

統合失調症患者を対象に脳磁計を用いた時間性変化と周波数変化 MMN の測定と臨床応用の可能性について

管 心^{1,2)}, 笠井清登²⁾

Motomu Suga, Kiyoto Kasai

【背景】聴覚事象関連電位の中でも純音刺激の時間性変化と周波数変化による聴覚 mismatch negativity (MMN) は、統合失調症の病態生理との関連が報告されてきた。時間性変化 MMN は統合失調症の trait marker であり、周波数変化 MMN は統合失調症の進行性変化を反映するとされてきたが、聴覚皮質由来の成分を測定できる MMN を用いて時間性変化 MMN と周波数変化 MMN について同時に測定し、また病期との関連を検討した先行研究は少ない。そこでわれわれは純音刺激の時間性変化と周波数変化 MMN を単一課題中に測定して統合失調症による影響や罹病期間の影響を検討した。

【方法】42名の統合失調症患者と年齢と性別をマッチさせた74名の健常者を対象とした。単一課題中に時間性変化と周波数変化 MMN の両者を誘発する聴覚刺激を作成し、204 ch の脳磁計を用いて測定した。

【結果】健常者と比較して統合失調症患者では左右両半球の時間性変化 MMN の振幅が低下していた。一方で、周波数変化 MMN は群間差を認めなかった。また、統合失調症の罹病期間が MMN 成分に及ぼす影響は認められなかった。

【考察】今回の結果は、時間性変化 MMN の方が周波数変化 MMN と比較して統合失調症のより鋭敏な生物学的指標であることを示唆している。今後、より大規模な多施設研究や診断アルゴリズムの開発を経て、臨床場面での統合失調症の診断補助技術として応用も期待される。

<索引用語：時間性変化，周波数変化，事象関連電位，脳磁図，統合失調症>

はじめに

統合失調症は人口のおよそ1%が罹患し、若年期に発症して、幻覚・妄想などの思考障害、感情鈍麻・引きこもりなどの陰性症状、言語性記憶低下・実行機能低下などの認知機能障害を生じ、人生の長期にわたって影響を及ぼす疾患である。

統合失調症では先行する病態研究の結果、発症機序の一部にはグルタミン酸系の神経伝達物質の

機能異常が関与していると考えられる^{1,6,14)}。高頻度の標準刺激と低頻度の逸脱刺激に対する事象関連電位の差分から算出される聴覚 mismatch negativity (MMN) は、聴覚の自動的な注意過程や感覚記憶機能を反映すると考えられており^{20,21)}、その産生には NMDA グルタミン酸受容体が関与していると考えられている^{5,7,35)}。統合失調症を対象とした先行研究で、MMN の減少が報告されて

著者所属：1) 東京大学医学部附属病院リハビリテーション部 2) 東京大学医学部精神医学教室

本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文³⁰⁾を編集委員会の依頼により、著者の1人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

おり、グルタミン酸機能異常が関与するという仮説を支持するものである^{8,16,17,21,24,28,34}。

純音刺激の時間性変化と周波数変化に対する MMN と統合失調症の関連が調べられてきたが、時間性変化 MMN は統合失調症の trait marker であるといわれ、周波数変化 MMN は統合失調症の進行性変化を反映するといわれてきた^{21,24,34}。しかしながら、時間性変化 MMN・周波数変化 MMN とともに、減少を認める結果、認めない結果が報告されるなど追試は不十分であり^{9,11,12,25,29,32}、また、大規模サンプルでの検討もなされていないため、特に進行性変化を反映するかどうかはまだ確定していない。

統合失調症を含む精神疾患の診断は患者本人の問診や観察から得られた症状をもとに行われており、客観性や再現性に欠けるおそれがあるとの指摘がなされてきた。DSM-5 に代表される操作的な診断基準の導入は診断の統一性を高める工夫であるが、依然として使用者の臨床的なトレーニングを必要とし、また経験に左右される部分が残るなど限界も指摘されている¹⁸。

脳神経画像の技術の発展により、患者本人の主観的な症状によらない客観的な診断方法の出現が期待されている。実際に、日本では先進医療の枠組みで近赤外線スペクトロスコピーが抑うつ状態の鑑別（うつ病・双極性障害・統合失調症）のための補助診断法として保険適用されている^{13,31}。また、脳磁計はてんかん患者に対して発作の焦点を同定するために実用されており、日本では大学病院などの大規模病院に数多く設置されている。したがって、聴覚 MMN が統合失調症の生物学的指標として鋭敏な指標であることが示されれば、客観的な補助診断技術として臨床応用することが可能になる。

以上より、われわれは純音刺激の時間性変化と周波数変化に対する MMN を同時に測定できるパラダイムを開発し、統合失調症患者と健常者を比較して減少を示すかどうかを検討した。さらに罹病期間の長短に分けて周波数変化 MMN が統合失調症の進行性変化を反映するかどうかを検討した。

I. 研究の方法および結果

1. 方法

1) 対象

年齢と性別を一致させた健常者 74 名と状態の安定した慢性期統合失調症患者 42 名であり、全員が右利きである (表 1)³⁰。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており被験者からは文書による同意を得ている。

2) 刺激提示

1,000 Hz 50 msec : 1,000 Hz 100 msec : 1,200 Hz 50 msec = 83.3% : 8.3% : 8.3% の比率で純音刺激を提示することで純音の時間性変化と周波数変化に対する MMN を誘発できる課題を作成した。聴覚刺激と同時に視覚課題 (ランダムな写真) を提示して、被験者の聴覚刺激への注意が削がれるように工夫した。

3) 測定

Electa Neuromag 社製の 204 ch 脳磁計を用いて測定を行った。得られたデータのうち、左右の側頭部を覆うそれぞれ 54 ch のセンサーから得られたデータを用いた。各チャンネルの振幅の 2 乗平均平方根を算出し、その最大値を左右側頭部の magnetic Global Field Power (mGFP) とした。また、最大値出現時の潜時を測定した。

4) 統計解析

診断を被験者間因子に、左右と逸脱刺激の種類 (時間性変化か周波数変化か) を被験者内因子におき、病前 IQ を共変量に入れて、MMN の振幅・潜時を反復測定分散分析で検定した。

罹病期間に関する検討を行うために、統合失調症群を罹病期間の中央値で短期群 (20 名, 平均罹病期間 5.4 ± 3.0 年, 平均年齢 30.2 ± 7.1 歳) と長期群 (20 名, 平均罹病期間 17.1 ± 6.0 年, 平均年齢 37.0 ± 8.3 歳) に分割した。健常群も年齢性別がマッチするように 2 群 (37 名, 平均年齢 29.6 ± 4.8 歳と 37 名, 平均年齢 33.7 ± 7.7 歳) に分割した。診断と期間の長短を被験者間因子に、左右と逸脱刺激の種類 (時間性変化か周波数変化か) を被験者内因子におき、MMN の振幅・潜時を反復測定分散分析で検定した。

表1 研究参加者のプロフィール

項目	統合失調症患者 (N=42)		健常者 (N=74)		t 検定	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	t 値	P 値
年齢	33.2 (18~52)	8.3	31.7 (25~55)	6.7	-1.07	0.28
病前 IQ ^a	103.2	10.9	110.4	9.0	3.88	<0.001
抗精神病薬服用量 (mg/日) ^b	648	544	—	—		
発症年齢 (歳)	21.7	7.5	—	—		
罹病期間 (年)	11.4	7.2	—	—		
陽性尺度 ^c	15.8	4.6	—	—		
陰性尺度 ^c	21.6	5.8	—	—		
総合精神病理評価尺度 ^c	37.3	6.7	—	—		

a : 病前 IQ の推定は Japanese Adult Reading Test による

b : クロルプロマジン換算量

c : Positive and Negative Syndrome Scale による
(文献 30 より和訳して引用)

2. 結果

1) 振幅に関する検討

振幅に関する検討では、診断の主効果を認め (F [1, 113]=4.97, $P=0.028$), 診断と刺激種類の相互作用を認めたが (F [1, 113]=9.87, $P=0.002$), 診断と刺激種類と左右の相互作用は認めなかった (F [1, 113]=0.189, $P=0.67$). したがって、その後の検定では刺激種類に分けて分散分析を行うが、左右側頭部での有意な差は認められていない。時間性変化 MMN では診断の主効果を認めたが (F [1, 113]=8.65, $P=0.004$), 周波数変化 MMN では認められなかった (F [1, 113]=0.21, $P=0.65$). 以上より時間性変化 MMN が統合失調症患者と健常者間で左右両側頭部で減少しているが、周波数変化 MMN ではその差が認められないという結果であった (図 1)³⁰。

2) 罹病期間に関する検討

罹病期間に関する検討では、診断と期間の相互作用も (F [1, 109]=0.014, $P=0.91$), 診断と期間と左右の相互作用 (F [1, 109]=0.085, $P=0.77$) のいずれも認められなかった。このことは時間性変化 MMN の振幅の群間差は罹病期間の影響を受けていないことを示す。

3) 潜時に関する検討

潜時に関する検討では診断の主効果も (F [1, 113]=0.00, $P=0.99$), 診断と刺激種類の相互作用も (F [1, 113]=0.23, $P=0.63$), 診断と刺激種類と左右の相互作用 (F [1, 113]=2.44, $P=0.12$) のいずれも認められなかった。

II. 考察——本論文の意義、苦勞・工夫したことなどを含めて——

今回、われわれは純音刺激の時間性変化と周波数変化に対する MMN を同時に測定できるパラダイムを作成し、先行研究と比較して大規模なサンプルで脳磁計を用いた時間性変化 MMN と周波数変化 MMN の変化の検討を行った。その結果、時間性変化 MMN が周波数変化 MMN と比較して統合失調症患者と健常者の間でより鋭敏に減少することが示された。この結果は脳波計を用いた先行研究とも一致し、時間性変化 MMN が鋭敏な生物学的指標であることを示唆している^{2,3,19,23,24,33,34}。

周波数変化 MMN は統合失調症群で減少を示さず、また罹病期間の長短によって変化しなかった。脳波計で測定した先行研究の結果とは異なるが^{21,24,27,34}、側頭葉由来の成分を鋭敏に反映する脳磁計と異なり、脳波計では側頭葉由来の成分だ

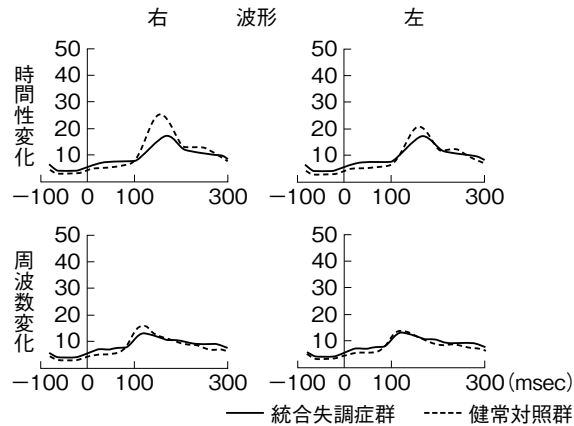


図1 時間性変化MMNと周波数変化MMNの群間比較
(文献30より和訳して引用)

けでなく前頭部由来の成分も含まれることが影響しうる^{4,10,26)}。すなわち、側頭葉由来の成分は統合失調症の進行によっても変化せず、前頭葉由来の成分は進行によって減少する可能性がある。これらは脳磁計・脳波計を同時に用いて記録・解析するなど別の手法を用いた追試が待たれる。

われわれのグループでは、マルチモダリティ脳神経画像研究を行っており、統合失調症患者に対してはstructure MRI(magnetic resonance imaging), functional MRI, 近赤外線スペクトロスコピー, 脳波計, 脳磁計, 神経心理検査を施行している。病状が安定し治療関係も構築されている患者からは研究の趣旨をよく理解したうえで研究参加の同意を得ることが比較的行きやすかった。一方で、健常対照群については医療機関スタッフでは偏りが生じやすいため、より一般集団に近い層から研究参加者を募ることに苦労した。同様の苦労は他の研究機関も経験しているものと思われ、今後は多施設共同のデータベースに研究参加者のデータを登録して共有可能になることが期待される。

Ⅲ. 展 望

——今後の課題および方向性——

脳磁計を用いた今回の研究で、時間性変化MMNが統合失調症の鋭敏な生物学的指標である

ことを示唆した。これを生物学的指標として客観的な補助診断技術として臨床応用を行うためには、多施設共同により大規模なデータベース作成と検査結果を診断補助に利用するためのアルゴリズム作成が必要であり、さらなる大規模サンプルで時間性変化MMNと周波数変化MMNについて検討する必要がある。また、統合失調症、双極性障害、うつ病、自閉症スペクトラム障害の判別のための補助診断技術として臨床応用可能性を探るためには多施設大規模研究を行うべきである。

病期の影響について、今回は病態が安定した慢性期の統合失調症群に対して罹病期間の長短に分けて検討を行った。しかし慢性期統合失調症だけでなく、統合失調症のリスク状態にある患者、あるいは発症周辺期の患者に対する検討も必要である。脳磁計ではなく脳波計を使った研究ではあるが、われわれのグループで時間性変化MMNと周波数変化MMNを測定したところ、統合失調症リスク状態および初発統合失調症患者で時間性変化MMNのみが減少しており、時間経過を追ってもその減少は進行しなかったという結果を得ている¹⁵⁾。この結果は時間性変化MMNが統合失調症のtrait markerである可能性を示唆するが、さらに長期間の追跡が待たれる。

統合失調症の生物学的指標としては、NMDA受容体機能を反映しているMMN成分だけでなく

血液中のグルタミン酸や D-セリンも候補に挙げられる。初発統合失調症群において健常者と比較して時間性変化 MMN の減少と末梢血中のグルタミン酸の増加、およびグルタミン酸濃度と時間性変化 MMN 振幅の相関を見出した報告がある²²⁾が、この結果は統合失調症初発期からグルタミン酸系の異常が病態形成に関与していることと、グルタミン酸成分や MMN 成分がやはり統合失調症の生物学的指標になりうることを示唆している。これらについても多施設大規模研究を行うことで、判別のための補助診断技術として臨床応用が期待される。

おわりに

脳神経画像の技術の発展に伴い、統合失調症をはじめとする精神疾患の病態解明や生物学的指標の同定が進みつつある。一方で、精神疾患の診断については患者本人の主観的な体験・症状によるところが依然として大きい。病態研究から得られた知見を疾患の補助診断技術として臨床応用することが、揺るぎのない疾患診断につながる。そして正確な診断に基づいた治療という形で、最終的には当事者への福音として還元されていくことが期待される。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Coyle, J. T. : Glutamate and schizophrenia : Beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*, 26 ; 365-384, 2006
- 2) Erickson, M. A., Ruffle, A., Gold, J. M. : A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia : From clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry*, 79 ; 980-987, 2016
- 3) Fisher, D. J., Grant, B., Smith, D. M., et al. : Effects of auditory hallucinations on the mismatch negativity (MMN) in schizophrenia as measured by a modified 'optimal' multi-feature paradigm. *Int J Psychophysiol*, 81 ; 245-251, 2011
- 4) Giard, M. H., Perrin, F., Pernier, J., et al. : Brain

generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance : a topographic event-related potential study. *Psychophysiology*, 27 ; 627-640, 1990

- 5) Gil-da-Costa, R., Stoner, G. R., Fung, R., et al. : Nonhuman primate model of schizophrenia using a noninvasive EEG method. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110 ; 15425-15430, 2013
- 6) Hashimoto, K. : Targeting of NMDA receptors in new treatments for schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets*, 18 ; 1049-1063, 2014
- 7) Javitt, D. C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E., et al. : Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation : Implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93 ; 11962-11967, 1996
- 8) Javitt, D. C., Sweet, R. A. : Auditory dysfunction in schizophrenia : Integrating clinical and basic features. *Nat Rev Neurosci*, 16 ; 535-550, 2015
- 9) Jordanov, T., Popov, T., Weisz, N., et al. : Reduced mismatch negativity and increased variability of brain activity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 122 ; 2365-2374, 2011
- 10) Kasai, K., Nakagome, K., Itoh, K., et al. : Multiple generators in the auditory automatic discrimination process in humans. *Neuroreport*, 10 ; 2267-2271, 1999
- 11) Kasai, K., Yamada, H., Kamio, S., et al. : Neuro-magnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophr Res*, 59 ; 159-172, 2003
- 12) Kircher, T. T., Rapp, A., Grodd, W., et al. : Mismatch negativity responses in schizophrenia : a combined fMRI and whole-head MEG study. *Am J Psychiatry*, 161 ; 294-304, 2004
- 13) Koike, S., Nishimura, Y., Takizawa, R., et al. : Near-infrared spectroscopy in schizophrenia : A possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. *Front Psychiatry*, 4 ; 145, 2013
- 14) Konradi, C., Heckers, S. : Molecular aspects of glutamate dysregulation : implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacol Ther*, 97 ; 153-179, 2003
- 15) Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., et al. : Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 2017 (in press)

- 16) Light, G. A., Swerdlow, N. R., Thomas, M. L., et al. : Validation of mismatch negativity and P3a for use in multi-site studies of schizophrenia : Characterization of demographic, clinical, cognitive, and functional correlates in COGS-2. *Schizophr Res*, 163 ; 63-72, 2015
- 17) Light, G. A., Swerdlow, N. R. : Future clinical uses of neurophysiological biomarkers to predict and monitor treatment response for schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 1344 ; 105-119, 2015
- 18) 松本ちひろ : DSM-5 の最新動向. *精神経誌*, 116 (1) ; 54-60, 2014
- 19) Michie, P. T., Budd, T. W., Todd, J., et al. : Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*, 111 ; 1054-1065, 2000
- 20) Näätänen, R., Gaillard, A. W., Mäntysalo, S. : Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol*, 42 ; 313-329, 1978
- 21) Näätänen, R., Kähkönen, S. : Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm : A review. *Int J Neuropsychopharmacol*, 12 ; 125-135, 2009
- 22) Nagai, T., Kirihara, K., Tada, M., et al. : Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Sci Rep*, 7 (1) ; 2258, 2017
- 23) Nagai, T., Tada, M., Kirihara, K., et al. : Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res*, 150 ; 547-554, 2013
- 24) Nagai, T., Tada, M., Kirihara, K., et al. : Mismatch negativity as a “translatable” brain marker toward early intervention for psychosis : a review. *Front Psychiatry*, 4 ; 115, 2013
- 25) Pekkonen, E., Katila, H., Ahveninen, J., et al. : Impaired temporal lobe processing of preattentive auditory discrimination in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 28 ; 467-474, 2002
- 26) Rosburg, T., Trautner, P., Dietl, T., et al. : Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain*, 128 ; 819-828, 2005
- 27) Salisbury, D. F., Kuroki, N., Kasai, K., et al. : Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 64 ; 521-529, 2007
- 28) Shelley, A. M., Ward, P. B., Catts, S. V., et al. : Mismatch negativity : an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 30 ; 1059-1062, 1991
- 29) Shin, K. S., Kim, J. S., Kim, S. N., et al. : Aberrant auditory processing in schizophrenia and in subjects at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr Bull*, 38 ; 1258-1267, 2012
- 30) Suga, M., Nishimura, Y., Kawakubo, Y., et al. : Magnetoencephalographic recording of auditory mismatch negativity in response to duration and frequency deviants in a single session in patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70 (7) ; 295-302, 2016
- 31) Takizawa, R., Fukuda, M., Kawasaki, S., et al. : Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*, 85 ; 498-507, 2014
- 32) Thönnessen, H., Zvyagintsev, M., Harke, K. C., et al. : Optimized mismatch negativity paradigm reflects deficits in schizophrenia patients : A combined EEG and MEG study. *Biol Psychol*, 77 ; 205-216, 2008
- 33) Todd, J., Michie, P. T., Schall, U., et al. : Deviant matters : duration, frequency, and intensity deviants reveal different patterns of mismatch negativity reduction in early and late schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 63 ; 58-64, 2008
- 34) Umbricht, D., Krljes, S. : Mismatch negativity in schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res*, 76 ; 1-23, 2005
- 35) Umbricht, D., Schmid, L., Koller, R., et al. : Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers : implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 57 ; 1139-1147, 2000