

## 精神分裂病の脆弱性としての認知障害

### Cognitive Dysfunctions as a Vulnerability to Schizophrenia

松 岡 洋 夫

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻 神経科学講座 精神神経学分野

#### 1. はじめに

本邦の精神科病床 36 万床のうち 60% は精神分裂病 (平成 14 年より統合失調症と呼称変更) 患者で占められている。この背景には、精神科リハビリテーションや地域精神医療が十分に機能していないことが挙げられ、先進諸国と比較して本邦での精神科病床数や平均在院日数は高い値となっている。同時に、本疾患には再発を繰り返しやすい一群、さらに陰性症状ないし残遺症状と呼ばれるような“慢性化”をきたす一群が存在し、こうした再発や慢性化を規定している脆弱性の病態が十分に解明されていないことも問題点として挙げられる。

#### 2. 脆弱性概念

精神病の脆弱性概念は古くからあるが、その重要性が目されるようになったのは、長期予後研究、双生児研究、ハイリスク研究、生物学的研究の知見が集積されてきたこの四半世紀においてである。現代の脆弱性概念は Zubin の仮説<sup>1)</sup>の影響を受けて発展してきたが、特に治療論や病態論に関する分裂病モデルにおいては、その病態の中核にこの脆弱性が位置付けられている<sup>2)</sup>。Zubin の仮説は単純な素質ストレスモデル diathesis stress model に端を発しているが、長期経過の中で分裂病患者の半数は回復ないし改善するとした長期予後研究の成果から分裂病の特徴を慢性化ではなくエピソードの繰り返しとし、そこに精神病エピソードを誘発する特異的惹起因子を想定し、さらに発病と転帰を決定するような病前性格、生態学的要因、社会ネットワークなどの調節変数の役割を重視した。

Zubin の仮説では、脆弱性の成因には生物学的要因から社会・心理的要因までを広く取り込んでいるが、一卵性双生児での分裂病一致率が二卵性の場合と比べて高率ではあるものの 100% からはほど遠いという遺伝研究の成果がこの仮説の重要な骨格となっている。す

なわち、遺伝的傾向に加えて発病に至る脆弱性の形成過程および発病を惹起するストレスなどの誘因も重視した。なお、この脆弱性をもっていること自体では疾病とは呼ばず、あくまで臨床症状の出現をもって診断する点が重要である。

脆弱性仮説の意義<sup>3,4)</sup>については、第一は、生物、心理、社会的な視点を包括できるため多くの研究領域間あるいは医学と医療の間で共有できる分裂病概念を提供したことが挙げられる。第二は、基礎障害(脆弱性)と表出症状(前駆症状、精神病エピソード、残遺状態)を分けたことで、研究や治療のさいの標的を明確にできたことである。第三は、分裂病の疾患概念を精神病エピソードを中心とする表出症状で規定したことである。これによって、「やがては人格荒廃に陥る」という過去の悲観論から「治るが再発し易い」という概念に力点が推移し、分裂病に対する一般社会の理解が得やすくなっただけでなく再発防止のための治療研究が活性化された。

#### 3. 脆弱性としての認知障害

図 1 は、Andreasen<sup>5)</sup>によって提唱された分裂病の病態モデルを簡略に示したものである。病因には種々の遺伝要因、環境要因、心理・社会的要因がありそれらの集約によって、思春期まで続く神経発達に影響を与え病態が形成される。これは、特定の神経ネットワークにおける神経細胞間の解剖学および機能的な結合異常に帰結し、基本障害としての認知障害が形成される。そして、最終的には可視的な認知障害や臨床症状が出現するという考えである。

現在まで候補に挙がっている脆弱性としての認知障害は広範囲にわたっており、それらは知覚・注意、思考、記憶、実行機能の障害としていくつかの認知機能領域の障害としてまとめられる<sup>6-9)</sup>。ただし、それらの認知障害は独立したものではなく、ある程度は相互に関連し合っていると推定される。例えば、大脳皮質(前

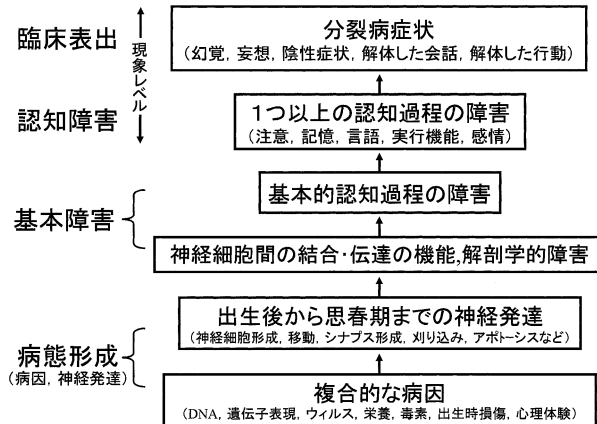


図1. 分裂病の病態モデル (Andreasen の図<sup>9)</sup> を参考に作成)

分裂病の病態を、病態形成、基本障害、認知障害、臨床表出のレベルごとに示している。ここでは認知障害を、基本的な認知障害と可視的な認知障害とに分けている。

頭葉、側頭葉、頭頂葉など)や皮質下核(線条体、視床)などを含む特定の神経ネットワークに機能障害があると考えれば、一部の障害部位を共通項として複数の神経ネットワークに影響が出ることが推定できよう。以下に、分裂病での認知障害を簡単に説明する。

知覚・注意については、選択的フィルター機能の障害、感覚記憶の利用障害や感受性減弱、パターン認知の障害、情報の伝達遅延、注意配分の障害などといった報告がみられることから、感覚分析・調整機構が一般的に障害されておりこのため知覚の組織化や統合が不十分であることが指摘されている。思考障害の認知的機序としては、知覚的ないし内的な手がかりを利用して意味の複雑な次元を組織化し意味判断を行うといった実行機能に障害があり想起や短期記憶をうまく形成できないため、あるいは注意を維持し間違いを監視することに困難があるため、形式的思考障害に帰結すると考えられている。したがって、思考障害は知覚・注意、記憶、実行機能の多くの認知機能障害の結果と見なされるかもしれない。記憶に関しては、エピソード記憶や意味記憶などの顕在記憶(特に、手がかりを必要とするような想起のさいの文脈組織化)の障害や、手がかりとしての潜在記憶の利用障害が指摘されている。実行機能とは、外界や記憶からの情報を利用して計画を立て実行命令を生成し、その結果を監視しながらある目的行動を維持、達成する機能であり、前頭前野皮質を中心にその関連脳領域との神経ネットワークを通して実現される。作業記憶は外界や記憶からの情報を短時間保持しそれを操作する機能であり、その保持されたものが表象的記憶つまり認知図式である。こう

した実行機能や作業記憶に障害のあることが、多くの神経心理課題で示されており、様々の精神症状の基盤にあると考えられている。

#### 4. 事象関連電位による認知障害の研究

1960年代にコンピュータを用いた脳波分析が可能となり、随伴陰性変動、P300、準備電位などの事象関連電位 event-related potential が発見され、その後、様々な心理課題が工夫され特定の認知活動と関連した内因性電位が次々に発見され、現在では精神医学、神経学、心理学、言語学などの領域で幅広く活用されている<sup>10,11)</sup>。

ここでは、筆者らの事象関連電位研究のデータから脆弱性の病態構造についての私論を述べてみたい(図2)。筆者らは、寛解期の分裂病患者を対象に随意的な努力を要する統御処理に関して、NA電位とN400電位を脆弱性指標として用い検討してきた。NA電位は早期の知覚処理(パターン認知)を反映し、N400電位は後期の意味処理を反映する電位である<sup>8,10)</sup>。寛解期の分裂病では、NA電位の頂点潜時の遅延<sup>12-14)</sup>およびN400の頂点潜時の遅延ないしN400の延長<sup>15,16)</sup>が見られ、統御処理が全体的に遅延している(図2の左)。しかも、これらの課題では反応時間の延長と誤反応率の増加も見られ、これは、健常者でみられる速度と精度の trade-off 現象(速度が遅いと精度が高くなる)を考慮すると、分裂病では情報処理内容の質的な異常も伴っていることを推測させる。

