

## NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕 精神疾患の早期診断に有用な NIRS 検査法の標準化と普及

分担研究者 福田正人（群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学講座・准教授）

### 研究要旨

2009 年より「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として先進医療に承認されている NIRS 検査について、検査法や解析法の標準化と普及を図るために、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』を刊行するとともに、国立精神・神経医療研究センター病院で検査法についての講習会「NCNP 光トポグラフィ講習会」とデータ解析についてのセミナー「NCNP 光トポグラフィ判読セミナー」を実施し、また日本統合失調症学会でハンズオンセミナーを実施した。さらに、NIRS の特徴を生かして、対人関係としての対話における脳機能や意欲の脳機能を検討するためのシステムを確立した。

#### A. 研究目的

##### (1)精神疾患についての脳画像検査の現状

精神疾患の診断と治療は、基本的には臨床症状にもとづいて行われている。

CT・MRI・SPECT・NIRS などの脳画像検査は、診療においては脳器質性精神疾患を除外することを目的に実施されることが多い。

いっぽう研究においては、統合失調症を始めとする精神疾患について脳画像検査でさまざまな所見が認められることが明らかとなってきた。例えば統合失調症

においては、脳室の拡大、脳溝の開大、上側頭回や前頭葉の萎縮などの所見である。これは、脳画像検査法の技術的進歩やデータ解析法の発展により、精神疾患で認められる微細な所見を捉えやすくなってきたことによるものである。

こうした所見は群間比較における有意差として認められるものであり、健常群や他の精神疾患群との重なりは多い。そのため、個々の症例においてそうした所見が確認できても、そのまま診断や治療に応用できるわけではない。認められた所見は正常範囲内と判断され、診療に生かされないままで見過ごされている現

状がある。

## (2) 脳画像検査実用化の意義

しかし、脳研究の進歩により情動（「感情脳」）や対人関係（「社会脳」）や自我機能（「自我脳」）など精神疾患において重要な精神機能の脳基盤が明らかになってきているので、たとえ正常範囲内であってもそうした所見の意義を問う価値はあると考えられる。

そうした検査の診療における有用性としては、次のようなことが考えられる。

- ①診断が確定していない時点での補助検査としての利用、
- ②精神疾患の診断が確定したうえで病態の進行（臨床病期）を検討するための目安としての利用、
- ③治療効果や回復を判定する指標としての利用、
- ④それらのことを通じて当事者や家族が病気や障害を受け止めたうえで主体性と能動感をもって医療や福祉に臨むことを推進するための利用、

などが考えられる。

## (3) 先進医療としての NIRS

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 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。

2009 年 4 月、この NIRS は「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野として初めての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。2012 年 3 月末現在で 14 施設で実施されている。

【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光トポグラフィ検査について 1 年以上の経験がある、④光トポグラフィ検査について 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光トポグラフィ検査について 5 例以上の実績がある。

そこで、この検査法の標準化と普及を本年度の研究目的とした。

## B. 研究方法, C. 研究結果

### (1) NIRS 検査の標準化

これまでの研究において確立した 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書籍を作成し刊行した。



CONTENTS	
はじめに	4
1 測定	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 検査の目的と目的について	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	29
3.1 波形の解釈	29
3.2 波形パラメータ	29
3.2.1 課題中の反応の大きさ	29
3.2.2 検査全体の反応タイミング	29
3.2.3 課題開始時の傾き	29
3.2.4 側頭部の課題中の反応の大きさ	29
3.3 よく見られる特徴的な波形	29
3.3.1 左右差	29
3.3.2 ゆらぎ・律動	29
3.4 非典型波形	29
4 検査実施に関するQ&A	109
4.1 性別・年齢・課題成績	109
4.2 脳波・磁気	109
4.3 波形の判別	109
5 参考文献	113

その内容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 先進医療の実践
  - 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

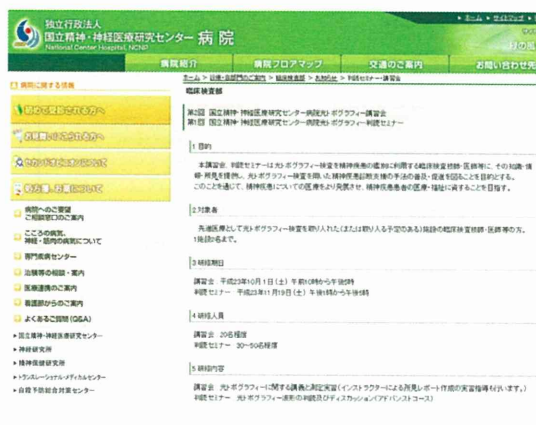
### 11.2 東京大学

## (2) NIRS 検査法の普及

### ① NCNP における講習会とセミナー

国立精神・神経医療研究センターNCNP 病院で開催された「NCNP 光トポグラフィー講習会」(2011.10.1.) および「NCNP 光トポグラフィー判読セミナー」(2011.11.19.) に講師として協力した。

講習会は、解説の後に実際に検査法をトレーニングするもので、臨床検査技師を中心とした参加があった。セミナーは、参加者が持ち寄った個別のデータについて判読の意見交換を行うもので、とくに非典型的で判読が困難なデータについて、活発な意見交換を行うことができた。





この判読セミナーの様子は、NHK スペシャル「ここまで来た！ うつ病治療」(2012.2.12.)で参加者の声とともに紹介された。

## ②統合失調症学会でのハンズオン

第6回日本統合失調症学会においてハンズオンセミナー1「先進医療『うつ症状の光トポグラフィー検査』」を担当し、その場で実際の検査を行うことで標準検査法の普及を図った。



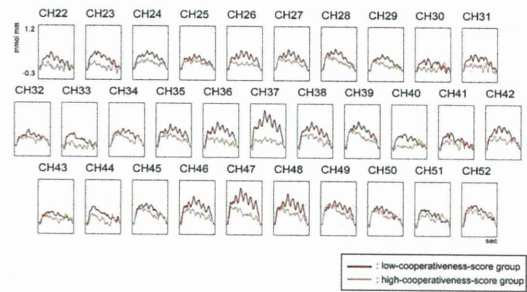
## (3) 会話における脳機能

### ①会話中の脳機能の NIRS 測定

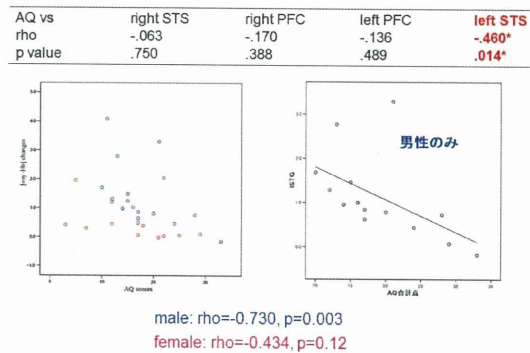
NIRS には、座位などの自然な姿勢のまま、発声や動作を行いながら脳機能を検査できるという特徴がある。こうした特徴を生かして、初対面の検査者との会話のやりとりを15秒交代で180秒間行なう課題の最中の脳活動を NIRS で検討した。会話という対人関係の脳基盤を検討する試みである。

会話の180秒間に応じて前頭極を中心とした酸素化ヘモグロビン(oxy-Hb)濃度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。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。



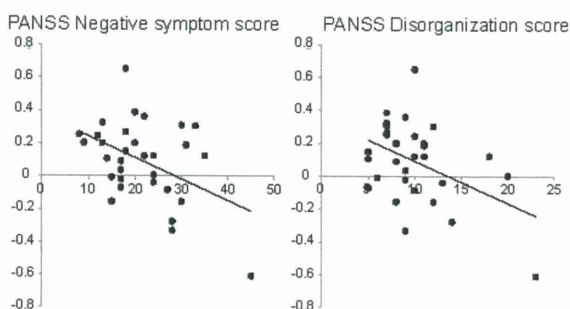
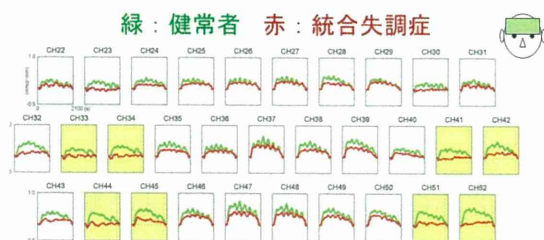
さらに、こうした会話による賦活の個人差と自閉症傾向との関連を autism quotient (AQ) 得点で検討すると、左側頭部領域において会話による賦活と AQ 得点との間に負の相関を認め、その相関は対象を男性にのみ限定するとより強く認められた。これは、他人の視線など対人認知において重要な情報処理が上側頭溝周辺で行われていること、そうした対人認知の障害は男性でより強く認められやすいことと対応する所見と考えられた。



### ②統合失調症の会話中の前頭葉機能

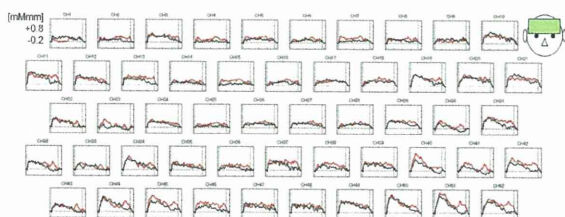
この課題で、統合失調症について検討を行なうと、全体としての賦活は、腹外側前頭前野や側頭葉に近い部位において減衰しており、PANSSで評価した陰性症状や不統合症状と負の相関を示すいっぽうで、前頭葉内側面に近い部位では減衰は目立たなかった。また、発話/聴取

相に応じた賦活が明瞭ではなかった。これらの所見は、統合失調症において実行機能や情報の受信・送信の切替え機能が不十分であることと、自我機能の過敏に対応する可能性が考えられた。



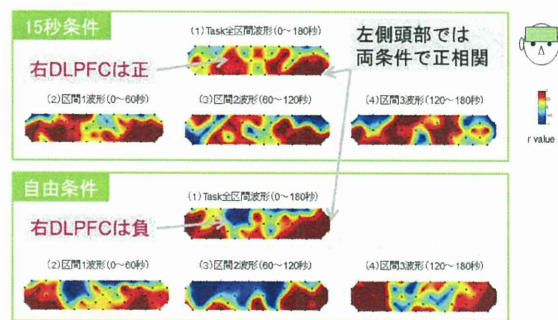
### ③ 会話における対人関係の脳機能

この検討を発展させ、会話を行っている2名の脳機能を同時に測定し、その関係を検討する試みを行った。初対面の被検者ペア7組について、上記と同じ15秒交代の180秒間の会話課題（15秒条件）と、そうした制約のない自由な会話（自由条件）の2課題を実施し、その最中の脳活動をNIRSで検討した。



いずれの課題においても、前頭部から側頭部にかけての広い範囲で賦活が認められたが、自由会話（黒線）では180秒

の課題区間の後半で賦活が小さくなっていくのに対して、制約会話（赤線）ではそうした傾向が目立たなかった。これは、制約会話において15秒交代という不自然な会話を継続するために、意識的な努力を必要としたことを反映した結果と考えられた。



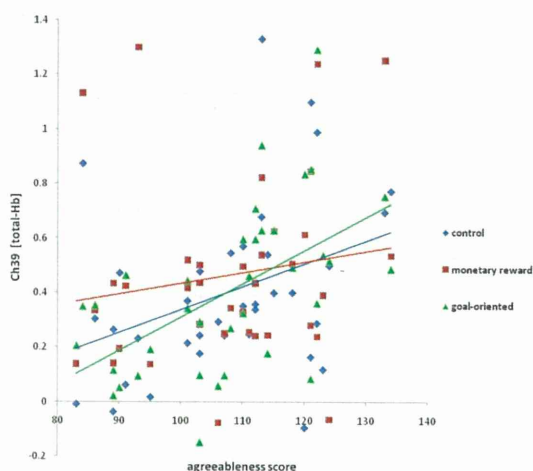
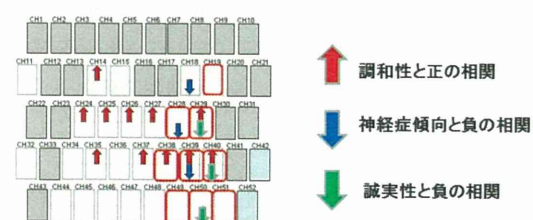
会話を行った2名のペアの脳賦活の関係を波形相関として検討すると、15秒条件では広い範囲で正の相関を認めたのに対して、自由条件ではそうした正の相関のなかで右半球の背外側前頭前野では相関は負であった。制約会話における広い範囲の正の相関は、不自然な会話を継続するために2名の被検者の脳賦活が同期していたことを示唆すると考えられる。これに対して自由会話での負の相関は、場の雰囲気にもとづいて自然に話し手と聞き手という役割分担とその交代ができたこと、そうした場の雰囲気や役割分担を右背外側前頭前野が担っていることを示唆すると考えられた。

