):96-101, 1990
- 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
- Buchanan RW, Carpenter WT: Domains of psychopathology; an approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 182:193-204, 1994
- 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
- Deacon D, Mehta A, Tinsley C, et al.: Variation in the latencies and amplitudes of N400 and NA as a function of semantic priming. *Psychophysiology* 32:560-570, 1995
- Donchin E: Surprise!... Surprise? *Psychophysiology* 18:493-513, 1981
- 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, 1993
- Kutas M, Hillyard SA: Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science* 207:203-205, 1980
- Foster KI, Davis C: Repetition priming and frequency attenuation in lexical access. *J Exp Psychol: Learn Mem Cognit* 10:680-698, 1984
- 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
- 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, 佐藤光源: 図形および文字の情報処理に関する事象関連電位. 臨床脳波 32:166-170, 1990
- 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
- 松岡洋夫：精神生理学的アプローチ・総論．最新臨床脳波学（佐藤光源，松岡洋夫編）， pp234-243，朝倉書店，東京，1993c
- 松岡洋夫，斎藤秀光，上埜高志ほか：パターン認知および記憶探索に係る視覚性事象関連電位．臨床脳波 35:450-455, 1993
- 松岡洋夫：NA電位異常を認めた症例．精神科症例集，第2巻 精神分裂病（主に病因・病態論の立場から）（佐藤光源編），pp83-98, 中山書店，東京，1994
- 松岡洋夫：視覚事象関連電位．視覚と脳波の臨床（高橋剛夫，黒岩義之編）， pp139-146, 新興医学出版社，東京，1995
- 松岡洋夫，佐藤光源，吉田寿美子ほか：精神分裂病における事象関連電位の変化と側頭葉・海馬体積異常との関連．臨床脳波 38:73-78, 1996
- 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 1998（印刷中）
- 松岡洋夫，松本和紀，山崎尚人：精神疾患と事象関連電位．精神医学レビュー，1998（印刷中）
- 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* 1998 (in press)
- Matsuoka H, Matsumoto K, Yamazaki H, et al.: Lack of repetition priming effect on visual event-related potentials in schizophrenia (in preparation)

- 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
- Mitchell PF, Andrews S, Fox AM, et al.: Active and passive attention in schizophrenia: an ERP study of information processing in a linguistic task. *Biol Psychiatry* 32:101-124, 1991
- 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: A heuristic vulnerability/stress model of schizophrenic episodes. *Schizophr Bull* 10:300-312, 1984
- 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* (印刷中)
- 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
- Ratcliff R, Hockley W, McKoon G: Components of activation: repetition and priming effects in lexical decision and recognition. *J Exp Psychol: Gen* 114:435-450, 1985
- Ritter W, Simson R, Vaughan Jr HG et al.: Manipulation of event-related potential manifestations of information processing stages. *Science* 218:909-911, 1982
- Ritter W, Simson R, Vaughan Jr HG: Effects of the amount of stimulus information processed on negative event-related potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol* 69:244-258, 1988
- 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
- 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), 中山書店, 東京 (印刷中)
- Simson R, Ritter W, Vaughan Jr HG: Effects of expectation on negative potentials during visual processing. *Electroenceph clin Neurophysiol* 62:25-31, 1985
- Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, et al.: Event-related potential correlates of linguistic information processing in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 42:596-608, 1997
- 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 (投稿中)
- Zubin J, Spring B: Vulnerability: a new view on schizophrenia. *J Abn Psychology* 86:103-126, 1977
- Zubin J, Steinhauer S: How to break the logjam in schizophrenia: a look beyond genetics. *J Nerv Ment Dis* 169: 477-492, 1981