

表2. 脳卒中後うつ病に対する抗うつ薬治療の主な報告

報告者	n	評価尺度	デザイン	投薬内容	期間	結果
Lipsey, et al (1984) <sup>4)</sup>	34	HAMD SDS	DB/PC	NOR (20~100 mg) PL	4~6 W	NOR>PL
Reding, et al (1986) <sup>5)</sup>	27	SDS Barthel ADL	DB/PC	TRZ (50~200 mg) PL	4~5 W	TRZ>PL
Andersen, et al (1994) <sup>6)</sup>	66	HAMD MES	DB/PC	CPM (10~40 mg) PL	6 W	CPM>PL
Dam, et al (1996) <sup>7)</sup>	52	HAMD Barthel ADL	DB/PC	MAP (150 mg), FLX (20 mg) PL	3 M	FLX>MAP>PL
Wiert, et al (2000) <sup>8)</sup>	31	MADRS	DB/PC	FLX (20 mg) PL	45 d	FLX>PL
Robinson, et al (2000) <sup>9)</sup>	56	HAMD	DB/PC	FLX (10~40 mg), NOR (25~100 mg) PL	12 W	NOR>FLX=PL
Kimura, et al (2000) <sup>10)</sup>	47	HAMD	DB/PC	NOR (50~100 mg) PL	12 W	NOR>PL (75 mg 以上で)
Kimura, et al (2002) <sup>11)</sup>	12	HAMD	Open	MIL (30~75 mg)	6 W	PRE<POST
Fruehwald, et al (2003) <sup>12)</sup>	50	HAMD BDI	DB/PC	FLX (20 mg) PL	3 M	FLX=PL
	50	HAMD BDI	Open	FLX (20 mg) PL	18 M	FLX>PL
Rampello, et al (2005) <sup>13)</sup>	31	HAMD BDI	DB/PC	RBX (4 mg) PL	16 W	RBX>PL

HAMD: ハミルトンうつ病評価尺度, SDS: ツングの自己評価うつ病尺度, Barthel ADL: パーセル日常生活動作指数, MES: メランコリック評価尺度, MADRS: モントゴメリー・アスベルグうつ病評価尺度, BDI: ベックうつ病評価尺度, DB: 二重盲検, PC: プラセボ対照, PL: プラセボ, NOR: ノルトリプチリン, TRZ: トラゾドン, CPM: シタロプラム, FLX: フルオキセチン, MAP: マプロチリン, MIL: ミルナシプラン, RBX: レボキセチン

薬 (serotonin/noradrenalin reuptake inhibitors; SNRI) の PSD に対する治療効果の報告は数が少ない。Kimura らがオープン試験ではあるが、ミルナシプランの抗うつ効果の報告をしている<sup>11)</sup>。

ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (noradrenalin reuptake inhibitors; NARI) であるレボキセチン (本邦未発売) もプラセボを使用した二重盲検での抗うつ効果の報告がなされている<sup>13)</sup>。

抗うつ薬の種類による効果の違いについてはいくつかが検討がなされているものの、一定の結果が得られておらず、抗うつ薬の種類による優劣の判断は困難である。

PSD を対象としたメタアナリシスでは、抗うつ

薬全体の反応率は 65% であったのに対してプラセボは 44% であり、器質的な要因の少ない大うつ病と同じく PSD の治療にも抗うつ薬は有効であった。SSRI や TCA といった抗うつ薬の種類による効果の違いはサンプル数が少なく、明らかにされなかったが、抗うつ薬による治療期間が長いほど治療効果が高くなっていった<sup>14)</sup>。

#### 副作用の出やすさ

これまでは高齢のうつ病患者では薬物療法による副作用が出現しやすいため、若年者に対する処方量の 1/2 程度を使用すると記載されてきたが、高齢のうつ病患者の中でも、器質的な要因の大きさによって副作用の出現頻度は異なるものと思われる



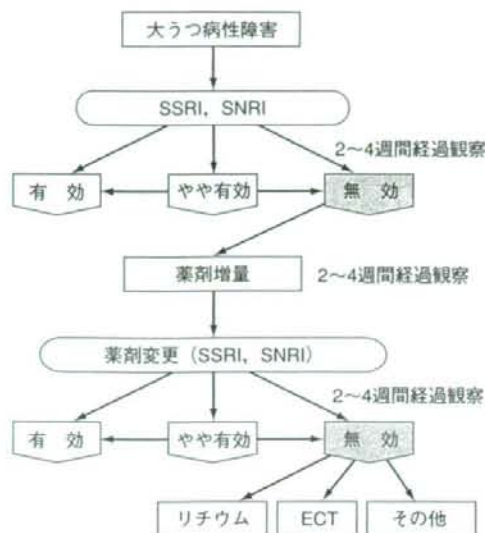


図 PSD 治療のアルゴリズム (文献<sup>18)</sup>より引用し一部改変)

合には PSD の治療においてランダム化無作為試験 (randomized controlled trial; RCT) での有効性が報告<sup>4,9,10)</sup>され、TCA の中では抗コリン作用が比較的少ないノルトリプチリンの使用を考慮しても良いものと思われる。

#### SSRI と SNRI の使い分け

RCT ではないが、Rampello らのグループは SSRI であるシタロプラムと SNRI であるレボキセチンを PSD の治療に用いてその効果を比較している。全体としては両者の効果に差はなかったが、彼らは PSD を不安が目立つ患者と、精神運動抑制が目立つ患者に分類し、不安が目立つ患者ではシタロプラムが、精神運動抑制が目立つ患者ではレボキセチンの効果が優れていたと報告している<sup>19)</sup>。

抗うつ薬の臨床効果に関しては、セロトニンの枯渇と不安が、ノルアドレナリンの枯渇と精神運動抑制の関連が想定されており、上述の報告とも合致する。本邦ではレボキセチンは認可されていないが、SSRI と SNRI の使い分けとしては、不安が目立つ患者では SSRI を、精神運動抑制が目

立つ患者では SNRI を使用してみるのも一つの選択であろう。

#### 文献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, APA, Washington DC, 1994
- 2) Robinson RG (遠藤俊吉, 木村真人監訳): 脳卒中における臨床神経精神医学: 脳血管障害後の認知・行動・情動の障害, 星和書店, 東京, 2002
- 3) Yamashita H, Fujikawa T, Yanai I, et al: Clinical features and the treatment response of patients with major depression and silent cerebral infarction. *Neuropsychobiology* 44: 176-182, 2001
- 4) Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, et al: Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet* 1: 297-300, 1984
- 5) Reding MJ, Orto LA, Winter SW, et al: Antidepressant therapy after stroke. A double-blind trial. *Arch Neurol* 43: 763-765, 1986
- 6) Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L: Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke* 25: 1099-1104, 1994
- 7) Dam M, Tonin P, De Boni A, et al: Effects of fluoxetine and maprotiline on functional recovery in poststroke hemiplegic patients undergoing rehabilitation therapy. *Stroke* 27: 1211-1214, 1996
- 8) Wiart L, Petit H, Joseph PA, et al: Fluoxetine in early poststroke depression: a double-blind placebo-controlled study. *Stroke* 31: 1829-1832, 2000
- 9) Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, et al: Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry* 157: 351-359, 2000
- 10) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT: Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke* 31: 1482-1486, 2000
- 11) Kimura M, Kanetani K, Imai R, et al: Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression. *Int Clin Psychopharmacol* 17: 121-125, 2002
- 12) Fruehwald S, Gatterbauer E, Rehak P, et al: Early fluoxetine treatment of post-stroke depression—a three-month double-blind placebo-controlled study with an open-label long-term follow up. *J Neurol* 250: 347-351, 2003
- 13) Rampello L, Alvano A, Chiechio S, et al: An evaluation of efficacy and safety of reboxetine in elderly patients affected by "retarded" post-stroke depression. A random, placebo-controlled study. *Arch Gerontol Geriatr* 40: 275-285, 2005
- 14) Chen Y, Guo JJ, Zhan S, et al: Treatment effects

- of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 40: 2115-2122, 2006
- 15) Fujikawa T, Yokota N, Muraoka M, et al: Response of patients with major depression and silent cerebral infarction to antidepressant drug therapy, with emphasis on central nervous system adverse reactions. *Stroke* 27: 2040-2042, 1996
- 16) Bhogal SK, Teasell R, Foley N, et al: Heterocyclics and selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment and prevention of poststroke depression. *J Am Geriatr Soc* 53: 1051-1057, 2005
- 17) 山下英尚, 山脇成人: 高齢者へのリエゾン精神医学, 現代老年精神医学, 永井書店, 東京, 2005, pp226-232
- 18) 小澤寛樹, 山田真吾, 斎藤和: 老年期の気分障害, 気分障害の薬物治療アルゴリズム, 精神科薬物療法研究会編, 株式会社じほう, 東京, 2003, pp101-110
- 19) Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, et al: Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)* 173: 73-78, 2004

千里ライフサイエンスセミナー ブレインサイエンスシリーズ第20回

### 小胞体ストレスと脳神経疾患

日 時: 平成 19 年 9 月 28 日 (金) 10:00~17:00

場 所: 千里ライフサイエンスセンタービル 5 階ライフホール

コーディネーター: 遠山正彌 (大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学)

今泉和則 (宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野)

#### プログラム:

- 小胞体ストレス応答の多様性— 宮崎大学医学部解剖学講座分子細胞生物学分野 今泉和則  
 遺伝性神経変性疾患における小胞体ストレスの役割  
 ————— マサチューセッツ大学医学部分子医学部門 浦野文彦  
 虚血と小胞体ストレス  
 ————— 金沢大学大学院医学系研究科脳医学神経分子標的学講座 小川 智  
 ニトロ化ストレスによる小胞体ストレス惹起機構と神経変性疾患との関係  
 ————— 北海道大学大学院薬学研究院薬理学研究室 上原 孝  
 パーキンソン病と小胞体ストレス  
 ————— 京都大学大学院医学研究科臨床神経学 (神経内科) 高橋良輔  
 精神疾患における小胞体ストレス反応障害の意義  
 ————— 理化学研究所脳科学総合研究センター精神疾患動態研究チーム 加藤忠史

定 員: 300 名

参 加 費: 大学・官公庁職員, 当財団の賛助会員 3,000 円

一般 5,000 円, 学生 1,000 円

申し込み要領: ①氏名, 勤務先, 〒所在地, 所属, 電話および FAX 番号を明記の上, 郵便, FAX または E-mail で下記宛お申し込み下さい。

②事務局より受付の通知を返送いたしますので, 通知書に記載した振り込み先口座に参加費をお振り込み下さい。

③入金を確認後, 通常 2 週間以内に領収書兼参加証をお届けいたします。

申 込 先: (財) 千里ライフサイエンス振興財団ブレインサイエンス係

〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町 1-4-2

千里ライフサイエンスセンタービル 8 階

TEL 06-6873-2001, FAX 06-6873-2002

E-mail: tkd-lsf@senri-ic.co.jp

## 老年期うつ病における寛解1年以内の脳機能低下 —functional MRIによる検討—

高見 浩\* 岡本泰昌\* 山下英尚\* 岡田 剛<sup>†</sup> 山脇成人\*

### ◆はじめに

老年期のうつ病は若年・中年期のうつ病にくらべ、再燃・再発しやすいことが示唆されている<sup>1)</sup>。特に寛解後1年以内にはその危険性が高く、そのため臨床的には寛解後6ヵ月～2年の治療継続が必要と言われている<sup>2)</sup>。一方、脳画像研究から、老年期も含めたうつ病患者において前頭葉、帯状回前部、基底核などの脳機能低下が示されているが<sup>3)4)</sup>、再燃・再発に関するこれらの臨床的知見を裏づける報告はなされていない。本研究では、functional MRI (fMRI) を用いて、老年期うつ病における寛解後の期間と脳機能の関係について検討した。

### ◆対象と方法

対象は広島大学病院精神科通院中の、50歳以上で発症し現在寛解あるいは回復期にある大うつ病患者16例と、健常対照者8例である。患者16例を寛解後の期間により、1年以内の患者群(8例)と、2年以上の患者群(8例)に分類した。全被験者に対し、言語流暢性課題(視覚的に3秒ごとに提示されたひらがな「た」「て」「さ」のいずれか一文字で始まる言葉を思い浮かべる)と対照課題(視覚的に3秒ごとに提示された「やすみ」という言葉に合わせそのまま「やすみ」と頭の中でくり返す)を交互に30秒間3回ずつ実施し、その間3秒ごとにfMRIを撮像した。

### ◆結果

対象の基本的属性に関しては、群間での有意差を認めなかった(表1)。fMRIの結果に関しては、各群において前頭前野、帯状回前部および基底核を中心とした種々の脳領域の活動上昇がみられた。また群間では、寛解後1年以内の患者群において、健常対照群にくらべ、尾状核領域の活性低下を認めた(図1)。一方、寛解後2年以上の患者群と健常対照群、および寛解後1年以内の患者群と2年以上の患者群の比較では有意な活動差を示す領域は認めなかった。

### ◆考察

尾状核は被殻とともに、その神経解剖学的モデルの一つとしてlimbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuitを形成し、気分の調節に関与している。そして各部位が相互に作用し神経回路全体の機能低下をきたすことが、うつ病の病態と関連していると言われて<sup>5)6)</sup>。一方、老年期うつ病の構造的、機能的脳画像研究において、尾状核における体積減少や脳血流、脳代謝の低下が報告されている<sup>7)8)</sup>。以上より、本研究において認められた尾状核における活性低下が、老年期うつ病患者の再燃・再発の危険性と関連している可能性が示唆された。

TAKAMI Hiroshi, OKAMOTO Yasumasa, YAMASHITA Hidehisa, OKADA Go, YAMAWAKI Shigeto/\* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医学, † 三原病院

表 1. 対象の背景

	患者群 1	患者群 2	健常対照群	p
人数 (人)	8	8	8	
性別 (男/女)	3/5	3/5	4/4	n.s.
年齢 (歳)	61.1±8.1	67.0±8.0	66.0±10.3	n.s.
教育年数 (年)	12.4±2.0	11.9±3.3	11.9±2.9	n.s.
MMSE	28.5±1.5	29.1±1.0	29.0±1.0	n.s.
初発時年齢 (歳)	58.6±7.3	60.3±8.2	/	n.s.
HRSd	3.6±2.4	2.9±1.7	/	n.s.
GAF scale	78.8±9.9	82.5±6.5	/	n.s.
患者群 1 : 寛解後 1 年以内		患者群 2 : 寛解後 2 年以上		

MMSE : Mini-Mental State Examination, HRSd : Hamilton Rating Scale for Depression  
GAF : Global Assessment of Functioning, n.s. : not significant

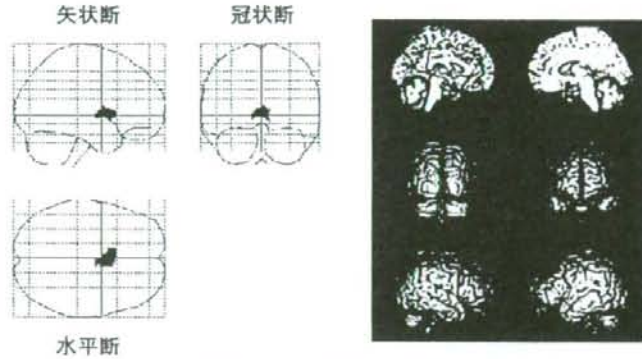


図 1. 対象群間において脳活動の有意差を認めた領域  
寛解後 1 年以内の患者群 < 健常対照群 : 尾状核。  
それ以外の比較では有意差を認めた領域なし。

#### 文 献

- 1) Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS *et al* : Diagnosis and treatment of depression in late life. *JAMA* 278 : 1186-1190, 1997
- 2) Baldwin RC, Chiu E, Katona C *et al* : *Guidelines on Depression in Older People : Practising the Evidence*, Taylor & Francis Group, UK, 2002
- 3) Kumar A, Miller D : Neuroimaging in late-life mood disorders. *Clin Neurosci* 4 : 8-15, 1997
- 4) Navarro V, Gasto C, Lomena F *et al* : Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression : a 12-month follow-up SPECT study. *Neuroimage* 16 : 781-787, 2002
- 5) Soares JC, Mann JJ : The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res* 31 : 393-432, 1997
- 6) Sheline YI : Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 54 : 338-352, 2003
- 7) Curran SM, Murray CM, Van Beck M *et al* : A single photon emission computed tomography study of regional function in elderly patients with major depression and Alzheimer-type dementia. *Br J Psychiatry* 163 : 155-165, 1993
- 8) Alexopoulos GS, Schultz SK, Lebowitz BD : Late-life depression : a model for medical classification. *Biol Psychiatry* 58 : 283-289, 2005

# 脳血管性うつ病の 最近の話題から

## Current Topics of Vascular Depression

広島大学医学部神経精神医学講座/教授

山 脇 成 人\*

### 1. はじめに

うつ病は、憂うつな気分、集中力欠如、思考力低下、意欲低下、精神運動制止などの精神症状に加え、不眠、食欲低下、頭痛などさまざまな自律神経症状を呈し、放置しておくとうつ病という最悪の結果に至る可能性のある疾患である。近年の高齢化社会を反映して、老年期うつ病が急増している。従来、老年期うつ病の発症には退職、子育ての終了など役割の喪失や孤独などの心理社会的要因が重要な役割を演じていると論じられてきたが、近年、脳器質変化、とくに脳血管の虚血変化との関連性が注目されている。

### 2. 無症候性脳梗塞は本当に無症候か？

National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の分類によれば、神経学的に臨床症状がなく、MRI画像所見で脳梗塞所見が認められるものを、無症候性脳梗塞と定義しているが、1993年、筆者らのグループのFujikawaら<sup>1)</sup>は、初老期(50-64歳)発症のうつ病の約半数、老年期発症(65歳以上)のうつ病の大多数にMRI検査で脳梗塞所見の合併を認めることから、精神医学的には無症候ではなく、うつ病症状が存在するので、潜在性脳梗塞と呼ぶべ

きであると報告し、このうつ病をpre-stroke depressionと命名した。

### 3. 脳血管性うつ病の概念の提唱

1980年代後半から、老年期うつ病患者には深部白質病変(deep white matter lesion: DWML)が多く認められることが報告されており、筆者らの研究成果も含めて、1997年にAlexopoulosら<sup>2)</sup>、Krishnanら<sup>3)</sup>は、臨床所見あるいは検査所見で脳血管障害もしくは脳血管障害危険因子が認められ、うつ病の発症やその臨床経過に脳血管障害の関与していると思われるうつ病を脳血管性うつ病(vascular depression)と提唱した。この中で、従来から報告されていた脳卒中後のうつ病(post-stroke depression)に加えて、筆者らが提唱していたpre-stroke depressionはMRI-defined vascular depressionとして定義された。この概念の提唱後、老年期うつ病における脳血管性障害の重要性が広く認識されるようになった。

### 4. Post-stroke depressionについて

脳卒中後にうつ状態がしばしば見られることは臨床場面ではよく知られたことであったが、これを系統的に研究したのがRobinsonら<sup>4)</sup>のグ

\* Shigeto YAMAWAKI, M.D.: Professor, Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University School of Medicine, Hiroshima.

ループであり、post-stroke depression (PSD) と命名した。彼らの別の研究<sup>5)</sup>によると、PSDは、①右半球脳梗塞に比べて左半球脳梗塞に多いこと、②左半球の脳梗塞の中では病変が前方に位置するものが多いとされている。近年の内因性うつ病に関するPET, SPECT, fMRI, MRSなどを用いた脳機能画像研究でも、左前頭葉機能の低下を報告しているものが多いことを考え合わせると、脳血管性うつ病と内因性うつ病の発症機序の共通性が推測され興味深い。

#### 5. MRI-defined vascular depressionについて

Fujikawaら<sup>6)</sup>は、MRI-defined vascular depressionの特徴について、高齢で初発の例が多いこと、うつ病を含む感情障害の家族歴が少なく、高血圧などの脳血管障害危険因子の合併が多いこと、発症の誘因として心理社会的因子の関与が小さく、より器質因の関与が大きいことを報告している。また、臨床症状についてKrishnanら<sup>3)</sup>は、罪業感などの抑うつ思考が乏しく、興味・関心の低下が目立つ例が多いこと、性欲低下、精神運動抑制が強く、精神病像を伴わない例が多いことなどを特徴としてあげている。

治療反応性について、脳血管障害を伴わないうつ病に比べて、抗うつ薬、電気けいれん療法によるせん妄が生じやすい、sulpirideによる薬剤性パーキンソニズムを生じやすい、などの特徴があり<sup>7)</sup>、MRI-defined vascular depressionの治療には、抗コリン性副作用の強い三環系抗うつ薬やドパミン阻害作用のあるsulpirideは不適切であり、近年やっと導入された副作用の少ないとされる選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン阻害薬(SNRI)などの使用が推奨されるが、その効果については今後の検討が必要である。

退院後の経過については、MRI-defined vascular depressionの患者では脳血管障害を伴わないうつ病に比べて、痴呆やせん妄などの精神症状や脳卒中や血管性パーキンソニズムを併発する割合が高く、長期予後は比較的不良であること

が明らかにされている<sup>8)</sup>。

#### 6. おわりに

脳血管性うつ病に関する筆者らの研究と最近の話題についてまとめた。この概念が1997年に提唱されて以降、広く認知されつつあるが、その発症機序や治療法などについてはまだ不明な点が多く、今後の研究の成果が期待される。

#### 参考文献

- 1) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y, et al : Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 24 : 1631-1634, 1993
- 2) Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al : Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 54 : 915-922, 1997
- 3) Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG : MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry* 154 : 497-501, 1997
- 4) Robinson RG, Starr LB, Kubos KL, et al : A longitudinal study of post-stroke mood disorders : findings during the initial evaluation. *Stroke* 14 : 736-741, 1983
- 5) Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, et al : Mood disorder in stroke patients : importance of location of lesion. *Brain* 107 : 1018-1020, 1984
- 6) Fujikawa T, Yokota N, Muraoka M, et al : Response of patients with major depression and silent infarction to antidepressant drug therapy, with emphasis on central nervous system adverse reactions. *Stroke* 27 : 2040-2042, 1996
- 7) Fujikawa T, Yamawaki S, Touhouda Y : Background factors and clinical symptoms of major depression with silent cerebral infarction. *Stroke* 25 : 798-801, 1994
- 8) Yanai I, Fujikawa T, Horiguchi J, et al : The 3-year course and outcome of patients with major depression and silent cerebral infarction. *J Affect Disord* 47 : 25-30, 1998



## 特集：第28回日本生物学的精神医学会シンポジウム(1)

45-53

シンポジウム：うつ病慢性化・難治化神経機構

## 治療抵抗性うつ病の脳画像研究

吉野 敦雄<sup>1)</sup>, 岡田 剛<sup>2)</sup>, 岡本 泰昌<sup>2)</sup>

Key words : refractory depression, treatment-resistant, neuroimaging, ECT, CBT

## 1. はじめに

治療抵抗性うつ病 (Treatment-Resistant Depression, 以下 TRD) は、一般的に単極性うつ病患者に、十分量の抗うつ薬を投与しても、あまり改善がみられない場合に診断される<sup>1)</sup>。TRD は臨床の現場では、比較的多くみられ、最初に抗うつ薬の治療を受けたうつ病患者のうち、30-40% で効果がなるといわれ<sup>2)</sup>、全体的には、60-70% で完全寛解に至らないとされる<sup>3)</sup>。

近年の脳機能画像研究手法の発展に伴い、functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI), Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Positron Emission Tomography (PET) などを用いて、うつ病の病態理解が脳内ネットワークの障害という観点から、少しずつ明らかになってきている。

TRD でない一般的なうつ病を対象とした脳機能画像研究は盛んに行われている一方で、TRD を対象とした脳機能画像研究は、疾患群として TRD の不均一性<sup>4)</sup>、TRD とする判断基準が未確立な点<sup>5)</sup>、研究対象となる症例確保の困難さなどから、未だにほとんど行われていないのが現状で

ある。

したがって、本稿では、うつ病の治療反応性に関する脳機能画像研究、治療抵抗性うつ病を対象とした脳機能画像研究、治療抵抗性うつ病に対する物理的治療法に関する脳機能画像研究の順で紹介したい。

## 2. うつ病の治療反応性に関する脳機能画像研究

治療前後で脳活動を測定する縦断的な研究により治療反応性の予測に有用と考えられる脳部位が指摘されている。すなわちこれらの脳部位において治療反応に関連した変化と相反する活動が治療抵抗性の要因の一つとなると考えることもできる。

Mayberg ら<sup>6)</sup> はうつ病患者を対象に、6 週間の抗うつ薬治療を行い、その前後の変化を [<sup>18</sup>F] fluorodeoxyglucose (FDG)-PET を用いて測定した。対象は 18 例で 13 例が Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI)、5 例が三環系抗うつ薬による治療を受けていた。6 週間の治療により 8 例が治療に反応し、10 例は反応しなかった。PET を用いた脳画像では、反応者而非反応者を比

## Neuroimaging studies of treatment-resistant depression

1) 広島市立舟入病院小児心療科 [〒730-0844 広島市中区舟入幸町 14-11] Atsuo Yoshino : Hiroshima Funairi Hospital, 14-11, Funairi-saiwai-cho, Naka-ku, Hiroshima, 730-0844 Japan

