

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791214

研究課題名(和文) うつ病における思考速度低下の脳磁図による検討

研究課題名(英文) A magnetoencephalographical study on psychomotor retardation in remitted patients with major depression

研究代表者

志々田 一宏 (Shishida, Kazuhiro)

広島大学・大学病院・病院助教

研究者番号：00444696

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,400,000円、(間接経費) 420,000円

研究成果の概要(和文)：うつ病患者における思考速度低下について、脳磁図を用いて研究した。うつ病患者12名と、年齢・性別を合わせた健常者に、言語流暢性課題(呈示されたひらがな1文字で始まる単語を思い浮かべる課題)を行っていただき、その間の脳磁場を記録した。得られた脳磁図のデータを周波数解析を行うことで、脳の活動性を評価した。うつ病群と健常者群で似たような活動パターン(後頭葉、次いで左外側前頭前野、運動感覚野に活動がみられる)を示していた。しかしうつ病群では対照群に比べ、運動感覚野や右後頭葉での活動が強かった。

研究成果の概要(英文)：We studied about psychomotor retardation in patients with major depression, using magnetoencephalography (MEG). Twelve remitted patients with major depression and twelve age- and sex-matched healthy volunteers performed verbal fluency task. Subjects were required to covertly generate word which begin with one of three Japanese syllabaries which was randomly presented. Magnetic field was recorded with a neuromagnetometer. We analyzed the signal of certain frequency which is thought to reflect the cerebral activity. Both depression and control groups showed similar activation pattern, first in the occipital area followed by left lateral prefrontal and somatosensory area. However, the depression group showed greater activation in somatosensory area and in right occipital area.

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：うつ病 思考速度 脳磁図 周波数解析

### 1. 研究開始当初の背景

うつ病の症状として、抑うつ気分、意欲低下、食欲低下、不眠などの他に、思考や認知面の症状がある。うつ病における思考の症状として、「事実を実際以上に悲観的に認知する」などの思考・認知の質的な障害と、「考えが浮かばない」「物事を考えるのに時間がかかる」などの思考の量・速度の障害があり、後者は精神運動制止と呼ばれている。精神運動制止は、うつ病患者の社会適応を悪化させ、自己評価の低下を招き、さらなるうつ病症状の悪化を招く。また、先行研究において精神運動制止の強さはうつ病の重症度と相関すること (Lemke ら, *Acta Psychiatr Scand.* 1999;99:252-6) メランコリー型の特徴の一つであること (Parker ら, *Am J Psychiatry.* 2010,167:745-7) さまざまな薬物療法や電気けいれん療法に対する治療反応性と関連すること (Burns ら, *J Affect Disord.* 1995;35:97-106) も示唆されており、臨床患者にとって深刻な症状であると同時に治療反応性の指標ともなりうることを示唆されている。

### 2. 研究の目的

われわれは、うつ病の思考の量・速度の障害として、言語流暢性課題 (ひらがな 1 文字を呈示し、そのひらがなで始まる単語を想起させる) を遂行中の脳血流反応を fMRI を用いて記録し、課題遂行中の左前頭前野の血流上昇が健常者と比較して低下していることを示した (Okada G ら, *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009;63:423-5、図 1)。

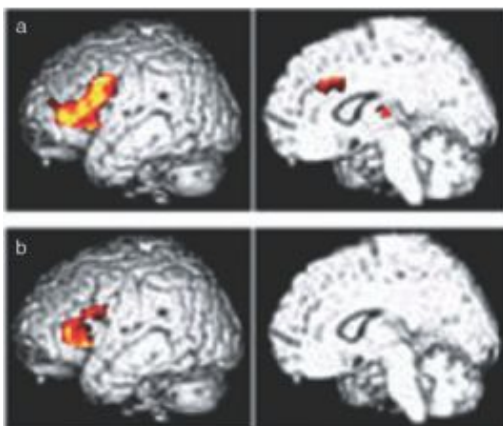


図 1 言語流暢性課題遂行中の血流反応 (上: 健常者、下: うつ病患者)

しかし、fMRI は時間分解能が数秒と長いいため、この血流反応の低下が言語産生に関わる脳活動が低いことを反映しているのか、課題遂行に時間を要するために生じたものなのか判別できない。一方、脳磁図は時間分解能がミリ秒単位と、fMRI よりも格段に優れた時間分解能を有している。

本研究では、うつ病患者および健常者において、言語流暢性課題遂行中の脳磁場を用いて計測し、言語産生という脳活動にかかわる脳活動を数十～数百ミリ秒単位で解析することで、うつ病患者における言語流暢性課題時の脳活動低下が脳活動そのものの量的な障害によるものなのか、脳活動が生じるまでの潜時が長いいためなのか、更に後者の場合は活動遅延が発生している脳局在を検討することで、精神運動制止の背景にある脳活動の障害を突き止めた。

### 3. 研究の方法

広島大学に通院中のうつ病患者 12 名 (男性 10 名・女性 2 名、年齢  $49.3 \pm 9.7$  歳) および年齢、性別をマッチングさせた健常者 12 名 (男性 10 名・女性 2 名、年齢  $48.6 \pm 9.5$  歳) に対し、事前に実験の目的、方法について説明後、同意を得たのち、以下の研究を行った。

