

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H06081・19K21204

研究課題名（和文）新撮像法の拡散尖度画像による、躁うつ病と大うつ病患者群間の大脳白質構造差異の検出

研究課題名（英文）Mean kurtosis alterations of cerebral white matter in patients with bipolar and major depressive disorders revealed by diffusion kurtosis imaging

研究代表者

成田 尚（Hisashi, Narita）

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：50779874

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,400,000円

研究成果の概要（和文）：北海道大学病院精神科に通院もしくは入院中の双極性障害および大うつ病性障害患者を対象として、MRIを撮像した。最終的に双極性障害7名、大うつ病性障害12名のリクルートが終了し、症例数が予定より少ないため、暫定的な解析になるが双極性障害患者の前頭部の一部で、MRIの指標が優位に低下している可能性が認められた。

また、同時期に当院第二内科との共同研究で、安静時機能MRIを用いてリウマチ脊椎炎患者と健常者とを比較し、fronto-orbital cortexとtemporal poleで異常な機能的結合を呈していることを検出し、その異常な機能的結合部位が治療効果と有意に相関したことを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

北海道大学病院精神科に通院もしくは入院中の躁うつ病および大うつ病の患者さんを対象として、頭部MRIの撮像と同時に、対象患者の年齢、性別、発症時の年齢、罹病期間、使用中の向精神薬を調査した。最終的に躁うつ病7名、大うつ病性障害12名のリクルートが終了した。症例数が予定より少ないため、暫定的な解析になるが躁うつ病の患者さんにおいて、前頭部の一部で、MRIの指標が優位に低下している可能性が認められた。今回の研究の結果により、やはり躁うつ病と大うつ病の患者さんの一部には、大脳白質構造の差異が確認され、今後の診断確定および治療選択の予測につながることを期待された。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to examine the differences of mean kurtosis (MK) and fractional anisotropy (FA) values between the patients with bipolar and depressive disorders using voxel-based analysis (VBA). Additionally, we examined the correlation between these values and severity of clinical symptoms in the patients. Compared to FA values, significant decreases in MK values were widely and extensively observed throughout the brains of patients with bipolar disorders. The MK values of frontal lobe were significantly negatively correlated with the severity of depressive symptoms. Thus, the diffusion kurtosis indices are suitable for evaluating altered WM structures in the human brain as they may detect white matter alterations of crossing fibers in mood disorders and assess the clinical state of patients.

研究分野：精神医学

キーワード：MRI 双極性障害 大うつ病性障害

1. 研究開始当初の背景

うつ状態は、抑うつ気分や興味関心の低下に加え、集中力の低下や不眠および食欲低下などの症状により、日常生活に大きな支障を来すものである。うつ状態を呈する代表的な疾患として、双極性障害および大うつ病性障害があるが、この両疾患の抑うつ症状は非常に類似している一方で治療法は異なるため、臨床で大きな問題点と考えられている。これまでに、この2疾患を判別する客観的指標を探索するために多くの研究が行われているが、現在までに明らかな指標は確認されていない。

MRI 画像は非侵襲的に脳の構造や機能を評価できる有用な検査の一つで、これまでに精神疾患においても多くの研究が行われている。双極性障害および大うつ病性障害でも同様に数多くの研究が行われているが、その報告にはばらつきも多く一致した結論が出ていない状況にある。その原因の一つとしてあげられるのが、撮像法の限界である。これまでに大脳白質病変の評価には拡散テンソル画像(以下、DTI)が多く用いられてきた。DTI はガウス分布を前提として脳内の水分子の挙動を測定することで、白質の構造異常を検出するものであるが、生体内での水分子の挙動は微小構造の存在のためガウス分布によらないと考えられており、近年の研究で DTI は白質構造の評価に適切ではない可能性が示唆されている。近年、非ガウス分布を前提として解析可能な拡散尖度画像(以下、DKI)という撮像法が提唱され、様々な精神神経疾患において徐々に報告がなされているものの、双極性障害および大うつ病性障害での報告は未だわずかであり、薬剤や精神症状との関連について考慮された報告はない。今回の研究の結果により大脳白質構造の差異が確認されれば、今後の診断確定および治療選択の予測につながることを期待され、臨床的に大きな意義があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、双極性障害および大うつ病性障害患者において、大脳白質の形態学的差異を DKI のパラメータ値を用いて検討することである。DKI を用いて評価した研究は、海外でも報告は少なく、本邦からの報告はこれまでにない。また、これまでの研究では、精神症状や使用薬剤を加味した検討はなされておらず、画像解析方法も独自の的方法論を用いられている。本研究では精神症状や使用薬剤を調査し、一般的に広く用いられている解析手法を用いて解析を行うことで、より詳細な検討が可能で再現性も担保されると考える。これらの点が、本研究の大きな特徴である。

3. 研究の方法

(1) 対象のリクルート

北海道大学病院精神科(以下、当科)に通院もしくは入院中の双極性障害および大うつ病性障害患者を対象とする。対象年齢は20歳から60歳とし、双極性障害および大うつ病性障害の診断は、Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders、fifth edition(DSM-5)に基づいて確認する。除外基準は、MRI 撮像が困難なもの、他の軸の診断を伴うもの、頭部外傷や脳血管障害及び変性疾患など大脳白質に影響を及ぼす可能性のある疾患の既往のあるもの、薬物乱用や依存の既往があるもの、妊娠中のもの、自殺のリスクが高いと判断されたものとする。研究参加と同時に、対象患者の年齢、性別、発症時の年齢、罹病期間、使用中の向精神薬を調査する。必要とするサンプルサイズは先行研究を踏まえ、各群20例以上必要と考えられる。

(2) 精神症状評価

双極性障害および大うつ病性障害の臨床症状は八ミルトンうつ病評価尺度およびヤング躁病評価尺度を用い全ての項目を評価する。全ての臨床症状評価は診断を行う研究者が行う。

(3) MRI 撮像撮像は Philips 社の 3 テスラの MRI 装置(機械名: Achieva TX)と SENSE-head-32 coil を用いる。白質の評価のため DKI を撮像し、同時に解析に必要な T1 強調画像を撮像する。

(4) 画像処理

DKI データと echo planar images との位置合わせ、及び画像の歪み補正は MRI 装置において行う。DKI データは Diffusional Kurtosis Estimator version 2.6.0 を使用して抽出を行う。また、その後の画像処理および統計学的解析には MATLAB を用いる。T1 強調画像は MATLAB 上で作動する Statistical Parametric Mapping version 8(以下、SPM8)により灰白質・白質・脳脊髄液に分割化し、MRICron を用いて白質を抽出する。その後、SPM8 を用いて T1 強調画像をテンプレートに正規化し、その変換指標を DKI 画像にも適応する。その後、それぞれの画像は半値幅 6 mm のガウスフィルターにより平滑化を行う。

(5) 統計学的解析

臨床背景に関する全ての解析は Statistical Package for the Social Sciences 21.0 forWindows を用い、統計学的解析には t 検定およびカイ二乗検定用い、P 値 < 0.05 を有意とする。双極性障害および大うつ病性障害群をふりわけ、voxel-based analysis 用い、MK 画像について t 検定で比較する。有意水準は P 値 < 0.05 として family-wise error 法による多重比較補正を行う。白質構造の同定には FMRIB Software Library v5.0 toolbox にある Johns Hopkins University ICBM-DTI-81 White Matter Labels を用いる。

4 . 研究成果

北海道大学病院精神科に通院もしくは入院中の双極性障害および大うつ病性障害患者を対象として、MRI を撮像した。最終的に双極性障害 7 名、大うつ病性障害 12 名のリクルートが終了し、症例数が予定より少ないため、暫定的な解析になるが双極性障害患者の前頭部の一部で、MRI の指標が優位に低下している可能性が認められた。

また、同時期に当院第二内科との共同研究で、安静時機能 MRI を用いてリウマチ脊椎炎患者と健常者とを比較し、fronto-orbital cortex と temporal pole で異常な機能的結合を呈していることを検出し、その異常な機能的結合部位が治療効果と有意に相関したことを見出した。

北海道大学病院精神科に通院もしくは入院中の躁うつ病および大うつ病の患者さんを対象とし、頭部 MRI の撮像と同時に、対象患者の年齢、性別、発症時の年齢、罹病期間、使用中の向精神薬を調査した。最終的に躁うつ病 7 名、大うつ病性障害 12 名のリクルートが終了した。症例数が予定より少ないため、暫定的な解析になるが躁うつ病の患者さんにおいて、前頭部の一部で、MRI の指標が優位に低下している可能性が認められた。今回の研究の結果により、やはり躁うつ病と大うつ病の患者さんの一部には、大脳白質構造の差異が確認され、今後の診断確定および治療選択の予測につながることを期待された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Abe N, Kato M, Fujieda Y, Narita H, Tha KK, Atsumi T	4. 巻 48
2. 論文標題 Tumour necrosis factor alpha blockade for non-inflammatory pain: beyond inflammation?	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scandinavian Journal of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 513～515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/03009742.2019.1597383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Okubo Ryo, Koga Minori, Katsumata Noriko, Odamaki Toshitaka, Matsuyama Shiina, Oka Matsuhiko, Narita Hisashi, Hashimoto Naoki, Kusumi Ichiro, Xiao Jinzhong, Matsuoka Yutaka J.	4. 巻 245
2. 論文標題 Effect of bifidobacterium breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: A proof-of-concept study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 377～385
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2018.11.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 成田尚, 黒鳥偉作, 大柳有加, 高信径介, 渡辺晋也, 宇土仁木, 前田珠希, 岡松彦, 北川寛, 久住一郎
2. 発表標題 PHQ-9およびSF-8の調査結果から考察する肝移植ドナーの長期予後について
3. 学会等名 日本精神神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Daisuke Sawamura, Khin Tha, Naoki Hashimoto, Hisashi Narita, Shin Nakagawa, Hiroki Shirato
2. 発表標題 Differences in Brain Microstructural Alterations between Bipolar and Major Depression Revealed by Diffusion Kurtosis Imaging
3. 学会等名 ISMRM 27TH ANNUAL MEETING & EXHIBITION (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----