

時に観測できる点にある。脳機能画像でも脳波、脳磁図、近赤外分光法はその空間分解度の低さと皮質下の深部の脳活動を測定するのが困難で、全脳に広がるネットワークの記録には向かない。

歴史的には Papez の回路や辺縁系といった神経ネットワークが情動処理の中核と考えられてきたが、現在では辺縁系を含んだ辺縁系—前頭前野—線条体—視床のネットワークが情動反応の調節に深く関わっていることがわかっている^{6,23)}。辺縁系のなかでも扁桃体は前頭前野や視床の背内側核と相互に豊富な神経連絡を持ち、さらに線条体もこれらの部位に介在してループを形成している。このループのなかでも扁桃体と前頭前野が中心的な役割を果たすが、その扁桃体の活動は前頭前野の活動が高くなるにつれて抑制される⁹⁾。辺縁系からの情動の信号がこの前頭前野—線条体—視床のループを介して過剰な反応を起こさないように調節されていると考えられている。そして、このネットワークで不均衡がおきると情動、感情障害が発現するという説があり、感情障害の脳機能画像研究でもこのネットワークの異常が報告されつつある⁹⁾。つまり、うつ病患者や強迫性障害、恐怖症といった不安障害の患者では扁桃体、眼窩前頭野、視床背内側核の活動亢進を認め、薬物治療などにより臨床症状が改善すると、その活動は健康人と同様なレベルまで落ち着くという。うつ病や不安障害における扁桃体の活動亢進を抑制するために、眼窩前頭野も活動を高めるが、その扁桃体に対する抑制がなんらかの原因でうまく働かないため、いずれの部位も過活動となっており、反対に治療によって扁桃体の活動亢進が正常化されるにつれて、眼窩前頭野の活動も正常レベルまで低下してくるのではないかと想定されている⁹⁾。

Ⅲ. 不快情動

不快情動のなかでも恐怖は最も良く調べられており、統一した見解が得られつつある。恐怖の脳内過程でもっとも重要な働きを担うのが扁桃体であることがわかっている。動物実験で扁桃体を破壊された動物が恐怖の条件付けが困難となることが報告され、ついでヒトでも扁桃体の損傷で恐怖

の表情の認知、弁別が障害されることが報告された。その後、脳機能画像では Morris らが初めて、恐怖の表情で扁桃体の活動を報告した。さらに表情の恐怖の度合いが強くなるにつれ、扁桃体の活動も高くなるという相関も見出されている。以来、表情以外にも恐怖を惹起する写真、映像、言葉、音声などでも報告されるようになった¹⁸⁾。この扁桃体の活動は、例えば被験者が人の顔の表情が何の情動であるかに注意したときでも、あるいは顔の性別に注意したときにも観察されることがわかっている。つまり、恐怖の表情との判別を求めさせなくても、無意識で自動的な処理に対応した扁桃体の賦活が認められるという。興味深いことは、後者のように無意識に処理されたときの方が、扁桃体の活動が高いことがわかっている⁹⁾。

情動を惹起するタスクで注意、記憶、評価などといった認知負荷が高まると、前頭前野の活動が高まり、前述したように前頭前野が扁桃体の活動を抑制するためと想定されている。さらに実際に認知できないぐらいの短時間の表情提示でも扁桃体は活動を示し、その場合は右扁桃体が優位である。提示時間が長くなり、十分認知できるレベルになるにつれ、左扁桃体が優位になってくるという¹⁹⁾。また、視覚野が傷害された皮質盲の患者に恐怖の表情を提示したところ、視床から右扁桃体に向かう経路の活動が認められている²⁰⁾。これは LeDoux が提言している視床から皮質を介さないで直接、扁桃体に向かう皮質下の経路に対応していると考えられている(図1)¹⁶⁾。生体が恐怖の対象を前にして危険が迫っている時には、その対象が何であるか十分吟味している時間的余裕はなく、すばやい行動判断が要求される。すなわち、皮質を介した詳細な情報処理をする前に、おおまかであっても短時間で情報処理をする必要があり、その経路が視床から直接、扁桃体に向かうというものである。不快刺激によって視覚野も中性の刺激に比べて、高い活動をしばしば認める。この解釈には議論の余地があるが、一つ言われているのは、主に扁桃体からの信号が視覚野に再入力されて、高い活動が観測されるのではないかというものである。危険なもの、恐ろしいもの、ある

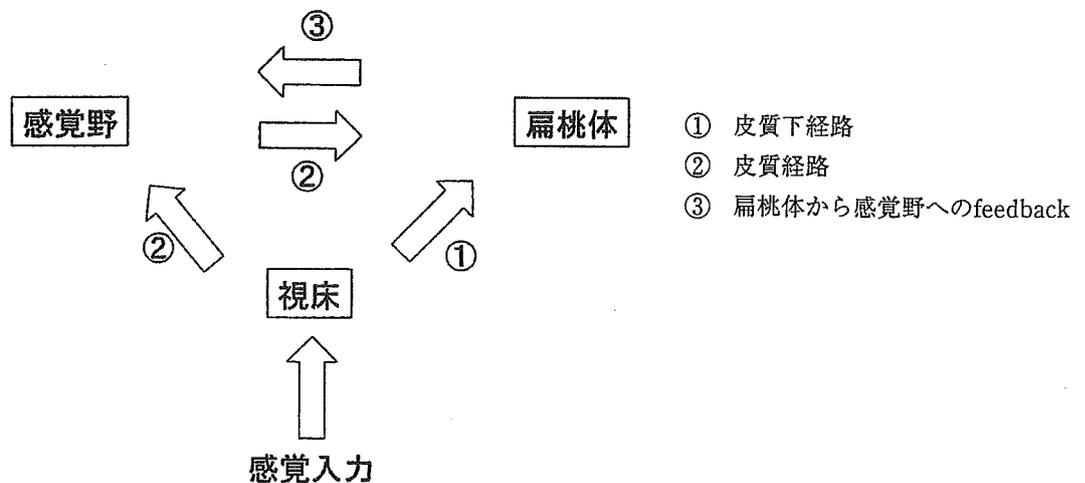


図1 情報伝達の皮質経路と皮質下経路

いは報酬や食物といった、生体にとって重要な意味を持つ対象物に対して、まず皮質下の経路で大まかな情報処理がなされ、その情報が一次視覚野、連合視覚野といった新皮質に戻り、より詳細な情報処理過程を促進しているのではないかと考えられている(図1)¹²⁾。

前述したように扁桃体と並んで情動の中枢過程で重要な役割を果たすのが前頭前野である。前頭前野も大きく分けて腹側前頭前野(眼窩前頭野)と背側前頭前野に分けられる。腹側前頭前野は不快・快にかかわらず、情動の発現の初期に動員され、辺縁系—前頭前野—線条体—視床のネットワークを介して、辺縁系からの信号入力が高まるとこれを調節、抑制し、過剰な情動反応が発現しないように働いている。つまり、社会的行動、最終的な目標を達成するような判断を可能とするために原始的で幼稚な情動反応を抑制していると考えられる。この腹側前頭前野が障害されると反社会的、衝動的、短絡的行動に結びつくと思定されている^{1,7)}。背側前頭前野は注意や記憶といった認知負荷が強まると活動が高まる^{8,9)}。この認知負荷の影響は後述する。

不快情動として嫌悪も恐怖ほどではないが、よく調べられていて、脳機能画像では嫌悪の表情などの刺激で島皮質と基底核の活動が報告されている⁴⁾。島皮質は旧皮質と新皮質の移行部であり、さまざまな感覚が統合され、特に内臓の感覚や機能にも関係している。したがって、嫌悪は系統発

生的には原始的なものと考えられており、味のまずさに関連する情動から進化してきたとも考えられている。基底核や島皮質の損傷で嫌悪の表情も認知や体験が障害されることも報告されている³⁾。基底核が障害されるハンチントン舞踏病の患者でも嫌悪の認知が障害され、また、ハンチントン舞踏病の遺伝子キャリアも神経学的兆候が発現する以前から嫌悪の認知が障害されるとする報告もある^{14,25)}。

