

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：34417

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22591305

研究課題名(和文)統合失調症患者に対する定量薬物脳波学的研究

研究課題名(英文)A pharmaco-EEG study in patients with schizophrenia

研究代表者

吉村 匡史 (Yoshimura, Masafumi)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号：10351553

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症患者に対して抗精神病薬による治療を行った際の定量脳波所見の変化を検討した。対象は4例の未服薬統合失調症患者である。アリピプラゾール服薬前と開始4週間後に安静閉眼時脳波を測定した。測定した脳波に対してsLORETA softwareを用いてEEG microstate解析、current density法、functional connectivity法の三種類の解析を施行し、得られた結果をsLORETAの健常データベースであるBRL-sLORETA database等と比較した。その結果、いずれの指標においても薬物治療による改善度が高い症例において健常群の結果に近づく傾向を認めた。

研究成果の概要(英文)：We performed a pharmaco-EEG study of antipsychotics in patients with schizophrenia by qEEG analyses. Resting EEG was recorded before and four weeks after treatment with aripiprazole (APZ) in four drug naive patients with schizophrenia. EEG microstates were computed in 2-20Hz in two cases, and compared to microstates which were obtained from controls. Whole cortex electric neuronal activity distribution, and intracortical physiological lagged connectivity between 11 ROIs, were computed in seven frequency bands, using the sLORETA software, and compared to the normative BRL-sLORETA database in four cases. Deviations at baseline of certain microstate of one case and cortical activity distribution of three cases tended towards normal values after treatment. In two cases, baseline deviant functional connectivity of delta activity normalized after treatment. APZ induced changes towards normal in several values. This evidence may give partial support for the effectiveness of the medication.

研究分野：精神医学

キーワード：統合失調症 抗精神病薬 定量薬物脳波学 アリピプラゾール sLORETA microstate functional connectivity BRL-sLORETA database

1. 研究開始当初の背景

統合失調症は、生涯罹患率 0.8%と決して頻度の低い疾患ではなく、日常生活、社会的機能において回復不可能な種々の障害を残すおそれが高い。近年、統合失調症の症状が顕在化してから治療開始までの期間 (duration of untreated psychosis: DUP) が長いと予後が悪いという知見が確立されており、その早期発見・治療の重要性が一層高まっている。このような背景から、統合失調症の発症予防の研究にも注目が集まっており、超ハイリスク者 (遺伝的リスクがあり、非特異的症状および機能低下を伴っている場合) に対して薬物療法や認知行動療法を施行すると発症率を低下できるという報告がある。また、MRI を用いた研究で、超ハイリスク者の中でも統合失調症を発症した群においては左海馬傍回、紡錘状回、前頭葉眼窩回、帯状回の灰白質体積の減少がみられたという知見もあり、発症群と非発症群との間には生物学的な差異が存在することが示唆されている。もし発症群と非発症群とを鑑別することができれば、発症が予想される群に薬物療法を行えばよく、治療をより効率的に行うことができる。しかし、この鑑別を可能とするためには、まず統合失調症患者と健常者との差異を十分に検討することが必要である。

近年の統合失調症に関する生物学的研究は、遺伝学的研究、薬理学的研究、脳形態画像研究、脳機能画像研究などが主流であり、非侵襲性や簡便さでは他の手法に優れる神経生理学的研究、特に脳波を用いた研究は少なく、一定の見解も得られていない。脳波は、微細な脳機能の変化をも捉え得る鋭敏さ、時間解像能の高さを特徴として備えている。そのため、脳波検査にて、他の手法では捉えることのできない初期の軽微な変化を指摘し得る可能性がある。さらに、その鋭敏さは薬物治療に伴う脳機能の変化を知るにも十分であると考えられ、これらの変化を評価することによって抗精神病薬の薬理作用に対する理解を深めることが可能である。脳波の非侵襲性および簡便性は、精神症状に伴う苦痛を少なからず抱えている統合失調症患者には特に好ましく考えられ、低コストであることから医療経済面でも利点を有している。

2. 研究の目的

上記のような背景において、今回我々は統合失調症の早期発見を可能とすべく、定量脳波学的手法を用いて統合失調症患者と健常者との神経生理学的比較を行い、さらに統合失調症患者に対する抗精神病薬による薬物治療が脳機能にもたらす変化を明らかにすることで、統合失調症の早期発見、効率的な治療の一助となることを目標とする。

3. 研究の方法

[対象]

未服薬妄想型統合失調症患者 4 名 (A - D; 平均年齢 41.0 ± 15.0 歳; 表 1) が本研究に参加した。4 名とも抗精神病薬であるアリピプラゾール (APZ) により薬物治療が開始された。

(表 1)

症例	性別	年齢	発症年齢	PANSS 変化率 (%)
A	F	36	36	52.5
B	M	36	34	12.7
C	M	29	25	10.9
D	M	63	不明	9.5

[脳波測定]

各患者の APZ 服用開始前と開始 4 週間後に、国際 10/20 法に基づく頭皮上 19 電極部位 (Fp1、Fp2、F7、F3、Fz、F4、F8、T3、C3、Cz、C4、T4、T5、P3、Pz、P4、T6、O1、O2) から両耳朵を基準電極として安静閉眼時脳波を約 5 分間測定した (Band-pass: 0.3-60Hz、サンプリング: 200/秒)。

[脳波解析]

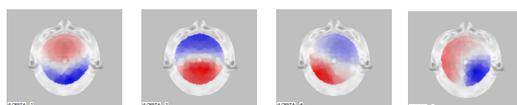
各脳波データから視覚的にアーチファクトの混入を認めない 40 秒間 (20 epochs) のデータを抽出し、128/秒にリサンプリングした。

解析には sLORETA (standardized low resolution brain electromagnetic tomography) software を用い、以下の三種類の解析を行った。

(1) EEG microstate 解析

頭皮上から記録される脳電場は、一定の類似した電場構造が持続した後に急速に他の電場構造に変化するという経過を示す。このようなほぼ安定した電場構造が連続して出現する区間は microstate と呼ばれ、脳機能の最小単位を担う電気的最小単位と考えられている。EEG microstate 解析により全ての脳波データに空間的クラスターリングを行い、4 種類 (~) の microstates (図 1) を得た。さらに、各 microstate の平均持続時間 (duration)、平均出現回数/分 (occurrence)、百分率 (contribution) を算出するとともに、各 microstates 間の遷移率 (syntax) を算出した。なお、健常群として、17 名の健常者 (25.0 ± 6.5 歳) においても上記の指標を得た。

(図 1 : microstate ~ (左から順に))



(2) current density (電流密度) 法

sLORETA software は、頭皮上で測定した脳波から、6,239 個のボクセル上に脳内の電流密度分布を示すことを可能とする。結果は Talairach の標準脳アトラス上に三次元的に描出される。本ソフトウェアを用いて、1~3 の 7 周波数帯域ごとに各脳波データから脳内電流密度を算出した(1: 1.5~6Hz、2: 6.5~8Hz、3: 8.5~10Hz、4: 10.5~12Hz、5: 12.5~18Hz、6: 18.5~21Hz、7: 21.5~30Hz)。

各脳波データから算出された電流密度を、sLORETA の正常データベースである BRL-sLORETA database と比較した。このデータベースは、ニューヨークの Brain Research Laboratories にて、16 歳~81 歳の健常者 139 名の安静閉眼時脳波をもとに構築されたデータベースである。得られた結果と本データベースとの差異は z-score によって示され、その絶対値が 3 以上の場合に有意な差が存在するとみなす。

(3) functional connectivity (機能的連結) 法

近年、機能的 MRI (fMRI) を用いて脳内 functional connectivity を測定する研究が多く報告されているが、sLORETA software を用いて脳波から functional connectivity を測定することも可能である。今回、各データから sLORETA を用いて、functional connectivity (physiological lagged connectivity) を前述の 7 周波数帯域ごとに算出した。関心領域 (ROI) は、attention network と default mode network (DMN) を含む 11 か所 [両背外側前頭前野 DLPFC]、[両前部島皮質 aINS]、[両下頭頂小葉 iPL]、[両腹側後頭葉 vOL]、[前部帯状回 ACC]、[後部帯状回 PCC]、[補足運動野 SMA] に設定した。

算出された各 physiological lagged connectivity は、current density 法と同様に、sLORETA の functional connectivity の健常者データベースである new BRL connectivity norms と比較した。得られた結果と本データベースとの差異は z-score によって示され、その絶対値が 3 以上の場合に有意な差が存在するとみなす。

4. 研究成果

(1) EEG microstate 解析

本解析は、症例 B、C の 2 例のみに行った。1~3 の microstate のうち、症例 B、C とともに microstate の出現率 (それぞれ 12.1%、29.6%) が健常群の出現率 (36.1%) に比べて最も少なかった。APZ 開始後、PANSS 総得点低下率 (改善率) が比較的高かった症例 B (12.7%) では出現率の増加 (22.8%) を認め、症例 B に比較すると改善率が低かった症例 C では出現率がむしろ低下した

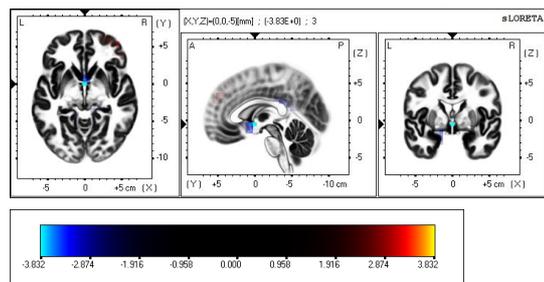
(19.2%)。これらの結果から、microstate が統合失調症の脳電場の特徴の一端を表している可能性とともに、比較的改善率が高かった例においては、薬物治療によって脳電場の特徴が正常化の方向に向かった可能性が示唆された。

遷移率 (syntax) については、microstate から他の microstate に遷移する割合が、症例 B において APZ 開始後に低下していた。一方、症例 C では明らかな変化を認めなかった。遷移率の低下は microstate の安定性の向上を示唆すると考えると、この結果から、比較的改善率が高かった症例においては薬物治療によって microstate の安定性が高まったと解釈できる可能性がある。

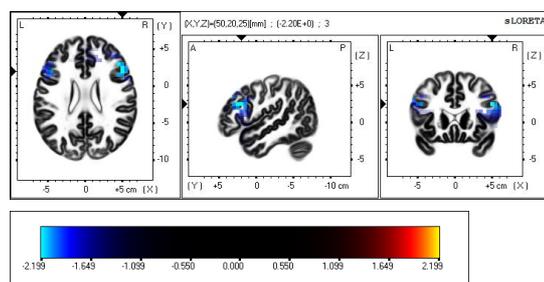
(2) current density (電流密度) 法

症例 A では、投与前は健常群に比して有意に低かった前部帯状回の 1 (図 2)、2 活動が、投与後においては健常群との有意差の消失をみた (図 3)。症例 B では、投与前には右前頭部・側頭部の 活動が健常群に比して有意に高かったが (図 4) 投与後にその有意性は消失した (図 5)。なお、図 2~5 において、黄色・赤色の箇所は正常群より有意に高い電流密度を、青色の箇所は健常群より有意に低い電流密度を示す箇所である。

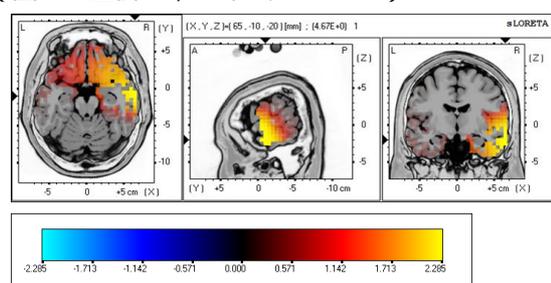
(図 2: 症例 A; 1 帯域 $z=-3.83$)



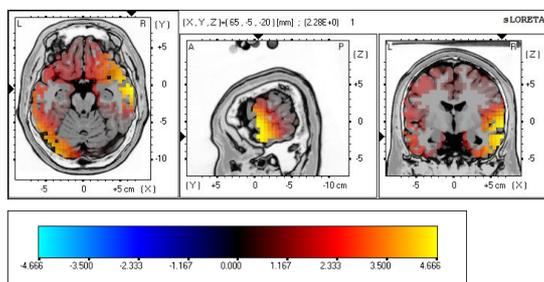
(図 3: 症例 A; 1 帯域 $z=-2.20$)



(図 4: 症例 B; 帯域 $z=4.76$)



(図 5 : 症例 B ; 帯域 $z=2.28$)



症例 C では、服用前後ともに、後頭部の活動が健常群に比して有意に高く、服用前後での差異は認めなかった。症例 D では、APZ 服用後に 8 帯域における左側頭部の活動が著しく増加していた。

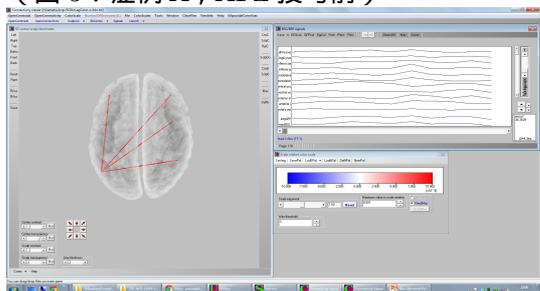
活動の低下を脳機能の改善と解釈すると、薬物治療によって比較的改善率が高かった症例 A、B において電流密度分布が正常化したことが示唆された。

(3) functional connectivity (機能的連結) 法

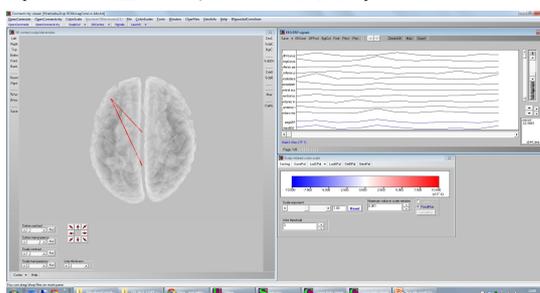
症例 A、B の徐波帯域において、APZ 服用後に physiological lagged connectivity の減少を認めた。特に、最も改善度が高かった患者 A では、帯域で下頭頂小葉 (IPL) を含む physiological lagged connectivity が消失していた (図 5、6)。症例 C では APZ 服用後も帯域の connectivity の数は変化せず、患者 D ではむしろ増加していた。図 5、6 において、赤い線は正常群より有意に高い physiological lagged connectivity を示す。

ここでも、徐波帯域の physiological lagged connectivity の減少を脳機能の改善とみなした場合、薬物治療によって比較的改善率が高かった症例 A、B において脳内機能的連結が正常化したことが示唆された。

(図 5 : 症例 A ; APZ 投与前)



(図 6 : 症例 A ; APZ 投与後)



(4) 結語

本研究は、当初各々 36 例の未服薬統合失調症患者と健常者を対象とする予定であった。また、統合失調症患者に対する抗精神病薬による薬物治療も、6 種類の薬剤に関して検討する予定であった。しかし、未服薬統合失調症患者の来院が予想以上に少なく、そのうえ脳波測定が可能であった (最低約 5 分間安静を保つことができた) 患者は更に限られており、対象は 4 名にとどまった。そのため、抗精神病薬による治療前後の検討は 1 種類のみの薬剤に関して行った。また、健常者との比較および治療前後の比較については、対象数が少ないため直接比較することが困難であり、1 例ずつ健常群もしくは健常データベースと比較した結果を突き合わせて比較検討するという形をとった。対象数の少なさに関しては、研究代表者の対象集積に対する工夫や努力が不足していたことも関連していると考えられる。

対象数が少ないため一定の知見を導くには至らないが、いずれの解析手法によっても、統合失調症患者に対する抗精神病薬の投与は、改善度が比較的高かった症例において脳の神経生理学的所見を正常化の方向に導く傾向が確認できた。

また、本研究で使用した sLORETA software は、頭皮上で測定した脳波から、microstate、脳内電流密度、functional connectivity などのさまざまな指標を算出することを可能とする優れたソフトウェアである。さらに、その健常データベースである BRL- sLORETA database や new BRL connectivity norms は、一つ一つの脳波データから、sLORETA software を用いて得られた指標を健常群の指標と簡便に比較することを可能とした画期的なツールである。これらの手法は、統合失調症のみならず様々な精神疾患の神経生理学的検討に応用可能である。わずかではあるが、本研究で得られた知見は、精神医学の生物学的研究の発展に寄与できるものと考えている。今後も検討を続けてゆきたい。

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)

吉村匡史、西田圭一郎、嶽北佳輝、高野悟史、三井浩、北浦祐一、加藤正樹、磯谷俊明、Roberto D. Pascual-Marqui、木下利彦 : 向精神薬の薬物脳波学的検討 sLORETA の正常データベースによる抗精神病薬の少数例予備的検討、日本薬物脳波学会雑誌 14、査読有、2013、45-49 .

(学会発表) (計 11 件)

吉村匡史、Pascual-Marqui RD、西田圭一

郎、三井浩、北浦祐一、嶽北佳輝、磯谷俊明、木下利彦：統合失調症患者への抗精神病薬投与が脳内機能的連結に与える変化。第17回日本薬物脳波学会。2014年6月13日～14日。長泉山荘（静岡県・駿東郡長泉町）

吉村匡史、パスカル・マルキ ロベルト、西田圭一郎、三井浩、北浦祐一、嶽北佳輝、森村恵介、松田達也、磯谷俊明、木下利彦：統合失調症患者への抗精神病薬投与によるfunctional connectivityの変化。第43回日本臨床神経生理学会学術大会。2013年11月7日～9日。高知県立県民文化ホール、ザ クラウンパレス新阪急高知、三翠園（高知県・高知市）

Masafumi Yoshimura, Keiichiro Nishida, Roberto Pascual-Marqui, Hiroshi Mii, Yuichi Kitaura, Yoshiteru Takekita, Toshiaki Isotani, Toshihiko Kinoshita: pharmaco-EEG study. 11th World Congress of Biological Psychiatry. 2013年6月23日～27日。京都国際会議場（京都府・京都市）

吉村匡史、パスカル マルキ ロベルト、西田圭一郎、嶽北佳輝、高野悟史、三井浩、北浦祐一、宇野田剛宏、森田紗千、森村恵介、加藤正樹、磯谷俊明、木下利彦。統合失調症患者へのaripiprazole投与が脳内電気活動に及ぼす変化 正常データベースとの比較（第2報）。第42回日本臨床神経生理学会学術大会。2012年11月8日～10日。京王プラザホテル（東京都・新宿区）

Masafumi Yoshimura, Toshiaki Isotani, Roberto Domingo Pascual-Marqui, Keiichiro Nishida, Hiroshi Mii, Yuichi Kitaura, Yoshiteru Takekita, Sachi Morita, Ui Aoyagi, Masaki Kato, Toshihiko Kinoshita: Functional connectivity in schizophrenic patients who were treated with aripiprazole. IPEG(International Pharmaco-EEG society) 2012 meeting. 2012年10月18日～21日。ニューヨーク（アメリカ合衆国）

吉村匡史、西田圭一郎、嶽北佳輝、高野悟史、三井浩、北浦祐一、加藤正樹、磯谷俊明、Roberto D. Pascual-Marqui、木下利彦：向精神薬の薬物脳波的検討。第15回日本薬物脳波学会。2012年6月8日～9日。日本大学会館（東京都・千代田区）

吉村匡史、西田圭一郎、嶽北佳輝、高野悟史、三井浩、北浦祐一、青柳宇以、加藤正樹、磯谷俊明、パスカル マルキ ロベルト、木下利彦：統合失調症患者へのaripiprazole投与が脳内電気活動に及ぼす変化 正常デ

ータベースとの比較（A preliminary study）。第41回日本臨床神経生理学会学術大会。2011年11月10日～12日。グランシップ（静岡県・静岡市）

Masafumi Yoshimura, Keiichiro Nishida, Yoshiteru Takekita, Satoshi Kono, Hiroshi Mii, Yuichi Kitaura, Ui Aoyagi, Masaki Kato, Toshiaki Isotani, Roberto D. Pascual-Marqui, Toshihiko Kinoshita: Investigation of aripiprazole effects in schizophrenic patients using BRL-sLORETA norms: a preliminary study. Joint Meeting of ECNS/ISBET/ISNIP. 2011年9月7日～10日。ハイデルベルク（ドイツ）

吉村匡史、西田圭一郎、嶽北佳輝、高野悟史、三井浩、北浦祐一、加藤正樹、磯谷俊明、Roberto D. Pascual-Marqui、木下利彦：統合失調症患者へのaripiprazole投与が脳内電気活動に与える変化 BRL-sLORETA Normsを用いた薬物脳波学的研究（A preliminary study）。第6回日本統合失調症学会。2011年7月18日～19日。札幌コンベンションセンター（北海道・札幌市）

吉村匡史、西田圭一郎、磯谷俊明、入澤聡、三井浩、北浦祐一、青柳宇以、Roberto D. Pascual-Marqui、木下利彦：脳波で何がわかるか 統合失調症。第14回日本薬物脳波学会。2011年6月17日～18日。菊水楼（奈良県・奈良市）

Masafumi Yoshimura, Keiichiro Nishida, Yoshiteru Takekita, Satoshi Kono, Hiroshi Mii, Yuichi Kitaura, Masaki Kato, Roberto D. Pascual-Marqui, Toshihiko Kinoshita: Evaluation of aripiprazole effects in schizophrenia using BRL-sLORETA norms: a preliminary study. 16th Biennial International Pharmaco-EEG Group (IPEG) Congress. 2010年10月7日～10日。プラハ（チェコ）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 匡史 (YOSHIMURA, Masafumi)
関西医科大学・医学部・講師
研究者番号：10351553

(2) 研究分担者

木下 利彦 (KINOSHITA, Toshihiko)
関西医科大学・医学部・教授
研究者番号：20186290

西田 圭一郎 (NISHIDA, Keiichiro)
関西医科大学・医学部・助教
研究者番号：40567567