

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〕 NIRS 検査の臨床応用の可能性についての研究

分担研究者 大濑俊幸（千葉大学総合安全衛生管理機構・准教授）

研究要旨

精神科臨床の中で NIRS 検査法が有益な生物学的指標となるかどうか検討する目的で、語流暢性課題遂行中の前頭部における NIRS 波形パターンについて疾患横断的な検討と治療経過の中で見られる変化を縦断的に追跡した検討を行った。疾患横断的な検討では、年齢、家族歴、自記式質問紙による bipolarity の評価、検査時の PANSS を用いた状態像の評価のいずれもが NIRS 波形による鑑別診断の精度を向上させるために有益な情報となることが示唆された。双極性障害の状態像に注目した検討では、軽躁状態の方が抑うつ状態よりも語流暢性課題中の脳活動の賦活が大きいことや、軽躁状態の時の方がそうでない時よりも脳活動の賦活が大きくなることが確認され、前頭部の脳活動が状態像を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。また、双極性障害患者と大うつ病性障害患者を対象として、測定間隔を約 6 か月間に統制した条件下で NIRS 波形と社会適応の変化を縦断的に検討した研究では、課題中の賦活の大きさの変化と社会適応の変化の間に正の相関が見られ、NIRS 波形の縦断的变化が社会適応の客観的な指標となる可能性が示唆された。

これらの結果から、NIRS 検査で得られた波形パターンによる分類を精神疾患の診断補助として用いる際にいくつかの要因を考慮することにより精度を向上させられることや、NIRS 波形の変化が治療経過における状態評価や社会適応の評価の補助としても有用な指標となる可能性が示唆された。

A. 研究目的

NIRS 検査が先進医療として承認を得たことをうけ、本年度は精神科臨床の中で NIRS 検査法が診断だけでなく、状態評価や治療選択に貢献できる生物学的指標となるかどうか検討する目的で、疾患横断的な研究と治療経過の中で見られる変化を追跡した縦断的な研究を行った。

B. 研究方法

対象は研究の主旨を説明し書面による同意が得られた東京都立松沢病院の外来/入院患者と健常者で、3 つの検討を行った。なお、本研究は東京都立松沢病院倫理委員会から承認を得て行っている。

NIRS の測定では日立メディコ社製の

ETG-4000 を使用し、光ファイバーを 3×11 に配置した測定用プローブを、左右対称で最下列が脳波記録国際 10-20 法の T3-Fz-T4 のラインに一致するように設置し、52 チャンネルの測定を行った。課題には語流暢性課題(Verbal Fluency Test: VFT)を用いた。

### **臨床診断とNIRS波形による分類の一致率に影響を与える要因についての検討**

対象は松沢病院の外来/入院患者 199 名で、NIRS の前頭部 11CH の加算平均波形パターンから波形の重心値と積分値を算出し、重心値・積分値による分類と担当医による臨床診断 (DSM-IV) の一致率を検討した。なお、臨床診断が気分障害の対象者については年齢や家族歴、双極性障害のスクリーニング用の自記式質問紙である Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS) の結果を基にさらに分類した時の重心値・積分値についても検討した。また、統合失調症患者については、検査時の PANSS の結果を基に状態像が NIRS 波形に与える影響について検討した。

### **双極性障害の軽躁状態における脳活動についての多角的な検討**

対象は、双極性障害患者 27 名(軽躁状態 11 名、抑うつ状態 16 名)と年齢性別を一致させた健常対照群 12 名で、NIRS を用いて VFT 中の脳活動を比較した。躁状態の症状評価は Young Mania Rating Scale (YMRS) を用いて行った。11 名の軽躁状態患者の内、8 名では軽躁状態が消失した後に 2 回目の NIRS による測定を行い、

同一被験者内で軽躁状態がある時とない時の間で脳活動を比較した。

### **感情障害の治療経過における脳活動の縦断的变化についての検討**

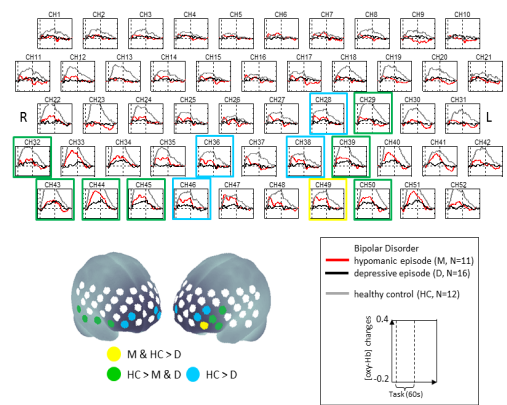
対象は、双極性障害患者 18 名、大うつ病性障害 10 名と年齢性別を一致させた健常対照群 14 名で、NIRS を用いて VFT 中の脳活動を比較した。なお、NIRS 波形の解析にあたっては、前頭極、左右の腹外側前頭前皮質(ventrolateral prefrontal cortex: VLPFC)/側頭皮質前部(anterior part of the temporal cortex: aTC)という 3 つの関心領域について、領域内のチャンネルにおける NIRS 波形の積分値を平均した値を用いた。また、社会適応の評価は Social Adaptation Self-evaluation Scale (SASS) を用いて行った。NIRS による測定と SASS による評価は約 6 か月の間隔をあけて 2 回行い、治療経過で見られる脳活動と社会適応の変化を縦断的に追跡した。

## **C. 研究結果**

臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率に影響を与える要因についての検討では、臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率は大うつ病性障害で 38.9% (21/54 名)、双極性障害で 63.4% (26/41 名)、統合失調症で 67.8% (21/31 名)であった。また、気分障害患者を対象とした検討では、年齢と前頭部積分値が有意な負の相関を示した ( $r = -0.278$ ,  $p = 0.001$ )。第一度近親に精神疾患罹患者がいる(遺

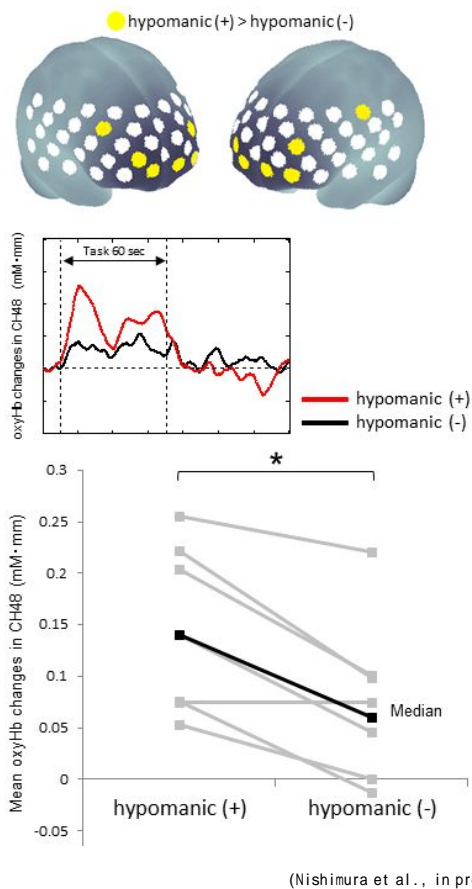
伝負因が推定される)群ではない群よりも重心値が大きい傾向 ( $\chi^2 = 2.22, p = 0.099$ ) を示し、また BSDS 得点が高く、双極スペクトラム傾向が強いほど前頭部の傾きが緩やかな傾向を示し ( $r = -0.258, p = 0.006$ ) より双極性障害に類似する波形パターンを示していた。一方、統合失調症患者 ( $N = 28$ ) について、臨床診断と NIRS 波形による分類が一致しなかった患者 ( $N = 8$ ) では、一致していた患者 ( $N = 20$ ) と比べて、検査時の PANSS 得点のうち、三因子モデルでは陽性症状尺度 (平均  $\pm$  SD : 一致群  $11.1 \pm 4.2$  点, 不一致群  $20.2 \pm 10.0$  点,  $p = 0.076$ ) 五因子モデルでは Activation 因子 (一致群 :  $9.3 \pm 2.5$  点, 不一致群 :  $15.0 \pm 5.3$  点,  $p = 0.047$ ) の値が高値となった。

双極性障害の軽躁状態における脳活動についての検討では、VFT の成績は軽躁状態群、抑うつ状態群、健常者群の間で有意差は見られなかったが、両側の背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) VLPFC、右側の aTC に位置する 12 チャンネル (CHs 28, 29, 32, 36, 38, 39, 43- 46, 49, 50) で VFT 中の NIRS 波形に有意な群間差が見られた (FDR-corrected  $p < 0.05$ )。また、有意差が見られた 12 チャンネルすべてで抑うつ状態群の方が健常者群よりも VFT 中の脳活動の変化が有意に小さく、7 チャンネル (CHs 29, 32, 39, 43- 45, 50) で軽躁状態群の方が健常者群よりも脳活動の変化が有意に小さかった。

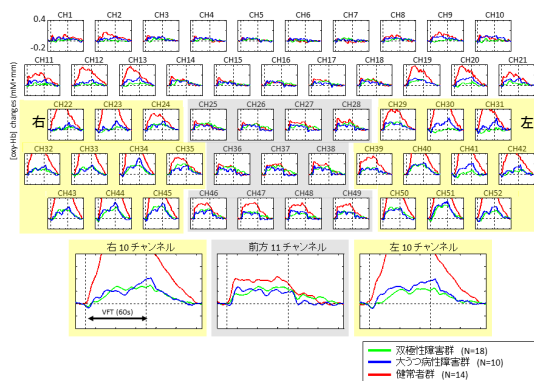


(Nishimura et al., in press)

状態像による比較では、左側の DLPFC にある 1 チャンネルで軽躁状態群の方が抑うつ状態群よりも VFT 中の脳活動の変化が有意に大きかった (CH49;  $p < 0.05$ , FDR corrected)。また、双極性障害患者群では躁症状の重症度と左側の DLPFC と前頭極にあるチャンネルの活動性との間で正の相関が見られた (CHs 49 and 50; Spearman 's rho = 0.660 and 0.727; FDR-corrected  $p < 0.05$ )。一方、軽躁状態群について躁状態が消失した時点で再度測定して縦断的な変化を検討したところ、前頭極と DLPFC にある 8 つのチャンネルで軽躁状態があるときよりも躁状態が消失した後の方が VFT 中の脳活動の変化が減少していた (CHs 9, 14, 24, 28, 36, 47- 49,  $p = 0.005- 0.046$ , FDR corrected)。



感情障害の治療経過における脳活動の縦断的变化についての検討では、双極性障害群と大うつ病性障害群は健常者群と比べて両側の VLPFC/aTC 領域における VFT 中の脳活動の変化が有意に減少していた。



また、双極性障害群では左側の VLPFC/aTC 領域における VFT 中の脳活動の縦断的变化が SASS スコアの縦断的变化と正の相関を示した ( $\rho=0.499$ ,  $p=0.035$ ) のに対して、大うつ病性障害群では右側の VLPFC/aTC 領域における VFT 中の脳活動の縦断的变化が SASS スコアの縦断的变化と正の相関を示した ( $\rho=0.746$ ,  $p=0.013$ )。

#### D. 考察

臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率に影響を与える要因についての検討では、大うつ病性障害で臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率が低かった原因としては、大うつ病性障害群の中に担当医が診断に迷っていた症例、他の精神疾患を合併していた症例、測定時にはうつ症状がほぼ消失していた症例、測定後に躁病エピソードを呈して双極性障害と診断される症例などが含まれていた可能性が考えられる。また、大うつ病性障害の中の異種性（今回の解析ではメランコリー親和型 18 名、非定型うつ病 6 名が大うつ病性障害群の中に混在）も臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率に影響を与えうる要因と考えられる。本研究で得られた結果から、NIRS 波形が年代によって変化することが明らかになり、家族歴の中に精神疾患罹患患者がいる群や BSDS で高得点となり bipolarity が示唆された群で NIRS 波形が双極性障害のパターンに近くなっていたことから、年齢、家族歴、自記式質問紙による bipolarity の評価のいずれもが NIRS 波形による鑑別診断の精度

を向上させるために有益な情報となることが明らかになった。一方、統合失調症患者群では臨床診断とNIRS波形による分類が一致しなかった群で陽性症状尺度とActivation因子が高かったことから検査時の状態像が波形パターンに影響を与え、可能性のあることが示唆された。

双極性障害の軽躁状態における脳活動についての検討では、双極性障害で軽躁状態と抑うつ状態を呈する群では健常者群に比べてVFT中にVLPFCで活動性が小さかった。軽躁状態群と抑うつ状態群の比較では、左側のDLPFCで軽躁状態群の方が抑うつ状態群よりも脳賦活が大きかった。横断的検討と縦断的検討で得られた結果から、前頭部における認知課題による脳活動の変化は双極性障害の軽躁状態と抑うつ状態の間で異なることが示唆された。このことから、NIRS検査が状態像に由来する双極性障害の前頭部における脳活動の特徴を評価する客観的な指標となりうることが明らかになった。また、双極性障害では左側のDLPFCと前頭極の活動性が大きいほど軽躁状態の症状重症度が大きく、同一被験者内でNIRS波形を縦断的に評価した時に軽躁状態の患者は軽躁状態が出現していないときには前頭部の活動性が減少することから、NIRSが躁状態の客観的な評価指標となる可能性が示唆された。

感情障害の治療経過における脳活動の縦断的变化についての検討では、VFT中に双極性障害と大うつ病性障害では両側のVLPFC/aTC領域の活動性低下が見られ、双極性障害では左側のVLPFC/aTC領域の活

動性の増加が社会適応の改善、大うつ病性障害では右側のVLPFC/aTC領域の活動性の増加が社会適応の改善とそれぞれ関連していたことから、これらの脳領域の活動性の増加が社会適応改善の客観的な指標となる可能性が示唆された。

## E. 結論

NIRSを用いた疾患横断的な検討では、年齢、家族歴、自記式質問紙によるbipolarityの評価、検査時のPANSSを用いた状態像の評価のいずれもがNIRS波形による鑑別診断の精度を向上させるために有益な情報となることが示唆された。一方、双極性障害の状態像に注目した検討では、前頭部の脳活動が状態像を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。また、測定間隔を統制した条件では双極性障害と大うつ病性障害においてNIRS波形の縦断的变化が社会適応の客観的な指標となりうることが明らかになった。

F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

[1] Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, Ikeda-Sugita R, Okazaki Y, Kasai K. (2014) Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*,

in press.

【邦文雑誌】

なし

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Ohtani T., Takahashi K., Nishimura Y., Nakakita M., Okada N., Okazaki Y. Associations between longitudinal changes in the regional hemodynamic responses and social adaptation in patients with depression and bipolar disorder. Poster presentation 11th World Congress of Biological Psychiatry, 27 June 2013

【シンポジウム・招待講演】

- [2] 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

【一般演題】

- [3] 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，岡崎祐士，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 18 日．浦河

3. その他

- [1] 大溪俊幸、高橋克昌、西村幸香、池田伶奈、岡田直大、岡崎祐士 光トポグラフィ検査による精神疾患の鑑別

診断補助 臨床病理レビュー特集第 151 号，印刷中

- [2] 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)