

単極性うつ病における灰白質・白質容積と拡散テンソルに関するボクセルベース解析 [大会長賞記録]

阿部 修¹, 山末英典², 山田晴耕³, 青木茂樹¹,
笠井清登², 井上秀之², 武井邦夫², 菅 心²,
増谷佳孝¹, 大友 邦¹

¹東京大学大学院医学系研究科生体物理医学専攻放射線医学 ²同脳神経医学専攻精神医学
³帝京大学ちば総合医療センター放射線科

はじめに

気分障害における死後脳および生体脳における前頭葉辺縁系の重要性^{1)~3)}については以前から強調されており, 前頭前野皮質^{4)~6)}, 海馬^{7),8)}, 前部帯状回・直回・眼窩回⁹⁾における容積低下, 前頭前野・傍辺縁系における脳血流量および代謝低下^{10),11)}, 背外側前頭前野白質における T₂強調像高信号^{4),11),12)}などの先行研究が数多くなされている. これらの報告はうつ病の病因として情動制御に携わる前頭葉皮質および白質の神経回路としての障害を示唆している.

白質障害を検出する鋭敏なツールとして拡散テンソル画像(diffusion tensor imaging: DTI)¹³⁾があるが, うつ病における多くの DTI 先行研究は関心領域 (region of interest: ROI) 法^{14)~18)}を用いたものが多く, 唯一の voxel-base 法を用いた DTI 先行研究では fractional anisotropy (FA) の群間解析のみで, しかも多重比較の補正がなされていない¹⁹⁾. ROI 法の限界として仮説部位のみの測定, 測定者間・内におけるバイアスなどが挙げられる. 一方, voxel-base 法では全脳の探索的な検討が可能であり, 測定者によるバイアスが低い利点が挙げられる.

本研究では voxel-base 法を用いて大うつ病症例における灰白質・白質容積, FA および平均拡散能 (mean diffusivity: MD) を包括的に検討することを目的とする.

対象と方法

対象

DMS (diagnostic and statistical manual of mental disorders)-IV 基準に基づき, 熟練した精神科医によって大うつ病性障害と診断された, うつ病症例 21 名 (女性 10 名, 年齢 48.1 ± 13.5 歳) を対象とし, うつ状態の累積日数 (depression days) および 17-item Hamilton depression rating scale (HDRS) を重篤度の指標として採用した (depression days: 425.3 ± 337.0 日, HDRS: 9.2 ± 8.6). 一方, structured clinical interview for DSM-IV axis I disorder, non-patient edition (SCID-NP)²⁰⁾を用いて痴呆, 5 分以上の意識障害を伴う頭部外傷, 精神障害, アルコール・薬物中毒を除外した 42 名 (女性 20 名, 48.0 ± 13.2 歳) を健常群とした. 両群間の性別・年齢, 被研者および両親の社会経済状況 (うつ病本人: 2.3 ± 0.9, うつ病両親: 2.9 ± 1.1, 健常本人: 2.1 ± 0.8, 健常両親: 2.5 ± 0.8)²¹⁾に群間差は見られず, 全症

キーワード depression, diffusion tensor, magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry

例右利き²²⁾であった。

使用装置およびシーケンス

使用した装置は 1.5 Tesla MR 装置 (Signa EchoSpeed, GE Medical Systems) および頭部用 quadrature コイルである。DTI 解析には single-shot spin-echo echo-planar imaging (TR/TE = 6,000/78.2 ms ; 空間分解能 = 1.875 × 1.875 × 5 mm ; 撮像視野 = 24 cm ; 加算回数 = 4 ; b = 1,000 s/mm² ; 撮像時間 = 5.36~6 分 ; 拡散検出傾斜磁場 (motion probing gradient : MPG) 方向 (Gx, Gy, Gz) = [(0, 0, 0), (1/√2, 0, 1/√2), (-1/√2, 0, 1/√2), (0, 1/√2, 1/√2), (0, 1/√2, -1/√2), (1/√2, 1/√2, 0), (-1/√2, 1/√2, 0)] を, voxel-based morphometry (VBM) 解析には 3D-spoiled gradient echo (SPGR) (TR/TE = 40/7 ms ; flip angle = 30° ; 撮像視野 = 24 cm ; 加算回数 = 1 ; 空間分解能 = 0.9375 × 0.9375 × 1.5 mm) を使用した。さらにプロトン密度および T₂ 強調像 (TR/TE = 3,000/28, 84 ms ; 加算回数 = 1 ; 撮像時間 = 6.36~9.54 分 ; マトリックス = 256 × 256 ; 撮像視野 = 240 × 240 mm ; スライス厚 = 3 mm ; ギャップなし ; エコートレイン数 = 8) を器質的脳疾患の除外のために撮像し, 梗塞, 出血, 占拠性病変などの異常所見がないことを確認した。次に MPG 印加による画像ゆがみを付属ワークステーション (Advantage Workstation) により補正したのち^{23),24)}, 次式を用いて FA および MD 画像を作成した²⁵⁾。

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

$$FA = \sqrt{3/2} \times \sqrt{[(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2]} / \sqrt{(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}$$

空間的正規化

SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)²⁶⁾ を用いて 3D-SPGR 画像を空間的正規化, 灰白質・白質・脳脊髄液分画, intensity modula-

tion した画像を作成すると同時に, 全灰白質容積, 白質容積, 脳脊髄液容積および全頭蓋内容積 (total intracranial volume : TIV) を算出した。DTI 画像についてはオリジナル FA テンプレート作成^{27),28)}後, 各症例の native space 上の FA 画像を空間的に正規化し, MD にも同一の変形パラメータを適応した。その後半値幅 6 mm で各画像を平滑化した。

統計解析

群間比較について : VBM 解析には MR 撮像時の年齢, 性別, TIV を交絡因子とし, FA・MD 画像は定量画像であるため MR 撮像時の年齢, 性別を交絡因子とした。

相関解析 (うつ病症例のみ) について : VBM 解析では depression days および HDRS を関心指標, MR 撮像時の年齢, 性別, TIV を交絡因子とし, DTI 解析では depression days および HDRS を関心指標, FA・MD は定量画像であるため MR 撮像時の年齢, 性別を交絡因子とした。

統計的有意水準は false discovery rate (FDR) 法で多重比較を補正し, ボクセルレベルで P < 0.05 を含むクラスタを有意とした。

結 果

全脳灰白質・白質容積には群間差は見られなかった (灰白質 : うつ病 ; 635.5 ± 77.6 ml, 健常者 ; 660.1 ± 82.5 ml, 白質 : うつ病 ; 480.0 ± 47.6 ml, 健常者 ; 488.8 ± 67.1 ml)。

Voxel-base 法による局所解析では, うつ病群で海馬を含む右海馬傍回, 両側中前頭回, 両側前部帯状回, 左頭頂葉, 右上側頭回で灰白質容積低下が見られた。うつ病群で灰白質容積増加, 白質容積の変化が見られた部位はなかった。

うつ病群で海馬を含む両側海馬傍回, 橋, 小脳, 左前頭葉・側頭葉, 右前頭葉における MD 上昇が見られた。うつ病群で MD 低下, FA 変

化が見られた部位は見られなかった。

うつ病群 FA は depression days と右前部帯状回および左前頭葉白質と弱い相関が見られた(いずれも FDR corrected $P=0.055$)。またうつ病群灰白質・白質容積, MD が疾患重篤度と相関を示した部位は認められなかった。

考 察

大うつ病群において脳実質容積と DTI データを同時に解析した初めての報告である。

前部帯状回および海馬について

前部帯状回⁹⁾, 海馬^{7),8)}における容積低下を報告した先行論文と本研究での結果は一致した。前部帯状回はうつ病の病因および症状と密接に関連しており^{3),29)}, 脳血流又は代謝画像における前部帯状回の良い活動性は良好な治療反応性に相関するという報告や^{30)~32)}, 病理学的に前部帯状回のグリアの細胞密度および絶対数の低下が気分障害と関連するという報告がなされている³³⁾。また本研究における右上側頭回における灰白質容積低下, 左上側頭回における MD 上昇は, 先行研究に合致した³⁴⁾。上側頭回は前頭葉辺縁系神経回路に投射しており, これらの結果は同ネットワークの障害を示唆するものと考えられた。さらに右前部帯状回, 左前頭葉白質における FA の疾患重篤度との弱い相関は, うつ状態に対する暴露の期間に応じた前頭葉辺縁系神経回路の障害を示唆するものと考えられた。

前頭前野について

本研究における両側中前頭回におけるうつ病群灰白質容積低下は先行研究に一致した^{7),8)}。また直回や眼窩回に隣接する下前頭回においてうつ病群の MD 上昇が認められた。これらの所見は前頭前野の神経回路網の障害を反映するものと考えられた。

