

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591715

研究課題名(和文)脳血管性うつ病の神経回路網の異常と抑うつ気分、アパシーとの関連

研究課題名(英文) Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression.

研究代表者

山下 英尚 (Yamashita, Hidehisa)

広島大学・大学病院・講師

研究者番号：50294591

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：抑うつ症状とは脳幹、左側基底核、左側前頭葉皮質の病変が有意に関連していた。一方でアパシーとは脳幹および両側基底核の病変と有意に関連していた。脳幹と基底核の一部の病変は抑うつ症状およびアパシーの両者と関連していた。

本研究の結果からは脳卒中後うつ病で頻繁に認められる症状である抑うつ気分と意欲低下に関連した神経回路網は一部共通部分があるものの、全体的には別の神経回路網によって制御されていることが明らかとなった。本研究で明らかとなった神経回路網の異常と抑うつ気分および意欲低下の症状の特徴からは抑うつ気分はセロトニン神経系の異常、意欲低下はドパミン神経系の異常が基盤にあることが推測された。

研究成果の概要(英文)：METHODS: Magnetic resonance imaging acquisitions were obtained from 149 poststroke patients, who were assessed for affective and apathetic symptoms using the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Apathy Scale, respectively. We created a statistical parametric map that displayed an association between lesion location and affective and apathetic symptoms. RESULTS: Among the patients with higher depressive scores, the lesion overlap centered on the brainstem, left basal ganglia, and left frontal cortex. Among the patients with higher apathy scores, the lesion overlap centered on the brainstem and bilateral striatum. The overlap lesion for both affective and apathetic depression centered mainly on the brainstem; however, the two types of depression often did not overlap. CONCLUSIONS: Two core symptoms that can occur after stroke, affective and apathetic symptoms, appear to be associated with different monoaminergic neuroanatomic pathways (serotonergic and dopaminergic).

研究分野：精神医学

キーワード：脳卒中後うつ病 MRI SPM 抑うつ気分 アパシー 脳幹 基底核 左側前頭葉

1. 研究開始当初の背景

これまでにわれわれは高齢者のうつ病において脳血管障害が果たす役割について様々な検討をおこなってきており、その結果、脳血管性うつ病では長期経過では認知症を発症する割合が非常に高いこと、アパシーと呼ばれる無気力状態が脳血管性うつ病の予後に関連していること、CT を用いた検討では抑うつ気分が強い患者では左前頭葉病変、アパシーが強い患者では両側基底核病変が多く、抑うつ気分とアパシーでは異なる神経学的な基盤を有する可能性があること等を明らかにしてきた。脳血管性うつ病の病態を解明することは脳血管性うつ病のみならず、うつ病全般の病態解明、治療技法の開発に資すると考えられることが本研究の背景である。

2. 研究の目的

脳血管性うつ病で認められる抑うつ気分、意欲低下(アパシー)などの臨床症状と脳血管障害の病変部位との関連を Statistical Parametric Mapping (SPM)を用いて詳細に検討し、抑うつ気分、アパシーを引き起こす神経回路網の異常を明らかにするとともに、抑うつ気分、アパシーそれぞれの神経学的基盤に基づいた治療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

抑うつ気分、アパシーと脳血管障害の病変部位との関連

脳卒中発症後3ヶ月以内にリハビリテーションのために入院した149名の脳卒中患者を対象として、年齢、性別、体重、血液生化学的検査、初発年齢、罹病期間、服薬薬剤などの背景因子、ならびに抑うつ症状およびアパシーの重症度を自記式評価(HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, AS: アパシースケール)、脳血管障害の評価として頭部MRIを施行した。機能的自立度の評価として Functional Independence Measure: FIM を評価した。

認知機能障害と脳血管障害の病変部位との関連

脳卒中発症後3ヶ月以内にリハビリテーションのために入院した115名の脳卒中患者を対象として、年齢、性別、体重、血液生化学的検査、初発年齢、罹病期間、服薬薬剤などの背景因子、ならびに全般的な認知機能および注意機能を標準注意機能検査法(the Clinical Assessment for Attention; CAT)、抑うつ症状およびアパシーの重症度を自記式評価(HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, AS: アパシースケール)、脳血管障害の評価として頭部MRIを施行した。機能的自立度の評価として Functional Independence Measure: FIM を評価した。

