

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	町野 彰彦
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 ・ ② 項該当		
論 文 題 目			
Possible involvement of rumination in gray matter abnormalities in persistent symptoms of major depression: an exploratory magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study (大うつ病の持続的な症候において灰白質の異常に反芻が関与している可能性がある：ボクセルに基づく形態計測法を用いた探索的磁気共鳴画像解析)			
論文審査担当者			
主 査 教 授 栗井 和夫 印			
審査委員 教 授 松本 昌泰			
審査委員 准 教 授 岡本 泰昌			
〔論文審査の要旨〕			
うつ病は、約 20%と有病率が高い精神疾患であるが、その内約 10－30%が抗うつ薬治療に抵抗性を示し、うつ症状が遷延する。症状が遷延する治療抵抗性うつ病は自殺企図率や死亡率の増加に関係し、個人および社会に障害や経済的損失をもたらす。最近の磁気共鳴画像法（MRI）研究のメタ解析によれば、うつ病患者に比較的共通して体積減少を示す脳領域があることが報告されている。これに対して、治療抵抗性うつ病患者については一致した脳領域が明らかになっておらず、治療抵抗性うつ病に対する有効な治療法が乏しいことを考慮すると、このような患者における脳の体積変化を明らかにすることは重要と考えられる。治療抵抗性うつ病患者は、過去のネガティブな体験を繰り返し考え（反芻思考）、さらに落ち込むといった悪循環に陥るという傾向があり、この反芻思考が治療抵抗性うつ病の病態形成や維持に関係していることがいくつかの研究で示唆されている。しかし、反芻思考が灰白質の変化に関連しているかどうかは明らかになっていない。そこで本研究では、MRI を用いて治療抵抗性うつ病の灰白質体積の変化を明らかにするとともに、治療抵抗性うつ病の反芻思考と灰白質体積との関連性について検討を行った。			

広島大学病院精神科外来の通院患者の内、以下の選択基準を満たし、除外基準を満たさない治療抵抗性うつ病患者 29 例を対象とした。選択基準は、DSM-IV の構造化臨床面接により、現在大うつ病性障害エピソードであること、重症度がハミルトンうつ病評価尺度 (HRSD) 8 点以上であること、Thase と Rush が提示する定義に従って治療抵抗性うつ病 (TRD) のステージ 2 および 3 の治療抵抗性を有することとした。除外基準は精神病性障害、器質性脳障害、精神遅滞、パーソナリティ障害、自殺の危険、薬物乱用、および重度の身体的疾患の存在とした。年齢、性をマッチさせたうつ症状がなく精神疾患の既往がない 29 例を健常対照者とした。うつ症状の重症度は HRSD、ベックうつ病調査表 (BDI)、反芻思考は反応スタイル評価尺度 (RSQ) を用いて評価した。全ての研究参加者には、広島大学倫理委員会で承認されたプロトコールに従い、文章による研究参加の同意を得た。

脳構造データは、1.5 テスラ MRI 装置を用いて、T1 強調画像を撮像した。撮像条件は以下のように設定した (TR=12ms, TE=4.5ms, flip angle=20°, FOV=256mm, voxel size=1×1×1mm³)。解析は、SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K) およびその追加アルゴリズムである VBM8 を用いて行った。具体的には、まず各被検者の T1 強調画像を、灰白質領域、白質領域、脳脊髄液領域に分割し、灰白質領域を標準脳に解剖学的標準化するとともに、8mm のガウスフィルターにて平滑化させた。それにより得られた標準化と平滑化された各被検者の灰白質領域 (ボクセルごとに数値化された灰白質の値) を、各被検者の年齢、性別および全脳体積を共変量とし、治療抵抗性うつ病群と健常対照群の 2 群間で比較した。統計閾値は、*p* 値が 0.001 未満かつ cluster size (空間的に連続して有意となったボクセルの数) が 50 ボクセル以上とした。また、治療抵抗性うつ病群内において、治療抵抗性との関連が示唆される症状である反芻の程度 (RSQ 得点) を説明変数として用いて回帰分析を行い、反芻思考の程度と灰白質体積とが相関する脳部位を求めた。

治療抵抗性うつ病群と健常対照群の 2 群間比較では、治療抵抗性うつ病患者群では健常対照者群と比較して、左背側前帯状皮質、右腹側前帯状皮質、右上前頭回、右小脳および小脳虫部において灰白質体積が有意に減少していることが明らかとなった。

また、治療抵抗性うつ病群内において、反芻の程度と灰白質体積とが相関する脳領域を全脳解析で検討した結果では、反芻思考の程度は右上側頭回の灰白質体積と正の相関を示すことが明らかとなった。

以上の結果から、本論文は治療抵抗性うつ病における灰白質体積の異常を明らかにしたものでその病態理解を深めていく上で重要な知見を示しており、臨床精神医学の発展に大いに資する研究である。よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