利き手質問紙を用いて利き手を評価する。またうつ病患者においては Hamilton うつ病重症度評価尺度を行う。脳磁図室内で、被験者に対して以下の課題を行った。

下記 3 条件を、A→C→B→C→...の順に、A および B が 60 回を超えるまで行う。A および B の呈示時間は 7 秒、C は 6～8 秒の間でランダムとした (図 2)。

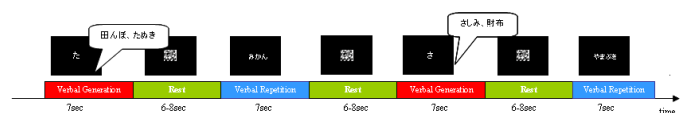


図 2 課題の模式図

#### A 単語生成条件

被験者前方のスクリーン上に、「た」「て」「さ」の 3 つのひらがなのうちの 1 つをランダムにスクリーン上に呈し、被験者にはそのひらがなで始まる名詞をできるだけ速やかに想起するよう指示する。

#### B 黙読条件

スクリーン上に、ひらがな 2～5 語から

なる名詞をスクリーンに呈示し、頭の中で1回黙読するよう指示する。

#### C 休息条件

無意味図形を提示し、その間は何も考えないよう指示する。

#### 【脳磁場記録】

練習を数回行った後に測定開始する。脳磁場は 306 チャンネル全頭型脳磁計 (Neuromag 社製) を用いて記録する。また、脳磁場測定とは別に、頭部 MRI 構造画像 (T1 強調) を 1.5T MRI 装置を用いて記録した。

記録された脳磁場を以下の方法で解析した (図 3)。

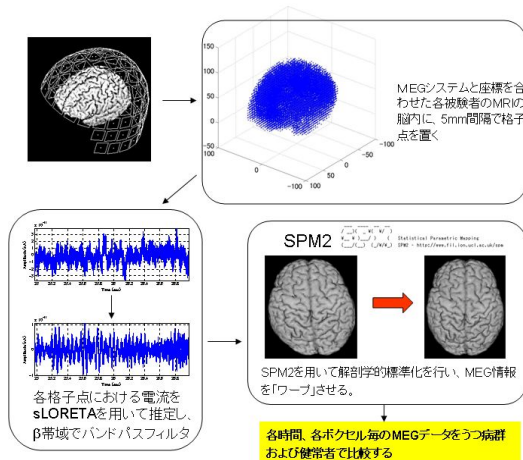


図 3 データ解析の流れ

まず、個人ごとの頭部 MRI 画像から、大脳内に 5mm 間隔で格子点を設定。脳磁計と MRI の空間的位置関係を補正し、各時間における各格子点上の電流量を、空間フィルタ (sLORETA) を用いて推定した。推定された電流量を β 帯域 (18~24Hz) の帯域フィルタでフィルタし、絶対値としたものを全試行で加算平均した。刺激呈示後 100 ミリ秒毎に平均し、刺激呈示前の活動との比率で表し、脳活動を 100 ミリ秒おきに評価した。

脳の形態が異なる被験者を連ねて統計的に検討するため、個人毎の頭部 MRI を Statistical Parametrical Mapping 5 (SPM5) を用いて空間的に標準化し、電流のデータを空間的に標準化した。このようにして、刺激呈示後の β 帯域の活動の変化 (event-related desynchronization/synchronization:

ERD/ERS) の推移を評価した。β 帯域の ERD は、皮質における活動性上昇の指標となるため、刺激呈示後の脳活動を 100ms おきで解析できる。

空間的に標準化された各被験者の ERD/ERS データを、各ボクセルにおいてうつ病群と健常者群で統計的に比較することで、各時間帯における脳活動の差を比較した。

#### 4. 研究成果

単語生成条件において、うつ病群、対照群とも似たような活動パターンを示していた。すなわち刺激呈示後約 200ms に後頭葉に、約 300ms に左外側前頭前野、運動感覚野に活動が見られていた。それぞれ視覚処理、文字認識、次いで言語の取り出し、脳内の発声課程を反映していると考えられた。

しかし、うつ病群では対照群に比べ、運動感覚野や右後頭葉での活動がより強かった。うつ病群では同じ課題を行う際に、より広い領域が活動していることが判明した。健常者とは言語課題を行う際に、異なる方略を用いている、低下した機能を補うために幅広い領域を用いているなどの可能性がある。

#### 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 2 件)

志々田一宏 金山範明 橋詰顕 山下英尚 岡本泰昌 栗栖薫 山脇成人: 言語流暢性課題施行中のうつ病患者における脳活動の脳磁図による時間・空間解析 (第 11 回日本うつ病学会総会 2014 年 7 月 18 日~19 日、広島)

K.Shishida, N. Kanayama, A.Hashizume, H.Yamashita, Y.Okamoto, K.Kurusu, S.Yamawaki: Spatiotemporal activation during verbal fluency task in remitted patients with major depression: an MEG study (CINP World Congress of Neuropsychopharmacology, 22 - 26 June 2014, Vancouver, Canada)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

志々田 一宏 (SHISHIDA KAZUHIRO)

広島大学病院・助教

研究者番号：00444696

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

山脇 成人 (YAMAWAKI SHIGETO)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：40230601

岡本 泰昌 (OKAMOTO YASUMASA)

広島大学・大学院医歯薬保健学研究院・准教授

研究者番号：70314763