

## PTSD 患者にみられる神経解剖学的・ 神経心理学的変化に関する研究の概観<sup>1)</sup>

筑波大学人間総合科学研究科・心理学系 望月 聡<sup>2)</sup>

筑波大学人間総合科学研究科・心理学系 山田 一夫<sup>2)</sup>

筑波大学人間総合科学研究科・心理学系 松井 豊

昭和大学横浜市北部病院 内科 福井 俊哉

Studies on neuro-anatomical and -psychological changes in PTSD patients: A review

Satoshi Mochizuki, Kazuo Yamada, Yutaka Matsui (*Institute of Psychology, Graduate School of Comprehensive Human Science, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8577, Japan*)

Toshiya Fukui (*Neurology, Showa University Northern Yokohama Hospital, Yokohama 224-0032, Japan*)

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is an anxiety disorder that may develop following exposure to a highly traumatic event. PTSD is associated with changes in neural circuitry involving the frontal and limbic systems, which are followed by changes in psychological functions involving memory, attention and/or executive functions. Patients with PTSD consistently perform more poorly than controls on various neuropsychological/cognitive tests. In this paper, we review the findings with regard to PTSD in neuroimaging and neuropsychological studies.

**Key words:** posttraumatic stress disorder (PTSD), neuroanatomy, neuroimaging, neuropsychology

### 1. はじめに

恐怖やストレスに関連した疾患は、1995年の阪神淡路大震災や地下鉄サリン事件、2001年の池田小児童殺傷事件をきっかけとして我が国では注目されるようになった。なかでも特に注目されている疾患は、心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic Stress Disorder: PTSD) であり、たった一度の強度の恐怖体験によって、その後の生活に多大な影響が

みられる。PTSDはアメリカでは1980年に初めてDSM-Ⅲに掲載された。そのきっかけとなったのは、ベトナム戦争帰還兵の中に、金縛りや叫喚、無口、無反応など戦地に赴く前には見られなかった症状を訴える者がおり、精神的に何らかの障害がみられると考えられたことである。その後2001年9月11日のテロ事件後にPTSDはさらに注目を集めるようになった。我が国においても、今回の東日本大震災ではPTSDに悩まされる被災者が数多く存在し、今後経済的な復興だけでなく、被災者の心のケアが重要視されているところである。

PTSDの発症につながる社会的要因としては、戦争や自然災害、凶悪犯罪のみならず、家庭内暴力 (DV) や虐待なども広く一般に認知され、効果的な治療方法の開発が急がれている。PTSDの症状には、

1) 本研究は平成22年度日本学術振興会科学研究費補助金挑戦的萌芽研究 課題番号21653058 (研究代表者松井 豊) の助成を受けた。

2) 本論文執筆における第一著者と第二著者の貢献は同等である。

悪夢、フラッシュバック（再燃現象）、事件の回想に伴う悪寒、事件の強迫的記憶、回想の回避、集中力の欠陥、記憶のギャップ、未来が短縮した感覚、過度の警戒心などが含まれるとされる（American Psychiatric Association, 1994）。

さて上述したように、PTSDは強度のストレスを契機に発症する疾患である。ストレスが脳の構造や機能に影響することは、動物研究を中心に古くから知られていることから（Uno, Tarara, Else, Suleman & Sapolsky, 1989; Magarinos & McEwen, 1995）、PTSD患者の脳にもストレスによる変化が生じている可能性が考えられる。近年、脳イメージング研究法の発展により、PTSD患者の脳の解剖学的・機能的変化に関する研究が数多く報告されている。そこで本稿では、PTSD患者の脳の神経解剖学的変化に関する研究と神経心理学的研究を概観していく。

## 2. PTSD患者にみられる海馬の構造的変化

PTSD患者の脳の構造的変化を最初に報告したのは、1995年のBremnerらの磁気共鳴画像法（MRI）を用いた研究である（Bremner, Randall, Scott, Bronen, Seibyl, Southwick, Delaney, McCarthy, Charney & Innis, 1995）。彼らはサルやラットを用いた研究で、ストレスが海馬を萎縮させるという事実に着目し、それはPTSD患者にもあてはまるのではないかと考えた。

動物研究においては、ストレスは主に海馬の構造的変化を引き起こすことが知られている。たとえば、Unoら（1989）の報告では、ケニアの霊長類センターで飼育されていたサルのうち、社会的ストレスから胃潰瘍になったサルの海馬で細胞死がみられることを発見した。またWatanabe, Gould, Cameron, Daniels & McEwen（1992）はラットに3週間にわたる慢性拘束ストレスを与えると、海馬CA3領域の錐体細胞の変性がみられることを報告している。

海馬は記憶に関与していることが知られる脳部位の一つである。動物研究では、ストレスによって海馬の構造的変化だけでなく、記憶にも障害がみられることが明らかとなっている（for review; 山田, 1998）。PTSD患者にも様々な記憶障害が認められていることから、Bremnerの研究グループはベトナム戦争帰還兵のうちのPTSDと診断された26人の脳構造を、22人の対照群と比較したところ、PTSD患者の右側海馬において8%の萎縮がみられたのである。この研究では、海馬以外の部位に変化は認められなかった（Bremner et al., 1995）。

PTSD患者にみられる海馬の萎縮は、その後の

研究でも繰り返し報告されている。Bremnerのグループと同様に、PTSDの生物学的基盤に関する研究を精力的に行っているPitmanのグループもまた、ベトナム戦争帰還兵のうちのPTSDと診断された人と健常者の脳をMRIによって比較し、両側海馬がPTSD患者において26%萎縮していることを見出した（Gurvits, Shenton, Hokama, Ohta, Lasko, Gilbertson, Orr, Hikinis, Jolesz, McCarley & Pitman, 1996）。しかしながらこれらの研究では、戦争体験という強いストレスにより海馬が萎縮したのか、あるいは生得的に海馬が小さいということがPTSDを発症する要因であるのかは明らかにされていない。

また戦争以外のトラウマ体験によるPTSDに関しては、幼少期に虐待（性的虐待を含む）を受けたことによる成人のPTSD患者の左側海馬において、12%の萎縮がみられることがBremnerのグループによって報告されている（Bremner, Randall, Vermetten, Staib, Bronen, Mazure, Capelli, McCarthy, Innis & Charney, 1997）。さらに幼少期に性的虐待を受けた女性のみを対象とした研究では、そのうちPTSDを罹患している女性の左側海馬に5%の萎縮が認められている（Stein, Koverola, Hanna, Torchia & McClarty, 1997）。

一方、PTSD患者の海馬に構造的変化が認められないと主張する研究もいくつか存在する。たとえば、De Bellis, Keshavan, Clark, Casey, Giedd, Boring, Frustaci & Ryan（1999）では、虐待によるPTSDの44人の子供と61人の健常児（どちらも平均年齢12才）の脳をMRIにより比較したところ、成人のPTSD患者に見られる海馬の萎縮が認められていない。ただしこの研究では、PTSDの子どもの脳組織は全体的に小さく、また各脳室の肥大がみられることから、幼少期のトラウマ体験が脳の発達に悪影響を及ぼす可能性を指摘している。

PTSD患者の海馬の萎縮を報告したBremnerやPitmanらのグループの研究は、トラウマ体験以降長くPTSDを患っている成人を対象としてきた。一方海馬の萎縮を認めることができなかったDe Bellisら（1999）の子供を対象とした研究では、MRIによる脳構造の評価がトラウマ体験からそれほど長い時間を経過していないといえる。したがって、PTSD状態が長期間、慢性的に持続することによって、海馬組織の変性が進行する可能性が考えられた。そこでBonne, Brandes, Gilboa, Gomori, Shenton, Pitman & Shalev（2001）は、トラウマ体験の1週間以内とその6ヶ月後の脳構造をMRIによって比較するという縦断的研究を初めて行った。44人の被験者のうち、トラウマ体験の6ヶ月後に

PTSD と診断された被験者は 10 人であった。そこで PTSD と診断された被験者とそうでない被験者の左右の海馬の大きさを比較したところ、1 週間後および 6 ヶ月後のいずれの時期においても差がみられず、さらに PTSD と診断された被験者の 1 週間後と 6 ヶ月後の海馬の大きさにも変化がなかった。これらの結果から、まず生得的な海馬の大きさの違いが、PTSD 発症に対する脆弱性に影響するわけではないということ、そして 6 ヶ月程度の PTSD 状態では、海馬の構造に影響を及ぼさないことが示唆された。すなわち海馬の構造的変化は、かなり長期間にわたって PTSD を罹患している患者のみにみられる可能性が考えられる。

一方、より最近になって Apfel, Ross, Hlavin, Meyerhoff, Metzler, Marmar, Weiner, Schuff & Neylan (2011) は、湾岸戦争退役兵を対象とした MRI による海馬容積の比較研究を行い、今現在 PTSD 症状を示している被験者の海馬が、過去に PTSD と診断されたが現在は回復している被験者と比べて有意に小さいことを明らかにしている。この結果は、海馬が小さいということが PTSD からの回復を妨げる要因であるという可能性、あるいは海馬に及ぼす PTSD の影響は可逆的である可能性を示唆している。

### 3. PTSD 患者にみられる海馬以外の脳部位の構造的変化

トラウマストレスが脳に及ぼす影響に関する研究の多くは、海馬に限定した変化を報告している。しかし Yamasue, Kasai, Iwanami, Ohtani, Yamada, Abe, Kuroki, Fukuda, Tochigi, Furukawa, Sadamatsu, Sasaki, Aoki, Ohtomo, Asukai & Kato (2003) は、より詳細な構造的差異が検出できる voxel-based morphometry (VBM) 法を用いて、海馬を含む内側側頭葉と内側前頭皮質を PTSD 患者と健常者の間で比較したところ、左側の前帯状皮質の灰白質が PTSD 患者で有意に小さくなっていることを明らかにした。彼らの研究では、地下鉄サリン事件の被害者のうち、PTSD 症状がみられる 9 人と PTSD 発症には至っていない 16 人を比較しており、PTSD の症状の強さと前帯状皮質の萎縮の程度に正の相関関係を見出している。すなわち、長期的な反応として見られる海馬の変性とは異なり、前帯状皮質の構造的変化はトラウマストレスに対する急性反応と考えることができる。同様の結果は、Kroes, Rugg, Whalley & Brewin (2011) が PTSD 患者とうつ病患者を対象として行った MRI 研究でも得られており、健常者と比べて

PTSD 患者とうつ病患者では共通して前頭前野領域が顕著に小さいことが報告されている。ただし、戦争や幼児期虐待による PTSD 患者にこのような前帯状皮質の変化を認めていない研究 (Bremner ら、1995:1997) もあり、結果は一貫しているとは言えない。

### 4. PTSD に関与する脳神経回路の解明

PTSD 発症に関与する脳神経回路の解明のために、MRI を用いた構造的変化の研究だけでなく、ポジトロン断層法 (PET) や単一光子放射断層撮影法 (SPECT)、機能的 MRI (fMRI) を用いた脳機能の変化に関する研究が数多く行われている。PET を用いた初期の研究では、健常者に比べて、PTSD を患った退役軍人の側頭葉および前頭前野において安静時の活動低下が認められている (Bremner, Innis, Ng et al., 1997)。また SPECT を用いた Bonne, Gilboa, Louzoun, Brandes, Yona, Lester, Barkai, Freedman, Chisin & Shalev (2003) では、PTSD 患者の小脳、中心前野、上側頭回および紡錘状回における局所脳血流量 (rCBF) の増加が報告されている。

PET や fMRI を用いた PTSD による脳機能の変化の研究では、PTSD 患者にトラウマの記憶を再現させた状態、すなわち PTSD 症状を喚起させた状態で行われることがある。PTSD 症状を喚起させる方法としては、薬物 (ヨヒンビン) 投与法やトラウマ的事象に関する映像や音を提示する方法が一般的である。ヨヒンビンはノルアドレナリン  $\alpha 2$  受容体の遮断薬であり、脳内のノルアドレナリン放出を増加させることで PTSD 症状を誘発できる。トラウマ的事象と関連する刺激については、その刺激が患者個人の体験とは直接関係しないものであっても、健常者と比べて PTSD 患者に対して心拍数、皮膚電位、血中カテコールアミン量などの生理的反応の上昇を誘発しやすい (Pitman, Orr & Steketee, 1989)。

ヨヒンビンを用いた Bremner ら (1997) の研究では、PTSD 患者は健常者と比べて、眼窩前頭皮質、側頭葉、頭頂葉、前頭前野などノルアドレナリン神経投射を受けている脳部位の活性が低下していることが明らかにされている。

一方、PTSD 患者にトラウマ事象に関係した文章を読ませる方法を初めて用いた Rauch, van der Kolk, Fisler, Alpert, Orr, Savage, Fischman, Jenike & Pitman (1996) では、刺激提示時において右内側眼窩前頭皮質、島皮質、内側側頭葉、前帯状皮質、扁桃体での rCBF の増加が認められている。Bremner,

Staib, Kaloupek, Southwick, Soufer & Charney (1999) は、PTSD 患者である 10 人の退役兵と PTSD を患っていない 10 人の退役兵を対象として、戦争に關係する刺激を提示した時の脳活動を比較し、健常者では前帯状皮質がより活性化しているのに対して、PTSD 患者では前帯状皮質および内側前頭前野の活性が低下していることを報告している。PTSD 患者における前帯状皮質および内側前頭前野の不活性化は、PET や fMRI を用いたその後の研究 (Lanius, Williamson, Densmore, Boksman, Gupta, Neufeld, Gati & Menon, 2002; Britton, Phan, Taylor, Fig & Liberzon, 2005; Bremner, Vythilingam, Vermetten, Southwick, McGlashan, Nazeer, Khan, Vaccarino, Soufer, Garg, Ng, Staib, Duncan & Charney, 2003; Shin, Wright, Cannistraro, Wedig, McMullin, Martis, Macklin, Lasko, Cavanagh, Krangel, Orr, Pitman, Whalen & Rauch, 2005; Lanius, Williamson, Hopper, Densmore, Boksman, Gupta, Neufeld, Gati & Menon, 2003) でも報告されている。前帯状皮質および内側前頭前野は、情動に関連した情報を処理する扁桃体と密接な連絡をもっている (Morgan & LeDoux, 1995)。したがってこれらの部位は、情動反応調節におけるより高次の皮質部位と考えられており、この機能低下によって扁桃体を含む情動反応処理に係わる辺縁系をうまく調節できないことが、PTSD 患者にみられるような過剰は情動反応につながるのではないかと考えられる。この考えを支持する証拠として、PTSD と診断された退役兵に対して戦争に關係するスライドを提示した研究では、扁桃体の機能亢進が認められている (Shin, Kosslyn, McNally, Alpert, Thompson, Rauch, Macklin & Pitman, 1997; Shin, Orr, Carson, Rauch, Macklin, Lasko, Peters, Metzger, Dougherty, Cannistraro, Alpert, Fischman & Pitman, 2004; Shin et al., 2005; Hendler, Rotshtein, Yeshurun, Weizmann, Kahn, Ben-Bashat, Malach & Bleich, 2003)。また最近 Dickie, Brunet, Akerib & Armony (2011) の縦断的研究 (6~9 ヶ月) では、扁桃体や内側前頭前野の機能は PTSD の病態レベルの指標となる一方で、海馬や前帯状皮質の機能的変化は PTSD からの回復を反映していると考えられている。

#### 5. PTSD 患者にみられる神経心理学的変化 (1): 記憶機能

PTSD の症状、また海馬の構造的変化から推測されるように、PTSD 患者の神経心理学的変化として最も多く記載される症状は、記憶能力の低下であ

る。初期の研究として、例えば Bremner らは、ベトナムから帰還した退役軍人の PTSD 患者と健常対象群に対して Wechsler Memory Scale (WMS)、Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R) を施行し、WAIS-R の全検査 IQ には群間に有意差を認めないにもかかわらず、WMS における論理記憶が、即時再生においても遅延再生においても低下することを示し、短期記憶の障害が存在することを報告している (Bremner, Scott, Delaney, Southwick, Mason, Johnson, Innis, McCarthy & Chamey, 1993)。しかしこのような記憶機能に関する変化は、記憶・学習能力の全般的な低下という側面と、外傷に関連した刺激に対する特異的な刺激に対する認知的情報処理の変化という、ふたつの側面から捉えるべきであると提唱する総説が出されている (Wolfe & Schlesinger, 1997)。この時点で、第一の全般的な低下という点に関しては、その低下が認められないとする研究から軽度以降害されるとする研究まで、第二の点に関しては、呈示刺激に対する反応の速度や正確さ、あるいは情報処理の深さに関する変化が存在することが指摘されている。その後の研究においては、前者にかかる問題点として、機能低下が認められるか否かに加えて、どのような記憶機能に低下が認められるのかに焦点が当てられている。研究における群の設定としては、当初は PTSD 患者と健常対照群を比較するものが多かったが、最近の研究では、外傷体験があり PTSD 症状を呈する群、外傷体験はあるが PTSD 症状を呈さない群、外傷体験のない健常対照群の 3 群間で比較されることが多い。

記憶検査課題を用いた研究では、全般的な低下がみられるとする研究 (Moradi, Doost, Taghavi, Yule & Dalgleish, 1999; Jelinek, Jacobson, Keller, Larbig, Biesold, Barre & Moritz, 2006 など) もあるが、多くは言語性記憶の低下を指摘している (Bustamante, Mellman, David & Fins, 2001; Bremner, Vermetten, Afzal & Vythilingman, 2004; Roca, Hart, Kimbrell & Freeman, 2006; Eren-Koçak, Kiliç, Aydin & Hizli, 2009)。また言語学習課題 (California Verbal Learning Test; CVLT または Rey Auditory Verbal Learning Test; RAVLT) における成績低下を示す研究も多い (Yehuda, Golier, Halligan & Harvey, 2004; Yehuda, Golier, Tischler, Stavitsky & Harvey, 2005; Tischler, Brand, Stavitsky, Labinsky, Newmark, Grossman, Buchsbaum & Yehuda, 2006; Yehuda, Tischler, Golier, Grossman, Brand, Kaufman & Harvey, 2006; Johnsen & Asbjørnsen, 2009; Lagarde, Doyon & Brunet, 2010)。なおこのうち、Tischler

ら (2006) の研究では CVLT の成績と海馬体積との間に正の相関が指摘されているが、Golier, Harvey, Legge & Yehuda (2006) の研究では左右海馬のいずれの体積とも記憶課題成績との関連はみられないとしており、Yehuda ら (2006) では、CVLT の成績と PTSD 症状の回復との正の相関が指摘されている。他方で、視覚性記憶の低下を指摘する研究は多くはなく、ペントン視覚記憶検査の低下を指摘する研究 (Kivling-Bodén & Sundborn, 2003) に留まる。これと関連して、模写課題の成績低下を示す研究 (Gurvits, Lasko, Repak, Metzger, Orr & Pitman, 2002) にもあるように、視空間性能力の低下は、外傷体験の結果として生じるというよりも、PTSD 発症の外傷体験前のリスク要因とする見方もある。

このように、PTSD によって生じる記憶機能低下は短期記憶に関する報告がほとんどであり、長期記憶に関する検討はあまりなされていない。エピソード記憶や自伝的記憶の低下を指摘している研究がわずかにみられるのみであり (Kivling-Bodén & Sundborn, 2003; Roca, Hart, Kimbell & Freeman, 2006)、意味記憶や手続き記憶といった他の長期記憶に関しての検討は行われていないのが現状である。

記憶機能に関連するその他の知見としては、指示忘却課題の困難 (Cottenchin, Vaiva, Huron, Devos, Ducrocq, Jouvent, Goudemand & Thomas, 2006)、記憶課題成績が社会的・職業的機能状態をよく予測する (Geuze, Vermetten, de Kloet, Hijman & Westenberg, 2009)、言語性記憶の成績が良好である場合に認知行動療法が奏功する (Wild & Gur, 2008)、などがある。

## 6. PTSD 患者にみられる神経心理学的症状 (2) : 注意・遂行機能

ついで多く指摘される機能低下は、注意機能、とりわけ持続性注意の低下である。このことは、PTSD 症状の過覚醒と結びつけて論じられることが多く、また Wolfe ら (1997) の総説で指摘された、情報処理の変化という点にも関連する。Continuous Performance Test (CPT) や Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) を用いた研究で、その成績低下を指摘する研究は多く存在する (Vasterling, Brailey, Constans & Sutker, 1998; Jenkins, Langlais, Delis & Cohen, 2000; Brandes, Ben-Schachar, Gilboa, Bonne, Freedman & Shalev, 2002; Stein, Kennedy & Twamley, 2002; Koso & Hansen, 2006; Roca et al., 2006; Eren-Koçak et al., 2009; Mark, Brailey, Proctor,

Macdonald, Graefe, Amoroso, Heeren & Vasterling, 2009; Schoeman, Carey & Seedat, 2009; Lagarde et al., 2010; Buordo, Ghisi, Novara, Scozzari, Di Natale, Sanavio & Palomba, 2011) のに対し、注意機能低下が認められないとする研究は 1 報 (Golier, Yehuda, Comblatt, Harvey, Gerber & Levengood, 1997) のみである。

また、Trail Making Test (TMT) や Stroop Test、言語流暢性課題、反応抑制など、遂行機能課題の成績低下を指摘する研究も同様に数多く存在する。Beckham, Crawford & Feldman, 1998; Vasterling et al., 1998; Stein et al., 2002; Koso et al., 2006; Kanagaratnam & Asbjornsen, 2007; Leskin & White, 2007; Eren-Koçak et al., 2009; Lagarde et al., 2010; Buordo et al., 2011)。さらに、精神運動速度の遅延を指摘する研究もいくつかある (Stein et al., 2002; Hart et al., 2008; Eren-Koçak et al., 2009; Twamley, Allard, Thorp, Norman, Hami Cissell, Hughes Berardi, Grimes & Stein, 2009)。Affective Stroop 課題を用いて注意バイアスに関する実験的検討を行った Mueller-Pfeiffer ら (Mueller-Pfeiffer, Martin-Soelch, Blair, Camier, Kaiser, Rufer, Schnyder & Hasler, 2010) は、外傷体験を有し PTSD を発症している群においてのみ、ネガティブなディストラクターが存在するときに速度が低下することを指摘し、注意バイアスと認知的情報処理速度の関係、また注意トレーニングを用いた心理療法的介入の可能性を論じている。

これらの神経心理学的知見から示唆されることは、前頭葉-大脳基底核に関する何らかの異常である。前頭前野、前帯状皮質の構造的・機能的変化は上述のように知見が得られつつあるが、詳細な神経心理学的検査課題の成績とこれらの部位との直接的な関係については十分に検討されているとは言えない。

## 7. PTSD 患者にみられる神経心理学的研究の今後

以上のような、記憶機能、注意・遂行機能に関連する報告に比べ、その他の機能に関する知見は散発的である。

感情認知に関する研究としては、右半球損傷患者群と同様の、音声プロソディの弁別・理解の低下 (Freeman, Hart, Kimbell & Ross, 2009) という知見、また表情認知において、基本表情の認知に低下は見られないが、混合表情においては、「怒り」表情に「悲しみ」が混ざるという知見 (Scrimin, Moscardino, Capello, Altoe & Axia, 2009) がある。嗅覚同定能力

の低下を報告した Dileo らは、この低下が有意に攻撃行動や衝動性の程度を予測するとしている (Dileo, Brewer, Hopwood, Anderson & Creamer, 2008)。このように情動に関連する知見が多く見られないのは、標準化された神経心理学的検査がないことが一因ではあるが、扁桃体や前帯状皮質、内側前頭前野、前頭前野眼窩部など、情動関連脳領域とこれらの知見がいかなる関係を持つのかは、今後さらに検討されるであろう。

海馬の構造的変化について、強いストレスにより海馬が萎縮したのか、生得的に海馬が小さいということが PTSD を発症する要因であるのか議論されたように、神経心理学的な症状が、強いストレスにより生じているのか、PTSD の結果として生じているのか、ストレス経験前の神経心理学的機能状態が PTSD 発症や持続の脆弱性 / リスク要因あるいは予防的要因になっているかは定かではなかったが、近年はこれらの点についても研究されている。たとえば、IQ の高さは予防的要因となり、IQ の高い者は慢性的な PTSD になりにくいことを指摘する研究 (Hart, Kimbrell, Fauver, Cherry, Pitcock, Booe, Tillman & Freeman, 2008) や、外傷体験を有するもので PTSD を発症しない (「レジリエントな」) 群では、PTSD 発症群に比べ、非言語性の記憶能力が高いとする研究 (Wingo, Fani, Bradley & Ressler, 2010) がある。より直接的な検討としては、一卵性双子を対象とした研究がある (Gilbertson, Paulus, Williston, Gurvits, Lasko, Pitman & Orr, 2006)。この研究では、双子のうちの一方は戦場体験をした後に PTSD を発症、他方はその体験をせず PTSD 症状もないというペアにおいて、両者の認知機能が比較された。その結果両者の認知課題成績間に有意差は見られないこと、また戦争体験はしたが PTSD を発症しない - 戦場体験・PTSD 症状のないペアと比較すると、認知課題の成績が有意に低いことが示された。この結果は、外傷体験の結果として、また PTSD を発症したことの結果として神経心理学的・認知的機能が低下するのではなく、PTSD 発症・持続の脆弱性要因が存在することを明瞭に示しているものといえる。イラク戦争に従軍した兵士を対象にした研究を行った Mark らの研究では、戦地に派遣される前にベースラインを測定し、帰還後に同検査を施すことにより、被検者内での成績の変動が検討されている。Mark, Brailey, Proctor, Macdonald, Graefe, Amoroso, Heeren & Vasterling (2009) の研究では、帰還後の PTSD 症状の重篤度と関連を有するのは注意機能の低下のみである (言語性学習、視覚性記憶、反応時間とは関連しない) ことが明

らかにされ、また Mark, Doron-Lamarca, Proctor & Vasterling (2009) においては重回帰分析において、帰還直後の PTSD 症状を有意に予測する、記憶・遂行機能・反応抑制の派遣前の諸変数としては、視覚情報の即時再生スコアであり、派遣前の PTSD 症状・戦地の激しさ・年齢・性別等を統制してもなおそうであったという。すなわち、派遣前の視覚情報の即時再生成績という特定の神経心理学的・認知的指標が、派遣後の PTSD 症状を調整する役割があることが示唆されている。

## 引用文献

- American Psychiatric Association (高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸訳) (2002). DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル新訂版.
- Apfel, B.A., Ross, J., Hlavin, J., Meyerhoff, D.J., Metzler, T.J., Marmar, C.R., Weiner, M.W., Schuff, N. & Neylan, T.C. (2011). Hippocampal volume differences in Gulf War veterans with current versus lifetime posttraumatic stress disorder symptoms. *Biological Psychiatry*, **69**, 541-548.
- Beckham, J.C., Crawford, A.L. & Feldman, M.E. (1998). Trail making test performance in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Traumatic Stress*, **11**, 811-819.
- Bonne, O., Brandes, D., Gilboa, A., Gomeri, J.M., Shenton, M.E., Pitman, R.K. & Shalev, A.Y. (2001). Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors with PTSD. *American Journal of Psychiatry*, **158**, 1248-1251.
- Bonne, O., Gilboa, A., Louzoun, Y., Brandes, D., Yona, I., Lester, H., Barkai, G., Freedman, N., Chisin, R. & Shalev, A.Y. (2003). Resting regional cerebral perfusion in recent posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, **54**, 1077-1086.
- Brandes, D., Ben-Schachar, G., Gilboa, A., Bonne, O., Freedman, S. & Shalev, A.Y. (2002). PTSD symptoms and cognitive performance in recent trauma survivors. *Psychiatry Research*, **110**, 231-238.
- Bremner, J.D., Innis, R.B., Ng, C.K., Staib, L.H., Salomon, R.M., Bronen, R.A., Duncan, J., Southwick, S.M., Krystal, J.H., Rich, D., Zubal, G., Dey, H., Soufer, R. & Charney, D.S. (1997). Positron emission tomography measurement

- of cerebral metabolic correlates of yohimbine administration in combat-related posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, **54**, 246-254.
- Bremner, J.D., Randall, P., Scott, T.M., Bronen, R.A., Seibyl, J.P., Southwick, S.M., Delaney, R.C., McCarthy, G., Charney, D.S. & Innis, R.B. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, **152**, 973-981.
- Bremner, J.D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R.A., Mazure, C., Capelli, S., McCarthy, G., Innis, R.B. & Charney, D.S. (1997). Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biological Psychiatry*, **41**, 23-32.
- Bremner, J.D., Scott, T.M., Delaney, R.C., Southwick, S.M., Mason J.W., Johnson, D.R., Innis, R.B., McCarthy, G. & Chamey, D.S. (1993). Deficits in short-term memory in posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, **150**, 1015-1019.
- Bremner, J.D., Staib, L.H., Kaloupek, D., Southwick, S.M., Soufer, R. & Charney, D.S. (1999). Neural correlates of exposure to traumatic pictures and sound in Vietnam combat veterans with and without posttraumatic stress disorder: a positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, **45**, 806-816.
- Bremner, J.D., Vermetten, E., Afzal, N. & Vythilingam, M. (2004). Deficits in verbal declarative memory function in women with childhood sexual abuse-related posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, **192**, 643-649.
- Bremner, J.D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Southwick, S.M., McGlashan, T., Nazeer, A., Khan, S., Vaccarino, L.V., Soufer, R., Garg, P.K., Ng, C.K., Staib, L.H., Duncan, J.S. & Charney, D.S. (2003). MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, **160**, 924-932.
- Britton, J.C., Phan, K.L., Taylor, S.F., Fig, L.M. & Liberzon, I. (2005). Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery. *Biological Psychiatry*, **57**, 832-840.
- Buordo, G., Ghisi, M., Novara, C., Scozzari, S., Di Natale, A., Sanavio, E. & Palomba, D. (2011). Assessment of cognitive functions in individuals with post-traumatic symptoms after work-related accidents. *Journal of Anxiety Disorders*, **25**, 64-70.
- Bustamante, V., Mellman, T.A., David, D. & Fins, A.I. (2001). Cognitive functioning and the early development of PTSD. *Journal of the Traumatic Stress*, **14**, 791-797.
- Cottenchin, O., Vaiva, G., Huron, C., Devos, P., Ducrocq F., Jouvent, R., Goudemand, M. & Thomas, P. (2006). Directed forgetting in PTSD: a comparative study versus normal controls. *Journal of Psychiatric Research*, **40**, 70-80.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Clark, D.B., Casey, B.J., Giedd, J.N., Boring, A.M., Frustaci, K. & Ryan, N.D. (1999). A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part II: Brain development. *Biological Psychiatry*, **45**, 1271-1284.
- Dickie, E.W., Brunet, A., Akerib, V. & Armony, J.L. (2011). Neural correlates of recovery from post-traumatic stress disorder: A longitudinal fMRI investigation of memory encoding. *Neuropsychologia*, **49**, 1771-1778.
- Dileo, J.F., Brewer, W.J., Hopwood, M., Anderson, V. & Creamer, M. (2008). Olfactory identification dysfunction, aggression, and impulsivity in war veterans with post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, **38**, 523-531.
- Elen-Koçak, E., Kiliç, C., Aydin, I. & Hizli, F.G. (2009). Memory and prefrontal functions in earthquake survivors: differences between current and past post-traumatic stress disorder patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **119**, 35-44.
- Freeman, T.W., Hart, J., Kimbrell, T. & Ross, E.D. (2009). Comprehension of affective prosody in veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, **21**, 52-58.
- Geuze, E., Vermetten, E., de Kloet, C.S., Hijman, R. & Weterberg, H.G. (2009). Neuropsychological performance is related to current social and

- occupational functioning in veterans with posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, **26**, 7-15.
- Gilbertson, M.W., Paulus, L.A., Williston, S.K., Gurvits, T.V., Lasko, N.B., Pitman, R.K. & Orr, S.P. (2006). Neurocognitive function in monozygotic twins discordant for combat exposure: relationship to posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, **115**, 484-495.
- Golier, J.A., Harvey, P.D., Legge, J. & Yehuda, R. (2006). Memory performance in older trauma survivors: implications for the longitudinal course of PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1071**, 54-56.
- Golier, J., Yehuda, R., Comblatt, B., Harvey, P., Gerber, D. & Levengood, R. (1997). Sustained attention in combat-related posttraumatic stress disorder. *Integrative Physiological and Behavioral Science*, **32**, 52-61.
- Gurvits, T.V., Lasko, N.B., Repak, A.L., Metzger, L.J., Orr, S.P. & Pitman, R.K. (2002). Performance on visuospatial copying tasks in individuals with chronic posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, **112**, 263-268.
- Gurvits, T.V., Shenton, M.E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N.B., Gilbertson, M.W., Orr, S.P., Kikinis, R., Jolesz, F.A., McCarley, R.W. & Pitman, R.K. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, **40**, 1091-1099.
- Hart, J. Jr., Kimbrell, T., Fauver, P., Cherry, B.J., Pitcock, J., Booe, L.Q., Tillman, G. & Freeman, T.W. (2008). Cognitive dysfunctions associated with PTSD: evidence from World War II prisoners of war. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, **20**, 309-316.
- Hendler, T., Rotshtein, P., Yeshurun, Y., Weizmann, T., Kahn, I., Ben-Bashat, D., Malach, R. & Bleich, A. (2003). Sensing the invisible: differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic context. *Neuroimage*, **19**, 587-600.
- Jelinek, L., Jacobsen, D., Kellner, M., Larbig, F., Biesold, K.H., Barre, K. & Moritz, S. (2006). Verbal and nonverbal memory functioning in posttraumatic stress disorder (PTSD). *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **28**, 940-948.
- Jenkins, M.A., Langlais, P.J., Delis, D.A. & Cohen, R.A. (2000). Attentional dysfunction associated with posttraumatic stress disorder among rape survivors. *Clinical Neuropsychologist*, **14**, 7-12.
- Johnsen, G.E. & Asj rnsen, A.E. (2009). Verbal learning and memory impairments in posttraumatic stress disorder: the role of encoding strategies. *Psychiatry Research*, **165**, 68-77.
- Kanagaratnam, P. & Asj rnsen, A.E. (2007). Executive deficits in chronic PTSD related to political violence. *Journal of Anxiety Disorders*, **21**, 510-525.
- Kivling-Bod n, G. & Sundbom, E. (2003). Cognitive abilities related to post-traumatic symptoms among refugees from the former Yugoslavia in psychiatric treatment. *Nordic Journal of Psychiatry*, **57**, 191-198.
- Koso, M. & Hansen, S. (2006). Executive function and memory in posttraumatic stress disorder: a study of Bosnian war veterans. *European Psychiatry*, **21**, 167-173.
- Kroes, M.C., Rugg, M.D., Whalley, M.G. & Brewin, C.R. (2011). Structural brain abnormalities common to posttraumatic stress disorder and depression. *Journal of Psychiatry Neuroscience*, **36**, 1-10.
- Lagarde, G., Doyon, J. & Brunet, A. (2010). Memory and executive dysfunctions associated with acute posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, **177**, 144-149.
- Lanius, R.A., Williamson, P.C., Hopper, J., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M.A., Neufeld, R.W., Gati, J.S. & Menon, R.S. (2003). Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: an fMRI investigation. *Biological Psychiatry*, **53**, 204-210.
- Leskin, L.P. & White, P.M. (2007). Attentional networks reveal executive function deficits in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*, **21**, 275-284.
- Magarinos, A.M. & McEwen, B.S. (1995). Stress-induced atrophy of atypical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*, **69**, 83-88.
- Mark, B.P., Brailey, K., Proctor, S.P., Macdonald, H.Z., Graefe, A.C., Amoroso, P., Heeren, T. & Vasterling, J.J. (2009). Association of time since



- deployment, combat intensity, and posttraumatic stress symptoms with neuropsychological outcomes following Iraq war deployment. *Archives of General Psychiatry*, **66**, 996-1004.
- Mark, B.P., Doron-Lamarca, S., Proctor, S.P. & Vasterling, J.J. (2009). The influence of pre-deployment neurocognitive functioning on post-deployment PTSD symptom outcomes among Iraq-deployed Army soldiers. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **15**, 840-852.
- Moradi A.R., Doost, H.T., Taghhavi, M.R., Yule, W. & Dalgeish, T. (1999). Everyday memory deficits in children and adolescents with PTSD: performance on the Rivermead Behavioural Memory Test. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **40**, 357-361.
- Morgan, M.A. & LeDoux, J.E. (1995). Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats. *Behavioral Neuroscience*, **109**, 681-688.
- Mueller-Pfeiffer, C., Martin-Soelch, C., Blair, J.R., Carnier, A., Kaiser, N., Rufer, M., Schnyder, U. & Hasler, G. (2010). Impact of emotion on cognition in trauma survivors: what is the role of posttraumatic stress disorder? *Journal of Affective Disorders*, **126**, 287-292.
- Pitman, R.K., Orr, S.P. & Steketee, G.S. (1989). Psychophysiological investigations of posttraumatic stress disorder imagery. *Psychopharmacology Bulletin*, **25**, 426-431.
- Rauch, S.L., van der Kolk, B.A., Fisler, R.E., Alpert, N.M., Orr, S.P., Savage, C.R., Fischman, A.J., Jenike, M.A. & Pitman, R.K. (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Archives of General Psychiatry*, **53**, 380-387.
- Roca, V., Hart, J., Kimbrell, T. & Freeman, T. (2006). Cognitive function and dissociative disorder status among veteran subjects with chronic posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **18**, 226-230.
- Schoeman, R., Carey, P. & Seedat, S. (2009). Trauma and posttraumatic stress disorder in South African adolescents: a case-control study of cognitive deficits. *Journal of Nervous and Mental Disease*, **197**, 244-250.
- Scrimin, S., Moscardino, U., Capello, F. & Axia, G. (2009). Attention and memory in school-age children surviving the terrorist attack in Beslan, Russia. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, **38**, 402-414.
- Shin, L.M., Kosslyn, S.M., McNally, R.J., Alpert, N.M., Thompson, W.L., Rauch, S.L., Macklin, M.L. & Pitman, R.K. (1997). Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder: A positron emission tomographic investigation. *Archives of General Psychiatry*, **54**, 233-241.
- Shin, L.M., Orr, S.P., Carson, M.A., Rauch, S.L., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Peters, P.M., Metzger, L.J., Dougherty, D.D., Cannistraro, P.A., Alpert, N.M., Fischman, A.J. & Pitman, R.K. (2004). Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD. *Archives of General Psychiatry*, **61**, 168-176.
- Shin, L.M., Wright, C.I., Cannistraro, P.A., Wedig, M.M., McMullin, K., Martis, B., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Cavanagh, S.R., Krangel, T.S., Orr, S.P., Pitman, R.K., Whalen, P.J. & Rauch, S.L. (2005). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, **62**, 273-281.
- Stein, M.B., Kennedy, C.M. & Twamley, E.W. (2002). Neuropsychological function in female victims of intimate partner violence with and without posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, **52**, 1079-1088.
- Stein, M.B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M.G. & McClarty, B. (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine*, **27**, 951-959.
- Tischler, L., Bran, S.R., Stravitsky, K., Labinsky, E., Newmark, R., Grossman, R., Buchsbaum, M.S. & Yehuda, R. (2006). The relationship between hippocampal volume and declarative memory in population of combat veterans with and without PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1071**, 405-409.
- Twamley, E.W., Allard, C.B., Thorp, S.R., Norman,

- S.B., Hami Cissell, S., Hughes Berardi, K., Grimes, E.M. & Stein, M.B. (2009). Cognitive impairment and functioning in PTSD related to intimate partner violence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, **15**, 879-887.
- Uno, H., Tarara, R., Else, J.G., Suleman, M.A. & Sapolsky, R.M. (1989). Hippocampal damage associated with prolonged and fetal stress in primates. *Journal of Neuroscience*, **9**, 1705-1711.
- Vasterling, J.J., Brailey, K., Constans, J.I. & Sutker, P.B. (1998). Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*, **12**, 125-133.
- Watanabe, Y., Gould, E., Cameron, H., Daniels, D.C. & McEwen, B.S. (1992). Phenytoin prevents stress- and corticosterone-induced atrophy of CA3 pyramidal neurons. *Hippocampus*, **2**, 431-436.
- Wild, J. & Gur, R.C. (2008). Verbal memory and treatment response in post-traumatic stress disorder. *British Journal of Psychiatry*, **193**, 254-255.
- Wingo, A.P., Fani, N., Bradley, B. & Ressler, K.J. (2010). Psychological resilience and neurocognitive performance in a traumatized community sample. *Depression and Anxiety*, **27**, 768-774.
- Wolfe, J. & Schesinger, L.K. (1997). Performance of PTSD patients on standard tests of memory: implications for trauma. *Annals of New York Academy of Sciences*, **821**, 208-218.
- 山田一夫(1998). 慢性ストレスによる海馬の形態的・機能的変化に関する研究の動向 筑波大学心理学研究, **20**, 51-58.
- Yamasue, H., Kasai, K., Iwanami, A., Ohtani, T., Yamada, H., Abe, O., Kuroki, N., Fukuda, R., Tochigi, M., Furukawa, S., Sadamatsu, M., Sasaki, T., Aoki, S., Ohtomo, K., Asukai, N. & Kato, N. (2003). Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States*, **100**, 9039-9043.
- Yehuda, R., Golier, J.A., Halligan, S.L. & Harvey, P.D. (2004). Learning and memory in Holocaust survivors with posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, **55**, 291-295.
- Yehuda, R., Golier, J.A., Tischler, L., Stavitsky, K. & Harvey, P.D. (2005). Learning and memory in aging combat veterans with PTSD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **27**, 504-515.
- Yehuda, R., Tischler, L., Golier, J.A., Grossman, R., Brand, S.R., Kaufman, S. & Harvey, P.D. (2006). Longitudinal assessment of cognitive performance in Holocaust survivors with and without PTSD. *Biological Psychiatry*, **60**, 714-721.

(受稿4月11日: 受理5月11日)