一方, FA で群間差が見られなかったのは先行研究と一致しない¹⁸⁾。Bae らによると, FA は神経線維の方向・構築を反映する一方, MD

は細胞密度を反映すると示唆しており, 本研究の結果からは神経線維の構築よりも細胞密度が傷害されていることを示す結果となった。双極性障害の死後脳の病理学的検討で, 膝部前部の前部帯状回およびブロードマン 9 野における神経細胞・グリアの細胞密度低下^{35),36)}が報告されている。死後脳と生体脳, 前部帯状回と前頭前野, 双極性と単極性という違いはあるにせよ, 細胞密度低下が本研究で見られた前頭前野における MD 上昇と関連する可能性が示唆される。

橋について

気分障害における機序としてモノアミン仮説(抗うつ剤によるモノアミンレベルの上昇)が提示されている³⁷⁾。セロトニン, ノルアドレナリン, ドーパミンを産生する神経核は脳幹に存在しており, これらの神経核から内側前脳回路などの線維束が投射し, アカゲザル脳のオートラジオグラフィでは, 橋神経核内側から前部帯状回, 外側から後部帯状回への投射線維が確認されている³⁸⁾。また経頭蓋超音波で脳幹正中におけるエコー輝度の低下^{39),40)}ら, 脳幹を走行する神経線維束の障害が示唆されているが, これらの報告は本研究における橋の MD 上昇と合致するものと考えられる。一方, FA 低下が見られないのは, 先行研究に合致する⁴¹⁾。MD と FA の振る舞いの違いは, 低 FA 値の小さな神経核が高 FA の白質線維によってマスクされた可能性も考えられる。

本研究の limitation としてはうつ病発症時の年齢, 罹病期間, 疾患重篤度などの多様性や, 抗うつ剤投与の有無・量の不均一性などが挙げられる。

結 論

本研究結果は前頭葉, 前部帯状回, 海馬, 脳幹における灰白質, およびそれらを連絡する神経線維網の障害が大うつ病発症およびその重篤度と重要な関連を有することを示唆するものと

考えられる。

文 献

- 1) Drevets WC : Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000 ; 48 : 813-829
- 2) Sheline YI : Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biol Psychiatry* 2003 ; 54 : 338-352
- 3) Tekin S, Cummings JL : Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry : an update. *J Psychosom Res* 2002 ; 53 : 647-654
- 4) Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, et al. : Quantitative cerebral anatomy in depression. A controlled magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 1993 ; 50 : 7-16
- 5) Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al. : Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997 ; 386 : 824-827
- 6) Kumar A, Jin Z, Bilker W, et al. Late-onset minor and major depression : early evidence for common neuroanatomical substrates detected by using MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998 ; 95 : 7654-7658
- 7) Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, et al. : Brain morphometric abnormalities in geriatric depression : long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 1424-1427
- 8) Steffens DC, Byrum CE, McQuoid DR, et al. : Hippocampal volume in geriatric depression. *Biol Psychiatry* 2000 ; 48 : 301-309
- 9) Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, et al. : Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients : an MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 99-108
- 10) Lesser IM, Mena I, Boone KB, et al. : Reduction of cerebral blood flow in older depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 677-686
- 11) Oda K, Okubo Y, Ishida R, et al. : Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biol Psychiatry* 2003 ; 53 : 150-156
- 12) Thomas AJ, O'Brien JT, Davis S, et al. : Ischemic basis for deep white matter hyperintensities in major depression : a neuropathological study. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ; 59 : 785-792
- 13) Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, et al. : Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990 ; 176 : 439-445
- 14) Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, et al. : Frontal white matter microstructure and treatment response of late-life depression : a preliminary study. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 1929-1932
- 15) Nobuhara K, Okugawa G, Minami T, et al. : Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression : a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychobiology* 2004 ; 50 : 48-53
- 16) Nobuhara K, Okugawa G, Sugimoto T, et al. : Frontal white matter anisotropy and symptom severity of late-life depression : a magnetic resonance diffusion tensor imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006 ; 77 : 120-122
- 17) Taylor WD, MacFall JR, Payne ME, et al. : Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 1293-1296
- 18) Bae JN, MacFall JR, Krishnan KR, et al. : Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression. *Biol Psychiatry* 2006 ; 60 : 1356-1363
- 19) Ma N, Li L, Shu N, et al. : White matter abnormalities in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164 : 823-826
- 20) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders : non-patient edition. New York : Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1997
- 21) Hollingshead AB. Two-factor index of social position. New Haven, CT : Yale University Press, 1965
- 22) Oldfield RC : The assessment and analysis of handedness : the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971 ; 9 : 97-113
- 23) Haselgrove JC, Moore JR : Correction for distor-

- tion of echo-planar images used to calculate the apparent diffusion coefficient. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 960–964
- 24) Mangin J, Poupon C, Clark C, et al. : Eddy-current distortion correction and robust tensor estimation for MR diffusion imaging. *MICCAI (Medical Image Computing and Computer-assisted Intervention) 2001 ; LNCS2208 : 186–194*
 - 25) Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D : MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994 ; 66 : 259–267
 - 26) Ashburner J, Friston KJ : Unified segmentation. *Neuroimage* 2005 ; 26 : 839–851
 - 27) Abe O, Yamasue H, Aoki S, et al. : Aging in the CNS : comparison of gray/white matter volume and diffusion tensor data. *Neurobiol Aging* 2006 ; 29 : 102–116
 - 28) Abe O, Yamasue H, Kasai K, et al. : Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress disorder due to terrorism. *Psychiatry Res* 2006 ; 146 : 231–242
 - 29) Drevets WC : Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci* 1999 ; 877 : 614–637
 - 30) Ebert D, Ebmeier KP : The role of the cingulate gyrus in depression : from functional anatomy to neurochemistry. *Biol Psychiatry* 1996 ; 39 : 1044–1050
 - 31) Mayberg HS, Brannan SK, Mahurin RK, et al. : Cingulate function in depression : a potential predictor of treatment response. *Neuroreport* 1997 ; 8 : 1057–1061
 - 32) Wu J, Buchsbaum MS, Gillin JC, et al. : Prediction of antidepressant effects of sleep deprivation by metabolic rates in the ventral anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 1999 ; 156 : 1149–1158
 - 33) Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998 ; 95 : 13290–13295
 - 34) Nugent AC, Milham MP, Bain EE, et al. : Cortical abnormalities in bipolar disorder investigated with MRI and voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2006 ; 30 : 485–497
 - 35) Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD : Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2001 ; 49 : 741–752
 - 36) Todtenkopf MS, Vincent SL, Benes FM : A cross-study meta-analysis and three-dimensional comparison of cell counting in the anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar brain. *Schizophr Res* 2005 ; 73 : 79–89
 - 37) Schildkraut JJ : The catecholamine hypothesis of affective disorders : a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965 ; 122 : 509–522
 - 38) Vilensky JA, van Hoesen GW : Corticopontine projections from the cingulate cortex in the rhesus monkey. *Brain Res* 1981 ; 205 : 391–395
 - 39) Becker G, Becker T, Struck M, et al. : Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression : a transcranial color-coded real-time sonography study. *Biol Psychiatry* 1995 ; 38 : 180–184
 - 40) Becker G, Berg D, Lesch KP, et al. : Basal limbic system alteration in major depression : a hypothesis supported by transcranial sonography and MRI findings. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001 ; 4 : 21–31
 - 41) Steele JD, Bastin ME, Wardlaw JM, et al. : Possible structural abnormality of the brainstem in unipolar depressive illness : a transcranial ultrasound and diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005 ; 76 : 1510–1515

Voxel-based Analyses of Gray/White Matter Volume and Diffusion Tensor Data in Major Depression [Presidential Award Proceedings]

Osamu ABE¹, Hidenori YAMASUE², Kiyoto KASAI²,
Haruyasu YAMADA³, Shigeki AOKI¹, Hideyuki INOUE²,
Kunio TAKEI², Motomu SUGA², Yoshitaka MASUTANI¹,
Kuni OHTOMO¹

*Departments of ¹Radiology and ²Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655*

³Department of Radiology, Chiba Medical Center, Teikyo University

Previous neuroimaging studies have revealed that frontolimbic dysfunction may contribute to the pathophysiology of major depressive disorder. We used voxel-based analysis to simultaneously elucidate regional changes in gray/white matter volume, mean diffusivity (MD), and fractional anisotropy (FA) in the central nervous system of patients with unipolar major depression. We studied 21 right-handed patients and 42 age- and gender-matched right-handed normal subjects without central nervous system disorders. All image processing and statistical analyses were performed using SPM5 software. Local areas showing significant gray matter volume reduction in depressive patients compared with normal controls were observed in the right parahippocampal gyrus, hippocampus, bilateral middle frontal gyri, bilateral anterior cingulate cortices, left parietal and occipital lobes, and right superior temporal gyrus. Local areas showing increased mean diffusivity in depressive patients were observed in the bilateral parahippocampal gyri, hippocampus, pons, cerebellum, left frontal and temporal lobes, and right frontal lobe. There was no significant difference between the 2 groups for fractional anisotropy and white matter volume in the entire brain. Although there was no local area in which FA and MD were significantly correlated with disease severity, FA tended to correlate negatively with depression days (total accumulated days in depressive state) in the right anterior cingulate and the left frontal white matter (FDR-corrected $P=0.055$ for both areas). These results suggest that the frontolimbic neural circuit may play an important role in the neuropathology of patients with major depression.