

博士論文

論文題目 初発統合失調症および精神病ハイリスク者の
ガンマ帯域聴性定常反応の検討

氏名 多田 真理子

目次

0. 要旨	5
1. 序文	6
1.1. 統合失調症	6
1.2. 統合失調症の臨床病期	7
1.3. 統合失調症の早期段階	9
1.4. 統合失調症の臨床病期に関連したバイオマーカーの重要性	11
1.5. ガンマオシレーション	13
1.5.1. ガンマオシレーション	13
1.5.2. バイオマーカーとしての脳波の有用性	14
1.5.3. 聴性定常反応 (Auditory steady state response; ASSR)	16
1.5.4. 統合失調症における 40Hz-ASSR の異常	18
1.6. 本研究の目的	20
1.5.1. 統合失調症の早期段階に有用なバイオマーカーの検証	20
1.5.2. 統合失調症の早期段階での 40Hz-ASSR の特徴	21
2. 方法	23
2.1. 対象	23

2.2. 精神病ハイリスクの診断基準	27
2.3. 臨床指標	28
2.4. 認知機能評価	29
2.5. 課題	29
2.6. 脳波測定と解析	31
2.7. 統計解析	35
3. 結果	37
3.1. 参加者の特徴	37
3.2. ITC	37
3.3. ERSP	40
3.4. 認知機能評価	42
3.5. 認知機能評価と ASSR の相関	43
3.6. 臨床指標と ASSR の相関	45
3.7. 内服薬の影響について	45
4. 考察	49
4.1. 今回の結果と先行研究との比較	49
4.2. 統合失調症の早期段階における ASSR 低下の意義と解釈	51
4.3. 統合失調症の臨床病期による ASSR 潜時成分の違いの解釈	52

4.4. 臨床症状・認知機能との関連	54
4.5. 本研究の限界	56
5. 結論	58
6. 謝辞	59
7. 文献	60

0. 要旨

統合失調症の病態は進行性に経過するため、予後改善には発症前の精神病ハイリスク者への早期支援が重要であり、診断の精度向上にはバイオマーカーが有用である。ガンマ帯域聴性定常反応（Auditory steady-state response: ASSR）は、慢性期統合失調症のガンマオシレーションの異常として最も頑健であるが、精神病ハイリスク者での検討はない。本研究では、頭皮上脳波測定により初発統合失調症患者と精神病ハイリスク者の ASSR を調べた。初発統合失調症と精神病ハイリスク者の両群で 40Hz-ASSR の低下を認めた。さらに ASSR の早期潜時成分は精神病ハイリスク者では保たれており、両群間での違いを見出した。40Hz-ASSR の低下は発病前の早期段階ですでにみられるバイオマーカーとなりうることを示した。

1. 序文

1.1. 統合失調症

統合失調症は、人口の約 1%に見られる代表的な精神疾患であり、思春期に発症し、慢性進行性に経過することが多いため、障害による健康生活の損失が大きい。特に、統合失調症の急性期の障害共存年数 (years lived with disability: YLD) は、全疾患中で最大であることが報告されている (Salomon et al., 2012)。経済的な損失についても各国で高く計上されており (Fray et al., 2014; Sado et al., 2013; Woo et al., 2005)、社会医学的にも重要な疾患である。一方で、その病態生理はいまだ明らかでないため、生物学的な診断基準の確立が困難であり、スティグマ stigma の大きい疾患でもある。

統合失調症の症状としては、特有の幻覚や妄想などの陽性症状が代表的であるが、これらは薬物療法により改善する場合が多い。一方、情動の平板化、意欲低下などの陰性症状や認知機能障害は難治で遷延しやすく患者の社会機能の低下とも関連している (Green et al., 2000; Milev et al., 2005; Green and Harvey., 2014)。すなわち、たとえ抗精神病薬が奏功し、幻覚や妄想が軽減あるいは消失したとしても、統合失調症の患者が病前の社会生活に復帰できるとは限らず、持続する陰性症状や認知機能障害のために、学業、職業あるいは家庭で機能することに困難を抱える現状がある。

特に、認知機能障害は、統合失調症の中核的な症状であると考えられており、病態解明の鍵であるのみならず、社会的な予後との関連が強いため、治療戦略の観点からも重視されている。認知機能障害として知られるものには、注意機能の障害、ワーキングメモリの障害、処理速度の障害、遂行機能障害などがある (Palmer et al., 2009)。認知機能障害は、陰性症状とともに、対人関係、余暇活動、仕事や学業といった全般的な社会機能の予後と関連する (Milev et al., 2005)。従って、統合失調症の治療は幻覚や妄想などの陽性症状の改善が主眼となる急性期治療のみでは完結しない。社会的予後と強く関連する陰性症状や認知機能障害を含めた慢性進行性の経過を捉えることが、疾患による障害の程度を軽減するために重要である。

1.2. 統合失調症の臨床病期

臨床病期 **clinical staging** は、すでに臨床医学に幅広く取り入れられている考え方であり、病状のある一点の評価のみではなく、その前後の時間軸を想定し、現在の病状が経過のどの段階に該当するかを評価する。臨床病期診断によって、予後予測や病状の進行を予防する治療選択が可能となるため、進行性の疾患では特に臨床的有用性が高い。従って、統合失調症の経過においても臨床病期を適用することが有意義であると考えられている。

統合失調症の臨床的な発症は、幻覚や妄想が顕在化し、行動に影響を及ぼす精神病状態と呼ばれる臨床像により定義される。この時点で急性期治療が開始されることが一般的である。精神病状態が改善した後、抗精神病薬での改善は困難である陰性症状や認知機能障害が残存し、生活機能障害が主訴となる慢性期に至ると捉えられている。従って、統合失調症の臨床病期としては、すでに初発期、慢性期といった各病期が想定され、治療の工夫が検討されている。

しかし、実際は精神病状態が顕在化する発症の前段階が存在することが様々な立場から指摘されている (McGlashan and Johannessen., 1996; Tandon et al., 2009; Insel. 2010.)。発症の前段階と考えられる前駆期では、不安、落ち込み、緊張感といった非特異的な精神症状がみられ、これらが改善せずに、次第に社会適応の問題が明らかとなってくる。また、この時点から微弱な陽性症状やごく短期間の精神病状態がみられることがある。例えば、発症時であれば「隣人に監視されている」と確信し、強い苦悩となる妄想的思考がみられるが、前駆期であれば「隣人から監視されているような気がするが、実際にはそのようなことはないだろう」と不自然な思考ながら、その内容を自身で疑うことが可能で、行動などには影響しない程度の症状にとどまる。このように前駆期の症状や問題は、発症後の精神症状やそれに関連する問題の大きさと比較すると軽微であり、病的とは捉えがたく、見過ごされてしまうことも少なくない。従って、統合失

調症の臨床病期の概念を前駆期まで拡張することで、慢性進行性の経過をより正確に捉えることができる可能性がある。

1.3. 統合失調症の早期段階

統合失調症に、前駆期、初発期、慢性期といった臨床病期を適用し、特に陽性症状の顕在発症を待つことなく、その前駆段階を捉えることが可能となれば、早期の支援や治療によって、統合失調症の予後改善に大きく貢献することが期待できる (McGorry et al., 2006)。前駆期、初発期といった早期段階の同定や治療が重要である理由は以下の通りである。第一に、初発期にあたる精神病発症直後の5年間は、その後の予後を規定する臨界期 **critical period** である可能性が示されているためである (Birchwood et al., 1998; Crumlish et al., 2009)。初発の統合失調症を対象とした大規模コホート研究によって、**MRI** で測定される脳体積の減少は、発症後数年の早期の時期に顕著であることが示されている (Andreasen et al., 2011)。さらに、早期段階の治療の遅れ、すなわち精神病未治療期間 (**duration of untreated psychosis :DUP**) の長期化が、精神症状、全般的機能、生活の質 (**quality of life :QOL**) などの予後の悪化に関連するという報告がある (Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005)。従って、疾病の早期の段階で適切な治療がなされない場合、その後の改善は限定的であると考えられる。第二に、統合失調症の早期

段階である前駆期と初発期は、典型的には思春期・青年期に発現するためである。この時期の精神機能の悪化は、学業・職業上の損失に直結しやすく、生涯にわたる甚大な損失に繋がるおそれがあるため、すみやかな対応が必要である。一方、進行した病期と比較し、若年である早期段階では、脳の発達や可塑的変化の余地が残されているため、適切な対応による回復の程度も大きいものと期待できる。これらの点から、統合失調症の進行性の病態を臨床病期の概念で捉え、より早期の段階を的確に診断し、治療することが、病態解明の点からも予後改善の点からも必要不可欠である。

統合失調症の前駆期を同定することの重要性から、試験的な臨床診断基準を作成し、その妥当性や予後を検証する試みがなされており (Cannon et al., 2008; Ruhrmann et al., 2010)、精神病超ハイリスク **ultra-high risk (UHR)** と定義されている。UHR は統合失調症などの精神病状態発症のハイリスク者という疫学的な一群であり、同時に前駆期に相当する一群を含むと考えられている。ハイリスク群の同定により、精神病症状の発症前から適切な支援を行い、発症そのものを予防することが期待されている。また統合失調症発症に至った場合でも、速やかな治療に結びつけることで、精神病未治療期間の長期化を防ぐことができ、予後改善に貢献できる。UHR の操作的診断基準の詳細は次章で述べるが、ここで概念を簡潔に記述する。UHR の診断基準では、統合失調症の発症時に比較す

ると、微弱であったりごく短期間であったりする閾値以下の陽性症状の存在、家族歴などの遺伝的リスクと全般的な機能低下などを評価する。特に、閾値以下の陽性症状については、慢性的なものではなく、この 1 年間で出現あるいは悪化したものをリスクと捉えている。また、症状の重症度評価は、思考、感情、対人関係、行動に影響を及ぼす程度であるかどうか、すなわち本人の苦痛への影響および機能低下の程度によってなされる。これにより、UHR は、実質的に援助希求者と同一となりやすく、UHR に対する早期支援は、統合失調症に移行しなかった患者についても臨床的に有意義なものとなりうる。UHR は、臨床症状の問診による横断的なリスク診断であり、現状では様々な状態像を含む群であるが、操作的診断基準によって同定した一群について、次節で述べるバイオマーカーを用いて検討することで、精神病ハイリスク群同定の精度が向上することが期待できる。

1.4. 統合失調症の臨床病期に関連したバイオマーカーの重要性

統合失調症に臨床病期を適用する際に困難となるのは、精神症状が客観的に定義されがたいという点である。精神症状の生理学的な機序は明らかでなく、生物学的に定量化された定義が存在しない。このため、精神科的診断は、精神科医の経験に基づいたカテゴリー分類とならざるを得ない。特に、前駆期の精

神症状は、不安、不眠、緊張、意欲低下といった非特異的な症状が前景となる
ことが多く、一過性のストレス反応なのか、うつ病、不安障害といった他の精
神疾患であるのか、それとも後に精神病症状を発現する統合失調症の前駆期の
症状であるのかといった鑑別診断が困難である。このため、操作的診断基準に
よって定義されるハイリスク群の発症可能性には幅があり、精神病ハイリスク
群の診断が不適切な治療などの不利益に繋がらないよう、診断の精度向上が求
められている。

適切な早期治療に資する臨床病期診断を行うには、定量的で客観的なバイオ
マーカーが必要である。特に、統合失調症の治療成績の向上、および予後改善
を目指すためには、先に述べたとおり、治療臨界期の直前となりうる精神病ハ
イリスク群の的確な同定と発病予測を可能とするバイオマーカーの開発が重要
である。統合失調症のバイオマーカーの探索は、すでに様々な方法でなされて
おり、代表的なものとして、血液中の物質の生化学的変化や神経画像研究があ
る。神経画像研究は、生体から試料を採取するよりも非侵襲的であるという利
点があり、核磁気共鳴画像法 **magnetic resonance imaging (MRI)** を用いた解剖学
的脳体積の変化、近赤外線分光法 **near infrared spectroscopy (NIRS)** を用いた課
題中の酸素化ヘモグロビン (**oxy-Hb**) 量の変化、脳波を用いた事象関連電位
event-related potential (ERP) の変化などがある。

1.5. ガンマオシレーション

1.5.1. ガンマオシレーション

ガンマオシレーションとは、ガンマ帯域 (30 – 100 Hz) の頻度で発火する神経細胞の律動的な活動である。実験的には、オシレーションは、単一細胞記録で捉えられる神経活動のみではなく、局所電場電位 (local field potentials: LFP)、皮質脳波 (Electrocorticogram: ECoG)、頭皮上脳波、脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) といったマイクロからマクロまでの様々なスケールで検証される (Varela et al., 2001)。こうした活動が、神経細胞あるいは回路における情報処理の動作原理のひとつである可能性が考えられており、注目を集めている (Buzaki and Draguhn, 2004; Fries et al., 2009)。ガンマオシレーションとヒトの認知機能の関連を調べた研究は多く (Herrmann et al., 2004)、例えば、選択的注意によってガンマオシレーションが増強するという報告や (Tiitinen et al., 1993)、視覚短期記憶課題の遅延期間中にガンマオシレーションが観察されるという報告があり (Tallon-Baundry et al., 1998)、特に注意やワーキングメモリとの関連が指摘されている (Jensen et al., 2007)。統合失調症の患者では、認知負荷の高い課題で健常者に見られるガンマオシレーションの上昇を認めなかったという報告があり (Cho et al., 2006)、ガンマオシレーションは統合失調症の認知機能障害のバイオマーカーとしても有用である可能性が議論されている (Uhlhaas et al., 2008;

Minzenberg et al., 2010)。ガンマオシレーションの発生機序は、皮質のパルブアルブミン陽性 GABA 介在神経細胞と錐体細胞の相互作用によると考えられている (Cardin et al., 2009; Sohal et al., 2009)。統合失調症の死後脳所見からは、パルブアルブミン陽性 GABA 介在神経細胞の異常が示唆されているため (Hashimoto et al., 2008; Moyer et al., 2012)、統合失調症におけるガンマオシレーションの異常は GABA 介在神経細胞の異常と関連がある可能性が考えられている (Gonzalez-Burgos and Lewis. 2008; Fisahn et al., 2009)。

ガンマオシレーションを、患者生体において非侵襲的に測定するには、頭皮上脳波が最適である。脳波信号は、高い時間分解能を有するバイオマーカーであるためである。脳波は、ミリ秒単位での測定が可能であり、オシレーションのような短時間に起こる神経活動のダイナミックな変化を捉えることができる。

