

図1 統合失調症の病態モデル

統合失調症の病態を、病態形成（病因，神経発達），基本障害（機能・解剖学的障害，基本的認知過程の障害），複数の認知過程の障害，臨床表出（最上段）として示している（Andreasen¹⁾の図を改変）。

学習の障害³⁹⁾あるいは記憶，注意，実行機能の障害⁵⁾を中核的な障害として重視する立場もあるが，方法論や検査感度に関する神経心理検査固有の問題もありまだ確立されていない。統合失調症患者では，包括的な神経心理検査を用いると高頻度にしかもかなりの程度で異常が認められ，それは発病時点で既に存在し寛解しても長期間にわたり持続するものである²⁶⁾²⁹⁾⁴⁰⁾。

最近では，上述のような比較的要素的な認知機能を神経認知 neurocognition と呼ぶのに対比させて，社会認知 social cognition という概念が確立されてきた³⁷⁾。その根拠の一つは，精神症状の構造を陽性症状評価尺度と陰性症状評価尺度を用いて統計学的に検討した研究により，精神症状が四つあるいはそれ以上の比較的独立した群に分けられる可能性が示されたことである。Peraltaら³⁸⁾は，幻覚・妄想，陰性症状（感情と意欲の障害），解体症状（思考形式の障害，不適切な感情）に加えて，従来は陰性症状に含まれていた親密さを感じる能力，対人関係の能力における障害を四番目の症状群（“rational syndrome”）として取り出した。陰性症状と対人関係の障害を分ける試みは以前よりあったが⁴¹⁾，最近になり“社会認知”という立場から新たな脳科学の研究領域が提唱されている。具体的には，こころの理論

Theory of Mind, 帰属スタイル attributional style, 社会知覚 social perception（顔の感情認識や社会的手がかりの知覚など）の研究がそれに該当する³⁷⁾。

実際，統合失調症患者では，こうした神経認知や社会認知に関係すると推定される主観的な訴えがよく聞かれる。例えば，「集中できない」，「考えがまとまらない」，「他人の気持ちが理解できない」，「仲間を作れない」，「忘れっぽい」，「あたりまえにできた家事や仕事の段取りがわからない」などは，陽性症状や陰性症状以上に患者にとっては深刻なことが多い。患者の主観的症状を評価した研究では，他の疾患と比較しても統合失調症では思考，知覚，体感に関する訴えが多く，それらは思考，言語，記憶，注意の領域の障害によるものと推定される³⁵⁾。また，発病や再発の前駆期においても，感情，知覚・注意，記憶，思考，身体や行動の変化など非特異的徴候が頻繁に認められる²⁾。こうした，主観的症状や非特異的徴候は，認知障害と臨床表出の関連を検討する上で今後重要となるだろう。

図1は，Andreasen¹⁾によって提唱された病態モデルを一部改変（最上段を改変）したもので，ここではこれに基づいて認知障害の位置づけをまとめる。病因には遺伝要因と環境要因が関係し，

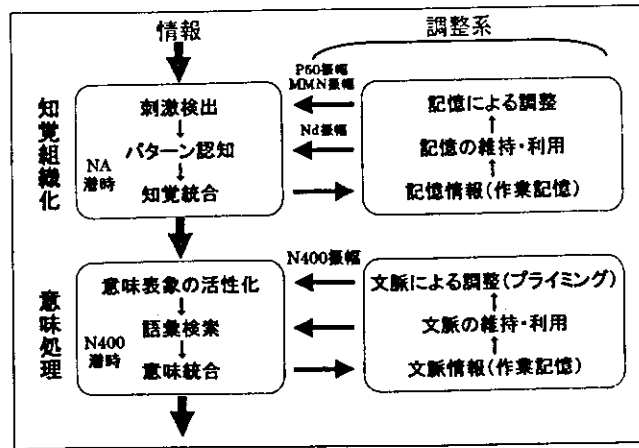


図2 認知障害の病態構造と事象関連電位の関係

単語の意味処理の例で、左列は統御処理過程(知覚組織化と意味処理)、右列は統御処理を効率的に行うための自動処理過程(調整系)を示している(松岡, 松本²⁶⁾の図を改変)。

思春期まで続く神経発達に影響を与える。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的・機能的な結合異常という病態に帰結し、認知機能の障害を引き起こして基本障害が形成される。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ものである。彼女は共通の基本障害として認知的ジスメトリア cognitive dysmetria という概念を提唱している。詳細は別稿を参照されたい²⁶⁾²⁷⁾²⁹⁾。最上段の臨床表出レベルに、非特異的・主観的・社会的・職業的障害を筆者が加えた。

認知障害は、臨床表出と病態・基本障害のあいだを結ぶ架け橋として位置づけられる。それは社会的・職業的機能も含めた各種の臨床表出を規定する一方で、病態や基本障害と直接的に結びつく表現型でもあり、遺伝子研究のさいの定量性・定性性の優れた表現型マーカーとして有力視されている。さらに、最近では非定型抗精神病薬が認知障害を改善する作用をもつことが指摘され²⁹⁾³⁰⁾³¹⁾、治療標的としても認知障害が重要視されるようになってきた。これに伴いいずれは統合失調症の創薬において認知改善薬あるいは認知増強薬という領域が発展するだろう⁴⁾。

3. 統合失調症における認知機能の評価

欧米における神経心理学研究の隆盛によって、統合失調症の認知機能が包括的、網羅的に検討されており、その結果、知覚・注意、思考、記憶、実行機能にわたる広範な認知障害が明らかにされてきた²¹⁾²⁸⁾。さらに冒頭で述べたように、最近では社会認知という観点からの検討もすすんでいる。ここでは、事象関連電位を用いた精神生理学の研究による統合失調症の認知障害について、当教室のデータを中心に紹介したい²⁵⁾。

図2は筆者らの作業仮説である²⁶⁾。外界からの情報を知覚しその意味を処理する一連の過程を示した。情報処理の中心は左列の流れであり、随意的で努力を要する統御処理 controlled processing を意味する。一方、情報処理を効率的に行うために、右列のように様々なレベルで記憶情報を利用して統御処理を調節しているが(調整系)、これらは非随意的で無意識的に行われる自動処理 automatic processing である。この図をもとにして事象関連電位の研究を紹介する。

1. 統御処理：NA 電位

外界からの情報は、刺激検出、パターン認知、

知覚統合といった一連の知覚組織化過程で処理される。この処理過程は、事象関連電位の一つである処理陰性電位 processing negativity という脳波活動として観察することができる¹⁹⁾。筆者らは処理陰性電位の一つである NA 電位を用いて、統合失調症での知覚組織化過程を検討した。NA 電位は、標的弁別課題のさい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ことで得られる電位である³⁸⁾。これは、両反応に共通する刺激の物理的特徴によって誘発される外因性成分と刺激探知までの電位を引算操作で相殺し、刺激探知後の刺激弁別に関連する電位だけを抽出しようというものである。統合失調症では、文字、図形、単語刺激のいずれでも、NA 電位の頂点潜時が遅延している¹⁶⁾¹⁷⁾³²⁾。この異常は、精神症状と直接関連するものではなく、2年間の追跡期間における再発の有無と強く関連していることがわかり、知覚・注意の障害が易再発性の臨床指標となる可能性が示唆される¹⁸⁾²⁰⁾²³⁾。再発に関する生物学的な脆弱性指標に関する報告は非常に少ないが、Nuechterlein ら³⁴⁾も筆者らと類似した課題である持続遂行課題や標的弁別課題を用いそれらの遂行成績が再発の脆弱性指標となることを報告しており、筆者らの結果も併せて考えると再発脆弱性は感覚情報の統合障害と関連していることが推測される。

2. 統御処理：N 400 電位

知覚組織化の後にさらに高次の処理を要する場合についてであるが、ここでは単語の意味範疇の処理と関連する N 400 電位を取り上げる。N 400 は、文章の文末語に対する事象関連電位を記録したさいに、その語が期待に一致する場合は P 300 が出現するが、期待に反する意味的逸脱語が提示されると刺激後約 200 msec に起し 400 msec に頂点をもつ陰性電位として発見された¹²⁾。その後、N 400 は期待と一致する語でも多少なりとも出現し、意味的逸脱語のように意味処理をより必要とするような状況で大きな振幅を示すことがわかった。N 400 は文章のみならず単語を単独で提示することでも出現し、さらに言葉を用いない手話、絵、顔写真でも意味的処理を必要とする場合

にも類似の電位が出現し、N 400 は意味処理の指標として確立された。また、同一の単語の繰り返して N 400 振幅にプライミング効果の生じることが知られており（後述の自動処理を参照）、N 400 は記憶処理の指標としても用いられている。詳細は別稿¹³⁾²²⁾²⁵⁾を参照されたい。

統合失調症では、N 400 頂点潜時の遅延ないし N 400 の延長が認められ、NA 電位も含めて統御処理全体が遅延していることがわかる。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、統合失調症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。さらに、NA 電位と N 400 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。

3. 自動処理：P 50, ミスマッチ陰性電位

知覚組織化や意味処理に対する調整系（図 2 の右列）を見ると、情報の最初の入力段階における検討では、聴覚刺激を用いた研究がすすんでいる。その一つは、対刺激を行ったさいの第二刺激に対する聴覚 P 50 振幅抑制に関するものである。P 50 は一次感覚野付近で発生する反応と考えられ、視床など皮質下での感覚ゲーティングの影響をうける。P 50 振幅抑制は一種の慣れの現象であり、統合失調症ではこの P 50 振幅抑制に障害があるため、外界の情報が過剰に流入していると解釈される¹¹⁾。

もう一つは、ミスマッチ陰性電位を用いた研究である。これは一定の聴覚刺激が提示されている中に物理特性（例 刺激強度、周波数など）の異なる刺激に対して発生する電位で、先行刺激に対する記憶痕跡（感覚記憶）を利用して行われる脳の自動的な刺激偏倚の検出機構と考えられる¹⁹⁾。統合失調症ではこの電位の振幅が減弱しており、これは、感覚記憶の容量の減少ないし急速な減衰によるもので、最終的には知覚組織化や作業記憶に影響すると推定されている¹⁰⁾。

以上のように、統合失調症では、外界からの情

報の入力レベルですすでに不要な情報を抑制することあるいは必要な情報を獲得することに障害が生じており、情報処理が効率的に行われていないと思われる。

4. 自動処理：N 400 反復プライミング

神経心理学の記憶研究では、統合失調症では顕在記憶の障害が強く、一方、潜在記憶の障害はほとんどないとされてきた²¹⁾²⁸⁾。しかし、神経心理学と比べて検出感度の優れた事象関連電位を用いた研究で、潜在記憶の障害が明らかになってきた⁹⁾²⁴⁾。筆者ら¹⁴⁾²⁴⁾は統合失調症においてN 400振幅に対する反復プライミング効果を検討したが、N 400振幅抑制が出現せず反復プライミング効果が顕著に減弱していた。これは、先行刺激による記憶情報や文脈情報を利用して意味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(作業記憶など)の障害を意味するものである。さらに、このN 400反復プライミング効果は、思考障害評価尺度⁴²⁾で客観化した思考障害と関連することが見出されている¹⁵⁾。

Bosch³⁾は精神症状の発現機序に関して、調整的役割をもつ自動的な情報処理の破綻が、統御処理へ過剰な負荷をかけるために症状が発現するという仮説を提唱しており興味深い。筆者らは、脆弱性の病態自体に既に統御処理系と調整系の障害が内在していて、おそらく調整系の破綻とそれによる統御処理へのさらなる負荷が症状発現を導くものと考えている²⁶⁾。

4. 今後の認知障害研究

統合失調症の病態はある特定の神経ネットワークの障害として理解されるようになってきたが³³⁾、図2のような情報処理過程を想定しながら障害されている神経ネットワークの機能全体を評価することが今後重要となるだろう。神経心理学の研究は、統合失調症における認知障害の重要性を認識させてくれた。しかし、潜在記憶の例でもわかるように、方法論や検査感度に関する神経心理検査固有の問題もあり、今後は神経画像や精神生理学の手法を組み合わせることで認知機能の時空間的

データも解析することが必要となるだろう⁸⁾。さらに、認知障害を治療標的とするためにも、研究だけではなく実際の臨床に役立てることを目指して、外来や病棟で反復して治療経過を観察できるような簡便な認知機能評価方法を確立することが急務である。

文 献

- 1) Andreasen NC (1999) A unitary model of schizophrenia; Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*, 56: 781-787
- 2) 栗田主一, 松岡洋夫 (1998) 分裂病の前駆症候と警告症候. *精神科治療学*, 13: 431-438
- 3) Bosch RJ van den (1995) 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). John Wiley & Sons, pp 343-366
- 4) Carpenter Jr WT and Gold JM (2002) Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 52: 969-971
- 5) Gold JM and Harvey PD (1993) Cognitive deficits in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*, 16: 295-312
- 6) Gold JM, Goldberg RW, McNary SW, et al (2002) Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *Am J Psychiatry*, 159: 1395-1402
- 7) Green MF, Kern RS, Braff DL, et al (2000) Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26: 119-136
- 8) Green RL and Gazzaniga MS (2001) Linking neuroimaging and cognitive neuropsychiatry. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6: 229-234
- 9) Guillem F, Bicu M, Hooper R, et al (2001) Memory impairment in schizophrenia: A study using event-related potentials in implicit and explicit tasks. *Psychiatry Res*, 104: 157-173

- 10) Javitt DC, Doneshka P, Grochowski S, et al (1995) Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 52 : 550-558
- 11) Kelly KA and Nuechterlein KH (松岡洋夫／監修) (2003) 神経生理および精神生理. 統合失調症：最新精神薬理学 (eds Breier A, Tran PV, Herrera JM, et al) (村崎光邦／総監修). オフィス エム・アイ・ティ, pp 175-225
- 12) Kutas M and Hillyard SA (1980) Reading senseless sentences : Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, 207 : 203-205
- 13) 松本和紀, 山崎尚人, 松岡洋夫 (2000) 精神疾患の事象関連電位. 臨床脳波と脳波解析 (鶴 紀子／編). 新興医学出版社, pp 241-254
- 14) Matsumoto K, Matsuoka H, Yamazaki H, et al (2001) Impairment of an event-related potential correlate of memory in schizophrenia : Effects of immediate and delayed word repetition. *Clinical Neurophysiol*, 112 : 662-673
- 15) Matsumoto K, Yamazaki H, Nakamura M, et al (in press) Reduced word repetition effect in the event-related potentials of thought-disordered patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.*
- 16) 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
- 17) 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* (eds Ogura C, Koga Y and Shimokochi M). Elsevier, pp 937-940
- 18) 松岡洋夫 (1997) 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
- 19) 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, pp 51-64
- 20) 松岡洋夫 (1997) 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). 新興医学出版社, pp 164-174
- 21) 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
- 22) 松岡洋夫, 松本和紀, 山崎尚人, 他 (1998) 分裂病の意味処理障害：最近の N 400 研究. *脳と精神の医学*, 9 : 287-294
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 松岡洋夫, 中村真樹, 藤山 航, 他 (2003) 統合失調症の異種性：オーダーメイド医療を目指して. *脳と精神の医学*, 14 : 285-291
- 28) 松岡洋夫 (印刷中) 認知障害仮説. 統合失調症の治療：基礎と臨床 (佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平／編). 朝倉書店
- 29) 松岡洋夫, 佐藤光源 (印刷中) ストレス脆弱性仮説. 統合失調症の治療：基礎と臨床 (佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平／編). 朝倉書店
- 30) Meltzer HY and McGurk SR (1999) The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 25 : 233-255
- 31) Mortimer AM (2000) The neuropsychology of schizophrenia. *The Psychopharmacology of Schizophrenia* (eds Reveley MA and Deakin JFW). Arnold, pp 153-177
- 32) 中村真樹, 酒井広隆, 松本和紀, 他 (2000) 視覚性 NA を用いた精神分裂病における単語認知の検討. *臨床脳波*, 42 : 568-572
- 33) Nakamura M, Miura N, Matsumoto K, et al