このようにして、自然な姿勢で会話を行っている最中の脳活動を捉え、しかも2名の脳機能の関連を検討することで、対人関係の脳機能を明らかにすることができると示唆された。精神疾患の診断や治療にこの方法を応用できる可能性を検討していきたい。



#### (4) 意欲の脳機能

意欲のように、さまざまな精神疾患において臨床的には重要であるが、客観化や定量化が難しい機能についても検討が可能となる可能性がある。健常者を対象として言語流暢性課題を金銭報酬条件（回答単語毎に金銭を支払う，externally motivated）と目標設定条件（回答数の現状と目標を視覚的に提示する，internally motivated）で行い対照条件と比較すると、NIRSによる賦活には3条件で差を認めないが、revised NEO personality inventory (NEO-PI-R)で評価した性格傾向のうち対人関係に対応する愛想の良さ agreeableness が NIRS で捉えた賦活と正の相関を示し、しかも対照条件と目標設定条件で認める交互作用が金銭報酬では認められなくなった。金銭報酬という人為的な報酬が加わることで、脳賦活が不自然になってしまう可能性を示した結果であった。



#### D. 考察

先進医療として承認を受けた NIRS の検査法および解析法について、それを書籍としてまとめることで標準化を図るとともに、講習会・セミナー・ハンズオンなどの形で普及を図ることが重要であることが明らかとなった。また NIRS の特徴を生かすことで、会話における脳機能や意欲の脳機能など、従来の研究手法では明らかにすることが難しかった脳機能の側面を検討できることを示すことができた。

#### E. 結論

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」について、書籍・講習会・セミナー・ハンズオンなどにより、標準化と普及を図ることができた。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 【英文雑誌】

- [1] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (in press) Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects. *Psychiat Clin Neurosci*, in press.

- [2] Narita K, Fujihara K, Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Uehara T, Majima T, Kosaka H, Amanuma M, Fukuda M, Mikuni M (2012) 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 [DOI: 10.1002/hbm.21354 ]
- [3] 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* 70:e35-e36 [DOI: 10.1016/j.biopsych.2011.03.034].
- [4] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K (2011) Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res* 132:54-61. [DOI: 10.1016/j.schres.2011.07.014]
- [5] 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* 45:447-449. [DOI: 10.1002/eat.20927]
- [6] 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* 6:e20021. [DOI: 10.1371/journal.pone.0020021]
- [7] 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. [DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.11.030]
- 【邦文雑誌】
- [8] 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人 (2012) ヒト前頭前野の発達と進化. 日本生物学的精神医学会誌 23:41-16.
- [9] 福田正人, 吉田寿美子, 杉村有司, 小川勝, 大溪俊幸, 樋口智江, 内山智恵, 安井臣子 (2012) 光トポグラフィー検査 (NIRS) による脳機能測定. 検査と技術 40:182-188.
- [10] 福田正人 (2012) 心理現象・精神症状の脳機能と近赤外線スペクトロスコピー (NIRS). *Brain and Nerve* 64:175-183.
- [11] 武井雄一, 須田真史, 青山義之, 成田耕介, 桜井敬子, 亀山正樹, 福田正人, 三國雅彦 (2011) NIRS と MEG による気分障害の研究. 日本生物学的精神医学会誌 22:75-81.
- [12] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之, 佐藤利正, 桜井敬子, 成田耕介, 亀山正樹, 三國雅彦 (2011) 精神疾患・心理現象と NIRS. 最新精神医学 16:293-301.
- [13] 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.
- [14] 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 の紹介ー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.
- 【書籍】
- [15] 福田正人 (2012) 脳画像からわかる統合失調症の仕組みと回復. 宇田川健・



寺尾直尚・高橋清久 編『精神障害をもつ人のアンチスティグマとリカバリー』（リカバリー全国フォーラム）、精神・神経科学振興財団、東京、pp.44-65, 127-128, 158-141.

[16] 福田正人（2012）診察・診断・検査. 加藤進昌・神庭重信 編『TEXT 精神医学』（改訂4版）、pp.35-62.

[17] 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集 (2012)『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, 東京, pp230.

[18] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 光トポグラフィ検査によるうつ状態の鑑別. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.34-45.

[19] 武井雄一, 管心, 栗田澄江, 笠井清登, 福田正人, 三國雅彦 (2012) 脳磁図 (MEG) の精神疾患診断への応用. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『精神疾患診断のための脳形態・機能検査法』, 新興医学出版社, pp.161-174.

[20] 福田正人, 須田真史, 武井雄一, 青山義之 (2012) 精神疾患・心理現象への応用とうつ症状の先進医療. In: 酒谷薫監修・岡田英史, 星詳子, 宮井一郎, 渡辺英寿 編集『NIRS－基礎と臨床』, 新興医学出版社, 東京, pp.148-160.

[21] 福田正人 (2011) 光トポグラフィ. 笠井清登, 村井俊哉, 三村將, 岡本泰昌, 大島紀人『精神科研修ノート』, 診断と治療社, 東京, pp.170-172.

[22] 中村ユキ[著]・福田正人[監修] (2011)『マンガでわかる！ 統合失調症』, 日本評論社, 東京, pp.198

[23] 福田正人 (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検査」ガイドブック』, 中山書店, 東京, pp.116.

[24] 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ーは有力か? 上島国利・三村將・中込和幸・平島奈津子 編『EBM 精神疾患の治療 2011-2012』, 中外医学社, 東京, p.114-121.

## 2. 学会発表

[1] 武井雄一, 須田真史, 青山義之, 山口美穂, 桜井敬子, 成田耕介, 福田正人, 三國雅彦:統合失調症における下前頭回と側頭葉の機能異常－自然な会話時のNIRSによる検討. 第7回日本統合失調症学会, 名古屋, 2012.3.16.

[2] 滝沢龍, 福田正人, 川崎真護, 笠井清登, 三村將, 中込和幸, 朴盛弘, 野田隆政, 丹羽真一, 岡崎祐士:うつ症状を呈する統合失調症・気分障害の鑑別診断補助の試み－光トポグラフィを用いた臨床検査の実用化の検討. 第7回日本統合失調症学会, 名古屋, 2012.3.16.

[3] 福田正人:心理現象・精神疾患へのNIRSの応用. 日本分光学会・近赤外分光部会・第7回シンポジウム, 東京, 2012.1.23.

[4] 福田正人:統合失調症の脳機能病態と臨床病期(ランチオンセミナー). 第15回日本精神保健予防学会, 東京, 2011.12.3.

[5] 福田正人:波形の読み方の基礎. 第1回NCNP光トポグラフィ判読セミナー, 東京, 2011.11.19.

[6] 福田正人:先進医療「うつ症状の光トポグラフィ検査」. 第59回精神科治療研究会(特別講演), 青森, 2011.11.5.

[7] 福田正人, 三國雅彦:先進医療「うつ症状の光トポグラフィ検査」(シンポジウム13:当事者に届く生物学的精神医学研究:バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発). 第107回日本精神神経学会学術総会, 東京, 2011.10.26.

- [8] 福田正人：光トポグラフィーについて。第2回 NCNP 光トポグラフィー講習会，東京，2011.10.1.
- [9] 武井雄一、須田真史、青山義之、成田耕介、桜井敬子、福田正人、三國雅彦：会話の最中の脳活動—気分障害についてのNIRSによる検討。第13回日本ヒト脳機能マッピング学会，京都，2011.9.1.
- [10] 福田正人：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」の実際。第11回 兵庫県精神神経科診療所協会 学術講演会（学術講演II），神戸，2011.8.6.
- [11] 福田正人：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」の実際（ハンズオンセミナー1）。第6回日本統合失調症学会，札幌，2011.7.18.
- [12] 福田正人，武井雄一，須田真史，青山義之，桜井敬子，石毛陽子，亀山正樹，成田耕介，三國雅彦，上原 徹：光トポグラフィー検査（NIRS）から見たうつ病（シンポジウム5：気分障害の分類に求められる地平）。第8回 日本うつ病学会，大阪，2011.7.11.
- [13] 福田正人：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」。川崎市精神科神経科医会，川崎，2011.06.18.
- [14] 里村嘉弘，滝沢龍，西村幸香，木納賢，福田正人，笠井清登：NIRSを用いたうつ症状を呈する大うつ病性障害と双極性障害の鑑別診断補助についての追跡検討。第33回日本生物学的精神医学会，東京，2011.5.22.
- [15] 福田正人，三國雅彦：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」（連携シンポジウム1：当事者に届く生物学的精神医学研究：バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発）。第33回日本生物学的精神医学会，東京，2011.5.22.
- [16] 滝沢龍，笠井清登，福田正人：ヒト前頭前野の発達と進化（シンポジウム5：進化論と生物学的精神医学の融合）。第33回日本生物学的精神医学会，東京，2011.5.22.
- [17] 福田正人，滝沢龍，笠井清登，三國雅彦，心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会：NIRSによる精神疾患補助診断と先進医療。第28回日本医学会総会2011 東京，東京，2011.4.9.

### 3. その他

研究と関連した成果が、NHK 総合放送：番組・NHK スペシャル「ここまで来た！ うつ病治療」（2012年2月12日）などで放映された。

### H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連して、研究期間以前に成立した特許「疾患判定支援システム」（特許：第4518281号，登録年月日2010.5.28.）および「生体光計測装置」（特許：第4555230号，登録年月日2010.7.23.）について、ヨーロッパ・アメリカ・中国に出願を行っている。

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕 神経認知機能を用いた精神病への早期診断

分担研究者 住吉太幹（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座・准教授）

研究要旨

統合失調症を含む精神病前駆期の鋭敏かつ客観的な診断法として、事象関連電位であるミスマッチ陰性電位(MMN)の検討を行なった。初回エピソード統合失調症(FES)、慢性期統合失調症(CS)、アットリスク精神病状態(ARMS)および健常者を対象とし、臨床病期の duration-MMN(dMMN)振幅に対する影響について検討を行った。結果として、dMMNの振幅に、健常者 =ハイリスク者 > 初回エピソード統合失調症患者 > 慢性統合失調症患者 の有意差を認めた。さらに、後に統合失調症を発症したハイリスク者における dMMN 振幅は、非発症者の振幅よりも有意に小さかった。以上の結果は、精神病への早期介入に資する精神科医療を促進すると考えられた。

A. 研究目的

脳波成分より簡便に測定できる事象関連電位(event-related potentials, ERPs)のうち、ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN) は注意に依存しない (pre-attentive) 成分とされる。

本研究では特に、発病初期より振幅が低下されることが知られる duration MMN(dMMN)に注目し、精神病の早期診断への応用について検討を行った。

B. 研究方法

対象は、精神疾患の分類と診断の手引き(DSM)-IV-TR 版の統合失調症の診断基

準満たす発症から2年以内の初回エピソード患者（20名）、同慢性期患者11名、およびアットリスク精神状態(At risk mental state, ARMS; Yung 2003)の診断基準を満たす患者20名である

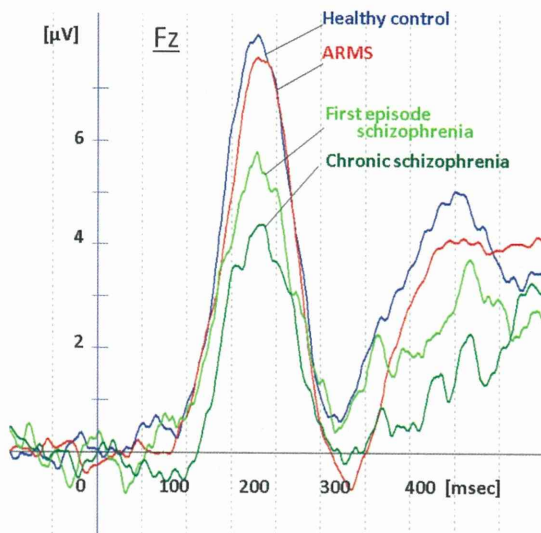
年齢と性別をマッチさせた健常被験者20名からもデータを得、比較検討を行った。

すべての被験者より文書による同意を得た。本研究は富山大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

MMNの測定は既報(Higuchi et al 2010)に準じて行い、前頭誘導におけるdMMNを対象とした。

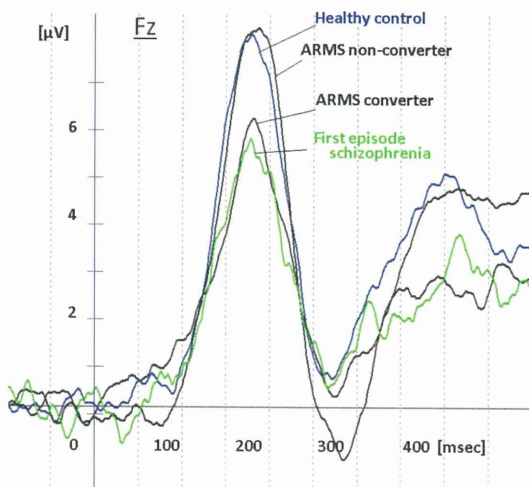
### C. 研究結果

dMMN 振幅は、健常者>初回エピソード統合失調症>慢性統合失調症、および AMRS>初回エピソード統合失調症>慢性統合失調症であった。一方、健常者と AMRS 間に有意差は認めなかった(図 1)。

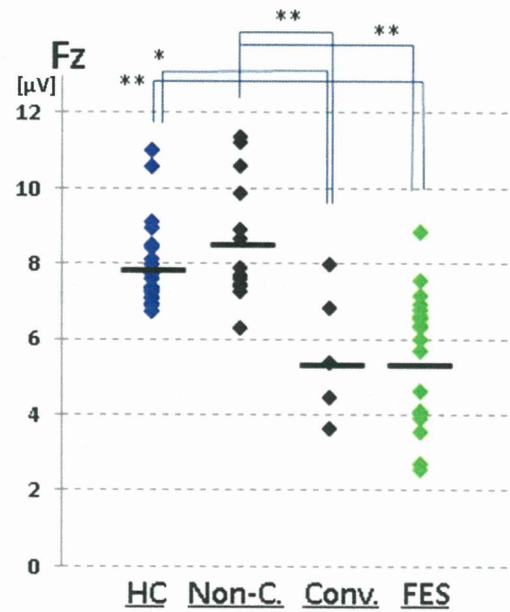


(図 1)

上記 AMRS 群のうち、後に 5 名が統合失調症を発症した(発症群)。これら発症群と非発症群(15 名)の dMMN 振幅を比較したところ、非発症群>発症群の有意差を認めた。また、前者は健常者と、後者は初回エピソード統合失調症と同程度の dMMN 振幅を示した(図 2,3)。



(図 2)



(図 3)

### D. 考察

以上の結果より、以下のことが示唆された。

- (1) 統合失調症患者では、病期進行に伴い、dMMN 振幅が減弱し、これまでの報告と一致する。
- (2) dMMN 振幅は ARMS 患者において、統合失調症への発症を予測する生物学的マーカーとなりうる。

### E. 結論

dMMN で測定される神経認知機能の評価は、統合失調症前駆期への早期介入に資すると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki



**Y.:** Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and treatment response. In: Ritsner M. (Ed). **Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders**; Vol III, Springer, New York), 2011, pp.135-148

**Nekovarova T., Stuchlik A., Rambousek L., Vales K., Sumiyoshi T.:** Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition. In: Sumiyoshi T. (Ed). **Schizophrenia Research: Recent Advances**. Nova Science Publishers, New York (in press)

**Sumiyoshi T., Uehara T.:** Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). **Neuropsychiatric Disorders**. InTech, Rijeka (in press)

**Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T, Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Kawamura I, Suzuki M, Ohmori T:** The Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J). In Boutros N (Ed). **Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences-II**. Nova Science Publishers, New York (in press)

**Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H, Itoh T., Arai H, Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.:** Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Research* 186:23-27, 2011.

**Yoshida T., Suga M., Arima K., Muranaka Y., Tanaka T., Eguchi S., Lin C., Yoshida S., Ishikawa M., Higuchi Y., Seo T., Ueoka Y., Tomotake M., Kaneda Y., Darby D., Maruff P., Iyo M., Kasai K., Higuchi T., Sumiyoshi T., Ohmori T., Takahashi K., Hashimoto K.:** Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One* 6(5):e20469, 2011.

**Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y. :** LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to

negative symptoms. *Neuroscience Research* 70:442-8, 2011.

**Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Kitajima R, Ojima K, Arai J, Teramoto H, Tsukahara S, Ito Y, Tadokoro M, Anai K, Funamoto Y, Kaneda Y, Sumiyoshi T, Yamaguchi N.:** Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 27:90-100, 2012

**Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.:** Neonatal MK-801 treatment suppresses stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Synapse* (in press)

**Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N, Suzuki M., Kurachi M.:** T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. *Journal of Psychiatric Research* (in press)

住吉太幹：非定形抗精神病薬の認知機能に対する効果。石郷岡純、岡崎祐士、樋口輝彦 編 「統合失調症治療の新たなストラテジー」, 先端医学社、東京、p.165-172, 2011.

住吉太幹：統合失調症の認知機能はどこまで改善しうるか？山内俊雄 他 編、「精神疾患と認知機能—最近の進歩」.新興医学出版社、東京、p.31-41, 2011.

住吉太幹：統合失調症の早期介入・発症予防における薬物療法。野村総一郎 他 編、「向精神薬—最新の動向」.医歯薬出版社、東京、p.57-62, 2012.

住吉太幹、樋口悠子：新規抗精神病薬の薬理、臨床応用：ペロスピロン。中村 純 編、「《精神科臨床エキスパートシリーズ

ズ》『抗精神病薬完全マスター』、医学書院、東京、p.143-156, 2012

## 2. 学会発表

**Sumiyoshi T, Uehara T:** Brain energy metabolism and cognitive enhancement in psychosis. In Symposium “Modeling psychosis: Focus on cognitive endophenotypes” (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); 10<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2011), 2011, 6, 1 (May 29-June 2), Prague (Invited lecture).

**Sumiyoshi T., Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Tanaka K., Suzuki M.:** Neurocognitive deficits in schizophrenia and pharmacotherapy: Role for event-related potentials. In Symposium “Assessing the impact of antipsychotics on cognition in schizophrenia by electrophysiological methods” (Organized and chaired by Mucci A.; co-chaired by Sumiyoshi T.) 15<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, 2011, 9, 20, Buenos Aires

**Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T., Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.:** Mismatch negativity in early psychosis. 10<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2011), 2011, 5, 30 (May 29- June 2), Prague

**Miyazawa S., Sato T., Shoji W., Sato S., Sato M., Suzuki D., Tanabe Y., Ueno T., Sato H., Ito F., Matsuoka H., Sumiyoshi C., Kaneda Y., Sumiyoshi T., Sora I.:** Does neuropsychological performance predict social function in patients with schizophrenia?: Evaluation with the MATRICS-CCB Japanese version. 2<sup>nd</sup> Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology 2011.23-24, Seoul, Korea.

住吉太幹、住吉チカ、西山志満子、佐藤 拓、宮澤志保、水上祐子、鈴木道雄、中込和幸、曾良 一郎、兼田康宏、**Subotnik K.L., Nuechterlein K.H. :** MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー（日本語版）と機能レ

ベルの評価：社会的転帰と co-primary measures を中心に、シンポジウム「統合失調症の認知機能障害とそのリハビリテーション」。第 6 回日本統合失調症学会、札幌市、2011.7.18

住吉太幹、兼田康宏、曾良一郎：臨床研究で認知機能検査を取り扱うコツ。シンポジウム「若手教育シンポ：臨床医学研究を遂行するコツ」。第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2011.10.27

住吉太幹：認知機能とゲノム。第二回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京大学、2011.10.27

兼田康宏、住吉太幹：認知機能は統合失調症の発症を予測できるか。シンポジウム「統合失調症の早期診断と関連病態」。第 7 回日本統合失調症学会、名古屋市、2012.3.17

## H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕 精神疾患の臨床病期に有用な NIRS 検査法の標準化

分担研究者 滝沢 龍（東京大学大学院医学系研究科精神医学分野・助教）

研究要旨

精神疾患の早期診断・治療や予防においては、客観的な検査指標を用いることで、各臨床病期に応じた適切な医療の選択が可能となると考えられるが、未だ確立していない。本研究は、臨床応用可能性の高いと考えられる NIRS を臨床症状との関連を病初期から縦断的に検討し、各臨床病期を検査結果にもとづいて判断する方法を確立することを目的としている。同時に、その精度を高めるため同時期に縦断的に測定した MRI・ERP/MEG・神経心理検査(BACS)・遺伝子・生化学マーカーの各臨床検査指標との関連研究も行っている。その結果、NIRS/MRI/ERP/BACS で、病初期における軽微な脳機能障害や、その一部は進行性の異常を示唆した。さらに、病初期の検査所見が数カ月後の症状・機能の改善度と関連する可能性がある。今後さらに症例数を増やし、診断や症状・機能の変化・予後予測の視点から臨床応用へ向けた検討を進める必要がある。

A. 研究目的

精神疾患の診断と治療は問診や臨床症状によって行われ、そのために用いることのできる臨床検査がないことは限界のひとつである。こうした背景から実用的で客観的なバイオマーカーの探索が切に望まれている。

自然な姿勢・環境で施行可能で、非侵襲的で簡便な近赤外線分光鏡(NIRS)による脳機能計測法は、精神疾患の臨床検査として最も臨床応用可能性の高い測定法のひとつである。

例えば「うつ症状」のような精神症状は、さまざまな精神疾患で病初期に呈しうる疾患非特異的な症状である。例えば単極性うつ病と双極性障害や単極性うつ病と統合失調症の鑑別は、臨床上困難となることもある。そのため脳機能基盤を把握することで鑑別診断を補助する NIRS 技術は、臨床現場でうつ症状のある患者の鑑別診断の際に補助検査として医師の診断や治療方針の決定に役立ち、精神疾患の可視化により、患者中心の医療の一役を担うものと思われる。

ただし、いかなる生物学的基盤をもつ

た病初期の精神症状かをさらに精度高く明らかにするためには、その他の神経画像(MRI)・神経生理検査(ERP/MEG)・神経心理検査(BACS)との関連や、転帰を調査する縦断的なフォローアップ計測が必要である。

本研究では NIRS を縦断的に複数回計測することにより、遺伝子・血中生化学マーカーとの組み合わせを検討する。うつ症状などの病初期の精神疾患患者の生物学的基盤を明らかとし、精神疾患の同定・鑑別、症状の進行・回復、転帰を把握するために有力な手がかりとなるバイオマーカーの確立を目指す。

## B. 研究方法

統合失調症圏 (F2) と気分障害圏 (F3) における近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) による前頭部信号パターンによる鑑別診断補助は、2009 年 4 月から厚生労働省に先進医療として認められ、その実証が全国各地の指定機関において現在進められている。その一環として、操作的診断基準(DSM)に即した診断と NIRS 信号パターンとの一致について再検証し、一致する患者群と一致しない患者群の要因や特徴を明らかにすること、さらに、これらの疾患群の縦断的 NIRS 波形の変化や臨床指標 (症状・機能評価) との関連について検討を行った。

対象は、東京大学医学部附属病院精神神経科を受診し、外来・入院をした患者群 (一部に当科で運営する「こころの検査プログラム」に参加した他院通院中の患者を含む) と、スクリーニング検査で NIRS 計測時に精神疾患を呈していない

ことを確認した健常対照者である。統合失調症圏には発症危険群 At Risk Mental State(ARMS)の患者(SIPS/SOPS に即して診断)も含んでいる。

本研究は東京大学医学部倫理委員会に承認され、被検者には事前に趣旨を説明し書面にて同意を得た。

言語流暢性課題(VFT)施行時の前頭・側頭部の NIRS 信号の変化を、ETG-4000(52 チャンネル・HITACHI メディコ社製)を用いて計測した。計測手順・教示は、多施設共同研究「こころの健康に光トポグラフィ検査を応用する会」の検査プロトコルに従った。

今後、長期的転帰調査として 1.5 年毎の長期的転帰調査を計画しているが、今回は 3 年後までの計測に焦点を絞る。特に初発期もしくは病初期にある患者に 3 カ月ごとにフォローアップ計測をして縦断的検討を行う。これにより症状や社会機能の進行・回復の過程を捉えるバイオマーカーとしての確立が期待される。

最初の計測時点から、3 カ月・6 カ月・9 カ月・12 カ月・18 カ月・24 カ月・36 カ月と可能な限り縦断的に NIRS 計測を行い、同時期に DSM に即した構造化面接による診断と、自己記入式・他者評価式の臨床評価を行った (一部の健常対照者にも同様の縦断的計測を行った)。

NIRS と同時期に、その他の神経画像 (MRI)・神経生理検査 (ERP/MEG)・神経心理検査(BACS)、採血 (遺伝子・血中生化学マーカー) も行った。

縦断的な NIRS などの臨床検査データを、遺伝子・血中生化学マーカーや薬物の個人差を踏まえた (場合によっては群分けや、マッチングを行う) 上で、臨床



評価との関連、フォローアップ経過の経時的変化との関連を加味して、その変化する程度を統計的に明らかにする。特に、(1)まず Baseline 時に臨床検査データが、その後の診断変更の可能性や症状の変化と生理的指標との関連について検討する、(2)次に Baseline 時からの各縦断計測時期の臨床検査データが、臨床症状・社会的機能変化との関連を検討する。こうした解析により、症状評価や予後予測など臨床場面に役立つバイオマーカー（生物学的指標）としての NIRS など臨床検査の有用性を明らかにすることを目指す。

### C. 研究結果

うつ症状を認めた患者に対し検査を施行した場合、約 7~8 割の精度で大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の操作的診断基準（DSM）と合致した結果を示唆する、という我々の結果(滝沢ら,2009)に基づき、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」として 2009 年 4 月より承認となった（平成 21 年 厚生労働省告示第 223 号）。この承認は精神科領域として初めての先進医療である。NIRS を応用した精神科臨床の臨床検査は世界でも初めてであり、この取り組みは一般国民の関心も高く、NHK テレビや新聞等のマスメディアでも多く取り上げられた。

これまでの横断的検討だけではなく、今回の検討では、症状・機能の進行・回復過程と NIRS データとの関連も、本研究で縦断的にフォローアップする過程で明らかにする特色がある。

NIRS を用いて前頭・側頭葉を中心とした脳機能計測を行い、精神疾患患者は脳機能不全を示唆する所見を示し、さらに単極性うつ病、双極性障害、統合失調症それぞれに特徴的な脳機能障害を示唆する NIRS データを見出した(Takizawa et al, 2008)。その後、1000 名を超える大規模な多施設共同研究においても再現され、個々人の NIRS データから診断を自動的に示唆するシステムを開発した(滝沢ら,2009; Takizawa et al, submitted)。本研究の最終目標は、縦断的フォローアップ計測を行い、遺伝子・血中生化学マーカーとの組み合わせを検討して、診断と治療、予後予測に資する生物学的指標としての精度を高めることである。光トポグラフィー（NIRS）検査はすでに東京大学医学部附属病院精神神経科に設置しており、研究だけでなく、先進医療として施行する体制も整えているため、今後も年間で 200~250 名程度の Baseline 測定のリクルートが期待できる。

2009 年 9 月-2011 年の現時点(12 月現在)で気分障害群 342 名、統合失調症初発群 23 名、ARMS 群 37 名の横断的 Baseline 計測サンプルを計測した。特に初発期もしくは病初期にある患者に対しては、3 カ月毎の短期的な転帰について、フォローアップ計測で縦断的検討を行い、これらの 1 年~1.5 年後の転帰調査を気分障害 10 名、統合失調症初発群 10 名、ARMS 群 13 名を測定した（2012 年 1 月現在）。

統合失調症圏（F2）では、NIRS の横断的な検討において、ARMS 群ですでに健常者に比して有意に賦活反応性が低下している部位や、初発統合失調症や慢性統合失調症へと病期が進んでいくに従っ

て低下していく部位を見出した(Koike et al, Schizophr Res, 2011)。また、前頭葉背外側における減衰が低い発症年齢と関連することを明らかにした(Koike et al, Clin Neurophysiol, 2011)。初発統合失調症の NIRS の縦断的な検討においては、(1)最初の NIRS 信号が 3 ヶ月後の GAF (全般的機能評価) 改善度を予測する可能性が示唆され、(2)約 12 ヶ月後に NIRS 信号が統合失調症の典型信号変化として指摘されてきたパターンに近づき、Takizawa et al (2008) と同様に前頭部における GAF との有意な相関を認めた。

MRI では、2010 年に自閉症スペクトラム障害 (ASD) 当事者や慢性期の統合失調症で体積が減少していると報告した下前頭回について、さらに 20 名の ARMS 群と 20 名の初発統合失調症群、およびそれぞれの健常対照 20 名ずつの合計 80 名で検討し、関係妄想などの対人的な推論や意味付けの障害に関与すると考えられる下前頭回の灰白質体積減少が、病初期や更には ARMS の時点から存在し、しかも慢性期とは異なり下前頭回の三角部に局限していることを示した。また、これらの対象の一部に施行した語意判別の課題施行中にも、さらには他者の感情の理解を要する課題を施行中にも functional-MRI での脳活動の低下を ARMS 群と統合失調症群の両方で認めた。

ERP では、2008 年から ARMS 群と初発統合失調症 (FES) 群、健常群を対象にミスマッチ陰性電位 (MMN) の測定を開始した。2011 年の段階では、Duration MMN において ARMS 群が健常群よりも振幅が有意に小さかった。Frequency MMN 振幅は 3 群間で有意差を認めな

った。

神経心理検査 (BACS) では、病期横断的に行った検討では、言語性記憶、運動速度、注意と情報処理速度で病期の進行に伴う認知機能の低下を認めた。特にこれらのドメインで精神病発症リスク (ARMS) 群 (1b 期) で既に健常者と比較して低下が認められたことは、精神病発症リスクの初期のスクリーニングに有用である可能性を示唆する。

また縦断検討例に対して行った解析では、ARMS 群、FEP 群の 0 ヶ月と 6 ヶ月で、診断の主効果のみを認め検査時期の交互作用を認めなかったものの、追跡期間中に ARMS 群から FEP 群へ移行した症例で、認知機能の低下を認めた。また追跡開始時の注意機能や実行機能がその後の機能改善と関連を示した。この結果は、BACS で評価される認知機能が発症や予後予測因子となる可能性を示唆する。MEG では、MEG では健常者 37 名と慢性期統合失調症 37 名を対象とし、統合失調症群で左右両側性の duration MMN の振幅減衰を認めたが、frequency MMN では認めなかった。D 型セリンの群間比較を行い、慢性期統合失調症で有意な低下を認めたが、MMN と D 型セリンの間の有意な相関は見いだせていない。更に D 型セリンの測定を精神病発症リスク (ARMS) 群 (1b 期)、初回エピソード精神病 (FEP) 群 (2 期) に対して縦断的に行い検体を蓄積中である。

気分障害圏 (F3) の先進医療開始後の横断的データでは、DSM に即した診断と NIRS 信号パターンとの一致率は、被検者全体では約 5 割(大うつ病性障害(MDD))

と 6 割（双極性障害(BP)）となり、先行研究(滝沢ら, 2009)の約 7-8 割だった結果に比べて低下した。ただし、今回のデータで、うつ症状を呈しメランコリー型の気分障害患者に絞ると約 7 割（MDD:65.0%, BP:69.4%）の一致率と同等の結果になった。

#### D. 考察

統合失調症圏において、横断的な検討ではあるが、病期の進行とともに NIRS 信号の低下が進行しており、重症度の客観的指標として利用できる可能性が示唆された。また、縦断的な検討で、病初期の NIRS 信号が 3 ヶ月後の予後を予測する可能性が示唆された。

MRI 研究では、病態に関与する脳部位の一つの候補として、下前頭回が、形態と機能の両レベルで、対人的情報処理の面からも言語的情報処理の面からも統合失調症の病態形成に関与している可能性が示唆された。

ERP では、MMN は NMDA 受容体機能を反映することから、統合失調症の早期段階において NMDA 受容体機能の低下が生じている可能性が示唆された。今後、縦断的検討を行うことによって、ARMS から精神病状態への移行リスクと duration MMN 振幅との相関の知見が得られる見込みである。

神経心理検査では、ARMS/FEP 群に対する縦断的検討から、注意機能や実行機能などの認知機能が今後の改善の予後予測因子となる可能性を見出した。

MEG では慢性期の統合失調症を対象に検討を行っているが、MMN は NMDA 受

容体機能を反映することから NMDA 受容体機能の低下が進行している所見が確認している。

気分障害圏においては、NIRS 信号パターンが MDD と BP との鑑別診断補助に一定の有用性があることが再現された。先行研究(滝沢ら, 2009)よりも一致率が下がった理由として、先進医療の開始によって、対象となった患者群の質の変化に伴う異種性の問題が一つ考えられる。MDD との DSM 診断を受けながら、NIRS 信号としては一致しなかった群の臨床評価の特徴も今後検討していく予定である。

#### E. 結論

(1)統合失調症の NIRS データについて、臨床病期の進行に伴い脳部位に応じた変化を認め、前頭葉背外側における減衰が低い発症年齢と関連することを明らかにした(Koike et al, 2011a; 2011b)。

(2) 今後、年少の発症群との比較を可能とするため、健常児の就学前からの発達過程に伴う NIRS データの変化を明らかにした(Kawakubo et al, 2011)。

(3) 気分障害 342 名、統合失調症初発 23 名、ARMS 37 名について縦断計測を開始し、病初期の NIRS データが数か月後の症状・機能の改善度と関連することが明らかとなってきている。

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Motomu Suga, Miki Uetsuki, Ryu Takizawa, Tsuyoshi Araki, Kiyoto Kasai. Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia patients: Confirmation study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2011 (in press).
- [2] Yuki Kawakubo, Toshiaki Kono, Ryu Takizawa, Hitoshi Kuwabara, Ayaka Ishii-Takahashi, Kiyoto Kasai. Developmental Changes of Prefrontal Activation in Humans: A Near-Infrared Spectroscopy Study of Preschool Children and Adults. *PLoS ONE*. 6(10): e25944, 2011.
- [3] Makoto Arai, Shinsuke Koike, Norihito Osima, Ryu Takizawa, Tsuyoshi Araki, Mitsuhiko Miyashita, Atsushi Nishida, Toshio Miyata, Kiyoto Kasai, Masanori Itokawa. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2011 65(6):606-607.
- [4] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res*, 132(1):54-61. 2011a.
- [5] Shinsuke Koike, Ryu Takizawa, Yukika Nishimura, Kohei Marumo, Masaru Kinou, Yuki Kawakubo, Mark A. Rogers, and Kiyoto Kasai. Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 122(8):1533-40.2011b
- [6] Yukika Nishimura, Ryu Takizawa, Miya Muroi, Kohei Marumo, Masaru Kinou, Kiyoto Kasai. Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain Res*. 2011, 1370: 194-203.
- [7] Norichika Iwashiro, Motomu Suga, Yosuke Takano, Hideyuki Inoue, Tatsunobu Natsubori, Yoshihiro Satomura, Shinsuke Koike, Noriaki Yahata, Mizuho Murakami, Masaki Katsura, Wataru Gono, Hiroki Sasaki, Hidemasa Takao, Osamu Abe, Kiyoto Kasai, Hidenori Yamasue. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophr Res*. Available online 15 March 2012.

【邦文雑誌】

- [8] 滝沢龍、笠井清登、福田正人. ヒト前頭前野の発達と進化. 日本生物学的精神医学会誌. 2011. (in press)
- [9] 糸川昌成、新井誠、小池進介、滝沢龍、市川智恵、宮下光弘、吉川武男、宮田敏男、笠井清登、岡崎祐士. 脳科学研究からみてきた統合失調症の病態および治療と予防の展開. *精神医学*, 53(12): 1195-1200.2011.
- [10] 里村嘉弘、滝沢龍、笠井清登. うつ状