1.5.2. 脳波のバイオマーカーとしての有用性

統合失調症の早期段階のバイオマーカーとして、脳波を用いた神経生理学的マーカーは、以下の理由においても高い有用性がある (Luck et al., 2010)。

一つ目は、脳波が神経活動を直接反映する電気生理学的所見である点である。頭皮上で測定される脳波信号の実体は、多数のシナプスにおけるシナプス後電位の集合と考えられている。これは、代表的な非侵襲脳画像検査である機能的

磁気共鳴画像法（fMRI）を用いた BOLD 信号や NIRS を用いた酸素化ヘモグロビン量の変化が、神経活動と関連して生じる脳内の血流変化などの二次的変化である点と異なる。このため、生体から非侵襲的に測定した脳波信号は、バイオマーカーとしての意義に加えて、病態の神経基盤の解明にも有用である可能性がある。

二つ目は、技術的な意義である。MEG と比較すると、空間解像度は劣るものの、脳波測定は比較的簡便であり、装置自体も安価である点が挙げられる。これはバイオマーカーを臨床応用する際には、非常に重要な点である。また、脳波検査は、既にてんかんの診断を主な目的として、臨床現場で広く普及しているため、統合失調症のバイオマーカーとして実用化された場合にも、患者、家族、および医療関係者に受け入れられやすいという利点がある。

統合失調症における脳波所見の変化は、既に数多く報告されており、近年は早期段階での知見が相次いで報告されている（Bodatsch et al., 2010）。こうした報告から、統合失調症の早期段階のバイオマーカーとして、脳波が有用であると考えられる。さらに、ガンマオシレーションは統合失調症の中核的な症状である認知機能障害とも関連すると考えられているため、脳波で測定されるガンマオシレーションは認知機能との関連を予測できるバイオマーカーとしても期待される。

1.5.3. 聴性定常反応 (Auditory steady state response; ASSR)

頭皮上脳波や MEG を用いた様々な研究で、統合失調症の患者のガンマオシレーションの異常が報告されているが (Uhlhaas and Singer, 2010; Sun et al., 2011)、最も再現性の高い所見が得られる課題は聴性定常反応 (Auditory steady state response: ASSR) である。

ASSR とは、外部から与えられた周期的な聴覚刺激に、位相と頻度周波数が同調する電気生理学的反応である (Galambos et al., 1981; Brenner et al., 2009)。頭皮上脳波および MEG で測定されることが多い。ヒトでは、呈示された音刺激がガンマ帯域 (40Hz) の頻度である場合に、ASSR の振幅、および各試行間の位相同期が最大となることが報告されている (Galambos et al., 1981)。このガンマ帯域で最大化する ASSR (40Hz-ASSR) の発生機序はいまだ明らかになっていないが、MEG (Herdman et al., 2003) や PET (Positron Emission Tomography) (Pastor et al., 2002) を用いた研究では主に一次聴覚野で発生することが報告されており、比較的大規模な神経細胞集団の同期的発火によるものと考えられている。40Hz-ASSR の電気生理学的な実体については様々な議論があり (Presacco et al., 2010)、音刺激の約 100msec 後に出現する ERP としてよく知られた N1 や中潜時聴覚誘発電位 middle latency response (MLR) の重畳ではないかとの解釈もある。しかし、以下の理由により、単一の音刺激に反応した離散的な誘発電位の重畳

というよりも、外的刺激の特定周波数に引き込まれて共振した内因性のオシレーションを反映していると考えられている。まず、20Hz あるいは 30Hz といった低頻度刺激に比較し、40Hz 頻度の刺激では明らかに ASSR が増強するという周波数選択性がある点である。また ASSR の立ち上がりは、繰り返し音刺激の開始後 150-200msec と N1 の潜時よりやや遅く、N1 の合成波では ASSR の特徴が再現されなかったという報告がある (Santarelli et al., 1995; Ross et al., 2002)。

以上の点から、40Hz-ASSR は内因性のガンマオシレーションを反映する成分であると考えられており、近年、統合失調症の患者を対象とした研究でも適用されている。

統合失調症をはじめとした精神神経疾患の研究への ASSR の適用には、様々な利点がある。ASSR の測定は、受動的に音を呈示されるのみであり課題へのモチベーションの影響が少ない。統合失調症では、陰性症状に伴うモチベーション低下の影響で、神経心理検査の成績が低下することがあるが (Fervaha et al., 2014)、ASSR の変化を解釈する際には、こうした影響を最小化しやすい。さらに、課題を必要としないため、実験動物でも同様の測定が可能であり、トランスレーショナル研究の方法としても有用である。実際に、ASSR はげっ歯類、霊長類など様々な実験動物でも測定できることが示されており、疾患モデル動物での検証を行うことで、病態解明や創薬開発に貢献できる可能性がある (Amann

et al., 2010; Vohs et al., 2012)。こうしたことから、統合失調症のガンマオシレーションの研究に ASSR を用いることは、実現可能性が高く、かつ有意義であると考えられる。

1.5.4. 統合失調症における 40Hz-ASSR の異常

統合失調症における 40Hz-ASSR の異常は、1999 年に Kwon らによって最初に報告された (Kwon et al., 1999)。Kwon らは、慢性期統合失調症の患者の ASSR を測定し、40Hz-ASSR のパワーと位相同期性の低下を認めた。ASSR の低下は 20Hz や 30Hz の音刺激条件では認めなかった。その後、複数のグループによる慢性期統合失調症を対象とした同様の研究により、再現性が確認された (Brenner et al., 2003; Hong et al.,; Light et al., 2006; Vierling-Claassen et al., 2008; Teale et al., 2008; Krishnan et al., 2009; Hamm et al., 2011; Tsuchimoto et al., 2011; Rass et al., 2012; Hamm et al., 2012; Kirihara et al., 2012)。特に、Light らは 100 名という大規模サンプルを用いて、慢性期統合失調症患者において 40Hz-ASSR のパワーと位相同期性が低下していたことを確認した (Light et al., 2006)。さらに患者のワーキングメモリの障害は 40Hz-ASSR の位相同期性の低下と関連していたことを報告した。その後、Kirihara らも 234 名という大規模サンプルにおいて、同様の所見を確認した (Kirihara et al., 2012)。また、初発期の統合失調症においても、

40Hz-ASSR が低下していることが報告された (Spencer et al., 2008; Wilson et al., 2008)。これらの結果から、統合失調症で 40Hz-ASSR が低下していることは頑健な所見であり、聴覚系の感覚情報処理と関連したガンマオシレーションの発生機序に異常があることが推察される。40Hz-ASSR の主な発生源と考えられている一次聴覚野 (Herdman et al., 2003; Pastor et al., 2002) の位置する上側頭回は、統合失調症において発病早期に体積減少を認めることが報告されており (Kasai et al., 2003; Kasai et al., 2003; Takahashi et al., 2009)、統合失調症の聴覚系神経回路の異常を反映している可能性がある。実際に、統合失調症における上側頭回の一部の灰白質体積減少は幻聴の強さと相関したことが報告されており (Sumich et al., 2005)、40Hz-ASSR においても左半球に発生源を推定される成分の位相同期性と幻聴の相関が報告されている (Spencer et al., 2009)。以上のように、統合失調症における 40Hz-ASSR の低下は明らかであり、認知機能障害や幻聴と関連する神経基盤を有すると考えられる。しかし、統合失調症の前駆期が疑われるリスク群と初発統合失調症の比較といった早期段階における 40Hz-ASSR の異常はまだ検証がなされていない。従って、40Hz-ASSR の異常が統合失調症の経過のどの段階から起こるのかは明らかでない。

1.6. 本研究の目的

1.6.1. 統合失調症の早期段階に有用なバイオマーカーの検証

これまでの研究から、統合失調症に進行性の病態が存在し、早期の適切な診断、治療・支援を行うことが有用である点は明らかである。しかし、統合失調症の早期段階の症状は多彩で特異性に乏しい場合が多い。このため、精神症状の問診による精神医学的診察のみでは一貫した診断を行うことが難しく、予後予測も困難である。また、早期段階の精神症状は精神病発病時に明らかとなる幻覚や妄想などと比較すると比較的軽微であることから、本人および周囲も治療や支援が必要な状態であると認識すること自体が難しいことも少なくない。

このため、実際に医療機関を受診し、医師の診察を受けた場合でも、疾病への理解を得て病識を確立するには至らず、治療や支援が継続されずに中断してしまうことも多い。早期段階の病態を反映するバイオマーカーの存在は、医師の面接による診断に、客観的な所見を補完するものとなり、患者および家族、学校関係者といった周囲で支える人々の疾病への理解を補足するものとなりうる。

これまでも統合失調症の病態を反映するバイオマーカーの研究は多くなされてきたが、病状が進行した慢性期の患者を対象としたものがほとんどであった。統合失調症の慢性期は、薬物療法によって幻覚や妄想といった陽性症状は軽減

し安定している一方で、陰性症状や認知機能障害が遷延していたり、生活機能障害が主問題となっていたりすることが多く、早期段階の病態とは性質が異なる点がある。このため、統合失調症の病態の理解において、慢性期の患者を対象とした研究のみではなく、より早期段階の患者でみられる所見についても検討することが必要である。

従って、本研究では、慢性期の統合失調症患者で得られた所見について、早期段階における特徴を検証し、早期診断や治療・支援に資するバイオマーカーを探索することを目的とした。

1.6.2. 統合失調症の早期段階での 40Hz-ASSR の特徴

本研究では、統合失調症の早期段階に有用なバイオマーカーとして、頭皮上脳波を用いた 40Hz-ASSR を検証することとした。40Hz-ASSR は統合失調症において最も検証されているガンマオシレーションであり、統合失調症におけるガンマオシレーションの異常は、認知機能障害や GABA 介在神経細胞の異常と関連する可能性があり、統合失調症の病態を反映すると考えられるためである。

さらに、ASSR は課題を必要としない反応であるため、実験動物においても測定が可能であり、早期の統合失調症患者で得られた脳波所見の分子メカニズムを、モデル動物を用いて検証できる可能性がある。以上により、40Hz-ASSR は統合

失調症の病態解明に資するバイオマーカーであることが期待される。

しかし、統合失調症における 40Hz-ASSR の早期段階での特徴は十分に検証されていない。病態の進行した慢性期では 40Hz-ASSR が健常者に比較して低下していることは明らかであるが、40Hz-ASSR が統合失調症の前駆期を疑われるハイリスク群においても低下しているかどうかは、まだ報告がない。初発期での低下を報告する研究はあるが少数である。

従って、本研究では、初発の統合失調症患者と前駆期が疑われる精神病ハイリスク者を対象とし、統合失調症の早期段階の 40Hz-ASSR を調べ、40Hz-ASSR が早期病態と関連するバイオマーカーとなりうるかを検討した。また、各病期で異なる多彩な精神症状や認知機能障害と 40Hz-ASSR の関連を調べ、バイオマーカーが臨床症状を反映するものであるかを検討した。さらに、40Hz-ASSR の特徴を潜時ごとに詳しく分析し、早期段階の両群間で異なる特徴があり得るかを検討した。

2. 方法

2.1. 対象

対象は、初発統合失調症患者 First-episode schizophrenia (FES) 13 名 (男性 8 名、女性 5 名)、精神病ハイリスク患者 Ultra-high risk (UHR) 15 名 (男性 9 名、女性 6 名) と健常者 Healthy Control (HC) 21 名 (男性 11 名、女性 10 名) である。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており (No.629-3、2226-3)、全ての被験者に研究内容を十分に説明した後、文書で同意を得た。患者群は、東京大学大学院医学系研究科精神医学分野の統合失調症早期病態・神経画像研究 IN-STEP (Integrative Neuroimaging Studies for Schizophrenia Targeting Early Intervention and Prevention) への参加として募集された被験者である (多田ら、2010)。IN-STEP では、統合失調症の早期段階のバイオマーカーとなりうる複数の神経画像研究を行っており、その一部はすでに報告されている (Koike et al., 2011; Iwashiro et al., 2012; Koike et al., 2013)。被験者の病前推定知能指数を Japanese version of National Adult Reading Test (JART) (Matsuoka et al., 2006) を用いて評価した。JART を用いた病前知能指数の推定は統合失調症患者においても妥当性が示されている (植月ら、2006)。聴力について、オーディオメータ (AM-1、ミナト医科学株式会社、大阪) を用いて聴力機能検査を行った。検査は、正常聴力者に検査音が十分に聞こえる場所で実施し、左右両耳で 1000Hz、30dB SPL

の聴取に問題がないことを確認した。全ての対象者の除外基準は、神経学的疾患の既往、認知機能に影響を及ぼしたか 5 分以上の意識消失を伴う頭部外傷、電気けいれん療法の既往、病前の推定知能指数が 70 以下、アルコール及び精神作用物質の乱用または依存とした。被験者の特徴を表 1 に記した。

初発統合失調症患者群 (FES) は、東京大学医学部附属病院精神神経科で外来あるいは入院加療を受けた患者を対象とし、精神科医が **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria** (American Psychiatric Association, 1994) を用いて統合失調症と診断した。初発精神病エピソードの基準は、過去 2 年以内に持続的な精神病症状を呈しており、それ以前には認めていないこととした。

精神病ハイリスク患者 (UHR) は、東京大学医学部附属病院精神神経科の統合失調症の早期段階および精神病ハイリスク者を対象とした専門外来「こころのリスク外来」を受診した患者のうち、次節で述べる構造化面接による診断基準を満たした者を対象とした。「こころのリスク外来」は、精神病様症状に苦痛を感じる 15 歳から 40 歳を対象としており、ホームページで専門外来の情報を公開し、ホームページを閲覧した本人、家族、主治医、および学校関係者からの問い合わせから受診に結びついたケースがほとんどである (<http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut>)。

全ての FES 患者は向精神薬の処方を受けており、UHR 患者のうち、6 名が第二世代抗精神病薬を、5 名がベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠導入剤の処方を受けていた。向精神薬による薬物療法を受けていた患者についてはクロルプロマジン換算およびジアゼパム換算での 1 日服薬量を求めた（稲垣ら、1999）。抗精神病薬服薬量は、UHR 患者に比べて FES 患者で有意に高かった。（表 1.）

健常者（HC）は、精神科治療および向精神薬や中枢神経系に影響を及ぼす薬物による治療を受けておらず、第 1 度親族に精神疾患の家族歴を有していない者を対象とし、Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998) の日本語版（Otsubo et al., 2005）を用いて精神疾患を有していないことおよび既往がないことを確認した。

表 1 被験者の特徴

	HC	UHR	FES	統計値
被験者数 (男/女) ^a	21 (11/10)	15 (9/6)	13 (8/5)	$\chi^2 = 0.35, p = 0.84$
平均年齢 ^b	22.4 (3.3)	22.1 (4.0)	24.5 (5.9)	$F(2,46) = 1.24, p = 0.30$
推定病前知能 ^{b,c}	109.5 (7.7)	105.9 (8.3)	107.1 (8.5)	$F(2,45) = 0.92, p = 0.41$
PANSS 総点		59.6 (11.4)	65.8 (23.3)	$t(26) = -0.91, p = 0.37$
陽性尺度		13.4 (3.8)	14.1 (5.9)	$t(26) = -0.37, p = 0.72$
陰性尺度		15.3 (5.5)	17.9 (7.5)	$t(26) = -1.08, p = 0.29$
総合精神病理尺度		30.9 (5.8)	33.8 (11.8)	$t(26) = -0.83, p = 0.42$
GAF		51.1 (10.2)	38.8 (12.4)	$t(26) = 2.88, p = 0.008$
抗精神病薬 ^d		105.1 (187.1)	489.7 (434.1)	$t(26) = -3.12, p = 0.004$
ベンゾジアゼピン系薬剤 ^e		5.2 (12.7)	6.1 (8.2)	$t(26) = -0.22, p = 0.83$
DOT (月)			6.1 (6.6)	
BACS composite		0.002 (0.57)	-1.12 (0.71)	$t(26) = 4.63, p < 0.001$
言語性記憶		0.09 (0.87)	-1.03 (1.20)	$t(26) = 2.85, p = 0.008$
ワーキングメモリ		0.32 (1.01)	-0.35 (1.00)	$t(26) = 1.77, p = 0.09$
運動機能		-0.58 (1.23)	-2.40 (0.79)	$t(26) = 4.57, p < 0.001$
言語流暢性		-0.04 (0.62)	-0.48 (0.53)	$t(26) = 1.98, p = 0.06$
注意		0.34 (1.13)	-1.06 (0.70)	$t(26) = 3.84, p = 0.001$
遂行機能		-0.12 (1.07)	-1.38 (1.83)	$t(26) = 2.26, p = 0.03$

HC：健常者、UHR：精神病ハイリスク患者、FES：初発統合失調症患者
 全ての値は平均値（標準偏差）で示した。a カイ二乗検定、b one-way ANOVA、
 その他は t 検定を用いて統計解析を行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。c FES の
 うち 1 名は病前推定知能が測定されなかった。d クロルプロマジン換算量、e ジ
 アゼパム換算量、単位はそれぞれ(mg/day)。

PANSS, positive, negative and general psychopathology scale scores; GAF, global
 assessment of functioning; DOT, 抗精神病薬による精神病症状の治療期間

2.2. 精神病ハイリスクの診断基準

UHR の診断基準には、Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) (Miller et al., 1999)の日本語版(Kobayashi et al., 2007)を用いた。SIPS は精神病ハイリスク者の基準として国内外の研究で最も広く使用されている構造化面接のひとつである (Cannon et al., 2008)。UHR は 1) 微弱な陽性症状 (attenuated psychotic symptoms; APS)、2) 短期間の間歇的な精神病状態 (brief intermittent psychotic symptoms; BIPS)、3) 遺伝的なリスクと機能低下 (genetic risk and deterioration; GRD)、の 3 つの下位群から構成される。APS は、過去 1 年以内に閾値以下の微弱な精神病症状が開始したか悪化した場合と定義される。BIPS は、過去 3 ヶ月に精神病エピソードを体験したが、その体験がごく短期間であるか、稀であったことにより、現在の精神病症状の診断基準を満たさない者と定義される。GRD は、過去 1 年以内に、Global Assessment of Functioning (GAF)を用いた全般的な機能スコアが 30%以上低下しており、第一度親族に精神病の既往をもつ者がいるという家族歴をみたすか本人が DSM- IV による失調型パーソナリティ障害の診断を満たす場合と定義される。これらの前駆症状の診断基準を満たすかどうかを確認するために、前駆症状の評価スケール Scale of prodromal symptom により規定された質問を行う。陽性症状についての質問は、P.1 から P.5 の項目について行い、0 点 (認められない) から 6 点 (重度かつ精神病的である) の間で各症

状の重症度を評定する。陽性症状の各項目は、P.1 が不自然な思考内容／妄想、P.2 が猜疑心／被害念慮、P.3 が誇大観念、P.4 が知覚の異常／幻覚、P.5 が解体した発話である。15名のUHRのうち、9名がAPS、2名がAPSとGRD、2名がGRD、1名がBIPS、1名がAPSとBIPSを満たした。SIPSの施行は、経験のある心理専門職あるいは精神科医が行った。

2.3. 臨床指標

UHRおよびFESに対しPositive And Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay et al, 1987) を用いて臨床症状を評価した。PANSSは、幻覚や妄想などの陽性症状 (positive symptom)、情動の平板化などの陰性症状 (negative symptom)、不安などの総合精神病理学的症候 (general symptom) の3領域から構成され、評価項目は全部で30項目ある。各領域の各項目について1点(なし)から7点(最重度)の間で各症状の重症度を評定する。陽性症状、陰性症状はそれぞれ7項目、総合精神病理学的症候は16項目の評価項目からなる。

全般機能についてはGlobal Assessment of Functioning scale (GAF) (American Psychiatric Association, 1994) を用いて評価した。GAFは0点(機能が低い)から100点(機能が低い)までの間で評定する。

PANSSの施行は、経験のある心理専門職あるいは精神科医が行い、評価者間

信頼性尺度はクロンバッハ係数で $\alpha = 0.857$ であった。被験者の特徴は表 1 に示す。

2.4. 認知機能指標

認知機能の評価には Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Keefe et al., 2004) の日本語版 (BACS-J) (Kaneda et al., 2007) を用いた。BACS-J は、言語性記憶と学習、ワーキングメモリ、運動機能、言語流暢性、注意・情報処理速度、遂行機能の 6 つの下位項目から構成される。BACS-J は、統合失調症の認知機能障害の評価に特化して開発された神経心理検査であり、既に妥当性の検証がなされ、国内外の研究でも広く用いられているものである。また精神病ハイリスク患者においても同様の目的で使用が可能であることが確認されている。

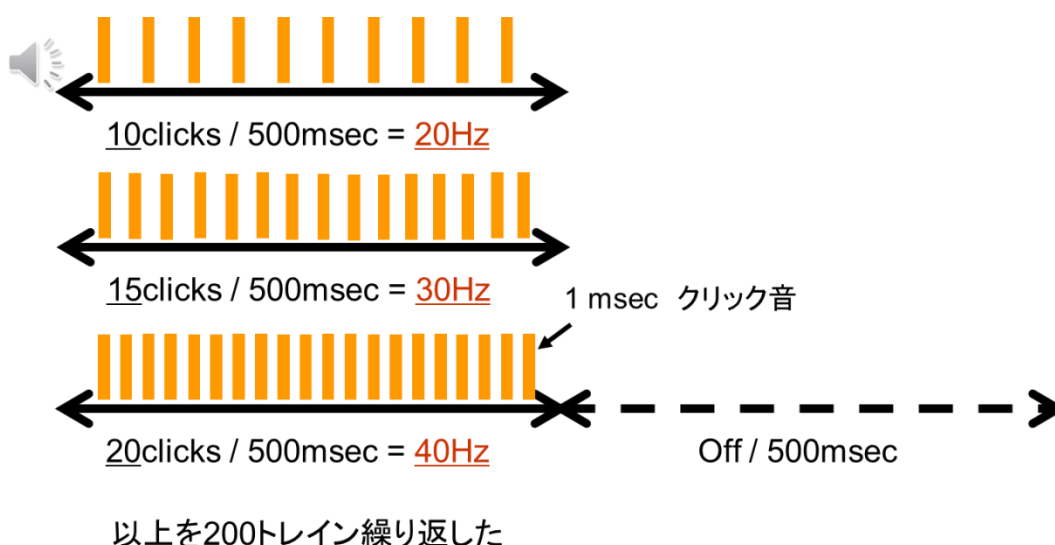
2.5. 課題

先行研究 (Kwon et al., 1999; Light et al., 2006) と同様のプロトコルを採用した。被験者は、外耳道に挿入するスポンジ状の耳栓型イヤホン (1700-9604、ケアフュージョン・ジャパン 324 合同会社、東京) を両耳に装着し、音刺激を呈示された。音刺激は 80dB SPL、1msec のクリック音の繰り返しで、それぞれ 500 ミリ秒間に 10 回 (20Hz 頻度刺激)、15 回 (30Hz 頻度刺激)、20 回 (40Hz 頻度刺

激) の繰り返しを 1 トレインとし、500msec の無音区間を挟んで、頻度刺激条件ごとに 200 トレインを繰り返した (図 1)。すなわち 200 トレインで 1 ブロックとし、20Hz 頻度条件、30Hz 頻度条件、40Hz 頻度条件の順に、3 ブロックの各音刺激を呈示した。各ブロック間で被験者に声かけを行い、覚醒状態が保たれていることと異常がないことを確認した。刺激呈示には Multi Trigger System (MTS0400、メディカルトライシステム、東京) を用いた。被験者は、電気や音を遮断したシールドルーム内の快適な椅子に座り、安静開眼の上、なるべく頭を動かさずに前方を向いているよう教示を受けた。記録中はビデオカメラでモニタリングを行い、顕著な体動がないことを確認した。

図 1

聴性定常状態誘発反応 (Auditory steady-state response; ASSR) の測定に用いた音刺激のプロトコル



2.6. 脳波測定と解析

脳波測定装置として Netstation System 200 64ch (Electrical Geodesics, Eugene, Oregon, USA) を用いた。電極は 64 個で国際 10–20 法の Cz を基準電極とし、電気抵抗は $50\text{k}\Omega$ 以下とした。サンプリングレートは 250Hz、オンラインフィルターは 0.1-100Hz に設定した。脳波測定装置と刺激提示装置は接続し、正確に同期するように設定した。脳波測定後、EEGLAB (Delorme and Makeig, 2004) を用いて以下のようなオフライン解析を行った。基準電極は Cz から average reference に再基準化した。アーチファクトを除去するために 1Hz のハイパスフィルターおよび 50Hz のノッチフィルターを適用した。ノイズの混入が明らかな電極は除去し、周囲の電極からの補間処理を行った。脳波の連続データは、刺激提示前 250msec から刺激提示後 750msec の区間で区切り、1 ブロックを 200 試行に分離した。眼球運動は EEGLAB による独立成分分析を用いて補正した。いずれかの電極において $\pm 100\mu\text{V}$ を超えた試行は除外した。以上の処理を行った結果、3 群間のアーチファクトを除去した試行数は、一元配置分散分析で有意な差を認めなかった (20 Hz: $F(2,46) = 0.99$, $p = 0.38$, 30 Hz: $F(2,46) = 1.59$, $p = 0.22$, 40 Hz: $F(2,46) = 0.06$, $p = 0.94$)。各群の平均試行数は、次の通りである : HC (20 Hz: 186, 30 Hz: 184, 40 Hz: 184)、UHR (20 Hz: 191, 30 Hz: 192, 40 Hz: 185)、FES (20 Hz: 188, 30 Hz: 181, 40 Hz: 186)。試行数について、頻度周波数の刺激条件を被験

者内要因、診断を被験者間要因として分散分析を行ったが、頻度周波数の刺激条件 ($F(2,92) = 1.05, p = 0.36$)、診断 ($F(2,46) = 0.84, p = 0.44$)、交互作用 ($F(4,92) = 1.02, p = 0.40$) とも有意な効果はなかった。

アーチファクト除去後に残った試行について EEGLAB を用いて時間周波数解析を行った。時間周波数解析の方法としては短時間フーリエ変換を用いた。これは、各試行において、高速フーリエ変換(Hanning 窓、ウィンドウサイズ 128msec)を試行の最初から最後まで少しずつ時間を進めながら繰り返し行うことで、各周波数のパワーと位相が時間ごとにどのように変化するかを調べる方法である。この方法により、各時間・周波数・試行におけるパワーと位相の値が得られる。本研究では ASSR の指標として event-related spectral perturbation (ERSP) と intertrial phase coherence (ITC)を算出した (図 2)。

ERSP は上記の時間周波数解析で得られた各時間・周波数・試行におけるパワーから以下の手順で計算する。まず、各時間・周波数におけるパワーを試行間で加算平均する。次に、各周波数で刺激提示前のパワーを加算平均してベースラインのパワーを求める。最後に、各時間・周波数のパワーからベースラインのパワーを引く。この結果、各時間・周波数において、パワーが刺激提示前と比較してどの程度増大または減少したかを反映する指標として ERSF が得られる。すなわち ERSF は、1 試行内のある時間幅での脳波パワースペクトルを計算

し、試行間で平均したものである。例えば、試行 k の時間 t における周波数 f のスペクトル推定値は $F_k(f, t)$ となり、 n 試行の ERSP は以下の通りである (Delorme and Makeig, 2004)。

$$\text{ERSP}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n |F_k(f, t)|^2$$

カラーマップで表現される図において、横軸は刺激開始時点をもととした時間、縦軸は周波数、各ピクセルの色は各時間・周波数における ERSP を表す。赤はベースラインと比較してパワーが増大していることを、青はベースラインと比較してパワーが減衰していることを、緑はベースラインと比較してパワーが変わらないことを表す。

ITC は、ERSP と同様に時間周波数解析で得られた各時間・周波数・試行における位相 phase を用いるもので “phase locking factor” とも呼ばれ、Tallon-Baudry らにより広く提唱された (Tallon-Baudry et al., 1996)。ITC は各時間・周波数における試行間の位相のばらつきとして計算されるが、位相は角度データであるため以下のような手順で計算する。まず、各時間・周波数・試行における位相を複素平面上のベクトルとして表す。次に、各時間・周波数においてベクトルの試行間の平均を求める。最後に、各時間・周波数にてベクトルの大きさを計算する。このベクトルの大きさが ITC であり、「1-角度データの分散」に相当する。ITC は試行間での脳波の位相同期性を表し、全ての試行が同じ位相だと 1

となり、試行ごとに位相がランダムだと 0 になる。ERSP の場合と同様に n 試行の ITC は以下の通りである (Delorme and Makeig, 2004)。

$$\text{ITPC}(f, t) = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n \frac{F_k(f, t)}{|F_k(f, t)|}$$

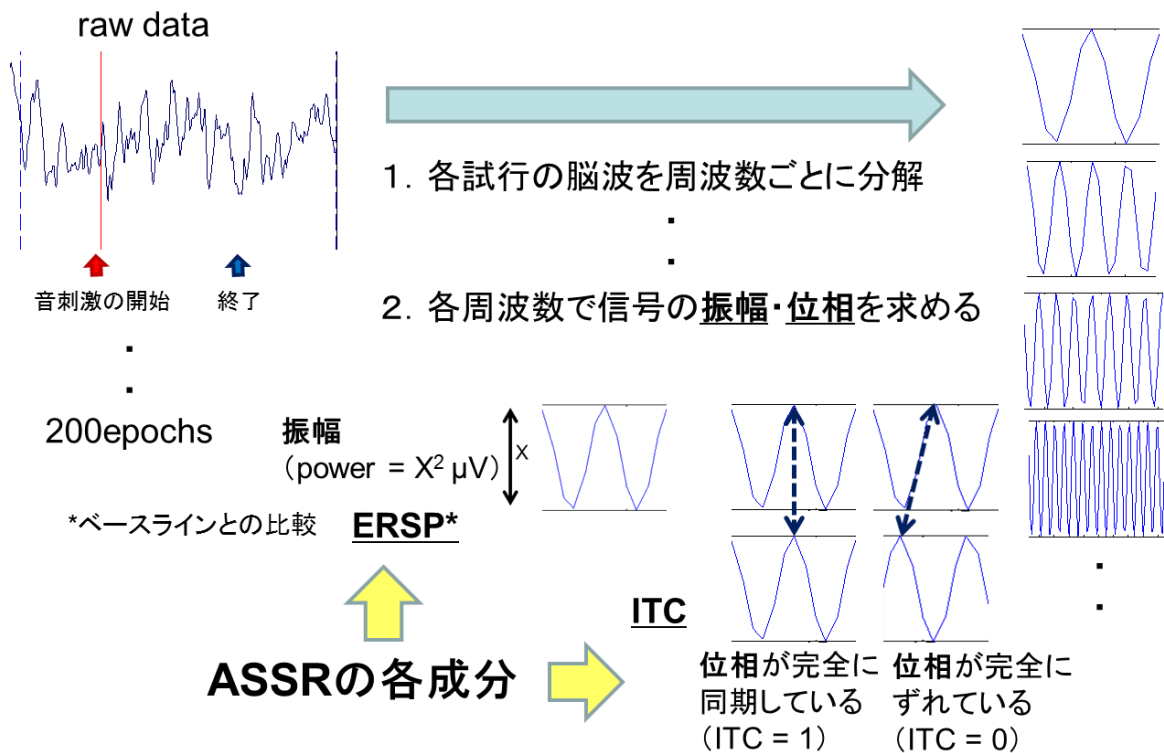
カラーマップで表現される図において、横軸は時間、縦軸は周波数、各ピクセルの色は各時間・周波数における ITC を表す。赤は ITC が大きい（試行ごとに位相がいつも同じ）ことを、緑は ITC が小さい（試行ごとに位相がばらばら）ことを表す。

従って、ERSP と ITC は、それぞれ脳波のパワーと位相を表す指標であり、ASSR の異なる側面を反映すると考えられる。先行研究 (Kwon et al., 1999; Light et al., 2006) においても同様の指標が用いられており、統合失調症の脳波研究における信号解析の手法として汎用されつつある (Roach et al., 2008)。

各群の平均 ASSR が最大であった前頭部の電極で 0-500msec の間の ITC と ERSP の値を求めた。この電極位置は、国際 10-20 法では FCz に相当する。なお、ASSR は過去の報告 (Light et al., 2006) においても同様の位置の電極で最大であったことが報告されている。

図 2

本研究で行った時間周波数解析



2.7. 統計解析

まず、ITC と ERSP の各群間での違いを検証するため、刺激条件ごとに、刺激周波数での 0-500msec の平均値を求めた。関心周波数の範囲は、20Hz 刺激条件で 16-25Hz、30Hz 刺激条件で 26-35Hz、40Hz 刺激条件で 36-45Hz である。ITC と ERSP は、別々に診断 (HC、UHR、FES) を被験者間要因、刺激周波数 (20Hz、30Hz、40Hz) を被験者内要因とする反復測定分散分析を行った。交互作用を認めた場合、さらに分割して解析を進めた。Greenhouse-Geiser epsilon 修正を適用した。

次に、500msec の刺激呈示中の ASSR に対し、100msec ごとの潜時に区切った ITC と ERSP の平均値を算出した(Light et al, 2006; O'Donnell et al, 2004)。ITC と ERSP は、別々に診断 (HC、UHR、FES) を被験者間要因、区間時間 (0-100msec、100-200msec、200-300msec、300-400msec、400-500msec) を被験者内要因とする 反復測定分散分析を行った。有意な主効果に対し、その後の検定として Tukey's honestly significant difference (HSD) test を行った。

HC 群、UHR 群、FES 群の間で年齢、推定病前知能に差がないかを調べるために一元配置分散分析を行った。性別に群間差がないかを調べるためにカイ 2 乗検定を行った。UHR 群、FES 群の間で、PANSS スコア、GAF スコア、抗精神病薬内服量、ベンゾジアゼピン系薬剤内服量、BACS スコアの差を調べるために t 検定を行った。ASSR の値と臨床症状、認知機能、向精神薬との相関を検討するために、群間で有意な差があった潜時 0-100msec (早期潜時成分) と 300-400msec (後期潜時成分) の区間時間の ITC、ERSP と PANSS スコア、BACS スコア、向精神薬内服量(クロルプロマジン換算、ジアゼパム換算)との Spearman の順位相関係数を求めた。抗精神病薬が ASSR に与える影響を検討するため、未服薬者と服薬者の両方が含まれる UHR 群において、両群の差について t 検定を行った。統計解析は全て両側検定とし、有意水準は 0.05 とした。これらの統計解析には SPSS (SPSS, Chicago, Illinois, USA) を用いた。

3. 結果

3.1. 被験者の特徴

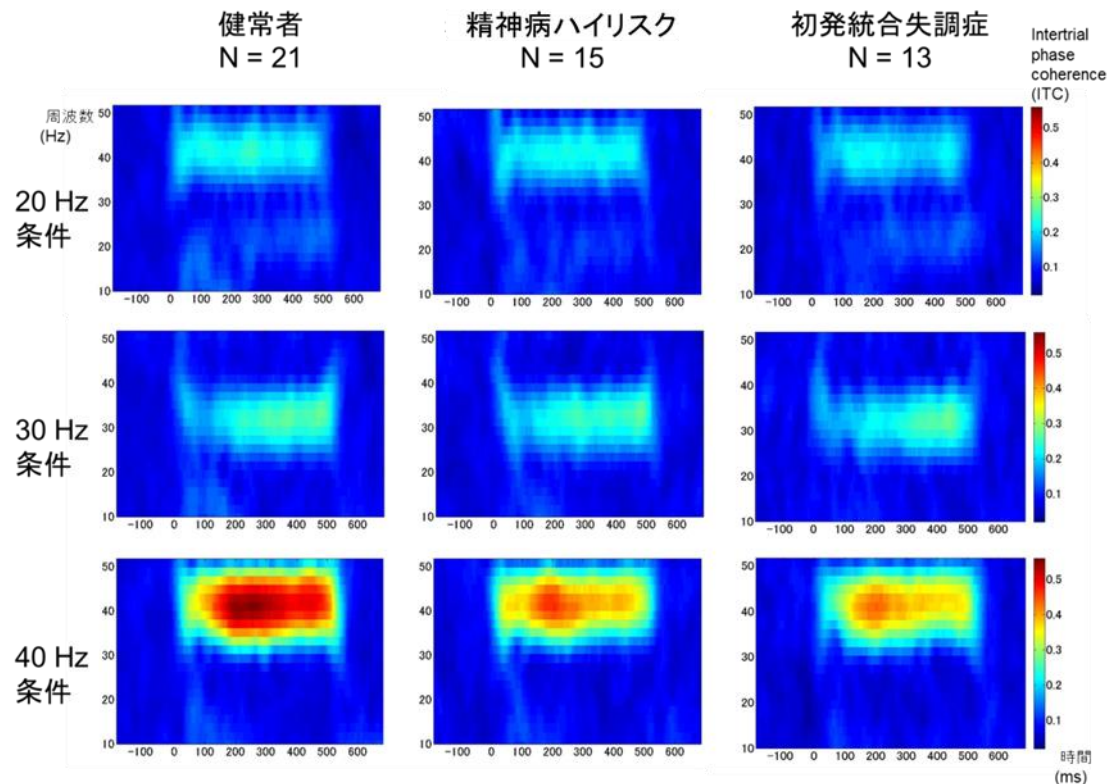
被験者の特徴は表 1 に示した。HC 群、UHR 群、FES 群との間で性 ($\chi^2 = 0.35$, $p = 0.84$)、年齢 ($F(2,46) = 1.24$, $p = 0.30$)、推定病前知能 ($F(2,45) = 0.92$, $p = 0.41$) に有意差を認めなかった。UHR 群、FES 群の精神症状は PANSS 評点でそれぞれ 59.6 (11.4) 点、65.8 (23.3) 点で、UHR 群よりも FES 群の精神症状の方が重症であったが、有意差は認めなかった ($t(26) = -0.91$, $p = 0.37$)。抗精神病薬内服量は、クロルプロマジン換算で、UHR 群が 105.1 (187.1)mg、FES 群が 489.7 (434.1)mg であり、FES 群の内服量が有意に多かった ($t(26) = -3.12$, $p = 0.004$)。

3.2. Intertrial phase coherence (ITC)

図 3 に、各群での刺激周波数条件ごとの FCz における ITC を示した。反復測定分散分析を行い、刺激周波数の主効果を認め ($F(2,92) = 221.95$, $p < 0.001$)、刺激周波数と診断との間に交互作用を認めた ($F(4,92) = 3.73$, $p = 0.02$)。その後の検定で、40Hz 刺激条件で 3 群間に有意な差を認め ($F(2,46) = 3.85$, $p = 0.03$)、20Hz 刺激条件 ($F(2,46) = 0.43$, $p = 0.66$) と 30Hz 刺激条件 ($F(2,46) = 0.03$, $p = 0.97$) では認めなかった。このため、以後の解析は、40Hz 刺激条件についてのみ行った。なお、図 9 に各被験者の 40Hz 条件での ITC を示した。

図 3

健常者群、精神病ハイリスク群および初発統合失調症群の FCz における各刺激条件の intertrial phase coherence (ITC)

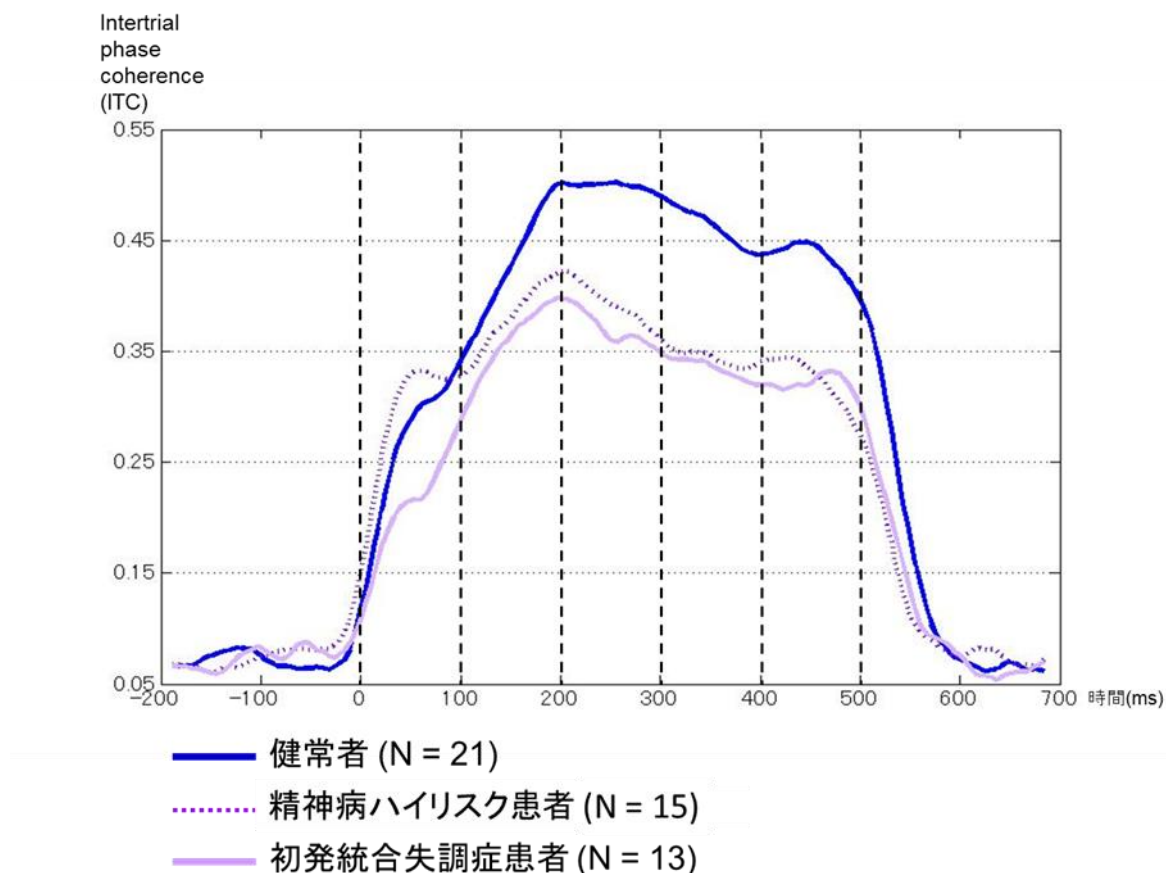


40Hz 条件の ITC (40Hz-ITC) の時間経過に伴う変化は 3 群間で異なる特徴を有していた (図 4)。ITC の時間経過に伴う変化を検討するため、0-500msec の間で 100msec ごとの 5 つの区間時間について、反復測定分散分析を行い、区間時間の主効果($F(4,184) = 62.14, p < 0.001$)と区間時間と診断の交互作用($F(8,184) = 5.85, p < 0.001$)を認めた。各区間時間の ITC について分散分析を行ったところ、診断の主効果がみられたのは、0-100msec 区間($F(2,46) = 3.49, p = 0.04$)、200-300msec 区間($F(2,46) = 4.36, p = 0.02$)、300-400msec 区間($F(2,46) = 5.66, p =$

0.006)、400-500msec 区間($F(2,46) = 5.10, p = 0.01$)であった。その後の検定においては、0-100msec 区間で UHR 群に比較して FES 群で 40HzITC の有意な低下を認めめた($p = 0.03$)。200-300msec 区間では HC 群に比較して FES 群で 40HzITC の有意な低下を認めめた($p = 0.03$)。300-500msec 区間では HC 群に比較して FES 群のみでなく(300–400 ms: $p = 0.02$; 400–500 ms: $p = 0.03$) UHR 群も(300–400 ms: $p = 0.02$; 400–500 ms: $p = 0.03$) 40HzITC の有意な低下を認めめた。

図 4

健常者群、精神病ハイリスク群および初発統合失調症群の FCz における 40Hz 刺激条件の intertrial phase coherence (ITC)の時間経過に伴う変化

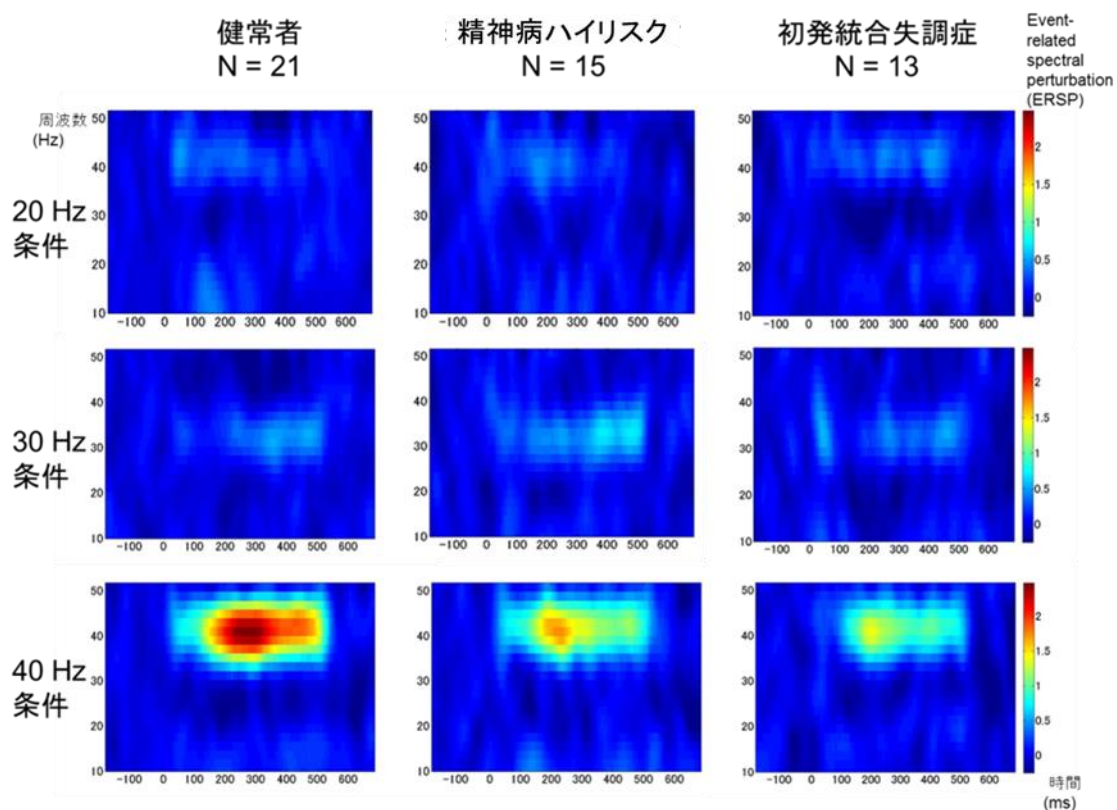


3.3. Event-related spectral perturbation (ERSP)

図 5 に、各群での刺激周波数条件ごとの FCz における ERSP を示した。ITC の解析と同様に、反復測定分散分析を行い、刺激周波数の主効果を認め ($F(2,92) = 65.74, p < 0.001$)、刺激周波数と診断との間に交互作用を認めた ($F(4,92) = 4.15, p = 0.007$)。その後の検定で、40Hz 刺激条件で 3 群間に有意な差を認め ($F(2,46) = 5.80, p = 0.006$)、20Hz 刺激条件 ($F(2,46) = 0.17, p = 0.85$) と 30Hz 刺激条件 ($F(2,46) = 0.98, p = 0.38$) では認めなかった。このため、ITC の解析と同様、以後の解析は、40Hz 刺激条件についてのみ行った。

図 5

健常者群、精神病ハイリスク群および初発統合失調症群の FCz における各刺激条件の event-related spectral perturbation (ERSP)

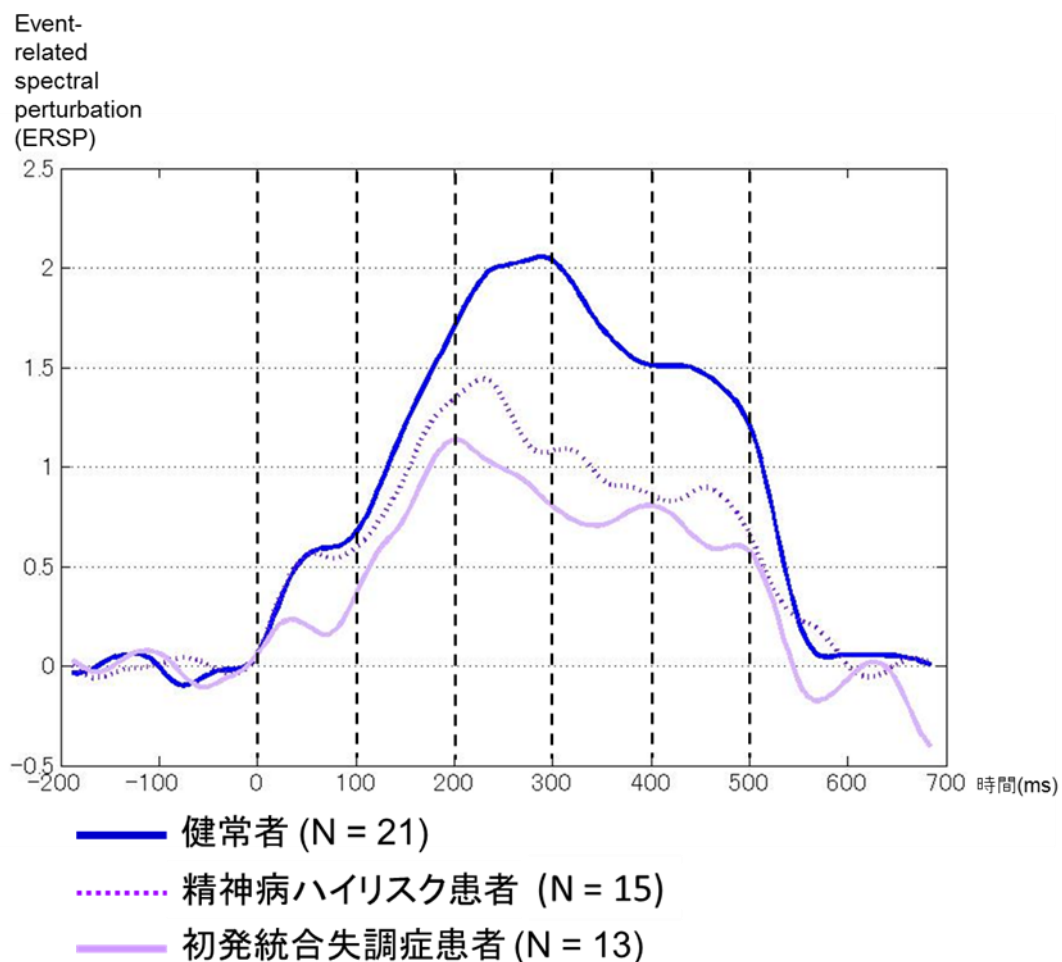


なお、図 9 には各被験者の 40Hz 条件での ERSP を示した。

40Hz 条件の ERSP (40Hz-ERSP) の時間経過に伴う変化も ITC と同様に 3 群間で異なる特徴を有していた (図 6)。ERSP の時間経過に伴う変化を検討するため、0-500msec の間で 100msec ごとの 5 つの区間時間について、反復測定分散分析を行い、区間時間の主効果($F(4,184) = 43.38, p < 0.001$)と区間時間と診断の交互作用($F(8,184) = 4.00, p = 0.004$)を認めた。各区間時間の ERSP について分散分析を行ったところ、診断の主効果がみられたのは、200-300msec 区間($F(2,46) = 6.12, p = 0.004$)、300-400msec 区間($F(2,46) = 7.40, p = 0.002$)、400-500msec 区間($F(2,46) = 5.29, p = 0.009$)であった。その後の検定においては、200-500msec 区間で HC 群に比較して FES 群(200–300 ms, $p = 0.005$; 300–400 ms, $p = 0.003$; 400–500 ms, $p = 0.01$) と UHR 群(200–300 ms, $p = 0.05$; 300–400 ms, $p = 0.02$; 400–500 ms, $p = 0.05$) で 40HzERSP の有意な低下を認めた。いずれの区間時間でも FES 群と UHR 群の間の有意な差は認めなかった。

図 6

健常者群、精神病ハイリスク群および初発統合失調症群の FCz における 40Hz 刺激条件の event-related spectral perturbation (ERSP)の時間経過に伴う変化



3.4. 認知機能評価

FES 群で BACS-J 下位項目の平均スコア composite score は、UHR 群に比較して有意に低下していた($p < 0.001$)。BACS-J の 6 つの下位項目では、FES 群で UHR 群に比較して、言語性記憶($p = 0.008$)、運動機能($p < 0.001$)、注意($p = 0.001$)、遂行機能($p = 0.03$)の成績の有意な低下が見られた (表 1)。

3.5. 認知機能評価と ASSR の相関

FES 群において、後期潜時成分 (300-400msec) の 40Hz-ITC ($r_s = 0.75, p = 0.003$) と 40Hz-ERSP ($r_s = 0.76, p = 0.003$) は、BACS-J における注意機能のスコアと有意な相関を認めた (図 7)。BACS-J における注意機能の課題は、符号課題 *symbol coding* であり、あらかじめ指定された数字と記号のペアを確認しながら、検査用紙に並んだ符号と対の数字を 90 秒間にできるだけ多く記入していくというものである。UHR 群では、ASSR と BACS-J のスコアとの間に有意な相関を認めなかった。

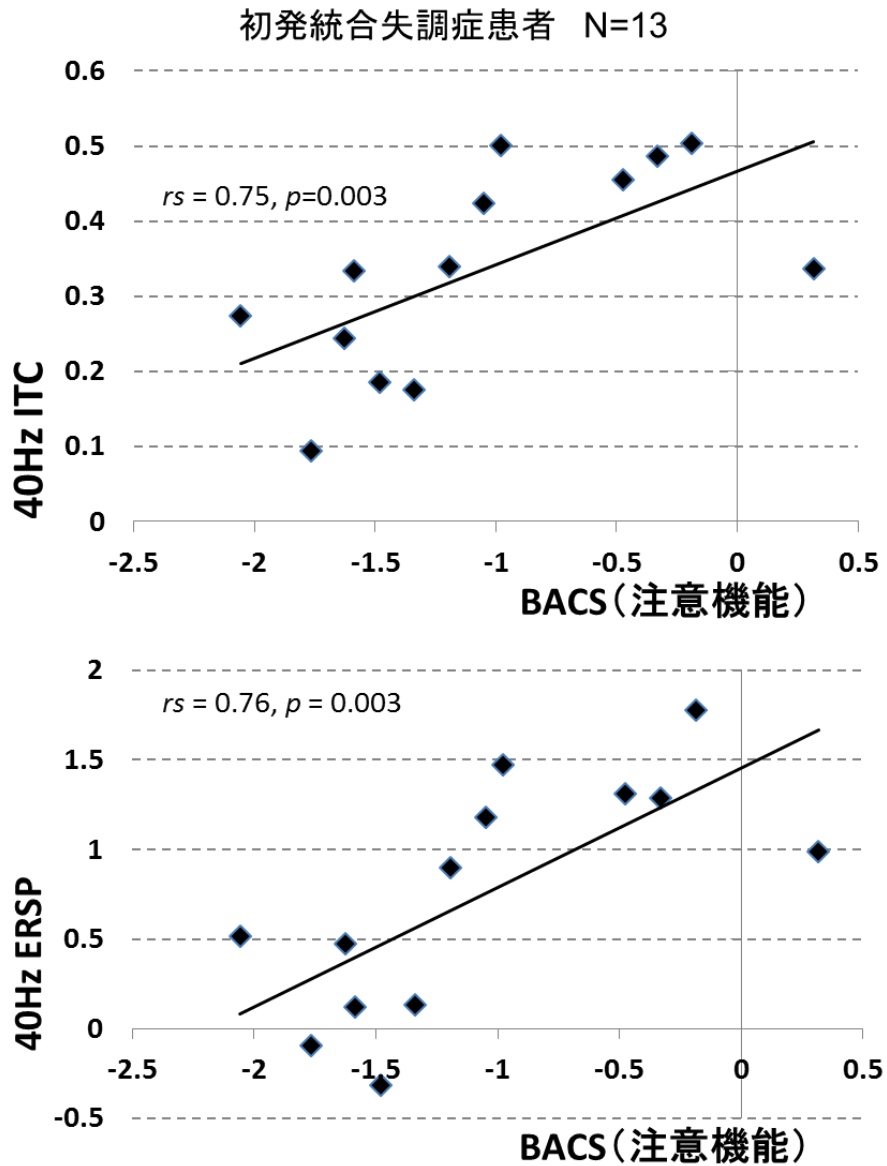
図 7

初発統合失調症患者における 40Hz-ASSR と BACS の注意機能課題の相関

上図：縦軸は 40Hz 条件における intertrial phase coherence (ITC)

下図：縦軸は 40Hz 条件における event-related spectral perturbation (ERSP)

横軸は、注意機能課題の Z スコア



3.6. 臨床指標と ASSR の相関

FES 群において、後期潜時成分 (300-400msec) の 40Hz-ITC ($r_s = -0.73, p = 0.004$) と 40Hz-ERSP ($r_s = -0.70, p = 0.008$) は、PANSS における総合精神症状スコアと有意な相関を認めた。UHR 群では有意な相関を認めなかった。

3.7. 内服薬の影響について

FES 群と UHR 群において、40Hz-ITC と 40Hz-ERSP は、クロルプロマジン換算量 (UHR : $|r_s| < 0.45, p > 0.09$ 、FES : $|r_s| < 0.28, p > 0.35$)、ジアゼパム換算量 (UHR : $|r_s| < 0.17, p > 0.53$ 、FES : $|r_s| < 0.48, p > 0.10$) と相関を認めなかった。

また、UHR 群を、抗精神病薬の内服をしていた被験者と内服をしていなかった被験者に分けて、両群間で ASSR の値を比較したが、有意な差は認めなかった

(図 8)。

図 8

精神病ハイリスク患者群内での抗精神病薬服薬者と未服薬者の 40Hz-ASSR 値
上図：40Hz-ASSR の平均値 下図：早期潜時および後期潜時の 40Hz-ASSR 値

精神病ハイリスク患者 N = 15 (未服薬 N = 9, 服薬 N = 6)

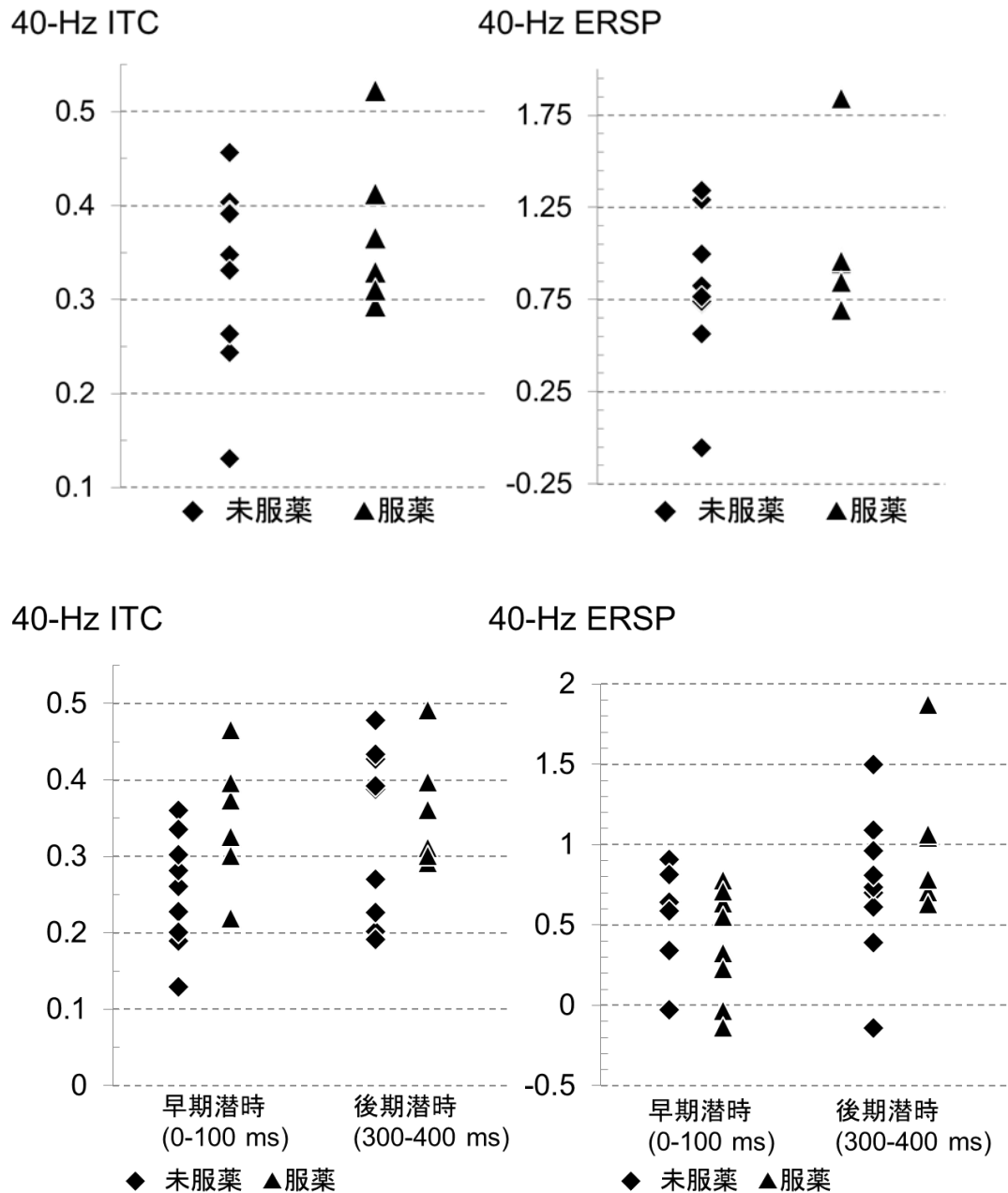


図 9

健常者群、精神病ハイリスク群および初発統合失調症群の各被験者の FCz における 40Hz 条件の ASSR

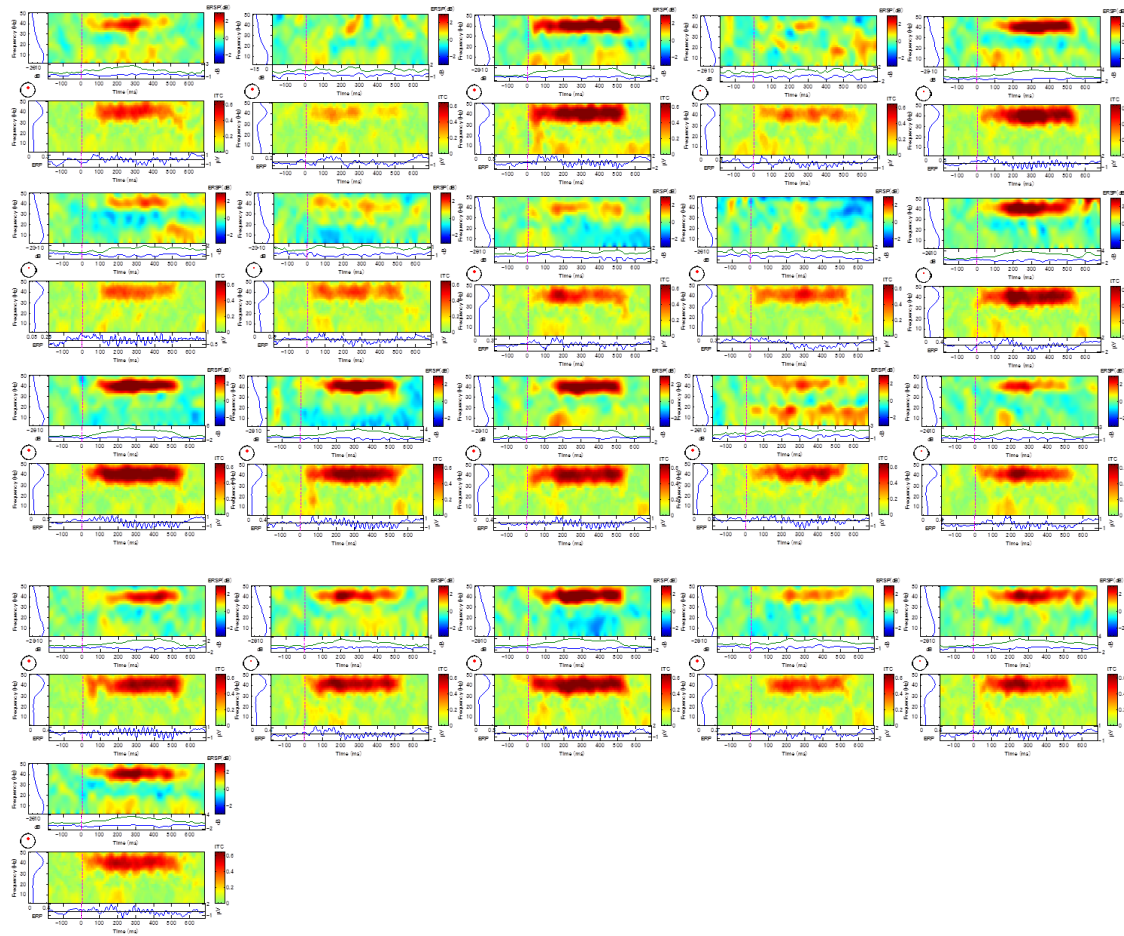
上図：intertrial phase coherence (ITC)

下図：event-related spectral perturbation (ERSP)

健常者 (N=21)

ERSP

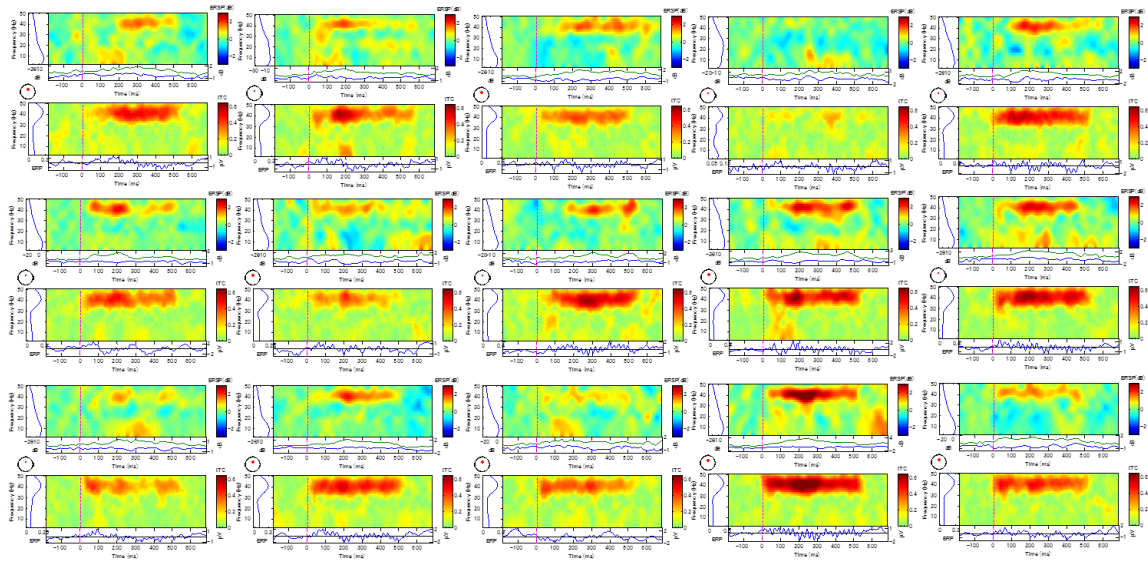
ITC



ハイリスク者 (N=15)

ERSP

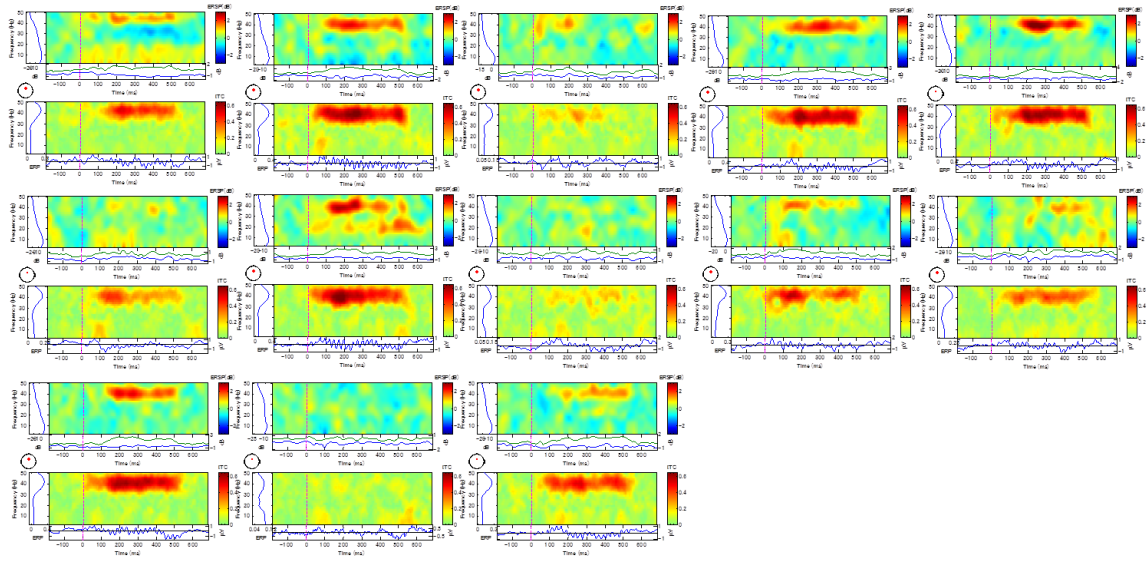
ITC



初発統合失調症患者 (N=13)

ERSP

ITC



4. 考察

本研究では、精神病ハイリスク患者（UHR）、初発統合失調症患者（FES）と健常者（HC）で、頭皮上脳波の 20Hz、30Hz、40Hz 刺激条件での ASSR を測定し、刺激周波数の効果や診断との関連を調べた。また、40Hz-ASSR と臨床症状、認知機能との関連を調べた。本研究で得られた結果について以下で考察する。

4.1. 今回の結果と先行研究との比較

全ての群で 20Hz-ASSR、30Hz-ASSR に比較して、40Hz-ASSR が有意に増強しており、刺激条件の効果が確認された。すなわち、40Hz 頻度刺激は、低頻度刺激に比較して ASSR の振幅を表す ERSP および各試行間の位相同期を表す ITC の値を有意に増強した。また、刺激周波数と診断に交互作用を認め、40Hz-ASSR で 3 群間の有意差を認めた。40Hz-ASSR は、健常者群と比較し、UHR、FES のいずれの群でも低下していた。従って、統合失調症における 40Hz-ASSR は、先行研究で報告されていた慢性期、初発期のみならず、これまで報告がなかった前駆期が疑われる精神病ハイリスク群でも低下していることが明らかとなった。これにより、統合失調症の 40Hz-ASSR は、発病前から存在する早期の脳病態を反映する可能性が示唆された。さらに、40Hz-ASSR の低下の特徴は、UHR と FES で異なっていた。40Hz-ASSR は、刺激呈示の 500msec の間に緩やかに立ち上が

