

(イ) 当該保険医療機関内に配置されている神経内科医又は脳神経外科医により器質的疾患が除外されていること。

(ロ) うつ病として治療を行っている患者であって、治療抵抗性であること、統合失調症・双極性障害が疑われる症状を呈すること等により、うつ病と統合失調症又は双極性障害との鑑別が必要な患者であること。

(ハ) 近赤外光等により、血液中のヘモグロビンの相対的な濃度、濃度変化等を測定するものとして薬事法上の承認又は認証を得ている医療機器であって、10チャンネル以上の多チャンネルにより脳血液量変化を計測可能な機器を使用すること。

イ. 当該検査が必要な理由及び前回の実施日（該当する患者に限る。）を診療報酬明細書の摘要欄に記載する。

### ③施設基準

(1)精神科又は心療内科及び神経内科又は脳神経外科を標榜する保険医療機関であること。

(2)当該療法に習熟した医師の指導の下に、当該療法を5例以上実施した経験を有する常勤の精神保健指定医が2名以上勤務していること。

(3)神経内科又は脳神経外科において、常勤の医師が配置されていること。

(4)常勤の臨床検査技師が配置されていること。

(5)当該療養に用いる医療機器について、適切に保守管理がなされていること。

(6)精神科電気痙攣療法(マスク又は気管内挿管による閉鎖循環式全身麻酔を行

うものに限る。)を年間5例以上実施していること。

(7)国立精神・神経医療研究センターが実施している所定の研修を終了した常勤の医師が1名以上配置されていること。

(8)当該療法の実施状況を別添2の様式26の3により毎年地方厚生局長等に報告していること。

2. 適合していない場合には所定点数の100分の80に相当する点数により算定することとなる施設基準 施設共同利用率について別添2の様式26の2に定める計算式により算出した数値が100分の20以上であること。

3. 届出に関する事項 光トポグラフィーの施設基準に係る届出は、別添2の様式26の2を用いること。

光トポグラフィーの施設基準に係る届出書添付書類

1 光トポグラフィーを算定するための届出書

(1) 届出を行う光トポグラフィーの区分（該当するものに○をつけること）

① 第25の2の1に規定するもの（即うつ症状の鑑別診断の補助に使用するものであって、地域の精神科危機管理体制を確保するために必要な協力等を行っている精神保健指定医による場合）

② 第25の2の2に規定するもの（即うつ症状の鑑別診断の補助に使用するものであって、①以外の場合）

③ 第25の2の3に規定するもの（適合していない場合には所定点数の100分の80に相当する点数により算定することとなる施設基準）

(2) 届出種別

・新規届出（実施期間 年 月～ 年 月）

・再度の届出（実施期間 年 月～ 年 月）

・機器増設による届出（実施期間 年 月～ 年 月）

(3) 届出年月日 平成 年 月 日

(4) 標榜診療科名（施設基準に係る診療科もを記入すること。）

(5) 当該療法を5例以上実施した経験を有する常勤の精神保健指定医の氏名等（2名以上）

診療科名	氏名	当該療法の経験年数	指定番号	認定医・精神保健センターが実施している療法のうちの本療科（○を以て）
		例		有・無
		例		有・無
		例		有・無

(6) 神経内科又は脳神経外科の常勤医師の氏名等

診療科名	氏名

(7) 常勤の臨床検査技師の氏名

(8) 保守管理の計画 有・無

(9) 当該保険医療機関における精神科電気痙攣療法の実施件数（5例以上） 例

(10) 施設共同利用率の算定

① 当該検査機器を使用した全患者数 \_\_\_\_\_ 名

② 当該検査機器の共同利用を目的として他の保険医療機関からの依頼により検査を行った患者数 \_\_\_\_\_ 名

③ 特別の届出にある保険医療機関間での紹介の場合及び検査を実施する保険医療機関へ転院目的で紹介された場合に該当する患者数 \_\_\_\_\_ 名

④ 施設共同利用率 = (②+③) ÷ (①+③) × 100% =  %

2 「イ 地域の精神科救急医療体制を確保するために必要な協力をを行っている精神保健指定医による場合」の実態に係る要件

(1)	精神科救急医療体制整備事業で該当する施設を選択	<input type="checkbox"/> 常時対応型精神科救急医療施設 <input type="checkbox"/> 身体合併症対応施設 <input type="checkbox"/> 地域密着型対応施設 <input type="checkbox"/> 身体合併症対応型施設
	精神科救急医療体制整備事業で該当する施設を選択	<input type="checkbox"/> 輪番対応型精神科救急医療施設 <input type="checkbox"/> 協力施設
(2)	① 当該施設医療機関の時間外、休日又は深夜における入院件数	件(≥4件)
	①のうち、精神科救急情報センター、救急医療情報センター、救命救急センター、一般医療機関、都道府県、市町村、保健所、警察、消防(救急車)等からの依頼件数	件(≥1件)
(3)	② 当該施設医療機関の時間外、休日又は深夜における外来対応件数	件(≥10件)
	②のうち、精神科救急情報センター、救急医療情報センター、救命救急センター、一般医療機関、都道府県、市町村、保健所、警察、消防(救急車)等からの依頼件数(夜間、休日又は深夜以外の依頼件数も含む。)	件
(3)	③ 当該施設医療機関の常勤の精神保健指定医が、施設医療機関で時間外、休日又は深夜の外来診療や、救急医療機関への診療協力(外来、当番、対応等)を行った回数	回(≥6回)
	④ 当該施設医療機関の常勤の精神保健指定医が、都道府県等に協力し診療業務を行った回数	回(≥1回)

【記載上の注意】  
 1 「1」の(2)及び(10)は、特掲施設基準通知第2の4の(2)に定める共同利用率に係るものであること。  
 2 「D236-2」の「1」脳外科手術の術前検査に使用するもののみを算入する保健医療機関は、「1」の(1)、(2)、(3)及び(10)のみを記載すること。  
 3 「1」の(5)、(6)、及び「7」の職員の氏名、勤務の職種及び勤務時間について、別添2の様式を添付すること。  
 4 「1」の(5)及び(6)については当該症例一覧(実施年月日、患者性別、年齢、主病名)を別添2の様式により添付すること。  
 5 「1」の(8)の精神保健指定医について、指定番号を記載すること。また、研修を修了している場合は、研修証等の写しを添付すること。  
 6 「1」の(9)については、当該施設に携わる機器の保守管理の計画を添付すること。  
 7 「1」の(10)について  
 (1) ①による施設利用率が20%以上であること。  
 (2) 2の%標準である場合は、それぞれ所定患者数の80/100に相当する患者数より算定するものであるが、当該標準を算定するにあたっては当該施設の出発点となる必要はないこと。  
 (3) 「D236-2」の「1」脳外科手術の術前検査に使用するものと「2」抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するものとの患者数の総数によって算定する。  
 7 「イ 地域の精神科救急医療体制を確保するために必要な協力をを行っている精神保健指定医による場合」を掲げる場合、当該施設医療機関又は当該施設医療機関の常勤の精神保健指定医の届出前通知(年間の実績を記載し、「2」の(1)、(2)又は(3)のいずれかの要件を満たすこと、資料的には、「2」の場合、当該施設医療機関が精神科救急医療体制整備事業への協力に該当し1次は2の要件を満たし、「3」の場合、3又は4の要件を満たすこと、実績等については、届出に別添2の回答できるように添付書類で保管すること。

## E. 結論

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」のさらなる実用化を図るため、標準化した検査法とデータ解析法を書籍『NIRS 波形の臨床判読—先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』としてまとめるとともに、国立精神・神経医療研究センターNCNP 病院が開催する「NCNP 光トポグラフィー講習会」、「NCNP 光トポグラフィー判読セミナー」、「NCNP 光トポグラフィー検査先進医療ワークショップ」に講師として協力した。

こうして標準化された検査法について、全国7施設の双極性障害・うつ病・統合失調症の患者673名と健常者1007名を対象とした多施設共同研究を行い、双極性障害・統合失調症の85.5%、うつ病の74.6%のデータを正しく分類できたという結果を得た。この結果をもとに、先進医療の検査は「D236-2 光トポグラフィ

ー 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として、2014年4月より保険収載された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

## 1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (in press) Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res*, in press. [DOI: 10.1016/j.schres.2013.08.026]
- [2] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K (2014) Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage* 85:518-526. [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050].
- [3] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group (2014) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126]
- [4] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H,

- Fukuda M, Kasai K (2013) A NIRS-fMIR investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *NeuroImage* 83:158-173 [DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043]
- [5] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Yamaguchi M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M (2013) Temporal lobe and inferior frontal gyrus dysfunction in patients with schizophrenia during face-to-face conversation: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiat Res* 47:1581-9 [DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.07.029]
- [6] Sato T, Fukuda M, Kameyama M, Suda M, Uehara T, Mikuni M (2012) Differential relationships between personality and brain function in monetary and goal-oriented subjective motivation: multichannel near-infrared spectroscopy study of healthy subjects. *Psychiat Clin Neurosci* 66:276-284 [doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02349.x]
- [7] Suda M, Takei Y, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Fukuda M, Mikuni M (2011) Autistic traits and brain activation during face-to-face conversations in typically developed adults. *PLoS ONE*, in press.
- 【邦文雑誌】
- [8] 福田正人 (2013) 精神科領域における NIRS 画像. In: 北川泰久・寺本明・三村將 編『神経・精神疾患診療マニュアル』(日本医師会雑誌 第 142 巻・特別号(2)) S12.
- [9] 福田正人 (2013) 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理. *精神経誌* 115:187-193.
- [10] 福田正人 (2013) 臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理. *精神経誌* 115:187-193.
- [11] 福田正人, 村井俊哉, 笠井清登, 池淵恵美 (2012) 統合失調症の認知障害論. *Progress in Medicine* 32:2369-2375.
- [12] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」. *精神経誌* 114:801-806.
- [13] 福田正人, 三國雅彦 (2012) 心理現象・精神疾患への NIRS の応用. *電子情報通信学会誌* 95:372-376.
- [14] 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人 (2012) ヒト前頭前野の発達と進化. *日本生物学的精神医学会誌* 23:41-46.
- [15] 滝沢龍, 笠井清登, 福田正人 (2011) 気分障害の脳画像研究と先進医療 NIRS の紹介 —光トポグラフィー検査「うつ症状の鑑別診断補助」. *精神医学* 53:383-392.
- 【書籍】
- [1] 福田正人 (2013) 発達精神病理としての統合失調症—脳と生活と言葉. In: 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登編 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.59-66.
- [2] 福田正人, 糸川昌成, 村井俊哉, 笠井清登 (2013) 『統合失調症』, 医学書院, 東京, pp.753
- [3] 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. In: 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, pp. 91-110.
- [4] 福田正人 (2012) 脳画像からわかる統合失調症の仕組みと回復. 宇田川健・寺尾直尚・高橋清久 編『精神障害をもつ人のアンチスティグマとリカバリー』(リカバリー全国フォーラム)、精神・神経科学振興財団、東京、pp.44-65, 111-116, 127-128, 138-141.
- [5] 福田正人 (2012) 診察・診断・検査.

加藤進昌・神庭重信 編『TEXT 精神医学』（改訂4版），pp.35-62.

- [6] 福田正人 監修（2011）『NIRS 波形の臨床判読—先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』，中山書店。
- [7] 福田正人，滝沢龍（2011）気分障害の診断，治療に近赤外線スペクトロスコピーは有力か？ 上島国利 他編『EMB 精神疾患の治療 2011-2012』，中外医学社，東京，pp.114-121.

## 2. 学会発表

### 【国際学会】

- [1] Kasagi M, Fujihara K, Kogure W, Motegi T, Takei Y, Suda M, Suzuki Y, Tagawa M, Sakurai N, Narita K, Fukuda M : Relationship of structural and resting functional MRI with gambling task performance in human brain reward systems of adolescents and adults. *International Symposium of Adolescent Brain & Mind and Self-regulation*, Tokyo, 2013.10.27.
- [2] Fukuda M, Suda M, Takei Y, Sakurai N, Yamaguchi M, Aoyama Y, Takahashi K, Narita K : Real-world Neuroimaging in Psychiatry using Near-infrared Spectroscopy (Symposium 2: Cognition and Emotion in Schizophrenia and Mood Disorders: Findings from Lab and Real-World). *The 15th Anniversary Meeting of Korean Society for Schizophrenia Research "New Horizons of Schizophrenia"*, Seoul, 2013.10.25.
- [3] Sato T, Narita H, Takei Y, Suda M, Sakurai N, Yamaguchi M, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Frontal lobe dysfunction in pervasive developmental disorder revealed by multichannel near-infrared spectroscopy (NIRS) (P-26-016). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto,

2013.6.27.

- [4] Suda M, Takei Y, Kawasaki S, Sakurai N, Narita K, Fukuda M, Mikuni M : Two brain coherence during face-to-face conversation: near infrared spectroscopy study (P-26-017). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [5] Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Narita K, Sakurai N, Yamaguchi M, Kameyama M, Fukuda M, Mikuni M : Hemodynamic changes of psychiatric diseases during a face-to-face conversation (P-26-010). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.27.
- [6] Fukuda, M : Real-world neuroimaging in psychiatry using near-infrared spectroscopy (Satellite Symposium SA-05: Schizophrenia as a disorder of adolescent mind and self-regulation). *The 11th World Congress of Psychiatry*, Kyoto, 2013.6.25.

### 【シンポジウム・招待講演】

- [7] 福田正人：統合失調症の臨床（教育講演）。新学術領域「マイクロ精神病態」若手交流研究会，磯部，2014.2.13.
- [8] 福田正人，須田真史，武井雄一，山口実穂，桜井敬子，成田耕介：NIRS から見た双極性障害。第12回 Bipolar Disorder 研究会，東京，2013.11.30.
- [9] 福田正人：NIRS データの特徴と波形判読の基礎。第2回 NCNP 光トポグラフィー判読セミナー，東京，2013.11.16.
- [10] 福田正人：Real-world neuroimaging しての NIRS の意義（教育講演 12・後半）。第43回 日本臨床神経生理学会学術大会，高知，2013.11.8.
- [11] 須田真史，武井雄一，青山義之，桜井敬子，成田耕介，福田正人：NIRS を用いた対人会話場面中の脳機能モニタリング（シンポジウム3）。第43回 日本臨床神経生理学会学術大会，高知，2013.11.8.

- [12] 福田正人：光トポグラフィーについて。第4回 国立精神・神経疾患研究センター病院光トポグラフィー講習会，東京，2013.9.28.
- [13] 福田正人：脳科学の発展と精神疾患（教育講演Ⅲ）。第60回 北関東医学会総会，前橋，2013.9.27.
- [14] 福田正人：心理現象・精神疾患の脳機能と近赤外線スペクトロスコピー NIRS。神経変性疾患コンソーシアム J-CAN，東京，2013.8.31.
- [15] 佐藤利正，成田秀幸，武井雄一，須田真史，桜井敬子，山口実穂，成田耕介，福田正人，三國雅彦：近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いた広汎性発達障害の前頭葉機能についての検討。第15回 日本ヒト脳機能マッピング学会，東京，2013.7.6.
- [16] 福田正人，須田真史，武井雄一，山口実穂，桜井敬子，成田耕介：精神疾患についての臨床応用の現状（シンポジウム2：NIRSの最前線）。第15回 日本ヒト脳機能マッピング学会，東京，2013.7.5.
- [17] 福田正人：NIRS データの特徴と波形判読の基礎。第2回 NCNP 光トポグラフィー判読セミナー，東京，2012.11.17.
- [18] 福田正人：健康を守る住居－住み心地の良さと脳科学。応用脳科学コンソーシアム・応用脳科学 R&D 研究会 第1回 ニューロアーキテクチャー研究会，東京，2012.10.10.
- [19] 福田正人：住み心地の良さを脳画像で明らかにできるか？平成24年度第一回医工連携研究会，前橋，2012.10.1.
- [20] 福田正人，武井雄一，青山義之，上原徹，三國雅彦：うつ病はどこまで客観化できるのか（シンポジウム5：うつ病のイメージングバイオマーカー（NIRS））。第34回 日本生物学的精神医学会，神戸，2012.9.28.
- [21] 福田正人，青山義之，武井雄一，上原徹，三國雅彦：NIRS の原理と先進医療の制度（シンポジウム10：NIRS の基礎と限界－症例を中心に）。第34回 日本生物学的精神医学会，神戸，2012.9.28.
- [22] 福田正人：NIRS の精神疾患への臨床応用の現状。電子情報技術産業協会 JEITA 平成24年度 第3回 医療エレクトロニクスデバイス技術分科会，東京，2012.9.20.
- [23] 福田正人：光トポグラフィーについて。第3回 国立精神・神経医療研究センター病院 光トポグラフィー講習会，東京，2012.9.8.
- [24] 福田正人：精神疾患への臨床応用の現状（パネルディスカッション：NIRS の光と影－NIRS 信号の起源と応用への問題点）。第14回 日本ヒト脳機能マッピング学会，札幌，2012.7.6.
- [25] 佐藤大樹，舟根司，八幡憲明，滝沢龍，桂卓成，木口雅史，小泉英明，福田正人，笠井清登：光トポグラフィと fMRI の同時計測による言語流暢性課題に伴う前頭部血行動態変化の検討。第14回 日本ヒト脳機能マッピング学会，札幌，2012.7.6.
- [26] 福田正人：生活と認知と精神と脳。第108回 日本精神神経学会学術総会（シンポジウム39：社会生活の向上を目指す SST－認知機能障害に焦点を当てて・指定発言），札幌，2012.5.26.
- [27] 福田正人：臨床神経生理学から見た精神疾患の病態生理。第108回 日本精神神経学会学術総会（教育講演6），札幌，2012.5.24.
- [28] 福田正人：心理現象・精神疾患への NIRS の応用。日本分光学会・近赤外分光部会・第7回シンポジウム，東京，2012.1.23.
- [29] 福田正人：波形の読み方の基礎。第1回 NCNP 光トポグラフィー判読セミナー

- 一，東京，2011.11.19.
- [30] 福田正人：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」. 第59回精神科治療研究会（特別講演），青森，2011.11.5.
- [31] 福田正人，三國雅彦：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」（シンポジウム13：当事者に届く生物学的精神医学研究：バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発）. 第107回日本精神神経学会学術総会，東京，2011.10.26.
- [32] 福田正人：光トポグラフィーについて. 第2回NCNP光トポグラフィー講習会，東京，2011.10.1.
- [33] 福田正人：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」の実際. 第11回兵庫県精神神経科診療所協会学術講演会（学術講演II），神戸，2011.8.6.
- [34] 福田正人：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」の実際（ハンズオンセミナー1）. 第6回日本統合失調症学会，札幌，2011.7.18.
- [35] 福田正人，武井雄一，須田真史，青山義之，桜井敬子，石毛陽子，亀山正樹，成田耕介，三國雅彦，上原 徹：光トポグラフィー検査（NIRS）から見たうつ病（シンポジウム5：気分障害の分類に求められる地平）. 第8回日本うつ病学会，大阪，2011.7.11.
- [36] 福里村嘉弘，滝沢龍，西村幸香，木納賢，福田正人，笠井清登：NIRSを用いたうつ症状を呈する大うつ病性障害と双極性障害の鑑別診断補助についての追跡検討. 第33回日本生物学的精神医学会，東京，2011.5.22.
- [37] 福田正人，三國雅彦：先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」（連携シンポジウム1：当事者に届く生物学的精神医学研究：バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発）. 第33回日本生物学的精神医学会，東京，2011.5.22.
- [38] 滝沢龍，笠井清登，福田正人：ヒト前頭前野の発達と進化（シンポジウム5：進化論と生物学的精神医学の融合）. 第33回日本生物学的精神医学会，東京，2011.5.22.
- [39] 福田正人，滝沢龍，笠井清登，三國雅彦，心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会：NIRSによる精神疾患補助診断と先進医療. 第28回日本医学会総会2011東京，東京，2011.4.9.
- 【一般演題】
- [40] 田川みなみ，武井雄一，山口実穂，藤原和之，鈴木雄介，須田真史，成田耕介，福田正人：ヒト安静時MEGの前部帯状回におけるγ帯域活動とMRSによるGABA濃度の関連について. 第16回日本ヒト脳機能マッピング学会，仙台，2014.3.6.
- [41] 舟根司，佐藤大樹，八幡憲明，滝沢龍，西村幸香，木下晃秀，桂卓成，敦森洋和，福田正人，笠井清登，小泉英明，木口雅史：fMRIとの同時計測によるNIRS信号の深部、浅部成分分離手法の評価. 第15回日本ヒト脳機能マッピング学会，東京，2013.7.6.
- [42] 武井雄一，須田真史，青山義之，山口美穂，桜井敬子，成田耕介，福田正人，三國雅彦：統合失調症における下前頭回と側頭葉の機能異常—自然な会話時のNIRSによる検討. 第7回日本統合失調症学会，名古屋，2012.3.16.
- [43] 滝沢龍，福田正人，川崎真護，笠井清登，三村將，中込和幸，朴盛弘，野田隆政，丹羽真一，岡崎祐士：うつ症状を呈する統合失調症・気分障害の鑑別診断補助の試み—光トポグラフィーを用いた臨床検査の実用化の検討. 第7回日本統合失調症学会，名古屋，2012.3.16.
- [44] 武井雄一，須田真史，青山義之，成田

耕介、桜井敬子、福田正人、三國雅彦：  
会話の最中の脳活動一気分障害について  
のNIRSによる検討. 第13回日本ヒ  
ト脳機能マッピング学会, 京都,  
2011.9.1.

### 3. その他

#### (1)先進医療の承認と保険収載

本研究により得られた成果を発展させて先進医療に申請し、2009年4月より「光トポグラフィー検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」が承認となった。

さらにこの先進医療は、2014年4月に「D236-2 光トポグラフィー 2. 抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として保険収載となった。

いずれも、精神医療分野では初めての承認であり、またNIRSの診療としての承認として世界で初めてのものである。

#### (2)国際学会でのシンポジウム組織

2009年6月にパリで開催された第9回世界生物学的精神医学会 9th World Congress of Biological Psychiatryにおいて、NIRSの精神疾患への臨床応用についてのシンポジウム S-05「精神医学における近赤外線スペクトロスコピの現状と展望 Near-infrared Spectroscopy in Psychiatry: Current Status and Future Prospect」を組織し座長と発表を務めた。

また、2010年11月に神戸で開催された第29回世界臨床神経生理学学会 29th International Congress of Clinical NeurophysiologyにおいてNIRSの精神疾患への臨床応用についてのシンポジウム S25「近赤外線スペクトロスコピの臨床精神医学へ応用 NIRS Application in

Clinical Psychiatry」を組織し座長と発表を務めた。

#### (3) Nature 誌での紹介

本研究に関連した記事および解説が Nature 誌 (2011年1月13日号) の Feature News 欄 (Nature 469, 148-149; 2011に2頁) と Editorial 欄 (Nature 469, 132; 2011に半頁) で紹介された。

#### (4) Nature 誌の記事についての補足解説

上記の Nature 誌の記事と解説は、必ずしも正しい理解にもとづくものでなかったため、その解説を Nature 誌のオンライン版にコメントとして投稿するとともに、冊子『NIRS 波形の臨床判読—先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』の113頁に発表した。

#### ① Nature 誌オンライン版の投稿コメント

##### ***NIRS under validation:***

##### ***Advanced Medical Technology Programme in Japan***

As the interviewee for the feature news about near-infrared spectroscopy (NIRS) application in psychiatry (Nature 469, 148-149; 2011), I provide additional information on the Japan's Advanced Medical Technology (AMT) Programme for precise understanding of its editorial (Nature 469, 132; 2011).

AMT is regarded as an intermediate stage between medical research and clinical application stages. Ministry of Health, Labour

and Welfare defines AMT as the technology that needs evaluation for clinical usefulness, i.e., ‘whether the technique is ready for the clinics’. NIRS has been exclusively approved as an aid for differential diagnosis of depressive state presumed to result from mood disorders and schizophrenia. At the end of 2010, only 9 hospitals, chiefly university hospitals, met the AMT requirements stipulated by the Ministry. Patients should give their written informed consents after gaining a complete understanding of the AMT, and their costs are not covered under health insurance. Hence, the AMT represents the technologies that are under validation.

All these characteristics are quite similar to those of clinical trials of new drugs (Phase II/III). After validation, only those yielding successful results in many patients will be introduced in clinical practice and be covered by health insurance. In the sentence ‘Japan’s advanced medical technologies programme is blurring the line between protocols that have been properly validated and those that have not’ (editorial), ‘is blurring’ should be revised as ‘situated on’.

We are now submitting a manuscript of a multisite validation study with data of more than 500 patients and 1000 controls, and have also started its replication study by using data obtained from the AMT Programme. Although NIRS have several limitations compared with other functional neuroimaging techniques such as fMRI, NIRS application is useful in the field of psychiatry owing to its strength of monitoring brain function in rather natural settings (real-world neuroimaging).

② 『NIRS 波形の臨床判読』での解説

## 先進医療についての Nature 誌の記事への 補足解説

Nature 誌（第 469 巻・2011 年 1 月 13 日号）に、日本の先進医療「光トポグラフィを用いたうつ症状の鑑別診断補助」についての紹介記事（Feature News 欄, Nature 469, 148-149; 2011）と解説記事（Editorial 欄, Nature 469, 132; 2011）が掲載されました。私どもの取組みと関連が深い内容ですので、説明を補足させていただきます。

Nature 誌の記事は、「こころの健康に問題をもつ人々により良いケアを提供しようとすることは貴い志であり to offer better care to people with mental-health problems is a noble motive」、「この試みは利益追求ではない真摯なものと思われ their attempts to use it seem sincere, and not motivated by profit」、「先進医療の規則に適切に従って有効と考える検査を誠実に実施している they are following Japan ’ s advanced medical technology protocol properly and offering, in good faith, a diagnostic test that they believe works」として、その目的・態度・実施法について一定の評価をしています。そのうえで、「さまざまな施設における再現性の確認が行なわれておらず The tests have not been reproduced in various clinical settings as one might hope」、「こころの健康への応用についてのコンセンサスも得られていない There is … much less clear consensus on how to apply them to mental health」という問題点を指摘して、「願望とともに科学が必要である needs to have science alongside desire at its heart」と結んでいます。

こうした評価と問題点の指摘は、先進医療の制度や私たちの考えと一致するものです。先進医療は、「保険給付の対象とすべき



ものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」（健康保険法等の一部を改正する法律・平成 18 年法律第 83 号）と定義されており、「将来的な保険導入のための評価を行う」（厚生労働省ホームページ）ための制度です。「有効性・安全性・技術的成熟度・社会的妥当性・現時点での普及性・効率性・将来の保険収載の必要性」の観点から先進医療専門家会議が適格性を審査し承認するもので、適応となる対象と実施のための医療機関の要件が厚生労働省により定められています。その要件を満たしていることについて地方厚生局の承認を得た施設のみが実施できます（2010 年末で大学病院を中心とする 9 施設）。こうした制度やその背景にある考え方は、Nature 誌が指摘している内容と一致しているものと考えられます。

先進医療を実施するにあたっては、こうした内容を文書により説明し、署名により同意を得ることが厚生労働省により義務づけられています。したがって、実際に光トポグラフィ検査を受けられた方は、こうした先進医療の趣旨と限界をご理解いただいたうえで希望されていますし、また私たちも誤解が生じることがないようにできるだけ丁寧な説明を心がけています。ただ、医療制度は国ごとに大きく異なり、しかも先進医療は日本の医療制度のなかでも特別な位置づけですので、海外の読者にはこうした状況の理解が難しかった可能性があります。

Nature 誌から指摘のあった再現性の問題点については、すでに 500 名以上の精神疾患患者を対象とした多施設研究を実施し、その結果を論文として投稿しています（Feature News 欄の記事のなかで紹介）。また、先進医療で得られたデータについても、

その評価のための検討を始めています。それらの結果が公表できるようになりますと、求められている「科学 science」をお示しできることになると思います。

「明快な生物学的指標がないために主観的な診察結果にもとづいて診断を行なわなければならない in the absence of clear-cut biological markers for such disorders, doctors depend on subjective examination」精神疾患にとって、光トポグラフィ検査の原理である NIRS は、「妥当性の検証が行なわれれば、簡便で、短時間で実施可能で、他の診断技術と組み合わせることで強力となりうるツール easy, quick and, perhaps combined with other diagnostic techniques, could be a powerful tool, if the right validation studies are done」であると位置づけられています。精神疾患への NIRS の臨床応用を進展させることで、その診断と治療と予防に有用な臨床のツールが確立され、精神疾患をもつ人々の苦痛の軽減と、生活の回復と、希望と幸せの増進に資することが期待されます。

NIRS を用いた精神疾患についての研究は、世界の 2/3 が日本で行なわれており（英文原著論文数）、日本から世界に情報を発信することができる分野です。日本における小さな動きを Nature 誌が 2 頁半を割いて紹介したのは、精神疾患についてのこうした取組みの必要性を理解していただいていることではないかと想像しています。私たちは日本の医療関係者として、NIRS の精神疾患への臨床応用を進展させ、世界の精神医療に貢献し、精神疾患をもつ人々ために少しでもお役に立ちたいと希望しています。そのための努力を、今後も続けていきたいと考えております。

## (5) マスメディアでの報道

研究と関連した成果が、以下のマスメディア報道があった。

- [1] NHK 総合放送：番組・NHK スペシャル「ここまで来た！ うつ病治療」（2012年2月12日）
- [2] 信濃毎日新聞：「問診主体の診断を補助—前頭葉の血流量を調べる検査」（シリーズ：現代を映すところの病 第2章「従来型」うつ病の今⑦），2012.6.8.
- [3] 日経産業新聞：うつ症状、高精度で特定—群馬大など 光トポグラフィーで。2013.6.21.
- [4] 読売新聞：光トポグラフィー検査—精神疾患 血液量で診断。2013年9月5日・夕刊.
- [5] 日経メディカル：精神疾患を客観的に評価—NIRS でうつ症状を鑑別。2013年10月号・特別編集版.
- [6] サイエンスチャンネル（科学技術振興機構 JST）：脳の疾患を可視化する。2014年1月31日.
- [7] メディカル朝日：可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める。2014年2月号：22-23.

中尚樹，三國雅彦，福田正人；第 4555230 号，登録年月日 2010.7.23.）が、EU で成立した（第 1665985B1 号，2013.8.14.登録）。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連した特許「疾患判定支援システム（川崎真護，市川祝善，川口文男，川口英夫，田中尚樹，三國雅彦，福田正人，第 4518281 号，2010.5.28.）が、中国（第 ZL200680020678.9 号，2012.10.31.）およびアメリカ（第 US8386192B 号，2013.2.26.）で成立した。

また、特許「生体光計測装置」（川崎真護，市川祝善，川口文男，川口英夫，田

## 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〕 神経認知機能を用いた精神病の早期診断

分担研究者 住吉太幹（国立精神・神経医療研究センター 上級専門職）

#### 研究要旨

精神病発症ハイリスク(at-risk mental state, ARMS)者における事象関連電位の変化と発症予測への応用について、reorienting negativity (RON) およびミスマッチ陰性電位(MMN)を対象に検討した。ARMS 者、初発統合失調症(first episode schizophrenia, FES)患者、慢性統合失調症(chronic schizophrenia, CS)患者、健常者(normal controls, NC)を対象とした。RON、dMMN 振幅ともに NC > FES 患者、NC > CS 患者の有意差を認めた。ARMS 者の RON 振幅および dMMN 振幅は、NC に比べ減少傾向を認めた。次に、ARMS 者を後に統合失調症に移行する converters 群と移行しない non-converters 群に分けて検討を行った。dMMN 振幅においては converters 群 < non-converters 群の有意差を認めた。さらに、converters 群の RON 振幅 non-converters 群に比べ減少傾向を認めた。次に dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法を用いて行い、FES と NC 間で比較した。結果として、dMMN の振幅および側頭葉の LORETA 電流密度について、NC > FES 患者の有意差を認めた。以上の所見は、統合失調症の発症メカニズムの解明および早期診断につながると考えられた。

#### A. 研究目的

脳波から抽出されるミスマッチ陰性電位(mismatch negativity, MMN)、P300 (P3a, P3b) など事象関連電位(event-related potentials, ERRs)のうち、MMN は注意に依存しない(pre-attentive)成分とされる。特に、持続長 MMN(dMMN)の振幅は、統合失調症で減弱し、発病初期や前駆期においてすでに変化することが知られている。また、注意方向の再補正を反映する reorienting negativity (RON) は P3a に続いて出現する陰性成分で、刺激呈示から

400-600 ミリ秒後にピークを示す。

本研究では dMMN/P3a/RON について、精神病発症ハイリスク(at-risk mental state, ARMS)者、初発統合失調症(first episode schizophrenia, FES)患者、慢性統合失調症(chronic schizophrenia, CS)患者、健常者(normal controls, NC)間で比較を行った。さらに、後に統合失調症に移行する ARMS 者と移行しない ARMS 者間で、ベースラインにおけるこれら ERRs 成分の比較を行った。また、low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA)法

を用いた dMMN の発生源電流密度の三次元脳画像化を行い、FES と NC 間で比較を行った。

## B. 研究方法

精神疾患の分類と診断の手引き (DSM)-IV-TR 版の統合失調症あるいは統合失調症様障害の診断基準を満たし、発症から 2 年以内の患者 19 名 (FES 群; 男/女=9/10, 平均±標準偏差 年齢(歳) = 22.8±5.2)、発症から 2 年以上の患者 19 名 (CS 群; 9/10, 22.9±3.6)、Yung (2003) の診断基準を満たす ARMS 者 19 名 (9/10, 19.4±3.6)、および NC19 名 (9/10, 19.4±2.5) を対象とした。本研究は富山大学医学部倫理委員会で承認され、すべての被験者より文書による同意を得て行われた。

前頭(Fz)誘導における dMMN/P3a/RON の測定は、Higuchi et al. (in press)に準じた。また、LORETA 法を用いた発生源電流密度の脳画像化は、既報(Pascual-Marqui et al. 1999)に準じて行った。

## C. 研究結果

1) dMMN 振幅は、HC>FES, CS; ARMS>CS の有意差を認め、RON 振幅は HC>FES, CS の有意差を認めた。P3a については有意な群間差は認めなかった (図 1 に波形を、図 2 に群間比較を示すプロットを示す)。

図 1

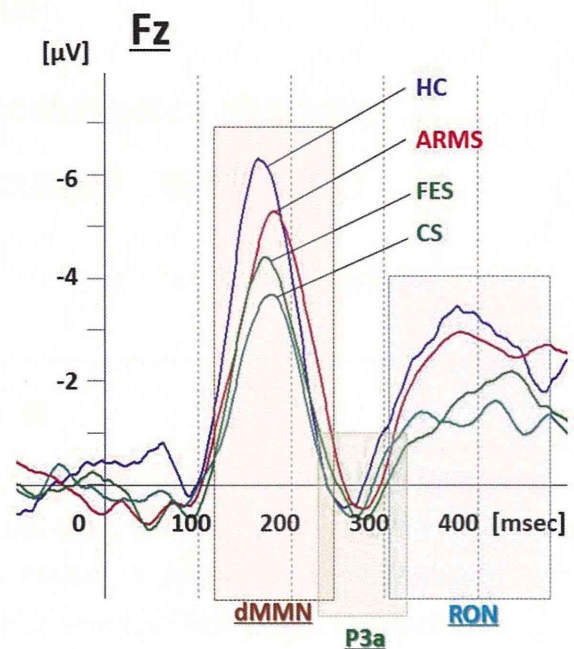
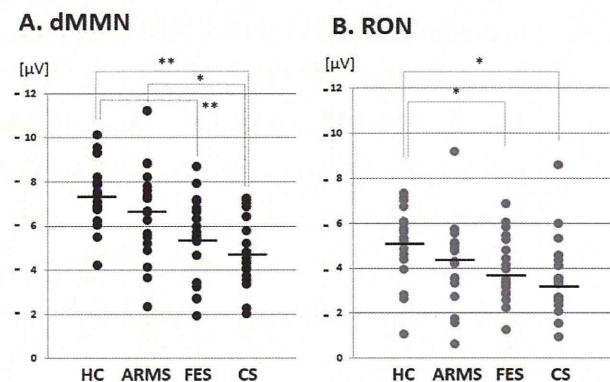


図 2



2) ARMS 者において、後に統合失調症に移行した 4 名 (converters, Conv) と移行しなかった 15 名 (non-converters, Non-C) との間で、ベースラインにおける各 ERPs 成分の振幅を比較した。dMMN 振幅は、Non-C>Conv の有意差を認める一方、Conv 群と FES 群、および Non-C 群と NC 群間には有意差は認めなかった。RON 振幅については、Non-C>Conv の有意傾向を認めた。(図 3 に波形を、図 4 に群間比較を示すプロットを示す)。

図 3

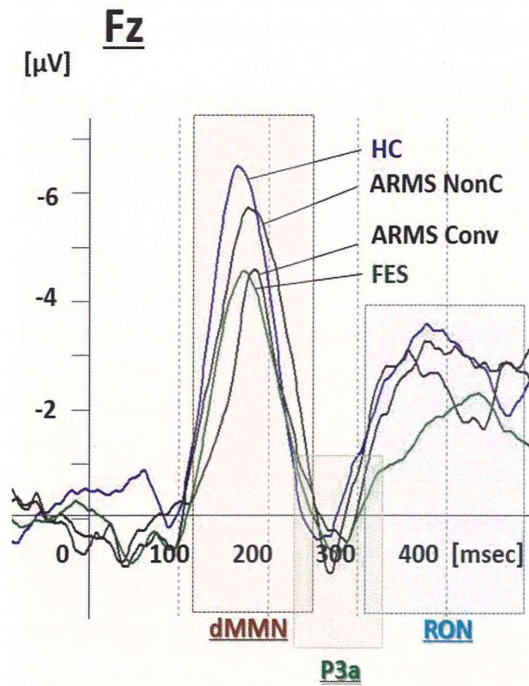
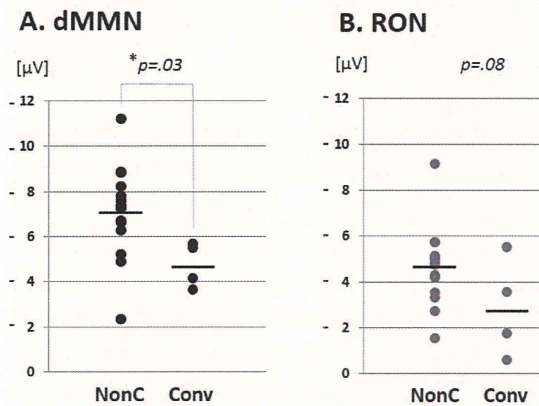
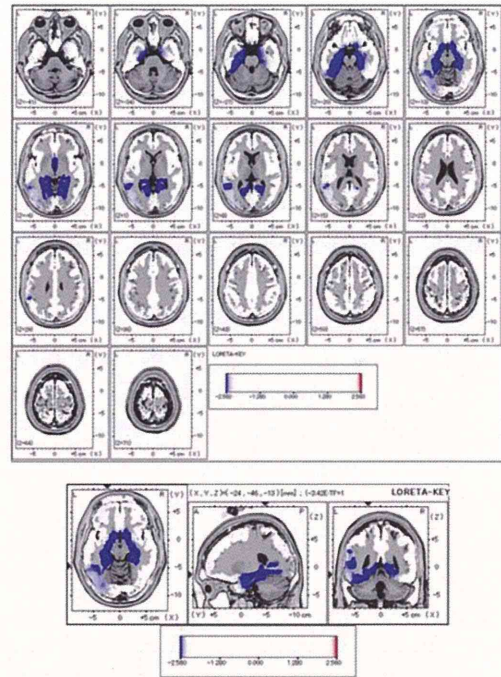


図 4



3) dMMN 電流密度は、側頭葉内側部（海馬傍回、海馬など）や前頭葉（前部帯状回など）において、ES 群 < 健常群の有意差を示した(図 5)。

図 5



#### D. 考察

本研究における所見は、dMMN 振幅が ARMS 者の統合失調症への移行のバイオマーカーであることを示唆する先行研究の結果を支持する。さらに RON 振幅も統合失調症発症のマーカーとなる可能性が、今回初めて示された。

また、統合失調症の初期における dMMN 電流密度の三次元分布の変化が、本研究により初めて示された。特に、同疾患の病態生理と関連する側頭・前頭部の脳部位において、dMMN 電流密度の低下を認めた。

#### E. 結論

ERPs などの神経認知機能の評価は、統合失調症前駆期への早期介入に資すると考えられた。

#### F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【雑誌】

- 1) Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H, Itoh T., Arai H, Chieko Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Research* 186:23-27, 2011.
- 2) Yoshida T., Suga M., Arima K., Muranaka Y., Tanaka T., Eguchi S., Lin C., Yoshida S., Ishikawa M., Higuchi Y., Seo T., Ueoka Y., Tomotake M., Kaneda Y., Darby D., Maruff P., Iyo M., Kasai K., Higuchi T., Sumiyoshi T., Ohmori T., Takahashi K., Hashimoto K.: Criterion and construct validity of the CogState schizophrenia battery in Japanese patients with schizophrenia. *PLoS One* 6(5):e20469, 2011.
- 3) Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y. : LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neuroscience Research* 70:442-8, 2011.
- 4) Tenjin T, Miyamoto S, Miyake N, Ogino S, Kitajima R, Ojima K, Arai J, Teramoto H, Tsukahara S, Ito Y, Tadokoro M, Anai K, Funamoto Y, Kaneda Y, Sumiyoshi T., Yamaguchi N.: Effect of blonanserin on cognitive function in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 27:90-100, 2012
- 5) Uehara T., Itoh H., Matsuoka T., Rujescu D., Genius J., Seo T., Sumiyoshi T.: Effect of transient blockade of N-methyl-D-aspartate receptors at neonatal stage on stress-induced lactate metabolism in the medial prefrontal cortex of adult rats: Role of 5-HT<sub>1A</sub> agonism. *Synapse* 66:408-17, 2012
- 6) Uehara T., Sumiyoshi T., Hattori H., Itoh H., Matsuoka T., Iwakami N, Suzuki M., Kurachi M.: T-817MA, a novel neurotrophic agent, ameliorates loss of GABAergic parvalbumin-positive neurons and sensorimotor gating deficits in rats transiently exposed to MK-801 in the neonatal period. *Journal of Psychiatric Research* 46:622-9, 2012
- 7) Sumiyoshi T.: Serotonin 1A receptors in the action of antipsychotic drugs. *Journal of Psychopharmacology* 26:1283-1284, 2012
- 8) Higuchi Y., Sumiyoshi T., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M.: Mismatch negativity and cognitive performance in the prediction of transition to psychosis in subjects with at risk mental state. *PLoS ONE* 8:e54080, 2013
- 9) Sumiyoshi T., Higuchi Y.: Facilitative effect of serotonin<sub>1A</sub> receptor agonists on cognition in patients with schizophrenia. *Current Medicinal Chemistry* 20:357-62, 2013
- 10) Higuchi Y., Sumiyoshi T., Itoh T., Suzuki M.: Perospirone normalized P300 and cognitive function in a case of early psychosis. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 33:263-6, 2013
- 11) Uehara T, Sumiyoshi T., Seo T, Matsuoka T, Itoh H, Kurachi M.: T-817MA, but not haloperidol and risperidone, restores parvalbumin-positive  $\gamma$ -aminobutyric acid neurons in the prefrontal cortex and hippocampus of rats transiently exposed to MK-801 at the neonatal period. *ISNR Psychiatry* 2012:947149, 2012
- 12) Miyanishi T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Seo T., Suzuki M.: LORETA current density for duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in first episode schizophrenia and at risk mental state. *PLoS One* 8: e61152, 2013
- 13) Kaneda Y., Ohmori T., Okahisa Y., Sumiyoshi T., Pu S., Ueoka Y., Takaki M., Nakagome K., Sora I.: The MATRICS Consensus Cognitive Battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67:182-8, 2013
- 14) Sumiyoshi T.: Antipsychotic treatments: Focus on lurasidone. *Frontiers in Pharmacology* 4:102. doi: 10.3389/fphar.2013.00102
- 15) Sumiyoshi C., Uetsuki M., Suga M.,

- Kasai K., Sumiyoshi T.: Development of brief versions of the Wechsler Intelligence Scale for schizophrenia: consideration of the structure and the predictability of intelligence. *Psychiatry Research* 210:773-9, 2013
- 16) Uehara T., Matsuoka T., Itoh H., Sumiyoshi T.: Chronic treatment with tandospirone, a 5-HT<sub>1A</sub> receptor partial agonist, suppresses footshock stress-induced lactate production in the prefrontal cortex of rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 113:1-6, 2013
- 17) Sumiyoshi T., Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to enhance cognition in schizophrenia. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 16;7:140
- 18) Sumiyoshi T., Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of conversion to schizophrenia in at-risk subjects. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2013 Oct 21;7:148
- 19) Sumiyoshi C., Ertugrul A., Anil Yagcioglu A.E., Roy A., Jayathilake K., Milby A., Meltzer H.Y., Sumiyoshi T.: Language-dependent performance on the letter fluency task in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 152:421-9, 2014
- 20) Fujino H, Sumiyoshi C, Sumiyoshi T., Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fujimoto M, Umeda-Yano S, Higuchi A, Hibi Y, Matsuura Y, Hashimoto R, Takeda M, Imura O.: Performance on the Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition in Japanese patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press)
- 21) Uehara T., Sumiyoshi T., Rujescu D., Genius J., Matsuoka T., Takasaki I., Itoh H., Kurachi M.: Neonatal exposure to MK-801 reduces mRNA expression of mGlu3 receptors in the medial prefrontal cortex of adolescent rats. *Synapse* 68:202-208, 2014
- 22) Sumiyoshi T.: Serotonin1A receptors in the action of aripiprazole. *Journal of Clinical Psychopharmacology* (in press)
- 23) Takeuchi M., Furuta H., Sumiyoshi T., Suzuki M., Matsui M., Ochiai Y., Hosokawa M., Kurachi M.: Effect of sleep on memory organization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)
- 24) Higuchi Y., Seo T, Miyanishi T., Kawasaki Y., Suzuki M., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and P3a/reorienting complex in subjects with schizophrenia or at-risk mental state. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* (in press)
- 【書籍】
1. Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Kawasaki Y.: Electrophysiological imaging evaluation of schizophrenia and treatment response. In: Ritsner M. (Ed). *Handbook of Schizophrenia Spectrum Disorders; Vol III*, Springer, New York, 2011, pp.135-148
  2. Nekovarova T., Stuchlik A., Rambousek L., Vales K., Sumiyoshi T.: Cognitive deficits in rodent models of schizophrenia; Evaluation of spatial cognition. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp. 291-319
  3. Sumiyoshi T., Uehara T.: Serotonin-1A receptors and cognitive enhancement in schizophrenia; Role for brain energy metabolism. In: Burne T.H.J. (Ed). *Schizophrenia in the 21<sup>st</sup> Century*. InTech, Rijeka, 2012, pp.127-140
  4. Sumiyoshi T., Matsuoka T., Kurachi M.: Role for Pituitary Neuropeptides in Social Behavior Disturbances of Schizophrenia. In: Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012, pp.83-94
  5. Kaneda Y, Ueoka Y, Sumiyoshi T., Yasui-Furukori N, Ito T, Higuchi Y, Kawamura I, Suzuki M, Ohmori T: The Schizophrenia Cognition Rating Scale Japanese version (SCoRS-J). In Boutros N (Ed). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012, pp.75-84
  6. Uehara T, Sumiyoshi T.: Lactate metabolism as a

- new target for the therapeutics of schizophrenia. In Atta-Ur-Rahman Ed, eBook series: *Frontiers in Clinical Drug Research-CNS and Neurological Disorders*. Bentham Science Publishers, 2013, 00.135-148
13. Sumiyoshi T.: Cognitive impairment in schizophrenia. In Stolerman I and Price LH (Eds). *Encyclopedia of Psychopharmacology*, Second Edition. Springer, (in press)
2. 学会発表 (シンポジウム)
1. Sumiyoshi T, Uehara T: Brain energy metabolism and cognitive enhancement in psychosis. In Symposium “Modeling psychosis: Focus on cognitive endophenotypes” (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); 10<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2011), 2011, 6, 1 (May 29- June 2), Prague (Invited lecture).
  2. Sumiyoshi T, Higuchi Y., Itoh T., Seo T., Tanaka K., Suzuki M.: Neurocognitive deficits in schizophrenia and pharmacotherapy: Role for event-related potentials. In Symposium “Assessing the impact of antipsychotics on cognition in schizophrenia by electrophysiological methods” (*Organized and chaired by Mucci A.; co-chaired by Sumiyoshi T.*) 15<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry, 2011, 9, 20, Buenos Aires
  3. Sumiyoshi T, Miyanishi T., Higuchi Y.: Electrophysiological and neuropsychological predictors of outcome in early psychosis. In Symposium “Early identification of markers of variations in trajectories of outcome in psychotic disorders” (*Chaired by Sumiyoshi T.*); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 24 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
  4. Sumiyoshi T, Higuchi Y., Uehara T.: Neural basis for the ability of atypical antipsychotic drugs to improve cognition in schizophrenia. In Symposium “Do atypical antipsychotic drugs enhance cognition in schizophrenia? – Preclinical and clinical evidence” (Organized and chaired by Sumiyoshi T.); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 25 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
  5. Higuchi Y., Sumiyoshi T.: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. In Symposium “EEG and ERP in psychiatry – novel insights into the phenomenology, cognitive processing and early intervention of psychosis”; 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 26 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
  6. Nakagome K., Noda T., Sumiyoshi T.: Near-infrared spectroscopy reflects neurocognitive impairment of affective disorder. In Symposium “Neurocognitive impairment and visualizing techniques in major psychoses: An overview” (*Co-Chaired by Sumiyoshi T.*); 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry (WFSBP Congress 2013), 2013, 6, 27 (June 23- 27), Kyoto, (Invited lecture).
  7. Sumiyoshi T.: How can pharmacological treatment improve cognition in major psychoses. In Symposium Crossing borders in cognitive assessment of bipolar disorder”; 16<sup>th</sup> Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders, 2014, 3, 19 (March 18- 21), Seoul, (Invited lecture).
  8. 住吉太幹、住吉チカ、西山志満子、佐藤 拓、宮澤志保、水上祐子、鈴木道雄、中込和幸、曾良一郎、兼田康宏、Subotnik K.L.、Nuechterlein K.H. : MATRICS コンセンサス認知機能バッテリー (日本語版) と機能レベルの評価 : 社会的転帰と co-primary measures を中心に. シンポジウム「統合失調症の認知機能障害とそのリハビリテーション」. 第 6 回日本統合失調症学会、札幌市、2011.7.18
  9. 住吉太幹、兼田康宏、曾良一郎 : 臨床研究で認知機能検査を取り扱うコツ. シンポジウム「若手教育シンポ : 臨床



- 医学研究を遂行するコツ」. 第 21 回日本臨床精神神経薬理学会・第 41 回日本神経精神薬理学会合同年会、東京、2011.10.27
10. 住吉太幹：認知機能とゲノム. 第二回脳表現型の分子メカニズム研究会、東京大学、2011.10.27
11. 兼田康宏、住吉太幹：認知機能は統合失調症の発症を予測できるか. シンポジウム「統合失調症の早期診断と関連病態」. 第 7 回日本統合失調症学会、名古屋市、2012.3.17
12. 住吉太幹、西山志満子、樋口悠子、高橋 努、古市厚志、倉知正佳、水上祐子、数川 悟、鈴木道雄：富山県における早期介入活動について. シンポジウム「早期介入の実際と工夫」. 第 108 回日本精神神経学会、札幌市、2012.5.28
13. 住吉太幹：認知機能・社会機能による精神疾患診断は可能か？ シンポジウム「バイオロジカルマーカー研究から DSM-V に向けて」. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012.9.28 (9.28-30)
14. 上原 隆、住吉太幹、服部浩史、松岡理、伊藤博子、岩上 登、鈴木道雄、倉知正佳：GABA ニューロンをターゲットとした薬物療法の開発. シンポジウム「統合失調症における GABA 機能障害」. 第 34 回日本生物学的精神医学会、神戸市、2012.9.28 (9.28-30)
15. 住吉太幹：ARMS の概念と薬物療法を取り巻く問題. ワークショップ「ARMS の薬物療法の是非」. 第 22 回日本臨床精神神経薬理学会・第 42 回日本神経精神薬理学会合同年会、宇都宮、2012.10.18
16. 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、東京、2012.12.16
17. 住吉太幹：統合失調症における記憶の組織化の異常. 「認知・社会機能セッション」. 第 3 回脳表現型の分子メカニズム研究会、名古屋、2012.12.22
18. 住吉太幹、中込和幸：社会機能の評価—臨床研究・開発への応用—. シンポジウム「統合失調症の臨床研究における評価スケールについて」. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会、宜野湾市、2013.10.24
3. その他
- 【書籍編集】
- 1) Sumiyoshi T. (Ed). *Schizophrenia Research: Recent Advances*. Nova Science Publishers, New York, 2012
- 2) Sumiyoshi T. (Ed). *Neuroendocrinology and Behavior*. InTech, Rijeka, 2012
- 3) Boutros N., Sumiyoshi T. et al (Eds). *Yearbook of International Psychiatry and Behavioral Neurosciences. Vol II*. Nova Science Publishers, New York, 2012
- 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〕 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、その方法は未確立である。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。双生児研究の手法を用いた NIRS の研究では、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、抑うつ状態を呈し大うつ病性障害と診断された患者群、統合失調症の発症高危険群 Ultra-High Risk(UHR)の NIRS 測定を行い、患者の転帰をフォローしたところ、全体としては重症度や機能レベルの改善が認められた一方で、前者の一部では双極性障害への診断移行が見られ、後者の一部では初発精神病エピソードの発症が見られた。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、統合失調症を発症した者とそうでない者のベースラインでの NIRS 信号を比較したところ、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」の検査プロトコールに従った。

最初の測定時点から、3 カ月・6 カ月・9 か月・12 か月・18 か月・24 か月・36 か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。

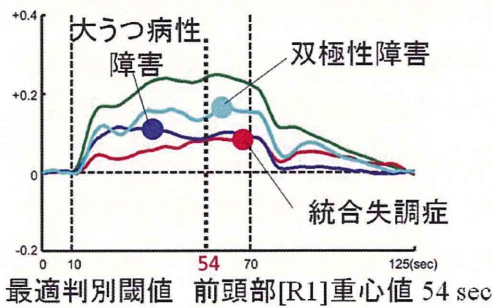
縦断研究については、診断または状態像ごとに、(1)まず Baseline 時に臨床検査データが、その後の発症、診断変更の可能性、症状の変化、生理的指標との関連について検討し、(2)次に Baseline 時からの各縦断計測時期の臨床検査データが、臨床症状・社会的機能変化との関連を検討した。

## C. 研究結果

### 1. うつ状態の鑑別診断補助

NIRS を用いて前頭・側頭葉を中心とした脳機能計測を行い、精神疾患患者は脳機能不全を示唆する所見を示し、さらに単極性うつ病、双極性障害、統合失調症それぞれに特徴的な脳機能障害を示唆する NIRS データを見出し、約 7~8 割の精度で大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症を弁別するアルゴリズムを確立した。

### ①判別アルゴリズム作成(1施設)



その後、1000名を超える大規模な多施設共同研究においても再現された(Takizawa et al. 2014)。

②作成された判別閾値(R1重心値54sec)の他6施設での検証

	DSM-MDD	DSM-BP/SZ
NIRS-MDD (< 54 sec)	41	11
NIRS non-MDD (≥ 54 sec)	14	65
DSM-NIRS 一致率	74.6% (41/55)	85.5% (65/76) (BP 76.9%, SZ 90.0%)

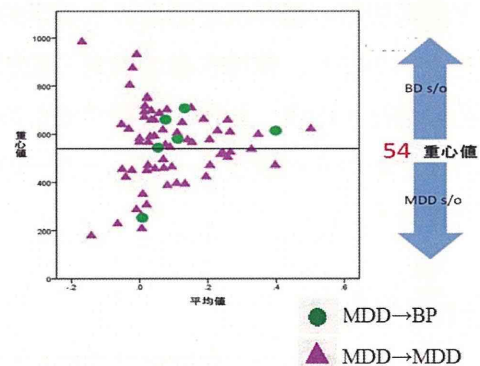
これらの研究過程から、先進医療「光トポグラフィー検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として2009年4月より承認となった(平成21年厚生労働省告示第223号)。この承認は精神科領域として初めての先進医療である。NIRSを応用した精神科臨床の臨床検査は世界でも初めてであり、この取り組みは一般国民の関心も高く、NHKテレビや新聞等のマスメディアでも多く取り上げられた。さらに、2014年4月より、うつ状態の鑑別診断補助として、NIRS測定が保険適用となった。

### 2. 気分障害圏における検討

東京大学医学部附属病院精神神経科では、検査入院において先進医療としてNIRSを施行する体制も整えており、2009年9月-2014年3月末までに、うつ症状を呈した患者約600症例のBaseline測定を実施した。気分障害圏(F3)の先進医療開始後の横断

的データでは、DSMに即した診断とNIRS信号パターンとの一致率は、被検者全体では約5割(大うつ病性障害(MDD))と6割(双極性障害(BP))となり、先行研究の約7-8割という結果に比べて低下した。ただし、今回のデータで、うつ症状を呈しメラコリー型の気分障害患者に絞ると約7割(MDD:65.0%, BP:69.4%)の一致率と同等の結果になった。

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信号の積分値が前頭～側頭部の広範囲で大きく、NIRS重心値が右背外側前頭前野で遅れる、双極性障害の波形パターンを示していた。



### 3. 統合失調症圏における検討

統合失調症圏(F2)では、NIRSの横断的な検討において、UHR群ですでに健常者に比して有意に賦活反応性が低下している部位や、初発統合失調症や慢性統合失調症へと病期が進んでいくに従って低下していく部位を見出した。また、前頭葉背外側における減衰が低い発症年齢と関連することを明らかにした。

2009年9月-2014年3月末までに、統合失調症初発(FEP: First-Episode