

機関番号：14101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20790835

研究課題名（和文）高齢うつ病の病態生理の解明（EEG/ERP）の双極子解析とMRIによる統括的研究

研究課題名（英文）Integrated analysis of geriatric depression: EEG/ERP and MRI studies.

研究代表者

松本 卓也 (Takuya Matsumoto)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40437108

研究成果の概要（和文）：脳波の側頭部徐波を biomarker として高齢うつ病の病態解明を目指した。双極子追跡法により健常者・うつ病者ともに側頭葉内側面にこの徐波の信号源が推定された。側頭部徐波を有する群では、脳形態学的に差はみられないものの海馬に信号源がある P3 の潜時延長がみられ、この徐波は側頭葉内側面の機能不全を示唆すると考えられた。さらに側頭部徐波を有する健常者とうつ病者の脳形態学的差異（左海馬の萎縮）は興味深い。側頭部徐波を有する高齢うつ病は海馬の機能低下に加えて委縮がその発症に関与するのかもしれない。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to establish temporal slow waves on electroencephalography (EEG) as a biomarker for geriatric depression. Using dipole source modeling, this EEG pattern was found to originate from the medial temporal area in both normal and depressed subjects. In an auditory P3 study, normal subjects with this EEG pattern showed a longer P3 latency, which is originated from the hippocampus than subjects without this EEG pattern. A voxel-based morphometry study did not detect focal brain lesions associated with this EEG pattern. Thus, this EEG pattern may indicate dysfunction of the medial temporal region with little morphological abnormalities. Geriatric depressive subjects with this EEG pattern showed a decrease in the left hippocampal volume compared to normal subjects with this EEG pattern. In this subgroup of geriatric depression, the hippocampal region may be involved in developing depression.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：精神生理

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：海馬、高齢うつ病、事象関連電位、脳波、P3

1. 研究開始当初の背景

うつ病の発症には遺伝負因・身体要因・社会心理的要因（ストレス）が関与するが、高齢うつ病においては特に脳器質的疾患の関与が大きいと考えられている。従来は脳構造学的検討として MRI を用いた画像研究が多く行われ、Vascular depression という疾患概念が提唱された (Alexopoulos et al., Arch Gen Psychiatry, 1997; Krishnan et al., Biol Psychiatry, 1997)。事象関連電位を用いた研究もいくつか報告されているが、脳機能学的視点からの検討はいまだ十分には行われていない。

我々の教室ではこれまで高齢者にみられる側頭部徐波に注目し、無症候性脳梗塞 (Inui et al., Jpn J Psychiatry Neurol, 1994) や糖尿病性網膜症 (Inui et al., Acta neurol Scand, 1998) において高頻度に見られることから、なんらかの脳血管性障害を示唆する所見であることを報告してきた。さらに健常者と比較して高齢うつ病者に高頻度に出現することや、この徐波を有する高齢うつ病の臨床的特徴を明らかにした (Motomura et al., J Affect Disord, 2002; Motomura et al., Psychiatry Clin Neurosci, 2003)。

さらに、双極子追跡法を用いてこの側頭部徐波の発生源が徐波出現側と同側の側頭葉内側面（海馬および海馬傍回近傍）に推定された (Motomura et al., Neuropsychobiol, 2008)。

従来のように MRI 所見に基づき解析を進めるのではなく、この脳波所見を新たな精神生理学的指標として高齢うつ病を捉えなおすことで、高齢うつ病の病態解明に寄与できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

まず、高齢健常者を対象として、この脳波所見の機能異常局在および引き起こされる脳機能変化を明らかにすることで、神経生理学的意義の確立を目指す。さらに側頭部徐波を有する高齢うつ病を対象とした検討を行い、

この側頭部徐波を有する高齢うつ病の発症機序に迫った。

本研究は、高齢うつ病の病態解明に寄与するだけでなく、将来的な診断ツールへの応用に向けた研究でもある。

3. 研究の方法

60歳以上の高齢健常者 24 名を対象とし、現有の脳波計（日本光電）を用いた脳波および聴覚事象関連電位の測定、現有の 3 テスラ MRI 装置 (Philips) を用いて 1mm 厚のスライスで T1 強調画像撮像を行った。認知機能検査として Mini Mental Examination (MMSE) を用いた。得られた data をもとに側頭部徐波の有無により 2 群に分け、聴覚事象関連電位および統計学的画像解析を行った。

なお、本研究は三重大学医学部倫理委員会の承認を受け、被験者には書面をもって研究の目的と内容を説明し、文書による同意を得たうえで行った。

1) 側頭部徐波 (図 1)

前～中側頭部にみられる 2H 前後の δ 波で、耳朶に波及し、電位が概ね $50 \mu V$ 以下、基礎律動を重畳する。持続時間は 2 s 以内である。左右では左側に出現することが多い。

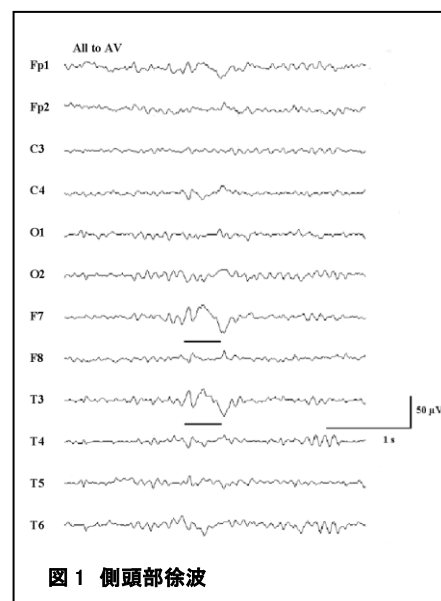


図 1 側頭部徐波

2) 聴覚事象関連電位

Oddball 課題（標的刺激：2000 Hz の純音、刺激頻度：20%；標準刺激：1000 Hz の純音、刺激頻度：80%）を呈示し、被験者には標的刺激に対して素早いボタン押しを課題として、P3 の計測を行い、振幅および潜時について 2 群間比較を行った。

3) 統計学的画像解析

Voxel Based Morphometry (VBM) 法に基づく Statistical Parametric Mapping 2 (SPM2) 解析を用い、脳形態異常（灰白質の減少）について検討を行った。

4) 高齢うつ病者での検討

双極子追跡法を用いて、高齢うつ病者にみられる側頭部徐波の信号源推定を行った。側頭部徐波を伴う高齢健常者と 3 名の高齢うつ病者について統計学的画像解析を行った。

4. 研究成果

1) 健常被験者背景および P3 の結果

高齢健常者 24 名中 14 名に側頭部徐波を認めた。側頭部徐波の有無においてボタン押しの反応時間および P3 の振幅には有意な差はみられなかった。P3 の潜時において側頭部徐波を有する群で延長がみられた（表 1）。

表 1

	徐波あり	徐波なし
年齢	65.6±5.1	63.5±3.3
性別 (F/M)	5/9	8/2
MMSE score	27.5±2.0	27.2±2.4
ERP data		
反応時間 ms	361.3±63.4	344.1±64.3
P3 潜時 ms	340.2±32.2	295.7±36.3
P3 振幅 μ V	5.82±3.1	8.14±0.9

2) 統計学的画像解析

健常者においては側頭部徐波の有無において灰白質容積に有意差を示す脳部位はみられなかった。

3) 高齢うつ病（3 名）における検討

双極子追跡法による信号源解析にて、健常者と同じく、側頭葉内側面に側頭部徐波の信号源が推定された。

側頭部徐波を有するうつ病者においては側頭部徐波を有する健常者と比較して左側頭葉内側面において萎縮がみられた（図 2）。

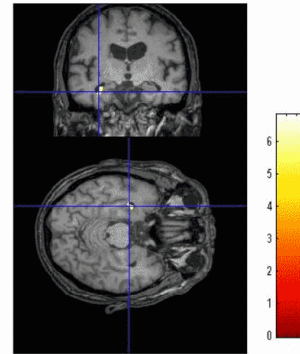


図 2 うつ病患者(1 名)自身の MRI data に重畳

4) 成果のまとめ

高齢者にみられる側頭部徐波の臨床的意義はまだ十分に解明されず、境界領域の脳波所見として位置づけられている。本研究により、この脳波所見は MMSE では捉えることができない極軽度の認知機能低下を示唆する所見であることが明らかとなった。P3 は側頭部徐波の推定された信号源部位と同じく海馬にその信号源があると考えられている。つまり、この側頭部徐波は萎縮という脳解剖学的異常を伴わないものの側頭葉内側面の機能不全を示唆する脳波所見ということになる。側頭部徐波は日常臨床でよく用いられる脳波計で測定可能な簡便で臨床に直結した精神生理学的指標になるのではないかと考えられた。

case study として限定的な解釈に留めるべきであるが、側頭部徐波を有する健常者とうつ病者の脳形態学的差異（左側頭葉内側面の萎縮）は今後の研究に向けて興味深いものであった。側頭部徐波を有するうつ病は側頭葉内側面の機能低下に加えて萎縮という脳器質的要因が関与する高齢うつ病の 1 群を示唆するのかもしれない。

今後更に対象を増やし、我々のこの仮説を検証する予定である。

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 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

1. 元村英史、乾幸二、大山慶子、松本卓也、岡田元宏. 境界領域脳波の再考: 若年性後頭部徐波と **FIRDA** の信号源推定. 第 23 回日本総合病院精神医学会, 2010, 11, 26. 東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 卓也 (Takuya Matsumoto)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号 : 40437108

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :