

論文の内容の要旨

論文題目「functional MRIによる外傷後ストレス 障害の非侵襲的客観診断法の検討」

指導教官 加藤進昌教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 11 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

氏名 坂本英史

1. 研究の背景

外傷後ストレス障害 (PTSD: Posttraumatic Stress Disorder) は、大災害や犯罪被害などの生命保全の危機に関わるような精神的な外傷体験の後で、不眠や悪夢、記憶力低下、感情鈍麻、過剰な驚愕、時には白昼夢のような事件の再体験症状など、記憶と情動に関わる多彩な症状を呈し、対人交流や社会職業的機能の低下をきたす精神疾患である。

日本でも阪神大震災、地下鉄サリン事件などを契機に注目されつつあるが、その脳内機序はいまだ明らかになっておらず、その病態の解明と客観的な診断指標の確立が重要な課題となっている。

これまでに行われてきた PTSD に対する脳機能画像研究はおもに、被験者に直接に外傷体験の写真や音を提示し、その時の脳活動を PET・SPECT で測定するものであった。だが元々 PTSD 患者は外傷体験と関連するものへの回避と恐怖が主要な症状の一つであり、直接的な刺激提示は被験者に強い苦痛を与え、多数の被験者に広く一般的に行うことが困難であった。また結果に関しても各研究間で一致していなかった。これは刺激が強すぎるために各被験者で異なった多様な症状が誘発されてしまうこと、および、PET・SPECT の時空間分解能が必ずしも十分でないことが影響していると考えられた。

2. 目的

本研究の目的は以下の2点である。

1) 時空間分解能が高く、非侵襲的な脳機能解析法である functional MRI を使用して PTSD の機序を解明し、新たな治療への手がかりを得る。

2) 刺激画像を認知閾下の極短時間のみ被験者に提示する subthreshold 刺激提示法を採用し、できる限り少ない侵襲で一般的に施行しうる PTSD の客観的な診断補助指標の確立を目指す。

PTSD の治療として、三環系抗うつ薬や SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) などの一定の有効性が認められているものの、難治例も少なくなく、より有効な治療法を確立するためにも、PTSD の機序の詳細な解明が必要と考えられる。

また、これまでの PTSD の診断は主に本人の陳述にもとづくものであるため、診断医や本人の主観的要素が入らざるを得ず、診断の妥当性への疑問が繰り返し論じられてきた。PTSD の診断に客観的な指標を加えることは、PTSD に対する社会的な疑義に答え、患者の利益のためにも重要と思われる。

3. 方法

本研究の方法は NTT 東日本関東病院倫理委員会において承認を受けた。被験者は NTT 関東病院を受診し、文書による説明同意の得られた日本人の PTSD の患者群 17 名 (平均年齢 41.2 歳、男性 9 名、女性 8 名、全員右利き) と、年齢・性別を match させた健常対照者 17 名 (平均年齢 40.1 歳、男性 9 名、女性 8 名、全員右利き) とした。

被験者は MRI 装置内で仰臥し、足下のスクリーンに映し出された下左図のような草花の映像を鏡越しに見る。映像は一見、次々に切り替わる草花だけのように見えるが、実際には極短時間の認知閾下の画像が 0.5 秒ごとに挿入されている。全 4 分間の映像は、下右図下段のように 30 秒ごとに 8 個のフェイズに分かれており、1, 3, 5, 7 番目のフェイズは control 映像、2, 4, 6, 8 番目のフェイズは刺激映像で構成されている。



刺激映像フェイズには、救命救急室・火災・交通事故・犯罪など、PTSD 診断基準と一致する生命保全の危機を示す認知閾下 (33msec) の画像が 20 種類、500msec ごとに挿入されている。一方 control 映像フェイズには、認知閾下 (33msec) の十字図形が 500msec ごとに挿入されている。

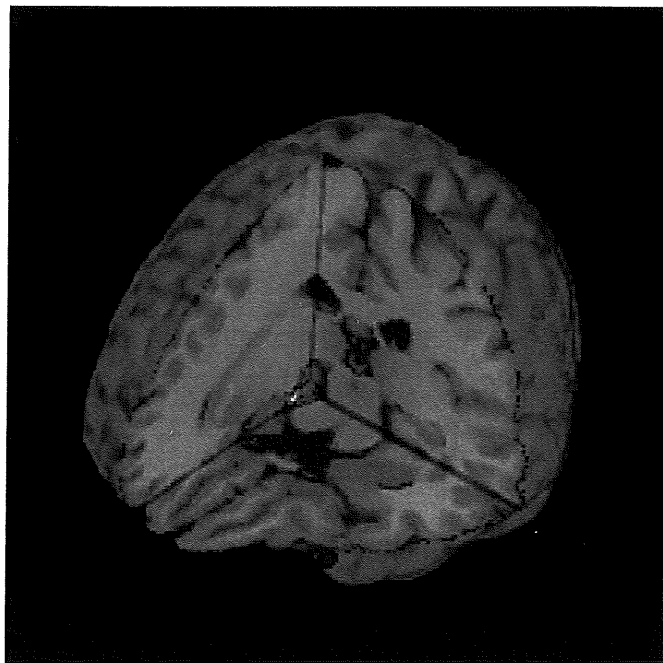
このような課題構成で、生命保全の危機を示す刺激画像を挿入したフェイズと、control 映像を挿入したフェイズとの認知的差分を functional MRI で撮像し、危機的画像提示による脳機能賦活を測定する。また、functional MRI 測定後に PTSD の最も標準的な臨床診断尺度