認知機能および注意機能と脳血管障害の病変部位との関連を検討するために、上述の背景因子や機能的自立度を共変量として

Statistical Parametric Mapping (SPM)を用いて検討した。

抑うつ気分、アパシーとモノアミン機能、脳血管障害の病変部位との関連

60名の脳卒中患者を対象として、年齢、性別、体重、血液生化学的検査、初発年齢、罹病期間、服薬薬剤などの背景因子、1日蓄尿によるモノアミンおよび代謝産物、ならびに抑うつ症状およびアパシーの重症度を自記式評価、脳血管障害の評価として頭部MRIを施行した

4. 研究成果

抑うつ気分、アパシーと脳血管障害の病変部位との関連

抑うつ症状とは脳幹、左側基底核、左側前頭葉皮質の病変が有意に関連していた。一方でアパシーとは脳幹および両側基底核の病変と有意に関連していた。脳幹と基底核の一部の病変は抑うつ症状およびアパシーの両者と関連していた。

本研究の結果からは脳卒中後うつ病で頻繁に認められる症状である抑うつ気分と意欲低下に関連した神経回路網は一部共通部分があるものの、全体的には別の神経回路網によって制御されていることが明らかとなった。本研究で明らかとなった神経回路網の異常と抑うつ気分および意欲低下の症状の特徴からは抑うつ気分はセロトニン神経系の異常、意欲低下はドパミン神経系の異常が基盤にあることが推測された。

認知機能障害と脳血管障害の病変部位との関連

視覚的な注意機能の障害と右半球の病変、その他の注意機能の障害とは左半球の病変が有意に関連していた。また、皮質の病変は部位も多岐にわたり、注意機能の成績と相関も認められなかったが、優位半球の視床から基底核にかけての病変は本研究で施行した全ての注意機能の成績と相関していた。

本研究の結果からは脳卒中後うつ病で頻繁に認められる症状である認知機能や注意機能の障害は優位半球の視床から基底核を中心とした回路によって制御を受けており、意欲低下に関連した神経回路網と一部共通していることが明らかとなった。

抑うつ気分、アパシーとモノアミン機能、脳血管障害の病変部位との関連

モノアミンおよび代謝産物濃度と抑うつ気分、アパシーなどの臨床症状、脳血管障害の病変部位との間に有意な相関は認められなかった。

考察

脳卒中後うつ病で頻繁に認められる症状である抑うつ気分とアパシーに関連した神経回路網は一部共通部分があるものの、全体的には別の神経回路網によって制御されていることが明らかとなった。更に認知機能や注意機能の障害は優位半球の視床から基底核を中心とした回路によって制御を受けてお

り、アパシーに関連した神経回路網と一部共通していることが明らかとなった。本研究の結果からは脳卒中後うつ病の病態の一部が明らかになり、病態に即した治療技法開発の端緒となり得たと考えられた。更なる検討において神経回路網の異常とモノアミンとの関連は明らかにできなかったが、この原因としては対象の人数の不足、蓄尿と中枢神経系のモノアミンとの関連性、脳幹など起始核と皮質など投射部位の区別が今回の検討ではなされていない事などが考えられる。今後は上記の問題点を解決して更なる検討をおこなうことを計画している。

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 20 件)

1. 山下英尚、濱聖司、村上太郎、町野彰彦、志々田一宏、小早川誠、淵上学、土岐茂、吉野敦雄、岡本泰昌、山脇成人
血管障害とうつ病・アパシー
老年精神医学雑誌 26 巻 1 号 Page19-25, 2015 査読なし
2. 山下英尚、町野 彰彦、志々田 一宏、吉野敦雄、土岐 茂、淵上 学、小早川 誠、岡本泰昌、山脇 成人
不眠症の薬物療法の今日の問題点 代替薬物療法にエビデンスはあるか
精神科 25 巻 1 号 Page 72-77 , 2014 査読なし
3. 小早川 誠、町野 彰彦、山下英尚、林 優美、山脇 成人
リエゾン精神医療の新標準
耳鼻咽喉科・頭頸部外科 86 巻 8 号 Page644-648、2014 査読なし
4. 山下英尚、濱 聖司、村上 太郎、福本 拓治、町野 彰彦、志々田 一宏、小早川 誠、淵上学、吉野 敦雄、岡本 泰昌、山脇 成人
脳卒中後うつ病の診断と治療
精神科治療学 29 巻 3 号 Page289-294 ,2014 査読なし
5. 大村 淳、淵上 学、山下英尚、岡本 泰昌、山脇 成人
抗生剤治療によって精神症状が可逆的であった神経梅毒の 1 例
精神科 25 巻 3 号 Page356-362, 2014 査読有
6. Yoshimura Y, Okamoto Y, Onoda K, Okada G, Toki S, Yoshino A, Yamashita H, Yamawaki S.
Psychosocial functioning is correlated with activation in the anterior cingulate cortex and left lateral prefrontal cortex during a verbal fluency task in euthymic bipolar disorder: a preliminary fMRI study.
Psychiatry Clin Neurosci. 2014, 68:188-96. 査読有
7. Hayashi A, Okamoto Y, Yoshimura S,

Yoshino A, Toki S, Yamashita H, Matsuda F, Yamawaki S.

Visual imagery while reading concrete and abstract Japanese kanji words: An fMRI study.

Neurosci Res. 2014, 79:61-6. 査読有

8. Yoshino A, Okamoto Y, Kunisato Y, Yoshimura S, Jinnin R, Hayashi Y, Kobayakawa M, Doi M, Oshita K, Nakamura R, Tanaka K, Yamashita H, Kawamoto M, Yamawaki S.

Distinctive spontaneous regional neural activity in patients with somatoform pain disorder: A preliminary resting-state fMRI study.

Psychiatry Res. 2014 , 221:246-8. 査読有

9. 山下 英尚、福本 拓治、町野 彰彦、志々田 一宏、吉野 敦雄、岡本 泰昌

血管性うつ病はなぜ DSM-5 に採択されなかったのか

臨床精神医学 42 巻 8 号 Page951-957、2013 査読なし

10. 小早川 誠、山下英尚 看護技術 59 巻 5 号 Page459-469、2013 査読なし

認知症・せん妄・うつ病の違いを知ろう、非薬物療法の違い

11. Murakami T, Hama S, Yamashita H, Onoda K, Kobayashi M, Kanazawa J, Yamawaki S, Kurisu K.

Neuroanatomic Pathways Associated With Poststroke Affective and Apathetic Depression.

Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21:840-7. 査読有

12. Toki S, Okamoto Y, Onoda K, Kinoshita A, Shishida K, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yoshida H, Yamawaki S.

Automatic and intentional brain responses during evaluation of face approachability: correlations with trait anxiety.

Neuropsychobiology. 2013;68:156-67. 査読有

13. Yoshino A, Okamoto Y, Yoshimura S, Shishida K, Toki S, Doi M, Machino A, Fukumoto T, Yamashita H, Yamawaki S.

Distinctive neural responses to pain stimuli during induced sadness in patients with somatoform pain disorder: An fMRI study.

Neuroimage Clin. 2013;2:782-9. 査読有

14. Sawa M, Yamashita H, Fujimaki K, Okada G, Takahashi T, Yamawaki S.

Negative correlation between affective symptoms and prefrontal activation during a verbal fluency task: a near-infrared spectroscopy study.

