原 著

順天堂医学 38 (3)
P. 380~392 (1992)

精神分裂病の臨床経過と事象関連電位**

Changes in event-related potentials during the course of schizophrenia

文 元 秀 雄*

HIDEO FUMIMOTO, M.D.

DSMⅢ R に従って診断された精神分裂病（以下 分裂病）患者10名について、BPRS, SANS 等で臨床症状を詳細に評価しながら、odd-ball 課題での事象関連電位（Event-Related Potentials : ERP）を向精神薬未服薬の時点から記録し、臨床経過と N100成分、P300成分の変化について縦断的に検討した。

緊張型と妄想型の各2名は、症状の軽快とともに P300振幅が増大する傾向が認められたが、解体型と残遺型の計6名では、P300振幅の変動は症状の変化と一定の関係を持たず、概して低振幅であった。また、社会適応度の中間群ないし不良群では、社会適応良好群に比べ、非目標刺激時の ERP において P300成分が高頻度で出現した。また最も適応の悪い群では、目標・非目標の両刺激ともに P300成分は認められなかった。

分裂病の認知障害において、緊張型と妄想型では治療反応性が高いが、解体型と残遺型には治療抵抗性の要素があり、病態が前2者と異なると考えられた。そして非目標刺激時の P300の検討から、認知構造の解体度が社会適応状況に影響する可能性が示唆された。

キーワード：精神分裂病, 社会適応度, 事象関連電位, P300

Key words : schizophrenia, social adaptation level, event-related potentials, P300

緒 言

精神分裂病（以下 分裂病）における生物学的研究のなかで、認知情報処理論的アプローチが近年急速に発展し、分裂病研究の主要な分野としてその地位を固めつつある。

精神作業を負荷した時の脳内情報処理過程を反映する神経生理学的指標である事象関連電位（Event-Related Potential ; ERP）、とくにP300成分については、Sutton ら¹⁾が1965年に同成分を初めて報告した後、認知障害の観点から捉えた分裂病の研究に応用され、既に多数の報告がある。これ

らの報告のなかでほぼ共通している所見は、分裂病者の場合 P300成分の振幅が健常者に比較して小さい^{2)~17)}ことである。

また、分裂病の認知障害に関して治療的側面から考える場合、治療による臨床症状の変化と、ERP 各成分の変化との関連についての検討が必要である。その際、患者個人内での縦断的な検討が不可欠となる。この方面では幾つかの報告があるが⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾、多くは短期間の観察であり、ERP 記録時期も、患者の病状によらず一律に定められたものが多い。しかしながら、分裂病は多様な症状と経過を有する疾患であるから、臨床症状の細かい変動を評価しながら、個々の経過に即した長期間、かつ縦断的な ERP 成分の観察が重要である。そして将来的に個々の分裂病者の病態の把握や、薬物等による治療効果の判定、ひいては臨床経過を予測していくという、いわば機能的指標として

* 順天堂大学医学部精神医学教室

Department of Psychiatry, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

〔Nov. 11, 1991 原稿受領〕 (Nov. 28, 1991, 掲載決定)

ERP を活用するためにも欠かせない研究方法であるが、現在のところそのような方法に基づいた報告はない。

以上の観点から著者は、さまざまな分裂病患者について個別に、向精神薬未服薬の急性期より簡易精神症状評価尺度 (BPRS), ならびに陰性症状評価スケール (SANS) 等を用いて臨床症状を詳細に評価し、odd-ball 課題での ERP とくに N100成分、P300成分を長期間の臨床経過のなかで観察した。その結果、分裂病の横断的特徴と経過を表現するうえで現在最も有力な標識である病型や、治療的指標の一つである社会適応の状況に関連した P300成分の変化が認められたので、これを報告するとともに、分裂病の病態について認知障害の観点から考察した。

対象および方法

対象は、1989年9月から1991年7月までの期間中に、順天堂越谷病院に外来通院か、入院して治療をうけた精神分裂病患者10名 (男7名 女3名) で、年齢は18歳から66歳 (平均34.7歳) である。診断は DSMⅢR に基づいた。病型分類では2名が緊張型 2名が妄想型 3名が解体型 3名が残遺型に該当した。平均罹病期間は10.7年であった。

全例向精神薬未服薬の状態での ERP 記録と、複数の医師による BPRS および SANS 要約得点を用いた臨床症状評価を並行して行った。以後個々の経過中、臨床的に変化が認められる時点で、随時 ERP 記録と症状評価を実施した。観察期間としては、未服薬時から諸治療により状態がほぼ安定化した時期までとした。また全例について、分裂病発症以後の社会適応度を江熊の基準²⁰⁾に従い、自立 (A) 半自立 (B) 家庭内適応 (C) 適応不能 (D) 入院 (E) の5段階に評価した。対象の内4名がB、1名がC、5名がEに該当した (表-1)。入院中の者については、必ずしも通院中の者より状態が悪いとはいえない²¹⁾²²⁾ことから、臨床像・生活態度・作業能力等の要素²¹⁾を考慮し、臨床経過から推定して修正した評価を、表-1の括弧内に示した。これに従うと、例えば表中のE (E) とは今後入院が必要と推定される状態を示し、社会適応度は最も不良な水準にあると考えられる。

