

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〕 発達障害患者への NIRS 検査法の適用

分担研究者 川久保友紀（東京大学大学院医学系研究科こころの発達医学・助教）

研究要旨

成人の発達障害は、気分障害などの二次障害を合併することが多く、二次障害を主訴に受診する場合、根底にある発達障害が見過ごされるケースが少なくない。そこで、本研究では、発達障害の診断補助検査として NIRS 検査を用いるため、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、語流暢課題遂行中の前頭前野の血流変化を測定し、定型発達 (TD) 群との比較および疾患間の比較を行ない、発達障害間での違いが見られるかどうか検討した。さらに、発達障害は幼児期に発症することを考えると、診断補助検査として成立させるためには、成人期だけでなく、小児期においても実施可能な検査であることが必要である。そこで、これまで成人を対象に実施されてきた NIRS 検査を小児にも用いて、幅広い年齢層を対象に年齢による NIRS 信号の変化を検討した。

A. 研究目的

しかしながら、近年の精神科では、発達障害の概念が広まるとともに、成人になって発達障害だと診断されるケースが増えてきた。しかしながら、成人の発達障害は、気分障害などの二次障害を合併することが多く、二次障害を主訴に受診する場合、根底にある発達障害が見過ごされるケースが少なくない。また、発達障害の中でも自閉症スペクトラム障害 (ASD) と注意欠如／多動性障害 (ADHD) の鑑別が困難なケースも多い。

成人の ASD を対象とした NIRS 研究では、IQ や服薬を統制するしないにかかわらず、語流暢課題中の oxy-Hb 変化が ASD 患者群において健常群に比べて減少することが示されている (Kuwabara et al, *Behav Brain Res*, 172(2):272-7,2006; Kawakubo et al., *PLoS ONE*4(9):e6881.doi:10.1371/journal.pone.0006881,2009; Iwanami et al 2010)。

そこで、我々は、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、語流暢課題遂行中の前頭前野の血流変化を測定し、定型発達 (TD) 群との比較および疾患間の比較を行ない、発達障害間での違いが見られる

かどうか検討した。

さらに、精神疾患全体で見た場合に 7 割以上は 10 代~20 代で発症することや、発達障害は幼児期に発症することを考えると、成人期のデータだけでなく、小児期のデータの特徴を明らかにし、発達的な変化を NIRS 検査によって捉えていくことも重要となる。しかしながら、成人で使用される課題を小児にも用いて、幅広い年齢層を対象に年齢による NIRS 信号の変化を検討した研究はない。そこで、本研究では、小児期の前頭葉機能の発達過程を明らかにすることを目的として研究 2 を行なった。

研究 1

B. 研究方法

<対象者>児童精神科医により ASD あるいは ADHD と診断された成人 40 名 (ADHD 患者 19 名、ASD 患者 21 名) と定型発達者 21 名を対象とした。診断には、DSM-IV を用いた。ASD および ADHD 患者は全員、検査時には未服薬であった。3 群の年齢、IQ、性別は統制され、自己記入式の質問紙を用いて、現在の ASD 症状 (自閉症スペクトラム指数 ; AQ) および ADHD 症状 (Adult ADHD Self-Report Scale; ASRS) と幼少期の ADHD 症状 (Wender Utah Rating Scale; WURS) が評価された。IQ の評価には、WAIS-R が用いられた (Table 1)。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、書面にて説明を行った上で、書面にて同意を得た。

Table 1 対象者の概要

| | ADHD (N=19) | ASD (N=21) | TD (N=21) | P |
|------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|--------------------------|
| Dx | ADHD 11 ADD 8 | Autism 3 Asperger 8 PDD-NOS 10 | | |
| sex | M11/F8 | M13/F8 | M9/F12 | ns |
| Age | 30.6 (SD=7.4) | 30.8 (SD=7.2) | 28.8 (SD=5.4) | ns |
| IQ | 102.6 (SD=16.6) | 105.1 (SD=14.6) | 109.0 (SD=5.6) | ns |
| ASRS | 13.1 (SD=2.6) | 8.2 (SD=4.6) | 2.4 (SD=2.0) | <.001 ADHD>ASD >NC |
| WURS | 62.1 (SD=20.0) | 53.1 (SD=23.2) | 17.5 (SD=9.3) | <.001 ADHD=ASD >NC |
| AQ | 27.6 (SD=5.5) | 33.5 (SD=7.9) | 13.4 (SD=4.2) | <.001 ASD>ADHD >NC |
| GAF | 58.8 (SD=10.7) | 51.8 (SD=13.2) | 84.6 (SD=3.1) | <.001 ADHD=ASD >NC |
| LFT | 15.5 (SD=4.5) | 16.0 (SD=4.3) | 16.9 (SD=4.4) | ns |

<腑活課題>腑活課題には、言語流暢性課題 (Letter fluency task: LFT) を用いた。課題は、「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 秒間繰り返した後、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 回繰り返し (60 秒間)、再び、「止め、あいうえお」の音声指示により、「あいうえお」を 70 秒繰り返す流れになっていた。60 秒間に生成した単語数を課題成績とした。

<装置> 52 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

<解析> 語流暢性課題遂行中および課題終了後の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb), 脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 変化量を測定し、1 要因の ANOVA を行なった。下位検定には、Turkey's HSD 法を、多重比較の補正には、FDR (false discovery rate) を用いた。

C. 研究結果

NIRS 波形を fig. 1 に示した。課題中の [Oxy-Hb]は、left VLPFC and DLPFC (ch29, FDR-corrected p:0.000, post-hoc p;0.004)に

において、TD 群に比べ ADHD 群で低かった。さらに、left VLPFC and DLPFC (ch29, ch49, FDR-corrected $p < 0.001-0.002$, post-hoc $p; 0.001$)において、TD 群に比べ ASD 群の課題中の[Oxy-Hb]が低かった。しかしながら、ADHD 群と ASD 群の間で有意な差をみとめるチャンネルはなかった。

課題終了後の[Oxy-Hb]は、left VLPFC and DLPFC (ch28-29, FDR-corrected $p:0.000-0.0017$, post-hoc $p:0.000-0.01$)において、TD 群に比べ ADHD 群で低かった。さらに、left VLPFC and DLPFC (ch28-29, FDR-corrected $p < 0.000-0.0017$, post-hoc $p; 0.000-0.004$). において、TD 群に比べ ASD 群の課題終了後の[Oxy-Hb]が低かった。しかしながら、課題中と同様に、課題終了後においても、ADHD 群と ASD 群の間で有意な差をみとめるチャンネルはなかった。

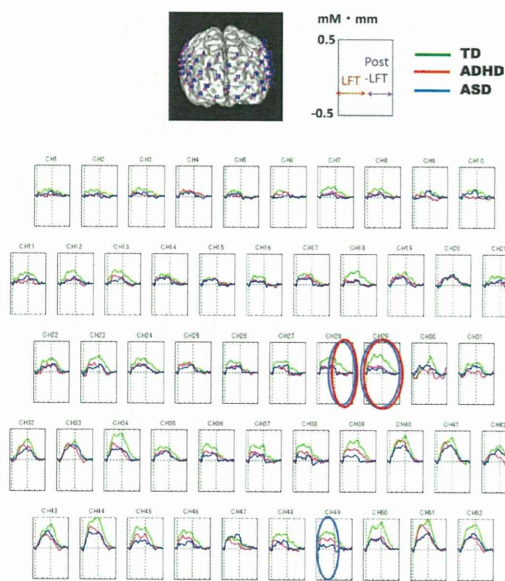


Fig 1 [Oxy-Hb]の総加算平均波形

[Deoxy-Hb]については、課題中および課題終了後の両区間とも、群での有意な差は認められなかった。

D. 考察

ASD および ADHD のどちらの群においても、TD 群に比べ、左前頭前野での [Oxy-hb]の有意な減少がみとめられた。しかしながら、発達障害間での差はみとめられなかった。これらの結果は、ASD と ADHD の発達障害間の差異を明らかにするためには、異なる認知課題を用いる必要があることを示唆している。また、ASD 群には、ADHD 症状を評価する自己記入式質問紙 (ASRS) の得点が 4 点を超え、ADHD 症状を持つ者が含まれていたため、今後は、ASRS の得点をもとにして ADHD 症状を持つ ASD と持たない ASD とに分けた解析など、更なる検討が必要である。

研究 2

B. 研究方法

<対象者>対象は 5 歳から 18 歳の右利き定型発達児 48 名(男児 22 名、女児 26 名、平均年齢 10.9 歳、平均 IQ106.2) と 21 歳から 37 歳の右利き健常成人 22 名(男性 11 名、女性 11 名、平均年齢 27.3 歳、平均 IQ113.1) であった。WAIS-R あるいは WISC-III を用いて、IQ を評価し、M.I.N.I-KID あるいは M.I.N.I を用いて精神疾患の有無を確認し、定型発達であることを確認した。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、対象者に対し、書面にて説明をした上で同意を得た。未成年者に対しては保護者からも同意を得た。

<装置と手続き>2 チャンネル NIRS 装置 (NIRO200, 浜松ホトニクス社)を用

いて、シール状のプローブを国際 10/20 法に基づく Fp1, Fp2 上になるように貼付け、[Oxy-Hb] [Deoxy-Hb] [Total-Hb]を計測した (Fig. 2)。サンプリングタイムは、0.5 sec であった。測定部位を 3次元 MRI 画像に重ねて確認したところ、ブロードマン 10 領域に該当していた。

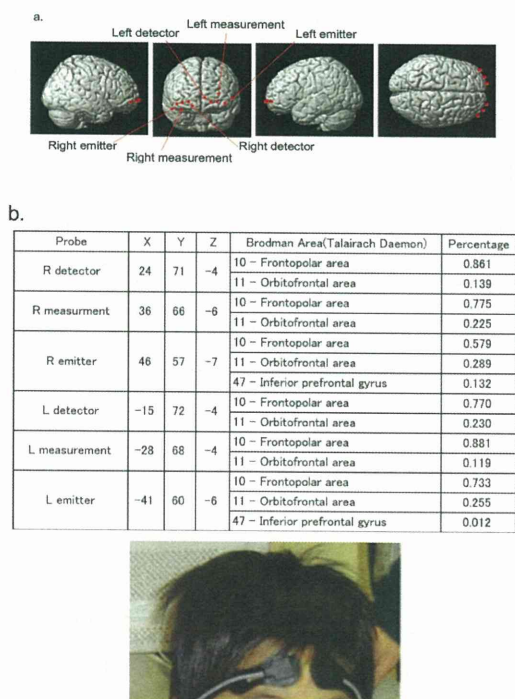


Fig. 2 NIRSプローブ

<腑活課題>研究 1 で用いた言語流暢性課題を 5 歳児でも実施できるようにするため、以下の修正を行なった。①「あいうえお」を繰り返す代わりに安静にして待つことにした。②時間を短縮し、30 秒の安静、30 秒間の言語流暢性課題、30 秒の安静とした。③言語流暢性課題では、「あ」で始まる言葉をできるだけたくさん言うように教示した。

<分析対象>

30 秒間の生成単語数を課題成績とした。言語流暢性課題前の 30 秒間安静時の平均をベースラインとして、30 秒間の言語

流暢性課題中の酸素化ヘモグロビン (OxyHb)変化量を求め、解析を行なった。

<統計解析>

課題成績については、年齢群×性別の 2 要因 ANOVA を、OxyHb 変化量については、年齢群×性別×半球の 3 要因 ANOVA を行なった。下位検定では、課題成績を共変量として用い、有意水準を $p < .025$ (Bonferroni 補正)に設定した。

さらに、Pearson の積率相関係数により OxyHb 変化量と年齢および OxyHb 変化量と課題成績との相関解析を行なった。

C. 研究結果

課題成績については、年齢群の主効果のみが有意であった ($F(1, 66) = 55.20$, $p < .001$)。成人群において、より多くの単語が生成された (男児: 4.32 (SD = 2.61); 女児: 4.38 (SD = 2.23); 成人男性: 9.27 (SD = 2.90); 成人女性: 8.55 (SD = 1.51))。Oxy-Hbについては、年齢群×性別の交互作用のみが有意となり ($F(1, 65) = 12.27$, $p < .001$)、その他の交互作用や主効果は有意ではなかった。

各群の総加算平均 NIRS 波形を fig. 3 に示した。課題中の [Oxy-Hb]は、性別と年齢の交互作用が有意となったため、下位検定を行なった。その結果、男性では、小児群に比べて成人群において oxy-Hb 変化量が有意に増大していた ($F(1,30) = 11.55$, $p < .01$)。成しかしながら、女性では、成人群と小児群の oxy-Hb 変化量の差は有意ではなかった ($F(1,34) = 4.69$, $p = .04$)。さらに、性別による違いについては、小児群では、男女間に有意な OxyHb 変化量の差は認められなかった ($F(1,45) = 2.01$,

p= .16) が、成人群では、女性に比べて、男性の OxyHb 変化量が有意に増大していた(F(1,19) = 16.15, p<.01)。DeoxyHb 変化量については、主効果と交互作用ともに有意ではなかった。

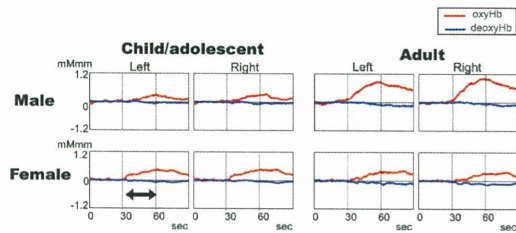


fig. 3 総加算平均波形

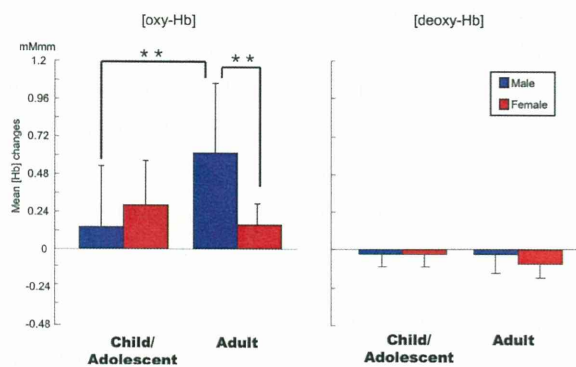


fig. 4 各群の OxyHb 変化量

OxyHb 変化量と年齢についての相関解析では、小児群において男女ともに強い正の相関が見られた (male: $r = 0.50$, $p = .017$; female: $r = .67$, $p < .001$) が、成人群では統計的には有意ではない弱い負の相関が見られた (male: $r = -.15$, $p = .65$; female: $r = -.37$, $p = .27$)。OxyHb 変化量と課題成績については、小児群 (male: $r = -.07$, $p = .75$; female: $r = .30$, $p = .14$) においても、成人群 (male: $r = -.59$, $p = .06$; female: $r = .05$, $p = .90$) においても関連はみとめられなかった (Fig 5)。

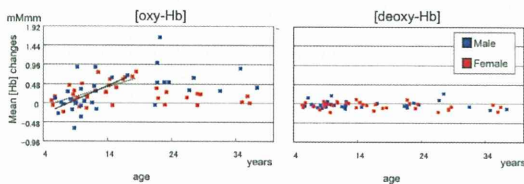


fig. 5 年齢と oxy-Hb 変化量の関連

D. 考察

小児群では、年齢と OxyHb 変化量に有意な正の相関が見られ、成人群では負の相関が示されたことから、BA10 領域の機能的成熟は 10 代後半まで続き、20 代以降は緩やかに低下していくことが示唆された。また、成人群では、女性に比べ男性において OxyHb 変化量が増大していたが、小児群では男女差がみとめられないことから、BA10 領域の機能発達は青年期までは性別間に違いがないが、成人以降では性別による違いが生じることが示唆された。しかしながら、本研究では横断的な検討にとどまっており、発達的な変化をより明らかにするためには縦断的検討が必要となる。

E. 結論

発達障害患者における言語流暢性課題時の NIRS 波形の特徴が明らかになった。発達障害の疾患間での差異を明らかにし、発達障害の診断補助検査として用いるためには、異なる認知課題が必要であることが示された。さらに、小児を対象に NIRS 検査を実施していく上では、年齢が低いと言語流暢性課題を実施しても、血流変化が捉えにくいいため、年齢に応じた認知課題が必要であることが示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Sumiyoshi, C., Kawakubo, Y, Suga, M., Sumiyoshi, T., Kasai, K. Impaired ability

- to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res*, 69, 252-257, 2011.
- [2] Iwanami, A., Okajima, Y, Ota, H, Tani, M, Yamada, T, Hashimoto R, Kanai, C, Watanabe, H, Yamasue, H, Kawakubo, Y, Kato, N. Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(3), 1187-1193, 2011.
- [3] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 122:1533-1540. 2011.
- [4] Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K. Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. *PLoS ONE* 6(10): e24929. doi:10.1371/journal.pone.0024929, 2011
- [5] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental changes of prefrontal activation in humans: a near-infrared spectroscopy study of preschool children and adults. *PLoS ONE* 6(10): e25944. doi:10.1371/journal.pone.0025944, 2011
- [6] Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim SY, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T. Parental Age and Assisted Reproductive Technology in Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome in a Japanese Population. *Research in Autism Spectrum Disorders*, in press
- [7] 石井礼花 発達障害の DTI・MRI・NIRS 児童青年精神医学とその近接領域, in press.

【書籍】

- [8] 石井礼花 注意欠如多動性障害の脳画像. *精神医学キーワード辞典*, p576-578, 中山書店, 2011.

2. 学会発表

【国際学会】

- [9] Kawakubo Y Kuwabara H, Todokoro A, Yamasue H, Kano Y, Kasai K. Effects of group therapy on anxiety for adults with autism spectrum disorders. *10th International meeting for autism research*. San Diego, USA, May 2011
- [10] Ishii-Takahashi A. Predicting the effect of the methylphenidate hydrochloride (MPH) in children with Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Collegium Internatioale Neuro Psychopharmacologicumb Pacific-Asia Regional Meeting*, Kuala Lumpur, 21th June 2011.
- [11] Kawakubo Y, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kono T, Kasai K, Kano Y. Impaired Prefrontal Hemodynamic Maturation in Autism and Unaffected Siblings. *Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders*, Tokyo, Japan, Dec 2011.

【シンポジウム・招待講演】

- [12] 石井礼花. 近赤外線スペクトロスコピーを用いた MPH の効果予測指標開発. 第33回日本生物学的精神医学会, 東京, 5月21日 2011.

【邦文雑誌】

【一般演題】

- [13] 石井礼花、川久保友紀、西村幸香、滝沢龍、桑原斉、金生由紀子、笠井清登.
塩酸メチルフェニデート休薬した
ADHD 患児群と未内服群における近赤
外線スペクトロスコピー特徴量の差異.
第 33 回日本生物学的精神医学会. 2011
年 5 月 22 日. 東京
- [14] 川久保友紀、石井礼花、桑原斉、滝沢
龍、西村幸香、濱田香澄、金生由紀子、
笠井清登. 成人期自閉症スペクトラム
障害と注意欠如／多動性障害における
前頭前野の血流変化. 第 33 回日本生物
学的精神医学会. 2011 年 5 月 22 日. 東
京.
- [15] 石井礼花、川久保友紀、滝沢龍、西村
幸香、桑原斉、金生由紀子、笠井清登.
未内服成人注意欠如多動性障害と自閉
症障害の抑制課題中の前頭葉血流変化.
第 34 回日本神経科学大会. 2011 年 9 月
17 日. 横浜.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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〕 精神疾患の認知機能と血液中バイオマーカーに関する研究

分担研究者 橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター・教授）

研究協力者 吉田泰介（千葉大学大学院医学研究院・大学院生）

研究協力者 石川雅智（千葉大学社会精神保健教育研究センター・特任助教）

研究協力者 伊豫雅臣（千葉大学大学院医学研究院・教授）

研究要旨

近年、うつ病などの気分障害患者における認知機能障害に関心が集まっている。また、うつ病患者における QOL (quality of life) や社会機能は、うつ症状と解離が認められているが、その解離の原因の一つとして、うつ病患者で広く認められる認知機能障害が考えられている。本研究では、CogState 認知機能バッテリーを用いてうつ病患者および健常者における認知機能を測定した。さらに、うつ病患者における QOL、社会機能と認知機能障害の関連性を調べた。うつ病患者における認知機能は、健常者と比較して有意に障害されていた。また、うつ病患者の罹病期間の影響を考慮すると、うつ病患者の認知機能障害と QOL、社会機能との間には、相関関係を認めなかった。

A. 研究目的

近年、精神疾患の認知機能障害への関心が高く、認知機能障害に対する治療薬の開発が進んでいる。統合失調症の認知機能障害は、国内外の多くの研究者によって研究されているが、うつ病などの気分障害に関する認知機能障害の報告は少ない。

うつ病の治療の目的は病気によって損なわれた QOL (quality of life) や社会機能の回復であるが、うつ症状と QOL や社会機能には解離があることが知られている。よって、うつ症状以外の他の要素がうつ病患者の QOL や社会機能に関与していると思われる。

そのような要素の候補の一つが、認知機能障害であるが、うつ病患者の QOL、社会機能に対する認知機能障害の影響を調べた論文は少なく、結果も定まっていない。これらの先行研究の被験者には高齢者も相当数含まれているが、高齢者は認知機能や社会機能が低下するため、それが研究の結果に影響を与えている可能性がある。

本研究では、60 才未満のうつ病患者および健常対象者の認知機能を CogState 認知機能バッテリーで測定した。また QOL、社会機能に認知機能障害が影響するかを調べた。

B. 研究方法

千葉大学医学部附属病院およびその関連病院でリクルートしたうつ病患者および年齢、性別、推定 IQ、教育歴を合わせた健常者に対し、CogState 認知機能バッテリーを用いて認知機能を測定した。さらに、うつ病患者における認知機能障害と WHO-QOL26 で測定した QOL および社会適応度評価尺度で測定した社会機能との関係を調べた。【倫理面への配慮】本研究の実施については、千葉大学大学院医学研究院の倫理審査委員会の承認を得た(平成 23 年 1 月 19 日)。その承認にもとづき、被検者全員に研究への参加について文書と口頭で説明を行ったうえで、文書による同意を得た。

C. 研究結果

うつ病患者 71 人および健常者 79 人を検査した。うつ病患者における認知機能は、健常者と比較して有意に障害されていた。また認知機能障害と QOL、社会機能の間の相関関係を認め、これらはうつ症状スコアを考慮しても有意だった。しかし罹病期間を考慮すると、認知機能障害と QOL、社会機能の間の相関関係は消失した。

D. 考察

CogState 認知機能バッテリーを用いた評価より、うつ病患者の認知機能は健常者と比較して有意に障害されていることが判った。しかしながら、以前報告した統合失調症患者における認知機能障害と比較すると、軽度であった。

また本研究結果より、うつ病患者の QOL、社会機能には、認知機能障害は直接には影響を与えていないことが判明した。一般に罹病期間と認知機能障害の間には相関関

係があることから、一部の先行研究で認められている、QOL、社会機能と認知機能障害の相関関係は、罹病期間の影響による間接的なものであると考えられる。

E. 結論

うつ病患者の認知機能は健常者と比較して有意に障害されていることが判った。また、罹病期間の影響を考慮すると、うつ病患者の認知機能障害と QOL、社会機能の間には、相関関係を認めなかった。

今後、BDNF (Brain-derived neurotrophic factor)などの血中バイオマーカーとうつ症状、認知機能障害、QOL、社会機能の関連性検討する予定である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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., Keneda, Y., Darby, D., Maruff, P., Iyo, M., Kasai, K., Higuchi, T., Sumiyoshi, T., Ohmori, T., Takahashi, K., and Hashimoto, K. (2011) Criterion and construct validity of the Cogstate Schizophrenia Battery in Japanese patients with schizophrenia. PLoS ONE 6, e20469.
2. Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Hamazaki, T. and Hashimoto, K. (2011) Potential role of BDNF in omega-3 fatty acid supplementation to prevent posttraumatic distress after accidental injury: An

- open-labeled pilot study. *Psychother. Psychosom.* 80: 310-312.
3. Hashimoto, K. (2011) The role of glutamate on the action of antidepressants. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1558-1568.
 4. Matsuzawa, D. and Hashimoto, K. (2011) Magnetic resonance spectroscopy study of antioxidant defense system in schizophrenia. *Antioxi. Redox Sig.* 15, 2057-2065.
 5. Tadokoro, S., Kanahara, N., Kikuchi, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011) Fluvoxamine prevents onset of psychosis: a case report of a patient at ultra-high risk of psychotic disorder. *Ann. Gen. Psychiatry* 10, 26.
 6. Niitsu, T., Shirayama, Y., Matsuzawa, D., Hasegawa, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Shiraishi, T., Fukami, G., Fujisaki, M., Watanabe, H., Nakazato, M., Asano, M., Kimura, S., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2011). Associations of serum brain-derived neurotrophic factor with cognitive impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 35, 1836-1840.
 7. Kishimoto, A., Kaneko, M., Gotoh, T. and Hashimoto, K. (2012). Ifenprodil for the treatment of flashbacks in female posttraumatic stress disorder patients with a history of childhood sexual abuse. *Biol. Psychiatry* 71, e7-e8.
 8. Niitsu, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairments in neuropsychiatric disease. *Curr. Pharm. Des.* 18, 875-883.
 9. Yoshida, T., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2012) Recent advances in the potential therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* in press.
2. 学会発表
無し
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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〕統合失調症の進行性脳構造変化と MRI の臨床診断への応用

分担研究者 鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座・教授）

研究要旨

統合失調症の発症早期における病態進行の脳内基盤を明らかにするために、初回エピソード統合失調症患者 18 例、統合失調型障害患者 13 例、健常者 20 名において、2～3 年間隔で構造 MRI による縦断的比較を行った。中側頭回、下側頭回、紡錘状回の灰白質体積のうち、統合失調症群では、統合失調型障害群および健常群に比較して、左右の紡錘状回体積の有意な経時的減少が認められた。統合失調症群において、フォローアップ期間中の抗精神病薬の総投与量が多いほど、左の紡錘状回の灰白質減少が軽度であった。統合失調症では発症後も脳内の病的変化が進行しており、側頭葉においては上側頭回と紡錘状回に限局していると考えられた。

A. 研究目的

統合失調症においては、前駆期から初回エピソードにかけての病初期において、脳灰白質減少などの構造変化が比較的顕著に進行すると考えられる。しかし、脳構造変化が生じる部位や時間的経過などは十分に明らかにされていない。また、磁気共鳴画像（MRI）の所見を臨床診断に実用化する試みは、これまでほとんど行われていない。

われわれは、初回エピソードの統合失調症患者、統合失調型障害患者および健

常者において、2～3 年の間隔において撮像した MRI より、側頭葉脳回の灰白質体積の解析を行い、統合失調症早期の縦断的脳構造変化について検討した。

B. 研究方法

初回エピソードの統合失調症患者 18 例（男 12 女 6、平均年齢 23.1 歳）、統合失調型障害患者 13 例（男 9 女 4、平均年齢 22.8 歳）と健常者 20 名（男 11 女 9、平均年齢 23.2 歳）において初回（ベースライン）の MRI を撮像し、その 2～3 年後に 2

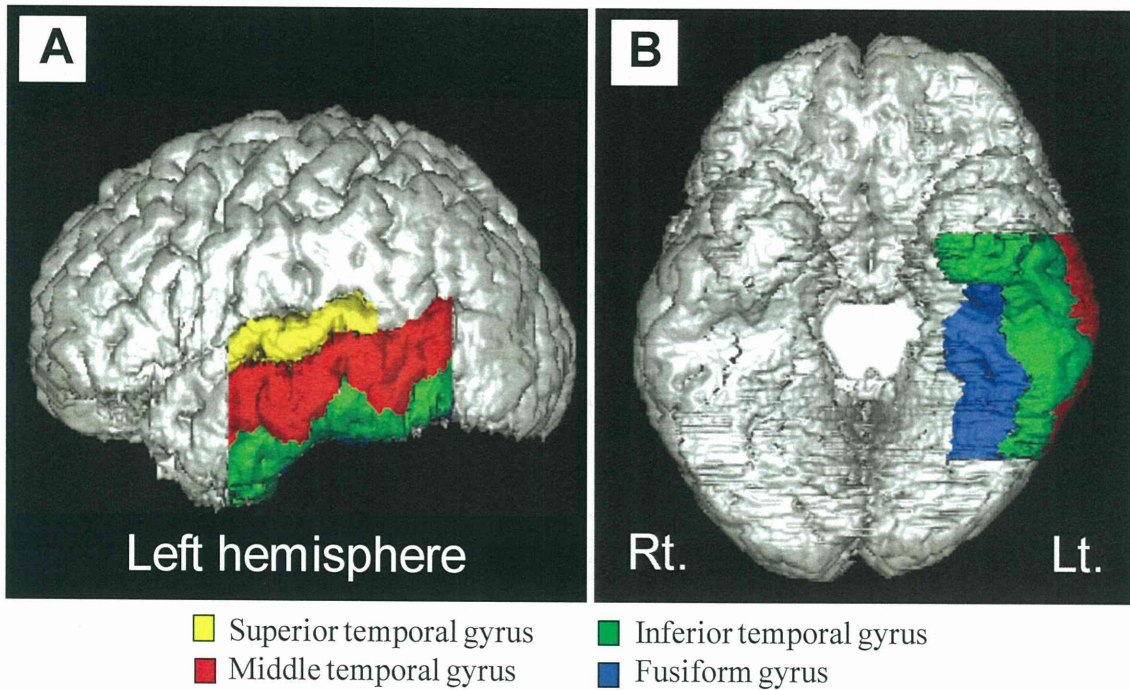


図1

回目（フォローアップ）のMRI撮像を行い、その比較を行った。MRIは1.5Tのスキヤナ（Magnetom Vision, Siemens）により、3D-FLASH法にて全脳の三次元撮像を行った。解析は画像解析ソフトウェアDr. View 5.0により行った。MRI画像をAC-PC lineに垂直な厚さ1mmの冠状断面に再構成し、関心領域法により中側頭回、下側頭回、紡錘状回の灰白質体積を手動的に計測した（図1）。なお、同じ対象の上側頭回の灰白質体積については、以前に解析して結果を報告した（Takahashiら、2010）。

C. 研究結果

(1) 側頭葉脳回体積の横断的比較

ベースライン時およびフォローアップ時それぞれの横断的比較では、統合失調症および統合失調型障害患者における左

右の紡錘状回の体積は、いずれの時点でも健常者に比較して有意に小さかった。統合失調症患者と統合失調型障害患者の間では有意差はなかった。

(2) 側頭葉脳回体積の縦断的比較

ベースライン時とフォローアップ時の間の縦断的比較では、統合失調症患者において、左右の紡錘状回の灰白質体積が経時的に減少し（左：-2.6%/year；右：-2.3%/year）、その程度は統合失調型障害患者（左：-0.4%/year；右：-0.2%/year）および健常者（左：0.1%/year；右：0.0%/year）に比較して有意に大きかった（図2）。統合失調型障害患者と健常者の間には有意な差はなかった。中および下側頭回の経時的変化には、3群間で差はなかった（図2）。

(3) 臨床症状との相関

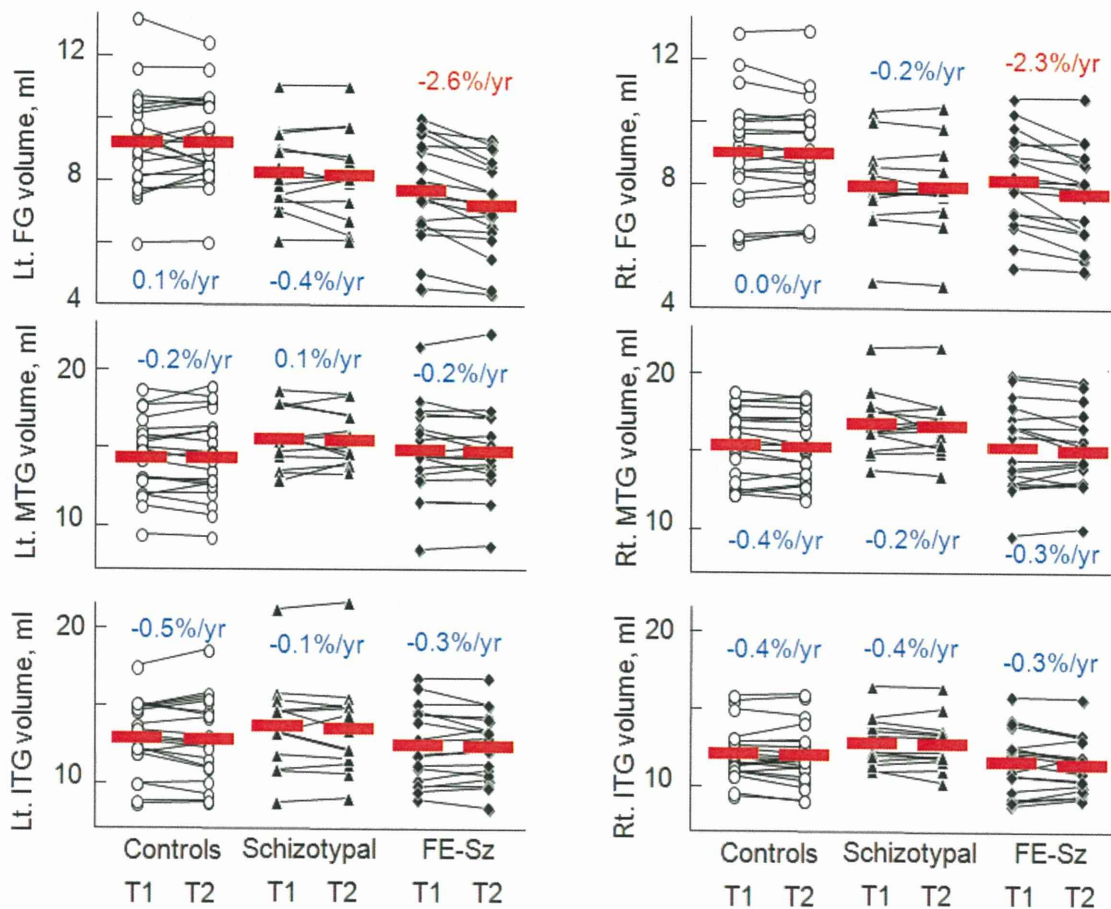


図2

側頭葉灰白質体積の変化と、ベースライン時またはフォローアップ時の臨床症状、フォローアップ期間中の臨床症状の変化との有意な相関は見られなかった。

(4) 抗精神病薬の影響

フォローアップ期間中に、主に定型抗精神病薬を服用していた患者と、主に非定型抗精神病薬を服用していた患者の間では、紡錘状回の経時的変化の程度に差はなかった。

統合失調症患者において、フォローアップ期間中の抗精神病薬の総投与量が多いほど、左の紡錘状回の灰白質減少が軽度であった (図3)。

(5) 上側頭回の変化

以前に同じ対象において検討した結果 (Takahashi ら, 2010)、統合失調症患者における上側頭回灰白質体積の縦断的变化 (左: -2.8%/year; 右: -1.5%/year) は、統合失調型障害患者 (左: -0.6%/year; 右: -0.3%/year) および健常者における変化 (左: 0.0%/year; 右: -0.1%/year) に比較して有意に大きかった。

統合失調症患者において、上側頭回と紡錘状回の縦断的变化の間の相関を検討したが、有意な相関は認められなかった。

D. 考察と結論

統合失調症と統合失調型障害は、統合

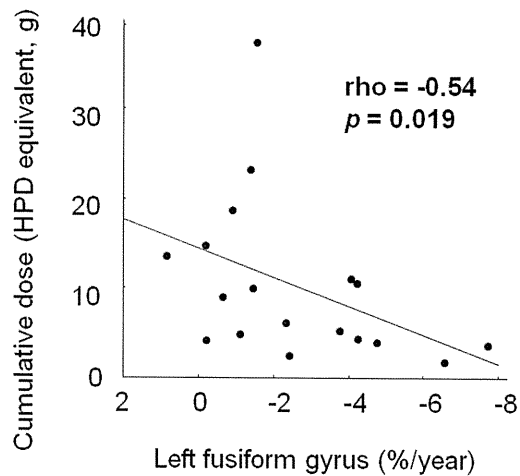


図3

失調症スペクトラムとして共通の形態異常を一部に有しているが、進行性の病的変化は統合失調症にのみ認められると考えられる。また、側頭葉における進行性変化は上側頭回および紡錘状回に比較的限局して認められた。

今後は、統合失調症における脳構造変化の時間的・空間的特徴についてさらに明らかにするとともに、臨床的補助診断法としてのMRIの実用化を試みて行くことが重要と考えられる。

E. 健康危険情報：なし

F. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

[1] Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)

[2] Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin* (in press)

[3] Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)

[4] Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin* (in press)

[5] Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y., Okochi T., Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69: 472-478, 2011.

[6] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neurosci. Res.*, 70: 442-8, 2011.

[7] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh

- H., Itoh T., Arai H, Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., and Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 186: 23-27, 2011.
- [8] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
- [9] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011.
- [10] Takayanagi Y., Takahashi T., Orihara L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011.
- [11] Orihara L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr. Res.*, 132: 183-189, 2011.
- 【邦文雑誌】
- [12] 中坪太久郎, 松岡理, 古市厚志, 今村理佐, 荒井宏文, 藪田歩, 松井三枝, 鈴木道雄, 倉知正佳: 統合失調症の認知機能障害に関するセッションを取り入れた家族心理教育の試み. 精神療法, 37: 89-95, 2011. 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 -光トポグラフィ検査「うつ症状の鑑別診断補助」. 精神医学 53:383-392.
- [13] 兼田康宏, 上岡義典, 住吉太幹, 古郡規雄, 伊東 徹, 樋口悠子, 鈴木道雄, 大森哲郎: 統合失調症認知評価尺度日本語版を用いた co-primary の測定. 日本神経精神薬理学雑誌, 31:259-62, 2011.
- [14] 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 早期統合失調症と脳の形態変化. 精神科治療学, 26: 1421-1426, 2011.
- [15] 鈴木道雄: 統合失調症の早期介入と脳画像診断. 日本精神科病院協会雑誌, 29 (別冊): 35-40, 2011.
- [16] 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 高柳陽一郎: 統合失調症における脳の構造画像マーカー. 精神科, 18: 506-512, 2011.
- [17] 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. 日本生物学的精神医学会誌, 22: 15-20, 2011.
- [18] 高橋 努, 鈴木道雄: 特集「精神科領域における画像診断の展望」統合失調症圏の MRI 研究. 最新精神医学, 16: 269-273, 2011.
2. 学会発表
- 【国際学会】
- [1] Suzuki M., Takayanagi Y., Kawasaki Y., Takahashi T., and Nakamura K.: Structural MRI-based classification of individual patients with schizophrenia: possible contributions to clinical diagnosis. In Symposium: Neuroimaging: The Portrait of Schizophrenia. The 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research, 2011, 2, 12, Seoul.

- [2] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29-6, 2, Prague.
- [3] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Seto H., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. The 3rd World Congress of Asian Psychiatry, 2011, 7, 31-8, 4, Melbourne.
- 【シンポジウム・招待講演】
- [4] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 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, 2011, 5, 21, 東京.
- [5] 鈴木道雄: ARMS への早期介入の問題点と展望. シンポジウム: At-Risk Mental State (ARMS)への早期介入: 乗り越えるべき課題. 第 6 回日本統合失調症学会, 2011, 7, 19, 札幌.
- [6] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 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, 2011, 10, 26, 東京.
- [7] 高橋 努, 鈴木道雄: 精神疾患の脳形態. シンポジウム「精神疾患とイメージング解析」. 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, 2011, 10, 27-29, 東京.
- [8] 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. シンポジウム「早期発見・早期支援に生物学的研究が果たす役割」. 第 15 回日本精神保健予防学会, 2011, 12, 3-4, 東京.
- 【一般演題】
- [9] 川崎康弘, 大濱弘光, 前田洋典, 三好俊太郎, 古市厚志, 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症患者を対象とした脳 MRI 画像の視覚的評価の試み. 第 31 回日本精神科診断学会, 2011, 11, 18-19, 松本.
- [10] 中村主計, 高橋 努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症患者および at risk mental state (ARMS) の MRI による灰白質変化の検討. 第 33 回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- [11] 高橋 努, Wood S., Yung A.R., Soulsby B., McGorry P.D., 鈴木道雄, 川崎康弘, Phillips L.J., Velakoulis D., and Pantelis C.: 精神病ハイリスク群における上側頭回体積変化. 第 33 回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- [12] 高橋 努, 鈴木道雄, Zhou S.Y., 谷野亮一郎, 中村主計, 川崎康弘, 古市厚志, 木戸幹雄, 瀬戸 光, 倉知正佳: A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. 第 6 回統合失調症学会, 2011, 7, 18-19, 札幌.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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〕 気分障害の診断・病状の NIRS を用いた評価に関する研究

分担研究者 野田隆政（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院・医員）

研究要旨

精神科の課題であった診断の客観性の乏しさに対して、近赤外線光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy: NIRS）を用いた大うつ病性障害（major depressive disorder: MDD）、双極性障害（bipolar disorder: BP）、統合失調症の鑑別診断補助としての有用性が評価されて 2009 年 4 月に先進医療に「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」として承認された。

これまで病状と NIRS との関連についての有用性を示した報告はなく、本研究ではうつ病の病状と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした。

MDD 患者 30 名を対象に HAM-D21 総得点と VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値との相関を Spearman の順位相関（rho）を用いて行ったところ、概ね右背外側前頭前野（dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC）に相当する CH25 において有意に負の相関を示した（rho = -0.56, P = 0.002）。この結果は先行研究からも重症度を反映している可能性が示唆された。

また、

MDD において限定的ではあるが、NIRS が病状評価ツールとして有用であることが示されたことで、治療効果の判定や治療反応性の予測、再発予測といった精神科で期待されている客観的ツールとしての有用性の検討が可能となる。また、双極性障害の早期診断の可能性が示された。

A. 研究目的

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」が承認されて約 3 年が経過した。この検査の有用性については一定の評価を得ており、普及しやすい検査であると言えるが、病状の評価ツールとしての有用性の検討は十分とはいえない。

そこで、#1 大うつ病性障害（major depressive disorder: MDD）の病状と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした。

さらに、本研究の目的である「NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究」の早期診断を気分障害に当てはめると、最近、初診から双極性障害（bipolar disorder: BP）の診断がされるまでに時間が

かかることが指摘されている¹⁾。Hirschfeldらによると、双極性障害と診断された患者600名中411名(69%)が過去に異なった診断を受けていた。その60%が大うつ病性障害であった。さらに、双極性障害の1/3以上は診断されるまでに10年以上かかったと報告している。そこで、#2気分障害を対象に、気質評価質問紙である Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire version 日本語版²⁾ (TEMPS-A)を用いて各気質とNIRSの関連を評価することを目的とした。この研究によって双極性障害の「早期」診断に貢献できる可能性がある。

B. 研究方法

#1 大うつ病性障害の病状とNIRSとの関連

(1)対象

対象は独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院へ通院中の患者であり、DSM-IV I軸障害診断構造化面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorder; SCID-1³⁾)によってMDDと診断された被験者30名、対照群としてSCID非患者用版 (SCID-1/NP)により健常者であるとされた被験者 (healthy control: HC) 30名である。健常被験者の研究参加に関してはボランティアの協力を得て行った。本研究へ参加した被験者は全員右利きであった。MDDについては頭部外傷や神経疾患の既往、電気けいれん療法の治療歴、アルコールおよび精神作用物質の乱用や依存症の既往を有する者は除外した。HCについては一親等以内に精神疾患の既往がある被験者は除外した。(2)方法

被験者へは、文書による説明と同意を得た上でNIRSを測定した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、利き手 (Edinburgh Handedness inventory⁴⁾)、眠気 (Sleepiness was evaluated as the score on the Stanford Sleepiness Scale: SSS⁵⁾)、処方内容、処方量などの他に、臨床評価として、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test : JART⁶⁾)、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression:HAM-D⁷⁾)、を用いた。

NIRS検査については、52chNIRS計測装置 (ETG-4000、日立メディコ社製)を用いて、脳皮質における酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化Hb (deoxy-Hb)、Hb総計 (total-Hb)の変化量を計測した。計測課題は言語流暢性課題 (verbal fluency task: VFT)を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。言語流暢性課題は20秒毎に語頭音を変化させた。測定時間は合計160秒間であった (図1)。

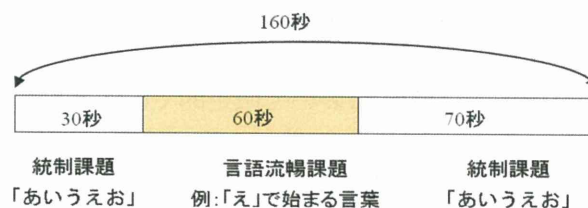


図1 計測課題

計測データは加算平均化し、Matlabプログラムおよび統計解析ソフトSPSS18.0を用いてアーチファクトを含む signal/noise 比 (S/N 比)の低いCHを除去した上で、統計解析を行った。統計解析には false discovery rate (FDR) 補正を用いた。

なお、本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会に承認されており、それに基づいて、研究参加者への説明とイ

ンフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。NIRS に関しては非侵襲的な脳機能画像検査であり、とくに被験者に対する安全性は確保されている。

#2 気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

(1)対象

対象は独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院へ通院中の患者であり、DSM-IV I 軸障害診断構造化面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorder; SCID-1³⁾) によって MDD もしくは BP と診断された被験者 161 名である。頭部外傷や神経疾患の既往、電気けいれん療法の治療歴、アルコールおよび精神作用物質の乱用や依存症の既往を有する者は除外した。

(2)方法

被験者へは、文書による説明と同意を得た上で NIRS を測定した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、利き手

(Edinburgh Handedness inventory⁴⁾)、眠気 (Sleepiness was evaluated as the score on the Stanford Sleepiness Scale: SSS⁵⁾)、処方内容、処方量などの他に、臨床評価として、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test : JART⁶⁾)、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression:HAM-D⁷⁾)、ヤング躁病評価尺度 日本語版 (Young Mania Rating Scale: YMRS9)) を用いた。

NIRS 検査については、52chNIRS 計測装置 (ETG-4000、日立メディコ社製) を用いて、脳皮質における酸素化ヘモグロビン

(oxy-Hb)、脱酸素化 Hb (deoxy-Hb)、Hb 総計 (total-Hb) の変化量を計測した。計測課題は言語流暢性課題 (verbal fluency task: VFT) を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。言語流暢性課題は 20 秒毎に語頭音を変化させた。測定時間は合計 160 秒間であった (図 1)。

計測データは加算平均化し、Matlab プログラムおよび統計解析ソフト SPSS18.0 を用いてアーチファクトを含む signal/noise 比 (S/N 比) の低い CH を除去した上で、統計解析を行った。統計解析には false discovery rate (FDR) 補正を用いた。

なお、本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会に承認されており、それに基づいて、研究参加者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報の厳重な管理(匿名化)などを徹底させた。NIRS に関しては非侵襲的な脳機能画像検査であり、とくに被験者に対する安全性は確保されている。

C. 研究結果

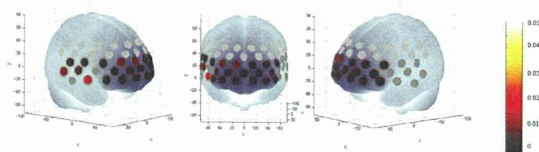
#1 大うつ病性障害の病状と NIRS との関連

MDD30 例、HC30 例の NIRS 測定を行った。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 1 に示す。両群ともに 52CH 中、頭頂部に近い CH1 から CH21 は体動や髪の毛によるアーチファクトが混在していたため、今回の解析からは除外した。まずは両群の VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値を t 検定で比較したところ、多重比較 (false discovery rate: FDR) の補正後に 31CH 中 22CH で MDD 群は HC 群よりも有意に oxy-Hb 変化量が小さいという結果であった (図 2)。

表 1 被験者の人口統計学的、臨床背景(#1)

| | MDD 群 (n=30) | HC 群 (n=30) | Group difference P value |
|--|-----------------|----------------|--------------------------------|
| 年齢 (歳) | 36.7 ± 11.6 | 35.1 ± 9.4 | .871 |
| 性差 (女/男) | 16 / 14 | 16 / 14 | 1.000 |
| Edinburgh handedness inventory (%) | 92.9 ± 9.7 | 92.0 ± 11.5 | .753 |
| 発症年齢 (歳) | 30.9 ± 10.8 | - | - |
| 罹病期間 (年) | 5.8 ± 4.1 | - | - |
| 治療期間 (年) | 5.0 ± 3.6 | - | - |
| GRID HAM-D21 総得点 | 16.7 ± 4.8 | - | - |
| 推定知能 (病前) | 105.7 ± 9.5 | 105.9 ± 8.3 | .953 |
| 眠気 | 3.3 ± 1.1 | 2.9 ± 0.9 | .104 |
| GAF | 57.6 ± 9.3 | | |
| 治療 | | | |
| Imipramine equivalent dose (mg / day) | 141.9 ± 127.6 | - | - |
| Diazepam equivalent dose (mg / day) | 8.5 ± 11.6 | - | - |

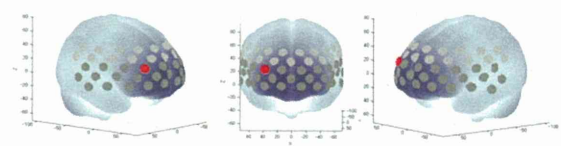
(図 3; rho = -0.56, P = 0.002)。



P-value

● P > 0.05 ● Excluded channels

図 2. P-value significance map of t-tests for oxy-Hb increases. MDD vs HC.



● P < 0.01 ● P > 0.05 ● Excluded channels

図 3. The 25CH showed a significant correlation between oxy-Hb changes and HAM-D21 total score after FDR correction.

ついで HAM-D 得点との比較であるが、HAM-D21 総得点と VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値との相関を Spearman の順位相関 (rho) を用いて行ったところ、FDR 補正後に CH25 において有意に負の相関を示した

#2 気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

気分障害患者 161 名の測定を行った。軽躁状態、寛解状態を除外するため YMRS に関しては Berk らの報告をもとに 4 点以上、