

発症早期のうつ病で観察される脳の構造的異常についての探索的研究

酒井 翠[§] 中野高志[†] 丸野由希[§] 岡田 剛[‡] 高村真広[‡] 岡本泰昌[‡] 山脇成人[‡] 吉本潤一郎[†]

Midori Sakai Takashi Nakano Yuki Maruno Go Okada Masahiro Takamura

Yasumasa Okamoto Shigeto Yamawaki Junichiro Yoshimoto

1. はじめに

うつ病は癌に次ぐ社会的損失の原因となっている病気である。症状としては怒りや罪責感等の負の感情を抱えること、喜びや興味の喪失を頻繁に感じること、ストレスや身体的な状態等様々な原因から気分の落ち込みが長期間続くといったことが見られる。WHOによると現在世界で3億人以上の人々がうつ病に苦しんでおり、この人数は年々増加傾向にある [1]。

しかし、うつ病を正確に診断することは容易でない。特に発症早期のうつ病は、医師が診断の根拠とする症状が揃っていない場合も珍しくない。また、症状が一時的な場合は再度その症状が現れるまで診断できない場合も少なくない。そのため、現在実施されているような症状ベースの診断には限界があり、生理指標に基づく客観的な診断基準を確立することが精神科臨床において課題となっている。

うつ病の発症メカニズムはまだ解明されていないが、何らかの遺伝的要因に加えて心的、身体的ストレスの負荷が契機となり、脳神経回路の機能異常を引き起こすというのが現在主流の仮説である [2]。そのような機能異常が脳構造の変性を伴うかどうかについては議論も分かれているが、健常者群とうつ病患者群の二群間で、小脳、前頭前野、扁桃体の体積に有意差があるという報告がなされており [3] [4]、ある特定の脳領域の構造変化がうつ病発症を検知するための生理指標（バイオマーカー）と成りうる可能性がある。ただし、脳の構造変化は、抗うつ剤の服用や加齢の影響も受ける可能性があるため、これらの条件を統制した比較検討が必要である。そこで、本研究では、特に発症初期で未服薬のうつ病患者群に限定して、どのような脳領域に構造的な変化が生じうるかについて探索的な調査を行い、脳構造画像がうつ病診断のためのバイオマーカーとして活用できるかどうかについて検討した。

2. 手法

2.1 参加者およびデータ取得

広島大学病院精神科および近隣の協力医療機関を受診し、大うつ病性障害 (Major Depressive Disorder; MDD) と診断された 93 名のうつ病患者 (平均年齢 42.7 歳 ± 標準偏差 11.8 歳, うち女性 44 名) が本研究に参加した。また、広島大学が地元の新聞広告を用いて募集した、過去に神経精神疾患の罹患歴がない 93 名の健常者 (平均年齢 40.1 歳 ± 標準偏差 12.2 歳, うち女性 50 名) も対照群として本研究に参加した。すべての参加者からは、本研究の主旨や意義、安全性、個人情報保護、注意事項などについて口頭および文章で十分な説明を行い、研究参加への同意書に署名をもらった後で、MRI 装置を用いて全脳の 3 次元 T1 強調画像の撮像を行った。なお、本研究は、広島大学研究倫理委員会の承認を得て実施した (承認番号: 172)。

2.2 データ解析

撮像された脳画像データは、まず、MATLAB 上で SPM8 (Statistical Parametric Mapping 2008) [5] を用いて前処理を行った。各参加者の T1 強調画像に対して、自動処理で AC-PC 位置合わせを行った後、セグメンテーションにより灰白質画像を抽出し、頭皮、頭蓋および硬膜静脈洞などの非脳組織を除去した。その後、SPM8 に標準搭載されている VBM8 ツールボックスを用いて、MNI 空間への解剖学的標準化と平滑化を行い、各ボクセルの信号値を体積値に変換させた灰白質画像を得た。ボクセルごとの比較では位置合わせの際のずれに鋭敏であることが予想されることから、本研究では関心脳領域を事前に設定し、その領域ごととうつ病患者群と健常者群の比較を行った。具体的には、WFU PickAtlas バージョン 3.04 [6] で用意されている TD broadmann area+ および TD Lobes で定義された合計 88 個の関心領域を設定した。体積値に変換させた灰白質画像から、これらの関心領域の灰白質体積を算出する際には、get totals スクリプト [7] を利用した。

2.3 統計解析

以上によって定量化された 88 個の各関心領域における灰白質体積を、うつ病患者群と健常者群の間の二群で統計的な比較を行った。各関心領域における群間比較の検定手法には Welch の t 検定を用いた。多重比較の間

[§] 京都女子大学, Kyoto Women's University

[†] 奈良先端科学技術大学院大学, Nara Institute of Science and Technology

[‡] 広島大学, Hiroshima University

表 1: うつ病患者群と健常対照群の間で灰白質体積に有意差が認められた脳領域. 各群の統計量は平均値 (± 標準誤差) を示している.

	健常者 (mm^3)	うつ病患者 (mm^3)	P 値 (Bonferroni 補正後)	全脳灰白質体積との 相関の有意性 (P 値, 補正なし)
淡蒼球	0.10 (± 0.01)	0.08 (± 0.01)	8.98E-23	0.003
内側膝状体	0.03 (± 0.01)	0.01 (± 0.01)	2.32E-16	0.004
BA46(前頭前野背外側部)	1.75 (± 0.03)	1.55 (± 0.02)	1.38E-04	0.70
BA45(下前頭回三角部)	1.46 (± 0.03)	1.31 (± 0.02)	1.74E-04	0.98
BA6(前運動野, 補足運動野)	16.73 (± 0.03)	15.13 (± 0.21)	2.09E-04	0.57
BA9(前頭前野背外側部)	7.55 (± 1.13)	6.88 (± 0.10)	2.20E-04	0.52
前頭葉	173.77 (± 2.19)	161.13 (± 1.82)	7.48E-04	0.65
BA8(前頭眼野)	5.60 (± 0.10)	5.04 (± 0.08)	7.59E-04	0.57
BA1(一次体性感覚野)	0.49 (± 0.01)	0.43 (± 0.01)	1.89E-03	0.62
BA10(前頭極)	9.74 (± 0.17)	8.89 (± 0.13)	2.62E-03	0.85
BA4(一次運動野)	3.57 (± 0.06)	3.22 (± 0.05)	3.32E-03	0.81
外側腹側核	0.22 (± 0.01)	0.27 (± 0.01)	5.83E-03	0.21
尾状核	2.04 (± 0.02)	1.90 (± 0.02)	4.43E-02	0.92

題を解決するために, 有意水準は, ファミリーワイズエラー率 (FWER) が 5% 以下になるよう Bonferroni 法によって調整した.

一般に, 全脳の体積が増加すると各脳領域の体積もそれに比例して増加する可能性が考えられる. そこで, 各関心領域の体積と全脳の体積との間に有意な相関 (有意水準 5%, 多重比較補正なし) があるかを調べて, 各関心領域の体積差が全脳の体積差で説明できるか否かを検証した.

3. 結果

88 個の各関心脳領域の中で, Bonferroni 法による多重比較補正後に, うつ病患者群と健常者群の間で灰白質体積に有意な差が認められたのは, P 値が小さいものから順に, 淡蒼球, 内側膝状体, ブロードマン 46 野, ブロードマン 45 野, ブロードマン 6 野, ブロードマン 9 野, 前頭葉, ブロードマン 8 野, ブロードマン 1 野, ブロードマン 10 野, ブロードマン 4 野, 外側腹側核, 尾状核の 13 領域だった (表 1). このうち, 灰白質との体積の大きさと有意な相関が認められたのは, 淡蒼球, 内側膝状体のみであり, 他のブロードマン 46 野, ブロードマン 45 野, ブロードマン 6 野, ブロードマン 9 野, 前頭葉, ブロードマン 8 野, ブロードマン 1 野, ブロードマン 10 野, ブロードマン 4 野, 外側腹側核, 尾状核の 11 領域では, 灰白質との体積の大きさと有意な相関は認められなかった.

4. 考察

淡蒼球, 尾状核は先行研究で大脳皮質下領域の体積に変化がない場合でさえ健常者とうつ病患者間に有意差があることが示唆されていた [8] [9]. 本研究も同様の結果が確認されたことから, 大脳皮質下領域がうつ病の病態解明の鍵に成りうると考えられる. 先行研究で淡蒼球は依存症や恐怖症といった症状との関連も報告されており [10], また意思決定にも関わる領域である [8]. また, 尾状核は学習と記憶の働きに関わっている [11]. このことから意思決定および記憶, 学習の働きに関わる領域で構造的な変化が生じていることが考えられる.

大脳基底核以外では, ブロードマン 9 野, ブロードマン 46 野は過去の研究 [12][13] と同様の結果であった. これらの領域は認知機能および感情処理機能に関わる領域で [14][15], うつ病の気分の落ち込みが続くことから構造的な変化が生じていることが考えられる.

前頭葉はこれまでうつ病との関わりを示唆されてきた領域であり [12][13], ブロードマン 4 野は前頭葉の一部である. 前頭葉は意欲, 創造, 実行という働きをもっており, 大脳全体から得た情報を元に現状を認識し, 未来に向けて行動する役割を果たしている [16]. そのなかでもブロードマン 4 野のみに焦点を当てると, うつ病との関連についてこれまでに目立った報告は見当たらなかった. しかしこれまでうつ病と運動との関連を示唆する論文 [17] が出ており, またうつ病患者はその病気の性質上外出が難しいこともある. そのため健常者に比べその

体積が萎縮していたと考えられる。また、ブロードマン1野も同じくこれまでの研究ではあまり有意差が確認されなかった。ブロードマン1野は複数の部位にまたがった広い領域を持つ細胞が多く、刺激としてより複雑な情報に反応する領域である。そのため様々な影響を受け萎縮していることが考えられる。例えば、うつ病は痒みを増進させること等が報告されており、元々患者が体質として持っていた痒みの症状が、抑うつ状態にあるとより強く感じられることが示唆されている [18]。

本研究で用いたMRI データは4つのMRI スキャナを用いて収集された脳画像であり、異なるスキャナを用いることで何らかの影響を受けている可能性が考えられる。そのため、スキャナの影響を調べた上で、今後の解析を進めるべきだろう。

参考文献

- [1] WHO Helth Organization, “Depression and Other Common Mental Disorders,” Global Health Estimates , 2017.
- [2] 山脇成人, “うつ病の脳科学的研究最近の話題,” 第129回日本医学会シンポジウム , 2005.
- [3] R Escalona et al., “Reduction of cerebellar volume in major depression: A controlled MRI study,” *Depression*, Vol. 1, Issue 3, pp.156–158 , 1993.
- [4] R Hastings et al., “Volumetric Analysis of the Prefrontal Cortex, Amygdala, and Hippocampus in Major Depression,” *Neuropsychopharmacology*, Vol. 29, pp.952–959 , 2004.
- [5] F Nielsen et al., “Statistical Parametric Mapping (SPM) 2008,” *nielsen2008statistical* , 2008.
- [6] Radiology Informatics and Image Processing Laboratory, <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>, 2018.
- [7] Ged Ridgway, <http://www0.cs.ucl.ac.uk/staff/G.Ridgway/>, 2018.
- [8] A Lacerda et al., “Anatomical MRI study of basal ganglia in major depressive disorder,” *NeuroImage: Clinical*, Vol. 124, Issue 3, pp.129–140 , 2003.
- [9] M Husain et al., “A magnetic resonance imaging study of putamen nuclei in major depression,” *NeuroImage: Clinical*, Vol. 40, Issue 2, pp.95–99 , 1991.
- [10] 疋田貴俊, “行動調節における大脳基底核神経回路の制御機構 ;,” 上原記念生命科学財団研究報告集, Vol. 27, 2013.
- [11] 花川隆, “行動制御における大脳基底核-皮質系の役割: 脳機能イメージングからの知見,” ロボティクスメカトロニクス講演会, 2008.
- [12] S. Grieve, et al.: Widespread reductions in gray matter Volume in depression. *NeuroImage: Clinical*, Vol. 3, pp. 332–339, 2002.
- [13] J.Bremner et al., “Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression,” *NeuroImage: Clinical*, Vol. 51, Issue 4, pp. 273–279, 2013.
- [14] A Mincic, “Neural substrate of the cognitive and emotional interference processing in healthy adolescents,” *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, Vol. 70, pp.406–422 , 2010.
- [15] H Koenigsberg et al., “Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder,” *NeuroImage: Clinical*, Vol. 172, Issue 3, pp.192–199 , 2009.
- [16] D Kimberg et al., “A unified account of cognitive impairments following frontal lobe damage: the role of working memory in complex, organized behavior.,” *Journal of Experimental Psychology: General*, Vol. 122, Issue 4, pp.411–428 , 1993.
- [17] 青木邦男, “運動の不安軽減効果及びうつ軽減効果に関する文献研究,” 山口県立大学 大学院論集, Vol. 3, pp.37–45 , 2002.
- [18] 羽白誠, “痒みの病理と心理学,” *IRYO*, Vol. 9, pp.538–542 , 2004.