

the finding that N2b is even elicited in an ignore condition when the deviant stimulus is salient enough (Squires et al., 1975; Paavilainen et al., 1991). In the present study, a conspicuous sustained negativity peaking around the latency of 300 ms appeared in the difference ERPs (deviant-standard) in the unattended condition, which was presumably identified as 'residual N2b' from its scalp distribution in our previous study (Kasai et al., 1999). This finding, in accordance with the above view, casts doubt on the view that N2b is restricted to controlled processing, whereas a significant enhancing effect of attention was detected in our previous study. Moreover, in the present study, N2b was obtained from the difference waveform by subtracting the ERPs elicited by standard stimuli from that elicited by deviant stimuli in the attended condition, which may well be assigned to the controlled deviance detection.

The reason for the discrepancy in the findings between the ears of stimulation is unclear, but highly significant correlation coefficients were obtained between CPT sensitivity A' and N2b amplitudes elicited by the right, but not by the left ear stimuli. Moreover, in contrast to our expectations, significant correlations were obtained not at the contralateral sites of stimulation, but at the ipsilateral sites. Simson et al. (1976, 1977) suggested that the N2b component shows a modality-specific distribution and that the distribution of the auditory N2b can be explained "by a source within the supratemporal plane projecting to the cortical surface in the central region, which sums with activity generated by a secondary source on the surface of the posterior portion of the superior temporal gyrus." However, this view has not been directly verified, because very few studies attributed the raw N2 component to activity in sources in the medial temporal lobe (Okada et al., 1983; Halgren et al., 1986). O'Donnell et al. (1993) indirectly supported the view by showing correlations between difference N2b amplitudes and volumetric changes in the gray matter of the left superior temporal gyrus and of bilateral medial temporal lobe structures in schizophrenic patients. On the other hand, Potts et al. (1998) reported that the topography of the N2b difference wave showed a right hemisphere predominance, indicat-

ing an additional subcomponent arising restrictively from the right hemisphere, which might be independent from the stimulated ear. Although highly speculative, by postulating two subcomponents, one arising from the contralateral superior temporal gyrus and another mediated in the right hemisphere, the finding obtained in the present study that the contralateral predominance of N2b was elicited by the left ear stimuli, but not of that elicited by right ear stimuli, might well be explained. Multiple subcomponents for N2b were also suggested by Oades et al. (1996), who showed that the discrimination difficulty was associated with an N2b amplitude increase in the midline, whereas there was a decrease in the lateral sites. From this topographical difference in relation to stimulus discriminability, they postulated two distinct subcomponents underlying N2b: one arising from lateral parts of the auditory association cortex engaged in categorization in terms of stimulus features, and another receiving input from the frontal association cortex involved in a functional categorization in terms of 'target-like' features. They assumed that the latter type is related to effort, or in other words, active attention. The discrepancy in the location of the modality-non-specific subcomponent might be due to the number of electrode sites adopted between the Potts et al. (1998) and Oades et al. (1996) studies. Therefore, it is suggested that the subcomponent predominantly distributed in the contralateral site to the stimulated ear coincides with the modality-specific subcomponent, presumably arising from the auditory association cortex, and the right hemisphere predominant subcomponent irrelevant to the stimulated ear coincides with the modality-non-specific subcomponent related to active attention. Although this view lacks ample evidence, it raises a plausible explanation for the significant correlation between CPT sensitivity A' and N2b obtained restrictively in the right hemiscalp to the right ear of stimulation. It is possible that the right hemisphere predominant modality-non-specific subcomponent, which should not be contaminated with the contralateral predominant subcomponent to the right ear of stimulation, was related to CPT sensitivity A'. If this is the case, CPT performance level might be related to the modality-non-specific categori-

zation function in terms of 'target-like' features, which requires active attention.

Although the basic neurological mechanism underlying the performance of the CPT is not yet clear, several studies have related activation of the right frontal region to CPT performance using positron emission tomography (PET) (Berman and Weinberger, 1990; Buchsbaum et al., 1990, 1992; Cohen et al., 1992; Benedict et al., 1998), the functional magnetic resonance imaging (fMRI) approach (Hager et al., 1998), near-infrared spectroscopy (NIRS) (Fallgatter and Strik, 1997) and three-dimensional tomography of ERPs (LORETA) (Strik et al., 1998) in normal subjects. The localization of activation showed some discrepancies in the details between the studies with regard to the different modalities and/or variation of CPT tasks adopted; however, they appeared to coincide well in terms of the right hemispheric relevance to the CPT performance. Strik et al. (1998), applying LORETA to P300 microstates in each Go and NoGo condition, revealed significant hyperactivity in the frontal lobe restrictively during the NoGo condition, which raised the possibility that the right frontal activity in association with the CPT performance by previous neuroimaging studies owes much to the inhibitory processing rather than general task demands. This view is extremely interesting, in that it first attempted to disentangle the multi-aspects of processing involved in the CPT performance in terms of execution and inhibition; however, not enough studies have been carried out in a similar perspective.

There are several other possible factors that could be responsible for the hemispheric asymmetry found in this study. Right hemisphere superiority for processing of perceptually degraded visual stimuli, for example, has been demonstrated in other paradigms (Sergent and Hellige, 1986), whereas other evidence has suggested that the right hemisphere may have more general relevance for maintenance of attention and alertness (Mesulam, 1985; Posner and Peterson, 1990). Moreover, Strik et al. (1998) suggested that the right frontal activity is related to inhibitory function in the processing of NoGo trials. However, Cornblatt and Keilp (1994) suggested that the left hemisphere was relatively more active than the right in the

verbal CPT-IP (CPT in which identical pairs are identified as targets), whereas the right was more active than the left in the spatial CPT-IP, in their SPECT study. Thus, the linkage of the brain regions to specific stimulus features should be more directly examined, as such associations might imply that the cortical regions support specialized processing modules as opposed to attentional modulation systems.

These views regarding localized activity of N2b are highly speculative due to the poor spatial resolution of the EEG topography, and thus require additional studies to reach a conclusive interpretation, such as using a current-source density analysis with a multi-channel EEG system.

Another limitation of the present study arises from the response mode. We adopted the counting condition in an attempt to avoid the overlap of movement-related potentials (MRPs), which should be caused by button pressing, because MRP onset occurs up to 1 s prior to movement, predominantly over sites contralateral to movement (Vaughan et al., 1968; Deecke et al., 1969; Shibasaki et al., 1980; Singh and Knight, 1990). However, the response mode of the counting condition involves disadvantages, in that erroneously detected/missed trials were also included in averaging, and whether or not the subjects actually attended to the designated ear cannot be guaranteed. A significant correlation between N2b amplitude and counting performance level in the ERP task might have been caused by the higher proportion of the erroneously missed trials contaminated in averaging, which should result in smaller N2b amplitudes. However, the occurrence of P300 restrictively in the grand-averaged waveform of the deviant stimuli in the attended condition might support our presumption, in part, that the subjects were correctly focusing attention to the designated ear.

Although this suggestion about the discrepancy in the findings between the ears of stimulation and hemiscalp sites has not been verified, similar discrepancies were obtained for schizophrenic patients in our previous study (Ohno et al., 2000). In that study, a higher level of social skills, especially of non-verbal skills, was restrictively related to N2b elicited by the right ear stimuli at

the ipsilateral sites of stimulation. Together with the findings obtained in the present study, future studies with the aim of disentangling N2b into several distinct subcomponents are warranted. In future research, although not adopted in the present study, it is essential to include the P3 component as an index of cognitive function, the abnormality of which has been consistently reported in the schizophrenic population (Roth, 1977; Prichard, 1986; Blackwood et al., 1987; McCarley et al., 1991).

### Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge Dr Keith Nuechterlein and Dr Robert Asarnow of UCLA, Clinical Research Center for Schizophrenia, for providing the computerized versions of the CPT. This research was supported in part by Grant-in-Aid for Scientific Research (C) of the Ministry of Education, Science, Sports and Culture.