初回記録以後は全例向精神薬を服薬したが、抗精神病薬以外の薬物 (抗不安薬・抗パーキンソン薬等) の種類と量は各症例の治療経過中、原則として固定した。

健常対照者は、上記の対象の性比と年齢にほぼマッチした20名で、精神科的遺伝負因や精神神経疾患の既往がなく、服薬もしていない者とした。

表-1 対 象

症例No.	性	年齢(歳)	病型	罹病期間	BPRS得点*	SANS要約得点*	主 症 状*	発症後の社会適応度**
1	男	30	解体型	5年	57	9	幻聴, 被害関係妄想, 思考伝播作為体験	B
2	男	27	解体型	0.5年	49	14	幻聴, 被害関係妄想, 注察妄想 考察察知, 自発性低下	E (C)
3	女	42	緊張型	16年	53	15	関係念慮, 思考途絶, 重昏迷 妄想気分	B
4	女	49	緊張型	14年	37	12	減裂, 精神運動性興奮 ときに重昏迷	B
5	男	18	残遺型	5年	53	7	被害関係妄想, 家庭内暴力 欲動低下	C
6	男	25	残遺型	9.5年	39	10	被害関係念慮, 幻聴, 感情の平板化 自閉	B
7	男	27	妄想型	4年	46	8	被害関係妄想, 幻聴	E (C)
8	男	35	残遺型	15年	41	16	被害妄想, 抑うつ気分, 自発性低下 自殺念慮	E (D)
9	男	28	妄想型	5年	37	3	被害関係妄想, 易刺激性	E (C)
10	女	66	解体型	33年	67	17	無為, 自閉, 連合弛緩	E (E)

* ……未服薬時の評価

** ……江熊の分類²⁰⁾に基づく ()内は臨床経過より推定される社会適応度

年齢は18歳から59歳（平均33.1歳）で、性別は男性14名と女性6名であった。

ERPの測定は、日本脳波筋電図学会の誘発電位測定指針²³⁾に従い、odd-ball課題を用いて実施した。音刺激は聴性誘発反応音刺激装置（日本電気三栄2426）を用い、非目標刺激である1000Hzの音刺激は提示確率0.75～0.85、目標とする2000Hzの音刺激は、0.15～0.25の提示確率でランダムに出現する刺激系列を用いた。被験者の正答率が70%を下回った場合は課題遂行に問題があるとして、そのブロックの成績は除外した。

脳波は銀—塩化銀電極を用い、両側耳朶連結を基準電極として、国際式10—20法に基づきFz Cz Pzより単極導出した。記録条件は、高周波数フィルタを120Hz（時定数0.3）として増幅し、EOGとともに記録した。解析は医用マイクロコンピュータ（日本電気三栄7T18）を用いて、各症例につき低頻度刺激40回・高頻度刺激40回の平均加算を行いERP波形を求めた。その際±100 μ V以上のEOGが出現した施行は除外した。

ERP成分は、刺激開始点より各成分の頂点までの時間を潜時、刺激前100msecの区間の平均電位を基準とした各成分の頂点までの電位を（最大）振幅とした。その上で潜時70～150msec間の最大

陰性頂点をN100、同様に潜時260～460msec間の最大陽性頂点をP300とした。また、今回は非目標刺激時のP300成分を、目標刺激時の同成分との潜時の差が50msec以内で、3 μ V以上の振幅を有するものと定義し、視察法で同定した。

記録は生物学的日内変動を考慮し、午前10時から午後3時までの日中に行った。

なお被験者には、研究の趣旨と内容を説明し、同意を得た上で実施した。

統計学的有意差の検定には、student-t検定（両側）、ならびに2群間の百分率の差の検定を用いた。

結 果

各対象のPz導出のP300成分の振幅について、さまざまな傾向が認められたので、詳細を以下に順次示す。なお、著者の10例の検討では、N100成分の潜時と振幅、ならびにP300成分の潜時と臨床経過との間には、一定の傾向は認められなかった。

1. 臨床経過とP300成分の振幅の変化およびPz導出のERP原波形

臨床経過とP300成分の振幅の変化を、各病型の代表例について具体的に呈示する。

図-1 症例3（女性 42歳 緊張型）における臨床経過とP300振幅（Pz導出）

図-2 症例7 (男性 27歳 妄想型) における臨床経過と P300振幅 (Pz導出)

図-3 症例1 (男性 30歳 解体型) における臨床経過と P300振幅 (Pz導出)

A. 緊張型 (図-1)

42歳女性で事務職。24,5歳の発症。昏迷状態を主とする精神運動性障害が前景化し、数回の入院歴があるものの、その都度短期間で軽快し長期の就労が可能だが、寛解期においても若干の情意障害を認める。今回は服薬の中断後、徐々に妄想気分

と関係念慮が出現し、遂には昏迷状態となり入院したが、chlorpromazine (CP) を最大で350mg 投与して軽快し、退院後約半年で復職した。全体として、Conrad²⁴⁾のいう異常意味啓示相期まで到達しながらも、エネルギーポテンシャルの減退の少ない経過と考えられる。

本症例の場合観察期間は17週に亘ったが、図-1のように BPRS・SANS 要約得点の減少、ならびに主要精神症状の軽減とともに P300振幅が増大した。

B. 妄想型 (図-2)

27歳男性で無職。23歳頃の発症。当初は職場の同僚に対する関係念慮が中心であったが、次第に

体系だった被害関係妄想に発展し、同僚や上司と衝突し退職した。その後は徐々に家族を取り込んだ被害関係妄想や幻聴が出現し、しばしば家庭内で暴力的となった。26歳時より入退院を繰り返していたが、今回も家庭内暴力のため看護困難となり入院となった。propericiazine, levomepromazine (LPZ) を主剤として、CP 換算で最大500mg の投

図-4. 症例6 (男性 25歳 残遺型) における臨床経過と P300振幅 (Pz導出)

図-5. BPRS 得点と P300 (Pz) 振幅との関係

与で幻聴は消失し、病棟内での生活に問題はなくなった。情意障害も目立たない。しかしながら家族に対する被害関係妄想は不変で、現在も入院中である。Conrad でいえば、異常意味顕現～啓示期から慢性に経過したと考えられる。

本症例の場合も図-2に示すように、緊張型ほど大きい変化ではないものの、やはり症状の軽快とともに P300振幅は増大している。

C. 解体型 (図-3)

30歳男性で、現在は就労している。25歳前後の発症。神秘的で魔術的な思考に支配され、被害関係妄想や連合弛緩が前景化し、後には対話型式の幻聴・思考伝播・作為体験といった Schnider の一級症状を呈して入院となった。haloperidol (H PD)・CP・LPZ を主剤として、CP 換算で最大 900mg の投与にて陽性症状は軽快したが、感情の平板化や自発性の低下等の障害が残存した。退院後は通院が不規則で、症状は一進一退であるが、勤務状況ないし社会適応は良好である。全体では、ほぼ Conrad のいう破瓜型の経過に相当すると考えられる。

本症例の場合図-3に示すように、投薬開始後2回目の記録では、BPRS 得点の大幅な減少とともに P300振幅は増大したものの、以後の記録では、BPRS 得点の減少とともに P300振幅も減少した。全経過を通じて、P300振幅の変動と症状との関係で一定の傾向は認められなかった。しかしながら振幅自体は、概して低振幅の傾向を認めた。

D. 残遺型 (図-4)

25歳男性で倉庫の管理に従事している。15歳頃の発症。会社の同僚に対する被害関係念慮が中心で、ときに幻聴も出現するが仕事の妨げとなるほど重篤なことはほとんどない。しかし感情の平板化や自発性低下、そして自閉傾向はほぼ固定化しており、慢性期の状態にある。少量の HPD 服薬で軽快したが病識に乏しく、外来通院も不規則である。経過としては、Conrad の破瓜型に準ずるが、よりエネルギーポテンシャルの減退が顕著なものである。

本症例も図-4の通り、経過中 P300振幅は一貫して低振幅であるが、やはり症状との関係に一定の傾向は認めない。

2. BPRS 得点と P300振幅 (Pz 導出) との関係 (図-5)

全対象を P300振幅の変化における傾向から、緊張型・妄想型と、解体型・残遺型との2群に分け、BPRS 得点の変化と P300振幅の変化との関連について検討した。

A. 緊張型・妄想型 (図-5 A.)

緊張型と妄想型の各2名では全て、P300振幅が右上がりの変動が認められた。すなわち BPRS 得点が減少するに従い P300振幅が増大していった。

B. 解体型・残遺型 (図-5 B.)

解体型と残遺型の各3名では、BPRS 得点が減少しても P300振幅の変化に一定の傾向は認められなかった。しかしながら緊張型と妄想型の群と比べ、概して低振幅を示した。

3. SANS 要約得点と P300振幅 (Pz 導出) との関係

全対象について、SANS 要約得点の変化と P300振幅の変化との関連を検討したが、特徴的な傾向は認められなかった。

4. 健常対照者を含めた各群間での P300振幅 (Pz 導出) の比較 (図-6)

