

## 近赤外線スペクトロスコピを用いた 統合失調症の予後予測と状態像把握

小池 進介

この20年の脳イメージング技術の進歩で、脳の構造や活動を細かく描写できるようになったため、統合失調症をはじめとした精神疾患の病態生理について理解が広まり、さらに臨床応用への道が見えてきた。精神疾患は他の多くの身体疾患と異なり、治療者と当事者・家族との間で共通して確認できる客観的指標が乏しく、治療の遅れ、治療中断、再発につながっている例も存在する。脳イメージング技術を用いて、疾病・重症度の判断や理解、診断・治療法選択の適切化、治療効果の早期判定などに、客観的指標（バイオマーカー）が導入できれば、治療の質の向上、ひいては予後の改善につながると考えられる。近赤外線スペクトロスコピ（NIRS）は、ひとつのバイオマーカー候補であり、①光を用いるため非侵襲で、幼児を含めてくり返し測定しても生体への有害な影響がない、②市販の装置でも0.1秒毎に測定でき、時間分解能が高い、③装置が小型で移動可能である、④座位や立位などの自然な姿勢で、発声や運動を行いながら検査可能である、といった特長を備えている。こうした特長を活かし、平成21年4月1日、「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、精神科領域で初めて先進医療の承認を受けた。今後、精神疾患のバイオマーカー研究はより一層重要度を増してくるが、多施設での検討、疾患以外の要素（年齢、性別、頭蓋の大きさなど）や疾患状態像の要素（亜型分類、重症度、治療法など）による血流変化の違いなど、検討すべき課題は多くある。今後の研究によって、統合失調症の鑑別診断補助、状態像把握、治療選択、予後予測について、NIRSが臨床応用可能かどうか、経時的に、かつ綿密に検討していくことが重要である。

<索引用語：統合失調症，近赤外分光法，客観的指標，先進医療，予後予測>

### はじめに

核磁気共鳴画像法(MRI)、機能的MRI(fMRI)、陽電子放射断層撮影など、ここ20年の脳イメージング技術の進歩で、脳の構造や活動を細かく描写できるようになったため、統合失調症をはじめとした精神疾患の病態生理について理解が広まり、さらに臨床応用への道が見えてきた。精神疾患は他の多くの身体疾患と異なり、治療者と当事者・家族との間で共通して確認できる客観的指標が乏しく、ほんとうに病気なのか？ 治療法・用量をどう決めるか？ 良くなっているのか？ いつま

で治療すればよいのか？ といった当事者・家族の素朴な疑問について、数値を用いた説明ができず、治療の遅れや治療中断が起り、再発につながっている例も存在する。脳イメージング技術を用いて、疾病・重症度の判断や理解、診断・治療法選択の適切化、治療効果の早期判定などに、治療者や当事者・家族に目に見える形での客観的指標（バイオマーカー）が導入できれば、治療の質の向上、ひいては予後の改善につながると考えられる。

近赤外線スペクトロスコピ（NIRS）は、近赤

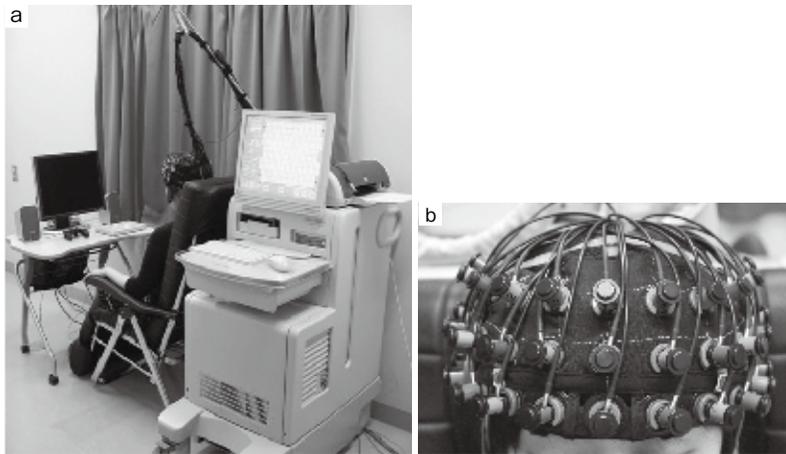


図1 NIRSの測定風景

a: 東大精神科における, 多チャンネル NIRS 機器 (ETG-4000, Hitachi Medical Co., LTD.) による測定風景. 装置が小型で移動可能であり, 座位や立位などの自然な姿勢で, 発声や運動を行いながら検査可能である. b: 実際の装着図. 複数のプローブを交互に配置し, それぞれのヘモグロビン濃度変化を個別に計測できる技術が確立したため, 部位特異的な脳機能を見ることができるようになった.

外光 (特に, およそ 650~1,000 nm の帯域) がヘモグロビンで一部吸収される特徴を利用して, 組織内のヘモグロビン濃度変化を検出し, 組織内の血液量・酸素代謝を検討する方法である (図1)<sup>17~19)</sup>. NIRSの長所としては, ①光を用いるため非侵襲で, 幼児を含めてくり返し測定しても生体への有害な影響がない, ②市販の装置でも0.1秒毎に測定でき, 時間分解能が高い, ③装置が小型で移動可能である, ④座位や立位などの自然な姿勢で, 発声や運動を行いながら検査可能である, といった点が挙げられる<sup>17~19)</sup>. こうした特長を活かし, 平成21年4月1日, 「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, 精神科領域で初めて先進医療の承認を受け, 平成25年4月現在22施設で検査を行っている (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan02.html>).

先進医療によって精神疾患のバイオマーカー研究はより一層重要度を増してくるが, 課題も多く存在する. ここでは, 統合失調症のNIRS研究を概説し, 今後の研究によって, 統合失調症の鑑別診断補助, 状態像把握, 治療選択, 予後予測につ

いて, NIRSが臨床応用可能かどうか, 議論していきたい.

### I. これまでの統合失調症のNIRS研究

平成25年4月1日までに発表された論文を, PubMedおよびWeb of Scienceで検索した. 検索ワードは, [(near infrared) OR (optical topography)] AND (schizo\*OR psycho\*) AND (brain OR cortex) とした. 260論文が抽出され, そのうち, 統合失調症を対象としたNIRS研究は29論文であった. そのうち, 日本での研究は21論文であり, 大きくリードしている分野といえる. 研究課題としては, 言語流暢性課題 (LFT) が16論文 (複数課題を用いた論文を含む) と大部分を占め, カテゴリー流暢性課題が4論文, 乱数作成課題が3論文, Stroop課題が3論文と続く.

NIRS機器としては, 研究初期では近赤外光の入射プローブと検出プローブの単純な組み合わせの研究が多かったが, これらのプローブを交互に組み合わせた多チャンネルのNIRS機器が開発され, 近年では脳機能の時間的な変化だけではなく, 部位特異的な変化を見る研究が主流となっている.

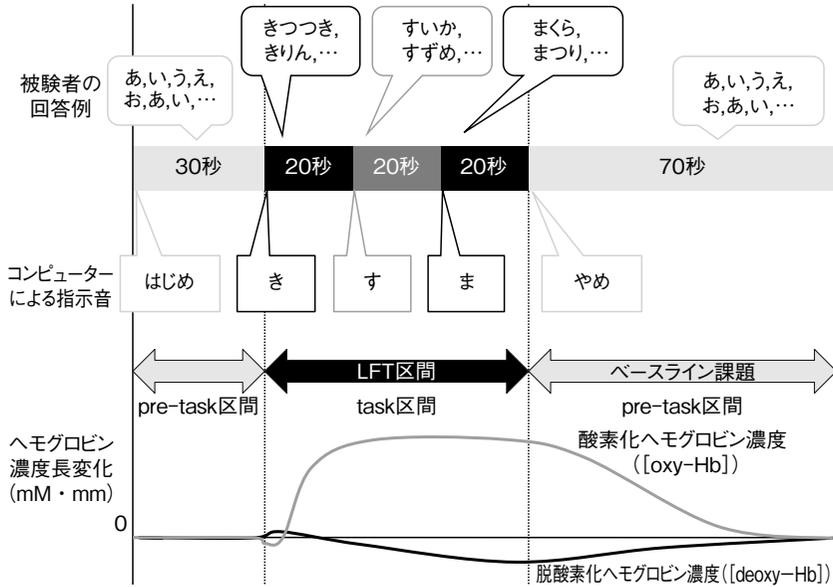


図2 言語流暢性課題 (LFT) と、典型的なヘモグロビン濃度変化  
課題は pre-task 区間 (30 秒), task 区間 (60 秒), post-task 区間 (70 秒) からなる。

## II. LFT を用いた NIRS 研究と先進医療

LFT (図2) は、長期言語記憶と検索だけでなく、すでに答えた言葉を覚えておく言語性の作業記憶、不適切な言葉の抑制、注意持続、これらを統合する遂行機能など、複数の認知機能を要し<sup>9,10,14,20)</sup>、統合失調症患者では課題成績が低下することが知られている<sup>21)</sup>。その一方、LFT はほとんどの精神疾患患者が遂行でき<sup>17~19)</sup>、fMRI などの機能的脳画像検査でも広い範囲の明瞭な前頭葉賦活を認めることができる<sup>9,10,14,20)</sup>。fMRI などの検査中は口の動きが測定結果に影響を及ぼすため、回答を暗唱させるだけのこともあり<sup>14)</sup>、実際に発語をした際の経時的データを簡便に得られる点は NIRS の長所である<sup>17~19)</sup>。

過去の慢性期統合失調症 (ChSZ) における NIRS 研究では、LFT 中の前頭葉血流変化が健常対照群と比較して小さい<sup>3,15,22,29,30,41,46,48~50,53)</sup>。ChSZ 群では、前頭側頭葉の血流変化が小さいだけでなく、前頭極部の課題開始早期の活動上昇の遅れや、課題終了後の非効率な活動上昇が見出されている<sup>46,50)</sup>。また、前頭極部前頭前野 (FPC) におい

て機能の全体的評定尺度 (GAF) と課題中の血流変化の大きさが正の相関関係にあることを見出し、社会機能障害を客観的に評価できる可能性が示唆されている<sup>29,50)</sup> (表1)。

「心の健康に光トポグラフィーを応用する会」により、大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症、Control 群を対象とし、同一の装置 (ETG-4000, Hitachi Medical Co., Ltd.) と測定方法 (図1, 2) を用いて LFT 中の脳血流変化を検討した多施設共同研究が行われた。前頭部において、大うつ病性障害においては前頭葉皮質の賦活反応性の大きさの減少、双極性障害においては賦活反応性の潜時の遅延、統合失調症においては賦活反応性のタイミングの悪さ、といった特徴を認めた<sup>17,19)</sup>。これを、積分値と重心値という2つのパラメータで数値化し、前頭部11チャンネルの平均血流パターンを用いて自動解析したところ、大うつ病性障害と双極性障害について、大うつ病性障害群の69%と双極性障害群の81%という高い一致率を得ることができた。また、大うつ病性障害と統合失調症についても同様に、大うつ病性障害群の69%と

表 1 統合失調症の NIRS 研究において LFT 課題中の血流変化と臨床指標との相関をみた研究

	チャンネル数	統合失調症群の人数(男/女)	統合失調症群の平均年齢	GAF との相関	その他の臨床指標との相関
Shimodera, et al.(2012) <sup>46)</sup>	42	31 (12/19)	42.4 (15.7)	記載なし	なし
Koike, et al.(2011) <sup>29)</sup>	52	38 (22/16)*	31.3 (6.1)*	ChSZ 群において FPC 部位と正の相関 (図 5)	FEP 群において, PANSS 陽性症状尺度, 陰性症状尺度と正の相関
Azechi, et al.(2010) <sup>3)</sup>	2	60 (28/32)**	39.2 (3.5)**	記載なし	記載なし
Takeshi, et al.(2010) <sup>49)</sup>	24	18 (7/11)	25.4 (5.8)	なし. IFT***では FPC 部位と正の相関	なし
Ikezawa, et al.(2009) <sup>22)</sup>	2	30 (12/18)	38.7 (11.7)	記載なし	なし
Quaresima, et al.(2009) <sup>41)</sup>	2	9 (5/4)	32.1 (8.3)	記載なし	記載なし
Takizawa, et al.(2008) <sup>50)</sup>	52	55 (26/29)	40.1 (11.1)	FPC および右 DLPFC 部位と正の相関	測定時年齢と負の相関, PANSS 陽性症状尺度と正の相関, PANSS 総合精神病理尺度と負の相関
Ehliis, et al.(2007) <sup>15)</sup>	22	12 (9/3)	34.2 (10.4)	記載なし	記載なし
Kubota, et al.(2005) <sup>30)</sup>	2	16 (8/8)	37.5 (13.0)	記載なし	記載なし
Suto, et al.(2004) <sup>48)</sup>	48	13 (9/4)	37.9 (12.0)	記載なし	記載なし
Watanabe and Kato(2004) <sup>53)</sup>	1	62 (30/32)	40.1 (12.3)	記載なし	なし

遺伝子多型との関連をみた論文は除く。

\*FEP 群は, 27 名 (18/9), 平均年齢 25.2 歳 (SD=7.0)

\*\*被験者を 2 セットに分けた判別分析研究のため, 平均年齢および SD は合併したものを記載した。

\*\*\*Idea fluency test, 空き缶の用途を 5 分間考えさせる課題。

統合失調症群の 69% という一致率を得ることができた。この結果により, 平成 21 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ることができ, NIRS は臨床応用の第一歩を踏み出した。

### Ⅲ. 統合失調症早期支援, なぜ発症前後に注目するのか?

統合失調症は長期経過をたどるが, その転帰は様々である<sup>45,51)</sup>。重症化因子として, 発症年齢, 発症時の重症度, 精神病未治療期間の長さ, 家族歴, 潜行性の発症, 病前の社会機能の低さ, 物質乱用, 再発などが挙げられる<sup>8)</sup>。特に, 発症後 5 年間の早期経過が重要であり, 8 割の患者が発症後の適切な薬物療法と心理社会的治療の組み合わせ

によって症状寛解に至るにもかかわらず, 8 割の患者が再発する<sup>43)</sup>。症状・機能レベルは 5~10 年で増悪の進行が小さくなり<sup>33)</sup>, MRI 研究でも, 発症後数年で側頭部を中心に灰白質体積が進行性に減少し<sup>24,25)</sup>, その後の慢性期では体積減少の進行がゆるやかになる<sup>55)</sup>。こうした研究結果から, 発症後早期に, いかに早く, より効果的な支援・治療を届けるかによって, 長期転帰を改善しようと考えられている<sup>5)</sup>。

早期支援によるもう 1 つの予後改善戦略として, 発症前からの統合失調症発症リスク群を同定し, 発症前より重点的に支援を行うことで精神病未治療期間を短縮し, ひいては発症を予防しようという試みがある<sup>57)</sup>。閾値下の陽性症状・家族歴・社会機能の低下などを検討し, アットリスク精神状態 (ARMS) もしくは精神病発症超危険群

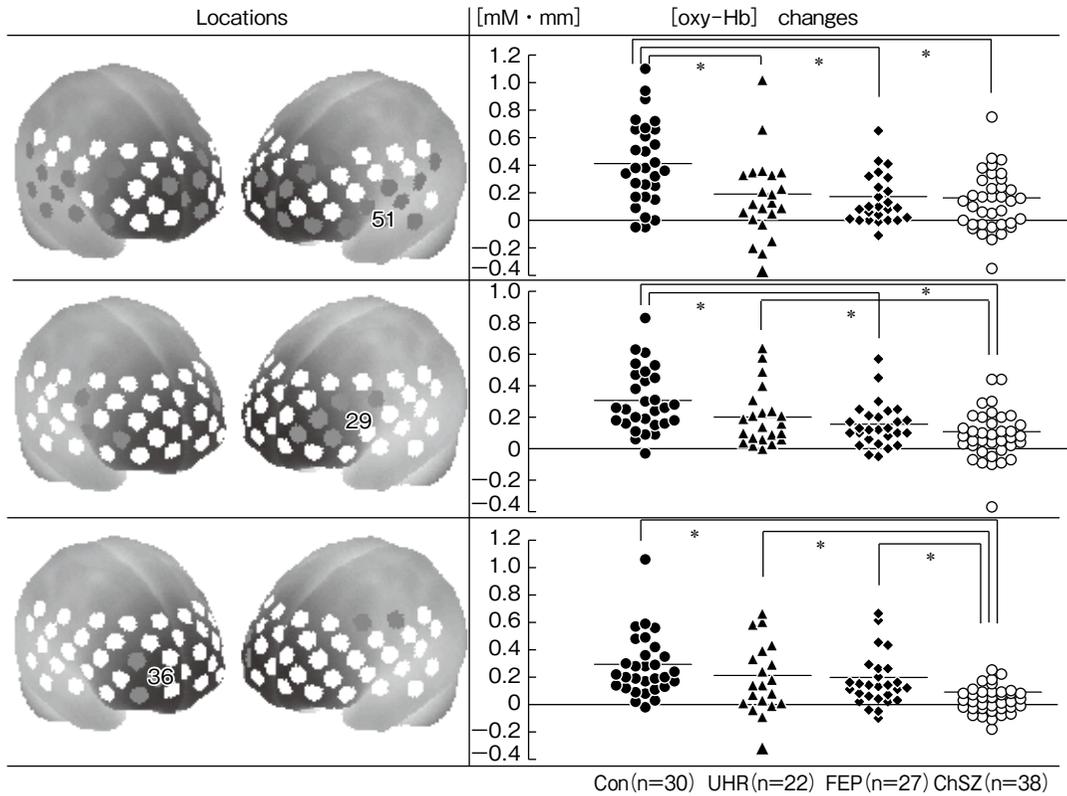


図3 臨床病期に基づいた3分類の血流変化パターン

左図は相当する脳領域を図示したもので、右図には典型的な血流変化パターンを示したチャンネルの血流変化を示した。ch51は、左VLPFCからATC、ch29は左DLPFC、ch36は右FPCからDLPFCに相当する。Con, 健康対照群；UHR, 精神病発症超危険群；FEP, 初回エピソード精神病群；ChSZ, 慢性期統合失調症群

(UHR)として同定し、援助を求めた若者に対して早期に支援を行っている<sup>26,36,57</sup>。UHRは過去の研究に基づいて、早期支援を行うために作られた症候群であり、短期間の間歇的な精神病状態、微弱な陽性症状、遺伝的なリスクと機能低下の3つからなる<sup>27,37</sup>。ICD-10やDSM-IVといった現行の診断分類とは違った側面で用いられるものであり、操作的診断上は、うつ病の診断に該当することが多い<sup>47</sup>。UHRの精神病移行率は地域背景・治療環境によって異なるが、一般的な成人サービスによる治療背景だと、1年間で約20%、2年間で約30%が一般的であり<sup>12,26,28,58</sup>、長期転帰でも50%は超えないとされる<sup>26,42</sup>。

UHRは、思春期・青年早期の若者で成長途中であること、その過半数は精神病に移行しないこと

を念頭に置いて行われる必要がある<sup>56</sup>。抗精神病薬などの薬物療法は短期間の症状改善を示すが<sup>34,35,54</sup>、発症の予防は難しく<sup>34,35,40</sup>、その一方で副作用の弊害が取り沙汰されている<sup>34,56</sup>。そのため、現在は不飽和脂肪酸の経口補充療法<sup>2</sup>、認知行動療法<sup>38</sup>、包括的な心理社会的支援（ケースマネジメント）、家族支援などの比較的侵襲的な治療法が、効果的な支援方法として注目されている。

#### IV. 統合失調症発症前後に注目したNIRS研究

これまでの統合失調症におけるNIRS研究はほとんどが慢性期の統合失調症を対象としたものであり、統合失調症発症前後を対象とした検討はなかった。統合失調症で認められる高次脳機能障害

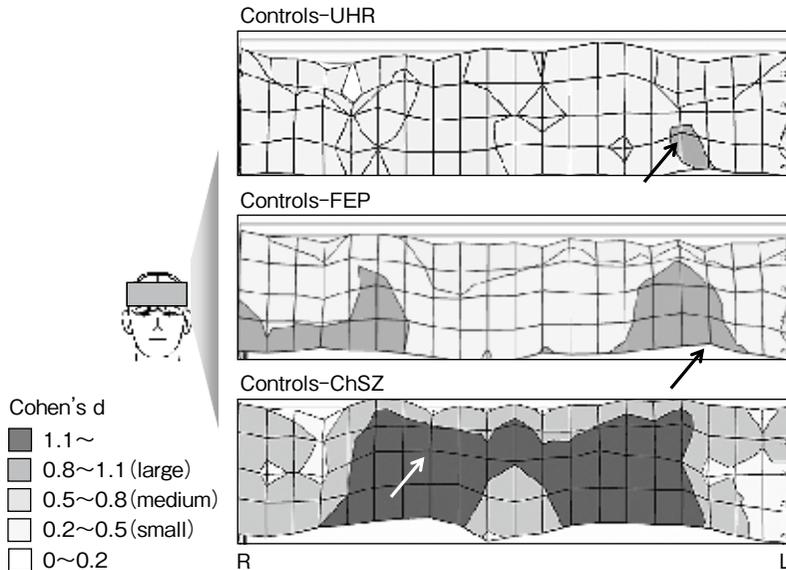


図4 効果量の点から検討した各臨床病期群とControl群との血流変化の差  
2群間の [oxy-Hb] 変化の差をCohenの効果量を用いて図示し、それぞれの効果量の  
最大値を持つチャンネルを矢印で示した。UHR群(図上, Cohen's  $d=0.92$ ) および FEP  
群(図中,  $d=1.08$ ) では、左 VLPFC の差が最大であった。しかし ChSZ 群では、DLPFC  
の差(図下,  $d=1.53$ ) が最大であった。

が、どの臨床病期から認められ、どのように変化していくのか推定するため、多チャンネルNIRS機器を用いて、過去の研究と同様のLFT中の血流変化を、UHR、初回エピソード精神病群(FEP)、ChSZの各臨床病期に該当する被験者およびControl群について計測し、酸素化ヘモグロビン濃度変化値を用いて検討した<sup>29)</sup>。

東京大学附属病院および東京都立松沢病院の外來・入院患者の中からリクルートされたUHR群22名、FEP群27名、およびChSZ群38名と、Control群30名を対象とした。精神病前駆症状に対する構造化面接日本語版<sup>27,37)</sup>を用いて、現在の精神病状態が同定され、15~40歳、発症後5年以内、精神病に対する抗精神病薬治療が16週以内に該当する患者をFEP群とした。また、UHRに該当した15~30歳の被験者をUHR群とした。ChSZ群はFEP群の長期予後を推定するために、病前推定IQ、発症年齢、精神病未治療期間をFEP群と統制して被験者を抽出した。本研究は、東京大学医学部および東京都立松沢病院の倫理審査委員会

の承認を得て、被験者には内容を十分に説明し、文書にて同意を得ている。

課題中の血流変化を脳領域別に見ると、血流変化と臨床病期との関係が脳部位によって異なっていた(図3)。両側腹外側前頭前野(VLPFC)および前部側頭皮質(ATC)、およびFPCでは、臨床病期早期から後期まで同程度の血流変化の減少を認めた(図3上)。その一方、両側背外側前頭前野(DLPFC)および右VLPFCでは、臨床病期の進行に沿った血流変化の減少を認めた(図3中および下)。各臨床病期群とControl群との血流変化を効果量を用いて検討したところ、UHR群およびFEP群では、左VLPFCにおける差が最大であったが、ChSZ群では、DLPFCにおける差が最大であった(図4)。臨床指標との相関解析では、ChSZ群において、GAF得点とFPCにおける血流変化に有意な正の相関関係を認め(図5)、同一機器・課題を用いた過去のChSZ研究の結果と同様であった(表1)<sup>50)</sup>。UHR、FEP群ではGAF得点との相関関係は認めなかった。

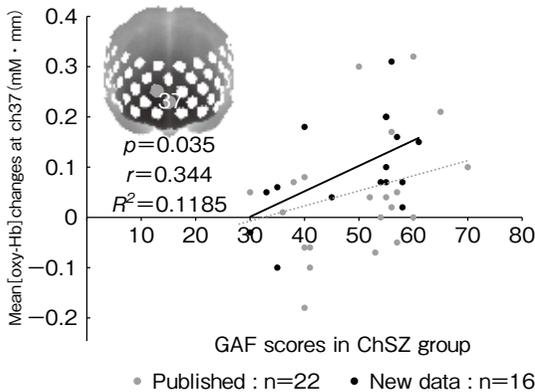


図5 ChSZ群におけるGAF得点と前頭極部血流変化との相関関係

灰は過去の研究<sup>50)</sup>でも検討された被験者、黒は新規の被験者を指す。本研究では、FEP群との比較を行うため、DUPを統制した比較的若い被験者群で検討を行ったが、その条件においても良好な相関関係を得た。

