

論文の内容の要旨

論文題目 精神病発症ハイリスク者におけるミスマッチ陰性電位を用いた寛解と神経認知機能の予測に関する検討

氏名 藤岡 真生

【背景】

統合失調症は思春期後期から青年期にかけて、幻覚・妄想・解体などの精神病症状が一定期間続く精神病状態の初回発現で発症する。統合失調症ではこの初回エピソード精神病以前にも、不安、抑うつなどの症状や、休学や休職といった機能レベルの低下を示す、前駆期という病期がしばしば先行する。統合失調症では初回治療までの期間が短いほど予後がよいため早期発見や早期介入が重要となるが、疾患非特異的な症状を呈する前駆期を発症前に同定することは難しい。そこで1990年代後半から2000年代前半にかけて、前方視的に近い将来の精神病発症を予測する、精神病発症ハイリスク (ultra-high risk for psychosis) という基準が提唱された。前駆症状に対する構造化面接 (the Structured Interview for Prodromal Syndrome, SIPS) などの操作的診断基準によって過去と現在の精神病状態を除外したうえで、①短期間の間歇的な精神病症状、②微弱な陽性症状、③遺伝的なリスクと機能低下、のいずれかを満たせば精神病発症ハイリスクであるとみなされる。

精神病発症ハイリスク基準が提唱された頃、精神病の発症率は1年間で40-50%と報告されたが、ハイリスク者の早期発見や治療、早期発見サービスが広く知られた結果、近年発症率は1-3年で20-30%と低下している。にもかかわらず多くの非発症者の予後が、症状的にも機能的にも良好とはいえないことが明らかになっている。たとえば10年以上経っても約半数が精神病発症ハイリスクの基準を満たし続ける。機能レベルは経時的に回復するものの、それでも健常者よりも水準は低い。つまり精神病発症ハイリスクへの支援は、精神病や統合失調症を発症する可能性が高い個人だけでなく、将来の予後不良が予測される者に対しても重点的に行われる必要がある。そのためには精神病発症ハイリスク者の予後を、精神病発症の有無にかかわらず予測する指標の開発が求められる。その有望な候補に、事象関連電位の一成分であるミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN) が挙げられる。

MMNの測定は聴覚オドボール・パラダイムがよく用いられる。繰り返される標準聴覚刺激のなかに、音の持続時間や周波数といった刺激条件を変えた逸脱刺激を低頻度に混入させると、逸脱刺激を提示した際に波形が異なる。これがMMNである。MMNの主な発生源は側頭葉の聴覚皮質といわれているが、前頭葉を含む神経回路が基盤であると示されている。

統合失調症でのMMN振幅減衰は繰り返し報告されている。統合失調症のMMN研究で

は、音の持続時間を変化させた duration MMN と音の周波数を変化させた frequency MMN がよく用いられるが、両者は統合失調症の早期段階で特性が異なる。初回エピソード統合失調症や精神病発症ハイリスクでは duration MMN の振幅は減衰するが frequency MMN はしないという報告が多く、メタ解析によれば精神病発症ハイリスクにおける精神病的発症を duration MMN は予測するが frequency MMN は予測しない。

Duration MMN が精神病発症ハイリスクの症状的・機能的な予後を予測したという先行研究はあるが、別の種類の逸脱刺激を用いて縦断的に調べた報告はない。本研究では duration MMN と frequency MMN が将来の症状的・機能的な予後を予測するか、そして統合失調症では機能的転帰に強く影響する神経認知機能を予測するかにつき調べることを目的とした。

【方法】

精神病発症ハイリスク者 24 人と健常対照 18 人が本研究に参加した。すべての実験参加者から書面による同意を研究登録前に取得した。本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会により承認を受け実施された。

すべての参加者に対し、音の持続時間を逸脱させた刺激と音の周波数を逸脱させた刺激を用いた 2 種類の聴覚オドボール・パラダイムを用いて duration MMN と frequency MMN をそれぞれ測定した。同時期に機能レベルと神経認知機能を評価し、精神病発症ハイリスク者は陽性症状も評価した。この時期を Time 1（ベースライン）とした。

