

論文の内容の要旨

論文題目 Go/No-go 課題遂行時の事象関連電位計測による
統合失調症における抑制機能障害の検討

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 15 年 4 月入学
医学博士課程
脳神経医学専攻
荒木 剛

1. 緒言

統合失調症 (schizophrenia) は主として青年期に発症し、特徴的な幻覚・妄想などの陽性症状、思考障害・感情鈍麻などの陰性症状、言語性記憶学習障害・実行機能障害など認知機能障害を呈する精神疾患である。このうち認知機能障害は、中核的障害であり、統合失調症患者の社会機能を左右し、その重症度が予後を左右する。

認知機能の中でも抑制は、統合失調症の臨床においても自殺の背景に関係する可能性もあり、抑制の障害を解明することは大きな意義がある。すでに抑制の制御を要する行動課題を用いて、統合失調症患者の抑制の障害が報告されている。このような抑制制御の障害は精神生理学的手法を用いて評価することが可能である。

事象関連電位(event-related potential; ERP)は、脳波を用いて非侵襲的に脳の情報処理過程を精神生理学的に測定する方法である。ERP 成分は、様々な認知機能を反映し、客観的な指標となりうる。

反応抑制を要する Go/No-go 課題を用いて「抑制」を反映する ERP が測定できる。Go 条件においては反応を、No-go 条件においては反応の抑制を求められる。No-go 条件において前頭部から頭頂部に刺激後 200 から 300 ミリ秒にかけて出現する陰性電位である N2 成分と刺激後 300 から 600 ミリ秒にかけて出現する陽性電位である P3 成分の 2 つの ERP 成分が反応抑制に関わる神経活動を反映している。つまり、Go/ No-go 課題を用いて、ERP を測定し、P3 成分と N2 成分を検証し、反応抑制を精神生理学的に検討できる。

統合失調症における Go/ No-go 課題を用いた ERP 先行研究では No-go 条件における N2 振幅の減衰、P3 振幅の減衰や頭皮上分布の差異が報告されている。しかし、これまで統合失調症における抑制制御の障害と臨床症状や社会生活機能との関連を詳細に検討したものはない。

抑制制御の障害と強く関連する臨床症状に衝動性があげられる。この衝動性を評価する尺度には Barratt Impulsiveness Scale, 11th version (BIS-11)がある。この BIS を用いることにより、統合失調症の衝動性も評価できる。

抑制の障害がみられる統合失調症患者においては、No-go 条件における ERP 成分異常がみられ、それらが BIS によって得られた衝動性のスコアと相関を示し、さらには、臨床症状や社会生活機能との関連がみられることが考えられる。そこで、本研究においては、統合失調症患者を対象に Go/ No-go 課題を施行し、事象関連電位を測定し、抑制を反映する ERP 成分を検討し、評価尺度を用いて得られた衝動性、臨床症状、社会生活機能との関連を検証した。

2. 方法

対象は、東大病院精神科に通院中の統合失調症患者 21 名（男性 13 名、女性 8 名；平均年齢 39.1 歳）。年齢・性比を一致させた健常群 22 名を対照とした。全ての被験者に電気けいれん療法の既往やアルコール・薬物の乱用や依存歴、いかなる神経疾患の既往もみられない。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)、対象者には研究の内容を十分説明した後、文書にて同意を得た。

事象関連電位を測定する検査課題は、視覚 Go/ No-go 課題を施行した。被験者には、スクリーン中央に赤と緑の円を呈示した。刺激呈示時間は 500ms、刺激間隔は 3~5 秒でランダムに変化させ、赤：緑=1：1 の比率で呈示した。総刺激呈示数は 100 とした。赤い円 (Go 刺激) が見えたときはボタン押しを求め、緑の円 (No-go 刺激) が見えたときはボタンを押さないよう求めた。

記録は Geodesic 社製 64ch 脳波を用いた。各電極より脳波を導出し、記録後、派形処理をおこなった。解析区間は、刺激前 200msec の平均電位を基準とし、刺激前 200msec から刺激後 1000msec とし、刺激条件ごとに平均加算を行った。患者群と健常群における総平均加算波形を求め、No-go 刺激に対する N2, P3 成分の頂点潜時を求め、頂点前 50msec から頂点后 50msec の平均電位を求めた。解析対象とする電極は「F region」として前頭部の 6 電極、「C region」として

頭頂部の6電極とし、平均電位をデータとして使用した。

統合失調症患者の衝動性評価はBISを、精神症状評価は陽性・陰性症状評価尺度を、社会生活機能評価はLSPとDSM-IVに含まれるGAFを用いた。

統計方法は反応時間、誤答率、BISの統計比較にはindependent samples t-testを用いた。さらに、No-go条件におけるN2振幅とP3振幅は、診断、電極部位を反復測定とする分散分析を用いた。さらに事象関連電位成分と各スコアとの関連は相関解析を用いた。

3. 結果

反応時間は、有意に患者群が延長していた。誤答率は有意差を認めなかった。

N2成分では、有意な電極部位・診断の主効果を認めた。P3成分では、有意な主効果、交互作用を認めなかった。さらに性差の影響の有無を検討するため、性を被験者間因子に加えたANOVAを行い、N2成分、P3成分ともに、有意な性の主効果、性×診断の交互作用を認めなかった。

BISによる衝動性の評価は患者群がやや高い平均値を示すが、健常群との有意差はみられなかった。

ERP成分と衝動性の指標であるBISとの相関は、健常群において、P3振幅とBISのスコアとの間に有意な負の相関を認めた。また両群を合わせた解析で同様な相関を認めた。ERP成分とPANSSによる臨床指標では、P3振幅と総合精神病理尺度との間に有意な負の相関を認めた。ERP成分とGAFやLSPによる社会生活機能のスコアでは、P3振幅とGAFやLSPの下位項目のスコアとの間に有意な正の相関を認めた。ERP成分への加齢や罹病期間や服薬の影響の有無を検討したところ、P3振幅と服薬量との間に有意な負の相関を認めた。また統合失調症患者においてN2とP3との間に有意な相関関係を認めた。

4. 考察

本研究では、統合失調症患者を対象に、Go/No-go課題を用いた抑制を反映するとされる事象関連電位成分と評価尺度を用いて得られた衝動性、臨床症状、社会生活機能との関連を検証した。

患者群にてN2振幅の有意な減衰を認めた。健常者においてP3振幅とBISのスコアとの有意な正の相関を認め、さらに両群共に解析した場合にも認められた。また患者群において、P3振幅と精神症状、LSPやGAFによって得られた生活指標との有意な相関が認められた。

Go/No-go課題を用いたERP研究は、統合失調症患者において数は多くはないが行われている。その中でも、より反応抑制を評価できるGo条件とNo-go

条件が同比率に設定された本研究と同じ課題を用いた先行研究は、減衰した N2 と減衰した P3 を報告した 2 研究、P3 振幅の減衰は認めないが、Go 刺激に比べ No-go 刺激でみられる P3 の前頭部への偏り具合が減衰していることを報告した 2 研究の 4 編である。本研究で得られた患者群における ERP 成分の解析結果は先行研究とほぼ一致しており、統合失調症における N2 振幅減衰に反映される抑制の障害の存在が示唆され、前部帯状回や腹側前頭前野皮質の機能異常の存在が示唆される。

次に、仮説では、患者群に衝動性を反映する BIS のスコアと抑制を反映する ERP 成分との関連がみられると思われたが、健常群に P3 振幅と BIS のスコアとの間に有意な負の相関がみられた。患者群では相関傾向が認められた。このような関連を解析した先行研究は統合失調症ではないが、BIS によって評価される「衝動性」の脳内基盤の一部が、「抑制」を反映する ERP 成分である P3 成分に関係する可能性が示唆された。その他の臨床症状や生活指標と ERP 成分との相関は、Go/ No-go 課題を用いた先行研究では検討されていないが、本研究より No-go P3 に反映される抑制機能障害が強いほど、臨床症状もより重症であり、より生活機能が低下する傾向にあることが示された。

本研究の問題点としては、第一に、自己記入式にて評価する BIS では衝動性の群間差がみられないものの、客観的な指標である ERP では抑制を反映する No-go N2 の群間差がみられていたことがある。統合失調症患者の抑制障害をより specific に反映しているのは ERP である可能性が高いが、今後も検討の余地が残る。また、同じ被験者間での縦断的な検討が行われておらず、抑制障害の指標としての ERP が trait marker なのか state marker なのか特定できてはいない。また性、服薬、罹病期間の影響なども検討するために新たな母集団での検討が今後必要になると思われる。

本研究の問題点は、以下の3つが挙げられる。第一に、統合失調症の生物学的病態に性差が示唆されており、抑制機能障害に性差が影響する可能性があるが、それらを検討できるほどの十分な被験者数を得られなかった。第二に、本研究では、慢性期統合失調症患者を対象としているため、長期の服薬や罹病期間による抑制機能への影響が存在していた可能性がある。ERP成分と服薬量との間に有意な負の相関がみられたが、相関解析について服薬量を共変量とした偏相関を行ったが結果は同じであった。したがって、服薬量が今回の主要な結果に影響を及ぼすとは考えにくい。今後は、未治療・未服薬の被験者を対象とした研究を行う必要がある。第三に、BISによって得られた衝動性のスコアが両群間で有意な差がなく、統合失調症内でも衝動性のスコアの幅が狭かったため、相関が得られにくかった。健常群において相関を認め、さらに両群を合わせるとより強い相関が得られたことから、衝動性のスコアに幅のある群に対して本課題を行い、さらに被験者数を増やせば、より強固な相関が得られたことが予想される。

5. 結論

本研究では、統合失調症患者を対象に、Go/No-go課題を用いた事象関連電位成分と評価尺度を用いて得られた衝動性、臨床症状、社会生活機能との関連を検討した。患者群にてNo-go N2振幅の有意な減衰が認められ、抑制機能の障害が示唆された。また、相関解析では、健常者もしくは、両群をまとめた場合においてNo-go P3振幅とBISのスコアとの有意な正の相関を認めた。また患者群において、No-go P3振幅と精神症状、生活指標との有意な相関が認められた。これらにより、Go/No-go課題を用いたERP成分は、抑制機能障害を反映し、衝動性の障害、生活機能の障害や精神症状などとの相関も示し、統合失調症の認知機能障害を評価する上で有用であることが示された。なお、今後、より被験者数を増やし、性差の検討、服薬や罹病期間の影響をさらに検証し、衝動性を含めた精神症状により幅のある患者群も含めて検討する必要があると示された。