

氏 名	川 野 涼
(ふりがな)	(かわの まこと)
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 29 年 1 月 11 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文題名	Correlation between frontal lobe oxy-hemoglobin and severity of depression assessed using near-infrared spectroscopy (近赤外線スペクトロスコピーによる評価を用いた 前頭葉酸素化ヘモグロビンと抑うつ症状の重症度と の相関)
論文審査委員	(主) 教授 鳴 海 善 文 教授 木 村 文 治 教授 近 藤 洋 一

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背景及び目的》

2009 年、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) は厚生労働省により先進医療として認可され、特定の精神疾患に対して使用されるようになった。このことは、臨床医による主観的な臨床症状の評価によってのみ診断がなされていたこれまでの臨床精神医学において、客観的な指標を用いた診断ができる可能性をもたらした。承認された NIRS は、抑うつ症状を示す患者において、統合失調症、双極性障害、うつ病、及び健常者を鑑別するための補助的な検査とされている。さらに NIRS は厚生労働省により承認された 25 を超える医療機関において臨床的に実践され、2013 年に医療保険の適用となった。精神疾患の鑑別診断補助の他にも、NIRS に期待されるものがあり、その一つが抑うつ症状の重症度の評価

である。Noda ら(2012)は、ハミルトンうつ病評価尺度 21 (HAMD-21) によって評価された抑うつ症状の重症度と前頭葉酸素化ヘモグロビン濃度の変化量との間に、有意な負の相関があったことを報告している。この研究では、アメリカ精神医学会による診断ガイドライン (DSM-IV-TR) による大うつ病性障害を対象としているが、我々はこれらの結果を検証しさらに広い対象に発展させるため、大うつ病性障害以外の患者に対しても NIRS を施行し、抑うつ状態の重症度との関連を評価した。

《対象と方法》

対象は精神疾患を有する患者 43 名であり、その診断は DSM-IV-TR の診断基準に従い、大うつ病性障害 (25 名)、双極 I 型障害 (5 名)、統合失調症 (3 名)、気分変調性障害 (3 名)、精神病性障害 (3 名)、パニック障害 (2 名)、強迫性障害 (2 名) で、これらの対象者に対し、22 チャンネルの NIRS 装置を使用し、前頭葉及び側頭葉の脳血流を反映すると考えられ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した。22 チャンネルのうち 18 チャンネルを前頭皮質上に、4 チャンネルを側頭皮質上に配置した。NIRS 装置の設定は先行研究におけるものに従った。測定に際して前頭葉賦活課題として先行研究と同様に言語流暢性課題を用いた。抑うつ症状の重症度は、HAMD-21 を用いて、NIRS のデータを知らされていない精神科医師が評価した。HAMD-21 は大うつ病における抑うつ症状の評価のために本来構成されたものであるが、今回の研究では他の精神疾患における抑うつ症状の評価尺度としても HAMD-21 を用いた。また、ウェクスラー成人知能評価尺度Ⅲ (WAIS-Ⅲ) を用いて知能水準 (IQ) を測定し、総得点が 80 以下の者は対象から除外した。

統計解析には、抑うつ症状の重症度と酸素化ヘモグロビン変化の相関については、Spearman の順位相関係数を用いた。相関の有意性については ANOVA (分散分析) を用いて確認した。

《結果》

対象者の前頭葉における酸素化ヘモグロビンの積分値は、HAMD-21 の得点と反比例の相関を示していた。ANOVA による解析で、この相関は統計学的に有意であることが示された ($F=5.94$ 、 $p=0.02$)。抗うつ薬を使用していた対象者を除外すると、この有意性は消失した ($n=27$ 、 $p=0.227$)。同様に、大うつ病性障害の基準を満たす症例のみで検討した場合も、統計学的な有意差はみられなかった ($n=25$ 、 $p=0.0642$)。

《考察》

本研究では、抑うつ症状を示す精神疾患患者において、前頭葉の酸素化ヘモグロビンの変化量と HAMD-21 の得点との間に有意な負の相関が認められた。この結果は、精神医学的な診断にかかわらず、抑うつ症状の重症度を評価するための生物学的指標として NIRS の結果を使用できる可能性を示唆するものである。今回の結果は、大うつ病性障害のみならず、他の気分障害や精神病性障害など様々な精神疾患において HAMD-21 の得点が NIRS という生物学的な指標と有意に関連することを明らかにした。

これまで精神疾患の生物学的研究の多くは、疾患の分類にアメリカ精神医学会の策定した DSM が用いられてきた。DSM の分類は主として観察される症状によってのみ行われ、生物学的な病態は十分に反映されていない。また、精神疾患における抑うつ症状など個々の症候は、多くの精神疾患においても表出されるものであり、その基盤となる病態は疾患特異的というよりもその症候特異的に規定されている可能性がある。このため、HAMD-21 を用いて評価した抑うつ症状は、異なる診断分類にまたがった共通の生物学的基盤を反映している可能性が示唆された。

しかしながら今回の研究では、薬物療法を受けている対象者を除外すると有意性が見られなくなった。これまで行われてきた画像研究においては、うつ病患者は健常対照者に比べて扁桃体の過活動と前頭前野皮質の低活動が示されている。うつ病に対する治療は、抗うつ薬による薬物療法や認知行動療法 (CBT)、あるいはその 2 つの組み合わせが主流となっている。これら 2 つのうつ病に対する基本的な治療戦略は、脳の異なる領域を標的として

おり、SSRI等の抗うつ薬は扁桃体の活動を低下させ、認知行動療法は前頭前野皮質の活動性を増加させるように作用すると報告されている。前頭葉の酸素化ヘモグロビンが抑うつ症状の重症度と相関するという今回の結果は、治療による影響を受けている可能性があり、今後の研究においては被験者の治療の状況を詳細に解析し、NIRSへの影響を評価する必要があると考えられる。

現在の精神医学的診断は、主観的な臨床評価に基づいたものである。このため診断の妥当性が常に議論されており、精神医学的な症状を客観的に評価するための生物学的指標の開発に研究の焦点が当てられている。このような生物学的指標が発見されれば、精神疾患の病因についての理解と診断や治療の進歩につながる可能性がある。今回の結果から、様々な精神疾患における抑うつ症状の重症度についてNIRSによる評価を行うことは、有用であることが示唆された。今後は、今回の結果を確認するため、結果に影響を及ぼし得る因子について検討し、より多くの対象者による研究が必要であると考えられる。

(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生物学的指標の探求が注目されている。客観性をもった生物学的指標が確立されれば、病態、病因についての理解を向上させ、診断や治療を進歩させることが期待できる。そこで申請者は、近赤外光を用いて頭皮上から非侵襲的に脳機能をマッピングする多チャンネルの光脳機能マッピング装置である近赤外線スペクトロスコープ (NIRS) に注目した。NIRS は神経活動時の酸素化ヘモグロビン濃度の変化を計測することで、脳表近傍の脳活動を捉えることに適し、精神疾患の診断、治療のための臨床補助検査として発展する可能性があり、精神疾患における生物学的指標となりうる技術として期待されている。

申請者はハミルトンうつ病評価尺度 21 (HAMD-21) を用いて、精神疾患を有する対象者の抑うつ症状の重症度を評価し、NIRS によって評価した前頭葉血流の変化との相関について検討を行った。対象者の診断は、DSM-IV-TR における大うつ病性障害、双極性障害、気分変調性障害、統合失調症、精神病性障害、パニック障害、強迫性障害である。前頭葉賦活課題としては言語流暢性課題を用いた。その結果、NIRS によって評価した前頭葉血流は HAMD-21 の得点と統計学的に有意な負の相関を示した。

申請者らの本研究の結果は、NIRS が抑うつ状態を診断する上で客観性を持った生物学的指標として利用され得る可能性を示した。

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)

Journal of affective disorders 205: 154-158, 2016