

論文の内容の要旨

論文題目

外傷後ストレス障害に対する治療的アプローチについての研究

—Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR)についての NIRS による検討—

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 12 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

氏名 大溪俊幸

緒言

外傷後ストレス障害(PTSD)は、外傷体験後に外傷の再体験、外傷と関連した刺激の回避、情動麻痺、覚醒亢進などが持続して生活機能・社会機能に支障が見られる疾患であるが、治療については薬物療法が著効することが少ないため、さまざまな心理社会的治療が試みられている。その中で近年、眼球運動による脱感作と再処理 (Eye movement desensitization and reprocessing ; EMDR)が注目されている。EMDR は、トラウマ記憶を想起しながら眼球運動を行うことにより、外傷記憶によって引き起こされる不快な感情の強さを減らし、処理の滞った記憶の再処理を行う治療法である。その治療効果については精神療法の中で最も効果的であり、薬物療法と同等の効果があると言われている (Van Etten ら,1998)。

EMDR の作用機序については、眼球運動が関与するということから REM (Rapid Eye Movement) 睡眠のメカニズムとの関連が注目されている。REM 睡眠には記憶の統合機能があり、情動記憶の形成に重要な役割を果たすと考えられている。一方、PTSD の機能画像研究における前頭前野の活動性については、Positron emission tomography (PET)研究 (Bremner ら, 1999)や functional magnet resonance imaging (fMRI)研究 (Shin ら, 2001)でトラウマ刺激中に PTSD 患者は健常者に比べて内側前頭前野の活動性が低下していることが報告されているが、near-infrared spectroscopy (NIRS)を用いた研究では前頭前野の活動性が亢進(Matsuo ら, 2003)しており、一致した見解が得られていない。

本研究は、情動刺激に対する前頭前野の反応および EMDR の前頭前野に対する作用を NIRS によりリアルタイムで追跡することを目的としている。研究施行にあたっては、まず眼球運動が情動記憶想起中の前頭前野活動に影響を与えるという仮説を立て、眼球運動と記憶想起を組み合わせた、EMDR 治療で行われているよりも統制された課題による前頭前

野活動の横断的变化を検討した。さらに、毎週行う通常の EMDR 治療の前にこの課題を行うことにより、EMDR の治療経過に伴う前頭前野活動の客観的指標を用いた縦断的検討も行った。

方法と結果

(研究 1) 健常者を対象とした予備的検討

健常ボランティアを対象に、対照課題（非刺激記憶想起、トラウマ記憶想起、眼球運動をそれぞれ 2 回ずつ）、標的課題（記憶想起と眼球運動の同時施行を連続して 10 回）施行中の前頭前野に相当する部位の酸化型ヘモグロビン([oxy-Hb])値を NIRS により測定した。眼球運動は毎秒 1 往復で左右に動く図形を追視するように教示した。データ解析にあたっては、2 回の刺激記憶課題中のデータは加算平均して SI と定義し、連続する 10 回の標的課題は 5 組に分け、それぞれ加算平均して RE1、RE2、RE3、RE4、RE5 と定義した。

刺激記憶想起中に[oxy-Hb]が有意に増加した対象では、[oxy-Hb]の課題による有意な主効果が見られ ($\epsilon = 0.85$, $F(4.25, 229.45) = 3.58$, $p = 0.006$; ANOVA corrected by Greenhouse-Geisser correction)、刺激記憶想起中と比べ記憶想起と眼球運動の同時施行課題の中盤(RE3)で [oxy-Hb]の減少傾向が見られた ($t(55) = 2.54$, $p = 0.014$; post hoc t test, uncorrected) が、Bonferroni の補正後は有意水準に達していなかった。

健常ボランティアで情動記憶想起中の前頭前野の活動に眼球運動が影響を与えることや想起内容に変化が起こっていることが確認できたことから、PTSD 患者におけるこうした変化の有無の確認と EMDR を繰り返すことによる前頭前野の反応の変化を追跡する (研究 2) を行った。

(研究 2) PTSD 患者を対象とした EMDR による PFC 活動性変化の検討

PTSD のための構造化臨床診断面接尺度である CAPS により Current PTSD と診断された患者 13 名を対象として EMDR 治療を行った。条件を統制するために毎回の EMDR の前に主観的な PTSD 症状を評価する IES-R を施行し、NIRS と心拍数の同時測定を行った。また、この測定の前には主観的苦痛の尺度である SUDs を確認した。NIRS 装置と測定部位、データの解析方法はすべて (研究 1)と同様とし、課題については刺激記憶にトラウマ記憶を用いた。解析は治療前、軽快時、軽快次回の 3 回で行った。なお、軽快時は操作的に主観的苦痛が消失したといえる SUDs スコアが 0~1 になる時点とし、軽快次回は翌週とした。

13 名中 11 名が治療後、CAPS で Current PTSD(-)となり、IES-R、SUDs とともに治療による有意な主効果が見られ (IES-R: $F(2, 18) = 17.78$, $p < 0.001$; SUDs: $\epsilon = 0.61$, $F(1.23, 11.04) =$

79.09, $p < 0.001$)、治療前を基準とすると軽快時と軽快次回で Bonferroni の補正後も有意な症状スコアの減少が見られた(IES-R:軽快時: $t(10) = 3.78$, $p = 0.008$, 軽快次回: $t(9) = 5.52$, $p < 0.001$; SUDs: 軽快時: $t(10) = 4.33$, $p = 0.002$, 軽快次回: $t(9) = 26.94$, $p < 0.001$)。

[oxy-Hb]の変化と想起内容の変化では、治療前と軽快時とともに課題による有意な主効果が見られ(治療前: $\epsilon = 0.78$, $F(3.92, 505.84) = 9.58$, $p < 0.001$; 軽快時: $\epsilon = 0.60$, $F(2.98, 396.38) = 16.98$, $p < 0.001$)、治療前と軽快時のどちらでもトラウマ想起中と比べ、記憶想起と眼球運動の同時施行課題のすべて(RE1~RE5)で Bonferroni の補正後も [oxy-Hb]に有意な減少が見られた(治療前(RE1: $t = 4.35$, $p < 0.001$; RE2: $t = 3.91$, $p < 0.001$; RE3: $t = 5.99$, $p < 0.001$; RE4: $t = 6.12$, $p < 0.001$; RE5: $t = 4.95$, $p < 0.001$; df はすべて 130); 軽快時(RE1: $t = 9.06$, $p < 0.001$; RE2: $t = 6.37$, $p < 0.001$; RE3: $t = 7.55$, $p < 0.001$; RE4: $t = 5.05$, $p < 0.001$; RE5: $t = 4.68$, $p < 0.001$; df はすべて 134))。

治療によるトラウマ記憶想起中の前頭前野の[oxy-Hb]の推移については、治療による有意な主効果が見られ($F(2,206) = 15.95$, $p < 0.001$)、治療前に比べ、軽快次回では Bonferroni の補正後も[oxy-Hb]の有意な減少が見られ($t(113) = 6.35$, $p < 0.001$)、治療経過に伴って前頭前野の異常活動が抑えられる傾向が見られた。また、想起内容が変化するまでの標的課題の回数を比較すると、軽快時では治療前に比べて有意に少ない回数で変化し、軽快するとトラウマ想起をしても、早く想起内容が変化していた ($t(10) = 2.38$, $p = 0.039$)。

考察

先行研究から情動刺激に対する前頭前野と扁桃体の関係には2つの方向性が考えられており、情動刺激による扁桃体の反応を抑制的に調整するために前頭前野が活性化する反応と、扁桃体の賦活に伴い前頭前野が活性化する反応が想定されている。PET や fMRI による先行研究では、健常者は情動刺激により内側前頭前野が賦活されるのに対して PTSD 患者は情動刺激に対する扁桃体の過剰反応と内側前頭前野の機能低下が見られ(Rauch ら, 2000)、健常者では前者の反応が正常に起こっているが PTSD 患者では内側前頭前野による扁桃体の調整が不良であることが示唆されている。一方、NIRS による先行研究では、トラウマ刺激により PTSD では前頭前野が活性化しており、情動刺激によって扁桃体が過剰に賦活され、それに伴い前頭前野の活動性も亢進する後者の反応が示唆されている。本研究では、トラウマ記憶想起を単独で行った場合に前頭前野が賦活されていたことから後者の結果と一致していた。このように測定装置により異なった結果となった原因としては、NIRS は測定範囲が前頭前野の cortical surface となり、内側前頭前野が中心となる反応よりも扁桃体が過剰反応した結果前頭前野にも波及してきた活動性の亢進をとらえていた可能性が考えられる。またそのために、EMDR 治療により PTSD が改善した状態では扁桃体の過剰反応が改善した結果、前頭前野の活動性亢進も抑えられたと考えられる。これらの結果から、EMDR の作用機序としては、トラウマ記憶単独では扁桃体が賦活されて前頭前野の活動性が増加す

るが、トラウマ記憶想起と眼球運動を同時に行うことにより REM 睡眠と同様の状態が作り出され(Stickgold, 2002)、記憶の統合が起こって想起内容が情動賦活の少ない記憶に変わると扁桃体、前頭前野の血流も減少することが推測される。また、EMDR を重ねてこの状態を繰り返すことにより脱感作や認知の変化がもたらされて PTSD が改善するというモデルが想定された。

結語

これまで EMDR による治療効果は本人の訴えや自記式質問紙などによる主観的な症状評価によってのみ評価され、生物学的検討が不十分であったため、そのメカニズムについても疑問視されてきた。ところが、本研究で PTSD 患者におけるトラウマ記憶想起中の PFC の活動性亢進が、EMDR に準じた課題を用いることにより抑制され、EMDR を重ねて治療効果が得られるとともにトラウマ記憶想起をしても PFC の異常亢進が減少していくことがモニタリングできたことから、NIRS が EMDR の治療効果を客観的に評価する生物学的指標となりうることはじめて示唆された。