

平成 22 年 5 月 21 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790855

研究課題名 統合失調症の神経回路網の機能障害に対する連続経頭蓋磁気刺激の効果の検討

研究課題名 Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation and regional cerebral blood flow in schizophrenia

研究代表者

奥村 匡敏 (OKUMURA MASATOSHI)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：00464678

研究成果の概要（和文）: very late onset schizophrenia like psychosis の基準を満たす薬物治療抵抗性幻聴をもち、低頻度 rTMS 治療を行った 62 歳女性について SPECT で評価した。同時に、我々は PANSS や幻聴スケールで精神症状と BACS で認知機能を評価した。rTMS 前後の血流変化は 3DSRT を用いて評価した。rCBF は側頭皮質で減少し、基底核で増加していた。認知機能では言語性記憶と運動機能が改善した。側頭皮質の血流減少は既報と一致しているが、基底核での増加は very late onset schizophrenia like psychosis の病態に起因しているのではないかと考えた。

研究成果の概要（英文）: A 62-year-old woman with resistant auditory hallucinations after low frequency rTMS, who was fulfilled at criteria of very late onset schizophrenia like psychosis was examined using brain single photon emission computed tomography (SPECT) with 99mTc-ECD. We assessed hallucination score, PANSS and Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia. Changes in regional cerebral blood flow (rCBF) after rTMS treatment were assessed using a three-dimensional stereotaxic ROI template (3DSRT). Following rTMS, rCBF was decreased in the temporoparietal cortex and increased in the subcortical structures. rTMS did not result in a therapeutic effect. Verbal memory and token motor improved after rTMS. From our findings, we propose that rCBF values in temporoparietal cortex are similar to those reported in previous reports, while those in cortical regions suggest background brain dysfunctions in very late onset schizophrenia like psychosis with auditory hallucinations .

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	500,000	150,000	650,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,000,000	300,000	1,300,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：精神生理学

1. 研究開始当初の背景

反復経頭蓋磁気刺激(以下 rTMS と略す)は脳皮質の機能変化を導く非侵襲的手段である。低頻度刺激による rTMS は皮質興奮性を抑制する。低頻度 rTMS は gamma-aminobutyric acid (GABA)ニューロンを含む抑制系神経回路に關与するとの先行研究をもつ (Ogawa A, Ukai S, Shinosaki K et al. 2004 図1)。脳機能画像研究では幻聴体験時に一致した左側頭頭頂領域で脳磁図にて波活動を捕えた先行研究 (Ishii R, Shinosaki K, Ukai S et al. 2000 図2) や、single photon emission computed tomography (SPECT) にて血流の増加の報告 (Suzuki M, Yuasa S, Minabe Y et al 1993) などがある。構造画像研究でも同領域での異常が示され、幻聴時に皮質の過活動との関連が考えられた。Hoffman ら(2000)は同領域への rTMS を施行し、幻聴の改善を初めて報告した。Lee ら(2005) や Jandle ら(2006)によって、rTMS の有効性は追試されている。先行研究 (Ogawa A, Ukai S, Shinosaki K et al. 2004) で、健常群において、rTMS 前後での体性感覚高周波数振動(以下、HFOs と略す)が有意に増強している。Norra C ら(2004)の報告から統合失調症における抑制性介在ニューロン不全の指標と考えられる HFOs が有意に増強することが確認できれば、rTMS の臨床効果の判断の一つと成り得ると考える。統合失調症の病態に GABA ニューロンの異常が想定されているために (Benes FM, Berretta S. 2001)、脳波解析時に 20Hz 以上の高周波数帯域での同期活動に注目する。

2. 研究の目的

統合失調症に対する rTMS の有効性を認知機能を含めて、脳機能画像で検討した報告はない。本研究では、rTMS 前後の脳機能をみるために、精神症状 PANSS、幻聴スケール、認知機能は BACS と脳血流の変化は SPECT で測定する。

3. 研究の方法

(1) 刺激部位について

11 篇の RCT に共通している刺激部位は国際 10 - 20 法に基づいた T3 と P3 の中央とする左側頭頭頂皮質であった (Hoffman 2003)。その根拠は幻聴時に左右上側頭回 (Suzuki 1993; Ishii 2000; Shergill 2000; Lennox 2000)、ブローカ野 (Shergill 2000; McGuire 1993)、左側頭頭頂皮質 (Lennox 2000, Silbersweig 1995) を含む言語・聴覚関連領域の賦活が明

らかとなっていることによる。そのなかでも側頭頭頂皮質が選ばれるのは rTMS の効果が到達しやすいことによる。

(2) SPECT 測定とその画像の解析

和歌山県立医科大学中央放射線部アイソトープ検査室にて radioisotope として ^{99m}Tc を標識したトレーサーである ^{99m}Tc -ECD600MBq を開眼臥床した安静覚醒時の状態で肘静脈に急速静注し、静注後 10 - 15 分後より SPECT 撮像を開始した。撮像に使用した SPECT 装置は GE Yogawa 社製 2 検出回転式ガンマカメラ装置である。

解析は 3DSRT を用いた。3DSRT における ROI は一側につき 318 個から成るが、これらは自動設定され、図 4 に示すように 12 区域に分類される (脳梁辺縁, 53ROI; 中心前, 43ROI; 中心, 28ROI; 頭頂, 28ROI; 角回, 8ROI; 側頭, 35ROI; 後大脳, 40ROI; 脳梁周囲, 31ROI; レンズ核, 14ROI; 視床, 10ROI; 海馬, 15ROI; 小脳半球, 13ROI)。このうち脳梁辺縁は主に前頭前野を含む前頭葉から成る。

(3) 精神症状の評価

PANSS における精神症状の評価は陽性症状 7 項目 (妄想、概念の統合障害、幻覚による行動、興奮、誇大性、猜疑心、敵意)、陰性症状 7 項目 (情動の平板化、情動のひきこもり、疎通性の障害、受動性/意欲低下による社会的ひきこもり、抽象的思考の困難、会話の自発性と流暢さの欠如、常同的思考)、総合精神病理評価尺度 16 項目に分けられ、それぞれの項目が 7 段階のスコア (1:なし、2:ごく軽度、3:軽度、4:中等度、5:やや重度、6:重度、7:最重度) から成っている。対象患者について 2 名の精神科医がこれらの尺度すべてを評価し、評価が異なる場合には同一のスコアにするべく合議した。

(4) 幻聴の評価

rTMS の効果の評価で最もよく使用されているのは 7 つの下位項目からなる Auditory Hallucinations Rating Scale である (Hoffman 2003、図 1)。係数は 0.6 で、下位項目の級内相関係数は頻度 0.98、現実感 0.80、声の大きさ 0.98、声の数 0.91、attention salience 0.87、声の長さ 0.97、苦痛の程度 0.98 であった。Hallucination Change Scale (Doane 1985) は rTMS 施行前の 24 時間以内の幻聴の程度を 10 とし、幻聴が消失すれば 0、2 倍になれば 20 とするもので

ある。級内相関係数は0.81 となっている (Hoffman 2003)。

図1 Hoffman(2003)の幻聴スケール

1. 頻度。その声はどれくらいの頻度で起こりますか。

- 0=なし
- 1=まれ (1日に1から5回)
- 2=時々 (1日に6から10回)
- 3=時々 (1時間におよそ1から2回)
- 4=しばしば (1時間におよそ3から6回)
- 5=しばしば (1時間におよそ7から10回)
- 6=とてもしばしば (1時間に11から20回)
- 7=とてもしばしば (1時間に21から50回)

8=頻発 (1分毎に)
9=比較的中断しない

2. 現実感。その声はあなたはどれくらい本当に思いますか。

- 0=自分の考えと区別できない
- 1=架空

- 2=あいまい
- 3=夢のよう
- 4=幾分現実のよう
- 5=とても現実

3. 声の大きさ predominant な声は平均してどれくらいの大きさですか

- 0=はっきり聞こえないくらいとても小さい
- 1=囁いているがはっきり聞こえる
- 2=小さい
- 3=一般的な話し声
- 4=うるさい
- 5=大声であるか叫び声

4. 声の数。何人の声が聞こえますか。

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

6=>5

5. 声の長さ。predominant な声の内容はどれくらい長いですか。

0=単語にはなっていない状態が続いている

- 1=一語が続いている
- 2=phrases 一句が続く
- 3=一文が続いている
- 4=2文以上が続いている

6. attentional salience. 声はあなたの考え、気分、行動にどれくらい影響しますか。

- 1=全く気にならない。
- 2=時々気になる
- 3=何かが起こったこと時声によって簡単に惑わされる。
- 4=声が聞こえてくると、ほとんど気にしてしまう。
- 5=声を聞くと、しばしば行動、言動、思考は

影響される

6=声を聞くと、完全に行動、言動、思考は影響される

7=声しか耳に入らない

7. 苦痛の程度。声はどれくらい苦しめますか。

- 1=全く苦しくない。
- 2=軽度に苦しい
- 3=中等度に苦しい。
- 4=時々、不安にさせられる
- 5=しばしば、恐怖を感じさせられたりもしくは不安にさせられる

(5) 認知機能の評価

統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J; Kaneda ら、2007)

マニュアルを用いて1名の臨床心理士が行った。

4. 研究成果

(1) rTMS が very late onset schizophrenia like psychosis の rCBF に及ぼす影響について

左刺激では、変化量は小さかったが、右刺激後の変化量は大きかった。磁気刺激によって、側頭皮質の血流低下と基底核での増加を認めた。

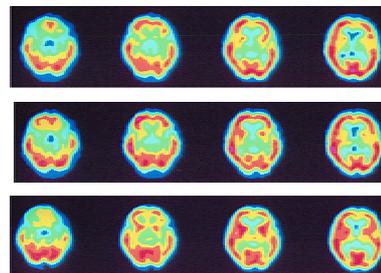


図1

	CBF (ml/100 g/min)		CBF (ml/100 g/min)		CBF (ml/100 g/min)	
	R	L	R	L	R	L
頭頂遊離	39.45	38.71	40.23	38.86	41.22	40.73
中心前	45.11	42.58	48.82	44.24	45.43	43.83
中心	41.74	40.09	42.81	40.24	42.74	41.32
頭頂	43.89	42.24	44.81	43.07	43.33	41.82
角回	50.78	44.88	50.83	47.31	48.53	44.16
側頭	43.48	41.24	45.25	42.88	43.38	41.15
後大脳	48.19	48.17	47.23	47.88	48.94	47.20
頭頂側頭	40.18	40.57	40.84	40.73	44.34	44.88
レンズ核	38.14	37.55	38.81	41.01	48.22	48.41
基底	29.77	29.89	32.21	31.44	37.62	40.81
基底	32.83	32.85	35.35	34.06	37.04	36.58
小脳半球	48.58	43.87	50.18	48.88	52.78	51.13

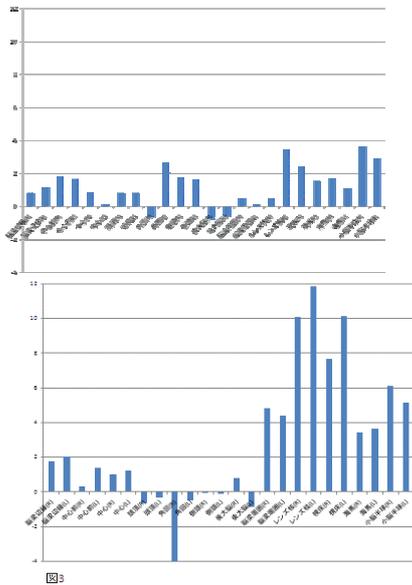
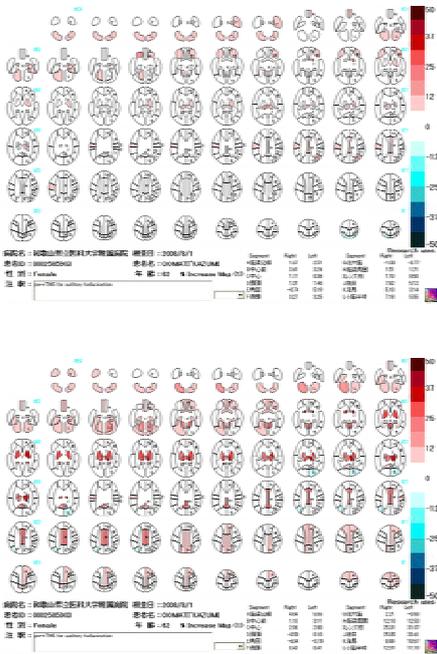
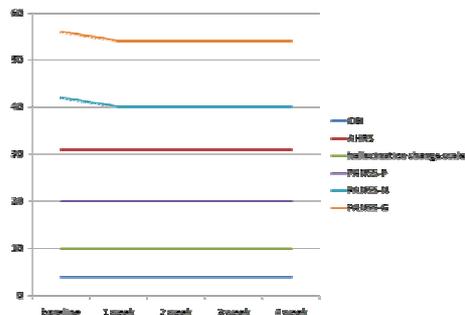


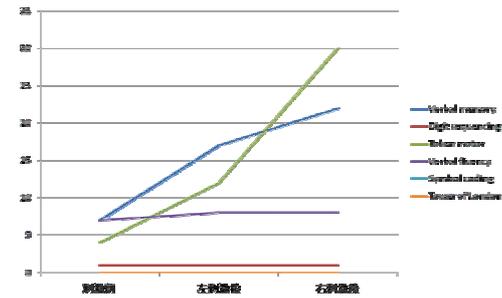
図3



(2) 統合失調症の症状に対する rTMS の影響については変化を認めなかった。



(3) rTMS の認知機能への影響については悪化は認めなかった。



5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

Shoyama m, Ukai S, Kitabata Y, Yamamoto M, Okumura M, Kose A, Tsuji T, Shinosaki K. Evaluation of regional cerebral blood flow in a patient with musical hallucinations, Neurocase, 査読有, 16, 2010, 1-6

鵜飼 聡、奥村匡敏、辻富基美、篠崎和弘 統合失調症におけるプレパルス抑制(PPI)の障害、臨床脳波、査読有、2009、51 巻、441-448

小瀬 朝海、山本眞弘、正山勝、奥村匡敏、上山栄子、辻富基美、木本吉紀、鵜飼聡、篠崎和弘、和歌山県下で最初の修正型電気けいれん療法実施について、和歌山医学、査読無、60 巻、2009、61-64

奥村匡敏、岩谷潤、山本眞弘、正山勝、上山栄子、小瀬朝海、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘 統合失調症の minor physical anomalies (MPAs) と家族歴の検討、精神医学、査読有、50 巻、2008、873-876

[学会発表] (計 11 件)

山田信一、奥村匡敏、正山 勝、辻富基美、鵜飼 聡、篠崎和弘、統合失調症におけるプレパルス抑制と脳血流変化の検討、第 5 回統合失調症学会、2010 年 3 月 27 日、福岡市

宇本麻衣子、前田智信、奥村匡敏、辻 富基美、鵜飼 聡、篠崎和弘 Aripiprazole 投与中に Pisa 症候群を呈した統合失調症の 1 例、第 106 回近畿精神神経学会、2010 年 2 月 13 日、奈良市

奥村匡敏、岩谷潤、高橋隼、橋本忠浩、坂本裕司、北又照康、前田智信、山田信一、石田卓也、池田督司、山本眞弘、正山勝、上山栄子、小瀬朝海、辻富基美、鵜飼聡、篠崎和弘、左前頭前野・高頻度 rTMS の NIRS を用いた対側の血流変化と DTI における異方性の検討、第 105 回近畿精神神経学会、2009 年 7 月 18

日、大阪市

高橋 隼、辻富基美、奥村匡敏、山本眞弘、馬島將行、篠崎和弘、磁気刺激療法が奏効した難治性 大うつ病患者の脳血流変化の検討、第 105 回近畿精神神経学会、2009 年 7 月 18 日、大阪市

奥村匡敏、岩谷 潤、山本眞弘、正山 勝、上山栄子、小瀬朝海、辻 富基美、鶴飼 聡、篠崎和弘左前頭前野・高頻度rTMSによる対側の血流変化のNIRSを用いた検討、第 77 回和歌山医学会総会、2009 年 7 月 4 日、和歌山市

正山 勝、山本眞弘、奥村匡敏、小瀬朝海、上山栄子、辻富基美、鶴飼聡、篠崎和弘、近赤外分光法(NIRS)の精神疾患への臨床応用、第 77 回和歌山医学会、2009 年 7 月 4 日、和歌山市

辻 富基美、高橋隼、山本眞弘、奥村匡敏、正山勝、小瀬朝海、鶴飼聡、篠崎和弘、うつ症状に対し反復経頭蓋磁気刺激を行った 2 症例について、第 77 回和歌山医学会総会、2009 年 7 月 4 日、和歌山市

Okumura M, Shun Takahashi, Asami Kose, Tomikimi Tsuji, Satoshi Ukai, Kazuhiro Shinosaki Prepulse inhibition as a biological marker of at risk mental state of schizophrenia. 9th World Congress of Biological Psychiatry 2009 年 7 月 1 日、パリ

奥村匡敏、高橋隼、小瀬朝海、辻富基美、鶴飼聡、篠崎和弘、アットリスク精神状態と初回エピソード統合失調症のプレパルスインヒビションと認知機能の検討、第 31 回日本生物学的精神医学会、2009 年 4 月 24 日、京都市

高橋 隼、辻富基美、小瀬朝海、奥村匡敏、正山勝、山本眞弘、鶴飼聡、篠崎和弘、磁気刺激療法を施行した難治性大うつ病患者の神経生理学的評価、第 31 回Fm 研究会、2009 年 2 月 28 日、大阪市

奥村匡敏、鶴飼聡、篠崎和弘、統合失調症の前駆期、初回エピソードと慢性期におけるプレパルスインヒビションの検討、第 4 回日本統合失調症学会、2009 年 1 月 31 日、吹田市

〔図書〕(計 1 件)

奥村 匡敏、メディカルトリビューン社、WFSBP2009 第 9 回世界生物学的精神医学会ハイライト、2009、3(10)

6 . 研究組織

研究代表者

奥村 匡敏 (OKUMURA MASATOSHI)

和歌山県立医科大学医学部助教

研究者番号 : 00464678

