

論文の内容の要旨

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

1. 序文

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、慢性進行性に経過するため、障害による健康生活の損失が大きい。統合失調症は、特有の幻覚や妄想などの陽性症状が顕在化し、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発症が定義され、治療が開始されることが一般的である。

しかし、近年、初発期の前段階である前駆期の存在が指摘されている。前駆期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が、発症後と比較すると軽微な症状であり、見過ごされてしまうことも多い。顕在発症を待つことなく、前駆期を診断し、治療することが可能となれば、予後改善や発症予防が期待できる。こうした意義より、発症のリスクを同定する試験的な診断基準が作成されており、基準に合致した群は精神病超ハイリスク **ultra-high risk (UHR)** と定義されている。UHR は、症状の問診によるリスク診断により様々な病態を含む群であるが、バイオマーカーを用いて検討することで、特異度の向上が期待できる。

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。ガンマオシレーションは、認知機能との関連が報告されており、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な可能性が議論されている。様々な研究で、統合失調症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、最も再現性が高い課題は聴性定常反応（Auditory steady state response: ASSR）である。ASSR は、周期的な聴覚刺激に対し、位相と頻度周波数が同調する電気生理学的反応である。統合失調症患者では、慢性期の40Hz-ASSRの低下が繰り返し報告されているが、前駆期が疑われるリスク群における40Hz-ASSRは検証がされていない。従って、40Hz-ASSRの低下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。

2. 目的

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 を検証した。統合失調症におけるガンマオシレーションの異常は、認知機能障害と関連する可能性がある。40Hz-ASSR の低下は、病態の進行した慢性期では明らかだが、前駆期を疑われるハイリスク群については報告がない。従って、本研究では、初発の統合失調症患者と精神病ハイリスク者の 40Hz-ASSR を調べ、40Hz-ASSR が早期病態と関連するかを検討した。また、精神症状や認知機能障害と 40Hz-ASSR の関連を調べた。

3. 方法

対象は、初発統合失調症患者 First-episode schizophrenia (FES) 13 名、精神病超ハイリスク患者 Ultra-high risk (UHR) 15 名と健常者 Healthy Control (HC) 21 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。UHR は、標準的に使用される構造化面接である Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) の日本語版による診断基準を満たした者を対象とした。臨床症状は Positive And Negative Symptom Scale (PANSS) を用いて評価を行った。認知機能の評価には Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia の日本語版 (BACS-J) を用いた。

被験者に、音刺激を呈示し脳波測定を行った。音刺激は 1msec のクリック音の連続で、500msec 間に 10 回 (20Hz 刺激)、15 回 (30Hz 刺激)、20 回 (40Hz 刺激) の頻度の連続音を各刺激条件で 200 回繰り返した。

64 電極脳波測定装置を用いて測定後、オフラインで EEGLAB を用いた時間周波数解析を行い、event-related spectral perturbation (ERSP) と intertrial phase coherence (ITC) を算出した。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。次に、100msec ごとの潜時の ITC と ERSP について、別々に、診断を被験者間要因、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。群間で有意な差があった区間時間の ITC、ERSP と PANSS スコア、BACS スコア、向精神薬内服量との Spearman の順位相関係数を求めた。

4. 結果

ITC、ERSP のいずれも刺激周波数の有意な主効果と診断との交互作用を認め、40Hz 刺激条件で 3 群間に有意な差を認めた (ITC : $p = 0.03$ 、ERSP : $p = 0.006$)。40Hz 条件の ITC および ERSP は時間経過に伴う変化の特徴が 3 群間で異なっており、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った。ITC、ERSP のいずれも区間時間の主

効果 (ITC : $p < 0.001$ 、ERSP : $p < 0.001$) および区間時間と診断の交互作用 (ITC : $p < 0.001$ 、ERSP : $p = 0.004$) 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、診断の主効果は、0-100msec 区間 ($p = 0.04$)、200-300msec 区間 ($p = 0.02$)、300-400msec 区間 ($p = 0.006$)、400-500msec 区間 ($p = 0.01$) でみられた。その後の検定では、0-100msec 区間で UHR に比較して FES で ITC の有意な低下を認めた ($p = 0.03$)。200-300msec 区間では HC に比較して FES で ITC の有意な低下を認めた ($p = 0.03$)。300-500msec 区間では HC に比較して FES のみでなく (300-400 ms: $p = 0.02$; 400-500 ms: $p = 0.03$) UHR も (300-400 ms: $p = 0.02$; 400-500 ms: $p = 0.03$) ITC の有意な低下を認めた。

同様に、各区間時間の ERSP について、診断の主効果は、200-300msec 区間 ($p = 0.004$)、300-400msec 区間 ($p = 0.002$)、400-500msec 区間 ($p = 0.009$) でみられた。その後の検定では、200-500msec 区間で HC に比較して FES (200-300 ms, $p = 0.005$; 300-400 ms, $p = 0.003$; 400-500 ms, $p = 0.01$) と UHR (200-300 ms, $p = 0.05$; 300-400 ms, $p = 0.02$; 400-500 ms, $p = 0.05$) で ERSP の有意な低下を認めた。

認知機能については、FES 群の注意機能の低下が、40Hz 条件の後期潜時 (300-400msec) の ITC ($r_s = 0.75$, $p = 0.003$) と ERSP ($r_s = 0.76$, $p = 0.003$) と有意な相関を認めた。精神症状についても、FES の後期潜時の ITC ($r_s = -0.73$, $p = 0.004$) と ERSP ($r_s = -0.70$, $p = 0.008$) が、PANSS の総合精神症状スコアと有意な相関を認めた。

40Hz 条件の ITC と ERSP は、FES と UHR において服薬量 (クロルプロマジン換算量、ジアゼパム換算量) と有意な相関を認めなかった。

5. 考察

ASSR は、刺激周波数と診断に交互作用があり、40Hz-ASSR で 3 群間の有意差を認めた。40Hz-ASSR は、HC と比較し、UHR、FES の両群で低下していた。従って、統合失調症の 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、前駆段階が疑われる精神病ハイリスクでも低下していることが初めて明らかとなり、発病前から存在する早期病態を反映する可能性が示唆された。さらに、ASSR の低下は、UHR と FES で時間経過に伴う変化の特徴が異なっていた。UHR の ASSR は早期潜時 (0-100msec) では低下していなかったが、後期潜時 (300-500msec) では FES と同程度まで低下していた。一方、FES の ASSR は早期、後期の両潜時で低下していた。本研究からは早期潜時成分と後期潜時成分は、異なる病期に障害されることが示されており、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。40Hz-ASSR の後期潜時成分は、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。一方、早期潜時成分は発病後に低下する可能性がある。今後は、縦断的な測定により、ASSR の早期潜時成分の変化を検討する必要がある。さらに ASSR の後期潜時成分は FES で注意機能の障害や精神症状と相関し、臨床症状を反映すると考えられた。

6. 結論

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しうる可能性が示唆された。40Hz-ASSR は、精神病ハイリスク者においても低下していることが明らかとなり、さらに 40Hz-ASSR の変化は、発病前の精神病ハイリスク者と初発統合失調症患者で、早期潜時成分と後期潜時成分の特徴が異なることを報告した。40Hz-ASSR の早期潜時成分は発病後に低下し、後期潜時成分は発症前からすでに低下をしていることが示唆された。