

平成 21 年 6 月 11 日現在

研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2006～2008  
 課題番号：18591271  
 研究課題名(和文) 海馬のマルチショット拡散強調画像を用いた高齢者うつ病と軽度認知障害の比較  
 研究課題名(英文) Differential diagnosis of senile depression and mild cognitive impairment ~ Evaluation of hippocampus atrophy by multi-shot diffusion MRI ~  
 研究代表者  
 林 博史 (HAYASHI HIROSHI)  
 山形大学・医学部・講師  
 研究者番号：00333956

## 研究成果の概要：

高齢者うつ病は軽度認知障害(MCI)およびアルツハイマー型認知症と鑑別困難であることがしばしばある。海馬支脚、CA1 など海馬の内部構造を描出することが可能な MRI 拡散強調画像が鑑別診断に有用であるか否かを検討した。結果は、MCI ではうつ病に比較し右 CA1 が有意に萎縮していた。本方法は、海馬支脚や CA1 領域の萎縮を視察的に確認できることから、高齢者うつ病と MCI および AD の鑑別に有用であると考えられた。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	400,000	0	400,000
2007 年度	200,000	60,000	260,000
2008 年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	900,000	150,000	1,050,000

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：うつ病、軽度認知障害、海馬、MRI

## 1. 研究開始当初の背景

進行する高齢化社会にあって、高齢者の自殺や介護の問題がクローズアップされている。自殺者数は年間 3 万人を超え、自殺者の中でうつ病などの精神疾患の占める割合は高いと言われている。また、認知症患者も年々増え続け、患者数はすでに 200 万人を超えている。認知症治療薬の開発は進んでいるが、介護の面では、認知症者が認知症の配偶

者を介護しなければならないといった“認知介護”の問題も取り上げられるようになってきた。高齢者を取り巻く環境が厳しくなっている中、高齢者の生活の質を考える上で、うつ病や認知症をできるだけ早期に発見し、治療に結びつけることが求められている。

## 2. 研究の目的

高齢者うつ病では、記憶障害、意欲低下、

思考力低下など、いわゆる仮性認知症を伴うことがしばしばみられる。一方、軽度認知障害(MCI)やアルツハイマー型認知症(AD)でも、意欲低下や抑うつ気分、不安などの精神症状を伴い、うつ病との鑑別が困難なことも多い。両者の鑑別診断には、客観的診断指標が必要であり、MRIやSPECTなどの画像診断法は、非侵襲的検査として有力な手段である。Adachiら(2003)は、MRI拡散強調画像を用いて、海馬支脚、CA1など海馬の内部構造を描出することに成功し、本方法が、健常高齢者とMCIおよびADの鑑別に有用であることを報告した。MRIを用いた先行研究では、MCIやADだけでなく、高齢者うつ病でも海馬の萎縮が報告されている。MRIを用いた健常高齢者とMCIの比較および健常高齢者とうつ病の比較研究は数多くなされているが、高齢者うつ病とMCIを比較した研究は少ない。本研究の目的は、海馬の内部構造が描出されるMRI拡散強調画像が、高齢者うつ病、MCIおよび軽度ADの鑑別に有用であるか否かを検討することである。

### 3. 研究の方法

対象は2006年12月～2008年12月の約2年間に、山形大学医学部附属病院精神科に入院または入院中で、本研究の参加に同意が得られた65歳以上の高齢者で、DSMにおけるうつ病の診断基準を満たし、治療によりうつ病評価尺度Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS-J)が5点未満に改善したうつ病事例18名、Petersen(2001)らの診断基準を満たし、Clinical Dementia Scale (CDR) 0.5、Mini Mental State Examination (MMSE)得点が24点以上(うち遅延再生1点以下)、Wechsler Memory Scale- Revised (WMS-R)のlogical memoryが13点以下でうつ病を合併しないMCI事例12名、NINCDS-ADRDA研究班によるAD診断基準を満たし、CDR 1でうつ病を合併しないAD事例10名である。MRIの機種はAchieva 3.0T (Phillips社製)で、撮影方法はspin-echo echo-planar法を用いた。TR/TE/NEX: 5794/90/12, FOV: 240 × 240mm, matrix: 240 × 96の条件で、水平断スライス厚0.75mmの50スライスから冠状断スライスへの再構成を行った。本方法にて、海馬支脚やCA1などを高信号に描出できる(図1A)。症例に関して情報を持たない精神科医が、拡散強調画像で描出された海馬の内部構造のうち左右の海馬支脚、CA1の厚さを測定した(図2)。統計解析には、SPSS Version 15.0J for Windowsを使用した。うつ病、MCI、ADの3群間の比較には、主に一元配置分散分析を用い、多重比較にはBonferroni法を用いた。検定での有意水準は5%とした。なお、本研究は山形大学医学部倫理委員会の承

認を得たものである。

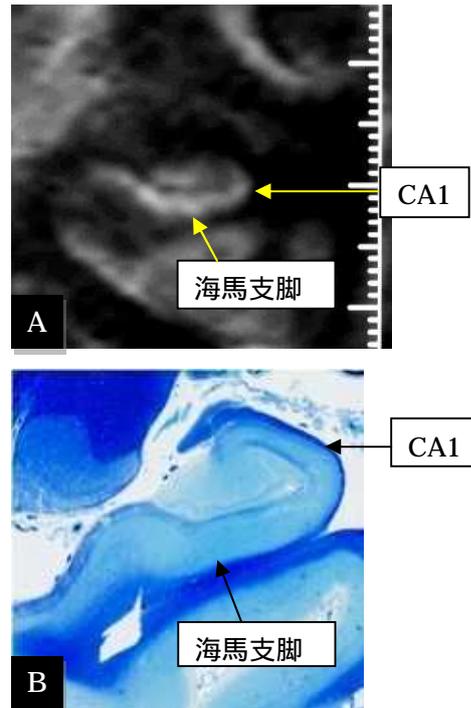


図1A 77歳 うつ病 海馬の拡散強調画像

図1B 56歳 DRPLA 海馬KB染色

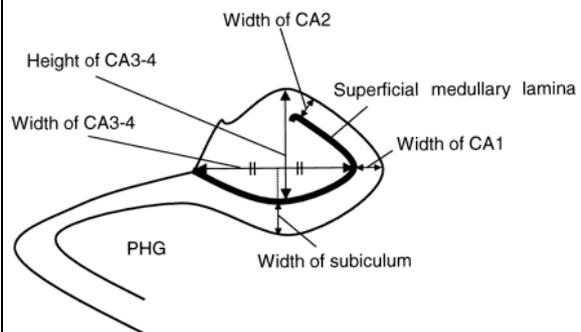


図2 海馬内部構造の測定部位

### 4. 研究成果

平均年齢はうつ病が $72.8 \pm 4.9$ 歳、MCIが $75.3 \pm 3.3$ 歳、ADが $76.3 \pm 4.4$ 歳であり、3群間で有意差は認めなかった(表1)。平均MMSE得点はうつ病で $26.8 \pm 2.0$ 点、MCIで $25.2 \pm 1.4$ 点、ADで $20.1 \pm 2.8$ 点であり3群間で有意差を認めた(表1)。右海馬支脚の厚さはうつ病で $2.04 \pm 0.35$ mm、MCIで $1.78 \pm 0.23$ mm、ADで $1.62 \pm 0.44$ mm、右CA1の厚さは、うつ病で $2.03 \pm 0.31$ mm、MCIで $1.71 \pm 0.33$ mm、ADで $1.75 \pm 0.38$ mm、左海馬支脚の厚さはうつ病で $2.02 \pm 0.40$ mm、

MCIで  $1.81 \pm 0.44\text{mm}$ 、ADで  $1.49 \pm 0.33\text{mm}$ 、左 CA1 の厚さはうつ病で  $1.89 \pm 0.25\text{mm}$ 、MCIで  $1.90 \pm 0.25\text{mm}$ 、ADで  $1.61 \pm 0.25\text{mm}$  であり、いずれも、3 群間で有意差を認めた (表 2)。多重比較の結果、両側海馬支脚ではうつ病と AD、右 CA1 ではうつ病と MCI、左 CA1 ではうつ病と AD、MCI と AD との間に有意差を認めた (表 2)。

表 1

	年齢	MMSE <sup>a</sup> (点)
うつ病	$72.8 \pm 4.9$	$26.8 \pm 2.0$
MCI	$75.3 \pm 3.3$	$25.2 \pm 1.4$
AD	$76.3 \pm 4.4$	$20.1 \pm 2.8$

a:  $p < 0.001$

表 2

	右海馬支脚(mm)	右CA1(mm)	左海馬支脚(mm)	左CA1(mm)
うつ病	$2.04 \pm 0.35$	$2.03 \pm 0.31$	$2.02 \pm 0.40$	$1.89 \pm 0.25$
MCI	$1.78 \pm 0.23$	$1.71 \pm 0.33$ b	$1.81 \pm 0.44$	$1.90 \pm 0.25$
AD	$1.62 \pm 0.44$ a	$1.75 \pm 0.38$	$1.49 \pm 0.33$ c	$1.61 \pm 0.25$ a, d

a:  $p < 0.05$  うつ病 vs AD      b:  $p < 0.05$  うつ病 vs MCI  
c:  $p < 0.01$  うつ病 vs AD      d:  $p < 0.05$  MCI vs AD

症例を提示する。

#### 症例 1 77 歳 女性 うつ病

X-25 年に夫が亡くなった際、抑うつ気分、不眠、体重減少、自殺念慮を認め、近医精神科に通院した。X 年 8 月、これまで好きだったテレビ番組や読書に興味がなくなり、物忘れの訴え、頭痛、不眠、食欲低下などがみられた。終日家のカーテンを閉め、閉じこもっているようになった。倦怠感、抑うつ気分、罪責感もみられ X 年 8 月 25 日当院初診。パロキセチンを中心とする薬物療法で症状改善した。X+1 年 4 月時点の MMSE24 点、MADRS 0 点。現在も一人暮らしを続けている。

#### 症例 2 75 歳 女性 MCI

X-1 年 5 月に夫が死亡したが、その後、物忘れを自覚するようになり、自信がないため、同じ事を何度も尋ねるようになった。一人暮らしとなったが、身の回りのことは自立していた。しかし、財布やメガネなどの置き忘れが多くなり、自分でも、最近のことを忘れるといった自覚があった。家族に連れられて X 年 7 月 2 日当院初診。初診時検査で MMSE 24 点、CDR 0.5、MADRS 0 点。

症例 2 の MCI では症例 1 のうつ病に比較し、両側海馬支脚、CA1 が萎縮している様子が拡

散強調画像によって確認できる(図 3、図 4)。

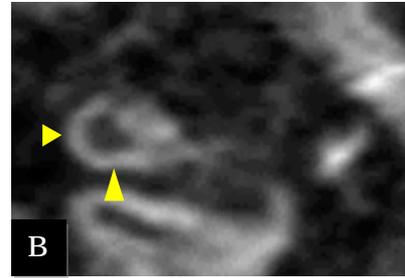
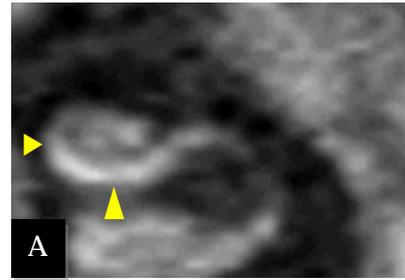


図 3 右海馬の拡散強調画像

A: 症例 1 うつ病

B: 症例 2 MCI

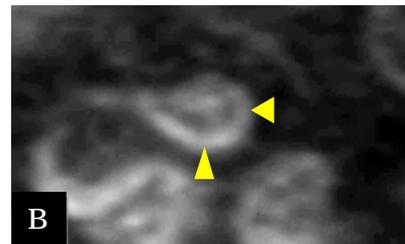
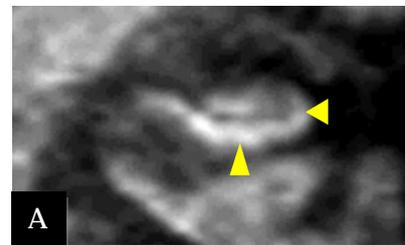


図 4 左海馬の拡散強調画像

A: 症例 1 うつ病

B: 症例 2 MCI

健常高齢者と MCI を比較した MRI 研究は多い。Adachi ら(2003)は、本方法を用いて、MCI および AD では、健常高齢者と比較し、海馬支脚、CA1 が萎縮しており、健常高齢者と MCI の鑑別に本方法が有用であることを報告している。一方、近年、高齢者うつ病における海馬の萎縮を報告した MRI 研究も多い。Videbech ら(2004)は、メタ解析の結果、うつ病では健常高齢者と比較し海馬が萎縮していることを報告している。また、

Ballmarier ら(2008)は、高齢者うつ病では海馬の萎縮が認められ、高齢発症うつ病者にその萎縮が著明であったこと、海馬の萎縮部位に関して、高齢発症うつ病者では、海馬支脚、CA1の萎縮が特徴的であることを報告している。このように、うつ病、MCIともに海馬の萎縮を呈するが、MCI、軽度ADでは、うつ病と比較し海馬の萎縮はより強いと考えられている(Bergouignan 2009)。本研究では、寛解したうつ病とMCIを比較したが、右CA1厚においてうつ病とMCI間に有意差を認めた。本研究ではMCI症例の追跡期間が短く、MCI症例全てが将来ADに進行するものか否かは不明であるが、MCIは寛解したうつ病に比較し、海馬の萎縮がより強い可能性が考えられる。

近年、頭部MRIの画像統計解析手法としてVoxel-Based-Morphometry (VBM)が広く用いられている。VBMの利点としては、測定時間が短いこと、評価者の熟練度に影響を受けないことが挙げられる。我々の用いた方法は、VBMに比較し測定に時間を要するものの、先行研究より評価者間・評価者内信頼性は確認されている。本方法は、海馬支脚やCA1領域の萎縮を視察的に確認できることから、高齢者うつ病とMCIおよびADの鑑別法の一つとして有用であると考えられる。

## 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0件)

〔学会発表〕(計1件)

林 博史、川勝 忍、深澤 隆、澁谷 譲、鈴木春芳、小林良太、大谷浩一、軽度認知障害と高齢者うつ病の鑑別診断～海馬のマルチショット拡散強調画像による検討～、第21回日本老年精神医学会、2006年6月30日～7月1日、東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

林 博史(HAYASHI HIROSHI)  
山形大学・医学部・講師  
研究者番号：00333956

(2)研究分担者

川勝 忍(KAWAKATSU SHINOBU)  
山形大学・医学部・准教授  
研究者番号：00211178

大谷浩一(OTANI KOICHI)

山形大学・医学部・教授  
研究者番号：00194192

(3)連携研究者