

2011 年度 研究助成「睡眠の生物科学」

抑圧された外傷出来事記憶が睡眠剥奪により受ける影響の精神生理学的検討

栗山健一

(独) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 成人精神保健研究部
精神機能研究室長

1. 序論

精神の許容能力を超えた不安や不快感に対する心理的防御機能を、ヒトは生得的に備えていると考えられている。これは精神分析理論では心理的防御機制と呼ばれ、抑圧、転換、分離、反動形成などのバリエーションを示す(1)。防御機制が効果的に機能すれば、自らの精神を不安や不快感から保護することが出来る一方で、不適切に機能するとしばしば神経症性障害等の精神疾患の病理となると考えられている(2)。

生命危機的なイベントに遭遇すると、ヒトはしばしば心的外傷後ストレス障害(Posttraumatic Stress Disorder: PTSD)を発症する。PTSD 症状は発症後 2 年程度の経過中に多くは自然寛解が望め(3)、遷延する症例においても、トラウマ記憶の消去を促す認知行動療法により寛解に導くことが可能である。しかし難治例も存在し、難治例に共通して認められる症状が解離性健忘と呼ばれる、トラウマイベントに限定した健忘症状であり(4)、抑圧防御機制の結果生じると考えられている。

PTSD の中核病理はトラウマ記憶の過剰強化であり、トラウマイベントに関する記憶が恐怖感情を伴い長期間頻回に想起されるために、日常生活を妨げるとともに、トラウマ記憶の強化をさらに促進するという悪循環に陥る。強いストレスを受けた後には 2 次性の不眠症が高い頻度で発症し(5)、トラウマイベント直後に不眠症状を呈するケースも多いが、トラウマ体験直後の睡眠剥奪に情動記憶の消去を促進させる効果があることが明らかになっており(6)、2 次性不眠は、PTSD 発症予防のための適応的役割を持つ可能性が示唆されている。他方で、抑圧防御機制を用いたトラウマ記憶の消去に対する 2 次性不眠の効果に関しては明らかにされていない。

心理的防御機制は 100 年以上前から精神分析理論の中で存在を指摘されている。そのうちの多くは現在に至るまで臨床的にその存在を明確に認められているにもかかわらず、統制された条件下での実証的な検証が困難であるため、生

物学的な性質はほとんど明らかにされていない。しかし近年、指示忘却(Directed Forgetting)という方法で、記憶処理中に、能動的な“覚えな(忘れる)”認知過程を加えることで、想起の抑制をもたらすことが明らかになった(7-10)。この効果は対単語の記銘—想起課題の中で明らかにされ(8)、防衛機制としての抑圧との共通性が議論されている(9)。しかし、トラウマ記憶に対する指示忘却の効果はいまだに明らかにされていない。さらに、睡眠剥奪との機能相互作用も調べられていない。

本研究は健常成人において、指示忘却がトラウマ記憶に与える影響および睡眠剥奪により指示忘却されたトラウマ記憶が受ける影響に関して、実験的に検証した。

2 方法

(1) 被験者：

56名の健康な大学生[21.9(平均)±0.21(標準誤差)歳]が研究に参加。被験者は無作為に4群(①FE-SC群, ②FE-SD群, ③DF-SC群, ④DF-SD群)に分配された。研究はヘルシンキ宣言に則り、所属施設の倫理委員会の承認のもとで行われ、被験者は文書及び口頭で説明を受けた後に文書による同意後に研究に参加した。

(2) プロトコル



図1. 実験スケジュール

実験は3日間のスケジュールで行われた(図1参照)。被験者は実験初日に、1本15秒程度の、運転席からの視点で撮影された自動車運転中のフロントビュー動画を14本、各々30秒程度のインターバルをはさみながら鑑賞した。14本の運転動画中7本は、動画の後半で対向車、歩行者、オートバイ等と接触し大破する交通事故映像を含んでおり(図2)、残りの7本はそのような内容を含まず、安全運転



図2. 交通事故映像

に終始する。動画は24インチのコンピュータモニタに映し出され、80cm離れた場所で鑑賞した。動画には音声刺激も付帯し、ヘッドホンを通して視聴した。動画鑑賞直後に、14本の運転動画の前半部分よりキャプチャされた静止画(14枚)および未鑑賞の運転動画よりキャプチャされた静止画7枚がランダムに提示され、被験者は①この風景を見たことがあるか?(イベント記憶想起)をある・なしの2択で回答し(CR: Correct Response)、②この風景を見て恐怖感情の惹起度を100分率で回答(情動記憶想起)した(FR: Fear Rating)。FRは100に近いほど恐怖感情惹起度が高いことを示す。この記憶課題中の皮膚電気抵抗は非利き手中指と薬指に装着された電極より計測され、静止画提示後の電気抵抗反応の変化を生理的想起反応として解析された(SCR: Skin Conductance Response)。

被験者の半数は動画鑑賞時に、注視しながらもなるべく動画の内容を覚えないうように指示が与えられた(DF: Directed Forgetting 群)(7-10)。残りの半数は逆に、良く覚えておくように指示が与えられた(FE: Forced Encoding 群)。

さらに各群半数ずつは初日の夜に完全断眠を指示され(SD: Sleep Deprivation 群)、残りの半数は通常通りの睡眠をとるよう指示された(SC: Sleep Control 群)。実験中の睡眠-覚醒スケジュールは、非利き腕に装着した活動量測定装置により連続監視され、SD群の断眠遂行はこれにより確認された。

被験者は2日後(3日目)および9日後(10日目)に再度、記憶課題を行い、CR、FR、SCRがそれぞれ計測された。

3 結果

(1) イベント記憶正答率(%CR)

分散分析(4要因)の結果、静止画刺激の主効果($F=5.34, p=0.0048$)および動画記銘法と静止画刺激の交互作用($F=26.86, p<0.0001$)が有意に認められた(図3)。下位検定の結果、交通事故刺激(+7.1%: $t=2.55, p=0.011$)と安全運転刺激(+6.3%: $t=2.18, p=0.029$)ではFE群がDF群より有意に想起率が高いのに対し、ダミー刺激においてはDF群がFE群より有意に想起率が高かった(-18.7%: $t=6.68, p<0.0001$)。

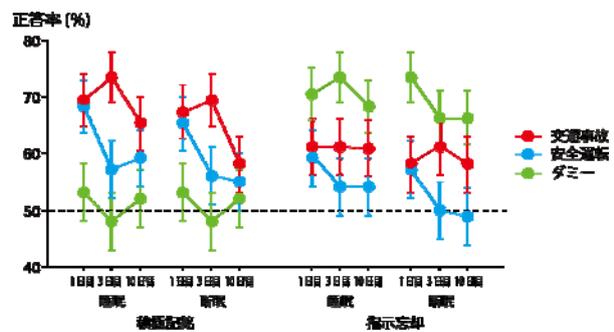


図3. イベント記憶正答率(%CR)

(2) 恐怖度(FR)変化

分散分析(4要因)の結果、動画記銘法の主効果($F=29.8, p<0.0001$)、実験日の主効果($F=6.22, p=0.013$)、静止画刺激の主効果($F=10.5, p<0.0001$)、動画記銘法と睡眠介入($F=8.16, p=0.004$)および動画記銘法と静止画刺激

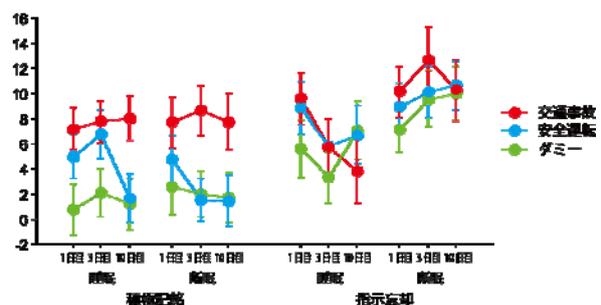


図4. 恐怖度 (FR) 変化

($F=4.47$, $p=0.012$)の交互作用が認められた(図 4)。下位検定の結果、SD 群では DF 群が FE 群より有意に FR が増加した(+5.72: $t=5.87$, $p<0.0001$)のに対し、SC 群では両群の FR 増加度に有意な差は認められなかった($p=0.07$)。また、安全運転刺激(+5.0: $t=4.36$, $p<0.0001$)とダミー刺激(+5.41: $t=4.53$, $p<0.0001$)では DF 群が FE 群より有意に FR 増加度が高かったのに対し、交通事故刺激においては両群に有意な FR 増加度の差を認めなかった($p=0.49$)。

(3) 皮膚電気抵抗(SCR)変化

分散分析の結果(4 要因)、動画記銘法の主効果($F=242.2$, $p<0.0001$)、睡眠介入の主効果($F=52.2$, $p<0.0001$)、実験日の主効果($F=5.97$, $p=0.0026$)、静止画刺激の主効果($F=4.23$, $p=0.015$)が認められた(図 5)。さらに、動画記銘法と睡眠介入 ($F=15.6$, $p<0.0001$)、動画記銘法と静止画刺激 ($F=6.98$, $p=0.0009$)、睡眠介入と実験日 ($F=27.7$, $p<0.0001$)、睡眠介入と静止画刺激($F=5.89$, $p=0.0028$)、動画記銘法と睡眠介入と静止画刺激($F=4.89$, $p=0.0076$)の交互作用が認められた(図 5)。

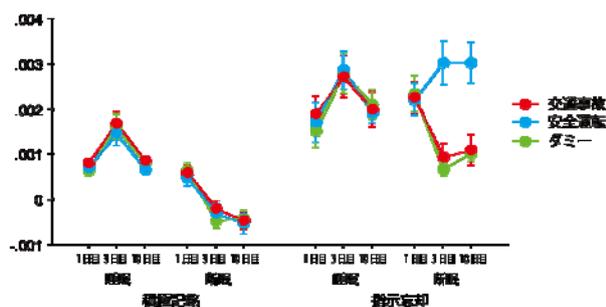


図 5. 皮膚電気抵抗(SCR)変化

下位分散分析(3 要因)の結果、SC 群において動画記銘法 ($F=61.6$, $p<0.0001$)と実験日の主効果($F=17.1$, $p<0.0001$)のみが認められたのに対し、SD 群では動画記銘法($F=210.1$, $p<0.0001$)、実験日($F=16.6$, $p<0.0001$)、静止画刺激($F=11.0$, $p<0.0001$)のすべての主効果および、動画記銘法と静止画刺激 ($F=13.0$, $p<0.0001$)、実験日と静止画刺激($F=3.98$, $p=0.0032$)、動画記銘法と実験日と静止画刺激($F=3.08$, $p=0.015$)の交互作用が認められた。さらに SD 群における下位分散分析(2 要因)の結果、交通事故刺激とダミー刺激において動画記銘法 ($F=43.7$, $p<0.0001$; $F=60.2$, $p<0.0001$)および実験日($F=10.7$, $p<0.0001$; $F=22.6$, $p<0.0001$)の主効果のみが認められたのに対し、安全運転刺激では動画記銘法の主効果($F=109.8$, $p<0.0001$)および動画記銘法と実験日の交互作用が認められた($F=4.46$, $p=0.012$)。SD 群の安全運転刺激において、NE 群では実験日の主効果が認められ($F=6.71$, $p=0.014$)、第 1 日より第 3 日が(-0.001 : $p=0.007$)、第 1 日より第 10 日が(-0.001 : $p=0.0006$)有意に SCR が低下していたのに対し、DF 群では実験日の主効果が認められず($p=0.30$)、第 1 日から第 10 日まで SCR の有意な変化が認められなかった。

4 考察

自動車運転動画に直接暴露されたイベント記憶正答率は、指示忘却により交通事故、安全運転ともに低下した。一方で、暴露されていないダミー刺激の正答率は、FE 群でほぼチャンスレベル(50%)程度であるのに対し DF 群ではむしろ高まり、平均 70%超の正答率を示した。また、イベント記憶正答率において、断眠の影響は認められなかった。先行研究でも、断眠によってイベント想起率

に影響がないことが示されており(6)、指示忘却操作によって選択的に想起率が低下することが示されている(10)。本結果はイベント記憶想起においては睡眠中の神経可塑性プロセスの関与は少なく、対単語記憶と類似の記憶メカニズムをシェアしている可能性を示唆している。しかし、指示忘却操作は選択的に刺激想起率を低下させる一方で、指示忘却操作を受けなかった非体験イベントの認識率を高めるという矛盾した結果を示した。本来、体験していないイベントの認識率は、体験したイベントとの相対比較により生じるはずであり、体験イベントの想起率が高くないと、非体験イベントの認識率も高まらないはずである。被験者が、自身が動画記録時に指示忘却を適切に遂行したことを保証するために、イベント想起時に意識的に想起率を下げる能動操作を防止するために、被験者にはイベント想起課題前に、繰り返し記録時の指示と、想起パフォーマンスには何ら関係が無いことを説明した。それにもかかわらず、指示忘却群で体験イベント選択的に見かけの想起率が低いことは、本来、体験イベント想起率も高く、想起時に無意識的に想起率を下げている可能性も示唆される。

指示忘却により **FR** は特に安全運転刺激とダミー刺激において増加した。さらに断眠によって、すべての刺激において **FR** が増加する傾向を示した。**FR** で示される恐怖惹起度は無意識的なイベント想起率を反映する可能性がある。これによると、**FR** は先のイベント記憶正答率を反映せず、指示忘却操作により特に安全運転刺激とダミー刺激における情動惹起度を上昇させることが明らかとなった。このことは、交通事故動画において指示忘却操作を加えたことにより、情動記憶の般化(**Generalization**)が生じ、事故と直接関係のない類似イベント想起手掛りにも恐怖情動が関連性を結んだ可能性が推測される。そして、これは無意識的にイベント想起率が高い可能性をも支持する。さらに、断眠により指示忘却の効果が促進された。先行研究では、**FE** による交通事故イベント記憶は、断眠により安全運転静止画への情動般化を抑制すると報告されている(6)。指示忘却操作は、断眠の情動般化抑制作用を抑制し、むしろ情動般化を促進する要因である可能性が示された。

指示忘却により、**SCR** もすべからく高まった。さらに、指示忘却を加えた場合のみ、断眠により 3 日目以降明確に抑制されるはずの安全運転刺激に対する **SCR** が抑制されず、10 日目も高値を保った。**SCR** は生理的想起に伴う自律神経反射を反映するが、この場合、指示忘却操作は自律神経反射を促進し、特に動画暴露の際に交通事故動画と同時に暴露された安全運転動画への般化を強く促進した。指示忘却操作は断眠による **SCR** の消去作用をキャンセルした可能性が推測される。

指示忘却操作を受けた交通事故イベント記憶は見かけのイベント想起度を下げたものの、無意識的な想起度をかえって促進し、情動惹起度は、恐怖感情レベルと自律神経反射レベルともに般化を促進し増強させる傾向があることが明らかになった。これは、臨床的に記憶の抑圧を伴う **PTSD** 患者に極めて類似の症状を呈している。記憶の抑圧は精神分析理論では無意識下の心理的方策であるという考え方が多数を占めるが(11)、意識的なレベルでの指示忘却と共通する

メカニズムを持っており、極めて表面的な防衛方策である可能性が示唆される。さらに、本来適応的な生物学的現象であるはずの 2 次性不眠によるトラウマ記憶抑制効果が、記憶抑圧すると適切に作用しなくなり、むしろ恐怖感情の般化を促進し PTSD を悪化、遷延させる可能性が示唆された。本報告書では記載できなかったが、本研究では機能画像を用いて記憶想起時の脳活動を撮像しており、今後、国際学術誌上で指示忘却による神経メカニズムを解析・報告できる予定である。

謝辞

本研究は中山科学振興財団の研究助成を得て行うことが出来ましたことを、心より御礼申し上げます。また、本研究を遂行するにあたり実験補助としてかかわっていただいた国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 成人精神保健研究部の本間元康氏、吉池卓也氏、小山さより氏、木村美貴子氏に合わせて御礼申し上げます。

参考文献

1. Bonaparte M, Freud A, Kris E: The Origins of Psychoanalysis: Letters to Wilhelm Fliess: Drafts and Notes 1887-1902. Freud S ed. pp122-131, Basic Books, New York (1954).
2. Freud A: Ego & the Mechanisms of Defense. pp23-26, Karnac Books, London (1936; Reprint 1993).
3. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB: Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry, 52, p1048-1060, (1995).
4. Menzies RP: Propranolol, traumatic memories, and amnesia: a study of 36 cases. J Clin Psychiatry: 73, p129-130, (2012).
5. Wallace DM, Shafazand S, Ramos AR, Carvalho DZ, Gardener H, Lorenzo D, Wohlgemuth WK: Insomnia characteristics and clinical correlates in Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom veterans with post-traumatic stress disorder and mild traumatic brain injury: an exploratory study. Sleep Med, 12, p850-859, (2011).
6. Kuriyama K, Soshi T, Kim Y: Sleep deprivation facilitates extinction of implicit fear generalization and physiological response to fear. Biol

Psychiatry, 68, p991-998, (2010).

7. Epstein W, Wilder L, Robertson L: The effect of directed forgetting on the time to remember. *Mem Cognit*, 3, p401-404, (1975).
8. Minnema MT, Knowlton BJ: Directed forgetting of emotional words. *Emotion*, 8, p643-652, (2008).
9. Anderson MC, Green C: Suppressing unwanted memories by executive control. *Nature*, 410, 366-369, (2001).
10. Saletin JM, Goldstein AN, Walker MP: The role of sleep in directed forgetting and remembering of human memories. *Cereb Cortex*, 21, p2534-2541, (2011).
11. Axmacher N, Do Lam AT, Kessler H, Fell J: Natural memory beyond the storage model: repression, trauma, and the construction of a personal past. *Front Hum Neurosci*, 4, 211, (2010).