

Disrupted orbitomedial prefrontal limbic network in  
individuals with later-life depression

(高齢うつ病患者における、眼窩内側前頭辺縁回路の途絶)

氏名 原田健一郎

所属 山口大学大学院医学系研究科

システム統御医学系専攻 高次脳機能病態学分野

平成 29 年 1 月



## 目次

1. 要旨	2
2. 研究の背景	2
3. 目的	3
4. 方法	
(1) 対象	3
(2) 画像取得	4
(3) 画像解析	5
(4) 統計解析	6
5. 結果	7
6. 考察	8
7. 結語	11
8. 謝辞	11
9. 参考文献	11
10. 図表	21

## 1. 要旨

高齢者のうつ病は、健康状態の悪化と医療コストを増加させる要因である。高齢うつ病 (later-life depression; LLD) に関する文献は多いが、その神経関連はまだ明らかにされていない。本研究の目的は、複数の画像解析手法を用いて、LLD 患者が灰白質体積や白質連結性の異常を示すかどうかを明らかにすることである。

本研究では、年齢、性別、教育年数、血管リスク因子を一致させた LLD 患者 45 名と健常被験者 61 名を対象とした。Voxel-based morphometry (VBM) を用いて灰白質体積を算出し、Tract-based spatial statistics (TBSS) と Tract-specific analysis (TSA) を用いて白質連結性を算出した。これらのデータは高解像度の磁気共鳴画像 (magnetic resonance images; MRI) から得られた。

LLD 患者は健常被験者と比べて、眼窩前頭皮質、前帯状皮質、島、扁桃、側頭皮質の灰白質体積が有意に小さく、鉤状束 (uncinate fasciculus; UF) の異方性比率が有意に高いことを示した。また、眼窩前頭皮質や島の灰白質体積が小さい LLD 患者ほど、臨床的により重症であった。眼窩前頭皮質の灰白質体積の小ささと、UF の異方性比率の高さとの間にも相関が認められた。

本研究の結果を解釈する際は、薬剤の影響も考慮する必要がある。

これらの結果から、局所的な灰白質体積が、眼窩内側前頭辺縁回路における鉤状束の白質連結性に関連することが示唆され、またこの回路の途絶が LLD の病態生理に関与している可能性が示唆された。

## 2. 研究の背景

世界保健機関は、高齢者のうつ病の割合が 7% と推定されることを示唆し (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs381/en/#>)、その症状がその他の加齢の問題と同時に起こるため、高齢うつ病 (later-life depression; LLD) に罹患している人々がしばしば見逃されることを警告している。LLD は加齢の心理社会的要因や生物学的要因と複雑に絡み合っている (Vu and Aizenstein, 2013) ため、LLD と関連した臨床的特徴 (治療への反応性の低さ、世話する人の負荷の重さ、高い自殺率 (Alexopoulos, 2005) などを含む) が起こる。高齢者のうつ病は、健康障害や医療コストの増加の一因となる。LLD に関する文献は豊富だが、その神経関連は明らかになってはいない。

LLD における神経画像研究は、灰白質異常 (Andreescu et al., 2008, Colloby et al., 2011, Du et al., 2014, Lai, 2013, Taylor et al., 2003, Weber et al., 2010 and Yuan et al., 2008) や白質異常 (Alexopoulos et al., 2008, Alves et al., 2012, Bae et al., 2006, Bezerra et al., 2012, Charlton et al., 2015, Dalby et al., 2010, Guo et al., 2014, Shimony et al., 2009 and Taylor et al., 2007) のいくつかの根拠をもたらした。例

えば、voxel-based morphometry (VBM)のメタ解析研究は、健常被験者に比べてLLD 患者が前帯状皮質、海馬/扁桃複合体、海馬傍回、被殻の灰白質体積が有意に小さく、舌状回の灰白質体積が大きいことを示した (Du et al., 2014)。拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging; DTI) を用いた白質連結性のメタ解析は、健常被験者と比べて LLD 患者が背外側前頭前野や鉤状束 (uncinate fasciculus; UF) の異方性比率 (fractional anisotropy; FA) が低いことを実証した (Wen et al., 2014)。これらの発見は、眼窩内側前頭前野辺縁回路が LLD の病態生理に関与することを示唆する。しかし我々の知る限りでは、LLD 患者で灰白質体積と白質の構造異常を調べた研究はほとんどない。Sexton らは、健常被験者と比べて LLD 患者がいくつかの領域で白質 FA が低下することを示したが、灰白質体積や安静時の脳機能の相違は見つけられなかった (Sexton et al., 2012)。

### 3. 目的

本研究の目的は、複数の画像解析手法を用いることにより、LLD 患者が灰白質体積や白質連結性の異常を示すかどうかを調べることである。我々は、健常被験者と比べて LLD 患者は、眼窩内側前頭前野辺縁回路 (前帯状皮質、眼窩前頭皮質、海馬、扁桃体、尾状核、視床、被殻を含む) の灰白質体積が小さいと仮定した。また、LLD 患者はこの回路に関連のある UF などの線維束の FA 値が低く、平均拡散係数 (mean diffusivity; MD) が高くなることを予期した。さらに既報 (Andreescu et al., 2008 and Taylor et al., 2007) から、罹病期間の長さ、発症年齢の早さ、うつ症状の重さが、眼窩前頭辺縁領域の灰白質体積の小ささや UF などのこれらの領域の線維束の白質連結性の低さと関連すると仮定した。

### 4. 方法

#### (1) 対象

我々は、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition Text Revision (DSM-IVTR) の大うつ病性障害 (major depressive disorder; MDD) の診断基準を満たす 45 名の患者と、61 名の健常被験者の、計 106 名を対象とした。患者は、山口大学病院でリクルートされ、地域のクリニックや病院で照会された。患者は、上級精神科医による臨床面接、精神科医とのケースカンファレンス、Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., Japanese version 5.0.0) (Otsubo et al., 2005) を用いた構造化面接、によって診断された。対象は、臨床人口統計データを測定するための臨床面接も行われた。物質乱用/依存または他の精神疾患の既往のある患者は研究から除外された。健常被験者は口伝えまたは地域の広告によってリクルートされた。精神疾患を有する健常被験者は、M.I.N.I.と臨床面接を通して除外された。精神疾患を有する近親者がいる場合も

除外された。この研究は、最新版のヘルシンキ宣言に従って行われた。山口大学病院の施設内倫理委員会は本研究を承認した。研究の完全な説明の提供後、書面での告知に基づく同意をすべての参加者から得た。性別、年齢、教育年数、血管リスク因子 (Baldwin and Tomenson, 1995) の分布は、LLD 患者と健常被験者の間で有意な差はなかった (表 1)。血管リスク因子は以下のように評価した (Baldwin and Tomenson, 1995) : 0 (なし) ; 1 (「軽度」 - 無症候性 (例えばコントロールされた高血圧、動脈硬化の臨床的根拠がある) ; 2 (「中等度」 - 動脈疾患の症候性根拠がある、または、症候性でなくてもそうなりそうな状態 (例えば十分にコントロールされていない高血圧、治療を要する不整脈、症候性な狭心症、末梢血管疾患の既往) ; 3 (「重度」 - 活動性疾患 (例えば切断を伴う末梢血管疾患、一過性脳虚血発作、過去の脳卒中に対応する神経学的徴候)。現在の精神状態は、Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-D) (Williams, 1988) を用いて調べられた。左利きまたは両利きの被験者は、解析から除外された (Oldfield, 1971)。The Global Assessment of Functioning scale (GAF) (米国精神医学会, 2000) は社会的機能の評価のために使用された。Mini-Mental State Examination で 24 点以上の被験者は、認知症ではないとみなされた (Folstein et al., 1975)。面接、血液検査、身体検査を用いて、内分泌的疾患、頭部外傷、神経学的疾患、その他の医学的状況 (すなわち、高血圧、糖尿病、進行性の肝疾患、腎疾患、呼吸性疾患) を有する被験者、また、遺伝性の神経学的疾患の家族歴を有する被験者も除外された。我々は LLD を研究参加時点で 50 才以上の患者のうつ病と定義した。LLD 患者において、うつ病エピソードの平均回数は  $2.50 \pm 2.17$  回だった。1 名は数えきれないくらい多くのエピソードを有していたため、エピソード平均回数の計算から除外された。1 名の患者は社会不安障害、他の 1 名の患者は広場恐怖症のないパニック障害の併存があった。41 名の患者は研究参加時点で薬物を内服していた。19 名の患者は抗うつ薬のみ内服していた。9 名は抗うつ薬と定型抗精神病薬を内服していた。10 名は抗うつ薬と非定型抗精神病薬を内服していた。1 名は抗うつ薬と気分安定薬を内服していた。1 名は抗うつ薬、非定型抗精神病薬、気分安定薬を内服していた。1 名は非定型抗精神病薬を内服していた。1 名は気分安定薬を内服していた。残り 3 名のうち、1 名は drug-naïve、2 名は少なくとも 4 年間は薬物の内服がなかった。イミプラミン換算の平均値は  $161.2 \pm 129.7$  mg であった。

## (2) 画像取得

大学病院で、T1 強調と拡散テンソル画像 (DTI) パラメータを用いて、Siemens 社の 3 テスラ MR system (Siemens Medical System, Skyra, Erlangen, Germany) を用いて脳画像を取得した。解析前に MR 画像は手動で画質をチェックされ、

被験者の診断を知らない放射線科医が異常所見を評価した。T1 強調画像のパラメータは以下の通りである—有効視野 (field of view; FOV) : 270 mm、マトリックス : 256×256、繰り返し時間 (repetition time; TR) : 2300 ms、エコー時間 (echo time; TE) : 2.95 ms、フリップアングル : 9°、スライス厚 : 1.2 mm。T2 強調画像のパラメータは以下の通りである—FOV : 240 mm、マトリックス : 394×512、TR : 5000 ms、TE : 87 ms、フリップアングル : 150°、スライス厚 : 6 mm。拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging; DTI) のパラメータは以下の通りである—FOV : 235 mm、マトリックス : 100×100、TR : 8700 ms、TE : 88 ms、フリップアングル : 90°、スライス厚 : 2.4 mm。2つの b 値が用いられた ; 0 s/mm<sup>2</sup> (拡散強調なし) の画像 1 枚と、1000 s/mm<sup>2</sup> (拡散強調 b 値) の同一平面上にない画像 29 枚が得られた。

### (3) 画像解析

#### ① 灰白質

画像処理は、Matlab R2012b 8.0. (MathWorks, Natick, MA, USA) の SPM8 software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK) の VBM8 (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) を用いて行われた。すべての原画像は手動で前交連-後交連ラインで一直線にされた。T1 強調画像は分割化され、VBM8 アルゴリズムで使用可能なフォーマットで取り込まれた。分割化手続きでは自動で頭皮、頭蓋骨、硬膜静脈洞を含む非脳組織を除去した。分割化された画像は VBM8 で組み立てられたテンプレートをを用いた Montreal Neurological Institute space に標準化され、8mm ガウシアンフィルターで平滑化された。

#### ② 白質

##### 深部白質高信号

我々は、T2 強調画像で modified Fazeka's scale (Greenwald et al., 1996) を用いて脳室周囲領域、被殻、視床、総得点で深部白質高信号の程度を評価した。被験者の診断を知らず、神経画像研究に関する高度な専門的知識を有する、訓練された評価者 (KM) が各被験者の T2 強調画像の点数をつけた。

##### 拡散テンソル画像

我々は、2 群間の全脳における FA や MD の差を調べるために tract-based spatial statistics (TBSS) を用いた。DTI データは FMRIB software (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/>) のソフトウェアツールを用いて処理された。各被験者の FA 画像は、非線形レジストレーションを用いて、標準的空間テンプレート内に非線形的に並べられ、そこで平均 FA 画像が計算され、すべての群から得

られたすべての線維束の中心を具体化した平均 FA スケルトンを作成するために薄くされた。

我々は、LLD 患者と健常被験者の間で FA と MD の関心線維束を解析するために DTI 画像の tract-specific analysis (TSA) も用いた。Windows PC workstation 上で、Masutani らが開発した dTVII と VOLUME-ONE (Kunimatsu et al., 2004 and Masutani et al., 2003) を用いて、3次元拡散テンソルトラクトグラフィの TSA が施行された。我々は鉤状束 (uncinate fasciculus; UF) を関心線維束として定義した。“two regions of interest (ROIs)”を用いた手法 (Kunimatsu et al., 2004) に従い、UF を抽出するために 2 つの ROI を使用した。UF は既報 (Yasmin et al., 2009) に従い測定された。脳梁膝部のレベルで coronal color map section で第一の ROI (“seed” ROI) が選択された。同様に、anterior temporal stem のレベルで coronal T2 強調画像で第二の ROI (“target” ROI) が位置づけられ、全 UF を含めた。UF が抽出された後、seed ROI と target ROI 間で関心ボクセルが定められ、各半球に分けて平均 FA 値、MD 値が算出された。

#### (4) 統計解析

##### ① 灰白質

我々は SPM8 ソフトウェアで画像データを解析し、一般線形モデルを実行した。全脳、そして、ROI (前帯状皮質、眼窩前頭皮質、海馬、扁桃、尾状核、視床、被殻) において灰白質体積の差を調べるために灰白質体積画像データが解析された。SPM8 で、年齢、性別、教育年数、全脳体積を共変量とした two-sample t-test を用いて 2 群間で解析が行われた。SPM8 で、family-wise error (pFWE) で補正された  $p < 0.05$  の閾値で、voxel-wise t-test が実行された。我々は、Wake Forest University PickAtlas (version 3.04; <http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>) (Maldjian et al., 2004) と the Atlas of the Human Brain (Mai et al., 2008) を通じた automated anatomical labeling (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) を用いて、脳領域を解剖学的に同定した。すべての結果は、Montreal Neurological Institute coordinates で示された。我々は、MarsBar (<http://marsbar.sourceforge.net/>) を用いて、診断の有意な主効果を示す領域の平均灰白質体積を抽出した。VBM 解析で有意性を示した領域の灰白質体積を用いて、灰白質体積と臨床変数 (発症年齢、罹病期間、エピソード数、血管リスク因子、イミプラミン換算値、SIGH-D、GAF を含む) 間の相関を決定するために、ピアソン相関解析が行われた。我々は、統計的有意性を  $p < 0.05$  と定め、SPSS Statistics version 20 for Windows (IBM, Chicago, IL, USA) を使用した。



## ② 白質

### 深部白質高信号

我々は、年齢、性別、教育年数を共変量とした分散分析を用いて、LLD 患者と健常被験者の Fazeka's scale scores を比較した。

### 拡散テンソル画像

我々は FA 閾値 0.2 を用いた。TBSS 解析は、FSL Randomise tool (5000 permutations with the threshold-free cluster enhancement [TFCE] option) を用いて、年齢、性別、教育年数、頭蓋内容積を共変量として voxel-wise, cross-subject statistics of the independent two-sample t-test を通して行われた。統計結果は、TFCE 手法で多重比較補正された。

TSA に関しては、年齢、性別、教育年数、頭蓋内容積を共変量とした分散分析 (ANOVA) を用いて、LLD 患者と健常被験者の間で、左右の FA 値、MD 値を比較した。LLD 患者において、年齢、性別、教育年数、頭蓋内容積を共変量とした偏相関解析を用いて、臨床変数と、上記の解析で有意性を認めた FA 値、MD 値との間で相関係数が比較された。

## 5. 結果

### ① 灰白質

全脳解析において、健常被験者と比べて LLD 患者は、左内側眼窩前頭皮質 (前帯状皮質に隣接) ( $p_{FWE}=0.002$ )、左中眼窩前頭皮質 ( $p_{FWE}=0.004$ )、右中前頭皮質 ( $p_{FWE}=0.004$ )、右島 ( $p_{FWE}=0.011$ )、左上側頭皮質 ( $p_{FWE}=0.004$ )、右上側頭皮質 ( $p_{FWE}=0.021$ ) の灰白質体積が有意に小さいことを示した (図 1、表 2)。これらの領域のうち左中眼窩前頭皮質の灰白質体積は、SIGH-D 総得点と負の相関 ( $r=-0.347$ ,  $p=0.020$ )、GAF スコアと正の相関 ( $r=0.337$ ,  $p=0.024$ ) を認めた。多重比較補正後の結果は有意ではなかったが、右島の灰白質体積は LLD 患者で罹病期間と負の相関 ( $r=-0.327$ ,  $p=0.028$ ) を認めた (図 2)。

### ② 白質

### 深部白質高信号

LLD 患者と健常被験者の間で、Fazekas' scale 総得点、下位項目の得点の有意差は認められなかった。(表 3)

### 拡散テンソル画像

TBSS で FA 値または MD 値の有意な群間差は認められなかった。TSA による関心線維束解析では、健常者と比べて LLD 患者は左 UF の FA 値が有意に高いこ

とを明らかにした ( $F=6.3$ ,  $p=0.01$ 、共分散分析；図 3)。LLD 患者において、左 UF の FA 値と臨床変数との間に有意な相関は認められなかった。

LLD 患者は、左 UF の FA 値と左中眼窩前頭皮質の灰白質体積の間に有意な逆相関を示した、全脳解析から得られた有意性と共に ( $r=-0.33$ ,  $p=0.03$ )。健常群においては、左 UF の FA 値とすべての領域の灰白質体積の間の有意な相関はなかった。

## 6. 考察

本研究の重要な結果は以下の通りである— (1) LLD 患者は、眼窩前頭皮質、前帯状皮質、島、扁桃の灰白質体積が小さく、UF の連結性が高かった。(2) 抑うつ症状が重く、生活機能の程度が低い患者ほど、眼窩前頭皮質の灰白質体積が小さく、罹病期間が長いほど、島の灰白質体積が小さかった。(3) 眼窩前頭皮質の灰白質体積が小さいほど、UF の FA 値が高かった。これらの結果は、眼窩内側前頭前野辺縁回路内の、局所的な灰白質体積が UF の白質連結性と関連があることを示唆し、そしてこの回路の途絶は LLD の病態生理に関与しているかもしれない。

眼窩内側前頭前野辺縁回路は、情動や認知の処理で重要な役割を担い、うつ病の病態生理に関与する (Price and Drevets, 2012)。例えば、眼窩前頭皮質と前帯状皮質膝下部を含む腹内側前頭前皮質の障害を有する患者は、情動処理の異常や、判断と意思決定処理の障害を示す (Bechara, 2004)。病理学的研究は、健常被験者と比べて高齢 MDD 患者が眼窩前頭皮質の錐体ニューロンが少ないことを実証した (Rajkowska et al., 2005)。体積研究のメタ解析では、健常被験者と比べて MDD 患者が前帯状皮質と島の灰白質体積が小さいことが示された (Bora et al., 2012 and Lai, 2013)。

同様に、LLD 患者が眼窩内側前頭前野辺縁領域において灰白質体積異常を有することをエビデンスが示唆している。健常な高齢者と比較して、LLD 患者は眼窩前頭皮質 (Andreescu et al., 2008, Egger et al., 2008 and Lavretsky et al., 2007)、島 (Andreescu et al., 2008)、扁桃 (Andreescu et al., 2008 and Egger et al., 2008) の灰白質体積の減少を示した。眼窩前頭皮質の灰白質体積が小さい LLD 患者ほど、より重症の抑うつ症状を有した (Egger et al., 2008)。一方では、前帯状皮質の灰白質体積が小さい患者ほど、より重症のアパシー症状を有した (Lavretsky et al., 2007)。これらの研究は我々の研究と部分的に一致するが、健常被験者と比べて LLD 患者が前帯状皮質の灰白質体積が差がない (Weber et al., 2010)、または大きい (Yuan et al., 2008) ことを示す他の研究は、我々の研究と一致しない。

これらの既報で LLD 患者における異なる体積が認められた理由は明らかにされてはいないが、一つの可能性としては、体積がうつ症状に影響を受けているかもしれない。例えば、3 研究ではより少ない眼窩前頭部の体積がうつ状態の患者

を含むことがわかった (Andreescu et al., 2008, Egger et al., 2008 and Lavretsky et al., 2007)。一方、2 研究では寛解した LLD 患者で眼窩内側前頭部の体積減少を認めなかった (Weber et al., 2010 and Yuan et al., 2008)。我々の研究および先行研究は、うつ症状の重症度と眼窩内側前頭前野皮質の灰白質体積の間の関係を明らかにしたため、研究時点の患者のうつ状態は結果の原因となったかもしれない (Egger et al., 2008)。この可能性を確かめるためには、うつ状態の LLD 患者と寛解期の LLD 患者の脳体積を比較する縦断研究が求められる。

本研究はまた、LLD 患者の左 UF で白質連結性の増加を明らかにし、LLD 患者の左 UF の白質連結性は眼窩前頭皮質の灰白質体積との関連を認めた。UF は解剖学的に、腹側・下前頭葉と、扁桃を含めた外側・内側側頭葉と連結すると考えられている (Kier et al., 2004)。UF は、感情や行動の処理に対する情動反応の調節、社会認知、記憶、言語などに関与する (Martino and De Lucas, 2014 and Von Der Heide et al., 2013)。UF が損傷した患者はうつ症状を示す：抑うつ気分、自尊心低下、不安、興味の低下、性的衝動 (Zappala et al., 2012)、実行機能の低下 (Johnson et al., 2011)。UF と MDD を調べている研究は一致しない結果をもたらした—健常被験者と比べて、患者は UF の白質連結性が低下 (Zhang et al., 2012)、同程度 (Choi et al., 2014)、UF 体積が増加する (Klauser et al., 2015)、など。同様に、健常被験者と比べて LLD 患者は白質連結性が低下 (Sexton et al., 2012) または同程度 (Yuen et al., 2014) であった。LLD 患者の UF 白質連結性に関する研究の結果の不一致は、方法論的な違い (例えば、被験者の年齢、発症年齢、罹病期間、血管リスク因子、白質高信号の重症度、拡散テンソル画像解析手法など) が原因かもしれない。LLD 患者の左 UF の FA 値増加を認めた一つの理由として考えられるのは、脳損傷 (Zhuo et al., 2012) やハンチントン舞踏病 (Della Nave et al., 2010) の患者の脳で見られる FA 高値と同様に、異常な軸索構造と余剰のミエリン体積が原因かもしれない。もう一つの可能性は、眼窩内側前頭部や辺縁の回路の領域における灰白質体積と白質連結性の間のアンバランスがうつの一因になるかもしれないということである。例えば、健常な小児と比べてうつ病の小児は左 UF で FA 高値を示し、それは UF の異常な成熟がうつ病患者における FA 高値と関連することを示唆する。通常、UF の FA は幼児期から成人期まで増加し、その後、成人早期から成人後期にかけて減少する (Hasan et al., 2009)。本研究で LLD 患者に認められた UF の FA 高値は、眼窩内側前頭辺縁領域の灰白質体積の減少と共に、灰白質体積と白質連結性の間のアンバランスが LLD の病態生理における異常な感情調節を引き起こすかもしれないことを示唆する。LLD における灰白質体積と白質連結性の間の関連性に対処するためには、LLD 患者で両方の構造を測る、より多く研究が必要である。

我々は本研究でいくつかの限界に言及すべきである。我々は、LLD と健康被験

者の間で白質高信号の有意差を認めなかった。これは血管リスク因子が LLD 患者と健常被験者の中で同等であるためかもしれない。なぜなら、白質高信号が血管リスク因子と関連するためである (Greenwald et al., 1996)。多くの研究では、健常被験者と比べて LLD 患者で白質高信号が高いことを発見した (Lesser et al., 1996)。しかし一方で、血管リスク因子で補正した他の研究ではそうではなかった (Sexton et al., 2012)。このように本研究の結果は、これらの既報と共に、眼窩内側前頭前野辺縁回路で観察された途絶が、LLD 患者における脳血管因子から独立していることを示唆する。本研究は、LLD 患者の白質高信号よりも、微細な白質異常を検出するのにより精度が高いかもしれない。

さらに、本研究の TBSS 解析では、LLD 患者と健常被験者との間で白質連結性の有意差を示せなかった。この解析手法は LLD 患者において一貫した結果を与えなかった。いくつかの研究は、健常被験者と比べてそれらの患者は FA 低値または MD 高値になることを証明した (Wen et al., 2014)。これは、健常者の背景 (年齢、血管リスク因子、白質高信号などを含む) に部分的に関与するかもしれない。TBSS と TSA の間の結果が異なるもう一つの理由は、方法論的な違いかもしれない。TSA と同様に、tract-specific な測定は特定の線維束における群間差を調べるのを可能にする。これらの測定は、その線維束の良い解剖学的局在をもたらす、線維束のほとんど全ての長さの解析に使うことができるが、開始する領域の配置が操作者に依存するという欠点がある。これとは対照的に TBSS のような全脳の voxel-based な解析は、複数の被験者の FA 画像の位置合わせを行うのに、自動でかつ観察者から独立しているが、高コントラスト FA マップで完全に coregister できない低解像度パラメータマップを生み出すので制限がある。

本研究の結果を解釈する際、薬物の影響も考慮しなければならない。アパシーの残遺症状を有する LLD 患者は、寛解した患者よりも大きな UF の FA 異常を示した (Yuen et al., 2014)。しかし一方で、LLD 患者の UF の FA は治療前後で差はなかった (Bracht et al., 2015)。MDD 患者において海馬体積は抗うつ薬治療後に増加すると報告されている (Arnone et al., 2013)。我々の患者のほとんどは研究の間抗うつ薬を内服しており、LLD 患者において内服量と灰白質体積または白質連結性との間で相関は認めなかったが、長期の抗うつ薬暴露が LLD 患者の灰白質や白質構造を変える可能性を除外はできない。

我々は、発症年齢と灰白質体積または白質連結性との関連を認めなかった。LLD 患者の既報では、発症年齢の遅さと上前頭葉・内側前頭葉・前頭眼窩領域の灰白質体積と負の相関を示した (Andreescu et al., 2008)。また、中年発症 LLD・高齢発症 LLD・健常者と比べて、若年発症 LLD 患者は左 UF の FA が低いことを示した (Taylor et al., 2007)。前者の研究は認知症の前駆症状モデルを支持する。そして後者の研究は、人生早期におけるうつ病の発症が、晩年に観察される

UF の構造変化に関連があることを示唆する。これは、扁桃と帯状皮質膝下部の機能的アンカップリングに関連するかもしれない。本研究で関連が見られなかったのは、発症年齢の範囲（20～73 歳）が部分的に原因かもしれない（既報 2 つの発症年齢は 10～87 歳と 11～72 歳だった（Andreescu et al., 2008 and Taylor et al., 2007））。非常に早い発症（20 才未満）は、脳がまだ発達中であるため、より多くの脳の変更につながるかもしれない。

最後に、補正後の相関解析の結果が有意でなかったため、結果は注意して解釈すべきである。

## 7. 結語

結論として、本研究は LLD 患者が眼窩内側前頭前野辺縁回路内の異常な灰白質・白質構造を有するといういくつかのエビデンスをもたらした。これらの発見は、この回路の途絶が LLD における感情調整の病態生理に関与していることを示唆する。

## 8. 謝辞

本研究に参加されたすべての被験者の方々に感謝いたします。弘津雅子さん、古林亜由美さん、原久美子さん、山内清恵さん、そして、データ収集のためにご助力いただいた山口大学精神科神経科の他のスタッフメンバーにも感謝申し上げます。

## 9. 参考文献

Aghajani et al., 2013

M. Aghajani, I.M. Veer, N.D. van Lang, P.H. Meens, B.G. van den Bulk, S.A. Rombouts, R.R. Vermeiren, N.J. van der Wee

Altered white-matter architecture in treatment-naive adolescents with clinical depression

Psychol. Med. (2013), pp. 1–12

Alexopoulos, 2005

G.S. Alexopoulos

Depression in the elderly

Lancet, 365 (9475) (2005), pp. 1961–1970

Alexopoulos et al., 2008

G.S. Alexopoulos, C.F. Murphy, F.M. Gunning-Dixon, V. Latoussakis, D. Kanellopoulos, S. Klimstra, K.O. Lim, M.J. Hoptman

Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression  
*Am. J. Psychiatry*, 165 (2) (2008), pp. 238–244

Alves et al., 2012

G.S. Alves, T. Karakaya, F. Fusser, M. Kordulla, L. O'Dwyer, J. Christl, J. Magerkurth, V. Oertel-Knochel, C. Knochel, D. Prvulovic, A. Jurcoane, J. Laks, E. Engelhardt, H. Hampel, J. Pantel

Association of microstructural white matter abnormalities with cognitive dysfunction in geriatric patients with major depression  
*Psychiatry Res.*, 203 (2–3) (2012), pp. 194–200

American Psychiatric Association, 2000

American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*.

Andreescu et al., 2008

C. Andreescu, M.A. Butters, A. Begley, T. Rajji, M. Wu, C.C. Meltzer, C.F. Reynolds 3rd, H. Aizenstein

Gray matter changes in late life depression – a structural MRI analysis  
*Neuropsychopharmacology*, 33 (11) (2008), pp. 2566–2572

Arnone et al., 2013

D. Arnone, S. McKie, R. Elliott, G. Juhasz, E.J. Thomas, D. Downey, S. Williams, J.F. Deakin, I.M. Anderson

State-dependent changes in hippocampal grey matter in depression  
*Mol. Psychiatry*, 18 (12) (2013), pp. 1265–1272

Bae et al., 2006

J.N. Bae, J.R. MacFall, K.R. Krishnan, M.E. Payne, D.C. Steffens, W.D. Taylor  
Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression

*Biol. Psychiatry*, 60 (12) (2006), pp. 1356–1363

Baldwin and Tomenson, 1995

R.C. Baldwin, B. Tomenson

Depression in later life. A comparison of symptoms and risk factors in early and

late onset cases

Br. J. Psychiatry, 167 (5) (1995), pp. 649–652

Bechara, 2004

A. Bechara

The role of emotion in decision-making: evidence from neurological patients with orbitofrontal damage

Brain Cogn., 55 (1) (2004), pp. 30–40

Bezerra et al., 2012

D.M. Bezerra, F.R. Pereira, F. Cendes, M.P. Jackowski, E.Y. Nakano, M.A. Moscoso, S.R. Ribeiz, R. Avila, C.C. Castro, C.M. Bottino

DTI voxelwise analysis did not differentiate older depressed patients from older subjects without depression

J. Psychiatr. Res., 46 (12) (2012), pp. 1643–1649

Bora et al., 2012

E. Bora, A. Fornito, C. Pantelis, M. Yucel

Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies

J. Affect. Disord., 138 (1–2) (2012), pp. 9–18

Bracht et al., 2015

T. Bracht, D.K. Jones, T.J. Muller, R. Wiest, S. Walther

Limbic white matter microstructure plasticity reflects recovery from depression

J. Affect. Disord., 170 (2015), pp. 143–149

Catani, 2006

M. Catani

Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders

Curr. Opin. Neurol., 19 (6) (2006), pp. 599–606

Charlton et al., 2015

R.A. Charlton, A. Leow, J. GadElkarim, A. Zhang, O. Ajilore, S. Yang, M. Lamar, A. Kumar

Brain connectivity in late-life depression and aging revealed by network analysis

Am. J. Geriatr. Psychiatry, 23 (6) (2015), pp. 642–650

Choi et al., 2014

K.S. Choi, P.E. Holtzheimer, A.R. Franco, M.E. Kelley, B.W. Dunlop, X.P. Hu, H.S. Mayberg

Reconciling variable findings of white matter integrity in major depressive disorder

Neuropsychopharmacology, 39 (6) (2014), pp. 1332–1339

Colloby et al., 2011

S.J. Colloby, M.J. Firbank, A. Vasudev, S.W. Parry, A.J. Thomas, J.T. O'Brien

Cortical thickness and VBM-DARTEL in late-life depression

J. Affect. Disord., 133 (1–2) (2011), pp. 158–164

Dalby et al., 2010

R.B. Dalby, J. Frandsen, M.M. Chakravarty, J. Ahdidan, L. Sorensen, R. Rosenberg, P. Videbech, L. Ostergaard

Depression severity is correlated to the integrity of white matter fiber tracts in late-onset major depression

Psychiatry Res., 184 (1) (2010), pp. 38–48

Della Nave et al., 2010

R. Della Nave, A. Ginestroni, C. Tessa, M. Giannelli, S. Piacentini, M. Filippi, M. Mascalchi

Regional distribution and clinical correlates of white matter structural damage in Huntington disease: a tract-based spatial statistics study

AJNR Am. J. Neuroradiol., 31 (9) (2010), pp. 1675–1681

Du et al., 2014

M. Du, J. Liu, Z. Chen, X. Huang, J. Li, W. Kuang, Y. Yang, W. Zhang, D. Zhou, F. Bi, K.M. Kendrick, Q. Gong

Brain grey matter volume alterations in late-life depression

J. Psychiatry Neurosci., 39 (6) (2014), pp. 397–406

Egger et al., 2008

K. Egger, M. Schocke, E. Weiss, S. Auffinger, R. Esterhammer, G. Goebel, T. Walch,



S. Mechtcheriakov, J. Marksteiner

Pattern of brain atrophy in elderly patients with depression revealed by voxel-based morphometry

Psychiatry Res., 164 (3) (2008), pp. 237–244

Folstein et al., 1975

M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh

“Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician

J. Psychiatr. Res., 12 (3) (1975), pp. 189–198

Greenwald et al., 1996

B.S. Greenwald, E. Kramer-Ginsberg, R.R. Krishnan, M. Ashtari, P.M. Aupperle, M. Patel

MRI signal hyperintensities in geriatric depression

Am. J. Psychiatry, 153 (9) (1996), pp. 1212–1215

Guo et al., 2014

W. Guo, F. Liu, G. Xun, M. Hu, X. Guo, C. Xiao, H. Chen, J. Chen, J. Zhao

Disrupted white matter integrity in first-episode, drug-naive, late-onset depression

J. Affect. Disord., 163 (2014), pp. 70–75

Hasan et al., 2009

K.M. Hasan, A. Iftikhar, A. Kamali, L.A. Kramer, M. Ashtari, P.T. Cirino, A.C. Papanicolaou, J.M. Fletcher, L. Ewing-Cobbs

Development and aging of the healthy human brain uncinate fasciculus across the lifespan using diffusion tensor tractography

Brain Res., 1276 (2009), pp. 67–76

Johnson et al., 2011

C.P. Johnson, J. Juranek, L.A. Kramer, M.R. Prasad, P.R. Swank, L. Ewing-Cobbs

Predicting behavioral deficits in pediatric traumatic brain injury through uncinate fasciculus integrity

J. Int. Neuropsychol. Soc., 17 (4) (2011), pp. 663–673

Kier et al., 2004

E.L. Kier, L.H. Staib, L.M. Davis, R.A. Bronen

MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation

AJNR Am. J. Neuroradiol., 25 (5) (2004), pp. 677–691

Klauser et al., 2015

P. Klauser, A. Fornito, V. Lorenzetti, C.G. Davey, D.B. Dwyer, N.B. Allen, M. Yucel

Cortico-limbic network abnormalities in individuals with current and past major depressive disorder

J. Affect. Disord., 173 (2015), pp. 45–52

Kunimatsu et al., 2004

A. Kunimatsu, S. Aoki, Y. Masutani, O. Abe, N. Hayashi, H. Mori, T. Masumoto, K. Ohtomo

The optimal trackability threshold of fractional anisotropy for diffusion tensor tractography of the corticospinal tract

Magn. Reson. Med. Sci., 3 (1) (2004), pp. 11–17

Lai, 2013

C.H. Lai

Gray matter volume in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies

Psychiatry Res., 211 (1) (2013), pp. 37–46

Lavretsky et al., 2007

H. Lavretsky, M. Ballmaier, D. Pham, A. Toga, A. Kumar

Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study

Am. J. Geriatr. Psychiatry, 15 (5) (2007), pp. 386–394

Lesser et al., 1996

I.M. Lesser, K.B. Boone, C.M. Mehringer, M.A. Wohl, B.L. Miller, N.G. Berman

Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients

Am. J. Psychiatry, 153 (10) (1996), pp. 1280–1287

Mai et al., 2008

J.K. Mai, G. Paxinos, T. Voss

Atlas of the Human Brain (Third ed.), Elsevier, New York, NY (2008)

Maldjian et al., 2004

J.A. Maldjian, P.J. Laurienti, J.H. Burdette

Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas

NeuroImage, 21 (1) (2004), pp. 450–455

Martino and De Lucas, 2014

J. Martino, E.M. De Lucas

Subcortical anatomy of the lateral association fascicles of the brain: a review

Clin. Anat., 27 (4) (2014), pp. 563–569

Masutani et al., 2003

Y. Masutani, S. Aoki, O. Abe, N. Hayashi, K. Otomo

MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization

Eur. J. Radiol., 46 (1) (2003), pp. 53–66

Oldfield, 1971

R.C. Oldfield

The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory

Neuropsychologia, 9 (1) (1971), pp. 97–113

Otsubo et al., 2005

T. Otsubo, K. Tanaka, R. Koda, J. Shinoda, N. Sano, S. Tanaka, H. Aoyama, M. Mimura, K. Kamijima

Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview

Psychiatry Clin. Neurosci., 59 (5) (2005), pp. 517–526

Price and Drevets, 2012

J.L. Price, W.C. Drevets

Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders

Trends Cogn. Sci., 16 (1) (2012), pp. 61–71

Rajkowska et al., 2005

G. Rajkowska, J.J. Miguel-Hidalgo, P. Dubey, C.A. Stockmeier, K.R. Krishnan  
Prominent reduction in pyramidal neurons density in the orbitofrontal cortex of elderly depressed patients  
*Biol. Psychiatry*, 58 (4) (2005), pp. 297–306

Sexton et al., 2012

C.E. Sexton, C.L. Allan, M. Le Masurier, L.M. McDermott, U.G. Kalu, L.L. Herrmann, M. Maurer, K.M. Bradley, C.E. Mackay, K.P. Ebmeier  
Magnetic resonance imaging in late-life depression: multimodal examination of network disruption  
*Arch. Gen. Psychiatry*, 69 (7) (2012), pp. 680–689

Shimony et al., 2009

J.S. Shimony, Y.I. Sheline, G. D'Angelo, A.A. Epstein, T.L. Benzinger, M.A. Mintun, R.C. McKinstry, A.Z. Snyder  
Diffuse microstructural abnormalities of normal-appearing white matter in late life depression: a diffusion tensor imaging study  
*Biol. Psychiatry*, 66 (3) (2009), pp. 245–252

Taylor et al., 2007

W.D. Taylor, J.R. MacFall, G. Gerig, R.R. Krishnan  
Structural integrity of the uncinate fasciculus in geriatric depression: Relationship with age of onset  
*Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 3 (5) (2007), pp. 669–674

Taylor et al., 2003

W.D. Taylor, D.C. Steffens, D.R. McQuoid, M.E. Payne, S.H. Lee, T.J. Lai, K.R. Krishnan  
Smaller orbital frontal cortex volumes associated with functional disability in depressed elders  
*Biol. Psychiatry*, 53 (2) (2003), pp. 144–149

Tzourio-Mazoyer et al., 2002

N. Tzourio-Mazoyer, B. Landeau, D. Papathanassiou, F. Crivello, O. Etard, N. Delcroix, B. Mazoyer, M. Joliot  
Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic

anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain  
*NeuroImage*, 15 (1) (2002), pp. 273–289

Von Der Heide et al., 2013

R.J. Von Der Heide, L.M. Skipper, E. Klobusicky, I.R. Olson  
Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis  
*Brain*, 136 (Pt 6) (2013), pp. 1692–1707

Vu and Aizenstein, 2013

N.Q. Vu, H.J. Aizenstein  
Depression in the elderly: brain correlates, neuropsychological findings, and role of vascular lesion load  
*Curr. Opin. Neurol.*, 26 (6) (2013), pp. 656–661

Weber et al., 2010

K. Weber, P. Giannakopoulos, C. Delaloye, F. de Bilbao, G. Moy, A. Moussa, M.M. Rubio, K. Ebbing, R. Meuli, F. Lazeyras, C. Meiler-Mititelu, F.R. Herrmann, G. Gold, A. Canuto  
Volumetric MRI changes, cognition and personality traits in old age depression  
*J. Affect. Disord.*, 124 (3) (2010), pp. 275–282

Wen et al., 2014

M.C. Wen, D.C. Steffens, M.K. Chen, N.H. Zainal  
Diffusion tensor imaging studies in late-life depression: systematic review and meta-analysis  
*Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 29 (12) (2014), pp. 1173–1184

Williams, 1988

J.B. Williams  
A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale  
*Arch. Gen. Psychiatry*, 45 (8) (1988), pp. 742–747

Yasmin et al., 2009

H. Yasmin, S. Aoki, O. Abe, Y. Nakata, N. Hayashi, Y. Masutani, M. Goto, K. Ohtomo  
Tract-specific analysis of white matter pathways in healthy subjects: a pilot study using diffusion tensor MRI

Neuroradiology, 51 (12) (2009), pp. 831–840

Yuan et al., 2008

Y. Yuan, W. Zhu, Z. Zhang, F. Bai, H. Yu, Y. Shi, Y. Qian, W. Liu, T. Jiang, J. You, Z. Liu  
Regional gray matter changes are associated with cognitive deficits in remitted  
geriatric depression: an optimized voxel-based morphometry study  
Biol. Psychiatry, 64 (6) (2008), pp. 541–544

Yuen et al., 2014

G.S. Yuen, F.M. Gunning, E. Woods, S.A. Klimstra, M.J. Hoptman, G.S. Alexopoulos  
Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant  
treatment response  
J. Affect. Disord., 166 (2014), pp. 179–186

Zappala et al., 2012

G. Zappala, M. Thiebaut de Schotten, P.J. Eslinger  
Traumatic brain injury and the frontal lobes: what can we gain with diffusion  
tensor imaging?  
Cortex, 48 (2) (2012), pp. 156–165

Zhang et al., 2012

A. Zhang, A. Leow, O. Ajilore, M. Lamar, S. Yang, J. Joseph, J. Medina, L. Zhan, A.  
Kumar  
Quantitative tract-specific measures of uncinate and cingulum in major  
depression using diffusion tensor imaging  
Neuropsychopharmacology, 37 (4) (2012), pp. 959–967

Zhuo et al., 2012

J. Zhuo, S. Xu, J.L. Proctor, R.J. Mullins, J.Z. Simon, G. Fiskum, R.P. Gullapalli  
Diffusion kurtosis as an in vivo imaging marker for reactive astrogliosis in  
traumatic brain injury  
Neuroimage, 59 (1) (2012), pp. 467–477

表 1. 被験者の背景および臨床特徴

	高齢うつ病患者(N=45)			健常被験者(N=61)			統計
	平均	標準偏差	範囲	平均	標準偏差	範囲	<i>p</i>
年齢 (歳)	60.2	8.2	50-80	62.9	7.6	50-83	0.078
性別 (男/女)	19/26	17/44	0.123				
教育年数 (年)	13.3	2.3	9-17	13.6	2.3	9-20	0.488
SIGH-D	17.3	9.7	0-34	0.8	1.1	0-5	<0.001
Beck depression inventory	24.8	13.5	1-56	7.2	4.72	0-25	<0.001
GAF	62	16.3	33-100	92.9	4.7	80-100	<0.001
血管リスク因子	1.4	0.5	1-3	1.3	0.5	1-3	0.529
MMSE	28	2.2	25-30	28.8	1.7	24-30	0.11
発症年齢 (歳)	49.6	12.9	20-73				
罹病期間 (年)	10.6	11	0-45				
エピソード数	2.5	2.2	1-10				
イミプラミン換算量 (mg)	161.2	129.7	0-650.0				

略語の正式名称は以下の通りである。SIGH-D (Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale)、GAF (Global Assessment of Function)、MMSE (Mini Mental State Examination)。「性別」の *p* 値はカイ二乗検定で解析した。それ以外はすべて Student's *t* 検定を用いた。

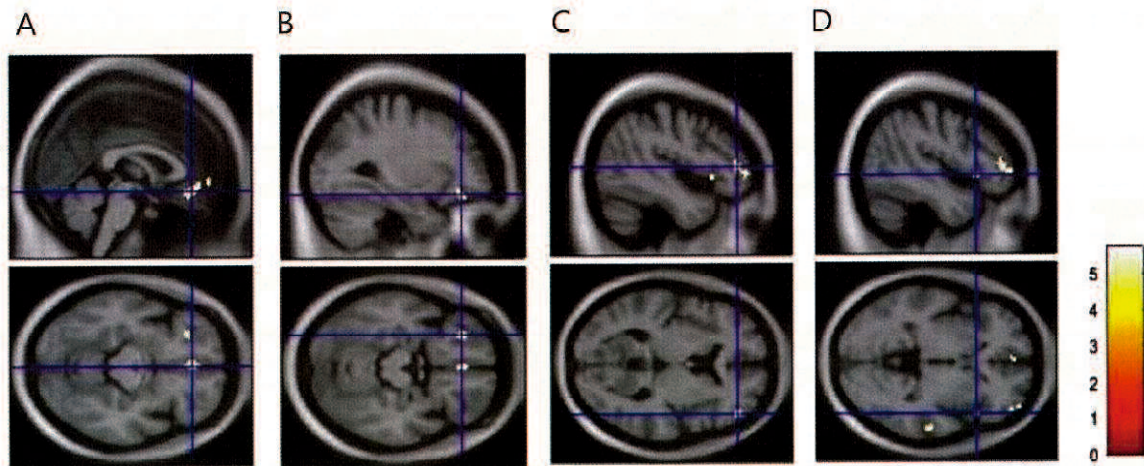


図 1. 全脳 Voxel-based morphometry (VBM) 解析の結果

健常被験者と比べて高齢うつ病患者は、左内側前頭皮質（前帯状皮質の近傍）(A)、左中眼窩前頭皮質 (B)、右中前頭皮質 (C)、右島 (D) の灰白質体積が有意に小さかった。十字線は、統計学的有意性が最大のボクセルの座標を示す。カラースケールは VBM 解析の  $t$  値を表す。



表 2. Voxel-based morphometry (VBM) 解析の結果

	統計学的有意性が最大の ボクセルの座標			<i>k</i>	<i>T</i>	<i>P<sub>FWE</sub></i>
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>			
全脳解析						
左中眼窩前頭皮質 (前帯状皮質の近傍)	0	37.5	-13.5	248	5.69	0.002
左中眼窩前頭皮質	-28.5	34.5	-16.6	118	5.49	0.004
右中前頭皮質	45	42	6	216	5.48	0.004
右島	46.5	18	-3	36	5.22	0.011
左上側頭皮質	-43.5	-61.5	19.5	52	5.49	0.004
右上側頭皮質	60	-22.5	-4.5	49	5.03	0.021
関心領域解析						
左前帯状皮質	-1.5	52.5	-3	191	4.93	<0.001
左内側眼窩前頭皮質	0	37.5	-13.5	715	5.69	<0.001
右内側眼窩前頭皮質	40.5	57	-1.5	408	5.49	<0.001
右扁桃	28.5	4.5	-18	274	4.40	0.001

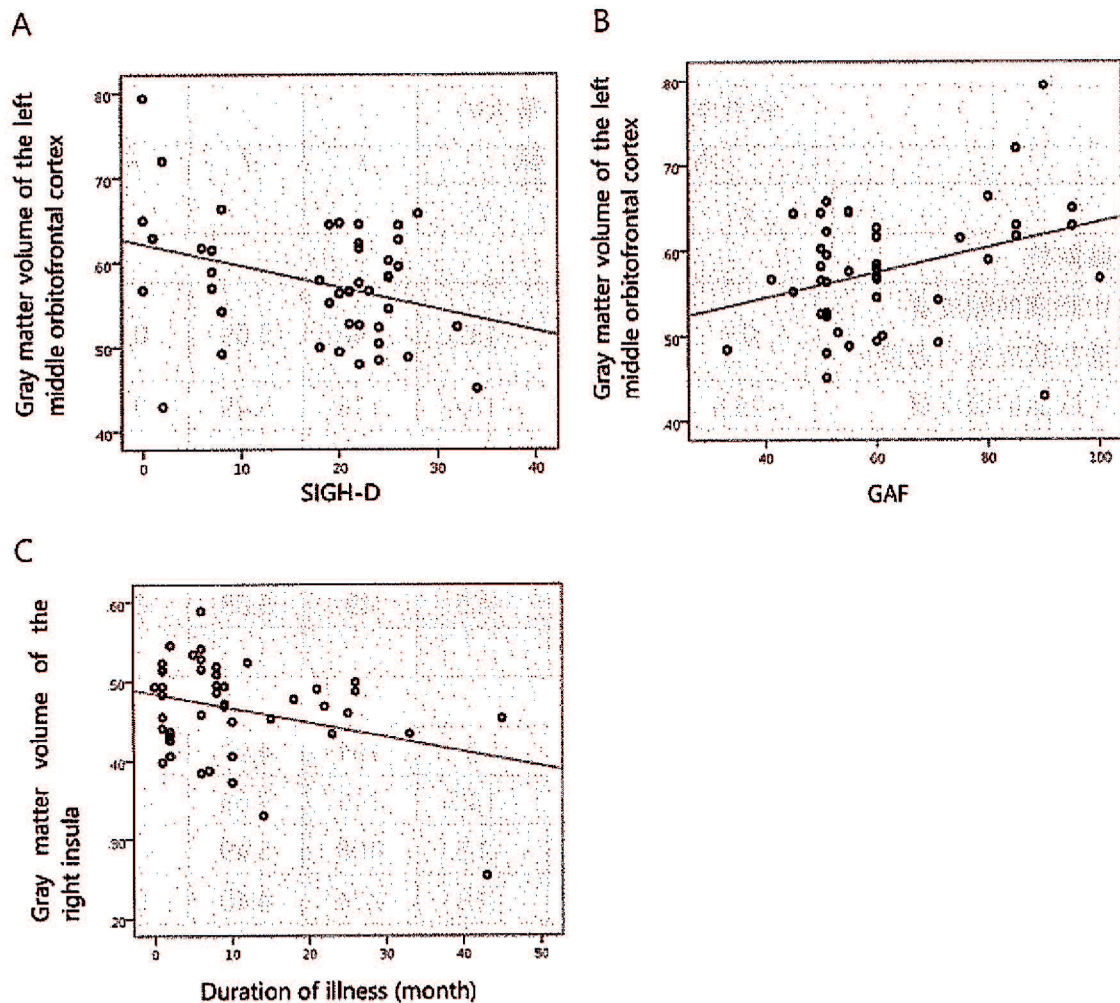


図 2. 高齢うつ病 (later-life depression; LLD) 患者における、左中眼窩前頭皮質・右島の灰白質体積と臨床変数との相関

- (A) LLD 患者において、左中眼窩前頭皮質の灰白質体積は SIGH-D 総得点と有意な負の相関を認めた ( $r=-0.347, p=0.020$ )。
- (B) LLD 患者において、左中眼窩前頭皮質の灰白質体積は GAF スコアと有意な正の相関を認めた ( $r=0.337, p=0.024$ )。
- (C) LLD 患者において、右島の灰白質体積は罹病期間と有意な負の相関を認めた ( $r=-0.327, p=0.028$ )。

表 3. 被験者の Fazekas' score

	高齢うつ病患者		健常被験者		統計	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	<i>F</i>	<i>p</i>
深部白質高信号	0.98	0.99	0.97	0.86	2.03	0.16
脳室周囲高信号	1.27	0.84	1.16	0.93	3.16	0.08
被殻/視床高信号	1.16	0.56	1.05	0.76	13.35	0.07
総得点	3.40	2.13	3.18	2.28	3.80	0.05

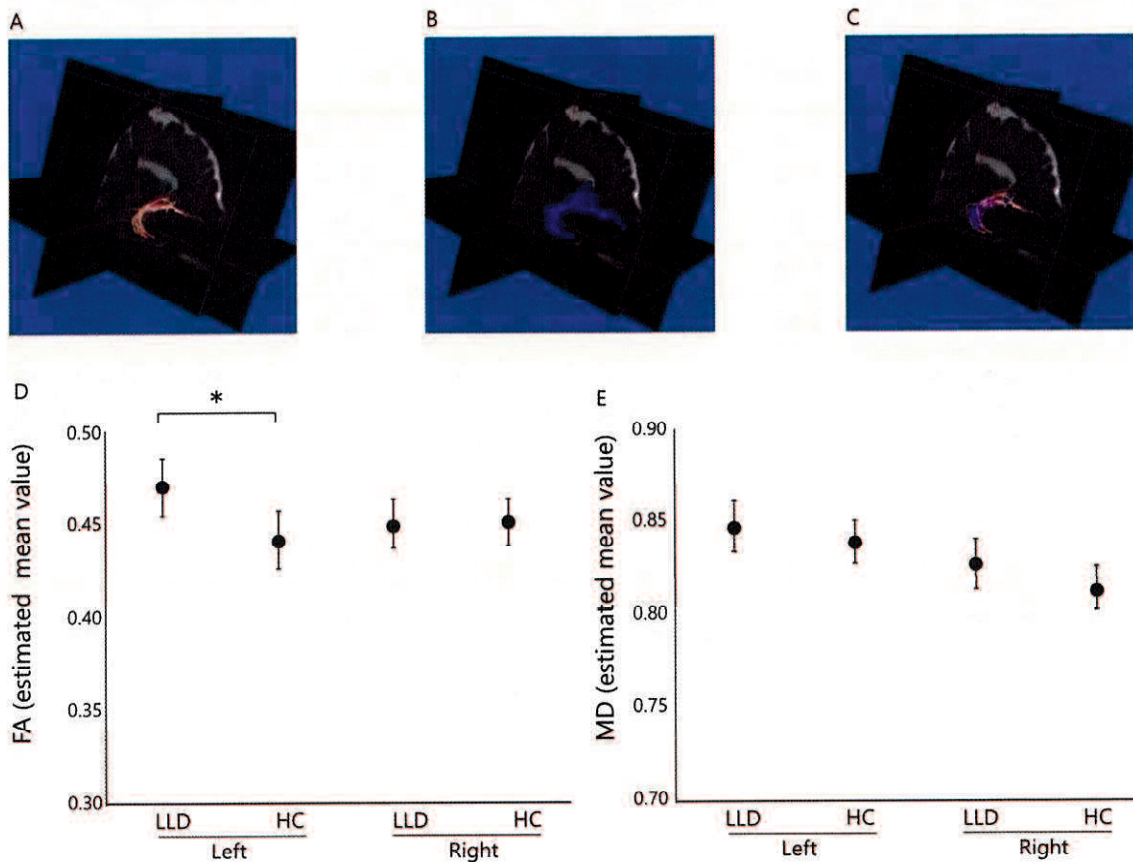


図 3. 鈎状束の拡散テンソル画像の群間比較の結果

(A) 鈎状束の関心領域 (“seed”と“target”) を示す。

(B) 鈎状束に沿ってボクセル化を行ったものを示す。

(C) ボクセルの拡張・除去を行ったものを示す。

(D) 健常被験者 (healthy control subjects; HC) と比べて 高齢うつ病 (later-life depression; LLD) 患者は、左側の鈎状束の異方性比率 (fractional anisotropy; FA) が有意に高く、右側の鈎状束の FA は有意差がなかった。

(E) 両側共に鈎状束の平均拡散係数 (mean diffusivity; MD) は 2 群間で有意差が認められなかった。

※(D)(E)において、プロットは平均値を示し、エラーバーは 95%信頼区間を表す。