前述したように、全対象を緊張型・妄想型と解体型・残遺型の2群に分け、健常対照群と合わせた3群の間で、P300振幅の分布を比較した。図-6は各群において、服薬および病状の如何にかかわらず、P300振幅の全記録をプロットしたものである。分裂病者の2群は、健常対照者の群と比べて明らかに低振幅で分布したが、とくに解体型・残遺型とは有意差が認められている。また分裂病者の2群間でも、解体型・残遺型が有意に低振幅であった。(ただし分裂病者の記録には、同一の対象で複数回記録したものが含まれる)

5. 社会適応度と目標・非目標刺激時 ERP

対象となった分裂病者の、発症以後の社会適応度をふまえながら、経過中の ERP を検討した。

図-6 P300 成分の振幅 (Pz)

図中の横棒は平均値 (数値は mean±SD) を示す。

** は $P < 0.01$ にて有意差があることを表す。有意差検定には各群との間で対応のない t 検定を用いた。 n.s.: not significant

今回著者は、適応度の水準をより理解しやすくする目的から、対象の社会適応度を次のように再分類した。すなわち、自立と半自立 (A, B) を社会適応良好群・家庭内と適応不能、ならびに入院中〔C, D, E (C), E (D)〕を社会適応中間または不良群、入院中〔E (E)〕を社会適応最不良群とした。対象の内では、症例 No. 1 3 4 6 の 4 名が社会適応良好群に、また症例 No. 2 5 7 8 9 の 5 名が同中間または不良群に、そして症例 No. 10 の 1 名が同最不良群に該当した。以上の結果は表-2 に示す通り、非目標刺激時 ERP では、社会適応良好群の 17 回の記録中、2 回だけ P300 成分が Pz 導出で出現したのに対し、中間または不良群では 16 回の記録中、特定の症例に偏ることなく 10 回に、同成分が Pz 導出で出現した。また社会適応最不良群の 1 例では、3 回の記録中一貫して P300 成分は出現しなかった。以上 3 群における非目標

表-2 臨床経過中に認められた非目標刺激時 P300 成分 (Pz) の出現頻度

対象 (社会適応度)	ERP 記録 (回)	非目標刺激時に出現した P300 (回)	出現頻度 (%)
分裂病 (社会適応良好群) N=4	17	2	11.8
分裂病 (社会適応中間または不良群) N=5	16	10	62.5*
分裂病 (社会適応最不良群) N=1	3	0	0.0
健常対照群 N=20	20	4	20.0

* は $p < 0.05$ で健常対照者との間に有意差があることを示す。

* 実線：非目標刺激時ERP 点線：目標刺激時ERP

図-7 社会適応中間または不良群および最不良群の ERP (非目標刺激時：Pz)

刺激時 P300 成分の出現頻度を健常対照群と比較すると、社会適応中間または不良群で有意に高かった (同一対象で複数回記録したものを含む)。社会適応中間または不良群、および最不良群における非目標刺激時 ERP 原波形の典型例と、社会適応の具体的な状況を図-7 に示した。なお、各導出における非目標刺激時 N100・P300 の潜時、振幅の

変化と社会適応度との関連については、一定の傾向は認められなかった。

一方、目標刺激時 ERP に関しては、社会適応最不良群の1例で、各導出とも P300成分は一貫して出現しなかった。その他の対象では、経過中に出現した各導出の目標刺激時 N100成分・P300成分の潜時・振幅とも、社会適応度と関連した変化は認められなかった。

なお、Fz Cz 導出の P300に関しては、以上1～5を通じて症状との有意な関連は得られなかった。

考 察

1. ERP による分裂病研究の従来の問題点

現在、分裂病という精神疾患を考える際、依然として基本になるのは、E. Kraepelin および E. Bleuler による疾患概念である。すなわち Kraepelin による早発性・進行性・痴呆化という一連の経過図式と、Bleuler による連合弛緩・感情障害・自閉・両価性といった横断的な4つの基本症状を2本の柱としながら、その症状と経過については幅広い多様性が観察されてきた。しかし今日では、疾患概念としての分裂病の包含範囲がいささか広大に過ぎていて、横断面と縦断的経過の明確な関係づけという、いわば根本病理が依然曖昧なままである。そしてその解明のためには、常に縦と横を整理しつつ両者の関係について検討することが重要であり、精神病理学的・心理学的側面にとどまらず生物学的側面からも、同様の手段を基に研究がなされることが望ましい。

認知心理学は1950年代より欧米を中心に急速な発展を遂げ、認知情報処理障害を分裂病の主要な基本障害とする見方が確立されつつある。このような背景から、認知情報処理機能の生理学的指標の一つとされる事象関連電位を用いた分裂病研究が、近年盛んになっているのは周知の事実である。これらの報告のうち現在主なものとしては、健常者と比べてN100成分が低振幅で³⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²⁵⁾、選択的注意を要する課題でも振幅が増大せず⁵⁾¹⁶⁾、この時のP200成分の振幅も低下しない⁷⁾¹⁶⁾こと、

P200成分も低振幅¹³⁾で潜時が短縮している⁷⁾こと、P300成分も同様に健常者と比べ低振幅であるが²⁾¹⁷⁾、潜時には有意な差がないこと⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾²⁶⁾、等がある。これらのことから分裂病者では、選択的注意³⁾⁵⁾⁷⁾⁹⁾¹¹⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²⁵⁾・response set²⁷⁾²⁸⁾・刺激評価²⁹⁾³²⁾・概念化³⁰⁾・反応選択¹⁹⁾・認知文脈の更新³³⁾³⁴⁾・刺激処理に対する制御過程³⁵⁾³⁶⁾等の障害が示唆されている。しかし以上の検討のほとんどは、横断的な面で捉えた分裂病の特殊性についての知見で、先の縦と横の関係から言えば、縦断的経過についての検討が明らかに不足している。また実際の臨床場面において、将来的に事象関連電位を分裂病治療における機能的指標として活用していくためには、臨床経過に即した検討が必要であることは最初にも述べた。

亀山ら³⁷⁾は、分裂病患者10名について服薬前後の2回でシラブル弁別課題遂行時のERPを検討し、N100・P200には服薬によりchannel selective attentionの効果が認められたが、服薬の前後でP300には変化が認められなかったと報告した。またBlackwoodら²⁾は、24名の分裂病患者について、治療前・服薬1週後・服薬4週後についてERPを記録したものを比較し、服薬4週目でBPRS得点が減少した時点では、P300については結果として変化がなかったとしている。しかしこれらの報告は、福田ら³⁸⁾が言及したように、患者を群として処理して検討したもので、分裂病が多様な症状と経過を示す疾患である以上、これだけで臨床症状の変化との関連を規定してしまうには問題が残る。そこで、個々の患者における縦断的な検討が必要となる。松林⁹⁾は、〈精神病陽性症状期〉の分裂病患者18名について、治療開始前と開始後8週目を個別に比較検討し、精神症状の改善した者ではP300振幅がFz Cz Pzで増大したのに対し、不変ないし悪化した者では逆に小さくなる、と報告した。Duncan¹⁸⁾らも7名の分裂病者において服薬前後6.5週以上で2回のERPを記録し、薬物療法の奏功した1名でP300振幅の増大が認められたとしている。また駒田¹⁹⁾らも、16名の分裂病患者を対象に、HPD 単独治療前後の2時点でERP

所見の比較を行い患者ごとの検討では、P300成分に関して、BPRS 得点が減少した者と陽性症状得点の減少した者では振幅が増大し、陰性症状得点の減少した者では潜時が延長し (Fz), 振幅は増大した (Fz Cz) と報告している。しかし全体として観察期間が若干短く、ERP 記録時期も微細な病状の変化によらず、ほぼ一律にしたものが目立つ。

2. 認知障害の改善性と病型

著者の方法による結果では、まず目標刺激時の ERP では、症状が軽減した者あるいは良好な臨床経過にある者のなかに、P300振幅が増大していくものと、低振幅のまま一定の傾向を示さないものとの2群が存在した。前者は緊張型と妄想型の2型であり、後者は解体型と残遺型の2型であった。この結果は前述の松林、Duncan ら、駒田らの報告を一部支持するが、ことなる点もある。著者の検討でも、例えば解体型または残遺型の患者で、BPRS 得点の減少と P300振幅増大が一致した時期もあり、ERP 記録時期を患者の病状によらず一律にすると、従来の報告に類似した可能性も考えられる。いずれにせよ緊張型と妄想型分裂病においては、治療によって精神症状が改善するとともに、認知障害も改善されていく可能性が示された。また解体型と残遺型分裂病においては、全体として良好な経過にみえていても、難治性の精神症状が存在すると同時に、認知障害においても治療抵抗性があり、相互に関連する可能性が示唆された。

3. 経過からみた諸病型の認知様態

分裂病の諸病型における認知様態を、経過に即して文献的に考察すると、まず急性（増悪）期における諸説を内海³⁹⁾がまとめたところでは、破瓜型の増悪期ではひとつの対象が認識される場合、そこに含まれる様々なアスペクト（情勢）が成層的に構造化されているが、その非薄化が緩やかに進行する。そして成層構造が全般に平板化し、認知の場の文節化が希薄になって諸対象が容易に並列化しやすい状態にあるが、妄想型では同じ構造の奥行きが非薄化し、構造的に下位のアスペクトが容易に前景化する、Matussek⁴⁰⁾のいう「本質

属性の優位」が認められるという。

慢性期の認知様態については数多くの優れた仮説があるが、D. Shalowsky⁴¹⁾は慢性破瓜型分裂病の基本障害は＜major set（刺激全体に対する統合された構え）＞が維持できないことであり、常に＜segmental set（一貫性がなく周縁的な刺激にとらわれやすい構え）＞の侵入を受けるものであると帰結した。同時に彼はパラノイド型（非破瓜型、ないしは反応性分裂病に相当すると考えられている）分裂病について、破瓜型と同様の解体傾向を持ちながら、それを過剰に代償しようとするため、対極的な認知様態をとるとした。Silverman⁴²⁾は、認知テストにおいて、病前適応不良群（ほぼ破瓜型に相当）では場—依存的（知覚が知覚の場の構造に依存してある要素を取り出すことができない）傾向が強く、認知場の走査（個人の行う認知的統制のうち広がり of 次元）が限局化されているのに対し、病前適応良好群（ほぼパラノイド型に相当）では場—独立性（全体場を克服して、ある要素を取り出すことができる）が強く、広範な走査を行うことが認められるという。また McGhie⁴³⁾は、パラノイド型では選択的注意の障害が認められず、むしろこれを強度に維持するとした。

以上の諸説から、分裂病における急性期から慢性期への経過を通じて、その認知様態は、破瓜型とパラノイド型（または妄想型）とで異なっていることがわかる。そして今回の対象である分裂病患者も、結果的に2分されることとなった。諸説との関連でいえば、解体型・残遺型が診断的にも破瓜型に相当するとすれば、緊張型・妄想型の認知様態がパラノイド型のそれに類するものと考えることができる。そしてこれら2群の相違についていうならば、認知の解体傾向の程度に違いがあると同時に、別種の認知様態に基づく障害を有するものであるといえよう。

4. 社会適応状況と ERP

個々の分裂病患者の臨床経過において各人の社会適応状況に注目することは、治療の指標として症状の消褪以上に重要である。

今回の経過中の ERP 記録と社会適応度との

検討では、非目標刺激時の P300成分の出現頻度において、各人の社会適応状況に応じた違いが認められた。内海³⁹⁾は諸説を総合して、一般に分裂病の急性期には共通して、反応のヒエラルキーの崩壊、あるいは関連あるもの (referent) と関連のないもの (non-referent) の差異の消失によるゲシュタルトの崩壊というような、認知の構造の解体した事態が考えられるとした。この意味から今回の著者らの結果をかえりみると、関連あるもの (target), すなわち目標刺激のみに反応するものから、関連のないもの (non-target), すなわち非目標刺激でも差異無く反応してしまうもの、そして関連のあるなしにかかわらず反応しないものまで、言い換えると、認知の構造の解体度が進むに従って、社会適応度も悪化している可能性が推察された。

目標刺激時の ERP の検討では、小林⁴⁴⁾らが、抗精神病薬服用中の分裂病患者40名に対して社会適応状態と P300成分との関係を調べ、対照に比べ、良好群・不良群ともに有意に潜時が延長していたこと、振幅は不良群では、対照と良好群の双方に比べ有意に小さいこと等を報告している。著者らの結果では、社会適応不良群における P300成分が、健常対照群や良好群と比べて低振幅である時期も認められたが、経過を通じて一貫したものはなく、潜時に関しても一定の傾向は認められなかった。

最後に今後の課題として、まず ERP 各成分に対する薬物の影響については現在一定の見解がないが、詳細に検討する必要のあること、そして今回は計数課題のみでなく、他の各種の課題によっても再現性があるか否か検討することが必要となろう。また今回は、明確な傾向が Pz 導出に限定された形となったが、他の導出についても詳細な検討が続けられるべきであろう。

結 論

さまざまな分裂病患者10名について、BPRS・SANS 等を用いて臨床症状を評価しながら、odd-

ball 課題による ERP を向精神薬未服薬の時点から縦断的に記録し、分裂病の臨床経過と、N100成分、P300成分の変化について検討した。

1. 緊張型と妄想型の各2例では、臨床症状の軽快とともに一貫して P300振幅の増大が認められた。

2. 解体型と残遺型の各3例では、P300振幅の変化に一定の傾向は認められなかったが、概して低振幅であった。

3. 社会適応中間ないし不良群の5例では、非目標刺激時の P300成分が Pz 導出で、社会適応良好群または健常対照群に比べ高頻度で出現したが、社会適応最不良群の1例では、目標・非目標刺激とも、経過中 P300成分は認められなかった。

4. まとめ

A. 緊張型と妄想型では、認知障害の治療反応性が高い一方、解体型と残遺型の認知障害には治療抵抗性の要素があり、緊張型および妄想型とは、認知解体の程度や、認知様態が異なる障害である可能性が示唆された。

B. 非目標刺激時 P300成分の検討からは、認知構造の解体傾向が分裂病患者の社会適応状況に影響している可能性が考えられた。

稿を終えるにあたり、終始ご指導とご助言を頂いた井上令一教授に心から感謝の意を表します。またご校閲を頂いた飯塚礼二教授、永田俊彦助教授、さらにご協力頂いた順天堂越谷病院の職員の皆様に深謝致します。

