

II. 分担研究報告

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「光トポグラフィー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、個別データに焦点を当てて解析法の改善を検討するとともに、精神疾患の病態をより反映できる検査法の発展の可能性を模索した。その結果、従来のデータ解析法が簡便さと有用性のバランスがとれたものであること、対人場面を検査に導入することで精神疾患の病態と関連の深いさらに有用なデータが得られる可能性があることが明らかとなった。

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。2013 年 3 月末現在で 21 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、このデータ解析法の改善と検査法の発展を本年度の研究目的とした。

B. 研究方法, C. 研究結果

■ 研究 1：データ解析法の改善

(1) NIRS 個別データ解析の必要性

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」を発展させるためには、個別のNIRSデータの解析を発展させることが必要である。そのため、視察による波形分類を行った。波形の大きさとピークの位置に注目した分類である。

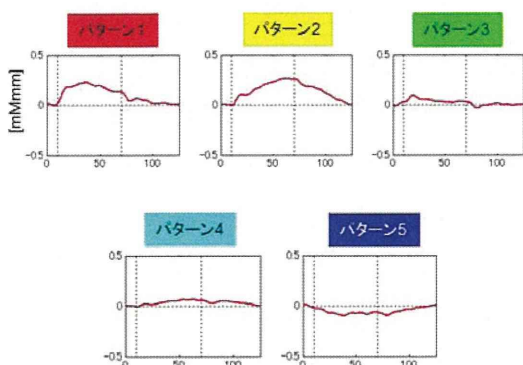


図1 NIRS 波形の視察判定にもとづく分類

その結果を、前頭部16チャンネルの平均波形として示した(図1)。波形の大きさに着目した、大きなパターン1,2、小さなパターン3,4、陰転しているパターン5に、ピークの位置に着目した、前半にあるパターン1,3、後半にあるパターン2,4に分かれる。

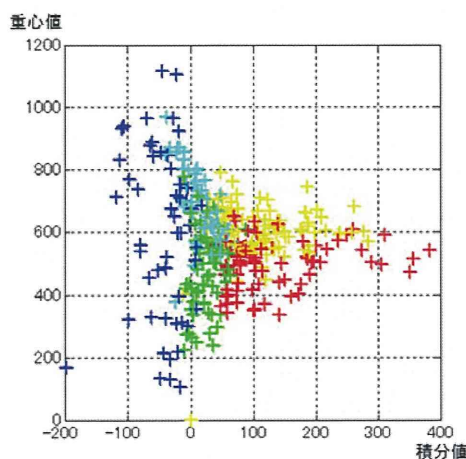


図2 視察分類と積分値・重心値の対応

次に、この視察による波形分類を客観

的に定量化するために、波形の大きさを表す「積分値」と、ピークの位置を表す「重心値」という2つのパラメータを自動抽出すると、その組み合わせで視察判定の結果を再現できることが明らかとなった(図2)。

(2) 積分値・重心値による解析の改善必要

こうした積分値と重心値を用いた自動解析には、今後改善を図るべき課題が2点ある。

第一は、この2つのパラメータ以外のデータの特徴を定量化できていない点である。例えば、健常者と統合失調症患者の25名ずつの平均波形について、前頭部の16チャンネルを重ね描きすると、課題初期の波形の傾き(「初期賦活」)がチャンネルに関わらず一定であること、課題終了後の賦活低下に引き続き再賦活(「再上昇」)のタイミングがチャンネルによらず安定していることが明らかである(図3)。このように平均波形においては明らかなこの2つの指標は、しかし個別の波形においてはうまく定義できないことも多い。これは、波形が滑らかでなく、不規則な変動を示すことがその原因になっている。この点を克服して、この2つのパラメータを自動抽出できるようにすることが今後の課題となる。

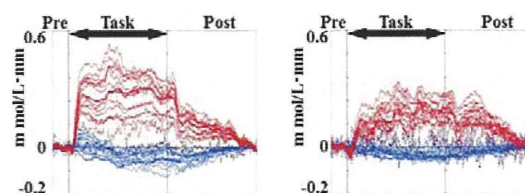


図3 健常群(左)と統合失調症群(右)における前頭部平均波形のチャンネル重ね描き

第二は、チャンネルによって波形のパターンが異なる場合があることである。例えば、前頭部の左半球の Ch 38・48・49 はパターン 3 を、前頭部の右半球の Ch 25・36・46 はパターン 2 を、正中に近い Ch 26・27・37 はパターン 5 を示す波形を示し、平均波形としてはパターン 3 となるデータをどう判定すれば良いかという問題である (図 4)。チャンネルごとの特徴を総合して、「過去にトラウマの経験があるうつ病のような病像の方だが、双極スペクトラムとしての特徴も供えているのではないか」と判定を試みた経験がある。

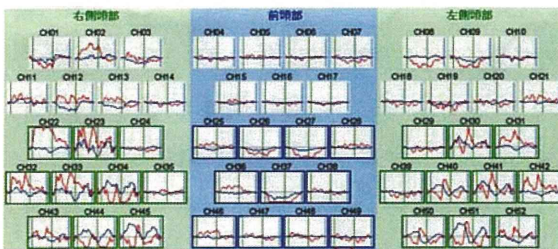


図 4 チャンネルによりパターンが混在する NIRS 波形の例

また、再上昇が認められるデータにおいては、再上昇所見がチャンネルに関わらず一様に認められるわけではなく、Ch38 周辺で顕著であることが経験的に知られている。こうした場合には、平均波形にすると特徴が薄まった形でしか認められなくなってしまう。

このようにして、平均波形にすることによって失われてしまうチャンネルごとの特徴をどのように表現するかが今後解決すべき課題となっている。図 3 で示したように、チャンネルごとの波形の重ね描きを行うというのがひとつの方法ではある。先進医療の準備を始めている施設において、平均波形にばかり着目するために NIRS 検査の有用性が十分に発揮で

きていない例を見聞している。

(3)多変量を用いたデータ解析

データについてのパラメータを、上記のような数個に留まることなく数多く抽出し、多数のデータについての多変量パラメータに機械学習を施すことで、データの判別率を向上させようとする試みが、最近になって広まってきている。

脳についてのデータの処理に理工系研究者が取り組むことが増えてから顕著になった傾向である。数学的原理からは、パラメータを増やせば判別率が向上するのは当然なので、パラメータを増やすことで実際にどの程度の判別率向上が認められるかが重要である。

理工系研究者との共同研究として群馬大で数年間にわたって試みた結果からは、パラメータを増やし解析法を工夫しても、残念ながら積分値と重心値の 2 パラメータを用いた判別率からの顕著な改善は得られなかった。このことは、データそのものがそれほど多くの要素を含んでおらず、抽出したパラメータが積分値・重心値と線形結合をしていることを示唆している。

変数数	特徴(パラメータ)	BP	SZ	BP	Mean Accuracy
1	重心値(前, 正方向)	0.673(3755)	0.620(3150)	0.620(3150)	0.617
2	重心値(前, 正方向), 最大値時刻	0.655(3655)	0.640(3250)	0.462(1226)	0.650
3	重心値(前, 正方向), 最大値時刻, Task積分値(前)	0.618(3455)	0.620(3150)	0.538(1426)	0.626
4	重心値(前, 正方向), 最大値時刻, Task積分値(前), Task積分値(前)	0.655(3655)	0.660(3350)	0.615(1626)	0.664
5	重心値(前, 正方向), 最大値時刻, Task積分値(前), Task積分値(前), Post積分値(前)	0.673(3755)	0.660(3350)	0.538(1426)	0.669
6	重心値(前, 正方向), 最大値時刻, Task積分値(前), Task積分値(前), Post積分値(前), 重心値(前, 負方向)	0.636(3555)	0.640(3250)	0.500(1326)	0.655
7	重心値(前, 正方向), 最大値時刻, Task積分値(前), Task積分値(前), Post積分値(前), 重心値(前, 負方向), Post積分値(前, Deoxy)	0.618(3455)	0.600(3050)	0.462(1226)	0.660
8	重心値(前, 正方向), 最大値時刻, Task積分値(前), Task積分値(前), Post積分値(前), Post積分値(前), 重心値(前, 負方向), Post積分値(前, Deoxy), FFT, 再上昇	0.636(3555)	0.600(3050)	0.423(1126)	0.644
9	重心値(前, 正方向), 最大値時刻, Task積分値(前), Task積分値(前), Post積分値(前), 重心値(前, 負方向), Post積分値(前, Deoxy), FFT, 再上昇	0.600(3355)	0.620(3150)	0.340(926)	0.678
10	重心値(前, 正方向), 最大値時刻, Task積分値(前), Task積分値(前), Post積分値(前), Post積分値(前), 重心値(前, 負方向), Post積分値(前, Deoxy), FFT, 再上昇, 重心値(前, 負方向)	0.600(3355)	0.620(3150)	0.462(1226)	0.657

図 5 変数を増加させた場合のうつ病・双極性障害・統合失調症の判別率の変化

また、こうした多変量・機械学習を用

いた方法は、それがたとえ良い結果を生んだとしても、その判別過程がブラックボックスになってしまい、脳機能との対応がつけられず発展性が乏しいという難点があるという指摘があることには注意が必要である。

■ 研究 2 : NIRS 検査法の発展

(1)対人関係の脳科学と精神疾患

社会的な存在である人間にとって、対人関係は基本的な生活要素である。しかし対人関係を対象とした従来の「社会脳」研究のほとんどは被検者が 1 人の状況で行われており、実際の対人関係を検討したものではない。これは、現実の対人関係をそのまま検討できる脳機能画像法が存在しなかったためである。

そこで、対面座位という自然な状態で脳機能が測定できる近赤外線スペクトロスコピー(NIRS) の利点を生かし、実際に対人行動を行なっている最中の脳機能画像を測定する検査法を確立し (two-person neuroscience)、そこで得られる結果を統合失調症における対人行動障害の脳基盤の解明とその改善に応用することを目的とした。

(2)健常者における会話中の前頭葉機能

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(Suda ら 2010)。対人関係のひとつの典型としての会話の脳基盤を検討する試みである。

