

近年では食味分析として糖度を測定する技術にも応用されている。生体への応用としては筋組織から始まり、1977年にJöbsisによって近赤外光を用いた脳のヘモグロビン濃度測定が報告され⁸⁾、その後の脳機能の研究につながった。1993年に高次脳機能に関する報告がされるようになり⁹⁾¹⁰⁾、1995年にMakiらにより多チャンネル同時計測の画像化が報告され¹¹⁾、1998年にWatanabeらによって画像化データが臨床応用されるようになった¹²⁾。多チャンネルNIRS装置が厚生労働省から薬事承認され、2002年4月には脳外科手術前の言語優位半球同定やてんかん焦点の測定のためのNIRS計測が保健取組された(670点)。精神医学への臨床応用は、1994年にOkadaらによる統合失調症についての報告が始まりであり¹³⁾、以後日本人研究者を中心に研究が進み、後述するように現在の先進医療につながった。

2. NIRSの原理

NIRSや機能的核磁気共鳴画像法(functional magnetic resonance imaging ; fMRI)、ポジトロン断層法(positron emission tomography ; PET)、シングルフォトン断層法(single photon emission tomography ; SPECT)は脳機能イメージング法の中で、神経血管カップリング(neurovascular coupling)理論のもとに神経活動によって引き起こされる脳血流の変化を計測するものに分類され、脳波や脳磁図などのように電気信号を直接計測するものとは異なる。神経血管カップリングとは、神経が活動する際に酸素や代謝物質を必要とするため、神経細胞の周囲に血流が増加することを応用した理論である。近赤外光は生体を透過しやすいという特徴があるが、酸素化ヘモグロビン([oxy-Hb])と脱酸素化ヘモグロビン([deoxy-Hb])は光の吸収係数が異なるため、2つの波長を用いて計測することにより両者の濃度を計算することが可能となる。しかしながら、頭皮から計測する場合、近赤外光は頭皮や筋肉、頭蓋骨、髄液、脳実質などによって吸収、散乱することになる。その結果、実際に近赤外光が進んだ距離(光路長)を正確に測定することはできないため、ヘモグロビンの定量化は困難である。また、散乱光を測定しているために頭皮から2~3 cm程度の深さまでが測定範囲であり、これらの要因によって空間分解能を高め

ることが困難となる¹⁴⁾。したがって、NIRSには限界や欠点があり、NIRS計測を始める際や計測結果を解釈する際に原理の理解が必要である。NIRSの[oxy-Hb]は毛細血管や静脈側のヘモグロビン酸素化を測定していると考えられている¹⁵⁾。動物実験では局所の脳血流変化と[oxy-Hb]の変化の相関が高いという結果が示されており¹⁶⁾、NIRSでは[oxy-Hb]の変化が脳活動の指標として考えられている。

3. 他の脳機能イメージング法と比べたNIRSの利点

他の脳機能イメージング法と比較すると、近赤外光を使っていることが最も大きな特徴である。NIRSの利点を以下にあげる。①近赤外光は生体に非侵襲的であることから高磁場や放射線を使用する他の検査に比べて安全性が高い。そのため乳幼児や小児の測定、繰り返し測定などが可能となる。②被験者が自然な姿勢で検査ができるため、検査によるストレスが少ない。③体の向きや位置が自由に調節できるため、検査の幅が広がる。④検査時に騒音を発しない。⑤装置がコンパクトであるため移動も可能である。⑥0.1秒ごとに計測しているため時間分解能が比較的高い。⑦長時間の連続測定も可能である。⑧機器による誤差が少ない。⑨再現性が高い。⑩比較的安価である。再現性については複数回測定した報告があり、その間隔は1週間から半年であるが、いずれも一定の再現性が確認されている^{17)~20)}。

4. 他の脳機能イメージング法と比べたNIRSの限界・欠点

前述のようにNIRS特有の利点はあるが、NIRSは万能な脳機能イメージングではなく、限界や欠点も有している点に注意しなければいけない。その限界・欠点を以下にあげる。①市販されている装置によるデータは、ヘモグロビン濃度に光路長を掛けた値であり、光路長が定量化できない以上¹⁴⁾、データを絶対値として扱うことはできず、絶対値を必要としないブロックデザインや事象関連法といった測定方法を用いることで脳機能測定に応用できる。②近赤外光は頭皮から2~3 cm程度の生体内を通過するため、脳の深部までは測定できない点はMRIなどよりも劣る。③前述したように空間分解能は低くなってしま

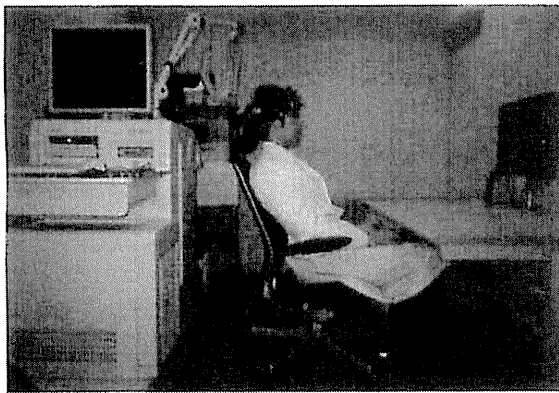


図1 NIRS装置

う。④脳波検査などのように電気信号を直接計測せず、神経活動に関連して変化するヘモグロビンを測定していることから速い神経活動の変化を捉えることはできない。

5. NIRSデータの脳構造との対応

空間分解能が低いという限界はすでに述べたが、多チャンネルNIRS装置から得られたデータには大きな問題があることに気づく。NIRSから得られる情報は脳機能のデータのみであり脳構造のデータがない。20世紀初頭に作られたBrodmann脳地図は脳を解剖学的に分類し、その分類が脳機能に対応しているものである。すなわち、NIRSは脳構造と脳機能との対応によってデータを解釈することができなかつたのである。対策としてMRIと同時測定するなどの方法論は存在するものの、NIRSの長所である簡便さや低拘束性が犠牲になる。この問題を解決するため、壇らは脳波測定時に使用する国際10-20システムと標準脳とを対応させる技術、バーチャルレジストレーション法を開発した²¹⁾。この方法論を用いることで、空間分解能の低いデータをどのように解釈するのかという問題に一定の道筋がついたと思われる。

このようにNIRSは他のイメージング法と異なった特徴を持つが、利点を生かした測定を行うことでNIRS独自の知見を得られる可能性がある。また、安全性や低拘束性は他の検査法にはない長所であり、臨床へ導入しやすい検査であるといえる。

NIRSの測定方法

国立精神・神経医療研究センター病院では多チャンネル光トポグラフィ装置(日立メディコ社製ETG-4000)を用いている(図1)。この装置は前頭部から左右側頭部までを測定することが可能である(図2)。実際の測定は専用の検査室で行っている(図1)。

測定にはなんらかの遂行課題を用いることになるのであるが、先進医療では言語流暢性課題(verbal fluency task; VFT)を採用している施設が多いのではないかとと思われる。

VFTは、被験者に「え」という文字を提示すると、被験者が「えんぴつ」、「えのぐ」、「えりまき」といったように「え」を頭文字とする単語を発語することになる。実際の検査では、VFTの頭文字を20秒ごとに3回提示することで、60秒間行うほか、「あ・い・う・え・お」を繰り返す統制課題を課題前の30秒間と課題後の70秒間の合計100秒間行う(図3)。この「あ・い・う・え・お」を繰り返す統制課題は、最小限の脳活動で自然に出てくる言葉であることに加え、VFT中と同じく発語しているため、両者の脳活動の差が実質的な賦活と捉えることができる。

