

第 105 回日本精神神経学会総会

精神医学奨励賞受賞記念講演

統合失調症患者における音声誘発 evoked oscillation について

平野 昭 吾 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学)

脳磁図を用いた健常者における研究では、Palva らが音声および非音声刺激それぞれによって誘発される磁場波形の解析を行い、彼らは音声および非音声刺激にて誘発される 20~45 Hz evoked oscillation が言語認知の早期段階の活動を反映するものと考察している。一方、統合失調症患者における言語処理の障害は、統合失調症患者が有する多彩な認知障害の基盤を成すものの一つとして想定されている。我々は、この Palva らの報告を参考とし、統合失調症患者は、その言語処理障害のため、音声による 20~45 Hz evoked oscillation の異常を呈するであろうという仮説を立て、研究を行った。結果として、統合失調症患者群においては、健常対照者群と比較すると①左聴覚野周囲では、音声刺激を提示した際に 20~45 Hz evoked oscillation が最大となる潜時が有意に遅れている、②右聴覚野周囲では、非音声刺激を提示した際に 20~45 Hz evoked oscillation が最大となる潜時が有意に遅れている、③左聴覚野周囲では、音声刺激を提示した際に、刺激後 0~50 msec の時間帯における 20~45 Hz evoked oscillation の平均パワーが有意に小さい、④③と同じ条件だが、刺激後 100~150 msec の時間帯における 20~45 Hz evoked oscillation の平均パワーが有意に大きいことがわかった。我々の研究結果において、統合失調症患者は健常者と異なった音声および非音声刺激による 20~45 Hz evoked oscillation を示しており、これは Palva らの考察を基にすると、統合失調症患者における言語認知の早期段階の活動の異常を示唆しているのかもしれない。

1. 背 景

近年、脳波や脳磁図などで測定される、特定の時間帯の特定の周波数帯域の oscillation と認知との関連を示した研究が数多く見られるようになってきている (Uhlhaas ら, 2006)。特に γ 帯域 (40 Hz 以上) および β 帯域 (14~40 Hz) の oscillation は、対象の特徴の把握や、異なる脳部位間の情報伝達に関連しているといわれている。視覚や聴覚の認知課題において、刺激によって誘発される evoked oscillation や induced oscillation と呼ばれる oscillation に関しての知見が集積されつつあり、前者の evoked oscillation はその出現のタイミングが刺激提示時刻と lock しているものである。Herrmann ら (2004) は視覚刺激によって刺激提示後早期 (150 msec 以内) に生じる 40 Hz 前後の evoked oscillation が刺激の大きさや刺激への注意、被験者の記憶との合致

の有無により変化することから、40 Hz 前後の evoked oscillation は被験者の記憶内容と入力された刺激内容との “matching” を反映しているという仮説を提唱している。Palva ら (2002) は、健常者を対象として音声および非音声刺激を提示した際の脳磁図を測定した。彼らは刺激後 100 msec 前後に出現する 20 Hz から 45 Hz 帯域の evoked oscillation (以下、20~45 Hz evoked oscillation と略す) が刺激により左右の半球で異なるパターンを示すことを報告し、20~45 Hz evoked oscillation が左半球の言語特異的な処理システムの早期段階の活動を反映していると考察している。

統合失調症は代表的な精神疾患の一つであるが、近年、evoked oscillation を指標として統合失調症患者における認知異常を検索した研究が行われている。例えば、Spencer ら (2003) は視覚認知

表1 被験者背景

	Schizophrenia	Normal Controls	df	t or χ^2	p
Sex, M/F, No	15/5	13/10	1	1.61	0.21
Age (years)	35.3±12.2	33.6±6.7	41	-0.55	0.59
Handedness	98.3±4.1	97.8±6.4	41	-0.26	0.92
SES ^a	3.45±0.94	1.78±0.90	41	-5.91	<0.001
Parental SES	2.15±0.67	2.52±0.90	41	1.52	0.14
Medication dose (CPZ equiv., mg)	550±325				
Symptom onset (years)	22.4±5.3				
Duration of illness (years)	12.9±10.7				
SAPS global ratings					
Hallucinations	2.9±1.7				
Delusions	2.8±1.7				
Bizarre behavior	2.7±1.3				
Thought disorder	2.9±1.4				
SANS global ratings					
Affective flattening	3.0±1.3				
Alogia	2.6±1.2				
Avolition	2.7±1.2				
Anhedonia	2.7±1.2				
Inattention	3.2±1.1				

^a統合失調症患者群においては、健常対照者群より有意に SES の値が大きい。表は Hirano ら (2008)²⁾ より転載

課題を課した際の統合失調症患者の脳波を測定した。彼らの報告によれば、主観的輪郭線により正方形が知覚される条件では、統合失調症患者の後頭部の電極で測定された 40 Hz 前後の evoked oscillation の位相同期性が健常対照者群と比較して有意に低下していた。

統合失調症は幻聴、連合弛緩など言語処理の異常の存在が想定される症状で特徴付けられる。しかし、我々の知る限りでは、言語音を提示した際の統合失調症患者の evoked oscillation について検討した研究は行われていない。言語性の幻聴は統合失調症の症状としてしばしば見られるものであり、また Nestor ら (2001) は言語処理の異常が統合失調症の病態に大きく寄与していることを想定している。

そこで、われわれは、①統合失調症患者が、言語処理システムの活動を反映していると想定される、音声刺激による 20~45 Hz evoked oscillation に異常があるのではないかと考えた。また、②この異常な 20~45 Hz evoked oscillation が幻

聴の重症度と関連しているのではないかと考え、今回の研究を行った (Hirano ら, 2008)。

2. 研究方法

研究対象者

被験者の背景は表 1 に提示した。被験者は全員右利きであり、聴力は正常であった。全ての被験者に対し、実験者より研究についての説明を口頭および文書で行った後、彼らが被験者となることについての同意を文書にて確認した。研究についてのインフォームドコンセントの内容およびその方法は九州大学大学院医学研究院の倫理委員会にて承認を受けている。

聴覚刺激とその提示方法

実験は磁気シールドルーム内で行った。被験者には実験中、側臥位をとり、開眼したままで眠らないように、また聴覚刺激については無視するよう指示した。磁場測定は左右両側で行ったが、左右の測定順は被験者毎に変更した。聴覚刺激は、

非音声刺激として 2000 Hz の純音を使用し、音声刺激として母音「あ」を使用した。母音「あ」は日本語を母国語とする男性俳優が発音したものである。どちらの音も持続は 200 msec、強度は 60 dB SPL となるよう編集した。音声および非音声刺激は磁場測定側と反対側の外耳道へ、それぞれの出現頻度が約 1 対 1 になるよう、合計 440 回提示した。刺激間隔は 1~2 秒の間をランダムにとるものとした。

脳磁図の測定および磁場波形の解析

37 チャンネル脳磁計 (BTi 製) を用いて誘発磁場の測定を行った。サンプリング周波数は 4167 Hz とした。4 pT/cm 以上の磁場を含む試行は粗大なアーチファクトを含むものと考え、以後の解析には使用していない。

我々は 20~45 Hz evoked oscillation を検討するために、時間周波数解析の手段としてウェーブレット変換を採用した。ウェーブレット変換は市販の数学およびプログラミングソフトウェア MATLAB のオプションである Wavelet Toolbox を用いて計算を行った。各条件において加算平均した誘発磁場波形へウェーブレット変換を行い、得られた任意の周波数および時間におけるウェーブレット係数の絶対値の 2 乗値を evoked oscillation パワーと定義した。Palva ら (2002)、Kiebel ら (2005) の報告に基づき、パワー値の平方根をとり、刺激前 50 msec から刺激直前をベースラインとし、正規化を行った。S/N 比を向上させるため、Palva ら (2002) の報告に倣い、各被験者においてそれぞれの条件毎に刺激直後から刺激後 150 msec の時間帯における、20~45 Hz evoked oscillation の平均パワーが最大となる 10 チャンネルを決定し、以後の解析にはこの 10 チャンネルのデータを使用することとした。20~45 Hz の周波数帯域および上記の 10 チャンネルにおいてパワー値の平均をとり、20~45 Hz evoked oscillation のパワー値を各条件の任意の時間で求められるようにした。我々は各条件において、刺激直後から刺激後 150 msec の時間帯で

20~45 Hz evoked oscillation のパワー値が最大となる時間を求めた。以後この時間を各条件における 20~45 Hz evoked oscillation パワー最大時と呼ぶ。さらに、evoked oscillation の時間による変化の様子を検討するために、各条件において、刺激直後から刺激後 50 msec までの区間、刺激後 50~100 msec の区間、そして刺激後 100~150 msec の区間それぞれで、20~45 Hz evoked oscillation のパワー値の平均を求めた。以後、各条件における、これらの各区間での平均パワー値を 20~45 Hz evoked oscillation 平均パワー値と呼ぶ。

統計解析

年齢、利き手、被験者の Socioeconomic scale (SES)、被験者の親の SES の各項目の二群間比較は t 検定にて行った。両群における男女の割合の比較は χ^2 検定にて行った。20~45 Hz evoked oscillation パワー最大時および平均パワー値については群を被験者間要因、半球、刺激、平均パワー値の場合はさらに区間を被験者内要因として反復測定分散分析を行った。また、統合失調症患者群において脳磁図測定時の 1 日当たりの抗精神病薬投与量と、上記の測定項目との相関を Spearman の順位相関係数にて検定を行った。有意水準は全ての検定において $p < 0.05$ とした。

3. 結 果

被験者背景

年齢、利き手、被験者の親の SES、男女の割合において両群間の有意差は認めなかった (表 1 参照)。被験者の SES は統合失調症患者群において健常対照者群よりも有意に低かったが、これは疾患による日常生活および社会生活機能の低下によるものと思われる。抗精神病薬投与量とそれぞれの測定項目との有意な相関は見られなかった ($-0.22 \leq \rho \leq 0.43$; $0.06 \leq p \leq 0.43$)。

20~45 Hz evoked oscillation パワー最大時
図 1 A は各条件における evoked oscillation の

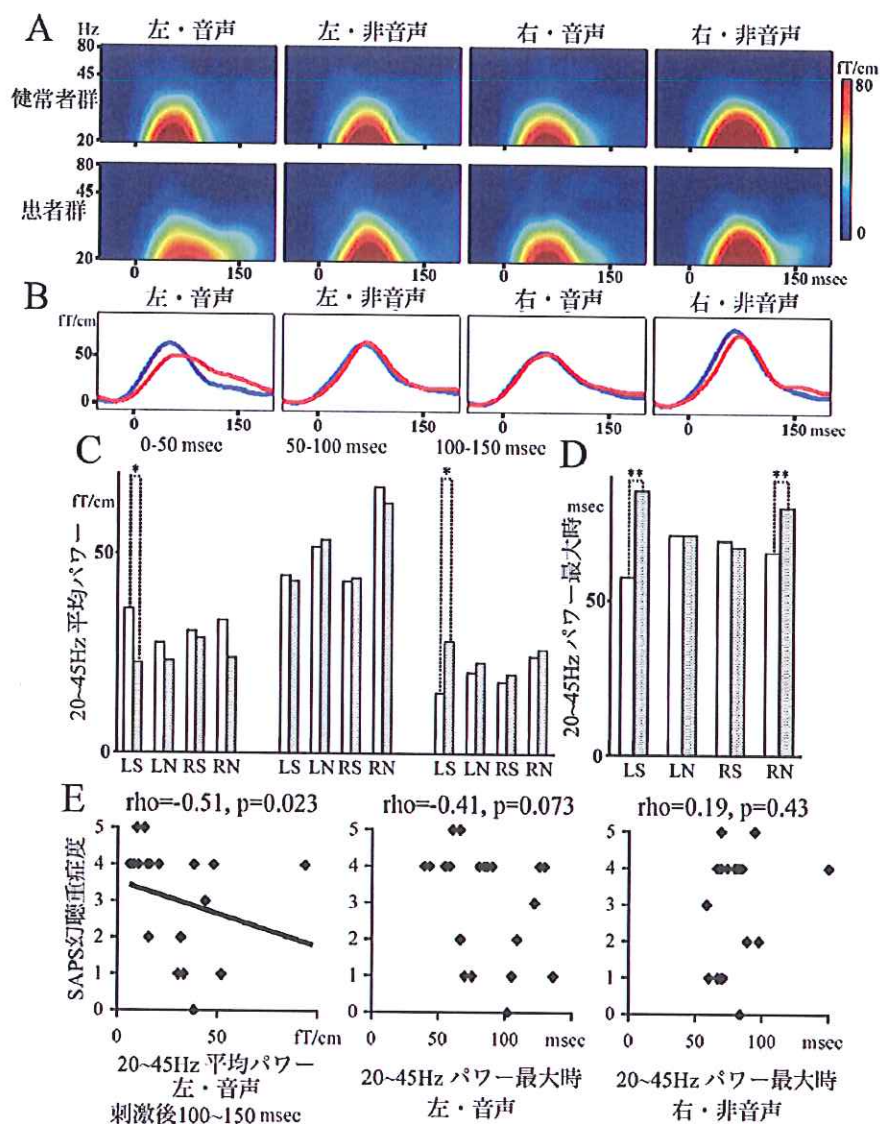


図 1

- A: 各被験者群での、条件毎の evoked oscillation パワー総平均のカラーマップである。
- B: 各被験者群における条件毎の 20~45 Hz evoked oscillation パワーの総平均波形である。青線は健常対照者群、赤線は統合失調症患者群である。
- C: 各被験者群における、条件毎の 20~45 Hz evoked oscillation 平均パワー値総平均を示している。
- D: 各被験者群における、条件毎の 20~45 Hz evoked oscillation パワー最大時総平均を示している。C, D において白棒は健常対照者群、網掛け棒は統合失調症患者群の総平均値を示している。また、L および R は左および右聴覚野周囲、S および N は音声および非音声刺激を意味している。**は 2 群間の検定にて $p < 0.01$ であったことを、* は 2 群間の検定にて $p < 0.05$ であったことを示している。
- E: 統合失調症患者群において各測定項目を横軸、SAPS の幻聴重症度を縦軸にとり、散布図を作成したものである。散布図の上方の数字のうち、rho は Spearman の順位相関係数、p は検定による p 値である。

図は Hirano ら (2008)²⁾ より引用し、筆者が一部改変した。

パワーの周波数および時間における推移を示したものである。図1Bは各条件における20~45 Hz evoked oscillation パワーの時間における推移を示したものである。

20~45 Hz evoked oscillation パワー最大時については有意な群の主効果 ($F[1,41]=7.1$; $p=0.01$), 有意な半球×刺激×群の交互作用 ($F[1,41]=15.5$; $p<0.001$) を認め、他の有意な主効果や交互作用は認めなかった ($0.1\leq F[1,41]\leq 2.9$; $0.09\leq p\leq 0.74$)。更なる統計解析により、左聴覚野周囲については、統合失調症患者群において、健常対照者群より有意に20~45 Hz evoked oscillation パワー最大時が遅れていることを認めた。右聴覚野周囲については有意な群間差を認めなかった。非音声刺激については、左聴覚野周囲については有意な群間差を認めなかったが、右聴覚野周囲については統合失調症患者群において、健常対照者群より有意に20~45 Hz evoked oscillation パワー最大時が遅れていた(図1D参照)。

20~45 Hz evoked oscillation 平均パワー値

20~45 Hz evoked oscillation 平均パワー値については有意な区間の主効果 ($F[2,82]=69.7$; $p<0.001$), 有意な刺激の主効果 ($F[1,41]=9.1$; $p=0.004$), 有意な半球×刺激の交互作用 ($F[1,41]=4.9$; $p=0.032$), 有意な区間×刺激の交互作用 ($F[1,41]=22.0$; $p<0.001$) および有意な区間×半球×刺激×群の交互作用 ($F[2,82]=3.6$; $p=0.038$) を認め、他の有意な主効果や交互作用は認めなかった ($0.09\leq F[1,41]\leq 1.2$, $0.7\leq F[2,82]\leq 2.7$; $0.08\leq p\leq 0.77$)。更なる統計解析により、左聴覚野周囲については、刺激直後~刺激後50 msecでは統合失調症患者群において、健常対照者群より20~45 Hz evoked oscillation 平均パワー値が有意に小さいことが示された。刺激後50~100 msecでは二群間に有意差を認めなかった。刺激後100~150 msecでは統合失調症患者群において、健常対照者群より有意に大きい20~45 Hz

evoked oscillation 平均パワー値を認めた。非音声刺激および右聴覚野周囲については、有意な所見を認めなかった(図1C参照)。

測定項目と幻聴重症度の相関

ここまでで二群間の有意差を認めた測定項目について、統合失調症患者におけるこれらの項目とSAPSの幻聴重症度点数との相関をSpearmanの順位相関係数にて検定を行った。その結果、左聴覚野周囲・音声刺激・刺激後100~150 msecの区間の20~45 Hz evoked oscillation 平均パワー値とSAPSの幻聴重症度点数の間に有意な負の相関を認めた ($\rho=-0.51$; $p=0.023$) (図1E参照)。

4. 考 察

Näätänenら(1997)は、脳波および脳磁図を用いて、健常者へ母国語および非母国語の音素によって成る数種類の組み合わせを提示した際のミスマッチ陰性電位とその電流源を測定した。彼らは母国語の音素同士の組み合わせを提示した際に得られたミスマッチ陰性電位の振幅が、母国語の音素と非母国語の音素の組み合わせを提示した際に得られるものより大きくなること、また母国語の音素同士の組み合わせを提示した際に得られたミスマッチ陰性電位の電流源の強さが左半球でより大きくなるが、母国語の音素と非母国語の音素の組み合わせを提示した際は、そのような左右差が見られなくなることを示した。彼らはこの結果から、左半球が音素の判別に関わっていることを想定した。Palvaら(2002)は彼らの研究結果とNaatanenらの考察を基にして、20~45 Hz evoked oscillation が左半球の言語特異的な処理システムの早期段階の活動を反映しているものと推論している。我々の研究結果は、統合失調症患者における左半球の言語特異的な処理システムの早期段階における異常を示唆しているかもしれない。症状との相関については、20~45 Hz evoked oscillation と幻聴の重症度に関連を認めた。この結果は統合失調症における幻聴と異常な evoked

oscillation の何らかの関与を示しているかもしれないが、より大きなサンプルにおいても確かめられるべきであろう。

文 献

- 1) Herrmann, C. S., Munk, M. H. J., Engel, A. K. : Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci*, 8; 347-355, 2004
 - 2) Hirano, S., Hirano, Y., Maekawa, T., et al. : Abnormal neural oscillatory activity to speech sounds in schizophrenia: a magnetoencephalography study. *J Neurosci*, 28; 4897-4903, 2008
 - 3) Kiebel, S. J., Tallon-Baudry, C., Friston, K. J. : Parametric analysis of oscillatory activity as measured with EEG/MEG. *Human Brain Mapping*, 26; 170-177, 2005
 - 4) Näätänen, R., Lehtokoski, A., Lennes, M., et al. : Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature*, 385; 432-434, 1997
 - 5) Nestor, P. G., Han, S. D., Niznikiewicz, M., et al. : Semantic disturbance in schizophrenia and its relationship to the cognitive neuroscience of attention. *Biol Psychol*, 57; 23-46, 2001
 - 6) Palva, S., Palva, J. M., Shtyrov, Y., et al. : Distinct gamma-band evoked responses to speech and non-speech sounds in humans. *J Neurosci*, 22; RC211 (1-5), 2002
 - 7) Spencer, K. M., Nestor, P. G., Niznikiewicz, M. A., et al. : Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci*, 23; 7407-7411, 2003
 - 8) Uhlaas, P. J., Singer, W. : Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, 52; 155-168, 2006
-