

論文の内容の要旨

論文題目 統合失調症における事象関連電位を用いた視線認知異常と
臨床症状・社会機能との関連の検討

指導教員 笠井清登教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 17 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

氏名 切原 賢治

1. 研究の背景と目的

統合失調症は、特徴的な幻覚・妄想などの陽性症状、感情鈍麻や意欲減退などの陰性症状を呈する精神疾患であり、慢性に経過して社会機能を障害する。統合失調症の中核的な障害として認知機能障害があるが、最近では社会的認知の障害も報告されている。その一つに顔認知がある。人の顔を見て、それが誰かを見分けたり、相手の感情や意図を理解したりすることは社会生活を送る上

で重要である。顔認知に関わる脳部位としては、functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) を用いた研究により紡錘状回、上側頭溝などが報告されている。一方、顔認知に関わる情報処理がいつ行われるか調べるためには、時間分解能が高い事象関連電位 (event-related potential; ERP) が有用である。これまでの研究によると顔認知の際には後側頭部に N170 という ERP 成分が出現し、顔認知に関連すると考えられている。顔認知の際には後頭部に P100 という ERP 成分も出現するが、顔に特異的でなく一般的な視覚情報処理を反映している。統合失調症では顔認知に関わる脳部位や ERP 成分の障害があることが報告されている。MRI を用いた研究では、統合失調症患者で両側の紡錘状回の灰白質体積減少が報告されている。ERP を用いた研究では、統合失調症患者で顔に対する N170 振幅が減衰していることが報告されている。

顔の中でも目は多くの情報を伝えるため、視線認知についても検討が必要である。視線認知は相手の注意の方向を知るだけでなく、相手の好みや意図を推測する際にも役立つ。そのため、社会的認知や対人交流で重要な役割を果たす。統合失調症患者では誰も見ていないのに誰かに見られていると感じる症状や他人と視線を合わせようとしなないといった特徴があり、視線認知の異常が推測されている。また、視線認知の異常は社会的認知や対人交流の障害と関連しているかもしれない。統合失調症の視線認知についてはこれまでにいくつかの

研究がある。行動指標を用いた研究では、統合失調症患者で視線認知障害があるとする報告とないとする報告とがある。fMRIを用いた研究では、統合失調症患者は健常者と比べて視線認知の際に両側下前頭回、両側紡錘状回などで神経活動が減少していることを報告している。しかし、これまでERPを用いて統合失調症の視線認知の異常を検討した研究はない。

本研究ではERPを用いて統合失調症の視線認知について検討した。健常者ではN170が視線の影響を受けると報告されており、統合失調症患者と健常者とで視線がN170に及ぼす影響が異なるかを検討した。また、N170より前の段階であるP100で視線や統合失調症の影響がないかも検討した。視線認知は社会生活で重要な役割を果たすことからN170と社会機能との関連を検討した。また、妄想の強い患者で視線を誤認しやすいとの報告があることからN170と臨床症状、特に陽性症状との関連も検討した。

2. 方法

統合失調症患者 20 名（男性 15 名、女性 5 名；平均年齢 34.2 歳）と健常者 20 名（男性 15 名、女性 5 名；平均年齢 31.0 歳）が本研究に参加した。本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており（No.629-1）、全ての対象者に研究内容を十分に説明した後、文書にて同意を得た。Positive And Negative Syndrome

Scale (PANSS) を用いて統合失調症患者の臨床症状を評価した。社会機能については Social Functioning Scale (SFS) を用いて評価した。

実験では視線をそらした顔 (averted eyes) と視線を合わせた顔 (straight eyes) とを提示した。被験者は提示される顔画像を見て、被験者を見ているか否かボタン押しを行った。行動指標として正答率、反応時間が得られた。課題中に 64 電極から脳波を測定した。得られた脳波データを解析して P100 と N170 を同定した。O1、O2 とその近傍の電極から P100 振幅と潜時を測定した。P7、P8 とその近傍の電極から N170 振幅と潜時を測定した。

正答率と反応時間については、診断を被験者間要因、視線を被験者内要因とする分散分析を行った。ERP 成分については、診断を被験者間要因、視線、左右半球、電極を被験者内要因とする分散分析を行った。ERP 成分と PANSS 得点、SFS 得点との間で Spearman の順位相関係数を求めた。

3. 結果

正答率は straight eyes と比べて averted eyes で有意に低かった。診断の主効果を認めなかった。反応時間は straight eyes と比べて averted eyes で有意に遅かった。健常者と比べて統合失調症患者で有意に遅かった。

P100 振幅は左半球と比べて右半球で有意に増大していた。視線および診断の

主効果を認めなかった。P100 潜時は健常者と比べて統合失調症患者で有意に延長していた。視線および半球の主効果を認めなかった。

N170 振幅は健常者と比べて統合失調症患者で有意に減衰していた。視線と半球との間に有意な交互作用を認めたため左右に分けて解析を行った。左半球では視線および診断の主効果を認めなかった。右半球では *straight eyes* と比べて *averted eyes* で有意に N170 振幅が増大していた。健常者と比べて統合失調症患者で有意に N170 振幅が減衰していた。N170 潜時は健常者と比べて統合失調症患者で有意に延長していた。右半球と比べて左半球で有意に N170 潜時が延長していた。視線の主効果を認めなかった。

相関解析では、*straight eyes* に対する左半球の N170 振幅と PANSS 陽性症状との間に有意な負の相関を認めた。*straight eyes* に対する右半球の N170 振幅と SFS 得点との間に有意な負の相関を認めた。*averted eyes* に対する右半球の N170 潜時と PANSS 陽性症状との間に有意な正の相関を認めた。

4. 考察

P100 振幅は視線や診断の効果を認めなかった。本研究の結果は、一般的な視覚情報処理を反映する P100 の段階では視線認知は行われていないこと、および、統合失調症ではこの段階では異常がないことを示唆する。ただし、P100 潜時は

統合失調症患者で健常者よりも延長しており、この段階で情報処理の遅延があることを示唆する。

N170 振幅は、右半球では averted eyes で straight eyes よりも大きかった。P100 振幅は視線の効果を認めなかったことから、この段階で視線認知が行われると考えられる。右半球の N170 振幅は統合失調症患者で健常者よりも減衰していた。P100 振幅は診断の効果を認めなかったことから、統合失調症ではこの段階で異常があると考えられる。視線と診断との交互作用を認めず、統合失調症の N170 振幅減衰は視線認知に特異的ではなかった。統合失調症患者での N170 振幅減衰は課題への注意や動機づけなど非特異的要因によるものであるかもしれない。しかし、選択的注意の影響を受ける P100 振幅は統合失調症患者で減衰していなかったことから、統合失調症患者も健常者と同程度に注意していたと思われる。また、先行研究で統合失調症における N170 振幅減衰は顔に特異的であることが報告されており、これらを合わせて考えると、今回の N170 振幅減衰は顔認知の障害を反映していると思われる。

一方で、左半球では視線や診断の効果を認めず、視線、診断の N170 への影響には左右差があった。相関についても、統合失調症患者において、右半球の N170 振幅が大きいほど社会機能も良好であるという相関を認めた一方で、左半球の N170 振幅が大きいほど陽性症状が強いという相関を認めた。そのため、

N170 の意義が左右で異なるものと思われた。右半球の N170 振幅に反映される神経活動は、統合失調症で障害されており、その障害が社会機能と関連することを示唆する。一方、左半球の N170 振幅に反映される神経活動は、統合失調症では妄想などの陽性症状と関連するのかもしれない。

統合失調症の右半球の N170 振幅は社会機能と相関していた。このことから、右半球の N170 振幅は統合失調症の社会機能の指標となるかもしれない。通常の診察では患者の社会機能を把握することは難しく、社会機能を推測する客観的な指標は有用性が高い。また、統合失調症は症状だけでなく社会機能を改善することが重要であるため、治療効果の判定にも有用である。今後は、この所見がどの病期で認められるのか、治療でどう変化するのかを調べる必要がある。

N170 潜時は統合失調症患者で健常者よりも延長していた。統合失調症患者は P100 潜時も延長しており、早期の視覚情報処理の遅れが、後の顔情報処理の遅れにつながっていると思われる。

なお、本研究では、統合失調症患者の反応時間は約 200ms の遅れがあった。一方、P100 潜時、N170 潜時の遅れは 10ms 程度であった。統合失調症患者における反応時間の遅延のほとんどは、視覚情報処理の遅れによるものではなく、その後の情報処理および運動の遅れによるものと思われた。

5. 結論

本研究の結果から、統合失調症では早期の一般的な視覚情報処理には異常を認めないが、その次の顔を認識する構造的符号化過程に異常があることが示唆された。この異常には左右差があり、右半球では統合失調症患者の N170 の異常が社会機能の障害と関連すること、左半球では統合失調症患者の N170 の異常が陽性症状と関連することが示唆された。