

令和 2 年 5 月 24 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10226

研究課題名(和文) 双極性障害における白質障害の解明と早期診断にむけた有用性の検討

研究課題名(英文) Evaluation of brain white matter fiber changes in bipolar disorder and its usefulness for early diagnosis

研究代表者

下田 健吾 (Shimoda, Kengo)

日本医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30277529

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)：気分障害患者に拡散テンソルMRI画像を用い白質変化を比較検討した。うつ病であるが広義のBPであるGhaemiの提唱した双極スペクトラム障害(BSD)との比較ではBSD、BPともに前視床放線の白質構造に変化がみられたが、BPでは右の前視床放線の繊維密度の減少、白質統合性変化が特徴的であった。また単極性のうつ病とBPの比較ではBP群において右の前視床放線の白質統合性変化が有意にみられた。このことからBPの前視床放線の変化が特異的なマーカーである可能性がある。またグラフ理論による解析ではBPがMDDと比較してネットワークの障害が顕著で異なる病態が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

双極性障害における前視床放線の白質変化を指摘している報告はいくつかあるが、われわれは光トポグラフィー検査で双極性障害を示唆する患者について双極スペクトラム障害と双極性障害の白質繊維の変化を比較した点の特筆できる。光トポグラフィーとともに拡散テンソルMRIを行うことで双極スペクトラム障害との鑑別が可能となり双極性障害の診断が確実になると考えている。また単極性うつ病、双極スペクトラム障害との比較から双極スペクトラム障害は双極性障害の変化と類似し前駆段階である可能性も示唆され、今後双極スペクトラム障害の状態から先を見据えた治療を行える可能性がある。

研究成果の概要(英文)：We compared the white matter changes in patients with mood disorders using diffusion tensor MRI images. A comparison of bipolar spectrum disorder (BSD) proposed by Ghaemi, which is a bipolar disorder in a broad sense, and bipolar disorder showed changes in the white matter structure of the anterior thalamic radiations in both BSD and BP. Only BP had a significant decrease in fiber density and white matter integrity in the anterior thalamic radiations. Moreover, in the comparison between unipolar major depression and BP, the white matter integrity change of the right anterior thalamic radiations was significantly observed in the BP group. This suggests that white matter changes in the anterior thalamus may be a marker specific to BP. In addition, the analysis by graph theory showed that BP had more significant network disorders than MDD, suggesting that BP and MDD have different underlying pathologies.

研究分野：精神医学

キーワード：双極性感情障害 双極スペクトラム障害 拡散テンソルMRI 白質変化

1. 研究開始当初の背景

大うつ病と診断された患者の半数は臨床経過で双極性障害と後に変更がされると言われており、気分障害の中でも双極性障害に対する社会的な注目がなされている。双極性障害の予後はうつ病と比較して明確に不良であり、正確な診断および病態の把握が急務である。しかしながらその病態から臨床診断につながる視標は見いだされていない。本邦で行われている光トポグラフィー検査は大うつ病と双極性障害の診断の補助に有用である可能性があるが、国際的に認められるには至っておらず。この問題を解決するためにも他の手法を組み合わせることで感度を上昇させ、より説得力のある病態基盤の検証が不可欠である。

当院は全国に先駆けてうつ病の補助診断のための光トポグラフィー検査を施行しており、年間 400 例以上の気分障害(うつ病, 双極性障害)患者が検査を希望して来院し、また通院加療中の気分障害患者も月 2000 人近くと、全国的に見ても突出した患者数である。

そして研究当初は拡散テンソル MRI 研究が盛んに行われており、双極性障害は大脳白質の微細構造の障害に起因する接続障害であると考えられており、白質回路の統合性(integrity)が減少し、それに伴って、大脳皮質辺縁系回路の各々の領域間の機能の接続性が障害されることが病態の一つであると仮定されていた。われわれは、拡散テンソル MRI が高齢者の精神障害(とくに気分障害)の病態や、認知障害を予測する因子として極めて有用な画像研究の手段であることを実証し、その研究成果を報告し、以降も拡散テンソル MRI について放射線科と連盟し撮像および解析を行っている。光トポグラフィー検査は CT あるいは MRI で器質的に明らかな問題がないことを確認することになっているが、現在まで光トポグラフィー検査と通常の頭部 MRI 画像に加えて拡散テンソル MRI 画像を撮像し、双極性障害の病態や臨床な診断の精度の向上に寄与するかを検討した研究はみられない。よって、これまでの臨床および研究実績を応用し今回上記課題について研究することを考えた。

