

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461735

研究課題名(和文) 気分障害・適応障害における反復経頭蓋磁気刺激法を応用した鑑別診断法の検討

研究課題名(英文) Specificity of cerebral reactivity in mood disorder and adjustment disorder during transcranial magnetic stimulation

研究代表者

青山 義之 (Aoyama, Yoshiyuki)

群馬大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60568351

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)に際する脳の反応性パターンに違いに基づき、気分障害(大うつ病性障害、双極性障害)、および適応障害の脳機能の特徴を明らかにし、鑑別診断への応用可能性を検討するものである。大うつ病性障害では、明らかな刺激中の反応を認めず、双極性障害では健常者と同様の変化を示し、適応障害でも健常者と同様の変化を示し、刺激時間として60秒間、120秒間の2設定の検討でも同様の反応を認めた。反復経頭蓋磁気刺激中の対側脳機能反応性は疾患特異的な反応を示していると考えられ、鑑別診断に利用できる可能性への示唆が得られた。

研究成果の概要(英文)：This study is specificities of cerebral reactivity in mood disorder (major depressive disorder(MDD), bipolar disorder(BP)) and adjustment disorder during Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) using near infrared spectroscopy is investigated for differential diagnosis. Cerebral reactivity during rTMS in MDD is low response, and that in BP and adjustment disorder are similar response in healthy controls. Furthermore, these responses are not related to duration of rTMS. Specificities of cerebral reactivity are available for the differential diagnosis in psychiatric disorders.

研究分野：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：反復経頭蓋磁気刺激 気分障害

## 1. 研究開始当初の背景

五大疾病の一つ精神疾患において、近年うつ病は増加の一途をたどり、自殺の問題や社会経済的損失の面からも深刻な問題とされる。現在、うつ病・うつ状態の治療には、主に抗うつ薬が使用されているが、一方で、うつ状態を呈していても、双極性障害では異なる治療が必要であり、抗うつ薬治療を行った場合には抵抗性を示すだけでなく、病相が増悪に至ることもある。このため、うつ状態における適切な診断は重要となるが、現状では客観的検査法の確立には至っていないとはいえない。うつ状態の適切な診断は重要だが、現状では客観的検査法の確立に至っていないとはいえず、すでに承認された「光トポグラフィーを用いたうつ状態の鑑別診断補助」についても、重度のうつ状態では施行できないという手法的な問題がある。

反復経頭蓋磁気刺激法 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) は、電磁誘導を利用した脳神経刺激法であり、うつ病治療応用が進められている。rTMS の効果発現機序については、いくつかの理由で検討が進んでいない。すなわち、誘導磁場が発生することで MRI では磁場と干渉するため測定が難しい点、頭部付近にコイルが存在するためガントリが必要な MRI、PET、SPECT 等では装置設置に難がある点、である。我々はこれまでに、rTMS の脳機能に対する影響を検討する手法として、近赤外線スペクトロスコピー (near infrared spectroscopy; NIRS) も用いて、TMS を行いながら同時に NIRS 計測を行うシステムをすでに確立し、健常者の結果の一部をすでに発表した。このシステムを用いて、うつ病治療に用いられる右前頭前野に対する低頻度 (1Hz) rTMS を行った際の刺激対側の局所脳血液量変化を NIRS を用いて測定した。結果、刺激中の酸素化ヘモグロビンの減少、刺激後の増加を疑似刺激に対して有意に認め、更にこの反応は、運動閾値の半分以上の強度を用いた際にも、有意な抑制効果を認めた。

我々は、このシステムを用いて、気分障害 (大うつ病性障害、双極型障害、双極型障害)、および適応障害に対する至適刺激法の検討を行っている。各疾患の少数例における反復経頭蓋磁気刺激に際する脳機能反応性の検討では、下図のような結果であった。すなわち、うつ病では明らかな刺激中の変化を認めなかったのに対して、双極性障害では健常者と同様の変化、すなわち刺激中の酸素化ヘモグロビンの減少を認めた。適応障害でも少数例の検討ではあったが、健常者と同様の変化が示された。一方、疑似刺激では、各群で刺激中の変化は小さなものに留まったが、双極性障害のみ異なる反応を示す結果であった。

これまでの手法を用いた検討では、大うつ病者では反応性低下で一貫しており、双極性障害患者では健常者同様、あるいは大うつ病と同様、といった結果は概ね一貫している。各疾患毎に脳機能反応性が異なる事が示唆され、これを用いる事で診断につながる可能性がある。さらに、現在の「光トポグラフィーを用いたうつ状態の鑑別診断補助」が施行出来ない患者群への鑑別診断法を構築できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究は、神経心理検査を利用せずに、前頭葉に対する反復経頭蓋時期刺激法 (rTMS) に際する脳の反応性パターンの違いに基づき、気分障害 (大うつ病性障害、双極性障害、および適応障害) の脳機能の特徴を明らかにし、鑑別診断への応用の可能性を検討するものである。

## 3. 研究の方法

本研究は、反復経頭蓋磁気刺激法 (rTMS) に際する脳の反応性パターンに違いに基づき、気分障害 (大うつ病性障害、双極性障害) および適応障害の脳機能の特徴を明らかにし、鑑別診断への応用可能性を検討するものである。本研究は群馬大学臨床試験委員会の承認を得た上で、対象者に詳細な説明を行い、書面での同意を得た上で行った。磁気刺激に関しては、Wassermann らによる rTMS ガイドライン、および日本臨床神経生理学会の声明を順守した。

方法として、初回診察時に構造化面接 (SCID) にて診断を行い、気分障害 (大うつ病性障害、双極性障害) および適応障害と考えられる症例を患者対象群とし、1. rTMS を行い刺激中のおよび前後の NIRS 測定、2. 測定時に臨床症状の評価とした。刺激条件は、前検討に準じた設定とし、刺激時間は前検討で 60 秒間としていた結果を踏まえ、複数を設定した。rTMS による脳機能変化の測定には多チャンネル NIRS システムを利用し、rTMS 刺激位置の対側で測定した。評価尺度としてハミルトンうつ病評価尺度 HAM-D、ヤング躁病評価尺度 YMRS、機能の全体的評価尺度 GAF との関連も検討した。

## 4. 研究成果

初年度は、外来および入院中の患者を対象に、初回診察時に構造化面接により、大うつ病性障害、双極性障害、適応障害と診断された症例を対象とした。方法としては、8字コイルを装着した rTMS 装置を用いて、刺激条件：刺激頻度 1Hz、持続 60 秒間、刺激機器強度は

100%RMT、前頭前野背外側相当部位とされる一にて刺激を行った際の、対側脳血液量変化に関して、NIRS装置を用いて、刺激前から刺激後まで測定を行った。また、同一被検者において、従来からの鑑別診断補助の手法である、言語流暢性課題中の脳機能反応性の測定を行った。結果の概略としては、少数での検討に留まったが、磁気刺激中の対側脳機能反応性については、これまでの検討と同様の反応を呈した。すなわち、大うつ病性障害では明らかな刺激中のoxy-Hb低kを認めず、双極性障害では健常者と同様の変化を、適応障害でも健常者と同様の変化を認めていた。初年度に被検者のリクルートの遅れがあったことから、引き続き外来および入院中の患者について被検者リクルートを進め、初回診察時の構造化面接での診断にて大うつ病性障害、双極性障害、適応障害と診断された症例を対象に、rTMS中のNIRS測定を行い、服薬薬剤のチェックも行う計画とした。これにより、各疾患における状態像による反応の特徴を検討し、更に、各時点で臨床情報に基づく診断の見直しを行った。

外来および入院中の患者を対象としたが、介入研究であるため被検者リクルートが不十分になり、少数例の検討に留まった。結果の概略として、磁気刺激中の対側脳機能反応性については、これまでの検討と同様の反応を示していた。すなわち、大うつ病性障害では、明らかな刺激中の反応を認めず、双極性障害では健常者と同様の変化を示し、適応障害でも健常者と同様の変化を示していた。また、少数例で刺激時間として60秒間、120秒間の2設定を行うことが出来たが、上記同様の反応を認めていた。反応の大きさと症状評価尺度との関連は見出されなかった。言語流暢性課題時の賦活反応性の大きさととの比較も検討したが、有意な関連はなかった。

本研究は、前頭葉に対する反復経頭蓋磁気刺激法(rTMS)に際する脳の反応性パターンの違いに基づき、気分障害(大うつ病性障害、双極性障害)および適応障害の脳機能の特徴を明らかにし、鑑別診断への応用の可能性を検討とするものである。大うつ病性障害と双極性障害において異なる反応が得られた点に関しては、従来の神経心理検査を利用した唯一の客観的鑑別診断補助法である光トポグラフィ検査と同じ反応である。同検査法はすでに保険収載されているが、重度のうつ状態や躁状態においては、神経心理検査が遂行できず、同検査を行えない状況も多い。この点では、本研究の検査法は患者の状態像によらず施行できる手法であり、精神科における客観的鑑別診断法として利用できる可能性が考えられる。Limitationとしては、磁気刺激という、低侵襲であり安全ではあるが侵襲的な手法を用いていることから、被検者のリクルートが進まず、少数例に留まった検

討になった点が挙げられる。

## 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2件;査読あり)

1. Takei Y, Fujihara K, Tagawa M, Hironaga N, Near J, Kasagi M, Takahashi Y, Motegi T, Suzuki Y, Aoyama Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Tobimatsu S, Ujita K, Tsushima Y, Narita K, Fukuda M. The inhibition/excitation ratio related to task-induced oscillatory modulations during a working memory task: A multimodal-imaging study using MEG and MRS. *Neuroimage*. 2016 Mar;128:302-15.
2. Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Motegi T, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M. Near-infrared spectroscopic study of frontopolar activation during face-to-face conversation in major depressive disorder and bipolar disorder. *J Psychiatr Res*. 2014 Oct;57:74-83.

[学会発表](計0件)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青山 義之 (AOYAMA YOSHIYUKI)  
群馬大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：60568351

(2) 研究分担者

平岡 敏明 (HIRAOKA TOSHIAKI)  
群馬大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：50420170

斎藤 良 (SAITO RYO)  
群馬大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：60721016

藤原 和之 (FUJIHARA KAZUYUKI)  
群馬大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：20735154

(3) 連携研究者

( )

研究者番号：

(4) 研究協力者

( )