

## 4 検査所見

### Topics 2 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI)

JA 吉田総合病院精神神経科 萬谷昭夫／  
 広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学 岡田 剛／岡本泰昌／  
 賀茂精神医療センター 高見 浩／広島大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経医科学 山脇成人

#### 本項の Points

- 1 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) の原理
- 2 fMRI を用いた老年期うつ病における脳機能画像研究とその成果

#### 1 機能的磁気共鳴画像法 (fMRI) とは

機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging ; fMRI) は、MRI 装置を用いて課題遂行時の脳賦活部位を画像化する検査法である。

##### a fMRI の原理

血液中には、酸素と結合したヘモグロビン (酸化ヘモグロビン) と、結合していないヘモグロビン (還元ヘモグロビン) が存在する。還元ヘモグロビンは常磁性体で、周囲の組織との間に磁場不均一を生じ (T2 \*緩和を促進)、MRI 信号を低下させる。課題遂行等により相応する神経細胞群が賦活されると、局所の血流が増加する。その際、血流の増加に対して、酸素消費量の増加は少ないため、組織を還流する血液は相対的に酸素過剰となり、還元ヘモグロビン濃度が低下して局所磁場の不均一さが減少する。

その結果、脳賦活部位で MRI 信号の増加が認められることとなる。

##### b fMRI でわかること、その利点

患者群と健常者群の fMRI データを statistical parametric mapping (SPM) などのソフトウェアを用いて統計的に比較することで、患者群においてどの脳領域の機能が変化しているかを

明らかにすることができる。

また、fMRI は高い空間解像度と時間解像度を有し、放射性物質や造影剤を使うことなく非侵襲的に行える検査であることから、病態解析のみならず病状経過の縦断的評価や治療反応性の予測など臨床応用への期待も大きい。

#### 2 fMRI を用いた老年期うつ病における脳機能画像研究

##### a うつ病における研究成果

うつ病 (中年期) においても、認知課題や情動課題を用いた fMRI による研究が盛んに行われており、認知課題遂行時の前頭前野の機能低下 (課題の難易度の違いにより低活性あるいは過活性) や<sup>1-3)</sup>、情動課題遂行時の扁桃体など辺縁系の過活性<sup>4,5)</sup>、さらに治療によりこれらの所見が改善することなどが報告されている<sup>4,5)</sup>。

これに対して老年期うつ病患者の脳機能の変化はうつ病による因子と加齢による因子が相乗的に影響し、治療経過や臨床症状に関与していると考えられるが、fMRI を用いた脳機能画像研究はまだ報告が少ない。

##### b 筆者らによる研究成果

筆者らは老年期うつ病において再発を繰り返すことでさらに次の再発の危険が高まるこ

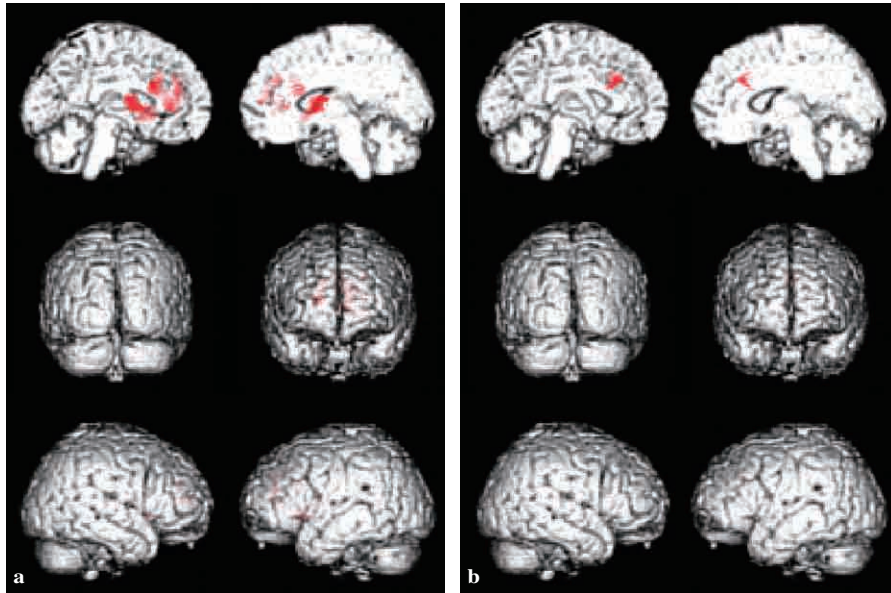


図1 再発を繰り返している老年期うつ病患者における機能的磁気共鳴画像法(fMRI)所見

a：健常対照群>反復病相群，b：単一病相群>反復病相群。

再発を繰り返している老年期うつ病患者では回復期においても前部帯状回での賦活機能が低下している。

(Takami H, Okamoto Y, Yamashita H, *et al.* : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007 ; 15 : 594-603)

とに着目し、回復期にある老年期うつ病患者の言語流暢性課題遂行中の脳活動について検討した<sup>6)</sup>。対象はDSM-IVで大うつ病性障害の診断基準を満たし現在回復期(少なくとも3か月以上寛解を維持している)にある広島大学病院精神科に通院中の老年期うつ病患者20例と、健常対照者10例である。患者20例を、過去のうつ病相数により、1回のみの単一病相群10例、2回以上の反復病相群10例に分けた。言語流暢性課題は被験者に対し3秒ごとに平仮名の頭文字(たとえば“た”)を視覚的に提示し、そのたびにその頭文字で始まる単語を声には出さず頭のなかで思い浮かべるよう教示した。対照課題では、被験者に対し3秒ごとに“やすみ”と提示し、そのたびに“やすみ”と頭のなかで繰り返すよう教示した。実験デザインは、各課題を30秒ごとに交互に3回ずつ繰り返すブロックデザインとし、この間の脳活動を1.5TのMRI装置(Siemens社製)を用いて撮像し、SPM99を

用いて解析を行った。

各対象群において、対照課題遂行中と比較して言語流暢性課題遂行中に前頭前野および帯状回前部を中心とした領域で有意な賦活を認めた。さらに、対象群間の比較では、反復病相群において、健常対照群に比し被殻、左外側淡蒼球、前部帯状回、右内側前頭回の、また単一病相群に比し帯状回前部の賦活の程度が減少していた(図1)<sup>6)</sup>。単一病相群と健常対照群の比較では、賦活の程度に有意差を示す領域はなかった。以上の結果から、老年期うつ病において初回エピソードの場合には回復期には脳機能も回復しているが、再発を繰り返す群においては回復期にも脳機能の回復が十分でない可能性が考えられ、長期間の維持療法の必要性が示唆された。

### c Brassenらによる研究成果

また、最近、Brassenら<sup>7)</sup>は13例の老年期うつ病患者の病相期と回復期における感情的

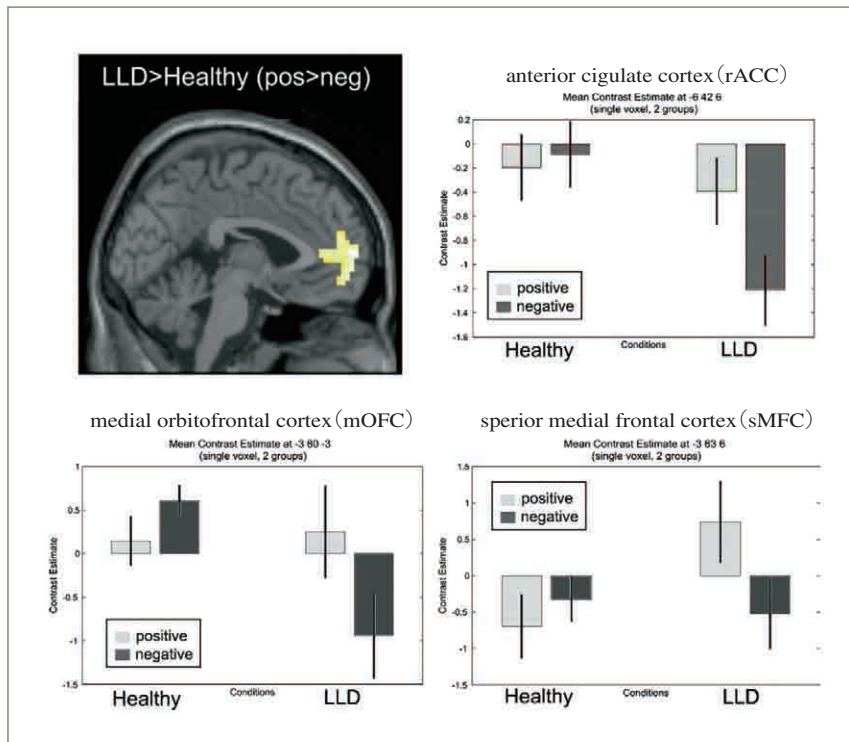


図2 老年期うつ病患者での機能的磁気共鳴画像法(fMRI)によるvmPFC賦活の評価

老年期うつ病患者では、positiveな単語に対してvmPFC(ventro-medial prefrontal cortex)の賦活が増加し、negativeな言葉に対してvmPFCの賦活が減少している。

(Brassen S, Kalisch R, Weber-Fahr W, *et al.* : Ventromedial prefrontal cortex processing during emotional evaluation in late-life depression : a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2008 ; 64 : 349-355)

な単語を評価する際の腹内側前頭前野(ventro-medial prefrontal cortex ; vmPFC)の活動をfMRIで測定し、健常対照者13例の結果と比較検討している。

これによると老年期うつ病患者のうつ病相ではポジティブな単語に比べてネガティブな単語においてvmPFCの賦活機能が低下しており(図2)<sup>7)</sup>、うつ症状が重いほど賦活機能が低い傾向にあった。回復期では老年期うつ病患者と健常者におけるvmPFCの賦活機能に有意差がみられなくなっていたことから、vmPFCは老年期うつ病のstate markerとなりうるのではないかと結論づけている。

#### d Wangらによる研究成果

また、Wangら<sup>8)</sup>は老年期うつ病患者の脳

機能を評価するため、病相期の患者12例、寛解期の患者15例、健常対照者20例を対象にodd-ball課題遂行中の脳活動をfMRIで測定し、病相期においてのみ右中前頭回の賦活が健常者と比較して低下していること、寛解期の患者においても左後部帯状回前方や右縁上回の賦活低下がみられること、右内側前頭前野や左後部帯状回後方では病相期において課題遂行中に脳活動が減少することなどを報告している(図3)<sup>8)</sup>。

### 3 fMRIの展望

老年期うつ病は治療抵抗性や再燃、再発を繰り返す症例も多く、認知機能障害を合併しやすいなどの特徴があり、病態を正確に把握したうえでの慎重な治療対応が求められる。

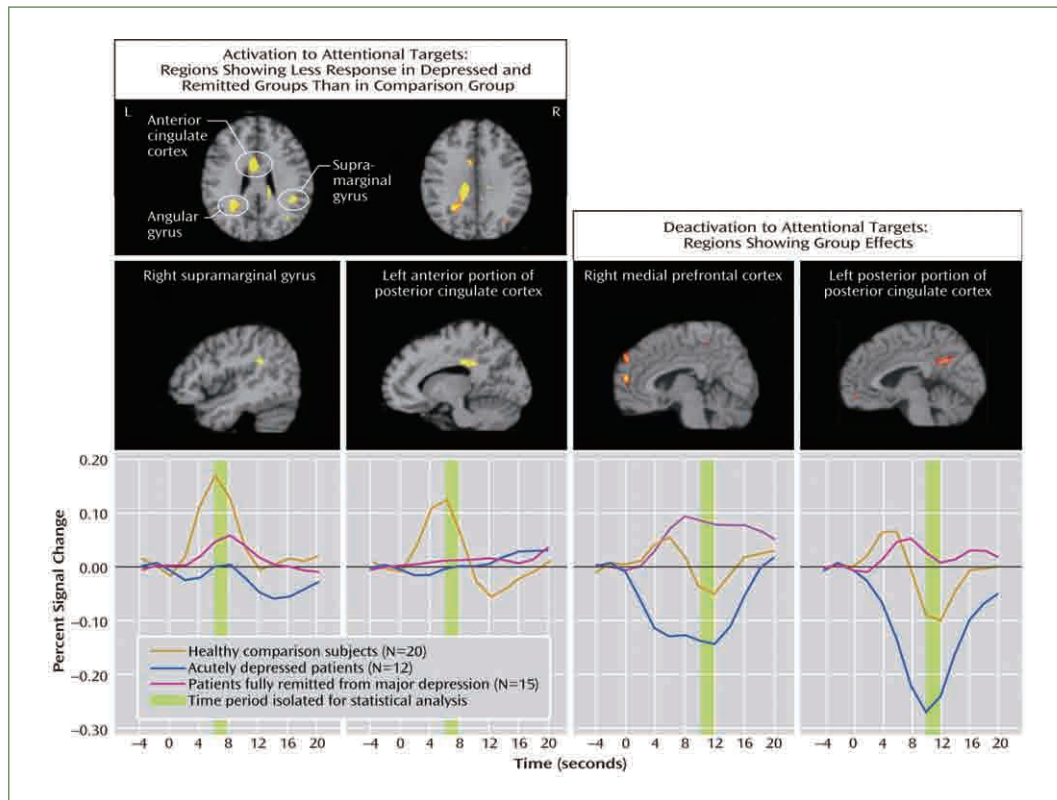


図3 odd-ball 課題の attentional target に対する脳賦活および活動減少

(Wang L, Krishnan KR, Steffens DC, *et al.* : Depressive state- and disease-related alterations in neural responses to affective and executive challenges in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2008 ; **165** : 863-871)

本項で示したように、fMRI による客観的な脳機能評価は、今後も老年期うつ病の特徴を明らかにするうえで重要な役割を果たしているものと考えられる。

## 文 献

- 1) Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, *et al.* : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 2003 ; **47** : 21-26
- 2) Siegle GJ, Thompson W, Carter CS, *et al.* : Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression : Related and independent features. *Biol Psychiatry* 2007 ; **61** : 198-209
- 3) Harvey PO, Fossati P, Pochon JB, *et al.* : Cognitive control and brain resources in major depression : an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage* 2005 ; **26** : 860-869
- 4) Fu CH, Williams SC, Cleare AJ, *et al.* : Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment : a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2004 ; **61** : 877-889
- 5) Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, *et al.* : Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment : an fMRI study. *Biol Psychiatry* 2001 ; **50** : 651-658
- 6) Takami H, Okamoto Y, Yamashita H, *et al.* : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007 ; **15** : 594-603
- 7) Brassens S, Kalisch R, Weber-Fahr W, *et al.* : Ventromedial prefrontal cortex processing during emotional evaluation in late-life depression : a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2008 ; **64** : 349-355
- 8) Wang L, Krishnan KR, Steffens DC, *et al.* : Depressive state- and disease-related alterations in neural responses to affective and executive challenges in geriatric depression. *Am J Psychiatry* 2008 ; **165** : 863-871