

機関番号：12301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791110

研究課題名（和文）治療抵抗性気分障害における動脈硬化因子の影響に関する包括的検討

研究課題名（英文）The effect of atherosclerotic factors on mood disorder with treatment-resistance

研究代表者

成田 耕介（NARITA KOSUKE）

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70345677

研究成果の概要（和文）：今回われわれは、気分障害において遷延化を引き起こしている生物学的要因を調べるため、双極2型障害患者を急速交代型と非急速交代型に分類したうえで、局所大脳灰白体積とインスリン抵抗性についての比較検討を行った。22歳から57歳までの双極2型障害患者31名（うち、急速交代型群14名、非急速交代型群17名）、および年齢・性別を一致させた健常対照群84名を対象に、採血検査とMRIを施行し、全脳を対象とした局所大脳灰白体積の比較にはVoxel-Based Morphometry (VBM)を用いた。さらに、ブロードマン分類10, 11, 47領域に焦点をあてた解析には、Wake Forest University Pickatlasを用いた。急速交代型群と健常対照群の全脳比較を行った結果、前部帯状回～前頭前野腹側内側部、海馬傍回、島において、急速交代型群に有意な灰白質体積の減少が見られた。非急速交代型群と健常対照群の比較では、小脳および橋において、非急速交代型群に有意な灰白質体積の減少が見られた。ブロードマン分類10, 11, 47領域に焦点を当てた検討では、前頭前野腹側内側部において、急速交代型群の有意な灰白質体積の減少が見られた。今回の検討により、急速交代型を示す双極2型障害患者は、非急速交代型に比べて、前頭前野腹側内側部において、有意な灰白質体積の減少を認めることが明らかになった。このことから、前頭前野腹側内側部の障害が、頻回の気分障害エピソードの生成に、深く関与している可能性が示唆された。一方で、末梢採血検査では、血糖値や血漿インスリン濃度などインスリン抵抗性指標と治療抵抗性との関連は見出すことができなかった。

研究成果の概要（英文）：In this preliminary study with a cross-sectional design, we examined the regional gray matter (GM) volume in 14 bipolar II patients with RC, 17 patients without RC and 84 healthy controls by insulin-resistance index, calculated from blood glucose and insulin concentrations, and whole-brain and region-of-interest (ROI) analysis methods, using magnetic resonance imaging with voxel-based morphometry. Whole-brain analysis in this study revealed that the bipolar II patients with RC showed GM volume reductions in the bilateral hemispheres of the medial orbital prefrontal cortex, ventromedial prefrontal cortex, anterior cingulate, insula and parahippocampus, in the left hemisphere of the inferior temporal cortex and cerebellum, and in the brainstem, compared with the healthy controls. Moreover, ROI analysis focusing on the ventral prefrontal cortex, i.e., Brodmann areas 10, 11 and 47, revealed that the bipolar II

patients with RC showed GM volume reduction in the ventromedial prefrontal cortex, compared with the patients without RC. The findings of our pilot study suggest that the ventromedial prefrontal cortex is associated with the generation of RC in bipolar II disorder. There were no significant results regarding insulin-resistance index.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：精神神経科学

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：双極性障害、治療抵抗性、Voxel-Based Morphometry (VBM)、動脈硬化、インスリン抵抗性

1. 研究開始当初の背景

気分障害の治療を巡っては、新規抗うつ薬の開発や非定型抗精神病薬の併用療法など、多様な選択肢が出現したにも関わらず、寛解率そのものは必ずしも向上しておらず、依然として約20%が薬物治療に対して治療抵抗性を示している。治療抵抗性気分障害の病態メカニズムに関する研究は、大きく立ち遅れていると言わざるをえないのが現状である。双極1型障害の急速交代型気分障害においては、これまで、前頭葉 area 10 における、健常者の正常老化にともなう灰白質委縮を有意に上回る委縮が確認されている。急速交代型双極性障害は、リチウムやバルプロ酸に対して反応性に乏しいため、これを研究対象とすることば、治療抵抗性気分障害のバイオマーカーを抽出するうえで、有用な手段と考えられる。

一方、これまでの疫学的検討によると、急速交代型は、双極1型気分障害よりも双極2型気分障害に多く見られるとされている。双極2型気分障害は、軽躁病エピソードを有することを特徴としているが、躁病エピソードを有する双極1型気分障害の軽症例と考えるべきではない。双極2型気分障害は、双極1型気分障害に比べて、より薬物治療に抵抗性を示す傾向があることや、社会適応が不良であること、さらに遺伝要因を有意に多く有するなどの指摘がなされている。

加えて、重要なことは、双極2型気分障害においては、双極1型気分障害よりも、自殺率が高いと指摘されていることであろう。

この理由も判然としないが、前述の社会への適応性の低さや不安感の強さ、さらには衝動性のコントロールが極めて不良となっている可能性が考えられる。

従って、双極2型気分障害に焦点を絞って、生物学的検討を加えることは、極めて重要であると考えられる。しかし、そのような報告は乏しい。双極2型気分障害を対象に、急速交代型と非急速交代型、健常群の3社を比較検討することは、やはり治療抵抗性気分障害のバイオマーカーを抽出するうえで、有用な手段と考えられるが、これまでの報告例には、これはなされていない。また、双極性障害において、大脳深部白質の高信号を有意に認めるとの報告がなされている。このことは、動脈硬化と双極性障害の関連性を示唆するものである。しかしこの報告には、この結果を支持しない報告があることに加えて、治療反応性との関連性はなお判然としていない。

2. 研究の目的

気分障害において遷延化を引き起こしている生物学的要因を抽出することを目的に、双極2型障害患者を対象として、これらを急速交代型・非急速交代型に分け、さらに健常群も加えて、MRI および採血検査を施行し、局所大脳灰白体積およびインスリン抵抗性に関する比較検討を行った。局所大脳灰白体積の評価には、Statistical Parametric Mapping5 (SPM5)、および Voxel Based Morphometry (VBM)を用いた。これにより、各群の局所大脳灰白体積やインスリン抵抗性を比較検討し、さらに大脳白質については、

ファゼカス分類を用いた評価を行い、治療抵抗性を形成するに至るバイオマーカの抽出を目指す。

3. 研究の方法

治療経過中の双極2型障害例を急速交代型、非急速交代型に分けて、脳MRI検査と併せて、動脈硬化因子の定量評価を行った。局所脳灰白質体積の評価には、Statistical Parametric Mapping5 (SPM5)、およびVoxel Based Morphometry (VBM)を用いた。これは、MRIによって撮像された脳画像から、局所脳灰白質体積の群間比較や相関分析を行う上で、もっとも汎用された画像解析手法である。また、インスリン抵抗性の評価には、Homeostasis Assessment Modeling (HOMA-R)、血漿インスリン濃度、血糖値、およびアディポネクチン分画比（低分子アディポネクチン／高分子アディポネクチン）、さらに血漿レプチン濃度を用いた。大脳白質の評価にはファゼカス分類を用いた。

4. 研究成果

ブロードマン分類 10, 11, 47 領域に焦点を当てた検討では、前頭前野腹側内側部において、急速交代型群の有意な灰白質体積の減少が見られた。この領域は、扁桃核から前部帯状回を経て前頭葉に投射する、感情障害を理解するうえで極めて重要な神経回路の中継地点と考えられており、急速交代型群において、この脳領域の、より広範な障害の可能性が確認されたことは、今後の双極性障害の理解のうえで、有用と考えられる。また、小脳中部においても、急速交代型気分障害例は、広範な萎縮をしめした。小脳はセロトニン神経を始め、気分障害の形成に極めて重要な働きを示していると考えられる神経群の入出力がなされていることから、興味深い所見と考えられるが、しかし、この所見の評価には、テクニカルな問題を考慮しなければならないという問題が残る。つまり、MRIでは、大脳灰白質と小脳のそれとは、信号強度が異なる可能性が以前から指摘されており、VBMのセグメンテーションでは、相当のバイアスが入り込んでいる可能性がある。従って、他の画像解析手法を導入して、再度の解析を行い、比較検討することが必要であろう。今回の検討により、前頭前野腹側内側部の障害が、頻回の治療抵抗性気分障害エピソードの生成に、深く関与している可能性が示唆された。一方で、末梢採血検査では、血糖値や血漿インスリン濃度などインスリン抵抗性指標と治療抵抗性との関連は見出すことができなかった。ファゼカス分類についても、有意な関連性を見出すことはできなかった。

インスリン抵抗性に関する検討は今後の重要な課題であるが、この検討を行う上での大きな困難は、仮にインスリン抵抗性の増悪が確認されても、これがストレスホルモンで

あるコルチゾールの上昇によるものなのか、あるいは、精神症状の悪化に伴う生活習慣の乱れによるものか、判然としない点があげられる。加えて、双極障害例においては、食思不振に伴う摂食量の低下だけでなく、過食による体重増加、あるいは過食を示していながら過活動のため体重減少を呈する、さらには、アルコールの問題や喫煙量の増加なども、精神症状によって惹起されうると考えられる。これらすべての要因が、インスリン抵抗性に影響する可能性を持っている。逆に言うならば、今回インスリン抵抗性において有意な所見が得られなかった背景には、こうした雑多な要因が関与した結果なのかもしれない。従って、今後の検討では、さらに対象数を増やすとともに、生活習慣に関連した多要因の推移を、時間経過と精神症状の変化を加味したうえで、より定量的かつ縦断的に評価してゆくことが必須と考えられる。

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4件)

1. Narita K, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Majima T, Kameyama M, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M: Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: A voxel-based morphometric study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 査読有 2011;35:439-45.
2. Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M: Relationship of parental bonding styles with gray matter volume of dorsolateral prefrontal cortex in young adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 査読有 2010;34:624-31.
3. Ikeda Y, Kameyama M, Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yuuki N, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M, Amanuma M: Total and regional brain volume reductions due to the Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): a voxel-based morphometric study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 査読有 2010;34:244-6.
4. Narita K, Kosaka H, Okazawa H, Murata T, Wada Y: Relationship between plasma leptin level and brain structure in elderly: a voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry*. 査読有 2009;65:992-4.

[学会発表] (計1件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

成田 耕介 (NARITA KOSUKE)

群馬大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70345677