

統合失調症の脳生理学的研究の進歩

鬼塚 俊明

統合失調症の精神症状は、広義には脳の機能の障害によって起きていると考えられる。本稿では、脳生理学的研究の最近のトピックスに関してレビューを行った。統合失調症の脳生理学的研究の中で、脳波、脳磁図に焦点をあて、最新の知見を紹介し、聴覚ミスマッチ陰性電位、聴覚P300、視覚N170、 γ 帯域神経振動について解説した。統合失調症の聴覚ミスマッチ陰性電位やP300の所見から、発病前後における進行性脳病態仮説を支持する脳生理学的所見が報告されている。また、社会機能の指標となる脳生理学的所見は、新たな予防的介入方法の確立へつながる可能性があると考えられる。神経振動活動は、モデル動物や健常者、疾患群でも記録可能で、電気生理的に定量できるため、基礎研究と臨床研究をつなぐトランスレーショナル・パラダイムとして有望視されている。今後、脳生理学的研究は統合失調症の病態解明のアプローチとして一層重要になっていくと思われる。

<索引用語：統合失調症，脳生理学，脳波，脳磁図>

はじめに

脳生理学において、近年のコンピュータの処理速度の向上に伴い、従来では膨大な計算が必要なたため困難であった脳波・脳磁図反応の処理が可能になってきている。統合失調症の精神症状は、広義には脳の機能の障害によって起きていると考えられ、脳生理学的研究は病態解明のアプローチとしてその重要性が増しているように思われる。

本稿では、脳波、脳磁図に焦点をあて、統合失調症の脳生理学的研究の中で最新の知見を紹介する。多くの読者に向けて、前半部分で本稿において取り上げる脳波や脳磁図の神経活動（成分）を紹介し、後半で最近のトピックスについてレビューを行う。

I. 事象関連電位・磁場

脳波では低電位だが、刺激に同期して出現する電位変化は、刺激後の脳波を数回～数百回程度重ね合わせる（平均加算法）ことにより事象関連電

位を記録できる。平均加算を行うことは、コンピュータを使用すれば、あまり難しいことではない。一般的には、感覚刺激に関連した注意・認知などの心理的な活動により変動する脳電位を事象関連電位と呼ぶことが多い¹⁶⁾。このようにして頭皮上電極から視覚・聴覚事象関連電位が記録できる。また、脳磁図でも視覚・聴覚事象関連磁場が記録可能である。

1. 聴覚ミスマッチ陰性電位（mismatch negativity：MMN）

オッドボール課題とは、いくつかの種類（標準的には2種類）の刺激頻度を変えてランダムに呈示する課題である。聴覚刺激で、刺激間隔の短いオッドボール課題において、偏奇刺激に対する反応と標準刺激に対する反応の差をとることで得られる潜時100～200ミリ秒の陰性電位をMMNと呼ぶ³⁾。これは、注意を向けていない条件でも刺

激の物理的な差を捉えて出現する成分であり、感覚刺激の照合・記憶と関連し、感覚情報の自動処理を反映すると考えられている。脳磁図でも MMN は記録可能であり、脳磁図 MMN の発生源は聴覚 1 次野（ヘシュル回）と考えられている。

2. 聴覚 P300

代表的な事象関連電位である P300 の測定には、刺激間隔の長いオッドボール課題が用いられている。例えば、2 種類の識別可能な感覚刺激のうち、低頻度の刺激を標的刺激として被験者に対して反応するように教示する。1,000 Hz の純音（持続時間 50~100 ミリ秒）の刺激系列の中に 2,000 Hz の純音をランダムに約 10% 混ぜて標的刺激として、刺激間隔を 1~3 秒として被験者に標的刺激を数えるように教示する。標的刺激に対する電位を 20~50 回加算平均し、刺激提示後約 300~400 ミリ秒後に認められる陽性の電位が P300 である²⁵⁾。P300 は刺激の頻度などの課題の内容や課題への注意の程度によりその振幅が変化することが知られており、作業記憶や注意などの認知処理を反映すると考えられている。

3. 視覚 N170

視覚刺激の種類に応じて、様々な反応が記録できる。統合失調症は顔認知障害があると言われていたので、ここではヒトの顔に対する事象関連電位に焦点を絞って紹介する。N170 は、顔刺激提示後約 170 ミリ秒に両後側頭部を中心に頂点が観察できる陰性の波形で、顔刺激に対する反応がよく研究されている事象関連電位であり、発生には紡錘状回が関与すると考えられている³⁰⁾。N170 は、顔の構造的符号化とカテゴリー処理を反映している¹³⁾。一般的には、顔認知は瞬間的に複雑な脳内処理が必要であるため、顔刺激ではそれ以外の視覚刺激よりも頂点振幅は大きくなると考えられている¹⁾。

II. γ 帯域神経振動

神経活動は、周波数によって 1~3 Hz の δ 帯域、4~7 Hz の θ 帯域、8~13 Hz の α 帯域、14~

29 Hz の β 帯域、30 Hz 以上の γ 帯域に分類される（25 Hz 以上を γ 帯域と定義している研究もある）。近年、時間周波数解析を行うことで、従来の脳波や脳磁図のデータから特定の時間帯の周波数帯域のニューラル・オシレーションを測定する手法が確立してきた。この手法により、ミリ秒単位でのデータを周波数成分ごとに評価することで視覚や聴覚の認知課題に対する周波数ごとの神経活動の分布やネットワークなどについての知見が集積されつつある。ニューラル・オシレーションは誘発振動（エボクト・オシレーション）と誘導振動（インデュースト・オシレーション）とに分類される。エボクト・オシレーションはその出現タイミングが刺激提示と同期している活動であり、刺激提示後早期（150 ミリ秒以内）に出現する²³⁾。一方、刺激提示後比較の後期（200 ミリ秒以降）に出現し、出現タイミングは刺激提示とは同期していないが刺激に関連した活動はインデュースト・オシレーションと呼ばれている²³⁾。神経振動の指標としてはパワー値（振幅の 2 乗）、各試行間での位相同期性を示す phase locking value (PLV) などが用いられている。近年、コンピュータの処理速度が飛躍的に速くなり、インデュースト・オシレーションや PLV を検出することが容易になった。

γ 帯域神経振動は、 γ バンドオシレーション (gamma band oscillation) とも言われ、ヒトが認知課題を行ったときに、30 Hz 以上の高周波数帯域である γ 帯域、特に 40 Hz 前後の神経活動の同期が高まる現象のことを指す¹⁷⁾。大脳皮質では、錐体細胞と介在ニューロンの相互連絡が密になされており、介在ニューロンから錐体細胞への抑制性入力が γ 帯域反応の生成に大きな役割を果たしていると考えられている。 γ 帯域反応は、意識的・無意識的な刺激により起こる神経同期の反応であり、ヒトの精神活動を解明するアプローチの 1 つといえる。また、最近では γ 帯域よりも周波数の低い α 帯域、 β 帯域の活動と認知過程との関連についての報告もなされてきている^{4,10,31)}。

Ⅲ. 進行性脳病態仮説

高解像度 magnetic resonance imaging (MRI) を用いた脳画像研究から、統合失調症では、その発病前後で灰白質体積減少が認められることが示唆されている。例えば、Kasai ら⁹⁾は、初回入院時の MRI に比べ、平均 1.5 年後の MRI で左ヘシュル回・左側頭平面灰白質が約 7% 減少し、その所見は統合失調症に特異的であると報告した。また、Lieberman ら¹²⁾は健常対照者、オランザピンで治療を受けた初発精神病、ハロペリドールで治療を受けた初発精神病を発病後 104 週までフォローアップし、全脳灰白質体積を測定した。その研究では、オランザピンで治療を受けた場合は有意な体積減少を認めなかったが、ハロペリドールで治療を受けた場合は約 10% の有意な進行性の体積減少を認めたという。

このような所見を支持するような脳生理学的所見が認められる。例えば、Salisbury ら²¹⁾は横断面的研究にて、初回入院の統合失調症では聴覚 MMN は健常対照者と有意差はなかったが、慢性統合失調症では MMN 振幅が有意に低下していることを報告した。さらに彼ら²⁰⁾は、縦断研究にて、初回入院時から進行性に聴覚 MMN が減少しており、左ヘシュル回灰白質体積の減少が大きい統合失調症者ほど聴覚 MMN の減少が大きいことを報告している。P300 については、その振幅低下および潜時延長を認めることが統合失調症で繰り返し報告されており、初発の統合失調症やその血縁者についても P300 異常が報告されている^{25,29)}。加齢とともに P300 潜時は延長するが、統合失調症者では、P300 潜時の延長が健常群より急峻であり、これも統合失調症の進行性脳病態を示唆する所見と考えられている¹⁵⁾。

Ⅳ. N170 と社会機能障害

統合失調症では、健常群に比べて顔刺激による N170 が有意に小さいと報告されている⁶⁾。さらに、右紡錘状回後部の体積減少と右側頭後部における顔刺激による N170 の減衰に相関がある一方で、車による刺激の N170 とは関連がなかったと

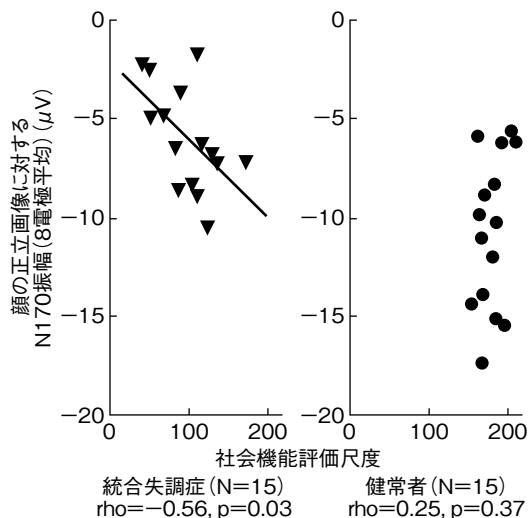


図1 顔に対する N170 振幅と社会機能評価尺度の散布図

左：縦軸は N170 振幅、横軸は社会機能のスコアである。統合失調症では N170 振幅が減少しており、社会機能も低下している。社会機能低下と振幅減少に有意な相関を認める。なお、N170 は陰性電位なので、マイナスが大きいくほど振幅は大きい。
右：健常者では振幅と社会機能に有意な相関はない。(文献 26 の図を改変し作成した)

いう報告もある¹⁸⁾。我々は、統合失調症において、顔に対する N170 減少が Global Assessment of Functioning (GAF) スコアの重症度と関連することを報告した¹⁴⁾。また、さらに顔に対する N170 減少が顕著なものほど social functioning scale のスコアが低下していることを見出した (図 1)²⁶⁾。この報告は、Clinical Neurophysiology 誌の editorial で取り上げられ、①統合失調症治療にかかるコストは 320 億ドル (2002 年、米国)、②統合失調症罹患による社会的損失は 324 億ドル (2002 年、米国)、③Tsunoda らは統合失調症の顔の形態認知障害を明らかにし、顔に対する脳電位と社会機能低下の関連を明らかにした、④顔に対する脳電位が社会機能の指標となり、新たな予防的介入方法の確立へつながる可能性がある、と述べられている¹⁹⁾。これからの研究においては、統合失調症の診断に関する指標に加え、社会機能の客観的指標の確立が望まれている。

V. 神 経 振 動

統合失調症では γ 帯域神経振動の異常が多く報告されている。聴覚刺激に関して、Kwon ら¹¹⁾は、20, 30, 40 Hz の頻度のクリック音を呈示した際の脳波を測定し、統合失調症患者では、健常対照者と比較して有意に 40 Hz の auditory steady state response (ASSR) のパワーが減弱していることを報告した。また、Hong ら⁸⁾は上述の Kwon らと同じ実験課題を、統合失調症患者の第 1 度近親者を対象者として行い、第 1 度近親者も彼らの 40 Hz ASSR のパワーが有意に減弱していることを報告した。また、我々は高周波数 γ 帯域 (>70 Hz) にも着目し、統合失調症では健常者に比べて 40 Hz, 80 Hz における ASSR が低下していることを報告した²⁴⁾。さらに我々は、音声音・非音声音を呈示し、健常対照者に比べ統合失調症患者では、刺激後 50 ミリ秒という早期の処理段階で音声音に対して左半球の 20~45 Hz のエボークト・オシレーションが減弱しており、オシレーションのパワーのピーク潜時が遅れていたことを報告した⁷⁾。この現象は統合失調症患者の左半球に優位な言語処理の異常を反映していると考えている。

視覚刺激を用いた研究では、Spencer ら²²⁾は視覚認知課題を統合失調症患者へ呈示した際の脳波を測定し、主観的な輪郭線により正方形が知覚される条件では、統合失調症患者の後頭部の電極で測定された 40 Hz 前後の γ 帯域神経振動の位相同期性が有意に減弱していたことを報告した。Uhlhaas ら²⁷⁾は、Mooney face を用いた視覚認知課題を統合失調症患者へ呈示した際の脳波を測定した。彼らの報告は β 帯域 (20~30 Hz) の報告であるが、統合失調症患者群で顔を知覚する条件ではオシレーションの位相同期性が減弱していたという。神経振動活動は、動物モデルや健常者、疾患群でも記録可能で、電気生理的に定量できるため、基礎研究と臨床研究をつなぐトランスレーショナル・パラダイムとして有望視されている²⁸⁾。

お わ り に

本稿では、脳生理学分野における脳波や脳磁図

の神経活動成分の一部を紹介し、最近の統合失調症研究のトピックスについてレビューを行った。統合失調症の病態研究は、1つのアプローチで解明できるものではなく、脳画像研究など様々なアプローチを組み合わせることが重要である。また、コンピュータの進歩は赫々たるものがあり、脳生理学的研究では、さらなる飛躍が期待できる。いわゆる臨床脳波も含めて、多くの精神科医が脳生理学に興味をもち、多くの施設から統合失調症の病態解明の手がかりとなる所見が見出されることを期待して本稿の結びとする。

本稿で紹介した研究の一部は、文部科学省の科学研究補助金 (C23591712)、統合失調症研究会助成金によって行われた。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Bentin, S., Allison, T., Puce, A., et al.: Electrophysiological studies of face perception in humans. *J Cogn Neurosci*, 8 ; 551-565, 1996
- 2) Bramon, E., Rabe Hesketh, S., Sham, P., et al.: Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res*, 70 ; 315-329, 2004
- 3) Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., et al.: The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol*, 120 ; 453-463, 2009
- 4) Haenschel, C., Baldeweg, T., Croft, R. J., et al.: Gamma and beta frequency oscillations in response to novel auditory stimuli: A comparison of human electroencephalogram (EEG) data with in vitro models. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97 ; 7645-7650, 2000
- 5) Hall, M. H., Schulze, K., Rijdsdijk, F., et al.: Heritability and reliability of P300, P50 and duration mismatch negativity. *Behav Genet*, 36 ; 845-357, 2006
- 6) Herrmann, M. J., Ellgring, H., Fallgatter, A. J.: Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 161 ; 915-917, 2004
- 7) Hirano, S., Hirano, Y., Maekawa, T., et al.: Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a MEG study. *J Neurosci*, 28 ; 4897-4903, 2008
- 8) Hong, L. E., Summerfelt, A., McMahon, R., et al.: Evoked gamma band synchronization and the liability for

schizophrenia. *Schizophr Res*, 70 ; 293-302, 2004

9) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., et al.: 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, 2003

10) Kim, J. S., Chung, C. K.: Language lateralization using MEG beta frequency desynchronization during auditory oddball stimulation with one-syllable words. *Neuroimage*, 42 ; 1499-1507, 2008

11) Kwon, J. S., O'Donnel, B. F., Wallenstein, G. V., et al.: Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 56 ; 1001-1005, 1999

12) Lieberman, J. A., Tollefson, G. D., Charles, C., et al.: Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 62 ; 361-370, 2005

13) Liu, J., Harris, A., Kanwisher, N.: Stages of processing in face perception : an MEG study. *Nat Neurosci*, 5 ; 910-916, 2002

14) Obayashi, C., Nakashima, T., Onitsuka, T., et al.: Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 120 ; 1525-1533, 2009

15) O'Donnell, B. F., Faux, S. F., McCarley, R. W., et al.: Increased rate of P300 latency prolongation with age in schizophrenia. Electrophysiological evidence for a neurodegenerative process. *Arch Gen Psychiatry*, 52 ; 544-549, 1995

16) 鬼塚俊明：事象関連電位。現代精神医学事典（加藤 敏，神庭重信ほか編）。弘文堂，東京，p.413-414, 2011

17) 鬼塚俊明：ガンマ帯域反応。現代精神医学事典（加藤 敏，神庭重信ほか編）。弘文堂，東京，p.185, 2011

18) Onitsuka, T., Niznikiewicz, M. A., Spencer, K. M., et al.: Functional and structural deficits in brain regions subserving face perception in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 163 ; 455-462, 2006

19) Salisbury, D. F.: Do impairments in facial analysis underlie impaired social functioning in schizophrenia? *Clin Neurophysiol*, 123 ; 1691, 2012

20) Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K., et al.: Progressive and interrelated functional and structural evi-

dence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64 ; 521-529, 2007

21) Salisbury, D. F., Shenton, M. E., Griggs, C. B., et al.: Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 686-694, 2002

22) Spencer, K. M., Nestor, P. G., Niznikiewicz, M. A., et al.: Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci*, 23 ; 7407-7411, 2003

23) Tallon-Baudry, C., Bertrand, O.: Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci*, 3 ; 151-162, 1999

24) Tsuchimoto, R., Kanba, S., Hirano, S., et al.: Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 133 ; 99-105, 2011

25) 角田智哉，鬼塚俊明：脳波で何がわかるか—統合失調症。精神科，20 ; 56-62, 2012

26) Tsunoda, T., Kanba, S., Ueno, T., et al.: Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 123 ; 1762-1768, 2012

27) Uhlhaas, P. J., Linden, D. E. J., Singer, W., et al.: Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci*, 26 ; 8168-8175, 2006

28) Uhlhaas, P. J., Singer, W.: Neuronal dynamics and neuropsychiatric disorders : toward a translational paradigm for dysfunctional large-scale networks. *Neuron*, 75 ; 963-980, 2012

29) Umbricht, D. S., Bates, J. A., Lieberman, J. A., et al.: Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59 ; 762-772, 2006

30) Watanabe, S., Kakigi, R., Koyama, S., et al.: Human face perception traced by magneto- and electroencephalography. *Brain Res Cogn Brain Res*, 8 ; 125-142, 1999

31) Willems, R. M., Oostenveld, R., Hagoort, P.: Early decreases in alpha and gamma band power distinguish linguistic from visual information during spoken sentence comprehension. *Brain Res*, 1219 ; 78-90, 2008

Recent Topics in Neurophysiological Studies of Patients with Schizophrenia

Toshiaki ONITSUKA

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

It has been suggested that psychotic symptoms of schizophrenia are associated with brain dysfunction at least to some extent. This article overviewed hot topics in neurophysiological studies of patients with schizophrenia. Moreover, it focused on recent findings in electroencephalography and magnetoencephalography. First, the author introduced auditory mismatch negativities (MMN), auditory P300, face N170, and gamma band neural oscillations.

Findings of MMN and P300 supported schizophrenia being characterized by brain dysfunctions, some of which occur before full symptom onset and some progress in the 1-2 years after onset. In addition, neurophysiological indices for social dysfunction may lead to new preventive approaches. Finally, neural oscillations are possible translational paradigms, since they can be recorded from animals, healthy subjects, and patients with schizophrenia. To understand the pathophysiology of schizophrenia, neurophysiological efforts are important.

<Author's abstract>

<**Key words** : schizophrenia, neurophysiology, electroencephalography,
magnetoencephalography >
