

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷



## Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia<sup>☆</sup>

Rikako Tsuchimoto<sup>a</sup>, Shigenobu Kanba<sup>a</sup>, Shogo Hirano<sup>a</sup>, Naoya Oribe<sup>a</sup>, Takefumi Ueno<sup>a,b</sup>, Yoji Hirano<sup>a</sup>, Itta Nakamura<sup>a</sup>, Yuko Oda<sup>a</sup>, Tomofumi Miura<sup>a</sup>, Toshiaki Onitsuka<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

<sup>b</sup> Department of Rehabilitation, International University of Health and Welfare, Fukuoka, Japan

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 26 April 2011

Received in revised form 11 July 2011

Accepted 14 July 2011

Available online 16 August 2011

#### Keywords:

Schizophrenia

Magnetoencephalography

Auditory steady state response

High frequency gamma synchronization

Low frequency gamma synchronization

### ABSTRACT

Schizophrenia has been conceptualized by dysfunctional cognition and behavior related to abnormalities in neural circuitry. The functioning of the neural circuitry can be assessed using the auditory steady state response (ASSR). Moreover, in recent years, research on high (>60 Hz) gamma band oscillations has become of increasing interest. The current study used whole-head, 306-channel magnetoencephalography (MEG) and investigated low and high gamma band oscillations with the ASSR. The subjects comprised 17 patients with schizophrenia and 22 controls. The current study investigated the MEG-ASSR elicited by click trains of 20-, 30-, 40- and 80-Hz frequencies, and symptom-ASSR associations in patients with schizophrenia. The mean power, phase-locking factor, dipole moments and source locations of the ASSR were estimated. The main findings were: (1) patients with schizophrenia showed bilaterally reduced ASSR power and dipole moments specific to the 40-Hz and 80-Hz frequencies; (2) patients with schizophrenia showed less right-greater-than-left 40-Hz ASSR power and phase-locking factor compared with healthy subjects, indicating that schizophrenics may be characterized by an abnormal asymmetry of the 40-Hz ASSR; (3) increased severity of global hallucinatory experiences was significantly associated with smaller left 80-Hz MEG-ASSR in patients with schizophrenia. The current study highlights the high and low frequency gamma abnormalities and provides clear evidence that schizophrenia is characterized by abnormalities in neural circuitry.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

### 1. Introduction

Since the time of Bleuler, schizophrenia had been described as “splitting of the psychic functions” (Bleuler, 1950/1911). More recently, schizophrenia has been conceptualized by a dysfunction in cognition and behavior related to abnormalities in neural circuitry. The functioning of the neural circuitry can be assessed using the auditory steady state response (ASSR). The ASSR seems to show resonant frequencies at around 40 Hz and 80 Hz with a larger power at 40 Hz (Picton et al., 2003). At these frequencies, the power of the ASSR is enhanced compared with that at other stimulation frequencies. In recent years, research on the ASSR has become of increasing interest, because the neural mechanisms responsible for the generation of synchrony have been revealed both *in vivo* and *in vitro* (e.g., Brenner et al., 2009; Uhlhaas et al., 2011). Moreover, both low (30–60 Hz) and high (>60 Hz) gamma band oscillations can be generated by recurrent inhibition but differ in their relationship to the spiking activity of parvalbumin-containing

interneurons, their pharmacological modulation profiles as well as their layer specificity (Oke et al., 2010). Magnetoencephalography (MEG) offers higher spatial resolution than electroencephalography (EEG) in accurately locating the position of neuronal activity. Moreover, MEG may be suitable to detect high gamma band oscillations because MEG waveforms cannot be deformed with conductivity affecting volume currents. In the present study, we used MEG to investigate low and high gamma band oscillations using the ASSR.

In terms of low gamma band oscillations, the ASSR and evoked/induced oscillations to auditory and visual stimuli have been extensively investigated. In schizophrenia, a reduced 40-Hz ASSR has been reported repeatedly. For example, Kwon et al. (1999) reported a reduced 40-Hz ASSR and showed delayed phase synchronization/desynchronization to a click train in schizophrenia. For evoked or induced oscillations, Spencer et al. (2004) demonstrated that visual gestalt stimuli led to abnormal evoked oscillatory activity around 40 Hz over the occipital lobe in schizophrenia, and that this abnormal evoked oscillatory activity was associated with visual hallucinations. In healthy subjects, Ross et al. (2005) reported a 40-Hz ASSR that was larger in the right than the left hemisphere, indicating that the left auditory cortex dominantly processes fast temporal changes in sound, whereas the right auditory cortex dominantly processes the spectral fine structure of the sound. They also suggested that the right auditory cortex may be more

<sup>☆</sup> Revision for Schizophrenia Research as a full-length paper.

\* Corresponding author at: Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan. Tel.: +81 92 642 5627; fax: +81 92 642 5644.

E-mail address: [toshiaki@npsych.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:toshiaki@npsych.med.kyushu-u.ac.jp) (T. Onitsuka).

responsive to pitch processing and sound periodicity. Hamm et al. (2011) reported that schizophrenics showed smaller enhancements of the 40-Hz ASSR in their right hemispheres compared with healthy subjects. As noted before, it has been reported that schizophrenics show abnormal neuronal responses to sound periodicity. Moreover, it has been postulated that reduced or reversed brain asymmetries may play important roles in the pathology of schizophrenia (for example see Crow et al., 1989). Based on these findings, in the present study, we predicted that the patients would show reduced 40-Hz MEG–ASSRs and less right-greater-than-left 40-Hz ASSR compared with healthy subjects.

With respect to high gamma band oscillations, Grützner et al. (2010) used Mooney face stimuli and reported that distributed neural generators are involved in high gamma band oscillations for the processing of Mooney images in healthy subjects. There has been uniform agreement that MEG oscillations in the high gamma band are reliable markers of cortical activity during a variety of cognitive tasks (Kaiser et al., 2004). However, as far as we know, only one study has investigated the high gamma band ASSR in schizophrenia (Hamm et al., 2011). Although the ASSR itself may not reflect cognitive processes, the resonant frequencies of the ASSR suggest that basic neural circuits predominantly oscillate at these frequencies, and that the ASSR may shed light on the neural circuit functions of auditory-evoked and cognition-related gamma band oscillations. Therefore, in the present study, we also investigated high gamma band (80 Hz) MEG–ASSRs and the association between 80-Hz ASSRs and auditory hallucinations in schizophrenics, since 80-Hz MEG–ASSRs may be more closely related to the function of cognition-related auditory neural circuitry than low gamma ASSRs.

## 2. Methods

### 2.1. Subjects

Seventeen (6 males, 11 females) schizophrenics and 22 healthy control subjects (9 males, 13 females) participated in this study. All subjects had normal hearing, were aged 20–63 years and were right-handed (Oldfield, 1971). After a complete description of the study, all participants signed an informed consent form according to the regulations of the Ethics Committee of the Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. The exclusion criteria were: 1) neurological illness or major head trauma; 2) electroconvulsive therapy; 3) alcohol or drug dependence; 4) alcohol or drug abuse within the past 5 years; or 5) a verbal intelligence quotient below 75. Healthy controls were screened using the Structured Clinical Interview (SCID)-non-patient edition. No healthy controls had an Axis-I psychiatric disorder themselves or in their first-degree relatives.

All patients were recruited from Kyushu University Hospital and were diagnosed based on the SCID-DSM IV and medical records. The patients were assessed on the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS) (Andreasen, 1984) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1983). Demographic data for all subjects are presented in Table 1. All patients were receiving neuroleptic medication [typical neuroleptics (2/17 patients), atypical (12/17) or both (3/17)], with a mean daily dose equivalent to  $541 \pm 367$  mg of chlorpromazine (Woods, 2003).

### 2.2. Stimuli

The stimuli were 1-ms clicks, presented binaurally as trains of clicks for each stimulus (20, 30, 40 and 80 Hz). The duration of each click train was 500 ms, and the intensity of the click trains was 80 dB sound pressure level. The inter-train interval was 500 ms. The mean numbers of presented click trains in one block were  $317.6 \pm 109.4$  for healthy controls and  $313.2 \pm 92.0$  for schizophrenic patients, and

**Table 1**  
Demographic and clinical characteristics of the subjects.

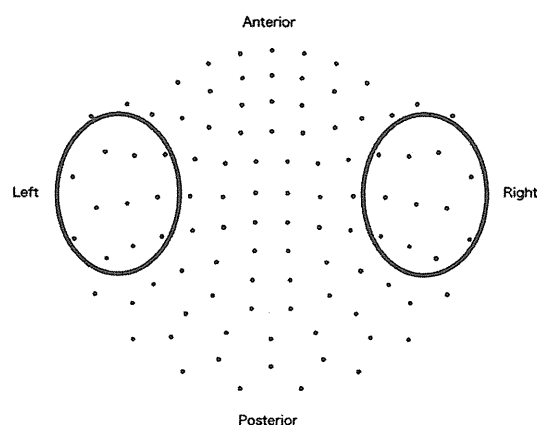
	HC	SZ	df	t or $\chi^2$	p
Sex, M/F, No	9/13	6/11	1	0.13	0.72
Age (years)	$37.0 \pm 16.1$	$35.6 \pm 10.0$	37	0.33	0.74
Handedness	$97.7 \pm 5.5$	$97.1 \pm 5.8$	37	0.32	0.75
SES	$2.3 \pm 0.7$	$3.9 \pm 1.0$	37	−5.8	<0.001*
Parental SES	$2.8 \pm 0.9$	$2.6 \pm 0.9$	37	0.45	0.66
Medication dose (CPZ equiv., mg)		$541 \pm 367$			
Symptom onset (years)		$22.2 \pm 8.1$			
Duration of illness (years)		$13.5 \pm 7.5$			
SAPS					
Auditory hallucination		$1.8 \pm 1.1$			
Hallucinations		$7.5 \pm 5.5$			
Delusions		$18.9 \pm 9.7$			
Bizarre behavior		$8.5 \pm 3.3$			
Thought disorder		$14.6 \pm 10.6$			
SANS					
Affective flattening		$25.9 \pm 4.9$			
Alogia		$15.3 \pm 5.0$			
Avolition		$14.3 \pm 3.4$			
Anhedonia		$16.6 \pm 4.3$			
Inattention		$10.3 \pm 3.7$			

The data are given as mean  $\pm$  SD. Asterisks indicate statistically significant results. HC: healthy controls, SZ: patients with schizophrenia. SZ showed significantly lower SES than HC.

there was no significant group difference ( $t[37] = 0.14$ ,  $p = 0.89$ ). The order of blocks was randomized across subjects.

### 2.3. Data acquisition and processing

The MEG signals were acquired using a whole-head, 306-channel sensor array (Vectorview; ELEKTA Neuromag, Helsinki, Finland). In this study, we analyzed MEG data recorded by the 22-channel, planar-type gradiometers around the sensor with maximum response for each hemisphere (Fig. 1), based on previous studies (e.g., Palva et al., 2002; Teale et al., 2008; Shin et al., 2009). Prior to the recording, four head position indicator (HPI) coils were attached to the scalp, and a three-dimensional (3D) digitizer was used to measure the anatomical landmarks of the head with respect to the HPI coils. The precise location of the head with respect to the sensor array was determined using the



**Fig. 1.** Layout of the measured channels. The MEG signals were acquired using a whole-head, 306-channel sensor array that comprises 102 identical triple-sensor elements. Each sensor consists of two orthogonal planar-type gradiometers and one magnetometer. We used 11 sensors (22-channel orthogonal gradiometers) around the maximum response in each hemisphere. Circled points indicate the sensors used for the analysis.

HPI coils. The recording bandpass filter was 0.01–330 Hz, and the sampling rate was 1 kHz. The subjects were instructed to keep their eyes open, remain attentive and listen to trains of clicks presented through the earphones. A spatiotemporal signal space separation (tSSS) method was applied off-line to the recorded raw data (Taulu and Simola, 2006). tSSS-reconstructed raw data with signal variations exceeding 4000fT were excluded. The data were averaged with the following conditions: the analysed period included 400 ms before and 900 ms after stimulus onset, and 200 responses were averaged for each type of stimulus.

#### 2.4. Frequency analysis

We used an estimation of the time–frequency energy based on the wavelet transform of the signal. The signal was convoluted by complex Morlet's wavelets  $\omega(t, f_0)$  having a Gaussian shape with the wavelet being centered at the center frequency  $f_0$  and time  $t$ :  $\omega(t, f_0) = A \cdot \exp(-t^2/2\sigma^2) \cdot \exp(2\pi i f_0 t)$ , where  $2\pi f_0 \sigma = 7$  in 1-Hz steps. Wavelets were normalized so that their total energy was 1, the normalization factor  $A$  being equal to  $(\sqrt{2\pi}\sigma)^{-1}$ . We defined the squared modulus of the result of the convolution of a complex wavelet  $\omega(t, f_0)$  with the averaged responses  $s(t)$ :  $\text{power}(t, f_0) = |\omega(t, f_0) \otimes s(t)|^2$  as the ASSR-power, where the symbol  $\otimes$  indicates convolution. The square-root transform was applied to the ASSR-power for normalization. We also calculated the ASSR-phase-locking factor (PLF) using the following formula:  $\text{PLF}(t, f_0) = \frac{\sum_i \frac{\omega(t, f_0) \otimes s_i(t)}{|\omega(t, f_0) \otimes s_i(t)|}}{N}$ . The PLF ranges from 0 (purely non-phase-locked activity) to 1 (strictly phase-locked activity). In calculating the power and PLF, we applied baseline correction (from –200 to –100 ms). The mean power and PLF from 0 to 500 ms for each stimulus were averaged across 10 Hz bands.

#### 2.5. Dipole moments and source localization

The averaged responses were digitally filtered using a band-pass Butterworth filter (band pass; 15–25 Hz for 20 Hz stimulation, 25–35 Hz for 30 Hz, 35–45 Hz for 40 Hz, 75–85 Hz for 80 Hz). A single moving equivalent current dipole source model was applied, and dipole fits in each hemisphere were calculated by a least-squares fit. Single source dipole localization was performed for each time-point for 0–500 ms after stimulus onset. Only dipoles with goodness-of-fit criteria ( $>0.9$ ) were chosen. The dipole locations were expressed by  $x$ -,  $y$ -, and  $z$ -coordinates.

T1-weighted 3T magnetic resonance imaging (MRI) (Philips Achieva, Best, The Netherlands) of 12 of 17 schizophrenics and 15 of 22 healthy control subjects was performed with a 1-mm slice thickness. To overlay the calculated dipoles onto the images of the subject's brain, the nasion and bilateral preauricular points were identified on the images by registering the fiducial points and traced points over the scalp on the MRI-scanner.

#### 2.6. Statistical analysis

The mean ASSR-powers, PLF and dipole moments analyzed using repeated measures analysis of variance (rmANOVA) with group (schizophrenia or control) as a between-subjects factor; and frequency (20, 30, 40 or 80 Hz) and hemisphere (left or right) as within-subjects factors. For dipole locations, multivariate ANOVA (MANOVA) was performed with group as a between-subjects factor, and frequency, hemisphere and axis ( $x$ ,  $y$  or  $z$ ) as within-subjects factors. Degrees of freedom were adjusted with the Huynh–Feldt epsilon for factors with more than two levels. Correlations between the severity of the auditory hallucinations and the ASSR-powers were evaluated using Spearman's rho. We considered all results to be significant at  $p \leq 0.05$ .

### 3. Results

#### 3.1. Demographics

There were no significant group differences in demographic data except SES, consistent with reduced functioning due to this disorder (Table 1). In addition, there was no significant correlation between the medication dose and ASSR-power ( $0.10 \leq \rho \leq 0.47$ ,  $0.06 \leq p \leq 0.69$ ).

#### 3.2. Mean ASSR-power

Fig. 2 shows group averaged time–frequency maps of ASSR-power for each hemisphere. An rmANOVA demonstrated significant main effects of frequency ( $F[3,35] = 56.6$ ,  $p < 0.001$ ) and hemisphere ( $F[1,37] = 11.5$ ,  $p = 0.002$ ), and significant frequency-by-group ( $F[3,35] = 3.2$ ,  $p = 0.004$ ) and hemisphere-by-group ( $F[1,37] = 5.9$ ,  $p = 0.02$ ) interactions, with no other significant main group effect or interactions ( $0.06 \leq p \leq 0.16$ ). To delineate the significant frequency-by-group interaction, group differences were compared with  $t$ -tests using the average power of both hemispheres for each frequency. Patients showed significantly reduced ASSR-power at 40 Hz ( $t[37] = 2.4$ ,  $p = 0.02$ ) and 80 Hz ( $t[37] = 3.2$ ,  $p = 0.003$ ), while no significant group differences were observed for 20 Hz ( $t[37] = -0.93$ ,  $p = 0.36$ ) or 30 Hz ( $t[37] = 0.88$ ,  $p = 0.39$ ). To examine whether patients show reduced right-greater-than-left ASSR, we evaluated the lateralization index (LI) of the ASSR-power as  $(L - R)/(L + |R|)$ , with  $L$  and  $R$  being the values in the left and right hemisphere, respectively (Kircher et al., 2004).  $T$ -tests were performed for the LI of the ASSR-powers in each frequency. The patients showed significantly larger LIs ( $-0.03 \pm 0.13$  for patients;  $-0.13 \pm 0.18$  for controls;  $t[37] = -2.0$ ,  $p = 0.05$ ) in the 40 Hz frequency, indicating less right-greater-than-left 40-Hz ASSR-powers in schizophrenics. No significant group differences were observed for the 20 Hz ( $t[37] = -0.05$ ,  $p = 0.96$ ), 30 Hz ( $t[37] = -1.5$ ,  $p = 0.15$ ) or 80 Hz ( $t[37] = -0.88$ ,  $p = 0.38$ ) frequencies.

#### 3.3. Mean ASSR-PLF

Fig. 3 shows group averaged time–frequency maps of ASSR-PLF for each hemisphere. An rmANOVA demonstrated significant main effects of frequency ( $F[3,35] = 88.7$ ,  $p < 0.001$ ), hemisphere ( $F[1,37] = 14.2$ ,  $p = 0.001$ ), and significant frequency-by-hemisphere-by-group ( $F[3,35] = 3.3$ ,  $p = 0.05$ ), hemisphere-by-group ( $F[1,37] = 5.2$ ,  $p = 0.03$ ), and frequency-by-hemisphere ( $F[3,35] = 4.7$ ,  $p = 0.02$ ) interactions, with no other significant main group effect or interactions ( $0.36 \leq p \leq 0.39$ ). To characterize the nature of the significant frequency-by-hemisphere-by-group interaction, two-factor rmANOVAs were performed with hemisphere as a within-subjects factor and group as a between-subjects factor for each frequency.

For 20 Hz, there were no significant main effects ( $p = 0.13$  for hemisphere;  $p = 0.89$  for group) or group-by-hemisphere interaction ( $p = 0.56$ ). For 30 Hz, there was a significant main effect of hemisphere ( $F[1,37] = 12.0$ ,  $p = 0.001$ ) with no significant group effect ( $p = 0.81$ ) or group-by-hemisphere interaction ( $p = 0.20$ ). For 40 Hz, there was a significant main effect of hemisphere ( $F[1,37] = 9.1$ ,  $p = 0.005$ ) and group-by-hemisphere interaction ( $F[1,37] = 5.4$ ,  $p = 0.03$ ) with no significant group effect ( $p = 0.27$ ). To delineate the significant group-by-hemisphere interaction, *post-hoc*  $t$ -tests were performed for each hemisphere. There was no significant group difference in the left hemisphere ( $t[37] = 0.42$ ,  $p = 0.68$ ) with a trend-level difference in the right hemisphere ( $t[37] = 1.8$ ,  $p = 0.08$ ). For 80 Hz, there was a significant main effect of group ( $F[1,37] = 5.9$ ,  $p = 0.02$ ) with no significant hemisphere effect ( $p = 0.07$ ) or group-by-hemisphere interaction ( $F[1,37] = 1.6$ ,  $p = 0.22$ ), indicating bilateral 80 Hz-PLF reduction in schizophrenia. For the LI of the 40-Hz ASSR-PLF, patients showed significantly larger LI than controls ( $-0.04 \pm 0.12$  for

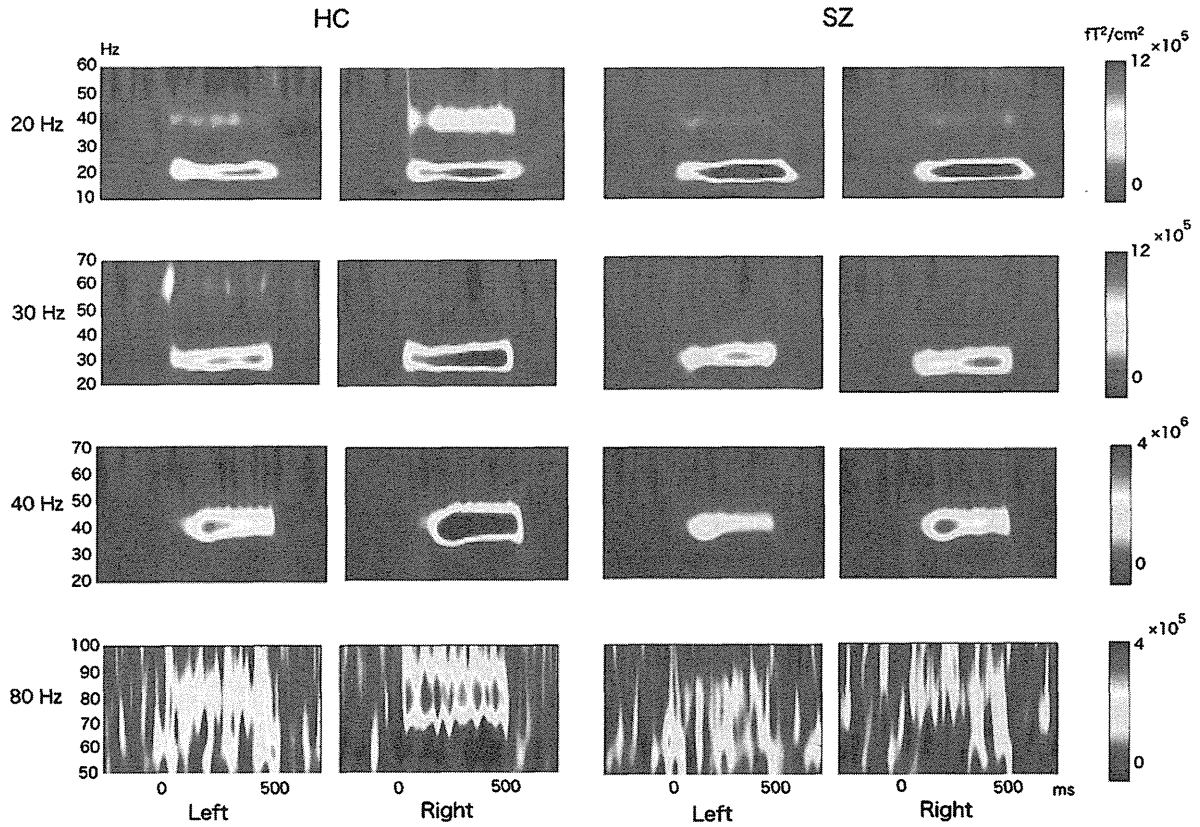


Fig. 2. Group averaged time–frequency maps of ASSR-power for each hemisphere. The color scales signify ASSR-power. HC, healthy controls; SZ, patients with schizophrenia.

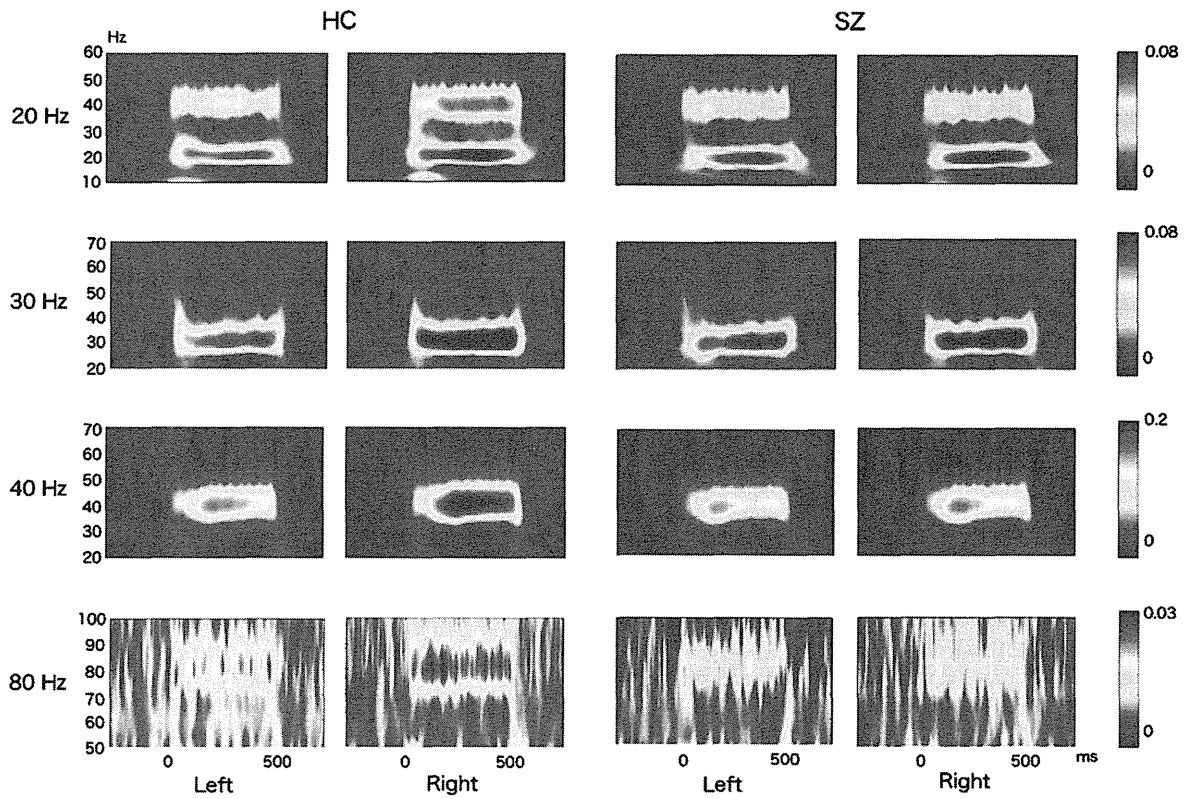


Fig. 3. Group averaged time–frequency maps of ASSR-PLF for each hemisphere. The color scales signify ASSR-PLF value. HC, healthy controls; SZ, patients with schizophrenia.



**Table 2**  
Dipole moments of the ASSR.

		HC (n = 22) (nA/m)	SZ (n = 17) (nA/m)	df	t	p
20 Hz	Left	3.6 ± 1.2	4.0 ± 1.6	37	−0.88	0.39
	Right	3.6 ± 1.3	4.1 ± 2.2	37	−1.0	0.30
30 Hz	Left	3.0 ± 1.1	2.6 ± 1.1	37	1.3	0.19
	Right	4.0 ± 1.5	3.4 ± 1.1	37	1.4	0.18
40 Hz	Left	3.3 ± 1.2	2.4 ± 0.8	37	2.8	0.008*
	Right	4.1 ± 1.4	2.6 ± 0.9	37	3.8	0.001*
80 Hz	Left	1.4 ± 0.8	0.9 ± 0.4	37	2.7	0.01*
	Right	1.6 ± 1.0	1.0 ± 0.4	37	2.5	0.02*

The data are given as mean ± SD. Asterisks indicate statistically significant results. HC: healthy controls, SZ: patients with schizophrenia.

patients;  $-0.13 \pm 0.13$  for controls;  $t[37] = -2.1$ ,  $p = 0.04$ ), indicating less right-greater-than-left 40-Hz ASSR-PLF in schizophrenia.

### 3.4. Dipole moments and locations

Table 2 shows group mean dipole moments in each group. Patients showed significantly reduced dipole moments for 40 Hz ( $t[37] = 4.1$ ,  $p < 0.001$ ) and 80 Hz ( $t[37] = 3.5$ ,  $p = 0.001$ ) stimuli, while no significant group differences were observed for 20 Hz ( $t[37] = -1.1$ ,  $p = 0.26$ ) and 30 Hz ( $t[37] = 1.8$ ,  $p = 0.09$ ) stimuli.

For dipole locations, MANOVA demonstrated no group effect and no interactions related to group, indicating no significant group differences for dipole locations of the ASSR (see Table 3). Fig. 4 shows the source locations of the ASSR for one healthy subject, projected onto the appropriate coronal MRI sections. The ASSRs were generated in or near the Heschl's gyrus.

### 3.5. Correlations between the ASSR and demographic/clinical measurements

In both groups, no significant correlations were observed between the ASSR variables and the demographic data ( $0.08 \leq p \leq 0.95$ ). Neuroleptic dose (chlorpromazine equivalent) did not significantly correlate with any ASSR variable in schizophrenia ( $0.06 \leq p \leq 0.99$ ).

There was a significant negative correlation between left 80-Hz ASSR-powers and auditory hallucination scores ( $\rho = -0.504$ ,  $p = 0.04$ ), while no significant negative correlations were observed between auditory hallucination scores and the other ASSR frequencies (Fig. 5). Additionally, we compared the significances of the correlation coefficients between the left hemisphere responses to the 80 Hz stimulus and the left hemisphere responses to the other stimulation frequencies using Fisher's  $r$ -to- $z$  transformations. Given the directional nature of our hypothesis, one-tailed tests were used. Based on Fisher's  $Z$  transformation, the  $p$ -values for the differences in the correlation coefficients were 0.03 between the 20 and 80 Hz ( $z = 1.88$ ), 0.003

between the 30 and 80 Hz ( $z = 2.71$ ), and 0.13 between the 40 and 80 Hz ( $z = 1.11$ ) frequencies.

## 4. Discussion

The current study investigated the MEG-ASSR elicited by click trains of 20, 30, 40 and 80 Hz frequencies, and symptom-ASSR associations in schizophrenia. The major findings of this study were: (1) patients showed bilaterally reduced ASSR-power and dipole moments, specific to the 40 Hz and 80 Hz frequencies; (2) patients showed less right-greater-than-left 40-Hz ASSR-power and PLF; (3) increased severity of global hallucinatory experiences was significantly associated with a smaller left 80-Hz MEG-ASSR in schizophrenia.

For high gamma band oscillations, Hamm et al. (2011) reported bilateral reduced 80-Hz ASSR in schizophrenia, and the current study supports their findings. Uhlhaas et al. (2011) concluded that high gamma band activity might be a fundamental aspect of temporal coding in cortical networks. Moreover, some studies have suggested that high gamma band activity is linked to higher cognitive functions (Ray et al., 2007). As noted before, the ASSR itself may not reflect cognitive processes; however, the 80-Hz ASSR may reflect the neural circuit functions of auditory-evoked and cognition-related high gamma band oscillations at least to some extent. The present study showed reduced 80-Hz MEG-ASSR in schizophrenia, partially reflecting deficient neural circuitry of temporal coding in cortical networks.

The present study demonstrated that schizophrenics showed reduced 40-Hz ASSR-power and dipole moments. Several previous studies have reported reduced 40-Hz ASSR in patients and their relatives. For example, Kwon et al. (1999) reported that schizophrenia showed diminished 40-Hz ASSR-power. Hong et al. (2004) reported that relatives with schizophrenia spectrum personality symptoms had reduced 40-Hz ASSR-power. Light et al. (2006) reported reduction in both evoked power and phase synchronization in response to 30 and 40-Hz ASSR in schizophrenia. For the PLF of 40-Hz ASSR, the present study showed no significant group difference in the left hemisphere, but a trend-level difference in the right hemisphere. However, Spencer et al. (2008) reported that PLF deficits in the 40-Hz ASSR were more pronounced over the left hemisphere in first-episode schizophrenia. They also reported that the PLF was reduced in schizophrenia for the right hemispheric tangential and the left hemispheric radial dipoles (Spencer et al., 2009). Our current finding may not conflict completely with this, because MEG cannot detect the magnetic fields generated by a radial dipole with good detection of a tangential dipole. On the other hand, EEG can record the potentials of a radial dipole as well as a tangential dipole.

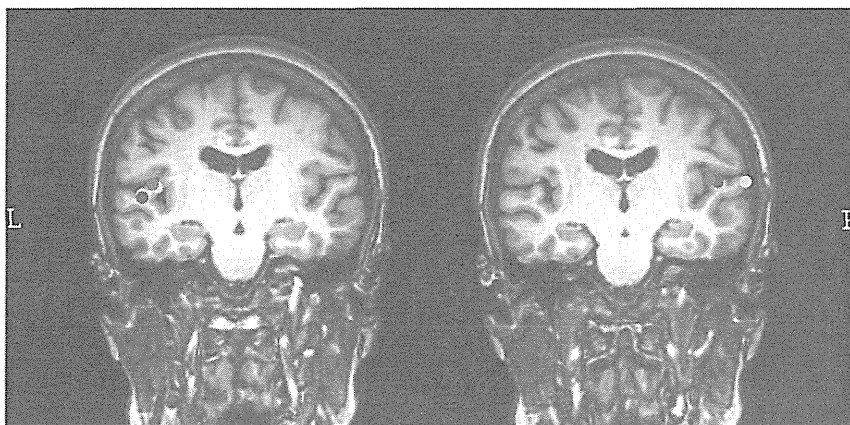
The current study also revealed less right-greater-than-left 40-Hz ASSR-power and PLF in schizophrenia. A right hemisphere dominance for 40-Hz ASSR has been reported in healthy subjects (Ross et al., 2005). In schizophrenia, Hamm et al. (2011) reported reduced 40-Hz ASSR in the right hemisphere. It has been postulated that reduced or reversed brain asymmetry may be importantly related to schizophrenia

**Table 3**  
Dipole locations of the ASSR.

		Left (mm)			Right (mm)		
		x	y	z	x	y	z
20 Hz	HC (n = 22)	−45.9 ± 4.5	5.3 ± 12.8	60.9 ± 7.9	48.0 ± 6.9	8.3 ± 7.6	61.0 ± 13.3
	SZ (n = 17)	−49.1 ± 3.6	3.4 ± 9.5	64.9 ± 10.0	48.0 ± 5.8	10.0 ± 8.0	60.4 ± 9.7
30 Hz	HC	−45.6 ± 4.6	3.4 ± 11.6	62.3 ± 11.2	47.7 ± 5.8	8.3 ± 9.2	60.2 ± 9.8
	SZ	−49.0 ± 5.1	5.6 ± 8.2	64.1 ± 7.0	45.6 ± 6.9	10.4 ± 9.4	61.2 ± 9.2
40 Hz	HC	−48.3 ± 3.9	2.0 ± 11.2	61.7 ± 9.5	52.1 ± 5.2	8.5 ± 9.9	60.2 ± 7.7
	SZ	−52.6 ± 4.8	1.7 ± 11.1	56.7 ± 12.7	50.4 ± 6.6	6.5 ± 9.1	58.6 ± 9.7
80 Hz	HC	−47.7 ± 6.6	2.9 ± 15.0	52.1 ± 15.8	51.3 ± 7.2	3.9 ± 15.2	54.1 ± 12.8
	SZ	−53.5 ± 7.2	6.6 ± 13.7	54.2 ± 18.5	51.1 ± 8.8	4.6 ± 17.1	54.2 ± 14.2

The data are given as mean ± SD. HC: healthy controls, SZ: patients with schizophrenia

The zero point was the mid-point of the line connecting the bilateral preauricular points. The x-axis was the line from the left to the right with positive values toward the right, the y-axis was the postero-anterior line with positive values anteriorly and the z-axis was the ventro-dorsal line with positive values dorsally.



**Fig. 4.** Locations of the ASSR sources in one healthy subject, projected onto the appropriate subject's coronal MRI sections. The locations of the ASSR sources are shown for 20 Hz (red circles), 30 Hz (green), 40 Hz (blue) and 80 Hz (yellow). The right panel is 2 mm posterior to the left one. For 20-Hz ASSR, the coordinates are (in mm):  $x = -41.2, y = -0.9, z = 44.5$  in the left hemisphere;  $x = 40.8, y = -3.2, z = 49.6$  in the right. For 30-Hz ASSR, the coordinates are  $x = -37.2, y = -0.8, z = 42.3$  in the left;  $x = 42.4, y = -0.3, z = 49$  in the right. For 40-Hz ASSR, the coordinates are  $x = -46.7, y = -2.2, z = 35.2$  in the left;  $x = 45.8, y = -2.3, z = 48.5$  in the right. For 80-Hz ASSR, the coordinates are  $x = -46.1, y = -1.1, z = 37$  in the left;  $x = 60.7, y = -5.9, z = 49.6$  in the right.

pathology (Crow et al., 1989). In schizophrenia, several studies have reported possible abnormal language lateralization (Delisi et al., 1997; Lennox et al., 1999; Dollfus et al., 2005), abnormal event-related potential asymmetry (e.g., Onitsuka et al., 2009), and reduced or reversed anatomical brain volume asymmetry (e.g., Niznikiewicz et al., 2000). Moreover, our previous study (Hirano et al., 2008) reported that patients showed opposite hemispheric patterns to normal controls in evoked oscillatory activity. Schizophrenia pathophysiology may be characterized by reduced or reversed brain asymmetry neuroanatomically and neurophysiologically.

With respect to clinical correlations, increased severity of global hallucinatory experiences was significantly associated with smaller left 80-Hz MEG-ASSR in patients. In a previous study of 80-Hz ASSR, Hamm et al. (2011) reported that increased severity of negative symptoms was significantly associated with smaller 80-Hz MEG-ASSR in schizophrenia. Recently, different mechanisms for the generation of low and high gamma band oscillations have been proposed. In this study, the association between 80-Hz ASSR and auditory hallucinations was substantially higher than that for the 20- or 30-Hz ASSR. This finding may indicate different mechanisms generating low and high gamma band oscillations.

In reviewing the current study, it is important to point out several possible limitations. First, the current study cannot answer the question of whether the abnormal ASSR pattern that was observed is associated with the progression of schizophrenia during the peri- and/or post-onset course of illness, or whether it is neurodevelopmental in origin, or perhaps a combination of both. Second, although no ASSR was significantly correlated with neuroleptic dosage, in the current study we did not exclude any effects of chronic treatment with neuroleptic medications on ASSR abnormalities in these patients.

Third, the sample examined was predominantly female, and gender effects thus remain to be investigated. Finally, the association between reduced left hemisphere 80-Hz ASSRs and auditory hallucinations should be confirmed in a larger sample.

In summary, the current study highlighted the abnormal 80-Hz ASSR and provided clear evidence that schizophrenia is characterized by abnormalities in neural circuitry.

#### Role of funding source

This work was supported in part by a grant-in-aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan [B19390306 to S.K., C17591218 to T.O.]; and a Research Grant from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan [17B-2 for Nervous and Mental Disorders to T.O., H18 kokoro-ippan-012 to S.K.].

The Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, and the Ministry of Health, Labor and Welfare had no further role in study design; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing report; and in the decision to submit the paper for publication.

#### Contributors

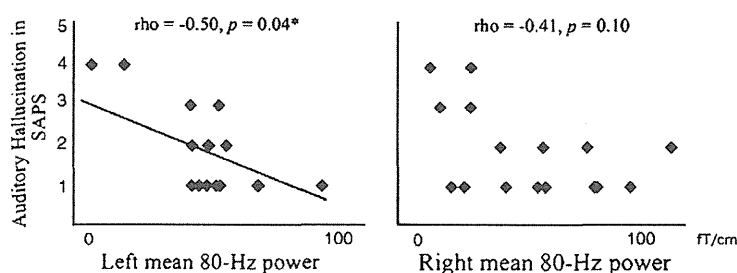
Dr. Tsuchimoto collected and analysed the data, and prepared the first draft of the manuscript. Dr. Hirano S. undertook data analysis and corrected the manuscript. Drs. Ueno and Hirano Y. supervised the analysis of the data. Drs. Miura and Hirano Y contributed to the recruitment of participants. Drs. Oribe, Nakamura and Oda collected the data. Dr. Onitsuka corrected and edited the manuscript. Dr. Kanba contributed to the final manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

#### Conflict of interest statement

There is no conflict of interest.

#### Acknowledgements

The authors gratefully acknowledge the technical support of Yuko Somehara.



**Fig. 5.** Scattergrams between the mean 80-Hz ASSR-powers in each hemisphere and the scores for auditory hallucination on the Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS).

## References

- Andreasen, N.C., 1983. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS). University of Iowa, Iowa City, IA.
- Andreasen, N.C., 1984. The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS). University of Iowa, Iowa City, IA.
- Bleuler, E., 1950/1911. *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. Intl. Univ. Press, New York.
- Brenner, C.A., Krishnan, G.P., Vohs, J.L., Ahn, W.Y., Hetrick, W.P., Morzorati, S.L., O'Donnell, B.F., 2009. Steady state responses: electrophysiological assessment of sensory function in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 35 (6), 1065–1077.
- Crow, T.J., Ball, J., Bloom, S.R., Brown, R., Bruton, C.J., Colter, N., Frith, C.D., Johnstone, E.C., Owens, B.G., Roberts, G.W., 1989. Schizophrenia as an anatomy of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch. Gen. Psychiatry* 46 (12), 1145–1150.
- Delisi, L.E., Sakuma, M., Kushner, M., Finer, D.L., Hoff, A.L., Crow, T.J., 1997. Anomalous cerebral asymmetry and language processing in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 23 (2), 255–271.
- Dollfus, S., Razafimandimby, A., Delamillieure, P., Brazo, P., Joliot, M., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2005. Atypical hemispheric specialization for language in right-handed schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 57 (9), 1020–1028.
- Grützner, C., Uhlhaas, P.J., Genc, E., Kohler, A., Singer, W., Wibral, M., 2010. Neuroelectromagnetic correlates of perceptual closure processes. *J. Neurosci.* 30 (24), 8342–8352.
- Hamm, J.P., Gilmore, C.S., Picchetti, N.A., Sponheim, S.R., Clementz, B.A., 2011. Abnormalities of neuronal oscillations and temporal integration to low- and high-frequency auditory stimulation in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 69 (10), 989–996.
- Hirano, S., Hirano, Y., Maekawa, T., Obayashi, C., Oribe, N., KurHoki, T., Kanba, S., Onitsuka, T., 2008. Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *J. Neurosci.* 28 (19), 4897–4903.
- Hong, L.E., Summerfelt, A., McMahon, R., Adami, H., Francis, G., Elliott, A., Buchanan, R.W., Thaker, G.K., 2004. Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 70 (2–3), 293–302.
- Kaiser, J., Bühler, M., Lutzenberger, W., 2004. Magnetoencephalographic gamma-band responses to illusory triangles in humans. *Neuroimage* 23 (2), 551–560.
- Kircher, T.T., Rapp, A., Grodd, W., Buchkremer, G., Weiskopf, N., Lutzenberger, W., Ackermann, H., Mathiak, K., 2004. Mismatch negativity responses in schizophrenia: a combined fMRI and whole-head MEG study. *Am. J. Psychiatry* 161 (2), 294–304.
- Kwon, J.S., O'Donnell, B.F., Wallenstein, G.V., Greene, R.W., Hirayasu, Y., Nestor, P.G., Hasselmo, M.E., Potts, G.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 1999. Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 56 (11), 1001–1005.
- Lennox, B.R., Park, S.B., Jones, P.B., Morris, P.G., 1999. Spatial and temporal mapping of neural activity associated with auditory hallucinations. *Lancet* 353 (9153), 644.
- Light, G.A., Hsu, J.L., Hsieh, M.H., Meyer-Gomes, K., Sprock, J., Swerdlow, N.R., Braff, D.L., 2006. Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol. Psychiatry* 60 (11), 1231–1240.
- Niznikiewicz, M., Donnino, R., McCarley, R.W., Nestor, P.G., Losifescu, D.V., O'Donnell, B., Levitt, J., Shenton, M.E., 2000. Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157 (3), 428–437.
- Oke, O.O., Magony, A., Anver, H., Ward, P.D., Jiruska, P., Jefferys, J.G., Vreugdenhil, M., 2010. High-frequency gamma oscillations coexist with low-frequency gamma oscillations in the rat visual cortex. *Eur. J. Neurosci.* 31 (8), 1435–1445.
- Oldfield, R.C., 1971. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9 (1), 97–113.
- Onitsuka, T., Spencer, K.M., Lucia, L.C., Shenton, M.E., McCarley, R.W., Niznikiewicz, M.A., 2009. Abnormal asymmetry of the N170 repetition effect in male patients with Chronic schizophrenia. *Brain Imaging Behav.* 3, 240–245.
- Palva, S., Palva, J.M., Shtyrov, Y., Kujala, T., Ilmoniemi, R.J., Kaila, K., Näätänen, R., 2002. Distinct gamma-band evoked responses to speech and non-speech sounds in humans. *J. Neurosci.* 22 (4), RC211.
- Picton, T.W., John, M.S., Dimitrijevic, A., Purcell, D., 2003. Human auditory steady-state responses. *Int. J. Audiol.* 42 (4), 177–219.
- Ray, S., Niebur, E., Hsiao, S.S., Sinai, A., Crone, N.E., 2007. High-frequency gamma activity (80–150 Hz) is increased in human cortex during selective attention. *Clin. Neurophysiol.* 119 (1), 116–133.
- Ross, B., Herdman, A.T., Pantev, C., 2005. Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses. *Cerebral Cortex* 15 (12), 2029–2039.
- Shin, K.S., Kim, J.S., Kang, D.H., Koh, Y., Choi, J.S., O'Donnell, B.F., Chung, C.K., Kwon, J.S., 2009. *Biol. Psychiatry* 65 (12), 1071–1078.
- Spencer, K.M., Nestor, P.G., Perlmutter, R., Niznikiewicz, M.A., Klump, M.C., Frumin, M., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2004. Neuronal synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (49), 17288–17293.
- Spencer, K.M., Salisbury, D.F., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2008. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol. Psychiatry* 64 (5), 369–375.
- Spencer, K.M., Niznikiewicz, M.A., Nestor, P.G., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2009. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *BMC Neurosci.* 10, 85.
- Taulu, S., Simola, J., 2006. Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in MEG measurements. *Phys. Med. Biol.* 51 (7), 1759–1768.
- Teale, P., Collins, D., Maharajh, K., Rojas, D.C., Kronberg, E., Reite, M., 2008. Cortical source estimates of gamma band amplitude and phase are different in schizophrenia. *Neuroimage* 42 (4), 1481–1489.
- Uhlhaas, P.J., Pipa, G., Neunschwander, S., Wibral, M., Singer, W., 2011. A new look at gamma? High- (>60 Hz)  $\gamma$ -band activity in cortical networks: function, mechanisms and impairment. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 105 (1–2), 14–28.
- Woods, S.W., 2003. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J. Clin. Psychiatry* 64 (6), 663–667.



## II. 薬物療法の到達点

### A. 統合失調症

# 5. クロザピン時代の薬物療法

長らく日本におけるドラッグ・ラグの象徴とされてきたクロザピンが欧米から約20年遅れで日本でも2009年に上市された。これだけの遅れを生んできた原因は必ずしも単純ではない。開発製薬企業が合併・再編されて、開発が一時中断されたことや日本における本剤治験に対する機運が当初必ずしも高くなかったことなども重なり、単にわが国における新薬承認システム上の問題だけでは片づけられない要因が多くあげられる。一時頓挫していた治験が再び始動したのは、当時まだ存在していた全国精神障害者家族会連合会の厚生労働省に対する強い働きかけがきっかけであったという事実も象徴的である。

一方で、これだけの長期間、日本ではクロザピンという薬剤なしに統合失調症の薬物療法が行われてきたのであれば、今さらクロザピンは不要ではないかという意見も一部ではあった。しかしながら、世界で当然のように使用できる薬剤が日本においてのみ使用できないというのは、やはり問題であろう。専門医であれ、一般臨床医であれ、目の前の個々の症例に対する治療戦略を考える際には、薬物を含めたどの手段を使って、どのように治療を組み立てるかを試行錯誤する。その際に、使える手段があらかじめ制限されていれば、おのずと立てる治療戦略の広がりや柔軟性も損なわれる可能性が高いからである。

### 最近の有用性試験とメタ解析研究について

薬物療法に関する最近の臨床研究では、多施設共同で多数のエントリー者を集めて行われる有用性 (effectiveness) 試験が全盛である。この有用性という視点は、これまでの臨床研究にはなかったものであり、非常に重要である。多くの臨床試験では、臨床開発治験に代表されるように、組み入れ基準を非常に厳しく絞り込んで、できるだけさまざまな要素が結果に混入することを制限するように意図されてきたが、最近の有用性試験では、臨床現場に近い対象者を組み入れ、薬剤がどれだけ長く継続されたかをその主要評価としている。これは実臨床に即した所見として非常に有用であることは間違いなが、一方で、治療ゴールを寛解や回復まで高めていこうという昨今の動きとはやや相容れないところもある。その治療薬が長く継続されているのは、もちろん治療がたいへんうまくいっているケースも

あろうが、他の薬剤に比べて相対的に良いだけにすぎない場合や患者本人が薬剤変更をかたくなに拒否している場合などの消極的な理由も含まれている。したがって、より高い治療ゴールを目指す精神科薬物療法の専門医としては有用性試験の結果だけを基に治療を組み立てるわけにはいかない。

一方で、多数の無作為化二重盲検比較試験を集めてメタ解析した研究も大きな話題になっている。これらの中には、それまで半ば常識的に認められていた「臨床的事実」が覆るような所見が出ることもまれではない。しかしながら、「ある抗精神病薬が別の抗精神病薬より優れているかどうか」という論点だけになってしまうと、それはあまりにも不毛な議論なのではないだろうか。そもそも、そのような結論が出たからといって、自分の面前にいる症例においても同様に、必ずしも良い結果が出るとは限らない。どれほど優れた抗精神病薬であっても、すべての患者に等しく有効ではありえない。上記の議論は、まったく知識のない状況下でどちらの薬剤を使ったほうが治療反応の確率が高いかを競っているにすぎない。少なくとも、専門医の目指す精神科薬物療法のゴールは、そのような「治療のコンビニ化」であってはならないであろう。最も大事なことは、それぞれの医師が目の前の個々の症例に対して治療戦略を立てる中で、治療補助となる薬物療法をどう展開するかの方針を明確な意志をもって決定することに尽きるのではないか。

そこで、わが国では現在、クロザピンを含めて7剤が使用可能になった第二世代（非定型）抗精神病薬をいくつかの次元から分類して、個々の症例の治療戦略を立案する際に生かしていくためのヒントとなるように考察を試みてみたい。

## 分類のための試論

### ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断の長さとは錐体外路症状

黒質線条体のドパミンD<sub>2</sub>受容体（D<sub>2</sub>受容体）遮断が強力で、かつ、その持続時間が長ければ長いほど、錐体外路症状は起こりやすくなる。また、視床下部のD<sub>2</sub>受容体遮断が持続的であれば、血清プロラクチン値が上昇しやすい。このことは、Seemanらが提唱しているfast dissociation仮説でもよく説明できる（表1）<sup>1,2)</sup>。すなわち、黒質線条体のような内在性ドパミンが豊富な部位では、ドパミン（K<sub>i</sub> = 1.5 nM）よりD<sub>2</sub>受容体親和性の弱い薬剤は、D<sub>2</sub>受容体への内在性ドパミンとの競合に負けて、D<sub>2</sub>受容体との結合が外れやすく、D<sub>2</sub>受容体遮断時間が短くなるため、錐体外路症状が出現しづらくなる。一方、ドパミンよりD<sub>2</sub>受容体親和性が強ければ強い薬剤ほど、競合によってD<sub>2</sub>受容体から外れる薬剤の割合が少なくなるため、D<sub>2</sub>受容体遮断がより長時間に及び、錐体外路症状が出

表 1 各抗精神病薬のドパミン D<sub>2</sub> 受容体親和性

薬剤名	Ki (nM)	
クエチアピン	78	ドパミンより 親和性が弱い 錐体外路症状が 少ない
クロザピン	44	
ID-15036	16	
sulpiride-S	5	
オランザピン	3	
ドパミン	1.5	
ziprasidone	1.2	ドパミンより 親和性が強い 錐体外路症状が 出やすい
クロルプロマジン	0.66	
ピモジド	0.60	
ペロスピロン	0.60	
ハロペリドール	0.35	
フルフェナジン	0.32	
リスペリドン	0.30	
ベルフェナジン	0.16	
ブロナンセリン	0.14	
ネモナプリド	0.068	
スピベロン	0.065	

(Seeman P, et al. *Mol Psychiatry* 1998<sup>2)</sup> より一部改変)

現しやすくなる。

同じ議論が剤形による薬物動態の違いでもあてはまるのであろうか。古くは、ハロペリドールの静脈内投与と経口薬投与で錐体外路症状の出現頻度や程度が異なるのか否かという議論がある。静脈内投与の場合、血中濃度は急峻に立ち上がって最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) に達し、比較的すみやかに減少するのに対し、経口薬投与の場合はより緩やかに立ち上がり C<sub>max</sub> も静脈内投与の場合より低く、より緩やかに減少する。以前から、ハロペリドールの静脈内投与のほうが経口薬投与よりも錐体外路症状の程度が軽いという報告がある。この機序は明らかにされていないが、静脈内投与のほうが D<sub>2</sub> 受容体遮断作用時間がより短いためであるという可能性はある。同様のことが、リスペリドン内用液と通常錠にもあてはまるかもしれない。両者はバイオアベイラビリティ (bioavailability) がまったく等しいにもかかわらず、前者の C<sub>max</sub> に達するまでの時間 (T<sub>max</sub>) (49分) は、後者の T<sub>max</sub> (68分) よりも約 19分間短い。両剤を無作為割り付けして効果と副作用を比較した、筆者らの予備的検討では、両者の効果や錐体外路症状の発現に有意差はないが、前者が後者に比較して、初発女性患者において血清プロラクチン値の上昇が少ない可能性が示唆された<sup>3)</sup>。

しかしながら、上記の考察は、デポ剤 (長時間作用型注射剤) の場合には必ずしもあてはまらないかもしれない。なぜなら、デポ剤投与の場合、通常錠投与よりも、C<sub>max</sub> と最低血中濃度の差がより少なくなっているが、一般には、等価のデポ剤と通常錠の比較では、前者のほうがより錐体外路

#### Key words

バイオアベイラビリティ  
(生物学的利用能)

投与された薬物がどれだけ全身循環血中に到達し作用するかの指標。到達する割合とその際の速度で表される。

症状が少ないという報告が多い。したがって、これらの所見の違いをどう説明するかに関してはまだ多くの課題が残されている。以上の議論は、薬物の血中動態と脳内動態がある程度パラレルであることを前提としているが、両者が解離している場合には、さらに話は複雑になる\*1。

### ドパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断の長さとの再発予防効果

中脳辺縁系の D<sub>2</sub> 受容体遮断作用は抗幻覚妄想効果と関連することは長年の研究で確かめられているが、再発予防のためには果たして持続的な D<sub>2</sub> 受容体遮断が必要なのであろうか。1980 年から 1990 年代にかけて行われた安定期における臨床研究では、精神症状が悪化したときのみ抗精神病薬を投与し、それ以外は休薬するという間欠的投与法は、維持的投与法に比較して、再発率は有意に高く、遅発性ジスキネジアなどの副作用も必ずしも少なくはないと報告されている<sup>4)</sup>。しかし、再発時の前駆症状をいち早くとらえることの難しさも指摘されており、これらの研究には限界点も多い。理論的には、ハロペリドールやリスペリドンのような持続的 D<sub>2</sub> 受容体遮断薬のほうが確実な再発予防効果をもつはずであるが、急性・遅発性錐体外路症状やプロラクチン上昇が問題となり、クエチアピンやペロスピロンのような一時的 D<sub>2</sub> 受容体遮断薬は予防効果がやや劣る可能性はあるものの、副作用面で優れるという相反する二面性が存在する<sup>5)</sup>。Seeman は、再発予防には必ずしも持続的な D<sub>2</sub> 受容体遮断は必要ないという仮説を提唱しているが、その根拠が明確に示されているわけではない<sup>1)</sup>。

筆者らは、ペロスピロン単剤を就寝前 1 日 1 回投与されて（平均 17.6 mg/日）、2 年間以上再発なく安定した精神症状と社会的機能を保っている統合失調症患者を対象に、ペロスピロンとその活性代謝物 ID-15036 の血中濃度を測定した<sup>6)</sup>。ペロスピロンは肝代謝酵素 CYP450 の 3A4 によって ID-15036 に代謝されるが（半減期 1.4 時間）、ID-15036 の D<sub>2</sub> 受容体親和性はペロスピロンの 1/8 以下であることが知られている。最終服薬 11~15 時間後の血中ペロスピロン濃度はごくわずかであり、血中 ID-15036 濃度の約 1/6 であったことから、これらの患者では、強力な D<sub>2</sub> 受容体遮断が終日持続されているわけではなく、むしろ間欠的に D<sub>2</sub> 受容体遮断が繰り返されることで再発予防効果が得られていることが示唆された<sup>6)</sup>。16 mg のペロスピロンを単回服用した健常者における PET 研究では、服用 1.5 時間後の脳内 D<sub>2</sub> 受容体占拠率が 75 % であることが報告されている<sup>7)</sup>。したがって、クエチアピンやペロスピロンのような一時的 D<sub>2</sub> 受容体遮断薬であっても、1 日のうち一度は D<sub>2</sub> 受容体占拠率が 70 % を超えるような用量・用法（たとえば、就寝前 1 回投与など）を工夫すれば、十分な再発予防効果をもつと考えられる<sup>5)</sup>。

\* 1

本巻「統合失調症における経口薬治療とデボ剤による治療」(p.239) 参照。

### 強力なドパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断が不適当な患者群

強力な D<sub>2</sub> 受容体遮断薬の場合、錐体外路症状が出現し始める用量は、その症例にとって、陽性症状に対するその時点での適用量である可能性がある。少なくとも、第一世代（定型）抗精神病薬を使用した際には、それが一つの目安となっていた。幻覚妄想などの陽性症状が悪化すれば、脳内ドパミン量の増加が想定されるから、D<sub>2</sub> 受容体に対する内在性ドパミンの競合が強まり、それだけ高用量の D<sub>2</sub> 受容体遮断薬が必要になる。一方、陽性症状が改善してくれば、D<sub>2</sub> 受容体に対する内在性ドパミンの競合は減り、薬剤が過剰に D<sub>2</sub> 受容体を遮断することになるため、錐体外路症状が出現しやすくなることは想像に難くない。しかし、この D<sub>2</sub> 受容体遮断作用による錐体外路症状の発現には著しい個人差が存在して、強力な D<sub>2</sub> 受容体遮断が不適当な患者群が存在する。その端的な例として、緊張型統合失調症があげられる。カタトニア症候群の一つとしても分類されるが、しばしば D<sub>2</sub> 受容体遮断薬は無効であるばかりでなく、悪性症候群を引き起こす場合があり、ベンゾジアゼピン系薬剤か電気けいれん療法が適応となる。このような症例には、D<sub>2</sub> 受容体遮断作用の最も弱いクエチアピンが有効であることが実際に報告されている。

クロザピンは、クエチアピンに次いで D<sub>2</sub> 受容体遮断作用の弱い抗精神病薬である（表 1）。クロザピンがなぜ治療抵抗性統合失調症に対して、他のどの抗精神病薬よりも有意に効果が優るのか、その作用機序はいまだ明確には説明されていない。この多岐にわたる作用機序をもつ薬剤について D<sub>2</sub> 受容体のみで説明することには無理があるが、その一つの機序として、D<sub>2</sub> 受容体遮断作用の強い薬剤に対する無効が確認されている症例を対象にして比較がなされたがゆえに、クロザピンに優位であった可能性も考えられる。すなわち、強力な D<sub>2</sub> 受容体遮断作用が無効であるか、錐体外路症状が出現しやすい症例では、クロザピンやクエチアピンのような D<sub>2</sub> 受容体遮断作用の弱い薬剤が有効である可能性が高いといえる。

### 最も自然なドパミン D<sub>2</sub> 受容体遮断とは？

数多くの国際的な多施設共同研究による大規模試験の結果で、その有用性が最も優れている薬剤としてオランザピンがあげられるのはなぜであろうか。その理由の一つとして、オランザピンの D<sub>2</sub> 受容体に対する結合親和性 ( $K_i = 3 \text{ nM}$ ) が内在性ドパミンのそれ ( $K_i = 1.5 \text{ nM}$ ) に非常に近いからである可能性はないだろうか（表 1）。オランザピンを服用した症例でしばしば聞かれる飲み心地の良さは、薬剤が D<sub>2</sub> 受容体に最も自然に結合し、言い換えれば最も適度な強さで遮断されるため、過剰に不快な副作用が出現しづらいとも考えられる。その意味で、多くの統合失調症患者にとって最も平均的な D<sub>2</sub> 受容体遮断が得られるがゆえに、オランザピン

の服用持続率が他の薬剤よりも高くなるという可能性もあるであろう。

## 薬物療法の展開

これまで、D<sub>2</sub>受容体についてのみ議論を進めてきたが、抗精神病薬の作用機序ではそれ以外の受容体も関与していることはいうまでもない。その他の受容体についても多少考慮に入れたうえで、以下に第二世代抗精神病薬各剤の特徴を素描してみたい。いずれの視点においても、急性期か、維持期か、あるいは抗精神病作用を優先させるのか、副作用を回避したいのか、また現在ある症状を軽減させるのか、長期的な視野に立つのか、などの要素によって、薬剤の選択が変わってくるであろう。

### ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断が強力な薬剤群 (リスペリドン、ペロスピロン、ブロナンセリン)

3剤いずれも強力なD<sub>2</sub>受容体遮断作用を有するが、その遮断時間がそれぞれ異なる。未変化体とほぼ同じ薬理プロファイルである活性代謝物9-OH-risperidone (パリペリドンとして上市) をもつリスペリドンは、非常に強力かつ持続的にD<sub>2</sub>受容体を遮断する。一方、ペロスピロンの活性代謝物ID-15036は弱いD<sub>2</sub>受容体遮断作用しかもたないため、半減期が非常に短いペロスピロンはD<sub>2</sub>受容体を間欠的に遮断することになる。ブロナンセリンのD<sub>2</sub>受容体遮断時間は上記2剤の中間的な位置づけとなる。

鎮静（静穏化）効果も3剤三様である。リスペリドンはα<sub>1</sub>受容体遮断作用による鎮静、ペロスピロンはH<sub>1</sub>受容体遮断作用による鎮静が主であるのに対し、ブロナンセリンは両受容体に対する親和性がなく、鎮静効果をもたない。

認知機能に対する効果では、5-HT<sub>2A</sub>受容体遮断作用は共通に有しており、前頭前野のドパミン遊離を増加させることは期待されるが、ペロスピロンでは5-HT<sub>1A</sub>受容体部分作動作用、ブロナンセリンではD<sub>3</sub>受容体遮断作用があり、それぞれ特徴的である。

### ドパミンD<sub>2</sub>受容体遮断が比較的弱い薬剤 (オランザピン、クロザピン、クエチアピン)

クロザピンは治療抵抗性統合失調症の適応であるので、他の2剤といささか扱いが異なるが、錐体外路症状の出現しやすい症例に対しては、積極的にこの群の薬剤を試みるべきである。クロザピンをどの時点で導入するかは議論の分かれるところであろうが、その使用にさまざまな制約があるわが国においては、単純に2種類の抗精神病薬に十分反応しないという理由だけでは開始しづらい。薬理学的見地に立てば、前節の薬剤群に属する



強力な D<sub>2</sub> 受容体遮断薬を 1 剤, オランザピンかクエチアピンのうちどちらかを 1 剤, 可能であれば次節の D<sub>2</sub> 受容体部分作動薬を 1 剤の, 少なくとも 3 剤を試みた後にクロザピン導入を検討することになると思われる。

3 剤とも  $\alpha_1$  受容体遮断作用と H<sub>1</sub> 受容体遮断作用の双方をもち合わせているために, 非常に鎮静効果は強く, しばしば過鎮静に注意を要する。また, ムスカリン M<sub>1</sub> 受容体遮断作用が強いことも共通しており, 便秘の副作用が発現しやすい。H<sub>1</sub> 受容体遮断作用は食欲亢進, 体重増加に関連し, 3 剤に共通している。さらには,  $\alpha_2$  受容体遮断作用, 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分作動作用, 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断作用が比較的強いことも共通しており, 抗うつ効果, 情動安定効果, 認知機能改善効果と関連している可能性がある。

### ドパミン D<sub>2</sub> 受容体部分作動薬 (アリピプラゾール)

アリピプラゾールは D<sub>2</sub> 受容体に対して部分作動作用をもち, ドパミン完全作動薬に比べて約 30 % の内活性を示すが, ドパミンの存在下では約 70 % までの部分的な D<sub>2</sub> 受容体遮断薬として働く。そのほかに, 強力な D<sub>3</sub> 受容体ならびにセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体遮断作用と 5-HT<sub>1A</sub> 受容体部分作動作用を有するため, 抗うつ効果や認知機能改善効果が期待できる。

$\alpha_1$  受容体や H<sub>1</sub> 受容体遮断作用は弱く, 抗ムスカリン作用はまったくない。

これまで, 抗精神病薬として D<sub>2</sub> 受容体遮断薬が長らく使用されてきたため, この新しい作用機序をもつ薬剤をいかに使いこなすかについては十分なコンセンサスがまだ得られていない。陰性症状や感情症状, 認知機能障害に対する効果にはこれまでにない手応えを期待できる反面, 従来の考え方から脱した用法を新たに構築していく必要にも迫られている。幻覚妄想に対する効果は個人差が大きく, 通常の D<sub>2</sub> 受容体遮断薬よりは効果を予測しづらい。一方, 強迫症状を有する症例で有効な場合がある。

(久住一郎, 小山 司)

### 引用文献

- 1) Seeman P. Atypical antipsychotics : Mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002 ; 47 : 27-38.
- 2) Seeman P, Talerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D<sub>2</sub> receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998 ; 3 : 123-134.
- 3) Kusumi I, et al. Risperidone oral solution versus standard tablets for the acute treatment of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010 ; doi : 10.1016/j.pnpbp.2010.12.010 (online).
- 4) 久住一郎, 小山 司. 統合失調症再発予防効果におけるドパミンの役割. *臨床精神薬理* 2008 ; 11 : 1451-1456.
- 5) 久住一郎, 高橋義人, 小山 司. Perospirone の適応と用量反応性. *臨床精神薬理* 2005 ; 8 : 1219-1225.
- 6) Kusumi I, Masui T, Koyama T. Long-term perospirone treatment with a single dose at bedtime in schizophrenia : Relevant to intermittent dopamine D<sub>2</sub> receptor antagon-

onism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 ; 32 : 520-522.

- 7) Arakawa R, et al. Dopamine D<sub>2</sub> receptor occupancy by perospirone : A positron emission tomography study in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Psychopharmacology* 2010 ; 209 : 285-290.



