

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：14101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591705

研究課題名(和文) 精神病症状を伴う気分障害の視床下部-下垂体系脆弱性と前頭葉ネットワークの障害

研究課題名(英文) Altered frontal network associated with hypothalamo-pituitary dysfunction in psychotic bipolar disorder

研究代表者

城山 隆 (Shiroyama, Takashi)

三重大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00252354

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：40代～50代の被験者3群(精神病症状を伴う双極性障害;PBD9例、精神病症状を伴わない双極性障害;NPBD9例、健常者22例)を対象として拡散テンソル画像とTBSSを用いてFA, MD, AD, RDを比較解析した。PBDではNPBDに比して前頭前野・頭頂葉・後頭葉の交連線維、および左側の頭頂葉・後頭葉と側頭葉・前頭前野の連合線維において、軸索障害を伴わない髄鞘の障害などの白質障害が重度であることが示唆された。これらの白質障害は前頭葉ネットワーク機能の低下に伴う情動・行動障害、視床下部-下垂体系の調節障害、認知機能低下に関連し、双極性障害における精神病症状の発現につながると考えられた。

研究成果の概要(英文)：White matter microstructural changes in psychotic (PBD) and nonpsychotic (NPBD) bipolar disorder were investigated by diffusion tensor imaging using TBSS (Tract-Based Spatial Statistics). Present results suggested PBD is associated with severer myelin damages without axonal damages compared with NPBD in interhemispheric fibers connecting prefrontal, parietal, and occipital area, association fibers connecting parieto-occipital region and temporal-frontal region, and association fibers connecting medial temporal region and prefrontal area. These alteration of prefrontal network are potential neural substrates of disturbances in emotional and behavioral modulation, hypothalamic regulation, and cognitive function, which can precipitate psychotic symptoms in PBD.

研究分野：双極性障害

キーワード：双極性障害 脳白質 非定型精神病 統合失調症

## 1. 研究開始当初の背景

統合失調症と気分障害の境界について、Kraepelin, E による内因性精神病の二分主義から近年の精神疾患の単一スペクトラム説、DSM-5 における双極性障害の独立した位置づけへの変更に至るまで、様々な視点から論議されてきた。我が国の満田・鳩谷の非定型精神病概念もその論議のひとつであり、この概念の提示していた「間脳系の脆弱性」について検証する目的で、H21-23 年度科学研究費補助金基盤(c)一般「拡散テンソル画像を用いた非定型精神病における視床下部へのフィードバック障害の解析」において DSM-IV-TR 分類で非定型精神病概念に該当する診断カテゴリーの患者群と健常者を対象に、視床下部 - 下垂体系の調節に關与する神経束の微細構造を比較解析した。しかし患者群の中でもデータがばらつく結果となり、非定型精神病概念自体の異種性に関して、サンプルの細分化・均質化が課題であった。

本研究では「精神病症状を伴う気分障害」を非定型精神病概念の細分化したカテゴリーのひとつと位置付け、均質性を高めるために気分障害の中でも双極性障害のみに解析対象を限局した。精神病症状の有無には前頭前野ネットワークの実体である白質神経束の微細構造障害が關連しているのではないかと考え、精神病性と非精神病性の双極性障害および健常者で脳白質微細構造を比較解析することを計画した。

## 2. 研究の目的

(1) まず精神病症状を伴う双極性障害(PBD)と精神病症状を伴わない双極性障害(NPBD)を合わせた双極性障害全体と健常者の2群、続いてPBD, NPBD, 健常者の3群で白質微細構造の差異を比較解析し、脳白質神経束における軸索の障害、髓鞘の障害などの病的変化を調べる。

(2) 上記の2群、3群間で脳の局所的容積変化の有無を調べる。

(3) 年齢、性別、罹病期間や薬物治療の影響など、臨床像と白質障害の關連を調べる。

## 3. 研究の方法

(1) 白質の発達過程の変化と加齢変化を除くために被験者を40代と50代に限定した。年齢、性別、利き手、教育年数を一致させた被験者を対象とした。当院精神科神経科の入院および外来患者のうち、DSM-5 分類に基づくPBD 9例(男性4名、女性5名)、NPBD 9例(男性4名、女性5名)、健常者22例(男性10名、女性12名)。PBDでは1例を除いて双極1型、NPBDでは1例を除いて双極2型であった。PBDでは気分正常5例、うつ状態3例、躁状態1例であったのに対し、NPBDでは気分正常7例、うつ状態2例であり、いずれの患者群でも気分正常と気分障害の状態が混在していた。上記被験者を対象として脳の拡散テンソル画像を3Tにて撮像した。

