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	吉村　靖司
学位授与の要件	学位規則第４条第１・②項該当		

論　文　題　目

Psychosocial functioning is correlated with activation in the anterior cingulate cortex and left lateral prefrontal cortex during a verbal fluency task in euthymic bipolar disorder: a preliminary fMRI study

（寛解期双極性障害患者の心理社会的機能は言語流暢性課題遂行中の前帯状回および左外側前頭前野の賦活と関連する：機能的 MRI を用いた予備的研究）

論文審査担当者

主　　査　　教　　授　　橋本　浩一　　印

審査委員　　教　　授　　松本　昌泰

審査委員　　教　　授　　粟井　和夫

〔論文審査の要旨〕

双極性障害患者は，臨床的な寛解期においても社会的・職業的障害が存在することが知られている。こういった心理社会的機能の障害は認知心理学的な異常との関連が指摘されているが，脳機能異常の観点からの病態生理はいまだ十分に検討されていない。これまでの脳機能画像研究から，双極性障害患者は健常者と比較して認知心理学的課題の一つである言語流暢性課題において異なる前頭前野の活動を示すことが明らかになっている。申請者は本研究において，双極性障害患者の心理社会的機能の障害は言語流暢性課題遂行中の脳活動の変化と関連があると仮定し検討を行った。本研究は広島大学倫理委員会の承認を受けたプロトコールに従い，すべての被験者に書面にて研究の目的と内容を説明し，文書による同意を得た上で行なわれた。

DSM-IV の診断基準を満たす寛解期の双極性障害患者 10 例（男/女=4/6，年齢 48.4±8.8 歳）と，健常対照者 10 例（男/女=4/6，年齢 54.6±5.6 歳）に対して，以下に示す複数の課題遂行中の機能的 MRI（以下 fMRI）を撮像した。言語流暢性課題として「さ」「た」「て」の文字を見せ，それぞれの文字で始まる単語を想起させる単語想起課題を行った。なお，行動指標として fMRI 撮像前に同様の課題を行い，産出単語数を測定した。単純な運動レベルでの脳機能の変化を評価するために，右母指を示指→中指→環指→小指の順にタップ

させる運動課題と，単純な視覚レベルでの脳機能の変化を評価するために，市松模様の点滅を受動的に見ておく単純視覚課題を行った。被験者の心理社会的機能の指標であるGlobal Assessment of Functioning （GAF）などの臨床指標とfMRIで得られた脳の活動との間で相関解析を行なった。画像処理と統計解析は MatLab 7.1 に組みこまれているSPM5が用いられた。

性，年齢，教育年数，抑うつ症状の重症度，躁症状の重症度のいずれも患者群と対照群との間に有意差は認められなかったが, 患者群ではGAFスコアは対照群よりも有意に低かった($p<0.05$)。また，言語流暢性課題の行動成績は両群間に有意差を認めなかった。脳画像解析の結果からは，言語流暢性課題において，対照群では前帯状回（anterior cingulate cortex, ACC)，外側の前頭前皮質（prefrontal cortex, PFC)，および小脳において有意に高い活動がみられ($p<0.05$)，患者群では同様の活動パターンに加えてより広範な活動を認めた($p<0.05$)。両群ともに単純運動課題においては左の一次運動野，単純視覚課題においては両側の一次視覚野がそれぞれ有意に高い活動を認めた($p<0.05$)。両群の直接比較においては，言語流暢性課題において患者群の両側楔前部の活動が有意に高かった($p<0.05$)。患者群におけるfMRIで示される脳活動と心理社会的機能との関係については, 左ACCと左外側PFCがGAFスコアと有意な正の相関を認めた($p<0.01$)。

以上の結果から申請者は，寛解期の双極性障害患者にみられる心理社会的機能の全般的な低下は高度な認知課題遂行中の左ACCおよび左外側PFCの活動性と関連することを示した。ACCは認知に必要な情報を処理するための主要な脳領域であると考えられており，外側PFCは作業記憶や行動切り替えなどに関係すると考えられている。本研究では言語流暢性課題遂行中に楔前部の有意な活動が双極性障害患者で認められた。楔前部は，記憶などの機能と関連をもつ領域とされており，双極性障害患者では，寛解期においても左ACCおよび左外側PFCの働きが十分でなく，言語流暢性課題を遂行する際には，他の高次の情報処理にかかわる楔前部を含む脳領域が代償的に活動亢進していると考察した。

また，双極性障害は寛解期でも言語流暢性課題において患者群と対照群で有意差は認められなかった一方で, 全体的機能評価尺度であるGAFでは有意に低いという結果が認められた。さらに，患者群において左外側 PFC および左 ACC が全般的機能評価尺度であるGAF得点のみと正の相関を認めた。このことから，患者群は言語流暢性課題で対照群と同等の認知機能であっても全般的機能の回復は不十分であり, これに左外側PFCおよびACCが関係していることを示した。すなわち，認知機能に差がない両群の比較において全体的機能の差を fMRI によって区別でき，これらの部位の活動性が寛解期の双極性障害患者にみられる心理社会機能の低下の鋭敏な指標となっている可能性があると考えられた。

以上の結果から，本論文は寛解期双極性障害患者の心理社会的機能と機能的脳画像との関連を解明したものであり，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のあるものと認めた。