

## 2. ERP

### 1) P300の潜時と振幅

各群のP300全平均波形(Pz)と、各人のP300潜時、振幅の散布図を図2に示す。NC群と比較してSZ群は有意に潜時が延長し(376.4±27.4 vs. 422.2±48.6 ms,  $P=0.007$ ), 振幅が低下していた(20.6±8.0 vs. 13.2±4.8  $\mu$ V,  $P=0.01$ ).

### 2) v-MMNの潜時と振幅

各群のv-MMN全平均波形(Oz)を図3に示す。SZ群では4人でv-MMNが誘発されなかったので誘発群(12人)と非誘発群(4人)に分けて平均した。誘発群ではNC群と同様にv-MMNに2つのピークを認めたため、刺激呈示後140~240msに頂点がある早期成分をMMN1、刺激呈示後240~340msに頂点がある後期成分をMMN2と名づけて別々に潜時、平均振幅を計測した。MMN1の平均振幅、MMN2の潜時・平均振幅には両群で有意差はなかったが、MMN1潜時はNC群よりもSZ群では有意に遅れていた(200.4±7.3 vs. 214±13.8ms,  $P=0.05$ ).

### 3) MMN1/P300と患者評価項目との相関

両群を比較して有意差があった成分は、P300潜時・平均振幅、MMN1潜時であったので、これらと患者評価項目(年齢、服薬量、精神症状)と

の相関をSZ群内で検討した。

年齢が高いほど、MMN1潜時/P300潜時は延長していた(図4, MMN1;  $r=0.587$ ,  $P=0.045$ , P300;  $r=0.777$ ,  $P=0.000$ ). さらに、服薬量が多いほどMMN1潜時は延長していた(図4, MMN1;  $r=0.776$ ,  $P=0.003$ ). その他は、相関はなかった。

陰性尺度とP300潜時に相関があった(P300;  $r=0.504$ ,  $P=0.039$ )が、その他は、相関はなかった。

## 結 語

### 考 察

#### ■

#### 1. 注意資源容量仮説と注意配分

行動指標ではSZ群の物語正答率(聴覚注意配分)は有意に低下しており、標的刺激に対するボタン押しの反応時間(視覚注意配分)は有意に延長していた。一方、ERPでは、P300の潜時が延長し、振幅が低下していた。またv-MMNのうち、MMN1平均振幅とMMN2潜時・平均振幅はNC群と有意差はなかったが、MMN1潜時は有意に延長していた。Kahnemanの注意容量モデル(capacity model)<sup>5)</sup>によると、ヒトは処理資源である注意の心的エネルギーを配分することで認知処理を実現しているが、この処理資源は有限なので

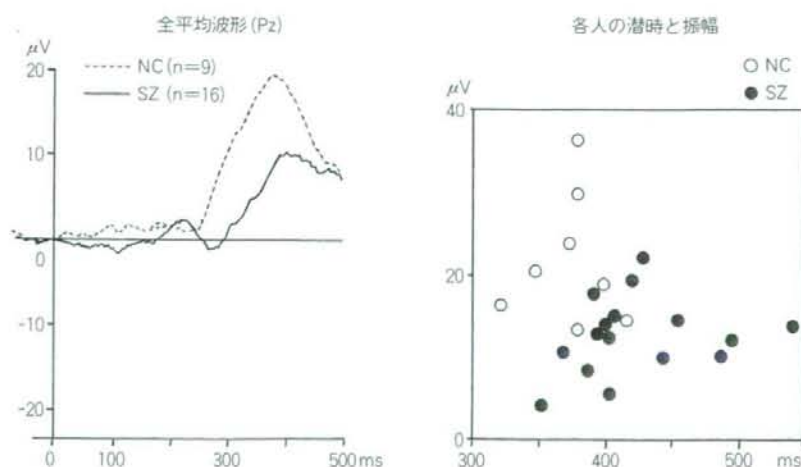


図2 各群のP300全平均波形(Pz)と、各人のP300潜時、振幅の散布図  
NC群と比較してSZ群は有意に潜時が延長し(376.4±27.4 vs. 422.2±48.6ms), 振幅が低下していた(20.6±8.0 vs. 13.2±4.8  $\mu$ V).

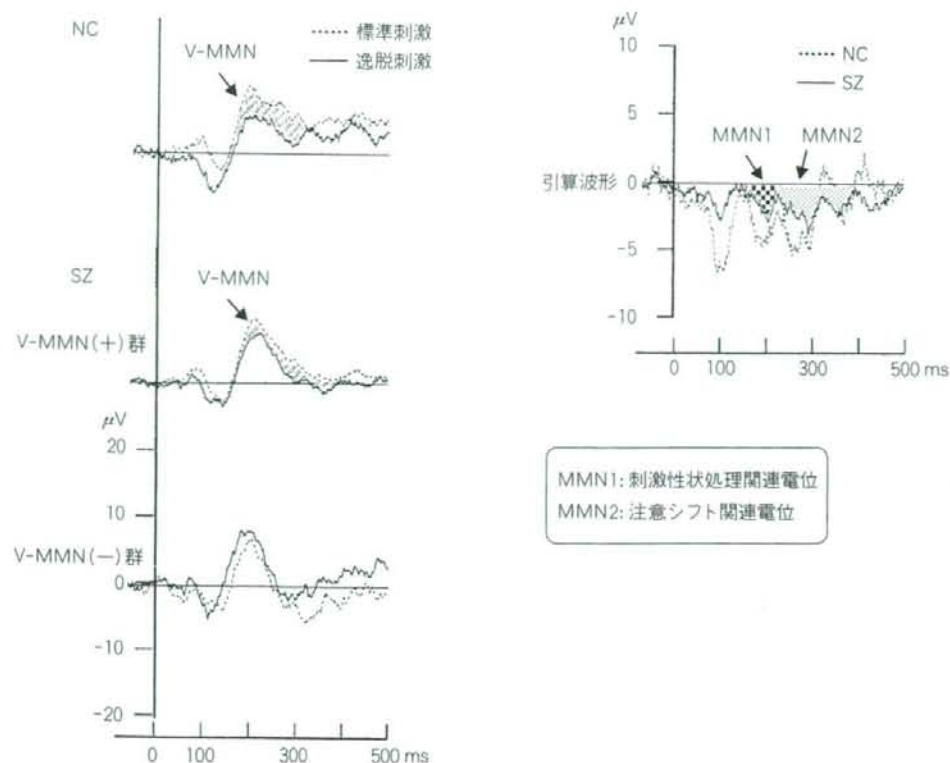


図3 v-MMNの全平均波形

左上段:NC群の全平均波形。150~300ms間で、逸脱刺激に対する反応(実線)は、標準刺激に対する反応(点線)より陰性にシフトしており、先行研究では、このシフト(斜線部)はa-MMNと同様の特性を有していた<sup>7)</sup>。

左中段:SZ群のうちv-MMNが誘発された12人の全平均波形。150~400ms間で、v-MMNが誘発された。

左下段:SZ群のうちv-MMNが誘発されなかった4人の全平均波形。

右図:各群の引算波形。NC群(点線)、SZ群(実線)とも150~350ms間で二つのピークをもつv-MMNを認めたが、SZ群の方が減衰していた。先行研究から、早期成分(MMN1)は、刺激性状処理関連電位であり、後期成分(MMN2)は、注意シフト関連電位であることが示唆された<sup>7)</sup>。

一度に遂行できる認知課題や認知処理速度(効率性)には限界があり、容量以上の注意が要求される課題では効率が低下する。

また、AtkinsonとShiffrinの二重貯蔵モデル(dual storage model)<sup>7)</sup>によれば、外界から入力された情報(刺激)は、最初に自動的に感覚登録器(sensory registers)に入力され、その情報は感覚記憶(sensory memory)としてごく短時間(視覚であれば500ms程度)保持される。感覚登録器に自動的に入力された情報の中で、選択的注意(selective attention)を向けられた情報は、短期貯蔵庫(short-term store)に格納されて情報

の保持はさらに数十秒延長され、その間に意図的な情報処理選択を行える。つまり、このモデルでは、注意は感覚登録器からの入力情報の取捨選択を行う制御過程と定義される。

Baddeleyの作業記憶モデル<sup>8)</sup>ではさらに発展して、短期記憶(短期貯蔵庫)をさらに複雑で機能分担的な作業記憶システムの下位システムと定義し直した。このモデルでは、音韻ループ(phonological loop)・視空間的記銘メモ(visuo-spatial sketchpad)・中央実行系(central executive)の3つのシステムで構成され、音韻ループと視空間記銘メモは中央実行系によって制御・統合される従

