

特集 当事者に届く生物学的精神医学研究：バイオマーカーを用いた精神疾患の客観的補助診断法の開発

先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」

福田 正人, 三國 雅彦

近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy: NIRS) は、「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」であり、心理現象・精神現象の脳機能の検討に適している。NIRS のこうした特徴を生かして、精神疾患における前頭葉機能の特徴を捉える研究が、日本を中心に発表されてきている。言語流暢性課題を用いて前頭葉の賦活反応性を検討すると、うつ病においてはその減少が、双極性障害においてはその遅延が、統合失調症においてはその非効率化が明らかになる。これらの所見に基づき、NIRS は「うつ症状の鑑別診断補助」として 2009 年に精神医療分野における初めての先進医療として承認を受け、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ているさまざまな指標が実用化されることで、当事者中心の医療が推進されることが期待される。

<索引用語：近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)、光トポグラフィー、精神疾患、心理現象、先進医療>

1. 自然な状態の脳機能と

近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)

1) 自然な状態の脳機能研究の重要性

心理現象や精神症状は、脳機能により担われている。その解明に用いられる脳機能画像検査法の fMRI などは大規模な装置で、被検者はガントリーに仰臥位となり検査を受ける。したがって得られる結果には、検査室という特殊な環境、騒音やそれを防ぐ装具の着用、仰臥位という姿勢など、被検者が日常生活とは異なる状況と状態に置かれた影響が含まれると考えられる。

日常経験から類推すると、そうした影響は視覚や聴覚などの遠感覚や注意や記憶などの認知機能については比較的少なく、体性感覚や味覚などの近感覚や情動や意欲などの情意機能については大きいと予想できる。心理現象や精神症状は情意の機能と関連が深いので、その脳機能を検討する際に自然で日常生活に近い状況と状態で検査ができ

れば、fMRI などでは捉えにくい結果が得られる可能性がある。動物における社会性の脳機能については、そうした自然な状況で研究の重要性が注目されている³⁾。

2) 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)

Near-infrared spectroscopy (NIRS) とは、近赤外光を用いて生体のヘモグロビン濃度を計測し、それにより局所の血液量を推定し、測定部位の機能を検討する方法論である。日本語では、「近赤外(線)スペクトロスコピー」「近赤外分光法」などとされることが多い。

近赤外光は生体のある程度は通過し、ヘモグロビンにより吸収されやすい特徴がある。頭部について散乱光を利用すると、頭表から 2~3 cm の範囲の血液量(近似的には血流量)の変化が測定できるので、頭皮や頭蓋骨の血液量が一定の場合には、大脳皮質活動の変化を捉えられる。その原

理と応用は、『NIRSの基礎と臨床』³⁾にまとめられている。「光トポグラフィ」検査は、頭部用NIRSの保険収載検査名であり、脳外科手術前の言語優位半球同定やてんかん焦点計測を目的として保険適応が認められている(670点)。NIRSを含めて、光を利用して脳機能を測定する方法論を「光脳機能イメージング」と総称する。

2. NIRSで得られるデータの特徴

1) NIRSで得られるデータ

NIRSで得られるデータは、近赤外光が生体内を通過した距離(光路長)と通過部位におけるヘモグロビン濃度の積である(光路長濃度積)。光路長には個人間や同一個体の部位間で25%程度までの差がありうるが、それをほぼ一定と仮定して簡便にヘモグロビン濃度と略称することが多く、酸素化ヘモグロビン濃度([oxy-Hb])と脱酸素化ヘモグロビン濃度([deoxy-Hb])、および両者を合計した総ヘモグロビン濃度([total-Hb])が測定できる。最も敏感なパラメータとして[oxy-Hb]を用いることが多い。

これらのデータは、近赤外光の入射ファイバと検出ファイバの間隔を3cm程度とした場合には、両者を結ぶバナナ形状の領域の平均値を示す。頭皮や頭蓋骨の血液量が変化しない場合には、およそ大脳皮質におけるヘモグロビン濃度の変化を反映するので、その部位の脳血液量(cerebral blood volume:CBV)変化の指標であり、脳血流量(cerebral blood flow:CBF)変化の近似となる。fMRIのBOLD信号がおもに細静脈のdeoxy-Hbを反映するとされているのに対して、NIRSのデータはおもに毛細血管のヘモグロビンを反映するとされる。

