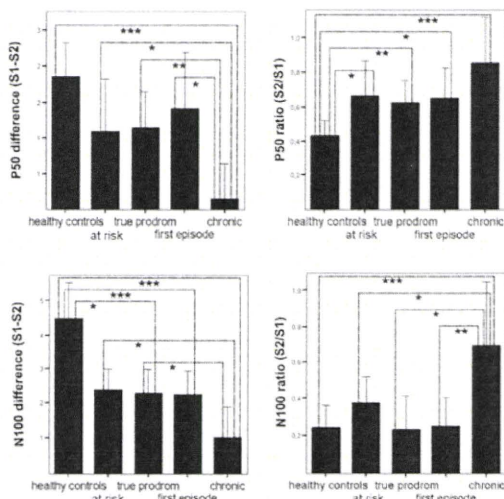


C. 研究結果

1. 臨床神経生理からみた臨床病期

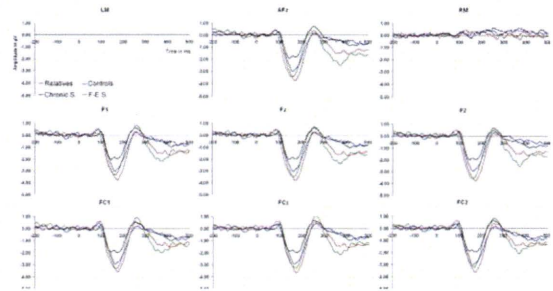
(1) P50 成分・N100 成分

刺激のフィルタリング機能を反映するとされる P50 成分 (P1 成分) を検討した報告では、第 1 刺激による第 2 刺激への反応の減衰を比を指標に検討するとリスク期から慢性期にいたるまで減衰が健常者より小さくなっており (図右上)、差を指標にすると慢性期でのみ減衰が小さい (図左上) (Brockhaus-Dumke ら 2008)。同じ課題において、統合失調症で注目されること少なかった N100 成分 (N1 成分) について第 1 刺激による第 2 刺激の減衰を差を指標として検討すると、前駆期・発症期に減衰が小さくなっており、慢性期ではさらにそれが進行するとされる (図左下)。したがって、P50 成分の所見はリスク期から慢性期まであまり進行せずに認められ、N100 成分の所見は前駆期から生じて慢性期には進行するとまとめられる。

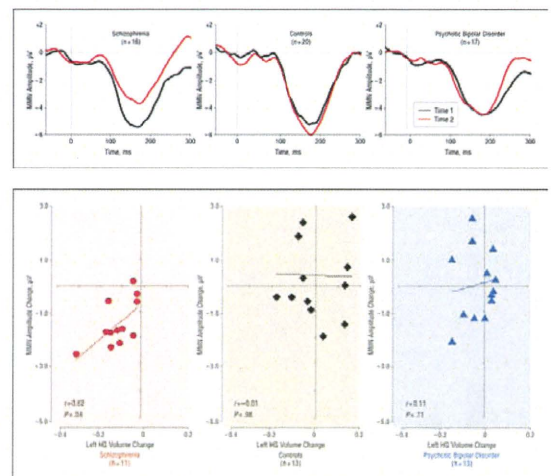


(2) MMN 成分

ミスマッチ陰性電位成分 (MMN 成分) は、注意を向けていない条件でも刺激の物理的な差を捉えて出現する成分である。音刺激についての MMN 成分は、慢性期の患者では振幅が減衰することが広く認められているが、初発患者や患者の親族では減衰は認められない (Magno ら 2008)。



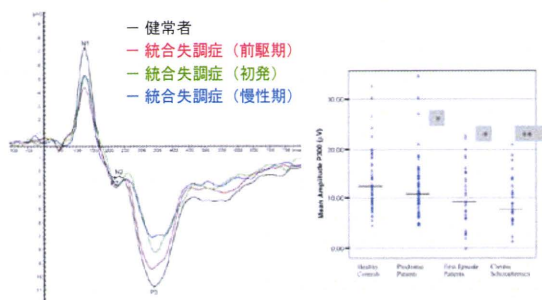
初発患者について 1 年半の経過を観察すると、MMN 成分は 1 年半後に振幅減衰を示し (図上)、その減衰が左半球の Heschl 回の体積減少と相関するという報告 (図下; Salisbury ら 2007) と合わせて考えると、MMN 成分の振幅減衰は慢性期の病状の進行を反映すると考えられる。



(3) P300 成分

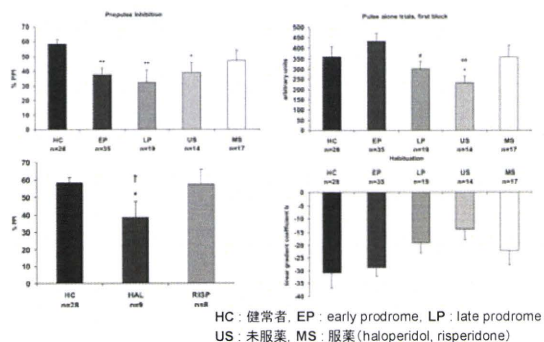
刺激への反応と関連する P300 成分 (P3 成分) については、個別のデータには重複が大きいですが、平均値としては健常者>

前駆期>初発期>慢性期という順で振幅が変化していく (Özgürdal ら 2008)。著者らは触れていないが、事象関連電位波形を見ると N100 成分 (N1 成分) についても同様の傾向があることがわかる。このようにして、P300 成分・N100 成分ともに、前駆期や発症とともに振幅の減衰が認められ、慢性期にはさらにそれが進行するという変化を示す。



(4) prepulse inhibition (PPI)

事象関連電位ではないが、音刺激に対する眼輪筋の反応を用いることで、驚愕反応、驚愕反応の慣れ、2連続刺激による反応の抑制である prepulse inhibition (PPI) を検討することができる (Quednow ら 2008)。驚愕反応とその慣れには大きな変化はないが、PPI は前駆期から慢性期まで減少が認められ、慢性期では抗精神病薬治療により回復する場合もあることが示されている。こうした変化は、さきに述べた P50 成分の変化に類似していると考えられる。



2. 統合失調症の認知機能障害の回復可能性について

■統合失調症の認知機能障害

統合失調症の認知機能について、これまでに明らかになった事実は、次のようにまとめられている (Palmer ら 2009)。統合失調症の本質的な障害として作業記憶や実行機能が強調されることが多いが、より広い範囲の認知機能障害を考える必要なのである。

①認知機能障害は軽度から中程度 (健常群の平均マイナス 1 標準偏差) で、認知機能の領域ごとと患者ごとに差がある。②認知機能の障害はほとんどの認知領域について認め、言語の即時再生の障害と処理速度の低下が最も著しい。注目されることが多い作業記憶や実行機能により強い障害を認めるかは必ずしも一貫しない。③約 20~25%の患者で神経心理検査成績は正常範囲にある。④臨床的な発症前から認知機能には軽度の障害があり、発症に伴って IQ 換算で 5~10 点に相当する低下を生じ、(長期入院患者以外では) その後は一定に留まる。⑤日常生活機能や社会生活機能についての能力は、認知機能障害と最も関連しており、陰性症状との関連はより弱く、陽性症状とはあまり関係しない。その能力を実際に発揮している程度と認知機能障害との関連は、より弱い。認知機能障害や機能レベルと社会認知障害の関係についてはさらに検討が必要である。⑥抗精神病薬による認知機能の回復については検討が十分ではなく、機能的に意味のある改善は確認できていない。

■統合失調症で保たれている認知機能

このように統合失調症にはさまざまな認知機能の障害があるとされるが、生活の回復や就労の支援を考えるうえでは、保たれている認知機能に注目することが大切である。

最近の総説において保たれている認知機能として挙げられているのは、以下の3点である (Gold ら 2009)。
①目立つ対象に注意を向ける (注意配分 *attention allocation, attention shifting*)、関連ある刺激に注意して処理する (選択的注意 *selective attention*) ということ、単純な条件のもとで行う場合。
②運動技能 *motor skill* や知覚技能 *perceptual skill* についての学習を、意識的な知識やフィードバックにもとづくのではなく、手続記憶 *procedural memory* にもとづく無意識的学習 *implicit learning* として行う場合。
③行動への影響を考慮しない場合の、情動的刺激への反応 *emotional response* そのもの。いずれも、できるだけ単純な状況で意識的な処理を交えないで行う機能が保たれていることを示している。

■認知機能と社会生活を結ぶ意欲

日常生活や社会生活における機能レベルが、知的な能力としての認知機能や社会認知ばかりでなく、本人の意欲 (内的動機づけ *intrinsic motivation*) におおきく左右されることは臨床経験からは明らかなことである。しかし、意欲については評価の定量化や客観性が困難であるため、統合失調症の意欲が認知や社会生活とどのように関係しているかを実証的に検討した研究は乏しい。

意欲を the Quality of Life Scale における目的 *purpose*・動機づけ *motivation*・好奇心 *curiosity* の項目で評価し、認知機能および社会生活機能との関連を検討した研究では、認知機能と社会生活機能の関連は意欲を介したものであるとする結果が得られている (Nakagami ら 2008)。臨床的な実感をデータとして示した報告であり、研究として取りあげにくい側面も見逃すべきでないことを教えている。

■認知機能障害の回復と克服

①認知機能障害そのものの改善

まず、認知機能障害そのものを改善する方法が考えられる。認知機能障害の回復可能性については、認知改善療法 *cognitive remediation* による回復の *effect size* として、個々の認知機能については 0.3~0.9 程度、心理社会的な機能については 0.3~0.5 程度、臨床症状の改善については 0.3 程度という順の効果が報告されている (Medalia ら 2009)。要素的な機能であるほど回復の可能性が高く、複雑な機能についてはこの方法のみでは限界があることがわかる。

そこで、統合失調症が苦手とする複雑な機能の改善を目指すより、より単純で基本的な認知過程の改善を目指した方がむしろ改善が全般化しやすいのではという発想がある。聴覚についての比較的単純な訓練により言語性記憶の改善が得られることを示した最近の研究結果からも注目され (Fisher ら 2009, Adcock ら 2009)、認知機能障害そのものの改善を目指す働きかけとの組み合わせで、改めて見直して良い方向性である。

②環境の工夫や対人関係で認知機能障害を補う

ついで、保たれている認知機能を活かしたり環境を工夫することで、障害されている認知機能を補い、就労の場面で表立ちにくくすることがある。作業の場で余計な物が目に入らないようにしておく（状況の単純化）、同じことを繰り返して無意識な体の動作として覚えてしまう（作業の手続記憶化）、作業の手順を紙に書いて目の前に貼っておくことで思い出す必要を減らす（意識的処理の軽減）、対人関係をロールプレイで練習しておく（人間関係の無意識化）、などの工夫である。

社会経験の不足、就労意欲の乏しさ、自己効力感の欠如を補うためには、他人が上手にやれるところを見てそのやり方を真似ることで成功を体験する（観察学習 observation learning にもとづく無謬学習 errorless learning）、先輩の姿を見て話を聞いて勇気づけられる（モデリング modeling）などがある。

③認知機能障害を自己認識して、克服する意欲を高める

認知機能障害そのものを改善できなくても、環境の工夫や対人関係でそれを補うことができなくても、そうした自己を認識することが人間には可能である。自分が苦手とすること、学ぼうとしてもなかなか学習できないことを、自分で気づきあるいは他人から指摘してもらうことで、認識することができる（メタ認知 metacognition）。人間が言葉を用いることで自分自身の脳機能を制御することにもとづいた克服法である（福田ら 2009）。

そうして自己認識した自分の困難について、学習を通じて克服しようとする意欲を高めるうえで有効な方法として、①学習する内容に本人が意味や意義を見出せるように文脈を工夫する、②内容に関心がもてるように学習者にそくした個別の要素を付け加える、③選択肢から選んでもらうことで自己制御感・自己決定感を高める、が挙げられる（Choiら 2009）。

3. NIRS と臨床病期

(1)NIRS の原理

Near-infrared spectroscopy (NIRS)とは、近赤外光を用いて生体のヘモグロビン濃度を計測し、それにより局所の血液量を推定し、測定部位の機能を検討する方法論である。日本語では、「近赤外(線)スペクトロスコピィ」「近赤外分光法」などとされることが多い。

近赤外光は生体を通過しやすいいっぽうで、ヘモグロビンにより吸収されるという特徴がある。パルスオキシメータは指についてのその透過光を利用することで、動脈血の酸素飽和度を測定している。頭部について散乱光を利用すると、頭表から2~3cmの範囲の血液量(近似的には血流量)が測定できるので、大脳皮質の活動を捉えられる。これがNIRSである。光トポグラフィー検査は、頭部用NIRSの保険収載検査名である。NIRSを含めて、光を利用して脳機能を測定する方法論を「光脳機能イメージング」と総称する。

(2)NIRS の特徴

NIRS は、『自然な状態の被検者の大脳

皮質の賦活反応性の時間経過を、非侵襲的で簡便に全体として捉えることができる検査』とまとめることができる。それぞれの句は次のことを意味している。

「自然な状態」：座位など拘束の少ない自然な姿勢で発声や運動を行いながら検査が可能、「大脳皮質」：頭皮から2~3cmの生体内を反映、「賦活反応性」へモグロビン濃度の変化量を測定、「時間経過」：時間分解能が高く市販の装置でも0.1秒程度、「非侵襲的」：近赤外光を用いるため生体に有害作用がない、「簡便」：装置が小型・低廉でランニングコストが安価、「全体として」：空間分解能が2~3cmと脳回程度である。

このようにNIRSは、脳機能を簡便に全体として捉えることができる方法論であり、内科における超音波検査のような位置づけの検査と言える。

(3)NIRSで得られるデータ

NIRSで得られるデータは、近赤外光が生体内を通過した距離（光路長）と通過部位におけるヘモグロビン濃度の積である（光路長濃度積）。光路長をほぼ一定と仮定して簡便にヘモグロビン濃度と略称することが多く、酸素化ヘモグロビン濃度（[oxy-Hb]）と脱酸素化ヘモグロビン濃度（[deoxy-Hb]）、および両者を合計した総ヘモグロビン濃度（[total-Hb]）が測定できる。

これらのデータは、近赤外光の入射ファイバと検出ファイバの間隔を3cm程度とした場合には、両者を結ぶバナナ形状の領域の平均値を示す。頭皮や頭蓋骨の血液量に変化しない場合には、およそ大脳皮質におけるヘモグロビン濃度を反

映するので、その部位の脳血液量 cerebral blood volume (CBV)の指標であり、血腫などがある場合を除けば脳血流量 cerebral blood flow (CBF)とおおむね一致する。fMRIのBOLD信号がおもに細静脈のdeoxy-Hbを反映するとされているのに対して、NIRSのデータはおもに毛細血管のヘモグロビンを反映するとされる。

fMRIやPETとの相関研究や実際の測定経験から、「光で計測する時、酸素化Hbが最も敏感であり、また、信頼し得るパラメーターである。光で求められる全Hbは血流変動とほぼ対応するが、その変動幅が小さい時は信頼できない。脱酸素化Hbの挙動は非常に複雑」であるとされている。

B. 研究方法

上記の研究目的で述べた特徴にもとづいて、NIRSが脳機能測定における意義を考察した。

(4)精神現象とNIRS

座位などの自然な姿勢で発声や運動を行いながら検査ができるというNIRSの特徴は、被検者の負担や苦痛が少ないというだけでなく、脳機能測定にとって本質的な意味がある。精神機能のうちとくに情意の機能や、精神疾患における抑うつ気分・不安・幻覚などの自覚症状（体験症状）は、検査の際の姿勢や動きによりおおきな影響を受けると予想できる。日常生活に近い自然な状況で検査を行なうことのできるNIRSは、こうした情意の機能や自覚症状の脳機能を検討するために適している。

(5)脳機能画像検査における位置づけ

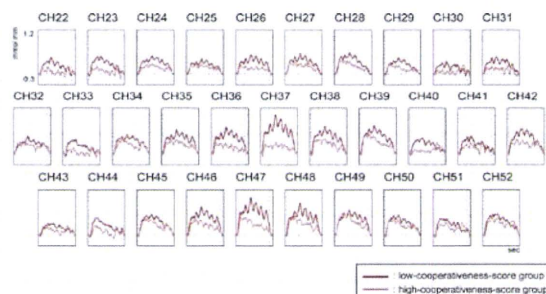
NIRS を fMRI や SPECT など他の脳機能画像検査法と比較すると、空間分解能が低く、大脳皮質より深部の脳構造について測定できないことは劣る点である。いっぽう NIRS の利点として、①座位など自然な状況で検査ができるので、日常生活に近い状態の脳機能を明らかにできる (real-world neuroimaging)、②発話や運動を行いながら検査ができるので、刺激処理 (入力) だけでなく反応行動 (出力) にもなう脳機能を検討しやすい (例えば two-person neuroscience での利用)、③時間分解能が高いので、脳機能の時間的な変化を捉えることができる、④光を用いて無侵襲であるので、検査を複数回繰返すことによる変化を検討しやすい、⑤他の脳機能画像検査ではアーチファクトの影響を受けやすい前頭極 frontal pole が検討しやすく、そのため前頭極がになう高次な精神機能の検討に適する、という点を挙げることができる。

