

# A Study on the Relationship between Regional Cerebral Blood Flow and Clinical Symptoms in Functional Psychoses II. Affective Disorders

|       |   |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn<br>出版者:<br>公開日: 2017-10-04<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者:<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/2297/8054">http://hdl.handle.net/2297/8054</a>               |

## 機能性精神障害の局所脳血流と臨床所見との対応について

## II. 感情障害患者における検討

金沢大学医学部神経精神医学講座 (主任: 山口成良教授)

鈴木道雄

(昭和63年8月4日受付)

<sup>133</sup>Xe 吸入法を用いて感情障害における安静時局所脳血流を測定し、局所脳血流と臨床症状との関連を検討した。DSM-IIIの診断基準を満たす25例の感情障害患者を対象とした。それらは1例を除いてみな服薬中であり、9例の単極性うつ病患者(平均年齢40.6歳)、10例の双極性うつ病患者(40.2歳)および6例の躁病患者(34.0歳)の3群に分類された。臨床症状はHamiltonうつ病評価尺度、Beck depression inventory および Petterson 躁状態評価尺度を用いて評価した。正常対照は、21名の年齢および性を適合させた健常成人から成っていた。局所脳血流の値は改良フーリエ法による initial slope index を用いて計算した。双極性うつ病患者の右半球の平均血流は健常者に比較して有意に低く、左半球においても同様の傾向が認められた。単極性うつ病患者および躁病患者の半球平均血流も健常者のものより若干低値であったが、統計学的有意性には達しなかった。相対的な血流分布と半球間の左右差には、感情障害群および健常者の間に違いはなかった。双極性感情障害患者では、うつ状態から正常気分への移行に伴い、右の側頭領域の相対的な血流分布値が減少した。これらの所見は、双極性うつ病患者では特に右半球において半球の活動性が減退していること、および単極性うつ病と双極性うつ病とは病態生理の上で異質であることを示唆している。

**Key words** regional cerebral blood flow, <sup>133</sup>Xe inhalation technique, affective disorders

脳血流は脳代謝と密接に関係し、ニューロンの活動性を表わすものと考えられるので<sup>10)</sup>、局所脳血流を測定することによって、脳の局所的な機能状態をある程度知ることができる。機能性精神障害患者の局所脳血流測定はまず精神分裂病においてなされたが<sup>11)</sup>、非侵襲的な<sup>133</sup>Xe 吸入法<sup>5)-7)</sup>が開発されてからは、感情障害についても検討されつつある<sup>8)-12)</sup>。

感情障害においては、脳内モノアミンの代謝産物の変化や抗うつ薬の作用特性などから、生化学的な異常の存在が想定されており<sup>13)</sup>、また神経内分泌学的異常や生体機能の概日リズムの異常などの点からも検討されている<sup>14)</sup>。しかし、それらの研究からは、感情障害の症状表出に関わる神経解剖学的構造についての情報は得られにくい。そこで、局所脳血流など

を測定することにより脳の局所的な機能状態を評価し、その異常の有無および臨床症状との関連について検討することは重要である。

本研究では、精神分裂病患者に引き続いて、<sup>133</sup>Xe 吸入法による感情障害患者の安静時の局所脳血流を測定し、臨床症状評価尺度の得点との関連や寛解時の局所脳血流との比較などについて検討した。

## 対象および方法

## I. 対象

## 1. 感情障害群

金沢大学医学部附属病院神経科精神科に入院または外来通院中の患者のうち、diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition

Abbreviations: BDI, Beck depression inventory; DSM-III, diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition; HRSD, Hamilton rating scale for depression; ISI, initial slope index; WAIS, Wechsler adult intelligence scale.

(DSM-III)<sup>15)</sup>により大うつ病と診断された9例(男3, 女6), 双極感情障害, うつ病性と診断された10例(男6, 女4)および双極感情障害, 躁病性と診断された6例(男3, 女3)を対象とし, それぞれ単極性うつ病群, 双極性うつ病群および躁病群とした(表1). それぞれの平均年齢は40.6±13.3歳(16-61歳), 40.2±9.9歳(23-56歳)および34.0±7.9歳(18-42歳)であり, 各群間に有意差は認められなかった. いずれも身体的には健康で, Wechsler adult intelligence scale (WAIS)による全検査IQは全例が70以上であった. 教育歴, 利き手(亀山<sup>16)</sup>の質問紙による)については表1に示す通りでこれら3群間に差はなかった. 単極性うつ病群の1例を除き, 全例が抗うつ薬などの向精神薬を服用中であった. なお, 局所脳血流検査時にメランコリーをとまっていたものは, 単極性うつ病群では2例, 双極性うつ病群では5例であった.

また単極性うつ病群の5例(男1, 女4)および双極性うつ病群の4例(男1, 女3)については, うつ病期のみならず, 寛解期にも後述の検査を施行し, 比較を試みた.

## 2. 正常対照群

対照として健常成人21名(男13, 女8), 平均年齢35.7±4.5歳(29-47歳)の値を用いた(表1). 利き手は右利き17, 両手利き4であった. 教育年数は14.9年で, 単極性うつ病群より有意に高かったが(p<0.01), その他の群とは差がなかった.

## II. <sup>135</sup>Xe 吸入法による局所脳血流測定

<sup>135</sup>Xe 吸入法による局所脳血流を, Meditronic-Novo Diagnostic System, Inhalation Cerebrograph (Novo 社, Denmark)を用いて測定した. 被検者にマスクから約2mCi/lの<sup>135</sup>Xeを含む空気を1分間呼吸させた後, 自動的に切り換えられたルームエア

を10分間吸入させ, この間の呼吸気中および頭蓋表面からのγ線による時間放射能を測定した. 頭部において記録された時間放射能曲線を再循環に対して補正し, これにより得られた<sup>135</sup>Xe脳クリアランス曲線から, 改良フリーエ法<sup>17)</sup>による脳血流を計算した. 脳血流の指標としては, 初期の灰白質成分情報を含むとみなされる initial slope index (ISI)を用いた.

検査条件は安静閉眼状態とし, 被検者には測定中の発語, 体動を禁じ, 視覚的刺激は最小限に抑制した. 測定中は呼吸数および終末呼吸中のCO<sub>2</sub>濃度から換算される終末呼吸中CO<sub>2</sub>分圧のモニターを行い, 呼吸数の著しく不規則なものや明かな眠気のあったものは除外した.

本装置には16対の円筒型鉛コリメーター検出器が水平方向に平行に装着されているが, そのうちアーチファクトの少ない中央領域の6対の値のみについて検討した. 左右6対の検出器は, 前方から, 前頭領域(F), 前頭中心領域(FC), 側頭領域(T), 中心頭頂領域(CP), 側頭頭頂領域(TP)および頭頂領域(P)とした. ISIとして算出される各脳領域の血流値と左右の半球平均血流値の他に, 各領域の血流値の半球平均血流値に対する百分率, すなわち局所分布値 regional distribution value についても評価を行なった. さらに左右差を検査するために, 左右の各相同部位の血流絶対値および半球平均血流値について, 以下の式により laterality index を算出した.

$$\text{Laterality Index (LI)} = \frac{\text{Left} - \text{Right}}{\text{Left} + \text{Right}} \times 100$$

なお測定法の詳細および検出器の位置については, 前編<sup>18)</sup>を参照されたい.

## III. 精神症状の評価および知能検査

局所脳血流の計算結果が出るまでの間に, 別室に

Table 1. Characteristics of patients with affective disorders and normal subjects

|                    | Unipolar<br>depressives | Bipolar<br>depressives         | Manics                     | Controls               |
|--------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------------|
| DSM-III diagnosis  | Major depression        | Bipolar disorder,<br>depressed | Bipolar disorder,<br>manic | -                      |
| Number (men/women) | 9 (3/6)                 | 10 (6/4)                       | 6 (3/3)                    | 21 (13/8)              |
| Age (years)        | 40.6±13.3               | 40.2±9.9                       | 34.0±7.9                   | 35.7±4.5               |
| Handedness         | right 7<br>ambidext.2   | right 10                       | right 6                    | right 17<br>ambidext.4 |
| Education (years)  | 11.5±2.1*               | 12.9±2.2                       | 12.5±1.6                   | 14.9±1.6               |
| WAIS full IQ       | 93.0±7.3#               | 104.6±7.5                      | 101.2±5.8                  | -                      |

\*p<0.01, compared to control; #p<0.05, compared to bipolar depressives (one-way analysis of variance and post hoc Duncan's multiple comparison test).

て2人の精神科医が合同面接して精神症状を評価した。うつ病群については Hamilton うつ病評価尺度 (Hamilton rating scale for depression, HRSD)<sup>19)</sup>、躁病群については Petterson 躁状態評価尺度<sup>20)</sup>を用いて評価し、各々2人の平均値を採用した。また、うつ病群では Beck depression inventory (BDI)<sup>21)</sup>による自己評価も行ってもらった。全例に WAIS を臨床心理士が施行した。

#### IV. 統計学的検定

成績は平均±標準偏差により表示した。2群間の平均値の比較には Student's t test を用いた。3群以上の比較には一元配置分散分析を用い、有意差の認められた場合は Duncan の検定により多重比較を行った。同一症例間の比較には paired t-test を用いた。局所脳血流と臨床症状の評価点との間の相関の検討には、Spearman の順位相関係数 ( $r_s$ ) を用いた。

なお、以上の検査に当たっては、患者に検査の目的および内容を事前に説明して同意を得た。

### 成 績

#### I. 局所脳血流

##### 1. 脳血流値

左右の半球平均血流値は、単極性うつ病群が右52.0±9.0、左51.1±9.9、双極性うつ病群が右46.6±4.6、左45.9±4.3、躁病群が右50.5±3.8、左49.7±3.7であった。正常対照群 (右55.0±7.7、左53.5±7.7) に比して、双極性うつ病群では、右半球は有意 ( $p<0.05$ ) に低値で、左半球も低下の傾向 ( $p<0.1$ ) が認められたが、単極性うつ病群および躁病群では有意差はなかった。単極性うつ病群と双極性うつ病群の比較、および双極性うつ病群と躁病群の比較では有意な差はなかった (表2)。

各脳領域ごとの比較では、表2に示すようにやは

Table 2. Comparison between controls and affective disorder groups on flow values (ISI) and regional distribution values

|                      | Controls (N=21) |                                | Unipolar depressives (N=9) |                                | Bipolar depressives (N=10) |                                | Manics (N=6) |                                |
|----------------------|-----------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|
|                      | ISI             | Regional distribution value(%) | ISI                        | Regional distribution value(%) | ISI                        | Regional distribution value(%) | ISI          | Regional distribution value(%) |
| Right hemisphere     |                 |                                |                            |                                |                            |                                |              |                                |
| Frontal (F)          | 56.7±7.8        | 103.2±3.7                      | 54.3±11.8                  | 103.8±6.4                      | 48.9±5.1                   | 104.9±3.1                      | 53.5±4.5     | 105.9±2.5                      |
| Frontocentral (FC)   | 55.5±7.2        | 101.1±4.3                      | 52.8±8.1                   | 101.9±4.3                      | 47.2±4.8*                  | 101.4±5.0                      | 50.0±7.2     | 99.1±2.7                       |
| Temporal (T)         | 54.8±8.2        | 99.4±3.3                       | 52.3±9.2                   | 100.6±4.8                      | 47.0±4.3                   | 100.9±1.8                      | 51.7±4.4     | 102.3±2.0                      |
| Centroparietal (CP)  | 56.4±8.3        | 102.5±3.0                      | 53.2±10.8                  | 101.9±4.9                      | 47.8±5.1                   | 102.6±3.2                      | 50.7±4.0     | 100.4±3.7                      |
| Temporoparietal (TP) | 54.3±8.7        | 98.5±3.4                       | 50.0±7.8                   | 96.5±5.4                       | 45.6±5.4*                  | 97.8±4.5                       | 49.3±4.1     | 98.2±4.1                       |
| Parietal (P)         | 52.4±7.8        | 95.3±4.0                       | 49.4±8.3                   | 95.3±5.4                       | 43.1±5.2*                  | 92.5±5.8                       | 47.8±4.0     | 94.7±2.4                       |
| Hemispheric mean     | 55.0±7.7        | -                              | 52.0±9.0                   | -                              | 46.6±4.6*                  | -                              | 50.5±3.8     | -                              |
| Left hemisphere      |                 |                                |                            |                                |                            |                                |              |                                |
| Frontal (F)          | 55.6±7.8        | 104.1±4.5                      | 53.9±12.9                  | 104.8±8.0                      | 46.8±4.7                   | 101.9±3.1                      | 52.7±5.0     | 105.8±2.5                      |
| Frontocentral (FC)   | 55.6±7.8        | 104.1±4.0                      | 51.1±10.2                  | 100.3±4.6                      | 47.1±4.3*                  | 102.6±1.9                      | 51.7±4.7     | 103.8±2.5                      |
| Temporal (T)         | 54.5±8.9        | 101.6±3.6                      | 53.1±11.5                  | 103.7±3.5                      | 47.7±5.0                   | 103.8±4.3                      | 50.5±3.9     | 101.6±3.6                      |
| Centroparietal (CP)  | 52.7±7.4        | 98.6±3.5                       | 50.6±8.4                   | 99.6±5.7                       | 45.6±4.2                   | 99.4±4.4                       | 49.3±3.8     | 99.2±2.4                       |
| Temporoparietal (TP) | 51.7±7.6        | 96.6±3.7                       | 49.3±9.5                   | 96.9±6.2                       | 44.5±4.7                   | 96.9±3.7                       | 46.8±3.2     | 94.3±2.6                       |
| Parietal (P)         | 51.0±8.1        | 95.1±3.9                       | 48.3±9.3                   | 95.0±4.2                       | 43.8±4.5                   | 95.4±4.5                       | 47.3±2.8     | 95.3±2.1                       |
| Hemispheric mean     | 53.5±7.7        | -                              | 51.1±9.9                   | -                              | 45.9±4.3                   | -                              | 49.7±3.7     | -                              |

The results are presented as means ± SD; \* $p<0.05$ , compared to controls (one-way analysis of variance and post hoc Duncan's multiple comparison test).

Table 3. Comparison between controls and affective disorder groups on laterality indexes

|                      | Controls | Unipolar depressives | Bipolar depressives | Manics   |
|----------------------|----------|----------------------|---------------------|----------|
| Frontal (F)          | -1.0±2.6 | -0.7±2.2             | -2.2±3.0            | -0.8±1.4 |
| Frontocentral (FC)   | 0.0±2.9  | -1.9±3.1             | 0.0±3.0             | 1.5±2.0  |
| Temporal (T)         | -0.3±1.9 | 0.4±3.2              | 0.7±1.4             | -1.1±2.9 |
| Centroparietal (CP)  | -3.4±3.1 | -2.3±3.9             | -2.3±2.1            | -1.3±2.4 |
| Temporoparietal (TP) | -2.4±2.5 | -0.9±4.7             | -1.1±3.2            | -2.5±3.5 |
| Parietal (P)         | -1.5±3.4 | -1.3±2.9             | 0.9±3.8             | -0.4±2.0 |
| Hemispheric mean     | -1.4±0.9 | -1.1±1.5             | -0.7±1.0            | -0.8±0.6 |

The results are presented as means ± SD; There are no significant difference among four groups.

り単極性うつ病群および躁病群はいずれの領域においても対照群と差を示さなかったが、双極性うつ病群では、右半球の前頭中心、側頭頭頂および頭頂領域と左半球の前頭中心領域において有意な血流減退が認められた (いずれも  $p < 0.05$ ) .

## 2. 局所分布値

各脳領域の局所分布値では、単極性うつ病群、双極性うつ病群、躁病群および正常対照群のいずれの群間にも有意な差は認められなかった。双極性うつ病群の左半球では、前頭優位性が減退する傾向がみられたものの、有意ではなかった (表2) .

## 3. Laterality index

半球平均血流の laterality index は、単極性うつ病群が  $-1.1 \pm 1.5$ 、双極性うつ病群が  $-0.7 \pm 1.0$ 、躁病群が  $-0.8 \pm 0.6$  といずれも右半球がやや優位であり、対照群 ( $-1.4 \pm 0.9$ ) と同様であった。各領域および半球平均血流の laterality index に、4 群間で有意な差はみられなかった (表3) .

## II. 臨床症状との関連

HRSD の平均総得点は、単極性うつ病群が  $16.4 \pm 5.7$ 、双極性うつ病群が  $14.7 \pm 5.7$  であり、BDI は単極性うつ病群が  $20.1 \pm 12.6$ 、双極性うつ病群が  $18.5 \pm 7.6$  で、いずれにも有意な差は認められなかった。また、躁病群における Petterson 躁状態評価尺度の平均得点は  $18.5 \pm 2.8$  であった。

これらの値について局所脳血流の変数との間の Spearman 順位相関係数を算出した (表4) .

### 1. 単極性うつ病群

左右の半球平均血流値と HRSD の総得点との間には、有意な相関はなかったが、BDI の総得点とは、左半球で有意な逆相関が認められ ( $r_s = -0.71$ ,  $p < 0.05$ )、右半球でも逆相関の傾向がみられた ( $r_s = -0.69$ ,  $p < 0.1$ ) . 局所分布値では、左中心頭頂領域の血流分布と BDI の得点との間に、有意な正の相関が認められた ( $r_s = 0.74$ ,  $p < 0.05$ ) .

### 2. 双極性うつ病群

半球平均血流値と HRSD および BDI の総得点と

の間に有意な相関はなかった。双極性うつ病群では、右半球の平均血流が対照群より有意に低く、左半球でも低下傾向を示していたため、HRSD の下位項目 (21項目) と左右の半球平均血流値との関係についても検討した。その結果、抑制の項目の得点と左右の半球平均血流値との間に、有意な正の相関が認められた (いずれも  $r_s = 0.77$ ,  $p < 0.01$ ) . 局所分布値では、左中心頭頂領域の血流分布と、HRSD の総得点との間に有意な逆相関が認められ ( $r_s = -0.69$ ,  $p < 0.05$ )、また BDI の得点との間には逆相関の傾向がみられた ( $r_s = -0.61$ ,  $p < 0.1$ ) .

### 3. 躁病群

躁病群では、半球平均血流値、局所分布値ともに、Petterson 躁状態評価尺度の得点との間に有意な相関は認められなかった。

## III. WAIS

全検査 IQ は、単極性うつ病群が  $93.0 \pm 7.3$ 、双極性うつ病群が  $104.6 \pm 7.5$ 、躁病群が  $101.2 \pm 5.8$  であり、単極性うつ病群の方が双極性うつ病群より有意に低かった (表1) . その他の群間には差はなかった。言語性 IQ および動作性 IQ には3群間で有意差は認められなかった。

## IV. メランコリーを伴うものと伴わないものの比較

うつ病期の局所脳血流測定時に、メランコリーを伴っていた6例 (男3, 女3) と、伴わなかった13例 (男6, 女7) の平均年齢は、それぞれ  $40.5 \pm 10.4$  歳と  $40.3 \pm 13.0$  歳で差がなかった。

この2群間で脳血流を比較すると、半球平均血流値、各脳領域の血流値および局所分布値のいずれにも有意な差はみられなかった。しかし laterality index では、中心頭頂領域においてメランコリーを伴うものが  $-4.4 \pm 2.0$ 、伴わないものが  $-1.3 \pm 3.1$  で、メランコリーを伴うものの方がより右側優位となっていた ( $p < 0.05$ ) .

## V. 寛解期との比較

寛解期の脳血流は、うつ状態からあるいはうつ状

Table 4. Correlation between clinical ratings and regional cerebral blood flow parameters in depressed patients

|                      | Right hemisphere |                             |    |   |    |    | Left hemisphere |                             |   |        |       |    |    |
|----------------------|------------------|-----------------------------|----|---|----|----|-----------------|-----------------------------|---|--------|-------|----|----|
|                      | Mean flow        | Regional distribution value |    |   |    |    | Mean flow       | Regional distribution value |   |        |       |    |    |
|                      |                  | F                           | FC | T | CP | TP |                 | P                           | F | FC     | T     | CP | TP |
| Unipolar depressives |                  |                             |    |   |    |    |                 |                             |   |        |       |    |    |
| HRSD (Total)         | -                | -                           | -  | - | -  | -  | -               | -                           | - | -      | -     | -  |    |
| BDI (Total)          | -                | -                           | -  | - | -  | -  | -0.71*          | -                           | - | -      | 0.74* | -  | -  |
| Bipolar depressives  |                  |                             |    |   |    |    |                 |                             |   |        |       |    |    |
| HRSD (Total)         | -                | -                           | -  | - | -  | -  | -               | -                           | - | -0.69* | -     | -  |    |
| BDI (Total)          | -                | -                           | -  | - | -  | -  | -               | -                           | - | -      | -     | -  |    |

Spearman's rank correlation coefficients are presented only when significant relationships are found between the variables; \* $p < 0.05$ .

態から躁状態を経て、ほぼ正常気分に戻した時点で測定した。いずれの患者も服薬中であった。

1. 単極性うつ病群

5例のうち、うつ病期に比して半球平均血流の増加したもの1例、減少したもの1例、ほぼ不変のものが3例であった。平均すると、うつ病期には右半球 $49.7 \pm 5.2$ 、左半球 $48.2 \pm 5.1$ であったのに対し、寛解期には右 $49.6 \pm 3.4$ 、左 $47.7 \pm 3.5$ と差がなかった。局所分布値および laterality index にも有意な差はみられなかった (図1)。

2. 双極感情障害群

双極性うつ病4例においても、うつ病期に比して半球平均血流の増加したもの1例、減少傾向1例、ほぼ不変のもの2例と一定の傾向はなく、平均した場合も、うつ病期 (右半球 $43.2 \pm 4.7$ 、左半球 $42.4 \pm 3.7$ ) と寛解期 (右 $43.8 \pm 4.3$ 、左 $43.7 \pm 4.7$ ) には差がなかった。局所分布値では、右側頭領域において、寛解期に有意な血流分布の減退が認められた (図

2)。laterality index には差は認められなかった。

なお、2症例ではうつ病期、躁病期および寛解期の3つの時期に局所脳血流測定が可能であった。1例 (37歳女性) においては、半球平均血流が、うつ病期には右41.0、左40.8、躁病期には右50.5、左48.8、寛解期には右39.0、左39.8で躁病期 > うつ病期  $\geq$  寛解期であった。もう1例 (38歳女性) では、うつ病期が右50.0、左47.7、躁病期が右45.7、左45.5、寛解期が右46.5、左46.5と、うつ病期 > 寛解期  $\geq$  躁病期となっていた。

考 察

感情障害の局所脳血流に関する報告は、分裂病に関するものに比べると少ない。<sup>133</sup>Xe 吸入法による安静時局所脳血流の検討では、Mathew ら<sup>8)</sup>は、うつ病患者の半球平均血流は、右側では低下の傾向、左側では有意な低下がみられることを報告し、対照群の数を増やしてのその後の報告では、両側半球とも有

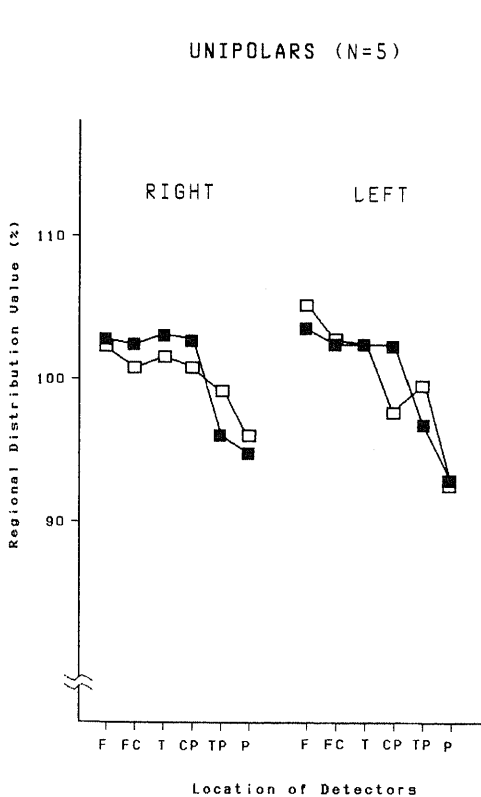


Fig.1. Regional distribution values (%) for five unipolar patients in depressed and euthymic states. ■, depressed; □, euthymic.

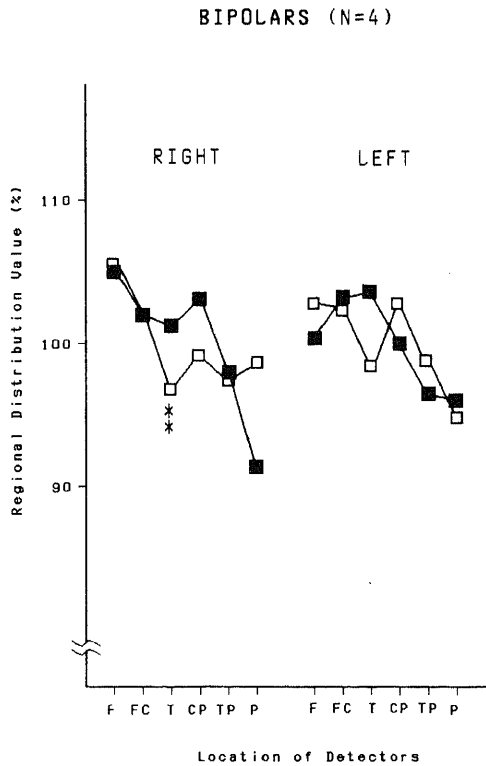


Fig.2. Regional distribution values (%) for four bipolar patients in depressed and euthymic states. ■, depressed; □, euthymic. Asterisks indicate  $p < 0.01$  by paired t-test.

意に低下していたとしている<sup>9)</sup>。Gustafson ら<sup>10)</sup>によれば、うつ病患者では両側の半球平均血流が有意に低下し、躁病患者ではさらに低下していたという。しかし、この報告は器質性痴呆との鑑別を目的にしていたため、高齢のうつ病患者が対象とされており、動脈血中の CO<sub>2</sub>分圧および年齢に対する補正を行なうと、うつ病患者、躁病患者および健常者の間の差異は明らかではなくなったという。Gur ら<sup>11)</sup>は、単極性うつ病患者と健常者との間に安静時の半球平均血流の差は認めないが、男女差(男<女)がみられたとしている。また Silfverskiöld ら<sup>12)</sup>は、未治療のうつ病患者では半球平均血流が若干高値を示したと報告している。

今回の検討では、感情障害患者の局所脳血流の特徴として、双極性うつ病患者では右半球の平均血流が健常人に比べて有意に低下し、左半球でも低下している傾向が認められた。単極性うつ病患者および躁病患者では、健常人より若干低値を示したが、統計学的に有意ではなかった。

相対的な局所脳血流の分布には、各群とも健常者との差異は認められなかったので、双極性うつ病患者にみられた半球平均血流の低下は、大脳皮質全般の血流低下を反映するものと解釈できる。うつ病患者の安静覚醒時脳波の特徴として、 $\alpha$ 活動の出現量が多く、diffuse  $\alpha$  pattern を呈する場合は多いことは古くから指摘されているが<sup>22,23)</sup>、今回の所見からも、少なくとも安静時の双極性うつ病患者においては、脳の全般的な活動性の低下が存在することが推定される。うつ病の生化学的背景として、主に脳内ノルアドレナリン代謝とセロトニン代謝の異常が推定されているが<sup>19,24)</sup>、ノルアドレナリンニューロンやセロトニンニューロンの皮質投射は、ドーパミンニューロンなどに比べるとより広汎で皮質全域に及ぶので<sup>25)</sup>、それらの代謝の異常が、大脳皮質全体の機能変化に関連することは考えられることである。

なお、<sup>18</sup>F-デオキシグルコースを用いたポジトロン CT による報告についてもみてみると、Buchsbbaum ら<sup>26)</sup>は、うつ病患者の皮質平均グルコース利用率は健常者と差がないとしながらも、症例を追加したその後の検討では、単極性うつ病患者、双極性感情障害患者とともに、全脳グルコース代謝率が増加していたという<sup>27)</sup>。一方、Baxter ら<sup>28)</sup>は、双極性うつ病患者の全脳代謝率は低下しているが、単極性うつ病患者および躁病患者では健常者と差がなかったとしている。このように感情障害の脳血流、脳代謝について、諸家の報告内容は一致しないようである。

しかし、以上の報告間には症例選択や種々の検査条件の違いがあり、それを整理するとある程度一定の傾向がうかがえることがわかる。すなわち、Mathew ら<sup>29)</sup>のうつ病例は、単極性と双極性の双方を含んでおり、Silfverskiöld ら<sup>12)</sup>の報告では、単極性と双極性だけでなくそれ以外の非定型例も対象としている。また、Gustafson ら<sup>10)</sup>は対象症例の内訳を明示していない。Buchsbbaum ら<sup>26,27)</sup>は測定条件として体性感覚刺激を用いているため、厳密には安静時の測定とはいえず、また双極性感情障害患者と一括して、検査時の感情状態を記載していない。そこで、本研究と同様に、うつ病患者を単極性と双極性に分けた上での、安静時の脳機能状態についての報告に限ってみると、単極性うつ病については、Gur ら<sup>11)</sup>、Baxter ら<sup>28)</sup>ともに健常者と差を認めていない。双極性うつ病患者の場合は Baxter ら<sup>28)</sup>の報告のみとなり、全脳代謝率の低下がみられている。躁病では、Gustafson ら<sup>10)</sup>、Baxter ら<sup>28)</sup>ともに健常者と差がないとしている。これらは、本研究の結果と一致するものである。もともと、服薬の有無など、他の考慮しなければならぬ条件の違いもあるため、単純には結論できない。

また、感情障害患者における脳内の血流分布パターンについては、これまでの<sup>133</sup>Xe 吸入法による報告では異常はないとされているが、ポジトロン CT による検討では、分裂病患者におけると同様に、感情障害患者においても前頭部の代謝活性の低下がみられている<sup>28-30)</sup>。また、脳血管障害に続発するうつ状態についての検討では、病巣が左半球の前頭極により近いほど、抑うつ症状が強いとの報告がある<sup>30,31)</sup>。もとより、器質性脳損傷患者と機能性精神病としてのうつ病患者を直接比較することはできないが、今回の検討でも、双極性うつ病患者において、統計学的に有意ではないものの、左前頭領域の血流分布が減退している傾向がみられたことは、抑うつ症状と前頭葉機能障害とが関連している可能性を残しているものと考えられる。

分裂病の左半球機能障害説に対して、感情障害では右半球機能障害説が唱えられている<sup>11,32)</sup>。今回の検討では、単極性うつ病群、双極性うつ病群および躁病群のいずれも、半球平均血流の laterality index は右側優位で健常者と同様であり、各脳領域においても差はなかった。左右差が不分明であったことには、安静閉眼状態という比較的不安定な条件や<sup>133</sup>Xe 吸入法の持つ欠点 (cross talk)<sup>33)</sup>などが関係すると考えられるが、双極性うつ病群における半球平均血流の低

下が右半球においてより大きかったことは、双極性うつ病患者の半球間左右差に若干の偏位があることを示しているのかも知れない。

局所脳血流と臨床症状との関連については、Mathew ら<sup>30)</sup>は半球平均血流と HRSD によるうつ病の重症度が逆相関すると報告している。今回の検討でも単極性うつ病患者では、半球平均血流（特に左半球）と BDI の得点との間に逆相関が認められ、半球平均血流値に健常者と差はないものの、皮質全般の機能状態とうつ病の重症度との関連が示唆された。一方、双極性うつ病患者では、左右の半球平均血流と、HRSD あるいは BDI の総得点で表わされる抑うつ症状全体の重症度との間には相関は認められなかったが、HRSD の抑制の項目の得点とは正の相関を示した。これは予想とは逆方向の相関であったが、この項目は単に精神運動機能の減退ではなく、抑制機能の亢進を反映しているものかも知れない。

単極性うつ病と双極性うつ病は、遺伝要因、発症の時期や誘因、臨床症状などの点で異なることが多いだけでなく、生化学的にも異なっていると報告がかなりみられる<sup>31)</sup>。そのため生物学的研究においても、単極性うつ病と双極性うつ病とは区別して検討されるべきであるとされる。今回の局所脳血流による検討でも、双極性うつ病患者では半球平均血流の低下が認められたが、単極性うつ病患者では健常者と差がなかった。この差異は重症度の違いによっては説明できず、両者の病態生理が異なることを示唆するものである。

うつ病と躁病は、臨床症状において通常両極端の特徴を示し、生化学的にもかつては両者が単純に相反するものとしてとらえられることが多かった。しかし、臨床的に躁うつ混合状態が存在することや、薬物治療の面では、炭酸リチウムが抗躁効果のみならず、ある程度の抗うつ効果も有することなどから、両者は必ずしも正反対の病態ではないことが示唆され、生物学的研究においても、両者ともに脳内セロトニン代謝が低下していると考えられるなど、同一方向の変化がみられるとの知見がある<sup>32)</sup>。今回の検討では、躁病患者の半球平均血流は健常者より若干低値であったが有意ではなく、双極性うつ病患者とは異なっていた。しかし、躁病患者の症例数は少なく、またほとんどが軽躁状態における測定であること、さらに両群間には服用している薬剤の種類にもかなりの相違があることを考慮しなければならない。

メランコリーを伴うものと、伴わないものとの比較では、局所脳血流に明らかな差異は認められな

かったが、中心頭頂領域の laterality index は、メランコリーを伴うものの方が小さく、より右側優位であった。DSM-III<sup>15)</sup>におけるメランコリーを伴うものは、従来の内因性うつ病の臨床特徴を示すものと考えられるが、DSM-III では、発症に関係するストレスの有無に関わらず同様の病態がみられることから内因性という用語は用いず、メランコリーを伴うものは、身体療法に特に反応するうつ病の典型的重症型を示すとしている。また、DSM-III を含めた操作的診断基準における、内因性-非内因性の区別の妥当性には問題が残されている<sup>33)</sup>。今回の場合は、検査時点におけるメランコリーの有無により分類していることもあり、その結果は内因性-非内因性の差異というよりは、むしろ重症度の違いを反映していると考えられる。

感情障害の自然経過は、一般に、病的状態から無症状の時期、すなわち寛解状態に移行すること、あるいは病的状態と寛解状態を交互に反復することが特徴である。そこで、寛解状態にある患者を対照として比較することが可能であり、またそれは状態像 (state) に伴う変化と、素因 (trait) に関連する変化を区別するのにも有用である。今回少数例ながら、単極性うつ病患者および双極性うつ病患者について、うつ病期と寛解期の局所脳血流の比較を行ったが、それらの差異は明らかなものではなかった。その理由としてはいくつかの事が考えられる。まず第一に、今回対象としたうつ病患者には少なくともうつ病期の検査時点においては、比較的軽症な者が多かった事があげられる。第二に、寛解期の測定は正常気分に戻して間もない時期に行ったため、局所脳血流に反映されるような脳内機構が、少なくとも安静条件下では未だ正常化していない可能性が考えられる。臨床的にもこの時期には、治療中断により容易に症状が再燃するため、維持療法が必要とされる<sup>34)</sup>。第三に、うつ病期、寛解期ともに薬剤を服用中の測定であった事である。動物実験でも、抗うつ剤により、脳血流あるいは脳代謝の変化することが報告されており<sup>35,37)</sup>、薬剤の影響は無視できないと考えられる。

上述のように、感情障害患者の局所脳血流には、双極性うつ病で半球全体の血流減退を認めるのみで、個々の脳領域の血流には明らかな異常はみられなかった。しかし<sup>13)</sup>Xe 吸入法では主として大脳皮質の二次元的な情報しか得られないので、感情障害の病態生理に関わる特異的な解剖学的部位が皮質下に存する場合には検出は困難である。ポジトロン CT による報告では、分裂病患者のみならず、感情障害患



者においても大脳基底核のグルコース代謝に異常がみられるという<sup>27,28)</sup>。また安静という条件は、感情障害における脳機能の異常を明らかにするには必ずしも充分ではないのかもしれない。言い換えると、感情障害に伴う脳機能障害に関連する負荷を与えるなどの方法により、より特異的な条件下で検討すれば、局所脳血流に反映されるような異常がより明らかになる可能性がある。分裂病で試みられているこのような方法による検討は<sup>29)</sup>は、感情障害においても今後の課題となるであろう。

### 結 論

<sup>133</sup>Xe 吸入法を用いて、感情障害患者の安静時局所脳血流を測定し、臨床所見との関係について検討し以下の成績を得た。

1. 双極性うつ病患者では、右半球の平均血流が健常者より低く、左半球でも低い傾向が認められた。単極性うつ病患者および躁病患者では、半球平均血流に有意な変化はなかった。

2. 脳内の血流分布のパターンおよび半球間の左右差には、感情障害患者と健常者の間に有意な差はなかった。

3. 単極性うつ病患者では、半球平均血流が低いほど BDI の評価点が高かった。双極性うつ病患者では、左右の半球平均血流が高いほど HRSD の抑制の項目の評価点が高かった。

4. うつ病期と寛解期の比較では、双極性うつ病患者において、寛解期に右側頭領域の血流分布の低下が認められた。

以上より、感情障害患者の局所脳血流は状態像に依りてある程度変化し、双極性うつ病患者では大脳全般（特に右半球）の活動性の低下が存在すると考えられた。また単極性うつ病と双極性うつ病とでは病態生理に違いがあることが示唆された。

### 謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜りました恩師山口成良教授ならびに終始直接の御指導をいただきました倉知正佳教授（富山医科薬科大学医学部精神神経医学教室）に心から感謝の意を表します。また終始御協力と御助言をいただいた川崎康弘医学士に厚く御礼申し上げます。知能検査を施行していただいた木場清子助手、中村美智子臨床心理士に深謝いたします。<sup>133</sup>Xe 吸入法の実施に際し、ご懇切な御協力をいただいた金沢大学医学部附属病院アイソトープ部山田正人技官に深謝いたします。

本論文の要旨の一部は、第9回日本生物学的精神医学会において発表した。

なお、本研究の一部は昭和60-62年度文部省科学研究費経

合研究A60304063「機能性精神病の成因と病態における大脳半球統合機能の役割」を用いて行われた。

### 文 献

- 1) Raichle, M. E., Grubb, R. L., Gado, M. H., Eichling, J. O. & Ter-Pogossian, M. M.: Correlation between regional cerebral blood flow and oxidative metabolism. *Arch. Neurol.*, **33**, 523-526 (1976).
- 2) Sokoloff, L.: Relationships between local functional activity, energy metabolism, and blood flow in the central nervous system. *Fed. Proc.*, **40**, 2311-2316 (1981).
- 3) Kety, S. S., Woodford, R. B., Harmel, M. H., Freyhan, F. A., Appel, K. E. & Schmidt, C. F.: Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia: The effects of barbiturate seminaresis, insulin coma and electroshock. *Am. J. Psychiatry*, **104**, 765-770 (1948).
- 4) Ingvar, D. H. & Franzén, G.: Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*, *ii*, 1484-1486 (1974).
- 5) Risberg, J., Ali, Z., Wilson, E. M., Willis, E. L. & Halsey, J. H.: Regional cerebral blood flow by <sup>133</sup>Xe inhalation. *Stroke*, **6**, 142-148 (1975).
- 6) Obrist, W. D., Thompson, H. K., Wang, H. S. & Wilkinson, W. E.: Regional cerebral blood flow estimated by <sup>133</sup>Xenon inhalation. *Stroke*, **6**, 245-256 (1975).
- 7) Risberg, J.: Regional cerebral blood flow measurements by <sup>133</sup>Xe-inhalation: Methodology and applications in neurophysiology and psychiatry. *Brain Lang.*, **9**, 9-34 (1980).
- 8) Mathew, R. J., Meyer, J. S., Semchuk, K. M., Francis, D. F., Mortel, K. & Claghorn, J. L.: Cerebral blood flow in depression. *Lancet*, *i*, 1308 (1980).
- 9) Mathew, R. J., Meyer, J. S., Francis, D. F., Semchuk, K. M., Mortel, K. & Claghorn, J. L.: Cerebral blood flow in depression. *Am. J. Psychiatry*, **137**, 1449-1450 (1980).
- 10) Gustafson, L., Risberg, J. & Silfverskiöld, P.: Regional cerebral blood flow in organic dementia and affective disorders. *Adv. Biol. Psychiat.*, **6**, 109-116 (1981).
- 11) Gur, R. E., Skolnick, B. E., Gur, R. C.,

- Caroff, S., Rieger, W., Obrist, W. D., Younkin, D. & Reivich, M.: Brain function in psychiatric disorders: II. Regional cerebral blood flow in medicated unipolar depressives. *Arch. Gen. Psychiatry*, **41**, 695-699 (1984).
- 12) Silfverskiöld, P., Gustafson, L., Risberg, J. & Rosen, I.: Acute and late effects of electroconvulsive therapy: Clinical outcome, regional cerebral blood flow, and electroencephalogram. *Ann. NY. Acad. Sci.*, **462**, 236-248 (1986).
- 13) 高橋 良: 躁うつ病のアミン仮説の変遷—薬物療法との関連—. *精神経誌*, **86**, 286-294 (1984).
- 14) 野村純一: 躁うつ病の生物学的マーカーに関する研究の進歩. *神経精神薬理*, **9**, 173-200 (1987).
- 15) **American Psychiatric Association**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition, p205-224, APA, Washington, D. C., 1980.
- 16) 亀山知道, 丹羽真一, 平松謙一, 斎藤 治: 精神分裂病および躁うつ病患者の利き手と利き眼. *精神医学*, **23**, 1271-1274 (1981).
- 17) Prohovnik, I., Knudsen, E. & Risberg, J.: Accuracy of models and algorithms for determination of fast-compartment flow by noninvasive  $^{133}\text{Xe}$  clearance. In P. L. Magistretti (ed.), *Functional Radionuclide Imaging of the Brain*, 1st ed., p87-115, Raven Press, New York, 1983.
- 18) 鈴木道雄: 機能的な精神障害の局所脳血流と臨床所見との対応について: I. 精神分裂性障害患者における検討. *十全医会誌*, **97**, 764-778 (1988).
- 19) Hamilton, M.: A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, **23**, 56-62 (1960).
- 20) Petterson, U., Fyro, B. & Sedvall, G.: A new scale for the longitudinal rating of manic states. *Acta Psychiat. Scand.*, **49**, 248-256 (1973).
- 21) Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J. & Erbaugh, J.: An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, **4**, 561-571 (1961).
- 22) Davis, P. A.: Electroencephalograms of manic-depressive patients. *Am. J. Psychiatry*, **98**, 430-433 (1941).
- 23) 山口直彦, 佐藤道生, 岩本昌和: うつ病に伴う脳波変化. *臨床脳波*, **16**, 261-268 (1974).
- 24) Prange, A. J., Wilson, I. C., Lynn, C. W., Alltop, L. B. & Stikeleather, R. A.: L-Tryptophan in mania: Contribution to a permissive hypothesis of affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, **30**, 56-62 (1974).
- 25) Nieuwenhuys, R.: *Chemoarchitecture of the Brain*, 1st ed., p11-44, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1985.
- 26) Buchsbaum, M. S., DeLisi, L. E., Holcomb H. H., Cappelletti, J., King, A. C., Johnson, J., Hazlett, E., Dowling-Zimmerman, S., Post, R. M., Morihisa, J., Carpenter, W., Cohen, R., Pickar, D., Weinberger, D. R., Margolin, R. & Kessler, R. M.: Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, **41**, 1159-1166 (1984).
- 27) Buchsbaum, M. S., Wu, J., DeLisi, L. E., Holcomb, H., Kessler, R., Johnson, J., King, A. C., Hazlett, E., Langston, K. & Post, R. M.: Frontal cortex and basal ganglia metabolic rates assessed by positron emission tomography with [ $^{18}\text{F}$ ] 2-deoxyglucose in affective illness. *J. Affective Disord.*, **10**, 137-152 (1986).
- 28) Baxter, L. R., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Schwartz, J. M., Gerner, R. H., Selin, C. E. & Sumida, R. M.: Cerebral metabolic rate for glucose in mood disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, **42**, 441-447 (1985).
- 29) 豊田純三: 内因性精神病と PET. *神経進歩*, **28**, 308-317 (1984).
- 30) Robinson, R. G., Kubos, K. L., Starr, L. B., Rao, K. & Price, T. R.: Mood disorders in stroke patients. *Brain*, **107**, 81-93 (1984).
- 31) Starkstein, S. E., Robinson, R. G. & Price, T. R.: Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain*, **110**, 1045-1059 (1987).
- 32) Flor-Henry, P.: Psychosis and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, **10**, 363-395 (1969).
- 33) 仮屋哲彦: 躁病の身体病理—生物学的知見を中心として—. *臨床精神医学*, **12**, 39-45 (1983).
- 34) Andreasen, N. C., Scheftner, W., Reich, T., Hirschfeld, R. M. A., Endicott, J. & Keller, M. B.: The validation of the concept of endogenous depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, **43**, 246-251 (1986).

- 35) Prien, R. F. & Kupfer, D. J.: Continuation drug therapy for major depressive episodes: How long should it be maintained?. *Am. J. Psychiatry*, **143**, 18-23 (1986).
- 36) Buchweitz, E., Roffman, M. & Weiss, H. R.: Immediate vs. longterm desmethylimipramine or chlorimipramine: Effects on regional blood flow. *Eur. J. Pharmacol.*, **106**, 19-26 (1985).
- 37) Gerber, J. C., Choki, J., Brunswick, D. J., Reivich, M. & Frazer, A.: The effect of anti-depressant drugs on regional cerebral glucose utilization in the rat. *Brain Res.*, **269**, 319-325 (1983).
- 38) Weinberger, D. R., Berman, K. F. & Zec, R. F.: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch. Gen. Psychiatry*, **43**, 114-124 (1986).

**A Study on the Relationship between Regional Cerebral Blood Flow and Clinical Symptoms in Functional Psychoses: (II) Affective Disorders** Michio Suzuki,  
Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa  
920—J. *Juzen Med. Soc.*, **97**, 779—788 (1988)

**Key words:** regional cerebral blood flow,  $^{133}\text{Xe}$  inhalation technique, affective disorders

#### Abstract

Regional cerebral blood flow (rCBF) during resting state was measured using  $^{133}\text{Xe}$  inhalation technique in affective disorders in order to investigate the relationship between rCBF and their clinical symptoms. Twenty-five patients with affective disorders which fulfilled DSM-III criteria were examined. The patients were all medicated except one and divided into three groups: 9 unipolar depressives (mean age: 40.6 years), 10 bipolar depressives (40.2 years) and 6 manics (34.0 years). Clinical symptoms were assessed using the Hamilton Rating Scale for Depression, Beck Depression Inventory and the Rating Scale for Manic States by Petterson et al. The normal controls consisted of 21 age- and sex-matched healthy volunteers. The rCBF values were computed using the initial slope index with revised Fourier analysis. Bipolar depressive patients had significantly lower hemispheric mean flow values for the right hemisphere compared to controls and a similar trend was observed for the left hemisphere. The hemispheric mean flow values in the unipolar depressive and the manic patients were also lower than those of the controls without any statistical significance. The relative flow distributions and the interhemispheric differences did not differ among the affective disorder groups and the normal controls. In bipolar patients, the relative flow distribution value in the right temporal region decreased going from a depressed state to a euthymic state. These findings indicate that bipolar depressive patients have diminished hemispheric activities especially in the right hemisphere and there may be pathophysiological differences between unipolar and bipolar depression.