

主論文の要旨

Effects of sedative antidepressants on prefrontal cortex activity during verbal fluency task in healthy subjects: a near-infrared spectroscopy study

鎮静系抗うつ薬が言語流暢性課題実施中の健常被験者における前頭前皮質の活動に及ぼす影響:近赤外線スペクトロスコピーを用いた検討

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 精神医学分野

(指導:尾崎 紀夫 教授)

幸村 州洋

【緒言】

近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）は、近赤外光がヘモグロビンに吸収されることを利用して生体の血流量を測定する脳機能画像である。非侵襲的で高い時間分解能を持ち、装置が移動可能で計測が簡便であるという利点を持つため、よく用いられるようになった。近年、精神疾患の診断に NIRS が有用であるとの報告が多くなされるようになり、多くの精神疾患における前頭部の活動の低下が示されている。

これまでに NIRS の結果を変化させるものとして、疾患そのもの以外に、年齢、性別、眠気、睡眠時間が示唆されている。精神疾患を持つ患者の多くは向精神薬を服用しているが、薬物が与える影響に関してはこれまで十分に検討されてこなかった。そこで本研究では、健常者を対象に鎮静系抗うつ薬である mirtazapine と trazodone を用いて、抗うつ薬の連日投与がどのように脳活動を変化させるかを検討した。

【対象及び方法】

1) 被験者

被験者は、右利きの健常成人男性 19 名であった（ 38.8 ± 6.8 歳）。精神科診断面接マニュアル（SCID）を用いて、精神疾患を有しないことを確認した。身体疾患や精神疾患の既往はなく、結果に影響する内服薬の服用はなかった。

2) 計測デザイン

研究には、二重盲検法、プラセボを対照としたクロスオーバーデザインを用いた。被験者は mirtazapine 15mg, trazodone 25mg, placebo のいずれかを就寝前に 8 日間連続で内服し、wash out 期間を経てすべての薬剤を服用した。被験者は内服 1 週間前（1 回）、内服 2 日目（計 3 回）、内服 9 日目（計 3 回）の計 7 回検査室に訪れた（Figure 1）。NIRS を用いた計測により課題実施中の前頭前皮質の活動を測定した。計測前に眠気の評価を行った。

3) 課題

課題は、言語流暢性課題を用いた。課題前 30 秒－課題中 60 秒－課題後 60 秒の構成で、被験者は課題前と課題後に「あ、い、う、え、お」を反復するよう教示された。課題中は、検査者が示す任意の頭文字から始まる普通名詞を自由に想起して口に出すよう指示された。課題中に表出された語数を課題成績とした。

4) NIRS の計測

fNIRS（島津製作所 FOIRE-3000）を用いて、酸化型ヘモグロビン濃度の変化を測定した。送光/受光プローブが 3×5 に配置されたパッドを被験者の前頭部に装着して、22 チャンネルで計測を行った（Figure 2）。

5) データ解析と統計

NIRS で測定された全 22 チャンネルの酸化型ヘモグロビンの変化波形を得た。チャンネルごとに、課題直前 10 秒間の平均値を基準に課題中 60 秒間の平均値を算出した。内服 2 日目および 9 日目のそれぞれについて、mirtazapine, trazodone, placebo の 3 剤について反復測定による分散分析を行い、有意差のあるチャンネルにおいて post hoc test

(PLSD) を行った。

検査成績は、正しく表出された語数を算出した。内服 2 日目および 9 日目のそれぞれで、3 剤について反復測定による分散分析を行った。

眠気の評価にはスタンフォード眠気尺度を用いた。各回の眠気の差異について Bonferroni の方法による多重比較を行った。酸化型ヘモグロビンとスタンフォード眠気尺度との相関について Spearman's ρ を用いて評価した。

【結果】

1) 課題成績

内服 2 日目および 9 日目それぞれの表出語数について、薬剤間で有意差は認めなかった。

2) 眠気

mirtazapine の内服 2 日目において有意に眠気の増加を認めた。酸化型ヘモグロビンと眠気との相関はいずれのチャンネルでも認められなかった。

3) NIRS

内服 2 日目においては、薬剤間の有意差は認められなかった。9 日目では ch8 (F=4.50, p=0.02), ch12 (F=4.59, p=0.02), ch13 (F=2.80, p=0.08), ch15 (F=3.04, p=0.06), ch16 (F=3.46, p=0.04), ch17 (F=3.03, p=0.06)において有意な差異を認めた。post hoc test で、ch8 (p=0.02), ch12 (p=0.02), ch13 (p=0.06), ch15 (p=0.02), ch16 (p<0.01), ch17 (p=0.04)において trazodone と比較して mirtazapine の酸化型ヘモグロビンが大きく上昇し、ch8 (p=0.05), 12 (p=0.03)では、placebo と比較しても mirtazapine で大きな上昇が認められた (Figure 3)。

【考察】

本研究では、2 種類の鎮静系抗うつ薬の影響について、健常成人において言語流暢性課題を用いた NIRS の計測により検討を行った。眠気に関しては、mirtazapine 内服 2 日目において増加を認めた。課題成績についてはいずれの条件でも差異を認めなかった。酸化型ヘモグロビンの変化は、内服 2 日目に差異はなく、内服 9 日目に mirtazapine が 6 つのチャンネルにおいて有意に増加を認めた。

mirtazapine により内服 9 日目に酸化型ヘモグロビンが大きく増加した領域は上前頭回に相当する。本研究と同じ課題を用いて、抗うつ薬の内服による脳機能変化を評価した先行研究はないが、前頭葉機能の評価する Go/No-Go 課題により mirtazapine を投与して fMRI で計測したものでは、両側前頭前皮質の活動亢進が示された。また、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) では、paroxetine を用いて言語課題を行い、左前頭前皮質の活性化が抑制されたとの報告、escitalopram で前頭部の活性化が抑制されたとの報告がある。これらの知見からは、服用する薬剤の種類によって前頭葉機能の評価する認知課題を実施した際に、脳の反応性が異なることが考えられ、本研究の薬剤間の活性化の差異も、薬理学的特性の違いにより引き起こされたことが示唆された。

mirtazapine が酸化型ヘモグロビンを大きく増加させたことは、先行研究を踏まえれば、この薬剤が脳活動を亢進させることを示唆する。このことは、脳活動が低下するうつ病患者において、mirtazapine の内服により脳活動が回復する可能性があることを示す。一方で、課題成績は変化しなかったことを考慮すると、同じ成績を得るのに mirtazapine 内服下ではより多くの脳活動を要したとも考えられる。

【結論】

NIRS を用いた検討により、抗うつ薬の連続投与が脳機能に変化を及ぼし、その影響は抗うつ薬の種類によって異なる可能性があることが示された。NIRS の結果に影響する要因として年齢、性別、眠気、睡眠時間のほかに、服薬、および内服薬の種類も考慮した上で、精神疾患や脳活動の評価を行うことが必要と考えられる。