

MRI を用いた気分障害の診断補助法についての実用化研究

分担研究課題：MRI を用いた気分障害の診断補助法およびゲノム情報やNIRS 計測との相補的利用法の開発

研究分担者 笠井 清登

東京大学医学部附属病院 精神神経科 教授

研究要旨

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、双極性障害や統合失調症の患者がうつ病と誤診されることがあり、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）が気分障害の補助診断法として実用化されているが、MRI は脳部位間の結合や脳深部の情報を高空間解像度でとらえるため、NIRS と相補的な検査法の開発として、独創的な取り組みとなると考えられる。

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、撮像プロトコルや取得する臨床指標の共通化をおこなった。また、倫理関係、テストスキャンと品質管理、データベース構築に関して、全参加施設の合意の上で、研究計画を策定した。

このたびの取り組みは、今後行われるであろう他の精神医学分野の多施設共同研究に応用することが可能であると、推測される。また本研究においては、今後本格化するデータ収集、補助診断システムの構築、実用化に向けた取り組みへの流れの重要な基盤として、意義深いものであると考える。ひいては、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化、当事者中心の精神科医療の実現が図れるものと期待できる。

A 研究目的

本研究は、代表的拠点が連携したオールジャパン体制により、安静時機能的 MRI（resting-state fMRI [rs-fMRI]）および構造 MRI を用いて、気分障害の客観的な診断に有用な脳機能・構造評価システムを構築し、診療場面における補助検査として実用化することを目的とする。

気分障害の診断は症状に基づいて行われ、過去の躁病エピソードを本人が認識していない場合や、将来双極性障害を呈する可能性があってもうつ病エピソードしか呈したことがない場合、うつ病と診断されうる。陽性症状が微弱でうつ症状が前景にたつ発症臨界期の統合失調症患者も、うつ病と誤診されやすい。これらの患者に抗うつ剤を投与すると、躁・精神病状態や自殺関連行動のり

スクがある。したがって、気分障害患者の鑑別診断補助を行うバイオマーカーの必要性は高い。

MRI による脳機能・構造の簡便で定量的な評価システムを構築することで、背景疾患（うつ病、双極性障害、統合失調症など）の鑑別が難しいうつ症状を呈する患者の疾患診断に有用で、したがって当事者や家族が理解し納得しやすいような臨床検査を実現し、それを診療場面において実用化する。包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動で確立した多施設共同 MRI 研究体制と MRI 共通プロトコルを、気分障害の MRI 補助診断法の実用化研究に応用する。気分障害の補助診断法が実用化された例は、先進医療に認められた光トポグラフィー（near-infrared spectroscopy [NIRS]）を除いて国内外に例がなく、NIRS では困難であっ

た脳部位間の結合や脳深部の情報、脳構造の特徴を高空間解像度でとらえることが出来るため、NIRS と相補的な検査法の開発として、国際的にもても独創的な取り組みとなると考えられる。

B. 研究方法

本研究では3年間で、うつ病・双極性障害・統合失調症の患者を対象に、気分障害(大うつ病性障害、双極性障害)および統合失調症の rs-fMRI および T1 強調画像を撮像し、データベースを作成し、そのうえで MRI 検査による鑑別診断補助システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう有効性の実証を行うことを計画している。本研究の特徴は、従前は個々に精神疾患関連の MRI 脳画像研究を進めてきた施設が複数参加する、多施設共同研究であることである。したがってデータ収集を実際に開始する前に、すべての参加施設が情報や認識を共有し、可能な範囲でプロトコルの共通化をおこない、施設間に生じうる相違を極力減らし、本研究を円滑に進められるよう慎重に準備を進めた。当施設はこれまでに、包括型脳科学研究推進支援ネットワーク活動において、精神疾患の MRI 脳画像と付随する臨床情報を多数例収載したデータベースの構築に貢献し、MRI 画像の収集・管理・解析に関するプロトコルの標準化を進め、研究者コミュニティに対する普及活動と運用支援を行ってきたが、これらを通じて確立した手法を本研究にも応用した。具体的には、以下の①～④を行った。MRI 撮像条件や取得する臨床指標などを共通化する必要があるため、まずは各施設の実際の研究体制や撮像方法などの情報収集をおこない、続いて、得られた情報に基づき全参加施設の合意の上で、プロトコルの共通化をおこなった。すべての参加施設で、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認を受けているか、確認した。試験撮像およびその品質管理を施行した。多数の画像データおよび臨床データを解析する上で、その管理が非常に重要であるため、データベース化の準備を進めた。

C. 研究結果

プロトコルの共通化

まずは共通撮像プロトコルの策定をすすめた。構造 MRIT1 強調画像は、ADNI プロトコルに基づき、ボクセルサイズが $1 \times 1 \times 1.2\text{mm}$ の通常撮像を原則推奨とした。また rs-fMRI については、もともと施設間

で開閉眼の指示が異なっていたが、脳プロのプロトコルに合わせ、開眼指示・固視点呈示などの条件を統一化した。また従前は、画像の歪みや信号強度のムラを補正のためのファントム撮像をおこなう施設とおこなわない施設があったが、各施設が ADNI ファントムを用いたファントム撮像を定期的に施行することとした。

次に、臨床指標の共通化をおこなった。従前は各施設における個々の研究では異なる臨床指標が用いられていたが、多施設共同研究である本研究に向けて統一の臨床指標を整備した。採用する指標の選択にあたっては、指標の信頼性や汎用性を考慮した。臨床診断には SCID-I/P (DSM-IV-TR のための構造化面接-患者用版) を、健常対照群のスクリーニングには SCID-I/NP (DSM-IV-TR のための構造化面接-非患者用版) もしくは M.I.N.I. (精神疾患簡易構造化面接法) を用いることとした。抑うつ状態の評価には GRID-HAMD (ハミルトンうつ病評価尺度用半構造化面接)、躁状態の評価尺度には YMRS (ヤング躁病評価尺度)、機能の評価には GAF (機能の全体的評定)、知的機能の評価には JART (Japanese Adult Reading Test) を、それぞれ使用することとした。また、rs-fMRI 検査中の眠気を、スタンフォード眠気スケールを用いて段階付けすることとした。脳構造・機能との関連が報告されている利き手や社会経済状態の評価については、多施設共同研究に適した評価尺度がなかったため、新たに尺度を作成し、関連論文を投稿中である。その他、服用中の薬剤や発症年齢、既往歴や家族歴など、情報を取得すべき項目を決定し、共通で使用するデータ入力シートを作成した。

倫理関係

すべての参加施設における、本研究を進めるために必要な倫理委員会の承認をチェックした。特に本研究では、画像データや臨床データをデータベースに格納し、またデータ収集施設とは別の施設が解析を行うことがあるため、この点を留意して各施設が倫理委員会による承認を完了する必要があることを、情報共有した。

テストスキャンと品質管理

各施設でテストスキャンを行い、その品質チェックを終了した。特に rs-fMRI の画像は、ベンダー間の相違が顕著であり、解析時にこの点を留意する必要があることを認識した。さらに、放射線医学的読

影を通じた品質管理について、各施設における実際の方法を相互に確認した。

データベース化

データベースの拠点を決定し、データベースの枠組みを策定した。実際の運用に向けて、細部の調整を含め、データベース構築を開始した。

D. 考察

従前の精神疾患 MRI 脳画像研究においては、施設間で撮像方法や臨床評価方法に相違があり、そのまま多施設共同研究を進めることは困難であった。したがって複数の中核的な研究機関が参加する本研究では、プロトコルの共通化をおこなった。こうしたプロセスは、本研究の今後の解析や実用化に向けた取り組みへの流れの基盤として、意義深いものであると期待する。

E. 結論

このたび、MRI を用いた気分障害の診断補助法の実用化に向けた、多施設共同研究におけるデータ収集、解析および診断法確立に先立ち、共通のプロトコルを策定した。これをもとに、今後は本格的にデータ収集をすすめ、MRI 検査による標準化された補助診断システムを構築し、構築したシステムを診療場面で実用化できるよう完成度を高めてその有効性の実証を行う計画である。検査結果にもとづいた気分障害の診断を実用化することで、診断の確実性の向上、治療法選択の適正化を通じて、気分障害の速やかな回復と予後の改善を図ることができ、また検査結果を当事者と共有することで当事者中心の精神科医療が可能となり、それらを通じて精神科医療の質の向上による医療経済的な寄与が図れるものと期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Chou P-H, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, **Kasai K**: Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 49:63-69, 2014 Mar. (DOI : 10.1016/j.pnpbp.2013.11.009.)
- 2) Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, **Kasai**

- K**: Potencial biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. *Social Neuroscience* 9:63-73, 2014 Feb. (DOI : 10.1080/17470919.2013.861359.)
- 3) Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, **Kasai K**: Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res* 150(2-3):459-67, 2013 Nov. (DOI : 10.1016/j.schres.2013.08.026.)
 - 4) Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Kawasaki S, Yamasue H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwayama Y, Yamada K, Yoshikawa T, **Kasai K**: Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. *NeuroImage* 85 Pt 1:527-34, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.08.021.)
 - 5) Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, **Kasai K**: A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage* 83:158-73, 2013 Dec. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.06.043.)
 - 6) Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, **Kasai K**, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage* 85 Pt 1: 498-507, 2014 Jan. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.05.126.)
 - 7) Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, **Kasai K**: 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 Pt 1:518-526, 2014 Jan. (DOI : 10.1016/j.neuroimage.2013.04.050.)
 - 8) Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, **Kasai K**: Genetic influences on frontal activation during a verbal fluency task: a twin study based on multichannel near-infrared

- spectroscopy. **Neuroimage** 85 Pt 1:508-17, 2014 Jan. (DOI:10.1016/j.neuroimage.2013.03.052.)
- 9) Koike S, Nishimura Y, Takizawa R, Yahata N, **Kasai K**: Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: A possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response. **Frontiers in Schizophrenia**, 14;4:145, 2013 Nov. (DOI: 10.3389/fpsy.2013.00145.)
2. 学会発表
- 1) 里村嘉弘、滝沢龍、小池進介、木下晃秀、榊原英輔、西村幸香、**笠井清登**: 近赤外線スペクトロスコピーを用いて計測した語流暢性課題中の前頭前皮質の賦活反応性と主観的 QOL との関連 .第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2013 年 11 月 23 日 . (ポスター)
- 2) 山岸美香、櫻田華子、里村嘉弘、滝沢龍、成松裕美、岡村由美子、清水希美子、西村幸香、近藤伸介、**笠井清登**: うつ症状を呈する精神疾患患者の特徴 . 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2013 年 11 月 23 日 . (ポスター)
- 3) 櫻田華子、山岸美香、里村嘉弘、滝沢龍、成松裕美、岡村由美子、清水希美子、西村幸香、近藤伸介、**笠井清登**: 大うつ病性障害患者への JART25 実施の有用性 .第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2013 年 11 月 23 日 . (ポスター)
- 4) **笠井清登**: 精神疾患のトランスレータブル脳画像・生理指標 . 第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会、高知、2013 年 11 月 8 日 . (教育講演)

G . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。