なお、本研究の一部は、第20回日本脳波・筋電図学会学術大会、および第17回『性格・行動と脳波』研究会で発表した。

文 献

- 1) Sutton, S., Braren, M. and Zubin, J. : Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* **150** ; 1187~1188, 1965
- 2) Blackwood, D.H.R., Whalley, L.J. and Christie, J.E. *et al.* : Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br. J. Psychiatry*, **150** ; 154~160, 1987
- 3) Brecher, M. and Begleiter, H. : Event-rela-

- ted brain potentials to high incentive stimuli in unmedicated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*, **20**; 661~673, 1983
- 4) Brecher, M., Porjetz, B. and Begleiter, H. : N2 component of the event-related potential in schizophrenic patients. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **66**; 369~375, 1987a
 - 5) Baribeau-Braun, J., Picton, T.W. and Gosselin, J.Y. : Schizophrenia : A neurophysiological evaluation of abnormal information processing. *Science*, **219**; 874~876, 1983b
 - 6) Duncan-Johnson, C.C., Roth, W.T. and Koppell, B.S. : Effects of stimulus sequence on P300 and reaction time in schizophrenics. A preliminary report. *Ann. NY Acad. Sci.* **425**; 570~577, 1984
 - 7) 亀山知道, 平松謙一, 斎藤 治, 他 : シラブル弁別課題遂行時の事象関連電位と選択的注意機能 (第2報). *精神経誌*, **86**; 501~524, 1984b
 - 8) 松林 実, 小椋 力, 岸本 朗, 他 : 精神分裂病者の事象関連電位—抗精神病薬服用中の慢性例について— *精神医学*, **26**; 607~612, 1984
 - 9) 松林 実 : 精神分裂病者の事象関連電位と認知機能. *米子医誌 J Yonago Med Ass.*, **35**; 627~650, 1984
 - 10) 三田俊夫, 橋本光彦, 切替辰哉, 他 : 精神疾患における事象関連電位の P300について. *臨床脳波*, **27**; 167~175, 1985
 - 11) Ogura, C., Nageishi, Y., Shimokochi, M. *et al.* : Evaluation of event-related potentials in schizophrenia using principal components analysis. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.*, **40**; 733~737, 1987
 - 12) Pfefferbaum, A., Wenegrat, B.G., Ford, J.M. *et al.* : Clinical applications of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, **59**; 104~124, 1984
 - 13) Roth, W.T., Horvath, T.B., Pfefferbaum, A. *et al.* : Event-related potentials in schizophrenics. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **48**; 127~139, 1980a
 - 14) Roth, W.T., Pfefferbaum, A., Horvath, T.B. *et al.* : P3 reduction in auditory evoked potentials of schizophrenics. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **49**; 497~505, 1980b
 - 15) Roth, W.T., Pfefferbaum, A., Kelly, A.F. *et al.* : Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiat. Res.*, **4**; 199~212, 1981
 - 16) 斎藤 治, 亀山知道, 平松謙一, 他 : Dichotic detection 課題遂行時の事象関連電位と分裂病患者の選択的注意の障害. *精神経誌*, **85**; 31~53, 1983
 - 17) 平松謙一, 秋本 優, 丹羽真一, 他 : 選択反応課題における分裂病患者の反応時間と P300潜時—適応形相関フィルタを用いた1試行毎の P300成分の推定. *精神医学*, **27**; 1055~1063, 1985
 - 18) Duncan, C.C., Morihisa, J.M., Fawcett, R.W. *et al.* : P300 in schizophrenia : State or Trait Marker? *Psychopharmacology Bull.*, **23**; 497~501, 1987
 - 19) 駒田有彦, 岸本 朗, 小林孝文, 他 : ハロペリドール治療に伴う事象関連電位の変化. *Neurosciences*, **14**; 66~68, 1988
 - 20) 江熊要一 : 精神分裂病寛解者の社会適応の破綻をいかに防止するか. *精神経誌*, **64**; 921~927, 1962
 - 21) 橋本俊明, 井口 喬, 奥山清一 : 大都市における精神分裂病の病院内医療と地域ケアについて—その実態と未来像. *社会精神医学*, **10**; 145~153, 1987
 - 22) 一宮祐子, 石川一郎, 小林節夫, 他 : 精神分裂病の転帰—定型的分裂病129例の20年以上継続観察〔I〕. *精神経誌*, **88**; 206~234, 1986
 - 23) 誘発電位測定指針 (案) : 脳波と筋電図, **13**; 97~104, 1985
 - 24) Conrad, K. : Die beginnende Schizophrenie. Georg Thieme, Stuttgart, 1958
 - 25) Shagass, C. : Early evoked potentials. *Schizophren. Bull.*, **3**; 80~92, 1977a
 - 26) Obios, J.E., Bachs, J.S. and Masana, J. : Event-related potentials in young chronic schizophrenics. *Biol. Psychiatry*, **21**; 856~859, 1986
 - 27) Hillyard, S.A., Hink, R.F., Schwent, V.L. *et al.* : Electrical signs of selective attention in human brain. *Science*, **182**; 177~180, 1973
 - 28) Hink, R.F., Hillyard, S.A. and Benson, P.J. : Event-related brain potentials and selective attention to acoustic and phonetic cues. *Biol. Psy-*

