

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））  
（総合）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〕

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>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 Clinical Interview 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)。

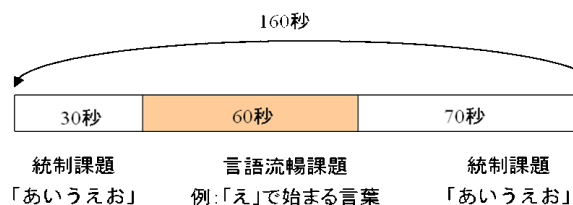


図 1 計測課題 (言語流暢性課題)

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)。

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

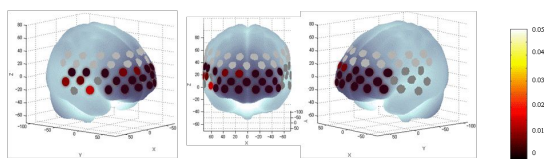
#### #1 大うつ病性障害の病状と NIRS との関連

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

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	-	-

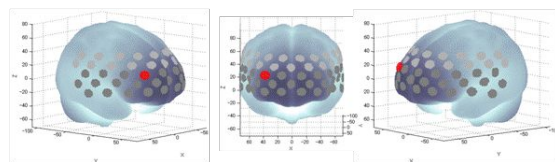


● P > 0.05 ● Excluded channels

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 ) 。



● P < 0.01 ● P > 0.05 ● Excluded channels

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

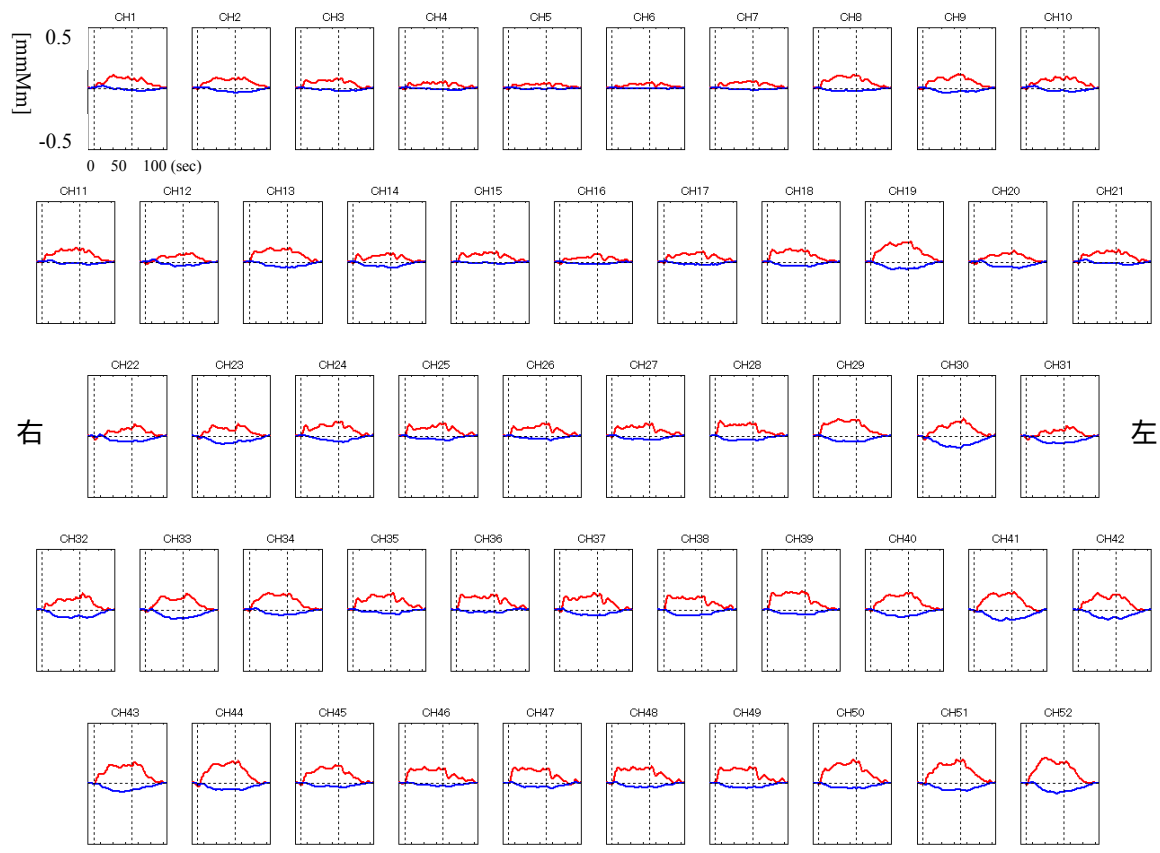


図4 BP-II (n=29) 群の加算平均波形 赤：oxy-Hb、青：deoxy-Hb

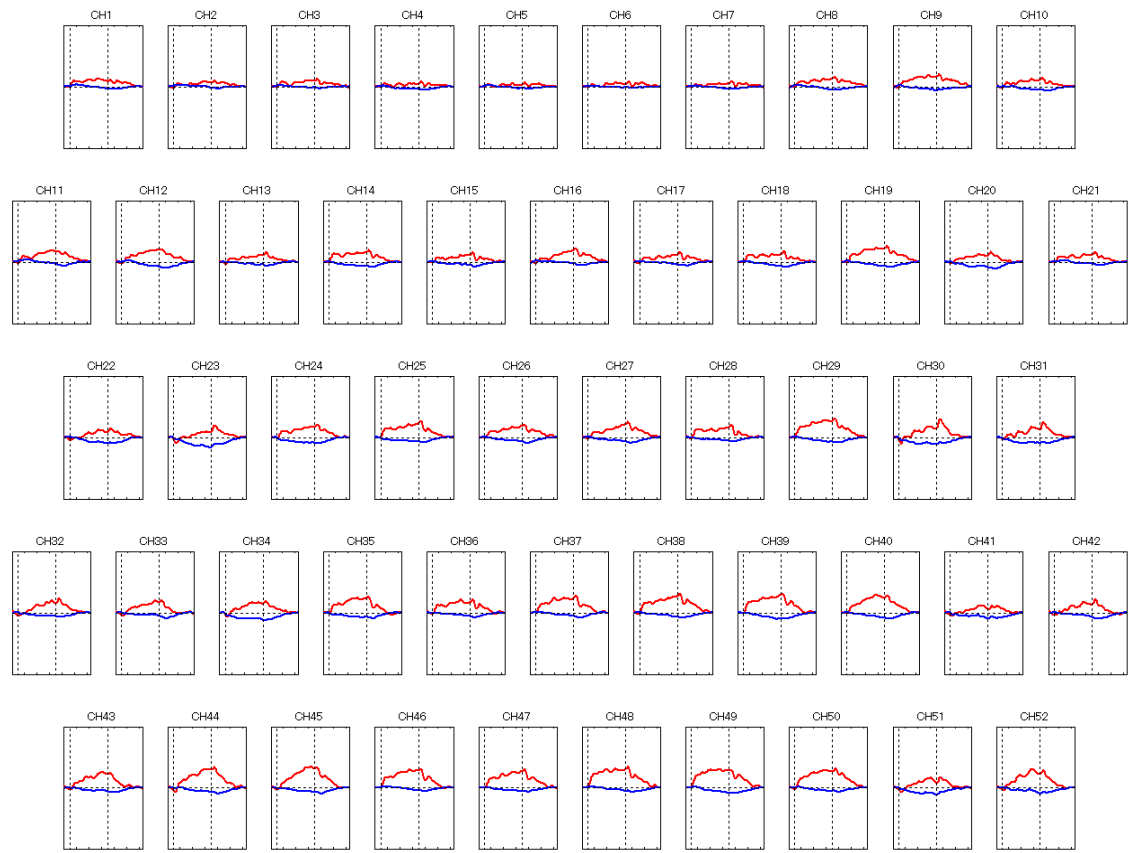


図5 BP-II+1/2 (n=38) 群の加算平均波形 赤：oxy-Hb、青：deoxy-Hb

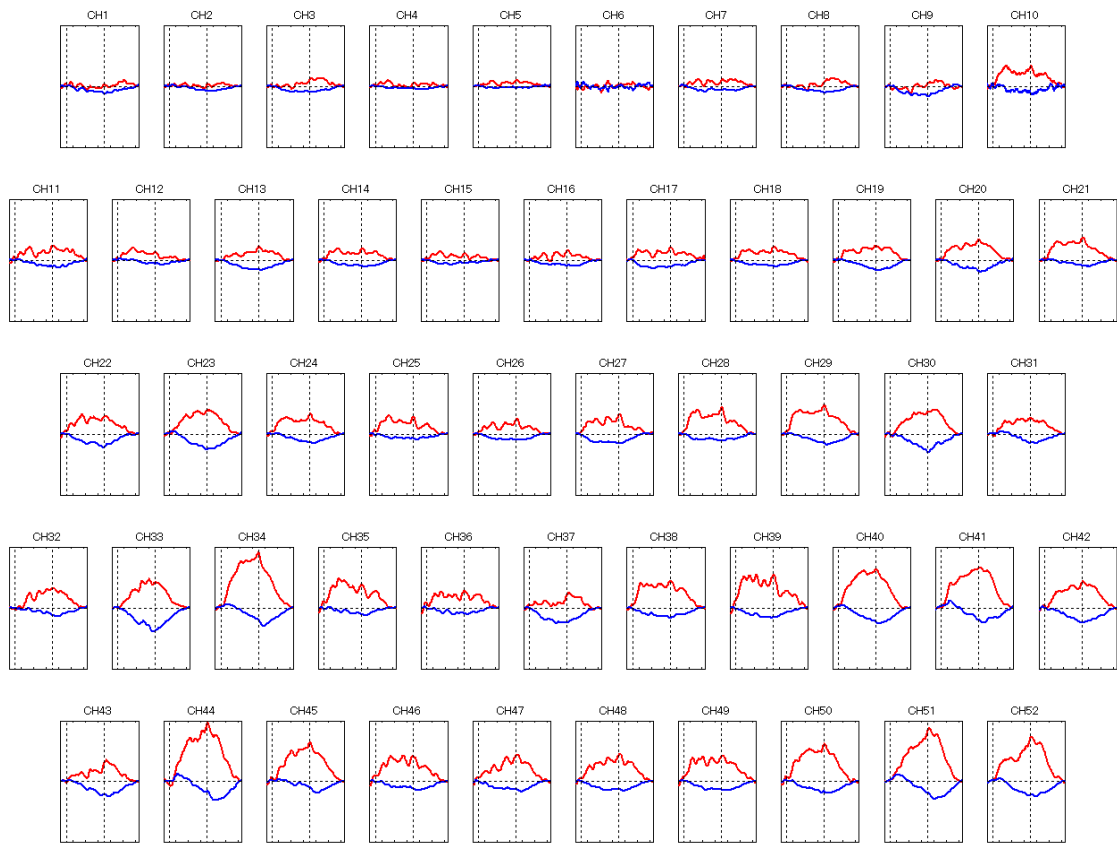


図 6 BP-III (n=5) 群の加算平均波形 赤 : oxy-Hb、青 : deoxy-Hb

