

パニック障害における前頭葉眼窩面後方領域の脳溝脳回パターンと前頭葉眼窩面の体積減少，不安特性との関係

六本木知秀^{1,2)}，平安良雄^{1,3)}

Tomohide Roppongi, Yoshio Hirayasu

【目的】前頭葉眼窩面 (OFC) の後方領域は、扁桃体などから多様な感覚入力を受け、不安の情動処理に関わる部位と言われている。OFC 後方領域の脳溝脳回パターンは、胎生期の神経発達の中に形成され、解剖学的多様性を示す。Posterior orbital sulcus (POS) を欠く場合 (Absent-POS) や、POS が 1 本 (Single-POS) ないし 2 本 (Double-POS) 存在するなど個体差が大きい。OFC 後方領域に焦点をあて、パニック障害患者群と健常対照群に解剖学的構造の違いがあるか、また解剖学的構造の違いによってパニック障害の病態に差があるかを調べた。【対象と方法】年齢、性別の一致した 28 人のパニック障害患者群と 28 人の健常対照群から脳 MRI 画像を得て、POS の解剖学的パターンを 3 つのサブタイプ (Absent-POS, Single-POS, Double-POS) に分類した。χ²検定によって、Chiavaras と Petrides が報告した健常群の剖検脳と本研究の健常対照群の脳 MRI 画像間の POS サブタイプ分布差について妥当性を評価した後、疾患群と健常対照群の POS サブタイプ分布差を調べた。Optimized voxel-based morphometry (VBM) を行い、POS サブタイプ別に OFC 体積の疾患群と健常対照群間差を評価した。カテゴリカル回帰分析を行い、POS サブタイプと State-Trait Anxiety Inventory の特性不安および Revised Neuroticism-Extraversion-Openness Personality Inventory の性格特性との相関解析を行った。【結果】Chiavaras と Petrides が報告した健常群の剖検脳と本研究の健常対照群の脳 MRI 画像間に POS サブタイプ分布差はなかった (両側: χ²=0.443, P=0.801; 左: χ²=0.253, P=0.881; 右: χ²=0.281, P=0.869)。パニック障害患者群と健常対照群との間に POS サブタイプの分布差はなかった (両側: χ²=0.000, P=0.000; 左: χ²=2.908, P=0.234; 右: χ²=4.000, P=0.135)。しかし、VBM を施行したところ、Absent-POS サブタイプをもつ患者群で 1 領域、Single-POS サブタイプをもつ患者群で 2 領域、右 OFC 後方領域の内側に体積減少を認めた。カテゴリカル回帰分析では、Single-POS サブタイプは特性不安の高得点と相関を認めた (β=0.446, F=6.409, P=0.020)。Absent-POS サブタイプは特性不安の低得点と相関を認め (β=-0.394, F=5.341, P=0.032)、神経症傾向性格特性の低得点と相関を認めた (β=-0.492, F=6.989, P=0.017)。【結論】神経発達早期に形成される POS サブタイプの違いによって OFC の体積減少と不安特性との関連の違いを認めた。OFC 後方領域の体積減少は神経発達早期に起こり神経発達の脆弱因子としてパニック障害患者の不安特性の違いに関与する可能性が示唆された。

<索引用語>: パニック障害, magnetic resonance imaging, 前頭葉眼窩面, posterior orbital sulcus, voxel-based morphometry >

著者所属: 1) 横浜市立大学医学部精神医学教室, 2) 医療法人社団山手正恵会ワシン坂病院, 3) 横浜市立大学附属市民総合医療センター

本論文は、PCN 誌に掲載された最新の研究論文¹⁾を編集委員会の依頼により、著者の 1 人が日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

はじめに

前頭葉眼窩面 (orbitofrontal cortex: OFC) は、扁桃体と機能的ないし解剖学的な相互連絡をもつとされる。扁桃体は、不安の神経解剖学的経路において重要な役割を果たすと考えられ⁵⁾、前帯状回の情動領域とも機能的・解剖学的な相互連絡があるとされる。OFC は、小児期および青年期の霊長類において、不安行動、知覚の調整を行い、不安の形成は、一次感覚野から OFC 後部領域に入力される多様な感覚を必要とする⁸⁾。OFC 後部領域の違いが OFC の機能不全と関係する可能性が示唆される。OFC 後部の脳溝脳回パターンは胎生 16 週から 44 週にかけて発達し、神経発達の早期には個人によって異なるパターンを呈するとされる¹⁾。灰白質の発達に関しては、前頭葉の灰白質は 10 歳ごろが発達の頂点とされる⁹⁾。

