

特集 OCD の病態仮説と治療理論

OCD の事象関連電位と感覚ゲート機構

清水 栄司

【目的】聴性誘発電位 P50 抑制は、第一音に対する P50 波の振幅が第二音のそれよりも抑制されるという現象で、ヒトの感覚ゲート機構を評価するために用いられる。健常者で正常に抑制、統合失調症患者で抑制障害が起き、強迫性障害 (OCD) 患者では、その中間の軽度の抑制障害が起こることを我々は報告した (Hashimoto, et al., 2008)。さらに、我々は、古典的恐怖条件づけと P50 抑制を同時評価する新手法を開発 (特許出願) し、健常者において恐怖獲得期に、一時的に抑制障害がみられ、消去期に回復することを発見した (Kurayama, et al, 2009)。また、OCD 患者において、古典的恐怖条件づけと P50 抑制の同時評価を行い、恐怖条件づけによる感覚ゲート機構の変化が、健常者と比べ、どのように違うか検討を行い (Nanbu, et al., 2010)、これまでの研究と比較考察した。

【方法】千葉大倫理委員会の承認を得て、OCD 患者と健常者に、書面での同意を得て、LED 光刺激と手首への軽い電気刺激を組み合わせた古典的条件づけを、3つの異なる段階 (baseline; 光のみ, 獲得 acquisition; 光と電気, 消去 extinction; 光のみ) で行い、恐怖反応として皮膚電気抵抗を測定した。各段階で同時に、聴性誘発電位 P50 および N100 測定のため、頭皮上の Cz に電極をおき、イヤホンをつけ 500 ms 間隔のダブルクリック音を 5 秒毎に 80 回聞かせ、誘発電位を記録した。

【結果】OCD 患者では、恐怖獲得期で、健常者と同様、P50 抑制障害が出現したが、恐怖消去期での P50 抑制障害は、健常者が正常に回復するのに比し、有意に遷延した (Nanbu, et al., 2010)。

【考察】不安障害の曝露療法における、恐怖消去促進治療に感覚ゲート機構の障害の回復が関与する可能性が示された。なお、本測定法は、不安障害の判定法として、特許出願を行った。

1. はじめに

人における恐怖条件づけ (fear conditioning) は、古典的条件づけとして、恐怖について中性的な条件刺激 (Conditioned Stimulus; CS) である光 (LED ランプ) を提示するだけでは、皮膚伝導反応 (Skin Conductance Response; SCR) の亢進のような恐怖反応 (Response; R) はみられないが、恐怖を誘発する非条件刺激 (Unconditioned Stimulus; US) である電気刺激と光を組み合わせると、恐怖条件づけが起こり、光を提示するだけで、恐怖反応を引き起こされる現象である。ただし、光を繰り返し提示し

続けると、数回 (ヒトのこのような恐怖条件づけでは、2, 3 回) で、恐怖反応を示さなくなり、光に対する反応は、もとの中性のレベルに戻る。これが、恐怖の消去 (fear extinction) という現象である。これを 3 段階に分けると、光を提示するだけのコントロール期、光と電気をいっしょに提示する恐怖反応の獲得期、光を提示するだけの恐怖反応の消去期に大別できる。

一方、強迫性障害 (OCD)、パニック障害 (PD)、外傷後ストレス障害 (PTSD) などの不安障害の病態生理は、古典的条件づけによる恐怖の獲得と消去過程と関係していると考えられてい

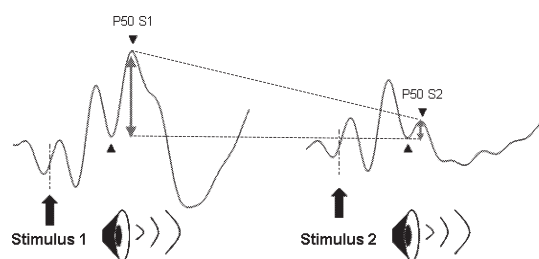


図1 聴性誘発電位 P50 抑制

る。不安障害において、SCR が、恐怖条件づけの消去過程において、健常者に比べて、高いままであることが報告されている (Orr, et al., 2000 ; Michael, et al., 2007)。

さて、感覚ゲート機構 (sensory gate) とは、繰り返しの情報 (刺激) を遮断する脳内の生理学的機構を仮想的なゲートとして想定しているものである。言い換えれば、「知覚フィルター」としてもよい。もともと統合失調症の病態生理を説明するために提唱されたが、現在は脳内情報処理のメカニズムとしてコンセンサスが得られており、疾患との関わり以外にも、認知機能との関連などについて研究が行われている。

感覚ゲート機構を定量化する方法として、聴性誘発電位 P50 をダブルクリック音 (S1, S2) で記録し、振幅の比 ($P50\ S2/S1\ ratio$) をとる P50 抑制という手法 (図1) がある。健常者では、 $P50\ S2/S1\ ratio$ は、0.5 以下とされている。

古典的に、精神障害は、精神病圏 (統合失調症)、神経症圏 (不安障害 ; OCD, パニックなど)、健常者という分類があるが、興味深いことに、P50 抑制障害の重症度は、精神障害の古典的分類に対応している。すなわち、統合失調症で、重度の P50 抑制障害 (Nagamoto, et al., 1989)、PTSD (Neylan, et al., 1999)、パニック (Ghisolfi, et al., 2006)、OCD (Hashimoto, et al., 2008) などの不安障害では、軽度の P50 抑制障害、健常者では、P50 抑制障害は、みられないのである。我々は、OCD の患者における軽度の P50 抑制障害を報告 (Hashimoto, et al., 2008)

		Control Phase1	Acquisition Phase2	Extinction Phase3
電気刺激 (非条件刺激)	US	—	+	—
光 (条件刺激)	CS	+	+	+
皮膚伝導反応 (SCR) (反応)	CR	→	↗	↘

図2 恐怖条件づけの3段階 (コントロール期, 獲得期, 消去期)

し、その興味深い傾向に気づいた。

そこで、我々は、恐怖の獲得・消去と感覚ゲート機構の関連性を、第一に、健常者での両者の生理学的関連 (研究1 ; Kurayama, et al., 2009)、第二に、OCD 患者での両者の病態生理学的関連 (研究2 ; Nanbu, et al., 2010) について、それぞれ検討した。

2. 健常者における恐怖の獲得・消去と感覚ゲート機構の関連性

対象は、健常参加者 21 名 (男性 11 名, 女性 10 名, 年齢 26.1 ± 4.8) について、研究参加についての説明の上、書面で同意を得た。精神疾患の既往歴なしを面接で確認した。本研究は、千葉大学大学院倫理審査委員会による承認を得て行った。

Phase 1 ; ベースライン期 (コントロール期 ; 光のみ)、Phase 2 ; 恐怖獲得期 (光と電気刺激)、Phase 3 ; 恐怖消去期 (光のみ) の3つの過程 (図2) において、ダブルクリック音を用いた、聴性誘発電位 P50 と、N100 を測定した。各段階で同時に、聴性誘発電位 P50 および N100 測定のため、頭皮上の Cz に電極をおき、イヤホンをつけ 500 ms 間隔のダブルクリック音を 5 秒毎に 80 回聞かせ、誘発電位を記録した。恐怖反応として皮膚伝導反応 (皮膚電気抵抗) SCR を測定した (図3)。

結果 : P50 の amplitude (振幅) は、3つの過程で、有意な変化なし。P50 $S2/S1\ ratio$ (感覚

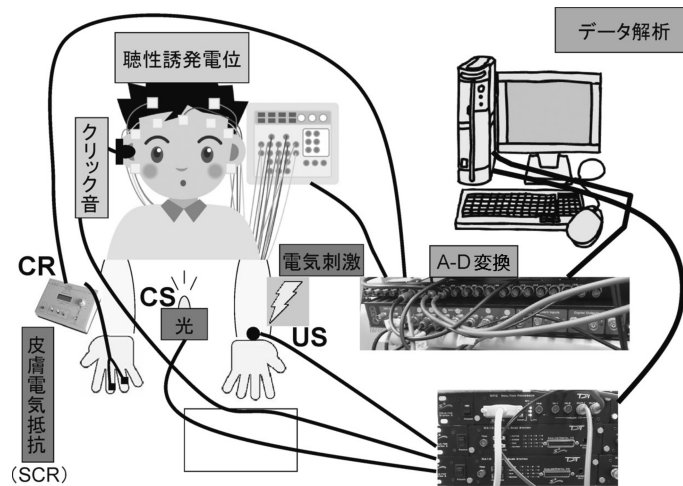


図3 測定システム

ゲート)は、獲得期での上昇、消去期でのコントロール期レベルへの回復をみた。女性のほうが消去期の回復が不良傾向にあった。N100のamplitude(振幅)は、獲得期での上昇、消去期でのコントロール期レベルへの回復をみたが、N100 S2/S1 ratioは、3つの過程で、有意な変化なしであった。

考察：P50 S2/S1 ratioは、恐怖の獲得期に、上昇することが示された。S1でなく、主に、S2のamplitudeの上昇が影響していた。この所見は、恐怖条件づけによって感覚ゲート機構の一過性のゲートの開放が起こることが示唆された。これによって、生理的に、恐怖を獲得しやすくする可能性が考察された。一方、N100 amplitudeは獲得期に上昇するが、N100 S2/S1 ratioは、恐怖条件づけの影響を受けないことが示された。恐怖条件づけにおいて、P50とN100は意義が異なることが考察された。

結語：恐怖の獲得によって、P50 S2/S1 ratioは上昇し、消去に伴い、基準レベルに戻る結果を認めた。恐怖条件づけによって、感覚ゲート機構の一過性のゲートの開放が起こり、生理的に、恐怖を獲得しやすくする可能性が示唆された(Kurayama, et al., 2009)。

3. OCD患者における恐怖の獲得・消去と感覚ゲート機構の関連性

健常者では、P50抑制障害は、通常みられないが、恐怖条件づけによって一過性に起こることが研究1により明らかとなった。強迫性障害の患者では、健常者にみられた恐怖の獲得と消去におけるP50抑制のパターンは、どうなるのか。研究2の目的は、強迫性障害患者において、古典的条件づけの獲得と消去に伴い、聴性誘発電位P50抑制の変化が健常者と比較して、どのような差異を示すかを検討することである。また、P50と同じ測定方法で同時に記録できる、聴性誘発電位N100についても認知機能との関わりについていくつかの報告がなされているので、同時測定し解析した。

方法：対象は、43人のOCD患者と21人の健常者である(表1)。本研究は、千葉大学大学院倫理審査委員会による承認を得た。研究について、十分説明の上、全ての被験者に書面での同意を得て行った。

結果：図4に示すように、OCD患者群と健常者群のP50 S2/S1 ratioを比較すると、消去期におけるP50 S2/S1 ratioがOCD患者群は健常者群より大きく、有意差が認められた($P=$

表1 被験者の属性および臨床症状

	強迫性障害 (n=43)	健常者 (n=21)
性別 (男/女)	15/28	10/11
年齢 (歳)	29.4±9.9	26.1±4.8
喫煙 (+/-)	4/39	
Y-BOCS (total)	23.0±8.3	
Y-BOCS (obsession)	11.6±4.3	
Y-BOCS (compulsion)	10.8±4.6	
Subtype	washing 29/checking 7/mixed 7	
BDI	17.2±11.7	
発症年齢 (歳)	22.1±10.2	
罹病期間 (年)	7.3±6.0	
投薬なし	9	

データは平均値±標準偏差

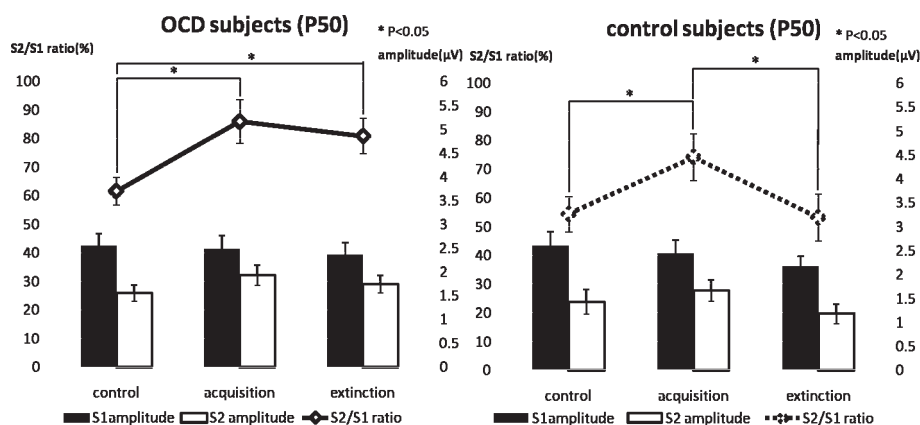


図4

0.047)。P50の振幅S1, S2, 潜時についても両者を同様に検定したが、有意差はみられなかった。OCD患者群と健常者群のN100 S2/S1 ratioを比較したが、有意差はみられなかった。SCRに関して、OCD群と健常者群は、消去期において、差がみられるが、有意ではなかった。OCD群におけるSCRは、ベースラインと比べて、獲得期では有意な増加がみられた ($P=0.02$) が、獲得期に比べ、消去期では有意な減少は認められなかった。健常者群では有意な減少 ($P=0.0054$) を認めた。なお、P50, N100成分とSCRの間に有意な相関はみられなかった。

考察：研究2の結果をまとめると、OCD群の

P50 S2/S1 ratioが、恐怖条件づけの獲得期で増大するのは健常者群と同じ傾向であったが、消去期において健常者群で示されるような顕著な減少 (baseline への回復) はみられず、増大したままであり、両群の有意差を認めた。一方、N100 S2/S1 ratioについては、3つの段階を通して、OCD患者群と健常者群に有意な差はみられなかった。SCRの振幅は、健常者群においては消去期では獲得期に比べ有意に減少しているのに対し、OCD患者群では、みられなかった。研究2によって示唆されたことは、強迫性障害患者においては、P50抑制によって評価される感覚ゲート機構が恐怖の消去過程で健常者より正常化しづらいと

いうことである。感覚ゲート機構障害を改善することが、不安障害における恐怖消去に基づいた治療を促進する可能性が示唆された。曝露反応妨害法などの行動療法は、不安を誘発する刺激に対しての慣れが関係しており、今後、行動療法前後における感覚ゲート機構の評価が求められる。また、同様の手法によって、同じ現象が、パニック障害などの不安障害でも共通に認められるかどうかを検討する必要がある。

結語：OCD では、古典的恐怖条件づけにおける恐怖消去過程で、P50 抑制が健常者と比べ、正常化しづらいことが示された。OCD での恐怖の持続に感覚ゲート機構が関与していることが示唆された (Nanbu, et al., 2010)。

4. ま と め

2つの研究を通して、P50 抑制によって測定される感覚ゲート機構が、健常者では、恐怖条件づけによって一過性に開放され、健常者に比べて、OCD 患者では、開放された「感覚ゲート」が恐怖消去期で、閉じにくくなっていることが示唆され、これが、不安障害の病態生理と関係することが考察された。

謝 辞

本総説の執筆にあたって、共同研究者である、倉山太一、南部誠、中澤健、松澤大輔、小宮全、吉田晋 (千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学)、橋本佐、原口正、小倉浩史、伊豫雅臣 (千葉大学大学院医学研究院精神医学) (敬称略) に紙面を借りて、感謝の意を表します。

文 献

- 1) Ghisolfi, E.S., Heldt, E., Zanardo, A.P., et al.: P50 sensory gating in panic disorder. *J Psychiatr Res*, 40; 535-540, 2006
- 2) Hashimoto, T., Shimizu, E., Koike, K., et al.: Deficits in auditory P50 inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32 (1); 288-296, 2008
- 3) Kurayama, T., Nakazawa, K., Matsuzawa, D., et al.: Alterations of auditory P50 suppression in human fear conditioning and extinction. *Biol Psychiatry*, 65 (6); 495-502, 2009
- 4) Michael, T., Blechert, J., Vriends, N., et al.: Fear conditioning in panic disorder: Enhanced resistance to extinction. *J Abnorm Psychol*, 116; 612-617, 2007
- 5) Nagamoto, H.T., Adler, L.E., Waldo, M.C., et al.: Sensory gating in schizophrenics and normal controls: Effects of changing stimulation interval. *Biol Psychiatry*, 25; 549-561, 1989
- 6) Nanbu, M., Kurayama, T., Nakazawa, K., et al.: Impaired P50 suppression in fear extinction in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34 (2); 317-322, 2010
- 7) Neylan, T.C., Fletcher, D.J., Lenoci, M., et al.: Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: reduced auditory P50 suppression in combat veterans. *Biol Psychiatry*, 46; 1656-1664, 1999
- 8) Orr, S.P., Metzger, L.J., Lasko, N.B., et al.: De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*, 109; 290-298, 2000

The Paradigm of Abnormal Sensory Gating in Fear Extinction as Pathophysiology in Obsessive-Compulsive Disorder

Eiji SHIMIZU

Department of Cognitive Behavioral Physiology, Chiba University Graduate School of Medicine

The processes of fear conditioning and extinction are thought to be related to the pathophysiology of anxiety disorders, including obsessive-compulsive disorder (OCD), panic disorder, and posttraumatic stress disorder. We have reported alterations of auditory P50 suppression in human fear conditioning and extinction in healthy control subjects (Kurayama, et al., 2009). In addition, we have reported that P50 suppression in fear extinction was impaired in patients with OCD (Nanbu, et al., 2010). The present report reviewed the studies about relationship between sensory gating and fear conditioning.

In the acquisition phase of classical fear conditioning, 10 pairings of the conditioned stimulus (CS ; a visual stimulus from a light-emitting diode) and the unconditioned stimulus (US ; an electrical stimulus to the wrist) were administered ; in the extinction phase, 10 CS without US were administered. P50 auditory evoked potentials were measured as the first stimulus sound (S1) and the second stimulus sound (S2) in a double-click paradigm with a 500 ms interval (shorter than usual), and P50 S2/S1 ratios were used to evaluate P50 suppression.

In healthy controls, the mean P50 S2/S1 ratio in the fear acquisition phase was significantly elevated compared with the ratio found in the control phase, while it recovered to basal level in the extinction phase. The mean P50 S2/S1 ratio in patients with OCD was significantly higher than the ratio in controls ($P=0.022$) in the extinction phase, in contrast to the lack of significant difference found in the baseline and acquisition phases.

Sensory gating mechanisms may be physiologically associated with fear conditioning, and OCD may involve abnormal sensory gating in fear extinction.

<Author's abstract>

<**Key words** : auditory evoked potential, classical fear conditioning, fear extinction, obsessive-compulsive disorder, P50 suppression, sensory gating>
