

## 論文の内容の要旨

**論文題目** 健常者におけるうつ傾向と灰白質・白質容積と拡散テンソルに関する解析

**氏名** 早川 弥生

### 背景

現代では軽症のうつ病が増加していると言われており、欧米では 65 才以上の健常高齢者では 15% がうつ症状を有する。このような軽症うつ病または閾値下うつ病 (subthreshold/subclinical depression) は、うつ傾向を呈しているが大うつ病の診断基準を満たさない状態をいい、大うつ病の前駆症状や危険因子と考えられている。閾値下うつ病を理解することは、大うつ病の予防やより有効な介入法の開発に役立つ可能性があるとして注目されている。

大うつ病に関する脳の器質的異常に関してはこれまでに多くの報告があり、その病因や重篤度に前頭葉や海馬を中心とする側頭葉の容積低下、またそれらを連絡する白質線維連絡の障害の重要性が示唆されている。一方、閾値下うつ病を対象とした研究は少なく、大うつ病と閾値下うつ病が同様の脳の器質的異常と関連するのか、両者の器質的異常の差が量的なものか質的なものか、等については不明である。

### 目的

本研究では、健常者においてうつ傾向と脳 MR 画像を同時に評価し、閾値下うつ病と脳容積および白質微細構造の変化の関連について検討することを目的とした。うつ傾向はスクリーニング検査である CES-D (center for epidemiologic studies depression scale) を用いて測定し、16 点以上を閾値下うつ病群とした。脳容積については VBM (voxel-based morphometry)、白質微細構造については拡散テンソル画像を用いた TSA (tract-specific analysis) および TBSS (tract-based spatial statistics) にて評価した。

研究1では、閾値下うつ病を有する群と有しない群での群間比較および相関解析を行い、両群の脳容積や拡散テンソルの相違、およびうつ傾向との相関について検討した。研究2では大規模データを用いてうつ傾向と関連する脳領域について全脳相関解析を行った。

### 研究1 閾値下うつ病群と対照群における脳容積と拡散テンソルに関する群間比較および相関解析

#### 方法

閾値下うつ病群 (CES-D > 16 点、男性 9 名、女性 12 名、平均年齢  $51.0 \pm 7.5$  歳) と、

年齢および MMSE (mini-mental state examination) 得点をマッチさせた対照群 (CES-D=0 点、男性9名、女性 12 名、平均年齢  $51.5 \pm 6.9$  歳) を対象とした。群間比較は全対象および男女別に行った。

MRI は 3 テスラ装置を用い、3D-SPGR (spoiled-gradient recalled acquisition in the steady state) 法による T1 強調像を撮像し、VBM 解析に用いた。拡散テンソル画像は 13 軸で撮像した。

## 結果

VBM 解析の結果、全対象についての群間比較では閾値下うつ病群と対照群で灰白質・白質容積に有意差のある部位は認められなかった。男女別の群間比較では、女性において、左前部帯状回 (Talairach coordinates  $x = -1, y = 40, z = 15$ )、右前部帯状回 (Talairach coordinates  $x = 1, y = 41, z = 2$ )、右直回 (Talairach coordinates  $x = 2, y = 26, z = -22$ ) において、閾値下うつ病群での容積低下が見られた (いずれも  $P = 0.005$ , corrected cluster level)。男性では両群に有意差は見られなかった。白質容積については男女ともに有意差は見られなかった。相関解析では全対象、男女別ともに CES-D と関連した容積の増加または減少のある脳領域は検出されなかった。

TSA による拡散テンソル解析では、VBM で有意差の見られた前部帯状回について、tractography により線維束を描出し、それに沿った4つの拡散テンソル指標 (fractional anisotropy; FA、mean diffusivity; MD、axial diffusivity; AD、radial diffusivity; RD) を算出した。いずれの指標においても群間に有意差は見られなかった ( $p > 0.1$ )。相関解析では、閾値下うつ病群の女性における年齢、MMSE、TIV を共変量とした偏相関解析において、右前部帯状束の RD と CES-D 得点に正の相関が見られた ( $r = 0.60$ ,  $p < 0.05$ )。

## 考察

女性のみにおいて、閾値下うつ病群では対照群と比較して両側前部帯状回、右直回の容積低下が見られ、さらに、右前部帯状束の RD 上昇とうつ傾向の程度に相関が見られた。

前部帯状回の容積低下は、健常者におけるうつ傾向と脳容積の関連を検討した先行研究の結果と一致する。また、TSA を用いた局所の白質微細構造の検討により、前部帯状回の容積低下は、RD の病理学的背景である白質の脱髄や髄鞘の減少が原因となっている可能性が示唆された。

研究1では、うつ傾向と脳容積に有意な相関は見られなかったが、これは被験者数が少ないことが影響している可能性がある。よって、研究2では大規模データを用いて全脳相関解析を行った。

## 研究2 うつ傾向と脳容積、拡散テンソルに関する大規模データを用いた全脳相関解析

### 方法

VBM 解析には、男性 523 名(平均年齢  $55.3 \pm 9.7$  歳、MMSE  $29.1 \pm 1.1$  点、CES-D  $3.8 \pm 4.7$  点)、女性 269 名(平均年齢  $55.2 \pm 9.9$  歳、MMSE  $29.2 \pm 1.0$  点、CES-D  $5.1 \pm 5.7$  点)を対象とした。拡散テンソル解析には TBSS を用い、男性 535 名(平均年齢  $55.4 \pm 9.9$  歳、MMSE  $29.1 \pm 1.1$  点、CES-D  $3.8 \pm 4.8$  点)、女性 271 名(平均年齢  $55.3 \pm 10.0$  歳、MMSE  $29.2 \pm 1.0$  点、CES-D  $5.1 \pm 5.7$  点)を対象とした。VBM の被験者、TBSS の被験者いずれにおいても、年齢、MMSE 得点に男女に差は見られなかったが、CES-D 得点は男性が女性よりも有意に低かった(それぞれ  $t=3.5$ ,  $p<0.01$ ,  $t=3.3$ ,  $p<0.01$ )。

MR 画像は研究1と同様の撮像法を用いた。

### 結果

VBM 解析では、女性において、右吻側前部帯状回( $p=0.029$ , corrected cluster level)、両側の背側前部帯状回( $p=0.037$ , corrected cluster level)に CES-D 得点と負の相関が見られた。

TBSS による拡散テンソル解析では、女性において、FA と CES-D の負の相関、RD と CES-D の正の相関、MD と CES-D の正の相関を示す複数の領域が見られた。AD と CES-D との有意な相関を示す領域はなかった。帯状束については、FA と右背側前部帯状束に負の相関が見られ、同部は RD との正の相関も見られた(いずれも  $p<0.05$ )。

全対象および男性における検討では、脳容積、拡散テンソルのいずれにも有意な変化は見られなかった。

### 考察

大規模データを用いた全脳相関解析により、女性において右吻側前部帯状回、両側背側前部帯状回の容積と CES-D 得点の負の相関が見られ、また、背側前部帯状束を含む複数の白質微細構造の変化と CES-D 得点の関連が見られた。

大うつ病を対象とした先行研究では、前部帯状回の容積低下はうつの病因や症状と密接に関連することが報告されている。また、大うつ病における TBSS を用いた右背側前部帯状束の FA 低下や、ROI(region of interest)法を用いた右前部帯状束、前頭前野領域白質での FA 低下および MD 上昇などが報告されている。本研究の結果は、大うつ病でみられるこれらの脳容積および拡散テンソルの変化が、閾値下うつの段階でもうつ傾向に関連して生じていることを示唆する。我々の知る限りでは、本研究は健常者のうつ傾向と白質微細構造の変化を、大規模データを用いて検討した初の研究

である。本研究の結果では、うつ傾向に関連する白質の FA 低下、MD および RD の上昇が見られ、AD の変化は見られなかった。このことから、FA の低下には MD、RD の上昇がより強く影響しており、AD の病理学的背景とされる軸索損傷よりも、RD の背景とされる脱髄や髄鞘の減少が関連していることが示唆される。

本研究では、脳容積や拡散テンソルとうつ傾向の関連は女性のみにおいて見られ、男性では有意な変化が見られなかった。研究2では、CES-D 得点に性差が見られ、女性の方がうつ傾向が高かったことから、うつ症状の違いが影響している可能性がある。よって、よりうつ傾向の高い男性被験者を対象とした場合には、今回の女性における結果と同様の変化が見られる可能性は残る。

## 結論

健常者におけるうつ傾向と脳容積、拡散テンソルを同時に解析し、前部帯状回の容積低下および白質微細構造の変化がうつ傾向と関連することが示唆された。また、背側前部帯状束を含む広範囲の白質において、うつ傾向と関連した微細構造変化が生じていることが示唆された。