(6)Real-world 脳機能画像としての NIRS

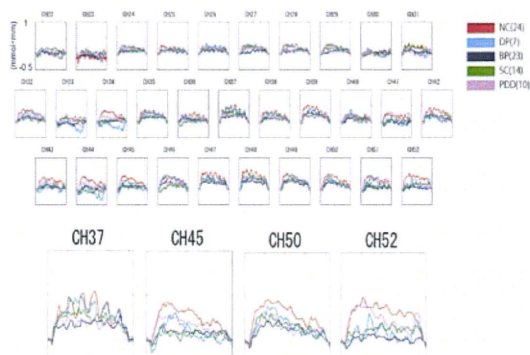
従来の NIRS 研究は、座位など自然な状態での検査であるとは言え、言語流暢性課題という実験条件で脳機能を検討したものであった。より自然な状態の脳機能を検討するために、会話を行なっている最中の脳活動を NIRS で検討した (Suda ら 2010)。

初対面の検査者との会話のやりとりを 15 秒交代で 90 秒間行なうと、会話の 90 秒間に応じて前頭極を中心とした oxy-Hb の全体的な賦活を認め、さらに発話相に増加し聴取相に減少する賦活がそれに重

畳する。こうした前頭葉賦活には個人差があり、TCI で評価した協調性 cooperativeness が低い被検者ほど賦活が大きかった。性格として協調性が低い被検者は、初対面の相手との会話に努力を要したことを反映した結果と考えられた。



さらに、うつ病・双極性障害・統合失調症・広汎性発達障害について検討を行なうと、全体としての賦活や発話/聴取相に応じた賦活について疾患ごとの特徴のある低下が認められた (予備的データ)。



4. 先進医療としての NIRS 検査

本研究により得られた NIRS 研究の成果を発展させた申請により、2009 年 4 月より「光トポグラフィー検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」が先進医療として承認となった。これは、精神医療分野では初めての先進医療であり、また NIRS の診療としての承認として世界で初めてのものである。2010 年度末には 10 施設が

承認を得ている。

(1) NIRS 検査の目的と適応

①臨床検査としての

光トポグラフィー検査

NIRS 検査は 2002 年 4 月より保険収載されており（検査項目：D236-2 光トポグラフィー 670 点）、「言語野関連病変（側頭葉腫瘍等）又は正中病変における脳外科手術に当たり言語優位半球を同定する必要がある場合」「難治性てんかんの外科的手術に当たりてんかん焦点計測を目的に行われた場合」が適用となっている。

精神疾患については、2009 年 4 月に「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた。うつ状態の鑑別診断のための補助検査として有用性が認められたもので、大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の臨床的な診断について、確認したり、見逃しに気付いたり、患者への説明の際に、補助として利用することができる。

NIRS は安全な検査である。NIRS 測定に用いられているレーザーあるいは発光ダイオードによる近赤外光は、レーザーの安全性国際規格 IEC68025 をもとに制定された JIS の「レーザー製品の安全基準」（JIS C 6802）で「合理的に予見可能な運転条件下で安全」（つまり、光学器具で集光したものを覗かない限りは安全；クラス 1M）や「直接のビーム内観察は潜在的に危険」（つまり、光学器具で覗かない限りは安全；クラス 3R）に分類されている。

②先進医療の要件

【適応】先進医療の対象となるのは、①うつ症状を呈している、②ICD-10 の F2（統合失調症圏）または F3（気分障害圏）が強く疑われる、③脳器質的疾患に起因するものではない、の条件を満たす場合である。13000 円程度で実施している医療機関が多い。

【施設基準】先進医療を実施するためには、施設基準を満たしていることについて地方厚生局での承認が必要であり、その概要は以下のとおりである。

(1)医師についての基準として、①精神科または心療内科について 5 年以上の経験がある、②精神保健指定医である、③光トポグラフィー検査について 1 年以上の経験がある、④光トポグラフィー検査について 5 症例以上の経験がある。

(2)保険医療機関についての基準として、①精神科・心療内科・神経内科・脳神経外科のいずれかを標榜する、②神経内科または脳神経外科の常勤医がいる、③臨床検査技師がいる、④医療機器保守管理体制が整備されている、⑤倫理委員会があり光トポグラフィー検査について承認を得ている、⑥医療安全管理委員会が設置されている、⑦光トポグラフィー検査について 5 例以上の実績がある。

2010 年度末現在で 10 施設が承認を得ている。

③補助検査であることの意味

名称から明らかなように、先進医療としての承認は「鑑別診断補助」としてのものである。精神医療の専門家にとっては、精神疾患の診断が臨床症状の評価と病歴の詳細な聴取を基本とすべきことは当然で自明な事柄であるが、検査を希望

する当事者や家族には過大な期待が多いことについて十分な配慮が必要である。検査のみで診断がつく、臨床的な判断を覆すことができる、適応以外の場合でも有効であるなどの誤解をしばしば経験する。精神疾患の診断はどのような手続で行われるか、「補助」という言葉が何を意味するのかについて、繰り返し説明が必要となることが多い。

(2)標準化検査法の例

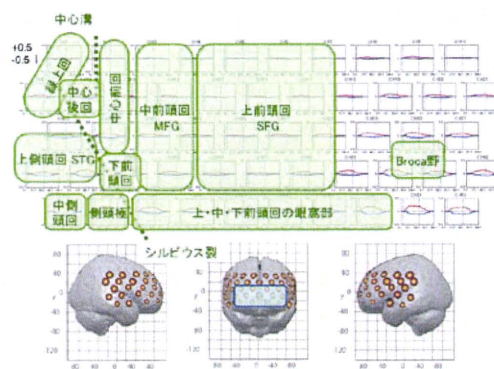
ここでは標準化検査法の例として、先進医療の申請に用いた検査法を紹介する。群馬大学での取組みをもとに、多施設共同プロジェクト「心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会」で確立した検査法である。検査そのものは3分、準備時間も含めて20分程度で実施することができる。習熟すれば1人でも実施できる。

①検査装置とプローブ装着

先進医療の実施には、医療器具として薬事承認された多チャンネルのNIRS装置をその医療機関が所有していることが必要である。2010年末の時点では、装置は日立メディコ社と島津製作所から市販されている。



52チャンネルのNIRS装置の場合には、光ファイバーを3×11に配置した測定用プローブを、左右対称で最下列が脳波記録国際10-20法のT3-Fz-T4のラインに一致するように設置し、T3-T4およびT3-Fzの距離を記録しておく。この距離は、NIRSチャンネルと標準脳の対応を頭囲により補正する際に利用することを予定している。



②検査環境

検査に用いる部屋は、一般的な昼光で、できるだけ防音されていることが望ましい。NIRS装置は被検者の後方になるように設置し、検査者は被検者の体動を視認でき、かつ被検者の視界に入りにくい位置に立つ。検査用の椅子は、体動によるアーチファクト混入を減らすためにヘッドレストと肘掛を備えたものとし、また検査を通して疲れや痛みが生じないようにリクライニング機構があると良い。被検者前方に+マークを呈示して、頭部や眼球の動きをなるべく少なくする。

③言語流暢性課題

検査に用いる課題は、NIRS測定用に修正した言語流暢性課題 (letter fluency) である。この課題を選んだ理由は以下のとおりである：①実施に特別な道具や装置

を必要とせず簡便である，②課題が容易に感じられるため精神疾患患者が施行しやすい，③野菜の名前などある範疇の語を回答する category fluency よりも頭文字で始まる語を回答する letter fluency の方が、言語機能に限定せずにさまざまな前頭葉機能を必要として、前頭葉機能を全体として反映する。

課題で用いる頭文字は、1文字目「あ・と・な」、2文字目「き・せ・い」、3文字目「は・お・た」のそれぞれから1文字ずつ使用している。これらの文字は、日常の日本語における使用頻度を考慮して選んだものである。同一被検者について繰返して検査を行う場合は、前回とは別のセットを利用する。日本語の言語流暢性課題における成績については、頭文字ごとの個数（山下光：大学生における清音仮名44文字の文字流暢性，神経心理学22:112-118, 2006）、年齢・性別ごとの標準語数（伊藤恵美ら：健常成人の言語流暢性検査の結果について－生成語数と年齢・教育歴・性別の影響，神経心理学20:254-263, 2004）、再検査信頼性や検査時間短縮（伊藤恵美ら：言語流暢性課題の信頼性と妥当性の検討，神経心理学22:146-152, 2006）について、参考データが報告されている。

④課題提示の実際

まず、「始め、あいうえお」という音声指示により、「あいうえお」の発声を30秒間繰り返す。これは、ベースラインで無意味音を反復することで、発声による脳賦活の影響を除いたデータを得るための方法である。

次に、音声指示した頭文字で始まる言

葉について口頭でなるべく多く答えることを求めることを20秒毎に3回繰り返す。言語流暢性課題は60秒間で行なうことが多いが、20秒毎に頭文字を変更するのは精神疾患患者でも回答が途切れることを少なくするためである。回答が途切れると、発声なくなる影響に加えて、被検者が課題の遂行を放棄したかどうかの判別が難しくなってしまう。また、頭文字を音声指示し回答を口頭で求めるのは、課題の負荷を高めるためである。指定された頭文字やすでに回答した語を記憶しつつ（ワーキングメモリー）、並行して語の回答を行うことは（二重課題）、文字を視覚提示していつでも見られるようになっている場合と比べると意外に課題負荷が大きい。20秒毎の語数を課題成績として記録する。最後に、「止め、あいうえお」の音声指示により、「あいうえお」を70秒繰り返す。

頭部の動きや体動などがあると、記録にアーティファクトが混入する。できるだけ混入を避けるために、被検者に協力を依頼する。また、検査中は被検者を観察して、アーティファクトの原因となる体動の有無を確認する。アーティファクトが混入した場合は、課題区間の1/3まで有効に測定できていれば続行することにしていく。アーティファクトの混入のために測定をやりなおす場合は、再測定までに間隔をあけることが好ましい。

(3)データ解析と判定

①測定パラメータと前処理

NIRSデータについては、賦活前後のレベルにより一次補正を行なう。ブロッ

ク・デザインの測定において、課題により賦活した脳活動が課題終了後しばらくたつと賦活前のレベルに戻ることを仮定した方法である。レーザーの特性により NIRS 信号が直流変動することがあるので、それにも対応している。予備実験で課題終了後 60 秒ほどでヘモグロビンデータがほぼ基線に復帰することが確認できたため、60 秒間の言語流暢性課題の開始前-10~0 秒区間の 10 秒間と終了後 60~70 秒区間の 10 秒間をそれぞれ前後のゼロレベルとして一次補正する。

また、移動平均法を用いて NIRS データを平滑化する。ウインドウ幅 5 秒の NIRS データを平均して、ウインドウ中央の時点における NIRS データとする。アーティファクトなどにもとづく高周波数成分を除去する目的として採用している。

②視察によるデータの判定

得られたデータのうち特に[oxy-Hb]に注目し、その波形データを視察により検討し、また補助としてトポグラフィ表示を参考にする。注目するのは前頭部から得られるデータで、①全体的な賦活の大きさ、②課題全体を通じた賦活のタイミング、③課題初期の賦活のスムーズさ、の 3 点についてである。

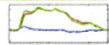
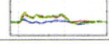
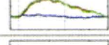
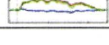
前頭部における賦活が大きい場合には、前頭葉の賦活反応性が十分であることを示し、気分障害や統合失調症の状態にはない可能性を示唆する。ただし、うつ状態の双極性障害では、賦活が大きくピークが後半となる場合がある。

前頭部における課題全体を通じた賦活のタイミングとは、賦活の大きい時点が課題前半/課題後半/課題終了後のいずれ

かかという点である。健常者ではそのピークが課題前半かせいぜい課題中盤であることが多く、ピークが課題終了前後あるいは課題終了後にある場合には、統合失調症や双極性障害であることが多い。

課題初期の賦活のスムーズさは、波形の最初の部分の傾き（立ち上がり方）として表れる。うつ病では賦活の大きさは小さくても、この部分の傾きは速やかであることが多いので、細かな観察が重要である。この傾きが小さく全体の賦活も小さい場合には統合失調症を、傾きは小さいが賦活の増加がゆるやかに続いて全体として大きい場合には双極性障害を考える。双極性障害の躁状態では、この傾きが急峻だが間もなく低下してしまうパターンを示すことがある。

また波形判読の経験からは、周波数 0.1Hz 程度のやや律動的な小さな変動が重畳する場合には統合失調症を、全体を通じて波形の不規則が顕著な場合には脳器質性疾患や精神発達遅滞を考えると良いことが多い。

	NIRS波形	賦活反応性
健常者		明瞭（賦活に応じて）
うつ病		減衰（初期以降）
双極性障害		遅延（大きさは保存）
統合失調症		非効率（タイミング）

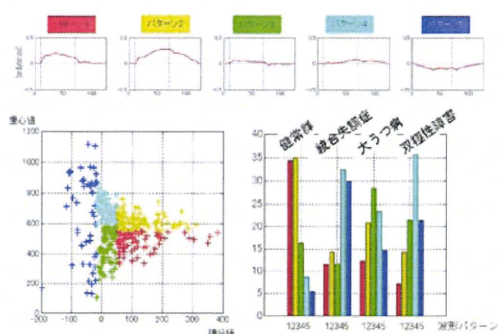
③自動解析の試み

こうした視察は簡便性や客観性に欠けるため、得られたデータについて以下の手順で自動解析を行うと、視察による波形の違いを少ないパラメータを用いて定量的に表現できる。

①アーティファクト混入の多い上 2 段

のチャンネルを除去したうえで、前頭部 11 チャンネルの平均波形を算出する（3 段目 4 チャンネル、4 段目 3 チャンネル、5 段目 4 チャンネルで、前頭前野背外側面にほぼ対応）。②得られた[oxy-Hb]平均波形について、課題区間における[oxy-Hb]増加の累積（積分値）、課題開始前～課題終了後の区間における[oxy-Hb]増加の時間軸上の中心位置（重心値）の 2 パラメータを自動抽出する。③積分値と重心値の 2 パラメータの組み合わせにより、波形パターンを 5 分類する。

2 つのパラメータのうち、積分値は脳賦活の大きさを表わす指標である。光路長の問題があるので、チャンネル間の平均波形を求めることや個人間で比較することには厳密には問題があるが、経験的には光路長の差を上回る群間差を認めることが多い。もうひとつの重心値は、脳賦活のタイミングを表わす指標であり、時間分解能が高い NIRS の特徴を生かした指標である。



こうした自動解析により定量的で客観的なデータを得ることができるが、①複数チャンネルを平均した波形にもとづくものであり、チャンネルごとの波形の相違を考慮していない、②上記の 2 つのパラメータ以外の特徴を考慮していない、な

どの点では視察法に譲るところがある。

D. 考察

1. 臨床病期と病態生理の進展

臨床神経生理所見を臨床病期との関連で整理すると、おおきく 3 群に分かれる。まず、P50 成分や PPI のような刺激のフィルタリング機能を反映すると考えられる指標は、リスク期から所見が認められ、発症後もあまり変化がない。これと対照的に、刺激のある程度高次な処理を反映すると考えられる MMN 成分は、慢性期になって初めて所見として認められるようになる。この両者の中間の変化を示すのが P300 成分や N100 成分であり、前駆期になって明らかとなる所見が慢性期になって進行していく。

統合失調症の臨床病期と臨床神経生理所見

発展要因	素因・環境因	発症因		進行因
病期	リスク期	前駆期	初発期	慢性期
P50	▼	▼	▼	▼
PPI	▼	▼	▼	(▼)
Startle		▼	▼	
N100		▼	▼	▼▼
P300	(▼)	▼	▼	▼▼
MMN				▼
想定される機能	フィルタ機能	感覚処理		高次処理
想定脳部位	視床?	感覚野		連合野

こうしたことを反映して、慢性期の患者を対象としてさまざまな事象関連電位指標を検討すると、P50 成分と PPI、N100 成分と MMN 成分、P300 成分がそれぞれ別の因子となり、健常者と比較すると後 2 者が減衰を示す (Turetsky ら 2009)。

2. 認知機能障害の回復可能性について

そうした障害の回復可能性についての検討からは、①障害に着目するとともに保たれている機能に注目することが重要であること、②障害の克服には、障害そのものの改善、環境や対人関係を利用した障害の代償、障害の自己認識を通じた方法、の少なくとも3通りがあり、いずれも意欲が媒介することが重要であること、③そうした障害の回復可能性の背景には言語を介した脳機能の自己制御があると考えられること、が明らかとなった。

