

# Suppression of Event-related Desynchronization during Performance of an Auditory Oddball Task in Schizophrenia

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/9748">http://hdl.handle.net/2297/9748</a>

## 統合失調症における聴覚性オドボール課題時の 脳波事象関連脱同期の異常

金沢大学大学院医学系研究科脳情報病態学  
(旧講座名：神経精神医学)  
(主任：越野好文教授)

塚 田 貴 宏

閉眼安静時脳波の基礎律動の主要成分である $\alpha$ 活動は、知覚刺激あるいは認知課題により減少する。この現象は、 $\alpha$ 減衰と呼ばれ、記録電極下の大脳皮質細胞活性化の指標と考えられている。本研究では、最も汎用される認知課題である聴覚性オドボール課題時の $\alpha$ 減衰すなわち事象関連脱同期を統合失調症患者60人と健常対照者40人を比較し、統合失調症の事象関連脱同期異常の有無を検討した。目標音呈示後512ミリ秒間の $\alpha$ 活動パワー値は、統合失調症患者と健常対照者の両群で、非目標音呈示後のパワー値に比べ減少した。非目標音パワー値に対する目標音パワー値の減少すなわち事象関連脱同期は、統合失調症患者において、健常対照者に比較し有意に小さかった。同時計測した事象関連電位P300の振幅および潜時と事象関連脱同期の相関は、両群ともにみられなかった。加えて、患者のP300振幅は陽性症状重篤度と負の相関をみとめたが、事象関連脱同期と症状間に相関をみとめなかった。以上の結果より、統合失調症患者における聴覚性オドボール課題時事象関連脱同期の抑制の少なくとも一部は、P300異常とは異なる脳情報処理過程障害を反映した電気生理学的指標である可能性が示唆された。

**Key words** 統合失調症, 事象関連脱同期, 事象関連電位, P300, 聴覚性オドボール課題

統合失調症の症状発現は、脳の情報処理過程の障害に起因すると考えられている。この情報処理過程の異常を解明する電気生理学的研究として、事象関連電位 (event-related potential, ERP) が広く用いられてきた。ERPはある認知課題刺激によって誘発される脳活動を反映する脳波信号であり、特に統合失調症におけるP300成分の振幅増大と潜時延長が多くの研究で一致して報告されてきた知見である<sup>1)</sup>。このP300異常が、幻覚妄想と思考障害を含む陽性症状との関連<sup>2)~7)</sup>あるいは感情鈍麻や自閉などの陰性症状との関連<sup>8)~10)</sup>が報告され、症状発現の基盤となる脳情報処理過程障害を反映すると考えられている。

しかし、ERP各成分の振幅は小さく、基礎律動に埋没し、通常の脳波では同定困難である。このため、ある課題刺激の呈示開始時点をトリガーポイントとして脳波を加算平均し、刺激と時間的関連のない基礎律動がノイズとして相殺することによりERPの同定が可能となる。

この“ノイズ”として無視される基礎律動もまた脳活動を反映した重要な指標である。安静時脳波の基礎律動の主成分である $\alpha$ 活動において、閉眼による視覚刺激による後頭葉優位 $\alpha$ 波の減衰<sup>11)</sup>と運動による中心部 $\alpha$ 活動である $\mu$ 波の減衰<sup>12)~13)</sup>が知られている。この $\alpha$ 減衰が刺激感覚様式および運動に関連する

大脳皮質に限局してみられるため、 $\alpha$ 減衰が脳活性を反映すると考えられてきた。

より複雑な認知課題によって誘発される $\alpha$ 減衰は、事象関連脱同期 (event-related desynchronization, ERD) とよばれ、課題遂行に必要な注意や記憶機能などの高次過程に関連する脳活性を反映する電気生理学的指標と期待されている<sup>14)~21)</sup>。陽電子断層撮影法 (positron emission tomography, PET)<sup>22)</sup>および機能的磁気共鳴映像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)<sup>23)</sup>などの神経画像の進歩により、脳活動の視覚化が可能となった。一方、脳波の空間分解能はPETおよびfMRIに比べ著しく劣るため、ERDは脳機能の局在性を解明する指標には適さない。しかし、優れた時間分解能を有する脳波は、数10ミリ秒から数100ミリ秒の短時間で作動する個々の情報処理過程を捉える有効な手段である。

しかし、多くのERD研究が健常者を対象としており、脳情報処理の障害が疑われる神経疾患および精神疾患患者を対象とした研究は少ない。わずかにパーキンソン病患者<sup>24)~28)</sup>および前頭葉てんかん患者<sup>29)</sup>における運動課題時の前頭部ERDの異常が報告されているのみであり、統合失調症をはじめ精神疾患の病態生理を解明する精神生理学的指標とするERD研究はない。

平成17年11月1日受付, 平成17年12月15日受理

Abbreviations : ANOVA, analysis of variance; ERD, event-related-desynchronization; ERP, event-related potential; ERS, event-related synchronization; fMRI, functional magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography

以上の点を踏まえ、ERDが統合失調症の病態生理を反映する指標となる可能性を明らかにするため、統合失調症患者と健常対照者を対象に、ERP研究で汎用される聴覚性オドボール課題時のERDを計測し、統合失調症におけるERD異常の有無、ERDとERP間の相関性を検討した。

### 対象および方法

#### I. 対象

対象は、米国精神医学会の診断基準DSM-III-R (Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd rev)<sup>30</sup>を満たす、60名(男45名、女15名)の統合失調症患者である。そのうち5名は検査時に統合失調症様障害と診断されたが、後に統合失調症に診断が変更された。初発年齢は $21.1 \pm 4.0$ 歳(15~33歳)、罹病期間は $52.2 \pm 51.3$ ヶ月(2~129ヶ月)だった。2名を除く全ての患者が抗精神病薬を服薬しており、1日服薬量はクロロプロマジン換算量で $677.5 \pm 668.6$ mg/日(0~3025mg/日)だった。

精神疾患やこの既往のない金沢大学附属病院職員を中心とした健常者40名(男20名、女20名)を対照群とした。年齢は $25.7 \pm 2.0$ 歳(20~36歳)で患者群との差はなかった。

対象は全て右利きだった。

#### II. 精神症状評価

陽性・陰性症状評価尺度(Positive and negative syndrome scale, PANSS)<sup>31</sup>を用いて、脳波記録当日の患者の症状重篤度を定量評価した。PANSSは陽性、陰性および全般尺度から構成される。本研究では統合失調症の症状に特異的な陽性および陰性尺度を用いた。陽性尺度は幻覚妄想を主とする評価尺度で7つの下位項目からなる。一方、陰性尺度は感情鈍麻、自閉等の陰性症状に関する7つの下位項目からなる。それぞれの下位項目は重篤度にしたがって1(症状なし)から7点(最重度)までで評価する。各項目の合計点で陽性症状得点と陰性症状得点を評価した。

#### III. 課題と脳波記録

認知課題として、聴覚性オドボール課題を用いた。オドボール課題とは高頻度で呈示される刺激(非標的)と低頻度で呈示される刺激(標的)の2種類の刺激を弁別させ、標的の刺激に対して反応させるものである。以下に方法を述べる。対象者は閉鎖仰臥位で、1000Hzと2000Hzの純音のいずれかをランダムに1.2秒間隔で、ヘッドホンより両耳に聞かせた。純音の強度は70dB、持続時間は100ミリ秒とした。呈示確率を20%に設定した2000Hz音を目標音として、迅速かつ正確に右親指でボタン押しをするように対象者に指示した。

課題中8分間の脳波を、国際10-20法に従い、Fz、Cz、Pz、T5およびT6の5つの活性電極より、両耳朶連結を基準電極として記録した。各電極抵抗は5k $\Omega$ 以下とした。また脳波信号は低カットフィルターを0.16Hzに、高カットフィルターを120Hzに設定し、増幅した。

#### IV. 脳波解析

患者群および健常対照群それぞれの目標音と非目標音の呈示後の脳波信号をサンプリング周波数500Hzでデジタル化し保存した。

ERP算出のため、音呈示前200ミリ秒を含む1000ミリ秒を1エポックとした。電位が $\pm 100 \mu$ Vを超えるかまたは眠気をしめすエポックを除外し、目標音と非目標音それぞれ32エポックを選択した。目標音または非目標音呈示時点をトリガーポイ

ントとして32エポックの加算平均波形を求めた。目標音による加算平均波形から非目標音による加算平均波形を差し引き、オドボール課題によるERPとした。ERP波形の音呈示後250ミリ秒から500ミリ秒までの間に最大振幅をもつ陽性波をP300と定義し、その陽性頂点の振幅と潜時を計測した。

オドボール課題によるパワー値変化を評価するため、ERP算出のために選択した目標音および非目標音刺激のそれぞれ32エポックを選択し、刺激呈示後512ミリ秒間の加算前の脳波を高速フーリエ変換し、1.95Hz間隔の各周波数の平均パワー値を算出した。患者群および健常対照群それぞれの目標音と非目標音の呈示後のパワー値を比較するため、パワー値は正規化のためlog変換した。

この脳波パワー値の一部がERPに由来する可能性を考慮して、目標音または非目標音呈示後512ミリ秒間の加算平均波形の高速フーリエ変換を行い、1.95Hz間隔の各周波数の加算平均波形のパワー値を算出した。

ERDを評価するため、 $\alpha$ 帯域の周波数ポイントである7.8Hz、9.8Hz、そして11.7Hzのパワー値の平方根の平均値を算出し、非目標音値に対する目標音値の減少率を求めた。本研究では、この減少率をERDの値とした。

#### V. 統計学的方法

0~20Hz間にある10ポイントの測定周波数ごとに対応のあるt検定を用いて検討した。有意水準はBonferroni補正により、 $P < 0.001$ とした。

ERDの群間比較のため、診断(患者群と対照群)および性を群間要因、記録部位(Fz、Cz、Pz、T5およびT6)を反復測定とする分散分析(analysis of variance, ANOVA)を用いた。主効果により各要因の有意差を、交互作用により各要因間の関連を検討した。有意水準5%未満で主効果あるいは交互作用を認めた場合、それぞれの記録部位の群間比較に対応のないt検定を用い、Bonferroni補正の有意水準( $P < 0.01$ )で検討した。また、P300振幅と潜時の群間比較にも同様のANOVAを施行した。

加えて、電気生理学的指標ERDとP300間およびこれらの指標と症状間の関連をSpearman順位相関係数を用いた。ERDとP300の振幅および潜時はそれぞれ25の相関(5記録部位 $\times$ 5記録部位)を解析するため、Bonferroniの補正に従い有意水準を $P < 0.002$ とした。同様にEDRおよびP300と症状の相関はそれぞれ10の相関(5記録部位 $\times$ 2症状尺度)を解析するため、Bonferroniの補正に従い有意水準を $P < 0.005$ とした。

## 成 績

#### I. 健常対照群の目標音呈示後の脳波パワー値

図1Aに音呈示後512ミリ秒間の脳波パワー値を示す。全記録部位において、2.0Hz、3.9Hzそして5.9Hzの低周波数の脳波の目標音パワー値は、非目標音パワー値と比較して増大した。一方、 $\alpha$ 帯域にある9.8Hzでは、非目標音に対して目標音パワー値は減少した。

脳波パワー値の一部が、基礎律動だけでなくERP成分に由来する可能性があるため、加算平均波形のパワー値を算出した。その結果を図1Bに示す。図1Aと同様の低周波数の脳波において目標音パワー値が増大したが、9.8Hzを中心に $\alpha$ 帯域においては、目標音と非目標音間のパワー値に有意差を認めなかった。この結果により、目標音提示による低周波数の脳波パワー値増加の少なくとも一部はERPに由来するが、目標音による

9.8Hzパワー値の減少にERPは関係しないことが示された。

## II. 統合失調症患者の目標音呈示後の脳波パワー値

同じく統合失調症患者の音提示512ミリ秒間の脳波パワー値(図2A)とERPパワー値(図2B)を示す。健常対照群と同様に、全記録部位において低周波数の目標音脳波パワー値とERPパワー値は非目標音パワー値と比較して増大した。一方、9.8Hzの目標音脳波パワー値は、T6を除く全記録部位で非目標音パワー値に比較し減少したが(図2A)、9.8HzのERPパワー値は目標音と非目標音間で有意差をみとめなかった(図2B)。

以上の結果より、健常対照群と患者群ともに、目標音による脳波パワー値減少すなわちERD誘発が示唆された。

## III. 事象関連脱同期(ERD)の群間比較

図3は、統合失調症患者と健常対照者の $\alpha$ 帯域(周波数: 7.8Hz, 9.8Hz, 11.7Hz)のERDを示す。統計処理の結果、診断の主効果[F(1, 96) = 6.07,  $P = 0.02$ ]と診断 $\times$ 記録部位の交互作用[F(4, 384) = 6.90,  $P < 0.0005$ ]は有意だった。

2群間に性分布の差を認めたが、診断 $\times$ 性の交互作用[F(1, 96) = 0.71,  $P = 0.40$ ]および診断 $\times$ 記録部位 $\times$ 性の交互作用[F(4, 384) = 0.09,  $P = 0.99$ ]に有意性を認めず、上記の結果に性分布の群間差は影響しなかった。

記録部位それぞれのERDを対応のないt検定を用いて群間比較した。その結果、T5 ( $t = 5.42$ ,  $P < 0.0005$ )とT6 ( $t = 3.77$ ,  $P <$

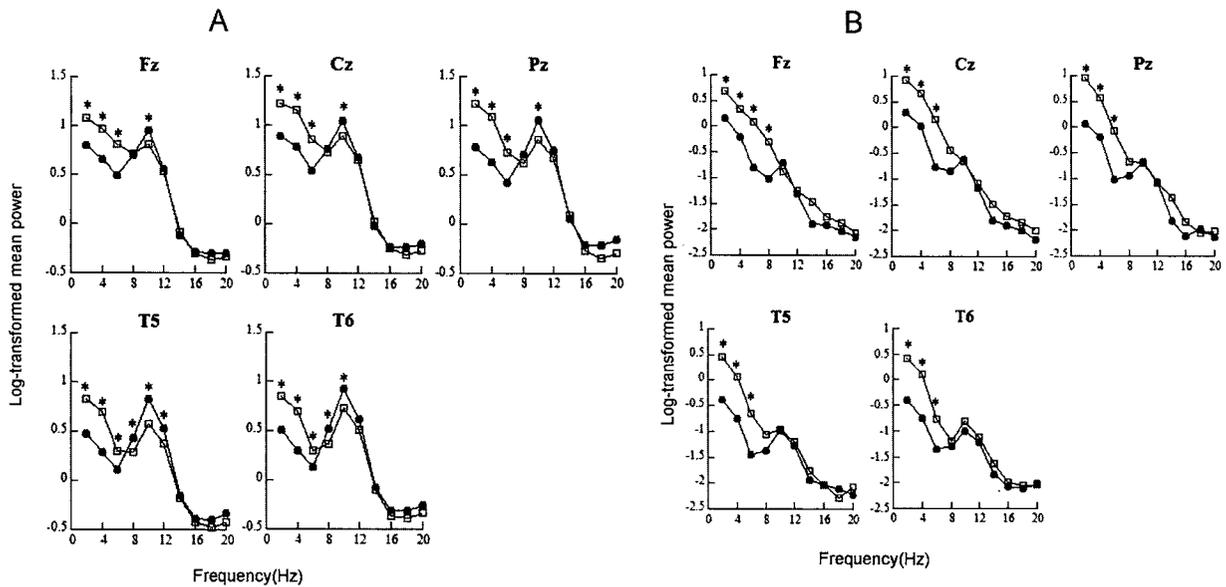


Fig. 1. Log-transformed EEG power during performance of an auditory oddball task for normal controls. (A) Mean EEG power values during 512 ms following the presentation of target (open squares) or non-target tones (filled circles). (B) The mean values of powers constituting event-related potentials during 512 ms following the presentation of target (open squares) or non-target tones (filled circles).

