

## 審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1329 号	氏名	中村 倫之
審査担当者	主査	西 昭徳	(印)
	副主査	恵 純 菜 昭	(印)
	副主査	谷 脇 孝 泰	(印)
主論文題目：			
Functional connectivity between the amygdala and subgenual cingulate gyrus predicts the antidepressant effects of ketamine in patients with treatment-resistant depression			
(治療抵抗性うつ病患者へのケタミン治療の扁桃体と膝下部帯状回間の機能結合性を用いた抗うつ効果の予測)			

### 審査結果の要旨 (意見)

治療抵抗性うつ病の治療薬として、ketamine が注目されている。ketamine の治療効果は治療抵抗性うつ病患者の約 6 割に認められ、即効性もあることより、既に欧米では臨床応用されている。この研究では、治療抵抗性うつ病に対する ketamine の治療効果が、安静時機能的 MRI 解析により予測できるか検討された。麻酔閾値以下の低用量 ketamine の短期間反復投与により、治療抵抗性うつ病患者 15 名のうち 9 名でうつ症状の改善が認められている。安静時機能的 MRI 画像データの比較解析により、うつ症状が改善した患者では改善しなかった患者に比べて“右扁桃体と右膝下部帯状皮質との機能結合性が低い”ことが明らかにされた。この機能結合性の差異は ketamine 治療後も持続しており、治療抵抗性うつ病の病態というよりも治療抵抗性うつ病患者が持つ脳機能特性の違いを反映していると考えられている。このように、治療抵抗性うつ病の脳機能病態の解明と ketamine 反応性予測という観点から極めて臨床的価値の高い研究成果であり、学位に値する論文である。

### 論文要旨

うつ病は治療反応に異種性を示す疾患で、約 3 分の 1 は従来の抗うつ薬に反応しない治療抵抗性うつ病 (treatment-resistant depression; TRD) である。近年、解離性麻酔薬である ketamine の麻酔閾値下用量投与が TRD に対する有効性を示し注目を集めているが、効果は約 6 割にとどまる。TRD における ketamine の抗うつ効果を予測する臨床背景や生物学的因子は未だ十分に解明されていない。今回、TRD の反応性の生物学的基盤について安静時機能的 MRI (Resting-state functional magnetic resonance imaging; rsfMRI) 測定を行い、脳機能単位の機能的結合性が ketamine 抗うつ効果の予測因子となるかを検討した。TRD 患者 15 人 (45.9 ± 12.5 歳、MADRS; 27.6 ± 5.5) に対し、麻酔閾値下の ketamine 反復投与 (0.5 mg/kg/40 min、週 2 回の計 4 回) を行い、投与前後に rsfMRI 測定を行なった。9 人 (60%) の患者が抗うつ効果を示し、治療前に測定した右扁桃体-右膝下部帯状皮質間の機能結合性が、感度 88.9%、特異度 100% と高い精度で ketamine の抗うつ効果を予測した。この治療前に観察された反応群と非反応群間の機能結合性の有意差は治療後測定においても維持され、TRD の ketamine 治療反応の素因に関連するものと考えられた。本研究は TRD に対する ketamine の抗うつ効果予測への rsfMRI の臨床的有用性を示し、脳機能単位の機能結合性が治療反応異種性の素因マーカーとなる可能性を示唆した。