Chiavaras と Petrides は、50 人の健常群を対象として、剖検脳における OFC の脳溝脳回パターンを調べ、その個人間による解剖学的多様性を報告した³⁾。この報告によると、OFC 後方領域は posterior orbital sulcus (POS) を欠いていたり (Absent-POS)、POS が 1 本 (Single-POS) ないし 2 本 (Double-POS) 存在したりと個体差が大きい。我々は、OFC の後方領域に焦点をあて、その解剖学的多様性がパニック障害患者の OFC 機能不全に関係するという仮説を立てた。疾患群と健常対照群の POS サブタイプ分布と、その違いを調べた。また optimized voxel-based morphometry (VBM) を行い、POS サブタイプ別に OFC 体積の疾患群と健常対照群間の違いを調べた。さらに POS サブタイプとパニック障害患者の特性不安、および、性格特性との関連を調べた。

I. 対象と方法

年齢、性別の一致した 28 人のパニック障害患者群と 28 人の健常対照群から脳 MRI 画像を得て、図 1 に示すように POS の解剖学的パターン 3 サブタイプに分類した。POS が存在しない場合があった (すなわち Absent-POS サブタイプ)。1 本の POS が存在するとき (すなわち Single-POS サブ

タイプ)、それは後方眼窩円蓋部から出現するか、もしくは、TOS、MOS の尾側と LOS の尾側からなる一連の脳溝から出現した。2 本の POS が存在するとき (すなわち Double-POS サブタイプ)、2 本の POS とも、後方眼窩円蓋部から出現するか、もしくは、1 本の POS は transverse orbital sulcus (TOS)、medial orbital sulcus (MOS) の尾側と lateral orbital sulcus (LOS) の尾側からなる一連の脳溝から出現し、もう 1 本は後方眼窩円蓋部から出現した。Chiavaras と Petrides³⁾が報告した健常群と本研究の健常対照群間、および、疾患群と健常対照群間の POS サブタイプ分布差は χ^2 検定で評価した。POS サブタイプ別の OFC 体積について疾患群と健常対照群間差を VBM で評価した。不安と性格の特性は、Trait-Anxiety subscale of State-Trait Anxiety Inventory (STAI) の特性不安と Revised Neuroticism-Extraversion-Openness Personality Inventory (NEO PI-R) を用いて評価し、POS サブタイプとの関連をカテゴリカル回帰分析で調べた。本研究は横浜市立大学の倫理委員会で承認され、研究参加前に全ての対象者に書面にて説明し、同意を得た。

II. 結 果

健常対照群における各 POS サブタイプの頻度分布は Chiavaras と Petrides³⁾の報告と差はなかった (両側: $\chi^2=0.443$, $P=0.801$; 左: $\chi^2=0.253$, $P=0.881$; 右: $\chi^2=0.281$, $P=0.869$)。疾患群と健常対照群を比較したが差はなかった (両側: $\chi^2=0.000$, $P=0.000$; 左: $\chi^2=2.908$, $P=0.234$; 右: $\chi^2=4.000$, $P=0.135$)。

図 2A に示すように、Absent-POS サブタイプ群において、健常対照群に比較し、患者群で右内側後部 OFC に灰白質体積減少を認めた。図 2B に示すように Single-POS サブタイプ群において、患者群は、右内側後部 OFC に灰白質体積のさらなる減少を示した。Double-POS サブタイプ群において、OFC 体積の群間差はなかった。表 1 に示すように、パニック障害患者群のみ、Single-POS サブタイプは、STAI 特性不安の高得点 ($\beta =$

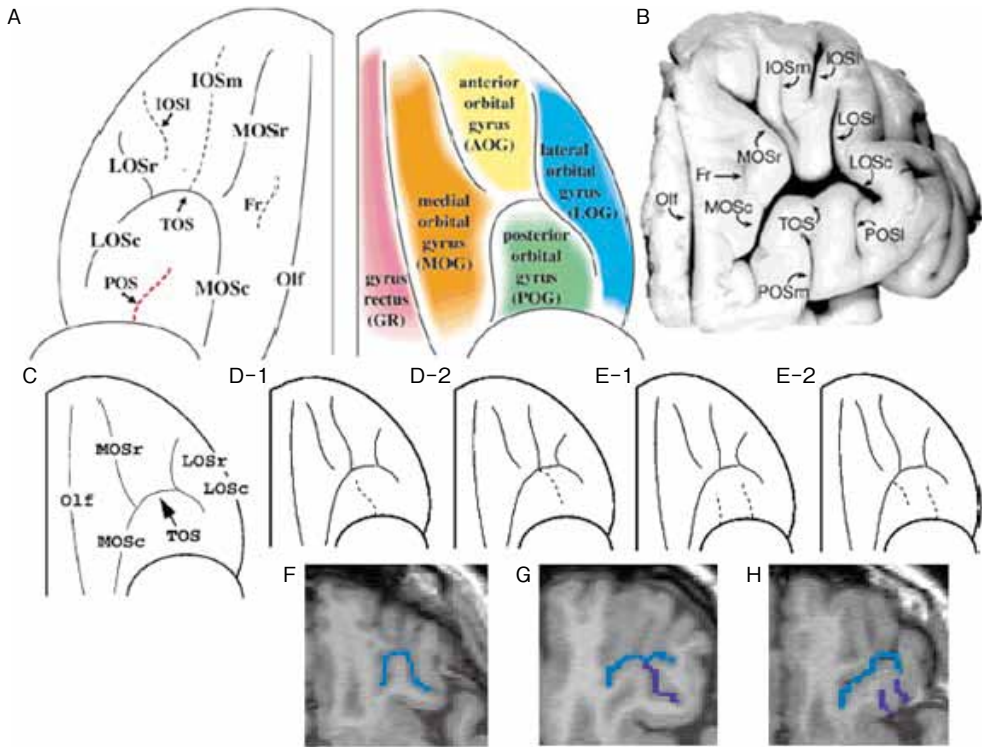


図 1

A：OFC の要約図。赤点線は POS。B：剖検脳の OFC と脳回、脳溝。C：Absent-POS サブタイプの要約図。点線が POS。D-1, D-2：Single-POS サブタイプの要約図。点線が POS。E-1, E-2：Double-POS サブタイプの要約図。点線が POS。F：Absent-POS サブタイプの MRI 画像。青線は TOS, MOSc (MOS の尾側), LOSc (LOS の尾側)。G：Single-POS サブタイプの MRI 画像。青線は TOS, MOSc, LOSc, 紫線が POS。H：Double-POS サブタイプの MRI 画像。青線は TOS, MOSc, LOSc, 紫線が POS (A, B, C, D-1, D-2, E-1, E-2 は Chiavaras と Petrides³⁾の論文より引用し一部改変して掲載した)。

0.446, $F=7.174$, $P=0.014$) と相関し, Absent-POS サブタイプは, STAI 特性不安の低得点 ($\beta = -0.437$, $F=7.214$, $P=0.014$), そして NEO の神経症傾向性格特性の低得点 ($\beta = -0.520$, $F=7.450$, $P=0.013$) と相関した。

Ⅲ. 考 察

パニック障害患者を診察していて、環境要因だけで説明できない脆弱性があるかもしれないと思ったことが本研究のきっかけで、患者に導かれたと考えている。広場恐怖に悩まされるパニック障害患者の立場を思うと、MRI 撮像を行う研究参加は大変勇気のあることだと思う。研究参加者の

協力が得られなければ研究自体が成立しない。研究参加者を大切に、参加してよかったと思われることが最も重要だと考えられた。

研究チームのチームワークは不可欠であった。助けあわないと研究を遂行できなかった。研究参加希望者を募集に必要となる同意書類や複雑な事務手続きの流れを簡潔にまとめた流れ図を作成した。MRI 室から得た画像データは、研究プロトコルにあわせ処理する必要があるが、これも流れ図を作成した。このような工夫で、研究チーム全員が対応できるようにした。流れ図は申し送りの機能もあり情報を共有した。全員が熟練度を増し連携することがチームの機能を高めると

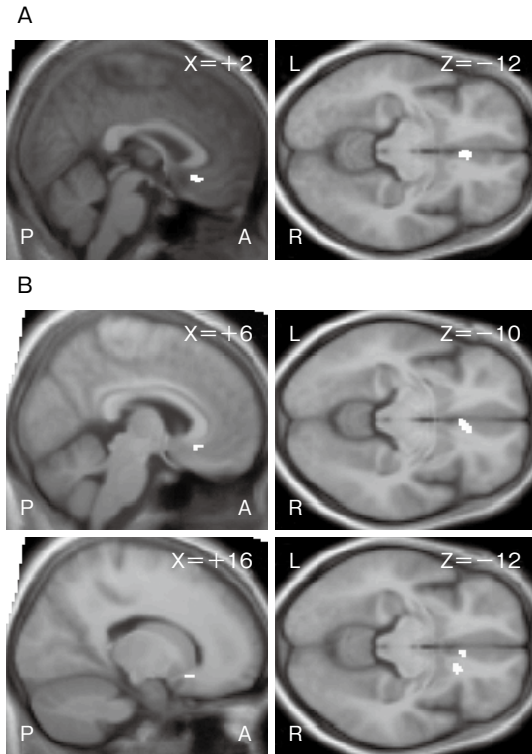


図 2

A : Absent-POS, B : Single-POS

考えた。そのために、日頃のコミュニケーションが大切であり円滑になるよう心がけた。ひたすら脳溝を描いている間にかわした何気ない会話もチームワークの一助になったと信じていた。

IV. 本論文の意義

生活上の心的外傷体験のような後天的要因はパニック障害の発症に関係するとされる⁴⁾。一方で、同様な環境要因に対し患者間で先天的に異なる脆弱性があるとの双生児研究がある¹²⁾。本研究では、患者群のみ、Absent-POS サブタイプをもつ個体は、右 OFC 後方領域において 1 領域の灰白質体積減少を認めるとともに、特性不安の低得点と相関、すなわち、Absent-POS サブタイプをもつ患者は不安になりやすい特性があると示唆された。Single-POS サブタイプをもつ個体は、右 OFC 後方領域において 2 領域の灰白質体積減少を

認めるとともに特性不安の高得点と相関、すなわち、不安になりやすい特性があると示唆された。本研究では、神経発達早期に形成されるパニック障害患者の POS サブタイプが OFC 後方領域の体積減少と不安特性に関連があることを示し、患者間で先天的に異なる脆弱性があるとの報告を支持する結果となった。

感覚情報が入力されると、扁桃体の中心核はコルチコトロピン放出因子を高濃度を含む神経回路を介し、パニック発作に関わる脳幹核を自律調節するとされる。右扁桃体の体積が減少すると患者の性格特性は高い神経症傾向を呈するとの報告がある⁶⁾。OFC は、報酬関連行動の誘導、目標指向行動における強化因子の予測、意思決定、動機付けと関連があり、これらの機能に影響を与える感覚情報は主に OFC 後方領域に入力される⁸⁾。OFC は扁桃体と相互連絡をもつとされ、OFC と扁桃体は共に不安の調節を行っている可能性を示した。

OFC は、同様に扁桃体と相互連絡がある前帯状回とも相互連絡がある。認知機能に関する前帯状回の右側背側領域について灰白質体積が減少していたが、一方で、情動や感情の処理に関する吻側、腹側領域の灰白質体積は減少しなかったとの報告がある²⁾。本研究では、患者群において、Absent-POS と Single-POS サブタイプをもつ右 OFC 後方領域で、同領域の機能不全を示唆する灰白質体積の減少を認めた。この領域は、前帯状回の情動領域に近接していた。

大規模コホート研究では、未熟児で出生した幼児の灰白質体積の減少が明らかとなった⁷⁾。加えて、低出生体重であった青年では、不安が増していたとの報告がある¹⁰⁾。すなわち神経発達期における灰白質体積減少と不安の増加の関連を示したこれらの報告は、右 OFC 後方領域において 2 領域とより多い領域で灰白質体積減少を示した Single-POS サブタイプをもつ患者の方が、Absent-POS サブタイプをもつ患者より不安になりやすい特性をもつという本研究の結果と関係する可能性がある。結論として、神経発達早期に形成される POS サブタイプの違いによって OFC の体積減

表1 カテゴリカル回帰分析

パニック障害患者群					
従属変数	分散分析	独立変数	β	F	P
STAI 特性不安	F(3,22)	Absent-POS	-0.437	7.214	0.014*
	=9.48	Single-POS	0.446	7.174	0.014*
	P<0.01	Double-POS	-0.437	1.320	0.263
NEO PI-R 神経症傾向	F(3,20)	Absent-POS	-0.520	7.450	0.013*
	=5.97	Single-POS	0.259	1.678	0.210
	P<0.01	Double-POS	-0.092	0.260	0.615
健常対照群					
従属変数	分散分析	独立変数	β	F	P
STAI 特性不安	F(3,23)	Absent-POS	0.378	3.826	0.063
	=3.88	Single-POS	-0.265	2.303	0.143
	P=0.022	Double-POS	-0.223	1.307	0.265
NEO PI-R 神経症傾向	F(3,22)	Absent-POS	0.314	2.165	0.155
	=2.42	Single-POS	-0.283	2.234	0.149
	P=0.094	Double-POS	-0.153	0.504	0.485

*P<0.05, **P<0.01

少と不安特性とに関連の仕方が異なり、OFC後方領域の体積減少は神経発達早期に起こる可能性があり脆弱因子としてパニック障害患者の不安特性の違いに関与する可能性が示唆された。

おわりに

——今後の課題と展望——

本研究の結果は、異なるサンプルでの検討が求められる。また年少者のPOSサブタイプを解析し、その後追跡調査を行い、パニック障害の発症に関連するか検討する前向きな調査も求められる。パニック障害に関わる脳領域に対する灰白質体積研究やこれら脳領域を連絡する神経接続を調査する拡散テンソルイメージング研究もさらに求められる。灰白質や神経接続の異常が、どういった脳機能の異常と関連があるか明らかにするため、これらの構造画像研究とfunctional MRI研究やevent-related potential (ERP)研究など認知機能を調べる研究とを一体化した研究が特に重要になっていくと考えられる。こうした研究を通して、もともと個人間で異なる生物学的な脆弱因子が明らかになるかもしれない。それは、個人ごと

に異なる先天的脆弱因子と後天的脆弱因子に基づいて認知行動療法や薬物治療を個人ごとに最適化することにつながると考えられる。

文 献

- 1) Armstrong, E., Schleicher, A., Omran, H., et al.: The ontogeny of human gyrification. *Cereb Cortex*, 5; 56-63, 1995
- 2) Asami, T., Hayano, F., Nakamura, M., et al.: Anterior cingulate cortex volume reduction in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62; 322-330, 2008
- 3) Chiavaras, M. M., Petrides, M.: Orbitofrontal sulci of the human and macaque monkey brain. *J Comp Neurol*, 422; 35-54, 2000
- 4) Faravelli, C., Webb, T., Ambonetti, A., et al.: Prevalence of traumatic early life events in 31 agoraphobic patients with panic attacks. *Am J Psychiatry*, 142; 1493-1494, 1985
- 5) Gorman, J. M., Kent, J. M., Sullivan, G. M., et al.: Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised. *Am J Psychiatry*, 157; 493-505, 2000
- 6) Hayano, F., Nakamura, M., Asami, T., et al.:

Smaller amygdala is associated with anxiety in patients with panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63 ; 266-276, 2009

7) Inder, T. E., Warfield, S. K., Wang, H., et al.: Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. *Pediatrics*, 115 ; 286-294, 2005

8) Kringelbach, M. L.: The human orbitofrontal cortex : linking reward to hedonic experience. *Nat Rev Neurosci*, 6 ; 691-702, 2005

9) Lenroot, R. K., Giedd, J. N.: Brain development in children and adolescents : insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev*, 30 ; 718-729, 2006

10) Levy-Shiff, R., Einat, G., Har-Even, D., et al.: Emotional and behavioral adjustment in children born prematurely. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 23 ; 323-333, 1994

11) Roppongi, T., Nakamura, N., Asami, T., et al.: Posterior orbitofrontal sulcogyral pattern associated with orbitofrontal cortex volume reduction and anxiety trait in panic disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, 64 ; 318-326, 2010

12) Roy-Byrne, P. P., Craske, M. G., Stein, M. B.: Panic disorder. *Lancet*, 368 ; 1023-1032, 2006
