

精神医学のフロンティア

高齢発症のうつ病における前頭極部と社会機能障害との関連 ——多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)による検討——

朴 盛弘, 松村博史, 山田武史, 池澤 聡, 中込和幸

Shenghong Pu, Hiroshi Matsumura, Takeshi Yamada, Satoru Ikezawa, Kazuyuki Nakagome

近年脳機能画像研究から、高齢発症のうつ病において前頭葉機能の異常が示されてきたが、前頭前野内の機能分化と社会機能を含む臨床特徴との関連は未だ明らかでない。我々は高齢発症のうつ病の前頭葉賦活反応性を評価し、前頭前野内の機能と臨床症状および社会機能の重症度との関連を検討した。24名の未治療の高齢発症のうつ病患者と、年齢と性別をほぼ合致させた30名の健常高齢者を対象に52チャンネル近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いて、語流暢課題遂行中の酸素化ヘモグロビン[oxy-Hb]濃度変化を前頭前野と上側頭皮質で計測した。患者群の前頭前野における課題遂行中の[oxy-Hb]活性化は、健常対照群に比べて有意に減衰していた。とくに、前頭極部における[oxy-Hb]活性化は、社会適応状態の自己記入式評価尺度(SASS)得点と有意な正の相関を示した。これらの結果は、前頭極部における神経活動が高齢発症のうつ病患者の社会機能と関連し、NIRSが当該患者の社会機能の客観的な生物学的指標として用いられる可能性を示唆している。

＜索引用語：高齢発症のうつ病 (LOD)、近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)、前頭極部、語流暢課題、社会適応状態の自己記入式評価尺度 (SASS)＞

1. はじめに

大うつ病は、情動障害のみならず、認知機能障害も临床上重要な症状と位置づけられ^{2,32)}、とくに、高齢患者には認知機能の障害が目立つと言われている^{32,34)}。認知機能の障害は、患者の社会機能レベルと関連する要因であることが知られている。たとえば遂行機能は、日常生活で何らかの問題に遭遇した際、それを解決していくために動員される、一連の複雑な認知機能を表す。遂行機能の神経基盤は前頭前野に存在し、この領域はワーキングメモリや言語処理などの高次水準の認知機能

とも関連している。精神疾患の治療において社会機能の改善はきわめて重要であることを考慮すると、うつ病患者の前頭前野における神経活動と社会機能との関連を検討することは有用と考えられる。

語流暢課題(Verbal fluency task: VFT)を用いた神経心理学的研究において、うつ病患者における異常を示唆する報告は多いが^{4,20,24)}、必ずしもそれらの結果は一致していない^{11,17)}。また、脳機能画像研究では、VFT施行中の前頭前野の賦活低下を示唆する報告は認めるが²⁵⁾、その神経

著者所属：鳥取大学医学部統合内科医学講座精神行動医学分野

Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression: Multi-channel near-infrared spectroscopy study.

Shenghong Pu, PhD, Hiroshi Matsumura, MD, Takeshi Yamada, MD, PhD, Satoru Ikezawa, MD, PhD, Hideaki Mitani, PhD, Akiko Adachi, PhD and Kazuyuki Nakagome, MD, PhD.

Psychiatry and Clinical Neurosciences, Volume 62, Number 6, p. 728-737, 2008

活動と流暢課題の遂行成績や臨床特徴との関連は、まだ明らかにされていない。

多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy: NIRS) は、最近開発が進められてきた脳機能画像技術であり、簡便かつ非侵襲的に脳機能の時空間的側面を測定できる装置である^{5,29)}。NIRS は毛細血管における酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)・脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 濃度を計測でき、ヘマトクリットが一定であるとの仮定の上で、NIRS で計測された oxy-Hb・deoxy-Hb・合計 (total-Hb; oxy-Hb+deoxy-Hb) 濃度の変化は局所脳血液量変化を反映することが知られている^{12,21,33)}。NIRS は、fMRI・PET・EEG・MEG などのほかの脳機能画像検査法と比較して、簡便でコストが低廉な上、自然な姿勢で、脳機能変化の時間経過に沿った解析ができる特徴があり、近年、様々な精神疾患の脳機能の評価に用いられてきた^{14,18,19,30)}。

Matsuo ら¹⁹⁾ は、NIRS の計測で、高齢発症のうつ病 (late-onset major depression: LOD) における VFT 施行中の前頭前野の血液量変化が小さく、さらに二酸化炭素吸収中の血液量減少が小さいことから、LOD 患者の hypofrontality は脳血管反応性低下が関与していると考察した。しかし、LOD 対象群 10 名のうち、4 名は選択的セロトニン再取り込み阻害薬を服用中であり、薬物による血管反応性への影響は否定できない。さらに、VFT 施行中の血液量変化の増大と課題遂行成績、LOD の各臨床指標との関連は明らかでなかった。

最近、Takizawa ら³¹⁾ は、統合失調症における 52 チャンネル NIRS を用いた研究で、特に前頭極部で、VFT 遂行中の [oxy-Hb] 活性化の低下が、患者群の機能 (GAF) 障害と関連することを認めた。統合失調症以外の精神疾患でも同様の関連が認められるか否かを検討することは、前頭極部領域と社会機能の関連を明らかにする上で重要な課題と思われる。SASS (Social Adaptation Self-Evaluation Scale) は、Bosc ら⁶⁾ が

1997 年に報告した自己記入式の社会適応度の評価尺度で、後藤ら¹⁰⁾ により日本語版の SASS の信頼性および妥当性が確認された。SASS はうつ病患者の社会参加意欲、社会行動などに関連する 20 項目 (0~60 点) で構成されており、得点が高いほど社会機能が良好である。本研究では、Takizawa ら³¹⁾ と同じ 52 チャンネル NIRS を用いて、未服薬 LOD の VFT 施行中の前頭前野における [oxy-Hb] の活性化レベルを健常対照群と比較するとともに、SASS を含む臨床特徴との関連について検討した。また、LOD の hypofrontality と脳血管反応性低下との関連を検討するため、LOD 患者を血管性うつ病 (VDep) と非血管性うつ病 (non-VDep) に分けて、それぞれの賦活反応について比較検討を行った。脳血管反応性の影響が大きければ、[oxy-Hb] 活性化レベルは、non-VDep に比して、VDep でより低下する傾向を示すと予想される。我々は、前頭前野における神経活動は、LOD 群で健常対照群より低下しており、統合失調症と同様に、うつ病においても、抑うつ症状の重症度より、むしろ社会機能と関連すると仮定した。

2. 対象と方法

鳥取大学医学部附属病院に通院中の 65 歳以上に初発エピソードが認められ、DSM-IV (APA, 1994) にて大うつ病と診断された患者 24 名 (男性 6 名、女性 18 名、平均年齢 72.3 ± 5.5 歳) を対象とした。Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)²⁸⁾ によりスクリーニング面接をした後、LOD の最終診断を行った。また、LOD 患者を Alexopoulos ら¹⁾ の診断基準に従って、血管性うつ病 14 名 (男性 4 名、女性 10 名、平均年齢 73.3 ± 5.6 歳) と非血管性うつ病 10 名 (男性 2 名、女性 8 名、平均年齢 70.9 ± 5.2 歳) に分けて検討を行った。また、年齢をほぼ一致させた 30 名 (男性 14 人、女性 16 人、年齢は 72.0 ± 4.7) の健常者を比較対照群とした。全例右利きである。健常対照群では LOD 群に比して男性の比率が高かったが、性、年齢ともに有

意な群間差は認められなかった。

また、LOD 群において、検査時にうつ症状については HAMD と BDI、社会機能については SASS を用いて臨床評価を行った。

本研究は、鳥取大学医学部倫理委員会が承認し、すべての被験者に対して事前に研究の主旨について十分説明を行い、書面にて同意を得た。

VFT は Takizawa ら³¹⁾ のプロトコールに従った。撮像時間は課題前ベースラインとして 30 秒、語流暢課題 60 秒、課題後ベースラインとして 70 秒からなる。ベースライン条件では、「あ、い、う、え、お」を声に出して繰り返し、語頭音による語流暢課題では 20 秒毎にそれぞれ「と、せ、お」、「あ、き、は」または「な、い、た」のいずれかの組み合わせで始まる単語をできるだけ多く言うように各被験者に求めた。行動指標として、被験者が言えた単語の合計数を用いた。「と、せ、お」、「あ、き、は」または「な、い、た」で始まる単語の合計数については 3 通りの組み合わせの間で有意差は認められなかった（「と、せ、お」； 11.2 ± 4.4 、「あ、き、は」； 13.5 ± 3.9 、「な、い、た」； 11.9 ± 3.6 、 $F[2, 53] = 1.4$, n.s., one-way ANOVA)。

NIRS の計測は 52 チャンネル装置 (ETG-4000, 日立メディコ社製) を用いて、695 nm と 830 nm の二つの波長の近赤外線を用いて [oxy-Hb]・[deoxy-Hb] の相対的变化を修正 Beer-Lambert 則に基づいて計測する。NIRS 装置の測定プローブの最下段が、国際 10-20 法の Fp1 と Fp2 上となるように設置した。これにより左右前頭前野〔背外側 (BA9, 46 野)・腹外側 (BA44, 45 野)・前頭極 (BA10 野)〕と上側頭皮質に相当する部位からヘモグロビン濃度を計測できる (図 1)。

NIRS 装置の時間分解能は 0.1 秒である。計測に際して、課題前後のベースライン一部 (課題前 10 秒、課題後 50~55 秒のそれぞれ区間平均値) を用いて補正を行い、アーチファクト除去の目的で、5 秒間の移動平均法、および Takizawa ら³¹⁾ が開発した半自動式のアーチファクト除去法を適

用した。

LOD 群と健常対照群、VDep と non-VDep の比較は t 検定を用いた。いずれの場合も、52 チャンネルについて false discovery rate (FDR) による多重比較補正を行った²⁷⁾。

LOD については、課題遂行中の平均 [oxy-Hb] と平均年齢、罹病期間、臨床指標 (HAMD, BDI と SASS 得点) の間で Pearson の相関係数を各チャンネルで算出した。相関の有意水準についても FDR による多重比較補正を用いて算出した。

3. 結 果

1) 課題遂行成績

健常対照群については、被験者が答えられた単語数の平均値は 12.6 ± 3.6 で、LOD 群では 12.1 ± 4.3 であり、有意な群間差は認められなかった ($t = 0.45$, n.s.)。また、LOD 群において、VDep では 11.1 ± 3.3 、non-VDep では 13.5 ± 5.2 であり、同様に有意な群間差は認められなかった ($t = 1.39$, n.s.)。

2) NIRS 所見

LOD 群は、健常対照群と比較して 52 チャンネルの内 40 チャンネルで [oxy-Hb] 活性化の有意な減衰を認めた (FDR-corrected P : $0.001 \sim 0.037$)。また、VDep と non-VDep の比較では、いずれのチャンネルにおいても、有意な群間差は認められなかった。

LOD 群において、課題遂行中の前頭部における [oxy-Hb] 活性化は SASS 尺度得点と有意な正の相関を認めた。最も強い相関を示した領域は前頭極部であった (図 2 a)。また、課題遂行中の [oxy-Hb] 活性化と年齢、罹病期間、課題遂行成績、HAMD および BDI などとの間に有意な相関は認められなかった。さらに、課題遂行成績と SASS 尺度得点との間にも有意な相関は認められなかった。LOD 群を VDep と non-VDep に分けて、[oxy-Hb] 活性化と SASS 尺度得点との関連を調べたところ、VDep においてのみ SASS 尺

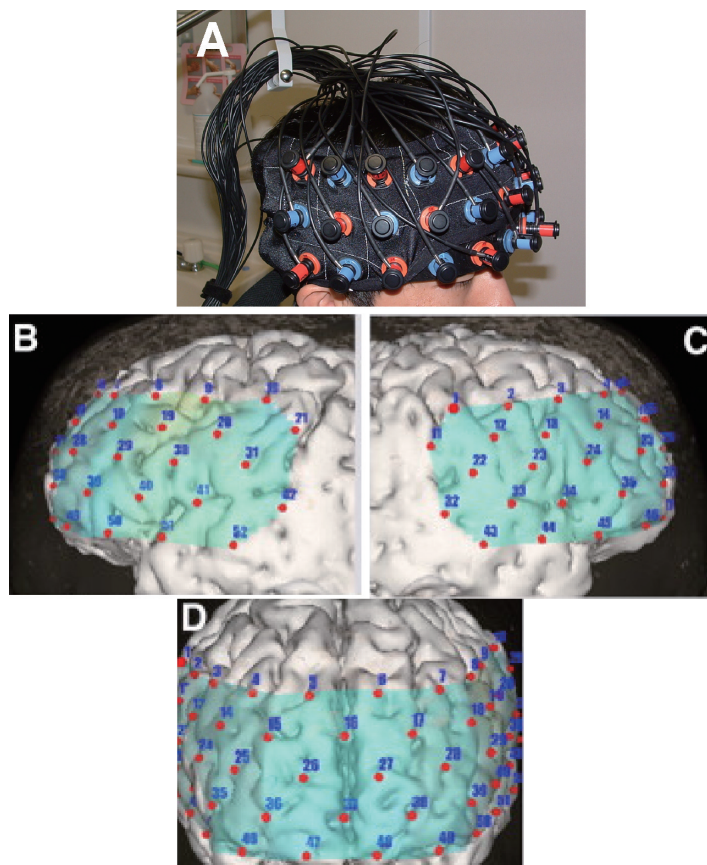


図1 NIRS 装置の設置と計測部位

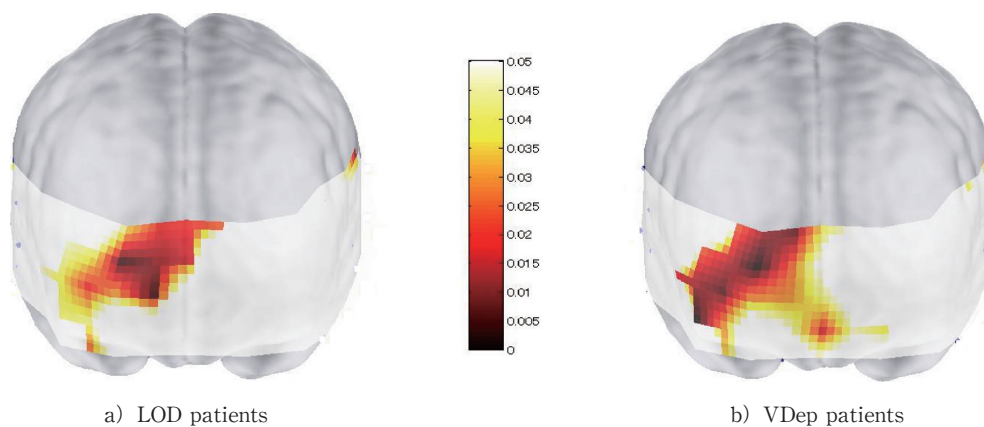


図2 語流暢課題遂行中の NIRS 信号変化 ([oxy-Hb] 活性化) と社会機能の指標 (SASS 尺度得点) との間で、FDR 補正の上有意な正の相関が認められた部位 (a は LOD ; b は VDep)

度得点と前頭極部における [oxy-Hb] 活性化との間に有意な正の相関が認められた (図 2 b)。

4. 考 察

本研究では、前頭前野および上側頭皮質を覆う 52 チャンネル NIRS 装置を用いて、LOD 患者群の VFT 遂行中の [oxy-Hb] 活性化が、年齢と性別を合致させた健常対照群と比較して、有意に減衰していることを示した。さらには、その [oxy-Hb] 活性化の減衰は、とくに前頭極部において、LOD (その中でも VDep) 患者の社会機能の低下と有意な正の相関を認めた。すなわち、認知課題遂行に伴う前頭極部における神経活動が高齢発症のうつ病患者、とくに VDep の社会機能と関連する可能性、および NIRS 所見がこうした患者の社会機能に関する簡便な生物学的指標となりうる可能性が示唆された。

[oxy-Hb] 活性化の群間差に関しては、近赤外線は散乱・反射するので、正確な光路長を特定できず、連続測定して刺激呈示 (課題遂行) 前の値を基準とした相対的变化量しか求められないので評価は困難、との指摘もなされている。その一方で、Zhao ら³⁵⁾ は、Monte Carlo simulation を用いて、異なる脳部位の光路長因子 (difference pathlength factor ; DPF) を調べたところ、成人における前頭部での DPF はほぼ均一であると報告した。また、実測データからも、精神疾患群と健常対照群との比較研究で、VFT 遂行中前頭前皮質で有意な [oxy-Hb] 活性化の低下を示した同じ被験者群が、異なる課題では健常対照群と同等な [oxy-Hb] 活性化を示すとの結果も認められている^{14,30)}。すなわち、VFT 遂行中の前頭前野および上側頭皮質での NIRS 信号の群間差について、DPF の要因だけでは説明できない。

課題遂行成績に差がないにもかかわらず、LOD 群で健常対照群に比して、比較的広汎に [oxy-Hb] 活性化の減衰が認められた要因として、健常対照群に比して LOD 群で微小血管の収縮機能不全に起因する脳血管反応性低下の影響が考えられる。しかし、LOD 群を VDep と non-

VDep に分けて比較したところ、[oxy-Hb] 活性化について有意差は認められなかった。こうしたことから、血管反応性の変化だけでは群間差を十分に説明できないと推察される。

社会機能は、モニタリング・推論・組織化・選択・計画立案など、多様な認知要素を含む。一方、前頭前野を細胞構築の観点から分類すると、背外側 (BA9/46)、腹外側 (BA/47)、前頭極 (BA10) の領域に分けられる^{8,9)}。残念ながら、各領域に固有な機能が解明されているわけではない。とくに、前頭前野のうち最も大きな部分を占める前頭極領域については不明な点が多い。前頭極部は進化の過程でとくにヒトで増大した部位とされており²⁶⁾、また、行動を最適化するために背外側前頭前野と腹外側前頭前野の神経活動を協調させる高次な統合機能を担っていると推測されている^{9,15)}。前頭極部の特徴として、ほかの前頭前野領域より樹状突起棘の数が多く、突起棘密度が高い¹³⁾。前頭極部のこのような機能的な特徴を考慮すれば、ほかの前頭前野領域より統合処理に関与している可能性が示唆される。さらに、前頭極部は、down-stream (一次野) と接しているほかの前頭前野領域とは異なり、前頭前野領域で唯一、supramodal 皮質とのみ接している領域でもある^{3,22)}。これは、前頭極部は処理の最も抽象的レベルと関連している可能性を示唆する。Christoff and Gabrieli⁷⁾ は、内発的な情報の評価の必要性が生じたとき、前頭極部が活性化されると主張し、Ramnani and Owen²³⁾ は supramodal な皮質間の情報処理の連携と調整が前頭極部の重要な機能であることを示した。

Koechlin ら¹⁶⁾ は、これまでの知見をまとめ、前頭極部が長期的な計画遂行に伴う複雑な意思決定や推論より、むしろ人間の創造力に関連すると考察している。こうした前頭極部領域の機能の特徴は、それが精神疾患患者の日常生活での社会機能と強く関連することを推察させる。

我々は、この非侵襲的で簡便な脳機能計測法を様々な精神疾患の認知機能障害の生物学的指標として、「臨床現場で役に立つ検査」としての確立

を目指している。精神科の臨床現場での診断や評価に客観的な指標が加わることは、患者のニーズに応えるという点でも明るいニュースといえる。

文 献

- 1) Alexopoulos, G.S., Meyers, B.S., Young, R.C., et al.: Clinically defined vascular depression. *Am J Psychiatry*, 154; 562-565, 1997
- 2) Austin, M.P., Mitchell, P., Wilhelm, K., et al.: Cognitive function in depression: a distinct pattern of frontal impairment in melancholia. *Psychol Med*, 29; 73-85, 1999
- 3) Barbas, H., Pandya, D.N.: Architecture and intrinsic connections of the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 286; 353-375, 1989
- 4) Beats, B.C., Sahakian, B.J., Levy, R.: Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychol Med*, 26; 591-603, 1996
- 5) Boas, D.A., Dale, A.M., Franceschini, M.A.: Diffuse optical imaging of brain activation: approaches to optimizing image sensitivity, resolution, and accuracy. *Neuroimage*, 23; 275-288, 2004
- 6) Bosc, M., Dubini, A., Polin, V.: Development and validation of a social functioning scale, the Social Adaptation Self-evaluation Scale. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7; 57-70, 1997
- 7) Christoff, K., Gabrieli, J.D.: The frontopolar cortex and human cognition: evidence for a rostrocaudal hierarchical organization within the human prefrontal cortex. *Psychobiology*, 28; 168-186, 2000
- 8) Daw, N.D., O'Doherty, J.P., Dayan, P., et al.: Cortical substrates for exploratory decisions in humans. *Nature*, 441; 876-879, 2006
- 9) Fletcher, P.C., Henson, R.N.: Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*, 124; 849-881, 2001
- 10) Goto, M., Ueda, N., Yoshimura, R., et al.: Reliability and validity of the Japanese version of the social adaptation self-evaluation scale (SASS). *Clin Psychiatry*, 47 (5); 483-489, 2005 (in Japanese)
- 11) Grant, M.M., Thase, M.E., Sweeney, J.A.: Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biol Psychiatry*, 50; 35-43, 2001
- 12) Hock, C., Villringer, K., Müller-Spahn, F., et al.: Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)-correlation with simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Res*, 755; 293-303, 1997
- 13) Jacobs, B., Schall, M., Prather, M., et al.: Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex: a quantitative golgi study. *Cereb Cortex*, 11; 558-571, 2001
- 14) Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., et al.: Frontal lobe function in bipolar disorder: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 29; 172-184, 2006
- 15) Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., et al.: The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, 399; 148-151, 1999
- 16) Koechlin, E., Hyafil, A.: Anterior prefrontal function and the limits of human-decision making. *Science*, 318; 594-598, 2007
- 17) MacLeod, A.K., Salaminiou, E.: Reduced positive future-thinking in depression: cognitive and affective factors. *Cogn Emotion*, 15; 99-107, 2001
- 18) Matsuo, K., Taneichi, K., Matumoto, A., et al.: Hypoactivation of the prefrontal cortex during verbal fluency test in PTSD: nearinfrared spectroscopy study. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 124; 1-10, 2003
- 19) Matsuo, K., Onodera, Y., Hamamoto, T., et al.: Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*, 26; 234-242, 2005
- 20) Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., et al.: Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression and schizophrenia. *Arch Clin Neuropsychol*, 17; 477-483, 2002
- 21) Ohmae, E., Ouchi, Y., Oda, M., et al.: Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. *Neuroimage*, 29; 697-705, 2006

- 22) Petrides, M., Pandya, D.N.: Dorsolateral prefrontal cortex : comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci*, 11; 1011-1036, 1999
- 23) Ramnani, N., Owen, A.M.: Anterior prefrontal cortex : insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Rev Neurosci*, 184-194, 2004
- 24) Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., et al.: Cognitive deficits in major depression. *Scand J Psychol*, 43; 239-251, 2002
- 25) Rogers, M.A., Kasai, K., Koji, M., et al.: Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression : a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neurosci Res*, 50; 1-14, 2004
- 26) Semendeferi, K., Armstrong, E., Schleicher, A., et al.: Prefrontal cortex in humans and apes : a comparative study of area 10. *Am J Phys Anthropol*, 114; 224-241, 2001
- 27) Singh, A.K., Dan, I.: Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS. *Neuroimage*, 33; 542-549, 2006
- 28) Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., et al.: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59 (suppl 20); 22-33, 1998
- 29) Strangman, G., Boas, D.A., Sutton, J.P.: Non-invasive neuroimaging using near-infrared light. *Biol Psychiatry*, 52; 679-693, 2002
- 30) Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., Uehara, T., et al.: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia : cognitive activation study. *Biol Psychiatry*, 55; 501-511, 2004
- 31) Takizawa, R., Kasai, K., Kawakubo, Y., et al.: Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia : A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 99; 250-262, 2008
- 32) Veiel, H.O.: A preliminary profile of neuropsychological deficits associated with major depression. *J Clin Exp Neuropsychol*, 19; 587-603, 1997
- 33) Villringer, K., Minoshima, S., Hock, C., et al.: Assessment of local brain activation. A simultaneous PET and near-infrared spectroscopy study. *Adv Exp Med Biol*, 413; 149-153, 1997
- 34) Zakzanis, K.K., Leach, L., Kaplan, E.: On the nature and pattern of neurocognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 11; 111-119, 1998
- 35) Zhao, H., Tanikawa, Y., Gao, F., et al.: Maps of optical differential pathlength factor of human adult forehead, somatosensory motor and occipital regions at multi-wavelengths in NIR. *Phys Med Biol*, 47; 2075-2093, 2002
-