

**生物学的マーカーによる認知行動療法の効果検討
- 拡散テンソル画像による予備的検討**

研究分担者 工藤 喬 大阪大学保健センター 教授

研究要旨 MRIによる拡散テンソル画像(DTI)を用いて認知行動療法の効果について検討を行うことを目的とした。本年度は予備的検討として、Major depressive disorder (MDD)と診断させる患者の白質の微細構造変化について検討した。MDDでは、脳梁前脚部の fractional anisotropy (FA)の有意な低下が認められ、白質における微細構造の変化が示唆された。

研究協力者：安野史彦・奈良県立医科大学 精神科・准教授

A. 研究目的

認知行動療法 Major depressive disorder (MDD)に効果があることは多くのエビデンスがあるが、脳機能を基盤とした生物学的マーカーによる効果検討については知見が十分とはいえない。本研究では、MRIを用いた拡散テンソル画像(DTI)を撮像することにより、白質の微細構造を検討し、認知行動療法の脳機能を基盤とした効果について考察する。初年度は、MDD患者のDTIについて健常者との比較を行った。

DTIによる微細構造変化がMDD患者に認められることはいくつかの報告がされている(Li et al., 2007; Tham et al., 2011)。DTIではMRIで水の拡散を評価し、fractional anisotropy (FA)を算出することができる。すなわち、FA値は、水の拡散阻害を直接定量しており、白質の線維走行の順方向性を知ることができる(Basser, 1996)。

マウスに慢性的に水浸ストレスを与えらうつ病様症状を呈するが、これらマウスの脳梁における微細構造変化を我々は近年見つけている。そこで、本研究では実際のMDD患者に於いて脳梁部のFA値を正常健常者と比較検討した。

B. 研究方法

対象

大阪大学医学部附属病院神経科精神科通院中の患者を、2名の精神科医(工藤、安野)が

別個に the Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID) (First et al., 2002)を用いて診断した。具体的には、DSM- のMDDの診断基準に合致し、Axis Iの他の診断の合併はなく、the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) (Hamilton, 1960)で14点以上の患者を用いた。健常対照群はボランティアを募り、SCIDでDSM-の疾患がないことを確認した。被験者は全て、5分以上意識消失を伴った頭部外傷および神経障害、あるいは重篤な身体疾患患者は除外した。

MRIによる撮像

撮像は3-Tesla whole-body scanner (Sigma Excite HD V12M4; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)を用い、8-channel phased-array brain coilを使用した。拡散テンソル画像は、軸平面にparallel acquisition at a reduction (ASSET) factor of 2を用い、locally modified single-shot echo-planar imaging (EPI) sequenceで得た。Acquisitionのパラメーターは、TR=17 seconds; TE= 72 msec; b = 0, 1000 seconds/mm²; acquisition matrix, 128×128; field of view (FOV), 256 mm; section thickness, 2.0 mm; no intersection gap; 74 sections. ReconstructionのパラメーターはAcquisitionと同じで、2 mm × 2 mm × 2 mm isotropic voxel dataを得た。Motion probing gradient (MPG)は55方向、4144枚撮像し、Acquisition時間は15分52秒とした。画像の不均一性からくるぼやけや信号消失を

減らすために、an automated high-order shimming method based on spiral acquisitions (Kim et al., 2002) を DTI の前に用いた。像の歪みは、FMRIB software (FMRIB Center, Department of Clinical Neurology, University of Oxford, Oxford, England; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) を用いた。B0 field mapping data は、the echo time shift (2.237 msec) method based on two gradient echo sequences で得られた。

被験者の FA map や固有値 ($\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$) は、FMRIB software で決定した。まず、FSL software の Brain Extraction Tool で脳組織を描出し、個々の 55 方向の Brain map を渦補正して、各々の voxel 毎に FSL FMRIB Diffusion Toolbox を用いて FA 値を計算した。

画像処理および統計処理は SPM8 software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, England) で行った。The normalization of the image with a b value of 0 sec/mm² と the echo planar image template in SPM8 を用いたパラメーターで個々の echo planar image を the Montreal Neurological Institute echo planar image template に当てはめた。画像は最終的に voxel size of 2 x 2 x 2 mm³ に、isotropic Gaussian filter (8-mm full-width at half-maximum) で画像の処理を行った。

Voxel-based analysis は SPM8 software を用いて行った。患者群と健常者群の FA map を ANCOVA で比較したが、年齢や性別が白質の構造に影響を与えたとの報告 (Inano et al., 2011) を踏まえ、年齢および性別は共変数として計算した。voxel-level threshold の統計学的評価は $p < 0.001$ とし、uncorrected with a minimum cluster size は 50 voxel とした。脳梁前脚 (the anterior genu of the corpus callosum) の FA 値を、x, y, z = -8, 32, 10 and 8, 32, 10 with MNI coordinates に the spherical VOIs (3mm radius) において計測し、個々の FA map で補正した。

グループ間の demographic データは unpaired t test と Pearson χ^2 test で検討した。FA 値の比較検討は年齢や性別を共変数とした ANCOVA で行った。全ての統計解析は、両側検定とし $p < 0.05$ を有意とした。タイプ エラーを防ぐため、Bonferroni 補正を行った。(倫理面への配慮)

本研究は、大阪大学医学系研究科および国立循環器病研究センターの倫理委員会の承認を得た。

C . 研究結果

MDD 群は 12 名の患者で、年齢 27-49 歳、男/女=4/8、平均 HAM-D スコアは 23.6 であった。健常者群は 14 名で、年齢 28-45 歳、男/女=9/5、平均 HAM-D スコアは 1.6 であった。全員右利きであった。両群間で年齢や性別の有意差は認められなかった。

両側脳梁前脚部における FA map を基盤とした VOIs 分析によれば、MDD 群では有意に FA 値が健常者群より低いことが示された。また、axial diffusivity も MDD 群では有意に低下していた (図 1)。

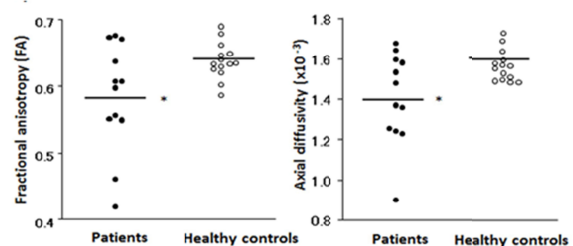


図1: 脳梁前脚における微細構造変化

D . 考察

今回我々は MDD 患者の白質の微細構造変化について DTI を用いて検討した (Basser and Pierpaoli, 1996; Li et al., 2007; Tham et al., 2011)。MDD 患者において、脳梁前脚部において FA 値が有意に減少することが示された。これは以前の報告にも一致する (Xu et al., 2013)。更に MDD では、radial diffusivity には変化がないが axial diffusivity に減少傾向が見られることも明らかとなった。これは、軸索障害を反映しているとされる (Song et al., 2005)。一方で、radial diffusivity はミエリンの障害を反映するとされ、MDD ではミエリンではなく軸索の構造変化が生じている可能性がある。

解剖学的には、脳梁前脚は左右の前頭前野、前部帯状回、および島を交通する。前部帯状回および島は扁桃体などの辺縁系と交通し、感情や認知機能に深く関わる (Dalgleish, 2004)。この白質部分の微細構造変化は、感情や認知機能に帯する半球間の統合の障害を生じることが示唆され、抑うつ気分の引き金になる可能性がある。

E . 結論

MDD では、脳梁前脚部の fractional anisotropy (FA) の有意な低下が認められ、白質における微細

構造の変化が示唆された。

**F . 健康危険情報
特になし。**

**G . 研究発表
本年度は特になし。**

**H . 知的財産権の出願・登録状況
本年度は特になし。**

26-36

Xu, K., Jiang, W., Ren, L., Ouyang, X., Jiang, Y., Wu, F., Kong, L., Womer, F., Liu, Z., Blumberg, H.P., Tang, Y., Wang, F., 2013. Impaired interhemispheric connectivity in medication-naive patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 38, 43-48.

参考文献

- Basser, P.J., Pierpaoli, C., 1996. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. . *J Magn Reson B* 111, 209-219.
- Dalgleish, T., 2004. The emotional brain. *Nat Rev Neurosci* 5, 583-589.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2002. Structured clinical interview for DSM-IV-TR Axis I disorders, research version, patient edition.(SCID-I/P). . Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62.
- Inano, S., Takao, H., Hayashi, N., Abe, O., Ohtomo, K., 2011. Effects of age and gender on white matter integrity. *American Journal of Neuroradiology* 32, 2103-2109.
- Kim, D.H., Adalsteinsson, E., Glover, G.H., Spielman, D.M., 2002. Regularized higher-order in vivo shimming. *Magnetic Resonance in Medicine* 48, 715-722.
- Li, L., Ma, N., Li, Z., Tan, L., Liu, J., Gong, G., Shu, N., He, Z., Jiang, T., Xu, L., 2007. Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Brain Res* 1168, 124-128.
- Song, S.K., Yoshino, J., Le, T.Q., Lin, S.J., Sun, S.W., Cross, A.H., Armstrong, R.C., 2005. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. . *Neuroimage* 26, 132-140.
- Tham, M.W., Woon, P.S., Sum, M.Y., Lee, T.S., Sim, K., 2011. White matter abnormalities in major depression: evidence from post-mortem, neuroimaging and genetic studies. *J.Affect. Disord.* 132,