

upon schizophrenia GWASs data in the Japanese population: support for association of MHC region with psychosis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2014 Jul;165B(5):421-7.

●学会発表

横田悠季, 服部功太郎, 吉田寿美子, 篠山大明, 寺石俊也, 松尾淳子, 木下裕紀子, 後藤雄一, 功刀浩: 脳脊髄液モノアミン代謝産物と気質・性格 (TCI) との相関, 第36回日本生物学的精神医学会第57回日本神経化学会大会, 奈良, 2014.10.1

ほか

H. 知的財産権の出願・登録状況

脳脊髄液を用いた分子マーカー (出願考慮中)

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

脳機能および脳構造上の特徴に関わる研究開発
ー統合失調症におけるマルチプル脳画像解析による
認知・社会機能バイオマーカーの検索ー

担当責任者 竹田和良 国立精神・神経医療研究センター病院 第二精神診療部・医員

研究要旨

本研究では、統合失調症患者の社会的転帰と密接である認知機能障害の治療法に注目した。先行研究でその有効性が示されている認知リハビリテーションNEARを用いて、リハビリ前後の脳機能的・構造学的変化と認知・社会機能評価尺度との関係性を明らかにし、特異的な認知・社会機能バイオマーカーの抽出を試みた。

リハビリ前後の安静時脳活動及び構造画像を用いたDTI解析データとBACS（認知機能）、UPSA-B（日常生活技能）、SFS（MATRICS-PASS版；社会機能）等の各評価尺度の変化の関係性を検証した。

現在、リハビリを実施中であるが、これまでにリハビリ前後において、BACSのcomposite scoreで有意な改善効果が得られており、本研究における介入効果を確認できた。実施中のリハビリ後のデータを含めて、安静時脳活動及びDTI解析を実施し、評価尺度の改善効果との関係性を明らかにする予定である。

A. 研究目的

統合失調症の認知機能障害は、就労等の社会的転帰と強く相関する（Green et al, 1995, 2000）。

米国のMedaliaらが開発したNEAR（neuropsychological educational approach to cognitive remediation）などの一部の認知リハビリテーションが認知機能改善効果を示し、社会機能の改善にも寄与することが、BACS（Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia）等の評価尺度の改善により示されている（Medalia and Choi, 2009; Wykes et al, 2011）。

しかしながら、統合失調症患者の認知機

能障害のプロフィールは多様であり、どのような認知領域の障害を持つ患者に認知リハビリテーションがより有効であるのか明らかではない。従って、認知リハの治療予測や社会機能の改善度、つまり予後予測となる生物学的指標の開発は必要不可欠である。

そこで、認知リハビリテーションの前後における認知機能及び社会機能評価尺度の変化と脳機能・脳構造画像の変化の関係性を明らかにし、治療予測や予後予測となる生物学的指標を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

DSM-IV-TR の統合失調症の診断基準を満たす患者 20 名に認知リハビリテーション NEAR を実施し、リハビリ前後の心理評価尺度と脳画像データの変化の関係性を検討した。

1) 認知リハビリテーション NEAR

NEAR は、週に 2 回 約 45 分間/回のコンピュータセッションと週に 1 回 約 45 分の言語セッションからなる認知リハビリテーションの 1 つである (Medalia et al. 2002)。コンピュータセッションでは、患者は様々な認知領域をターゲットとした複数のコンピュータ教育用ソフトに取り組み、言語セッションでは、リハビリ課題と日常生活行動を結びつけ、動機づけを高める集団ミーティングを行う。1 グループ 3-5 名で、訓練を受けたリハビリ介入者 (2 名) がサポートし、3 か月 (12 週間) 実施した。リハビリ前後に心理評価尺度と脳画像データを取得した。

NEAR の内容	
コンピュータセッション 週2回 45分/回	言語セッション 週1回 45分/回
患者は教育用ソフトを用いて、様々な認知領域をターゲットとした課題に取り組む	取り組んでいる課題と日常生活行動とを結びつけ、動機づけを高めるための集団ミーティングを行う

図 1

2) 心理評価尺度

JART-25 (発症前 IQ-25, Japanese Adult Reading Test-25)、PANSS (精神症状評価, Positive and Negative Syndrome Scale) に加えて、BACS (認知機能)、UPSA-B (日常生活技能, Brief University of California San Diego Performance-based Skills Assessment)、SFS (MATRICS-PASS 版; 社会機能, Social Functioning Scale)、各評価尺度をリハビリ前後で評価した。

3) 脳画像データ

本研究では、安静時脳活動 (resting-state fMRI) に加えて、構造画像を用いた DTI 解析を実施した。各撮像は、当センター脳病態統合イメージングセンター (IBIC) の 3T MRI (Siemens) を用いて実施した。撮像条件は、J-ADNI2 に準じた。

(倫理面への配慮)

本研究の実施は、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を得ており、すべての被験者に対し説明を行い、文書による同意を得た。

C. 研究結果

認知リハビリテーションは実施中である。すでにリハビリを修了し、リハビリ後データを得ている 9 名の患者について、認知リハビリテーションによる認知機能の改善効果を検証した。

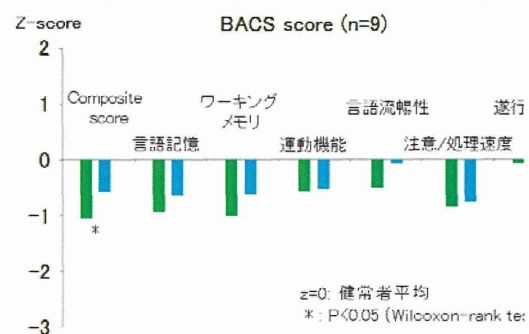


図 2

BACS の各下位項目においてリハビリ前後に改善傾向を示し、composite score において有意な機能改善が認められた ($p < 0.05$, Wilcoxon-rank test)。

先行研究の通り、NEAR による認知機能改善効果が得られており、これと関連する脳機能・脳構造上の変化について、データ数を加えて検証を進めている。

D. 考察

本研究では、認知リハビリテーション NEAR を用いて、リハビリ前後の脳機能的・構造学的変化と認知・社会機能評価尺度との関係性を明らかにし、統合失調症における特異的な認知・社会機能バイオマーカーの抽出を目的とした。

認知リハビリテーション NEAR のリハビリ前後で、BACS の composite score が有意に改善していることが示されたことから、現在実施中のリハビリ後データを加えて、安静時脳活動及び DTI 解析で白質繊維の健全性パラメータ FA 値の変化を検証し、治療予測や予後予測に関わる生物学的指標を抽出できる可能性がある。

E. 結論

認知リハビリテーションを用いた治療的介入の前後の心理指標と脳画像データを比較することで、治療予測に関わる生物学的指標が抽出できる可能性がある。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

無し

2. 学会発表

Takeda K, Matsumoto M, Maida K, Ogata Y, Murakami H, Murayama K, Hanakawa T, Matsumoto K, Nakagome K. Prefrontal activity related to intrinsic motivation in patients with schizophrenia, Remediation therapy in Psychiatry, New York, 2014.6.6.

竹田和良、松元まどか、米田恵子、緒方洋輔、村上祐樹、村山航、花川隆、松元健二、中込和幸：統合失調症患者における内発的動機づけに関連した脳活動、第 36 回日本生物学的精神医学会学術総会、奈良市、2014. 9. 30.

中込和幸、黒木規臣、柴岡三智、住吉太幹、平林直次、吉村直記、野田隆政、竹田和良、蟹江絢子、山之内芳雄、伊藤弘人、第 110 回日本精神神経学会学術総会、横浜市、2014. 6. 26.

竹田和良、松元まどか、米田恵子、緒方洋輔、村上祐樹、村山航、花川隆、松元健二、中込和幸：統合失調症患者における内発的動機づけに関連した脳活動、包括脳ネットワーク冬のシンポジウム、東京、2014. 12. 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

無し

厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）
委託業務成果報告（業務項目）

脳内および血中物質に関わる研究開発
－統合失調症の脳内 N-acetylaspartate 濃度研究－

担当責任者	吉村玲児	産業医科大学 精神医学・准教授
研究協力者	堀 輝	産業医科大学 精神医学・講師
	中村 純	産業医科大学 精神・教授
	掛田伸吾	産業医科大学 放射線科学・講師
	興梠典征	産業医科大学 放射線科学・教授

研究要旨

統合失調症初回エピソード 24 例に対して初診時に PANSS による評価と MRS による N-acetylaspartate (NAA) の測定を前頭葉、左基底核、頭頂・側頭葉の 3 領域で行なった。統合失調症初回エピソード群では、年齢・性別を一致させた健常者群 28 例と比較して脳内 3 領域の NAA/Cr に差は認められなかった。脳由来神経栄養因子 (BDNF) の血清中濃度測定も行なったが、両群に差はなかった。

A. 研究目的

N-acetylaspartate(NAA)は脳内に最も豊富に存在している分子であり、正常な神経細胞の指標マーカーとなる。Liebermanらのメタ解析では統合失調症患者では、脳内の NAA/Cr が健常者と比較して有意に低下しているとの報告をしている。しかし、この研究では 1.5T の MRI を使用した研究や急性期および慢性期のさまざまな stage の患者が含まれている。そこで今回我々は初回統合失調症患者を対象に MRS-3T を用いて脳内 NAA 濃度を測定した。清脳由来神経栄養因子 (BDNF) 濃度も同時に測定した。

B. 研究方法

統合失調症初回エピソード症例 24 例（男

性・女性：16/8, 年齢 28±8 歳）に対して、初診時に PANSS による評価と MRS-3T に

よる NAA の測定と血清中 BDNF 濃度の測定を行った。年齢と性別をマッチングした健常者 28 例（男性・女性：19/9, 年齢 29±9 歳）にも同様の測定を行った。ROIs は 3x3x3cm で前頭葉、左基底核、頭頂後頭葉に設定した（図 1）。

典型的な MRS-3T のチャートを図 2 に示す。血中 BDNF は sandwich ELISA 法にて測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は産業医科大学倫理委員会の承認を受けており、対象者からは文書による同意を得た。

C. 結果

(1)NAA/Cr は左基底核で統合失調症初回エピソード群と健常者群で差が認められた。それ以外の部位では差はなかった (図 3)。

(2)初診時での血清中 BDNF 濃度は統合失調症初回エピソード群と健常者群とで差はなかった (図 4)。

(3)前頭葉で NAA と血清 BDNF 濃度に正の相関が認められた ($\rho=0.294$, $p=0.0415$) (図 5)。

(4)PANSS 得点と NAA/Cr に関連はなかった。

(5)PANSS-N 得点と血清 BDNF には負の相関が認められた ($\rho=-0.391$, $p=0.0292$)。

D. 考察

本研究結果では初回統合失調症患者の左基底核で NAA/Cr が低下していた。基底核は視床や前頭前野との神経回路を有する。この統合失調症早期での基底核領域の神経細胞の変化がその後の統合失調症の進行につながる可能性も示唆される。また、前頭葉の NAA/Cr と血清 BDNF 濃度が相関していたが、これは前頭葉のニューロン変化が血清 BDNF を測定する事により推定できる可能性がある。さらには、この血清 BDNF 濃度が陰性症状と負の相関を示した事は、血清 BDNF 濃度が陰性症状や認知機能の重症度を反映する可能性も推定させる。

E. 結論

脳内 NAA/Cr や血清 BDNF が初回統合失調症の陰性症状や認知機能のバイオロジカルマーカーになる可能性がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

論文発表

Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Katsuki A, Sugita-Ikenouchi A, Umene-Nakano W, Atake K, Iwata N, Nakamura J:
Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor at 4 Weeks and Response to Treatment with SSRIs.

Psychiatry Investigation 11:84-88, 2014
ISSN: 1738-3684

Hori H, Yamada K, Kamada D, Shibata Y, Katsuki A, Yoshimura R, Nakamura J:
Effect of blonanserin on cognitive and social function in acute phase Japanese schizophrenia compared with risperidone.
Neuropsychiatric Disease and Treatment 26:527-533, 2014
ISSN: 1176-6328

Sukegawa T, Inagaki A, Yamanouchi Y, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N:
Study protocol: safety correction of high dose antipsychotic polypharmacy in Japan.
BMC Psychiatry 14: 103, 2014
ISSN: 1471-244X

Atake K, Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Nakamura J:
Duloxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, increased plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol but not homovanillic acid in patients with major

depressive disorder.