FSL 4.0 software (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, University of Oxford, England; <http://www.fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)の一部であるTBSS: Tract-Based Spatial Statistics 1.2 (5000回の並べ替え検定によるFamily-wise error; FWE多重比較補正、有意水準 $P < 0.05$ )を用いて年齢・性別を共変量として全脳白質をFractional Anisotropy (FA)値, Mean Diffusivity (MD)値, Radial Diffusivity (RD)値, Axial Diffusivity (AD)値を以下について解析した。

双極性障害(PBD+NPBD)18例と健常者22例の2群比較

PBD, NPBD, 健常者の3群比較

(2) 上記被験者を対象としてT1強調3D画像を撮像し、SPM12を用いて、VBMによる上記(1)と同様の群間解析を行い、全脳で局所的容積変化の有無を調べた。

(3) 臨床像との關連について、被験者の年齢、性別、罹病期間と白質障害の關連を調べた。患者群の炭酸リチウム投与群・非投与群で白質障害の差異を調べた。

## 4. 研究成果

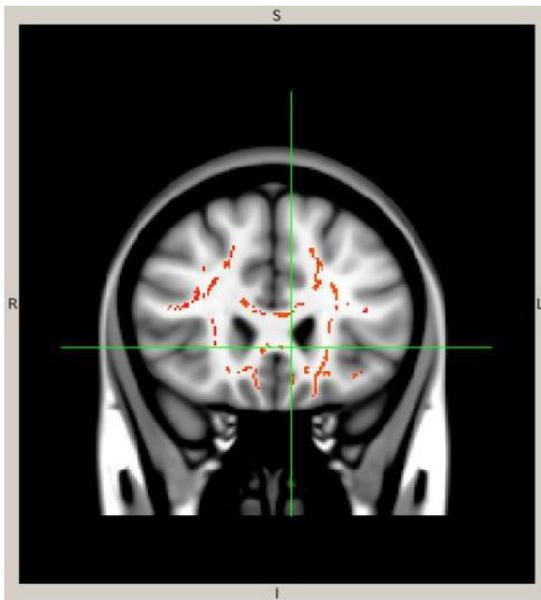
### (1) 白質の群間比較の結果

双極性障害(PBD+NPBD)は健常者に比して左側頭頂葉～後頭葉領域の白質においてFA低下がみられた。MD, RD, ADにおいては有意差を示す領域はなかった。

### PBD, NPBD, 健常者の 3 群比較

PBD が NPBD に比して FA 低下、MD 上昇、RD 上昇の領域がみられた。FA 低下は両側頭頂葉～後頭葉白質に限られたが、MD と RD 上昇の領域はほぼ重なっており、小鉗子～前頭前野眼窩部白質、脳梁膝部～体部、大鉗子、上縦束、下縦束、下前頭後頭束、放線冠であったが、上記の MD 上昇は前頭前野眼窩部白質を除いてほぼ左側に限局しており、左側前視床放線、皮質脊髄路にもみられた。RD 上昇は下縦束では左側のみにみられ、上記以外に両側鉤状束、左側小脳白質にもみられた。

( 下図に TBSS による解析結果のうち、RD 上昇を示した領域の一部を MNI152 標準脳上に示す。FWE 多重比較補正後に PBD が NPBD に比して脳梁膝、鉤状束、下前頭後頭束、前頭前野眼窩部白質に有意な RD 上昇がみられた。クロスパーの交点の座標軸は X = - 7, Y = 24, Z = 0 S:superior, I=inferior, R=right, L=left )



PBD が健常者に比して両側脳梁体部や上縦束、右側帯状束体部、放線冠に FA 低下、MD 上昇、RD 上昇が共通してみられ、MD 上昇と RD 上昇は両側脳梁膝部や小鉗子～前頭前野眼窩部白質、帯状束後部、FA 低下と RD 上昇は両側頭頂葉～後頭葉白質、大鉗子、下縦束にもみられた。下縦束の RD 上昇は左側のみにみられた。上記以外に、両側前視床放線に MD 上昇がみられ、両側鉤状束、下前頭後頭束、左側前視床放線に RD 上昇がみられた。

NPBD と健常者で有意差を示した領域は FA 値, MD 値, RD 値, AD 値いずれにおいてもみられなかった。3 群間で AD 値の有意差

を示した領域はみられなかった。

( 2 ) 双極性障害と健常者の 2 群間、および PBD, NPBD, 健常者の 3 群間で容積変化を示した脳領域はみられなかった。

### ( 3 ) 臨床像と脳白質所見との関連

被験者の年齢との相関解析の結果 :

双極性障害全体 ( PBD+NPBD )、健常群、および PBD においては FA 値, MD 値, RD 値, AD 値いずれにおいても年齢との相関を示す領域はみられなかった。NPBD において、FA 値との負の相関、AD 値との負の相関が、おもに左側前頭前野眼窩部白質、脳梁膝部～体部にみられた。しかし健常群、および PBD においては年齢との相関がなかったため、aging slope の群間比較はおこなわなかった。

被験者の性別との相関解析の結果 :

双極性障害全体 ( PBD+NPBD ) では gender effect があり、女性が男性に比べて FA 値低下、RD 値と MD 値の上昇が広範な白質領域でみられたが、FA 値低下は左側に限局していた。健常群では FA 値, MD 値, RD 値, AD 値いずれにおいても gender effect を示す領域はみられなかった。NPBD において、広範な白質領域で男性よりも女性に FA 値と AD 値低下、RD 値と MD 値の上昇がみられた。

双極性障害全体 ( PBD+NPBD ) および PBD, NPBD それぞれに FA 値, MD 値, RD 値, AD 値と罹病期間との相関を示した領域はみられなかった。

PBD と NPBD を合わせた双極性障害全体でリチウム投与群 9 例と非投与群 9 例に分けると、FA 値, MD 値, RD 値, AD 値いずれもリチウム投与・非投与による有意差を示した白質領域はみられなかった。

### ( 4 ) 考察 :

双極性障害の中でも PBD と NPBD では脳白質の微細構造障害に差異のあることが示唆された。FA や MD は白質微細構造の評価に関して非特異的な指標であり、計算式にいくつもの要因が含まれるために相殺されてみかけ上は変化がないという可能性もあることを考慮すると、髄鞘の障害を示唆するとされる RD の上昇 ( Song, et al., 2002 ) はみられたが、軸索障害を示唆するとされる AD

低下 (Alexander, et al., 2007) はなかったことから、前頭前野・頭頂葉・後頭葉の交連線維、および左側の頭頂葉・後頭葉と側頭葉・前頭前野の連合線維、視床と前頭前野の連合線維において、軸索障害を伴わない髄鞘の障害が示唆する所見と考えた。

サンプル数の少ないことが本研究の限界として指摘され得るが、今回の所見が偽陽性であるという可能性に関しては TBSS で FWE 多重比較補正後の所見であり、統計学的には頑健な所見であると考えられる。被験者に双極 1 型と 2 型の混在すること、気分正常と気分障害の混在すること、薬物治療の影響などサンプリングバイアスによる偽陽性の可能性は残るが、被験者は PBD と NPBD の典型例であり、PBD と NPBD の白質障害の差異を示す領域は脳梁 (Sarrazin, S., et al. 2014)、頭頂葉～後頭葉 (Kumar, J et al. 2015) および前頭前野と扁桃体の結合低下 (Anticevic, A. et al. 2013) など近年の報告に一致する。

以上のことから、PBD と NPBD の白質障害の程度は、典型例であれば少数サンプルであっても検出可能な明確な差異が存在すると考えた。

NPBD と健常者に差異がない点、MD 値の PBD と NPBD の差異が右側には検出されなかった点、および局所の容積変化が検出されなかった点については、サンプル数の少ないことに伴う検出力不足による偽陰性の可能性は否定できない。

双極性障害全体 (PBD+NPBD) で健常者に比して白質障害の見られた領域 (左側頭頂葉～後頭葉) は TBSS では報告が乏しいもの voxel based analysis では報告が多く (Nortje, G. et al. 2013)、情動の再評価の機能 (Lake, A. et al. 2016) においても重要な領域である。

年齢との相関では従来の所見は報告によって一致しないが、脳梁の加齢変化は双極性障害と健常者との差異 (Toteja, et al., 2015) が報告されている。脳梁は健常者においても膝部が膨大部よりも遅れて発達して早期に加齢変化する領域であるが、本研究では中年期に限定した被験者にもかかわらず罹病期間との相関なしで NPBD において脳梁膝部に白質障害の年齢との相関がみられ、双極性障害における accelerated aging 概念 (Rizzo, L.B. 2014) は検討を要する課題と考える。

PBD と健常者では年齢との相関領域はみ

られなかったことは少数サンプルであること以外にも被験者が中年期に限定していることも影響していると思われた。

#### 性差

双極性障害全体 (PBD+NPBD) と NPBD 群では広範な領域で男性よりも女性に白質障害の程度が強い gender effect がみられた。双極性障害の有病率にはほぼ性差はないとされるが、うつ病と非定型精神病は女性に多いこと、精神病性双極性障害のうち気分一致しない精神病性の特徴は女性に多いこと (Azorin, J.M. et al. 2013) などに関連する可能性がある。しかしここで、甲状腺ホルモンは神経軸索の正常な髄鞘化に必要とされ、ラット脳ではとくに脳梁白質神経線維の形成に関与するオリゴデンドロサイトの分化に影響することが報告されており、(Sharlinら 2008)、甲状腺機能低下が白質微細構造に影響する可能性は否定できない。双極性障害の第一選択薬である炭酸リチウムによる甲状腺機能低下は女性でリスクが高いこと (Ozerdem, A. et al. 2013) や双極性障害と甲状腺機能の関連の性差 (Bauer, M., et al. 2014) を考慮すると、被験者には炭酸リチウムの使用例や甲状腺機能低下例も含まれており、今回の所見は慎重な解釈を要する。本研究では炭酸リチウムの使用による白質障害への影響は無かったことが確認されている。PBD, NPBD とともに一過性の甲状腺機能低下の頻度は高かったが、本研究ではサンプル数が少なく、年齢、性別、薬物、気分症状、栄養状態などの共変量を考慮すると甲状腺機能低下と白質障害の相関を統計的に解析するための十分な自由度が確保できなかった。

#### 機能的考察

前頭前野眼窩部は鉤状束を介して扁桃体や海馬と連絡しており、情動および行動の調節に関与するが、双極性障害におけるこの領域の白質障害は従来から報告されている。本研究では PBD と NPBD では鉤状束の障害程度に差異がみられ、resting-state fMRI の所見 (Anticevic, A. et al. 2013) とも一致する。左右両半球の前頭前野を連絡する小鉤子、脳梁膝部、脳梁体部、大鉤子でも差異がみられたことは、半球間結合の低下が精神病症状に関与するという報告 (Sarrazin, S. et al. 2014, Chaim, T.M., 2010) を支持する所見であった。

前頭前野眼窩部は直接的・間接的 (扁桃

体・海馬への投射)に視床下部 - 下垂体系の調節にも関与しており、双極性障害における視床下部 下垂体 副腎皮質系 (Belvederi Murri, M. et al. 2016) および視床下部 下垂体 甲状腺系 (Bauer, M., et al. 2014) の調節障害を生じて認知機能に影響を及ぼすと考えられる。

視床 前頭葉 線条体ループの一部である前視床放線 (Oertel-Knochel, V. et al. 2014) や、脳梁、上縦束、下縦束、下前頭後頭束 (Poletti, S. et al. 2015) などに双極性障害の認知機能低下と白質障害との相関が繰り返し報告されているが、本研究では前視床放線、脳梁、上縦束、下縦束、下前頭後頭束の障害にPBDとNPBDの差異がみられたことから、PBDが認知機能の観点からもNPBDとは差異のあることが示唆された。

#### 考察のまとめ

双極性障害と統合失調症の共通点と差異の問題は現在もなお論議が続いている (Frangou, S. 2014) が、本研究では双極性障害の異種性について形態学的に解析し、PBDとNPBDの間には典型例であれば少数サンプルでも検出し得る白質障害の明確な差異が存在することが示された。従来知見と合わせて考えると、精神病症状を伴う双極性障害では、精神病症状を伴わないものに比して白質の障害に差異があり、この白質障害を神経基盤とする前頭前野ネットワーク機能の低下による扁桃体や視床下部下垂体系への抑制作用の低下、両半球間の結合の低下、および認知機能の低下が生じることで精神病症状の発現につながると考えられる。

#### 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0件)

〔学会発表〕(計1件)

城山 隆、前田正幸、元村英史、谷井久志、鈴木 大、松本龍介、岡田元宏  
「精神病性・非精神病性双極性障害における白質神経束の解析」  
第38回日本生物学的精神医学会・第59回日本神経化学学会合同年会  
福岡国際会議場(福岡県福岡市)(発表予定)  
2016年9月8日~9月10日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

城山 隆 (Shiroyama Takashi)  
三重大学・医学部附属病院・講師  
研究者番号: 00252354

##### (2)研究分担者

前田 正幸 (Maeda Masayuki)  
三重大学・医学系研究科・教授  
研究者番号: 70219278

##### (3)連携研究者

谷井久志 (Tanii Hisashi)  
三重大学・医学部系研究科・准教授  
研究者番号: 40346200

鈴木 大 (Suzuki Dai)  
三重大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号: 30378301

榎本 香苗 (Kashimoto Kanae)  
三重大学・医学部附属病院・医員  
研究者番号: 00378390

宇佐見 彰浩 (Usami Akihiro)  
三重大学・医学系研究科・助教  
研究者番号: 60608941