

## 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〕 統合失調症の進行性脳構造変化と MRI の臨床診断への応用

分担研究者 鈴木道雄（富山大学大学院医学薬学研究部神経精神医学講座・教授）

#### 研究要旨

統合失調症の神経発達病態を明らかにするために、初回エピソード統合失調症（FES）患者、および健常者を対象に、構造 MRI を用いて視床間橋および透明中隔腔の出現頻度を調べ、大きさを計測した。また、同じく FES 患者と健常者、および At Risk Mental state（ARMS）患者における嗅溝の深さを計測した。視床間橋の前後長は患者群で健常者群より短く、縦断的検討では両群ともに経時的な短縮を示した。透明中隔腔の大きさには両群間の差や経時的な変化はなかった。FES 患者群の嗅溝は健常者群より有意に浅かったが、両群ともに経時的な変化は示さなかった。また ARMS 患者においても、健常者に比較して嗅溝が有意に浅かった。

#### A. 研究目的

統合失調症においては種々の脳構造の変化が報告されており、その中には病前から存在し、早期神経発達の障害に起因すると考えられるものがある。また前駆期から初回エピソードにかけての病初期において、構造変化が進行することも報告されている。しかし、脳構造変化が生じる部位や時間的経過などは十分に明らかにされておらず、その成因も明らかでない点が多い。

われわれは、統合失調症の神経発達病

態と、発症早期における病態進行の脳内基盤を明らかにするために、初回エピソード統合失調症（FES）患者、統合失調型障害患者および At Risk Mental state（ARMS）患者を対象に、構造磁気共鳴画像（MRI）を用いて、種々の横断的および縦断的な比較を行うとともに、MRI の統合失調症の早期診断への応用可能性について検討した。

#### B. 研究方法

以下の解析には、1.5T のスキャナ

(Magnetom Vision, Siemens) により、3D-FLASH 法にて得た全脳の三次元 MRI データを用いた。関心領域法による解析は画像解析ソフトウェア Dr. View 5.0 により、voxel-based morphometry (VBM) は statistical parametric mapping (SPM) を用いて行った。

## (1) 灰白質体積

### ①側頭葉脳回

FES 患者 18 例 (男 12 女 6、平均年齢 23.1 歳)、統合失調型障害患者 13 例 (男 9 女 4、平均年齢 22.8 歳) と健常者 20 名 (男 11 女 9、平均年齢 23.2 歳) において初回 (ベースライン) の MRI を撮像し、その 2~3 年後に 2 回目 (フォローアップ) の MRI 撮像を行い、その比較を行った。MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1mm の冠状断面に再構成し、関心領域法により中側頭回、下側頭回、紡錘状回の灰白質体積を手動的に計測した (図 1)。

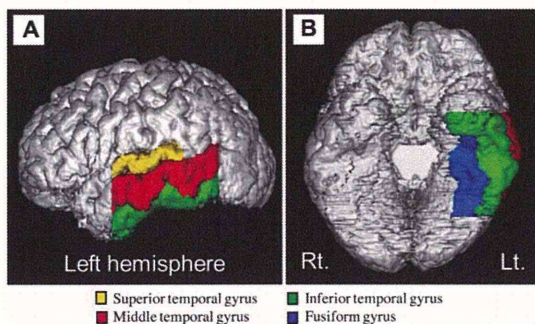


図 1

### ②VBM

Comprehensive Assessment of At Risk Mental State (CAARMS) により診断された ARMS 患者 14 名 (男 10 女 4、平均年齢 18.9 歳)、FES 患者 34 名 (男 20 女 14、平均年齢 24.7 歳)、健常者 51 名 (男 30

女 21、平均年齢 23.9 歳) を対象にした。SPM8 により、Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) を用いた空間正規化による VBM を行った。脳灰白質の比較には cluster ごとに Non-Stationary Cluster Extent Correction を用いた。統計学的有意水準は FWE 補正  $p < 0.05$  とした。

## (2) 脳下垂体体積

ARMS 患者 22 名 (男 11 女 11、平均年齢 19.1 歳) とそれに適合した健常者 22 名 (男 11 女 11、平均年齢 19.4 歳)、FES 患者 64 名 (男 37 女 27、平均年齢 24.0 歳) とそれに適合した健常者 64 名 (男 37 女 27、平均年齢 25.1 歳) を対象にした。MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1mm の冠状断面に再構成し、関心領域法により脳下垂体体積を手動的に計測した (図 2)。

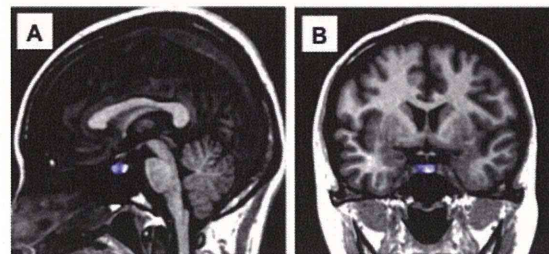


図 2

## (3) 視床間橋および透明中隔腔

FES 患者 64 名 (男 37 女 27、平均年齢 24.0 歳) とそれに適合した健常者 64 名 (男 37 女 27、平均年齢 25.1 歳) を対象にした。また、そのうち FES 患者 20 名 (男 14 女 6、平均年齢 23.8 歳) および健常者 21 名 (男 13 女 8、平均年齢 24.5 歳) においては、2~3 年間で 2 回の MRI 撮像を行っ



た。MRI 画像を AC-PC line に垂直な厚さ 1mm の冠状断面に再構成し、関心領域法により視床間橋 (AI) および透明中隔腔 (CSP) の出現頻度と大きさ (前後長) を評価した (図 3 および 4)。6mm 以上のものを large CSP とした。

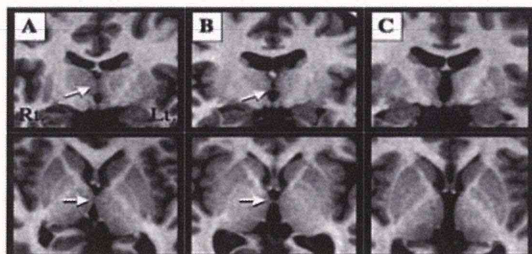


図 3

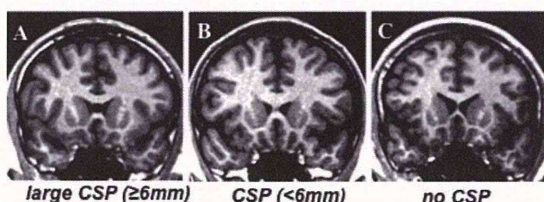


図 4

#### (4) 嗅溝

(3)と同じ FES 患者 64 名と健常者 64 名を対象として横断的に比較した。また、同じく FES 患者 20 名と健常者 21 名においては、2~3 年間隔で縦断的比較を行った。さらに ARMS 患者 22 名 (男 11 女 11、平均年齢 19.1 歳) とそれに適合した健常者 22 名 (男 11 女 11、平均年齢 19.4 歳) においても横断的比較を行った。嗅溝の深さは、MRI 画像を AC-PC line に垂直に再構成した厚さ 1mm の冠状断面を用いて

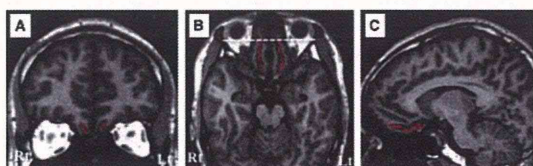


図 5

計測した (図 5)。

## C. 研究結果

### (1) 灰白質体積

#### ①側頭葉脳回

ベースライン時およびフォローアップ時それぞれの横断的比較では、統合失調症および統合失調型障害患者における左右の紡錘状回の体積は、いずれの時点でも健常者に比較して有意に小さかった。統合失調症患者と統合失調型障害患者の間では有意差はなかった。

ベースライン時とフォローアップ時の間の縦断的比較では、統合失調症患者において、左右の紡錘状回の灰白質体積が経時的に減少し (左:  $-2.6\%/year$ ; 右:  $-2.3\%/year$ )、その程度は統合失調型障害患者 (左:  $-0.4\%/year$ ; 右:  $-0.2\%/year$ ) および健常者 (左:  $0.1\%/year$ ; 右:  $0.0\%/year$ ) に比較して有意に大きかった (図 6)。統合失調型障害患者と健常者の間には有意な差はなかった。中および下側頭回の経時的变化には、3 群間で差はなかった。

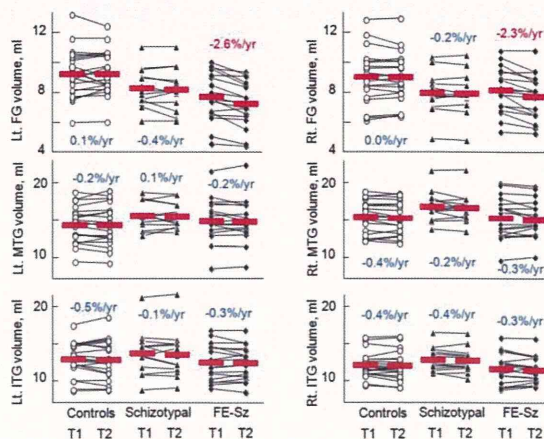


図 6

## ②VBM

年齢および頭蓋内容積を共変量として比較すると、FES 群の左前部帯状回の灰白質は、健常対照群より有意に減少していた(図7)。ARMS 群と FES 群、ARMS 群と健常群の比較では、灰白質密度に有意差を認めなかった。左前部帯状回の cluster の peak 座標における灰白質密度値の比較においても、FES 群では健常群より有意に低下していたが(図8)、ARMS 群と FES 群、ARMS 群と健常群の間には有意差はなかった。ARMS 群のうち、現在までに統合失調症の顕在発症が確認されている例が4名あり、それらの症例の左前部帯状回の灰白質密度値は減少している傾向がみられた(図8 △印の症例)。

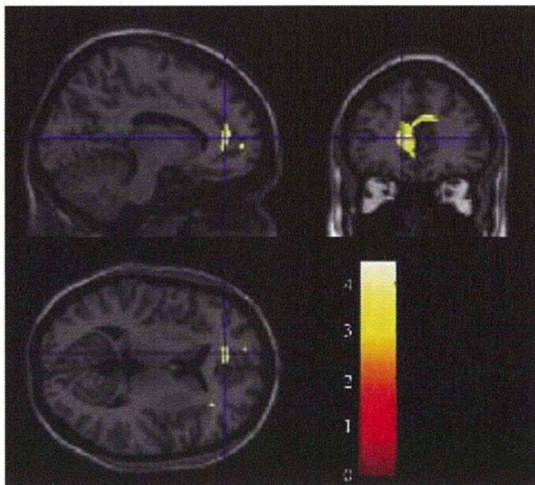


図7

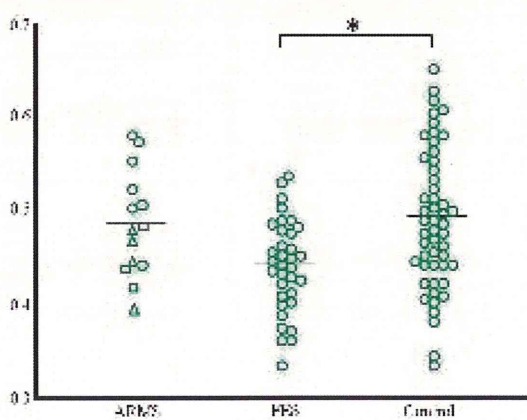


図8

## (2) 脳下垂体体積

ARMS 群、FES 群ともに、それぞれの健常対照群と比較して、脳下垂体体積が有意に増大していた(図9)。ARMS 群と FES 群の間には有意差はなかった。ARMS 患者の経過観察により、22名のうち5名に統合失調症が発症したが、発症に至った群(図9 矢印の症例)と発症していない群の間に有意差はなかった。

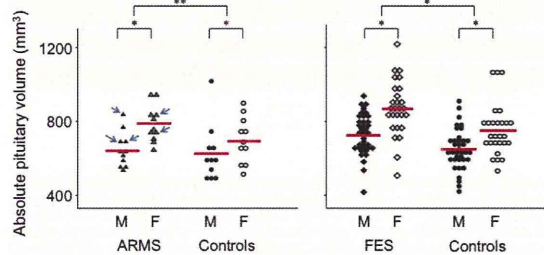


図9

## (3) 視床間橋および透明中隔腔

AIに関する横断的検討では、AIの出現頻度にFES患者と健常者の違いはなかったが、FES患者のAIの前後長は健常者に比較して有意に短かった。服薬期間と服薬量を共変量として比較すると、診断による差は有意ではなかった。縦断的検討では、FES患者と健常者の両群において、AIの経時的な短縮が認められた。

CSPについては、横断的検討において前後長や出現頻度にFES患者と健常者の違いはなく、縦断的検討においても有意な変化は認められなかった。

## (4) 嗅溝

FES患者と健常者の横断的比較において、嗅溝の前後長に有意差はなかったが、嗅溝の深さは両側ともFES患者で有意に



浅かった。また両群ともに、左側より右側の嗅溝が深かった。縦断的検討では、嗅溝の前後長および深さともに、いずれの群でも経時的変化を示さなかった。

ARMS 患者と健常者の比較では、嗅溝の前後長には差がなかったが、嗅溝の深さは ARMS 患者で有意に浅かった。嗅溝の前後長および深さは、ARMS 患者のうち、後に精神病に移行した 5 名と移行しなかった 17 名の間で有意差はなかった。

#### D. 考察と結論

統合失調症の初回エピソードにおいて、前部帯状回の灰白質密度減少、紡錘状回の灰白質体積減少、脳下垂体の体積増大、AI の短縮、嗅溝の深さの減少が認められ、病初期において既に種々の構造変化が生じていることが確認された。AI や嗅溝の変化は早期の神経発達障害を示唆する所見だが、紡錘状回灰白質や脳下垂体体積、さらに AI の変化にも縦断的な進行が認められ、活発な経時的変化も生じていると考えられる。脳下垂体体積の増大は、ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎皮質系 (HPA axis) の過活動を示唆する。なお、統合失調症と統合失調型障害は、統合失調症スペクトラムとして共通の形態異常を一部に有しているが、進行性の病的変化は統合失調症にのみ認められると考えられる。

本研究において、初回エピソードの統合失調症患者だけでなく、軽微な精神病症状を訴えて医療機関受診に至ったハイリスク患者にも、種々の脳構造変化が認められることが明らかになった。脳下垂体体積の増大や嗅溝の深さの減少は初回

エピソード患者と共通の所見であったが、後の精神病症状顕在化の有無による違いは認められなかったため、特異的な発症予測マーカーとならないと考えられる。

一方、前部帯状回の灰白質密度は、後に精神病床の顕在化に至った症例で初回エピソード患者と同様に減少しており、ハイリスク患者における顕在発症予測につながる臨床的意義を有する所見と考えられた。

#### E. 健康危険情報：なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 【英文雑誌】

- [1] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura Y, Aleksic B, Takayanagi Y, Furuichi F, Kido M, Nakamura M, Sasabayashi S, Ikeda M, Noguchi K, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N, Suzuki M: The polymorphism of YWHAE, a gene encoding 14-3-3epsilon, and orbitofrontal sulcogyral pattern in patients with schizophrenia and healthy subjects. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* (in press)
- [2] Takahashia T, Malhi GS, Nakamura Y, Suzuki M, Pantelis C: Olfactory sulcus morphology in established bipolar affective disorder. *Psychiatry Research Neuroimaging* (in press)
- [3] Shiino T, Koide T, Kushima I, Ikeda M, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Aleksic B, Banno M, Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Okada T, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in BCL9 gene and schizophrenia in a Japanese

- population: Association study, meta-analysis and cognitive functional analysis. *Journal of Medical Biochemistry* (in press)
- [4] Takahashi T, Wood SJ, Yung AR, Nelson B, Linc A, Yücel M, Phillips LJ, Nakamura Y, Suzuki M, Brewer WJ, Proffitt TM, McGorry PD, Velakoulis D, Pantelis C: Altered depth of the olfactory sulcus in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophrenia Research* (in press)
- [5] Ikeda E, Shiozaki K, Ikeda H, Suzuki M, Hirayasu Y: Prefrontal dysfunction in remitted depression at work reinstatement using near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research Neuroimaging* 214: 254-259, 2013
- [6] Takayanagi M, Wentz J, Takayanagi Y, Schretlen DJ, Ceyhan E, Wang L, Suzuki M, Sawa A, Barta PE, Ratnanather JT, Cascella NG: Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophrenia Research* 150: 484-490, 2013
- [7] Aoki Y, Orikabe L, Takayanagi Y, Yahata N, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K, Yamasue H: Volume reductions in frontopolar and left perisylvian cortices in methamphetamine induced psychosis. *Schizophrenia Research* 147: 355-361, 2013
- [8] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Nishiyama S, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in subjects at risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 149: 186-187, 2013
- [9] Takahashi T, Nakamura K, Nishiyama S, Furuichi A, Ikeda E, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Increased pituitary volume in subjects at risk for psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67: 540-548, 2013
- [10] Yoshimura Y, Kikuchi M, Shitamichi K, Ueno S, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Atypical brain lateralisation in the auditory cortex and language performance in 3- to 7-year-old children with high-functioning autism spectrum disorder: a child-customised magnetoencephalography (MEG) study. *Molecular Autism* 4: 38, 2013
- [11] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hirokawa T, Munesue T, Ono Y, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: A custom magnetoencephalography device reveals brain connectivity and high reading/decoding ability in children with autism. *Science Report* 3: 1139, 2013
- [12] Kikuchi M, Yoshimura Y, Shitamichi K, Ueno S, Hiraishi H, Munesue T, Hirokawa T, Ono Y, Tsubokawa T, Inoue Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Anterior prefrontal hemodynamic connectivity in conscious 3- to 7-year-old children with typical development and autism spectrum disorder. *PLoS ONE* 8: e56087, 2013
- [13] Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, Ueno S, Hiraishi H, Hirokawa T, Munesue T, Nakatani H, Tsubokawa T, Haruta Y, Oi M, Niida Y, Remijn GB, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y: Altered brain connectivity in 3- to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* 2: 394-401, 2013
- [14] Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E,

- Furuichi A, Kido M, Nakamura Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the midline brain structures in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research Neuroimaging* 212: 150-153, 2013
- [15] Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Seo T, Suzuki M: LORETA Current Source Density for Duration Mismatch Negativity and Neuropsychological Assessment in Early Schizophrenia. *PLoS One* 8 :e61152, 2013
- [16] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M: Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS ONE* 8 :e54080, 2013
- [17] 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: 263-266, 2013
- [18] Aleksic B, Kushima I, Hashimoto R, Ohi K, Ikeda M, Yoshimi A, Nakamura Y, Ito Y, Okochi T, Fukuo Y, Yasuda Y, Fukumoto M, Yamamori H, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Analysis of the VAV3 as candidate gene for schizophrenia: evidences from voxel based morphometry and mutation screening. *Schizophrenia Bulletin* 39: 720-728, 2013
- [19] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Frontiers in Psychiatry* 4: 16, 2013
- [20] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- [21] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 40: 137-172, 2013
- [22] Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, Furuichi A, Noguchi K, Seto H, Suzuki M: Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 233-238, 2012
- [23] Kushima I, Aleksic B, Ito Y, Nakamura Y, Shiino T, Okochi T, Fukuo Y, Ujike H, Suzuki M, Inada T, Hashimoto R, Takeda M, Kaibuchi K, Iwata N, Ozaki N: Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophrenia Bulletin* 38: 552-560, 2012
- [24] Uematsu A, Matsui M, Tanaka C, Takahashi T, Noguchi K, Suzuki M, Nishijo H: Developmental trajectories of amygdala and hippocampus from infancy to early adulthood in healthy individuals. *PLoS ONE* 7: e46970, 2012
- [25] Takahashi T, Kido M, Nakamura K, Furuichi A, Zhou S-Y, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Kurachi M, Suzuki M: Longitudinal MRI study of the pituitary volume in chronic schizophrenia: a preliminary report. *Psychiatry Research Neuroimaging* 202: 84-87, 2012
- [26] Koide T, Aleksic B, Banno M, Yamashita S,

- Kikuchi T, Kohmura K, Adachi Y, Kawano N, Kushima I, Nakamura Y, Ikeda M, Ohi K, Yasuda Y, Hashimoto R, Inada T, Ujike H, Iidaka T, Suzuki M, Takeda M, Iwata N, Ozaki N: Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS ONE* 7: e36836, 2012
- [27] Ikeda M., Aleksic B., Kinoshita Y., Okochi T., Kawashima K., Kushima I., Ito Y., Nakamura Y., Kishi T., Okumura T., Fukuo Y., Williams H.J., Hamshere M.L., Ivanov D., Inada T., Suzuki M., Hashimoto R., Ujike H., Takeda T., Craddock N., Kaibuchi K., Owen M.J., Ozaki N., O'Donovan M.C., and Iwata N.: Genome-wide association study of schizophrenia in a Japanese population. *Biol. Psychiatry*, 69: 472-478, 2011.
- [28] Itoh T., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Suzuki M., and Kawasaki Y.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta-band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. *Neurosci. Res.*, 70: 442-8, 2011.
- [29] Sumiyoshi T., Higuchi Y., Matsui M., Itoh H., Itoh T., Arai H, Takamiya C. Uehara T., Suzuki M., and Kurachi M.: Membrane fatty acid levels as a predictor of treatment response in schizophrenia. *Psychiatry Res.*, 186: 23-27, 2011.
- [30] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 177-183, 2011.
- [31] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the fusiform gyrus and middle and inferior temporal gyri in schizophrenia spectrum. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 35: 1957-1964, 2011.
- [32] Takayanagi Y., Takahashi T., Orikabe L., Mozue Y., Kawasaki Y., Nakamura K., Sato Y., Itokawa M., Yamasue H., Kasai K., Kurachi M., Okazaki Y., and Suzuki M.: Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and cortical thickness. *PLoS ONE*, 6: e21047, 2011.
- [33] Orikabe L., Yamasue H., Inoue H., Takayanagi Y., Mozue Y., Sudo Y., Ishii T., Itokawa M., Suzuki M., Kurachi M., Okazaki Y., and Kasai K.: Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr. Res.*, 132: 183-189, 2011.
- 【邦文雑誌】
- [34] 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症圏のMRI研究の進歩. *精神神経学雑誌*. 115: 874-879, 2013
- [35] 鈴木道雄, 高橋 努: 統合失調症と脳の形態変化. *日本臨床*. 71: 619-623, 2013
- [36] 住吉太幹, 西山志満子, 樋口悠子, 高橋努, 松岡 理, 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の実際と工夫. *精神神経学雑誌*. 115: 180-186, 2013
- [37] 川崎康弘, 鈴木道雄: 統合失調症を脳画像で診断するためのVBM. *日本磁気共鳴医学会雑誌*, 32: 41-47, 2012
- [38] 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄: アットリスク精神状態のMRI研究. *臨床精神医学* 41, 1421-1426, 2012
- [39] 中坪太久郎, 松岡理, 古市厚志, 今村理佐, 荒井宏文, 藪田歩, 松井三枝,



鈴木道雄, 倉知正佳: 統合失調症の認知機能障害に関するセッションを取り入れた家族心理教育の試み. 精神療法, 37: 89-95, 2011.

[40] 兼田康宏, 上岡義典, 住吉太幹, 古郡規雄, 伊東 徹, 樋口悠子, 鈴木道雄, 大森哲郎: 統合失調症認知評価尺度日本語版を用いた co-primary の測定. 日本神経精神薬理学雑誌, 31:259-62, 2011.

[41] 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 早期統合失調症と脳の形態変化. 精神科治療学, 26: 1421-1426, 2011.

[42] 鈴木道雄: 統合失調症の早期介入と脳画像診断. 日本精神科病院協会雑誌, 29 (別冊): 35-40, 2011.

[43] 鈴木道雄, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 高柳陽一郎: 統合失調症における脳の構造画像マーカー. 精神科, 18: 506-512, 2011.

[44] 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. 日本生物学的精神医学会誌, 22: 15-20, 2011.

[45] 高橋 努, 鈴木道雄: 特集「精神科領域における画像診断の展望」統合失調症圏の MRI 研究. 最新精神医学, 16: 269-273, 2011.

#### 【書籍】

[46] 鈴木道雄: 脳構造画像研究. 「統合失調症」 福田正人・糸川昌成・村井俊哉・笠井清登編, 244-252, 医学書院, 東京, 2013

[47] 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生: MRI を用いた多施設共同研究へ向けた技術開発. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 126-136, 新興医学出版社, 東京, 2012

[48] 川崎康弘, 鈴木道雄: 頭部 MRI 画像における形態異常の簡便な評価法. 「精神

疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 18-25, 新興医学出版社, 東京, 2012

[49] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高橋 努, 高柳陽一郎, 中村主計: 構造 MRI 画像を用いた統合失調症の診断法. 「精神疾患診断のための脳形態・機能検査法」三國雅彦・福田正人・功刀 浩編, 7-17, 新興医学出版社, 東京, 2012

## 2. 学会発表

### 【国際学会】

[1] Takahashi T, Suzuki M. Progressive gray matter reduction in the frontal and temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. In Symposium "Partnership and Redundancy between the Frontal and the Temporal Lobe in progressive schizophrenia". 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.

[2] Takahashi T, Nakamura Y, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Kawasaki Y, Noguchi K, Seto H, Suzuki M. Altered depth of the olfactory sulcus in first-episode schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.

[3] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.

[4] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. Symposium " EEG and ERP in psychiatry - novel insights into the phenomenology, cognitive processing

- and early intervention of psychosis” 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [5] Kurachi M, Takahashi T, Suzuki M. The three-step model of structural brain changes in schizophrenia. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, 6, 23-27, Kyoto.
- [6] Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Tanaka S, Uda T, Takahashi T, Suzuki M, Kurachi M. Brain development from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [7] Nakamura Y, Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, Furuichi A, Kido M, Noguchi K, Suzuki M. Orbitofrontal sulcogyral pattern and olfactory sulcus depth in schizophrenia spectrum. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [8] Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, Hashimoto R, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th World Congress of Biological Psychiatry, 2013, June 23-27, Kyoto.
- [9] Furuichi A., Kawasaki Y., Takahashi T., Nakamura K., Tanino R., Noguchi K., Seto H., Kurachi M., and Suzuki M.: Altered brain activation during self-referential processing in schizophrenia: an fMRI study. 20th European Congress of Psychiatry, 2012, 3, 3-6, Prague.
- [10] Kawasaki Y., Matsuda Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal voxel-based morphometric study to evaluate progressive gray matter changes in first-episode schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [11] Matsui M., Uematsu A., Tanaka C., Tanaka M., Noguchi K., Takahashi T., Nishijo H., and Suzuki M.: Age-related volumetric changes of hippocampus and amygdala from healthy infants to adults. International Neuropsychological Society 40th Annual Meeting, 2012, 2, 15-18, Montreal.
- [12] Matsuda Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Kido M., Nakamura K., Furuichi A., and Suzuki M. Longitudinal changes of white matter volume in first-episode schizophrenia: a voxel-based morphometric study. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference Satellite Meeting, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [13] Suzuki M.: Changes in brain morphology in psychosis prodrome: towards identification of individual risk. International Symposium: Challenging Frontiers in Psychiatry: Searching biomarkers for prevention and etiological understandings in psychiatric disorders, 2012, 9, 8, Seoul.
- [14] Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Noguchi K., Seto H., and Kurachi M. Longitudinal volume changes of the pituitary gland in the course of schizophrenia. 3rd Schizophrenia International Research Society Conference, 2012, 4, 14-18, Florence.
- [15] Takahashi T., Nakamura K., Nishiyama S., Furuichi A., Ikeda E., Kido M., Nakamura Y., Noguchi K., Seto H., and Suzuki M. Increased pituitary volume in early psychosis. 8th International Conference on Early Psychosis. 2012, 10, 11-13, San

Francisco.

- [16] Suzuki M., Takayanagi Y., Kawasaki Y., Takahashi T., and Nakamura K.: Structural MRI-based classification of individual patients with schizophrenia: possible contributions to clinical diagnosis. In Symposium: Neuroimaging: The Portrait of Schizophrenia. The 2nd Asian Congress on Schizophrenia Research, 2011, 2, 12, Seoul.
- [17] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Tanino R., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Kurachi M., and Suzuki M.: Longitudinal volume changes of the pituitary gland in patients with schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. 10th World Congress of Biological Psychiatry, 2011, 5, 29-6, 2, Prague.
- [18] Takahashi T., Zhou S.Y., Nakamura K., Furuichi A., Kido M., Kawasaki Y., Seto H., and Suzuki M.: A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. The 3rd World Congress of Asian Psychiatry, 2011, 7, 31-8, 4, Melbourne.
- 【国内学会】
- [19] 古市厚志, 高橋 努, 川崎康弘, 中村主計, 谷野亮一郎, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 倉知正佳, 野口 京, 鈴木道雄. 統合失調症患者における自己参照過程の神経基盤の変化— fMRI による検討. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013, Apr 19-20, 浦河.
- [20] Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, Suzuki M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. 第 8 回日本統合失調症学会, 2013, Apr 19-20, 浦河.
- [21] 久島 周, アレクシッチ・ブランコ, 中村由嘉子, 池田匡志, 伊藤佳人, 椎野智子, 大河内智, 福生泰久, 氏家 寛, 鈴木道雄, 稲田俊也, 橋本亮太, 武田雅俊, 貝淵弘三, 岩田仲生, 尾崎紀夫. KALRN, EPHB1 遺伝子のリシーケンス・関連解析と統合失調症の脆弱性への寄与. 第 8 回日本統合失調症学会; 2013, Apr 19-20; 浦河.
- [22] 西山志満子, 住吉太幹, 水上祐子, 樋口悠子, 倉知正佳, 鈴木道雄. MATRICS コンセンサス認知機能バッテリーを用いた統合失調症における認知機能の経時的変化—機能的転帰との関連— 第 8 回統合失調症学会, 2013, Apr 19-20, 浦河.
- [23] 高橋 努, 鈴木道雄. 統合失調症圏の MRI 研究の進歩. シンポジウム「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, May 23-25, 福岡.
- [24] 高橋 努, 中村主計, 鈴木道雄. 画像研究でみた ARMS の縦断経過. シンポジウム「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, May 23-25, 福岡.
- [25] 高橋 努, 鈴木道雄. 生活と人生を支える脳構造の研究. シンポジウム「生活と人生を支える脳」. 第 17 回日本精神保健予防学会, 2013, Nov 23-24, 東京.
- [26] 高橋 努, 中村祐美子, 中村主計, 西山志満子, 高柳陽一郎, 池田英二, 古市厚志, 木戸幹雄, 中村美保子, 笹林大樹, 野口 京, 鈴木道雄. At-risk mental state における嗅溝の形態変化. 第 17 回日本精神保健予防学会, 2013, Nov 23-24, 東京.
- [27] 樋口悠子, 住吉太幹, 川崎康弘, 瀬尾友徳, 宮西知広, 鈴木道雄: アット・リスク精神状態と事象関連電位および認知機能の変化; 2 症例の検討. 第 7 回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [28] 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・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- [29] Itoh T., Seo T., Higuchi Y., Suzuki M., Kawasaki Y., and Sumiyoshi T.: LORETA analysis of three-dimensional distribution of delta band activity in schizophrenia: Relation to negative symptoms. 第7回日本統合失調症学会, 2012, 3, 18, 愛知.
- [30] 中村主計, 高橋努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: At Risk Mental State (ARMS) のMRIによる脳灰白質変化の検討. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [31] 中村祐美子, 高橋努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 川崎康弘, 野口京, 瀬戸光, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症における眼窩前頭皮質脳溝脳回パターンの変化. 第16回日本精神保健・予防学会学術集会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- [32] 鈴木道雄: 統合失調症の病態と早期治療の重要性. サテライトシンポジウム: 統合失調症の再発予防のためのストラテジー. 第7回日本統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [33] 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. シンポジウム「統合失調症と発達障害の脳画像研究」. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [34] 高橋 努, 木戸幹雄, 中村主計, 古市厚志, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 倉知正佳, 鈴木道雄: 慢性統合失調症患者における下垂体体積の縦断的MRI研究. 第7回統合失調症学会, 2012, 3, 16-17, 名古屋.
- [35] Takahashi T., Malhi G.S., Wood S.J., Yucel M., Walterfang M., Suzuki M., Pantelis C. Insular cortex volume in bipolar I disorder. 第34回生物学的精神医学会, 2012, 9, 28-30, 神戸.
- [36] 高橋 努, 中村主計, 西山志満子, 古市厚志, 池田英二, 木戸幹雄, 中村祐美子, 川崎康弘, 野口 京, 瀬戸 光, 鈴木道雄: 早期精神病における下垂体体積. 第16回日本精神保健予防学会, 2012, 12, 15-16, 東京.
- [37] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造MRIによる統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 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, 2011, 5, 21, 東京.
- [38] 鈴木道雄: ARMS への早期介入の問題点と展望. シンポジウム: At-Risk Mental State (ARMS)への早期介入: 乗り越えるべき課題. 第6回日本統合失調症学会, 2011, 7, 19, 札幌.
- [39] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋 努: 構造MRIによる統合失調症の補助診断の可能性. シンポジウム: 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, 2011, 10, 26, 東京.
- [40] 高橋 努, 鈴木道雄: 精神疾患の脳形態. シンポジウム「精神疾患とイメージング解析」. 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, 2011, 10, 27-29, 東京.
- [41] 高橋 努, 鈴木道雄: 早期精神病における脳形態変化. シンポジウム「早期発見・早期支援に生物学的研究が果たす役割」. 第15回日本精神保健予防学会, 2011, 12, 3-4, 東京.
- [42] 川崎康弘, 大濱弘光, 前田洋典, 三好俊太郎, 古市厚志, 中村主計, 高橋 努, 鈴木道雄: 統合失調症患者を対象とした脳MRI画像の視覚的評価の試み. 第



31 回日本精神科診断学会, 2011, 11, 18-19, 松本.

- [43] 中村主計, 高橋 努, 古市厚志, 川崎康弘, 鈴木道雄: 初回エピソード統合失調症患者および at risk mental state(ARMS)の MRI による灰白質変化の検討. 第 33 回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- [44] 高橋 努, Wood S., Yung A.R., Soulsby B., McGorry P.D., 鈴木道雄, 川崎康弘, Phillips L.J., Velakoulis D., and Pantelis C.: 精神病ハイリスク群における上側頭回体積変化. 第 33 回生物学的精神医学会, 2011, 5, 21-22, 東京.
- [45] 高橋 努, 鈴木道雄, Zhou S.Y., 谷野亮一郎, 中村主計, 川崎康弘, 古市厚志, 木戸幹雄, 瀬戸 光, 倉知正佳: A follow-up MRI study of the temporal lobe structures in schizotypal disorder and first-episode schizophrenia. 第 6 回統合失調症学会, 2011, 7, 18-19, 札幌.

#### G. 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〕

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（NIRS）はうつ症状の鑑別診断補助として 2014 年 4 月に保険適応されたが、病状と NIRS との関連についての有用性を示した報告はなく、本研究ではうつ病の病状と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした。

MDD 患者 30 名を対象に HAM-D21 総得点と VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値とを検討したところ、右背外側前頭前野（dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC）に相当する CH25 において有意に負の相関を示した（ $\rho = -0.56, P = 0.002$ ）。

MDD において限定的ではあるが、NIRS が病状評価ツールとして有用であることが示されたことで、治療効果の判定や治療反応性の予測、再発予測といった精神科で期待されている客観的ツールとしての有用性の検討が可能となる。また、双極性障害の早期診断の可能性が示された。

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。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

光トポグラフィ検査は、2009 年 4 月に先進医療「光トポグラフィ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。しかし、病状の評価ツールとしての有用性の検討は十分とは言い難い。そこで、#1 大うつ病性障害 (major depressive disorder: MDD) の病状と NIRS との関連を明らかにすることを目的とした。

さらに、初診から双極性障害 (bipolar disorder: BP) の診断がされるまでに時間がかかることが指摘されている<sup>1)</sup>。Hirschfeldらによると、双極性障害と診断された患者 600 名中 411 名 (69%) が過去に異なった診断を受けおり、その 60%が大うつ病性障害であったとしている。さらに、双極性障害の 1/3 以上は診断されるまでに 10 年以上かかったと報告している。そこで、#2 気分障害を対象に、気質評価質問紙である Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego-autoquestionnaire version 日本語版<sup>2)</sup> (TEMPS-A) を用いて気質と NIRS の関連を評価することを目的とした。この研究によって双極性障害の「早期」診断に貢献できる可能性がある。

さて、NIRS を用いた鑑別診断補助検査に有用なデータが報告され、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症 (Schizophrenia: Sc) における典型的な波形パターンが示された<sup>3,4,5,6)</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 (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>7)</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。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、2 年度目以降は#3 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 大うつ病性障害の病状と NIRS との関連

### (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中の患者であり、DSM-IV I 軸障害診断構造化面接 (Structured Clinicalinterview for DSM-IV-TR Axis I Disorder; SCID-1<sup>8)</sup>) によって MDD と診断された被験者 30 名、対照群として 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 (healthy control: HC) 30 名である。健常被験者の研究参加に関してはボランティアの協力を得て行った。本研究へ参加した被験者は全員右利きであった。MDD については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 を測定した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、利き手

(Edinburgh Handedness inventory<sup>9)</sup>)、眠気 (Sleepiness was evaluated as the score on the Stanford Sleepiness Scale: SSS<sup>10)</sup>)、処方内容、処方量などの他に、臨床評価として、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test : JART<sup>11)</sup>)、ハミルトンうつ病評価尺度 (Hamilton Rating Scale for Depression:HAM-D<sup>12)</sup>)、を用いた。

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。VFT 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)。

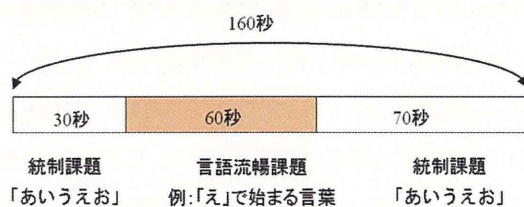


図 1 計測課題 (言語流暢性課題)

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 比) の低い CH を除去した上で、統計解析を行った。統計解析には 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。

## #2 気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

### (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中の患者であり、SCID-1<sup>8)</sup>によって MDD もしくは BP と診断された被験者 161 名である。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。

### (2)方法

被験者へは、文書による説明と同意を得た上で NIRS を測定した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、利き手<sup>9)</sup>、SSS<sup>10)</sup>、処方内容、処方量などの他に、臨床評価として、JART<sup>11)</sup>、HAM-D<sup>12)</sup>、ヤング躁病評価尺度日本語版 (Young Mania Rating Scale: YMRS<sup>13)</sup>) を用いた。

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 oxy-Hb、deoxy-Hb、total-Hb の変化量を計測した。計測課題は VFT を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。VFT 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)。

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 比) の低い CH を除去した上で、統計解析を行った。統計解析には 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。

### #3 CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連

#### 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 SCID-1<sup>8)</sup> によって MDD、BP、Sc と診断された被験者、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<sup>9)</sup>、SSS<sup>10)</sup>、JART<sup>11)</sup>、症状評価については、MDD および BP では HAM-D<sup>12)</sup> を、Sc 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）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 oxy-Hb、deoxy-Hb、total-Hb の変化量を計測した。計測課題は VFT を使い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。VFT 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）。

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

##### #1 大うつ病性障害の病状と NIRS との関連

MDD30 例、HC30 例の NIRS 測定を行った。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 1 に示す。両群ともに 52CH 中、頭頂部に近い CH1 から CH21 は体動や髪の毛によるアーチファクトが混在していたため、今回の解析からは除外した。まずは両群の VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値を t

検定で比較したところ、多重比較 (false discovery rate: FDR) の補正後に 31CH 中 22CH で MDD 群は HC 群よりも有意に oxy-Hb 変化量が小さいという結果であった (図 2)。

表 1 被験者の人口統計学的、臨床背景(#1)

	MDD 群 (n=30)	HC 群 (n=30)	Group difference P value
年齢 (歳)	36.7 ± 11.6	35.1 ± 9.4	.871
性差 (女/男)	16 / 14	16 / 14	1.000
Edinburgh handedness inventory (%)	92.9 ± 9.7	92.0 ± 11.5	.753
発症年齢 (歳)	30.9 ± 10.8	-	-
罹病期間 (年)	5.8 ± 4.1	-	-
治療期間 (年)	5.0 ± 3.6	-	-
GRID HAM-D21 総得点	16.7 ± 4.8	-	-
推定知能 (病前)	105.7 ± 9.5	105.9 ± 8.3	.953
眠気	3.3 ± 1.1	2.9 ± 0.9	.104
GAF	57.6 ± 9.3		
治療			
Imipramine equivalent dose (mg / day)	141.9 ± 127.6	-	-
Diazepam equivalent dose (mg / day)	8.5 ± 11.6	-	-

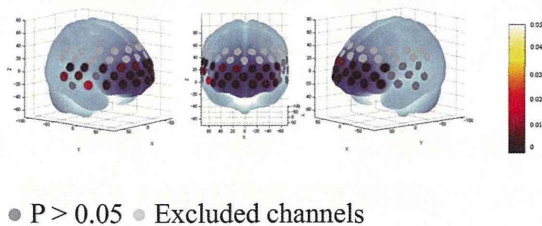


図 2. P-value significance map of t-tests for oxy-Hb increases. MDD vs HC.

ついで HAM-D 得点との比較であるが、HAM-D21 総得点と VFT 中の oxy-Hb 変化量の平均値との相関を Spearman の順位相関

(rho) を用いて行ったところ、FDR 補正後に CH25 において有意に負の相関を示した (図 3; rho = -0.56, P = 0.002)。

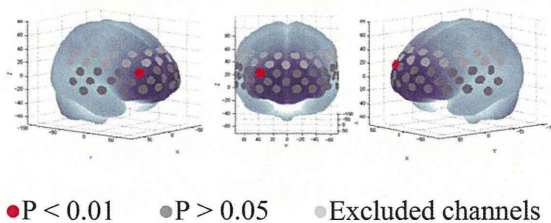


図 3. The 25CH showed a significant correlation between oxy-Hb changes and HAM-D21 total score after FDR correction.

## #2 気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

気分障害患者 161 名の測定を行った。軽躁状態、寛解状態を除外するため YMRS に関しては Berk らの報告をもとに 4 点以上、HAM-D17 総得点に関しては 8 点未満を除外した。さらに TEMPS-A を用いて気質を発揚、循環、焦燥、抑うつ、メランコリー気質の項目で評価した。この結果をもとに、双極スペクトラム障害の概念による分類を試みた。被験者の人口統計学的、臨床背景については表 2 に示す。結果、BP-II が 29 名と BP-II+1/2 が 38 名、BP-III が 5 名、MDD が 8 名であった。BP-1/2、BP-I、BP-IV、BP-V は被験者数が少ないため今回は明示しない。BP-II、BP-II+1/2、BP-III、MDD の NIRS 波形をそれぞれ図 4~7 に示す。いずれの群も

HAM-D17 総得点から、中等症の抑うつ状態であることが分かる。その他、人口統計学的、臨床背景には BP-II+1/2 群がやや抑うつ状態が重く、女性が多い傾向があった。推定知能や GAF はほぼ同程度という結果であった。BP-III 群および MDD 群は被験者数が少ないため結果の解釈は限定的であるが、それぞれの NIRS 波形を比較すると、BP-II 群と MDD 群は先行研究<sup>3,4)</sup>と同様の波形を示していたが、BP-II+1/2 群、BP-III 群に関しては SCID1 による DSM-IV-TR での診断は BP ではないが NIRS 波形はいわゆる BP パターンとなっていた。BP パターンの判別に重要な重心値は BP-II+1/2 群、BP-III 群ともにいずれのチャンネルも 50~60 秒の範囲となっていた。

表 2 被験者の人口統計学的、臨床背景 (気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連)

	BP-II (n=29)	BP-II+1/2 (n=38)	BP-III (n=5)	MDD (n=8)
年齢 (歳)	36.7±10.9	38.5±13.2	44.0±7.7	47.3±14.3
性差 (女/男)	11 / 18	12 / 26	3 / 2	4 / 4
GRID HAM-D17 総得点	12.6±6.2	15.9±7.4	11.9±6.8	13.5±8.6
推定知能 (病前)	106.4±11.7	101.7±13.3	102.1±10.1	97.3±8.7
GAF	55.2±8.3	53.0±7.5	55.6±9.7	55.0±10.3

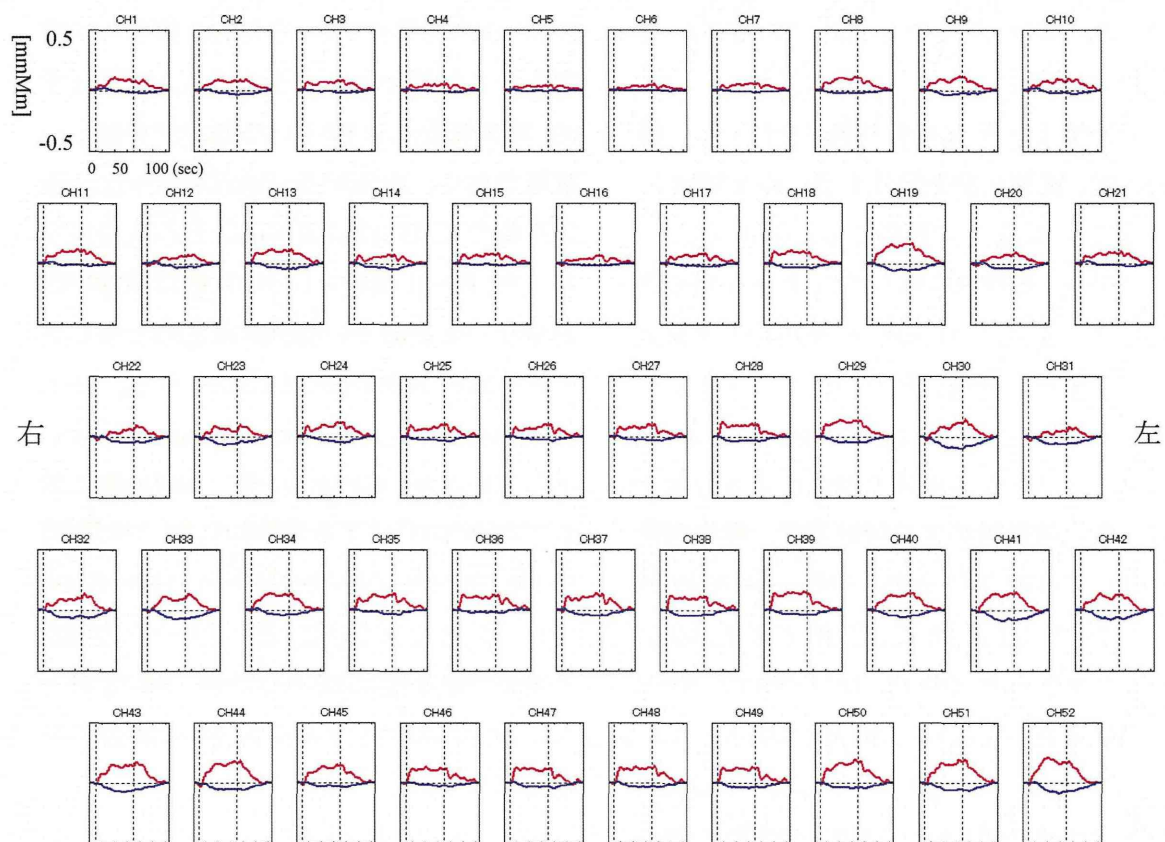


図4 BP-II (n=29) 群の加算平均波形 赤 : oxy-Hb、青 : deoxy-Hb

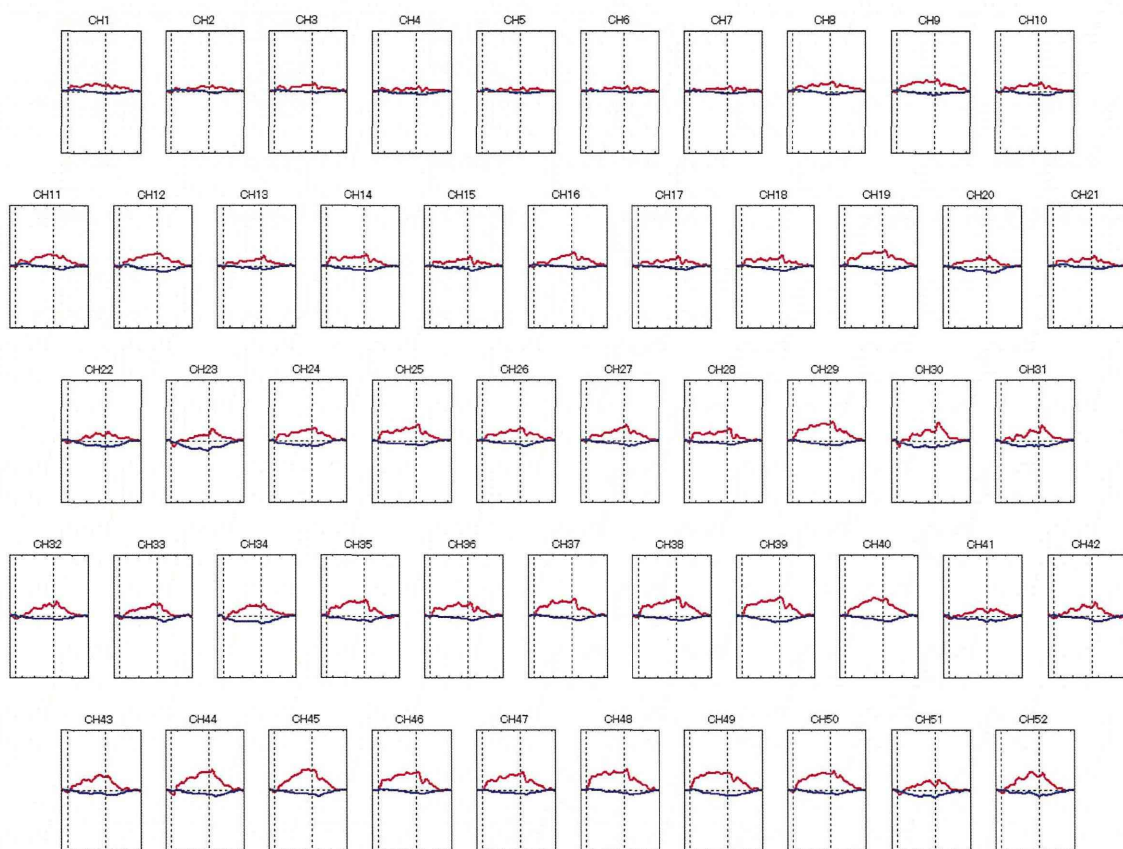


図5 BP-II+1/2 (n=38) 群の加算平均波形 赤 : oxy-Hb、青 : deoxy-Hb