

健常対照群と双極性障害群の2群間で有意差を認めた (chi square = 17.286, d. f. = 2, P = 0.0002) が、SERTin2 については有意差を認めなかった (chi square = 3.179, d. f. = 2, P = 0.2040)。アリルタイプでも同様に、SERTPR では健常対照群と双極性障害群の2群間で有意差を認めたが ((chi square = 4.662, d. f. = 1, P = 0.0308)、SERTin2 では有意差を認めなかった (chi square = 3.771, d. f. = 1, P = 0.0522))。

D. 考察

このように現時点の我々のデータにおいては、双極性障害患者の SERTPR では、S アリルに対する L アリルの頻度が対照群に比べて高いという結果になった。一般に、白色人種ではLアリの頻度が高いのに対し、日本人ではSアリの頻度が高いと言われている。また、Sアリルは抗うつ薬による躁転に関連しているという報告や、Sアリルを持つうつ病症例ではパロキセチンへの反応が悪くという報告がある。今回の結果が正しいとすれば、日本では、双極性障害患者のLアリの頻度は、健常群よりも高い可能性があり、このことは、日本における双極性障害の病態生理や、抗うつ薬の効果などが欧米と異なる可能性を示唆する。いずれにしてもまだサンプル数が少ないため、今後サンプル数を増やし、さらなる研究が必要であると思われる。

E. 結論

我々はセロトニントランスポーター遺伝子に存在する SERTPR、SERTin2 という2つの遺伝子多型について、双極性障害患者群と健常対照者群でゲノタイピングを行い、ゲノタイプ頻度、アリル頻度の比較を行った。その結果、双極性障害患者の SERTPR では、S ア

リルに対するLアリの頻度が、対照群に比べて有意に高いという結果を得た。このことは、欧米を中心とした先行研究とは矛盾するが、双極性障害の発症機序や治療反応性が、日本では異なっている可能性も示唆された。サンプル数を増加し、更なる解析が必要と考えられる。

F. 健康保険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿予定

2. 学会発表

Oribe N, Mitsuyasu H, Kobayashi Y, Gotoh L, Takata A, Kawasaki H, Kanba S:

Serotonin transporter polymorphism in Japanese patients with bipolar disorder.

The American Society of Human Genetics 2007 Annual Meeting , 2007.10.26, アメリカ・サンディエゴ

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

SERTPR	NC	BP	P
Major Homo	SS 68	14	Chi Square P-Value 0.0002
Hetero	SL 3	8	
Minor Homo	LL 6	1	
SERTIn2	NC	BP	P
Major Homo	LL 67	18	Chi Square P-Value 0.2040
Hetero	LS 5	4	
Minor Homo	SS 1	1	

SERTPR	NC	BP	P
Major Allele	S 139	36	Chi Square P-Value 0.0308
Minor Allele	L 15	10	
SERTIn2	NC	BP	P
Major Allele	L 139	40	Chi Square P-Value 0.0522
Minor Allele	S 7	6	

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）
分担研究報告書

聴覚刺激を用いた双極性障害における認知機能障害の
病態解明に関する研究

分担研究者 黒木俊秀

独立行政法人国立病院機構肥前精神医療センター 臨床研究部長

研究要旨

近年、種々の精神疾患に伴う神経心理学的異常が機能的予後との関連から注目されている。双極性障害においても不良な転帰と認知障害、とくに遂行機能は関連すると報告されている。今回の研究では、一般の臨床でも使用可能な WAIS-III を用いて双極性障害の認知機能について予備的な検討を行った。双極性障害患者群を単極性うつ病患者群、統合失調症患者群と比較した場合、各 IQ には有意差はなかったが、群指数のうち、処理速度(PS)が単極性うつ病患者群よりも低い傾向にあった。また、統合失調症患者群では双極性障害患者群と単極性うつ病患者群と比較して作業記憶(WM)が有意に低かった。以上の結果から、WAIS-III の群指数を指標にして双極性障害の機能的予後との関連を検討する前向き研究が有意義であると示唆された。

A. 研究目的

近年、種々の精神疾患に伴う神経心理学的異常が注目されている。例えば、統合失調症では記憶機能、注意機能、および遂行機能の障害の程度が、その機能的転帰と深く関連することが示唆されており、認知機能を標的とした抗精神病薬の開発が進められている。双極性障害に関しても、神経心理学的異常として注意機能、言語性記憶機能、および遂行機能の障害が報告されているが、これらの認知機能は気分エピソードの有無によって左右されることも知られている。また、双極性障害と単極性うつ病では認知機能プロフィールには差がないという。一方、双極性障害の不

良な転帰と遂行機能などの認知機能障害が関連するという報告もあり、双極性障害に伴う認知機能障害は治療反応性や予後の予測因子となる可能性がある。

先に我々は認知リハビリテーション領域で使用されている神経心理学的評価バッテリーを用いて、双極性障害患者の認知機能の評価を試みたが、双極性障害における認知機能障害は器質的脳疾患のそれと比較してより軽度であるために従来の高次脳機能障害を対象にデザインされた神経心理学的検査による検出には限界があること、同方法の実施には半日以上時間を要することもあり、一般の臨床に応用することは困難と考えら

れる。2006年に日本でも刊行されたウェクスラー成人知能検査第三版(WAIS-III, 1997)は、14の下位検査項目から構成され、従来の言語性、動作性IQのほかに、言語理解(VC)、知覚統合(PO)、作業記憶(WM)、処理速度(PS)の4因子の群指数を得ることができる。今回の研究では、WAIS-IIIを用いて、双極性障害患者における認知機能を単極性うつ病、統合失調症患者を対照にして評価した。

