

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	海地 陽子
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
Changes in the regional cerebral blood flow detected by arterial spin labeling after 6-week escitalopram treatment for major depressive disorder (ASL を用いたうつ病における 6 週間のエスシタロプラム内服による脳血流変化の検討)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	山 脇	成 人
審査委員	教 授	酒 井	規 雄
審査委員	准 教 授	丸 山	博 文
〔論文審査の要旨〕			
<p>うつ病は頻度の高い精神疾患の一つであるが、客観的診断法は確立されていない。</p> <p>Arterial spin labeling (以下 ASL) は、ラジオ波照射により血中プロトンを標識し脳血流を測定する MRI の新技術で、被曝がなく造影剤を用いない非侵襲的手法である。ASL には幾つかの手法があるが、中でも pseudo-continuous ASL (以下 pCASL) は再現性や定量性に優れるため脳活動の客観的評価に適する。うつ病の代表的治療は選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (以下 SSRI) である。エスシタロプラムは SSRI の中で最も選択的なセロトニン再取り込み阻害作用を有し副作用も少ない。我々は pCASL を用いてうつ病の脳血流異常を検出し、6 週間のエスシタロプラム内服による脳血流の変化、治療前の脳血流異常と治療反応性との関連を検討した。</p> <p>うつ病急性期患者 (DSM-IV 診断基準に基づく) 53 名 (平均 42.2±10.9 歳、男:女=27:26) を対象とし、エスシタロプラム投薬開始から 5 日以内にハミルトンうつ病評価尺度 (以下 HRSD) でうつ症状の重症度を判定した。HRSD 実施と同日に 3 テスラ MR 装置で頭部 MRI (pCASL、構造画像を含む) を撮像した。53 名中 49 名に約 6 週間のエスシタロプラム投与後に HRSD を実施した。49 名中 27 名で HRSD 実施と同日の頭部 MRI が得られた。対照群は健常者 36 名 (平均 39.8±11.6 歳、男:女=17:19) で、HRSD 実施と同日に頭部 MRI を行った。画像解析用ソフトである FSL と SPM8 を用いて全被験者の pCASL 画像を解剖学的に標準化し、SPM8 で治療前患者 53 名と健常者 36 名の脳血流の群間比較を行った (2 標本 t 検定)。個人差補正のために各ボクセルの血流を全脳血流の平均で除した。</p>			

有意水準を  $p < 0.005$  (確率場理論に基づいて算出された 69 ボクセル以上のクラスター) とした。上述の比較で有意差が認められた部位を関心領域 (以下 ROI) とし、治療前後に pCASL が得られた患者 27 人の治療前後の脳血流を比較した (1 標本 t 検定)。11 個の ROI を用いたため有意水準を  $p < 0.05/11 = 0.0045$  とした (多重比較補正)。SPM8 で治療後患者 27 名と健常者 36 名の各 ROI の脳血流を比較した (2 標本 t 検定)。有意水準を  $p < 0.005$  (確率場理論に基づく 60 ボクセル以上のクラスター) とした。各 ROI について、治療後 HRSD のデータが得られた患者 49 名の治療前脳血流と HRSD 得点の改善率の相関を検討した (ピアソンの相関分析)。有意水準を  $p < 0.0045$  とした。

患者群と健常者群の年齢、性別に有意差は無く、治療後に HRSD は有意に改善していた。

治療前患者と健常者の群間比較では、患者で左下頭頂小葉、左中下側頭回、左上中下前頭回、左島、左脳梁膝下野の有意な血流増加が、右舌状回、右上側頭回の有意な血流低下が認められた。これらの異常は治療後に軽減していた。左中下側頭回、左中下前頭回、左脳梁膝下野では治療前後で有意に血流が変化していた。治療後患者と健常者との比較では、患者の右舌状回の血流が有意に低下していた。

患者の治療前脳血流と HRSD 得点の改善率に有意な相関は認められなかった。

申請者は pCASL を用いて 6 週間のエスシタロプラム治療の脳血流への影響を初めて明らかにした。今回血流異常を示した領域の多くは、うつ病で機能異常が指摘されている神経回路に含まれる。これは、神経回路や回路間の相互作用がうつ病の症状形成に関与することを支持する。エスシタロプラムによりうつ症状と脳血流異常の改善が認められたが、右舌状回の血流異常は治療後も持続していた。この血流異常は 6 週間以上の治療継続で改善する可能性があるが、うつ病に特徴的な変化かもしれない。

本研究では、患者と健常者の群間比較で比較的大きな有意水準を用いた結果であること、プラセボ効果による脳血流変化を除外できない、22 名の患者が他剤を併用しておりこの影響が除外できていない、治療後 pCASL が得られた患者が 27 名と比較的少ないことなどが限界であり、さらに症例数を増やして詳細な検討が必要である。

今回の pCASL を用いた研究で、うつ病急性期患者で情動制御に関わる複数の領域に脳血流異常が認められ、約 6 週間のエスシタロプラム内服がこれらに正常に向かう変化をもたらすことが明らかとなった。一方、エスシタロプラム内服後も血流異常が持続する領域が認められ、うつ病に特徴的な変化の可能性があると考えられた。

以上の結果から、本論文は、うつ病患者の治療効果判定等に対する ASL の有用性を明らかにしており、うつ病診療において臨床的意義が高いと判断される。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。