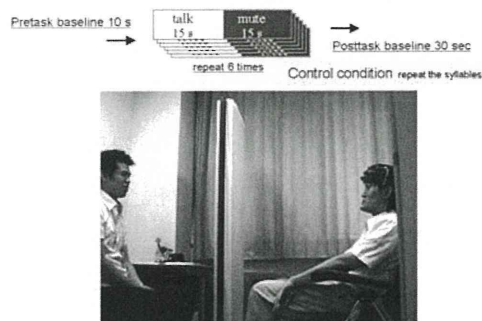


図 6 会話課題の検査場面

健常者においては、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した。こうした前頭葉賦活には個人差があり、the Temperament and Character Inventory (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。性格としての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。この差は、自我機能との関連が指摘されている前頭葉内側面に近い正中のチャンネルで顕著であった (図 7)。

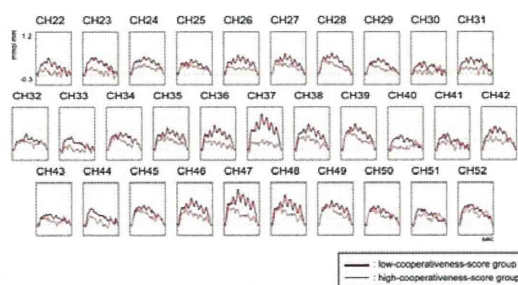


図 7 会話課題の NIRS データと cooperativeness の関連

また、Autism-spectrum Quotient を用いて評価した自閉症的な傾向 (AQ 得点) は左上側頭溝付近のチャンネルの脳賦活と負

の相関を示し、相関は男性の被検者でより顕著であった。この結果は、対人関係を苦手とする（AQ 得点が高い）な被検者では、社会性脳領域のひとつである左上側頭溝付近が担う他者の視線や表情についての処理が不良であることを反映する所見と推測できた（Suda ら 2011, 図 8）。

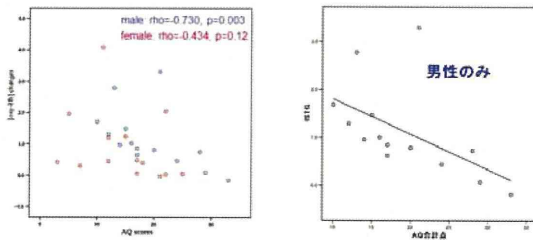


図 8 会話課題の NIRS データと AQ の関連

(3) 統合失調症における会話中の前頭葉機能

この会話課題を用いて、統合失調症（男性 20 例・女性 11 例， 35.1 ± 12.4 歳，罹病期間 11.2 ± 8.7 年）を対象として、年齢・性別を合致させた健常者と比較すると、会話による脳機能の賦活は背外側前頭前野においては健常者と差を認めず、腹外側前頭前野において賦活が減衰を示すという結果であった。統合失調症における実行機能の低下と、自我機能の過敏に対応する可能性が考えられた。また、発話／聴取相に応じた賦活の変動が明瞭でなく、情報の受信・送信の切替え機能が十分でない可能性が考えられた。この会話による NIRS データは、ほとんどのチャンネルにおいて言語流暢性課題における NIRS データとは相関を示さなかった。

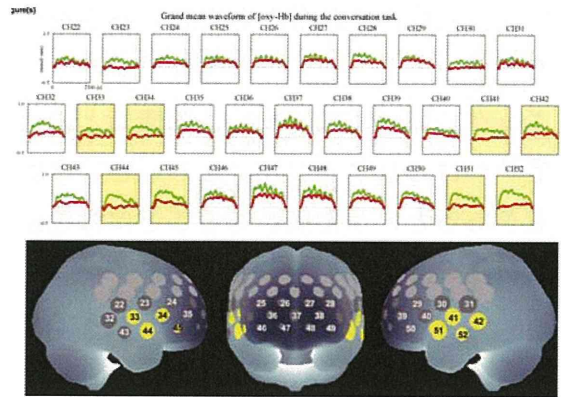


図 9 会話課題における健常者（緑）と統合失調症（赤）の NIRS データ

統合失調症群において、この会話による賦活は課題における会話の量や質、抗精神病薬服薬量とは関係せず、PANSS で評価した陰性症状（N 得点）と右半球の下前頭部と左半球の上中側頭部において負の相関を認めた。

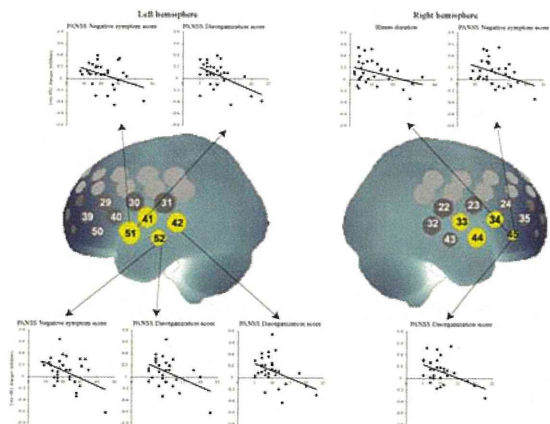


図 10 会話課題における統合失調症の NIRS データと臨床指標の関連

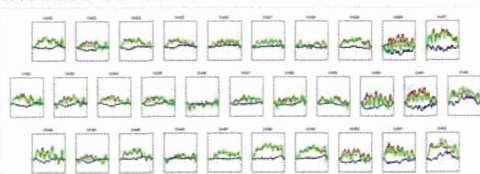
(4) 薬効評価への応用の可能性

さらにもう一つの方法が、抗精神病薬治療の薬効評価へ応用できるかを検討した。RCT によるものではなく主治医による抗精神病薬の選択であるが、非定型抗精神病薬 A を服用している患者と他の抗精神病薬を服用している患者を比較すると、非定型抗精神病薬 A を服用している患者

の方が、発話／聴取相に応じた賦活が明瞭に認められ、情報の受信・送信の切替機能に対して効果がある可能性が考えられた。

このように、抗精神病薬の薬効評価に NIRS 検査が利用できる可能性があり、とくに real-world neuroimaging としての特徴を生かすことで、より生活障害と関連した薬効評価を実現できる可能性があると考えられる。

抗精神病薬A群 (n=4)



他の抗精神病薬群 (n=12)

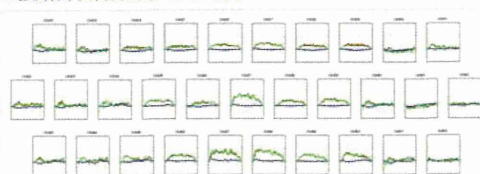


図 11 会話課題における統合失調症の NIRS データと服薬内容の関連

(5) 自由な会話における対人関係の脳機能

上記の検討を発展させ、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（制約会話）と、そうした制約のない自由な会話（自由会話）の 2 課題を実施し、その最中の脳活動を NIRS で検討した。

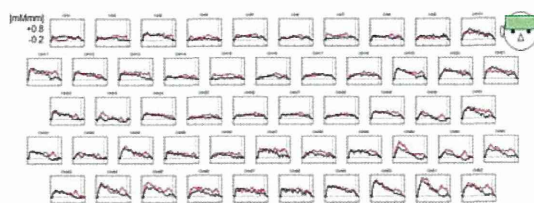


図 12 制約会話（赤）と自由会話（黒）の条件における会話課題の NIRS データ

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。

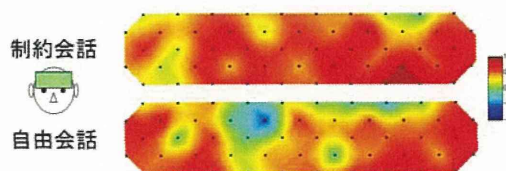


図 13 制約会話（上）と自由会話（下）における 2 人の NIRS データの相関

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、制約会話では広い範囲で正の相関を認めたのに対して、自由会話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ました。

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。統合失調症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。

D. 考察

先進医療として承認を受けた NIRS について、とくに個別データに焦点を当てて解析法の改善を図るとともに、精神疾患の病態をより反映できる検査法の発展の可能性を検討した。その結果、従来のデータ解析法が簡便さと有用性のバランスがとれたものであること、対人場面を検査に導入することでさらに有用なデータが得られる可能性があることが明らかとなった。

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」において、従来より用いているデータ解析が簡便かつ有用であることを示すことができた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] 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* 33:2211-23 [DOI: 10.1002/hbm.21354]
- [2] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (2012) 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* 66:276-284 [doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02349.x]

【邦文雑誌】

- [3] 福田正人 (2013) 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理. *精神経誌* 115:187-193.
- [4] 福田正人, 村井俊哉, 笠井清登, 池淵恵美 (2012) 統合失調症の認知障害論. *Progress in Medicine* 32:2369-2375.
- [5] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」. *精神経誌* 114:801-806.
- [6] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 心理現象・精神疾患への NIRS の応用. *電子情報通信学会誌* 95:372-376.
- [7] 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* 23:41-46.

【書籍】

- [8] 福田正人 (2012) 『精神科の専門家をめ

ぞす』(改訂新版). 星和書店, 東京, pp.301.

- [9] ソーニクロフト, タンセラ [監訳: 岡崎祐士, 笠井清登, 福田正人, 近藤伸介] (2012) 『精神保健サービス実践ガイド』, 日本評論社, 東京, pp.249
- [10] 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, 111-116, 127-128, 138-141.
- [11] 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.

2. 学会発表

- [1] 福田正人: NIRS データの特徴と波形判読の基礎. 第2回 NCNP 光トポグラフィー判読セミナー, 東京, 2012.11.17.
- [2] 福田正人: 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」. 第4回 Chiba Mood Disorder Seminar (特別講演), 幕張, 2012.11.1.
- [3] 福田正人: 健康を守る住居-住み心地の良さと脳科学. 応用脳科学コンソーシアム・応用脳科学 R&D 研究会 第1回 ニューロアーキテクチャー研究会, 東京, 2012.10.10.
- [4] 福田正人: 住み心地の良さを脳画像で明らかにできるか? 平成24年度第一回医工連携研究会, 前橋, 2012.10.1.
- [5] 福田正人, 武井雄一, 青山義之, 上原徹, 三國雅彦: うつ病はどこまで客観化できるのか(シンポジウム5: うつ病のイメージングバイオマーカー(NIRS)). 第34回 日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012.9.28.
- [6] 福田正人, 青山義之, 武井雄一, 上原徹, 三國雅彦: NIRS の原理と先進医療

の制度(シンポジウム10: NIRS の基礎と限界-症例を中心に). 第34回 日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012.9.28.

- [7] 福田正人: NIRS の精神疾患への臨床応用の現状. 電子情報技術産業協会 JEITA 平成24年度 第3回 医療エレクトロニクスデバイス技術分科会, 東京, 2012.9.20.
- [8] 福田正人: 光トポグラフィーについて. 第3回 国立精神・神経医療研究センター病院 光トポグラフィー講習会, 東京, 2012.9.8.
- [9] 福田正人: 精神疾患への臨床応用の現状(パネルディスカッション: NIRS の光と影-NIRS 信号の起源と応用への問題点). 第14回日本ヒト脳機能マッピング学会, 札幌, 2012.7.6.
- [10] 佐藤大樹, 舟根司, 八幡憲明, 滝沢龍, 桂卓成, 木口雅史, 小泉英明, 福田正人, 笠井清登: 光トポグラフィと fMRI の同時計測による言語流暢性課題に伴う前頭部血行動態変化の検討. 第14回日本ヒト脳機能マッピング学会, 札幌, 2012.7.6.
- [11] 福田正人: 生活と認知と精神と脳. 第108回 日本精神神経学会学術総会(シンポジウム39: 社会生活の向上を目指す SST-認知機能障害に焦点を当てて・指定発言), 札幌, 2012.5.26.
- [12] 福田正人: 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理. 第108回 日本精神神経学会学術総会(教育講演6), 札幌, 2012.5.24.

3. その他

研究と関連した成果が、信濃毎日新聞で報道された: 「問診主体の診断を補助-前頭葉の血流量を調べる検査」(シリーズ: 現代を映すこころの病 第2章「従

来型」うつ病の今⑦), 2012.6.8.

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連した特許「疾患判定支援システム（川崎真護，市川祝善，川口文男，川口英夫，田中尚樹，三國雅彦，福田正人，第 4518281 号，2010.5.28.）が、中国（第 ZL200680020678.9 号，2012.10.31.）およびアメリカ（第 US8386192B 号，2013.2.26.）で成立した。

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

事象関連電位であるミスマッチ陰性電位(MMN)の発生源電流密度の三次元脳画像化を low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法を用いて行い、初期統合失調症(early schizophrenia, ES)における変化を検討した。方法として、ES 患者 20 名および健常者 20 名を対象とし、持続長 MMN(dMMN)振幅および神経心理学的検査成績の比較を行った。結果として、dMMN の振幅および側頭葉の LORETA 電流密度について、健常者 > ES 患者の有意差を認めた。さらに、前頭葉の dMMN 電流密度と brief assessment of cognition in schizophrenia (BACS)で測定されるワーキングメモリの成績とは、ES 患者において有意な正の相関を示した。以上の結果は、統合失調症における認知機能障害の神経基盤の理解、および同疾患の早期診断に資すると考えられた。

A. 研究目的

ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN) は注意に依存しない (pre-attentive)事象関連電位とされる。特に、持続長 MMN(dMMN)の振幅は、統合失調症で減弱し、発病初期や前駆期においてすでに変化することが知られている。

本研究では、low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法を用いた dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を行い、初期統合失調症(early schizophrenia, ES)と健常者との間で比較を行った。さらに、ワーキングメモリーを含む神経心理学的検査の成績と dMMN 電流密度との関連について検討した。

B. 研究方法

精神疾患の分類と診断の手引き (DSM)-IV-TR 版の統合失調症あるいは統合失調症様障害の診断基準を満たし、発症から 2 年以内の患者 20 名 (early schizophrenia, ES 群)、および年齢と性をマッチさせた健常被験者 20 名 (健常群) を対象とした。本研究は富山大学医学部倫理委員会で承認され、すべての被験者より文書による同意を得て行われた。

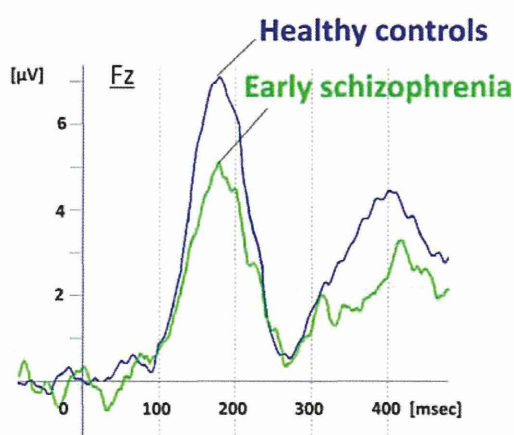
dMMN の測定および LORETA 法を用いた発生源電流密度の脳画像化は、既報 (Higuchi et al. 2013; Pascual-Marqui et al. 1999) に準じて行った。神経心理学的検査には brief assessment of cognition in

schizophrenia-日本語版(BACS-J; Kaneda et al. 2007)を用いた。

C. 研究結果

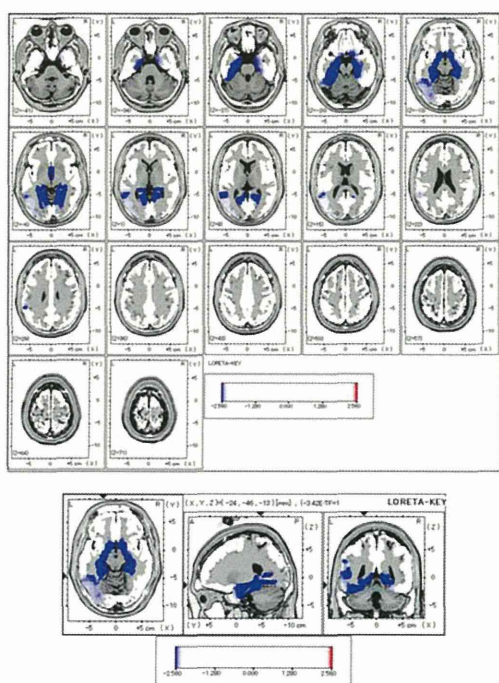
1) Fz 誘導における dMMN 振幅は、健常群に比べ ES 群で有意に小さかった(図 1)。

図 1



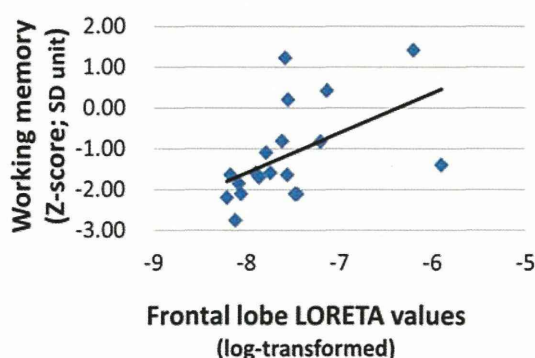
2) dMMN 電流密度は、側頭葉内側部(海馬傍回、海馬など)や前頭葉(前部帯状回など)において、ES 群<健常群の有意差を示した(図 2)。

図 2



3) ES 群において、前頭葉の dMMN 電流密度と BACS-J で測定されるワーキングメモリーの成績は有意な正の相関を示した(図 3)。

図 3



D. 考察

統合失調症の初期における dMMN 電流密度の三次元分布の変化が、本研究により初めて示された。特に、同疾患の病態生理と関連する側頭・前頭部の脳部位において、dMMN 電流密度の低下を認めた。さらに、dMMN 電流密度の前頭葉における低下が、統合失調症のワーキングメモリー障害に関与することが、今回初めて示唆された。

E. 結論

以上の結果は、統合失調症における認知機能障害の神経基盤の理解、および同疾患の早期診断に資すると考えられた。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【雑誌】

[1] Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.: Effect of transient blockade of

- N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT_{1A} agonism. *Synapse* 66:408-17, 2012
- [2] 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. *J Psychiatr Res* 46:622-9, 2012
- [3] Sumiyoshi T.: Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs. *J Psychopharmacol* 26:1283-1284, 2012
- [4] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance in the prediction of transition to psychosis in subjects with at risk mental state. *PLoS ONE* 8:e54080, 2013
- [5] Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin_{1A} receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Curr Med Chem* 20:357-62, 2013
- [6] Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 33:263-6, 2013
- [7] Miyanishi T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Seo T., Suzuki M.: LORETA current density for duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in first episode schizophrenia and at risk mental state. *PLoS One* 8: e61152, 2013
- [8] Kaneda Y., Ohmori T., Okahisa Y., Sumiyoshi T., Pu S., Ueoka Y., Takaki M., Nakagome K., Sora I.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci* 67:182-8, 2013
- [9] Sumiyoshi C., Sumiyoshi T. Functional outcome in patients with schizophrenia: the concept and the measurement. *Activit Nervos Super* (in press)
- 【書籍】
- [10] 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, 2012, pp 291-319
- [11] Sumiyoshi T., Uehara T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). *Schizophrenia in the 21st Century*. InTech, Rijeka, 2012, pp.127-140
- [12] Sumiyoshi T., Matsuoka T., Kurachi M.: Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012, pp.83-94
- [13] 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 Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp.75-84
- [14] 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、pp.57-62, 2012.
- [15] 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》『抗精神病薬完全マスター』」、医学書院、東京、pp.143-156, 2012
- [16] 住吉太幹：統合失調症の試験デザイン設定。技術情報協会 編、「臨床試験計画とデザインの設定」、技術情報協会、

東京、pp.318-325, 2012

2. 学会発表

- [1] Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu E., Roy A., Jayathilake K., Meltzer H.Y., Milby A., Sumiyoshi T.: Language-dependent performance on the letter fluency task in schizophrenia: Comparison among English, Turkish and Japanese subjects. 3rd Schizophrenia International Research Society 2012.14-18, Florence, Italy
- [2] Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius, J., Seo T., Sumiyoshi T.: Effect of transient blockade of N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of serotonin-1A receptor agonism. 28th Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum – 2012 World Congress, Stockholm, 2012.6.6.
- [3] Nishiyama S., Takahashi T., Furuichi A., Higuchi Y., Sumiyoshi T., Kurachi M., Suzuki M.: Self-disturbance in individuals at ultra-high risk for psychosis: a preliminary study. 8th International Conference on Early Psychosis, 2012.10.11-13
- [4] 住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋 努、古市厚志、倉知正佳、水上祐子、数川 悟、鈴木道雄：富山県における早期介入活動について。シンポジウム「早期介入の実際と工夫」。第108回日本精神神経学会、札幌市、2012.5.28
- [5] 住吉太幹：認知機能・社会機能による精神疾患診断は可能か？ シンポジウム「バイオロジカルマーカー研究からDSM-Vに向けて」。第34回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012.9.28 (9.28-30)
- [6] 上原 隆、住吉太幹、服部浩史、松岡理、伊藤博子、岩上 登、鈴木道雄、倉知正佳：GABA ニューロンをターゲットとした薬物療法の開発。シンポジウム「統合失調症における GABA 機能障害」。第34回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012.9.28 (9.28-30)

- [7] 住吉太幹：ARMS の概念と薬物療法を取り巻く問題。ワークショップ「ARMS の薬物療法の是非」。第22回日本臨床精神神経薬理学会・第42回日本神経精神薬理学会合同年会、宇都宮、2012.10.18
- [8] 樋口悠子、住吉太幹、宮西知広、川崎康弘、鈴木道雄：統合失調症および前駆期における事象関連電位。シンポジウム「精神疾患の予防と脳画像研究」。第16回日本精神保健・予防学会、東京、2012.12.16

3. その他

【書籍編集】

- [1] Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York, 2012 (図 1)
- [2] Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012 (図 2)
- [3] Boutros N, Sumiyoshi T, Javanbakht A et al (Eds). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012 (図 3)

図 1

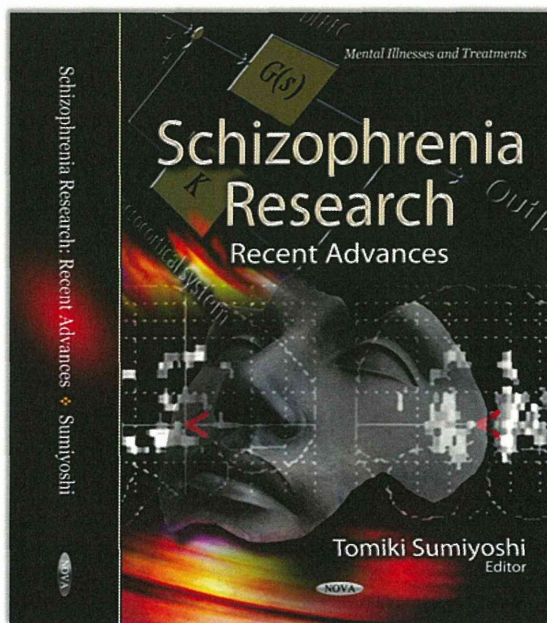
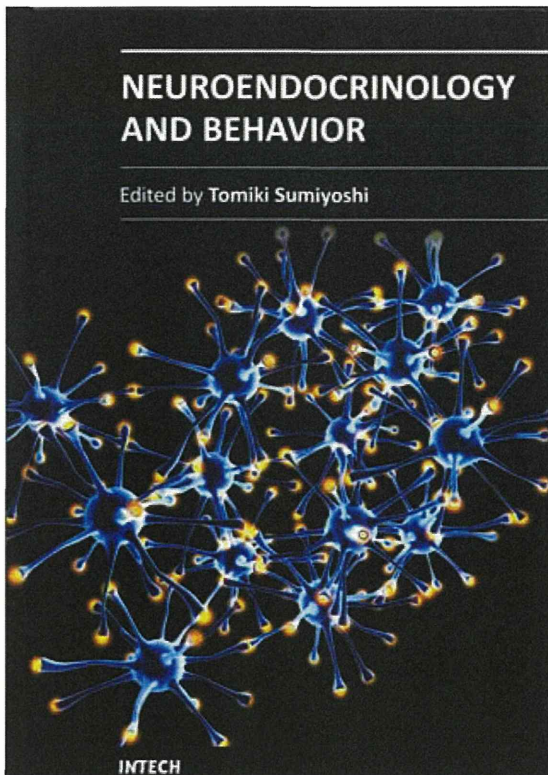
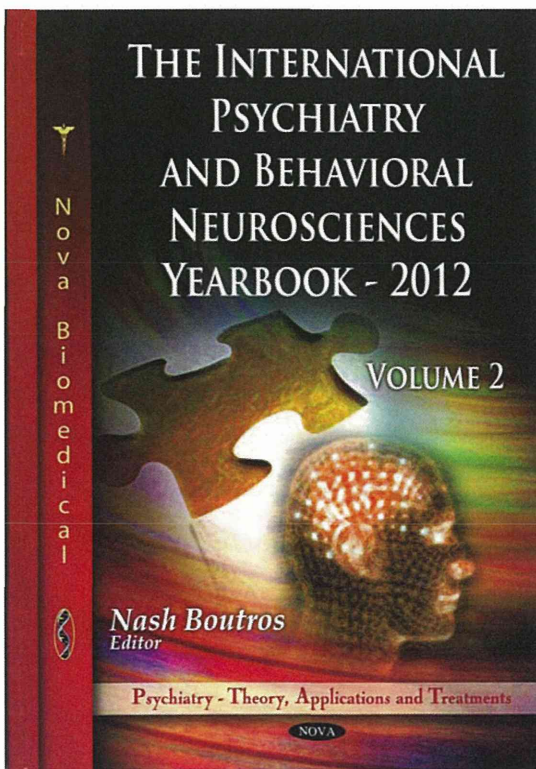


図 2



H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

図 3



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 西村幸香（東京大学医学部附属病院精神神経科・特任助教）

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。今年度は、NIRS 測定を行った患者の転帰を検討した結果、全体としては重症度や機能レベルの改善が認められた一方で、発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)の一部の患者で精神病エピソードの基準を満たした状態に移行していることを報告した。また、少数例の予備的な検討では、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測する可能性を示唆しており、継続して測定と解析を進め、NIRS を用いた早期診断の実用化について、検討を重ねる必要があると考えられた。

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スペクトロスコピ

ー(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、臨床上的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っ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測定が必要である。

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

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高危険群 Ultra-High Risk(UHR)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)を用いて測定した。測定手順・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。

最初の測定時点から、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。

今年度は、疾患別に転帰を検討し、最初の NIRS 測定パターンがその後の発症や診断変更、機能レベルを予測するかどうかについて検討した。

C. 研究結果

2009 年 9 月-2013 年 3 月末までに、統合失調症初発 (FEP: First-Episode Psychosis) 群 32 名、UHR 群 47 名、うつ症状を呈した患者に対する先進医療 NIRS 検査については 498 名の横断的 Baseline 測定を実施した。

UHR 及び FEP の転帰を検討した結果、全体としては縦断調査エントリー 6 ヶ月後・12 ヶ月後の重症度や機能レベルは回復傾向にあったが、6 ヶ月後では 7.1% (2/27 名)、12 ヶ月後では 8.0% (2/24 名)、24 ヶ月後では 35.3% (6/17 名) の UHR において、精神病エピソードの基準を満た

した状態に移行していることを明らかにした。また、UHR37名の経過（0, 6, 12ヶ月）を予備的に検討した結果、その間に統合失調症を発症した6例では、0ヶ月における右背外側前頭前野のoxyHb変化量が小さい傾向を認めた。

気分障害圏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ていた。初回測定時から1.5年後の転帰調査では、初回に構造化面接法SCIDで大うつ病性障害と診断された27名のうち、4例において双極性障害への診断変更が認められ、この4例では、初回測定のNIRS積分値が前頭～側頭部の広範囲で大きく、NIRS重心値が右背外側前頭前野で遅れる、双極性障害の波形パターンを示していた。

D. 考察

精神病圏についての検討では、UHRのうち、統合失調症を発症した症例では、調査0ヶ月時の右背外側前頭前野のNIRS信号が小さく、発症予測の指標として有用である可能性が示唆された。

気分障害においては、先進医療でNIRS検査を受けた時点で大うつ病性障害と診断され、その1.5年後までに双極性障害と診断変更された症例においては、初回のNIRS波形の重心値が後盤となる双極性障害に特徴的なパターンを示しており、NIRS波形パターンは、その後の双極性障

害への診断変更を予測できる可能性が示唆された。

E. 結論

今年度の転帰調査により、NIRS信号がその後の発症や診断変更を予測できる可能性を明らかにした。来年度も継続して測定と解析を進め、NIRSを用いた早期診断の実用化について、検討を重ねる予定である。

F. 健康危険情報:

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The Integrative Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res.* 143(1): 116-124. (2013.01)
- [2] Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions

Under Maintained Psychological Stress. Cerebral Cortex. (in press)

- [3] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on frontal activation during a verbal fluency task: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *NeuroImage*. (in press)

【邦文雑誌】

- [4] 小池進介・滝沢龍・西村幸香・高野洋輔・岩白訓周・里村嘉弘・管心・荒木剛・笠井清登. 発症リスクの高い状態患者における不適正な血液動態学的反応(Inappropriate hemodynamic response in the individuals with at-risk mental state). *日本生物学的精神医学会誌*, 23(1): 61-69 (2012.03)
- [5] 西村幸香. 精神科領域における NIRS の臨床応用. *認知神経科学*, 14(3): 183-189 (2012.12)
- [6] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・笠井清登. うつ病の診断補助ツールとしての NIRS. 特集:『うつ病を「客観的に」診断するとは?—どこからが病気か—』*精神科*, 22(3): 250-258 (2013.03)
- [7] 西村幸香. 20. 脳画像診断／近赤外線スペクトロスコーピー (脳画像検査の

用化). 特集: 精神保健・医療・福祉の今がわかるキーワード 126. *精神科臨床サービス*, 13(2): 186-187 (2013.04)

- [8] 大溪俊幸・西村幸香・樋口智江・安井巨子・内山智恵・高橋克昌・高柳陽一郎・中北真由美・岡田直大・湯本洋介・杉田伶奈・福田正人. 光トポグラフィー検査による精神疾患の鑑別診断補助. *臨床病理レビュー* (印刷中)

【書籍】

- [9] 西村幸香. 第 5 章 脳機能画像 (NIRS). 1) 原理・検査法・得られるデータ. *精神疾患の脳画像ケースカンファレンス—診断と治療へのアプローチ*. 中山書店 (印刷中)
- [10] 西村幸香. 第 9 章 保険診療と先進医療のルール. *精神疾患の脳画像ケースカンファレンス—診断と治療へのアプローチ*. 中山書店 (印刷中)

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Koike S, Satomura Y, Nishimura Y, Takano Y, Iwashiro N, Suga M, Takizawa R, Araki T, Kasai K. Longitudinal hemodynamic changes and prediction of functional outcome in at-risk mental state and first-episode psychosis. Third Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4/2012