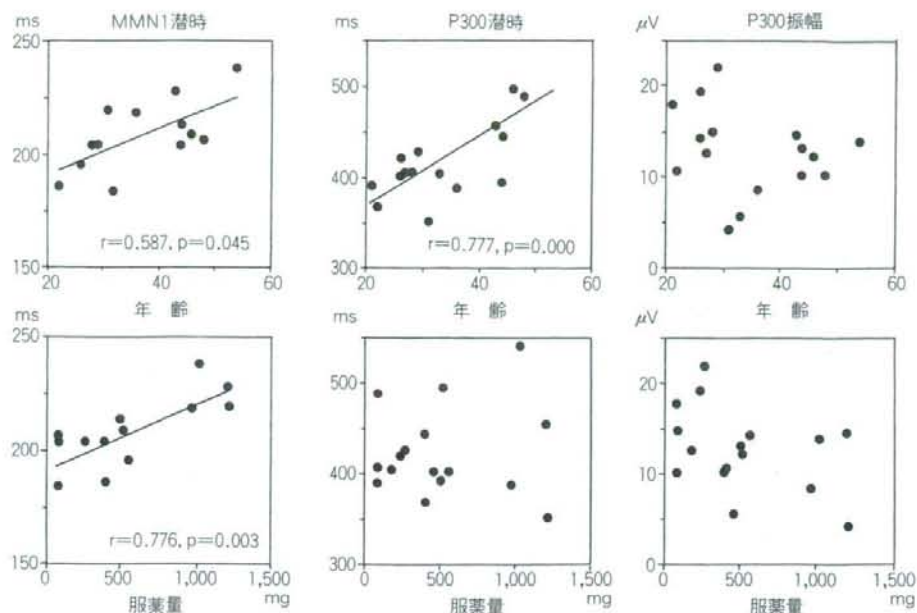


図4 SZ群内でのv-MMN/P300と年齢、服薬量との相関

年齢が高いほど、MMN1潜時/P300潜時は延長していた(上図左、中央; MMN1;  $r=0.587, P=0.045$ , P300;  $r=0.777, P=0.000$ )。服薬量が多いほどMMN1潜時は延長していた(下図左、MMN1;  $r=0.776, P=0.003$ )。その他は、相関はなかった。

属システムとして位置づけられた。

MMNは感覚記憶や短期記憶を反映し、P300は中央実行系に関連していると考えられているので<sup>9)</sup>、SZでは、a-MMNと聴覚・視覚P300が減衰していることは、Baddeleyの作業記憶モデルの短期記憶の中で音韻ループ、中央実行系に異常があることを示唆しており、今回のMMN1の潜時延長から視空間記憶メモにも異常が示唆されたことになる。

本研究においてもP300は減衰しているが、本研究では課題中に物語を聞きながら視覚標的刺激に対してボタンを押すので聴覚と視覚に注意を分割した課題となっている。Baddeleyの二重課題法(dual-task method)で確認されるように、音韻ループの処理資源を超えた認知課題を課されると、中央実行系の処理資源が音韻ループに動員されて、視覚課題の成績が低下すると考えられるので、この課題条件下で、聴覚・視覚の行動パフォーマンスが低下し、視覚P300が減衰してい

る原因が、音韻ループの資源容量が減少しているために、中央実行系の資源が聴覚に動員された結果か、あるいはもともと中央実行系の資源容量が低下していたためかは明らかでない。

## 2. 視覚情報自動処理過程とv-MMN

本研究の実験条件で、NCでは標的刺激以外の視覚刺激(標準刺激と逸脱刺激)に注意を向けない無視条件であったが(あるいは少量の注意の漏れがあったとしてもほぼ同量の漏れであるため、ERPを引算する過程で相殺される)、SZは注意配分がうまくなされているか不明であるので、この課題で無視条件であったかどうかは厳密には不明である。しかし、元来注意資源が減少しているうえに、聴覚にも注意が分散することを考慮すると、恐らく視覚に向けた注意のうち標準刺激、逸脱刺激に漏れた量はNCよりも少量であったと考えられる。

全平均波形でSZ群のv-MMNはNC群よりも減

衰しているようであったが、実際に有意差があったのはMMN1潜時だけであった。このことは、SZでは、刺激性状に関する前注意処理が遅れているか、あるいは処理時間が延長している可能性を示唆する。その後の注意シフトあるいは転導に関連するMMN2の潜時は個人差が大きく、有意差がないにもかかわらず、さらに処理が進行していると考えられるP300潜時帯では再びSZ群では潜時が遅れることは興味深い。

4人の被験者では、v-MMNが誘発されなかった。この原因がSZでは刺激情報処理の時間同期性が悪く、加算平均によっても十分なSN比が得られなかったのか、あるいはミスマッチ反応を起こす細胞群自体が減少して十分な電位を発生できない一群が存在しているかは不明であり、総数も少ないことから患者評価情報から特徴を抽出できなかった。

### 3. 患者評価情報とERP

SZ群内では、年齢が高いほどMMN1潜時とP300潜時が延長しており、服薬量が多いほどMMN1潜時が延長していた。精神症状では陰性症状が強いほどP300潜時が延長していた。健常者においてもP300は年齢・罹病期間依存性に延長するという報告があり<sup>9)10)</sup>、今回の結果も同様であるが、今回のNC群とは年齢が統制されていないので、SZがNCと同程度の潜時延長を示すか

らに検討が必要である。一方、服薬量とP300、MMNとの相関はないという報告が多いが<sup>9)10)</sup>、今回の結果は定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬を合わせて換算してしまったことによるのかもしれない。また、陰性症状はP300潜時と相関があり、MMN1潜時とは関連がなかったが、特に認知機能に絞った下位項目で検討したほうが良かったかもしれない。今後は服薬量と年齢を考慮して研究を進める必要があると考えられた。

### ■ ■ おわりに

以上、現時点で得られたP300とv-MMNを用いた統合失調症の視覚情報処理過程の特徴を述べた。統合失調症は、聴覚性MMN/P300と同様に視覚性MMN/P300も減衰しており、このことはMMN/P300が感覚モダリティー特異的なボトムアップ処理を反映している一方で、さらに上位の脳活動からのトップダウン調整の影響を受けていることを示唆しているのかもしれない。

### 謝 辞

本研究は、厚生労働省「こころの健康科学研究事業」、文部科学省「科学研究費」、科学技術振興機構（JST）「脳科学と教育タイプII」より研究助成を受けた。

本研究の一部は第37回日本臨床神経生理学会学術大会にて発表した。

### 文 献

- 1) Umbricht D, Bates JA, Lieberman JA et al: Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 59: 762-772, 2006.
- 2) Stelt O, Frye J, Lieberman JA et al: Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 61: 237-248, 2004.
- 3) 前川敏彦, 飛松省三: 早わかり誘発電位 (4) 事象関連電位とミスマッチ陰性電位. *臨床脳波* 47: 775-787, 2005.
- 4) 矢部博興, 松岡貴志, 朝井 廉, ほか: ミスマッチ陰性電位研究における二つの重要課題. *臨床脳波* 49: 735-739, 2007.
- 5) Maekawa T, Goto Y, Kinukawa N et al: Functional characterization of mismatch negativity to a visual stimulus. *Clin Neurophysiol* 116: 2392-2402, 2005.
- 6) Kahneman D, Treisman A, Gibbs BJ: The reviewing of object files: Object-specific integration of information. *Cognit Psychol* 24: 175-219, 1992.
- 7) Atkinson RC, Shiffrin RM: The control of short-term memory. *Sci Am* 225: 82-90, 1971.
- 8) Baddeley AD: Is working memory still working? *Am Psychol* 56: 851-864, 2001.
- 9) 松岡洋夫, 中村真樹: 統合失調症の認知障害と脳波. *精神神経学雑誌* 107: 307-322, 2005.
- 10) 黒須貞利, 森由紀子, 田子久夫, ほか: 非認知症高齢者と比較した認知症患者のERP所見. *臨床脳波* 47: 768-774, 2005.

## ミスマッチ陰性電位と P300 を用いた双極性障害の 視覚情報自動処理過程の検討

角田 智哉 前川 敏彦 織部 直弥 鬼塚 俊明 平野 羊嗣  
平野 昭吾 大林 長二 飛松 省三 神庭 重信

## ミスマッチ陰性電位と P300 を用いた双極性障害の 視覚情報自動処理過程の検討

角田智哉<sup>1)</sup> 前川敏彦<sup>1)</sup> 織部直弥<sup>1)</sup> 鬼塚俊明<sup>1)</sup> 平野羊嗣<sup>1)</sup>  
平野昭吾<sup>1)</sup> 大林長二<sup>1)</sup> 飛松省三<sup>2)</sup> 神庭重信<sup>1)</sup>

### 要旨

**目的** ミスマッチ陰性電位と P300 (MMN/P300) は短期記憶、注意といったヒトの認知機能を非侵襲的に客観的に評価するのに適した ERP 成分である。ウインドミル視覚刺激を用いて双極性障害 (BP) の病態解明のために MMN/P300 を計測し、BP の認知機能の客観的な評価を試みた。

**方法** 被験者は健常成人 14 人、BP 患者 11 人。被験者には物語を聞きながら、正面モニターにランダム表示される 3 種類の視覚刺激 (標準刺激 (S)、逸脱刺激 (D)、標的刺激 (T)) のうち T でボタンを押し残りの S と D は無視するように指示した。128ch 高密度刺激脳波計を用いて刺激ごとに脳波を加算平均し、T の反応から P300 を、D と S の反応の引算波形から MMN を抽出した。

**結果** 両群とも指示通り課題を行えたが、MMN/P300 は BP では減衰していた。

**考察** 行動指標、ERP の結果から BP の短期記憶や注意の異常が示唆された。また、統合失調症の結果 (前川ら, 2008) と同様の傾向であったことから共通の脳内基盤が存在する可能性が示唆された。

### はじめに

双極性障害 (bipolar disorder; BP) は統合失調症 (schizophrenia; SZ) と共に、原因不明の内因性精神疾患の一群である。クレベリンが躁うつ病を疾患単位として確立した以降も多角的なアプローチによって研究は続けられているが、発症原因を特定するには至らず、診断面接以外に診断を確定する術がない。しかし、実際の臨床場面では、初発症状がうつ病相であれば、その時点ではうつ病性障害と、あるいは妄想気分が顕著である場合は SZ との鑑別が困難であったりする。このような状況から BP を客観的に評価・診断することは非常に有用である。

事象関連電位 (ERP) は非侵襲かつ簡便な上、安価であるため、BP を含めた記憶や注意など認知機能に障害をもつ患者の日常臨床検査に適した手法である。特に ERP の一つであるミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity; MMN) は、刺激に対して注意を向けている場合だけでなく、刺激に注意を向けていない条件でも出現することから、無意識的な感覚情報自動処理過程を反映する指標であるといわれている<sup>1,2)</sup>。MMN は主に聴覚刺激によって特性が調べられてきたが、われわれは先行研究において厳密な意味での視覚性 MMN (vMMN) を記録し、健常人における機能特性を明らかにした<sup>3)</sup>。その機能特性は、注意非依存性、内因性、感覚モダリティーに一致した発生源、逸脱度依存性、感覚記憶関連電位、注意シフト関連電位などを含んでいた。

1) 九州大学大学院医学研究院精神病態医学

2) 九州大学大学院医学研究院脳神経臨床神経生理

受付日: 2008 年 4 月 15 日

採択日: 2008 年 10 月 15 日

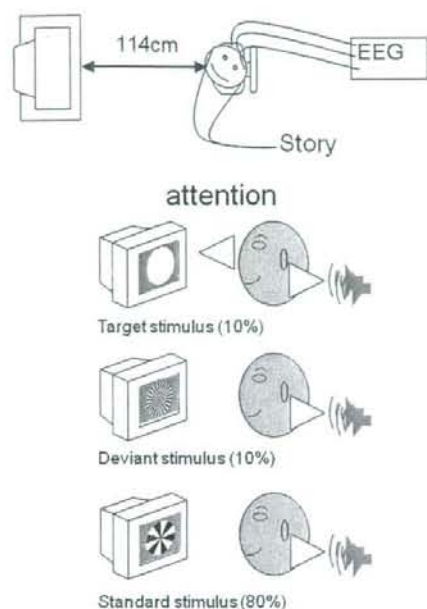


Fig. 1 Experimental procedures. Subjects were seated on a comfortable seat in a dark room and were instructed to listen to a story through earphones and to also pay attention to a visual target stimulus. Windmill patterns consisting of a standard (S), a deviant (D), and a target (T) stimulus whose ratio was 8:1:1 were presented on a 20-inch monitor in front of the subjects randomly. The difference in the three stimuli was the number of vanes.

BPでは、SZに比べてERPの研究報告が少ない上、vMMNは存在自体の議論があったためBPでのvMMN記録は報告されていない。われわれは、BPの病態解明と臨床応用をめざして、vMMNとP300を計測した。

## 方法

### 1. 対象

九州大学病院精神神経科にて治療中のBP患者11人（女性5人、男性6人、全員右利き、21～57（平均40.9）歳）。診断は構造化面接を行い、精神疾患の分類と診断の手引き（DSM-IV）に基づき診断した。また、対照（NC）群は同年代の健康成人14人（女性12人、男性2人、全員右利き、20～51（平均37.5）歳）とし

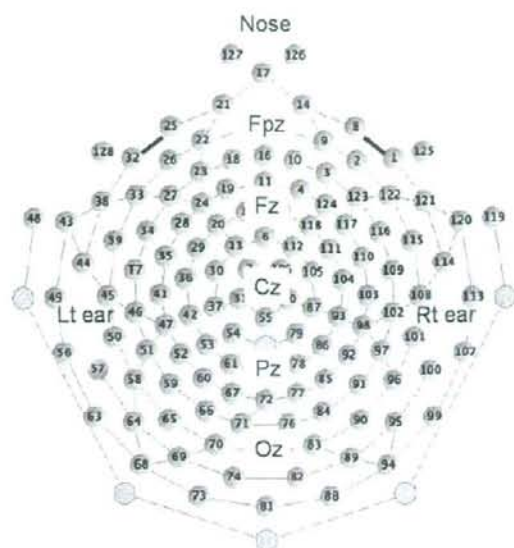


Fig. 2 Electrode arrangement of a 128-ch high density EEG. EEG was continuously recorded from the scalp, using a 128-ch EEG sensor net with a reference at Cz. EEG was acquired using EGI 200 Netstation System (Electrical Geodesics Inc.) with an acquisition rate of 500 Hz at 0.10 high pass and 200 Hz low pass settings. EEG was segmented into 600 ms, with 100 ms pre-stimulus baseline. A low filter of 30 Hz was applied to the waveform of each epoch. Epochs were averaged separately for the S, D and T. Peak latency and amplitude of P300 were measured from the response of the T at Pz where the component had the largest amplitude. Peak latency and mean amplitude of vMMN were calculated by subtracting the response of the S to that of the D at Oz.

た。健康成人には性差があったが、MMNとP300成分の性差は一定の見解は得られていない<sup>4-7</sup>。九州大学病院臨床研究等倫理委員会で承認を得た手続きにより、文書及び口頭でインフォームドコンセントを行い、本人かつ主治医の同意が得られたものを対象者とした。

### 2. 患者評価

患者評価項目は、年齢、性別、発症年齢、精神症状（Young Mania Rating Scale; YMRS, structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale; SIGH-D）、服薬量であった。検者側のバイアスを最小にするため評価は脳波解析には関与しない2名の精神

Table 1 Patients' profiles

Pat. No.	Sex	Age	Onset age	YMRS	SIGH-D	Medication (mg)
1	M	21	17	2	0	VPA 800, QTP 275
2	F	25	25	4	0	LTM 1000, QTP 150, TZD 50
3	F	27	26	2	0	LTM 600, VPA 600
4	M	33	29	0	0	LTM 400
5	M	33	25	0	0	LTM 1000, LPZ 50
6	F	36	23	3	5	LTM 400, QTP 700, CBZ 600
7	F	49	48	0	5	VPA 800, QTP 100, TZD 50, PXT 40, AXP 25
8	M	56	28	10	0	VPA 800
9	M	56	43	2	0	LTM 800, PXT 20, TZD 50
10	F	57	19	3	3	LTM 800, ZTP 50, OZP 20
11	F	57	50	3	3	LTM 200, VPA 600, CBZ 600, OZP 20, CPZ 50

Abbreviations: F; female, M; male. YMRS; Young Mania Rating Scale, SIGH-D; structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, LTM; Lithium carbonate, QTP; quetiapine, TZD; trazodone hydrochloride, LPZ; levomepromazine, CBZ; carbamazepine, VPA; sodium valproate, PXT; paroxetine, AXP; amoxapine, OZP; olanzapine, CPZ; chlorpromazine hydrochloride.

Table 2 Accuracy of questionnaire and button press, and response time for target detection

Group	Accuracy of questionnaire (Mean $\pm$ SD (%))	Accuracy of button press (Mean $\pm$ SD (%))	Response time (Mean $\pm$ SD (ms))
NC (n = 14)	96.4 $\pm$ 10.3	93.4 $\pm$ 3.6	393.6 $\pm$ 40.9
BP (n = 9)	83.4 $\pm$ 19.7 *	91.6 $\pm$ 5.9	429.3 $\pm$ 75.8

\*  $P < 0.05$

科医によって行われた。

### 3. 実験条件

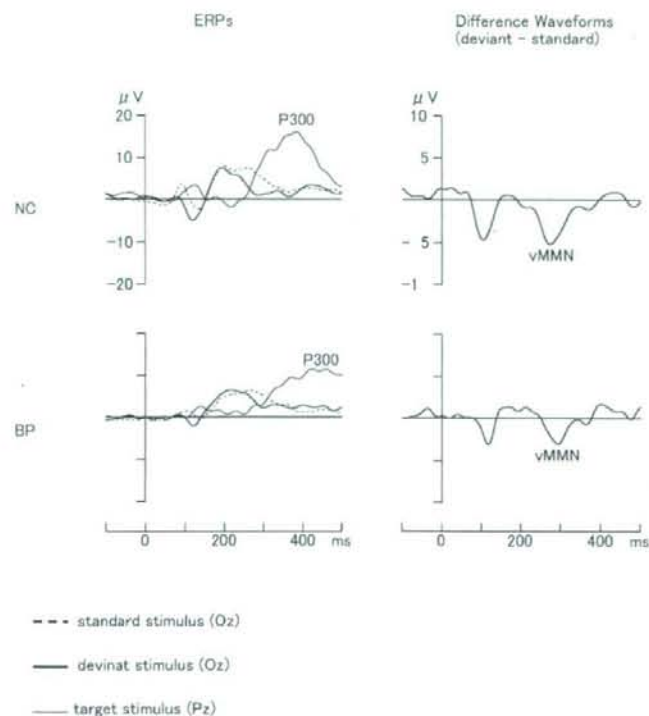
被験者には防音された暗室の中の安楽椅子に座り、イヤホンからの物語に注意を集中しながら前方の20インチモニター画面の中心を固視するように指示した。正面のモニター画面の中心には視角5.8度の2種類のウインドミルボタン (標準刺激; standard stimulus (S), 逸脱刺激; deviant stimulus (D)) と同じ大きさの白色円形刺激 (標的刺激; target stimulus (T)) を刺激呈示時間200ms, 刺激間隔800ms, 8:1:1の割合でランダムに呈示し, Tでボタンを押すように指示した (Fig. 1)。行動指標として, Tに対するボタン押しの正答率, 反応時間を計測し, 実験終了時に物語の内容に関する質問紙 (4者択一, 10問) により被験者の注意が物語の内容とTの同定に向いていたことを確認した。また, 被験者の正面には観察用モニターカメラを設置し, 被験者が課題に注意集中していることを確認した。実験中は持続して脳波を記録した。

### 4. 記録と解析

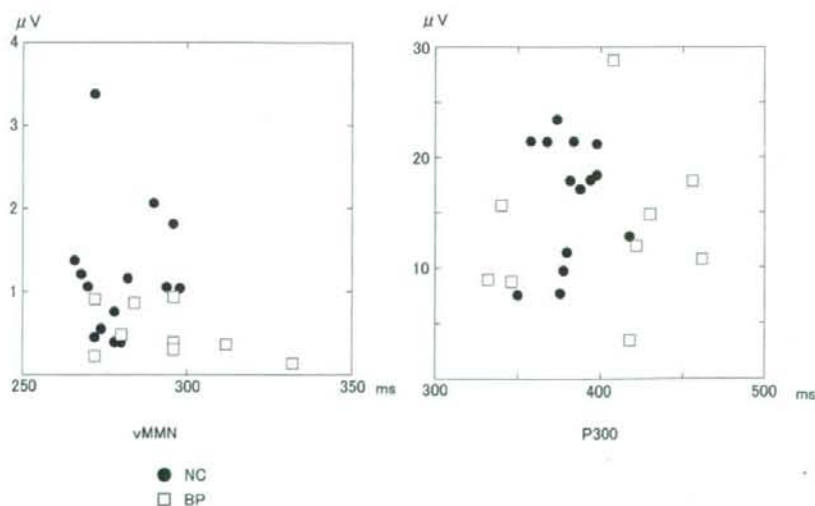
高密度脳波計 (Netstation system 200, Electrical-Geodesics, Inc, USA) を用いて, 脳波センサーを頭皮上128ヶ所に配置し, サンプリング周波数500 Hz, 周波数帯域0.05~200 HzでERPを測定した。基準電極はCzとし, 得られたデータはオフライン処理し, 刺激ごとに加算平均を行い, Dに対するERPからSに対するERPを引算してvMMNを抽出し, Tに対する反応からP300を同定した。先行研究と比較するため, 全記録部位の電位は鼻尖部付近の二つのセンサー (No.126と127) の平均を基準として再計算した (Fig. 2)。P300はPzが, vMMNはOzが最大振幅であったので, P300はPzでの頂点潜時と頂点振幅を計測し, vMMNはOzでの頂点潜時と刺激呈示後140~340 msの平均振幅を計測した。

行動指標 (質問紙の正答率, ボタン押しの正答率と反応時間) の結果は, NC群とBP群間で一元配置分散分析 (ANOVA) を行った。vMMNとP300の潜時と振





**Fig. 3** Grand averaged and difference waveforms of ERPs. Upper left: ERPs from each stimulus of NC group. A clear P300 is only present in response to the T stimulus, but not S and D stimuli. Upper right: Difference waveform from the response of the S to that of the D stimulus in NC group. A profound vMMN was obtained between 140 and 340 ms after the stimulus onset. Lower left: ERPs from each stimulus in the BP group. Again, P300 was only evoked by the T stimulus, but not S and D. However, it was smaller than that of the NC group. Lower right: Difference waveform from the response of the S stimulus to that of the D stimulus in the BP group. Although vMMN was also evoked in this group, it was decreased compared with that of NC group.



**Fig. 4** Scatter plots of vMMN and P300. Left: Peak latencies of vMMN in the BP group (□), were prolonged and amplitudes of vMMN were decreased compared with those of the NC group (●). Right: Although P300 peak latencies were prolonged in the BP group compared with the NC group, there was no statistical difference in peak amplitudes of P300 between groups.

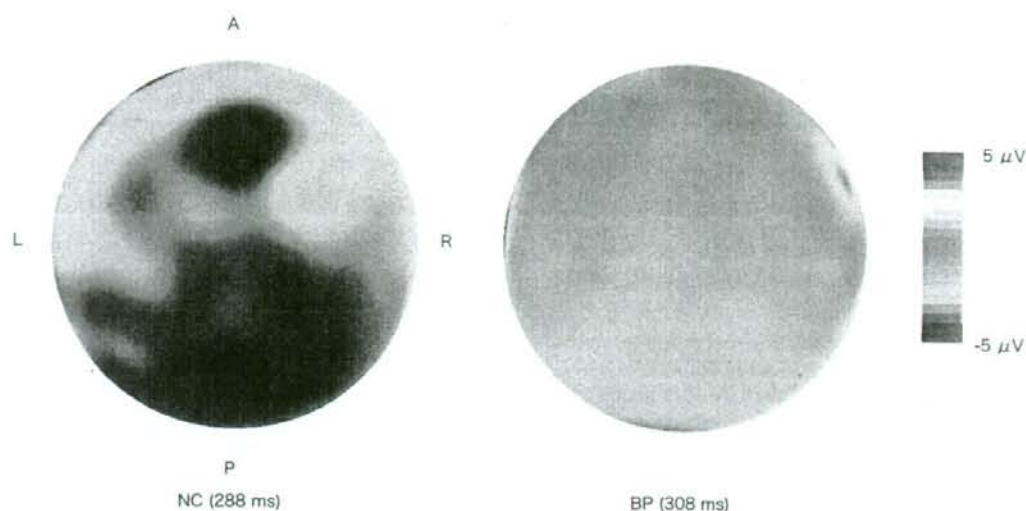


Fig. 5 Electrical voltage maps of vMMN over the scalp. Although there were two negative peaks which show anterior and posterior foci in the NC group (left), there was no distinct peak in the BP group (right).

幅は、それぞれ NC 群と BP 群間で one-way ANOVA を行った。統計解析には JMP 6.03 (SAS Institute, Inc., 2006) を用いた。

## 結果

患者評価結果は Table 1 の通りであった。BP 群の参加者のうち 2 名は (患者 No. 1 と 3) は脳波記録に瞬目アーチファクトが大量に混入していたため、解析から除外した。

### 1. 行動指標

物語の質問紙の正答率は NC 群と比較して BP 群では有意に低下していた (96.4 vs. 83.7%,  $P < 0.046$ )。ボタン押しの正答率も BP 群の方が低下していたが、有意差はなかった (93.4 vs. 91.6%,  $P > 0.05$ )。反応時間は BP 群の方が遅かったが、有意差はなかった (393.6 vs. 429.3 ms,  $P > 0.05$ ) (Table 2)。

### 2. ERPs

各群の刺激ごとの全平均波形と引算波形 (Fig. 3) と vMMN と P300 の散布図 (Fig. 4) を示す。NC 群と比較して BP 群では vMMN と P300 の潜時が延長し (vMMN; 279.9 vs. 293.3 ms,  $P = 0.044$ , P300; 379.7 vs. 420 ms,  $P = 0.0137$ )、vMMN の振幅が低下していた (vMMN; 1.19 vs. 0.51  $\mu\text{V}$ ,  $P = 0.026$ , P300; 16.37 vs.

13.72  $\mu\text{V}$ ,  $P > 0.05$ )。両群の vMMN 頂点 (NC; 288 ms, BP; 308 ms) での頭皮上電位マッピングでは、NC 群では後頭部と前頭部に明瞭な陰性電位を認めたのに対して、BP 群ではそのような電位分布は認められなかった (Fig. 5)。

## 考察

### 1. 注意容量モデルと短期記憶モデル

物語の内容についての質問紙を用いた回答では、BP 群の正答率が有意に低下していたが、両群ともに 80% 以上の正答率であったので、両群とも物語の内容を把握することが可能であったと考えられた。また、T に対するボタン押しの正答率においても、両群とも 90% 以上であったので、両群とも指示通りに課題を行い、視覚標的の刺激に十分注意が向いていたことが示唆された。ボタン押しの反応時間は BP 群では NC 群に比べて低下していたが、有意差はなく両群で同等のパフォーマンスを示した。結局、BP の注意異常は行動指標では顕著には検知できないほど微細な異常であると考えられた。

一方、ERP の結果では、P300 は注意関連電位とされているが<sup>8)</sup>、両群とも P300 が T に対してのみ誘発され、S や D に対する反応には含まれていなかったこと

から、視覚注意はTに十分向けられており、SとDの弁別には向いていなかったことが示唆された。しかし、BPではP300が減衰しており、このことはBPの注意機能を評価するにはERPの方が行動指標よりも感度が良い可能性を示唆する。一方、vMMNは視覚情報の前注意（自動）処理過程あるいは感覚記憶を反映していると言われているので<sup>3)</sup>、BPにおいてvMMNが減衰していた今回の結果はBPの短期記憶異常を示唆しているのかもしれない。

Kahneman<sup>9)</sup>の注意容量モデル（capacity model）によると、ヒトは処理資源である注意の心的エネルギーを配分することで認知処理を実現しているが、この処理資源は有限なので一度に遂行出来る認知課題や認知処理速度（効率性）には限界があり、容量以上の注意が要求される課題では効率が低下する。また、AtkinsonとShiffrin<sup>10)</sup>の二重貯蔵モデル（dual storage model）によれば、外界から入力された情報（刺激）は、最初に自動的に感覚登録器（sensory registers）に入力され、その情報は感覚記憶（sensory memory）としてごく短時間（視覚であれば500ms程度）保持される。感覚登録器に自動的に入力された情報の中で、選択的注意（selective attention）を向けられた情報は、短期貯蔵庫（short-term store）に格納されて情報の保持はさらに数十秒延長され、その間に意図的な情報処理選択を行える。つまり、このモデルでは、注意は感覚登録器からの入力情報の取捨選択を行う制御過程と定義される。Baddeley<sup>11)</sup>の作業記憶モデルではさらに発展して、短期記憶（短期貯蔵庫）をさらに複雑で機能分担的な作業記憶システムの下のシステムと定義し直した。このモデルでは、音韻ループ（phonological loop）・視空間的記録メモ（visuo-spatial sketchpad）・中央実行系（central executive）の3つのシステムで構成され、音韻ループと視空間記録メモは中央実行系によって制御・統合される従属システムとして位置づけられた。

MMNは感覚記憶や短期記憶を反映し、P300は中央実行系に関連していると考えられているので<sup>12)</sup>、BPで聴覚MMNと聴覚・視覚P300が減衰していることは<sup>13)</sup>、Baddeley<sup>11)</sup>の作業記憶モデルの短期記憶の中で音韻ループ、中央実行系に異常があることを示唆しており、今回のvMMNの減衰から視空間記録メモにも異常が示唆されたことになる。

本研究においてもP300は減衰しているが、本研究では課題中に物語を聞きながら視覚標的の刺激に対してボタンを押すので聴覚と視覚に注意を分割した課題となっている。Baddeley<sup>11)</sup>の二重課題法（dual-task method）で確認されるように、聴覚処理資源を超えた認知課題を課されると、中央実行系の処理資源が聴覚に動員されて、視覚課題の成績が低下すると考えられる。したがって、今回の課題条件下で聴覚の行動パフォーマンスが低下し、視覚P300が減衰する原因が、聴覚資源容量が減少しているために、中央実行系の資源が聴覚に動員された結果か、あるいはもともと中央実行系の資源容量が低下していたためかは明らかでない。

## 2. 内因性精神疾患スペクトラム

BPはSZとともに原因不明の内因性精神疾患の一群に位置づけられるが、SZに比べてERPの研究報告は極端に少ない。聴覚性P300に関しては、Muirら<sup>14)</sup>が報告したように、潜時の延長と振幅の低下が一般的である。一方で、Strikら<sup>15)</sup>は、聴覚性P300の潜時の延長のみの異常で、振幅の低下を認めなかったと報告している。本研究におけるP300でもこの知見と一致している。しかし、Strikら<sup>15)</sup>の報告では、精神病症状や混合状態の既往を除外しており、研究条件が異なっている。これらの結果の差異を考えるとERPはBPの亜型分類の指標となる可能性を有しているのかもしれない。また、BPにおける聴覚性MMNとN1は振幅が小さいとする報告<sup>16)</sup>があり、BPにおいてもSZ同様に早期の聴覚情報処理システムの異常が示唆されている。本研究におけるvMMNでも同様の結果を得たが、このことは聴覚と同様の異常が視覚情報処理システムにおいても存在することを示唆する。あるいは、後頭葉の一次視覚野に入力された視覚情報は高次視覚経路内で伝達される過程で符号化、統合、表象化され、知覚、比較照合、認知、判断とボトムアップ的に処理されるが、vMMNは表象化から比較照合の間の高次視覚野の脳活動を反映する一方で、Baddeleyモデル<sup>2)</sup>の中央実行系のような感覚モダリティーに依存しない、さらに上位の共通の脳活動が直接vMMNを調整しているのかもしれない（トップダウン調整）。

近年では、内因性精神疾患に対してこれまでのカテゴリー的な分類から発展して、臨床像の差を質的な違

いの反映としてではなく発達障害で導入されたような臨床指標の量的な連続変異と捉えたスペクトラム概念を取り込んだ解釈が散見される<sup>17)</sup>。SZを対象に本研究と同じ実験条件を用いて行った研究<sup>18)</sup>の結果と比較すると、BPのvMMN/P300異常はSZのそれよりも軽度である。このことは上述のような解釈を支持するのかもしれない。

## 結 論

本研究によりBPでは、聴覚性MMN/P300と同様に視覚性MMN/P300も減衰していることが示唆された。このことはMMN/P300が感覚モダリティー特異的なボトムアップ処理を反映している一方で、さらに上位の脳活動からのトップダウン調整の影響を受けていることを示唆しているのかもしれない。また、今回の知見はBPとSZの認知機能異常には共通の脳内基盤が存在するという仮説を支持する。今回の研究では、精神症状、服薬量、罹病期間との関係を明らかにできていない。今後はこれらの項目との関係も考慮にいれ研究を進める予定である。

## 謝 辞

本研究は、厚生労働省「こころの健康科学研究事業」(H18-こころ一般-012)、文部科学省「科学研究費」(19390306、20591411)、科学技術振興機構(JST)「脳科学と教育タイプII」より研究助成を受けた。

本研究の一部は第37回日本臨床神経生理学会学術大会にて発表した。

## 文 献

- 1) Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, et al: The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review. *Clin Neurophysiol* 118: 2544-2590, 2007.
- 2) 矢部博典, 松岡貴志, 朝井 廉ら: ミスマッチ陰性電位研究における二つの重要課題. *臨床脳波* 49: 735-739, 2007.
- 3) Maekawa T, Goto Y, Kinukawa N, et al: Functional characterization of mismatch negativity to a visual stimulus. *Clin Neurophysiol* 116: 2392-2402, 2005.
- 4) Chu NS: Pattern-reversal visual evoked potentials: Latency changes with gender and age. *Clin Electroencephalogr* 18: 159-162, 1987.
- 5) Hoffman LD, Polich J: P300, handedness, and corpus callosal size: Gender, modality, and task. *Int J Psychophysiol* 31: 163-174.
- 6) Oliver-Rodriguez JC, Guan Z, Johnston VS: Gender differences in late positive components evoked by human faces. *Psychophysiology* 36: 176-185, 1999.
- 7) Steffensen SC, Ohman AJ, Shipp DN, et al: Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision Res* 48: 917-925, 2008.
- 8) 前川敏彦, 飛松省三: 早わかり誘発電位(4): 事象関連電位とミスマッチ陰性電位. *臨床脳波* 47: 775-787, 2005.
- 9) Kahneman D, Treisman A, Gibbs BJ: The reviewing of object files: Object-specific integration of information. *Cogn Psychol* 24: 175-219, 1992.
- 10) Atkinson RC, Shiffrin RM: The control of short-term memory. *Sci Am* 225: 82-90, 1971.
- 11) Baddeley AD: Is working memory still working? *Am Psychol* 56: 851-864, 2001.
- 12) 松岡洋夫, 中村真樹: 統合失調症の認知障害と脳波. *精神経誌* 107: 307-322, 2005.
- 13) Umbricht D, Koller R, Schmid L, et al: How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? *Biol Psychiatry* 53: 1120-1131, 2003.
- 14) Muir WJ, Clair DM., Blackwood DHR: Long-latency auditory event-related potentials in schizophrenia and in bipolar and unipolar affective disorder. *Psychol Med* 21: 867-879, 1991.
- 15) Strik WK, Ruchow M, Abele S, et al: Distinct neurophysiological mechanisms for manic and cycloid psychoses: evidence from a P300 study on manic patients. *Acta Psychiatr Scand* 989: 459-466, 1998.
- 16) Catts SV, Shelley AM, Ward PB, et al: Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 152: 213-219, 1995.
- 17) 神尾陽子: アスペルガー症候群の概念—統合失調症スペクトラム障害との関連における概念の変遷と動向—. *精神科治療学* 23: 127-133, 2008.
- 18) 前川敏彦, 平野昭吾, 大林長二ら: ミスマッチ陰性電位を用いた統合失調症の視覚情報自動処理過程の検討. *臨床脳波* 50: 202-208, 2008.

**A study on automatic visual information processing in bipolar disorder  
using mismatch negativity and P300**

TOMOYA TSUNODA<sup>1)</sup>, TOSHIHIKO MAEKAWA<sup>1)</sup>, NAOYA ORIBE<sup>1)</sup>, TOSHIKI ONITSUKA<sup>1)</sup>,  
YOJI HIRANO<sup>1)</sup>, SHOGO HIRANO<sup>1)</sup>, CHOJI OBAYASHI<sup>1)</sup>, SHOZO TOBIMATSU<sup>2)</sup>, SHIGENOBU KANBA<sup>1)</sup>

- 1) *Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*
- 2) *Department of Clinical Neurophysiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University*

**Purpose** Mismatch negativity (MMN) and P300 are useful noninvasive tools to investigate human cognitive function such as short memory and attention. In the present study, visual MMN/P300 was measured in patients with bipolar disorder in order to evaluate cognitive function of this disease. **Methods** Fourteen healthy adults and eleven patients with bipolar disorder participated in this study. They were seated in front of a 20-inch monitor on which three types of black-white circular windmill pattern stimuli (standard (S), deviant (D), target (T)) were randomly presented. Participants were instructed to attend to a story heard through the earphones, to ignore the S and D visual stimuli and to press a button as soon the T appeared on the monitor. A 128-ch high density EEG was recorded from the scalp and the responses to each stimulus were separately averaged. P300 was identified in response to the T while visual MMN was calculated based on differences from the response to the S to that to the D. **Results** The participants from both groups successfully finished the examination, but visual MMN/P300 in patients with bipolar disorder decreased compared with those in normal subjects. **Discussion** The results of behavioral performance and visual MMN/P300 suggested the presence of abnormalities of short memory and attention in patients with bipolar disorder. In addition, there might be a common underlying mechanism for bipolar disorder and schizophrenia (Maekawa et al., 2008) in the brain because our findings were similar to those obtained in schizophrenia.

**Key Words** : visual information processing, ERP, MMN, P300, bipolar disorder

# 双極性障害の臨床神経生理学的研究

前川 敏彦   鬼塚 俊明   神庭 重信

臨床精神医学 第37巻 第10号 別刷

アークメディア

## 双極性障害の臨床神経生理学的研究

前川 敏彦 鬼塚 俊明 神庭 重信

## Key Words

双極性障害, 円滑追跡眼球運動, P50, ERP, wavelet, NIRS

## 1 はじめに

双極性障害は生涯有病率が1~2%,あるいは3.7%とも報告されており<sup>2)</sup>,決して稀な疾患ではない。1899年にクレペリンによって、躁とうつの気分周期変動をきたし、人格の変化をきたさない精神疾患として躁うつ病と名付けられた。ICD, DSMなどの従来のカテゴリカルな分類では、統合失調症とともに病態が十分には解明されていない内因性精神疾患として、精神医学の主要な疾患単位として位置づけられていた。さらに、1977年にはAkiskalらが発表した論文によって疾患概念にスペクトラム概念が導入されて以来<sup>2)</sup>,近年では躁病エピソードとうつ病エピソードの両方を持つI型と軽躁病エピソードを伴ううつ病エピソードを持つII型に分類されている。しかし、その診断に際しては、大うつ病性障害や、統合失調症、統合失調感情障害などとの鑑別は容易ではない。正しい診断に至るまでに10年近く要することも稀ではなく、3分の2以上は他の精神疾患と誤診されているともいわれており、中でも大うつ病性障害

と診断されているケースが最も多く、双極性障害の3分の1にのぼると報告されている<sup>3)</sup>。また、双極性障害II型の辺縁では、その臨床症状からは気分障害のみならず人格障害や発達障害との鑑別でさえも容易でなくなっている<sup>4)</sup>。このように、双極性障害を正確に診断・治療するためには、卓越した精神科臨床能力が求められるが、そのような「臨床能力」は臨床家個人の素質・経験に負うところが大きく、普遍化・継承化されにくい。この問題の大きな要因のひとつは、双極性障害の生物学的基盤が十分に解明されていないため、診断・治療マーカーの開発が遅れていることによる。同様の状況にある統合失調症研究と比較しても双極性障害の神経生理学的研究の知見は著しく少ない。その理由は、従来はI型のみを対象としていたため患者を十分に集めることができなかったからかもしれないし、統合失調症の病態解明の方が歴史的に医学的・社会的な要請が強かった結果かもしれない。症候学的に診断されている内因性精神疾患は、生物学的には多様な症候群を形成しており、その中から遺伝子レベルで共通点を持つ一群(エンドフェノタイプ)を抽出しようと

する試みとその生物学的研究の歴史ともいえる。症候学的に診断された集団が生物学的に一様ではないことや、おそらく一つ一つの遺伝子の関与は小さい多遺伝子疾患である可能性が高いために、近年の遺伝子研究では、統合失調症と双極性障害に関連する候補遺伝子をいくつか同定できたものの、直接的な発病遺伝子は同定されてはいない。神経生理学的手法の利点は、非侵襲的かつ客観的に患者の微細な認知機能を測定できることであり、臨床検査応用に適している。特に、本論文では双極性障害の神経生理学的研究の現在までの知見を紹介して、今後期待される研究の方向性について述べる。

## 2 円滑追跡眼球運動(smooth pursuit eye movement)

サッケード眼球運動(saccadic eye movement)により、網膜の最も感度の良い中心窩に対象の像を常に据えておくという機能は生存に有利である。しかし、この機構は対象物が動いている時にはうまく機能せず、中心窩にイメージを保持することが困難となることがある。進化の過程でヒトとサルでは、いったん眼球が動いている標的を捉えるとそのスピードを合わせて網膜での相対速度をゼロにすることで、円滑に対象を追跡できるようになった。正確な追跡を維持するためには、標的スピードの脳内表象を用いて予測した速度で眼球を動かすシステムが必要であり、それは内側上側頭皮質(medial superior temporal cortex)を含む5次視覚野で処理された情報あるいは、後頭頭頂皮質(postero-parietal cortex)で処理される運動の記憶痕跡(memory trace)によって作動する。つまり、円滑追跡眼球運動は2つの成分に分けられる。第1成分は網膜の動きに基づいた補正運動であり、第2成分は記憶痕跡による遠心性コピー(efference copy)の運動指令に基づく予測運動である。他にも円滑追跡眼球運動にはエラー監視や学習効果、予期反応の成分も含まれていると考えられている。

統合失調症の円滑追跡眼球運動の異常は多数報告されている<sup>23)</sup>。統合失調症患者群とその血縁者群では円滑追跡眼球運動の最初の加速が悪く、これは陰性症状のマーカーとなっている。統合失調症スペクトラムでは遠心性コピーの処理障害のために予測的な追跡がうまくできないのかもしれない。しかし、その後は代償性に網膜情報を利用することで追跡機能は維持されていると考えられている。

双極性障害患者とその血縁者については報告数が少なく、結果も一致していない<sup>14,30,50)</sup>。

## 3 Sensory gating (P50)

ヒトの感覚情報処理システムは環境から常に膨大な情報にさらされており、重要な情報を優先的に処理することで処理効率を上げていると考えられている。情報処理過程には、前注意過程(pre-attentive processing)と注意過程(attentive processing)の2つのステージに分けられ、いくつかのメカニズムが関与している。特に、前注意過程の最初のスクリーニングは不必要な情報の除去(gating)から始まる。この過程は、誘発電位成分のうち刺激呈示後50msに出現する小さい陽性電位(P50)の抑制によって評価されている。2つの音を連続して呈示すると、健常者では2番目の音に対してP50が抑制される。これは、1回目ですでに情報処理がなされているため、2回目の処理では簡略化されているためと考えられている。統合失調症患者とその血縁者ではP50の抑制が弱くsensory gatingシステム異常が示唆されており、この異常は、投薬内容や臨床状態に影響されない<sup>13,13)</sup>。いまだ議論はあるが、sensory gating異常は恐らく情報入力への過剰を生む結果、陽性症状に関連するのかもしれない<sup>21)</sup>。精神病状態の既往のない双極性障害ではP50抑制異常を認めないが、精神病状態を呈した双極性障害患者とその血縁者においてもP50異常が認められている<sup>12,18,43,46)</sup>。



## 4 Sensory-motor gating: Prepulse inhibition (PPI)

概念的には、PPIはsensory gatingと似ている。Sensory gatingは、過剰な刺激を除去して環境のなかで新奇な特徴に焦点を当てる機能を反映する。一方、sensory-motor gatingは突然の大きな音刺激(触覚や視覚でも同様)に対する驚愕反応であり、骨格筋や顔面筋の収縮の局所的な防御反応である。小さい刺激(prepulse)を先行させておくと、この反応が抑制される。驚愕反応は必ず全員にみられるわけではないので、PPIを評価するのは難しいが、驚愕反応が必ず起きる患者であればPPIは状態評価マーカーとして高い再現性を示す。統合失調症患者ではPPI異常の再現性が高く、診断マーカーとしての期待も高い<sup>7)</sup>。双極性障害患者についても同様にPPI異常が報告されている<sup>11,33,41)</sup>。しかし、PPI異常のなかった双極性患者群の報告もあり<sup>4,40)</sup>、双極性障害のPPI異常にはいまだ議論がある。

## 5 事象関連電位(Event-related Potential; ERP)

### 1. P300

自発脳波検査は刺激を与えず安静閉眼の状態の自発脳波を計測するのに対して、ERPでは刺激呈示に同期させて脳波を加算平均することで刺激(事象)に関連した脳電位を誘発する。ERPの1成分であるP300は繰り返し音列の中に稀に異なる音を呈示した(オッドボール課題)際に約300 ms後に生じる陽性電位のことで、ワーキングメモリの更新あるいは注意などの認知処理の指標と考えられている。最近では、P300からさらにP3aとP3bという2つの成分が抽出され、P3aは前頭部の注意機能の指標、P3bはワーキングメモリの更新と解釈されている。

一般的に、統合失調症は新奇刺激や予期しない刺激に対する行動指標は健常者と同様のパフォーマンスを示すにも関わらず、P300反応は減弱する。程度の違いはあるが、同様の結果が統合失調症の血縁者にもみられ、このことは

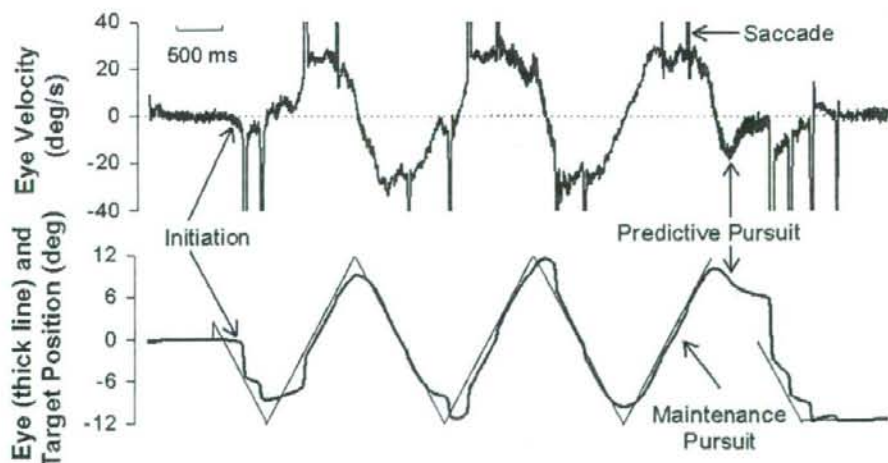


図1 健常者の円滑追跡眼球運動。この運動は大きく2つの成分からなる。(1)初期運動(Initiation movement): 網膜での標的の動きに対する反応、(2)標的運動の内的表象に基づく予測反応(predictive pursuit): 網膜で捉えた対象の運動の記憶痕跡と遠心性コピー(efference copy)と呼ばれる眼球運動指令のコピー。第一成分は、追跡の初期成分で、標的のイメージが中心窩から動き出そうとする時に生じる。標的をモニター画面上で水平方向に往復させて、被験者に持続して追跡させた(下のグラフは視角-12度~12度の範囲で眼球が移動したことを示している)。健常者では250 ms以上標的から離れることはない。サッケード眼球運動(saccadic eye movement)は中心窩から標的がはずれた時に生じた。(文献24より引用)

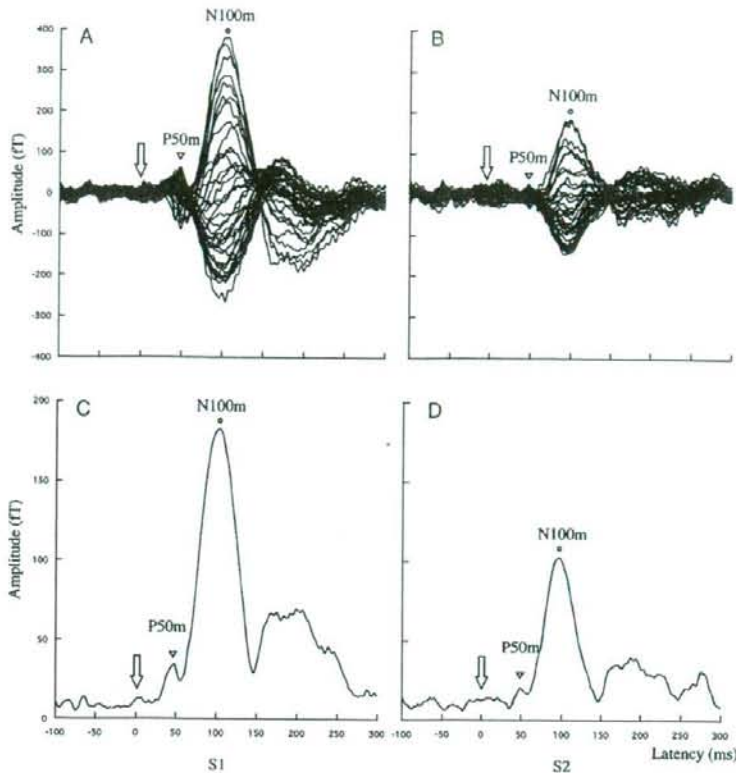


図2 健常者のP50波形。一次聴覚野を中心に側頭部に37チャンネルの脳磁界センサーを設置し、2連発音(S1-S2)刺激を呈示して(図の矢印部)同期した加算平均を行うと、50msと100ms後にそれぞれ誘発脳波のP50とN100に相当する、P50mとN100mが誘発された(図の▽印部と○印部)。上図は全チャンネルの反応を重ね書きしたもの、左がS1、右がS2に対する反応。下図は最大チャンネルのみを表示した。健常者ではS1に対するP50mと比較して、S2に対するP50mは有意に低下した。(文献21より引用)

P300が遺伝的あるいは先天的な欠陥の指標となる可能性を示唆している<sup>5,10,42,44</sup>。双極性障害でもP300は減弱しているが<sup>17,37,45,47</sup>、Salisburyらは統合失調症と双極性障害のP300は頭皮上分布が異なっていることを示した<sup>45</sup>。P300はいくつかのドーパミン関連遺伝子(*DRD2*, *DRD3*, *COMT*)に影響される<sup>16,19,35</sup>。Blackwoodらはクロモソーム1q42上の*DISC1*と*DISC2*遺伝子の変異が統合失調症と感情障害(双極性障害を含む)の両方の臨床症状と有意に関連していると報告している<sup>6</sup>。

## 2. ミスマッチ陰性電位(Mismatch Negativity; MMN)

MMNはP300と同様にオッドボール課題で稀な音(deviant stimulus)の出現後約100~200ms後に出現する陰性電位であるが、繰り返し頻回に呈示される標準刺激(standard stimulus)の反応との差をとることで抽出される。注意の影響をほとんど受けないことから前注意(自動)的な情報処理過程を反映していると考えられている。

MMNも統合失調症では減衰しているが<sup>8,31,34,52</sup>、双極性障害の知見は少なく結果も一致していない<sup>51,52</sup>。統合失調症でのMMN異常

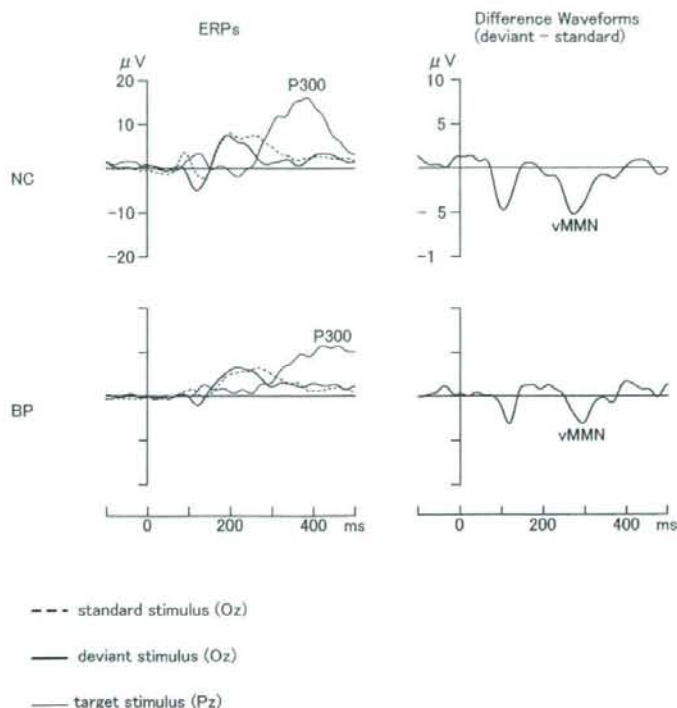


図3 事象関連電位(event-related potential)波形。モニター画面に1秒おきに3種類の風車模様(標準刺激(standard stimulus), 逸脱刺激(deviant stimulus), 標的刺激(target stimulus))を8:1:1の割合でランダムに呈示して、被験者には標的刺激が呈示された際にすぐにボタンを押すようにしてほかの刺激は無視するように指示した。標的刺激呈示に時間同期させて脳波を加算平均すると頭頂部(Pz)最大のP300が誘発された(健常者(NC):図左上, 双極性障害(BP):図左下)。BPのP300は、ピークはNCと比較して、振幅の有意差はなかったが、潜時が遅れていた。視覚刺激に対するMMN (visual MMN, vMMN)は逸脱刺激(deviant stimulus)の反応から標準刺激(standard stimulus)の反応を引算することでOz最大として得られた(NC:図右上, BP:図右下)。BPのvMMNはNCと比較して、潜時が遅れ、平均電位も有意に低下していた。(文献51より引用)

は陰性症状と関連していた<sup>8,32</sup>)。また、MMNはグルタミン酸レセプターとの関連が報告されている<sup>26)</sup>。

## 6 時間周波数解析

符号化(encoding), 統合(integration), 表象化(representation)といったボトムアップ的な感覚情報処理過程は、特定の神経回路内の神経群が律動的に発火することで進行する。この律動は刺激に同期して誘発されることもある

が(evoked gamma oscillation), 刺激に同期せず自発的なリズムで起こることもあり(induced gamma oscillation), 加算平均法ではinduced gamma oscillationは抽出できない。したがって、最近ではwavelet変換などを用いた脳波の時間周波数解析が行われている。この指標は、試行を平均化するP50やERPよりも詳しく神経活動を検出できる可能性がある。

統合失調症では40Hz帯域のガンマバンドパワーが低下している<sup>9,20,28,29,53)</sup>。Spencerらは陽性症状とガンマ律動に正の相関があることを示

した<sup>48)</sup>。双極性障害でも40Hz帯域のガンマパワーが減少しており<sup>36)</sup>、ガンマ律動は思考障害や注意障害の指標となるかもしれない。グルタミン酸、アセチルコリン、GABAなどいくつかの神経伝達物質がガンマ帯域の同期性を調節していると考えられている<sup>15,39,49)</sup>。

## 7 近赤外線分光法(Near Infrared Spectroscopy; NIRS)

NIRSの利点は、1. 非侵襲的で繰り返し計測が可能。2. 局所血流(regional cerebral blood volume; rCBV)変化を0.1秒単位という高い時間分解能で計測する。3. 計測装置がコンパクトなので自然な環境で計測できる。欠点は、1. 相対値であって絶対値ではない。2. 皮質表面構造内の変化であって、深部変化ではない。3. 空間分解能は高くない。4. 脳だけでなく皮膚や頭蓋骨内の変化も含まれる。特に、NIRSは認知タスクを行っている間の前頭葉の活動を調べるのに適している。

NIRSを用いて双極性障害のrCBVを計測した研究は極めて少ないが、Kameyamaらの報告では健常者と比較して双極性障害の患者は前頭葉のrCBVが遅れて活性化した<sup>27)</sup>。双極障害患者は行動指標のパフォーマンスに異常は表れないが、前頭葉機能が活性化しにくのかもしれない。

## 8 おわりに

神経生理学分野において現在までの双極性障害研究の結果を概観した。双極性障害の認知機能異常の程度は比較的軽く行動指標には表れにくい、神経生理学的手法では、その異常を明確に検出している。また、この分野は、近年急速に発展したコンピュータテクノロジーの恩恵を強く受けており、検査機器の性能や信号解析精度は飛躍的な進歩を続けている。今回は紙幅の都合上割愛したが、電気刺激研究、磁気刺激研究、皮質脳波研究、脳磁図研究、自律神経機能研究など新しい機器や解析手法を用いた研究

も知見を蓄積しつつある。今後は、遺伝研究、分子生物学的研究、機能画像研究など他の生物学的研究と相補的に組み合わせることで臨床現場での診断・治療に応用されてゆくものと期待している。

## 文献

- 1) 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
- 2) Akiskal HS, Djenderedjian AM, Rosenthal RH et al : Cyclothymic disorder: validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 134 : 1227-1233, 1977
- 3) Arango C, Summerfelt A, Buchanan RW : Olanzapine effects on auditory sensory gating in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 160 : 2066-2068, 2003
- 4) Barrett SL, Kelly C, Watson DR et al : Normal levels of prepulse inhibition in euthymic phase of bipolar disorder. *Psychol Med* 35 : 1737-1746, 2005
- 5) Blackwood DH, St Clair DM, Muir WJ et al : Auditory P300 and eye tracking dysfunction in schizophrenic pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 48 : 899-909, 1991
- 6) Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT et al : Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* 69 : 428-433, 2001
- 7) Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR : Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology* 156 : 234-258, 2001
- 8) Catts SV, Shelly AM, Ward PB et al : Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 52 : 213-219
- 9) Cho RY, Konecky RO, Carter CS : Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 : 19878-19883, 2006
- 10) Condray R, Steinhauer SR, van Kammen DP et al : Dissociation of neurocognitive deficits in a monozygotic twin pair concordant for schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 4 : 449-453, 1992