

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〕脳画像検査の臨床応用の可能性についての研究

分担研究者 大浜俊幸（千葉大学総合安全衛生管理機構・准教授）

研究要旨

脳画像検査が治療経過の中で診断や状態評価の客観的な指標となるかどうか検討する目的で統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害の脳形態と脳機能を測定し、疾患横断的な検討と同一被験者における変化を追跡した縦断的検討を行った。

統合失調症患者群、双極性障害患者群、健常者群の脳構造の比較では、関心領域の体積と大脳皮質厚を用いることにより初発統合失調症患者と健常者は判別率が男性で 87%、女性で 81%であった。また、統合失調症患者群と双極性障害患者群の大脳皮質厚と皮質下関心領域の体積をそれぞれ健常者群と比較すると、両疾患でいくつかの共通した変化が見られたが、統合失調症患者群を双極性障害患者群と直接比較すると、統合失調症患者群で脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮質厚の減少などが見られた。これらの結果から、関心領域の体積や大脳皮質厚が初発統合失調症の診断補助として応用でききる可能性が示唆されたが、統合失調症と双極性障害の鑑別診断のためには疾患特異的な変化に注目した研究だけでなく、両疾患を直接比較した研究による知見が必要であることが明らかになった。

統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害を対象とした脳機能の疾患横断的研究では、年齢、家族歴、自記式質問紙による bipolarity の評価、検査時の PANSS を用いた状態像の評価のいずれもが NIRS 波形による鑑別診断の精度を向上させるために有益な情報となることが示唆された。双極性障害の状態像に注目した検討では、軽躁状態の方が抑うつ状態よりも語流暢性課題中の脳活動の賦活が大きいことや、軽躁状態の時の方がそうでない時よりも脳活動の賦活が大きくなることが確認され、前頭部の脳活動が状態像を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。また、双極性障害患者と大うつ病性障害患者を対象として、測定間隔を約 6 か月間に統制した条件下で NIRS 波形と社会適応の変化を縦断的に検討した研究では、語流暢性課題中の脳活動の賦活の大きさの縦断的な変化と社会適応の変化の間に正の相関が見られ、NIRS 波形の縦断的な変化が社会適応の生物学的な指標となる可能性が示唆された。

これらの研究による成果から、脳画像検査が精神疾患の診断補助としてだけでなく、治療経過における状態評価の補助としても有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

NIRS が先進医療として承認されてから

は診断補助として NIRS が用いられるようになってきているが、依然として CT、MRI、SPECT などの脳画像検査は脳器質性精神

疾患を除外することを目的として実施されることが多く、精神疾患の診断と治療はほとんどの場合が主治医の臨床的な診立てに基づいて行われている。

近年の脳画像検査法やデータ解析法の進歩によって、これまでとはとらえることができなかつた微細な所見を検査することができるようになり、統合失調症や感情障害などの精神疾患において健常者と比較して脳構造や脳機能に変化が見られることが少なからず報告されている。しかしながら、脳画像研究で得られる所見は群間比較における有意差として認められるものであるため、健常群や他の精神疾患群との重なりが多い。そのため、臨床場面では個々の症例について画像研究で報告されているような所見が確認できても、そのままでは診断や治療に応用することはできないというのが現状である。

脳画像検査の診療における有用性としては、診断が確定していない時点での補助検査としての利用、精神疾患の診断が確定したうえで病態の進行（臨床病期）を検討するための目安としての利用、治療効果や回復を判定する指標としての利用、それらのことを通じて当事者や家族が病気や障害を受け止めたうえで主体性と能動感をもって医療や福祉に臨むことを推進するための利用、などが考えられる。これらのうち に寄与する知見を得ることを目的として第 1 年度と第 2 年度は MRI 画像を用いた精神疾患の脳構造の検討、第 3 年度は NIRS を用いた脳機能の検討を行った。また、 と に寄与する知見を得ることを目的として第 3 年度は NIRS を用いて脳機能の治療過程に

おける変化を縦断的に追跡するとともに臨床症状や社会適応の変化との関連を検討する研究を行った。

1. MRI を用いた統合失調症、双極性障害、健常者の脳形態の比較

B. 研究方法,

対象は東京都立松沢病院の外来/入院患者と比較対照となる健常者である。

本研究は東京都立松沢病院の研究倫理審査会において承認を得て行っており、実施にあたってはあらかじめ書面による同意を得た者のみを対象者としている。

MRI を用いた測定では、Philips1.5T スキャナーで 1mm 厚の T1- 3D 撮像を行った。得られた MRI 画像は、Linux workstation 上で Freesurfer (version4.5) を用いて自動処理 (Recon-all) した。Topological Error は手動的に修正を行った。

脳形態 MRI を用いた初発統合失調症患者と健常者の判別についての検討 [第 1 年度]

初発統合失調症患者群 (N=52) と健常者群 (N=40) に対して Freesurfer を用いて解析を行った。Freesurfer により大脳皮質は左右それぞれ 32 の関心領域に自動分画され、それぞれの体積や大脳皮質厚が算出される。こうして得られた関心領域の体積および大脳皮質厚を判別関数に用いて解析することにより、初発統合失調症患者と健常者の判別がどの程度可能か検討した。症例は 2 群にわけ、1 群は訓

練コホート（判別関数を作成）もう一群は検証コホート（訓練コホートの関数を適用）とした。

双極性障害、統合失調症の大脳皮質厚と皮質下における関心領域体積についての検討【第2年度】

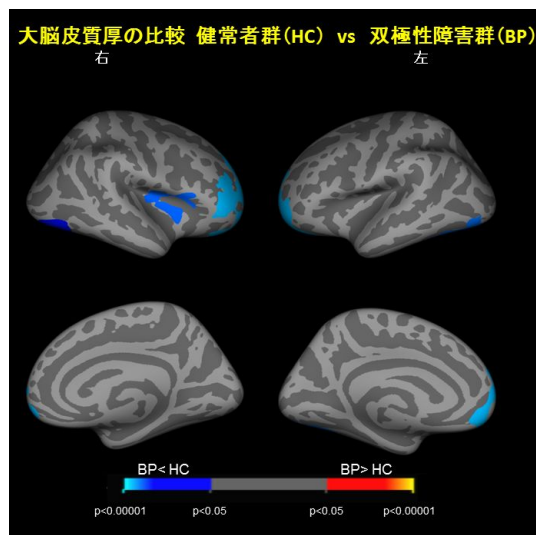
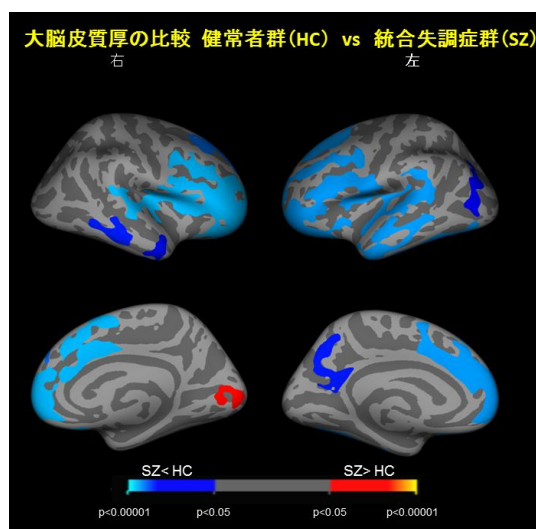
統合失調症患者群（N=20）、双極性障害患者群（N=15）、健常者群（N=20）に対して大脳皮質厚と皮質下における関心領域体積の解析を行った。大脳皮質厚の比較では、Freesurfer の一般線形モデルを用いた。性、年齢を Nuisance Factor として調整し、統合失調症患者群対健常者群、双極性障害患者群対健常者群、統合失調症患者群対双極性障害患者群の比較を行った。多重比較の補正は Monte-Carlo Simulation を用いた(Threshold:P<0.05)。また、皮質下における関心領域の比較では性、年齢、頭蓋内容積（ICV）を共変量とした共分散分析で比較を行った。

C. 研究結果

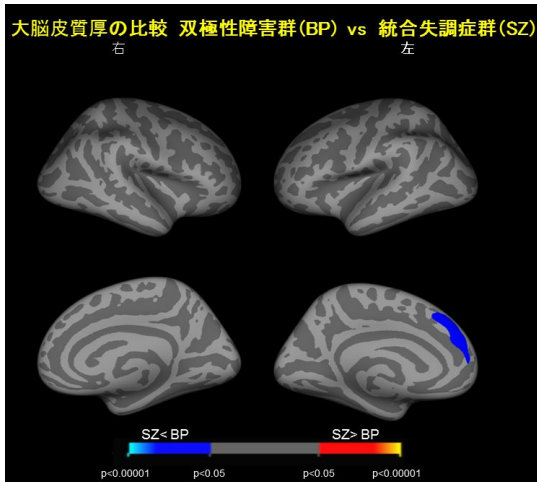
脳形態 MRI を用いた初発統合失調症患者と健常者の判別では、初発統合失調症患者と健常者の判別率の比較で検証コホートの判別率は男性で 87%、女性で 81%であった。

双極性障害、統合失調症の大脳皮質厚については、健常者群と比較した際に統合失調症患者群では前・側頭部を中心に広範囲に及ぶ大脳皮質厚の減少が見られ、双極性障害患者群ではより限局されるが、

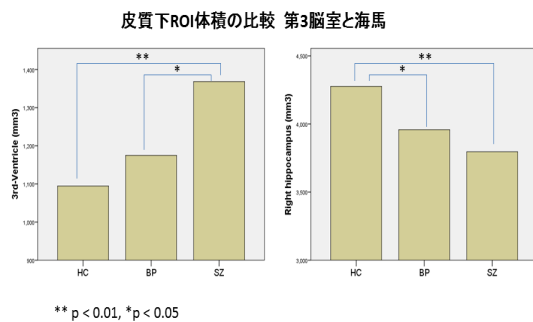
下前頭回や眼窩前頭皮質、島回など、統合失調症患者群と共通した部位で大脳皮質厚の減少を認めた。



統合失調症患者群と双極性障害患者群の比較では内側上前頭回で大脳皮質厚の有意差（統合失調症患者群 < 双極性障害患者群）が見られたが、比較的小さな Cluster であった。



一方、皮質下の構造では、統合失調症患者群では視床、海馬、扁桃の体積減少など多くの変化が見られ、統合失調症患者群では双極性障害患者群と比較して有意な脳室の拡大が見られたのに対して、海馬の体積減少は統合失調症患者群と双極性障害患者群の両方で見られた。



D. 考察

脳形態 MRI を用いた初発統合失調症患者と健常者の判別については、関心領域の体積と大脳皮質厚の組み合わせで初発統合失調症患者と健常者を比較的高い割合で判別することができたことから、MRI 画像の自動解析によって得られるデータ

が統合失調症の早期診断に役立つ客観的な生物学的指標となり得ることが示唆された。

双極性障害と統合失調症の大脳皮質厚については、本研究で統合失調症患者群と双極性障害患者群で共通した脳構造の変化（下前頭回や眼窩前頭皮質、島回における大脳皮質厚の減少と海馬体積の減少）が見られた点は、統合失調症と双極性障害が共通した genetic roots を有すると報告している近年の研究と矛盾しない。その一方で、統合失調症患者群を双極性障害患者群と直接比較すると脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮質厚の減少などが見られ、脳構造の変化が統合失調症患者群の方が双極性障害患者群よりも大きかったことから、両疾患の鑑別に脳画像解析で得られる関心領域の体積や大脳皮質厚などのデータが応用できる可能性も示唆された。しかしながら、今後臨床で両疾患の鑑別診断に脳画像検査を応用するためにはさらに疾患特異的な所見や両疾患を直接比較したデータを蓄積する必要があると言える。

2. NIRS 検査の臨床応用の可能性についての研究

B. 研究方法

対象は東京都立松沢病院の外来/入院患者のうち書面による同意が得られた統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害の患者と同じく書面による同意が得られた健常者である。

MRI を用いた研究と同様に、本研究も東京都立松沢病院の研究倫理審査会において承認を得て行っている。

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

臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率に影響を与える要因についての検討 [第 3 年度]

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

双極性障害の軽躁状態における脳活動についての多角的な検討 [第 3 年度]

双極性障害患者 27 名 (軽躁状態 11 名、抑うつ状態 16 名) と年齢性別を一致させ

た健常対照群 12 名について NIRS を用いて VFT 中の脳活動を比較した。躁状態の症状評価は Young Mania Rating Scale (YMRS) を用いて行った。11 名の軽躁状態患者の内、8 名では軽躁状態が消失した後に 2 回目の NIRS による測定を行い、同一被験者内で軽躁状態がある時とない時の間で脳活動を比較した。

感情障害の治療経過における脳活動の縦断的变化についての検討 [第 3 年度]

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

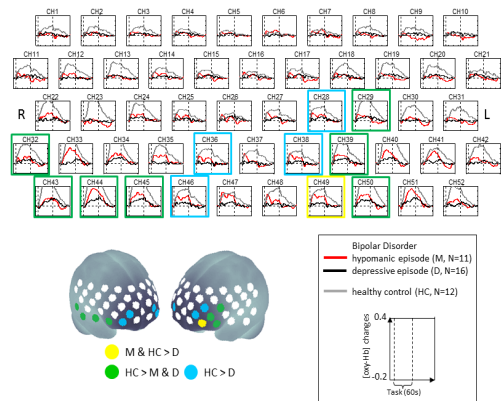
C. 研究結果

臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率に影響を与える要因についての検討では、臨床診断と NIRS 波形による分類の一致率は大うつ病性障害で 38.9% (21/54

名) 双極性障害で 63.4% (26/41 名) 統合失調症では 67.8% (21/31 名) であった。また、気分障害患者を対象とした検討では、年齢と前頭部積分値が有意な負の相関を示した ($r = -0.278$, $p = 0.001$)。第一度近親に精神疾患罹患者がいる (遺伝負因が推定される) 群ではない群よりも重心値が大きい傾向 ($\chi^2 = 2.22$, $p = 0.099$) を示し、また BSDS 得点が高く、双極スペクトラム傾向が強いほど前頭部の傾きが緩やかな傾向を示し ($r = -0.258$, $p = 0.006$) より双極性障害に類似する波形パターンを示していた。一方、統合失調症患者 ($N = 28$) について、臨床診断と NIRS 波形による分類が一致しなかった患者 ($N = 8$) では、一致していた患者 ($N = 20$) と比べて、検査時の PANSS 得点のうち、三因子モデルでは陽性症状尺度 (平均 \pm SD : 一致群 11.1 ± 4.2 点, 不一致群 20.2 ± 10.0 点, $p = 0.076$)、五因子モデルでは Activation 因子 (一致群 : 9.3 ± 2.5 点, 不一致群 : 15.0 ± 5.3 点, $p = 0.047$) の値が高値となった。

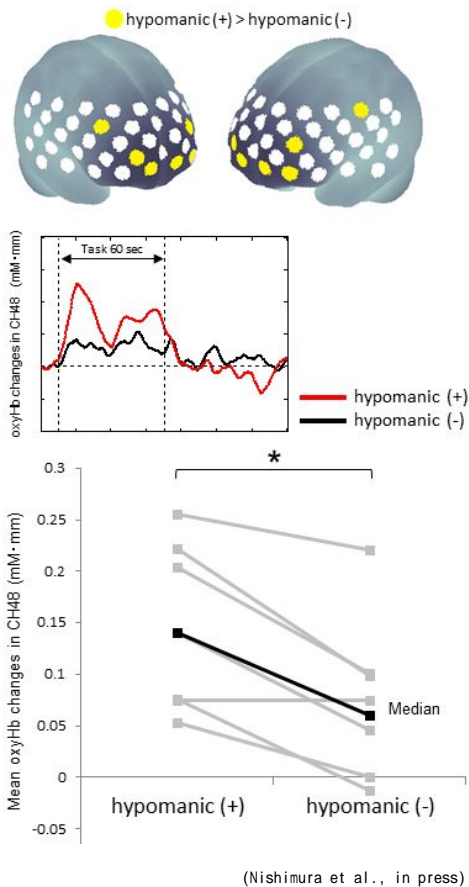
双極性障害の軽躁状態における脳活動についての検討では、VFT の成績は軽躁状態群、抑うつ状態群、健常者群の間で有意差は見られなかったが、両側の背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) VLPFC、右側の aTC に位置する 12 チャンネル (CHs 28, 29, 32, 36, 38, 39, 43- 46, 49, 50) では VFT 中の NIRS 波形に有意な群間差が見られた (FDR-corrected $p < 0.05$)。また、有意差が見られた 12 チャンネルすべてで抑うつ状態群の方が健常者群よりも VFT 中の脳活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

ル (CHs 29, 32, 39, 43- 45, 50) では軽躁状態群の方が健常者群よりも脳活動の変化が有意に小さかった。

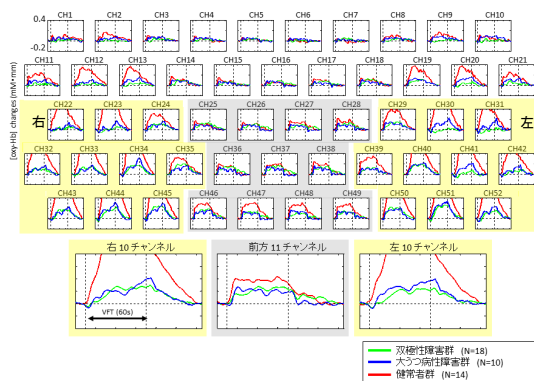


(Nishimura et al., in press)

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



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



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

D. 考察

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

とが明らかになった。一方、統合失調症患者群では臨床診断とNIRS波形による分類が一致しなかった群で陽性症状尺度とActivation因子が高かったことから検査時の状態像が波形パターンに影響を与える可能性があることが示唆された。

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

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

性の増加が社会適応の改善とそれぞれ相関していたことから、これらの脳領域の活動性の増加が社会適応改善の生物学的指標となる可能性が示唆された。

E. 結論

MRI画像を解析した結果から、関心領域の体積と大脳皮質厚が初発統合失調症の診断補助として応用できる可能性が示唆された。一方、統合失調症と双極性障害の鑑別診断補助としては、統合失調症で特異的な脳室の拡大や内側上前頭回における大脳皮質厚の減少が見られ、統合失調症の方が双極性障害よりもより強い脳構造の変化が見られたものの、いくつかの共通した所見も見られたため、今後は疾患特異的な変化に注目した研究だけでなく、両疾患を直接比較した研究による知見を蓄積することが必要と言える。

一方、NIRS波形を用いた疾患横断的な検討では、年齢、家族歴、自記式質問紙によるbipolarityの評価、検査時のPANSSを用いた状態像の評価のいずれもがNIRS波形による鑑別診断の精度を向上させるために有益な情報となることが示唆された。一方、双極性障害の状態像に注目した検討では、軽躁状態の方が抑うつ状態よりもVFT中の脳活動の賦活が大きいことや、軽躁状態の時の方がVFT中の脳活動の賦活が軽躁状態ではない時よりも大きくなることが確認され、前頭部の脳活動が状態像を評価する客観的な指標となる可能性が示唆された。また、測定間隔を統制した条件では双極性障害と大うつ病性障害においてNIRS波形の縦断

的变化が社会適応の生物学的な指標となりうる事が明らかになった。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 132(1):54-61. [DOI:10.1016/j.schres.2011.07.014]
- [2] Orikabe L, Yamasue H, Inoue H, Takayanagi Y, Mozue Y, Sudo Y, Ishii T, Itokawa M, Suzuki M, Kurachi M, Okazaki Y, Kasai K. (2011) Reduced amygdala and hippocampal volumes in patients with methamphetamine psychosis. *Schizophr Res.* 132(2-3):183-9 [DOI:10.1016/j.schres.2011.07.006]
- [3] Takayanagi Y, Takahashi T, Orikabe L, Mozue Y, Kawasaki Y, Nakamura K, Sato Y, Itokawa M, Yamasue H, Kasai K, Kurachi M, Okazaki Y, Suzuki M. (2011) Classification of first-episode schizophrenia patients and healthy subjects by automated MRI measures of regional brain volume and

cortical thickness. *PLoS One.* 6(6): e21047.

[DOI:10.1371/journal.pone.0021047]

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

【邦文雑誌】

- [5] 福田正人, 吉田寿美子, 杉村有司, 小川勝, 大溪俊幸, 樋口智江, 内山智恵, 安井臣子 (2012) 光トポグラフィー検査 (NIRS) による脳機能測定. *検査と技術* 40:182-188.
- [6] 鈴木道雄, 川崎康弘, 高柳陽一郎, 中村主計, 高橋務 (2012) 構造 MRI による統合失調症の補助診断の可能性 (特集 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) *精神神経学雑誌* 114(7), 807-811 .

2. 学会発表

【国際学会】

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

【シンポジウム・招待講演】

[2] 西村幸香．精神科領域における NIRS の臨床応用．シンポジウム II 「機能画像と高次脳機能」．第 17 回認知神経科学会学術集会．2012 年 9 月 30 日．東京

[3] 西村幸香．NIRS の臨床応用：双極性障害における検討．シンポジウム 3 「NIRS の臨床応用 - 精神疾患に関連して」．第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会．2013 年 11 月 7 日．高知

【一般演題】

[4] 西村幸香，高橋克昌，岡田直大，大溪俊幸，中北真由美，樋口智江，安井臣子，内山智恵，鶴見明子，岡崎祐士，笠井清登．NIRS 波形と臨床的特徴を用いた統合失調症と双極性障害の鑑別の試み．第 7 回日本統合失調症学会．2012 年 3 月 17 日．名古屋

[5] 西村幸香，高橋克昌，大溪俊幸，高柳陽一郎，岡田直大，中北真由美，樋口智江，安井臣子，内山智恵，岡崎祐士，笠井清登．NIRS 信号を用いた疾患判別と病歴聴取による診断分類の一致率の検討．第 8 回日本統合失調症学会．2013 年 4 月 18 日．浦河

3. その他

[1] 大溪俊幸，高橋克昌，西村幸香，池田伶奈，岡田直大，岡崎祐士．光トポグラフィ検査による精神疾患の鑑別診断補助．臨床病理レビュー特集第 151 号，印刷中

[2] 西村幸香．精神科領域における NIRS の臨床応用．認知神経科学．14(3): 183-189 (2012.12)

[3] 西村幸香．精神科診断における NIRS．特集 I. NIRS の臨床応用．精神科．23(4): 397-404 (2013.10)

H. 知的財産権の出願・登録状況： なし