

## 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。2009 年に承認された先進医療の実績にもとづいて、うつ病を対象とした「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査が、2014 年より保険収載となり、精神疾患のための臨床検査実用化の第一歩となった。

#### 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 光トポグラフィー 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って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「光トポグラフィー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。

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り、MRI 検査実用化のモデルとすることを目的とした。

#### 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

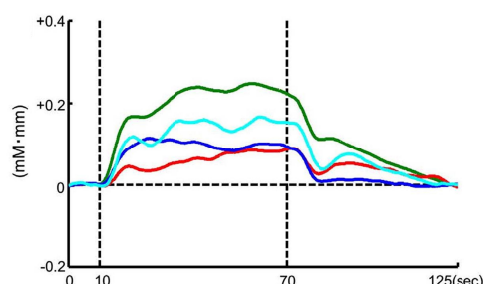
先進医療と同じ検査法を用いた多施設共同研究を行い、その結果を論文として発表した (Takizawa R *et al.*: Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *NeuroImage* 85:498-507 )

全国 7 施設的双極性障害・うつ病・統合失調症の患者 673 名と健常者 1007 名を対象に、計測装置・課題・データ解析法を共通にして検討したものである。患者群のうちうつ状態を示している場合について、うつ病と双極性障害・統合失調症を判定できる基準を 1 施設のデータにもとづいて定め、その基準にもとづいて他の 6 施設のデータをどの程度正しく判別できるかを検討した。

個人ごとに前頭部 11 チャンネルの平均波形を求め、そのうち酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) の平均波形について重心値を算出した。重心値とは、課題開始前～課題終了後の区間における [oxy-Hb] 増加の時間軸上の中心位置である。この重心値が言語流暢性課題 60 秒区間のうちの 44 秒より前にあればうつ病、44 秒より後ろにあれば双極性障害・統合失調症という基準にもとづくと、うつ病の 74.6%、双極性障害・統合失調症の 85.5% のデータを正しく分類できた。

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つ

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。

## (2) 保険収載

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。

### **(3)光トポグラフィー講習会の開催**

こうして確立した検査法や解析法について、NCNP 開催の光トポグラフィー講習会を分担し、講習会の到達目標 30 項目を定めた。光トポグラフィー検査を理解している 6 項目、光トポグラフィー検査が実施できる 6 項目、光トポグラフィー検査のデータを判断できる 9 項目、光トポグラフィー検査の診療での利用の留意点を理解している 9 項目である。

#### **1. 光トポグラフィー検査を理解している**

- 1.1. 保険収載の検査であることを理解している
  - 1.1.1. 適応・施設基準を理解している
  - 1.1.2. 「鑑別診断補助」の意義を十分理解している
  - 1.1.3. 精神疾患への応用の現状を理解している
- 1.2. 光トポグラフィー検査の原理の基本を理解している
  - 1.2.1. NIRS の長所と短所を理解している
  - 1.2.2. 原理的な制約を理解している
  - 1.2.3. 生体計測における位置づけを理解している

#### **2. 光トポグラフィー検査が実施できる**

- 2.1. 光トポグラフィー検査の装置を操作できる
  - 2.1.1. プローブを正しく装着し、装着具合を確認し、修正できる
  - 2.1.2. ノイズやアーチファクトを同定し、低減の対策ができる
  - 2.1.3. 検査に必要な一連の操作ができる
- 2.2. 保険適応の検査を実施できる
  - 2.2.1. 検査全体の流れを理解している
  - 2.2.2. 検査法と注意点を被検者にわかりやすく説明できる
  - 2.2.3. 一人で一連の検査が実施できる

#### **3. 光トポグラフィー検査のデータを判断できる**

- 3.1. データのさまざまな表示法を理解している
  - 3.1.1. スムージング処理を理解している

- 3.1.2. ベースライン補正を理解している
- 3.1.3. 平均波形表示を理解している
- 3.2. ノイズやアーチファクトを判断できる
  - 3.2.1. ノイズやアーチファクトの可能性に気づける
  - 3.2.2. ノイズやアーチファクトを検討する方法を理解している
  - 3.2.3. ノイズやアーチファクトの混じるデータを除外できる
- 3.3. データ判定の流れを理解している
  - 3.3.1. 多施設論文のデータ判定を理解し実施できる
  - 3.3.2. アルゴリズムを視察によって補う方法を理解し実施できる
  - 3.3.3. データ判定の意味を正しく理解している

#### 4. 光トポグラフィー検査の診療での利用の留意点を理解している

- 4.1. 検査を受ける患者への配慮を理解している
  - 4.1.1. 検査希望患者の背景や頻度の多い誤解を理解している
  - 4.1.2. 「鑑別診断補助」の意味を誤解なく患者に説明できる
  - 4.1.3. データ判定の意味を誤解がないように患者に説明できる
- 4.2. 検査の記録についての配慮を理解している
  - 4.2.1. 検査の記録の必要性や書類を理解している
  - 4.2.2. 検査記録の記載における注意すべき点を理解し実行できる
  - 4.2.3. 検査記録が想定外に用いられる可能性を理解している
- 4.3. 光トポグラフィー検査が精神医療にもたらすものを理解できる
  - 4.3.1. 医療における臨床検査の位置づけを一般的に理解している
  - 4.3.2. 患者・家族の検査の受け取めを理解している
  - 4.3.3. 今後の発展方向性や他の検査の将来について見通しをもつ

#### (4)学会誌への総説執筆

日本医師会の学会誌である日本医師会雑誌よりの依頼を受けて、解説「光トポ

グラフィー検査を用いた精神疾患診断」を執筆した（日本医師会雑誌 143:1020-1, 2014）。また、日本精神神経学会の邦文学会誌である精神神経学雑誌よりの依頼を受けて、保険診療としてのNIRSについての総説「『抑うつ状態の鑑別診断補助』としての光トポグラフィー検査 - 精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義」を執筆した（精神誌 117:79-93, 2015）。

ここでは、検査の実際や有用性だけでなく、挙げられている問題点について詳述するよう努めた。具体的には、(1)光トポグラフィー検査という方法論についての問題点（光路長の影響、赤血球凝集の影響、皮膚血流の影響）、(2)エビデンスの蓄積やメカニズムの解明が十分でないとする学問的な問題点、(3)検査結果が一人歩きする危惧や現在の疾患概念が脳画像に対応しうるかという医療の視点からの問題点である。

#### D. 結論

2009年に承認された先進医療の実績にもとづいて、うつ病を対象とした「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィー検査が、2014年より保険収載となり、精神疾患のための臨床検査実用化の第一歩となった。

「自然な状態の被検者の大脳皮質機能を、非侵襲的で簡便に全体として、時間経過に沿って捉える検査」というNIRSの特徴を生かして、精神疾患における前頭葉機能の特徴を捉え、うつ病と臨床診断されている場合に双極性障害や統合失調症である可能性を示唆する検査として

承認された、精神疾患のための臨床検査の第一歩となった。精神疾患の研究において用いられるさまざまなバイオマーカーを実用化することで当事者中心の精神医療を推進する最初の試みとして、「鑑別診断補助」という位置づけを十分に理解した適正な普及が求められる。

## E 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- 1) Fujihara K, Narita K, Suzuki Y, Takei Y, Suda M, Tagawa M, Ujita K, Sakai Y, Narumoto J, Near J, **Fukuda M** (in press) Relationship of  $\gamma$ -aminobutyric acid and glutamate + glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge gambling task. *NeuroImage*, in press.
- 2) Kasai K, **Fukuda M**, Yahata N, Morita K, Fujii N (2015) The future of real-world neuroscience: imaging techniques to assess active brains in social environments. *Neurosci Res* 90:65-71.
- 3) Funane T, Sato H, Yahata N, Takizawa R, Nishimura Y, Kinoshita A, Katura T, Atsumori H, **Fukuda M**, Kasai K, Koizumi H, Kiguchi M (2015) Concurrent fNIRS-fMRI measurement to validate a method for separating deep and shallow fNIRS signals by using multidistance optodes. *Neurophotonics* 2:015003.
- 4) Takei Y, Suda M, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Motegi T, Yamaguchi M, Narita K, **Fukuda M** (2014) Near-infrared spectroscopic study of frontopolar activation during face-to-face conversation in major depressive disorder and bipolar

disorder. *J Psychiatr Res* 57:74-83.

- 5) 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].
- 6) 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]

#### 【邦文雑誌】

- 1) **福田正人** (2015) 「抑うつ状態の鑑別診断補助」としての光トポグラフィ検査 精神疾患の臨床検査を保険診療として実用化する意義. *精神経誌* 117:79-93.
- 2) **福田正人**, 武井雄一, 青山義之, 櫻井敬子, 須田真史 (2014) 光トポグラフィの基礎と理論. *精神科* 25:243-249.
- 3) 滝沢龍, **福田正人** (2014) うつ症状の鑑別診断補助としての光トポグラフィ検査の有用性. *精神科* 25:250-256.

#### 【書籍】

- 1) **福田正人** (2015) 近赤外分光法. 『南山堂 医学大辞典 第20版』, 南山堂, 東京, p.591.
- 2) **福田正人** [監修], 笠井清登・鈴木道雄・三村將・村井俊哉 [編集] (2014) 『精神疾患の脳画像ケースカンファレンス - 診断と治療へのアプローチ』, 中山書店, 東京, pp.348

- 3) **福田正人**, 須田真史, 武井雄一, 山口実穂, 桜井敬子, 成田耕介 (2014) 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) から見た双極性障害. In: Bipolar Disorder 研究会『Bipolar Disorder 12』, アルタ出版, 東京, pp.131-143.

## 2. 学会発表

### 【国際学会】

- 1) Ono H, Imai H, Miyawaki S, Miyata S, Nakatomi H, Mikuni M, **Fukuda M**, Saito N : Development of the rat depression model related to selective white matter injury: Possible aspect of depression related to selective white matter injury. *Neuroscience 2014*, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
- 2) Miyata S, Kurachi, M, Sakurai N, Takahashi K, Yamagata H, Matsuo K, Narita K, **Fukuda M**, Ishizaki Y, Mikuni M : Identical blood biomarkers in late-onset major depressive disorder patients and model mice. *Neuroscience 2014*, Washington DC, USA, 2014.11.15-19.
- 3) Tagawa M, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Sakurai N, Kasagi M, Yamaguchi M, Motegi T, Aoyama Y, Narita K, Hironaga N, Ujita K, Tobimatsu S, Near J, **Fukuda M** : The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during resting state : a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. *19th International Conference on Biomagnetism*, Halifax, Canada, 2014.8.24-28.
- 4) Motegi T, Takei Y, Fujihara K, Suzuki Y, Aoyama Y, Sakurai N, Tagawa M, Yamaguchi M, Narita K, Hironaga S, Tobimatsu S, Near J, **Fukuda M** : The relationship between neurotransmitters and neural oscillation during working

memory task: a combined magnetic resonance spectroscopy and magnetoencephalography study. *19th International Conference on Biomagnetism*, Halifax, Canada, 2014.8.24-28.

- 5) **Fukuda M**, Takei Y, Suda M : Interactive brains in real-world: near-infrared studies of conversation (Session: Real-world application). *BESETO 2014*, Tokyo, 2014.7.25.

### 【シンポジウム・招待講演 等】

- 1) **福田正人** : 「症状にもとづく診断」の意味 (教育講演 2). 第 10 回 日本統合失調症学会, 東京, 2015.3.27.
- 2) **福田正人** : 統合失調症のリカバリーを脳科学から考えられるか? 第 4 回 TOPIC 学術講演会 (特別講演), 徳島, 2015.3.6.
- 3) **福田正人** : 光トポグラフィー検査 - 抑うつ症状の鑑別診断補助. 第 10 回 愛媛 CNS 研究会 (特別講演), 松山, 2015.2.21.
- 4) **福田正人** : 「光トポグラフィー検査による抑うつ症状の鑑別診断補助」 - 精神疾患診療の現状と臨床検査実用化の意義. 日本学術振興会・生体ひかりイメージング技術と応用第 185 委員会 第 2 回研究会, 東京, 2015.2.7.
- 5) **福田正人** : 精神疾患の臨床検査実用化の意義 (シンポジウム 6 : NIRS 検査を精神医療に役立てるには). 第 44 回 日本臨床神経生理学学会学術大会, 福岡, 2014.11.19.
- 6) **福田正人** : 日常生活機能を支える認知機能 (シンポジウム : SST の魅力を生かし、伝えていくために) 第 20 回 SST 普及協会全国経験交流ワークショップ, 前橋, 2014.7.25.
- 7) **福田正人** : 精神科医の「特権」に気づき

役立てる(教育講演1).第110回日本精神神経学会学術総会,横浜,2014.6.26.

- 8) 武井雄一,藤原和之,田川みなみ,笠木真人,茂木智和,高橋由美子,鈴木雄介,山口実穂,廣永成人,飛松省三,成田耕介, **福田正人**:クロスフリークエンシーカップリングの精神疾患への応用と最近の話題.第29回日本生体磁気学会,大阪,2014.5.30.

### 3. その他

研究の成果について、以下の実用化が実現した。

- 1) 保険適用拡大「光トポグラフィー検査 - 抑うつ状態の鑑別診断補助に使用するもの」(D236-2の2)2014.4.1.

るもの」(D236-2の2)2014.4.1.

### 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。