- (in submission) Aberrant neural network of implicit memory in schizophrenia: A spatio-temporal analysis (LORETA) of event-related potentials in repetition priming task.
- 34) Nuechterlein KH, Dawson ME, Gitlin M, et al (1992) Developmental processes in schizophrenic disorders: longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull*, 18: 387-425
- 35) 刑部和仁, 宮腰哲生, 山崎尚人, 他 (1998) 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
- 36) Peralta V, Cuesta MJ and de Leon J (1994) An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: A four-syndorme model. *Biol Psychiatry*, 36: 726-736
- 37) Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, et al (2003) Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160: 815-824
- 38) Ritter W, Simson R, Vaughan Jr HG, et al (1982) Manipulation of event-related potential manifestations of information processing stages. *Science*, 218: 909-911
- 39) Saykin AJ, Gur RC, Gur RE, et al (1991) Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*, 48: 618-624
- 40) Sharma T, Harvey P (eds) (2000) *Cognition in Schizophrenia*. Oxford, England
- 41) Strauss JS, Carpenter WT Jr and Bartko JJ (1974) The diagnosis and understanding of schizophrenia, Part III: Speculations on the process that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull*, 11: 61-76
- 42) 山崎尚人, 三輪真也, 松本和紀, 他 (1998) 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

統合失調症の認知障害と脳波

東北大学大学院医学系研究科精神神経学分野

松岡洋夫、中村真樹

Cognitive dysfunction and electroencephalogram in schizophrenia
Department of Psychiatry, Tohoku University Graduate School of Medicine
Hiroo Matsuoka, Masaki Nakamura

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1
TEL 022-717-7262 FAX 022-717-7266
E-mail mtok-thk@umin.ac.jp

要約

神経科学の発展に伴い神経心理学と神経画像研究から統合失調症における認知障害の重要性が認識されるようになってきた。それは、病態論においては臨床症状の基盤となり、一方で、遺伝子研究におけるエンドフェノタイプをはじめとした脆弱性指標ともなりうる。認知機能の中でも、特に患者の社会的・職業的機能を規定する可能性のある“社会認知”は新たな研究領域として注目されている。さらに治療論においては、第二世代の抗精神病薬が認知機能を改善させる可能性があり、これによって患者の長期予後やQOLをも改善させるかを解明する必要がある。認知機能の評価には神経心理検査が多用されているが、時間解像度に優れた脳波、特に事象関連電位検査も有用であり、それと空間解像度の優れた神経画像検査とを相補的に用いることが今後望まれる。ここでは、P50、MMN、Nd、NA、P300、N400などの事象関連電位を用いた研究を紹介し、こうした情報処理から見た統合失調症の病態モデルを提示した。そのモデルには、知覚統合や意味処理などに関わる統御処理システムと、その効率化に関わる主に自動処理としての調整システムとが含まれる。統合失調症では元来その両システムが脆弱で、何らかの原因による調整システムの破綻が、統御システムへの過剰負荷を招き発病するものと仮定される。今後は、こうした情報処理システム全体をより精緻に評価する方法を用いて統合失調症を研究する必要がある。

<索引用語：統合失調症、認知障害、脳波、事象関連電位>

1. はじめに

統合失調症に関する最近の臨床研究においては、神経科学の発展を背景にして神経心理学と神経画像における領域の精力的な研究成果によって認知機能の重要性が指摘されてきた^{24,54}。それは、認知障害が臨床表現の決定因となる可能性があるだけでなく、一方で基本障害や遺伝子異常の表現型ともなりうる点で、病態論の中核的あるいは架け橋的存在となることがわかってきたためである^{33,34,35,36,37}。認知機能の中でも新たな研究領域として“社会認知”という領域が発展し、症候論的にも新たな展開を見せ始めている^{10,51}。さらに、治療論においても次のような点で認知機能は重要な位置を占めるようになってきた³⁶。それは第一に、先の社会認知とも関連するが、患者の社会復帰に関わる社会的・職業的機能の決定因の中で認知機能が最も大きな影響力をもつことがわかってきたこと、第二に新規抗精神病薬が認知機能に対する改善効果をもつことが示されるようになり、認知機能が治療あるいは創薬の標的となる可能性が指摘されるようになってきている。

本稿では統合失調症における認知機能の病態論、症候論、治療論における意義を概説し、それらとの関わりで認知機能の評価方法としての電気生理学（事象関連電位）の現状と将来性について述べたい。統合失調症の神経生理および精神生理の現状に関しては Kelly と Nuechterlein の優れた総説²⁹がある。なお、認知 cognition あるいは認知機能 cognitive function という用語は、精神科診断学、認知心理学、精神病理学、神経科学など様々な領域で異なる意味に用いられている。ここでは、神経科学の趨勢にしたがって、感覚システム、運動の方略と計画、注意、記憶、言語、思考と心像、情動、意識などを広く包含する意味で用いる^{13,37}。

2. 認知障害と病態論

図1は統合失調症に関する Andreasen の病態仮説³を基に筆者が改変したものである³⁶。病因としての遺伝要因と環境要因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。そ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的・機能的な

結合異常に帰結し、それが認知障害を引き起こして基本障害が形成される。そして、最終的には現象レベルでの認知障害や臨床症状が出現するというものである。

精神症状に関しては、症状構造の統計学的解析より、陽性症状、陰性症状、解体症状に加えて、これまで陰性症状に含まれていた親密さを感じる能力、対人関係の能力における障害を比較的独立した症状群（「関係症状群 relational syndrome」）とする考えから⁵⁰、関係症状群を図に加えた。さらに、患者の主観的症状を評価した研究では、他の疾患と比較しても統合失調症では思考、知覚、体感に関する訴えが多く⁴⁶、また、発病や再発の前駆期において感情、知覚・注意、記憶、思考、身体や行動の変化など非特異的徴候が頻繁に認められる⁴。こうした主観的症状や非特異的徴候は、認知障害と臨床表出の関連を検討する上で重要と思われる図に主観的症状を加えた。関係症状群と主観的症状は後述する社会認知とも関係する。さらに、社会的・職業的機能を病態論的にも検討する必要があるため図に加えたが、これは認知障害それ自体および精神症状によって影響を受ける³⁶。

図1のように、認知障害は統合失調症の病態の中核をなすもので、臨床表出と基本障害のあいだを結ぶ架け橋としての役割をもつ。特に、最近の遺伝子機能研究（ゲノム機能学 functional genomics）では、図2のような方法論が急速に展開している^{14,25}。ここでは、統合失調症の候補として挙げられているいくつかの感受性遺伝子を中心とした病態の概念を図1の病態構造に照らして描いた。最下段のカッコ内が候補遺伝子の染色体上の位置で、その上にその遺伝子が関与する生成物を示している。1つの遺伝子異常は統合失調症の全例ではなく一部で認められるもので、ある個人で見ると複数の遺伝子異常の相加的作用が発病に関係してくるが（多遺伝子仮説）、最上段のように同じ複数の遺伝子異常があっても

発病しない場合もある（遺伝要因と環境要因による多因子病仮説）。遺伝子と認知機能との対応が明確になると、それは創薬への有力な手がかりとなる。

図2のエンドフェノタイプ endophenotype¹⁴とはある疾患に関連する遺伝子型によって規定される認知特性で、通常は脳機能・構造画像、神経心理、精神生理などの手法によって明らかにされるものを示す。障害に先行して一定して見られ、さらに同じ遺伝子を持ち発病しない血縁者にも出現する。つまり、エンドフェノタイプは遺伝子異常の直接的な表現型であり、遺伝子の臨床相関を研究するさいに最も注目されている臨床指標である。したがって、実際の臨床表出や行動表現は、遺伝子異常の特徴（つまり、感受性遺伝子群の中のどこに異常があるのか？）と環境要因によって規定されることになる。なお、環境要因は、図1の最下段にもあるように、胎生期、周生期、出生後にわたる脳に対する直接的侵襲から心理社会的要因まで様々なものが知られている。エンドフェノタイプの有力な指標には、感覚ゲイティング（P50抑制）、感覚・運動ゲイティング（プレパルス・インヒビション）、眼球運動、記憶を用いた操作機能である作業記憶などがよく知られている¹⁴。この中でも、これまでの研究からは空間的作業記憶が最有力候補ともいわれている²⁵。繰り返しになるが、エンドフェノタイプは発病していない血縁者にも見られる素因脆弱性であり、発病の直接的指標ではないことが重要な点である。つまり素因脆弱性に獲得脆弱性が加わり統合失調症としての病態が出来上がる³⁸。

3. 認知障害と症候論、治療論

従来、認知障害は知覚、注意、思考、記憶、作業記憶・実行機能といった観点から検討されてきた。認知障害と症候論との関連に関して多くの研究が行われているが、十分に解明

されていない。最も一貫しているのは、認知障害が重篤なほど生活機能や社会的・職業的予後が不良となることである⁴²⁾。それらの詳細は別稿^{33,37)}を参照されたい。ここでは、冒頭で述べた社会認知について簡単に述べる。

前項でも述べたように、統合失調症の症状構造に関する3症状群モデルや4症状群モデルにおいて、対人関係の障害（関係症状群）が陰性症状から比較的独立したものと指摘されている⁵⁰⁾。さらに、社会的・職業的な機能障害は、陽性症状や陰性症状ではなく様々な神経心理学的異常に反映される認知障害によって最もよく説明されることが多くの研究で明らかになった¹⁵⁾。こうしたことから、社会的機能に直接的に関わる症状領域ないし病態次元として社会認知 **social cognition** に注目が集まるようになってきた^{10,36,51)}。

社会認知は、“他人の意図や気持ちを理解する人間の能力を含むような、社会的相互作用の基底にある心的操作”²⁾あるいは“自分自身と他人の間関係についての表象を作り、その表象を社会行動を柔軟に導くために利用する能力”²⁾などと定義される。Pinkhamら⁵¹⁾によると、統合失調症での社会認知は、1) “こころの理論 Theory of Mind” 技能、2) 帰属スタイル、3) 社会知覚（顔の感情認識や社会的手がかりの知覚）の領域で主に検討されており、神経認知（知覚、注意、記憶、実行機能など）を統御してもなお社会的機能障害により密接に関連するという。この領域は、自我意識（自他分離）、情動行動、社会的判断といった観点から統合失調症を解明する新たな手がかりを与えてくれるだろう。

治療論と認知機能の関係では（詳細は別稿³⁶⁾ 参照）、定型抗精神病薬（第1世代抗精神病薬）と比較して、非定型抗精神病薬（第2世代抗精神病薬）は認知機能を悪化させる要因が少ないだけでなく、積極的に認知機能を改善させる可能性が指摘されている^{11,22)}。臨床的にも、定型薬から非定型薬に変更するこ

とで、精神症状の改善をそれほど認めないものの社会的機能や QOL が改善される症例に遭遇することがある。今後は、非定型薬が社会的機能や QOL を改善させ、長期予後まで変えうるかどうかを検討することが重要である。また、精神科リハビリテーションを行うさいに患者ごとに認知機能を評価して、それに基づいた治療を行うことでいわゆるオーダーメイド医療が実現する³⁴⁾。

4. 事象関連電位による認知機能の評価

認知機能を臨床的に計測する方法は様々ある。それぞれに長所、短所があるため、目的に応じて評価方法が選択される。ここでは脳波の中でも、特に事象関連電位を中心に概説する。脳波は神経細胞の活動に伴って発生する集合電位を見ているため、脳血流や代謝産物を計測するものと比べるとより直接的に脳活動を見ていることになる。通常の研究や臨床で使用される頭皮上脳波は、簡便に非侵襲的に計測ができミリ秒単位の優れた時間解像度を示すので、刻々と変化する認知活動を評価するのに優れているが、空間解像度が低いため解剖学的部位を特定するには困難がある。その欠点を克服するために、記録部位を通常の20ヶ所程度から256ヶ所にしたり、コンピュータを用いた特殊な解析方法を使用したりすることもあるが、詳細な解剖学的部位について論じる場合は、基本的には同一の課題を用いて fMRI などで傍証する必要がある。

認知機能の評価の中心は、神経心理学において心理課題を用い行動指標（正答率、誤答率、反応時間など）で評価されてきた。しかし、行動指標を用いるような一般の神経心理検査では、脳機能の時間的および空間的特性を評価できないため偽陰性の結果になる場合があり、神経画像や精神生理学的手法を組み合わせた評価方法の確立が望まれている¹⁶⁾。実際、統合失調症において、知覚の組織化過

程に関して比較的単純な標的弁別課題（例えば、continuous performance test）を行うと、神経心理学的には行動指標で評価すると正常と判断される⁴⁵⁾。一方、事象関連電位では頂点潜時が有意に遅延するため知覚組織化過程には何らかの障害が起こっていると判断される²⁸⁾。また、統合失調症の潜在記憶に関しては神経心理学では正常という報告が多いが³⁷⁾、事象関連電位での評価では異常と報告されている^{17,32)}。したがって、各検査方法の感受性を十分に考慮して結果を解釈しなければならない。

認知過程は、情報処理における処理容量、意図や課題要求、意識的知覚などの特徴から注意を要しない前注意的な自動処理 automatic processing と、注意を要する統御処理 controlled processing とに分けられる。自動処理は容量に制限がなく意図や意識を要しない処理で、一方の統御処理は能動的に注意を向けられる処理で容量に制限があり意図や課題要求に応じて意識的に行われる処理である¹⁹⁾。各種の事象関連電位はいずれかの特徴をそれぞれもっているが、両者は画然と分かれる処理ではなく、例えば、自動処理で検出した重要な情報が統御処理されたり、統御処理で行われていた処理が自動化したりという相互の移行があり連続的、補完的なものである^{7,19)}。

