

## V ドパミンD<sub>2</sub>受容体, セロトニンS<sub>2</sub>受容体

PETを用いてアモキサピンのD<sub>2</sub>受容体占有率とS<sub>2</sub>受容体占有率を調べた研究<sup>7)</sup>によると、アモキサピンは250mg/日まで増量してもD<sub>2</sub>受容体占有率は80%を超えないのに、S<sub>2</sub>受容体占有率はD<sub>2</sub>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D<sub>2</sub>・S<sub>2</sub>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。

最近ではリスペリドンなど、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で薬剤の中樞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 dopamine<sub>2</sub> and serotonin<sub>2</sub> 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<sup>1)</sup>, 伊藤 逸朗<sup>2)</sup>, 織田 健司<sup>3)</sup>

(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<sup>2)</sup>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<sup>10)</sup>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<sup>9)</sup>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、海馬扁桃体、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<sup>10)</sup> 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<sup>12)</sup>。

### 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<sup>9)</sup>。これまでのところ、対照群の継時変化と比較して、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<sup>6)</sup>。

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った関心領域 (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<sup>11)</sup>。

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

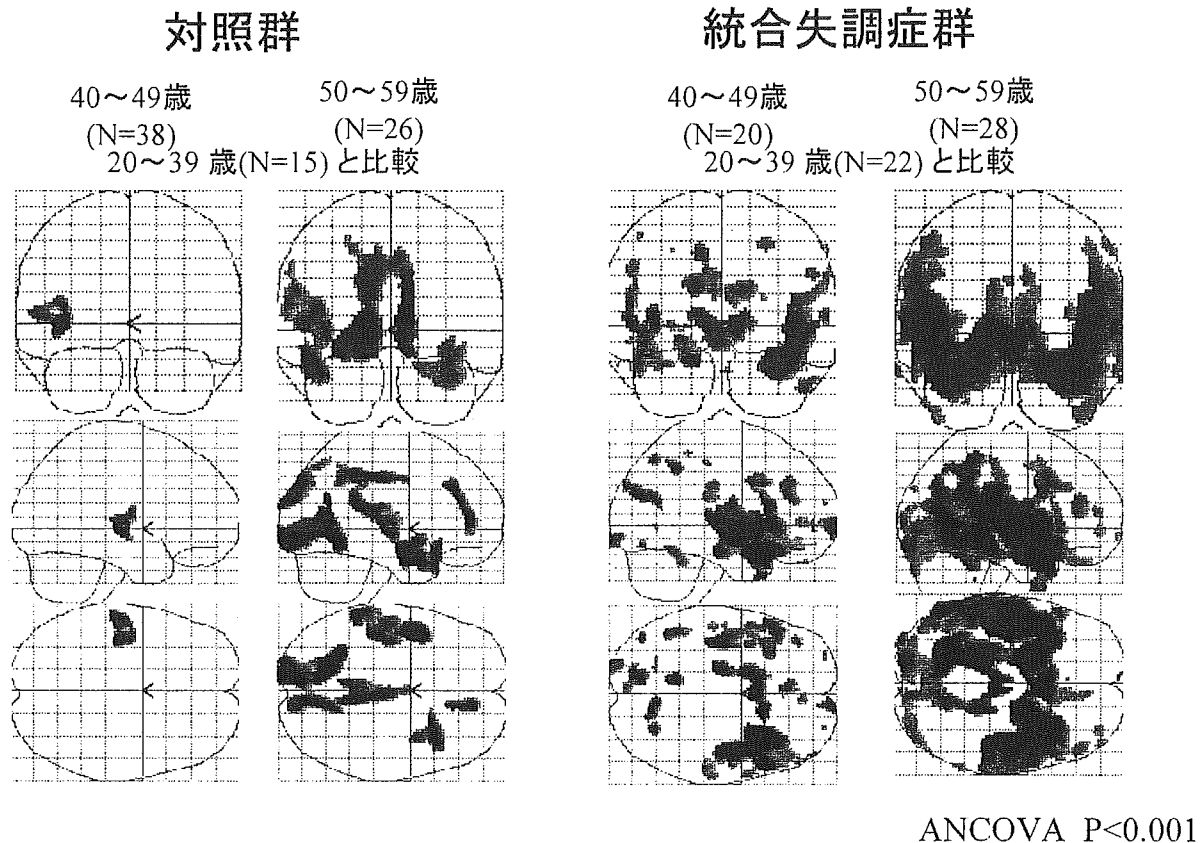


図1 加齢による灰白質体積の減少

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)<sup>4)</sup>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<sup>3)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>7)</sup>  
うつ病 双極性障害

| 脳部位   | うつ病 |    |    |    |     | 双極性障害 |    |    |     |     |
|-------|-----|----|----|----|-----|-------|----|----|-----|-----|
|       | 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  |
| 扁桃体   | 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Kraepelin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<sup>8)</sup>。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, 扁桃体などであり, 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<sup>7)</sup>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大脳体積を測定した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に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<sup>1)</sup>, 松田 哲也<sup>2)</sup>, 大久保 起延<sup>3)</sup>, 大久保 博美<sup>3)</sup>,  
 根本 安人<sup>3)</sup>, 松田 玲子<sup>3)</sup>, 鹿中 紀子<sup>3)</sup>, 小島 卓也<sup>3)</sup>,  
 福本 麻衣<sup>4)</sup>, 松島 英介<sup>4)</sup>, 泰羅 雅登<sup>5)</sup>

(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, 通常の臨床用 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<sup>2)</sup>. 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<sup>4,5)</sup>. 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。アンチサッケ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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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) アンチサッケード<sup>3,6,7)</sup>

アンチサッケード課題とサッケ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<sup>3,6,7)</sup>

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<sup>7,8)</sup>

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

アンチサッケード課題では、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ケ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。

