

FTM 性同一性障害 (female to male-gender identity disorder) における安静時局所脳血流変化

縄田秀幸¹⁾, 尾籠晃司¹⁾, 田中真理子¹⁾, 浦島 創¹⁾, 矢野里佳¹⁾,
石井佳美¹⁾, 西村良二¹⁾, 高野浩一²⁾, 桑原康雄²⁾

Hideyuki Nawata, Koji Ogomori, Mariko Tanaka, Hajime Urashima, Rika Yano,
Yoshimi Ishii, Ryoji Nishimura, Koichi Takano, Yasuo Kuwabara

本研究は、性同一性障害 (GID: gender identity disorder) の生物学的な基盤を検討する目的で、脳血流シンチグラフィ (SPECT) の SPM 画像解析を用いて、性同一性障害患者の安静時局所脳血流を評価したものである。性同一性障害の診断基準を満たす者のうち、身体的には男性の場合を MTF (male to female) と呼称し、逆に身体的には女性の場合を FTM (female to male) と呼称するが、本研究では、11 例の FTM 症例と 9 例の健常女性が比較検討された。FTM では健常女性に比較し、左前部帯状回の安静時局所脳血流の低下と、右島回における安静時局所脳血流の増加が認められた。これらは近年、性行動や自己意識に関連していることが指摘されている脳領域であり、これらの結果から性同一性障害には、脳血流の変化という生物学的な基盤が存在している可能性が示唆された。

＜索引用語：性同一性障害 (gender identity disorder: GID), single-photon emission computed tomography (SPECT), SPM 画像解析＞

1. はじめに

性同一性障害³⁾の要因に関する研究は、その途上にあり、それが心理的な要因によるものなのか、生物学的な要因によるものなのか現在のところ科学的なコンセンサスは得られていない。性同一性障害の発症に関する仮説として、胚子期や胎児期のホルモン環境が人間の中樞神経系の発達に影響を及ぼし、性意識の変化を引き起こしているとする説があるが、その実証的な説明^{7,14,15,30)}はほとんどなされていない。この研究の目的は、脳機能

画像解析の視点から、GID の神経基盤を評価することである。そのために我々は脳血流シンチグラフィ (SPECT) の SPM 脳機能画像解析を用いて、GID 群と対照群における安静時局所脳血流の群間比較を行った。GID の安静時局所脳血流の評価はこれまでに行われておらず、先行的な試みである。

2. 対象と方法

GID 群として、福岡大学病院精神神経科 GID

著者所属：1) 福岡大学医学部精神医学教室、2) 福岡大学医学部放射線医学教室

本論文は、編集委員会の依頼により、著者の 1 人が以下の論文を日本語で書き改め、その意義と今後の展望などにつき加筆したものである。

Regional cerebral blood flow changes in female to male gender identity disorder
Psychiatry and Clinical Neurosciences, Volume 64, Number 2, p. 157-161, 2010

表1 GID群・健常対照群の各属性

	GID群 (n=11)	健常対照群 (n=9)
身体的な性	女性	女性
心的な性 (性の自己意識)	男性	女性
性指向	女性に向かう	男性に向かう
性別違和の発症時期	全例, 小学校以前より	なし
利き手	全例, 右利き	全例, 右利き
年齢	23.4 ± 4.2	23.6 ± 1.8
SDS スコア	39.2 ± 7.7	37.8 ± 6.9
STAI スコア	90.2 ± 18.2	89.2 ± 22.8

SDS, Zung Self-Rating Depression Scale

STAI, State-Trait Anxiety Inventory

GID群と健常対照群の SDS スコア・STAI スコアの間に有意差は認められなかった (有意差: $P < 0.05$, t-test).

専門外来を受診した GID 患者の中から 11 例の FTM 症例が集められた。GID 群は DSM-IV ににおける GID 診断基準³⁾を満たしており、小学校以前より性別違和を訴えている症例であった。対照群としては、福岡大学病院に従事する女性看護師の中から、年齢と利き手がマッチングされた 9 例が集められた。対照群は、これまでの人生において性別違和の訴えを起こしたことはなかった。全ての研究対象者には、向精神薬を含む、あらゆる薬物の常用がなく、精神的、身体的合併疾患のないことが求められた。また頭部 MRI 検査が施行され、放射線科医によって評価されたが、全研究対象者において脳の構造的な問題は指摘されなかった。SPECT 検査時に、精神的な安定性を評価する目的で、自記式抑うつ評価尺度 (SDS) と自記式不安評価尺度 (STAI) が実施されたが、GID 群と対照群における有意な差は認められなかった (表 1)。局所脳血流の撮影には、99mTc-ECD を用いた SPECT 検査が用いられた。撮影の時間帯は 14 時から 16 時の間とし、GID 群・対照群、ともに同一手順、同一機器にて撮影が行われた。局所脳血流の解析には SPM 2 画像解析 (Statistical parametric mapping 2, Welcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK)^{12,13)}を用い、GID 群と対照群の群間における対応のない t 検定を行った。検定の閾値は $P < 0.005$, extent 300 の非多重比較検定に設定され

た。

3. 結 果

GID 群では、対照群と比較し、左の前部帯状回における脳血流の有意な低下と、右の島回における脳血流の有意な増加が認められた (図 1, 表 2)。

4. 考 察

今回の研究で GID 群における脳血流変化が検出された前部帯状回と島回は、人間の性行動や自己意識に関わることが近年報告されている脳領域である。性行動・自己意識、これらの観点から我々は考察した。

人間の性行動に関わる領域として、前頭前野・辺縁系皮質・扁桃体・視床下部など、いくつかの皮質・および皮質下の領域が知られている。前部帯状回や島回もこうした性行動に関わる脳神経系の一部である^{5,25)}。近年の脳機能画像研究の中では、性的興奮刺激下で前部帯状回や島回が賦活されることが確認されている^{4,16)}。こうした性行動に関わる神経系の障害においては、様々な性行動上の異常が引き起こされる^{2,21)}。例えば、イタチの視床下部を破壊する動物実験において、イタチは異性の匂いでなく同性の匂いに性的に惹きつけられるようになるという性指向の変化を示す^{1,17,23)}。人間における辺縁系の障害においても

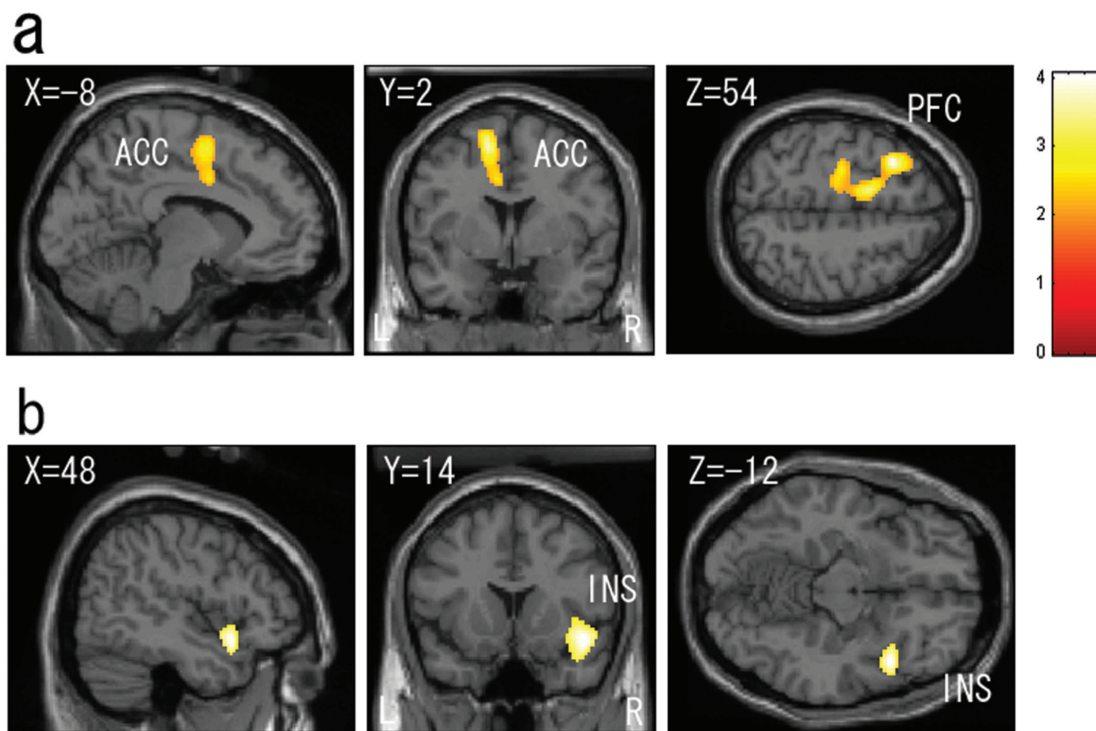


図1 GID群・健常対照群間で有意な局所脳血流変化がみられた領域

SPM 2 画像解析を用いて対応のないt検定を行った ($P < 0.005$, extent 300, 非多重比較検定)。SPM 画像解析の結果はMRI画像上に表示した。(a) GID群では対照群と比較し左前部帯状回 (ACC) における脳血流の低下がみられた。(b) GID群では対照群と比較し右島回 (INS) における脳血流増加がみられた。

表2 GID群・健常対照群間で有意な局所脳血流変化がみられた領域

	ボクセル数	最大Z値	座標 (MNI)			脳領域
			x	y	z	
GID群で脳血流低下	1462	4.25	-28	16	56	左前部帯状回から左上前頭回、 左内側前頭回にかけての領域
		4.09	-12	0	58	
		3.32	-26	-14	58	
GID群で脳血流増加	334	3.37	46	14	-14	右島回から右上側頭回にかけて の領域

MNI: Montreal Neurological Institute による脳座標

異性愛が同性愛に変化したという性指向変化のケースが報告されている^{2,19,21)}。雌ラットの帯状回を破壊する研究においては、ラットが巣作りや授乳といった雌としての性役割行動を行わなくなる^{20,26)}。これらの知見は、性行動に関わる神経系の機能障害が、性指向の変化や性役割の変化とい

った性行動上の異常を形成しうることを示す。GIDにおける前部帯状回や島回における脳血流変化は、性行動に関わる神経系に影響を与えて、GIDにおける性指向や性役割違和の症状に関連しているのかもしれない。Zhouらは神経病理学的研究を行い、GIDにおける分界条床核の異

常を報告した。分界条床核とは性行動に関わる中枢の神経核であり、男女間でその容量や神経細胞数に違いのあることが指摘されているものである。Zhou らの報告では、MTF における分界条床核は、男性ではなく女性と同等の容量と神経細胞数であり、FTM ではその逆であった^{18,28)}。我々の研究では、非常に小さな構造体である分界条床核における脳血流の変化を直接解析できなかったが、前部帯状回と島回は、分界条床核と直接的・間接的な神経連絡を有している領域である^{6,11)}。GID における前部帯状回と島回における脳血流の変化には、分界条床核に代表される神経病理学的な背景があるのかもしれない。

右島回や前部帯状回が人間の自己意識やアイデンティティーに関わる領域であるとの指摘がある^{8,9)}。前部帯状回と右島回は、自律神経系、身体知覚、そして主観的な情動など様々な神経機能に関わっていることが知られている^{8,10)}。例えば、前部帯状回と島回は“自分自身”に対する痛覚刺激によって賦活されるだけでなく、愛する“他者”に痛みが加えられているという情動刺激によっても賦活される²⁴⁾。このように、様々な身体的な知覚情報を主観的な情動と連結して扱うという特異な機能を有することから、前部帯状回と右島回は人間の身体状態のイメージ形成に不可欠な領域であるとされており、これらのことから、自己による自己の知覚、すなわち、人間における自己意識やアイデンティティーの神経基盤と成りうると考えられている^{8,9)}。人間および高度な霊長類では、他のもっと下等な動物と比較して、前部帯状回と島回における神経細胞の構造が異なることが知られている²²⁾。このことは同領域が、下等動物にはみられない自己意識やアイデンティティーといった高度な心的作業に関わっていることを裏付ける証拠かもしれない。

今回検出された GID における局所脳血流の変化は、一方で性行動に影響を及ぼし、また他方で、自己意識やアイデンティティーに影響を及ぼし、そしてそれら両者に対し、影響を及ぼすことで GID という独特の状態を形成しているのかもしれない。

5. 本研究で苦労、工夫したこと

GID に関連する研究、特に脳機能画像研究においては引用できる文献も少なく、そのことが研究デザインや考察を考える際に大きな障壁となった。先行的な研究という意味合いを重視し、研究デザインはできるだけシンプルなものに絞った。年齢や利き手、服薬の有無、撮影方法など、比較する 2 群の背景を可能な限り近似させ、研究の結果に信頼性が増すよう配慮した。向精神薬の影響がない状態で比較できたという点は、他の精神疾患における脳血流解析^{27,29)} にない、本研究での大きな利点であったと思われる。また、より典型的な GID 症例に絞って研究導入できたことは、GID の生物学的な基盤を検討するという本研究の目的に適ったものであったと思われる。

6. 本論文の意義と今後の展望

本論文の意義は GID において局所脳血流の変化という生物学的な基盤が存在する可能性を示唆したことであるが、今回の研究結果から行うことのできる考察は限られる。我々の行った考察を検証していくには、今後さらに多くの研究が必要である。検出された局所脳血流変化は、多数の症例での再現性の確認が必要であろう。また FTM だけでなく MTF での検討も必要である。GID における症状、例えば性別違和の強さと、脳血流変化の度合いが相関しているかどうかの検討も望まれる。検出された脳血流変化が GID の要因となった 1 次性の変化なのか、それとも GID の結果として発生した 2 次性の変化なのかの検討も重要である。こうした様々な課題はあるものの、GID を理解していく 1 つの道標として本研究には先行的な意義があったと考える。

文 献

- 1) Alekseyenko, O.V., Waters, P., Zhou, H., et al.: Bilateral damage to the sexually dimorphic medial preoptic area/anterior hypothalamus of male ferrets

causes a female-typical preference for and a hypothalamic Fos response to male body odors. *Physiol Behav*, 90 ; 438-449, 2007

2) Aloni, R., Kantz, S. : A review of the effect of traumatic brain injury on the human sexual response. *Brain Injury*, 13 ; 269-280, 1999

3) American Psychiatric Association : *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994

4) Arnow, B.A., Desmond, J.E., Banner, L.L., et al. : Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain*, 125 ; 1014-1023, 2002

5) Baird, A.D., Wilson, S.J., Bladin, P.F., et al. : Neurological control of human sexual behavior : insights from lesion studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78 ; 1042-1049, 2007

6) Choi, D.C., Furay, A.R., Evanson, N.K., et al. : Bed nucleus of the stria terminalis subregions differentially regulates hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity : implications for the integration of limbic inputs. *J Neurosci*, 27 ; 2025-2034, 2007

7) Collaer, M.L., Hines, M. : Human behavioral sex differences : a role for gonadal hormones during early development ? *Psychol Bull*, 118 ; 55-107, 1995

8) Craig, A.D. : How do you feel ? Interoception : the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci*, 3 ; 655-666, 2002

9) Damasio, A.R. : *The Feeling of What Happens : Body and Emotion in the Making of Consciousness*. Harcourt, San Diego, 1999

10) Damasio, A.R., Grabowski, T.J., Bechara, A., et al. : Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci*, 3 ; 1049-1056, 2000

11) Dong, H.W., Petrovich, G.D., Swanson, L.W. : Topography of projections from amygdala to bed nuclei of the stria terminalis. *Brain Res Rev*, 38 ; 192-246, 2001

12) Friston, K.J., Ashburner, J., Poline, J.B., et al. : Spatial realignment and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 2 ; 165-189, 1995

13) Friston, K.J., Holmes, A.P., Worsley, K.J., et al. : Statistical parametric maps in functional imaging. A general approach. *Human Brain Mapping*, 2 ; 189-

210, 1995

14) Henningsson, S., Westberg, L., Nilsson, S., et al. : Sex steroid-related genes and male-to-female transsexualism. *Psychoneuroendocrinology*, 30 ; 657-664, 2005

15) Hines, M., Fane, B.A., Pasterski, V.L., et al. : Spatial abilities following prenatal androgen abnormality : targeting and mental rotations performance in individuals with congenital adrenal hyperplasia. *Psychoneuroendocrinology*, 28 ; 1010-1026, 2003

16) Karama, S., Lecours, A.R., Leroux, J.M., et al. : Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum Brain Mapp*, 16 ; 1-13, 2002

17) Kindon, H.A., Baum, M.J., Paredes, R.J. : Medial preoptic/anterior hypothalamic lesions induce a female-typical profile of sexual partner preference in male ferrets. *Horm Behav*, 30 ; 514-527, 1996

18) Kruijver, F.P., Zhou, J.N., Pool, C.W., et al. : Male-to-female transsexuals have female neuron numbers in a limbic nucleus. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 ; 2034-2041, 2000

19) Lilly, R., Cummings, J.L., Benson, D.F., et al. : The human Kluver-Bucy syndrome. *Neurology*, 33 ; 1141-1145, 1983

20) MacLean, P.D. : Brain evolution relating to family, play, and the separation call. *Arch Gen Psychiatry*, 42 ; 405-417, 1985

21) Miller, B.L., Cummings, J.L., McIntyre, H., et al. : Hypersexuality or altered sexual preference following brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49 ; 867-873, 1986

22) Nimchinsky, E.A., Gilissen, E., Allman, J.M., et al. : A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 ; 5268-5273, 1999

23) Paredes, R.G., Baum, M.J. : Altered sexual partner preference in male ferrets given excitotoxic lesions of the preoptic area/anterior hypothalamus. *J Neurosci*, 15 ; 6619-6630, 1995

24) Singer, T., Seymour, B., O'Doherty, J., et al. : Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science*, 303 (5661) ; 1157-1162, 2004

- 25) Spinella, M. : The role of prefrontal systems in sexual behavior. *Intern J Neuroscience*, 117 ; 369-385, 2007
- 26) Stamm, J.S. : The function of the median cerebral cortex in maternal behavior of rats. *J Comp Physiol Psychol*, 48 ; 347-356, 1955
- 27) Wong, D.F., Gründer, G., Brasic, J.R. : Brain imaging research : does the science serve clinical practice? *Int Rev Psychiatry*, 19 ; 541-558, 2007
- 28) Zhou, J.N., Hofman, M.A., Gooren, L.J., et al. : A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. *Nature*, 378 (6552) ; 68-70, 1995
- 29) Zipursky, R.B., Meyer, J.H., Verhoeff, N.P. : PET and SPECT imaging in psychiatric disorders. *Can J Psychiatry*, 52 ; 146-157, 2007
- 30) Zucker, K.J., Bradley, S.J., Oliver, G., et al. : Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav*, 30 ; 300-318, 1996
-