

機関番号：10101

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591430

研究課題名 (和文) うつ病における脳の拡散テンソル異常に関する研究

研究課題名 (英文) Diffusion tensor imaging in patients with major depression

研究代表者

寺江 聡 (TERAE SATOSHI)

北海道大学・北海道大学病院・准教授

研究者番号：40240634

研究成果の概要 (和文)：

既治療のうつ病患者 (難治性 13 名、非難治性 12 例) と、未治療のうつ病患者 19 名において、1.5 Tesla MRI 装置で撮像した拡散テンソルを用いて、脳白質の軽微な異常について検討した。既治療の難治性うつ病患者群では、健常者群と比べて、右前頭葉白質の一部に異常領域 (fractional anisotropy の低下) を認めた。未治療のうつ病患者群では、脳白質の異常が認められたが、この白質異常は患者毎に異なる部位に生じていると考えられた。白質異常の程度は、うつ病の臨床的重症度とは無関係であった。

研究成果の概要 (英文)：

Diffusion tensor imaging (DTI) was conducted in 13 treatment-resistant, 12 non-treatment-resistant, and 19 drug-naive patients with major depression. As compared with normal control subjects, a voxel-based analysis revealed significant decrease in fractional anisotropy (FA) in the right frontal white matter in the treatment-resistant patients. Histogram analysis demonstrated significant decrease in peak position of FA histogram of the drug-naive patients. No significant correlation was observed between the FA abnormality and clinical severity as assessed by HDRS, GAF, and MADRS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：放射線診断学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：MRI、うつ病、拡散テンソル

## 1. 研究開始当初の背景

近年、うつ病患者が増加している。1997 年に Global Burden of Disease Study で、うつ病が単独で最大の障害調整平均余命の低下要因と指摘されている (Lancet 349:1436-1442, 1997)。平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金こころの健康科学研究事業における国内調査では、ICD-10 によ

るうつ病の生涯有病率は 7.5%、12 ヶ月有病率は 2.2% である。厚生労働省の患者調査では、2005 年の気分障害総患者数は 92.4 万人で、1999 年 (44.1 万人) の 2 倍以上、2002 年 (71.1 万人) の 3 割り増しとなっている。特に 30 代の患者数が増えており、社会経済的な影響は大きいと考えられる。自殺者数も、平成 10 年から急増し、3 万人を

超える状態が続いている。一方、うつ病の診断は問診に頼っており、客観的指標が乏しいまま、診断が行われている。うつ病の診断において、客観的指標となる補助診断法が必要とされている。また、うつ病の薬物療法では、再燃予防のための寛解期の継続療法を行う必要がある事が、臨床経過から認められているが、薬物療法をいつまで行うべきかを判断する客観的な生物学的指標は未だ確立されていない。

研究分担者の井上は、治療抵抗性うつ病の治療に関して研究を続けてきたが、治療抵抗性うつ病の臨床的特徴は見いだせなかった（井上 猛、他。精神神経学雑誌 106(8):1016-1024, 2004）。すなわち、現時点では、治療による反応性からでしか、治療抵抗性かどうかを判断できない。

うつ病の早期診断や病状（重症度や治癒過程の状況）を反映する客観的な指標が得られれば、患者ごとに薬物の種類や量の決定（治療の最適化）、治療効果の正確な判定に繋がる可能性がある。これが可能になれば、患者の社会復帰が早まり、社会的な損害が減ることも期待できる。また、うつ病の新たな分類や、うつ病の早期発見が行える可能性もある。

MRI 装置の進歩により、拡散テンソルを計算することが可能となった。拡散テンソルにより、白質の神経線維の完全性（integrity）を知ることができる。拡散テンソル画像は、通常の脳 MRI や通常の拡散強調像よりも、脳白質病変の早期検出に優れると期待されている。たとえば、多発性硬化症で “normal-appearing white matter” と呼ばれる、通常の脳 MRI では異常を示さない病変が知られている。その他の神経疾患でも、拡散テンソルにより、通常の検査では検出できない病変を、早期に発見できる可能性が大きい。また、“組織内の水分子の拡散の状態を知る” という、他にはない独自の方法であるため、病態解析の新たな方法としても期待される。

拡散テンソルの各パラメータの正常値は、脳の部位によって異なり、年齢によっても異なると考えられている。その上、脳の形態には個人差もある。そのため、ある個人から得られた拡散テンソル画像から、軽微な異常を肉眼的に見つけることは困難である。我々は、正常ボランティア（成人）132名から拡散テンソルデータを収集し、拡散テンソルの主要パラメータである Fractional anisotropy (FA) に関して、年代毎の標準化脳拡散テンソル画像データベースを作成した（北海道大学病院及び北海道大学大学院医学研究科放

射線医学分野 Fractional anisotropy データベース <http://rad.med.hokudai.ac.jp/research/fa/thesis.php>）。このデータベースを用いることで、FA の異常を、コンピュータで検出することが可能となった。これにより、うつ病患者における白質異常の解析を行う準備が整った。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、拡散テンソルがうつ病の診断や病状（重症度や治癒過程の状況）を反映する客観的指標となるかどうかを解明することである。

## 3. 研究の方法

(1) 難治性うつ病患者 13 名（平均年齢 42.3 歳、男 9 名女 4 名）、非難治性うつ病 12 例（平均年齢 49.3 歳、男 7 名女 5 名）、および健常者 22 例（平均年齢 46.0 歳、男 14 名女 8 名）において、1.5T 装置で撮像した拡散テンソルの解析を voxel-based analysis を用いて行った。また、うつ病の臨床パラメータ（GAF scale、HDRS、MADRS）との相関を調べた。

(2) 未治療（treatment-naive）のうつ病患者 19 名（平均年齢 35.9 歳、男 13 名女 6 名）と健常者 19 例の拡散テンソルを、voxel-based analysis とヒストグラム解析を用いて比較した。また、うつ病の臨床パラメータ（GAF scale、HDRS、MADRS）との相関を調べた。

## 4. 研究成果

(1) voxel-based analysis (one way ANOVA および post-hoc t-test) により、難治性うつ病患者群では、健常者群と比べて、右前頭葉白質の一部に有意な FA (fractional anisotropy) の低下が認められた ( $p < 0.05$ ) (図 1)。非難治性うつ病と難治性うつ病の間、および、非難治性うつ病と健常者との間には、有意な FA の差異は認めなかった。また、うつ病（難治性および非難治性）患者群では、健常者群と比べて、前頭葉白質の一部に MD (mean diffusivity) 上昇を認めた (各々  $p < 0.05$ )。非難治性うつ病と比べて難治性うつ病患者群で、より多くの部位と、より広い範囲に MD 上昇を認めた (図 2)。難治性うつ病患者群では、limbic-striatal-pallidal-thalamic および/または limbic-thalamo-cortical circuit に異常が生じている可能性が示唆された。難治性うつ病患者群における異常 FA 部分の FA 値と、うつ病の臨床パラメータとの間には有意な相関は認められなかった。

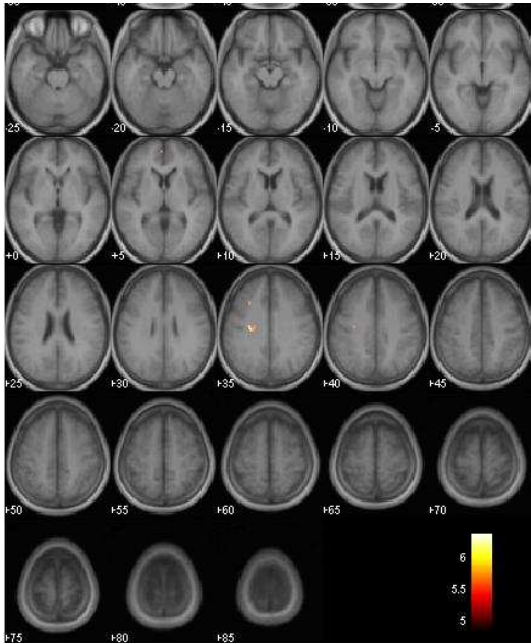


図1 難治性うつ病患者群における FA 低下部位

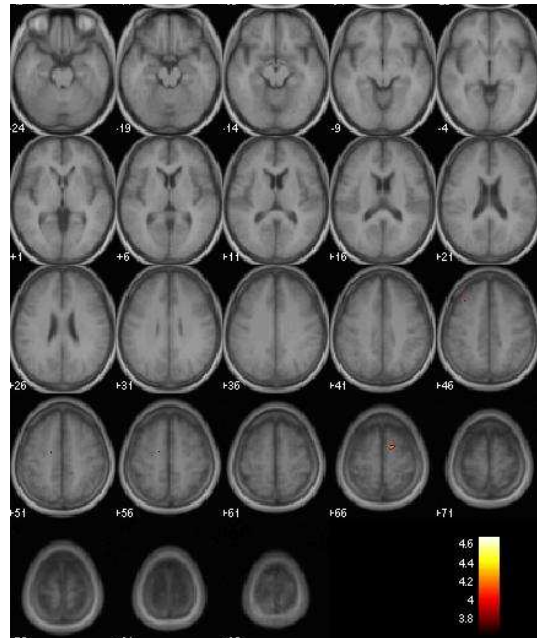


図2 b 非難治性うつ病患者群における MD 上昇部位

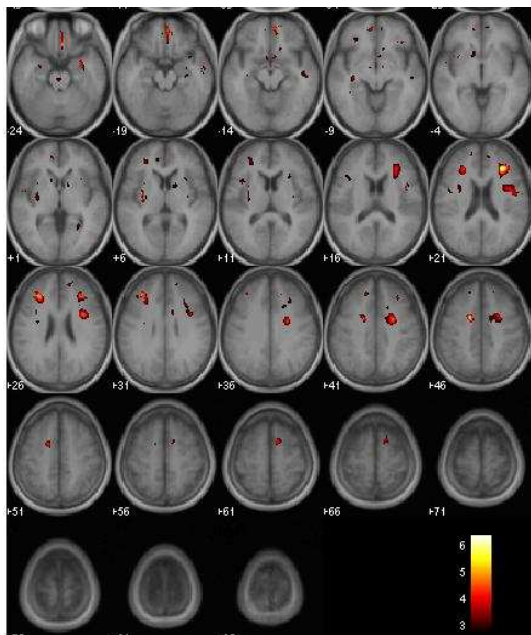


図2 a 難治性うつ病患者群における MD 上昇部位

(2) voxel-based analysis では、未治療のうつ病患者群は、健常者群と比べて、有意な FA 異常や MD 異常を示す領域は認めなかった。ヒストグラム解析では、未治療のうつ病患者群は健常者群と比べて、FA のヒストグラムのピークの高さが有意に低下していた ( $p = 0.001$ ) (図4)。FA のヒストグラムのピークの高さとうつ病の臨床パラメータの間には、有意な相関は認められなかった。未治療のうつ病患者では、脳白質のどこかの領域に FA 低下が生じるが、その FA 低下部位は患者毎に異なることが示唆された。

拡散テンソルがうつ病の診断に有用な可能性が示されたが、重症度や治癒過程の状況を反映する客観的指標となるかどうかに関しては、さらなる検討が必要と考えられる。

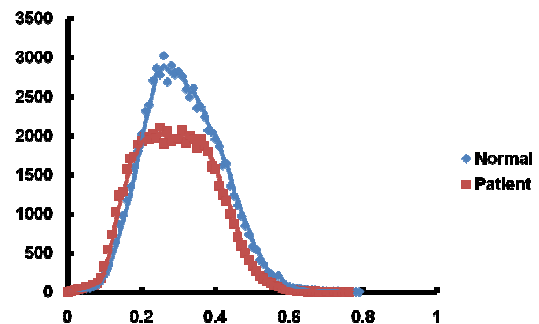


図4 未治療のうつ病患者群と健常者群との FA のヒストグラム  
(縦軸はボクセル数、横軸は FA を示す。)

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 17 件)

- ① Kudo K, Sasaki M, Østergaard L, Christensen S, Uwano I, Suzuki M, Ogasawara K, Shirato H, Ogawa A. Susceptibility of Tmax to Tracer Delay on Perfusion Analysis: Quantitative Evaluation of Various Deconvolution Algorithms Using Digital Phantoms. *J Cereb Blood Flow Metab* 31:908-912, 2011 査読有り
- ② Sasaki M, Kudo K, Honjo K, Hu JQ, Wang HB, Shintaku K. Prediction of infarct volume and neurologic outcome by using automated multiparametric perfusion-weighted magnetic resonance imaging in a primate model of permanent middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 31:448-456, 2011 査読有り
- ③ Fujima N, Kudo K, Terae S, Ishizaka K, Yazu R, Zaitzu Y, Tha KK, Yoshida K, Tsukahara A, Haacke EM, Sasaki M, Shirato H. Non-Invasive Measurement of Oxygen Saturation in the Spinal vein using SWI: Quantitative Evaluation under Conditions of Physiological and Caffeine Load. *Neuroimage* 54: 344-349, 2011 査読有り
- ④ Fujiwara S, Sasaki M, Wada T, Kudo K, Hirooka R, Ishigaki D, Nishikawa Y, Ono A, Yamaguchi M, Ogasawara K. High-resolution diffusion tensor imaging for the detection of diffusion abnormalities in the trigeminal nerves of patients with trigeminal neuralgia caused by neurovascular compression. *J Neuroimaging* 21:e102-108, 2011 査読有り
- ⑤ Shimoda Y, Kudo K, Kuroda S, Zaitzu Y, Fujima N, Terae S, Sasaki M, Houkin K. Susceptibility-Weighted Imaging and Magnetic Resonance Angiography during Migraine Attack: A Case Report. *Magn Reson Med Sci* 10:49-52, 2011 査読有り
- ⑥ Inoue T, Abekawa T, Nakagawa S, Suzuki K, Tanaka T, Kitaichi Y, Boku S, Toda H, Koyama T. Long-term naturalistic follow-up of lithium augmentation: relevance to bipolarity. *J Affect Disord* 129: 64-67, 2011 査読有り
- ⑦ Inoue T, Kitaichi Y, Masui T, Nakagawa S, Boku S, Tanaka T, Suzuki K, Nakato Y, Usui R, Koyama T. Pramipexole for stage 2 treatment-resistant major depression: an open study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 1446-1449, 2010 査読有り
- ⑧ Tha KK, Terae S, Yabe I, Miyamoto T, Soma H, Zaitzu Y, Fujima N, Kudo K, Sasaki H, Shirato H. In vivo topographic illustration of microstructural white matter abnormalities of multiple system atrophy by diffusion tensor imaging. *Radiology* 255:563-569, 2010 査読有り
- ⑨ Kudo K, Sasaki M, Yamada K, Momoshima S, Utsunomiya H, Shirato H, Ogasawara K. Differences in CT Perfusion Maps Generated by Different Commercially Available Software: Analysis Using Identical Source Data of Acute Stroke Patients. *Radiology* 254:200-209, 2010 査読有り
- ⑩ Sasaki M, Shibata E, Ohtsuka K, Endoh J, Kudo K, Narumi S, Sakai A. Visual discrimination among patients with depression and schizophrenia and healthy individuals using semiquantitative color-coded fast spin-echo T1-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiology* 52:83-89, 2010 査読有り
- ⑪ Inoue T. Depression and major depressive disorder in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 25:44-49, 2010 査読有り
- ⑫ Tha KK, Terae S, Kudo K, Miyasaka K. Differential diagnosis of hyperintense cerebrospinal fluid on fluid-attenuated inversion recovery images of the brain. Part II: non-pathological conditions. *Br J Radiol* 82: 610-614, 2009 査読有り
- ⑬ Tha KK, Terae S, Kudo K, Miyasaka K. Differential diagnosis of hyperintense cerebrospinal fluid on fluid-attenuated inversion recovery images of the brain. Part I: pathological conditions. *Br J Radiol* 82: 426-434, 2009 査読有り
- ⑭ Kudo K, Sasaki M, Ogasawara K, Terae S, Ehara S, Shirato H. Difference in the Tracer Delay-Induced Effect among Deconvolution Algorithms in CT Perfusion Analysis: Quantitative Evaluation by using Digital Phantoms. *Radiology* 251: 241-249, 2009 査読有り
- ⑮ Hotter B, Pittl S, Ebinger M, Oepen G, Jegzentis K, Kudo K, Rozanski M, Schmidt WU, Brunecker P, Xu C, Martus P, Endres M, Jungehulsing GJ, Villringer A, Fiebach JB. Prospective study on the mismatch concept in acute stroke patients within the first 24h after symptom onset

- 1000Plus study. BMC Neurology 9:60, 2009 査読有り
- ⑯ 新出泰士, 中島幸治, 北市雄士, 中川 伸, 井上 猛, 小山 司. SSRI・SNRI 単剤にて寛解に至らなかった単極性うつ病患者における第二選択治療の有効性に関する調査研究. 臨床精神薬理 11: 1887-1898, 2008 査読有り
- ⑰ Takahashi T, Oono H, Inoue T, Boku S, Kako Y, Kitaichi Y, Kusumi I, Masui T, Nakagawa S, Suzuki K, Tanaka T, Koyama T, Radford MH. Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects--an analysis based on Tsallis' statistics. Neuro Endocrinol Lett 29:351-358, 2008 査読有り

[学会発表] (計 17 件)

- ① Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Uwano I, Sasaki T, Ogasawara K, Ostergaard L. Accuracy and reliability of post-processing software for ct perfusion: quantitative analysis by digital phantom. World Stroke Congress, 2010.10.13, COEX Center, Seoul
- ② Kudo K. Neuro Applications of Echelon 1.5T MRI. MRI Seminar in Singapore, 2010.10.9, Singapore
- ③ 中川 伸. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormality and hippocampal change in depressed subjects. 第27回CINP, 2010.6.7, HKCEC, Convention Hall BC, 香港
- ④ 中川 伸. 海馬神経細胞新生と気分障害治療. 海馬神経細胞新生と気分障害治療, 2010.5.22, 広島国際会議場・アステールプラザ, 広島市
- ⑤ Kudo K, Christensen S, Sasaki M, Straka M, Fujiwara S, Ishizaka K, Zaitzu Y, Fujima N, Terae S, Ogasawara K, Ostergaard L. Accuracy and Reliability of Post-Processing Software for DSC MR Perfusion: Quantitative Analysis by Digital Phantom Data. ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), 2010.5.1, Stockholmsmässan AB, Stockholm
- ⑥ Zaitzu Y, Kudo K, Yazu R, Ishizaka K, Fujima N, Terae S, Sasaki M, Shirato H. Improved Quantification of cerebral blood flow change using phase information of SWI, corrected by arterial oxygen saturation. ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), 2010.5.1, Stockholmsmässan AB, Stockholm
- ⑦ Tha KK, Terae S, Inoue S, Nakagawa S, Miyamoto T, Fujima N, Zaitzu Y, Koyama T, Shirato H. Impaired microstructural integrity of frontal white matter in treatment-resistant depression. 22nd European Congress of Radiology, 2010.3.4, Austria Center Vienna, Bruno Kreisky Platz 1A-1220 Vienna, Austria
- ⑧ 井上 猛. うつ病の脳画像所見の臨床的意義. 第7回北海道大学脳科学研究教育センターシンポジウム, 2009.12.8, 北大学術交流会館, 札幌市
- ⑨ 中川 伸. 神経細胞新生から見た向精神薬の作用機序. 第19回日本臨床精神薬理学会・第39回日本神経精神薬理学会合同年会 (シンポジウム), 2009.11.13, 国立京都国際会館, 京都市
- ⑩ Tha KK, Terae S, Inoue S, Nakagawa S, Miyamoto T, Kitaichi Y, Matsui T, Boku S, Fujima N, Zaitzu Y, Koyama T, Shirato H. Impaired microstructural white matter integrity in treatment-resistant major depression. The 1stHokkaido Univ-Academia Sinica Joint Symposium, The 7th Symposium for Future Drug Discovery and Medical Care, 2009.10.7, 北海道大学学術交流会館, 札幌市
- ⑪ 工藤與亮, Soren Christensen, 佐々木真理, 藤原俊朗, Leif Ostergaard. MR灌流画像解析の標準化に向けたデジタルファントムの作成と応用. 日本磁気共鳴医学会, 2009.10.1, パンパシフィック横浜ベイホテル東急, 横浜市
- ⑫ Tha KK, Terae S, Inoue S, Nakagawa S, Miyamoto T, Matsuyama T, Fujima N, Zaitzu Y, Koyama T, Shirato H. Impaired frontal white matter integrity in treatment-resistant depression detected by DTI. 第37回日本磁気共鳴医学会大会, 2009.10.1, パンパシフィック横浜ベイホテル東急, 横浜市
- ⑬ Tha KK, 寺江 聡, 井上 猛, 中川 伸, 宮本 環, 相馬広幸, 藤間憲幸, 財津有里, 矢部一朗, 小山 司, 白土博樹. 拡散テンソルによる難治性うつ病における大脳白質障害の検討. 第120回日本医学放射線学会北日本地方会, 2009.6.20, ホテルニューキャッスル, 弘前市
- ⑭ 中川 伸. 認知症とうつ病. 北海道高齢者研究会, 2009.6.6, JRタワーホテル, 札幌市
- ⑮ Kudo K. SWI of the Spinal Veins. ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), 2009.4.18, Hawaii

conventioncenter, Honolulu, USA

- ⑩ 井上 猛、小山 司. 難治性うつ病に対するドパミン作動薬の有用性. 第18回日本臨床精神神経薬理学会・第38回日本神経精神薬理学会 合同年会、2008. 10. 1、品川プリンスホテル、東京
- ⑪ 工藤 與亮. SWIを用いた定量的脳血流マップの開発. 日本磁気共鳴医学会、2008. 9. 11、旭川市民文化会館、旭川市

〔図書〕(計2件)

- ① 中川 伸. 海馬とストレス. 神庭重信、加藤忠史 編. 脳科学エッセンシャル-精神疾患の生物学的理解のために. 中山書店 2010、pp72-75、総ページ数 328
- ② Nakagawa S. Possible role of adult hippocampal neurogenesis in depression and antidepressant action. In Yukihiro Shirayama and Shigeyuki Chaki eds. Recent developments on depression research. Research Signpost. 2009, pp1-12, 総ページ数 256

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

寺江 聡 (TERAE SATOSHI)  
北海道大学・北海道大学病院・准教授  
研究者番号：40240634

### (2) 研究分担者

井上 猛 (INOUE TAKESHI)  
北海道大学・北海道大学病院・講師  
研究者番号：70250438  
中川 伸 (NAKAGAWA SHIN)  
北海道大学・北海道大学病院・講師  
研究者番号：60360905  
工藤 與亮 (KUDO KOHSUKE)  
岩手医科大学・先端科学技術研究センター・講師  
研究者番号：10374232

### (3) 連携研究者

なし