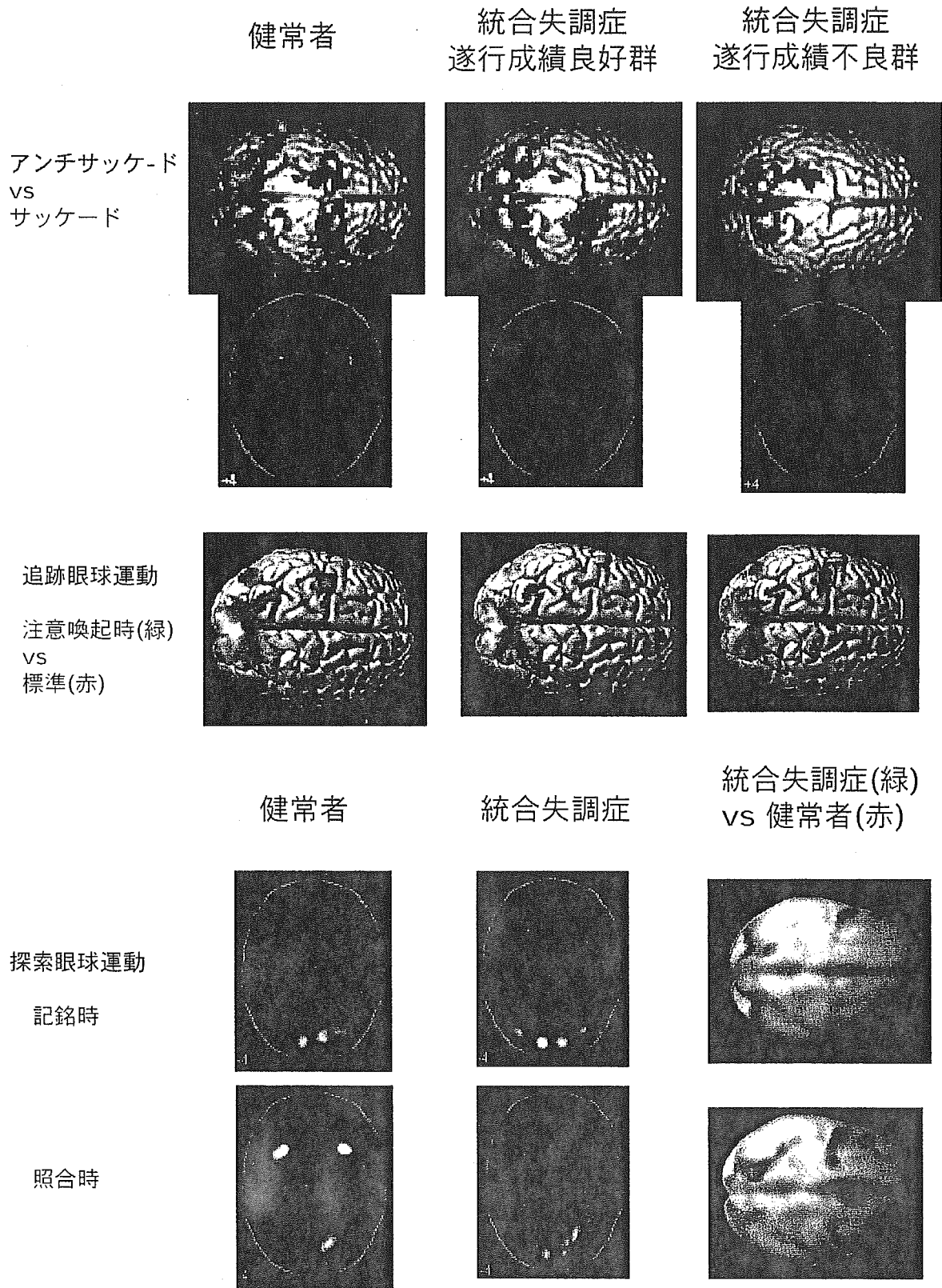


図1 各種眼球運動課題遂行時の機能的MRI

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<sup>1)</sup>, 梅田 聡<sup>2)</sup>, 秋根 良英<sup>1,3)</sup>(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<sup>13,14)</sup>。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<sup>23)</sup>。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<sup>7,17)</sup>。

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、Deese<sup>9)</sup>とRoediger & McDermott<sup>19)</sup>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<sup>21)</sup>。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<sup>3,4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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<sup>16,20)</sup>。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<sup>24,25)</sup>。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<sup>12)</sup>。

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ただけで、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 Magnetom 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<sup>26)</sup>。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

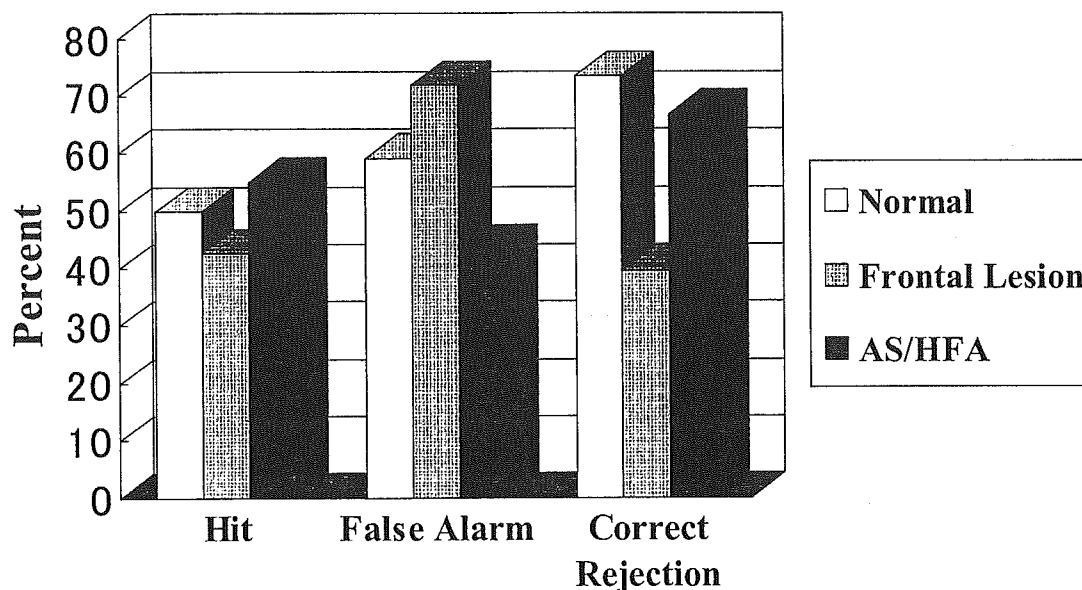


図1 健常群 (Normal), 前頭葉眼窩部損傷群 (Frontal Lesion), アスペルガー症候群/高機能自閉症群 (AS/HFA) における虚再認課題 (DRM パラダイム) の成績

れた。すなわち、右前頭前野の腹側前部では、虚再認時に大きな賦活が認められ、左前頭前野の腹側前部では、正再認時に大きな賦活が認められた。これらの部位は、先に述べた前頭葉眼窩部と一致する領域ではないものの近接した領域にあり、虚再認の生起にも深く関連する部位であると考えられる。特に、左前頭前野の腹側前部は、情報の内容 (contents) よりもその情報源 (source) を想起する際に大きな賦活が見られることがこれまでの研究で明らかにされており、情報源の特定が不可能な虚再認時よりもそれが可能な正再認時に賦活が大きという本研究の結果と一貫している<sup>10)</sup>。また、右前頭前野の腹側前部については、親近感による処理と関連の深い部位であるとする見解が既に示されている<sup>11)</sup>。本研究の結果、この部位は虚再認時に大きな賦活が認められたが、この結果からは、提示される単語の情報源の特定が曖昧であるにもかかわらず、それに対して高い親近感を持ってしまうことが、意識的な想起を抑制し、虚再認を生起させることと関連があると考えられる。近年、DRM パラダイムを用いた他の脳機能画像研究も行われており、虚再認時の脳賦活状態の解

析から、前頭前野だけでなく、海馬周辺 (側頭葉内側部) の関与も指摘されている<sup>6)</sup>。これらの研究は、虚記憶の生起メカニズムを考える上でも重要な意味を持つものと考えられ、今後のさらなる発展が期待される。

今後の認知心理学的研究の方向性としては、「どのようにしたら虚記憶を減らすことができるのか」、あるいは「想起したという感覚がどのように得られるのか」という問題に取り組む必要がある。虚記憶の減少に関する研究は、近年になっていくつか報告されており、「単語だけ」の学習から「単語と絵」の学習に変えたり、学習時に単語を音読させたりすると、虚再認率が激減するという結果が得られている<sup>22)</sup>。このような操作は、「特殊性経験則 (distinctiveness heuristics)」と呼ばれ、学習すべき情報に特殊性を持たせることが、後の想起の可能性を高め、虚記憶を減少させると考えられている<sup>10)</sup>。虚記憶に関するこのような一連の研究の成果は、精神医学にも何らかの示唆を与えるものと期待される。

### 発達認知神経科学的アプローチ による虚再認研究

近年、発達認知神経科学 (developmental cognitive neuroscience) の領域においても、記憶に関する興味深い研究成果が報告されている<sup>15)</sup>。本稿の最後では、発達認知神経科学からの虚記憶研究について述べる。前頭葉損傷に伴って虚再認率が高まるという事実は既に示した通りだが、自閉症スペクトル障害患者 (autism spectrum disorder) においては、これとは逆の結果が示されている。Beverdors et al. (2000) は、DRM パラダイムの課題を施行した結果、自閉症スペクトル障害患者における成績は健常者を上回るものであり、自閉症スペクトル障害患者の方が健常者よりも虚再認が少ないという結果を報告した<sup>1)</sup>。しかしながら、一方でアスペルガー症候群と健常者の間には有意な成績の違いがないとする結果も示されており、一貫した見解が得られていないのが現状である<sup>2)</sup>。そこで、著者らは先に述べた DRM パラダイムの変形版を用いて、アスペルガー症候群高機能自閉症 (AS/HFA) の患者 5 名を対象に検討を行った (図 1)。その結果、Beverdors らの結果と同様、AS/HFA 群における虚再認は、健常者より少なかった。この理由としては、AS/HFA 群では単語リストからその文脈を抽出することに困難があるために、むしろ虚再認が減少したと解釈するのが妥当であろう。この結果は、主に心の状態の認識に障害を呈するとされる自閉症スペクトル障害において、記憶の側面にも脳損傷例では異なる困難があることを示唆している。

### 文 献

- 1) Beverdors DQ, Smith BW, Crucian GP et al: Increased discrimination of "false memories" in autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci USA* 97; 8734-8737, 2000
- 2) Bowler DM, Gardiner JM, Grice S et al: Memory illusions: False recall and recognition in adults with Asperger's syndrome. *J Abnorm Psychol* 109, 663-672, 2000
- 3) Budson AE, Daffner KR, Desikan R et al: When false recognition is unopposed by true recognition: Gist-based memory distortion in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 14: 277-287, 2000
- 4) Budson AE, Sitarski J, Daffner KR et al: False recognition of pictures versus words in Alzheimer's disease: The distinctiveness heuristic. *Neuropsychology* 16: 163-173, 2002
- 5) Budson AE, Sullivan AL, Mayer E et al: Suppression of false recognition in Alzheimer's disease and in patients with frontal lobe lesions. *Brain* 125: 2750-2765, 2002
- 6) Cabeza R, Rao SM, Wagner AD et al: Can medial temporal lobe regions distinguish true from false? An event-related functional MRI study of veridical and illusory recognition memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4805-4810, 2001
- 7) Conway MA: *Recovered memories and false memories*. Oxford University Press, New York, 1997
- 8) Damasio AR: *Descartes' error: Emotion, reason, and the human brain*. Putnam, New York, 1994 (田中三彦訳: 生存する脳——心と脳と身体の神秘——。講談社, 東京, 2000)
- 9) Deese J: On the prediction of occurrence of particular verbal intrusions in immediate recall. *J Exp Psychol* 58: 17-22, 1959
- 10) Dodson CS, Schacter DL: When false recognition meets metacognition: The distinctiveness heuristic. *J Mem Lang* 46: 782-803, 2002
- 11) Johnson MK, Raye CL: *False memories and confabulation*. *Trends Cogn Sci* 2: 137-145, 1998
- 12) 加藤元一郎, 鹿島晴雄: 前頭葉機能検査と損傷局在. *神経心理学* 12; 80-98, 1996
- 13) Loftus E: *Eyewitness testimony*. Harvard University Press, Cambridge MA, 1979 (西本武彦訳: 目撃者の証言. 誠信書房, 東京, 1987)
- 14) Lynn SJ, McConkey KM (Eds): *Truth in memory*. Guilford Press, New York, 1998
- 15) Nelson, CA, Luciana M: *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. MIT Press, Cambridge MA, 2001
- 16) Parkin A, Bindschaedler C, Harsent L et al: Pathological false alarm rates following damage to the



left frontal cortex. *Brain Cogn* 32: 14-27, 1996

17) Pezdek K, Banks WP (Eds): *The recovered memory/false memory debate*. Academic Press, San Diego, 1996

18) Ranganath C, Johnson MK, D'Esposito M: Left anterior prefrontal activation increases with demands to recall specific perceptual information. *J Neurosci* 15: RC108, 2000

19) Roediger HL III, McDermott KB: Creating false memories: Remembering words not presented in lists. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 21: 803-814, 1995

20) Schacter DL, Curran T, Galluccio L et al: False recognition and the right frontal lobe: A case study. *Neuropsychologia* 34: 793-808, 1996

21) Schacter DL, Verfaellie M, Anes MD et al: When true recognition suppresses false recognition: Evidence from amnesic patients. *J Cogn Neurosci* 10: 668-679, 1998

22) Schacter DL, Israel L, Racine C: Suppressing false recognition in younger and older adults: The distinctiveness heuristic. *J Mem Lang* 40: 1-24, 1999

23) 高橋雅延：偽りの記憶と協同想起。井上 毅, 佐藤浩一編著：日常認知の心理学。北大路書房, 京都, pp 107-125, 2002

24) Umeda S, Kato M: Receiving emotional signals and retrieving past similar events: Higher-order cognitive dysfunction following damage to the ventromedial prefrontal cortex. In Hatano G, Okada N, Tanabe H (Eds): *Affective Minds*. Elsevier Science, Amsterdam, pp 111-115, 2000

25) Umeda S, Akine Y, Kato M: False recognition in patients with ventromedial prefrontal lesions. *Brain Cogn* 47: 362-365, 2001

26) Umeda S, Akine Y, Kato M et al.: Functional network in the prefrontal cortex during episodic memory retrieval. (投稿中)

第 99 回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 画像から見た薬物治療の評価

須原 哲也 (独立行政法人 放射線医学総合研究所特別上席研究員)

### はじめに

Positron Emission Tomography (PET) や Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) は放射性同位元素で標識した各種の化合物を生体に投与し、その経時的動態や分布を体外計測することができる核医学的検査法であり、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の測定や薬物の脳内、体内動態を動物から人間に至るまで比較的簡単に測定できる。PET の薬物評価への臨床応用は抗精神病薬の領域で始まり、現在最も有効性が確立しているのも抗精神病薬に関してである。これは種々の抗精神病薬の臨床的な作用力価と、ドーパミン D2 受容体遮断作用の間には直線的な相関関係が存在することが以前から報告されており、 $^{11}\text{C}$ raclopride などの有用な PET リガンドが早くから開発されてきたことによる。抗精神病薬の脳内結合の評価には、ドーパミン D2 受容体に選択的なりガンドの特異的結合部位での競合阻害を評価する方法が一般的に用いられている。すなわち、生体内で受容体に結合する薬剤がどの程度ドーパミン D2 受容体に結合しているか標識リガンドの特異結合の減少の程度を占有率として評価する方法である。このような PET を用いた各抗精神病薬の受容体への作用を測定する方法を用いて、抗精神病薬の用量設定や投与回数を決定していきこうとする臨床治験が広く行われ始めている。

### 1. PET による受容体/トランスポーター占有率の測定

生体内で受容体に結合する薬物がどの程度受容体あるいはトランスポーターに結合しているかは、特異結合の減少の程度で測定することができる。Farde らは遊離リガンド濃度 (F) に対する特異結合 (B) の比 (B/F) の変化から、占有率を以下のように定義している。

$$\text{占有率 (\%)} = 100 \cdot \frac{(\text{B/F 対照} - \text{B/F 薬物負荷})}{(\text{B/F 対照})}$$

検査の際は、測定対象となる受容体や脳部位によって用いるリガンドが異なる。PET 検査では、 $^{11}\text{C}$ raclopride を用いて線条体の、 $^{11}\text{C}$ FLB457 を用いて線条体外の大脳皮質のドーパミン D2 受容体が、 $^{11}\text{C}$ NMSP あるいは  $^{18}\text{F}$ setoperone を用いて大脳皮質 5-HT<sub>2</sub> 受容体が調べられている。さらに近年では  $^{11}\text{C}$ McN5652、 $^{11}\text{C}$ DASB を用いてセロトニントランスポーターの占有率の測定もなされている。