2) NIRSデータの特徴

装置が小型で安価なことは、NIRSの実用面での利点である。得られるデータの特徴について、NIRSをfMRIなどの他の脳機能画像法と比較すると、測定の対象が大脳皮質のみで深部脳構造のデータが得られない、空間分解能がおよそ2cm

で脳回程度であるという短所がある。これらは近赤外光の散乱光を用いているという測定原理にもとづく限界である。したがってNIRSは、心臓についての心電図や超音波検査のように、機能の全体的な状態を表わす指標と位置づけるのが適切である。

一方、自然な姿勢で検査が行える、発声や運動を行いながら検査ができるというNIRSの特徴は、被検者の苦痛が少ないというだけでなく、脳機能測定にとって本質的な意味がある。先に述べたように、精神機能のうちとくに情意の機能や、精神疾患における抑うつ気分・不安・幻覚などの自覚症状(体験症状)は、検査の際の姿勢や動きにより大きな影響を受けると予想できる。日常生活に近い自然な状況で検査を行うことのできるNIRSは、こうした情意の機能や自覚症状の脳機能を検討するために適している(real-world neuroimaging)。

このように、NIRSは「自然な状態の被検者の大脳皮質機能の賦活反応性を、非侵襲的で簡便に全体として、しかも時間経過に沿って捉えることができる検査」とまとめることができ、データの厳密性や定量性についての限界を踏まえた利用や結果の解釈が望ましい。NIRS測定に用いられているレーザーあるいは発光ダイオードによる近赤外光は、曇天時の太陽光の1/3程度のエネルギーであり、長時間や反復しての検査でも安全性に問題は無い。本稿で述べる精神疾患へのNIRSの応用については、『精神疾患とNIRS』⁴⁾に詳しい。

3. 精神疾患の前頭葉機能

1) 精神疾患についてのNIRS研究の現状

NIRSの精神疾患への臨床応用について、2011年9月中旬までに発表された英文原著論文は86編で、統合失調症やうつ病についての論文が多い。多チャンネル装置の商品化で日本が先行したことを背景にして日本からの論文が2/3近くを占め、日本人研究者の活躍が目立つ。精神疾患の病因・病態において重要と考えられている前頭葉について検討を行い、精神疾患におけるその機能低下を

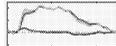
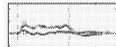
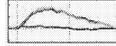
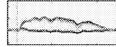
	NIRS波形	賦活反応性
健常者		明瞭(賦活に応じて)
うつ病		減衰(初期以降)
双極性障害		遅延(大きさは保存)
統合失調症		非効率(タイミング)

図1 精神疾患における前頭葉機能の賦活反応性の模式図
 健常者においては、賦活反応性は課題遂行に応じて明瞭。うつ病においては、賦活反応性が課題初期には認められるが、それ以降は小さい。双極性障害においては、賦活反応性の大きさは保たれるが、時間的に遅延。統合失調症においては、賦活反応性の課題遂行のタイミングとの対応が不良で非効率。

示した報告が多い²⁾。

2) うつ病・双極性障害・統合失調症のNIRS所見

著者は、多施設共同プロジェクト「心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会」で、精神疾患についてのNIRS応用研究を進めてきた。前頭葉や側頭葉のさまざまな機能を総合的に検討できる言語流暢性課題を用いることで、うつ病・双極性障害・統合失調症のそれぞれに特徴的な前頭葉の賦活反応性を明らかにすることができた。

図式的にまとめると、精神疾患における前頭葉機能の賦活反応性として、うつ病における減衰、双極性障害における遅延、統合失調症における非効率という特徴が指摘できた^{6,9,11)} (図1)。

うつ病では、前頭葉の脳血流の増加が健康な方より小さい。つまり、言語流暢性課題で脳を活性化しようとしても、前頭葉が十分に働いてくれない。趣味が楽しめない、料理を美味しく感じないなどのうつ病の中心的な症状(気分の反応性の低下)に対応する脳の仕組みを示すと考えられる。

双極性障害では、前頭葉の脳血流が増加するのが遅れて、ピークが後ろにずれる。前頭葉の働きが、いわばスロー・スターターである。仕事を進めるうちにのめりこんで過熱したり、その挙句に

疲れ果ててしまうことに対応するのかもしれない。同じうつ状態であっても、うつ病とは脳の仕組みが異なるようである。

統合失調症では、前頭葉の脳血流が増加するタイミングが良くない。課題の最中には脳血流の増加が少なめなのに、課題が終わった後に再度増加を示す。前頭葉を働かせる必要がある時には働かせ方が不十分で、その必要がなくなった時にかえって働いてしまうということである。脳の働かせ方の効率が良くない。

このように各疾患の前頭葉機能の特徴が明瞭となったのは、座位という自然な姿勢でしかも発語という出力を行いながら検査をできたこと、またその際の前頭葉機能の特徴を秒単位で時間経過に沿って検討できたことによるもので、NIRSの特徴を生かした結果と言えよう。

4. 精神医療における実用化

1) 個別データの判別の試み

上記の結果は各疾患についての群平均データの特徴であるが、個別のデータについての解析によりどの程度の特徴が抽出できるかを試みた。具体的には、前頭前野背外側面にほぼ対応する前頭部11チャンネルの平均波形について、課題区間における[oxy-Hb]増加の累積(積分値)と課題開始前～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(重心値)の2パラメータを自動抽出し、その組み合わせにより、波形パターンを5分類する、という手順である。

2つのパラメータのうち、積分値は脳賦活の大きさを表わす指標である。光路長の個人差や部位差があるため、チャンネル間の平均波形を求めるとや個人間で比較することは望ましくないとされるので、それを含んだ1つの近似値としての指標と考えている。もう1つの重心値は、脳賦活のタイミングを表わす指標であり、時間分解能が高いNIRSの特徴を生かした指標である。この2指標を用いて波形を5パターンに分類すると(図2左下)、その平均波形は視察で認める特徴を再現できた(図2上)。この5パターンは疾患ごと

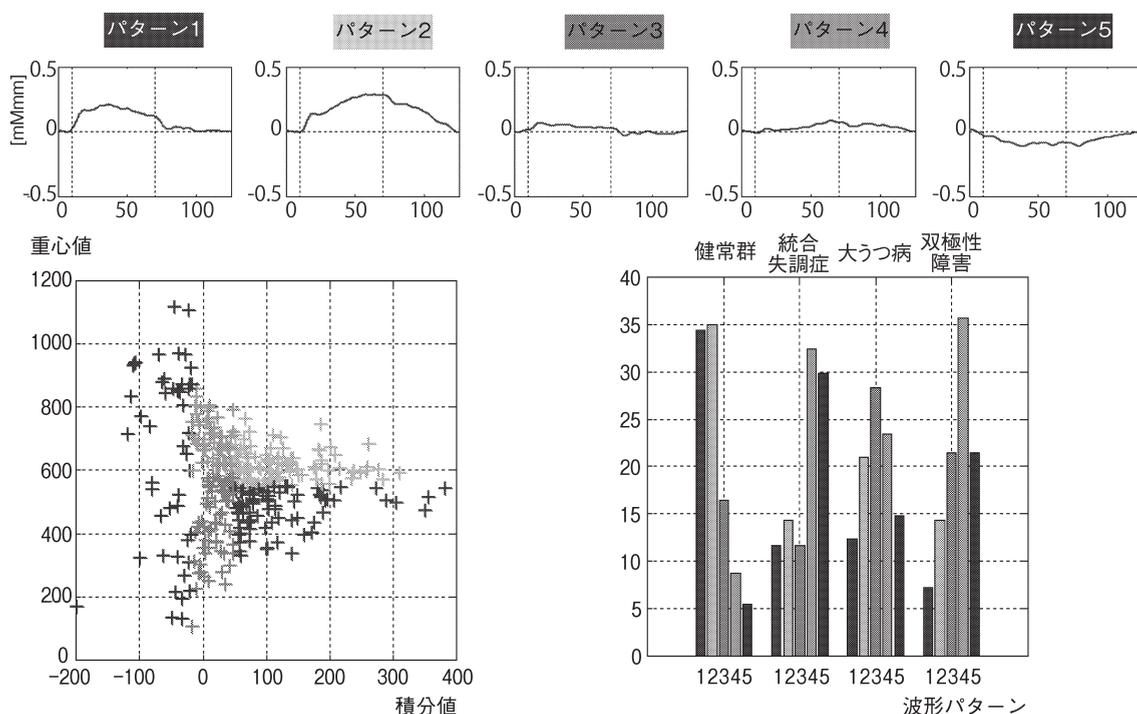


図2 NIRS データの特徴量に基づく分類と疾患ごとの分布

に異なる分布を示し、個別データについてもある程度の特徴を捉えられることが明らかとなった(図2右下)。

こうしたパラメータの自動抽出に基づく解析においては、①複数チャンネルを平均した波形に基づくもので、チャンネルごとの波形の相違を考慮していない、②上記の2つのパラメータ以外の特徴を考慮していないなどがあるため、視察判定を併用することで疾患ごとの特徴をより捉えやすくなる。

2) 先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」

これらの結果をもとに、精神疾患へのNIRSの応用は、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」として厚生労働省から先進医療の承認を受けた。気分障害や統合失調症によると考えられるうつ状態について、鑑別診断のための補助検査として認められたもので、精神医療分野としては初めての先進医療とな

った。先進医療とは、高度な医療技術を研究と診療の中間として位置づけ、保険収載について検討するための制度である。2011年末の時点で13施設が承認を得ており、検査料は13,000円程度が多い。先進医療の詳細については、『NIRS波形の臨床判読』⁵⁾にまとめた。

この先進医療の承認については、Nature誌がニュースとして報道し (Feature News欄, Nature, 469; 148-149, 2011)、臨床への導入は時期尚早とのコメントを掲載した (Editorial欄, Nature, 469; 132, 2011)。コメントは、先進医療の目的や実施法について一定の評価をしたうえで、多症例での再現性の確認が十分でない点と臨床応用についてのコンセンサスが得られていない点を批判したものである。この批判は残念ながら「将来的な保険導入のための評価を行う」という先進医療の趣旨を誤解したもので、この検査が保険診療として広く行われているかのように理解しての判断であったと考えられる。

また、この先進医療で用いている課題で前額部から得られる NIRS データのほとんどが皮膚血流の寄与によるとする指摘がある¹⁰⁾。精神疾患で認められる NIRS データの特徴に、自律神経系の変化に基づく皮膚血流の変化が含まれることを示す指摘である。ただ、NIRS データと臨床症状との相関が測定部位に応じて異なったり、類似の課題でも群間差が得られる部位が異なることなどは、皮膚血流の寄与のみでは説明しにくい点である。一般的に、複数の認知課題について fMRI と NIRS のデータに良好な相関を認めることから、NIRS データの一定部分は脳活動を反映していると考えられている¹¹⁾。

5. 当事者中心の医療を推進するための臨床検査

現状の医療では、精神疾患の診断・治療のために臨床検査を用いることはできない。しかし、精神疾患の医療を今後より発展させていくために、精神疾患を診断し、重症度を測定し、治療法を選択し、治療効果を評価し、再発可能性を予測し、さらには発症予防に利用できるような臨床検査を確立することは重要な課題である。この精神医療における臨床検査の確立は、医療スタッフが診断や治療を確実に行うために有用なだけでなく、患者・家族が自らの医療の中心となっていくためにも重要である。

そのことは、身体疾患の例を考えてみるとわかりやすい。例えば高血圧患者は、自宅に家庭用の血圧計を備えていることが多い。自分で血圧を測定することで、病院に出向かない日でも自己の病状を把握できるし、減塩に努め、運動に励み、また降圧薬服用を忘れないためなど、治療への動機づけと勇気づけとしている。血圧計という検査装置があることで、患者自身が治療の中心となることが可能となっているのである。

同じようにして、もし NIRS 装置を数チャンネルに小型化・低価格化できれば、患者自身が自宅で病状やストレスを自己モニタリングしたり、認知療法など自らが取り組める治療の効果を確認することができるようになる。高血圧の場合と同

