

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07587

研究課題名（和文）統合失調症におけるConnectivity異常のTMS-EEGによる評価

研究課題名（英文）Assessment of connectivity disturbances in schizophrenia using TMS-EEG

研究代表者

井出 政行（IDE, Masayuki）

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：10741390

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：統合失調症における神経細胞間のConnectivityを評価するため、統合失調症、うつ病、健常者の3群間で経頭蓋磁気刺激誘発脳波（TMS-EEG）を測定し、同期性の指標であるPhase locking value（PLV）を解析した。先行研究では電気けいれん療法の前後でうつ病の重症度の改善に伴い、PLVの改善がみられていたため、精神状態の指標となると思われたが、3群間で有意な差は認めなかった。先行研究と結果が一致なかった原因として、コロナ禍で十分な症例数が集まらなかった他、被験者の疲労度や睡眠時間などの測定条件の調整不足が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症などの精神疾患では信頼性の高い生物学的指標が求められている。我々の先行研究から、視覚野と運動野間の経頭蓋磁気刺激誘発脳波（TMS-EEG）の指標であるPhase locking value（PLV）が精神状態の指標となる可能性が示唆されていた。しかし、本研究では統合失調症患者、うつ病患者、健常者の3群でPLVに有意な差は認めなかった。

本研究の結果から精神疾患の状態評価にPLVを用いるためには、測定条件の慎重な調整や他のパラメータとの組み合わせが必要であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：To assess inter-neuronal connectivity of schizophrenia, we measured phase-locking value (PLV) of trans-magnetic stimulation evoked electroencephalogram (TMS-EEG) which represents synchronization of signals, comparing schizophrenia patient, depressive patient and healthy control groups. The previous study showed improvement of PLV along with the recovery of depressive state by electroconvulsive therapy, suggesting PLV could be a potential biomarker of mental state. However, the present study showed no significant PLV difference among the three groups. Other than the shortage of the subject number due to the restricted hospital visit by COVID-19, lack of regulation on measurement conditions, such as sleep hours and fatigue, could be the confounding factors for the present study.

研究分野：神経生理学

キーワード：統合失調症 うつ病 TMS Phase locking value 同期性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1)【統合失調症バイオマーカーの必要性】統合失調症は人口の約 1%が発症するとされている頻度の高い精神疾患であるが、生物学的基盤は解明されていない。このため診断は DSM-5 などの症候学的な診断基準に頼るしかなく、生物学的な基盤も不明なため適切な治療が行えずに治療に難渋することが少なくない。

(2)【統合失調症の生物学的な基盤:Connectivity の異常】統合失調症の死後脳では錐体細胞の棘突起の減少が統合失調症の死後脳での変化として知られている。棘突起は他の神経細胞軸索からの入力を受け取る部位であり、神経細胞間の結合性 Connectivity の減弱が統合失調症の興奮系の異常の原因の一つと考えられている。しかし統合失調症の脳内の Connectivity を正確に測定できる検査方法は確立されていない。

(3)【これまでの研究成果】経頭蓋磁気刺激誘発脳波 (Transcranial Magnetic Stimulation Evoked Electroencephalogram: TMS-EEG) は、頭皮上に当てたコイルに電流を流し、頭蓋内の局所に渦電流を発生させ、その刺激の伝わりを脳波によって計測する方法である。Phase locking Value (PLV) は 2 点間の同期性を表す指標であり、Connectivity を反映すると考えられている。これまで我々は、うつ病患者の電気けいれん療法前後で TMS-EEG を測定しうつ病の改善に伴い PLV が増加し、結合性が改善することを示した。この結果から TMS-EEG から得られる PLV は精神疾患の病状を表す指標となる可能性が示された。

2. 研究の目的

経頭蓋磁気刺激誘発脳波 (TMS-EEG) により、統合失調症の病態に関連した神経細胞の Connectivity の低下を描出できる可能性がある。本研究では統合失調症患者と健常者との TMS-EEG を比較し、新たな生物学的診断法の確立を目指す。

3. 研究の方法

・対象

筑波大学および近隣の精神科クリニックで統合失調症と診断された患者および研究協力を得た健常対照者、それぞれ 20 名程度を目標とした。疾患特異性も検証するためうつ病患者 20 名程度も対象とした。

・精神症状評価

統合失調症およびうつ病は DSM-5 を基に診断を行った。健常者には M.I.N.I を施行した。

統合失調症患者では BPRS を、うつ病患者では MADRS を精神症状評価尺度として用いた。

また、認知機能評価として、BACS-J を用い、それらの値と Phase locking value (PLV) との相関を検証した。

・脳波測定

安静時脳波および経頭蓋磁気刺激誘発脳波 (TMS-EEG) を測定した。統合失調症患者群、うつ病患者群、健常者群で PLV により表される TMS-EEG の同期性について統計解析を行い、3 群間での比較を行った。

(1) 安静時脳波

被験者は椅子に着席し、あご台の上に顎を載せて頭部を固定し、耳栓で音声遮断し、閉眼安静状態で脳波を計測した。計測約 3~4 分を 1 セット行った。国際 10-20 配置法に従って脳波 CAP (EasyCAP) に埋め込められた 32 チャンネルの電極により計測した。サンプリングレート 1000Hz で計測した脳波を BrainAmp DC にて増幅した。

(2) 安静時に TMS 適用時の脳波

被験者は椅子に着席し、あご台の上に顎を載せて頭部を固定し、耳栓で音声遮断し、閉眼安静状態で脳波を計測する。2~5 秒に一度 TMS が適用される。

TMS はマグスティムラピッドシステムを用い、刺激強度は Motor threshold (左運動野刺激時に筋電反応が見られる最低値を 100%とする) に対して 90%の強度で行った。

刺激部位の同定は視覚野を刺激すると生じる眼内閃光を指標とした。

TMS は、視覚野刺激 (脳波電極 Oz 近辺) 疑似刺激 (TMS を設置し音は出すが実際に刺激はしない) の 2 条件で行った。

TMS の刺激回数は 1 セット 50 回で施行時間は約 4 分。2 条件で 3 セットずつ行った。

・解析方法

(1) 実験条件 (TMS 条件と疑似刺激条件) と参加者群 (統合失調症、健常者、うつ病) について、条件間および群間で同期度に差はないという帰無仮説をたて、Kruskal-Wallis 法により上記の検定を行った。

(2) 統合失調症、健常者、うつ病のそれぞれの群の同期度について、各症状評価尺度や各認知機能の定量的な値と相関があるかについて、Spearman の相関分析を行った。

4. 研究成果

(1) 研究参加者：COVID-19 感染拡大予防のため、研究実施場所である病棟内に入院患者とスタッフ以外の人の出入りが制限され、実験の実施が滞った。このため実験期間を延長したが、病棟建て替え工事が始まり測定に必要な静穏環境が確保できなくなったため、各群 20 名ずつ測定の予定であったが、各群 15 名（計 45 名）まで測定した時点（2021 年 10 月）で測定を終了した。

(2) PLV

3 群間で PLV を比較したが、有意な差は認めなかった。（図 1）

PLV とうつ状態の重症度（MADRS）（図 2）および PLV と統合失調症の重症度（BPRS）（図 3）との間に有意な相関は認めなかった。

図 1

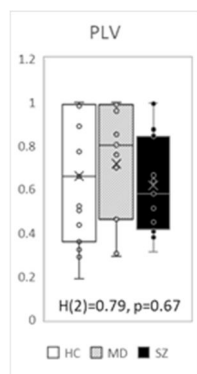


図 2

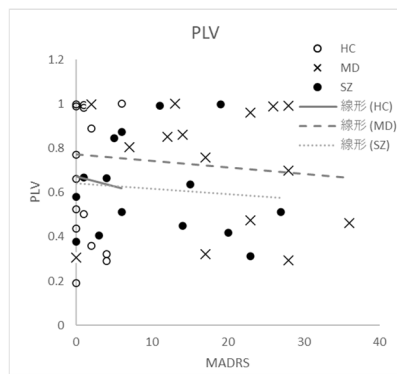
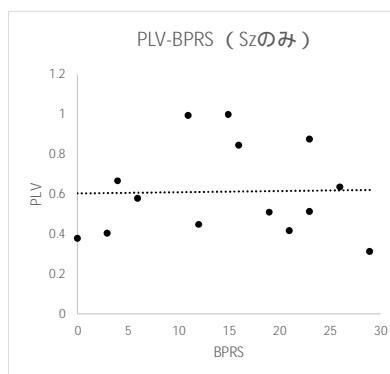


図 3



HC：健常者 MD：うつ病患者 SZ：統合失調症患者

(3) 今回の研究では、前回の研究で得られたような TMS-EEG の PLV が精神症状の指標となるような結果は得られなかった。その原因として、COVID-19 により症例数が十分集まらなかった他に、対象者の測定条件を十分に揃えられなかったことが考えられる。前回の研究では対象者が入院患者であったが、今回の研究では入院患者、外来患者、仕事をしている健常者など、生活状況が異なる対象者が含まれており、測定前の行動を調整していないため、睡眠不足や疲労が影響した可能性も否定できない。このことから PLV で精神症状を表すためには測定前の行動を制限する必要があると思われた。今後、測定前日からの行動も調整するなどより厳密な条件設定を行い、PLV を測定し、以前の研究で得られた結果を実臨床に生かせる方法を探求する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川崎 真弘 (KAWASAKI Masahiro) (40513370)	筑波大学・システム情報系・准教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関