

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2014

課題番号：23659559

研究課題名(和文)統合失調症患者に対する指先触圧覚認知P300測定システムを用いた触・痛覚の研究

研究課題名(英文)The study of tactile sense recognition P300 measurement system in schizophrenia

研究代表者

長澤 達也(NAGASAWA, TATSUYA)

金沢大学・大学病院・講師

研究者番号：10334773

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文):統合失調症患者の痛覚が鈍いという多くの報告があるが大脳生理学的に検討した研究は少ない。指先触圧覚認知P300測定システムで右手第 指に高頻度刺激、第 指に低頻度刺激を与え標的とし脳の情報処理過程を反映するP300電位を計測した。刺激の自己評価にはvisual analogue scale(VAS)を用いた。統合失調症群は健常群よりP300振幅は有意に小さく潜時は長かった。VASは統合失調症群で健常群より有意に高かった。統合失調症患者でVASは高かったが、P300の結果から触圧覚認知が障害されている事が考えられた。客観的な評価が困難な触・痛覚に対して本システムが有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文):Numerous reports indicated that the schizophrenia patients are relatively insensitive to physical pain. But, only few study examined the pain by neurophysiologic techniques. The purpose of present study was to investigate the difference of tactile sense recognition between schizophrenia and control subjects. Tactile stimuli were delivered to index finger as frequent stimuli and to ring finger as infrequent stimuli. Subjects were requested to press a button promptly and accurately in response to infrequent stimuli as target. The subjects evaluated stimuli by visual analogue scale (VAS). The amplitudes of P300 were smaller and the latencies of P300 were prolonged for the schizophrenic patients than those for control subjects. The VAS score of schizophrenia patients were significantly high than that of control subjects. These results may indicate the dysfunction of tactile sense recognition in schizophrenia. And it is effective that this system evaluates the sense recognition.

研究分野：精神医学

キーワード：触覚 P300 統合失調症 痛覚 事象関連電位

1. 研究開始当初の背景

統合失調症患者において、痛みに対して鈍感なことは、薬物療法を受けていない急性期から、薬物治療がなされて安定した患者においても報告(Virit, 2008)されている。また、統合失調症患者において、痛み鈍感なことは、重篤な身体合併症の診断や治療の遅れを招くことから、陽性症状や陰性症状と同様に問題のある症状であると考えられているが、これまでこのことに関しての研究は少なく、しかも痛み耐性時間や耐性強度などを被験者の自己申告のみに頼っている研究ばかりで、脳波のような大脳生理学的指標を用いて客観的に評価した研究はみられない。

事象関連電位は心理的な過程に関連して出現する電位で、中でも P300 は識別可能な 2 種類以上の感覚刺激をランダムに提示した際に、頻度の少ない刺激を意識させた時に刺激から 300msec 後に現れる陽性電位で認知・判断の処理過程を反映する電位といわれている。これまで申請者は、統合失調症患者において聴覚性弁別課題における P300 と神経心理検査の結果などから注意機能の障害の存在を明らかにしてきた(nagasawa, 1999)。

今回の研究で導入した指先触圧覚 P300 測定システムは、これまで使用されてきた電気刺激を用いた痛み関連電位誘発システムと異なり、被験者に対して、大きな痛みが誘発されないで、恐怖・不安といったバイアスを取り除くことが出来るのが本研究の学術的な特色である。また電気刺激を用いた刺激装置では、どうしても電気刺激によって惹起される刺激インパルスが神経活動に影響を与えてしまう可能性があるが、本装置を使用した研究においては、その影響もないため、新しい知見が得られるものと考え本研究を行った。

2. 研究の目的

今回、触圧覚認知システム P300 システムを利用することで、これまで全く、述べられることのなかった統合失調症の触覚系の注意機能の障害について事象関連電位を用いて明らかにする。予想される結果としては、統合失調症患者においては、触圧覚認知の減弱が認められるものと考えられ、統合失調症研究の病態解明や、治療効果判定などにも応用出来れば新たな研究分野を開拓するものと考えられ意義深いと考えられる。

3. 研究の方法

(1) 研究対象者

金沢大学附属病院神経科精神科に入院中の患者より、精神科診断面接マニュアルにてアメリカ精神医学会の精神疾患の分類と診断の手引き第 4 版新訂版の統合失調症の基準を満たす 20-65 歳までの患者 26 名(男性 14 名、女性 12 名)名を対象とした。募集は研究内容の掲示、パンフレットおよび医師の

