

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：13802

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K13140

研究課題名(和文) EMDRによる外傷後ストレス障害の治癒機転に関する脳画像研究

研究課題名(英文) Functional MRI study of the therapeutic mechanisms of Eye Movement Desensitization and Reprocessing in Posttraumatic stress disorder

研究代表者

井上 淳(Inoue, Jun)

浜松医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：90535577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：PTSDの病態の解明およびEMDRが脳機能に改善をもたらすことができるかどうかについて、機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いて、検討を行った。症状賦活課題を用いて、健常群とPTSD群の比較を行い、PTSD群においてはEMDRの治療前後の比較を行った。検討の結果、トラウマ想起中の前頭前野内側面の活動は、課題実施中の解離や再体験のスコアと連動している可能性や、聴覚野の活動は解離の症状や回避の症状と関係がある可能性が示唆された。また、EMDRによる治療後のfMRIの結果は、個別の治療経過が反映されている可能性が示唆され、聴覚野や視覚野、前頭前野内側面などに治療効果が表現される可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We investigated a neural mechanism of PTSD using fMRI with an aim to examine how the EMDR improved brain dysfunctions caused by PTSD. We applied a paradigm with a traumatic script-driven symptom provocation and compared patients with PTSD with age and gender matched control subjects(9 people each). 6 patients also participated in a measurement with the same paradigm after their EMDR treatment of several months. The results suggested associations between symptoms and activation, as well as, associations between evaluations of the experience during fMRI and activation. More specifically, avoidance and dissociative symptoms were associated with activation in the auditory cortex, whereas the re-experiencing and dissociation evoked by script-driven imagery were associated with activation in the medial prefrontal cortex (m-PFC). We also found that fMRI after the EMDR reflected the individual recovery processes including changes in activation in the auditory cortex, visual cortex and m-PFC.

研究分野：臨床心理学

キーワード：PTSD EMDR fMRI

1. 研究開始当初の背景

外傷後ストレス障害(posttraumatic stress disorder: PTSD)とは普通では体験することのない稀な出来事への曝露によって生じる障害で、過覚醒、類似の出来事からの回避、フラッシュバックに特徴づけられる症状を示す。これまでの研究によれば、外傷体験を被ることで、脳機能や脳の形態が変化することが知られている。具体的には、海馬容積の減少、外傷記憶想起時の扁桃体と島の過剰な活性化、前頭前皮質内側部や前帯状回皮質の機能不全などが報告されている(Bremner, 2002; Hull, 2002; Lunius et al., 2006; Liberzon & Phan, 2003; Pitman et al., 2001; Tanev, 2003)。

一般に、この機能的変化や形態学上の変化は不可逆性と考えられてきたが、PTSDに対する心理療法として、眼球運動による脱感作と再処理療法(Eye Movement Desensitization and Reprocessing: EMDR)という治療法が開発され(Shapiro, 1989)、この考えは覆されようとしている。EMDRはPTSD症状に対し、短期間で優れた臨床効果を発揮する治療法であり、自律神経系における過覚醒などの生理学的な症状や侵入的な記憶想起を改善することができる。こうした症状の改善は、EMDRが脳機能の改善をもたらしている可能性を示唆するものである。これまでの脳画像研究によれば、EMDRで前帯状皮質と左前頭葉の活動が活性化(Levin et al., 1999)され、右視床、右前頭葉、左頭頂葉、後頭葉の活動が低下すること(Lansing et al., 2005)が報告されている。しかし、十分な検討はなされていない。

2. 研究の目的

そこで、本研究では、PTSDの病態の解明および、EMDRがPTSDにより変化を被った脳機能に改善をもたらすことができるかどうかについて、機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いて検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 対象

2015年7月～2017年5月までの間に、浜松医科大学精神科を受診し、PTSDと診断された外来及び入院の事例、9例を対象とした。性別は、男性2名、女性7名で、年齢の幅は27～50歳であり、平均年齢32.89(7.32)歳で

あった。また、性別と年齢をマッチさせた9例を対照群とした(25～51歳、平均年齢31.44(7.88)歳)。患者のうち6名は治療後(内1名は中断後)の計測も行った(男性2名、女性4名)。

(2) 症状評価、心理学的評価

すべての事例に、知的機能の評価としてWAIS- を施行した。

治療前後に PTSD 症状の評価として

- ・ Clinician-Administered PTSD(CAPS-) (Weather et al., 2013)

- ・ Impact of Event Scale-revised(IES-R; Weiss, 2004)

- ・ Dissociative Experiences Scale- (DES- ; Bernstein & Putnam, 1986)を施行した。

加えて、抑うつ、不安の評価として、

- ・ Beck Depression Inventory- (BDI-) (Beck, 1961)

- ・ State-Trait Anxiety

Inventory(STAI)(Spielberger et al., 1970)を施行した。

加えて、認知心理学的指標として、

- ・ 外傷後認知尺度: Posttraumatic Cognition Inventory(PTCI)(Foa et al, 1999)

- ・ 外傷後成長尺度: Posttraumatic Growth Inventory(PTGI)(Tedeschi & Calhoun, 1996)を施行した。

(3) EMDRによる治療

EMDRは、通常のプロトコルに従い、10～15セッションで行われた。

(4) fMRI撮像

fMRIには浜松医科大学に設置の3.0T MRIスキャナー(Discovery MR750 3.0T; General Electric Healthcare)および32-channel phased-array head coil使用。

fMRIのタスクおよび撮影法は、先行研(R.A. Lanius et al., 2002)をもとに決定した。撮影には一般的なfMRI撮影法であるEPI法を使用し、ブロックデザインによって次の2つの課題を行った。

歯みがき課題(比較課題): 日常動作として、歯みがき行動について記述した文章を提示した。全員が同じ文章を視聴した。

トラウマ課題: 各自のトラウマ体験の場面を記述した文章を提示した。各自異なる文章を視聴した。

文章提示は各30秒で、画面による文章の提示と、それを読み上げたものの聴覚提示(ヘッドフォン使用)とを同時に行った。両課題間で刺激量を統制するため、トラウマ課題の文章のモーラ数の平均が歯みがき課題文のモーラ数と同等になるように調整した。ブロックは次のように構成した。

プラスマーク提示 60 秒：プラスマークを画面中央に提示して、被験者にはただ見てもらう。

文章の提示 30 秒：被験者は提示された文章の体験をできるだけありありと思い浮かべる。

想起 30 秒：画面に「ひきつづき思い出してください」と提示し、被験者は体験を引き続き思い浮かべる。

リラックス 60 秒：画面および音声により「ゆっくり呼吸してください」と提示し、被験者は体験の想起をやめ、深呼吸する。

上記の合計 180 秒を順に 3 回繰り返して 1 ランとした (540 秒)。これを歯みがき課題とトラウマ課題の順に 2 ラン実施した。実際には歯みがき課題の前に同じ時間 (540 秒) の安静時 fMRI を行ったが、ここでは報告しない。これらの他に、解剖画像として T1 強調画像と T2 強調画像を撮像した。また fMRI 中の脈拍と呼吸を記録した。EPI の撮像パラメーターは次の通り：45 slices, interleaved, TR 2000, TE 22, FA 90, Freq FOV 19.2, slice thickness 3 mm, 64 x 64, 270 volumes after DDA 4 volumes。

fMRI 計測で収集された脳機能画像は Statistical Parametric Mapping 12 (SPM12) によって解析した。前処理 (slice timing, realignment, spatial normalization, smoothing) の後、個人別の統計解析を行った。前述のブロックについて、とくに次の 3 つのコントラストを計算した。

「文章の提示 30 秒」および「想起 30 秒」を、「プラスマーク提示 60 秒」と比較する。全般的な脳活動状況の確認に使用する。

「文章の提示 30 秒」を「プラスマーク提示 60 秒」と比較する。体験の記述の視聴中の視覚野、聴覚野、言語野などの活動の観察に使用する。

「想起 30 秒」を「プラスマーク提示 60 秒」と比較する。感覚入力がない状態で想起中の脳活動の観察に使用する。

また、患者 (治療前) とその年齢・性別のマッチした対照群被験者とで対応付け、対応のある 3 要因の分散分析を行った (患者 / 対照群 (2) x 課題 (2) x ブロック (4))。

さらに、症状評価スコア (患者のみ) や課題遂行評価スコア (RSDI) と脳活動との連動について調べるため regression analysis を行った。

撮像後、症状賦活課題により誘発された症状の程度を測定するために、Responses to Script-Driven Imagery Scale (RSDI) (J.W. Hopper, et al., 2007) を施行した。

なお、本研究は、浜松医科大学倫理委員会

の承認を得て行われた。

4. 研究成果

(1) 事例の背景要因

PTSD 群の年齢、性別、IQ、CAPS、IES-R、PTCI、PTGI、DES-、STAI、BDI-、RSDI の各得点、対照群の年齢、性別、RSDI 得点を表 1 に示した。

表 1 事例の背景要因

		PTSD(n=9)	controls(n=9)
age		32.89(7.32)	31.44(7.88)
male/Female		2/7	2/7
IQ	FIQ	94.78(11.37)	
	VIQ	96.89(13.15)	
	PIQ	93.33(13.30)	
CAPS	再体験	24.44(7.92)	
	回避	33.44(10.27)	
	過覚醒	22.89(8.05)	
	total	80.78(20.10)	
IES-R	侵入	22.78(6.04)	
	回避	16.67(5.5)	
	過覚醒	16.67(4.90)	
total	56.11(13.47)		
PTCI		177.22(33.78)	
PTGI		46.89(15.08)	
DES-II		950.0(575.57)	
STAI	特性不安	64.78(9.85)	
	状態不安	65.56(10.56)	
BDI-II		30.44(11.64)	
RSDI	再体験	16.44(8.06)	5.44(4.67)
	回避	8.56(5.92)	1.22(1.99)
	解離	5.89(6.27)	0.78(1.72)

()内は SD。

(2) 治療効果

9 名の PTSD 患者のうち、3 名に解離症の併存が認められ、通常のプロトコルでの治療終結が困難と判断され、治療後の fMRI の撮像は行われなかった。6 名の治療前後の症状評価の結果を表 2 に示した。

表 2 治療効果

		before treatment	after treatment	t(値(5))
CAPS	再体験	24.5(6.75)	9.17(5.12)	5.28 **
	回避	31.67(12.36)	21.33(15.45)	5.51 **
	過覚醒	24.17(7.39)	16.67(8.26)	3.29 *
	total	80.33(20.37)	47.17(25.86)	5.84 **
IES-R	侵入	21.5(6.89)	9.83(5.35)	8.30 ***
	回避	13.67(3.45)	15(8.03)	-0.55
	過覚醒	17(5.44)	11.0(5.44)	4.05 **
total	52.17(13.98)	35.83(15.88)	6.43 **	
PTCI		171.5(33.88)	148.5(39.12)	1.80
PTGI		50.67(14.92)	65.17(16.07)	-2.87 *
DES-II		658.33(448.57)	533.33(437.62)	1.74
STAI	特性不安	67.33(9.85)	60.67(12.49)	0.89
	状態不安	66.67(12.49)	59.5(14.82)	1.97
BDI-II		32.33(12.26)	19.67(13.41)	6.58 **
RSDI	再体験	17.83(6.40)	11.33(5.85)	2.97 *
	回避	9.5(3.73)	4.17(5.46)	2.29
	解離	6.83(6.37)	2.17(2.71)	2.12

()内は SD。* p<.05, ** p<.01, *** p<.001

治療前後の得点の差を検討するために、対応のある t 検定を行った。その結果、CAPS の

再体験、回避、過覚醒、総合得点、IES-Rの侵入、過覚醒、総合得点、BDI-、RSDIの再体験において有意な得点の低下が認められた。またPTGIにて有意な得点の上昇が認められた。

(3) fMRI

先述の3つのコントラストのうち、「文章の提示 30 秒」および「想起 30 秒」を、「プラスマーク提示 60 秒」と比較するものについては、各人の計測が適正に行われたかの確認に用いた。次に示す2例がとくに注目された。

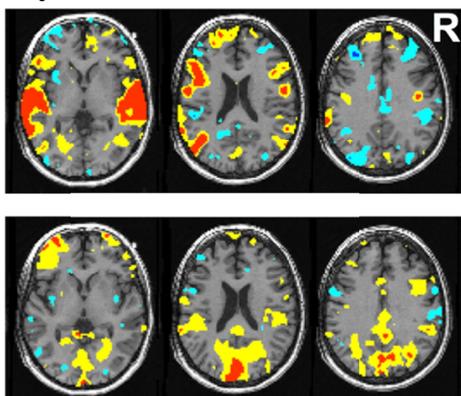


図1 患者1(男性)の脳活動。上段は「歯みがき課題」、下段は「トラウマ課題」。黄色 ($p < 0.05$) および赤 ($p < 0.001$) は信号亢進部位、水色 ($p < 0.05$) および青 ($p < 0.001$) は信号低下部位を示す。R:右。

患者1では、トラウマ体験を想起中、日常動作である歯みがきの場合と比較して、視覚野や聴覚野の活動が大きく亢進している。また上段最右の信号低下部位(前頭前野内側部、後部帯状回・楔前部、角回)は安静時ネットワーク(default mode network; DMN)を構成するが、歯みがき課題では正常に信号低下を見せているのに対し、トラウマ課題(下段)では逆に信号が亢進している。DMNは自己認知に關与すると考えられており、視覚野や聴覚野の亢進と合わせて考えると、トラウマ刺激に過敏に反応している状態であることが考えられる。

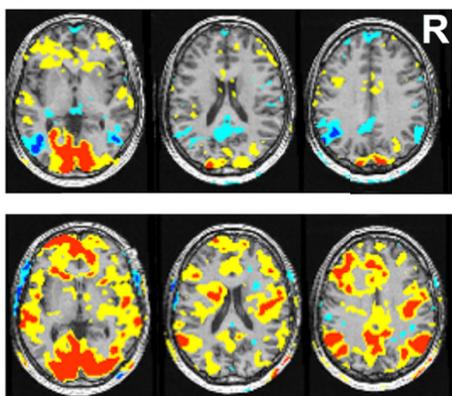


図2 患者2(女性)の脳活動。この患者

2では患者1とは大きく様相が異なり、とくに聴覚野の活動はトラウマ課題で消失している。また、安静時ネットワーク(DMN)の動作は曖昧である。患者2は解離症を併存しており、RSDIでの解離の評定値が高かった。その影響が刺激の処理や自己認知にも現れていることが脳画像的に示されているものと考えられる。

この全く異質な反応を示す2例を見るだけでも、脳の反応の個人差が大きいことが示唆されるが、次に示すグループスタディ(集団解析)の結果にもそれが反映されていると考えられる。

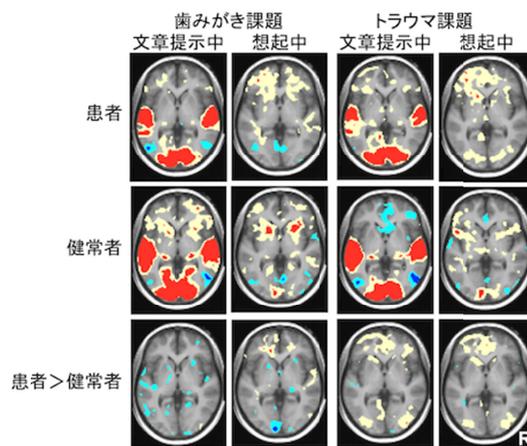


図3 グループスタディ結果(一部)。患者9名、健常者9名。文章提示中:「文章の提示 30 秒」を「プラスマーク提示 60 秒」と比較するコントラスト。想起中:「想起 30 秒」を「プラスマーク提示 60 秒」と比較するコントラスト。上段(患者)と中段(健常者)における脳活動の色合は図1・図2と同様。下段(患者 > 健常者)においては黄色および赤は患者の方が健常者よりも信号が亢進した部位、水色および青は逆に信号が低下した部位を示す。

図3において、「文章提示中」の聴覚野や視覚野の活動は、患者・健常者ともに、歯みがき課題とトラウマ課題で大きな違いは現れていない。個人差によって相殺されているものと考えられる。全体として言えることは、患者の方で前頭前野内側面の活動が亢進していることであり、とくにトラウマ課題でその傾向が強い(図3下段)。

個人差についての理解を深めるため、現在、症状評価・課題遂行の評価と脳活動との連動について regression analysis により解析中である。図4に結果の一部を示す。

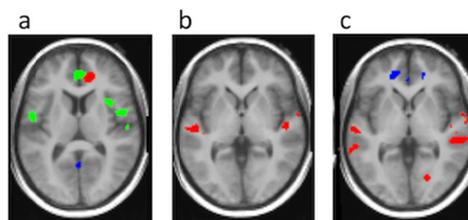


図4 症状・課題遂行評価と脳活動。a: トラウマ体験想起中の脳活動において、RSDI の解離スコアとの正の相関を示す部位を緑、再体験スコアとの正の相関を示す部位を赤で示す(全被験者が対象)。b: 歯みがき体験想起中において、解離性尺度(DES-II)のスコアと正の相関を示す部位を赤で示す(患者対象)。c: 歯みがき体験想起中において、IES-R の侵入のスコアと正の相関を示す部位を赤、回避のスコアと正の相関を示す部位を青で示す(患者対象)。いずれも閾値は voxel level で $p < 0.01$ 、cluster size を $p \leq 0.10$ とした。

図4aにおいて、トラウマ想起中の前頭前野内側面の活動は、課題実施中に感じた解離や再体験のスコアと連動していることがわかる。また図4bやcに見るように、聴覚野の活動は解離の症状や回避の症状と関係がある可能性がある。今後、これらについてさらに解析を進めることにしている。

同様の影響が治療前後の変化にも表れている可能性がある。今回の患者の中から EMDR の治療がとくに効果的であったと見られる3名について次に示す。

図5において、例えば患者5の治療前では、患者1で示したような DMN の「反転」(歯みがき課題で低下し、トラウマ課題で亢進する)が認められるが、治療後のトラウマ課題において、前頭前野内側面は信号低下を取り戻しているようである。また聴覚野については、患者3と5ではトラウマ課題で「過敏」になっているように見られるのに対し、患者4ではむしろ低下し、回避が起こっていた可能性がある(治療前)。治療後には聴覚野(および視覚野)に信号亢進があるように見え、回避傾向が改善したことを示しているのかもしれない。個人差が大きいものの、個別に見れば、それぞれの治療経過が反映された結果である可能性が示唆され、聴覚野や視覚野、前頭前野内側面などに症状評価のレベルや治療効果等が表現される可能性が示唆された。

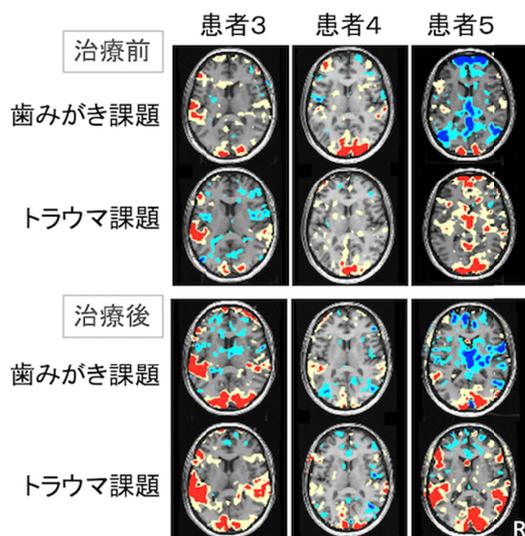


図5 治療前後の脳活動変化(患者3名)。コントラストは「文章の提示 30 秒」および「想起 30 秒」を、「プラスマーク提示 60 秒」と比較したもの(先述患者1と2と同じ)。

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)

[学会発表](計 2 件)

井上淳・望月洋介・稲土愛奈 2016 PTSD からの回復の阻害要因・促進要因としての生活上の体験 第 35 回日本心理臨床学会 2016. 9.4 パシフィコ横浜

井上淳・望月洋介・稲土愛奈 2017 「虐待されて育った」と訴える CI に対する EMDR を介した相互作用 第 36 回日本心理臨床学会 2017.11.18 パシフィコ横浜

6. 研究組織

(1)研究代表者

井上 淳(INOUE Jun)

浜松医科大学・医学部・特任助教

研究者番号：90535577

(2)研究分担者

松尾香弥子(MATSUO Kayako)

獨協医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70399509

竹林淳和(TAKEBAYASHI Kiyokazu)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50397428

望月洋介(MOCHIZUKI Yosuke)

浜松医科大学・医学部附属病院・臨床心理士

研究者番号：30568572

大隅香苗(OSUMI Kanae)

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：00588767