

平成 22 年 5 月 13 日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790841

研究課題名 (和文) 血管性うつ病の認知機能障害に関する脳機能画像研究

研究課題名 (英文) Neuroimaging study about the cognitive impairment of vascular depression

研究代表者

岡田 剛 (OKADA GO)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・特任助教

研究者番号：10457286

研究成果の概要 (和文)：血管性うつ病の認知機能障害の神経基盤を明らかにするため、回復期にある高齢発症のうつ病患者を対象に言語流暢性課題遂行中の脳活動を機能的 MRI で測定し、潜在性脳梗塞のある群とない群にわけて解析を行った。潜在性脳梗塞を認める群は、そうでない群と比較して有意に言語流暢性課題の成績が低下しており、課題遂行中の前帯状回と左前頭葉の機能的結合が有意に低下していることが明らかとなった。

研究成果の概要 (英文)：To characterize the functional neuroanatomy of vascular depression, recovered patients with late-onset major depressive disorder were classified as SCI-positive and SCI-negative. Both groups completed verbal fluency task during functional MRI assessment. The verbal fluency performance was significantly lower in the SCI-positive group than in the SCI-negative group. In functional connectivity analysis, SCI-positive group had a significantly reduced functional connectivity between the anterior cingulate cortex and left frontal cortex during a verbal fluency task.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：精神医学

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：血管性うつ病，認知機能，機能的 MRI，言語流暢性課題

## 1. 研究開始当初の背景

研究開始当初，年間自殺者数が三万人を超えて 9 年が経過しており，近年の自殺の特徴

として，中高年の割合の急増が挙げられた。この背景には，中高年のうつ病罹患率が高いことも 1 つの要因と考えられたが，中高年，

特に高齢者のうつ病では脳器質的要因の関与が言われており、潜在性脳梗塞を伴う血管性うつ病は、潜在性脳梗塞を伴わないうつ病に比較し、治療反応性や再発率が劣ることが指摘されていた。また血管性うつ病では回復後も認知機能が低下していることが指摘されており、再発の要因となっている可能性が考えられていた。しかし、そのメカニズムについては不明な点が多く、脳機能画像研究の進歩により、精神疾患の病態が徐々に明らかとなりつつあるものの、高齢うつ病を対象に行われた脳機能画像研究自体、国際的にも報告が少なく、血管性うつ病を対象に行われたものはほとんど存在しなかった。

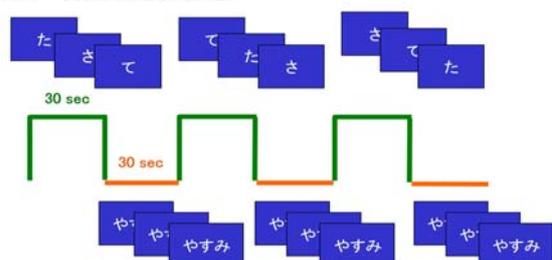
## 2. 研究の目的

高齢うつ病患者では回復期においても認知機能の低下を持続して認めることが多く、その背景に潜在性脳梗塞等の脳器質的要因が関与していることが示唆されていた。今回の研究では、高齢者うつ病を潜在性脳梗塞の有無により分類し、それぞれの脳機能の特徴を、脳賦活課題と機能的MRIで測定することにより、潜在性脳梗塞がうつ病に特徴的な認知機能障害を引き起こすメカニズムを明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) DSM-IVで大うつ病性障害の診断基準をみたし寛解に至ったうつ病患者8例および年齢・性別をマッチングさせた精神疾患の既往のない健常対照者10例を対象に言語流暢性課題遂行中の脳活動をfMRIで測定し、患者群を潜在性脳梗塞のある群とない群にわけて解析を行った。言語流暢性課題は被験者に対し3秒毎にひらがなの頭文字(例えば‘た’)を視覚的に提示し、そのたびにその頭文字で始まる単語を声には出さず頭の中で思い浮かべるよう教示した。対照課題では、被験者に対し3秒毎に‘やすみ’と提示し、そのたびに‘やすみ’と頭の中で繰り返すよう教示した。実験デザインは、各課題を30秒ごとに交互に3回ずつ繰り返すブロックデザインとし(図1)

図1 言語流暢性課題



機能的MRIの解析には Statistical Parametric Mapping softwareを用いた。

(2) DSM-IVで大うつ病性障害の診断基準をみたし回復期にある高齢発症(50歳以上で発症)のうつ病患者20例を対象に(1)と同様の言語流暢性課題遂行中の脳活動を機能的MRIで測定した。機能的MRIの解析には Statistical Parametric Mapping 5 softwareを用いた。同時にT2強調画像にて白質高信号を定性的に評価し、潜在性脳梗塞のある群とない群に分類し、比較検討した。

これらの研究は広島大学医学部倫理委員会の承認をうけ、被験者には書面によって研究の目的と内容を説明して、文書による同意を得たうえで行なった。

## 4. 研究成果

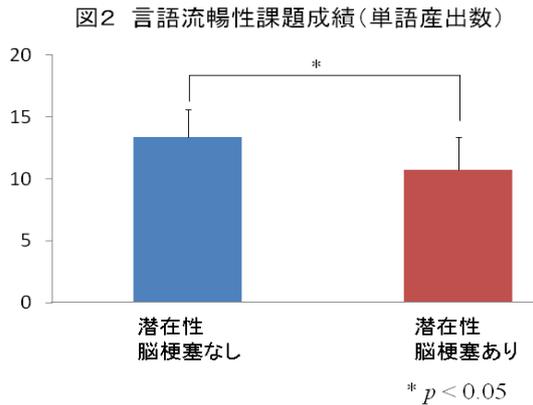
(1) 患者群で、健常者群と比較して左前頭前野の一部で信号上昇の程度が有意に低かった。これらの結果から、うつ病患者では言語流暢性課題遂行中に賦活される左前頭前野や帯状回前部の機能が寛解期にも十分改善していないことが示唆された。このことは、寛解期における継続療法の必要性を示唆するもので臨床的にも意義のある研究結果と考えられた。しかし、対象患者群の中で潜在性脳梗塞を認めた者は少数であったため、潜在性脳梗塞がうつ病患者の認知機能や脳機能に与える影響については、統計的解析結果を出すことはできなかった。

(2) 回復期にある高齢発症のうつ病患者のうち、潜在性脳梗塞を認めたのは20例中9例であった。両群のプロフィールを表1に示す。

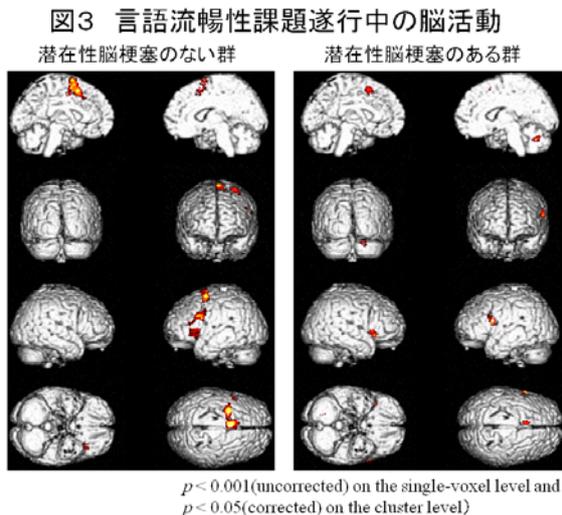
表1 患者プロフィール

	潜在性脳梗塞なし	潜在性脳梗塞あり
人数(男,女)	11(3,8)	9(5,4)
年齢	61.6±8.1	67.3±8.1
ハミルトンうつ病評価尺度	2.6±2.1	3.8±2.2
Mini-Mental State Examination	29.2±1.1	28.6±1.3
発症年齢	58.3±6.9	61.9±8.8

潜在性脳梗塞を認める群は、そうでない群と比較して有意に言語流暢性課題の成績が低下していた(図2)。



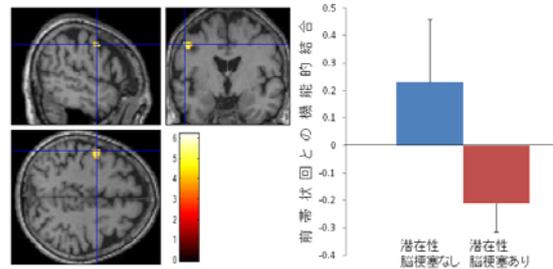
機能的MRIで測定した脳賦活パターンは両群で若干異なるものの両群とも左前頭前野や前帯状回において有意な賦活を認め(図3)、群間比較では有意に賦活の程度が異なる領域は認めなかった。



次に課題遂行中の脳領域間の機能的結合を比較するため、前帯状回を seed region とした psycho-physiological interaction 解析を行った。その結果、潜在性脳梗塞をもつうつ病患者では、そうでない患者と比較して言語流暢性課題遂行中に前帯状回と左前頭葉の機能的結合が有意に低下していることが明らかとなった ( $p < 0.001$  uncorrected on the single-voxel level and  $p < 0.05$  corrected on the cluster level) (図4)。

これらの結果から、うつ病において潜在性脳梗塞は皮質の賦活機能には影響しないものの、白質神経線維の障害を介して、皮質間の機能的結合を変化させることで、血管性うつ病の認知機能障害に関与していることが推測された。

図4 言語流暢性課題遂行中の前帯状回と左前頭葉の機能的結合



血管性うつ病では、潜在性脳梗塞を持たないうつ病と比較して認知機能障害が顕著であることが知られているが、その神経メカニズムについてはほとんど研究が行われておらず、本研究による知見は、血管性うつ病の病態解明において意義深いものと考えられた。

#### 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)

- ① Go Okada, Yasumasa Okamoto, Hidehisa Yamashita, Kazutaka Ueda, Hiroshi Takami, Shigeto Yamawaki, Attenuated prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 査読有, 63 巻, 2009, 423-425

[学会発表] (計3件)

- ① Go Okada, Yasumasa Okamoto, Hiroshi Takami, Hidehisa Yamashita, Shigeto Yamawaki, Toward a functional neuroanatomy of vascular depression: A functional magnetic resonance imaging study, ICGP 9th Annual Scientific Meeting, 2009年11月4日, アメリカ合衆国(ボルチモア市)
- ② Go Okada, Yasumasa Okamoto, Hiroshi Takami, Hidehisa Yamashita, Shigeto Yamawaki, Brain activation during a verbal fluency task in recovered depressive patients with silent cerebral infarction, The 39th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2009年10月20日, アメリカ合衆国(シカゴ市)

- ③ Go Okada, Yasumasa Okamoto, Hidehisa Yamashita, Kazutaka Ueda, Shigeru Morinobu, Shigeto Yamawaki, Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression, The 38th annual meeting of the Society for Neuroscience, 2008年11月19日, アメリカ合衆国 (ワシントンDC)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡田 剛 (OKADA GO)  
広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・  
特任助教  
研究者番号：10457286

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：