

精神分裂病患者及び健常者における事象関連電位に伴う
頭皮上電流分布の解析

—聴覚オドボール課題及び選択的注意課題を用いて—

*Analysis of scalp current densities accompanying with event-related potentials
in schizophrenic patients and normal controls*

—applying auditory oddball and dichotic selective attention tasks—

中 込 和 幸

①

「精神分裂病患者及び健常者における事象関連電位に伴う頭皮上電流分布の解析

—聴覚オドボール課題及び選択的注意課題を用いて」

Analysis of scalp current densities accompanying with event-related potentials in schizophrenic patients and normal controls

-applying auditory oddball and dichotic selective attention tasks

中 込 和 幸

1. はじめに

近年、精神疾患の生物学的基盤についてさまざまな知見が得られるようになってきた。各種精神疾患のうちで代表的な内因性精神疾患として挙げられる精神分裂病（以下分裂病と略す）については脳機能の障害を指摘する報告が認知心理学、精神生理学、画像診断学の分野で数多く認められる。これまでの報告をまとめると、画像診断学の分野では分裂病患者の側頭葉の海馬領域の体積減少（Suddathら(1989)）および前頭葉の糖代謝、血流の低下（Buchsbaumら(1982)、DeLisiら(1985)、Ingvarら(1974)）が指摘されており、精神生理学の分野からは前頭前野の機能異常に伴ういわゆる作業記憶の障害（Goldman-Rakic(1991)）、それに関連して認知心理学の分野では認知文脈利用の障害（斎藤ら(1985)）、注意の持続の障害（Orzackら(1966)、Nuechterleinら(1984)、Cornblattら(1989)）などが指摘されている。

しかしながら、分裂病患者におけるこれらの所見について必ずしも一致した見解が得られているわけではなく、また臨床症状との関連についても曖昧な点が多い。その理由として、分裂病という疾患の生物学的異種性によるもの、方法論的な限界によるものなどが挙げられる。一般的に、画像診断学的方法の短所として時間的鋭敏性、精神生理学的方法の短所として空間解像度が劣ることが知られている。近年、このような短所を補う方法として画像診断学の分野では磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging; MRI）にhigh speed echo-planar imaging technique (EPI) を用いて脳機能を画像的に処理する方法が開発されている。この方法を用いることにより、時間的な鋭敏性は1sec以内（数十～数百 msec）と従来の画像診断学的方法と比較して著明な改善が得られる。しかしながら、この方法も磁気信号の変化に対する血流、脳の酸素消費などの各要因の影響について必ずしも明らかでない、さらに血流動態の変化は実際の神経活動よりかなり遅れて生じるという限界点が指摘されている（Carswell(1992)）。一方、生理学的方法に関してはSQUID（超伝導量子干渉素子）を用いた超高感度磁束計が開発され、磁気脳波（magnetoencephalogram; MEG）に応用され、ある電位の電流発生源を3次元的に求めることが可能となり、空間解像度の改善をもたらした（Hillyard(1993)）。この方法の短所としては、皮質領域と比較して深部における解像度がやや劣る、頭蓋面に対して垂直方向の電流の影響が反映されない、磁気シールドルームの設置、液体窒素などのランニングコストなどが高価である点などが挙げられる。

上記のように新たな方法が開発され、今後さらに改善を加えて発展を遂げると考えられるが、比較的安価であること、時間的な鋭敏性が優れているという理由から、通常脳波を用いた研究は現在も広く普及しており、そのうちで事象関連電位（Event-Related Potentials; ERP）を用いた精神生理学的手法は分裂病患者をはじめ、さまざまな精神疾患患者の認知機能を測定する方法として広く用いられている。近年はERP測定のための汎用機や市販のプログラムソフトウェアの開発も進んでおり、容易にさまざまな2次処理が行えるようになり、詳細な検討が可能となっている。ERPの短所としては、上述したように空間解像度が劣っており、そのためその研究の多くは心理学的概念による解釈を介した間接的な脳機能の所見が得られるに留まっている点が挙げられる。

近年、頭皮上多チャンネルから導出したERPに2次処理を施して頭蓋面に対して垂直方向の頭皮上電流密度（Scalp Current Density; SCD）を算出する方法が開発された（Nunez(1981)、Perrinら(1987a)）。本方法は発生源近傍の電位が強調され、遠隔電位の影響を受けにくい、皮質領域の電気的活動の空間解像度は増大し、得られた結果はより直接的に特定の皮質領域の脳機能を反映する（Nunezら(1994)）。そこで、本研究では、2種類のERP課題を用いて、頭皮上16部位のERPから2次処理によってSCDを算出し、その頭皮上分布

を用いて分裂病患者の脳機能について検討を行い、本方法の有用性について検証を試みた。ERP課題には聴覚刺激を用いたオドボール課題及び選択的注意課題を用いた。いずれの課題でも、被検者は周波数の異なる2種類の純音を聞き分けることが求められるが、オドボール課題では刺激は両耳から同時に提示されるのに対して、選択的注意課題では左右の耳にランダムに提示され、被検者はどちらか一方の耳から提示された純音についてのみ聞き分けを行うことが要求される。したがって、選択的注意課題では、被検者の選択的注意機能を検討する上で有用であることが知られている。

脳波のトポグラフィックデータの解析については、これまでのところ各時点で各部位におけるデータをも検定を用いて比較する方法が一般的であるが、この方法についてはいくつかの問題点が挙げられる。まず、検定部位が非常に多いために通常の有意差検定の基準（危険率5%）を用いた場合false-positiveな結果が得られやすい点が挙げられる。また、検定が行われるポイントの面積が小さいために、ある脳波成分の振幅は同様に出現部位がわずかにずれた場合にも、誤って振幅の有意差として検出されてしまうという点も挙げられる。さらに、この方法では各部位間の関連性についての検討は十分行えない。本研究では、頭皮上の電流の吹き出し口と吸い込み口の関連性について詳細に検討する目的で、部位間の関連性が検討可能な解析法として汎用統計パッケージSAS (Statistical Analysis System) に含まれているVARCLUSプロシージャを用いて解析を行った。VARCLUSプロシージャは、多群因子分析 (multiple group factor analysis) と関連する斜交成分分析の一種で、変数の集合を重複のないクラスターに分離し、各クラスターが本質的に1次元で解釈できるようにする。本研究では、VARCLUSプロシージャを用いるのに十分なデータ数を得るため、また特定のERP成分が出現している潜時間帯における時間軸にそった変化を検討する目的で、各個人についてN1頂点潜時±20msec、P3頂点潜時±20msecの複数時点におけるSCD値を用いて解析を行った。具体的には、VARCLUSプロシージャを用いて、頭皮上部位を一定基準に準じていくつかのクラスターに分け、各データについてクラスター得点を求める。さらに、時間軸にそってクラスター得点の変化について負の相関が認められる、すなわち電流の吹き出し口と吸い込み口の関連性が示唆される部位間関連性に着目しながら、検討を行った。

2. 対象と方法

1) 対象

DSM-III-Rにて精神分裂性障害と診断された外来通院患者24名と年齢、性をほぼ一致させた健常対照群16名である。患者には検査の趣旨を口頭及び書面にて十分説明し、書面にて同意が得られた者についてのみ、検査を施行した。

24名のうち、1名は周囲の人からの情報及びその後の経過から精神分裂性障害の診断基準を満たさないと判断され、対象から除外された。23名のうち、アーチファクトの混入が著しいと考えられたデータを除いたところ、オドボール課題については17名、選択的注意課題については19名のデータが解析に用いられた。同様に健常者16名のうち、アーチファクトの混入が著しいデータを除いたところ、オドボール課題については14名、選択的注意課題については13名のデータが解析に用いられた。全員右利きで、薬物濫用、頭部外傷、神経疾患の既往はなく、健常者については精神疾患の家族歴を有する者は認められなかった。

オドボール課題を施行した患者群は男性7名、女性10名、平均年齢は34.0±7.26歳、健常対照群は男性7名、女性7名、平均年齢は34.1±7.42歳であった。患者群については簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS) を用いて精神症状の重症度を評価しており、平均得点は30.4±9.61であり、抗精神病薬の平均服用量はChlorpromazine換算で307.8±387.86mg/day (3名は未服薬) であった。また、亜型分類については妄想型11

名、緊張型4名、解体型1名、分類不能型が1名であった。

選択的注意課題を施行した患者群は男性8名、女性11名、平均年齢は 35.6 ± 8.38 歳であり、健常対照群は男性5名、女性8名、平均年齢は 35.8 ± 8.33 歳であった。患者群の平均BPRS得点は 29.3 ± 8.83 であり、抗精神病薬の平均服用量はChlorpromazine換算で 334.0 ± 392.97 mg/day (2名は未服薬)であった。亜型分類については妄想型10名、緊張型4名、解体型2名、分類不能型が3名であった。

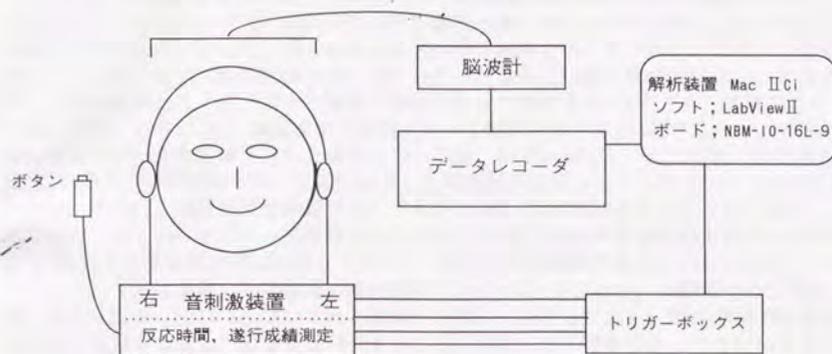


図1. 本研究のERP検査デザインの模式図

2) 方法

a) 課題及び脳波測定法

i) 聴覚オドボール課題

被検者は安静閉眼座位でヘッドホンを通じて両耳に提示される周波数及び提示確率が異なる2種類の音を聞き分けて、提示確率が低い高音を目標音としてできるだけ正確に速くボタン押しを行う。目標音として2KHzの純音を提示確率20%、非目標音として1KHzの純音を提示確率80%として、音の強度はともに60dB SPLで両耳に提示した。刺激間隔は2sec、刺激回数は目標刺激40回、非目標刺激は160回で提示順序はランダムとした。各テストの前に課題を十分理解できているか否かを確認するために、練習課題を行った。なお、被検者のうちで音の聞き分けが困難であった者はいなかった。

ii) 選択的注意課題

上記聴覚オドボール課題と同様に被検者は提示確率の低い音を目標音としてボタン押しを行うが、異なる点は刺激提示が両耳に同時に行われず、左右の耳にランダムに行われる点である。被検者は一方の耳に提示される低頻度高音を目標音としてできるだけ正確に速くボタン押しを行う。被検者は一方の耳に選択的に注意を向けることになるため、選択的注意機能を検討する際に有用である。本研究では右耳に10%の確率で提示される2KHzの純音を目標音としてボタン押しを求め、右耳に40%の確率で提示される1KHzの純音を注意耳側高頻度刺激、左耳に10%の確率で提示される2KHzの純音を非注意耳側低頻度刺激、左耳に40%の確率で提示される1KHzの純音を非注意耳側高頻度刺激として、それぞれ無視するように求めた。音の強度、刺激間隔はともにオドボール課題と同様とし、刺激回数は目標刺激40回、非目標刺激は計360回とした。本課題でもオドボール課題同様に練習課題を行い、被

検者が十分課題が理解できていることを確認した。

iii) 脳波計測条件

脳波は国際10-20法に基づいて帯域フィルタ0.16~30HzにてFz, Cz, Pz, Oz, Fp1, Fp2, F3, F4, T3, T4, C3, C4, T5, T6, P3, P4の計16部位より導出してデータレコーダに記録し、オフライン処理を行った。ERPは刺激提示時を0msecとして、-200~1000msecの間をサンプリングタイム4msecとして300アドレスについてAD変換した後正反応試行について各刺激種類毎に加算平均を行った。なお、刺激提示前200msecの平均電位を0 μ Vとして、いずれかのチャンネルで100 μ V以上に達した試行はアーチファクトが混入したと考へて、加算から除外した。さらに、得られた加算波形から視察でアーチファクトの混入の影響が疑われたもの、及び加算回数が15回に達しなかった波形は同様に信頼性に乏しいと考へてデータから除外した。オドボール課題で除外された分裂病患者6名のうち、加算回数が15回に達しなかった者が3名、加算波形の視察によって除外された者が3名であった。波形の視察によってデータから除外された波形については、いずれもFp1, Fp2に局限した高振幅電位(30~50 μ V)が認められ、反応に同期した眼運動に関連したアーチファクトの混入が疑われた。同様に、選択的注意課題では、それぞれ3名、1名の計4名をデータから除外した。健常群については、オドボール課題で除外された2名及び選択的注意課題で除外された3名のうち2名は加算回数が15回に達しておらず、選択的注意課題で除外された3名のうち1名は、同様にFp1, Fp2に局限した高振幅の陽性電位(約50 μ V)を認めた。本研究では眼電図を記録しなかったが、Fp1, Fp2はいずれも眼瞼上方数cmに位置しており、眼球運動や眼周囲の筋活動に由来する電位の影響を受けやすいことを考へて、視察によって上記波形をデータから除外した。

b) Spherical spline interpolationの原理と方法

Perrinら(1989)が開発した補間法であるspherical spline interpolationを用いて、1079ポイントの振幅値を各時間点について算出した。Spherical spline interpolationの計算式を下記に示す。U(E)はE点における振幅値を表す。

$$U(E) = c_0 + \sum c_i g(\cos(E_i, E_j)) \quad < 1 >$$

$$\begin{aligned} GC + Tc_0 &= Z &< 2 > \\ TC &= 0 \end{aligned}$$

| | | |
|----------------------------------|---|--------------------|
| E_i | → | 電極iの位置 |
| $T = (1, 1 \dots 1)$ | → | 単位ベクトル |
| $Z = (z_1, z_2 \dots z_n)$ | → | n電極部位の電位 |
| $C = (c_1, c_2 \dots c_n)$ | → | 係数 c_i |
| $G = g_{ij} = g(\cos(E_i, E_j))$ | → | g関数のn \times n行列 |

$$\begin{aligned} g(\cos x) &= (1/4\pi) \sum ((2n+1) / n^n (n+1)^n) * P_n(\cos x) &< 3 > \\ P_n(\cos x) &= (1/2^n n!) * (d^n ((\cos x)^2 - 1)^n / d(\cos x)^n) \\ \cos(E_i, E_j) &= 1 - ((x_p - x_e)^2 + (y_p - y_e)^2 + (z_p - z_e)^2) / 2 \end{aligned}$$

< 2 >で各電極部位における電位から係数 $C = (c_1, c_2 \dots c_n)$ 、及び定数 c_0 を、< 3 >より $g(\cos(E_i, E_j))$ を求めて< 1 >に代入してU(E)を求めると。さらに、図2で示したように曲面である頭部より平面に各部位の距離が等しくなるように投影する。

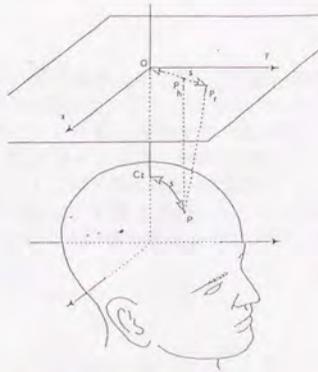


図2. 頭皮上の曲面から平面への投影法

頭皮上の曲面における2点間の距離が平面においても同等であるように投影した。

Scalp Current Density(SCD) Analysisの原理と方法

基本的な原理は下記の式に表される。

$$J = -\sigma \left(\frac{d^2V}{dx^2} + \frac{d^2V}{dy^2} \right) \quad (\text{Nunez}(1981))$$

図3にて、頭皮上の電気抵抗が一定であると仮定すると、隣接する部位の電位差は電気抵抗、電流、距離の積で表される。さらに、隣接する部位の電流の差がその部位間の頭皮より吹き出す電流に相当する。したがって、その部位間の電流密度は振幅値を2回微分した値として求められる。上記spherical spline interpolationを用いて得られた振幅値を平面に投影した後、上記式に代入することによってSCD値は求められる。

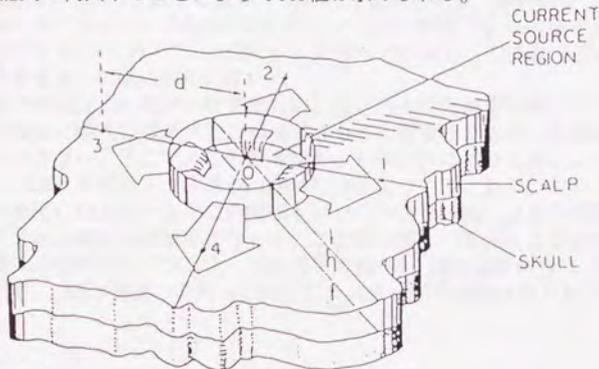


図3. Scalp current density法の原理 (Nunez(1990))

矢印は頭蓋骨及び頭皮を通過した電流が頭皮上で接線方向に広がる様子を示す。中央の円筒から流出する電流値は頭蓋骨及び頭皮を通過した電流値と同等である。図中では、0~4の5電極部位にて電流値が計測される。

d) 統計解析法

比較的電位分布が安定していると考えられるN1 (Fzで計測) 及びP3頂点 (Pzで計測) 前後40msec (頂点潜時±20msec) のSCD値11サンプル (各サンプルについて1079データポイント) を解析に用いた。データ数がサンプル数 (被検者数×時間点) と比較して多すぎるためN1及びP3のそれぞれについて、階層的クラスター解析を用いて、まず変数を100前後のクラスターに分割した。具体的方法としては、SASのCLUSTERプロシージャを用いて、クラスター数100前後にて、pseudo F値とpseudo t²値を参照してクラスター数をそれぞれ決定した。さらに、各クラスターにおけるSCD値の平均値を算出して、これらの変数を用いてVARCLUSプロシージャを施行した。

$$RSS = \sum_{j=1}^L \sum_{i=1}^K (y_{ij} - a_i m_{N(i),j})^2$$

RSS(residual sum of squares)・・・残差平方和

K → ポイント数

L → データ数

$m_{N(i),j}$ → データjの y_j を含むN(i)クラスターのベクトルに対する座標値

a_i → 各データポイントのN(i)クラスターのベクトルに対する回帰係数

$$N(i) \text{ クラスターのクラスター得点} = \sum_j c_i t_{ij}$$

c_i → 標準化された係数 ($a_i / (N \text{ クラスターの固有値})$)
Nクラスターに対するポイントiの寄与率

t_{ij} → データjのポイントiにおけるSCD値

VARCLUSプロシージャではクラスター成分に起因する分散のクラスター全体の総和を最大にする、すなわち上記式でRSSが最小になるようにaとmを決定する。最終的なクラスター数の決定については、各クラスターの第2固有値が1をこえない範囲で最小の値とした。こうして得られた各クラスターについて、上記式にしたがって各個人、各時点 (ブロック) 毎にクラスター得点を求め、以降の解析に用いた。

通常、ある時点での頭皮上の電流の吹き出し口と吸い込み口の同定に際して、トポグラフィ上上の陽性の領域と陰性の領域がほぼ相当するものと推定されるが、各領域間の関連性については明らかでない。そこで、この関連性をより明らかにするために、N1およびP3頂点前後の40msecにおけるクラスター得点の継時的変化について、各クラスター間の相関を求め、電流の吹き出し口と吸い込み口の関連を持つクラスター間には負の相関が得られると仮定して、ピアソン積率相関解析を行った。この際に個人の要因による変動を小さくする目的で、各個人の継時的なクラスター得点の平均値が0、標準偏差が1になるように標準化 ($(A_{xy} - \text{平均値}) / \text{標準偏差}$) を行った後にクラスター間の相関係数を算出した。

3. 結果

1) オドボール課題

a) 行動指標

表1に行動指標及びERP指標を各群別に記す。分裂病群は健常群と比較して反応時間が遅延し、遂行成績が低下していたが、両群間で有意差は認められなかった。

| | schizophrenics(n=17) | normal controls(n=14) |
|------------------------|----------------------|-----------------------|
| performance(%) | 98.4±3.64 | 99.4±1.10 |
| reaction time(msec) | 613.9±141.40 | 571.5±113.69 |
| N1 latency(msec) | 99.1±13.75 | 102.3±11.82 |
| N1 amplitude(μ V) | 7.6±3.16 | 9.3±2.71 |
| P3 latency(msec) | 337.6±42.36 | 324.9±34.31 |
| P3 amplitude(μ V) | 13.8±7.37 | 15.9±3.93 |

(mean±standard deviation)

表1. オドボール課題における行動指標及びERP指標
いずれの指標についても有意な群間差は認められなかった。

b) N1, P3潜時及び振幅

図4に両群の総加算波形を重ね書きで示した。目標刺激に対する波形におけるN1成分については最大振幅を示したFzで、P3成分については同様に最大振幅を示したPzでそれぞれ潜時・振幅の計測を行った。分裂病群では健常群と比較してN1潜時の短縮、P3潜時の遅延、またN1、P3振幅の低下がみられたが、いずれの指標も両群間で有意差は認められなかった。

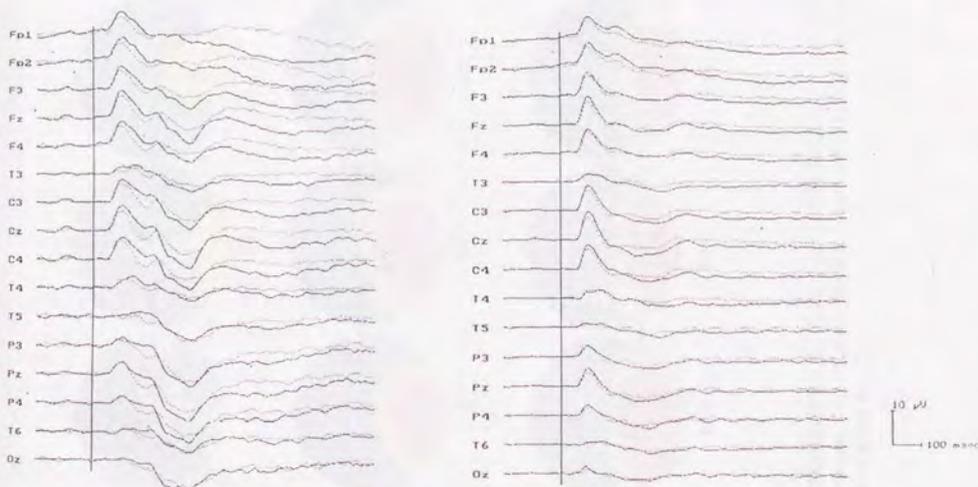


図4. オドボール課題における健常群(実線)、分裂病群(点線)の総加算波形の重ね書き
左が低頻度目標刺激、右が高頻度非目標刺激に対する波形である。

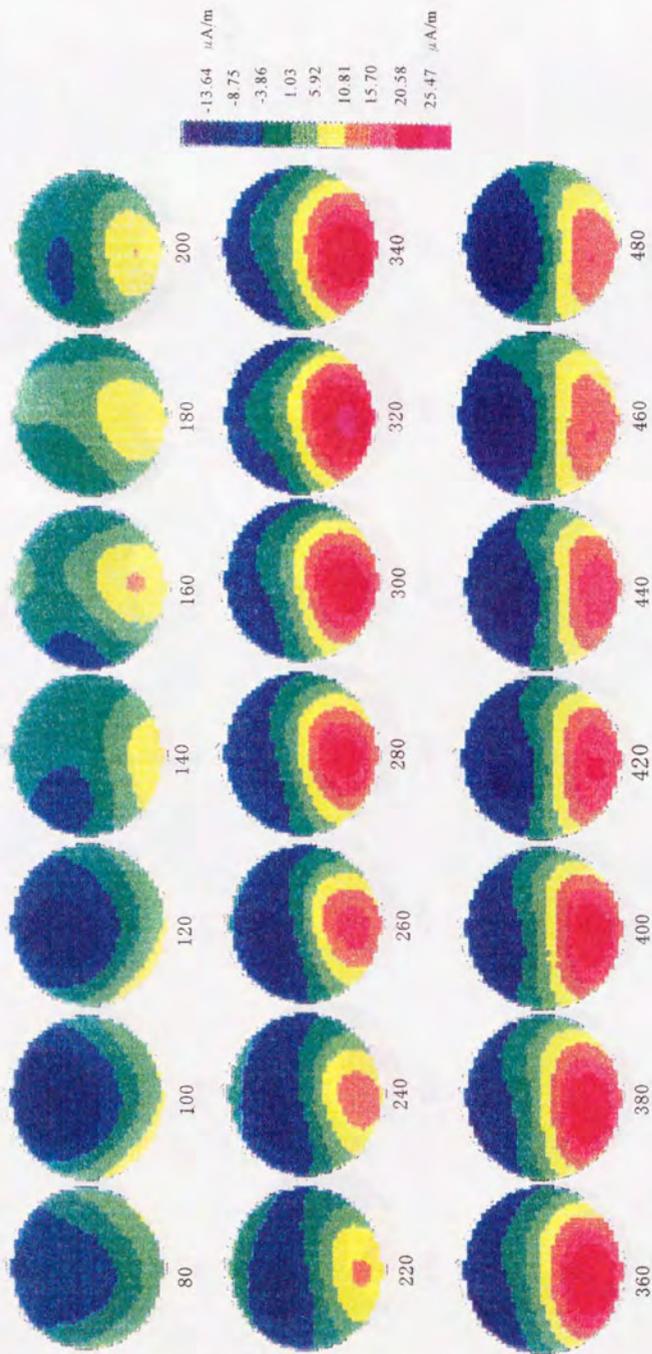


図5. 分裂病群の添加算波形を用いたSCD mappingの経時的変化 (オドボール課題; 目様刺激) 潜時80~480msecについて20msec毎のSCD mappingの経時的変化を示した。各トポグラフィの下にそれぞれの潜時を記した。

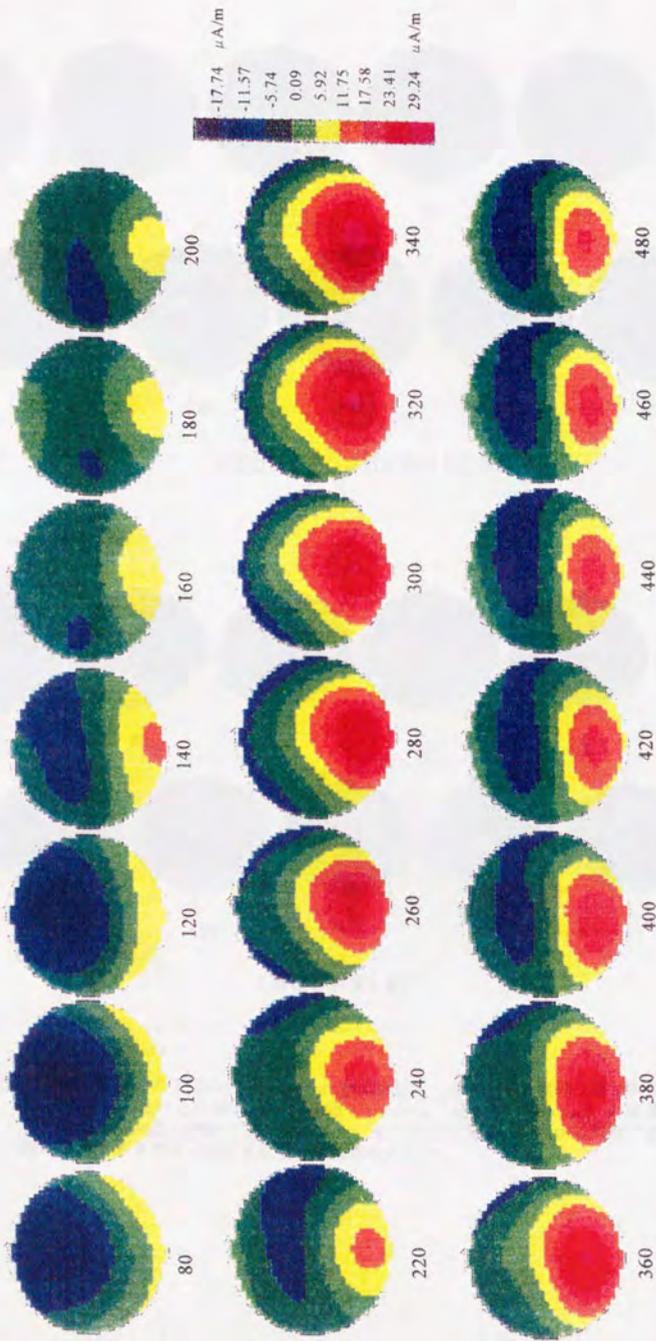
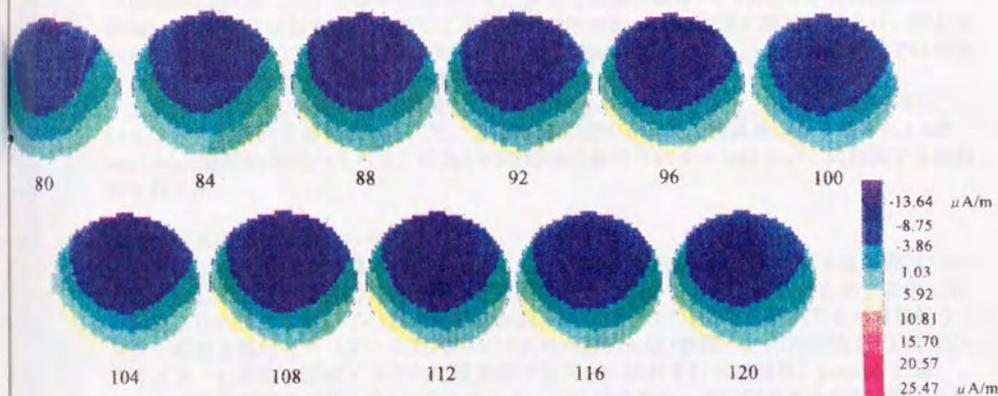
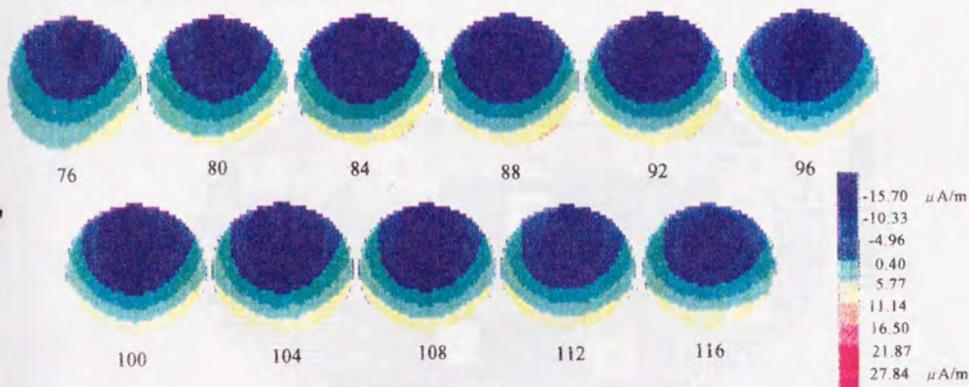


図6. 健常群の総加算波形を用いたSCD mappingの経時的変化 (オトボール課題: 自覚刺激) 潜時80~480msecについて20msec毎のSCD mappingの経時的変化を示した。各トポグラフィの下にそれぞれの潜時を記した。分裂病群と比較してP3潜時帯で吹き出し口が前頭中心部にかけて広汎に位置することが推察される。なお、図5とはカラースケールの値が異なることに注意を要する。



<Schizophrenics>



<Normals>

図7. N1頂点±20msecの区間のSCD mappingの継時的変化(オドボール課題;目標刺激)総加算波形におけるN1頂点(分裂病群;100msec,健常群;96msec)の前後40msec間のSCD mappingの4msec毎の継時的変化を示した。上段が分裂病群、下段が健常群である。両群とも同潜時帯でトポグラフィ上大きな変化は認められない。

c) SCD mappingの継時的変化

図5、6に目標刺激に対する両群の総加算波形から得られたSCD mappingの潜時80~480msecの継時的変化を示した。図5が分裂病群、図6が健常群である。N1、N2成分を含む80~240msecの区間については両群間でとくに目立った違いはない。P3成分を含む260~380msecの区間では健常群と比較して分裂病群で吹き出し口の領域が限局しており、中心部から前頭部にかけて吸い込み口がみられる。潜時400msec以降においても分裂病群では健常群と比較して前頭部に広汎な吸い込み口が認められる。

上記継時的変化は各群の総加算波形について得られたものであり、個人の加算波形についてはさらに検討を要する。そこで、目標刺激に対する個人の加算波形から得られたSCD mappingの継時的変化のうちで、N1及びP3潜時帯におけるパターンについて両群間で比較検討を行った。

d) N1成分周辺のクラスター構造

2) 方法d) 統計解析法の項でも記したように、N1頂点前後40msecの潜時帯では各部位のSCDの吹き出し口、吸い込み口の位置関係が比較的安定していると考えられるため、各個人毎に頭皮上1079部位についてN1頂点前後40msec、11ブロックのSCD値を用いてまず階層的クラスター解析を施行した(データ数 $1079 \times 11 \times 31 = 367939$; 図7参照)。1079部位を100前後のクラスターに変数を削減する目的で階層的クラスター解析を行った結果、pseudo t^2 値、pseudo F値の変化を参照して106のクラスターに分類された。次に得られた106の部位の各平均SCD値を求めて、VARCLUSプロシージャを施行した。第2固有値が1をこえない条件で最小クラスター数を求めたところ、頭皮上領域は14のクラスターに分類された(図8参照)。クラスター12とクラスター14は両側の中側頭部に離れて分布しており、この潜時帯では両側の中側頭部が同様の変化を示すことを示唆している。なお、各クラスターのクラスター得点を個人、時間点毎に求めた。

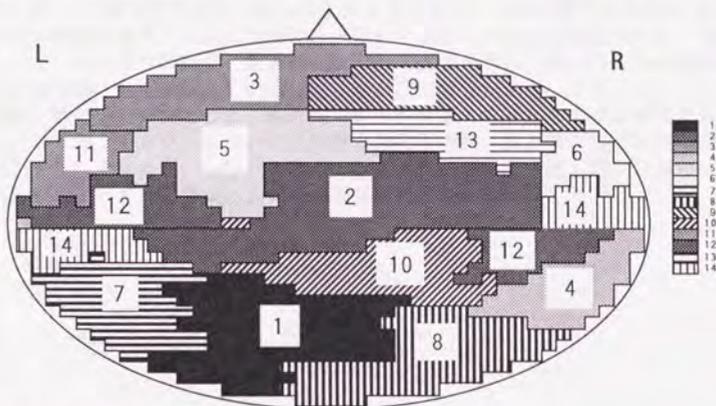


図8. N1潜時帯(N1頂点±20msec)におけるクラスター構造(オドボール課題)

計14のクラスターにまとめられた。クラスター12と14は左右側頭部に分かれて位置する。

e) 両群間のN1成分周辺のクラスター得点の比較

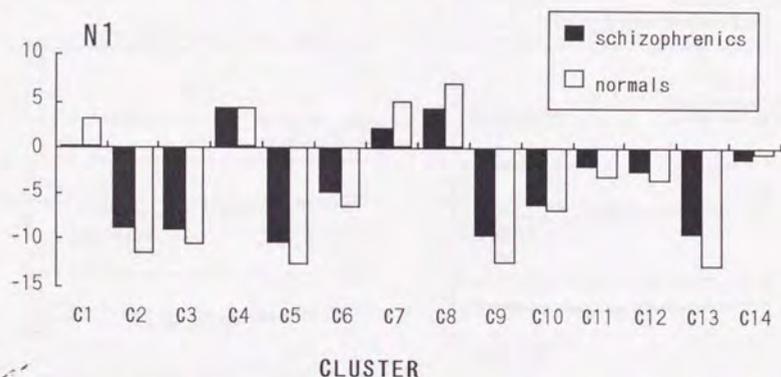


図9. 健常群と分裂病群のN1潜時帯の14クラスターの得点の平均値の比較 (オドボール課題)
 いずれのクラスターについても有意な群間差は認められなかった。

図9に各クラスター得点の平均値を両群間で比較したグラフを示した。クラスター得点が負の値をとる吸い込み口としてクラスター2、3、5、6、9、10、11、12、13が挙げられる。また、クラスター得点が正の値をとる吹き出し口としてはクラスター4、7、8が挙げられるが、吸い込み口のクラスター得点と比較して、いずれもその絶対値は小さい。クラスター14は両群ともほぼ0に近い値をとっており、吹き出し口とも吸い込み口とも断定しがたい。またクラスター1は健常群では吹き出し口と考えられるが、分裂病群ではほぼ0に近い値をとっており、やはり吹き出し口とも吸い込み口とも断定しがたい。視察からは、吸い込み口のクラスター得点は分裂病群で健常群と比較して高値を示し（吸い込み口の電流が小さい）、吹き出し口は低値を示している（吹き出し口の電流が小さい）が、クラスター得点を従属変数、群を独立変数として、継時的ブロックを個人内要因とする反復測定分散分析の結果、いずれのクラスターについても有意な群の主効果、群とブロックの交互作用は認められなかった。すなわち、いずれの群についても後頭部に吹き出し口、前頭部に吸い込み口が認められ、いずれの領域においても群間差は認められなかった。

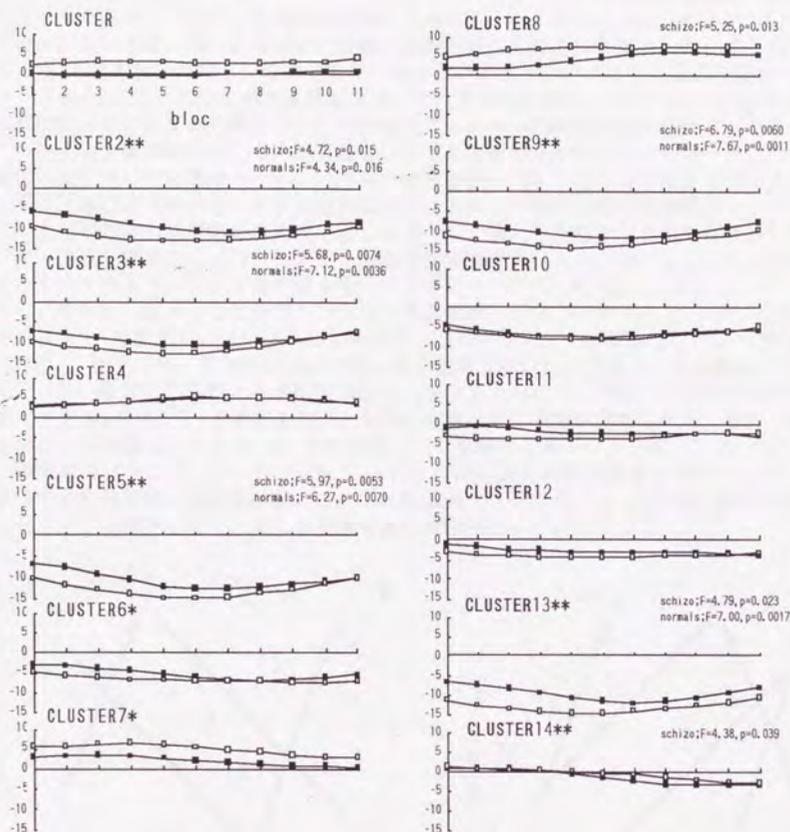


図10. N1潜時帯 (N1頂点±20msec) の各群の平均クラスター得点の継時変化 (オドボール課題) 第6ブロックが各被検者のN1頂点潜時に相当する。クラスター番号の右に*が示されたクラスターは対象全体でブロックの有意な主効果を認めたものである (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。各群別にブロックの有意な主効果が認められたクラスターは、各グラフの右上に記した。

各クラスター得点の継時変化を図10に示す。吸い込み口のクラスターのうち、クラスター2、3、5、6、9、13は全体としてブロックの有意な主効果が認められたが、クラスター10、11、12については有意な主効果は認められなかった (クラスター2; $F=7.37, p=0.0014$, クラスター3; $F=11.73, p=0.0001$, クラスター5; $F=10.00, p=0.0002$, クラスター6; $F=4.83, p=0.022$, クラスター9; $F=12.51, p=0.0001$, クラスター13; $F=8.01, p=0.0012$)。群別にみると、クラスター2、3、5、9、13はいずれの群についてもブロックの有意な主効果が認められるが、クラスター6についてはいずれの群でも有意な主効果は認められなかった。これらのク

ラスターの継時的変化をグラフでみると、いずれについてもN1振幅変化とほぼ平行した変化のしかたを示しており、N1成分を反映するクラスターと考えられる。吹き出し口のクラスターについては、吸い込み口ほど明瞭な継時的変化は認められなかった。クラスター1、4については有意なブロックの主効果は、全体及び各群別のいずれの場合にも認められず、クラスター7については全体で有意なブロックの主効果は認められた ($F=4.31, p=0.024$) が、各群別にみるといずれの群についても有意なブロックの主効果は認められず、クラスター8については分裂病群においてのみ有意なブロックの主効果が認められたが、グラフでは継時的に右上がりの変化がみられ、N1成分の後半部分に関与している可能性が示唆された。

吸い込み口のクラスターと吹き出し口のクラスターの継時的変化の相関について検討した。上記2)方法d)統計解析法の項で記したように、個人の変動を小さくする目的で各クラスター得点を標準化した後、ピアソンの積率相関解析を行った。吸い込み口としては両群とも平均クラスター得点が負の値を示したクラスター2、3、5、6、9、10、11、12、13を用いて、吹き出し口としては正のクラスター得点を示したクラスター4、7、8及び健常群ではクラスター1を加えて、吸い込み口と吹き出し口のクラスターの関連性について検討し(表2参照)、クラスター間で $R=-0.4$ より強い負の相関を示したクラスターを各群毎に矢印で結んだ(図11参照)。両群とも両側前頭極部(クラスター3、9)の吸い込み口は両側後側頭部(クラスター4、7)の吹き出し口との間に有意な負の相関が認められた。また、分裂病群では右後頭部(クラスター8)の吹き出し口と前頭中心部(クラスター2、5、13)及び両側側頭部(クラスター6、11)の吸い込み口との間に負の相関が認められたのに対して、健常群では右後頭部と両側側頭部、とくに右側頭部(クラスター6)との間に負の相関が認められたが、前頭中心部との間には有意な負の相関は認められなかった。

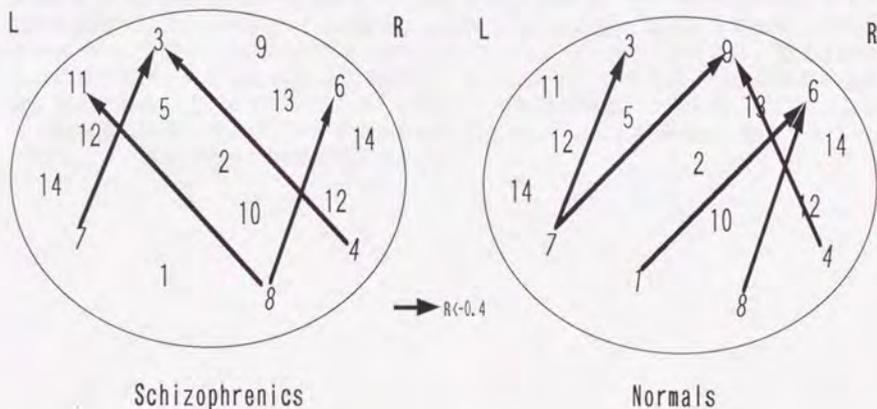


図11. N1潜時帯の吹き出し口と吸い込み口との間の継時的変化に伴う関連性(オドボール課題)
 矢印は吹き出し口と吸い込み口のクラスター得点が継時的変化において $R=-0.4$ より強い負の相関を示したクラスターを示す。斜字体で示した番号はそれぞれ吹き出し口のクラスターの番号を表す。

A. Schizophrenic

| | | sink | | | | | | | | |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | cluster2 | cluster3 | cluster5 | cluster6 | cluster9 | cluster10 | cluster11 | cluster12 | cluster13 |
| source | cluster4 | -0.19** | -0.45** | -0.16* | -0.062 | -0.30** | 0.14 | 0.09 | 0.38** | -0.14 |
| | cluster7 | 0.27** | -0.41** | -0.0076 | 0.14 | -0.31** | 0.025 | 0.043 | -0.047 | -0.0058 |
| | cluster8 | -0.39** | -0.13 | -0.31** | -0.44** | -0.05 | 0.23** | -0.56** | -0.086 | -0.25** |

B. Normals

| | | sink | | | | | | | | |
|--------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | cluster2 | cluster3 | cluster5 | cluster6 | cluster9 | cluster10 | cluster11 | cluster12 | cluster13 |
| source | cluster1 | 0.34** | 0.11 | 0.11 | -0.40** | -0.046 | 0.43** | -0.31** | -0.16 | -0.00073 |
| | cluster4 | -0.10 | -0.28** | 0.025 | -0.29** | -0.40** | 0.15 | 0.024 | 0.50** | -0.11 |
| | cluster7 | 0.065 | -0.42** | -0.17* | 0.051 | -0.55** | 0.064 | -0.27** | -0.026 | -0.36** |
| | cluster8 | 0.0094 | 0.13 | 0.17 | -0.71** | -0.08 | 0.29** | -0.22** | 0.047 | -0.026 |

* p<0.05

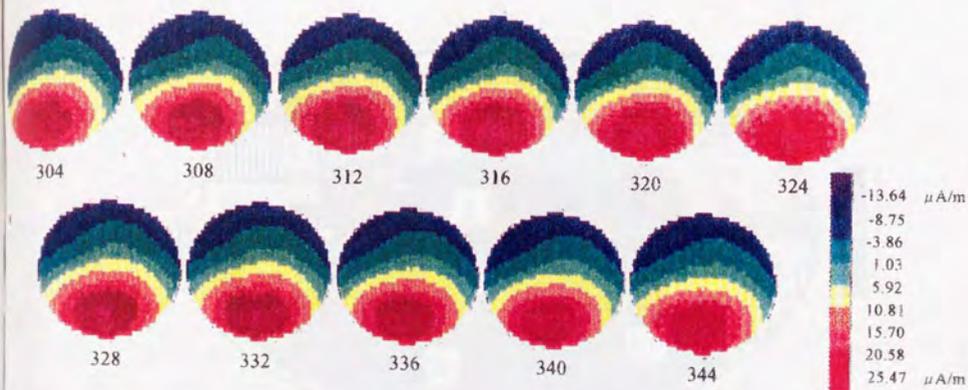
** p<0.01

Italic numbers indicate R<-0.4

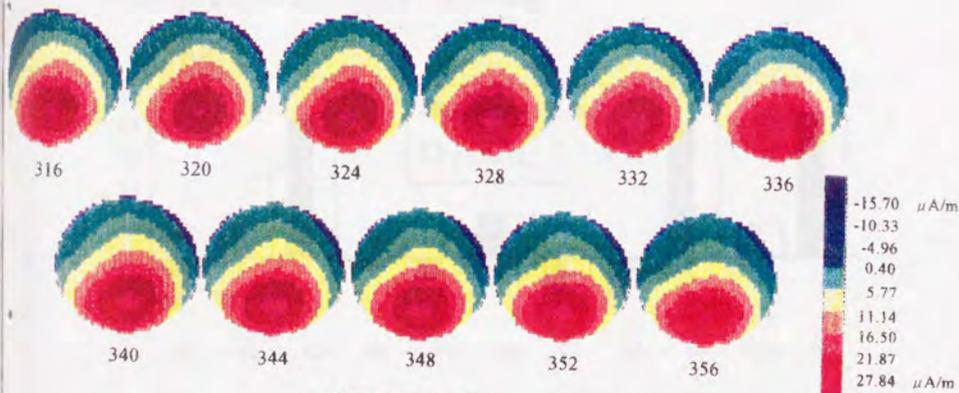
表2. N1潜時帯の吹き出し口と吸い込み口のクラスター得点の間の継時的変化に伴う相関値 (オドボール課題) 縦に吹き出し口、横に吸い込み口のクラスター番号を配置した。

f) P3成分周辺のクラスター構造

N1成分同様に、P3頂点前後40msecの潜時帯では各部位のSCDの吹き出し口、吸い込み口の位置関係が比較的安定していると考えられるため、各個人毎に頭皮上1079部位についてP3頂点前後40msec、計11ブロックのSCD値を用いて階層的クラスター解析を施行した(データ数1079×11×31=367939:図12参照)。1079部位を100前後のクラスターに変数を削減する目的で階層的クラスター解析を行った結果、pseudo t²値、pseudo F値の変化を参照して94のクラスターに分類された。N1と同様にVARCLUSプロシージャを施行したところ、頭皮上領域は11のクラスターに分類された(図13参照)。クラスター6とクラスター10は両側の中側頭部に離れて分布しているが、クラスター6は主として右後側頭部、クラスター10は主として左後側頭部に位置しており、やや非対称的な分布を示していた。N1同様に、各クラスターのクラスター得点を個人、時間点毎に求めた。



<Schizophrenics>



<Normals>

図12. P3頂点±20msecの区間のSCD mappingの継時的変化(オドボール課題; 目標刺激)
 総加算波形におけるP3頂点(分裂病群; 324msec、健常群; 336msec)の前後40msec間のSCD
 mappingの4msec毎の継時的変化を示した。上段が分裂病群、下段が健常群である。両群とも同
 潜時帯でトポグラフィ上大きな変化は認められない。

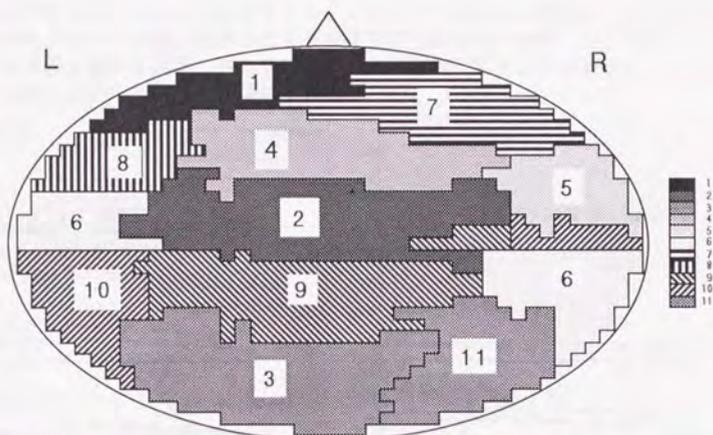


図13. P3潜時帯 (P3頂点±20msec) におけるクラスター構造 (オドボール課題)
計11のクラスターにまとめられた。クラスター6と10は左右側頭部に分かれて位置する。

g) 両群間のP3成分周辺のクラスター得点の比較

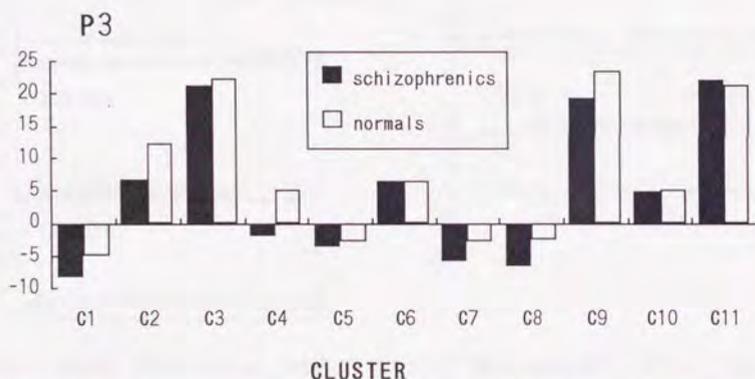


図14. 健常群と分裂病群のP3潜時帯の11クラスターの得点の平均値の比較 (オドボール課題)
いずれのクラスターについても有意な群間差は認められなかった。

両群ともクラスター得点が正の値をとる吹き出し口としてクラスター2、3、6、9、10、11が挙げられ、クラスター得点が負の値をとる吸い込み口としてはクラスター1、5、7、8が挙げられるが、吹き出し口のクラスター得点と比較して、いずれもその絶対値は小さい(図14参照)。クラスター4については、健常群ではその平均値は正の値をとり、分裂病群ではわずかながら負の値をとっている。クラスター2の平均得点についても分裂病群と比較して健常群は高値を示しており、健常群で前頭・中心部にかけて、より広汎にP3成分の吹

き出し口が分布していることが推察される。クラスター得点を従属変数、群を独立変数として、継時的ブロックを個人内要因とする反復測定分散分析の結果、いずれのクラスターについても有意な群の主効果、群とブロックの交互作用は認められなかった。すなわち、いずれの領域においても群間差は認められなかった。

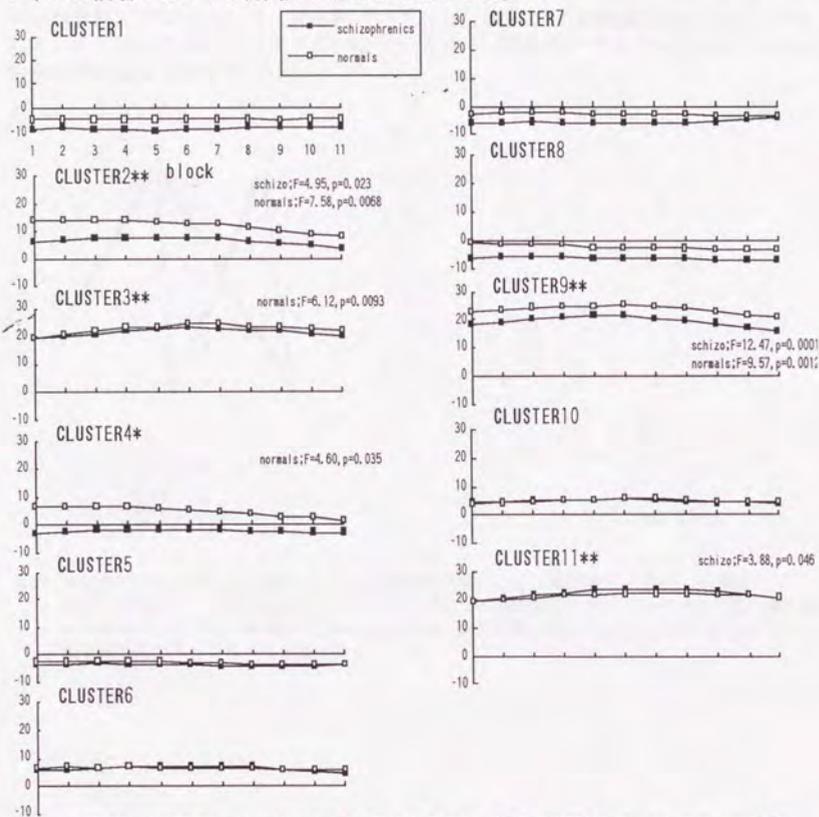


図15. P3潜時帯 (P3頂点±20msec) の各群の平均クラスター得点の継時変化 (オドボール課題)
第6ブロックが各被検者のP3頂点潜時に相当する。クラスター番号の右に*が示されたクラスターは対象全体でブロックの有意な主効果を認めたものである (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。各群別にブロックの有意な主効果が認められたクラスターは、各グラフの右上に記した。

各クラスター得点の継時的な変化を図15に示す。吹き出し口のクラスターのうち、クラスター2、3、4、9、11は全体としてブロックの有意な主効果が認められたが、クラスター6、10については有意な主効果は認められなかった (クラスター2; $F=12.02$, $p=0.0002$, クラスター3; $F=7.87$, $p=0.0022$, クラスター4; $F=4.56$, $p=0.025$, クラスター9; $F=21.33$, $p=0.0001$, クラスター13; $F=5.71$, $p=0.0087$)。群別にみると、クラスター2、9はいずれの群

についてもブロックの有意な主効果が認められるが、クラスター3、4については健常群で、クラスター11については分裂病群でのみ有意な主効果が認められた。これらのクラスターの継時的変化をグラフで見ると、クラスター3、9、11についてはP3振幅変化と平行した変化のしかたを示しており、前頭・中心部に相当するクラスター2、4については、その頂点が分裂病群でブロック5、3、健常群でいずれもブロック3とP3振幅変化に先行した変化を示している。吸い込み口のクラスターについては、いずれのクラスターについても有意な継時的変化は認められなかった。

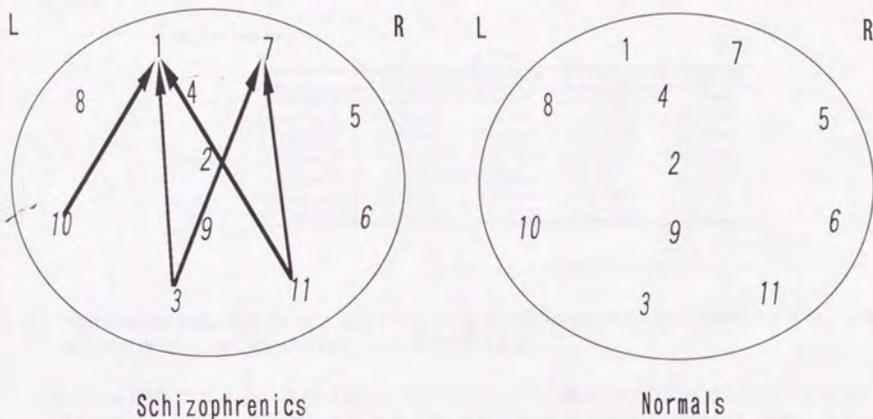


図16. P3潜時帯の吹き出し口と吸い込み口の間の継時的変化に伴う関連性 (オドボール課題)
 矢印は吹き出し口と吸い込み口のクラスター得点が継時的変化において $R=-0.4$ より強い負の相関を示したクラスターを示す。健常群では $R=-0.4$ より強い負の相関は認められなかった。斜字体で示した番号は吹き出し口のクラスターの番号を表す。

A. Schizophrenics

| | | <i>sink</i> | | | |
|---------------|-----------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | | cluster1 | cluster5 | cluster7 | cluster8 |
| <i>source</i> | cluster2 | -0.11 | 0.52** | 0.076 | 0.43** |
| | cluster3 | <i>-0.43**</i> | <i>-0.18*</i> | <i>-0.42**</i> | <i>-0.28**</i> |
| | cluster6 | -0.23** | 0.019 | -0.28** | 0.62** |
| | cluster9 | -0.19** | 0.29** | 0.035 | 0.085 |
| | cluster10 | <i>-0.42**</i> | 0.36** | -0.11 | -0.12 |
| | cluster11 | <i>-0.54**</i> | <i>-0.26**</i> | <i>-0.53**</i> | -0.11 |

B. Normals

| | | <i>sink</i> | | | |
|---------------|-----------|-------------|----------|----------|----------|
| | | cluster1 | cluster5 | cluster7 | cluster8 |
| <i>source</i> | cluster2 | 0.33** | 0.23** | 0.47** | 0.79** |
| | cluster3 | -0.35** | -0.14 | -0.31** | -0.095 |
| | cluster4 | 0.51** | 0.24** | 0.65** | 0.76** |
| | cluster6 | -0.063 | -0.16 | -0.082 | 0.51** |
| | cluster9 | 0.19* | 0.33** | 0.30** | 0.41** |
| | cluster10 | -0.24** | 0.56** | -0.074 | -0.041 |
| cluster11 | -0.37** | -0.081 | -0.33** | -0.071 | |

* p<0.05

** p<0.01

Italic numbers indicate R<0.4

表3. P3潜時帯の吹き出し口と吸い込み口のクラスター得点の間の継時的変化に伴う相関値（オドボール課題）
縦に吹き出し口、横に吸い込み口のクラスター番号を配置した。

吸い込み口のクラスターと吹き出し口のクラスターの継時的変化の相関について検討した。N1同様に、個人の変動を小さくする目的で各クラスター得点を標準化した後、ピアソンの積率相関解析を行った。健常群については正の値を示した吹き出し口のクラスター2、3、4、6、9、11、分裂病群については同様にクラスター2、3、6、9、11と吸い込み口のクラスター1、5、7、8との関連性について検討し（表3参照）、クラスター間でR=-0.4より強い負の相関を示したクラスターを各群毎に矢印で結んだ（図16参照）。両群とも後頭部（クラスター3、11）、左後側頭部（クラスター10）の吹き出し口と両側前頭極部（クラスター1、7）の吸い込み口との間に有意な負の相関が認められたが、健常群は分裂病群と比較して負の相関は弱く、むしろ正の相関が多く認められた。

2) 選択的注意課題

a) 行動指標

表4に行動指標及びERP指標を各群別に記す。オドボール課題同様に、分裂病群は健常群と比較して反応時間が遅延し、遂行成績が低下していたが、両群間で有意差は認められなかった。

| | schizophrenics(n=19) | normal controls(n=13) |
|---------------------|----------------------|-----------------------|
| performance(%) | 96.5±5.89 | 98.3±1.63 |
| reaction time(msec) | 686.4±133.03 | 635.2±75.49 |
| N1 latency(msec) | 104.6±12.02 | 100.9±12.02 |
| N1 amplitude(μV) | 7.3±2.83 | 9.5±3.59 |
| P3 latency(msec) | 357.9±41.21 | 347.7±38.80 |
| P3 amplitude(μV) | 12.6±7.98 | 12.7±5.10 |

(mean±standard deviation)

表4. 選択的注意課題における行動指標及びERP指標
いずれの指標についても有意な群間差は認められなかった。

b) N1, P3潜時及び振幅

図17、図18にそれぞれ注意耳側及び非注意耳側に対する両群の総加算波形を重ね書きで示した。オドボール課題同様に、N1成分については最大振幅を示したFzで、P3成分については同様に最大振幅を示したPzでそれぞれ潜時・振幅の計測を行った。分裂病群では健常群と比較してN1、P3潜時はやや遅延し、N1振幅は低下していたが、P3振幅はほぼ同様で、いずれの指標も両群間で有意差は認められなかった。

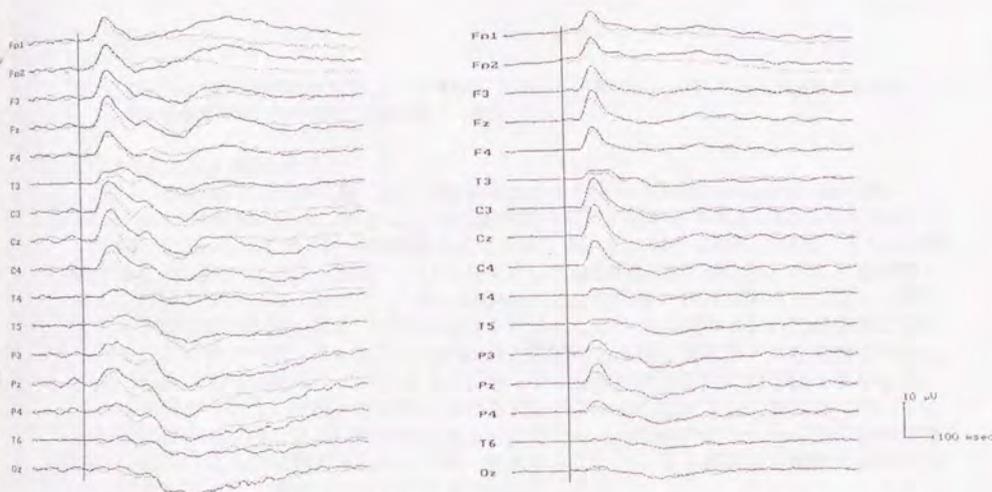


図17. 選択的注意課題の注意耳側における健常群(実線)、分裂病群(点線)の総加算波形の重ね書き
左が低頻度目標刺激、右が高頻度刺激に対する波形である。

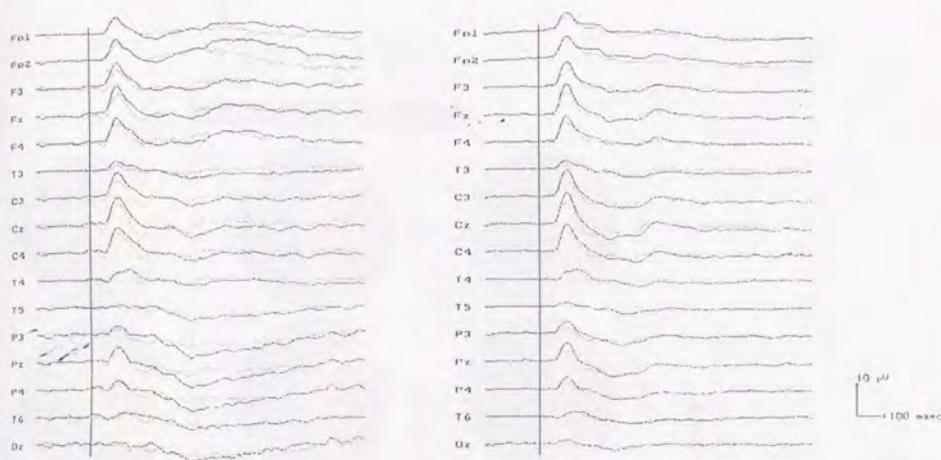


図18. 選択的注意課題の非注意耳側における健常群(実線)、分裂病群(点線)の総加算波形の重ね書き
左が低頻度刺激、右が高頻度刺激に対する波形である。

c) SCD mappingの継時的変化

図19、20に両群の目標刺激に対する総加算波形から得られたSCD mappingの潜時80～480msecの継時的変化を示した。図19が分裂病群、図20が健常群である。N1成分が出現している80～120msecの間では分裂病群でより前方に吸い込み口が位置しており、さらに健常群では左側に吸い込み口が偏位しているのに対して分裂病群では偏位のしかたが不明瞭である。N1後半部からP2にかけて(140～200msec)両群間の違いはより明らかになり、健常群で左側頭部中心に吸い込み口が認められるのに対して、分裂病群では両側前頭部に認められる。N2成分が出現している220～280msecの間でも同様に健常群では左側頭部から左中心部にかけて吸い込み口が持続するのに対して、分裂病群では両側前頭部を中心に吸い込み口が認められる。P3成分が出現している300～400msecの間では、健常群については左前側頭部中心に吸い込み口が認められるのに対して、分裂病群については逆に右前側頭部中心に吸い込み口が認められる。一方、吹き出し口については両群とも頭頂・後頭部中心に位置しており、視察的にはとくに違いは認められない。

図21、22は非注意耳側低頻度刺激に対する同様の図である。N1成分に相当する吸い込み口については両群ともに右前頭・中心部に偏位しており、P3潜時帯の吸い込み口も両群とも同様に右前頭部中心に位置しているが、健常群については潜時200～300msecにかけて吸い込み口は明らかでないが、分裂病群では弱いながらも右前側頭部に認められる。なお、健常群ではSCDの値は小さいながらも、N1、P3潜時帯のSCD mappingのパターンは目標刺激に対するそれとほぼ左右対称的なトポグラフィを示した。

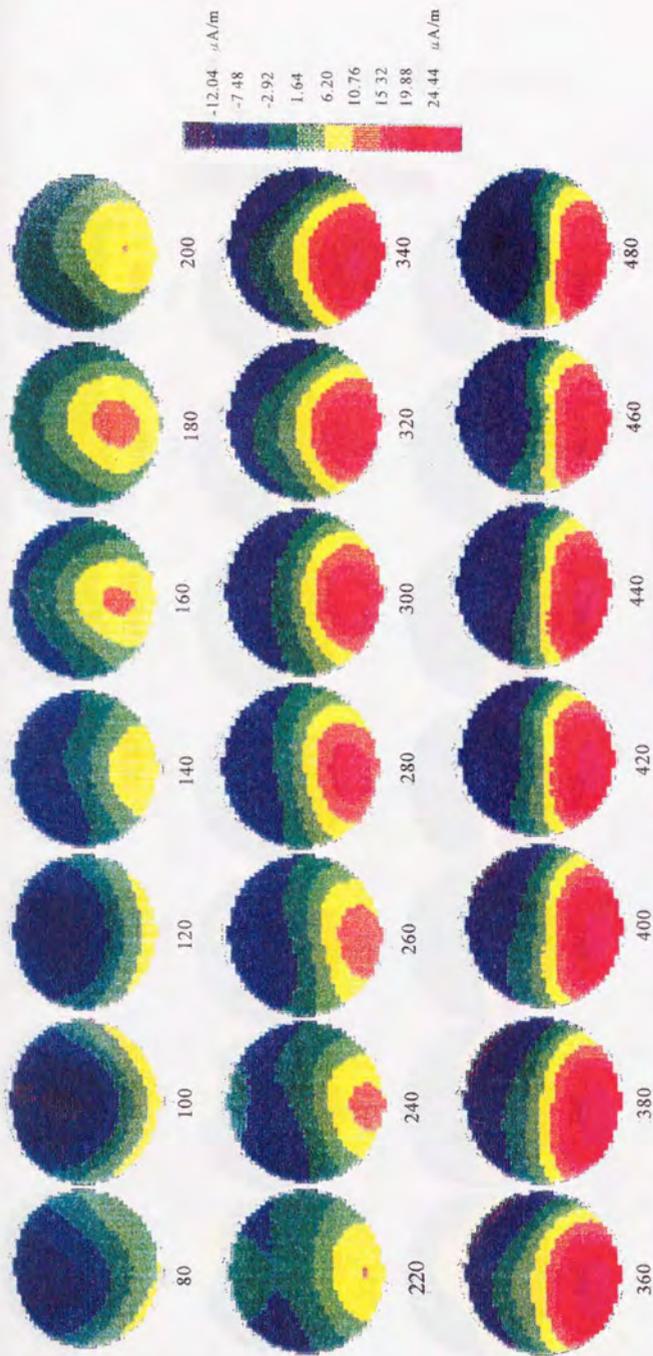


図19. 分裂病群の総加算波形を用いたSCD mappingの経時的変化(選択的注意課題; 目標刺激)
 潜時80~480msecについて20msec毎のSCD mappingの経時的変化を示した。各トポグラフィの
 下にそれぞれの潜時を記した。

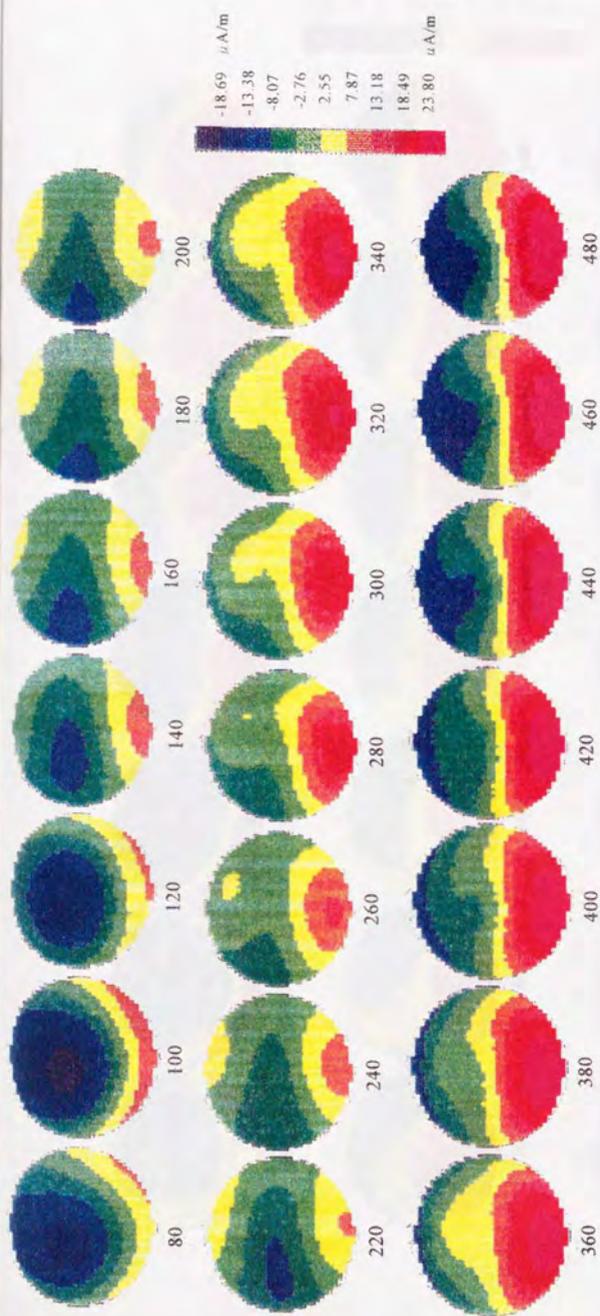


図20. 健常群の総加算波形を用いたSCD mappingの経時の変化(選択的注意課題; 目標刺激) 演時80~480msecについて20msec毎のSCD mappingの経時の変化を示した。舌トログラフの下にそれぞれの演時を記して、分裂帯群と比較して、NIからP3演時帯にかけて吸い込み口が左側(刺激対側)に偏位している。なお、図19とはカラースケールの値が異なることに注意を要する。

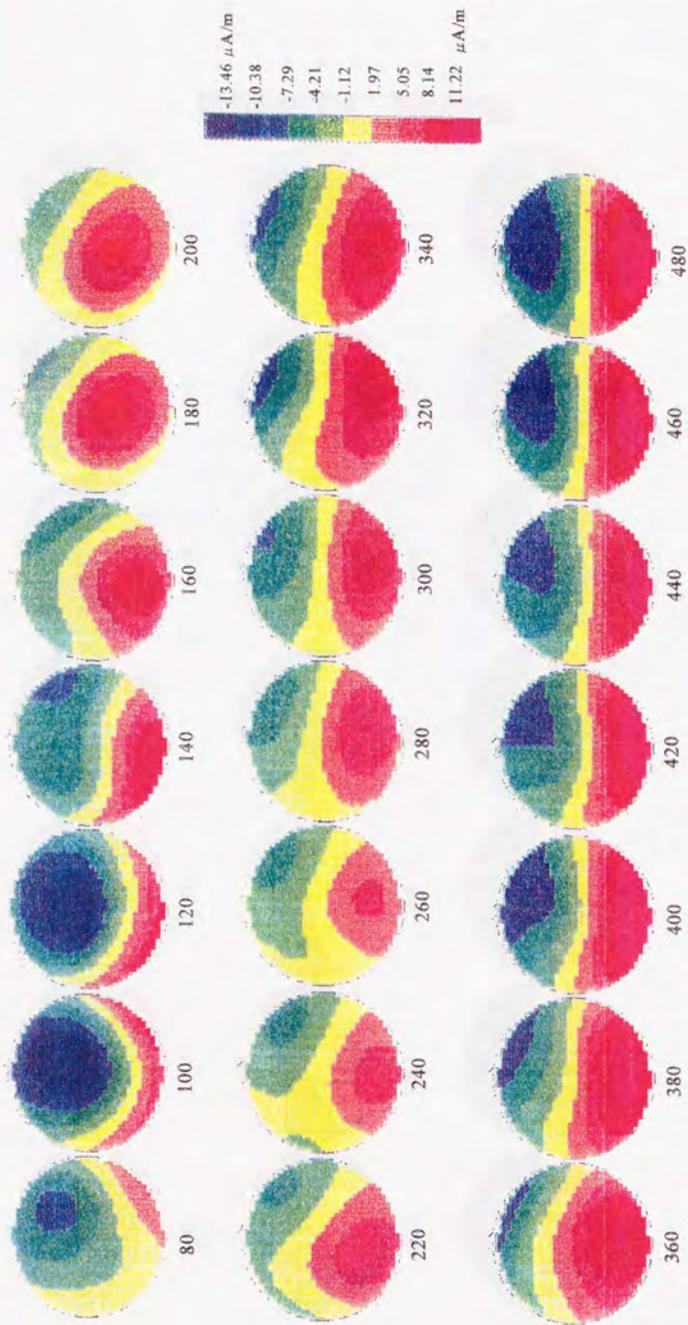


図21. 分裂病群の総加算波形を用いたSCD mappingの経時的変化(選択的注意課題; 非注意耳側低頻度刺激)

潜時80~480msecについて20msec毎のSCD mappingの経時的変化を示した。N1からP3潜時帯にかけて右前頭極部、前頭部には吸い込み口が認められる。

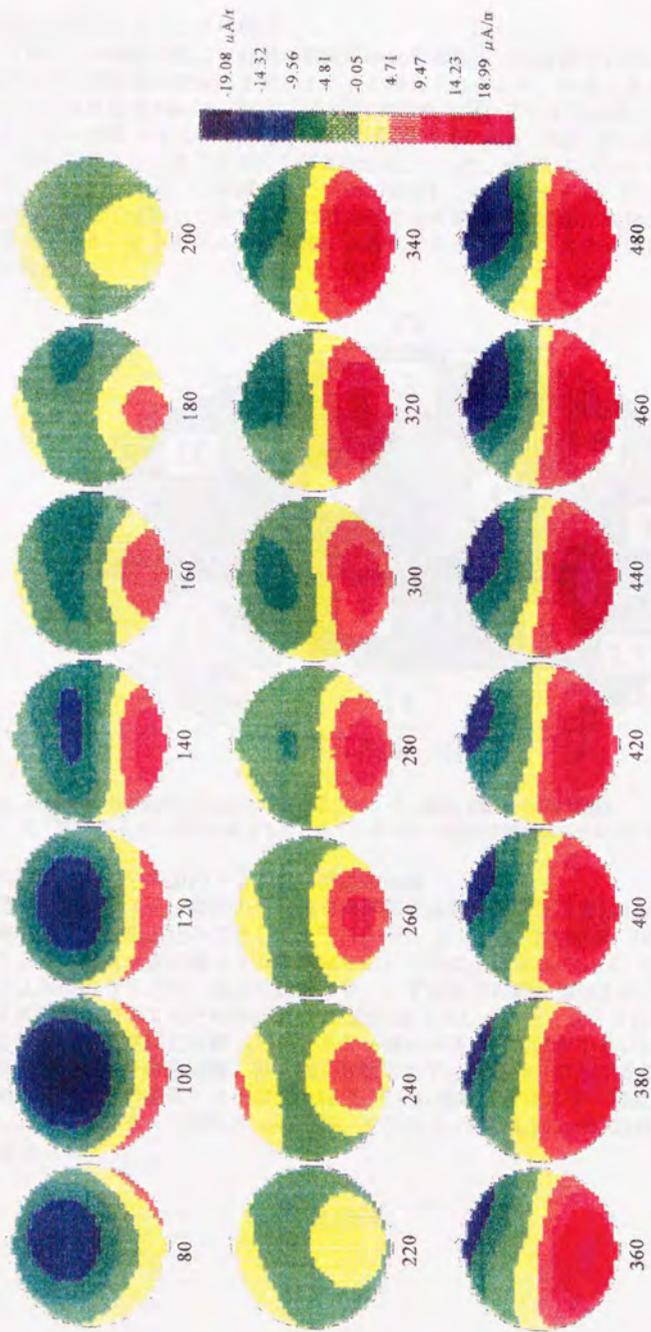


図22. 健常群の総加算波形を用いたSCD mappingの随時的変化(選択的注意課題; 非注意耳側低頻度刺激)

発時80~480msecについて20msec毎のSCD mappingの随時的変化を示した。N1及びP3発時帯において、それぞれ右側頭部、右前頭極部に吸い込み口が認められる。両成分の発時帯では図20と左右対称的なトポグラフィを有する。なお、図21とはカラースケールの値が異なることに注意を要する。

d) N1成分周辺のクラスター構造

オドボール課題同様に、N1頂点前後40msecの潜時帯では各部位のSCDの吹き出し口、吸い込み口の位置関係が比較的安定していると考えられるため、各個人毎に頭皮上1079部位についてN1頂点前後40msec、計11ブロックのSCD値を用いてまず階層的クラスター解析を施行した（データ数 $1079 \times 11 \times 32 = 379808$ ）。階層的クラスター解析を行った結果、84のクラスターに分類された。次に84部位の平均SCD値について、VARCLUSプロシージャを施行したところ、12のクラスターに分類された（図23参照）。クラスター7とクラスター12は両側の中側頭部に離れて分布しており、この潜時帯では両側の中側頭部が同様の変化を示唆している。オドボール課題同様に、各クラスターのクラスター得点を個人、時間点毎に求めた。

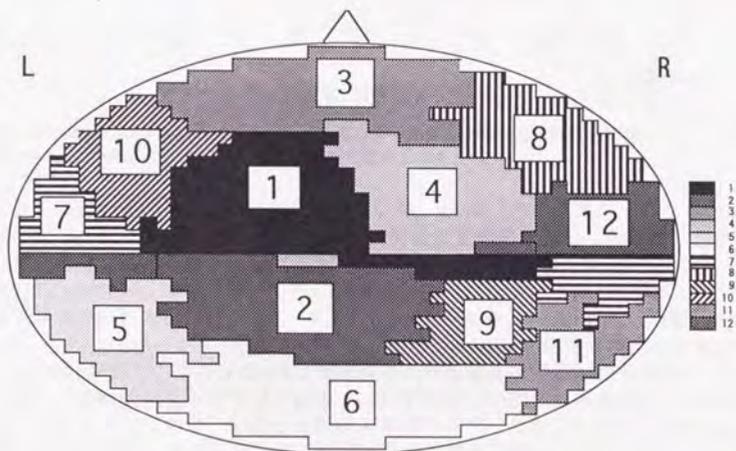


図23. N1潜時帯（N1頂点±20msec）におけるクラスター構造（選択的注意課題）

計12のクラスターにまとめられた。クラスター7と12は左右側頭部に分かれて位置する。

e) 両群間のN1成分周辺のクラスター得点の比較

図24に各クラスター得点の平均値を両群間で比較したグラフを示した。クラスター得点が負の値をとる吸い込み口としてクラスター1、2、3、4、7、8、9、10が挙げられる。また、クラスター得点が正の値をとる吹き出し口としてはクラスター5、6、11が挙げられるが、吸い込み口のクラスター得点と比較して、いずれもその絶対値は小さい。クラスター12はいずれの群についてもその平均値は0に近い値を示していた。グラフの視察からは、全体的に分裂病群は健常群と比較してクラスター得点が高い（電流が小さい）傾向を示している。クラスター得点を従属変数、群を独立変数として、継時的ブロックを個人内要因とする反復測定分散分析の結果、クラスター1、7、9では有意にクラスター得点が分裂病群で高値を示した（クラスター1； $F=7.81, p=0.009$ 、クラスター7； $F=4.77, p=0.0369$ 、クラスター9； $F=9.16, p=0.005$ ）。

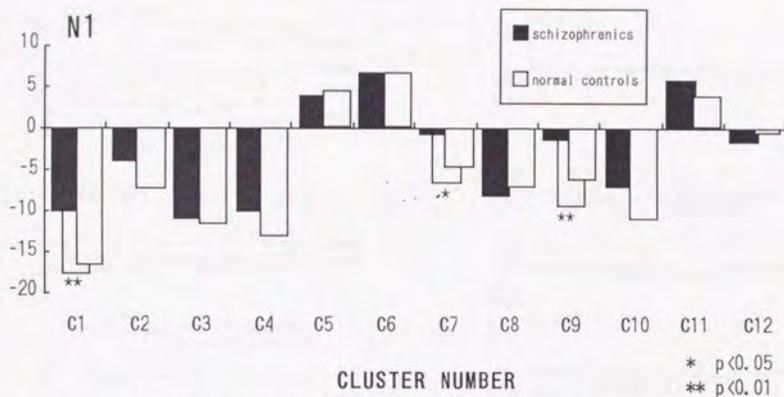


図24. 健常群と分裂病群のN1潜時帯の12クラスターの得点の平均値の比較(選択的注意課題)
 クラスター1、7、9の得点について有意な群間差が認められた。

各クラスター得点の継時的な変化を図25に示す。吸い込み口のクラスターのうち、クラスター1、2、3、4、8、10は全体としてブロックの有意な主効果が認められたが、クラスター7、9については有意な主効果は認められなかった(クラスター1; $F=17.29, p=0.0001$, クラスター2; $F=4.83, p=0.016$, クラスター3; $F=16.64, p=0.0001$, クラスター4; $F=9.83, p=0.0002$, クラスター8; $F=8.86, p=0.0003$, クラスター10; $F=4.96, p=0.021$)。群別にみると、クラスター1、3、4、10はいずれの群についてもブロックの有意な主効果が認められるが、クラスター2は分裂病群で、クラスター8は健常群でのみ有意な主効果が認められた。これらのクラスターの継時的変化をグラフで見ると、いずれについてもN1振幅変化とほぼ平行した変化のしかたを示しており、N1成分を反映するクラスターと考えられる。吹き出し口のクラスターについては、吸い込み口ほど明瞭な継時的変化は認められなかった。クラスター6、11は全体でブロックの有意な主効果が認められた(クラスター6; $F=4.84, p=0.0242$, クラスター11; $F=4.96, p=0.0182$)が、クラスター5については有意な継時的変化は認められなかった。群別にみると、クラスター6は健常群でのみ有意なブロックの主効果が認められ、クラスター5、11についてはいずれの群でも有意な継時的変化は認められなかった。

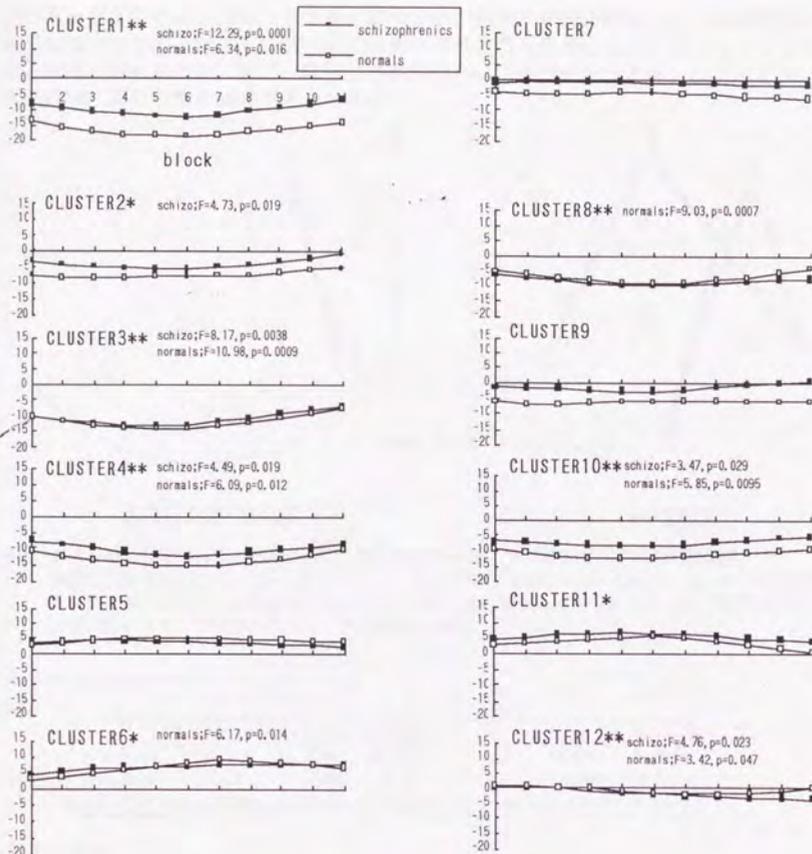


図25. N1潜伏帯 (N1頂点±20msec) の各群の平均クラスター得点の継時変化 (選択的注意課題)
 第6ブロックが各被検者のN1頂点潜時に相当する。クラスター番号の右に*が示されたクラスターは対象全体でブロックの有意な主効果を認めたものである (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。各群別にブロックの有意な主効果が認められたクラスターは、各グラフの右上に記した。

オドボール課題と同様に、吸い込み口のクラスターと吹き出し口のクラスターの継時変化の相関について検討した。分裂病群についてはクラスター得点が負の値を示した吸い込み口のクラスター1、2、3、4、8、10、健常群については同様にクラスター1、2、3、4、7、8、9、10とそれぞれ負の相関を示した吹き出し口との関連性について検討し (表5参照)、クラスター間で $R = -0.4$ より強い負の相関を示したクラスターを各群毎に矢印で結んだ (図26参照)。分裂病群では継時変化が認められる吸い込み口のクラスターと負の相

関係を示す吹き出し口のクラスターは少なく、有意な相関が認められても相関係数は比較的低値であるのに対して、健常群ではそれぞれ広汎な吹き出し口のクラスターとの間に負の相関が認められた。また、両群とも右側の吸い込み口のクラスターについてより強い負の相関が認められる傾向がみられる。

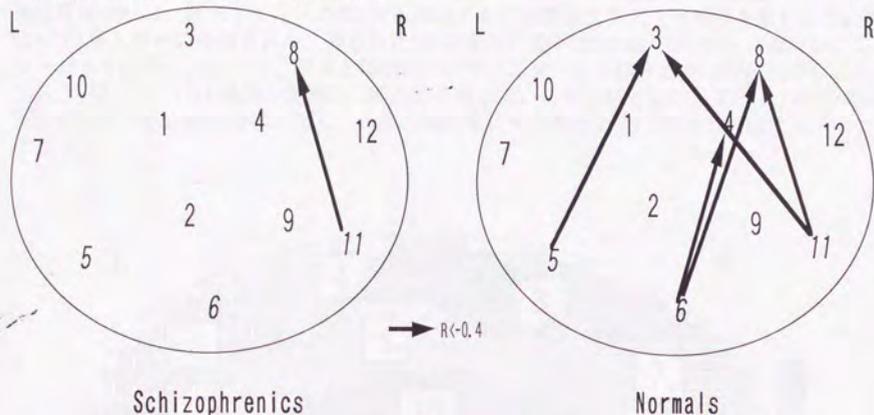


図26. N1潜時帯の吹き出し口と吸い込み口の間の継時的変化に伴う関連性 (選択的注意課題)

矢印は吹き出し口と吸い込み口のクラスター得点が継時的変化において $R = -0.4$ より強い負の相関を示したクラスターを示す。分裂病群では $R = -0.4$ より強い負の相関は認められなかった。斜字体で示した番号は吸い込み口として検討したクラスターの番号を表す。

A. Schizophrenics

| | | <i>sink</i> | | | | | |
|---------------|-----------|-------------|----------|----------|----------|----------------|-----------|
| | | cluster1 | cluster2 | cluster3 | cluster4 | cluster8 | cluster10 |
| <i>source</i> | cluster5 | -0.014 | 0.32** | -0.29** | -0.069 | -0.075 | -0.21** |
| | cluster6 | 0.14 | 0.53** | 0.11 | -0.034 | -0.18** | -0.16* |
| | cluster11 | -0.19** | 0.20** | -0.23** | -0.29** | <i>-0.47**</i> | -0.24** |

B. Normals

| | | <i>sink</i> | | | | | | | |
|---------------|-----------|-------------|----------|----------------|----------------|----------|----------------|----------|-----------|
| | | cluster1 | cluster2 | cluster3 | cluster4 | cluster7 | cluster8 | cluster9 | cluster10 |
| <i>source</i> | cluster5 | -0.23** | 0.45** | <i>-0.49**</i> | -0.21** | -0.21* | -0.33** | 0.16 | -0.31** |
| | cluster6 | -0.34** | 0.11 | -0.23** | <i>-0.40**</i> | -0.23** | <i>-0.47**</i> | 0.13 | -0.28** |
| | cluster11 | -0.19* | -0.040 | <i>-0.52**</i> | -0.38** | 0.72** | <i>-0.50**</i> | 0.50** | -0.15 |

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Italic numbers indicate $R < -0.4$.

表5. N1潜時帯の吹き出し口と吸い込み口のクラスター得点の間の継時的変化に伴う相関値 (選択的注意課題)
縦に吹き出し口、横に吸い込み口のクラスター番号を配置した。

f) P3成分周辺のクラスター構造

P3頂点前後40msecの潜時帯についても各部位のSCDの吹き出し口、吸い込み口の位置関係は比較的安定していると考えられるため、N1同様に各個人毎に頭皮上1079部位についてP3頂点前後40msec、計11ポイントのSCD値を用いてまず階層的クラスター解析を施行した結果、101のクラスターに分類された。得られた101の部位の各平均SCD値を求めて、VARCLUSプロシージャを施行したところ、頭皮上領域は12のクラスターに分類された(図27参照)。クラスター7、10、12は両側の側頭部に離れて分布しているが、N1と比較してそれらの分布は左右のどちらかに偏る傾向が強く、両側の側頭部はやや異なる変化を示す可能性を示唆している。

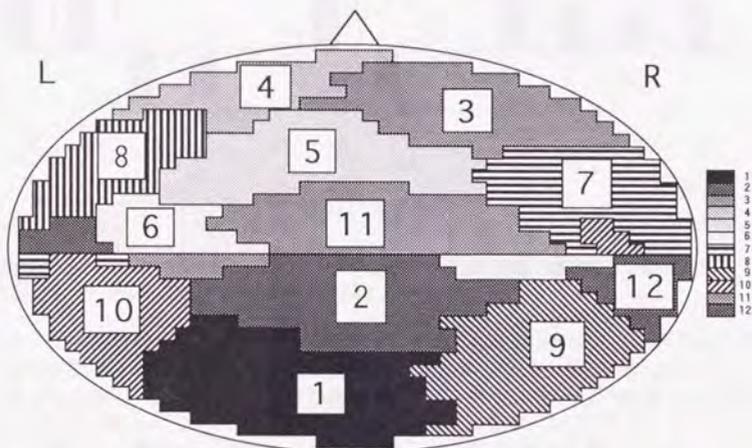


図27. P3潜時帯 (P3頂点±20msec) におけるクラスター構造 (選択的注意課題)

計12のクラスターにまとめられた。クラスター7、10、12は左右側頭部に分かれて位置するが、それらの分布は左右のどちらかに偏る傾向が強い。

g) 両群間のP3成分周辺のクラスター得点の比較

P3成分周辺の各クラスター得点の平均値を両群間で比較した(図28参照)。両群ともクラスター得点の平均値が正の値をとる吹き出し口としてクラスター1、2、6、9、10、11、12が挙げられる。分裂病群は健常群と比較して、クラスター9では高値を示すのに対して、クラスター10で低値を示しており、全体としてやや右に偏位している印象がみられる。また、クラスター5は健常群で正の値をとるのに対して、分裂病群ではほぼ0に近い値をとっており、分裂病群と比較して健常群で吹き出し口の分布が前頭部にかけて広汎にわたっている可能性があるが、クラスター得点を従属変数、群を独立変数として、継時的ブロックを個人内要因とする反復測定分散分析の結果、いずれの吹き出し口のクラスター得点についても群間差は認められなかった。クラスター得点の平均値が負の値をとる吸い込み口のクラスターについては、両群間でやや異なった分布を示した。分裂病群ではクラスター3、

4、7で負の値をとるのに対して、健常群ではクラスター4、8で負の値をとっており、分裂病群では吸い込み口が主として右前頭極部・前側頭部に分布しているのに対して、健常群では左前頭極部・前側頭部に分布していることがうかがわれる。同様の反復分散分析の結果、クラスター7では有意な群の主効果が認められた ($F=6.35, p=0.0173$)。

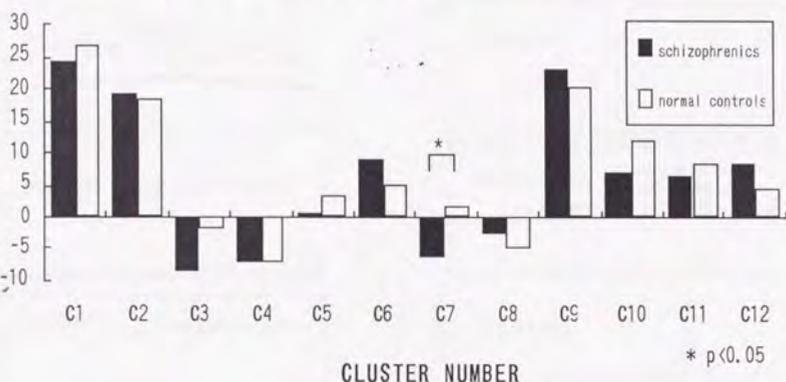


図28. 健常群と分裂病群のP3潜時帯の12クラスターの得点の平均値の比較 (選択的注意課題)
クラスター7の得点について有意な群間差が認められた。

各クラスター得点の継時的変化を図29に示す。吹き出し口のクラスターのうち、有意な継時的変化が認められたクラスターはそれぞれクラスター1、2、5、9、11、12 (クラスター1; $F=6.06, p=0.0092$, クラスター2; $F=17.80, p=0.0001$, クラスター5; $F=6.36, p=0.0047$, クラスター9; $F=10.86, p=0.0005$, クラスター11; $F=12.36, p=0.0003$, クラスター12; $F=3.56, p=0.0463$) であった。群別にみると、クラスター2、9、11はいずれの群についてもブロックの有意な主効果が認められるが、クラスター1、5については健常群でのみ有意な主効果が認められた。クラスター12については、いずれの群でも有意な継時的変化は認められなかった。これらのクラスターの継時的変化をグラフでみると、頭頂後頭部に相当するクラスター1、2については両群ともブロック6で最大値をとり、P3振幅の変化と同様の継時的変化が認められ、P3成分を反映するクラスターと考えられる。前頭部に相当するクラスター5は健常群ではブロック1で最大値をとり、同様に中心部を反映するクラスター11についても、健常群ではブロック4で最大値をとり、P3振幅の変化に先行した変化を示している。一方、分裂病群ではクラスター11についてはブロック6で最大値をとり、健常群とは若干異なるパターンを示している。右頭頂後頭部に相当するクラスター9は右上がりの変化を示しており、右頭頂後頭部がP3成分の後半部の活動と関連している可能性を示唆している。吸い込み口のクラスターについては、健常群でクラスター4について有意な継時的変化が認められたのみである。健常群でのクラスター4のクラスター得点は右下がりの変化を示しており、P3成分の後半部の活動と関連している可能性が示唆される。

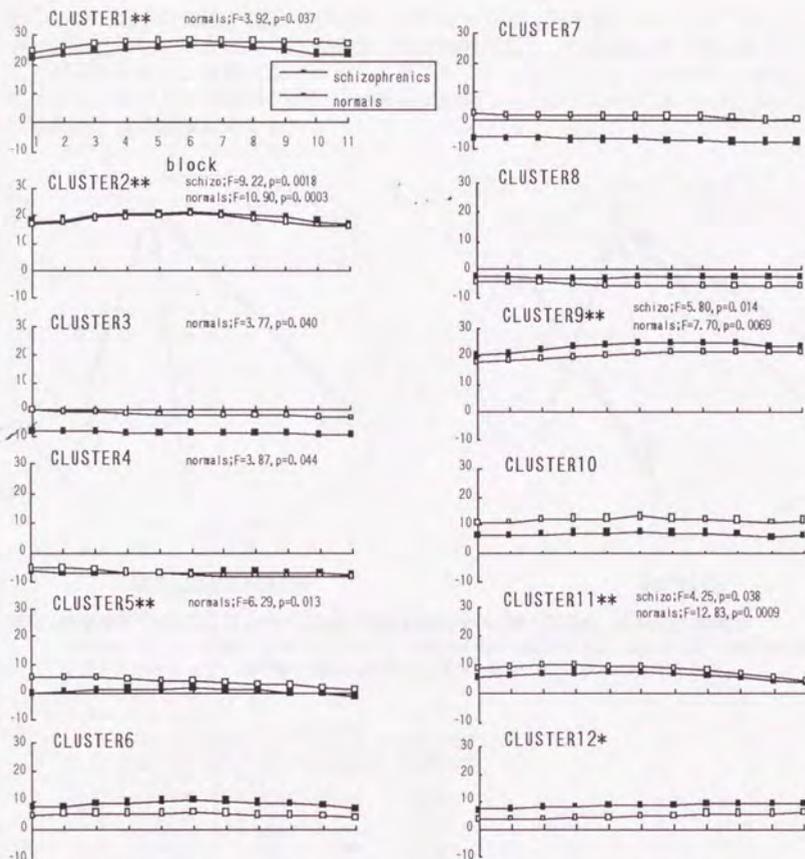


図29. P3潜時帯 (P3頂点±20msec) の各群の平均クラスター得点の継時的変化 (選択的注意課題)
 第6ブロックが各被検者のP3頂点潜時に相当する。クラスター番号の右に*が示されたクラスターは対象全体でブロックの有意な主効果を認めたものである (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$)。各群別にブロックの有意な主効果が認められたクラスターは、各グラフの右上に記した。

各群毎に吸い込み口のクラスターと吹き出し口のクラスターの継時的変化の相関について検討した。分裂病群についてはクラスター得点が正の値を示したクラスター1、2、6、9、10、11、12、健常群については同様にクラスター1、2、5、6、9、10、11、12とそれぞれ吸い込み口のクラスター (分裂病群ではクラスター3、4、7、健常群ではクラスター4、8) との関連性について検討し (表6参照)、クラスター間で $R = -0.4$ より強い負の相関を示したクラスターを各群毎に矢印で結んだ (図30参照)。両群とも、吸い込み口のクラスターのうち、左前頭極部に相当するクラスター4は吹き出し口との間に比較的強い負の相関が認

められ、P3成分の活動と関連があることが示唆された。健常群については、さらにクラスター8がクラスター1との間に比較的強い負の相関を示し、P3成分に伴う吸い込み口であることが示唆された。分裂病群ではクラスター3、7ともにクラスター9との間に有意な負の相関が認められたが、健常群との間に有意差が認められたクラスター7については $R=-0.15$ と比較的小さい相関値が得られた。

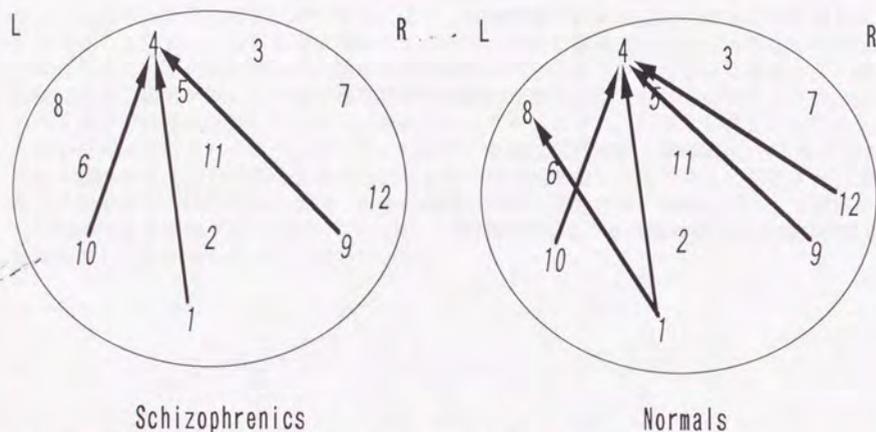


図30. P3潜時帯の吹き出し口と吸い込み口間の継時変化に伴う関連性（選択的注意課題）
矢印は吹き出し口と吸い込み口のクラスター得点が継時変化において $R=0.4$ より強い負の相関を示したクラスターを示す。斜字体で示した番号は吹き出し口のクラスターの番号を表す。

A. Schizophrenic

| | | <i>sink</i> | | |
|---------------|-----------|-------------|----------|----------|
| | | cluster3 | cluster4 | cluster7 |
| <i>source</i> | cluster1 | -0.39** | -0.46** | -0.24** |
| | cluster2 | 0.043 | -0.11 | 0.16* |
| | cluster6 | -0.0074 | 0.075 | 0.038 |
| | cluster9 | -0.33** | -0.44** | -0.15* |
| | cluster10 | -0.30** | -0.46** | 0.25** |
| | cluster11 | 0.40** | 0.16* | 0.59** |
| | cluster12 | -0.40** | -0.30** | -0.052 |

B. Normals

| | | <i>sink</i> | |
|---------------|-----------|-------------|----------|
| | | cluster4 | cluster8 |
| <i>source</i> | cluster1 | -0.55** | -0.42** |
| | cluster2 | -0.25** | -0.0099 |
| | cluster5 | 0.64** | 0.64** |
| | cluster6 | 0.023 | 0.47** |
| | cluster9 | -0.59** | -0.38** |
| | cluster10 | -0.40** | -0.095 |
| | cluster11 | 0.013 | 0.25** |
| | cluster12 | -0.42** | 0.060 |

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

Italic numbers indicate $R < 0.4$

表6. P3潜時帯の吹き出し口と吸い込み口のクラスター得点の間の継時変化に伴う相関値（選択的注意課題）
縦に吹き出し口、横に吸い込み口のクラスター番号を配置した。

4. 考察

A. これまでの知見について

1) ERPについて

まずはじめに、ERPの原理及び認知心理学的側面について簡単にふれておく。脳波が記録され始めた頃より感覚刺激に応答する電位があることは知られていたが、その電位は非常に小さく背景脳波に埋もれてしまうので、一般臨床家が利用しうるものではなかった。しかし、1960年以降平均加算技術の導入により、感覚刺激とは無関連な背景脳波の振幅を減衰させることにより、通常脳波に検出されなかつた微小な電位変化を観察可能なレベルまで拡大することが可能になった。臨床に誘発電位が利用されるようになった当初から、誘発電位が単に感覚刺激に対する神経細胞群の受動的な電気的応答だけではなく、その時点での被検者の心理的狀態にしたがって変動することが注目され、心理学的研究に利用しようとする試みが行われるようになった。1964年、随伴性陰性変動、準備電位、P3 など精神活動を反映する大脳皮質電位変動がさまざまな心理学的実験によって次々に発表され、現在では従来からの誘発電位を含め、ヒトの感覚、認識、課題作業、運動に対応して頭皮上から記録できる電位を広くERPとよんでおり、精神科領域で、各種精神疾患の情報処理障害の指標として用いられるようになってきている。

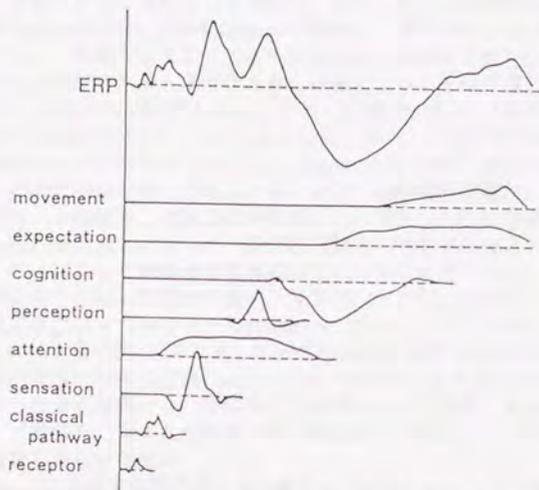


図31. 事象関連電位とその要素波形 (下河内(1984))

図31はERPの波形とその要素波形を示した模式図である。通常得られるERPは一番上に示されるような波形であるが、それには複数の脳内システムが賦活されることによって生じる電位が含まれており、それらが下に示されている。すなわち、上に示されたERPは下に示された複数の要素波形が重畳したものと考えられる。最下段から、末梢における受容器での受容、脳幹部の感覚中継路での中継、皮質の一次感覚野での感覚、一次感覚野・連合野及び前頭皮質が賦活される注意、皮質二次連合野での知覚、辺縁系・二次・三次連合野が総合的に賦活される認知や予期、運動野が賦活される反応出力、などに関連した微細な電

位が、ある課題を遂行するための脳の情報処理活動にともなって発生する。

これらの電位は一般的に、刺激の提示後100msecを境に、それより潜時の短い外因性成分と、それより潜時の長い内因性成分に区別される。外因性成分は外的刺激の物理的特性に依存しており、内因性成分はむしろ被検者の心的要因に依存して発生することが知られている。精神科領域で用いられる頻度が高いのは内因性成分であり、特に後期陽性成分(P3)、随伴性陰性変動、処理陰性電位などは精神疾患患者の注意・認知障害の指標として用いられることが多い。

図31のERP波形のうちで潜時約100msec前後に出現している陰性成分と約300msecに出現している陽性成分は比較的個人毎に安定して出現しており、そのため解析に用いられることが多い。本研究ではこの2成分について検討したため、この2成分の生理学的な意義についてこれまでの知見を記す。

一般的に潜時約100msecに出現する陰性成分はN1成分といわれている。図中の複数成分のうち感覚(sensation)及び注意(attention)を反映する成分が重畳している部分に相当する。Naatanenら(1987)の総説によると、聴覚刺激に対するN1は6つの要素波(成分)に分類される。すなわち、①一次聴覚野である上側頭平面由来の成分は潜時100msec、前頭中心部で振幅が最大となり、刺激対側でより大きく出現し、視床-皮質の何らかのフィルター機構を通して注意によって増強される可能性がある。また、②側頭及び頭頂皮質外側部の連合皮質由来の成分は2相性(潜時100msecの陽性波、潜時150msecの陰性波)で中側頭部の誘導で最大となり、刺激対側でより大きく出現する。聴覚連合野より発生し、一次聴覚皮質及び視床からの神経結合から活性化され、注意によって振幅が増大する。③運動及び前運動皮質由来の成分は不応期が30sec以上と長く、通常60dB SPLの音に対しては刺激間間隔が4~5sec以上の刺激で出現するといわれている。また、非特異的な成分として④低頻度刺激に対する自動的処理を反映するmismatch negativity(MMN)は第1の成分と同様に一次聴覚野である上側頭部由来と考えられている。また、⑤処理陰性電位の側頭葉成分は一次聴覚野及び連合野(上側頭部、側頭葉の外側部)より発生し、⑥処理陰性電位の前頭葉成分は前頭皮質前部が発生源と考えられ、聴覚連合野より情報を伝達され、感覚野へフィードバックを行うことによって聴覚処理を調節しているものと思われる。したがって、前頭葉成分は側頭葉成分と比較して持続が長い。後3成分は必ずしも出現するわけではなく、課題によっては出現するといったもので、Naatanenら(1987)は前3成分を「真のN1」とよんで区別して扱っている。この6成分のうち、①~④は図中の感覚(sensation)を反映する成分に、⑤・⑥の処理陰性電位は注意(attention)を反映する成分に対応している。ただし、意識的、選択的注意とは異なる、非特異的に刺激によって喚起されるような注意は前4成分にも少なからず影響を及ぼすと考えられる。すなわちN1成分は、いわゆる外因性成分と内因性成分が重畳した成分である。

潜時約300msecに出現する陽性成分は一般的にP3成分、あるいは後期陽性成分といわれている。P3はERPのうちで認知機能と深い関連があることが知られている内因性成分である。Suttonら(1965)が報告して以来、その心理学的意味を明らかにするため、さまざまな実験が行われてきた。その代表的な方法として、本研究でも用いられているオドボール課題が挙げられる。オドボール課題では、出現確率の異なる2種類の刺激を用いて低頻度の刺激を標的刺激として数えさせたり、または反応させたりする。オドボール課題遂行時のP3は標的刺激を正しく検出できたときに限り出現し、非標的刺激や標的刺激の検出に失敗した場合などは出現しないことが知られている。これまでの報告をまとめると、P3に影響を及ぼす刺激あるいは被検者の要因として、刺激の課題関連性、出現確率、予期、難易度、確信度、さらに報酬などが挙げられる。P3の心理学的意味については、Donchinら(1978)が

提唱している「認知文脈の更新」説が知られている。すなわち、P3成分の出現は刺激の評価に引き続く認知文脈の更新を含めて、事態の評価が行われていることを反映するという説である。言い換えると、何か予期せぬ出来事が生じるたびに、主体はその刺激自身を処理し評価すると同時に、その事態の評価を行い、それまで保持していた認知文脈を次々に更新していかなければならず、この認知文脈の更新の過程をP3が反映するというものである。この際に、P3潜時は反応処理に要する時間の影響を受けず、刺激評価時間を反映し(Kutasら(1977))、P3振幅は刺激評価に要する認知資源の量を反映すると考えられている(Wickensら(1984))。

一方、P3の脳内発生源については様々な研究報告があるが、現時点では各方法によって異なる結果が得られるなど必ずしも一致した見解は得られていない。方法論としては、局在性脳損傷(外科的側頭葉切除術を含む)患者についての研究、頭蓋内電極を用いる方法、磁気脳波による双極子探索法などが挙げられる。

Knightら(1987)は、後部連合野損傷患者を以下の2群に分けて検討した。すなわち、1) 上部頭頂皮質、縁上回及び角回の一部を含む下部頭頂皮質の吻側部損傷と2) 側頭頭頂部、後部上側頭平面、下部頭頂葉の尾側部損傷の2群である。1)についてはP3は正常で、2)についてはP3振幅は減衰していた。2)の側頭頭頂部は前頭前野、帯状回、内側視床枕、視床連合核、辺縁領域、また間接的に海馬とも連絡しており、P3の発生には注意、定位反応、記憶機能などが関連する可能性が示唆される。

側頭葉内側部の慢性電極から記録された内因性のERPと頭皮上P3との関連性について気づかれた1980年以降、頭蓋内電極を用いてP3の発生源を明らかにする試みが行われるようになった。側頭葉内側部P3(海馬前部で最大である陰性電位)が頭皮上P3を生じるさまざまな課題で出現すること(Halgrenら(1980))、及び頭皮上P3と頂点潜時が一致すること(Squiresら(1983))などから、頭皮上P3の少なくとも一部は側頭葉内側部から発生すると推定された。Okadaら(1983)は、脳磁図における頭皮上誘発磁場を用いた単一-双極子探索法からP3が側頭葉内側部、とくに海馬周辺由来であることを報告している。Halgrenら(1980)は、側頭葉内側部損傷患者35名のうち13名が側頭葉内側部でも頭皮上でもP3が不明瞭であるか欠如していたと報告しており、側頭葉内側部P3及び頭皮上P3の少なくとも一部は側頭葉内側部由来であり、また一方で35名のうち1名は側頭葉内側部P3が不明瞭であるにもかかわらず頭皮上P3が明瞭に記録されたこと、また1名は逆に側頭葉内側部P3が明瞭に記録されたのに頭皮上P3が不明瞭であり、側頭葉内側部P3と頭皮上P3が必ずしも一致しないことから頭皮上P3の一部は側頭葉内側部以外から発生すると推測している。そのほかに、側頭葉てんかん患者について深部で焦点側P3が欠如しているにもかかわらず頭皮上では両側に出現している(Puceら(1987))、焦点側海馬で非焦点側よりP3が増大しているにもかかわらず頭皮上では左右差が不明瞭である(Watanabeら(1988))、一側側頭葉切除後も頭皮上P3に左右差は認められない(Woodら(1982), Johnsonら(1984))などの報告があり、側頭葉内側部以外に発生源があることが示唆されている。一方、McCarthyら(1987)は前頭及び側頭部から側頭葉内側部へ向けた深部電極を用いて、中部・後部海馬及び前頭葉でP3の発生源をモダリティにかかわらず認めたと報告している。前頭部P3は広く分布しており頭皮上P3に寄与している可能性はあるが、Knight(1984)は前頭葉損傷患者でP3が正常であること、ただし新奇刺激に対するP3成分は影響を受け、しかも一側性の損傷で両側性に影響されることから、前頭葉はP3の発生源というよりは新奇性の検出とそれに反応する機能を担っている、と結論づけている。そのほか、中側頭回(Stapletonら(1984))、頭頂葉下部・後頭葉上部皮質(Woodら(1984))、視床(Velascoら(1986))、補足運動野(Halgrenら(1986))、前頭葉眼窩皮質(Halgrenら(1986))でも深部P3は記録されているが、振幅はい

ずれも側頭葉内側部P3と比べて小さく、電位勾配も明瞭でない。さまざまな課題で頭皮上P3に対応することを確認する必要がある。

2)精神科領域へのERPの応用

精神疾患患者のERP異常としては、とくに分裂病患者のP3異常についての報告が多い。分裂病については、P3振幅の減衰、P3潜時の延長を認める報告が多いが、いずれも多くは健常者ととの群間比較の結果である (Rothら(1981), Pfefferbaum(1984), 平松ら(1992), 亀山ら(1986))。臨床診断への応用を試みる際に重要な鋭敏性の検討については良好な結果が得られておらず、標準的なオドボール課題においてP3潜時が健常者の平均+2標準偏差をこえる者はSt Clairら(1989)の報告によれば分裂病患者群の46%、Blackwoodら(1990)は52%、平松ら(1992)は異なる課題(シラブル弁別課題)であるが13%であったと報告している。同様にP3振幅については健常者の平均-2標準偏差に達していない者はSt Clairら(1989)の報告では35%、平松ら(1992)の報告では13%(P3成分が出現していない者を含めると20%)となっている。一方、小椋ら(1985)は分裂病患者37名、うつ病患者25名、健常者29名から得たP3を含む複数の電位成分を用いて判別分析を試みたところ、分裂病群と健常者群では86%、うつ病群と健常者群では79%の正答率で判別されたとしている。ただし、分裂病群とうつ病群の判別率は低かったと報告している。用いる課題によって鋭敏性も異なると考えられるが、現在のところ、上記数値を明らかに上回る鋭敏性をもつ課題は明らかにされていない。

分裂病におけるP3異常と精神症状の重症度との関連については必ずしも明らかでない。亀山ら(1986)はP3振幅と重症度と関連を認めず、P3潜時については軽症例では延長しないが、重症例で延長すると報告している。Blackwoodら(1987)は末服薬分裂病患者24名について簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS)得点とP3潜時の間に $r=0.5$ の相関を認めたが、縦断的にみると必ずしも精神症状の改善にともなってP3潜時の短縮は認められなかったと報告している。また、P3振幅と陰性症状(高次機能の喪失に基づく欠落症状)の間に負の相関が認められるとする報告(Pfefferbaumら(1989), McCarleyら(1991))も認められ、一致した見解は得られていない。P3異常と重症度の関連については、分裂病の重症度が認知機能障害の程度のみで決定されるものでないことが影響していると考えられる。

一方、分裂病におけるP3異常が分裂病発症の素因に関連するか否かについての検討もなされている。分裂病患者の子供が発症する率は10~15%と、一般的な発症率である1%に比べて高いことから、これらのhigh risk児あるいは患者の同胞のP3成分について検討が行われているが、Friedmanら(1986)はhigh risk児について視覚刺激に対するP3成分を健常者の子供と比較したところ、有意な差は認められなかったとしているが、一方、Saitohら(1984)は聴覚刺激を用いて検討し、患者同胞のP3振幅の減衰を認めたと報告している。さらに、Steinhauerら(1991)は患者同胞のうちで分裂病型人格障害に合致する小群でのみP3潜時の延長、P3振幅の減衰が認められたと報告している。Duncanら(1987)は服薬前後でのP3の変化を検討し、聴覚性P3振幅は症状変化にともなう変化が認められなかったのに対して、視覚性P3振幅は症状の改善度との間に有意な相関が認められ($r=-0.88$)、視覚性P3は状態依存性、聴覚性P3は素因依存性である可能性を指摘している。さらに、Polich(1987)は10対の一卵性双生児でP3潜時、振幅の相関値がそれぞれ0.89、0.64と高い値が得られたことから、P3が遺伝的な影響を強く受けていることを示唆している。

また、脳電位分布図を用いて、分裂病患者と健常者のP3成分の頭皮上分布について比較を行った研究では、分裂病患者の左側頭部でP3振幅の減衰を認め、分裂病の左半球障害仮

説と結びつけた報告 (Morstynら(1983), Fauxら(1988), Fauxら(1990)) があるが、一致した見解は得られていない。

P3以外の成分については、N1振幅の低下 (Pfefferbaumら(1984), Rothら(1981))、処理陰性電位振幅の低下 (Hiramatsuら(1983), Baribeauら(1983)) といった報告が散見されるが、P3異常ほど分裂病に特異的でないと指摘されている。Pfefferbaumら(1984)は健常者と比較して分裂病患者でN1振幅の低下を報告しているが、うつ病患者や痴呆患者でも同様にN1振幅の低下が認められるとしている。

3)ERPへのscalp current density analysis (SCD) の応用

これまでERP研究の多くは、その時間的鋭敏性の高さのためにERP波形の時間的側面に焦点が当てられていた。一方、近年は頭皮上の空間的側面に着目し、電極部位とその下の皮質構造、あるいは双極子探索法を用いてERP成分の発生源を脳内に求める研究などがさかんに行われるようになってきた。しかし、後者については脳内構造と頭皮上の電極の間には脳実質、脳脊髄液、頭蓋骨、頭皮などの電気抵抗の比較的高い層が重なっており、それらの影響を考慮しながら行わねばならず、その結果の信頼性については必ずしも高い値が得られていない。また、前者については同様に頭蓋骨、頭皮の影響ばかりでなく、基準電極の影響が得られた結果の解釈に重大な影響を及ぼす。通常用いられる基準電極としては、両耳葉連結あるいは鼻尖部などの部位が挙げられるが、いずれも脳波の影響をまったく受けないとは言い切れず、例えば頭頂部で最大振幅が計測された陽性成分が実際に頭頂部由来の陽性電位であるのか、基準電極近傍の陰性電位に由来するのかが明らかでない。ましてや、頭皮上の部位間で電位の位相の逆転が観察された場合でも、必ずしもその部位間に電位の発生源があるとは断定できない。このような難点のある程度克服する方法として、SCDは有用である。

SCDとは、Mitzdorfら(1977)がネコの外側膝状体における電流密度をcurrent source density analysisを用いて解析したものを応用して、人の頭皮上の電流密度分布をNunez(1981)、Perrinら(1987a)などの研究者が局在性の脳活動の指標として用いた手法のことである。具体的には、脳波によって得られた電位分布から、Laplacianの近似式を用いて頭蓋面に対して垂直方向の電流の頭皮上分布を求めたものである。通常の脳電位分布図に比してその特徴は、①基準電極の影響を受けないこと、②発生源近傍の電位が強調され、遠隔電位の影響を受けにくいこと、③したがって、深部の発生源における電氣的活動は検出しにくい、といった点が挙げられる (Pernierら(1988))。一方、磁気脳波に比して①安価である、②頭蓋面に対して垂直方向の電流の影響は磁気脳波では認められないのに対して、SCDでは逆に頭蓋面に対して接線方向は検出されず、垂直方向の電流が検出される、といった特徴が挙げられる。問題点としては、電極間距離の制限が指摘されている。すなわち、電極間距離が数cm以上である場合は、厳密には電流密度の値を十分反映しているとはいえず、各電極間の補間を行わなければならない。Perrinら(1989)はWhaba(1981)の方法を参考にして、本研究でも用いたspherical spline interpolationとよばれる新たな補間法を報告した。この方法は、従来隣接4点のデータを用いて補間を行っていたShepard(1968)の方法に比して、電極点に必ず頂点が存在するといった不自然さを解消する方法として注目されている。

これまで本方法を用いたERPについての研究報告は少ない。Giardら(1988)が初期陰性成分について検討しており、注意関連電位とN1成分とのSCDのパターンの違いから、これらの成分の発生源が異なることを報告している。また、聴覚野由来の2種類の注意関連成分を同定し、第1の成分はN1の立ち上がりの潜時に出現し、音の周波数によってその分布が異なる

る、第2の成分はNaatanenら(1987)の分類のうち、処理陰性電位の側頭葉成分に相当し、上側頭平面由来のN1成分に比して、より頭蓋面に対して垂直方向の電流であり、またN1成分のように刺激対側半球で増大する傾向は認められないと報告した。なお、処理陰性電位の前頭葉成分は電位トポグラフィでは認められるものの、SCD mappingでは認められず、比較的深部由来であると推定された。さらにGiardら(1994)は導出チャンネルを増やし24部位として詳細に検討し、N1の外因性成分として、両側前頭部に聴覚皮質由来でないとして推定される成分を報告している。この成分は比較的短い刺激間隔1secにて出現しており、これまで報告されている運動及び前運動皮質由来の成分は不応期が長く、刺激間隔が4~5secで認められるとされていることから、新たな知見として注目されている。このように比較的早期成分については興味深い知見が得られているが、現時点では後期成分についてSCDを用いた報告はほとんどなく、とくに精神疾患患者に応用した報告は見当たらない。

B. 本研究結果について

1) 行動指標及びN1、P3潜時・振幅

行動指標である遂行成績、反応時間、ERPの指標であるN1潜時・振幅、P3潜時・振幅については、いずれの課題においても有意な群間差は認められなかった。これまでの聴覚オドボール課題についての報告によれば、分裂病患者は健常者と比較してN1振幅、P3振幅の減衰が認められている(Rothら(1981), Pfefferbaumら(1984))。一方、個別のデータを検討すると、その違いは有意な群間差として認められるが、両群の判別に用いられるほど鋭敏でないことが知られている。Strikら(1993)はLeonhardの分類にしたがって、分裂病症状を伴う機能的な精神病で、急性に発症し、完全寛解にいたる経過をとる循環型精神病群と健常対照群を比較したところ、P3振幅には有意差を認めなかったと報告している。本研究の対象は、一部を除いてほぼ寛解状態であり、その亜型分類も比較的思考障害が目立たないと言われている妄想型が多かったこともP3振幅の減衰が認められなかったことに関与していたと推測される。

2) SCD mappingについて

行動指標及び通常の方法によるERP成分の潜時・振幅計測において群間差は認められなかったが、SCD mappingを用いて詳細に検討したところ、選択的注意課題において若干の群間差が認められた。

a) SCD mappingの継時的変化の視察による所見

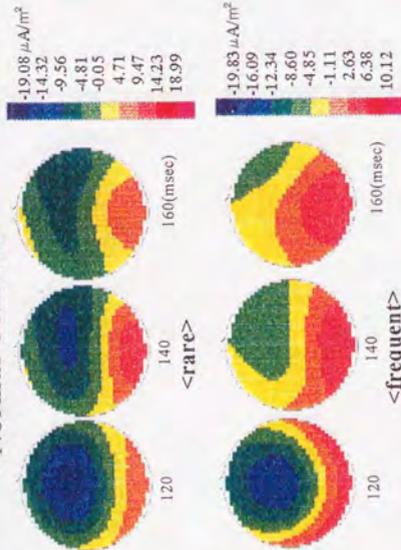
総加算波形から得られたSCD mappingの継時的変化について両群間で比較したところ、オドボール課題(図5、図6)では、P3潜時帯において、健常群では分裂病群と比較して、より強い吹き出し口が頭頂・後頭部を中心に分布し、またその分布が前頭部にわたって広汎であることが推察されたが、P3潜時帯で各クラスター得点の間には有意な群間差は得られず、有意なパターンの違いは検出されなかった(図14)。

一方、選択的注意課題(図19、図20)では、より顕著なパターンの違いが群間で認められた。すなわち目標刺激に対して、健常群が経過を通じて、刺激対側にあたる左半球に吸い込み口が分布するのに対して、分裂病群ではそのようなパターンをとらず、P3潜時帯ではむしろ右前側頭部に比較的強い吸い込み口が認められた。

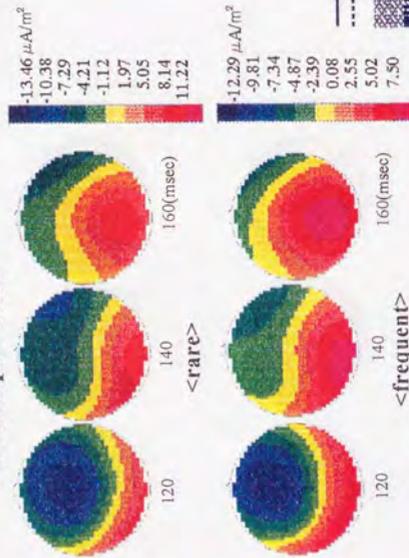
非注意耳側低頻度刺激に対するSCD mappingの継時的変化(図21、図22)については、健常群で目標刺激に対するパターンとはほぼ対称的なパターンを示すのに対して、分裂病群でも吸い込み口が右半球に分布するパターンを示し、両群で同様の分布パターンが認められた。ただし、N1後半部からP2にかけて(140~200msec)出現する刺激対側(右半球)の側

<non-attended stimuli(left ear)>

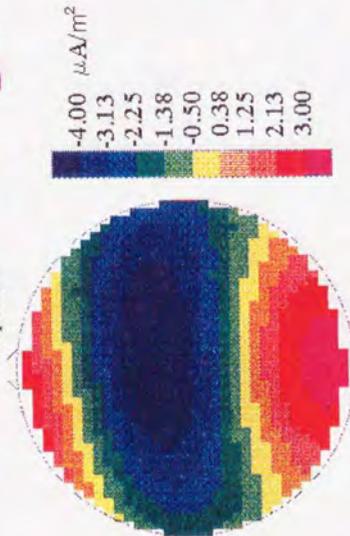
<Normal Controls>



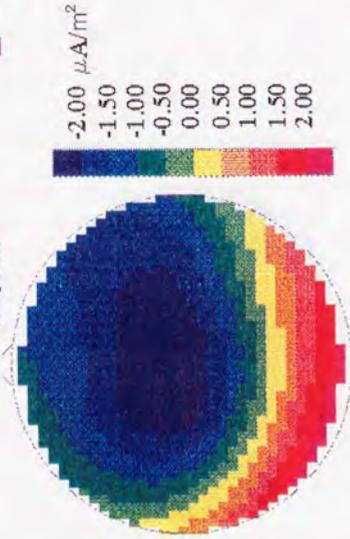
<Schizophrenics>



<frequent>



<frequent>



— normal controls
--- schizophrenics



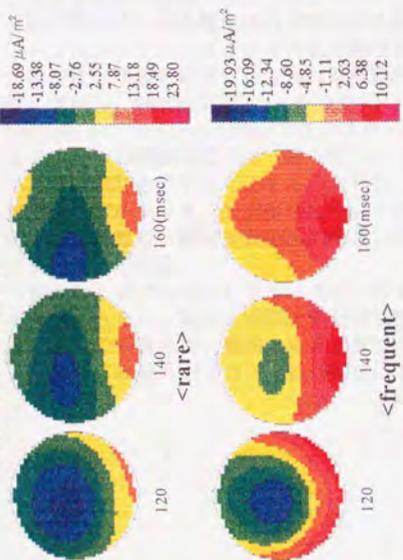
<rare-frequency(148msec)>

<rare-frequency(148msec)>

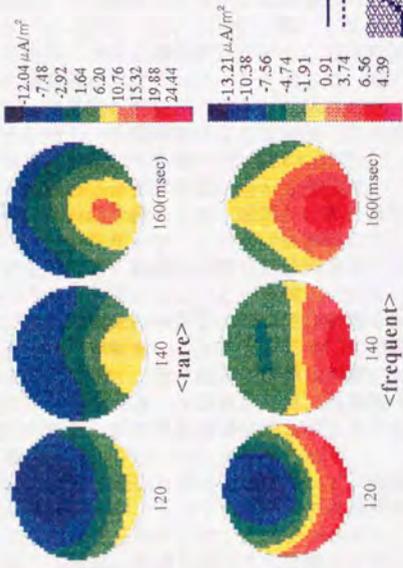
図32. 非注意耳側(左耳)刺激時のMMNの検討。上段の上部には低強度刺激時、下部には高強度刺激時の120~160msecのSCD mappingを示した。下段には右に110~200msecの低強度から高強度刺激時を引いた差波形、左にはピークを示した148msecの時点における差波形のSCD mappingを示した。

<attended stimuli(right ear)>

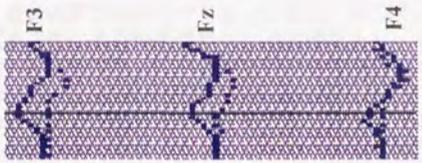
<Normal Controls>



<Schizophrenics>



— normal controls
- - - schizophrenics



148msec

mismatch negativity



図33. 注意耳側(右耳)刺激時のMMNの検討。上段の上部には低頻度刺激時、下部には高頻度刺激時の120~160msecのSCD mappingを示した。下段には右に110~200msecの低頻度から高頻度刺激時を引いた差波形、左にはピークを示した148msecの時点における差波形のSCD mappingを示した。

頭部の吸い込み口については、非注意耳側低頻度刺激に対して分裂病群はより前方に分布し、またそのSCD値は健常群と比較してその絶対値が小さい。目標刺激に対するSCD mappingの継時的変化については、同潜時帯で健常群では刺激対側（左半球）の側頭部中心に吸い込み口がみられるのに対して、分裂病群では明らかでない。図32、図33で示したように、健常群において、このような電流活動は高頻度刺激時には不明瞭であり、前頭部（F3、Fz、F4）における低頻度刺激時から高頻度刺激時の波形を引いた差波形においても、潜時148msecを頂点とする陰性成分が認められ、低頻度刺激時の同潜時帯における吸い込み口は、その頭皮上分布が上記差波形の陰性成分の頭皮上電流分布とほぼ同様であることから、mismatch negativity (MMN) を反映するものと考えられる。一方、分裂病群では上記差波形における陰性成分がとくに右耳刺激時（左半球）で不明瞭であり、頭皮上電流分布も健常群と異なるパターンを示した（図33）。左耳刺激時（右半球）には、頭皮上電流分布は健常群と同様のパターンを示したが、SCD値は健常群と比較してその絶対値は小さい。すなわち、分裂病群では右耳刺激（左半球）に際してはMMNが不明瞭であり、左耳刺激（右半球）に際してもMMNは健常群と比較して減衰していると推測される。

健常群では目標刺激に対して潜時200~300msecにかけて、左中心部から左側頭部優位に吸い込み口が認められ（図20）、非注意耳側低頻度刺激に対しては認められなかった（図22）。したがって、この吸い込み口に伴う電流は処理陰性電位の側頭葉成分に相当すると考えられる。処理陰性電位の側頭葉成分が刺激対側優位に出現するという報告（Woodsら（1990））や逆にしないという報告（Giardら（1988））があり、一致した見解は得られていないが、本研究の健常群についての結果からは刺激対側優位性が示唆された。一方、分裂病群では目標刺激に対して吸い込み口は両側前頭部に広く分布し、とくに左側への偏りを示さず（図19）、非注意耳側低頻度刺激に対しては右側頭部に吸い込み口が認められた（図21）。すなわち、分裂病群では、処理陰性電位の側頭葉成分は健常群と異なり、注意耳側への刺激に対する対側優位性は明らかでなく、非注意耳側への刺激に対して対側優位に出現するというパターンが推察された。

b) 本研究で用いた解析方法について（VARCLUSプロシージャ）

脳波のトポグラフィックデータを解析する上で最適な方法について、現時点では一致した見解は得られていない。各データポイントを用いて、t-検定などによって群間の比較を行う方法は、前述したように問題点が多い。多数のポイントを何らかの方法でクラスタリングする試みが必要であると考えられる。

眼科領域で、緑内障患者の視野内の多数のポイントにおける光感受性の閾値の低下のパターンについて、さまざまな方法で解析が行われている。Suzukiら（1993）は緑内障患者の光感受性の閾値の低下が認められる視野内のポイントについて、とくにポイント間の関連性に着目し、VARCLUSプロシージャを用いて解析を行った。斜交成分分析の一種であるVARCLUSプロシージャを用いてクラスタリングを行った場合、視野内のあるポイントにおける光感受性の閾値の低下は、異なるクラスターより同一クラスターに含まれる他のポイントと高い相関を示すことになる。したがって、得られたクラスターは緑内障患者の視野内の多数のポイントを、光感受性についての機能に基づいて、群化したものと考えられる。得られた結果も、網膜神経細胞の分布にほぼ一致したクラスターが得られており、妥当性が確認されている。

脳波のトポグラフィックデータについて、同方法を用いて解析を行った報告は今のところ見当たらない。脳波と網膜上の光感受性の閾値とは、データの性質に大きな隔りがある。最大の相違点は、網膜上の光感受性の閾値のデータは全ポイントとも実測値であるのに対して、脳波トポグラフィは16部位における実測値から補間法を用いて算出された値で

ある点である。したがって、網膜について得られた妥当性を脳波で同様に適用するわけにはいかない。しかしながら、各皮質領域がある程度機能的に分化していると考えられる点、SCD値が比較的皮質に局限した電氣的活動に由来するものである点を考慮すると、あるERP成分に伴う頭皮上の電流密度の相互関連性からデータポイントを群化する本解析法は、皮質機能を反映するクラスターを抽出し、クラスター間の関連性を検討する上で有用である可能性が示唆される。

実際得られたクラスター構造と解剖学的な皮質構造との対応関係は必ずしも明らかでなかったが、いずれのクラスター構造についても、側頭部を除いて中心溝をまたがるクラスターはほとんど認められず、また左右半球でほぼ対称的なパターンがみられ、側頭部については対側半球の側頭部に同一クラスターに含まれる部位が認められたことは興味深い(図8、図13、図23、図27)。とくに、用いられたトポグラフィックデータのほとんどが16部位における振幅値の補間法によって得られたデータから算出されたものであり、T3、C3、Cz、C4、T4の5部位は中心線上に並んだものであるにもかかわらず、中心溝をまたいで前頭部と後頭部で異なるクラスターが抽出されたことは、ある程度皮質の解剖構造を反映したクラスタリングが行われたと推定される。一方、必ずしも皮質構造に合致しないクラスターも認められ、今後その妥当性についてはさらに検討を要するものと思われる。

c) N1潜時帯におけるSCD mappingの解析結果

各クラスターの継時変化及び各クラスター間の関連性についていくつか興味深い知見が得られた。まず、N1潜時帯の吸い込み口のクラスター得点の継時変化について(図11、図26)、両課題を通じて、両側後側頭部に相当するクラスターと前頭極部に相当するクラスターの間には負の相関が認められ(表7; TYPE I)、また後頭部に相当するクラスターと側頭部に相当するクラスターとの間に有意な負の相関が認められた(表7; TYPE II)。一方、前頭中心部の吸い込み口のクラスターについては、選択的注意課題の健常群において後頭部の吹き出し口との間に $R=-0.4$ の負の相関が認められたほかは、吹き出し口との間に $R=-0.4$ をこえる負の相関は認められなかった(表7; TYPE III)。さらにこれらのクラスター得点の継時変化をみると(図25)、TYPE Iの吸い込み口のクラスター、及びTYPE IIIの吸い込み口のクラスターは有意な継時変化が認められ、N1振幅変化と同様のU字型の変化を示すのに対して、TYPE IIの吸い込み口のクラスターは選択的注意課題の健常群におけるクラスター8以外は有意な継時変化を認めず、緩徐な成分であることが示唆された。

Giardら(1987)は上側頭平面由来のN1成分が両側中心部に吸い込み口を有し、後側頭部領域で位相の逆転が認められるのに対して、処理陰性電位の側頭葉成分はほぼ同じ部位に吸い込み口を有するが、位相の逆転は認められないと報告している。すなわち、上側頭平面由来のN1成分については両側後側頭部から両側中心部に向かう接線方向の電流が頭皮上に認められるのに対して、処理陰性電位は主として頭蓋面に対して垂直方向の電流によって形成されると推測される。また、Naatanenら(1994)はMEGを用いた研究から、上側頭平面由来のN1成分とMMNの発生源がほぼ同じ位置であり、電流の方向もともに前頭部から後側頭部に向かっており、判別しがたいことを明らかにしている。さらに、Giardら(1994)は詳細に検討した結果、N1成分が上側頭平面由来の電流と前頭部由来の頭蓋面に対して垂直方向の電流に分けられることを明らかにし、この前頭部由来の電流の発生源として、運動皮質、補足運動野、帯状回を挙げている。この成分はNaatanenら(1987)の分類にしたがえば、運動及び前運動皮質由来の成分に近いと考えられるが、この成分は不応期が比較的長いこと、Giardら(1994)が用いた刺激間隔1secではほとんど出現しないと考えられており、その異同については現在のところ明らかでない。いずれにしても、現在のところ、この前頭部由来の成分は前知覚的な定位反応を反映すると推測されている。

本研究では、TYPEⅢの電流は前頭中心部に吸い込み口を有し、とくに吹き出し口との関連が不明瞭であるため、頭蓋面に対して垂直方向の電流と考えられ、Giardら(1994)の報告した前頭部由来の電流が含まれると推測される。さらに、処理陰性電位の側頭葉成分も頭蓋面に対して垂直方向であることが示唆されており、TYPEⅢは処理陰性電位の影響も受けていると考えられる。TYPEⅠの電流はN1振幅変化と同様の継時的変化を示し、頭皮上で後側頭部から前頭極部に向かっており(頭蓋内ではその逆の向き)、これまでの報告を考慮すると上側頭平面由来のN1成分及びMMNに相当すると推測される。また、TYPEⅡの電流は頭皮上で後頭部から前側頭部に向かっているが、現在のところ、このような電流パターンに相当する成分は報告されておらず、いくつかの成分が重畳したものである可能性と後頭部と前側頭部領域における活動が独立に生じており、たまたま負の相関が生じた可能性が挙げられ、本研究からはそのいずれであるかは明らかにされなかった。

| TYPE | SINK | EFFECT OF BLOCKS | SOURCE | 頭蓋内電流、発生源 |
|------|-------|------------------|--------|--|
| Ⅰ | 前頭極部 | (+) | 後側頭部 | 前頭極部→後側頭部 上側頭平面由来 mismatch negativity(MMN) |
| Ⅱ | 前側頭部 | (-) | 後頭部 | 前側頭部→後頭部 (?) |
| Ⅲ | 前頭中心部 | (+) | (-) | 放射線方向 運動及び前運動皮質由来 処理陰性成分の側頭葉成分 > (?) |

表7. N1潜時帯における電流パターンについての仮説

選択的注意課題では、オドボール課題におけるN1潜時帯のクラスター間の関連性と比較して、健常群ではとくに左半球で、分裂病群では両側半球にわたって吸い込み口と吹き出し口の間の負の相関は不明瞭であった(図26)。その一因として、N1成分に重畳している処理陰性電位の影響が挙げられる。処理陰性電位の側頭葉成分は、上記のように主として頭蓋面に対して垂直方向の電流によるものと考えられ、したがって処理陰性電位の重畳によって、むしろその分布する領域のクラスター間の関連性は不明瞭になることが推測される。継時的SCD mappingの視察からも健常群では処理陰性電位が左側に偏りを示したのに対して、分裂病群ではそのような偏りはみられず、そのため健常群ではクラスター間の負の相関が右側半球に比して左側半球で弱い傾向を示したと考えられる。

選択的注意課題におけるN1潜時帯のクラスター解析の結果において(図24)、左前頭中心部に相当するクラスター1のクラスター得点については有意差が認められたのに対して、右前頭中心部に相当するクラスター4では有意差は認められず、分裂病群ではクラスター1とクラスター4の平均得点(クラスター1:-10.02, クラスター4:-10.17)はほぼ同値であった。個人毎に検討すると、クラスター4のクラスター得点がクラスター1より負の値を示した(強い吸い込み口であった)者は、分裂病群で19名中11名であったのに対して、健常群では13名中わずか2名のみであった(Fisher's exact test;p=0.028)。その要因としては、処理陰性電位の側頭葉成分が分裂病群で刺激対側(左側半球)優位性が認められなかったことと、継時的SCD mappingの視察から示唆されるようにMMNが減衰していた可能性が挙げられる。また、クラスター7、9でも有意差が認められ、継時的SCD mappingの視察から、分裂病群ではN1成分の分布がより前部に限局していることを反映した結果と考えられた。分

裂病群では前頭部由来の成分の影響が健常群に比して強く、またそのためにN1成分の吸い込み口の左右差が不明瞭になったとも考えられる。すなわち、分裂病群では健常群に比して、定位反応がより強く生じる可能性が示唆される。その要因として、分裂病群は比較的刺激間隔が長い目標刺激の記憶が健常群に比して弱く、そのために目標刺激が出現するたびに強く定位反応が生じると考えられる。

なお、Giardら(1988, 1994)は上側頭平面由来のN1成分について、両側半球の後側頭部に極性の逆転を認めている。本研究で得られたSCD mappingからはGiardら(1988, 1994)のような明瞭な吸い込み口及び吹き出し口を後側頭部で認めなかったが、Giardら(1994)の報告では、電極間距離が短く、刺激間隔が1.0secと本研究(2.0sec)より短く、また高頻度刺激に対するN1について検討しており、本研究では低頻度目標刺激に対するSCDを求めているなどの条件の違いが影響した可能性がある。とくに電極間距離については、Giardら(1994)も導出部位を増やすことによって、前頭部由来のN1成分の吸い込み口が明らかになったことを認めており、N1について詳細に検討する際には、より多くの導出部位を前頭部に配置することが有用であると考えられる。

d) P3潜時帯におけるSCD mappingの解析結果

オドボール課題のP3成分については健常群で前頭部から後頭部に相当するクラスター2、3、4、9で有意な継時的変化を示し、P3振幅変化に伴う吹き出し口と考えられた(図15)。分裂病群では中心部から後頭部に相当するクラスター2、9、11について同様の変化がみられた。さらに、健常群では前頭中心部に相当するクラスター2、4のピークはクラスター3、9と比較して先行しており、いわゆるP3a成分に寄与している可能性が示唆された。分裂病群ではクラスター2についてもそのような傾向はみられず、P3aに伴うSCDは不明瞭であった。P3a成分は頭頂部優位のP3に比して前方に分布し、潜時もやや早く、機能的意義も異なるものと考えられている。すなわち、より自動的処理に関与するものと思われ、分裂病群で不明瞭であるという所見は、MMNの減衰と考え合わせると分裂病患者における自動的処理の障害を示唆するものと考えられる。

吸い込み口との関連性については、分裂病群で後頭部、両側後側頭部の吹き出し口と前頭極部の吸い込み口の間にも多くの負の相関が得られたのに対して、健常群では同様の吹き出し口と吸い込み口の間にもむしろ正の相関が多く認められた(図16)。健常群ではP3に伴うSCDの分布が広汎であるためと考えられる。すなわち、P3については後頭部から前頭部に頭皮上電流が認められるものの、頭皮上の電流の吸い込み口は不明瞭であり、頭蓋内の発生源については比較的深部にあることが推察される。

選択的注意課題のP3成分は、吸い込み口のクラスター得点の分布について両群間で違いが認められた。健常群では右前頭極部、前側頭部のクラスター3、7に比して左前頭極部、左前側頭部のクラスター4、8でより小さい値を示し、分裂病群では逆にクラスター4、8に比してクラスター3、7でより小さい値を示し、クラスター7では有意な群間差が認められた(図28)。左前側頭部の吸い込み口に相当するクラスター8得点に比して右前側頭部の吸い込み口に相当するクラスター7得点がより負の値を示していた(強い吸い込み口であった)者は、分裂病群では19名中11名であったのに対して、健常群では13名中わずか4名であったが、両群間でパターンに有意差は認められなかった(Fisher's exact test; $p=0.17$)。吸い込み口の継時的変化をみると(図29)、前頭極部に相当するクラスター3、4はいずれも健常群のみについて有意なブロックの効果が認められ、いずれも緩徐な右下がりの変化を示している。前頭部に相当するクラスター5は健常群では正の値をとり、吹き出し口と考えられるが、同様に緩徐な右下がりの変化を示し、左前頭極部、前側頭部に相当するクラスター4、8と強い正の相関が得られている(図30)。すなわち、Naatanen(1987)の分類に

したがえば、クラスター3、4、5には処理陰性電位の前頭葉成分の影響が推察される。一方、分裂病群ではクラスター3、4、7で負の値を示し、吸い込み口が認められるが、いずれも有意な経時変化を示さなかった。健常群で吸い込み口が刺激対側に偏位した（右前頭極部、前側頭部に相当するクラスター3、7の得点はほぼ0に等しい）点については、その解釈は困難である。Woods (1990) の総説によれば、これまで処理陰性電位の前頭葉成分について刺激対側優位性が認められたとする報告はなく、これらの吸い込み口のクラスター得点の分布は処理陰性電位の前頭葉成分のみでは説明できない。したがって、健常群では処理陰性電位の側頭葉成分と前頭葉成分が重畳したために左側に偏位した可能性が挙げられる。一方、分裂病群ではそのような側頭葉成分の影響は不明瞭で、また前頭葉成分についても左前頭前野の何らかの機能障害によって右側に偏位した可能性が挙げられる。クラスター間の関連性についてみると、両群ともに左前頭極部に相当するクラスター4と後頭部、後側頭部の広汎な吹き出し口との間に負の相関が認められ、少なくともP3成分の後半部からおそらく徐波成分にいたる部分と関連している可能性が示唆された。

e) N1、P3潜時帯における所見の相互関連性

さらに、N1、P3の吸い込み口の偏位の相互関連性について検討した。分裂病群ではN1潜時帯で吸い込み口が健常群と比較してやや右側に偏位し、P3潜時帯では左前頭極部から前側頭部に比して右前頭極部から前側頭部領域で強い吸い込み口が観察された。そこで、これらの所見が相互に関連するか否かを検討した。N1潜時帯については左前頭中心部に相当するクラスター1と右前頭中心部に相当するクラスター4の得点を比較してクラスター1得点がより小さい値を示す者をleft群、クラスター4得点がより小さい値を示す者をright群とした。また同様に、P3潜時帯については左前頭極部から前側頭部に相当するクラスター8と右前頭極部から前側頭部に相当するクラスター7の得点を比較してクラスター8得点がより小さい値を示す者をleft群、クラスター7得点がより小さい値を示す者をright群とした。

表8より、分裂病群についてN1潜時帯でleft群に含まれる者はP3潜時帯でもleft群に含まれ、同様にright群はN1潜時帯及びP3潜時帯を通じて一貫している傾向が認められた。健常群を含む全被検者について同様の検定を行うとその傾向はより顕著であった。また、各被検者毎にクラスター1得点からクラスター4得点を差し引いた差分とクラスター8得点からクラスター7得点を差し引いた差分との相関値を求めたところ、分裂病群では $R=0.54$ ($p=0.017$) の有意な正の相関が認められ、健常群を含む全被検者では同様に $R=0.58$ ($p=0.0005$) の有意な正の相関が認められた。したがって、N1潜時帯における吸い込み口の位置とP3潜時帯における吸い込み口の位置は分裂病群ばかりでなく健常群でも関連性をもっていることが明らかにされた。

<schizophrenics>

| | | P3 | |
|----|-----------------|----------------|-----------------|
| | | left(cluster8) | right(cluster7) |
| N1 | left(cluster1) | 6(31.58%) | 2(10.53%) |
| | right(cluster4) | 2(10.53%) | 9(47.37%) |

*p=0.024

(Fisher's exact test)

<total subjects>

| | | P3 | |
|----|-----------------|----------------|-----------------|
| | | left(cluster8) | right(cluster7) |
| N1 | left(cluster1) | 15(46.88%) | 4(12.5%) |
| | right(cluster4) | 2(6.25%) | 11(34.38%) |

*p=0.00083

(Fisher's exact test)

表8. N1、P3潜時帯における吸い込み口の左右半球優位性

N1潜時帯でクラスター4に比してクラスター1により強い吸い込み口を有する者をN1のleft群、逆をright群、P3潜時帯でクラスター7に比してクラスター8でより強い吸い込み口を有する者をP3のleft群、逆をright群とした。N1、P3潜時帯における吸い込み口の左右半球優位性は一貫した傾向を有する。

この結果については、以下のように考えられる。N1潜時帯で刺激対側優位性が認められる成分としては、一次聴覚野である上側頭平面由来の成分、側頭及び頭頂皮質外側部の連合皮質由来の成分、MMNが挙げられる。さらに、注意耳側の対側優位性が認められる成分としては処理陰性電位の側頭葉成分が挙げられる。これらのうち、側頭及び頭頂皮質外側部の連合皮質由来の成分はむしろ中側頭部で最大振幅を示す成分であり、クラスター1の領域との関連性は小さいものと推測される。目標刺激に対するSCD mappingの継時的変化の視察から、とくに健常群については吸い込み口の刺激対側（左半球）優位性はN1潜時帯からP3潜時帯にかけて持続的に認められる。他の3成分のうち、P3潜時帯まで持続する可能性のある成分としては処理陰性電位の側頭葉成分が挙げられる。P3頂点±20msecの時間帯でクラスター8得点は有意な継時的変化は認められず、持続の長い陰性成分であることが示唆される。P3潜時帯における吸い込み口の刺激対側（左側）優位性は、上記のように処理陰性電位の前頭葉成分のみでは説明が困難で、聴覚刺激の処理中に持続的に出現している側頭葉成分の影響が混入しているものと思われる。

分裂病群19名のうち11名は左前頭中心部に相当するクラスター1より強い吸い込み口が右前頭中心部に相当するクラスター4に認められており、その11名中9名はP3潜時帯でも左前頭極部から前側頭部に相当するクラスター8より右前頭極部から前側頭部に相当するクラスター7でより強い吸い込み口が認められていることから、処理陰性電位の側頭葉成分が注意耳側対側（左側）優位の分布を示さなかったことが推測される。一方、健常者ではN1潜時帯で左側優位性が認められなかった者は13名中わずか2名であり、両名ともP3潜時帯で右前頭極部から前側頭部において左側に比して強い吸い込み口が認められ、同様に処理陰性電位が注意耳側対側（左側）優位に分布していなかったことが推測された。このようなパターンが選択的注意機能障害に起因するものであるか、左半球機能障害に起因するものであるかについては本研究の結果からは明らかでない。しかし、N1潜時帯では処理陰性電位のほかに上側頭平面由来の成分やMMNが刺激対側優位（左側）に出現するはずであること、またP3潜時帯では処理陰性電位の前頭葉成分は両側対称性に出現するはずであることなどを考慮すると、必ずしも処理陰性電位のみで説明できる所見とは言いきれず、何らかの左半球機能障害が含まれているものと思われる。

一方、これまでに分裂病患者の選択的注意機能の障害を認めた報告はいくつか認められる。Baribeauら(1983)は選択的注意課題を用いて注意耳側刺激に対するN1振幅の増大効果が健常群で認められるのに対して、刺激間隔が比較的長い時(500~1500msec)には分裂病群で認められないことから、分裂病患者は選択的注意の維持が困難であると結論づけた。また、Hiramatsu et al.(1983)は同様に選択的注意機能を検討する目的でシラブル弁別課題を用いて、分裂病患者はN1振幅に対する注意の効果が認められないこと、さらに健常群ではP2振幅が注意耳側刺激に対して減衰するのに対して、分裂病群ではその効果が減弱していることから、分裂病患者については処理陰性電位が低振幅で潜時が遅延しており、選択的注意機能が低下していると考察している。さらに、両側側頭部におけるN1振幅についても検討しており、健常者では刺激対側のN1振幅の増大が認められるのに対して分裂病患者についてはそのような効果は認められず、左右半球間の統合機能障害によるものと結論づけられている。本研究においてもほぼ同様の結果が認められたが、N1振幅の刺激対側の増大効果については、非注意耳側刺激に対して、総加算波形のSCD mappingより右側優位性が示唆されており、注意耳側刺激に伴う処理陰性電位などの影響によって不明瞭となるのか、左側半球に特異的であるのか、今後の検討課題であると思われる。

| (oddball) | 健常群(N=14) | 妄想型(N=11) | 雙極型(N=4) | 解体型(N=1) | 分譲不能型(N=1) | 未定型(N=3) | 健常群+妄想型 |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|----------|------------|----------|--------------|
| SEX(M:F) | 7:7 | 4:7 | 1:3 | 1:0 | 1:0 | 1:2 | |
| AGE(years) | 34.1±7.42 | 33.6±8.20 | 36.5±5.07 | 26.0 | | 36.0 | 26.7±5.13 |
| BPRS | | 32.5±10.77 | 23.5±3.70 | 29.0 | | 36.0 | 47.7±3.51 |
| BDSF(mg/day) | | 287.9±436.51 | 212.5±92.42 | 250.0 | | 965.0 | |
| PER(N) | 99.4±1.10 | 98.0±4.45 | 98.8±1.44 | 100.0 | | 100.0 | 94.2±0.04 |
| RT(msec) | 571.5±113.69 | 615.8±160.48 | 626.9±126.76 | 488.9 | | 689.2 | 771.9±176.50 |
| N1(μsec) | 102.3±11.62 | 99.3±15.16 | 105.0±8.87 | 84.0 | | 88.0 | 101.3±16.65 |
| N1A(μV) | 9.3±2.71 | 7.8±3.71 | 7.2±2.16 | 5.7 | | 9.7 | 9.3±3.76 |
| P3L(μsec) | 324.9±34.31 | 332.7±42.36 | 336.0±46.55 | 340.0 | | 396.0 | 309.3±45.49 |
| P3A(μV) | 15.9±3.93 | 14.3±8.32 | 14.5±3.20 | 17.2 | | 2.3 | 4.0±1.76 |
| N1 cluster score | | | | | | | |
| CLUSTER1 | -3.1±6.98 | 2.2±6.27 | -6.0±0.39 | 5.1 | | -1.8 | -0.7±2.33 |
| CLUSTER2 | -11.6±7.11 | -7.8±6.33 | -12.5±6.37 | -5.4 | | -8.6 | -9.1±9.13 |
| CLUSTER3 | -10.8±5.04 | -9.8±6.67 | -6.8±2.33 | -8.6 | | -11.3 | -13.0±4.22 |
| CLUSTER4 | 4.2±5.63 | 3.4±6.48 | 5.1±8.19 | 7.3 | | 6.5 | 4.2±4.55 |
| CLUSTER5 | -12.7±7.29 | -10.4±5.17 | -11.2±5.20 | -8.9 | | -9.9 | -13.2±6.03 |
| CLUSTER6 | -6.6±4.36 | -4.8±5.43 | -6.0±4.66 | -5.9 | | -4.8 | -2.7±7.87 |
| CLUSTER7 | 5.0±6.13 | 4.3±6.97 | -3.8±3.17 | -0.2 | | 4.4 | 4.5±2.38 |
| CLUSTER8 | 6.9±7.01 | 4.7±7.26 | 1.7±3.98 | 12.4 | | 1.1 | 1.6±5.78 |
| CLUSTER9 | -12.5±5.47 | -9.7±6.05 | -9.1±2.58 | -6.0 | | -14.7 | -12.0±4.67 |
| CLUSTER10 | -6.9±5.39 | -5.9±6.22 | -6.6±3.61 | 0.1 | | -6.0 | -7.5±7.19 |
| CLUSTER11 | -3.3±4.80 | -2.9±3.73 | -0.8±3.50 | -3.9 | | 3.0 | -1.8±2.03 |
| CLUSTER12 | -3.8±5.96 | -3.3±5.81 | -2.6±6.41 | -1.1 | | 0.3 | -2.7±3.17 |
| CLUSTER13 | -13.0±6.73 | -9.0±5.54 | -11.5±6.88 | -7.4 | | -11.7 | -11.0±6.89 |
| CLUSTER14 | -0.7±4.50 | -0.1±6.39 | -4.4±5.26 | -4.1 | | 2.2 | 2.7±7.09 |
| P3 cluster score | | | | | | | |
| CLUSTER1 | -5.0±13.31 | -10.6±19.92 | -8.1±5.72 | 8.3 | | -5.8 | -9.5±14.50 |
| CLUSTER2 | 12.1±15.26 | 7.1±10.84 | 11.2±7.61 | -5.1 | | -8.2 | -4.1±3.54 |
| CLUSTER3 | 22.4±10.67 | 22.8±14.36 | 21.9±10.76 | 15.1 | | 6.1 | 8.6±12.77 |
| CLUSTER4 | 5.0±12.10 | -2.7±12.96 | 1.6±9.43 | -5.9 | | -9.5 | -10.4±7.88 |
| CLUSTER5 | -3.0±9.58 | -1.5±7.92 | -7.3±3.39 | -13.7 | | -5.1 | -4.4±11.20 |
| CLUSTER6 | 6.3±11.71 | 6.7±13.05 | 6.7±8.54 | 0.0 | | 4.3 | 1.6±3.77 |
| CLUSTER7 | -2.9±12.78 | -5.8±17.02 | -8.1±6.29 | 5.9 | | -8.8 | -9.3±9.71 |
| CLUSTER8 | -2.6±9.00 | -7.6±9.96 | -4.7±4.50 | -10.5 | | -0.9 | -6.9±8.27 |
| CLUSTER9 | 23.5±13.38 | 20.7±12.19 | 22.5±6.67 | 11.8 | | -2.7 | 5.3±5.85 |
| CLUSTER10 | 4.9±10.46 | 7.2±10.50 | 3.9±5.66 | -15.4 | | 0.0 | 1.4±9.55 |
| CLUSTER11 | 21.1±10.55 | 22.9±15.69 | 22.5±11.93 | 25.7 | | 7.0 | 8.1±8.39 |

表9. オドボール課題における結果の病型別データ。妄想型患者と健常群との検定結果を右列に示す。

| diagnostic | 健常群(N=13) | 妄想型(N=10) | 解体型(N=4) | 解体型(N=2) | 分類不能型(N=3) | 妄想群(N=2) | 健常群+妄想型 |
|------------------|-------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| AGE(M/F) | 5/8 | 4/6 | 1/3 | 1/1 | 2/1 | 1/1 | |
| SEX(years) | 35.8±8.33 | 33.8±8.68 | 36.5±5.07 | 29.5±4.95 | 44.3±8.50 | 24.5±4.99 | n.s. |
| BPRS | | 31.0±10.78 | 23.5±3.70 | 33.5±6.36 | 28.7±6.35 | 49.5±2.12 | |
| DOSE(mg/day) | | 328.0±446.83 | 212.5±92.42 | 140.0±155.56 | 662.0±487.20 | | |
| PER(%) | 98.3±1.63 | 95.5±2.80 | 98.8±1.44 | 97.5±2.00 | 96.3±1.77 | 83.8±12.37 | n.s. |
| RT(msec) | 835.2±76.49 | 697.9±167.52 | 696.2±96.18 | 626.0±78.36 | 669.6±69.34 | 892.4±248.82 | n.s. |
| NTI(msec) | 100.9±12.02 | 101.6±9.65 | 103.0±11.02 | 120.0±0.00 | 106.7±20.13 | 108.0±16.97 | n.s. |
| NI(A μ V) | 9.5±3.59 | 7.4±3.22 | 7.2±2.28 | 6.3±4.33 | 7.7±2.67 | 8.0±0.46 | n.s. |
| P3L(msec) | 347.7±38.80 | 357.2±39.42 | 352.0±49.85 | 342.0±25.46 | 376.7±57.18 | 376.0±33.94 | n.s. |
| P3A μ V) | 12.7±5.10 | 12.9±7.65 | 13.0±8.04 | 9.2±0.38 | 13.3±14.09 | 5.2±0.41 | n.s. |
| NI-cluster score | | | | | | | |
| CLUSTER1 | -16.6±8.11 | -9.6±5.29 | -8.6±5.25 | -7.8±1.86 | -14.6±5.73 | -14.2±0.14 | F=5.48, p=0.029 |
| CLUSTER2 | -7.5±5.35 | -4.2±2.21 | -2.3±2.53 | -6.0±1.86 | -4.8±6.23 | -6.3±4.47 | n.s. |
| CLUSTER3 | -11.8±7.90 | -10.3±7.59 | -11.5±5.55 | -8.9±1.97 | -13.7±3.83 | -12.4±4.19 | n.s. |
| CLUSTER4 | -13.2±7.25 | -10.3±3.48 | -9.1±4.27 | -8.3±5.84 | -12.5±3.94 | -10.9±1.52 | n.s. |
| CLUSTER5 | 4.5±4.66 | 4.0±6.81 | 3.1±4.62 | 6.0±2.78 | 2.6±2.27 | 5.0±1.18 | n.s. |
| CLUSTER6 | 6.7±4.24 | 6.9±6.54 | 5.9±5.55 | 5.9±9.59 | 8.5±8.32 | 4.8±4.28 | n.s. |
| CLUSTER7 | -4.7±5.40 | -0.5±4.43 | 0.6±6.48 | -1.4±0.21 | -4.0±2.64 | -3.0±2.07 | n.s. |
| CLUSTER8 | -7.1±6.11 | -8.7±3.71 | -9.5±3.32 | -4.5±0.02 | -8.7±5.18 | -6.0±2.31 | n.s. |
| CLUSTER9 | -6.2±3.36 | -1.4±5.10 | -0.4±2.25 | -2.9±3.50 | -2.2±8.66 | -4.3±3.88 | F=7.21, p=0.014 |
| CLUSTER10 | -11.0±7.21 | -6.2±5.10 | -6.1±6.02 | -5.6±0.24 | -12.5±0.29 | -10.7±2.06 | n.s. |
| CLUSTER11 | 3.8±5.63 | 5.7±6.01 | 6.3±7.74 | 3.2±3.47 | 6.8±4.29 | 5.1±5.40 | n.s. |
| CLUSTER12 | -0.6±3.87 | -2.0±5.06 | -1.9±4.33 | 1.8±6.12 | -2.7±1.94 | 1.6±0.93 | n.s. |
| left群(人) | 11(84.62%) | 4(40.00%) | 1(25.00%) | 1(50.00%) | 2(66.67%) | 2(100.00%) | |
| right群(人) | 2(15.38%) | 6(60.00%) | 3(75.00%) | 1(50.00%) | 1(33.33%) | 0(0.00%) | p=0.039 |
| NI-cluster score | | | | | | | |
| CLUSTER1 | 26.9±10.45 | 27.2±13.98 | 23.3±12.28 | 18.5±11.53 | 20.7±22.99 | 16.5±10.35 | n.s. |
| CLUSTER2 | 18.3±11.43 | 18.9±15.35 | 25.3±14.53 | 12.0±0.13 | 16.2±25.52 | 9.8±1.24 | n.s. |
| CLUSTER3 | -1.8±14.60 | -11.9±14.47 | -4.5±4.84 | -6.1±8.47 | -4.4±8.59 | -13.2±13.25 | n.s. |
| CLUSTER4 | -7.1±15.98 | -9.9±13.52 | -2.9±10.46 | -6.9±1.22 | -2.8±11.71 | -15.9±18.18 | n.s. |
| CLUSTER5 | 3.6±17.02 | -0.4±9.69 | 5.8±5.39 | -3.1±7.93 | 2.3±11.49 | -10.9±10.60 | n.s. |
| CLUSTER6 | 8.2±14.13 | 9.6±13.31 | 11.6±5.87 | 4.5±0.21 | 6.3±15.63 | 0.5±3.67 | n.s. |
| CLUSTER7 | 1.6±12.46 | -6.1±4.75 | -4.3±4.89 | -8.4±9.69 | -9.1±4.83 | -5.2±7.72 | n.s. |
| CLUSTER8 | -5.3±13.61 | -2.3±7.37 | -2.1±6.48 | -5.5±1.32 | -3.6±3.58 | -10.3±4.80 | n.s. |
| CLUSTER9 | 20.2±8.46 | 24.2±14.07 | 19.8±12.44 | 21.6±13.77 | 26.6±31.56 | 17.4±4.41 | n.s. |
| CLUSTER10 | 11.9±9.99 | 11.0±9.38 | 6.9±7.09 | -0.3±1.14 | -2.7±7.28 | 7.5±4.43 | n.s. |
| CLUSTER11 | 8.2±14.79 | 6.3±13.45 | 13.3±9.32 | 0.6±9.74 | 0.6±11.04 | -0.8±7.66 | n.s. |
| CLUSTER12 | 4.7±10.30 | 9.8±13.66 | 4.6±6.30 | 7.9±7.52 | 9.1±10.57 | 6.0±5.40 | n.s. |
| left群(人) | 9(69.23%) | 4(40.00%) | 2(50.00%) | 1(50.00%) | 1(33.33%) | 2(100.00%) | |
| right群(人) | 4(30.77%) | 6(60.00%) | 2(50.00%) | 1(50.00%) | 2(66.67%) | 0(0.00%) | n.s. |

表10. 選択的注意課題における結果の病型別データ。妄想型患者と健常群との検定結果を右列に示す。

3) 病型、薬物の影響

本研究で得られた対象は、全例外来通院患者であり、病型については妄想型が多く、これまでの報告によれば、比較的認知障害が軽度であり、また生活機能についても、入院患者を用いた他の研究における対象と比較して、一定水準が保たれた者が多い。一方、少数であるが、解体型も含まれており、病型による結果のばらつきが予想される。そこで、得られた結果について、病型毎にまとめた(表9、表10参照)。妄想型以外の病型についてはそれぞれサンプル数が少なく、統計的検討は行えなかったが、妄想型と健常群の各指標について一元配置分散分析を用いて、比較検討を行った。

その結果、分裂病群全体で認められた結果とほぼ同様の結果が得られた。すなわち、オドボール課題については、いずれの指標についても有意な群間差は見出せなかった。選択的注意課題については、N1潜時帯において、分裂病群全体で健常群との間に有意差が認められたクラスター1、7、9の吸い込み口のうち、妄想型はクラスター1、9の得点について健常群との間に有意差が認められ、クラスター7についても他の病型に比して、より強い吸い込み口は示唆されなかった。また、吸い込み口の左右半球優位性についても、分裂病群全体で得られた結果と同様、健常群に比して右半球に吸い込み口を有する者が有意に多かった(Fisher's exact test; $p < 0.05$)。P3潜時帯においては、分裂病群全体で健常群との間に有意差が認められたクラスター7の吸い込み口について、妄想型と健常群との間に有意差は認められなかったが、一方、他の病型の患者群に比して顕著な違いも認められない。したがって、少なくとも本研究で用いられた妄想型患者については、他の病型の患者に比して顕著な違いは認められなかった。とくに、N1潜時帯における吸い込み口の右半球への偏

位については、病型による影響はほとんどないものと推測される。

なお、未服薬患者がオドボール課題では3名、選択的注意課題では2名含まれていた。サンプル数が少ないため、統計的解析はできなかったが、いずれの課題においてもP3振幅の低下が疑われた。同様に、P3潜時帯におけるクラスター得点は全体に負の方向に偏位する傾向を示した。なお、行動指標についてはともに反応時間の遅延が伺われるが、オドボール課題に比して選択的注意課題でその傾向は顕著であり、さらに選択的注意課題では課題遂行成績についても低下する傾向を示した。

選択的注意課題では、サンプル数が2名と少ないが、いずれの被検者もN1、P3潜時帯における吸い込み口が左半球優位であった。したがって、分裂病患者で認められるN1、P3潜時帯における吸い込み口の右半球優位性については、薬物の影響を考慮する必要があると思われる。

そこで、分裂病患者全体で、平均服用量（Chlorpromazine換算）と各指標（行動指標、N1潜時・振幅、P3潜時・振幅、N1及びP3潜時帯における各クラスター得点）との相関を検討したところ、いずれの課題においても有意な相関は得られなかった。したがって、選択的注意課題における吸い込み口の右半球優位性については、明瞭な薬物の影響は認められなかった。今回得られた未服薬患者は、全例未治療患者であり、罹病期間が短いことを考慮すると、上記変化が病気の経過に伴う変化である可能性が示唆されるが、本研究では一部罹病期間について情報が得られてない症例があり、罹病期間との関係については検討しなかった。

5. まとめ

事象関連電位（ERP）におけるscalp current density（SCD）の頭皮上分布について分裂病患者と健常者とを比較検討した。その結果、行動指標及び通常のN1、P3潜時・振幅計測からはオドボール、選択的注意課題のいずれについても両群間で有意な差は認められなかったが、SCD mappingを用いて検討したところ、とくに選択的注意課題において両群間のパターンの違いについて興味深い知見が得られた。

- 1) 通常行われるオドボール課題ではP3潜時帯で分裂病群の電流の吹き出し口が健常群と比較して頭頂、後頭部に限局する傾向がみられたが、顕著な差異は認められなかった。
- 2) 選択的注意課題における目標刺激に対するN1潜時帯で、分裂病群では刺激対側に相当する左前頭中心部におけるSCDは健常群と比較して有意に減衰していた。なお、分裂病群では電流吸い込み口の刺激対側優位性を認めた者が19名中8名であり、健常群の13名中11名と比較して有意に少なかった。
- 3) 選択的注意課題における非注意耳側低頻度刺激に対する総加算波形のSCD mappingの継時的変化についての視察から、分裂病群は健常群と比較してmismatch negativity（MMN）が減衰していることが推察された。
- 4) 選択的注意課題における目標刺激に対するP3潜時帯で、分裂病群は健常群と比較して刺激同側である右前頭極部から前側頭部において、有意に強い吸い込み口が観察された。総加算波形のSCD mappingの視察からは、健常群では同時帯に刺激対側である左前頭極部から前側頭部に吸い込み口が観察されるのに対して、分裂病群では左右逆のパターンがみられた。
- 5) 上記N1、P3潜時帯における吸い込み口の半球優位性については一貫した傾向が認められ、N1潜時帯に左前頭中心部優位であった者の多くはP3潜時帯においても左前頭極部から前側頭部優位であり、N1潜時帯に右前頭中心部優位であった者の多くはP3潜時帯においても右前頭極部から前側頭部優位であった。

- 6) すなわち5) より、N1、P3潜時帯における吸い込み口には聴覚刺激の処理中持続的に出現する処理陰性電位の側頭葉成分が関与しており、分裂病群では減衰しているか、少なくとも左半球優位に出現していない可能性が示唆された。
- 7) 以上より、分裂病群では一次聴覚野における自動的処理機能の低下、側頭葉における選択的注意機能の低下が示唆された。一方、これらの所見が左側半球機能に特異的である可能性は否定できず、今後左耳を注意耳側とし、同様に右側半球についても検討することが重要であると考えられた。さらに、分裂病患者については対象によって異なるパターンが認められるため、今後症例数を増やし、薬物の影響、臨床像との関連性についても検討することが重要であると考えられた。

謝辞：稿を終えるにあたり、本研究の実施及び論文の作成に貴重な御助言と御指導を頂きました帝京大学溝口病院精神科菅野道教授はじめ帝京大学医学部精神神経科学教室の共同研究者一同に深謝致します。さらに、Scalp Current Density Analysisのプログラムを作成し、快く提供して頂きました共同研究者のDr. Kircheis L.、本研究のデータ処理に際して、統計解析について貴重なご助言を頂きました東京大学医学部保健学科疫学・生物統計学教室の松山裕先生、本論文の御校閲、御助言を頂きました東京大学医学部精神医学教室の平松謙一先生、福田正人先生をはじめ諸先生方に心から感謝致します。

(文献)

- *Baribeau-Braun J., Picton T.W., Goselin J-Y. (1983). Schizophrenia: A neurophysiological evaluation of abnormal information processing. *Science* 219, 874-876.
- *Belliveau J.W., Kennedy D.N., McKinstry R.C., Buchbinder B.R., Weisshoff R.M., Cohen M.S., Vevea J.M., Brady T.J., Rosen B.R. (1991). Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254, 716-719.
- *Blackwood D.H.R., Whalley L.J., Christie J.E., Blackburn I.M., St Clair D.M. & McInnes A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *British Journal of Psychiatry* 150, 154-160.
- *Blackwood D.H.R., Muir W.J., St Clair D.M., Walker M.T. (1990). Genetic trait markers in schizophrenic probands and their unaffected relatives. *International perspectives in schizophrenia-biological, social and epidemiological findings* (ed. M.Weller), pp.129-138. John Libbey: London.
- *Brown W.S., Marsh J.T., LaRue A. (1983). Exponential electrophysiological aging: P3 latency. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 55, 277-285.
- *Buchsbaum M.S., Ingvar D.H., Kessler R., Waters R.N., Cappelletti J., van Kammen D.P., King A.C., Johnson J.L., Manning R.G., Flynn R.W., Mann L.S., Bunney W.E., Sokoloff L. (1982). Cerebral glucography with positron tomography. *Archives of General Psychiatry* 39, 251-259.
- *Carswell H. Functional MR techniques reveal the brain at work. *Diagn Imaging* December:86-92, 1992.
- *Cornblatt B.A., Lenzenweger M.F., Erlenmeyer-Kimling L. (1989). The Continuous Performance Test, Identical Pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research* 29, 65-85.
- *DeLisi L.E., Buchsbaum M.S., Holcomb H.H., Dowling-Zimmerman S., Pickar D., Boronow J., Morihisa J.M., van Kammen D.P., Carpenter W., Kessler R., Cohen R.M. (1985). Clinical correlates of decreased anteroposterior metabolic gradients in positron emission tomography (PET) of schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry* 142, 78-81.
- *Donchin E., Ritter W. & McCallum C. (1978). Cognitive psychophysiology: The endogenous components of the ERP. In *Event-related brain potentials in man*. (ed. E.Callaway, P.Tueting & S.H.Coslow), pp.349-411. Academic Press: New York.
- *Duncan C.C., Morihisa J.M., Fawcett R.W. & Kirch D.G. (1987). P300 in schizophrenia: State or trait marker? *Psychopharmacology Bulletin* 23, 497-

*Faux S.F., Shenton M.E., McCarley R.W., Nestor P.G. & Marcy B. (1990). Preservation of P300 event-related potential topographic asymmetries in schizophrenia with use of either linked-ear or nose reference sites. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 75, 378-391.

*Faux S.F., Torello M.W., McCarley R.W., Shenton M.E. & Duffy F.H. (1988). P300 in schizophrenia: confirmation and statistical validation of temporal region deficit in P300 topography. *Biological Psychiatry* 23, 776-790.

*Friedman D., Cornblatt B., Vaughan H.Jr. & Erlenmeyer-Kimling L. (1986). Event-related potentials in children at risk for schizophrenia during two versions of the continuous performance test. *Psychiatry Research* 18, 161-177.

*Giard M.H., Perrin F., Echallier J.F., Thevenet M., Fromnet J.C., Pernier J. (1994). Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 92, 238-252.

*Giard M.H., Perrin F., Pernier J., Peronnet F. (1988). Several attention-related waveforms in auditory areas: a topographic study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 69, 371-384.

*Goldman-Rakic P.S. (1991). Prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: The relevance of working memory. *Psychopathology and the Brain* (ed. Carroll B.J., Barrett J.E.), pp.1-23. Raven Press: New York.

*Halgren E., Squires N.K., Wilson G.L., Rohrbaugh J.W., Babb T.L. & Crandall P.H. (1980). Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science* 210, 803-805.

*Halgren E., Stapleton J.M., Smith M., Altafuller I. (1986). Generators of the human scalp P3(s). In *Evoked Potentials*. (ed. R.Q. Cracco & Bodis-Wollner), pp.269-284. Alan R. Liss: New York.

*Hillyard S.A. (1993). Electrical and magnetic brain recordings: contributions to cognitive neuroscience. *Current Opinion in Neurobiology* 3, 217-224.

*平松謙一, 林田征起, 福田正人, 丹羽真一, 中込和幸, 佐々木司, 岩波明, 本田秀夫, 伊藤憲治 (1992). 分裂病患者のNd, P300—正常値との比較. *臨床脳波* 34, 184-188.

*Hiramatsu K., Kameyama T., Niwa S., Saitoh O., Rymar K., Itoh K. (1983). Schizophrenic Deficits in information processing as reflected in event-related potential abnormalities during syllable discrimination tasks.

*Ingvar D.H.,Franzen G.(1974). Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. Acta Psychiatrica Scandinavica 50, 425-462.

*Johnson R.Jr.,Fedio P.(1984). ERP and P300 activity in patients following unilateral temporal lobectomy. Neuroscience Abstract 10, 847.

*亀山知道, 平松謙一, 斉藤治 (1986). 認知機能に関連する事象関連電位(とくにP300)と精神科領域におけるその測定の価値—第2回—. 精神医学 28, 598-611.

*Knight R.T.(1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 59, 9-20.

*Knight R.T.,Scabini D.,Woods D.L. & Clayworth C.C.(1987). Differential effects of unilateral parietal or temporo-parietal lesions on human N200-P300(abstract). Neuroscience 22, 521.

*Kutas M.,McCarthy G.,Donchin E.(1977). Augmenting mental chronometry: The P300 as a measure of stimulus evaluation time. Science 197, 792-795.

*McCarley R.W.,Faux S.F.,Shenton M.E.,Nestor P.G.,Adams J.(1991). Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. Schizophrenia Research 4, 209-231.

*McCarthy G.,Donchin E.(1981). A metric for thought: A comparison of P300 latency and reaction time. Science 211, 77-80.

*McCarthy G. and Wood C.C.(1987). Intracranial recordings of endogeneous ERPs in humans. The London Symposia(EEG Suppl.39),331-337.

*Mitzdorf U.,Singer W.(1977). Laminar segregation of afferents to lateral geniculate nucleus of the cat: An analysis of current source density. Journal of Neurophysiology 40, 1227-1244.

*Naatanen R. & Picton T.(1987). The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. Psychophysiology 24, 375-425.

*Naatanen R.,Ilmoniemi R.J.,Alho K.(1994). Magnetoencephalography in studies of human cognitive brain function. Trends in Neurosciences 17, 389-395.

*Nuechterlein K.H.,Dawon M.E.(1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. Schizophrenia Bulletin 10, 160-203.

*Nunez P.L.(1981). Electric fields of the brain: The neurophysics of EEG. Oxford University Press: New York.

*Nunez P.L., Silberstein R.B., Cadusch P.J., Wijesinghe R.S., Westdorp A.F., Srinivasan R.(1994). A theoretical and experimental study of high resolution EEG based on surface Laplacians and cortical imaging. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 90, 40-57.

*小椋力, 投石保広, 松林実, 小村文明, 小林孝文, 下河内稔(1985). 精神分裂病, うつ病者の事象関連電位とその臨床診断への応用. *精神神経雑誌* 87, 944-951.

*Okada Y.C., Kaufman L. & Williamson S.J.(1983). The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 55, 417-426.

*Orzack M.H., Kornetsky C.(1966). Attention dysfunction in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 14, 323-326.

*Pernier J., Perrin F., Bertrand O.(1988). Scalp current density fields: concept and properties. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 69, 385-389.

*Perrin F., Bertrand O., Pernier J.(1987a). Scalp current density mapping: value and estimation from potential data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 34, 283-288.

*Perrin F., Pernier J., Bertrand O., Echallier J.F.(1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 72, 184-187.

*Perrin F., Pernier J., Bertrand O., Giard M.H., Echallier J.F.(1987b). Mapping of scalp potentials by surface spline interpolation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 66, 75-81.

*Pfefferbaum A., Ford J.M., White P.M., Roth W.T.(1989). P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Archives of General Psychiatry* 46, 1035-1044.

*Pfefferbaum A., Wenegrat B.J., Ford J.M., Roth W.T. & Kopell B.S.(1984). Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 59, 104-124.

*Polich J. & Burns T.(1987). P300 from identical twins. *Neuropsychologia* 25, 299-304.

*Puce A. & Bladin P.F.(1987). Scalp and intracerebral P300 in surgery for temporal lobe epilepsy. *Clinical Experimental Neurology* 24, 85-89.

*Roth W.T., Pfefferbaum A., Kelly A.F., Berger P.A., Kopell B.S. (1981). Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. *Psychiatry Research* 4, 199-212.

*斎藤治, 丹羽真一, 平松謙一, 亀山知道, 福田正人 (1985). 精神分裂病の認知障害. *臨床精神医学* 14, 891-906.

*Saitoh O., Niwa S., Hiramatsu K., Kameyama T., Rymar K. & Itoh K. (1984). Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biological Psychiatry* 19, 293-303.

*SAS Institute. (1988). *SAS/STAT™ User's Guide*, Release 6.03 ed.: Cary, North Carolina.

*St Clair D., Blackwood D. & Muir W. (1989). P300 abnormality in schizophrenic subtypes. *Journal of Psychiatry Research* 23, 49-55.

*Shepard D.A. (1968). A two dimensional interpolation function for irregular-spaced data. *Proceedings of the 1968 ACM National Conference*, 517-524.

*下河内稔 (1984). 事象関連電位一緒言. *臨床脳波* 26, 617-618.

*Squires N.K., Halgren E., Wilson C. & Crandall P. (1983). Human endogenous limbic potentials: cross-modality and depth/surface comparisons in epileptic subjects. *Tutorials in ERP Research: Endogenous Components.* (ed. A.W.K. Gaillard & W. Ritter), pp.217-232. North-Holland Publishing Company: Amsterdam.

*Stapleton J.M. & Halgren E. (1984). Depth and surface components of potentials evoked in simple cognitive tasks. *Neuroscience Abstract* 10.

*Steinhauer S.R., Zubin J., Condray R., Shaw D.B., Peters J.L. & van Kammen D.P. (1991). Electrophysiological and behavioral signs of attentional disturbance in schizophrenics and their siblings. In *Advances in Neuropsychiatry and Psychopharmacology - Volume 1: Schizophrenia Research* (ed. C.A. Tamminga, S.C. Schulz), pp.169-178. Raven Press: New York.

*Strik W.K., Dierks T., Franzek E., Maurer K., Beckman H. (1993). Differences in P300 amplitudes and topography between cycloid psychosis and schizophrenia in Leonhard's classification. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 87, 179-183.

*Suddath R.L., Casanova M.F., Goldberg T.E., Daniel D.G., Kelsoe J.R., Weinberg D.R. (1989). Temporal lobe pathophysiology in schizophrenia: A quantitative magnetic resonance imaging study. *American Journal of Psychiatry* 146, 464-472.

*Sutton S., Braren M., Zubin J., John E.R. (1965). Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 150, 1187-1188.

*Suzuki Y., Araie M., Ohashi Y. (1993). Sectorization of the central 30° visual field in glaucoma. *Ophthalmology* 100, 69-75.

*Velasco M., Velasco F., Velasco A.N., Alameda X., Olivara A. (1986). Subcortical correlates of the P300 potential complex in man to auditory stimuli. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 64, 199-210.

*Ward P.B., Catts S.V., Fox A.M., Michie P.T., McConaghy N. (1991). Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 158, 534-539.

*Watanabe Y., Mihara T., Matsuda K., Tottori T., Sue H., Kishi N., Yagi K. & Seino M. (1988). P300 in sphenoidal recordings and depth recordings in temporal lobe epilepsy. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology* 42, 635-637.

*Whaba G. (1981). Spline interpolation and smoothing on the sphere. *SIAM Journal of Scientific and Statistical Computing* 2, 5-16.

*Wickens C.D., Kramer A., Donchin E. (1984). The event-related potential as an index of the processing demands of a complex target acquisition task. In *Brain and Information: Event-related Potentials* (ed. R. Karrer, J. Cohen & P. Tueting), pp. 295-299. New York Academy of Science: New York.

*Wood C.C., McCarthy G., Allison T., Goff W.R., Williamson P.D., Spencer D.D. (1982). Endogeneous event-related potentials following temporal lobe excisions in humans. *Neuroscience Abstract* 8, 976.

*Wood C.C., McCarthy G., Squires N.K., Vaughan H.G., Woods D.L. & McCallum W.C. (1984). Anatomical and physiological substrates of event related potentials. Two case studies. In *Brain and Information: Event-related Potentials*. (ed. R. Karrer, J. Cohen & P. Tueting), pp. 681-721. New York Academy of Science, New York.

*Woods D.L. (1990). The Physiological basis of selective attention: Implications of event-related potential studies. In *Event-Related Brain Potentials: Basic Issues and Applications*. (ed. Rohrbaugh J.W., Parasuraman R., Johnson Jr. R.), pp. 178-209.

— applying auditory oddball and dichotic selective attention tasks.



Kodak Color Control Patches

Blue

Cyan

Green

Yellow

Red

Magenta

White

3/Color

Black

Kodak Gray Scale

C **Y** **M**

© Kodak, 2007 TM:Kodak

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19