

lumière

専門医のための
精神科臨床
リュミエール

21

前頭葉でわかる 精神疾患の臨床

【責任編集】 福田正人 / 鹿島晴雄

中山書店

序

本書は、精神疾患の臨床症状と前頭葉機能の関連について、最新の考え方をまとめたものである。前半では前頭葉の構造と機能についての新しい知見が紹介され、後半ではそれを踏まえてそれぞれの精神疾患について明らかとなってきた前頭葉の構造と機能の特徴が解説されている。

前頭葉は古くから「精神の座」とされてきた。それは、外傷や疾病により前頭葉に損傷を受けた場合にさまざまな精神機能が障害を受けること、とりわけ個別の精神機能の障害以上に、「その人らしさ」や「生活のなかでのふるまい」という人間としての全般的な特徴が変化することが気づかれてのことであった。しかし、そうした損傷研究に基づくだけでは、「精神の座」の内容をより詳細に明らかにすることには限界があった。

こうした状況に変化をもたらしたのは、脳画像研究における技術的進歩、とりわけfMRIの発展であった。覚醒し精神機能を働かせている状態の脳機能を明らかにできるようになり、「精神の座」としての前頭葉機能をより細分化して具体的に知ることができるようになった。そこで明らかになったことは、臨床場面での素直な観察に基づく精神機能が、驚くほどその通りに脳機能としても表現されていたことである。気づき（内省）、思いやり（共感）、身に沁みる（自己関連付け）などの素朴な日常体験が、脳機能としても納得のいく仕方で担われていた。

人間の脳機能の解明は、1950年代の「理性脳」、1970年代の「感情脳」、1990年代の「社会脳」に続いて、2000年以降の「自我脳」という順に進んできている。精神疾患の本質に迫る方向への発展であり、精神疾患の臨床症状を脳機能に基づいて明らかにできる時代が到来しつつあるといえる。2010年代が「精神疾患のための10年（a decade for psychiatric disorders）」とされたのは、そうした流れを受けてのことである（Nature誌の2010年新年号の巻頭言）。先進国においては、人々の命を奪い生活を障害する疾患のトップが精神疾患であるとされている（WHOによる障害調整生命年〈disability-adjusted life years: DALY〉）。今後、研究室を離れて実際の生活の場面のなかで脳機能が検査できるようになれば、精神疾患による生活障害の脳基盤をより明らかにできることが期待できる。

本書を執筆していただいたのは、いずれも各分野の最先端の研究者と臨床家の方々ばかりである。前頭葉の機能を部位別に記載していただいた前半、多くの精神疾患について前頭葉機能の障害の特徴を明らかにしていただいた後半のいずれもが、これまでの類書にない構成であろうと思う。その素晴らしい内容に感謝するとともに、この本が精神疾患をもつ当事者・家族の苦しみと悩みの解決に役立つことを願います。

2010年10月

福田正人

前頭葉でわかる精神疾患の臨床

CONTENTS

I 前頭葉の臨床

1. 前頭葉の機能の概観 ————— 有田秀穂 2
2. 前頭葉と精神症状・行動症状・神経症状 ————— 水野智之 12

II 人間の前頭葉の構造と機能—臨床を理解するための基礎知識

1. 背外側前頭前野皮質（DLPFC）の構造と機能 ————— 三村 將 22
2. 腹外側前頭前野皮質（VLPFC）の構造と機能 ————— 橋本龍一郎 32
3. 前頭葉眼窩皮質（OFC）の構造と機能 ————— 中村元昭 40
4. 前頭前野内側皮質（MPFC）の構造と機能 ————— 八幡憲明 56
5. 前部帯状回皮質（ACC）の構造と機能 ————— 藤原広臨, 高橋英彦 64
6. 前頭極（FP）の構造と機能 ————— 滝沢 龍, 笠井清登, 福田正人 77

III 精神疾患における前頭葉の構造と機能

1. 認知症 ————— 武田雅俊, 數井裕光 92
2. 統合失調症 ————— 鈴木道雄 101
3. 気分障害 ————— 岡田 剛, 岡本泰昌 112
4. PTSD ————— 山末英典 120
5. 強迫性障害 ————— 中尾智博 130
6. パニック障害 ————— 熊野宏昭 141
7. 心身症 ————— 守口善也 150
8. 薬物・アルコール関連障害 ————— 吉田泰介, 伊豫雅臣 161
9. 広汎性発達障害・ADHD ————— 十一元三 173
10. パーソナリティ障害 ————— 福井裕輝, 西中宏史 186

IV 全体としてとらえる前頭葉機能

1. 精神疾患の前頭葉の神経病理 ————— 池田研二 200
 2. 前頭葉の神経心理検査 ————— 加藤元一郎 212
 3. 社会性と前頭葉 ————— 上田敬太 224
 4. 前頭葉機能の発達 ————— 保前文高 233
 5. NIRS でとらえる自然な状態の前頭葉機能 —————
福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 241
- 索引 ————— 254

背外側前頭前野皮質 (DLPFC)

- 概念の転換
 - ワーキングメモリー
 - 注意
 - 遂行機能
- (⇒ p.22)

前頭極 (FP)

- メタ認知
 - ゲートウェイ機能
 - 自己意識
 - 自伝的回想
- (⇒ p.77)

腹外側前頭前野皮質 (VLPFC)

- 運動性言語機能 (発話)
 - ミラー・システム
 - 感情統制
 - 遂行機能
 - ワーキングメモリー
- (⇒ p.32)

前頭前野内側皮質 (MPFC)

- 認知的統制
 - 心の理論
 - 自己参照処理
 - 共感
- (⇒ p.56)

前頭極 (FP)

前頭葉眼窩皮質 (OFC)

前頭葉眼窩皮質 (OFC)

前部帯状回皮質 (ACC)

- 社会的認知
 - 痛み・social pain
- (⇒ p.64)

前頭極 (FP)

前頭葉眼窩皮質 (OFC)

- 社会脳
 - 報酬系の中核制御
 - 情動
 - 抑制機能
- (⇒ p.40)

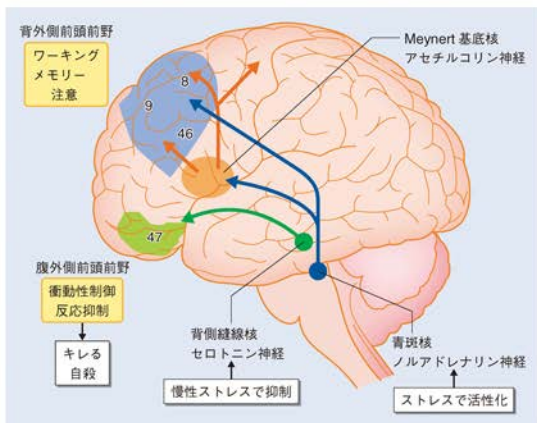


図1 背外側前頭前野、腹外側前頭前野の機能とその修飾系入力

て注意レベルを上げるのには、逆U字型の特性が知られている。すなわち、ストレスが弱すぎても、強すぎても注意状態にはマイナスの効果となる。適度なストレスが負荷されて、青斑核 NA 神経の興奮が適切であると、望ましい注意状態が形成される。良いパフォーマンスのためには、ボーッととして眠くてもダメ、過緊張で硬くてもダメということになる。適度なストレス→青斑核 NA 神経→Meynert 基底核 ACh 神経→背外側前頭前野→「注意」のアクティブな意識状態という経路が、ワーキングメモリの正常機能に重要である (図1)。

他方、大脳皮質全体を賦活する回路としては、古くから脳幹網様体賦活系が知られている。それは、外界からの感覚刺激(ストレス刺激)→脳幹網様体→視床非特殊核→広汎な大脳皮質→覚醒、という賦活経路である。この大脳皮質を賦活するシステムは、人が睡眠から覚醒へ移行する際には、不可欠の役割を果たす。しかし、すでに覚醒状態にあって、注意というアクティブな意識状態にシフトアップさせるには、背外側前頭前野を含む経路(青斑核 NA 神経→Meynert 基底核 ACh 神経→背外側前頭前野)が、主要な役割を果たしていると考えられる。

さまざまな顔面表情によって賦活される前頭前野

顔面表情にはさまざまな情報が付与されている。認知的情報は、顔からその人が誰であるかを識別すること(他者認識)に使われる。他方、顔の

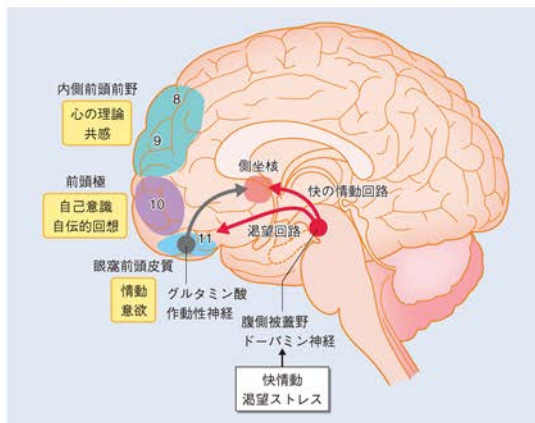


図2 内側前頭前野，前頭極，眼窩前頭皮質の機能とその修飾系入力

情動的情報としては、喜怒哀楽による表情変化が、人の心の表出あるいは心を読み取るのに重要な手がかりになる。他者の顔が識別できなくなっても、また、他者の怒りの表情が的確に判断できなくなっても、われわれは社会生活に支障をきたす。それだけではなく、魅惑的な顔というのは、性的な情動を誘発するという点で特殊である。これらの3つの機能的な違いは、前頭前野における賦活領域の違いとして区別できる。

自己の顔を認識するときには前頭極が賦活される

脳画像解析で顔に対して強く応答する脳領域が特定されてきている。側頭葉腹側に位置する紡錘状回である。サルでは紡錘状回に顔で特異的に応答するニューロンが同定されている。紡錘状回で知覚化された顔情報は、下側頭回を経て側頭極に送られて、そこで記憶情報と照合されて、馴染みの顔の場合には、誰の顔という認識（表情による他者認識）が下される。

他者の顔ではなく、自己の顔を認識する場合はどうか。側頭葉で顔の認知情報が作られた後、それが右側の前頭極（10野）に送られて、自己の顔との照合が行われると推測される（図2）。その根拠は以下のデータにある。

和田テストを用いて右の頸動脈に麻酔薬を投与すると、自分の顔が一時的に認識できなくなる。左の頸動脈に麻酔薬を投与する場合にはそれが起こらないので、右脳が特別に関与していると考えられる。この相貌失認において、自己以外の顔はきちんと識別できるので、顔一般の認知障害ではない。自己に関する記憶と特異的に関係する。

