

多角的な脳波特徴に基づく統合失調症の疾患サブタイプ分類

田村俊介

宮崎大学医学部 臨床神経科学講座 精神医学分野

【研究の背景】

脳波を用いた精神疾患の研究は歴史が古く、統合失調症を中心とした様々な精神疾患でそのバイオマーカーとなり得る神経生理学知見が多く蓄積されてきている。しかしながら、精神科の臨床現場における脳波は、器質因の除外のために用いられるのみで、未だ精神疾患自体の診断や治療に役立つツールには至っていない。その大きな原因として、精神疾患の異種性に注目した研究が少ないこと、少数の脳波特徴量に基づいて精神疾患の病態を解明しようとする研究が多いことが挙げられる。多数の脳波特徴量を用いて統合失調症における安静時脳波の異常を調べた先行研究 (Golddillo et al., 2022) では、個々の患者によって異常が見られる脳波特徴が様々に異なり、脳波特徴量間の相関も非常に低いことが報告されている。このことから、脳波という側面から見ても、統合失調症は異種性の高い集団と言え、統合失調症の症状を生み出す背景には多岐に渡る神経生理メカニズムが潜んでいることが示唆される。

【目 的】

統合失調症及び健常者の大規模サンプル脳波データから多数の脳波特徴量を計算し、その結果に基づいて統合失調症患者の層別化を行うことを目的とする。さらに、精神病発症リスク状態の患者で縦断的に計測された脳波データの解析を行い、精神病発症リスク状態の患者の脳波が統合失調症者の脳波データで特定されたどのサブタイプに近い脳波を示すかを調べることで、脳波に基づくサブタイプ分類が統合失調症を含む精神病の早期発見や予防的介入に向けたバイオマーカーとして応用可能かどうかを検討する。

【方 法】

日本国内で実施している臨床脳波の多施設共同研究 (Asian Consortium of EEG studies in Psychiatry, ACEP) で計測された健常者、統合失調症患者、精神病発症リスク状態の患者の安静時脳波を用いた。脳波データの前処理後、周波数帯域別 (δ 帯域:1-4 Hz; θ 帯域:4-8 Hz; α 帯域:8-14 Hz; β 帯域:14-30 Hz; γ 帯域:30-100 Hz) の振幅を評価するとともに、Fitting oscillations and one-over-F (FOOOF) (Donoghue et al., 2020) を用いて周波数帯域別の振幅を周期的な活動と非周期的な活動とに分けて評価した。さらに、各周波数帯域の信号がどの程度継時的に規則的なパターンを示すかどうかを定量化する multi-scale entropy を評価した。

脳波データから計算したそれぞれの脳波特徴量に基づいて、Heterogeneity through Discriminative Analysis (HYDRA) (Varol et al., 2017) や Subtype and Staging Inference (SuStaln) (Young et al., 2018) を用いた統合失調症患者のサブタイプ解析を行った。統合失調症で特定された疾患サブタイプ毎に脳波特徴量の異常パターンを調べるとともに、それぞれのサブタイプがどのような背景・臨床情報に特徴づけられるかについて検討を行った。縦断的に計測された精神病発症リスク状態の患者の脳波データについては、統合失調症者の脳波データで特定されたサブタイプの内、どのサブタイプに近い脳波特徴を示すかを各患者、各計測時点で評価することで、その継時的な変化や臨床症状との関連を調べた。

【結 果】

周波数帯域別の振幅に基づくサブタイプ解析では、 $\delta \cdot \theta$ 波亢進 + $\beta \cdot \gamma$ 波低下を示すサブタイプ 1、 δ 波低下 + β 波亢進を示すサブタイプ 2、 α 波低下 + γ 波亢進を示すサブタイプ 3 が特定された。サブタイプ 2 型の脳波を示す患者は罹病期間が長く、抗精神病薬やベンゾジアゼピン系の睡眠薬を多く服用していることが分かった。精神病発症リスク状態の脳波については、サブタイプ 2 型の脳波特徴を示す患者が多く、陽性症状の重症度とも関連があることが分かった。しかしながら、縦断的なデータの解析では、ほとんどの患者でサブタイプ 2 型の脳波特徴が正常化していくことが分かった。

周波数帯域別の振幅を周期成分と非周期成分に分けた上でサブタイプ解析を行った場合には、周期成分では優位律動の徐波化が起こるサブタイプと β 波が亢進するサブタイプが特定され、前者ではその異常度合いが強いほど陽性症状が重症であることが分かった。非周期成分では、低周波優位と高周波優位の 2 つのサブタイプが特定され、前者ではその異常度合いが強いほど陰性症状が重症であることが分かった。これらの結果は周波数スペクトルを周期成分と非周期成分に分離して解析を行った方が症状に関連する脳波サブタイプが特定されやすいことを示すものである。

multi-scale entropy に基づく統合失調症のサブタイプ分類では、高周波で規則的、低周波で不規則な脳波が出現するサブタイプとその逆パターンを示すサブタイプが特定され、前者の異常パターンの程度が大きいほど認知機能障害が重症になることが示された。精神病発症ハイリスク状態の脳波ではどちらのサブタイプにも類似したパターンは見られなかったが、初発の統合失調症患者が慢性化する過程で、高周波で規則的、低周波で不規則な脳波を示すようになることが分かった。

【考 察】

多数の脳波特徴に基づくサブタイプ解析を行うことで、様々な脳波異常を示す統合失調症のサブタイプを特定することができ、さらに各サブタイプと陽性・陰性症状、認知機能障害との関連はサブタイプ解析に使用する脳波特徴に応じて異なることが明らかになった。これらの結果から、多数の脳波特徴に基づくサブタイプ分類が異種性の高い統合失調症の病態解明において有用なアプローチであることが示された。また、サブタイプベースの脳波解析を精神病発症リスク状態の患者に適用することで、陽性症状の発現に関連する脳波特徴や、早期介入による脳波異常の改善効果を確かめることが出来た。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

脳波データを用いた統合失調症患者のサブタイプ化とその臨床像との対応づけを行った本研究では、多数の脳波特徴に基づく脳波解析が統合失調症の個別化医療実現に向けたバイオマーカーとして有用であることを示すとともに、その発症予測や治療効果についても一部有用であることを明らかにした。日本国内の臨床現場で使用されている医療用脳波計は統一された規格(日本光電製)で普及していることを踏まえると、個々人の患者の脳波をサブタイプベースで解析するソフトウェアの実装を進めることで、本研究で得られた知見は臨床現場での応用に直結させることが出来ると考えられる。

【参考・引用文献】

- Gordillo, D., da Cruz, J. R., Chkonia, E., Lin, W. H., Favrod, O., Brand, A., et al. (2023). The EEG multiverse of schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 33(7), 3816–3826.
- Donoghue, T., Haller, M., Peterson, E. J., Varma, P., Sebastian, P., Gao, R., et al. (2020). Parameterizing neural power spectra into periodic and aperiodic components. *Nature neuroscience*, 23(12), 1655–1665.
- Varol, E., Sotiras, A., Davatzikos, C., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2017). HYDRA: Revealing heterogeneity of imaging and genetic patterns through a multiple max-margin discriminative analysis framework. *Neuroimage*, 145, 346–364.
- Young, A. L., Marinescu, R. V., Oxtoby, N. P., Bocchetta, M., Yong, K., Firth, N. C., et al. (2018). Uncovering the heterogeneity and temporal complexity of neurodegenerative diseases with Subtype and Stage Inference. *Nature communications*, 9(1), 4273.