

(様式 乙8)

氏名	木下真也
(ふりがな)	(きのした しんや)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 号
学位審査年月日	平成31年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2別項該当
学位論文題名	Clinical application of DEX/CRH test and multi channel NIRS in patients with depression (うつ病患者における DEX/CRH 負荷試験と多チャンネル NIRS の臨床応用について)
論文審査委員	(主) 教授 荒若 繁樹 教授 本庄 かおり 教授 玉井 浩

学位論文内容の要旨

《背景及び目的》

うつ状態はうつ病の中核症状であり、多くの精神疾患で見られる精神症状である。うつ状態が悪化すると日常生活に様々な支障が生じる。世界の障害調整生命年に関する分析では、うつ病による損失は2030年に第1位となることが示され、うつ病予防の重要性が提唱されている。そのためには、科学的エビデンスに基づいた適切な病状評価及び診断が必要である。しかし、現在行われている診療では、うつ病の診断は表情や発言といった主観的な判断に基づいている。客観的な診断には、バイオマーカーを用いた診断が必要である。うつ病に用いるバイオマーカーのひとつに、多チャンネルプローブを用いた NIRS (近赤外線分光鏡) 検査がある。NIRS は、薬物療法の有無に関わらずうつ状態を評価することができる。その他、DEX/CRH (デキサメサゾン/コルチコトロピン放出ホ

ルモン) 負荷試験がある。この検査は、うつ状態における HPA (視床下部-下垂体-副腎) 系の防御機能を反映するコルチゾールの分泌異常を背景にうつ病の鑑別診断に使用されている。本研究では、うつ状態について、アメリカ精神医学会による診断ガイドライン (DSM-IV-TR) 及び心理検査を用いた診断と DEX/CRH 負荷試験との関連、DEX/CRH 負荷試験と多チャンネル NIRS との関連を解析し、これら二つのバイオマーカーのうつ状態診断における有用性を検討した。

《対象と方法》

対象はうつ状態を呈する31例 (男性15例、女性16例、年齢 44.2 ± 12.2 歳 (M \pm SD)) である。内訳は、DSM-IV-TR I 軸精神障害を診断するための構造化面接である SCIDを用いて診断された大うつ病性障害 (17例)、双極性感情障害 I 型 (3例)、精神病性障害 (3例)、身体表現性障害 (2例)、パニック障害 (2例)、双極性感情障害 II 型 (1例)、統合失調症 (1例)、強迫性障害 (1例)、気分変調症 (1例) である。うつ状態の重症度評価には、ハミルトンうつ病評価尺度21 (HAMD-21) を用いた。不安症状の評価には、自己評価ツールである STAI (the State-Trait Anxiety Inventory) を用いた。DEX/CRH 負荷試験は、Zobelらの方法に従って実施した。NIRSは、22チャンネル装置 (HITACHI ETG-4000) を用いて行った。言語流暢性課題を提示し、各チャンネルにおける酸素化ヘモグロビン及び還元型ヘモグロビン値を測定することで、前頭葉及び側頭葉の脳血流変化を解析した。明らかなアーチファクトを含むデータは解析から除いた。

HAMD、STAI、NIRSの結果における群間比較は、Kruskal-Wallis検定によって行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。これらの統計解析は、JMP Pro®ソフトウェア (Ver. 11.0, SAS Institute Japan Ltd., Tokyo) を使用した。

《結果》

DEX/CRH負荷試験における血中コルチゾールの反応は、Zobelらの基準に従い過剰抑制群 (7例)、中間抑制群 (10例)、不完全抑制群 (11例)、非抑制群 (3例) の4群に分けられ

た。これらの4群は、ストレスに關与するHPA系の負のフィードバック機構状態を反映している。非抑制群は負のフィードバック機構の破綻を表し、重度のうつ状態を示すとされている。うつ状態が重度になるほど点数が上昇するHAMD-21について解析したところ、非抑制群におけるHAMD-21値は、不完全抑制群より有意に高かった ($p=0.04$)。また、非抑制群のHAMD-21値は、中間抑制群より有意に高かった ($p=0.03$)。不安状態が重度になるほど点数が上昇するSTAIについてみると、非抑制群におけるSTAI値は、不完全抑制群 ($p=0.03$)、中間抑制群 ($p=0.01$)、過剰抑制群 ($p=0.04$) より有意に高かった。NIRSの代表的な測定値である前頭葉の重心値との関連を調べると、非抑制群の重心値は、不完全抑制群 ($p=0.02$)、中間抑制群 ($p=0.02$)、過剰抑制群 ($p=0.04$) より有意に後退していた。

《考察》

本研究は、DEX/CRH負荷試験においてHPA系の負のフィードバック機構の破綻を表す非抑制群では、HAMD-21とSTAIがより重症の傾向を示すことを見出した。この所見は、重度のうつ状態及び不安症状を評価するためのバイオマーカーとしてDEX/CRH負荷試験が有用であることを示唆している。また、DEX/CRH負荷試験の非抑制群は、双極性感情障害の特徴であるNIRSの前頭葉における重心値の後退と関連していることを見出した。この所見は、DEX/CRH負荷試験の非抑制群は、うつ状態の中でも生物学的に異なる病態を持つグループである可能性を示唆している。非抑制群として分類された患者のSCIDによる精神科診断は、大うつ病性障害が2例、強迫性障害が1例と一致していなかった。DEX/CRH負荷試験とNIRSは、DSM-IV-TRによる診断分類とは合致せずに、生物学的に共通の病態基盤を持ったうつ状態を抽出することができるバイオマーカーである可能性が考えられた。

精神疾患の研究では、DSM-IV-TRなどの操作的診断基準が用いられている。操作的診断基準は主として症候的観察によって行われる。そのため病態を反映していない可能性が指摘されている。本研究の結果は、うつ病の代表的な二つのバイオマーカーを用いてうつ状態を評価した最初の解析として、この可能性を支持するものと考えられる。

本研究は外来患者を対象としたため、比較的安定しているうつ状態患者について解析を行った。そのため、非抑制群は少数例の解析となった。DEX/CRH負荷試験における非抑制群は、強い不安症状や重度のうつ状態など異なる生物学的小よび心理学的反応を持っている一つの集団と想定されている。今後より多くの非抑制群を研究対象として、今回の研究結果を検証することが重要と考えられる。

今回の結果は、精神疾患におけるバイオマーカーによる評価は、操作的診断基準にとられない新たなうつ状態を見出す可能性をもつことを示唆していた。精神疾患の診断にDEX/CRH試験やNIRSのような生物学的小評価を加えることが重要と考えられる。

(様式 乙9)

論文審査結果の要旨

近年、精神医学的な症状を評価するためのバイオマーカーが探求されている。申請者は、うつ状態におけるバイオマーカーとして、HPA（視床下部-下垂体-副腎）系の防御機能を介してうつ病の鑑別診断に用いられる DEX/CRH（デキサメサゾン/コルチコトロピン放出ホルモン）負荷試験と、課題に対する脳血流変化からうつ状態の評価に使用される多チャンネル NIRS（近赤外線スペクトロスコピー）の有用性を検討した。

DSM-IV-TR I 軸精神障害の大うつ病性障害、双極性感情障害 I 型、精神病性障害、身体表現性障害、パニック障害、双極性感情障害 II 型、統合失調症、強迫性障害、気分変調症の計 31 例を対象とした。うつ状態の重症度はハミルトンうつ病評価尺度 21（HAMD-21）で評価し、不安症状は STAI（the State-Trait Anxiety Inventory）で評価した。DEX/CRH 負荷試験は Zobel らの方法に従い実施した。NIRS は 22 チャンネルの装置（HITACHI ETG-4000）を使用し、言語流暢性課題を用いた。その結果、重度のうつ状態でみられる DEX/CRH 負荷試験の非抑制群は、HAMD-21 と STAI の重症度と関連していた。非抑制群は、双極性感情障害の特徴である NIRS の前頭葉における重心値の後退と関連していた。また、非抑制群における SCID の精神科診断は一致していなかった。これらの所見は、DEX/CRH 負荷試験は重度のうつ状態及び不安状態を評価するバイオマーカーとして有用であること、DEX/CRH 負荷試験と NIRS は DSM-IV-TR のような操作的診断基準ではわからない生物学的特徴を持つうつ状態を抽出している可能性があることを示唆していた。

本研究の結果は、DEX/CRH 負荷試験と NIRS の 2 つのバイオマーカー解析から、精神疾患には、操作的診断基準では評価することが難しい病態が存在する可能性を提示した。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Behavioral and Brain Functions 12(1): 25, 2016