

- inactivation of the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(7):4029–4034
- Koda K, Ago Y, Cong Y, Kita Y, Takuma K, Matsuda T (2010) Effects of acute and chronic administration of atomoxetine and methylphenidate on extracellular levels of noradrenaline, dopamine and serotonin in the prefrontal cortex and striatum of mice. *J Neurochem* 114(1):259–270. doi:10.1111/j.1471-4159.2010.06750.x
- Kumakura K, Nomura H, Toyoda T, Hashikawa K, Noguchi T, Takeda K, Ichijo H, Tsunoda M, Funatsu T, Ikegami D, Narita M, Suzuki T, Matsuki N (2010) Hyperactivity in novel environment with increased dopamine and impaired novelty preference in apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-deficient mice. *Neurosci Res* 66(3):313–320. doi:10.1016/j.neures.2009.12.003
- Kuroda K, Yamada S, Tanaka M, Iizuka M, Yano H, Mori D, Tsuboi D, Nishioka T, Namba T, Iizuka Y, Kubota S, Nagai T, Ibi D, Wang R, Enomoto A, Isotani-Sakakibara M, Asai N, Kimura K, Kiyonari H, Abe T, Mizoguchi A, Sokabe M, Takahashi M, Yamada K, Kaibuchi K (2011) Behavioral alterations associated with targeted disruption of exons 2 and 3 of the *Disc1* gene in the mouse. *Hum Mol Genet* 20(23):4666–4683. doi:10.1093/hmg/ddr400
- Matsuoka Y, Furuyashiki T, Yamada K, Nagai T, Bito H, Tanaka Y, Kitaoka S, Ushikubi F, Nabeshima T, Narumiya S (2005) Prostaglandin E receptor EP1 controls impulsive behavior under stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(44):16066–16071. doi:10.1073/pnas.0504908102
- Nigg JT (2000) On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy. *Psychol Bull* 126(2):220–246. doi:10.1037/0033-2909.126.2.220
- Pattij T, Vanderschuren LJ (2008) The neuropharmacology of impulsive behaviour. *Trends Pharmacol Sci* 29(4):192–199. doi:10.1016/j.tips.2008.01.002
- Pogorelov VM, Rodriguiz RM, Insko ML, Caron MG, Westel WC (2005) Novelty seeking and stereotypic activation of behavior in mice with disruption of the *Dat1* gene. *Neuropsychopharmacology* 30(10):1818–1831. doi:10.1038/sj.npp.1300724
- Powell SB, Zhou X, Geyer MA (2009) Prepulse inhibition and genetic mouse models of schizophrenia. *Behav Brain Res* 204(2):282–294. doi:10.1016/j.bbr.2009.04.021
- Ralph RJ, Paulus MP, Fumagalli F, Caron MG, Geyer MA (2001) Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knock-out mice: differential effects of D1 and D2 receptor antagonists. *J Neurosci* 21(1):305–313
- Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI (1998) Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci* 18(7):2697–2708
- Shen HW, Hagino Y, Kobayashi H, Shinohara-Tanaka K, Ikeda K, Yamamoto T, Lesch KP, Murphy DL, Hall FS, Uhl GR, Sora I (2004) Regional differences in extracellular dopamine and serotonin assessed by in vivo microdialysis in mice lacking dopamine and/or serotonin transporters. *Neuropsychopharmacology* 29(10):1790–1799. doi:10.1038/sj.npp.1300476
- Sora I, Wichems C, Takahashi N, Li XF, Zeng Z, Revay R, Lesch KP, Murphy DL, Uhl GR (1998) Cocaine reward models: conditioned place preference can be established in dopamine- and in serotonin-transporter knockout mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95(13):7699–7704
- Spielewoy C, Roubert C, Hamon M, Nosten-Bertrand M, Betancur C, Giros B (2000) Behavioural disturbances associated with hyperdopaminergia in dopamine-transporter knockout mice. *Behav Pharmacol* 11(3–4):279–290
- Tripp G, Wickens JR (2009) Neurobiology of ADHD. *Neuropharmacology* 57(7–8):579–589. doi:10.1016/j.neuropharm.2009.07.026
- Uchiumi O, Kasahara Y, Fukui A, Hall FS, Uhl GR, Sora I (2013) Serotonergic involvement in the amelioration of behavioral abnormalities in dopamine transporter knockout mice by nicotine. *Neuropharmacology* 64:348–356. doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.016
- van der Kooij MA, Glennon JC (2007) Animal models concerning the role of dopamine in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neurosci Biobehav Rev* 31(4):597–618. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.12.002
- Wehmeier PM, Schacht A, Wolff C, Otto WR, Dittmann RW, Banaschewski T (2011) Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo-controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infra-red motion-tracking device. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 21(5):433–444. doi:10.1089/cap.2010.0142
- Winstanley CA (2011) The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *Br J Pharmacol* 164(4):1301–1321. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01323.x
- Xu TX, Sotnikova TD, Liang C, Zhang J, Jung JU, Spealman RD, Gainetdinov RR, Yao WD (2009) Hyperdopaminergic tone erodes prefrontal long-term potential via a D2 receptor-operated protein phosphatase gate. *J Neurosci* 29(45):14086–14099. doi:10.1523/JNEUROSCI.0974-09.2009
- Yamamoto A, Lucas JJ, Hen R (2000) Reversal of neuropathology and motor dysfunction in a conditional model of Huntington's disease. *Cell* 101(1):57–66. doi:10.1016/S0092-8674(00)80623-6
- Yamashita M, Fukushima S, Shen HW, Hall FS, Uhl GR, Numachi Y, Kobayashi H, Sora I (2006) Norepinephrine transporter blockade can normalize the prepulse inhibition deficits found in dopamine transporter knockout mice. *Neuropsychopharmacology* 31(10):2132–2139. doi:10.1038/sj.npp.1301009
- Yoshida S, Numachi Y, Matsuoka H, Sato M (1998) Impairment of cliff avoidance reaction induced by subchronic methamphetamine administration and restraint stress: comparison between two inbred strains of rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22(6):1023–1032. doi:10.1016/S0278-5846(98)00050-5
- Young JW, van Enkhuizen J, Winstanley CA, Geyer MA (2011) Increased risk-taking behavior in dopamine transporter knockdown mice: future support for a mouse model of mania. *J Psychopharmacol* 25(7):934–943. doi:10.1177/0269881111400646

原 著

## 光トポグラフィ検査の波形パターン分類による 精神疾患判別の試み

杉村有司\*1 渡邊勝美\*2 小川 勝\*3 児玉徳志\*4  
竹下昌利\*5 野田隆政\*6 石丸昌彦\*7 吉田寿美子\*8

### A Discriminant Model of Mental Disorders Based on Wave Form Patterns Obtained by Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy

*Yuji SUGIMURA*\*1, *Katsumi WATANABE*\*2, *Suguru OGAWA*\*3, *Tokushi KODAMA*\*4,  
*Masatoshi TAKESHITA*\*5, *Takamasa NODA, MD*\*6, *Masahiko ISHIMARU, MD, PhD*\*7  
and *Sumiko YOSHIDA, MD, PhD*\*8

Multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) was approved on 2009 as the first advanced medical care modality for use in the field of psychiatry in Japan. We performed NIRS for 185 outpatients in our hospital and 59 healthy subjects to measure hemoglobin concentration changes during verbal fluency tests trying to evaluate the relationships between the wave forms obtained by NIRS and mental disorders.

We classified the prefrontal cortex oxy-hemoglobin wave forms obtained from the NIRS into 2 types and sub-classified into 5 wave patterns partly referenced previous papers a) Flat or increasing oxy-Hb form: ① flat wave pattern, ②early peak wave pattern, ③late peak wave pattern during of the task and ④re-ascending wave pattern after the task and b) decreasing oxy-Hb form: ⑤Decrease wave pattern during the task.

Focused on flat or increasing oxy-Hb form, the associations between these 4 wave patterns and psychiatric disorders were confirmed employing the Chi-square test. It was found that the flat wave pattern during the task and depression correlated with a sensitivity of 51.5% and specificity of 90.2%, the late peak wave pattern and bipolar disorder correlated with a sensitivity of 65.9% and specificity of 73.2%, and the re-ascending wave pattern after the task and schizophrenia correlated with a sensitivity of 58.9% and specificity of 94.6%.

Our findings suggest that the discriminant model based on wave pattern has the potential to provide information supporting a diagnosis of mental disorder in the setting of clinical laboratory testing. 【Original】

[Rinsho Byori 62 : 147~152, 2014]

Corresponding author: *Sumiko YOSHIDA, MD, PhD, Clinical Laboratory, National Center of Neurology and Psychiatry Hospital, Kodaira 187-8551, Japan. E-mail: syoshida@ncnp.go.jp*

受付 2013 年 9 月 4 日・受理 2014 年 1 月 15 日

\*1,4,5,8 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部, \*6 同 第 1 精神診療部 (〒187-8551 小平市小川東町 4-1-1)

\*2 国立病院機構災害医療センター臨床検査科 (〒190-0014 立川市緑町 3256)

\*3 国立病院機構沼田病院研究検査科 (〒378-0051 沼田市上原町 1551-4)

\*7 放送大学大学院 (〒261-8586 千葉市美浜区若葉 2-11)

【Key Words】 advanced medical care (先進医療), near-infrared spectroscopy: NIRS (光トポグラフィー検査), oxy-hemoglobin (酸素化ヘモグロビン), prefrontal cortex (前頭前野), supporting a diagnosis of mental disorder (精神疾患診断補助)

近赤外光は生体内の透過性に優れており、赤血球に含まれるオキシヘモグロビン (oxy-hemoglobin: oxy-Hb) とデオキシヘモグロビン (deoxy-hemoglobin: deoxy-Hb) に吸収される性質がある<sup>1)</sup>。これらの性質を利用して脳内の血流動態を測定し、精神科領域の診断に役立てる方法として近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy: NIRS, 先進医療名: 光トポグラフィー) 検査が開発され、2009年4月に先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ病診断補助」として承認された。適応となる疾患はうつ症状を呈しており、国際疾病分類第10版 (international classification of diseases 10 edition: ICD-10) のF2 (統合失調症, 統合失調型障害および妄想性障害) とF3 (気分[感情]障害) のいずれかであることが強く疑われるもので、器質的疾患に起因するものは除かれている。

精神疾患と前頭前野 oxy-Hb 波形との関連は既に論じられている (Kameyama ら<sup>2)</sup>, Suto ら<sup>3)</sup>, Takizawa ら<sup>4)</sup>)。しかし、いずれの論文も診断が明確な患者を対象として主に脳機能の変化やその特徴を検討しており、今回のように先進医療として精神科疾患鑑別補助の有用性を検討した研究は今のところない。そこで、本研究は2009年10月に導入した先進医療のNIRS検査データを用い、先行論文を参考にして前頭葉 oxy-Hb 波形結果をその特徴から大きく2つに分類し、波形の形状に着目して5波形パターンに下位分類した上で、下位分類の4波形パターンと精神疾患の感度と特異度を調べ、臨床検査としての有用性を検討した。

## I. 対象と方法

精神科受診歴がなく、研究の目的、内容を理解し、自由意志による研究参加の同意を文書で得られた健康被検者59名 (男性: 21名, 平均年齢 37±3.1歳, 女性: 38名, 平均年齢 39±2.1歳) と2010年7月5日から2012年2月15日までの期間にうつ症状を呈して光トポグラフィー専門外来を受診し、研究同意の得られた疾病被検者185名 (男性: 114名, 平均年齢 37±1.0歳, 女性: 71名, 平均年齢 39±1.7歳) を対象とした。全ての被検者は右利きで、日本語を母

国語としていた。

健康被検者には SCID-I/NP (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders/Non-patient Edition), 疾病被検者には SCID-I/P (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders/Patient Edition)<sup>5)</sup> を用いて精神科医1名による半構造化面接を実施し、疾病被検者は第I軸の診断カテゴリーに従って診断を行った。眠気は Stanford Sleepiness Scale (SSS: Hoddes ら, 1973)<sup>6)</sup> を用いて評価した。

NIRS検査は室温 25~26°C, 湿度 40~60% に保たれ、防音壁に覆われた専用の光トポグラフィー検査室で実施した。被検者は市販のヘッドレスト付の椅子にゆったりと座り、正面モニターの十字マークを見て検査中 (約3分弱) は体を動かさないように指示された。NIRSマシンは52チャンネル (ch) ETG4000 (日立メディコ株式会社) を、課題は言語流暢性課題 (verbal fluency tests: VFT, 群馬大学が中心となり「心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会」が発展させてきたプロトコル)<sup>7)</sup> を使用した。検査を理解するための短時間のVFT練習後の1回の検査結果を研究に用いた。尚、検査実施中に明らかな体動があった場合やNIRSマシンで自動的にノイズとして削除された検査結果は研究対象から除外した。NIRS検査の測定結果は52chの波形として表わされるが、この研究では前述の既報<sup>2)~4)</sup> に基づき前頭前野 (PFC: prefrontal cortex) 領域の25~28, 36~38, 46~49の合計11chのoxy-Hbの平均波形を用いて解析を行った。

前述の既報<sup>2)~4)</sup> を統合改変し、波形結果をその特徴から課題負荷後に平坦または増加する波形と減少する波形の大きく2つに分類したうえで、波形の形状に着目して5波形パターンに下位分類した。小さな増加、減少に捉われず全体の大きな波形に注目し、特にピーク位置に主眼をおいて分類を行った。この波形パターンの5分類は、①平坦パターン: 小さな波の増加、減少はあるが増加量は少なく平坦に経過する。②課題前半ピークパターン: 開始時の立ち上がりは良好で課題前半に増加のピークがあり、その後減少して元に戻る。③課題終盤ピークパターン: 小さな波の増加、減少はあるが全体として緩やかに

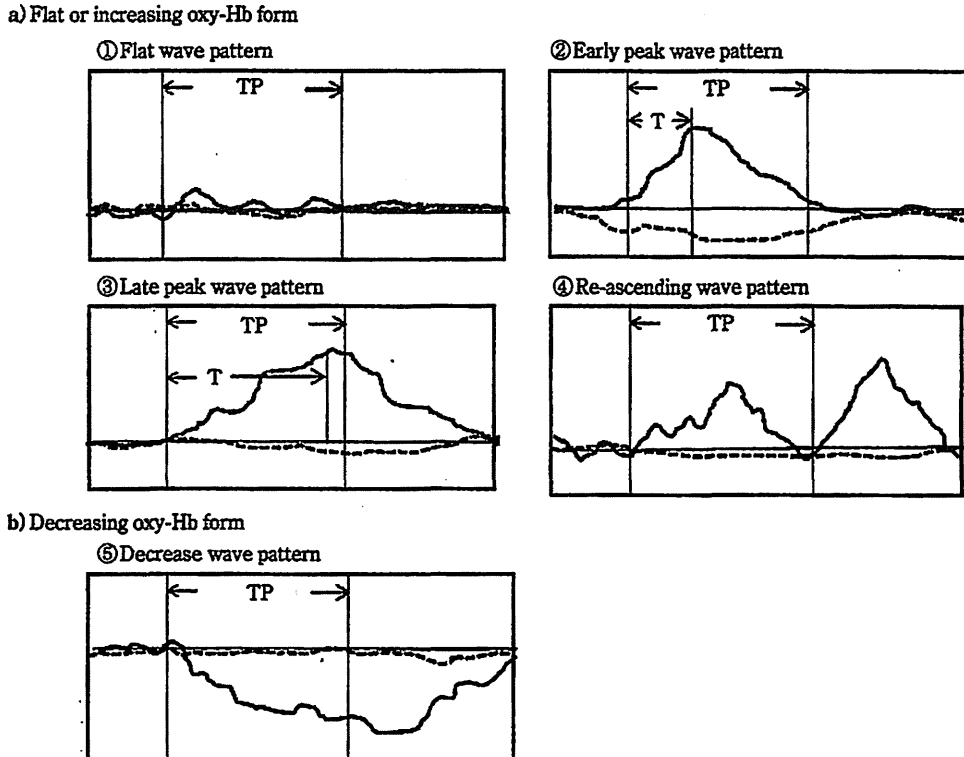


Figure 1 Classification of NIRS Wave Form Patterns.

We classified the prefrontal cortex oxy-hemoglobin (Hb) wave forms obtained from the multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) results into two wave forms and sub-classified into 5 wave patterns which are partly referred in previous papers: a) Flat or increasing oxy-Hb form: ① Flat wave pattern, ② Early peak wave pattern, ③ Late peak wave pattern during the task and ④ Re-ascending wave pattern after the task and b) Decreasing oxy-Hb form: ⑤ Decrease wave pattern during the task.

Solid line: oxy-Hb, Dashed line: deoxy-Hb, TP: Task period, T: Time from start to peak oxy-Hb.

増加し、課題の終盤に増加のピークを迎えその後減少する。④課題後再上昇パターン：課題中に平坦あるいは不規則な波形の増加、減少があり、課題の終了後に再度増加(再上昇)する。⑤陰転パターン：小さな波の増加、減少はあるが、波形は測定の始めと終わりの点を結ぶ直線(基線)より下にある(Fig. 1)。波形の判定はすべて目視で行い、ピーク時間など数値化できるものは可能な限り数値化を行った。

課題開始後の脳血流動態が平坦または増加する波形の下位分類4パターンと各精神疾患を特徴付ける波形パターンの感度は(疾病波形パターンの陽性疾病被検者数/陽性+陰性疾病被検者数)で示し、特異度は(疾病波形パターンの陰性健常被検者数/陽性+陰性健常被検者数)で示した。

統計解析はSPSS(Statistical Package for Social Sci-

ence)を用いて行い、単純な2者の比較にはt検定を、2者の頻度の比較にはPearson カイ二乗検定を、3者以上の比較には分散分析を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

尚、この研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会の承認のもと、文書を用いた説明の上で署名入りの同意を得て行った。

## II. 結 果

### A. 被検者背景

健常者 59 名に精神疾患を有する者はいなかった。疾病被検者 185 名のうち大うつ病性障害は 89 名(男性: 55 名, 平均年齢  $38 \pm 1.5$ , 女性: 34 名, 平均年齢  $44 \pm 2.8$ ), 双極性(I型・II型)障害は 55 名(男性: 35 名, 平均年齢  $40 \pm 1.8$ , 女性: 20 名, 平均年齢

Table 1 The frequencies of the wave form pattern on each subjects

Group	a) Flat or increasing oxy-Hb form					b) Decreasing oxy-Hb form	Total
	①Flat wave	②Early peak wave	③Late peak wave	④Re-ascending	Sub-total	⑤Decrease	
Healthy subjects	4	34	16	1	55	4	59
Depression	35	10	17	6	68	21	89
Bipolar disorder	9	4	29	2	44	11	55
Schizophrenia	0	5	9	20	34	7	41
Total	48	53	71	29	201	43	244

The numbers express the real number of subjects showing ①Flat wave pattern, ②Early peak wave pattern, ③Late peak wave during the task, ④Re-ascending wave pattern after the task and ⑤Decrease wave pattern during the task in each subject group. Focused on flat or increasing oxy-hemoglobin (Hb) wave form, the flat wave pattern during the task and depression correlated with a sensitivity of 51.5% and specificity of 90.2%, the late peak wave pattern and bipolar disorder correlated with a sensitivity of 65.9% and specificity of 73.2%, and the re-ascending wave pattern after the task and schizophrenia correlated with a sensitivity of 58.9% and specificity of 94.6%.

33±2.3), 統合失調症は41名(男性:24名, 平均年齢32±2.3, 女性:17名, 平均年齢36±2.5)であった。疾患群と健常者群の年齢と性別に有意差は無かった( $F_{(3,243)}=2.634$ , n.s. 年齢:  $\chi^2=.26$ , n.s. 性別)。

疾病被検者の全てが内服治療を受けており, 殆どの疾病被検者が抗うつ薬・強力精神安定薬・感情調整薬・睡眠薬など複数の向精神薬を服用していた。検査時の眠気は疾患群と健常者群では有意差を認めた( $F_{(3,240)}=6.307$ ,  $p<0.05$ )が, 疾患群では有意差は無かった( $F_{(2,182)}=1.024$ , n.s.)。

#### B. 波形パターン分類結果

##### 1. 課題開始後の脳血流動態が平坦または増加する波形

###### ①健常者の波形パターン

健常者は各波形パターンの中で課題前半ピークパターンの頻度が最も高かった。課題前半ピークパターンと健常者には有意な関連があり( $p<0.01$ ), 課題開始から最大波形ピークまでの平均時間は26.6±1.3秒(Fig. 1, ②Early peak wave pattern, T値 Mean: 26.6s, SD: 1.31, 95%CI: 23.9~29.2s)であった。

###### ②大うつ病性障害の波形パターン

大うつ病性障害は各波形パターンの中で平坦パターンの頻度が最も高かった。平坦パターンと大うつ病性障害には有意な関連があり( $p<0.01$ ), 波形は平坦に経過するため最大波形ピーク時間は計測不能であった。

###### ③双極性(I型・II型)障害の波形パターン

双極性(I型・II型)障害は各波形パターンの中で課題終盤ピークパターンの頻度が最も高かった。終

盤ピークパターンと双極性障害には有意な関連があり( $p<0.01$ ), 最大波形ピークまでの平均時間は60.3±1.1秒(Fig. 1, ③Late peak wave pattern, T値 Mean: 60.3s, SD: 1.19, 95%CI: 58.0~62.2s)であった。

###### ④統合失調症の波形パターン

統合失調症は各波形パターンの中で課題後再上昇パターンの頻度が最も高かった。課題後再上昇パターンと統合失調症には有意な関連があった( $p<0.01$ )。この波形パターンは再上昇の有無に主眼を置いたので, 課題中の不規則な波形の最大ピーク時間は計測していない。

###### ⑤各精神疾患を特徴付ける波形パターンの感度と特異度

大うつ病性障害について平坦パターンの感度は51.5%, 特異度は90.2%, 双極性(I・II型)障害について課題終盤ピークパターンの感度は65.9%, 特異度は73.2%, 統合失調症については課題後再上昇パターンの感度は58.9%, 特異度は94.6%であった。

###### ⑥各波形のピーク時間の比較

課題前半ピークパターンと課題終盤ピークパターンのピーク時間に有意差を認めた( $p<0.01$ )が, 平坦パターンや課題後再上昇パターンはピーク時間の比較は行えなかった。

##### 2. 課題負荷後に減少する波形

陰転パターンの各被検者の検出頻度をTable 1に示した。大うつ病性障害において検出頻度が最も高く, 陰転パターンと大うつ病性障害には有意な関連があった( $p<0.05$ )。

### III. 考 察

前頭前野は知覚的、認知的入力を受け、適切な判断操作を行い運動系、行為系に出力していく高度な役割を担う脳部位である、NIRS 検査は前頭前野を含む脳部位での脳血流動態の変化を測定するものである。脳血流動態と神経活動との関係は古くから知られており<sup>9)</sup>、NIRS 検査の結果である波形パターンは脳の血流動態の変化を測定することによって、神経活動の変化を捉えているものと考えられる。

本研究では NIRS 検査 oxy-Hb 波形データをその特徴から課題負荷後に平坦または増加する波形と減少する波形の大きく 2 つに分類したうえで、波形の形状に着目して 5 波形パターンに下位分類した。課題開始後の脳血流動態が平坦または増加する波形については、健常者、大うつ病性障害、双極性 (I・II 型) 障害および統合失調症では各々課題前半ピークパターン、平坦パターン、課題終盤ピークパターン、課題後再上昇パターンの頻度が高かった。これは福田ら<sup>7)</sup>の報告とほぼ一致した。課題開始後に減少する波形である陰転パターンについては、大うつ病性障害で出現頻度が高かった。しかし、今までにこのような報告はなく、陰転の発生機序や意味づけは今尚不明であり、今後更なる解明が必要と思われる。

NIRS で波形が増加する場合には、平坦パターンは大うつ病性障害に対して感度 51.5%、特異度 90.2%、終盤ピークパターンは双極性 (I・II 型) 障害に対して感度 65.9%・特異度 73.2%、課題後再上昇パターンは統合失調症に対して感度 58.9%・特異度 94.6%を示した。また、これらの 3 波形パターンは年齢・性別・眠気に差はなく、各精神疾患に特有であると推測した。目視によるパターン分類ではあるものの臨床検査として遜色ない結果と考えられる。一般的に感度の高い検査はスクリーニング検査に適し、特異度の高い検査は確定診断に役立つ。理想的には感度・特異度共に高い検査が望まれるが、実際の臨床場面では感度を高くすると特異度が低下し、擬陽性 (病気でない人を病気と判断) 者を増加させるというジレンマがある。NIRS 検査は特異度に優れていることから精神科疾患でない人を「病気」と判断することが少なく、慎重さが要求される精神疾患の確定診断に役立つと考えられた。Takizawa らは、統合失調症被検者の oxy-Hb 動態は、課題中に緩やかに低く増加し、課題の終了後に速やかに減少を始め、課

題の終了後の区間で効率的でない再上昇が続くことを示した<sup>4)</sup>。今回の課題後再上昇パターンは Takizawa らの報告と矛盾するものではないが、課題中の oxy-Hb 動態の低下よりも課題終了後の再上昇が統合失調症の鑑別に重要である可能性を示唆している。

NIRS 検査の波形データは頭部の皮膚血流を反映していると指摘<sup>9)</sup>する報告があったが、その後言語流暢性課題による脳深部 (皮質) 由来の振幅寄与率は 65%であることが分かっている<sup>10)</sup>。今回の結果は、精神疾患が特有の賦活パターンを持つ可能性を示し、NIRS 信号が脳機能を反映するとした Funane らの論文<sup>10)</sup>を間接的に支持している。

一方、双極性障害での最大賦活量までの到達時間は平均 60.3 秒 (健常者: 平均値 26.6 秒) であった。先行研究では前頭前野 11ch の NIRS 波形の重心値を用いて双極性障害の分類を行い、最適分別時間を 54.0 秒と報告している<sup>11)</sup>。この重心値は波形の積分値から算出しており、今回我々が用いた指標とは異なる。しかし、双極性障害では課題開始後の賦活が遅延する事を共通して示唆している。

以上から、NIRS 検査での前頭前野の活動は、大うつ病性障害: 神経活動が小さく平坦、双極性障害: 神経活動の最大値が遅れる、統合失調症: 不規則に変化し、課題刺激の終了後に再度活動すると推測できる。前頭前野の神経活動と精神疾患との間にこのような相関関係が存在することは、各精神疾患の病態生理を検討するうえで重要な示唆を与えるものと考えられる。

残念ながら、本研究は疾患群の被検者は全て内服治療を受けており、薬の影響を完全に除外することはできていないという限界がある。しかし、少なくとも最大の影響要因である薬物による眠気に差異はなかった事から薬物の影響を受けつつもある程度疾患特異性を反映していると考えられる。今後、未服薬の患者を対象とした更なる検討が必要と思われる。

### IV. 結 語

本研究では、目視による波形判定で、先進医療として NIRS を受けた患者を対象に NIRS 検査の結果を 5 波形パターンに分類することによって、臨床検査として大うつ病性障害・双極性 (I・II 型) 障害・統合失調症を感度・特異度共に遜色なく鑑別できる可能性を示した。今後更に症例数を増やすことによ

て今回の結果を再検討すると共に、今回の結果を踏まえ鑑別診断に役立つ数値化された指標を確立する必要性があると考えられた。

文 献

- 1) Jöbsis FF. Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977; 198: 1264-7.
- 2) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, et al. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006; 29: 172-84.
- 3) Suto T, Fukuda M, Ito M, et al. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 501-11.
- 4) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, et al. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 2008; 99: 250-62.
- 5) 高橋三郎 監修. 精神科診断面接マニュアル SCID. 東京: 日本評論社; 2010. p.75-311.
- 6) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, et al. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-6.
- 7) 福田正人 編集. 精神疾患とNIRS. 東京: 中山書店; 2009. p.226-9.
- 8) Mackert B, Leistner S, Sander T, et al. Dynamics of cortical neurovascular coupling analyzed by simultaneous DC-magnetoencephalography and time-resolved near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2008; 39: 979-86.
- 9) Takahashi T, Takikawa Y, Kawagoe R, et al. Influence of blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage* 2011; 57: 991-1002.
- 10) Funane T, Atsumori H, Katura T, et al. Quantitative evaluation of deep and shallow tissue layers' contribution to fNIRS signal using multi-distance optodes and independent component analysis. *Neuroimage* 2014; 85: 150-65.
- 11) Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, et al. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage* 2014; 85: 498-507.

