

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	中村敏範
論文審査担当者	主査 藤永康成 副査 堀内哲吉・古庄知己・松尾幸治
論文題目	
Reduced functional connectivity in the prefrontal cortex of elderly catatonia patients: A longitudinal study using functional near-infrared spectroscopy (高齢カタトニア患者の前頭皮質の機能的結合性の低下：近赤外線スペクトロスコピーを使用した縦断研究)	
(論文の内容の要旨)	
<p>〔背景と目的〕カタトニアは1874年にKahlbaumが提唱した概念で、昏迷、拒絶、興奮など様々な精神症状を不規則に繰り返す症候群であり、統合失調症のほか多くの精神疾患や、身体疾患を含む複数の状況下で起こりうる。精神症状の易変性や安定した姿勢を保持できないことから、特に重症例での神経画像研究は難しい。先行研究はカタトニア症状が消退した患者に対するSPECTやMRIを用いたものが多く、前頭領域や運動領域での変化が報告されている。近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)は、近赤外線を用いて生体の酸素化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度を測定し、それにより局所の血液量を推定し脳機能を間接的に計測するものである。非侵襲的かつ経時的な測定が可能なることから、カタトニア患者に対する症例報告も散見される。本研究の目的は、脳活動を比較的簡便に捉えることが可能なNIRSを用いて、カタトニアの症状出現時と消失時の脳機能変化を測定することである。患者は症状活発時には検者の指示に従うことが困難なため、休息時や睡眠時における脳の低周波自発的活動を反映する安静時機能的結合性(RSFC)の安定性を評価した。</p> <p>〔方法〕対象は信州大学医学部附属病院に入院している50歳以上のカタトニア患者10名。男性2名、女性8名、年齢は平均64.5歳、統合失調症4名、双極性障害1名、うつ病5名であった。カタトニアの診断はDSM-5およびBush Francis Catatonia Rating Scale Screening Instrument (BFCSI) 双方の基準を満たすものとした。カタトニアの重症度はBush Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS)で測定した。研究開始時のBFCRSは平均16.9であり、カタトニア消失時のBFCSIは全員0であった。22チャンネルと49チャンネルのNIRSを使用し、カタトニア出現時、消失時も検査時は5分間安静を保って、カタトニア消失時は開眼、閉眼それぞれで測定した。前頭領域の検査はExperiment1、運動領域の検査はExperiment2とした。得られたデータのうち0.009-0.08Hzの範囲内の信号のみを解析に用いた。各チャンネル間の酸素化ヘモグロビンレベルの変化の順位相関係数として定義されたRSFCを、関心領域間の左右のチャンネルのペアで解析した。</p> <p>〔結果〕Experiment1において、カタトニア出現時は消失時の閉眼での測定と比較してRSFCは有意に低かった(<math>p=0.047</math>)。Experiment2では、出現時と消失時で有意な差を認めなかった。双極性障害およびうつ病患者ではカタトニア消失時の閉眼、開眼での測定と比較し、出現時にはRSFCに有意な低下を認めた(それぞれ<math>p=0.028</math>, <math>p=0.046</math>)。ECTの施行回数、ベンゾジアゼピン受容体アゴニストの投与量、抗精神病薬投与量でサブグループ解析を行ったが、カタトニア出現時と消失時でRSFCに有意差は認めなかった。多くの患者でカタトニア消失時にRSFCは増加したが、統合失調症患者の1名はカタトニア消失時にRSFCが低下した。</p>	

〔考察〕本研究はNIRSを用いてカタトニア出現時のRSFCを調べた最初の研究である。カタトニア出現時は消失時と比較して前頭領域のRSFCが低下していた。NIRSを用いた前頭領域の機能変化を調べた先行研究では、統合失調症患者でGAF尺度と酸素化ヘモグロビン濃度変化の反応低下が相関していること、うつ病患者で課題施行時の酸素化ヘモグロビン濃度変化が健常群と比較し小さいことなどが指摘されている。カタトニア患者に対するNIRS研究は皆無であるが、SPECTでは統合失調症に伴うカタトニア患者は健常者と比較し前頭領域が低灌流であること、気分障害患者では機能的結合性が減少しているとの報告がある。これらの所見はカタトニア消失時に前頭領域のRSFCが増加した今回の研究結果と一致している。本研究では全例でECTが施行されている。言語流暢性課題で両側前頭皮質の酸素化ヘモグロビン濃度変化がECTにより著明に増加したというNIRSを用いた報告があるが、本研究でもECTにより前頭皮質の機能が改善することで両側前頭間での脳活動の正の相関が高まりRSFCが安定したとも考えられる。運動領域ではカタトニア出現時と消失時のRSFCに変化を認めなかった。先行研究では運動領域のRSFCの変化を認めたものもあるが、本研究では縦断研究であること、疾患がさまざまであること、比較的症例数が少ないことが結果の相違を生んでいる可能性がある。この研究の限界としては、縦断研究であり患者ごとの検査間隔の差が大きいこと、カタトニア出現時とカタトニア消失時に使用された向精神薬が異なること、RSFCの変化がカタトニアの改善によるものかECTの影響か判断できないこと、カタトニアの診断が非構造化面接により行われていること、検査人数が少なく疾患も同一ではなく健常対照群がないことがあげられる。本研究の結果はカタトニア症状の改善を評価する指標となる可能性がある。