\*  $P < 0.001$  for paired, two-tailed t test

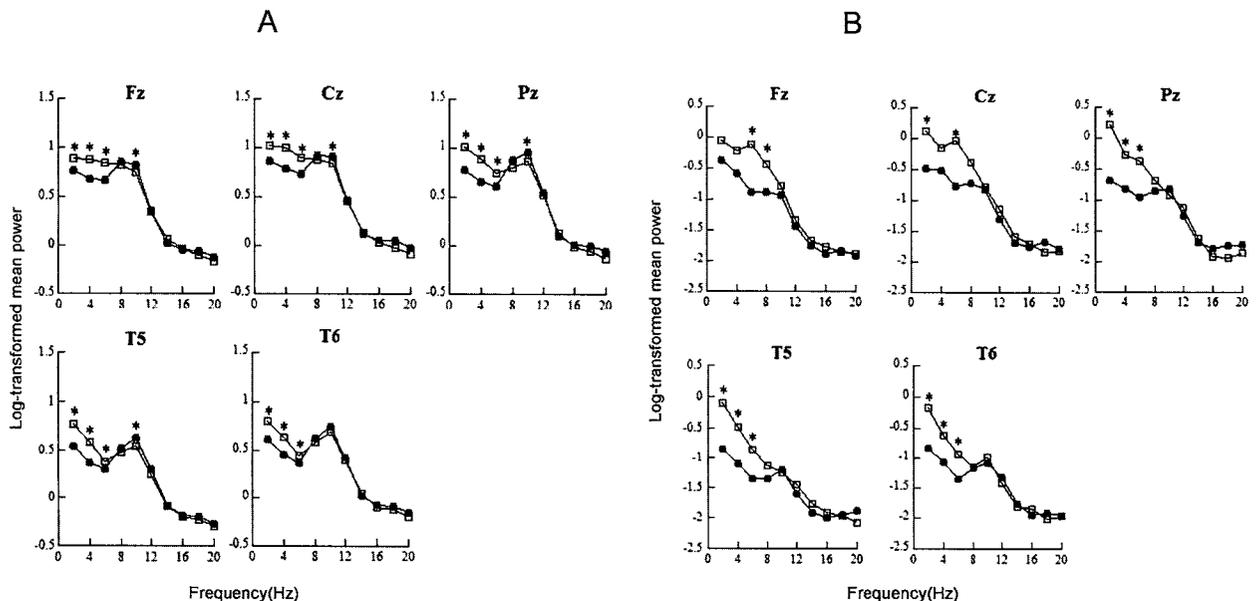


Fig. 2. Log-transformed EEG power during performance of an auditory oddball task for patients with schizophrenia. (A) Mean EEG power values during 512 ms following the presentation of target (open squares) or non-target tones (filled circles). (B) The mean values of powers constituting event-related potentials during 512 ms following the presentation of target (open squares) or non-target tones (filled circles). \*  $P < 0.001$  for paired, two-tailed t test

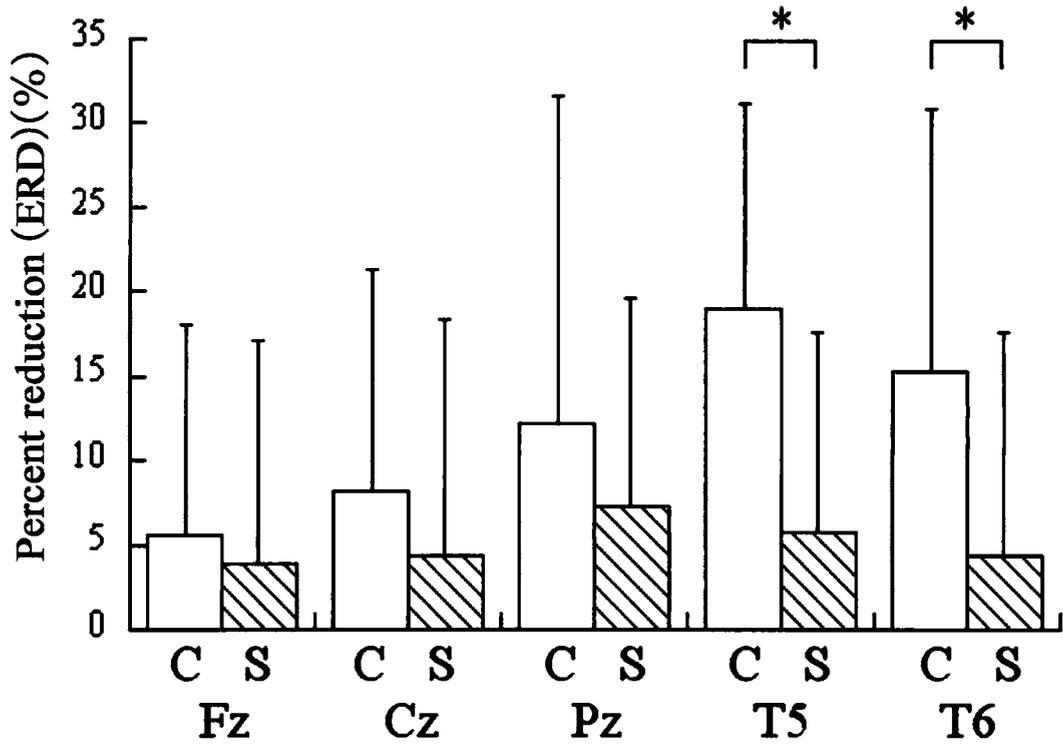


Fig. 3. ERD in patients with schizophrenia and healthy controls. ERD size is quantitatively estimated as percent change in power by target tones relative to non-target tones. Values are shown as means and standard deviations. The difference between schizophrenic and control subjects was determined by means of unpaired two-tailed t-test: \* $P < 0.01$ . □, control; ▨, schizophrenia.

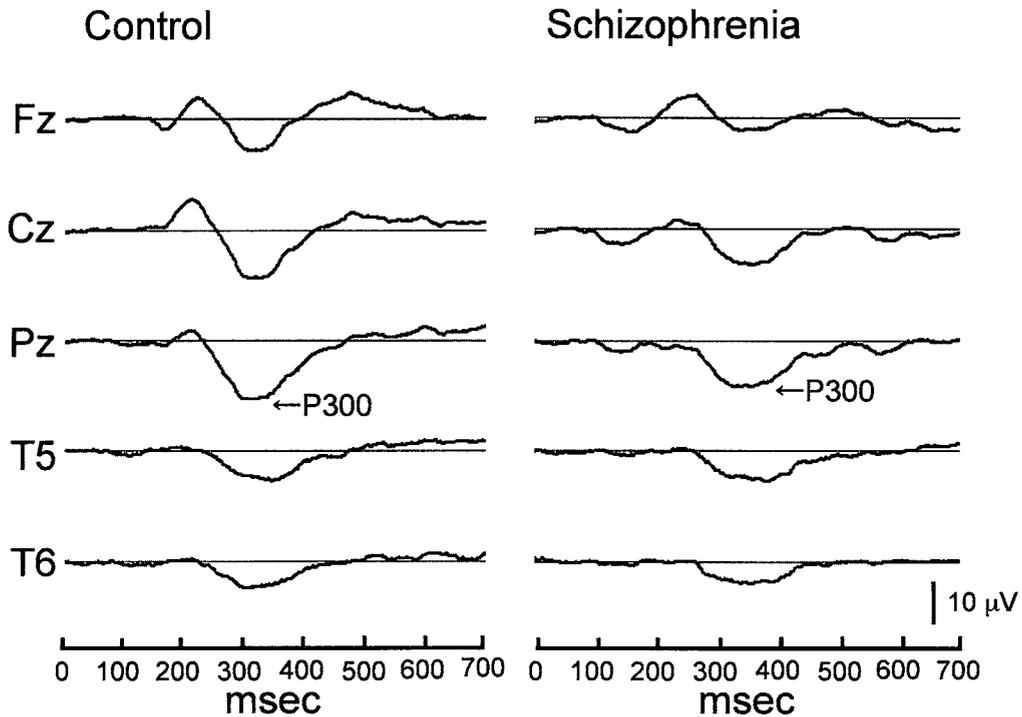


Fig. 4. Event-related potentials induced during performance of an auditory oddball task for normal controls and patients with schizophrenia. Grand average differential waves obtained by subtracting the non-target tone-elicited potential from the target tone-elicited potential. Negativity is up in the records.

Table 1. P300 amplitudes and latencies for schizophrenic patients and controls.

	Control	Schizophrenia
Amplitude ( $\mu$ V)		
FZ	10.1 $\pm$ 6.4	3.9 $\pm$ 5.7*
CZ	13.1 $\pm$ 5.9	6.3 $\pm$ 5.8*
PZ	15.3 $\pm$ 5.4	8.8 $\pm$ 5.1*
T5	9.4 $\pm$ 4.0	6.0 $\pm$ 3.5*
T6	8.9 $\pm$ 3.4	5.6 $\pm$ 2.9*
Latency (ms)		
FZ	320 $\pm$ 23	353 $\pm$ 41*
CZ	318 $\pm$ 23	353 $\pm$ 40*
PZ	320 $\pm$ 25	353 $\pm$ 39*
T5	330 $\pm$ 27	362 $\pm$ 36*
T6	327 $\pm$ 34	355 $\pm$ 38*

Values are shown as means and standard deviations. The difference between schizophrenic patients and controls was determined by means of unpaired two-tailed t-test: \*P<0.01.

0.0005) に有意な群間差をみとめた。図3で示すように、T5において対照群のERDが19.0  $\pm$  12.2%であるのに対して、患者群のERDは5.8  $\pm$  11.8%であり、T6において対照群のERDが15.2  $\pm$  15.6%であるのに対して、患者群のERDは4.3  $\pm$  13.2%であり、目標音呈示後のERDが患者において抑制されることが示された。

#### IV. P300 振幅と潜時の群間比較

図4に両群のERP全平均波形、表1にP300振幅と潜時の平均と標準偏差を示す。P300振幅に対する統計処理の結果、診断の主効果 [F (1, 96) = 34.40, P < 0.0005] と診断×記録部位の交互作用 [F (4, 384) = 6.97, P = 0.001] が有意であった。診断×性 [F (1, 96) = 0.04, P = 0.34] および診断×記録部位×性の交互作用 [F (4, 384) = 2.74, P = 0.06] に有意性を認めず、上記の結果に性分布の群間差は影響しなかった。

一方、潜時に対する統計処理の結果、診断の主効果は有意であったが [F (1, 96) = 23.39, P < 0.0005]、診断×記録部位の交互作用に有意性を認めなかった [F (4, 384) = 1.10, P = 0.35]、診断×性の交互作用 [F (1, 96) = 0.50, P = 0.48] と診断×記録部位×性の交互作用 [F (4, 384) = 0.51, P = 0.67] に有意性を認めず、上記の結果に対して、性分布の群間差は影響しなかった。

以上の結果で示された統合失調症におけるP300の振幅減少と潜時延長は、多くの論文に一致して報告されている<sup>1)</sup>。

#### V. ERDとP300の相関

ERDとP300振幅および潜時間において対照群と患者群のいずれにおいても、有意な相関を認めなかった。(データを示さず)。

#### VI. 統合失調症におけるERDおよびP300と症状の相関

患者のPANSS総得点は84.1  $\pm$  17.4 (49.5-117)、陽性症状は19.8  $\pm$  6.9 (7-34.5)、そして陰性症状得点は22.9  $\pm$  6.1 (9-37.5) だ

Table 2. Correlation of alpha reduction and P300 amplitude with symptom severity.

	Positive symptoms		Negative symptoms	
	Rho	P	Rho	P
% reduction of alpha activity				
Fz	0.1	0.44	-0.13	0.32
Cz	0.12	0.37	0.01	0.93
Pz	0.06	0.67	0.07	0.59
T5	-0.11	0.38	-0.04	0.74
T6	-0.02	0.87	0.11	0.41
P300 amplitude				
Fz	-0.27	0.04	0.09	0.52
Cz	-0.32	0.01	0.04	0.76
Pz	-0.38*	0.003	-0.04	0.74
T5	-0.36*	0.004	-0.1	0.46
T6	-0.29	0.02	-0.0007	1.00
P300 latency				
Fz	0.02	0.88	-0.05	0.73
Cz	-0.03	0.81	-0.07	0.61
Pz	-0.05	0.70	-0.17	0.20
T5	-0.08	0.55	-0.04	0.75
T6	0.03	0.82	0.04	0.76

Values show Spearman's correlation coefficients (rho) and significant levels (P). \*P<0.005.

った。表2は、ERD、P300振幅および潜時とPANSS症状得点のSpearman順位相関係数を示す。PzおよびT5におけるP300振幅とPANSSの陽性尺度に負の相関 (Pz;rho=-0.38, P=0.003;T5;rho=-0.36, P=0.004) をみとめたが、ERDおよびP300潜時はPANSSと有意な相関をみとめなかった。

#### 考 察

本研究の最も重要な所見は、統合失調症患者と健常対照者いずれにおいても、オドボール課題の目標音パワー値の非目標音パワー値に対する減少すなわちERDをみとめたこと、統合失調症患者のERDが、健常対照者に比較して減少したことである。以上の所見より、目標音呈示後の情報処理に必要とされる脳活性が統合失調症において抑制される可能性が示唆された。

統合失調症に関する電気生理学的研究の多くはERPを指標として用い、このERP算出のための加算平均法によって、基礎律動はノイズとして排除されてきた。本研究は、基礎律動が単なるノイズでなく、課題による変化すなわちERDとして統合失調症の病態生理を反映する指標となる可能性を示唆している。

ERDとERPが同一の認知機能を反映するか、異なる機序によって誘発されるかが問題である。同時記録されたERPの主成分であるP300とERDは、頭頂部優位の分布を示す点で共通するが、本研究では記録電極数が少なく、P300およびERDの正確な分布を示すことが困難であった。

また、本研究において、P300の振幅と潜時はERDと相関を示さず、P300とERD異常が統合失調症の異なる病態生理を反映する指標である可能性が示された。さらに、この可能性は症状との関連からも支持された。本研究の対象患者のP300振幅が幻覚妄想など陽性症状と負の相関をしめす症状依存性指標である一方、ERDは症状とは相関のない素因依存性指標である

かもしれない。ERDの素因依存性を明らかにするためには、治療による症状改善とERDの時間的関連を明らかにする縦断研究および患者の健常家族を対象とした家族研究が必要である。

健常者を対象とした聴覚弁別課題において、弁別刺激周波数の差を小さくすると認知負荷が大きくなり、P300振幅が減少する一方、ERDは増大すると報告されている<sup>32)</sup>。P300は認知文脈の更新過程を反映すると考えられている<sup>33)</sup>。つまり、鑑別すべき刺激の性状が類似すると目標音呈示による文脈更新の程度が小さくなり、P300低振幅となる。一方、ERDにおいて刺激が類似し、その鑑別が困難になると、さらに脳活性が要求され、その結果、ERDが大きくなると考えられる。統合失調症患者のP300異常は鑑別すべき2音を健常対照者と比較して、より類似の音と知覚する結果、文脈更新が小さくなりためにP300振幅が小さくなり、2音弁別のための十分な脳活性が生じないためにERDが小さくなると推測される。

以上、P300とERD異常が異なる病態生理を反映したものの可否かを明らかにするため、今後の精緻な研究、特に両者の正確な分布、症状との関連および認知負荷との関連についての横断および縦断的研究を体系的に行うことが必要である。

本研究には今後解決すべき方法上の問題がある。一つは、対象患者のほとんどが抗精神病薬を内服していた。本研究のERD抑制が病態生理の反映ではなく、抗精神病薬の直接の薬理作用である可能性を否定できない。今後、無投薬患者を対象とした研究が必要である。

ERDが単一過程でなく、10Hz以下の低周波数の $\alpha$ 活動ERDが課題に対して非特異的な注意過程と関連し広汎に生じる一方、10Hz以上の高周波数の $\alpha$ 活動ERDが課題に特異的な記憶など高次情報処理過程と関連し、限局した部位に生じると報告されている<sup>17)</sup>。しかし、本研究でパワー値計測のために用いた高速フーリエ変換では、原理上測定範囲を小さくすれば、パワー値測定の周波数間隔が大きくなる。本研究で採用した音呈示後の計測時間512ミリ秒では、周波数間隔は1.95Hzとなり、 $\alpha$ 帯域内の解析可能な周波数ポイントが3つしか採れず、 $\alpha$ 帯域をさらに区別して解析することが困難であった。

さらに、認知課題によるERDと同時に事象関連同期(event-related synchronization, ERS)が報告されている<sup>17)</sup>。健常者を対象とした聴覚性オドボール課題において、ERDは頭頂部優位に刺激時間と波の位相に時間的関連のない(phase-unlocked) $\alpha$ 活動に生じ、ERSは前頭部優位に刺激によって一定の位相で出現する(phase-locked) $\alpha$ 活動に生じる<sup>34)</sup>。本研究で用いた高速フーリエ変換では2種類の基礎律動が区別困難であったが、刺激に関連して一定の位相で出現する $\alpha$ 活動は、位相が刺激との関連のない $\alpha$ 活動と比較してパワー値が小さいため、本研究においては刺激との時間的関連のない位相で出現する $\alpha$ 活動を主に解析し、ERDのみを検出したと推測される。

以上、解決すべき方法論的問題は多いが、著者の知る限り、本研究が統合失調症におけるERDの抑制を報告した最初の論文である。現在PETおよびfMRIなど脳活性の画像化は急速に進展しているが、本研究で用いたオドボール課題の1.2秒間隔で生じる1刺激の脳活性を区別するだけの分解能はない。さらに、Loreta (low resolution brain electromagnetic tomography)<sup>35)</sup>などにより、脳波の空間分解能の改善と3次元脳画像化も可能となってきた。統合失調症の病態を解明するため、ERDを指標とした、更なる精緻な研究が求められる。

## 結 論

統合失調症患者60名と健常対照者40名に対して、聴覚性オドボール課題時の脳波を記録し、事象関連電位P300と事象関連同期を計測し、以下の知見を得た。

1. 統合失調症患者と健常対照者ともに、聴覚性オドボール課題時の目標音呈示後512ミリ秒間のパワー値の非目標音呈示後パワー値に対する減少、すなわち事象関連同期が誘発された。
2. 統合失調症患者の事象関連同期は、健常対照者に比較して小さかった。
3. 統合失調症患者のP300は健常対照者と比較して、その振幅減少と潜時延長を認めた。
4. 統合失調症患者と健常対照者のいずれにおいても、事象関連同期はP300振幅と潜時との相関を認めなかった。
5. 統合失調症患者のP300振幅と幻覚妄想を含む陽性症状との間で負の相関を認めたが、事象関連同期は症状との相関を認めなかった。

以上の知見より、事象関連同期が、P300とは異なる機序により誘発され、統合失調症の病態生理を反映する精神生理学的指標となる可能性が示唆された。

## 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師、金沢大学大学院医学系研究科脳情報病態学越野好文教授に心から感謝の意を表します。また、終始直接の御指導と御鞭撻をいただきました金沢大学医学部附属病院神経科精神科東間正人講師に深く感謝いたします。なお、本研究の要旨は第34回日本臨床神経生理学会(2004, 東京)において発表した。

## 文 献

- 1) Jeon YW, Polich J. Meta analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms and practical implications. *Psychophysiology* 40:684-701, 2003
- 2) Egan MF, Duncan CC, Suddath RL, Kirch DG, Miski AF, Wyatt RJ. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 11:259-271, 1994
- 3) Frodl-Bauch T, Gallinat J, Meisenzahl E-M, Möller H-J, Hegerl U. P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45:116-126, 1999
- 4) Higashima M, Urata K, Kawasaki Y, Maeda Y, Sakai N, Mizukoshi C, Nagasawa T, Kamiya T, Yamaguchi N, Koshino Y. P300 amplitude and the thought disorder factor extracted by factor-analytic procedures in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 44:115-120, 1998
- 5) Higashima M, Nagasawa T, Kawasaki Y, Oka T, Sakai N, Tsukada T, Koshino Y. Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies. *Schizophr Res* 59:147-157, 2003
- 6) Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A. Trait and state aspect of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biol Psychiatry* 47:434-449, 2000
- 7) Turetsky B, Colbath EA, Gur RE. P300 subcomponent abnormalities in schizophrenia: II. Longitudinal stability and

- relationship to symptom change. *Biol Psychiatry* 43:31-39, 1998
- 8) Eikmeier G, Lodemann E, Zerbin D, Gastpar M: P300, clinical symptoms, and neuropsychological parameters in acute and remitted schizophrenia: a preliminary report. *Biol Psychiatry* 31:1065-1069, 1992
  - 9) Pfefferbaum A, Ford JM, White PM, Roth WT. P3 in schizophrenia is affected by stimulus modality, response requirements, medication status, and negative symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 46:1035-1044, 1989
  - 10) Strik WK, Dierks T, Maurer K. Amplitudes of auditory P300 in remitted and residual schizophrenics: correlations with clinical features. *Neuropsychobiology* 27:54-60, 1993
  - 11) Berger H. über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv Psychiatr Nervenkr* 87:527-570, 1929
  - 12) Chatrian GE, Petersen MC, Lazarete JA. The blocking of the rolandic wicket rhythm and some central changes related to movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 11:497-510, 1959
  - 13) Koshino Y, Niedermeyer E. Enhancement of rolandic mu rhythm by pattern vision. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 38:535-538, 1975
  - 14) Klimesch W, Pfurtscheller G, Mohl W, Schimke H. Event-related synchronization, ERD-mapping and hemispheric differences for words and numbers. *Int J Psychophysiol* 8:297-308, 1990
  - 15) Klimesch W, Pfurtscheller G, Schimke H. Pre- and poststimulus processes in category judgement task as measured by event-related desynchronization (ERD). *J Psychophysiol* 6:185-203, 1992
  - 16) Klimesch W, Schimke H, Pfurtscheller G. Alpha frequency, cognitive load and memory performance. *Brain Topogr* 5:241-251, 1993
  - 17) Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Rev* 29:169-195, 1999
  - 18) Dujardin K, Derambure P, Defebvre L, Dujardin K, Bourriez JL, Jacquesson JM, Guieu JD. Event-related desynchronization (ERD) patterns during a recognition task: effect of attention. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:353-356, 1993
  - 19) Pfurtscheller G, Aranibar A. Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 42:817-826, 1977
  - 20) Pfurtscheller G, Klimesch W. Functional topography during a visuoverbal judgement task studied with event-related desynchronization mapping. *J Clin Neurophysiol* 9:120-131, 1992
  - 21) Van Winsum W, Sergeant J, Geuze R. The functional significance of event-related desynchronization of alpha rhythm in attentional and activating tasks. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 58:519-524, 1984
  - 22) Roland PE. *Brain Activation*, Wiley-Liss, New York, 1993
  - 23) Moonen CTW, Bandettini PA. *Functional MRI*. Springer-Verlag, Berlin, 1999
  - 24) Defebvre L, Derambure P, Bourriez JL, Jacquesson JM, Dujardin K, Destee A, Guieu JD. Spatiotemporal study of event-related desynchronization in idiopathic Parkinson's disease. *Adv Neurol* 60:422-428, 1993
  - 25) Defebvre L, Bourriez JL, Dujardin K, Derambure P, Destee A, Guieu JD. Spatiotemporal study of Bereitschaftspotential and event-related desynchronization during voluntary movement in Parkinson's disease. *Brain Topogr* 6:237-244, 1994
  - 26) Defebvre L, Bourriez JL, Destee A, Guieu JD. Movement-related desynchronization pattern preceding voluntary movement in untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:307-312, 1996
  - 27) Defebvre L, Bourriez JL, Derambure P, Duhamel A, Guieu LD, Destee A. Influence of chronic administration of L-DOPA on event-related desynchronization of mu rhythm preceding voluntary movement in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 109:161-167, 1998
  - 28) Magnani G, Cursi M, Leocani L, Volonté MA, Locatelli T, Elia A, Comi G. Event-related desynchronization to contingent negative variation and self-paced movement paradigms in Parkinson's disease. *Movement Dis* 13:653-660, 1998
  - 29) Derambure P, Bourriez JL, Defebvre L, Cassin F, Josien E, Duhamel A, Destee A, Guieu JD. Abnormal cortical activation during planning of voluntary movement in patients with focal motor seizures: event-related desynchronization study of electroencephalographic mu rhythm. *Epilepsia* 38:655-662, 1997
  - 30) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd rev. American Psychiatric Press, Washington DC, 1987
  - 31) Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13:261-276, 1987
  - 32) Sergeant J, Geuze R, van Winsum W. Event-related desynchronization and P300. *Psychophysiology* 24:272-277, 1987
  - 33) Donchin E. Event-related potentials: A tool in the study of human information processing. In Begleiter H (ed), *Evoked Brain Potentials and Behavior*, p13-88, Plenum Press, New York, 1979
  - 34) Yordanova J, Kolev V. Event-related alpha oscillations are functionally associated with P300 during information processing. *Neuroreport* 9:3159-3164, 1998
  - 35) Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B. Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. 1. Effects of normal aging. *Neuropsychobiology* 37:20-27, 1998

**Suppression of Event-related Desynchronization during Performance of an Auditory Oddball Task in Schizophrenia** Takahiro Tsukada, Department of Psychiatry and Neurobiology, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University, Kanazawa 920-8640 — *J. Juzen Med. Soc.*, **115**, 29 — 36 (2006)

**Key words** schizophrenia, event-related desynchronization, event-related potential, P300, auditory oddball task.

#### **Abstract**

EEG frequency-domain analyses have demonstrated that cognitive performance produces reduction in alpha activity, referred to as event-related desynchronization (ERD), reflecting brain activation. In order to test whether there is abnormality in ERD as well as time-domain EEG phenomena such as event-related potential in schizophrenia, we compared the sizes of ERD and P300 elicited simultaneously in response to the presentation of target tones in an auditory oddball paradigm between patients with schizophrenia and normal controls. In both the patients and the controls, alpha power was smaller during the time window of 512 ms following targets than following non-targets particularly at the posterior temporal location (T5 and T6). The size of ERD measured as percent reduction in alpha power produced by targets relative to non-targets was smaller in the patients than in the controls at the posterior temporal location. The size of ERD had no correlation between P300 amplitude and latency in either the patients or the controls. Furthermore, in the patients, the size of ERD had no correlation with symptom severity, while P300 amplitude correlated negatively with the positive subscale score of the Positive and Negative Syndrome Scale. These results suggest that the suppression of alpha ERD in schizophrenia may become an electrophysiological index for a symptom-independent impairment in neural processes distinct from that indexed by a symptom-dependent P300 abnormality.