機能レベルの評価には、機能の全体的評定（the Global Assessment of Functioning, GAF）尺度を用いた。陽性症状は SIPS に含まれる前駆症状評価スケール（the Scale of Prodromal Symptoms, SOPS）の陽性症状評価項目で、神経認知機能は統合失調症の認知機能評価尺度である統合失調症認知機能簡易評価尺度（the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS）日本語版でそれぞれ評価した。精神病発症ハイリスク者は、ベースラインから 180 日以上経過した後、機能レベル、陽性症状、神経認知機能のすべてと精神病的発症を同時期に評価した（Time 2）。この Time 2 において①精神病を発症しなかった精神病発症ハイリスク者のうち、②GAF スコアで測定した機能レベルの障害が軽度以下であり、③SOPS 陽性症状がすべて軽度以下の者を「寛解」と定義した。

脳波は 64-channel Geodesic EEG System を用いて測定し、脳波解析用ツールボックスの EEGLAB で解析した。MMN 振幅の解析には、MMN 振幅が最大である前頭中心部正中の FCz 電極を中心とした 7 電極を用いた。

Time 1 の精神病発症ハイリスクと健常対照の人口統計学的データと臨床指標、MMN 振幅を Student の t 検定や Welch の t 検定などで比較した。精神病発症ハイリスクは、対応のある t 検定で Time 1 と Time 2 の臨床指標を縦断的に比較した。精神病発症ハイリスクからの寛解群（以下、寛解群）と精神病発症ハイリスクからの非寛解群（以下、非寛解群）とで、Time 1 の MMN 振幅を Mann-Whitney の U 検定で比較した。振幅差があった

場合、MMN 振幅の寛解の予測性を調べるために ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を行った。MMN による神経認知機能の予測は、Time 2 の BACS 各項目を従属変数とする重回帰分析で調べた。P < 0.05 を統計学的有意と判断した。

【結果】

健常対照と比べて精神病発症ハイリスクでは GAF スコアが低く ($p < 0.001$)、duration MMN 振幅が減衰していた ($p = 0.003$)。精神病発症ハイリスクでは、フォローアップ期間 (平均 604 ± 297 日、範囲 185-1,133 日) に GAF スコアが改善し (平均値: 47.1 から 55.5, $p = 0.004$)、精神病非発症者の SOPS 陽性症状も改善した (平均値: 9.4 から 5.2, $p < 0.001$)。Time 2 時点で、3 人が精神病 (診断はいずれも統合失調症) を発症し、6 人が寛解基準を満たした。Time 1 の duration MMN 振幅は、寛解群 (6 人) が非寛解群 (18 人) よりも有意に高かったが ($p = 0.039$)、frequency MMN 振幅に差はなかった。Duration MMN の ROC 曲線の曲線下面積は 0.787 だった。重回帰分析では、Time 1 の SOPS 陽性症状と frequency MMN 振幅が Time 2 の BACS 「注意と情報処理速度」の得点を予測し (SOPS 陽性症状, $p = 0.030$; frequency MMN 振幅, $p = 0.041$)、他の項目を MMN 振幅は予測しなかった。

【考察】

本研究は duration MMN 振幅と frequency MMN 振幅が精神病発症ハイリスク者の予後を精神病発症の有無にかかわらず予測するかを評価した。

精神病発症ハイリスクでは健常対照と比べて duration MMN 振幅が減衰していた。また非寛解群と比べて寛解群では、ベースラインの duration MMN 振幅は大きく、ROC 解析の結果、寛解の予測性の正確度は中等度だった。この結果は、duration MMN が精神病発症ハイリスクの寛解を予測することを示しており、先行研究の結果とも一致する。Frequency MMN 振幅に寛解群と非寛解群の群間差がないことから、MMN による寛解の予測が逸脱刺激の種類に依存することも示された。Duration MMN の基盤となる神経回路は精神病発症ハイリスクで障害されている可能性があり、この障害が将来の寛解に影響を及ぼすのかもしれない。

Frequency MMN 振幅は精神病発症ハイリスクで減衰していなかったが、神経認知機能のなかの注意と情報処理速度のドメインを予測した。MMN と神経認知機能の関係は過去の横断研究では一致せず、本研究でもベースラインでの BACS 各項目と MMN 振幅は関連しなかった。Frequency MMN は将来の神経認知機能と関連するが、現在の神経認知機能とは関連していない可能性がある。一方、注意と情報処理速度のドメインが精神病発症ハイリスクの機能レベルを予測したという複数の先行研究があり、frequency MMN が神経認知機能を介して機能レベルに影響を与える可能性が示唆された。

本研究の結果から duration MMN と frequency MMN の双方とも精神病発症ハイリスク

者の予後を予測する有望な指標であると示唆された。MMN による予後予測は精神病発症ハイリスク者への適切な早期支援へつながる可能性がある。