

## The Influence of a familial history of mood disorder on the findings of near-infrared spectroscopy for bipolar disorder

Hiroaki Kihara

*Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University Graduate School of Medical Science,  
Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan*

**Introduction:** Using near-infrared spectroscopy (NIRS), recent investigations have revealed that the patterns of oxygenated hemoglobin concentrations during cognitive tasks, especially in the frontal region, appeared to differ between patients with various psychiatric diseases. This indicates that NIRS may be able to differentiate depressive states due to psychiatric diseases. The findings of NIRS have been approved as an adjunctive tool for making a diagnosis by the Japanese Labor and Health Administration. However, its clinical validity has not yet been established. In addition, the findings of NIRS in the temporal region might be considered as a state marker although the factors that influence these findings remain unclear.

**Objective:** To assess the clinical usefulness of NIRS as a diagnostic tool for mood disorder, we investigated patients with bipolar mood disorder who met the criteria of both Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4<sup>th</sup> edition (DSM-IV) and of the formulated manual of NIRS (Fukuda, 2011). In addition, we examined the relationship between the family history of mood disorder and the findings of NIRS in the fronto-temporal region.

**Method:** The subjects were 32 patients with symptoms that met the criteria of DSM-IV of bipolar disorder. All the patients were evaluated by NIRS, with 20 patients having met the

criteria of bipolar disorder as stipulated in the manual of NIRS. These 20 patients were divided into two groups. One group had a family history of mood disorder while the other group did not. Each group consisted of 10 patients. Between the two groups, the findings of NIRS in the fronto-temporal region, including those obtained from the channels corresponding to the orbitofrontal gyrus, were compared. In addition, any correlations between the findings and duration of illness were also examined.

**Results:** The patient group with a family history tended to have a more greatly reduced neuronal activity than the patient group without it, especially in the channels corresponding to the right temporal pole and right inferior orbitofrontal gyrus. In the patient group without family history, a significant negative correlation was observed between the NIRS integral value in the right inferior orbitofrontal gyrus and duration of illness. In the patient group with a family history, no significant correlation was observed between the NIRS findings and the duration of illness.

**Conclusion:** The results suggested that bipolar patients with a family history tended to have a different cortical function in comparison to patients without a family history. Overall, the usefulness of NIRS for the diagnosis of bipolar disorder is suggested.

**Key Words:** near-infrared spectroscopy, temporal pole, bipolar disorder, family history, duration of illness

## 統合失調症患者におけるMRIとNIRSによる脳形態と脳機能の研究

嶋 田 貴 充

**要 約 :** (目的) 統合失調症患者の脳形態・脳機能の関連を検討した研究は、様々な脳画像法にて報告されているが、核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging ; MRI) をもちいた voxel-based morphometry (VBM) と近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy ; NIRS) により脳形態と脳機能の関連を検討した報告はない。今回、統合失調症患者と健常者に対しMRIとNIRSを施行し、統合失調症患者の脳形態と脳機能の関連を検討した。(方法) 対象は年齢・性別をマッチさせた統合失調症患者と健常者28名ずつとした。MRIではVBMをもちいて全脳灰白質体積を評価し、NIRSでは言語流暢性課題 (verbal fluency test; VFT) 遂行中の酸素化ヘモグロビン濃度変化を測定した。(結果) 統合失調症患者では健常者と比較し、左前頭葉の灰白質体積の減少、広範な脳賦活反応の低下が認められた。またBroca野にて灰白質体積と脳賦活反応との間で有意な負の相関が認められた。(結論) 統合失調症患者ではBroca野の灰白質体積が小さいほど課題遂行時に脳賦活反応が大きいという脳形態と脳機能の関連が存在することが示唆された。このことは、統合失調症患者では運動性言語野の機能が低下しているために、課題を遂行する際に神経機能の負担が大きいことを意味すると考えられた。

**キーワード :** 統合失調症, 核磁気共鳴画像法, voxel-based morphometry (VBM), verbal fluency test (VFT), near-infrared spectroscopy (NIRS)

### 緒 言

統合失調症は青年期に好発し、生涯発病率は約1%の主要な精神疾患である。統合失調症を二大内因性精神病のひとつに位置づけたKraepelinは、統合失調症患者では高次の知的機能や感情機能が不良であることから、前頭葉に障害が存在することを想定した(1)。このKraepelinの指摘を検証するために、統合失調症患者の前頭葉の脳形態および脳機能に着目した研究が行われているが、確定的な知見は得られていない。

脳形態画像研究では初期のcomputed tomography (CT) 研究では前大脳縦裂の開大や側脳室前角の拡大が報告され、灰白質体積減少の所見としてはZakzanisとHeinrichsによるCTと核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging ; MRI) 研究のレビューでは、前頭葉における灰白質体積減少のeffect sizeは-0.36と、顕著ではないが明らかな体積減少が報告されている(2)。近年ではMRIをもちい、statistical parametric mapping (SPM) などの統計画像解析プログラムを使用し、全脳にわたって探索的に統計学的に有意な形態変化を示す脳部位を見出すvoxel-based

morphometry (VBM) が広く行われている。VBMにより統合失調症患者の脳形態異常を評価した研究のメタ解析によると、左内側前頭回、左下前頭回、左内側側頭葉、左上側頭回などにおいて灰白質体積減少を認めることが多いと報告されている(3)。

一方、脳機能画像研究に関しては、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI) や近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared Spectroscopy; NIRS) などにより、言語流暢性課題 (verbal fluency test; VFT) や作業記憶課題などの前頭葉賦活課題をもちいて脳機能を検討する研究が広く行われている。fMRIによる研究では、統合失調症患者にてVFT遂行中に運動性言語中枢であるBroca野が、健常者に比して活性化された(4)または低下した(5)という、いずれの報告もなされている。NIRSによる研究では、酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) を神経細胞活動の指標とするものが多く、統合失調症患者にてVFT遂行中の前頭前野の[oxy-Hb]活性の減衰や、課題終了後の[oxy-Hb] 賦活の再上昇などが報告されている(6,7)。これに関しては、統合失調症患者では前頭葉賦活の程度が全体として小さいだけでなく、課題からの要請に応じた脳活性化のタイミングが不適切になっていると考えられている(6,7)。

