Auditory P300 and Schizophrenic Syndromes Isolated by Factor-Analytic Procedures

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9362

金沢大学十全医学会雑誌　第106巻　第6号　587－597（1997）

精神分裂病患者の聴覚性弁別課題時に誘発される事象関連電位P300と精神症状との関連

金沢大学医学部医学科神経精神医学講座（主任：越野好文教授）
浦　田　克　己

事象関連電位P300は認知機能の電気生理学的指標の一つと考えられ，精神疾患および神経疾患における認知機能の障害の客観的評価への応用が試みられている．特に精神分裂病においてはP300の振幅が小さく，潜時が長いことが報告されている．本研究は精神分裂病患者73例および健常対照者40例を対象に，精神分裂病の精神症状とP300の異常所見との関連を検討した．精神症状については，「陽性・陰性症状評価尺度」(positive and negative syndrome scale) を用いて，症状の重篤度を得点化し，症状構造を構築する症状因子を因子分析によって抽出した．思考障害因子，陰性症状因子，敵意興奮因子，妄想幻覚因子および抑うつ因子の5因子が抽出された．P300はオドボール聴覚性弁別課題を用いて記録した．年齢や教育年数など背景因子によるP300への影響を除外する目的で共分散分析を用いて，患者－健常対照者間でP300を比較すると，精神分裂病患者は男女ともに健常対照者より低振幅であった．一方，潜時は男性では患者の方が対照者より長いが，女性では患者と対照者との間に有意差はなかった．因子分析により抽出された症状因子とP300の振幅と潜時については，思考障害因子の得点と，Pz，T5およびT6で記録されたP300振幅との間に有意の負の相関がみられた．次に，思考障害因子高得点群と低得点群に分け，年齢，教育年数，罹病期間および抗精神病薬服用量を共変量とする共分散分析を用いて検討すると，高得点群のPz，T5およびT6で記録されたP300振幅が低得点群に比べ，有意に小さかった．他の4因子とP300振幅との間には有意な相関はみられなかった．一方，P300潜時はいずれの因子とも相関がなかった．以上の結果より，頭頂および側頭後部で記録されたP300振幅が精神分裂病の思考障害の生理学的指標となりうる可能性が示唆された．

Key words　schizophrenia, event-related potential, P300, factor analysis, thought disorder

事象関連電位は認知機能の生理学的指標として広く研究されており[1)2)]，精神疾患および神経疾患においても臨床応用が試みられている[3)-6)]．特に課題刺激後300ミリ秒前後に出現する陽性の電位はP300といわれ，精神分裂病（以下分裂病とする）患者において振幅が小さく[7)-12)]，潜時が長いことが[13)-15)]報告されている．これらの所見は分裂病患者の脳内情報処理過程の異常を反映すると考えられてきた．もし分裂病症状がこの情報処理過程の病的変化のために発現するなら，P300の異常所見と分裂病症状とが深い関連をもつ可能性がある．両者の関連を明らかにするため，P300の振幅および潜時と，症状評価尺度で定量化された精神症状との相関が統計学的手法を用いて解析されてきた．P300異常が感情鈍麻，意欲減退，自発性の欠如など正常な精神機能の低下や欠如を意味する陰性症状と関連することを報告する論文が多いが[16)-18)]，幻覚，妄想，滅裂思考などの陽性症状との関連を示唆する報告[19)20)]や症状との関連を否定する報告もあり[12)]，一致した結論が得られていない．結論が一致しない理由のひとつに方法的問題があると思われる．従来の研究は症状評価尺度の各項目の得点とP300振幅あるいは潜時との単相関を検討してきた．問題の第1に，多数の症状項目との単相関のみを検討したのでは統計学上のいわゆる第一種の過誤が生じ，P300とは本来関連のない精神症状を統計上有意に関連するものとして検出する可能性がある．第2に，P300と関連がある複数の症状が統計上検出された場合にそれらの症状を臨床的に意味のある一群として整合性のある解釈をすることは必ずしも容易でなく，これまでは研究者ごとに恣意的な解釈がなされていた可能性がある．第3に，分裂病症状の構造を陽性および陰性症状の2分法で解釈することの妥当性も問題となる．

Crow[21)]は分裂病症状を上述の陽性症状と陰性症状の2群に大別し，それぞれを主症状とする分裂病患者群は抗精神病薬への反応性が異なり，脳形態異常の有無にも差があることを示した．しかし，この2分法は統計学的な妥当性が検討されていない．近年，定量的に評価された精神症状に対して因子分析を適用し，統計学的に妥当な症状群を抽出する試みがいくつかなされている[22)-25)]．先ずLiddle[22)]が陽性および陰性症状から独立した症状因子を抽出し，それを思考障害を主とする解体症状群と名付け，その後，Andreasenら[23)]は自ら開発した症状評価尺度を用いて同様の症状因子を抽出している．「陽性・陰性症状評価尺度」(positive and negative syndrome scale，PANSS)[26)]を用いたLindströmらやKawasakiらのグループは，この3症状群にさらに興奮と抑うつを加えた5つの因子に分類した[24)25)]．いずれの

平成9年11月14日受付，平成9年12月16日受理

Abbreviations：DSM-III-R, diagnostic and statistical manual of mental disorders - third edition revised; EEG, electroencephalogram; EOG, electrooculogram; PANSS, positive and negative syndrome scale

因子分析の研究結果も，Crowらの陽性および陰性症状の2分法は分裂病症状構造を説明するには単純すぎ，陽性・陰性両症状から独立した症状因子があることが示されている．したがってこの陽性および陰性症状の2分法を超えた新たな症状構造に基づいて精神症状と生物学的指標との関連を検討することは，分裂病の精神症状の生物学的要因を明らかにするものと期待される．この際，因子分析は統計学的に症状構造を決定するのに有用なだけでなく，多数の症状を少数の症状因子にまとめることにより，上述の統計学上の第一種の過誤を避けることができ，従来の研究で生じた問題を解決できると思われる．

本研究では，この点を踏まえて，分裂病におけるP300異常所見と精神症状の関連を検討した．まず，分裂病患者のオドボール聴覚性弁別課題を用いて記録された事象関連電位のP300振幅および潜時を健常対照者と比較し，従来報告されている分裂病患者のP300異常所見の有無について，対照者と患者の性や年齢などの背景因子の影響を統計的に除外して検討した．次に，PANSSを用いて定量的に評価された症状に因子分析を適用して症状群を抽出し，各症状因子とP300振幅および潜時との関連を検討した．

対象および方法

Ⅰ．対　象

対象は，1990年9月から1994年12月までの間に金沢大学医学部附属病院神経科精神科を受診した外来および入院患者のうち，米国精神医学会の診断基準 (diagnostic and statistical manual of mental disorders - third edition revised, DSM-III-R)[27] に基づいて分裂病または分裂病様障害と診断された73例 (男性55例，女性18例) であった．検査時点で分裂病様障害 (エピソードの持続期間が1ヶ月以上6ヶ月未満であること以外は分裂病の診断基準を満たす精神病性障害) と診断された患者6例すべてが後に分裂病と診断された．また，健常対照者として，精神および神経疾患の既往のない40例 (男性19例，女性21例) が同病院スタッフと大学生から選ばれた．対象者のプロフィールを表1に示した．患者の平均年齢は25.8±5.7歳 ($\bar{x}$ ± SD) (男性26.4±5.9歳，女性24.1±5.0歳) で，健常対照者は26.0±4.6歳 (男性29.1±4.2歳，女性23.2±2.9歳) であった．t検定の結果，対照者と患者間の年齢については全体および男性女性ともに有意差を認めなかった．平均教育年数は，患者が13.0±1.9年 (男

Table 1. Subjects' characteristics

Subject	Gender	No. of subjects	Age (years)	Education (years)	Duration of illness (months)	Antipsychotic dose (mg/day)
Control	All	40	26.0±4.6	15.9±1.8		
	Male	19	29.1±4.2	17.2±1.6		
	Female	21	23.2±2.9	14.6±0.9		
Schizophrenic	All	73	25.8±5.7	13.0±1.9	56.5±58.6	663.3±637.1
	Male	55	26.4±5.9	13.3±2.0	63.5±62.7	681.4±691.5
	Female	18	24.1±5.0	12.2±1.5	35.3±37.7	608.2±443.0

Each value shows $\bar{x}$ ± SD.

Table 2. PANSS items

Positive scale		General scale	
P1	Delusion	G1	Somatic concern
P2	Conceptual disorganization	G2	Anxiety
P3	Hallucinatory behavior	G3	Guilt feeling
P4	Excitement	G4	Tension
P5	Grandiosity	G5	Mannerisms and posturing
P6	Suspiciousness	G6	Depression
P7	Hostility	G7	Motor retardation
Negative scale		G8	Uncooperativeness
N1	Blunted affect	G9	Unusual thought content
N2	Emotional withdrawal	G10	Disorientation
N3	Poor rapport	G11	Poor attention
N4	Passive/apathetic social withdrawal	G12	Lack of judgement and insight
N5	Difficulty in abstract thinking	G13	Disturbance of volition
N6	Lack of spontaneity and flow of conversation	G14	Poor impulse control
N7	Stereotyped thinking	G15	Preoccupation
		G16	Active social avoidance

性13.3±2.0年，女性12.2±1.5年）で，対照者は15.9±1.8年（男性17.2±1.6年，女性14.6±0.9年）であり，全体，男性および女性いずれも患者群の教育年数が有意に短かった（$p<0.0005$）．利き手は，男性患者3例，女性患者1例と男性対照者1例以外は右利きであった[28]．患者の平均罹病期間は56.5±58.6ヶ月で，性差はなかった．また，患者は男性2例以外はすべて抗精神病薬を服用しており，1日の平均服薬量はクロールプロマジン換算[29)~31)]で663.3±637.1mgで，性差はなかった．患者および健常対照者には研究の目的および方法を十分に説明し，同意を得た場合にのみ検査を行なった．

Ⅱ．症状評価と因子分析

事象関連電位測定の前後1週間以内に，PANSS[26]を用いて患者の精神症状を定量的に評価した．表2はPANSSの症状項目のリストである．陽性症状7項目，陰性症状7項目および全般症状16項目からなり，各項目は重症になるほど高得点になるように7段階に分けられている．

Table 3. Subscale scores for PANSS in schizophrenic patients

Subject	No. of subjects	Scores ($\bar{x}$ ±SD) for PANSS		
		Positive scale	Negative scale	General scale
All	73	20.0±6.8	22.7±6.0	42.4±9.5
Male	55	19.7±7.0	23.4±6.0 *	42.3±9.8
Female	18	21.1±6.4	20.3±5.8 *	42.8±9.1

* $p=0.061$.

Table 4. Equamax-rotated factor loadings of PANSS items

Symptom item	Factor loading				
	Factor				
	1	2	3	4	5
High loading on factor 1					
Poor attention	0.84	*	*	*	*
Conceptual disorganization	0.78	*	*	0.30	*
Disorientation	0.77	*	*	*	*
Difficulty in abstract thinking	0.76	*	*	*	*
High loading on factor 2					
Blunted affect	*	0.89	*	*	*
Motor retardation	*	0.89	*	*	*
Passive/apathetic social withdrawal	*	0.88	*	*	*
Emotional withdrawal	*	0.87	*	*	*
Lack of spontaneity and flow of conversation	*	0.85	*	*	*
Poor rapport	*	0.84	*	*	*
Disturbance of volition	*	0.71	*	*	*
High loading on factor 3					
Hostility	*	*	0.81	0.37	*
Tension	*	*	0.76	*	*
Uncooperativeness	*	*	0.75	*	*
Excitement	0.33	*	0.73	*	*
Active social avoidance	*	*	0.69	0.32	0.30
High loading on factor 4					
Delusions	*	*	*	0.84	*
Hallucinatory behavior	*	*	*	0.72	*
Lack of judgement and insight	0.38	*	*	0.65	*
High loading on factor 5					
Depression	*	*	*	*	0.83
Guilt feelings	*	*	*	*	0.83
Eigenvalue	7.77	6.09	3.54	1.87	1.64
% Variance	25.9	20.3	11.8	6.2	5.5

Asterisks indicate factor loading <0.30. Symptom items which were not retained for the five factors are not shown.

主成分分析を用いて，PANSSの全30項目から症状因子を抽出した．平方根が1以上の固有値をもつ因子を分裂病の症状構造を構成する因子とした．Equamax法により直交変換して症状項目の因子負荷量を算定した．ある因子Aに対する因子負荷量が0.6以上を示し，他の因子に対する因子負荷量が0.4以下を示した症状項目を因子Aに含まれる症状項目として採用した．

Ⅲ．事象関連電位

1．課題

聴覚性オドボール弁別課題を以下の方法で施行した．被検者には閉瞼座位をとらせ，ヘッドホンから両耳同時に1000Hzと2000Hzのいずれかのトーンバースト (持続時間100ミリ秒，強度70dB) をランダムに1.25秒の呈示間隔で聞かせた．1000Hzおよび2000Hzの音の呈示確率は，それぞれ80％と20％とした．被検者には2000Hzの音に対して，右手第1指でボタン押し反応を正確かつ迅速に行うように指示した．練習によりほぼ誤りなく課題が行えることを確かめた後に事象関連電位を記録した．

2．事象関連電位の記録と解析

脳波 (electroencephalogram, EEG) は，銀－塩化銀電極を用い，両耳朶を連結し基準電極として国際10-20電極配置法に従ったFz, Cz, Pz, T5およびT6部位から記録した．アース電極は右前額部においた．眼球電図 (electrooculogram, EOG) は右眼瞼下から両耳朶連結を基準電極として記録した．全ての電極抵抗は5kΩ以下に保った．EEGおよびEOGは低域遮断フィルター (low cut filter) を0.16Hz，高域遮断フィルター (high cut filter) を60Hzとした．サンプリング周波数400HzでA/D変換し，光ディスクに保存した．

光ディスクに保存したデータをD/A変換し，シグナルプロセッサー7T18A (日本電気三栄，東京) を用いて解析した．2000Hzの目標音呈示開始時点をトリガーポイントとして，呈示前200ミリ秒から呈示後800ミリ秒までの1秒間のエポックを50回加算平均した．瞬目によるアーチファクトの影響を除くため，電位が±100μVを越えたEEGまたはEOGを含むエポックは加算から除外した．各被検者の事象関連電位の刺激後250から500ミリ秒の間に出現する陽性電位をP300と同定した．目標音呈示前200ミリ秒間の平均電位を基準として，P300頂点までの電位差をP300振幅とし，刺激の呈示開始時からP300頂点まで時間をP300潜時として計測した．

Ⅳ．統計学的考察

測定値は$\bar{x}$±SDで示した．P300の振幅または潜時の群間比

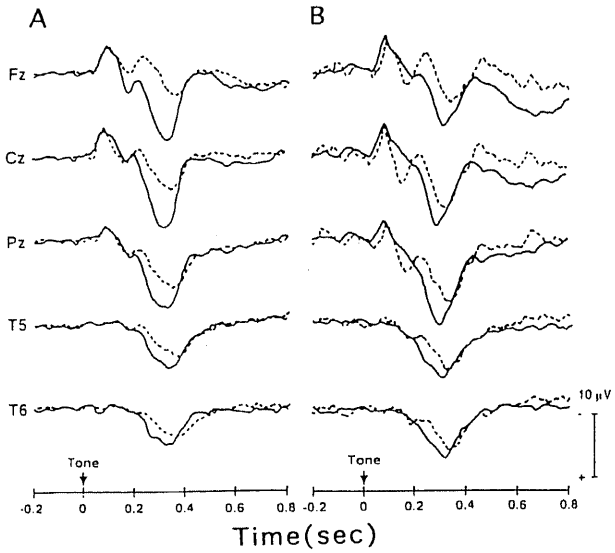


Fig. 1. Overall average event-related potential waveforms for the patient and control groups. The event-related potentials were induced by target stimuli (2000 Hz). (A) Recordings for male controls (n=19) and patients (n=55). (B) Recordings for female controls (n=21) and patients (n=18). ——, control; -----, schizophrenia.

Table 5. P300 amplitude for controls and schizophrenics

Recording site	Gender	P300 amplitude ($\bar{x}$ ±SD, μV)		Control vs schizophrenic	
		Control	Schizophrenic	t-test (t-value)	ANCOVA (F-value)
Fz	All	10.1±6.4	4.1±5.7	5.0***	14.5***
	Male	11.9±8.0	4.3±5.5	4.5***	10.3***
	Female	8.4±4.0	3.7±6.3	2.9*	3.0
Cz	All	13.1±5.9	6.4±5.7	5.9***	25.7***
	Male	14.0±7.4	6.3±4.6	5.4***	17.5***
	Female	12.3±4.1	6.8±8.3	2.7*	5.7*
Pz	All	15.3±5.4	8.6±5.1	6.5***	33.8***
	Male	14.3±6.3	8.5±4.2	4.5***	13.1**
	Female	16.2±4.4	8.9±7.3	3.8***	9.6**
T5	All	9.4±4.0	5.9±3.7	4.7***	20.8***
	Male	8.7±4.3	5.9±3.2	3.0**	8.4**
	Female	10.1±3.6	6.0±5.0	3.0**	6.5*
T6	All	8.9±3.4	5.5±3.0	5.5***	22.2***
	Male	8.2±3.4	5.4±2.7	3.6**	5.5*
	Female	9.6±3.3	5.7±3.9	3.4**	9.6**

* p<0.05 ; ** p<0.005 ; *** p<0.0005.

較のために，記録部位を群内要因とする反復測定分散分析を用いて統計学的有意性を確認し，その後に各記録部位ごとに対応のないt検定を施行した．加えて，年齢などの背景因子が結果に影響する可能性を除外するため，背景因子を共変量とする共分散分析を施行した．また症状とP300の関連を検討するために，主成分分析で抽出された各症状因子の因子得点とP300の振幅または潜時の単相関をPearsonの相関係数を用いて検討した．

Table 6. P300 latency for controls and schizophrenics

Recording site	Gender	P300 latency ($\bar{x}$ ±SD, msec)		Control vs schizophrenic	
		Control	Schizophrenic	t-test (t-value)	ANCOVA (F-value)
Fz	All	322.1±23.3	350.0±33.5	4.7***	9.1**
	Male	320.9±22.9	352.6±34.9	3.7***	3.9
	Female	323.0±24.1	341.8±28.1	2.2*	0.9
Cz	All	322.0±22.7	346.3±35.6	3.9***	10.4***
	Male	323.5±20.2	349.5±36.8	2.9**	4.1*
	Female	320.6±25.1	336.7±30.6	1.8	0.2
Pz	All	322.2±22.8	351.2±33.2	4.9***	12.9***
	Male	323.9±22.1	353.8±32.0	3.8***	5.0*
	Female	320.5±23.8	343.1±36.5	2.3*	1.4
T5	All	332.5±23.2	357.7±31.4	4.7***	10.9**
	Male	334.3±25.6	363.8±29.3	3.9**	5.3*
	Female	330.9±21.3	339.2±30.8	1.0	0.003
T6	All	328.5±21.3	351.2±36.0	3.7***	8.1**
	Male	328.5±25.4	354.7±35.6	2.9**	4.2*
	Female	328.5±17.4	340.6±36.4	1.4	0.7

* p<0.05 ; ** p<0.005 ; *** p<0.0005.
Subjects were 40 controls (19 males, 21 females) and 73 schizophrenics (55 males, 18 females).

Table 7. Intercorrelation between the symptom factor score and P300 amplitude

Recording site	Pearson's coefficient				
	Symptom factor				
	1 Thought disorder	2 Negative	3 Hostile/ excitable	4 Delusional/ hallucinatory	5 Depressive
Fz	0.12	0.10	−0.10	−0.10	−0.07
Cz	−0.19	0.14	−0.13	−0.07	−0.12
Pz	−0.29*	0.09	−0.17	−0.10	−0.16
T5	−0.33**	0.08	−0.14	−0.04	−0.09
T6	−0.34**	0.08	−0.13	−0.05	−0.09

* p<0.05 ; ** p<0.005.

Table 8. Intercorrelation between the symptom factor score and P300 latency

Recording site	Pearson's coefficient				
	Symptom factor				
	1 Thought disorder	2 Negative	3 Hostile/ excitable	4 Delusional/ hallucinatory	5 Depressive
Fz	0.075	0.084	0.012	0.045	0.008
Cz	0.089	0.149	0.046	0.046	0.004
Pz	0.026	0.021	0.014	0.042	0.096
T5	0.137	0.184	0.047	0.043	0.069
T6	0.011	0.115	0.047	0.167	0.082

成　　績

Ⅰ．主成分分析による症状因子の抽出

PANSSによる症状評価の結果を表3に示す．陽性および全般症状の得点に性差はなかったが，陰性症状の得点は女性が低い傾向にあった (t検定，p=0.061)．

主成分分析により平方根が1より大きい固有値をもつ5因子を抽出した．5因子の全変動率は69.7％だった．表4にEquamax法により直交変換した時の各項目の因子負荷量を示した．第1因子に対して負荷量の大きい項目は，注意障害 (poor attention)，概念の統合障害 (conceptual disorganization)，失見当識 (disorientation) および抽象的思考の困難 (difficulty in abstract thinking) であった．認知・思考過程の障害を反映していると思われる症状項目が多く，第1因子を思考障害因子 (thought disorder factor) とした．第2因子に高負荷量をもつ項目は，情動の平板化 (blunted affect)，運動減退 (motor retardation)，受動性・意欲低下による社会的ひきこもり (passive/apathetic social withdrawal)，情緒的ひきこもり (emotional withdrawal)，会話の自発性と流暢さの欠如 (lack of spontaneity and flow of conversation)，疎通性の障害 (poor rapport) および意志の障害 (disturbance of volition) であり，運動減退と意志の障害以外はPANSSの陰性尺度に含まれる項目であり，従来の陰性症状の中核をなす症状項目であったため，陰性症状因子 (negative factor) とした．第3因子は，その高負荷量の項目が，敵意 (hostility)，緊張 (tension)，非協調性 (uncooperativeness)，興奮 (excitement) および自主的な社会回避 (active social avoidance) であり，敵意/興奮因子 (hostile/excitable factor) とした．第4因子は妄想 (delusion) と幻覚による行動 (hallucinatory behavior) が高負荷量であり，妄想幻覚因子 (delusional/hallucinatory factor) とした．第5因子は，罪責感 (guilt feeling) と抑うつ (depression) のうつ症状が高負荷量を示したため，抑うつ因子 (depressive factor) とした．

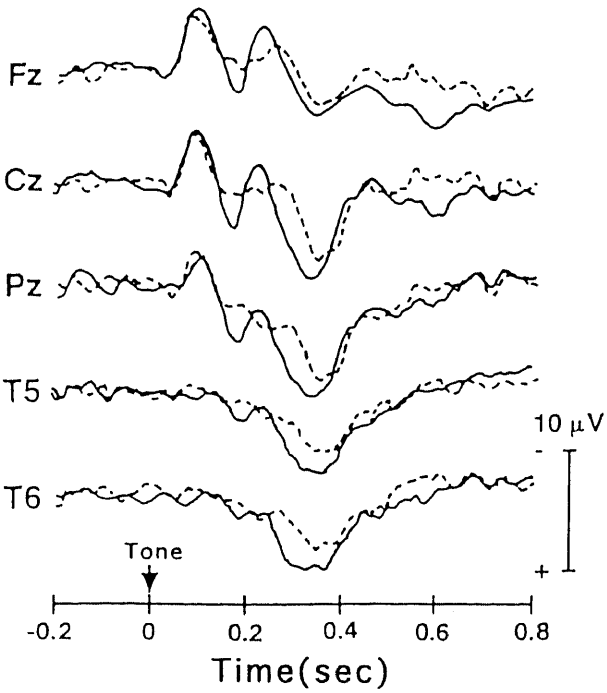


Fig. 2. Overall average event-related potentials for the patient groups with a high-score (n=18) and low-score (n=18) thought disorder factor. The event-related potentials were induced by target stimuli (2000 Hz). ——, low score; -----, high score.

Ⅱ．P300振幅と潜時の，健常対照者と分裂病患者間での比較

1．P300振幅の比較

図1に対照者と分裂病患者の事象関連電位の総加算平均波形を男女別に示した．男女ともに分裂病患者の方が，対照者よりもすべての記録部位において，P300は低振幅であった．

P300振幅について対照者と患者 (診断要因) および性別 (性要因) を群間要因，記録部位を群内要因とする反復測定分散分析で，対照者と患者の間に有意差を認めた ($F=36.5$, $p<0.0005$)．一方，P300振幅の性要因の主効果は有意性を認めず ($F<0.0005$, $p=0.995$)，診断要因と性要因の交互作用も認めなかった ($F=0.018$, $p=0.89$)．

表5に対照者と患者の記録部位別のP300振幅を示した．すべての記録部位で患者の方がP300振幅は小さく，男女別でもすべての記録部位で患者の方がP300振幅が小さかった (t検定)．年齢および教育年数を共変量とする共分散分析では，患者全体としても，男女別にみても，女性のFzを除くすべての記録部位で患者のP300振幅は有意に小さいことが示された (表5)．また，対照者および分裂病患者ともに，すべての記録部位でP300の振幅には性差を認めなかった．

2．P300潜時の比較

P300潜時に対して，対照者と患者 (診断要因) および性別 (性要因) を群間要因とし，記録部位を群内要因とする反復測定分散分析により，診断要因に有意差が認められたが ($F=16.7$, $p<0.0005$)，性要因には有意差はなく ($F=2.24$, $p=0.14$)，診断要因と性要因間の交互作用 ($F=1.46$, $p=0.23$) も認められなかった．

表6に記録部位ごとのP300潜時を示した．すべての記録部位で，対照者より患者の方が潜時が長かった (t検定)．男女別では，男性はすべての部位で患者の方の潜時が長かったが，女性ではFzとCzでのみ患者の方の潜時が長かった (t検定)．年齢と教育年数を共変量とする共分散分析では，すべての部位で患者の方が潜時が有意に長いことが示された．男女別では，男性はFz以外の部位で患者の方が潜時は長かったが，女性ではどの部位でも対照者・患者間に有意差を認めなかった．

対照者はすべての記録部位でP300潜時に性差がなかった．患者においては男性より女性の方がやや短かったが，有意な差ではなかった (表6)．

Ⅲ．精神症状とP300との相関

主成分分析で抽出された5因子の因子得点とP300の振幅および潜時との相関関係を表7に示した．思考障害因子の因子得点がPz, T5およびT6のP300振幅と有意な負の相関を示した (Pz, $rho=-0.29$, $p<0.05$；Cz, $rho=-0.33$, $p<0.005$；T6, $rho=-0.33$, $p<0.005$)．しかし，他の因子の因子得点とP300振幅との間には相関はみられなかった．また，患者の年齢，教育年数，罹病期間および抗精神病薬の1日服用量はP300振幅との間に相関はなかった．

一方，P300潜時は5因子のいずれとも相関はなく (表8)，さらに患者の年齢，教育年数，罹病期間および抗精神病薬1日服用量のいずれとも相関はなかった．

Table 9. Amplitudes of P300 for patients with low and high scores for the thought disorder factor

Recording site	P300 amplitude ($\bar{x}$ ±SD, μV)		Low vs high	
	Thought disorder factor			
	Low score (n=18)	High score (n=18)	t-test (t-value)	ANCOVA (F-value)
Fz	4.9±5.7	3.3±4.5	0.9	0.2
Cz	8.2±7.6	5.1±3.6	1.6	1.4
Pz	11.4±5.9	7.0±3.8	2.7*	6.3*
T5	7.9±4.0	4.6±3.2	2.7*	7.5*
T6	7.2±3.4	4.2±2.2	3.2**	8.3*

* $p<0.05$; ** $p<0.005$.

Table 10. Latencies of P300 for patients with low and high scores for the thought disorder factor

Recording site	P300 latency ($\bar{x}$ ±SD, msec)		Low vs high	
	Thought disorder factor			
	Low score (n=18)	High score (n=18)	t-test (t-value)	ANCOVA (F-value)
Fz	353.6±21.8	360.8±36.4	0.7	0.05
Cz	345.1±39.0	353.5±28.5	0.7	0.8
Pz	353.3±31.7	357.8±28.1	0.5	0.2
T5	357.2±37.3	362.6±28.3	0.5	0.07
T6	358.9±36.8	355.6±29.6	0.3	0.2

Ⅳ．思考障害因子高得点患者と低得点患者のP300の群間比較

思考障害因子とP300振幅の関係をさらに検討するために，思考障害因子の因子得点によって患者を4等分し，最も得点の高い群（18例，男性15例，女性3例，因子得点が0.9以上）と最も低い群（18例，男性11例，女性7例，因子得点が－0.8以下）において，P300の振幅と潜時について群間比較した．この2群間に年齢（$p=0.66$），教育年数（$p=0.76$），罹病期間（$p=0.78$）および抗精神病薬1日服用量（$p=0.56$）の有意差はなかった（t検定）．図2に思考障害因子高得点群と低得点群の事象関連電位の総加算平均波形を示した．すべての記録部位で高得点群のP300が低得点群よりも低振幅であった．表9，10に思考障害因子高得点群と低得点群のP300の振幅および潜時を示す．Pz，T5およびT6で記録されたP300は思考障害因子高得点群が低得点群より有意に低振幅であった（t検定）．年齢，教育年数，罹病期間および抗精神病薬1日服用量を共変量とする共分散分析を用いた検討でも同様の結果が得られ，両群のP300振幅の有意差はこれらの患者背景因子に関係なく認められた．一方，P300潜時に関してはt検定，共分散分析いずれの解析でも2群間に有意差を認めなかった．以上，側頭・頭頂部位で記録されたP300の低振幅が思考障害因子の重篤性と関連していることが示唆された．

P300振幅の群間差に対して，利き手が影響している可能性がある．高得点患者群に左利き患者が1例含まれていたため，その症例を除外して，統計学的検討を加えたが，同様の結果が得られた．また，両群の男女比が異なるため，P300振幅の群間差に性要因が影響している可能性を除外するため，男性のデータのみで両群の有意差を検討した．t検定の結果，思考障害因子高得点者のP300振幅がPz（$p=0.041$），T5（$p=0.031$），T6（$p=0.011$）で有意に小さかった．女性のデータは標本数が少ないため検討しなかった．

考　　察

P300の振幅および潜時には性差[32)~35)]と加齢変化[36)]の存在が指摘されており，P300の群間比較をする際には対象者の背景因子の影響を考慮しなければならない．この2要因とさらに教育水準の影響を除外するため，本研究では男女別にP300を比較し，また年齢と教育年数を共変量とする共分散分析を用いた．その結果，分裂病患者では男性も女性もP300が低振幅であることが確かめられた．一方，潜時に関しては男性患者では男性対照者に比べて有意に長かったが，女性患者では女性対照者に比べて有意差はなかった．

分裂病患者ではP300の振幅が小さいという報告が多く[7)~12)]，本研究の結果はこれらと一致するものであった．一方，潜時については，患者の方が長いとする報告[13)~15)]とこれを否定する報告があり[37)~39)]，一致した結論が得られていない．さらにはP300の潜時は，軽症例では健常対照者と差がないとする報告もあり[35)40)]，重症度が影響する可能性がある．本研究では，女

性患者のPANSSの陰性尺度総合得点が男性患者に比べ低かった．このために本研究の女性患者の潜時に異常がみられなかった可能性がある．

P300異常と精神症状との関連を検討するに先立ち，本研究では因子分析を用いて症状因子を抽出し，統計学的検討に裏付けされた症状構造を明らかにした．これまでの因子分析を用いた研究では3因子仮説[22)23)]または5因子仮説[24)25)]が提唱されてきた．症状評価尺度として「包括的症状病歴評価基準」(comprehensive assessment of symptoms and history) の一部(第2章)[22)]や「感情病および精神分裂病用面接基準」(schedule for affective disorders and schizophrenia) を用いた場合[23)]に3因子が抽出され，PANSSを用いた場合[24)25)]に5因子が抽出されている．PANSSを用いた場合に，より多くの因子が抽出されたのはこの尺度がより広範囲の症状を含んでいるためと考えられる．本研究でも症状群として同様に5因子が抽出され，各因子の意味もほぼ一致していた[24)25)]．これらの因子分析研究は，従来Crow[21)]によって提唱された陽性/陰性2分法は分裂病の症状構造全体を説明するには不十分であり，陽性および陰性症状から独立した症状群が存在することを明らかにしている．また，これらの研究はいずれも認知および思考の異常を示す症状因子の存在を認めており，本研究ではこれを思考障害因子と名付けた．

従来のP300振幅と精神症状との関連についての報告では，P300振幅と陰性症状との間に負の相関があるというものが多いが[16)~18)]，陽性症状と正または負の相関を示すというものもあり[19)20)]，一致した結論は得られていない．これらの中で，因子分析により症状構造を明確化した上でP300との関連を検討した研究はなく，陽性症状と陰性症状という概念も統計学的な検討がなされずに用いられていた．

本研究では思考障害因子の因子得点とP300振幅との間に負の相関がみられ，思考障害因子高得点患者のP300振幅が低得点患者に比べて小さいことが明らかにされ，分裂病患者のP300の低振幅が思考障害の重篤性に関連することが示唆された．思考障害を定量的に評価する尺度，「思考障害指標」(thought disorder index) の得点が健常者および分裂病患者でP300振幅と負の相関を示すとの報告がある[41)42)]．この所見は本研究の結果を支持するものである．

本研究の思考障害因子には概念の統合障害や抽象的思考の困難などこれまで陽性および陰性症状に含まれていた症状項目が含まれており，従来報告された所見をすべて否定するものではない．むしろ，生物学的指標と症状の関連を検討する際に従来の陽性/陰性二元論に基づく症状理解では十分な考察ができないことを本研究は示していると考えられる．

分裂病のP300異常と精神症状との関連を考える時に最も注意すべきことは抗精神病薬がP300に与える影響である．一般にはP300異常は未服薬・服薬のいずれの分裂病患者にも認められている[8)12)]．本研究では，抗精神病薬の服用量とP300振幅および潜時とに相関を認めなかったこと，思考障害因子高得点患者と低得点患者間でも服薬量に差がなく，服薬量を共変量とする共分散分析を用いて服薬の影響を除外しても，両群のP300振幅に有意差がみられたことから，少なくとも本研究の結果のすべてが抗精神病薬の服用によって生じたものとは考えにくい．しかし，抗精神病薬の影響を完全に除外するには未服薬患者に対して同様の研究を行う必要があろう．

次に思考障害と関連したP300の低振幅が頭頂・側頭後部に限局してみられたことの意味を考察したい．P300は，刺激の新奇性に関連した早期成分P300aと刺激弁別機能に関連した後期成分P300bに大別される[43)]．本研究ではこの2成分を区別せずにP300振幅を計測したが，P300aが前頭優位で記録されるのに対してP300bは頭頂優位に記録されることから[43)]，思考障害と関連するのは主にP300b成分であろうと推察される．また，頭頂葉損傷によりP300振幅が減少すること[44)]，健常者において聴覚性弁別課題時の側頭および頭頂部脳血流変化とP300振幅とに相関性が認められることから[45)]，P300と側頭・頭頂連合野との関連が指摘されている．以上の所見を総合して考えると，分裂病で臨床的に観察される思考障害の背景に側頭・頭頂連合野における刺激弁別の機能不全が存在する可能性がある．しかし，P300の発生源としては現在，側頭・頭頂皮質以外に，海馬，視床および前頭前野などが推定されており[46)]，本研究で認めた思考障害とP300異常との関連を側頭・頭頂部位の機能異常に限定して議論することはできない．脳局在性を明らかにするためには，空間分解能の優れた陽電子放射断層撮影法 (positron emission tomography)，単一光子放射コンピュータ断層撮影法 (single photon emission computed tomography) あるいは機能的核磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging) などの脳活動イメージングを事象関連電位と同時記録するなどのより洗練された研究が待たれる．

最後にP300の臨床応用の可能性について考察したい．分裂病患者の聴覚性P300の異常のうち，潜時の遅延は症状改善とともに正常化するが，振幅は変化しないと報告されている[47)]．また，分裂病患者の健常家族においてもP300の低振幅が報告されており[48)]，分裂病患者においてP300の潜時の遅延は状態依存的であるのに対して，低振幅は素因依存的であり，分裂病の本質的病態を反映するとの説がある[48)49)]．この説に従えば，P300潜時は症状経過の指標として利用できる可能性がある．一方，P300振幅は，経時的に変化せず，分裂病発症に関わる個々の患者の特性に関係する可能性があり，成因が異なる症候群ではないかと考えられている分裂病のサブタイプを決定する客観的な指標になりうるかもしれない．この可能性を確かめるためにはP300の振幅とそれに関連する思考障害が経時的に不変であるか否か，また遺伝の関与の有無などが明らかにされる必要がある．

結　　論

オドボール聴覚性弁別課題時に誘発される事象関連電位P300と分裂病症状の関連を検討し，以下の知見を得た．

1．PANSSを用いた分裂病患者の定量的症状評価に基づいた因子分析の結果，思考障害因子，陰性症状因子，敵意興奮因子，妄想幻覚因子および抑うつ因子の5因子が分裂病症状を構成する症状群として抽出された．

2．健常対照者に比べ，分裂病患者のP300は男女ともに低振幅であった．

3．P300潜時は男性分裂病患者で健常対照者に比べ長かったが，女性患者では健常対照者と有意差を認めなかった．

4．分裂病患者のPz，T5およびT6部位のP300の振幅と思考障害因子の因子得点との間に負の相関が認められた．

5．思考障害因子高得点患者はPz，T5およびT6部位のP300振幅が低得点患者より有意に小さかった．この所見は，年齢，

教育年数，罹病期間および抗精神病薬服用量の影響を除外しても認められた．

以上の結果より，分裂病患者で認められるP300異常のうち頭頂・側頭後部の低振幅が分裂病の中核症状である思考障害の重篤性を反映する電気生理学的指標となりうる可能性が示唆された．

謝　辞

稿を終えるに臨み，御指導を賜わりました恩師山口成良名誉教授，御指導・御校閲を賜わりました越野好文教授に深甚なる謝意を捧げます．また，終始直接の御指導を戴きました呉羽神経サナトリウム東間正人博士に深謝いたします．さらに本研究に御指導・御協力を戴いた金沢大学神経精神医学教室川崎康弘助手，岡部病院前田義樹博士に厚く御礼申し上げます．最後に多大なる御援助を賜わりました教室員各位，金沢大学附属病院臨床検査部各位に深甚なる謝意を表します．

文　献

1) Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. Science 150: 1187-1188, 1965

2) Ritter W, Ruchkin DS. A review of event-related potential components discovered in the context of studying P3. Ann N Y Acad Sci 658: 1-32, 1992

3) Ford JM, Pfefferbaum A, Roth W. P3 and schizophrenia. Ann N Y Acad Sci 658: 146-162, 1992

4) Lawson EA, Barrett G, Kriss A, Halliday AM. P300 and VEPs in Huntington's chorea. Ann N Y Acad Sci 425: 592-597, 1984

5) Michalewski HJ, Rosenberg C, Starr A. Event-related potentials in dementia. *In* RQ Cracco, I Bodis-Wollner (eds), Evoked Potentials, 1st ed, p521-528, Alan R. Liss, New York, 1986

6) Neshige R, Barrett G, Shibasaki H. Auditory long latency event-related potentials in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatr 51:1120-1125, 1988

7) Baribeau-Braun J, Picton TW, Gosselin JY. Schizophrenia: a neurophysiological evaluation of abnormal information processing. Science 219: 874-876, 1983

8) Brecher M, Begleiter H. Event-related brain potentials to high-incentive stimuli in unmedicated schizophrenic patients. Biol Psychiatry 18: 661-674, 1983

9) Morihisa JM, Duffy FH, Wyatt RJ. Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. Arch Gen Psychiatry 40: 719-728, 1983

10) Pfefferbaum A, Wenegrat BG, Ford JM, Roth WT, Kopell BS. Clinical application of the P3 component of event-related potentials. II. Dementia, depression and schizophrenia. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 59: 104-124, 1984

11) Roth WT, Pfefferbaum A, Kelly AF, Berger PA, Kopell BS. Auditory event-related potentials in schizophrenia and depression. Psychiat Res 4: 199-212, 1981

12) Pritchard WS. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. Psychol Bull 100: 43-66, 1986

13) Roth WT, Canon EH. Some features of the auditory evoked response in schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 27: 466-471, 1972

14) Shagass C. Evoked potentials in adult psychiatry. *In* JR Hughes, WP Wilson (eds), EEG and Evoked Potentials in Psychiatry and Behavioral Neurology, 1st ed, p169-210, Butterworths, Boston, 1983

15) Ebmeier K. Effect sizes of P300 in schizophrenics. Biol Psychiatry 29: 1159-1160, 1991

16) Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Roth WT. P_3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. Arch Gen Psychiatry 46: 1035-1044, 1989

17) Eikmeier G, Lodemann E, Zerbin D, Gastpar M. P300, clinical symptoms, and neuropsychological parameters in acute and remitted schizophrenia: A preliminary report. Biol Psychiatry 31: 1065-1069, 1992

18) Strik WK, Dierks T, Maurer K. Amplitudes of auditory P300 in remitted and residual schizophrenics: correlations with clinical features. Neuropsychobiology 27: 54-60, 1993

19) Egan MF, Duncan CC, Suddath RL, Kirch DG, Mirsky AF, Wyatt RJ. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. Schizophr Res 11: 259-271, 1994

20) McCarley RW, Faux SF, Shenton M, LeMay M, Cane M, Ballinger R, Duffy FH. CT abnormalities in schizophrenia: A preliminary study of their correlations with P300/P200 electrophysiological features and positive/negative symptoms. Arch Gen Psychiatry 46: 698-708, 1989

21) Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? Br Med J 280: 66-68, 1980

22) Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia: a reexamination of the positive-negative dichotomy. Br J Psychiatry 151: 145-151, 1987

23) Andreasen NC, Olsen S. Negative versus positive schizophrenia: definition and validation. Arch Gen Psychiatry 39: 789-794, 1987

24) Lindström E, von Knorring L. Principal component analysis of the Swedish version of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. Nord J Psychiatry 47: 257-263, 1993

25) Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N, Higashima M, Urata K, Yamaguchi N, Kurachi M. Evaluation and interpretation of symptom structures in patients with schizophrenia. Acta Psychiatr Scand 89: 399-404, 1994

26) Kay SR, Opler LA, Fiszbein A. Positive and negative syndrome scale (PANSS) rating manual. 1st ed, Multi-Health Systems Inc, Toronto, 1991（山田　寛，増井寛治，菊本弘次訳．陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル．第1版，星和書店，東京，1991）

27) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition Revised. 1st ed, American Psychiatric Association, Washington, DC, 1987

28) 亀山知道，丹羽真一，平松謙一，斎藤　治．精神分裂病および躁うつ病患者の利き手と利き眼．精神医学 23: 1271-1274, 1981

29) 融　道男．精神分裂病の薬理．中外医学社，東京，1983

30) 伊藤　斉．分裂病の薬物療法　－現状と問題点について－．精神医学 27: 521-530, 1985

31) Davis JM. Dose equivalence of the antipsychotic drugs. J

Psychiatr Res 11: 65-69, 1974
32) Picton TW, Stuss DT, Champagne SC, Nelson RF. The effects of age on human event-related potentials. Psychophysiol 21: 312-325, 1984
33) Mullis RJ, Holcomb PJ, Diner BC, Dykman RA. The effects of aging on the P3 component of the visual event-related potential. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 62: 141-149, 1985
34) Deldin PJ, Duncan CC, Miller GA. Season, gender, and P300. Biol Psychology 39: 15-28, 1994
35) Josiassen RC, Roemer RA, Johnson MM, Shagass C. Are gender differences in schizophrenia reflected in brain event-related potentials? Schizophr Bull 16: 229-246, 1990
36) Goodin DS, Squires KC, Henderson BH, Starr A. Age-related variations in evoked potentials to auditory stimuli in normal human subjects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 44: 447-458, 1978
37) Levit RA, Sutton S, Zubin J. Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. Psychol Med 3: 487-494, 1973
38) Roth WT, Horvath TB, Pfefferbaum A. Event-related potentials in schizophrenics. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 48: 127-139, 1980
39) Roth WT, Pfefferbaum A, Horvath TB. P3 reduction in auditory evoked potentials of schizophrenics. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 49: 497-505, 1980
40) 亀山知道，平松謙一，斎藤　治．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 23: 598-611，1986
41) Ward PB, Catts SV, McConaghy N. P300 and conceptual loosening in normals: An event-related potential correlate of "thought disorder?". Biol Psychiatry 31: 650-660, 1992
42) Shenton ME, Faux SF, McCarley RW, Ballinger R, Coleman M, Torello M, Duffy FH. Correlations between abnormal auditory P300 topography and positive symptoms in schizophrenia: a preliminary report. Biol Psychiatry 25: 710-716, 1989
43) Squires NK, Squires KC, Hillyard SA. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 38: 387-401, 1975
44) Knight RT. Neural mechanisms of event-related potentials: Evidence from human lesion studies. *In* JW Rohrbaugh, R Parasuraman, R Johnson Jr (eds), Event-related potentials. Basic Issues and Applications, 1st ed, p3-18, Oxford University Press, New York, 1990
45) Higashima M, Kawasaki Y, Urata K, Maeda Y, Sakai N, Mizukoshi C, Nagasawa T, Kamiya T, Yamaguchi N, Koshino Y, Matsuda H, Tsuji S, Sumiya H, Hisada K. Simultaneous observation of regional cerebral blood flow and event-related potential during performance of an auditory task. Cognitive Brain Res 4: 289-296, 1996
46) Molnár M. On the origin of the P3 event-related potential component. Int J Psychophysiol 17: 129-144, 1994
47) Duncan CC. Event-related brain potentials: A window on information processing in schizophrenia. Schizophr Bull 14: 199-203, 1988
48) Saitoh O, Niwa S, Hiramatsu K, Kameyama T, Rymer K, Itoh K. Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. Biol Psychiatry 19: 293-303, 1984
49) Kidogami Y, Yoneda H, Asaba H, Sakai T. P300 in first degree relatives of schizophrenics. Schizophr Res 6: 9-13, 1992

Auditory P300 and Schizophrenic Syndromes Isolated by Factor-Analytic Procedures Katsumi Urata, Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920 — J. Juzen Med Soc., **106,** 587 — 597 (1997)

Key words schizophrenia, event-related potential, P300, factor analysis, thought disorder

Abstract

Many previous studies have evaluated the relationship of P300 with schizophrenic symptoms on the basis of a positive/negative dichotomy to clarify the clinical significance of P300 as a biological marker for schizophrenic symptomatology, but have yielded inconsistent conclusions. Recently, such a dichotomy has been criticized as being too reductionistic, and most studies using factor-analytic procedures have isolated several symptom factors without employing the positive/negative dichotomy. Therefore, it is important to examine the relationship between P300 and the symptom factors isolated by means of those statistical analyses. In the present study, the amplitude and latency of P300 were measured by using an auditory oddball paradigm for 73 schizophrenics and 40 healthy controls. The patients' psychopathology was assessed with the positive and negative syndrome scale (PANSS), and the principal component analysis of the PANSS items identified five factors, namely thought disorder, negative, hostile/excitable, delusional/hallucinatory and depressive factors. The amplitude and latency of P300 for schizophrenics and controls were compared with the aid of the analysis of covariance with age and educational level as covariates. For the male schizophrenics, the amplitude was smaller and the latency longer than those for the male controls. For the female schizophrenics, on the other hand, the amplitude was smaller, but the latency not different than those for the female controls. Pearson's rho was then calculated to examine the relationship between P300 and the symptom factors isolated with the factor analysis. The score for the thought disorder factor correlated negatively with the amplitude of P300 recorded at Pz, T5 and T6, but the score for the other factors did not. None of the five factors showed any significant correlation with P300 latency. Finally, the P300 amplitude was compared for patients with a high- and a low-score thought disorder factor. This comparison showed that the amplitude recorded at Pz, T5 and T6 was smaller for the high-scoring than for the low-scoring patients. These findings suggest that the reduction of the P300 amplitude recorded at the midline parietal and bilateral temporoparietal region may be one of the electrophysiological indices representing the thought disorder clinically observed in schizophrenia.