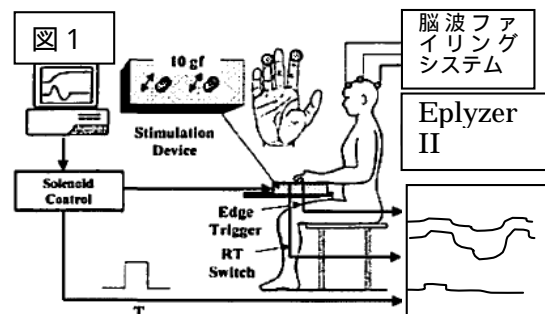
紹介により募集した。研究内容を十分に説明した上で、文書により本人から同意の得られた者のみを対象とした。

健常対照群は、参加募集の掲示、パンフレットによって、ボランティアとして 32 名を一般募集した。また、患者群と同様に研究内容を十分に説明した上で、文書により本人から、同意の得られた者を選んだ。除外基準は同意能力のない者、神経疾患、精神病性障害、物質依存、注意欠陥多動性障害、反抗挑戦性障害、行為障害、チック、精神遅滞、あるいは意識消失を伴う頭部外傷の既往を有する者、検査施行困難な身体疾患を有する者とした。

また患者背景については、年齢、性別、罹病期間、教育年数、1 日平均服薬量、利き手などの背景について記録した。統合失調症患者の精神症状は Brief psychotic rating scale (BPRS) を用いて評価した。

(2) 刺激方法

刺激については、触圧覚刺激システム(イーストメディック社製、石川)を用いて施行した。図 1 のようにコンピュータにより表面積 3 mm²の鉄心を駆動制御し、垂直応力 10gf で約 3 秒間隔、持続時間 100msec 与え触圧刺激とした。



刺激条件は日本臨床神経生理学会の誘発電位測定指針にのっとりランダムな刺激パターンで、利き手の人差し指には高頻度に標準刺激(70%)として、薬指には低頻度標的刺激(30%)として行い、約 7 分間刺激を与え、低頻度標的刺激無視条件、標的刺激出現時にはボタンを押すよう教示する低頻度標的刺激反応条件を施行した。

(3) 脳波記録条件

練習によりほぼ誤りなく課題が行えることを確かめた後に脳波(electro-encephalogram, EEG)を記録した。基準電極を両側乳様突起結合とし、Fz、Cz、Pz、Fp1、Fp2、F3、F4、F7、F8、T3、T4、T5、T6、C3、C4、P3、P4、O1、O2 の記録電極および眼球運動を記録する。脳波データは現有の脳波ファイリングシステム(SYNAFIT2514、NEC、東京)を用いサンプリング周波数 500Hz で光磁気ディスクに保存した。

(4) 触圧覚 P300 の解析

脳波解析には現有の Eplyzer II および Atamap (キッセイコムテック、東京)を用

いてオフラインのパーソナルコンピュータにて、それぞれの条件で、標的刺激で鉄心が駆動した時をトリガーとして刺激前50msec から刺激後500msec まで脳波を約20~30回加算平均した。低頻度標的刺激無視条件および低頻度標的刺激反応条件における、各電極部位の300msec 前後の陰性頂点電位の振幅と潜時を計測しP300 電位とした。瞬目によるアーチファクトの影響を除くため、電位が基線より $\pm 100 \mu V$ を越えた EEG および EOG を含むエポックは加算から除外した。

(5) 刺激の自己評価

課題遂行時の痛みに関しては、課題遂行直後に Visual analogue scale(VAS)を用いて評価した。

主要評価項目として、健常対照群、統合失調症群の触圧覚 P300 の潜時および振幅の差異について評価した。また副次評価項目として触圧覚 P300 の潜時および振幅と VAS との関連、また触圧覚 P300 の潜時および振幅と精神症状との相関について評価した。

4. 研究成果

(1) 対象の背景

アーチファクトなどのため解析可能であった症例は、健常者群が23例(男性13例、女性10例)で平均年齢は 32.7 ± 6.8 歳であった。統合失調症(DSM-IV)群は19例(男性10例、女性9例)で平均年齢は 38.3 ± 11.4 歳であり健常群と年齢に有意な差はなかった。また統合失調症群の病型分類は妄想型が18例、残遺型が1例であった。平均罹病期間は 123.8 ± 106.4 カ月で慢性期の患者が多かった。精神症状は BPRS で 30.2 ± 18.9 と比較的精神症状が安定した状態にあった。平均服薬量は Chlorpromazine 換算で 640.4 ± 330.7 mg であった。また全例が右利きであった。

(2) VAS の比較

健常者群は 1.4 ± 2.1 点で統合失調症群は 6.5 ± 8.8 点であった。一元配置分散分析を用い多重比較検定には Bonferroni / Dunn 法を用い有意水準を $p < 0.05$ としたところ有意に統合失調症患者で VAS は高く、これまで痛み鈍感と報告されていたが、VAS を用いた結果では刺激に敏感であった。

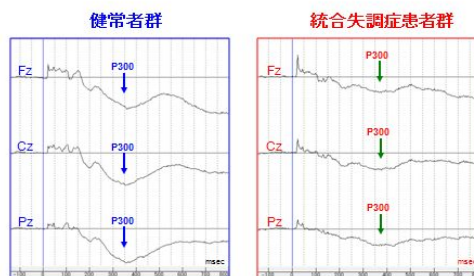
(3) 反応時間の比較

健常者群は 308.7 ± 72.6 ms で統合失調症患者群 350.0 ± 110.0 ms で反応時間に有意な差は認めなかった。

(4) P300 振幅と潜時の比較

図2に健常対照者群と統合失調症患者群それぞれの、誘発されたERPの全加算平均波形を示す。視察的に健常群に比較して統合失調症患者群において、潜時約300ミリ秒に陽性頂点をもつP300成分の振幅が小さく潜時は長かった。

図2 グランドアベレージ波形の比較



また、統計学的にも、図3、4に示すように各電極を繰返し測定とし、健常群と患者群を要因とした分散分析を行ったところ統合失調症群は健常群に比してP300振幅は有意に小さく、潜時は有意に長かった。

図3 P300潜時の比較

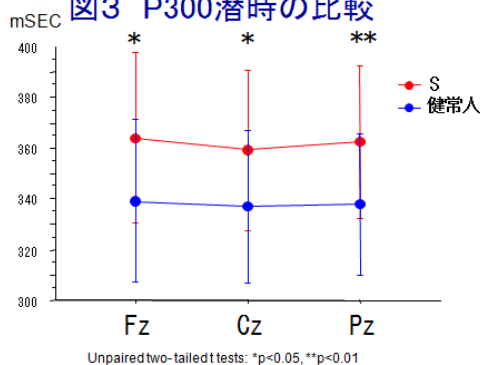
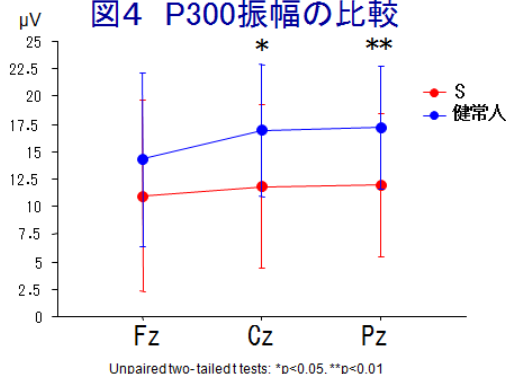


図4 P300振幅の比較



この結果は、これまでの聴覚および視覚性弁別課題を用いた事象関連電位の課題と同様の結果であり、触覚認知の情報処理や注意機能における異常を反映するものと考えられた。

(5) P300 潜時・振幅と VAS・BPRS の相関

Pearson の積率相関係数を用いて、P300 振幅および潜時と健常群と統合失調症患者群の VAS と BPRS の相関を検討した。

健常群では VAS と P300 潜時に有意な正の相関 (Fz, $r=0.554$; Cz, $r=0.496$; Pz, $r=0.486$) を認めたが、統合失調症患者群では有意な相関は認めなかった。また、P300 潜時・振幅ともに BPRS とは有意な相関は認めなかった。VAS が自己申告であることから、統合失調症患者では、刺激を適切に評価し報

告することに障害を来している可能性も考えられた。また、P300 成分と BPRS に相関は認めず、状態指標とはなりにくい可能性が考えられた。

本研究は、慢性期の患者での結果であるが、今後は症状の活動期と寛解期で経時的に薬剤の影響も加味して評価していくことも重要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

長澤達也、統合失調症患者に対する指先触圧覚認知 P3 測定システムを用いた触・痛覚の研究、第 44 回日本臨床神経生理学会学術大会、福岡、2014 年 11 月 19 日～21 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長澤 達也 (NAGASAWA TATSUYA)

金沢大学・大学病院・講師

研究者番号：10334773

(2) 研究分担者

小野 靖樹 (ONO YASUKI)

金沢大学・医学系・協力研究員

研究者番号：00507064

金田 礼三 (KANEDA REIZO)

金沢大学・大学病院・助教

研究者番号：40456413

(3) 連携研究者

()

研究者番号：