3. 精神疾患のNIRS研究のまとめ

この先進医療の基盤となった精神疾患についてのNIRS研究について、単行本としてまとめた。内容は以下のとおりである。



I. NIRSの基礎

1. NIRS 発展の歴史と原理
2. NIRS の基礎
3. NIRS と神経血管カップリング
4. NIRS データのシミュレーション

II. 精神医学におけるNIRS

1. 精神医学におけるNIRSの意義

2. NIRS の神経生理学的基礎
3. NIRS チャンネルと標準脳
4. NIRS データの再現性

III. 精神疾患への応用

1. 統合失調症・自閉症の前頭葉機能障害とNIRSの臨床応用
2. 統合失調症と気分障害のNIRS研究
3. パニック障害・気分障害とNIRS
4. 気分障害とHPA系
5. 国立精神・神経センター病院におけるうつ病専門外来のNIRS研究
6. 気分障害およびPTSDにおける脳機能病態
7. パニック障害・社会不安障害
8. 摂食障害・性格・TMS

IV. 論文紹介

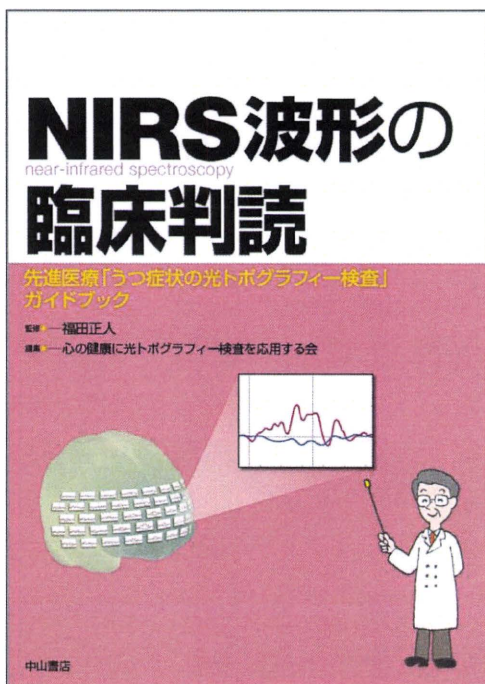
1. 老年期うつ病における治療前後のNIRSを用いた前頭前野血液量変化
2. 統合失調症における乱数生成、反応時間、指運動課題時のNIRS前頭葉血流所見—光路長計測の利用
3. 統合失調症における前頭葉機能障害と局所脳血流量変化に関する検討
4. 広汎性発達障害・ADHD
5. パニック障害におけるNIRSを用いた前頭葉機能の検討
6. Alzheimer病に対するNIRSによる評価の現状と将来の展望
7. 統合失調症パーソナリティと半球優位性
8. 光脳機能イメージングの睡眠研究への応用—視覚野のREM睡眠時の変化

V. NIRS検査の実用化

1. NIRS検査法の標準化の試み
2. 多数データ・個別データの解析

4. NIRS 先進医療のための冊子の作成

NIRS の標準化検査法およびそれにもとづいて得られたデータの解析法についてまとめた冊子を作成し、全国の研究者に配布した。



CONTENTS	
はじめに	4
1 測定の原理	6
1.1 NIRS とは	6
1.2 NIRS の原理	6
1.3 反射光を用いた脳機能測定	6
1.4 NIRS の神経生理学的基礎	6
1.5 NIRS の長所と短所	6
2 記録法	9
2.1 標準化検査法について	9
2.2 実施の条件	9
2.3 検査装置とプローブ装着	9
2.4 測定パラメータの設定	9
2.5 検査環境	9
2.6 言語流暢性課題	9
2.7 課題呈示の実際	9
2.8 検査後の処理	9
2.8.1 再検査を要する場合	9
2.8.2 移動平均処理	9
2.8.3 ノイズ・アーチファクトの判別	9
2.8.4 Integral 解析	9
2.8.5 平均波形作成	9
3 波形の読み方	26
3.1 波形の解釈	26
3.2 波形パラメータ	26
3.2.1 課題中の反応の大きさ	26
3.2.2 検査全体の反応のタイミング	26
3.2.3 課題開始時の傾き	26
3.2.4 側頭部の課題中の反応の大きさ	26
3.3 よく見られる特徴的な波形	26
3.3.1 左右差	26
3.3.2 ゆらぎ・律動	26
3.4 非典型波形	26
4 健常者波形	41
4.1 健常者の個別波形	41
4.2 波形に影響を与える要因	41
4.2.1 性別・年齢・課題成績	41
4.2.2 性別	41
4.2.3 課題の再現性	41
5 疾患波形	48
5.1 大うつ病	48
5.2 双極性障害	48
5.3 統合失調症	48
5.3.1 再上乗	48
5.4 多発性骨髄腫	48
5.5 多発性骨髄腫による脳脊髄液アミノ酸	48
5.6 癌患者のプロフィール	48
5.7 NIRS 検査アルゴリズムの概要	48
5.8 大うつ病と脳脊髄液アミノ酸濃度の関係	48
5.9 大うつ病と脳脊髄液アミノ酸濃度の関係	48
6 評価の書き方	64
6.1 検査書の構成と流れ	64
6.2 年報 (Line 0)	64
6.3 うつ症状の経過 (Line 1)	64
6.4 検査書 (Line 2)	64
6.5 検査書とアーチファクト (Line 3)	64
6.6 脳機能の波がチャンネルの評価	64
6.7 課題化 (Line 4)	64
6.8 課題化の反応の大きさのタイミング (Line 5)	64
6.9 課題化の反応の大きさ	64
6.10 典型的でない場合	64
7 症例紹介	67
7.1 脳脊髄液検査としての活用	67
7.2 診療現場での活用	67
7.3 診断が難しい場合、治療に携った医師	67
8 先進医療の実例	96
8.1 先進医療の実例	96
8.2 先進医療・神経経路研究センター共同脳波トモグラフィ (NIRS) 検査の実例	96
8.3 東京大学「こころの神経介入」プログラム	96
9 検査に必要な書類	94
9.1 検査依頼書	94
9.2 検査実施書	94
9.3 検査結果報告書	94
9.4 検査実施記録	94
9.5 脳脊髄液検査の文書	94
10 検査実施に関するQ&A	109
10.1 国立精神・神経医療研究センター病院	109
10.2 東京大学	109
10.3 参考文献	109
10.4 索引	109
10.5 謝辞	109
10.6 謝辞	109
10.7 謝辞	109
10.8 謝辞	109
10.9 謝辞	109
10.10 謝辞	109
10.11 謝辞	109
10.12 謝辞	109
10.13 謝辞	109
10.14 謝辞	109
10.15 謝辞	109
10.16 謝辞	109
10.17 謝辞	109
10.18 謝辞	109
10.19 謝辞	109
10.20 謝辞	109
10.21 謝辞	109
10.22 謝辞	109
10.23 謝辞	109
10.24 謝辞	109
10.25 謝辞	109
10.26 謝辞	109
10.27 謝辞	109
10.28 謝辞	109
10.29 謝辞	109
10.30 謝辞	109
10.31 謝辞	109
10.32 謝辞	109
10.33 謝辞	109
10.34 謝辞	109
10.35 謝辞	109
10.36 謝辞	109
10.37 謝辞	109
10.38 謝辞	109
10.39 謝辞	109
10.40 謝辞	109
10.41 謝辞	109
10.42 謝辞	109
10.43 謝辞	109
10.44 謝辞	109
10.45 謝辞	109
10.46 謝辞	109
10.47 謝辞	109
10.48 謝辞	109
10.49 謝辞	109
10.50 謝辞	109
10.51 謝辞	109
10.52 謝辞	109
10.53 謝辞	109
10.54 謝辞	109
10.55 謝辞	109
10.56 謝辞	109
10.57 謝辞	109
10.58 謝辞	109
10.59 謝辞	109
10.60 謝辞	109
10.61 謝辞	109
10.62 謝辞	109
10.63 謝辞	109
10.64 謝辞	109
10.65 謝辞	109
10.66 謝辞	109
10.67 謝辞	109
10.68 謝辞	109
10.69 謝辞	109
10.70 謝辞	109
10.71 謝辞	109
10.72 謝辞	109
10.73 謝辞	109
10.74 謝辞	109
10.75 謝辞	109
10.76 謝辞	109
10.77 謝辞	109
10.78 謝辞	109
10.79 謝辞	109
10.80 謝辞	109
10.81 謝辞	109
10.82 謝辞	109
10.83 謝辞	109
10.84 謝辞	109
10.85 謝辞	109
10.86 謝辞	109
10.87 謝辞	109
10.88 謝辞	109
10.89 謝辞	109
10.90 謝辞	109
10.91 謝辞	109
10.92 謝辞	109
10.93 謝辞	109
10.94 謝辞	109
10.95 謝辞	109
10.96 謝辞	109
10.97 謝辞	109
10.98 謝辞	109
10.99 謝辞	109
11.00 謝辞	109
11.01 謝辞	109
11.02 謝辞	109
11.03 謝辞	109
11.04 謝辞	109
11.05 謝辞	109
11.06 謝辞	109
11.07 謝辞	109
11.08 謝辞	109
11.09 謝辞	109
11.10 謝辞	109
11.11 謝辞	109
11.12 謝辞	109
11.13 謝辞	109
11.14 謝辞	109
11.15 謝辞	109
11.16 謝辞	109
11.17 謝辞	109
11.18 謝辞	109
11.19 謝辞	109
11.20 謝辞	109
11.21 謝辞	109
11.22 謝辞	109
11.23 謝辞	109
11.24 謝辞	109
11.25 謝辞	109
11.26 謝辞	109
11.27 謝辞	109
11.28 謝辞	109
11.29 謝辞	109
11.30 謝辞	109
11.31 謝辞	109
11.32 謝辞	109
11.33 謝辞	109
11.34 謝辞	109
11.35 謝辞	109
11.36 謝辞	109
11.37 謝辞	109
11.38 謝辞	109
11.39 謝辞	109
11.40 謝辞	109
11.41 謝辞	109
11.42 謝辞	109
11.43 謝辞	109
11.44 謝辞	109
11.45 謝辞	109
11.46 謝辞	109
11.47 謝辞	109
11.48 謝辞	109
11.49 謝辞	109
11.50 謝辞	109
11.51 謝辞	109
11.52 謝辞	109
11.53 謝辞	109
11.54 謝辞	109
11.55 謝辞	109
11.56 謝辞	109
11.57 謝辞	109
11.58 謝辞	109
11.59 謝辞	109
11.60 謝辞	109
11.61 謝辞	109
11.62 謝辞	109
11.63 謝辞	109
11.64 謝辞	109
11.65 謝辞	109
11.66 謝辞	109
11.67 謝辞	109
11.68 謝辞	109
11.69 謝辞	109
11.70 謝辞	109
11.71 謝辞	109
11.72 謝辞	109
11.73 謝辞	109
11.74 謝辞	109
11.75 謝辞	109
11.76 謝辞	109
11.77 謝辞	109
11.78 謝辞	109
11.79 謝辞	109
11.80 謝辞	109
11.81 謝辞	109
11.82 謝辞	109
11.83 謝辞	109
11.84 謝辞	109
11.85 謝辞	109
11.86 謝辞	109
11.87 謝辞	109
11.88 謝辞	109
11.89 謝辞	109
11.90 謝辞	109
11.91 謝辞	109
11.92 謝辞	109
11.93 謝辞	109
11.94 謝辞	109
11.95 謝辞	109
11.96 謝辞	109
11.97 謝辞	109
11.98 謝辞	109
11.99 謝辞	109
12.00 謝辞	109

その構成は以下のとおりである。

第1章 測定の原理

- 1.1 NIRS とは
- 1.2 NIRS の原理
- 1.3 反射光を用いた脳機能測定
- 1.4 NIRS の神経生理学的基礎
- 1.5 NIRS の長所と短所

第2章 記録法

- 2.1 標準化検査法について
- 2.2 実施の条件
- 2.3 検査装置とプローブ装着
- 2.4 測定パラメータの設定
- 2.5 検査環境
- 2.6 言語流暢性課題
- 2.7 課題呈示の実際
- 2.8 検査後の処理
 - 2.8.1 再検査を要する場合
 - 2.8.2 移動平均処理
 - 2.8.3 ノイズ・アーチファクトの判別
 - 2.8.4 Integral 解析
 - 2.8.5 平均波形作成

第3章 波形の読み方

- 3.1 波形の解釈
- 3.2 波形パラメータ
 - 3.2.1 課題中の反応の大きさ
 - 3.2.2 検査全体の反応のタイミング
 - 3.2.3 課題開始時の傾き
 - 3.2.4 側頭部の課題中の反応の大きさ
- 3.3 よく見られる特徴的な波形
 - 3.3.1 左右差
 - 3.3.2 ゆらぎ・律動
- 3.4 非典型波形

第4章 健常者波形

- 4.1 健常者の個別波形
- 4.2 波形に影響を与える要因
 - 4.2.1 性別・年齢・課題成績

- 4.2.2 眠気・疲労
- 4.2.3 波形の再現性
- 第5章 疾患波形
 - 5.1 大うつ病
 - 5.2 双極性障害
 - 5.3 統合失調症
 - 5.3.1 再上昇
- 第6章 多施設共同研究データによる鑑別アルゴリズム
 - 6.1 患者群のプロフィール
 - 6.2 NIRS 検査アルゴリズムの概要
 - 6.3 大うつ病性障害と統合失調症の鑑別
 - 6.4 大うつ病障害と双極性障害の鑑別
- 第7章 評価の書き方
 - 7.1 報告書作成の流れ
 - 7.2 年齢 (Line 0)
 - 7.3 うつ症状の確認 (Line 1)
 - 7.4 併存疾患 (Line 2)
 - 7.5 検査施行とアーチファクト (Line 3)
 - 7.6 前頭部の波形パターンの評価
 - 7.6.1 陰転化 (Line 4)
 - 7.6.2 前頭部の反応の大きさとタイミング (Line 5)
 - 7.7 側頭部の反応の大きさ
 - 7.8 典型的でない場合
- 第8章 症例紹介
 - 8.1 鑑別診断補助としての活用
 - 8.2 診療場面での活用
 - 8.3 判断が難しい場合・印象に残った症例
- 第9章 先進医療の実際
 - 9.1 先進医療の実施状況
 - 9.2 国立精神・神経医療研究センター病院光トポグラフィー (NIRS) 専門外来

- 9.3 東京大学「こころの検査入院」プログラム
- 第10章 検査に必要な書類
 - 10.1 検査説明書
 - 10.2 検査同意書
 - 10.3 検査施行記録
 - 10.4 検査報告書
 - 10.5 診療情報提供書の文例
- 第11章 検査実施に関する Q&A
 - 11.1 国立精神・神経医療研究センター病院
 - 11.2 東京大学

E. 結論

統合失調症の病態生理は、「素因として視床の障害にもとづくフィルタ機能の障害があり、そこに感覚野における障害が加わることで発症に至り、さらに連合野における障害が進展することで慢性化へと到る」という形で進展すると想定されるようになってきている。臨床病期は、こうした統合失調症の病態生理の進展を臨床的に捉えたものと考えられる。

統合失調症の臨床病期と臨床神経生理所見

発展要因	素因・環境因	発症因		進行因
病期	リスク期	前駆期	初発期	慢性期
P50	▼	▼	▼	▼
PPI	▼	▼	▼	(▼)
Startle		▼	▼	
N100		▼	▼	▼▼
P300	(▼)	▼	▼	▼▼
MMN				▼
想定される機能	フィルタ機能	感覚処理		高次処理
想定脳部位	視床?	感覚野		連合野

NIRS は、自然な状態における脳機能の検討が可能であることから、実生活により近い状況の検査を行うことを通じて、臨床病期の検討に有用と考えられる。そ

うした精神疾患における NIRS の有用性を書籍『精神疾患と NIRS—光トポグラフィ検査による脳機能イメージング』としてまとめた。

さらに、精神疾患のための NIRS 検査を実用化し、精神医療分野における初めての先進医療としての承認を得ることができた。そのための標準化した検査法とデータ解析法について、書籍『NIRS 波形の臨床判読—先進医療「うつ症状の光トポグラフィ検査」ガイドブック』としてまとめた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS ONE*, in press.
- [2] Suda M, Narita K, Takei Y, Aoyama Y, Takahashi K, Yuki N, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2011) Changes in grey matter volume with rapid body weight changes in anorexia nervosa: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry*, in press.
- [3] Narita K, Fujihara K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Majima T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2011) Associations among parenting experiences during childhood and adolescence, hypothalamus-pituitary-adrenal axis hypoactivity, and hippocampal gray matter volume reduction in young adults. *Hum Brain Mapp*, in press.
- [4] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Kameyama M, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2011) Micropolygyria in an infant born to a patient with severe anorexia nervosa: a case report. *Int J Eat Disord*, in press.
- [5] Narita K, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Majima T, Kameyama M, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2011) Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: a voxel-based morphometric study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 35:439-445
- [6] Ikeda Y, Kameyama M, Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yuuki N, Sakurai N, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2010) Total and regional brain volume reductions due to the Syndrome of Irreversible Lithium-Effectuated Neurotoxicity (SILENT): A voxel-based morphometric study. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 34:244-246.
- [7] Takei Y, Kumano S, Maki Y, Hattori S, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni M (2010) Preattentive dysfunction in bipolar disorder: MEG study using auditory mismatch negativity. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 34:903-912.
- [8] Narita K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2010) Relationship of parental bonding styles with gray matter volume of the dorsolateral prefrontal cortex in young adults. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 34 : 624-631.

- [9] Suda M, Uehara T, Fukuda M, Sato T, Kameyama M, Mikuni M (2010) Dieting tendency and eating behavior problems in eating disorder correlate with right frontotemporal and left orbitofrontal cortex: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res* 44:547-555.
- [10] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sato T, Fukuda M, Mikuni M (2010) Frontopolar activation during face-to-face conversation: an in situ study using near-infrared spectroscopy. *Neuropsychologia* 48:441-447.
- [11] Suda M, Kubota F, Hiraoka T, Hattori S, Aihara Y, Fukuda M, Mikuni M (2009) A case of lithium intoxication with periodic sharp waves. *Pharmacopsychiatry* 42:122-123.
- [12] Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K (2009) Association between catechol-O-methyltransferase Val108/158Met genotype and prefrontal hemodynamic response in schizophrenia. *PLoS ONE* 4:e5495.
- [13] Takizawa R, Hashimoto K, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Kasai K (2009) Association between sigma-1 receptor gene polymorphism and prefrontal hemodynamic response induced by cognitive activation in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:491-8.
- [14] Nishida A, Sasaki T, Harada S, Fukuda M, Masui K, Nishimura Y, Ikebuchi E, Okazaki Y (2009) Risk of developing schizophrenia among Japanese high-risk offspring of affected parent: outcome of a twenty-four-year follow up. *Psychiat Clin Neurosci* 63:88-93.
- [15] Suda M, Fukuda M, Sato T, Iwata S, Song M, Kameyama M, Mikuni M (2009) Subjective feeling of psychological fatigue is related to decreased reactivity in ventrolateral prefrontal cortex. *Brain Res* 1252:152-160.
- [16] Aoyama Y, Hanaoka N, Kameyama M, Suda M, Sato T, Song M, Fukuda M, Mikuni M (2009) Stimulus intensity dependence of cerebral blood volume changes in left frontal lobe by low-frequency rTMS to right frontal lobe: a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 63:47-51.
- [17] Takei Y, Kumano S, Hattori S, Uehara T, Kawakubo Y, Kasai K, Fukuda M, Mikuni M (2009) Preattentive dysfunction in major depression: magnetoencephalography study using auditory mismatch negativity. *Psychophysiology* 46:52-61.
- [18] Matsubayashi J, Kawakubo Y, Suga M, Takei Y, Kumano S, Fukuda M, Ito K, Yumoto M, Kasai K (2008) The influence of gender and personality traits on individual difference in auditory mismatch: a magnetoencephalographic (MMNm) study. *Brain Res* 1236:159-165.
- [19] Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo M, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M (2008) Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 99:250-262.
- [20] Suda M, Sato T, Kameyama M, Ito M, Suto T, Yamagishi Y, Uehara T, Fukuda M, Mikuni M (2008) Decreased cortical reactivity underlies subjective daytime light sleepiness in healthy subjects: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res* 60:319-326.
- [21] Takahashi K, Oshima A, Ida I, Kumano H,

Yuuki N, Fukuda M, Amanuma A, Endo K, Mikuni M (2008) Relationship between age at onset and magnetic resonance image (MRI)-defined hyperintensities in mood disorders. *J Psychiatr Res* 42:443-450.

【邦文雑誌】

- [22] 福田正人, 有賀道生, 成田秀幸, 渥美委規, 福地英彰, 池田優子, 亀山正樹, 米田衆介 (2011) 発達障害・発達特性の見方を治療と支援に生かす. *精神科臨床サービス* 11:160-167.
- [23] 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人 (2011) 気分障害の脳画像研究と先進医療 NIRS の紹介 -光トポグラフィー検査「うつ症状の鑑別診断補助」. *精神医学* 53:383-392.
- [24] 福田正人, 西田淳志, 岡崎祐士, 小島卓也 (2011) こころの健康推進を日本の基本政策に -精神保健と医療の改革の課題. *臨床精神医学* 40:35-43.
- [25] 西田淳志, 福田正人, 野中猛 (2011) 必須となる多職種チームおよびアウトリーチ. *臨床精神医学* 40:47-54.
- [26] 福田正人, 萱間真美, 西田淳志, 田尾有樹子, 高木俊介, 渡邊博幸, 伊藤順一郎 (2011) こころの健康を守る政策として求められるアウトリーチ. *精神科臨床サービス* 11:16-23.
- [27] 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会 (2010) NIRS (光トポグラフィー検査). *精神科臨床評価検査法マニュアル・改訂版* (臨床精神医学 第39巻増刊号):738-744.
- [28] 福田正人 (2010) 先進医療 うつ症状の光トポグラフィー検査. *日本医事新報* 4519:65-68.
- [29] 上原徹, 須田真史, 福田正人, 三國雅彦 (2010) 多チャンネル近赤外分光法 (光トポグラフィー) による摂食障害の脳病態研究. *精神神経誌* 112:736-740.
- [30] 福田正人, 西田淳志, 岡崎祐士, 臺弘 (2010) 統合失調症治療のこれから -精神科医療が挑戦すべき課題. *こころの科学 特別号* (本人・家族のための統合失調症とのつきあい方 -治療の考え方を見直す):217-223.
- [31] 亀山正樹, 青山義之, 須田真史, 武井雄一, 成田耕介, 間島竹彦, 福田正人, 三國雅彦 (2010) 脳画像からみた双極性障害の特徴 -多チャンネル NIRS による検討を中心に. *臨床精神薬理* 13:1499-1508.
- [32] 福田正人, 高橋啓介, 亀山正樹 (2010) 統合失調症の病態ステージと機能障害の改善を通じた回復. *こころの臨床 à la carte* 29:99-105.
- [33] 上原徹, 須田真史, 福田正人, 三國雅彦 (2010) 多チャンネル近赤外分光法による摂食障害の脳病態研究 -一連の関連研究の紹介. *臨床脳波* 52:151-158.
- [34] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之, 桜井敬子, 成田耕介, 亀山正樹, 三國雅彦 (2010) 心理現象・精神症状と NIRS. *体育の科学* 60:233-241.
- [35] 福田正人 (2010) 近赤外線スペクトロスコーピィ NIRS (シリーズ教育講座「画像検査で脳を探る」). *Equilibrium Res* 69:1-15.
- [36] 上原徹, 須田真史, 福田正人, 三國雅彦 (2010) 多チャンネル近赤外線分光法による摂食障害の脳病態研究:一連の研究の紹介. *臨床脳波* 52:151-158.
- [37] 福田正人, 西村幸香, 齊藤良, 小野樹郎, 石毛陽子, 岡野美子, 高橋啓介, 結城直也 (2009) 研究を準備する. *臨床精神医学* 38 増刊号:41-51.
- [38] 滝沢龍, 西村幸香, 小池進介, 笠井清登, 福田正人 (2009) 統合失調症の神経生理学的研究 -NIRS を用いた検討. *脳と精神の医学* 20:319-329.
- [39] 福田正人 (2009) 光トポグラフィー検

- 査の精神疾患への臨床応用. 日本外来臨床精神医学 7:53-66.
- [40] 福田正人, 鈴木雄介, 藤原和之, 須藤哲 (2009) 社会で働くことをどう支援するか ①統合失調症の生活障害の特質とその支援. *Schizophrenia Frontier* 10:256-262.
- [41] 滝沢龍, 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会 (2009) 精神疾患の臨床検査としての近赤外線スペクトロスコピイ (NIRS) の実用化—先進医療“光トポグラフィー検査”. *医学のあゆみ* 231:1045-1053.
- [42] 福田正人, 八幡憲明, 須田真史, 滝沢龍, 亀山正樹 (2009) 精神療法・心理社会療法の脳基盤—言語による脳機能の自己制御. *精神科治療学* 24 増刊号:20-23.
- [43] 亀山正樹, 福田正人, 青山義之, 山岸裕, 須田真史, 武井雄一, 成田耕介, 三國雅彦 (2009) 多チャンネル NIRS を用いた統合失調症の局所脳血流変化. *脳と精神の医学* 20:75-81.
- [44] 福田正人 (2009) 心理現象・精神疾患への近赤外線 spectroscopy (NIRS) の応用. *映像情報メディカル* 41:906-912.
- [45] 木納賢, 滝沢龍, 丸茂浩平, 笠井清登, 福田正人 (2009) 気分障害の NIRS 研究と臨床への応用. *臨床精神医学* 38:429-436.
- [46] 福田正人 (2009) 神経生理から見た統合失調症の病態生理. *脳* 21 12:200-206.
- [47] 滝沢龍, 笠井清登, 川久保友紀, 丸茂浩平, 川崎真護, 山末英典, 福田正人 (2008) 統合失調症における前頭極と機能障害の関連—多チャンネル近赤外線スペクトロスコピイ (NIRS) 研究. *脳と精神の医学* 19:219-227.
- [48] 福田正人, 須田真史, 青山義之, 武井雄一, 佐藤利正, 亀山正樹, 成田耕介, 上原徹, 三國雅彦 (2008) NIRS の神経生理学的基礎. *臨床精神医学* 37:1283-1294.
- [49] 福田正人 (2008) 統合失調症の臨床診断と疾患概念. *精神科診断学* 1:28-38.
- [50] 福田正人, 原田明子, 日原美和子, 藤原貴子, 木村直美, 横手さえ子, 三田善士, 成田耕介 (2008) 病気と生活の見通しを学ぶ. *精神科臨床サービス* 8:421-426.
- [51] 福田正人 (2008) 精神病理と精神療法に学ぶ脳科学—精神現象の脳機構の解明. *臨床精神病理* 29:29-38.
- [52]
- 【書籍】
- [1] 福田正人 監修 (2011) 『NIRS 波形の臨床判読—先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』, 中山書店.
- [2] 福田正人, 滝沢龍 (2011) 気分障害の診断, 治療に近赤外線スペクトロスコピイは有力か? 上島国利 他編『EMB 精神疾患の治療 2011-2012』, 中外医学社, 東京, pp.114-121.
- [3] 福田正人, 鹿島晴雄 編 (2010) 『前頭葉でわかる精神疾患の臨床』, 中山書店, 東京.
- [4] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 (2010) NIRS で捉える自然な状態の前頭葉機能. 福田正人・鹿島晴雄 編『前頭葉でわかる精神疾患の臨床』, 中山書店, 東京, pp.241-253.
- [5] 福田正人 (2010) 統合失調症. 樋口輝彦・野村総一郎 編『こころの医学事典』, 日本評論社, 東京, pp.211-219.
- [6] 福田正人, 亀山正樹 (2010) NIRS による精神疾患の診断. 神庭重信・加藤忠史 編『脳科学エッセンシャル—精神疾患の生物学的理解のために』(専門医のための精神科臨床リュミエール 16),

中山書店, 東京, pp.263-264.

- [7] 福田正人, 三國雅彦 (2010) うつ病の NIRS 研究. 樋口輝彦編『最新うつ病のすべて』, 医歯薬出版株式会社, 東京, pp.201-207.
- [8] 福田正人, 亀山正樹 (2009) 脳画像検査. 山内俊雄・岡崎祐士・神庭重信・小山司・武田雅俊 編『精神科専門医のためのプラクティカル精神医学』, 中山書店, 東京, pp.205-9.
- [9] 福田正人 (2009) 精神病理・心理療法と脳科学. 金生由紀子・下山晴彦 編『精神医学を知るーメンタルヘルスの専門職のために』, 東京大学出版会, 東京, pp.225-255.
- [10] 福田正人, 亀山正樹 (2009) 近赤外線スペクトロスコーピィ. 三村將 他編『老年期うつ病診療ハンドブック』, 診断と治療社, 東京, pp.74-80.
- [11] 福田正人 編 (2009) 『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィ検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京.
- [12] 福田正人, 須田真史, 亀山正樹, 上原徹 (2009) 精神疾患における NIRS の意義. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィ検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, pp.40-51.
- [13] 福田正人, 青山義之, 武井雄一, 成田耕介 (2009) NIRS の神経生理学的基礎. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィ検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, pp.52-65.
- [14] 心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会, 福田正人, 三國雅彦 (2009) NIRS 検査法標準化の試み. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィ検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, pp.222-231.
- [15] 滝沢龍, 福田正人, 心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会 (2009) 多数データ・個別データの解析. 福田正人 編『精神疾患と NIRS - 光トポグラフィ検査による脳機能イメージング』, 中山書店, 東京, pp.232-247.
- [16] 福田正人 編著 (2008) 『もう少し知りたい統合失調症の薬と脳』, 日本評論社, 東京
- [17] 福田正人, 心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会 (2008) NIRS 検査による精神疾患の診断. 福田正人編『精神疾患と脳画像』. 中山書店, 東京, pp.227-241.
- [18] 福田正人 編著 (2008) 専門医のための精神科臨床リュミエール『精神疾患と脳画像』. 中山書店, 東京.
- [19] 福田正人 (2008) 神経生理学 (総論・基礎研究). 上島国利・樋口輝彦・野村総一郎・大野裕・神庭重信・尾崎紀夫『気分障害』, 医学書院, 東京, pp.223-233.
- [20] 滝沢龍, 福田正人 (2008) NIRS. 平安良雄・笠井清登『精神疾患の脳画像解析・診断学』, 南山堂, 東京, pp.61-70.
- [21] 福田正人 (2008) 知覚の実在感の成立ー小林論文へのコメント. 松下正明・加藤敏・神庭重信編『精神医学対話』, 弘文堂, 東京, pp.71-73.
- [53] 福田正人 (2008) 統合失調症の幻聴の生物学的背景. 松下正明・加藤敏・神庭重信編『精神医学対話』, 弘文堂, 東京, pp.51-71.

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Sato T, Sakurai N, Narita K, Kameyama M, Uehara T, Mikuni M : Near-infrared spectroscopy in psychiatry (Symposium 2 : Use of near-infrared spectroscopy (NIRS)). The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.10.28.-11.1.

- [2] Takizawa R, Kasai K, Fukuda M : Near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatric disorders (Symposium 12 : Physiological abnormalities in psychiatric disease). The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.10.28.-11.1.
- [3] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Sato T, Sakurai N, Narita K, Kameyama M, Uehara T, Mikuni M : Approval of NIRS as the advanced medical technology in psychiatry (Symposium 52 : NIRS application in clinical psychiatry). The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.10.28.-11.1.
- [4] Takizawa R, Kasai K, Fukuda M : NIRS application to psychiatric diagnosis and clinical evaluation (Symposium 52 : NIRS application in clinical psychiatry). The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.10.28.-11.1.
- [5] Fukuda M, Suda M, Aoyama Y, Takei Y, Sato T, Kameyama M, Narita K, Uehara T, Mikuni M : Near-infrared spectroscopy in mood disorders (Symposium S-05 : Near-infrared spectroscopy in psychiatry: current status and future prospect). The 9th World Congress of Biological Psychiatry, Paris, 2009.6.28.-7.2.
- [6] Fukuda M, Mikuni M (2008) Future prospect of diagnosis and treatment of psychiatry disorders using near-infrared spectroscopy (Symposium S-14. Monitoring pharmacotherapy in psychiatric disorders: functional neuroimaging and neurophysiological perspectives). The XXVI Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium, Munich, 2008.7.13-17.
- [7] Suda M, Fukuda M, Sato T, Kameyama M, Mikuni M (2008) Frontal lobe function in eating disorders: a multichannel near-infrared spectroscopy study. The XXVI Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologium, Munich, 2008.7.13-17.
- [8] Kameyama M, Fukuda M, Uehara T, Ida I, Mikuni M : Frontal lobe dysfunction in schizophrenia: a near-infrared spectroscopy study (Symposium 21: Cognitive impairment in schizophrenia: neurobiology and therapeutic intervention). 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, 2008.9.11-13.
- [9] Takizawa R, Tochigi M, Kawakubo Y, Marumo K, Sasaki T, Fukuda M, Hashimoto K, Kasai K : Effect of sigma-1 receptor gene polymorphism on prefrontal function in schizophrenia: a NIRS study. 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress and 30th Annual Meeting of JSBP, Toyama, 2008.9.11-13.
- [10] Suda M, Fukuda M, Uehara T, Sato T, Aoyama Y, Mikuni M : Frontal lobe function in eating disorders: a multichannel near-infrared spectroscopy study. 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, 2008.10.30.-11.2.
- 【シンポジウム・招待講演】
- [11] 武井雄一, 須田真史, 青山義之, 成田秀幸, 成田耕介, 石毛陽子, 服部卓, 桜井敬子, 亀山正樹, 福田正人, 三國雅彦 : NIRS と MEG による気分障害の研究 (シンポジウム 3 : 気分障害研究 UP TO DATE). 第 32 回日本生物学的精神医学会, 小倉, 2010.10.7-9.
- [12] 福田正人, 亀山正樹, 結城直也, 高橋啓介 : 統合失調症の臨床像 (基礎・臨床統合シンポジウム : 統合失調症の神経科学). 第 33 回日本神経科学大会, 神戸, 2010.9.3.
- [13] 福田正人 : 脳機能と SST. 第 16 回 SST