様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２８ 年　 ６ 月　 ７ 日現在

機関番号：３４４１９
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2013～2015
課題番号：２５４６１７９２

研究課題名（和文）近赤外線スペクトロスコピィによる気分障害におけるリチウム反応性、自殺傾性の評価

研究課題名（英文）Evaluation of Lithium responsiveness and suicidality in mood disorders by near-infrared spectroscopy

研究代表者
白川　治（SHIRAKAWA, Osamu）

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：４０２４３３０７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,800,000円

研究成果の概要（和文）：気分障害（双極性障害、うつ病）におけるリチウム反応性、自殺傾性を、近赤外性スペクトロスコピィを用いた脳機能評価と様々な臨床評価により検討した。リチウム反応性については症例不足もあり結果を公表するまでには至っていないが、自殺傾性については、１）うつ病における自他覚症状乖離と自殺傾性および脳機能との関連、２）メランコリー型うつ病と非メランコリー型うつ病の脳機能の差異、３）双極性障害の他覚的抑うつ症状と脳機能との関連などを報告した。

研究成果の概要（英文）：We investigated the factors associated with lithium responsiveness and suicidality in mood disorders (bipolar disorder, depression) by brain function evaluated by the near-infrared spectroscopy and various clinical data.
The small number of cases with lithium responsiveness do not reach the statistical significance. On the other hand, we obtained significant results about suicidality as follows. 1) Discrepancies between self- and observer-rated depression severities are associated with vulnerability to suicide in patients with major depressive disorder, and prefrontal cortex activation is associated with these discrepancies. 2) Right temporal activation differs between melancholia and nonmelancholic depression. 3) Patients with bipolar disorders have persistent hypofunction of the frontotemporal cortical regions and the hemodynamic response in the left temporal regions is associated with symptom severity.

研究分野：精神医学

キーワード：depression　bipolar disorder　suicide　lithium　NIRS

１．研究開始当初の背景

（１）気分障害は、罹患率が高く生活障害の重大な原因として、また自殺の背景として極めて重要な精神疾患である。しかし、気分障害の生物学的異種性は高いと考えられており、確立された生物学的指標や明確な臨床指標がない現時点では、双極性か単極性か、リチウム反応性双極性障害か否かなどを的確に診断し適切な治療に結びつけることは容易ではない。特に、リチウムに反応する双極性障害ないしは気分病害に対して、抗うつ薬主体の治療を長年続けることで難治化、遷延化を招くことが少なくないとされる。
自殺予防効果を示す唯一といってもよい向精神薬であるリチウムに対する反応性を規定する生物学的指標は未だ明らかではない。また、気分障害における自殺傾性の生物学的背景も明らかではない。

（２）気分障害の生物学的背景を明らかにする試みとして、近年神経画像学的評価の有用性が示唆されてきたが、簡便で実用性の高い機器的評価法は存在しなかった。近赤外線スペクトロスコピィ（near-infrared spectroscopy、NIRS）は侵襲性がなく繰り返し測定可能な機器的評価法として、双極性障害と単極性うつ病の鑑別に有用であることが認められている。しかし、リチウム反応性や自殺傾性に着目した気分障害の識別に関して NIRS を用いた研究報告は未だない。

２．研究の目的

（１）双極性障害に対する第１選択薬で自殺予防効果が示されている向精神薬であるリチウムに対する反応性に着目した。リチウムは、抗うつ薬治療抵抗性の大うつ病性障害に対する増強療法における有用性についても高いレベルのエビデンスを有している。リチウム反応性を指標に、１）リチウム反応性双極性障害、２）リチウムによる増強療法に反応する大うつ病性障害において、NIRS を用いた機能的神経画像評価（局所脳血流量変化）を行い、非リチウム反応性気分障害（双極性障害、大うつ病性障害）との差異を明らかにする。

（２）NIRS を用いた機能的神経画像評価（局所脳血流量変化）と自殺企図歴、絶望感等の自殺傾性をはじめとする臨床指標との関連を検討する。NIRS を用いてリチウム反応性、自殺傾性と関連する局所脳血流量変化（機能的神経画像評価）を明らかにすることによって、気分障害の亜型診断、自殺のリスク評価、適切な早期治療、治療反応性予測等に繋げる。

３．研究の方法

（１）気分障害をリチウム反応性から区別し、NIRS による局所脳血流量変化の測定により、リチウム反応性気分障害における特徴を明らかにする。

（２）気分障害における自殺傾性については、自殺企図歴、絶望感の存在等の臨床指標との関連を明らかにし NIRS における局所脳血流量変化との関連を検討する。

（３）こうして明らかになった NIRS による局所脳血流量変化を、状態像（うつ症状の重症度・躁症状）、服用薬物の影響等を考慮して検討し、それらの関係を評価する。

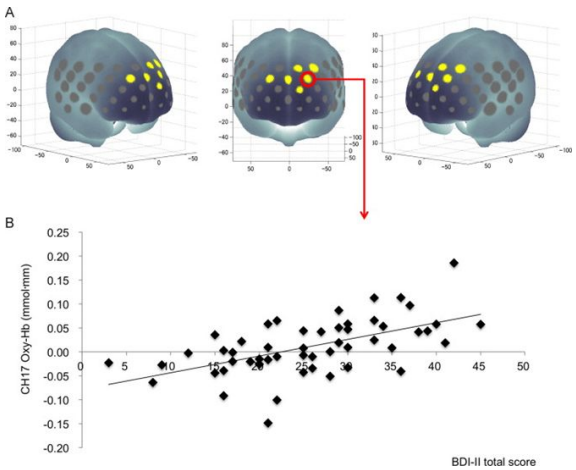
４．研究成果

（１）うつ病における自殺傾性と関連する臨床指標として自他覚症状の乖離を見いだし（表１）、抑うつ症状の自他覚乖離が、前頭部における賦活反応性の変化と関連することを明らかにした。さらに、自覚的抑うつ症状と前頭部における賦活反応性が正の相関を示すことを明らかにした（図１２）。

表 1. Prediction of a BDI-HAM-D discrepancy by clinical characteristics in 91 patients with MDD.

Risk factor	p	Odds ratio	95% Confidence interval
History of suicide attempt (%)			
	0.031	3.57	1.12-11.37
Employment status (employed, %)			
	0.005	0.25	0.092-0.66
Hopelessness			
	0.001	1.23	1.09-1.38

図１．Relationships between oxygenated hemoglobin (oxy-Hb) changes and subjective depression severity. (A) The channels that showed significant positive correlations are highlighted in yellow.



（２）うつ病の亜型であるメランコリー型と非メランコリー型では、右側頭葉の賦活に差異があることを同定した（図２）。

（３）双極性障害の他覚的抑うつ症状が左側頭部における賦活反応性と負の相関を示すことを報告し、双極性障害における抑うつ症状の客観的評価に対する近赤外線スペクトロスコピィ検査の有用性を明らかにした（図

３)。

図２．The grand-averaged waveforms of changes in the oxy-Hb signal in patients with MDD-MF, those with MDD-NMF, and control subjects

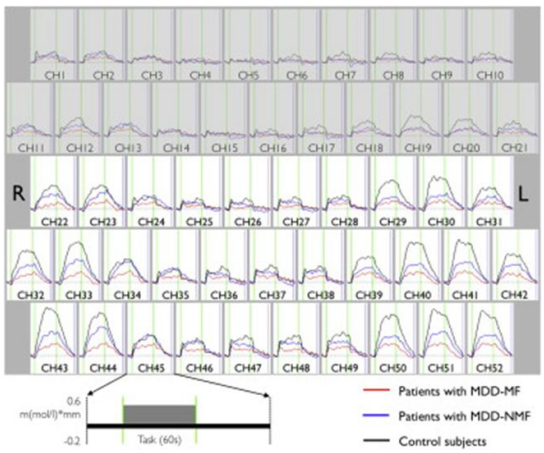
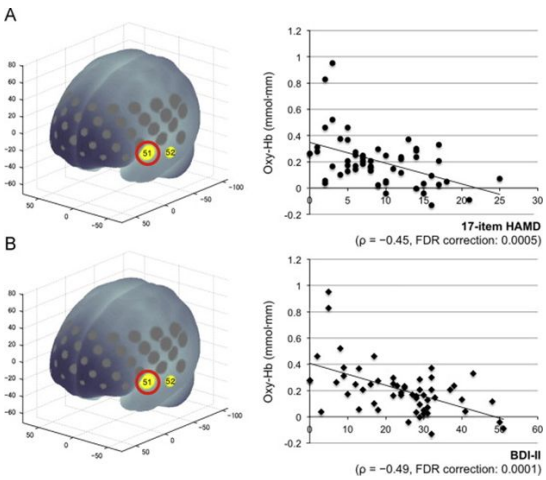


図３. Relationships between oxy-Hb changes and clinical symptoms of patient with BD. The channels that showed significant negative correlations were indicated in white. (A) Scatter diagram at ch 51 between oxy-Hb changes and 17-itme HAMD total scores and (B)



（４）最終年度（平成 27 年度）では、１）双極性障害、うつ病における自殺傾性と関連する衝動性・攻撃性の差異、２）双極性障害と統合失 調症における衝動性と関連する脳機能の差異、３）メランコリー型うつ病と非メランコリー型うつ病における QOL の差異と関連する脳 機能等について明らかにし、以下の論文に発表ないしは投稿中である。研究年度内で完了できなかったリチウム反応性と脳機能との関連についての解析についても引き続き実施中である。

１）双極性障害患者における衝動性・攻撃性と絶望感－自殺傾性との関連. Bipolar Disorder 13：22-28 2015

２）Differential pa tterns of hemodynamic responses in the right inferior frontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder （submitted）

３）Relationship between prefrontal hemodynamic responses and quality of life differs between melancholia and non-melanc holic depression（submitted）

５．主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 17 件）

① 白川治、柳雅也、辻井農亜、DSM-5 における特定用語「混合性の特徴」に意義と課題、臨床精神医学、査読無、45 巻、2016、171-179

② 丹羽篤、和田照平、白川治、我が国における自殺とその動向、臨床精神医学、査読無、45 巻、2016、77-84

③ 白川治、辻井農亜、うつ病診断における光トポグラフィーの有用性、精神科診断学、査読無、8 巻、2015、21-25

④ Akashi H, Tsujii N, Mikawa W, Adachi T, Kirime E, Shirakawa O. Prefrontal cortex activation is associated with a discrepancy between self- and observer-rated depression severities of major depressive disorder:A multichannelnear-infrared spectroscopy study. J affective disorders、査読有、174 巻、2015、165-172 DOI:10.1016/j.jad.2014.11.020.

⑤ Mikawa W, Tsujii N, Akashi H, Adachi T, Kirime E, Shirakawa O. Left temporal activation associated with depression severity during a verbal fluency task in patients with bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. J affective disorders、査読有、173 巻、2015、193-200 DOI:10.1016/j.jad.2014.10.051.

⑥ 辻井農亜、三川和歌子、辻本江美、切目栄司、川久保善宏、阪中聡一郎、廣瀬智之、高屋雅彦、柳雅也、小野久江、白川治、双極性障害患者における衝動性・攻撃性と絶望感－自殺傾性との関連、Bipolar Disorder、査読無、13 巻、2015、22-28

⑦ Tsujii N, Mikawa W, Akashi H, Tsujimoto E, Adachi T, Kirime E, Takaya M, Yanagi M, Shirakawa O Right temporal activation differs between melancholia and nonmelancholic depression: a multichannel near-infrared spectroscopy study J Psychiatr Res 査読有、55 巻、2014、1-7

DOI:10.1016/j.jpsychires.2014.04.003

⑧ 辻井農亜、三川和歌子、明石浩幸、辻本江美、切目栄司、高屋雅彦、白川治　寛解期双極性障害患者の QOL と脳機能の関連－a near-infrared spectroscopy study、Bipolar Disorder、査読無、12 巻、2014、49-55

⑨ 辻井農亜、柳雅也、白川治、うつ病の長期予後、臨床精神医学、査読無、43 巻、2014、1421-1426

⑩ 船津浩二、白川治　めまいとうつ－診療のポイント－、めまい平衡医学、査読無 73、2014、246-253

⑪ 切目栄司、池田真優子、安達融、白川治　抗うつ薬と一般治療薬の特に注意すべき薬物相互作用、精神科治療学、査読無、29 巻、2014、501-506

⑫ 白川治、一般診療におけるうつ病治療のコツ、臨牀と研究、査読無、91 巻、2014、605-608

⑬ Tsujii N, Akashi H, Mikawa W, Tsujimoto E, Niwa A, Adachi T, Shirakawa O　Discrepancy between self- and observer-rated depression severities as a predictor of vulnerability to suicide in patients with mild depression、J affective disorders、査読有 、161、2014、144-149
DOI: 10.1016/j.jad.2014.03.014.

⑭ 辻井農亜、切目栄司、辻本江美、明石浩幸、三川和歌子、白川治、うつ症状に対する鑑別診断補助としての NIRS の現状と課題－近畿大学医学部附属病院における先進医療から－、精神科診断学、査読無、6 巻、2013、69-75

⑮ 切目栄司、辻井農亜、明石浩幸、原田毅、三川和歌子、白川治、うつ状態を呈する大うつ病性障害と双極性障害の NIRS を用いた鑑別診断補助について、精神科、査読無、22 巻、2013、421-429

⑯ 辻井農亜、明石浩幸、切目栄司、三川和歌子安達融、佐藤篤、白川治、双極性障害患者における自殺傾性と抑制機能の関連、Bipolar Disorder、査読無、11 巻 2013、25-31

⑰ 辻井農亜，明石浩幸，三川和歌子，辻本江美，丹羽篤，安達融，高屋雅彦，切目栄司，小野久江，白川治、気分障害における自他覚症状の乖離と自覚症状評価の重要性－先進医療「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」の経験から、精神医学、査読有、55、2013、653-662

〔学会発表〕（計 16 件）

① 辻井農亜、三川和歌子、辻本江美、明石浩幸、安達融、切目栄司、白川治、メランコリー型うつ病におけるＱＯＬと脳機能の関連、第３７回日本生物学的精神医学会 2015 年 9 月 24 日～9 月 25 日、タワーホール船堀、東京

② 辻井農亜、三川和歌子、辻本江美、明石浩幸、安達融、川久保善宏、廣瀬智之、白川治、メランコリー型うつ病における QOL の特性、第 12 回日本うつ病学会 2015 年 7 月 17 日～7 月 19 日、京王プラザホテル、東京

③ 三川和歌子、辻井農亜、白川治、健常対照者における日中の眠気と脳機能との関連 、a multichannel near-infrared spectroscopy study、 第 111 回日本精神神経学会学術総会、2015 年 6 月 4 日～6 月 6 日、大阪国際会議場、大阪

④ 辻井農亜、三川和歌子、辻本江美、安達融、川久保善宏、阪中聡一郎、小野久江、白川治　うつ病患者における自殺傾性と脳機能の関連 :a near-infrared spectroscopy study、第 36 回日本生物学的精神医学会、2014 年 9 月 29 日～10 月 01 日、奈良県文化会館、奈良市

⑤ 三川和歌子、辻井農亜、切目栄司、明石浩幸、柳雅也、廣瀬智之、髙屋雅彦、白川治　双極性障害患者における抑うつ症状と左側東部機能の関連 ::a near-infrared spectroscopy study、第 36 回日本生物学的精神医学会、2014 年 9 月 29 日～10 月 1 日、奈良県文化会館、奈良市

⑥ 辻本江美、辻井農亜、明石浩幸、三川和歌子、丹羽篤、安達 融、小野久江、白川治、若年うつ病患者における抑うつ状態とｽﾄﾚｽ対処方法の関係、第 11 回日本うつ病学会総会　 2014 年 7 月 18 日～7 月 19 日、広島国際会議場、広島市

⑦ 辻井農亜、明石浩幸、三川和歌子、辻本江美、丹羽篤、安達融、白川治、軽症うつ病における抑うつの自他覚症状の乖離と自殺傾性との関連、第 11 回日本うつ病学会総会、2014 年 7 月 18 日～7 月 19 日、広島国際会議場、広島市

⑧ 川久保善宏、辻井農亜、髙屋雅彦、柳雅也、明石浩幸、原田毅、阪中聡一郎、廣瀬智之、丹羽篤、白川治、メランコリー型うつ病と非メランコリー型うつ病の脳機能の差異、第 11 回日本うつ病学会総会、2014 年 7 月 18 日～7 月 19 日、広島国際会議場、広島市

⑨ 三川和歌子、辻井農亜、白川治、日中の眠気と脳機能－光ﾄﾎﾟｸﾞﾗﾌｨ-による評価 第 110 回日本精神神経学会学術総会、2014 年 6 月 26 日～6 月 28 日、パシフィコ横浜、横浜市

⑩ 川久保善弘、辻井農亜、切目栄司、船津浩二、高屋雅彦、柳雅也、原田毅、三川和歌子、安達融、阪中聡一郎、廣瀬智之、丹羽篤、白川治、メランコリー型うつ病における抑うつ症状と QOL－非メランコリー型うつ病との差異、第 114 回近畿精神神経学会、2014 年 2 月 15 日～2 月 15 日、神戸大学医学部外来診療棟、神戸市

⑪ 廣瀬智之、辻井農亜、高屋雅彦、柳雅也、明石浩幸、三川和歌子、安達融、阪中聡一郎、白川治、双極性障害における抑うつ症状と QOLー単極性うつ病との差異、第 114 回近畿精神神経学会、2014 年 2 月 15 日～2 月 15 日、神戸大学医学部外来診療棟、神戸市

⑫ 辻井農亜、三川和歌子、安達融、丹羽篤、白川治、青年期うつ病の抑制機能と臨床症状の関連：若年成人との比較、第 54 回日本児童青年精神医学会総会、2013 年 10 月 11 日～10 月 12 日、札幌コンベンションセンター、札幌市

⑬ 辻井農亜、明石浩幸、三川和歌子、辻本江美、切目栄司、安達融、高屋雅彦、小野久江、白川治、軽症うつ病における自他覚症状の乖離、第 10 回日本うつ病学会 2013 年 7 月 18 日～7 月 20 日、北九州国際会議場、北九州市

⑭ 明石浩幸、辻井農亜、三川和歌子、辻本江美、切目栄司、安達融、高屋雅彦、小野久江、白川治、軽症うつ病における自他覚症状の乖離と NIS を用いた脳機能評価、第 10 回日本うつ病学会、2013 年 7 月 20 日～7 月 20 日、北九州国際会議場、北九州市

⑮ W.Mikawa, N.Tsujii, H.Akashi, E.Tsujimoto, E.Kirime, T.Adachi, M.Takaya, O.Shirakawa Inhibitory controls between suicide attempters and non-attempters with depressive disorder:Amulti-channelnear-infrared spectroscopy、第 11 回世界生物学的精神医学会国際会議、2013 年 6 月 22 日～6 月 25 日、国立京都国際会館、京都市

⑯ N.Tsujii, W.Mikawa, H.Aakashi, E.Tsujimoto, E.Kirime, T.Adachi, M.Takaya, H.Ono, O.Shirakawa Discrepacies between objective and subjective severity in major depressive disorder; A multi-channel near-infrared spectroscopy、第 11 回世界生物学的精神医学会国際会議、2013 年 6 月 22 日～6 月 25 日、国立京都国際会館、京都市

〔図書〕（計 5 件）

① 柳雅也、辻井農亜、白川治、衝動制御障害（脳科学辞典）、2015、DOI：10.14931/bsd.5594

② 柳雅也、辻井農亜、白川治、自殺（脳科学辞典）、2014、DOI：10.14931/bsd.5373

③ 白川治、辻井農亜、医学書院、うつ病：早期段階の治療と対応（重症化させないための精神疾患の診方と対応）、2014、282

④ 白川治、アルタ出版、双極性障害の啓発に関して（双極性障害を取り巻く課題）、2013、78-86

⑤ 白川治、日本医師会、うつ状態（神経・精神疾患診療マニュアル）、2013 S117-S119

〔産業財産権〕
○出願状況（計０件）
○取得状況（計０件）
〔その他〕
ホームページ等

６．研究組織

(1)研究代表者
白川　治（SHIRAKAWA, Osamu）
近畿大学・医学部・教授
研究者番号：４０２４３３０７

(2)研究分担者
辻井　農亜（TSUJII, Noa）
近畿大学・医学部・准教授
研究者番号：９０４６０９１４

切目　栄司（KIRIME, Eiji）
近畿大学・医学部・講師
研究者番号：８０３６８３０７

柳　雅也（YANAGI, Masaya）
近畿大学・医学部・講師
研究者番号：１０４１８７７５

(3)連携研究者
該当なし