

平成 21 年 5 月 11 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2006 ～ 2008

課題番号：18790836

研究課題名（和文） functional MRI による社会不安障害の脳機能研究

研究課題名（英文） A functional MRI study for patients with social anxiety disorder

研究代表者

中尾 智博 （ NAKAO TOMOHIRO ）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50423554

研究成果の概要：主要な不安障害のひとつである社会不安障害(Social Anxiety Disorder; SAD)の脳病態メカニズムを解明するために、症状誘発課題を用いたfunctional MRI (fMRI) 撮影をSAD患者および健常対照者に対して実施し、SPM解析を用いて局所脳活動の差異を検討した。SAD患者では課題条件時に後頭側頭葉の紡錘状回および上側頭回における賦活の減少および前頭葉領域における賦活量の増加を認めた。SADに関するこれまでの画像研究は扁桃体の異常を中心に報告されているが、今回の結果から社会状況下におけるヒトの表情認知に関して、SADでは紡錘状回、側頭回、前頭葉領域を含む複数の脳部位における機能異常が存在し、広範な神経ネットワークの障害が生じている可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,000,000	0	1,000,000
2007年度	700,000	0	700,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	2,700,000	300,000	3,000,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：(1)社会不安障害 (2)脳機能 (3)functional MRI (4)SSRI (5)行動療法

1. 研究開始当初の背景

社会不安障害 (Social Anxiety Disorder、以下 SAD) は、他人の注視をあびるかも知れない社会的状況（人前での会話、書字、飲食など）に対する恐れと、そのような状況で声や手の震え、顔の引きつり、赤面、発汗などの行動を呈することに対する恐れを特徴とする不安障害の一つである。近

年の疫学研究で SAD は数%－10%以上の生涯罹患率を持つことが示され、社会的にもひきこもりの増加との関連が指摘され、重要な精神疾患として認知されつつある。さらに昨今では SAD に対する SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害剤）の有効性ととも、神経内分泌研究でのノルアドレナリンやセロトニンの機能障害、脳画像

研究での扁桃体の過剰賦活などが示され、本疾患の生物学的背景にも注目が集まっている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、SAD の病態を生物学的に明らかにすることにある。全体構想としては、厳密なスクリーニング診断に基づいて集めた SAD 患者と健常対照者に対して、脳機能の評価に有用とされる functional MRI (fMRI) を用いた脳賦活試験を行う。さらに患者に対し SSRI (fluvoxamine) による薬物療法および行動療法を一定期間実施し、症状改善後に再度 fMRI 検査を施行し、治療による脳機能の変化の有無を同定する。本研究の具体的な目的は、1) 症状を誘発するような心理課題等を用いた fMRI 検査によって、SAD における脳の賦活パターンを同定すること、2) SAD 患者と健常者との脳機能の差異を明らかにすること、である。

3. 研究の方法

(1) 対象

九州大学病院精神神経科外来を受診した 15 歳から 60 歳までの患者のうち、Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) を用いた構造化面接によって SAD と診断され、本研究への参加について文書による同意が得られた患者を対象とした。DSM-IV の他の I 軸診断をみたくものは除外し、薬物に関しては、4 週間以上の wash out 期間を設ける。また、対照群として SCID-IV で精神疾患をスクリーニングした健常者を設けた。

(2) 方法 :

a. 臨床症状評価 (治療前および健常者) ; 対象者全員の臨床症状評価のために以下

の検査を実施する。全ての評価は、治療に無関係の評価者が実施する。

1) LSAS (Liebowitz Social Anxiety Scale) (社会不安症状) : 行為状況、社交状況の 24 項目からなり、各々の恐怖 / 不安感と回避の程度を各 4 段階で評価する。

2) STAI (State-Trait Anxiety Inventory、状態 / 特性不安)

3) HDRS (Hamilton Depression Rating Scale、抑うつ症状)

b. 機能画像検査 ; 脳機能評価のため、当病院放射線科と連携し functional MRI (fMRI) 撮影を施行する。撮像装置は 1.5 テスラの MRI 装置を用い Gradient-echo EPI 法により 4 秒毎全 32 スライスを撮像する。撮像時、脳賦活課題として以下の症状誘発課題を実施する。課題は rest (対照条件) と task (課題条件) を交互にくり返す on-off 課題の box design とする。

1) 症状誘発課題 ; PC を用いて、社会不安の症状を惹起するような映像を呈示する。具体的には、task では人との対面、食事の場面、受付でのサイン、大勢の前でのスピーチなどの場면을映像呈示し、その状況へのイメージ曝露を行う。rest では、不安が惹起されないような中立的な映像 (風景など) を呈示する。不安の強さについて手元のパッドを用いて 4 段階で示してもらい記録する。

c. データ解析

両群の背景因子と機能画像検査の結果をグループ解析する。fMRI によって得られた画像データは、解析用ソフトウェアの SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2) を用いて統計解析を行う。各対象者について rest-task の contrast 画像を作成し、各群の group map を作成する。さらに群同

士の比較のため、random effect model を用いた between-group analysis を行う。

4. 研究成果

SAD 患者は男性 4 名女性 2 名、平均年 34.2 歳、健常者は男性 6 名女性 3 名、平均年齢 32.8 歳であった。社会不安症状に関して、患者 6 名の LSAS の総得点の平均は 78.7 点、健常者 9 名の LSAS の平均は 12.3 点であり、有意に患者の方が高い数値を示した。また HDRS 得点は、患者平均 13.8 点、健常者平均が 0.7 点であり、患者群では社会不安症状に伴い軽度の抑うつ の合併が認められた (表 1)。患者の症状は、全般型 SAD が 3 名、残りの 3 名は非全般型で、人前での会話、食事などに限定されていた。

表 1 SAD 患者と健常対照者の背景

	SAD (n=6)	Normal (n=9)	
age	34.2±6.5	32.8±5.0	
sex(m/f)	4/2	6/3	
LSAS			
phobia/anxiety	40.5±15.6	8.0±4.2	**
avoidance	38.3±12.8	4.3±3.8	**
total	78.7±28.0	12.3±6.9	**
STAI			
trait anxiety	63.2±12.2	34.4±10.4	**
state anxiety	52.2±13.0	34.3±8.5	**
HDRS			
	13.8±10.0	0.7±1.0	*
** p<.01 * p<.05			

画像解析の結果では、健常群では課題条件時に後頭側頭葉の紡錘状回、上側頭回、頭頂葉楔前部、両側小脳における賦活がほぼ認められた。一方 SAD 患者では課題条件時における賦活の全般的減少を認め、特に左小脳、後部帯状回の賦活は有意に減少していた。(図 1)。

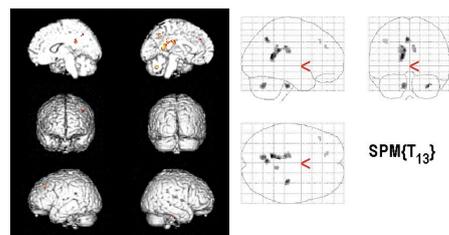


図 1 健常対照者>SAD 患者の脳賦活部位

5. 考察

SAD に関するこれまでの画像研究は扁桃体の異常を中心に報告されている。先駆的な研究として Tillfors らの研究グループによる報告がある。彼女らは、協力の得られた SAD 患者と健常者を対象にして、課題を課した上での PET スキャンを行った。課題の内容は、スキャンの間 6~8 名の聴衆に周りを取り囲まれ、なおかつビデオ撮影をされながら彼らを相手に旅行に行ったときの話を数分間する、というものであった。この課題と交互に、聴衆なし、ビデオ撮影なしでのコントロールスキャンも行われた。このような撮影を SAD 患者 18 名と、健常者 6 名に対して実施し、解析を行ったところ、SAD 患者は、課題実施時に扁桃体といわれる部位の脳血流増加がより著しかった。逆に前頭眼窩面や島、側頭葉、頭頂葉、二次視覚野における脳の血流は健常者の方が有意に多かった。同研究グループは、SSRI のひとつであるシタロプラム (日本未発売) や認知行動療法の前後で、同様の賦活課題による PET スキャンも行っている。その結果扁桃体、海馬、海馬傍回の賦活は治療による症状改善後に軽減しており、これらの領域の過剰活性が SAD の症状発現状態を反映し、治療によって可逆的に収束する可能性を示した。

一方、Steinらのグループは、怒りや軽蔑、恐怖といったさまざまな感情を表した顔写真を見た際の SAD 患者の脳機能を fMRI で撮影し、健常対照者のそれと比較した。その結果、SAD 患者は、恐怖や中立的な表情の写真における脳の活動においては健常対照者と差を認めなかったが、怒りや軽蔑といった表情に対しては、扁桃体や海馬傍回といった部位が有意に強い賦活を示したという。この研究から SAD 患者の脳は社交場面で見られる怒りや軽蔑といった情緒の表出に対して鋭敏に反応を示す可能性が示唆された。

このように、いくつかの脳賦活研究によって SAD 患者では扁桃体、海馬、島、前帯状回といった、主に大脳辺縁系といわれる脳部位の活動に健常者と差異があることが報告されている。SAD 患者を対象とした 8 つの脳賦活研究をメタ解析に含めた Etkin らのレビューによると、SAD 患者においては扁桃体と島に有意な賦活を認めたという。

今回の結果から社会状況下におけるヒトの表情認知に関して、SAD では頭頂後頭葉、小脳、辺縁系を含む複数の脳部位における機能異常が存在し、広範な神経ネットワークの障害が生じている可能性が示唆された。これまでの知見とあわせると、SAD においては表情認知に関するネットワークおよび情動に関するネットワークの両者がその病態に関与していることが考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. 實松寛晋, 中尾智博, 神庭重信: 個人認知行動療法を行った社会不安障害の 5 症例. 不安障害研究 1, 379-380, 2009, 査読なし
2. 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. 第 28 回日

本生物学的精神医学会シンポジウム. 脳と精神の医学 18:17-26, 2007, 査読なし

[学会発表] (計 4 件)

1. 實松寛晋, 中尾智博, 神庭重信: 個人認知行動療法を行った社会不安障害の 5 症例. 第 1 回日本不安障害学会, 2009.3.27-29, 東京
2. Nakao T, Sanematsu H, Yoshiura T, et al: A fMRI study during a social situation task in patients with social anxiety disorder and controls. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP. 2008.9.11-13, Toyama, Japan
3. 實松寛晋, 中尾智博, 鍋山麻衣子, ほか: 社会不安障害における個人認知行動療法プログラムの開発. 第 33 回日本行動療法学会, 2007.11.30-12.2, 神戸
4. Kuroki T, Nakao T, Kanba S: Functional neuroimaging of obsessive-compulsive spectrum disorders. 第 28 回日本生物学的精神医学会シンポジウム. 不安障害の生物学. 2006.9.14-16, 名古屋

[図書] (計 1 件)

1. 中尾智博: 不安障害の薬物療法, 臨床精神神経薬理ハンドブック, 印刷中, 査読なし

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

なし

○取得状況 (計 0 件)

なし

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾智博 (NAKAO TOMOHIRO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 50423554

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

吉浦敬 (YOSHIURA TAKASHI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：40322747

實松寛晋 (SANEMATSU HIROKUNI)

九州大学・大学院医学研究院・大学院生

富田真弓 (TOMITA MAYUMI)

九州大学・大学院人間環境学府・研究生

増田有亮 (MASUDA YUSUKE)

九州大学・大学院人間環境学府・大学院生