

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月25日現在

機関番号：12301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591273

研究課題名（和文） 気分障害・適応障害の反復経頭蓋磁気刺激法に際する脳機能反応性の検討

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

研究代表者

青山 義之（AOYAMA YOSHIYUKI）

群馬大学・医学部・助教

研究者番号：60568351

研究成果の概要（和文）：反復経頭蓋磁気刺激法（rTMS）を行った際の脳血液量変化を近赤外線分光ロスコピィ（NIRS）を用いて測定することにより、気分障害（大うつ病性障害、双極Ⅰ型障害、双極Ⅱ型障害）、および適応障害における脳機能の特徴の検討、および適正な刺激条件の設定を目的とした。rTMS中の対側脳機能反応性は疾患群によって異なる反応を示し、その反応は状態像による相違を認めなかった。

研究成果の概要（英文）：This study is the investigation of cerebral reactivity in mood disorder (major depressive disorder, bipolar I disorder, bipolar II disorder) and adjustment disorder during Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) using near infrared spectroscopy. Cerebral reactivity during rTMS are differed in groups, and these reactivity are not relevant to mood status.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：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

(1) うつ病・うつ状態治療の現状

近年、うつ病の増加が指摘されている。WHOによるYLDs (years lived with disability) において、全年齢、および15-44歳でも1位になっているなど、ありふれた、長い罹病期間をもち、心理・社会的な影響の大きい疾患である。自殺者の30～80%が関与しているとの報告もある。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、

患者群のうち約20%は抗うつ薬治療抵抗性を示すとされる。一方、がんに罹患した患者では、高い頻度でうつ状態を認めるが、全身状態や副作用の問題で、抗うつ薬が使用しにくい、あるいは使用できない場合も多い。このような場合に、非薬物的抗うつ治療として電気けいれん療法(ECT)が選択されることがある。また、米国精神医学会のうつ病治療ガイドラインでは、自殺が切迫している症例では、ECTの第一義的使用が推奨されている。現在、

この治療法を用いる場合には、全身麻酔下で行う修正型無けいれん ECT が主流ではあるが、患者の負担の大きい治療にもなっている。

(2) 反復経頭蓋磁気刺激法

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、侵襲性の少ないことが最大の利点と考えられる。近年では治療応用が進められ、特にうつ病での有効報告は最も多く、その治療効果は比較試験でも示されている。海外における、うつ病治療応用では、右前頭前野への低頻度 rTMS、または左側への高頻度刺激が選択される。ECT と比較すると、同等の治療効果とする報告が多く、rTMS は侵襲性が低く、麻酔不要で、局所のみを刺激するため刺激量が少ない点で、患者の負担が少ない方法である。

一方、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現状がある。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。よって、現状では、rTMS うつ病治療の効果は、臨床症状から判定されており、有効な条件設定に結論は出ていない。

(3) rTMS に伴う脳機能変化の検討に適した近赤外線スペクトロスコピー NIRS

rTMS の脳機能に対する影響を検討する手法としては、近赤外線スペクトロスコピー (near infrared spectroscopy; NIRS) も用いられている。これは 100ms の高い時間分解能で、脳血液量変化を酸素化ヘモグロビン濃度・脱酸素化ヘモグロビン濃度の変化として捉えられるシステムである。NIRS は近赤外光を用いた測定法であるため誘導磁場と干渉しない。また被験者への装置設置は頭部へのプローブのみであり、自然な状態での測定が可能で、測定場の自由度が高いため、TMS コイルとの共存が可能な、唯一の脳機能画像法であると言える。

NIRS と TMS を組み合わせた研究は、主として健常者対象に、運動野刺激における検討が行われている。我々は、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 (Hanaoka ら 2007, Neurosci Lett; Aoyama ら 2009, Neurosci Res.)。このシステムを用いた予備的検討では、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 を行い、刺激対側である左前頭前野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た。更に、このシステムを用いて、刺激強度に関す

る検討を、健常者対象に 4 種類の刺激強度設定を用いて行った報告では、運動閾値の半分以上の強度を用いた際にのみ、対側に有意な抑制効果を認めることがわかった。

2. 研究の目的

健常者における経頭蓋磁気刺激の効果の予備的検討の論文発表 (Hanaoka ら 2007, Neurosci Lett)、健常者における経頭蓋磁気刺激の効果強度の面から検討した論文発表 (Aoyama ら 2009, Neurosci Res)、および学会発表といった、これまでの研究成果に基づいて、本研究の到達目標は、気分障害・適応障害における、経頭蓋磁気刺激に対する電気生理学的な脳機能反応性の特徴を明らかにし、その結果に基づいた適正な治療のための刺激条件設定を目的とするものである。

3. 研究の方法

対象は、当科外来通院中、および入院中の患者とする。初回診察時に構造化面接

Structured Clinical Interview for DSM-IV (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において、rTMS 中の NIRS 測定を行った。測定時に臨床症状の評価、具体的には、全対象者にハミルトンうつ病評価尺度 HAM-D、双極性障害では更にヤング躁病評価尺度 YMRS を行った。また生活機能レベルの評価として、機能の全体的評価尺度 GAF の評価も行う。診断と得られた波形パターンについての検討を行った。TMS 装置は、附属病院精神科神経科の病棟脳波室に装置されている、8 字コイルを装着して刺激を行った。rTMS 刺激条件は、健常者における検討で、対側に有意な抑制効果を生じた設定とした (Aoyama ら, 2009, Neurosci Res)。

すなわち、刺激頻度 1Hz、持続 60 秒間、刺激機器強度は 100%RMT とする。rTMS 刺激位置は、standard procedure である、各自の一次運動野相当部位の 5cm 前方に設定。対象条件として、疑似刺激条件も設定する。方法はこれまでの検討に準じ、8 字コイルを被験者後方 50cm に設置して刺激する方法とした。

すなわち、刺激頻度 1Hz、持続 60 秒間、刺激機器強度は 100%RMT とする。rTMS 刺激位置は、standard procedure である、各自の一次運動野相当部位の 5cm 前方に設定。対象条件として、疑似刺激条件も設定する。方法はこれまでの検討に準じ、8 字コイルを被験者後方 50cm に設置して刺激する方法とした。

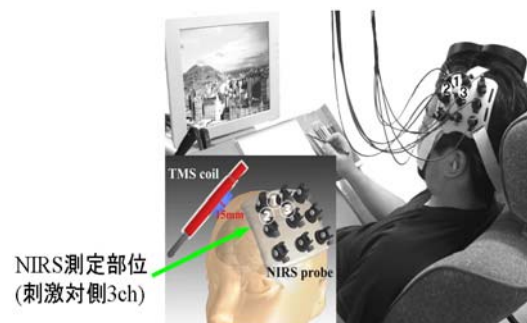


図1 装置設定

rTMSに伴う脳機能変化の測定に、NIRS装置を用いる。NIRSチャンネル1-3を、rTMS刺激位置のちょうど対側に位置するように設置し、rTMS刺激中60秒間、および刺激後区間120秒間の測定を行う。各被検者毎、三回以上の測定を行い、平均データを解析に用いた。(図1)

4. 研究成果

初年度には、患者群において対側の反応測定を行った。健常者における予備的検討で認められた、刺激中の対側前頭前野の脳血液量減少反応に関して、双極性障害では健常者と同様の变化を、すなわち刺激中の酸素化ヘモグロビンの減少を示し、うつ病では明らかな刺激中の低下を認めなかった。適応障害では、少数例の検討ではあったが、健常者と同様の变化が示されていた。(図2)

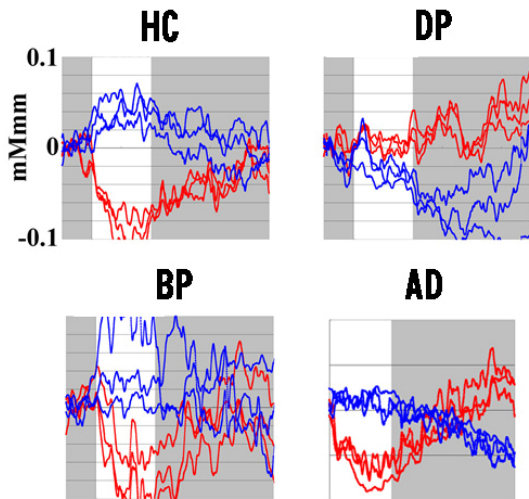


図2 各群の平均波形 (HCは健常者, DPはうつ病, BPは双極性障害, ADは適応障害)

加算平均を用いて群間比較を行った結果、健常者とうつ病との間で有意な差を認めていた。また、健常者と双極性障害・適応障害との間では差を認めなかった。また、この反応の大きさは、性・年齢・各評価尺度・薬剤換算量との関連は認めていなかった。(図3)

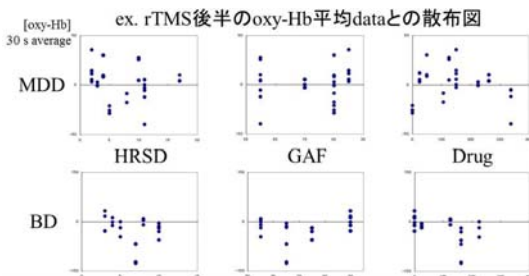


図3 oxy-Hb変化量とハミルトンうつ病評価尺度・GAF尺度・抗うつ薬等価換算量との関連

次年度以降には、この反応の状態像による相違や変化を検討した。検討は少数例に留まったが、各疾患群における反応は状態像によらず初年度と同様の反応を認める傾向にあった。広い脳部位での反応測定を目的とした装置開発は、現時点では光ファイバーの処理の理由で試作に至っていないが、1例のみではあるが、両側測定同時を行った結果を提示する(図3)。

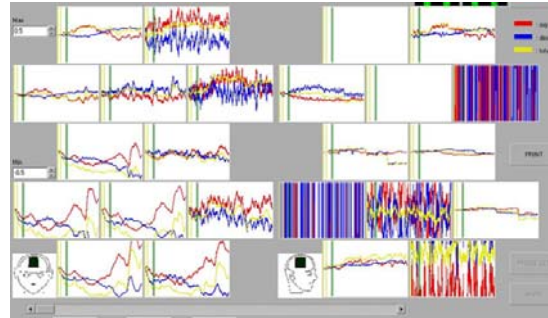


図3 両側測定のプロット結果

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9件)

1. Narita K, Fujihara K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Majima T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M. (2011) Associations among parenting experiences during childhood and adolescence, hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypoactivity, and hippocampal gray matter volume reduction in young adults. *Hum Brain Mapp* 2011 10.1002/hbm.21354. 査読有

2. Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M. (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS One*. 2011;6(5):e20021. 査読有

3. Suda M, Narita K, Takei Y, Aoyama Y, Takahashi K, Yuki N, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M. (2011) Changes in Gray Matter Volume with Rapid Body Weight Changes in Anorexia Nervosa: A Voxel-Based Morphometric Study. *Biol Psychiatry*. 15;70(8):e35-6. 査読有

4. Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Kameyama M, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M. (2011) Micropolygyria in an infant born to

a patient with severe anorexia nervosa: A case report. Int J Eat Disord. 10.1002/eat.20927. 査読有

5. Narita K, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Majima T, Kameyama M, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M. (2011) Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: A voxel-based morphometric study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 35(2):439-45. 査読有

6. 青山義之, 須田真史, 武井雄一, 他 NIRS と MEG からみた気分障害の病態生理 臨床脳波 52 巻 9 号 520-527 (2010) 査読無

7. Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M. (2010) Relationship of parental bonding styles with gray matter volume of dorsolateral prefrontal cortex in young adults. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34(4):624-31. 査読有

8. Ikeda Y, Kameyama M, Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yuuki N, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M, Amanuma M. (2010) Total and regional brain volume reductions due to the Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): a voxel-based morphometric study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 34(1):244-6. 査読有

9. Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sato T, Fukuda M, Mikuni M. (2010) Frontopolar activation during face-to-face conversation: an in situ study using near-infrared spectroscopy. Neuropsychologia. 48:441-7 査読有

[学会発表] (計 2 件)

1. 青山義之 NIRS の一般的な臨床応用 第 32 回日本精神科診断学会(招待講演) 沖縄, カルチャーリゾート フェストーネ 2012 年 11 月 23 日

2. 青山義之, 須田真史, 武井雄一, 他 統合失調症における会話の最中の脳活動の NIRS を用いた検討 第 40 回日本臨床神経生理学会学術大会 2010 年 11 月 2 日 神戸国際会議場

[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・助教
研究者番号 : 60568351

(2) 研究分担者

武井 雄一 (TAKEI YUICHI)
群馬大学・医学部・助教
研究者番号 : 30455985

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :