

博士論文（要約）

論文題目

近赤外線スペクトロスコピーを用いた

大うつ病性障害の状態把握・予後予測に関する縦断的研究

氏名 里 村 嘉 弘

1. 研究の背景と目的

大うつ病性障害の診断や治療は、症状に対する臨床家による主観的な判断にもとづいて行われるため、臨床家と患者の間で、症状や状態像の評価が必ずしも一致せず、結果として望まざる事態を招くこともまれではない。そのため、症状や状態像に関連した指標として、臨床家と患者、さらには援助者の間で共有可能な、より客観的な生物学的指標の開発が喫緊の課題となっている。前頭側頭領域は、認知コントロールや意識的・自発的な感情調整（外側前頭前野）、報酬処理（眼窩前頭皮質）、感情処理や社会認知（上側頭回）といった機能を担い、大うつ病性障害における機能異常が指摘されている。これらの領域は、大うつ病性障害の病態または症状の形成に関与することが示唆されているが、うつ症状の重症度や生活における機能などに伴って状態依存的に変動するのか、あるいは、疾患発症への脆弱性や疾患への罹患そのものに関連した特徴など、状態に依存しない何らかの特徴を反映しているのか、これまでの横断研究からは一致した見解は得られていない。本研究では、症状・状態像の変動に伴い状態依存的に脳機能も変動する部位と、一方で、そのような状態依存的な脳機能の変動が小さい部位が存在するとの仮説を立てた。これらを検証するため、近赤外線スペクトロスコピー（Near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いて、NIRS 信号と症状・状態像が関連する部位についての横断面における検討に加え、1.5 年の経過における同一個人内の症状・状態像の変動と NIRS 信号の変動が関連する部位についての縦断的な検討を行った。さらに、経時的な NIRS 信号の変動が小さい部位について調査した。

また、大うつ病性障害患者は、病状の再発や慢性化を経験することがまれではない。そのため、これらの予測に関連する因子を把握することは、その予防や治療・支援の計画立案において有意義な情報をもたらすと考えられる。これまで、高年齢、教育歴の低さ、うつ症状の強さなど、いくつかの項目について、症状の遷延化や再発との関連が指摘されているが、その神経基盤は明らかではなく、予後予測に有用な生物学的指標は未だ確立されていない。一方で、現時点では報告が少なく一致した見解は得られていないものの、大うつ病性障害の病態形成に関与するとされているいくつかの脳領域の形態的または機能的特徴や、それらの領域が担う神経認知機能が予後に関与する可能性が指摘されている。そのため本研究では、これまで大うつ病性障害における異常が繰り返し報告されている前頭側頭領域の機能が、症状の重症度や状態像の予後に影響を及ぼすとの仮説を立て、初回測定時の NIRS 信号と 1.5 年後の症状・状態像との関連について検討した。

本研究は、非侵襲的・簡便に繰り返し施行できるツールである NIRS 検査を用いて、大うつ病性障害の状態依存性の脳機能の変動について、また、前頭側頭領域の脳機能の予後への影響について調査したはじめての縦断的報告である。

2. 方法

[対象]

東京大学医学部附属病院精神神経科の外来通院中または入院中に研究協力の同意が得られ、初回測定時（time0: T0）の臨床評価および NIRS 検査を行った者のうち、1.5 年経過後（time1.5: T1.5）に研究参加の

呼びかけに応じた45名(男/女 = 13/32; 年齢 = 39.8 ± 11.8 歳; 病前IQ= 105.6 ± 9.4 ; 発症年齢 = 30.7 ± 11.4 歳; 罹病期間 = 3379.4 ± 2800.1 日)を対象とした(1.5年経過時に他院通院中の患者を含む)。包含基準はDSM-IV-TRの大うつ病性障害の診断基準を満たした者とし、一定の除外基準を設けた。本研究は、東京大学医学部倫理委員会により承認(認証番号3202-(6))されており、ヘルシンキ宣言に基づいた研究主旨の説明を十分に行った上で、すべての患者から書面による同意を得た。

[臨床指標]

各測定時点において、うつ症状の重症度評価としてハミルトンうつ病評価尺度17項目版(the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression: HAMD17)、生活における全般的な機能の評価として、機能の全体的評価尺度(The Global Assessment of Functioning: GAF)を取得した。

[NIRS 測定]

52チャンネルのNIRS装置(日立メディコ社:ETG-4000)を使用し、各測定時点において、前頭側頭領域における語流暢性課題中のヘモグロビン濃度変化を測定した。

[統計解析]

各測定時点の横断面でのうつ症状の重症度または生活における全般的機能とNIRS信号の関連を調べるため、チャンネル毎にHAMD17合計点・GAF値と平均酸素化ヘモグロビン濃度([oxy-Hb])変化の間でスピアマンの順位相関係数を算出した。この際、52チャンネルにおける多重検定となるため、False Discovery Rate (FDR)を制御した検討も加えた。有意な相関を認めたチャンネルにおいては、重回帰分析による多変量解析を行い、交絡因子の影響について検討した。さらにHAMD17合計点・GAF値の変動値(Δ HAMD17合計点 = T1.5-HAMD17合計点 - T0-HAMD17合計点、 Δ GAF値 = T1.5-GAF値 - T0-GAF値)と平均[oxy-Hb]変化の変動値(Δ 平均[oxy-Hb]変化 = T1.5-平均[oxy-Hb]変化 - T0-平均[oxy-Hb]変化)のスピアマンの順位相関係数を算出し、同一個人内における経時的な変動の関連について調べた。各測定時点においてHAMD17合計値と平均[oxy-Hb]変化に有意な相関関係を認めた場合は、HAMD17の下位項目の重症度とNIRS信号の関連と、同一個人内における経時的な変動の関連についても調べた。

2時点間の平均[oxy-Hb]変化の変動が小さい部位を同定するため、各チャンネルの初回測定時と1.5年後測定時における平均[oxy-Hb]変化の級内相関係数(Intraclass Correlation Coefficient: ICC; 一元配置変量、単一測定値)を算出し、FDRを制御した多重比較補正を行った。

また、初回のNIRS信号と、1.5年後のうつ症状の重症度や生活における全般的機能の関連を検討するため、T0-平均[oxy-Hb]変化とT1.5-HAMD17合計点・T1.5-GAF値の関連についてスピアマンの順位相関係数を算出した。有意に関連を認めたチャンネルでは交絡因子の関連を確認するため、重回帰分析による多変量解析を行った。

3. 結果

[2時点間の各臨床指標の変化について]

HAMD17合計点(11.0→7.1)およびGAF値(43.8→57.9)は、初回測定時と比較して1.5年後測定時に有意に改善していた($p < 0.05$)が、課題成績、各薬剤量は、2時点間における有意差を認めなかった。

[NIRS 信号とうつ症状の重症度との関連]

初回測定時において、右上側頭回、右下前頭回、両側眼窩前頭回領域に概ね一致する領域で有意な負の相関関係を認め (FDR corrected $p < 0.05$; $\rho = -0.54$ – -0.43)、交絡因子となりうる項目の影響を考慮してもなお、有意な関連が見られた。これらの領域のうち、右下前頭回領域では、 Δ HAMD17 合計値と Δ 平均[oxy-Hb]変化の間に有意な負の相関関係を認めた ($p < 0.05$; $\rho = -0.38$)。

[NIRS 信号とうつ症状の下位項目との関連]

初回測定時において、右下前頭回領域に概ね一致する領域で、「罪責感」項目の重症度と平均[oxy-Hb]変化の間に有意な負の相関を認めた (FDR corrected $p < 0.05$; $\rho = -0.52$ – -0.49)。また、両側眼窩前頭皮質領域において、「自殺」項目の重症度と平均[oxy-Hb]変化の間に有意な負の相関を認めた (FDR corrected $p < 0.05$; $\rho = -0.53$ – -0.45)。このうち、右眼窩前頭皮質領域では、 Δ 平均[oxy-Hb]変化と Δ HAMD17-「自殺」に有意な負の相関を認めた ($p < 0.05$; $\rho = -0.33$)。

[NIRS 信号と全般的機能との関連]

各時点において、正の相関傾向は認められたものの、有意な相関は認めなかった (FDR corrected $p > 0.05$)。

[NIRS 信号の 2 時点における一致度について]

T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-平均[oxy-Hb]変化の級内相関係数を検討した結果、両側中前頭回に概ね一致する領域で中等度の級内相関を示し、その他の領域においては軽度以下の級内相関を認めた (FDR corrected $p < 0.05$; ICC(1,1) = 0.29–0.55)。

[初回測定時点の NIRS 信号と 1.5 年後のうつ症状の重症度・全般的機能との関連]

左上・中側頭回領域に概ね一致する領域において、T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-HAMD17 合計点の間で負の相関傾向が見られ ($p < 0.05$; $\rho = -0.47$ – -0.30)、交絡因子の影響を考慮してもなお関連を認めた。

4. 考察

右下前頭回領域における語流暢性課題中の NIRS 信号は、横断的検討に加え、同一個人内の経時的な変動においても、うつ症状の重症度との関連を認めた。語流暢性課題はいくつかの認知機能を動員して行われるが、そのうち実行機能の低下がうつ症状の重症度に関与することが繰り返し報告されている。また、この実行機能の低下に下前頭回領域の異常が関与していることが、脳画像を用いた研究において指摘されている。これらを総合すると、下前頭回領域はうつ症状の重症度の形成に関連しており、その背景に、同領域が担う実行機能が関与している可能性が考えられる。

また、本研究では、左上・中側頭回領域の初回測定時の NIRS 信号が高いほど、1.5 年後のうつ症状が軽度であるという関連を認めた。これらの領域のうち、上側頭回領域は社会認知に関与するとされる。社会認知とは、他者の意図、性質、行動を理解、解釈し、または、それらに対応するといった社会的交流の基礎となる精神活動を指す。多くの精神疾患において、社会認知の障害についての報告がなされているが、大うつ病性障害患者においては、社会認知機能の障害が予後に影響を及ぼすことが示されている。このことから、本研究で認めた上側頭回領域の NIRS 信号と 1.5 年後のうつ症状の重症度との関連に、同領域が担う社会認知機能が介在している可能性が考えられる。

状態像の変動や予後との関連におけるさらなる詳細な知見を得るためには、より短期間および長期間の追跡を加えた、多時点での検討を行う必要があるものの、本研究の結果は、NIRSにより測定された局所脳機能が状態依存性に変動し、また、予後に影響を及ぼす可能性を示唆するものである。