統合失調症患者の聴覚性事象関連電位の異常と前頭葉及び側頭葉機能心理検査との関連について

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 長澤, 達也 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/4509

金沢大学十全医学会雑誌　第112巻　第2·3合併号　84－93（2003）

統合失調症患者の聴覚性事象関連電位の異常と前頭葉および側頭葉機能心理検査との関連について

金沢大学大学院医学系研究科脳医科学専攻脳情報病態学
（旧講座名：神経精神医学）
（主任：越野好文教授）
長　澤　達　也

統合失調症の原因に，脳内情報処理過程の異常が関連することを支持する多くの研究がある．そのなかで，電気生理学的研究においては，統合失調症患者の認知課題遂行によって誘発される事象関連電位の偏倚が一致して報告されている．一方，脳の高次認知機能を計測する多くの神経心理検査が開発され，統合失調症患者においてその成績不良が報告されている．本研究では，事象関連電位の異常がいかなる脳機能と関連があるかを明らかにすることを目的に，統合失調症研究において汎用されてきたオドボール聴覚弁別課題時に誘発される事象関連電位の異常と各種神経心理検査の関連性を検討した．24例の統合失調症患者は，39例の健常対照者と比較すると，事象関連電位のN100およびP300成分の振幅が低く，P200振幅は高かった．潜時についてはN200およびP300で有意に延長していた．一方，神経心理学的検査のうち，前頭葉機能検査といわれているTrail making B test (TM-B)，Wisconsin card sorting test (WCST)，側頭葉機能検査といわれているWechsler memory scale (WMS) の論理的記憶，連合学習，視覚再生は，統合失調症患者では健常対照者に比較して有意に成績不良であった．前頭葉機能検査といわれている言語流暢性課題においては両群に差はなかった．さらにPearsonの積率相関係数より，統合失調症患者のN100振幅の減少とP300潜時の延長がWCSTの成績不良と，P200振幅の増加がTM-Bの成績不良と，そしてP300振幅の減少がWMSの連合学習と相関することが示された．これらの所見は，N100の振幅低下とP200の振幅増大が，神経心理学的検査の結果によって示される前頭葉機能異常を反映し，P300異常のうち，低振幅が側頭葉機能異常と潜時延長が前頭葉機能と関連し，その背景に前頭葉－側頭葉機能結合不全が存在する可能性が示唆された．

Key words　Schizophrenia, Event-related potential, neuropsychological test, fronto-temporal disconnection

事象関連電位 (event-related potential, ERP) は，認知課題の遂行時に誘発される脳電気活動の総称であり，脳内の情報処理過程や注意機能を反映した精神生理学的指標と考えられ[1)2)]，認知機能障害を伴うさまざまな神経および精神疾患において，その異常が報告されてきた[3)4)]．特にRothら[5)]の報告以来，統合失調症患者において，聴覚および視覚弁別課題遂行時に誘発されるERPのうち潜時300ミリ秒に陽性頂点を有するP300成分の低振幅が一致して報告され，同疾患の脳内情報処理過程の障害を示す生物学的指標として臨床応用が期待されている[6)～10)]．しかし，このP300成分の異常が，いかなる情報処理過程の障害と関連するのか，さらに統合失調症の特定の症状発現と関連するのか等の臨床的意義に関して，一致した結論は得られていない[11)12)]．P300より早期の成分であるN100，P200およびN200の各成分の異常も報告[8)～10)13)]されているが，その臨床的意義に関する研究はP300成分の研究以上に少ない．

また統合失調症患者の認知障害を解明するために，本来脳損傷患者の認知機能評価に用いられてきた種々の神経心理学的検査が試みられている．これらの研究の多くが，統合失調症において前頭葉および側頭葉機能に関する心理検査の成績が不良であることを報告し，前頭葉機能である概念変換の障害および左側頭葉機能である言語性情報処理過程の障害の存在を示唆している[14)～16)]．

そこで統合失調症におけるERP各成分の異常所見の臨床的意義を明らかにするために，神経心理学的検査より得られる統合失調症に特徴的な認知機能障害との関連を検討することは，重要な課題であるが，現在までにその報告がない．本研究は，統合失調症患者の聴覚性オドボール課題遂行時に誘発されるERP各成分の振幅および潜時と，前頭葉および側頭葉機能に関連する神経心理学的検査の成績の相関性を明らかにし，ERP各成分の異常が，いかなる認知機能障害を反映するものであるかを検

平成15年3月3日受付，平成15年7月8日受理

Abbreviations：EEG, electroencephalogram; EOG, elctrooculogram; ERP, event-related potential; MMN, mismatch negativity; Nd, negative difference wave; PET, positron emission tomography; SPECT, single photon emission computed tomography; TM-B, Trail making B test; WCST, Wisconsin card sorting test; WFT, Word fluency test; WMS, Wechsler memory scale

討した．

方法および対象

Ⅰ．事象関連電位

1．聴覚性オドボール課題

本研究では，日本脳波・筋電図学会（現日本臨床神経生理学会）誘発電位測定指針[17]に基づく聴覚性オドボール弁別課題を採用した．被験者は閉瞼座位で，ヘッドフォンから両耳同時に1000Hzと2000Hzのいずれかの純音（持続時間100ミリ秒，強度70dB）を1.25秒間隔でランダムな順序で聞かせた．1000Hzと2000Hzの音の呈示確率は，それぞれ80％と20％とした．被験者には2000Hzの目標音が聞こえた時のみに，迅速に右手第1指でボタンを押すように教示した．

2．ERPの記録と計測

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脳波（electroencephalogram，EEG）を記録した．EEGは銀-塩化銀電極を用い，両耳朶の連結を基準電極として，アース電極を右前額部におき，国際10-20電極配置法に従ってFz，CzおよびPzから単極導出した．眼球電図（elctrooculogram，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．すべての電極抵抗を5kΩ以下に設定した．EEGおよびEOGは高域遮断フィルター（high cut filter）を120Hz，時定数を1秒として増幅され，刺激同期パルスとともに，EEGファイリングシステムEF1000（日本電気三栄，東京）を用いてサンプリング周波数400HzでA／D変換し，光磁気ディスクに保存した．

ERPの加算平均波形の算出と各成分の振幅および潜時の計測には，シグナルプロセッサー7T18A（日本電気三栄，東京）を用いた．光磁気ディスクに保存されたデータをD／A変換し，2000Hzの目標音の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EEGおよびEOG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，電位が基線より±100 μVを越えたEEGおよびEOGを含むエポックは加算から除外した．

ERPの各成分の振幅と潜時は以下の基準で計測した．N100を目標音呈示後70と125ミリ秒の間に頂点を有する陰性電位，P200を170と250ミリ秒間に頂点を有する陽性電位，そしてP300を250と500ミリ秒間に頂点を有する陽性電位とした．またN200は，P300の直前に誘発される陰性電位とした．各ERP成分の振幅は，目標音呈示前200ミリ秒間の平均電位と各成分の頂点電位の差として計測した．

Ⅱ．神経心理学的検査

神経心理学的検査は，事象関連電位の測定日の前後1週間以内に施行した．前頭葉機能を反映するといわれるTrail making B test（TM-B）[18]，Wisconsin card sorting test（WCST）[19][20]およびWord fluency test（WFT）[21]，およびWechsler memory scale（WMS）[22]のうち側頭葉機能を反映するといわれる下位テストの論理的記憶，視覚再生および連合学習を用いた．

TM-Bは迅速に概念を切り替えながら呈示された標的を素早く探索し，効果的に反応する能力を要する[23]．被験者に紙面に印刷されたアラビア数字（1～13）とアルファベット（A～L）を交互に線で結ぶよう指示し（図1），課題遂行に要する時間を計測し評価を行うものである．

WCSTは，概念形成とその変換が要求される前頭葉機能検査

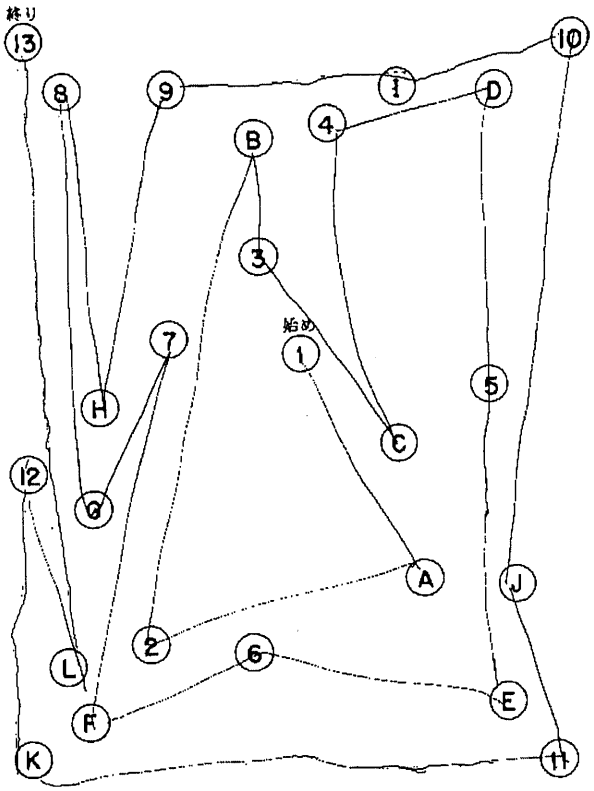

Fig. 1. This figure shows the result of the TM-B test performed by a normal control subject. The subjects are required to connect letters of alphabet and numbers alternately as soon as possible. The performance was quantitatively assessed as the time taken for subjects to complete the test.

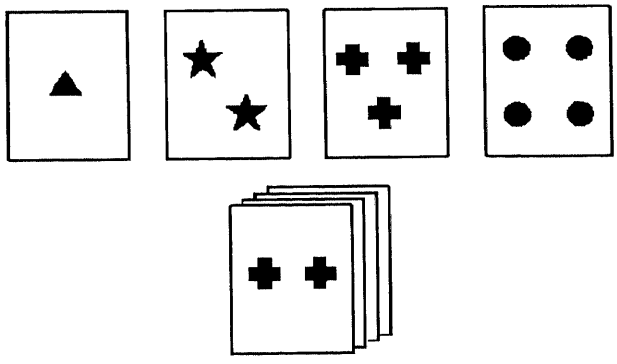

Fig. 2. The figure shows the cards for the WCST. The subject has to sort cards into four heaps which match four key words, matching them according to the number, shape or color of items printed on the card. The subject is not told which attribute should be matched, but has to deduce the correct rule for sorting on the basis of being informed after each card is placed whether or not it was correctly sorted. After ten consecutive collect placements, the rule for sorting is changed. The subject is warned when the rule is about to change. Testing is completed either when the subjects successfully complete six categories or sort 128 cards, whichever comes first.

である．WCSTの遂行のために，被験者は分類カテゴリーを探し，自己の分類カテゴリーが正しい間はその分類カテゴリーを保ち (概念の形成・維持)，分類カテゴリーの変更後，それまで準拠していた分類カテゴリーに固執せずに他のカテゴリー転換することが必要となる (概念の変換)．この概念の形成と変換が前頭葉機能に関連すると考えられている[24]．赤，緑，黄，青のいずれかの色に塗られた三角形，星形，十字形，円形のうちの一つの図形が1～4個印刷された4枚の刺激カードと128枚の反応カードを用いる (図2)．実際の施行については以下のとおりである．まず，被験者に4枚の刺激カードを提示し，いずれかの前に反応カードを一枚ずつ置くように指示する．その際，被験者はいずれの刺激カードの前に置くべきか，その分類基準 (図形の色，形，数) は知らされず反応カードを置くたびに検査者から正誤だけを教えられる．被験者はその正誤からいずれの刺激カードの前に反応カードを置くべきか，分類基準を推測しなければならない．被験者が10回連続して反応カードの分類に正解した場合，1つの分類カテゴリーが達成されたとみなされ，被験者に教えずに分類の基準が変更される．被験者は反応カードの分類の正誤より変更された基準を察知しなければならない．128枚の反応カードを分類し，成績はその達成カテゴリー数，全誤答数，カテゴリー変更後も変更前の基準で分け続けたカード数 (保続的誤り数) で評価する．

WFTは前頭葉損傷によって障害される言語的流暢性の検査である．一定の頭文字から始まる単語 (固有名詞を除く) を一定時間内にできるだけ多く列挙する課題である．本研究では斎藤ら[25]の方法に準じて，「さ」「た」「て」の頭文字で始まる単語をそれぞれ1分以内に列挙するように指示し，列挙された単語の総数を得点とした．

WMSの下位検査である論理的記憶は2つの短い物語を聞き，直後に再生する検査であり，再生された文節数を得点とする．物語の再生には単語，文節および文の有意味な配列の記憶保持が要求され左内側側頭葉機能が関与すると考えられている[16]．連合学習は，2つの単語の組み合わせを短期間保持する言語的記憶に関連した検査で左側頭葉機能を反映すると考えられている[16]．意味に関連性のある組み合わせ6対 (例；東と西) と関連

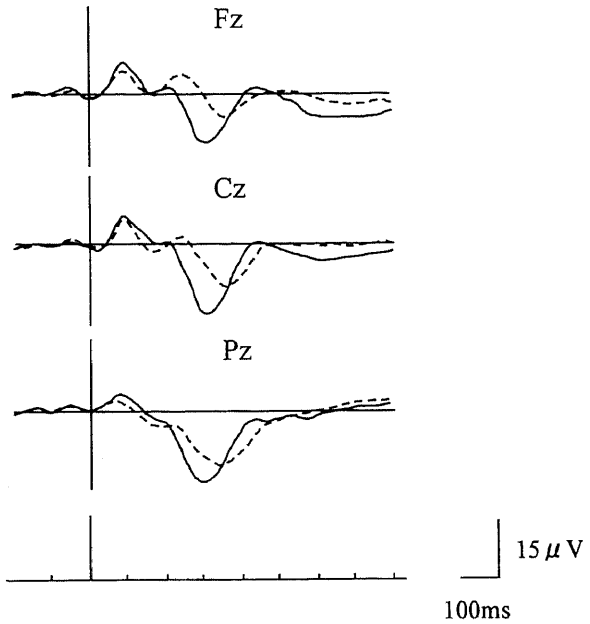

Fig. 3. The grand mean waveforms of event-related potentials (ERPs) at frontal (Fz), vertex (Cz), and parietal (Pz) are overlaid for the schizophrenics (n=24) and controls (n=39). The event-related potentials were induced by target stimuli (2000Hz). Note the smaller amplitudes of P300 in the schizophrenics compared to the controls. The control ERP is indicated by a solid line and the schizophrenic ERP by a dashed line.