このように、統合失調症の脳形態や脳機能の変化に関して、

金沢医科大学大学院医学研究科精神神経科学  
石川県河北郡内灘町大学1-1  
平成26年1月27日受理

多くの脳画像法による研究がなされており、また近年これらの画像を組み合わせたマルチモダリティによる研究も増えつつある。しかし、脳形態画像としてのMRIによる静的な体積変化と、脳機能画像としてのNIRSによる動的な血流変化とを同一対象で検討した報告は未だ行われていない。

本研究では、統合失調症患者と健常者を対象に、MRIからVBMをもちいて全脳灰白質体積を評価し、またVFT遂行中にNIRSをもちいて脳血流変化を測定することにより、統合失調症の病態発現にかかわる脳形態と脳機能の変化を探ることを目的とした。

## 実験方法

### 1. 対象

対象は患者群として統合失調症患者28名(男:11名, 女:17名, 平均年齢36.6歳)、および年齢・性別を適合させた健常者28名(男:11名, 女:17名, 平均年齢36.7歳)の対照群とした。全ての対象は24~54歳の範囲であり、右利きの黄色人種で日本語を母国語としていた。また意識消失を伴う頭部外傷、脳血管障害、神経疾患、アルコール・薬物中毒の既往がある場合や、検査当日の体温が37.0℃以上である場合は除外された。患者群は金沢医科大学病院の外來通院あるいは入院中の患者からStructured Clinical Interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID-I)により構造面接をおこない、DSM-IVに基づく統合失調症の診断基準を満たした患者を対象とした。全ての患者は抗精神病薬による薬物療法を受けており、1日薬物用量は $482.0 \pm 424.3\text{mg}$  (クロルプロマジン換算値)であった。発症年齢の平均は $24.8 \pm 4.8$ 歳であり、罹病期間の平均は $11.9 \pm 10.1$ 年であった。

患者群、対照群ともにJapanese Adult Reading Test (JART)をもちいて認知機能の評価した。この検査は認知症患者の病前IQの評価方法として開発されたものであるが、実測IQと一致することが多く、簡便な認知機能の評価尺度としても使用される。また、患者群に対して陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale; PANSS) をもちいて臨床症状を評価した。PANSSの陽性尺度・陰性尺度・総合精神病理尺度全ての下位項目に関して2名の臨床心理士が評価し、評価が異なる場合はその平均点を算出した。

### 2. 方法

#### 1) MRIによる測定

〈MRIプロトコル〉

超高磁場全身用3T MRI装置 (MAGNETOMY Trio, A Tim System, Siemens, Erlangen, Germany) をもちいて、magnetization prepared rapid gradient echo (MPRAGE)により矢状断面をオリジナルスライスとして192枚のT1強調画像を撮像した。撮像条件は以下のように設定した (echo time (TE)=2.06ms, repetition time (TR)=1420ms, flip angle (FA)=9°, field of view (FOV)=230mm, matrix=256×192, slice thickness=0.9mm, voxel size=0.9mm×0.9mm×0.9mm)。全ての画像は放射線科医と精神科医によって読影さ

れ、占拠性病変や虚血性病変の無いことが確認された。

〈MRIによる解析〉

画像解析ソフトウェアMATLAB (The MathWorks, Natick, MA, U.S.A.) で作動するSPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K.; available at <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) およびその追加アルゴリズムであるVBM8をもちいて行った。まず第1段階として、全ての対象者のT1強調画像を元に、本研究に特異的なテンプレート (灰白質・白質・脳脊髄液のprobability map) を作成し、標準画像とした。全ての脳画像がMontreal Neurological Institute (MNI) 座標に空間正規化された後、8mm full-width at half maximum Gaussian kernelにより平滑化され、さらにそれらの画像を平均化することで作成された。第2段階として、非線形の空間変換をもちいて全ての脳画像が研究特異的なテンプレートに合わせて変形・正規化された。そして、変形・正規化された画像は研究特異的なprobability mapをもちいてSPM8のアルゴリズムの中のNew Segmentationより灰白質・白質・脳脊髄液への分割化が行われた。次に対象者の灰白質probability mapを研究特異的な灰白質テンプレートにあてはめ、灰白質probability mapに混入した脳組織以外の組織の除去を行った。MRI信号強度の調整による非線形変換の補正を行った後、全ての対象者の灰白質probability mapは8mm full-width at half maximum Gaussian kernelにより平滑化され、その後に統計学的解析が行われた。これにより、体積差を1 voxelごとに数値化した。

統合失調症患者群と健常対照群との間で灰白質体積に有意差の認められた領域に関して、SPM8の拡張プログラムであるWFU\_PickAtlas softwareをもちい、MNI座標により解剖学的部位を同定した。また、有意差を認めたvoxel数が30以上の領域を関心領域 (region of interest; ROI) に設定した。ROI作成時に、NIRS検査で測定領域外である部位 (前頭葉・側頭葉の内側面、頭頂・後頭葉など) については分析から除外した。次にVBM8の中のMATLABコマンド (get\_totals) を使用しROI内の体積を直接算出し、その値を頭蓋内容積 (total intracranial volume) で割り、被験者間の全脳体積の差異を補正した。

#### 2) NIRSによる測定

〈NIRSプロトコル〉

全52チャンネルのNIRS装置 (ETG-4000, 日立メディコ社, 東京都, 日本) をもちい、前頭前野を中心に左右対称に装着した。最も前下方にある計測部位 (チャンネル) が国際10-20法におけるT3-Fpz-T4を結んだ線上に並ぶように設定し、前頭部・側頭部に全52チャンネルを位置させて測定を行った。その後、福田による標準脳との対応表をもちい、各チャンネルに対応する解剖学的部位を同定した (図1) (8-10)。

〈NIRSによる解析〉

賦活課題として60秒間のVFT (letter version) をもちい、前後にベースライン課題 (30秒間と70秒間) をもうけた。ベースライン課題では日本語の母音を繰り返してもらい、課題区間では

統合失調症患者における脳形態と脳機能の関連

指定された1語で始まる単語をできるだけ多く発語するよう指示し、本研究では被検者が発語しない時間を減らすため、20秒毎に1語を呈示した(図2)。正確に回答された単語数の合計を課題遂行成績とした。

またNIRS装置により695, 830nmの2波長の近赤外光を用いて[oxy-Hb]の変化量を、時間分解能0.1秒で、修正Beer-Lambert則に基づいて計測した。神経細胞活動の指標として、各チャンネルにおける課題施行区間中の[oxy-Hb]の積分値を算出し、標準得点化を行いZ-scoreを得た(図3)。尚、アーチファクト除去目的に、Takizawaらが開発した自動式アーチファクト除去アルゴリズムを適用したところ(7)、被験者の中でアーチファクトが認められたチャンネルはなかった。

3. 統計学的検討

統合失調症患者群と健常対照群の2群間で、教育年数、両親の教育年数、JARTによる推定FIQおよびVFTの課題成績について対応のないt検定で比較した(有意水準を $p < 0.05$ とした)。統計解析にはExcel 2010(日本マイクロソフト社、東京都、日本)をもちいた。

統合失調症患者群と健常対照群の2群間で、教育年数、両親の教育年数、JARTによる推定FIQおよびVFTの課題成績について対応のないt検定で比較した(有意水準を $p < 0.05$ とした)。統計解析にはExcel 2010(日本マイクロソフト社、東京都、日本)をもちいた。

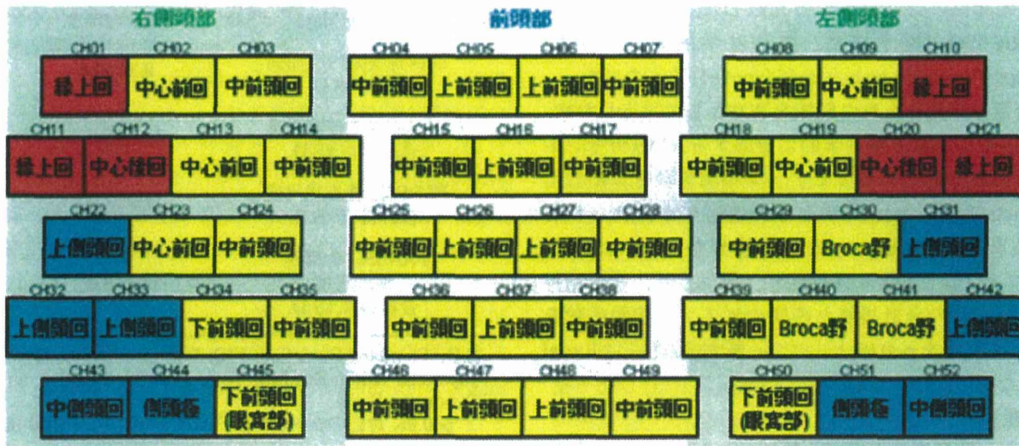


図1. NIRSチャンネルと解剖学的部位

精神疾患とNIRS-光トポグラフィー検査による脳機能イメージング(東京, 中山書店, 2009; 229)を参考に作成した。赤色は頭頂葉, 黄色は前頭葉, 青色は側頭葉の各領域に分類した。

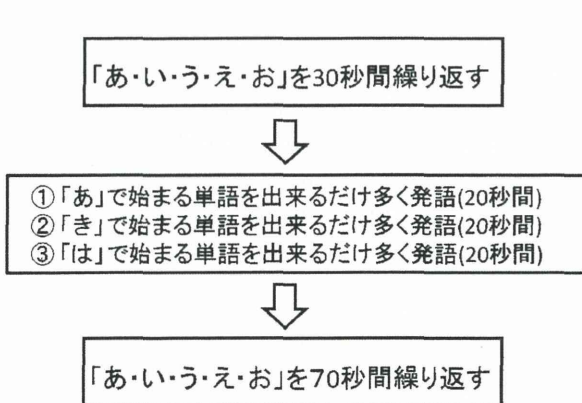


図2. NIRS測定におけるVFTの実験デザイン

ベースライン課題を30秒間、流暢性課題を60秒間、ベースライン課題を70秒間の順に行った。被検者が発語しない時間を減らすため、20秒毎に1語を呈示した。

VFT: verbal fluency test

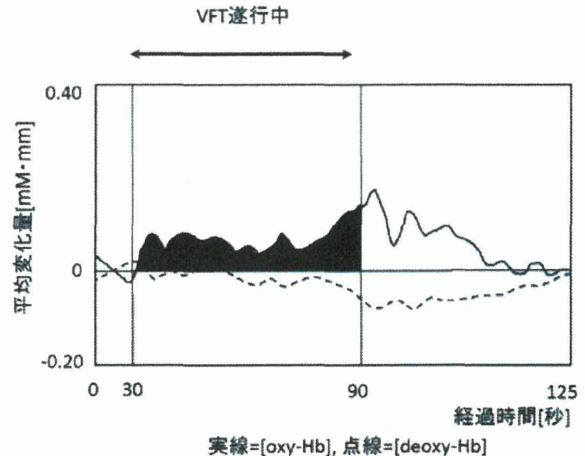


図3. 健常者のNIRS波形

図は健常者自験例の一例(40chの波形, 54歳女性)を示す。グラフの実線は酸素化ヘモグロビン濃度[oxy-Hb], 点線は脱酸素化ヘモグロビン濃度[deoxy-Hb]を示す。縦軸は平均変化量(mM・mm), 横軸は経過時間(秒)を示す。VFT遂行中の[oxy-Hb]の総計量(図では黒塗り部分)を積分値とした(この場合の積分値は2551)。

VFT: verbal fluency test

MRIによる全脳比較の統計解析については、VBM8の多変量線形解析プログラムをもちい、統合失調症患者群と健常対照群の2標本t検定で灰白質体積の比較を行った。近年の研究では、男女差や加齢、抗精神病薬服用による脳形態の変化が報告されているため(11-13)、性別・年齢および抗精神病薬服用量(クロロプロマジン換算)を共変量として設定した。また、全脳比較に関してはVBM8の結果は多重比較であることを考慮して有意水準を $p<0.001$ とした。

NIRSでは、統合失調症患者群と健常対照群の全チャンネルの[oxy-Hb]の積分値を、診断を主要因、チャンネルを繰り返し要因とした二元配置の分散分析にて比較した。統計解析にはANOVA4 on the Web(桐木建治, 広島女学院大学, 日本; available at <http://www.hju.ac.jp/~kirki/anova4>)をもちいた。