り、定常状態に到達し、刺激終了とともに低下するという経時的変化を認めた
が、こうした時間経過に伴う変化について UHR と FES で異なる特徴を有してい
た。UHR では早期潜時（0-100msec）の 40Hz-ASSR は低下していなかったが、
後期潜時（300-500msec）の 40Hz-ASSR は FES と同程度まで低下していた。一
方、FES では早期潜時、後期潜時の両方で 40Hz-ASSR が低下していた。なお、
慢性期を対症とした先行研究（Light et al., 2006）においても、時間経過に伴う
40Hz-ASSR の変化を同様の区間時間で検討しているが、全ての区間時間で健常
者に比較して有意な低下を認めており、本研究の結果とも一貫する。まとめ
ると、慢性期統合失調症で繰り返し報告されている 40Hz-ASSR の異常（Brenner et
al., 2003; Hong et al.; Light et al., 2006; Vierling-Claassen et al., 2008; Teale et al.,
2008; Krishnan et al., 2009; Hamm et al., 2011; Tsuchimoto et al., 2011; Rass et al.,
2012; Hamm et al., 2012; Kirihara et al., 2012）が、初発期および前駆期が疑われる
精神病ハイリスク群においても存在することを初めて示し、また、初発群と精
神病ハイリスク群では 40Hz-ASSR の時間経過に違いがあることを示した。従っ
て、統合失調症における 40Hz-ASSR の変化は、病期が進行する前の早期段階で
の病態を反映する可能性があることを明らかにした。

4.2. 統合失調症の早期段階における ASSR 低下の意義と解釈

統合失調症は、精神病症状が顕在化する発症から 1.5 年の間に脳の体積減少が進行するなど、早期段階で動的な脳内の病態変化を生じる (Kasai et al. 2003; Salisbury et al. 2007)。こうした進行性の脳病態を経て、慢性期になると、変化は比較的鈍化し (van Haren et al., 2008)、加齢に伴う脳の変化の程度は健常者とそれほど変化がなくなり (Kubota et al., 2011)、バイオマーカーの多くは固定化すると考えられる。40Hz-ASSR は病態の進行した慢性期の患者では低下していることが明らかであったが、本研究によって、早期段階で既に低下していることが確認された。統合失調症の前駆期が疑われるハイリスク患者でも部分的に低下していたため、40Hz-ASSR の低下は、発病後の進行性の病態よりも、精神病症状の顕在化前に潜在する脳病態を反映するのかもしれない。MRI を用いた精神病ハイリスク患者の脳体積に関する縦断的検討では、前頭葉や側頭葉の体積減少が報告されており、精神病症状の発症前から脳病態の動的変化が起こると考えられている (Pantelis et al., 2003; Sun et al., 2009; Takahashi et al., 2009)。発症前から潜在する脳病態として、大脳皮質の機能的・構造的発達障害が関連するという仮説がある。(Uhlhaas and Singer 2011; Kasai 2013)。この仮説は、統合失調症の発症が、典型的には思春期から青年期の間にかかるという事実を説明するかもしれない (Paus et al., 2008)。思春期の灰白質体積、白質体積の変

化と認知機能の発達との関連が考察されており (Paus., 2005)、こうした脳の成熟は、児童期、思春期の 10 代にとどまらず 20 代から 30 歳くらいまでの青年期まで持続することが報告されている (Sowell et al., 2003)。40Hz-ASSR は、思春期から青年期にかけて動的に変化することが報告されており (Rojas et al., 2006; Cho et al. 2013)、こうしたガンマオシレーションの変化は、思春期の GABA 介在神経細胞の成熟 (Hashimoto et al., 2009; Hoftman and Lewis 2011) と関連する可能性が示唆されている (Uhlhaas et al., 2009)。本研究で認めた UHR および FES における 40Hz-ASSR の低下は、思春期の神経発達に関連する統合失調症の脳病態を反映するものであるかもしれない。早期段階における 40Hz-ASSR の低下が、統合失調症の発病前からの脳病態を反映する可能性を議論したが、こうした仮説を検証するためには、より早い段階からの縦断的な検討が必要であろう。

4.3. 統合失調症の臨床病期による ASSR 潜時成分の違いの解釈

本研究では、UHR と FES での 40Hz-ASSR 低下の違いを、潜時に注目して明らかにした。40Hz-ASSR の早期潜時成分は FES でのみ低下しており、後期潜時成分は UHR と FES の両群で低下を認めたが、この 2 つの潜時成分の違いについては、以下の 2 点の解釈が可能である。一点目は、ASSR 波形の特徴そのものの解析による考察である。Ross らは、波形の詳細な解析から、ASSR が「一過性

ガンマ帯域反応 (transient gamma-band response)」と「定常状態反応 (steady-state response)」の2つの成分に分離できる可能性を指摘した (Ross et al., 2002)。前者の transient gamma-band response の潜時は 0-100msec で、後者の steady-state response の潜時は 250-500msec であると報告しており、これはそれぞれ、本研究において UHR と FES の群間差を認めた早期潜時成分と後期潜時成分の区間時間とほぼ一致する。従って、早期の transient gamma-band response は UHR では保たれているが、統合失調症の発病後に低下し、一方、後期の steady-state response は、FES 同様に UHR で既に低下しており、病態の進行に伴う変化を認めないという可能性が示唆される。すなわち、本研究において異なる病期に障害されることが示された早期潜時成分と後期潜時成分は、それぞれ異なる神経回路によって発生している可能性が考えられる。二点目は、MEG を用いた ASSR の信号源推定による考察である。ASSR の早期潜時成分に該当すると考えられる transient gamma-band response と後期潜時成分に該当すると考えられる steady-state response は、発生源が分離されることが報告されている (Pantev et al., 1993; Ross et al., 2002)。Ross らは、transient gamma-band response と steady-state response の MEG 信号源は、共に N1 の信号源よりは前方内側で、一次聴覚野内が起源であると推定し、さらに Pantev らは steady-state response の信号源は transient gamma-band response よりもさらに前方内側に位置することを推定した。

これらの検証から、40Hz-ASSR の早期潜時成分と後期潜時成分は異なる生理学的基盤を持つものと考えられる。将来は、こうした潜時成分の違いについて、神経細胞レベルで検証されることが期待される。

4.4. 臨床症状・認知機能との関連

本研究では、FES で 40Hz-ASSR の後期潜時成分と総合精神病理尺度との有意な相関を認めた。すなわち、初発の統合失調症患者で、40Hz-ASSR の後期潜時成分が低下していた患者ほど、不安、落ち込みなどの非特異的な精神症状が重症であった。一方、UHR でも 40Hz-ASSR の後期潜時成分の有意な低下がみられたが、これは臨床症状とは相関をしなかった。解釈としては、各病期における 40Hz-ASSR および臨床症状の特徴は、それぞれ質的に異なる可能性が考えられる。UHR における 40Hz-ASSR の低下と臨床症状の関連は、FES における両者の関連とは異なるのかもしれない。あるいは、精神病症状発病前の UHR と発病後の FES では、同じスケールを用いて定量化した精神症状であっても、生物学的な基盤は異なる可能性があるとも考えられる。UHR の病態は、FES に比較して多彩であり、病態の進行の程度もより幅が広い可能性はありうる。従って、UHR 特有の病態について、より詳細な検討を行うためには、さらに対象者数を増やし、検出力を高めると共に、UHR 内での臨床症状の違いによるサブ解析を追加

するなどの工夫が有意義であると考えられる。

本研究では、40Hz-ASSR と認知機能障害の関連も検討した。FES で 40Hz-ASSR の後期潜時成分と BACS-J における注意機能との有意な相関を認めた。すなわち、初発の統合失調症患者で、40Hz-ASSR の後期潜時成分が低下していた患者ほど、注意機能に関する課題の成績が低かった。統合失調症における 40Hz-ASSR と認知機能障害の関連は、先行研究においても報告されており (Light et al., 2006; Kirihara et al., 2012)、本研究の結果と一致する。注意機能を含む認知機能障害は、統合失調症の予後や社会適応への影響の大きさが指摘されており (Keefe et al. 2006)、抗精神病薬による薬物療法では改善が困難な障害である。認知機能 (評価項目: 言語性記憶、処理速度、注意機能、言語能力、視空間機能、問題解決) と陰性症状が、全般的な社会機能などの予後とどのように関連するかを検討した研究では、言語性記憶、処理速度、注意機能が予後と関連し、注意機能は陰性症状の影響を受けにくいことが示されている (Milev et al., 2005)。従って、40Hz-ASSR は注意機能と関連するという本研究の結果から、今後は 40Hz-ASSR と社会的予後との関連も検討していく意義があると考えられる。なお、40Hz-ASSR をバイオマーカーとして実臨床で使用する際には、個人データへの適用が想定されるが、今回の研究は群間の差を比較検討した段階であるため、個々の臨床像を評価する際の基準値を求めるには、さらにサンプルサイズを大

きくし、カットオフ値を明確にする必要がある。また、40Hz-ASSR の生得的な個人差も存在すると考えられるため、例えば、UHR においては、群全体としては保たれている早期潜時成分と低下している後期潜時成分の比を検討するなど、ASSR の絶対値そのものではなく相対値を用いることで、病態の進行を反映する、より妥当な基準が得られる可能性もある。

4.5. 本研究の限界

最後に本研究の問題点を二点述べる。一点目は、本研究の被験者は、UHR の一部および FES の全員が向精神薬による治療を受けているという点である。Hong らは、第二世代抗精神病薬の内服は 40Hz-ASSR の値を上昇させると報告した (Hong et al., 2004)。一方で、他の複数の研究では、こうした結果は再現されておらず (Light et al., 2006; Spencer et al., 2008; Tsuchimoto et al., 2011)、40Hz-ASSR と抗精神病薬内服の関連の有無については、結果が一致していない。このため、服薬の影響による 40Hz-ASSR の変化の可能性は否定できないが、本研究において、40Hz-ASSR の値と服薬量との有意な相関は認めなかった。さらに、UHR 群では抗精神病薬の内服の有無による 40Hz-ASSR の差は明らかでなく、また各値の分布からは、仮に抗精神病薬が影響したとしても、それは 40Hz-ASSR の値を低下させるよりは増強させる傾向であり、群間の 40Hz-ASSR

の差を小さくする方向での影響が存在する可能性であった。従って、患者群における 40Hz-ASSR の低下という本研究の結果が、抗精神病薬内服の影響である可能性は小さいと考えられる。また、睡眠導入剤や抗不安薬として使用されるベンゾジアゼピン系薬物は GABA 受容体作動薬であり、ASSR に影響する可能性が考えられるが、本研究の結果ではベンゾジアゼピン系薬物の内服量と ASSR の有意な相関は認めなかった。これらの薬剤は、睡眠導入剤として用いられる場合、昼の測定時には血中濃度が低下していると考えられるため、今回の結果への影響は小さかったのかもしれない。しかし、今後の研究では未服薬の患者を対象に同様の結果が得られるかを検討する必要がある。

二点目は、本研究は横断的な検討である点である。本研究では、40Hz-ASSR の早期潜時成分は、UHR 群では保たれており、FES 群では低下していたため、統合失調症の発病後に低下する可能性を議論した。しかし、こうした仮説は、横断的な研究では検証することができず、縦断的な研究によって、個人内での変化を観察する必要がある。今後の研究では、縦断的な検討により発病前後で 40Hz-ASSR の早期潜時成分が実際に変化するかどうかを調べ、また 40Hz-ASSR の早期潜時成分による発病予測が可能であるかを検討することが有意義であると考えられる。

5. 結論

本研究では、頭皮上脳波測定によって、統合失調症の早期段階である初発統合失調症（FES）および前駆期が疑われる精神病ハイリスク患者（UHR）のガンマ帯域聴性定常反応（40Hz-ASSR）の変化を検討した。40Hz-ASSR はガンマオシレーションを反映すると考えられ、慢性期の統合失調症で低下が報告されているが、本研究により早期段階においても低下していることが明らかとなった。さらに 40Hz-ASSR の時間経過に伴う変化は、臨床病期によって異なる特徴を有していた。40Hz-ASSR の早期潜時成分は、FES 群でのみ低下しており、発病後に低下する可能性があり、後期潜時成分は UHR、FES の両群で低下しており、発病前から潜在する病態を反映する可能性が考えられた。早期潜時成分は、発病予測に有用なバイオマーカーとなる可能性があり、後期潜時成分は、FES 群の精神症状や認知機能障害と関連しており、統合失調症発病後の臨床病態を反映するバイオマーカーとなるかもしれない。

本研究の結果から、40Hz-ASSR は統合失調症の早期段階の病態を反映するバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。統合失調症の早期段階における 40Hz-ASSR の変化は臨床病期によって早期潜時成分と後期潜時成分の特徴が異なり、早期潜時成分は、発病後に低下をし、後期潜時成分は発病前からすでに低下をしていることが示唆された。

6. 謝辞

本研究の遂行にあたり、ご指導を頂きました東京大学大学院医学研究科精神医学分野教授の笠井清登先生、助教の切原賢治先生、および東京大学大学院医学研究科ユースメンタルヘルス講座特任准教授の荒木剛先生に深く感謝いたします。被験者の参加および脳波測定に際しては、東京大学大学院医学系研究分野の永井達哉先生にご協力頂きました。最後に、東京大学大学院医学系研究科精神医学分野の統合失調症早期病態・神経画像研究 IN-STEP (Integrative Neuroimaging Studies for Schizophrenia Targeting Early Intervention and Prevention) のメンバーに多大なご指導とご協力を頂きました。ここに感謝の意を表します。

Acknowledgment

This is a pre-copyedited, author-produced PDF of an article accepted for publication in *Cerebral Cortex* following peer review. The version of record “Mariko Tada *et al.* Differential Alterations of Auditory Gamma Oscillatory Responses Between Pre-onset High-risk Individuals and First-episode Schizophrenia. *Cereb. Cortex. first published online December 1, 2014 doi:10.1093/cercor/bhu278*” is available online at: <http://cercor.oxfordjournals.org/content/early/2014/11/28/cercor.bhu278.long>.