Table 1. Amplitudes of the ERP components

		Amplitude (μV) Schizophrenia ($\bar{x}$ ±SD)	Amplitude (μV) Normal ($\bar{x}$ ±SD)	Control vs Schizophrenia t-test (t-value)
N100	Fz	-4.78±1.73	-6.69±2.23	3.58**
	Cz	-3.89±1.68	-6.40±2.73	4.52**
	Pz	-2.41±1.89	-4.20±2.15	3.36**
P200	Fz	2.21±3.54	1.49±3.87	0.74
	Cz	3.84±3.15	1.46±4.08	2.44*
	Pz	4.95±2.69	3.01±3.84	2.16*
N200	Fz	-5.09±4.37	-3.21±4.27	1.68
	Cz	-2.93±3.69	-2.38±4.80	0.48
	Pz	0.84±3.65	0.71±4.22	0.12
P300	Fz	5.57±6.13	11.58±8.14	3.11**
	Cz	7.80±5.69	14.11±6.16	4.06**
	Pz	10.01±5.20	15.80±5.34	4.22**

Values represent $\bar{x}$ ± standard deviations for each of the ERP amplitudes. The difference between schizophrenic and normal subjects was determined by means of unpaired two-tailed t-test. *p<0.05; **p<0.01.

Table 2. Latencies of the ERP components

		Latency (ms) Schizophrenia ($\bar{x}$ ±SD)	Latency (ms) Normal ($\bar{x}$ ±SD)	Control vs Schizophrenia t-test (t-value)
N100	Fz	93.0±19.0	95.3±19.1	0.47
	Cz	94.9±17.8	95.5±20.0	0.12
	Pz	96.2±18.3	87.9±24.3	1.44
P200	Fz	172.3±23.3	165.0±23.3	1.21
	Cz	173.0±23.6	163.9±30.1	1.26
	Pz	179.6±29.8	164.1±31.1	1.95
N200	Fz	243.9±34.0	210.2±34.1	3.81**
	Cz	239.6±31.5	209.4±27.1	4.04**
	Pz	233.5±25.7	198.4±29.8	4.78**
P300	Fz	357.2±36.4	330.3±55.4	2.11*
	Cz	348.3±34.0	329.0±55.1	1.54
	Pz	348.4±28.5	319.1±25.5	4.22**

Values represent $\bar{x}$ ± standard deviation for each of the ERP latencies. The difference between schizophrenic and normal subjects was determined by means of unpaired two-tailed t-test. *p<0.05; **p<0.01.

Table 3. Neuropsychological assessments in schizophrenia

		Schizophrenia		Normal		Control vs Schizophrenia
		$\bar{X}\pm SD$		$\bar{X}\pm SD$		t-test (t-value)
Wisconsin card sorting test	Category	3.1	2.3	5.8	0.8	5.46**
	Perservation error	24.5	22.5	9.7	7.8	3.11**
Trail making test	Part B	109.3	36.5	54.2	12.1	7.18**
Wechsler memory scale	Logical memory	5.8	4.5	11.5	3.0	5.50**
	Verbal paired association	14.2	3.2	18.0	2.3	5.07**
	Visual reproduction	10.4	2.7	12.4	1.3	3.39**
Word fluency test		9.1	3.6	10.5	3.4	1.55

Values represent $\bar{X}\pm$ standard deviations for each of the neuropsychological tests. The difference between schizophrenic and normal subjects was determined by means of unpaired two-tailed t-test. *p<0.05; **p<0.01.

Table 4. Relationship between ERP compontents and neuropsychological assessments

		Wisconsin card sorting test				Trail making testB		Wechsler memory scale						Word fluency test	
		Category		Perservation error				Logical memory		Paired association		Visual reproduction			
		Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat
N100	Fz	0.156	0.209	0.367	0.112	-0.317	-0.170	0.176	0.160	0.109	0.337	0.379	0.392	0.343	0.148
	Cz	0.337	-0.023	0.267	0.045	-0.143	-0.239	0.243	0.094	0.183	0.297	0.390	0.198	0.272	0.119
	Pz	0.422*	-0.088	0.064	0.074	-0.014	-0.249	0.265	0.135	0.270	0.345	0.241	0.198	0.147	0.146
P200	Fz	-0.058	-0.022	-0.228	-0.174	0.324	0.073	-0.119	0.036	0.147	0.245	-0.297	-0.059	-0.344	-0.173
	Cz	-0.040	-0.069	-0.180	-0.122	0.453*	0.037	-0.085	0.029	0.263	0.280	-0.258	0.037	-0.394	-0.150
	Pz	-0.095	0.050	-0.058	-0.079	0.432*	0.167	-0.071	0.057	0.385	0.282	-0.279	0.112	-0.255	-0.114
N200	Fz	0.252	0.197	0.025	-0.090	0.122	0.316	-0.026	-0.141	0.182	0.182	0.258	0.220	0.024	-0.315
	Cz	0.141	0.126	0.142	-0.092	-0.380	0.313	-0.077	-0.184	-0.215	0.112	0.035	0.220	0.180	-0.353
	Pz	0.111	0.126	0.103	-0.103	-0.158	0.343	-0.028	-0.199	-0.392	0.102	-0.038	0.332	0.193	-0.264
P300	Fz	-0.324	-0.266	-0.022	0.385	-0.306	-0.173	0.166	0.272	0.164	0.248	-0.026	0.355	0.156	0.382
	Cz	-0.195	-0.402*	-0.140	0.395	-0.074	-0.010	0.183	-0.044	0.441*	0.049	-0.034	0.305	-0.015	0.208
	Pz	-0.133	-0.285	-0.014	0.032	-0.031	-0.045	0.199	-0.105	-0.476**	0.138	-0.042	0.295	0.049	0.238

Values show Pearson correlation coefficients. *p<0.05; **p<0.01.

性のない組み合わせ4対（例；群衆と夕暮れ）の計10対の単語を聴かせ，その後，各対の一方の単語を検査者が再生し，それを手掛かりに他方の単語を答えさせる検査である．その正答数をもとに成績が数量化され，最高得点は21点となる．視覚再生は視覚情報の保持と再生の検査であり，3つの幾何学図形をそれぞれ10秒間提示し，直後に再生させ，最高点が14点となるように採点され，右内側側頭葉機能が関与すると考えられている[16]．

Ⅲ．対象

対象は金沢大学医学部附属病院神経科精神科に入院した患者で，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)[26]により統合失調症と診断された24例（男性17例，女性7例）である．病型分類では緊張型3例，妄想型12例，解体型3例，残遺型2例，分類不能型4例であった．電気けいれん療法の治療歴，薬物依存，精神発達遅滞，聴力障害，神経心理学的検査の成績に影響すると思われるパーキンソン症状等の運動障害を有する患者，てんかんおよびその他の神経疾患を合併する患者は

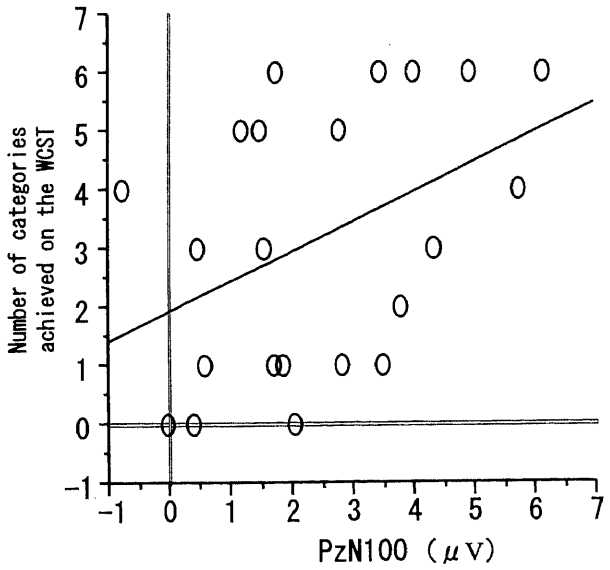

Fig. 4. Linear regression line and scatterplot of correlations between the number of categories achieved on the WCST and N1 amplitudes at Pz. The poor performance on the WCST is associated with the reduced N100 amplitude in schizophrenic patients (Pearson correlation coefficients: r=0.422, p=0.04).

除外された．年齢は25.5±5.9 (平均±標準偏差) 歳 (17-40歳)，罹病期間は56.5±63.5 (5-228) ヵ月，教育年数12.0±1.9 (9-16) 年だった．全例が抗精神病薬を服用しており，一日平均服薬量はchlorpromazine換算で653.0±551.1 (100-2500) mgであった．利き手は亀山ら[27]の利き手調査票を用いて評価した．右利きが17例，左利きが2例，両利きが5例だった．被験者にはあらかじめ研究の目的と検査の内容および方法を十分に説明し，同意能力を確認した上で同意を得た場合にのみ検査を行った．

事象関連電位についての健常対照者は精神および神経疾患の既往のない39例 (男性20例，女性19例) であった．年齢は25.9±4.8 (20-37) 歳で統合失調症患者と差はなかった (p=0.18, 対応のない t 検定) が，平均教育年数は15.9±1.8 (12-22) 年で健常対照者で有意に長かった (p<0.001，対応のない t 検定)．

患者の神経心理学的検査の結果を健常者平均と標準偏差が公表されている検査についてはこれらのデータと公表されていないTM-Bについては年齢をマッチさせたデータを収集し比較し

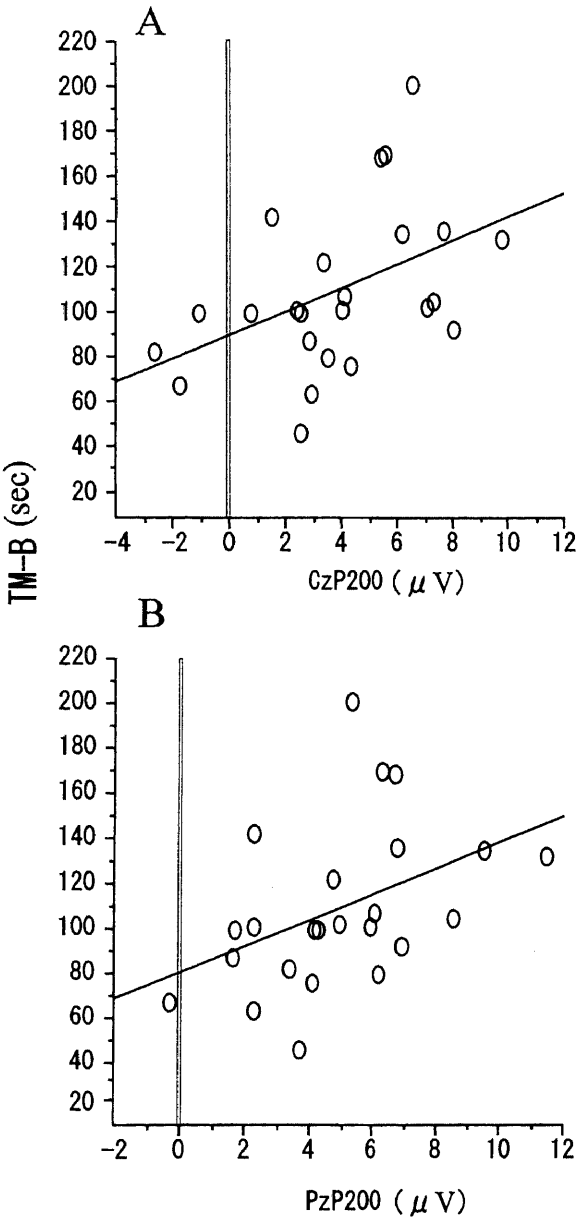

Fig. 5. (A) Linear regression line and scatterplot of correlations between the time taken to complete the TM-B and P2 amplitudes at Cz. A significant positive relationship was established between P200 amplitudes at Cz and the time taken for performance of the TM-B (Pearson correlation coefficients: r=0.453, p=0.025). (B) Linear regression line and scatterplot of correlations between the time taken to complete the TM-B and P2 amplitudes at Pz. A significant positive relationship was established between P200 amplitudes at Pz and the time taken for performance of the TM-B (Pearson correlation coefficients: r=0.432, p=0.034).

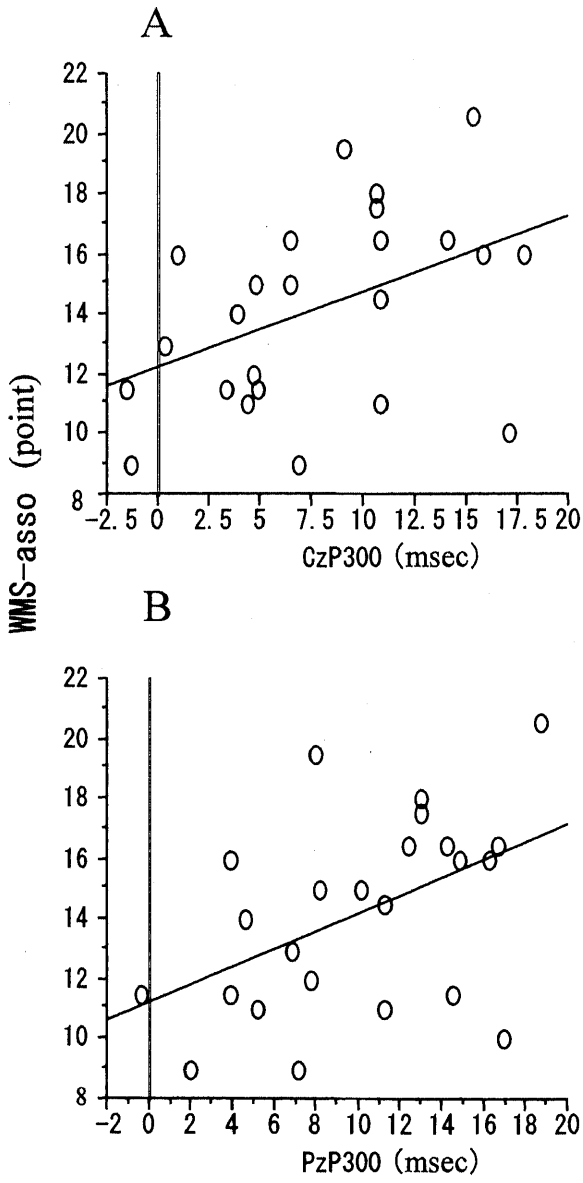

Fig. 6. A. Linear regression line and scatterplot of correlations between the score of paired association of WMS and P3 amplitudes at Cz. P300 amplitudes at Cz and Pz correlated with the score for the verbal paired-association subtest of the WMS (Pearson correlation coefficients: r=0.441, p=0.03). B. Linear regression lines and scatterplot of correlations between the score of paired association of WMS and P3 amplitudes Pz. P300 amplitudes at Pz correlated with the score for the verbal paired-association subtest of the WMS (Pearson correlation coefficients: r=0.476, p=0.01).

た．TM-Bの健常対照者は27例で平均年齢は25.4±3.9歳，平均教育年数は16.2±1.4歳であった．公表されているデータからWCSTの健常対照者は67例で平均年齢は25.4±2.4歳，平均教育年数は15.1±2.8歳[19]，WFTの健常対照者は33例で平均年齢は28.3±7.8歳，平均教育年数は14.0±2.2歳[25]，WMSの健常対照者は40例で平均年齢は27.2±4.5歳，平均教育年数は15.4±0.7歳[22]であった．いずれの健常対照者の年齢も統合失調症患者と差はなかった（TM-B；p=0.94，WCST；p=0.93，WFT；p=0.14，WMS；p=0.19）が，教育年数はすべての検査において統合失調症患者より有意に長かった（TM-B；p<0.01，WCST；p<0.01，WFT；p<0.01，WMS；p<0.01）．

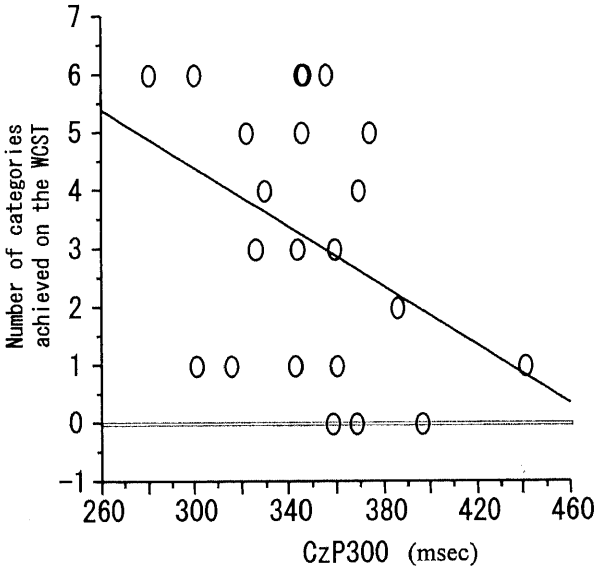

Fig. 7. Linear regression line and scatterplot of correlations between the number of categories achieved on the WCST and P3 latencies at Cz. Values show Pearson correlation coefficients. The poor performance on the WCST is associated with the prolonged N100 latency in schizophrenic patients (Pearson correlation coefficients: r=0.402, p=0.05).

成　　績

Ⅰ．ERP成分の振幅と潜時の健常対照者と統合失調症患者間の比較

図3に健常対照者群と統合失調症患者群，それぞれの目標音によって誘発されたERPの全加算平均波形を示す．視察的に健常対照者に比較して統合失調症患者群おいて，潜時約300ミリ秒に陽性頂点をもつP300成分の振幅が小さく，潜時が延長していた．

表1，表2は健常対照者群と統合失調症患者群のERP各成分の振幅と潜時の平均と標準偏差を示す．Fz，Cz，PzのN100及びP300振幅が，統合失調症患者群で健常対照者群と比較して有意に小さかった（N100；Fz，Cz，Pzいずれもp<0.01，P300；Fz，Cz，Pzいずれもp<0.01）．また逆にCz，PzのP200振幅は統合失調症患者群で大きく（Cz　p<0.02，Pz　p<0.03），従来報告されてきた結果と一致していた[8)-10)]．一方，潜時に関しては，すべての記録部位のN200とFz，PzのP300の潜時が統合失調症群において有意に長く（N200；Fz，Cz，Pzいずれもp<0.01，P300；Fz　p<0.03，Pz　p<0.01），従来の多くの報告とほぼ一致していた[13)28)29)]．

Ⅱ．神経心理学的検査の健常対照者と統合失調症患者間の比較

統合失調症患者群と健常対照者群の神経心理学的検査の結果を表3に示す．対応のないt検定の結果，統合失調症患者群は，健常対照者群と比してWCSTの達成カテゴリー数の減少（p<0.01），保続的誤り数の増加（p<0.01），TM-Bの課題遂行時間の延長（p<0.01），WMSの論理的記憶（p<0.01），連合学習（p<0.01）および視覚再生（p<0.02）の得点の低下がみられた．一方，WFTにおける単語の列挙数は，両群間に有意差はなかった．

Table 5. Partical correlation coefficients between ERP compontents and neuropsychological assessments

		Wisconsin card sorting test						Wechsler memory scale							
		Category		Perservation error		Trail making testB		Logical memory		Paired association		Visual reproduction		Word fluency test	
		Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat	Amp	Lat
N100	Fz	0.032	0.187	0.373	0.177	-0.238	-0.369	0.170	0.239	0.105	0.120	0.242	0.362	0.330	0.360
	Cz	0.237	-0.048	0.270	0.065	-0.091	-0.387	0.205	0.189	0.100	0.230	0.286	0.166	0.365	0.232
	Pz	0.392*	-0.105	0.084	0.108	-0.032	-0.338	0.239	0.263	0.165	0.299	0.279	0.204	0.257	0.282
P200	Fz	-0.034	0.019	-0.278	-0.112	0.288	-0.070	-0.200	-0.027	0.145	0.143	-0.243	-0.092	-0.367	-0.241
	Cz	-0.052	-0.067	-0.187	-0.061	0.424**	-0.001	-0.133	-0.011	0.173	0.139	0.308	-0.017	-0.360	-0.186
	Pz	-0.148	0.160	0.006	0.021	0.385	0.070	-0.133	0.076	0.196	0.133	-0.317	-0.173	-0.219	-0.141
N200	Fz	0.159	0.235	0.009	-0.054	0.120	0.382	-0.037	-0.104	-0.171	-0.034	-0.036	0.202	0.253	-0.250
	Cz	0.106	0.125	0.135	-0.070	-0.057	0.372	-0.107	-0.176	-0.325	-0.084	-0.118	0.211	0.241	-0.295
	Pz	0.137	0.095	0.061	-0.093	-0.115	0.315	-0.017	-0.197	-0.375	-0.103	-0.081	0.293	0.191	-0.209
P300	Fz	-0.260	-0.278	0.047	0.334	-0.345	-0.219	0.107	0.367	0.300	0.307	0.159	0.328	0.035	0.355
	Cz	-0.158	-0.474**	-0.076	0.337	-0.117	-0.140	0.120	0.047	0.413**	-0.059	-0.011	0.323	-0.056	0.350
	Pz	-0.163	-0.370	0.109	0.073	-0.124	-0.156	0.120	-0.143	0.350	-0.071	-0.090	0.300	0.089	0.307

Values show partical correlation coefficients. *p<0.05; **p<0.01.

Ⅲ．統合失調症患者における神経心理学的検査とERPの相関

Pearsonの積率相関係数を用いて，統合失調症患者のERPの各成分の振幅および潜時と各神経心理学的検査の成績の相関を検討した (表4)．N100振幅がWCSTの達成カテゴリー数との間に正の相関を示し (Pz，r=0.422)，N100振幅が小さいほど，WCSTの成績が不良であった (図4)．またP200振幅がTM-Bの遂行時間と正の相関を示し (Cz，r=0.453；Pz，r=0.432)，P200振幅が大きいほどTM-Bの成績が不良であった (図5)．さらに，CzとPzのP300振幅はWMSの連合学習と正の相関を認め (Cz，r=0.441；Pz，r=0.476)，P300振幅が小さいほど，連合学習の成績が低かった (図6)．一方，WCSTの保続的誤り数，WMSの論理的記憶，視覚再生およびWFTは，どのERP成分の振幅とも有意な相関を示さなかった．

潜時に関しては，全記録部位のP300潜時とWCSTの達成カテゴリー数に負の相関を認め (Cz，r=-0.402)，P300潜時が長いほど，WCSTの成績が不良であった (図7)．他のERP成分の潜時はどの神経心理検査の成績とも有意な相関を示さなかった．

以上の相関性が患者の年齢，罹病期間，教育年数および服薬量によって影響を受けた可能性がある．これら患者背景や服薬量の影響を除外するために偏相関係数を求め，ERP各成分と神経心理検査の成績の相関を再検討した．N100振幅とWCSTの達成カテゴリー数の正の相関 (Pz，r=0.392) はやや乏しくなったが，Pearsonの積率相関係数を用いた結果と同様に，P200振幅とTM-B遂行時間の正の相関 (Cz，r=0.424；Pz，r=0.385)，P300振幅とWMSの連合学習と正の相関 (Cz，r=0.413；Pz，r=0.35)，およびP300潜時とWCST達成カテゴリー数の負の相関 (Cz，r=-0.474) を認めた (表5)．

考　　察

健常対照者と比較して統合失調症患者のERPの各成分は，本研究でも従来の多くの報告に一致してN100とP300の低振幅[8)~10)]とP200の高振幅[7)8)]がみられ，潜時についてはN200とP300の延長がみられた[13)28)29)]．また，WFTを除くすべての前頭葉および側頭葉機能検査において統合失調症患者の成績は健常対照者に比較して劣り，以前より提唱されている統合失調症の前頭葉および側頭葉機能障害仮説を支持する結果が得られた．WFTに関してGruzelierら[15)]は，本研究に一致して，幻覚・妄想の強い陽性症状主体で感情鈍麻等の陰性症状が軽度の患者ではWFTの成績が健常対照者と差がないことを報告している．本研究の患者群も陽性症状主体の患者が多かったために，WFTの成績が健常対照者と差を認めなかったと考えられる．

前頭葉機能障害が存在する可能性を示したが，前頭葉機能検査のうちWFTを除いて，WCSTの達成カテゴリー数の減少とTM-Bの遂行時間の延長はそれぞれN100の低振幅とP200の振幅増大に相関を示した．このことは統合失調症のERPの2つの早期成分の異常が，それぞれ異なる前頭葉機能障害と関連する可能性があり，これらについて神経心理学的観点から考察する．Mirskyら[30)]とKremenら[31)]は，統合失調症を含む精神疾患患者を対象として神経心理学的検査の成績を因子分析した結果，WCSTとTM-Bが別の因子に属することを報告している．いずれのグループの研究もWCSTの帰属する因子は概念変換の柔軟性を，TM-Bの帰属する因子は知覚運動速度の特徴を有すると述べている．以上より，N100振幅の減少は統合失調症における概念変換の柔軟性低下が，P200振幅の増大は知覚運動速度の遅延を反映している可能性が示唆される．また物理的特性の異なる刺激を検出し，自動的情報処理過程を反映するミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity，MMN) や，音刺激への選択的注意に関連する処理陰性電位 (negative difference wave，Nd) と呼ばれる陰性の緩徐な成分がP200成分に時間的に重畳して誘発される[32)]．このため低頻度目標音によって誘発されたP200振幅は，これらの陰性電位の変化により見かけ上影響を受けた可能性がある．統合失調症患者のMMNやNdが注意障害と関連して減少すると報告[7)33)]されている．P200振幅の増大は，これらの陰性成分が減少した結果，その頂点が陽性方向に移動し生じた可能性がある．この可能性が正しければ，みかけ上のP200振幅増大が注意障害を反映するかもしれない．以上より，統合失調症におけるP200振幅増大とTM-Bの成績不良の相関は統合失調症の注意障害，その結果生じた知覚運動速度の遅延を反映した結果であるかもしれない．さらに，前頭葉損傷患者においてNdの減少が報告[34)]されており，統合失調症のP200の振幅増大と前頭葉機能検査の不良の関連を支持する所見と考えられる．

しかしながら，磁気脳波[35)]および双極子追跡法による脳波解析[36)]から，N100，P200，NdおよびMMN等の早期成分の発生源は上側頭回にあることが明らかにされている．本研究の結果では，これら早期成分が側頭葉機能検査と相関を示さず，前頭葉機能検査と相関を示したが，この結果は側頭葉起源のERP成分の発生が前頭葉機能によって修飾されている可能性を示唆している．その根拠として，近年，統合失調症患者において前頭葉と側頭葉間の機能的結合不全の存在が注目されている．Frithら[37)]は陽電子放射断層撮影法 (positron emission tomography，PET) 研究から，前頭葉機能検査であるWFT施行時に健常対照者では前頭葉の賦活と側頭葉の活性低下を認めるが，統合失調症患者において，前頭葉の賦活に伴う側頭葉活性の低下を認めないことを報告している．さらにWeinbergerら[38)]もMRI所見とWCST施行中の単一光子放射コンピューター断層撮影法 (single photon emission computed tomography，SPECT) の結果から，統合失調症において背外側前頭前部と海馬前方との神経回路の機能不全を報告している．本研究の側頭葉起源のERP早期成分と前頭葉機能の相関は，上述の研究と同様に前頭葉―側頭葉機能結合不全を支持する所見と考えられる．

つぎに側頭葉機能障害仮説の観点から統合失調症患者のERP成分の異常について考察する．側頭葉機能検査であるWMSの連合学習はP300振幅減少と相関した．Heidrichら[39)]も連合学習の成績不良と左側のP300振幅減少との相関を認め，左側頭葉機能障害の関与を推測している．また統合失調症患者において，MRIの左上側頭回の体積減少と連合学習の成績不良[40)]，P300振幅減少と左上側頭回の体積減少[41)]，思考障害の症状と左上側頭回の体積減少[42)]および左半球P300振幅減少との相関[43)]も報告されている．これらの結果は，統合失調症におけるP300振幅減少が，連合学習のような言語的記憶機能の障害や思考障害と関連し，その関連が左側頭葉機能異常を背景としている可能性が示唆される．上側頭回にくわえ，海馬を含む内側側頭葉の異常も統合失調症で提唱されており，P300振幅減少と左内側側頭葉の体積減少との関連も報告[44)]されている．海馬はP300の発生源の一つであり[45)]，また記憶学習の主座として重要な役割を果たしており，P300振幅減少と連合学習の成績

不良の関連は，海馬を含めた内側側頭葉機能不全を反映している可能性がある．

一方でP300の潜時に関しては，その延長が前頭葉機能障害をあらわすWCSTの成績不良と相関を認めた．岩波ら[46]も同様の結果を報告しており，これらの所見はP300潜時が前頭葉機能低下を反映する電気生理学的指標となる可能性を示唆する．P300は上述の側頭葉起源以外に前頭葉にも発生源が存在することが報告されている[47]．前頭葉起源のP300は側頭葉起源に比べ潜時が短いため，前頭葉機能障害に関連した前頭葉起源のP300の減衰がピーク潜時の延長の原因となった可能性がある．また前頭葉機能の低下が，刺激弁別過程の遅延を惹起したためにP300潜時が延長した可能性，もしくは前述した前頭葉-側頭葉機能結合不全を反映する所見とも考えられる．

心理学的にはP300振幅は，一連の記憶の保持と強化のために配分される脳の処理容量を反映し[48]，潜時は識別や分類を行うための刺激評価時間の指標[49]といわれている．このような理由からもP300振幅が連合学習のような記憶検査と，P300潜時が概念変換の柔軟性を推し量るWCSTと相関を示したと考えられる．

また，WCSTは分類カテゴリーを保持しカテゴリー変更後，速やかにそのカテゴリーを消去し，概念を転換し再び保持する処理を必要とすることから作業記憶を必要とする課題といわれ，統合失調症での障害が報告されている[24]．一方，P300出現の心理過程についても認知文脈更新仮説[50]という概念で作業記憶の必要性が唱えられている．これは，被験者が生成した認知的予期（オドボール課題中の高頻度刺激．すなわち状況・環境に対して短期間保持される概念）に一致しない刺激ほど（低頻度刺激），P300を引き出し認知的予期の更新を促すという仮説である．この認知的予期（概念）を保持・更新するために必要なのが作業記憶といわれている．これらのことから，作業記憶の減弱がP300潜時延長とWCSTの成績不良に関連を示したと考えられる．

本研究により，統合失調症のERPの早期成分N100およびP200の異常が前頭葉機能障害と，後期成分P300の異常が側頭葉機能障害と関係し，その背後に前頭葉-側頭葉機能結合不全が存在する可能性が示された．前頭葉・側頭葉の障害を統合失調症の主要な病態とする仮説は多くの研究により支持されている．本研究は，臨床現場で容易に利用できるオドボール聴覚性弁別課題によるERPが統合失調症の前頭葉および側頭葉機能障害の生物学的指標として有用である可能性を示唆した．近年，PET，SPECTあるいは機能的核磁気共鳴画像法などの空間分解能の優れた脳活動イメージングが急速に進歩しており，時間分解能の優れたERPとの同時計測を含めた総括的研究により，統合失調症の原因となる認知機能の特定と，その機能の局在部位が明らかにされる可能性が考えられる．

結　論

統合失調症患者に対し，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成分と神経心理学的検査との関連を検討し，以下の知見を得た．

1．健常対照者と比較して，N100およびP300の振幅低下とP200振幅の増大を認め，N200とP300の潜時の延長を認めた．

2．WFTをのぞく，すべての前・側頭葉機能検査の成績が統合失調症患者で劣っていた．

3．前頭葉機能検査であるWCSTの達成カテゴリー数とN100振幅との間に有意な負の相関を，P300潜時と正の相関を認めた．

4．前頭葉機能検査のTM-Bの遂行時間とP200振幅に有意な正の相関を認め，TM-Bの遂行不良がP200振幅増大と関連する結果が得られた．

5．側頭葉機能検査のWMSの連合学習の成績と，P300振幅との間に有意な正の相関を示した．

以上の結果より，統合失調症患者で観察された事象関連電位の早期成分N100とP200振幅の異常が前頭葉機能の低下と，晩期成分P300振幅の異常が側頭葉機能の低下と関係し，その背後に前頭葉－側頭葉機能結合不全が存在する可能性が示唆された．

謝　辞

稿を終えるに臨み，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．また終始御指導を戴きました金沢大学医学部附属病院神経精神医学教室東間正人講師および富山医科薬科大学神経精神医学教室川崎康弘講師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，金沢大学医学部附属病院臨床検査部脳波室各位に深甚なる謝意を表します．

なお，本論文の要旨の一部はthe 4th Laterality and Psychopathology Conference (London, U.K., June 19-21, 1997)，第27回日本脳波筋電図学会(1998，福岡)において発表した．

文　献

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

2) Pritchard WS. Psychophysiology of P300. Psychol Bull 89: 506-540, 1981

3) Levit RA, Sutton S, Zubin J. Evoked potential correlates of information processing in psychiatric patients. Psychol Med 3: 487-494, 1973

4) Goodin DS, Squires KC, Starr A. Long latency event-related components of the auditory evoked potential in dementia. Brain 101: 635-648, 1978

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

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

7) Ogura C, Nageishi Y, Matsubayashi M, Omura F, Kishimoto A, Schimokochi M. Abnormalities in event-related potentials, N100, P200, P300 and slow wave in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 45: 57-65, 1991

8) Williams LM, Gordon E, Wright J, Bahramali H. Late component ERPs are associated with three syndromes in schizophrenia. Int J Neurosci 105: 37-52, 2000

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

10) Ford JM, Mathalon DH, Kalba S, Marsha L, Pfefferbaum A. N1 and P300 abnormalities in patients with schizophrenia, epilepsy, and epilepsy with schizophrenialike features. Biol Psychiatry 49: 848-860, 2001

11) Blackwood D. P300, a state and a trait marker in schizophrenia. Lancet 355: 771-772, 2000

12) Turetsky B, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: 2. Longitudinal stability and relationship to symptom change. Biol Psychiatry 43: 31-39, 1998
13) O'Donnell BF, Shenton ME, McCarley RW, Faux SF, Smith RS, Salisbury DF, Nestor PG, Pollak SD, Kikinis R, Jolesz FA. The auditory N2 component in schizophrenia: Relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. Biol Psychiatry 34: 26-40, 1993
14) Kolb B, Whishaw IQ. Performance of schizophrenic patients on tests sensitive to left or right frontal, temporal, or parietal function in neurological patients. J Nerv Ment Dis171: 435-443, 1983
15) Gruzelier J, Seymour K, Wilson L, Jolley A, Hirsch S. Impairments on neuropsychologic tests of temporohippocampal and frontohippocampal functions and word fluency in remitting schizophrenia and affective disorders. Arch Gen Psychiatry 45: 623-629, 1988
16) Saykin A, Gur RC, Gur RE, Mozley DLH, Resnick SM, Kester DB, Stafiniak P. Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. Arch Gen Psychiatry 48: 618-624, 1991
17) 日本脳波・筋電図学会誘発電位測定指針. 脳波と筋電図 13: 97-104, 1985
18) Reitan RM. Validity of the trail making tests as an indication of organic brain damage. Percept Mot Skills 8: 271-276, 1958
19) Heaton RK, Chelune GJ, Tally JL. Wisconsin Card Sorting Test Manual; Revised and expanded. Psychological Assessment Resources, 1st ed, p5-57, Odessa, Florida, 1981
20) Anderson SW, Damasio H, Jones RD, Tranel D. Wisconsin Card Sorting Test performance as a measure of frontal lobe damage. J Clin Exp Neuropsychol 13: 909-922, 1991
21) Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. Neuropsychologia 6: 53, 1968
22) 木場清子, 中村美智子, 平松博, 山口成良, 倉知正佳. ウェクスラー記憶尺度の日本語版研究－分裂病患者と正常者との比較－精神医学 30: 635-642, 1988
23) Walsh KW. Understanding Brain Damage: A Primer of Neuropsychological Evaluation, 1st ed, p84-91, Churchill Livingstone, New York, 1985
24) Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6: 348-357, 1994
25) 斎藤治, 丹羽真一, 平松謙一, 亀山知道. 分裂病の前頭葉機能障害の神経心理学的研究. 精神医学 25: 1149-1161, 1983
26) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Mannual of Mental disorders, Third Edition Revised 1st ed, p187-198, American Psychiatric Assocation, Washington, DC, 1987
27) 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
28) 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
29) Blackwood DHR, Whalley LJ, Christie JE, Blackburn IM, St Clair DM, McInnes A. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. Br J Psychiatry 150: 154-160, 1987
30) Mirsky AF, Anthony BJ, Duncan CC, Ahearn MB, Kellam SG. Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach. Neuropsychol Rev 2: 109-145, 1991
31) Kremen W, Seidman L, Faraone S, Pepple J, Tsuang MT. Attention/information-processing factors in psychotic disorders: replication and extension of recent neuropsychological findings. J Nerv Ment Dis180: 89-93, 1992
32) Näätänen R. Processing negativity: Evoked-potential reflection of selective attention. Psychol Bull 92: 605-640, 1982
33) Javitt, DC, Doneshka P, Grochowski S, Ritter W. Impaired mismatch negativity generation reflects widespread dysfunction of working memory in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 52: 550-558, 1995
34) Knight RT, Hillyard SA, Woods DL, Nevile H. The effects of frontal cortex lesions on event-related potentials during auditory selective attention. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 52: 571-582, 1981
35) Sams M, Kaukoranta E, Hamalainen M, Näätänen R. Cortical activity elicited by changes in auditory stimuli: different sources for the magnetic N100m and mismatch responses. Psychophysiology 28: 21-29, 1991
36) 古賀良彦, 藤田憲一, 修多羅巧和. 精神分裂病のMMN電流双極子源. 臨床脳波 37: 656-659, 1995
37) Frith CD, Friston KJ, Herold S, Silbersweig D, Fletcher P, Cahill C, Doran RJ, Frackowiak RSJ, Liddle PF. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task. Br J Psychiatry167: 343-349, 1995
38) Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am J Psychiatry149: 890-897, 1992
39) Heidrich A, Strik WK. Auditory P300 topography and neuropsychological test performance: Evidence for left hemispheric dysfunction in schizophrenia. Biol Psychiatry 41:327-335, 1997
40) Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW, Haimson J, Smith S, O'Donnell B, Kimble M, Kikinis R, Jolesz FA. Neuropsychological correlates of MRI temporal lobe abnormalities in schizophrenia. Am J Psychiatry 150: 1849-1855, 1993
41) McCarley RW, Shenton ME, O'Donnel BF, Faux SF, Kikinis R, Nestor PG, Jolesz FA. Auditory P300 abnormalities and left posterior superior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 50: 190-197, 1993
42) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging

study. N Engl J Med 327: 604-612, 1992
43) Higashima M, Kawasaki Y, Urata K, Sakai N, Nagasawa T, Koshino Y, Sumiya H, Tonami N, Tsuji S, Matsuda H. Regional cerebral blood flow in male schizophrenic patients performing an auditory discrimination task. Schizophr Res 42: 29-39, 2000
44) Kawasaki Y, Maeda Y, Higashima M, Nagasawa T, Koshino Y, Suzuki M, Ide Y. Reduced auditory P300 amplitude, medial temporal volume reduction and psychopathology in schizophrenia. Schizophr Res 26: 107-115, 1997
45) Molnar M. On the origin of the P3 event-related potential component. Int J Psychophysiol 17: 129-144, 1994
46) 岩波明，岡島由佳，磯野浩，篠田淳子，中込和幸，上島国利．精神分裂病の事象関連電位とWisconsin card sorting testの課題成績．臨床脳波 42: 428-433, 2000
47) Tarkka IM, Stokic DS. Source of localization of P300 from oddball, single stimulus, and omitted-stimulus paradigms. Brain Topogr 11: 141-151, 1998
48) Nageishi N, Miura F, Schimokochi M. Distraction effect on ERP (p300 and CNV) under a dual-task paradigm. Neuroscience 16: 436-468, 1990
49) Lewine JD. The temporal dynamics of event memory: A stage analysis of mnemonic processing by man and macaque. J Cogn Neurosci 1: 356-371, 1989
50) Donchin E, Cole MGH. Is the P300 component a manifestation of context updating? Bahav Sci 11: 357-374, 1988

Auditory ERP components abnormalities correlates of frontal and temporal neuropsychological test in schizophrenia Tatsuya Nagasawa, Department of Psychiatry and Neurobiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — J. Juzen Med Soc., **112,** 84 — 93 (2003)

Keywords Schizophrenia, Event-related potential, neuropsychological test, fronto-temporal disconnection

Abstract

Numerous studies have reported that patients with schizophrenia appear to have information processing abnormalities in brain. In particular, there is general agreement among neurophysiologists that schizophrenic patients have deviant event-related potentials evoked by performing cognitive tasks. While many neuropsychological tasks have been developed to measure high-level brain functions, schizophrenic patients have been reported to perform these tasks poorly. To determine what kinds of brain dysfunction reflect deviant event-related potentials, therefore we investigated the relationships between abnormalities of event-related potentials evoked by the auditory oddball paradigm and various kinds of neuropsychological tests. The amplitudes of N100 and P300 were smaller and that of P200 was bigger in the 24 schizophrenic patients than in the 39 control subjects, and the latencies of N200 and P300 were prolonged for the patients than those for control subjects. In neuropsychological tests, the schizophrenic patients were significantly impaired compared to normal controls, when performing the Trail Making B Test (TM-B) and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) as the frontal lobe function tests, and the logical memory, verbal paired association and visual reproduction of Wechsler Memory Scale (WMS) as the temporal lobe function tests. However, they performed within normal limits on the Word Fluency Test (WFT) which is sensitive to dysfunction of the frontal lobe. Pearson product-moment correlation indicated that a reduced N100 amplitude and a prolonged P300 latency negatively correlated with the number of categories achieved on the WCST, and an increased P200 amplitude correlated with poor performance on the TM-B, and a reduced P300 amplitude correlated with poor performance on the verbal paired-association subtest of the WMS. These findings suggest that abnormalities of N100 and P200 may represent the frontal lobe dysfunction. Furthermore, a reduced P300 amplitude represents temporal lobe dysfunction and a prolonged P300 latency represents frontal lobe dysfunction, respectively. These results may indicate the fronto-temporal disconnection in schizophrenic brain.