Neuropsychobiology. 2013;67(2):103-10 査読有

15. 岡本 泰昌、土岐 茂、高石 佳幸、志々田 一宏、吉野 敦夫、福本 拓治、町野 彰彦、山

下 英尚, 山脇 成人
"うつ"に挑む実験心理学 うつ病の病態はどこまで明らかになったか?
基礎心理学研究 (0287-7651)31 巻 1 号
Page58-63(2012.09) 査読なし
16. 町野 彰彦吉野 敦雄, 山下 英尚, 福本 拓治, 小早川 誠, 志々田 一宏, 山脇 成人
【日常診療に役立つ精神症状への対応】薬物・アルコール中毒
臨床と研究 (0021-4965)89 巻 9 号
Page1205-1210(2012.09) 査読なし
17. 山下 英尚, 日域 広昭, 福本 拓治, 町野 彰彦, 志々田 一宏, 山脇 成人
【各種疾患にみられる抑うつ状態の診断と治療】脳血管障害における抑うつ状態
臨床精神薬理 (1343-3474)15 巻 7 号
Page1109-1116(2012.07) 査読なし
18. Sato G, Yoshimura S, Yamashita H, Okamoto Y, Yamawaki S.
The neurocognitive effects of aripiprazole compared with risperidone in the treatment of schizophrenia.
Hiroshima J Med Sci. 2012 Dec;61(4):75-83.
査読有
19. Yoshino A, Okamoto Y, Onoda K, Shishida K, Yoshimura S, Kunisato Y, Demoto Y, Okada G, Toki S, Yamashita H, Yamawaki S.
Sadness enhances the experience of pain and affects pain-evoked cortical activities: an MEG study.
J Pain. 2012 Jul;13(7):628-35. 査読有
20. Fujimaki K, Morinobu S, Yamashita H, Takahashi T, Yamawaki S.
Predictors of quality of life in inpatients with schizophrenia.
Psychiatry Res. 2012 May 30;197(3):199-205. doi: 10.1016/j.psychres.2011.10.023. Epub 2012 Feb 26. 査読有

〔学会発表〕(計 9 件)

1. 山下英尚 濱聖司, 村上太郎, 藤川徳美, 山脇成人, 脳卒中後のうつと不安
第 7 回日本不安症学会学術大会、2015 年 2 月 14-15 日、広島
2. Hidehisa Yamashita. Vascular depression and apathy
14th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology October 1-4, 2014, Tsukuba, Japan
3. 山下英尚. 高齢者うつ病の薬物療法アップデート
第 11 回日本うつ病学会、2014 年 7 月 18-19 日、広島
4. 山下英尚. 睡眠薬多剤併用とうつとの関連
第 39 回日本睡眠学会、2014 年 7 月 3-4 日、徳島

5. 山下英尚. 血管性うつ病と認知機能障害
第 10 回日本うつ病学会、2013 年 7 月 19-20 日、北九州
6. 山下英尚. サイコオンコロジー領域の不眠患者への治療工夫
第 38 回日本睡眠学会、2013 年 6 月 27-28 日、秋田
7. 山下英尚. 不眠症の補完的薬物療法の光と影
第 38 回日本睡眠学会、2013 年 6 月 27-28 日、秋田
8. Hidehisa Yamashita, Yohei Tomita, Shigeto Yamawaki. Neuroanatomical pathways associated with post-stroke depression
12th Annual meeting of International College of Geriatric Psychoneuropharmacology
Sevilla, Spain, October 24-27, 2012
9. 山下英尚. 不眠症の薬物療法の今日的課題点 -代替薬物療法にエビデンスはあるか-
第 37 回日本睡眠学会、2012 年 6 月 28-30 日、横浜

〔図書〕(計 3 件)

1. 摂食障害
情動の仕組みとその異常、臨床編
三宅典恵、山下英尚、2015、朝倉書店、東京

2. E 内科関連の神経疾患 8 うつ状態
山下英尚・山脇成人,
神経疾患 最新の治療 2015-2017、Page 269-270、2015、南江堂、東京

3. 不眠-睡眠薬の使い方
山下英尚 今日の治療指針、2014、医学書院、東京

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織
(1)研究代表者
山下 英尚 (YAMASHITA Hidehisa)
広島大学・病院・講師
研究者番号: 50294591

(2)研究分担者
()
研究者番号:

(3)連携研究者
()
研究者番号: