■シンポジウム：記憶障害への新たなアプローチ

精神神経疾患における記憶障害

松 井 三 枝*

要旨：統合失調症の神経心理学的プロフィールと意味記憶を検討した。① 単語学習記憶、② 物語記憶、③ 語流暢性課題、④ Make-a-guess 課題、⑤ スクリプト課題を施行した。結果、① では意味カテゴリー利用が乏しい、② では意味的関連性が乏しい、③ では動物カテゴリーにおける長期記憶の意味構造が健全者と異なる、④ では対象推測の際、カテゴリー化機能的差異が少なくなく、不確実、非効率的な質問が多い、⑤ では日常の一場面における典型性の判断において、中頻度の事象についての成績がよらない、といった結果が得られた。これらの結果から、統合失調症患者では、長期記憶内のスキームそのものが健常者のスキームとは異なっていることが示唆された。統合失調症の特徴は自発的なカテゴリー利用が行われないことであり、記憶のストラテジーの問題があることも考慮される。脳画像の検討から、統合失調症の記憶障害の神経基盤に前頭葉と側頭葉の問題が示唆された。

(高次脳機能研究 24 (2) : 155～163, 2004)

Key Words : 統合失調症、記憶の体制化、スキーム、前頭葉、神経心理学的機能
schizophrenia, memory organization, schema, frontal lobe, neuropsychological function

はじめに

統合失調症患者では、学業、仕事および社会的な面で不適応が生じることが多い。記憶障害を含む認知障害の重要性に対する認識は古くからあった。Morel (1860) は、早発の認知の衰退に着目し、この疾患を早発性痴呆と名づけ、Kreapelin (1919) によって使用された。Kreapelin は、その症状群は脳萎縮学の病理が原因であると主張したが、その時代、神経病理学的に関係づけることは難しかった。

過去 30 年の間で、統合失調症の神経基盤を理解するために、脳画像の進歩が大きな役割を果たした。とくに、神経心理学的所見と脳画像所見との関連を検討したり、認知課題施行中の脳機能画像を吟味することによって、認知障害と脳機能や脳構造との関連を検討することが可能となってきた。ここでは、統合失調症の神経心理学的研究所記憶の神経基盤を明らかにしようとした統合失調症の脳画像研究について紹介する。

I. 統合失調症の神経心理学的プロフィール

統合失調症の神経心理学的研究は、観察された認知・行動障害の背景に脳機能障害があるという仮説によって進められてきた。この過程を理解するために、まず、統合失調症の神経心理学的障害ないしは神経心理学的プロフィールのパターンを確立することが必要である。そのうえで、局所脳機能障害や脳領域に関連する特定の認知・行動機能の側面を検討することに焦点があてられる。

いくつかの神経心理学的バッテリーの導入により全般的な認知機能のプロフィールパターンを明らかにすることが必要である。この分野での重要な研究の先駆けとして、Kolb ら (1983) が前頭葉、側頭葉および頭頂葉機能障害に特徴的な検査バッテリーを施行し、行動障害の特徴を脳機能と関連づけようとした。彼らは、患者で広い範囲の障害を見出し、頭頂葉機能に比し、前頭－側頭葉は異

*富山医科薬科大学医学部 心理学教室 〒930-0194 富山市杉谷 2630
なった影響を及ぼしていると結論した。Saykinら（1991）の報告は、神経生理学的検査の包括的パッテリーを用いた最初の研究である。この研究で含められた神経心理機能の領域は、抽象・柔軟性、言語性知能、空間的体制、意味記憶、視覚性記憶、言語学習、言語、視覚運動処理と注意、聴覚処理と注意、および運動でおり、おおむねの領域をカバーする検査が入入れられている。結果、患者の遂行成績はすべての領域で少なくとも健常者サンプルより1標準偏差下回っていた。しかし、プロフィール分析では、記憶機能でより強い障害が示された。したがって、広範な認知機能障害を背景に学習・記憶がどのように障害されているかは初めて明らかにされた。

われわれは、統合失調型障害における神経心理学的プロフィールに着目した。ICD-10の診断のもとづくと、統合失調型障害は「統合失調症にみられるものに類似した異常な行動と、思考、感情の異常を特徴とする障害であるが、いずれの段階においても明瞭で特有な統合失調症性の異常を認めないものである」。したがって、この統合失調型障害には、統合失調症に発展せず人格障害にとどまるもの（統合失調型人格障害）と統合失調症に発展するもの（前駆期統合失調症）が含まれる。統合失調型障害という診断の時点では、統合失調症に発展するか否かは定かではない、これを対象にすることにより、統合失調症の病前の認知障害の有無を知るおおいなる参考資料が得られることになる。われわれは、統合失調型障害と統合失調症患者の神経心理学的プロフィールを比較検討した結果（松井2002、Matsuiら2004a）、統合失調型障害と統合失調症の双方に共通して記憶機能の低下を認めた。一方、実行機能では、統合失調型障害より統合失調症でその障害が著しかった。

II. 統合失調症の記憶機能

これまでの研究から、統合失調症の記憶機能特徴として、以下のがいえる。
① 統合失調症は広範囲の認知障害と関係するが、とりわけ記憶障害が顕著である（Saykinら1991、Matsuiら2004a、ほか）。
② 宣言記憶が第1に影響を受ける。知覚的プライミングや手続き記憶を含む非宣言記憶は相対的に損なわれていない（Clareら1993、Kazesら1999、ほか）。
③ 宣言記憶内では、多くの研究は意味記憶よりもエピソード記憶に焦点があてられてきた（松井2002）。
④ 再生は再認よりもより障害される（松井ら1992a、松井ら1992b、ほか）。障害のある再生は、入力時の意味的に関連した項目の制約の乏しさと検査の選択方略の乏しさに起因する（Brebonら1997、ほか）。
⑤ これらの障害は集中力の乏しさ、動機づけのなさ、陽性症状による干渉、および薬物の効果とは独立してある（Goldbergら1996、ほか）。

以下に統合失調症に特徴的と思われる意味記憶に焦点をあて、主として、われわれの知見を紹介し、これまでの記憶研究から考えられる心理学モデルについてふれる。

Noharaら（2000）は、Matsuiら（2004b）が日本人用に考察した意味的組織化のレベルの異なる3種の単語リスト、すなわちrandom list（たがいに無関連な単語）、semiblocked list（カテゴリー化されているが提示順序はランダム）およびblocked list（カテゴリー化され各カテゴリー内の単語がまとまって提示される）で検討した。この結果、統合失調症患者ではどのリストでも健常者より再生が少なかった。また、健常者ではrandom list、semiblocked list、blocked listの順にだんだん成績がよくなるのに対して、統合失調症患者ではblocked listでやや成績が上昇するのみであり、semiblocked listとrandom listの再生には差異が認められなかった。これらのことから、統合失調症患者では、自発的に潜在的なカテゴリー情報を利用して記憶することが乏しく、カテゴリー情報であることが明白に提示されては
じて刺激のまとまりが利用できることが示され
た。このことから、統合失調症患者では情報の組
織化が健常者と異なることが1つの基本的特徴と
考えられる。組織化の問題に関して、高田
(1988) は記憶の組織化とスキーマ（長期記憶内
の知識構造）を含めたモデルを提示している。こ
れにもとづいて、単語記憶学習状況を考えると、
図1のように整理できる。すなわち、第1段階で
単語刺激が短期記憶に入り、第2段階で入力情報
と長期記憶内のスキーマとの照合が行われ、それ
に適したスキーマの選択が行われる。第3段階
でそのスキーマが短期記憶に転写され、情報はス
キーマにあわせてグルーピングされ、最後に再生
課題として出力される。統合失調症ではこれらの
いずれかの段階で障害があるのかもしれない。す
なわち、照合がうまくいかないのか、転写がなされ
ないのか、あるいは長期記憶内のスキーマその
ものが健常者と異なる構造をもっている可能性も
ある。
Matsuiら（2002）は臨床記憶検査として頻繁
に用いられてきたウェクスラー記憶尺度では、と
くに論理的記憶（物語の記憶）が統合失調症患者
でよくないことが知られていることに着目し、物
語記憶の組織化について検討した。このため、
「論理的記憶」の中の2つの物語の再生をテー
プ・レコーダーにより録音し、逐語記録を分析し、
意味組織化得点を開発して採点を行った。その結
果、意味統合性得点は健常者よりも統合失調症患
者で有意に低かった。このことから統合失調症患
者は健常者より、意味的つながりのあるものとし
て物語を記憶することが少ないことが明らかに
になった。統合失調症患者では健常者とは異なる物
語記憶組織化のメカニズムがあることが示唆され
る。
Sumiyoshiら（2001）は語流順序課題の中の
動物カテゴリーで解答された内容について、多次
元尺度構成法（MDS）を用いて、動物カテゴ
リーにおける意味構造を検討した。その結果、健
常者では「小さい・大きい」および「野生・家
畜」といった2次元の配置のもと意味構造が見出
されたが、統合失調症の配置の意味は不明確なも
のであることが明らかとなった。記憶の組織化と
スキーマのモデルで語流順序検査状況について考
えると、以下のようになる。第1段階でカテゴ
リーが提示されると、短期記憶から長期記憶で検
索が行われる。その際、該当カテゴリー、たとえ

図1 記憶の組織化とスキーマのモデル
（高田1988を参考に単語記憶学習状況で筆者が改変）
ば「動物」の、その人の長期記憶内のスキマが選択され、検索が進められる。そして、それを長
期記憶内で組織化されている順に取り出し、検査
状況で表出するということになる。われわれの検
討の結果から、統合失調症患者のスキマ（長期
記憶内の知識構造）は健常者のスキマとはかなり
異なっており、健常者の視点では意味次元が不
明であり、系統立てた組織化がなされていないか
のような意味構造が認められることが示唆された
ことになる。

Chan ら（1999）は Schank ら（1977）が提唱
したスクリプト、すなわち、特定の状況とそれに
伴うルーチン化された行動系列に関する一般的知
識が統合失調症でいかなるかを検討した。彼らは
Bower ら（1979）による「レストランに行
く」という状況で検討を行った。レストランに行
くときに起こりうるさまざまな出来事の典型的な
判断を求める課題を行った結果では、高頻度（席
に案内される、メニューやを見る、支払いをする、
食事を注文する）と低頻度（自分の車を洗う、木
を切る、手紙をタイプする、バッテリーが切れ
る）の判断の正答率については、健常者と統合失
調症患者では有意な差異がなかった。一方、中頻
度（ウェーサーが違うものを持ってくる、テーブ
ルにつくのに 45 分待つ、友達と会う、ウェー
サーにどなる、など）の判断の正答率は有意に健
常者より統合失調症患者でよくなかった。このこ
とから、日常よくある状況において、統合失調症
患者では、とくに、明らかに出来事でない場合の判
断がよくなく、健常者とは異なる知識構造をもっ
ている可能性が示唆された。

Matsui ら（2003）は、情報処理や思考の特徴
が明確に表れるような施行法や採点基準を設定し
た Make-a-guess task を作成した。この課題の
教示は「ここにあるものの名前が書かれている。
それが何かを当てて下さい。当てたために私
に何か質問して下さい。私はそれに「はい」か
「いいえ」でお答えしますので、「はい」か「いい
え」で答えられる質問をして、書かれているもの
の名前を当てて下さい。できるだけ少ない質問数
で正解できるように頑張って下さい。分かりましたか？」であり、被験者の行った質問を分析する
ことにより、未経験の対象理解に必要な能力をみ
ることになる。このためには、既存の知識構造を
適切に利用する能力や新たな知識を再統合する能
力が要求される。われわれが予備的に統合失調症
圏患者への実施を試みた結果、患者群は健常者群
に比べて、羅列や非効率な質問が多く、カテゴ
リーや機能的な質問が少ないという結果であった
（図２）。

これらのことから、統合失調症患者では、長期
記憶内のスキマそのものが健常者のスキマと
は異なっていることが示唆される。このことに関
して、他の課題においても検討を進めて、検証し
ていくことが必要と思われる。さらに、統合失調
症患者の特徴は自発的なカテゴリー利用が行われ
3 単語記憶課題遂行時と単語復唱課題遂行時の局所脳血流の比較（Nohara ら 2000）

III. 腦機能と記憶

記憶成績は統合失調症患者では心理社会的機能の転帰をもっともよく予測する（Green 1996）ので、記憶機能障害の神経基盤を理解することは重要である。

脳機能画像を用いたいくつかの研究で前頭－側頭領域の活性不全が報告されてきた。統合失調症では記憶課題施行中これらの領域で異常な賦活があるという一貫した結果が、18OH2PETを用いて報告された（Heckers ら 1998）。再生中の海馬賦活低下と、努力を要する記憶課題で背外側前頭前野の賦活化が観察された。記憶遂行中の前頭前野の役割は複雑であり、課題の難易度や再生を促進するための方略の使用に依存してくると思われる（Fletcher ら 1998）。Fletcher ら（1998）は、健常者では記憶課題が難しくなるにつれて前頭前野の賦活が増大するのに対して、統合失調症患者では記憶課題の負荷が大きくなるにつれて、最初の前頭前野の賦活が落ちていくことを示した。Jennings ら（1998）は PET を用いて、意味情報の検索を要求する課題中、統合失調症では前頭－側頭葉連絡の機能不全となることを考察した。さらに、われわれは、記憶の組織化に着目し、単語記憶課題施行中の SPECT による局所脳血流を検討した（Nohara ら 2000）。賦活課題には semiblocked list を用い、コントロール課題として単語復唱課題を用いた。semiblocked list 遂行時に 1 回目の SPECT を行い、単語記憶遂行時に 2 回目の SPECT 撮像を行った。これら SPECT 画像データを、substraction 法により処理し、単語記憶課題時と単語復唱時の局所脳血流分布を得た。substraction 法とは、単語記憶課題時の血流分布から単語復唱時の血流分布を差引いた画像計算法である。このことにより、安静時でみられる血流分布の絶対値における個人差をなくし、課題における調べたいプロセスの血流状態をみることが可能となる。単語記憶課題におけるプロセスは、聴覚性の知覚→短期記憶→長期記憶→記憶の組織化の過程→発語と考えられる。一方、単語復唱課題におけるプロセスは聴覚性の知覚→短期記憶→発語と考えられる。よって、単語
記憶課題におけるプロセスから単語復唱課題におけるプロセスを差し引くと、長期記憶と記憶の組織化の過程が抽出される。脳画像で、このプロセス時の局所脳賦活状態が変わるということになる。その結果（図3，図4），健常者では、記憶課題中，左の前頭回と前部帯状回で賦活が認められ，記憶の組織化の度合いと左半球の前頭回の局所脳血流とは正に相関していた。一方，統合失調症患者では，記憶の組織化は乏しく，前頭回の活性化が認められなかった。したがって健常者では記憶の組織化のプロセスは左半球の前頭回の機能と関連していくことが推定されることになる。

他方，統合失調症患者では，記憶の組織化のプロセスがうまく働きず，このことは記憶課題遂行中の左半球の前頭回の機能低下と関連していることが明らかとなった。

統合失調症の記憶障害の神経基盤は完全には理解されていないが，多くの証拠から正常な記憶に重要な2つの脳領域（海馬と背外側前頭前野）の異常活性が指摘されている。

considered.

Literature


29) 高田理孝：体制化とスキーマ。エピソード記憶論（太田信夫，編）. 誠信書房, 東京, 1988.
Memory impairment in patients with schizophrenia

Mie Matsui*

The purpose of this report was a selective review of recent findings concerning neuropsychological profile in patients with schizophrenia. Second, we introduced the results of our studies concerning semantic memory and/or brain imaging. We administered (1) verbal learning test, (2) story memory test, (3) verbal fluency test, (4) Make-a-guess task or (5) script task. As a result, (1) schizophrenic patients showed failure to spontaneously make use of the implicit semantic category, (2) patients performed worse than controls on the score of thematic sequencing, (3) semantic structure of patients was different from that of controls in animal category, (4) patients asked fewer functional or categorical questions and more random or inefficient questions than controls when they made a guess of object, (5) patients committed more errors on judging the events that sometimes happen on the frequency judgment task of one everyday situation. These findings suggest schema in long term memory is different between patients and controls. Characteristics in patients will be related to failure to spontaneously make use of category and problem in strategy of memory. The results of brain imaging studies suggest that memory impairments in patients with schizophrenia may be related to dysfunction in both the frontal region and the medial temporal area.

*Department of Psychology, Toyama Medical and Pharmaceutical University, 2630 Sugitani, Toyama-shi 930-0194, Japan