

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591278

研究課題名（和文） 統合失調症の認知機能に関する脳イメージング研究

研究課題名（英文） Neuroimaging studies on cognitive function in schizophrenia

研究代表者

和田 有司（WADA YUJI）

福井大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：30175153

研究成果の概要（和文）：統合失調症の認知機能障害の病的基盤を探る目的で研究を行った。脳波の非線形解析では、統合失調症において前頭領域のエントロピーの増加を認めた。次に、表情認知課題における機能的MRI研究では、表情の感情価判断課題施行時の活性を検討した。その結果、統合失調症群では健常群と比較して、右扁桃体の活性が有意に高かった。一方、自閉症スペクトラム障害群では定型発達群と比較して扁桃体の賦活が低かった。次に、セロトニン1Aアゴニスト（タンドスピロン）の投与後に、統合失調症でのCANTABで同定された前頭葉機能の低下が一部改善し、本剤の治療効果が支持された。

研究成果の概要（英文）：We performed a series of studies to explore the pathophysiology underlying cognitive dysfunction in schizophrenia. In a non-linear EEG analysis, patients showed higher complexity at higher time scales than healthy controls over the fronto-temporal regions. Secondly, we investigated amygdala responses during facial recognition using a functional magnetic resonance imaging; Schizophrenia patients showed more prominent activation of the right amygdala than controls. In contrast, individuals with high-functioning autism spectrum disorders showed less amygdala activity than controls during facial recognition task. Finally, we assessed the effects of tandospirone, a serotonin-1A partial agonist, and found the improvement of frontal cognitive dysfunction of patients detected by Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

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、統合失調症

1. 研究開始当初の背景

(1)統合失調症は幻覚・妄想、解体した言動などの陽性症状、意欲の低下や感情の平板化などの陰性症状、さらには認知機能障害によって特徴付けられる慢性の経過をたどる精神疾患である。なかでも認知機能障害は症状評価や予後評価に有用であることが知られており、その改善は社会復帰や転帰に大きく貢献するものと考えられるが、認知機能障害の背景にある病的基盤については不明な点が多い。

(2)脳機能異常を同定するための重要な指標である脳波研究では、従来から背景脳波の徐波化などが報告されており、我々も光刺激に対する脳波反応性の低下、光駆動反応の後頭部優位性の欠如などの機能異常を報告してきた (Wada et al, 1994,1995)。これらの過去の研究では線形アルゴリズムを用いた FFT 法などに基づく検討が主体であったが、これに対して、今回は非線形アルゴリズムを用いた解析法であるマルチスケールエントロピー解析を適応することで、既存の線形アルゴリズムでは困難であった認知機能に関連する微細な特徴抽出とその定量化が可能と考え、研究を実施した。

(3)機能的 MRI を用いた統合失調症研究も 2000 年以降、海外を中心に注目されてきているが、例えば、前頭葉賦活課題に対する過剰活性と活性低下という矛盾した結果が報告されるなど、課題の内容、対象患者の背景の相違によって相反する結果が示されている。統合失調症の認知障害のひとつに他者の表情や感情の判断に障害があげられ、それに伴い相手の言動を被害的にとらえるなどの対人関係など社会生活上の困難を生じるものと考えられる。そこで今回、表情認知課題を施行中

の機能的 MRI を測定し、年齢と性をマッチさせた正常対照群と比較して、両者の脳賦活の相違について検討を加える。また高機能発達障害を有する成人例では、しばしば幻覚妄想状態を呈し、統合失調症との鑑別診断に苦慮することも少なくない。さらに、高機能発達障害では、対人相互の関係障害が重度で、非現実的な思考の様相を呈する場合には、さらに鑑別が困難であり、さらには両疾患の併存例も報告されている。統合失調症の認知機能の異常を明らかにするためのひとつの方策として、成人の高機能発達障害での認知機能障害の特徴をとらえ、両疾患の機能的差異を検討することは、両疾患の病態の解明のみならず、臨床的診断面での有用性も高いと考えられ、今回研究を実施した。