Clinical Psychopharmacology and

Neuroscience 12: 37-40, 2014

ISSN: 1738-1088

Umene-Nakano W, Yoshimura R, Kakeda S, Watanabe K, Hayashi K, Nishimura J, Takahashi H, Moriya J, Ide S, Ueda I, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Katsuki A, Atake K, Abe O, Korogi Y, Nakamura J.

Abnormal white matter integrity in the corpus callosum among smokers: tract-based spatial statistics.

PLoS One. Feb 7; 9(2):e87890, 2014

ISSN: 1932-6203

Yoshimura R, Hori H, Umene-Nakano W, Ikenouchi-Sugita A, Katsuki A, Atake K, Nakamura J:

Comparison of lithium, aripiprazole, and olanzapine as augmentation to paroxetine for inpatients with major depressive disorder.

Therapeutic Advances in

Psychopharmacology 4: 123-129, 2014

ISSN: 2045-1253

Yoshimura R, Hori H, Katsuki A, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Atake K, Nakamura J:

No Changes in Plasma Level of 3-Methoxy-4-Hydroxyphenylglycol after Switching Paroxetine to Milnacipran in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary Study

Journal of Depression and Anxiety, *in press*, 2014

ISSN: 2167-1044

Hayashi K, Yoshimura R, Kakeda S, Kishi T, Abe O, Umene-Nakano W, Katsuki A, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Watanabe K, Ide S, Ueda I, Moriya J, Iwata N, Korogi Y, Kubicki M, Nakamura J:

COMT gene Val158Met, but not BDNF Val66Met, is associated with white matter abnormalities of the temporal lobe in patients with first-episode, treatment-naïve major depressive disorder: A diffusion tensor imaging study.

Neuropsychiatric Disease and Treatment, Jun 25; 10:1183-1190, 2014

ISSN: 1176-6328

Yoshimura R, Kishi T, Hori H, Atake K, Katsuki A, Nakano-Umene W, Ikenouchi-Sugita A, Iwata N, Nakamura J:

Serum proBDNF/BDNF and response to fluvoxamine in drug-naïve first-episode major depressive disorder patients.

Annals of General Psychiatry 9: 13-19, 2014

ISSN: 1744-859X

Yamanouchi Y, Sukegawa T, Inagaki A, Inada T, Yoshio T, Yoshimura R, Iwata N, and SCAP study co-operation group:

Clinical study evaluating individually safe correction of antipsychotic agent polypharmacy in Japanese patients with schizophrenia: Validation of the safety correction for antipsychotic polypharmacy and high-dose method.

International Journal of

Neuropsychopharmacology, *in press*, 2014

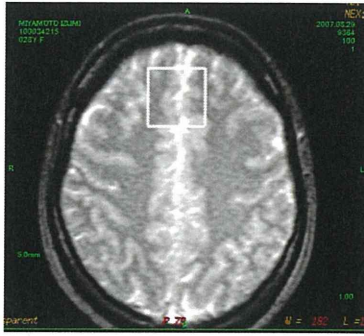
ISSN: 1461-1457

Ikeda M, Yoshimura R, Hashimoto R, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Ohi K, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Sasaki M, Takeda M, Nakamura J, Ozaki N, Iwata N:
Genetic overlap between antipsychotic response and susceptibility for schizophrenia.
Journal of Clinical Psychopharmacology, in press, 2014
ISSN: 0271-0749

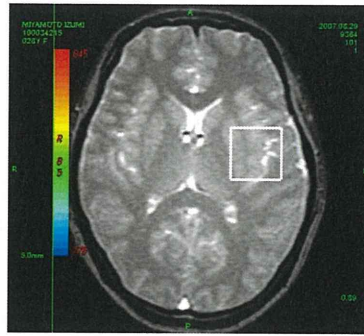
Nishimura J, Kakeda S, Abe O, Yoshimura R, Watanabe K, Goto N, Hori H, Sato T, Takao H, Kabasawa H, Nakamura J, Korogi Y:
Plasma levels of 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol are associated with microstructural changes within the cerebellum in the early stage of first-episode schizophrenia- a longitudinal VBM study
Neuropsychiatric Disease and Treatment, in press, 2014
ISSN: 1178-2021

Ueda N, Yoshimura R, Shinkai K, Nakamura J:
Fluvoxamine improves some depressive symptoms by indirectly influencing noradrenergic neurons.
Psychiatry Research, in press
ISSN: 0165-1781

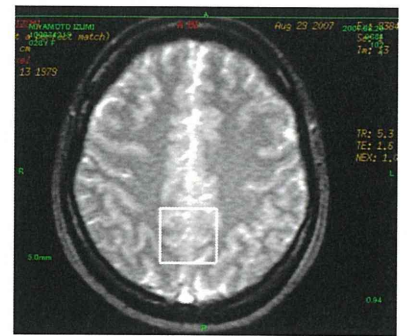
(図 1)



frontal lobe (F)

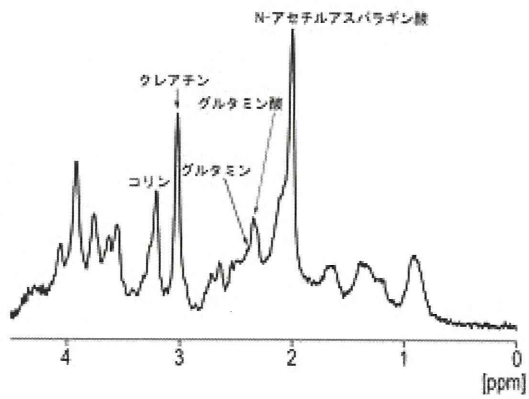


left basal ganglia (LB)



parieto-occipital lobe (PO)

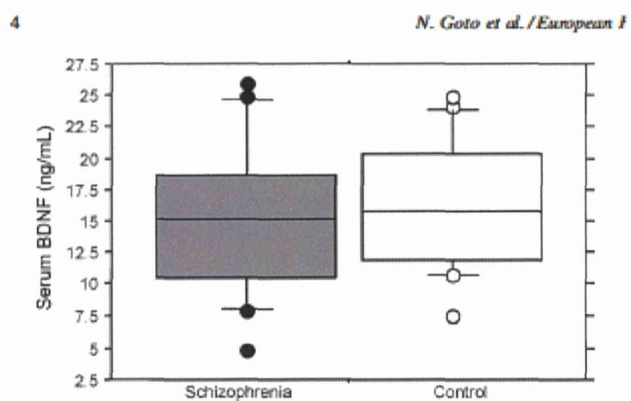
(図 2)



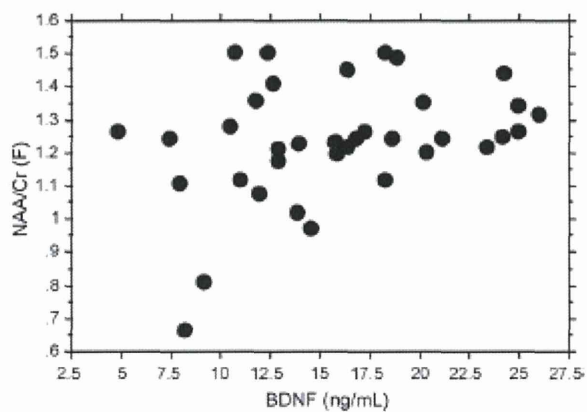
(图 3)

(NAA/Cr)	FSC	健常者	p-value
F	1.14±0.24	1.21±0.18	0.172
LB	1.23±0.13	1.39±0.13	0.014
parieto-occipital lobe	1.22±0.09	1.26±0.07	0.131

(图 4)



(图 5)



厚生労働科学研究委託費（障害者対策総合研究事業）

委託業務成果報告（業務項目）

NIRS の認知機能・社会機能のマーカーへの応用に関わる研究開発

—統合失調症の認知および社会機能障害の神経生物学的マーカー開発についての研究—

担当責任者 野田隆政 国立精神・神経医療研究センター病院 第一精神診療部・医長

研究要旨

本研究班の目的は複数のモダリティの脳機能画像や生化学的解析の結果を用いた、統合失調症患者の転帰を大きく左右する認知機能および社会機能的能力を反映する神経生物学的マーカーの開発を行うことである。NIRS は 2009 年に先進医療に「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」として承認され、2014 年より保険適用されたように、認知機能や社会機能においても生物学的マーカーとして一般臨床へ普及しやすい有望な検査であると言える。当分担研究では NIRS が統合失調症の認知機能や社会機能を反映する指標となり得るかを検証した。結果、VFT 中の oxy-Hb と PANSS、GAF とは有意に相関していることを確認した。さらに、統合失調症の認知機能検査である BACS とは、とくに注意機能において VFT 中の oxy-Hb と有意に正相関していた。今回の結果から、NIRS が統合失調症の認知機能や社会機能を反映する指標となり得ることを示唆された。NIRS の臨床応用の発展が期待される。

A. 研究目的

本研究班の目的は複数のモダリティの脳機能画像や生化学的解析の結果を用いた、統合失調症患者の転帰を大きく左右する認知機能および社会機能的能力を反映する神経生物学的マーカーの開発を行うことである。近赤外線分光鏡（near-infrared spectroscopy: NIRS）は 2009 年に先進医療に「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」として承認され、2014 年より保険適用された。鑑別診断検査として

臨床応用された NIRS であるが、簡便に検査ができるため被験者にかかるストレスが少ないことから、認知機能や社会機能においても生物学的マーカーとして一般臨床へ普及しやすい検査であると言える。当分担研究では NIRS が統合失調症の認知機能や社会機能を反映する指標となり得るかを検証することを目的とした。

B. 研究方法

1 対象

対象は独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院へ通院、入院中の精神疾患患者もしくは健常ボランティアである。精神疾患患者については DSM-IV I 軸障害診断構造化面接 (Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorder; SCID-1¹⁾) によって統合失調症 (Schizophrenia: Sc) と診断された被験者、健常ボランティア (healthy control: HC) については、SCID 非患者用版

(SCID-1/NP) により健常者であるとされた被験者である。いずれも頭部外傷や神経疾患の既往、電気けいれん療法の治療歴、アルコールおよび精神作用物質の乱用や依存症の既往を有する者は除外した。HC については一親等以内に精神疾患の既往がある被験者は除外した。

2 方法

被験者へは、文書による説明と同意を得た上で NIRS および髄液検査を実施した。人口統計学的、臨床背景については年齢、性別、SCID による診断、利き手、眠気 (The Stanford Sleepiness Scale: SSS²⁾)、推定病前知能検査 (Japanese Adult Reading Test : JART³⁾)、症状評価については、陽性・陰性症状評価尺度日本語版 (positive and negative syndrome scale: PANSS⁴⁾) を用いた。

NIRS 検査については、52chNIRS 計測装置 (ETG-4000、日立メディコ社製) を用いて、脳皮質における酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb)、脱酸素化 Hb (deoxy-Hb)、Hb 総計 (total-Hb) の変化量を計測した。計測課題は言語流暢性課題 (verbal fluency task: VFT) を用い、統制課題として「あ・い・う・え・お」を繰り返した。言語流暢性課題は 20 秒毎に語頭音を変化させた。測定時間は合計 160 秒間であった (図 1)。

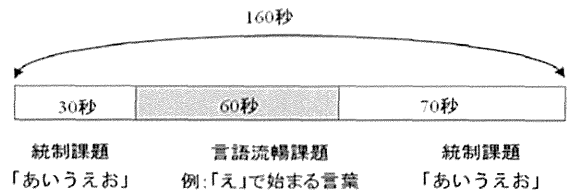


図 1 計測課題

NIRS の計測データは加算平均化し、Matlab プログラムおよび統計解析ソフト SPSS18.0 を用いてアーチファクトを含む signal noise 比 (S/N) の低い CH を除去した上で統計解析を行った。解析は t-test や Spearman の順位相関 (rho) を用いて行った。NIRS の統計解析には多重比較に対して false discovery rate (FDR) 補正を用いた。

#1 社会機能

Sc36 名および対照群として HC58 名を対象とし、VFT を行っている最中の NIRS を計測した。まずは Sc と HC との NIRS 波形の比較をし、その後 PANSS や GAF との関連を検討した。表 1 に臨床背景を示す。

#2 認知機能

Sc32 名を対象とし、VFT を行っている最中の NIRS および統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: BACS⁵⁾) を計測した。表 2 に臨床背景を示す。

(倫理面への配慮)

本研究は国立精神・神経医療研究センター倫理審査委員会に承認されており、それに基づいて研究参加者への説明とインフォームド・コンセント、個人情報 の 厳 重 な 管 理 (匿名化) などを徹底させた。NIRS に関しては非侵襲的な脳機能画像検査であり、とくに被験者に対する安全性は確保されている。

C. 研究結果

#1 社会機能

加算平均波形を図 1, 2 に示す。両群ともに典型的な波形であることを確認した。ついで、VFT 中の oxy-Hb の平均値を Sc と HC とで比較した。12CH で有意に Sc 群が小さく、部位は左右前頭極から右眼窩前頭部位、右側頭部にかけてであった (図 3)。先行研究と相違ない結果を確認した後に、PANSS との関連をみた。左背外側前頭前野に対応する部位を中心に前頭極に対応する部位など (17CH) において PANSS の総得点が重要であるほど VFT 中の酸化ヘモグロビンの増加が小さい (CH7, $\rho = -.64$) という結果だった (図 4)。さらに、GAF とは前頭極や背外側前頭前野に対応する部位において、GAF 得点が高いほど VFT 中の酸化ヘモグロビンの増加が大きい (CH26, $\rho = .54$) という結果だった (図 5)。

#2 認知機能

VFT 中の oxy-Hb の平均値と BACS の下位項目との関連を検討した。Composite score とは背外側前頭前野に対応する部位を中心に 8CH で弱い相関を示した (図 6)。言語流暢性とは前頭極に対応する部位を中心に 7CH で弱い相関を示した (図 6)。注意機能との関連を図 7 に示す。眼科前頭前野に対応する部位を中心に 3CH で相関を示した (CH50, $\rho = .58$)。

D. 考察

Sc を対象とした NIRS 研究では、HC と比較して Sc の VFT 中の賦活が小さいという先行研究⁶⁾に矛盾しない結果であった。また、PANSS との関連において、Nishimura らが

Sc の右前頭前野および前頭極領域の活動性と PANSS の興奮得点が正の相関が示した⁷⁾と報告しており、今回の結果と類似している。一方で Shimodera らは、Sc31 名と HC26 名に対して文字 VFT 中の NIRS データと PANSS の得点に関連しないことを報告している⁸⁾。様々な状態を示す Sc については、状態像毎に症状評価尺度と NIRS データとの関連は異なる可能性がある。GAF との関連については、Takizawa らが GAF と前頭極や背外側前頭前野に相当する部位と正の相関を示しており、今回の結果は Takizawa らの結果⁶⁾をリプリケートしている。

Sc の認知機能と NIRS との関連については Pu らが 2back 課題中の oxy-Hb と BACS の結果との関連を報告している⁹⁾。また、Pu らは前頭前野機能が患者の主観的幸福感と正の相関を示すことが報告¹⁰⁾しており、認知機能の中でもより高次に統合された機能とも NIRS は関連していることが予想される。こういった近年の報告により、Sc に対する NIRS は疾患鑑別だけではなく、症状の重症度や社会機能、認知機能、幸福感といった臨床指標のバイオマーカーとしても期待できると考えられる。

E. 結論

Sc の症状、社会機能および認知機能を NIRS により評価することを目的としたが、結果、VFT 中の oxy-Hb と PANSS、GAF とは有意に相関していることを確認した。さらに、Sc の認知機能検査である BACS とは、とくに注意機能において VFT 中の oxy-Hb と有意に相関していた。今回の結果から、NIRS が Sc の認知機能や社会機能を反映する指標となり得ることを示唆された。NIRS の臨床応用の発展が期待される。

表 1 被験者の人口統計学的、臨床背景

	Patients with schizophrenia (N=36)	Healthy subjects (N=58)	Group difference
Age (years)	34.4 ± 8.2	35.1 ± 9.1	n.s.(0.689)
Gender(female/male)	17/19	38/20	n.s.(0.067)
Edinburgh Handedness inventory(%)	88.5 ± 23.4	93.1 ± 12.1	n.s.(0.211)
Education(years)	14.0 ± 2.0	16.4 ± 2.6	<0.001
Age at onset(years, N=28)	22.9 ± 7.2	NA	
Duration of illness(years, N=29)	11.5 ± 7.1	NA	
PANSS-Positive Scale	17.7 ± 6.6	NA	
PANSS-Negative Scale	20.2 ± 5.5	NA	
PANSS-General Psychopathology Scale	41.1 ± 10.1	NA	
Estimated premorbid IQ	100.5 ± 10.3	108.7 ± 8.3	<0.001
Sleepiness	3.1 ± 1.1	2.7 ± 0.8	n.s.(0.061)
Number of words generated	12.9 ± 4.6	16.5 ± 5.0	<0.001
Abbreviations: IQ, Intelligence Quotient; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; NA, not applicable.			
* Chi-square test was used for gender group difference. Otherwise, t-test was used.			

表 2 被験者の人口統計学的、臨床背景

	Patients with schizophrenia (N=32)
Age (years)	31.7 ± 9.0
Gender(female/male)	15/17
Edinburgh Handedness inventory(%)	90.2 ± 14.2
Education(years)	15.2 ± 1.5
Age at onset(years, N=28)	24.2 ± 8.8
Duration of illness(years, N=29)	8.4 ± 6.2
PANSS-Positive Scale	14.2 ± 5.3
PANSS-Negative Scale	17.0 ± 5.4
PANSS-General Psychopathology Scale	35.8 ± 10.3
Estimated premorbid IQ	102.7 ± 7.5
Sleepiness	3.0 ± 1.0
Number of words generated	12.8 ± 4.5
Abbreviations: IQ, Intelligence Quotient; PANSS, Positive and Negative Syndrome Scale; NA, not applicable.	
* Chi-square test was used for gender group difference. Otherwise, t-test was used.	

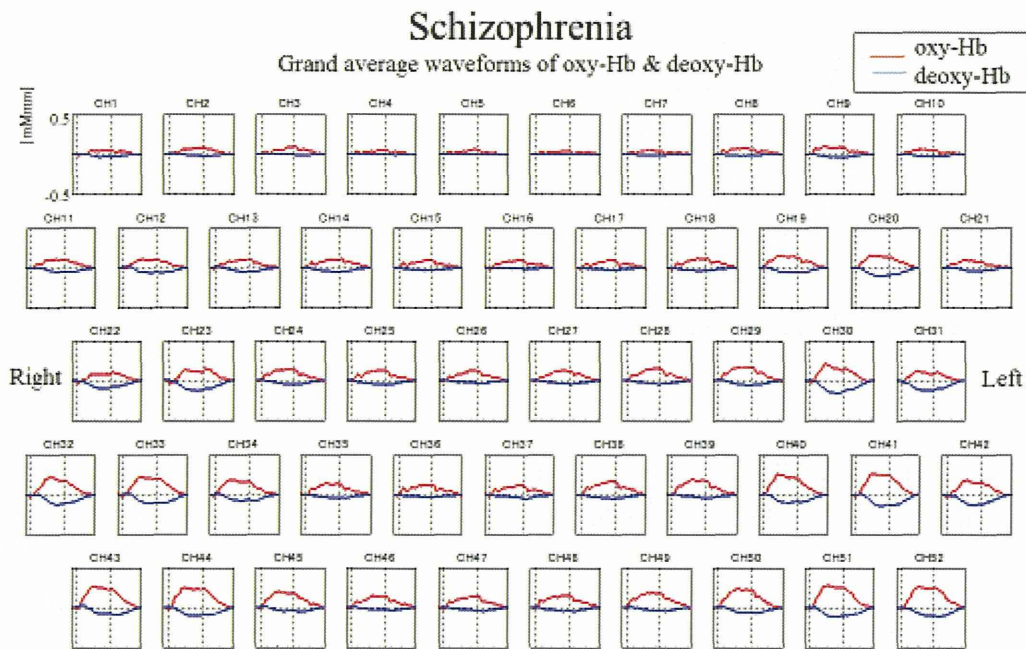


図 1 統合失調症の加算平均波形 赤 : oxy-Hb、青 : deoxy-Hb

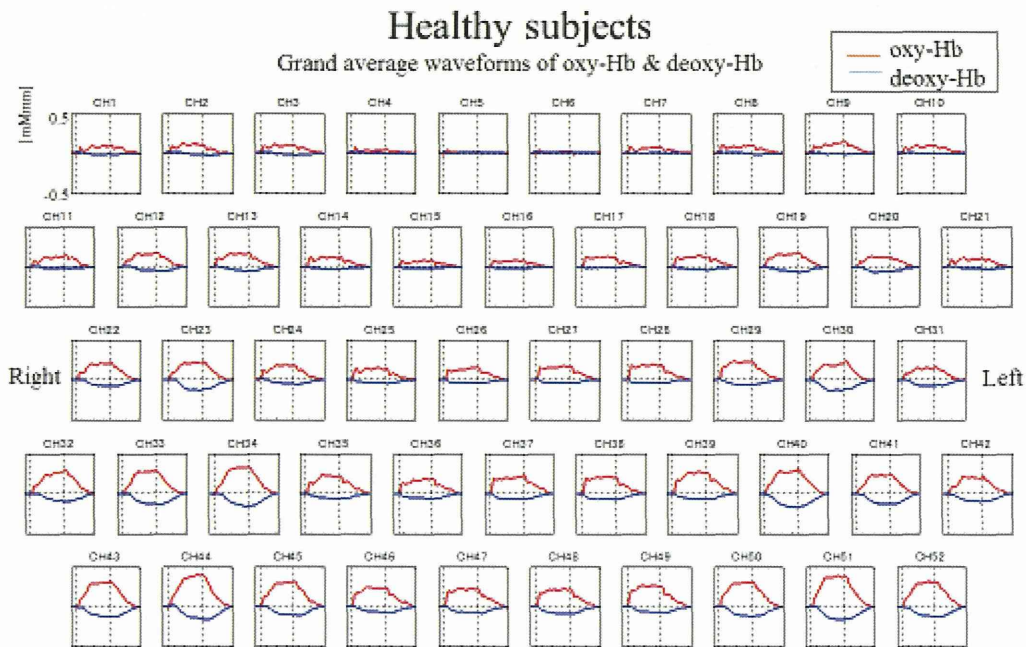
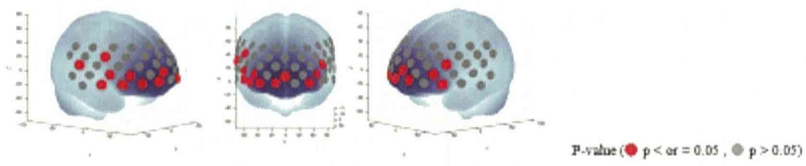


図 2 健常被験者の加算平均波形 赤 : oxy-Hb、青 : deoxy-Hb



P-value significance map of t-tests for oxy-Hb increases in patients with Schizophrenia compared with healthy controls during VFT. The red colored circles represent significantly smaller oxy-Hb increases than in the control group at the channels indicated. There were 12 channels (ch13, ch22, ch29, ch34-35, ch37, ch39, ch44-47, and ch49).

図3 統合失調症と健常被験者との比較

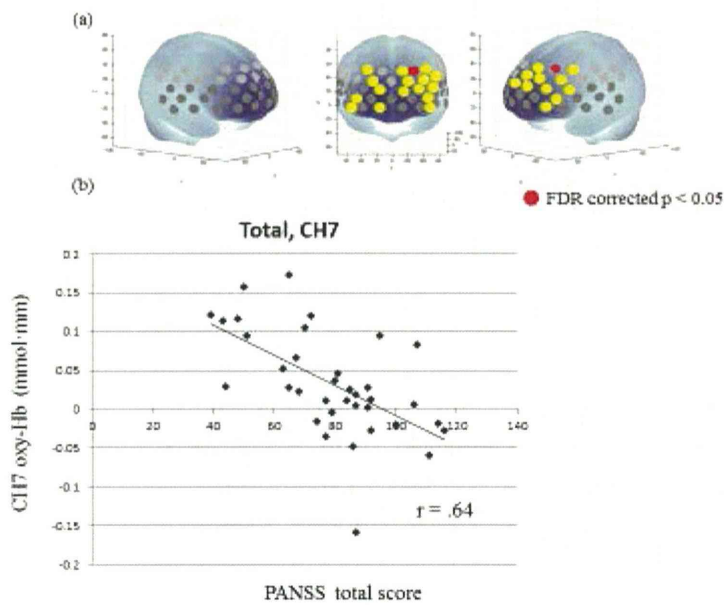


図4 PANSS 総合得点と oxy-Hb との相関

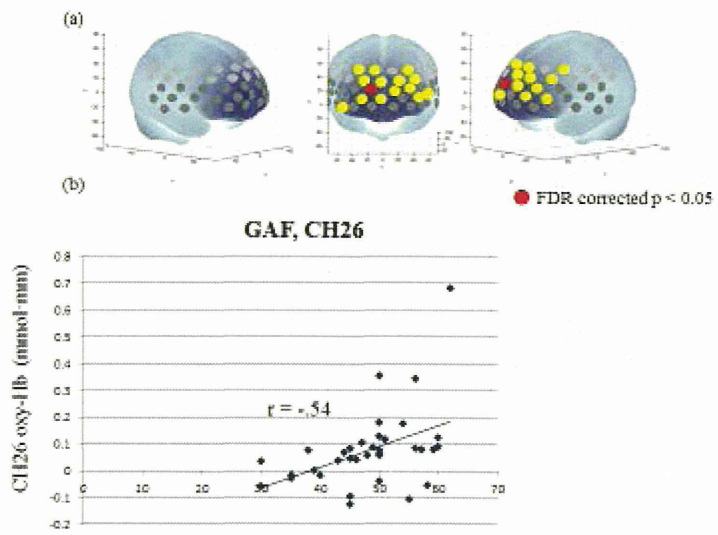
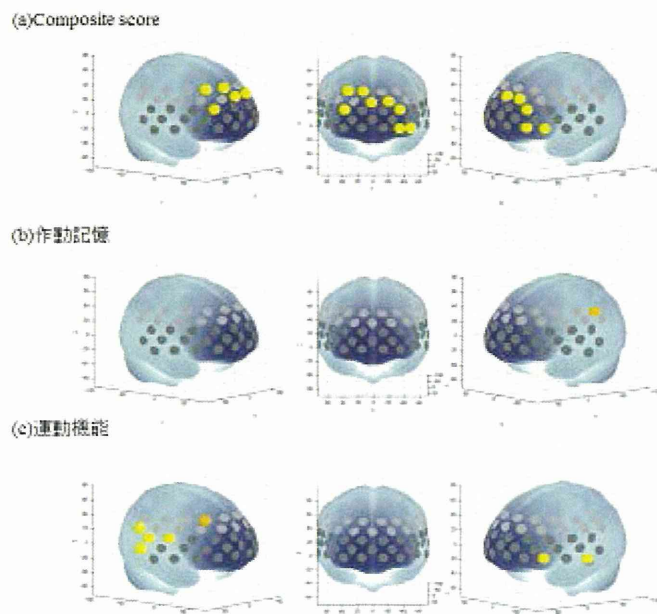


図 5 GAF と oxy-Hb との相関



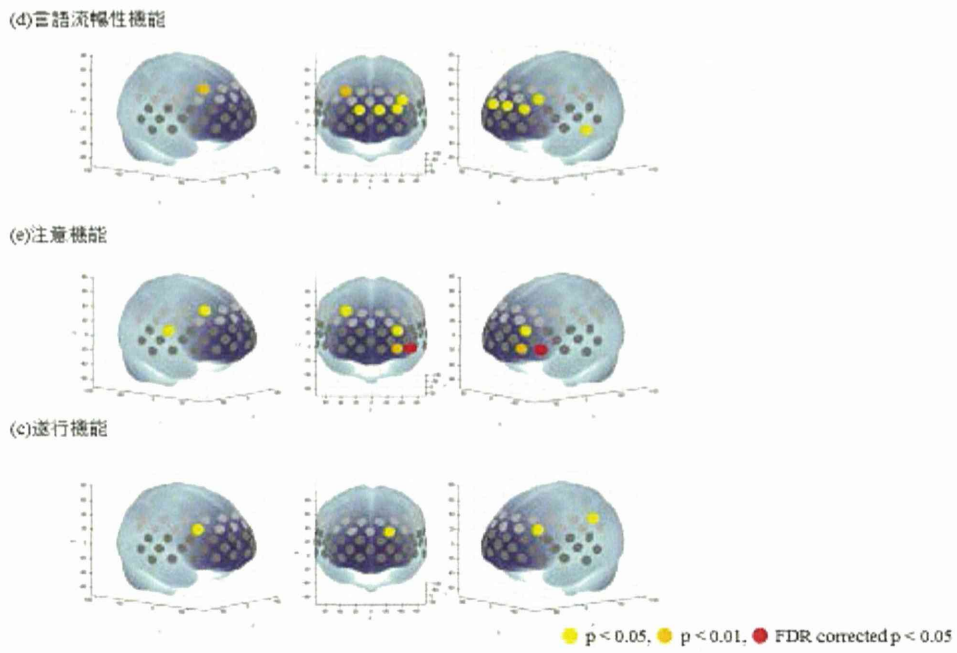


図 6 BACS 下位項目と oxy-Hb との相関

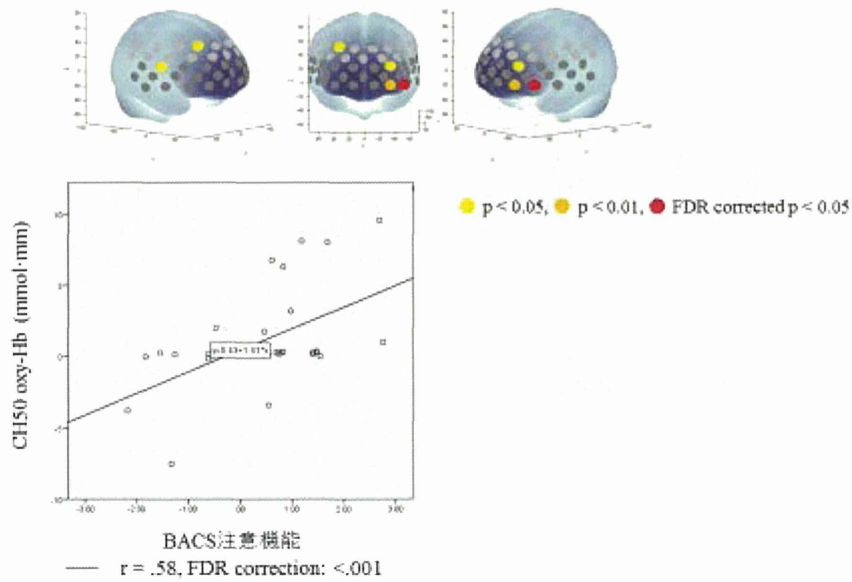


図 7 BACS 注意機能と oxy-Hb との相関

(参考文献)

- 1) First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders. New York: American Psychiatry Press, 1995.
 - 2) Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, Phillips R, Dement WC. Quantification of sleepiness: a new approach. *Psychophysiology* 1973; 10: 431-436.
 - 3) Inagaki A, Inada T. Dose equivalence of psychotropic drugs: 2006-version. *Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology* 2006; 9: 1443-1447 (in Japanese with English abstracts).
 - 4) 山田寛, 増井寛治, 菊本弘次 (訳): 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 星和書店, 東京, 1991.
 - 5) 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸, 沼田周助, 田中恒彦, 上岡義典, 大森哲郎, Richard K: 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J). *精神医学* 2008; 50: 913-917.
 - 6) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo K, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophrenia Research* 2008; 99: 250-262.
 - 7) Nishimura Y, Takizawa R, Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K. Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain Res.* 2011; 1370: 194-203.
 - 8) Shimodera S, Imai Y, Kamimura N, Morokuma I, Fujita H, Inoue S, Furukawa TA. Mapping hypofrontality during letter fluency task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2012; 136: 63-69.
 - 9) Pu S, Nakagome K, Yamada T, Ikezawa S, Itakura M, Satake T, Ishida H, Nagata I, Mogami T, Kaneko K. A pilot study on the effects of cognitive remediation on hemodynamic responses in the prefrontal cortices of patients with schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2014; 153: 87-95.
 - 10) Pu S, Nakagome K, Yamada T, Yokoyama K, Itakura M, Satake T, Ishida H, Nagata I, Kaneko K. Association between subjective well-being and prefrontal function during a cognitive task in schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2013; 149: 180-185.
- F. 健康危険情報 : なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
- 【英文雑誌】
- [1] Ogawa S, Fujii T, Koga N, Hori H, Teraishi T, Hattori K, Noda T, Higuchi T, Motohashi N, Kunugi H: Plasma L-tryptophan concentration in major depressive disorder: new data and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 75(9): e906-915, 2014
 - [2] Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Teraishi T, Hori H, Nagashima A, Shimoji K, Higuchi T, Kunugi H: Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: a pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. *J Affect Disord* 165: 59-63, 2014
- 【総説】
- [1] 野田隆政 「双極性障害診断における NIRS の有用性」 BIPOLAR コンパクト

ガイド, 2014.11; 9: 4-6.

- [2] 小久保奈緒美, 野田隆政, 中澤佳奈子, 西優子, 住吉太幹「気分障害における認知機能障害」*Depression Frontier*, 2014.10 : 12(2) : 65-71.
- [3] 野田隆政, 中澤佳奈子 「光トポグラフィー検査をどう使いこなすか - 臨床現場でどのように活かすか」*精神科*, 2014.9 : 25(3), 257-264.
- [4] 野田隆政, 小久保奈緒美, 中澤佳奈子, 西優子, 小関俊祐, 中込和幸「うつ病の発症は予防できるか, 減らすことができるのか - 認知機能障害とレジリエンスの視点からのうつ病予防の可能性」*精神医学*, 2014.8; 56(8): 655-663.
- [5] 野田隆政, 中込和幸, 樋口輝彦「うつ病から躁うつ病へ診断変更となった 1 例 診断補助としての近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) の可能性」*Bipolar Disorder*, 2014.6 ; 12 : 56-60.

【著書】

- [1] 野田隆政, 原恵子「症例 10 入院患者で抗うつ薬が奏功せず、不安・焦燥・希死念慮を認めたため、m-ECT を検討した患者 (第 2 章 症例から読み解く精神科薬物療法 2. うつ病)」*精神科医×薬剤師 クロストークから読み解く精神科薬物療法 (南山堂 (東京都))* 鈴木利人, 渡邊衡一郎, 松田公子, 林昌洋, 2014.4: 136-144.

2. 学会発表

【シンポジウム】

- [1] 野田隆政, 伊藤弘人, 中込和幸, 樋口輝彦. 身体疾患患者のメンタルケアモデル開発ナショナルプロジェクトの概要. 第 71 回日本循環器心身医学会総会, 札幌 (北海道大学学術交流会館), 2014.11.22-23
- [2] 野田隆政. 身体疾患患者のメンタルケアモデル開発ナショナルプロジェクトの進

展. 第 11 回日本うつ病学会総会, 広島(広島国際会議場), 2014.7.18-19

- [3] 中込和幸, 黒木規臣, 柴岡三智, 住吉太幹, 平林直次, 吉村直記, 野田隆政, 竹田和良, 蟹江絢子, 山之内芳雄, 伊藤弘人. 統合失調症と地域医療連携. 第 110 回日本精神神経学会学術総会, 神奈川(パシフィコ横浜), 2014.6.26-28
- [4] 野田隆政. 精神疾患に対する修正電気けいれん療法. 第 28 回日本ニューロモデレーション学会, 東京 (都市センターホテル), 2014.5.31

【一般演題】

- [1] 横山仁史, 野田隆政, 中澤佳奈子, 瀬戸山志緒里, 村田美穂. 抑うつ症状を合併したパーキンソン患者に対する近赤外線光トポグラフィー (NIRS) による評価の可能性. 第 11 回日本うつ病学会総会, 広島 (広島国際会議場), 2014.7.18-19
- [2] 野田隆政, 中込和幸, 吉田寿美子, 功刀造, 樋口輝彦. NIRS を用いたうつ病の重症度評価の可能性. 第 11 回日本うつ病学会総会, 広島 (広島国際会議場), 2014.7.18-19
- [3] 長島杏那, 松尾淳子, 木下裕紀子, 石田一希, 野田隆政, 樋口輝彦. 気分障害患者における強迫性パーソナリティ傾向と認知機能との関連. 第 11 回日本うつ病学会総会, 広島 (広島国際会議場), 2014.7.18-19
- [4] 坂本岳之, 井澤美智子, 大柄昭子, 野田隆政, 亀井雄一. 概日リズム睡眠障害に対する入院光療法の治療効果の検討. 日本睡眠学会第 39 回学術集会, 徳島 (あわぎんホール), 2014.7.3-4
- [5] 中込和幸, 黒木規臣, 柴岡三智, 住吉太幹, 平林直次, 吉村直記, 野田隆政, 竹田和良, 蟹江絢子, 山之内芳雄, 伊藤弘