

第108回日本精神神経学会学術総会

**教 育 講 演**

## 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理

福田 正人 (群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

統合失調症で認める臨床神経生理所見を臨床病期 (clinical staging) にそって整理すると、「P50成分・PPI→P300成分・N100成分→MMN成分」という進行としてまとめられる。これは「フィルタ機能→感覚処理→高次処理」と進む機能の障害を反映すると考えられ、統合失調症における病態生理の発展を、「素因として視床の障害にもとづくフィルタ機能の障害があり、そこに感覚野における障害が加わることで発症に至り、さらに連合野における障害が進展することで慢性化へと至る」と想定することができる。こうした病態生理は、先進医療として承認を得た近赤外線スペクトロスコピィ (NIRS) で明らかにできる前頭葉賦活反応性の変化にも反映される。このような脳機能についてのデータを臨床検査として実用化し、その結果を当事者と専門家が共有することは、当事者中心の精神医療の推進に資すると期待される。

< 索引用語：臨床神経生理, 事象関連電位, 近赤外線スペクトロスコピィ (NIRS), 臨床病期, 統合失調症 >

## I. 精神疾患の臨床病期モデル

## 1. 臨床病期の考え方

統合失調症の当事者は、ある時には幻覚や妄想に苦しみ、ある時には生活障害に悩むというように、病状は病気の経過のなかで時期により変化していく。

こうしたことは、精神疾患だけではなく多くの慢性疾患に共通している。例えば高血圧や糖尿病では、血圧や血糖値は高いが自覚症状のない段階、頭痛やだるさなど症状を自覚する段階、症状のせいで日常生活に支障がある段階、動脈に変化が引き起こされて臓器に障害が出てくる段階など、いくつかの段階がある。

こうした病態の段階を、「臨床病期 (clinical

stage)」と呼ぶようになってきている。病気の進展の具合を当事者や家族にもわかりやすく示し、臨床病期ごとに適切な治療を選び、回復をより促すことを目指したものである。例えば悪性腫瘍については、臨床病期の考え方が普及しており、治療法の選択の重要な参考材料となっている。新しい考え方というよりも、これまで医療従事者の念頭に漠然とあったことを、形として示したという意義が大きい。

## 2. 精神疾患の臨床病期

精神疾患について、臨床病期という考え方が明確に提起されたのは2006年であり、統合失調症や双極性障害を対象としていた (表1左)<sup>8,10)</sup>。そこ

第108回日本精神神経学会学術総会=会期：2012年5月24~26日、会場：札幌コンベンションセンター、札幌市産業振興センター

総会基本テーマ：新たな連携と統合——多様な精神医学・医療の展開を求めて——

教育講演 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理 座長：三國 雅彦 (群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学分野)

表 1 精神病性障害の臨床病期モデル<sup>8)</sup>と統合失調症における発展要因の推定

病期	定義	発展要因
0	精神病のリスクがある	素因 (遺伝的な脳形成)
1	1a 軽度・非特異的な症状・機能変化	環境因 (胎児期・幼小児期)
	1b 診断閾値以下の臨床症状	
2	精神病性障害の初回エピソード	発症因 (思春期の変化とストレス)
3	3a 初回エピソードからの不完全寛解	進行因 (発症後の病状と治療)
	3b 精神病性障害の再燃・再発	
	3c 複数回の再発	
4	慢性持続性の精神病症状	

表 2 統合失調症のバイオマーカーのメタ解析のまとめ

研究対象	生物学的指標	effect size	nonoverlap*
脳構造 (体積)	左上側頭回	0.55	35~38%
	右海馬	0.58	
脳機能 (代謝)	前頭葉・安静	0.65	40~48%
	前頭葉・賦活	0.81	
神経生理 (ERP)	P300 成分振幅	0.85	50~55%
	MMN 成分振幅	0.99	
認知機能 (神経心理)	持続性注意	1.16	60~70%
	言語性記憶	1.41	

\* : 健常群の分布からはずれる統合失調症患者の割合

では、統合失調症の状態像を、0期 (発症のリスクがある)、1期 (診断には至らない軽度の症状)、2期 (初回エピソード)、3期 (発症後の不完全寛解や再発)、4期 (重篤・遷延) などの8段階に分けている。臨床病期は一方向に進むわけではなく、病状に応じて回復があると考えられている。

こうした提唱の背景には、統合失調症の経過が素因・環境/発症/進行の3段階から構成されて発展するという考え方がある (表1右)。遺伝的にもちあわせた素因と胎児期や幼小児期に経験する環境因を背景として、思春期・青年期の体の変化と環境のストレスが加わることで発症に至り、その後の進行は治療により変化するという考えである。

## II. 統合失調症と神経生理学

### 1. 統合失調症のバイオマーカー

統合失調症をはじめとする精神疾患について、さまざまなバイオマーカー (生物学的指標) が研究されている。個々のバイオマーカーはそれぞれの分野ごとに検討されることが多いが、それらを分野横断的に検討するとその意義がさらに明らかになる可能性が考えられる。

統合失調症について得られているバイオマーカーの結果を、メタ解析における effect size として比較すると、認知機能障害 (言語性記憶 1.41, 注意機能 1.16) > 神経生理指標 (MMN 成分振幅 0.99, P300 成分振幅 0.85) > 脳機能画像 (前頭葉賦活 0.81, 前頭葉安静 0.65) > 脳構造画像 (右海馬 0.58, 左上側頭回 0.55) という順となる (表2)。異なる研究領域で得られた effect size を比較することには統計学的な問題があるが、おおまかには統合失調症で認められる所見の健常者からの隔たりの程度は「認知機能 > 神経生理機能 > 脳機能画像 > 脳構造画像」の順になるというもので、常識的にも理解しやすい結果である。

### 2. 統合失調症の臨床神経生理学所見<sup>4)</sup>

臨床病期の背景には、脳機能の変化があると考えられる。事象関連電位と呼ばれる脳波を検討すると、こうした脳機能の変化が検討できる。それぞれの臨床病期の統合失調症について、事象関連電位のさまざまな成分を検討すると、その結果は

表3 統合失調症の臨床病期と臨床神経生理所見のまとめと想定される脳機能と脳部位

発展要因	素因・環境因	発症因		進行因
		前駆期	初発期	慢性期
病期	リスク期			
P50	▼	▼	▼	▼
PPI	▼	▼	▼	(▼)
Startle		▼	▼	
N100		▼	▼	▼▼
P300	(▼)	▼	▼	▼▼
MMN				▼
想定される機能	フィルタ機能	感覚処理		高次処理
想定脳部位	視床?	感覚野		連合野

大きく3群に分かれた(表3上)。

P50成分やPPIのような刺激のフィルタ機能を反映する指標は、リスク期から所見が認められ、発症後もあまり変化がない。これと対照的に、刺激のある程度高次の処理を反映するMMN成分は、慢性期になって初めて所見として認められるようになる。この両者の中間の変化を示すのがP300成分やN100成分であり、前駆期になって明らかとなる所見が慢性期になって進行していく。このように、事象関連電位の所見は「P50成分・PPI→P300成分・N100成分→MMN成分」という順で進行していく。

### 3. 臨床神経生理学所見が示唆する病態生理

それぞれの成分が表わす意味を考えると、これは機能の障害が「フィルタ機能→感覚処理→高次処理」という順で進んでいくことを示している。さらに、脳科学の知見を参考にすると、そうした障害を担う脳部位として、「視床→感覚野→連合野」という順が想定できる(表3下)。

これは、統合失調症について臨床神経生理・神経心理(認知障害)・脳構造画像の研究から得られている所見とおおむね一致しており、統合失調症における病態生理の進展をおおまかに表わしたものと考えられる。すなわち、「素因として視床の障

害にもとづくフィルタ機能の障害があり、そこに感覚野における障害が加わることで発症に至り、さらに連合野における障害が進展することで慢性化へと至る」という進展である。

## Ⅲ. 自然な状態の脳機能と近赤外線スペクトロスコピィ(NIRS)

### 1. 自然な状態の脳機能研究の重要性

心理現象や精神症状は、脳機能により担われている。その解明に用いられる脳機能画像検査法のfMRIなどは大規模な装置で、被検者はガントリーに仰臥位となり検査を受ける。したがって得られる結果には、検査室という特殊な環境、騒音やそれを防ぐ装具の着用、仰臥位という姿勢など、被検者が日常生活とは異なる状況と状態に置かれた影響が含まれると考えられる。

日常経験から類推すると、そうした影響は視覚や聴覚などの遠感覚や注意や記憶などの認知機能については比較的少なく、体性感覚や味覚などの近感覚や情動や意欲などの情意機能については大きいと予想できる。心理現象や精神症状は情意の機能と関連が深いので、その脳機能を検討する際に自然で日常生活に近い状況と状態で検査ができれば、fMRIなどでは捉えにくい結果が得られる可能性がある。動物における社会性の脳機能については、そうした自然な状況で研究の重要性が注目されている<sup>3)</sup>。

### 2. 近赤外線スペクトロスコピィ(NIRS)

Near-infrared spectroscopy(NIRS)とは、近赤外光を用いて生体のヘモグロビン濃度を計測し、それにより局所の血液量を推定し、測定部位の機能を検討する方法論である。日本語では、「近赤外(線)スペクトロスコピィ」「近赤外分光法」などとされることが多い。

近赤外光は生体のある程度は通過し、ヘモグロビンにより吸収されやすい特徴がある。頭部について散乱光を利用すると、頭表から2~3cmの範囲の血液量(近似的には血流量)の変化が測定できるので、頭皮や頭蓋骨の血液量が一定の場合に

は、大脳皮質活動の変化を捉えられる。その原理と応用は、『NIRSの基礎と臨床』<sup>11)</sup>にまとめられている。「光トポグラフィー」検査は、頭部用NIRSの保険収載検査名であり、脳外科手術前の言語優位半球同定やてんかん焦点計測を目的として保険適応が認められている(670点)。NIRSを含めて、光を利用して脳機能を測定する方法論を「光脳機能イメージング」と総称する。

### 3. NIRS データの特徴

装置が小型で安価なことは、NIRSの実用面での利点である。得られるデータの特徴について、NIRSをfMRIなどの他の脳機能画像法と比較すると、測定の対象が大脳皮質のみで深部脳構造のデータが得られない、空間分解能がおおよそ2cmで脳回程度であるという短所がある。これらは近赤外光の散乱光を用いているという測定原理にもとづく限界である。したがってNIRSは、心臓についての心電図や超音波検査のように、機能の全体的な状態を表わす指標と位置づけるのが適切である。

一方、自然な姿勢で検査が行える、発声や運動を行いながら検査ができるというNIRSの特徴は、被検者の苦痛が少ないというだけでなく、脳機能測定にとって本質的な意味がある。先に述べたように、精神機能のうちとくに情意の機能や、精神疾患における抑うつ気分・不安・幻覚などの自覚症状(体験症状)は、検査の際の姿勢や動きにより大きな影響を受けると予想できる。日常生活に近い自然な状況で検査を行うことのできるNIRSは、こうした情意の機能や自覚症状の脳機能を検討するために適している(real-world neuroimaging)。

このように、NIRSは「自然な状態の被検者の大脳皮質機能の賦活反応性を、非侵襲的で簡便に全体として、しかも時間経過に沿って捉えることができる検査」とまとめることができ、データの厳密性や定量性についての限界を踏まえた利用や結果の解釈が望ましい。NIRS測定に用いられているレーザあるいは発光ダイオードによる近赤外

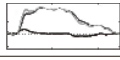
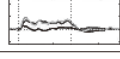
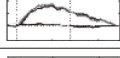
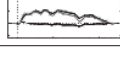
	NIRS 波形	賦活反応性
健 常 者		明瞭 (賦活に応じて)
う つ 病		減衰 (初期以降)
双極性障害		遅延 (大きさは保存)
統合失調症		非効率 (タイミング)

図1 NIRSで検討した精神疾患における前頭葉機能の賦活反応性の模式図

光は、曇天時の太陽光の1/3程度のエネルギーであり、長時間や反復しての検査でも安全性に問題はない。本稿で述べる精神疾患へのNIRSの応用については、『精神疾患とNIRS』<sup>5)</sup>に詳しい。

