

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 15 日現在

機関番号：82644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461795

研究課題名(和文)脳画像解析を用いた精神生理性不眠症とうつ病の残遺不眠の比較

研究課題名(英文)Comparison between psychophysiological insomnia and residual insomnia of the depression using the brain imaging analysis

研究代表者

中村 真樹(Nakamura, Masaki)

公益財団法人神経研究所・研究部(代々木)・研究員

研究者番号：70375054

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：健常者と慢性不眠症患者を対象に、前帯状回、腹側外側視索前野(VLPO)、脳幹網様体、両側海馬のNAA、乳酸、コリン、ml、脂質(Lip)、およびGlx(グルタミン・グルタミン酸複合)のMRS信号とISI(睡眠状態を評価)、FIRST(不眠発症素因の水準を評価)、DBAS(睡眠に対する非機能的信念を評価)、BDI-II(抑うつ症状を評価)の関連を検討した。両群合わせ、ISIスコア、DBIスコアが右海馬のGlxと有意な正の相関、FIRSTスコアが前帯状回の脂質と有意な正の相関を認めた。不眠症群において、DBASの総スコアが右海馬の脂質と、下位因子の「予測」が前帯状回のGlxと有意な正の相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：The participants were six healthy control subjects and 6 patients with chronic insomnia. We examined the MRS Signals of the anterior cingulate gyrus, ventrolateral preoptic area (VLPO), brainstem reticular formation, and hippocampi to estimate the relative concentrations of NAA, lactate, choline, ml, lipids, and glutamine and glutamate complex (Glx). Sleep state, level of predisposition to insomnia, dysfunctional beliefs about insomnia, as well as depressive symptoms, were each assessed by ISI-J, FIRST, DBAS, and BDI-II. In both groups, the ISI and BDI scores were positively correlated with the levels of Glx in the right hippocampus, and the FIRST scores were positively correlated with the levels of lipids in the anterior cingulate gyrus. In the insomnia group, the total DBAS score and the “sleep expectations” in a subcategory were observed to be positively correlated with the lipid levels in the right hippocampus and the levels of Glx in the anterior cingulate gyrus, respectively.

研究分野：医歯薬学・精神神経科学

キーワード：MRS 不眠 脳画像 海馬 前帯状回 グルタミン酸

1. 研究開始当初の背景

不眠症は有病率が高い common disease だが、日常生活に多大な障害を生じるだけでなく、慢性的な不眠がうつ病発症のリスク要因となることがわかっている¹⁾。脳画像解析を用いた不眠の病態研究では、まだ再現性は確立されていないものの、functional MRI を用いた研究により、不眠症者は健常群と比べて、覚醒維持に関わる脳領域(上行性網様体賦活系、前帯状回など)の代謝活性が入眠時に低下しないと報告されている²⁾。また、慢性不眠症患者では海馬体積の減少が報告されており³⁾、うつ病患者についても、前帯状回、前頭前野、扁桃体とともに海馬の体積減少が報告されていることから⁴⁾、うつ病と慢性不眠症には共通点が存在する可能性がある。

精神生理性不眠は、過覚醒と不安の形成に関わる神経機構が関与²⁾していると考えられているが、これらを評価する生理学的指標ならびに心理指標と脳画像の関係について検討した研究は過去には存在しない

- 1) Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. *Biol Psychiatry*. 1996;39:411-8.
- 2) Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, Price JC, Miewald JM, Kupfer DJ. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004;161:2126-8
- 3) Noh HJ, Joo EY, Kim ST, Yoon SM, Koo DL, Kim D, et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia. *J Clin Neurol*. 2012;8:130-8
- 4) Bora E, Fornito A, Pantelis C, Yucel M. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies. *J Affect Disord*. 2012;138:9-18

2. 研究の目的

従来の脳画像研究では、早期の微細な神経細胞レベルの障害・変性を検出することは不可能であったが、細胞代謝レベルでの変化を検出できる MR-spectroscopy (MRS) は、近年、微細な脳代謝異常検出の重要なツールになっている。MRS は、化合物中の水素原子の磁化特性(化学シフト)の違いをもとに、MRI 技術を応用して、脳内の化学物質の相対濃度を測定する方法である。主な測定可能な物質は、神経細胞の機能を反映する N-acetyl-aspartate(NAA)、髄鞘代謝や神経細胞膜の状態を反映する Choline (Cho)、初期の細胞障害を反映し細胞内酸素供給停止の指標である Lactate、グリア細胞にのみ存在し、細胞膜成分や細胞浸透圧調整物質の機能を有し、細胞形態維持に関与するミオイノシトール(mi)、グルタミン(Gln)やグルタミン酸(Glu)といった興奮性神経伝達物質の複合体で

ある Glx、炎症などによる細胞形質膜の崩壊を反映する Lipids、そして、年齢や疾患の影響を受けにくく、上記の他の物質の相対濃度の指標として利用される Creatine(Cr)がある。

また、不眠症状の評価法として、不眠発症素因の水準(状況負荷に対する不眠の易発現性)を評価できる FIRST(Ford Insomnia Response to Stress Test)¹⁾、不眠に対する認知行動療法の効果判定に適しており、また、睡眠に対する非機能的信念を評価できる DBAS(Dysfunctional Beliefs and Attitude about Sleep Scale)²⁾がある。

本研究では、慢性不眠症患者の症状特性と MRS によって検出可能な物質の関係を検討し、不眠における脳微細構造異常の存在と、不眠の重症度との関連の解明を目的とした。

- 1) Nakajima S, Okajima I, Sasai T, Kobayashi M, Furudate N, Drake CL, et al. Validation of the Japanese version of the Ford Insomnia Response to Stress Test and the association of sleep reactivity with trait anxiety and insomnia. *Sleep Med*. 2014;15(2):196-202.
- 2) Morin CM, Vallieres A, Ivers H. Dysfunctional beliefs and attitudes about sleep (DBAS): validation of a brief version (DBAS-16). *Sleep*. 2007;30(11):1547-54.

3. 研究の方法

対象は、ICSD-2 の精神生理性不眠の診断基準を満たした6名(男性2名、女性4名、平均年齢:39.7 ± 10.2 歳)と年齢と性別を一致させた健常者(男性2名、女性4名、平均年齢:35.3 ± 9.8 歳)。全例、不眠の評価として、過去2週間の睡眠・日中の機能を評価する the Japanese version of Insomnia Severity Index(ISI-J)、Ford Insomnia Response to Stress Test(FIRST) [7]、および自記式の抑うつ評価尺度である Beck Depression Inventory(BDI)、不眠症群においては、さらに、DBAS を用いた。なお、不眠症患者群では、検査時、夜間入眠前に GABA 受容体作動性睡眠薬 2 種までの服用は許可した。

不眠画像研究で障害部位として挙げられている前帯状回、腹側外側視索前野(VLPO)、脳幹網様体、両側海馬を関心領域(15mm × 15mm × 15mm 前帯状回のみ 30mm)として、3.0T-MRI を用いて、NAA、乳酸、コリン、ミオイノシトール、脂質、および Glx の MRS 信号からその相対濃度を推定し、健常群と不眠症群で t 検定を行った。また、健常群 6 名と不眠症群 6 名を合わせた 12 名を対象に、ISI スコア、BDI スコア、FIRST スコアと相関する代謝物質、および DBAS スコアと相関する不眠症群での代謝物質を検索した。

4. 研究成果

不眠症群 (IS 群) と健常群 (NC 群) では、ISI スコア (IS 群: 14.8 ± 2.1 , NC 群: 5.3 ± 3.1 , $p=0.0001$)、FIRST スコア (IS 群: 28.0 ± 3.3 , NC 群: 16.4 ± 5.2 , $p=0.001$)、BDI スコア (IS 群: 17.2 ± 9.5 , NC 群: 4.2 ± 4.0 , $p=0.01$) で、不眠症群では有意に高得点であった。また、不眠症群のみを対象とした DBAS の評価項目のうち、「結果」に関しては 29.3 ± 8.0 、「心配と無力感」は 39.7 ± 7.8 、「予測」は 12.5 ± 3.4 、「薬物」は 15.2 ± 2.9 、DBAS 総スコアは 96.7 ± 18.1 と高得点であった。なお、不眠症群の睡眠薬服用量は、ジアゼパム換算で $5.6 \pm 4.2\text{mg}$ であった (表 1)。

MRS で測定した代謝物質のうち、右海馬の Glx(2.34ppm) (IS 群: 0.182 ± 0.062 , NC 群: 0.097 ± 0.063 , $p=0.04$)、前帯状回の Glx(2.73ppm) (IS 群: 0.399 ± 0.050 , NC 群: 0.347 ± 0.028 , $p=0.05$) と Lip(1.44ppm) (IS 群: 0.121 ± 0.044 , NC 群: 0.060 ± 0.021 , $p=0.01$) が不眠症群で有意に高値であった。これらのうち、右海馬の Glx(2.34ppm) が ISI スコア ($r=0.691$, $p=0.01$)、BDI スコア ($r=0.829$, $p=0.001$) と有意に正の相関を認め、また前帯状回の Lip(1.44ppm) が FIRST スコア ($r=0.820$, $p=0.001$) と正の相関を認めていた (図 1)。

不眠症群のみを対象とした DBAS スコアのうち、「心配と無気力」が橋部 Glx(3.73ppm) ($r=-0.916$, $p=0.01$) および右海馬の ml(3.53ppm) ($r=0.852$, $p=0.03$) と、「予測」が前帯状回の Glx(2.34ppm) ($r=0.952$, $p=0.003$) と、「薬物」が右海馬の Lip(1.44ppm) ($r=0.837$, $p=0.04$) と橋部の Lip(1.44ppm) ($r=-0.942$, $p=0.005$) と VLPO の Glx(2.34ppm) ($r=-0.881$, $p=0.02$) と、そして DBAS 総スコアと右海馬の Lip(1.44ppm) ($r=0.853$, $p=0.03$) と有意な相関を認めた。

表 1. 被験者群の臨床的特徴と症状評価

	健常群	不眠群	P 値
年齢 (歳)	35.3 ± 9.8	39.7 ± 10.2	0.47
平均起床時間 (時間)	7.2 ± 0.5	7.0 ± 1.4	0.78
ISI スコア	5.3 ± 3.1	14.8 ± 2.1	0.0001
FIRST スコア	16.4 ± 5.2	28.0 ± 3.3	0.001
BDI スコア	4.2 ± 4.0	17.2 ± 9.5	0.01
DBAS(結果)	—	29.3 ± 8.0	
DBAS (心配と無力感)	—	39.7 ± 7.8	
DBAS(予測)	—	12.5 ± 3.4	
DBAS(薬物)	—	15.2 ± 2.9	
DBA 総スコア	—	96.7 ± 18.1	
服薬 (ジアゼパム換算)	—	$5.6 \pm 4.2\text{mg}$	

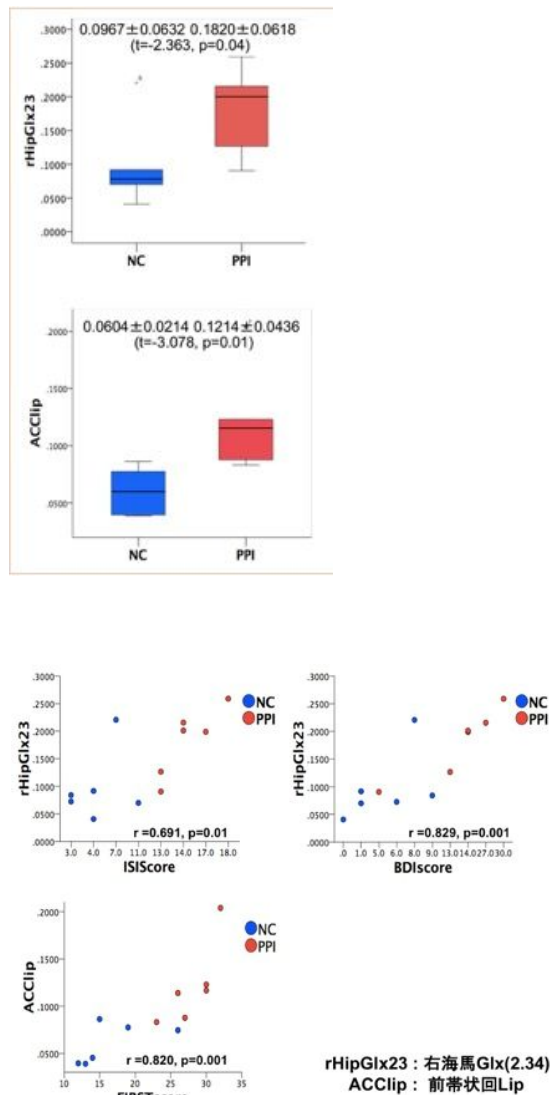


図 1. 不眠・抑うつ症状指標と MRS 信号

右海馬の Glx(2.34ppm) (rHipGlx23) に健常群と不眠症群で有意差を認め、Glx(2.34ppm) は、不眠スコアである ISI Score および抑うつスコア BDI Score と正の相関を認めた。また、前帯状回の脂質 Lip(1.44ppm) (ACClip) も健常群と不眠症群で有意差を認め、これは不眠の易発現性の指標である FIRST score と正の相関を認めた。

以上まとめると、健常群と比較し、慢性不眠症群では、右海馬の Glx および前帯状回の Glx および脂質の濃度が有意に高値であった。また、両群合わせ、ISI スコア、BDI スコアが右海馬の Glx と有意な正の相関を、また FIRST スコアが前帯状回の脂質と有意な正の相関を認めた。不眠症群において、DBAS の総スコアが右海馬の脂質と、下位因子の「予測」が前帯状回の Glx と有意な正の相関を認めた。

このことから、右海馬の興奮性神経伝達物質 Glx 量が自覚的な不眠および抑うつ症状と、前帯状回の細胞膜変性を示唆する脂質量が不眠発現の素因および Glx が DBAS で評価される不眠に対する非機能的信念「予測」と、そして右海馬の脂質量が DBAS の総スコアと関連していることが示唆された。

(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 0 件)
投稿中

[学会発表](計 1 件)
中村真樹、岡島義、中島俊、羽澄恵、田村典久、
松井健太郎、佐藤萌子、井上雄一:不眠症における脳内物質の変化と臨床的特徴、日本睡眠学会第41回定期学術集会、東京(2016.7.7)

[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

中村 真樹(NAKAMURA MASAKI)
公益財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号:70375054

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: