

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〕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 榊原英輔（東京大学医学部附属病院精神神経科・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、双生児研究の手法を用いて前頭葉における NIRS 信号の一部が遺伝的影響を受けていることを報告した。また、NIRS 測定を行った患者の転帰をフォローし、発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)において後に統合失調症を発症した者とそうでない者、抑うつ状態を呈し大うつ病性障害と診断される患者群において、後に双極性障害への診断変更が必要となった者とそうでない者のベースラインでの NIRS 信号を比較し、予備的な検討ながら、NIRS 信号がその後の発症や診断変更を予測する可能性が示唆された。

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分光鏡(NIRS)による脳機能計測法は、精神疾患の臨床検査として最も臨床応用可能性の高い測定法のひとつである。

例えば「うつ症状」のような精神症状は、さまざまな精神疾患で病初期に呈しうる疾患非特異的な症状である。例えば単極性うつ病と双極性障害や単極性うつ病と統合失調症の鑑別は、臨床上困難と

なることもある。そのため脳機能基盤を把握することで鑑別診断を補助する NIRS 技術は、臨床現場でうつ症状のある患者の鑑別診断の際に補助検査として医師の診断や治療方針の決定に役立ち、精神疾患の可視化により、患者中心の医療の一役を担うものと思われる。

ただし、いかなる生物学的基盤をも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(一部広告にてリクルートした一卵性・二卵性早生児群を含む)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。

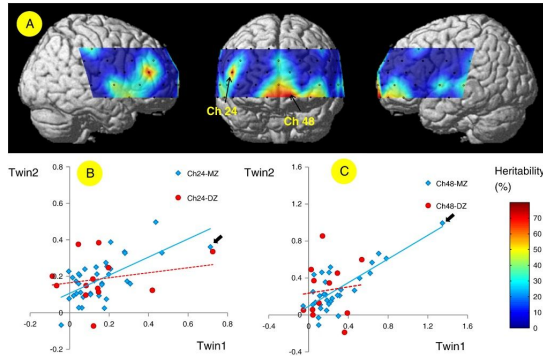
最初の測定時点から、3 カ月・6 カ月・9 カ月・12 カ月・18 カ月・24 カ月・36 カ月と可能な限り縦断的に NIRS 計測を行い、同時期に DSM に即した構造化面接による診断と、自己記入式・他者評価式の臨床評価を行った(一部の健常対照者にも同様の縦断的計測を行った)。

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、引き続き、疾患別の縦断的なデータに基づき、ベースライン時の 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。

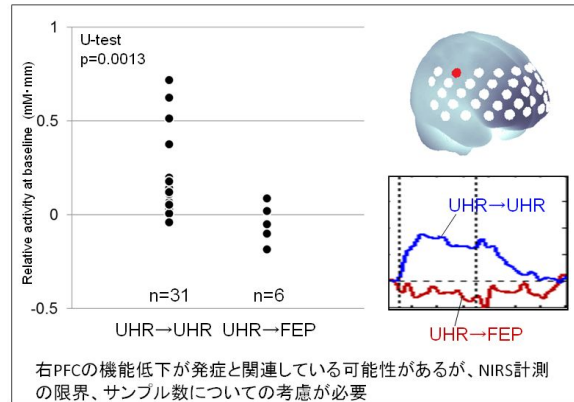
C. 研究結果

健常な 38 組の一卵性双生児、13 組の二卵性双生児を対象として、先進医療検査で用いられている賦活課題の遺伝的影響を検討した結果、左前頭極と右背外側前頭前野の脳血流変化に 70%前後の遺伝寄与率が推定された [4]。

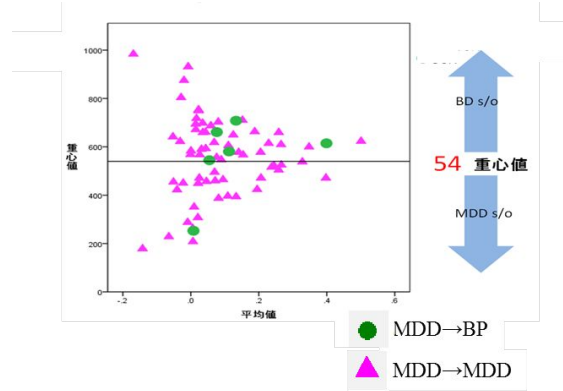


2009年9月-2014年3月末までに、統合失調症初発（FEP: First-Episode Psychosis）群、UHR 群合わせて約 100 名、うつ症状を呈した患者に対する先進医療 NIRS 検査については約 600 症例の Baseline 測定を実施した。

精神病圏患者において、精神病発症超危険者及び精神病初発エピソード患者における転帰の検討では、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) 12ヶ月後では 8.0% (2/24) 24ヶ月後では 35.3%(6/17)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[16]。このうち、NIRS 検査に協力の得られた者についての検討では、UHR 群において、初回 NIRS 測定後に発症した患者群 (N=6) では、発症していない群 (N=31) と比べて、初回 NIRS 信号の右前頭前野の一部で賦活が小さい傾向が認められた[16][22]。



また、初回測定時に大うつ病性障害と臨床診断された患者では、18ヶ月後の調査で臨床診断が双極性障害と変更になった6名中5名において、初回 NIRS 信号の前頭部の指標が双極性障害の波形パターンを示していた[18]。



D. 考察

双生児研究の手法により、前頭葉の NIRS 信号の一部に高い遺伝性が認められ、気分障害や精神病圏で指摘されてきた前頭葉課題中の NIRS 信号の異常は部分的に遺伝的に規定され、精神疾患のエンドフェノタイプの候補となることが示唆された。

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り、極性障害の診断が確定している患者がうつ状態において示すのと同様の波形パターンを双極性障害の診断が確定する以前から示すことが示唆された。

NIRS 波形パターンは一部において高い遺伝性が示唆されることと考え合わせると、NIRS はその後の統合失調症発症や双極性障害への診断変更を予測するバイオマーカーとして利用でき、精神疾患の早期診断の補助として有用なツールとなりう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。しかし、予後予測の成果は予備的な検討に留まっているため、今後も継続して転帰時の NIRS 測定と臨床評価を行い、症例を増やして確認する必要がある。さらに、大うつ病性障害と双極性障害の鑑別が実現すれば、早期の適切な治療につながるが、双極性障害では（軽）躁病エピソードの出現頻度や期間が短いために、確定診断に至るまでに 5 - 10 年かかることが報告されており、18 ヶ月転帰では確定診断の評価として短すぎるという問題点があるため、36 か月転帰、54 か月転帰など、より長期にわたる継続的かつ綿密な臨床転帰の追跡が必要である。

F. 健康危険情報:

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, Kasai K. Potential biomarker of subjective quality of life: Prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. Soc Neurosci. 2013 Dec 3. [Epub ahead of print]
- [2] Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions Under Maintained Psychological Stress. Cereb Cortex. 2013 Feb 20. [Epub ahead of print]
- [3] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y; Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage. 2014 Jan 15;85 Pt 1:498-507.
- [4] 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 prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel

- near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:508-17.
- [5] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:518-26.
- [6] Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Kawasaki S, Yamasue H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwayama Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K. Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:527-34.
- [7] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K. A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage*. 2013 Dec;83:158-73.
- [8] Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K. Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Nov 22;49C:63-69
- [9] Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, Kasai K. Near-Infrared Spectroscopy in Schizophrenia: A Possible Biomarker for Predicting Clinical Outcome and Treatment Response. *Front Psychiatry*. 2013 Nov 14;4:145. Review.
- [10] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*. 2013 Nov;150(2-3):459-67.
- [11] Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Matsubayashi J, Hamada K, Okuhata S, Yahata N, Igarashi T, Kawasaki S, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage Clin*. 2013 Oct 26;4:53-63.
- [12] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Kinou M, Kawasaki S, Kasai K. Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2013 Sep;47(9):1240-6.
- 【邦文雑誌】
- [13] 西村幸香. 精神科診断における NIRS. 特集 I. NIRS の臨床応用. *精神科*. 23(4): 397-404 (2013.10)

[14] 小池進介. 統合失調症. 特集 I. NIRS
の臨床応用. 精神科. 23(4): 414-420
(2013.10)

【書籍】
なし

2. 学会発表

【国際学会】

- [15] Chou PH, Koike S, Takizawa_R,
Nishimura_Y, Satomura Y, Kawasaki S,
Kasai K. Duration of Untreated Psychosis
and Brain Activation During Letter Fluency
Task in Schizophrenia: A Multi-Channel
Near-Infrared Spectroscopy Study. Society
of Biological Psychiatry, 68th Annual
Scientific Meeting, San Francisco, USA, 18
May, 2013. (poster)
- [16] Koike S, Kawasaki S, Satomura Y,
Nishimura_Y, Kasai K. Prefrontal cortex
activity predict functional outcome in
first-episode psychosis: A longitudinal
multi-channel near-infrared spectroscopy
study. 11th World Congress of Biological
Psychiatry, Kyoto, Japan, poster session, 25
June, 2013. (poster)
- [17] Chou PH, Koike S, Takizawa_R,
Nishimura_Y, Satomura Y, Kawasaki S,
Kasai K. Effects of duration of untreated
psychosis on brain function during letter
fluency task in first-episode and chronic
schizophrenia: A near-infrared
spectroscopy study. 11th World Congress of
Biological Psychiatry, Kyoto, Japan, 27
June, 2013. (poster)

[18] Satomura Y, Takizawa_R, Koike S,
Nishimura_Y, Kasai K. NIRS research
associated with mood disorders. 2nd
BESETO International Psychiatry
Conference, Beijing, China, 3 August, 2013.
(symposium)

[19] Satomura Y, Takizawa_R, Koike S,
Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara_E,
Nishimura_Y, Kasai K. Potential biomarker
of subjective quality of life: prefrontal
activation measurement by near-infrared
spectroscopy. 2nd BESETO International
Psychiatry Conference, Beijing, China, 3
August, 2013. (poster)

【国内学会】

- [20] 西村幸香・高橋克昌・大溪俊幸・高柳
陽一郎・岡田直大・中北真由美・樋口智
江・安井臣子・内山智恵・岡崎祐土・笠
井清登. NIRS 信号を用いた疾患判別と
病歴聴取による診断分類の一致率の検
討. 第 8 回日本統合失調症学会. 2013 年
4 月 19 日. 浦河. (一般演題・ポスター)
- [21] 小池進介・岩白訓周・里村嘉弘・多田
真理子・夏堀龍暢・永井達哉・西村幸香・
高野洋輔・滝沢龍・管心・笠井清登.
ARMS の生物学的指標は臨床場面に応
用できるのか、シンポジウム 5「統合失
調症の前駆期研究の最前線： At-Risk
Mental State (ARMS) の縦断的経過」、
第 109 回日本精神神経学会学術総会.
2013 年 5 月 23 日. 福岡
- [22] 小池進介・里村嘉弘・西村幸香・滝沢
龍・笠井清登. 近赤外線スペクトロス
コピィを用いた統合失調症の予後予測

と状態像把握、シンポジウム 17「統合失調症の脳画像・脳生理学的研究の進歩」、第 109 回日本精神神経学会学術総会、2013 年 5 月 24 日、福岡

[23] Chou PH, Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Satomura Y, Kawasaki S, Kasai K. Duration of Untreated Psychosis and Brain Activation: A NIRS Study. 第 109 回日本精神神経学会学術総会、2013 年 5 月 24 日、福岡。(一般演題・ポスター)

[24] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・小池進介・笠井清登. 光トポグラフィ検査の現状：気分障害診断を中心に、第 10 回日本うつ病学会総会、小倉、2013 年 7 月 19 日、小倉。(ワークショップ)

[25] 西村幸香. NIRS の臨床応用：双極性障害における検討 シンポジウム 3「NIRS の臨床応用 - 精神疾患に関連して」、第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会、2013 年 11 月 7 日、高知

[26] 櫻田華子・山岸美香・里村嘉弘・滝沢龍・成松裕美・岡村由美子・清水希美子・西村幸香・近藤伸介・笠井清登. 大うつ病性障害患者への JART25 実施の有用性. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

[27] 山岸美香・櫻田華子・里村嘉弘・滝沢龍・成松裕美・岡村由美子・清水希美子・西村幸香・近藤伸介・笠井清登. うつ症状を呈する精神疾患患者の特徴. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

[28] 里村嘉弘・滝沢龍・小池進介・木下晃秀・榊原英輔・西村幸香・笠井清登. 近

赤外線分光鏡を用いて計測した語流暢性課題中の前頭前皮質の賦活反応性と主観的 QOL との関連. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし