

精神保健研究

第18号(通巻51号) 平成17年(2005年)

巻頭言

上田 茂

特集「精神・神経領域における画像解析の最前線」

特集にあたって

内山 真	5
PETを用いたヒトの睡眠研究	
梶村尚史	7
ヒトの時間認知の機能的特徴とメカニズム～機能画像を用いた認知機能の理解～	
栗山健一	17
嘘・だましの脳科学－fMRI研究の知見から－	
永岑光恵, 金 吉晴	27
がん患者における精神的苦痛に関する脳画像研究	
松岡 豊, 稲垣正俊, 吉川栄省, 中野智仁, 菅原ゆり子, 小早川誠, 明智龍男, 内富庸介	35
SPECTおよびMRIを用いたアルツハイマー型痴呆の研究	
松田博史	41
嚙下の神経機序とfMRIによる脳機能局在	
湯浅龍彦	53
研究と報告	
うつ病の現状と新規治療薬の開発戦略	
山田光彦	59
三次救急医療における精神医学的問題の検討	
川瀬英理, 松岡 豊, 中島聡美, 西 大輔, 大友康裕, 金 吉晴	65
悲嘆反応と外傷反応－外傷的死別研究を踏まえて－	
山田幸恵, 中島聡美	71
総 説	
災害時を想定した外傷後ストレス障害の一次予防について	
長江信和, 金 吉晴	81
投稿規定	91
編集後記	92

国立精神・神経センター精神保健研究所 所長 上田 茂

当研究所は昭和27年1月に千葉県市川市において国立精神衛生研究所として設置されて以来、地元関係者のご協力、ご支援を頂きながら精神保健福祉に関する研究に取り組んできましたが、本年3月末に神経研究所と武蔵病院が所在する東京都小平市に移転することになりました。これまで50年にわたって市川市国府台において発刊してきました「精神保健研究」は次回からは小平市からお届けすることになります。

昭和61年に国立精神・神経センターが新設され、国立精神衛生研究所は同センター精神保健研究所となりまして、精神疾患、神経・筋疾患、発達障害、及び精神保健等に関して、高度の診断や治療を行うとともに、新しい診断法や治療法の研究開発を進めるというセンターの目的を達成するために、自殺、ひきこもり、摂食障害、心身症、睡眠障害、心的外傷後ストレス障害（PTSD）、発達障害、統合失調症、うつ病等のこころの問題について、精神医学、心理学、社会学、社会福祉学等、さらには生物学的研究も含めた精神保健福祉学的研究に取り組んできました。

さて、最近ますます大きな課題となっています

こころの問題に関しては、主として精神医学、心理社会的な研究が行われてきましたが、まだ十分な解決がなされていません。

一方近年、分子生物学的研究や画像解析を用いた研究等脳科学研究の進歩が著しく、これらの方法による病態解明や治療法の開発等の研究成果が期待されています。と同時に、心理社会的な研究と一体となった総合的な研究により、こころの問題を解決することが求められています。

したがって移転後は、当研究所は神経研究所や武蔵病院と十分な連携を図りながら、心理社会的な研究から生物学的研究に至るまでの総合的な研究に積極的に取り組み、センターとしての使命を十分果たしたいと考えています。

今回は、「精神・神経領域における画像解析の最前線」を特集としていますが、それぞれの研究報告は、睡眠、認知、精神的苦痛、痴呆等の脳の機能をPETやMRI等の画像研究により解明することを目指した研究であります。この分野での今後の研究成果を期待しています。また、このような取り組みが、心身症、統合失調症、うつ病等こころの問題の解決に発展するものと考えます。

特 集

「精神・神経領域における画像解析の最前線」

精神・神経領域における画像解析の最前線 特集にあたって

国立精神・神経センター精神保健研究所 精神生理部 内山 真

本号は精神保健研究通巻 51 号である。100 年を一つの区切りとすると次の 50 年に向けての出発号となる。21 世紀は脳とこころの世紀といわれる。こころの働きや脳機能の解明に向けて、多くの科学者が競い合って研究を進めている。精神医学の領域においても、脳とこころの科学の進歩により、様々な疾患の病態が明らかにされつつある。

こうした中でもめざましい発展を遂げているのが、画像解析研究である。ポジトロン CT により、気分障害における局所的脳機能低下が明らかになってきた。ヒトでノンレム睡眠中には活動中疲労した皮質領域ほどよく休むことや、レム睡眠中には扁桃体など情動記憶に関連した部位の活性化が起こることが明らかになった。こうした睡眠中の活性化が動物でいえば conditioning の獲得、ヒトでは手続き記

憶の獲得と関連していることもわかってきた。機能的 MRI によって、こころの動きと密接に関連した認知機構を支える神経回路網が明らかになりつつある。小さな海馬が外傷後ストレス障害発症の遺伝的脆弱性を担っているなど、精神疾患発症と関連した脳の形態学的変化についても報告が相次いでいる。痴呆性疾患の病態解明や初期診断における機能画像解析の果たす役割は大きい。

本号では精神・神経領域における画像解析の最前線の特集を組むことにした。精神保健研究所が小平キャンパスに移転する。小平キャンパスにあるポジトロン CT、機能的 MRI、脳磁図などのハードおよびこれらを支える人的資源の活用・交流によって、これまで精神保健研究所で行ってきた精神医学研究に新たな局面が開けることになろう。

【特集 精神・神経領域における画像解析の最前線】

PET を用いたヒトの睡眠研究

Functional Neuroimaging PET: Study of Human Sleep

梶村 尚史

Naofumi Kajimura

I. はじめに

脳画像解析技術の進歩にはめざましいものがあるが、その中でもポジトロン CT (PET: positron emission tomography) は機能的あるいは生化学的 CT といわれ、脳の局所機能の変化や生化学情報を画像として得るのに最もすぐれた方法の一つとして注目されている。PET で測定できる脳機能としては、脳血流、脳酸素消費率、酸素摂取率、脳グルコース代謝、脳アミノ酸代謝、脳脂質代謝などがあげられるが、脳内のドーパミンやアセチルコリンなどのリセプター測定も可能であり、種々の研究に利用され成果を上げている (8)。

睡眠研究に PET が利用されるようになってきたのは、1980 年代からであり、ヒトのノンレム睡眠やレム睡眠などの睡眠中の脳機能や神経活動を検討する研究がいくつか行われてきた。こうした PET を用いた睡眠に関する初期の研究は、おもに脳グルコース代謝を指標としたものであった。これらのグルコース代謝を用いた研究結果をまとめると、覚醒時と比べノンレム睡眠中には脳代謝は低下し、レム睡眠中には脳代謝は亢進するか、覚醒とは異なったパターンの脳活動状態を呈するというものであった (4,9)。しかし、PET による脳グルコース代謝測定を睡眠研究に用いる場合には、その時間分解能の低さが問題となる。すなわち、グルコース代謝測定に使用される標識薬物 18F-deoxyglucose (FDG) は、半

減期が約 2 時間と長く、投与してから脳に取り込まれるまでに 30-45 分と時間がかかることから、この間のおおまかな脳機能は反映できても、ある特定の睡眠段階における脳機能を正確にとらえるには適当でない。また、一回の試行の影響が長く残るため反復して検査を行うことは困難である。したがって、PET による脳グルコース代謝測定は、短時間の中で変動する睡眠中の脳機能の検討にはあまり適しているとはいえなかった。

近年、 $H_2^{15}O$ を標識薬物とした PET を用いてヒトの睡眠中の脳血流を測定することによって、睡眠中の脳機能を検討する研究がされてきている。 $H_2^{15}O$ は半減期が約 2 分間と短いため、短時間の間の脳機能をとらえることができ、さらに何度か反復して検査を行えるというメリットがあり、FDG を標識薬物とした脳グルコース代謝測定に比べて、はるかに睡眠研究に適していると考えられる。本稿では、この $H_2^{15}O$ -PET を用いたヒトの睡眠研究を紹介し、ノンレム睡眠やレム睡眠時の脳活動について考察するとともに、睡眠薬使用時の脳機能についても報告したい。

II. $H_2^{15}O$ -PET による睡眠研究の方法

被験者にはまず脳波、眼球運動、筋電図、血圧や心電図などのポリグラフ検査のための各種電極を装着し、標識薬物の注入のための静脈路と放射性物質の測定のための動脈路を確保しておくことが必要となる。つぎに、PET スキャン時に被験者の頭部が動かないようにサーモプラスチックマスクを使って、頭部を PET 台に固定する。以上の準備が整ったところで、消灯し被験者が眠ったところで試験開始となる。被験者にはこうした窮屈な状態で、しかも狭い PET 台の上で眠らせる必要があるため、試験の前夜に断眠を負荷したり、試験前の 1 週間は規則正しい生活をさせ、睡眠リズムを一定に保たせるなどの指導が行われる。

むさしクリニック

〒 187-0041 東京都小平市美園町 1-7-17 エスエフビル 2F

Musashi Clinic for Mental and Sleep Disorders

SF building 2F, 1-7-17 Misono-cho, Kodaira, Tokyo

187-0041, Japan

Tel: 042-347-0631 Fax: 042-347-0632

E-mail: kajimura@sa2.so-net.ne.jp

(別刷請求先: 梶村尚史)

PET スキャンは、ノンレム睡眠やレム睡眠など各睡眠段階を睡眠ポリグラム記録 (26) でリアルタイムに確認しながら、 $H_2^{15}O$ を標識薬物として行い、それぞれの睡眠段階における局所脳血流を測定する。 $H_2^{15}O$ は半減期が約2分間と短く、60-90秒間の比較的短時間の脳血流を捉えることができるため、短時間で変動する睡眠中の脳活動を測定するのに都合がよい。さらに安全な総被爆量の範囲であれば、一晩の中で何度も反復して検査を行えるという利点がある。一方、不都合な点として、検査をオーダーしてから、 $H_2^{15}O$ が生成されて実際にPET スキャンができるまでに10分少々タイムラグを生じることがあげられる (13)。このことは、ねらった睡眠段階でPET スキャンを行うことを難しくする。

局所脳血流の結果の解析には statistical parametric mapping (SPM) を用いた統計的処理が行われる (6,7)。

Ⅲ. $H_2^{15}O$ -PET を用いた睡眠研究の結果

1. ノンレム睡眠時の脳活動

ノンレム睡眠時の全脳平均血流量については、覚醒時に比べて段階3や段階4の深いノンレム睡眠 (徐波睡眠) 時には明らかに低下するが、覚醒時と段階1や段階2の浅いノンレム睡眠時ではあまり大きな違いはないようである (14)。段階1や段階2の浅いノンレム睡眠時ではあまり大きな違いはないようである (14)。

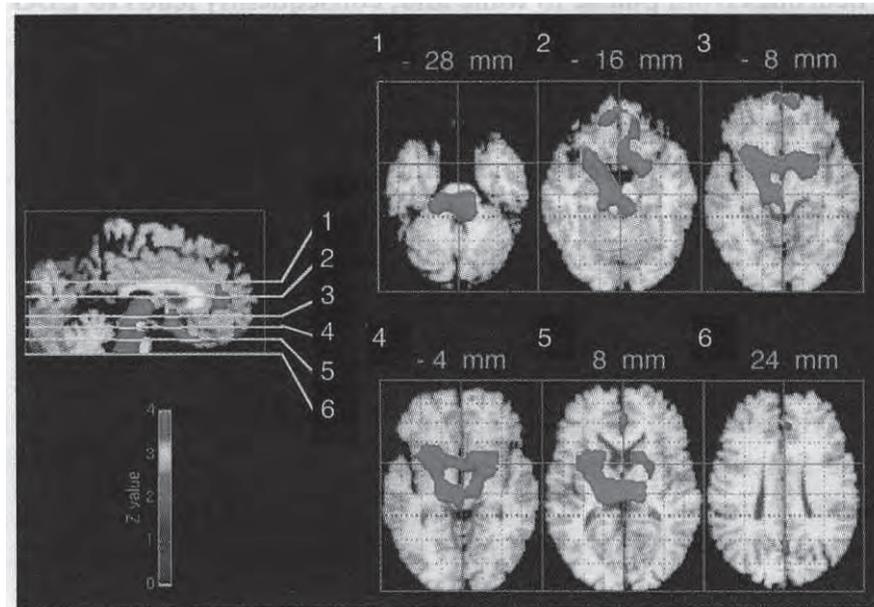


図1 徐波睡眠と局所脳血流量の間に有意な負の相関を示した脳部位

ノンレム睡眠時の脳活動について局所脳血流量と徐波睡眠との相関を調べた結果から、Maquetら (23) は、徐波睡眠中には橋、中脳、視床、前脳基底部で著明な神経活動の不活化を生じており、皮質領域では、眼窩前頭皮質においてもっとも活動が低下することを報告した (図1)。Braunら (2) は、徐波睡眠時と覚醒時の局所脳血流分布を比較した結果から、徐波睡眠中には脳幹部、視床、前脳基底部など覚醒系に関連する脳部位での局所脳血流の減少を生じること、皮質領域においては徐波睡眠中の局所脳血流の低下は一樣ではなく、前頭連合野や頭頂連合

野の血流が選択的に減少し、一次および二次知覚野の血流は保たれることを明らかにした。Hofleら (11) は、覚醒時と段階1から段階4までのNREM睡眠中の δ 帯域波 (1.5-4.0Hz) および紡錘波帯域波 (12.0-14.0Hz) の活動と局所脳血流量との相関を検討した結果、 δ 帯域波は視床、脳幹網様体、小脳、帯状回前部、眼窩前頭皮質において、紡錘波帯域波は内側視床において、それぞれ脳血流と負の相関を示した。これは、睡眠中の δ 波や紡錘波の活動が、睡眠時に生じる視床・皮質回路の抑制に関連することを示唆している。

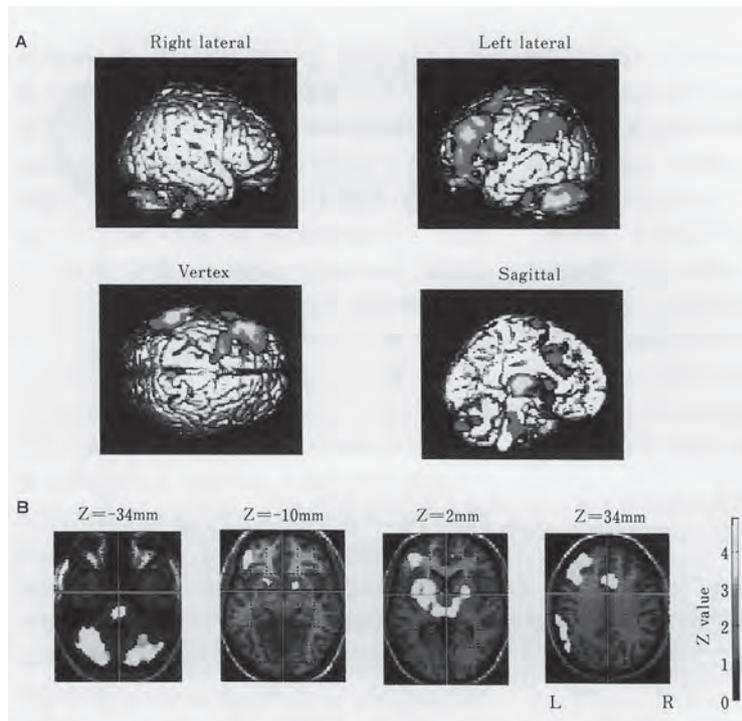


図2 覚醒時と比べ浅いノンレム睡眠時に局所脳血流量の有意な減少を示した脳部位

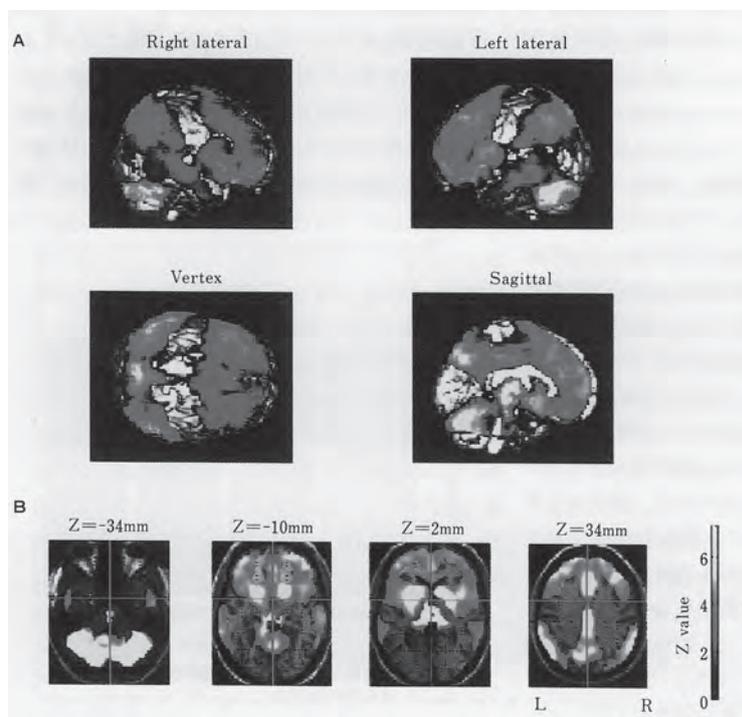


図3 覚醒時と比べ深いノンレム睡眠時に局所脳血流量の有意な減少を示した脳部位

著者ら(16,17)はノンレム睡眠を段階1や段階2の浅いノンレム睡眠と段階3や段階4の徐波睡眠とに分けて、それぞれにおける局所脳血流量を安静覚醒時のものと比較した(図2,3)。その結果、安静時に比べ浅いノンレム睡眠時には、橋、小脳、視床、被蓋、帯状回前部で脳血流は有意に低下したが、徐波睡眠時にはこれらの領域に加え、中脳、視床下部、前脳基底部、尾状核、帯状回後部でも著明な血流低下を示した。皮質領域は、浅いノンレム睡眠時には、中前頭回後部、下前頭回後部、縁上回で左側のみが有意な血流低下を示したが、徐波睡眠時には中心前回、中心後回および後頭葉を除く皮質領域で両側に血流低下がみられた。

これらの結果をまとめると、ノンレム睡眠の中でも徐波睡眠中には、覚醒に関係する脳幹網様体賦活系や前脳調節系の構成組織である脳幹部や視床および前脳基底部で明らかな神経活動の低下がみられ、皮質領域では、大脳連合野などの高次脳で機能低下が顕著であるということになる。一方で、皮質知覚野、皮質運動野や視覚野では、徐波睡眠中でも機能は保たれているようである。この結果は、睡眠中にも視覚、聴覚、体性感覚などの一次的知覚は活動しているとする誘発電位を用いた研究結果とも一致する(24)。

浅いノンレム睡眠時の局所脳機能に関しては、橋や視床の神経活動は著明に低下するが、中脳の神経活動は明らかには低下しないことが示された。中脳被蓋にある中脳網様体は覚醒に関連する脳幹網様体賦活系の中でも主要な役割を果たすと考えられているが、浅いノンレム睡眠時になお中脳網様体の機能が保たれている可能性があることはきわめて興味深い。また、浅いノンレム睡眠時には、皮質領域は、中前頭回後部、下前頭回後部、縁上回の左側のみで明らかな機能低下がみられた。このことは、Broca領域やWernicke領域などの言語領域を含む左側の脳部位では、睡眠の早期から神経活動が抑制されることを示している。

以上述べてきたノンレム睡眠時における局所脳活動の結果は、睡眠は脳の包括的なプロセスではなく局所的なプロセスであって、高次脳など覚醒時に活動している脳部位ほど睡眠中に休息するという近年の睡眠に関する仮説(1,21)を裏付けるものと考えられる。最近Hirokiら(10)は、ノンレム睡眠中の血

圧、脈拍、動脈血二酸化炭素分圧などの生理学的指標と局所脳血流量との関連を調べたが、局所脳血流量についてはこれまでの報告と同様に、前頭・頭頂連合野では脳血流が低下するにもかかわらず後頭皮質や大脳白質の血流はノンレム睡眠中にも保たれていた。彼らは、このように後頭皮質や大脳白質で脳血流が保たれている理由に関して、これらの部位で二酸化炭素による血管反応と脈圧の自動調節による局所脳血流量の調節が行われている可能性があるかと推測している。

2. レム睡眠時の脳活動

レム睡眠時の全脳平均血流量については、覚醒時と比較して有意な変化はないようである。これは、 $^{15}\text{O}_2$ を標識薬物としたPET研究や ^{133}Xe を標識薬物としたSPECTによる研究の結果とも一致している(14)。

レム睡眠時の脳活動について局所脳血流量とレム睡眠との相関を調べた結果から、Maquetら(22)は、レム睡眠中には橋被蓋、左視床、両側扁桃体および帯状回前部の神経活動が活発化し、前頭連合野、帯状回後部および楔前部の神経活動は低下することを報告した(図4)。一方、Braunら(3)は、レム睡眠時と覚醒時の局所脳血流分布を比較し(図5-A)、レム睡眠時には烏距溝を中心とした一次視覚野では血流の増加はないが、その周辺にある二次視覚野で覚醒時よりも血流が増加することを見いだした。つぎに、レム睡眠時と徐波睡眠時との局所脳血流分布を比較したところ(図5-B)、レム睡眠時にはやはり二次視覚野で血流は増加していたが、一次視覚野ではむしろ血流の低下がみられた。レム睡眠中の眼球運動と局所脳血流との相関を検討した結果でも(図5-C)、二次視覚野では眼球運動と脳血流とのあいだに有意な正の相関を示したが、一次視覚野では逆に有意な負の相関がみられた。前頭連合野の血流は、覚醒時に比べレム睡眠時には減少していた。著者ら(13)も覚醒時とレム睡眠時の局所脳血流を検討したが、レム睡眠時には海馬や扁桃体などの大脳辺縁系や視覚野で血流が増加したが、前頭連合野や頭頂連合野の血流が低下した。また、レム睡眠時の局所脳血流と眼球運動との相関を検討したところ、橋背側部で有意な正の相関がみられた。

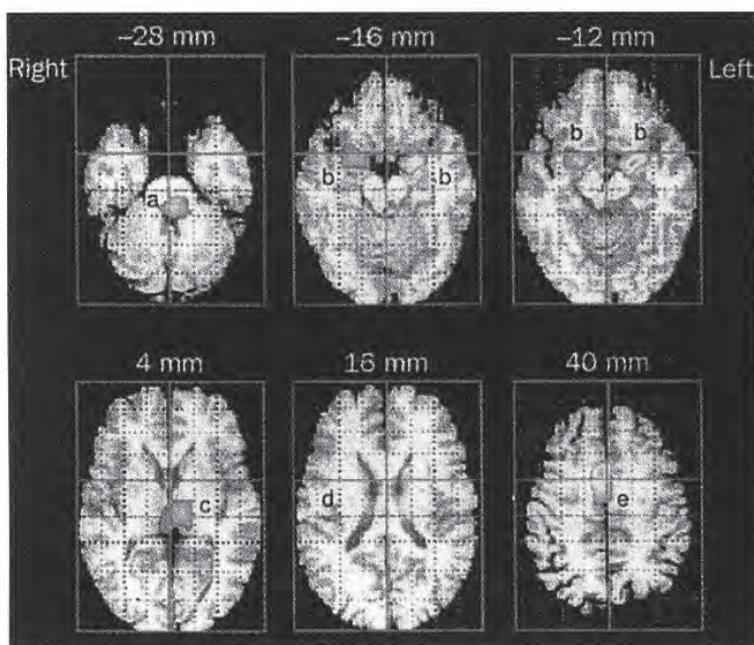


図4 レム睡眠と局所脳血流量との間に有意な正の相関を示した脳部位

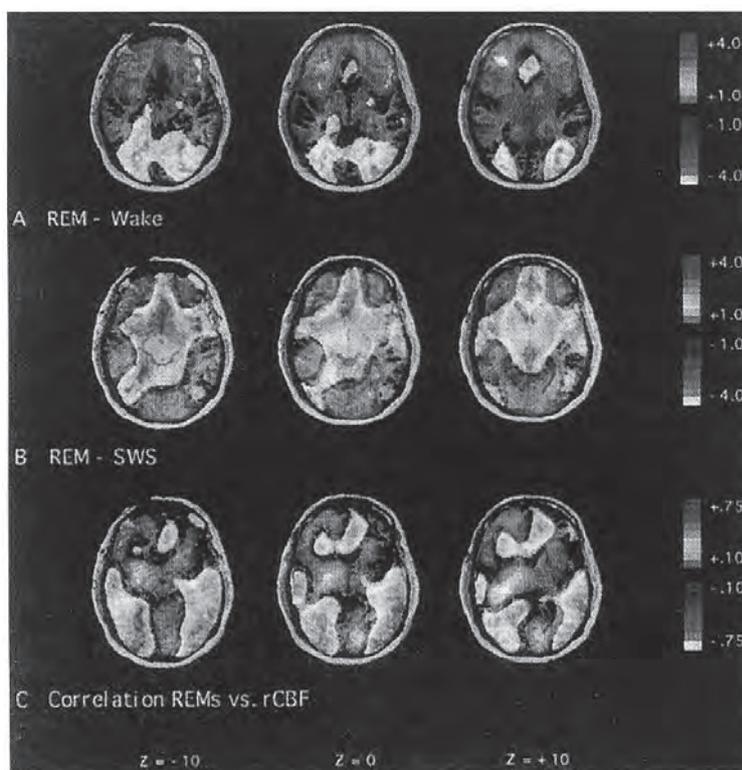


図5 A. レム睡眠時と覚醒時の局所脳血流分布の比較（黄色の部分はレム睡眠時に血流が増加した脳部位を，紫色の部分は血流が減少した部位を示す）
 B. レム睡眠時と徐波睡眠時の局所脳血流分布の比較（同上）
 C. レム睡眠時の眼球運動と局所脳血流との相関（黄色の部分は有意な正の相関を，紫色の部分は有意な負の相関を示した脳部位を表わす）

これらの結果をまとめると、レム睡眠時には、覚醒に関連する脳の神経活動はあまり低下していないが、前頭連合野や頭頂連合野の神経活動は明らかに低下しており、睡眠深度は深くないにもかかわらず、判断・推論・決定などの高次認知機能は低下しているこの睡眠段階の特徴を裏付ける所見であると考えられる。また、レム睡眠の発現に関与すると考えられている橋被蓋の活動は亢進し、扁桃体などの大脳辺縁系や二次視覚野を中心とした視覚領で神経活動が活発化することが示された。これらは後述するように、この睡眠の特徴でもある夢見体験を説明する所見とも考えられる。

レム睡眠時の視覚機能については、夢との関連という観点から非常に興味深い。Braunら(3)のレム睡眠中の画像解析結果では、レム睡眠中には二次視覚野の機能は亢進するが、一次視覚野の機能はむしろ低下し、視覚認知に関連する前頭連合野も機能低下を示した。このことから、彼らはレム睡眠中には最初の視覚認知に関連する一次視覚野と視覚情報の最終処理を行う前頭連合野の活動は抑制されるとし、レム睡眠中には外界と閉ざされた状態での二次視覚野における選択的視覚機構の活性化(視覚機能活動の解離パターン)が起こっているものと考えた。しかしながら、視覚的映像を想起する場合に、二次視覚野より上位の視覚機構だけで十分であるとの報告(28)がある一方で、一次視覚野の関与が必要であるとの報告(19)もされており、レム睡眠時における一次視覚野の活動低下の所見については、さらに検討を要するものと考えられる。

睡眠と記憶については、これまでたくさんの報告があるが、とくにレム睡眠に関するものが多い。こうした報告の中には、レム睡眠が不要な記憶情報の除去に関係するという仮説が提唱されているものもあるが、多くはレム睡眠が記憶の固定に役立つことを支持している(12)。動物実験の結果から、ラットでは学習の形成期にレム睡眠が一過性に増加するが、学習が成立するとレム睡眠はもとに戻ること、レム睡眠を遮断すると記憶・学習障害を引き起こすことなどが指摘されており、同様の結果はヒトでも報告されている(18)。レム睡眠が記憶の固定に関与している可能性は、睡眠の画像解析の結果からも支持される。Maquetら(22)のレム睡眠中の画像解析結果は、レム睡眠中には扁桃体とこの部位と神経連絡が密な脳部位では血流が増えるというものである

(図1)が、扁桃体は情動変化を伴う記憶の形成に関与していることから、彼らはレム睡眠中にこのような記憶活動が賦活されていると考えた。著者ら(13)の結果でも、レム睡眠時には海馬や扁桃体の血流は増加しており、Braunら(3)の結果でも、レム睡眠時には海馬を含む大脳辺縁系の機能が亢進していることから、レム睡眠と記憶活動とは密接に関連している可能性が高いと考えられる。

3. 睡眠薬使用時の脳活動

Veselisら(30)とReinselら(27)は、超短時間作用型のベンゾジアゼピン系睡眠薬midazolamを健常者に投与し、投与後の脳波パワー変化で β パワーの増加だけがみられた低効果群と14Hzの律動的なspindle波が出現した高効果群とに分けてそれぞれの群の局所脳血流量を検討したが、両群ともに、島(insula)、帯状回、視床、前頭前皮質、頭頂連合野、側頭連合野で局所脳血流量が低下した。これらの局所脳血流量の低下は高効果群ほど顕著であり、前頭皮質では左側優位に局所脳血流量の低下がみられた。以上より彼らは、midazolamは覚醒、記憶、注意機能に関連する脳部位の血流を用量依存性に低下させ、そのことがこの薬物の薬理作用を反映するものと考えた。Finelliら(5)は、超短時間作用型の非ベンゾジアゼピン系睡眠薬zolpidemとプラセボ服用時の健常者の睡眠中の局所脳血流量を比較したが、zolpidem服用時に被殻や尾状核などの基底神経節(basal ganglia)と島での血流が低下することを報告した。彼らは、これらの部位における血流低下は通常の徐波睡眠時にみられる変化であるとして、zolpidemは徐波睡眠時の局所脳血流の特徴を増強するものとして推測した。しかし、この研究では、試験前夜に断眠が負荷されていること、zolpidemの生物学的半減期が約2時間であるにもかかわらず服薬6時間後までデータを採取しているなど問題があり、本来のzolpidemの作用が反映されにくかったものと考えられる。

著者ら(15)は、生理学的な睡眠と睡眠薬により誘発された睡眠との違いを明らかにすることを目的に、超短時間作用型のベンゾジアゼピン系睡眠薬triazolamとプラセボ服用時の健常者の睡眠中の局所脳血流量を比較した。この試験では、断眠を負荷せずに被験者を眠らせるために、試験前1週間は午後10時から午前7時までの間に睡眠をとる

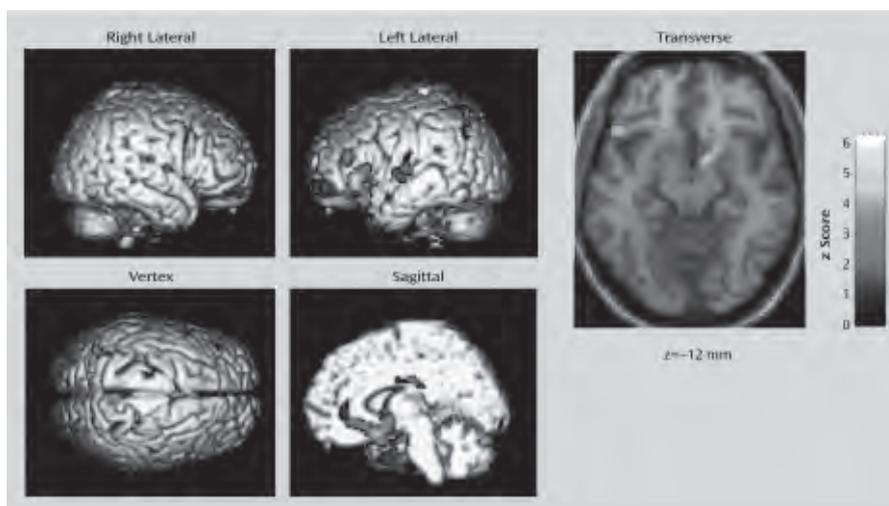


図6 プラセボ服用後に比べて triazolam 服用後に、ノンレム睡眠時に有意な局所脳血流量の減少を示した脳部位

ように被験者に指示した。被験者に装着したアクチグラフで、試験前1週間の行動量を解析した結果、指示したように睡眠が取れていると考えられた場合にのみ試験を行った。被験者は健康な右利きの男子大学生15名(平均年齢 21.3 ± 1.0)で、1週間の間隔を置いて、triazolam 0.25mgあるいはプラセボを二重盲検・交差法で投与した。安静覚醒時の脳血流量を測定した後、午後10時に被験者に服薬させ、10時30分に消灯とした。終夜睡眠ポリグラムをモニターしながら浅いノンレム睡眠(段階2)および深いノンレム睡眠時(段階3・4)の脳血流量を測定したが、triazolamの生物学的半減期を考慮して、PETスキャンは午後11時から午前2時の間に行った。プラセボ服用時とtriazolam服用時の2夜ともに、浅いノンレム睡眠、深いノンレム睡眠および安静覚醒時の局所脳血流量を測定することができた9名の被験者のデータを使用し、プラセボ服用時とtriazolam服用時のノンレム睡眠時の脳血流量についてSPMを用いた統計学的な検討を行った。その結果、図6に示すようにプラセボ服用時に比べてtriazolam服用時に、前脳基底部、扁桃体、左側の大脳皮質連合野で、有意な局所脳血流量の減少がみられた。

これまでベンゾジアゼピン系睡眠薬の作用機序に関しては、1) 脳幹網様体賦活系の機能を直接的に抑制する、2) 大脳辺縁系にある情動中枢に作用し

て抗不安作用を惹起することで覚醒中枢の働きを抑制する、という2つのルートが推測されていた(25)が、エビデンスに乏しかった。今回の研究で、トリアゾラムが前脳基底部と扁桃体の活動を低下させたことから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬は脳幹網様体賦活系よりもむしろもう一つの覚醒中枢である前脳の覚醒調節系の機能を抑制すること、および大脳辺縁系の中では扁桃体に作用して抗不安作用を発揮することによって、催眠作用を生じていることが示唆された。前脳基底部には覚醒中枢とともに徐波睡眠の中核も存在していること(20,29)から、今回明らかとなったベンゾジアゼピン系睡眠薬による前脳基底部の不活化の所見は、強力な催眠作用にもかかわらず深い睡眠である徐波睡眠を抑制するベンゾジアゼピン系睡眠薬の逆説的な作用も説明するものと考えられた。なお、皮質連合野の局所脳血流量が左側優位に低下したことについては、先に述べたmidazolamを使用したReinselら(27)の結果と一致しており、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の一つの特徴と言えるのかもしれない。

IV. おわりに

近年、 $H_2^{15}O$ を標識薬物としたPETを用いて、睡眠中の脳機能を検討する研究がされてきている。 $H_2^{15}O$ -PETでは、60-90秒間の比較的短時間の脳血

流をとらえることができるため、これまで行われてきた脳グルコース代謝を指標としたFDG-PETによる睡眠研究に比べればはるかに時間分解能に優れている。また、一晩の中で何度か反復して検査を行えるという利点もある。しかし、PETを用いた睡眠研究では標識薬物の作り置きはできないため、終夜睡眠ポリグラム検査で測定したい睡眠段階を確認してから実際に標識薬物を作成してPETスキャンを行うまでに10-12分のタイムラグを生じてしまう。このため、標識薬物ができた段階で、睡眠段階がまったく変わってしまう場合もあるし、また、PETスキャンを行っている最中に睡眠段階が変化することもあるため、正確なデータの収集は決して容易ではない。とはいえ、ヒトの睡眠中の脳の神経活動を機能解剖学的に非侵襲的に画像化して捉えるのにきわめて優れた研究方法であることは間違いない。今後、睡眠障害の病態解明や種々の睡眠薬の作用機序の解明などへのさらなる応用が期待される。

文 献

- 1) Benington JH, Heller HC: Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol* 45: 347-360, 1995.
- 2) Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ et al: Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle: An H215O study. *Brain* 120: 1173-1197, 1997.
- 3) Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ et al: Dissociated pattern of activity in visual cortices and human rapid eye movements sleep. *Science* 279: 91-95, 1998.
- 4) Buchsbaum MS, Gillin JC, Wu J et al: Regional cerebral glucose metabolic rate in human sleep assessed by positron emission tomography. *Life Sci* 45: 1349-1356, 1989.
- 5) Finelli LA, Landolt H, Buck A et al: Functional neuroanatomy of human sleep state after zolpidem and placebo: a H215O-PET study. *J Sleep Res* 9: 161-173, 2000.
- 6) Friston KJ, Frith CD, Liddle PF et al: Comparing functional (PET) images: the assessment of significant changes. *J Cereb Blood Flow Metab* 11: 690-699, 1991.
- 7) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ et al: Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum Brain Map* 2: 189-210, 1995.
- 8) 福山秀直: 臨床から見た脳のイメージング. *脳の科学* 20: 35-39, 1998.
- 9) Heiss WD, Pawlik G, Herholz K et al: Regional cerebral glucose metabolism in man during wakefulness, sleep, and dreaming. *Brain Res* 327: 362-366, 1985.
- 10) Hiroki M, Uema T, Kajimura N et al: Cerebral white matter blood flow is constant during human non-rapid eye movement sleep: a positron emission tomography study. *J Applied Physiology* 98: 1846-1854, 2005.
- 11) Hofle N, Paus T, Reutens D et al: Regional cerebral blood flow changes as a function of delta and spindle activity during slow wave sleep in humans. *J Neurosci* 17: 4800-4808, 1997.
- 12) 堀 忠雄: 睡眠と記憶. (日本睡眠学会 編): 睡眠学ハンドブック, 朝倉書店, 東京, pp. 78-83, 1996.
- 13) 梶村尚史: PET画像解析からみた睡眠・覚醒機構. *脳と精神の医学* 9: 111-118, 1998.
- 14) 梶村尚史: 睡眠時の脳血流動態. *治療学* 35: 22-26, 2001.
- 15) Kajimura N, Nishikawa M, Uchiyama M et al: Deactivation by benzodiazepine of the basal forebrain and amygdala in normal humans during sleep: a placebo-controlled [¹⁵O] H₂O PET study. *Am J Psychiatry* 161: 748-751, 2004.
- 16) Kajimura N, Uchiyama M, Takayama Y et al: Activity of midbrain reticular formation and neocortex during the progression of human non-rapid eye movement sleep. *J Neurosci* 19: 10065-10073, 1999.
- 17) Kajimura N, Uchiyama M, Takayama Y et al: Functional neuroanatomy of human non rapid eye movement sleep: a study using a positron emission tomography. *Excerpta medica international congress series: Recent advances in human brain mapping* (Hirata K,

- Koga Y, Nagata K, Yamazaki K, eds), Elsevier, Amsterdam, pp. 801-805, 2002.
- 18) Karni A, Tanne D, Rubenstein BS et al: Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science* 265: 679-682, 1994.
 - 19) Kosslyn SM, Thompson WL, Kim IJ et al: Topographical representations of mental images in primary visual cortex. *Nature* 378: 496-498, 1995
 - 20) Koyama Y, Hayaishi O: Firing of neurons in the preoptic/anterior hypothalamic areas in rat: its possible involvement in slow wave sleep and paradoxical sleep. *Neurosci Res* 19: 31-38, 1994.
 - 21) Kruger JM, Obal Jr F: A neuronal group theory of sleep function. *J Sleep Res* 2:63-69, 1993.
 - 22) Maquet P, Peters JM, Aerts J et al: Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature* 383: 163-166, 1996.
 - 23) Maquet P, Degueldre C, Delfiore G et al: Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci* 17: 2807-2812, 1997.
 - 24) 宮下彰夫：睡眠の心理学。（鳥居鎮夫編）睡眠の科学，朝倉書店，東京，pp. 87-105, 1984.
 - 25) 村崎光邦：睡眠薬。（菱川泰夫，村崎光邦編）：不眠症と睡眠障害，診療新社，大阪，pp. 386-413, 1999.
 - 26) Rechtschaffen A and Kales AA: Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. U.S. Government Printing Office, Bethesda, 1968.
 - 27) Reinsel RA, Veselis RA, Dnistrian AN et al: Midazolam decreases cerebral blood flow in the left prefrontal cortex in a dose-dependent fashion. *Int J Neuropsychopharmacol* 3: 117-127, 2000.
 - 28) Roland PE, Gulyas B: Visual memory, visual imagery, and visual recognition of large field patterns by the human brain: functional anatomy by positron emission tomography. *Cereb Cortex* 5: 79-93, 1995.
 - 29) Sakai F., Mansari M, Jin Js et al: Posterior hypothalamus in the regulation of wakefulness and paradoxical sleep. *The diencephalon and sleep* (Mancia M, Marini G, eds), Raven Press, New York, pp 171-198, 1990.
 - 30) Veselis RA, Reinsel RA, Beattie BJ et al: Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions: a H₂¹⁵O positron emission tomography study. *Anesthesiology* 87: 1106-1117, 1997.

【特集 精神・神経領域における画像解析の最前線】

ヒトの時間認知の機能的特徴とメカニズム ～機能画像を用いた認知機能の理解～

The behavior and mechanisms of human time perception;
the functional imaging technique revealed a human cognitive function

栗山 健一^{1),2)}

Kenichi Kuriyama

【抄録】

ほとんどの高等動物が概日ペースメーカー以外に短時間間隔を計測するインターバルタイマーを持っていることが知られている。これは、環境への適応に重要な役割を果たすとともに、ヒトの精神活動にも深く関わっている。我々は時間産出法を用いインターバルタイマーの機能的特徴を明らかにした。近年の機能画像研究では、このインターバルタイマーの神経的基盤にせまる報告が多くみられ、ヒトの認知機能研究に機能画像的アプローチが有用であることを示唆している。

Abstract

Most of the higher organisms have two endogenous timekeeping systems: a circadian pacemaker system located in the suprachiasmatic nuclei, which is driven by a self-sustaining oscillator with a period of about 24 hours and provides the time of day, and a stopwatch system, which measures the passage of a brief period. The stopwatch system plays a crucial role in environmental adaptation and human psychological activity. We have provided the behavioral features of the stopwatch system by using a time production method. Recent functional imaging studies illustrated some neural network models of the stopwatch system. These studies indicated the availability of the functional imaging technique for studying human cognitive function.

1. 2種類の時計

1) 大宮厚生病院 精神科
Omiya Kousei Hospital,
〒337-0024 埼玉県さいたま市見沼区大字片柳1
Katayanagi, Minuma-ku, Saitama-city 330-0816, Japan
Tel : 048 - 683 - 1861 Fax : 048 - 687 - 3310
E - mail: k_kenichi@feel.to

2) 国立精神・神経センター 精神保健研究所 精神生理部
Department of Psychophysiology, National Institute
of Mental Health, National Center of Neurology and
Psychiatry
〒187-8533 東京都小平市小川東町4-1-1
4-1-1 Ogawa-Higashi Kodaira, 187-8553, Japan
Tel: 042 - 346 - 2014 Fax: 047 - 346 - 2072
(別刷請求先: 栗山健一)

ほとんどの高等動物が、適応行動上重要となる時間情報を提供する中枢神経基盤(体内時計)として、概日ペースメーカー以外に比較的短い時間経過を推し測るインターバルタイマーを生得的に備えていることが知られている²⁶⁾。概日ペースメーカーは、主にホルモン動態や睡眠-覚醒のリズムをコントロールすることによって日内のおおよその時刻情報を与えているのに対して¹⁶⁾、インターバルタイマーはより短い、分・秒単位の時間情報を提供しているシステムと考えられている⁶⁾。つまり、これら2つの体内時計が時計の短針と長針の役割を果たしていると考えられる。ほぼあらゆる動物がこの概日ペース

メーカーとインターバルタイマーを巧みに用いて、天敵から身を守り、食物を捕獲するための計画を立て、適応行動のタイミングをとっている^{6), 16), 26)}。ヒトも例外ではなく、このインターバルタイマーを無意識に用いて行動を規定している^{12), 26)}。意識的に測時する場面の多くは、腕時計の使用がインターバルタイマーを機能的に代償してしまい、その重要性が認識しづらいが、ほとんどの精神活動や行動発現においてインターバルタイマーの存在が不可欠である。

概日ペースメーカーは視床下部の視交叉上核に位置し、各種の生体ホルモンや体温、自律神経等の概日周期を発振していることが知られている¹⁶⁾。これらの概日周期は、日内の生体内環境を整えるとともに、動物の行動をある程度規定し、より適応に適したパターンを表現する背景となっている。概日ペースメーカーに関しては神経学的にほぼ解明されている一方、インターバルタイマーの機能を構成する神経学的基盤については、一定した見解が未だに無い¹⁸⁾。

2. 心理的時間の修飾因子

ヒトでは、ある長さの時間を再現させたり、ある長さの時間を提示し経過時間の評価をさせたりすることでインターバルタイマーの正確さを調べることができる。心理学的には前者を‘時間知覚 (time perception)’、後者を‘時間評価 (time estimation)’と区別して扱われることが多いが^{20), 25)}、主に短時間 (秒・分単位) の時間知覚法が、混乱要因の影響が少なく、結果がより鋭敏にインターバルタイマーの機能を反映すると考えられる。

主観的な時間の流れは一樣ではなく、場面によって異なることは経験的によく知られている。退屈な会議に費やす2時間と楽しい映画を見て過ごす2時間では、誰もが後者のほうが、時間が速く過ぎたと感じるに違いない。しかし、時計の針は両者とも同様の時を刻んでおり、時間経過自体に質的な差異はない。異なっているのはあくまでも時間を知覚するヒトの心理状態の差である。こうした様々な条件下で変化する、ヒトの時間経過速度の捉え方は‘心理的時間’と呼ばれ、古くから心理学研究者の興味の対象であった。

これまでの研究では、心理的時間は恐怖心などの情動変化や、脳皮質活動性の変化に影響を受けるこ

とが知られている。Watts & Sharrock は蜘蛛が嫌いな人を対象にガラスの容器に入った蜘蛛を一定時間凝視させ、見つめていた時間を見積もらせる実験を行った²⁷⁾。その結果、恐怖心 (嫌悪感) を持っているとき有意に時間を長く感じると報告した。つまり気分という心理状態が心理的時間に影響を与えることを示唆している。また、恐怖以外の情動の変化も心理的時間に影響を与えるとする報告もある¹⁾。作業中の時間は何もせずにボーっとしている時間よりも速く経過するという経験は誰もが持っているであろう。Fortin らは短期記憶課題を20秒カウントさせる課題と同時に往復する実験を行い、記憶課題負荷により、カウント時間が延長すると報告している⁵⁾。つまり心理要因のみではなく、脳高次領域の活動性が高まるか、時間カウント課題に配分される注意量が減少することも心理的時間に影響を与える可能性が示唆される。

3. 時間知覚の日内変動

野生動物は、インターバルタイマーと概日ペースメーカーを行動決定の手がかりとし、種の保存に役立っているが、これら2種類の体内時計を同調させて行動のタイミングをとっている種も存在する。ジュズカケバトの雄は一定時間狩りに飛び立ち、帰巢後に雌と交代して巣で卵を温める。ところが、実験室で雄の帰りを数時間ずらしただけで雄と雌は喧嘩をはじめ、卵を温めるのをやめてしまう^{7), 26)}。彼らは概日ペースメーカーとインターバルタイマーとを組み合わせて活用し、抱卵・捕食活動のタイミングを精密にとっており、雌雄の同調が崩れるとつがいとして成立しなくなってしまう。

ヒトの時間知覚が日内変動することを Pöppel らはヒトの行動実験で示した¹⁷⁾。時計を見ずに10秒をカウントさせる課題を4時間おきに行ったところ、昼間は実際の10秒より短くカウントするのに対し、夜間は実際の10秒より長くカウントした。これは、インターバルタイマーの速度が昼間は速く、夜間は遅くなる事を示している。さらに Aschoff はフリーラン実験の中で、この時間知覚の日内変動が直腸温変化と負の相関を持つ傾向があると報告している²⁾。これらの報告はインターバルタイマーが概日ペースメーカーに影響を受けて働いている可能性を示唆する。

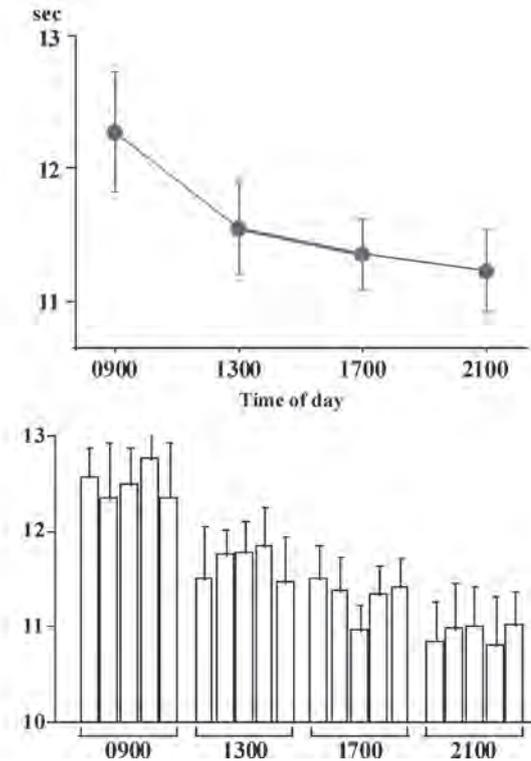


図1 産出時間の時刻変動と同時負荷課題の影響

上:セッションごとの産出時間の平均値と平均誤差をプロット。午前9時から午後9時まで、徐々に産出時間は減少する。下:セッションごとに5種類の条件に別けて表示。左から、10秒産出のみの場合、数字・図形・単語の3種類の作働記憶課題を同時負荷した場合、報酬を与えた場合。5条件間で有意差は見られず、時刻効果のみが認められた。

我々は、心理的・身体的要因および概日ペースメーカーによるインターバルタイマーへの影響を調べるために、14名の若年健康成人を対象に10秒時間産出課題を用い実験を行った¹³⁾。10秒時間産出法とは、時間の表示されないストップウォッチを用い、スタートボタンを押してから、できるだけ正確に10秒後にストップボタンを押して10秒間を産出する方法である^{13),14)}。例として1分間を産出したときに、50秒でストップウォッチを止めた場合、インターバルタイマーの針の速度は実際の時刻経過よりも速く、実際より時間の流れが遅く感じていることを示す。単に10秒産出した場合と、数字・図形・単語の3種類の作働記憶課題をそれぞれ同時に行った場合、さらに産出した10秒が実際の10秒に近かった際に報酬を与えモチベーションを高めた場合の5種類の課題を同一日中に4時間おきに4回行い、各条件間の産出時間の差および課題施行時刻による差を検討した。影響要因を厳密に統制するため

に、気温、湿度、照度等の環境条件および食事、対人接触、娯楽等の行動条件を一定とした隔離実験室内で実験を行った。その結果、単純な10秒産出の場合と、作働記憶負荷時、報酬条件では有意な差が生じず、いずれの場合も1回目の課題から4回目の課題にかけて徐々に産出時間が短くなった(図1)。つまり、これは脳高次領域の活動性や時間産出課題に配分される注意量はインターバルタイマーの正確性に影響をほとんど及ぼさず、時刻条件のみがインターバルタイマーの速度に影響を与える事を示唆する。産出した時間が徐々に短くなるということは、インターバルタイマーの針の速度が徐々に速くなることを示し、また心理的時間経過が遅くなっていくことを示している。経験上、午前中は時間が早く進むように感じるのに対し、午後から早晩にかけては時間がゆっくり進むように感じるが、この結果はこうした現象の背景を捉えたものにほかならない。

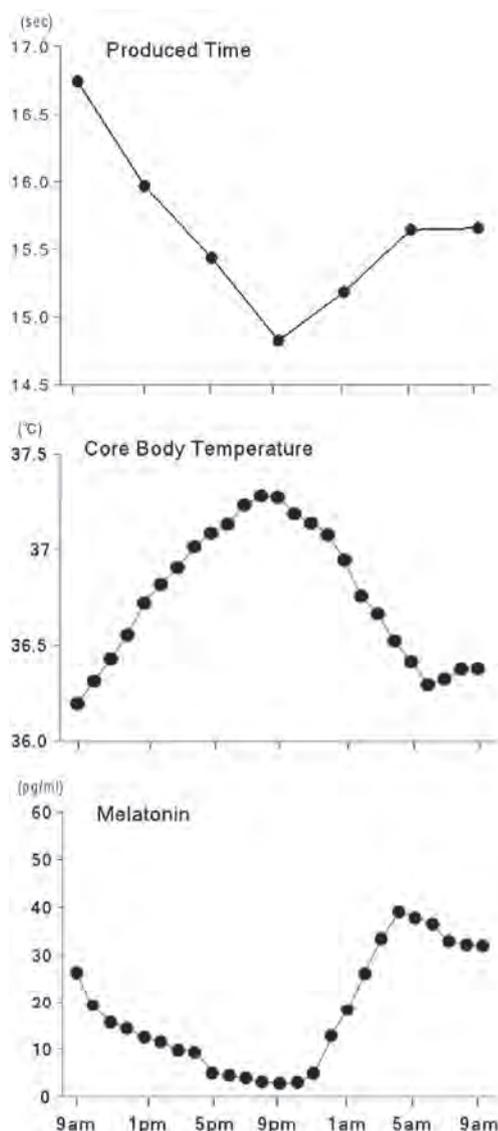


図2 産出時間、深部体温、血漿メラトニンレベルの概日変動

代表的な一例のデータを示す。上：産出時間の経時変化、中：深部体温の経時変化、下：血漿メラトニン濃度の経時変化。産出時間は4時間おきのデータの平均値。深部体温と血漿メラトニン濃度は1時間おきのデータの平均値。産出時間は深部体温とほぼ対称的な概日変動を示した。

ただし、この実験では朝から夜までの約半日の経過のみでしか検討されておらず、産出時間の日内変動の周期性およびその原因に関して言及できない。このため、さらに我々は24時間の実験スケジュールの中、4時間おきに7回、10秒産出課題を行った¹⁴⁾。実験は同様の厳密にコントロールされた環境下で、直腸温を連続測定する他に、1時間おきに血漿サンプルを採取し各ホルモン濃度を測定し、また心理状態の変化を質問紙を用い1時間おきに定量した。こ

の結果、産出時間は時間経過とともに増減する概日振動を示し(図2)、深部体温リズムや血中メラトニンリズムと強く相関を持って変化した。一方、コルチゾルや心理変化とは有意な相関はなかった。つまり、インターバルタイマーは概日ペースメーカーの影響を受けて機能し、心理的な影響はほとんど受けなかったことがわかった。我々の結果は同時に体温変化が直接的にインターバルタイマーの針の進度に影響を与えている可能性も示唆している。

4. インターバルタイマー機能の概日変動

インターバルタイマーは午前9時頃最も進みが遅くなり、午後9時頃進みが速くなるといった、ほぼ1日の周期で進捗が変動し、その変動の周期は深部体温変動と平行である^{13), 14)}。この変化が概日ペースメーカーの直接の出力を受けたものであるのか、深部体温の影響を受けてのものであるのかは重要な問題である。人為的に体温を上昇させて時間知覚を調べた実験も報告されているが、混乱因子が多く結果の信頼性は低いと言わざるを得ず、今後の課題である^{9), 11)}。しかし健康人においては、インターバルタイマー機能が心理的状态や注意、大脳皮質活動に影響を受けにくく、一日の中で一定のパターンで変化しているという事実は確かである。

我々が行動を起こす際、常に時間的見積もりが無意識的に必要となる。10分後に友人と待ち合わせをしているとしよう。それまでに何が出来るか考える際、我々は無意識的にインターバルタイマーを活用し、おおよそ10分を見積もる。また、会議で議長が結論を述べる際、ゆっくりと間をおきながら陳述を進めると説得力が増すが、この発言のスピードや適切な間を作り出す際にもインターバルタイマーを無意識的に参考にしていると考えられる。このように、野生動物と同じようにインターバルタイマー機能は行動発現の際に不可欠な要素であるが、なぜ日内変動するのかは未だ謎である。前述のジュズカケバトのように、インターバルタイマーと概日ペースメーカーを巧みに組み合わせることで自然界を生き抜く上で有利になることの名残であるのかもしれない。

5. インターバルタイマーの神経学的基盤

概日ペースメーカーは視床下部の視交叉上核に位置し、各種の生体ホルモンや体温、自律神経等の概日周期を発振していることが知られている¹⁶⁾。一方、インターバルタイマーの機能を構成する神経学的基盤については、一定した見解が未だに無い¹⁸⁾。近年、高次認知機能の神経メカニズムの解明にf-MRI (functional Magnetic Resonance Imaging : 機能的磁気共鳴画像) や PET (Positron Emission Tomography : 陽電子放射断層撮影) が盛んに用い

られ、成果を挙げている。時間知覚の神経基盤研究においてもこれらの機能画像システムが用いられ始めている。

Harrington らは f-MRI を用いインターバルタイマーの機能に関連した脳内活動を調べたところ、基底核・小脳・頭頂皮質の神経ネットワークが関係すると報告している⁸⁾。彼らは、時間情報の処理には時間間隔の暗号化→情報の処理→注意配分・情報保持→情報の比較という過程が含まれると考察し、脳部位の活動出現に時間移行をあてはめ論じた(図3)²³⁾。つまり暗号化過程には基底核が関与し、タイミング情報の処理過程は主に小脳が担い、注意配分・情報の保持は皮質が関与し、最終的な情報の比較評価には右前頭前野背外側部が関係しているという時間情報処理のモデルを提案した^{4), 23)}。また、Lalonde らは PET 研究において小脳・基底核・前頭前野の活動が時間知覚に関連して増加していることを報告している¹⁵⁾。彼らの時間情報処理モデルは、小脳に中枢性タイマーが存在し、基底核がタイマーの速度を調節し、前頭前野が時間情報の処理に時間的記憶処理過程と注意配分の機能を担うと言うものである。健常人にドパミン作動薬を投与した場合に時間の流れを遅く感じ、ドパミン拮抗薬を投与した場合に時間の流れを速く感じるという報告があり¹⁹⁾、ドパミン神経系がインターバルタイマーの進捗を調節している可能性が示唆されている²¹⁾。Lalonde らの結果はドパミン神経系の関与を示唆するものであり、この薬理学研究の結果を支持するものといえる。また、部位的特長から作動記憶過程と時間情報処理機能の関与をも指摘している。Pouthas らは PET や f-MRI を用い、視覚的刺激の持続時間を評価させる課題における脳の活動性を評価した¹⁸⁾。視覚刺激としてイルミネーションの発光を用い、発光時間を変えたものと光度を変えたものにより差異を評価した。その結果、発光時間の差異の評価と光度の差異の評価とでは脳の活動性に違いは見られず、時間情報処理過程も他の知覚情報の処理過程とほとんど差がないことを示唆している(図4)^{4), 18)}。Gruber らや Schubotz らのグループは f-MRI を用いた時間評価課題における実験の結果、右前頭前野の活動性の向上が、作動記憶課題で見られる活動向上部位と一致することを指摘している^{8), 24)}。時間刺激が空間-視覚的に与えられた場合は右側の前運動野の活動性を伴い、時間刺激が言語-音的に与えられた場合は左側のブ

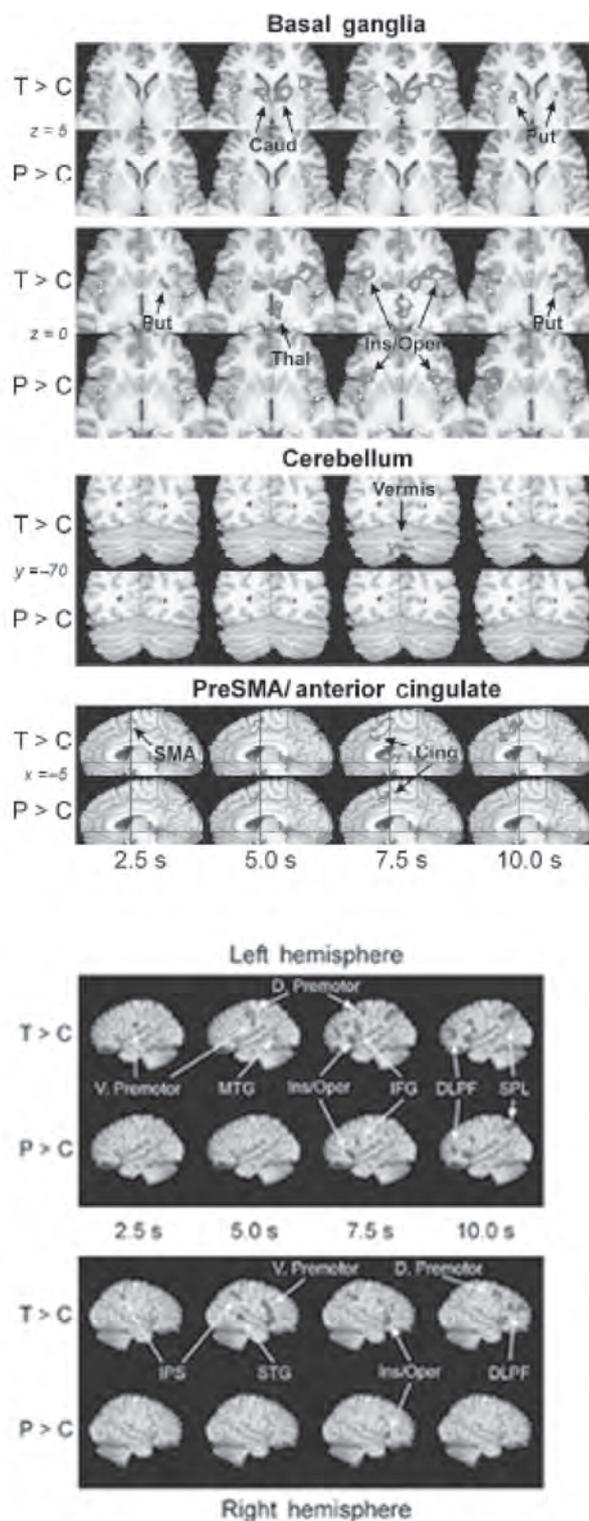


図3 時間知覚課題による脳賦活部位

上から基底核、小脳、前補足運動野/後帯状束、左半球外側面、右半球外側面の活動上昇を示す。条件は3種類で、トーン(T)、ピッチ(P)、コントロール(C)コンディションを比較した。トーンコンディション(T)は、連続的に発する音の高さを比較する課題条件で、ピッチコンディション(P)は連続的に発する音の長さを比較する課題条件である。各々コントロールコンディション(C)をサブトラクトして、(P)(T)に特徴的な活動性が示されている。それぞれの部位に優位に活動性の高い領域が認められる。

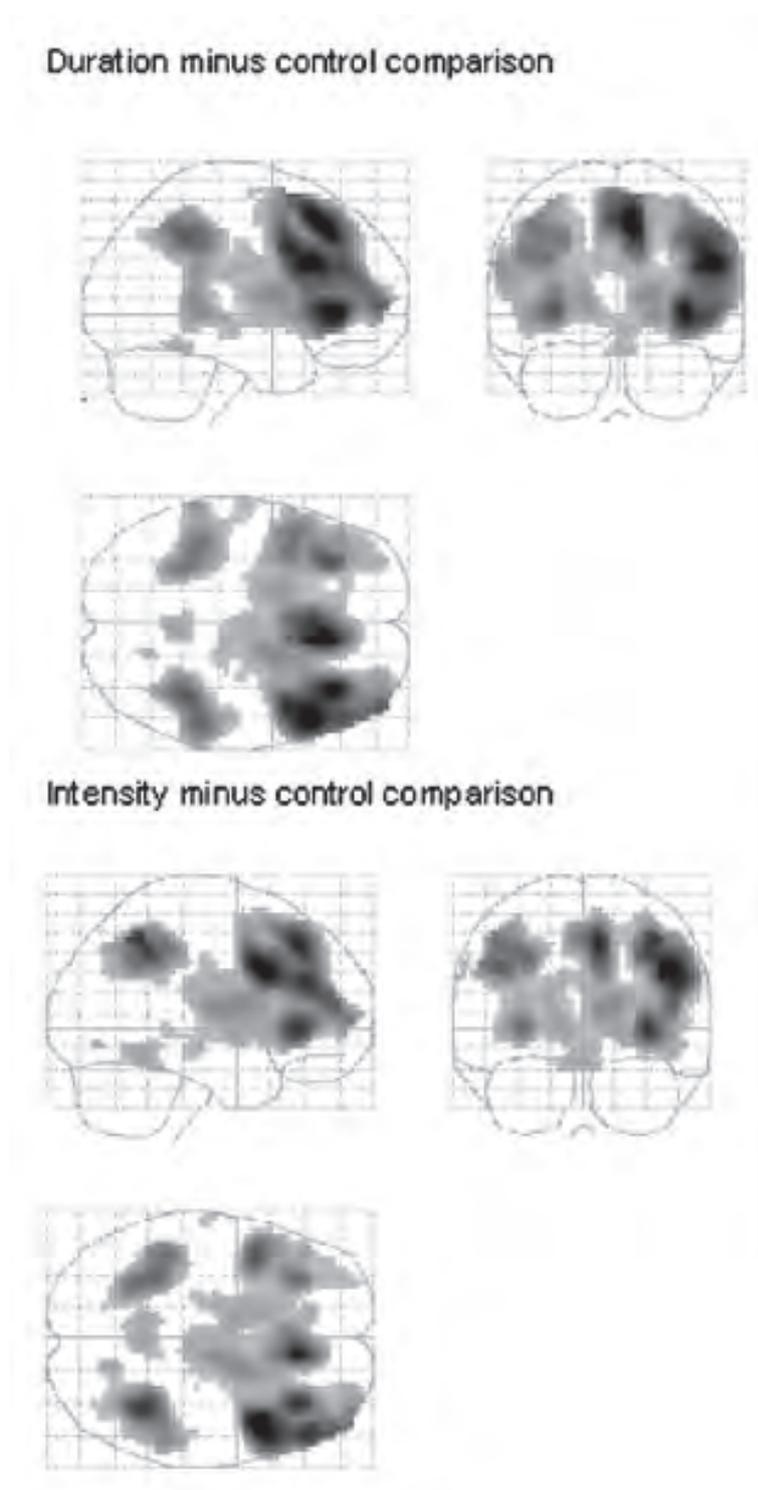


図4 f-MRIによる光の時間知覚課題特有の脳活動 文献4)より引用。

発光の長さ [Duration task(D)]、発光の強さ [Intensity task(I)] を比較する課題およびコントロール (C) の3条件を施行。上:DからCをサブトラクトしたもの。下:IからCをサブトラクトしたもの。SPMs (Statistical parametric maps) を用い、DコンディションおよびIコンディションに特有な活動性上昇部位を求めている。両者は非常に類似した部位の活動性上昇を示しており、時間情報処理に特有の神経活動は認められない。

ローカ野および左側 SMA、左側の感覚運動皮質の活動性を伴う。これは Baddeley の提唱した作働記憶処理モデルにおける視覚的サブシステムと言語的サブシステムに相当する活動であると考察している³⁾。

インターバルタイマーのメカニズムは砂時計に例えられる^{12), 20), 25)}。砂の役割をするのが、あるオシレーターから規則正しく発せられる神経インパルスであり、この量をカウントする事で単位時間を計測しているというのがインターバルタイマーの主要なモデルである。このモデルに基づいて考えると、Harrington らや Lalonde らの報告した基底核や小脳が砂時計の砂を形成する規則的な神経インパルスを発生しているオシレーターであると考えられ、Gruber らや Schubotz らの報告した右前頭前野を中心とした皮質連合野はこれを知覚、評価する際の判断に関連して活動すると考えられる。

6. おわりに

インターバルタイマーの存在は以前より推測されていたが、その実態に関しては長年の謎であった^{28), 29)}。近年、機能画像の進歩によりその神経基盤が解明されつつあり、再びインターバルタイマーの重要性がクローズアップされつつある。しかし、これまでの知見においてインターバルタイマーの生理学的性質と、機能画像研究で得られた神経解剖学的アウトラインとの間にいまだ乖離が認められ、更なる解明が待たれる。インターバルタイマーが、時間知覚という認知機能の背景をなすと同時に、複雑な精神活動から、運動、日常行動にわたるほとんどの我々の高次脳機能の基礎的背景にこのインターバルタイマーが関与している可能性がうかがえる。われわれの脳を知る上でインターバルタイマーの解明が不可欠であり、今後のさらなる研究の推進が期待される。

文 献

- 1) Angrilli A, Cherubini P, Pavese A and Mantredini S: The influence of affective factors on time perception. *Percept Psychophys.* 59: 972-982. (1997)
- 2) Aschoff J: Human perception of short and long time intervals: Its correlation with body temperature and the duration of wake time. *J Biol Rhythms.* 13: 437-442. (1998)
- 3) Baddeley AD: Verbal and visual subsystems of working memory. *Curr Biol.* 3: 563-565. (1993)
- 4) Ferrandez AM, Hugueville L, Lehericy S, Poline JB, Marsault C, Pouthas V: Basal ganglia and supplementary motor area sub-tend duration perception: an fMRI study. *NeuroImage.* 19: 1532-1544. (2003)
- 5) Fortin C, Masse N: Order information in short-term memory and time estimation. *Mem and Cognit.* 27: 54-62. (1999)
- 6) Gibbon J and Church RM: Time left: linear versus logarithmic subjective time. *J Exp Psychol Anim Behav Process.* 7: 87-107. (1981)
- 7) Gibbon J, Morrell M and Silver R: Two kinds of timing in circadian incubation rhythm of ring doves. *Am J Physiol.* 247:1083-1087. (1984)
- 8) Gruber O, Kleinschmidt A, Binkofski F, Steinmetz H, von Cramon DY: Cerebral correlates of working memory for temporal information. *Neuroreport.* 2: 1689-1693. (2000)
- 9) Hancock PA: Body temperature influence on time perception. *J Gen Psychol.* 120: 197-216. (1993)
- 10) Harrington DL, Haaland KY and Knight RT: Cortical networks underlying mechanisms of time perception. *J Neurosci.* 18: 1085-1095. (1998)
- 11) Hoagland H: The physiological control of judgments of duration: Evidence for chemical clock. *J Gen Psychol.* 9: 267-287. (1933)
- 12) Ivry RB: The representation of temporal information in perception and motor control. *Curr Opin Neurobiol.* 6: 851-857. (1996)
- 13) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Kamei Y, Nishikawa T and Takahashi K: Circadian fluctuation of time perception in healthy human subjects. *Neurosci Res.* 46: 23-31. (2003)

- 14) Kuriyama K, Uchiyama M, Suzuki H, Tagaya H, Ozaki A, Aritake S, Shibui K, Kamei Y: Circadian rhythm of perceived passage of time in humans. 1st World Congress of Chronobiology Program & Abstracts: 60. (2003)
- 15) Lalonde R, Hannequin D: The Neurobiological Basis of Time Estimation and Temporal Order. Reviews in the Neurosciences. 10: 151-173. (1999)
- 16) Moore-Ede MC, Czeisler CA and Richardson GS: Circadian time-keeping in health and disease. 1. Basic properties of circadian pacemakers. N Engl J Med. 309: 469-476. (1983)
- 17) Pöppel E and Giedke H: Diurnal variation of time perception. Psychol Forsch. 34: 182-198. (1970)
- 18) Pouthas V, Maquet P, Garnero L, Ferrandez AM and Renault B: Neural basis of time estimation: a PET and ERP study. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 50: 598-603. (1999)
- 19) Rammsayer TH: Dopaminergic and serotonergic influence on duration discrimination and vigilance. Pharmacopsychiatry. 22: 39-43. (1989)
- 20) Rammsayer TH and Vogel WH: Pharmacologic properties of the internal clock underlying time perception in humans. Neuropsychobiology. 26: 71-80. (1992)
- 21) Rammsayer TH: Neuropharmacological evidence for different timing mechanisms in humans. Q J Exp Psychol B. 52: 273-286. (1999)
- 22) Rammsayer TH, Hennig J, Haag A, Lange N: Effects of noradrenergic activity on temporal information processing in humans. Q J Exp Psychol B. 54: 247-258. (2001)
- 23) Rao SM, Mayer AR, Harrington DL: The evolution of brain activation during temporal processing. Nat Neuroscience. 4: 317-323. (2001)
- 24) Schubotz RI, Friederici AD, von Cramon DY: Time Perception and Motor Timing: A Common Cortical and Subcortical Basis Revealed by fMRI. NeuroImage. 11: 1-12. (2000)
- 25) Treisman M: Temporal discrimination and the indifference interval: Implications for a model of the 'internal clock'. Psychol Monogr. 77: 1-31. (1963)
- 26) Virginia M: Setting a biological stopwatch. Science 271: 905-906. (1996)
- 27) Watts FN and Sharrock R: Fear and time estimation. Percept Mot Skills. 59: 597-598. (1984)
- 28) フレス (原吉雄 訳、佐藤幸治 校) : 時間の心理学 - その生物学・生理学. 創元社. (1960)
- 29) ベッペル (田山忠行・尾形敬次 訳) : 意識の中の時間. 岩波書店. (1995)

【特集 精神・神経領域における画像解析の最前線】

嘘・だましの脳科学 — fMRI 研究の知見から —

Current perspective of brain science on lie and deception detected by fMRI

永 岑 光 恵 金 吉 晴

Mitsue Nagamine Yoshiharu Kim

はじめに

ここ数年間、嘘やだましに関する脳科学研究が精力的に行われており、特に米国では、テロリスト対策のため、従来のポリグラフに代わる新しい虚偽検出技術の開発に期待が寄せられている¹⁾。そして、このためにまず“嘘をついている”時の脳内メカニズムの解明が急がれている。

本稿では、従来の中枢神経系の生理的指標を用いた虚偽検出の研究を概観し、機能的磁気共鳴断層画像 (fMRI) が虚偽検出の指標として注目されるに至った経緯を明らかにし、現時点での知見をまとめるとともに、今後の嘘・だましの脳科学における課題を考察する。

嘘・だましの脳内メカニズム研究の意義

嘘とは「真実でないこと。また、そのことば」、だますとは「嘘を本当だと思込ませる。あざむく。だます。たぶらかす。」²⁾ ことであり、これらの言葉は通常否定的なイメージを伴っている。「嘘をつくこと、人をだますことは悪いこと」と、我々は成長の過程における様々な場面で言われてきた。しかし一方、嘘をついたことのない者はこの世に存在しないと行って過言ではないほど、だますことは

人間にとって重要な行動様式のひとつである。だましは高次の認知過程であるが、人間特有のものではなく動物界にも存在し¹⁶⁾、社会的動物にとって必要な能力であることがわかる。例えば、アカゲザルのフィールド研究において、餌を発見した時にそのことを一族に知らせずに黙って食べてしまう行動が観察されており、一種のだまし行動と捉えられている⁷⁾。嘘・だましは生物学、心理学、社会学、精神医学、犯罪学など、多岐にわたる学問領域において取り上げられるテーマであり、様々な観点から研究が行われてきた。犯罪学の分野では、虚偽検出率を高めるためのより良い検出法の開発のため研究が進められており、また精神医学の領域では、虚偽性障害や詐病の診断において、身体的・心理的症状が患者によって意図的に作り出されているか、捏造されているか否かの判断は容易ではなく、普遍性と特異性を持ち合わせた客観的指標が求められている。特に、労災の補償制度が充実している機能的難聴においては、詐聴か否かの客観的な診断法の確立は切実な課題となっている^{10) 18)}。

このような中、近年の目覚ましいテクノロジーの進展により、生きている脳の機能を理解することが容易になってきた。嘘の神経学的基盤を明らかにすることは、人間理解を深めることにつながると同時に、嘘を見抜くことを可能としたり、虚偽が精神疾患の主要な要素となっている患者の理解促進にもつながる¹²⁾ ことから、非常に期待されている。

嘘・だましの検出方法

現在わが国の実務において使用されている虚偽検出のための指標は、呼吸、皮膚電気活動、脈波の3指標である³²⁾。これらポリグラフによる末梢神経系反応測定は、嘘に伴う情動変化に注目した測定法で

国立精神・神経センター精神保健研究所 成人精神保健部
Division of Adult Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

〒187-8553 東京都小平市小川東町 4-1-1
4-1-1 Ogawa-Higashi Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan
E-mail:nagamine@ncnp-k.go.jp
(別刷請求先: 永岑光恵)

あるが、近年、その有効性に疑問がもたれている⁹⁾。つまり、ポリグラフは不安の検出に他ならず⁹⁾、多くの偽陽性を生み出す危険性があり³⁾、嘘・だましの認知的基盤を反映していない²⁹⁾という批判が多い。

嘘をつく、相手をだますためには、多様な認知的過程が必要となり²⁹⁾、真実を言う場合に比べてより認知的負荷は高まる。だましが成立するためには、だます相手の心的状態を理解、推測できることが前提となり、相手の反応をモニターしつつ自身の反応を決定していくという過程を経なければならない。また当然のことながら嘘をつくためには、真実を知っていることが前提であり、記憶として貯蔵されている事実との照合の上になされる行為である。これはある種の情報処理過程と考えられることから、虚偽検出の理論が情動要因よりも認知要因に基づくものへと移行してきた³⁰⁾。そして、人間の情報処理過程を反映する事象関連電位 (event-related potentials: ERP) が、虚偽検出の有効な指標として登場してきたのである。ERPには、各情報処理過程に応じてさまざまな成分が報告されているが、虚偽検出の指標として有効性が報告されているのは、P300、N400、CNV(contingent negative variation)と呼ばれる電位であり、その中でもP300が最も多く取り上げられている³⁰⁾。これらの指標は、犯罪心理学、医学の領域における基礎的研究で取り上げられ (P300¹⁹⁾ ²⁶⁾ ²⁷⁾、CNV¹⁰⁾ ³¹⁾ ²¹⁾)、虚偽検出の有効性が示されているが、実務導入までは進展していない現状である。事象関連電位による虚偽検出の詳細は、平 (1998)³⁰⁾ の総説を参照されたい。

さて、虚偽検出の理論が情動から認知へ移行したのに伴い、中枢神経系の活動解明が望まれるわけだが、ERPを用いた研究だけでは、嘘・だましの神経学的基盤を明らかにすることは不可能である。ERPは時間分解能が高い一方、空間分解能が低いため、活動源の推定には不向きである¹⁴⁾。このような中、近年空間分解能の高いfMRIが有望な手段として注目をあつめ、fMRIによる嘘・だましの脳科学研究が進められることとなった。fMRIの原理は、脳血流の変化を介して神経の活動を間接的に推定しようというものであり、血液中の還元型ヘモグロビンの磁化率を利用したBOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) 効果に基づいた測定法である¹¹⁾。

fMRIによる嘘・だましの 脳内メカニズム研究

嘘・だましのfMRI研究による報告は、現時点 (2004年11月15日) で6報 (表1) しか存在しない。最初の研究論文は、米国、英国ほぼ同時期に投稿されたLangleben et al (2002)¹⁴⁾ とSpence et al (2001)²⁹⁾、さらに中国人を対象に米国で行ったLee et al (2002)¹⁵⁾ のものである。Langleben et al (2002)¹⁴⁾ の研究では、従来のERP研究において多く使用されているGuilty Knowledge Test (GKT) という質問方法を用いており、Spence et al (2001)²⁹⁾ では、被験者毎に異なるエピソード記憶を課題とし、Lee et al (2002)¹⁵⁾ では、数字記憶と自伝的記憶に関する課題を用いていた。以下に、まず前者の2論文を紹介し、得られた知見をまとめた後、Lee et al (2002)¹⁵⁾ の研究を紹介する。

Langleben et al (2002)¹⁴⁾ の研究

GKTとは、犯罪捜査における虚偽検出で最も多く使用されている方法で、犯罪事実である裁決項目 (critical item) と、裁決項目に類似した内容の非裁決項目 (non-critical item) を組み合わせ構成し、各項目に関する反応の相違から、犯人か無実かを判定するものである¹⁷⁾。犯人であれば裁決項目を有意な情報として認知するため、裁決項目と非裁決項目間に異なる反応が生起する一方、無実の者には、両項目間の反応に差がみられないだろうと仮定したものである。彼らは23人の被験者に対し、この手法を応用したトランプを用いた課題⁵⁾ を行った。最初にトランプ1枚が入った封筒を被験者に選ばせ、そのトランプを持っているということを見破られないように被験者には嘘をつくよう、教示する。質問は、“あなたはこのカードを持っていますか？”という文で、カードとともに視覚呈示された。そして裁決項目であるトランプ (クローバの5) が呈示された時の反応と非裁決項目 (ハートの2) に対しての反応との相違をfMRIにより検討した。その結果、本当のことを言う時に比して嘘をついている時に活性が強い部位が、内側前頭前野 (左前部帯状回、内側右上前頭回)、左運動野・運動前野 (左中心前・後回) にみられ、逆に嘘をついている時に比して本

表1 fMRIによる嘘の脳内メカニズム研究

著者名	年	被験者 年齢	磁場 (Tesla)	課題	賦活部位*1							賦活部位の 検定
					前頭前野				運動野・ 運動前野	頭頂		
					背側 左右	腹側 左右	内側 左右	眼窩部 左右				
Spence	2001	10(男) 23-25歳	1.5	36個の質問(実験日当日に行った事柄: 薬を飲んだ etc)に対して、事前に 被験者に答えてもらい、この36個の 質問を視覚と聴覚により提示し、 ①嘘をつかせる②本当のことを言わせる		○	○	○		○	○	①>②*2
Langleben	2002	18(男女) 22-50歳	4.0	有罪認識質問法(Guilty Knowledge Test; 以下GKT)を用いて、①嘘をつかせる ②本当のことを言わせる			○			○	○	①>②
Lee	2002	6(男) 31.6-37.2歳		数字記憶課題と自伝的記憶課題を用いて、 本当のときのみ反応ボタンを押すという 課題に対して、①本当のことを言わせる ②間違った回答をさせる ③ランダムに 答えさせる ④記憶障害を装って答えさせる	○	○				○	○	④>①*3
Ganis	2003	10(男3、女7) 20-30歳	1.5	被験者から最も印象に残っている職場と 休暇について事前に聞いておく(シナリオ1) そして、それに対して嘘のシナリオ(シナ リオ2)を作成し、被験者に記憶させる。 職場と休暇に関する質問に対して、 ①シナリオ2の通りに嘘をつかせる ②自然に嘘をつかせる ③本当のことを言わせる				○		○	○	②>①
Kozel	2004a	8(男) 21-28歳	1.5	部屋に置かれている5つの物のうち、 その中に50ドルが隠されている場所を 記憶させる。そして、その場所に関する 質問に対して、①嘘をつかせる ②本当のことを言わせる			○	○	○		○	①>②
Kozel	2004b	10(男女) 20-35歳	3.0	被験者が50ドルの隠し場所を決める。 6つのうち2箇所に50ドルを隠し、1箇所に 関しては本当のことを言い、以後実験に おいては常に本当のことを言わせ、もう 1箇所に関しては、嘘をつかせる。さらに、 50ドルを隠していない場所1箇所を選ばせ、 50ドルが隠されていると嘘をつかせる。 よって、6箇所のうち、2箇所に 関しては嘘をつかせ(①)、4箇所に 関しては本当のことを 言わせる(②)。	○		○	○	○			①>②

*1 各論文で脳部位の表現が異なるため、ここでは前頭前野(4部位)、運動野・運動前野、頭頂の3つの部位により分類した
*2 視覚・聴覚の両課題に共通にみられた賦活部位の検定
*3 数字記憶課題・自伝的記憶課題の両課題に共通にみられた賦活部位の検定

当のことを言う時に活性が強い部位はなかった。この結果から、本当のことを言う状態が脳の神経活動のベースライン状態と考えられ、それを抑制する形で嘘をつくメカニズムが作動することが示唆された。そして、この抑制反応が前部帯状回の機能によるものと考察されている。

一方、左中心前・後回の活動性亢進に関しては、“はい”“いいえ”の反応をマウスのクリックで行わせたことから、嘘をついている時の方が抑制系反応に伴い運動負荷が高まると考え、それにより運動前野機能の活動亢進がみられたものと推察しているが、今後の検討事項としてまとめられている。

Spence et al (2001)²⁹⁾の研究

Langleben et al (2002)¹⁴⁾の研究とは異なり、個人毎に質問内容が異なる課題を刺激として用いた。この研究では、被験者にあらかじめ作成された36の質問項目(ベッドメイキングをしたか?薬を飲んだか?など)に“はい”“いいえ”で回答させ、事実情報を得た上で、視覚と聴覚により、36項目の質問文を呈示した。被験者10名を対象に、各項目に対して“本当のことを言わせる”“嘘をつかせる”という2条件を設定し、ランダムに質問文と回答方法の指示文の刺激呈示を行い、2条件間の反応差を検討した。その結果、本当のことを言う時に比して嘘をついている時に活性が強い部位が、両側腹外側

前頭前野、右内側前頭前野、内側運動前野、左外側運動前野、左下頭頂葉にみられた。この結果から、特に内側前頭前野（前部帯状回を含む）の活性に焦点を当てた考察がなされており、従来の研究で得られている抑制反応機能⁴⁾を反映していることが示された。Langleben et al¹⁴⁾の研究結果と同様に、嘘をついている時には抑制系の反応が活性化することが強く示唆されたことになる。しかし、Spence et al²⁹⁾は本当のことを言う時に嘘をついている時より強い活動部位があるか否かの検討は行っていなかった。

上記の2論文は、前述した通り、ほぼ同時期に行われた研究であり、用いた刺激課題は異なるものの、本当のことを言う時よりも嘘をついている時に脳の活動部位は多く、さらに抑制系機能を司ると考えられている内側前頭前野の活動性亢進と運動前野の活動性亢進も一貫して示されていた。しかし、Spence et al (2001)²⁹⁾の研究で顕著であった腹外側前頭前野の活動性亢進に関しては、Langleben et al (2002)¹⁴⁾の研究ではみられていない。ここで、神経投射の観点から腹側前頭前野と内側前頭前野の関係をみてみると、内側から腹側への神経投射があることが明らかにされている²⁴⁾。そこで、Spence et al²⁹⁾の研究において、内側前頭前野とともに腹側前頭前野の活動亢進が示されたのは、抑制系反応の程度が強かったためではないかと推察され、用いる課題の質によりその反応性が異なる可能性が示唆される。さらに課題の質による相違とともに、回答方法の相違も脳の反応性に影響を与えるものと考えられるが、この点に関しては、Lee et al (2002)¹⁵⁾が嘘をつかせる方法に工夫を凝らした研究を行っているので、概要を紹介する。

Lee et al (2002)¹⁵⁾の研究

上記の2論文とは異なり、嘘をつく時に、ただ単純に嘘をつくのではなく、記憶障害を装った状態で嘘をつかせるという条件を含めた実験を行った。この研究では、特に詐病の脳内メカニズムを解明するため、このような教示条件を設定し、正しく答えさせる場合と記憶障害を装った状態で答えさせる場合（嘘をつかせる場合）との反応性の相違を検討することを目的とした。被験者6名を対象に、2つの課題が用いられた。ひとつはコンピュータ画面上に

呈示された3桁の数字を記憶させ、その数字と2.25秒後に呈示された数字が同じか否かを判断させるものである。そしてもうひとつは、被験者の出生地を問うような自伝的記憶に関するもので、“生まれはどこですか”という質問文の呈示後2.25秒の時間をおき、“ロンドン”と呈示された回答例が正しいか否かを判断する課題であった。回答方法は、正しい場合にベルを鳴らす（空気ポンプを押す）というもので、“正しく答えさせる”“間違った回答をさせる”“ランダムに答えさせる”“記憶障害を装って答えさせる”の4条件を設定した。その結果、正しく答える時に比して記憶障害を装って答える時に活性が強い部位が、両側背側前頭前野、両側運動・運動前野・感覚野（両側中心前・後回）、両側頭頂葉、両側側頭葉、両側皮質下（尾状核、後部帯状回）にみられた。

さて、ここで上述した2論文との相違を検討してみると、運動前野における強い活動性は共通した反応としてみとめられたが、内側前頭前野の強い活動性はみられなかった。その一方、上記2論文では示されなかった両側背側前頭前野に強い活動性が示された。この部位は、実行予期・意図的な想起²⁸⁾、ワーキングメモリ²⁵⁾と関連することが示唆されており、特に左側の機能は“情報を保持しながら評価するという複雑な想起”において活動するものと考えられている¹⁵⁾。ここで、ワーキングメモリとは“情報の処理と保持が同時的にかかわるダイナミックな記憶システム”をさす²³⁾。確かに、嘘をつく時には、事実である事項の記憶を保持しつつ、それに反する回答を相手に嘘を見破られないように生み出さなければならず、嘘をつく時の情報処理過程としてワーキングメモリの関与は十分考えられる。単純に嘘をつく場合と異なり、“記憶障害を装って嘘をつかせる”条件は、より認知的な負荷が高い課題と考えられ、背側前頭前野の活動性亢進と認知的負荷の程度に何らかの関連性があるものと推察される。

そしてLee et al (2002)¹⁵⁾はこれらの結果から、嘘の脳内メカニズムとして前頭葉（BA10/9/46）-頭頂葉（BA40）-皮質下（尾状核、後部帯状回）の神経回路の関与を指摘し、特に詐病などの記憶障害を装った虚偽に関連するのではないかと考察している。

その後、自伝的記憶に関する課題を用いた Ganis et al (2003)⁹⁾の研究やGKTに似た手法で裁決項目

(50ドルの隠し場所)と非裁決項目に対する反応差を検討したKozel et al (2004a, 2004b)^{12) 13)}の研究が発表され、それぞれ嘘をついている時に特異的な反応部位の検討が行われている(表1参照)。Ganis et al (2003)⁶⁾の研究では、嘘をつくことが保持されている別の記憶の想起・再生によるものであるのか、それともその状況に適した嘘を生み出すために複雑な認知的過程が関与しているのかを明らかにするために、被験者から最も印象に残っている出来事を事前に聞いておき、それに対して嘘の出来事(例えば、最も印象に残っている仕事経験が“1998年冬のボストンでの司書”であった場合、嘘の出来事として、“1995年秋のシアトルでの心理士”と変更)を作成し、被験者に覚えさせるという操作を行った。そして、自然に嘘をつかせる場合と、嘘の出来事を答えさせる場合とで、脳の活性部位がどのように変化するかを検討した。その結果、自然に嘘をつかせた時に、抑制系の反応に関わると考えられている前部帯状回や運動前野・運動野により高い活性がみられた。さらに、Kozel et al (2004a, 2004b)^{12) 13)}の研究においても同様に、本当のことを言う時よりも嘘をついている時に前部帯状回や眼窩部の活性がみられた。逆に本当のことを言う時には嘘をついている時に比して有意な活性部位は示されておらず¹²⁾、Langleben et al (2002)¹⁴⁾の結果を支持するものであった。本当のことを言う時の脳の神経回路をベースラインとして、嘘をつく時には、さらなる認知的処理過程が必要となり、多くの脳部位が活性化されるのであろう。

fMRIの虚偽検出力

被験者全員を対象とした結果から嘘の脳内メカニズムを論じたものが多い中、Ganis et al (2003)⁶⁾の指摘にもあるように、虚偽検出を目的とした場合には個人毎に反応パターンを検討することは必要不可欠である。Kozel et al (2004b)¹²⁾は、虚偽検出力の検討を行うため、被験者全員を対象とした解析と個人毎に解析した結果を示し、fMRIの有用性を検討した。全員を対象とした解析結果からは、上述の通り、嘘をついている時に前部帯状回、運動前野、眼窩部に高い活動性が示されたが、個人毎に解析をしたところ、全員の活動性が一致する部位は存在しなかった。これにより、現時点では嘘をついている時

の部位の同定が困難であることが伺える。

また、Kozel et al (2004a)¹³⁾は、別の切り口からfMRIの虚偽検出力の検討を行っており、従来の虚偽検出方法であるポリグラフから皮膚電気活動を取り上げ、嘘をついている時の脳の活動と末梢の反応である皮膚電気活動の関連性を検討した。まず被験者全員を対象とした解析の結果、嘘をついている時の皮膚電気活動と有意な正の相関を示した脳部位は、前部帯状回と眼窩部であった。これまでに概観してきた先行研究の結果から、これらの部位は抑制系反応に関わる部位であることが示唆されており、嘘をつくことによる中枢の反応とそれに伴う情動変化としての末梢の反応(皮膚電位活動の亢進)が同時に出現したことになる。ここで、情動変化の観点からKozel et al (2004a)¹³⁾は扁桃体の活動を予測していたのだが、今回の実験からは示されなかった。この点については、課題が情動負荷の十分高いものでなかったことや、MRIの磁場が弱かった可能性が考えられている。

次に彼らは、個人毎に皮膚電気活動と前部帯状回・眼窩部の活動の関連性を検討し、その結果、前部帯状回と有意な正の相関が7人中6人にみられ、一方眼窩部とは5人において有意な正の相関が示された。末梢と中枢の関連を検討した研究はこの1報のみで、今後の更なる検討が必須であるが、2つの指標を同時測定することによって、より感度・特異度の高い検出方法となる可能性が示唆されている。

まとめ

最初にも述べたように、現時点では嘘・だましのfMRI研究は6報しか存在せず、またどの研究も被験者数(6~18人)は少なく、脳内メカニズム解明への第一歩を踏み出したばかりの状況であることがわかる。そして、現時点である程度一致した見解は、嘘をついている時には本当のことを言う時に比して脳の広範な部位が活性化しているということ、そして、その神経基盤には内側前頭前野を中心とした前頭前野の活動と頭頂葉、運動野が関連しているということである。

今後の嘘・だましの脳科学研究における課題は、まず同一課題を用いて多数の被験者を対象として研究を行うこと、そして、問題点として多く指摘される、嘘・だましのfMRI研究における生態学的妥

当性の欠如への対処が挙げられる。これは実験室実験においては常に問題となることだが、実験で嘘をつかせる状況は、日常生活において嘘をつく状況と大きくかけ離れているという指摘が多くなされている。さらに、同じ嘘をつかせる条件でも、ある程度の一致した見解が得られているとはいえ、その課題の質の相違から一貫した脳部位の活性化が得られておらず、認知的負荷や情動負荷など質の異なる課題を用いた研究が求められている。

最後に、虚偽検出の観点から、fMRIの可能性を述べて本稿のまとめとしたい。虚偽検出の実務においては、“虚偽に対する感受性や有効性の観点からというより、実利的な観点から選ばれてきた”背景があり、“生理指標の測定は、できるだけ簡便でかつ測定が容易でなければならない”³²⁾。そのため、例えば従来用いられてきた脈波の欠点を解消すべく新たな生理指標として“規準化脈波容積”の研究が精力的に行われており、その有用性が検討されている⁸⁾。fMRIが新たな虚偽検出法として期待されていることは最初に述べた通りであるが、測定の簡便さや容易さの点から、実務レベルでの使用への道のは決して容易でないように思われる。虚偽検出の理論が情動から認知へ移行したのに伴い中枢神経系の活動解明が望まれ、さらに虚偽検出手段としての可能性に関心が寄せられているわけだが、解明という次元ではなく、実務導入を考えるのであれば、近年注目を集めている近赤外線分光法（near infrared spectroscopy; NIRS）を用いた脳機能画像描画法の可能性は高い。NIRSを用いた脳機能計測は、fMRIと比較して空間分解能が劣るものの、装置が可動式で測定も簡便で被験者の拘束性が小さい。認知的活動の反映として、例えば背外側前頭前野の活動性を測定指標とするのであれば、NIRSの有用性は高い。NIRSに関しては、“臨床精神医学”の33号第6巻で“NIRSによる機能画像の新展開”という特集が組まれており、その有用性がまとめられている。もちろん、数少ないfMRI研究による知見から、即NIRSへの応用は不可能であるが将来性はあるだろう。我々の研究室では、質の異なる倫理命題に対する反応として、“本当のことを言わせる”“嘘をつかせる”“好ましいと思う方で答えさせる”の3条件を設定し、背外側前頭前野の機能をNIRSにより検討している²⁰⁾。

fMRIがポリグラフに代わる虚偽検出の指標にな

るかの回答は、今後の更なる活発な研究が待たれる。

文 献

- 1) Adelson R: Detecting deception, *Monitor on psychology* 35: 70-73, 2004.
- 2) Blakemore SJ, Winston J, Frith U: Social cognitive neuroscience: where are we heading? *Trends Cogn Sci* 8: 216-222, 2004.
- 3) Brett AS, Phillips M, Beary JF: Predictive power of the polygraph: can the “lie detector” really detect liars? *Lancet* 1: 544-547, 1986.
- 4) Casey B, Forman, S, Kye C, et al: fMRI study of ventral and dorsal prefrontal activation as a function of target probability. *Proceedings of the Soc Neurosci Abstr* 23: 1119, 1997.
- 5) Furedy JJ, Ben-Shakhar G: The roles of deception, intention to deceive, and motivation to avoid detection in the psychophysiological detection of guilty knowledge, *Psychophysiology* 28: 163-171, 1991.
- 6) Ganis G, Kosslyn SM, Stose S et al: Neural correlates of different types of deception: an fMRI investigation, *Cereb Cortex* 13: 830-836, 2003.
- 7) Hauser MD: Costs of deception: cheaters are punished in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*), *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 12137-9, 1992.
- 8) 廣田昭久, 澤田幸展, 田中豪一 他: 新たな精神性理学的虚偽検出の指標, *生理心理学と精神生理学* 21: 217-230, 2003.
- 9) Holden C: Polygraph screening. Panel seeks truth in lie detector debate, *Science* 291: 967, 2001.
- 10) 細田泰男, 土井直, 牛呂公一 他: 正常者での詐聴模擬実験におけるCNV検査の検討, *Audiology Japan* 33: 767-774, 1990.
- 11) 加藤俊徳: 高次脳機能のfMRI－ヒト・メンタルオペレーション・システムの視覚化－, *臨床放射線* 44: 1251-1264, 1999.
- 12) Kozel FA, Padgett TM, George MS: A

- replication study of the neural correlates of deception, *Behav Neurosci* 118: 852-856, 2004.
- 13) Kozel FA, Revell LJ, Lorberbaum JP et al: A pilot study of functional magnetic resonance imaging brain correlates of deception in healthy young men, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16: 295-305, 2004.
 - 14) Langleben DD, Schroeder L, Maldjian JA, et al: Brain activity during simulated deception: an event-related functional magnetic resonance study, *Neuroimage* 15: 727-732, 2002.
 - 15) Lee TM, Liu HL, Tan LH et al: Lie detection by functional magnetic resonance imaging, *Hum Brain Mapp* 15: 157-164, 2002.
 - 16) Lo YL, Fook-Chong S, Tan EK: Increased cortical excitability in human deception, *Neuroreport* 14: 1021-1024, 2003.
 - 17) Lykken DT: Why (some) Americans believe in the lie detector while others believe in the guilty knowledge test, *Integr Physiol Behav Sci* 26: 214-222, 1991.
 - 18) 松村高洋, 宮崎誠, 中田孝重 他: 最近10年間の詐聴症例の検討, *Audiology Japan* 35: 683-689, 1992.
 - 19) 三宅洋一, 沖田庸嵩, 小西賢三 他: 虚偽検出指標としての事象関連電位, *科警研報告* 39: 18-24, 1986.
 - 20) 永岑光恵, 曾雌崇弘, 二岡祥子 他: 脳血流変化による倫理命題に対する反応の検討-光トポグラフィを用いた予備的検討-, *日本心理学会第67回大会発表論文集*, 403. 東京大学, 2003.
 - 21) 中村浩, 東博二, 川本亮 他: 電気味覚閾値の信頼性について-随伴陰性変動を用いた電気味覚検査-, *日耳鼻* 103: 1161-1168, 2000.
 - 22) 新村出: *広辞苑* 第五版, 岩波書店, 東京, 1998.
 - 23) 荳阪直行: *脳とワーキングメモリ*, 京都大学学術出版会, 京都, p.118, 2000.
 - 24) Pandya DN, Yeterian EH: Comparison of prefrontal architecture and connections, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 351: 1423-1432, 1996.
 - 25) Prabhakaran V, Narayanan K, Zhao Z et al: Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe, *Nat Neurosci* 3: 85-90, 2000.
 - 26) Rosenfeld JP, Cantwell B, Nasman VT et al: A modified, event-related potential-based guilty knowledge test, *Int J Neurosci* 42: 157-161, 1988.
 - 27) 佐々木実, 平伸二, 松田俊: 事象関連電位を用いた虚偽検出における心理的カウンターメジャーの効果, *心理学研究* 72: 322-328, 2001.
 - 28) Schacter DL, Buckner RL, Koutstaal W: Memory, consciousness and neuroimaging, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353: 1861-1878, 1998.
 - 29) Spence SA, Farrow TF, Herford AE et al: Behavioural and functional anatomical correlates of deception in humans, *Neuroreport* 12: 2849-2853, 2001.
 - 30) 平伸二: 事象関連電位による虚偽検出, *鑑識科学* 3: 21-35, 1998.
 - 31) 平伸二, 松田俊: 画像刺激の系列提示による虚偽検出課題における随伴陰性変動(CNV), *心理学研究* 69: 149-155, 1998.
 - 32) 山村武彦: *精神生理学的虚偽検出-ポリグラフ鑑定-*, 柿木昇治, 山崎勝男, 藤澤清(編), 宮田洋(監): *新生理心理学第2巻*, 北大路書房, 京都, pp. 264-277, 1997.

【特集 精神・神経領域における画像解析の最前線】

がん患者における精神的苦痛に関する脳画像研究

Neuroimaging study of psychological distress in cancer patients

松岡 豊^{1,2)} 稲垣 正俊³⁾ 吉川 栄省^{2,4)} 中野 智仁⁵⁾
菅原 ゆり子⁶⁾ 小早川 誠^{2,4)} 明智 龍男^{2,7)} 内富 庸介²⁾

Yutaka Matsuoka Masatoshi Inagaki Eisho Yoshikawa Tomohito Nakano

Yuriko Sugawara Makoto Kobayakawa Tatsuo Akechi Yosuke Uchitomi

I. はじめに

サイコオンコロジーは、1970年代の欧米で、がん患者の心理社会行動学的側面を扱う学際的領域として誕生した。それが診療場面で目に見える形で登場したのは、1977年ニューヨーク市のがん専門病院に最初の精神科部門が設立されたことに始まる。サイコオンコロジーの第一の目的は、がんが患

者、家族そしてスタッフの精神面に及ぼす影響を検討し、Quality of Life(QOL)を向上させることにある。第二は、患者の心理・社会・行動因子が、がんの罹患もしくは生存に及ぼす影響を検討することにある。この二つの目的のために患者教育、精神療法、行動療法、薬物療法、症状緩和、リハビリテーションなどの専門的介入ががん臨床に応用されてきた²⁾。本稿では、我われの行ってきたMRI研究を中心に紹介し、がん患者の精神的苦痛の神経生物学的な病態について考察する。そして脳画像研究の視点から見たサイコオンコロジー研究の展望について述べてみたい。

II. サイコオンコロジーが求める脳画像研究

がんの病名開示を受けた人にその時のことを尋ねると、「頭が真っ白になった。どうやって帰宅したのか覚えていない」などと答える人が多い。精神的不調をきたしたがん患者の訴えには、「気分が落ち込む。がんに関連した不快な考えが、繰り返し心に浮かび思い悩む。死や再発が怖い。残される家族のことが心配だ。抗がん剤治療の後集中力が落ちた」などがある。我々がよく用いるDSM診断では、心理社会的ストレス因子の詳細な検討は必要とされていない。しかしながらDSM診断にとどまっていたら、患者の現実的な苦痛の評価や対応方針がつかめない。不快な思い出し自体ではDSM診断がつかないし、残される家族の心配といった心理社会的な悩み、抗がん剤の認知機能への影響についてもDSMの範疇ではないため、それらの苦痛は軽視されることにつながる。従ってDSM診断にとらわれずに、患者が何を最もつらいと感じているかを把握し、それを明らかにする研究が望まれる。

-
- 1) 国立精神・神経センター精神保健研究所成人精神保健部
Division of Adult Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry
 - 2) 国立がんセンター研究所支所精神腫瘍学研究所
Psycho-oncology Division, National Cancer Center Research Institute East
 - 3) Mood and Anxiety Disorders Program, National Institute of Mental Health, National Institute of Health
 - 4) 「第3次対がん10か年総合戦略」事業に基づく財団法人がん研究振興財団のリサーチ・レジデント
Awadee of Research Resident Fellowship from the Foundation for the Prouotion of Cancer Research
 - 5) 国立がんセンター中央病院精神科
Psychiatry Division, National Cancer Center Hospital
 - 6) 井之頭病院
Inokashira Hospital
 - 7) 名古屋市立大学大学院医学研究科精神・認知・行動医学
Department of Psychiatry, Nagoya City University Medical School

Key words: Psycho-oncology, Depression, Intrusive recollections, MRI volumetry, PET

〒187-8553 東京都小平市小川町4-1-1

Tel: 042-346-1986

4-1-1 Ogawa-Higashi Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan

E-mail: matsuoaka@ncnp-k.go.jp

(別刷請求先: 松岡 豊)

例えば、医師から「あなたの病気はがんですよ」と告げられたとき、どんな脳内システムの変化が生じるのかを解明するのが一つ目の課題であろう。その方法としては、がん告知時の脳の反応を、PET（脳血流、脳代謝、神経伝達物質や受容体の可視化）、機能的MRI、近赤外線分光法、脳磁図で観察することがあげられる。また、がん患者のQOL向上につながる、心の安らぎや安楽のメカニズムに迫ることが次の課題かもしれない。ぞくぞくするような快感を体験する好みの音楽を聴くと、扁桃体活動が抑制され、線条体活動が賦活し内因性オピオイドが動員されることが報告されている²⁾。扁桃体活動が抑制されると、不快な出来事の記憶が減弱することも分かっている。我々の得ている知見はまだ線でもつながっていないが、これらをヒントに研究を進展させることができるかもしれない。加えて、脳の形態学的差異、脳機能と脳形態の関連、更には心理社会的介入、薬物治療、その他の癒しが脳にどう影響するかを検討する研究も期待される。

Ⅲ．我われが行った予備的研究

1. うつ病

欧米と同様、わが国において行われたがん患者における精神的苦痛の疫学調査では、適応障害が4.35%、大うつ病が4.8%と高い有病率が示されており、がん患者のうち20%程度が大うつ病（適応障害あるいは大うつ病）と診断されると考えられている²⁴⁾。がん患者におけるうつ病を研究する時、以下のような特徴に配慮する必要がある。つまり、病態は一様ではなく、状況によるもの（診断、治療、再発、積極的治療の終結、身体機能や自律性の喪失）、がんによるもの（サイトカインの影響、身体機能低下、痛みなど）、治療によるもの（インターフェロン、タモキシフェン、ステロイド、抗がん剤など）、その他一般的なうつ病の危険因子など様々な要因が絡み合って発症すると考えられる²⁴⁾。

筆者らは、国立がんセンター東病院に通院中のがん患者の方々にご協力いただき、連続サンプリングによる横断的な脳画像研究に取り組んできた。我われはMRIのスライス間隔を1.5mm程度まで細密にした3次元MRI画像を撮像し、コンピューターのモニター上で関心領域の体積を厳密に測定して検討する方法を採用した。これにより、情動や認知に関

連する脳内構造物の形態的差異を検出することが可能となる。Inagakiらは、がん初回治療後3年以上経過した女性乳がん患者68名を対象とし、がん体験を契機に体験した初回大うつ病を構造化面接にて評価しその有無で患者を二群に分けた。そしてMRI脳画像において記憶の中枢であり、大うつ病で縮小していること³⁾が指摘されている海馬体積を測定比較した。その結果、両群の海馬体積に有意差は認められず、海馬機能の代替指標として測定した遅延再生機能も有意差は認められなかった¹⁰⁾。初回大うつ病と小さな海馬体積の関連が報告されている先行研究もあるが、彼らの病相期間は平均37週と我われの対象者の約3倍であり、また有意な関連は男性のみである⁵⁾。また有意な関連を示した先行研究は、慢性で反復するうつ病、治療抵抗性うつ病で、うつ病を発病するような遺伝的脆弱性を有していたり、他の精神疾患を併存していたりする場合が多い³⁾。したがって、罹病期間が比較的短期間で他の精神疾患が併存せず、がんというストレスフルなライフ・イベントを契機に発病するうつ病では、海馬の形態的差異までは存在しないと考えることができるのかもしれない。

Tashiroらは、がん患者の精神的苦痛を解明するために、ブドウ糖標識化合物である¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG)をトレーサーに用いたPET検査(FDG-PET)で脳活動を測定する研究に取り組んでいる。Tashiroらは、FDG-PETで撮影された肺がんなどの80名のがん患者から化学療法などを経験していない19名を選び出し、良性疾患患者の脳画像と比較した。その結果、帯状回などで10数%の局所代謝の低下を観察し²¹⁾、ドイツ人でも結果の再現性を確認した¹⁹⁾。その後、21名のがん患者のうつ状態をZung Self-rating Depression Scale (SDS)を用いて評価し、抑うつ群と非抑うつ群の局所脳糖代謝をFDG-PETにて比較検討した。その結果、うつ状態を呈しているがん患者では、前頭葉新皮質、帯状回の前部から後部、側頭頭頂葉などが糖代謝低下を呈し、SDSスコアが高い患者においてより低下が著しいことが見出された²⁰⁾。更に、こうした部位の代謝は互いに強く相関していることが示された。基本的な所見は身体的に健康な場合の大うつ病におけるPET研究で認められた所見と類似しているが、がん患者に特有の変化があるかどうかについては、他の報告がなく、まだ不明である。

2. ト라우マ症状

外傷後ストレス障害 (PTSD) の原因となり得る外傷的出来事概念も徐々に変化し、1994年にDSM-IVが発表されてからは「がんに罹患すること」も外傷的出来事として考えられるようになった。PTSDの有病率は、成人がん患者で現在診断2-6%、生涯診断3-22%と少ないが、PTSDの部分症状である侵入症状は現在で13-37%、生涯で29-49%、回避症状は現在で4-8%、生涯で8-30%、過覚醒症状は現在で11-32%、生涯で14-35%に認められ、診断には至らないトラウマ症状は比較的多いことが示唆されている¹²⁾。PTSDの先行研究で示されている個体の脆弱性と重複事項は存在するものの、がん前の不良な身体・精神状態、神経症的性格、家族の機能不全、社会的サポートの少なさ、進行がんであること、過去にストレス体験があることや経済的困窮などが、がん患者のトラウマ症状に関連することが示されている¹²⁾。

筆者らは、構造化面接を用いてがんに関連する不快な体験の侵入的な想起(以下、「侵入性想起」と記す)を同定し、その有無で患者を2群に分けて比較を行った。Nakanoらは各患者のMRI脳画像において、PTSDで縮小していることが指摘されている海馬体積を厳密に計測して群間比較を行った。その結果、侵入性想起を経験した患者28名の左海馬平均体積は、対照群の患者39名に比して約5%有意に小さいことが確認された¹⁵⁾。また、侵入性想起を経験した患者では海馬機能の代替指標として測定した記憶機能のうち、視覚性記憶の有意な低下も認められた。更にMatsuokaらは、情動を伴う出来事記憶の固定と増強に関与し、PTSDの脳機能画像研究では外傷的出来事や負の認知課題に対して過剰な血流増加を示すこと¹⁶⁾が報告されている扁桃体の体積計測を行った。この研究でも侵入性想起の有無で乳がん患者を2群に分けて比較を行ったところ、侵入性想起を経験した患者35名の左扁桃体平均体積は、対照群の患者41名に比して約6%有意に小さいことが確認された¹⁴⁾。侵入性想起と小さな海馬が関連するという所見は、戦闘体験や小児期の虐待体験に関連する慢性PTSDに罹患する成人は健常対照者に比して海馬が小さいという先行研究¹⁶⁾に一致するものであるが、左右差に関しては議論が多い。また侵入性想起と小さな扁桃体が関連するという結果は、PTSD研究では示されておらず今後の追

試が待たれる。いずれにせよ、二つの研究はがん患者の精神症状が、神経生物学的基盤を伴う現象であり、それをMRI体積計測で検出可能なことを示したという意義は大きく、今後のサイコオンコロジーに明るい光を灯したことは間違いない。なお、海馬及び扁桃体体積の実際の計測法の詳細については、ガイドライン¹³⁾で紹介しているので参照されたい。

最近Gilbertsonらは一卵性双生児を対象にした形態画像研究を行い、小さな海馬はPTSD発症の脆弱性因子であるという仮説を提唱した⁷⁾。彼らは、慢性PTSD罹患群とその同胞とともに慢性PTSD非罹患群とその同胞よりも海馬体積が小さく、更にPTSD症状の重症度はPTSD患者のみならず外傷体験に暴露していない同胞の海馬体積とも相関を示したことを報告している。我々の研究では、脳の形態学的差異が侵入性想起という症状発現によって生じたのか、それとも脳の形態学的差異はがん体験以前から存在し、症状発現の脆弱性因子であったのかという、因果関係にまでは迫ることができなかったため、今後追跡研究が必要であろう。

IV. がん治療が高次脳機能に及ぼす影響

サイコオンコロジーにおいて脳画像研究をする際、多くの患者が侵襲的治療による修飾を受けていることに注意する必要がある。代表的な例としては、化学療法、ホルモン療法、放射線療法による中枢神経系副作用、がん組織による脳細胞への遠隔作用、身体的苦痛にともなう影響などが挙げられる。以下代表的な研究報告を紹介する。

Harila-Saariらは、急性リンパ芽球性白血病の治療目的でメトトレキサートの点滴静注および髄注と頭部放射線照射療法を経験した小児患者32名に頭部MRI検査を施行し、治療直後および5年後の視覚的所見を検討したところ、患者の約25%に脳室拡大や白質変化が検出されたことを報告した⁹⁾。複数の先行研究を検討すると異常の検出率に0-53%という大きな幅があるが、視覚的評価に基づいた研究が多くみられ、厳密な体積測定を行なえばもっと多くの異常が検出される可能性が高いと思われる。彼らは、同病の小児患者25名にSPECTを用いて脳血流に関する測定も行い、患者の約44%に治療後の血流欠損を見出し、SPECTの異常所見

を示す患者は若年であること、メトトレキセートの点滴静注の頻度が多いことを報告している⁸⁾。

Okadaらは頭頸部領域の悪性リンパ腫の治療目的で、高容量の化学療法あるいは放射線療法を受けた成人患者名に、治療前後でFDG-PETを用いた脳糖代謝の絶対的定量を行ったところ、大脳や小脳を含む脳内領域において9-31%の脳糖消費量低下が観察されたことを報告した¹⁷⁾。その後、Kahkoenenらも急性リンパ芽球性白血病の小児患者40名を対象に同様の研究を行った。その結果、放射線療法経験群と非経験群との間に有意な脳糖消費量の差はなく、メトトレキセート投与を受けた患者群ではやや放射線治療群に比して脳糖消費量が低い傾向を示したが有意差はなく、長期的な視野でみればメトトレキセートによる影響も回復することを報告した¹¹⁾。TashiroらもFDG-PETで撮影された肺がんなどの80名のがん患者から化学療法などを経験していない19名を選び出し、良性疾患患者の脳画像と比較した。その結果、帯状回などで10数%の局所代謝の低下を観察し²¹⁾、西洋人でも結果の再現性を確認した¹⁹⁾。

Eberlingらは乳がんのホルモン治療目的にタモキシフェンを服用している10名、エストロゲン服用中の15名、いずれも服用していない15名の閉経後女性40名を対象に、FDG-PETを用いて脳糖代謝を、そしてMRI画像を用いて海馬体積を測定し3群で比較した⁴⁾。その結果、タモキシフェン群は他の2群に比して前頭葉の下部および背外側面で相対的な代謝低下と意味記憶機能の低下を認めた。またタモキシフェン群はエストロゲン群に比して右海馬体積が小さかった。エストロゲンは神経保護作用を有するホルモンとして注目を浴びており、この研究はそれを支持するものであった。また、前頭葉と海馬においてはタモキシフェンがエストロゲンに拮抗作用を有していることが支持された。

これらの研究は、サイコオンコロジーというよりは神経腫瘍学と呼ぶほうが適しているかもしれない。がん治療ががん患者の脳機能のみならず脳形態にも大きな影響を及ぼすことは明らかなので、がん医療に精神科医、神経内科医が適宜加わり、精神神経症状を適切に評価し、がん専門医にその情報をフィードバックするチーム医療がますます求められよう。

V. がん患者における精神的苦痛の病態論についての一考察

がん体験とは性質を異にするが、1995年の地下鉄サリン事件の被害者を対象にした症例対照研究の成果が、がん患者における精神的苦痛の病態理解に有用と考えられるので紹介する。YamasueらはPTSDの診断基準を満たした9名とPTSD症状が出現しなかった16名を対象に、voxel-based morphometryによる全脳の自動形態解析を行った²³⁾。その結果、PTSD群は対照群に比して左前帯状回の灰白質体積が有意に小さいこと、そしてこの体積減少はPTSDの重症度との有意な負の関連を示すことを見出した。前帯状回は扁桃体との関連が強く、健常者でも情動の制御や注意機能において重要な役割を演じている。また最近、健常者を対象にした研究から、前帯状回の解剖学的脳回パターンの個人差はTemperament and Character Inventoryの損害回避得点と関連していること¹⁸⁾、そして時々の脅威刺激で生じる心の動揺によって前帯状回の活動は亢進するが、状態不安が強いとその活動は減弱すること¹⁾が明らかにされている。

我われの画像所見とこれらを合わせて考えると、次のように考えることができるかもしれない。自らの病気ががんであることを医師から知らされると、その不快な情報は情動性記憶として保存される。そしてもしその人に前帯状回の機能不良と小さな海馬などのストレス脆弱性が存在すれば、扁桃体の過剰な反応の抑制不良が存在するため、最初に刻まれた情動性記憶は消去されずに残存し、その後もがんに関連した刺激によって陳述記憶システムからの統制を離れた侵入性想起が生じるという推測である。そして小さな海馬と陳述記憶低下のために周辺の出来事の健忘が生じるのかもしれない。この際、元々海馬や扁桃体が小さいために精神的苦痛が生じるのか、それとも精神的苦痛によって海馬や扁桃体の形態に変化が生じるのかは不明である。また、うつ病と侵入性想起では海馬体積に関して結果の不一致が存在していることから、海馬関与の疾患特異性に関してはまだ議論の余地がある。いずれにせよ、がん体験を契機として前帯状回、海馬、扁桃体を含む回路の機能変調が症状形成に関与していると推測される。

最近、うつ病患者におけるセロトニントランス

ポーターのプロモーター領域の遺伝子多型 (L/L型アリル) が海馬体積減少と関連することが明らかになり、遺伝子と脳形態の間にセロトニン系や神経栄養因子、興奮性アミノ酸などが関与することが推測されるようになってきた⁶⁾。今後は最終的な表原型としての精神症状、それに関与する中間表原型としての脳画像、そして神経伝達物質、神経栄養因子、遺伝子多型の解析までをも統合したサイコオンコロジー研究が進展することによって、最初に掲げた命題に答えることができるようになるであろう。

VI. おわりに

わが国におけるがん告知は欧米から20年以上も遅れ、サイコオンコロジーもまだ発展途上の段階である一方で、近年の脳画像研究は目覚ましい進歩を遂げている。がん体験という単一ストレスに起因する精神的苦痛の研究は、ストレス脆弱性の脳基盤を探求するという観点からも興味深い。がん患者が一人で悩むことなくがんに立ち向かっていけるよう、多くの読者の皆様がサイコオンコロジーにおける脳画像研究に興味を持って下さることを期待したい。

謝辞：MRI Volumetryをご指導下さった東北大学の森悦朗先生、サイコオンコロジーの脳画像研究を推進してきた仲間であるMarcus Wenner先生、井本滋先生、村上康二先生、データ管理から画像解析までお手伝い下さっている田口庸江さん、小崎有希子さん、小島祐子さん、鳥原知子さん、そして主著者の理解者である松岡素子先生に感謝の意を表す。

文献

- 1) Bishop S, Duncan J, Brett M, et al: Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nat Neurosci* 7:184-8, 2004
- 2) Blood AJ, Zatorre RJ: Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:11818-23, 2001
- 3) Campbell S, Marriott M, Nahmias C, et al: Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 161:598-607, 2004
- 4) Eberling JL, Wu C, Tong-Turnbeaugh R, et al: Estrogen- and tamoxifen-associated effects on brain structure and function. *Neuroimage* 21:364-71, 2004
- 5) Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al: Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry* 159:1112-8, 2002
- 6) Frodl T, Meisenzahl EM, Zill P, et al: Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiatry* 61:177-83, 2004
- 7) Gilbertson MW, Shenton ME, Ciszewski A, et al: Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience* 5:1242-7, 2002
- 8) Harila-Saari AH, Ahonen AK, Vainionpaa LK, et al: Brain perfusion after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Nucl Med* 38:82-8, 1997
- 9) Harila-Saari AH, Paakko EL, Vainionpaa LK, et al: A longitudinal magnetic resonance imaging study of the brain in survivors in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 83:2608-17, 1998
- 10) Inagaki M, Matsuoka Y, Sugahara Y, et al: Hippocampal volume and first major depressive episode after cancer diagnosis in breast cancer survivors. *Am J Psychiatry* 161:2263-70, 2004
- 11) Kahkonen M, Metsahonkala L, Minn H, et al: Cerebral glucose metabolism in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 88:693-700, 2000
- 12) 松岡 豊, 松岡素子, 永岑光恵, ほか: がん患者とPTSD. *臨床精神医学* 33:699-706, 2004
- 13) 松岡 豊, 森 悦朗, 稲垣正俊, ほか: 高解像度MRI画像を用いた海馬・扁桃体の体積計測のためのトレーシングガイドライン. *脳と神経* 55:690-7, 2003
- 14) Matsuoka Y, Yamawaki S, Inagaki M, et al:

- A volumetric study of amygdala in cancer survivors with intrusive recollections. *Biol Psychiatry* 54:736-43, 2003
- 15) Nakano T, Wenner M, Inagaki M, et al: Relationship between distressing cancer-related recollections and hippocampal volume in cancer survivors. *Am J Psychiatry* 159:2087-93, 2002
- 16) Nutt DJ, Malizia AL: Structural and functional brain changes in posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 65 Suppl 1:11-7, 2004
- 17) Okada J, Yoshikawa K, Imazeki K, et al: The use of FDG-PET in the detection and management of malignant lymphoma: correlation of uptake with prognosis. *J Nucl Med* 32:686-91, 1991
- 18) Pujol J, Lopez A, Deus J, et al: Anatomical variability of the anterior cingulate gyrus and basic dimensions of human personality. *Neuroimage* 15:847-55, 2002
- 19) Tashiro M, Juengling FD, Reinhardt MJ, et al: Reproducibility of PET brain mapping of cancer patients. *Psychooncology* 9:157-63, 2000
- 20) Tashiro M, Juengling FD, Reinhardt MJ, et al: Depressive state and regional cerebral activity in cancer patients - a preliminary study. *Med Sci Monit* 7:687-95, 2001
- 21) Tashiro M, Kubota K, Itoh M, et al: Hypometabolism in the limbic system of cancer patients observed by positron emission tomography. *Psychooncology* 8:283-6, 1999
- 22) 内富庸介: サイコオンコロジー(精神腫瘍学)の科学的基盤とその課題. *精神科治療学* 17:1353-1359, 2002
- 23) Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, et al: Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:9039-43, 2003
- 24) 吉川栄省, 小早川誠, 松岡 豊, ほか: リエゾン精神医療におけるうつ病 サイコオンコロジー *Clinical Neuroscience* 22:173-175, 2003

【特集 精神・神経領域における画像解析の最前線】

SPECT および MRI を用いたアルツハイマー型痴呆の研究

A study on Alzheimer type dementia using SPECT and MRI

松田博史

Hiroschi Matsuda

I. はじめに

米国では Medicare および Medicaid において、アルツハイマー型痴呆と前頭側頭型痴呆の鑑別に¹⁸F-FDG を用いた PET 診断の保険適用がなされるとともに、軽度認知障害と早期痴呆についても臨床試験が予定されているなど、今後の PET の利用拡大が想定されている。これは、以下のような理由によるものと考えられる。まず、未だアルツハイマー型痴呆の根治治療薬が開発されていないとはいえ、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する塩酸ドネペジルや、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用に加えニコチン受容体刺激作用があるといわれるガランタミン、さらには NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンなど、アルツハイマー型痴呆の進行を抑制し、症状を改善する薬剤が適用されるようになってきたこと。また、アルツハイマー型痴呆は、各国で数字に大きな違いはあるものの、65 歳以上で 20 人に 1 人、85 歳以上では 5 人に 1 人が発症し、このうち正確な診断を下されるのは半数以下であり、適切な治療を受けているものは 30% 以下にとどまっているとされていること。さらに、FDG-PET にて正確に初期アルツハイマー型痴呆と診断した場合には、FDG-PET を施行しない場合に比べ 1 症例につき治療や介護費用の一連で 1,138 \$ の節約になるとの報告¹⁾ がなされていることなどによる。

米国全体では既に 600 台の PET 装置が稼働しているのに対し、本邦では未だ 100 台と少ない。さらに、FDG の供給システムが欧米では普及していることから、ますます FDG-PET が痴呆診断に用いられていくものと期待されている。一方、本邦では、FDG-PET のアルツハイマー型痴呆への保険適応は未だ目途がたっておらず、PET よりも、遙かに普及している脳血流 SPECT や MRI で診断しているのが現状である。

脳血流 SPECT と FDG-PET のアルツハイマー型痴呆の診断能に関して、同一症例で直接に画像統計解析手法を用いて比較した報告²⁾ では、健常高齢者とアルツハイマー型痴呆での重なりが FDG-PET では少なく、両群を区別する至適な閾値の幅を PET では広く設定できたとのことであるが、アルツハイマー型痴呆に特徴的な血流・代謝の低下パターンは両者ではほぼ同等に検出されたとのことであり、本邦では、痴呆診断における脳血流 SPECT の役割がますます重要となるであろう。

本章では、画像統計解析手法を応用したアルツハイマー型痴呆における脳血流 SPECT と MRI 診断を中心に痴呆画像診断の現状を述べる。

II. 画像統計解析手法とは

画像による痴呆診断が最近進歩した要因の一つは、従来は PET や機能的 MRI において主に研究目的で用いられてきた画像統計解析手法が SPECT や通常の MRI にも応用され始めたことである。この概念は、形態の異なる各個人の脳機能情報を、Talairach の標準脳に合うように変形することによって脳形態の個人差をなくしたうえで、画像統計解析を行うことである。Friston らが開発した Statistical Parametric Mapping (SPM)³⁾ と Minoshima らが開発した three-dimensional

埼玉医科大学国際医療センター核医学
Department of Nuclear Medicine Saitama Medical School
Hospital

〒 350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38
38 Morohongo Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama
350-0495 Japan
Tel/Fax : 049-276-1302
(別刷請求先: 松田博史)

stereotactic surface projection (3D-SSP) が代表的な解析法である⁴⁾。経験により正診度の差がみられ、同一読影者でも再現性に問題があり、異常の範囲の3次元的な広がりやの把握も困難であった SPECT 画像の視覚にたよる従来の判定を補うことができる。

SPM は、各個人の脳を線型および非線型変換によって標準脳に合うように変形した後、平滑化操作により信号対雑音比を向上させることにより脳機能局在の個人差をなくす。これらの操作により、仮説に基づくことなく、全脳領域の画像のボクセル単位での統計検定が可能となる。脳局所のボクセル毎に t 検定を行い、さらに得られた t 値を標準正規分布に従う Z 値に変換後、3次元脳上の投影図として表示する。SPM の問題点として、局所的な脳萎縮が存在する場合に脳形態の標準化が困難になることがある。しかし、99年度版、2002年度版と、標準化機能が徐々に改善されており、アルツハイマー型痴呆にも積極的に応用されるようになった。

3D-SSP は SPM のごとく、脳形態の標準化を行い、さらに大脳皮質の放射能を脳表に投影することにより、萎縮の影響を受けにくくしてある。この方法は、各患者の脳血流データを正常者のデータベースと各ピクセルにおいて比較することにより、正常データベースとの隔たりである以下の式で示される Z スコアを画像化するものである。

$$Z \text{ スコア} = (\text{正常群平均ピクセル値} - \text{症例ピクセル値}) / (\text{正常群標準偏差})$$

SPM や 3D-SSP を痴呆症例の脳血流 SPECT 画像の日常的な読影に際して補助的に用いる際には、それぞれの長所と短所を理解しておかなければならない。正常画像データベースと個々の症例の画像を比較解析する際に、SPM では t 検定のため自由度により有意差が影響を受け、少ない人数の正常データベースでは感度が低下する。3D-SSP は、Z スコアのみを表示するため自由度に影響を受けないが、脳表への投影のため3次元的な広がりや、有意差の見られる部位の正確な位置同定が困難である。われわれが最近考案した easy Z-score imaging system (eZIS)⁵⁾ は、この両者の長所を取り入れたものであり、日常臨床での有用性が高い。eZIS では、SPM99 を用いての標準脳に形態変換後の正常データベースにおいて、各正常データの全ボクセル平均の 1/8 より大きい値のボクセルの平均、またはカウントの高い方の小脳半球の平均により、カウントの

正規化を行い、これらのデータから各ボクセルの平均と標準偏差画像を作成する。同様に患者データも全脳平均カウントまたは高い方の小脳半球の平均カウントで正規化する。次に横断、矢状断、冠状断像において各ボクセルで 3D-SSP のごとく Z スコアを求める。この横断像で作成した Z スコアマップをもとに、脳表から、脳表面法線方向に 14mm まで検索し、閾値として設定した Z スコアより大きい値の平均を求め、脳表値として表示する。

これらの画像統計解析ソフトウェアはいずれもパーソナルコンピュータ上で動作し、OS も従来の UNIX のみから Windows や Macintosh で可能となったため、広く普及している。このような画像統計解析手法で得られる結果は、あくまでも正常画像データベースと比較した際の統計学上の有意差を示すものであり、血流・代謝の絶対値の低下や増加の程度を示すものではないことに注意が必要である。

III. 正常画像データベースの構築

画像統計解析では、健常者の画像データベースが必須である。ここでいう健常者群とは、例えば脳血流 SPECT の場合で高齢者に限ると、次のような条件を満たすものである。

- ① Mini Mental State Examination (MMSE), 長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) 正常
- ② Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R), Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R) 正常
- ③ MRI で年齢相応の高信号が白質に T2 強調画像で見られるのみ
- ④ 糖尿病などの脳血管障害の危険因子がない
- ⑤ 精神・神経疾患の既往歴がない

データベースを構築する健常者群の数は多ければ多いほど良い。理想的には、細かい年齢別および性別別のデータベースが望ましい。健常者群の判定基準に脳血流 SPECT 画像が視察上、正常という項目は入れられていない。このため、軽度の血流の左右差などを有する症例も含まれることになり、正常群の標準偏差が大きくなる傾向がある。この個体間における脳血流の生理的変動のため、感度が低下する恐れがあるが、特異度を高く設定することができる。

脳血流 SPECT 用の場合には、用いるトレーサの

選択も重要である。トレーサの脳内分布が安定していないと、データベースの中でばらつきが大きくなる。このためには、トレーサの脳からの洗い出しが遅いほどよく、洗い出し速度も脳血流に無関係であり、局所的にも差が小さいことが望ましい。また、脳実質以外での頭部集積が高いと脳形態の標準化が不正確になる可能性があるため、脳実質以外の放射能が低いトレーサを用いるべきである。

正常データベースの作製にあたっては、各施設において全国一定の基準で健常者を募り、施設ごとのデータベースを作製することが理想である。なぜなら、SPECT 装置で得られる画像は特に機種間差が大きく、さらに画像処理の方法も各施設で異なるため、他の施設の画像データベースをそのまま用いることはできないからである。この正常画像データベースの共有化に関しては、いくつかの検討がなされているが、分解能を揃えるといった程度でとどまる報告が多い。eZIS では、この正常画像データベース共有化のために、異なる SPECT 装置間での

画像変換プログラムが含まれている⁹⁾。このために、Hoffman の脳ファントムを異なる装置間または異なるコリメータや処理条件で撮像し、標準脳に形態変換を行っておく。この異なる条件下での変換マップを画像の割り算により作成する。この変換マップを実際の症例での標準脳に形態変換した画像に乗算することにより、データを変換するものである。データ変換が行われない部位は、マスク処理により計算から除くことになっている。また、Hoffman ファントムでは、小脳の下部と側頭葉の前下部が含まれていないが、平均カウントに対する閾値を設定することで変換マップから除いている。機種間の補正により共通の正常データベースを用いることが可能となり、痴呆患者の経過を異なる施設や機種で追うことが可能となった。

IV. アルツハイマー型痴呆における 脳血流・代謝の変化

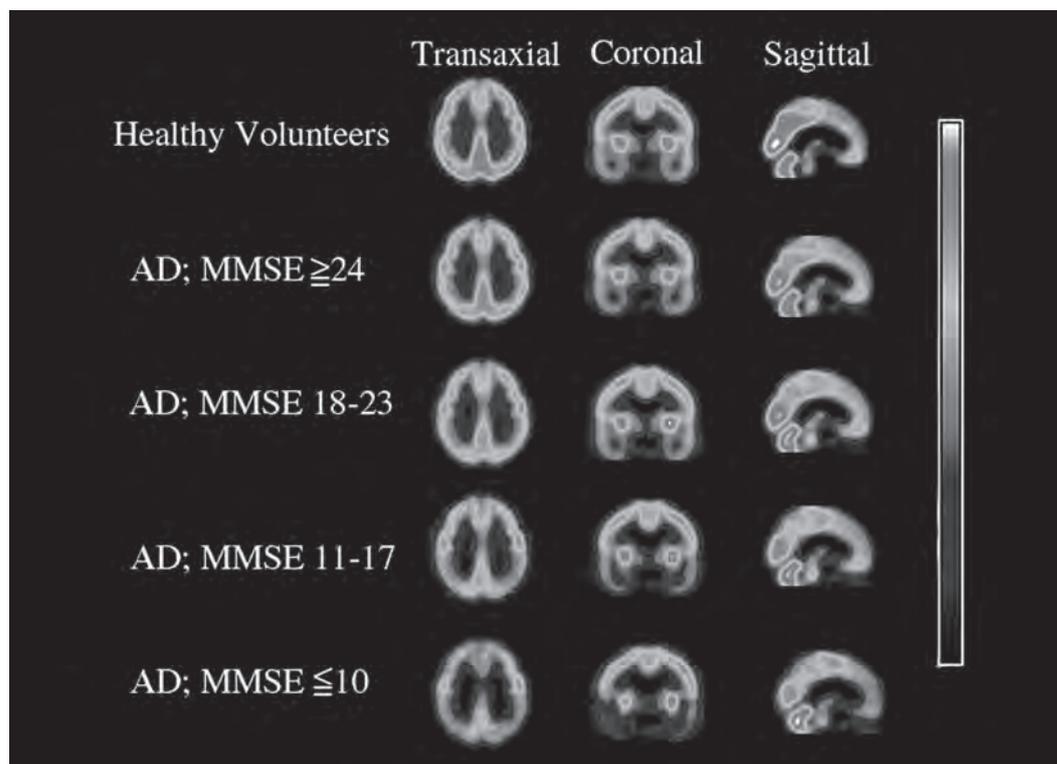


図1-a: アルツハイマー型痴呆の進行にともなう SPECT 所見の推移と高齢健常者との比較
高齢健常者 (30 例)、アルツハイマー型痴呆患者で MMSE が 24 点以上 (49 例)、18 ~ 23 点 (72 例)、
11 ~ 17 点 (45 例)、10 点以下 (13 例) のグループにおける平均の 99mTc-ECD による脳血流 SPECT 断層像。

病理学的所見をほぼ裏付けるように、アルツハイマー型痴呆に特徴的な脳血流所見について、報告されてきたパターンは頭頂葉から側頭葉の連合野皮質での低下である(図1a)⁷⁾。進行するにつれて、前頭葉の連合野皮質に進展する。一方、大脳皮質において一次性感覚・運動野および一次視覚野、一次聴覚野は進行例においても代謝が保たれているのが特徴である。大脳皮質以外では、橋被蓋、小脳、大脳基底核の血流も保たれている。

アルツハイマー型痴呆の画像診断における核医学画像の有用性は1980年代より報告されてきたものの、横断的検討にとどまったり、病理組織学的裏づけがなかったりするものが多かった。しかし、アルツハイマー型痴呆の病理学的診断のなされた138人の母集団からなる最近の多施設共同研究によれば⁸⁾、FDG-PETは94%の感度と73%の特異度でアルツハイマー型痴呆を1回の検査で頭頂・側頭葉の連合野皮質の代謝低下から診断することができたと報告している。さらには、痴呆疑いまたは軽度痴呆を有するとされる時期においてでさえ、感度95%、特異度71%と高い値を有することが示された。また、1回の脳PETスキャンが陰性所見であった場合、その後の数年にわたる進行性対非進行性の経過を示す陰性尤度比が0.1であったことは、PETの高い予後予測価値を示すものである。これらのことから、FDG-PETは、アルツハイマー型痴呆の早期診断に極めて有用な神経画像であるとしており、同様のことが脳血流SPECTにもあてはまるものと考えられる。

アルツハイマー型痴呆では早期に海馬や海馬傍回、特に嗅内野皮質をはじめとする側頭葉内側部が侵され、その後、大脳皮質に進展することが病理学的研究⁹⁾で明らかとなっている。嗅内野皮質(entorhinal cortex)はBrodmannの28野であり、海馬傍回前方の主要部分をなしている。嗅内野皮質は移行型の6層構造を示し、第II層は大型の星状の細胞が島状に存在しているのが特徴でありアルツハイマー型痴呆では最も早期に障害される。外側の第II層および第III層はおのおの主に歯状回、海馬に投射する貫通経路の起始細胞となり、また主な皮質からの入力を受けている。しかし、画像統計解析手法を用いた報告では、初期アルツハイマー型痴呆や後にアルツハイマー型痴呆に移行した軽度認知障害において、海馬の血流低下は同部の萎縮に比べ軽度である。この説明としては、血流や代謝を反映す

る機能画像は、神経細胞数よりむしろシナプス活動を反映しているという事実があること、さらには最も早期に侵される嗅内野皮質から貫通線維を受ける海馬のシナプス応答が長期に増強することによる代償機転があげられている。初期アルツハイマー型痴呆で、部分容積効果を補正した脳血流SPECTでは、内側側頭部では海馬傍回のみ血流低下が観察されており¹⁰⁾、この仮説を支持するものといえる。これまでアルツハイマー型痴呆の痴呆症状と最もよく関連するものとして老人斑や神経原線維変化の数が増えられてきたが、最近では痴呆症状と最もよく関連するパラメータはこれらの病理構造物の数ではなく、シナプス数の減少であるとする考えがある。アルツハイマー型痴呆脳では、シナプス数が極端に減少している。このようなシナプスの減少は、アルツハイマー型痴呆の病理過程のごく初期の段階でも認められており、シナプスの減少が一次的な病理過程であるとする考えを支持している。FDG-PETは、このシナプス活動を感度良く検出することができ、アルツハイマー型痴呆の早期診断に役立っている。

このように側頭葉内側部の血流低下はアルツハイマー型痴呆初期にはめだたない。一方、後にアルツハイマー型痴呆に移行した痴呆の未だみられない軽度認知障害患者において、病理学的変化の既に見られる嗅内野・嗅周囲皮質・海馬傍回後部皮質と解剖学的に密接な線維連絡をもつ後帯状回や楔前部での糖代謝や血流の低下がみられることが、人種に関係なく複数の施設から画像統計解析手法により報告されるようになってきた(図1b)¹¹⁾¹²⁾。軽度認知障害を有する患者は年12%の割合でアルツハイマー型痴呆に移行するといわれている。しかし、すべてがアルツハイマー型痴呆の予備群ではないこと、すなわち、すべての症例がアルツハイマー型痴呆に移行するとは限らず、さらに経過観察中に軽度認知障害の診断基準を満たさなくなることもあることが指摘されている。アルツハイマー型痴呆に移行しない軽度認知障害では後帯状回や楔前部での血流低下所見は得がたいとされており、この部位の血流・代謝の低下がアルツハイマー型痴呆の発症を予測しうる可能性が示唆されている¹³⁾。

後帯状回および楔前部は、エピソード記憶の再生に深く関わっており¹⁴⁾、解剖学的にも嗅内野や海馬傍回のような内側側頭部構造との線維連絡が示されている¹⁵⁾。ヒヒにおける嗅内野や嗅周囲皮質の

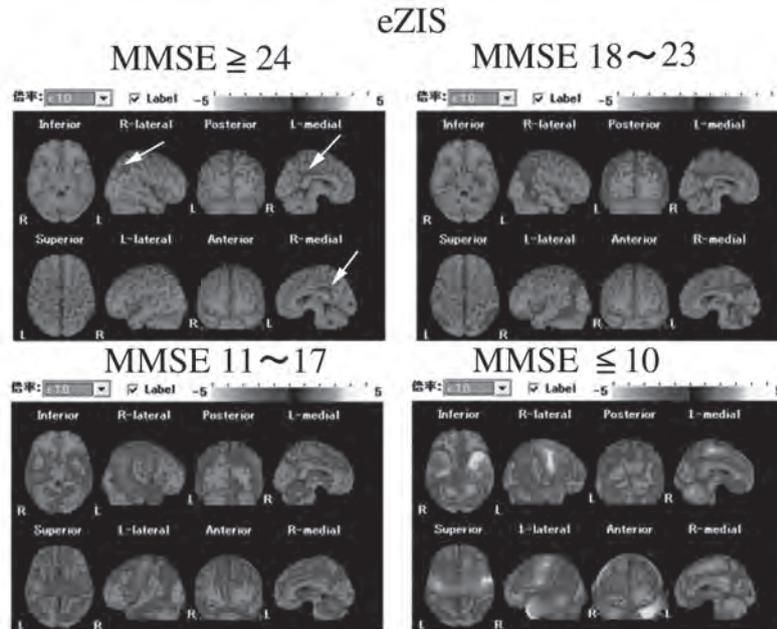


図 1-b: 高齢健常者とアルツハイマー型痴呆のそれぞれのグループにおける平均画像の画像統計解析手法 (eZIS) を用いた横断像における比較。

アルツハイマー型痴呆で血流が相対的に低下している領域とアルツハイマー型痴呆で血流が相対的に増加している領域を示す。ごく早期では、後帯状回および頭頂葉皮質の血流低下がみられ (矢印)、血流低下範囲は、頭頂葉から側頭葉に進展する。内側側頭部の血流低下が進行するとともに、前帯状回から前頭葉皮質にも血流低下がみられるようになる。大脳皮質において一次性感覚・運動野および一次視覚野は進行例においても代謝が保たれているのが特徴である。側頭葉皮質でも一次聴覚野は血流低下がめだたない。大脳皮質以外では、橋被蓋、小脳、大脳基底核の血流も保たれている。

損傷実験では、損傷 30 日以後長期間にわたって側頭・頭頂葉皮質とともに後帯状回皮質の糖代謝の低下がみられること¹⁶⁾、アルツハイマー型痴呆患者に言語記憶課題を負荷し、その時の脳血流 SPECT と、MRI の Voxel Based Morphometry でみられた内側側頭部の萎縮の程度との相関を調べたところ、萎縮が強いほど後帯状回の賦活時の血流が低下していたとの報告があること¹⁷⁾、さらに、進行例においても後帯状回の萎縮は血流の低下に比べてごく軽度であるとの報告¹⁸⁾ などから、後帯状回や楔前部の血流・代謝の低下は、神経細胞の変性・脱落よりも神経線維連絡を介した内側側頭部病変からの遠隔効果が主体と考えられる。最近の FDG-PET を用いた報告¹⁹⁾ では、一侧の嗅内野皮質と関連する大脳皮質領域を調べた場合、健常高齢者では、両側の側頭・後頭葉

皮質や頭頂葉皮質との関連がみられるのに対し、アルツハイマー型痴呆では、頭頂葉皮質との関連はみられなくなり、同側の側頭・後頭葉皮質のみと関連がみられるのみであったという。このことから、アルツハイマー型痴呆では、正常でみられる嗅内野皮質と頭頂葉皮質との機能連結が障害されていると考察されている。

後帯状回や楔前部の血流低下は、初期にめだつものの、アルツハイマー型痴呆が進行すると、内側側頭部等と比べて血流低下の進行が遅く、めだたなくなることもあると指摘されている¹²⁾。このように、アルツハイマー型痴呆の軽度認知障害の時点での早期診断には、後帯状回や楔前部の血流や代謝の低下をとらえることが重要であることが確認されてきたが、この部位はもともと集積が高く、視覚的評価の

みでこの部位の軽度の低下を捉えることは困難である。既に述べた種々の画像統計解析手法を用いることにより、SPECTによるアルツハイマー型痴呆の早期診断、予後評価、および鑑別診断の自動化が可能になると期待されている。最近のHerholzら²⁰⁾のFDG-PETによる多施設にわたる画像統計解析では軽度認知障害の時点でアルツハイマー型痴呆と健常高齢者の識別に関して84%の感度と93%の特異度を有すると報告している。われわれの後方視的検討でも、同じく軽度認知障害の時点でアルツハイマー型痴呆と健常高齢者の識別に関して86%の正診率が脳血流SPECTの画像統計解析により得られている²¹⁾。

V. アルツハイマー型痴呆と他の痴呆との 脳血流・代謝画像による鑑別診断

画像統計解析はアルツハイマー型痴呆と他の痴呆との鑑別に有用である。ピック病では脳血流SPECTにおいて、内側側頭部の血流低下に加え、前頭葉皮質の血流低下が重症ほど顕著である。大脳皮質基底核変性症では、大脳皮質の血流の左右差がみられ、アルツハイマー型痴呆では相対的に保たれる一次中心溝周囲皮質や後頭葉皮質の血流低下もみられる。進行性核上性麻痺では、前頭葉皮質と尾状核の血流低下がみられる。

アルツハイマー型痴呆と前頭側頭型痴呆の脳血流SPECTによる鑑別を、後帯状回の血流低下 (posterior cingulate sign) に注目して行なった結果が最近報告された²²⁾。剖検例10例を含むアルツハイマー型痴呆患者20例のうち、17例でこの所見が認められたのに対し、剖検例7例を含む前頭側頭型痴呆20例のうち、この所見を呈したのは1例のみであったという。このことから、後帯状回の血流低下をとらえることは、アルツハイマー型痴呆の診断に極めて重要であることがわかる。

血管性痴呆では前頭葉を中心に血流低下部位が非対称性に散在する。しかし、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆は病理所見に共通する部分を持ち、明確に区分することができない場合もある。したがって、痴呆患者の診断においては、CTやMRI等で血管病変を確認しただけでは安易に血管性痴呆と診断せず、NINDS-AIREN等の診断基準に基づき、痴呆と血管病変の関係について熟慮する必要がある。すなわち、脳血管障害の既往があり、痴呆発

症との間隔が3ヶ月以上であって、痴呆の発症が緩徐であれば、アルツハイマー型痴呆を否定しない。また、脳血管障害と痴呆発症の間隔が3ヶ月以内で、痴呆の発症が急激または段階的である場合には、脳血管障害に続発する痴呆を考慮する。この鑑別点において、脳血流SPECTは、アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の鑑別に有用である。

アルツハイマー型痴呆との鑑別において、もう一つ重要な疾患として、レビー小体型痴呆がある。1976年以降、本邦において報告され、ここ数年で国際的に認知されるに至った痴呆性疾患である。欧米ではアルツハイマー型痴呆に次いで多く、本邦でも変性痴呆疾患においてアルツハイマー型痴呆の次に多くみられる。脳血流SPECTやFDG-PETではアルツハイマー型痴呆でみられるような側頭・頭頂連合野皮質の血流低下に加え、後頭葉皮質の血流低下が特徴的である²³⁾(図2)。さらに、レビー小体型痴呆はアルツハイマー型痴呆に比べ、海馬の萎縮に乏しい²⁴⁾ ことに関連して、進行例において内側側頭部の血流・代謝の低下もアルツハイマー型痴呆に比べて乏しい(図2)。

VI. アルツハイマー型痴呆の薬物治療と 脳血流・代謝画像の関連

塩酸ドネペジルは記憶と学習に関与している神経伝達物質であるアセチルコリンを分解する酵素であるアセチルコリンエステラーゼの働きを阻害することにより、脳内アセチルコリン濃度を高め、軽度・中等度のアルツハイマー型痴呆症患者の認知機能を賦活し全般臨床症状を改善することが期待されている。投与後3から6か月で改善効果が最大となり、39週目以後、緩やかに効果が消失することがわかっている。最近、塩酸ドネペジル投与前後の脳血流/代謝画像の変化に関する臨床研究が続々と発表されているが、とりわけ前頭葉皮質の血流増加がみられるとの報告が多い。われわれの1年間での縦断的検討²⁵⁾においても、ドネペジル投与群では前頭葉機能を反映する神経心理学的検査および帯状回前部、前頭前野、右側頭・頭頂葉皮質の脳血流がプラセボ投与群よりも有意に保たれることが判明した。同様の報告がNobiliらによって報告されている²⁶⁾。個々の患者における治療効果の判定も画像統計解析手法を用いて行われるようになってきている。

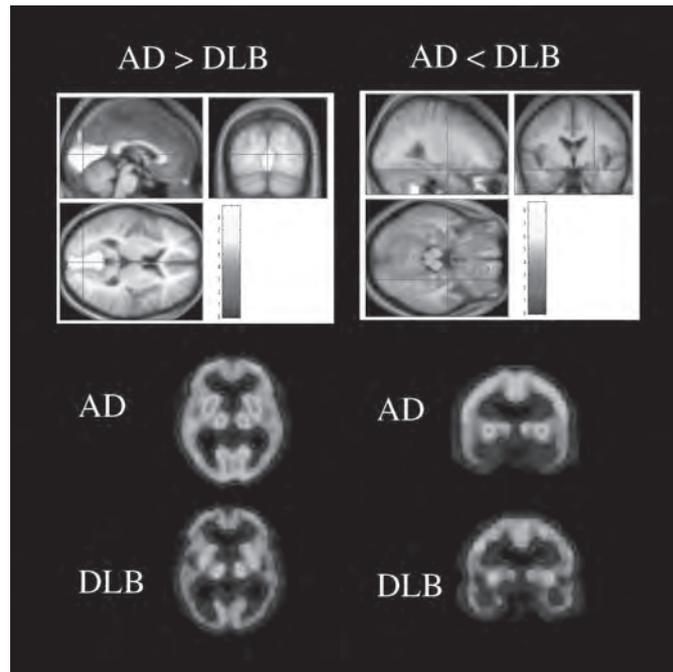


図2 アルツハイマー型痴呆とレビー小体型痴呆の脳血流 SPECT の比較

中等度の痴呆を有するアルツハイマー型痴呆 (AD)35 例とレビー小体型痴呆 (DLB)4 例の SPM によるグループ間比較解析とそれぞれのグループの平均画像を示す。レビー小体型痴呆はアルツハイマー型痴呆に比べて、後頭葉、特に視覚領での血流低下が顕著である。一方、レビー小体型痴呆はアルツハイマー型痴呆に比べて内側側頭部での血流低下が乏しい。

VII. アルツハイマー型痴呆における形態学的変化

MRI による容積測定は、高速3次元収集法の発展により盛んに行われるようになった。その測定法としては、従来は手動による関心領域の設定が主体であった。しかし、最近では、MRI 画像の信号強度の不均一性を補正した上で、脳全体から灰白質、白質、脳脊髄液成分を自動的に分けることが SPM などを用いてできるようになったことから、得られた灰白質成分の画像を標準脳に形態変換した後、平滑化を行なうことで、灰白質濃度を PET や SPECT と同様に画像統計解析をおこなう Voxel-based morphometry (VBM) が盛んとなってきている (図3)。VBM は従来の関心領域の設定に比べ、客観的であり、精度もより高いと報告されている²⁷⁾。われわれは、VBM を用いて正常加齢とアルツハイマー型痴呆における灰白質容積変化を検討した。その結果、正常加齢では、加齢とともに灰白質容積が減少

する部位は、シルビウス裂周囲皮質と中心溝周囲皮質であり、逆に灰白質容積が加齢により相対的に保たれる部位は、扁桃や海馬を含む内側側頭部であることが判明した²⁸⁾。一方、アルツハイマー型痴呆で、特異的に灰白質容積が減少する部位は、扁桃および海馬を中心とする内側側頭部の容積低下が初期よりみられることがわかった¹⁸⁾²⁹⁾ (図4)。SPM99 による VBM を用いた他の報告でも、アルツハイマー型痴呆においてほぼ同様の所見が得られている。Baron ら³⁰⁾ や Frisoni ら³¹⁾ は、軽症のアルツハイマー型痴呆で最も灰白質容積が低下するのは、海馬の全体 (頭部・体部・尾部)、ならびに扁桃体であるとしている。さらに、重症になるに従い、側頭葉皮質、帯状回後部から楔前部の萎縮がみられると報告している³¹⁾。Busatto らは、軽症から中等症のアルツハイマー型痴呆において両側海馬傍回後部、左下側頭回後部、および紡錘状回で最も強い萎縮を報告している³²⁾。軽度認知障害では、海馬と帯状回に萎縮がみられ、側頭葉皮質にも萎縮が進展している³³⁾。

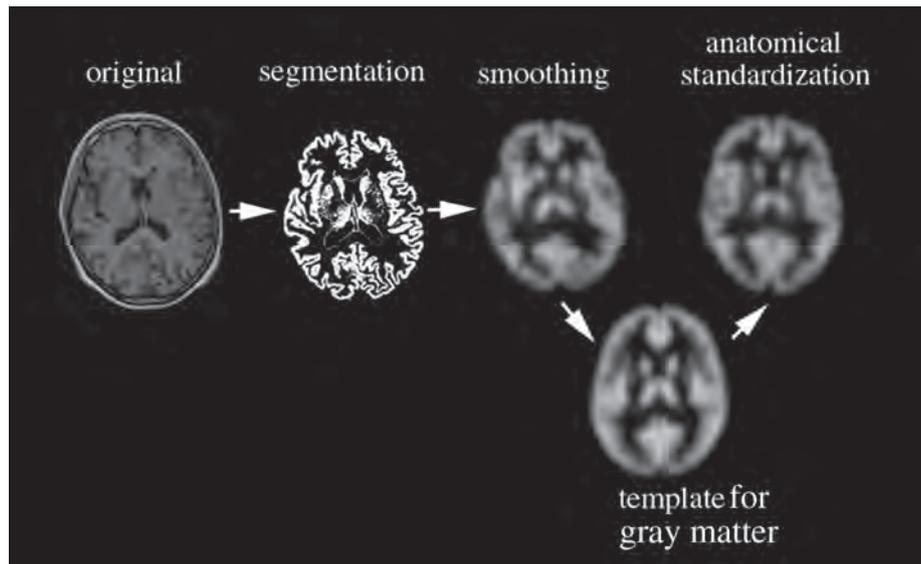


図3 Voxel-based morphometry の解析手順

元の MRI (original) を灰白質、白質、脳脊髄液に分離し (segmentation)、その灰白質成分に平滑化を行なう (smoothing)。平滑化した像を SPM に付随する灰白質の template に合わせるように解剖学的標準化を行なう (anatomical standardization)。

VIII. 部分容積効果の補正

通常の SPECT では半値幅で 8mm 前後、PET では半値幅で 4mm 前後と、空間分解能に限度があり、2mm 程度の厚さの大脳皮質の放射能を正確に測定することは難しい。点線源を SPECT や PET で測定し、プロフィール曲線を描けば、理想的には、矩形波となるが、実際には、すそ広がりをもつ点応答関数 (point spread function; PSF) となる。分解能が悪いほど、すそが広がり、ピークの値が落ちる。すなわち、分解能が悪ければ悪いほど、真の計数値より低い値しか得られないわけである。これを部分容積効果という。大脳皮質が互いに近接している部位と、離れている部位では、部分容積効果により画像で現れる放射能濃度に差異が生じる。さらに、加齢や疾患により限局性の萎縮が加わると、放射能濃度が変化しているのか、それとも萎縮による部分容積効果が主体なのか区別できない。この、部分容積効果を SPECT や PET で補正する方法としては、同時期に撮像した 1mm スライス前後の全脳領域を含む 3 次元 MRI 画像を用いた方法が報告されている³⁴⁾³⁵⁾。この方法は、2 つに大きく分けられる。脳脊髄液腔と脳実質に分けて補正する 2 コンパートメント法と、脳

実質をさらに灰白質と白質の 2 つに分けて補正する 3 コンパートメント法である。前者は、より簡便な方法のため解析における誤差要因が少ないが、完全な補正は望めず、灰白質と白質の割合が変化するような病態には応用できない。後者は、MRI と PET/SPECT の位置登録精度ならびに、PET/SPECT 画像を各コンパートメントへ分ける精度に依存し、より複雑な解析となるが、完全な補正が可能である。われわれは、後者の方法を採用している²⁸⁾。

この方法を用いて、健常者の脳血流 SPECT 画像で補正を行った場合には、脳全体でより均一な血流分布を示すようになり、さらに、個人間の脳血流分布の差が少なくなる (図 5)。このことは、正常画像データベースと Z スコアを用いて比較する画像統計解析手法において、部分容積効果の補正により標準偏差が小さくなるため、症例との比較で大きな Z スコアを得ることができる可能性につながる。この結果、健常高齢者と初期アルツハイマー型痴呆患者での脳血流 SPECT による識別能が高まった⁹⁾とともに、アルツハイマー型痴呆の進行を萎縮の影響を受けることなく、より正確に脳血流 SPECT で捉えることができるようになった¹⁰⁾。これらのことから、今後、SPECT、PET においては部分容積効果の補正が必須となっていく可能性がある。

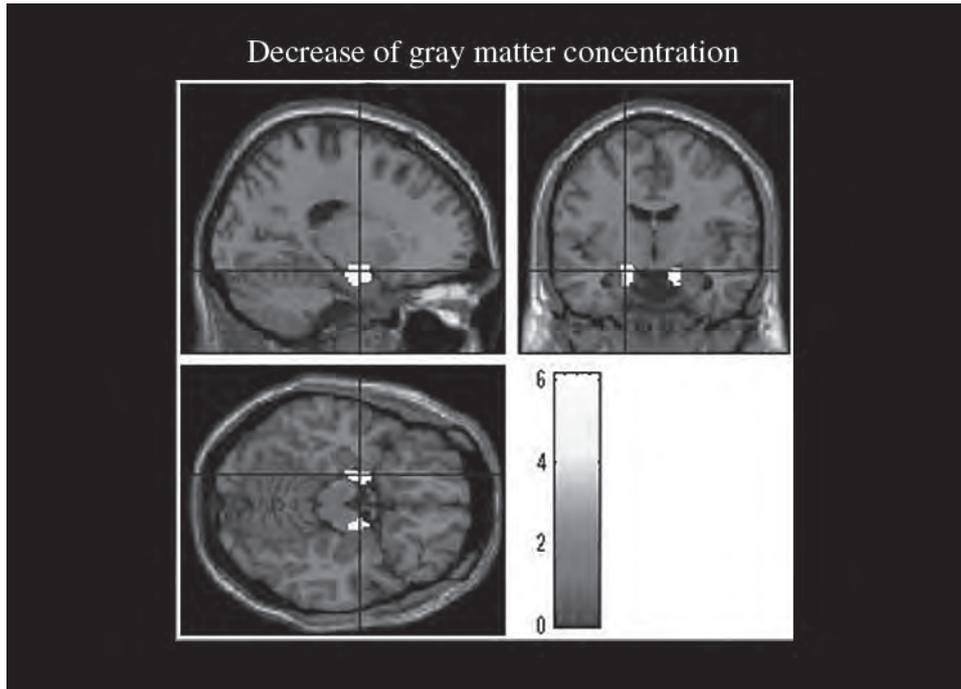


図4 初期アルツハイマー型痴呆でのMRIによるVoxel-based morphometry
MMSEで平均26点の時期のアルツハイマー型痴呆患者31人と年齢を対応させた健常人41人のMRIを用いたVoxel-based morphometryのSPM解析の結果、両側の嗅内野皮質に灰白質容積の低下が観察される。

IX. おわりに

画像統計解析手法の導入により、脳血流SPECTでも、初期アルツハイマー型痴呆においても高い診断率が得られるようになってきた。しかし、FDG-PETの優位性は画質の点から明らかであり、今後は本邦でも痴呆疾患診断へのFDG-PETの保険適用に向けての努力が必要である。MRIによるVBMも臨床的有用性が確認されつつあるが、日常臨床でルーチン化されるためには、簡便なソフトウェアの開発など、未だ多くの問題が残されている。

文献

- 1) Silverman DH, Gambhir SS, Huang HW, et al. Evaluating early dementia with and without assessment of regional cerebral metabolism by PET: a comparison of predicted costs and benefits. *J Nucl Med* 43:253-266,2002.
- 2) Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, et al. Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43:21-26,2002.
- 3) Friston KJ: Analyzing brain images: principles and overview. in *Human Brain Function*, ed by Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. 25-41, Academic Press, San Diego, 1997
- 4) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE. Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 35:1528-1537,1994.
- 5) Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, et al. Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:975-980,2004.
- 6) Matsuda H, Mizumura S, Soma T, Takemura N. Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using

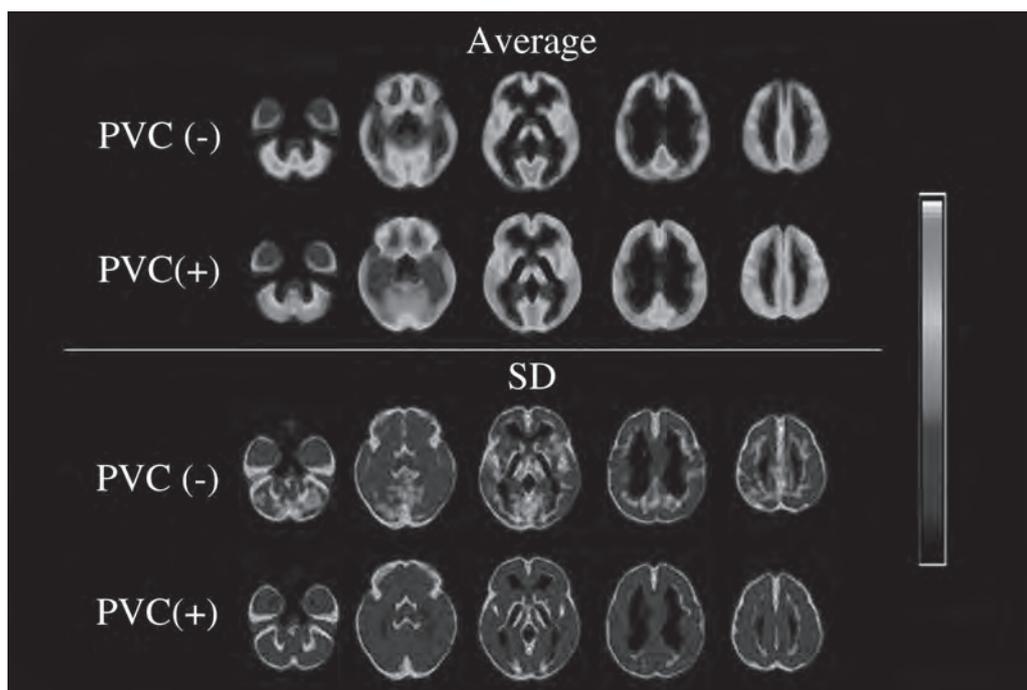


図5 部分容積効果補正前後での正常画像データベース

部分容積効果補正 (Partial Volume Correction; PVC) 前後での、18 - 86 歳の男性 52 人の平均 (Average) および標準偏差 (SD) 脳血流 SPECT 画像の比較では、補正により脳血流分布が全脳で均一化され、しかも標準偏差が少なくなっていることがわかる。

- statistical parametric mapping. Nucl Med Commun 25:67-74,2004.
- 7) Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. Ann Nucl Med 15:85-92,2001.
 - 8) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 286:2120-2127,2001.
 - 9) Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. J Neurosci 16:4491-4500,1996.
 - 10) Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, et al. Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29:1502-1505,2002.
 - 11) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol 42: 85-94,1997.
 - 12) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al. Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. J NuclMed 41:1155-1162,2000.
 - 13) Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? Neurology 60:1374-1377,2003.
 - 14) Cabeza R, Dolcos F, Graham R, Nyberg L. Similarities and differences in the neural correlates of episodic memory retrieval and working memory. Neuroimage 16:317-330,2002.
 - 15) Suzuki WA. Neuroanatomy of the monkey entorhinal, perirhinal and parahippocampal

- cortices: organization of cortical inputs and interconnections with amygdala and striatum. *Semin Neurosci* 8:3-12,1996.
- 16) Meguro K, Blaizot X, Kondoh Y, et al. Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. Implications for Alzheimer's disease. *Brain* 122 :1519-1531,1999.
 - 17) Garrido GE, Furuie SS, Buchpiguel CA, et al. Relation between medial temporal atrophy and functional brain activity during memory processing in Alzheimer's disease: a combined MRI and SPECT study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73:508-516,2002.
 - 18) Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, et al: Longitudinal evaluation of both morphological and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43:304-311,2002.
 - 19) Mosconi L, Pupi A, De Cristofaro MT, Fayyaz M, Sorbi S, Herholz K. Functional interactions of the entorhinal cortex: an 18F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 45:382-392,2004.
 - 20) Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 17:302-316,2002.
 - 21) Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, et al. Superiority of three-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 45:1450-1457,2004.
 - 22) Bonte JF, Harris TS, Roney CA, Hynan LS. Differential diagnosis between Alzheimer's and frontotemporal disease by the posterior cingulate sign. *J Nucl Med* 45:771-774,2004.
 - 23) Minoshima S, Foster NL, Sima AA, Frey KA, Albin RL, Kuhl DE. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 50:358-365,2001.
 - 24) Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 127:791-800,2004.
 - 25) Nakano S, Asada T, Matsuda H, Uno M, Takasaki M. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 42:1441-1445,2001.
 - 26) Nobili F, Koulibaly M, Vitali P, et al. Brain perfusion follow-up in Alzheimer's patients during treatment with acetylcholinesterase inhibitors. *J Nucl Med* 43:983-990,2002.
 - 27) Testa C, Laakso MP, Sabbatoli F, et al. A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease. *J Magn Reson Imaging* 19:274-282,2004.
 - 28) Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, Li ZJ, et al: Correction for Partial Volume Effects on Brain Perfusion SPECT in Healthy Men. *J Nucl Med* 44:1243-1252,2003.
 - 29) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, Asada T, Uno M. Changes in Brain Morphology in Alzheimer disease and normal aging: Is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol* 22: 1680-1685,2001.
 - 30) Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, et al: In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 14:298-309,2001.
 - 31) Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, et al: Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*

- 73:657 - 664,2002.
- 32) Busatto GF, Garrido GE, Almeida OP, et al.: A voxel-based morphometry study of temporal gray matter reductions in Alzheimer' s disease. *Neurobiol Aging* 24:221-231,2003.
- 33) Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, Viader F, Eustache F, Baron JC. Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 13:1939-1943,2002.
- 34) Mueller-Gaertner HW, Links JM, Prince JL, et al. Measurement of radiotracer concentration in brain gray matter using positron emission tomography: MRI-based correction for partial volume effects. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:571-583,1992.
- 35) Meltzer CC, Zubieta JK, Brandt J, et al. Regional hypometabolism in Alzheimer' s disease as measured by positron emission tomography after correction for effects of partial volume averaging. *Neurology* 47:454-461,1996.

【特集 精神・神経領域における画像解析の最前線】

嚥下の神経機序と fMRI による脳機能局在

Neural mechanism of deglutition and its functional brain mapping studies by fMRI

湯 浅 龍 彦

Tatsuhiko Yuasa

はじめに

咀嚼・嚥下運動は意識的な運動と無意識下に反射的に実行される運動が織りなす一連の運動である。摂食という生命維持の根源に関わる運動で、この運動によって食物や水分が口から胃まで運搬される。この運動には口腔、咽頭、食道のみならず、喉頭、顔面筋など数多くの器官やそれに関連する様々な筋活動が関与する。口腔から食道までの一連の運動がスムーズに執り行われる為には、関連する諸筋が一定の時間経過の中で順序だてて組織的に働かなければならない。加えて味覚などの感覚系、唾液分泌や脈拍、発汗などの自律神経系、あるいは、満腹、満足感などの情動反応系、呼吸中枢を統合する神経系の働きとの協調的、調和的運動が求められる。

咀嚼・嚥下運動を支える神経機構には、延髄を中心とした嚥下反射、即ち下位の嚥下神経機構と、それを上位より支える神経機構が存在する。これに関しては、ヒトの脳に於いては W.Penfield による術中マッピングから基本的な理解がなされ、基礎的には主には動物実験による神経生理学的研究から推論されて来たものである¹⁾。これら古典的な研究方法では、咀嚼・嚥下に関わる神経機構の全貌を一度に知ることが出来なかったが、近年の脳の機能的画像技術の進歩によって、我々は神経ネットワークの働きを俯瞰的概括的に理解することが出来るようになった^{2,3,4)}。

本稿では、咀嚼・嚥下の神経機構を概説⁵⁾すると共に、著者らの行った嚥下に関連したヒト脳の fMRI の結果⁵⁾を提示する。

1. 咀嚼・嚥下の時相と神経支配

咀嚼・嚥下運動は食物を口に入れ、噛み砕き、食道そして胃に送り込む一連の過程である。この過程を3つの時相に区分する。即ち口腔期、咽頭期、食道期である。それぞれ第1相、第2相、第3相と呼ぶ。

嚥下第1相(口腔期)に於ては食物は口腔内で咀嚼される。咀嚼された食物は塊となって舌の送り込み運動に乗って口腔から咽頭へ移送される。この第1相は随意的にコントロールできる。次いで第2相(咽頭期)では、口腔の食塊が咽頭に送り込まれ食道に流し込まれる。この過程は通常は1~1.5秒と極めて短時間の反射的運動である。食道期(嚥下の第3相)では、食道に流し込まれた食塊は自動運動(蠕動)によって胃に送り込まれる。

この第1相から第3相に至る一連の運動に関与する筋と神経支配についての詳細は他の論文に譲る⁷⁾。概略は、口腔期における咀嚼運動と舌の運動には三叉神経、顔面神経、迷走神経、そして舌下神経が関与する⁸⁾。さて、咽頭期の嚥下運動⁷⁾は嚥下反射である。この間の運動は、それを統合する精緻な神経機構の働きを必要とする。つまり嚥下の瞬間には、口蓋帆咽頭の閉鎖、喉頭の引き上げ、喉頭蓋による喉頭の閉鎖、舌の後方への挙上と食塊の咽頭腔への押し出しが起り、咽頭圧が高まり、呼吸も一旦停止して食道入り口が弛緩し、食塊が食道に送り込まれる。

この時に作動する脳神経は、舌咽神経、迷走神経、副神経である⁸⁾。咽頭、喉頭粘膜の感覚は迷走神経、副神経、舌咽神経を介して延髄の孤束核 nucleus tractus solitarius (NTS) に入る。NTS の

国立精神・神経センター国府台病院脳神経内科
Department of Neurology, Kohnodai Hospital, National
Center of Neurology and Psychiatry

〒 272-0827 千葉県市川市国府台 1-7-1
1-7-1 Kounodai, Ichikawa, Chiba, 272-0827, Japan
Tel/Fax : 047-375-6310
(別刷請求先: 湯浅龍彦)

尾側部に入ったこれらのインパルスは疑核 nucleus ambiguus (NA) を介して嚥下関連の諸筋を支配する。この NTS から NA の反射経路が延髄における嚥下中枢である⁹⁾。この反射経路に加えて咽頭期の嚥下運動を司る筋群を三叉神経、顔面神経、舌下神経が支配する。

この咽頭期に食塊は咽頭から食道に移送されるが、この咽頭期に於いては鼻腔から喉頭への空気のと口腔から食道への食物の道が交叉するので食塊が喉頭へ流れ込んだり（誤嚥）、鼻腔へ流れ込まないように調整される。

食道期は専ら食道の蠕動運動から成り立ち反回神経や迷走神経がこれに関与する。

2. 咀嚼・嚥下の上位神経支配

嚥下運動に関連する延髄の中枢を下位嚥下中枢と

するならば、これらを制御する大脳の嚥下関連機能は上位嚥下中枢である。この上位嚥下中枢は広範な神経ネットワークを形成し、これには多種多様な神経核が参画する。

咀嚼・嚥下運動を統合する大脳の機能としては、まず随意的に、意図的に実行しようとする働きが存在する。例えば大きな丸薬を飲もうと努力する時はまさしく意図的な運動である。この時咀嚼・嚥下の運動を実行するための大脳運動野から脳幹運動神経に至る皮質延髄路がまず中軸として存在する。次に、咀嚼・嚥下運動を企画し、運動を制御する制御系の問題がある。ここに小脳や大脳基底核がどのように関与するのか現時点においても必ずしも明確ではない。また、咀嚼・嚥下の運動機能ばかりでなく、関連する情動反応系や自律神経系との関わりのありようも大きな研究テーマとして残されている。

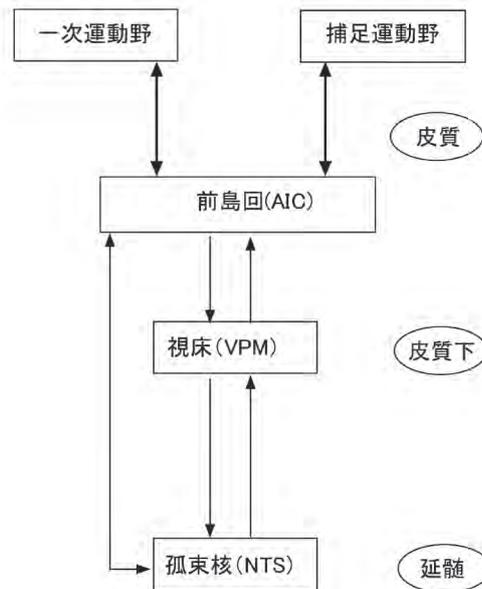


図-1：嚥下における前島回の占める位置（Daniels, S.K ら 10）より一部改変引用した）

そのような嚥下中枢が織り成す神経ネットワークは極めて広範と想定されるが、咀嚼・嚥下の上位中枢として第一に島回 insula cortex の働きに注目しなければならない。嚥下における insula の重要性が推定されたのは、insula を侵す一側性の脳血管障害例においてである。そのような例ではしば

しば強い嚥下障害を来すからである¹⁰⁾。insula の位置付けであるが、insula は延髄の孤束核 (NTS) とは双方向性に連結されている¹¹⁾。insula は前島回 anterior insula cortex (AIC) と後島回 posterior insular cortex (PIC) に区分され、それぞれ分担する機能が異なる。AIC の機能は、咀嚼・嚥下、臭

覚、味覚、自律神経機能に特化されていて、さらには辺縁系機能とも密接に関連する。おそらくより広範な行動パターンや情動運動に深く関与すると想定される¹²⁾。AICはさらに運動前野 premotor cortex と視床に連絡する¹⁰⁾(図1)。他方、PICは下頭頂葉 inferior parietal lobe、一次聴覚野 primary auditory cortex、視床の ventroposterior inferior nucleus と視床枕 pulvinar、そして延髄の NTS と連結する。従って機能的には PIC は聴覚、体性感覚、心血管系の自律神経機能に関係する。

視床の nucleus ventralis posteromedialis, pars parvicellularis (VPMpc)には延髄の NTS より直接の投射経路がある¹³⁾。そしてこの VPMpc は AIC と密接に連絡する。AIC はまた扁桃体 amygdala や海馬傍回 parahippocampal gyrus と関連を有す。そして視床枕の medial pulvinar nucleus は帯状回 cingulate cortex、temporopolar cortex、眼窩前頭野 orbitofrontal cortex、海馬傍回 parahippocampal gyrus などの傍辺縁系 paralimbic と広範な連絡を有し、自律神経に関連し、例えば視床枕を刺激すると呼吸停止や血管のトーンスの変化を来す¹⁴⁾。

このように insula、殊に AIC は咀嚼・嚥下運動と辺縁系や自律神経系と密接な連携を有し、延髄の嚥下反射路にも直接影響を与え得る位置を確保し、随意的なというよりも自律的な咀嚼・嚥下運動の側面をカバーしている。

3. ヒト脳の機能画像から見た咀嚼・嚥下の神経ネットワーク

ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) や機能的 MR 画像 (fMRI) などの機能的脳画像の技術がヒトの脳研究に応用できるようになり、一連の嚥下運動に関連する脳幹⁴⁾、大脳皮質や皮質下の諸核の活動を視覚的にとらえることが可能になった^{2,3)}。Zaldら²⁾は PET による検討から、嚥下運動を構成する神経ネットワークの重要な部位として下中心前回 inferior precentral gyrus(IPCG)、島回 insula/ 前章 claustrum、小脳、被殻 putamen、視床、側頭葉をあげた。側性に関しては、IPCG は両側に働き、AIC は右側にて活性が高く、小脳では左半球に於てより活発であるとした。

他方 fMRI によって大脳機能の局在を求める研究が盛んになりつつあり、嚥下機能に関連する機能

局在を画像で確認できる^{3,4)}。Mosierら³⁾は嚥下に関わる大脳の機能部位を5つのサブグループに分けた。それらは(1) 感覚運動野 sensorimotor areas と帯状回 cingulate gyrus のグループ (2) 下前頭回 inferior frontal gyrus、S2、脳梁 corpus callosum、大脳基底核、視床を含むグループ、(3) 前運動野 premotor cortex、後側頭回 posterior parietal cortex より成るグループ、(4) 小脳、(5) 島回 insula である。

嚥下機能を統合する中枢機能が、どのように組み立てられているのかについては2つの仮説が論じられている。階層性にコントロールされているという考え方と、複数のネットワークが並列して働いているという考え方である。

4. 水の嚥下に伴う脳の賦活部位

ここに呈示する画像(図-2)は、著者らによる結果であるが、正常ボランティアが水を嚥下する時に得られた脳の機能局在である。嚥下に関連して得られた画像としては、Mosierら³⁾に次ぐものである。

大脳の尾側から吻側へスライス断面を移動して行くと、まずスライス面1(図-2上左)では、帯状回(c)、海馬(hipp)、小脳(cbl)が賦活されている。両方の小脳半球の皮質が賦活されているが、特に右側の歯状核の活性化が左より優位であった。スライス面2(図-2上右)では帯状回(c)、左前頭弁蓋部と左側頭弁蓋部(op)、左前島部(A-In)が活性化し、スライス面3(図-2下左)では両側の postcentral gyrus(Po-CG)と右の precentral gyrus(Pr-CG)、両側視床(Th)、左の淡蒼球外節(Gp)、右の内包(Ic)、右頭頂弁蓋(P-op)、左の烏距溝(cal)が活性化されていた。そしてスライス面4(図-2下右)では捕捉運動野(SM)、右の precentral gyrus(Pr-CG)、帯状回(c)、左 postcentral gyrus(Po-CG)が賦活されていた。更にここには示さなかったが、左右の被殻、右の小脳歯状核が活性化されていた。

つまり今回の飲水嚥下に関連して賦活される大脳の活性部位は、(両)視床、(両)後中心回、(左)前頭弁蓋部、(左)側頭弁蓋部、(右)頭頂弁蓋、(左)前島回、(左)烏距溝、(両)小脳半球(左<右)、(右)小脳歯状核、(両)被殻、(左)淡蒼球外節、(右)前中心回、(右)内包、帯状回、捕捉運動野である。

そこでこれらの活性部位を更に機能別、解剖学的

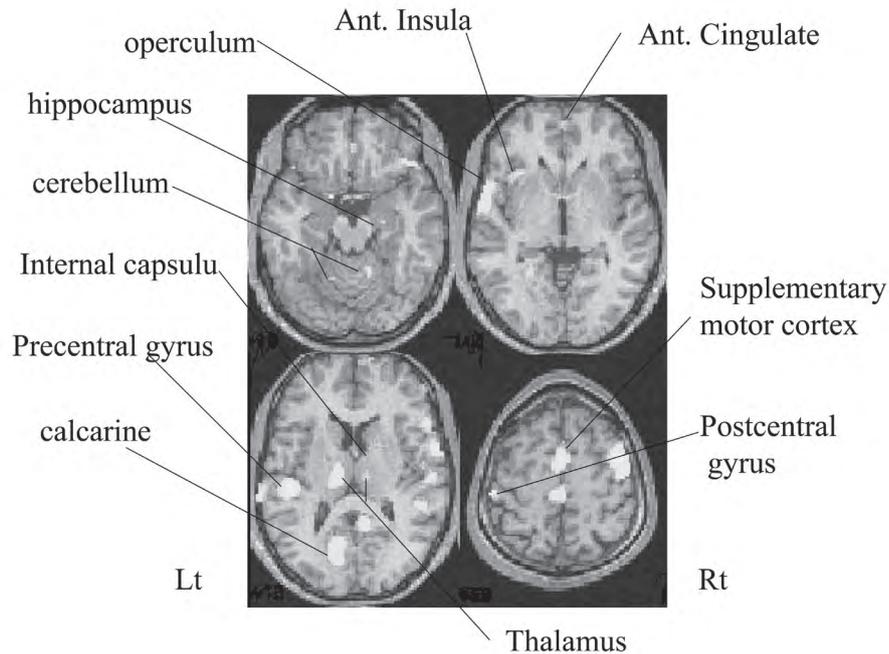


図-2：水の嚥下で賦活されるヒト脳機能局在（湯浅ら5）より引用）

に分類すると、まず(1)口腔や食道からの感覚系の求心路に関連するものとして、両側視床、両側後中心回がある。そして(2)随意的な咀嚼・嚥下運動に関連する運動系遠心路として、(右)前中心回、(右)内包、(3)咀嚼・嚥下運動の統合系としての捕捉運動野、左右の弁蓋部、(4)辺縁系の構造として左前島回、帯状回が咀嚼・嚥下運動に参画し、(5)制御機構としての小脳系（右小脳歯状核と右優位の左右の小脳半球）と大脳基底核（左右の被殻と左淡蒼球外節）、それに加えて(6)視覚系の左鳥距溝に区分された。

以上著者らのfMRI結果⁹⁾から嚥下運動に関わる大脳の左右の側性に関しては、(1)口腔や食道の感覚系は左右の視床を介して、左右の一次感覚領に達す。(2)構音や嚥下に関連の深い、弁蓋部の機能は左優位であった。また、前島回も左側に優位であった。そして(3)咀嚼・嚥下に関連する一次運動領では右側の中心前回と右側の内包に優位性が認められた。(4)小脳に関しては今回は右に優位性が見られた。このように嚥下という行為に関わる脳の機能部位はまことに広範である。推測ではあるが、これらが全く同等のオーダーで実行されるのではなく、運動を企画・発動するユニット、運動を中枢で統合す

るユニット、実施されつつある運動をモニターするユニット、さらに当該行為をモニターする自律神経と情動のユニットなどに分けられるであろう。しかしこの命題の解答を得るには今後更なる知見の集積が必要である。

5. 核上性嚥下障害の臨床と病態

最後に嚥下障害を伴う臨床例から嚥下障害の特徴を述べる。

片側性の前島回 anterior insula cortex (AIC) 病変によって強い嚥下障害がもたらされる。これはAICとNTSとの連結が断たれ、NTSからの感覚が入ってこなくなり、咽頭期の嚥下のタイミングの遅れを生じることによる。入力する感覚の量を増やす工夫をするとタイミングの遅れを改善することができる¹⁰⁾。

嚥下障害を来す中枢性疾患としては、脳血管障害が最多である。脳幹に病変を有す脳血管障害症例の70%が誤嚥を来す¹⁵⁾。脳幹の病変は脳橋 pons または延髄に存在し、舌下神経の障害、強い構音障害、vocal fold weakness の存在は誤嚥の危険因子とな

る。しかし予後は悪くはなく、80%の患者が経口摂取が可能となるまでに回復する。両側の脳半球に障害を有す脳血管障害患者の約50%に誤嚥を合併する。その危険因子は、咽頭反射と随意的な咳込みの異常である。両方に異常のある患者では誤嚥の頻度が高くなる¹⁶⁾。

一側性の脳血管障害患者の約30%に嚥下障害が見られる¹⁷⁾。この場合の誤嚥の危険因子は発語障害と顔面神経の麻痺である。

ある種の脳血管障害、特に深部白質障害例では、舌の協調運動が障害され嚥下障害を来す¹⁸⁾。これはoral dysmotilityといわれ、嚥下の失行である。その症状は舌による食塊を丸める運動が障害されたり、食塊の移送の遅れを来す。他の失行、buccofacial apraxia, speech apraxia, limb apraxiaなどは来さない。

弁蓋 operculum はちょうど島回の蓋のような位置に存在し、前頭葉、頭頂葉、側頭葉の3部よりなる。この部の障害で operculum 症候群¹⁹⁾を来す。大概は両側性障害によるが、時に片側性の病変によるものもある。原因は脳血管障害のことが多い。核上性の障害であり、嚥下障害、構音障害などの仮性球麻痺を基本として、顔面神経麻痺、咬筋麻痺、眼瞼下垂（仮性眼球麻痺）などを来す。頭頂葉部を巻き込むものでは感覚障害を伴い、前頭葉部の弁蓋障害では失語を伴う。本症候群では他の仮性球麻痺にみられるような病的笑や病的泣は来さないし、深部腱反射の亢進もなく、また麻痺筋はhypotonicであって痙縮は来さない。

小脳病変による嚥下障害²⁰⁾が存在する。嚥下運動に関する小脳の意義としてはおそらく一連の嚥下運動を協調的に実行し、順位やタイミングの調整に小脳が作用しているものと推論されるが、より多くの小脳性疾患における病態研究が必要である。

大脳基底核病変による嚥下障害はパーキンソン病における嚥下障害が代表的である。パーキンソン病では食塊形成不全、嚥下反射の遅延、誤嚥がみられる²¹⁾。またパーキンソン病と同様、またはそれ以上にしばしば嚥下障害を来す進行性核上性麻痺においては、食塊形成不全、食塊の咽頭への送り込み遅滞、嚥下反射の遅延、嚥下後に梨状窩に残留していた残留物が気道に落下する嚥下後誤嚥が高率にみられる²²⁾。これらの錐体外路疾患における嚥下障害の機序や病態は今後の課題である。

文 献

- 1) 角忠明：嚥下の中枢機序．気食会報、28：59～66、1977.
- 2) Zald, D.H. & Pardo, J.V.: The functional neuroanatomy of voluntary swallowing. *Ann. Neurol.*, 46:281-286,1999.
- 3) Mosier, K. & Bereznaya, I: Parallel cortical network for volitional control of swallowing in humans. *Exp. brain Res.*, 140:280-289,2001.
- 4) Komisaruk B.R., Mosier, K.M., Liu, W.-C., et al: Functional localization of brainstem and cervical spinal cord nuclei in humans with fMRI. *Am. J. Neuroradiol.*, 23:609-617,2002.
- 5) 湯浅龍彦、加藤融：水の嚥下中に賦活されるヒト脳の機能部位：fMRIによる検討（予報）．*神経内科* 58:97-99,2003.
- 6) 湯浅龍彦：嚥下障害と機能的神経解剖学．*神経内科* 58:255-259,2003.
- 7) 吉田哲二：嚥下第2期の動態．*神経内科*，47：17-22, 1997.
- 8) Logemann, J.A. :Swallowing physiology and pathophysiology. *Otolaryngol. Clin. North Am.*, 21:613-623,1988.
- 9) Larson, C.: Neurophysiology of speech and swallowing. *Seminars in speech and language* 6:275-291,1985.
- 10) Daniels, S.K., Foundas, A.L.,Iglesia,G.C., et al. : Lesion site in unilateral stroke patients with dysphagia. *J. Stroke & Cerebrovascular Disorders*, 6:30-34,1996.
- 11) Shipley, M.S. : Insular cortex projection to the nucleus of the solitary tract and brainstem visceromotor regions in the mouse. *Brain Research Bulletin*, 8: 139-148,1982.
- 12) Mesulam,M.-M. & Mufson,E. J. : Insula of the old world monkey.III: efferent cortical output and comments on function. *J. Comparative Neurology*, 212:38-52,1982.
- 13) Beckstead, R.M., Morse,J.R., & Norgren, R. : The nucleus of the solitary tract in the monkey: Projectuins to the thalamus and

- brain stem nuclei. *J. Comparative Neurology*, 190:259-282,1980.
- 14) Mufson, E.J. & Mesulam, M.M. : Thalamic connections of the insula in the rhesus monkey and comments on the paralimbic connectivity of the medial pulvinar nucleus. *J. Comparative Neurology*, 227:109-120,1984.
- 15) Horner, J., Buoyer, F.G., Albert, M.J. et al. : Dysphagia following brain-stem stroke: Clinical correlates and outcome. *Arch Neurolo.* 48:1170-1173,1991.
- 16) Horner, J., Brazer, S.R. & Massey, E.W. : Aspiration in bilateral stroke patients: A validation study. *Neurology* 43:430-433,1993.
- 17) Barer, D.H. : The natural history and functional consequences of dysphagia after hemispheric stroke. *J. Neurolo. Neurosurgery and Psychiat.*, 52:236 - 241,1989.
- 18) Daniels, S.K., Brailey, K. & Foundas, A. L.: Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: Analysis of lesion location. *Dysphagia*, 14:85-92,1999.
- 19) Bruyn, G.W. & Gothier, J.C.: The operculum syndrome. In *Handbook of clinical neurology*(edited by Vinken, P.J. & Bruyn, G. W.), North-Holland Amsterdam, 1969, vol. 2. pp776-783.
- 20) Izumi, M., Terao, S., Sobue, G., et al. : Clinical features of anterior inferior cerebellar artery territory infarcts: a study of ten patients. *No To Shinkei*, 49:152-156, 1996.
- 21) 市原典子、市原新一郎、藤井正吾、ほか : Videofluorography をもちいたパーキンソン病、進行性核上性麻痺の嚥下障害の検討 . *臨床神経* , 40 : 1076-1082,2000.
- 22) 市原典子、藤井正吾 : 進行性核上性麻痺の嚥下障害の評価と治療 . *神経内科* , 56:156-163,2002

【研究と報告】

うつ病の現状と新規治療薬の開発戦略

Development of novel antidepressants in the era post-genomics

山田 光彦

Mitsuhiko Yamada

国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部

1. はじめに

高度ストレス社会と言われる現代においてうつ病のもたらす社会的影響は大きく、画期的な治療薬が存在しないためうつ病治療は長期化し、低経済成長社会、高齢化社会の到来とともに大きな問題となっている。そのため、確実な治療効果を有する新規抗うつ薬の開発は急務の課題である。これまで、新規抗うつ薬の開発は神経伝達物質の薬理学に基づいて行われており一定の成果を上げてきた。しかし選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) を含めて我々臨床家が治療に用いている薬物は50年前に偶然発見された「モノアミン仮説」に基づく抗うつ薬の範囲を超えるものではない。そのため、うつ病の画期的治療法の確立のためには、これまでの作業仮説にとらわれない新しい創薬戦略を用いる必要がある。近年、抗うつ薬長期投与により間接的に引き起こされた神経化学的変化を、遺伝子転写機構の調節を伴う量的変化・タンパク質の発現変化として網羅的に捉えることが可能となってきている。本稿では、最近の知見を交えながら「うつ病の現状と新規治療法の開発戦略」について総説する。

2. うつ病の現状とその対策

長期化する不況と生活環境の急速な変化を背景に、国民生活における心理社会的ストレスは常に高い状況にある。そのため、うつ病の発症リスクは国民の健康な生活を維持増進する上で無視出来ない。実際、うつ病の罹患率は想像以上に高いものであり、調査により大きなばらつきがあるものの、米国での生涯罹患率は女性で21.3%、男性で12.7%にもものぼることが報告されている¹⁾。また、働き盛り世代を襲う「うつ病」と「自殺」は身体的・社会的機能の低下のみならず大きな経済的損失を生んでいる。世界銀行の推定によると、うつ病は、「直接費」(入院および通院治療、抗うつ薬治療など) および「間接費」(生産性の低下、就労不能日、家族介護サービス、死亡率の増大など) を通じて、医療経済に顕著な影響を与えている。

一方、うつ病患者の10～15%が自殺し、約60%が自殺念慮を示すとされている(WHO調査)。実際、自殺者の95%にはなんらかの精神医学的背景が考えられるが、その中でも、実に25%にも上るものがうつ病の早期発見と適切な対応により自殺を防止できたと推計されている。我が国の自殺死亡者数は平成9年までは2万3千人前後で推移していたが平成10年以降には主として中高年男性の死亡者数の増加から5年連続して3万人以上に急増したままの状態推移している。交通事故死亡の約4倍が自殺により死亡している計算である。なかでも高齢者の自殺率は実は以前から非常に高く、国際的に見ても高齢者自殺者数の多い状況が続いている。実際、高齢者の約15%がうつ状態にあり約5%がうつ病に罹患しているという報告もなされているが、我が国の自殺者の約35%が60歳以上の高齢者であり、85歳

国立精神・神経センター精神保健研究所老人精神保健部
Department of Psychogeriatrics, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry
〒187-8553 東京都小平市小川町 4-1-1
TEL: 042-341-2711 FAX: 042-346-1994 (直通)
Ogawa-Higashi Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan
TEL: +81-42-346-1993, FAX: +81-42-346-1994
e-mail: mitsu@ncnp-k.go.jp
(別刷請求先: 山田光彦)

以上の自殺率は一般集団の6倍にもものぼることは特に注目に値する。さらに、団塊の世代からはじまる日本社会の急速な高齢化とともに、今後ますます高齢者の自殺が増加することが予想される。そのため、高齢者の自殺およびその背景となるうつ病の対策は社会的要求の高い急務の課題である。

うつ病を早期発見し適切な医療に結びつけられる社会の仕組みが必要なのは言を待たない。しかし、精神科疾患に対する誤った知識や偏見のために、現実にはうつ病の発症から治療開始までに時間がかかっている。また、雇用者のメンタルヘルスに対する理解はまだ不十分である。実際、「うつ病患者や自殺者は気持ちの弱いヒトだから自己責任であり何ら対策は必要ない」といった誤った常識がまかり通っている。そのため、平成15年1月には厚生労働省の検討会において、うつ病の対応マニュアルが取りまとめられ都道府県等に配布されるに至った。しかし、未だ適切なうつ病の知識が十分に広まっているとはいえる状況ではなく、うつ病患者の早期の窓口となるプライマリケアを中心とした他の医療サービスに対する教育と啓発のための研究が引き続き必要である。

3. うつ病治療の現状

今日用いられているうつ病治療法は、主に薬物療法（抗うつ薬）、電気けいれん療法（ECT）、認知療法、支持的療法などである。その他の治療法として研究段階のものも含めて、経頭蓋的磁気刺激療法（TMS）、高照度光療法、断眠療法、迷走神経刺激療法などがある。うつ病の治療には適切な薬物療法が必須である。しかし、現在臨床で利用されている抗うつ薬の有効性は実は60～70%にすぎず、治療抵抗性うつ病・難治性うつ病に有効な新しい治療法・治療薬の開発がうつ病・自殺対策のための画期的な試みとして強く求められている。一方、治療への反応性は患者によって異なる。ある患者には、ある治療が効果的であっても、他の治療は効果がないこともある。この個人差を治療開始前に診断することができれば、うつ病・自殺対策は大きく前進すると考えられる。個人最適化医療（オーダーメイド医療）の確立も今後の大きな課題である。

4. モノアミン仮説の限界と新規抗うつ薬の開発戦略

感情障害の薬物治療は1949年のリチウムの抗躁作用の報告、1951年のモノアミン酸化酵素阻害作用を有するイプロニアジドのうつ病治療への導入に始まり、三環系抗うつ薬として現在でも用いられているイミプラミンが登場したのは実に1957年のことである。三環系抗うつ薬がモノアミン再取り込み阻害作用を有することが後に発見された。近年では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）、可逆的A型モノアミン酸化酵素阻害薬（RIMA）などの新規抗うつ薬開発が活発に行われている（表1）³⁾。これらの薬物はいずれもセロトニンあるいはノルアドレナリン神経系シナプス間隙におけるモノアミン濃度を増加させる方向に働く。こうした神経化学的变化は急性薬理作用として比較的短時間に引き起こされるが、実際の臨床場面においては抗うつ効果発現までに10日から数週間かかることが経験されている。そのため、抗うつ薬の臨床効果と急性薬理作用とは区別して考える必要があり、抗うつ薬の長期投与後にみられる脳内 β 受容体のダウンレギュレーションなどの神経化学的变化と治療効果とを結びつけた作業仮説が生まれてきた。しかし、最近になってSSRIの長期投与後にこれらの変化が必ずしもみられないことも判明しており、いわゆる「モノアミン仮説」の見直しが必要の状況である。

それでは、新規抗うつ薬開発にはいったいどんな創薬戦略がふさわしいのだろうか。一般には、疾患の発症メカニズムが明かとなって初めてその治療薬が開発できると誤解されがちである。しかし、生活習慣病などの他の内科疾患治療薬の薬理作用を考えてみても明らかのように「創薬ターゲット」は必ずしも病態に関わる機能分子そのものであるとは限らない。例えば、本態性高血圧の治療に、アンギオテンシン2受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、 β 遮断薬などの薬物が用いられている。しかし、本態性高血圧は多因子性の複雑な病態によるものであり、これら治療薬の直接ターゲットである、アンギオテンシンを介する情報伝達系、カルシウム・チャンネル、 β 受容体など

に明かな異常はみられる訳ではない。我々が用いている高血圧治療薬は、血圧調節に関わる正常な生理機構を利用して血圧コントロールを実現しているのである。つまり、疾患の病態メカニズムそのものが不明確であっても、血管の拡張や収縮制御といった「治癒機転に関与する分子システム」さえ薬物ターゲットとして明らかにすることができたならば、正常に保たれている生理機構を有効利用する形で症状を緩和する薬物を開発していくことは可能であり、より現実的な創薬戦略となるのである。同様に、新規抗うつ薬の開発においてもまず「治癒機転に関与する因子」を「発症脆弱性因子」や「病態仮説」から独立して探索することが必要である。

先にも述べたとおり、従来型抗うつ薬の急性薬理作用は比較的短時間に引き起こされるが、実際の臨床場面では抗うつ効果発現までに長期の服薬が必要である。それでは、この数週間に患者さんの「脳」ではいったいどんな変化が起きているのであろうか。Hyman と Nestler は長期の抗うつ薬投与に伴う神経可塑的变化を脳の適応反応として捉え「initiation and adaptation model」を提唱しているが、その実態は未だ明らかにされていない²⁾。我々は、この脳内変化こそが抗うつ薬の真の治癒機転で

あり、新規抗うつ薬創薬のためのターゲット分子システムであると考えている。

5. 向精神薬ゲノム創薬プロジェクト

近年、ゲノム解析情報の集積により未知の疾病関連遺伝子を新規治療ターゲットとして直接同定することが可能となってきた。こうして得られた膨大な遺伝子発現情報を活用して医薬品の開発を行うことをゲノム創薬と称する。遺伝子多型情報の解析による発症脆弱性の探索とは独立して、抗うつ薬長期投与による遺伝子発現プロファイルの変化を解析することで新しい病態仮説の発見が期待される(図1)。

服用された抗うつ薬は中枢神経系に運ばれて「シナプス神経伝達機構」あるいは「細胞内情報伝達系」に作用し、最終的に「脳システム機構」の機能を修飾する。これまでの抗うつ薬研究は主に神経伝達機構のレベルで行われており、セロトニン受容体サブタイプやトランスポーターなどといった特定の分子種を詳細に調べるといった方法がなされてきた。しかし、この方法では「既存の作業仮説に当てはまる」既知の分子種のみについてしか研究を進めることができない。そこで、今後の抗うつ薬研究においては「未知の分子種」を含めた研究をスタートさせ「脳システム機構の変化」を解明していく必要がある。つまり、伝統的な薬理学的的方法論とは逆方向の「リバーズ・ファーマコロジー」を取り入れた戦略が有効となる(図2)。具体的には、遺伝子やタンパク質発現の量的変化を目印にした differential cloning 法を用いることにより、生体の機能や治癒機転に重要な未知のタンパク質・遺伝子群を病態仮説などの予備知識なしに直接単離することが可能となるのである。

そもそもヒトの高次精神機能の障害である「うつ病」の研究を動物モデルを用いて進めるのには初めからかなりの無理があり、なかなか正攻法で生物学的研究を進めることができない。しかし、我々は実験動物を用いて抗うつ薬の作用機序に関わる候補遺伝子・タンパク質を探索しそれらのヒトホモログを単離していくことでこの限界を乗り越えることが可能であると考えている。我々は「向精神薬ゲノム創薬プロジェクト」を進めており、その一部としてうつ病治療の新規ターゲットとなり得る脳内機能分子を探索することを試みてきた。具

表1 抗うつ薬開発の歴史

- | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1) 1950' s ~ (Discovery of leading drugs by an accident)
Iproniazide (MAOI) and Imipramine (TCA)
*Synaptic pharmacology as a therapeutic target
*Proposal of the "Monoamine Hypothesis" |
| (2) 1970' s ~ 1980' s (Optimization of older drugs)
Relatively new antidepressants (maprotyline, mianserine, etc)
Newer antidepressants (SSRI, SNRI, NRI, RIMA, etc) |
| (3) 2000' s ~ (Strategic drug development and rational drug design)
*Discovery of novel therapeutic targets
*Functional genomics, pharmacogenomics and bioinformatics |

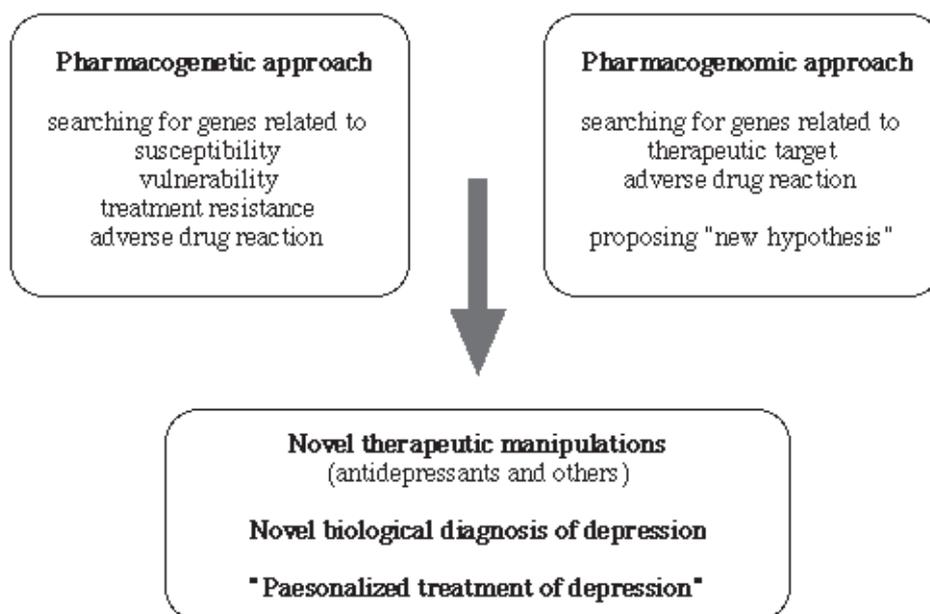


図1 うつ病研究とゲノム薬理学

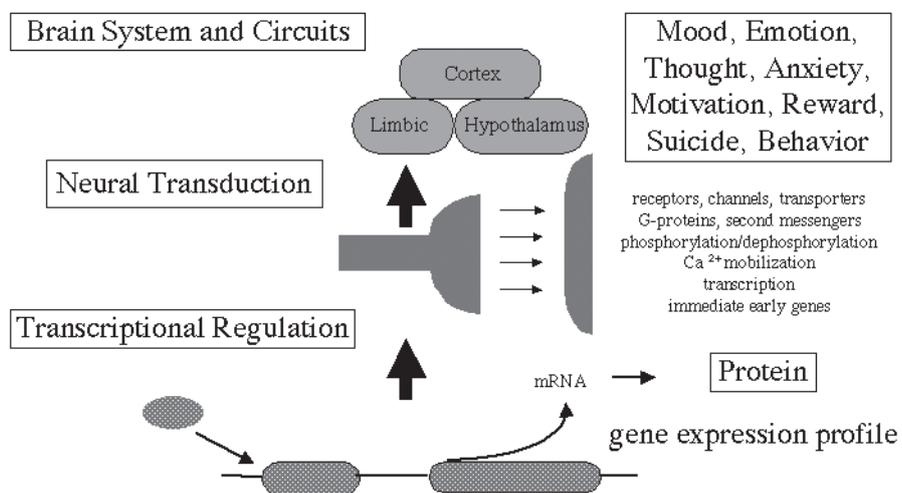


図2 抗うつ薬研究とリバースファーマコロジー

表2 抗うつ薬の標的候補分子システムと
ADRG 遺伝子

- (1) Stress, hippocampal atrophy, and neurogenesis
HPA axis and related neuroendocrine system
Cyclic AMP second messenger system
phosphorylation of CREB, BDNF
- (2) Heat shock proteins and molecular chaperons
HSP70, HSC70, HSC49, and others
- (3) ADRG34 and the assembly of multiprotein
complex
ADRG34, and others
- (4) Vesicular docking/fusion/exocytotic
machinery (Neurotransmitter release)
CSP (ADRG55), VAMP2 (ADRG14) and others
- (5) Frizzled protein and Wnt/Wg signaling
pathway
ADRG78 and other frizzled protein family
Wnt/Wg family protein
Glycogen synthase kinase-3 β and β -catenin

表3 抗うつ薬長期投与後に
想定される神経可塑的变化

- (1) Functional neuroplastic changes
vesicular docking/fusion/exocytotic machinery
neurotransmitter release
post-synaptic signal transduction system
- (2) Morphological neuroplastic changes
(remodeling of the neural circuits)
vesicular docking/fusion/exocytotic machinery
sprouting
neurite outgrowth
neurotrophic factors
neuronal death and survival
axon guidance
neurogenesis and new neural circuits

体的には、抗うつ薬の奏効機転に関連する遺伝子・ESTの探索するプロジェクトを進めており、コントロール群及び様々な処置群（向精神薬投与、電気けいれん負荷、ストレス負荷など）のラット脳サンプルより mRNA を抽出し遺伝子発現プロファイルの解析を進めている。これまでに数百個の候補遺伝子をラット前頭葉皮質および海馬から同定し、antidepressant related genes (ADRGs) と名付けて cDNA 全長の塩基配列を得、詳細に検討を進めている⁶⁾。さらに、これまでは得られた候補遺伝子について、クローンごとに RT-PCR 法、Northern blotting 法を用いて再現性の確認及び定量を行ってきたが、この過程は膨大な労力と時間を要する作業であった。そこで我々は、この過程のさらなる効率化と迅速化を図るため、ADRG 遺伝子をスポットした独自の cDNA microarray を開発した⁸⁾。

興味深いことに、我々のプロジェクトで得られた候補遺伝子群について GeneBank/EMBL のデータベースに登録されている塩基配列と相同性解析を行った結果、神経情報伝達・細胞内情報伝達系に関するクローン、タンパク質折り畳み・細胞内輸送に関するクローン、細胞障害・酸化還元系に関するクローン、kf-1 遺伝子⁸⁾などの既知遺伝子群とともに、既知の分子と相同性の低い未知の機能的分子クローンが多数含まれていた。さらに、これらの候補分子群の中には VAMP2⁵⁾ や CSP⁷⁾ などの神経突起・軸索の伸展や退縮、神経伝達物質の開口放出機構といった神経可塑的变化に機能的に関わるものが複数存在していた（表2）。そこで、(1) 神経突起の伸展・退縮機構、(2) 神経伝達物質の開口放出機構、における ADRG 遺伝子産物の役割についての検討をそれぞれアッセイ系の構築として進めている。現在我々は「抗うつ薬奏効機転の分子機構とは機能タンパク質の発現を介した脳システムの神経可塑的变化である」という作業仮説の検証を進めている。つまり、抗うつ薬の作用機序として「神経回路網の構造的・機能的リモデリング」を想定して研究を進めているのである（表3）⁴⁾。

6. おわりに

うつ病の病態の解明およびうつ病の治癒機転の理解から新しい治療法を目指す研究は、これまで極めて困難な医学研究考えられてきた。しかし、ゲノム

医学を牽引力とした急速な生物学的研究技術の進歩により、もはや具体的成果が期待できる課題となりつつある。先端的な分子遺伝学的・薬理・生化学的研究技術をより積極的に利用することで、うつ病の病態の解明および新しい治療法開発がますます進展すると予想される。偶然の発見に頼ることのない標的分子システムの探索は我々に画期的な作業仮説を提言するものであり、将来は新しい作用機序を持つ医薬品の開発につながるものであると考えている。

文 献

- 1) Blazer D.G., Kessler R.C., McGonagle K.A., Swartz M.S. (1994) The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *Am J Psychiatry*, 151:979-986.
- 2) Hyman S.E., Nestler E.J. (1996) Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiat*, 153:151-162.
- 3) 山田光彦 (1998) 新しい抗うつ薬の可能性. *臨床精神薬理*, 1:355-363.
- 4) 山田美佐, 山田光彦 (2003) 抗うつ薬作用機序における神経可塑的变化. *分子精神医学*, 3:7-12.
- 5) Yamada M., K. Takahashi, M. Tsunoda, G. Nishioka, K. Kudo, H. Ohata, K. Kamijima, T. Higuchi, K. Momose, and M. Yamada (2002) Differential expression of VAMP2/synaptobrevin-2 after antidepressant and electroconvulsive treatment in rat frontal cortex. *Pharmacogenomics J*, 2:377-382.
- 6) Yamada, M. and Higuchi, T. (2002) Functional genomics and antidepressant research, beyond the monoamine hypothesis. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12:235-244.
- 7) Yamada M., Yamada M., Yamazaki S., Takahashi K., Nara K., Ozawa H., Yamada S., Kiuchi Y., Oguchi K., Kamijima K., Higuchi T., Momose K. (2001) Induction of cysteine string protein after chronic antidepressant treatment in rat frontal cortex. *Neurosci Lett*, 301:183-186.
- 8) Yamada M., Yamada M., Yamazaki S., Takahashi K., Nishioka G., Kudo K., Ozawa H., Yamada S., Kiuchi Y., Kamijima K., Higuchi T., Momose K. (2000) Identification of a novel gene with RING-H2 finger motif induced after chronic antidepressant treatment in rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 278:150-157.

【研究と報告】

三次救急医療における精神医学的問題の検討

A Study of Psychiatric Problems at the Emergency Department

川瀬 英理^{1), 2)} * 松岡 豊^{1), 2)} 中島 聡美^{1), 2)}
西 大輔³⁾ 大友 康裕³⁾ 金 吉晴¹⁾

Eri Kawase Yutaka Matsuoka Satomi Nakajima

Daisuke Nishi Yasuhiro Otomo Yoshiharu Kim

【抄録】

三次救急医療機関の新規入院患者における精神医学的問題について検討することを目的とした。平成16年4月から平成16年9月までの6ヶ月間に、国立病院機構災害医療センター救命救急センターに入院した全症例1215名を対象とし、入院時診療記録をもとに精神医学的介入が望まれる症例について検討した。その結果、精神医学的問題が起こりうる患者は、精神症状をもつ患者175名(14.4%)、心的外傷体験になる可能性のある患者または家族338名(27.8%)であった。最後に、精神症状を呈している患者に対する精神医学的介入だけでなく、心的外傷体験をもつ患者や家族に対しても、予防的に関与する必要性を考察した。

Key words: Emergency Department, Psychiatric Problems, Trauma

はじめに

三次救急医療の現場では、生命の危険がある身体症状の重い患者が24時間搬送されてくるが、身体医学的なことだけでなく、精神神経疾患の合併率や自殺企図患者の多さから、精神医学的な問題は重要

な問題であるといわれている^{9,10)}。また身体疾患患者の約20%にうつ病が併存していることや、集中治療の場におけるせん妄の発症が多いこと⁴⁾、せん妄を合併することによって、入院日数が長期化することや死亡率が高いことなども報告されている⁶⁾。同時に近年、救命救急センターにおける精神疾患患者の入院患者数が増加していることが報告されている¹²⁾。しかし、三次救急医療に関する精神医学的問題の検討は、自殺に関する研究がほとんどであり、精神神経疾患の合併症や、それ以外の精神医学的問題について検討されている研究は少ない。

一方で、現在、急性ストレス障害や外傷後ストレス障害(PTSD; Posttraumatic Stress Disorder)などが近年注目されており、自然災害、交通事故、身体的性的暴力などの身体外傷患者は、初めに三次救急医療機関に搬送されることが多いため、急性ストレス障害やPTSDをはじめとするストレス性精神障害を予防、早期発見、早期治療することが、必要であると考えられる。さらに、三次救急医療機関は、生命の危険がある重篤な患者が搬送されるため、近親者の予期しない死亡に直面する家族への対応も重要な問題である。

1) 国立精神・神経センター精神保健研究所成人精神保健部
Adult mental Health Division, National Institute of
Mental Health, National Center of Neurology and
Psychiatry

〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1
4-1-1 Ogawa-Higashi Kodaira, 187-8553, Japan

2) 国立病院機構災害医療センター臨床研究部
Clinical Research Institute, National Disaster Medical
Center

3) 国立病院機構災害医療センター救命救急科
Department of Trauma and Critical Care Center,
National Disaster Medical Center

* 現・東京大学保健管理センター
Health Service Center, University of Tokyo
(別刷請求先: 川瀬英理)

これらのことから、救命救急センターにおける精神医学的問題の実態を、自殺企図以外の問題、例えば心的外傷体験をした患者自身や家族をも含めて包括的に評価することは重要であると考えられる。そこで、本研究では、三次救急医療機関の新規入院患者における精神医学的問題から精神医学的介入の必要性を考えるために、精神医学的介入が望まれる症例を抽出し、検討することを目的とした。

対象と方法

1. 対象

平成16年4月から平成16年9月までの半年間に、国立病院機構災害医療センターの救命救急センター新規入院した全症例1215名を対象とした。本研究はデータベースによる後方視的研究であり、個人を特定できる情報は排除していることから、倫理的問題は生じないと判断した。

2. 調査方法及び手順

調査担当者は患者の診療記録をもとに年齢、性別などの人口統計学的背景や、入院時診断名、入院の経緯、精神科既往歴などについて調査した。さらに、自殺既遂患者や未遂患者の場合は自殺方法など、外傷の場合はその内容などについても調査した。精神科医3名と心理士1名により、精神医学的介入が望まれる症例を①精神症状をもつ患者；自殺未遂、精神神経疾患合併、②心的外傷を体験した患者（交通事故、不慮の事故、他者からの暴力などの犯罪被害）や家族（近親者の突然死、蘇生後脳症）と定義した後、対象患者を抽出した。なお、心的外傷体験は、DSM-IV-TR¹⁾の外傷後ストレス障害のA基準(1)「実際にまたは危うく死ぬまたは重症を負うような出来事を、1度または数度、あるいは自分または他人の身体の保全に迫る危険を、その人が体験し、目撃し、または直面した」に準拠し、上記のように定義した。なお、②心的外傷を体験した患者が、精神症状をもつ場合は、①精神症状をもつ患者への分類を優先した。

3. 解析方法

国立病院機構災害医療センター救命救急センターに新規入院した全患者の人口統計学的データ、入院時診断名、精神的問題、精神医学的介入の必要性な

どの記述統計とt検定をSPSS Ver.12 (SPSS社)、 χ^2 二乗検定をStar3.0.0J (WEB版)を用いて解析した。

結果

調査期間中に対象となった患者1215名の内訳は、男性784名(64.5%)、女性431名(35.5%)であり、平均年齢は55.7(標準偏差22.7、中央値60.0、範囲0-99)歳であった。本研究で定義した①精神症状を合併する患者と、②心的外傷を体験した患者や家族を合計すると、精神医学的介入が望まれると判断された患者は、1215名中、513名(42.2%)であった。

①精神症状をもつ患者(表1)

精神症状をもつ患者は、全入院患者1215名中の175名(14.4%)であり、精神医学的介入が望まれると判断された患者513名中の34.1%であった。さらに、その内訳は、自殺未遂が129名(25.1%)、身体疾患に精神神経疾患が合併していた者が46名(9.0%)であった。自殺未遂者では、精神科既往歴を有さなかった者が41名(31.5%)認められた。既往歴を有した者の主な内訳は、うつ病が37名(28.5%)、統合失調症と人格障害が各9名(6.9%)、不安障害が8名(6.2%)、双極性障害が5名(3.8%)、摂食障害が各4名(3.1%)であった。

また、精神神経疾患合併症の主な内訳は、アルコール依存症が11名(23.9%)と最も多かった。さらに、全入院患者1215名において、アルコール関連の問題をもつ患者が64名(5.3%)認められた。精神神経疾患合併症の内訳は、アルコール依存症について、統合失調症9名(19.6%)、てんかん8名(17.4%)、不安障害4名(8.7%)であった(表2)。そのうち、精神科などの受診歴はあるが、病名不明のまま退院した患者は5名(12.2%)認められた。また、てんかん8名のうち、てんかん発作によって入院となったのは7名であり、向精神薬による悪性症候群は5名(すべて統合失調症)含まれていた。

②心的外傷を体験した患者や家族(表1)

心的外傷を体験した患者や家族は、全入院患者1215名中の338名(27.8%)であり、精神医学的介入が望まれると判断された患者513名中の65.9%であった。患者本人は、すべて身体外傷を受けており、その内訳は、交通事故102名(19.9%)が最も多く、

表1 精神医学的関与が望まれる症例 N=513

内訳	N	詳細な内訳	N	%
入院時精神症状	175	自殺未遂	129	25.1%
		精神神経疾患合併	46	9.0%
心的外傷体験 (DSM-IV-TRに準拠)	338	交通外傷	102	19.9%
	患者 146	転落	21	4.1%
		身体的暴力	10	1.9%
		その他	13	2.5%
	家族 192	突然死	190	37.0%
		蘇生後脳症など*	2	0.4%

*蘇生後脳症に自殺未遂患者1名含む

表2 精神神経疾患の内訳

診断名*	N	%
統合失調症	9	19.6%
うつ病	3	6.5%
双極性障害	1	2.2%
不安障害	4	8.7%
適応障害	0	
睡眠障害	0	
摂食障害	1	2.2%
アルコール依存症	11	23.9%
痴呆	3	6.5%
てんかん	8	17.4%
人格障害	0	
精神遅滞	1	2.2%
疾患名不明	5	10.9%
なし	0	
合計	46	

*診断名は主なもの1つ

た。さらに、予期しない死亡190名の内訳は、病名不明が106名(55.8%)であり、残り84名の代表的な疾患は、脳卒中19名(22.3%)、頭部外傷15名(17.9%)、その他の外傷14名(16.7%)、心筋梗塞や動脈瘤破裂などが12名(6.3%)であった。

考 察

本研究で定義した①精神症状をもつ患者と、②心的外傷を体験した患者や家族を合計して、精神医学的介入が望まれると判断された患者または家族は、1215名中、513名(42.2%)、精神症状をもつ患者が175名(14.4%)、心的外傷となりうる出来事を体験した患者や家族が338名(27.8%)であった。現在の三次医療機関での精神医学的介入は、自殺企図や身体疾患に合併する精神疾患に対して行っており、その研究も自殺に関するものが多い^{11,14,20)}。本研究の結果も、精神症状をもつ患者175名中、自殺未遂が129名(73.7%)であり先行研究を支持するものであった。自殺未遂患者以外に、精神神経疾患が合併していた患者も26.3%認められた。自殺未遂患者、既遂患者ともに精神神経疾患の合併症は、うつ病が最も多かったが、それ以外の入院患者の合併症では、アルコール依存症が23.9%と最も多かった。さらに、アルコール関連問題を有していた患者は、全入院患者の5.3%認められ、さらに、身体外傷による入院患者とそれ以外の入院患者では、身体外傷による入院患者の方がアルコール関連の問題をもっていることが有意に多かった。この結果は欧米の先

転落、墜落が21名(4.1%)、ついで身体的暴力10名(1.9%)、その他の不慮の事故が13名(2.5%)であった。①の精神神経疾患合併症としてアルコール依存症が最も多かったが、身体外傷患者148名中では22名(14.8%)に、アルコール関連の問題を認めており、身体外傷患者は、身体外傷を有さなかった者よりも、アルコール関連問題を持っていた者が多かった(8.2% vs. 4.4% $\chi^2=5.9, p<.05$)。

家族が心的外傷体験となりうる問題では、近親者の予期しない死亡(24時間以内の内因性、外因性死亡)190例(37.0%)、蘇生後脳症2例(0.4%)であっ

行研究でも支持されている^{21,22)}。また、アメリカ合衆国にある154の救命救急センターを対象に調査を行った結果、その半数の施設が、血中アルコール濃度を搬送患者全員に測定し、3分の1の施設が、アルコール問題を専門に扱うカウンセラーを配置している²⁵⁾。さらに、Gairin et al.⁸⁾は、自殺既遂患者が、過去にアルコールや物質依存問題で救命救急医療を利用していることが多いことを示している。これらの先行研究と、本研究の結果から、本邦の三次医療機関においても、アルコール関連の入院患者に対する精神医学的介入の必要性が示唆された。

次に、本研究で定義した、心的外傷を体験した患者や家族は全入院症例の約3割にも達していた。ただし、今回我々が定義した「心的外傷を体験した患者や家族」は、DSM-IV-TR基準をもとに、「交通事故、不慮の事故、暴力などの身体外傷を受けた患者」、「近親者の24時間以内の死や蘇生後脳症を経験した家族」とした結果であり、この症例全てが心的外傷体験となるのではない。しかし、これらの人々は、「心的外傷体験になりうる」という可能性があるということであろう。

初めに、交通事故についてであるが、今回精神医学的介入が必要であると判断された513名中、交通事故は102名(19.9%)であった。交通事故体験者は、うつ病、急性ストレス障害、PTSDなどのストレス性精神障害を発症することが示されている。PTSDは、事故後1-4ヶ月時点で8-50%、6-12ヶ月時点で8-46%^{21,27)}と報告されている。我々が現在行っている疫学研究の中間解析¹⁰⁾においても、交通事故後1ヶ月時点において、大うつ病性障害5名(21%)、アルコール依存3名(13%)、PTSD1名(4%)を認め、少なくとも1つ以上のDSM診断がつく者が13名(54%)であった。さらに、小児においても事故後15%に急性ストレス障害が認められ³⁾、PTSDについては、1ヶ月後に29%²⁶⁾、3ヶ月後に25%、6ヶ月後に18%³⁾が発症していることが示されている³⁾。また、同時に小児の母親のPTSD症状も一般的に見られることが報告されている³⁾。以上の研究から、小児やその家族も含めて、交通事故後の精神医学的介入の必要性が示唆される。交通事故におけるPTSD発病の予測因子あるいは危険因子は多数報告されていることから、^{21,27)}、具体的な介入方法として、三次救急医療機関に入院中にそれらをスクリーニングし、予防的に介入を行うことが有効かも

しれない。特に、心拍数やコルチゾールなどの生物学的指標²⁷⁾は、質問紙や面接などよりも、スクリーニングとして取り入れることが簡易であると推測される。また、ソーシャルサポートに対する不満足感が急性ストレス障害、PTSDともに予測していることが示されており⁷⁾、家族に対しても、心理教育や相談機関を案内するなどの何らかの介入を実施することも必要であると考えられた。

次に、暴力などの犯罪被害に関する先行研究において、薬物療法またはカウンセリング、その両方など、ニーズに合わせて治療を提供することによって、治療契約を促進し、被害者によっては治療の回避を妨げると報告²⁴⁾もあり、犯罪被害にあった患者が初めに訪れる救急医療機関において、精神医学的介入の導入を行う必要があると考えられた。

本研究において、心的外傷を体験した患者や家族の中で、近親者の予期しない死を経験した家族は、190例であり、精神医学的介入が望まれると判断された症例513例中、37.0%と最も多かった。予期しない死を経験した家族は、予期している死亡よりも、悲嘆反応が長いとされており¹³⁾、さらに、小児を対象とした研究では、いわゆる内因性死亡であるSIDS(Sudden Infant Death Syndrome)よりも、自殺や、事故、外傷などによる外因性の予期しない死に直面した家族の方が、より苦痛を感じていたことが報告されている⁵⁾。また、近親者の予期しない死を経験した成人は、悲嘆反応によって自殺のリスクが高まることも示されている¹⁵⁾。これらのことから、突然の予期しない死が多い三次救急医療機関では、より家族に対する精神医学的介入が必要であることが推測される。一方で、予期しない死を経験した家族の最も多かった不満は、「情報不足」であり¹⁹⁾、患者の家族への情報提供を家族が満足するように行うことから始められると考えられた。

先行研究では、三次救急医療機関において精神医学的問題が35%¹⁰⁾にあると報告されていたが、本研究において心的外傷体験をも含む定義を用いた結果、それが42%に認められた。日々の臨床活動では、意識障害などによる入院後、精密検査を行った結果、身体医学的問題はなく、身体表現性障害などの精神医学的問題が原因であることが判明する患者や、アルコール依存症の既往歴はないが、肝性昏睡や肺炎増悪による入院患者の背景から、飲酒が過度に習慣化されたことに関連があると考えられる患者、せん

妄などの認知機能障害、睡眠障害などもよく認められる。本研究は、入院時の記録をもとに後方視的に実施されたため、前述のような精神医学的問題は今回考慮されていない。また、今回定義しなかった心筋梗塞や脳梗塞などによる身体保全の脅威や喘息重積発作やアナフィラキシーショックなどの生命の危険を感じた患者や家族など、心的外傷体験になりうる症例として挙げた方がよい症例もさらにあると考えられる。つまり、本研究で得られた43%よりも多くの患者に精神医学的問題が起こりえたのかもしれない。今後は入院中の精神疾患、さらには入院後の転機などを縦断的に調査し、心的外傷後の精神的医学的問題の発生率を検討することも必要であろう。

最後に、本研究にご協力いただきました災害医療センター救命救急科の本間正人先生、井上潤一先生、ならびに救命救急科の医師、看護師の皆様、研究助手の鈴木久美子さんに感謝申し上げます。なお、本研究は、厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学分野研究事業）「重症ストレス障害の精神的影響並びに急性期の治療介入に関する追跡研究（主任研究者：金吉晴）」の援助を得て実施されたものである。

文 献

- 1) APA ; American Psychiatric Association 2000 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision; DSM- IV -TR. Washington D. C. and London, England : American Psychiatric Association. (高橋三郎・大野裕・染矢俊幸 訳 2002 DSM- IV -TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 医学書院)
- 2) Blanchard EB, Hickling EJ, Taylor AE et al: Psychiatric morbidity associated with motor vehicle accidents. J Nerv Ment Dis 183:495-504, 1995.
- 3) Bryant B, Mayou R, Wiggs L et al: Psychological consequences of road traffic accidents for children and their mothers. Psychol Med 34: 335-346, 2004.
- 4) Cassem NH, Murray GB: Delirious Patients. Cassem NH, Stern TA, Rosenbaum JF, Jellinek MS (Eds) : Massachusetts General Hospital Handbook of General Hospital Psychiatry, fourth edition, CHAPTER 7. Mosby-Year Book, St. Louis, pp93, 1997 (黒澤尚, 保坂隆 監訳 : CHAPTER 4 抑うつ状態の患者. MGH 総合病院精神医学マニュアル. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1999).
- 5) Dyregrov K, Nordanger D, Dyregrov A: Predictors of psychosocial distress aftersuicide, SIDS and accidents. Death Stud 27: 143-165, 2003.
- 6) Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS : Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. JAMA 291:1753-1762, 2004.
- 7) Fuglsang AK, Moergeli H, Schnyder U: Does acute stress disorder predict post-traumatic stress disorder in traffic accident victims? Analysis of a self-report inventory. Nord J Psychiatry 58: 223-229, 2004.
- 8) Gairin I, House A, Owens D: Attendance at the accident and emergency department in the year before suicide: retrospective study. Br J Psychiatry 183: 28-33, 2003.
- 9) Hazlett SB, McCarthy ML, Londner MS, et al: Epidemiology of adult psychiatric visits to US emergency departments. Acad Emerg Med 11: 193-195, 2004.
- 10) 平尾徹, 森本清, 渡辺岳海他 : 香川医科大学附属病院救命救急センターにおける精神科リエゾン活動の現状と課題. 精神神経雑誌 105 : 1495, 2003.
- 11) 今村弥生, 林和秀, 吉田拓, 土岐完, 池田官司, 小澤寛樹, 齋藤利和, 成松英智, 浅井康広 : 高度救命救急センターにおける自殺企図の実体. 精神神経学雑誌 105 : 804, 2003.
- 12) 伊藤敬雄, 山寺博史, 黒澤尚, 岸康宏, 原田章子, 横田裕行, 黒川顕, 遠藤俊吉 : 高次救命救急センターにおける精神科 consultation-liaison service を開始して - 精神科医の果

- たす役割 - . 総合病院精神医学 14 : 63-74, 2002.
- 13) Kent H, McDowell J: Sudden bereavement in acute care settings. *Nurs Stand* 19: 38-42, 2004.
 - 14) 岸泰宏, 黒澤尚: 救命救急センターに収容された自殺者の実態のまとめ. *医学のあゆみ* 194 : 588 - 590, 2000.
 - 15) Latham AE, Prigerson HG : Suicidality and bereavement: complicated grief as psychiatric disorder presenting greatest risk for suicidality. *Suicide Life Threat Behav* 34: 350-362, 2004.
 - 16) 松岡豊, 中島聡美, 川瀬英理, 西大輔, 金吉晴, 大友康裕: 交通事故被害者へのパロキセチン投与の精神的ストレス軽減に対する有効性の検討: 我が国の交通事故被害者における精神疾患有病率. *精神薬療研究年報* 37, 256-262 2005.
 - 17) Mayou RA, Ehlers A, Bryant B: Posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents: 3-year follow-up of a prospective longitudinal study. *Behav Res Ther* 40: 665-675, 2002.
 - 18) Mayou R, Bryant B, Ehlers A: Prediction of psychological outcomes one year after a motor vehicle accident. *Am J Psychiatry* 158:1231-1238, 2001.
 - 19) Merlevede E, Spooen D, Henderick H et al: Perceptions, needs and mourning reactions of bereaved relatives confronted with a sudden unexpected death. *Resuscitation* 61: 341-348, 2004.
 - 20) 三澤仁, 伊藤耕一, 金井貴夫, 関由賀子, 香西京子, 田吉信哉, 石川喜理子, 加藤温, 笠原敏彦: 国立国際センター救急部に搬送された自殺企図者の実態について. *精神医学* 44 : 1341-1344, 2002.
 - 21) Reyna TM, Hollis HW Jr, Hulsebus RC: Alcohol-related trauma. The surgeon's responsibility. *Ann Surg* 201: 194-197, 1985.
 - 22) Rivara FP, Jurkovich GJ, Gurney JG et al : The magnitude of acute and chronic alcohol abuse in trauma patients. *Arch Surg* 128 : 907-913, 1993.
 - 23) Roy-Byrne P, Berliner L, Russo J et al: Treatment preferences and determinants in victims of sexual and physical assault. *J Nerv Ment Dis* 191: 161-165, 2003.
 - 24) Soderstrom CA, Cowley RA: A national alcohol and trauma center survey. Missed opportunities, failures of responsibility. *Arch Surg* 122: 1067-1071, 1987.
 - 25) Stallard P, Salter E, Velleman R: Posttraumatic stress disorder following road traffic accidents - a second prospective study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 13:172-178, 2004.
 - 26) Ursano RJ, Fullerton CS, Epstein RS, et al: Acute and Chronic Posttraumatic Stress Disorder in Motor Vehicle Accident Victims. *Am J Psychiatry* 156: 589-595, 1999.
 - 27) Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY : Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol Psychiatry* 44: 1305-1313, 1998.

【研究と報告】

悲嘆反応と外傷反応 — 外傷的死別研究を踏まえて —

Grief, Trauma and Traumatic Bereavement

山田幸恵 中島聡美
Sachie Yamada Satomi Nakajima

はじめに

一般に「悲嘆 (grief)」とは、「強い結びつきがある誰か (あるいは何か) を「喪失 (loss)」したことに伴う極めて強い感情状態 (An intense emotional state associated with the loss of someone (or something) with whom (or which) one has had a deep bond)」³⁹⁾である。喪失には具体的なものから抽象的なものまで様々な種類があるが、これまでの精神医学あるいは臨床心理学の研究においては、喪失の中でも最も大きな影響を及ぼす、近親者の死に関する研究が主に行われてきた。そこで、本論では「家族あるいは大切な人との死別」による悲嘆に焦点をあてて論じることとする。

家族あるいは大切な人との死別は、多くの人が経験する出来事であり、人生の中で最も苦痛な出来事の一つである。そして死別直後の何日かは多くの人が、悲しみや、怒り、分離の苦痛、日常活動への興味の減退、フラッシュバック、侵入思考などといった広範囲の心理的症状を経験する⁵⁾。またうつ症状、外傷後ストレス障害 (PTSD) 症状、その他の不安症状、怒り、罪責感なども認められる⁷⁾。これらの症状を経験した人の多くは自然に悲嘆から回復するが、一部の人々は回復することができず持続的な精神的苦痛を経験することもある。さらに死別経験は、免疫機能の低下¹⁶⁾や、通院頻度の増加²⁹⁾、身

体的健康の低下²²⁾、飲酒や喫煙の増加¹²⁾、自殺の増加⁴⁷⁾、死亡率の増加¹⁷⁾、のリスクファクターであるとされている。しかしながら、死別による悲嘆は正常な反応としての見方が強く、精神医学の中で疾病として取り上げられておらず、DSM-IVでは「臨床的関与の対象になることがある他の状態」という付録的な扱いに留まっている²⁾。

悲嘆が通常を超えた場合には、うつ病などの他の診断名を与えられていることが多いが、それは悲嘆に併存する疾患にすぎず、悲嘆そのものの内容を反映したものではない。近年では、通常を超えた悲嘆は他の精神疾患と区別されるべき病態であることが明らかにされてきている。そこで本論では、①死別による悲嘆、と、②通常を超えた悲嘆、について展望し、特にこの両者の問題が反映されている「外傷的死別」に焦点をあてて考察をしていく。

死別による悲嘆

これまでの研究から、死別による悲嘆は症状が変遷推移するプロセスであることが示されている。このプロセスは、死別の後に症状が始まり徐々に消えていくといった一連のまとまった症候群ではなく、互いに交じり合い置き換わる臨床像の連続体である³³⁾。そしてこのプロセスに含まれる各要素は死別に対する自然な反応であり、その反応には全て機能あるいは意味がある³¹⁾。各研究者がそれぞれに悲嘆のプロセスを示している (Table 1)。例えば Bowlby と Parks による悲嘆の4段階モデルは、死に対する否認の別の形として、圧倒された感覚を持つ「無感覚」の段階、故人への思いに没頭し、故人を「思慕、探求」する段階、死別経験の苦痛や混乱、絶望を感じる「無秩序と絶望」の段階、そして正常な機能と

国立精神・神経センター精神保健研究所 成人精神保健部
Division of Adult Mental Health, National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry

〒187-8553 東京都小平市東小川町 4-1-1

4-1-1 Higashiogawa-cho, Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan

(別刷請求先: 山田幸恵)

行動に回復する「再建」の段階を提示している³⁵⁾。また、Worden⁴⁶⁾は夫あるいは妻との死別を経験した遺族の研究から、悲嘆のプロセスが完了されるために達成されるべき悲哀の4課題を示した (Table 1)。さらに、Kubler-Ross²⁴⁾も悲嘆の段階には、「否認」、「怒り」、「交渉」、「抑うつ」、「受容」の5段階があるとしている (Table 1)。

死別に伴う悲嘆研究の端緒となったのは、Freud¹¹⁾が1917年に発表した“Mourning and Melancholia”であり、ここでは精神分析的臨床観察から、メランコリーは、亡くなった人との関係が自己愛的で両面的 ambivalent な状況下での死別によって生じるとされた。

その後の死別に伴う悲嘆研究は、大きく2つに分けられる¹⁹⁾。1つは、Lindeman から Bowlby と Parkes につながる愛着行動を源とした悲嘆研究の

流れであり、もう1つが、Adler から Horowitz につながるトラウマあるいはストレス関連障害としての悲嘆研究の流れである¹⁹⁾。

前者の流れとして、1944年にLindemanはBostonのCoconut Grove fire (ナイトクラブ火災)の遺族の研究を行い、悲嘆の特徴として、亡くなった人への切望、喪失へのとらわれ、号泣、追慕、さらに身体的反応や罪責感、敵意、行動の変化を記載した²⁶⁾。その後、Bowlbyは分離不安の概念から⁴⁾、Parkesは経験主義的研究³³⁾から、いずれも愛着行動の破綻としての悲嘆の特徴を論考した。

他方、Adlerは、同じCoconut Grove fire (ナイトクラブ火災)の遺族の臨床経験から、死別という側面だけではなく火災事故という外傷的な側面に着目し、侵入症状と回避症状伴う、PTSDと類似した特徴を持った不安神経症として捉えた¹⁾。

Table 1 悲嘆のプロセスの比較

BowlbyとParkesの4段階モデル ³⁵⁾	Wordenの4課題 ⁴⁶⁾	Kubler-Rossの5段階 ²⁴⁾
無感覚の段階 死を否認する	課題1 喪失という現実を受け止めること	否認と孤独 事実を受け入れない
思慕と探求の段階 故人への思いに没頭する	課題2 悲嘆の苦痛を乗り越えること	怒り なぜ自分にこのようなことがおこったのか、という怒死を認めるものの、もし
無秩序と絶望の段階 抑うつや、目的の喪失といった症状に代表される	課題3 故人がいない、新しい環境に慣れること	交渉 もっと生きていてくれたら、と交渉しようとする
再建の段階 新しい人生を始める	課題4 感情を転換して人生を先に進めること	抑うつ 死を受け入れたことにより抑うつ状態になる
		受容 事実を変えようがないと受け入れる

Table 2 一般的な悲嘆反応(文献3より引用)

身体的な反応	情動的反応	認知的反応	行動的反応
頭痛	悲哀	記憶障害	亡くなった人の服を着る
吐き気	恐怖	集中困難	泣く
食欲不振	不安	物事を決められない	亡くなった人の部屋をそのままにしておく
息切れ	罪責感	混乱	亡くなった人の写真や物を身につけている
同期	怒り	幻聴あるいは幻覚	放心状態になる
胸部痛	安堵	亡くなった人を感じる	他の人から距離をおく
運動機能の喪失	麻痺		日常的な出来事に興味を失う
めまい	解放感		
不眠	無力感		
疲労	倦怠感		
息苦しさ	孤独感		
筋衰弱	思慕		
口内乾燥症			
腹部の空虚感			

死別による悲嘆の種類

死別による悲嘆は人類に普遍の経験であり、すべてが治療的介入の対象となる現象ではない。悲嘆反応には、身体的、情動的、認知的、行動的側面がある³⁾ (Table 2)。しかしながら、正常な悲嘆のプロセスの途中で留まってしまう場合、あるいは課題を乗り越えることができない場合や、苦痛の程度や期間が通常の範囲を超える場合に、うつ病、PTSD、その他の不安障害といった精神医学的診断基準にあてはまることがある。さらに、これらの既存の診断基準には合致しないが、通常の範囲を超えた悲嘆に特徴的な症状を示す場合もある。これらの通常の範囲を超えた悲嘆反応については研究者ごとに様々な名前 (prolonged, chronic, absent, distorted, exaggerate, delayed, excessive, unsolved, layered, concomitant, pathological, morbid, complicated, traumatic) がつけられている。そして、様々な研究から死別経験者のうち約20%がこのような通常の範囲を超えた悲嘆反応を発現することが示唆されている¹⁸⁾。ちなみに、死別の後に見られる、通常の範囲を超えた悲嘆反応のリスクファクターとして考えられているのが、人口統計学的変数 (eg. 年齢、性別)、先行する要因 (eg. 亡くなった人との関係性、死の形態)、などである⁴⁴⁾。

死別による悲嘆の認知的側面

これまで、不適応的な反応を引き起こす死別による悲嘆の認知的メカニズムについてはあまり言及されてこなかった。しかしながら、死別による悲嘆において認知の変化が重要な役割を果たす可能性が示されている¹⁰⁾。

これまでの研究から悲嘆において主に以下の4つの認知が関連していると想定されている⁵⁾。

- ①遺族が自分自身や世界、人生や未来に対して持つ全体的に否定的な信念³⁴⁾：全体的に否定的な信念は、悲しみや抑うつ、不安といった感情を引き起こしやすく、遺族が喪失という現実を回避するコーピング方略をとり続けることと連動する。それによって感情的な処理が滞ってしまうのである⁵⁾。
- ②自己非難に関する否定的な認知⁵⁾：この認知は死別後の適応に重要な役割を果たしていると考え

えられており⁹⁾、抑うつと自責感に関連がある⁵⁾。

- ③他の人々の反応の仕方に関する否定的な認知³⁷⁾：トラウマ研究では、トラウマティックな出来事の後には周りの人々が肯定的あるいは支持的に振舞うことに失敗することが、大きな影響を及ぼすことが示されている⁸⁾。
- ④遺族が自分自身の悲嘆反応に対して持つ否定的な認知²⁸⁾：この認知は思考の抑圧や注意散漫、喪失に関連する手がかりの回避といった症状と関連している⁶⁾。

悲嘆に関する否定的な解釈は、死別後の苦痛を生起、維持させる傾向がある。これらの否定的な認知は死別体験を苦痛なものとして経験させ、かつ回避という対処方法をとる人は、悲嘆からの回復が遅れ、症が悪化する傾向があることも示されている⁶⁾。また、自身の悲嘆反応に対する否定的な意味づけは、通常の範囲を超えた悲嘆反応や抑うつ症状の予測変数となる可能性も示唆されている⁶⁾。

通常の範囲を超えた悲嘆

前述した様に通常の範囲を超えた悲嘆に関しては、研究者により異なった言葉を用いて研究が行われてきた。代表的なものとしては「pathological grief (病的悲嘆; Horowitz)」、「complicated grief (複雑性悲嘆; Prigerson)」あるいは「traumatic grief (外傷性悲嘆; Jacobs)」があげられる。しかしながら1990年代後半からは、主に「complicated grief (複雑性悲嘆)」あるいは「traumatic grief (外傷性悲嘆)」が用いられることが多い。現在ではPrigersonやHorowitzが複雑性悲嘆を用い、Jacobsらが外傷性悲嘆という言葉を用いている。

Horowitzら¹⁵⁾は、配偶者との死別を経験した遺族との面接調査から、複雑性悲嘆の診断基準を示した (Table 3)。この診断基準で特徴的なことは、ストレス関連障害として悲嘆を捉え、侵襲的的症状と、回避と不適応という2つの軸で悲嘆を捉えていることである。また、PrigersonやJacobs¹⁹⁾もそれぞれ、配偶者との死別を経験した遺族の研究から診断基準を示した (Table 3)。さらに、Prigerson & Jacobs³⁶⁾の診断基準も併記する (Table 3)。これは、Pittsburgh大学で行われた専門家会議で、共通の診断基準の作成について話し合った結果として提案された新たな診断基準である¹⁹⁾。この会議で専門家たちは、以下

の理由から外傷性悲嘆という名称を採用した¹⁹⁾。その理由とは、①外傷性悲嘆という名称は、否定的な名称を持つ以前の言葉 (pathologic, neurotic, morbid) との混同を防ぐことができる、②障害の2つの重要な次元である「分離の苦痛による症状」と「外傷的な苦痛から生じる症状」を正確にかつ具体的に捉えている、等である¹⁹⁾。しかしながら、Prigersonは、外傷性悲嘆が外傷的死別を伴うものに限定される、と誤解されることが増えたため、現在では複雑性悲嘆という名称に戻して使用している¹³⁾。

死別による悲嘆反応と外傷反応の比較

上記より、死別による悲嘆反応において心的外傷を考慮することが重要であることが示された。心的外傷により生じる代表的な疾病はPTSDである。実際、死別による悲嘆反応とPTSDの類似点は多い。それは、悲嘆反応の原因となる死別それ自体に外傷的要因が含まれることがあるためであると考えられる。両者の主症状を比較するとTable4の通りである³⁸⁾。例えば侵入症状については、悲嘆では亡くなった人の記憶であり思慕と関連しているが、PTSDで

は本人の意思に反して出来事の苦痛な場面が想起され、それは恐怖と関連する。つまり、悲嘆においては忘れたくないものを思い出すことによる症状であり、PTSDにおいては忘れたくないものを思い出してしまうことによる症状なのである。また回避症状については、悲嘆では亡くなった人の不在を思い出させるものを避けるが、PTSDでは出来事を思い出させるものを避ける。つまり、悲嘆では亡くなった人へのとらわれがあるにもかかわらず、不在を回避するというアンビバレントな反応が中心である。さらに過覚醒症状については、悲嘆では亡くなった人に関連する過敏さであるのに対し、PTSDでは危険や恐怖を避けるための覚醒亢進である。また過覚醒による行動的側面は、悲嘆では亡くなった人を捜し求める探索行動が主であるが、PTSDでは驚愕反応が多い。

このように死別による悲嘆反応とPTSDは原因となった対象のイメージが繰り返されることや、思い出させる手がかりとなる刺激に過敏になる、周囲への興味が薄れるなどの共通点が多いものの、その質は明らかな相違があり、悲嘆反応をPTSDの枠組みで考えることには無理がある²³⁾。

Table 3 外傷性(あるいは複雑性)悲嘆の診断基準の比較

Horowitzら ¹⁵⁾ により提案された診断基準	Prigersonら ³⁹⁾ によって提案された診断基準	Jacobs ¹⁹⁾ によって提案された診断基準
A. 出来事の基準/反応期間の基準 死別反応(配偶者、その他の近親者あるいは親密なパートナーの喪失)で、14ヶ月以上前であること(記念日反応などがあるため12ヶ月という基準は避けられた)	A軸 重要な他者の死を経験した人で、以下の4つの症状のうち最低でも3つを、毎日あるいは隔立った度合いで示している <ol style="list-style-type: none"> 1. 亡くなった人に関する侵入的な思考 2. 亡くなった人を求める 3. 亡くなった人を探す 4. 死以降の過度の孤独感 	基準A: <ol style="list-style-type: none"> 1. 大切な人の死を経験した 2. 故人に関する侵入的で苦痛な没頭を伴う反応(例: 思慕、切望、探索)
B. 兆候と症状の基準 この1ヶ月で、以下の7つの症状のうち3つの症状が、日常生活の妨げになる程度に存在したこと	B軸 死への反応として、以下の11の症状のうち最低でも6つを、毎日あるいは隔立った度合いで経験している。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 未来に対して、あてもない、むなししい感覚 2. 麻痺や切り離された、あるいは感情的反応が失われたような、主観的な感覚 3. 死を認めることができない(信じることができない) 4. 人生が空虚だ、あるいは意味がないと感じる 5. 自分の一部が死んだと感じる 6. 崩壊した世界観(安全感、信頼感、コントロール感の喪失) 7. 亡くなった人の、あるいは関連すると推測する、症状あるいは害のある行動をする 8. 死に関連する過度のイライラ感、敵意、怒り 9. 喪失を思い出させるものを回避する 10. 喪失により、呆然とする、ショックを受けている、ボーっとしている 11. 亡くなった人なしでは人生が満たされない 	基準B: 死への反応として、以下の症状が認められる <ol style="list-style-type: none"> 1. 故人を思い出させるものの常習的な回避(例: 思考、感情、活動、人、場所) 2. 将来の目的がない、あるいは、未来など意味がないと感じる 3. 主観的な麻痺、疎離感、感情的反応の欠如 4. 圧倒された感情、放心状態である、感情的反応の欠如 5. 死を受入れることができない(信じられない) 6. 人生は空虚だ、あるいは、人生など意味がないと感じる 7. 故人なしの充実した人生をイメージすることが難しい 8. 自分の一部が死んでしまったと感じる 9. 崩壊した世界観(安全感、信頼感、コントロール感の喪失) 10. 故人あるいは故人に関連すると推測される、症状、あるいは有害な行動をする 11. 死に関連する過度のイライラ感、敵意、怒り
侵入症状 <ol style="list-style-type: none"> 1. 失った関係に関連する思い出したくないのに思い出してしまう記憶や侵入的ファンタジー 2. 失った関係に関連する強い感情や発作的な苦痛 3. 亡くなった人がここにいればいいのに、という苦痛な思慕と願い 		
回避と不適応 <ol style="list-style-type: none"> 4. 非常な孤独感と空虚感 5. 過剰に、亡くなった人を思い出させる人や場所、活動から離れていること 6. 異常な睡眠障害 7. 仕事や社会的、創造的、あるいは余暇的な活動への不適応な程の興味喪失 		
	C軸 この障害(リストにある症状)が最低でも6ヶ月継続している	基準C: 障害(上記症状)は最低でも2ヶ月続いている
	D軸 この障害は、社会的、職業的、その他の重要な機能に、臨床的に重大な機能不全をもたらしている。	基準D: この障害は、社会的、職業的、その他の重要な機能に、臨床的に重大な機能不全をもたらしている

外傷的死別

PTSDのA基準にあてはまるような外傷的死別では、悲嘆反応と外傷反応の発現が混じりあっており、判断が難しいことが推測される。これまでの悲嘆研究あるいはトラウマ研究でも、はっきりと区別されておらず、概念や名称も渾然としている。例えば、van der Hart⁴⁵⁾は、外傷的出来事に重複して死別を経験した場合の悲嘆反応を示して traumatic

grief (外傷性悲嘆) という言葉を使用していた。しかし、JacobsやPrigersonなどは同じ traumatic grief (外傷性悲嘆) という言葉を用いているが、死別そのものを外傷として捉えており²⁰⁾、その死別状況に外傷的出来事を必要としていない。一方で、Raphaelら³⁸⁾やStroebeら⁴⁴⁾は、外傷的要素を含んだ死別反応を traumatic bereavement (外傷的死別反応) とよんでいる。つまり、van der Hartのいう外傷性悲嘆と Raphaelらのいう外傷的死別反応は同じ概念であると考えられる。このような、概

Table 4 外傷反応と悲嘆反応の比較 (文献38より引用, 著者訳)

外傷反応	悲嘆反応
認知と感情	
認知のプロセス	
<ul style="list-style-type: none"> ・トラウマ場面の侵入症状 (例: 死ぬところ) 思慕・切望感とは無関係 イメージの苦痛・不安と関連する ・トラウマ的出来事やその状況に対するとらわれ ・一般的にトラウマ的場面の記憶 ・出来事の脅威的な場面を再体験すること 	<ul style="list-style-type: none"> ・ (望むと望まざるとにかかわらず) 故人の面影が絶えず偲ばれること 思慕・切望感と関連する 故人がいないという苦痛 ・故人やその愛しい面影に対するとらわれ ・故人の思い出に関連する感情 (通常肯定的である) ・故人がまだ存在しているかのように再体験されること (例: 幻聴・幻触・幻視)
感情的反応	
不安	
<ul style="list-style-type: none"> ・不安が主な感情である 全般性であり、脅威によってもたらされる 脅威/危険を怖れる リマインダーや侵入症状によって喚起される 	<ul style="list-style-type: none"> ・あるとすれば分離不安である 具体的であり、故人との分離により生じる 喪失後の将来を予期することで生じる 故人が戻らないことで喚起される
思慕・切望感	
<ul style="list-style-type: none"> ・目立つ特徴はない 人を対象とするものではない もし生じる場合には、以前と同じ物ごとのあり様が強く望まれる-「無実の死」あるいは個人の万全感の回復を切望する 	<ul style="list-style-type: none"> ・故人に対する思慕 強力で、苦痛に満ち、深い 故人を偲ばせるものによって喚起される 故人が戻ること切望する
悲しみ	
<ul style="list-style-type: none"> ・悲しみは一般的に描写されない ・出来事を懐かしむことはない 	<ul style="list-style-type: none"> ・悲しみは頻繁に起こり、深い悲しみである ・解雇の気持ちは一般的であり持続的である
回避	
<ul style="list-style-type: none"> ・出来事 (場所を含む) に関連したリマインダーの回避 ・感情を押し殺す試み: 麻痺, 全般的な感情の鈍磨 ・回避している間は出来事を語ることが困難を極めるかもしれないが、普段は経験について話さずにはいられないかもしれない ・他人から引きこもる (自己の防衛) 	<ul style="list-style-type: none"> ・親しみのある場所や大切なもの (関連する対象, 写真, 象徴) を探し求めるかもしれない ・故人の不在を思い出させるものを避けようとするかもしれない ・気晴らしなどして、一時的に苦痛をやわらげようとすることもあるが、普段から悲しみを表現しようとするかもしれない ・失われた関係や故人について話さずにはいられないかもしれない ・他人に援助を求めたり、故人の話をしようとしたりするかもしれない
過覚醒	
<ul style="list-style-type: none"> ・脅威や危険に関連付けられている ・危険や恐怖に対する全般的な注意や覚醒 ・極端な驚愕反応 (例: 些細な脅威に対する反応) ・トラウマ関連刺激に対する過剰な反応 	<ul style="list-style-type: none"> ・故人に関連したもの ・故人やその面影を求めて環境に注意を向ける ・探索行動 ・故人の面影に対する過剰な反応

念や名称の混乱は、これまでの死別研究が、悲嘆という切り口からの研究とトラウマという切り口からの研究に分かれて行われてきたことが原因であるといえる。

Rynerson⁴⁰⁾は、疾病による死などの自然な死と比較して、殺人などの暴力的な死である場合、悲嘆反応が病的になる割合が高いことを示した。また、突然の死別を経験した遺族の精神的疾患の罹患率が高いことも示されている²⁷⁾。これらのことから、死が暴力的であること、また突然であることが、精神的健康を悪化させる要因であるといえるだろう。つまり死別に伴う出来事自体がPTSDのA基準にあてはまる場合を外傷的死別と捉えることが可能であり⁴⁴⁾、PTSD症状²¹⁾を呈しやすく、悲嘆症状も重篤であるといえる。

こうした議論を展望する上では、Stroebeら⁴⁴⁾や白井ら⁴³⁾の言うように、トラウマ、死別、外傷的死別といった概念を区別する必要がある。その上で上述の研究を大別すると、自然な死別による悲嘆反応の病的な形態である「complicated grief (複雑性悲嘆)」と、外傷的要素を含んだ死別による悲嘆反応である「traumatic bereavement(外傷的死別)」の二系列に分けることが可能である。ただしこの点は、今後さらに検討を要する。

外傷的死別とPTSD

外傷的死別をもっとも生起しやすい出来事は、犯罪である。これまでの犯罪による遺族の心理に関する研究は、主に交通事故による被害者遺族を中心に研究が行われてきた。その結果、同居していた子どもの死、娘の死、出生順位の早い子の死、子どもとのアンビバレントな関係にあった親、母親などといった要因がリスクファクターとしてあげられた⁴²⁾。また、これらの被害者遺族は、事故から4～7年経っても家族を失った悲しみから回復できていないことが明らかにされている²⁵⁾。わが国の研究においては、交通事故で父親を失った家庭の多くでは経済的な危機に直面し、ほとんどの母親が心理的問題を体験していることが報告されている³²⁾。

中井ら³⁰⁾が犯罪、災害、事故などの外傷的死別によって近親者を失った遺族を対象に行った調査の結果、全員がPTSDのA基準を満たしており、PTSD症状の中でも活動の減退、関心の減退、感情

範囲の縮小、孤立、疎隔感などの回避症状および侵入的想起と不眠などの症状の頻度が高いことがわかった。これらの症状は外傷的死別の症状としても重複するものであり、逆に外傷的死別では出現しにくい症状の頻度が低かった³⁰⁾。これまでの遺族研究から、遺族のPTSD罹患率は非常に高いことが示されている³⁰⁾が、これは外傷的死別の診断基準が存在しないことだけではなく、先に述べたようなPTSDと悲嘆の類似した反応の質的な差異が、既存の診断方法では明確に区別できないことがひとつの要因であると考えられる。例えば、現在PTSDの診断に用いられているClinician-Administered PTSD Scale for DSM-IV (CAPS)やImpact of Event Scale-Revised (IES-R)は、侵入症状やそれに伴う苦痛の程度は評価しているが、その時に想起される内容までは評価していない。また苦痛の質については言及しない点も上げられる。PTSDと外傷的死別は重複して生じやすい疾患であると考えられるが、その違いについて更なる研究の必要性がある⁴⁴⁾。

Greenら¹⁴⁾は、外傷的死別においてはトラウマの影響を悲嘆に優先して扱うとしているが、一方でRubinら⁴¹⁾は、トラウマと悲嘆を2重焦点的に扱い、必要に応じては悲嘆反応に先に焦点をあてる重要性を示している。外傷的死別は、死の目撃という点では外傷反応を引き起こし、死別という点では悲嘆反応を引き起こす。そのため、出来事自体は自身にも恐怖をもたらす思い出したくない(回避)体験であるが、故人は思い出したい(思慕)というアンビバレントな状況に陥る。治療によって病像が変化することに伴い、この状況も変化する。そのため、治療におけるトラウマと悲嘆の扱い方に関しては、今後さらなる研究を積み重ねる必要性があるだろう。

おわりに

これまでの悲嘆研究の流れは、大きく死別研究とトラウマ研究に分かれており、別々に進められてきた。しかしながら、今後2つの流れの統合も必要であると考えられる。さらに外傷的死別を考えると、トラウマと悲嘆が交じり合った出来事によって生起する反応が、純粋に悲嘆反応あるいは外傷反応で捉えることが可能なのかどうかは疑問が残る点である。白井ら⁴³⁾にもあるように、今後PTSDと悲嘆反応の関連を考えていくには死別時の状況に外傷的要素を

含む対象に絞った研究を行い、その差異を明らかにする必要があるだろう。

またもう一つの問題点は、外傷的死亡反応が疾病としてICDやDSMの診断基準の中に組み込まれていない為、本来であれば外傷的死亡反応として診断治療されるべき病態が、PTSDあるいはうつ病と診断されてしまう点である。効果的な介入を考える場合両者の弁別は必要不可欠であることから、外傷的死亡の研究をさらに積み重ね検討することが望まれる。

文 献

- 1) Adler A: Neuropsychiatric complications in victims of Boston's Coconut Grove disaster. *Journal of American Medical Association*. 123: 1098-1101, 1943.
- 2) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC, 1994.
- 3) Archer J: *The nature of grief: The Evolution and Psychology of Reactions to Loss*. Routledge, 1998.
- 4) Bowlby J: Grief and mourning in infancy and early childhood. *The Psychoanalytic Study of the Child*. 15: 9-52, 1960.
- 5) Boelen PA, van den Bout J and van den Hout MA: The role of cognitive variables in psychological functioning after the death of a first degree relative. *Behavior Research and Therapy*. 41: 1123- 1136, 2003.
- 6) Boelen PA, van den Bout J & van den Hout MA : The role of negative interpretations of grief reactions in emotional problems after bereavement, *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 34: 225-238, 2003.
- 7) Bonanno GA, & Kaltman S: The varieties of grief experience. *Clinical Psychology Review*. 21: 705-734, 2001.
- 8) Dunmore E, Clark DM, Ehlers A. Related Articles, Links A prospective investigation of the role of cognitive factors in persistent posttraumatic stress disorder (PTSD) after physical or sexual assault. *Behavior Research and Therapy*. 39: 1063-84, 2001.
- 9) Field NP & Bonanno GA: The role of blame in adaptation in the first 5 years following the death of a spouse. *American Behavioral Scientist*, 44:764-781, 2001.
- 10) Fleming S & Robinson PJ: Grief and cognitive behavior therapy: the reconstruction of meaning. (In) Stroebe MS, Hansson RO, Stroebe W, & Schut HAW (Eds.) *Handbook of bereavement research: Consequences, coping, and care*. American Psychological Association Press, Washington, DC, pp. 647-670, 2001.
- 11) Freud S Trauer und Melancholie. *Internationale Zeidshcrist fur arzriche. Psychoanalyse*, 4, 288-301, 1917. (井村恒郎, 小此木啓吾ほか訳:フロイト著作集6 自我論・不安本能論. 人文書院, 東京, pp137-149, 1970.)
- 12) Glass TA, Prigerson HG, Kasl SV et al: The effects of negative life events on alcohol consumption among older men and women. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*. 50: S205-S216, 1995.
- 13) Gray, M., Prigerson, H., & Litz, B.: Conceptual and definitional issues in complicated grief. In B. Litz (ED.), *Early Intervention for Trauma and Traumatic Loss in Children and Adults*. New York, NY: Guilford, 2004.
- 14) Green, BL, Grace MC & Gleser GC Identifying survivors at risk; Long-term impairment following Beverly Hills Supper Club Fire. *Journal of consulting and clinical psychology*. 53 : 672-678, 1985.
- 15) Horowitz MJ, Siegel B, Holen A et al: Diagnostic criteria for complicated grief disorder. *American Journal of Psychiatry*, 154, 904-910, 1997.
- 16) Irwin M, Daniels M, ET Bloom et al: Life events, depressive symptoms, and immune function. *American Journal of Psychiatry*.

- 144: 437-441, 1987.
- 17) Jones IH: Helping hands. Living after loss. Nursing Times. 83: 45-6, 1987.
- 18) Jacobs SC: Pathological Grief: Maladaptation to Loss. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1993.
- 19) Jacobs S: Traumatic Grief: Diagnosis, Treatment, and Prevention. Philadelphia, Brunner/Mazel, 1999.
- 20) Jacobs S & Prigerson H: Psychotherapy of traumatic grief: A review of evidence for psychotherapeutic treatments. Death Studies. 24: 479-495, 2000.
- 21) Kaltman S, Bonanno GA: Trauma and bereavement: examining the impact of sudden and violent deaths. Journal of Anxiety Disorder. 17: 131-47, 2003.
- 22) Kaprio J, Koskenvuo M, Langinvainio H, et al: Genetic influences on use and abuse of alcohol: a study of 5638 adult Finnish twin brothers. Alcoholism, Clinical and Experimental Research. 11: 349-356, 1987.
- 23) 金 吉晴: 心因反応とPTSD. Japanese Journal of Traumatic Stress. 2: 35-41, 2004.
- 24) Kubler-Ross E: On Death and Dying, Macmillan, 1969. (川口正吉訳: 『死ぬ瞬間—死にゆく人々との対話』, 読売新聞社 東京)
- 25) Lehman DR, Wortman CB & Williams AF: Long-term effects of losing a spouse or child in a motor vehicle crash. Journal of Personality and Social Psychology. 52: 218-231, 1987.
- 26) Lindemann E Symptomatology and management of acute grief. Am. J. Psychiatry, 101, 141-148, 1944.
- 27) Lundin T: Morbidity following sudden and unexpected bereavement. British Journal of Psychiatry 144: 84-88, 1984.
- 28) Malkinson R & Ellis A: The application of rational-emotive behavior therapy (REBT) in traumatic and non-traumatic loss. (In) Malkinson R, Rubin S & Witzum E (Eds): Traumatic and non-traumatic loss and bereavement, Psychological Press, Madison, CT, pp. 173-195, 2001.
- 29) Mor V, McHorney C and S Sherwood: Secondary morbidity among the recently bereaved. American Journal of Psychiatry. 143:158-163, 1986.
- 30) 中井久雄・加藤寛・藤井千太: 犯罪, 事故などにより, 家族, 肉親を失った遺族の心理的影響とケアのあり方に関する研究. (財) 21世紀ヒューマンケア研究機構こころのケア研究所, 神戸.
- 31) Neimeyer R: Lessons of loss: A guide to coping. McGraw-Hill, New York, 1998.
- 32) 大和田囁子: 犯罪における死別と被害者遺族の心理: 犯罪者学及び死生学の視点から, 人間科学研究 3: 95-111, 2001.
- 33) Parks CM: Bereavement studies of grief in adult life. Taylor & Francis, Washington, DC, 1986. (桑原治雄, 三野善央訳: 改訂 死別—遺された人たちを支えるために. メディカ出版, 東京, 1993.)
- 34) Parks CM: Bereavement as a psychological transition: processes of adaptation to change. Stroebe MS, Stroebe W, & Hansson RO (Eds), Handbook of bereavement. Theory, research, and intervention, Cambridge University Press, Cambridge, pp. 91-101, 1993.
- 35) Parks CM & Weiss RS: Recovery from bereavement. Basic Books, 1983. (池辺明子訳: 死別からの恢復. 図書出版社, 東京, 1987.)
- 36) Prigerson HG, Jacobs SC: Traumatic grief as a distinct disorder: a rationale, consensus criteria, and preliminary empirical test. Stroebe, MS, Hansson RO, Stroebe W et al.(eds); Handbook of bereavement research: consequences, coping, and care. Washington, American Psychological Association, pp.613-645; 2001.
- 37) Rando TA: Treatment of Complicated mourning. Research Press, Champaign, IL, 1993.
- 38) Raphael B & Martinek N: Assessing traumatic bereavement and posttraumatic

- stress disorder (ed.) Wilson J & Keane T: Assessing psychological trauma and PTSD, Guilford Press, New York, 1997.
- 39) Reber AS, Reber ES: The Penguin Dictionary of Psychology. Penguin Reference Books, New York, 1995.
- 40) Rynearson EK: Psychotherapy of bereavement after homicide: Be offensive. In Session. Psychotherapy in Practice. 2: 47-57, 1996.
- 41) Rubin SS, Malkinson R, Witztum E: Trauma and bereavement: conceptual and clinical issues revolving around relationships. Death Study. 27: 667-90, 2003.
- 42) Shanfield SB & Swain BJ: Death of adult children in traffic accidents. The Journal of nervous and mental disease, 172: 533-8, 1984.
- 43) 白井明美・小西聖子：PTSDと複雑性悲嘆との関連－外傷的死別を中心に－. Japanese Journal of Traumatic Stress. 2: 21-27, 2004.
- 44) Stroebe M, Schut H, Finkenauer C: The traumatization of grief? A conceptual framework for understanding the trauma-bereavement interface. The Israel journal of psychiatry and related sciences, 38: 185-201, 2001.
- 45) Van der Hart O, Brown P & Turco RN: Hypnotherapy for traumatic grief: Janetian and modern approaches integrated. American Journal of Clinical Hypnosis, 32: 263-271, 1990.
- 46) Worden JW Grief Counseling and Grief Therapy. 2nd Edition. Springer Publishing, New York, 1991. (鳴澤實監訳：グリーフカウンセリング. 川島書店, 東京, 1993.)
- 47) Zisook S & Lyons LE: Predictors of psychological reactions during the early stages of widowhood. The Psychiatric clinics of North America. 10: 355-68, 1987.

【総説】

災害時を想定した外傷後ストレス障害の一次予防について

Primary Prevention of Developing Post Traumatic Stress Disorder among Disaster Victims

長江 信和^{1),2)} 金 吉晴¹⁾

Nobukazu Nagae

Yoshiharu Kim

【抄録】

日本の災害時の精神保健対策は、発展途上の段階にある。本研究では、外傷後ストレス障害（PTSD）の一次予防について論じた。欧米では、心理的デブリーフィングが多用されてきたが、近年、PTSD 予防の観点から、心理的応急措置による効果が期待されるようになった。災害時の急性期介入は、どの人にも害を及ぼさないようにすべきである。災害被害を適切に抑えるためにも、予防策に関する実証的な効果の検証が強く求められる。

Key words: disasters; posttraumatic stress disorder; acute stress disorder; primary prevention; crisis intervention

はじめに

本研究では、災害の定義と日本の災害状況を紹介し、総合的な防災計画における精神保健対策の必要性を主張する。災害後に見られる精神疾患の中でも特に、災害との因果関係があり、個人と社会に著しい損害をもたらす外傷後ストレス障害（Posttraumatic stress disorder: PTSD）の問題に焦点を当てる。先行研究を参考にしながら、PTSD 発症を未然に抑える急性期介入について検討を加える。

問題

1. 災害とは何か

災害の定義について、昭和 36 年制定の災害対策基本法では、「暴風、豪雨、豪雪、洪水、高潮、地震、津波、噴火その他の異常な自然現象又は大規模な火事若しくは爆発その他その及ぼす被害の程度においてこれらに類する政令で定める原因により生ずる被害」とされる。中央防災会議（内閣府）の防災基本計画⁵⁰⁾では、災害の具体例として、震災、風水害、火山災害、雪害、海上災害、航空災害、鉄道災害、道路災害、原子力災害、危険物等災害、大規模な火事災害、林野火災などが列挙されている。

出来事中心の定義に対して、国際連合（United Nations）の著名な定義では、コミュニティの機能低下が強調されている。災害とは、「通常的生活状態を混乱させ、コミュニティの適応能力を凌ぐ被害をもたらすような出来事」⁵¹⁾、あるいは、「社会の機能がひどく損なわれた状態、すなわち、社会それ自体の資源だけでは対処しきれないほどの人的、物質的、環境的な損失を広範囲にもたらすもの」⁵²⁾と定義される。

災害という現象は、国内外で様々に意味づけられているが、概して、個人とコミュニティの双方に被

1) 国立精神・神経センター精神保健研究所成人精神保健部
Division of Adult Mental Health, National
Institute of Mental Health, National Center of
Neurology and Psychiatry

2) 日本学術振興会
Japan Society for Promotion of Sciences

〒 187-8553 東京都小平市東小川町 4-1-1
4-1-1 Higashiogawa-cho, Kodaira, Tokyo, 187-8553, Japan
nagae@ncnp-k.go.jp
(別刷請求先：長江信和)

害をもたらす特定の出来事として理解することができる。

2. 災害大国日本

全世界のなかでも、日本は特に災害リスクが高い国として知られている。まず、多彩で豊かな自然環境と高度に複雑化した科学技術が共存しているため、比較的、災害の発生頻度が高い傾向にある。国土の位置、地形、地質、気象などの自然的条件から、大規模な地震、台風、豪雨、火山噴火などの自然災害が発生しやすい条件にあり⁴²⁾、また、テロリズムによる災害や原子力災害、海上災害、火事災害など、人為的な災害の危険もつねに存在している。

つぎに、最近の日本では、災害被害の程度が莫大である。自然災害だけを取り上げても、1972年から2001年の間で、日本の災害による死者の数は全世界の災害死者数の0.5%（約9千人）を占め、災害による実際的な被害額は全世界の被害額の16.0%（約1,489億ドル）を占めた⁴²⁾。

国際的な視点でとらえれば、災害の発生頻度は高く、被害の程度も著しいことがわかる。自然災害や人為災害は、今後も続発することが予想できる。犠牲者と被害の拡大を抑えるためには、平時の日頃から災害を予測し、多方面からの十分な対策を練る必要がある。

3. 総合的な災害対策とメンタルヘルス

具体的な防災対策では、災害自体の回避から災害後の復旧対策に至るまで、総合的な具体策を練ることが求められる。しかしながら、全国の防災計画を司る中央防災会議では、総合的、統一的な災害対策の必要が訴えられているものの、精神保健対策が具体化されていない。平成15年度版の防災白書では、災害対策に関する施策として、防災に関する科学技術の研究の推進、災害予防の強化、防災訓練、災害応急対策の実施、災害復旧対策等の実施が掲げられている。しかし、災害時の精神保健対策については、ほとんど記述されていないのが現状である⁴²⁾。

災害は、メンタルヘルスの悪化を伴うことで、被害のさらなる拡大と長期化を招くおそれがある。たとえば、コミュニティに広がる精神疾患の率は、災害により飛躍的に増加する。Rubonis & Bickman⁴⁸⁾が52の災害研究にメタ分析を加えたところ、災害後の精神病理の有病率は、災害前の水準や統制群と

比較して、約17%も増加していた。また、死亡者の多い災害では、精神疾患の有病率が特に増加することが知られている¹⁾。さらに、災害後には自殺率が増大する危険もある。地震後1年間に63%の増加、ハリケーンの被害後2年間に31%の増加、洪水後数年の間に約14%の増加を認めた報告がある³⁹⁾。日本の個別調査では、北海道西南沖地震（1993年）の例がある²⁴⁾。10ヶ月後の調査では被災者の76.6%が、2年後の調査でも68%が、精神健康調査票（General Health Questionnaire 28）におけるメンタルヘルスの悪化を示していた。また、改訂出来事インパクト尺度（Impact of Event Scale-Revised）を用いてPTSD症状を測定した6年後の調査では、被災者の22.5%にPTSDの可能性が認められた。

災害時の精神保健対策は、総合的、統一的な災害対策の一環として検討されることが望ましい。日米の疫学調査の例が示す通り、災害は地域住民のメンタルヘルスにも悪影響を及ぼすものである。災害の発生を防ぎ、災害の物理的被害を最小限に抑える努力は最優先されるべきであるが、災害後に適切な精神保健活動を行えば、被災者における精神疾患発症のリスクや精神的負担が軽減され³³⁾、災害後の回復を促進することにもつながる。総合的な防災対策を考える場合、災害時の精神保健対策は、看過できない重要課題の一つになるといえるだろう。

4. 本研究の目的

本研究では、災害後に増加する様々な精神疾患のなかでも²⁹⁾⁵⁴⁾、災害との因果関係が比較的明確なPTSDの問題に焦点を当てる。阪神淡路大震災以降、国内の災害現場でもPTSDの予防が意識されるようになったが、具体的な一次予防策については、実証的根拠に基づく検討が十分には行われていない。そこで、本研究では、先行研究の探索的な展望を行い、まず、災害後のPTSDの問題性について確認を行う。その上で、PTSDの一次予防策、特に災害後1、2ヶ月の間に必要とされる急性期介入のあり方について検討を加える。

PTSDの問題性

1. PTSDの定義

精神科診断の標準とされるDSM-IVに準拠した場合、PTSDの診断には、以下の基準がすべて満た

されることが必要である²⁾。すなわち、(A)外傷的出来事への曝露により、(B)外傷的出来事の再体験、(C)外傷と関連した刺激の持続的回避と全般的反応性の麻痺、(D)持続的な覚醒亢進の各症状が一定数認められ、しかも、(E)各症状の持続期間が1ヶ月以上で、(F)臨床上的著しい苦痛や機能障害を伴う場合である。なお、再体験症状は1つ以上、回避・麻痺症状は3つ以上、覚醒亢進症状は2つ以上示される必要がある。

PTSDには、いくつかの種類がある。症状の持続期間が3ヶ月未満である場合は急性、3ヶ月以上続く場合は慢性と診断される。また、外傷的出来事から6ヶ月以上経過した後に発症する場合は、発症遅延として特定される。

PTSDは、定義上、災害の直後に成立するものではない。災害の勃発後、早くとも1ヶ月以上経過した後に、診断の対象となる。災害後の急性期介入では、必然的に、PTSDの一次予防が主な課題となる。

2. PTSDによる個人的・社会的損失

災害時の防災対策、精神保健対策を考えると、PTSDの予防は特に重要な課題となる。外傷的出来事に相当する災害自体は、必ずしも予防できない。ストレス反応の程度が出来事の一次的評価(脅威性)、対処資源の二次的評価(対処可能性)に調整されるとしても³⁾、災害は個人やコミュニティに打撃をもたらす現実的な出来事である。PTSDは異常な出来事に対する正常な反応である、とする仮説がある^{9) 49)}。衝撃度の大きい災害が続発する以上、ストレス反応に苦しむ人が消失することはないだろう。

急性のストレス反応は、自然な現象であり、多くの場合、速やかに自然回復するといわれる。問題は、ストレス反応の慢性化が生じる場合である。日本の大規模災害では、災害1年後のPTSDの有病率は10%程度と見積もられている²⁸⁾。そして、米国民を対象とした遡及的研究では、PTSD発症者のうち、約1/3が10年後もPTSD症状に苦しめられていた³³⁾。PTSDが慢性化すると、個人の生活のみならず、社会にも大きな損害が及ぼされる。その悪影響は、うつ病の影響に並ぶほど、著しいものである⁵⁾。個人の日常生活や対人関係の機能を甚だしく低下させるとともに、労働損失や治療コストを増大させることが知られている³¹⁾。

PTSDは、慢性疾患として、個人や社会に大きな

負担を与える傾向がある。PTSDの一次予防が適切に行われれば、被災者の主観的な苦しみが和らぎ、社会的な損失も軽減することが予想される。

3. PTSD発症の危険因子

近年、PTSDの危険因子に注目した研究が進められている。この場合の危険因子とは、必ずしもPTSDを発症させるものではないが、出来事との遭遇率や出来事の悪影響を左右する媒介変数のことである。PTSDの危険因子は、外傷的出来事の前中後に散在しており、それぞれに注意が必要である。現在の仮説として、危険因子をふまえた援助は、被災者のPTSD発症のリスクを低減させると考えられている。

第一の危険因子は、外傷的出来事以前に存在するものである。まず、PTSDの発症には性差が認められる^{7) 32)}。一般的に見ると、単独因子としての説明力は弱いものの、女性の方がPTSDを発症する危険が高い⁷⁾。性別以外には、精神障害者の家族の存在、被災者本人の精神障害の既往(特にうつ病)、被災者本人の性格特徴(ストレス耐性の低さや危険を招きやすい行動傾向)、早期の外傷体験、貧困と学歴の低さなどが、PTSDの予測因子となる⁴⁹⁾。日頃の防災対策を怠ることも、脆弱性の一つといえる。また、知能の低さ、自尊心の低さ、外的な統制感、自己や世界に対するネガティブな認知といった脆弱性も指摘されている¹²⁾。

第二の危険因子は、外傷的出来事の最中、すなわち、周トラウマ期(peritraumatic phase)に存在するものである⁴⁹⁾。たとえば、出来事自体の衝撃度の強さは、PTSDを予測する。また、周トラウマ期に見られる解離性症状は、PTSD症状の発現に関連するという知見がある^{27) 35)}。解離性症状以外の周トラウマ期反応では、生命に対する危機感、絶望感、怒り、罪責感、恥の感情などとの関連が指摘されている¹²⁾。

そして、第三の危険因子は、外傷的出来事の後に見出されるものであり、PTSDの発現や慢性化に大きな影響を与える要因である¹²⁾。たとえば、外傷的出来事とその結果に対するネガティブな認知は、PTSDの予測因子となる。また、社会的なサポートの欠落や周囲の否定的な対応も大きな危険因子となる。健康や容姿の変化、経済的な困難、日常生活の崩壊、継続中の訴訟などは、新たなストレスとして、

PTSDの回復を妨げる。長期的に見ると不適切な対処、すなわち、外傷的出来事に関連した刺激(リマインダー)を避けること、外傷体験を他者に自己開示しないこと、不適切な安全希求行動、トラウマ体験の否認、思考抑圧、過去の反芻なども、トラウマ受容の停滞につながるといわれる。

なお、災害時の一次予防では、脆弱性の高い群を素早く見出し、限られた援助資源を効率的に配分することが求められる。さらなる一次予防、二次予防のためには、介入可能な因子を適切に扱う必要がある。実際の援助では、危険因子を網羅的に確認するのではなく、実用的な援助を導く危険因子に着目するのが適切と考えられる。

PTSDの一次予防

1. 心理的デブリーフィングの誤用

欧米では、大規模災害時の精神保健対策として、被災者に対する急性期介入(acute posttraumatic intervention)が盛んに行われてきた。その背景には素朴な人道主義がうかがえる。災害時にすばやく心理的な介入を行えば、被災者のストレス反応を安定化させ、適応的なものに抑えることができる、という仮説である。予防的介入法の具体策には、災害後48時間以内に実施されるものから、1、2ヶ月以内に行われるものまで、様々な種類がある⁴⁵⁾。

なかでも、心理的デブリーフィング(psychological debriefing; PD)は、急性期介入の中核として世界各地で施行されてきた。特に、Michell³⁹⁾の緊急時ストレス・デブリーフィング(Critical Incident Stress Debriefing; CISD)は、PDの典型として、消防士、警察官、軍人といった、危険性の高い緊急時サービスの従事者に適用されてきた。Everly & Mitchell⁴⁶⁾は、CISDを核に様々な構成要素を包括した災害時ストレス・マネージメント(Critical Incident Stress Management; CISM)を提唱している。

CISMとは、多様な構成要素を丹念に構造化した危機介入プログラムであり、危機的領域のすべてを網羅するものである¹⁶⁾。CISMの中核的な要素であるCISDの基本段階には7つのものがある⁴⁰⁾。すなわち、CISDの「紹介」、トラウマ的な「事実」やトラウマに対する「認知的反応」・「情動的反応」の報告、トラウマ「症状」の指摘、トラウマ対処の「教

育」、心理的終結を導く「リエントリー」の各部である。実施時期は、一般的な災害から1~10日後、大災害から3~4週間後である。CISDは、CISMの一部として、災害時の急性期介入として活用されてきた。

ところが、近年、効果研究の蓄積により、PDのPTSD予防効果には疑問もたれるようになった³⁸⁾。CISDは、同一職能集団の団結力向上や災害直後のアルコール乱用予防には効果的である¹¹⁾³⁸⁾。しかし、PTSD尺度を従属変数とした研究では、まったく効果が認められないか、PTSD症状の悪化を示唆する結果さえ見られた³⁸⁾。そこで、CISDの有効性を巡っては、様々な効果研究、文献比較、メタ分析が遂行されるようになった¹⁵⁾³⁸⁾⁴⁷⁾。CISDの効果研究は、概して、統制の不十分さが目立っている。Rose et al.⁴⁷⁾のCochrane Reviewや、Litz et al.³⁸⁾は、比較的良質な効果研究を検討した結果、CISDのPTSD予防効果に懐疑的な態度を示している。これに対して、Flannery & Everly¹⁸⁾は、Cochrane Reviewが対象とした介入法が標準的なCISD(Michellモデル)そのものではないことを主張し、施行者の熟練度や手続きが不明である点も批判している。そして、CISM、CISDを採用したメタ分析を独自に行い、災害後の優れた効果値を報告している¹⁵⁾¹⁷⁾。しかしながら、Everlyらがメタ分析等で対象とした効果研究は、参加者のランダム配置や効果の独立評価が行われていない、査読なしの論文である、などの問題が目立っている。参加者も同一職能集団がほとんどである。そして、The Impact of Event Scale²⁷⁾をのぞき、PTSD症状を測定する指標が採用されていない。Everlyら自身も、CISDやCISMが心理療法の代替ではないことを再三強調している。

内的妥当性の高い効果研究の結果を根拠とする限り、CISDはPTSDの一次予防策としては機能しないようである。また、凝集性の高い緊急時サービスの従事者には有用な場合もあると考えられるが、独自の異なる被災者集団に適用できるものではない。一般の被災者に対しては、CISDやそれに基づくPDの適用は、控えた方がよいといわれている³⁸⁾⁴⁴⁾⁴⁷⁾。

2. 急性期介入とトラウマの賦活

PDの問題は、急性期介入全般の問題に敷衍できるかもしれない。PDはなぜPTSDの予防に役立たないのだろうか? PDと類似の方法に、エクスポー

ジャー法 (prolonged exposure; PE) がある。PE は、認知行動療法の一つであり、PTSD の治療法としての優れた効果が実証されている²¹⁾。PD と PE は、トラウマ記憶の想起や教育段階を重視する点では、非常に類似している。しかし、実際の効果は対照的である。

PD は一回限りの面接を、集団に対して、災害後数日以内に行うが、PE は一対一の面接を、標準的には10回前後行う。また、PD は情動喚起に対する対処を十分に行わないが、PE は不安が軽減するまでトラウマ記憶への直面化を継続させる。対象者の選択について、PD は体験直後の被災者全員を対象とするが、PE はストレス反応の著しい被災者 (通常は PTSD 患者) のみを対象とする。

PD と PE には、援助形態 (個別か集団か)、面接回数、介入時期、情動的処理への配慮、対象者の属性などの違いが認められる。特に、PD では、外傷的記憶へのイメージ曝露が、一回限りの面接で促される。この手続きは、不適切な過覚醒と感覚の鋭敏化をもたらし、リマインダーに対する回避条件づけ、あるいは、ネガティブな認知を構築する体験として機能する可能性がある。また、一般被災者への心理教育が問題となる可能性もある。PD が対象とする被災者の多くは、数ヶ月以内には、ストレス反応を自然寛解させる。その一方で、症状に対するネガティブな認知は、PTSD の危険因子となる。場合によっては、心理教育が、症状の正常化ではなく病理化をもたらすことがあるのかもしれない¹⁴⁾。

なお、PE は、急性期介入としての効果が実証されるものの、一般的には PTSD の二次予防に適した介入法である²⁰⁾。急性期介入は特に慎重に行われるものである。外傷的体験の後1、2週間以内に施行された成功例もあるが^{8) 22)}、過度の覚醒を引き起こす危険がある。そして、過覚醒が極端になると、PE の効果が妨げられてしまう³⁰⁾。実際、急性ストレス障害の治療では、脱落者が20%に上ったという報告もある¹⁰⁾。PE は災害直後の危機介入には適さないかもしれない⁴⁰⁾。急性期には、PD や PE 以外の介入法を検討する必要があるだろう。

3. 心理的応急処置と回復力の向上

急性期介入には慎重さが求められる。そうになると、必要不可欠な精神科処置を例外として、災害直後の数週間には何ができるのだろうか? 一般原則と

して、災害時の急性期介入は、どの人にも害を及ぼさないようにすべきである⁴⁴⁾。何よりもまず、身体的な健康、身の安全、避難所の確保や重要な経済的問題の解決を優先するのがよい。米国の国立 PTSD センターの指摘通り³⁸⁾、災害から数週間以内に心理療法を被災者一律に適用するのは望ましくない。むしろ、急性期の心理療法は、PTSD の発症をうながす危険がある。まずは、心理的な問題を扱う対処よりも、安全計画や危機の収集を優先すべきである⁴⁶⁾。

表1 心理的応急措置：
災害1ヶ月以内の要援護者への対応

- ① 身体の具合を確認、体調を整えさせる
- ② 身体的な安全を確保する
- ③ 現実的な問題の解決を助ける
- ④ 安心できる身近な人たちのつながりを確保させる
- ⑤ 愛着関係のある人たちの連絡を取らせる
- ⑥ ト라우マ反応の正常化を促す心理教育を行う
- ⑦ 現実の生活設計を助ける

注) Padesky et al. (2001) をもとに作成

さらに、急性期介入の代替案としては、被災者の自然な回復を促す心理的応急措置が (psychological first aid) 推奨される³⁸⁾。心理的応急措置は、支持的で非侵襲的な介入法のことであり、PTSD に限らず、災害ストレス全般の軽減を目指す対処法である。米国の認知療法協会 (Academy of Cognitive Therapy) では、2001年9月11日に勃発したニューヨークのテロ事件を受けて、PTSD 全般の予防と治療に関するガイドラインを公表した。Padesky et al.⁴³⁾ は、援助者が行うべき心理的応急処置として、7つの項目を具体的に提言している (表1参照)。

各項目は前述した PTSD 発症の危険因子にもある程度対応した内容となっている。①と②には、被災者を対象としたケガの手当や食料の支給、安眠の支援、痛みへの対処、マッサージなどが含まれている。身体面のケアはもちろんのこと、非侵襲的な対処法として、漸進的筋弛緩法や呼吸法などが利用できる。急性期介入では、不安管理やストレス・マネージメントの方法を用いて、過覚醒に対処することができる³⁸⁾。

③は、災害時に生じる現実的な障害を手助けするものである。アウトリーチを行う専門家であれば、被災者の子守を世話したり、マスコミ取材の制限を行ったり、申請書類を記入する手助けしたりすることが望まれる。

④と⑤は、被災者がもつ既存の愛着関係を強化するものである。災害はコミュニティの機能低下を同時にもたらすものなので、家族や友人、知人との関わりを支援し、相互扶助と心理的な安定をもたらすことが重要である。特に、近隣や遠方を問わず、愛着のある人との連絡は密に取らせた方がよい。社会的なサポートがあれば、ストレス反応の正常化がうまく促進されるといわれている。

⑥の心理教育では、ストレス反応や症状を異常な徴候ではなく、正常な回復過程であると評価させる¹³⁾。具体的には、PTSDの症状理解のためのパンフレットの配布が考えられる。ただし、症状の教育がPTSDの発症を促す可能性も示されており¹⁴⁾、個人差を無視した一律の対応は、むしろ危険であるかもしれない。心理教育は、病理群の正常化と健常群の病理化を同時にもたらす可能性がある。心理教育は、比較的安易に用いられる介入法であるが、症状のスティグマ化には注意した方がよいだろう。

そして⑦は、被災者の生活再建の援助を行うものである。生活で継続させるべきことは何か？中断すべきことは何か？注意を要する生活課題に優先順位をつけ、その実行を支援することが肝心といわれる。

心理的応急措置は、被災者の自然な回復力を支援する方法である。災害被害に限定して言えば、精神保健の専門家といえども、被災者の生活建て直しを援助することが求められる。厚生労働省の「外傷ストレス関連障害の病態と治療ガイドラインに関する研究班」では、ごく常識的に、生命、身体、生活へのケアをトラウマ治療に優先させるべきとしている。すなわち、安全、安心、安眠の確保である²⁸⁾。実際のところ、社会的サポートの欠如、疲労、寒さ、飢え、恐怖、不安定、喪失、混乱、状況把握のための情報の不足、自己決定の妨げ、継続的な援助がないことなどが、ストレスの悪化条件⁴⁴⁾として指摘されている。逆に、日常生活の安定、不眠の改善、状況に関する適切な情報提供、充実した社会的サポートなどは、PTSDの悪化を抑制するといわれる。被災者の回復力に焦点を当てた援助を行えば、反応性のうつや不安など、さまざまなストレス反応が解消されるかもしれない。心のサポートを単独で考えるのではなく、環境と心身を包括した援助を行うことが効果的である。ただし、この点については実証的な根拠の産出が強く求められている。

まとめと今後の課題

先行研究を概観したところ、PTSDによる個人的・社会的損失は著しく、急性期介入ではPTSDの一次予防が重要課題となることが確認された。しかしながら、特定の具体策を支持する効果研究が不足していることも判明した。既存のPDにはPTSDの予防効果が認められず、PEは二次予防に適した介入法であると考えられた。そして、現時点では、非侵襲的とされる心理的応急措置の予防効果が期待されている。

今後は、国内においても、急性期介入の実証的な臨床研究を進めることが必要である。そのための注意点についてまとめておきたい。まず、急性期の臨床研究には、研究デザイン上の難点が認められる場合が多い。もちろん、災害は突発的なものであり、統制群の設定が難しい、などの研究上の障害が認められる。しかしながら、災害時の介入が援助者の自己満足に終わる危険性を排除する必要がある。方法論上の原則を守りながら、実践的な効果研究を進めることが望ましいといえる^{23) 38)}。

表2 早期介入の効果研究で注意すべき点

- ① ランダム配置
- ② 標準化した介入手続き
- ③ 治療手続きのチェック
- ④ 独立した評価とフォローアップ評価
- ⑤ 標準化された査定法
- ⑥ 評価・介入時期の標準化
- ⑦ 対象者の等質化
- ⑧ 介入効果の継続的な評価
- ⑨ 個人差の評価

注) Foa & Meadow(1997), Litz *et al.*(2002)より抜粋

災害の勃発をあらかじめ想定しながら、災害時の精神保健計画を具体化すること、また、急性期介入の効果研究も計画に組み込むことが肝心である(表2参照)。

介入効果研究や疫学研究を進める際に問題となるのは、標準化された尺度の使用である。日本では、半構造化面接のThe Clinician Administered PTSD Scale (CAPS)^{4) 6)}や、PTSDの簡便な症状尺度であるThe Impact of Event Scale-Revised (IES-R)の標準化が行われている³⁾。また、国立精神・神経セ

ンター精神保健研究所成人精神保健部では、PTSDの診断基準を網羅した外傷後ストレス診断尺度(Post Traumatic Stress Diagnostic Scale; PDS)¹⁹⁾や、PTSDの危険因子(認知)を測定する外傷後認知尺度(Posttraumatic Cognition Inventory; PTCI)^{21) 41)}の作成が進められている。実証的な援助を行うためには、PTSDのスクリーニング尺度や危険因子の尺度を事前に準備することが求められる。

そして、災害時の介入で見過ごしてはならないのは、被災者の回復力である。従来の研究では、被災者の健康よりも病理性にばかり目が向けられていた。しかし、数%の被災者がPTSDに罹患する一方で、それ以外の多くの人々は、実際に心身の健康を取り戻している。回復の裏側にはどのような背景が隠されているのだろうか?本研究では、PTSDをうながす危険因子を中心に扱ったが、健康の回復や増進を支えている因子、いわば保護因子にも目を向ける必要がある。例として、Ursano et al.⁵³⁾は、ストレス免疫効果、すなわちトラウマ体験の克服が将来のトラウマへの耐性づくりにつながることを指摘している。また、社会的サポート、援助サービスの情報、危機や援助行動を説明する情報は、被災者をエンパワメントするリソースとして機能する⁴⁴⁾。健全な被災者の対人関係、経済状況、トラウマに対する反応(認知・感情・行動)、人格特性、遺伝的特性などを探れば、回復をうながす条件が具体的に明らかとなる。回復を阻害されている人々の援助にも役立つ情報が得られるだろう。

最後に、災害時の精神保健計画は、一般の住民や援助者に広く公開されるべきである。欧米では、災害時の精神保健のガイドがインターネット上に無料で公開されている^{43) 44)}。日本でも、内閣府や中央防災会議、国立精神・神経センター精神保健研究所がインターネット上で情報発信をはじめている^{34) 42)}。有事に備えて、実証的証拠に基づく最新の情報をわかりやすく提供することが望ましい。精神保健に関する妥当性の高い情報が広まれば、現場の混乱を最小限に抑えることができるだろう。

本研究では、災害後のPTSDの問題性を確認し、その具体的な一次予防策について検討した。残念なことに、現在の日本では、災害における精神保健計画の準備が立ち後れている。災害後のPTSDの有病率や個人的・社会的コストの算出、日本の状況に適した急性期介入の追求などは、これからの研究課

題といえる。また、PTSDはもちろんのこと、さまざまなストレス反応を考慮した実用的な援助計画を準備することも今後の課題である。批判的な精神に基づきつつ、欧米の知見をうまく取り入れながら、災害大国の風土に見合う急性期介入のあり方を追求していくべきである。

文 献

- 1) Abueg, F.R., Woods, G.W., & Watson, D.S: Disaster Trauma, F.M. Dattilio, & A, Freeman(Eds.), Cognitive-behavioral strategies in crisis intervention(2nd edition). Guilford, New York, pp. 243-272, 2000.
- 2) American Psychiatric Association (APA): Diagnostic and statistical manual of mental disorders(4th edition). American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
- 3) Asukai, N., Kato, H., Kawamura, N., et al: Reliability and validity of the Japanese-language version of the impact of event scale-revised (IES-R-J): Four studies on different traumatic events. The Journal of nervous and mental disease, 190: 175-182, 2001.
- 4) 飛鳥井望・廣幡小百合・加藤寛他: CAPS (PTSD臨床診断面接尺度) 日本語版の尺度特性. 日本トラウマティック・ストレス学会誌, 1, 47-53, 2003.
- 5) Ballenger, J.C., Davidson, J.R.T., Lecrubier, Y., et al: Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. Journal of Clinical Psychiatry, 61(Suppl 5), 60-66, 2001.
- 6) Blake, D.D., Weathers, F.W., Nagy, L.M., et al: The development of a clinician-administered PTSD scale. Journal of Traumatic Stress, 8, 75-90, 1995.
- 7) Breslau, N., Kessler, R., Chilcoat, H., et al: Trauma and posttraumatic stress disorder in the community. Archives of General Psychiatry, 55, 626-623, 1998.
- 8) Bryant, R.A., Harvey, A.G., Basten, C., et

- al: Treatment of acute stress disorder: A comparison of cognitive-behavioral therapy and supportive counseling. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 66, 862-866, 1998.
- 9) Bryant, R.A., & Harvey, A.G: Acute stress disorder: A hand book of theory, assessment, and treatment. American Psychological Association, Washington, DC, 2000.
- 10) Bryant, R.A., Sackville, T., Dang, S.T., et al: Treating acute stress disorder: An evaluation of cognitive behavior therapy and counseling techniques. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1780-1786, 1999.
- 11) Deahl, M., Srinivasan, M., Jones, N., et al: Preventing psychological trauma in soldiers: The role of operational stress training and psychological debriefing. *British Journal of Medical Psychology*, 73, 77-85, 2000.
- 12) Ehlers, A: Post-traumatic stress disorder. M.G. Gelder, J.J. López-Ibor Jr, & N.C. Andreasen(Eds.): *New oxford textbook of psychiatry*(Vol.1), Oxford University Press, New York, pp. 758-771, 2000.
- 13) Ehlers, A. & Clark, D.M: A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behavior Research and Therapy*, 38, 319-345, 2000.
- 14) Ehlers, A., Clark, D.M., Hackmann, A. et al: A randomized controlled trial of cognitive therapy, a self-help booklet, and repeated assessments as early interventions for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, 1024-32, 2003.
- 15) Everly, G.S. & Boyle, S.H: Critical incident stress debriefing (CISD): A meta-analysis. *International Journal of Emergency Mental Health*, 3, 165-168, 1999.
- 16) Everly, G.S. & Michell, J.T: Critical Incident Stress Management (CISM): A new era and standard of care in crisis intervention. Chevron Publishing, Ellicott City MD, 1997.
- 17) Everly, G.S., Flannery, R.B., & Eyley, V: Effectiveness of a comprehensive crisis intervention system: A meta-analysis. Paper presented at the Third International Conference, Psychological & Social Services in a Changing Society, 2000.
- 18) Flannery, R.B., & Everly, G.S: Crisis intervention: A review. *International Journal of Emergency Mental Health*, 2(2), 119-125, 2000.
- 19) Foa, E.B., Cashman, L.A., Jaycox, L., et al: The validation of a self-report measure of posttraumatic stress disorder: The Posttraumatic Diagnostic Scale. *Psychological Assessment*, 9, 445-451, 1997.
- 20) Foa, E.B., Davidson, J.R.T., & Frances, A: The expert consensus guidelines series: Treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(Supple 16), 1999.
- 21) Foa, E.B., Ehlers, A., Clark, D.M., et al: The posttraumatic cognitive inventory(PTCI): Development and validation. *Psychological Assessment*, 11, 303-314, 1999.
- 22) Foa, E.B., Hearst-Ikeda, D., & Perry, K.J: Evaluation of a brief cognitive-behavioral program for the prevention of chronic PTSD in recent assault victims. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 63, 948-955, 1995.
- 23) Foa, E.B., & Meadows, E.A: Psychological treatments for posttraumatic stress disorder: A critical review. *Annual Review of Psychology*, 48, 449-480, 1997.
- 24) 藤森和美:津波災害. 中根充文・飛鳥井望(編), 臨床精神医学講座 S6. 外傷後ストレス障害(PTSD). 中山書店, 東京, 2000.
- 25) 外傷ストレス関連障害の病態と治療ガイドラインに関する研究班 主任研究者 金吉晴(編): 心的トラウマの理解とケア. じほう, 東京, 2001.
- 26) Holen, A: The North Sea oilrig disaster. J.P. Wilson, B. Raphael(Eds.): *International handbook of traumatic stress syndromes*. Plenum Press, New York, 1993.
- 27) Horowitz, M., Wilner, N., & Alvarez, W: Impact of event scale: a measure of

- subjective stress. *Psychosomatic Medicine*, 41, 209-218, 1979.
- 28) 金吉晴：外傷ストレス関連障害の病態と治療ガイドラインに関する研究（主任研究者総括）金吉晴（編）外傷後ストレス関連障害の病態と治療ガイドラインに関する研究（平成12年度研究報告書）。厚生労働省，2001.
- 29) 岩井圭司：災害前準備の原則と防災計画。中根允文・飛鳥井望（編）：精神医学臨床講座S6。中山書店，東京，pp.121-130, 2000.
- 30) Jacox, L.H., & Foa, E.B: Obstacles in implementing exposure therapy for PTSD: Case discussions and practical solutions. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 3, 176-184, 1996.
- 31) Kessler, R.C: Posttraumatic stress disorder: The burden to the individual and to society. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(suppl 5), 4-12, 2000.
- 32) Kessler, R.C., Bromet, E., Hughes, M., et al: Epidemiological risk factors for trauma and PTSD. R. Yahuda(Ed.): Risk factors for posttraumatic stress disorder. American Psychiatric Press: Washington, DC, 1999.
- 33) Kessler, R.C., Sonnega, A., Bromet, E., et al : Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives General Psychiatry*, 52(12), 1048-1060, 1995.
- 34) 金吉晴・阿部幸弘・荒木均他：災害時地域精神保健医療活動ガイドライン。科学研究費「学校内の殺傷事件を事例とした今後の精神的支援に関する研究」平成13年度報告書，3-37, 2003, 入手場所：www.ncnp-k.go.jp
- 35) Koopman, C., Classen, C., & Spiegel, D: Predictors of posttraumatic stress disorders. *American Journal of Psychiatry*, 151, 888-894, 1994.
- 36) Krug, E.G., Kresnow, M., Peddicord, J.P. et al: Suicide after natural disasters. *New England Journal of Medicine*, 338, 373-378, 1998.
- 37) Lazarus, R.S., & Folkman, S: Stress, appraisal, and coping. Springer, New York, 1984.
- 38) Litz, B., Gray, M., Bryant, R. et al: Early interventions for trauma: Current status and future directions. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 9, 112-134, 2002.
- 39) Michell, J.T. When disaster strikes... The critical incident stress debriefing process. *Journal of Emergency Medical Services*, 8, 36-39, 1983.
- 40) Muran, E., & DiGiuseppe, R: Rape trauma. F.M. Dattilio, & A. Freeman (Eds.), *Cognitive behavioral strategies in crisis intervention* (2nd ed). Guilford, New York, pp. 150-165, 2000.
- 41) 長江信和・増田智美・山田幸恵他：大学生を対象としたライフ・イベントの実態調査と日本版外傷後認知尺度の構成。行動療法研究，30, 113-124, 2004.
- 42) 内閣府：平成15年度版防災白書。財務局印刷局，2003，入手場所：www.bousai.go.jp
- 43) Padesky, C.A., Candido, D., Cohen, A., et al: Help for mental health professionals: Update on cognitive therapy for PTSD [On-line], 2002. Available: www.academyofct.org
- 44) Raphael, B. 2000 Disaster Mental HealthResponse Handbook[On-line], 2000. Available: www.nswiop.nsw.edu.au
- 45) Raphael, B. & Dobson, M: Acute posttraumatic interventions. J.P. Wilson, M.J. Friedman, & J.D. Lindy (Eds.): *Treating Psychological trauma & PTSD*, Guilford, New York, pp139-158, 2001.
- 46) Resnick, H., Acierno, R., Holmes, M., et al: Emergency evaluation and intervention with female victims of rape and other violence. *Journal of Clinical Psychology*, 56, 1317-1333, 2000.
- 47) Rose, S., Bisson, J., Wessely, S: Psychological debriefing for preventing traumatic stress disorder (PTSD). *The Cochrane Library*: Oxford, 2002.
- 48) Rubonis, A.V., & Bickman, L: Psychological impairment in the wake of disaster: the disaster-psychopathology relationship. *Psychological Bulletin*, 109(3), 384-399, 1991.

- 49) Shalev, A.Y: Stress versus traumatic stress: From acute homeostatic reactions to chronic psychopathology. B.A., van der Kolk, A.C. McFarlane, & L. Weisaeth(Eds.): Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society, Guilford, New York, pp.77-101, 1996.
- 50) 中央防災会議:防災基本計画(平成16年3月)内閣府防災部門, 2004.
- 51) United Nations: Disaster Management Training Program (DMTP): An overview of disaster management(2nd edition). New York, 1992.
- 52) United Nations: Department of Humanitarian Affairs (DHA): Disaster preparedness (2nd edition). New York, 1994.
- 53) Ursano, R.J., Grieger, T.A., & McCarroll, J.E: Prevention of posttraumatic stress: Consultation, training, and early treatment. B.A., van der Kolk, A.C. McFarlane, & L. Weisaeth (Eds.): Traumatic stress: The effects of overwhelming experience on mind, body, and society, Guilford, New York, pp.441-462, 1996.
- 54) Weisaeth, L: Disaster: Risk and preventive intervention. B. Raphael, & B. Burrows (Eds.): Handbook of studies on preventive psychiatry. Elsevier, New York, 1995.

謝 辞

本研究の一部は、日本学術振興会特別研究員奨励費(課題番号07000)の補助を受けて進められたものである。

Abstract: Mental health measures to disasters are officially under development in Japan. This study discussed the primary prevention of developing PTSD after disasters. In the U.S. and European countries, psychological debriefing has been prevailed excursively for the last decade, while the efficacy of “psychological first aid” is recently expected to prevent the development of PTSD. In any crisis intervention, the overriding requirement is “first do no harm” . Empirical evidence supporting the applied intervention is strongly required to examine the efficacy without harming the recovery.

投稿規定

1. 本誌は国立精神・神経センター精神保健研究所の研究員に関連する他誌に未発表の原著論文、短報、総説、症例（事例）研究および資料、さらに研究所以外の研究者への依頼を含めた特集論文を掲載します。
2. ◇原著論文は、400字詰め原稿用紙で原則として50枚以内とします。（図表も各1枚を1頁と計算）。データ解析にもとづいた原著論文の構成は、原則として以下のようにして投稿して下さい。原稿の第1頁には、論文の和文および英文タイトル、全著者の和文および英文の氏名（学位は表示しない）、全著者の所属機関の和文および英文の名称および別刷請求者の連絡先を記入して下さい。第2頁には、200字以内の和文抄録と英文で5つ以内のKey words (Index Medicus の subject headingsを参考として下さい) を記載して下さい。論文の本文は第3頁より記述を開始し、原則として、Ⅰ. はじめに（または緒言）、Ⅱ. 対象と方法、Ⅲ. 結果、Ⅳ. 考察、文献さらに独立の1頁に200語以内の英文Abstract、（付録：必要があれば加え、研究に用いたスケールの部分的紹介などを入れて下さい。また、論文の性格によっては、読者の理解を容易とするためにセクションの分割を他の型式とすることも可能）および図表（図および表は各1点ずつ別紙に注釈などを含めて書く）の順に綴じて、計3通（正1、副2）を編集委員会あてに投稿して下さい（投稿先は下の8項参照）。症例（事例）記述にもとづいて書かれる原著論文および症例（事例）研究の構成は、原則として上記の〔Ⅲ. 結果〕の節〔Ⅲ. 症例（事例）〕などとし、他の部分は上記に準じて下さい。
◇短報は主として予備的な報告をあつかいますが、論文の性格上は原著論文なので、400字詰め原稿用紙で原則として15枚以内とし、体裁は原著論文のそれに従って下さい。
◇総説は400字詰め原稿用紙で原則として70枚を越えないものとし（図表も各1枚を1頁と計算する）、原著論文と同様に英文Abstract、和文抄録および英文Key wordsをつけますが、セクションの区分などの体裁は内容の理解が容易であるように適宜著者が工夫して下さい。
◇資料論文については、英文Abstract、和文抄録およびKey wordsは除きますが、その他は長さも含めて原著論文の体裁に準じて下さい。
◇特集論文は編集委員会の決定したテーマによる依頼原稿で構成し、400字詰め原稿用紙で原則として30枚以内（図表も各1枚を1頁と計算する）とします。論文のセクションの構成は総説に準じて著者の決めたものとなりますが、英文Abstract、和文抄録およびKey wordsはつけません。
3. 論文はワードプロセッサを用いて作成しプリントアウトしたものを提出して下さい（その際、頁のレイアウトは、1頁を400字の整数倍にし、それを第1頁の最下行に明示して下さい）。論文は受理後にフロッピーディスクでも提出し

ていただきます。型式は別に指示します。

4. 外国人名、薬品名は原語を用いて下さい。専門用語は、わが国の学会などで公式の訳語が定められている場合はそれを用いて下さい。必要ある場合は訳語と（ ）内に原語を示して下さい。
5. 文献は本文中に引用されたもののみを以下の要領で記述して下さい。
 - A. 文献は筆頭著者の姓 (family name) のアルファベット順に番号をつけ（同一著者の場合は発表順）、本文中にはその番号で引用して下さい。
 - B. 雑誌名は Index Medicus の表示に準じ、省略のピリオドはつけません。
 - C. 著者名は3名以内の場合は全員、4名以上の場合は3人まで書き、あとは他 (et al) と省略して下さい。
 - D. 文献の記載は、雑誌については、著者名：論文題名、雑誌名 巻：最初の頁－最後の頁、西暦年号の順とし、単行本全体の場合は、著者名：書名、発行所、発行地、西暦年号とし、単行本の中の論文は、著者名：論文題名、著者（編者、監修者）名：書名、発行所、発行地、pp. 最初の頁－最後の頁、西暦年号として下さい。訳本は原著を上記にしたがって記載し、（ ）内に訳本を上記に準じて記載して下さい。

記載例

- 1) American Psychiatric Association: Quick reference to the diagnostic criteris from DSM- III -R American Psyhiatric Association, Wasgington, DC, 1987. (高橋三郎, 花田耕一, 藤縄昭訳: DSM- III -R, 精神障害の分類と診断の手引改訂3版, 医学書院, 東京, 1988.)
- 2) 藤縄昭: 精神療法とエロス. 弘文堂, 東京, 1987.
- 3) Otsuka T, Shimonaka Y, Maruyama S et al: A new screening test for dementia. Jpn J Psychiatr Neurol 42: 223-229. 1988.
- 4) 高橋徹, 藍沢鎮雄, 武内龍雄他: 不安神経症の難治性経過について－初期病像ならびに性格特性とのかかわり. 精神衛生研究 31: 25-40, 1984.
6. 依頼原稿以外の原稿は、編集委員会で複数の査読者を依頼し、その結果により採否を決定します。その際、必要な修正を著者に求めることがあります。また投稿規定から著しく逸脱したり、判読の困難な原稿は査読せず著者に返却します。
7. すべての掲載論文は、別冊50部のみを作成し著者に無料進呈します。
8. 論文投稿先：
〒187-8553 小平市小川東町4-1-1
国立精神・神経センター 精神保健研究所内
「精神保健研究」編集委員会

(2005.3.31.改訂)

精神保健研究編集委員会

編集委員長 上田 茂

編集委員 内山 真 清田晃生 軍司敦子

齋藤万比古 松岡 豊 山田光彦

編集後記

「精神保健研究」第18号(通巻51号)をお届けすることになりました。「精神保健研究」の前身である「精神衛生研究」の第1号が1953年に発行されてから、2005年で52年になります。この間、我が国における精神保健研究をリードするとともに研究者に発表の場を与えてくることができたのは、ひとえに国立精神衛生研究所に始まり国立精神・神経センター精神保健研究所へとつづく、国府台における諸先輩の英知と努力のたまものと思います。

2005年の4月をもって、国立精神・神経センター精神保健研究所は、歴史ある国府台を離れ、新たに国立精神・神経センター小平キャンパスに移転することになりました。こうした節目を迎え、「精神保健研究」も小平地区における新たな伝統を作っていくことが使命と考えます。

今回は、「精神・神経領域における画像解析の最前線」をテーマとし、精神医学領域だけでなく、神経学領域において活躍されている先生方にも執筆をお願い致しました。快く執筆を引き受けてくださった先生方に深く感謝致します。編集委員ともども、「精神保健研究」が精神医学および精神保健領域の専門的意見交換の場であるだけでなく、周辺領域との学問的交流の場になればと考えます。本号がこうした意味で、読者の皆様のお役に立てればと祈念しております。

2005年3月 精神生理部 内山 真

精神保健研究

第51号

(2005年3月31日発行)

(非売品)

編集責任者——上田 茂

発行者——国立精神・神経センター
精神保健研究所

〒187-8553 小平市小川東町4-1-1

Phone : 042-341-2711

F A X : 042-346-1944

<http://www.ncnp-k.go.jp/>

Journal of Mental Health

Number 51,2005

Official Journal of the National Institute of Mental Health, NCNP, Japan

CONTENTS

FOREWORD

S.Ueda

SPECIAL TOPICS:

Preface

M. Uchiyama 5

Functional Neuroimaging PET : Study of Human Sleep

N. Kajimura 7

The behavior and mechanisms of human time perception;
the functional imaging technique revealed a human cognitive function

K. Kuriyama 17

Current perspective of brain science on lie and deception detected by fMRI

M. Nagamine, Y. Kim 27

Neuroimaging study of psychological distress in cancer patients

Y. Matsuoka, M. Inagaki , E. Yoshikawa, T. Nakano
Y. Sugawara, M. Kobayakawa, T. Akechi, Y. Uchitomi 35

A study on Alzheimer type dementia using SPECT and MRI

H. Matsuda 41

Neural mechanism of deglutition and its functional brain mapping studies by fMRI

T. Yuasa 53

ORIGINAL ARTICLES

Development of novel antidepressants in the era post-genomics

M. Yamada 59

A Study of Psychiatric Problems at the Emergency Department

E. Kawase, Y. Matsuoka, S. Nakajima, D. Nishi, Y. Otomo, Y. Kim 65

Grief, Trauma and Traumatic Bereavement

S. Yamada, S. Nakajima 71

REVIEW ARTICLE

Primary Prevention of Developing Post Traumatic Stress Disorder among Disaster Victims

N. Nagae, Y. Kim 81

Instructions to Authors 91

Editorial Note 92