

## 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 39 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、健常者を除いた被験者において、MHPG と VFT 中の oxy-Hb 濃度変化は左背外側前頭前野を中心に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、背外側前頭前野における NIRS データの臨床応用の発展が期待される。

#### A. 研究目的

光トポグラフィー検査は、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症状の鑑別診断補助」が承認され、2014 年 4 月より保険適応されることになった。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<sup>1, 2, 3, 4)</sup>。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乏しく、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た。Oxy-Hb と脳内の BOLD との相関が報告されている<sup>5)</sup>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、入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-1<sup>6</sup>) 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: SSS<sup>7</sup>)、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test: JART<sup>8</sup>)、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-D<sup>9</sup>) 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: PANSS<sup>10</sup>) 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)。

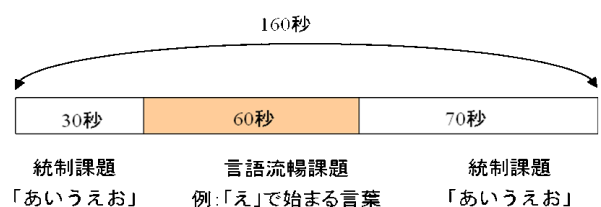


図 1 計測課題

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。解析は Spearman の順位相関 ( $\rho$ ) を用いて行った。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 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 MDD17 名、BP12 名、Sc4 名、HC6 名であった。なお、BP については YMRS が 10 点未満の被験者に限定した。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 1 に示す。全被験者 39 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。

表 1 被験者の人口統計学的、臨床背景

	MDD 群 (n=17)	BP 群 (n=12)	Sc 群 (n=4)	HC 群 (n=6)
年齢 (歳)	47.8 ± 13.9	40.7 ± 6.8	34.0 ± 12.0	52.2 ± 14.9
性差 (女/男)	6 / 11	6 / 6	0 / 4	4 / 2
推定知能 (病前)	106.5 ± 8.6(n=12)	101.2 ± 12.2(n=11)	108.7 ± 10.0(n=2)	93.5 ± 16.4
HAM-D17 総得点	18.6 ± 9.2(n=15)	13.3 ± 8.3(n=11)		
PANSS 総得点			73.0 ± 5.0(n=2)	
眠気	3.0 ± 1.8(n=13)	3.1 ± 0.6(n=10)	2.3 ± 1.5(n=3)	2.0(n=2)
HVA (ng/ml)	20.0 ± 13.0	26.9 ± 18.1	26.2 ± 9.6	31.7 ± 13.6
MHPG (ng/ml)	7.3 ± 2.0	7.3 ± 1.6	9.5 ± 1.2	8.7 ± 1.8
5-HIAA (ng/ml)	6.6 ± 7.0	7.3 ± 4.2	8.4 ± 3.4	9.7 ± 3.9

統計解析の結果、HVA とは CH6 で有意に正の相関  $r = 0.37$  をしていたが、FDR 補正後は有意な相関を認めなかった (図 1)。

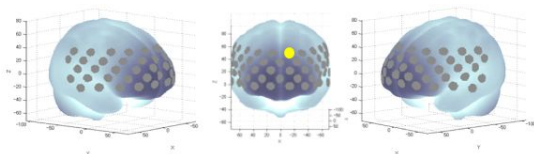


図 1. HC を除く全被験者の HVA と [oxy-Hb] 平均値との相関  $p < 0.05, r = 0.37$

MHPG とは CH6, 7, 13, 23-24, 26, 28-29, 37,

39, 45-46, 49 で有意に正の相関 ( $0.38 < r < 0.53$ ) を示した。さらに、FDR 補正後には CH13, 28, 29, 39, 45, 49 で有意に正の相関 ( $0.47 < r < 0.53$ ) を示した (図 2)。図 3 に Ch49 における MHPG と oxy-Hb の散布図を示す。

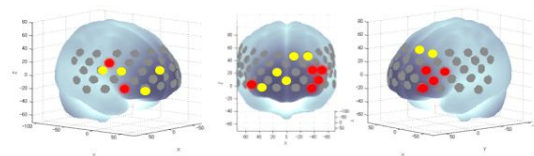


図 2. HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関 FDR corrected  $p < 0.05$ ,  $0.47$   $r = 0.53$   $p < 0.05$ ,  $0.38$   $r = 0.53$

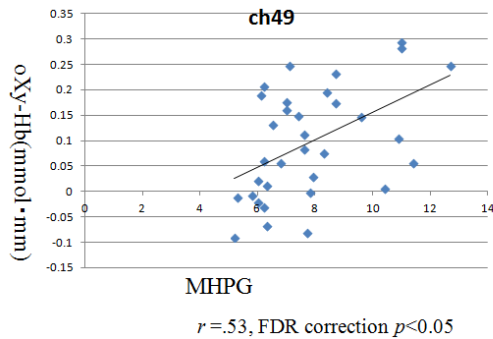


図 3 Ch49 における HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関

5-HIAA とは CH6, 24, 26, 29, 39, 49, 51 で有意に正の相関 ( $0.35$   $r = 0.45$ ) を示したが、FDR 補正後の相関に有意差はなかった (図 4)。

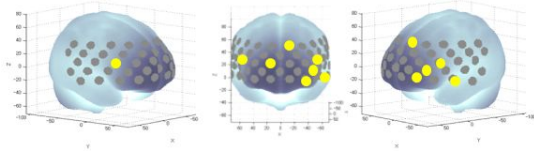


図 4. HC を除く全被験者の 5-HIAA と [oxy-Hb] 平均値との相関  $p < 0.05$ ,  $0.35$   $r = 0.45$

#### 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<sup>11, 12, 13, 14, 15, 16</sup>。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<sup>11, 12, 13, 14, 15, 16</sup>。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<sup>11, 12, 13, 14, 15, 16</sup>がある。今回の結果では健常群が 6 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<sup>17</sup>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<sup>18</sup>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<sup>19, 20, 21, 22</sup>)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<sup>23</sup>)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 と左前頭前野の 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。

c

#### E. 結論

健常者を含む 39 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 濃度変化は左右前頭前野で有意な正

の相関を示した。今回の結果は MHPG、前駆物質である norepinephrine が前頭前野における oxy-Hb 濃度変化の生物学的背景の可能性が示唆され、前頭前野の 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] Koseki S, Noda T, Yokoyama S, Kunisato Y, Ito D, Suyama H, Matsuda T, Sugimura Y, Ishihara N, Shimizu Y, Nakazawa K, Yoshida S, Arima K, Suzuki S. (2013) The relationship between positive and negative automatic thought and activity in the prefrontal and temporal cortices: a multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *J Affect Disord.* 151(1):352-9.
- [2] Ota M, Ishikawa M, Sato N, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Noda T, Obu S, Nakata Y, Higuchi T, Kunugi H. (2013) Discrimination between schizophrenia and major depressive disorder by magnetic resonance imaging of the female brain. *J Psychiatr Res.* 47(10):1383-8.
- [3] Ota M, Sato N, Nakata Y, Ito K, Kamiya K, Maikusa N, Ogawa M, Okamoto T, Obu S, Noda T, Araki M, Yamamura T, Kunugi H. (2013) Abnormalities of cerebral blood flow in multiple sclerosis: a

pseudocontinuous arterial spin labeling MRI study. Magn Reson Imaging. 31(6):990-5.

- [4] Kunugi H, Koga N, Hashikura M, Noda T, Shimizu Y, Kobayashi T, Yamanaka J, Kanemoto N, Higuchi T. (2013) Validation of computer-administered clinical rating scale: Hamilton Depression Rating Scale assessment with Interactive Voice Response technology--Japanese version. Psychiatry Clin Neurosci. 67(4):253-8.
- [5] Nakanishi H, Kurosaki M, Nakanishi K, Tsuchiya K, Noda T, Tamaki N, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Ikakura J, Anami K, Asahina Y, Enomoto N, Higuchi T, Izumi N. (2013) Impaired brain activity in cirrhotic patients with minimal hepatic encephalopathy: Evaluation by near-infrared spectroscopy. Hepatol Res. doi: 10.1111/hepr.12127. [Epub ahead of print]
- [6] 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. (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage. 85 Pt 1:498-507.

#### 【邦文雑誌】

- [1] 富岡大, 川崎真護, 岩波明, 野田隆政, 兼子幸一, 朴盛弘, 三村將, 中込和幸 (2013) うつ病患者の NIRS による治療反応性と疾患鑑別への有用性 多施設における 2 時点検査の結果と診断変更症例の検討 . MEDIX, 58: 4-9.
- [2] 山田麻紀, 亀井雄一, 野田隆政, 有馬邦正 (2013) 高照度光療法により睡眠覚醒リズムと抑うつ状態が改善した概日リズム睡眠障害の 1 例 . 精神神経学雑誌 115(8): 901.

#### 【総説】

- [1] 野田隆政, 樋口輝彦 (2013) 精神科における『うつ』の診断 . 老年精神医学雑誌, 25(1):11-17.
- [2] 野田隆政, 瀬戸山志緒里, 横山仁史 (2013) 特集 NIRS の臨床応用『気分障害』 . 精神科, 23(4): 405-413.

#### 【著書】

- [1] 野田隆政, 瀬戸山志緒里, 横山仁史 (2013) 第 4 章 光トポグラフィー . 糸川昌成 (監) 「メンタル医療 原因解明と診断、治療の最前線」, シーエムシー出版, 東京, pp50-58 .
- [2] 福田正人, 須田真史, 小池進介, 西村幸香, 川久保友紀, 野田隆政, 吉田寿美子 (2013) NIRS . 山内俊雄・松田博史 「脳画像でみる精神疾患」, 新興医学出版社, 東京, pp91-110 .

#### 2. 学会発表

##### 【シンポジウム】

- [1] 野田隆政 . ワークショップ「気分障害診断における光トポグラフィー検査の実際：その意義と課題」話題提供「光トポグラフィー検査入院の意義と今後」第 10 回日本うつ病学会総会, 小倉, 2013 . 7.19

##### 【一般演題】

- [1] 津村秀樹, 安藤久美子, 中澤佳奈子, 安藤久美子, 野田隆政, 岡田幸之 . 事象関連電位を用いた衝動性の神経認知的機序に関する研究 . 第 33 回日本社会精神医学会, 東京, 2014.3.20

##### 【講演】

- [1] 野田隆政 : うつ病から躁うつ病へ診断変更となった 1 例 診断補助としての NIRS の可能性 . 第 12 回 Bipolar Disorder 研究会, 東京, 2013.11.30
- [2] 野田隆政 : 気分障害診断における光トポグラフィー検査の実際 . Conference of

Antipsychotic Medication, for the Patients with mental disorder , 東京 , 2013.8.28

- [3] 野田隆政：国立精神神経医療研究センター病院におけるうつ病治療. 北多摩うつ病医療連携セミナー, 東京, 2013.6.20.
- [4] 野田隆政：うつ病/うつ状態の病態評価と治療法. 第3回 NCNP 精神医学用セミナー, 東京, 2013.7.20.
- [5] 野田隆政「うつ病治療の最新の知見」東京都薬剤師会西部支部薬剤師研修会, 東京, 2014.3.2
- [6] 野田隆政「m-ECTの現状について」精神科医療学術講演会, 神奈川, 2014.3.6

### 3. その他

#### 【マスメディアでの報道】

- [1] 家庭画報：希望をつなぐ先端医療：気分障害 光トポグラフィー検査 . 2013年10月号 Pp311-314
- [2] 野田隆政「電気けいれん療法の適応基準づくり、治療が必要な患者への提供目指す」医師のための専門情報サイト MT Pro  
<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtprones/1401/1401010.html> , 2014.1.7