

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】今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。

うつ病患者 69 人および健常者 78 人の血清中の proBDNF, mature BDNF, MMP-9 濃度を市販の ELISA キットを用いて測定した。

C. 研究結果

うつ病患者の血清中 mature BDNF 濃度は、健常者の値と比較して有意に低かった。一方、血清中の proBDNF および MMP-9 濃度は両群で差が無かった。また、Mature BDNF および proBDNF 濃度と臨床症状との間には有意な相関は認められなかった。しかしながら、うつ病患者における MMP-9 濃度は、うつ症状の重症度、QOL スコア、社会機能との間に有意な相関関係を認めた。

D. 考察

本研究結果より、うつ病患者の血中 mature BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下していたことから、これまでに報告された血中 BDNF 濃度の低下は、mature BDNF の低下に起因していると思われる。今回は、未治療のうつ病患者は非常に少な

かったため、今後、未治療の患者を含んだ多くの症例を用いた研究が必要である。

E. 結論

うつ病患者の血中 mature BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下したが、proBDNF および MMP-9 濃度に差は無かった。

今後、他の精神疾患(統合失調症、双極性障害など)における血中 mature BDNF、proBDNF 濃度を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. 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.
2. 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.
3. Yoshida, T., Iyo, M. and Hashimoto, K. (2012). Recent advances in the potential therapeutic drugs for cognitive deficits in schizophrenia. *Curr. Psychiatry Rev.* 8, 140-150.
4. Nakazato, M., Hashimoto, K., Shimizu, E., Niitsu, T., and Iyo, M. (2012). Possible involvement of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in Eating Disorders (ED). *IUBMB Life* 64,

- 355-361.
5. Yoshida, T., Ishikawa, M., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and its precursor proBDNF in healthy subjects. *Open Clin. Chem. J.* 5, 7-12.
 6. Ishima, T., and Hashimoto, K. (2012). Potentiation of nerve growth factor-induced neurite outgrowth in PC12 cells by ifenprodil: role of sigma-1 receptor and IP₃ receptor. *PLoS One* 7, e37989.
 7. Hashimoto, K. (2012). A BDNF Val66Met polymorphism and ketamine-induced rapid antidepressant action. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 59-60.
 8. Wang, W., Fu, W., Wu, J., Ma, X.C., Sun, X.L., Huang, Y., Hashimoto, K., and Gao, G.G. (2012). Prevalence of PTSD and depression among the junior middle school students in a rural town far from the epicenter of the Wenchuan earthquake in China. *PLoS ONE* 7, e41665.
 9. Yoshida, T., Ishikawa, M., Niitsu, T., Nakazato, M., Watanabe, H., Shiraishi, T., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Hasegawa, T., Enohara, M., Kimura, A., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Decreased serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor (BDNF), but not its precursor proBDNF, in patients with major depressive disorder. *PLoS One* 7, e42676.
 10. Hashimoto, K., and Furuse, T. (2012). Sigma-1 receptor agonist fluvoxamine for delirium in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 27, 981-983.
 11. Niitsu, T., Fujisaki, M., Shiina, A., Yoshida, T., Hasegawa, T., Kanahara, N., Hashimoto, T., Shiraishi, T., Fukami, G., Nakazato, M., Shirayama, Y., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluvoxamine in patients with schizophrenia: a preliminary study. *J. Clin. Psychopharmacol.* 32, 593-601.
 12. Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., Kanahara, N., Hashimoto, K. and Iyo, M. (2012). Chronic treatment with aripiprazole, a dopamine D2 receptor partial agonist, stabilizes dopamine sensitivity in rats. *Schizophrenia Bull.* 38, 1012-1020.
 13. Ishima, T., Iyo, M., and Hashimoto, K. (2012). Neurite outgrowth mediated by the heat shock protein HSP90 α : a novel target for the antipsychotic drug aripiprazole. *Transl. Psychiatry* 2, e170.
 14. Nakazato, M., Arakawa, S., Takase, M., Suzuki, M., Shiina, A., Hashimoto, T., Kanahara, N., Kimura, H., Niitsu, T., Yoshida, T., Shiraishi, T., Watanabe, H., Ishima, T., Fujita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2012). Effectiveness of enteral formula with enriched polyunsaturated fatty acids in the treatment of anorexia nervosa: a pilot open case study. *Open Nutrition J.* 6, 104-107.
 15. Hashimoto, K. (2013). Sigma-1 receptor chaperone and brain-derived

- neurotrophic factor: emerging links between cardiovascular disease and depression. *Prog. Neurobiol.* 100, 15-29.
16. Hashimoto, K. (2013). Editorial: Understanding depression: linking brain-derived neurotrophic factor (BDNF), transglutaminase 2 (TG2), and serotonin. *Expert Rev. Neurother.* 13, 5-7.
 17. Kishimoto, A., Yatomi, K., Yokoyama, Y., Nakatsu, N., Fujita, K., and Hashimoto, K. (2013). Ifenprodil for emotional incontinence in patients with vascular dementia: two case reports. *J. Clin. Psychopharmacol.* 33, 143-145.
 18. Matsuoka, Y., Nishi, D., Yonemoto, N., Hamazaki, K., Matsumura, K., Noguchi, H., Hashimoto, K., and Hamazaki, T. (2013). Tachikawa Project for Prevention of Posttraumatic Stress Disorder with Polyunsaturated Fatty Acid (TPOP): Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 13, 8.
 19. Kanahara, N., Sekine, Y., Haraguchi, T., Uchida, Y., Hashimoto, K., Shimizu, E., and Iyo, M. (2013). Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia. *Schizophrenia Res.* 143, 246-252.
 20. Albayrak, Y., and Hashimoto, K. (2013). Beneficial effects of sigma-1 agonist fluvoxamine for tardive dyskinesia in patients with post-psychotic depression: report of five cases. *Primary Care Companion for CNS Disorders* in press.
 21. Horio, M., Mori, H., and Hashimoto, K. (2013). Is D-cycloserine a prodrug for D-serine in the brain? *Biol. Psychiatry* in press.
 22. Iyo, M., Tadokoro, S., Kanahara, N., Niitsu, T., Watanabe, H., and Hashimoto, K. (2013). Optimal extent of dopamine D₂ receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J. Clin. Psychopharmacol.* In press.
 23. Kishimoto, A., and Hashimoto, K. (2013). Reply to: Acute stress symptoms do not worsen in PTSD and abuse with a single subanesthetic dose of ketamine. *Biol. Psychiatry* in press.
 24. Hashimoto, K. (2013). Potential role of sigma-1 receptor chaperone in the beneficial effects of donepezil for dementia with Lewy bodies. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* In press.
 25. Sasaki, T., Hashimoto, K., Okawada, K., Tone, J., Machizawa, A., Tano, A., Nakazato, M., and Iyo, M. (2013). Ifenprodil for the treatment of flashbacks in adolescent female posttraumatic stress disorder patients with a history of abuse. *Psychother. Psychosom.* In press.
 26. Hashimoto, K., Malchow, B., Falkai, P., and Schmitt, A. (2013). Glutamate modulators as potential therapeutic drugs in schizophrenia and affective disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* In press.
 27. Hashimoto, K., Sasaki, T., and Kishimoto, A. (2013). Old drug ifenprodil, new hope for PTSD with a

history of childhood abuse.

研究会. 平成24年11月10日. 東京都.

Psychopharmacology in press.

28. Matsuoka, Y., Nishi, D., Noguchi, H., Kim, Y., and Hashimoto, K. (2013). Longitudinal changes in serum brain-derived neurotrophic factor in accident survivors with posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* in press.
29. Hashimoto, K. (2013). Editorial: Therapeutic implications for NMDA receptors in mood disorders. *Expert Rev. Neurother.* In press.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

2. 学会発表

1. 吉田泰介、石川雅智、藤崎美久、新津富央、中里道子、渡邊博幸、白石哲也、椎名明大、橋本 佐、金原信久、長谷川直、牧原雅代、木村敦史、伊豫雅臣、橋本謙二 (2012)CogState認知機能検査バッテリーで測定したうつ病患者の認知機能障害とQOLおよび社会機能の関係. 第9回日本うつ病学会総会. 平成24年7月27日、28日. 東京都
2. 吉田泰介、石川雅智、藤崎美久、新津富央、中里道子、渡邊博幸、白石哲也、椎名明大、橋本 佐、金原信久、長谷川直、牧原雅代、木村敦史、伊豫雅臣、橋本謙二 (2012)うつ病患者における血清成熟型BDNF、BDNF前駆体、MMP-9の測定. 第34回日本生物学的精神医学会. 平成24年9月28日-30日. 神戸市.
3. 吉田泰介、石川雅智、伊豫雅臣、橋本謙二 (2012)うつ病患者における認知機能障害と quality of lifeおよび社会機能の関係. 第12回精神疾患と認知機能

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、At Risk Mental state (ARMS) 患者、初回エピソード統合失調症 (FES) 患者、および健常者を対象に、構造 MRI の関心領域法により脳下垂体体積を比較し、また voxel-based morphometry (VBM) により脳灰白質密度を比較した。脳下垂体体積は、ARMS 群、FES 群のいずれにおいても、健常群と比較して有意に増大していたが、ARMS 群と FES 群の比較では有意差はなかった。脳灰白質密度については、FES 群では健常群と比較して、左前部帯状回に有意な減少が認められた。ARMS 群と健常群の間に有意差はなかったが、ARMS 群のうち顕在発症に至った症例の左前部帯状回灰白質は減少している傾向が見られた。

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おらず、その成因も不明である。統合失調症の特に早期には脳下垂体の体積増大が報告され、ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) の過活動が進行性病態に関与することが示唆されている。

われわれは、At Risk Mental state (ARMS) 患者、初回エピソードの統合失調症患者、および健常者において、脳下垂体の体積を比較するとともに、voxel-based morphometry (VBM) により脳灰白質の変化について検討した。

B. 研究方法

(1) 脳下垂体体積の比較

Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) により診断され

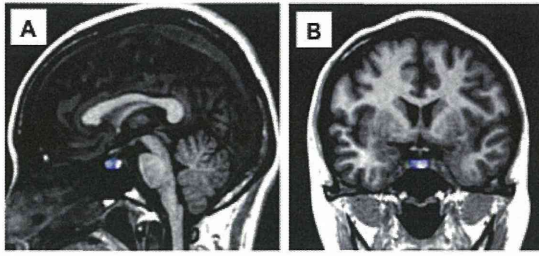


図1

た ARMS 患者 22 名（男 11 女 11、平均年齢 19.1 歳）とそれに適合した健常者 22 名（男 11 女 11、平均年齢 19.4 歳）、初回エピソードの統合失調症患者（FES）64 名（男 37 女 27、平均年齢 24.0 歳）とそれに適合した健常者 64 名（男 37 女 27、平均年齢 25.1 歳）を対象に MRI を撮像した。MRI は 1.5T のスキャナ（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、関心領域法により脳下垂体体積を手動的に計測した（図 1）。

(2) Voxel-based morphometry

ARMS 患者 14 名（男 10 女 4、平均年齢 18.9 歳）、FES 患者 34 名（男 20 女 14、平均年齢 24.7 歳）、健常者 51 名（男 30 女 21、平均年齢 23.9 歳）を対象に MRI を撮像した。SPM8 により、Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) を用いた空間正規化による VBM を行った。脳灰白質の比較には cluster ごとに Non-Stationary Cluster Extent Correction を用いた。統計学的有意水準は FWE 補正 $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

(1) 脳下垂体体積の比較

ARMS 群、FES 群ともに、それぞれの健常対照群と比較して、脳下垂体体積が有意に増大していた（図 2）。ARMS 群と FES 群の間には有意差はなかった。ARMS 患者の経過観察により、22 名のうち 5 名に統合失調症が発症したが、発症に至った群（図 2 矢印の症例）と発症していない群の間に有意差はなかった。また、脳下垂体体積と臨床指標（投薬、罹病期間、撮像時の症状など）の間に有意な相関はなかった。

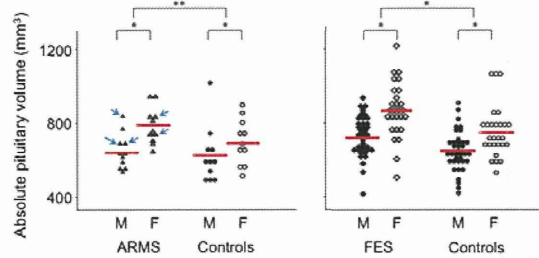


図2

(2) Voxel-based morphometry

年齢および頭蓋内容積を共変量として比較すると、FES 群の左前部帯状回の灰白質は、健常対照群より有意に減少していた（図 3）。ARMS 群と FES 群、ARMS 群と健常群の比較では、灰白質密度に有意差を認めなかった。左前部帯状回の cluster の peak 座標における灰白質密度値の比較においても、FES 群では健常群より有意に低下していたが（図 4）、ARMS 群と FES 群、ARMS 群と健常群の間には有意差はなかった。ARMS 群のうち、現在までに統合失調症の顕在発症が確認されている例が 4 名あり、それらの症例の

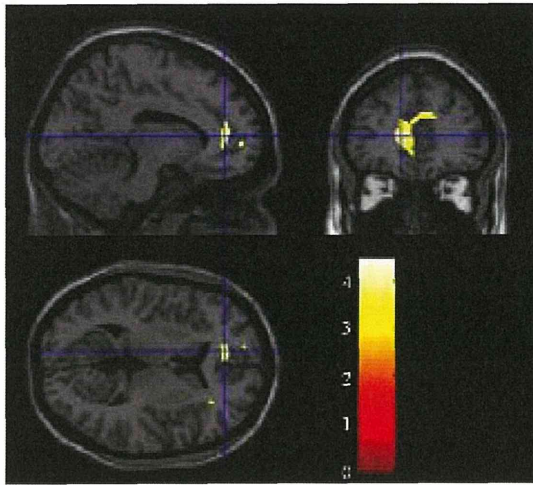


図3

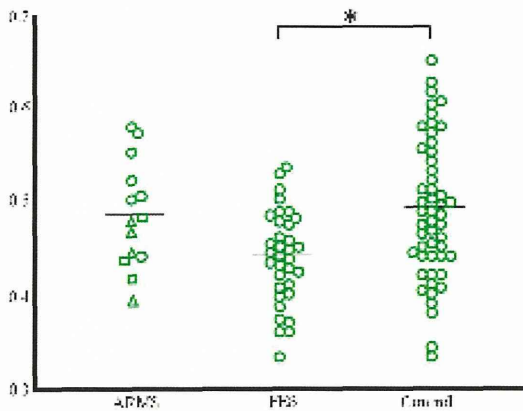


図4

左前部帯状回の灰白質密度値は減少している傾向がみられた（図4△印の症例）。

D. 考察と結論

初回エピソードの統合失調症患者だけでなく、軽微な精神病症状を訴えて医療機関受診に至ったハイリスク患者にも、脳下垂体体積の増大が認められたことから、統合失調症では前駆状態を含む病初期に HPA axis の過活動が生じていることが示唆された。脳灰白質変化についての検討では、左前部帯状回の灰白質減少と頭在発症との関連が示唆されたが、症例

数が少なく結論を導くには至らなかった。

今後は、統合失調症の前駆期を含む病初期の患者において、より多数例の検討を行うとともに、縦断的検討が重要である。HPA axis の過活動に伴うコルチゾールの分泌過剰が、脳灰白質の減少に関与しているか否かについても、血中あるいは唾液中コルチゾール値の測定と脳構造の縦断的検討によって明らかになると考えられる。

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, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- [2] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirokawa T, Munosue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* (in press)
- [3] Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the midline brain structures in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)

- [4] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS ONE* (in press)
- [5] 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)
- [6] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Frontiers in Psychiatry* 4: 16, 2013
- [7] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- [8] 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* 202: 233-238, 2012
- [9] 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* 38: 552-560, 2012
- [10] Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H: Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE* 7: e46970, 2012
- [11] 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* 202: 84-87, 2012
- [12] Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS ONE* 7: e36836, 2012
- 【邦文雑誌】
- [13] 川崎康弘, 鈴木道雄: 統合失調症を脳画像で診断するための VBM. *日本磁気共鳴医学会雑誌*, 32 : 41-47, 2012
- [14] 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄: アットリスク精神状態の MRI 研究. *臨床精神医学* 41, 1421-1426, 2012
- 【書籍】
- [15] 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生: MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 126-136, 新興医学出版社, 東京, 2012
- [16] 川崎康弘, 鈴木道雄: 頭部 MRI 画像に

における形態異常の簡便な評価法. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 18-25, 新興医学出版社, 東京, 2012

- [17] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 高柳陽一郎, 中村主計: 構造 MRI 画像を用いた統合失調症の診断法. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 7-17, 新興医学出版社, 東京, 2012

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Furuichi A., Kawasaki Y., Takahashi T., Nakamura K., Tanino R., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Altered brain activation during self-referential processing in schizophrenia: an fMRI study. 20th European Congress of Psychiatry, 2012, 3, 3-6, Prague.
- [2] Kawasaki Y., Matsuda Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal voxel-based morphometric study to evaluate progressive gray matter changes in first-episode schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [3] Matsui M., Uematsu A., Tanaka C., Tanaka M., Noguchi K., Takahashi T., Nishijo H., and Suzuki M.: Age-related volumetric changes of hippocampus and amygdala from healthy infants to adults. International Neuropsychological Society 40th Annual Meeting, 2012, 2, 15-18, Montreal.
- [4] Matsuda Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal changes of white matter volume in first-episode schizophrenia: a voxel-based morphometric study. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference Satellite Meeting, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [5] Suzuki M.: Changes in brain morphology in psychosis prodrome: towards identification of individual risk. International Symposium: Challenging Frontiers in Psychiatry: Searching biomarkers for prevention and etiological understandings in psychiatric disorders, 2012, 9, 8, Seoul.
- [6] Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., and Kurachi M. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in the course of schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [7] Takahashi T., Nakamura K., Nishiyama S., Furuichi A., Ikeda E., Kido M., Nakamura Y., Noguchi K., Seto H., and Suzuki M. Increased pituitary volume in early psychosis. 8th International Conference on Early Psychosis. 2012, 10, 11-13, San Francisco.

【国内学会】

- [8] 樋口悠子, 住吉太幹, 川崎康弘, 瀬尾友徳, 宮西知広, 鈴木道雄: アット・リスク精神状態と事象関連電位および認知機能の変化; 2 症例の検討. 第 7 回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [9] 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・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- [10] Itoh T., Seo T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y., and Sumiyoshi T.: LORETA

analysis of three-dimensional distribution of delta band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. 第7回日本統合失調症学会, 2012, 3, 18, 愛知.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

- [11] 中村主計, 高橋努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: At Risk Mental State (ARMS) のMRIによる脳灰白質変化の検討. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [12] 中村祐美子, 高橋努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 川崎康弘, 野口京, 瀬戸光, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症における眼窩前頭皮質脳溝脳回パターンの変化. 第16回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- [13] 鈴木道雄: 統合失調症の病態と早期治療の重要性. サテライトシンポジウム: 統合失調症の再発予防のためのストラテジー. 第7回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [14] 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「統合失調症と発達障害の脳画像研究」. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [15] 高橋 努, 木戸幹雄, 中村主計, 古市厚志, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 倉知正佳, 鈴木道雄: 慢性統合失調症患者における下垂体体積の縦断的MRI研究. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [16] Takahashi T., Malhi G.S., Wood S.J., Yucel M., Walterfang M., Suzuki M., Pantelis C. Insular cortex volume in bipolar I disorder. 第34回生物学的精神医学会, 2012, 9, 28-30, 神戸.
- [17] 高橋 努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 鈴木道雄: 早期精神病における下垂体体積. 第16回日本精神保健予防学会, 2012, 12, 15-16, 東京.

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
分担研究報告書

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 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・医長）

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。しかし、NIRS 信号の生物学的背景を明らかにすることを目的とした研究は少なく、NIRS の生物学的背景を検討することで NIRS 信号の理解が深まり、精度の向上や病態に迫ることが期待できる。本分担研究では古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液（cerebrospinal fluid: CSF）中のモノアミン代謝産物に注目し、CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした予備的検討を行った。

健常者を含む 26 名の被験者において CSF 中のモノアミン代謝産物である HVA、MHPG、5-HIAA と NIRS データとの関連を検討した。その結果、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左右側頭部を中心に広範囲で有意な正の相関を示した。今回の結果は MHPG、前駆物質である norepinephrine が側頭部における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、側頭部の NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

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 4 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、簡便に検査ができるため被験者にかかるストレスが少ないことから普及しやすい検査であると言える。これまで、鑑別診断

補助検査に有用なデータが報告され、うつ病、躁うつ病、統合失調症における典型的な波形パターンが示された^{1,2,3,4)}。しかしながら、それぞれの疾患において異なる波形パターンを示す生物学的背景についての研究はない。他のモダリティを利用した近赤外線光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy: NIRS）の妥当性の研究としては皮膚血流の問題を機に

機能的核磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging: fMRI）との関連などが報告されており、oxy-Hb と脳内の BOLD との相関が報告されている⁵⁾が、NIRS 信号の生物学的背景を明らかにすることを目的とした研究は少なく、NIRS の生物学的背景を検討することで NIRS 信号の理解が深まり、精度の向上や病態に迫ることが期待できる。本分担研究では古典的モノアミン仮説で提唱されている脳髄液（cerebrospinal fluid: CSF）中のモノアミン代謝産物に注目し、CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした予備的検討を行った。

B. 研究方法

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精神疾患患者もしくは健常ボランティアである。精神疾患患者については DSM-IV I 軸障害診断構造化面接（Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorder; SCID-1⁶⁾）によって大うつ病性障害（major depressive disorder: MDD）、双極性障害（Bipolar disorder: BP）、統合失調症（Schizophrenia: Sc）と診断された被験者、健常ボランティア（healthy control: HC）については、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である。いずれも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 および髄液検査を実施した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、SCID による診断、利き手、眠気（Sleepiness was evaluated as the score on the Stanford Sleepiness Scale: SSS⁷⁾）、推定病前知能検査（Japanese Adult Reading Test: JART⁸⁾）、症状評価については、大うつ病性障害および双極性障害ではハミルトンうつ病評価尺度（Hamilton Rating Scale for Depression: HAM-D⁹⁾）を、統合失調症については陽性・陰性症状評価尺度日本語版（positive and negative syndrome scale: PANSS¹⁰⁾）を用いた。CSF はモノアミン代謝産物である 5-ハイドロキシインドール酢酸（5-hydroxyindole acetic acid: 5-HIAA）、ホモバニール酸（homovanillic acid: HVA）、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルエチレングリコール（3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol: MHPG）を高速液体クロマトグラフィー（High performance liquid chromatography: HPLC）によって測定した。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）。

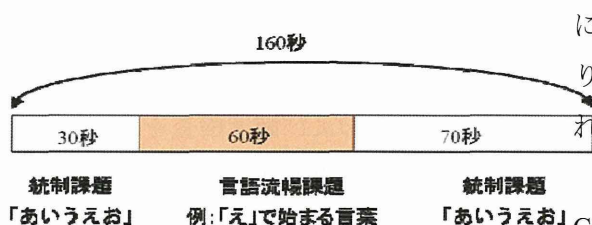


図1 計測課題

NIRS の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) の低い CH を除去した上で統計解析を行った。NIRS の統計解析には多重比較に対して 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 表1 被験者の人口統計学的、臨床背景

| | MDD 群 (n=9) | BP 群 (n=12) | HC 群 (n=2) | Sc 群 (n=3) | 全体 (n=26) |
|----------------|----------------|----------------|---------------|-------------------|--------------|
| 年齢 (歳) | 49.3 ± 16.3 | 40.4 ± 9.8 | 48.0 ± 19.8 | 33.7 ± 10.4 | 43.3 ± 13.5 |
| 性差 (女/男) | 2 / 7 | 7 / 5 | 1 / 1 | 0 / 3 | 10/16 |
| 発症年齢 (歳) | 41.0 ± 16.3 | 29.0 ± 9.9 | | 19.5 ± 2.1 (n=2) | |
| 罹病期間 (年) | 7.7 ± 6.2 | 10.4 ± 6.0 | | 10.0 ± 12.8 (n=2) | |
| 推定知能 (病前) | 111 ± 8 | 106 ± 9 | | 109 ± 10 (n=2) | |
| HAM-D17 総得点 | 18.6 ± 6.2 | 11.3 ± 8.2 | | | |
| PANSS 総得点 | | | | 73.0 ± 7.1 (n=2) | |
| 眠気 | 2.9 ± 1.7 | 3.0 ± 0.9 | 2.0 | 2.3 ± 1.5 | 2.8 ± 1.2 |
| STAI-I | 48.6 ± 14.5 | 41.8 ± 11.4 | 25.0 ± 5.7 | 39.3 ± 14.7 | 42.4 ± 13.4 |
| STAI-II | 57.4 ± 13.1 | 58.6 ± 9.8 | 38.5 ± 14.8 | 50.0 (n=1) | 55.9 ± 12.2 |
| HVA (ng/ml) | 24.6 ± 13.9 | 22.7 ± 12.2 | 31.1 ± 12.9 | 24.0 ± 10.5 | 24.2 ± 12.1 |
| MHPG (ng/ml) | 7.7 ± 2.4 | 7.1 ± 0.9 | 7.8 ± 1.3 | 9.1 ± 1.0 | 7.6 ± 1.7 |
| 5-HIAA (ng/ml) | 9.4 ± 8.8 | 7.6 ± 4.3 | 12.1 ± 5.2 | 6.9 ± 2.2 | 8.5 ± 6.0 |

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

NIRS および髄液検査の施行日が1週間以内の患者は MDD9 名、BP12 名、HC2 名、Sc3 名であった。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 1 に示す。髄液検査を行うことから、サンプル数が少ないため全被験者 26 名の VFT 中の oxy-Hb 変化量とモノアミン代謝産物の関連を検討した。解析は Spearman の順位相関 (rho) を用いて行った。多重比較の補正として false discovery rate (FDR) を用いた。

全体の加算平均波形は図 2 のようになった。前頭部については課題開始後、oxy-Hb の反応は良好であるが、その増加量は小さく課題中大きな賦活なく経過し、課題終了

後速やかに基線に戻るといった波形であった。側頭部については、比較的賦活が大きく、機能が保たれている被験者が多いという印象とデータが一致している。

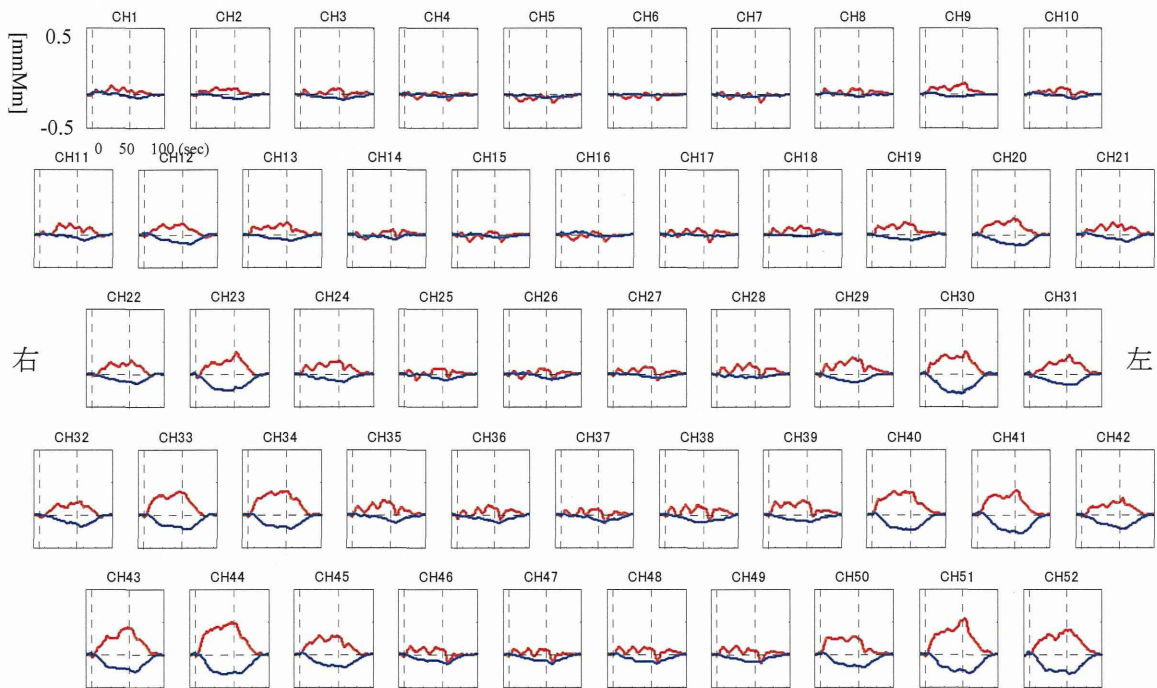


図 2 全被験者 (n=26) の加算平均波形 赤 : oxy-Hb、青 : deoxy-Hb

統計解析の結果、HVA とは CH1, 9, 19 で有意に正の相関 ($0.41 \leq r \leq 0.52$) をしていたが、FDR 補正後の相関に有意差はなかった (図 2)。

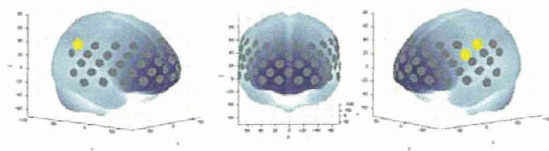


図 2. 全被験者の HVA と [oxy-Hb] 平均値との相関 ● $p < 0.05, 0.41 \leq r \leq 0.52$

MHPG とは CH2, 10, 12, 13, 20, 22-24, 29-35, 39-46, 19, 50, 52 で有意に正の相関 ($0.40 \leq r \leq 0.63$) を示した。さらに、FDR 補正後には CH2, 12, 13, 20, 23, 29, 32, 33, 40, 43-46, 49, 52 で有意に正の相関 (0.48

$\leq r \leq 0.63$) を示した (図 3)。

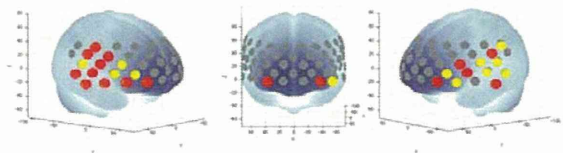


図 3. 全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関 ● FDR corrected $p < 0.05, 0.48 \leq r \leq 0.63$ ● $p < 0.05, 0.40 \leq r \leq 0.63$

5-HIAA とは CH1, 2, 9, 10, 12, 13, 19, 20, 23, 31 で有意に正の相関 ($0.39 \leq r \leq 0.53$) を示したが、FDR 補正後の相関に有意差はなかった (図 4)。

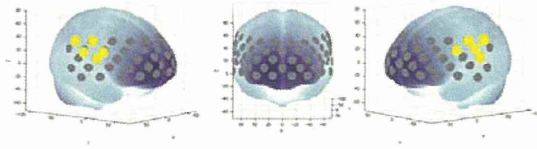


図 4. 全被験者の 5-HIAA と[oxy-Hb]平均値との相関 ● $p < 0.05, 0.39 \leq r \leq 0.53$

D. 考察

うつ病患者におけるモノアミン代謝産物は、HVA に関しては健常群に対して変わらないもしくは、低下していると報告されている^{11, 12, 13, 14, 15, 16}。5-HIAA については健常群に対して変わらないもしくは低下していると報告されている^{11, 12, 13, 14, 15, 16}。MHPG に関しては、健常群に対して変化なしもしくは、上昇しているという報告^{11, 12, 13, 14, 15, 16}がある。今回の結果では健常群が 2 例と少ないために単純な比較はできないが、健常群に対して大うつ病性障害群で HVA、5-HIAA が低値であったことは先行研究に一致する所見である。また、CSF 中の 5-HIAA が低いと抗うつ薬の反応性が高いという報告¹⁷もあり、今後の NIRS における予測という点において期待できる。Sherらは躁うつ病患者の自殺について研究し、HVA、MHPG、5-HIAA と自殺リスクは負の相関を示したと報告¹⁸しており、今後の自殺リスク評価という面での NIRS 研究に期待ができる。統合失調症においては、抗精神病薬フリーな状態では健常者と比較して HVA は低下もしくは変化なし、5-HIAA は変化なし、MHPG は変化なしが増加という報告^{19, 20, 21, 22}があり、今後被験者数を増やして検討することが期待される。

MHPG に関しては、Redmondらによると、髄液中の MHPG 濃度が健常者に対して躁状態の双極性障害で 40%程度高かったが、抑

うつ状態では 10%程度高かったと報告²³しており、MHPG 濃度は脳活動の指標と考えることもできる。この点において、MHPG と側頭部の oxy-Hb が広範囲に正の相関を示したことと一致する所見である。

今回の結果は、サンプル数や各群の人口統計学的背景について統制されていない点、全被験者を対象としている点、年齢や身長、性別についても検討していない点で限定的であり、今後被験者数を増やして検討する必要がある。

E. 結論

健常者を含む 26 名の被験者において CSF 中のモノアミン代謝産物である HVA、MHPG、5-HIAA と NIRS データとの関連を検討した。その結果、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左右側頭部を中心に広範囲で有意な正の相関を示した。今回の結果は MHPG、前駆物質である norepinephrine が側頭部における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、側頭部の NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

(参考文献)

- 1) Suto T, Fukuda M, Ito M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 501-511.
- 2) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-184.
- 3) Matsuo K, Kato N, Kato T. Decreased

- cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychological Medicine* 2002; 32: 1029-1037.
- 4) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophrenia research* 2008; 99: 250-262.
 - 5) Cui X, Bray S, Bryant DM, et al. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *NeuroImage* 2011; 54: 2808-2821.
 - 6) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. New York: American Psychiatry Press, 1995.
 - 7) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-436.
 - 8) Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs: 2006-version. *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 9: 1443-1447 (in Japanese with English abstracts).
 - 9) Kalali A, Williams JBW, Kobak KA, Lipsitz J, Engelhardt N, Evans K, Olin J, Pearson J, Rothman M, Bech P. The new GRID HAM-D: pilot testing and international field trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2002; 5:S147-S148.
 - 10) 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次 (訳): 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, 東京, 1991.
 - 11) Asberg M, Bertilsson L, Mårtensson B, et al. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69: 201-219.
 - 12) Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228-232.
 - 13) Koslow SH, Maas JW, Bowden CL, et al. CSF and urinary biogenic amines and metabolites in depression and mania. A controlled, univariate analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 999-1010.
 - 14) Swann AC, Secunda S, Davis JM, et al. CSF monoamine metabolites in mania. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 396-400.
 - 15) Little JT, Ketter TA, Mathé AA, et al. Venlafaxine but not bupropion decreases cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in unipolar depression. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 285-289.
 - 16) Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, et al. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 112-118.
 - 17) Maas JW, Koslow SH, Katz MM, et al. Pretreatment neurotransmitter metabolite levels and response to tricyclic antidepressant drugs. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1159-1171.
 - 18) Sher L, Carballo JJ, Grunebaum MF, A prospective study of the association of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels with lethality of suicide attempts in patients with bipolar disorder.

Bipolar Disord 2006; 8: 543-550.

- 19) Wieselgren IM and Lindström LH. CSF levels of HVA and 5-HIAA in drug-free schizophrenic patients and healthy controls: a prospective study focused on their predictive value for outcome in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1998; 81: 101-110.
- 20) Hsiao JK, Colison J, Bartko JJ, et al. Monoamine neurotransmitter interactions in drug-free and neuroleptic-treated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 606-614.
- 21) Lewine RR, Risch SC, Risby E, et al. Lateral ventricle-brain ratio and balance between CSF HVA and 5-HIAA in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1189-1194.
- 22) Nybäck H, Berggren BM, Hindmarsh T, et al. Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1983; 9: 301-308.
- 23) Redmond DE Jr, Katz MM, Maas JW, et al. Cerebrospinal fluid amine metabolites. Relationships with behavioral measurements in depressed, manic, and healthy control subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 938-947.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y, Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T (2012) Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J of Psychiatric Research*; 46: 905-912, 2012.

【邦文雑誌】

- [1] 野田隆政, 中込和幸. シンポジウム 精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィ, *認知神経科学*, 14: 35-41, 2012.
- [2] 野田隆政. 光トポグラフィによるうつ病診断, *医学のあゆみ* 244: 425-431, 2013.
- [3] 野田隆政. Bipolar Depression の診断と治療～最近の話題～ NIRS の有用性. *Depression Frontier* 11: 15-22, 2013.

【書籍】

- [1] 野田隆政, 安藤久美子, 清水悠. 精神症状への対応, 多発性硬化症 (MS) 診療のすべて, 山村隆編, 診断と治療社, 東京, 2012.
- [2] 野田隆政, 松田太郎, 蟹江絢子, 安藤久美子. 頭蓋内疾患によるせん妄, 病棟・ICU で出会うせん妄の診かた, 八田耕太郎, 岸泰宏編, 中外医学社, 第2章 1節 pp.20-32, 東京, 2012.
- [3] 野田隆政. 精神症状, やさしいパーキンソン病の自己管理 (改訂版), 村田

美穂編, 医薬ジャーナル社, 第1章 5
節 31-36, 大阪, 2012.

2. 学会発表

【国際学会】

なし。

【シンポジウム・招待講演】

- [1] 野田隆政, 中込和幸. NIRS の基礎と限界—症例を中心に光トポグラフィ—外来—, 第34回日本生物学的精神医学会年会シンポジウム, 神戸, 2012.9.28.
- [2] 野田隆政, 花川隆, 守口善也, 中込和幸, NIRS を用いた精神疾患研究 NIRS-fMRI 同時計測, 第42回日本臨床神経生理学会学術大会シンポジウム, 東京, 2012.11.8.
- [3] 野田隆政. 気分障害の診断—NIRS の話題を含めて—. 第3回立川 ABILIFY 講演会, 東京, 2012.11.12.
- [4] 野田隆政. プライマリー医におけるうつ病の初期治療・診断. 小平市学術講演会, 東京, 2012.4.18.

- [5] 野田隆政, 中澤佳奈子, 市倉加奈子ら. 身体疾患患者のメンタルヘルスケア: 神経疾患領域におけるメンタルヘルスケア. 第19回日本行動医学会学術総会シンポジウム, 東京, 2013.3.9.

【一般演題】

- [1] 野田隆政, 松田太郎, 功刀浩, 吉田寿美子, 中込和幸, 樋口輝彦. 気分障害における認知機能障害の臨床的意義, 第9回日本うつ病学会総会, 東京, 2012.7.28.

3. その他

なし。

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〕 MRI による脳構造変化の検討

分担研究者 山下典生（岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究
部門・助教）

研究要旨

NIRS 所見の背景にある脳構造変化を明らかにするため、MRI を用いた全脳の客観的脳容積評価手法を応用し、個別症例の自動脳容積解析とレポート生成を可能とするコンピュータプログラムを開発した。

A. 研究目的

(1)精神疾患における脳容積解析の現状

精神疾患の診療における脳画像検査はこれまで脳器質性精神疾患の除外を目的とすることが多かったが、最近では画像検査装置や撮像法、さらに画像取得後の解析手法の発展により、その役割が次第に大きくなってきている。特に MRI において、Voxel-Based Morphometry (VBM) とよばれる全脳の自動容積解析手法が発達し、客観的な脳容積の評価手法として精神疾患領域においても広く研究に応用されている。また、これまで施設間でのデータ共有には、MRI 装置ごとの物理的特性、電磁波の照射タイミングや計算アルゴリズムの違いなどに由来する画像特性の差等の困難があったが、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) な

どの脳画像の大規模多施設研究が進み、撮像方法や MRI 装置間の画質のばらつきを低減するための後処理の標準化が行われるようになって、画像の均てん化が進んでいる。これら解析法、撮像法の標準化の発展を背景に、コンピュータを用いた画像解析は今後ますます重要性を増していくと思われる。

(2)VBM による個別自動脳容積解析とソフトウェア化

VBM を用いた研究では通常、疾患群と健常群の群間差が検討されてきたが、予め健常者のデータを蓄積して正常データベースを構築することにより、個別症例の解析を行う事も可能である。近年では多施設脳画像研究などによって撮像法の標準化が図られ、異なった施設・MRI 装置で撮像した画像データをまとめて解析

する事ができるようになってきている。この画質の均てん化により装置間の画質の差が少なくなれば、一度正常データベースを構築すれば複数の施設でそれを共有する事ができ、診断補助ツールとしての有用性が大きく高まる。国内では既に、VBM の個別解析手法の応用としてアルツハイマー病の早期診断補助ツールがソフトウェアパッケージとして開発されており、一般公開はされていないが現在1000以上の病院で日常的に使用されている。

うつ病や統合失調症などにおいても近年 VBM 研究が広く行われており、海馬や扁桃体、上側頭回や前頭葉などの萎縮部位の報告がなされ、その有用性が示されている。しかし、これらの研究は一般的にグループ間の差を解析したものであり、個別解析は殆どなされていない。また、これまでうつ病や統合失調症など精神疾患を広くカバーした診断補助ツールとして開発されたソフトウェアは存在しない。本研究では精神疾患患者の NIRS 所見の基盤にある脳形態変化を個別に解析するため、VBM 手法を利用した精神疾患診断補助ツールを開発してソフトウェア化する事を目的とした。

B. 研究方法, C. 研究結果

個別 VBM 解析をソフトウェア化するため、ロンドン大学で開発されている脳画像処理パッケージの Statistical Parametric Mapping (SPM) をベースに用いた。SPM は世界中で最も広く使用されている脳画像解析パッケージであり、行列演算ソフトウェアの MATLAB 上で動作する。MATLAB はプログラムを実行時

に逐次翻訳するインタプリタ型であるため、単体のソフトウェアとして動作させるためにはプログラムをコンパイルしてユーザインターフェースを作成する必要があるが、本年度はまず VBM の手順に必要な SPM の関数を組み合わせるプログラムを作成した。正常データベースとの比較部分や結果描画部分については独自にプログラムを作成、または既存の関数を改良して作成した。

```

% 読み込み
load('data.mat');
load('mask.mat');
load('mask2.mat');
load('mask3.mat');
load('mask4.mat');
load('mask5.mat');
load('mask6.mat');
load('mask7.mat');
load('mask8.mat');
load('mask9.mat');
load('mask10.mat');
load('mask11.mat');
load('mask12.mat');
load('mask13.mat');
load('mask14.mat');
load('mask15.mat');
load('mask16.mat');
load('mask17.mat');
load('mask18.mat');
load('mask19.mat');
load('mask20.mat');
load('mask21.mat');
load('mask22.mat');
load('mask23.mat');
load('mask24.mat');
load('mask25.mat');
load('mask26.mat');
load('mask27.mat');
load('mask28.mat');
load('mask29.mat');
load('mask30.mat');
load('mask31.mat');
load('mask32.mat');
load('mask33.mat');
load('mask34.mat');
load('mask35.mat');
load('mask36.mat');
load('mask37.mat');
load('mask38.mat');
load('mask39.mat');
load('mask40.mat');
load('mask41.mat');
load('mask42.mat');
load('mask43.mat');
load('mask44.mat');
load('mask45.mat');
load('mask46.mat');
load('mask47.mat');
load('mask48.mat');
load('mask49.mat');
load('mask50.mat');
load('mask51.mat');
load('mask52.mat');
load('mask53.mat');
load('mask54.mat');
load('mask55.mat');
load('mask56.mat');
load('mask57.mat');
load('mask58.mat');
load('mask59.mat');
load('mask60.mat');
load('mask61.mat');
load('mask62.mat');
load('mask63.mat');
load('mask64.mat');
load('mask65.mat');
load('mask66.mat');
load('mask67.mat');
load('mask68.mat');
load('mask69.mat');
load('mask70.mat');
load('mask71.mat');
load('mask72.mat');
load('mask73.mat');
load('mask74.mat');
load('mask75.mat');
load('mask76.mat');
load('mask77.mat');
load('mask78.mat');
load('mask79.mat');
load('mask80.mat');
load('mask81.mat');
load('mask82.mat');
load('mask83.mat');
load('mask84.mat');
load('mask85.mat');
load('mask86.mat');
load('mask87.mat');
load('mask88.mat');
load('mask89.mat');
load('mask90.mat');
load('mask91.mat');
load('mask92.mat');
load('mask93.mat');
load('mask94.mat');
load('mask95.mat');
load('mask96.mat');
load('mask97.mat');
load('mask98.mat');
load('mask99.mat');
load('mask100.mat');

```

プログラム例

VBM の解析手順にはいくつかバリエーションがあるが、本研究では VBM 解析用に特化された SPM の外部ツールボックスである VBM toolbox8 (VBM8) を用いた。VBM8 は SPM を用いた標準的な VBM 手順とは違い、各種フィルタや縮小膨張処理などの形態学的演算、グラフカット法などを用いた高度な脳抽出処理が行われるため精度が高い。また、脳抽出後の灰白質、白質、脳脊髄液への分離 (セグメンテーション) には独自のアルゴリズムを使っており、総合的に SPM の標準的な関数を使用したものよりも精度が高い。プログラムも VBM に特化してまとまっているため扱い易い。VBM8 で脳抽出、セグメンテーション、標準脳への形態学的合わせ込み (解剖学的標準化) までを行い、正常データベースとの比較、結果