2) 広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療開発科学講座・精神神経医科学 Go Okada, yasumasa Okamoto : Department of Psychiatry, Graduate school of Medical Science, Hiroshima University

【吉野敦雄 E-mail : sokoe77@diamond.broba.cc】

べると、治療前の吻部前帯状回において反応者で健常者と比べて糖代謝が亢進しており、非反応者では健常者と比べて低下がみられていた。これらの結果から、吻部前帯状回での糖代謝が抗うつ薬治療に対する反応性の一つの指標となることを提案している。さらに、同じ著者ら<sup>19)</sup>は、未治療のうつ病患者17例を対象に fluoxetine かプラセボの無作為割り付けを行った。6週間の治療期間中、治療前、後1週間、後6週間に3回のFDG-PETの測定を行った。17例中15例が3回のPET撮影を完遂し、そのうち10例が fluoxetine 投与群であった。10例のうち4例が反応、2例が部分反応、4例が非反応であった。治療後1週間では反応者と非反応者の糖代謝に差はみられなかったが、治療後6週間では反応者において内側前頭前野の増加と海馬の低下がみられ、非反応者においては内側前頭前野の低下と海馬の増加が認められた。すなわち、fluoxetine の治療反応性の指標として内側前頭前野の糖代謝増加と辺縁系の糖代謝低下が関わっているものと考えられた。

これに対して、Brody ら<sup>4)</sup>は外来のうつ病患者を対象に、FDG-PET を用いて治療反応性予測に関する脳機能評価を行った。8週間、パロキセチンを投与し、治療効果と治療反応性に関する脳機能を評価した。パロキセチン投与により、16例のうち9例が治療に反応した。脳機能に関しては、腹外側前頭前野、眼窩野で、パロキセチン反応者において治療後に糖代謝の減少がみられ、非反応者において糖代謝の増加がみられた。また、治療前における腹側前帯状回の低下が、良好な治療反応性の指標となる可能性を指摘している。Joe ら<sup>12)</sup>は入院中の大うつ病患者を対象に 99mtechnetium (Tc) HMPAO SPECT を用いて治療反応性予測に対する脳機能評価を行った。65例の患者に citalopram を4週間投与し、臨床効果ならびに脳機能評価を行った。65例中35例において治療効果を認め、30例で認めなかった。反応者と非反応者の治療前の局所脳血流 (regional cerebral blood flow, 以下 rCBF) を比べると、反応者では右後帯状回、下部前頭前野においてより血流が高いことがわかった。また時間的な経過から考えると、後帯状回において反応者では rCBF は減少傾

向があるのに対して、非反応者では増加傾向があることがわかった。すなわち、後帯状回は抗うつ効果の反応性の一つの指標となる可能性が考えられた。

fMRI を用いて、賦活時の脳機能を評価した報告も散見される。Sheline ら<sup>20)</sup>は、未服薬の大うつ病患者11例に対して、無意識的な顔認知課題を施行し、その間の扁桃体の活動を fMRI で測定した。患者群についてはセルトラリンで8週間の治療を行った。その結果、治療前の患者では全ての顔に対して左の扁桃体の賦活が亢進しており、特に恐怖の顔に対する反応が顕著であったが、右の扁桃体の活動は対照群との間に有意差は認められなかった。また、患者群では治療後に両側の扁桃体で賦活が減少したが、健常者では2回の測定間に有意差がなかった。これらのことから、無意識的な刺激に対する左扁桃体の活動が治療反応性の指標となる可能性が考えられた。Davidson ら<sup>6)</sup>は、大うつ病患者11例を対象に快・不快感情を誘発する写真および感情を誘発しない写真による視覚刺激を行い、その間の脳活動を fMRI で測定した。患者群は1回目の fMRI 測定後に venlafaxine による治療を開始し、その2週間後と8週間後と同様の測定を行った。2週間後に有意な変化があった領域は、不快刺激に対する左島の賦活のみであった。さらに8週間後にはこの左島の賦活はさらに増加し、不快刺激に対する左前帯状回における賦活も治療前と比較して有意に増加した。治療反応性との関連では、治療前における前帯状回の賦活が大きい症例ほど8週間の治療により改善していた。Fu<sup>9)</sup>らは、未服薬の大うつ病患者19例に、8週間の fluoxetine 治療を行い、その前後で悲しみの表情刺激に対する脳活動を fMRI で測定した。治療前には、患者群で健常者群と比較して、悲しみの表情に対する脳賦活が左扁桃体や腹側線条体などを含む広い領域で増加していたが、治療経過に伴いこれらの領域の賦活が減少した。一方、症状の改善に伴い悲しみの強さに応じた賦活の大きさは前頭前野において増加したが、膝前部帯状回、腹側線条体、小脳においては減少していた。治療反応性との関連では、治療前の膝下部帯状回における賦活の大きさが大きいほど、治療による

症状改善が大きいことが示された。

薬物療法以外の治療法に関して、Wuら<sup>31)</sup>はうつ病に対して断眠療法を行い、その間の脳機能評価をFDG-PETを用いて行った。36例のうつ病患者のうち、12例が治療に反応し24例が治療に反応しなかった。治療反応者では非反応者や健常者に比べて治療前において内側前頭前野の糖代謝がより高い傾向がみられ、治療後の反応者においては左内側前頭前野と前頭極で治療前と比べて有意に糖代謝が低下していたが、非反応者や健常者では有意な変化はみられなかった。これらのことから、内側前頭前野が断眠療法に対する反応性の一つの指標となることが指摘されている。認知療法に対する治療反応性に関しても最近明らかにされた。Siegelら<sup>27)</sup>は、うつ病患者14例に対して、情動価をもつ60個の単語による自己関連づけ課題を用いて、12週間の認知行動療法前後の脳活動をfMRIにより測定した。その結果、否定的な単語に対する膝下部帯状回の賦活が小さく、扁桃体の賦活が大きい症例ほど認知療法による症状の改善が大きいことが示唆された。

これらの研究をまとめると、内側前頭前野、前帯状回、扁桃体、海馬そして線条体などの領域の変化が治療反応性を予測する因子となりうる可能性が窺えた。これらの研究結果は1種類の治療に対する反応性から導かれた所見であるが、異なる治療法に対して類似した領域が変化していることを考えると、治療抵抗性うつ病の責任領域を考えていくうえで興味を持たれる。

### 3. 治療抵抗性うつ病を対象とした賦活課題を用いた脳機能画像研究

Kumariら<sup>13)</sup>は、ポジティブおよびネガティブの情動価を持つpicture-caption pairs課題を用いて、課題遂行中のTRD患者の脳活動をfMRIを用いて測定し、健常対照者と比較した。TRD患者は、6例の女性(平均47.0歳)で、SSRI、Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)などの数種類の抗うつ薬に反応しなかった。そのうち2例は電気けいれん療法(electroconvulsive therapy, 以下ECT)に対しても反応しなかった。すべて

の患者は2年間以上、うつ病エピソードが持続しており、検査時のBeck Depression Index (BDI)スコアは34.0点であった。

その結果は、TRD患者と健常者との比較において、ネガティブ条件で、前帯状回、左後帯状回、左島での賦活がTRD患者でより低下していたが、右下側頭回、左中側頭回での賦活は、より亢進していた。ポジティブ条件では、左内側前頭回、前帯状回、海馬での賦活がTRD患者でより低下しており、右眼窩前頭前野、右尾状核、右被殻などでの賦活がより亢進していた。

これらの結果から、TRD患者は、悲観的な状況では、健常者に比べて右下側頭回と左中側頭回がより活動しやすく、楽観的な状況では、左内側前頭回、前帯状回、海馬がより活動しにくい可能性が考えられ、Kumariらは治療抵抗性うつ病の病態と上記部位との関連性を指摘している。しかしながら、今回の研究において、治療反応がみられたうつ病をコントロールとしていないこと、治療抵抗性うつ病を対象としていない先行研究においても、吻部前帯状回<sup>17) 22) 31)</sup>、下側頭回と中側頭回<sup>13)</sup>、前頭前野<sup>17)</sup>などの脳領域での変化が指摘されていることから、今回の結果が治療抵抗性の責任部位と判断するには、今後の検証が必要である。

### 4. 治療抵抗性うつ病に対する物理的治療法に関する脳画像研究

これまでの向精神薬の進歩にも関わらず、ECTなどの物理的治療法は、治療抵抗性うつ病に対して、現在でも広く用いられており、その有効性も確認されている<sup>34)</sup>。最近では、新たな物理的治療法として迷走神経刺激(vagus nerve stimulation, 以下VNS)や深部脳刺激(deep brain stimulation, 以下DBS)といった手法の治療抵抗性うつ病に対する取り組みが報告されている<sup>31) 35) 36)</sup>。また、これらの物理的治療法に脳機能画像手法を組み合わせた研究も行われており、以下にこれらの結果を述べてみたい。

#### [ECT]

Noblerら<sup>31)</sup>はECT目的で入院となった10人

の単極性うつ病患者を対象に、ECT 前後の脳機能評価を FDG-PET にて行った。

患者の平均年齢は  $45.5 \pm 12.3$  歳で、17 項目ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression, 以下 HRSD) は 16.0 点以上であった。さらにすべての患者は、ECT 前の脳画像までの少なくとも 2 週間以上、向精神薬の投与を受けていない。ECT の施行回数は十分な治療効果が出るまで行われ、平均は  $13.7 \pm 6.4$  回であった。PET 撮影は、ECT 開始 1-3 日前、ECT 終了後 2-8 日後に行われた。その結果、ECT 治療前後の糖代謝を比べると、両側上前頭葉、両側背外側前頭前野、両側内側前頭前野、両側頭頂部、後帯状回、左内側頭頂葉、左下側頭葉と広範囲において糖代謝の低下が、後頭部においてのみ糖代謝の上昇が認められた。

これらの結果から、ECT の治療メカニズムとして Nobler らは、機能的な脳活動、特に前頭前野における活動抑制の関与を指摘している。同様に、Henry ら<sup>11)</sup> は 6 例の TRD 患者を対象に FDG-PET を用いて、ECT 後に右頭頂葉、右前前頭葉、左後前頭葉の糖代謝の低下がみられ、基底核、脳幹部、後頭葉では糖代謝が増加していたことを報告している。Henry らはこの報告の中で、基底核の糖代謝増加が ECT による治療効果発現と関連する可能性を指摘している。また、Segawa ら<sup>25)</sup> は、10 例の TRD 入院患者を対象に、<sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT を用いて、ECT による HRSD の減少と左内側前頭前野、左辺縁系領域の rCBF の減少に有意に相関がみられたことを明らかにした。ECT はうつ病患者において、前頭前野、辺縁系-皮質下ネットワークの活動を減少させ、気分を調整する可能性を指摘している。

これに対して、Nobler らの研究とは異なる結果もいくつか報告されている。Vangu ら<sup>29)</sup> は 15 例の TRD 患者を対象に、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT を用いて、ECT 後に前帯状回、左前頭葉で明らかな取り込み増加がみられたこと、Awata ら<sup>1)</sup> は 9 例の TRD 患者を対象に、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT を用いて、ECT 後に脳血流は全体的に増加し、特に後部脳領域において、明らかに増加していたことを報告している。

以上のように、TRD を対象とした ECT 治療に関する脳機能画像研究から、部位によっては相反する方向への変化も指摘されているが、前頭前野、辺縁系、基底核、側頭葉、頭頂葉など幅広い領域に影響を与えることは共通している。今回示した研究結果の相違は、測定時期、用いたモダリティや核種の違いによる可能性もあり、今後さらなる検証が必要であろう。

### [VNS]

VNS は、体内埋め込み式の電気刺激装置を用いることにより、左迷走神経に刺激を与える物理的治療法である<sup>30)</sup>。VNS は、1990 年台より治療抵抗性てんかん患者に対して用いられてきた治療法であるが、てんかん患者において VNS で抑うつ気分の改善が観察されてから、気分障害に対しても治療応用が図られるようになった<sup>15)</sup>。米国 Food and Drug Administration (FDA) は VNS を 4 種類以上の抗うつ薬を十分量持続して投与しても、改善がみられない TRD 患者に対して、使用することを認可している。

Zobel ら<sup>32)</sup> は <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT を用いて TRD 患者における VNS 前後の脳機能変化を調査した。対象は、12 例の TRD 患者 (平均  $48.4 \pm 15.3$  歳) で、2 年以上の慢性化もしくは、4 回以上の再発を繰り返しており、少なくとも 2 種類以上の抗うつ薬治療あるいは ECT を行っても効果がなく、さらに精神療法を少なくとも 6 週間以上行っても、改善がみられなかった。VNS 開始前の HRSD は平均  $23.7 \pm 5.6$  点であったが、4 週間後には  $15.4 \pm 5.8$  に改善した。その内、HRSD が 50% 以上改善したのは 3 例であった。4 週間の VNS による rCBF の変化は、VNS 前に比べて左背外側前頭前野で増加しており、海馬、扁桃核、中側頭回、下側頭回、左尾状核、脳幹では減少していた。また Conway ら<sup>31)</sup> は PET [<sup>15</sup>O] H<sub>2</sub>O を用いて、VNS 前後の rCBF の変化を調査した。対象は 4 例の TRD 患者で、数種類の十分量の抗うつ薬を投与しても効果がなく、6 週間の精神療法も効果がみられなかった。VNS 開始前の HRSD は平均  $30.5 \pm 4.7$  点であったが、3 週間後には  $25.0 \pm 6.4$  に改善した。この間の rCBF の変化は、

両側眼窩前頭皮質, 両側前帯状回, 両側前頭領域, 右前部島, 左下部被殻で増加がみられ, 両側側頭葉, 右上部頭頂葉, 左楔前部で減少していた。これらの研究から, VNSによる脳部位の変化は, 前頭前野や基底核などにおいて活動性の亢進, 扁桃体や海馬などの辺縁系領域などでは活動性の低下と考えられる。

さらに, TRD患者を対象としたVNSのon/offの脳機能変化を観察したfMRI研究も存在する<sup>214)</sup>。それらによると, VNSが行われている最中には, 眼窩前頭回, 視床下部, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉などの活動が増加することが明らかにされており, VNSの作用機序を考える上で, 興味を持たれる。しかし, TRD患者に対するVNS治療はまだ始まったばかりで, 脳画像研究においても研究数は依然として少なく, 今後の研究の発展が期待される。

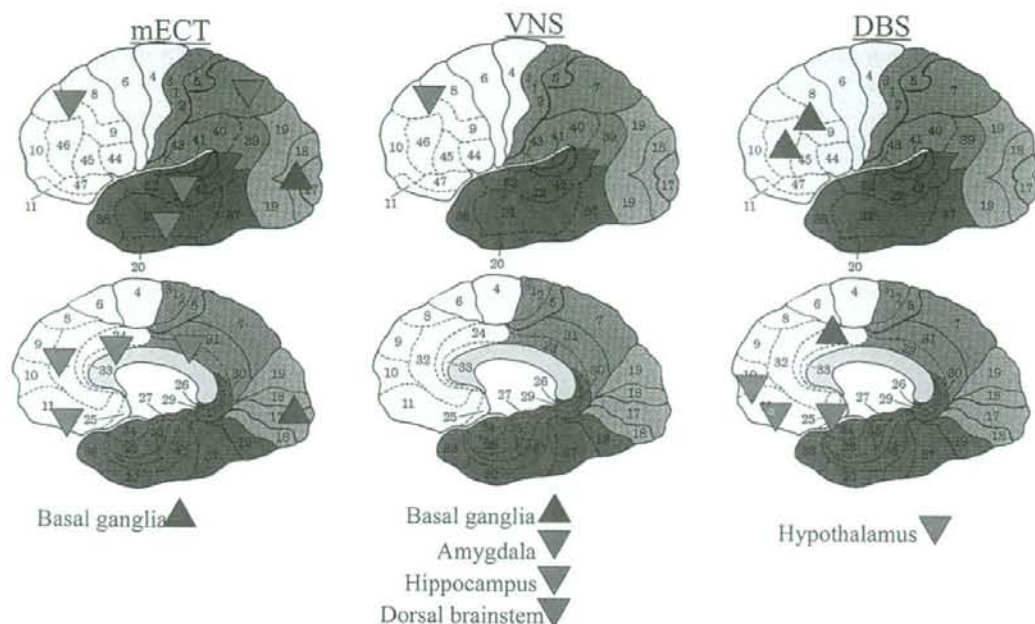
#### [DBS]

DBSは電極を脳の特定位置に一側性もしくは両側性に固定し, 脳以外の別の部位に移植した神経刺激器とつなげて, 電気的刺激を脳内に送る治療法である。1980年代後半から, パーキンソン病(Parkinson Disease, 以下PD)において重篤な振戦などの不随意運動を改善するために用いられ, 現在もその治療は認められている<sup>310)</sup>。最近では, 治療抵抗性頭痛や治療抵抗性強迫性障害などにも適用が広がり, TRD患者に対してもDBSが試みられている<sup>30)</sup>。

Maybergら<sup>20)</sup>は悲観的感情の調節や, 抗うつ薬の治療効果に重要な部位とされている膝下部帯状回にDBDを行うことによる治療効果ならびに, それによる脳機能の変化をPETで調べた。対象は, 6例のTRD患者で, 平均年齢は46.0±8.0歳であった。すべての患者において, これまでにSSRI, Selective Serotonin&Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI), 三環系抗うつ薬, MAOI, 気分安定薬など少なくとも4種類以上の異なる抗うつ薬を最大量投与しても改善がみられなかった。5例においてECTが行われ, 6例すべてに認知行動療法を行っていたが, いずれも効果がみられなかった。DBS前におけるHRSDの

平均値は, 25.0±3.0点であった。その結果, 1ヵ月後には2例においてHRSDの50%以上の治療反応がみられ, 2ヵ月後には5例で治療反応がみられた。6ヵ月後には4例において継続的な治療効果がみられた。脳機能に関しては, DBS前においては健常者と比べて, TRD患者にて膝下部帯状回でよりrCBFが増加しており, 背外側前頭前野, 腹外側前頭前野, 前帯状回でより低下していた。DBSで治療反応の見られた症例において, 3ヵ月後, 6ヵ月後にはDBS前と比べて膝下部帯状回, 眼窩前頭前野, 視床下部, 前部島, 内側前頭前野にてrCBFが減少しており, 背外側前頭前野, 背側帯状回にて増加していた。すなわち, DBSによる前頭前野のrCBF増加と膝下部帯状回のrCBF低下は, TRDを引き起こしていたと思われる治療前の異常ネットワークをDBSが正常化させたと考えられた。しかしながら, TRD患者に対するDBS治療応用は始まったばかりであり, われわれの知りうる限り, Maybergら脳機能画像研究のみである。DBSのTRDに対する臨床効果の妥当性や安全性とともに, 適用の判断基準といったさまざまな面からの今後の検証が必要であるが, 脳の特定位置を刺激する手法は, TRDの病態を考えていく上で大きな情報をもたらしてくれる可能性がある。

今回紹介した3種類の物理的治療法の脳機能画像研究の結果をまとめると, ECTでは前頭前野, 辺縁系, 基底核など幅広い領域, VNSでは前頭前野, 辺縁系, 基底核, 脳幹部などの領域, DBSでは前頭前野, 辺縁系, 視床下部などの領域が治療効果に関連している可能性が考えられた。共通した領域もあるが, それぞれの治療法で特徴的な脳部位も認められた。例えば, VNSの場合は海馬, 扁桃体, 脳幹部が特徴的であり, DBSの場合は視床下部が他の治療法よりも強く関連していると考えられた。すなわち, VNSやDBS実施例がECTに対して反応が乏しい例であったことを考えると, いわゆる“古い脳”への作用が両者の治療効果と考えることもできる。(図1)



### 治療法により脳の活動領域は異なる

図1 治療抵抗性うつ病に対する物理的治療法に関する脳機能画像研究

#### 5. 治療抵抗性うつ病に対する 認知行動療法の効果

最後に、われわれが治療抵抗性うつ病を対象として行っている認知行動療法前後での脳機能の変化についての研究結果を紹介する。近年、わが国のうつ病の傾向として、遷延化や慢性化を呈する難治例の存在が指摘されている。これらの症例に対してさまざまな薬物療法上の工夫もさることながら、精神療法的アプローチの併用が必要とされる。これまで国外でうつ病の治療への精神療法的アプローチとして、最もエビデンスが集積されているのが認知行動療法と考えられる。そこで、われわれは、うつ病に対する集団認知行動療法プログラム（以下CBGT）を作成し、CBGTの治療効果をさまざまな面から検証している<sup>16)</sup>。

対象は、広島大学病院精神科に通院中のうつ病

患者で、図2に臨床背景をしめす。今回は脳賦活課題として「将来の報酬予測に基づく意思決定課題」を用いた。本課題ではすぐに得られる小さな報酬と、時間をおいてもらえる大きな報酬のいずれかを選択するようになっており、課題には二つの条件が設定されている。意思決定条件は、時間軸と報酬額が異なる条件で、右ボタン（長期50円）を選ぶと○が1回出ただけでは報酬がもらえず、3回連続で○が出れば報酬がもらえる。対照条件は、時間軸を含まず報酬額のみが異なる条件で、短期50円、短期10円と表示され、左右どちらのボタンを押しても、○が1回出れば選択した報酬がもらえる。被験者は2条件を交互に4ブロックずつ行い、その間の脳活動をfMRIにより撮像した。なお、ブロックごとに○が出る確率を60～90%の間で変化させており、被験者はフィードバックを参照してどちらの選択を行うかを決定した。

年齢: 44.3±9.1歳 (30-57歳)  
 性別: 男性20例/女性3例  
 病相回数: 単一エピソード10例/反復性 13例

HAMD: 13.8±4.4 (7-20)  
 BDI: 22.0±8.2 (10-42)

GAF: 61.7±6.4 (40-70)  
 SF-36: 91.6±13.2 (70-120)

就労状況: 就労2例/休職17例/無職4例

抗うつ薬投与量: 標準以上10例/標準量12例/標準以下1例  
 抗うつ薬治療抵抗性: stage I 4例/stage II 8例/stage III 11例

GCBT導入までの期間: 16.1±9.7カ月(2-36カ月)

図2 GCBT 導入前の対象背景

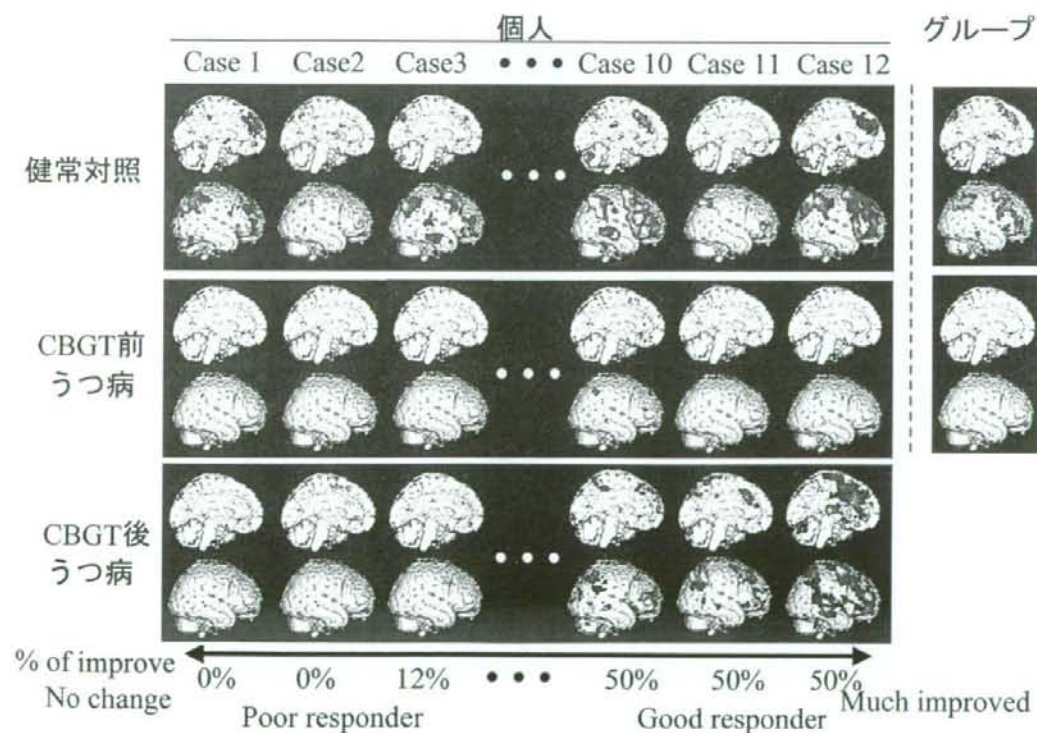


図3 脳機能を指標としたCBGTの効果

その結果、健常者群では、右前頭前野・右頭頂葉・前帯状回・視床・尾状核・左小脳において、意思決定条件で対照条件と比較して有意な賦活を認めたのに対して、うつ病患者群ではすべての領域において有意な賦活を認めなかった。次に両群の脳活動を直接比較すると、左小脳・右頭頂葉・右前頭前野で有意差が認められた。CBGT 前後の変化を個人別に検討した。治療プログラムの前後でBDIが変化した群と変化しなかった群で脳活動の改善に差が認められた。BDIの改善度が高い症例では、治療後の脳活動が健常者に近いレベルまで改善した(図3)。

すなわち、今回提示した結果は予備的なものであるが、うつ病のさまざまな認知の障害に関連した課題を作成し、脳機能画像的手法を組み合わせるにより、うつ病患者の治療前後の脳機能の変化を直接測定しうる可能性が示唆された。今後、たとえば、「自己」や「他者との関係」など、他の認知の歪みに関連した課題なども作成し、評価することによりうつ病の脳機能を多面的に評価することができる。将来的には、脳機能画像的手法がうつ病の脳機能の客観的指標となることが期待される。

## 6. おわりに

現段階では、治療抵抗性うつ病を対象とした報告は多くなく、一定の見解が得られるレベルには達していない。本稿で紹介した論文のように、治療抵抗性うつ病の病態解明と治療法の開発が相互に影響しあって発展していくと考えられる。本稿が治療抵抗性うつ病の脳科学研究に興味を持つ人だけでなく、うつ病の治療にたずさわる方々の参考になれば幸いである。

## 文 献

- 1) Awata S, Konno M, Kawashima R, et al (2002) Changes in regional cerebral blood flow abnormalities in late-life depression following response to electroconvulsive therapy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56 : 31-40.
- 2) Bohning D.E, Lomarev M.P, Denslow S, et al (2001) Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. *Investigative Radiology*, 36 : 470-479.
- 3) Breit S, Schulz BJ, Benabid LA (2004) Deep brain stimulation. *Cell Tissue Research*, 318 : 275-288.
- 4) Brody LA, Saxena S, Silverman HD, et al (1999) Brain metabolic changes in major depressive disorder from pre- to post-treatment with paroxetine. *Psychiatry Research : Neuroimaging Section*, 91 : 127-139.
- 5) Conway RC, Sheline IY, Chibnall TJ, et al (2006) Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 146 : 179-184.
- 6) Davidson RJ, Irwin W, Anderle MJ, et al (2003) The neural substrates of affective processing in depressed patients treated with venlafaxine. *Am J Psychiatry*, 160 : 64-75.
- 7) Fagiolini A, Kupfer JD (2003) Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biological Psychiatry*, 53 : 640-648.
- 8) Fava M (2003) Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53 : 649-659.
- 9) Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, et al (2004) Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment : a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 61 : 877-889.
- 10) Hardesty ED and Sackeim AH (2006) Deep brain stimulation in movement and psychiatric disorders : *Biological Psychiatry*, 22 [Epub ahead of print].
- 11) Henry EM, Schmidt EM, Matochik AJ, et al (2001) The effects of ECT on brain glucose : a pilot FDG PET study. *The Journal of ECT*, 17 : 33-40.
- 12) Joe YA, Tielmann T, Bucerius J, et al (2006) Response-dependent differences in regional cerebral blood flow changes with citalopram treatment of major depression. *J Nucl Med*, 47 : 1319-1325.



- 13) Kumari V, Mitterschiffthaler VM, Teasdale DJ, et al (2003) Neural abnormalities during cognitive generation of affect in treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 54 : 777-791.
- 14) Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, et al (2002) Vagus nerve stimulation (VNS) synchronized BOLD fMRI suggests that VNS in depressed adults has frequency/dose dependent effects. *Journal of Psychiatric Research*, 36 : 219-227.
- 15) Malhi SG and Sachdev P (2002) Novel physical treatments for the management of neuropsychiatric disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 53 : 709-719.
- 16) 松永美希, 岡本泰昌 (2006) うつ病の集団認知行動療法. *医学のあゆみ*, 219 : 1114-1119.
- 17) Mayberg H (1997) Limbic-cortical dysregulation : A proposed model of depression. *J Neuropsychiatry*, 9 : 471-48.
- 18) Mayberg SH, Brannan KS, Mahurin KR, et al (1997) Cingulate function in depression : a potential predictor of treatment response. *NeuroReport*, 8 : 1057-1061.
- 19) Mayberg SH, Brannan KS, Tekell LJ, et al (2000) Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression : serial changes and relationship to clinical response. *Biological Psychiatry*, 48 : 830-843.
- 20) Mayberg SH, Lozano MA, Voon V, et al (2005) Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron*, 45 : 651-660.
- 21) Nobler SM, Oquendo AM, Kegeles SL, et al (2001) Decreased regional brain metabolism after ECT. *American Journal of Psychiatry*, 158 : 305-308.
- 22) O'Reardon JP, Amsterdam JD (1998) Treatment-resistant depression. *Progress and Limitations*. *Psychol Ann*, 28 : 633-640.
- 23) Pizzagalli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, et al (2001) Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression : Evidence from brain electrical tomography analysis. *American Journal of Psychiatry*, 158 : 405-415.
- 24) Rush JA, Sackeim AH, Marangell BL, et al (2005) Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression : a naturalistic study. *Biological Psychiatry*, 58 : 355-363.
- 25) Segawa K, Azuma H, Sato K, et al (2006) Regional cerebral blood flow changes in depression after electroconvulsive therapy. *Psychiatry Research*, 147 : 135-143.
- 26) Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al (2001) Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : an fMRI study. *Biol Psychiatry*, 50 : 651-658.
- 27) Siegle GJ, Carter CS, Thase ME (2006) Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *Am J Psychiatry*, 163 : 735-738.
- 28) Thase ME, Rush AJ (1995) *Treatment-resistant depression. Psychopharmacology : The Fourth Generation of Progress*. New York : Raven Press ; 1081-1098.
- 29) Vangu DM, Esser DJ, Boyd HI, et al (2003) Effects of electroconvulsive therapy on regional cerebral blood flow measured by 99mTc-hexamethylpropylamino technetium HMPAO SPECT. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 27 : 15-19.
- 30) Walsh PS, Kling AM (2004) VNS and depression : current status and future directions. *Expert Rev. Medical Devices*, 1 : 155-160.
- 31) Wu J, Buchsbaum SM, Gillin JC, et al (1999) Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, 156 : 1149-1158.
- 32) Zobel A, Joe A, Freymann N, et al (2005) Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression : An exploratory approach. *Psychiatry Research Neuroimaging*, 139 : 165-179.

特集

統合失調症と感情障害の補助診断法の最近の進歩

## Functional MRI\*

うつ病の補助診断法としての可能性

岡田 剛\*\* 岡本泰昌\*\*\* 山脇成人

## Key words

Depression, Functional magnetic resonance imaging, Auxiliary diagnostic method, Prefrontal cortex, Anterior cingulate cortex

## はじめに

近年、うつ病に対する脳機能画像研究がさかんに行われるようになり、その病態をとらえるとともに、臨床において補助診断法として応用することを目的とした検討も行われている。

特に機能的磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging; fMRI)は、アーチファクトのため撮像が困難な部位があることなど問題点はあるものの、高い空間解像度と時間解像度に加えて、放射性物質や造影剤を使うことなく、一般的に普及しているMRI装置で非侵襲的に検査可能であることから臨床応用への期待が大きい。

うつ病の脳機能画像研究ではpositron emission tomography (PET)やsingle emission computed tomography (SPECT)を用いた検討により多くの知見が得られているが、本稿では

fMRIを用いて行われた最近の研究を概括し、補助診断法としての可能性を探るとともに、まだ予備的な段階ではあるが現在我々がやっている研究について紹介する。

## うつ病のfMRI研究

fMRIでは、脳賦活に伴う血流変化を間接的に測定することで、ある刺激や課題遂行時の脳賦活部位を画像化することが可能である。うつ病の研究においても、患者群と健常者群のfMRIデータをstatistical parametric mapping (SPM)などのソフトウェアを用いて統計的に比較することにより、疾患に特異的な脳機能異常を明らかにする試みが行われている。

認知機能障害との関連では、我々は言語流暢性課題を用い、うつ病患者では左前頭前野や帯状回前部で十分な賦活がみられず課題成績が低下していることを報告している<sup>9)</sup>が、最近のn-back課題を用いた研究では、健常者と同様の課題成績を得るためには、外側前頭前野と帯状回前部がうつ病患者において、より賦活される必要があることが報告されている<sup>5)</sup>。

情動の処理に関連した脳機能異常をターゲットにした研究も多く行われるようになってきている。これらの研究では、うつ病患者では、幸せな表情ではなく、悲しい表情に対して、情動に関する視覚

\* Functional MRI: Possibility as an auxiliary diagnostic method of depression

\*\* 大慈会三原病院(☎723-0003 三原市中之町6丁目31-1), OKADA Go: Mihara Hospital, Mihara, Japan

\*\*\* 広島大学大学院精神神経医学, OKAMOTO Yasumasa, YAMAWAKI Shigeto: Department of Psychiatry and Neurosciences, Hiroshima University

刺激を処理する領域が選択的に反応すること<sup>10)</sup>、否定的な言葉に対する扁桃体の反応が延長すること<sup>11)</sup>、不快スライドに対して扁桃体など辺縁系の賦活が増加しており、これらの領域と帯状回前部との脳機能結合が低下していること<sup>12)</sup>などが報告されている。

うつ病患者に情動課題と認知課題の両方を行った検討では、情動課題に対する扁桃体の賦活増加、認知課題に対する背外側前頭前野の賦活減少が健常者と比較してみられたが、これらの変化は異なる患者で認められ、両者は異なる病態と関連している可能性があること<sup>13)</sup>などが報告されている。

以上の報告から、うつ病の病態に関連して、前頭前野、帯状回前部、扁桃体などの領域を含む神経回路の機能異常が示唆された。

## fMRI を用いたうつ病の脳活動と遺伝子多型に関連した研究

近年、注目すべき知見として、脳活動と遺伝子多型との関連を示唆する研究がみられるようになってきている。SSRI などの抗うつ薬の作用部位であるセロトニントランスポーター遺伝子は、うつ病の発症脆弱性や治療反応性との関連で注目されているが、この遺伝子多型のうち Short 対立遺伝子が扁桃体の強い賦活と関連すること<sup>4)</sup>、さらにこの現象に腹内側前頭前野<sup>9)</sup> 帯状回前部<sup>11)</sup> との機能結合の強さが関与していることなどが報告されている。すなわち、前項で述べた脳部位の機能異常は、うつ病の治療に関連した遺伝子の機能多型と関連していることが考えられた。

## fMRI を用いたうつ病の治療反応性の予測に関連した研究

治療前後で脳活動を測定する縦断的な研究は治療の標的部や、症状改善と関連する脳部位の検索、さらには治療反応性の予測に有用と考えられ、すでに PET を用いた安静時の研究での成果が蓄積している<sup>7)</sup>が、fMRI を用いた検討も行われるようになってきている。

まず、薬物療法についていくつかの報告が散見される。Sheline ら<sup>12)</sup> は、病相期(ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目が 18 点以上)にあり、4 週間以上向精神薬を未服薬の大うつ病患者 11 例と、健常者 11 例に対して、無意識的な顔認知課題(恐怖の顔、感情を伴わない顔、幸せな顔をそれぞれ 40 ミリ秒提示し、その後に感情を伴わない顔を 160 ミリ秒提示)を施行し、その間の左右の扁桃体の活動を fMRI で測定した。また、患者群についてはセルトラリンで 8 週間治療後に、健常者群については服薬は行わず 8 週間後に 2 度目の fMRI 測定を行った。その結果、病相期にある患者群ではすべての顔に対して左の扁桃体の賦活が亢進しており、特に恐怖の顔に対する反応が顕著であったが、右の扁桃体の賦活は対照群との間に有意差は認められなかった。また、患者群では治療後に両側の扁桃体で賦活が減少したが、健常者群では 2 度の測定間に有意差がなかった。これらのことから、うつ病患者では無意識的な刺激に対しても左の扁桃体が過剰反応するが、この反応は抗うつ薬による治療で正常化すると結論づけられている。

Davidson ら<sup>2)</sup> は、大うつ病患者 11 例と、健常者 5 例に対して、快・不快感情を誘発する写真および、感情を誘発しない写真による視覚刺激を行い、その間の脳活動を fMRI で測定した。また、患者群については 1 回目の fMRI 測定後に venlafaxine による治療を開始し、その 2 週間後と 8 週間後に両群とも同様の測定を行った。2 週間の治療前後で有意な変化があった領域は、不快刺激に対する左島の賦活のみであった(健常者と比較して相対的に低下していた賦活が改善)。また、8 週間後にはこの左島の賦活はさらに増加し(健常者以上に賦活したが有意差なし)、左帯状回前部における不快刺激に対する賦活が、治療前と比較して有意に増加した。治療反応性との関連では、治療前における帯状回前部の賦活が相対的に大きいほど、8 週間の治療後における Mood and Anxiety Symptom Questionnaire の General Distress Scale の点数が低かった。これらのこと

から、うつ病において、不快な感情により賦活される神経回路が重要であり、抗うつ薬の加療で2週間以内にこの回路の機能に変化がみられるとしている。

Fuら<sup>3)</sup>は、病相期(ハミルトンうつ病評価尺度17項目が18点以上)にあり4週間以上向精神薬を未服薬の大うつ病患者19例と、健常者19例に対して、事象関連デザインを用いて、強度を3段階に変えた悲しみの表情刺激に対する脳活動をfMRIで測定した。また、患者群についてはfluoxetineで加療し、8週間後に両群とも同様の測定を行った。治療前には、患者群で健常者群と比較して、悲しみの表情に対する脳賦活が左扁桃体や腹側線状体などを含む広い領域で増加していたが、治療経過に伴いこれらの領域の賦活が減少した。一方前頭前野におけるダイナミックレンジ(悲しみの強さに応じた賦活の大きさ)は治療経過に伴い増加した。また、症状改善は膝前部帯状回、腹側線状体、小脳におけるダイナミックレンジの減少と関連していた。治療反応性との関連では、治療前の膝下部帯状回におけるダイナミックレンジが大きいほど、治療による症状改善が大きいことが示された。

認知療法に対する治療反応性に関しても最近明らかにされた。Siegleら<sup>13)</sup>は、2週間以上(fluoxetineの場合は6週間以上)抗うつ薬を服用していない大うつ病患者14例と、健常対照者21例に対して、60個の単語(肯定的、否定的、中立なものそれぞれ20個ずつ)を提示し、それが彼らにどのくらい関係あるかを選択させて、その間の脳活動をfMRIで測定した。また、患者群については16セッション(12週間)の認知行動療法後に同様の測定を行った。その結果、否定的な単語に対する膝下部帯状回の賦活が小さく、扁桃体の賦活が大きいほど認知療法による症状の改善が大きいことが示され、これらの脳部位の変化が認知療法による回復と関連しているのではないかと考察されている。

これらの研究をまとめると、帯状回前部、扁桃体そして線状体などの領域の変化が治療反応性を

予測する因子となり得る可能性がうかがえた。

## うつ病の認知行動療法前後のfMRI所見の変化

次に、うつ病における認知の歪みを評価する客観的な指標として、その認知的特徴に一致した脳機能の変化をfMRIでとらえる試みについて紹介したい。我々は、うつ病の認知の歪みのうち、将来に関するものに注目した。人間は将来にわたる報酬を予測し、それを最大化するように行動を決定していると考えられるが、うつ病患者ではこの将来得られるであろう報酬を予測する脳機能に障害があるため、じっとしていること(行動抑制)や短絡的な行動(自殺、衝動行為)を選択してしまうことが考えられる。うつ病におけるこの認知の歪みの生物学的な指標としてfMRIの可能性を検討するため、以下の研究を行った。

対象はDSM-IVで大うつ病性障害の診断基準を満たし、広島大学病院精神科に通院中のうつ病患者12例、および年齢・性別をマッチングさせた精神疾患の既往のない健常者11例である。うつ病患者群に対して計12回の集団認知行動療法プログラム(以下、CBGT)を行い、その前後でfMRIを用いて脳活動を測定した。薬物療法については、CBGTの導入時における薬物の種類・量を継続することとした。脳賦活課題としては、将来の報酬予測に基づく意思決定課題<sup>9)</sup>を用いた。本課題ではすぐに得られる小さな報酬と、時間をおいてもらえる大きな報酬のいずれかを選択するようになっており、課題には2つの条件が設定されている。意思決定条件は、時間軸と報酬額が異なる条件で、左ボタン(短期10円)を押すとフィードバックとして○が1回出るとに小さな報酬(10円)がもらえるが、右ボタン(長期50円)を選べると、○が1回出ただけでは報酬がもらえず、3回連続で○が出れば初めて大きな報酬(50円)がもらえる。対照条件は、時間軸を含まず報酬額のみが異なる条件で、短期50円、短期10円と表示され、左右どちらのボタンを押しても、○が1回出れば選択した報酬がもらえる。被験者は