本研究の結果から、脳領域によって臨床病期早期から機能障害を呈している領域と、精神病発症後に機能障害を呈する領域があることがわかった。この結果は、過去の複数の臨床病期を検討した神経心理研究やfMRI研究と類似点が多い。両側VLPFC、ATC、およびFPCでは、臨床病期早期から機能障害を認め、UHR群およびFEP群では左VLPFCにおける活動低下が最も大きかった。言語記憶や処理速度といった領域は、UHR群の時点で障害の程度が大き<sup>13,44)</sup>。前頭葉機能の局在化の視点からみると、言語操作はBroca野、つまり優位半球のVLPFCが主たる活動領域と考えられている<sup>4)</sup>。本研究の左VLPFCの活動低下を認める臨床病期は、過去の神経心理研究における言語記憶の成績が低下する臨床病期と一致する。

一方、両側DLPFCおよび右VLPFCでは、臨床病期の進行に沿った血流変化の減少を認め、ChSZ群ではDLPFCにおける活動低下が最も大きかった。DLPFCは作業記憶で中心的な役割をしているとされ、神経心理研究では、統合失調症における作業記憶の障害が報告されている<sup>21)</sup>。fMRI研究でも、統合失調症においてDLPFCの活動低下が指摘されてきた<sup>11,23)</sup>。その一方で、UHR

においては、言語記憶や処理速度といった他の認知機能と比して、作業記憶の障害の程度が小さい<sup>13,44)</sup>。fMRI研究においても、統合失調症で認められるDLPFCの活動低下を、UHRでは認めないことがある<sup>39)</sup>。本研究の結果も、こうした過去の研究結果と一致した。UHRは臨床症状による診断であり、精神病への移行率は長期にわたるフォローでも50%は超えない<sup>26,42)</sup>。そのため、一概にDLPFCの機能低下が統合失調症発症前には小さいとはいえ、今後長期のフォローで発症の有無を確認した後に、振り返ってデータを再解析して検討する必要がある。また、そうした再検討によって統合失調症発症を予測する客観的指標を見出せる可能性がある。

## V. 現在進行している研究および今後の展望と課題

前述の研究は横断面の検討であり、発症予測や予後予測については、経時的な検討が必要である。現在我々は、こうした血流変化が、状態像把握や予後予測のバイオマーカーとなりうるのか検討を行っている。

現在は予備的な検討段階ではあるが、状態像把握や予後予測となる可能性を認めている。FEP群において、12ヵ月後の計測におけるFPCの血流変化が、その時点で社会機能の全体的評定尺度(SOFAS)値と正の相関関係を示した。これは前述の横断面での検討や慢性期を対象とした研究と一致し、急性期から12ヵ月経過後(発症後約2年経過後)のFPCの血流変化が、症状・機能を反映する可能性を示唆している。また、6ヵ月後の計測において、前頭極部の血流変化が12ヵ月後のGAFおよびSOFASと正の相関を示した。神経心理研究では、言語記憶の成績が発症<sup>17,16,32,44)</sup>や社会機能障害<sup>6,31,52)</sup>を予測しうることを示唆しており、NIRSも同様に、発症予測や予後予測に関する客観的指標として臨床応用の可能性を示唆している。UHR群においても同様の検討を行ったが、いずれも有意な相関関係は見出せなかった。UHR群は特定の病態基盤が想定されるものではなく、

臨床現場の視点から見出された症候群である。今後症例数を増やし、精神病移行の有無を含めた転帰を詳細に検討したうえで、NIRS波形との検討を行う必要がある。

### おわりに

ここでは、統合失調症のNIRS研究を概説し、今後の研究によって、統合失調症の鑑別診断補助、状態像把握、治療選択、予後予測について、NIRSが臨床応用可能かどうか、議論した。NIRSを用いた先進医療によって、精神疾患のバイオマーカーは臨床応用への第一歩を踏み出した。しかし、多施設での検討、疾患以外の要素（年齢、性別、頭蓋の大きさなど）や疾患状態像の要素（亜型分類、重症度、治療法など）による血流変化の違いなど、検討すべき課題は多くある。しかし、これらを経時的に、綿密に検討していくことによって、新たなバイオマーカー候補につながり、より細分化された臨床応用が可能になるだろう。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

### 文 献

- 1) Addington, J., Saeedi, H., Addington, D.: The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophr Res*, 78 ; 35-43, 2005
- 2) Amminger, G. P., Schafer, M. R., Papageorgiou, K., et al.: Long-chain omega-3 fatty acids for indicated prevention of psychotic disorders: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 67 ; 146-154, 2010
- 3) Azechi, M., Iwase, M., Ikezawa, K., et al.: Discriminant analysis in schizophrenia and healthy subjects using prefrontal activation during frontal lobe tasks: A near-infrared spectroscopy. *Schizophr Res*, 117 ; 52-60, 2010
- 4) Badre, D., Wagner, A. D.: Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*, 45 ; 2883-2901, 2007
- 5) Birchwood, M., Todd, P., Jackson, C.: Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*, 172 ; 53-59, 1998
- 6) Bodnar, M., Malla, A., Joober, R., et al.: Cognitive markers of short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry*, 193 ; 297-304, 2008
- 7) Brewer, W. J., Francey, S. M., Wood, S. J., et al.: Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*, 162 ; 71-78, 2005
- 8) Bromet, E. J., Naz, B., Fochtmann, L. J., et al.: Long-term diagnostic stability and outcome in recent first-episode cohort studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 31 ; 639-649, 2005
- 9) Broome, M. R., Matthiasson, P., Fusar-Poli, P., et al.: Neural correlates of executive function and working memory in the 'at-risk mental state'. *Br J Psychiatry*, 194 ; 25-33, 2009
- 10) Cabeza, R., Nyberg, L.: Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*, 12 ; 1-47, 2000
- 11) Callicott, J. H., Bertolino, A., Mattay, V. S., et al.: Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex*, 10 ; 1078-1092, 2000
- 12) Cannon, T. D., Cadenhead, K., Cornblatt, B., et al.: Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*, 65 ; 28-37, 2008
- 13) Carrion, R. E., Goldberg, T. E., McLaughlin, D., et al.: Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am J Psychiatry*, 168 ; 806-813, 2011
- 14) Curtis, V. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., et al.: Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 155 ; 1056-1063, 1998
- 15) Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., 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*, 156 ; 1-13, 2007
- 16) Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S. A., et al.: Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: The New York high-risk project. *Am J Psychiat*, 157 ; 1416-1422, 2000

- 17) 福田正人：心理現象・精神症状の脳機能と近赤外線スペクトロスコピ (NIRS). *BRAIN and NERVE—神経研究の進歩*, 64 ; 175-183, 2012
- 18) 福田正人, 三国雅彦：研究 基礎的・生物学的研究 うつ病のNIRS研究. *医学のあゆみ 別冊最新うつ病のすべて* ; 201-207, 2010
- 19) 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会：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
- 20) Fusar-Poli, P., Howes, O. D., Allen, P., et al.: Abnormal prefrontal activation directly related to pre-synaptic striatal dopamine dysfunction in people at clinical high risk for psychosis. *Mol Psychiatry*, 16 ; 67-95, 2011
- 21) Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., et al.: Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia : the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 56 ; 301-307, 2004
- 22) Ikezawa, K., Iwase, M., Ishii, R., et al.: Impaired regional hemodynamic response in schizophrenia during multiple prefrontal activation tasks : A two-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 108 ; 93-103, 2009
- 23) Jansma, J. M., Ramsey, N. F., van der Wee, N. J., et al.: Working memory capacity in schizophrenia : a parametric fMRI study. *Schizophr Res*, 68 ; 159-171, 2004
- 24) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., et al.: Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 ; 156-164, 2003
- 25) Kasai, K., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., et al.: Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia : a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 60 ; 766-775, 2003
- 26) Klosterkotter, J., Hellmich, M., Steinmeyer, E. M., et al.: Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry*, 58 ; 158-164, 2001
- 27) Kobayashi, H., Nozaki, S., Mizuno, M.: Reliability of the Structured Interview for Prodromal Syndromes Japanese version (SIPS-J). *JPN Bull Soc Psychiat*, 15 ; 168-174, 2007
- 28) Koike, S., Takano, Y., Iwashiro, N., et al.: A multi-modal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting : The Integrative Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res*, 143 ; 116-124, 2013
- 29) Koike, S., Takizawa, R., Nishimura, Y., et al.: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res*, 132 ; 54-61, 2011
- 30) Kubota, Y., Toichi, M., Shimizu, M., et al.: Prefrontal activation during verbal fluency tests in schizophrenia—a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Schizophr Res*, 77 ; 65-73, 2005
- 31) Leeson, V. C., Robbins, T. W., Franklin, C., et al.: Dissociation of long-term verbal memory and fronto-executive impairment in first-episode psychosis. *Psychol Med*, 39 ; 1799-1808, 2009
- 32) Lencz, T., Smith, C. W., McLaughlin, D., et al.: Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 59 ; 863-871, 2006
- 33) McGlashan, T. H.: A selective review of recent North American long-term followup studies of schizophrenia. *Schizophr Bull*, 14 ; 515-542, 1988
- 34) McGlashan, T. H., Zipursky, R. B., Perkins, D., et al.: Randomized, double-blind trial of olanzapine versus placebo in patients prodromally symptomatic for psychosis. *Am J Psychiatry*, 163 ; 790-799, 2006
- 35) McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., et al.: Randomized controlled trial of interventions designed to reduce the risk of progression to first-episode psychosis in a clinical sample with subthreshold symptoms. *Arch Gen Psychiatry*, 59 ; 921-928, 2002
- 36) Miller, T. J., McGlashan, T. H., Rosen, J. L., et al.: Prospective diagnosis of the initial prodrome for schizophrenia based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes : preliminary evidence of interrater reliability and predictive validity. *Am J Psychiatry*, 159 ; 863-865, 2002
- 37) Miller, T. J., McGlashan, T. H., Woods, S. W., et al.: Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*, 70 ; 273-287, 1999
- 38) Morrison, A. P., French, P., Parker, S., et al.: Three-year follow-up of a randomized controlled trial of

cognitive therapy for the prevention of psychosis in people at ultrahigh risk. *Schizophr Bull*, 33 ; 682-687, 2007

39) Pauly, K., Seiferth, N. Y., Kellermann, T., et al.: The interaction of working memory and emotion in persons clinically at risk for psychosis : an fMRI pilot study. *Schizophr Res*, 120 ; 167-176, 2010

40) Phillips, L. J., McGorry, P. D., Yuen, H. P., et al.: Medium term follow-up of a randomized controlled trial of interventions for young people at ultra high risk of psychosis. *Schizophr Res*, 96 ; 25-33, 2007

41) Quresima, V., Giosue, P., Roncone, R., et al.: Prefrontal cortex dysfunction during cognitive tests evidenced by functional near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 171 ; 252-257, 2009

42) Riecher-Rössler, A., Pflueger, M. O., Aston, J., et al.: Efficacy of using cognitive status in predicting psychosis : a 7-year follow-up. *Biol Psychiatry*, 66 ; 1023-1030, 2009

43) Robinson, D., Woerner, M. G., Alvir, J. M., et al.: Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56 ; 241-247, 1999

44) Seidman, L. J., Giuliano, A. J., Meyer, E. C., et al.: Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium : relationship to family history and conversion to psychosis. *Arch Gen Psychiatry*, 67 ; 578-588, 2010

45) 精神医学講座担当者会議, 佐藤光源, 丹羽真一ほか: 統合失調症治療ガイドライン. 医学書院, 東京, 2008

46) Shimodera, S., Imai, Y., Kamimura, N., et al.: Mapping hypofrontality during letter fluency task in schizophrenia : a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res*, 136 ; 63-69, 2012

47) Simon, A. E., Umbricht, D.: High remission rates from an initial ultra-high risk state for psychosis. *Schizophr Res*, 116 ; 168-172, 2010

48) Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., et al.: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia : cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry*, 55 ; 501-511, 2004

49) Takeshi, K., Nemoto, T., Fumoto, M., et al.: Reduced prefrontal cortex activation during divergent thinking in schizophrenia : A multi-channel NIRS study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34 ; 1327-1332, 2010

50) 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

51) van Os, J., Kapur, S.: Schizophrenia. *Lancet*, 374 ; 635-645, 2009

52) Verdoux, H., Liraud, F., Assens, F., et al.: Social and clinical consequences of cognitive deficits in early psychosis : a two-year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res*, 56 ; 149-159, 2002

53) Watanabe, A., Kato, T.: Cerebrovascular response to cognitive tasks in patients with schizophrenia measured by near-infrared spectroscopy. *Schizophr Bull*, 30 ; 435-444, 2004

54) Woods, S. W., Tully, E. M., Walsh, B. C., et al.: Aripiprazole in the treatment of the psychosis prodrome : an open-label pilot study. *Br J Psychiatry Suppl*, 51 ; s96-101, 2007

55) Yoshida, T., McCarley, R. W., Nakamura, M., et al.: A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*, 113 ; 84-94, 2009

56) Yung, A. R., Nelson, B., Thompson, A. D., et al.: Should a "Risk Syndrome for Psychosis" be included in the DSM-5? *Schizophr Res*, 120 ; 7-15, 2010

57) Yung, A. R., Phillips, L. J., McGorry, P. D., et al.: Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia. *Br J Psychiatry Suppl*, 172 ; 14-20, 1998

58) Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., et al.: Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group : psychopathology and clinical features. *Schizophr Res*, 67 ; 131-142, 2004

## Clinical Status and Outcome Biomarkers in Schizophrenia : A Review for Near-infrared Spectroscopy Studies

Shinsuke KOIKE

*Office for Mental Health Support, Division for Counseling and Support, The University of Tokyo  
Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo*

Neuroimaging technologies have seen enormous progress during the past two decades, and are now able to provide detailed illustrations of brain structure and activity. As a result, our understanding of the pathophysiology of mental illnesses such as schizophrenia has expanded, and potential clinical applications are becoming apparent. Unlike most physical illnesses, mental illnesses often lack objective markers, and this is one of the reasons why some patients and their family members experience difficulty in understanding symptoms and disabilities. In some cases, this leads to delays in patients seeking treatment, discontinuation of treatment, and relapse. If biological markers can be utilized as aids in differential diagnosis, selection of treatment options, and assessment of severity and treatment response in clinical settings, they may lead to improved treatment quality and clinical outcomes. Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a functional neuroimaging technique that may be a candidate for clinical application in psychiatry. Advantages of NIRS include : 1) its non-invasive nature, with no harmful impact resulting from repeated measurement, even in infants ; 2) high temporal resolution (>10 Hz) ; 3) compact size, enabling easy movement ; and 4) no required restraint position : people undergoing testing may take a natural position, such as sitting or standing, and may converse and perform manual tasks during measurement. Previous NIRS studies have revealed different characteristic waveform patterns during verbal fluency tasks among patients with major depression, bipolar disorder, and schizophrenia, which led to government approval in 2009 as an “advanced medical technology to aid in the differential diagnosis of depressive symptoms.” This was the first approval in the field of psychiatry in Japan. Future NIRS studies will focus more on clinical applications, and multi-site studies are needed to assess the impact of non-illness factors such as age, sex, and head size, in addition to factors related to illness, including differences in sub-type diagnosis, severity of symptoms, and treatment. It is hoped that findings will support the development of new biomarkers that will facilitate differential diagnosis, better understanding of present conditions and prognosis, and decisions regarding treatment options.

< Author’s abstract >

< **Key words** : schizophrenia, near-infrared spectroscopy, biomarker, advanced medical technologies, prognosis >