精神疾患ごとのNIRS波形の特徴

これまで神経心理学検査を用いた研究で精神疾

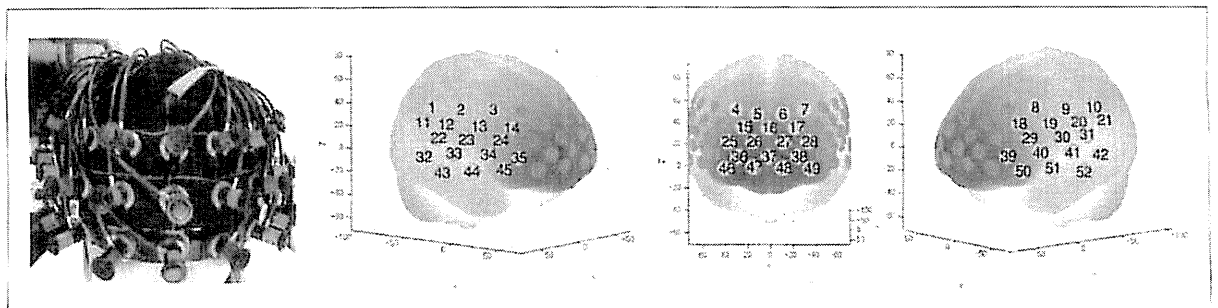


図2 測定範囲

患の前頭葉機能障害が示されてきた。一方で、前頭葉機能障害を脳機能イメージングによって表現できないかが試みられてきた。その結果、気分障害や統合失調症などでは前頭葉機能の低下や神経ネットワークの障害が存在するという報告がされてきた²²⁾²³⁾。NIRSを精神疾患の診断評価ツールに応用しようという試みは、精神疾患ごとに異なった前頭葉機能障害を示すという仮説のもとに行われ、後述するような報告がされている。なお、NIRS装置は前頭部から左右側頭部までを測定することができ、かつ連続測定が可能であるため前頭葉機能障害の時間変化について検討ができる。そのため、精神疾患の診断評価ツールとして適切な検査であると思われる。

心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会(以下、NIRSの会)による多施設共同研究で、うつ症状を示すうつ病、躁うつ病、統合失調症を6~8割の精度で鑑別できている⁵⁾⁷⁾。臨床への応用としては、2009年4月からは先進医療として、実際の臨床場面でも鑑別診断補助として用いられている。なお、先進医療「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」の目的は、国際統計分類第10版(International Classification of Diseases Tenth Revision ; ICD-10)において、統合失調症圏(F2)、気分障害圏(F3)によると考えられるうつ症状の鑑別診断を補助するためである。

国立精神・神経医療研究センター病院では2009年10月から光トポグラフィー専門外来を開設し(http://www.ncnp.go.jp/hospital/guide_s_outpatient/detail09.html)、先進医療によるNIRS測定を行っている。臨床への応用で筆者が感じたことは、NIRSの結果によって診断の思考過程の整理ができること、患者の疾患理解が深まることである。図4に国立精神・神経医療研究センター病院で測定した疾患ごとの前頭部加算平均波形を示し、これまでの主な論文を紹介する。

1. うつ病、躁うつ病

Okadaらが1996年に健常者を対照とした鏡映描写課題(mirror drawing task ; MDT)を用いた研究を行った。それによると、うつ病被験者の半分は劣位半球が反応したパターンと残り半分は両側半球が反応したパターンに分かれた。健常者では優位半球が反応するパターンであり、う

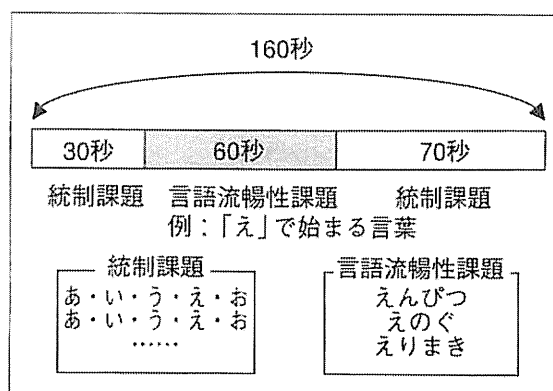


図3 測定条件

つ病では異なるパターンを示したと報告した²⁴⁾。Matsuoらは、2002年に大うつ病性障害と双極性障害それぞれ寛解状態の被験者で健常者を対照にVFTを用いた研究を行った。両患者群は健常者と比べてVFT中の前頭部[oxy-Hb]の増加量が有意に少なかった。また、過呼吸中の[oxy-Hb]の減少が大うつ病性障害群では有意に少なかったと報告した¹⁾。Herrmannらは2004年に、うつ病や抑うつ状態を対象にVFTを用いた研究を行った。VFT中の賦活は両側性に減少しており、前頭葉機能障害を反映した結果ではないかと考察している²⁾。Sutoらは、2004年にうつ病や統合失調症を対象にVFTを用いた研究を行い、うつ病群では課題の初期に[oxy-Hb]の増加が小さい結果であった³⁾。またKameyamaらは、2006年に双極性障害、大うつ病性障害を対象にVFTと指タップ課題を用いた研究を行った。双極性障害群では課題初期の[oxy-Hb]の増加は小さいものの、課題後半にはうつ病群や健常群よりも[oxy-Hb]が増加したという結果であった⁴⁾。なお、SutoらやKameyamaらの研究方法はその後のNIRS研究の基礎となっている。高齢発症のうつ病を対象としてPuらが2008年に研究報告をしている。それによると、前頭極部(ブロードマン第10野)の[oxy-Hb]変化量は社会適応自己評価尺度(Social Adaptation Self-evaluation Scale ; SASS)と正の相関を示していた。つまり、高齢発症のうつ病患者で社会適応が悪いほど、NIRSにおいてVFT中の前頭極の賦活が減少することを示している²⁵⁾。また、これらの波形パターンの違いを判読することにより鑑別診断の補助として役立てている。NIRSの会による多施設共同研究では、うつ病62名、躁うつ

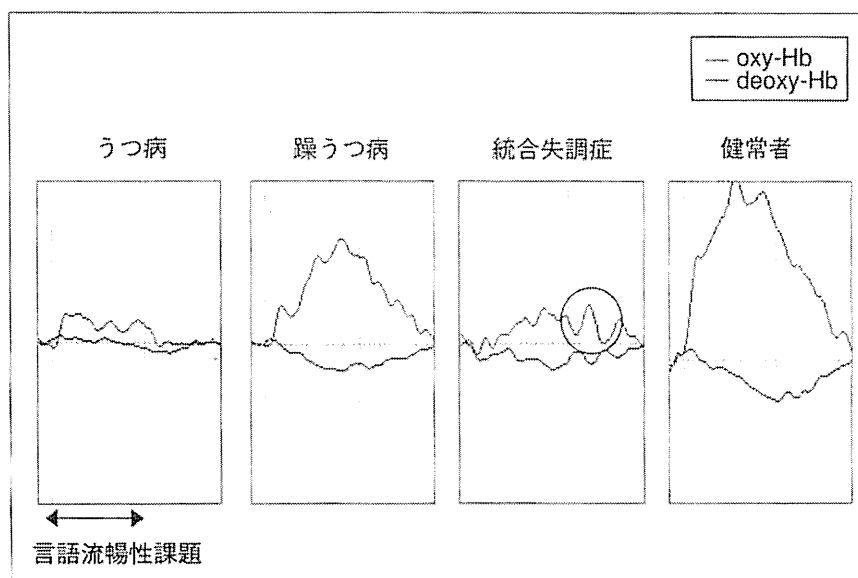


図4 うつ病，躁うつ病，統合失調症，健常者の前頭部加算平均波形

健常被験者群では，課題開始とともに速やかに[oxy-Hb]が大きく増加し，課題中盤でピークに達する．課題に対する賦活量は非常に大きく，課題終了とともに速やかに基線に戻る．うつ病群では課題開始直後に[oxy-Hb]は速やかに増加するが，その増加量は小さく，課題中は平坦に経過する．躁うつ病群では課題開始後ゆっくりと[oxy-Hb]が増加していき，ピークが課題後半に遅延する．統合失調症では遂行課題と脳賦活のタイミングが健常者とは異なる³⁾⁵⁾⁷⁾．課題開始後の[oxy-Hb]の反応性が乏しく，課題中も増加しないことが多い．課題が終了し[oxy-Hb]が減少している最中に再び[oxy-Hb]が再度増加する．

病17名について検討した結果，臨床診断とNIRSによる診断の一致率はうつ病で69%，躁うつ病で81%と高く，鑑別診断補助としてのNIRSの有用性が示される結果となっている⁷⁾．

2. 統合失調症

統合失調症を対象としたNIRS研究は比較的多く報告されているが，Okadaらが1994年に統合失調症を対象としてMDTを用いた最初の研究を行い，健常者とは優位半球の賦活パターンが異なっていたと報告した¹³⁾．遂行課題としてはVFTを用いた報告が最も多く³⁾⁶⁾，乱数生成課題による報告もある²⁸⁾．さらに，Sutoら³⁾やTakizawaら⁶⁾が統合失調症のVFTを用いた研究手法について一定の傾向を示した．Takizawaらの報告によると健常者と比較してVFT中に前頭前野が緩やかに賦活し，賦活量自体も減少している．そして，VFT終了後にいったん[oxy-Hb]が減少するが，その後[oxy-Hb]が再度増加するという特徴がある．また，前頭極の賦活は他の前頭前野，上側頭部よりも減少しており，機能の全体的評定(the Global Assessment of Functioning ; GAF)と正の相関を示した．

すなわち，前頭極皮質の賦活は統合失調症の機能障害と関連していると報告している⁶⁾．

3. パニック障害

Akiyoshiらは，2003年に不安関連刺激，情動関連刺激を測定課題としたNIRS測定を行い，健常者と比べて左前頭部の[oxy-Hb]の低下を認めたと報告した²⁷⁾．Nishimuraらは，2007年に5名の未治療パニック障害患者を対象としてVFTを用いたNIRS研究を行った．その結果，健常者と比べて左下前頭葉で[oxy-Hb]変化量が減衰していると報告した²⁸⁾．さらに，2009年には左下前頭葉の[oxy-Hb]変化量がパニック発作回数と負の相関を示しており，広場恐怖の重症度は右前頭前野の[deoxy-Hb]変化量と正の相関を示していたと報告した²⁹⁾．なお，Ohtaらの2008年の報告ではパニック障害とうつ病では同様のhypofrontalityを示したとしており³⁰⁾，こと診断ツールとしてうつ病との鑑別は現時点では困難であるといわざるを得ない．しかしながら，他の検査と組み合わせることで判別率が向上するものと思われ，研究の発展が期待される．

NIRSが診断ツールとして 有効であった症例

症例は初診時30代前半男性。元来明るく何でも積極的に活動し、仲間からの信頼も厚かった。2年前に営業から内勤となる事務へ異動したことがきっかけとなってから「楽しくない」と愚痴をこぼすようになった。しだいに眠れなくなり、趣味の野球も「楽しくない」と誘われても行かなくなった。心配した上司のすすめで精神科を受診した。以後、うつ病の診断で抗うつ薬による治療を受けてきたが、うつ症状はなかなか改善せずに遷延していた。半年後に国立精神・神経医療研究センター病院を受診した。

本人からはうつ症状が中心で操作的にはうつ病の診断となるが、NIRSの結果は躁うつ病に典型的なパターンであった。そこで、NIRSの結果を提示し、あらためて問診したところ、季節性の気分変動が20代前半から始まり、20代後半には春先に売り上げが右肩上がり伸びていくため仕事が楽しくて仕方なく、プライベートでも睡眠時間を削ってまで夜飲みに出かけ、一睡もせずに翌日仕事に行くような生活となっていたことが判明した。診断を躁うつ病に、主剤を気分安定薬に変更したところ、数カ月後に寛解し復職した。

本症例は、診断ツールとしてNIRSが効果を示した典型例である。このように、NIRSは診断ツールとして大変有用な検査である。NIRSを有効に活用することで、より早期に診断を確定し、適切な治療を導入することで、患者の予後およびQOLの改善に役立つものと思われる。

おわりに

先進医療の対象となっているうつ病と躁うつ病、統合失調症は重篤な精神疾患であるうえに、同じ抑うつ症状を呈していてもそれぞれ主剤が異なるため、初期の診断が治療方針や予後に直結する。これまで述べたように、NIRSは診断補助としての限界を理解することで、有用な診断ツールとなりうる。さらに、客観的な指標を示すことで患者や家族の疾病理解が進み治療への導入がスムーズになるのではないと思われる。

現在、診断精度の向上や重症度の判定、検査時点における状態像の把握などを目的に臨床研究が進められている。今後は治療反応性の予測や薬効評価など、治療の側面においても発展していくことが期待される。

文 献

- 1) Matsuo K, Kato N, Kato T. Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychol Med* 2002 ; 32 : 1029-37.
- 2) Herrmann MJ, Ehrlis AC, Fallgatter AJ. Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004 ; 16 : 170-5.
- 3) Suto T, Fukuda M, Ito M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia : cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55 : 501-11.
- 4) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y. Frontal lobe function in bipolar disorder : a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-84.
- 5) 福田正人, 三國雅彦. 心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会. 近赤外線スペクトロスコピーNIRSによる統合失調症と感情障害の補助診断. *精神医学* 2007 ; 49 : 231-43.
- 6) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia : a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 2008 ; 99 : 250-62.
- 7) 滝沢 龍, 福田正人. 精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィ検査(NIRS)—先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」—. *MEDIX* 2010 ; 53 : 30-5.
- 8) Jöbsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977 ; 198 : 1264-7.
- 9) Kato T, Kamei A, Takashima S, et al. Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J Cereb*

- Blood Flow Metab 1993 ; 13 : 516-20.
- 10) Hoshi Y, Tamura M. Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity. *J Appl Physiol* 1993 ; 75 : 1842-6.
 - 11) Maki A, Yamashita Y, Ito Y, et al. Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys* 1995 ; 22 : 1997-2005.
 - 12) Watanabe E, Maki A, Kawaguchi F, et al. Non-invasive assessment of language dominance with near-infrared spectroscopic mapping. *Neurosci Lett* 1998 ; 256 : 49-52.
 - 13) Okada F, Tokumitsu Y, Hoshi Y, et al. Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1994 ; 244 : 17-25.
 - 14) Hoshi Y. Functional near-infrared optical imaging : Utility and limitation in human brain mapping. *Psychophysiology* 2003 ; 40 : 511-20.
 - 15) 酒谷 薫. 近赤外分光法の基礎原理Q&A. 片山容一, 酒谷 薫・編. 臨床医のための近赤外分光法. 東京 : 新興医学出版社 ; 2002. p. 1-9.
 - 16) Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M. Interpretation of near-infrared spectroscopy signals. A study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol* 2001 ; 90 : 1657-62.
 - 17) Watanabe A, Matsuo K, Kato N, et al. Cerebrovascular response to cognitive tasks and hyperventilation measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003 ; 15 : 442-9.
 - 18) Kono T, Matsuo K, Tsunashima K, et al. Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men. *Neurosci Res* 2007 ; 57 : 504-12.
 - 19) Schecklmann M, Ehlis AC, Plichta MM. Functional near-infrared spectroscopy : a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage* 2008 ; 43 : 147-55.
 - 20) Kakimoto Y, Nishimura Y, Hara N. Intrasubject reproducibility of prefrontal cortex activities during a verbal fluency task over two repeated sessions using multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci* 2009 ; 63 : 491-9.
 - 21) Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, et al. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage* 2007 ; 34 : 1506-18.
 - 22) Fusar-Poli P, Perez J, Broome M. Neurofunctional correlates of vulnerability to psychosis : a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2007 ; 31 : 465-84.
 - 23) Anand A, Li Y, Wang Y. Activity and connectivity of brain mood regulation circuit in depression : a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2005 ; 57 : 1079-88.
 - 24) Okada F, Takahashi N, Tokumitsu Y. Dominance of the 'nondominant' hemisphere in depression. *J Affect Disord* 1996 ; 37 : 13-21.
 - 25) Pu S, Matsumura H, Yamada T, et al. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late-onset major depression : Multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008 ; 62 : 728-37.
 - 26) Shinba T, Nagano M, Kariya N, et al. Near-infrared spectroscopy analysis of frontal lobe dysfunction in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55 : 154-64.
 - 27) Akiyoshi J, Hieda K, Aoki Y, et al. Frontal brain hypoactivity as a biological substrate of anxiety in patients with panic disorders. *Neuropsychobiology* 2003 ; 47 : 165-70.
 - 28) Nishimura Y, Tani H, Fukuda M, et al. Frontal dysfunction during a cognitive task in drug-naive patients with panic disorder as investigated by multi-channel near-infrared spectroscopy imaging. *Neurosci Res* 2007 ; 59 : 107-12.
 - 29) Nishimura Y, Tani H, Hara N, et al. Relationship between the prefrontal function during a cognitive task and the severity of the symptoms in patients with panic disorder : a multi-channel NIRS study. *Psychiatry Res* 2009 ; 172 : 168-72.
 - 30) Ohta H, Yamagata B, Tomioka H, et al. Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Depress Anxiety* 2008 ; 25 : 1053-9.