2. 研究の目的

気分障害の中で双極性障害は臨床研究においても、また生物学的研究においても精神医学のトピックスである。しかしながらその病態から臨床診断につながる視標は見いだされていない。本邦では気分障害の補助診断として光トポグラフィー検査が行われており、われわれの施設も認定施設である。同検査はうつ病と双極性障害を鑑別する上で有用な検査であるが、脳内の微細な神経線維変化から病態を把握するためには MRI 検査が必要である。そこで今回われわれは光トポグラフィー検査に加えて通常の頭部 MRI に加え拡散テンソル画像を撮像することにした。

近年の画像研究は複数の画像解析手法を用いて、仮説を検証する方向性になっている。本邦では気分障害の補助診断として光トポグラフィー検査が行われており、国外では現在のところ施行施設は限られている。そのため拡散テンソル MRI 脳画像と光トポグラフィー検査を組み合わせることで病態を追求し、臨床診断の補助として精度の高いものとして実証できれば大きなトピックスとなり、正診率を比較することで光トポグラフィー検査の有効性、妥当性を国内外に発信することができる。

双極性障害の予後は単極性うつ病よりも悪く長期的な治療が必要であることから、早期に適切な治療を開始することが重要である。この研究結果が高齢者の双極性障害(気分障害)の治療戦略についても寄与するところが大きく、患者本人だけでなくその家族ひいては社会に対する負担を軽減することにつながると考えている。双極性障害の病態を探索し、早期診断および臨床診断の精度の向上に寄与するか検討することにした。そして研究を行う上で遂行が可能と思われる以下の 3 つを具体的な目的と定めた。

光トポグラフィー検査における双極性障害パターンの患者の白質変化特性

Ghaemi らの提唱する双極スペクトラム障害(広義の双極性障害)と双極性障害は病態的に類似しているか?(類似性があれば双極スペクトラム障害は双極性障害の前駆段階とも考えられる)

双極性障害でみられる変化は大うつ病(単極性うつ病)と異なるものを捉えているか?

3. 研究の方法

日本医科大学千葉北総病院に光トポグラフィー検査目的で来院した初診患者で、問診による診察にて明らかに気分障害(大うつ病あるいは双極性障害であると診断した症例を対象とする。診断: 米国精神医学会の精神障害と診断の手引き DSM-V を用いて大うつ病, 双極性障害(I 型, II 型)を診断する。双極スペクトラム障害の診断は Ghaemi ら 2001 の双極スペクトラム障害の診断基準を用いた。

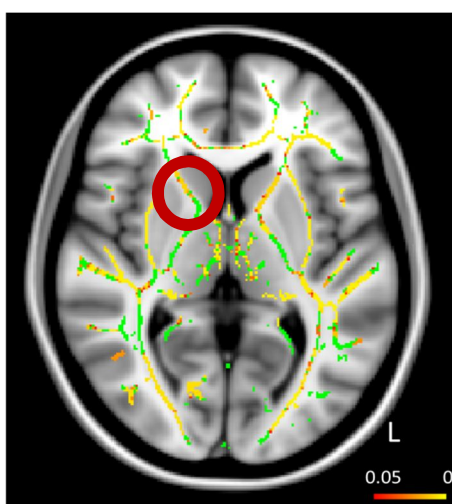
精神機能の評価: うつ状態の評価尺度として Zung うつ病自己評価表, PHQ-9, 双極性障害のスクリーニングとしてヤング躁病スケール(YMRS), HCL-32(Hypomania Checklist-32)

光トポグラフィー検査: 当院に設置されている(株)日立メディコ製 ETG-4000 を用いて、国内ですでに標準化されている言語流暢性課題遂行時における波型測定を実施し、うつ病を示唆する波形が双極性障害を示唆する波形か検討する

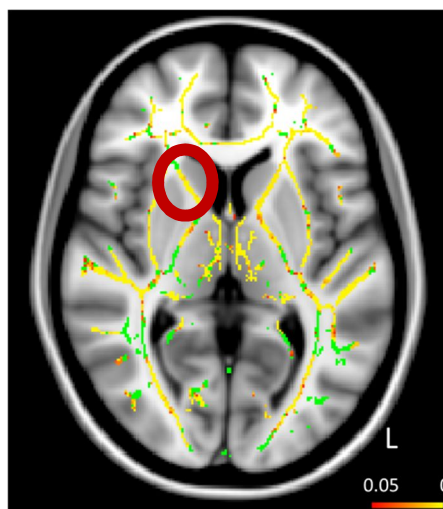
拡散テンソル MRI：千葉北総病院放射線センターに設置されている 3T MRI を用い，通常の MRI 画像と同時に拡散テンソル画像の撮像を行う。拡散テンソル画像を撮像するのに要する時間は通常の MRI 検査に加えて 10 分程要する。撮像は GE 社製 Discovery MR750 を用い(repetition time = 9500 ms, echo time = 82.9 ms, B = 0 image with 16 diffusion directions at B = 1000 s/mm², field of view = 240 × 240 mm, matrix size = 128 × 128 mm, and 58 contiguous 2.9 mm thick axial slices). 得られた画像は Fiber tracking ROI 法, tbss (Tract-Based Spatial Statistics) 全脳法, graph theory 解析にて比較検討した。

4. 研究成果

大うつ病と診断され，Ghaemi ら 2001 の双極スペクトラム障害の診断基準を満たす患者(BSD)18 人，双極性障害(BP)20 人および健常対照者(HC)25 人に対して，病状が安定している時期に同意取得後拡散テンソル画像を撮像した。BSD および BP とともに臨床的評価のみならず光トポグラフィにおいて双極性障害のパターンの患者を呈する患者である。TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) 全脳解析】を用いた HC 群との比較では



BSD<HC



BP<HC

赤-黄色は FDR $P < 0.05$ の部位を示す

矢印は ATR, BPD および BP では (forceps major, inferior longitudinal fasciculus, anterior cingulate bundle: cingulum, superior longitudinal fasciculus)の FA が低下, BP は Rt-ATR の FA 値の低下が目立った。

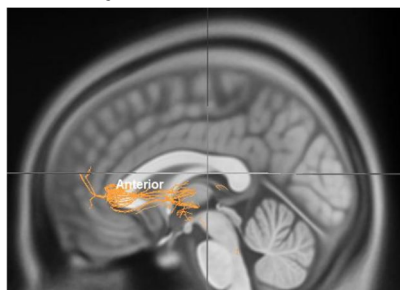
そこで先行研究も踏まえ anterior thalamic radiation (ATR) 構造的異常がみられ ATR から前頭皮質への投射が poor である可能性を考え DTI Fiber tracking Analysis を行った。



HC



BSD



BP

BPD および BP では ATR 白質神経繊維が明らかに減少し、前頭皮質への投射が poor であることが可視化された。実際に繊維の数、白質統合性を定量化して統計した結果でも BP および BSD ともに ATR 白質繊維構造や前頭皮質への投射が減少していた。

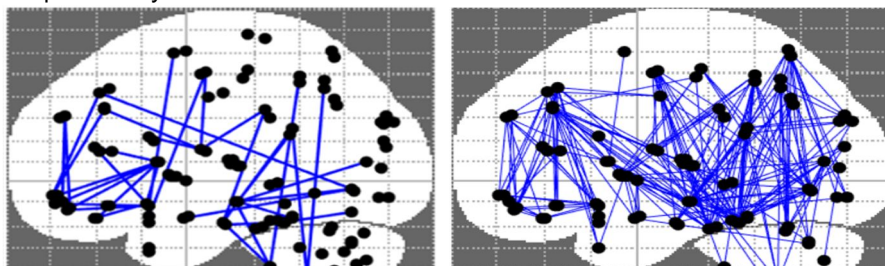
これらの所見から BSD は BP に近い病態を有する可能性が示唆され、右前視床放線の白質統合性の異常は BP の早期バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。

成果

単極性の大うつ病群 (MDD) 22 例, 双極性障害 (BP) 22 人, 健常対照者 (HC) 25 人に対して拡散テンソル画像を撮像し graph theory 解析にて比較検討した。

TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) 全脳解析】を用いた HC 群との比較では MDD と HC は有意な FA 低下部位は見られなかったが、BP は HC と比較して rt-ATR で FA 値が有意に低下していた。

Graph Theory によるネットワーク解析を行ったところ



MDD < HC HC FDR P < 0.05

BP < HC HC FDR P < 0.05

MDD では前頭皮質へ投射する繊維密度の低下, BP では BP は辺縁系と DMN 部位の繊維密度減退が目立ちネットワークの接続性が後半に障害されていることは判明した。

これらの結果は、右前視床放線の白質統合性の異常は BP の早期バイオマーカーとして有用である可能性を再度示唆するとともに、BP と MDD の病態は神経ネットワークの障害という点では大きく異なり BP ではより広汎なネットワーク障害が生じており、全く異なる病態が存在する可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 下田健吾, 木村真人, 大久保善朗
2. 発表標題 双極スペクトラム障害と双極性障害の形態学的脳変化の相違について：拡散テンソル画像を用いた検討
3. 学会等名 第151回日本精神神経学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下田健吾, 木村真人, 大久保善朗
2. 発表標題 DTIを用いた単極性うつ病および双極性障害における神経ネットワーク結合の障害の検討
3. 学会等名 第152回日本精神神経学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 下田健吾, 木村真人, 大久保善朗
2. 発表標題 双極スペクトラム障害における白質障害の検討
3. 学会等名 第113回日本精神神経学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 下田健吾, 木村真人
2. 発表標題 双極性障害の白質統合性変化
3. 学会等名 第48回北総精神科医会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	木村 真人 (Kimura Mahito) (50186334)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	