

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861018

研究課題名(和文) 神経生理学検査による精神疾患の科学的診断及び治療評価方法の確立

研究課題名(英文) Scientific methods of diagnosis and treatment evaluation for psychiatric diseases using neuropsychiatric study

## 研究代表者

土本 利架子 (Tsuchimoto, Rikako)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・その他

研究者番号：70635474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：精神疾患は臨床症状に基づいて診断される事がほとんどで、客観的指標が望まれている。我々は、認知機能と関係があるとされているauditory steady state response (ASSR) を使って脳磁図を用いて統合失調症、双極性障害、そして今回は、さらに単極性うつ病についてASSRを測定し、その反応パターンの相違を検討した。その結果、それぞれの疾患においてASSR反応に相違を認めた。

研究成果の概要(英文)：We often diagnose based on clinical presentation in psychiatric diseases, so an objective index is wished for. We measured auditory steady state response (ASSR) that is related to the recognitive function using a magnetoencephalography for schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder in this time, and analyzed ASSR reactive pattern in each groups. As a result, we found difference in the ASSR reaction patterns in each groups.

研究分野：精神科一般

キーワード：統合失調症 双極性障害 単極性うつ病 脳磁図

## 1. 研究開始当初の背景

視覚、聴覚等の刺激を提示した際に測定される脳波及び脳磁図波形が、刺激の内容と関連した変化を示す現象を *neural oscillations* と言い、近年認知研究における生理学的指標として重要であると考えられており着目されている (Buzsaki and Draguhn, *Science* 2004)。この *neural oscillations* の一つである *auditory steady state response (ASSR)* は、聴覚神経回路機能の指標の一つであり、クリック音などの単純な聴覚刺激により得られる安定した反応である。ASSR は、正常者では刺激を 40 Hz、80 Hz で提示した際に反応のピークが認められる (Picton et al., *Int J Audiol* 2003)。精神疾患においては、統合失調症で 40 Hz の反応が低下しているとの報告がこれまで繰り返しされている (Kwon et al., *Arch Gen Psychiatry* 1999, Light et al., *Biol Psychiatry* 2006, Spencer et al., *Biol Psychiatry* 2008)。

我々は、高次の認知機能と関連があるとされている高周波  $\gamma$  帯域の同期活動 (Ray et al., *Clin Neurophysiol* 2007) にも着目し、306 チャンネル全頭型脳磁計を用いて ASSR を測定した。その結果、統合失調症群では、健常対照群と比較して、40 Hz のみならず、80 Hz ASSR でも反応が低下していた (Tsuchimoto et al., *Schizophr Res* 2011)。また、双極性障害群においては、健常対照群と比較して、30 Hz、40 Hz、80 Hz ASSR における反応の低下を認めた (Oda et al., *Plos One* 2012)。

以上、統合失調症及び双極性障害では、ASSR の反応低下を認めており、これは精神疾患の神経回路の機能異常と関わりがあると考えられる。

## 2. 研究の目的

実際の臨床では、うつ状態を呈して受診し、単極性うつ病として治療されていた患者が、経過の途中で、躁状態を呈し、双極性障害と診断されたり、又は、幻覚妄想状態を呈し、

統合失調症と診断されたり、といったことはしばしば起こりうることである。診断が途中で変更となると、治療方針が変わり、選択する薬物も異なってくる。患者ひとりひとりの予後を考えると、なるべく早く正確な診断を決定し、適切な治療を行うことが重要である。そこで我々は、気分障害に着目し、双極性障害と単極性うつ病との差異を検討することを目的とし、ASSR を測定することとした。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者

健常対照者 29 名 (男性 14 名)、双極性障害 19 名 (男性 9 名)、単極性うつ病 14 名 (男性 7 名) を対象とした。

### ① 適格条件

健常対照者、患者群ともに 20~60 歳の右利きの者を対象とした。患者は九州大学病院精神科神経科にて入院又は外来通院治療を行っている者。診断は構造化面接を行い、精神疾患の分類と手引き (DSM-IV) に基づき診断を行った。

### ② 除外条件

健常対照者のうち、構造化面接 (SCID non-patient edition) にて、精神疾患があると判断された場合、又は一親等家族に精神疾患が認められる場合には対象から除外した。体内に金属やペースメーカーがある者、閉所恐怖症を有する者、妊娠している可能性のある者は除外した。又、脳波異常をきたすような頭部外傷・他の神経疾患を併発している者、電気けいれん療法を受けたことがある者、アルコール・薬物依存の既往が過去 5 年以内にある者、言語性 IQ が 70 未満の者は除外した。以上の条件を満たす者のうち、研究の目的・内容を説明した後に書面で同意が得られた者を対象とした。

### (2) 計測・解析

① 脳磁図測定は、九州大学病院ブレインセ

ンター内の脳磁図室にて行い、306チャンネル脳磁計（エレクトラ社製ニューロマグ）を用いた。記録はシールドルーム内にて行い、被験者には覚醒、安静開眼状態で座位を保持してもらった。

② 聴覚刺激として 80 dB SPL、持続 1 ミリ秒のクリック音を使用。聴覚刺激はトリガー信号に同期して、シールドルーム内へイヤホンを通じて、両耳へ 500 ミリ秒間断続的に呈示。クリック音断続呈示の頻度は 20 Hz、30 Hz、40 Hz、80 Hz とし、刺激間隔は 500 ミリ秒。誘発反応が脳磁計のワークステーション上のソフトにより 200 回加算されるまで断続呈示。

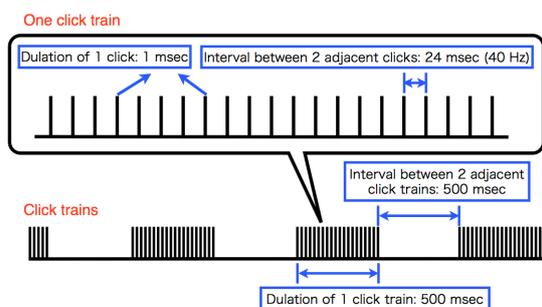


Figure1.

聴覚刺激に使用した、クリック音の模式図。図は、40 Hz で断続提示した際のクリック音を示す。

③ 得られた脳磁図データについて、パワーと phase lockig factor (PLF) をそれぞれ計算し、群間での差異を検討した。

#### 4. 研究成果

双極性障害については、健常対照者と比して、ASSR の反応低下を認めた。単極性うつ病に関しては、双極性障害で認めた ASSR の反応低下は認めず、ASSR の反応は保たれていた。

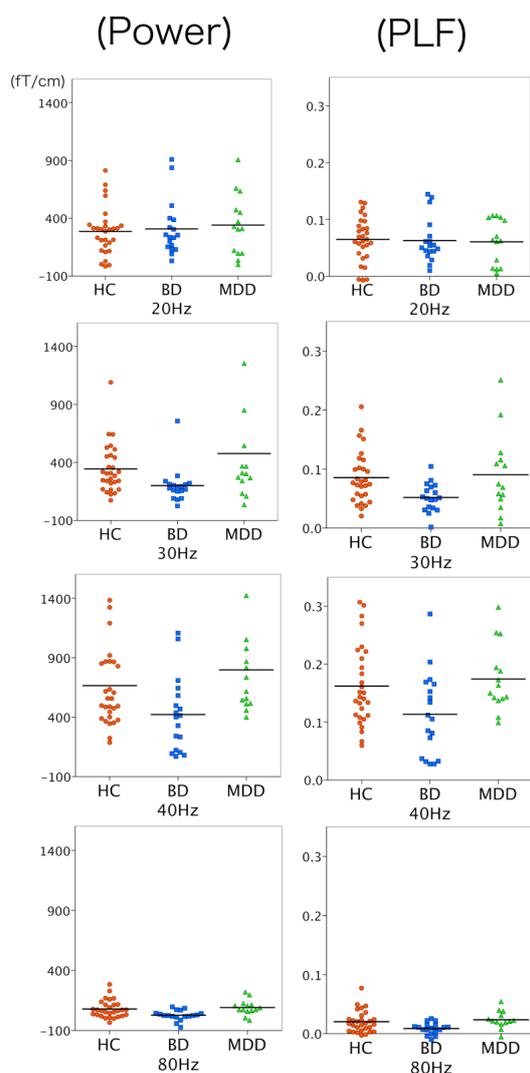


Figure2.

健常対照者 (HC)、双極性障害 (BD)、単極性うつ病 (MDD) 群における、平均パワー及び PLF を左右半球で平均したものを散布図で示す。

また、各疾患において、症状評価を行っているが、今回は、ASSR の反応との相関は明らかではなかった。

精神疾患を診断するにあたっては、臨床症状に基づいてされることが殆どであった為、客観的指標の一助となるべく、脳磁図を用いて統合失調症、双極性障害、そして今回は、さらに単極性うつ病を対象に ASSR を測定し、その反応パターンの相違を検討してきた。その結果、それぞれの疾患において ASSR の反

応パターンに相違を認めており、これが将来的には早期診断の一助となる可能性が十分考えられる。

また、臨床的には、早期診断の為の客観的評価となる指標を確立することと同様に、治療反応性評価の客観的指標を確立することも重要である。我々の知る限りでは、これまで、ASSR について縦断的に評価されたものは報告されていない。そこで、各疾患における ASSR の縦断的評価を行う予定であった。しかし、本研究期間中に十分な対象者が集まらず、研究半ばの状態である。今後の課題としてさらに研究を進めていきたいと考えている。

$\gamma$  帯域同期活動の発生には、 $\gamma$  アミノ酪酸 (GABA) や N メチルアスパラギン酸 (NMDA) などの神経伝達物質の関連が報告されており、それらに影響を与えるような薬剤を投与することで、ASSR の反応も影響を受けることが十分考えられる。これら薬剤の影響、及び、症状の変動による反応の変化もさらに検討していきたい。

〈引用文献〉

- ① Buzsaki G, Draguhn A (2004) Neural oscillations in cortical networks. *Science* 304: 1926-1929.
- ② Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, Purcell D (2003) Human auditory steady-state responses. *Int J Audiol* 42: 177-219.
- ③ Kwon JS, O'Donnell BF, Wallenstein GV, Greene RW, Hirayasu Y, et al. (1999) Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 56: 1001-1005.
- ④ Light GA, Hsu JL, Hsieh MH, Meyer-Gomes K, Sprock J, et al. (2006) Gamma band oscillations reveal neural network cortical coherence dysfunction in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 60: 1231-1240.
- ⑤ Spencer KM, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW (2008) Gamma-band auditory

steady-state responses are impaired in first episode psychosis. *Biol Psychiatry* 64: 369-375.

- ⑥ Ray S, Niebur E, Hsiao SS, Sinai A, Purcell D (2007) High-frequency gamma activity (80-150 Hz) is increased in human cortex during selective attention. *Clin Neurophysiol* 119: 116-133.
- ⑦ Tsuchimoto R, Kanba S, Hirano S, Oribe N, Ueno T, et al. (2011) Reduced high and low frequency gamma synchronization in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 133: 99-105.
- ⑧ Oda Y, Onitsuka T, Tsuchimoto R, Hirano S, Oribe N, et al. (2012) Gamma band neural synchronization deficits for auditory steady state responses in bipolar disorder patients. *Plos One* 7: e39955.

## 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 0 件)

〔学会発表〕 (計 2 件)

- ① 「単極性うつ病、双極性障害における Auditory steady state response の予備的脳磁図研究」  
磯村周一、小田祐子、土本利架子、鬼塚俊明、神庭重信  
第 67 回九州精神神経学会、福岡国際会議場 (福岡県福岡市博多区石城町)、2014 年 12 月 4 日～2014 年 12 月 5 日
  - ② 「単極性うつ病、双極性障害における Auditory steady state response の予備的脳磁図研究」  
磯村周一、小田祐子、土本利架子、鬼塚俊明、神庭重信  
第 36 回日本生物学的精神医学会、奈良県文化会館 (奈良県奈良市登大路町)、2014 年 9 月 29 日～2014 年 10 月 1 日
- 〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

なし。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

土本 利架子 (Tsuchimoto Rikako)

研究者番号：70635474

研究機関名：九州大学

所属部局名：医学（系）研究科（研究院）

職名：特別教員

### (2) 研究分担者

なし。

### (3) 連携研究者

なし。