

は合理的と思われる。しかしながら、統合失調症の精神症状と関連しているのは、中脳辺縁系や中脳皮質系のドーパミン受容体と想定されることから、抗精神病薬は、これらの線条体外の脳部位におけるD2受容体を特異的に占有することによって効果を発揮している可能性が考えられる。

Clozapineでは、いくら血中濃度を上げてても線条体D2受容体占有率が定型抗精神病薬における治療閾値を越えないことを述べた。このようなclozapineの抗精神病作用をもたらす脳内作用点が、従来のPET研究でもっぱら測定対象となった線条体ではなく、辺縁系や皮質のD2受容体である可能性はないのであろうか。

Pilowskyら⁹⁾はD2受容体に対する親和性が高く線条体外のD2受容体の評価が可能な¹²³I]epideprideを用いたSPECT検査によってclozapineの受容体占有を調べた。その結果、clozapineは定型抗精神病薬と比較して線条体では占有率は低いものの、側頭葉皮質での受容体占有率が高く、線条体以外の大脳皮質のD2受容体遮断を通じて抗精神病作用を示している可能性が示唆された。しかしながら、Pilowskyらの結果に対しては、検査時間内には平衡状態に達していないという方法上の問題点が指摘されている。

われわれは、線条体外のD2受容体の評価が可能な¹¹C]FLB457を用いて、risperidone単剤治療中の帯状回、側頭葉、海馬、扁桃体の辺縁系D2受容体占有率を調べたが、従来報告されている線条体D2受容体占有率とはほぼ同一の値で、受容体占有の辺縁系選択性は確認できなかった¹⁰⁾。このような所見は、抗精神病薬による受容体占有の脳部位特異性を否定するものである。しかし、線条体以外の脳部位でのD2受容体占有率を調べた報告は少なく今後さらなる検討が必要である。

5-D2受容体占有の時間経過

Quetiapineはclozapineと同様に用量を増やしてもEPSの発現が少ないことが知られている。Quetiapine服用からの時間経過と受容体占有を調べたPET研究によると、quetiapine服用2~3時間後では58~64%の占有率を示したものの、服用12時間後ではそのD2占有率は0~27%という低い値を示していた⁷⁾。このような一過性のD2受容体占有は、quetiapineのD2受容体への親和性が低いためにおこる、すなわち、quetiapineが受容体へ結合してもその結合が緩く、内在性ドーパミンの競合によりすぐに受容体から解離してしまうためにおこると解釈できる。

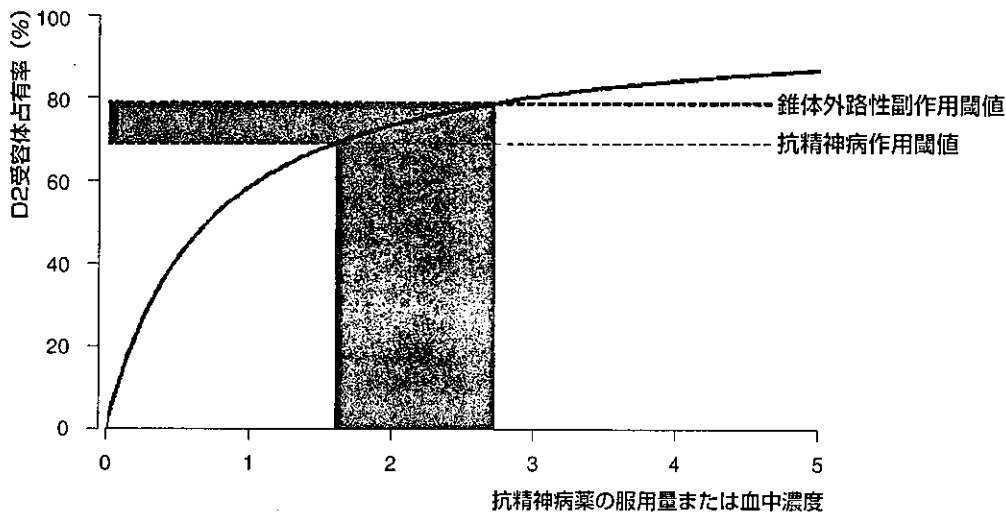
一過性のD2受容体占有は、D2受容体への親和性の低いclozapineやquetiapineなどの抗精神病薬がEPSを回避しつつ抗精神病作用を説明していると考えられており、今後、抗精神病薬の薬効を受容体占有の継時的な動態という観点から検討していく必要性が示唆されている。

6-合理的薬物療法の提案

線条体D2受容体占有率や皮質5-HT₂受容体占有率と抗精神病作用、副作用の関連が明らかになるにつれて、受容体占有率を指標とした合理的薬物療法が提案されるようになった。その背景には、抗精神病薬の大量投与は確実に副作用の頻度は増加させるが、必ずしも治療的意味はなく、治療閾値と副作用閾値の間の70~80%の線条体D2受容体占有率が至適占有率であるという考え方がある。

まず、haloperidolの受容体占有を調べた研究⁸⁾によると、2mgと低用量のhaloperidolでも、53~74%の至適受容体占有率が達成可能で、副作用を回避しつつ臨床効果を得ることができた。過去の報告も考慮すると、

図1 受容体占有からみた治療閾値と副作用閾値



初発例に対しては、haloperidolでは2~4mgの用量が推奨されるという。同様にrisperidone用量と受容体占有の関連を調べた報告によると、1日量6mgの用量では、平均占有率はD2受容体が82%、5-HT₂受容体が95%で6名で錐体外路症状が認められたのに対し、3mgでは、D2受容体占有率が72%、5-HT₂受容体が83%で、錐体外路症状を呈した症例が半減したという。70~80%のD2受容体占有を副作用なくもたらすという観点からは、risperidoneについては1日4mgの用量が推奨されるという⁹⁾。

われわれは最近、sulpirideおよびsultoprideのD2受容体占有率を調べた。その結果、現在の臨床用量設定が1日300~600mgと同じであるにもかかわらず、70~80%の至適D2占有率を達成するのに、sulpirideでは400~700mgが必要なのにに対し、sultoprideでは25~50mgで十分なD2占有率が得られることがわかった。このような所見は、sultoprideがEPSを惹起しやすいという臨床経験をよく説明している。また、現在の抗精神病薬の中にはD2受容体占有率の観点から臨床用量設定が不適切なものがありうることを示している。今後、個々の抗精神病薬のD2受容体占有率を調べ、用量を再設定することによってより合理的な薬物療法を再提案できる可能性がある。

さて、quetiapineが一過性にD2受容体を占有することによってEPSを回避している可能性があることを述べた。われわれは最近、統合失調症患者を対象に、risperidone経口摂取後のD2受容体占有率と血中濃度の時間経過を調べた。その結果、ドーパミンD2受容体占有率の経時的変化は血中濃度の変化に比しはるかに緩やかで、両者の変化に乖離が認められることがわかった(図2)¹⁰⁾。このような結果は、抗精神病薬の血中濃度は、

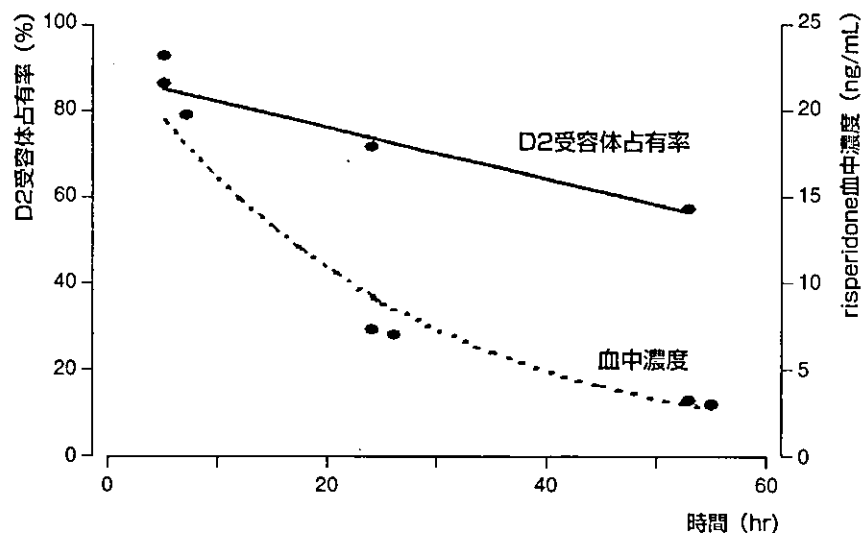
必ずしも脳内の特異的作用点における動態を反映しないことを示すとともに、risperidoneについては1日1回の服薬で十分な受容体占有が得られることを示唆する。また、D2受容体占有率が長時間維持されるという特徴から、risperidoneはコンプライアンスが不良な症例の治療にも適した抗精神病薬であると考えられた。今後、合理的な薬物療法を考える際には、D2占有率の時間経過も十分考慮する必要がある。

7-おわりに

従来の薬剤の薬理学的分類は、*in vitro*での薬剤の親和性に基づいて行われてきたが、*in vitro*と*in vivo*では薬剤の親和性の値がしばしば異なることが知られている。さらに薬剤は、生体内では自身の代謝物や、内在性の神経伝達物質の影響を受けるが、*in vitro*の測定ではこれらの生体の要因を無視している。PETで受容体占有を測定することは、生きている人で、薬剤が受容体にどのように作用しているかを実際に評価することになるので、臨床的な薬効とのより高い相関が期待される。すでに、D2および5-HT₂受容体占有率から抗精神病作用やEPSを理解しようとする試みが進んでいる。このような知見の収集を進め、その成果を応用することによって、すでに臨床で使用されている抗精神病薬の薬効再評価や合理的な処方法の開発、さらには新規抗精神病薬のよりの確な薬効予測が可能になると思われる。

最近、さまざまな精神疾患に対して治療アルゴリズムが整備されつつある。しかしその多くは専門家の意見に基づくエキスパートコンセンサスにとどまることが多く、必ずしも科学的な証拠に基づいていると言えない。PETを用いることによって生体で薬剤が受容体にいかに作用するかを直接評価することにより、より

図2 risperidone 4mgの服用後のD2受容体占有率と血中濃度の乖離(参考文献10)



科学的な治療アルゴリズムの作成が可能になると考えられる。

(本稿で紹介したわれわれの研究は、厚生労働省科学研究費補助金こころの健康科学推進事業 (H15-こころ-003) によって行なわれた。)

参考文献

- 1) Farde L et al: Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. Arch Gen Psychiatry 45: 71-76, 1988
- 2) Farde L et al: Positron emission tomographic analysis of central D1 and D2 dopamine receptor occupancy in patients treated with classical neuroleptics and clozapine. Relation to extrapyramidal side effects. Arch Gen Psychiatry 49: 538-544, 1992
- 3) Nordstrom AL et al: D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. Am J Psychiatry 152: 1444-1449, 1995
- 4) Kapur S et al: Clinical and theoretical implications of 5-HT2 and D2 receptor occupancy of clozapine, risperidone, and olanzapine in schizophrenia. Am J Psychiatry 156: 286-293, 1999
- 5) Pilowsky LS et al: Limbic selectivity of clozapine. Lancet 350: 490-491, 1997
- 6) Yasuno F et al: Dose relation of limbic-cortical D2-dopamine receptor occupancy with risperidone. Psychopharmacology 154: 112-114, 2001
- 7) Kapur S et al: A positron emission tomography study of quetiapine in schizophrenia: a preliminary finding of an antipsychotic effect with only transiently high dopamine D2 receptor occupancy. Arch Gen Psychiatry 57: 553-559, 2000
- 8) Kapur S et al: High levels of dopamine D2 receptor occupancy with low-dose haloperidol treatment: a PET study. Am J Psychiatry 153: 948-950, 1996
- 9) Nyberg S et al: Suggested minimal effective dose of risperidone based on PET-measured D2 and 5-HT2A receptor occupancy in schizophrenic patients. Am J Psychiatry 156: 869-875, 1999
- 10) Takano A et al: Estimation of the time-course of dopamine D2 receptor occupancy in living human brain from plasma pharmacokinetics of antipsychotics. Int J Neuropsychopharmacol 7: 19-26, 2004

大久保 善朗 おおくほ・よしろう

日本医科大学精神医学教室 教授

東京都生まれ

東京医科歯科大学医学部卒

医学博士

専門は精神医学、分子イメージングによる精神疾患の病態および向精神薬の薬効評価に関する研究。

須原 哲也 すはら・てつや

独立行政法人放射線医学総合研究所

脳機能イメージング研究開発推進室 特別上席研究員

日本医科大学客員教授

岩手県生まれ

東京慈恵会医科大学卒

医学博士

専門は精神医学、核医学。

画像診断からみた薬物療法の評価

大久保善朗*¹・須原哲也*²

abstract

Positron emission tomography (PET) の技術的進歩により、現在では神経伝達機能のさまざまな側面を測定することが可能になり、PETを用いて抗うつ薬の薬効の科学的評価が進みつつある。これまでのところ最も調べられているのは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) によるセロトニントランスポーター (SERT) 占有率である。PET研究の結果、パロキセチン、シタロプラムなどのSSRIが治療用量で80%以上のSERT占有率を示すことが明らかになっている。したがって、抗うつ効果の発現には80%以上のSERT占有率が必要である可能性が示唆されている。SERT以外で抗うつ薬の作用点として注目されているのは、ノルエピネフリントランスポーター (NET) である。最近、NETを測定するためのPETトレーサが開発されたことから、今後、抗うつ薬によるNET占有率が調べられるであろう。抗うつ薬には、まだ抗うつ作用の発現機序が特定されていないものが多数ある。今後、PETによる分子イメージングの手法を用いて、薬効を評価する研究を推し進めることによって、より新しい抗うつ薬の開発に結びつく可能性が期待される。

I はじめに

放射性同位元素の崩壊に伴ってポジトロン (陽電子) や γ 線を放射する放射性核種がある。ごく微量の放射性同位元素を人体に投与すると、ポジトロンや γ 線は組織を透過するため体外でその信号を測定することができる。

このように、人体の内部に電磁波を放出する標識化合物 (トレーサ) を投与して、これを外部から計測するものが核医学検査法である。この検査法には、ポジトロンを出す核種を使用する陽電子放射断層法 (positron emission tomography : PET) と γ 線を出す核種を使用する単一光子放射型コンピュータ断

層撮影法 (single photon emission computed tomography : SPECT) がある。

PETで用いる放射性同位元素としては、生体を構成する炭素や酸素などの元素が使えるので、生体内で重要な役割を担っている物質を標識することができる。したがって、標識する物質の選択によって、局所脳血流、酸素代謝、糖代謝、酵素活性、神経伝達物質受容体、トランスポーターなど、多様な生体機能を測定することが可能で、ほかの方法では測定不能な情報が得られるという絶対的な利点をもっている。

さて、抗うつ薬や抗精神病薬などの向精神薬は神経伝達系に作用することから、精神疾患の病態として、神経伝達系の機能異常が推定されている。近年のPETトレーサの開発は目覚ましく、神経伝達機能

*1 日本医科大学精神医学教室教授

*2 独立行政法人放射線医学総合研究所脳機能イメージング研究開発推進室

のさまざまな側面を評価する手法が開発されつつあり、PETを用いて精神疾患の病態を探ろうとする研究や向精神薬の薬効を科学的に評価しようとする研究が進みつつある。

II PETで測定した 受容体占有率を指標とした 薬効評価

向精神薬の脳内作用を間接的に評価する方法として、標的とする神経伝達系に選択的なトレーサの特異的結合の抑制を評価する方法がある。すなわち、生体内で受容体やトランスポーターに結合する薬剤がどの程度結合しているかを、トレーサの特異的結合の減少の度合いとして測定し、その値を占有率として指標にする方法である。

このような方法は、まず抗精神病薬の薬効評価の研究に応用され、抗精神病作用や錐体外路性副作用に関する理解が大きく進んだ¹⁾。すなわち、定型抗精神病薬では、65~70%以上の線条体D₂受容体が占有されると抗精神病作用が認められ、80%以上の占有で錐体外路症状が出現する。したがって、70~80%が至適受容体占有率と考えられる。

また、非定型抗精神病薬のうち、セロトニン-D₂ドパミン・アンタゴニスト (serotonin-dopamine antagonist: SDA) では、線条体D₂受容体占有率に比べて、皮質セロトニン2 (5-HT₂) 受容体占有率がより高い値を示すという共通の特徴が認められることなどが明らかになった。さらに、PETで測定した受容体占有率に基づき抗精神病薬の薬効を分類しようとする試みも提唱されている。

PETによる抗うつ薬の薬効評価の研究は、抗精神病薬の薬効評価研究から10年以上遅れたものの、新しいPETトレーサが次々と開発されたこともあり、最近になってようやく行われるようになった。

III セロトニントランスポーター

セロトニントランスポーター (serotonin transporter: SERT) は三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressant: TCA) の作用点の一つであり、選択

的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) ではSERTに対する特異的な作用が抗うつ効果に関連していると考えられる。

Meyerら²⁾ は、¹¹C]DASBを用いたPETによってSSRIであるパロキセチンとシタロプラムで治療中のうつ病患者の線条体SERT占有率を調べた。その結果、20mg/日のパロキセチンのSERT占有率は83%で、同量のシタロプラムでは77%であったという。この結果は治療量のSSRIがSERTを占有していることを確認した所見として意義がある。

パロキセチンのSERT占有率については¹¹C]McN5652を用いたPETでも調べられており³⁾、20~40mg/日の投与量で平均82%のSERT占有率が報告されており、異なるPETトレーサを用いても同等の高い占有率が測定されることが確かめられた。

最近、Meyerら⁴⁾ は、パロキセチン、シタロプラム、フルボキサミン、サートラリン、ベンラファキシンの5種類のSERT占有率を¹¹C]DASBを用いたPETで調べ、いずれの抗うつ薬も治療量の最低用量で80%以上のSERT占有率を示すことを確かめた(図1)。この結果からすると、SSRIで抗うつ効果を期待するためには、80%以上のSERT占有率が必要である可能性がある。

さて、TCAはSERTに対する作用をもつが、PETでSERT占有率を調べた報告はまだ少ない。われわれは¹¹C]McN5652を用いたPETでTCAであるクロミプラミンとSSRIであるフルボキサミンのSERT占有率を比較した⁵⁾。その結果、フルボキサミンは50mgで80%以上のSERT占有率に達したのに対し、クロミプラミンは10mgと少量でも80%と十分なSERT占有率を示すことが明らかになった(図2, 3)。この結果は、SERT占有率の観点からは少量のクロミプラミンの投与はSSRIの投与と同等の効果をもたらすことを示唆している。

このように抗うつ薬のPET研究としてはSERT占有率が最も調べられており、抗うつ作用を実現するためには80%以上のSERT占有率が必要との考えが生まれつつある。しかしながら、抗精神病薬のD₂受容体占有率のように占有率と効果、副作用の関連がまだまだ明確にされていない面もあり、さらなる研究が望まれる。

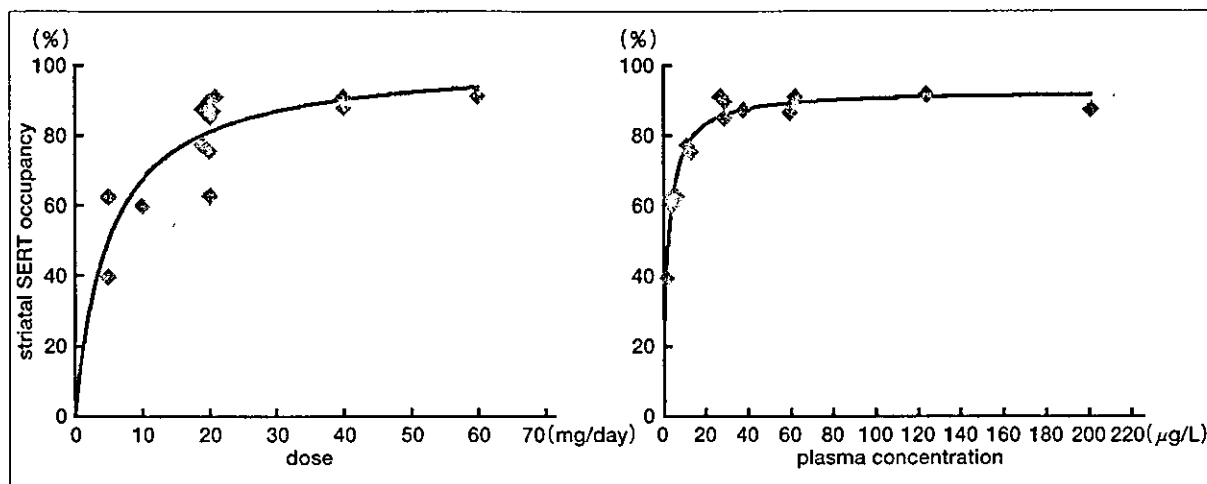


図1 パロキセチンによるSERTの占有率

(参考文献4)より引用

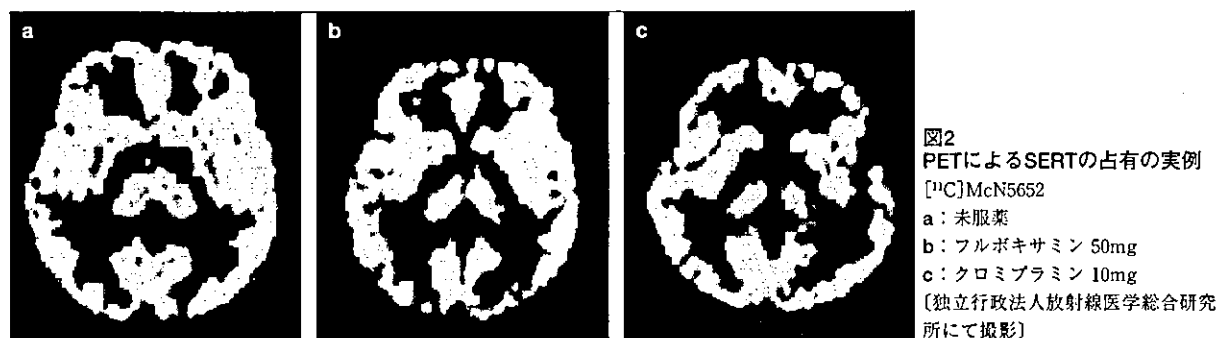


図2
PETによるSERTの占有の実例
[¹¹C]McN5652
a: 未服薬
b: フルボキサミン 50mg
c: クロミプラミン 10mg
〔独立行政法人放射線医学総合研究所にて撮影〕

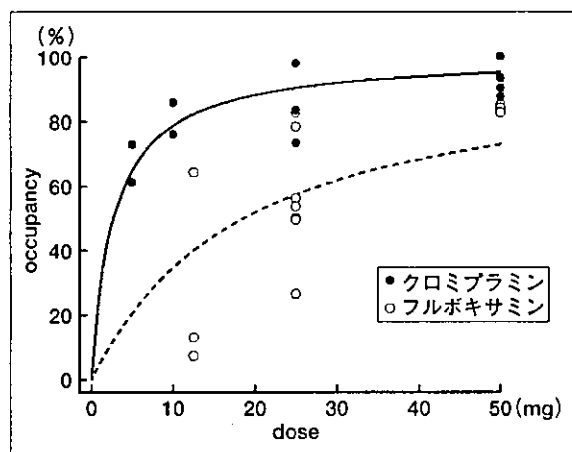


図3 クロミプラミンとフルボキサミンのSERT占有率の比較
(参考文献5)より引用

IV ノルエピネフリン トランスポーター

TCAをはじめ多くの抗うつ薬は、脳内ノルエピネフリントランスポーター (norepinephrine trans-

porter: NET) に対する阻害作用を有することが知られている。

また近年、ミルナシプランなどセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬 (serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor: SNRI) が導入され、抗うつ薬の作用点としてSERTとともにNETへの関心が高まっている。

しかしながら、NETを生体で評価するためのPETトレーサがなかったことから、NETへの抗うつ薬の作用に関する研究は大きく遅れているのが現状である。

最近、(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂が生体でのNETの定量に有用であるという結果が報告され⁶⁾、サルでdesipramineによるNET占有が、(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂を用いたPETによって評価できることが確かめられた。

今後、(S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D₂を用いたPETによって、抗うつ薬のNET占有が明らかになるであろう。

V ドパミンD₂受容体, セロトニンS₂受容体

PETを用いてアモキサピンのD₂受容体占有率とS₂受容体占有率を調べた研究⁷⁾によると、アモキサピンは250mg/日まで増量してもD₂受容体占有率は80%を超えないのに、S₂受容体占有率はD₂受容体占有率よりも常に高く、アモキサピン100mg/日で90%以上の占有率を示したという。このようなD₂・S₂受容体占有率のパターンはclozapineなどの非定型抗精神病薬のものとは一致することから、アモキサピンには非定型抗精神病薬の作用が期待できないかとの指摘がなされた。

最近ではリスベリドンなど、非定型抗精神病薬の少量投与の抗うつ効果が報告されているが、アモキサピンのPETデータはモノアミントランスポーター以外の視点からも、抗うつ薬の作用発現機序を探索する必要性を示唆している。

VI おわりに

近年、経験や直感に頼らず科学的証拠に基づいて最適な医療を行う、evidence-based medicineの重要性が指摘されている。精神科の薬物療法に関しても科学的な証拠に基づく指針の作成が望まれている。

従来の薬剤の薬理学的分類は、試験管内での薬剤親和性に基づいて行われてきたが、生体では薬剤親和性がしばしば異なる。また従来の向精神薬の作用は、患者の自覚症状と医師の観察のみに基づき客観的な評価に欠ける面があった。

PETで薬剤の中枢作用を測定することは、生体で

薬剤が受容体にどのように作用するかを直接評価することになるので、臨床的な薬効との高い相関が期待され、同方法による抗うつ薬の客観的な評価法の確立が望まれる。

また、抗うつ薬にはいまだその抗うつ作用の発現機序が特定されていないものが多数ある。今後、PETによる分子イメージングの手法を用いて、抗うつ薬の薬効を評価する研究を推し進めることによって、より新しい抗うつ薬の開発に結びつく可能性が期待される。

参考文献

- 1) 大久保善朗, 須原哲也: 受容体占有と抗精神病作用—PET/SPECTを用いた抗精神病薬の薬効評価—. 精神誌 103: 329~340, 2001
- 2) Meyer JH, Wilson AA, Ginovart N, et al: Occupancy of serotonin transporters by paroxetine and citalopram during treatment of depression: a [(11)C]DASB PET imaging study. Am J Psychiatry 158: 1843~1849, 2001
- 3) Kent JM, Coplan JD, Lombardo I, et al: Occupancy of brain serotonin transporters during treatment with paroxetine in patients with social phobia: a positron emission tomography study with 11C McN5652. Psychopharmacology (Berl) 164: 341~348, 2002
- 4) Meyer JH, Wilson AA, Sagrati S, et al: Serotonin transporter occupancy of five selective serotonin reuptake inhibitors at different doses: an [11C]DASB positron emission tomography study. Am J Psychiatry 161: 826~835, 2004
- 5) Suhara T, Takano A, Sudo Y, et al: High levels of serotonin transporter occupancy with low-dose clomipramine in comparative occupancy study with fluvoxamine using positron emission tomography. Arch Gen Psychiatry 60: 386~391, 2003
- 6) Schou M, Halldin C, Sovago J, et al: PET evaluation of novel radiofluorinated reboxetine analogs as norepinephrine transporter probes in the monkey brain. Synapse 53: 57~67, 2004
- 7) Kapur S, Cho R, Jones C, et al: Is amoxapine an atypical antipsychotic? Positron-emission tomography investigation of its dopamine₂ and serotonin₂ occupancy. Biol Psychiatry 45: 1217~1220, 1999

第99回日本精神神経学会総会

シンポジウム

精神疾患の脳形態画像

大久保 善朗¹⁾, 伊藤 逸朗²⁾, 織田 健司³⁾

(1) 日本医科大学精神医学教室, 2) 医療法人静和会浅井病院, 3) 東京医科歯科大学大学院生命機能情報解析学)

1. はじめに

1970年代に開発されたコンピュータ断層(CT)の原理は画像診断技術に大きな革新をもたらした。CT検査は、直ちに脳血管障害や脳腫瘍などの脳器質疾患や神経疾患の診断のためには必要不可欠の検査法となった。CTが開発実用化されて数年後の1976年、Johnstoneら²⁾によって、統合失調症患者では正常対照と比較して側脳室が有意に拡大していることが報告された。その後数多くのCT研究によって、統合失調症における脳室拡大は繰り返し確かめられることになった。

CTの原理は画像診断技術に革新をもたらした。そして核磁気共鳴現象に基づくCTであるMRI(magnetic resonance imaging)が開発された。MRIは、CTに比べ、1)骨のアーチファクトがない、2)冠状断面や矢状断面など自由に断面が得られる、3)解像力に優れ、解剖学的構造の同定が容易、4)浮腫や腫瘍組織を正常組織と区別できるなど質的診断が可能などの利点があり、精神疾患の脳形態画像研究の中心技術となった。以下、MRIを用いた統合失調症と気分障害の脳形態画像研究について概説する。

2. 統合失調症の脳形態画像

1) 統合失調症の脳形態異常

1980年代後半から始まった統合失調症のMRI

研究の数は、すでに200篇近くに達しており、それらの研究を総括した総説が発表されている。Shentonら¹⁰⁾は過去193篇のMRI研究について異常所見の割合を調べたが、脳室系については側脳室の拡大が80% (44篇/55編)、第三脳室の拡大が73% (24/33)に対して、第四脳室の拡大は20% (1/5)と少なかった。また、大脳皮質については、側頭葉61% (31/51)、前頭葉60% (30/50)、頭頂葉60% (9/15)で異常所見が多く、後頭葉では44% (4/9)と異常所見の割合が少なかった。さらに側頭葉内構造を測定した研究では、海馬、扁桃核、海馬傍回を含む内側側頭葉で74% (36/49)、上側頭回67% (10/15)で異常所見を報告する研究が多く、特に上側頭回の灰白質のみを計測した研究では100% (12/12)の割合で異常所見が認められていたという。また、皮質下の脳構造については、基底核68% (17/25)、視床42% (5/12)、透明中隔のう胞92% (11/12)、小脳31% (4/13)の割合で異常が報告されていたという。

CT研究では脳室拡大は陰性症状、認知障害、遅発性ジスキネジアと関連するという報告が多い。著者⁹⁾が以前にMRI研究における統合失調症の形態所見と症状を中心とする臨床所見との対応を検討したところ、陰性症状との関連を調べた研究が最も多く、陰性症状は、脳室体積と正の相関を

認め、脳の実質と相関については、頭蓋、大脳、灰白質、前頭葉、尾状核、脳梁、側頭葉など多様な部位の面積または体積と負の相関を示していた。この結果からすると、形態学的な異常が側頭葉で最も強いとしても、その側頭葉の形態異常のみが陰性症状を引き起こすとは考えにくく、陰性症状の発現を、ひとつの脳部位の形態異常に特定するのは困難と思われた。他には、思考障害と、海馬、海馬扁桃核、左上側頭回、左後上側頭回、側頭平面の異常との関連が報告されており、認知障害については、海馬、海馬傍回、側頭葉の形態異常との関連を認めた報告がある。

2) 統合失調症の脳形態異常と神経発達障害仮説

CT 研究以来、統合失調症患者の脳室拡大は初発時にすでに認められるという多くの報告がある。Shenton ら¹⁰⁾ がまとめた統合失調症初発エピソードの MRI 所見によると、脳室 78% (14 篇/18 篇) だけではなく、灰白質 100% (5/5)、側頭葉全体 45% (5/11)、側頭葉内側 83% (5/6)、海馬 80% (8/10)、前頭葉全体 63% (5/8)、基底核 67% (6/9) の報告で異常が認められているという。このような初発エピソードの所見は、統合失調症初発時、あるいは病初期にすでに脳の形態異常が存在することを示している。さらに、罹病期間と脳室の大きさには相関が確かめられないこと、また統合失調症の死後脳の病理所見として、後天的な変化の証拠となるグリオーシスを認めないこと、胎生期の神経発達の異常を意味する細胞構築の異常が認められることなどを根拠に、統合失調症患者の脳形態異常は、後天的な変性というより神経発達過程における障害を反映するという考え方が広く支持されてきた¹²⁾。

3) 統合失調症の進行性脳形態変化

病初期から形態異常が認められるということは、必ずしも統合失調症発症後の進行性的な変化を否定することにはならない。さらに、罹病期間との相関についても、すでに数年にわたり罹患していた

慢性期の統合失調症患者の罹病期間と脳室の大きさの相関を否定しても、進行しないことの決定的証拠にはならない。統合失調症発病後の進行性の脳形態変化を特定するためには、やはり縦断的研究が重要と思われる。

MRI を用いた統合失調症の脳形態研究が始まって十余年になるが、ここ数年、統合失調症患者において縦断的な脳の形態変化を調べた研究が報告されるようになった。われわれは、10 年前の MRI 研究の統合失調症および正常対照被験者に対して追跡検査を実施し、より長期間にわたる脳の形態変化を比較した。その結果は、対照群と比較して統合失調症群では 10 年間の脳室の拡大率が有意に大きかった⁹⁾。これまでのところ、対照群の経時変化と比較して、統合失調症群では、脳室がより拡大する、大脳半球容積がより小さくなる、前頭葉、側頭葉、あるいは前頭葉、側頭葉、頭頂葉の変化がより強くなるなど、統合失調症発病後の進行性の脳形態変化が報告されている⁹⁾。

さて、統合失調症の MRI 研究では、ほとんどは研究者が注目した特定の領域を照準として、その部位の体積を手動的に求めるという関心領域 (region of interest : ROI あるいは voxel of interest : VOI) 法が主であった。この方法では ROI については定量的に評価することができるが、それ以外の領域は評価の対象からはずれてしまうことになる。また、ROI の選び方に研究者の主観が含まれてしまうという欠点がある。これらの欠点を補うため、近年、画像解析には各被験者の画像を標準脳に変換して、画像を立方体 (voxel) の集合体とみなし、voxel ごとに比較して統計的に有意な部位を強調表示する解析法が行われるようになってきている。最近、小児期発症の統合失調症を 5 年間追跡調査した研究では、灰白質の体積減少が頭頂葉から始まり側頭葉や前頭葉に広がるというダイナミックな進行性変化が報告されている¹¹⁾。

われわれは最近、多数例を対象に年代間の脳形態の差異を統合失調症群と健康対照群に分けて比較することによって、統合失調症の進行性の脳形

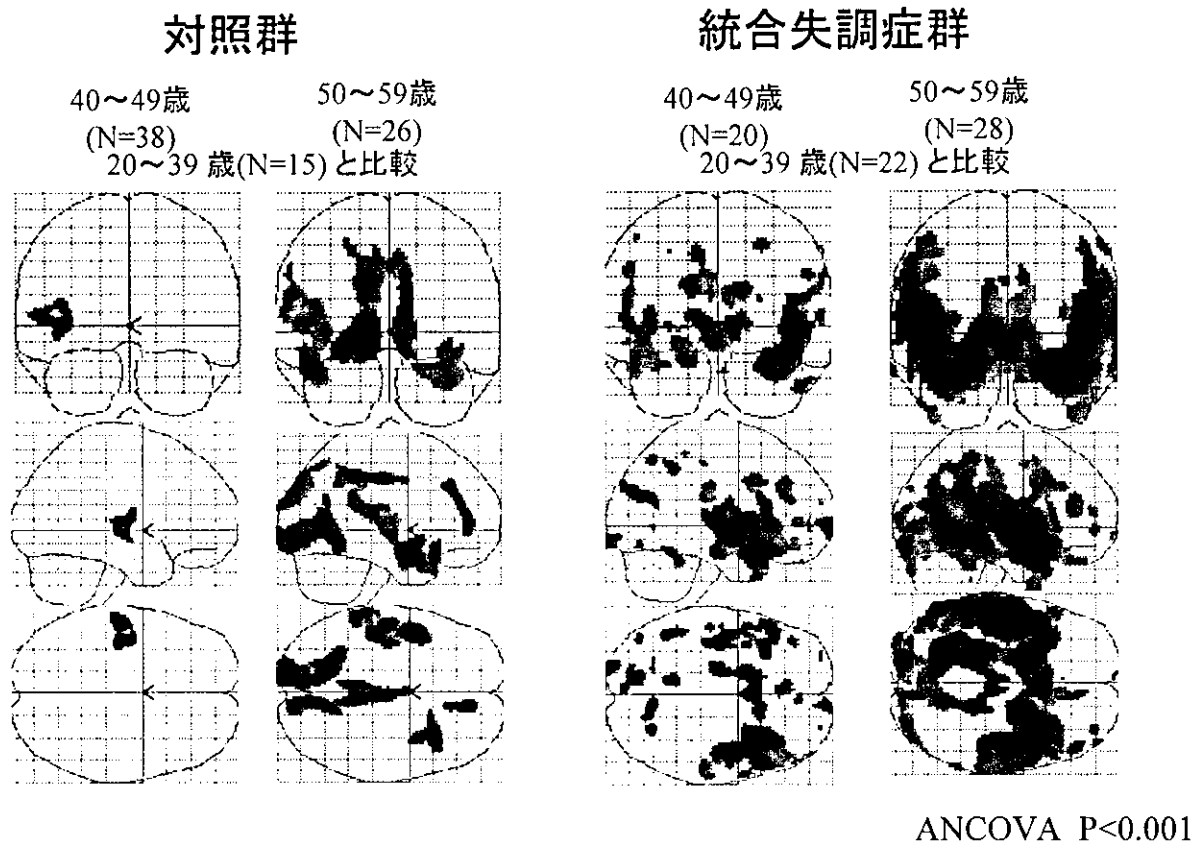


図1 加齢による灰白質体積の減少

態変化を検討する研究を行った。対象は、21歳～59歳の統合失調症患者70名および22歳～58歳の健常対照群80名でSPM99を用いて、MRI・T1強調画像の灰白質体積のVoxel based-morphometryを行った。図1に各群別に、世代間の脳形態を比較した結果を図示した。対照群での世代別比較では年齢の上昇に伴い、左側頭葉の一部さらに両側側頭葉、後頭葉、帯状回で灰白質の体積減少を認めた。これは健常者の加齢に伴う脳形態の変化と考えられる。また、患者群での世代別比較では年齢の上昇に伴い右海馬、側頭葉、大脳基底核で灰白質の体積減少を認めた。これは、対照群とは大きく異なる、すなわち統合失調症に特異的な経年変化である可能性がある。統合失調症患者には加齢とは異なる疾患特異的な進行性的変化が存在することが示唆される。

このような縦断研究の結果は、統合失調症患者

の脳の形態異常の成因を、統合失調症発病前の神経発達障害のみに求めることが困難で、発病前の神経発達障害 (First Hit) に加えて、発病後の進行性的変化 (Second Hit) を想定する二段階の病態モデル (Two Hit モデル)⁹⁾ がより適切と思われる。進行性形態変化の病態としては、NMDA受容体機能低下による興奮毒性、NMDA拮抗作用による酸化ストレス、GABA介在ニューロンの減少による錐体細胞への抑制作用の障害、ドーパミンによる化学的感作などが想定されている。

統合失調症を転帰良好と不良に分けると転帰不良群でのみ進行性的脳室拡大が認められたという報告がある³⁾。われわれの報告でも統合失調症群においては、陰性症状得点と脳室拡大率に正の相関が認められた⁹⁾。このような結果からすると、統合失調症では発病後でもなお脳の形態異常が進

表1 気分障害のMRI研究・陽性所見と陰性所見⁷⁾
うつ病 双極性障害

脳部位	N+	N-	総数	%+	%-	N+	N-	総数	%+	%-
側脳室	1	3	4	25	75	1	8	9	11	89
第三脳室	1	1	2	50	50	1	1	2	50	50
全脳	0	9	9	0	100	1	8	9	11	89
前頭葉	5	1	6	83	17	3	4	7	43	57
側頭葉	1	4	5	20	80	3	5	8	38	63
頭頂葉	0	1	1	0	100	0	2	2	0	100
視床	1	2	3	33	67	1	2	3	33	67
海馬	3	2	5	60	40	2	1	3	67	33
扁桃核	2	2	4	50	50	4	0	4	100	0
大脳基底核	4	2	6	67	33	1	5	6	17	83

N+, N-はそれぞれ陽性所見と陰性所見の報告数を, %+, %-はそれぞれ陽性所見と陰性所見の割合を示す。

行しており, その形態異常は陰性症状など難治症状と関連している可能性がある。進行性的変化がKraepelineの早発性痴呆のように特定のサブタイプにあらかじめ決められた病的プロセスによって起こるものなのか, 早期発見早期薬物治療によって進行を止めることが可能なのかといった問題は統合失調症研究において最も重要な課題の一つと思われる。

3. 気分障害の脳形態画像

脳血管障害や腫瘍により局所的病変が生じた場合, 二次性のうつ病に発展することがあるといわれている⁸⁾。特に, 病変部が左前頭葉あるいは線条体に位置する場合に二次性のうつ病発症あるいはうつ病の重症化に結びつくことが示され, 気分障害の原因を機能的なものとしてのみとらえるのではなく, 器質的な疾患としてとらえ脳の形態変化を調べようとする研究を触発した。最近では, 原発性, 二次性のうつ病両者とも前頭皮質を含む神経回路の異常が関与していると考えられるようになってきている。神経回路に関与するのは大脳基底核, 視床, 視床下部, 脳幹, 扁桃核などであり, それら相互のつながりや大脳皮質への経路が重要と思われる。

1) 気分障害の白質病変

気分障害患者についてもっとも繰り返し確かめられている所見としては高齢うつ病患者に認められる白質病変がある。過去のMRI研究では, 双極性障害患者の場合は全年齢を通じて, うつ病では特に高齢者にMRI T2強調画像における皮質下白質あるいは脳室周囲の高信号領域が多いという。特に, 55歳以降初発のうつ病患者はT2強調画像で脳室周囲, 深部白質にMRI高信号域を示したり, 皮質や線条体に空洞を示したりすることが, 同年代の健常者や同年代のうつ病患者にくらべ有意に多い。健常者においても高齢者ではMRI白質病変の出現率が高くなる。高齢発症のうつ病は, 若年者のうつとは病因が異なり, 脳血管障害に引き続くうつ病との関連が示唆されている。死後脳の組織でこのようなMRI高信号を示す領域を調べた研究では, 動脈硬化, グリオシス, 白質の壊死, 軸索の喪失などを反映していたという。MRI白質病変は, 気分を調整する神経回路を遮断し分断化をまねき, 結果として気分障害を発症させる可能性が考えられている。

2) 気分障害の脳形態異常

著者ら⁷⁾が以前, 過去の気分障害のMRI脳形態画像所見をまとめた結果を表1に示した。気分

障害患者の脳室系については脳室拡大を認めないという報告が多いが、双極性障害では第三脳室が拡大しているとする報告がある。また、うつ病または双極性障害の脳室系を測定した MRI 研究においても有意な差は認めなかったという報告が多い。前頭葉については、うつ病では体積減少が報告されているものの、双極性障害では差がないという報告が多い。側頭葉については、うつ病では体積異常を報告したものはほとんどない。一方、双極性障害の側頭葉体積は小さいとする報告が多いが、一方で増加するという報告もありさらなる研究が待たれる。海馬・扁桃体については最近ではうつ病患者の海馬体積の減少、扁桃体体積の増加という報告が散見される。しかしながら海馬に対する組織病理学的アプローチでは一貫して陰性所見が報告されていることもあり、さらなる検討が必要と思われる。大脳基底核については、うつ病患者は健常者に比べ両側の大脳基底核の体積が有意に小さいという MRI 研究が多い。一方、双極性障害を対象とした研究では健常者と有意差がないという報告が多い。

4. おわりに

統合失調症や気分障害は器質的な病変が特定できず向精神薬が有効なことから薬理学的な異常のみが想定される機能的な精神病として分類された時代があった。脳形態画像研究の成果はこのような考えに再検討をせまった。MRI 研究は統合失調症において前頭葉、側頭葉、海馬扁桃体などの脳実質に形態異常が認められることを明らかにした。このような統合失調症の脳形態異常は、後天的な変性というより神経発達過程における障害を反映するという考え方が広く支持されてきた。しかしながら、近年の縦断的脳形態研究は発症後も脳の形態変化が進行すること、抗精神病薬は進行性脳形態変化を阻止する可能性があることなどを示唆している。

一方、気分障害の脳形態画像では、気分調整に関わる神経回路に位置する領域の構造変化が数多く報告されてきた。特に、高齢者うつ病患者に多

くみられる白質病変は、神経回路の分断をまねきうつ病を発症させると考えられており、動脈硬化・無症候性脳梗塞・血管周囲腔の拡大・血管の拡張との関連が示唆されている。双極性障害では局所病変にグリオシスを認めず、発病後の側脳室拡大を認めないことから統合失調症と同様に神経発達障害が疑われるが、気分障害を対象とした縦断的 MRI 研究は現在のところ少なく、その成因あるいは発病後の経時的な形態変化は未だ不明な点が多い。また、うつ病と双極性障害では局所所見の違いが認められることから、それぞれ異なる神経回路の病態を反映している可能性がある。

以上、統合失調症と気分障害の脳形態画像研究について概説したが、今後、PET (positron emission tomography), SPECT (single photon emission computed tomography), functional MRI といった機能的画像技術を併用することによって、精神疾患の病態解明をさらに推し進めることができるであろう。

文 献

- 1) Drevets WC: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48: 813-829, 2000
- 2) Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, et al.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 2: 924-926, 1976
- 3) Lieberman J, Chakos M, Wu H, et al.: Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49: 487-499, 2001
- 4) McCarley RW: MRI Anatomy of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45: 1099-1119, 1999
- 5) 大久保善朗: 画像解析からみた精神分裂病の異種性——症候と画像所見の対応——. *最新精神医学* 2: 71-78, 1997
- 6) Okubo Y, Saijo T, Oda K: A review of MRI studies of progressive brain changes in schizophrenia. *J Medical and Dental Sciences* 48: 61-67, 2001
- 7) 織田健司, 大久保善朗, 須原哲也: 脳画像から見た形態学的異常. *最新医学別冊, 新しい診断と治療の ABC9, 躁うつ病* (上島国利編), 最新医学社, pp 52-59, 2003
- 8) Robinson RG: The clinical neuropsychiatry of

stroke. Cambridge University Press, Cambridge, 1988

9) Saijo T, Abe T, Someya Y, et al.: Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study. *Psychiatry Clin Neurosci* 55: 41-47, 2001

10) Shenton M., Dickey CC, Frumin M and McCarterley RW: A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49: 1-52, 2001

11) Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, et al.: Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* Sep 25: 98: 11650-11655, 2001

12) Weinberger DR: Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 660-669, 1987

第 99 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

統合失調症の眼球運動異常の機能的 MRI 研究

松浦 雅人¹⁾, 松田 哲也²⁾, 大久保 起延³⁾, 大久保 博美³⁾,
 根本 安人³⁾, 松田 玲子³⁾, 鹿中 紀子³⁾, 小島 卓也³⁾,
 福本 麻衣⁴⁾, 松島 英介⁴⁾, 泰羅 雅登⁵⁾

(1) 東京医科歯科大学大学院生命機能情報解析学分野, 2) 玉川大学学術研究所,
 3) 日本大学医学部精神神経科学教室, 4) 東京医科歯科大学大学院心療・
 ターミナル医学分野, 5) 日本大学医学部応用システム神経科学)

はじめに

機能的 MRI は精神活動に伴う脳賦活領域を画像化する方法の一つであるが, 通常臨床用 MRI 装置を用いて比較的簡便に施行でき, 侵襲性がなく, 空間分解能と時間分解能がすぐれることから, 精神医学の分野においてもさかんに行われるようになった²⁾. 精神活動に伴って脳の局所脳血流量が 30~50% 増加するのに対して, 酸素消費量の増加は 5% 程度にとどまるため, 脳局所の酸素化ヘモグロビン濃度は増加し, 還元ヘモグロビン濃度は低下する. 還元ヘモグロビンは常磁性体であるため, 局所の磁場不均一が減少し, MRI の T2* 緩和時間を変化させる. これは blood oxygenation level dependent (BOLD) 効果と呼ばれ, 還元ヘモグロビンの低下によって BOLD 信号が上昇するのを画像化したものが機能的 MRI である. 統合失調症は各種の眼球運動異常を伴うことが報告され, 追跡眼球運動は 50~90%, アンチサッケードは 70~80%, 探索眼球運動は 75% の例に異常がみられる. これらの眼球運動異常は統合失調症の近親でもみられ, 統合失調症の遺伝的脆弱性の生物学的マーカーとされている^{4,5)}. そこで, われわれは機能的 MRI を用いてこれらの眼球運動異常の背景にある統合失調症の脳内神経回路の機能異常について検討し

た.

対 象

対象は文書と口頭で研究の趣旨を説明し, 書面で同意の得られた統合失調症例と健常例である. 機能的 MRI 撮像前にあらかじめ眼球運動課題を行い, 遂行成績を測定した. アンチサッケード課題と追跡眼球運動課題では, 遂行成績良好な健常者 9 例 (男/女 6/3, 平均年齢 34.9 歳), 統合失調症 9 例 (6/3, 34.9 歳), および遂行成績不良な統合失調症 9 例 (6/3, 34.7 歳) を比較した. 発病年齢, 服薬量, 精神症状は, 成績良好群 (24.9±4.4 歳, ハロペリドール等価換算 16.2±13.1 mg, BPRS 総得点 41.6±8.7) と不良群 (26.7±8.3 歳, 15.7±19.1 mg, 42.1±7.1) で差はなかった. 遂行成績不良な統合失調症群は, 成績良好な統合失調症群および健常群と比べて, アンチサッケードエラーが多く, サッケード潜時が延長していた. また, 成績良好な統合失調症群は健常者群と比べて, 追跡眼球運動時のサッケード混入数に差はないが, 追跡ゲインは低下していた. 探索眼球運動課題は, 正答率と反応時間に差のない遂行成績良好な統合失調症 13 例 (男/女 8/5, 平均年齢 31 歳) と健常者 11 例 (9/2, 39 歳) を比較した. なお, 本研究は日本大学医学部

倫理委員会の承認を得て実施した。

方 法

臨床用1.5テスラMRI装置 (Magnetom Symphony, Siemens) を用い、Echo planar imaging 法により撮像し、課題遂行中は眼球運動をモニター (Visible Eye, Avotec) した。アンチサックード課題と追跡眼球運動課題は、40秒間の課題遂行と中心固視を5回繰り返す box-car デザイン (TR 3980 ms, TE 50 ms, ピクセルサイズ 3.0×3.0 mm, スライス枚数 30, FOV 192×192 mm, マトリックス 64×64, Interval 4 秒, フリップ角 90°, スライス厚 3 mm) で行った¹⁾。探索眼球運動課題は、Benton 図版の記銘と一部異なる図版との照合を15回繰り返す、事象関連デザイン (TR 1900 ms, TE 50 ms, ピクセルサイズ 3.0×3.0 mm, スライス枚数 20, FOV 256×192 mm, マトリックス 48×64, Interval 4 秒, フリップ角 90°, スライス厚 6 mm) で行った¹⁾。画像解析には Statistical Parametric Mapping 99 (SPM 99, Wellcome Department, Institute of Neurology, London) を用いた。

結 果

1) アンチサックード^{3,6,7)}

アンチサックード課題とサックード課題遂行時の脳賦活領域の差分画像を図1上段に示した。課題難易度が増すことによって、健常者では右側前頭前野、両側前頭眼野と頭頂眼野、および右側レンズ核と視床の賦活が上昇した。遂行成績の良好な統合失調症群では、右側前頭前野と前頭眼野、両側頭頂眼野の皮質領域の賦活は上昇したが、レンズ核および視床の皮質下賦活はみられなかった。遂行成績の不良な統合失調症群では、前頭前野や前頭眼野の賦活も皮質下の賦活もみられなかった。

2) 追跡眼球運動^{3,6,7)}

サイン波状に移動する指標を追跡する標準的な追跡眼球運動課題に加え、点滅する指標を数えながら指標を追跡する注意喚起追跡眼球運動課題を

遂行中の皮質賦活領域を図1中段に示した。標準課題では視覚領野に加えて、前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野が賦活され、健常者の注意喚起状態では右側前頭および頭頂眼野の賦活が上昇するが、統合失調症では課題成績にかかわらず、右側前頭-頭頂眼野の賦活上昇がみられなかった。

3) 探索眼球運動^{7,8)}

探索眼球運動課題の図版記銘時と照合時の皮質および皮質下の賦活領域を図1下段に示した。健常者では記銘時に両側視覚領野、前頭前野、前頭眼野、補足眼野、頭頂眼野、島、およびレンズ核と視床が賦活され、統合失調症群では前頭前野およびレンズ核-視床の賦活がみられなかった。また統合失調症群は、照合時にも前頭前野およびレンズ核-視床の賦活がみられず、頭頂眼野の賦活が上昇した。

考 察

アンチサックード課題では、前頭前野と前頭眼野の賦活は遂行成績に依存するが、レンズ核と視床の皮質下賦活は遂行成績と無関係に低下しており、統合失調症に特徴的であると考えられた。基底核と視床は皮質に対する抑制系と考えられ、統合失調症では皮質の眼球運動神経回路の脱抑制によりアンチサックードエラーが多く生じると思われる。眼球運動は注意を解除、転導、固定する機能を持ち、眼球運動に関連する皮質領域と注意関連皮質領域とが共通することが知られている。眼球運動を伴わずに注意を転導することも可能であるが、その際にも前頭-頭頂眼野が賦活される。追跡眼球運動課題では、統合失調症群に共通して注意喚起による右前頭-頭頂眼野の賦活上昇がみられず、注意転導に関連する右前頭-頭頂神経回路の機能障害のために追跡眼球運動のゲインが低下すると考えられる。探索眼球運動課題では、統合失調症は前頭前野とレンズ核-視床が賦活されず、照合時には代償的に頭頂眼野が過剰に賦活された。すなわち、統合失調症は前頭前野-基底核-視床回路の機能低下と、注意機能に関連する前頭-頭頂葉の機能障害とが存在すると考えられる。

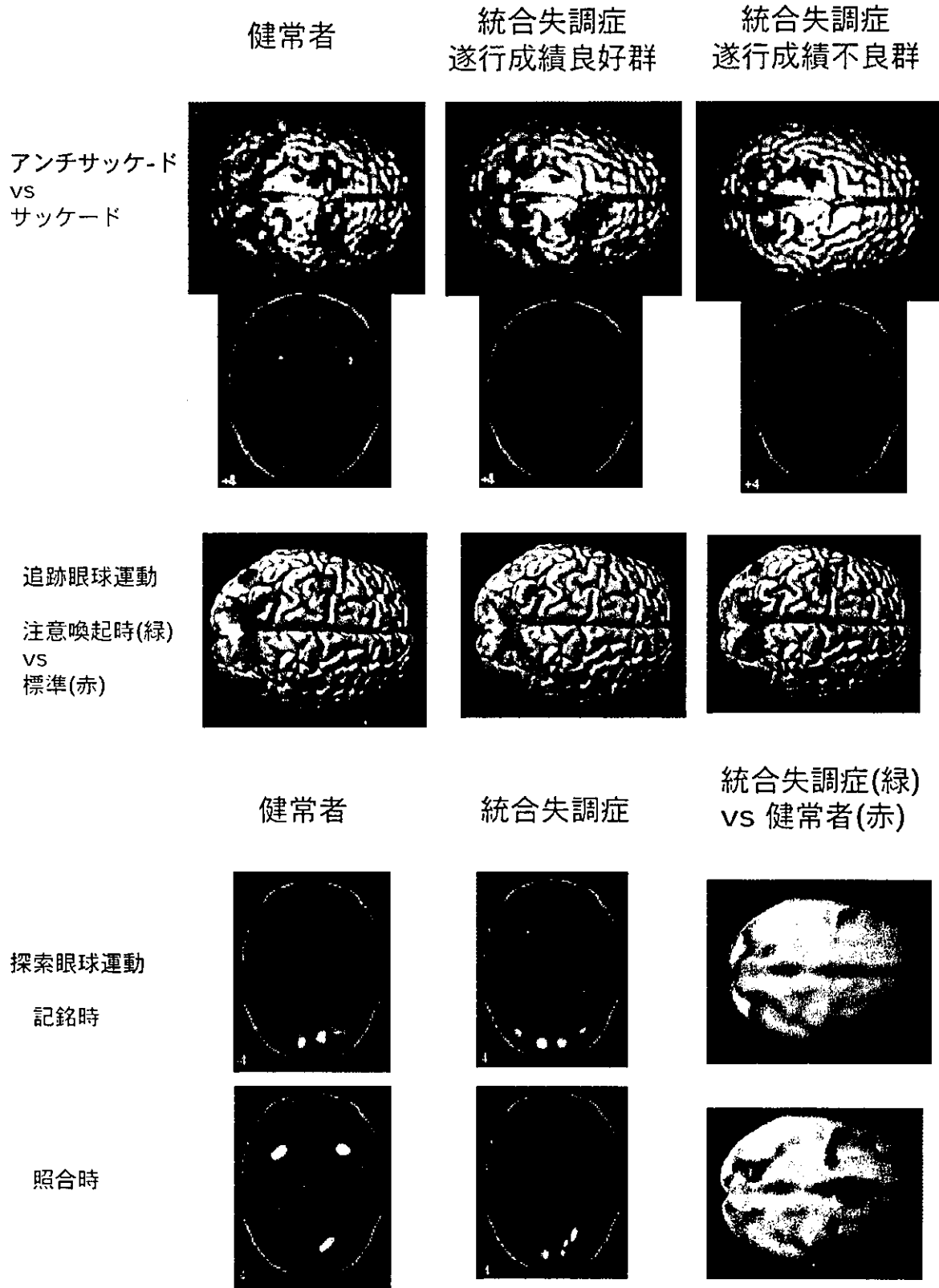


図1 各種眼球運動課題遂行時の機能的 MRI

これまでも作動記憶課題を用いた機能的MRI研究で、統合失調症では前頭前野-基底核-視床回路の機能障害が指摘されており、今回の研究もそれを支持する結果と考えられた。

文 献

- 1) 松田哲也, 松浦雅人, 大久保起延ほか：fMRIのタスクパラダイム——block designとevent-related design——. 脳科学 23：717-725, 2001
- 2) 松田哲也, 松浦雅人, 大久保起延ほか：精神医学におけるfMRIの基礎とタスクパラダイム. 脳精神医学 14：91-98, 2003
- 3) 松浦雅人, 松田哲也, 大久保起延ほか：精神分裂病の眼球運動異常と機能的MRI. 臨床脳波 43：767-773, 2001
- 4) 松浦雅人：統合失調症の眼球運動障害と前頭葉. 臨床精神医学 32：377-384, 2003
- 5) 松浦雅人：精神疾患と眼球運動異常. 脳科学 25：685-692, 2003
- 6) 大久保起延, 大久保博美, 松田哲也ほか：fMRIによる精神分裂病における眼球運動の研究. 脳科学 23：767-774, 2001
- 7) 大久保起延, 小島卓也, 松田哲也ほか：眼球運動課題遂行時の局所脳血流. 脳精神医学 12：119-125, 2001
- 8) 大久保起延, 松浦雅人, 松田哲也ほか：探索眼球運動の神経機構——fMRIを用いた健常者と統合失調症の賦活部位の検討. 臨床脳波 45：227-233, 2003

第 99 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

虚記憶に関する神経心理学的障害と機能的脳画像所見

加藤 元一郎¹⁾, 梅田 聡²⁾, 秋根 良英^{1,3)}

(1) 慶應義塾大学医学部精神神経科, 2) 慶應義塾大学文学部心理学研究室,

3) 放射線医学総合研究所高度診断機能研究ステーション)

虚記憶とは

実際には提示されていない刺激や起こっていない出来事に対して、「提示された」あるいは「起こった」と誤って判断してしまうことが、虚再認 (false recognition) と呼ばれる。虚記憶 (false memory) とは、実際には経験していない出来事を誤って経験したと判断してしまうような「偽りの記憶」を意味する。虚記憶現象は、健常者においてもしばしば観察され、また child abuse などの精神障害例においても頻回に生じる現象であり、この出現メカニズムやその神経基盤を検討することは、臨床的にも非常に重要と考えられる。虚再認課題では、例えば、「喫茶店、紅茶、コーヒー、ミルク、カップ」といった多くの単語のリストが学習される。その後テスト段階で、「砂糖」という単語が先行リストの中に含まれていたかどうかの再認を求められる。「砂糖」に関連した多くの単語に前もって曝露された被検者は、「砂糖」という単語に容易に「あった」という判断を下し、簡単に虚再認反応を引き出すことができる。このような記憶の間違い自体は、多かれ少なかれ誰もが日常場面で経験することであり、これまでに各分野の研究者によって取り上げられてきた現象である。それらの研究から明らかになったことは、人々の持つ記憶が、基本的にはある出来事の経験の再構成によるものであり、また、「ある記憶が自分の経験の記憶である」という判断は、確信感や信念に基づいているということである^{13,14)}。上