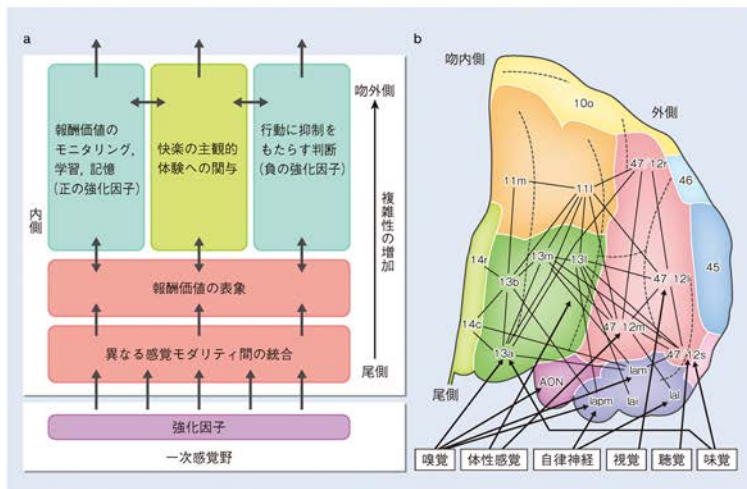


図5 OFCの構造機能連関モデル

強化因子となる対象物の情報が各感覚器から一次感覚野へ届き、やがてOFC後部へと到達する。そこでは異なった感覚モダリティ間の統合がなされ、さらに吻側部では強化因子の報酬値が立ち上がる。この際、報酬値が過去の情動体験の影響を受け、空腹や満腹などの視床下部からの情報による報酬値の修飾もなされる。報酬値情報はさらに吻側へと向かい、その後の行動に影響を及ぼしたり、報酬値を学習したり記憶したりしている。吻側OFC中央部分は快楽の主観的体験 (hedonic experience) に関与しているともいわれている。
(Kringelbach ML, et al. *Nat Rev Neurosci* 2005¹⁶⁾)

あると考えられている。

OFCを含む報酬系回路は報酬値の予測にも関与している。興味深いところでは、鎮痛薬のプラセボ効果が発揮されている際に外側OFCと前部帯状回がともに活性化しているというPET研究がある。鎮痛効果に限らず、プラセボ効果は一般的に報酬系における期待効果であり、主観的な期待がドーパミン系やオピオイド系における実際の神経生物学的な変化を誘発しているのである。抗うつ薬の治験においても「素晴らしい新薬かもしれない」という期待のもとでプラセボを内服するという行為を実際に続けていると、報酬系回路が脳内の変化を誘発するのである。

構造機能連関モデル

近年、PETや機能的MRI (functional MRI : fMRI)¹⁶⁾などの脳機能画像などを用いて健常脳のOFC機能を調べる研究がさかんになされ知見が蓄積されている。Kringelbach¹⁶⁾は、これまでの機能画像研究の結果をメタ分析し、内側-外側と尾側-吻側という解剖学的な2つの軸を用いてヒト

Key words

強化学習

実際の報酬と予測された報酬との差 (報酬予測誤差) に基づいて、最大の報酬を得るために取るべき行動の選択確率を変化させるという機械学習アルゴリズムの一種。神経生物学的には大脳基底核に入力するドーパミン作動性ニューロンの電気活動が報酬予測誤差を表していることが示唆されており、実際の報酬が予測された報酬よりも大きい場合にドーパミン作動性ニューロンが強く反応すると考えられている。

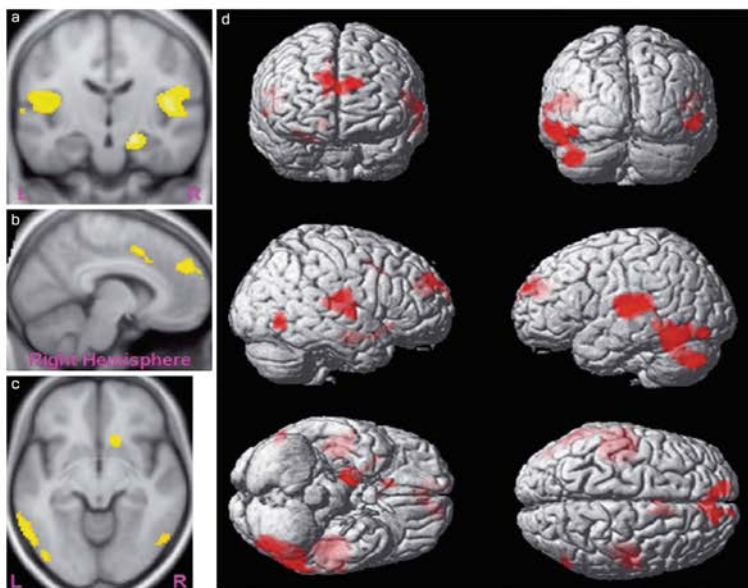


図4 パニック障害における体積減少部位

a: 両側島と右扁桃核, b: 右前部帯状回と右背内側前頭前野, c: 右腹内側前頭前野と両側後側頭回, d: 広範な体積減少部位 (色が濃いほど脳表面に近い)。
(Asami T, et al. *Psychiatry Res* 2009[®])

な体積減少部位が認められた(図4)。また、PDには症状に性差があるため、男女別に解析を行った結果、右扁桃核と両側島は男性で、右上側頭回は女性のほうで有意に体積減少が大きく、背外側・腹外側前頭前野、視床、頭頂葉の体積変化は女性のみで認められることが明らかになった。

ここでも、図4bに示された背内側前頭前野と背側前部帯状回は、Chechkoらの研究で機能異常が示された領域、およびSakaiらの研究で治療後に機能の改善が示唆された領域と重なることは注目に値する。

まとめ

以上の知見をまとめ、PDにおける前頭葉の機能や構造の異常の全体像を描いてみたい。

まず、非発作安静時と自発発作・発作誘発時の所見に関しては、あまり

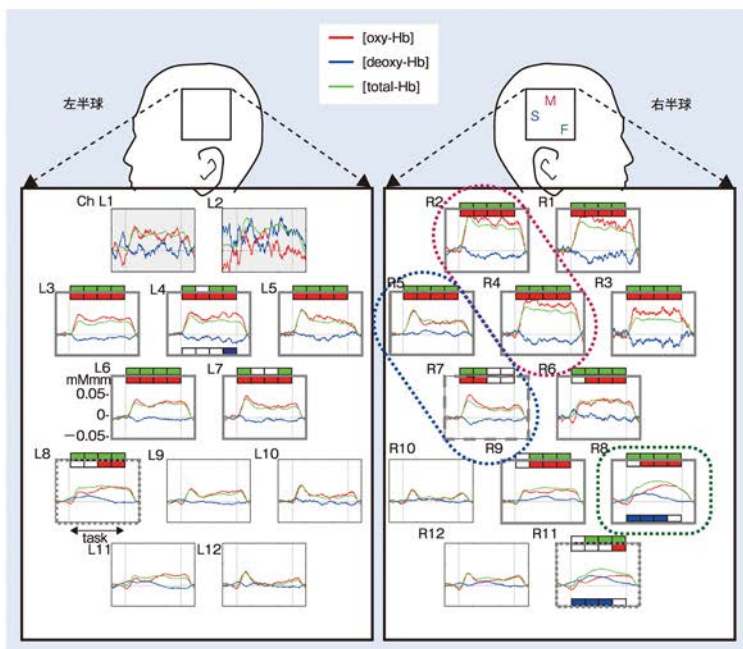


図1 指タッピング時のNIRS所見

左手指タッピングを40秒間行ったときのNIRS所見を示す。チャンネルの部位により、[oxy-Hb]（赤線）変化の時間経過と[deoxy-Hb]（青線）変化の方向が3パターンに分かれ、運動野（赤点線長円）、体性感覚野（青点線長円）、前頭葉（緑点線長円）それぞれの脳部位の機能の特徴を反映していた。
(Sato T, et al. *Neurosci Res* 2007²⁾)

性格と脳機能

脳賦活の時間経過

手指タッピングを40秒間と比較的長く行ったときの脳機能をNIRSにより測定し、その時間経過に注目した解析を行った（図1）。対象としたのは、右手利きの健常者である。酸素化ヘモグロビン濃度長（[oxy-Hb]）の変化の時間経過が、測定部位に応じて異なることが注目された³⁾。

[oxy-Hb] 増加が最も顕著であったのは運動を行っている左手指の運動野と考えられる部位で、その賦活の時間経過は運動期間のあいだ一定に認