IV. 快 情 動

快の情動となると喜びがあげられるが、喜びに限らず、快の情動を扱うには困難をとまなう。様々な理由が考えられるが、まず、決して快適とはいえない実験環境下で被験者に快の情動を抱かせるのは容易ではない。表情や笑い声など喜びを表す刺激を提示したとしても、被験者は喜びを認知したとしても、必ずしも快の情動を抱くとは限らないどころか、ニヤニヤ笑っていると感じ不快感を抱くことさえある。写真で愛らしい動物や美味しそうな食べ物を提示しても、これも個人で好み異なり、逆に不快と感じる被験者もいる。次に、不快情動の場合は、うつ病あるいは不安障害といった不快な感情が亢進していると考えられる病的なモデルが存在し、患者を対象とした研究も多くなされているが、快の感情が亢進していると考えられる躁病や多幸症といった状態は症例が比

較的少ないうえ、感情も不安定でなかなか検査の試行が困難であるといった実情がある。そのため、不快情動に比べると、快情動の脳機能画像の報告は少なく、その結果もまちまちである。このような現状ではあるが、快情動の研究で比較的安定して報告されている部位として線条体（尾状核、被殻、側座核）があげられる²²⁾。線条体はドーパミン作動性ニューロンの豊富な部位で報酬系と呼ばれる中脳被蓋部—線条体—眼窩前頭野という神経ネットワークの一部である¹⁷⁾。この報酬系のネットワークはお金や食事の報酬のほかに、喜びの表情、心地よい音楽、写真、楽しいことの回想などの刺激でも活動が高まる。また、特定の刺激に対しては快の情動が亢進しているとも考えられる薬物依存では、その依存薬物の投与や提示で尾状核、被殻、側座核といった線条体の活動亢進を認める^{2,10)}。また、快の情動を調べるのが困難な理由のひとつとして、状況によって喜びを感じた対象が不快な対象に変わり得るという事実がある。お腹がすいている時にチョコレートを食べれば喜びを感じるが、チョコレートを満腹食べた後にまたチョコレートを勧められれば、「もう嫌だ」という気持ちになる。あるいはボジョレーヌーボー解禁と騒いでいても、目の前にロマネコンティが出されれば、前者には見向きもしなくなるのが普通である。つまり、快刺激の提示するときはその順序、配列にも気を配らなくてはならない。今まで快や報酬と思っていたものが、状況によって、不快や害となった時に、活動が増加してくるのが外側眼窩前頭野という報告がある^{11,24)}。報酬と思って喜んで飛びついていては、もはや結果としては不快になってしまう状況では、外側眼窩前頭野が働き、快の情動反応を抑制すると考えられる。快情動は系統発生的に不快情動と比べると新しい情動であると考えられ、Paradisoらは快情動を抱くにはより洗練された認知過程が必要でそのために前頭前野が関わってくると想定している²¹⁾。また、快情動の機能画像研究は技術的にも困難が伴う。前述したように快刺激は中脳被蓋部—線条体—眼窩前頭野の報酬系のネットワークを活動させることが考えられるが、特に腹側線条体や眼窩前頭野はfMRIでは画像の歪みや欠落が

生じやすく観察が困難な部位である。

扁桃体は前述したように、恐怖においては重要な働きをすることには異論のないところであるが、喜びといった快情動においては統一した見解が得られていない。恐怖とは反対に扁桃体の活動は抑制されるといった報告⁸⁾がある一方で、恐怖同様に扁桃体の活動は高まるとする報告もある^{13,15)}。こうしたことから扁桃体は不快、快にかかわらず、その生体にとって重要な意味をもつ外的刺激の価値評価をしているとも考えられている。

V. 情動のタスクにおける認知負荷の影響

快、不快にかかわらず、情動のタスクを作成するにあたって認知負荷の影響に注意しておく必要がある。例えば被験者に情動刺激を提示したときに、どのような情動を感じたかと情動に注意を向けるように指示した場合（explicit task）と顔の性別を弁別させるように情動以外のある側面に注意させ、無意識の情動反応をみる場合（implicit task）がある。Implicit taskにおいては性別の弁別という認知負荷がかかり、explicit taskにおいてもどの程度不快であったかと、何段階にもわたる評価を求めることによって、やはり詳細な分類や評価という認知負荷がかかる。しかしながら、我々が恐怖の表情や怖い対象物を見たとき、それがどの程度恐怖であるか熟考したり、表情の顔の性別を意識することは通常はない。こうした様々な認知負荷が課せられる理由は被験者が実験に適切に参加したかを確認する目的のことが多いが、このような認知負荷が自発的な情動反応に影響を及ぼす可能性があることに留意しなければならない。しかしながら、自発的な情動反応を見るには何も被験者に教示しないで、ただ刺激を提示するだけが理想的であるが、それでは被験者の参加態度がわからないというジレンマがある。

Phanらによると、この認知負荷が大きくなるにつれて、前部帯状回の活動が増えてくる傾向にある。そして、前部帯状回とその背側前方の内側前頭前野の活動が増加すると扁桃体をはじめ、皮質下の辺縁系の活動は抑制されるという。また、

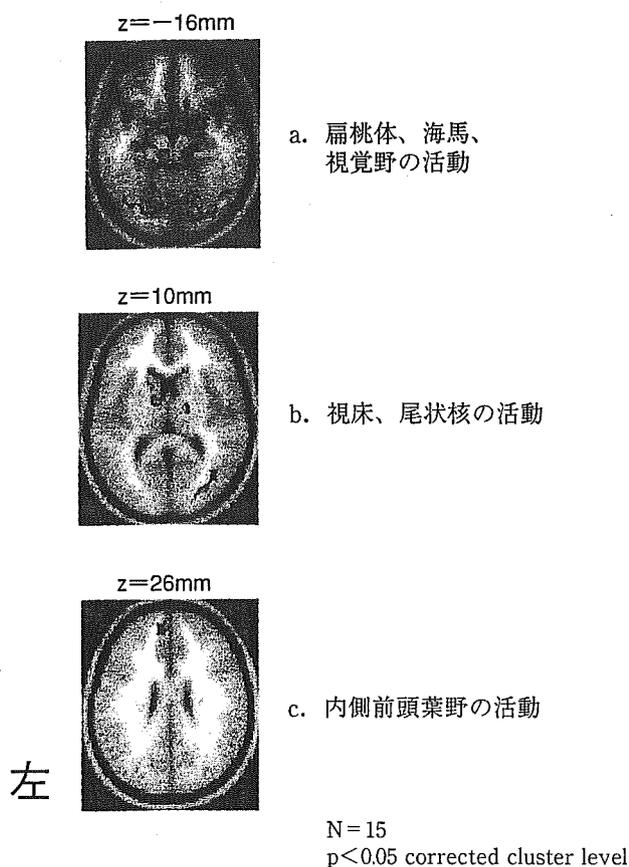


図2 不快な写真に対する脳活動

内側前頭前野は認知負荷の高低や情動の種類、あるいは刺激方法（視覚、聴覚、回想など）にかかわらず、情動の脳機能画像研究で最も共通して報告されている部位である。したがってこの部位はたとえ認知負荷を減らしても潜在的に処理される情動への注意、同定、制御といった過程に関わっているのではないかと考えられている²²⁾。

我々のfMRIによる自験例をあげておく。刺激として不快な写真と中性な写真を提示し、中性に比べて不快な写真で活動の高かった部位を図1に示した。ほぼ、全脳を撮像し、認知負荷を減らした結果、辺縁系に加え、視床、基底核といった皮質下の活動と、前頭前野と視覚野の活動亢進を認め、不快情動にともなう神経回路の賦活が確かめられた(図2)。

VI. おわりに

これまでの脳機能画像研究では、ある情動刺激

を提示したところ、ある脳部位の活動が上がったというものがほとんどで、ほぼすべての大脳皮質と皮質下の広範な部位の賦活が報告されているといっても過言ではない。これからは強く信号が観測された部位や、タスクと高い相関を持つ部位のみに注目するのではなく、神経ネットワークにおける脳部位間の信号伝達に注目していくことが必要と思われる。その際に、fMRIは非侵襲的に全脳に広がる脳活動を評価することができる点で最も有力な研究方法のひとつであることは間違いない。

文 献

- 1) Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A.R. et al.: Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making. *J. Neurosci.*, 19: 5473-5481, 1999.
- 2) Breiter, H.C., Gollub, R.L., Weisskoff, R.M. et al.: Acute effects of cocaine on human brain activity and emotion. *Neuron*, 19: 591-611, 1997.
- 3) Calder, A.J., Keane, J., Manes, F. et al.: Impaired recognition and experience of disgust following brain injury. *Nat. Neurosci.*, 3: 1077-1078, 2000.
- 4) Calder, A.J., Lawrence, A.D., Young, A.W.: Neuropsychology of fear and loathing. *Rev. Nat. Neurosci.*, 2: 352-363, 2001.
- 5) Critchley, H., Daly, E., Phillips, M. et al.: Explicit and implicit neural mechanisms for processing of social information from facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *Hum. Brain Mapp.*, 9: 93-105, 2000.
- 6) Davidson, R.J., Irwin, W.: The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends in Cognitive Science*, 3: 11-21, 1999.
- 7) Davidson, R.J., Putnam, K.M., Larson, C.L.: Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence. *Science*, 289: 591-594, 2000.
- 8) Davidson, R.J.: Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol. Psychiatry*, 51: 68-80, 2002.
- 9) Drevets, W.C.: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 48: 813-829, 2000.
- 10) Due, D.L., Huettel, S.A., Hall, W.G. et al.: Activation in mesolimbic and visuospatial neural circuits elicited by smoking cues: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Am. J. Psychiatry*, 159: 954-960,

- 2002.
- 11) Elliott, R., Dolan, R.J., Frith, C.D.: Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cerebral Cortex*, 10: 308-317, 2000.
 - 12) Emery N.J., Amaral D.G.: The role of the amygdala in primate social cognition. In: *Cognitive Neuroscience of Emotion*. (ed. by Lane, R.D., Nadel, L.), Oxford University Press, New York, 2000.
 - 13) Garavan, H., Pendergrass, J.C., Ross, T.J. et al.: Amygdala response to both positively and negatively valenced stimuli. *NeuroReport*, 12: 2779-2783, 2001.
 - 14) Gray, J.M., Young, A.W., Barker, W.A. et al.: Impaired recognition of disgust in Huntington's disease gene carriers. *Brain*, 120: 2029-2038, 1997.
 - 15) Hamann, S., Mao, H.: Positive and negative emotional verbal stimuli elicit activity in the left amygdala. *NeuroReport*, 13: 15-19, 2002.
 - 16) LeDoux: Emotional networks and motor control: a fearful view. *Prog. Brain Res.*, 107: 437-446, 1996.
 - 17) Martin-Soelch C., Leenders K.L., Chevalley, A.F. et al.: Reward mechanisms in the brain and their role in dependence: evidence from neurophysiological and neuroimaging studies. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 36: 139-149, 2001.
 - 18) Morris, J.S., Frith, C.D., Perrett, D.I. et al.: A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383: 812-815, 1996.
 - 19) Morris, J.S., Ohman, A., Dolan, R.J.: Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 393: 467-470, 1998.
 - 20) Morris, J.S., Ohman, A., Dolan, R.J.: A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96: 1680-1685, 1999.
 - 21) Paradiso, S., Johnson, D.L., Andreasen, N.C. et al.: Cerebral blood flow changes associated with attribution of emotional valence to pleasant, unpleasant, and neutral visual stimuli in a PET study of normal subjects. *Am. J. Psychiatry*, 156: 1618-1629, 1999.
 - 22) Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F. et al.: Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage*, 16: 331-348, 2002.
 - 23) Price, J.L., Carmichael, S.T., Drevets, W.C.: Networks related to the orbital and medial prefrontal cortex: a substrate for emotional behavior? *Prog. Brain Res.*, 107: 523-536, 1996.
 - 24) Small, D.M., Zatorre, R.J., Dagher, A. et al.: Changes in brain activity related to eating chocolate: from pleasure to aversion. *Brain*, 124: 1720-1733, 2001.
 - 25) Sprengelmeyer, R., Young, A.W., Calder, A.J. et al.: Loss of disgust: Perception of faces and emotions in Huntington's disease. *Brain*, 119: 1647-1665, 1996.

精神疾患の眼球運動異常

松浦雅人*

抄録 統合失調症は視覚誘導性サッケードやその他の反射性眼球運動には異常はないが、滑動性追従眼球運動 (SPEM), エクスプレスサッケード (ES), アンチサッケード (AS), 記憶誘導性サッケード (MGS), 探索眼球運動の異常が報告されている。感情障害の眼球運動異常は一致した所見が得られていないが、双極性障害で SPEM 異常や AS 異常が多く報告されている。うつ病では統合失調症に特異的な反応的探索スコア異常はみられない。強迫性障害や注意欠陥多動性障害に特異的な眼球運動異常はないが、治療薬によって臨床症状の改善とともに ES 異常や AS エラーが正常化するという報告がある。人格障害のなかでも統合失調型人格障害では SPEM 異常や AS エラーがみられる。これらの精神疾患は自発性眼球運動制御に関与する前頭葉・基底核回路の機能障害が示唆されている。

脳科学 25: 685-692, 2003

key words : psychiatric disorders, smooth pursuit eye movements, antisaccades, memory-guided saccades, exploratory eye movements

はじめに

精神疾患は脳に粗大な病変がなく、明白な神経病理学的所見を欠くため、脳内神経回路の機能障害による疾患と考えられる。各種精神疾患にみられるさまざまな眼球運動異常は、脳内神経回路異常を示唆するため、精神生理学的あるいは神経機能画像的研究がさかんに行われている。眼球運動関連の脳内神経回路については、サルの実験やヒトの脳損傷例の研究、および最近の神経機能画像研究などから詳細が解明されており、その概略を図1に示した。眼球運動は外界の複雑な視覚情報の中から特定の対象物に注意を向ける機能をも

ち、空間的注意や選択的注意の神経回路である前頭一頭頂回路が関与する。また、前頭眼野および補足眼野に起始し、基底核と視床を介して前頭葉にフィードバックする前頭葉-基底核-視床回路が、眼球運動の促進と抑制を制御している¹⁾。

ヒトの眼球運動には原始反射、衝動性眼球運動 (サッケード)、滑動性追従眼球運動 (smooth pursuit eye movement, SPEM)、および遠近反応があり、それぞれの特徴を表1にまとめた²⁰⁾。また、各種眼球運動の機能と関連する皮質部位を表2にまとめた²⁷⁾。系統発生的には、頭の大きな哺乳類はサッケードが発達し、中心窩の発達した霊長類ではさらに SPEM が発達している。個体発生上は、6カ月の乳児ですでにサッケードがみられ、1歳の幼児で SPEM が出現し、6歳までには頭を動かさずに眼球運動だけで対象物をとらえられるようになる²⁰⁾。精神疾患では原始反射である前庭眼球反射 (vestibulo-ocular reflex, VOR) や視運動反射 (opto-kinetic reflex, OKR)、および遠近反応に異常はない。サッケードは視野の周

Eye movement abnormalities in psychiatric disorders.

*駿河台日本大学病院精神神経科

[〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1-8-13]

Masato Matsuura: Department of Neuropsychiatry, Nihon University, Surugadai Hospital, 1-8-13 Surugadai, Kanda, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-0062 Japan.

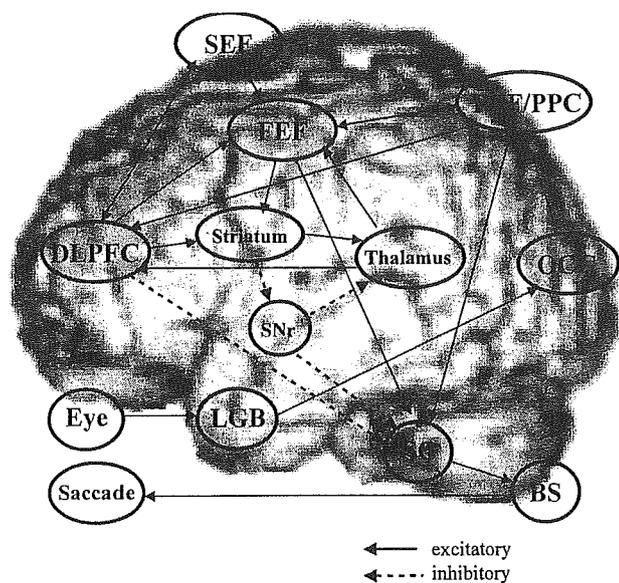


図1 眼球運動関連皮質部位

BS(brain stem): 脳幹, DLPPFC(dorsolateral prefrontal cortex): 背外側前頭前野, FEF (frontal eye field): 前頭眼野, LGB (lateral geniculate body): 外側膝状体, OCC (occipital cortex): 後頭葉, PEF/PPC (parietal eye field/posterior parietal cortex): 頭頂眼野/後部頭頂葉, SC (superior colliculus): 上丘, SEF (supplementary eye field): 補足眼野, SNr (substantia nigra reticularis): 黒質網様部, Striatum: 線条体, Thalamus: 視床

辺に現れた対象物を素早くとらえるための速い眼球運動で、反射性サッケードと随意性サッケードとに分けられる。精神疾患では前者の異常はみられず、後者のアンチサッケード、記憶誘導性サッケード、探索眼球運動に異常が報告されている。SPEMはゆっくりと移動する視標を追従する滑らかな眼球運動であり、精神疾患において古くから最もよく研究されている眼球運動異常である。

I. 統合失調症

1. SPEM 障害

1908年に Diefendorf と Dodge⁶⁾は、早発性痴呆(今日でいう統合失調症)患者に振り子様に動く視標を追視させた時に階段状の異常眼球運動がみられ、注意を喚起することによって改善することを最初に報告した。1973年に Holzman ら¹⁴⁾は同様の所見を確認し、翌年 Shagass ら³⁹⁾は慢性の統

合失調症で異常率が高いが(85%)、急性の統合失調症でもみられ(51%)、第一度近親でも同様の異常がみられることを報告した。健常人でもおよそ8%に異常がみられるが、統合失調症では40~80%、その第一度近親では25~40%に異常が出現するという¹⁵⁾。双生児研究では二卵性双生児よりも一卵性双生児で SPEM 異常の一致度が高く、SPEM 障害は統合失調症の遺伝的脆弱性を反映すると考えられている。一般に、追従する視標が小さく、速く、予測が不可能な動きをするほど異常率が高くなる²¹⁾。健常者では疲労時や注意集中困難時には、SPEM 遂行中に大小さまざまなサッケードが不規則に混入する Type I 異常がみられるが、統合失調症では小さなサッケードが比較的規則的に混入する Type II 異常が特徴的といわれる。抗精神病薬服用の有無とは関連せず、同一患者を経過を追って再検査しても安定した結果が得られる^{8, 22)}。しかし、後に述べるように感情障害や強迫性障害の一部にも同様の異常がみられ、SPEM 異常は統合失調症への感受性は高いが、特異性は低いとされる⁴⁰⁾。遺伝的に規定される SPEM 障害症候群ともいべき一群があり、その代表的な疾患が統合失調症と考えられている¹⁵⁾。

統合失調症の SPEM 障害に関する報告は多いが、どのような異常が特異的であるかについてはいまだ一致した見解に至っていない。対象が移動し始めた直後の初期相では、視覚情報がフィードバックを受けずに短時間で処理される開ループ状態であり、対象が移動しつづける維持相では位置や速度の情報がフィードバックされる閉ループ状態となる。統合失調症では、①初期相の眼球運動の加速度が遅く、運動知覚の異常が主体であるとする報告^{15, 21)}がある。一方、②維持相の視標の動きに眼球が追いつかず(追従ゲインの低下)、その結果、遅れを取り戻すための代償性サッケードが混入する視覚運動統合の障害が特徴的であるとする報告も多い²¹⁾。さらに、③維持相に不適切なサッケードが侵入する眼球運動の抑制障害が特徴的であるとの報告も少なくない²²⁾。脳内神経回路との関連では、④運動知覚異常は側頭後頭接合部の機能障害と考えられ、⑤視覚運動統合障害は頭

表1 各種眼球運動の種類と特徴 (文献20より)

	種類	特徴	
衝動性眼球運動 (サッケード)	反射性 視覚誘導性サッケード	周辺視野の標的視標に誘発される反射的サッケード。反応潜時は健常人で170-190ms。中心視野の固視点の消失後、数百ミリ秒の間隔を置いて標的視標が現れる gap 条件では、反応潜時が短縮し、ピーク速度と加速度が増加し、極めて潜時の短い (100-120ms) エクスプレスサッケードが出現する。一方、固視点がそのまま標的視標が現れる overlap 条件では、反応潜時が延長する。	周辺視野に現れた対象物を素早く認知しようとする速い眼球運動。
	アンチサッケード	標的視標と反対の位置に眼球を動かす課題で、反射性サッケードに比べて潜時は延長し、ピーク速度は減少する。gap 条件 (200ms) では反射的に標的視標を見てしまうエラーがさらに増加する。	
	随意性 記憶誘導性サッケード	周辺視野の予告刺激によって生じる反射性サッケードを抑制し、その空間的位置を記憶しておき、一定時間後に固視点が消灯した時に位置記憶に基づいて随意的に眼球運動を行う遅延反応課題。最初のサッケードに続いて修正のためのサッケードが生じる。視覚誘導性サッケードに比べて潜時が長く、アンチサッケードに比較してもピーク速度が遅くなる。遅延時間が長いと不正確さが増すが、20秒を越すと逆に正確さが増す。	
	探索眼球運動	眼前に図形や絵などを提示し、注視点記録装置を用いて視線の動きを評価する。	
滑動性追従眼球運動 (SPEM)	中心窩追従	ゆっくりと移動する対象物を追跡する滑らかな眼球運動。健常人でも疲労時や注意集中困難時に、大小さまざまなサッケードが不規則に混入する。注意喚起によって改善する。	
	全視野追従	視運動性眼振の緩徐相	
原始反射	前庭眼球反射	頭の動きを補償する	
	視運動反射	外界の動きを補償する	
遠近反応	輻輳と開散		

頂眼野と後部頭頂葉の機能障害が想定され、㉔不適切なサッケードの抑制障害は前頭眼野や前頭前野に機能障害が関与すると考えられる。統合失調症では、これらの三つの SPEM 異常がいずれもみられるとすれば、特定の脳部位に責任を想定することは困難と考えられる^{26, 31)}。

2. 視覚誘導性サッケード

中心視野に固視指標を点灯し、その消灯とともに周辺視野に標的指標を点灯させる視覚誘導性サッケード課題では、20歳まで反応潜時が短縮し、20歳をピークに再び徐々に延長する傾向がみられるがその年齢変化は小さい⁷⁾。統合失調症では視覚誘導性サッケードが不正確であるとする報告³⁶⁾もあるが、健常人と明らかな差はないとする報告が多い^{10, 38)}。

固視視標が消灯した後に数百ミリ秒の間隔を置

いて標的視標を点灯させる gap 条件では、極めて潜時の短いエクスプレスサッケードが出現し、小児で多くみられ、未熟な眼球運動と考えられている⁷⁾。統合失調症ではエクスプレスサッケードが健常人より多く出現し^{24, 37)}、また固視点をつけたまま標的視標を提示する overlap 条件では、本来抑制されるはずのエクスプレスサッケードが右方向に多く出現するという²⁴⁾。前頭前野や前頭眼野の損傷例ではエクスプレスサッケードが多く出現することから、前頭葉からの抑制を受けていると考えられ、統合失調症の前頭葉の抑制機構障害が想定されている。

3. アンチサッケード

アンチサッケード課題は標的視標がジャンプした方向と逆の位置に眼球を動かす随意性サッケード課題で、視覚誘導性サッケードに比べ、潜時は

表2 各種眼球運動の機能と関連する皮質部位 (文献27より)

	SPEM	視覚誘導性サッケード	アンチサッケード	記憶誘導性サッケード	探索眼球運動	想定される脳部位 (Brodmann area)	想定される機能
運動知覚	+	-	-	-	-	頭頂・側頭・後頭接合部 (19, 37, 39)	動く視標の速度と方向を検出し、追跡反応を生成
適切な眼球運動の発生	+	+	+	+	+	頭頂眼野 (39, 40)	視覚環境の反射的探索と反射的眼球運動の生成
不適切な眼球運動の抑制	+	-	+	+	-	前頭眼野 (4, 6)	視覚環境の随意的探索と随意性眼球運動の生成
空間作業記憶	-	-	-	+	+	背外側前頭前野 (9, 46)	予測や記憶による眼球運動の生成

延長し、ピーク速度は減少し、10歳未満では遂行困難で、20歳まで成績が上昇する⁷⁾。統合失調症は標的刺激に引きずられて同側を見てしまうアンチサッケードエラーが多く、正しく対側を見た時にも反応潜時が延長し、振幅が低下し、ピーク速度が減少している^{10, 28)}。アンチサッケード潜時の延長は非特異的な所見であるが³⁸⁾、アンチサッケードエラーは抗精神病薬の服用の有無と関連せず、統合失調症に特異性が高い²⁸⁾。統合失調症の第一度近親でも認められ、遺伝的脆弱性を反映すると考えられている^{28, 41)}。アンチサッケードエラーはエクスプレスサッケードが多く出現する例で多くみられ⁷⁾、反射性サッケードの抑制障害と関連し、前頭葉機能障害が想定されている。統合失調症の診断判別力をあげるためには、overlap条件でアンチサッケード課題を行い、比較的遠くの視野に標的刺激を点灯すると良いという²⁸⁾。

4. 記憶誘導性サッケード

記憶誘導性サッケードは、予告刺激によって生じる反射性サッケードを抑制し、一定時間後の固視指標が消灯した時に、記憶した位置に眼球を動かす遅延反応課題である。予告刺激の空間的位置を記憶する空間作業記憶が関与し、10歳未満では潜時が長く、振幅が低く、10歳代前半に成人の水準に達し、50歳以降に再び潜時が延長し、振幅の個体差が増加する⁹⁾。統合失調症では、予告刺激

に引きずられて反射性サッケードが生じてしまうエラーが多く、正確さが低く、潜時が延長し、ピーク速度が減少する¹¹⁾。SPEMやアンチサッケードでは抗精神病薬の影響は少ないが、記憶誘導性サッケードは抗精神病薬によって影響を受ける⁵⁾。統合失調症の第一度近親でも同様の抑制エラーが多い³²⁾。

記憶誘導性サッケードの遅延反応課題は、空間的作業記憶をになう前頭前野が関与する。また、パーキンソン病や症候性ジストニーで記憶誘導性サッケードがめだって障害され、記憶誘導性サッケードの発現に基底核の二重抑制機能が重要な役割をもち、前頭葉基底核回路の障害が想定されている¹³⁾。

5. 探索眼球運動

統合失調症患者の眼前に横S字型図形を提示して探索眼球運動を調べると、健常人に比べて注視点の運動数が少なく移動範囲も狭い²⁹⁾。さらに、図形を比較照合する際に、検者からの言語刺激による念押し課題直後の反動的探索スコアが特異的に低い¹⁹⁾。これは抗精神病薬服用と関連せず、統合失調症患者の心的構えと対人反応性を反映し、これによって77%の感受性と81%の特異性で統合失調症の診断が可能であるという²⁵⁾。統合失調症の近親でも同様の所見を認め、二卵性双生児に比べて一卵性双生児で相関が高いことから、

統合失調症の遺伝的脆弱性を反映すると考えられている。前頭葉損傷例では反応的探索スコアに異常がみられず、前頭葉機能を反映するといわれる Wisconsin カードソーティング検査遂行成績と相関せず、迷路テストや動作性IQと相関することから、前頭葉よりもむしろ右後部脳の障害が想定されている¹⁹⁾。

II. 感情障害

感情障害の眼球運動異常は統合失調症の対照として検討されることが多く、必ずしも詳細が解明されているわけではない。初期の報告^{6,14)}では感情障害に SPEM 異常はみられないとされたが、その後、感情障害の一部に SPEM 異常がみられるとする報告が相次いだ^{39,40)}。単極性うつ病で SPEM 追跡ゲインの低下を報告したものもあるが、代償性サッケードの増加はみられない⁴⁰⁾。一方、双極性障害では SPEM 異常を報告したものが多く、経過を追って再検査しても安定した結果が得られる⁸⁾が、lithium 服用例では、これによって SPEM 障害が出現する²⁰⁾ことに注意しなければならない。

感情障害では視覚誘導性サッケード⁴²⁾や、gap 条件でのエクस्प्रेसサッケード³⁷⁾に異常はみられない。単極性うつ病ではアンチサッケード異常は報告されていないが^{5,17)}、双極性障害ではアンチサッケードエラーがみられるとする報告^{38,43)}と、これを否定する報告^{5,11,28)}とがある。記憶誘導性サッケードの異常は報告されていない⁵⁾。探索眼球運動では、うつ病で注視点の運動数が少なく移動範囲も狭いが、反応的探索スコアには異常がない¹⁹⁾。

III. 強迫性障害

統合失調症の陰性症状が前頭葉の低活動を反映するとされるのに対して、強迫性障害は前頭葉の過活動が想定され、治療薬の選択的セロトニン再取り込み阻害薬がこれを正常化させるという報告がある¹⁶⁾。また、基底核はルーチンの運動、情動、思考を自動化する機能をもつが、基底核を傷

害するトゥレット障害、パーキンソン病の L-DOPA 中毒、ハンチントン病、シデナム小舞踏病などの疾患で強迫性障害が高率に発症する¹⁶⁾。これらの疾患は強迫性障害スペクトルと考えられ、基底核の障害により前頭葉の過活動が生じて強迫症状が生じる可能性が示唆されている。

強迫性障害でも SPEM 障害が報告され³³⁾、アンチサッケード潜時が延長する^{25,28)}。しかし、アンチサッケードエラーに関する報告は一定せず、健常者よりも有意に多く⁴²⁾、強迫症状の重症度とアンチサッケードエラーとが相関するという報告³³⁾もあるが、健常人と差がないとする報告も少なくない^{23,28)}。

IV. 注意欠陥多動性障害

注意欠陥多動性障害は不注意、多動、衝動性を特徴とし、脳機能画像研究では前頭葉-基底核回路の機能低下が示唆されており、治療薬の methylphenidate 投与により前頭葉-基底核の活性上昇がみられたという報告がある⁴⁴⁾。一般に、成人に比べて小児では視標の追従が遅れ、SPEM に代償性のサッケードが混じり、アンチサッケードや記憶誘導性サッケードでは反射性エラーが多く生じる。健常小児と比較して ADHD 児では、SPEM³⁵⁾、アンチサッケードや記憶誘導性サッケード³⁴⁾に異常はみられないとする報告がある。一方、ADHD 児では中心固視が困難で、アンチサッケードエラーが多く生じ³⁵⁾、methylphenidate 投与でアンチサッケードエラーが改善するとともに、エクस्प्रेसサッケードが増加したという報告もある¹⁸⁾。

V. 人格障害

初期の研究では人格障害には SPEM 異常はみられない^{14,39)}とされたが、その後、統合失調型人格障害については SPEM 異常^{12,22,30)}がみられるとする報告が多い。アンチサッケードエラーに関しては、統合失調型人格障害では健常人と差がないとする報告⁴¹⁾と、エラーが多いとする報告^{3,12,30)}とがある。統合失調型人格障害で記憶誘導性サッケ

表3 各種薬物の眼球運動への影響(文献20より)

	原始反射/遠近反応	滑動性追従眼球運動 (SPEM)	衝動性眼球運動 (サッケード)
Benzodiazepine	前庭眼球反射の障害 開散の障害	障害される	遅いサッケード
抗てんかん薬	前庭眼球反射の障害 開散の障害 各種眼振	障害される	遅いサッケード
炭酸 lithium	各種眼振	障害される	不正確なサッケード
アルコール	前庭眼球反射の障害 各種眼振	障害される	遅いサッケード 低振幅のサッケード 潜時延長
タバコ	各種眼振	障害される	潜時延長
笑気	—	障害される	遅いサッケード
麻薬	—	障害される	低振幅のサッケード
覚醒剤	輻輳の障害	—	潜時延長
非定型抗精神病薬	—	—	遅いサッケード 潜時延長

ードの異常を報告したのものもある³⁾。しかし、SPEM異常やアンチサッケードエラーは人格障害の症状と関連せず、統合失調症の家族負因の有無に依存しているとの指摘もある⁴⁾。一方、各種の薬物依存症患者の検討では、アルコールとコカインの同時依存例やヘロイン単独依存例でSPEM異常がみられたが、薬物そのものよりも反社会的人格障害の有無と相関していたという報告がある⁴⁾。

おわりに

健常者に各種の薬物を投与すると、さまざまな眼球運動異常が生じる(表3)。麻酔薬の少量投与ではサッケードは可能であるが、SPEMはできなくなる。解離性麻酔薬であるketamineを投与すると、健常人でも統合失調症にみられるような階段状のSPEM障害が出現する²⁾。各種薬物の眼球運動への影響は健常者と患者で異なることもある。抗精神病薬は統合失調症患者の眼球運動異常に影響を与えないかむしろ改善させるが、健常者に投与するとサッケード速度が遅くなるなどの異常が出現する。精神疾患の眼球運動異常を検討

した報告は、各種薬物の影響を除外した条件で行っていることが多いが、臨床場面では各種薬物の眼球運動に与える影響を考慮しなければならない。

文 献

- 1) Alexander, G.E., Crutcher, M.D., DeLong, M.R.: Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog. Brain Res.*, 85: 119-146, 1990.
- 2) Avila, M.T., Weiler, M.A., Lahti, A.C. et al.: Effects of ketamine on leading saccades during smooth-pursuit eye movements may implicate cerebellar dysfunction in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159: 1490-1496, 2002.
- 3) Brenner, C.A., McDowell, J.E., Cadenhead, K.S. et al.: Saccadic inhibition among schizotypal personality disorder subjects. *Psychophysiol.*, 38: 399-403, 2001.
- 4) Cossta, L., Bauer, L.O.: Smooth pursuit eye movement dysfunction in substance-dependent patients. *Neuropsychobiol.*, 37: 117-123, 1998.
- 5) Crawford, T.J., Haegar, B., Kennard, C. et al.: Saccadic abnormalities in psychotic patients. I: neuroleptic free psychotic patients. *Psychol. Med.*, 25: 461-471, 1995.
- 6) Diefendorf, A.R., Dodge, R.: An experimental study

- of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain*, 31 : 451-489, 1908.
- 7) Fisher, B., Biscaldi, M., Gezeck, S.: On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. *Brain Res.*, 754 : 285-297, 1997.
 - 8) Flechtner, K.M., Steinacher, B., Sauer, R. et al.: Smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 252 : 49-53, 2002.
 - 9) 福田秀樹: 発達と加齢におけるサッケードの変化. *神経進歩*, 40 : 462-469, 1996.
 - 10) Fukushima, J., Morita, N., Fukushima, K. et al.: Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorder. *J. Psychiatr. Res.*, 24 : 9-24, 1990.
 - 11) 福島順子, 福島菊郎, 小山司: 精神分裂病患者と前頭葉障害患者の記憶によるサッケード. *脳精神医学*, 10 : 157-167, 1999.
 - 12) Gooding, D.C., Miller, M.D., Kwapil, T.R.: Smooth pursuit eye tracking and visual fixation in psychosis-prone individuals. *Psychiatry Res.*, 93 : 41-54, 2000.
 - 13) 彦坂興秀: 大脳基底核疾患の眼球運動. *神経進歩*, 40 : 471-484, 1996.
 - 14) Holzman, P.S., Proctor, L.R., Hughes, D.W.: Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science*, 181 : 179-181, 1973.
 - 15) Holzman, P.S.: Eye movements and the search for the essence of schizophrenia. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 31 : 530-536, 2000.
 - 16) Jenike, M.A., Rauch, S.L., Cummings, J.L. et al.: Recent developments in neurobiology of obsessive-compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 57 : 492-503, 1996.
 - 17) Katsanis, S., Kortenkamp, S., Iacono, W.G. et al.: Anti-saccade performance in patients with schizophrenia and affective disorder. *J. Abnorm. Psychol.*, 106 : 468-472, 1997.
 - 18) Klein, C., Fisher, B.Jr., Fisher, B. et al.: Effects of methylphenidate on saccadic responses in patients with ADHD. *Exp. Brain Res.*, 145 : 121-125, 2002.
 - 19) Kojima, T., Matsushima, E., Ando, K. (eds.): *Eyes and the Mind*. Japan Scientific Societies Press, Tokyo, 2000.
 - 20) Leigh, J., Zee, D.S. (eds.): *The Neurology of Eye Movement*, 3rd edition. Oxford, London, 1999.
 - 21) Levin, S., Luebke, A., Zee, D.S. et al.: Smooth pursuit eye movements in schizophrenics. Quantitative measurements with the search-coil technique. *J. Psychiatr. Res.*, 22 : 195-206, 1988.
 - 22) Levy, D.L., Holzman, P.S., Mattysse, S. et al.: Eye tracking dysfunction and schizophrenia: A critical perspective. *Schizophr. Bull.*, 19 : 461-536, 1993.
 - 23) Maruff, P., Purcell, R., Tyler, P. et al.: Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. *Psychol. Med.*, 29 : 1377-1385, 1999.
 - 24) 松江克彦, 千葉英明: エクスプレスサッケードに現れる注意の異常. *神経進歩*, 40 : 485-494, 1996.
 - 25) Matsushima, E., Kojima, T., Ohta, K. et al.: Exploratory eye movements dysfunction in patients with schizophrenia. Possibility as a discriminator for schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.*, 32 : 289-295, 1998.
 - 26) 松浦雅人, 松田哲也, 大久保起延 他: 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.
 - 27) 松浦雅人: 統合失調症の眼球運動異常と前頭葉. *臨床精神医学*, 32 : 377-383, 2003.
 - 28) McDowell, J.E., Clemenz, B.A.: The effects of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia: studies of diagnostic specificity. *Exp. Brain Res.*, 115 : 333-344, 1997.
 - 29) Moriya, H., Ando, K., Kojima, T. et al.: Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenics. *Folia Psychiatr. Neurol. Jpn.*, 26 : 189, 1972.
 - 30) O'Driscoll, G.A., Lenzenweger, M.F., Holzman, P.S.: Antisaccades and smooth pursuit eye tracking and schizotypy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 55 : 837-843, 1998.
 - 31) 大久保起延, 大久保博美, 松田哲也 他: fMRIによる精神分裂病における眼球運動の研究. *脳の科学*, 23 : 767-774, 2001.
 - 32) Park, S., Holzman, P.S., Goldman-Rakic, P.S. et al.: Spatial working memory deficits in the relatives of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*, 52 : 821-828, 1995.
 - 33) Rosenberg, D.R., Averbach, D.H., O'Hearn, K.M. et al.: Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54 : 831-838, 1997.
 - 34) Ross, R.G., Hommer, D., Breiger, D. et al.: Eye movement task related to frontal lobe functioning in children with attention deficit. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 33 : 869-874, 1994.
 - 35) Ross, R.G., Olincy, A., Harris, J.G. et al.: Smooth pursuit eye movements in schizophrenia and attentional dysfunction: Adults with schizophrenia, ADHD, and a normal comparison group. *Biol. Psychiatry*, 48 : 197

- 203, 2000.
- 36) Schmid-Burgk, W., Becker, W., Ju"rgens, R. et al.: Saccadic eye movements in psychiatric patients. *Neuropsychobiol.*, 10:193-198, 1983.
- 37) Sereno, A.B., Holzman, P.S.: Express saccades and smooth pursuit eye movement function in schizophrenic, affective disorder, and normal subjects. *J. Cogn. Neurosci.*, 53:303-336, 1993.
- 38) Sereno, A.B., Holzman, P.S.: Antisaccades and smooth pursuit eye movements in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, 37:394-401, 1995.
- 39) Shagass, C., Amadeo, M., Overton, D.A.: Eye-tracking performance in psychiatric patients. *Biol. Psychiatry*, 9:245-260, 1974.
- 40) Sweeney, J.A., Luna, B., Haas, G.L. et al.: Pursuit tracking impairments in schizophrenia and mood disorders: step-ramp studies with unmedicated patients. *Biol. Psychiatry*, 46:671-680, 1999.
- 41) Thaker, G.K., Cassady, S., Adami, H. et al.: Eye movements in spectrum personality disorders: comparison of community subjects and relatives of schizophrenic patients. *Am. J. Psychiatry*, 153:362-368, 1996.
- 42) Tien, A.Y., Pearlson, G.D., Machlin, S.R. et al.: Oculomotor performance in obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry*, 149:641-646, 1992.
- 43) Tien, A.Y., Ross, D.E., Pearlson, G. et al.: Eye movements and psychopathology in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 184:331-338, 1996.
- 44) Vaidya, C.J., Austin, G., Kirkorian, G. et al.: Selective effects of methylphenidate in attention deficit hyperactivity disorder: A functional magnetic resonance study. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 95:14494-14499, 1998.

トピックス

探索眼球運動

外界の複雑な視覚情報の中から特定の対象物に注意を向ける際に、眼を動かさずに注意を転動する (covert attention shift) ことも可能であるが、通常は眼を動かして対象物を網膜の中心窩でとらえ (overt attention shift), これを繰り返して興味を引く対象物を細部にわたって正確に把握しようとする。これは視覚探索行動と呼ばれ、その際の眼球運動を探索眼球運動といい、注視点の軌跡は visual scan path と呼ばれる。あらかじめ目的とする対象物を念頭に置いて探索する場合 (top-down attention) と、視覚環境の中で特徴的な対象物に反射的に視線が動く場合 (bottom-up attention) とがある。探索眼球運動検査は、視覚情報処理過程を客観的に評価できるため、認知神経科学、神経学、精神医学領域などで広く行われている。一般的には、単純な幾何学図形、複雑な図形や絵画、ヒトの顔や表情の写真などを呈示し、注視点記録装置を用いて眼球運動の停留点や移動経過を記録する。脳損傷例では同名半盲や半側空間無視をもつ症例で、精神疾患では統合失調症で詳細に検討されている。探索眼球運動の神経回路は、サッケードを制御する神経回路、および空間的注意や選択的注意の神経回路である前頭眼野-後部頭頂葉-前部帯状回回路と共通することが知られている。最近の機能的 MRI を用いた詳細な検討では、探索眼球運動の際にはとくに右側前頭眼野内側部と両側頭頂葉が賦活され、眼球運動をともなわない注意転動で右側頭頂葉が主に賦活されることと異なることが報告された。

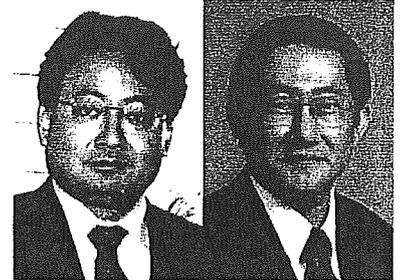
脳イメージングによる 抗精神病薬の薬効評価

日本医科大学 精神医学教室 教授

大久保 善朗

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

須原 哲也



大久保 善朗

須原 哲也

1-はじめに

統合失調症の治療に使われる抗精神病薬は中枢神経の神経伝達機能に作用する。Positron Emission Tomography (PET) は放射性同位元素で標識した化合物 (トレーサ) を生体に投与し、その経時的動態や分布を体外計測することが出来る核医学的検査法である。標識する化合物の選択によって脳内情報伝達系の多様な機能を測定することが可能なことから、抗精神病薬の脳内作用を評価に利用され成果をあげつつある。

PETを用いて抗精神病薬の脳内作用の評価法としては、生体内で受容体に結合する薬剤がどの程度受容体に結合しているかトレーサの特異結合の減少度を占有率として評価する方法が用いられている。このような方法を用いて、抗精神病作用や錐体外路性副作用 (EPS) の発現機序を理解しようとする試みが進みつつある。

2-線条体D2受容体占有率

Fardeらは、benzamide系の抗精神病薬であるracloprideを $[^{11}C]$ で標識してPETトレーサとして用い、抗精神病薬あるいは三環系抗うつ薬により治療中の患者の線条体D2受容体を調べた¹⁾。その結果、抗精神病薬では65%~85%の線条体D2受容体が占有されていることを見出した。この所見は、治療量の抗精神病薬が確かにD2受容体遮断作用を発揮しているということを確認した重要な所見である。さらに、Fardeら²⁾がhaloperidolなどの定型抗精神病薬により治療中の22例の患者で調べたところ、70~89%の線条体D2受容体占有率が認められた。以上の結果から、抗精神病作用が発揮されるためには、おおよそ70%以上という、D2受容体占有率における治療閾値の存在が示唆された。さらに抗精神病薬服用中の患者でEPSを認めた群では線条体D2受容体占有率が80%以上でより高かったという。

このように抗精神病作用をもたらす受容体占有率 (治療閾値) よりも錐体外路症状をもたらす受容体占有率 (副作用閾値) の方が高いことから、治療閾値と副作用閾値の間、すなわち70から80%にD2受容体占有率を設定

することによって、副作用を回避しつつ抗精神病作用を期待できる合理的な用量設定が可能になると考えられる (図1)。

さて、clozapineは、臨床的には明確な抗精神病作用を示しながら、EPSをほとんど認めないこと、行動薬理的にもカタレプシー作用を欠いていることから、既存の定型抗精神病薬に対して非定型抗精神病薬と呼ばれる。治療量の定型抗精神病薬が70%以上のD2受容体占有率を示すのに対して、clozapineは用量を増やしても70%以上のD2受容体占有率に達しないことが明らかにされており、clozapineがEPSを引き起こしにくいことをよく説明していると考えられている³⁾。

3-5-HT₂受容体占有率

Nordstromら³⁾は、clozapineの血中濃度と5-HT₂受容体占有の関連を調べ、線条体D2受容体の占有率が治療閾値70%を越えないのに、5-HT₂受容体占有率は80%以上と高いことを報告した。このようなclozapineの持つ5-HT₂受容体遮断作用は、新世代の抗精神病薬の開発に大きな影響を与えてきた。近年、開発導入された抗精神病薬の多くは、D2受容体遮断作用に加えて、強力な5-HT₂受容体遮断作用を持っている。最近わが国で、臨床導入されたrisperidone、olanzapine、quetiapineについてはどちらも、D2受容体占有率に比べて、5-HT₂受容体占有率が高いことが指摘されている⁴⁾。このような所見は動物を用いた*in vitro*の受容体実験で示されている非定型抗精神病薬の「5-HT₂作用>抗D2作用」の特徴とも一致している。

4-辺縁系選択性

脳内のドーパミン神経回路には、黒質緻密部を起始核として線条体へ投射する黒質線条体系の他に、中脳腹側被蓋野を起始核として、辺縁系や前頭葉に投射する中脳辺縁系や中脳皮質系がある。この内、黒質線条体系は、運動機能に関連していることから、抗精神病薬による線条体D2受容体の占有率がEPSと相関するの

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でも線条体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⁵⁾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¹²⁵I]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¹⁴C]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⁶⁾。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。

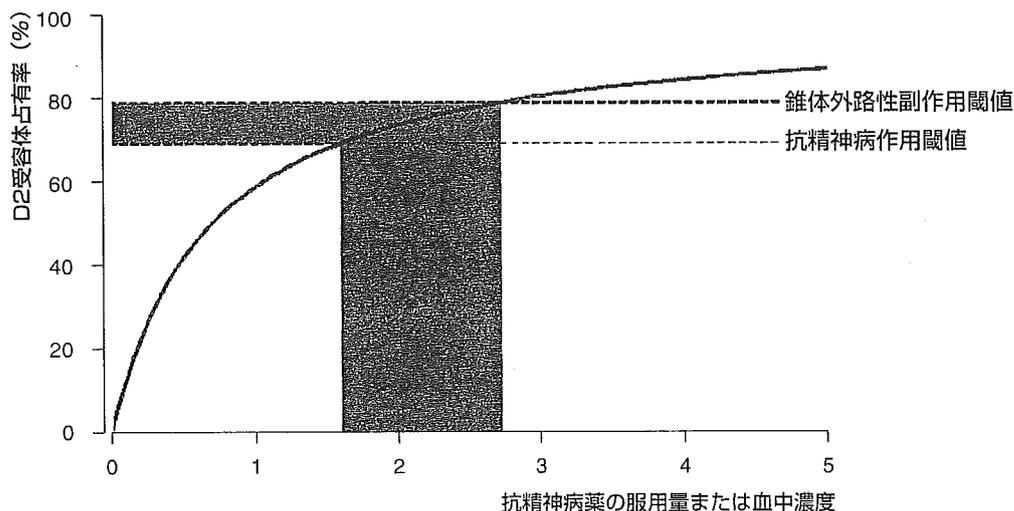
一過性のD2受容体占有は、D2受容体への親和性の低いclozapineやquetiapineなどの抗精神病薬がEPSを回避しつつ抗精神病作用を説明していると考えられており、今後、抗精神病薬の薬効を受容体占有の継時的な動態という観点から検討していく必要性が示唆されている。

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名で錘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、錘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、

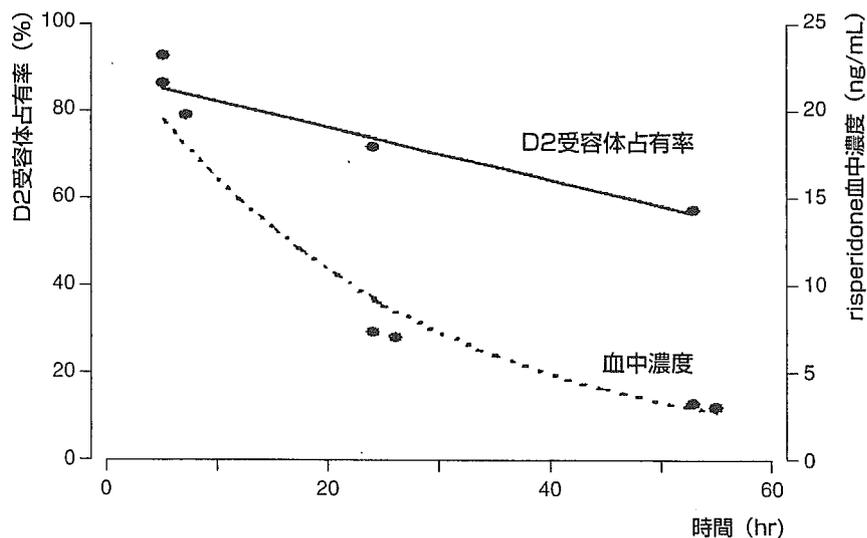
必ずしも脳内の特異的作用点における動態を反映しないことを示すとともに、risperidoneについては1日1回の服薬で十分な受容体占有が得られることを示唆する。また、D2受容体占有率が長時間維持されるという特徴から、risperidoneはコンプライアンスが不良な症例の治療にも適した抗精神病薬であると考えられた。今後、合理的な薬物療法を考える際には、D2占有率の時間経過も十分考慮する必要がある。

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 おおくぼ・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割合として測定し、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%以上の線条体ドパミン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-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。

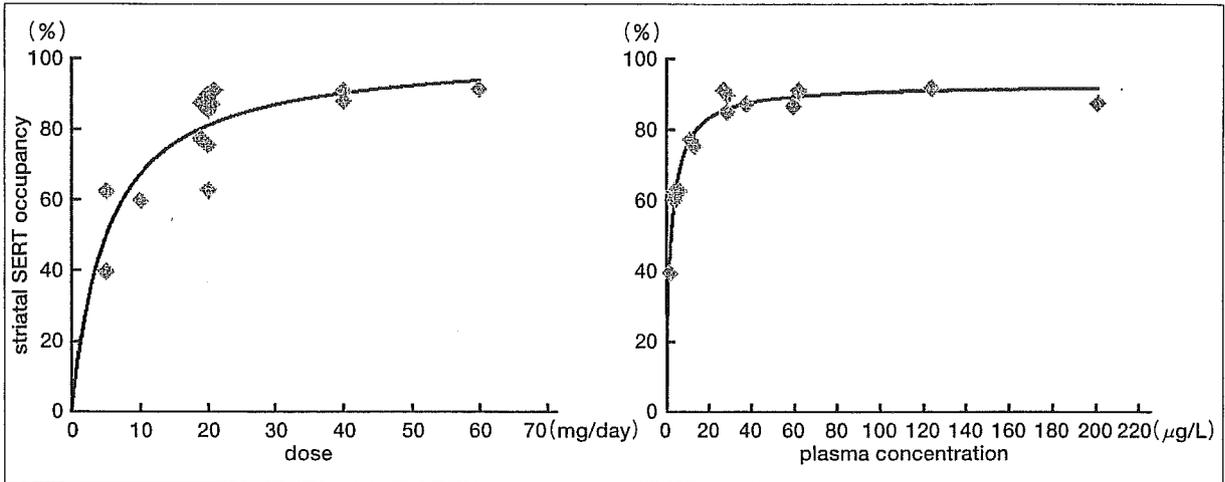


図1 パロキセチンによるSERTの占有率

[参考文献4]より引用

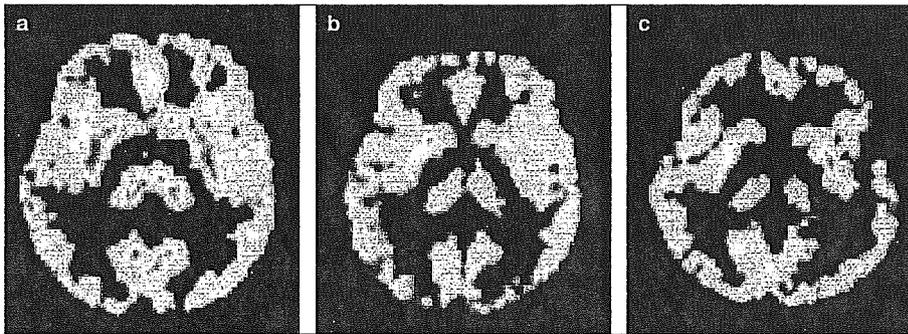


図2
PETによるSERTの占有の実例
[¹¹C]McN5652
a: 未服薬
b: フルボキサミン 50mg
c: クロミプラミン 10mg
〔独立行政法人放射線医学総合研究所にて撮影〕

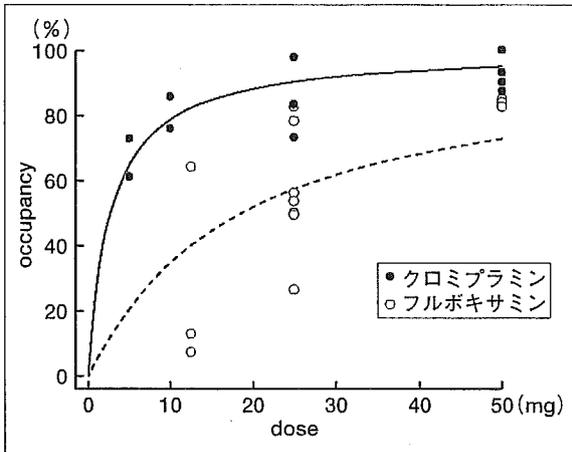


図3 クロミプラミンとフルボキサミンのSERT占有率の比較
〔参考文献5〕より引用

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、ミルナシブ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。