## 2 非定型抗精神病薬の特徴

# リスペリドン

### はじめに

わが国では最初に導入された第二世代抗精神病薬であり、長らく急性期治療の第一選択薬として使用されてきた。抗幻覚妄想作用に関連するドパミン(D<sub>2</sub>)受容体遮断作用にセロトニン(5-HT)<sub>2A</sub>受容体遮断作用を付加して、錐体外路症状(extrapyramidal symptom: EPS)の出現を大きく減らすことに成功しただけでなく、いわゆる陰性症状や感情症状へも治療標的を広げた功績は大きい。最近のメタ解析によれば、リスペリドンは、オランザピン、クロザピン、amisulpride とならんで、陽性症状、陰性症状、うつ症状、全般的な精神症状のすべてにおいて、第一世代抗精神病薬と比較して有意に効果がまさっていることが示されている<sup>1)</sup>。また、現時点では、持効性注射(long acting injection: LAI)製剤を含め、剤型が最も豊富であり、治療方針の shared decision making に際しては、医師が受療者に多くの選択肢を呈示できるため、治療アドヒアランス向上の観点からも有用な薬剤といえる。

### 薬理学的特性

強力な D<sub>2</sub>受容体遮断作用とそれを上回る強さの 5-HT<sub>2A</sub>受容体作用をもつほか、強力なアドレナリン( $\alpha$ )<sub>1</sub>受容体遮断作用、ヒスタミン(H)<sub>1</sub>受容体遮断作用を有する<sup>2)</sup>。代謝は主に CYP2D6 で行われる<sup>3)</sup>。活性代謝物 9-OH-risperidone (パリペリドンとして 2011 年承認) もリスペリドンとほぼ同じ薬理プロファイルを示すので、通常はリスペリドンと 9-OH-risperidone をあわせて効果や副作用が論じられることが多い。錠剤と内用液では若干異なる薬物動態を呈し、日本人健康成人でリスペリドン 1 mg を単回投与した際のリスペリドンの T<sub>max</sub> は錠剤で 1.1 時間、内用液で 0.81 時間であり、9-OH-risperidone の T<sub>max</sub> は錠剤で 3.3 時間、内用液で 2.6 時間である<sup>3)</sup>。血中半減期は、錠剤と内用液でそれぞれ、リスペリドンが 3.9 時間、3.6 時間であり、9-OH-risperidone が 22 時間、21 時間となっている<sup>3)</sup>。

### 臨床的特徴

#### 1) 適応

確実な D<sub>2</sub>受容体遮断作用が 1 回投与で長時間持続されるため、急性期の幻覚妄想状態に対しては標準的に選択される薬剤である。再発・再燃しやすい症例や急性増悪時に精神症状がかなり悪くなることが

予想される症例には適している。また、剤型が豊富なため、急性期や維持期の需要に合わせて剤型を選択できる強みがある。

## 2) 用法・用量

目標用量は急性期で 4~6 mg/日（初回エピソード 3~4 mg/日）、維持期では 4~6 mg/日以下である<sup>4)</sup>。血中半減期から考えて、一日 1 回投与で十分であろう。

## 3) 副作用

EPS が第二世代抗精神病薬のなかでは最も出現しやすく、4 mg/日前後から発現頻度が高まる。高プロラクチン血症は第二世代抗精神病薬では最も頻度が高い。特に、女性でプロラクチン値の上昇が起こりやすく<sup>5)</sup>、それに伴い月経不順や無月経が、しばしば出現する。

## おわりに

リスペリドンは、第二世代抗精神病薬におけるハロペリドールともいうべき地位を確立してきたが、さらに注目すべきことは第二世代抗精神病薬で最初のデポ剤である LAI 製剤を開発したことである。薬物療法の主流が第一世代抗精神病薬から第二世代抗精神病薬へかわって、治療アドヒアランスが向上したといわれてはいるが、治療中断による再発はまだまだ多い。LAI 製剤の出現は、単に副作用の少ないデポ剤が開発されたということにとどまらず、治療早期から積極的に再発を予防することで最終的な予後の向上を目指す新たな治療戦略の一つの手段になる可能性を秘めている。

(久住一郎/小山 司)

## 文 献

- 1) Leucht S, Corves C, Arbter D *et al* : Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet* 373 : 31-41, 2009
- 2) 久住一郎, 小山司 : 第二世代抗精神病薬の作用機序. *最新精神医学* 13 : 541-547, 2008
- 3) ヤンセンファーマ株式会社 : リスパダール添付文書
- 4) 三宅誕実, 諸川由実代 : 統合失調症治療における risperidone の用量設定. *臨床精神薬理* 8 : 1191-1198, 2005
- 5) Yasui-Furukori N, Saito M, Nakagami T *et al* : Gender-specific prolactin response to antipsychotic treatments with risperidone and olanzapine and its relationship to drug concentrations in patients with acutely exacerbated schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34 : 537-540, 2010

## 2. 非定型抗精神病薬の特徴

### ペロスピロン

#### はじめに

ペロスピロンはセロトニン・ドパミン拮抗薬 (serotonin-dopamine antagonist : SDA) に分類されているため、リスペリドンをややマイルドにした薬剤であるという印象が一般には強いが、活性代謝物の観点からはリスペリドンとはかなり異なる薬剤といえる。開発の経緯も、リスペリドンは選択的ドパミン (D)<sub>2</sub>受容体遮断薬にセロトニン (5-HT)<sub>2A</sub>受容体遮断作用が付加されたのに対して、ペロスピロンは5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬タンドスピロンがもとになっており、わが国では上市されていないが、同じくタンドスピロンから開発された ziprasidone との共通点も多い。

#### 薬理学的特性

ペロスピロンは強力な D<sub>2</sub>ならびに 5-HT<sub>2A</sub>受容体遮断作用と 5-HT<sub>1A</sub>受容体部分作動作用を有するほか、ヒスタミン (H)<sub>1</sub>受容体遮断作用も強い<sup>1)</sup>。代謝は主に CYP3A4 で行われ、活性代謝物 ID-15036 は D<sub>2</sub>受容体遮断作用が弱く、それに比べて強い 5-HT<sub>2A</sub>受容体遮断作用をもつため、ペロスピロン自身よりも「非定型性」が強いといえる<sup>2)</sup>。ペロスピロンの血中半減期は 2.3 時間と短く、最大血中濃度も ID-15036 の 1/4~1/2 に過ぎないため<sup>3)</sup>、ペロスピロンの薬理作用は ID-15036 による影響が大きい。日本人成人で 8 mg 単回投与した際の T<sub>max</sub> は 1.4~2.3 時間である<sup>4)</sup>。

#### 臨床的特徴

##### 1) 適応

不安・抑うつ症状を呈する例、強迫症状や過食症状などの汎神経症症状から、しだいに幻覚・妄想が顕在化した例などで有効である<sup>5)</sup>。リスペリドンが急性期に汎用されるのに対し、ペロスピロンは維持期における役割が大きい。活性代謝物の影響で D<sub>2</sub>受容体を不必要に遮断し続けられないですみ、持続的な D<sub>2</sub>遮断薬よりも錐体外路症状 (extrapyramidal symptom : EPS) や血中プロラクチン値上昇が出現しづらいうえ、効果的な再発予防効果を期待できる<sup>6)</sup>。一方、リスペリドンとの等価換算が約 8 : 1 であることから、リスペリドンで 6 mg/日以上を要するような急性期例では上限の 48 mg/日を超える用量が必要になることがあり使いづらいが、リスペリドンで急性期を乗り切った後に EPS や血中プロラクチン値が関

題となる例ではペロスピロンへの切り替えが成功する場合が多い。睡眠障害の強い症例でも有用である。

## 2) 用法・用量

比較的眠気が出現しやすいため、寝前1回投与で漸増する方法が推奨される<sup>5)</sup>。初発例やあまり重篤ではない陽性症状に対しては、8~24 mg/日の比較的低用量で効果がみられ、老年期症例にも使いやすい<sup>5)</sup>。再発予防効果を期待した維持療法では、血中半減期が短くても、寝前1回投与で十分有用である<sup>6)</sup>。

## 3) 副作用

リスベリドンよりもEPSや血中プロラクチン値上昇が少ないとはいえ、用量依存的にこれらの副作用発現の可能性は高くなる。特に24 mg/日を超えると、抗コリン薬を併用せざるを得ないことも多い。第二世代抗精神病薬のなかでは、体重増加や糖脂質代謝障害の副作用発現は少ない<sup>7)</sup>。ペロスピロンと類似した特徴をもつziprasidoneも海外では体重増加や糖脂質代謝障害を最も誘発しづらい薬剤として評価されている<sup>8)</sup>。

## おわりに

リスベリドンの活性代謝物9-OH-risperidone（パリベリドンとして2011年承認）がリスベリドン本体とほとんど同じ薬理プロファイルであるのと対照的に、ペロスピロンの活性代謝物ID-15036はペロスピロン以上に「非定型」的であるがゆえに、両剤の使い分けが可能であろう。ペロスピロンは、リスベリドンと比較して、より維持期に特化した薬剤として位置づけられる。また、その副作用の少なさや汎神経症症状への有効性から、初発症例や老年期症例のほか、前駆期症例における適応も期待される。

(久住一郎/小山 司)

## 文 献

- 1) 久住一郎, 小山司: 第2世代抗精神病薬の作用機序. 最新精神医学 13: 541-547, 2008
- 2) Takahashi Y, Kusumi I, Ishikane T *et al*: *In vivo* occupation of dopamine D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, serotonin<sub>2A</sub> receptors by novel antipsychotic drug, SM-9018 and its metabolite, in rat brain. *J Neural Transm* 105: 181-191, 1998
- 3) 稲永和豊, 入江伸, 浦江明憲ほか: 塩酸 perospirone (SM-9018) の第I相臨床試験. 基礎と臨床 31: 2113-2157, 1997
- 4) 大日本住友製薬会社: ルーラン添付文書
- 5) 久住一郎, 高橋義人, 小山司: Perospirone の適応と用量反応性. 臨床精神薬理 8: 1219-1225, 2005
- 6) Kusumi I, Masui T, Koyama T: Long-term perospirone treatment with a single dose at bedtime in schizophrenia: relevant to intermittent dopamine D<sub>2</sub> receptor antagonism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 520-522, 2008
- 7) 村下真理, 久住一郎, 井上猛ほか: 非定型抗精神病薬使用患者における糖尿病発症頻度の検討. 臨床精神薬理 7: 991-998, 2004
- 8) American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists *et al*: Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27: 596-601, 2004