

[課程一2]

審査の結果の要旨

氏名 滝沢 龍

本研究は統合失調症の臨床において短時間で評価することの困難な生活機能障害を、脳機能障害の観点から捉え直し、生活機能障害を評価する生物学的指標の候補の一つとしての有用性を明らかにするために、多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)を用いて前頭前皮質機能を広範囲に検討し、NIRS信号の時間経過を指標化しつつ、多重比較補正を適切に統計的解析に導入した上で、前頭前皮質の機能区分と統合失調症の臨床的特徴と生活機能障害との関連解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

55名の統合失調症患者と年齢と性別をマッチさせた70名の健常者を対象とした。すべての被検者は右利きで、日本語を母国語としていた。本研究は、東京大学医学部倫理委員会が承認し（承認番号：630-(5)）、すべての被検者から事前にヘルシンキ宣言に基づいた趣旨説明が行われ、書面による同意を得た。

患者群は、東京大学附属病院の外来・入院患者の中から、DSM-IV診断のための構造化臨床面接法(SCID)を用いて統合失調症と診断された。健常群について同様の非患者版(SCID-NP)を用いてスクリーニングした。同日、近赤外線スペクトロスコピー(NIRS)の測定、PANSSを用いた精神症状評価、全般的な生活機能評価(GAF)を用いた機能評価を行った。計測時に患者はすべて薬物治療(抗精神病薬・抗不安薬・抗パーキンソン病薬)を受けていた。また社会経済状態と日本語版NARTを用いた病前推定IQも計測された。

52チャンネルNIRS装置を被検者の前頭部を中心に左右対称に設置し、認知賦活課題は60秒間の言語流暢性課題(文字版)で、前後にベースライン課題(30秒と70秒)を設けた。ベースライン課題では日本語の母音を繰り返し、課題期間では指定された1語で始まる単語をできるだけ多く発語するよう指示された。正答単語数の合計を課題遂行成績とした。

ベースライン区間からの有意なヘモグロビン濃度変化は、健常者では52チャンネルの内43チャンネルで賦活課題による有意な[oxy-Hb]変化を認め(FDR-corrected P: 0.001 to 0.041)、統合失調症では23チャンネルで有意な[oxy-Hb]変化を認めた(FDR-corrected P: 0.001 to 0.022)ことで、言語流暢性課題における前頭前皮質の活動をNIRS信号の変化が反映している可能性を示した。

群間差の検討では、統合失調症患者群は健常者群と比較して52チャンネルの内20チャンネルで[oxy-Hb]変化の有意な減衰を認めた(FDR-corrected P: 0.001 to 0.019)。課題遂行成績を合わせた2群と病前推定IQを合わせた2群の各サンプルでも統計学的結果に変化はなかった。健常者に比べて統合失調症で言語流暢性課題遂行中の前頭前皮質のNIRS信号変化が減衰していることを示した。これは課題遂行成績や病前推定IQによる差異では説明できなかった。

[oxy-Hb]変化の時間経過パターンを検討すると、賦活課題期間の最初5秒間の傾きが、52チャンネルのうち33チャンネルで統合失調症群が健常者群に比べて有意に緩やかであった(FDR-corrected P: 0.001 to 0.031)。前頭極部で健常者群と統合失調症群の平均[oxy-Hb]変化では時間経過パターンとして特徴的な違いがあった。健常者は言語流暢性課題の開始時に急激な増加を認め、課題中は賦活レベルを維持し、賦活課題終了と共に徐々にベースラインに戻った。一方、統合失調症では賦活課題が開始しても、より緩やかで減衰した賦活を示した。この時間経過パターンはSuto et al (2004)を再現し、多重比較補正を用いて統計学的に初めてその差異を示した。

相関解析では、いずれの群でも病前推定IQや課題遂行成績と[oxy-Hb]変化との間に有意な相関のあるチャンネルはなかった。統合失調症患者群において年齢・罹患期間・薬物換算量・PANSSと[oxy-Hb]変化との間にFDR多重比較補正を用いて有意な相関のあるチャンネルはなかった。

統合失調症患者群の[oxy-Hb]変化は、全般的な生活機能評価(GAF) 得点との有意な正の相関を認めた。これらの漸次的変化の広がりには前頭極(BA10)と右の背外側前頭前皮質(BA9, 46)にほぼ位置していた。FDR多重比較補正を用いても有意であった3チャンネルは前頭極にほぼ位置していた(FDR-corrected P: 0.001 to 0.007)。なお課題成績とGAF得点との間に有意な相関のあるチャンネルは認めなかった。これら3つの関連チャンネルにおいて、すべての変数を独立変数として導入したステップワイズ法による重回帰分析を行ったところ、3つすべてにGAF得点が投入され、そのうち2チャンネルはGAF得点のみが正の影響を及ぼしているとして投入された(e.g. ch36: GAF得点 Beta = .391, P = .006; R = .391, R² = .153, *R² = .134; F(1, 46) = 8.165, P = .006)。他のすべての変数の影響を考慮しても、前頭極の[oxy-Hb]変化にGAF得点の影響を与えていることを示唆した。

以上、本論文は、認知課題遂行に伴う前頭極賦活と統合失調症の生活機能障害との関連を、適切な統計学的手法を用いて初めて明らかにし、NIRS が統合失調症患者に特徴的な賦活パターンを評価する非侵襲的臨床検査法の一つとして有望であることを示した。「目に見えない」精神疾患をNIRSを応用して可視化することで、臨床現場において臨床家だけでなく、その当事者や家族に役に立つ可能性を持つと考えられる。本研究は、とくに重篤な精神疾患である統合失調症の症状のうち、臨床上、短時間で把握することの困難だが、「治療標的」として大切な生活機能レベルを客観的に評価する生物学的指標の確立への第一歩として重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。