VBMにて有意差が認められた領域をROIとして設定した後、ROIの灰白質体積とROIと解剖学的に対応するNIRSチャンネルの[oxy-Hb]の積分値との間でピアソン相関係数を算出した(有意水準を $p<0.05$ とした)。それにより有意差が認められたROIの灰白質体積ないし[oxy-Hb]の積分値をもちいて、PANSSの30の下位項目および陽性症状、陰性症状、総合精神病理尺度のそれぞれの合計得点との間のピアソン相関係数を算出した(有意水準を $p<0.05$ とした)。統計解析にはExcel 2010をもちいた。

4. 倫理的配慮

研究に先立ち、統合失調症患者、健常者ともに、研究の趣旨を十分に説明した上で文書による同意を得た。また、本研究は金沢医科大学倫理審査委員会の承認を得ており、被験者の人権とプライバシーの擁護や倫理的側面には十分配慮して行った。

結 果

表1に被験者プロフィールを示した。統合失調症患者群と健常対照群の2群比較では、教育年数、両親の教育年数およびJARTによる推定FIQにおいて有意な群間差が認められた( $p<0.05$ )。

VBMによる灰白質体積の2群比較では、統合失調症患者群で左上内側前頭回・左下前頭回三角部・左直回など、おもに左前頭葉にて有意な体積の減少が認められた( $p<0.001$ )(図4)。

VFTの課題成績(単語数)の2群比較については、統合失調症患者群で $11.8 \pm 4.8$ 語、健常対照群で $14.4 \pm 4.4$ 語であり、統合失調症患者群で課題成績が不良であり有意な群間差が認められた( $p<0.05$ )。

NIRSについては、統合失調症患者群では健常対照者群と比し、[oxy-Hb]活性の減衰や課題終了後の[oxy-Hb]賦活の再上昇が目立った(図5)。また全チャンネルの[oxy-Hb]の積分値を統合失調症患者群と健常対照者群の2群間で比較した分散分析では、診断の主効果( $F=24.8, df=1,54, p<0.001$ )およびチャンネルの主効果( $F=5.8, df=1,51, p<0.001$ )が認められた。また、診断とチャンネルの交互作用( $F=1.7, df=1,51, p=0.001$ )が認められ、Ryan法による多重比較では全52チャンネル中42チャンネル

表1. 被験者プロフィール

	統合失調症患者群	健常群
人数	28	28
年齢(年) ±S.D.	36.6±9.1	36.7±9.3
教育年数(年) ±S.D.	12.9±1.5*	16.7±2.0
両親の教育年数(年) ±S.D.	11.7±3.0*	15.0±3.6
推定FIQ(JART) ±S.D.	100.6±11.3*	111.2±5.9
発症年齢(年) ±S.D.	24.8±4.8	/
罹病期間(年) ±S.D.	11.9±10.1	/
抗精神病薬(mg/day)** ±S.D.	482.0±424.3	/
抗精神病薬内服期間(年) ±S.D.	9.3±10.6	/
PANSS陽性症状尺度合計得点±S.D.	15.0±6.6	/
PANSS陰性症状尺度合計得点±S.D.	17.9±7.0	/
PANSS総合精神病理尺度合計得点±S.D.	32.5±8.6	/

S.D.: Standard Deviation, FIQ: Full Intelligence Quotient, JART: Japanese Adult Reading Test, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale  
\*:  $p<0.05$ , 対応のないt検定, \*\*: クロロプロマジン換算値

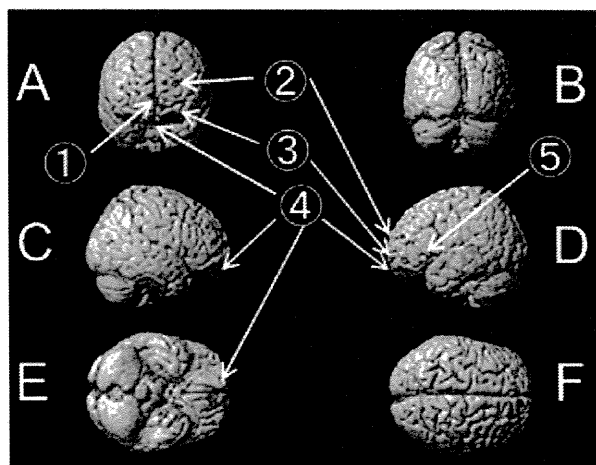


図4. 統合失調症患者群の灰白質体積の減少領域  
高解像度MRIとVBM8による解析結果を示す。  
健常対象者群(N=28)と比較して統合失調症患者群(N=28)で灰白質体積が減少している領域を赤で示す( $p<0.001$ )。統合失調症患者群ではおもに左前頭葉領域で有意な灰白質体積減少を認めている。  
A~FはそれぞれA:前方, B:後方, C:右外側, D:左外側, E:下方, F:上方の各方向から見た図を表している。①~④はそれぞれ①左上内側前頭回, ②左上前頭回, ③左中前頭回, ④左直回, ⑤左下前頭回(三角部)に相当する。

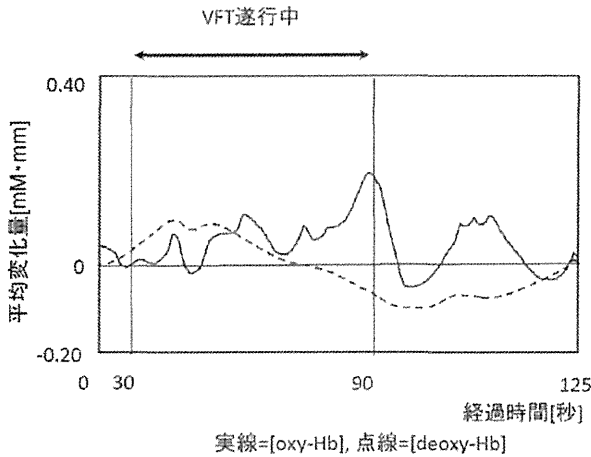


図5. 統合失調症患者のNIRS波形  
 図は統合失調症患者自験例の一例(40chの波形, 55歳女性)を示す。グラフの実線は酸素化ヘモグロビン濃度[oxy-Hb]、点線は脱酸素化ヘモグロビン濃度[deoxy-Hb]を示す。縦軸は平均変化量(mM・mm)、横軸は経過時間(秒)を示す。VFT遂行中の[oxy-Hb]活性の減衰や課題終了後の[oxy-Hb]賦活の再上昇が認められる。  
 VFT: verbal fluency test

ル(Ch1, Ch3, Ch4, Ch5, Ch8, Ch10, Ch14, Ch15, Ch18, Ch25以外)で有意な群間差が認められた( $p < 0.05$ ) (図6)。

VBMでの2群比較にて有意差が認められた脳領域のうち、voxel数が30以上と比較的広い範囲で違いを認めた5つの領域(左中前頭回・左上前頭回・左直回・左下前頭回三角部・左上内側前頭回)をROIとして設定した。福田による標準脳との対応表をもちいたところ、左中前頭回はCh39、左上前頭回はCh27、左直回はCh49、左下前頭回三角部はCh40(Broca野)、左上内側前頭回はCh37とそれぞれ対応した(表2)。ROIの灰白質体積とNIRSチャンネルの[oxy-Hb]の積分値との相関分析では、左下前頭回三角部の灰白質体積とCh40(Broca野)の[oxy-Hb]の積分値との間のみ有意な負の相関が認められた( $r = -0.386, p < 0.05$ ) (図7)。

左下前頭回三角部の灰白質体積ないしCh40(Broca野)の[oxy-Hb]の積分値と、PANSSによる臨床症状評価スコアとの間の相関分析では、下位項目のうち、陰性症状尺度(N1: 情動の平板化)と灰白質体積との間に有意な負の相関が認められた( $r = -0.429, p < 0.05$ )。また、陽性症状尺度(P2: 概念の統合障害)と積分値との間に有意な負の相関が認められた( $r = -0.472, p < 0.05$ ) (表3)。

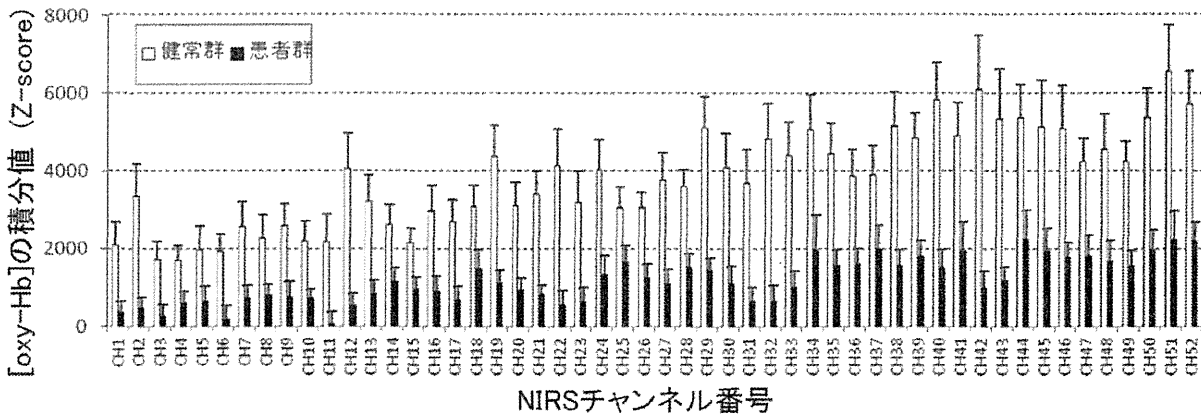


図6. 全NIRSチャンネルにおける[oxy-Hb]の積分値  
 白色は健常対照群、黒色は統合失調症患者群を示す。縦軸は[oxy-Hb]の積分値(Z-score)、横軸はNIRSチャンネル番号を示す。

表2. 統合失調症患者群の灰白質体積の減少領域

voxel数	MNI座標			p値	解剖学的部位	NIRSチャンネル
	x	y	z			
307	-8	51	-3	<0.001	左上内側前頭回	37
219	-42	27	-2	<0.001	左下前頭回(三角部)	40
139	3	-55	25	<0.001	右楔前部	該当なし
127	0	-39	40	<0.001	右中部帯状回	該当なし
113	0	54	-21	<0.001	左直回	49
61	-24	51	21	<0.001	左上前頭回	27
30	-33	50	-5	<0.001	左中前頭回	39

VBMにて有意差が認められた領域(voxel数30以上)の各voxel数、対応するMNI座標、解剖学的部位および対応するNIRSチャンネル

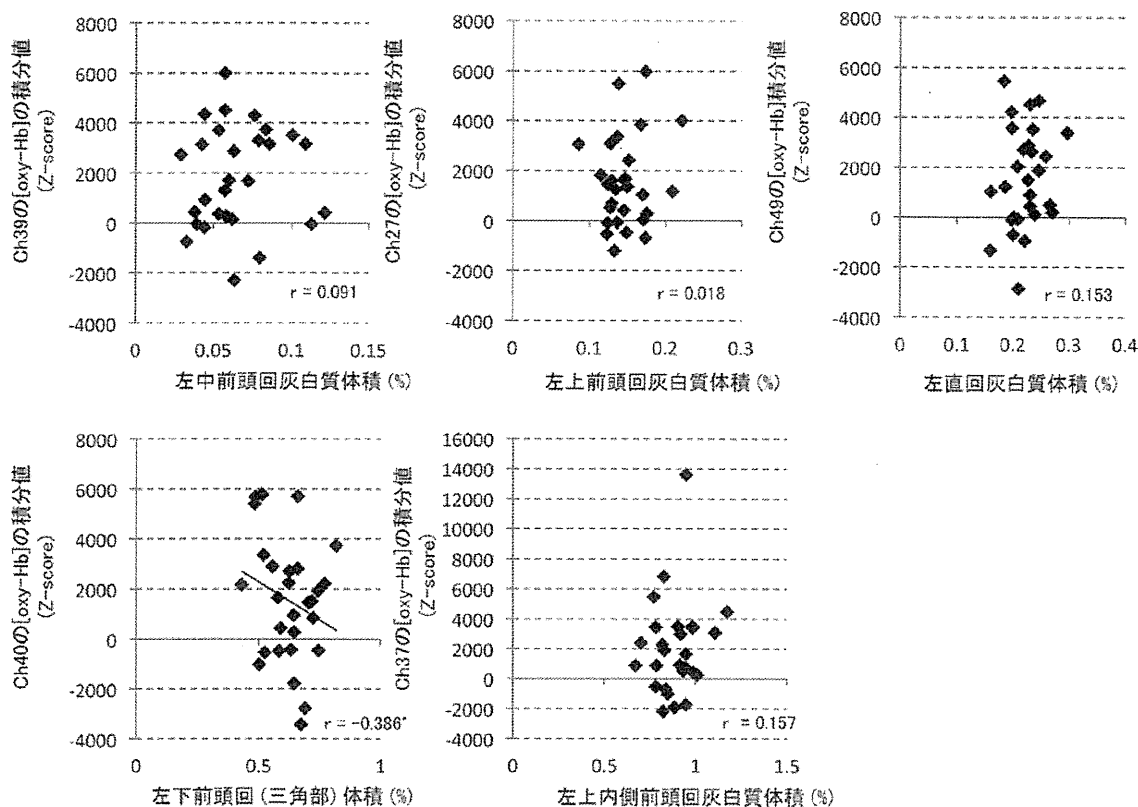


図7. ROIの灰白質体積とNIRSチャンネルの[oxy-Hb]の積分値の相関  
 縦軸は各NIRSチャンネルの[oxy-Hb]の積分値(Z-score)、横軸はROIの灰白質体積(%)を示す。  
 \* : p<0.05

表3. 左下前頭回(三角部)の形態ないし機能と臨床症状との相関

PANSS項目	ROI	NIRSチャンネル
	左下前頭回(三角部)	40ch
P2: 概念の統合障害	0.215	-0.472*
陽性症状合計得点	-0.103	-0.072
N1: 情動の平板化	-0.429*	-0.138
陰性症状合計得点	-0.119	-0.156

P: Positive Syndrome Scale, N: Negative Syndrome Scale  
 \* : p<0.05

### 考 察

#### 1. 統合失調症患者の脳形態と脳機能の関連について

VBMをもちいた今回の検討では、統合失調症患者群では健常対照群と比し左内側前頭回・左下前頭回などの左前頭葉領域に灰白質体積の減少が認められた。VBMにより統合失調症患者の脳形態異常を評価した研究のメタ解析でも、健常者と比し

前頭葉灰白質体積の減少が報告されており(3)、また死後脳研究においても前頭葉灰白質体積そのものの減少が報告されている(14-17)。本研究でも前頭葉の形態異常を認めたとという点において、過去の報告と比較し矛盾しない結果が得られた。

VFTについては、統合失調症患者群において健常対照群と比し課題成績が不良であり、有意な群間差が認められた。統合失調症患者は健常者と比し言語流暢性の障害が明らかであることについては多くの報告がなされており、前頭葉機能異常との関連が目目されている(18-20)。

NIRSによる測定結果では、統合失調症患者群では健常対照群と比し脳賦活反応の低下が広範囲に認められた。同一手技によるNIRS研究でも、前頭前野の[oxy-Hb]増加が統合失調症患者群で減衰していることはこれまでに多くの報告がなされており、これらは統合失調症の前頭葉機能異常を反映していると考えられている(21,22)。統合失調症患者においてNIRSにて前頭前野の[oxy-Hb]の減衰が認められることに関しては、VFT成績の不良が測定結果に反映されている可能性を否定する必要があるが、fMRIをもちいた脳血流測定において、VFTを1秒毎に1語回答させるように課題成績を統制した研究でも、健常者と比し

## 統合失調症患者における脳形態と脳機能の関連

統合失調症患者の前頭葉の低活性が示されている(5)。このことから、本研究のNIRSの結果も統合失調症患者群の前頭葉機能障害を反映しているものと考えられた。

しかし、統合失調症患者では前頭葉賦活課題によってはNIRSにて健常者と同様の脳賦活反応を示すことも報告されている(23)。このことは、統合失調症においてNIRSで認められる前頭葉賦活反応性の低下が、課題依存性にみられる可能性を示しているため、VFTとは異なる前頭葉賦活課題での検討を行うことも今後必要であると考えられる。

また、灰白質体積に有意差が認められた左下前頭回三角部領域と解剖学的に対応するNIRSチャンネル(Ch40)の[oxy-Hb]の積分値と左下前頭回三角部の灰白質体積との間において有意な負の相関が認められた。相関がBroca野に相当する領域に認められたことは、賦活課題にVFTをもちいたことと関係している可能性がある。VFTを前頭葉賦活課題としてもちいた統合失調症患者のfMRIによる研究では、Broca野の活動が課題遂行中に変化することが報告されており(4,5)、NIRSでもBroca野の脳血流変化が課題遂行と関連する脳機能の特徴を反映していると考えられる。したがって、今回の結果から、統合失調症患者ではBroca野の灰白質体積が小さいほど課題遂行時に脳賦活の程度が大きいという脳形態と脳機能の関連が存在することが示唆された。このことは、統合失調症患者では健常者よりも運動性言語野の機能が劣っているために、課題を遂行する際に神経機能の負担が大きいことを意味するのであろう。

PANSSによる臨床症状スコアと脳形態・脳機能との関連については、統合失調症患者ではBroca野において、灰白質体積と陰性尺度の情動の平板化で、またNIRSの積分値と陽性尺度の概念の統合障害で、それぞれ有意な負の相関が認められた。前頭葉灰白質の体積減少が陰性症状と関連していることや、VFT遂行中における前頭葉の賦活反応性の低下が陽性症状と関連していることは、これまで多くの報告がなされており(24-26)、過去の報告と比較し矛盾しない結果が得られた。さらに、Broca野では機能と形態の間で逆相関がみられているが、このことは、陽性症状が顕著な患者では陰性症状が軽度であり、陰性症状が顕著な患者では陽性症状が軽度であるという統合失調症の臨床特徴をもとに、脳形態変化が軽微で陽性症状が強い急性期患者と、脳形態変化が顕著で陰性症状が強い慢性期患者の2つの病型を定義したCrowの統合失調症の2症候群概念(27)を支持する所見と言えるだろう。

### 2. 他の脳機能画像と比較した場合のNIRSの優位性について

NIRSは近赤外光を用いて生体の血液量変化を測定する装置であり、透過光を用いるか反射光を用いるかの違いはあるものの、酸素飽和度モニターと原理は同じである。NIRSの特徴として、非侵襲的な近赤外線光を用いてヘモグロビン濃度を測定することで、おもに大脳皮質における脳血液量の変化を知ることができることが挙げられる。fMRIやポジトロン断層撮影法(positron emission tomography; PET)などの他の脳機能画像と

異なる利点として、①安全性の確立した近赤外光は全く非侵襲的である②拘束性が少なく自然な姿勢・環境下で計測可能である③騒音・閉塞感・放射線使用・高磁場がない④被検者に負担が少なく繰り返し測定が容易である⑤装置が小型・可搬性があり、安価で維持費用も低廉である⑥時間分解能が比較的高い(0.1秒)⑦長時間の連続記録が可能であることなどが挙げられる。NIRSにおける問題点としては、①脳深部の血流変化を測定できない②空間分解能は2~3cmと低く脳回を辛うじて区別できるレベルにある③近赤外光が透過する光路長が測定できないため、ヘモグロビンの絶対量は測定できず、課題負荷などで生じるヘモグロビン量の変化分を測定するにとどまることなどが挙げられる。

神経生理学的な特性として、NIRSで得られる[oxy-Hb]、脱酸素化ヘモグロビン[deoxy-Hb]変化量は、おもに毛細血管のヘモグロビン濃度を反映するとされる。一方、fMRIではおもに細静脈における[deoxy-Hb]変化量を捉えるので、NIRSの方が脳の神経細胞活動をより鋭敏に反映するという考え方もなされている(28)。神経細胞活動が生じた場合の変化は、細静脈では血流速度の増加が中心であるのに対して、毛細血管ではこれに血管床面積の増大が加わるからであると考えられる。

本研究ではVFTをタスクとしてNIRSを施行したが、統合失調症患者群では健常対照群と比し前頭前野を中心に広範囲に[oxy-Hb]の積分値の低下が認められた。VFTをタスクとした場合のfMRIによる脳血流測定の研究でも、統合失調症患者では前頭葉の血流低下を有意に認めたことが報告されている(5)。このことは、統合失調患者の脳機能評価のモダリティとして、VFTをタスクとした場合、NIRSがfMRIと同様に使用できる可能性があることを意味する。

NIRSは空間分解能が高く、かつ毛細血管レベルの脳血流を測定できるという機能的特徴をもつほか、非侵襲的で簡便に施行でき、かつ安価であるという点からも、産業応用上も意義深く、脳機能評価のモダリティとしての有用性が高いと考えられる。

### 3. 今回のNIRSによる脳血流量の計測法について

本邦における多施設共同研究では、52チャンネルのNIRS装置をもちいてVFT遂行中の[oxy-Hb]の経時変化の波形を記録し、前頭部11チャンネルと左右の側頭部10チャンネルずつの平均波形をもとめ、それぞれについて波形の経時変化を積分値として算出し、それを脳賦活反応の大きさの指標とする手法が行われてきた(29)。この手法では、個別のチャンネルの[oxy-Hb]の積分値に関して評価することが出来ないという限界がある。そこで本研究では、52のチャンネルごとに積分値をZ-scoreとして標準化し、これを各チャンネルの脳賦活反応の指標としてもちいた。この手法では、福田による標準脳との対応表を参照することによって、対応する解剖学的領域の脳血流変化を推定することが可能となることや、本研究のように構造MRIにおけるROIとの関連を検討することが出来るようになるなどの利点がある。したがって、本研究でもちいた測定方法は、空間的な



解像度を上げることにより、脳の機能局在を念頭に置いた解析が可能になるという意義を有している。

#### 4. 本研究における制約について

本研究には方法論的な制約がいくつかある。本研究の統合失調症患者は全例抗精神病薬を服用中であった。統合失調症患者の抗精神病薬服用による脳形態変化のMRIをもちいた縦断的研究では、定型抗精神病薬の用量は全脳灰白質および前頭葉灰白質体積との間で負の相関を、非定型抗精神病薬の用量は前頭葉および頭頂葉灰白質体積との間で負の相関を認めたと報告している(13)。統合失調症患者の抗精神病薬服用による灰白質体積への影響は無視できないと考えられる。

NIRSでは、統合失調症患者については抗精神病薬の服用量と[oxy-Hb]の測定結果には相関がないと報告されている(30,31)。一方で、非定型抗精神病薬服用前後の統合失調症患者の前頭葉血流量を比較するために、VFTをタスクとしてNIRSをもちいて[oxy-Hb]の測定を行った研究では、[oxy-Hb]が服用前に比べて4週間後には増加したと報告されている(32)。抗精神病薬がNIRSの測定結果に影響を与える可能性に関しては未だ一定の見解がなく、本研究に関しても抗精神病薬が測定結果に影響を与えた可能性を否定はできない。今後は無服薬・未服薬の検討が必要である。

最後に研究デザインが横断的でおもに慢性統合失調症患者を対象としている点である。初発統合失調症患者のみを対象とした縦断的研究デザインにより検討を行うことが今後の課題である。

### 結 語

本研究では、脳形態画像としてMRI、脳機能画像としてVFTを前頭葉賦活課題としたNIRSをもちい、統合失調症患者の脳形態と脳機能の変化を検討した。統合失調症患者では、健常者と比較し前頭葉灰白質体積の減少や広範な脳賦活反応の低下が認められた。このことは臨床症状とも関連しており、統合失調症患者では前頭葉の形態変化は陰性症状と、機能変化は陽性症状と関連していた。また、MRIとNIRSで異常を認めた領域はともにBroca野に位置していたことから、Broca野における脳形態と脳機能の変化の間には関連があることが示唆された。この関連は灰白質体積と脳賦活反応との間で逆相関を示しており、このことは、灰白質体積減少が著しい統合失調症患者では運動性言語野の機能が健常者より劣っているために、課題を遂行する際に神経機能の負担が大きいことを意味すると考えられた。

### 利益相反の開示

本論文に関する著者の利益相反はない。

稿を終えるにあたり、御指導および御校閲いただきました本学精神神経科学教室の川崎康弘教授に深謝いたします。また、研究の遂行および論文作成に際して御指導をいただきました精神神経科学教室の渡辺健一郎講師、同教室の松田幸久研究員に深謝いたします。さらに本研究においてMRI撮影に多大な御協力を頂いた中央

放射線部MRI室スタッフの皆様へ深謝いたします。最後に本研究に御協力いただきました精神神経科学教室員各位、精神科病棟看護師、その他被験者の皆様へ謝意を表します。

また、本研究の一部は平成23年度公益信託松原三郎記念精神医学育成基金研究奨励金「松原記念奨励賞」の援助を受けたものです。

### 文 献

1. 大熊輝雄：第8章 統合失調症、妄想性障害と気分障害 I 統合失調症 A 概説－概念と歴史。「現代臨床精神医学」第12版改定委員会（編）、現代臨床精神医学改訂第12版、東京、金原出版株式会社、2013; 326-8.
2. Zakzanis KK, Heinrichs RW: Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 1999; **5**: 556-66.
3. Honea R, Crow TJ, Passingham D et al: Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am J Psychiatry* 2005; **162**: 2233-45.
4. Costafreda SG, Fu CH, Picchioni M et al: Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry* 2011; **11**: 18. doi: 10.1186/1471-244X-11-18.
5. Curtis VA, Bullmore ET, Brammer MJ et al: Attenuated frontal activation during a Verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; **155**: 1056-63.
6. Suto T, Fukuda M, Ito M et al: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 2004; **55**: 501-11.
7. Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y et al: Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 2008; **99**: 250-62.
8. 壇一平太：光トポグラフィ臨床応用のための空間的標準化。認知神経科学 2007; **9**: 207-13.
9. Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK et al: Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage* 2007; **34**: 1506-18.
10. 心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会、福田正人、三國雅彦：NIRS検査法の標準化の試み。福田正人（編）、精神疾患とNIRS－光トポグラフィ検査による脳機能イメージング、東京、中山書店、2009; 222-31.
11. Good CD, Johnsrude I, Ashburner J et al: Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 2001; **14**: 685-700.
12. Im K, Lee JM, Lee J et al: Gender difference analysis of cortical thickness in healthy young adults with surface-based methods. *Neuroimage* 2006; **31**: 31-8.
13. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S et al: Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; **68**: 128-37.
14. Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR et al: The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2008; **165**: 1015-23.
15. Buchanan RW, Vladar K, Barta PE et al: Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1998; **155**: 1049-55.
16. Selemon LD, Kleinman JE, Herman MM et al: Smaller frontal gray matter volume in postmortem schizophrenic brains. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 1983-91.
17. Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS: Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 1998; **392**: 402-12.
18. Kelly C, Sharkey V, Morrison G et al: Nithsdale Schizophrenia Surveys. 20. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; **177**: 348-53.
19. Bokot CE, Goldberg TE: Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2003; **64**: 73-8.
20. Riley EM, McGovern D, Mockler D et al: Neuropsychological functioning in first-episode psychosis—Evidence of specific deficits. *Schizophr Res* 2000; **43**: 47-55.
21. Ehlis AC, Herrmann MJ, Plichta MM et al: Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res*

- 2007; **156**: 1-13.
22. Quaresima V, Giosuè P, Roncone R et al: Prefrontal cortex dysfunction during cognitive tests evidenced by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res* 2009; **171**: 252-7.
  23. Watanabe A, Kato T: Cerebrovascular response to cognitive tasks in patients with schizophrenia measured by near-infrared spectroscopy. *Schizophr Bull* 2004; **30**: 435-44.
  24. Nenadic I, Sauer H, Gaser C: Distinct pattern of brain structural deficits in subsyndromes of schizophrenia delineated by psychopathology. *Neuroimage* 2010; **49**: 1153-60.
  25. Koutsouleris N, Gaser C, Jäger M et al: Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroimage* 2008; **39**: 1600-12.
  26. 亀山正樹, 福田正人, 青山義之ほか: 多チャンネルNIRSを用いた統合失調症の局所脳血液量変化. *脳と精神の医学* 2009; **20**: 75-81.
  27. Crow TJ: Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980; **280**: 66-8.
  28. Yamamoto T, Kato T: Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. *Phys Med Biol* 2002; **47**: 1121-41.
  29. 滝沢龍, 福田正人: 多数データ・個別データの解析. 福田正人 (編), *精神疾患とNIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング*, 東京, 中山書店, 2009; 232-47.
  30. 三國雅彦, 山岸裕, 亀山正樹ほか: 脳機能画像を用いた気分障害・統合失調症における向精神薬の薬効評価についての研究. *精薬療研年報* 2005; **37**: 13-9.
  31. 三國雅彦, 須田真史, 山岸裕ほか: 気分障害・統合失調症における客観的薬効評価指標の確立についての研究. *精薬療研年報* 2006; **38**: 40-7.
  32. 渡部芳徳, 浦上高弘, 田中和秋ほか: Olanzapine 併用治療によって, 前頭葉血流増加を認めた2症例 - 光トポグラフィー (NIRS) 検査を用いた検討 -. *新薬と臨床* 2010; **59**: 1649-55.

## An investigation into the brain structure and function of patients with schizophrenia using MRI and NIRS

Takamitsu Shimada

*Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University Graduate School of Medical Science, Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan*

**Background:** Numerous studies have examined the relationship between brain structure and function of patients with schizophrenia by various brain imaging methods. However, there have been no investigations on the relationship between brain structure and function conducted by both voxel-based morphometry (VBM) using magnetic resonance imaging (MRI) and by near-infrared spectroscopy (NIRS).

**Purpose:** The purpose of this study was to examine the relationship between brain structure and function in patients with schizophrenia by VBM using MRI and by NIRS during a verbal fluency test (VFT).

**Methods:** The subjects were 56 persons consisting of 28 patients with schizophrenia who met DSM-IV criteria and 28 healthy controls. We measured the gray matter volume using 3T-MRI, and analyzed brain images using VBM8. We measured changes in oxygenated hemoglobin concentration

(oxy-Hb) every 0.1 second using an NIRS machine during the VFT.

**Results:** Compared to the healthy controls, patients with schizophrenia showed gray matter volume deficits in the left frontal lobe, and a reduction in frontal lobe activation. In addition, a significant negative correlation was detected between gray matter volume and brain activation reaction in Broca's area.

**Conclusion:** The current study revealed that a smaller gray matter volume was associated with a larger brain activation reaction in Broca's area during the VFT. In addition, the present findings suggested that there may be an increased burden on the neurological function during the VFT in patients with schizophrenia due to the dysfunction of the motor speech area.

**Key Words:** schizophrenia, magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry, verbal fluency test, near-infrared spectroscopy

---

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）

精神疾患に対する早期介入とその体制の確立のための研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

発行日 平成 27 年 3 月

発行者 研究代表者 水 野 雅 文

発行所 東邦大学 医学部 精神神経医学講座

〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

TEL 03-3762-4151 FAX 03-5471-5774

---