### References

- Benedict, R.H., Lockwood, A.H., Shucard, J.L., Shucard, D.W., Wack, D., Murphy, B.W., 1998. Functional neuroimaging of attention in the auditory modality. *Neuroreport* 9, 121–126.
- Berman, K.F., Weinberger, D.R., 1990. Lateralization of cortical function during cognitive tasks: regional blood flow studies of normal individuals and patients with schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 53, 150–160.
- Blackwood, D.H.R., Whalley, L.J., Christie, J.E., Blackburn, I.M., St. Clair, D.M., McInnes, A., 1987. Changes in the auditory event-related potential in schizophrenia and depression. *Br. J. Psychiatry* 148, 414–420.
- Buchsbaum, M.S., Haier, R.J., Potkin, S.G., et al., 1992. Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 935–942.
- Buchsbaum, M.S., Nuechterlein, K.H., Haier, R.J., et al., 1990. Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *Br. J. Psychiatry* 156, 216–227.
- Cohen, R.M., Semple, W.E., Gross, M., King, A.C., Nordahl, T.E., 1992. Metabolic brain pattern of sustained auditory discrimination. *Exp. Brain Res.* 92, 165–172.
- Cornblatt, B.A., Erlenmeyer-Kimling, L., 1985. Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. *J. Abnorm. Psychol.* 94, 470–486.
- Cornblatt, B.A., Keilp, J.G., 1994. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 20, 31–46.
- Cornblatt, B.A., Lenzenweger, M.R., Erlenmeyer-Kimling, L., 1989. The continuous performance test, identical pairs version: II. Contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Res.* 26, 223–238.
- Deecke, L., Scheid, P., Kornhuber, H.H., 1969. Distribution of readiness potential, pre-motion positivity and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movement. *Exp. Brain Res.* 7, 158–168.
- Deouell, L.Y., Bentin, S., Giard, M.H., 1998. Mismatch negativity in dichotic listening: evidence for interhemispheric differences and multiple generators. *Psychophysiology* 35, 355–365.
- Fallgatter, A.J., Strik, W.K., 1997. Right frontal activation during the continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy in healthy subjects. *Neurosci. Lett.* 223, 89–92.
- Fitzgerald, P.G., Picton, T.W., 1983. Event-related potentials during the discrimination of improbable stimuli. *Biol. Psychol.* 17, 241–276.
- Giard, M.H., Perrin, F., Pernier, J., Bouchet, P., 1990. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* 27, 627–640.
- Grier, J.B., 1971. Non-parametric indexes for sensitivity and bias: computing formulas. *Psychol. Bull.* 75, 424–429.
- Hager, F., Voltz, H.P., Gaser, C., Mentzel, H.J., Kaiser, W.A., Sauer, H., 1998. Challenging the anterior attentional system with a continuous performance task: a functional magnetic resonance imaging approach. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 248, 161–170.
- Halgren, E., Stapleton, J.M., Smith, M., Altafullah, I., 1986. Generators of the human scalp P3(s). In: Cracco, R.Q., Bodis-Wollner, I. (Eds.), *Evoked Potentials*. Alan R. Liss Inc, New York, pp. 269–284.
- Hansen, J.C., Hillyard, S.A., 1980. Endogenous brain potentials associated with selective auditory attention. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49, 277–290.
- Hansen, J.C., Hillyard, S.A., 1984. Effects of stimulation rate and attribute cueing on event-related potentials during selective auditory attention. *Psychophysiology* 21, 394–405.
- Kasai, K., Okazawa, K., Nakagome, K., et al., 1999. Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia: a topographic event-related potential study. *Schizophr. Res.* 35, 141–156.
- McCarley, R.W., Faux, S.F., Shenton, M.E., Nestor, P.G., Adams, J., 1991. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and a new model of schizophrenic pathophysiology. *Schizophr. Res.* 4, 209–231.
- McCarthy, G., Wood, C.C., 1985. Scalp distributions of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 63, 203–208.
- Mesulam, M.M., 1985. Attention, confusional states, and neglect. In: Mesulam, M.M. (Ed.), *Principals of Behavioral Neurology*. FA Davis, Philadelphia, pp. 125–168.

- Näätänen, R., 1982. Processing negativity: an evoked-potential reflection of selective attention. *Psychol. Bull.* 92, 605–640.
- Näätänen, R., 1992. The mismatch negativity. In: Näätänen, R. (Ed.), *Attention and Brain Function*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, pp. 136–200.
- Näätänen, R., Picton, T.W., 1986. N2 and automatic versus controlled process. In: McCallum, W.C., Zappoli, R., Denoth, F. (Eds.), *Cerebral Psychophysiology: Studies in Event-Related Potentials*. Elsevier, Amsterdam, pp. 169–186.
- Näätänen, R., Simpson, M., Loveless, N.E., 1982. Stimulus deviance and evoked potentials. *Biol. Psychol.* 14, 53–98.
- Novak, G.P., Ritter, W., Vaughan, H.G., Wiznitzer, M.L., 1990. Differentiation of negative event-related potentials in an auditory discrimination task. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75, 255–275.
- Nuechterlein, K.H., 1983. Signal detection in vigilance tasks and behavioral attributes among offspring of schizophrenic mothers and among hyperactive children. *J. Abnorm. Psychol.* 92, 4–28.
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., 1984. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophr. Bull.* 10, 160–203.
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Ventura, J., Fogelson, D., Gitlin, M., Mintz, J., 1991. Testing vulnerability models: stability of potential vulnerability indicators across clinical state. In: Häfner, H., Gattaz, W.F. (Eds.), *Search for the Causes of Schizophrenia*, vol. 2. Springer, Heidelberg, pp. 177–191.
- Oades, R.D., Dittmann-Balcar, A., 1995. Mismatch negativity (MMN) is altered by directing attention. *Neuroreport* 6, 1187–1190.
- Oades, R.D., Zerbin, D., Dittman-Balcar, A., Eggers, C., 1996. Auditory event-related potential (ERP) and difference-wave topography in schizophrenic patients with/without active hallucinations and delusions: a comparison with young obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy subjects. *Int. J. Psychophysiol.* 22, 185–214.
- Ohno, T., Ikebuchi, E., Henomatsu, K., et al., 2000. Psychophysiological correlates of social skills deficits in persons of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 100, 155–167.
- Okada, Y.C., Kaufman, L., Williamson, S.J., 1983. The hippocampal formation as a source of the slow endogenous potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 55, 417–426.
- Okita, T., Konishi, K., Inamori, R., 1983. Attention-related negative brain potential for speech words and pure tones. *Biol. Psychol.* 16, 29–47.
- O'Donnell, B.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W., et al., 1993. The auditory N2 component in schizophrenia: Relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. *Biol. Psychiatry* 34, 26–40.
- O'Dougherty, M., Nuechterlein, K.H., Drew, B., 1984. Hyperactive and hypoxic children: signal detection, sustained attention, and behavior. *J. Abnorm. Psychol.* 93, 178–191.
- Paavilainen, P., Alho, K., Reinikainen, K., Sams, M., Näätänen, R., 1991. Right hemisphere dominance of different mismatch negativities. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 78, 466–479.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., Echallier, J.F., 1989. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 72, 184–187.
- Posner, M.I., Peterson, S.E., 1990. The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 13, 25–42.
- Potts, G.F., Dien, J., Hartry-Speiser, A.L., McDougal, L.M., Tucker, D.M., 1998. Dense sensor array topography of the event-related potential to task-relevant auditory stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 106, 444–456.
- Prichard, W.S., 1986. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia. *Psychol. Bull.* 100, 43–66.
- Ritter, W., Simson, R., Vaughan, H.G., Friedman, D., 1979. A brain event related to the making of a sensory discrimination. *Science* 203, 1358–1361.
- Ritter, W., Simson, R., Vaughan, H.G., 1988. Effects of the amount of stimulus information processed on negative event-related potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 69, 244–258.
- Roth, W.T., 1977. Late event-related potentials and psychopathology. *Schizophr. Bull.* 3, 105–120.
- Rutschmann, J., Cornblatt, B., Erlenmeyer-Kimling, L., 1977. Sustained attention in children at risk for schizophrenia: report on a continuous performance test. *Arch. Gen. Psychiatry* 34, 571–575.
- Sams, M., Paavilainen, P., Alho, K., Näätänen, R., 1985. Auditory frequency discrimination and event-related potentials. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 62, 437–448.
- Schröger, E., 1995. Processing of auditory deviants with changes in one versus two stimulus dimensions. *Psychophysiology* 32, 55–65.
- Sergent, J., Hellige, J.B., 1986. Role of input factors in visual field asymmetries. *Brain Cogn.* 5, 174–199.
- Shibasaki, H., Barret, G., Halliday, E., Halliday, A.M., 1980. Components of the movement-related cortical potentials and their scalp topography. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 49, 213–226.
- Simson, R., Vaughan, H.G., Ritter, W., 1976. The scalp topography of potentials associated with missing visual or auditory stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 40, 33–42.
- Simson, R., Vaughan, H.G., Ritter, W., 1977. The scalp topography of potentials in auditory and visual discrimination tasks. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 42, 528–535.
- Singh, J., Knight, R.T., 1990. Frontal lobe contribution to voluntary movements in humans. *Brain Res.* 531, 45–54.
- Squires, N.K., Squires, K.C., Hillyard, S.A., 1975. Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 42, 1–14.
- Strik, W.K., Fallgatter, A.J., Brandeis, R.D., Pascual-Marqui, R.D., 1998. Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic

- frontal lobe activation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 108, 406–413.
- Trejo, L.J., Ryan-Jones, D.L., Kramer, A.F., 1995. Attentional modulation of the mismatch negativity elicited by frequency differences between binaurally presented tone bursts. *Psychophysiology* 32, 319–328.
- Vaughan, H.G., Costa, L.D., Ritter, W., 1968. Topography of the human motor potential. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 25, 1–10.
- Walker, E., 1981. Attentional and neuromotor functions of schizophrenics, schizoaffectives, and patients with other affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 38, 1355–1358.
- Woldorff, M.G., Hackley, S.A., Hillyard, S.A., 1991. The effects of channel-selective attention on the mismatch negativity wave elicited by deviant tones. *Psychophysiology* 28, 30–42.
- Woods, D.L., 1992. Auditory selective attention in middle-aged and elderly subjects: an event-related brain potential study. *Electroencephalogr. Clin. Psychophysiol.* 84, 456–468.
- Woods, D.L., Alho, K., Algazi, A., 1992. Intermodal selective attention. I. Effects on event-related potentials to lateralized auditory and visual stimuli. *Electroencephalogr. Clin. Psychophysiol.* 82, 341–355.

## 脳波・筋電図の臨床

## 健常成人における純音・音素刺激によって誘発される mismatch negativity の性差の検討

*Effect of gender on mismatch negativity in response to tonal and speech sounds in healthy adults*

笠井 清登

KASAI Kiyoto

Mismatch negativity (MMN) は、聴覚性自動的注意を反映する事象関連電位成分であり、実験心理学的研究や臨床研究で広く用いられている。そこで考慮しなければならないのが性差の問題であるが、MMN の性差に関する報告は非常に少ない。そこで MMN の性差に関するこれまでの研究について簡単に触れるとともに、われわれの純音性・音韻性 MMN の性差に関する研究を紹介した。われわれの検討の結果では、日本人健常成人において、純音持続時間逸脱による MMN、母音のカテゴリ変化による MMN、いずれも性差による振幅・潜時・トポグラフィの違いを認めなかった。このように、MMN のみならず広く画像・精神生理指標について性差による相違の有無について検討することは、画像・精神生理学的研究全体の方向性として重要であると考えられる。

## KEY WORDS

Mismatch negativity (MMN), 自動的注意, 性差, 言語, 聴覚皮質

## はじめに—問題提起

Mismatch negativity (MMN) は、感覚刺激の特性の逸脱変化に伴って誘発される事象関連電位 (event-related potentials; ERPs) の成分である<sup>1)</sup>。聴覚、視覚、体性感覚刺激などによって誘発されるが、もっとも再現性が高いのは聴覚刺激の場合であるので、本稿では聴覚性 MMN に限って述べる。高確率で出現する標準音に対し、特性が異なる逸脱音に対して、刺激開始後約50msec から立ち上がり、150~250msec でピークを迎える陰

性変動である。誘発される刺激の特性変化は、周波数、刺激持続時間、強度、刺激間隔、刺激の欠落などさまざまである。Näätänen<sup>2)</sup>によれば、MMN は標準刺激によって形成された記憶痕跡と逸脱刺激との不適合を反映するとされる。また、MMN は被験者が刺激を無視している受動条件でも注意条件と同様に誘発されることから、聴覚性自動的注意を反映するとも言われている。MMN はその特性、発生メカニズム、発生源などについて非常に詳細な検討がなされてきているとともに、精神神経疾患、小児発達障害、耳鼻科的疾患などの聴覚処理異常を検討するためにも広く研究され

東京大学大学院医学系研究科精神医学教室 講師

Address/KASAI K: Dept. of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, TOKYO 113-8655

ている<sup>31-61</sup>。一方、MMNは純音刺激だけでなく、音韻変化(例えば、「あ」と「お」、「だ」と「ば」)に対しても誘発され<sup>7)</sup>、言語に関連した聴覚処理の有用なプローブとして健常人・各種疾患への応用が始まっている<sup>81-12)</sup>。

こうしてMMNというERP成分が実験心理学的研究や臨床研究で広く用いられるようになってくると、考慮しなければならないのが性差の問題である。一般に脳機能・構造には一部性差が存在することが知られてきている<sup>13)-17)</sup>。もしMMNに性差が存在するならば、心理学実験において、被験者の男女比によって研究結果やその解釈が異なる可能性があるため、重要な考慮点となる。さらに、たとえば統合失調症など、疾患の脳病態に性差があるような場合には、性によってMMNの障害のされ方に量的・質的差異が生まれる可能性もある<sup>18)</sup>。有名な事象関連電位P300成分では、女性の方が男性より振幅が大きく、それが脳梁形態の

性差と関連する可能性を示唆した議論などがある<sup>19)</sup>が、MMNについては驚くほど研究がなされていない。こうした背景から、健常成人におけるMMNの性差の検討が必要とされていた。

## MMNの性差の研究

BarrettとFulfs<sup>20)</sup>は成人を対象として、純音刺激の強度変化に対するMMNの性差を検討したところ、女性(N=9)の方が男性(N=10)より振幅が大きかったとしている。一方、MMN潜時については、有意な性差を認めなかった。Aaltonenら<sup>21)</sup>は、母音/y/のフォルマント0または2の変化(被験者はフォルマント変化の度合いによって、逸脱刺激を[y], [y/i], または[i]として知覚)に対するMMNを計測したところ、男性(N=7)と女性(N=9)の間にMMN振幅や半球優位性に差がなかったとしている。一方、潜時

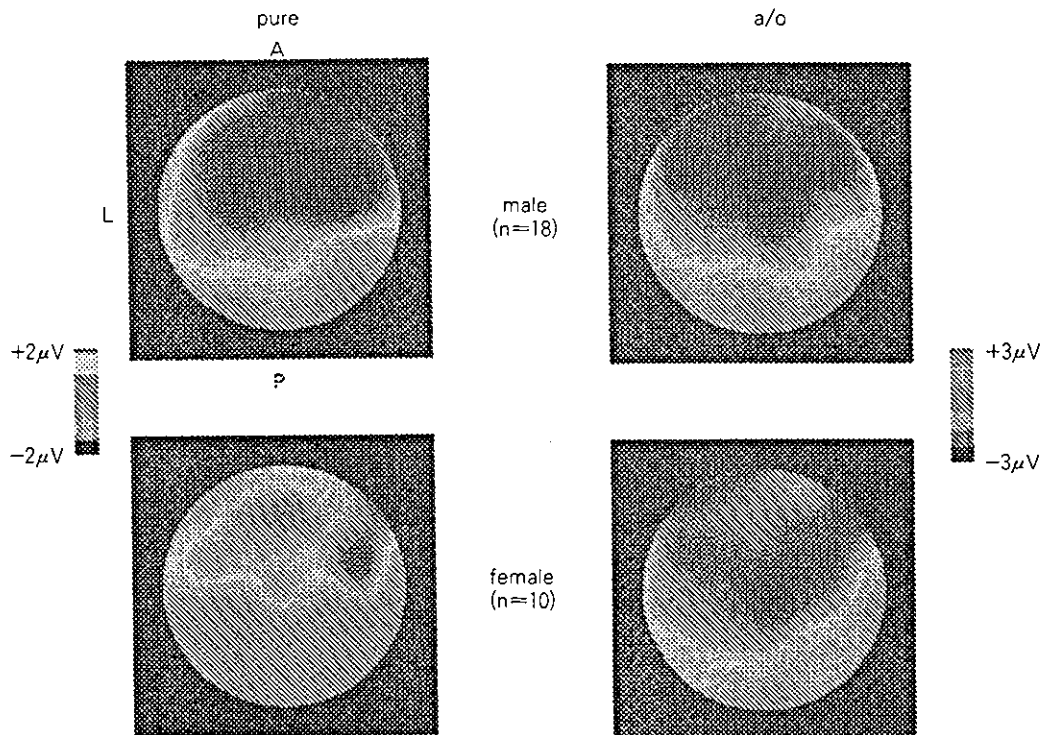


図1 男女別、条件別のMMN電位マッピング

総加算波形のglobal field power頂点潜時における、MMN電位マッピング。左：純音刺激、右：音素刺激。上：男性、下：女性。陰性電位は青、陽性電位は赤で示す。

は女性の方が男性より有意に長かった。Nagy ら<sup>23)</sup>は、周波数変化に対する純音刺激MMNを計測し、男性 (N=16) と女性 (N=16) の間にMMN振幅の有意な差がなかったとしている。

これらの報告では、再現性が高く有用と考えられる<sup>23)-26)</sup> 刺激の持続時間の違いによって誘発されるMMNの性差が検討されていなかった。また、音素刺激MMNに関しては、言語によって性差の特徴が異なる可能性があるため、日本人健常成人での検討が必要であると考えられた。そこでわれわれは、128チャンネル脳波計測を用いて、純音の持続時間変化に対するMMNと母音の変化に対するMMNの性差を検討した<sup>27)</sup>。

### 日本人健常成人における純音・音素刺激 MMN の性差の検討

対象は、28名の日本人健常成人で、男性18名、女性10名であった。すべて右利きで、平均年齢は男性が25.7歳 (SD=5.5)、女性が27.0歳 (SD=4.4) で、有意差はなかった ( $t^{261}=0.632$ ,  $P=0.53$ )。教育年数にも男女差がなかった (男性16.1年 [SD=1.9], 女性15.5年 [SD=1.4];  $t^{261}=0.806$ ,  $P=0.43$ )。

被検者には、ヘッドフォンを通じて提示確率10% (120回) の低頻度刺激と90%の高頻度刺激を刺激間隔 (ISI) 510±20msec でランダムに提示し、課題中は刺激音を無視し無声映画を観ているよう教示した。刺激条件は2条件で、①tone-duration条件; 純音 (1,000Hz, 70dB SPL, rise/fall time = 10msec) の持続時間の変化 (高頻度刺激: 持続時間100msec, 低頻度刺激: 持続時間50msec), ②across-phoneme条件; 持続時間150msecの音韻のカテゴリ間変化 (高頻度刺激: /a/, 低頻度刺激: /o/)。音韻刺激は日本人男性俳優により発声され、STIMシステム (Neuroscan社製) を用いて、70dB SPL, rise/fall time = 10msec, 持続時間100msecないし150msecに加工した。母音/a/, /o/の周波数スペクトルは以下のとおりである; /a/, formant (以下; F) 0=140Hz, F1=760, F2=1250, F3=2750, F4=3600; /o/, F0=140Hz,

F1=480, F2=770, F3=2820, F4=3600。

脳波は、128-electrode Cap (Nerurosoft社製) を用いて、国際10-20法に基づく部位を含む頭皮上128部位から鼻尖部基準で導出した。EOGは左眼瞼上部と外側の電極の双極誘導から記録した。サンプリング間隔2msecでAD変換を行い、0.1~100Hzのband passフィルタ処理した。EEGが50 $\mu$ V以上あるいはEOGが150 $\mu$ V以上 (いずれも頂点間振幅) の波形は分析から除外した後、刺激提示前64msecを含む512msec間を分析対象として加算平均し、加算波形を30Hzのlow passフィルタ処理した。ベースラインは刺激提示前64msec間の平均電位とした。刺激の加算回数はいずれの被検者、条件に対しても低頻度刺激80回以上であった。

MMNは低頻度刺激ERPと高頻度刺激ERPの差波形から求めた。各被験者のMMN潜時は、104部位の電位データのglobal field power<sup>28)</sup>の頂点潜時として求めた。また、群、刺激条件ごとに総加算波形のglobal field powerを計算し、その頂点潜時±50msecの区間の平均振幅を個人のMMN振幅値とした。振幅値の統計処理には、

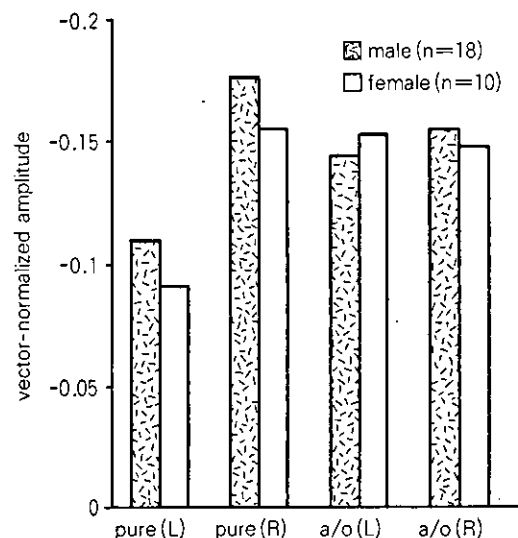


図2 ベクトル正規化されたMMN振幅値  
MMN電位データをベクトル正規化した後、左右半球それぞれ22部位の平均振幅として示す。Pure: 純音刺激, a/o: 音素刺激, L: 左半球, R: 右半球。



MMN が有意に出現している左右半球それぞれ22電極部位（左右対称部位）のデータを用いた。

MMN 振幅に対して反復測定分散分析を行ったところ、性の主効果 ( $F^{(1,26)} = 1.14, P = 0.30$ )、性・条件の交互作用 ( $F^{(1,26)} = 1.54, P = 0.23$ )、性・半球の交互作用 ( $F^{(1,26)} = 2.00, P = 0.17$ )、性・条件・半球の交互作用 ( $F^{(1,26)} = 0.026, P = 0.87$ ) はいずれも有意でなかった。

MMN の左右半球優位性の性差を検討するために、ベクトル正規化<sup>29)</sup>によって振幅の群間差・条件間差を補正したのち、反復測定分散分析を行ったところ、性・条件・半球の交互作用は有意でなかった ( $F^{(1,26)} = 0.053, P = 0.82$ )。

純音持続時間 MMN の平均潜時は、男性162 msec、女性162 msec であり、音素刺激 MMN のそれは、それぞれ156 msec、170 msec であった。反復測定分散分析の結果、性の主効果 ( $F^{(1,26)} = 0.236, P = 0.63$ ) や性と条件の交互作用 ( $F^{(1,26)} = 1.57, P = 0.22$ ) はいずれも有意でなかった。

これらの結果は、健常者の純音持続時間逸脱による MMN、母音のカテゴリ変化による MMN、いずれも性差による振幅・潜時・トポグラフィの違いを認めなかったとまとめることができる。したがって、少なくともわれわれの用いた条件では、MMN 研究において男女が混合していても、結果の解釈に大きな影響を及ぼさないことが示唆される。こうした知見は、近年論文数が増加している MMN 研究に重要な示唆を与えると思われる。

### 今後の課題

今後の課題として、以下の6点があげられる。

①本研究を含めたこれまでの MMN の性差による違いの検討の問題点として、サンプルサイズが小さいことがあげられ、今後は人数を増やして所見を確定する必要がある。

②われわれの検討が持続時間の逸脱に対する MMN についての初めての報告であり、われわれ

が検討しなかった周波数変化、強度変化に対する MMN については、まだそれぞれ1報告しか研究がない状態であり、今後これらの replication study が必須である。

③ MMN の主要な発生源は上側頭回と前頭皮質であるとされている<sup>30)33)</sup> が、脳波計測では MMN の発生源を明瞭に分離することが難しい。今後はダイポール推定<sup>34)</sup> や LORETA<sup>35)</sup> などの2次処理を加えたり、MEG や fMRI を併用して、MMN のサブコンポーネントについても性差の検討を進める必要がある。

④今回用いた言語関連刺激は母音であったが、CV シラブルに対して誘発される MMN も特に小児領域では広く用いられている<sup>36)</sup> ため、今後の検討が必要である。

⑤今回用いたのは男性の声であったが、音韻性 MMN の性差による違いに関する所見を確定するには、女性の声を用いた検討も必要である。

⑥ MMN は、逸脱刺激の提示確率、逸脱の度合い、刺激間隔 (ISI) などによって振幅が変化する成分であるため、こうした条件設定が MMN の性差に与える影響の検討も、今後 MMN を臨床応用するには重要な基礎データとなると考えられる。

### まとめ

本稿では、健常成人における MMN の性差について検討した。われわれの行った検討では MMN の性差は明らかでなかったが、今後も MMN を聴覚皮質機能のプロブとして捉え、健常者の聴覚機能や精神神経疾患の病態を研究する際にコントロールすべき点として重要であろう。そればかりでなく、今後 MMN を臨床検査として応用するためにも重要な知見を与えるものと考えられる。性差の考慮という観点からは、精神生理・画像的手法を用いた研究全体の方向性としても重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Näätänen R, Gaillard AWK, Mätysalo S : Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol* 42 : 313–329, 1978.
- 2) Näätänen R : The mismatch negativity (MMN). In : *Attention and brain function*. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, pp. 136–200, 1992.
- 3) Csepe V, Molnar M : Towards the possible clinical application of the mismatch negativity component of event-related potentials. *Audiol Neurootol* 2 : 354–369, 1997.
- 4) Gene-Cos N, Ring HA, Pottinger RC et al : Possible roles for mismatch negativity in neuropsychiatry. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 12 : 17–27, 1999.
- 5) Kasai K, Okazawa K, Nakagome K et al : Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia : a topographic event-related potential study. *Schizophr Res* 35 : 141–156, 1999.
- 6) Kasai K, Iwanami A, Yamasue H et al : Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res* 43 : 93–110, 2002.
- 7) Näätänen R : The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology* 38 : 1–21, 2001.
- 8) Kasai K, Yamada H, Kamio S et al : Brain lateralization for mismatch response to across- and within-category change of vowels. *Neuroreport* 12 : 2467–2471, 2001.
- 9) Kasai K, Nakagome K, Itoh K et al : Impaired cortical network for preattentive detection of change in speech sounds in schizophrenia : a high-resolution event-related potential study. *Am J Psychiatry* 159 : 546–553, 2002.
- 10) Kasai K, Yamada H, Kamio S et al : Do High or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin Neurophysiol* 113 : 141–150, 2002.
- 11) Kasai K, Yamada H, Kamio S et al : Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophr Res* 59 : 159–172, 2003.
- 12) Näätänen R, Lehtokoski A, Lennes M et al : Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature* 385 : 432–434, 1997.
- 13) Frost JA, Binder JR, Springer JA et al : Language processing is strongly left lateralized in both sexes : evidence from functional MRI. *Brain* 122 : 199–208, 1999.
- 14) Good CD, Johnsrude I, Ashburner J et al : Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure : a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *NeuroImage* 14 : 685–700, 2001.
- 15) Kansaku K, Yamaura A, Kitazawa S : Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cereb Cortex* 10 : 866–872, 2000.
- 16) Kulynych JJ, Vlarar K, Jones DW et al : Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex : MRI surface-rendering morphometry of Heschel's gyrus and the planum temporale. *Cereb Cortex* 4 : 107–118, 1994.
- 17) Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR et al : Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature* 373 : 607–609, 1995.
- 18) Narr KL, Thompson PM, Sharma T et al : Three-dimensional mapping of gyral shape and cortical surface asymmetries in schizophrenia : gender effects. *Am J Psychiatry* 158 : 244–255, 2001.
- 19) Polich J, Hoffman LD : P300 and handedness : on the possible contribution of corpus callosal size to ERPs. *Psychophysiology* 35 : 497–507, 1998.
- 20) Barrett KA, Fulfs JM : Effects of gender on the mismatch negativity auditory evoked potential. *J Am Acad Audiol* 9 : 444–451, 1998.
- 21) Aaltonen O, Eerola O, Lang AH et al : Automatic discrimination of phonetically relevant and irrelevant vowel parameters as reflected by mismatch negativity. *J Acous Soc Am* 96 : 1489–1493, 1994.
- 22) Nagy E, Potts GF, Loveland KA : Sex-related ERP differences in deviance detection. *Int J Psychophysiol* 48 : 285–292, 2003.
- 23) Kathmann N, Frodl-Bauch T, Hegerl U : Stability of the mismatch negativity under different stimulus and attention conditions. *Clin Neurophysiol* 110 : 317–323, 1999.
- 24) Michie PT, Budd TW, Todd J et al : Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 111 : 1054–1065, 2000.
- 25) Pekkonen E, Rinne T, Näätänen R : Variability and replicability of the mismatch negativity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 96 : 546–554, 1995.
- 26) Tervaniemi M, Lehtokoski A, Sinkkonen J et al : Test-retest reliability of mismatch negativity for duration, frequency, and intensity changes. *Clin Neurophysiol* 110 : 1388–1393, 1999.
- 27) Kasai K, Nakagome K, Iwanami A et al : No effect of gender on tonal and phonetic mismatch negativity in normal adults assessed by a high-resolution EEG recording. *Cogn Brain Res* 13 : 305–312, 2002.
- 28) Lehmann D, Skrandies W : Reference-free identification of components of checkboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 48 : 609–621, 1980.
- 29) McCarthy G, Wood CC : Scalp distribution of event-related potentials : an ambiguity associated with analysis of variance model. *Electroencephalogr Clin*

- Neurophysiol 63 : 203–208, 1985.
- 30) Giard MH, 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.
  - 31) Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE et al : Detection of stimulus deviance within primate primary auditory cortex : intracortical mechanisms of mismatch negativity (MMN) generation. *Brain Res* 667 : 192–200, 1994.
  - 32) Kropotov JD, Näätänen R, Sevostianov AV et al : Mismatch negativity to auditory stimulus change recorded directly from the human temporal cortex. *Psychophysiology* 32 : 418–422, 1995.
  - 33) Liasis A, Towell A, Alho K et al : Intracranial identification of an electric frontal-cortex response to auditory stimulus change : a case study. *Brain Res Cogn Brain Res* 11 : 227–233, 2001.
  - 34) Moshier JC, Lewis PS, Leahy RM : Multiple dipole modeling and localization from spatio-temporal MEG data. *IEEE Trans Biomed Eng* 39 : 541–557, 1992.
  - 35) Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D : Low resolution electromagnetic tomography : a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol* 18 : 49–65, 1994.
  - 36) Cheour M, Leppanen PHT, Kraus N : Mismatch negativity (MMN) as a tool for investigating auditory discrimination and sensory memory in infants and children. *Clin Neurophysiol* 111 : 4–16, 2000.

## 特集：生物学的精神医学研究の現状と展望

15-23

## 精神疾患の脳画像研究の現況と展望

— 東京大学医学部精神医学教室における臨床研究の取り組み —

山末 英典\*, 笠井 清登\*

**Key words** : schizophrenia, post-traumatic stress disorder (PTSD), magnetic resonance imaging (MRI), anterior cingulate cortex, event-related potentials (ERPs)

## 1. はじめに

東京大学精神医学教室では、加藤進昌教授のもと、分子生物学、遺伝子解析・疫学的調査、脳画像解析、精神病理学などの手法を用いた複数の研究グループが活動している。本稿では、誌面の関係から脳画像解析を用いた臨床研究を中心に紹介するが、これ以外の研究についてはすでに刊行されている文献を参照されたい<sup>1)-6)</sup>。

1980年代以降、当教室は主に事象関連電位(event-related potentials; ERPs)を用いた統合失調症の認知障害研究で先駆的な役割を果たしてきた<sup>7)-11)</sup>。1990年代後半からは事象関連電位計測を高解像度化するとともに、脳磁図計測の導入によって統合失調症の認知障害研究を発展させてきた<sup>12)-22)</sup>。さらに近年は、従来の神経生理学的手法に加え、脳形態MRI解析、機能的MRI、近赤外線スペクトロスコピー、positron emission tomography (PET)を含めたマルチ

モダリティ・ニューロイメージングを用いて、統合失調症のみならず、心的外傷後ストレス障害(Post-traumatic stress disorder; PTSD)、感情障害、広汎性発達障害にも研究の対象を広げている。こうした研究は、放射線科や臨床検査部の協力とともに、工学系研究者や画像機器メーカーとの技術提携によって支えられ、いわゆる「医工連携」・「産学協同」を推進している。本稿では、その全体を概説することは誌面の都合上困難であるので、当教室での統合失調症とPTSDを対象とした脳形態解析・神経生理学的研究の成果を中心にまとめる。その上で、脳画像解析による精神疾患の病態解明の今後の展望についても触れる。

2. 統合失調症の脳形態解析・  
神経生理学的研究

統合失調症には、精神機能のさまざまな領域における障害が存在する。これらの機能障害は、注意・思考障害/感情鈍麻/意志・発動性障害に分類でき、「知・情・意」それぞれの領域の障害に対

Neuroimaging in psychiatric disorders : Current efforts in Psychiatric Neuroimaging Division, University of Tokyo

\* 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻精神医学分野 [〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1] Hidenori Yamasue, Kiyoto Kasai : Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

【山末英典 E-mail : yamasue-tky@umin.ac.jp】

応すると考えられる<sup>23)</sup>。これらのうち、注意障害と思考障害を合わせて「統合失調症の基本障害は認知機能障害である」<sup>24)</sup>という言い方がされ、認知機能障害としては、言語に関連した異常がもっとも顕著であるとされる。一方、慢性期では、感情の平板化や能動性・自発性の低下といった情・意の障害がもう一つの大きな問題であり、患者の社会生活機能を損なう要因になっている。そこで我々も、まず言語に関連する認知機能障害の基盤となる脳機能・構造の異常、ついで情・意の障害を反映すると考えられる脳機能・構造異常の検討、というストラテジーで研究を進めてきた。さらに、最近の病名変更が物語るように、統合失調症の本質は「統合」の「失調」であるので、その基盤となる脳病態も、単独の脳部位の異常ではなく、部位間の神経ネットワークの異常として捕らえることが重要である。そのため、本セクションの最後では、統合失調症の神経連絡異常を脳画像で捕らえる試みも紹介する。

まず、統合失調症の言語に関連する認知機能異常を検討するために、上側頭回から発生することが知られている mismatch negativity (MMN) と呼ばれる ERP 成分を用いた検討を行った。すなわち Kasai らは統合失調症患者を対象に、純音の持続時間の違い、母音の持続時間の違い、母音「あ」と「お」の違いの3条件を用いて MMN を検討した<sup>25)</sup>。その結果、母音の持続時間の違いに対する MMN では、健常者と左右半球優位性が逆転していた上、母音「あ」と「お」の違いに対する MMN において、統合失調症群で有意な振幅の減衰を認めた。さらにこの所見は、脳磁図による検討で ERP 研究と重なりのない群でも再現された<sup>26)</sup>。これらの結果は、統合失調症の言語処理異常が高次の意味処理の段階だけでなく、より基本的な知覚の段階から生じている可能性を示唆している。

さらに Kasai らは、統合失調症の上側頭回の構造異常とその進行性変化を検討するため、初発統合失調症患者・初発感情障害患者・健常者を対象として上側頭回灰白質体積を初発時と1.5年後に計測した<sup>27)</sup>。その結果初発の時点で、統合失調症患者の左上側頭回後部灰白質が感情障害患者と

健常者に比べて有意に小さく、さらに1.5年経過で、初発統合失調症群では平均約9%の進行性体積減少を左上側頭回後部灰白質に局限して認めた。感情障害患者や健常者では体積の変化がなかった。さらに上側頭回灰白質を言語に関連するウェルニッケ野の一部を含む側頭平面に区分して検討したところ、統合失調症患者における側頭平面の進行性体積減少は左側に局限し、1.5年で約7%であることを確かめた<sup>28)</sup>。これらの結果は、統合失調症の言語に関連した聴覚皮質構造異常が進行性に变化することを示唆している。

こうした背景から我々は、同一被験者において言語に関連した聴覚皮質の機能指標と形態指標の両方を調べ、統合失調症における言語に関連した聴覚皮質の機能・構造異常の進行性変化の間接的証拠を求めようとした。すなわち Yamasue ら<sup>29)</sup>は、主に慢性期の統合失調症患者13名と健常者19名を対象として、脳磁図で測定した音韻性 mismatch 磁場強度と、ヘッシュル回・側頭平面の灰白質体積を測定した。その結果、統合失調症群では左半球の側頭平面体積が有意に小さく、さらに、統合失調症患者群においてのみ、左半球由来の音韻性 mismatch 磁場強度と左側頭平面体積が正の相関を示した。このことは、統合失調症患者における音韻処理の異常が側頭平面の構造異常とかがわりが深いことを示唆している。そして、統合失調症群にのみ異常な相関が認められることは、言語に関連する聴覚皮質の機能と構造が並行して進行性に悪化していることを裏付けるものである(図1)。

次に我々は、統合失調症の「情・意」の障害に対応する脳機能・形態異常の探索を進めてきた。これまで統合失調症の脳構造異常については、高解像度 MRI を用いた体積測定の検討が繰り返され、前出の上側頭回や海馬の灰白質体積減少が病初期の段階でも存在することは概ね確実視されている<sup>30)</sup>。しかし、手書きの体積測定と異なり、全脳を細かなボクセル単位で自動的に解析する voxel-based morphometry (VBM) を用いた近年の研究では、海馬や上側頭回と匹敵する頻度で前部帯状皮質 (anterior cingulate cortex; ACC) や島皮質などの異常も報告されてい

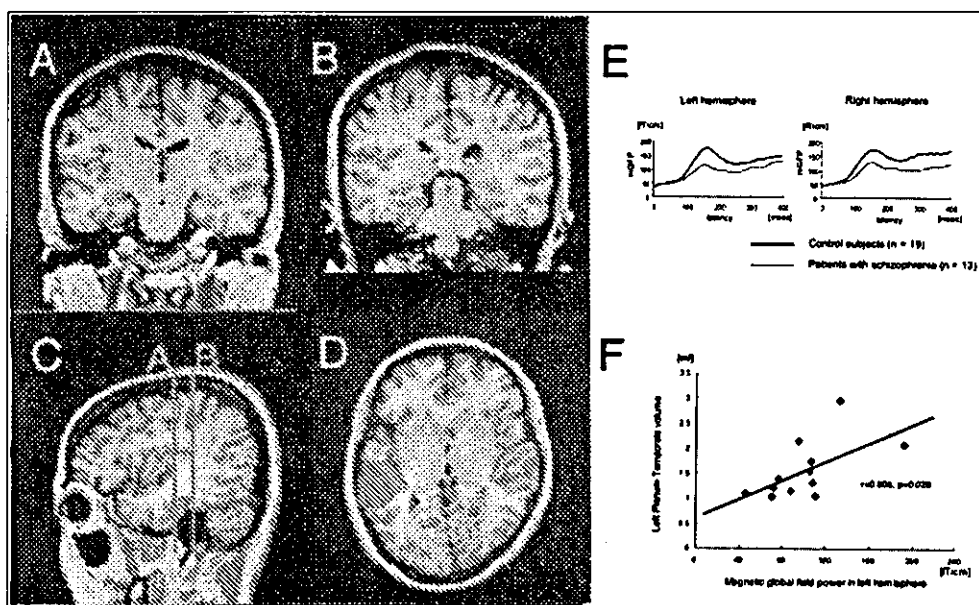


図1 統合失調症における聴覚皮質体積減少と音韻性 mismatch 磁場強度減衰の関係 (文献 33 より一部改変して転載)

A, BはCからの前頭断面, Dはヘシュル回と側頭平面の水辺断上での立体再構成, Eは左右半球における統合失調症群と健常者群の Mismatch Negativity 波形, Fは統合失調症群での左側頭平面体積と音韻性 mismatch 磁場強度減衰の相関図

る<sup>31)</sup>。そのため、ACC等の所見について方法の違いによる偏りなのか、実際に側頭葉構造物と匹敵するぐらい病態上重要な役割を持つのかという点が明らかでなかった。

そこで Yamasue らは従来の手書きの体積測定法を用いて、側頭葉・前頭前野全域を脳回単位で30の関心領域に区分して検討を行った<sup>31)</sup> (図2)。その結果、27名の統合失調症患者群では27名の年齢・性別・両親の社会経済状況を一致させた健常者のグループに比べて、両側の前部帯状回、下前頭回、後部上側頭回の灰白質体積、さらに左半球の島皮質と海馬の体積が有意に減少していた。effect sizeを検討すると、これらの脳部位のうち前部帯状回灰白質の体積減少(左:0.84, 右:0.56)は後部上側頭回(左:0.73, 右:0.53)と匹敵し、全関心領域中で最大であった(図3)。また、前部帯状回の灰白質体積が小さいほど、運動遅滞などの障害が顕著となる相関も認められた。これらの結果から、統合失調症の病態には側頭葉や前頭前野の複数の脳部位の形態異常が関与していること、そしてその中でもACCは後部

上側頭回などと匹敵する重要な役割を担っていることが示唆された。そこで、Yamasue らは、統合失調症患者のACCについて magnetic resonance spectroscopy (MRS)を用いた神経生化学的検討も行った。その結果、統合失調症患者15名において、1H-MRSで計測されたNAA/Choが、健常者とのACCの形態の差異を考慮した上でも有意に減少していること、さらにこのNAA/Cho減少と感情鈍麻の重症度が相関することを見出した<sup>32)</sup>。MRSの信号は、特に大脳基底核などでは服薬の影響を受ける場合もあり解釈に注意が必要ではあるが<sup>33)</sup>、これらの研究結果はACCの異常が統合失調症の意欲や感情の障害の基盤をなすことを示している。

統合失調症の脳の障害は、脳部位それぞれの障害のみならず、障害された部位相互の機能統合の障害として捉える重要性が提唱されている。我々は、統合失調症における左右半球連絡異常に注目し、MRIによる脳梁断面積の計測や拡散テンソル画像(DTI: Diffusion tensor image)の解析を脳形態面の指標として、脳機能の指標としては

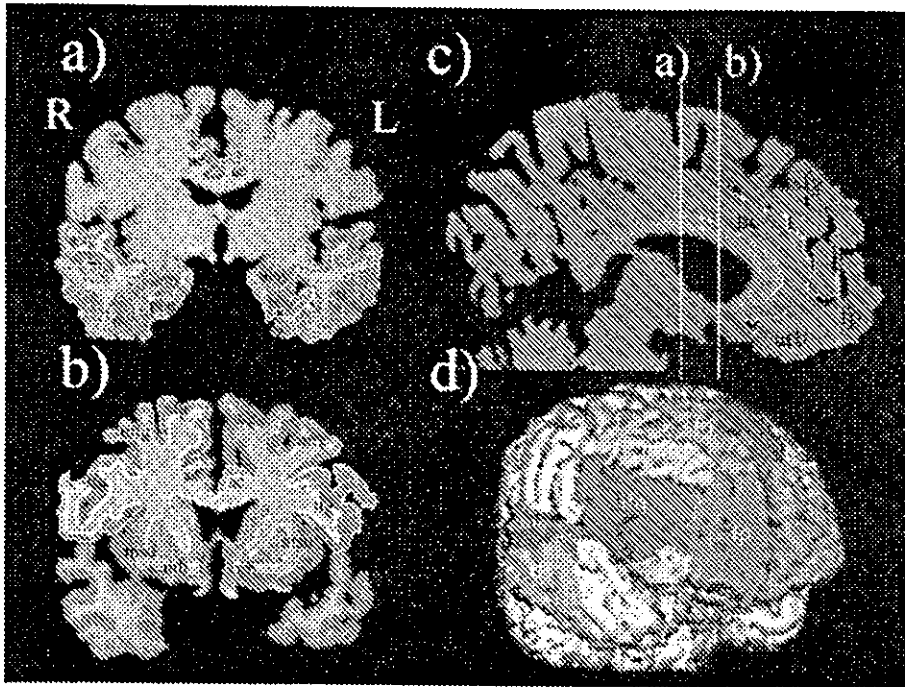


図2 前頭前野・側頭葉における関心領域への区分 (文献 34 より一部改変して転載)

a), b) は c) からの前頭断面, d) は立体再構成した画像, 略語; ac: 前部帯状皮質, sfg: 上前頭回, mfg: 中前頭回, ifg: 下前頭回, insu: 島皮質, orb: 前頭眼下野, fp: 前頭極, astg: 前部上側頭回, pstg: 後部上側頭回, amy: 扁桃体, phg: 傍海馬回, tl: 側頭葉

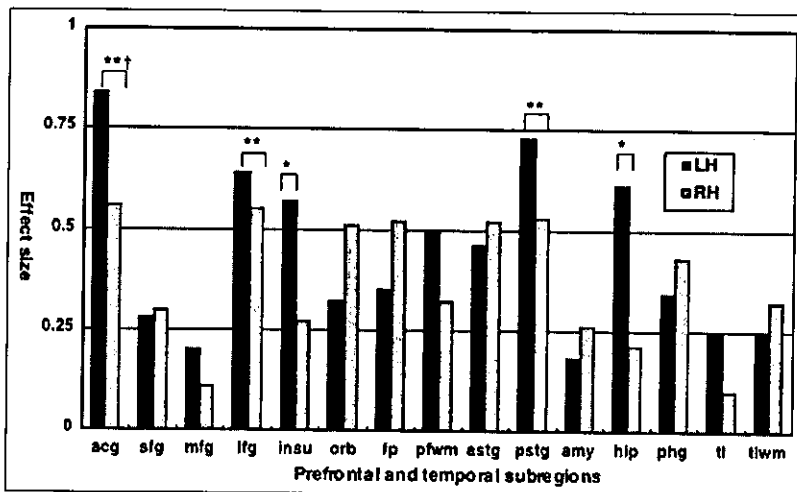


図3 統合失調症患者 27 名と健常者 27 名の比較による, 前頭前野・側頭葉の各部位における Effect Size: (文献 34 より一部改変して転載)

\*\*は両側で有意な体積減少, \*は片側で有意な体積減少

略語は図 1 と同様 (異なるもの; pfwm: 前頭前野白質, hip: 海馬, tlwm: 側頭葉白質)

ERP成分P300を用いて両者の関連を検討している。まず統合失調症患者群において、左右側頭部を結ぶ交連線維が走行するとされる脳梁狭部の断面積減少と側頭部におけるP300振幅減衰の相関を予測した研究を行っている。右利き男性統合失調症患者17名を対象とした予備的検討の結果、有意ではないものの $R=0.41$ の相関が得られ、今後例数を増やして所見を確定する必要があると考えている。また、白質における軸策繊維走行に関する情報を反映するDTIを用いた検討として、Yamasueらは11人の統合失調症患者群で、脳梁の断面積には異常を認めないものの、脳梁膝部・膨大部での拡散異方性には有意な減少をみとめた<sup>34)</sup>。この結果は、統合失調症患者の脳梁において、DTIは従来の断面積測定に比べて、軸策繊維走行などに関連した神経ネットワーク障害の基盤となりうる異常を鋭敏に捕らえられる可能性を示唆している。

### 3. PTSD研究

統合失調症や気分障害に比べると我々精神科医が日常臨床でPTSDの治療を行う機会は少ない。しかし、PTSDは昨今の戦争や大災害そしてテロ事件などとの関連から社会的に強い関心を集めている。また、心的外傷体験という病因が疾患定義に含まれる特異な精神疾患として、精神医学や神経科学の分野でも90年代半ば頃から盛んに研究されている。個人の持つ素因が重要視される内因性精神病で脳の形態的・機能的異常が存在することは、比較的想像しやすいと思われる。しかし、最新の脳画像技術によって、外的要因によって引き起こされる疾患と定義されるPTSDでも脳の異常が存在することが示唆され、注目されている<sup>35)36)</sup>。

PTSDについても統合失調症研究で用いられたような手書きの体積測定法が応用され、1995年頃より海馬体積減少が報告され<sup>37)~42)</sup>、ストレスなどの環境要因が脳形態に変化をもたらすことを示唆する所見として注目された。しかし、これまで海馬体積減少を報告する研究と<sup>37)~42)</sup>、ほぼ同数のそれを否定する報告もみられ<sup>43)~48)</sup>、所見

が一定しなかった。また、f-MRIやPETを用いた機能画像研究では、症状賦活中の扁桃体の過賦活とACCの活性不全といった所見が報告され、これらの部位についても病態上の重要な役割が予想されていた<sup>35)36)</sup>。しかし、形態解析においては、海馬以外の部位についての検討は極めて少ない状況であった。そこで筆者等は、PTSDの診断基準を満たした1995年の地下鉄サリン事件被害者9名と事件後PTSD症状が出現しなかった16名の同事件被害者を対象に、VBMによる全脳の自動形態解析を行なった<sup>49)</sup>。その結果、PTSD患者では非PTSD被害者に比べて左ACCの灰白質体積が有意に小さいという結果が得られた(図4)。しかし海馬も含めたそれ以外の脳部位での体積減少は認められなかった。さらにこの部位の体積減少が強いほどPTSD症状も重症であることが相関解析から示された。著者等の試みは、PTSD研究にはじめてVBMを応用して全脳を調べた結果、これまで形態学的検討が行われていなかったACCの体積減少を見出したものである。このことはPTSDの病態における同部位の重要性を示し、扁桃体の過賦活をACCが抑制できずに条件付けられた強い恐怖が湧き上がるという病態仮説を支持している。さらに我々は、同部位の形態異常と脳機能異常との関連を調べるため、事象関連電位P300成分による検討もMRIに並行して行った。これまでPTSDではP300振幅の減衰が報告され、選択的注意過程の障害と関連する所見と考えられてきていた。そしてArakiらは、サリン事件被害者についても、PTSDと診断された被害者では非PTSD被害者に比べてP300が有意に減衰していることを認めた。そしてさらに、このP300振幅の減衰はMRIで体積減少の認められた左ACCの大きさと相関していた<sup>50)</sup>。これらの結果は、PTSD患者におけるACC体積減少が、P300成分に反映される選択的注意の異常に結びつくことを示唆している。

さらに我々は、ハーバード大学のグループとの共同研究で、戦闘体験によるPTSDの一卵性双生児不一致例を対象に、PTSDの脳形態所見の遺伝的背景についても検討している。すでにGil-



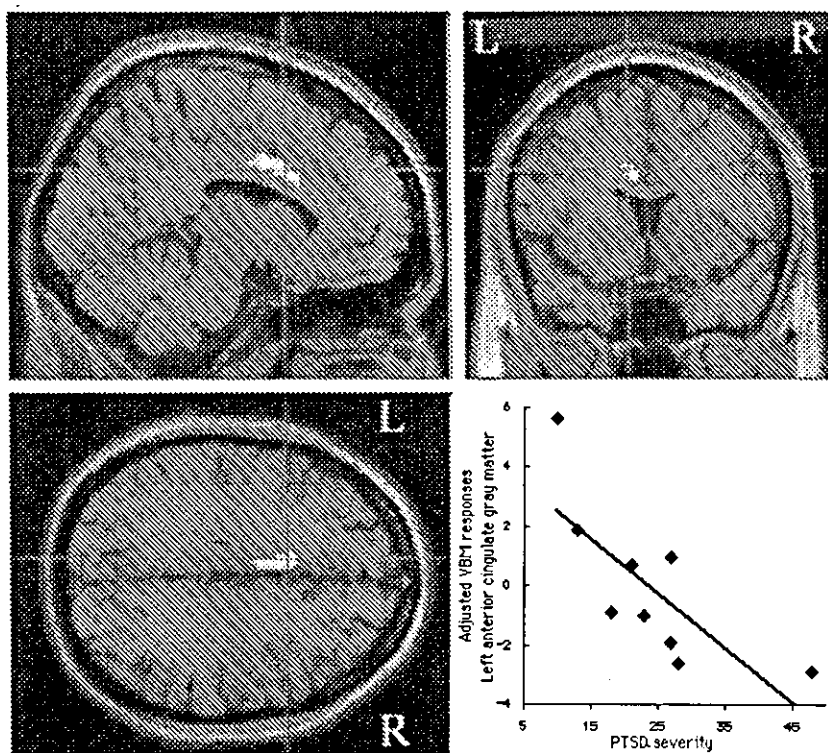


図4 PTSDに関連した脳部位の同定(文献54より一部改変して転載)

地下鉄サリン事件被害者のうち、健常被害者に比べてPTSDと診断された被害者で灰白質体積が小さい部位を黄色で表示、右下は体積減少部位とPTSDの重症度の相関図

bertsonらは、戦闘体験によるPTSD男性17名と外傷体験に曝露していないその一卵性双生児の同胞、戦闘体験に曝露したがPTSDを発症しなかった23名と外傷体験への曝露のない一卵性双生児の同胞に関心領域法で形態解析を行った<sup>39)</sup>。その結果、PTSD罹患群とその同胞とに海馬体積の差はなく、PTSD罹患群とその同胞は、ともにPTSD非罹患群とその同胞よりも海馬体積が有意に小さかったという。さらに、PTSD症状の重症度はPTSD患者のみならず外傷体験に曝露していない同胞の海馬体積とも相関を示したと報告した。この結果は、外傷体験やストレスの影響ではなく遺伝的に海馬の小さい個体でPTSDへの罹患危険が増すということを示す、画期的な所見と考えられた。我々は彼らと同一の一卵性双生児不一致群の画像データをVBMで解析し、海馬のような遺伝的脆弱性による脳形態所見が他の部位でもみられるか、海馬では否定さ

れた外傷体験の有無による脳形態の差異が脳全体でも存在しないのかを検討しているところである。

#### 4. まとめと今後の展望

上述のように、統合失調症において認知障害との関連から上側頭回の機能と構造の異常およびその関連について最新の脳画像技術を用いて検討してきた。さらに情動や意欲の障害と関連して重要と考えられるACCの役割についても知見を述べた。そして現在は、さらに神経ネットワーク障害を捉えるべくVBM, ERP, DTIなどを用いた多角的な研究を進めている。また、統合失調症の異種性について、臨床症状による分類だけでなく、画像所見という客観的な生物学的指標によって分類することで、将来の遺伝解析による病因解明にも結びつく知見を得られやすいと考えている。

PTSD研究からは、内因性精神病のみならず、環境因を成因とする精神疾患の背景にさえもACC体積減少などの脳形態学的基盤が関連することが明らかになりつつある。こうした画像研究においては、医工連携・産学協同により各種画像モダリティから得られる多角的な情報を相補的に利用していくことが今後ますます求められる。

さらに、米国NIMHのグループで統合失調症について行っているように、遺伝研究と脳画像研究が協調して、脳画像所見を中間表現型と見なし、遺伝子多型との関連をみることで、精神疾患の病因解明に迫るような研究の発展も望まれる<sup>51)52)</sup>。そして、これらの病態研究に加えて、ACCや海馬体積減少のような精神疾患にある程度共通の所見と、統合失調症の上側頭回体積減少のようなある精神疾患に特有の所見を区別していき、画像所見上の疾患特異性を確定して臨床診断に応用していくような試みも重要であると思われる。

#### 文 献

- 1) 梅景 正, 栃木 衛, 佐々木司 (2002) PTSDの生物学的研究: 病態生理; 遺伝子・脆弱性研究. 臨床精神医学増刊号: 44-49
- 2) 中安信夫, 関由賀子, 針間博彦 (1999) 日常臨床における精神分裂病の早期発見と早期治療 初期分裂病の発病年齢と症状出現頻度, ならびに治療転帰 分裂病の早期発見・早期治療の指針を求めて. 精神神経学雑誌 101: 898-907
- 3) 武井邦夫, 神出誠一郎, 幸田和久, 他 (2003) 精神疾患とニューロジェネシス. 脳と精神の医学 13: 433-441
- 4) Matsuo K, Kato T, Taneichi K, et al (2003) Activation of the prefrontal cortex to trauma-related stimuli measured by near-infrared spectroscopy in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Psychophysiology*. 40: 492-500
- 5) Matsuo K, Taneichi K, Matsumoto A, et al (2003) Hypoactivation of the prefrontal cortex during verbal fluency test in PTSD: a near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 124: 1-10
- 6) Kato T (2001) Mitochondrial DNA and mental disorders. *Mol Psychiatry* 6: 625-633
- 7) Hiramatsu K, Saitoh O, Kameyama T, et al (1983) A lateralized abnormality of auditory evoked potentials in a case of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 18: 367-373
- 8) Niwa S, Hiramatsu K, Saitoh O, et al (1992) Information dysregulation and event-related potentials in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 18: 95-105
- 9) Saitoh O, Niwa S, Hiramatsu K, et al (1984) Abnormalities in late positive components of event-related potentials may reflect a genetic predisposition to schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 19: 293-303
- 10) Niwa S, Hiramatsu K, Kameyama T, et al (1983) Left hemisphere's inability to sustain attention over extended time periods in schizophrenics. *Br J Psychiatry*. 142: 477-481
- 11) Fukuda M, Niwa S, Hiramatsu K, et al (1997) Behavioral and P3 amplitude enhancement in schizophrenia following feedback training. *Schizophr Res*. 25: 231-242
- 12) Kasai K, Nakagome K, Itoh K, et al (1999) Multiple generators in the auditory automatic discrimination process in humans. *NeuroReport* 10: 2267-2271
- 13) Kasai K, Nakagome K, Itoh K, et al (1999) Electrophysiological evidence for sequential activation of multiple brain regions during the auditory selective attention process in humans. *NeuroReport* 10: 3837-3842
- 14) Iwanami A, Okajima Y, Kuwakado D, et al (2000) Event-related potentials and thought disorder in schizophrenia. *Schizophr Res* 42: 187-191
- 15) Ohno T, Ikebuchi E, Henomatsu K, et al (2000) Psychophysiological correlates of social skill deficits in persons with schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 100: 155-167
- 16) Kasai K, Yamada H, Kamio S, et al (2001) Brain lateralization for mismatch response to across-and within-category change of vowels.

- NeuroReport 12 : 2467-2471
- 17) Iwanami A, Okajima Y, Isono H, et al (2001) Effects of risperidone on event-related potentials in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry* 34 : 73-79
  - 18) Kamio S, Nakagome K, Murakami T, et al (2001) Impaired suppression of processing in schizophrenic patients suggested by ERPs obtained in a selective attention task. *Schizophrenia Res* 49 : 213-221
  - 19) Kasai K, Yamada H, Kamio S, et al (2002) Do High or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin Neurophysiology* 113 : 141-150
  - 20) Kasai K, Nakagome K, Iwanami A, et al (2002) No effect of gender on tonal and phonetic mismatch negativity in normal adults assessed by a high-resolution EEG recording. *Cognitive Brain Res* 13 : 305-312
  - 21) Iwanami A, Kato N, Kasai K, et al (2002) P 300 amplitude over temporal regions in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 252 : 1-7
  - 22) Murakami T, Nakagome K, Kamio S, et al (2002) The effects of benzodiazepines on ERP indices of automatic and controlled processing in schizophrenia : a preliminary report. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26 : 651-661
  - 23) 渡辺 明, 笠井清登, 福田正人, 他 (2000) 精神分裂病患者の社会生活技能訓練 (SST) プログラム参加への積極性 (Level of Participation) 認知機能, 精神症状との関係. *精神医学* 42 : 801-807
  - 24) Andreasen NC, Nopoulos P, O'Leary DS, et al (1999) Defining the phenotype of schizophrenia : cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol Psychiatry* 46 : 908-920
  - 25) Kasai K, Nakagome K, Itoh K, et al (2002) Impaired cortical network for preattentive detection of change in speech sounds in schizophrenia : a high-resolution event-related potential study. *Am J Psychiatry* 159 : 546-553
  - 26) Kasai K, Yamada H, Kamio S, et al (2003) Neuromagnetic correlates of impaired automatic categorical perception of speech sounds in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 59 : 159-172
  - 27) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al (2003) Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 160 : 156-164
  - 28) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, et al (2003) Progressive decrease of left Heschl's gyrus & planum temporale gray matter volume in schizophrenia. A longitudinal MRI study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* 60 : 766-775
  - 29) Yamasue H, Yamada H, Kamio S, et al : Abnormal association between phonetic mismatch and planum temporale volume in schizophrenia. *Neuroimage*, in press.
  - 30) Kasai K, Iwanami A, Yamasue H, et al (2002) Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res* 43 : 93-110
  - 31) Yamasue H, Iwanami A, Hirayasu Y, et al : Anterior cingulate volume reduction among prefrontal and temporal lobe subregions in schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging*, revision.
  - 32) Yamasue H, Fukui T, Fukuda R, et al (2002) 1 H-MR spectroscopy and gray matter volume of the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *NeuroReport* 13 : 2133-2137
  - 33) Yamasue H, Fukui T, Fukuda R, et al (2003) Relationship between drug-induced parkinsonism and choline-containing compounds measured by 1 H-Magnetic-Resonance-spectroscopy in putamen of chronic medicated schizophrenia. *International journal of neuropsychopharmacology* 6 : 353-360
  - 34) Yamasue H, Yamada H, Kuroki N, et al (2003) Abnormal interhemispheric connections in schizophrenia : a combined diffusion tensor imaging and morphometric study of corpus callosum. *Psychiatry and Clinical Neurosciences (abstract)* 57, s 17-18

- 35) 山末英典, 黒木規臣, 岩波 明, 他 (2001) 心的外傷後ストレス障害 (PTSD) と海馬. 臨床精神医学 30 : 1475-1484
- 36) 山末英典, 笠井清登, 岩波 明, 他 (2002) PTSDの脳画像研究. 臨床精神医学増刊号 : 50-58
- 37) Bremner JD, Randall PR, Scott TM, et al (1995) MRI-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 152 : 973-981
- 38) Bremner JD, Innis RB, Charney DS, et al (1996) Hippocampal volume in posttraumatic stress disorder : controlling for potential confounders. *Am J Psychiatry* 163 : 1658-1659
- 39) Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, et al (2002) Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma *Nat Neurosci* 5 : 1242-1247
- 40) Gurvits TV, Shenton ME, Hokama H, et al (1996) Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 40 : 1091-1099
- 41) Stein MB, Koverola C, Hanna C, et al (1997) Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychol Med* 27 : 951-957
- 42) Villarreal G, Hamilton DA, Petropoulos H, et al (2002) Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 52 : 119-125
- 43) Agartz I, Momenan R, Rawlings RR, et al (1999) Hippocampal volume in patients with alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 56 : 356-363
- 44) Bonne O, Brandes D, Gilboa A (2001) Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *Am J Psychiatry* 158 : 1248-1251
- 45) Carrion VG, Weems CF, Eliez S, et al (2001) Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 50 : 943-951
- 46) De Bellis MD, Keshavan MS, Clark DB, et al (1999) Developmental traumatology part II : brain development. *Biol Psychiatry* 45 : 1271-1284
- 47) De Bellis MD, Hall J, Boring AM, et al (2001) A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 50 : 305-309
- 48) Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, et al (2001) Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 50 : 952-959
- 49) Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, et al : Anterior cingulate gray matter volume reduction demonstrated with voxel-based analysis of MRI in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci* 100 : 9039-9043
- 50) Araki T, Kasai K, Yamasue H (in submission) Relationship Between Selective Attention Deficits and Anterior Cingulate Morphological Abnormality in Patients with Posttraumatic Stress Disorder : A Study of Victims of Tokyo Subway Sarin Attack
- 51) Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, et al (2003) Executive subprocesses in working memory : relationship to catechol-O-methyltransferase Val 158 Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 60 : 889-896
- 52) Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al (2003) The BDNF val 66 met Polymorphism Affects Activity-Dependent Secretion of BDNF and Human Memory and Hippocampal Function. *Cell* 112 : 257-269