である CAPS 面接を行って PTSD の諸症状の重症度を評価し、で観測された脳賦活との相関を検討する。

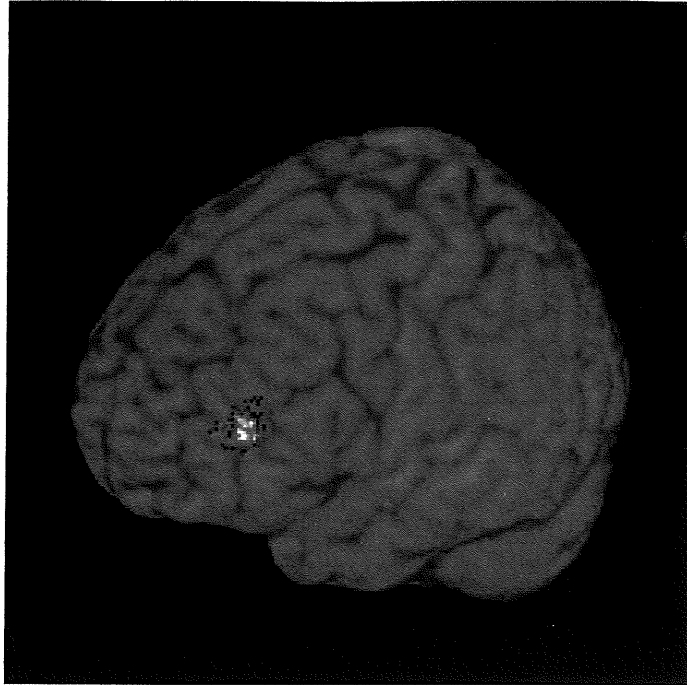
4 結果

全被験者 34 名（健常群 17 名、PTSD 群 17 名）fMRI 脳機能画像にたいして、PTSD 診断の有無および症状重症度（CAPS 評価得点）を説明変数として、それぞれと相関する賦活領域を multiple regression により解析した結果を示す。解析には $p_{uncorrected} < 0.001$ を有意水準とした。

まず PTSD 診断の有無と相関する領域として右海馬鉤部・海馬傍回 (Talairach coordinates: 20, -18, -18; Brodmann Area28: BA28) に t 値 4.80 $p_{uncorrected} < 0.001$ の有意な賦活が認められた。



また症状重症度（CAPS 評価得点）と相関する領域として左中前頭回 (Talairach coordinates: -42, 42, 14; Brodmann Area46: BA46) に t 値 4.80 $p_{uncorrected} < 0.001$ の有意な賦活が認められた。



5. 考察

本研究の課題提示により短期的にも長期的にも不快気分や症状悪化を呈した例はなく、むしろ従来の構造面接による CAPS 診断で外傷体験を想起して頭痛や不快などを生じた場合があり、今回の課題提示法は従来法と比べても被検者への精神的苦痛が小さいことが示唆された。

今回の研究で、危機的画像を認知閾下で極短時間提示した時に、PTSD の有無と相関して右側海馬領域に有意な賦活が認められ、また症状重症度と相関して、左側中前頭回に有意な賦活が認められた。

これまでの PTSD の脳構造画像研究の多くのものが、海馬の萎縮を報告しているが、今回の我々の研究は PTSD と海馬領域の機能異常の関連を明瞭に示唆する初めてのものである。今回の我々の研究では、PTSD の重症度と有意に相関する賦活が左の BA46 野に見られた。BA46 野は前頭前野の中でも、知覚や記憶を統合的に判断し行動を決定するワーキングメモリの中央実行系を構成していると考えられている。PTSD 群では健常群より Wechsler 記憶スケールの成績が有意に低いことが報告されており、また臨床の現場でも PTSD 患者から「些細な刺激で集中が乱され仕事ができなくなってしまう」という訴えを聞くことも多い。健常者では、ほとんど認知ネットワークが起動されないような微細な危機刺激に対しても、PTSD 患者では、BA46 野の賦活が惹起されてしまうため、意識にのぼらないほどの些細な危機刺激のためにワーキングメモリのリソースが消費されてしまい作業能力の低下を来している、という仮説が考えられる。

今回の研究結果で得られた前頭前野と海馬体の脳機能測定は今後 PTSD の客観診断の補助指標として応用しうる可能性がある。さらに fMRI の非侵襲性を生かし、同一被験者での症状改善度を経時的に測定する研究の推進も重要と考えられる。