

脳血流 ^{99m}Tc -ECD SPECT を用いたうつ病像の客観的評価

小山 文彦¹⁾, 北條 敬²⁾, 大月 健郎³⁾, 山本 晴義⁴⁾

¹⁾労働者健康福祉機構香川労災病院勤労者メンタルヘルスセンター

²⁾労働者健康福祉機構青森労災病院勤労者メンタルヘルスセンター

³⁾労働者健康福祉機構岡山労災病院精神科・心療内科

⁴⁾労働者健康福祉機構横浜労災病院勤労者メンタルヘルスセンター

(平成 20 年 6 月 23 日受付)

要旨：中等症うつ病エピソード (ICD-10) に罹患した労働者 25 名の脳血流 ^{99m}Tc -ECD SPECT について検討し、eZIS (easy Z-score Imaging System) 解析上、18 例に前頭葉優位に血流低下を認めた。10 カ月以内の治療期間ののち寛解した患者の 75% に脳血流の正常化が示された。さらに、健康対照者 20 名を加えた全例 45 名を対象に疲労感と脳血流との相関について検討し、現段階で SPM (Statistical Parametric Mapping) 解析上、SDS (Self-rating Depression Scale) による疲労感の高さと背側前頭葉の相対的血流量低下の相関が示されている。また、疲労の強度を「労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリスト (厚生労働省)」により評定し、SPM 解析上、仕事の総負担度と側頭葉下部の血流量低下の相関が示され、疲弊による大脳辺縁系の血流低下が推測される。前頭葉及び辺縁系の血流低下は、認知、運動、情動等に関する脳機能低下を意味するものであり、過重労働等が惹起する疲弊、抑うつ状態が脳機能低下を伴う現象であることをあらためて認識させる。

(日職災医誌, 56 : 122—127, 2008)

キーワード

うつ, SPECT, 疲労

緒 言

わが国における自殺者数が 3 万人を超え、その大部分がうつ病に起因した行動と考えられている現状に対し、うつ病の予防とその診断、回復の指標の開発が急務である。現代の産業構造の変遷から慢性的ストレス曝露が惹起する疾患群は増加し、過重労働等に起因する労働者のパフォーマンスの低下、疲弊を回避しがたい職制への過剰適応、自覚的なストレスへの脆弱性等といった多様なメンタルヘルス不調の難題を事業場は抱えている。そのような現況下、専門的医療機関が提示しうる専門性とは、より客観性を有した医学的見解であるべきと考える。

そこで、勤労者医療を担う我々は、うつ病の診断や休業及び就労復帰支援に係る専門性が必要とされている現状に応えるべく、うつ病エピソード (ICD-10) に関するより明確で客観的な診断手技と回復の指標の研究開発に 2004 年より着手した。当研究では、これまでの生物学的精神医学研究においてうつ病との相関が強く示唆されてきた知見から、臨床的に広く一般化した脳機能画像診断

法である SPECT (single photon emission computerized tomography) を用いて、その画像結果とうつ病像との相関を縦断的に検討し、併せて対象労働者の疲労感、疲労蓄積度等と脳血流との相関についての検討を行っている。本稿では、現在までの解析により得られた結果を報告し、考察を加える。

研究目的と概要

^{99m}Tc -ECD SPECT により脳血流 (以下、CBF) 量を測定し、うつ病期、回復期における全脳及び関心領域毎の CBF の変化を検討する。SPECT の解析は、eZIS (easy Z-score imaging system) による定性解析を行い、定量的には SPM (Statistical Parametric Mapping) 解析により有意な血流量変化について検討する。尚、当研究開発計画は、2005 年 6 月に独立行政法人労働者健康福祉機構の定めた医学研究倫理審査委員会の承認を受け、2005 年 11 月までに研究実施施設 (香川・青森・岡山の各労災病院) における生命倫理審査委員会の承認を受けた後、研究を開始した。

表1 労働者の疲労蓄積度 自己チェックリストの結果

	うつ病群	健康対照群	Unpaired t-test
I：自覚症状	25.7±6.8	7.9±6.4	*
II：勤務の状況等	3.8±2.4	2.0±2.3	有意差なし
III：仕事の負担度	4.6±2.1	1.6±2.1	*

表2 eZIS 画像により相対的血流低下の認められた部位

血流低下部位	左脳 (%)	右脳 (%)
前頭部・中心	30.4	13.0
側頭部	8.7	8.7
頭頂部	30.4	0
後頭部	8.7	0

研究方法

2005年12月1日から2007年12月26日までの期間に、香川・青森・岡山の各労災病院を初診し、中等症うつ病エピソード (ICD-10) と診断された20歳以上65歳以下 (勤労者年代に準じた) の患者のうち、当研究計画に関する口頭及び書面による説明に対する同意が得られた患者を対象症例 (うつ病群) とした。初診時に SDS (Self-rating Depression Scale)、労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリスト (厚生労働省) による評価を行い、HAM-D (Hamilton's Rating Scale for Depression) 17 項目によるうつ病像を評価した。HAM-D に関しては、中根、Janet B.W. Williams による SIGH-D 構造化面接に即し、全研究者が SIGH-D video program によるトレーニングを受けた後、研究を開始した。また、MMSE (mini-mental-state-examination) により認知症性疾患を除外し、頭部単純 MRI により脳器質性疾患を除外した。被験者に対し、十分なインフォームドコンセントの後、脳血流 SPECT を施行した。治療経過中に、うつ病エピソードの診断基準を満たさない状態までに回復した時点で SDS、HAM-D、SPECT を行い、初診時 (うつ病期) の所見と比較検討した。HAM-D score 7 以下を寛解と評価した。健康対照群として本研究計画に関する口頭及び書面に基づく説明に対して同意を得た健康者に、労働者の疲労蓄積度自己診断チェックリスト、SDS、HAM-D、SPECT を施行した。

画像統計解析

① eZIS (easy Z-score imaging system)：定性画像を用い、全脳平均による正規化を行った。画像データは施設間差補正を行い、eZIS に添付されている年齢を合わせた正常者群と比較した。z-score 画像は $z > 2.0$ で表示した。

② SPM (Statistical Parametric Mapping)：統計解析及び表示は SPM バージョン SPM5 を用いた。定量画像を用い、全脳平均による正規化は行わなかった。t 検定における危険率は $\text{height } p < 0.001$ (uncorrected) を用い、t 値画像を表示した。

結 果

1. 研究対象者の年齢・性別と勤務状況について

うつ病群は、大うつ病 (DSM-IV) と中等症うつ病エピソード (ICD-10) の診断基準を満たす25例 (男性22例、女性3例)、平均年齢 47.5 ± 7.7 歳、全例右利きであった。脳器質性疾患、認知症性疾患を有する者はいなかった。健康対照群は、20例 (男性18例、女性2例)、平均年齢 47.1 ± 9.8 歳、全例右利きであった。両群の労働者の勤務状況については、労働者の疲労蓄積度自己チェックリストの2軸：勤務状況の総点を Unpaired t-test により群間比較した、うつ病群は 3.8 ± 2.4 、健康対照群は 2 ± 2.3 であり、有意差は認めなかった。

2. SDS, HAM-D の結果

SDS 総点は、うつ病群は平均 56.5 ± 4.4 点、対照群は平均 37.8 ± 10.0 点であった。

HAM-D 総点は、うつ病群は平均 17.1 ± 3.9 点、対照群は平均 3.6 ± 2.1 点であった。

3. 労働者の疲労蓄積度自己チェックリストの結果

1：自覚症状の総点、2：勤務の状況の総点、3：仕事の負担度点数の結果を表1に示す。自覚症状と仕事の負担度は、うつ病群の方が有意に高かった。

表1の各群の数字は平均点±SDを表す。*は $P < 0.01$ での有意差があることを示す。

4. うつ病像と SPECT との関連

4.1. うつ病期の eZIS 解析

うつ病群 (うつ病期) の各症例の eZIS 解析では、25例中18例 (72%) に左脳 (前頭・頭頂部等) 優位に相対的血流低下が示された。対照群では、eZIS 解析上明らかな相対的血流低下は認められなかった。うつ病群 (うつ病期) の eZIS 脳表・水平断・矢状断・前頭断画像から判断される相対的血流低下部位について表2に示す。

4.2. うつ病の回復と脳血流の変化

現在までに寛解期の検討が行われたうつ病群16例中12例 (75%) に、eZIS 表示による血流低下部位の血流回復が示された。eZIS 画像例を示す (図1a, b)。

うつ病期 (図1a) では、左前頭側頭、頭頂部に相対的脳血流低下が示されている。寛解期 (図1b) には血流低下部位が縮小している。この症例の平均脳血流量は、うつ病期 46.15 、寛解期 46.4 (ml/100g/min) である。

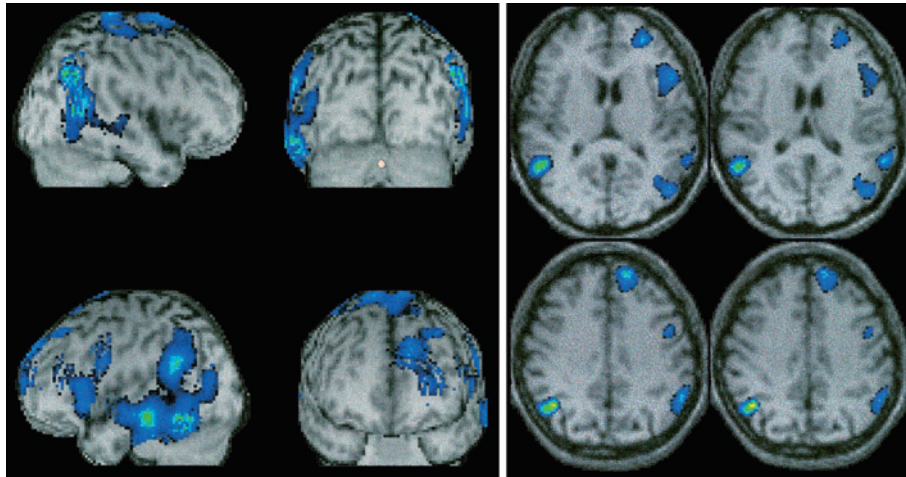


図 1a うつ病期 (HAM-D 23 点, SDS 55 点)

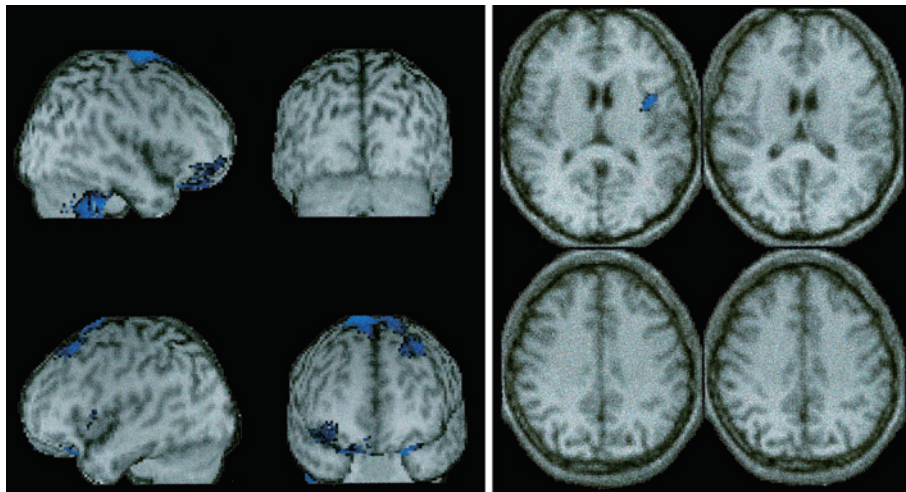


図 1b 寛解期 (HAM-D 5 点, SDS 35 点)

5. 疲労と SPECT との相関

5-1. SDS の疲労感項目と SPECT

SDS における疲労感についての質問項目に対し、被験者の回答は自覚的な頻度に応じて 0～4 点に評定される。この疲労感項目得点 (0～4 点) と脳血流量との相関について、早期エントリーから順にうつ病群 16 例、健康対照群 5 例、両群 21 例について SPM 解析を行った。うつ病群では、SDS 疲労感項目得点が高い者ほど前頭葉の有意な血流低下が示された (図 2 参照)。健康対照群では疲労感項目得点は 0～1 に分布しており、SPM 解析上有意な血流変化は示されなかった。

5-2. 労働者の疲労蓄積度自己チェックリストと SPECT

労働者の仕事の疲労蓄積度については、被験者の自覚的な疲労と関連する質問項目への回答による自覚症状総点と勤務の状況等と併せた結果により、仕事による総負担度が判定される。現在までに、仕事による総負担度 (点数) と脳血流量について、早期エントリーから順にうつ

病群 9 例、健康対照群 5 例、両群 14 例について SPM 解析を行った。うつ病群、健康対照群、各群では SPM 上有意な相関は認められなかった。しかし、両群 14 例における解析では、仕事による総負担度の総点が高い者ほど側頭葉下面に有意な血流低下が示された。(図 3 参照)

考 察

これまで多くの生物学的精神医学研究により、うつ病相の前頭葉ではセロトニン (5-HT) 代謝が減少し、5-HT_{2A} 受容体密度の増加とその感受性が示唆されてきた¹⁾。関連して、平安²⁾の総括によればうつ病相において前頭葉の糖代謝及び膝下部前頭前野の血流・糖代謝の減少を認め、前頭葉の機能低下 (hypofrontality) を伴うとされている。これは PET・SPECT 所見とも一致し、うつ病像を反映する所見と考えられている³⁾。薬物療法の奏功例におけるうつ病像と脳血流 SPECT との相関の報告⁴⁾や、ECT (electro convulsive therapy) の奏功例における前頭・側

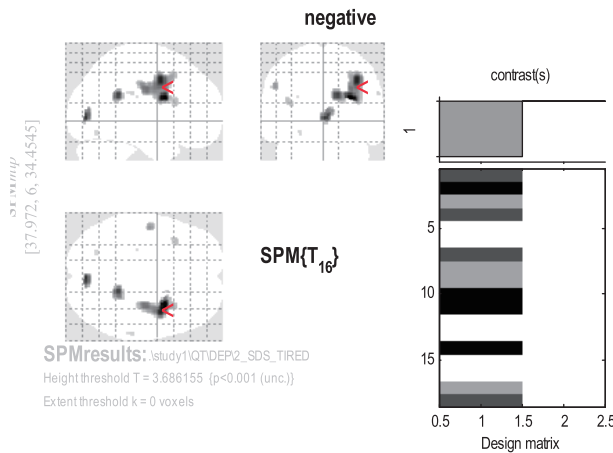


図 2

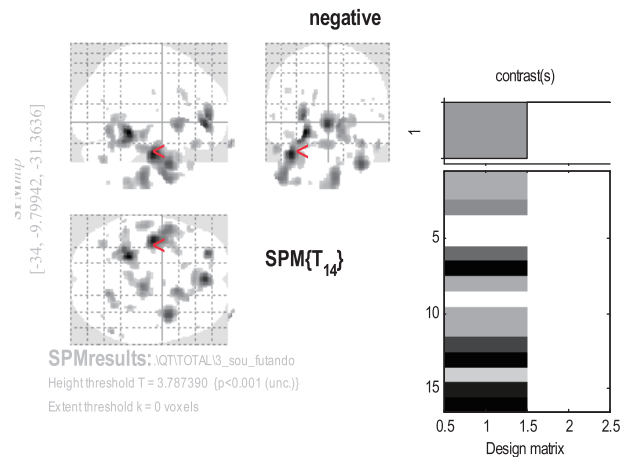


図 3

頭血流量が回復したとする報告もあり、脳血流の変化がうつ病における状態依存性の回復指標となりうるといった考察もなされている⁵⁾。Drevits は総括的にうつという状態依存性に膝下部前頭前野、背側前頭前野の血流・糖代謝の低下と腹側前頭前野の血流・糖代謝の増加・亢進、及び構造的異常を唱えている⁶⁾⁷⁾。SPECT を用いたうつ病患者の前頭葉血流量の変化を経時的に検討したものとして Navarro⁸⁾ の報告があり、高齢者(平均約 73 歳)35 人のうつ病発症から 12 カ月以内の寛解時に同部位の血流量の回復が示されている。今回の我々の研究は、その成果を労働者へ還元するべきものであるため、認知症性疾患を除外した勤労者年代のうつ病患者を対象とし、うつ病像と脳血流の増減との相関を検討している。既に多くの先行研究がうつ病相の前頭葉の血流・代謝の低下を示し、fMRI による神経心理学的課題遂行時の脳機能測定¹¹⁾も行われており、うつ病相の脳血流を検討すること自体は斬新でない。しかし、全国の労働者のうつ病像、疲弊状態を客観的に観察するためには、実験室環境ではなく、広く臨床的に普及した SPECT を用いた検討結果が普及されることに意義を求めたいと考えた。当研究においても、うつ病期の SPECT では多くの先行研究と同様に左前頭葉優位の相対的血流低下が認められている。eZIS 上の血流低下は前頭葉に限らず左頭頂葉から側頭

葉においても認められており、これには精神運動抑制のみでなく、うつ病相における優位脳の多面的な機能低下が反映されている可能性を考える。

疲労と脳血流との相関については、特にうつ病群において SDS の疲労感項目と前頭葉の血流が有意な負の相関を示している。このことから自覚的な疲労感と精神運動及び発動性低下との関連が強く示唆される。また、労働者の疲労蓄積度自己チェックリストにおける仕事による総負担度の点数が高い者ほど右側頭葉下部に有意な血流低下が認められている。これまで歴史的に、視床下部一下垂体—副腎皮質系についての多くの研究^{12)~14)}が示した通り、うつ病期や慢性的ストレス状況下に増加した cortisol が海馬の細胞傷害をきたすこと⁹⁾¹⁰⁾を連想する場合、総合的な労働の負担が辺縁系に生物学的変化をきたすことが、今回の SPECT による検討からもやはり推測される。一般に、前頭葉、辺縁系の血流低下は、認知、運動、情動に関する多面的な脳機能低下を意味するものと考えられる。したがって、この研究結果は、産業精神保健の観点から過重労働等が疲弊や抑うつを惹起する現況に対して警鐘を鳴らすものである。併せて、事業場外資源を担う臨床医にとって既に一般化された脳機能画像 SPECT が、うつ病においても診断と回復判定の補助として有用であるということが、さらに周知、普及される

ことを願う。

謝辞：本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構「労災疾病等13分野医学研究・開発・普及事業」によるものである。

文 献

- 1) Hrdina PD: 5-HT uptake sites and 5-HT₂ receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressives; increase in 5-HT₂ sites in cortex and amygdala. *Brain Research* 614 (1-2): 37—44, 1993.
- 2) 平安良雄, 成田博之：双極性障害の画像所見. *精神科* 4 (5) : 299—306, 2004.
- 3) Narita H, Hirayasu Y: Psychomotor retardation correlates with frontal hypoperfusion and the Modified Stroop Test in patients with major depression under 60-years-old. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 58: 389—395, 2004.
- 4) Davies J: Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 160 (2): 374—376, 2003.
- 5) Tutus A: Changes in regional cerebral blood flow demonstrated by SPECT in depressive disorders: comparison of unipolar vs bipolar subtypes. *Psychiatry Res Neuroimaging* 83: 169—177, 1998.
- 6) Drevits WC: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 48: 813—828, 2000.
- 7) Drevits WC: Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research* 126: 413—431, 2000.
- 8) Navarro V: Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12-month follow-up SPECT study. *NeuroImage* 16: 781—787, 2002.
- 9) Blumberg HP: Amygdala and hippocampal volumes in adolescents and adults with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1201—1208, 2003.
- 10) Sheline YI: Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc Natl Acad Sci USA* 93 (9): 3908—3913, 1996.
- 11) Asahi S, Okamoto Y, Okada G, et al: Negative correlation between right prefrontal activity during response inhibition and impulsiveness: a fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 245—251, 2004.
- 12) 西紋孝一, 佐藤光源：デキサメサゾン抑制試験の意義をめぐる臨床的研究. *精神薬療基金研究年報* 15 : 256—262, 1984.
- 13) American Psychiatric Association: The dexamethasone suppression test; an overview of its current status in psychiatry, The APA task force on laboratory tests in psychiatry. *Am J Psychiatry* 144: 1253—1262, 1987.
- 14) Heuser I: The combined dexamethasone/CRH test; a refined laboratory test for psychiatric disorders. *J Psychiatry Res* 28: 341—356, 1994.

別刷請求先 〒763-8502 香川県丸亀市城東町 3-3-1
香川労災病院勤労者メンタルヘルスセンター
小山 文彦

Reprint request:

Fumihiko Koyama

Department of Mental Health, Kagawa Rosai Hospital, 3-3-1, Joto-cho, Marugame, 763-8502, Japan

Changes in Regional Cerebral Blood Flow Correlate with Symptoms of Depression and Severity of Fatigue in ^{99m}Tc -ECD SPECT Study in 45 Workers

Fumihiko Koyama¹⁾, Kei Hojo²⁾, Kenro Otsuki³⁾ and Haruyoshi Yamamoto⁴⁾

¹⁾Department of Mental Health, Kagawa Rosai Hospital

²⁾Department of Mental Health, Aomori Rosai Hospital

³⁾Department of Neuropsychiatry, Okayama Rosai Hospital

⁴⁾Department of Mental Health, Yokohama Rosai Hospital

We performed single photon emission computed tomography (^{99m}Tc -ECD SPECT) of the brain in 25 workers suffering from major depression (22 males and 3 females at the average age of 47.5 ± 7.7 S.D. years and all patients were right handed) and identified frontal lobe hypoperfusion in 18 cases using the easy Z-score Imaging System (eZIS). During the remission period, which was within ten months of therapy, we observed normalization of the frontal cerebral perfusion in 75% of the patients. In further evaluation of the cerebral blood flow after the addition of 20 healthy volunteer workers (18 males and 2 females at the average age 47.1 ± 9.8 S.D. years and all were right handed) as a control group, reduced cerebral blood flow in the dorsal area of the frontal lobe, which is supposed to be correlated to the severity of the feeling of fatigue estimated based on the self-rating depression scale (SDS), was demonstrated by statistical parametric mapping (SPM). The severity of the fatigue of all workers was estimated using a self-rating checklist disseminated by the Japan Ministry of Health, Labor, and Welfare, which pertains to the accumulation of fatigue due to labor. In the SPM analysis, limbic hypoperfusion, which is correlated to the total severity of fatigue in all worker cases, was estimated based on the reduction in the cerebral blood flow in the lower part of the temporal lobe. Accordingly, the accumulation of fatigue due to, for instance, over work may result in easy fatigue and a pre-depressive state, which are associated with a reduction in the cerebral blood flow. This research is a part of the research and development and the dissemination projects related to the 13 fields of occupational injuries and illnesses of the Japan Labor Health and Welfare Organization.

(JJOMT, 56: 122—127, 2008)