述したように、近年、「偽りの記憶」を実験的に作り出す記憶実験のパラダイムが普及し始め、関連する多くの要因の影響を可能な限り排除した、統制条件下での記憶の正確性に関する検討がなされるようになった。しかし、このことがきっかけとなって、以下に示すような論争への展開が生じたのである。

回復された記憶/偽りの記憶論争と

DRM パラダイム

子どもに対する性的虐待や、それに伴う心的外傷後ストレス障害 (PTSD) についての研究が盛んに行われる中、幼い頃に起きた性的虐待の抑圧された記憶が、あとになって回復されたという数々の事例が報告された²³⁾。しかし、この報告に対しては、二つの立場があった。その一つは、虐待として報告された記憶が「回復された記憶 (recovered memory)」であり、この記憶は真実であるとする立場である。この主張の背景には、「時に生々しい感覚の再現を伴うような報告者の鮮明な記憶が、間違っただけで作られるはずなどない」という見解があった。もう一つは、報告された記憶がその人によって作り出されたものであり、この記憶は「偽りの記憶 (false memory)」であるとする立場であった。この主張の背景には、「実際の場面の一部を再現するような事態を作り出すことで人の記憶の正確さを調べると、実際には起こっていない出来事まで起こったと判断してしま

うような反応傾向が意外に強い」という意見があった。この論争は、その後、「回復された記憶/偽りの記憶論争 (recovered memory/false memory debate)」と呼ばれるようになり、両立場間で激しい論争が繰り広げられた。しかしながら、この論争は明白な決着にたどり着くことはなく、現在は事実上、休止状態となっている^{7,17)}。

虚記憶の生起メカニズムを実験的に検討するためには、偽りの記憶を人工的に作り出すような実験手続きが必要となる。「DRM パラダイム」はそれを目的として考案されたものであり、Deese⁹⁾とRoediger & McDermott¹⁹⁾によって作り出されたことから、各著者の頭文字をとってこのように呼ばれている。記憶の評価方法として再認課題を用いることから、「虚再認パラダイム (false recognition paradigm)」とも呼ばれている。

DRM パラダイムでは、被験者にまず学習段階として意味的に関連のある複数の単語セットを数多く覚えさせる (例：バター、トースト、サンドウィッチ……)。続いて、テスト段階で再認課題として、

- 1) 学習リストの中にあった単語 (例：バター)、
- 2) 学習リストの中になかったが意味的に関連している単語 (例：パン)、
- 3) 学習リストの中になく意味的にも関連していない単語 (例：ピアノ) の3種類の単語に対する判断を求める。

健常者に一貫して見られる傾向は、1) と3) の単語には高い確率で正答できる一方で、2) の単語に対して誤って「あった」と反応してしまう虚再認 (以下、この生起率を虚再認率と呼ぶ) が起こりやすいというものである。DRM パラダイムを用いた研究は、近年盛んになりつつあり、神経科学的なアプローチによる研究も数多く報告され、これまでにさまざまな事実が明らかにされている。

DRM パラダイムを用いた神経心理学研究

DRM パラダイムはもともと健常者を対象として考案されたものであるが、現在では健忘症、痴呆症、局所脳損傷、発達障害の患者を対象とした研究にも広く用いられている。健忘症患者を対象とした一部の研究では、DRM パラダイムの学習とテストのセッションを複数回施行し、反復学習による記憶成績の変移を調べている。その結果、学習とテストの回数を重ねるに従い、健常群においては、正再認率 (学習した単語に対して正しく「あった」と判断する確率) が徐々に高まり、虚再認率が徐々に低下するのに対して、健忘症であるコルサコフ症候群では、正再認率も虚再認率も徐々に高まるという結果が示された²¹⁾。そして、健常群で反復提示に伴って虚再認率の低下が示されたのは、提示された単語とされない単語の区別が徐々に明確になっていったことが原因であると解釈された。一方、コルサコフ症候群では、反復提示によって、提示された単語から形成される意味ネットワークの記憶痕跡が全般的に活性化されるだけで、テスト段階で提示される単語一つ一つに関する情報を十分に想起できないために、虚再認率が逆に高まったものと考えられた。上記と同様の反復学習法を用いたその後の研究では、中軽度のアルツハイマー型痴呆症においても、コルサコフ症候群と同様、反復提示に伴って正再認率も虚再認率も徐々に高まるという結果が示された^{3,4)}。この結果から、アルツハイマー型痴呆症においても、提示された単語からその文脈を想起することはできても、その単語に関する特有な情報を意識的に想起することはできないという可能性が示唆された。さらにこの原因として、前頭葉機能の低下を示唆するデータも報告されている⁹⁾。

DRM パラダイムにおいて成績を高めるためには、リストとしてまとまって提示された単語 (例：バター、トースト、サンドウィッチ) から形成される文脈 (例：パン、食事) に関する情報を想起することに加えて、その単語が実際に提示されたことを意識的に想起する必要がある。この前者を親近感 (familiarity) による想起、後者を

意識的な想起 (recollection) として区別し、記憶のメカニズムを理解する上での重要な理論的枠組みと考えられている。

前頭葉損傷患者を対象とした研究

これまでに、前頭葉損傷患者において虚再認率が高いという症例報告がいくつかなされている^{16,20)}。この傾向について Schacter et al. (1996) は、「前頭葉損傷に伴い、症例は学習リストの文脈に過度に依存してしまい、提示された単語に関する特有な記憶を保持していないためである」と解釈した。これは先に述べた、親近感と意識的想起という枠組みによる解釈と類似している。前頭葉の担う機能に関しては、記憶検索、行動の開始、注意、作動記憶、感情を伴う情報処理、推論や問題解決、社会的認知など、さまざまな説が提案されているのが現状であり、前頭葉の部位によってその役割が異なることはこれまでの研究からも明らかである。しかしながら、これまでに報告された、虚再認率の上昇を示す前頭葉損傷例の多くは、その損傷部位が広範囲に渡っており、前頭葉のいずれの部位が虚再認率の上昇、あるいは親近感や意識的想起に関する処理の低下と関わっているのかは明らかでない。著者らは、前頭葉眼窩部損傷患者8名を対象とし、DRMパラダイムの変形版を用いた研究を行った^{24,25)}。対象とした眼窩部損傷患者は、一般的な記憶能力の検査を含む高次認知機能検査の成績が正常範囲内であり、背外側部を損傷した症例に見られるような Wisconsin カード分類検査、作動記憶課題、注意力を要する課題などにおける成績の低下が見られない一方で、人格変化、借金、放浪、問題飲酒、性的放縦などの社会的行動異常を示す症例である¹²⁾。

実験者は、まず聴覚的に提示する単語をできるだけ多く覚えるように被験者に教示し、続いて14語の意味的関連語からなるリストを18リスト学習させた(例:バター、トースト、サンドウィッチ……)。これらのリストは、Deese (1959)、Roediger & McDermott (1995) のリストをもとに、著者らが日本語版として修正を施したもので

ある。各リストのテーマ語(例:パン)と第3連想語(例:ジャム)は学習段階では提示せずに、テスト段階で意味的関連のある新単語として用いた。学習終了後は10分の遅延時間をおき、その後、再認テストを行なった。再認テスト時の単語は、学習時に提示しなかった6リストを加えた全24リストからそれぞれ抜き出された単語であり、先のDRMパラダイムの項目で述べた1)~3)の単語に対する再認判断を被験者に求めた。その結果、対象群である健常群8名と比較して、眼窩部損傷群の方が有意に虚再認率が高いことが示された(図1)。では、この結果から眼窩部損傷患者の社会的行動異常をどのように解釈することができるのだろうか。日常場面である状況に遭遇し、ある種の意味決定を求められた場合、そこで適切な意思決定を下し、その場に対処するためには、まず自らが置かれている状況(文脈)を正しく判断し、その状況と関連する過去の経験を想起することが必要とされる。状況によっては、かなり意識的な想起が必要とされる場合もある。もしも、自らの置かれた状況に曖昧な親近感を感じることができるだけで、意識的な想起に困難があると仮定すれば、日常場面での高度なレベルの学習には困難を示し、それが適切な行動を抑制する機能の低下につながり、結果的に社会病質的な行動と判断されるような行動を引き起こす確率を高めることになるであろう。

機能的MRIを用いた研究

機能的MRIにおいて、我々が実験で用いた課題は、先に述べた課題と同じDRMパラダイムである。健常者11名に対して、まず学習段階を行った後、テスト段階でMRIによるスキャンを行い、記憶検索時の脳賦活状態について調べた。装置として用いたのは、1.5T MRI (Siemens Manetom Vision) であり、EPIによる撮像を行った後、SPM99 (Wellcome Department of Cognitive Neurology) による解析を行った²⁶⁾。その結果、正再認時と虚再認時で脳賦活部位、および時間経過に伴う賦活のパターンに違いが見ら