

平成 21 年 5 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591312

研究課題名（和文）拡散テンソル解析を用いた老年期うつ病の認知症移行予測因子の同定

研究課題名（英文）The predictive factor that late-life depression converts to the irreversible dementia by using the diffusion tensor analysis

研究代表者

下田 健吾（SHIMODA KENGO）

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：30277529

研究成果の概要：老年期のうつ病はしばしば認知症に移行するため、脳の白質変化を捉えることができる拡散テンソル MRI 解析を用い、認知症に移行した症例の特徴を調べた。認知症に移行した老年期のうつ病は、認知症の予備段階よりも白質の変化が大きく、アルツハイマー病と一部病態が一致しており、異なる点として脳の前方領域での白質の障害が大きかった。移行予測因子として、うつ病が重症であることと、脳梁膨大部の障害が推定された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,400,000	0	1,400,000
2007 年度	500,000	150,000	650,000
2008 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,500,000	330,000	2,830,000

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：老年精神医学，老年期うつ病，認知症，拡散テンソル，画像

1. 研究開始当初の背景

(1) 本格的な高齢化社会を迎え、老年期うつ病が増加傾向にあり、深刻な社会問題である。老年期うつ病は無症候性脳梗塞や多発性ラクナ梗塞などの subclinical な脳血管障害を伴っていることが多く、このようなうつ病は血管性うつ病と呼ばれている。老年期うつ病は患者の生活機能や社会機能に大きな影響を与え、家族への社会心理学的な負担をもたらし、ひい

ては莫大な社会的損出を生み出す。老年期うつ病から時間経過によって認知症に移行する症例を多く経験するが生物学的な背景は明らかでない。

(2) 疫学的に老年期うつ病が認知症の危険因子であるという指摘は、最近になり検証されたが、認知障害が進行するかどうかは経過を観察する以外にない。具体的な予測因子は規定されていない。拡散テンソル画像は軸索に含まれる水分子のブラ

ウン運動を捉えることで、視察では判別できない細かい神経走向の変化をみることができ、白質下の微細な脳構造の変化を検討することができる。近年、認知障害を予測する因子として、白質繊維の変化が最も早期からとらえられるものとして重要視されている。

- (3) 神経精神疾患に対する拡散テンソル画像処理による検討は、ここ数年盛んとなり、すでに統合失調症、うつ病、認知症での報告が数多くみられる。また認知症早期発見のための画像解析手法は本邦で数多く試みられている。われわれは予備的研究として軽度認知障害およびアルツハイマー病 12 症例における拡散テンソル MRI 解析から脳梁膝部の拡散異方値が認知障害の進行および ADL と有意に関連しているという結果を得ており、老年期うつ病の予後判定にも有用な画像解析であると考えられた。

2. 研究の目的

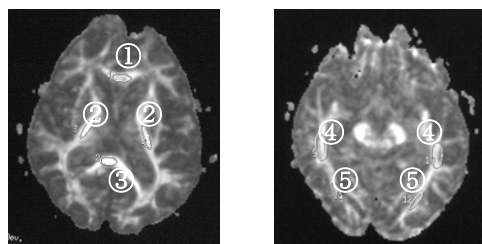
- (1) 老年期うつ病の予後は重要な問題でありながら生物学的な検討がなされていない。本研究は拡散テンソル MRI による白質変化および大脳灰白質体積の解析を行い、どのような脳内構造の変化が認知障害の進行を進め、将来的に認知症に移行する予測危険因子であるのかを明らかにすることを目的とする。
- (2) 老年期うつ病におよび認知症においては脳の形態学的変化は必須であり、加齢に伴う変化とは違ったメカニズムによって起こることが明らかとなっている。このような白質変化および大脳の形態変化をみることで、認知障害が進行し認知症に移行する症例の特徴をとらえ、おそらく特定の部位の白質変化が移行予測因子であろうという仮説に基づき研究を行う。移行予測因子が明らかになることで増え続ける老年期うつ病に対する新たな治療および介入戦略が見いだされ認知症の早期発見、予防に貢献するものと考えられる。
- (3) これまでうつ病と認知症は個別の疾患として研究され、それらを結びつける研究は存在しない。軽度認知障害という議論の絶えない状態からの移行性ばかりが注目されているが、われわれはうつ病ないしうつ状態が認知症の前段階に高頻度でみられることに注目し、二つを融合して議論することはこれまでと違った精神神経学的アプローチであると考えられる。また

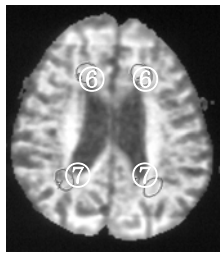
これまでの画像診断手法は早期の画像統計を検討したものが多く、臨床明らかなに認知障害が推定される生活上の変化がみられても、画像検査で典型的でない場合認知症と認められない画像偏重主義を招いている。われわれの予備的研究から白質変化は認知障害から引き起こされる ADL の変化と良く相関しており、より臨床的矛盾を解消できるものであると思われる。

3. 研究の方法

- (1) 日本医科大学千葉北総病院に通院中で研究の趣旨を説明し同意の得られた、60 歳以上の老年期うつ病、軽度認知障害、対照（上記疾患に該当しない病院内対照）者に通常の MRI 画像に加えて拡散テンソル画像を撮影し、アルツハイマー病については予備的研究で行われた、拡散テンソル画像を用いた。
- (2) うつ病の診断基準は ICD-10 の中等度あるいは重症うつ病エピソードを満たすものとし、アルツハイマー病については NINCDS/ADRDA の probable AD, 軽度認知障害については Peterson らの MCI の診断を用いた。また認知障害を評価するスケールとしてミニメンタルスケール検査 (MMSE) を、うつ病の重症度を評価するスケールとしてハミルトンうつ病尺度 (HAMD) を用いた。
- (3) 拡散テンソル MRI は GE-YMS 社製 Signa Infinity with Excite Vr.10 を用いたテンソル画像は single-shot spin-echo type EPI. 撮像条件は TE=92-98msec, matrix=128×128, FOV=24cm, スライス枚数 17 枚, スライス厚 6mm, スライスギャップ 2mm, 加算回数 5 回, MPG パルス $b=0 \text{ sec/mm}^2$ と $b=1000 \text{ sec/mm}^2$, advantage window にて FA マップを作成した。
- (4) 拡散テンソル画像の定量的評価については脳梁膝部、膨大部、内包、前頭部、側頭部、頭頂部、後頭部に関心領域 (ROIs) を設定し拡散異方値 FA 値の測定を行った。図 1

図 1



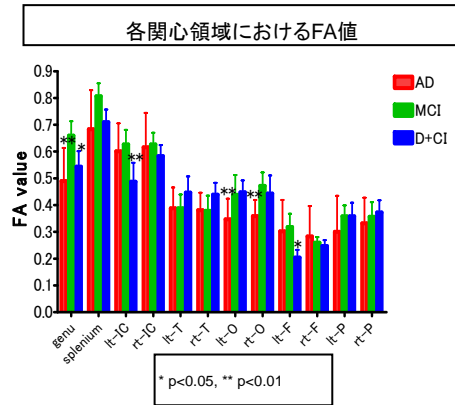


①脳梁膝部(genu), ②内包(IC), ③脳梁膨大部(splenium), ④側頭部(T), ⑤後頭部(側頭一後頭部)(O), ⑥前頭部(F), 7: 頭頂部(頭頂一後頭部)(P)

4. 研究成果

- MMSE の得点 (24 点) をカットオフ値とし 24 点以下の認知障害を伴ううつ病 (D+CI) 群 8 例, 軽度認知障害 (MCI) 群 7 例について拡散テンソル解析を行い, 既存のアルツハイマー病 (AD) 群 8 例とベースライン時点での比較を行った。その結果 D+CI および AD では脳梁膝部の FA 値が低下しており, AD 群では側頭-後頭領域での FA 値の低下, D+CI では左内包および左前頭での FA 値の低下が有意にみられた。このことより認知障害を伴ううつ病とアルツハイマー病の認知障害に共通して脳梁膝部が関与している可能性が示唆された。またうつ病とアルツハイマー病では前方領域と広報領域の白質の障害といった違いもみられ, 病態としては認知障害に関わる一部分は共通しているものの, それ以外は独立している可能性も考えられた。
- 白質病変や関心領域の設定によって FA 値は大きく変化するため, 再度症例を追加および吟味し, (1) の結果が妥当であるかの再検証を行った。ICD-10 の中等度あるいは重症うつ病エピソードを満たし, MMSE が 24 点以下の認知障害を伴ううつ病 (Dep+CI) 10 例, NINCDS/ADRDA の probableAD10 例, MCI (Peterson らの amnesic MCI と厳密に定義した) 6 例について比較検討を行った。図 2

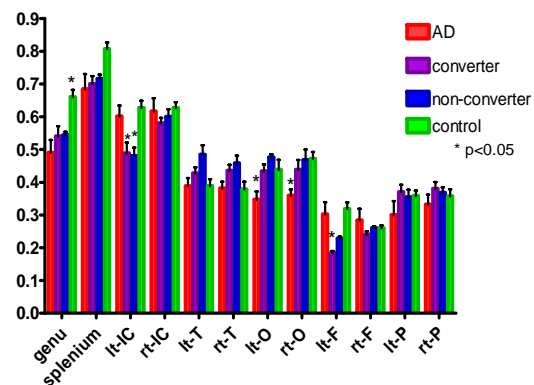
図 2



- D+CI および AD では脳梁膝部の FA 値が低下しており, AD 群では側頭-後頭領域での FA 値の低下, D+CI では左内包および左前頭での FA 値の低下が有意にみられ, (1) と同様の結果を再検証することができた。
- また認知障害と関連する部位をステップワイズ重回帰分析したところ, 脳梁膨大部の FA 値の低下は AD の診断と独立して認知障害に関連しており, このことは脳梁膨大部の白質変化は AD のみならず, 老年期うつ病に伴う認知障害の病態に何らかの関与をしている可能性が示唆された。
- 認知障害が持続し, 非可逆的な認知症に移行したと考えられた老年期うつ病 6 例の白質変化を最終的に検討した。MMSE が 24 点以下の認知障害を伴ううつ病 11 例 (うち認知障害がうつ病の寛解後 6 ヶ月持続している認知症移行群 (converter) 6 例, 認知障害が改善した非移行群 (non-converter) 5 例) に加え MCI を比較対照から削除し, 対照群 (上記疾患に該当しない病院内対照) 6 例について検討した。

① FA 値の比較では 図 3

図 3



converter 群では左内包や前頭部での白質変化が有意にみられ、同部位は難治性や器質因子の強いうつ病の発症に関わる、脆弱部位とされる機能画像の報告と一致しており、治療予後が良くないうつ病は認知症に移行しやすいという仮説のもと今後治療研究などの発展に寄与する可能性がある。

- ② 1年後の認知障害との関連 (表 1) および converter との関連 (表 2) では

表 1

説明変数	偏回帰係数	標準誤差	t	p
diag (AD)	-5.44	0.60	-9.08	<.0001
splenium	11.51	5.41	2.13	0.045
HAMD	-0.21	0.07	-3.20	0.004

R2=0.85 F=38.65

ステップワイズ重回帰分析から改めて脳梁膨大部の白質変化がADのみならず、老年期うつ病に伴う認知障害の病態に何らかの関与をしている可能性があり、このような知見はこれまでの内外の報告では得られておらず、今後さらに症例を蓄積することでより信頼性の高い結果としていく必要がある。

表 2

説明変数	偏回帰係数	標準誤差	t	p
HAMD	0.057	0.013	4.23	0.0003

R2=0.42 F=17.9

converter の予測因子としてはうつ病の重症度が示唆されたが、重回帰分析では特定の部位の白質変化を同定することができず、今後症例を増やす必要があるという課題がある。また converter はベースラインと認知障害の程度に有意な差がないことから他の解析方法も考える必要がある。

- ③ したがって拡散テンソル解析による手法で、老年期うつ病の認知障害の病態が明らかとなり治療戦略を再考することが可能となり、これまで 2 分割されていた認知症との病態の類似点を明らかにすることが可能ではないかと考えられる。ただし同手法は、予後判定よりもむしろ病態の把握に向いており、今後は機能画像と組み合わせた研究に発展させたいと考えている。

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 1 件)

下田健吾, 木村真人, 大久保善朗, 拡散テンソルMRI—精神・神経疾患への応用—, 日本医科大学雑誌, 4, 210, 2008, 査読有り

[学会発表] (計 3 件)

① 下田健吾, 拡散テンソル MRI を用いた認知障害を伴う老年期うつ病の検討, 第 29 回日本生物学的精神医学会, 平成 19 年 7 月 13 日, 札幌市

② 下田健吾, 拡散テンソル MRI を用いた認知障害を伴う老年期うつ病の検討, 第 23 回日本老年精神医学会総会, 平成 20 年 6 月 27 日, 神戸市・国際会議場

③ 下田健吾, 認知症に移行した老年期うつ病の拡散テンソル MRI 所見, 第 30 回日本生物学的精神医学会, 平成 20 年 9 月 13 日, 富山市・ANA クラウンプラザ

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下田 健吾 (SHIMODA KENGO)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号: 30277529

(2) 研究分担者

木村 真人 (KIMURA MAHITO)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号: 50186334

大久保 善朗 (OKUBO YOSHIROU)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号: 20213663

(3) 連携研究者

なし