

平成 22 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591371

研究課題名（和文） 幻聴の生理学的研究

研究課題名（英文） Psychophysiological studies on auditory hallucinations

研究代表者

岩波 明（IWANAMI AKIRA）

昭和大学医学部精神医学教室・准教授

研究者番号：80276518

研究成果の概要（和文）：事象関連電位N1成分は刺激の受容を反映し、聴覚刺激に対して約100ミリ秒後に出現する陰性成分である。幻聴の生成と関連することが想定されているcorollary dischargeのシステムによるN1成分の振幅の変化がみられるかどうか検討するため、健常者および統合失調症患者を対象として、聴覚刺激を用いて発声条件における事象関連電位の記録を行った。この結果、健常者においては、発声条件においてN1振幅の減少がみられた。これに対して統合失調症患者においては、この効果は認められなかった。この結果は、corollary dischargeの障害が統合失調症の病態に関連することを示唆している。

研究成果の概要（英文）：Several previous studies have revealed that the amplitude of the N1 component elicited during an odd-ball task is reduced while a healthy subject is vocalizing, which may index the effect of corollary discharge on auditory ERPs. In this study, we attempted to assess the effects of vocalizing on the N1 component during a passive oddball task in healthy adults and schizophrenic patients. Event-related potentials were recorded during a passive auditory task while subjects were silent, while subjects were vocalizing, and while subjects listened to the vocalizing. The amplitude of N1 component was lower during vocalizing than during the silent baseline condition in normal controls, but not in schizophrenic patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学 7214

キーワード：auditory hallucinations, schizophrenia, ERP, N1, corollary discharge

1. 研究開始当初の背景

幻聴は統合失調症などの精神疾患でひんぱんに出現する症状であるにもかかわらず、その生物学的背景、発生のメカニズム、あるいは脳

における障害部位に関しては、ほとんど解明されていない。幻聴は幻覚の一つであり、感覚器官への外的刺激がないにもかかわらず体験される、実際の知覚と同様の知覚体験と定義されている。幻覚は古代から特殊な精神状態と結びつ

き、「狂気」の証拠と考えられてきた。本格的な幻覚の研究が始まったのは、19世紀にさかのぼる。

幻聴は統合失調症において、もっともよく出現する幻覚である。幻聴は統合失調症患者の70%前後で出現するといわれており、三人称で患者について会話する幻聴、あるいは患者の行動に注釈を加える幻聴は診断上重要であることが指摘されている。近年の画像診断学的研究の進歩により、PET、SPECT、機能的MRIなどを用いて、幻聴の脳における責任部位を求める研究がさかんにおこなわれるようになった。いくつかの機能画像による研究において、幻聴と側頭葉の血流の関連などがみられているが、現在のところ一致した結論は得られていない。その原因の一つとして幻聴の多様性があげられるが、幻聴という現象が脳の一部にのみ関連しているという前提が、必ずしも正しくない可能性が考えられる。

最近、随伴発射の障害が幻聴の発生と関連しているという仮説が提唱されている。随意運動に際して、自ら起こす行動の予期される運動結果すなわち遠心性コピーをあらかじめ他の脳部位にfeed-forwardし、実際の運動結果と照合して運動を調整するfeedbackメカニズムがあるといわれている。このfeed-forwardに伴う電位活動が、corollary discharge (随伴発射)である。この随伴発射の作用により自発的運動と外界からの感覚刺激との区別がなされ、例えば発話時に生じる自身の声の聴覚皮質に対する影響は抑制の方向に働きかけられる。すなわちcorollary dischargeは、思考や行動における自己と外界との区別を行う自己モニタリングシステムを主に構成するものであり、幻聴や妄想など、統合失調症における陽性症状の一部も、内言語・思考に対する自己モニタリングシステムの障害に起因するとの仮説が提唱されている。これまで統合失調症を対象に、随伴発射の異常を検討した研究はFordらの研究のみである。Fordらは、corollary dischargeの生じる発声時 (talking条件)に、健常者と統合失調症患者を対象にNo Task条件により事象関連電位 (Event-Related Potentials: ERP) を測定した。この結果、健常者では発声によりbaselineと比べて事象関連電位の聴覚N1成分の振幅減少が認められるのに対し、統合失調症患者では減少が認められず、corollary dischargeの障害に起因するものとしている。聴覚N1成分は、音刺激の物理的特性に応じて出現する成分であるが、随伴発射が見られる場合その干渉によって振幅が減少すると考えられる。しかしながら、N1振幅がどのような条件で減少するか詳細に検討した報告はみられていない。

2. 研究の目的

以前にわれわれは選択的注意課題を用いて事象関連電位を記録し、発声の及ぼす影響について健常者を対象に検討した。その結果、先行研究と同様に発声条件において聴覚N1振幅の減少を認めたが、ミスマッチ陰性電位の振幅には変化はみられなかった。ミスマッチ陰性電位は刺激の物理的な差を反映して出現する電位であることを考慮すると、発生条件におけるN1振幅の減少は、発声により生じたcorollary dischargeがN1の発生源へ影響を及ぼし、刺激の受容過程へ影響を与えたものと考えられる。

今回の研究においては、これまでの研究の成果を基盤とし、第1に発声によるN1振幅の変化を複数の条件を用いて、健常者において検討する。第2に統合失調症患者と健常者を対象に、発声条件における聴覚事象関連電位を記録し、N1成分の変化のあり方について検討を行う。

3. 研究の方法

実験1

実験1では健常者を対象として、発声の聴覚N1成分に及ぼす影響を検討した。

対象は、健常男性15例、平均年齢36.6歳(28~45歳)である。評価スケールとして、SPQ (Schizotypal Personality Questionnaire) MIS (Magical Ideation Scale)を使用した。

被験者はシールドルーム内に着席し、安静閉眼の状態、ヘッドフォンから聞こえる刺激音を聴取する。刺激は1KHzおよび2KHzの純音で、確率9:1でランダムに出現させる。刺激間隔は500ミリ秒とする。記録は何も行わない無課題条件と、自ら発声を連続して行う発声条件、テープレコーダーに録音した自らの声を流す聴取条件の3条件を施行する。発声条件と聴取条件においては、「母音」と「文章」の2種類の刺激を用いた。

脳波は国際10-20法による脳表面の16部位から導出する。刺激前50ミリ秒から刺激後400ミリ秒の区間をサンプリングクロック1ミリ秒でAD変換し、アーチファクトを含む試行を除外した後に、刺激ごとに加算平均を行う。加算波形からN1成分の振幅および潜時を求め、各条件ごとに比較した。

実験2

実験2においては、実験1においてもっともN1振幅の変化がみられた「母音」の発声

条件を用いて、健常者と統合失調症患者のN1振幅の所見を比較した。

対象は健常者8例（男性7例、女性1例、平均34.8歳）、統合失調症患者8例（男性4例、女性4例、平均33.7歳）である。

被験者はシールドルーム内に着席し、安静閉眼の状態、ヘッドフォンから聞こえる刺激音を聴取する。刺激は1kHzおよび2kHzの純音で、確率9:1でランダムに出現させる。刺激間隔は1000ミリ秒とした。刺激間隔を長くしたのは、同時に二音弁別課題を記録したためである。記録は何も行わない無課題条件と、自ら発声を連続して行う発声条件を施行した。

脳波は国際10-20法による脳表面の16部位から導出した。刺激前100ミリ秒から刺激900ミリ秒の区間をサンプリングクロック1ミリ秒でAD変換し、アーチファクトを含む試行を除外した後に、刺激ごとに加算平均を行う。加算波形からN1成分の振幅および潜時を求め、各群を比較した。

4. 研究成果

実験1

各条件間で比較した結果、高頻度刺激、および低頻度刺激に対するN1潜時に変化はみられなかった。

高頻度刺激に対するN1振幅は、発声条件（母音）、聴取条件（文章、母音）において低下したが、低頻度刺激に対するN1振幅低下は、聴取条件（文章）においてのみ認められた。

高頻度刺激に対するN1振幅

	No Task	Talk (sentence)	Talk (vowel)	Listen (sentence)	Listen (vowel)
Fz	2.3 (1.2)	2.6 (1.5)	1.3 (1.2) **	1.9 (1.4)	1.3 (1.3) *
Cz	2.4 (1.3)	2.2 (1.2)	0.9 (1.0) ***	1.7 (1.3) *	1.1 (1.0) ***
Pz	1.8 (1.1)	1.6 (1.0)	0.9 (0.8) ***	1.1 (1.0) **	0.8 (0.7) ***

(* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001)

高頻度刺激に対するN1潜時

	No Task (* p<0.05)	Talk (sentence)	Talk (vowel)	Listen (sentence)	Listen (vowel)
Fz	105.9 (17.7)	108.8 (19.9)	98.6 (24.5)	98.0 (26.2)	107.7 (28.3)
Cz	105.5 (18.5)	110.9 (18.3)	101.5 (25.5)	103.1 (24.5)	114.1 (27.4)
Pz	108.4 (22.0)	104.1 (22.9)	96.8 (20.1)	97.0 (22.8)	103.7 (32.8)

低頻度刺激に対するN1振幅

	No Task	Talk (sentence)	Talk (vowel)	Listen (sentence)	Listen (vowel)
Fz	7.5 (3.4)	8.2 (2.7)	6.4 (3.0)	4.4 (2.9) *	5.9 (2.3)
Cz	6.9 (2.7)	6.9 (2.4)	6.5 (3.0)	4.5 (2.0) *	5.0 (1.6)
Pz	4.0 (2.4)	5.0 (1.9)	4.4 (2.5)	3.2 (2.3)	4.0 (3.3)

(* p < 0.05)

低頻度刺激に対するN1潜時

	No Task	Talk (sentence)	Talk (vowel)	Listen (sentence)	Listen (vowel)
Fz	118.9 (19.5)	114.9 (23.4)	122.7 (20.6)	115.3 (18.7)	131.6 (17.3)
Cz	120.4 (17.0)	115.7 (19.2)	122.5 (14.3)	121.6 (16.8)	122.7 (25.6)
Pz	117.5 (20.4)	109.3 (27.6)	118.1 (21.1)	122.1 (18.9)	126.1 (19.6)

実験 2

両群のN1振幅は、聴取条件、発声条件とも有意な群間の差は認めなかった。

各群ごとに検討を行うと、健常群においては、発声条件においてFzでN1振幅が低下する傾向 ($p < 0.1$)、CzでN1振幅の有意な低下 ($p < 0.05$) が認められた。これに対して、統合失調症群では、条件間に変化がみられなかった。

N11 振幅

健常群	No task	Fz 3.5	Talking	Fz 2.4
		Cz 3.5		Cz 2.7
患者群	No task	Pz 2.2		Pz 1.8
		Fz 2.5	Talking	Fz 2.3
		Cz 2.9		Cz 2.3
		Pz 2.3		Pz 2.0

以上の結果をまとめると、発声条件によって、健常者においては、事象関連電位のN1振幅が減衰するが、統合失調症においてはこの所見がみられないことを明らかとなった。これは先行研究と一致するものである。

今後奨励数を増やして、どのような精神症状の患者において、N1振幅の減少がみられるのか明らかにしていきたい。

また聴取条件において、N1振幅の減少がみられた点は、予想と異なるものであった。この所見は **corollary discharge** によるものとはいえ、刺激音と声を聞く二重課題となったことにより、N1振幅が減少したものとされるが、今後検討していきたい。

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 3 件)

1. Owashi T, Iwanami A, Nakagome K, Higuchi T, Kamijima K. Thought disorder and executive dysfunction in patients with schizophrenia. International Journal of Neuroscience 119: 105-123, 2009.
2. Iwanami A, Okajima Y, Kato N. Effects of corollary discharge on auditory N1 component of event-related potentials in healthy subjects. Clinical Neurophysiology 120 Supplement 1, S44, 2009.
3. Iwanami A, Okajima Y, Kato N. Auditory N1 component and corollary discharge:

a topographical analysis. Clinical Neurophysiology 120 Supplement 1, S44, 2009.

[学会発表] (計 2 件)

1. Iwanami A, Okajima Y, Kato N. Effects of corollary discharge on auditory N1 component of event-related potentials in healthy subjects. 2009 Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, 2009.
2. Iwanami A, Okajima Y, Kato N. Auditory N1 component and corollary discharge: a topographical analysis. 2009 Asian and Oceanian Congress of Clinical Neurophysiology, 2009.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩波 明 (IWANAMI AKIRA)

昭和大学医学部精神医学教室・准教授

研究者番号：80276518

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし