

側頭葉てんかんにおける顔認知時の
事象関連電位と社会機能との関連

もぎ たいち
茂木 太一

(精神科学専攻)

防衛医科大学校

令和元年度

目 次

第 1 章 背景	1 頁
第 2 章 目的	4 頁
第 3 章 方法	5 頁
第 4 章 結果	10 頁
第 5 章 考察	14 頁
第 6 章 結論	19 頁
謝辞	21 頁
単語・略語説明	22 頁
参考文献	23 頁
図表	34 頁

第1章 背景

側頭葉てんかん temporal lobe epilepsy (TLE) 患者は不安や抑うつといった精神科的問題が生じるリスクが極めて高く、生活の質も低下する(1)。TLE に伴う発作は辺縁系だけでなく、より広範な脳内のネットワークにも影響する。また、TLE で頻回に同定されるてんかん原性領域は、直接的に顔処理と関連する紡錘状回、扁桃体、前部側頭葉を含む脳内ネットワークと結びついている(2, 3)。それゆえ、TLE に伴う反復性の発作がこれらの脳内ネットワークを変化させ、顔処理の機能的異常を引き起こすのかもしれない。扁桃体は感情情報の処理に重要な役割を担い、扁桃体の損傷は顔の恐怖表情の認知に特異的な障害を引き起こしうると報告されている(4-7)。つまり表情認知が障害されれば対人交流における支障が生じ、社会機能の低下につながる可能性が高いと考えられる。しかし、これまでに TLE における顔認知時の電気生理学的評価は十分に行われていない。

顔認知を電気生理学的に定量評価する方法として、事象関連電位がある。これは、何らかの刺激により生じる思考や認知に伴う脳の電気生理学的反応であり、頭皮を通じた脳波によって測定することが出来る。事象関連電位測定は非侵襲かつ簡便なうえ、安価であるため日常臨床検査としても適している。顔の認知処理は事象関連電位 N170 を調べることで評価可能である。N170 は刺激

発生から 160~180ms 後に後側頭部の電極でピークに達する顔認知に関連した陰性の事象関連電位である(8)。日常的な物体（例えば動物、自動車、家、手など）でも顔に比較して低振幅であるが N170 が出現する(9,10)。そのため N170 は顔特異的に出現する成分ではなく、視覚由来の一般的な認知過程の初期段階である構造の符号化に伴った電位と考えられている(11)。N170 振幅は正立顔よりも倒立顔に反応して大きくなるのが先行研究で報告されており、これを倒立効果と呼ぶ(12, 13)。健常被験者 Normal control (NC) では、N170 振幅は物体よりも顔に反応して大きくなる(8)。統合失調症患者では、顔に対する N170 振幅および倒立効果が減衰する(10, 14)。統合失調症の N170 振幅の減衰を除いては、注意欠如・多動症、アルコール依存症、アルツハイマー病、自閉症スペクトラム症、双極性障害、神経性過食症、線維筋痛症、ハンチントン病、大うつ病性障害、パーキンソン病、相貌失認、社交不安症といった精神・神経疾患での N170 に関する所見は一致していない(15)。また現在に至るまで、TLE 患者での N170 やその倒立効果に焦点を当てた研究は存在しない。

ヒトの視覚情報処理経路には、大細胞系と小細胞系の2つの経路がある。視覚情報は、網膜から視神経、外側膝状体を経て一次視覚野（有線皮質）へと送られる。大細胞系は外側膝状体の大細胞層を通り、小細胞系は外側膝状体の小細胞層を通る。皮質上で大細胞系経路は頭頂葉へ向かう背側経路となり、小細

胞系経路は下側頭葉へ向かう腹側経路へと分かれる。また、腹側経路は顔特異的に反応すると言われている紡錘状回を経由し、人の顔は腹側経路を通して処理される(16)。核磁気共鳴画像法 Magnetic Resonance Imaging (MRI) (17) や脳波(18)の研究では、紡錘状回が顔 N170 の主要な発生源の一つであることが明らかになっている。他方、N170 振幅は紡錘状回だけでなく、扁桃体や視覚領域を含む脳内ネットワークにも関連するといわれている(19)。紡錘状回や扁桃体は側頭葉に属し、TLE の発作の影響が及ぶ領域である。

てんかんでは、就学・雇用・結婚などといったヒトの人生において大切な能力である、いわゆる社会機能に大きな障害が生じる(20, 21)。TLE 患者に対し、言語、記憶、実行機能のような非社会的な認知機能は長年調査されてきたが、社会的な認知機能に関してはほとんど注目されてこなかった(22)。さらに、てんかんにおける社会機能を測定するのに汎用される検査ツールもほとんど存在しない。TLE 患者の多くでは一見して社会機能が欠損しているようには見えないことがこのような研究が行われてこなかった理由の一つとして挙げられる(23)。それにもかかわらず、包括的な研究によると慢性的なてんかんを抱える多くの患者で疾患への適応、スティグマや差別、対人関係・失業・経済問題などを含むストレスフルなライフイベントに対する心理社会的な不適応は深刻な問題になっている(24)。いくつかの研究で、N170 の障害が統合失調症患者

者や注意欠如・多動症患者での社会機能の低下に関連していることが示されている(14, 25-27)。それゆえ、TLE 患者においても N170 の障害が存在し、このことも社会機能の障害と関連している可能性を考えた。

本研究では TLE の顔処理の指標となる N170 の振幅・潜時、倒立効果、N170 と社会機能との関連を調査し、TLE 患者の顔認知の電気生理学的特徴およびその社会機能障害との関連を明らかにすることで、TLE の診療において顔認知に注目する必要性を示し、N170 が社会機能の客観的指標につながることが期待される。

第 2 章 目的

本研究の目的は以下の 3 点である。

- ① TLE 群における N170 の振幅・潜時を調査し NC 群と比較し、正立顔認知の電気生理学的特徴の違いを明らかにすること。
- ② TLE 群における N170 の倒立効果を調査し NC 群と比較し、倒立顔認知の電気生理学的特徴の違いを明らかにすること。
- ③ TLE 群における N170 振幅と社会機能との関連を調査し、TLE の社会機能障害を顔認知で評価できるかを明らかにすること。

第3章 方法

1) 対象

対象は防衛医科大学学校病院精神科外来を受診し、研究参加に同意した成人の TLE 患者 16 名である。NC 群は性別・年齢・ミニメンタルステート検査 Mini-Mental State Examination (MMSE) (28)得点をマッチングさせた 17 名である。全員が裸眼もしくは矯正視力での両眼視力にて 0.7 以上で利き手は右である。年齢は 20 歳以上 60 歳未満とした。全患者は、上行性胃部不快感、恐怖感・既視感・嗅覚・聴覚などの経験、反応性低下、口部あるいは運動性の自動症などといった TLE に伴う焦点性発作を強く示唆する特徴(29)があった。除外基準は①頭部 MRI や脳波から側頭葉外のでんかんが示唆される、②認知症、知的障害の診断例および疑い例、③低酸素脳症の既往、④薬物・アルコールの子宮内暴露、⑤慢性の精神病症状あるいは自殺念慮の既往、⑥てんかん外科手術の既往とした。NC 群の包含基準は、(1)てんかんの家族歴がない、(2)意識障害の既往がない、(3)精神神経疾患の既往がないとした。

本研究は防衛医科大学学校倫理委員会の承認を経た後、対象者全員から文書同意を得て実施した。

2) 診断面接および評価

社会人口動態学的小および臨床的特徴として、調査時年齢、性別、教育歴、職業を調査した。てんかん関連因子として、てんかんの発症年齢、罹病期間、過去1年における発作の頻度、現在服用中の抗てんかん薬の種類および数を調査した。TLE患者は全例、頭部MRIおよび発作間欠期脳波が施行されており、これらの検査所見と発作時徴候から国際抗てんかん連盟の診断基準(30)に基づいて二人の日本てんかん学会専門医が診断を確認し、焦点側性(左、右、両側)を決定した。

参加者の臨床特徴は表1に、TLE患者の発症年齢、罹病期間、発症誘発因子、1年以内の発作頻度、頭部MRI、脳波、抗てんかん薬は表2に要約した。頭部MRIによる海馬硬化症の判定は、「海馬の信号変化(FLAIRで海馬高信号)・萎縮を認め、冠状断での内部構造の消失」に拠った(31)。

全般的な認知機能の評価にはMMSEを用いた。これは30点満点で、得点が高いほど認知機能が良好であることを示す。社会機能は診療録の情報を参照してHollingshead Scale(32)で評価した。これは、TLEで深刻な影響を受けやすい教育歴と職業レベルの両者から対象者の社会経済状態 Socio-economic state (SES) を評価する5段階(1が最上、5が最低)の尺度である。

3) 刺激と実験手順

被験者は防音された暗室の中の安楽椅子に座り、1m 前方の 20 インチモニター画面の中心を固視するように指示された。顔画像として Ekman 作成の Pictures of facial affect(33)の中から、感情的に中立な表情画像 6 枚（男性 3 枚、女性 3 枚）を髪などが写らないように楕円形に加工して使用した。正面のモニター画面の中心に視角横 3.5 度、縦 5.2 度の顔の正立像（6 種類からランダム表示）、倒立像、自転車（自転車）の正立像（6 種類からランダム表示）、倒立像、1 種の蝶の像を刺激呈示時間 500ms、1:1:1:1 の割合でランダムに呈示し、蝶でボタンを押すように指示した。視覚に慣れが生じないように、刺激間隔は 1900、2000、2100ms の中からランダムに設定し平均の刺激間隔が 2000ms となるよう調整した。スクリーンの真ん中に 50ms の十字架の固視点、引き続いて 100ms のブランクスクリーンを各刺激に先行して毎回呈示した。ディスプレイの背景は灰色に設定した。行動指標として、蝶に対するボタン押しの正答率、反応時間を計測し、被験者が蝶の同定に注意を向けていることを確認した。実験中は脳波測定を継続した。実験は 5 ブロックからなり、各ブロックで正立顔、倒立顔、正立自転車、倒立自転車、蝶がランダムに 10 回ずつ呈示された。各ブロックの合間には休憩を設け、目の疲労回復に配慮した。参加者にはそれぞれ

正立顔、倒立顔、正立自転車、倒立自転車、蝶が計 50 回ずつ、総計 250 刺激が呈示された。

4) 電気生理学的記録と処理

高密度脳波計(高密度に電極を配置した脳波計)(Geodesic EEG system 200, Electrical Geodesics Inc, 米国)を用いて、脳波センサーを頭皮上 128 ヲ所に配置し、サンプリング周波数 500Hz、周波数帯域 0.01~100Hz で事象関連電位を測定した。基準電極は Cz とし、得られたデータは MATLAB の EEGLAB(34)と ERPLAB(35)を用いてオフライン処理し、刺激ごとに加算平均を行い顔および自転車に対する反応から N170 を同定した。MATLAB は米国の MathWorks 社が開発している数値解析ソフトウェアであり、EEGLAB と ERPLAB は MATLAB と組み合わせて使うフリーウェアで、脳波データの分割、ベースライン補正、事象関連電位の算出、フィルタリングやアーチファクトの除去など事象関連電位の解析を便利にするツールボックスである。事象関連電位の解析では、刺激呈示 100ms 前から 500ms 後の試行ごとに切り分けた。また刺激呈示 100ms 前から 0ms までをベースラインとし、 $\pm 50\mu\text{V}$ 以上を含む試行は、眼球運動などのアーチファクトとして除いた。残った試行は、被験者ごとに正立顔、倒立顔、正立自転車、倒立自転車の 4 つの刺激条件

で別々に平均した。N170 は先行研究(10, 14)に基づき、振幅のピークで測定した。そのピークは刺激呈示 120~200ms 後の間で最も陰性となる点として定義した。この N170 振幅のピーク潜時の幅は被験者の個人差を考慮しやや長めに設定したが、別の N170 を調査した研究(36)でも採用されている。また N170 は各半球の後側頭部の 5 つずつの電極を解析に使用した。(図 1a) これらの電極は、日常臨床の脳波測定時に汎用される国際 10-20 法の電極配置における T5、T6 に一致し、先行研究(10, 27)における N170 振幅が最大となる電極と一致している。

5) 統計解析

統計解析ソフトは SPSS version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, 米国) を使用した。行動指標としての平均反応時間、平均反応精度については 2 群間で t 検定を行い比較した。被験者ごとの各電極での N170 振幅と潜時は、反復測定分散分析 analysis of variance (ANOVA) を実施し解析した。群 (TLE、NC) × 方向 (正立、倒立) × 刺激 (顔、自転車) × 電極 × 半球 (左、右) で行い、交互作用の得られたものはさらなる解析を行った。自由度は Huynh-Feldt の ϵ を用いて調整した。社会機能の指標となる SES と正立顔に対する N170 振幅との相関は Spearman's rho を算出して評価した。

第4章 結果

1) 社会人口動態学のおよび臨床的特徴と行動指標

TLE 群は 16 名（男性 9 名、女性 7 名）、平均年齢は 39.4 ± 10.9 （平均値 \pm 標準偏差）歳であった。MMSE の平均は 28.1 ± 2.1 、SES の平均は 3.0 ± 1.0 であった。てんかん発症年齢は 17.9 ± 12.7 歳、平均罹病期間は 21.5 ± 11.7 歳であった。内服抗てんかん薬数は平均 1.8 ± 1.0 種類であった。発作が 1 年以上抑制されていたのは 5 名であった。焦点側性の内訳は右側焦点 8 名、左側焦点 6 名、両側焦点 2 名であった。MRI にて海馬硬化症が 4 名で認められた。

NC 群は 17 名（男性 9 名、女性 8 名）、平均年齢は 38.7 ± 7.5 歳であった。MMSE の平均は 29.0 ± 1.2 、SES の平均は 2.3 ± 0.8 であった。

2 群間で MMSE 得点に有意差は認めなかった。また TLE 群で SES 得点が有意に高く、疾患に伴う社会機能の低下と矛盾しない所見であった。これらは表 1 にまとめて示した。さらに TLE 群の各個人の年齢、発症年齢、罹病期間、発症誘発因子、1 年間の発作頻度、頭部 MRI 所見、発作間欠期脳波所見、現在内服中の抗てんかん薬といった臨床特徴は表 2 に示した。TLE 患者では、正立顔に対する N170 振幅とてんかん発症年齢、内服抗てんかん薬数、発作消失期

間、罹病期間との間に有意な相関は認めなかった。また TLE 患者における海馬硬化症の有無、焦点側性（左、右）の違いで正立顔に対する N170 振幅に有意差は認めなかった。ボタン押しの正答率は両群で有意差はなかった（TLE 99.0%、NC 98.9%、 $t[31]=-0.07$ 、 $p=0.94$ ）。平均反応時間も有意差はなかった（TLE $362.7\pm 41.4\text{ms}$ 、NC $379.3\pm 36.9\text{ms}$ 、 $t[31]=1.22$ 、 $p=0.23$ ）。

2) N170 振幅

各群の刺激ごとの全平均波形を図 2 に示した。表 3 に両群それぞれの N170 平均振幅と平均潜時を示した。図 1 b は、図 2 の波形を視覚刺激ごと 10 電極平均し得られた波形を N170 振幅最大となる潜時でトポグラフにて表示したもので、N170 振幅は両側の後側頭部で最大となった。反復測定 ANOVA では刺激 ($F[1,31]=115.273$ 、 $\epsilon=1$ 、 $p<0.001$)、方向 ($F[1,31]=30.729$ 、 $\epsilon=1$ 、 $p<0.001$) で有意な主効果を認めた。刺激×群 ($F[1,31]=30.904$ 、 $\epsilon=1$ 、 $p<0.001$)、刺激×方向 ($F[1, 31]=6.631$ 、 $\epsilon=1$ 、 $p=0.015$)、刺激×半球×群 ($F[1,31]=4.181$ 、 $\epsilon=1$ 、 $p=0.049$) の間で有意な交互作用を認めた。方向あるいは群に関連する他の有意な交互作用は認めなかった ($0.31 \ll p \ll 0.83$)。

刺激×半球×群による有意な交互作用を認めたため、半球（被験者内因子）と群（被験者間因子）で two-factor ANOVA を使って顔刺激あるいは自転車刺激

に対する平均 N170 振幅を解析した。

顔刺激に関しては群 ($F[1,31]=34.882$, $p<0.001$) の主効果のみ有意で、半球 ($F[1,31]=2.512$, $p=0.12$) と半球×群 ($F[1,31]=0.200$, $p=0.66$) の有意な効果は認めなかった。N170 振幅に関して 2 群間で t 検定を行ったところ、顔刺激では TLE 群で有意に振幅が小さいことが示された ($t[31]=5.906$, $p<0.001$)。また、自転車刺激では半球 ($F[1,31]=3.442$, $p=0.073$)、群 ($F[1,31]=0.249$, $p=0.62$)、半球×群 ($F[1,31]=2.094$, $p=0.16$) とともに有意な効果を認めなかった。

加えて、ANOVA で方向に有意な主効果を認めたことから、各群それぞれ 10 電極平均の N170 振幅を使って倒立効果を t 検定で調査した。両群で正立顔より倒立顔に対する N170 振幅が大きく (TLE: $t[15]=2.723$, $p=0.016$; NC: $t[16]=5.652$, $p<0.001$)、正立自転車と倒立自転車に対する N170 振幅には有意差を認めなかった (TLE: $t[15]=0.946$, $p=0.36$; NC: $t[16]=0.955$, $p=0.35$)。つまり、両群で顔画像に対する倒立効果は存在し、自転車画像に対する倒立効果は認めなかった。さらに、TLE 群では NC 群と比較し正立顔、倒立顔双方に対する N170 振幅が有意に小さいことが示された (正立顔: $t[31]=5.473$, $p<0.001$ 、倒立顔: $t[31]=5.744$, $p<0.001$)。なお、正立自転車、倒立自転車に対する N170 振幅には両群間で有意差は認めなかった (正立自転車: $t[31]=0.501$, $p=0.62$ 、倒立自転車: $t[31]=0.458$, $p=0.65$)。

3) N170 潜時

反復測定 ANOVA では刺激 ($F[1,31]=12.790$, $\epsilon=1$, $p=0.001$) で有意な主効果を認めた。半球×群 ($F[1,31]=4.896$, $\epsilon=1$, $p=0.034$) の間で有意な交互作用を認めた。方向あるいは群に関連する他の有意な効果、交互作用は認めなかった ($0.07 \ll p \ll 0.67$)。事後の対応のある t 検定にて、各群で右半球と左半球との間に有意差は認めなかった (TLE: $t[15]=2.001$, $p=0.064$; NC: $t[16]=-0.904$, $p=0.38$)。ANOVA で刺激に有意な主効果を認めたことから、各群それぞれ 10 電極平均の N170 潜時を使って刺激の効果を t 検定で調査した。両群とも自転車より顔に反応する N170 潜時が有意に短かった (TLE: $t[15]=-2.643$, $p=0.018$; NC: $t[16]=-2.478$, $p=0.025$)。さらに、NC 群では、顔に対する N170 潜時は TLE 群より有意に短かった ($t[31]=3.223$, $p=0.003$)。2 群間で自転車に対する N170 潜時に有意差は認めなかった ($t[31]=1.949$, $p=0.060$)。

4) 正立顔に反応する N170 振幅と社会機能との相関

社会的な認知処理の多くは顔知覚と関連している(37)が、TLE における社会的認知処理に関する先行研究は少ない。N170 振幅に関する ANOVA では、方向と半球の間に有意な交互作用を認めなかったため、TLE 群と NC 群との SES

の違いを調査するために、先行研究(14)に基づいて 10 電極の平均 N170 振幅と SES 得点との相関分析を行った。TLE 患者では、SES と正立顔に対する N170 振幅は有意に相関した ($\rho=0.52$ 、 $p=0.037$)。これは、TLE 患者では正立顔に対する N170 振幅の減少がより深刻な社会機能障害と関連することを示唆している。NC 群では、正立顔に対する N170 振幅と SES 得点には有意な相関を認めなかった ($\rho=-0.20$ 、 $p=0.44$)。TLE 患者と NC 群における正立顔に対する N170 振幅と SES 得点との関係を散布図として図 3 に示した。

第 5 章 考察

本研究は防衛医科大学校病院精神科を受診した外来患者を対象に行ったものであるが、TLE の診断は国際抗てんかん連盟の診断基準(30)に従ったもので、またその診断は二人の日本てんかん学会専門医が確認を行ったことから、TLE 群として適切であったと考える。本研究は顔あるいは自転車の視覚刺激によって生じる事象関連電位を用いて、TLE 患者と NC 群における N170、倒立効果、SES と N170 振幅との関係について調査した。

本研究の結果は、以下に要約される。(1) NC 群と比較し、TLE 群では N170 振幅が減少し潜時が延長した。(2) 両群ともに、顔画像の倒立効果は保持され、

自転車画像では倒立効果は観察されなかった。(3) NC 群と比較して、TLE 群では有意な社会機能の低下を認めた。(4) TLE 群でのみ、顔 N170 振幅は社会機能と一定の相関を示した。

本研究で TLE 群における N170 振幅低下と倒立効果の保持が観察された。先行研究では、紡錘状回顔領域 fusiform face area (FFA) が倒立顔よりも正立顔により強く反応するという研究(38-40)と、正立・倒立顔に対する FFA の反応にはほとんど変化がないとする研究(41-43)があり、見解は一致していない。ただ倒立効果は、FFA の活性化だけでは十分に説明できず、FFA 以外の脳領域も介在している(44)。Dynamic causal modeling 解析により顔画像の方向による作用について機能的核磁気共鳴画像法 functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) を用いて調べた先行研究(45)では、下前頭溝、FFA、後頭葉顔領域、上側頭溝、早期視覚野は正立顔にも倒立顔にも同等の反応を示した。扁桃体は倒立顔より正立顔に対する反応がより強く、外側後頭皮質、頭頂間溝は正立顔より倒立顔に対して反応が強かった。さらに、早期視覚野、後頭葉顔領域、FFA は正立顔に対しては、視覚的な処理の主要部位である外側後頭皮質とのカップリングを抑制する一方、倒立顔に対しては外側後頭皮質とのカップリングを抑制しないが、視覚的な作動記憶に関連する頭頂間溝に対するカップリングを増加させた。別の fMRI 研究(46)では、正立顔より倒立顔に対する両側の中後頭回と両側の後部

紡錘状回の反応が大きいことを示した。これらの所見は、倒立効果が顔認知に必ずしも特化していない領域を含めた多様なネットワークによって調整されていることを支持している。

次に TLE 患者の顔処理の機能障害に関して考察する。まず N170 の主な発生源である紡錘状回は、TLE の発作の影響を受ける。視覚呈示された動物の名前を言う課題施行時の PET 研究において左内側 TLE 患者では、正常で見られる左紡錘状回の脳血流増加を認めず(47)、また心の理論関連課題施行時の fMRI 研究において右内側 TLE 患者では、NC 群より右紡錘状回の神経活性が低下した(48)。これらの研究はいずれも発作焦点側の紡錘状回の機能障害を示唆する。紡錘状回は、扁桃体や他の皮質領域と同様に顔処理に重要な役割を果たしている(49, 50)。これらの先行研究から、TLE 患者は紡錘状回の機能が障害され、N170 振幅減少で示される顔処理の機能障害を生じている可能性がある。一方で、顔 N170 振幅は感情的な顔表情の影響を受け、N170 振幅は紡錘状回だけでなく扁桃体を含むネットワークとも関連するという報告もある(19)。fMRI を用いた研究で、扁桃体を含む顔処理に関わる脳内ネットワークは、発作焦点側の機能が障害され、発作焦点の対側で反応が増えると報告されている(51)。また MRI 研究における構造的・機能的結合の評価から、扁桃体と紡錘状回との間の解剖学的な強い結びつきが示されている(52-54)。さらに、脳波と fMRI を同時測定した研究

では、課題に無関係な恐怖刺激を先行させると扁桃体－紡錘状回結合の抑制が高まり、標的刺激である顔に対する N170 振幅が減少した(55)。これらの先行研究から、紡錘状回と解剖学的・機能的なつながりを持ち TLE の発作の影響を受ける扁桃体の機能障害も、N170 振幅減少で示される顔処理の機能障害に影響しているかもしれない。

正立顔は包括的なレベルで処理され、一方、倒立顔は分析的に処理されることが考えられている(56)。本研究における TLE 患者では、前者の機能は障害されるが後者の機能は正常であった。よって TLE 患者の病態生理学的な変化は、倒立顔ではなく正立顔の処理に関連しているのかもしれない。

本研究では、TLE では N170 が変化するという仮説に焦点を当て、実際に NC 群と比較し TLE 患者では N170 振幅が有意に減少していた。TLE 患者の顔認知は N170 の機能障害という点では統合失調症患者と同様であるが、倒立効果に関しては相違が見られる。この所見は、統合失調症に伴う社会機能障害とは異なる TLE 独特の社会機能障害の新しいメカニズムの存在を反映しているかもしれない。

さらに、本研究では TLE 患者では NC 群との比較で Hollingshead Scale に基づく SES 得点に有意差があり、TLE 群で社会機能が低下していることを示した。ちなみに海馬硬化症を伴う TLE で障害されうる海馬 CA2 領域は、社会的

な記憶に不可欠な部位であると報告されている(57)。次に、正立顔に対する N170 振幅と SES 得点は TLE 患者で有意に相関し、NC 群では相関しなかった。この結果から、TLE 患者における顔刺激呈示後 170ms 以内の顔知覚障害は社会機能障害と関連することが示唆された。同様に、統合失調症患者でも社会機能障害の重篤度と N170 振幅の減少との有意な相関が報告されている(14)。また、事象関連電位 N170 は社会機能障害の診断バイオマーカーとして有望視されている(15)。それゆえ、TLE 患者における顔 N170 振幅は社会機能の神経生理学的指標になりうると考えられる。NC 群では正立顔に対する N170 振幅と SES 得点との間に有意な相関は観察されなかった。この結果は、NC 群で顔 N170 振幅と社会機能との間の有意な相関がないことを示した先行研究と一致した(14)。但し、NC 群において SES の分散が小さかったことが有意な相関に至らなかった一因であることも否定はできない。

本研究では、TLE 患者と NC 群との間の SES の違いあるいは TLE 患者間の海馬硬化症の有無や焦点側性の違いによる N170 機能障害の違いについての評価には、サンプルサイズが小さく十分な検出力を持たない。また、TLE 群と NC 群の間には有意差を生じる未知の因子がありうるという限界もある。本研究では TLE 患者間において、罹病期間、過去 1 年間の発作の有無、焦点側性、発症年齢、全般的認知機能、内服抗てんかん薬数は、サンプルサイズが小さいとい

う限界を考慮する必要はあるものの、N170 振幅と統計的な関連は認めなかった。しかし、焦点側性（左、右、両側）、幼少期など若年齢での発症、より詳細なバッテリーを用いて評価した知的機能、抗てんかん薬の効果、慢性的な抗てんかん薬内服の影響などは未知の因子と考えている。例えば、感情的な顔表情の認知は、右内側 TLE と比較すると左内側 TLE 患者では障害が少なかった(58)。さらに、TLE 患者では中立的あるいは曖昧な感情表情を否定的な感情と解釈する傾向がある(59, 60)。それゆえ今後、TLE 群のサンプルサイズを増やした上で、本研究の妥当性を検証し、また未知の因子についても調査する必要がある。

最後に TLE 患者に対して N170 を測定することの意味と今後の展望を述べる。TLE 患者に対する実臨床では、発作や薬剤が生活に与える影響が乏しく見えるにもかかわらず、社会参加に困難を示す患者が存在する。このような場合に N170 による顔認知の評価は臨床医にとって新しい視点を与える可能性がある。さらには若年 TLE 患者の社会機能障害の予測や顔認知を改善するリハビリテーションの効果判定などにも有効に活用できることが期待される。

第 6 章 結論

側頭葉てんかん患者の N170 振幅・潜時、倒立効果、N170 振幅と社会機能との関係を調査し健常者と比較した結果、

1. 健常被験者群と比較し、側頭葉てんかん群では顔 N170 振幅が減少し潜在時間が延長した。
2. 両群ともに、顔画像の倒立効果は保持された。
3. 健常被験者群と比較し、側頭葉てんかん群では有意な社会機能の低下を認めた。
4. 側頭葉てんかん群でのみ、顔 N170 振幅は社会機能と一定の相関を示した。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導、ご校閲いただいた防衛医科大学校精神科学講座教授 吉野相英博士、同生理学講座教授 守本祐司博士、同解剖学講座教授 小林靖博士に厚く御礼申し上げます。そして本研究の実施にあたり懇切丁寧に直接ご指導いただいた福島県立矢吹病院副院長（前 防衛医科大学校精神科学講座助教）角田智哉博士に心より御礼申し上げます。また、本研究に御協力いただきました防衛医科大学校精神科学講座の各先生方に深謝申し上げます。

単語・略語説明

ANOVA (analysis of variance: 分散分析)

FFA (fusiform face area: 紡錘状回顔領域)

fMRI (functional Magnetic Resonance Imaging: 機能的核磁気共鳴画像法)

MMSE (Mini-Mental State Examination: ミニメンタルステート検査)

MRI (Magnetic Resonance Imaging: 核磁気共鳴画像法)

NC (Normal control: 健常被験者)

SES (Socio-economic state: 社会経済状態)

TLE (temporal lobe epilepsy: 側頭葉てんかん)

参考文献

1. Broicher SD, Kuchukhidze G, Grunwald T, Kramer G, Kurthen M, Jokeit H. "Tell me how do I feel"--emotion recognition and theory of mind in symptomatic mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2012;50:118-28.
2. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends in cognitive sciences*. 2000;4:223-33.
3. Powell HW, Guye M, Parker GJP, Symms MR, Boulby P, Koepp MJ, et al. Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *NeuroImage*. 2004;22:740-7.
4. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature*. 1994;372:669-72.
5. Broks P, Young AW, Maratos EJ, Coffey PJ, Calder AJ, Isaac CL, et al. Face processing impairments after encephalitis: amygdala damage and recognition of fear. *Neuropsychologia*. 1998;36:59-70.
6. Calder AJ. Facial emotion recognition after bilateral amygdala damage: Differentially severe impairment of fear. *Cognitive Neuropsychology*.

1996;13:699-745.

7. Williams MA, Morris AP, McGlone F, Abbott DF, Mattingley JB. Amygdala responses to fearful and happy facial expressions under conditions of binocular suppression. *The journal of neuroscience*. 2004;24:2898-904.

8. Bentin S, Allison T, Puce A, Perez E, McCarthy G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *Journal of cognitive neuroscience*. 1996;8:551-65.

9. Itier RJ, Taylor MJ. N170 or N1? Spatiotemporal differences between object and face processing using ERPs. *Cerebral Cortex*. 2004;14:132-42.

10. Onitsuka T, Niznikiewicz MA, Spencer KM, Frumin M, Kuroki N, Lucia LC, et al. Functional and structural deficits in brain regions subserving face perception in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*. 2006;163:455-62.

11. 小池秀海. 顔の認知に関連した事象関連電位 N170 の特徴. *臨床脳波*. 2005;47:505-11.

12. Linkenkaer-Hansen K, Palva JM, Sams M, Hietanen JK, Aronen HJ, Ilmoniemi RJ. Face-selective processing in human extrastriate cortex around 120ms after stimulus onset revealed by magneto- and electroencephalography.

Neuroscience letters. 1998;253:147-50.

13. Rossion B, Delvenne JF, Debatisse D, Goffaux V, Bruyer R, Crommelinck M, et al. Spatio-temporal localization of the face inversion effect: an event-related potentials study. *Biological psychology*. 1999;50:173-89.

14. Tsunoda T, Kanba S, Ueno T, Hirano Y, Hirano S, Maekawa T, et al. Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia. *Clinical neurophysiology*. 2012;123:1762-8.

15. Feuerriegel D, Churches O, Hofmann J, Keage HA. The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review. *Clinical neurophysiology*. 2015;126:1141-58.

16. Ungerleider LG, Haxby JV. 'What' and 'where' in the human brain. *Current opinion in neurobiology*. 1994;4:157-65.

17. Rossion B, Joyce CA, Cottrell GW, Tarr MJ. Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *NeuroImage*. 2003;20:1609-24.

18. Watanabe S, Kakigi R, Puce A. The spatiotemporal dynamics of the

face inversion effect: A magneto- and electro-encephalographic study. *Neuroscience*. 2003;116:879-95.

19. Blau VC, Maurer U, Tottenham N, McCandliss BD. The face-specific N170 component is modulated by emotional facial expression. *Behavioral and brain functions*. 2007;3:7.

20. Brissos S, Balanza-Martinez V, Dias VV, Carita AI, Figueira ML. Is personal and social functioning associated with subjective quality of life in schizophrenia patients living in the community? *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2011;261:509-17.

21. Shackleton DP, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, de Craen AJ, Vandenbroucke JP, Westendorp RG. Living with epilepsy: long-term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology*. 2003;61:64-70.

22. Kirsch HE. Social cognition and epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*. 2006;8:71-80.

23. Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*. 2005;48:175-87.

24. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major

depression. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 2:S31-41.

25. Ibanez A, Petroni A, Urquina H, Torrente F, Torralva T, Hurtado E, et al. Cortical deficits of emotional face processing in adults with ADHD: its relation to social cognition and executive function. *Social neuroscience*. 2011;6:464-81.

26. Ibanez A, Riveros R, Hurtado E, Gleichgerrcht E, Urquina H, Herrera E, et al. The face and its emotion: right N170 deficits in structural processing and early emotional discrimination in schizophrenic patients and relatives. *Psychiatry research*. 2012;195:18-26.

27. Obayashi C, Nakashima T, Onitsuka T, Maekawa T, Hirano Y, Hirano S, et al. Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clinical neurophysiology*. 2009;120:1525-33.

28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12:189-98.

29. Bancaud J, Henriksen O, Rubio-Donnadieu F, Seino M, Dreifuss F, Penry J. Commission on classification and terminology of the international

league against epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.

30. ILAE CoCaTo. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.

31. 森岡隆人、西尾俊嗣、三原太、村石光輝、久田圭、蓮尾金博、他. 海馬硬化症のMRI診断 FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)法の有用性. *脳神経外科*. 1998;26:143-50.

32. Hollingshead AB. Two factor index of social position. New York: Psychological Corp; 1957.

33. Ekman P, Friesen WV. Pictures of facial affect. California: Consulting Psychologists Press; 1975.

34. Delorme A, Makeig S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*. 2004;134:9-21.

35. Lopez-Calderon J, Luck SJ. ERPLAB: an open-source toolbox for the analysis of event-related potentials. *Frontiers in human neuroscience*. 2014;8:213.

36. Zhao L, Li J. Visual mismatch negativity elicited by facial expressions under non-attentional condition. *Neuroscience letters*. 2006;410:126-31.
37. George N. A neuroimaging point of view on the diversity of social cognition: evidence for extended influence of experience- and emotion-related factors on face processing. *Culture and brain*. 2016;4:147-58.
38. Kanwisher N, Tong F, Nakayama K. The effect of face inversion on the human fusiform face area. *Cognition*. 1998;68:B1-11.
39. Passarotti AM, Smith J, DeLano M, Huang J. Developmental differences in the neural bases of the face inversion effect show progressive tuning of face-selective regions to the upright orientation. *NeuroImage*. 2007;34:1708-22.
40. Yovel G, Kanwisher N. The neural basis of the behavioral face-inversion effect. *Current biology*. 2005;15:2256-62.
41. Aguirre GK, Singh R, D'Esposito M. Stimulus inversion and the responses of face and object-sensitive cortical areas. *Neuroreport*. 1999;10:189-94.
42. Epstein RA, Higgins JS, Parker W, Aguirre GK, Cooperman S. Cortical correlates of face and scene inversion: a comparison.

Neuropsychologia. 2006;44:1145-58.

43. Haxby JV, Ungerleider LG, Clark VP, Schouten JL, Hoffman EA, Martin A. The effect of face inversion on activity in human neural systems for face and object perception. *Neuron*. 1999;22:189-99.

44. Steeves JK, Culham JC, Duchaine BC, Pratesi CC, Valyear KF, Schindler I, et al. The fusiform face area is not sufficient for face recognition: evidence from a patient with dense prosopagnosia and no occipital face area. *Neuropsychologia*. 2006;44:594-609.

45. Matsuyoshi D, Morita T, Kochiyama T, Tanabe HC, Sadato N, Kakigi R. Dissociable cortical pathways for qualitative and quantitative mechanisms in the face inversion effect. *Journal of neuroscience*. 2015;35:4268-79.

46. Watson R, Huis In 't Veld EM, de Gelder B. The neural basis of individual face and object perception. *Frontiers in human neuroscience*. 2016;10:66.

47. Henry TR, Buchtel HA, Koeppe RA, Pennell PB, Kluin KJ, Minoshima S. Absence of normal activation of the left anterior fusiform gyrus during naming in left temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1998;50:787-90.

48. Hennion S, Delbeuck X, Koelkebeck K, Brion M, Tyvaert L,

Plomhause L, et al. A functional magnetic resonance imaging investigation of theory of mind impairments in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2016;93:271-9.

49. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of neuroscience*. 1997;17:4302-11.

50. Puce A, Allison T, Gore JC, McCarthy G. Face-sensitive regions in human extrastriate cortex studied by functional MRI. *Journal of neurophysiology*. 1995;74:1192-9.

51. Riley JD, Fling BW, Cramer SC, Lin JJ. Altered organization of face-processing networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56:762-71.

52. Herrington JD, Taylor JM, Grupe DW, Curby KM, Schultz RT. Bidirectional communication between amygdala and fusiform gyrus during facial recognition. *NeuroImage*. 2011;56:2348-55.

53. Rizzo G, Milardi D, Bertino S, Basile GA, Di Mauro D, Calamuneri A, et al. The limbic and sensorimotor pathways of the human amygdala: a structural connectivity study. *Neuroscience*. 2018;385:166-80.

54. Vuilleumier P, Richardson MP, Armony JL, Driver J, Dolan RJ.

Distant influences of amygdala lesion on visual cortical activation during emotional face processing. *Nature neuroscience*. 2004;7:1271-8.

55. Schulte Holthausen B, Habel U, Kellermann T, Schelenz PD, Schneider F, Christopher Edgar J, et al. Task-irrelevant fear enhances amygdala-FFG inhibition and decreases subsequent face processing. *Social cognitive and affective neuroscience*. 2016;11:1440-8.

56. Farah MJ, Wilson KD, Drain M, Tanaka JN. What is "special" about face perception? *Psychological Review*. 1998;105:482-98.

57. Hitti FL, Siegelbaum SA. The hippocampal CA2 region is essential for social memory. *Nature*. 2014;508:88-92.

58. Meletti S, Benuzzi F, Rubboli G, Cantalupo G, Stanzani Maserati M, Nichelli P, et al. Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2003;60:426-31.

59. Hennion S, Szurhaj W, Duhamel A, Lopes R, Tyvaert L, Derambure P, et al. Characterization and prediction of the recognition of emotional faces and emotional bursts in temporal lobe epilepsy. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*. 2015;37:931-45.

60. Yamada M, Murai T, Sato W, Namiki C, Miyamoto T, Ohigashi Y.

Emotion recognition from facial expressions in a temporal lobe epileptic patient with ictal fear. *Neuropsychologia*. 2005;43:434-41.

図表

表 1 TLE 群と NC 群の臨床的特徴 (値, 平均±標準偏差)

	TLE	NC	自由度	t, χ^2	P
人数	16	17			
男性	9	9	1	0.04	0.85
年齢	39.4 ± 10.9	38.7 ± 7.5	31	-0.2	0.84
MMSE	28.1 ± 2.1	29.0 ± 1.2	31	1.5	0.15
SES	3.0 ± 1.0	2.3 ± 0.8	31	-2.2	0.04
発症時年齢	17.9 ± 12.7				
内服抗てんかん薬数	1.8 ± 1.0				
発作無し (1年以上)	5				
焦点側性 (両側/右/左)	2/8/6				
海馬硬化症	4				

MMSE, Mini-Mental State Examination; NC, Normal control

SES, socioeconomic status; TLE, temporal lobe epilepsy

表 2 側頭葉てんかん患者の臨床的特徴の要約

患者	年齢	発症時 年齢	罹病期間	発症 誘発因子	1年間の 発作頻度	MRI	脳波 異常部位	抗てんかん薬 (現在)
1	53	10	43	鉗子分娩	4	右海馬 硬化	右側頭	CBZ
2	42	14	28	—	0	正常	右側頭	PHT, GBP, CLB
3	36	20	16	—	0	正常	右側頭	CBZ, LEV
4	30	7	23	—	0	正常	右側頭	VPA
5	48	17	32	—	1	正常	右側頭	LEV, PHT, CLB
6	42	3	39	—	12	正常	右側頭	LEV, CLB
7	25	7	18	熱性 けいれん	12	正常	右側頭	LTG, DZP
8	22	8	14	熱性 けいれん	4	右海馬 硬化	右側頭	VPA
9	46	16	30	—	1	正常	左側頭	PHT
10	31	18	13	—	0	正常	左側頭	VPA
11	21	16	5	—	2	正常	左側頭	CBZ
12	39	22	17	—	0	左海馬 硬化	左側頭	CBZ
13	54	53	1	—	1	正常	左側頭	CBZ
14	53	40	13	—	14	正常	左側頭	LEV, PHT
15	42	21	21	熱性 けいれん	30	正常	両側側頭 (左 > 右)	LEV, LTG, VPA, CLB
16	46	15	31	熱性 けいれん	24	右海馬 硬化	両側側頭 (右 > 左)	LEV, LTG, VPA

略語説明 CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; DZP, diazepam;

GBP, gabapentin; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine;

MRI, magnetic resonance imaging; PHT, phenytoin; VPA, valproic acid

表 3 TLE 患者群と NC 群の平均 N170 振幅と潜時

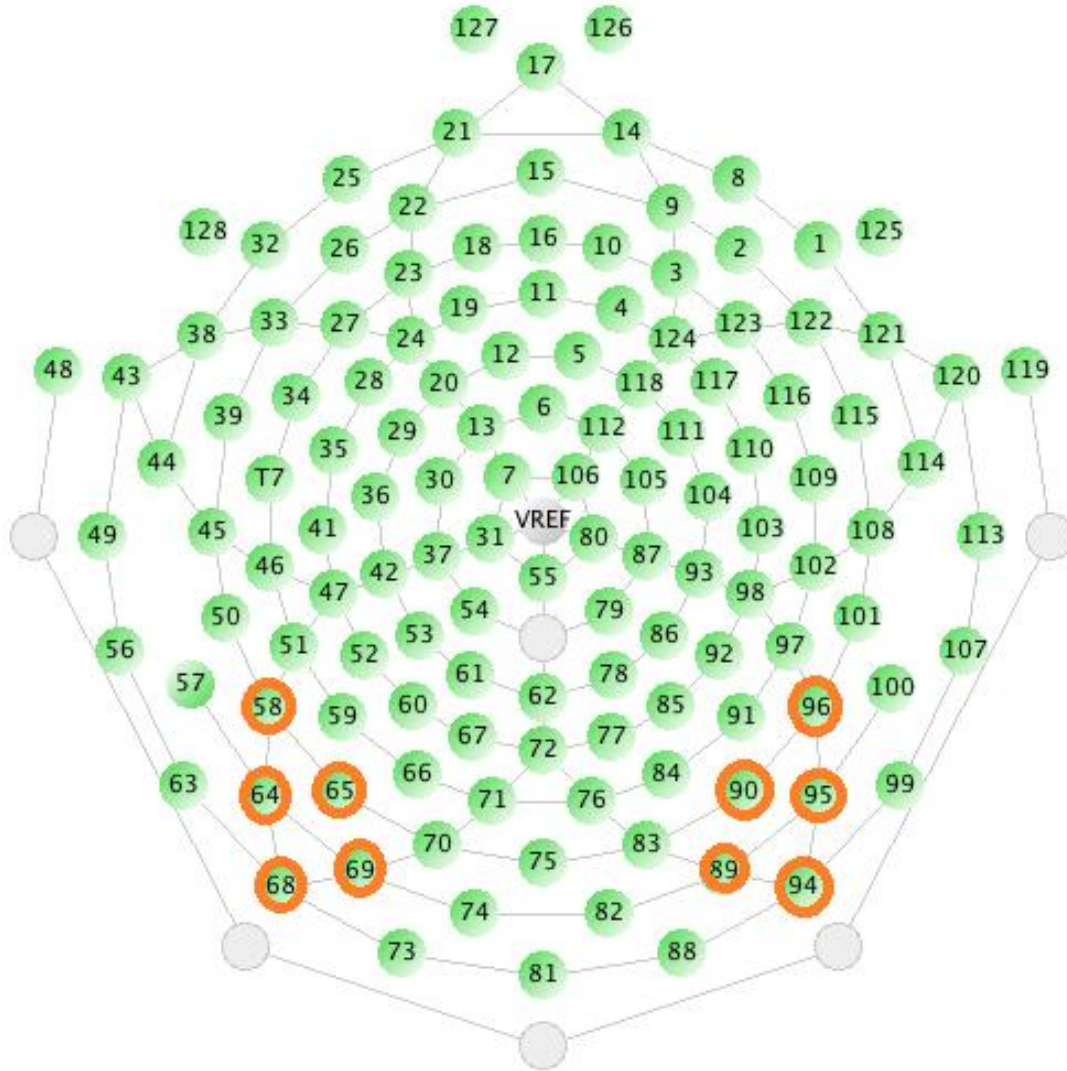
	TLE				NC			
	自転車		顔		自転車		顔	
	正立	倒立	正立	倒立	正立	倒立	正立	倒立
振幅 (μV)								
左	-5.7 ± 5.5	-6.7 ± 4.4	-7.6 ± 3.9	-9.6 ± 4.1	-6.0 ± 3.1	-6.3 ± 3.8	-15.1 ± 4.4	-17.3 ± 4.1
右	-5.9 ± 4.7	-8.6 ± 3.6	-8.7 ± 3.7	-10.7 ± 3.9	-7.0 ± 3.8	-7.7 ± 4.0	-15.5 ± 4.1	-18.0 ± 4.3
潜時 (ms)								
左	169.8 ± 18.2	164.2 ± 20.3	158.0 ± 15.3	160.6 ± 13.5	153.7 ± 18.5	155.5 ± 18.8	144.0 ± 8.0	147.2 ± 7.8
右	164.7 ± 18.5	159.3 ± 14.2	158.3 ± 16.9	159.9 ± 16.4	154.7 ± 19.7	155.5 ± 17.6	144.8 ± 7.3	148.3 ± 7.0

36 数値は 5 電極平均で、平均±標準偏差で表記している。

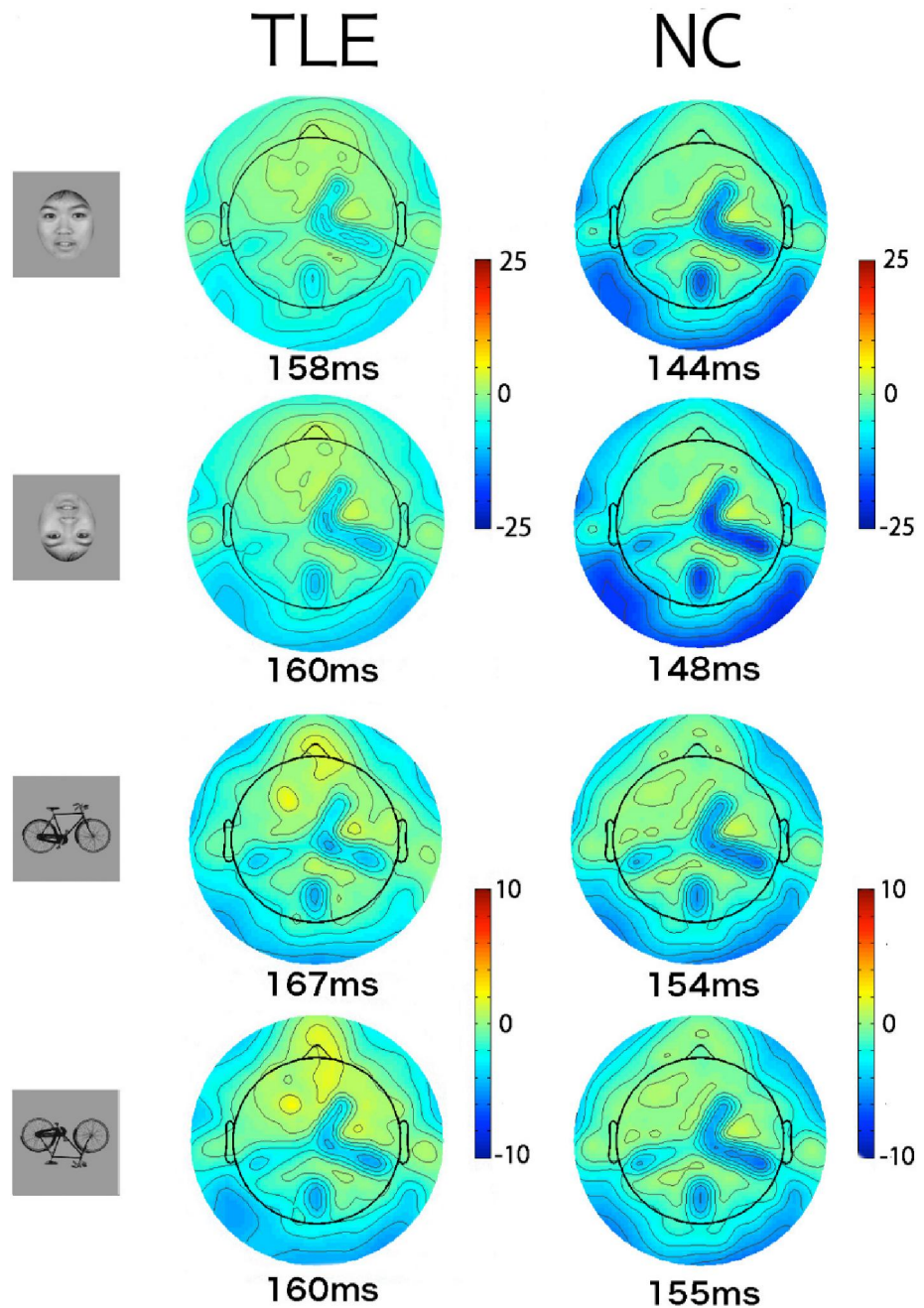
略語説明 NC, Normal control; TLE, temporal lobe epilepsy

図1 (a) 128電極高密度脳波計の電極配置 (b) TLE患者(16名)とNC群(17名)の平均N170振幅のトポグラフ図

(a)



(b)

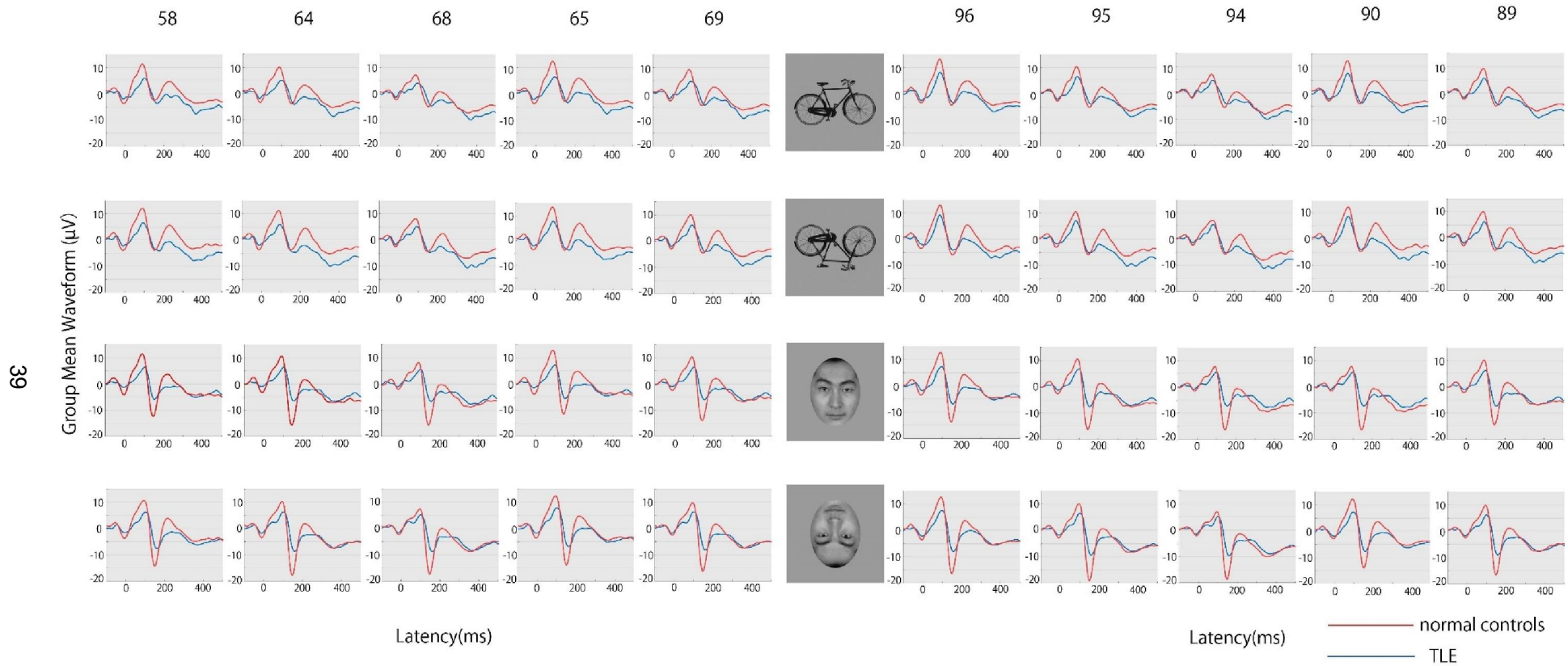


(a) N170 測定に使用した左右半球各 5 つの後側頭電極をオレンジ色の円でマークした。左半球は電極 58、64、68、65、69、右半球は電極 96、95、94、90、89 が選択された。

(b) 視覚刺激ごとの個々の 10 電極平均の事象関連電位を各群それぞれ平均し N170 振幅最大となる潜時での全 128 チャンネルのトポグラフを示している。N170 振幅は、正立顔、倒立顔ともに両側の後側頭領域で最大となっている。図の下の数字は潜時を示す。正立顔あるいは倒立顔に対する N170 振幅は 2 群間で差がある。顔刺激と自転車刺激に対するカラーバーのスケールは異なる。

略語説明 NC, normal control; TLE, temporal lobe epilepsy

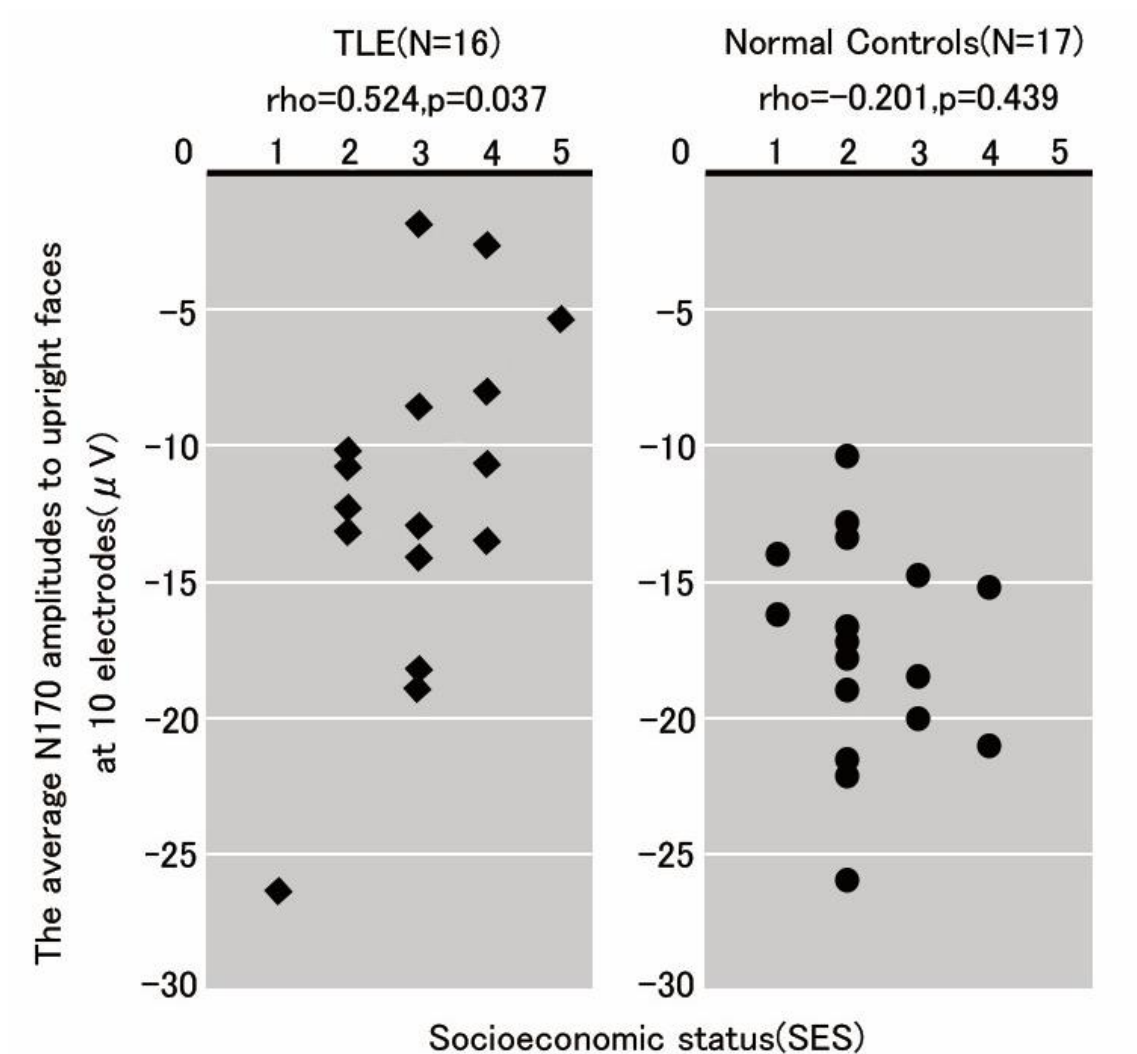
図2 各刺激に対する10電極の全平均N170波形



TLE 患者の波形は青で示し、normal control 群の波形は赤で示している。TLE 患者では normal control 群と比較して正立顔及び倒立顔に対する N170 振幅が減少している。

略語説明 TLE, temporal lobe epilepsy

図3 TLE 群および NC 群における正立顔に対する 10 電極平均の N170 振幅と SES の散布図



TLE 群でのみ SES は正立顔に対する N170 振幅と有意に相関した。

略語説明 TLE, temporal lobe epilepsy