ここではいくつかの電位（図3）を取り上げて統合失調症の認知障害との関連を概説し、それらをもとに統合失調症の病態仮説を述べたい。ここで取り上げる電位の中で、類似の時間帯域に出現する3つの内因性陰性電位（Nd、NA、MMN）の相互関係を図4に示した²⁹⁾。

1) 聴覚 P50 抑制^{7,19,23)}

外的情報が一次感覚野に到達し知覚されると、脳波上 P1-N1-P2 複合体が出現する。この中の P1 は、聴覚刺激の場合は刺激後約 50msec に頂点を示すため聴覚 P50 とも呼ば

れる。第1刺激（条件付け刺激）の後に第2刺激を与えるような対刺激課題で聴覚 P50 を検討すると、典型的な条件では第1刺激と比べて第2刺激に対する P50 振幅が約 80% 減弱する。これは、第1刺激によって抑制性神経回路が活性化するためと考えられ、これには海馬を含むコリン系の神経回路が関与するという。

この聴覚 P50 抑制を統合失調症で検討したところ、第1刺激の P50 は健常者と同等であったが、第2刺激に対する P50 抑制はほとんど起こらなかった⁵⁵⁾。第2刺激に対して起こる P50 抑制は、効率的な情報処理を行うための脳の調整機能を反映するものと考えられ、統合失調症ではこうした機能が作動しないため情報の過剰負荷に帰結し、最終的には知覚の組織化などに影響を及ぼすものと推定される。臨床的には注意障害、思考障害の基盤に存在する障害を反映している可能性がある。

この異常は患者家族や統合失調型人格障害でも観察され、前述のエンドフェノタイプの有力候補の可能性が高く多くの研究が行われている。疾患特異性は乏しいため、様々な精神疾患に共通するような病態に関連する。また、第1刺激と第2刺激の間の刺激間隔が短い場合は、統合失調症での P50 抑制は健常者とはほぼ同様に起こるので⁴³⁾、P50 発生機構自体というよりは調整機構の障害と考えられる。ニコチンにより一過性に正常化するため、 $\alpha 7$ ニコチン性コリン作動性受容体に作用する薬物が認知改善薬として期待されている。

2) ミスマッチ陰性電位 mismatch negativity (MMN)^{7,29,58)}

MMN は、例えば、繰り返される一定の音刺激のなかに、ピッチ、強度、出現部位、持続時間などの物理的特徴の異なる刺激が混入した場合に、脳が無意識的、自動的にそれを検出したさいに出現する電位で、先行刺激の感覚記憶痕跡を用いて行う刺激偏倚の検出過

程を反映するものと考えられている。聴覚領域での研究がすすんでおり、その発生源として一次および二次聴覚野および背外側前頭前野が、そして NMDA 受容体が関連するグルタミン酸系の関与が指摘されている⁵⁶⁾。

統合失調症では、刺激偏倚の条件や薬物治療の有無に関わらず MMN が減弱している⁴⁰⁾。精神症状との関連も指摘されているが、患者家族やハイリスク群でも MMN 減弱を認めるため、有力なエンドフェノタイプとして期待されている^{7,41)}。MMN 減弱は感覚記憶の容量の減少ないし急速な減衰によるものとされ、このため知覚組織化や作業記憶に影響すると推定される。詳細は矢部による優れた総説⁵⁸⁾を参照されたい。

3) Nd

Nd は、複数の異なる特性をもつ刺激の中からある特定の刺激に選択的に注意を向けたさいに出現する電位で統御処理を反映する。Michie ら³⁹⁾は、音刺激を用いて右耳か左耳かという音の出現部位と音のピッチ変化の二つを聞き分けているときに発生する Nd を記録した。健常者では部位効果とピッチ効果が順番に Nd の振幅増大として認められ、最初に出現部位を同定し、次にピッチを同定するといった注意の階層性があり、さらにその増強された注意効果はかなり持続することも明らかにされた。統合失調症者では部位効果が減弱し、ピッチ効果と注意持続効果はほとんど消失しており、彼女らはこれを実行機能の障害に基づく不適切な処理方略と注意維持の困難を示すものと解釈した。

4) NA²⁹⁾

NA は、Nd と同様に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電位である。NA や Nd は処理陰性電位 processing negativity と総称される。この電位は、選択的注意によって増強される Nd の直前に出現する電位で (図 3)、その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

連する。

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、その振幅は正常であったが、頂点潜時が遅延していた²⁸⁾。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る。気分障害⁵²⁾や早期アルツハイマー病⁵³⁾では NA に異常を認めないため疾患特異性が高く、さらに前方視的追跡研究³¹⁾により NA 潜時が再発予後の強力な予測因子であることが明らかになり、先のエンドフェノタイプとは異なり発病や再発を規定する指標である可能性が高い。

5) P300

P300 (P3) は、典型的には同一刺激列の中に稀にランダムに出現する標的刺激を探すような“オドボール課題” (統御処理) で容易に記録できる。単純な課題では P1-N1-P2-N2 に引き続いて出現し、刺激後 300msec 付近に陽性頂点を示す (図 3)。複数の構成成分があり、最初に定位反応としての P3a が前方優位に、その後刺激同定に関わる P3b が後方優位に出現する。P300 は作業記憶を必要とする課題で刺激状況 (文脈) の更新を必要とされたときに発生し、その振幅は処理された情報の程度と関係し、その潜時は反応過程とは独立しており刺激分類速度に関係する。発生源は課題や感覚様式によって異なるが、主に、P3a は前頭葉と島、P3b は側頭・頭頂の感覚野傍連合野皮質と感覚様式非特異的連合野皮質が関係する⁵⁾。

P300 は、これまで統合失調症で最も検討されてきた事象関連電位である。統合失調症では、一貫して P300 の振幅低下が示され、潜時延長もしばしば指摘されてきた。メタ解析²⁰⁾では、P300 振幅は状態ではなく素因とより関連し薬物治療の影響を受けにくい、一方、P300 潜時は疾患重症度や罹病期間など状態の影響を受ける。ただし、課題条件によっては P300 の振幅異常を示さない場合も

あり、P300 発生源の異常というよりは、P300 調整系の異常である可能性がある。

6) N400^{26,30)}

期待に反する意味的逸脱語が提示されると、刺激後約 200msec に起出し 400msec に頂点をもつ N400 が出現する (図 3)。N400 は期待と一致する語でも多少なりとも出現するが、意味的逸脱語のように意味処理をより必要とするような状況で大きな振幅を示す。文章、単語、手話、絵、顔写真など意味的な処理を必要とする場合に出現するため、N400 は意味処理の指標といえる。また、意味の正しい文では単語の位置が文の後方ほどその振幅が減弱することや、同一の単語の繰り返して N400 振幅にプライミング効果が生じるため、N400 は記憶処理の指標としても用いられる。N400 に関連する神経ネットワークは用いる課題によって異なるが、脳磁図での研究によると文章課題では左半球優位の前頭・側頭領域が関与し、時間的にはウェルニッケ野にはじまり、次に腹側前側頭葉、最後にブローカ野に広がるとされている¹⁸⁾。

統合失調症での N400 研究では^{26,30)}、その頂点潜時については、多くの研究で遅延することが指摘されてきたが、これが意味処理そのものの遅延によるのか意味処理以前の処理の遅れによるのかは結論できないでいた。一方、N400 の振幅については、計測方法の技術的な問題や認知課題の条件が不統一ということもあり、結果は相反するものであった。筆者らは、コンピュータ画面上に提示される 2 文字の意味単語、擬似単語あるいは音読不能な外国文字の中から、前もって指定したある意味範疇 (例えば、色を示す単語) に属する標的刺激を検出する課題を考案した。P300 などの事象関連電位成分の混入を最小限に抑える目的で、非標的に対する事象関連電位を解析した。さらに、潜在記憶を検討するために非標的刺激の中に反復する単語を挟み、単語反復は課題遂行には無関係になるように先

の課題と同様に非標的に対する事象関連電位を解析した。これによって反復プライミング効果を評価した。

以上の実験により、統合失調症での意味処理効果は健常者とほぼ同等であり、N400 発生機構自体はほぼ正常であり過剰に活性化されていないことがわかった。ただし、N400 の延長が見られ意味処理自体が遅延していることが推定された。一方、反復プライミングに関しては、健常者では初回提示単語と比較して直後反復単語で N400 相当成分が顕著に減弱しており、先行刺激の情報を利用して効率的な意味処理を行っていると考えられた。しかし、統合失調症では反復効果がほとんど認められず、先行刺激の情報ないし文脈の利用による N400 の抑制機構に障害のあることがわかった³²⁾。さらに、微細な思考障害を検出する目的で、Johnston と Holzman²¹⁾による思考障害評価尺度 Thought Disorder Index (TDI) を用い N400 直後反復効果と TDI 総得点との相関を検討したところ、N400 が思考障害と関連することが明らかになった²⁷⁾。

5. 事象関連電位の脳内分布の推定

前述のように頭皮上脳波では、皮質から頭皮までの体積伝導の問題などから正確な電位分布を示すことが難しい。そこで数学的手法を用いて電位分布を三次元画像表示する LORETA (Low-Resolution Electromagnetic Tomography)^{44,48)}による N400 の脳画像研究を簡単に紹介する。LORETA は隣接する神経細胞群は類似した活動を行う (smoothness) と仮定することで、頭皮上で測定された脳波や脳磁図データから脳の電気活動を反映する電流密度を計算する逆問題の解法である。脳実質内に数千の正立方格子を想定し平方ラプラスの和を最小化して smoothness をはかることで電源推定を可能としており、未知の活動部位や同時に複数の

活動部位が存在する場合においてもそれらを推定することが可能である(2394 ボクセルで空間解像能 7mm)。実際、事象関連 fMRI を用いて脳波と同様の課題で前述の N400 反復プライミングと関係する脳血流変化を観察したところ、LORETA による結果とほぼ同様の結果が得られた(秋月、川島ほか、未発表データ)。

ここでは、単語の直後反復に対する N400 の LORETA 解析例を示す。図 5 は、健常対照群での初回提示に対する直後反復の電気活動を示している。左前頭前野(ブロードマン 10 野: BA10)と前帯状回(BA24)の電気活動が有意に減弱している。一方、図 6 は統合失調症群における同様の条件での電気活動で、左側頭下面領域で電気活動が減弱している。また、初回提示単語に対する統合失調症群と健常群の電気活動を比較すると、左前頭前野(BA8)と前帯状回(BA32)の電気活動が有意に低下している(図 7)。

これらの所見の意味について説明する。視覚情報処理において提示された文字情報に対して最も一致した意味情報を検索し照合する過程を意味符号化といい、左前頭前野がそれに関わるとされている¹²⁾。具体的には、意味情報の蓄えられているとされる側頭領域に対して左前頭前野が働きかけることで、最も一致した意味情報の検索を行う。同一の刺激が直後に反復提示された場合は、先行刺激により既に活性化された意味情報は他の意味情報に比べ再活性化されやすい状態となっているため、左前頭前野における検索・照合処理の負荷が初回提示よりも少なくとも適した意味情報が十分に活性化され、速やかに照合過程が終了すると考えられる。この検索処理に対する負荷の軽減が、左前頭前野の電位活動の減弱という結果になったと推測される(図 5)。統合失調症群では、初回提示語に対して既にこの意味符号化に関わる左前頭前野の活動が低下しており(図 7)、さらに反復プライミン

グでは左前頭前野ではなく左側頭葉下面の活動が変化した(図 6)。つまり、統合失調症では初回提示と同一の刺激が直後に反復提示されても左前頭前野で行われる意味検索・照合処理の負荷は減弱せず、初回提示刺激の意味検索に関わったと考えられる左側頭下面領域における処理負荷のみが軽減されており、健常者とは異なる神経ネットワークが意味処理に関わっていると推測される。これは統合失調症における神経ネットワーク異常仮説^{3,47,57)}、特に前頭葉と側頭葉の結合異常を支持するものである。

6. 事象関連電位からみた統合失調症の病態

本稿では、主に統合失調症の寛解期やハイリスク群で認められるような脆弱性と関係する事象関連電位を概説した。それらは情報の入力レベルから高次レベルまで、また自動処理から統御処理まで広範囲にわたっており、統合失調症が極めて限局した脳の機能異常や解剖学的異常によって引き起こされるものではないことがわかる。しかし、それらの異常が脆弱性をどのように形成しているのかは明らかになっていない。そこで、事象関連電位研究の所見を中心に脆弱性の病態構造についての私論を述べたい(図 8)³³⁾。

ここでは、言語や思考に関連する意味処理を例に挙げて説明する。随意的な努力を要する統御処理(図 8 の左)に関しては、NA と N400 を脆弱性指標としてとり上げた。NA は早期の知覚処理(パターン認知)を反映し、N400 は後期の意味処理を反映する電位である。寛解期の統合失調症患者では、NA 頂点の遅延および N400 の遅延ないし延長が見られ、統御処理が全体的に遅延している。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、統合失調症では情報処理内容の質的な異常も伴ってい

ることが推測できる。

一方、知覚や意味処理に対する調整系 (図8の右) では、情報の入力段階での 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を指摘する報告が多い。前述のように、統合失調症では刺激反復による N400 振幅抑制としてのプライミング効果が顕著に減弱していた。このため、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ような高次レベルの調整系にも障害のあることが推定できる。統合失調症の脆弱性にはこれらの統御処理系と調整系の障害が内在していて、おそらくストレスなどを契機に調整系のさらなる破綻が起こり、それが統御処理に過剰な負荷をかけ症状が発現するものと考えられる。Bosch⁶⁾は、認知障害から精神症状への発展過程について、調整的役割をもつ自動的な情報処理の破綻が、統御処理へ過剰な負荷をかけるために精神症状が発現するという仮説を提唱している (図9)。

7. おわりに

統合失調症の病態論、症候論、治療論における認知障害の重要性と、脳波を用いた認知機能の評価方法と統合失調症での結果について述べた。臨床的には、非定型抗精神病薬が認知機能を改善させるのか、そしてその認知機能の改善が患者の QOL や予後を改善させるのかということが最も興味のもたれる点である。既に神経心理学の領域では多くの研究が積み重ねられ、様々な結果が報告されている⁵⁾。しかし、この領域では多くの解決すべき問題があり^{9,36)}、結論を急ぐべきではない。事象関連電位に対する非定型抗精神病薬の影響についての研究はまだ不十分だが、P50 に関しては活発に行われている。例えば、P50 抑制に対する4種類の非定型抗精神病薬の効果を検討した最近の研究ではクロザピンによる改善を報告している¹⁾。いずれにせよ、非

定型抗精神病薬の影響に関しては、神経心理検査や事象関連電位を用いて継続的に検討し、最終的にはその影響が QOL や予後にどのように関係するのかを明確にしていくことが今後の課題である。

文献

- 1) Adler, L.E., Olincy, A., Cawthra, E.M., et al.: Varied effects of atypical neuroleptics on auditory P50 gating in schizophrenia patients. *Am J Psychiatry*, 161; 1822-1828, 2004
- 2) Adolphs, R.: The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol* 11; 231-239, 2001
- 3) Andreasen, N.C.: A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry*, 56; 781-787, 1999
- 4) 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
- 5) Bledowski, C., Prvulovic, D., Hoehstetter, K.: Localizing P300 generators in visual target and distractor processing; A combined event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 24; 9353-9360, 2004
- 6) Bosch, R.J. van den: Context and cognition in schizophrenia. *Advances in the neurobiology of schizophrenia: Clinical and neurobiological advances in psychiatry* Vol. 1 (ed. by Den Boer, J.A., Westenberg, H.G.M., et al.), John Wiley & Sons, Chichester, p.343-366, 1995
- 7) Braff, D.L., Light, G.A.: Preattentional and attentional cognitive deficits as targets for treating schizophrenia. *Psychopharmacology*, 174; 75-85, 2004

- 8) Brothers, L.: The social brain: A project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts in Neuroscience* 1; 27-51, 1990
- 9) Carpenter, Jr., W.T., Gold, J.M.: Another view of therapy for cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 52; 969-871, 2002
- 10) Corrigan, P.W., Penn, D.L.: *Social Cognition and Schizophrenia*. American Psychological Association, Washington D.C., 2001
- 11) Davis, J.M., Chen, N., Glick, I.D.: A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 553-564, 2003
- 12) Fletcher, P.C., Shallice, T., Dolan, R.J.: The functional roles of prefrontal cortex in episodic memory; I. encoding. *Brain*, 121; 1239-1248, 1998
- 13) Gazzaniga, M.S.: *The Cognitive Neuroscience*. The MIT Press, Massachusetts, 1995
- 14) Gottesman, I.I., Gould, T.G.: The endophenotype concept in psychiatry; etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*, 160; 636-645, 2003
- 15) Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., et al.: Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia; Are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull*, 26; 119-136, 2000
- 16) Green, R.L., Gazzaniga, M.S.: Linking neuroimaging and cognitive neuropsychiatry. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6; 229-234, 2001
- 17) Guillem, F., Bicu, M., Hooper, R., et al.: Memory impairment in schizophrenia: A study using event-related potentials in implicit and explicit tasks. *Psychiatry Res*, 104; 157-173, 2001
- 18) Halgren, E., Dhond, R.P., Christensen, N., et al.: N400-like magnetoencephalography responses modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. *NeuroImage*, 17; 1101-1116, 2002
- 19) Hoffman, J.E.: Event-related potentials and automatic and controlled processes. *Event-related brain potentials: Basic issues and applications* (ed. by Rohrbaugh, J.W., Parasuraman, R., et al.), Oxford University Press, New York, p.145-157, 1990
- 20) Jeon, Y-W., Polich, J.: Meta-analysis of P300 and schizophrenia; Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40; 684-701, 2003
- 21) Johnston, M.E., Holzman, P.S.: *Assessing Schizophrenic Thinking; A Clinical and Research Instrument for Measuring Thought Disorder*. Jossey-Bass, San Francisco, 1979
- 22) Kasper, S., Resinger, E.: Cognitive effects and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology*, 28; 27-38, 2003
- 23) Kelly, K.A., Nuechterlein, K.H.: *Neurophysiology and psychophysiology. Current issues in the psychopharmacology of schizophrenia* (ed. by Breier, A., Tran, P.V., et al.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.148-191, 2001 (松岡洋夫訳: 神経生理と精神生理. 統合失調症; 最新精神薬理学 [村崎光邦監修]、オフィス エム・アイ・ティ、東京、p.175-225, 2003)
- 24) Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., Weinberger, D.R.: *Schizophrenia; from Neuroimaging to Neuroscience*. Oxford

- University Press, New York, 2004
- 25) Maier, W., Wagner, M., Falkai, P., et al.: Genetics of schizophrenia and the impact of neuropsychology. Search for the causes of schizophrenia Vol. V (ed. by Gattaz, W.F., Hafner, H.), Steinkopff Verlag, Darmstadt, p.267-277, 2004
- 26) 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(鶴紀子編)、新興医学出版社、東京、p.241-254, 2000
- 27) Matsumoto, K., Matsuoka, H., Yamazaki, H., et al.: Impairment of an event-related potential correlate of memory in schizophrenia: Effects of immediate and delayed word repetition. *Clinical Neurophysiol*, 112: 662-673, 2001
- 28) 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, 1996
- 29) 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)、新興医学出版社、東京、p.51-64, 1997
- 30) 松岡洋夫、松本和紀、山崎尚人、ほか：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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 松岡洋夫、松本和紀：精神分裂病の脆弱性とその臨床指標。精神医学, 43: 236-249, 2001
- 34) 松岡洋夫、中村真樹、藤山航、ほか：統合失調症の異種性；オーダーメイド医療を目指して。脳と精神の医学, 14: 285-291, 2003
- 35) 松岡洋夫、中村真樹、伊藤文晃、ほか：統合失調症における認知障害；東北大学における取り組みを中心に。脳と精神の医学, 15: 1-7, 2004
- 36) 松岡洋夫：統合失調症における治療標的としての認知障害。精神誌、(印刷中)
- 37) 松岡洋夫：認知障害仮説。統合失調症の治療；臨床と基礎(佐藤光源、丹羽真一、ほか編)、朝倉書店、東京、(印刷中)
- 38) 松岡洋夫、佐藤光源：ストレス脆弱性仮説。統合失調症の治療；臨床と基礎(佐藤光源、丹羽真一、ほか編)、朝倉書店、東京、(印刷中)
- 39) Michie, P.T., Fox, A.M., Ward, P.B., et al.: Event-related potential indices of selective attention and cortical lateralization in schizophrenia. *Psychophysiology*, 27: 209-227, 1990
- 40) Michie, P.T.: What has MMN revealed about the auditory system in schizophrenia? *Int J Psychophysiol*, 42: 177-194, 2001
- 41) Michie, P.T., Innes-Brown, H., Todd, J., et al.: Duration mismatch negativity in biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 52: 749-758, 2002
- 42) Mueser, K.T.: Cognitive functioning, social adjustment and long-term outcome in schizophrenia. *Cognition in schizophrenia: Impairments, importance and treatment strategies* (ed. by Sharma, T.,

- Harvey, P.), Oxford, New York, p.157-177, 2000
- 43) Nagamoto, H.T., Adler, L.E., Waldo, M.C., et al.: Sensory gating in schizophrenics and normal controls: Effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry*, 25; 549-561, 1989
- 44) 中村真樹 : LORETA: Low-resolution electromagnetic tomography. *分子精神医学*, 4; 244-245, 2004
- 45) Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Gitlin, M. et al.: Developmental processes in schizophrenic disorders: Longitudinal studies of vulnerability and stress. *Schizophr Bull*, 18; 387-425, 1992
- 46) 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
- 47) Pantelis, C., Brewer, W.: Neurocognitive and neurobehavioural patterns and the syndromes of schizophrenia: Role of frontal-subcortical networks. *Schizophrenia: A neuropsychological perspective* (ed. by Pantelis, C., Nelson, H.E., et al.), John Wiley & Sons, Chichester, p.317-343, 1996
- 48) Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D.: Low-resolution electromagnetic tomography: A new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol*, 18; 49-65, 1994
- 49) Pascual-Marqui, R.D.: Review of methods for solving the EEG inverse problem. *Int J Bioelectromagnet* 1; 75-86, 1999
- 50) Peralta, V., Cuesta, M.J., de Leon, J.: An empirical analysis of latent structures underlying schizophrenic symptoms: A four-syndrome model. *Biol Psychiatry*, 36; 726-736, 1994
- 51) Pinkham, A.E., Penn, D.L., Perkins, D.O., et al.: Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160; 815-824, 2003
- 52) 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
- 53) Saito, H., Yamazaki, H., Matsuoka, H., et al.: Visual event-related potential in mild dementia of the Alzheimer's type. *Psychiat Clin Neurosci*, 55; 365-371, 2001
- 54) Sharma, T., Harvey, P.: *Cognition in Schizophrenia: Impairments, Importance and Treatment Strategies*, Oxford, New York, 2000
- 55) Siegel, C., Waldo, M., Mizner, G., et al.: Deficits in sensory gating in schizophrenic patients and their relatives: Evidence obtained with auditory evoked responses. *Arch Gen Psychiatry*, 41; 607-612, 1984
- 56) Umbricht, D., Vollenweider, F.X., Schmid, L., et al.: Effects of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin on mismatch negativity generation and AX-continuous performance task: Implications for the neuropharmacology of cognitive deficits in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 28; 170-181, 2003
- 57) Weinberger, D.R.: Anteromedial temporal-prefrontal connectivity: A functional neuroanatomical system implicated in schizophrenia. *Psychopathology and the brain* (ed. by Carroll, B.J., Barrett, J.E.), Raven Press, New

York, p.25-43, 1991

58) 矢部博興 : Mismatch negativity の反映する感覚記憶の研究とその臨床的意義. 精神誌、106; 1-16, 2004

Summary

Recent development in neuroscience, especially in neuropsychology and neuroimaging, has shed light on the cognitive dysfunction in schizophrenia. Cognitive dysfunction may be the underlying basis of schizophrenic symptoms and also the vulnerability marker such as an endophenotype used in the genetic study. Among various cognitive functions, attention is currently focused on "social cognition" as a new realm of research because it may determine the social and occupational abilities of patients with schizophrenia. Recent studies indicate that the second-generation antipsychotics may improve some aspects of cognitive dysfunction in schizophrenia. This urges us to reveal whether such drugs also improve the long-term prognosis as well as quality of life of the patients. Although cognitive

function has been usually evaluated by neuropsychological tests, it is advisable to employ electroencephalogram, especially event-related potential, which has high time resolution, in combination with neuroimaging with high spatial resolution. In this paper, studies with event-related potentials including P50, MMN, Nd, NA, P300, and N400 are reviewed and we propose a pathophysiological model of schizophrenia from a viewpoint of information processing. The model consists of controlled processing system (e.g., perceptual organization, and semantic integration) and regulatory system which is mainly automatic processing and enables the controlled processing to be efficient. We postulate that both systems will be primarily affected in schizophrenia and that disruptions in regulatory system from any cause will impose further burden on controlled system and then lead to psychosis. Finally comprehensive and sophisticated assessment of these systems will be required in schizophrenia research.

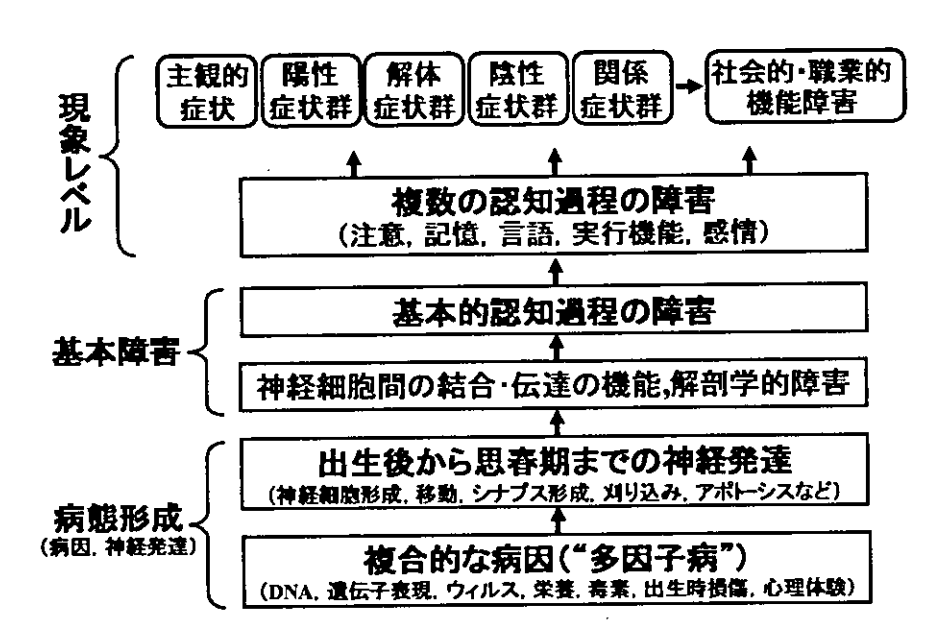


図1 統合失調症の病態モデル

統合失調症の病態を、病態形成（病因，神経発達）、基本障害（機能・解剖学的障害，基本的認知過程の障害）、複数の認知過程の障害，臨床表出（最上段）として示している（Andreasen²⁰の図を改変，松岡²⁶より引用）。

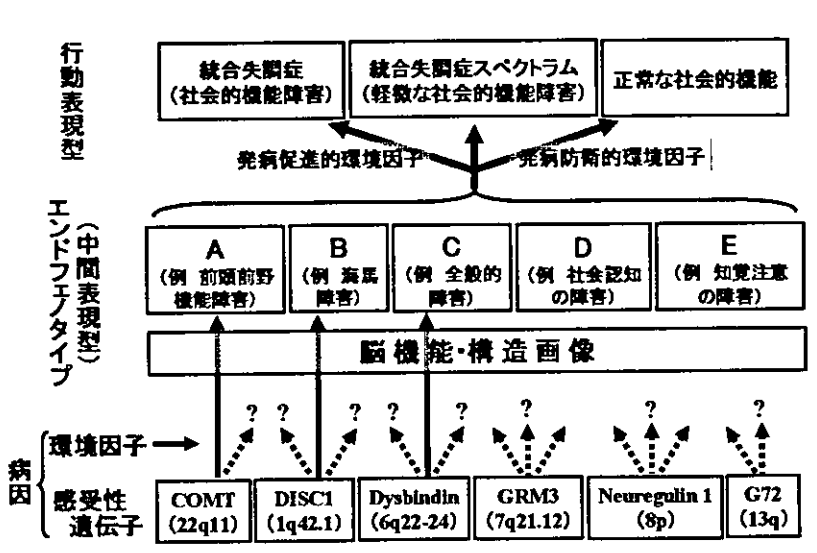


図2 統合失調症での遺伝子機能研究

図1に対応するように最近のゲノム機能学の例を示した（Maierら²⁶の図を改変）。感受性遺伝子異常はいくつかの認知障害に関連する（関係がある程度わかっているものだけ実線の矢印で示している）。複数の感受性遺伝子異常に環境要因が加わりはじめて発病する。