B. 研究方法

対象は寛解期にある双極性障害、単極性うつ病、および統合失調症(ICD-10)の患者、各6~10名である。各群の患者に対してWAIS-IIIを実施し、各IQ得点、および群指数等を解析した。

C. 研究結果

双極性障害、単極性うつ病、および統合失調症の各群のプロフィール(性別、年齢、教育水準、全般的機能等)に明らかな差異はなかった。単極性うつ病群は主として抗うつ薬が投与されていたが、双極性障害群は気分安定化薬と非定型抗精神病薬の処方を受けていた。

双極性障害群と単極性うつ病群間で、言語性IQ、動作性IQ、全IQに有意の差はなかった。群指数では双極性障害群のPSが単極性うつ病群と比較して低い傾向にあった($p=0.07$, t -検定)。下位検査では、PSの因子である符号と記号探しの得点が双極性障害群で低かった。一方、統合失調症患者群では

双極性障害患者群と単極性うつ病患者群と比較して各IQ得点には差がなかったが、WMが有意に低かった($p<0.05$)。

D. 考察

従来の研究報告によれば、これまでWAIS-R、もしくはWAIS-IIIを用いた検討では双極性障害と単極性うつ病では各IQ値に差はないとされている。また、全般知能以外の認知機能に関しても差はないという報告がある。一方、統合失調症と比較して双極性障害の認知機能障害は比較的軽いことが指摘されている。

今回の研究では、双極性障害と単極性うつ病、もしくは統合失調症との間に各IQ値の差はなかったが、群指数のうち、処理速度(PS)が双極性障害群では単極性うつ病群よりも低い傾向にあった。また、統合失調症患者群では双極性障害患者群と単極性うつ病患者群と比較して作業記憶(WM)が有意に低かった。

薬物療法を受けていないうつ病患者を対象にWAIS-IIIを実施した研究によれば、WAIS-Rで認められていた言語性IQと動作性IQの乖離は認められないが、PSの低下が報告されている。また、統合失調症では、WMの障害が他の神経心理学的検査によっても示唆されている。今回の研究は、なお予備的な検討であり、対象者数も少ないため、結果の解釈は慎重でなければならないが、WAIS-IIIの群指数を指標にした双極性障害の臨床研究が有意義であることが示唆される。今後は、より例数を増やして、双極性障

害における WAIS-III の群指数と機能的予後の関連について前向き研究を行ってゆきたい。

E. 結論

一般の臨床でも使用可能な WAIS-III を用いて双極性障害の認知機能について予備的な検討を行い、双極性障害患者群を単極性うつ病患者群、統合失調症患者群と比較した場合、各 IQ には有意差はなかったが、群指数において各疾患群間に差異がみられた。以上の結果から、WAIS-III の群指数を指標にして双極性障害の機能的予後との関連を検討する前向き研究が有意義であると示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yamada H, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Tsutsumi T, Hirano M, Maeda H: The dopamine D₁ receptor agonist, but not the D₂ receptor agonist, induces gene expression of Homer 1a in rat striatum and nucleus accumbens. *Brain Res* 1131: 88-96, 2007

Hirano S, Onitsuka T, Kuroki T, Yokota K, Higuchi T, Watanabe K, Nakamura J, Kanba S: Attitude of patients with mood disorder toward clinical trials in Japan. *J Clin Psychopharmacol* 27: 93-94, 2007

Hashimoto K, Nakahara T, Yamada H, Hirano M, Kuroki T, Kanba S: A neurotoxic dose of methamphetamine

induces gene expression of Homer 1a, but not Homer 1b or 1c, in the striatum and nucleus accumbens. *Neurochem Int* 51: 227-232, 2007

上田幸彦, 永吉美砂子, 高橋雅子, 石井里衣, 安野敦子, 内田 恵, 河合雅代, 小野あづさ, 高宮百代, 黒木俊秀, 塩永淳子: 包括的・全体論的認知リハビリテーションの効果に関する調査. *総合リハビリテーション* 35: 389-396, 2007

黒木俊秀, 中尾智博, 神庭重信: 強迫スペクトラム障害の機能的脳画像. *脳と精神の医学* 18: 17-26, 2007

中尾智博, 黒木俊秀: 機能的脳画像と認知機能評価による OCD の病態解明—SSRI の効果をめぐって—. *精神経誌* 109: 152-157, 2007

黒木俊秀: 非定型抗精神病薬の非定型的適用のエビデンス. *臨床精神薬理* 10: 973-981, 2007

黒木俊秀, 中原辰雄, 神庭重信: 生体防御と治療におけるダーティードラッグの効用—第 2 世代抗精神病薬の薬理から—. *脳と精神の医学* 18: 123-133, 2007

黒木俊秀, 中原辰雄, 長尾奈穂子, 本村啓介, 橋本喜次郎, 神庭重信: アリピプラゾールの腹側被蓋野ドパミンニューロンに対する作用の解明. 第 3 回 DPA 研究会記録集.

pp16-20, 大塚製薬株式会社, 大阪, 2007

黒木俊秀, 中尾智博: 強迫性障害における基底核の関与—パーキンソン病の精神症状との関連—. In: 山本光利(eds): パーキンソン病: 報酬系, 神経機能画像. pp75-89, 中外医学社, 東京, 2007

黒木俊秀: ドパミンパーシャルアゴニスト. In: 樋口輝彦, 神庭重信, 染矢俊幸, 宮岡 等(eds): Key Word 精神 [第4版]. pp102-103, 先端医学社, 東京, 2007

Hirano Y, Onitsuka T, Kuroki T, Matsuki Y, Hirano S, Maekawa T, Kanba S: Auditory sensory gating to human voice: a MEG study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, in press

Kuroki T, Nagao N, Nakahara T: Neuropharmacology of second-generation antipsychotics: a validity of the serotonin-dopamine hypothesis.

In: Di Giovanni G, Di Matteo V, Esposito E (eds): *Progress in Brain Research, Serotonin-Dopamine Interaction: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance*. Elsevier, Amsterdam, in press

黒木俊秀: 身体疾患によるうつ状態、薬剤性うつ状態 II. その他. In: 樋口輝彦ほか(eds): 気分障害. 医学書院, 東京, 印刷中

2、学会発表

Kuroki T: Neurochemistry of depression: Psychiatric Perspectives on similarity and dissimilarity to depression with PD. The 5th International Parkinson's Disease Symposium in Takamatsu, April 12-14, 2007, Takamatsu, Japan

黒木俊秀: 非定型抗精神病薬の気分安定化作用の薬理学的基礎. 第26回躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会, 2007年6月15日, 竹原市

黒木俊秀, 中原辰雄, 長尾奈穂子, 本村啓介, 橋本喜次郎, 神庭重信: アリピプラゾールの前頭前野ドパミン遊離に対する2つの作用: 脳内微小透析法による研究. Neuro2007 (第50回日本神経化学会(横浜)大会・第30回日本神経科学会大会・第17回日本神経回路学会大会合同大会), 2007年9月10-11日, 横浜市

黒木俊秀: パーキンソン病の知的機能障害の対処. 第1回 Movement Disorder Society, Japan 学術集会, 2007年10月4-6日, 東京都

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
鬼塚俊明	顔認知と精神疾患	加藤進昌 神庭重信	TEXT精神医学 (第3版)	南山堂	東京	2007	12-13
鬼塚俊明	脳構造と精神現象	加藤進昌 神庭重信	TEXT精神医学 (第3版)	南山堂	東京	2007	223
鬼塚俊明	脳機能と精神現象	加藤進昌 神庭重信	TEXT精神医学 (第3版)	南山堂	東京	2007	234-235
鬼塚俊明	MEG (脳磁図)	樋口輝彦 神庭重信 染矢俊幸 宮岡等	キーワード 精神第4版	先端医学社	東京	2007	224-225
鬼塚俊明	Bipolar Disorderと統合失調症の共通性を探る - 脳画像の側面から -	Bipolar Disorder研究会	Bipolar Disorder 5.	アルタ出版	東京	2007	109-114
Ogata K, Kurokawa-Kuroda T, Goto Y, Tobimatsu S	Multichannel surface EMGs to assess function of spinal anterior horn cells	Wu JL, Ito K, Tobimatsu S, Nishida T, Fukuyama H (eds)	Complex Medical Engineering	Springer	Tokyo	2007	527-534
飛松省三	第4章 生体電気・磁気で体内の機能をみる 第2節 脳波(EEG)で何が分かるか	監修 小川誠二、上野照剛	非侵襲・可視化技術ハンドブック - ナノ・バイオ・医療から情報システムまで	NTS(株)	東京	2007	407-418
飛松省三	II. 中枢神経系の検査 B. 脳波の発生機序	松浦雅人	臨床神経生理検査の実際	新興医学出版社	東京	2007	45-51
飛松省三	7 映像環境 7.2.2 自律神経系への影響	編集代表 栃原 裕	人工環境ハンドブック編集委員会編	丸善	東京	2007	307-312
飛松省三	7 映像環境 7.2.3 光感受性発作	編集代表 栃原 裕	人工環境ハンドブック編集委員会編	丸善	東京	2007	312-316
飛松省三	7 映像環境 7.4.1. 光感受性発作を岡超さないための指針	編集代表 栃原 裕	人工環境ハンドブック編集委員会編	丸善	東京	2007	360-362
織部直弥 川寄弘詔 神庭重信	うつ病	泉孝英	ガイドライン 外来診療2008	日経BP書店	東京	2008	342-351

川寄弘詔 織部直弥 神庭重信	第2章 病因	上島国利 樋口輝彦 野村総一郎 大野裕 神庭重信 尾崎紀夫	気分障害	医学書院	東京	<i>In press</i>	<i>In press</i>
川寄弘詔	統合失調症関連 遺伝子	加藤進昌 神庭重信	TEXT 精神医学 改定3版	南山堂	東京	2007	220-221
織部直弥	STEP-BD 米国NI MH双極性障 害の縦断的 治療研究 S ystematic Treatment Enhancemen t Program for Bipola r Disorder	樋口輝彦 神庭重信 染矢俊幸 宮岡等	KEY WORD 精神 第4版	先端医学社	東京	2007	84-85
黒木俊秀 中原辰雄 長尾奈穂子 本村啓介 橋本喜次郎 神庭重信	アリピプラゾー ルの腹側被蓋野 ドパミンニュー ロンに対する作 用の解明		第3回DPA研究 会記録集	大塚製薬株 式会社	大阪	2007	16-20
黒木俊秀 中尾智博	強迫性障害にお ける基底核の関 与- パーキンソ ン病の精神症状 との関連-	山本光利	パーキンソン 病: 報酬系, 神 経機能画像	中外医学社	東京	2007	75-89
黒木俊秀	ドパミンパーシ ャルアゴニスト	樋口輝彦 神庭重信 染矢俊幸 宮岡 等	Key Word 精神 [第4版]	先端医学社	東京	2007	102-103
Kuroki T Nagao N Nakahara T	Neuropharmacol ogy of second - generation ant ipsychotics: a validity of t he serotonin - dopamine hypot hesis.	Di Giovann i G, Di Matteo V, Esposito E	Progress in B rain Research , Serotonin-D opamine Inter action: Exper imental Evid ence and Thera peutic Releva nce.	Elsevier	Amste rdam	<i>In press</i>	<i>In press</i>
黒木俊秀	身体疾患による うつ状態、薬剤 性うつ状態II. その他	樋口輝彦ほ か	気分障害	医学書院	東京	印刷中	印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirano S, Onitsuka T, Kuroki T, Yokota K, Higuchi T, Watanabe K, Nakamura J, Kanba S	Attitude of patients with mood disorder toward clinical trials in Japan. [Letter to the editor]	<i>J Clin Psychopharmacol</i>	27(1)	93-94	2007
Nestor PG, Onitsuka T, Gurrera RJ, Niznikiewicz MA, Frumin M, Shenton ME, Mc Carley RW	Dissociable contributions of MRI reductions of superior temporal and fusiform gyri to symptoms and neuropsychology in schizophrenia.	<i>Schizophr Res</i>	91	103-106	2007
Onitsuka T, Mc Carley RW, Kuroki N, Dickey CC, Demeo S, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, Shenton ME	Occipital lobe gray matter volume in male patients with chronic schizophrenia: A quantitative MRI study.	<i>Schizophr Res</i>	92	197-206	2007
Hirano Y, Onitsuka T, Kuroki T, Matsuki Y, Hirano S, Maekawa T, Kanba S	Auditory sensory gating to human voice: a preliminary MEG study.	<i>Psychiatry Res Neuroimaging</i>	<i>In press</i>	<i>In press</i>	<i>In press</i>
平野羊嗣, 鬼塚俊明, 神庭重信	音に対する感覚フィルタリング機構	臨床脳波	49(1)	56-64	2007
大林長二, 鬼塚俊明	リチウムの病相予防作用.	脳21	10(1)	68-73	2007
大林長二, 平野昭吾, 前川敏彦, 平野羊嗣, 門司 晃, 鬼塚俊明, 神庭重信	九州大学病院精神科神経科てんかん再来の現状	九神精医	53(1)	41-46	2007
鬼塚俊明, 平野昭吾, 平野羊嗣, 大林長二, 前川敏彦, 神庭重信	統合失調症者の社会脳機能- 顔・声認知-	認知神経科学	印刷中	印刷中	印刷中
谷脇考恭, 飛松省三	小脳の機能 (総説)	分子精神医学	7(1)	37-44	2007
緒方勝也, 飛松省三	その他のミオクロノスを呈する疾患 (総説)	Clinical Neuroscience	25(3)	315-318	2007
岡本 剛, 飛松省三	認知神経科学と人工知能 (総説)	人工知能学会誌	22(2)	195-200	2007
藤田貴子, 山崎貴男, 飛松省三	自閉症スペクトラムにおける視空間認知障害 (総説)	心理学評論	50(1)	46-53	2007

齋藤崇子, 中島大輔, 飛松省三	特集 大脳機能の神経生理学的研究の進歩. 誘発電位・事象関連電位を用いた研究- 顔や表情認知の脳内情報処理- (総説)	神経内科	66(6)	505-510	2007
重藤寛史, 飛松省三	てんかんの分類 (総説)	Clinical Neuroscience	26(1)	29-32	2008
Tashiro K, Ogata K, Yamasaki T, Kuroda T, Goto Y, Munetsuna S, Kinukawa N, Kira J-I, Tobimatsu S	Repetitive transcranial magnetic stimulation alters optic flow perception.	Neuroreport	18(3)	229-33	2007
Pineda AAM, Ogata K, Osoegawa M, Murai H, Shigetoh H, Yoshiura T, Tobimatsu S, Kira J-I	A distinct subgroup of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with CNS demyelination and a favorable response to immunotherapy.	J Neurol Sci	255 (1)	1-6	2007
Kurokawa-Kuroda T, Ogata K, Suga R, Goto Y, Taniwaki T, Kira J-I, Tobimatsu S	Altered soleus responses to magnetic stimulation in pure cerebellar ataxia.	Clin Neuropsychiol	118(6)	1198-1203	2007
Taniwaki T, Okayama A, Yoshiura T, Togao O, Nakamura Y, Yamasaki T, Ogata K, Shigetoh H, Ohyagi Y, Kira J-I, Tobimatsu S	Age-related alterations of the functional interaction within the basal ganglia and cerebellar motor loops in vivo.	Neuroimage	36(4)	1263-1276	2007
Oishi A, Tobimatsu S, Ogata K, Taniwaki T, Kinukawa N, Toyoshiba H, Kira J-I	Differential contributions of spinal and cortical motoneurons to input-output properties of human small hand muscle.	Neurol Res	<i>In press</i>	<i>In press</i>	<i>In press</i>
Tsurusawa R, Gotto Y, Mitsudome A, Nakashima T, Tobimatsu S	Different perceptual sensitivities for Chernoff's face between children and adults.	Neurosci Res	<i>In press</i>	<i>In press</i>	<i>In press</i>
前川敏彦, 佐々木健介, 安岡克倫, 田北昌史, 門司晃, 神庭重信	退行期うつ病で長期入院中に発症した孤発性Creutzfeldt-Jacob病	精神科治療学	22(11)	1313-1318	2007
Mitsuyasu H	Genetic structure of the dopamine receptor D4 gene (DRD4) and lack of association with schizophrenia in Japanese patients	J. Psychiatr. Res.	41(9)	763-775	2007
川寄弘詔	うつ病の現状と薬物治療	城南区医師会誌 城南	第39号	10-13	2007

Yamada H, Kuroki T, Nakahara T, Hashimoto K, Tsutsumi T, Hirano M, Maeda H	The dopamine D ₁ receptor agonist, but not the D ₂ receptor agonist, induces gene expression of Homer 1a in rat striatum and nucleus accumbens.	Brain Res	1131	88-96	2007
Hirano S, Onitsuka T, Kuroki T, Yokota K, Higuchi T, Watanabe K, Nakamura J, Kanba S	Attitude of patients with mood disorder toward clinical trials in Japan.	J Clin Psychopharmacol	27	93-94	2007
Hashimoto K, Nakahara T, Yamada H, Hirano M, Kuroki T, Kanba S	A neurotoxic dose of methamphetamine induces gene expression of Homer 1a, but not Homer 1b or 1c, in the striatum and nucleus accumbens.	Neurochem Int	51	227-232	2007
上田幸彦, 永吉美砂子, 高橋雅子, 石井里衣, 安野敦子, 内田 恵, 河合雅代, 小野あづさ, 高宮百代, 黒木俊秀, 塩永淳子	包括的・全体論的認知リハビリテーションの効果に関する調査.	総合リハビリテーション	35	389-396	2007
黒木俊秀, 中尾智博, 神庭重信	強迫スペクトラム障害の機能的脳画像.	脳と精神の医学	18	17-26	2007
中尾智博, 黒木俊秀	機能的脳画像と認知機能評価によるOCDの病態解明- SSRIの効果めぐって-	精神経誌	109	152-157	2007
黒木俊秀	非定型抗精神病薬の非定型的適用のエビデンス.	臨床精神薬理	10	973-981	2007
黒木俊秀, 中原辰雄, 神庭重信	生体防御と治療におけるドーパミン系薬物の効用- 第2世代抗精神病薬の薬理から-	脳と精神の医学	18	123-133	2007
Hirano Y, Onitsuka T, Kuroki T, Matsuki Y, Hirano S, Maekawa T, Kanba S	Auditory sensory gating to human voice: a MEG study.	Psychiatry Res Neuroimaging	<i>In press</i>	<i>In press</i>	<i>In press</i>

IV. 研究成果の刊行物・別刷

text

精神

psychiatry

医学

改訂3版

[編集]

昭和大学教授
九州大学教授

加藤進昌
神庭重信

うちで変動する傾向があり、持続期間も短い。

② その他の意識障害

以下に、せん妄との鑑別が必要な3つの症候を説明する。

a) もうろう状態

twilight state ; Dammerzustand

意識野が狭窄している状態で、精神運動興奮はせん妄ほど激しくなく、ある程度まとまった行動がとれるが、健忘を残す。この特徴は、①急に発症し、急に終わる。②数時間から数日と幅がある。③おとなしい状態から、急に予期できない感情的行動や暴力行動が現れることがある。てんかん発作、電気痙攣療法、頭部外傷、薬物中毒で起きやすい。たとえば心因性解離（分別もうろう状態）では、まとまった行動ができ、まれに失踪して旅行へ出たり（遁走fugue*）することがある。

b) アメンチア

軽度の意識混濁に思考散乱が加わり、患者本人が自分や自分の置かれた状態にひどく困惑した状態に用いる。

c) 夢幻様状態

dream-like state ; oneiroid state

意識の障害に、幻想的・場面的な幻覚（幻視が多い）が現れ、それに関連した恐怖や恍惚感を体験する。

2 記憶

脳は記憶を基盤としている臓器で、記憶は精神機能の中核をなす。記憶の過程には、対象を刻みつけ（記銘registration）、これを維持し（保持、把持retention）、意識上へと再び引き出す（追想recall）3段階がある。さらに、追想には、自由

*遁走fugue：新しい土地への旅や彷徨という形で、古い同一性に関する記憶を喪失し、新しい環境で新たな同一性を獲得しようとする。

ガンザー症候群

覚えておこう!

未決拘禁囚にみられる心因性のもうろう状態をガンザーGanserのもうろう状態という。これに、でまかせ応答（当意即答）や小児症、偽認知症（偽痴呆）を伴う病像をガンザー症候群という。

顔認知と精神疾患

社会生活においては、ヒトの顔から得られる情報は非常に大切で、たとえば、相手が敵か味方かを見分ける、知っている人が知らない人かを見分ける、相手の表情を理解するといったことは、コミュニケーションをとる上で非常に大切である。精神疾患の場合、対人間で適切なコミュニケーションをとる能力が不足しているために、社会生活がうまく送れない人がいる。特に統合失調症者には顔・表情認知障害があると考えられており、その障害は統合失調症者の症状や社会生活機能障害、予後に関連があると言われている。したがって、精神疾患において顔認知機能、その障害の有無と脳部位との関連を調べることは重要である。近年では脳機能画像研究の発展により、ヒトの顔認知・表情認知過程が明らかになってきた。硬膜下電極を用いた研究や機能的MRIを用いた研究により、顔に特異的に反応する脳部位が紡錘状回に存在することが示されている¹⁾。また、表情認知は、紡錘状回に加え、上側頭溝領域、扁桃核、前頭葉などの関与が報告されている²⁾。

いくつかの神経心理学的検査や脳構造・機能検査において統合失調症者の顔・表情認知障害が示されている¹⁾。統合失調症者では、顔を記憶する課題において、遂行率低下の報告があり、一親等家族でも遂行率が低下しているという報告がある。表情認知障害については多くの報告があるが、たとえば、表情認知課題成績不良と陽性症状・陰性症状の重症度の関連が報告されているし、表情認知課題成績が悪い被験者は、より社会生活機能が障害されていることも報告されている。

ヒトの視覚情報処理過程を知るのに有用なツールとしては、脳波、脳磁図、機能的MRIなどがある。脳波では、たとえば顔や物に対する脳の反応を記録

に思い出す再生 recall と、提示された体験を、かつて記録されたものと同じであると再認 recognition する過程とがある。

記憶は時間の要素によっても分類され、対応する記憶のメカニズムや脳部位が異なると思われる。記憶の保持期間が数秒から数十秒と短いもの

に、短期記憶 short term memory がある。なかでも、数系列の順唱で調べられるもので、もっぱら注意と関係している記憶を即時記憶 immediate memory として区別することがある。近時記憶 recent memory は数分～数日にわたる記憶のこと。検査では、3つの言葉を覚えてもらい、直ち

することができる。視覚刺激後 170 ms 付近で出現する後側頭部から記録される陰性波 (N170) はヒトの顔を見たときに大きくなることが知られているが、統合失調症者では顔を見たときの反応と建物を見たときの反応に差がなかったという報告がある³⁾。我々の研究でも、顔に対する N170 においては統合失調症者と正常対照者に大きな差を認めしたが、手や車に対する N170 ではあまり差を認めなかった (図)。このように脳機能検査からも統合失調症者には顔認知過程に障害があることが示唆されている。今後はこのような所見の追試、他の精神疾患における顔認知・表情認知に

関する研究が必要になると思われる。

参考文献

- 1) 鬼塚俊明：統合失調症者の顔貌認知障害と神経画像。最新精神医学 9 : 429-434, 2004.
- 2) Posamentier MT, Abdi H : Processing faces and facial expressions. Neuropsychol Rev 13 : 113-143, 2003.
- 3) Herrmann MJ, Ellgring H, Fallgatter AJ : Early-stage face processing dysfunction in patients with schizophrenia. Am J Psychiatry 161 : 915-917, 2004.

(鬼塚俊明)

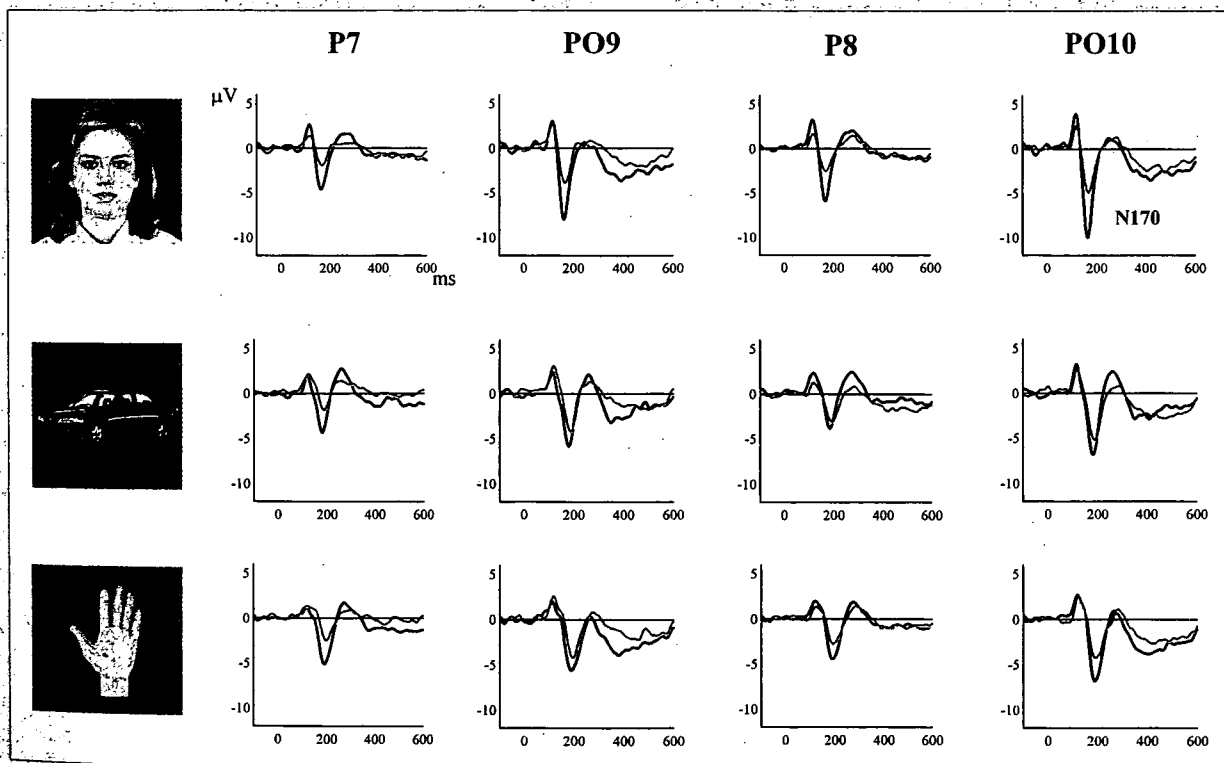


図 群平均視覚誘発電位波形 (顔, 車, 手に対する誘発電位波形)
 色を付した線は統合失調症者, 黒の線は正常者の波形を示している。
 比較的特異的に顔に対する N170 振幅が統合失調症者で減少している。
 特に右後側頭部の電極 (PO10) での差が顕著である。

脳構造と精神現象

近年では、高解像度 magnetic resonance imaging (MRI) を用いることで、精神疾患における正常者とのわずかな脳構造の違いが検出できるようになっている。さまざまな精神疾患で、脳の微細な形態異常、形態異常と認知機能・精神症状との関連が数多く報告されている。ここでは、統合失調症を例に挙げて脳構造と精神症状の関連についての所見を紹介したい。一般的に統合失調症者の症状は、サンプル・評価尺度・文化・国にかかわらず、陽性症状（幻覚や妄想など）と陰性症状（感情の平板化、情緒的引きこもりなど）に大きく分けられる。

1992年 Shentonらは男性慢性統合失調症者では左上側頭回灰白質体積が減少しており、さらに左上側頭回後部の体積減少の程度と思考障害の重症度に関連があることを報告した（図1、図2）。この報告以降、さまざまな精神症状と脳構造の関連を調べた研究が報告されている。たとえば、上側頭回前部の体積減少の程度と幻聴の重症度との関連や左海馬体積減少と陽性症状の重症度の関連が報告されている。また、前頭前野体積と陰性症状に関連があったという報告もある。病初期には精神症状は変動するが、慢性化すると症状は固定することもあるので、このように精神症状の基盤に脳構造異常が存在するということは興味深い所見である。

次に、Shentonらの報告とは別のサンプルの統合失調症者の精神症状と側頭葉構造の関連研究を紹介する。男性慢性統合失調症者の上側頭回、紡錘状回灰白質体積を、高解像度MRIを用いて測定したところ（図3）、統合失調症者において、左上側頭回と両側紡錘状回灰白質体積の減少が認められた。さらに、左後上側頭回灰白質体積減少と陽性症状の重症度に関連があり、紡錘状回灰白質体積減少と陰性症状の重症度に関連が認められた。左後上側頭回は言語野として、一方紡錘状回は顔の認知処理の脳部位として知られており、それらの部位が小さいほど陽性・陰性症状が目立つということは興味深い所見である。無論これらの研究は十分に一致した所見ではないので、今後より大きなサンプル、1.5 mm以下のスライス幅・1.5 テスラ以上の高磁場撮像での研究を積み重ねていくことが必要である。

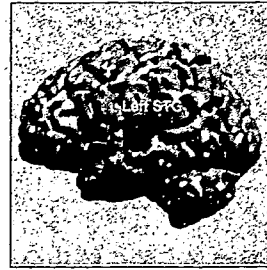


図1 左上側頭回 (STG) の三次元モデル

(原著者の許可を得て、筆者が改変した)

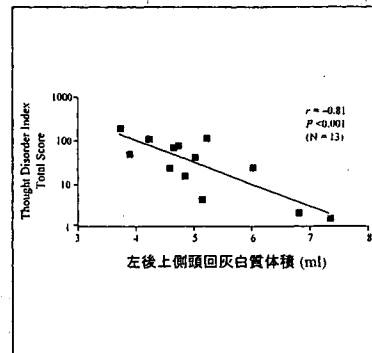


図2 統合失調症者の思考障害の合計スコアと左後上側頭回灰白質体積との関連を示した散佈図
思考障害の重症度と左後上側頭回灰白質体積に有意な負の相関を認める ($r = -0.81$; $p < 0.001$)

(原著者の許可を得て、文献1のデータをもとに筆者が作成した)



図3 紡錘状回 (FG)、上側頭回 (STG)、中側頭回 (MTG)、下側頭回 (ITG)

(A) 腹側方向から見た側頭葉

(B) 左側から見た側頭葉

参考文献

- 1) Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA et al. : Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia : a quantitative MRI study. N Engl J Med. 327 : 604-612, 1992.
- 2) Shenton ME, Dickey CC, Frumin et al. : A review of MRI findings in schizophrenia. Schizophr Res. 49 : 1-52, 2001.

[鬼塚俊明]

いると何十年も続くことがある。

2 パニック障害・全般性不安障害

従来、不安そのものの出現を主症状とする病態を不安神経症と呼んでいたが、急性の不安発作を生じる患者と対象の一定しない不安を慢性的に訴える患者の2群がいることが知られていた。1950～60年代に抗うつ薬イミプラミンが不安発作を抑えること、乳酸ソーダの注射により患者では不安発作が誘発されることなどが報告され、両者の生物学的病態の差異が指摘されるようになった。これを受けて、DSM-III (1980)以降、従来

の不安神経症はパニック障害と全般性不安障害に分類され、両者を含む不安を主症状とする神経症性障害を不安障害と総称するようになった。

①パニック障害 panic disorder

パニック発作(不安発作)とは、突然に動悸、発汗、ふるえ、息苦しさ、胸痛、めまいなどが出現し、同時に非現実感(現実でないような感じや離人感)や意識を失う感じもあって、自制心を失って気が狂うのではないか(発狂恐怖)、死んでしまうのではないかなどといった恐怖感に襲われる。パニック発作が起きると患者は心理的に動揺し、救急病院を受診することが多いが、発作は通

脳機能と精神現象

精神症状や認知機能は、脳構造だけではなく、脳機能とも関連があると考えられる。近年では脳波、脳磁図、近赤外線スペクトロスコピー、機能的MRI、PETなどさまざまな方法で脳機能を評価できるようになっている。たとえば、Dierksらは統合失調症者において幻聴のあるときには、ヘッセル回(主に聴覚1次野)の活動上昇を認めたと報告した。また笠井らは、右側聴覚連合野の活動が音楽性幻聴に関連したと報告している(図1)。さらに統合失調症者において、幻視と視覚連合野の活動に関連があったという報告もある。このように、幻覚が存在するときには、それぞれの感覚野の活動が上昇していると考えられている。

また、最近では治療による脳機能の改善が脳機能画像検査により示されつつある。ここでは、強迫性障害

を例に挙げて、治療による脳機能変化についての所見を紹介する。図2は機能的MRIを用いてStroop課題という脳の注意機能を調べる課題を行ったときの脳活動のパターンを示したものである。(A)は強迫性障害者の治療前の脳活動、(B)は治療後の脳活動を示している。対照的に(C)に健常者の脳活動を示す。行動療法または薬物療法による治療にて症状が改善すると、課題時の脳活動パターンが健常者に近づいていることがわかる。詳しく見ると、この課題では強迫性障害者、健常者ともに背外側前頭前野の活動は共通に見られるが、頭頂葉・小脳の活動は強迫性障害者で治療前は弱く、治療後に健常者に近い活動になっている。

無論これらの研究は十分に一致した所見ではないので、今後、より大きなサンプル、系統的方法を用いた研究を積み重ねていくことが必要であるが、治療の効果が自覚・他覚的評価だけでなく、脳機能の変化は誰から見てもわかる治療効果判定の客観的指標の1つとなる可能性がある。

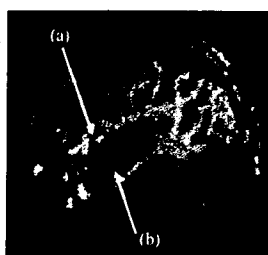


図1

健常人に比べ、本症例では、音楽性幻聴を感じているときに右下前頭回(a)、右上側頭回(b)の血流が増加していた

原著者の許可を得て、筆者が改変・作成した

参考文献

- 1) Dierks T, Linden DE, Jandi M et al.: Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron* 22: 615-621, 1999.
- 2) Kasai K, Asada T, Yumoto M et al.: Evidence for functional abnormality in the right auditory cortex during musical hallucinations. *Lancet* 354: 1703-1704, 1999.
- 3) Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al.: A functional neu-

常数分間しか続かず、受診時には特に身体的な異常が見いだされない。このように、パニック障害は救急医療の現場で遭遇することが最も多い精神疾患であり、心疾患、脳血管障害、呼吸器疾患、内分泌疾患などと鑑別を要する。パニック発作の際、呼吸促迫のために過呼吸を生じ、その結果、二次的に四肢のしびれ感や冷感などの症状をきたす過呼吸症候群がみられることもある。

パニック発作は状況依存性に発生することが多いが、必ずしも心理的ストレスとは関連しない。電車や人ごみのなかなどの特定の状況で発作が起きますと、以後、同じ状況に接近しようとするた

に予期不安が生じ、再び発作が起きるのではないかと恐れるため、患者はそのような状況を避けるようになる。そのため、ひとりで外出したり、乗り物に乗ることを避けるようになるが、そうするとさらに発作に対する恐れが強まり、生活範囲が狭まってしまふ。そのため、パニック障害は広場恐怖を併発することが多い。

② 全般性不安障害

generalized anxiety disorder

不安の対象は特定のことに限定せず、次から次へと心配事が頭に浮かぶ状態がずっと続く慢性の不安状態である。患者は、たえず将来のことが気

roanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 378 : 176-179, 1995.

〔鬼塚俊明〕

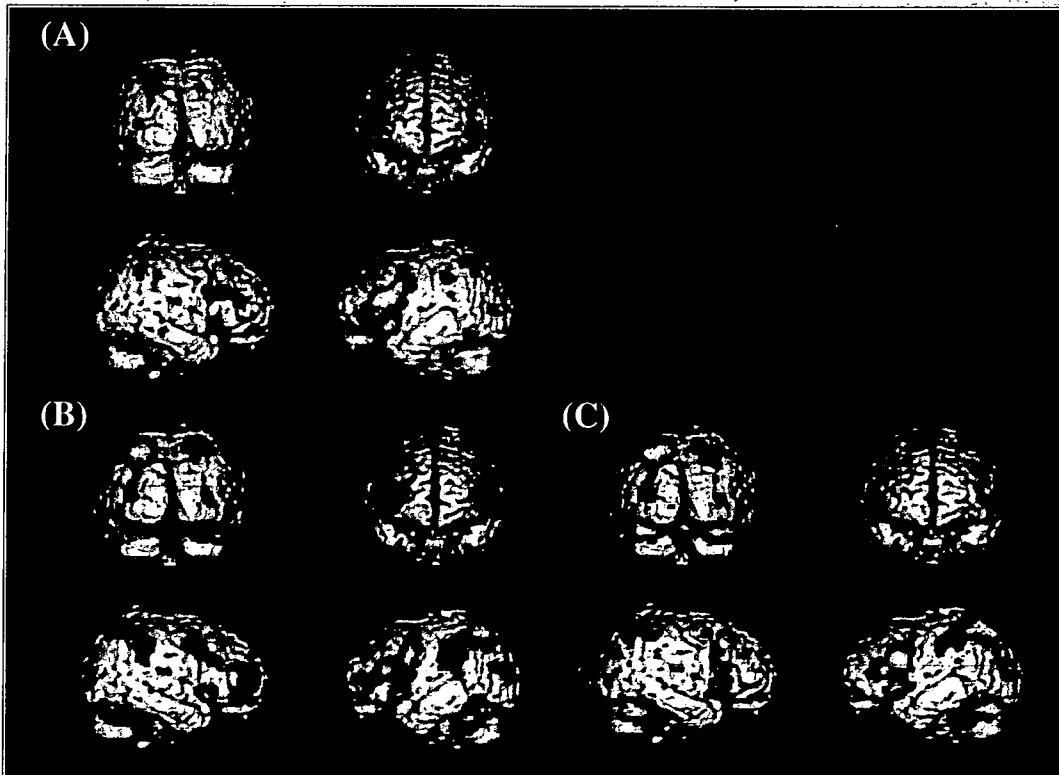


図2 Stroop課題時の脳賦活部位

- (A) 強迫性障害者の治療前の脳活動：(C)に比べ頭頂葉・小脳の活動が弱い
- (B) 強迫性障害者の治療後の脳活動：(C)と似た賦活パターンを示している
- (C) 健常者のStroop課題時の脳活動

原著者の許可を得て、筆者が改変・作成した