

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：気分障害補助診断法としてのMRI についての
NIRS をモデルとした実用化システム開発研究**

研究分担者 福田正人

群馬大学大学院医学系研究科神経精神医学・教授

研究要旨

精神疾患の診断と治療についての臨床検査としてMRI 検査を利用可能にしていくために、実用化について先行している近赤外線分光鏡法（near-infrared spectroscopy (NIRS)）をひとつのモデルとして、その取り組みの展開を振り返り検討を行った。その結果、先進医療を経て保険収載を目指すという取り組みが適切であること、保険収載に当たっては多数の対象者についての多施設研究を行ってその有用性を確認し、論文として発表することが重要であることが明らかとなった。こうした取り組みは、精神疾患の診療の客観性や定量性の改善に資するとともに、精神医療の可視化により当事者中心の医療を推進する手がかりとなるもので、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすものである。

A. 研究目的

精神疾患の診断と治療についての臨床検査としてMRI 検査を利用可能にしていくためには、精神疾患についての臨床検査を確立したモデルを参考にした取り組みが有用と考えられる。そこで、実用化について先行している近赤外線分光鏡法（near-infrared spectroscopy (NIRS)）をひとつのモデルとして、その取り組みの展開を振り返り検討を行った。

NIRS 検査は2002年4月より保険収載されており（検査項目：D236-2 光トポグラフィ 670点）、「言語野関連病変（側頭葉腫瘍等）又は正中病変における脳外科手術に当たり言語優位半球を同定する

必要がある場合」「難治性てんかんの外科的手術に当たりてんかん焦点計測を目的に行われた場合」が適用となっている。

精神疾患については、2009年4月に「光トポグラフィ検査を用いたうつ症状の鑑別診断補助」として、精神医療分野で初めて厚生労働省から先進医療の承認を受けた。うつ状態の鑑別診断のための補助検査として有用性が認められたもので、大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症の臨床的な診断について、確認したり、見逃しに気付いたり、患者への説明の際に、補助として利用することができる。

(1)先進医療の適応

先進医療の対象となるのは、うつ症

状を呈している、ICD-10のF2(統合失調症圏)またはF3(気分障害圏)が強く疑われる、脳器質的疾患に起因するものではない、の条件を満たす場合である。13000円程度で実施している医療機関が多い。

(2) 先進医療の施設基準

先進医療を実施するためには、施設基準を満たしていることについて地方厚生局での承認が必要であり、その概要は以下のとおりである。

(1) 医師についての基準として、精神科または心療内科について5年以上の経験がある、精神保健指定医である、光トポグラフィー検査について1年以上の経験がある、光トポグラフィー検査について5症例以上の経験がある。

(2) 保険医療機関についての基準として、精神科・心療内科・神経内科・脳神経外科のいずれかを標榜する、神経内科または脳神経外科の常勤医がいる、臨床検査技師がいる、医療機器保守管理体制が整備されている、倫理委員会があり光トポグラフィー検査について承認を得ている、医療安全管理委員会が設置されている、光トポグラフィー検査について5例以上の実績がある。

このように先進医療として認められ25施設で実施されてきた精神疾患のNIRSについて、さらに実用化を図ることを、本研究の目的とした。

B. 研究方法とC. 研究結果

(1) 多施設共同研究の実施と論文発表

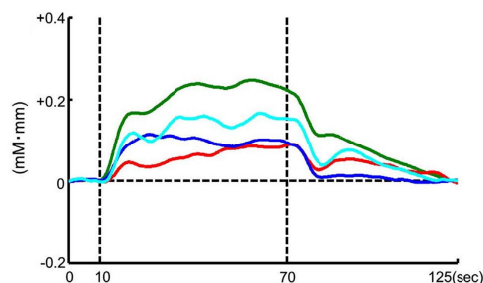
先進医療と同じ検査法を用いた多施設

共同研究を行い、その結果を論文として発表した(Takizawa R *et al.*: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507)。

多施設論文の概要

多施設論文の結果は、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名を対象として、1施設のデータをもとに定めた基準にもとづいて他の6施設のデータを検討したところ、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、というものである。

この結果については、いくつか前提がある。第一は、対象となった患者についての前提で、DSM-IV-Rにもとづく診断が確実なことを条件としたため、綿密な診察を行っても診断が難しい患者は含まれていなかった。また、一定の年齢の範囲である程度のうつ状態にある方を対象としたので、高齢者やごく軽症の患者は除外した。さらに測定がうまくできなかったデータも除外した。その結果、最終的な結果は185名(双極性障害45名、うつ病74名、統合失調症66名)の方について得られたものであった。



第二は、診断の仕方についての前提で、うつ状態にある「双極性障害または統合

失調症」と「うつ病」の比較が中心で、双極性障害と統合失調症、あるいは精神疾患と健常者という比較は補助的なものであった。第三は、結果に影響を与える可能性のある要因についての前提で、多くの対象者が向精神薬を服用していたので、服薬の影響を考慮する必要がある。また、測定にあたって皮膚の血流の影響は検討しなかった。

これら 3 つの前提については、付録のなかで予備的な解析の結果を示してあるが、結果の意味を考えるうえで念頭に置く必要がある。

プレスリリース

この多施設論文については、2013.6.17. にプレス発表を行った。その内容は以下のようなものであった。

【概要】

精神医療において精神疾患は、問診により得られる情報に基づいて診断や治療されることが主流であり、客観的な「バイオマーカー（生物学的指標）」に基づいて進められていないことが問題とされてきました。精神疾患の鑑別診断や治療評価の際に患者や医師の助けとなるバイオマーカーを確立することは、精神疾患の診断や治療を評価できる検査の開発につながり、ひいては個別治療の質の向上をもたらさだろうと考えられています。

群馬大学大学院 医学系研究科 神経精神医学 教授 福田正人、東京大学大学院 医学系研究科 精神医学分野 助教 滝沢龍、教授 笠井清登らのグループは、うつ症状を伴う精神疾患（大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症）の鑑別を診断

する指標として、光トポグラフィーにより得られる脳機能指標の有用性を検討しました。本研究は、群馬大学・東京大学・国立精神神経医療研究センター(NCNP)など日本全国の 7 施設が参加する多施設共同研究として行われ、うつ症のある患者さん 673 名と健常者 1,007 名が課題を実施している間の脳機能を、光トポグラフィーを用いて測定しました。その結果、脳機能指標を用いた鑑別診断では、大うつ病性障害と臨床診断された患者さんのうち 74.6%、双極性障害もしくは統合失調症と臨床診断された患者さんのうち 85.5% を正確に鑑別できました。さらに、同じ脳機能指標を用いて全く独立に光トポグラフィーを用いた測定を行ったところ、残りの 6 施設においても同等の結果が得られました。本研究は、光トポグラフィー由来の脳機能指標により、うつ症状を伴う精神疾患の鑑別診断を高い判別率で行えることを示した初めての大規模研究です。加えて、本研究での鑑別診断は、精神医療分野で唯一の先進医療として、厚生労働省に承認されている「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」と同様の方法で行われており、大規模かつ多施設研究によって、精神疾患の鑑別診断補助における光トポグラフィー検査の一定の有用性を再検証したものです。

本成果は、NeuroImage 電子版にて 6 月 10 日（米国西海岸夏時間）に発表されました。なお、本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また文部科学省新学術領域研究などの助成を受けて行われました。

【研究の背景】

DALYs (Disability-Adjusted Life Years) という、疾病により失われた生命や生活の質を包括的に測定するための指標を用いると、精神・神経疾患全体では心血管疾患やガンと同等の疾病負担があることが知られています。年齢別で考えると、特に思春期から若年成人期に集中して疾病負担の割合が高くなっています。したがって、早期に正確な精神疾患の診断と治療が行われることが望まれており、そのための客観的なバイオマーカーの開発が期待されてきました。しかしながら現状は、精神疾患の診断は患者本人や家族からの報告と医師による見立て（言動の観察と病状変化）から行われています。そのため、治療の過程で診断や治療方針が変更されることもしばしばで、残念ながら、正確な診断や治療の遅れをきたすこともあります。

精神疾患の鑑別の中でも、さまざまな診断で共通して存在しうる「うつ症状」は、臨床現場の医師たちにも鑑別診断が難しい症状の一つと考えられています。当初は「うつ症状」だけを呈しているうつ病（大うつ病性障害）と診断しても、その後に治療の過程で「躁症状」や「精神病症状」を呈して、双極性障害や統合失調症であったことがわかる場合も少なくないのです。そのため、共通した「うつ症状」があっても、鑑別診断に役立つバイオマーカーが期待されています。

こうした診断や治療に役立つバイオマーカーとして、血液検査を筆頭に、さまざまな試みが行われています。神経画像測定 (Neuroimaging) もその一つの候補で

あり、特に光トポグラフィー検査は、簡便で非侵襲的であり、明るい部屋で自然な座った姿勢で、短時間に検査を受けることができることから、患者さんへの負担が少ないものです。病状や身体的条件による制約が少ない利点があるため、精神疾患のための臨床応用の面から期待されています。日本では、精神医療分野で唯一の先進医療「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年に承認され、その有用性の評価が日本全国で続いています。

これまで神経画像研究は、患者群と健常被検者群とのグループ平均としての比較や、患者群同士のグループ平均としての比較による数十例程度のグループ間の比較検討が一般的でした。それに対して、本研究では実際の臨床場面での応用可能性を検討するために、神経画像検査を個別に鑑別診断補助として用いる場合、個人レベルでどの程度の精度が得られるのかを大規模な多施設研究で明らかにすることを試みました。

【研究の内容】

本研究は、群馬大学・東京大学・国立精神神経医療研究センター (NCNP)・昭和大学 (現・慶應大学)・福島県立医科大学・鳥取大学・三重大学の多施設共同研究として進め、精神疾患 673 名・健常者 1,007 名を対象としました。共通して「うつ症状」がある 3 つの精神疾患 (大うつ病性障害・双極性障害・統合失調症) のうち、一人一人をどの程度正確に鑑別できるかを、光トポグラフィー検査による脳機能計測の指標から検討しました。1 施設のデータでの結果だけでなく、同じ

脳機能指標を用いて、全く独立に計測した残りの6施設データでも同様の結果が得られるかを再確認することで、一般化への可能性の高さを確認することを目的としました。

すべての施設で、同じ簡便な言語流暢性課題中の脳機能測定を同じ様式の光トポグラフィー検査で行い、計測信号の時間的变化から特徴的な指標を抽出しました。その指標から臨床診断と比較すると、大うつ病性障害のうち74.6%、双極性障害もしくは統合失調症のうち85.5%を正確に鑑別することができました。1施設のみでも残りの6施設でも同等の結果を示しました。

本研究は、主要な精神疾患の鑑別診断補助において、光トポグラフィー検査の有用性を示した初めての大規模研究です。光トポグラフィー検査により、うつ症状を伴う精神疾患（大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症）の鑑別診断補助を高い判別率で行うことが出来ることを示唆しています。

【今後の展望】

本成果は、精神医療分野におけるバイオマーカーとしての可能性の一端を示したものです。今後の研究では、治療の必要性の判断、治療効果の判定、予後の予測、スクリーニングなどのツールとして、この方法論だけでなく様々な方法論で、応用の可能性をさらに検討していくべきであると考えています。

光トポグラフィーの信号は、年齢や性別によって多少異なる傾向があると言われており、本研究では各疾患群の年齢と性別の割合を同じように揃えて検討しま

した。一方で、年齢と性別を揃えずに検討しても同様な結果になることも確認しました。そのほか、自律神経系などの身体状況や脳解剖学的な個人差によって一部で影響を受ける可能性が指摘されており、さらなる研究が必要です。将来これらの光トポグラフィー検査への影響を正確に組み入れることができれば、結果の精度向上にもつながると考えられます。

こうした取組みが、精神疾患についての研究成果を診断や治療に役立つ臨床検査として実用化する最初の例となり、今後さまざまな研究成果の実用化を進めるうえでの先例としての役割を果たすことになることが期待されます。

(2)保険収載内容

上記の結果などをもとに、精神疾患についての光トポグラフィー検査は2014年4月より保険収載となった。

保険収載項目

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

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等を行っている精神保健指定医による場合 400点

ロ．イ以外の場合 200点

保険請求要件

ア．抑うつ症状を有している場合であって、下記の（イ）から（ハ）を全て満たす患者に実施し、当該保険医療機関内に配置されている精神保健指定医が鑑別診断の補助に使用した場合に、1回に限り

算定できる。また、下記の(イ)から(ハ)を全て満たしており、かつ、症状の変化等により、再度鑑別が必要である場合であって、前回の当該検査から1年以上経過している場合は、1回に限り算定できる。

(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。

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。

D. 結論

精神疾患の診断と治療についての臨床検査としてMRI検査を利用可能にしているために、実用化について先行している近赤外線スペクトロスコピー near-infrared spectroscopy (NIRS)をひとつのモデルとして、その取り組みの展開を振り返り検討を行った。その結果、先進医療を経て保険収載を目指すという取り組みが適切であること、保険収載に当たっては多数の対象者についての多施設研究を行ってその有用性を確認して、論文として発表することが重要であることが明らかとなった。こうした取り組みは、精神疾患の診療の客観性や定量性の改善に資するとともに、精神医療の可視化により当事者中心の医療を推進する手がかりとなるもので、結果として精神医療の向上と医療経済の改善をもたらすものである。

E 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]

【邦文雑誌】

- 1) **福田正人** (2014) 可視化による鑑別診断補助で客観性・定量性を高める。メディカル朝日 2014年2月号:22-23.
- 2) **福田正人** (2014) 光トポグラフィー検査は精神科医療をどう変えるのか? こころの元気+ 8(1):20.
- 3) **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・三村将 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.
- 4) **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.

【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.

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.

【シンポジウム・招待講演 等】

- 1) **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.
- 2) **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.
- 3) **福田正人**: NIRS データの特徴と波形判読の基礎. 第 2 回 NCNP 光トポグラフィ判読セミナー, 東京, 2013.11.16.
- 4) **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.
- 5) 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.

【一般演題】

- 1) 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 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.

3. その他

研究の成果について、以下のメディア報道があった。

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) 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.

F. 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。