

統合失調症・双極性障害の前向き ASSR 研究—入院治療前後の比較—

鬼塚俊明

国立病院機構 榊原病院

【研究の背景】

聴性定常反応 (auditory steady-state response: ASSR) とは、周期的な聴覚刺激 (クリック刺激または振幅変調音) により誘発される脳由来の周期的電気活動であり、刺激周波数および位相に同期した神経応答として観測される。ASSR において、14-30 Hz の応答は β 帯域活動、30 Hz 以上の応答は γ 帯域活動に分類されており¹⁾、 γ 帯域活動はさらに低ガンマ帯域 (30-70 Hz) および高ガンマ帯域 (70 Hz 以上) に区分される²⁾。

脳磁図を用いた先行研究では、ASSR の主要な発生源が一次聴覚野に局在することが報告されている^{3,4)}。一方で、ASSR の発生源を聴覚野に限定する解釈に慎重な立場をとる研究者も存在する。しかしながら、ASSR は主として皮質局所のマイクロサーキットレベルで生成される神経振動であると考えられており^{5,6)}、聴覚野が内在的にガンマ帯域リズムを生成する能力を有すると解釈することは妥当である。

ASSR は特定の刺激周波数において共振的に増強される特性を示し、健常者ではおおむね 40 Hz および 80 Hz 付近に共振周波数が存在するとされている。その中でも 40 Hz 刺激に対して最も強い ASSR パワーが誘発されることが一貫して報告されている⁷⁾。細胞・回路レベルにおけるガンマ帯域神経振動の発生および維持には、パルプアルブミンを発現する γ -アミノ酪酸 (gamma-aminobutyric acid: GABA) 作動性介在ニューロンからなるネットワークが中心的役割を果たすことが示されている⁸⁾。ASSR は、皮質 II/III 層に存在する錐体細胞の発火タイミングを精密に制御する、高速かつ効率的な GABA 抑制性介在ニューロン活動を反映する指標である可能性が示唆されている^{9,10)}。さらに、錐体細胞と抑制性介在ニューロンとの相互作用によって、新たなリズム的な神経振動が生成されることも報告されている¹¹⁾。

ASSR が高次の認知や症状と関連する、皮質回路レベルの時間的情報処理機構を直接的に反映する客観的神経生理指標となると考えられ、精神疾患における ASSR を調べることは重要である。精神疾患、とくに統合失調症や双極性障害、自閉スペクトラム症をはじめとする神経発達症では、幻覚や社会的認知障害、実行機能障害といった多様な臨床症状が観察されるが、これらは共通して脳内情報処理の時間的精度や神経同期性の異常と深く関係していると考えられている。また、ASSR は、精神疾患に共通して想定される興奮-抑制バランス (E/I balance) の破綻を、非侵襲的かつ定量的に評価可能な指標として極めて有用である。

【目 的】

以上より、精神疾患における ASSR 研究は、従来の診断カテゴリーに依存した表現型を超えて、神経回路レベルの異常を定量的に捉え、病態解明、疾患サブタイプの同定、さらには個別化治療への橋渡しを可能にする点において、重要な研究的・臨床的意義を有すると考えられる。本研究の目的は、入院前後の統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害、自閉スペクトラム症の ASSR を調べ、臨床指標との相関を検索することである。

【方 法】

対象：本研究では、 γ オシレーション指標の疾患横断的比較を目的として、健常対照群および複数の精神疾患群を対象とした解析を実施した。健常対照者 (NC) 84 名、統合失調症 (SZ) 90 名、自閉スペクトラム症 (ASD) 31 名、双極性障害 (BP) 21

名、ならびに大うつ病性障害(MDD) 29 名の九州大学病院での入院および外来治療中の者を解析した。また、独立した別サンプルとして、肥前精神医療センターにて記録した ASD18 名および健常対照者 18 名を対象とした解析も行った。なお、国立病院機構榊原病院にて記録した ASSR(SZ11 名、BP3 名、MDD3 名)は今回の報告での解析対象とはしていない。全ての被験者の聴力は正常で、研究については全ての被験者に説明を行い、文書により同意を得た。インフォームドコンセントに関しては、九州大学臨床試験倫理審査委員会または肥前精神医療センター倫理委員会にて承認を得ており、これに基づき施行した。

刺激と手順： 刺激として、1 ミリ秒の連続クリック音を両耳に呈示し、クリック音の頻度は 40Hz で、80dB SPL とした。連続クリック音、音刺激なし、連続クリック音と繰り返し呈示し、それぞれの断続クリック音は 500 ミリ秒間持続して提示され、断続クリック音同士の間隔は 600 ミリ秒とした。合計で連続クリック音を 150 回呈示した。ASSR は九州大学病院内の脳波室にて記録を行った。日本光電(NeuroFax 1200)にて通常の 19ch から脳波を記録し、サンプリングレートは 500 Hz、バンドパスフィルターは 1-200 Hz とした。通常の脳波記録後、3 分間の ASSR 記録と 4 分間の安静時記録を行った。肥前精神医療センターの脳波記録では、肥前精神医療センターに設置された 64 チャンネル脳波計(Biosemi 社製)を用いた。被験者は安静覚醒・開眼状態で座位を保持し、頭皮上の電極配置は国際 10-20 法に準拠した。前述と同様に刺激を呈示した。

解析： 本研究では、Fz 電極から得られた ASSR を解析対象とした。脳波の 1 試行は、刺激呈示の 400 ミリ秒前から 900 ミリ秒後までとし、 $\pm 200 \mu V$ 以上の信号を含む試行は除外して解析を行った。我々は得られた脳波波形にウェーブレット変換を適用し、時間周波数解析を行った。ウェーブレット変換においては、次式で表される複素 Morlet ウェーブレットを母ウェーブレットとして用いた¹²⁾。

PLF は 0(位相が全く同期していない活動)から 1(位相が厳密に同期している活動)の値で表現される。パワーと PLF を計算するにあたり、我々は刺激の 200 ミリ秒前から 100 ミリ秒前をベースラインとして補正を行った。35-45Hz の周波数帯域にわたって、刺激開始より 0-500 ミリ秒における ASSR パワー・PLF の平均値を計算し統計解析に用いた。九州大学病院のデータでは、各被験者において、 γ 帯域活動に関する複数の指標を算出し、同期 γ 活動を反映する指標 (phase locking factor:PLF、evoked power:EP、phase-locking angle:PLA)と、自発 γ 活動を反映する指標 (induced power:IP)について、健常対照群を基準とした z スコアを用いて群間比較を行った。肥前精神医療センターのデータは、ASD と健常対照群間の差を対応のない t 検定により比較した。すべての解析において有意水準は両側 $p < 0.05$ とした。

【結 果】

九州大学病院でのデータでは、統合失調症および自閉スペクトラム症では、同期 γ 活動および自発 γ 活動の両面において類似した健常対照者からの偏倚パターンが認められた。一方、気分障害群(双極性障害および大うつ病性障害)では、同期 γ 活動指標においてのみ偏倚が認められ、自発 γ 活動指標では明確な異常は観察されなかった(図 1)。また、肥前精神医療センターのデータでは、40Hz 刺激に対する PLF が健常者に比べ、ASD において有意に低下していた ($p = 0.009$) (図 2、一番下段が t 値のマップ)。症状と位相同期性の関連では、ADOS-2 の B9 (対人的働きかけの質)において位相同期性と有意な負の相関を認めた($r = -0.539$, $p = 0.031$)。

図 1

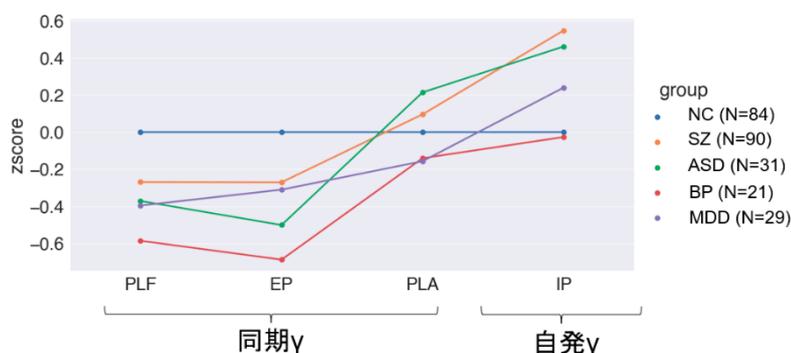
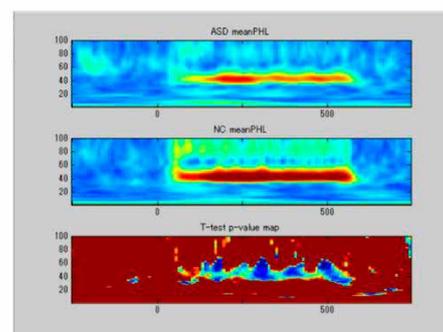


図 2



【考 察】

γ オシレーションは、皮質局所回路における興奮性錐体細胞と抑制性介在ニューロンの精緻な相互作用によって形成される。統合失調症および自閉スペクトラム症はいずれも神経発達障害としての側面を有しており、発達早期からの皮質回路形成異常が報告されている。本研究において両疾患に共通して γ オシレーション異常が認められたことは、こうした神経発達の基盤の共有を反映している可能性を示唆する。

一方で、大うつ病性障害や双極性障害では統合失調症や自閉スペクトラム症と同様の γ オシレーション異常のパターンではなく、誘発 γ オシレーションにのみ有意差が認められた。この所見は、 γ オシレーション異常が精神疾患全般に非特異的に生じる現象ではなく、神経発達障害的特性を有する疾患群により強く関連する可能性を示唆している。したがって、 γ オシレーションは診断横断的でありながらも、疾患群によって感度や特異性が異なる生理学的指標であると考えられる。

以上の結果から、 γ オシレーション異常は統合失調症および自閉スペクトラム症に共通する神経生理学的特性を反映する一方で、気分障害とは異なる病態基盤を有する可能性が示唆された。このことは、 γ オシレーションが精神疾患の診断カテゴリーを超えて病態を理解するための有用な生物学的指標となり得る一方で、疾患特異性を考慮した解釈が必要であることを示している。

臨床指標との関連では、ASD 群において、ADOS-2 の下位項目である対人的働きかけの質と 40 Hz ASSR の位相同期性との間に有意な負の相関が認められた。この所見は、神経集団間の時間同期性の低下が、社会的相互作用の質の低下と関連している可能性を示唆している。一方で、本研究におけるサンプルサイズは限定的であり、本結果の再現性および一般化可能性を検証するためには、より大規模なサンプルを用いた追試が必要である。また、入退院前後における ASSR の変化を検討した研究については、対象症例数が限られていたため、本研究の解析には含めることができなかった。今後は、症例数を拡大した上で、縦断的に ASSR の変化を評価する必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、ASSR が統合失調症および ASD に共通する神経生理学的特性を捉え得る一方で、大うつ病性障害や双極性障害とは異なる病態基盤を反映する可能性を示した点に臨床的意義がある。これらの知見は、精神疾患の病態理解を深化させるとともに、将来的には診断補助、重症度評価、治療効果判定といった臨床実践への応用につながる可能性を示唆している。また、臨床脳波計を用いた研究であり、実臨床につながる可能性は高いと思われる。

【参考・引用文献】

1. Uhlhaas PJ, Haeschel C, Nikolic D, Singer W. The role of oscillations and synchrony in cortical networks and their putative relevance for the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull.* (2008) 34: 927–943.
2. Oke OO, Magony A, Anver H, Ward PD, Jiruska P, Jefferys JGR, et al. High-frequency gamma oscillations coexist with low-frequency gamma oscillations in the rat visual cortex. *Eur J Neurosci.* (2010) 31: 1435–1445.
3. Reite M, Teale P, Rojas DC, Reite E, Asherin R, Hernandez O. MEG auditory evoked fields suggest altered structural/functional asymmetry in primary but not secondary auditory cortex in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* (2009) 11: 371–381.
4. Gutschalk A, Mase R, Roth R, Rupp A, Hähnel S, Picton TW, et al. Deconvolution of 40 Hz steady-state fields reveals two overlapping source activities of the human auditory cortex. *Clin Neurophysiol.* (1999) 110: 856–868.
5. Kopell NJ, Gritton HJ, Whittington MA, Kramer MA. Beyond the Connectome: The Dynome. *Neuron.* (2014) 83: 1319–1328.
6. Wang XJ. Neurophysiological and Computational Principles of Cortical Rhythms in Cognition. *Physiol Rev.* (2010) 90: 1195–1268.
7. Sivarao DV. The 40-Hz auditory steady-state response: a selective biomarker for cortical NMDA function. *Ann N Y Acad Sci.* (2015) 1344: 27–36.

8. Owen MJ, Sawa A, Mortensen PB. Schizophrenia. *Lancet*. (2016) 388: 86–97.
9. Gonzalez-Burgos G, Lewis DA. GABA neurons and the mechanisms of network oscillations: implications for understanding cortical dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Bull*. (2008) 34: 944–961.
10. Brenner CA, Krishnan GP, Vohs JL, Ahn WY, Hetrick WP, Morzorati SL, et al. Steady state responses: electrophysiological assessment of sensory function in schizophrenia. *Schizophr Bull*. (2009) 35: 1065–1077.
11. Sohal VS. Insights into cortical oscillations arising from optogenetic studies. *Biol Psychiatry*. (2012) 71: 1039–1045.○
12. Hirano Y, Nakamura I, Tamura S, Onitsuka T. Long-Term Test-Retest Reliability of Auditory Gamma Oscillations Between Different Clinical EEG Systems. *Front Psychiatry*. (2020) 2:11:876.