(4)前述のように、認知機能障害の改善は統合失調症の社会復帰や転帰に大きく貢献するものと考えられるが、その治療戦略についての研究、とくに薬物療法に関する知見は乏しい。今回、すでに有用性が示唆されているセロトニン 1A アゴニストであるタンドスピロン (Sumiyoshi et al. 2008, 2007) の認知機能障害への効果を調べた。この際、認知機能の評価バッテリーとして有用とされる CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) を用いて評価し、セロトニン 1A アゴニストの臨床的意義を検討した。

2. 研究の目的

(1)統合失調症の精神症状および認知機能障害の背景にある微細な病的基盤を探求する目的で、脳波および機能的 MRI を用いて一連の研究を行う。

(2)脳波では非線形アルゴリズムを用いた解析法であるマルチスケールエントロピー解析を適

応し、統合失調症の脳機能の微細な特徴抽出と定量化を行う。

(3) 表情認知課題を施行中の機能的MRIを測定し、統合失調症の脳賦活パターンの異常を同定し、併せて高機能発達障害との相違についても検討する。

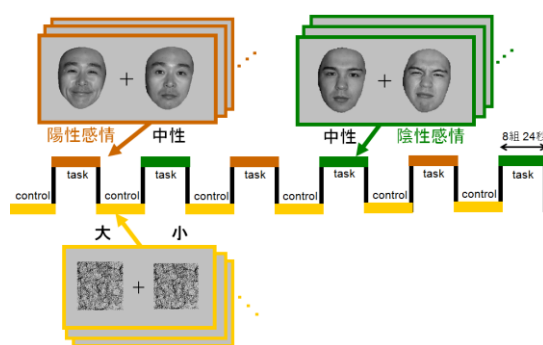
(4) セロトニン1Aアゴニストであるタンドスピロンの認知機能障害への効果を検討し、その臨床的意義を探る。

3. 研究の方法

(1) 脳波解析研究：対象は統合失調症患者 22 名（男性 14、女性 8）および年齢、性をマッチさせた健常者 24 名を対象とした。統合失調症患者 15 名においては、抗精神病薬による治療後の変化についても検討した（リスパリドン等価換算にて 3.1 mg/day）。マルチスケールエントロピー解析は時系列上の複雑性を多時間軸にて検討するエントロピー解析法であり、幅広い生理学的特徴の抽出を可能にし、またノイズやデータレンガスの制限に対して堅強であることが知られている。具体的には、連続するオリジナルデータについてスケールファクターを用いて重複しないように加算平均し、coarse-gained time series を再構成し、各スケールファクターによって再構成された coarse-gained time series のサンプルエントロピーをそれぞれ算出することにより、マルチスケールエントロピーが得られる。脳波は国際 10・20 法で記録した。データのオフライン解析用には magnetic optical disk に保存した。解析区間はアーチファクトを含まない連続する 60 秒に対してマルチスケールエントロピー解析を行った。

(2) 表情認知課題における fMRI 研究：統合

失調症の 12 名および青年健常者 12 名を対象とした。提示される同一人物の二つの顔のうち感情をより多く表出している顔を判断させ、脳活動を fMRI にて撮像を行った。対照課題は、形状分別課題とした。画像処理、解析、統計は、SPM99 にて行い、群間比較も行った。自閉症スペクトラム障害の研究では、患者群 9 名および青年定型発達者 24 名を対象とした。上記と同様、表情認知課題施行中の脳活動を fMRI にて撮像を行った。画像処理、解析、統計は、SPM5 にて行った。



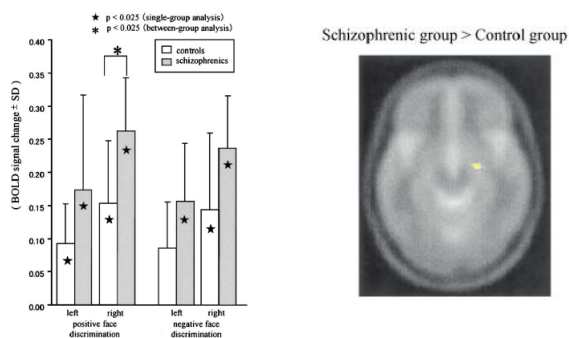
(3) 薬物の効果：幻聴などの陽性症状が改善した妄想型統合失調症患者 2 例を対象とした。残存した認知機能低下の改善目的に、セロトニン 1A アゴニストのタンドスピロンを一日量 40 mg から投与開始し、2 週間後に 60 mg まで増量した。投与前、投与後 2 週、4 週、6 週にそれぞれ CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) の主要 7 項目を施行し認知機能評価を行った。なお他の薬剤の変更は行わなかった。

4. 研究成果

(1) 脳波解析：統合失調症群は健常群に比べて前頭から側頭部領域において低いスケールファクター（すなわち遅い周波数帯域）におけるエントロピーの増加を認めた。次に、抗精神病薬治療後の変化についての検討では、治療前でのエントロピーの増加は、前頭部領域において治療後

に低下する傾向がみられた。一方、側頭部領域においては治療による変化はみられなかった。以上より、マルチフラクタル解析が、統合失調症における脳波活動の特徴抽出や治療効果の判定に有用である可能性が示された。

(2)表情認知課題における fMRI 研究：統合失調症群および対照群とも、表情に基づく感情価判断課題施行時に、両側の扁桃体が有意に賦活された(uncorrected $P < 0.001$, corrected $p < 0.025$)。一方、陽性感情価判断課題時には、統合失調症群が健常群と比較して、右扁桃体の活性が有意に強かった(uncorrected $P < 0.001$, SVC: corrected $p < 0.025$)。統計学的に有意に群間差が認められたのはこの条件だけであったが、陽性感情価判断課題時の左扁桃体にも、陰性感情価判断課題の両側扁桃体にも、統合失調症群の扁桃体活動が強い傾向があった。



次に、自閉症スペクトラム障害については、まず定型発達群では、両側扁桃体の賦活を認めたのに対して (corrected $P < 0.05$)、自閉症スペクトラム障害群では、低い統計閾値でも扁桃体の賦活が認めなかった。

(3)薬物の効果：前頭葉機能を評価する項目のうち Intra/Extra Dimensional Set Shift はタンドスピロン投与前から低下は認めず、投与後にも変化はなかった。一方、ワーキングメモリー、実行機能の指標である Stocking of Cambridge、Spatial Span に

において+1S.D.以上の改善を認めた。精神症状については1例で改善し (BPRS にて48より34への低下)、また2例とも自覚的に処理能力の改善がみられた。今後、多症例での検討が必要であるが、妄想型統合失調症の陽性症状寛解後に残存した認知機能低下に対してタンドスピロンが有効な治療薬であり、併せて CANTAB が認知機能の有用な評価バッテリーとなることが示唆された。

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 1 件)

T.Takahashi, RY.Cho, T.Mizuno, M.Kikuchi, T.Murata, K.Takahashi, Y.Wada
Antipsychotics reverse abnormal EEG complexity in drug-naive schizophrenia: a multiscale entropy analysis.
Neuroimage,51(1):173-82,2010.5

[学会発表] (計 1 件)

岡崎玲子, 西本武史, 高橋哲也, 小坂浩隆, 石飛信, 水野智之, 村田哲人, 和田有司
5-HT1A アゴニスト (タンドスピロン) にて認知機能の改善を認めた統合失調症の二例-CANTABによる検討-第108回日本精神神経学会学術総会, 2012.05.24

6. 研究組織

(1)研究代表者

和田 有司 (WADA YUJI)
福井大学・医学部附属病院・教授
研究者番号：30175153

(2)連携研究者

村田 哲人 (MURATA TETSUHIITO)
福井大学・医学部・准教授 (H22-H23)
研究者番号：80200294

高橋 哲也 (TAKAHASHI TETSUYA)
福井大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：00377459

小坂 浩隆 (KOSAKA HIROTAKA)
福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命准教授
研究者番号：70401966