## IV. 精神疾患とNIRS

### 1. 精神疾患とNIRS

NIRSの精神疾患への臨床応用について、2012年4月までに発表された英文原著論文は96編で、統合失調症やうつ病についての論文が多い。多チャンネル装置の商品化で日本が先行したことを背景にして日本からの論文が2/3近くを占め、日本人研究者の活躍が目立つ。精神疾患の病因・病態において重要と考えられている前頭葉について検討を行い、精神疾患におけるその機能低下を示した報告が多い<sup>2)</sup>。

著者らの多施設共同プロジェクト「心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会」が進めてきた精神疾患についてのNIRS応用研究では、前頭葉や側頭葉のさまざまな機能を総合的に検討できる言語流暢性課題を用いることで、うつ病・双極性障害・統合失調症のそれぞれに特徴的な前頭葉の賦活反応性を明らかにすることができた。図式的にまとめると、精神疾患における前頭葉機能の賦活反応性として、うつ病における減衰、双極性障害における遅延、統合失調症における非効率という特徴が指摘できた(図1)<sup>7,12,14)</sup>。

うつ病では、前頭葉の脳血流の増加が健康な方より小さい。つまり、言語流暢性課題で脳を活性

化しようとしても、前頭葉が十分に働いてくれない。趣味のことが楽しめない、料理を美味しく感じないなどのうつ病の中心的な症状（気分の反応性の低下）に対応する脳の仕組みを示すと考えられる。

双極性障害では、前頭葉の脳血流が増加するのが遅れて、ピークが後ろにずれる。前頭葉の働きが、いわばスロー・スターターである。仕事を進めるうちにのめりこんで過熱したり、そのあげくに疲れ果ててしまうことに対応するのかもしれない。同じうつ状態であっても、うつ病とは脳の仕組みが異なるようである。

統合失調症では、前頭葉の脳血流が増加するタイミングが良くない。課題の最中には脳血流の増加が少なめなのに、課題が終わった後に再度増加を示す。前頭葉を働かせる必要がある時には働かせ方が不十分で、その必要がなくなった時にかえって働いてしまうということである。脳の働かせ方の効率が良くない。

## 2. 先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」

これらの結果をもとに、精神疾患へのNIRSの応用は、2009年4月に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として厚生労働省から先進医療の承認を受けた。気分障害や統合失調症によると考えられるうつ状態について、鑑別診断のための補助検査として認められたもので、精神医療分野としては初めての先進医療となった。先進医療とは、高度な医療技術を研究と診療の中間として位置づけ、保険収載について検討するための制度である。2011年末の時点で13施設が承認を得ており、検査料は13,000円程度が多い。先進医療の詳細については、『NIRS波形の臨床判読』<sup>6)</sup>にまとめた。

この先進医療の承認については、Nature誌がニュースとして報道し（Feature News欄、Nature, 469; 148-149, 2011）、臨床への導入は時期尚早とのコメントを掲載した（Editorial欄、Nature, 469; 132, 2011）。コメントは、先進医療の目的や実施法について一定の評価をしたうえ

で、多症例での再現性の確認が十分でない点と臨床応用についてのコンセンサスが得られていない点を批判したものである。この批判は残念ながら「将来的な保険導入のための評価を行う」という先進医療の趣旨を誤解したもので、この検査が保険診療として広く行われているかのように理解しての判断であったと考えられる。

また、この先進医療で用いている課題で前額部から得られるNIRSデータのほとんどが皮膚血流の寄与によるとする指摘がある<sup>13)</sup>。精神疾患で認められるNIRSデータの特徴に、自律神経系の変化にもとづく皮膚血流の変化が含まれることを示す指摘である。ただ、NIRSデータと臨床症状との相関が測定部位に応じて異なったり、類似の課題でも群間差が得られる部位が異なることなどは、皮膚血流の寄与のみでは説明しにくい点である。一般的には、複数の認知課題についてfMRIとNIRSのデータに良好な相関を認めることから、NIRSデータの一定部分は脳活動を反映していると考えられている<sup>1)</sup>。

## V. 当事者中心の医療を推進するための臨床検査の実用化

現状の医療では、精神疾患の診断・治療のために臨床検査を用いることはできない。しかし、精神疾患の医療を今後より発展させていくために、精神疾患を診断し、重症度を測定し、治療法を選択し、治療効果を評価し、再発可能性を予測し、さらには発症予防に利用できるような臨床検査を確立することは重要な課題である。この精神医療における臨床検査の確立は、医療スタッフが診断や治療を確実に行うために有用なだけでなく、患者・家族がみずからの医療の中心となっていくためにも重要である。

そのことは、身体疾患の例を考えてみるとわかりやすい。例えば高血圧患者は、自宅に家庭用の血圧計を備えていることが多い。自分で血圧を測定することで、病院に出向かない日でも自己の病状を把握できるし、減塩に努め、運動に励み、また降圧薬服用を忘れないためなど、治療への動機

づけと勇気づけとしている。血圧計という検査装置があることで、患者自身が治療の中心となることが可能となっているのである。

NIRS だけでなく、精神疾患についての研究として行われているさまざまな生物学的指標が診療において実用化され、診断・治療の向上と当事者中心の医療の実現に貢献することが期待される<sup>9)</sup>。

#### 文 献

- 1) Cui, X., Bray, S., Bryant, D. M., et al.: A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *Neuroimage*, 54 ; 2808-2821, 2011
- 2) Dieler, A.C., Tupak, S.V., Fallgatter, A.J.: Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks. *Brain Lang*, 121 ; 90-109, 2012
- 3) 藤井直敬：つながる脳。NTT 出版，東京，2009
- 4) 福田正人：神経生理から見た統合失調症の病態生理。脳 21, 12 ; 200-206, 2009
- 5) 福田正人編：精神疾患と NIRS—光トポグラフィ検査による脳機能イメージング。中山書店，東京，2009
- 6) 福田正人監修：NIRS 波形の臨床判読—先進医療「うつ症状の光トポグラフィ検査」ガイドブック。中山書店，東京，2011
- 7) Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., et al.: Frontal lobe function in bipolar disorder : a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 29 ; 172-184, 2006
- 8) McGorry, P. D., Hickie, I. B., Yung, A. R., et al.: Clinical staging of psychiatric disorders : a heuristic framework for choosing earlier, safer and more effective interventions. *Aust NZ J Psychiatry*, 40 ; 616-622, 2006
- 9) 三國雅彦，福田正人，功刀 浩：精神疾患診断のための脳形態・機能検査法。新興医学出版社，東京，2012
- 10) 水野雅文：精神疾患に対する早期介入。精神医学，50 ; 217-225, 2008
- 11) 酒谷 薫監修：NIRS—基礎と臨床。新興医学出版社，東京，2012
- 12) Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., et al.: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia : cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry*, 55 ; 501-511, 2004
- 13) Takahashi, T., Takikawa, Y., Kawagoe, R., et al.: Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage*, 57 ; 991-1002, 2011
- 14) Takizawa, R., Kasai, K., Kawakubo, Y., et al.: Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia : a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 99 ; 250-262, 2008

## Pathophysiology of Psychiatric Disorders Revealed by Clinical Neurophysiology

Masato FUKUDA

*Department of Psychiatry and Clinical Neuroscience,  
Graduate School of Medicine, Gunma University*

Clinical neurophysiological findings in schizophrenia can be categorized into three groups: abnormalities of P50 and prepulse inhibition in the risk stage, those of P300 and N100 in the onset stage, and those of MMN in the chronic stage. These findings correspond to the pathophysiological development of schizophrenia through the clinical stages, respectively: filtering dysfunction as a predisposition, sensory dysfunction around the first psychotic episode, and higher cognitive dysfunction during the chronic course. Such brain dysfunctions can also be demonstrated by near-infrared spectroscopy (NIRS) examination in clinical settings. Establishing biomarkers as a clinical laboratory test for the diagnosis and treatment of psychiatric disorders and sharing the obtained results among patients and medical professionals are expected to facilitate patient-centered psychiatric practice.

<Author's abstract>

<**Key words** : clinical neurophysiology, event-related potential (ERP), near-infrared spectroscopy (NIRS), clinical staging, schizophrenia>

---