じように、当事者自身が診断や治療により能動的で主体的に取り組むことが可能となるのである。さらに将来的には、一般の人々のストレス・マネジメントにも利用できるようになれば、心の健康増進やさまざまな精神疾患の発症予防にも有用となり、多くの人々にとって役立つ検査となっていくことが期待できる。

6. 脳機能測定における NIRS の意義

以上、精神疾患の診断や治療に NIRS を応用する取組みを紹介した。

NIRS は、測定の対象が脳皮質のみで深部脳構造のデータが得られない、空間分解能が低い、光路長の影響があるという短所の一方で、時間分解能が高く自然な状態で検査ができるという長所をもつ方法論である。こうした特徴は得られるデータの質を規定しており、NIRS は脳機能を自然な状態で測定し、その全体的な状態をおおまかに表わす指標である。こうしたデータの厳密性や定量性についての限界を踏まえたうえで、「自然な状態の脳機能の測定」という特徴を生かした利用とデータ解釈が望まれる。

NIRS だけでなく、精神疾患についての研究として行われているさまざまな生物学的指標が診療において実用化され、診断・治療の向上と当事者中心の医療の実現に貢献することが期待される⁷⁾。

文 献

(おもに書籍を紹介しましたので、原著論文および NIRS 研究の共同研究者は書籍の引用文献をご参照ください)

- 1) Cui, X., Bray, S., Bryant, D.M., et al.: A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks. *Neuroimage*, 54; 2808-2821, 2011
- 2) Dieler, A.C., Tupak, S.V., Fallgatter, A.J.: Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks. *Brain Lang*, 121; 90-109, 2012
- 3) 藤井直敬: つながる脳。NTT 出版, 東京, 2009
- 4) 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。中山書店, 東京, 2009
- 5) 福田正人監修: NIRS 波形の臨床判読—先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック。中山

書店, 東京, 2011

6) Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., et al.: Frontal lobe function in bipolar disorder: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 29; 172-184, 2006

7) 三國雅彦, 福田正人, 功刀 浩: 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法. 新興医学出版社, 東京, 2012

8) 酒谷 薫編: NIRS—基礎と臨床. 新興医学出版社, 東京, 2012

9) Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., et al.: Multi-channel near-infrared spectroscopy in depression and

schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry*, 55; 501-511, 2004

10) Takahashi, T., Takikawa, Y., Kawagoe, R., et al.: Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task. *Neuroimage*, 57; 991-1002, 2011

11) 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*, 99; 250-262, 2008

Clinical Application of Near-infrared Spectroscopy (NIRS) in Psychiatry : the Advanced Medical Technology for Differential Diagnosis of Depressive State

Masato FUKUDA, Masahiko MIKUNI

Department of Psychiatry and Neuroscience, Graduate School of Medicine, Gunma University

Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a functional neuroimaging technique that has been increasingly employed in psychology and psychiatry. Because NIRS can detect only cerebral cortex reactivities with low spatial resolution and may suffer from contaminating signals from skin and skull, its data should be interpreted as a global index of cerebral cortex reactivities. Within these limitations, the advantages of NIRS over fMRI such as complete non-invasiveness, small measurement apparatus, high time resolution, and natural examination setting makes it the preferred method in studies of brain substrates of subjective feeling of sleepiness and fatigue, personality, conversation, and psychiatric disorders. Two-thirds of the original articles on NIRS application in psychiatry have been published by Japanese researchers. NIRS examination of psychiatric disorders using a verbal fluency task of only three minutes demonstrated their characteristics of frontal lobe function: depression was characterized by smaller activation, bipolar depression by comparable but delayed activation, and schizophrenia by reduced activation followed by re-activation during the post-task period. These characteristics can also be identified in individual NIRS data using two automatically calculated parameters. Based on these results, NIRS application in psychiatry has been approved as one of the Advanced Medical Technologies in 2009 as an aid for differential diagnosis of depressive symptoms. A lack of clinical laboratory tests for diagnosis and treatment has been one of the major difficulties for reliable diagnosis, quantitative treatment assessment, and prevention of psychiatric disorders; NIRS may be the first step toward such clinical laboratory tests in psychiatry. <Authors' abstract>