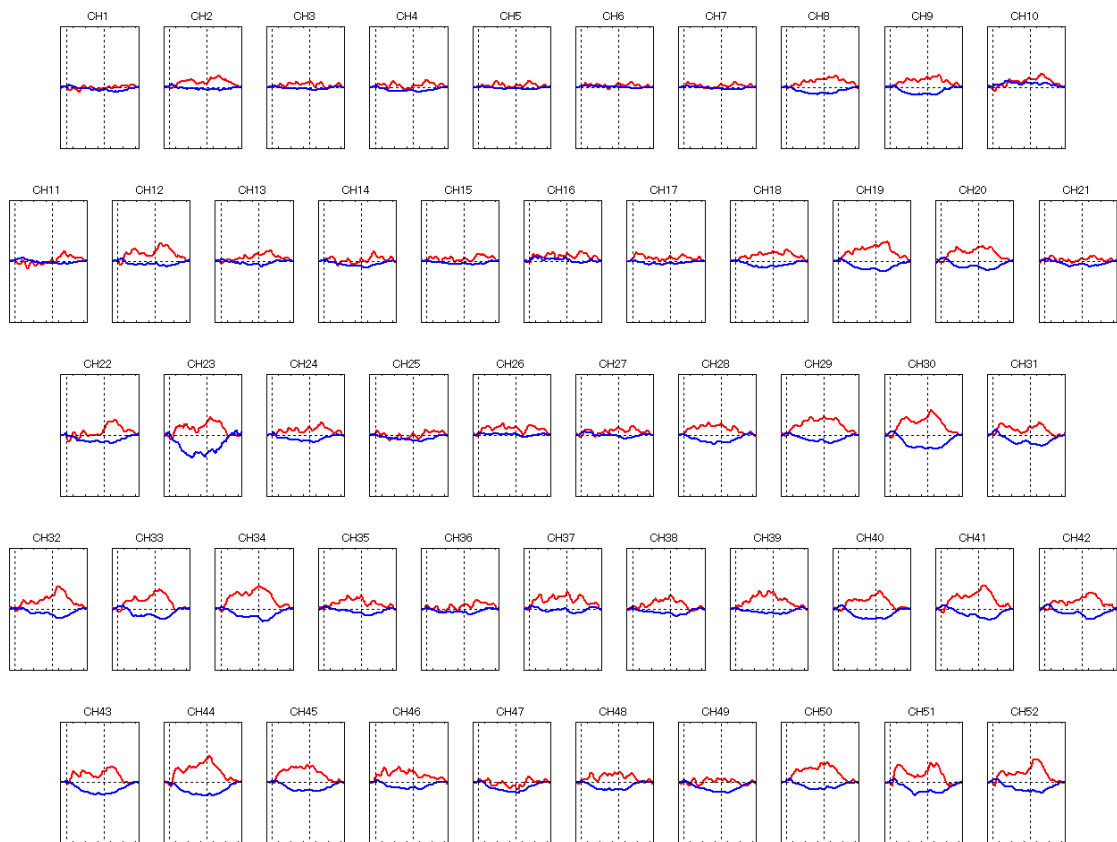


図 7 MDD (n=8) 群の加算平均波形 赤 : oxy-Hb、青 : deoxy-Hb



### #3 CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連

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)。

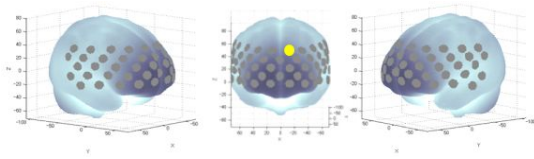


図 1. HC を除く全被験者の HVA と [oxy-Hb] 平均値との相関  $p < 0.05, r = 0.37$

MHPG とは CH6, 7, 13, 23-24, 26, 28-29, 37, 39, 45-46, 49 で有意に正の相関 ( $0.38 \quad r \quad 0.53$ ) 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 ( $0.47 \quad r \quad 0.53$ ) 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。

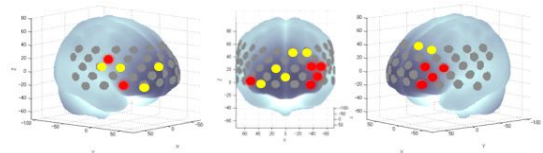


図 2. HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関 FDR corrected  $p < 0.05, 0.47 \quad r \quad 0.53$

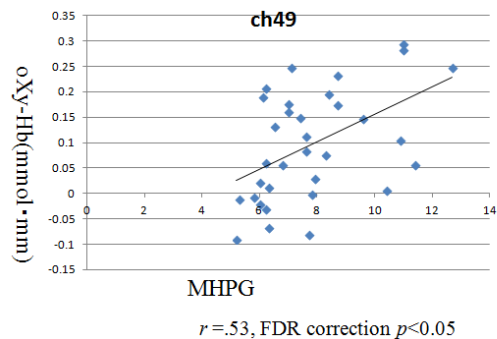


図 3 Ch49 における HC を除く全被験者の MHPG と [oxy-Hb] 平均値との相関

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)。

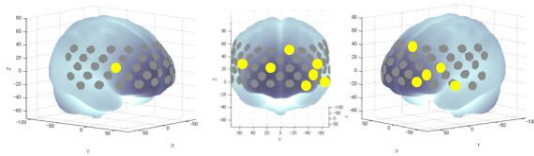


図 4. HC を除く全被験者の 5-HIAA と [oxy-Hb] 平均値との相関  $p < 0.05$ ,  $0.35 < r < 0.45$

#### D. 考察

##### #1 大うつ病性障害の病状と NIRS との関連

まずは、MDD 群と HC 群との比較であるが、MDD 群は HC 群よりも VFT 中の oxy-Hb 変化量が有意に小さいという結果が得られた。この結果は先行研究<sup>3, 4, 5, 14)</sup>と同様の結果であり、その後の病状評価へ解析を進めることができる。

HAM-D21 総得点と oxy-Hb 平均値との関連であるが、CH25 において FDR 補正後に有意に負の相関を示した。すなわち、HAM-D21 総得点が高いほど VFT 中の oxy-Hb 平均値は小さくなるという結果であり、重症度を反映していることが示唆された。CH25 は概ね右背外側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) に相当する<sup>15)</sup>。結論は一致していないものの、Bench ら<sup>16)</sup>や Mayberg ら<sup>17)</sup>は DLPFC の血流が病状を反映しているという報告をしており、今回の結果を支持する先行研究である。

今回の結果は、サンプル数や評価方法、薬物療法の影響など、結果の評価は限定的ではあるが、MDD の病状評価への応用の可

能性が示唆された。

##### #2 気分障害を対象とした TEMPS-A と NIRS の関連

DSM-IV-TR での診断は MDD となるが、臨床的には非定型の特徴や家族歴、若年発症、罹病期間の長さ、症状の急速悪化、反復性のエピソード、何種類もの抗うつ薬に反応しない経過など、双極性障害に注意すべき項目を挙げた。今回の結果は、循環気質者のうつ病 (BP-II 1/2) と双極 II 型障害との関連についてという診断学的な問題だけでなく、後藤・寺尾による双極スペクトラム障害に該当する患者は SSRI よりも lithium による寛解率の法が高い傾向にあったという報告<sup>18)</sup>からも、薬剤の選択という治療の側面においても重要な意義を持つと思われる。

NIRS と双極スペクトラムとの関連を示した報告はこれまでになく、今後、被験者数を増やし、その後の経過を調査することで双極性障害の早期診断の可能性を検討したい。

##### #3 CSF のモノアミン代謝産物と NIRS との関連

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>19, 20, 21, 22, 23, 24)</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>19, 20, 21, 22, 23, 24)</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>19, 20, 21, 22, 23, 24)</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>26)</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>27, 28, 29, 30)</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>31)</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。

## E . 結論

MDD の病状の判定への有用性が示唆された。また、NIRS を用いた双極性障害の早期診断の可能性が示唆された。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、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) Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 161-174.
- 2) Matsumoto S, Akiyama T, Tsuda H, Miyake Y, Kawamura Y, Noda T, Akiskal KK, Akiskal HS. Reliability and validity of TEMPS-A in a Japanese non-clinical population: application to unipolar and bipolar depressives. *Journal of Affective Disorders* 2005; 85: 85-92.
- 3) Suto T, Fukuda M, Ito M. Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biological Psychiatry* 2004; 55: 501-511.
- 4) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y. Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-184.
- 5) 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.
- 6) 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.
  - 7) Cui X, Bray S, Bryant DM, et al. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *NeuroImage* 2011; 54: 2808-2821.
  - 8) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders*. New York: American Psychiatry Press, 1995.
  - 9) Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9:97-113.
  - 10) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-436.
  - 11) 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).
  - 12) 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.
  - 13) Berk M, Ng F, Wang WV, Calabrese JR, Mitchell PB, Malhi GS, Tohen M. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 2008; 106: 153-158.
  - 14) Herrmann MJ, Ehliis AC, Fallgatter AJ. Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2004; 16: 170-175.
  - 15) Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, Okamoto M, Watanabe E, Dan I. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage* 2007; 34:1506-1518.
  - 16) Bench CJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychological medicine* 1995; 25: 247-251.
  - 17) Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *Journal of Nuclear Medicine* 1994; 35: 929-934.
  - 18) 後藤慎二郎, 寺尾岳. 双極スペクトラム障害の治療. *精神科* 2009; 14: 280-284.
  - 19) Asberg M, Bertilsson L, Mårtensson B, et al. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69: 201-219.
  - 20) Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and

- monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 228-232.
- 21) 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.
- 22) Swann AC, Secunda S, Davis JM, et al. CSF monoamine metabolites in mania. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 396-400.
- 23) 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.
- 24) Reddy PL, Khanna S, Subhash MN, et al. CSF amine metabolites in depression. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 112-118.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32)

F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- [1] Kaido T, Noda T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Nakai T, Nabatame M, Tani M. (2011) Titanium alloys as fixation device material for cranioplasty and its safety in electroconvulsive therapy. *J ECT*. 27(1):e27-8.
- [2] Noda T, Yoshida S, Matsuda T, Okamoto N, Sakamoto K, Koseki S, Numachi Y,

- Matsushima E, Kunugi H, Higuchi T. (2012) Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 46(7):905-12.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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]
- [8] 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] 山田麻紀, 岡崎光俊, 斉藤聖, 二村園恵, 長房裕子, 野田隆政 (2011) 躁病エピソードを呈し炭酸リチウムが効果的であったてんかん患者の2症例. *精神科治療学*, 26(2): 227-233.
- [2] 野田隆政, 安藤久美子, 平林直次, 大森まゆ, 黒木規臣, 岡田幸之 (2012) 医療観察法におけるECTのインフォームド・コンセント (I.C.) の再検討. *精神神経学雑誌 (総会特別号)*, 107<sup>th</sup>: SS385-SS390.
- [3] 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.
- [4] 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, 山村隆 (2011) 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis:MS) でみられる精神症状 うつ症状を中心に. *総合病院精神医学*, 2011.11; 23:

S70.

- [2] 野田隆政 (2011) 光トポグラフィーによるうつ病診断補助の現状. *Depression Frontier*, 9(2): 94-101.
- [3] 野田隆政 (2011) 精神疾患の生物学的マーカー 精神疾患の診断ツールとしての NIRS 測定. *月刊精神科*, 18(5): 528-534.
- [4] 野田隆政 (2011) 気分障害 季節の変わり目の出現しやすいうつ病の診断と治療 気分障害研究の最前線 光トポグラフィー検査の有用性. *カレントセラピー*, 29(3): 227-231.
- [5] 野田隆政, 花川隆, 守口善也, 中込和幸 (2012) NIRS-fMRI 同時計測. *臨床神経生理学*, 40(5): 355.
- [6] 花川隆, 野田隆政, 守口善也, 中込和幸 (2012) NIRS と fMRI の同時計測による NIRS 信号解釈の深化. *日本生物学的精神医学会誌*, 23: 123.
- [7] 野田隆政, 中込和幸 (2012) 光トポグラフィー外来. *日本生物学的精神医学会誌*, 23: 124.
- [8] 安藤久美子, 野田隆政 (2012) 成人の精神科臨床から見えてくる発達障害 統合失調症様症状を示す自閉症スペクトラムの成人例. *精神科治療学*, 27(5): 579-584.
- [9] 白戸あゆみ, 市川亮, 今岡岳史, 野田隆政, 岡崎光俊 (2012) 若年発症の統合失調症として治療されてきたが, ト라우マに焦点を当てた治療により著効がみられた強迫性障害の 1 例. *精神神経学雑誌*, 114(2): 181.
- [10] 野田隆政, 中込和幸 (2012) シンポジウム 精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィー. *認知神経科学*, 14(1): 35-41.
- [11] 野田隆政, 松崎朝樹, 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.
- [12] 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, 松田太郎, 蟹江絢子, 安藤久美子 (2012) 頭蓋内疾患によるせん

妄. 八田耕太郎・岸泰宏 (編) 『ICU で出会うせん妄の診かた』, 中外医学社, 東京, pp20-32.

- [2] 野田隆政 (2012) 精神症状. 村田美穂 (編) 『やさしいパーキンソン病の自己管理 (改訂版)』, 医薬ジャーナル, 大阪, pp31-36.
- [3] 野田隆政, 安藤久美子, 清水悠 (2012) 精神症状への対応. 山村隆 (編) 『多発性硬化症 (MS) 診療のすべて』, 診断と治療社, 東京, pp91-98.
- [4] 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.
- [5] 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

##### 【国際学会】

- [1] Yokoyama S, Noda T, Koseki S, Sugimura Y, Ishihara N, Shimizu Y, Nakazawa K, Ito D, Suyama H, Suzuki S: The relationship between frontal and temporal activation and automatic thoughts: Multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. 3rd Asian Cognitive Behavior Therapy Conference, Korea, 2011.7.14.
- [2] Nakazawa K, Noda T, Nakagome K, Sugimura Y, Ishihara N, Shimizu Y, Okamoto T, Lin Y, Ogawa M, Murata M, Yamamura T: Relationships among depression, anxiety, and automatic thoughts in Multiple Sclerosis. 3rd Asian Cognitive Behavior Therapy Conference. Korea, 2011.7.14.

##### 【シンポジウム】

- [1] 野田隆政:近赤外線光トポグラフィー (NIRS)を用いた気分障害の診断補助と病状評価. 国立精神・神経医療研究センター 山梨大学合同シンポジウム, 山梨, 2011.11.28.
- [2] 野田隆政, 中込和幸: 精神疾患の診断ツールとしての光トポグラフィー. 第16回認知神経化学学会学術大会シンポジウム福岡, 2011.10.23.
- [3] 野田隆政・山村隆: 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis:MS) でみられる精神症状 - うつ症状を中心に. 第24回日本総合病院精神医学会総会シンポジウム, 福岡, 2011.11.25.
- [4] 野田隆政・平林直次・安藤久美子・大森まゆ・黒木規臣: 医療観察法におけるECTのインフォームド・コンセント. 第107回日本精神神経学会学術総会シンポジウム, 東京, 2011.10.26.
- [5] 野田隆政, 松田太郎, 功刀浩, 吉田寿美子, 中込和幸, 樋口輝彦: 気分障害における認知機能障害の臨床的意義, 第9回日本うつ病学会総会, 東京, 2012.7.27.
- [6] 野田隆政・花川隆・守口善也・中込和幸: NIRSを用いた精神疾患研究 NIRS-fMRI同時計測. 第42回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2012.11.8.
- [7] 野田隆政・中込和幸: NIRSの基礎と限界 - 症例を中心に光トポグラフィー外来 -. 第34回日本生物学的精神医学会, 神戸, 2012.9.28.
- [8] 野田隆政, 中澤佳奈子, 市倉加奈子, 新明一星, 堀越勝, 有馬邦正, 伊藤弘人: 身体疾患患者のメンタルヘルスケア: 神経疾患領域におけるメンタルヘルスケア. 第19回日本行動医学会学術総会, 東京, 2013.3.9.
- [9] 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] 横山仁史・野田隆政・小関俊祐・国里愛彦・伊藤大輔・巢山晴菜・杉村有司・石原奈保子・清水悠・中澤佳奈子・鈴木伸一: 自動思考と客観的および主観的うつ症状との関連 多チャンネルNIRSを用いた検討. 第37回日本行動療法学会, 東京, 2011.11.28.
- [2] 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.
- [3] 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: 多発性硬化症でみられる精神症状 - うつ症状を中心に -. 第8回MSフォーラム, 東京, 2011.12.11.
- [2] 野田隆政: 電気けいれん療法. 平成23年度精神科薬物療法認定薬剤師講習会, 東京, 2011.11.6.
- [3] 野田隆政: 気分障害の診断-NIRSの話題を含めて. 第3回立川ABILIFY講演



会, 東京, 2012.11.12

[4] 野田隆政: プライマリー医におけるうつ病の初期治療・診断. 小平市医師会学術講演会, 東京, 2012.4.18.

[5] 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

[6] 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

[7] 野田隆政: 精神疾患の基礎知識、診断と治療. 精神疾患早期発見・早期対応推進研修, 練馬区医師会, 東京, 2013.3.9

[8] 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.

[9] 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.

[10] 野田隆政: ECT の効果と適応. 精神科地域医療連携の会.2013.3.17.

[11] 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

[12] 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を目指す」医師のための専門情報サイト

MT Pro

<http://mtpro.medical-tribune.co.jp/mtprone/ws/1401/1401010.html>, 2014.1.7

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし