

機関番号：32666

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591423

研究課題名（和文） MRI を用いた児童思春期うつ病における脳形態に関する前方視研究

研究課題名（英文） Brain structural change in child and adolescent depression

## 研究代表者

齊藤 卓弥 (SAITO TAKUYA)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20246961

研究成果の概要（和文）：児童・思春期にある子ども（以下子ども）の約5から8%にうつ病がみられ、年齢が高くなるにつれて頻度が増加すると報告されている。一方で、子どものうつ病に関する適切なバイオマーカーが存在せず、子どものうつ病の診断・治療のためにバイオマーカーが強く求められているとしい。特に、脳の機能的あるいは構造上の変化とうつ病の症候や生化学的な因子との関連を研究は重要である。DSM-IV-TR に基づき大うつ病と診断された患者8名と、性別および年齢で合致する非うつ病群7名を対象にしてMRIによる脳の構造的な比較を行った。またうつ病群に関してはCBCL(子ども行動チェックリスト)、Birlleson 自己記入式抑うつ評価尺度(DSRS-C)、PedQL を用いて症状の重症度、日常機能および生命の質(QoL)と脳の構造的な変化との相関を求めた。

また、子どものうつ症は、候学的に、従来の報告で示されていたように外在化症状あるいは攻撃的行動として表出されることが多く、自殺に関連する行動も多く、QoLの低下および日常機能の低下も著しく、適切な介入がこの研究からも求められることが明らかになった。

この研究により、子どものうつ病の生物学的な理解を深め、また子どものうつ病の症候学的な特徴および子どものうつ病の日常機能への影響が明らかになったことにより、子どものうつ病の診断・治療の重要性、特に子どものうつ病群に自殺行動が多くみられたことから今後ライフスタイルを通しての自殺予防が重要であることも明らかになった。

研究成果の概要（英文）：Depression is a major mental health problem in child and adolescent and the prevalence is estimated approximately 5-8% and is gradually increased. However, there is no biological maker for child and adolescent for diagnosis and treatment. To find association between biomarkers and symptoms for child depression is important. 8 major depressive disorder child and age matched non-depressive 7 clinical samples are participated in an MRI experiment. Whole-brain analyses were conducted and the results of these analyses were examined for potential relationships with depression severity, Quality of life and General psychopathology.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：児童精神医学

1. 研究開始当初の背景

児童・思春期にある子ども（以下子ども）がうつ状態を体験することは以前より知られていた。成人と同様なうつ病の存在が児童期に認知されることは、1978年 Puig-Antich らは、Research Diagnostic Criteria を用いて成人うつ病の症状を満たすうつ病が子どもに存在することを報告するまでなかった。最近の海外の疫学調査では子どもの約5から8%にうつ病がみられ、年齢が高くなるにつれて頻度が増加すると報告されている。また、1940年以降の疫学的調査では年々児童期うつ病が増加し、うつ病が今後より一層重大な子どもにおける問題となっていくことが予想される。日本での疫学調査でも、質問紙によるスクリーニングでは小学生の7.8%、中学生の22.8%が抑うつ状態であると報告されている。最近の日本での精神科医による面接調査でも4%以上の子どもにうつ病が認められることが報告されている。

症候学的には、子どものうつ病は、外在化症状あるいは攻撃的行動として表出されることがしばしばあり、成人のうつ病と異なった特徴を持ち、診断基準も反映されている。子

どものうつ病では精神病症状が伴うことが多く、31%から50%の子どものうつ病で精神病症状を伴うと報告され、罹患した子どもは学業や社会生活に重大な障害を引き起こし、自殺の危険も高いと報告されている。自殺に関連する行動も成人うつ病よりも多く見られ、約60%のうつ病の子どもが自殺念慮をもってたと報告されている。子どものうつ病の一回のエピソードは9ヶ月間であり、再発を繰り返すことが報告されている。108名の10年間の追跡調査では児童期に発症したうつ病の約3分の1が成人うつ病にもつながったと報告されている。子どものうつ病は、成人のうつ病と同じく重大な精神疾患であり、また将来的にも成人のうつ病に移行することも多く、子どものうつ病を理解することは非常に重要である。

一方で、子どものうつ病に関する生物学的な理解は乏しい。特に、脳の機能的あるいは構造上の変化とうつ病の症候や生化学的な因子との関連を研究することは困難であった。しかし、近年子どもに対して侵襲の少ないMRI検査の出現により、うつ病と子どもの脳の構造的との関係について研究が可能にな

ってきている。

現在子どものうつ病に関する画像研究は萌芽的な段階にある。Steingard らは、大うつ病患者と対照群を比較し、うつ病群では脳の容積および前頭葉の白質が有意に減少していることを報告している。一方で、Nolan らの調査では、大うつ病患者と対照群を比較し前頭葉の容積に違いが認められなかったと相反する報告がなされている。しかし、Nolan らの報告でも家族性うつ病では、非家族性うつ病患者と比較し、左半球の灰白質容積の減少を認めたと報告されており、遺伝要因のある子どものうつ病では脳の構造の変化とうつ病への脆弱性に関係があるある可能性が示唆されている。Amygdala は、8-12%の容積の増加が認められたが、年齢と頭蓋容積によって補正後は有意な差が認められなかったと報告がある一方で、Rosso らは Amygdala に両側の容積の削減が認められたと報告している。MacMaster らは、うつ病に罹患期間の長さとして hippocampus の容積の減少とに相関があることを報告しているが、一方で Hippocampus には変化が認められなかったとの報告もある。また、早期発症のうつ病と、下垂体の容積に関連があったと報告されている。現在まで、子どもの画像研究の結果は、成人のうつ病の画像研究の結果ほど一貫性がない。特に本邦では系統だった子どものうつ病の画像診断の研究は皆無であり、系統的な子どものうつ病の脳の構造上の変化を明らかにする研究が強く求められている。また、成人のうつ病の MRI による脳の構造上の変化は数多くの結果が報告されているが、子どもに見られる脳の構造上の変化が、有効な治療により消失するのか、将来成人のうつ病の脆弱性として治療後も残っていくのかも明らかではなく、前方視的なうつ病の子どもの脳の構造の変化を明らかにす

る研究が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、最近注目されるようになってきたのにも関わらず研究が少なかった子どものうつ病についての生物学的理解を深めるために MRI を用いて脳の構造上の異常を明らかにする。本研究では特に以下の点に焦点を絞り検討する。

MRI による脳形態を指標として子どもの大うつ病群を、非うつ病群と比較し、子どもの大うつ病の生物学的背景を検討する。

明らかにする。

## 3. 研究の方法

対象は、10歳から16歳の男・女である。DSM-IVに基づき大うつ病と診断された患者と、性別および年齢で合致する非うつ病患者群とした。倫理委員会の承認のもとに倫理面には十分な配慮を行い、同意能力が十分であることを確認し、文書を用いたインフォームドコンセントを本人および保護者から得たうえで検査を行う。また症状評価尺度を用いて精神症状および臨床的背景を評価する。診断に関しては、Children's Interview for psychiatric syndromes を用いて行い、症状の変化については CBCL(子ども行動チェックリスト)、Birlson 自己記入式抑うつ評価尺度 (DSRS-C) を用いて行う。いずれも同一の MRI(フィリップス社3テスラ)で撮像された MRI の T1 強調画像を SPM8 および VBM8 を用いて白質および灰白質の容積の差の解析を行った。解析には SPM8 および SPSS 16 を用いた。

## 4. 研究成果

対象は大うつ病患者 (DSM-IV-TR) 8名と非うつ病患者7名。大うつ病群は年齢は、13。

4 ± 1. 8、非うつ病群は13. 4 ± 2. 5と有意差は認められなかった。灰白質および白質の容積は、大うつ病群(それぞれ719. 3 ± 51. 5、514. 6 ± 18. 4)、非大うつ病群(それぞれ758. 0 ± 41. 2、505. 6 ± 28. 0)と有意差は認められなかった。大うつ病群では、DSERS-Cによるうつ病の重症度と灰白質、白質の容積との間に有意な相関は認められなかった。しかし、QoLに関しては、患者のQoLと灰白質の間に正の相関が認められ、灰白質の容積が大きいQoLが高かった(ピアソンの相関係数0.81, p=0.047)、またCBCLの総合点と外向性、攻撃性の得点が高いほど(精神病理が高いほど)白質の容積が小さかった(それぞれ、ピアソンの相関係数0.783、p=0.022、ピアソンの相関係数0.750、P=0.032、ピアソンの相関係数0.805, p=0.016)。一方で、非うつ病群では、灰白質および白質の容積と、CBCL、PedQL、DSERS-Cのいずれのスコアとも相関が認められなかった。

今回の研究では、対象数が少なくうつ病群と非うつ病群の間に白質、灰白質の容積の差は認められなかったが、今後対象数を増やしていく必要がある。うつ病群にて、うつ病の重症度ではなく、その結果と考えられるQoLと灰白質容積との相関が認められたことは興味深い結果であった。また、うつ病の重症度ではなく、全体の精神病理の重さ、および子どものうつ病に特徴的とされている外向的な障害、攻撃性と白質の容積との間に有意な相関が認められたことは子どものうつ病の生物学的な背景があることが示唆されて、今後大きなサンプルで検証が必要である。

## 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15件)

- ① Marutani T, Yahata N, Ikeda Y, Ito T, Yamamoto M, Matsuura M, Matsushima E, Okubo Y, Suzuki H, Matsuda T Functional magnetic resonance imaging study on the effects of acute single administration of paroxetine on motivation-related brain activity. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011 65(2):191-8
- ② Takahashi H, Takano H, Kodaka F, Arakawa R, Yamada M, Otsuka T, Hirano Y, Kikyo H, Okubo Y, Kato M, Obata T, Ito H, Suhara T. Contribution of dopamine D1 and D2 receptors to amygdala activity in human. *J Neurosci.* 2010 24;30(8):3043-7. Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y.
- ③ Takahashi H, Kato M, Matsuura M, Mobbs D, Suhara T, Okubo Y. When your gain is my pain and your pain is my gain: neural correlates of envy and schadenfreude. *Science.* 2009 13;323(5916):937-9.
- ④ 齊藤卓弥 児童期の大うつ病性障害の非定型性 *精神医学* 52巻5号 Page433-438
- ⑤ 齊藤卓弥 児童青年期双極性障害に対する抗うつ薬の使用とその影響 *臨床精神薬理* 13巻5号 Page907-912 2010

[学会発表] (計20件)

- ① 齊藤卓弥 子どもの精神疾患の薬物療法の将来 第51回 日本児童青年精神医学会総会 2010年10月群馬

[図書] (計3件)

子どもの不安障害と抑うつ 総編集 齊藤万  
比古 齊藤卓弥 子どもの抑うつとその周  
辺 155-166 ページ 中山書店  
2010年9月 東京

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

齊藤 卓弥 (SAITO TAKUYA)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20246961

### (2)研究分担者

大久保 善朗 (OKUBO YOSHIRO)

日本医科大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：20213663

舘野周 (TATENO AMANE)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：50297917