

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 近赤外線スペクトロスコープによる統合失調症とうつ病における
前頭前野の機能異常の検討

指導教官 笠井 清登 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 18 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

氏名 木納 賢

1. 研究の背景と目的

精神疾患は早期に的確な診断を行い治療へと導入することが、疾患の重症化や、患者の不快症状の短縮化など利益が大きい。しかし、精神疾患の診断、鑑別には客観的な生物学的な指標が存在せず、医師の経験により行われている。特に統合失調症とうつ病はその初期症状が似ているため、診断の遅れや診断の見極めが困難な症例への治療の遅れなど、治療の進展の妨げになっていた。そのため、簡便に施行でき、より感度、特異度に優れた客観的な検査手法の開発が、的確な診断・治療の導入のために必要とされている

Functional MRI、positron emission tomography (PET)といった脳機能画像の手法を用いて精神疾患ごとの異常が明らかにされており、これらを臨床の診断補助に利用することも考えられるが、実施時間、手順の複雑さ、装置の設置の問題、患者への侵襲、負担など解決すべき問題が大きく、実際の臨床利用にはつながっていなかった。

これらの脳機能画像の検査手法とは別に、近年近赤外線スペクトロスコープ(NIRS)を利用した脳機能画像検査手法が開発、発展してきている。NIRSは人体への侵襲が無く、装置の設置も容易なため、通常の臨床環境にて容易に設置、計測が可能である。これまでの研究により、精神疾患ごとの前頭葉機能異常を

NIRSにて計測、比較可能なことが示されている。この **NIRS** を使用し、精神疾患ごとの前頭葉機能の特徴を同定することにより、生体指標として精神疾患の診断補助に利用できる可能性が考えられる。

これらの先行研究による知見、課題をふまえ、今回統合失調症、大うつ病性障害、対象健常者の3群に対し52チャンネル**NIRS**を使用し、語流暢性課題中の前頭葉における血流変化を計測することにより、各精神疾患の前頭葉機能異常について検討することとした。

2. 研究対象と方法

年齢、男女比、教育年数、課題回答数において一致した、32人の統合失調症患者、32人の大うつ病性患者、32人の対照健常者を研究対象とした。男15人女17人であり、アルコール・薬物依存症、神経変性疾患、器質性精神疾患の合併したものは除外された。本研究は東京大学医学部の研究倫理審査委員会、JR 東京総合病院の研究倫理審査委員会において承認され（受付番号 630-5）、すべての研究参加者に対し十分な説明がなされ、書面による同意書を得た

被験者は前頭前野 6cm×30cm の領域を覆う部位に、52チャンネル**NIRS**装置（**HITACHI ETG-4000**）のプロブを装着し、賦活課題中の脳皮質ヘモグロビン濃度（[oxy-Hb] [deoxy-Hb]）を測定した。

賦活課題には語流暢性課題を使用した。語流暢性課題とは、「あ」「と」「は」など、提示されたある一文字から始まる単語を被験者が一定時間内にできるだけ多く答える内容である。

計測時間は全体を160秒間とし、その間を課題前30秒、課題施行60秒、課題後70秒間の3区間に分割した。課題前後の30秒、70秒の区間は、ベースライン課題（あ、い、う、え、お、を繰り返して述べる）を行い、間の60秒間に20秒ずつ3文字の提示することにより、語流暢性課題が行われた。

統合失調症患者に対しては、**Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)** 日本語版、**Global Assessment of Functioning (GAF)** (Goldman, 1992) (Hilsenroth, 2000)、罹患期間、内服中の抗精神病薬量を、大うつ病性障害患者に対しては、**the Hamilton Rating Scale for Depression (17-item version) (HRS-D)** 日本語版、**Global Assessment of Functioning (GAF)**、罹患期間、内服中の抗うつ薬量を、臨床指標として取得、記録をした。

計測されたデータはベースライン補正と、プログラムによるアーチファクト除去を行った後、各群ごとに相加平均を求め、1. 各群において、認知課題前と認知課題中の[oxy-Hb] [deoxy-Hb]平均変化量を比較 2. 各群間において、認知課題中の[oxy-Hb] [deoxy-Hb]平均変化量を比較 3. 各群間において、認知

課題中[oxy-Hb] [deoxy-Hb]経時変化を比較 4. 統合失調症群、大うつ病性障害群において、認知課題中の[oxy-Hb] [deoxy-Hb]平均変化量と臨床指標との相関を解析 の 4 点について解析を行った。t 検定における多重比較には false discovery rate(FDR)($q=0.05$)を採用した。

3. 結果

各群において、認知課題前と認知課題中の[oxy-Hb]平均変化量を比較したところ、対照健常者群は 52 チャンネルすべてで、統合失調症群では、主に前頭葉腹外側部、背外側部において、大うつ病性障害患者群においては、主に前頭葉腹外側部、背外側部、前頭極の一部にて課題施行中の[oxy-Hb]平均変化量が有意に大きかった。

次に、認知課題前 10 秒間の[deoxy-Hb]平均変化量と、語流暢性課題中 60 秒間の[deoxy-Hb]平均変化量との比較を行った。対照健常者群は前頭前野の広範囲に及ぶ 33 チャンネルで、統合失調症群では 3 チャンネルにて、大うつ病性障害患者群においては、主に前頭葉腹外側部、背外側部、前頭極の一部にて、課題施行中の[deoxy-Hb]平均変化量が有意に大きかった。

各 2 群間において、語流暢性課題中における 60 秒間の[oxy-Hb]平均変化量を比較したところ、対照健常者と比較し、統合失調症・大うつ病性障害群にて、前頭前野の広範囲において有意な変化量の低下が見られたが、統合失調症群と大うつ病性障害患者群の比較においては、両者において有意差は観察されなかった。同様の群間の解析を[deoxy-Hb]平均変化量について行ったところ、[oxy-Hb]平均変化量の結果と同様の傾向が見られたが、有意なチャンネルは少なかった。

各 2 群間において、語流暢性課題開始直後 5 秒間における[oxy-Hb]変化量グラフ傾き (変化量 / 5 秒) を比較したところ、対照健常者群と大うつ病性障害群との比較においては有意差が見られなかった一方、統合失調症群は、対照健常者群、大うつ病性障害両群との比較において、傾きの有意な低下が観察された。同様のグラフ傾きの解析を[deoxy-Hb] 変化量グラフにて行ったが、すべての群間比較にて有意差は見られなかった。

各臨床指標と課題施行中 60 秒間の[oxy-Hb]平均変化量の相関解析において、Global Assessment of Functioning (GAF)の得点と、統合失調症群・大うつ病性障害群それぞれの[oxy-Hb]平均変化量との間に正の相関が見られた。この相関は統合失調症群においては前頭葉前頭極を中心とする 7 チャンネル、大うつ病性障害群においては前頭葉腹外側部・背外側部を中心とする 23 チャンネルであった。

次に、各臨床指標と課題施行中 60 秒間の[deoxy-Hb]平均変化量の相関解析を行ったところ、[oxy-Hb]平均変化量の相関解析と同様に、Global Assessment of Functioning (GAF)の得点と、統合失調症群・大うつ病性障害群それぞれの[deoxy-Hb]平均変化量との間に正の相関が見られた。この相関は統合失調症群においては前頭葉前頭極を中心とする 5 チャンネル、大うつ病性障害群においては前頭前野に散在する 8 チャンネルであった。また、大うつ病性障害群において、左の前頭葉外側部、右の前頭葉背外側部の一部における 9 チャンネルにて、内服抗うつ薬のイミプラミン等価換算量と、[oxy-Hb]平均変化量との間に正の相関が見られた。その他の臨床指標・症状評価と課題施行中 60 秒間の[oxy-Hb] [deoxy-Hb]平均変化量の相関は観察されなかった。

4. 考察

本研究にて、統合失調症患者、大うつ病性患者、対照健常者 3 群において、52 チャンネル NIRS 装置を使用し、語流暢性課題中の前頭前野機能を検討した。その結果、統合失調症群・大うつ病性患者群において、対照健常者群と比較して、課題最中の賦活量の有意な低下が観察された。一方課題開始直後 5 秒間の賦活変化量のグラフ傾きについて、統合失調症群は、大うつ病性患者群・対照健常者群と比較して、傾きの有意な低下が見られた。以上の結果を組み合わせることにより統合失調症・大うつ病性患者・健常者の NIRS 計測結果を弁別できる可能性が示された。

また、統合失調症群においては前頭葉前頭極、大うつ病性患者群においては前頭葉背・腹外側部それぞれの課題中賦活量と、GAF 得点と間に正の相関が観察された。この結果は NIRS 計測結果の当該部位を観察することにより社会機能の程度を推測できることを示唆し、精神疾患患者の状態評価としても、個々の症状と同時に社会生活程度を観察することの意義が考察された。

一方で、本研究は対象精神疾患患者の多くが向精神薬を内服している点において、方法論的制約が存在する。向精神薬が結果に与える影響については一致した見解が得られておらず、今後のさらなる研究と議論が必要であろう。

また、大うつ病性障害群においては、治療により症状の寛解が期待されるため、一被験者の治療経過と症状の改善に併せて NIRS を複数回計測することにより、治療の効果と改善の程度を生物学的な指標から観察できることが期待される。このような精神疾患に対する縦断的な NIRS 研究も、今後の課題になると思われる。