7. 文献

Amann LC, Gandal MJ, Halene TB, Ehrlichman RS, White SL, McCarren HS, Siegel SJ. 2010. Mouse behavioral endophenotypes for schizophrenia. *Brain Res Bull.* 83: 147-161.

American Psychiatric Association. 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC. : American Psychiatric Press.

Andreasen NC, Nopoulos P, Magnotta V, Pierson R, Ziebell S, Ho BC. 2011. Progressive brain change in schizophrenia: a prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 70: 672-679.

Birchwood M, Todd P, Jackson C. 1998. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl.* 172: 53-59.

Brenner CA, Sporns O, Lysaker PH, O'Donnell BF. 2003. EEG synchronization to modulated auditory tones in schizophrenia, schizoaffective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry.* 160: 2238-2240.

Brenner CA, Krishnan GP, Vohs JL, Ahn WY, Hetrick WP, Morzorati SL, O'Donnell BF. 2009. Steady state responses: electrophysiological assessment of sensory function in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 35: 1065-1077.

Buzsaki G, Draguhn A. 2004. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science.* 304:

1926-1929.

Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B, Woods SW, Addington J, Walker E, Seidman

LJ, Perkins D, Tsuang M, McGlashan T, Heinssen R. 2008. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*. 65: 28-37.

Cardin JA, Carlen M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K Tsai LH, Moore

CI. 2009. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature*. 459: 663-667.

Cho RY, Konecky RO, Carter CS. 2006. Impairments in frontal cortical γ synchrony and

cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103: 19878-83.

Cho RY, Walker CP, Polizzotto NR, Wozny TA, Fissell A, Chen A, Lewis DA. 2013.

Development of sensory gamma oscillations and cross-frequency coupling from childhood to early adulthood. *Cereb Cortex*. doi:10.1093/cercor/bht341.

Crumlish N, Whitty P, Clarke M, Browne S, Kamali M, Gervin M, McTigue O, Kinsella

A, Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. 2009. *Br J Psychiatry*. 194: 18-24.

Delorme A, Makeig S. 2004. EEGLAB: An open source toolbox for analysis of

single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 134: 9-21.

- Fervaha G, Zakzanis KK, Foussias G, Graff-Guerrero A, Agid O, Remington G. 2014. JAMA Psychiatry. Motivational deficits and cognitive test performance in schizophrenia. 71: 1058-1065.
- Fisahn A, Neddens J, Yan L, Buonanno A. 2009. Neuregulin-1 modulates hippocampal gamma oscillations: implications for schizophrenia. Cereb Cortex. 19: 612-618.
- Fries P. 2009. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. Annu Rev Neurosci. 32: 209-224.
- Galambos R, Makeig S, Tarmachoff PJ. 1981. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. Proc Natl Acad Sci U S A. 78: 2643-2647.
- Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. 2008. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. Schizophr Bull. 34: 944-961.
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? Schizophr Bull. 2000. 1: 119-136.
- Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. Schizophr Res Cogn. 2014. 1: e1-e9.
- Hashimoto T, Arion D, Unger T, Maldonado-Aviles JG, Morris HM, Volk DW, Mimics

- K, Lewis DA. 2008. Alterations in GABA-related transcriptome in the dorsolateral prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 13: 147-161.
- Hashimoto T, Nguyen QL, Rotaru D, Keenan T, Arion D, Beneyto M, Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. 2009. Protracted developmental trajectories of GABAA receptor alpha1 and alpha2 subunit expression in primate prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 65: 1015-1023.
- Herdman AT, Wollbrink A, Chau W, Ishii R, Ross B, Pantev C. 2003. Determination of activation areas in the human auditory cortex by means of synthetic aperture magnetometry. *Neuroimage*. 20: 995-1005.
- Herrman CS, Munk MHJ, Engel AK. 2004. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci*. 8: 347-355.
- Hoftman GD, Lewis DA. 2011. Postnatal developmental trajectories of neural circuits in the primate prefrontal cortex: identifying sensitive periods for vulnerability to schizophrenia. *Schizophr Bull*. 37: 493-503.
- Hong LE, Summerfelt A, McMahon R, Adami H, Francis G, Elliott A, Buchanan RW, Thaker GK. 2004. Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia. *Schizophr Res*. 70: 293-302.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. 2010. *Nature*. 468: 187-193.

Iwashiro N, Suga M, Takano Y, Inoue H, Natsubori T, Satomura Y, Koike S, Yahata N, Murakami M, Katsura M, Gonoï W, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K, Yamasue H. 2012. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophr Res.* 137: 124-131.

Jensen O, Kaiser J, Lachaux JP. 2007. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci.* 30: 317-324.

Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, Ishimoto Y, Numata S, Ohmori T. 2007. Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci.* 61: 602-609.

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Onitsuka T, Spencer KM, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. 2003. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry.* 60: 766-775.

Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee UC, Ciszewski AA, Yurgelun-Todd DA, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW. 2003. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode

- schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 160: 156-164.
- Kasai K. 2013. Toward an interdisciplinary science of adolescence: insights from schizophrenia research. *Neurosci Res*. 75: 89-93.
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 13: 261-276. (山田寛、増井寛治、菊本弘次訳 (1991) : 陽性・陰性症状評価尺度マニュアル、星和書店、東京)
- Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, Coughenour L. 2004. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 68: 283-297.
- Keefe RS, Poe M, Walker TM, Harvey PD. 2006. The relationship of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to functional capacity and real-world functional outcome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 28: 260-269.
- Kirihara K, Rissling AJ, Swerdlow NR, Braff DL, Light GA. 2012. Hierarchical organization of gamma and theta oscillatory dynamics in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 71: 873-880.
- Kobayashi H, Nozaki S, Mizuno M. 2007. Reliability of the Structured Interview for Prodromal Syndromes Japanese version (SIPS-J). *Jpn Bull Soc Psychiatry*. 15: 168-174.

Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K. 2011. Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 132: 54-61.

Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yasue H, Kasai K. 2013. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res.* 143: 116-124.

Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, Greene RW, Hirayasu Y, Nestor PG, Hasselmo ME, Potts GF, Shenton M, McCarley RW. 1999. Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 56: 1001-1005.

Light GA, Hsu JL, Hsieh MH, Meyer-Gomes K, Sprock J, Swerdlow NR, Braff DL. 2006. Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 60: 1231-1240.

Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. 2005. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode

patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 62: 975-983.

Matsuoka K, Uno M, Kasai K, Koyama K, Kim Y. 2006. Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin Neurosci*. 60: 332-339.

McGlashan TH, Johannessen JO. 1996. Early detection and intervention with schizophrenia: Rationale. *Schizophr Bull*. 22: 201-222.

McGorry PD, Hickie IB, Yung AR, Pantelis C, Jackson HJ. Clinical staging of psychiatric disorders: a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. 2006. *Aust N S J Psychiatry*. 40: 616-622.

Milev P, Ho BC, Arndt A, Andreasen NC. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7 years follow-up. *Am J Psychiatry*. 162: 495-506.

Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, Corcoran CM, Hoffman RH, Davidson L. 1999. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*. 70: 273-287.

Minzenberg MJ, Firl AJ, Yoon JH, Gomes GC, Reinking C, Carter C. 2010. Gamma oscillatory power is impaired during cognitive control independent of medication

- status in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 35: 2590-2599.
- Moyer CE, Delevich KM, Fish KN, Asafu-Adjei JK, Sampson AR, Dorph-Petersen KA, Lewis DA, Sweet RA. 2012. Reduced glutamate decarboxylase 65 protein within primary auditory cortex inhibitory boutons in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 72: 734-743.
- O'Donnell BF, Hetrick WP, Vohs JL, Krishnan GP, Carroll CA, Shekhar A. 2004. Neural synchronization deficits to auditory stimulation in bipolar disorder. *Neuroreport*. 15: 1369-1372.
- Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. 2009. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev*. 19: 365-384.
- Pantev C, Elbert T, Makeig S, Hampson S, Eulitz C, Hoke M. 1993. Relationships of transient and steady-state auditory evoked fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 88: 389-396.
- Pastor MA, Artieda J, Arbizu J, Marti-Climent JM, Penuelas I, Masdeu JC. 2002. Activation of human cerebral and cerebellar cortex by auditory stimulation at 40 Hz. *J Neurosci*. 22: 10501-10506.
- Paus T. 2005. Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci*. 9: 60-68.

- Paus T, Keshavan M, Giedd JN. 2008. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 9: 947-957.
- Presacco A, Bohorquez J, Yavuz E, Ozdamar O. 2010. Auditory steady-state responses to 40-Hz click trains: Relationships to middle latency, gamma band and beta band responses studied with deconvolution. *Clin Neurophysiol.* 121: 1540-1550.
- Roach BJ, Mathalon D. 2008. Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34: 907-926.
- Rojas DC, Maharajh K, Teale PD, Kleman MR, Benkers TL, Carlson JP, Reite ML. 2006. Development of the 40Hz steady state auditory evoked magnetic field from ages 5 to 52. *Clin Neurophysiol.* 117: 110-117.
- Ross B, Picton TW, Pantev C. 2002. Temporal integration in the human auditory cortex as represented by the development of the steady-state magnetic field. *Hear Res.* 165: 68-84.
- Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RKR, Heinimaa M, Linszen D, Dingemans P, Birchwood M, Patterson P, Juckel G, Heinz A, Morrison A, Lewis S, Reventlow HG, Klosterkötter J. 2010. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European prediction of psychosis study. *Arch*

Gen Psychiatry. 67: 241-251.

Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW. 2007. Progressive and interrelated functional and structural evidence for post-onset brain reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 64: 521-529.

Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, Begum N, Shah R, Karyana M, Kosen S, Farje MR, Moncada G, Dutta A, Sazawal S, Dyer A et al. 2012. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 380. 2129-2143.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry. 59 (Suppl. 20): 22-33, quiz 34-57.

Sohal VS, Zhang F, Yizhar O, Deisseroth K. 2009. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. Nature. 459: 698-702.

Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. 2003. Mapping cortical change across the human life span. Nat Neurosci. 6:309-15.

- Spencer KM, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. 2008. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 64: 369-375.
- Spencer KM, Niznikiewicz MA, Nestor PG, Shenton ME, McCarley RW. 2009. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neurosci*. 10:85. doi: 10.1186/1471-2202-10-85.
- Sumich A, Chitnis XA, Fannon DG, O'Ceallaigh S, Doku VC, Faldrowicz A, Sharma T. 2005. Unreality symptoms and volumetric measures of Heaschl's gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biol Psychiatry*. 57: 947-950.
- Sun D, Phillips L, Velakoulis D, Yung A, McGorry PD, Wood CJ, van Erp TGM, Thompson PM, Toga AW, Cannon TD, Pantelis C. 2009. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res*. 108: 95-92.
- Sun Y, Farzan F, Barr MS, Kirihara K, Fitzgerald PB, Light GA, Daskalakis ZJ. 2011. Gamma oscillations in schizophrenia: mechanisms and clinical significance. *Brain Res*. 1413: 98-114.
- Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Soulsby B, McGorry PD, Suzuki M, Kawasaki Y, Phillips LJ, Velakoulis D, Pantelis C. 2009. Progressive gray matter reduction of the

- superior temporal gyrus during transition to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 66: 366-376.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. 1996. Stimulus specificity of phase-locked and non-phase-locked 40 Hz visual response in human. 1996. *J Neurosci*. 16: 4240-4249
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J. 1998. Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in human. *J Neurosci*. 18: 4244-4254
- Tandon R, Nasrallah HA, Keshvan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. 2009. *Schizophr Res*. 110: 1-23.
- Teale P, Collins D, Maharajh K, Rojas DC, Kronberg E, Reite M. 2008. Cortical source estimates of gamma band amplitude and phase are different in schizophrenia. *Neuroimage*. 42: 1481-1489.
- Tiitinen T, Sinkkonen J, Reinikainen K, Alho K, Lavikainen J, Naatanen R. 1993. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature*. 364: 59-60.
- Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, Oribe N, Ueno T, Hirano Y, Nakamura I, Oda Y, Miura T, Onitsuka T. 2011. Reduced high and low frequency gamma synchronization

- in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 133: 99-105.
- Uhlhaas PJ, Haenschel C, Nikolic D, Singer W. 2008. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 34: 927-943.
- Uhlhaas PJ, Roux F, Singer W, Haenschel C, Sireteanu R, Rodriguez E. 2009. The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functional networks in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 106: 9866-9871.
- Uhlhaas PJ, Singer W. 2010. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* 11: 100-113.
- Uhlhaas PJ, Singer W. 2011. The development of neural synchrony and large-scale cortical networks during adolescence: relevance for the pathophysiology of schizophrenia and neurodevelopmental hypothesis. *Schizophr Bull.* 37: 514-523.
- Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci.* 2: 229-239.
- Vierling-Claassen D, Siekmeier P, Stufflebeam S, Kopell N. 2008. Modeling GABA alterations in schizophrenia: a link between impaired inhibition and altered gamma and beta range auditory entrainment. *J Neurophysiol.* 99: 2656-2671.
- Vohs JL, Chambers RA, O'Donnell BF, Krishnan GP, Morzorati SL. 2012. Auditory

steady state responses in a schizophrenia rat model probed by excitatory/inhibitory receptor manipulation. *Int J Psychophysiol.* 86: 136-142.

Wilson TW, Hernandez OO, Asherin RM, Teale PD, Reite ML, Rojas DC. 2008. Cortical gamma generators suggest abnormal auditory circuitry in early-onset psychosis. *Cereb Cortex.* 18: 371-378.

稲垣中、稲田俊也、藤井康男、八木剛平、吉尾隆、中村博幸、山内惟光 (1999) : 向精神薬の等価換算、星和書店、東京.

植月美希、松岡恵子、金吉春、荒木剛、管心、山末英典、前田恵子、山崎修道、古川俊一、岩波明、加藤進昌、笠井清登 (2006) : 日本語版 National Adult Reading Test (JART) を用いた統合失調症患者の発病前知能推定の検討. *精神医学* 48 : 15-22.

多田真理子、永井達哉、小池進介、高野洋輔、荒木剛、笠井清登 (2010) : 【At Risk Mental State(ARMS)】 統合失調症の早期発見・介入の試み 特殊外来の現状と課題 東京大学精神神経科こころのリスク外来における早期発見・介入の試み. *精神科* 17 : 236-239.