- chol., **6**; 1~16, 1978
- 29) Donchin, E., Ritter, W., and McCallum, W.C. : Cognitive psychophysiology : the endogenous components of the ERP in Callaway, E., Tueting, P., and Koslow, S. (ed.) *Event-related Brain Potentials in Man*. Academic Press, New York, pp349~442, 1978
- 30) Kutas, M., McCarthy, G. and Donchin, E. : Augmenting mental chronometry : The P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, **197**; 792~795, 1977
- 31) McCarthy, G. and Donchin, E. : A metric for thought ; A comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, **211**; 77~80, 1981
- 32) 平松謙一, 亀山知道, 斎藤 治, 他 : シラブル弁別課題遂行時の事象関連電位と選択的注意機能 (第1報) —正常者の結果について. *精神誌*, **86**; 120~143, 1984
- 33) Donchin, E. : Event-related brain potentials : A tool in the study of human information processing. In Begleiter, H. (ed) *Evoked Brain Potentials and Behavior*. Plenum Press, New York. : 1~88, 1979
- 34) Magliero, A., Bashore, T.R., Coles, M.G.H. *et al.* : On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation process. *Psychophysiology*, **21**; 171~186, 1984
- 35) 平松謙一, 秋本 優, 丹羽真一, 他 : 健常者における P300潜時と選択反応時間の相関—適応形相関フィルタによる P300潜時の推定. *臨床脳波*, **27**; 237~243, 1985
- 36) 斎藤 治, 丹羽真一, 平松謙一, 他 : 精神分裂病の認知障害. *臨床精神医学*, **14**; 891~906, 1985
- 37) 亀山知道, 丹羽真一, 平松謙一, 他 : 分裂病の注意・認知障害に対する向精神薬の効果の生理学的検討—事象関連電位を指標として—*精神薬療基金研究年報*, 第**16集**, 1985
- 38) 福田正人, 丹羽真一, 平松謙一, 他 : 脳の生理・生化学的機能評価 ; 分裂病治療のための機能評価. *臨床精神医学*, **18** (2); 157~165, 1989
- 39) 内海 健 : 精神分裂病—基礎と臨床— (木村敏, 松下正明, 岸本英爾編), 朝倉書店, 東京; 87~95, 1990
- 40) Matussek, P. : Untersuchungen über die Wahrnehmung. 2. Mitteilung : Der abnorme Vorrang von Wesenseigenschaften. *Schweiz. Arch. Psychiatr.* **71**, 89. 1953
- 41) Shallow, D. : Segmental set : A theory of the formal psychological deficit of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatr.*, **6**; 17~33, 1962
- 42) Silverman, J. : The problem of attention in research and theory in schizophrenia. *Psychol. Rev.* **71**; 352~379, 1964
- 43) McGhie, A. : Attention and perception in schizophrenia. *Progress in Experimental Personality Research Vol. 5* (ed Maher BA), Academic Press, New York, 1970
- 44) 小林孝文, 岸本 朗, 鎌田 修, 他 : 精神分裂病者の社会適応と P300成分. 教室開講40周年 挟間秀文教授 就任10周年記念論文集 (鳥取大学医学部神経精神医学教室); 24~32, 1985

Original Paper

Summary**Changes in event-related potentials during the course of schizophrenia**

In 10 patients with schizophrenia diagnosed by the DSM III-R, we repeatedly recorded the Event-Related Potentials (ERP) based on the odd-ball task, and estimated in great detail their clinical symptoms by using the Brief Psychiatry Rating Scale (BPRS) and the Score for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) from the time in which psychotropic drugs were not taken to the time of their remission. Then I longitudinally evaluated the changes of N100 and P300 component during the course of schizophrenia.

In patients with catatonic type 2 and paranoid type 2, the P300 amplitude tended to be augmented with the remission of their symptoms, whereas in patients with disorganized type 3 and residual type 3, the changes in P300 amplitude were mostly low without having a fixed relation with the change of symptoms. Also, in the intermediate to low level group of social adaptation as compared to high level groups, the P 300 component frequently appeared in the ERP when non-target stimulation was made. Also in the lowest level group, the P300 component was not observed at the stimulation of either the target or non-target.

In the cognitive disorder of schizophrenia, therapeutic responsibility was high in the catatonic type and paranoid type whereas in the disorganized type and residual type there was a therapy-resistant factor in which the pathological state was thought to be different from the former types. And from the evaluation of P300 when non-target stimulation was made, the disorganizing degree of cognitive structures was suggested to affect the social adaptation level.

Key words : the course of schizophrenia, social adaptation level, event-related potentials, P300

HIDEO FUMIMOTO, M. D.

*Department of Psychiatry, Juntendo University School of
Medicine, Tokyo, Japan*