### 2. 抗精神病作用とドーパミン D2 受容体占有率

Farde らは、benzamide 系の抗精神病薬である raclopride を  $^{11}\text{C}$  で標識して PET トレーサとして用い、線条体ドーパミン D2 受容体の定量評価に成功した。さらに抗精神病薬治療中の統合失調症患者の線条体ドーパミン D2 受容体を調べた。その結果、抗精神病薬では 65%~85% の線条体ドーパミン D2 受容体が占有されていた。この所

見は、治療量の抗精神病薬が確かにドーパミン 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という意味で重要な所見である。さらに、Farde ら<sup>11</sup> は haloperidol などの定型抗精神病薬により治療中の患者で調べたところ、70~89% の線条体ドーパミン D2 受容体占有率が認められたという。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、ドーパミン D2 受容体占有率における治療閾値の存在が示唆された。

しかしながら、抗精神病薬の治療によっても症状の改善しない一部の患者の存在など、さらに解明すべき問題点が残されている。また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ドーパミン D2 受容体の占有率が錐体外路症状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ドーパミン D2 受容体を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。

Pilowsky ら<sup>6)</sup> はドーパミン 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 [<sup>123</sup>I]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。Farde ら<sup>2)</sup> は、[<sup>11</sup>C]FLB457 を用いて、4 例の患者を対象に haloperidol, fluphenazine, clozapine による視床および側頭葉の D2 受容体占有率

を調べたところ、同じ患者で [<sup>11</sup>C]raclopride で調べた線条体における占有率と差を認めなかったという。我々は<sup>9)</sup> [<sup>11</sup>C]FLB457 を用いて、risperidone 単剤治療中の 7 例で、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、明確な受容体占有の辺縁系選択性は確認できなかった。

### 3. 受容体占有率に基づく 抗精神病薬の用量設定

線条体ドーパミン D2 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用量設定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% の線条体ドーパミン D2 受容体占有率が至適占有率との考え方がある。haloperidol の受容体占有を調べた研究によると、2 mg 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が得られている<sup>3)</sup>。過去の報告も考慮すると、初発例に対しては、haloperidol では 2~4 mg の用量が推奨されるという<sup>4)</sup>。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 6 mg の用量では、平均占有率はドーパミン D2 受容体が 82%、5-HT<sub>2</sub> 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、3 mg では、ドーパミン D2 受容体占有率が 72%、5-HT<sub>2</sub> 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% のドーパミン D2 受容体占有を副作用なく達成するという観点から、risperidone については一日 4 mg の用量が推奨される。このような観点で risperidone の臨床用量を見ると、理論値と極めてよく合っているのが分かるが、haloperidol は従来の臨床量がやや高めに設定されていることが分かる。このことは従来の用量設定が鎮静を目的として高めに設定される傾向にあったことを示唆

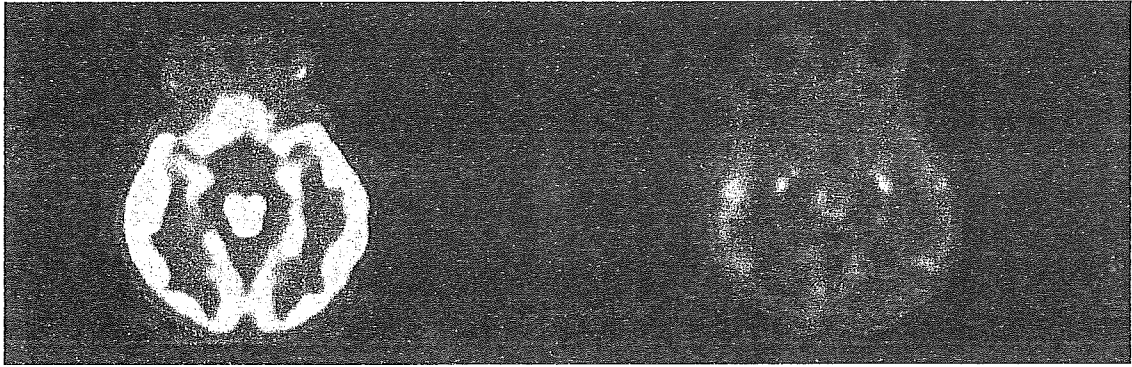


図1 リスペリドンによる脳内ドーパミン D2 の受容体の占有  
(左) は未服薬状態のドーパミン D2 受容体分布  
(右) はリスペリドンによるドーパミン D2 受容体の遮断

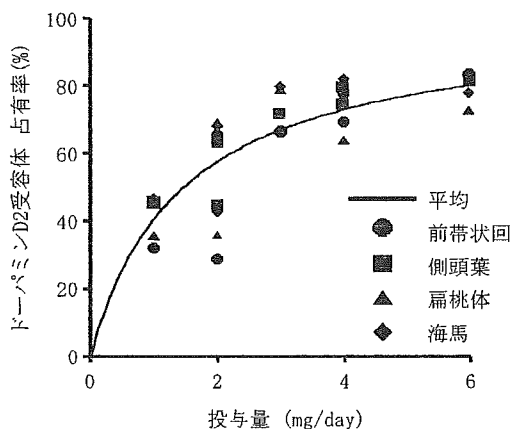


図2 リスペリドンによる大脳皮質ドーパミン D2 受容体占有率

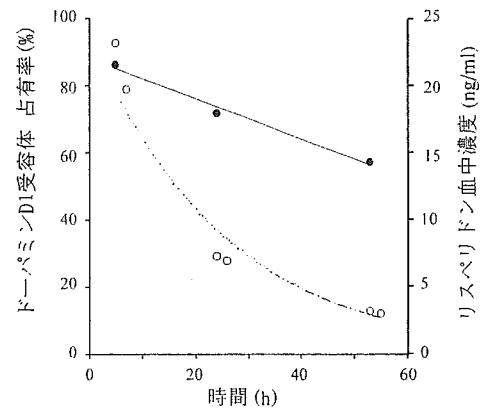


図3 リスペリドン 4 mg 服用後のドーパミン D2 受容体占有率 (●) および血中濃度 (○) の経時的変化

するものである。

#### 4. 特異結合部位での薬物動態

これまで薬物の体内動態は主として血中の動態で評価されてきた。しかし作用点を血中を持つ薬物をのぞけば作用点、特に特異結合部位を持つ薬物の場合特異結合部における動態が重要となる。受容体占有率の時間変化は薬物の受容体部位での動態を反映していることから重要な指標であるが、これまでのところ抗精神病薬の受容体占有率を経時的に調べた報告はまだ少ない。4名のボランティアを対象に、haloperidol 一回服用後のドーパミン D2 受容体占有率を調べた報告では、4 mg 以上の用量では、服用後 3 時間で治療閾値と考えられる 70% 以上の受容体占有が認められ、7.5

mg の用量では一回服用後 27 時間においても 70% 以上の受容体占有の維持が報告されている。また、risperidone 一回服用後の血清濃度と受容体占有を経時的に調べたところ、血清中の濃度が観察されなくなった 97 時間後においても受容体占有が認められたという。これに対して、非定型抗精神病薬 quetiapine の受容体占有率の経時的変化を調べた報告によると<sup>5)</sup>、2 時間後に 21~68% あったのが 27 時間後にはほぼ 0% となり、また 2-3 時間後で 58~64% であったのが 12 時間後では 0~27% という結果で、quetiapine は持続的ではなく一過性に受容体を占有する特徴をもつということが示されている。われわれは<sup>6)</sup> risperidone 服薬後の占有率と血中濃度を経時的に測定し、血中濃度の半減期が約 18 時間であつ