一方、知覚や意味処理に関する調整系(図2の右)を

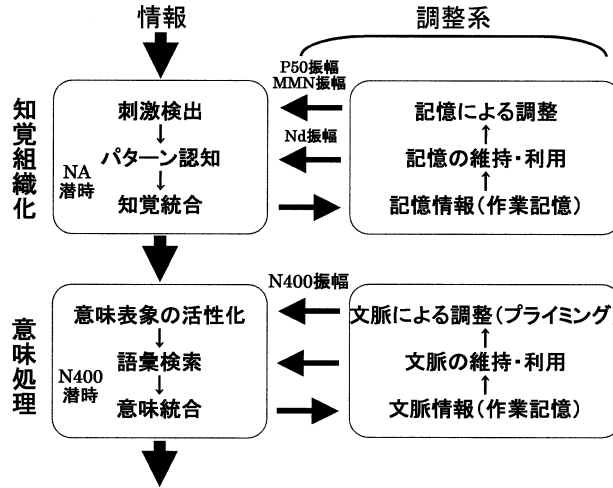


図2. 脆弱性の病態構造 (松岡, 松本<sup>6)</sup>より引用)

脆弱性は、左の列に示した知覚組織化や意味処理などの統御処理の障害 (NA や N400 の頂点潜時の遅延など) と、右の列に示した調整系の障害 (P50, MMN, Nd の振幅減弱や N400 プライミングの欠如など) とから構成される。なお、精神病エピソードの指標である NA 電位と思考障害の指標である N400 電位の異常は、相互に独立して存在している (病態異種性)

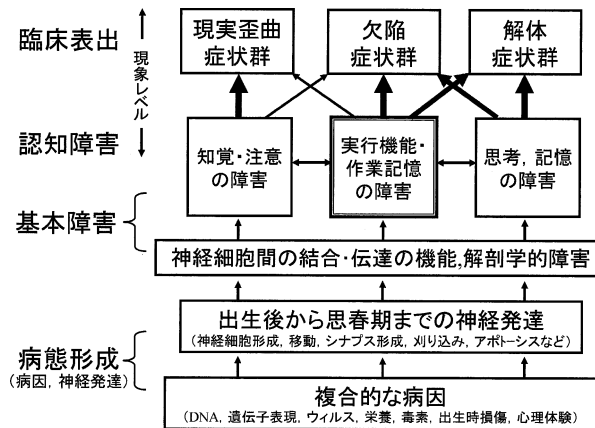


図3. 分裂病の認知障害と精神症状

図1の認知障害と臨床表出に関して、筆者らのデータをもとに3つの症状群と3つの認知障害に分けた。

見ると、情報の入力段階での対刺激における P50 振幅抑制障害や MMN 減弱、さらに Nd 後期成分の減弱など、主に事象関連電位の振幅異常に帰結する異常の報告が多い。N400 振幅に対するプライミング効果を検討したところ分裂病では N400 振幅抑制が出現せずプライミング効果が欠如していた<sup>15,16)</sup>。これらの振幅異常から、先行刺激による記憶情報や文脈情報を利用して知覚や意味の処理を効率的に行うことを可能にするような脳の調整系にも分裂病では障害のあることが推

定できる。分裂病の脆弱性には統御処理系と調整系の障害が内在していて、おそらく調整系のさらなる破綻が統御処理へ過剰な負荷をかけ症状が発現するものと考えられる。

次に、NA 電位と N400 電位の潜時と振幅に関する変数を相互に比較したところ、両者間では関連を認めず、知覚組織化の異常と意味処理の異常は相互に独立的なものと考えられた。さらに、NA 電位の異常は幻覚・妄想 (現実歪曲症状群) を中心とした精神病性再

発の脆弱性指標となることが、一方、N400 電位の異常は形式的思考障害（解体症状群）の脆弱性指標となることが推定され、認知障害レベルでの異種性を示唆している。また、陰性症状（欠陥症状群）と関連する追跡眼球運動異常と NA 電位とを比較したところ、やはり両者間での関連は認められず、分裂病における三症状群はそれぞれ異なる病態生理過程によることが示唆された（図 3）。

## 5. 今後の展望

分裂病でみられる精神症状は、局所脳血流量の分布からしても異なる脳内基盤をもっていることが推定されている。図 3 のように、脆弱性としての認知障害はそうした複雑な精神症状や行動の基盤に存在し、それらの発現を規定し内容の特徴付けるものである。認知障害の評価方法が確立されると、1) 患者ごとの病態評価のみならず、2) 疾患の早期発見、3) 予後予測、4) 患者の認知特性に応じた心理・社会療法、精神科リハビリテーションのプログラム作成、5) 予防治療や新たな治療法開発のさいの指標、などに応用されることが期待される。他方、認知障害は、遺伝子、神経伝達物質、脳構造変化などのような病態レベルの偏倚の直接的な表現型ともなりうるので、各研究領域を繋ぐ架け橋の役割を果たすものと期待される。

以上のように、脆弱性としての認知障害は、分裂病の病態論や治療論を展開するさいに今後も重要な位置を占めることは間違いないであろう。また、本邦においても非定型抗精神病薬を使用できるようになってきたが、非定型抗精神病薬は認知障害をも改善させることが期待されており、認知障害を検討していく上でこの領域の研究は特に重要になるとと思われる。

謝辞 本研究をご指導いただいた東北大学名誉教授佐藤光源先生、研究にご協力いただいた精神生理・神経心理研究グループをはじめとした教員の皆様に深謝申し上げます。

## 文 献

- Zubin, J. and Spring, B. (1977) Vulnerability; A new view on schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.*, **86**, 103-126.
- 佐藤光源, 松岡洋夫 (1999) 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(中根允文, 小山 司, 丹羽真一, ほか編), 中山書店, 東京, pp. 117-129.
- 佐藤光源, 松岡洋夫 (1997) Zubin と Ciompi の脆弱性概念; 有用性と限界. *精神科治療学*, **12**, 487-494.
- 松岡洋夫 (1999) 精神分裂病の脆弱性概念. *脳と精神の医学*, **10**, 111-120.
- Andreasen, N.C. (1999) A unitary model of schizophrenia; Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch. Gen. Psychiatry*, **56**, 781-787.
- 松岡洋夫, 松本和紀 (2001) 精神分裂病の脆弱性とその臨床指標. *精神医学*, **43**, 236-249.
- 松岡洋夫, 佐藤光源 (1998) 精神疾患における認知機能障害. *臨床精神薬理*, **1**, 1099-1110.
- 松岡洋夫, 松本和紀, 山崎尚人, ほか (1998) 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.
- 松岡洋夫 (2002) 認知障害仮説. *精神分裂病の治療; 基礎と臨床* (佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編), 朝倉書店, 東京, 印刷中.
- 松岡洋夫 (1997) 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), 新興医学出版社, 東京, pp. 51-64.
- 松岡洋夫 (2000) 精神分裂病研究の最近の進歩; 精神分裂病の精神生理. *神経進歩*, **44**, 950-957.
- Matsuoka, H., Saito, H., Ueno, T., et al. (1996) Altered endogenous negativities of the visual event-related potential in remitted schizophrenia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **100**, 18-24.
- Matsuoka, H., Matsumoto, K., Yamazaki, H., et al. (1996) Perceptual disorganization and retarded NA potential in remitted schizophrenia. In: *Recent Advances in Event-Related Brain Potential Research* (Ogura, C., Koga, Y. and Shimokochi, M., eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 937-940.
- Matsuoka, H., Matsumoto, K., Yamazaki, H., et al. (1999) Delayed visual NA potential in remitted schizophrenia; A new vulnerability marker for psychotic relapse under low-dose medication. *Biol. Psychiatry*, **45**, 107-115.
- Matsuoka, H., Matsumoto, K., Yamazaki, H., et al. (1999) Lack of repetition priming effect on visual event-related potentials in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, **46**, 137-140.
- Matsumoto, K., Matsuoka, H., Yamazaki, H., et al. (2001) Impairment of an ERP correlate of memory in schizophrenia: Effects of immediate and delayed word repetition. *Clinical Neurophysiol.*, **112**, 662-673.