

## Attitude of Patients With Mood Disorder Toward Clinical Trials in Japan

### To the Editors:

Some attitude surveys regarding clinical trials have been conducted for the general population, outpatients, and participants in clinical trials. However, in most such surveys, the target subjects tended to be patients with some physical diseases. To our knowledge, despite a very high prevalence of depressive disorders in the general population, few attitude surveys have so far been reported for patients with such a condition. Although a placebo-controlled trial (PCT) has been generally considered desirable for the development of new antidepressants,<sup>1</sup> in Japan, PCTs are rarely conducted at the present time. It is also known that the subject group may not represent a standard patient population. Therefore, to promote and conduct better PCT, it is necessary to investigate the attitudes of patients with mood disorders toward clinical trials.

Patients between the age of 20 and 75 years were recruited from Kyushu University Hospital, Keio University Hospital, or University Hospital of Occupational and Environmental Health. All were outpatients diagnosed to have mood disorders—including depressive disorders, bipolar disorders, and other mood disorders—based on the criteria of the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)*. After a complete description of the study, the attitudes of patients toward clinical trials were thus investigated. The patients were asked to complete a multiple choice-type questionnaire developed to survey the patients' attitudes concerning participation in PCT. This questionnaire was developed by the committee for clinical

trials of the Japanese Society of Biological Psychiatry.

Seventy-seven patients (31 men and 46 women) with mood disorders were anonymously investigated. The mean  $\pm$  SD age was  $42.9 \pm 14.3$  years. Thirty-one (40.3%) of the patients knew that clinical trials had previously been conducted for the development of new drugs, 17 (22.1%) knew the word *placebo*, and 14 (18.2%) knew that PCT had previously been conducted for a strict assessment of the efficacy of various drugs. Most of the patients (16 of 17) with any knowledge of the word *placebo*, however, knew the word *placebo effect*. For 42 patients with some knowledge of clinical trials, the most frequent opinions about clinical trials were as follows: (1) clinical trials were necessary for the development of new drugs, (2) they were afraid of possible adverse effects, and (3) it was good that participants were able to contribute to the development of new drugs. After the explanation of PCT to all patients, the most frequent opinions about PCT were as follows: (1) clinical trials were necessary for the development of new drugs, (2) they were afraid of possible adverse effects, and (3) they felt unpleasant because it seemed like an experiment.

Fifteen (19.5%) of the patients stated that they would participate in PCT, whereas 27 (35.1%) stated that they might participate a little and 30 (39.0%) stated that they did not want to participate at all. There were no significant associations between the attitude for participation in PCT and knowledge about clinical trials (Fisher exact test,  $\chi^2 = 3.44$ ,  $df = 6$ ,  $P = 0.75$ ) or *placebo* (Fisher exact test,  $\chi^2 = 3.89$ ,  $df = 6$ ,  $P = 0.69$ ) or PCT (Fisher exact test,  $\chi^2 = 0.71$ ,  $df = 6$ ,  $P = 0.99$ ).

The most frequent reasons why patients did not want to participate in PCT were as follows: (1) they were afraid that their disease status might worsen, (2) the uncertain effect of drug,

(3) they were satisfied with existing drugs, and (4) they were afraid of taking a placebo. For 29 patients unwilling to participate in PCT because of fears that their disease status might worsen, 11 of the patients said they would participate in PCT if they were checked and nursed intensively. Second, for 20 patients unwilling to participate in PCT with uncertain effects of the drug as the reason, 10 of the patients said they would participate in PCT if the effect of a trial drug was clearly superior to existing drugs. Third, for 14 patients unwilling to participate in PCT with the reason that they were satisfied with existing drugs, 4 of the patients said they would participate in PCT if existing drugs were not effective enough against severe diseases. Last, for 13 patients unwilling to participate because of fears related to taking a placebo, 2 of the patients said they would participate in PCT if the probability of taking a placebo was lower.

In our survey, the most frequent opinion about clinical trials and PCT was that they were necessary for the development of new drugs, and the most frequent reason why patients did not want to participate in such studies was that they were afraid that their disease status might worsen. In other psychiatric diseases, answers about PCT were similar to the results of our study. For example, in a study of 100 patients with schizophrenia or schizophreniform disorder,<sup>2</sup> the most frequent motivation to participate in PCT was that PCT was needed to develop new drugs, and the most frequent reason for their unwillingness was that patients were afraid of not receiving medication, thus resulting in a worsening in their disease status or a slowing down in their recovery. In terms of patients with physical diseases or healthy general people, however, the attitudes to PCT were somewhat different in comparison with those with psychiatric diseases. For example, in

hypertensive patients,<sup>3</sup> the most frequent motivation for PCT was personal health benefits. In a survey by Cassileth et al,<sup>4</sup> most of the subjects (71%) responded that patients should serve as research subjects for clinical trials because of the potential benefit to others and the opportunity to increase their scientific knowledge. When they were supposed to actually participate in clinical trials, many subjects stated that they could receive highly advanced medical care as their reason for participation. However, differences in the contents of the questionnaire may also account for such reported attitudes, and it will be necessary to use the same questionnaire on PCT to accurately compare the subjects with psychiatric and physical diseases.

In general, clinical trials include problems related to selection bias for the subjects evaluated. In psychiatric disease, Hummer et al<sup>2</sup> reported that more than 50% of the patients were not willing to give their consent to a potential PCT, thus raising doubts about the generalization of data obtained by PCT. Amori and Lenox<sup>5</sup> reported that symptomatic volunteers for drug research tended to be sadder, more discouraged, and less interested in others than were patients drawn from normal clinical practice. In addition,

depressive disorder patients have been reported to prefer psychotherapy to antidepressant treatment.<sup>6</sup> In a randomized trial on antimanic treatment, Licht et al<sup>7</sup> reported a significant difference in the symptoms between randomized patients and excluded patients.

Currently, PCTs are difficult to conduct in Japan, and the Japanese public requires more education about such clinical research before it will be feasible to conduct PCT. Our finding regarding the attitude of the patients with mood disorders toward clinical trials may help researchers to perform better PCTs in the future by including more generalized and less biased subjects.

**Shougo Hirano, MD\***

**Toshiaki Onitsuka, MD, PhD\***

**Toshihide Kuroki, MD, PhD\***

**Kenjiro Yokota, MD, PhD\***

**Teruhiko Higuchi, MD, PhD†**

**Koichiro Watanabe, MD, PhD†**

**Jun Nakamura, MD, PhD§**

**Shigenobu Kanba, MD, PhD\***

\*Department of Neuropsychiatry  
Graduate School of Medical Sciences  
Kyushu University  
Fukuoka, Japan

†Musashi Hospital, National Center of  
Neurology and Psychiatry

‡Department of Neuropsychiatry  
School of Medicine  
Keio University  
Tokyo, Japan

§Department of Psychiatry  
University of Occupational  
and Environmental Health  
Fukuoka, Japan

shhirano@npsych.med.kyushu-u.ac.jp

## REFERENCES

1. Charney DS, Nemeroff CB, Lewis L, et al. National depressive and manic-depressive association consensus statement on the use of placebo in clinical trials of mood disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:262–270.
2. Hummer M, Holzmeister R, Kemmler G, et al. Attitude of patients with schizophrenia toward placebo-controlled clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:277–281.
3. Halpern SD, Karlawish JHT, Casarett D, et al. Hypertensive patients' willingness to participate in placebo-controlled trials: implications for recruitment efficiency. *Am Heart J*. 2003;146:985–992.
4. Cassileth BR, Lusk EJ, Miller DS, et al. Attitude toward clinical trials among patients and the public. *JAMA*. 1982;248:968–970.
5. Amori G, Lenox RH. Do volunteer subjects bias clinical trials? *J Clin Psychopharmacol*. 1989;9:321–327.
6. van Schaik DJ, Klijn AF, van Hout HP, et al. Patients' preferences in the treatment of depressive disorder in primary care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004;26:184–189.
7. Licht RW, Gouliavaev G, Vestergaard P, et al. Generalisability of result from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry*. 1997;170:264–267.

## 感覚情報処理 (3)

# 音に対する感覚フィルタリング機構

*Sensory filtering system to auditory stimuli*

平野 羊嗣  
HIRANO Yoji

鬼塚 俊明  
ONITSUKA Toshiaki

神庭 重信\*  
KANBA Shigenobu

聴覚フィルタリング機構とその障害に関して、主に統合失調症での所見を中心に、脳波および脳磁図の知見を概括した。聴覚 P50 抑制障害は統合失調症の重要な生物学的マーカーとして期待されており、さらに近年では、脳磁図での計測が可能となり、聴覚フィルタリング障害と症状および脳の形態異常との関連も報告されている。また、P50 抑制に関与する神経伝達物質や薬物に加え、遺伝性や特定の遺伝子への関連性も解明されつつあり、より詳細な解析が可能となっている。今後はさらなる研究により、病態の解明から、評価、治療といった臨床的な応用が期待されている。

KEY WORDS ■ 感覚フィルタリング, 統合失調症, 脳波, 脳磁図, 生物学的マーカー

### はじめに

近年の脳機能画像や神経生理学的検査法の発達に伴い、ヒトの脳機能を観察できるようになったのはここ数十年の出来事であり、その革新的な発達により、多くの謎に包まれていた脳の機能や活動が明らかになりつつある。そのなかでも、脳波を用いた誘発電位や事象関連電位、脳磁図を用いた誘発磁場は、感覚刺激やある課題に対して脳内で起こる電気活動や電気活動の結果生じる磁場をミリ秒単位で測定できるため、より詳細な脳内の情報処理過程を調べることが可能である。感覚刺激のなかでも音による聴覚刺激はわれわれの生活上きわめて重要な情報であり、あらゆる音が氾濫するなか、必要とする音のみを入力し脳内で処理

する必要がある。たとえば、同じ感覚刺激に連続して曝露された場合には、不要と思われる後者の刺激に対する前注意的な慣れの反応処理過程が存在する。これは感覚フィルタリングと呼ばれ、統合失調症をはじめとした精神疾患ではこの感覚フィルタリングが障害されているために、不要な感覚刺激に曝露されることとなり、その結果種々の精神症状が生じるとされている<sup>1)2)</sup>。その感覚フィルタリングの指標とされるのが、連発クリック音を使った、P50 (刺激後潜時50ミリ秒付近の聴覚誘発陽性電位) の振幅抑制度であり、健常者では第一刺激に対して第二刺激の P50 の振幅が有意に抑制されるが、統合失調症者ではその抑制度が少ないと報告されている<sup>2)</sup>。

本稿では、この指標をもとに、聴覚刺激に対する感覚フィルタリング機構について概観した後に、

九州大学大学院医学研究院精神病態医学 \*教授

Address/HIRANO Y: Dept. of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, FUKUOKA 812-8582

主に統合失調症者の感覚フィルタリング障害について、脳波および脳磁図による知見を中心にレビューする。

## 感覚フィルタリング

感覚フィルタリングとは、同じ感覚刺激に連続して曝露された場合に生じる、前注意的な慣れに対する反応のことを示す。この連続した刺激に対する反応の抑制機構は、不要もしくは無意味な刺激や重複した刺激を遮断することで、周囲の環境からの莫大な感覚情報と折り合いをつける処理能力であるといえる。

Venables<sup>1)</sup>は、統合失調症者には感覚情報に対するフィルタリング機構の障害があり、それが種々の症状の原因と成り得ると提唱した。つまり統合失調症者は、感覚フィルタリング機構の障害のため、感覚情報の洪水に曝されることとなり、その結果として、急性期には幻聴または妄想などの陽性症状が生じ、慢性的には、感覚フィルタリング機構障害の代償としての注意の狭小化、周囲の環境に対する興味の喪失や引きこもりといった陰性症状が出現すると論じた。またHemsley<sup>3)</sup>は、統合失調症者の障害の基盤は、“過去に入力された情報の規則性に対する記憶を、現在の情報に照らし合わせ認知するという能力の低下である”と結論づけた。つまり統合失調症者は、無制限に知覚される騒音の洪水から必要とする情報を認知するための処理である“不要もしくは重複する知覚に対する記憶に基づいた照合”に破綻をきたしているといえる。

一方Adler<sup>2)</sup>らは、連続クリック音を使用したパラダイムを、感覚フィルタリングの生物学的なモデルとして提唱した。彼らは連続クリック音に対する聴覚誘発電位P50を測定したところ、健常者ではP50の振幅は第一刺激に比べ第二刺激では抑制されるが、統合失調症者ではあまり抑制されないことを示した。その結果を彼らは、健常者では連続した音刺激に対しては慣れによる抑制機構、すなわち“フィルタリング機構”が1回目の刺激

により活性化するが、統合失調症者では感覚に対する抑制機構が、より不明瞭もしくは欠損していると解釈した。統合失調症者では、“フィルタリング機構”が障害されており、彼らはこのパラダイムが感覚フィルタリング機構の指標になると提唱した。以下にこの聴覚フィルタリング機構に関する神経生理学的所見（主に脳波および脳磁図）を紹介し、さらに感覚フィルタリング機構の機序、遺伝子との関連、統合失調症以外の精神疾患での知見を述べることにする。

## 脳波での知見

脳波は神経細胞の活動に沿って発生する集合電位をみているので、脳血流や脳の代謝産物を計測するfMRIやPET、SPECTなどと異なり、よりダイレクトに脳活動を調べることができる。さらにミリ秒単位の優れた時間分解能を持つため、刻々と変化する知覚や認知活動を詳細に記録し評価する場合に優れた測定法である。そのなかでも誘発電位は、ある外的刺激に対して脳波上で誘発されるその刺激に特異的な活動電位であり、たとえば聴覚刺激に関連した聴覚誘発電位を計測することで音刺激に対する脳の反応を調べることができる。音刺激提示後50ミリ秒後に陽性頂点を示す反応はP50と呼ばれているが、Adler<sup>2)</sup>らは500ミリ秒の間隔で2つのクリック音刺激を被験者に提示した際にみられる、健常者と統合失調症者のP50の抑制度の違いに注目した。健常者では2回目の刺激に対するP50の誘発電位(S2)は1回目の刺激に対する電位(S1)に比して小さくなるが、統合失調症者ではそのS1とS2にほとんど違いがみられず、この連続クリック音を使用したパラダイムが統合失調症の感覚フィルタリング障害に関する重要な指標となり得ると提唱した。Waldo<sup>4)</sup>らは、このパラダイムを使用したS2に対するS1の抑制度(S2/S1)について、ほとんどの健常者でS2/S1が40%以下であるのに対して、多くの統合失調症者ではS2/S1が50%以上あり、しばしば90%もしくはそれ以上になると報告している。さら

に多くの追試による検討が行われ<sup>5)-7)</sup>, このパラダイムを用いたS2に対するS1の抑制度は統合失調症における神経生理学的指標の一つであると考えられるようになった<sup>8)</sup>. Boutros<sup>9)</sup>らは, このパラダイムを使用し, 解体型統合失調症と妄想型統合失調症の2群を健常者と比較検討した. その結果, 解体型統合失調症群は他の2群に比べS1自体の振幅が小さく, S2/S1も有意に低かった. 一方, 妄想型統合失調症群と健常者群では有意差はなかったと報告した. 彼らは, このパラダイムを用いた感覚フィルタリング障害は, 妄想型よりむしろ解体型統合失調症に特徴的であると, 統合失調症におけるサブタイプでの検討が必要であることを示した.

この感覚フィルタリング機構の異常は, 多くの認知機能障害と関連しているという仮説が提唱されており<sup>10)-14)</sup>, 神経心理学的な検討も行われている. Cullum<sup>10)</sup>らは, 神経心理学的指標のなかでも, 統合失調症で障害されているとされる注意機能と記憶に注目し, 心理検査と連発クリック音を用いたP50抑制度との関連を検索した. その結果, 注意機能と記憶のほぼすべての項目で統合失調症群は低い値を示し, そのなかでも特に持続的注意を反映するテストにおいて特に長い時間を必要とした. また, この持続的注意機能の障害の程度とP50障害とに有意な相関が認められ, 統合失調症における神経生理学的な障害の指標が, 持続的注意機能の障害と関係していたと報告した. しかしながら, 統合失調症の症状として特異的といえる陽性症状(幻覚や妄想など)や陰性症状(感情の平板化, 思考の貧困, 意欲の欠如や引きこもり)との比較においては, 脳波を用いた感覚フィルタリング機構の障害と症状に明らかな関連はみられなかった<sup>11)15)</sup>. また, 最近では統合失調症者のP50抑制異常に関する膨大な知見をもとに, メタ解析<sup>16)</sup>が行われ, この異常は罹病期間や抗精神病薬の影響を受けないと報告されており, P50抑制障害が統合失調症に特異的な指標となり得ることが示唆されている.

## 脳磁図での知見

脳波と同様に脳磁図(magnetoencephalography: MEG)は, ある時点での脳の状態もしくは変化を表すCT, MRI, fMRI, PET, SPECT等の脳画像検査に比べ, 優れた時間分解能をもつ. MEGは, 刻々と変化する脳の電気活動をミリ秒単位でとらえることが可能であり, 知覚や識別などの感覚情報処理過程を検索する際には非常に有用である. さらに, MEGで測定する磁場は, 脳波のように頭蓋骨や脳脊髄液などの生体組織による影響を受け測定データが減衰し歪むことがないため, より正確なデータを得ることができる. その結果, 正確で歪みのない磁場信号に基づいた脳内活動源を数ミリメートル以内の誤差で計測でき, 脳波に比べより優れた空間分解能を有す. さらに, 脳波では皮質下構造を含めた広範囲の活動も混在してとらえてしまうが<sup>17)18)</sup>, MEGは皮質における活動を選択的にとらえることが可能であり, より正確で鋭敏な測定結果が得られる. このようにMEGは高精度の時間的一空間的な解析が可能であるため, 一連の脳機能(脳活動)を追いかけてそれを脳構造に反映するためには重要な検査法であるといえる.

近年, 精神科の領域では, 統合失調症をはじめとした精神疾患において, 脳構造異常および脳機能異常<sup>19)-24)</sup>に対する多くの報告がなされており, 脳の機能(知覚や認知)と, 構造(左右差や脳の各部位における差異)の両者に対するアプローチの重要性が増してきた. ごく最近になり, 前記のMEGの特徴を生かした統合失調症者における感覚フィルタリング機構の研究がなされており, 脳の機能異常と構造異常を裏づける知見がいくつか報告されている. たとえば, Thoma<sup>25)</sup>らは, 20人の統合失調症者と15人の健常者を対象に, MEGと脳波にてスタンダードな連続クリック音を用いたパラダイムでの検討を行った. その結果, 聴覚誘発電位P50に対応する聴覚誘発磁場P50mが左右両半球の上側頭回(聴覚皮質)に電源推定され,

感覚フィルタリング機構の障害が統合失調症者群の左半球に認められたと報告した。また、P50mに加え、より後期の成分であるN100m（刺激提示後100ミリ秒後に生じる聴覚誘発磁場）におけるフィルタリング機構について検索した報告もある。Hanlon<sup>26)</sup>らは、25人の統合失調症者と26人の健常者を対象に同様のパラダイムを使用し聴覚誘発磁場の結果を比較検討したところ、健常者に比べ統合失調症者では左半球のP50mおよび両半球のN100mの抑制に障害が認められたと報告した。さらに左右のP50mおよびN100mの抑制度の相関を調べたところ、左半球のN100mと左半球のP50mの抑制度が有意に相関していた。一方で、右半球のN100mとはいずれの半球のP50mの抑制度とも相関はなかった。

またThoma<sup>27)</sup>らは、22人の統合失調症者と11人の健常者を対象に、同じパラダイムで聴覚誘発電位および聴覚誘発磁場のP50およびP50mの振幅の同時測定を行い、S1に対するS2の抑制度(S2/S1)を指標に、MRIにて測定した聴覚皮質(上側頭回)の厚さとの比較検討を行った。それによると、統合失調症者は健常人に比べP50と左のP50mの感覚フィルタリング機構が有意に障害されていた。また、統合失調症者の両半球の聴覚皮質は健常人に比べより薄く、統合失調症者には左右それぞれのP50mの感覚フィルタリング機構障害と聴覚皮質の厚さとの間に負の相関が認められることを報告した。彼らは、統合失調症の両半球の聴覚皮質の構造異常が、聴覚フィルタリング機構の障害をもたらしている可能性がある」と結論づけている。

さらに彼ら<sup>28)</sup>は、20人の統合失調症者を対象に、同様のパラダイムで聴覚誘発電位および聴覚誘発磁場の同時測定を行い、精神症状の評価項目との相関を検討した結果、聴覚誘発電位では他の報告<sup>11)15)</sup>同様に有意な相関はなかったが、聴覚誘発磁場においてはP50mの右半球における抑制障害と陰性症状の重症度に有意な相関がみられたと報告している。これは、Adler<sup>11)</sup>らの脳波を用いた研究では、P50の抑制度と陰性症状に有意な相

関が認められなかったという所見と異なっており、高い空間分解能を有し皮質における活動を選択的にとらえるMEGでは、新たな知見が得られる可能性があることを示唆している。

これら感覚フィルタリングの研究は、連続クリック音を用いたパラダイムがスタンダードな方法であるが、われわれは、統合失調症の幻聴のほとんどが言語性であること<sup>29)</sup>と、言語音は社会生活で重要であることを考慮し、刺激音に言語音(母音「ア」)を用いて、2連発言語音に対する聴覚誘発磁場を測定した。図1はその一例であり、29歳の健常者と30歳の統合失調症者の左側聴覚野におけるS1およびS2に対する誘発磁場反応を示している。健常者ではS1に対してS2のP50mの振幅が小さく明らかに抑制されているのに対し、統合失調症者ではS1とS2のP50mの振幅にあまり変化がないことがわかる。

このように、MEGではその特性を生かし、脳構造異常を反映した微妙な統合失調症者の聴覚情報処理過程の異常を検出できる。今後MEGを用い、精神疾患における感覚フィルタリング機構をはじめとした脳活動を記録し、脳構造との関連を検索することが、新たな病態解明につながると期待されている。

## 感覚フィルタリング機構の機序

聴覚フィルタリング機構の機序に関して、神経解剖学的または神経化学的な解明が試みられているが、一貫した結果は得られていない。神経解剖学的には主にFreedman<sup>13)</sup>らの知見が多く引用されている。彼らは、ヒトを対象とした研究(硬膜下電極での測定等)と動物実験の結果の集積により、海馬が感覚フィルタリング機構にかかわる主要な部位であり、統合失調症者の感覚フィルタリング機構の障害には海馬のなんらかの異常が関与すると述べている。これは、脳画像研究にて、統合失調症者には海馬に形態学的異常がある<sup>30)31)</sup>との知見を反映しているといえる。

神経化学的な見解としては、感覚フィルタリン

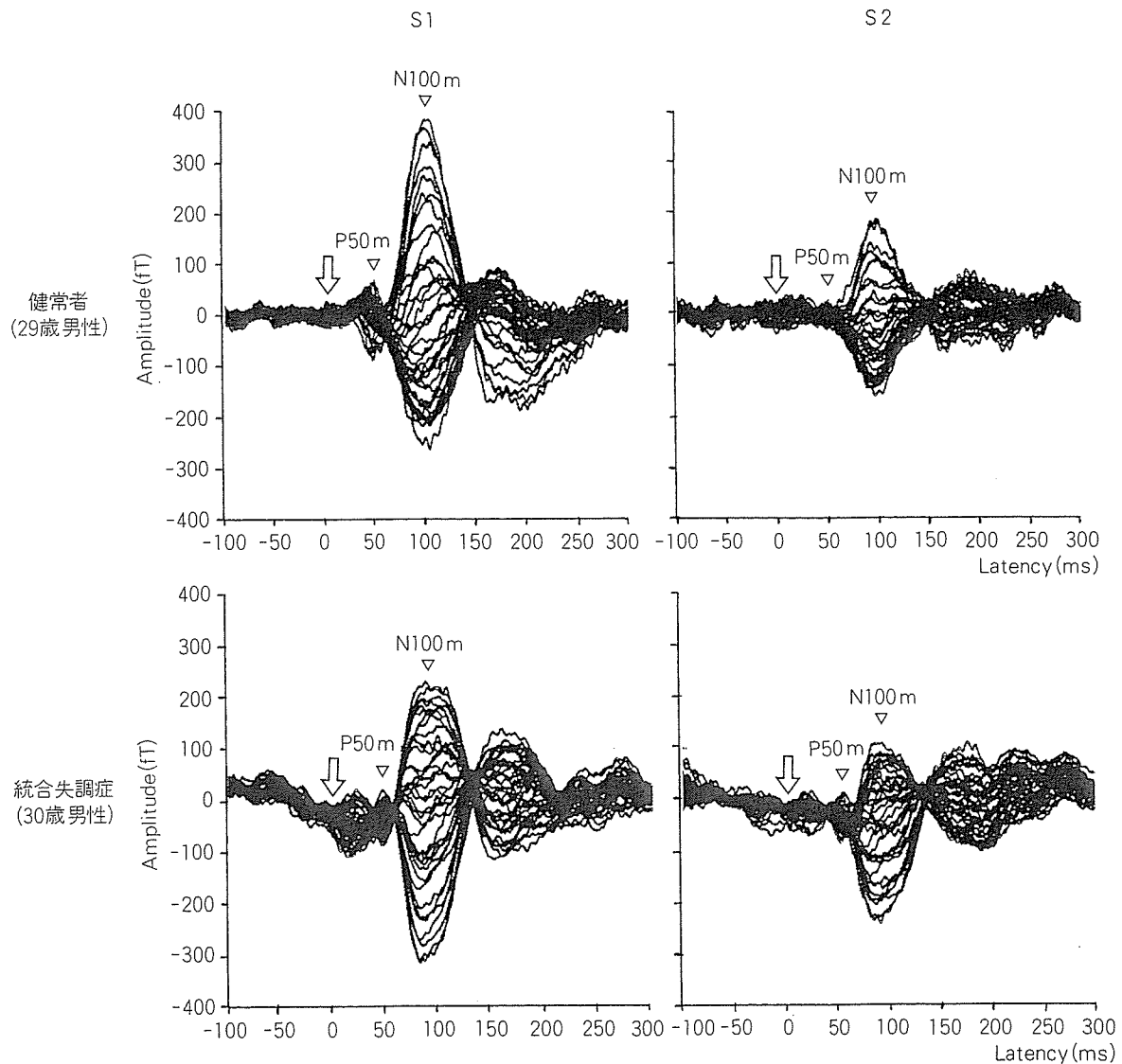


図1 2連発音音に対する左側聴覚野の聴覚誘発磁場（37チャンネル分の記録を重ね合わせた波形）  
 健常者では、第一刺激（S1）に比べ第二刺激（S2）のP50mの振幅は小さく抑制されているが、統合失調症者ではS1とS2のP50mの振幅に変化がなくS2が抑制されていないことがわかる。

グ機構には、コリン作動性，ドーパミン作動性，GABA作動性，グルタミン酸作動性，ノルアドレナリン作動性，セロトニン作動性のシステムといった，複数の神経伝達物質の関与が報告されている<sup>13)32)33)</sup>。さらに最近ではアデノシンの関与も報告されている<sup>34)35)</sup>。これら多くの神経化学的研究からは一貫した知見は得られていないが，複数の神経伝達物質が感覚フィルタリング機構に参与していることが示唆される。Carlsson<sup>36)37)</sup>は，“統合失調症の精神症状は，単一の神経伝達物質のみの不足や過剰により起こるのではなく，複数の神経伝達物質（ドーパミン，セロトニン，グルタミ

ン酸，GABA）の不均衡により生じる”と提唱しており，感覚フィルタリング機構障害にも複数の神経伝達物質の不均衡が基盤にある可能性が示唆される。

### 遺伝との関連

感覚フィルタリングの指標であるP50抑制障害と遺伝についての報告はいくつかあり，統合失調症者の一親等家族においてもP50抑制異常が認められたという<sup>38)39)</sup>。双生児研究<sup>40)</sup>においてもP50抑制と遺伝の関連が示唆されている。また，P50

抑制障害と特定の関連遺伝子についての報告があり、15番染色体の $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子との関連<sup>41)</sup>や、そのプロモーター領域との関連<sup>42)</sup>も報告されている。これらの遺伝性および関連遺伝子の知見は、P50抑制障害が遺伝医学研究において統合失調症のエンドフェノタイプ（疾患脆弱性遺伝子多型と臨床的表現型を反映）<sup>43)</sup>になり得ることを示唆しており、統合失調症の精神症候学的な診断基準とともに、重要な生物学的マーカーとしての役割を果たすと考えられており、今後さらなる研究が期待されている。

### 他の精神疾患における所見

このパラダイムを用いたP50抑制障害が、精神疾患の中で統合失調症に特異的か否かの検討もなされている。Baker<sup>44)</sup>らは、他の精神疾患と比較しP50抑制障害は統合失調症に特異的であり、trait markerと考えられると主張した。一方でJessen<sup>45)</sup>らは、アルツハイマー病においても同様のP50抑制障害がみられたことを報告している。彼らはこの理由として前述の $\alpha 7$ ニコチン受容体の減少がアルツハイマー病にある<sup>46)</sup>ためではないかと推測した。またFranks<sup>47)</sup>らは、双極性障害では、症状の安定時期には健常人と同様にP50抑制がみられるが、躁状態の急性期には統合失調症者と同様にP50抑制障害が認められたと報告した。Olincy<sup>48)</sup>らは、同様に双極性障害の症状に注目し、精神病症状（幻覚・妄想）の既往がある患者群にP50抑制異常がみられたと報告し、統合失調症と精神病症状を伴う双極性障害との間に、何らかの病態生理学的な関連性があると推測した。

一方、過覚醒や聴覚過敏を有する心的外傷後ストレス障害（Posttraumatic stress disorder：PTSD）にもP50抑制障害が認められたという報告も散見される<sup>49)–52)</sup>。また、パニック障害<sup>53)</sup>においてもP50抑制障害が認められたという報告がある。さらに最近では健常者のなかでも、音楽家は非音楽家に比べ、P50抑制が少なかったという報告もある<sup>54)</sup>。

P50抑制障害を改善する物質や要因についての報告も散見される。そのなかでも、嗜好品であるタバコとコーヒーの成分（ニコチン、カフェイン）に関する報告は興味深い。Adler<sup>55)–57)</sup>らはニコチンにより一過性に統合失調症者のP50抑制障害が正常化することを報告し、前述のP50抑制障害と $\alpha 7$ ニコチン受容体遺伝子との関連性<sup>41)</sup>を示した。彼らは、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に作用する薬物によりP50抑制障害が改善することで、統合失調症者の精神症状の改善につながる可能性があるとして説明し、統合失調症者の喫煙率が健常者や他の入院患者に比べはるかに高いのは、自ら精神症状の改善のためタバコを服用しているのかもしれないと指摘している<sup>55)</sup>。またGhisolfi<sup>55)</sup>らは、健常者でカフェインの摂取量が多い群でP50抑制が有意に大きいことを報告し、カフェインが非選択的なアデノシン受容体のアンタゴニストであることを考慮し、P50抑制機構にアデノシンが関与していると推測した。また、短い睡眠が統合失調症者のP50抑制障害を一時的に改善したとの報告や<sup>58)</sup>、統合失調症に対する治療薬である抗精神病薬のなかでは、クロザピン投与群のみがP50抑制障害を示さなかったという報告<sup>59)</sup>がある。

これらの知見は、必ずしもP50抑制障害が統合失調症に特異的ではない可能性と、P50抑制に関与する薬物が抗精神病薬以外に考えられることを示唆しており、今後も疾患群での再検討や遺伝解析も含めたさらなる検討の余地があると考えられる。

### おわりに

本稿では、聴覚フィルタリング機構とその異常に関して、最近の知見をもとにレビューを行った。前半では脳波および脳磁図での聴覚フィルタリング障害に関する知見をそれぞれの特徴をもとに紹介した。後半では、感覚フィルタリング機構の機序、遺伝との関連、統合失調症以外での知見やその他の最近の知見を紹介した。

統合失調症者のP50抑制障害に関する報告が数



多く蓄積されており、聴覚 P50は統合失調症のエンドフェノタイプとして重要な生物学的マーカーとして期待されている。一方で、P50抑制障害が統合失調症に特異的ではない可能性や、P50抑制障害における複数の神経伝達物質の関与も示唆されており、その解釈が複雑になっている。それゆえ、今後は疾患群での再検討や新たなアプローチによる多角的で慎重な検討が必要であると思われる。

その一手段として、近年では脳波に加え、脳磁図での計測が可能となり、症状や脳の形態異常との関連が報告されるようになった。また、遺伝性や特定遺伝子との関連性の解明も進み、以前に比べ詳細な解析が可能となっている。さらに最近の知見では P50抑制障害を改善する物質や薬物が明らかになりつつある。今後はさらなる研究により、病態の解明のみならず、評価、治療といった臨床的な応用が期待されている。

## 文 献

- 1) Venables P, Input dysfunction in schizophrenia. In : Mahler, A. (Ed.), Progress in Experimental Personality Research. Academic Press, Orlando, FL, 1-47, 1964.
- 2) Adler LE, Pachtman E, Frank RD et al : Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia. Biol Psychiatry 17 : 639-654, 1982.
- 3) Hemsley DR : A cognitive model for schizophrenia and its possible neural basis. Acta Psychiatr Scand 90 : 80-86, 1994.
- 4) Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M et al : Co-distribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. Psychiatry Res 39 : 257-268, 1991.
- 5) Freedman R, Adler LE, Gerhardt GA et al : Neurobiological Studies of sensory gating in schizophrenia. Schizophr Bull 13 : 669-678, 1987.
- 6) Nagamoto HT, Adler LE, Waldo MC, et al : Sensory gating in schizophrenics and normal controls : Effects of changing stimulation interval. Biol Psychiatry 25 : 549-561, 1989.
- 7) Clementz BA, Blumenfeld LD, Cobb S : The gamma band response may account for poor P50 suppression in schizophrenia. NeuroReport 8 : 3889-3893, 1997.
- 8) Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA : Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in mal schizophrenic patients. Am J Psychiatry 156 : 596-602, 1999.
- 9) Boutros NN, Zouridakis G, Overall J : Replication and extension of P50 findings in schizophrenia. Clin Electroencephalogr 22 : 40-45, 1991.
- 10) Cullum CM, Harris JG, Waldo MC et al : Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res 10 : 131-141, 1993.
- 11) Adler LE, Waldo MC, Tatcher A et al : Lack of relationship of auditory gating defects to negative symptoms in schizophrenia. Schizophr Res 3 : 131-138, 1990.
- 12) Vinogradov S, Soloman S, Ober BA et al : Do semantic priming effects correlate with sensory gating in schizophrenia? . Biol Psychiatry 39 : 821-824, 1996.
- 13) Adler LE, Olincy A, Waldo MC et al : Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. Schizophr Bull 24 : 189-202, 1998.
- 14) Erwin RJ, Turetsky BI, Moberg P et al : P50 abnormalities in schizophrenia : relationship to clinical and neuropsychological indices of attention. Schizophr Res 33 : 157-167, 1998.
- 15) Ward PB, Hoffer LD, Liebert BJ et al : Replication of a P50 auditory gating deficit in Australian patients with schizophrenia. Psychiatry Research 64 : 121-135, 1996.
- 16) 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.
- 17) Onitsuka T, Ninomiya H, Sato E et al : The effect of interstimulus intervals and between-block rests on the auditory evoked potential and magnetic field : Is the auditory P50 in humans an overlapping potential? Clin Neurophysiol 111 : 237-245, 2000.
- 18) Onitsuka T, Ninomiya H, Sato E et al : Differential characteristics of the middle latency auditory evoked magnetic responses to interstimulus intervals. Clin Neurophysiol 114 : 1513-1520, 2003.
- 19) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA et al : Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia : a quantitative magnetic resonance imaging study. N Engl J Med 327 : 604-612, 1992.
- 20) McCarley RW, Shenton ME, O'Donnell BF et al : Auditory P300 abnormalities and left posterior temporal gyrus volume reduction in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 50 : 190-197, 1993.
- 21) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al : Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in first-episode schizophrenia. Am J Psychiatry 160 : 156-164, 2003.
- 22) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al : Progressive decrease of left Heschl's gyrus and planum temporale gray matter volume in schizophrenia : a longitudinal MRI study of first-episode patients. Arch Gen

- Psychiatry 60 : 766—775, 2003.
- 23) Onitsuka T, Shenton ME, Kasai K et al: Fusiform gyrus volume reduction and facial recognition in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 349—355, 2003.
  - 24) Onitsuka T, Nestor PG, Gurrera RJ et al: Association between reduced extraversion and right posterior fusiform gyrus gray matter reduction in chronic schizophrenia. *Am J Psychiatry* 162 : 599—601, 2005.
  - 25) Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN et al: Lateralization of auditory sensory gating and neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 1595—1605, 2003.
  - 26) Hanlon FM, Miller GA, Thoma RJ et al: Distinct M50 and M100 auditory gating deficits in schizophrenia. *Psychophysiology* 42 : 417—427, 2005.
  - 27) Thoma RJ, Hanlon FM, Sanchez N et al: Auditory sensory gating deficit and cortical thickness in schizophrenia. *Neurol Clin Neurophysiol* 30 : 62, 2004.
  - 28) Thoma RJ, Hanlon FM, Moses SN et al: M50 sensory gating predicts negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 73 : 311—318, 2005.
  - 29) Sartorius N, Jablensky A, Korten A et al: Early manifestations and first-contact incidence of schizophrenia in different cultures. A preliminary report on the initial evaluation phase of the WHO Collaborative Study on determinants of outcome of severe mental disorders. *Psychol Med* 16 : 909—928, 1986.
  - 30) McCarley RW, Shenton ME, Salisbury DF et al: MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45 : 1099—1119, 1999.
  - 31) van Erp TG, Saleh PA, Huttunen M et al: Hippocampal volumes in schizophrenic twins. *Arch Gen Psychiatry* 61 : 346—353, 2004.
  - 32) Hershman KM, Freedman R, Bickford PC: GABAB antagonists diminish the inhibitory gating of auditory response in the rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 190 : 133—136, 1995.
  - 33) Light GA, Malaspina D, Geyer MA et al: Amphetamine disrupts P50 suppression in normal subjects: *Biological Psychiatry* 46 : 990—996, 1999.
  - 34) Ghisolfi ES, Prokopiuk AS, Becker J et al: The adenosine antagonist theophylline impairs p50 auditory sensory gating in normal subjects: *Neuropsychopharmacology* 27 : 629—637, 2002.
  - 35) Ghisolfi ES, Schuch A, Strimitzer IM Jr et al: Caffeine modulates P50 auditory sensory gating in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 16 : 204—210, 2006.
  - 36) Carlsson A: The neurochemical circuitry of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* 39 : 10—14, 2006.
  - 37) Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S et al: Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41 : 237—260, 2001.
  - 38) Siegel C, Waldo MC, Mizner C et al: Deficit in sensory gating in schizophrenia patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 607—612, 1984.
  - 39) Waldo MC, Carey G, Myles-Worsley M et al: Codistribution of a sensory gating deficit and schizophrenia in multi-affected families. *Psychiatry Res* 39 : 257—268, 1991.
  - 40) Myles-worsley M, Coon H, Byerley W et al: Developmental and genetic influences on the P50 sensory gating phenotype. *Biol Psychiatry* 39 : 289—295, 1996.
  - 41) Freedman R, Coon H, Myles-Worsley M et al: Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 587—592, 1997.
  - 42) Leonard S, Gault J, Moore T et al: Promoter variants in the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor subunit gene are associated with inhibitory deficit found in schizophrenia. *Arch Gen Psych* 59 : 1085—1096, 2002.
  - 43) Gottesman II, Gould TD: The endphenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160 : 636—645, 2003.
  - 44) Baker N, Adler LE, Frank RD et al: Neurophysiological assessment of sensory gating in psychiatric inpatients: comparison between schizophrenia and other diagnosis. *Biol Psychiatry* 22 : 603—617, 1987.
  - 45) Jessen F, Kucharski C, Fries T et al: Sensory Gating Deficit Expressed by a Disturbed Suppression of the P50 Event-Related Potential in Patients With Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 158 : 1319—1321, 2001.
  - 46) Burghaus L, Schutz U, Krempel U et al: Quantitative assessment of nicotinic acetylcholine receptor proteins in the cerebral cortex of Alzheimer patients. *Brain Res Mol Brain Res* 76 : 385—388, 2000.
  - 47) Franks RD, Adler LE, Waldo MC et al: Neurophysiological studies of sensory gating in Mania: comparison with Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 18 : 989—1005, 1983.
  - 48) Olincy A, Martin L: Diminished suppression of the P50 auditory evoked potential in bipolar disorder subjects with a history of psychosis. *Am J Psychiatry* 162 : 43—49, 2005.
  - 49) Gillette GM, Skinner RD, Rasco LM: Combat veterans with posttraumatic stress disorder exhibit decreased habituation of the P1 midlatency auditory evoked potential. *Life Sciences* 61 : 1421—1434, 1997.
  - 50) Neylan, TC, Fletcher DJ, Lenoci M: Sensory gating in chronic posttraumatic stress disorder: reduced auditory P50 suppression in combat veterans. *Biological Psychiatry* 15 : 1656—1664, 1999.
  - 51) Skinner RD, Rasco LM, Fitzgerald J: Reduced sensory gating of the P1 potential in rape victims and combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety* 9 : 122—130, 1999.
  - 52) Karl A, Malta LS, Maercker A: Meta-analytic review of event-related potential studies in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychol* 71 : 123—47, 2006.
  - 53) Eduardo S. Ghisolfi, Elizeth Heldt, Ana Paula Z et al:

- P50 sensory gating in panic disorder *Journal of Psychiatric Research* : 2006 (article in press).
- 54) Kizkina S, Karlidag R, Ozcan C et al : Reduced P50 auditory sensory gating response in professional musicians. *Brain and Cognition* : 2006 (article in press).
- 55) Adler LE, Olincy A, Waldo M et al : Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr Bull* 24 : 189—202, 1998.
- 56) Adler LE, Hoffer LD, Griffith J et al : Normalization by nicotine of deficient auditory sensory gating in relatives of schizophrenics. *Biol Psychiatry* 32 : 607—616, 1992.
- 57) Adler LE, Hoffer LD, Wiser A et al : Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 150 : 1856—1861, 1993.
- 58) Griffin JM, Waldo M, Adler LE et al : Normalization of sensory gating in schizophrenic patients after brief period for sleep. *Psychiatric Research* 49 : 29—39, 1992.
- 59) Adler LE, Olincy A, Cawthra EM et al : Varied Effects of Atypical Neuroleptics on P50 Auditory Gating in Schizophrenia Patients. *Am J Psychiatry* 161 : 1822—1828, 2004.

## 双極性障害の脳画像

鬼塚 俊明 神庭 重信

## Key Words

双極性障害, MRI, 関心領域, voxel-based morphometry

## 1 はじめに

1980年代より統合失調症者において側脳室拡大があることが繰り返し報告されてきたが<sup>14)</sup>, 1990年代に入ると高解像度Magnetic Resonance Imaging (MRI)を使用した研究が盛んになり, さまざまな精神疾患において, 正常者との微細な脳構造の違いが報告されてきた<sup>18,25,31)</sup>。特に統合失調症者に関する研究が精力的になされてきたが<sup>25)</sup>, 近年では, 双極性障害においても脳構造研究にてさまざまな知見が得られている<sup>18)</sup>。

脳画像研究には, 主に頭部CTやMRIを使った脳構造研究, および機能的MRI, PET, SPECT, NIRS, 脳波, 事象関連電位などをツールとした脳機能研究があるが, 本稿ではMRIを使った脳構造研究に焦点を当ててレビューを行うこととする。MRIによる脳構造研究には主にVoxel-Based Morphometry (VBM)を用いて検索する方法と, 手書きにより関心領域体積を測定する方法とがある。しかし, 関心領域体積測定法で検出された脳体積の違いが, VBM法で

は検出されないということもあり, Giulianiaら<sup>17)</sup>は, 概してVBM法は脳構造の違いがどこにみられるかという仮説生成に役立つ方法であると述べている。

本稿では最近の双極性障害のMRI研究に焦点を当てて述べるが, 上記のような違いがあるので, 関心領域法とVBM法とを分けてレビューを行う。また, 研究報告にはpositive studyが多く公表されやすいというバイアスがあるので, その裏で多くのnegative studyがあるであろうということに留意していただきたい。

## 2 双極性障害のMRI研究

Hajekら<sup>18)</sup>の最近の双極性障害のMRI研究のレビューによれば, 辺縁系-視床-皮質, 辺縁系-線条体-淡蒼球-視床など情動に関連した回路, 前帯状回に関する報告が多くみられるという。

## 1. 関心領域法

手書きにより関心領域体積を測定する方法は, 熟練した験者が行う必要があり, かつ計測に多くの時間がかかるという欠点がある。しかし, VBM法に比べ単純な方法であり, 今日でもスタンダードな方法の1つであるといえる。ここでは主だった関心領域ごとに得られた所見

のレビューを試みることにする。

### 1) 扁桃核

双極性障害における扁桃核体積に関する報告は比較的多い。特に青年期の双極性障害者で扁桃核体積が減少しているという報告がいくつかみられる<sup>6,11,13)</sup>。一方で、成人の双極性障害者で扁桃核体積が増加しているという報告も認められる<sup>7,32)</sup>。最近のBlumbergら<sup>5)</sup>による青年期の双極性障害者を対象とした2年間のフォローアップ研究では、扁桃核体積が減少しており、その体積に変化はなかったとされている。これらの結果を考慮して、青年期までは正常者に比べ双極性障害者で扁桃核体積が減少しており、その後体積は増加していくのではないかという説が提唱されている<sup>18)</sup>。双極性障害者でのみ左扁桃核体積と年齢に有意な正の相関が認められたという報告<sup>12)</sup>や、manic episodeの回数と扁桃核体積に有意な正の相関が認められたという報告<sup>2)</sup>がその説を支持していると考えられている。筆者の経験では扁桃核体積は全脳体積に比べ非常に小さく、T1強調画像では境界が不鮮明であるように思われる。信頼性を高めるためには、その雑音を超える大きなサンプルサイズの研究や、上記の説を裏づける基礎的研究の蓄積が望まれる。

### 2) 海馬

Frazierら<sup>16)</sup>は43人の若年双極性障害者(平均11歳)、20人の正常対照者(平均11歳)の海馬体積を比較し、双極性障害者での体積減少を報告した。またStasserら<sup>33)</sup>は、23人の精神病症状を伴う双極性障害者、15人の精神病症状を伴わない双極性障害者、44人の正常対照者の海馬体積を測定し、精神病症状を伴う双極性障害者において左側海馬体積減少の傾向を認めたと報告した。Hirayasuら<sup>19)</sup>は精神病症状を伴う初発感情障害者(主に躁状態の双極性障害者)において、左海馬体積の減少が認められたと報告している。一方、Beyerらの比較的高齢の双極性障害者を対象とした研究<sup>4)</sup>では、36人の双極性障害者(平均58歳)と29人の正常対照者(平均61

歳)の海馬体積測定が行われ、双極性障害者の左側海馬体積が有意に大きいという結果が得られている。彼らは海馬体積増大をリチウムによる治療の結果ではないかと解釈した。双極性障害者の海馬に関するMRI所見を解釈する際には、精神病症状の有無、投与されている薬物の影響を考慮するべきであろう。

### 3) 帯状回

Sassiら<sup>30)</sup>は11人の未服薬双極性障害者(平均38歳)、16人のリチウム単剤服薬中双極性障害者(平均33歳)、39人の正常対照者(平均37歳)の帯状回体積を比較し、未服薬双極性障害者にのみ左前帯状回体積減少が認められたと報告した。また、同じ研究グループからの報告であるが、Kaurら<sup>21)</sup>は16人の若年双極性障害者(平均16歳)と正常対照者(平均17歳)の帯状回体積を比較し、左前帯状回、両側後帯状回の体積減少を報告した。しかしながら、27人(平均24歳)の双極性障害者と22人の正常対照者(平均24歳)を対象とした最近の研究<sup>36)</sup>では、帯状回体積に有意差は認められなかったという。帯状回に関する所見を解釈する際には、薬物の影響を考慮する必要があるかもしれない。

### 4) 線条体

Bayerら<sup>3)</sup>は36人の比較的高齢の双極性障害者(平均58歳)、35人の正常対照者(平均62歳)の尾状核体積を比較し、右側尾状核体積減少を報告した。しかし、Sanchezら<sup>29)</sup>の15名の比較的高齢の双極性障害者(平均16歳)、21人の正常対照者(平均17歳)の尾状核・被殻体積を比較した研究では、体積に有意差は認められなかったという。彼らの研究では、双極性障害者群のみに年齢と両側尾状核体積、年齢と左被殻体積に有意な負の相関が認められた。この結果から、彼らは線条体の発達が双極性障害の病態に関連があると述べている。一方でDelBelloら<sup>13)</sup>は、23人の双極性障害者(平均16歳)と20人の正常対照者(平均17歳)の被殻体積を比較し、双極性障害者の被殻体積が有意に大きかったと報告した。また統合失調症者に関する研

究であるが、尾状核体積は非定型抗精神病薬の投与にて増大するということが報告されている<sup>10)</sup>。以上から、線条体に関する研究では、双極性障害者の年齢、薬物の影響を考慮するべきであろう。

5) その他の部位

前述以外にもMRI研究では、さまざまな部位における双極性障害者と正常者との脳構造の違いが報告されている。例えば、Brambillaら<sup>8)</sup>は16人の双極性障害者と27人の正常対照者の脳梁面積を比較し、双極性障害者は脳梁面積が小さいと報告している。また、Millisら<sup>27)</sup>は小脳虫部体積が双極性障害者で減少していたと報告

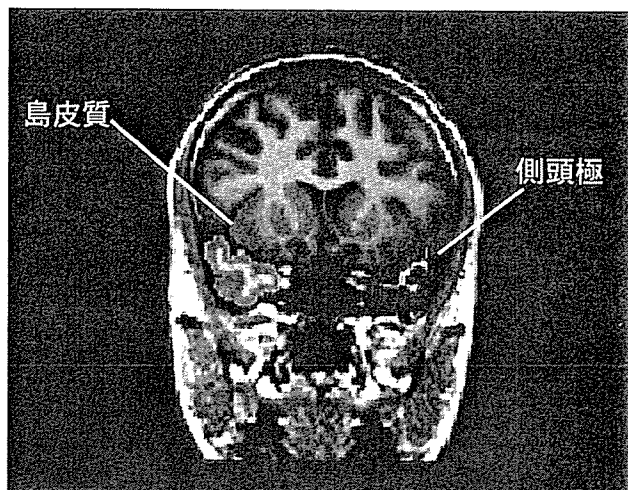
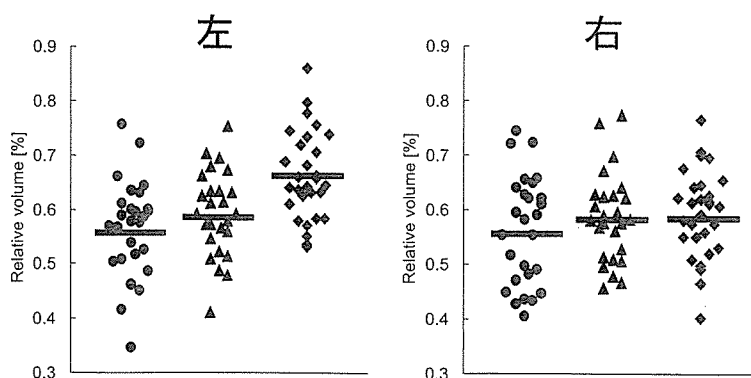


図1 冠状断における側頭極・島皮質

(文献20より改変)

側頭極灰白質体積



側頭極白質体積

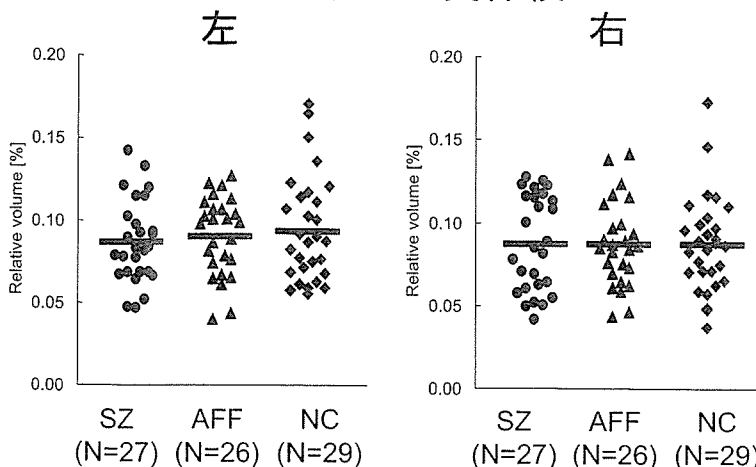


図2 統合失調症者(SZ), 精神病症状を伴う感情障害者(AFF), 正常対照者(NC)の側頭極灰白質・白質体積を示した散布図

縦軸は、関心領域体積÷頭蓋内体積の値(%)であり、散布図中の横線は平均値を示している。感情障害者と統合失調症者の両方に有意な左側頭極灰白質体積減少が認められるが、白質体積に有意差はない。

(文献20より改変)

表 最近のVBM法によるMRI研究の所見

報告	対象者	年齢	所見
Adler ら <sup>1)</sup>	32BD	31.2 ± 9.4	灰白質 BDにて前帯状回, 前頭前野腹側, 紡錘状回, 一次運動野および補足運動野の一部増加 BDにて上頭頂葉の減少
	27NC	30.5 ± 9.7	
Bruno ら <sup>9)</sup>	39BD	39.1*	灰白質および白質のどちらにおいてもBDと正常者の差はみられず
	35NC	34.8*	
Dickstein ら <sup>15)</sup>	20BD	13.4 ± 2.5	灰白質 (Optimized VBM) BDにて左前頭前野背外側部の減少 海馬, 眼窩前頭皮質においては差はみられず
	20NC	13.3 ± 2.3	
Lochhead ら <sup>23)</sup>	11BD	38.2 ± 10.8	灰白質 (Optimized VBM) BDにて左側頭葉腹内側部, 両側帯状回の減少 BDにて左島皮質, 左紡錘状回皮質の増加 (Standard VBM) BDにて左側頭葉腹内側部の減少 BDにて左島皮質の前頭頭頂弁蓋, 両側視床の増加
	31NC	36.0 ± 14.0	
Lyo ら <sup>24)</sup>	39BD	38.3 ± 11.6	灰白質 BDにて正常者に比べ左前部帯状回, 左内側前頭回隣接部, 右下前頭回, 右中心前回の減少
	43NC	35.7 ± 10.1	
McIntosh ら <sup>26)</sup>	26BD †	40.5 ± 12.1	白質 BDにて左内包前脚の減少
	49NC	35.3 ± 11.1	
Nugent ら <sup>28)</sup>	36BD	39.0 ± 8.1	灰白質 BDにて後帯状回の減少 未治療BDにて治療中BDに比べ上側頭回の減少 治療中BDで正常者に比べ眼窩前頭皮質外側部の減少 白質 BDにて眼窩部と後帯状回の増加
	65NC	38.0 ± 11.8	
Wilke ら <sup>34)</sup>	10BD	14.5 ± 1.8	灰白質 BDにて両側基底核の増大 BDにて前部帯状回, 両側側頭葉内側部, 眼窩前頭皮質の減少
	52NC	14.5 ± 1.3	

BD=bipolar disorder, NC=normal control

\* 論文に標準偏差の記載なし

† BD with family history of BD

している。Kasai ら<sup>20)</sup>は精神病症状を伴う初発感情障害者(主に躁状態の双極性障害者), 初発統合失調症者, 正常対照者の側頭極・島皮質灰白質体積を測定し, 感情障害者と統合失調症者の両方に左側頭極灰白質体積減少が認められ, 統合失調症者のみに島皮質灰白質体積減少が認められたと報告した(図1, 図2)。このように双極性障害のMRI研究では, 統合失調症を含む他の精神疾患との共通性・異種性を検索していくことが今後重要となるであろう。

## 2. VBM法での所見

VBM法は, 各個人のMRI画像データを脳座標上に変換し, 空間正規化をすることによって動的に全脳の形態解析を行う方法である。サイズによる関心領域法に比べ, 広範な部位が自動的に解析され, 測定者の違いに左右されないという特徴がある。最近のいくつかのVBM法を使ったMRI研究の所見を表にまとめた。これしてみると必ずしも一致した所見が得られているわけではないが, 帯状回に関する所見

いようである。関心領域法の項で述べたように、VBM研究においても結果を解釈する場合には、対象者の年齢、治療歴を考慮するべきであろう。またVBM法でも、standard VBMは、欧米の健常者のデータから作成したテンプレートや解剖学的部位がその位置に存在している確率情報を用いて空間正規化するのに対して、optimized VBMは、研究対象からなるサンプルを基に作成したテンプレートや位置の確率情報による画像処理を導入して空間正規化や組織の解剖学的部位の分類の精度を高めた方法といわれている<sup>35)</sup>。今後はLochheadら<sup>23)</sup>のように、standard VBM, optimized VBMを同時に行い検討するという研究も必要であろう。さらに、一部の研究でなされているように<sup>22,34)</sup>、手書きによる関心領域法とVBM法の両方を行い正常者との比較を行うことも必要であろう。本稿では触れなかったが、表に示されるように、白質の異常も双極性障害患者にて繰り返し報告されており、Hajekら<sup>18)</sup>は双極性障害における白質異常の重要性も指摘している。

### 3 おわりに

最近の双極性障害のMRI研究に焦点を当て、手書きによる関心領域法とVBM法での研究の所見を紹介した。MRI研究では扁桃核、帯状回、線条体に関する報告が多いが、十分に一致した所見は得られていないようである。つまり、双極性障害者に認められる正常者との脳構造の違いは現在のMRIで検出できる閾値付近にあるため、研究対象者の偏りに大きく結果が左右されるのではないかと考えられる。今後は、より大きなサンプルサイズの研究、より強い磁場でのMRI研究が必要であろう。

#### 文献

- 1) Adler CM, Levine AD, DelBello MP et al : Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 58 : 151-157, 2005
- 2) Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T et al : An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry* 48 : 147-162, 2000
- 3) Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne M et al : Caudate volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 19 : 109-114, 2004
- 4) Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne ME et al : Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 12 : 613-620, 2004
- 5) Blumberg HP, Fredericks C, Wang F et al : Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volume in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 : 570-576, 2005
- 6) Blumberg HP, Kaufman J, Martin A et al : Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 1201-1208, 2003
- 7) Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M et al : MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *J Psychiatr Res* 37 : 287-295, 2003
- 8) Brambilla P, Nicoletti MA, Sassi RB et al : Magnetic resonance imaging study of corpus callosum abnormalities in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 54 : 1294-1297, 2003
- 9) Bruno SD, Barker GJ, Cercignani M et al : A study of bipolar disorder using magnetization transfer imaging and voxel-based morphometry. *Brain* 127 : 2433-2440, 2004
- 10) Chakos MH, Lieberman JA, Bilder RM et al : Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *Am J Psychiatry* 151 : 1430-1436, 1994
- 11) Chang K, Karchemskiy A, Barnea-Goraly N et al : Reduced amygdalar gray matter volume in familial pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44 : 565-573, 2005
- 12) Chen BK, Sassi R, Axelson D et al : Cross-sectional study of abnormal amygdala development in adolescents and young adults with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56 : 399-405, 2004
- 13) DelBello MP, Zimmerman ME, Mills NP et al : Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 6 : 43-52, 2004
- 14) Dennert JW, Andreasen NC : CT scanning and



- schizophrenia: a review. *Psychiatr Dev* 1 : 105–122, 1983
- 15) Dickstein DP, Milham MP, Nugent AC et al : Frontotemporal alterations in pediatric bipolar disorder: results of a voxel-based morphometry. *Arch Gen Psychiatry* 62 : 734–741, 2005
  - 16) Frazier JA, Chiu S, Breeze JL et al : Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162 : 1256–1265, 2005
  - 17) Giuliani NR, Calhoun VD, Pearlson GD et al : Voxel-based morphometry versus region of interest: a comparison of two methods for analyzing gray matter differences in schizophrenia. *Schizophr Res* 74 : 135–147, 2005
  - 18) Hajek T, Carrey N, Alda M : Neuroanatomical abnormalities as risk factors for bipolar disorders. *Bipolar Disord* 7 : 393–403, 2005
  - 19) Hirayasu Y, Shenton ME, Salisbury DF et al : Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am J Psychiatry* 155 : 1384–1391, 1998
  - 20) Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF et al : Insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenic and affective psychosis: differences and similarities. *Arch Gen Psychiatry* 60 : 1069–1077, 2003
  - 21) Kaur S, Sassi RB, Axelson D et al : Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162 : 1637–1643, 2005
  - 22) Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF et al : Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *NeuroImage* 17 : 1711–1719, 2002
  - 23) Lochhead RA, Parsey RV, Oquendo MA et al : Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry* 55 : 1154–1162, 2004
  - 24) Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL et al : Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 55 : 648–651, 2004
  - 25) McCarley RW, Wible CG, Frumin M et al : MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45 : 1099–1119, 1999
  - 26) McIntosh AM, Job DE, Moorhead TW et al : Voxel-based morphometry of patients with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Biol Psychiatry* 56 : 544–552, 2004
  - 27) Millis NP, DelBello MP, Adler CM et al : MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 162 : 1530–1532, 2005
  - 28) Nugent AC, Milham MP, Bain EE et al : Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *NeuroImage* 30 : 485–497, 2006
  - 29) Sanches M, Roberts RL, Sassi RB et al : Developmental abnormalities in striatum in young bipolar patients: a preliminary study. *Bipolar Disord* 7 : 153–158, 2005
  - 30) Sassi RB, Brambilla P, Hatch JP et al : Reduced left anterior cingulate volumes in untreated bipolar patients. *Biol Psychiatry* 56 : 467–475, 2004
  - 31) Seidman LJ, Valera EM, Makris N et al : Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57 : 1263–1277, 2005
  - 32) Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW et al : Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56 : 254–260, 1999
  - 33) Strasser HC, Lilyestrom J, Ashby ER et al : Hippocampal and ventricular volumes in psychotic and nonpsychotic bipolar patients compared with schizophrenia patients and community control subjects: a pilot study. *Biol Psychiatry* 57 : 633–639, 2005
  - 34) Wilke M, Kowatch RA, DelBello MP et al : Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: first results. *Psychiatry Res* 30 : 57–69, 2004
  - 35) 山末英典, 笠井清登 : Voxel-based morphometryによる精神疾患の検討. *臨床脳波* 47 : 735–741, 2005
  - 36) Zimmerman ME, DelBello MP, Getz GE et al : Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 8 : 281–288, 2006

**特集** 精神疾患の脳画像解析の最新知見

## 統合失調症のMEG研究\*

● 平野昭吾\*\* / 鬼塚俊明\*\* / 神庭重信\*\*

**Key Words** : schizophrenia, magnetoencephalogram (MEG), M50, mismatch negativity

## M E G

## はじめに

脳の画像診断法にはさまざまなものがあるが、大きくは脳の形態を捉えることを主な目的とするCTやMRIなどのグループと、脳の機能を捉えることを主な目的とするSPECTやPETなどのグループに分けられる。本稿で取り上げる脳磁図あるいは脳磁場(magnetoencephalogram : MEG)は後者のグループに入ると考えられているが、それはMEGが脳の神経活動により生じた磁場であり、MEGを用いることによって脳の活動を直接的に評価できると考えられているからである。近年、脳画像診断法を用いることで、さまざまな精神疾患における脳機能に関する研究が報告されている。統合失調症においても、脳機能を計測するツールとしてMEGを利用した研究が行われており、多くの知見が蓄積されている。本稿においては、最初にMEGの原理を簡単に述べ、次にMEGを用いた統合失調症に関する研究について、そのなかでも聴覚に関する研究が比較的多く行われていることから、これらを中心に紹介する。

EPSP(興奮性シナプス後電位)により大脳皮質錐体細胞樹状突起のある部分が興奮して脱分極が生じると、細胞内は陽性、細胞外は陰性となり、樹状突起内に電流が発生する。この電流の周囲に右ねじの法則に従って磁場が形成される。個々の電流が作る磁場は小さいが、大脳皮質には錐体細胞が皮質表面に対して垂直に並んでいるので、多数が同期すると大きな磁場を発生することになる。MEGはこの神経活動による磁場であり、脳磁計を用いて計測される。一方、神経活動による電流を計測したものが脳波(electroencephalogram : EEG)である。脳実質にて生じた神経活動を頭皮上で計測する際、EEGでは導電率の異なる髄液、頭蓋骨、皮膚を通過してきた電気活動を測定することになる。多数の電極を頭皮上においてEEGを測定しても、その電流源を正確に同定することは困難で、数センチメートルの誤差を生じる。ところが、MEGの場合は髄液、頭蓋骨、皮膚の影響を受けないため、電流源の推定には記録条件が良好ならばミリメートル単位の空間分解能を得ることができる。また、MEGはEEG同様、ミリ秒単位の高い時間分解能を有する。これらはMEGの長所といえる。一方、MEGの短所をあげるとすれば、磁場はそ

\* MEG study in patients with schizophrenia.

\*\* Shogo HIRANO, M.D., Toshiaki ONITSUKA, M.D., Ph.D. &amp; Shigenobu KANBA, M.D., Ph.D.: 九州大学大学院医学研究院精神病態医学(☎812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1) ; Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan.

の発生源からの距離の2乗に反比例して減衰するため、MEGを用いて皮質下、辺縁系、小脳などの深部の神経活動を測定することができたとしても、その電流源の推定は困難となる。また、大脳皮質の錐体細胞のように多数の神経細胞が一方に向かって並んでいる場合は、上述のとおり一つの神経細胞が生じる磁場が小さくても、多数が同期すれば計測することができる程度の大きさの磁場を生じる。しかし、星状細胞ではさまざまな方向に電流が流れるので、相殺され外部に磁場が形成されない。視床、脳幹、白質では星状細胞がほとんどを占めているので、これらの神経活動のMEGを計測することは原理的に不可能である<sup>1)</sup>。さらには脳磁計の価格が問題となる。MEGの大きさは地磁気、あるいは周囲の磁気(電気製品のモーターなどさまざまなものから発生する)の1万分~1億分の1程度ときわめて微小である。よって、MEGを測定する脳磁計は周囲の磁気を遮断することができる高性能の磁気シールドルームや、微小な磁場を検知することができる超伝導量子干渉素子(superconducting quantum interference device : SQUID)といった先端技術による設備を必要とするため、その設置には数億円がかかる。また超伝導状態を維持するために液体ヘリウムを随時補給する必要がある、年間1千万円程度の経費が必要となる<sup>2)</sup>。

MEGの磁場波形からその発生源を推定するには、以前から等価電流双極子法がよく使用されている。錐体細胞に電流が発生すると微小な電流双極子ができるが、ある領域で、多数の錐体細胞に同期して電流が発生すると、微小な電流双極子の和として、大きな電流双極子が形成される。これを等価電流双極子(equivalent current dipole : ECD)と呼び、実際の計測データをもとにECDの位置と電流を推定できる。単一のECD推定は比較的狭い領域が同期して単一あるいは少数部位で活動している場合にはよくあてはまるものの(例としてはてんかんの焦点、誘発磁場のピークなど)、脳の各領域が広がりをもって活動していると考えられる高次脳機能の推定には限界がある。このような短所を補うため複数の双極子を推定するBrain Electrical Source Analy-

sis(BESA)や、電流源を点ではなく容積体として推定するSynthetic Aperture Magnetometry (SAM)などが開発されている<sup>3)</sup>。

## MEGを用いた統合失調症に関する知見

### 1. 聴覚における研究

#### a. M50

知覚対象の情報が聴覚野に到達し知覚されると、脳波上P1-N1-P2複合体が出現する。この中のP1は、聴覚刺激の場合は刺激後約50ミリ秒に頂点を示すため聴覚P50とも呼ばれる。第1刺激の500ミリ秒後に第2刺激を与えるような刺激課題で聴覚P50を検討すると、典型的には、第1刺激と比べて第2刺激に対するP50振幅が約80%減弱する。この現象は、第1刺激によって抑制性神経回路が賦活されるためと考えられており、海馬を含むコリン系の神経回路が関与していると考えられている。この聴覚P50抑制を統合失調症において検討したところ、第2刺激に対するP50抑制はほとんど起こらなかったと報告されている。第2刺激に対して起こるP50抑制は感覚フィルタリングの指標と考えられ、統合失調症では感覚フィルタリングがうまく作動せず、情報入力への過剰負荷を生じ、知覚や思考の障害の基盤をなすのではないかと推察されている<sup>4)</sup>。一方、MEGにおいて上述のP50に対応する成分はM50と呼ばれている。以下に統合失調症者の聴覚M50に関する所見を紹介する。

Thomaら<sup>5)</sup>は20人の統合失調症患者と15人の正常対照者を対象として、連発クリック音を与えた際の誘発電位および誘発磁場を同時に測定した。誘発電位については、患者群において正常対照者群と比べると以前の報告と同様にP50抑制の減弱を認めた。誘発磁場については、患者群において正常対照者群と比較すると左半球のM50の抑制減弱を認めたが、右半球ではM50の抑制減弱を認めなかった。正常被験者においてはP50のgating ratio(第1音の誘発電位もしくは誘発磁場振幅と第2音の誘発電位もしくは誘発磁場振幅の比)と左半球のM50 gating ratioとの間に正の相関を認めたが、正常被験者の右半球において、および統合失調症者ではどちらの半球においてもM50 gating ratioとP50 gating ratioとの間

に有意な相関を認めなかった。さらに本研究では、正常対照者群において、左半球のM50 gating ratioと神経心理学的な「注意の持続」との間に正の相関を、また「ワーキングメモリー」との間に負の相関を認めた。一方、統合失調症患者群においては、左半球および右半球のM50 gating ratioと「ワーキングメモリー」、「注意の遂行」、および「記憶全般」との間に負の相関を認め、右半球のM50 gating ratioと「注意の持続」との間に負の相関を認めた。このように、正常対象者と統合失調症患者では、M50 gating ratioと神経心理学的指標との相関のパターンが異なっていた。彼らはこれらの結果から、統合失調症患者におけるgatingの障害が左半球の機能異常と関係していると考察した。

Edgarら<sup>6)</sup>は23人の統合失調症患者と20人の正常対照者を対象として、連発クリック音を与えた際の聴覚誘発磁場と正中神経へ連発電気刺激を与えた際の体性感覚誘発磁場を測定した。その結果、彼らは統合失調症患者群において正常対照者群と比べると左半球のM50抑制の有意な減弱を認めたが、右半球のM50抑制および両半球での体性感覚刺激によるM20の抑制においては有意な減弱を認めなかったと報告している。

統合失調症の症状とM50の関連については、Thomaら<sup>7)</sup>が20人の統合失調症患者を対象として、連発クリック音を与えた際の誘発電位および誘発磁場を同時に測定した。その結果、彼らは右半球のM50 gating ratioとScale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)の総得点およびAttention以外の下位項目の点数の間に、有意な正の相関を認めたが、P50 gating ratioおよび左半球のM50 gating ratioとの間に有意な相関を認めなかったと報告している。

#### b. Mismatch negativity (MMN)

Näätänenら<sup>8)</sup>は、聴覚課題で低頻度目標刺激と低頻度非目標刺激に対する各電位から高頻度刺激に対する電位を引き算することによって、前2者に共通して出現する陰性電位を記録した。これは、高頻度刺激による感覚記憶痕跡に低頻度刺激という逸脱事象が合わない、すなわち“mismatch”によって生じると解釈され、mismatch negativityと名づけられた。MMNについては聴覚領域での研

究が進んでおり、その発生源としては一次聴覚野、二次聴覚野および背外側前頭前野が考えられている<sup>9)</sup>。1991年にShelleyら<sup>10)</sup>は、統合失調症患者群において聴覚刺激の持続時間の変化に対するMMN振幅が正常対照者群と比べると減弱していたことを報告した。これ以降、統合失調症患者におけるMMNについての種々の報告が行われている。ここでは、MEGを用いた聴覚MMNに関する研究報告の所見を以下に紹介する。

Kasaiら<sup>11)</sup>は、16人の統合失調症患者と19人の正常対照者を対象として、MEGを用いて持続時間の違う純音、持続時間の違う母音「あ」、母音「あ」と「お」の違いに対するMMNを計測し、統合失調症患者群においては、正常対照者群と比べると母音「あ」と「お」の違いに対するMMN強度が有意に減弱していたことを報告した。この結果から、彼らは統合失調症者の言語に関する障害が、意味を処理する段階よりも音素を処理するというような段階、すなわち言語処理のより早期で低次の段階に存在するのではないかと考察している。さらに同じくKasaiら<sup>12)</sup>は、上述の統合失調症患者のMEGにおけるMMN強度および潜時が、ベンゾジアゼピン系薬剤の内服量に影響を受けないことも報告している。

Yamasueら<sup>13)</sup>は、上述のKasaiらの報告の対象者のうち13人の統合失調症患者と19人の正常対照者を対象として、MEGで測定したMMN強度と、ヘッセル回と側頭平面灰白質の体積の相関を検討した。その結果、統合失調症患者群においてのみ、左上側頭回由来の母音刺激によるMMN強度と左側頭平面灰白質体積との間に有意な正の相関を認めた。一方、ヘッセル回灰白質体積との間には有意な相関を認めなかった。これらの結果から、彼ら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関連があるのではないかと考察している<sup>14)</sup>。

#### c. その他の聴覚に関連した統合失調症のMEG研究

幻聴に関するMEG所見を紹介する。Ishiiら<sup>15)</sup>は28歳の女性統合失調症患者を対象として、幻聴発生時のMEGを測定し、左上側頭部皮質においてθ波群発を観察したが、その7カ月後、この患者の幻聴を含む陽性症状が軽減した時点で