

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 元年 6 月 12 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10229

研究課題名 (和文) 近赤外線スペクトロスコピによる気分障害におけるうつ状態の客観的評価法の開発

研究課題名 (英文) Development of the objective evaluation system of the depressive state in mood disorders by the 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) 3,600,000 円

研究成果の概要 (和文) : うつ病ならびに双極性障害における特に自殺傾向に着目して、近赤外線スペクトロスコピを用いて、客観的評価を試みた。自殺企図歴のあるうつ病患者では、左中心前回で賦活反応性の低下がみられた。また、左下前頭回の賦活反応性は衝動性と、また右中前頭回の賦活反応性は絶望感ならびに攻撃性と負の相関を示した。自殺企図歴のある双極性障害患者では、前頭側頭部において、賦活反応性の低下が見られた。また、双極性障害患者における現在の自殺リスクが高さは、前頭前野における賦活反応性の遅延と相関がみられた。双極性障害では、抑制制御と関連する課題において右上側頭回における賦活反応性の特徴的な低下がみられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

うつ病や双極性障害における精神症状を客観的に評価することは容易ではない。特に、抑うつ状態では、患者の自己評価と医師や周囲による他覚的評価に乖離を生じることが少なくなく、治療法の選択や復職等における寛解・回復評価における課題であった。本研究では、侵襲性がなく簡便で繰り返し測定可能な近赤外線スペクトロスコピ (光トポグラフィー検査) を用いて、抑うつ状態でしばしば問題となる自殺のリスクを中心に抑うつ状態の客観的評価への応用を試みた。その結果、一定の有用性を示すことができたが、今後の臨床応用に向けてさらにその精度を高めることが求められた。

研究成果の概要 (英文) : For an objective evaluation of symptoms particularly such as suicidality in major depressive disorder (MDD) and bipolar disorder (BD), near-infrared spectroscopy (NIRS) was used. MDD with a history of suicidal behavior showed smaller hemodynamic response in the left precentral gyrus. The reduced response in the left inferior frontal gyrus was negatively correlated with impulsivity level and hemodynamic responses in the right middle frontal gyrus were negatively associated with hopelessness and aggression in MDD with a history of suicidal behavior. BD with a history of suicidal behavior exhibits reduced activation in frontotemporal region and delayed activation timing of the NIRS signal in the prefrontal region. BD showed characteristic inactivation pattern of the right superior temporal gyri during an inhibitory control task.

研究分野：精神医学

 キーワード：うつ病 双極性障害 近赤外線スペクトロスコピ 自殺 客観的評価 抑うつ状態 神経画像 安静
時脳活動

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

うつ病の増加とそれに伴う長期休業者への対応は、精神保健上早急に解決が求められている重要な課題である。うつ病の遷延化をめぐる診断上の問題としては、メランコリー型うつ病と非メランコリー型うつ病との差異、さらには双極性障害におけるうつ状態（双極性うつ病）の可能性などを考慮する必要がある。近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）は精神科領域で診断のための臨床応用がなされた数少ない検査機器で、その非侵襲性、簡便性から患者にさしたる負担を強いることなく繰り返し測定可能という大きな利点を有する。NIRS はこれまでうつ病、双極性障害、統合失調症におけるうつ状態の鑑別診断補助として保険適応を取得しているが（1）、波形には個人差ならびに同一患者でも測定毎にばらつきが大きい等により3疾患鑑別のための波読標準化を確立するまでには至っていない。とりわけ、抑うつ症状の重症度と関連する脳部位と脳機能失調との関係は明らかでない。さらに、抑うつ症状の重症度評価では、他覚的評価と自覚的評価に乖離がみられる（通常、自覚的評価が他覚的評価より重い）ことが少なくなく、うつ病からの寛解・回復を評価する上で大きな問題となってきた。

申請者は、これまでうつ病および双極性障害における脳機能失調を中心に NIRS を用いた解析を進め、うつ病における抑うつ症状の他覚的評価と自覚的評価の乖離が自殺傾性と関連すること（*J affective disorders* 161:144-149 2014）、メランコリー型うつ病と非メランコリーうつ病では右側頭部における賦活反応性が異なること（*J Psychiatr Res.* 55:1-7, 2014）、うつ病における背外側前頭前野ならびに前頭極における賦活反応性が自覚的抑うつ症状と正の相関を示すこと（*J affective disorders* 174:165-172, 2015）、双極性障害における左側頭部における賦活反応性が他覚的および自覚的抑うつ症状と負の相関を示すこと（*J affective disorders* 173:193-200,2015）などを見出ししてきた。

本研究では、これらをさらに発展させ、うつ病を主な亜型であるメランコリー型と非メランコリー型とに峻別し双極性障害と対比しつつ、抑うつ症状の他覚的評価および自覚的評価と関連する特定脳部位における賦活反応性の変化を明らかにする。それらに基づいて、抑うつ症状の客観的評価のための機器検査としての NIRS の有用性を検証する。

2. 研究の目的

うつ病（メランコリー型および非メランコリー型）および双極性障害における抑うつ症状の他覚的および自覚的評価とその特性を明らかにしつつ、近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）により抑うつ症状の他覚的および自覚的評価と関連する脳機能失調とその脳部位を疾患別に明らかにする。疾患別に同定された抑うつ症状と関連する特定脳部位における脳機能の変化を同一患者において前方視的、縦断的に評価することで、抑うつ症状の客観的評価のための機器検査としての NIRS の有用性を検証し、その成果を復職等における寛解・回復評価への臨床応用を試みることを目的とする。

3. 研究の方法

- 1) メランコリー型うつ病、非メランコリー型うつ病、双極性うつ病における他覚的抑うつ症状評価と自覚的抑うつ症状評価との関係、抑うつの特徴的な症候プロフィールについての解析
- 2) メランコリー型うつ病、非メランコリー型うつ病、双極性うつ病における抑うつ症状の他覚的および自覚的評価の重症度ならびに特徴的な症候の重症度と関連する NIRS における賦活反応性と特定脳部位の同定
- 3) 同一患者における前方視的、縦断的評価により NIRS による抑うつ症状の客観的評価の有用性を検証、確認ならび寛解・回復の評価
- 4) ウェアラブル光トポグラフィの有用性の検証・確認

4. 研究成果

1) メランコリー型うつ病と非メランコリー型うつ病の差異を QOL (SF-36) と NIRS による脳機能評価から明らかにした。メランコリー型うつ病では、非メランコリー型うつ病に比べて前頭側頭部における脳賦活反応性が低いことが NIRS 評価によって見出された。メランコリー型うつ病では、日常役割機能（精神）と前頭部における脳賦活反応性が正の相関を示したが、非メランコリー型うつ病ではこうした相関がみられなかった。以上より、メランコリー型うつ病と非メランコリー型うつ病では、日常役割機能（精神）と関連する前頭部の脳賦活反応性に違いがあることがわかった。

2) うつ病において、自殺企図歴の有無により脳機能に差異がみられるかを、NIRS を用いた脳機能評価から明らかにした。対象のうつ病患者における抑うつ症状の重症度、衝動性、攻撃性、絶望感の程度は、自殺企図歴の有無で有意差はなかった。自殺企図歴の有無に関わらず、うつ病患者における前頭側頭部の賦活反応性は健常対照に比べて低下していたが、左中心前回では、自殺企図歴のあるうつ病患者が、自殺企図歴のないうつ病患者および健常対照に比べて有意に低下していた。さらに、自殺企図歴のあるうつ病患者では、低下した左下前頭回の賦活反応性と衝動性の程度が負の相関を示し、右中前頭回の賦活反応性と絶望感ならびに攻撃性の程度が負の相関を示した。以上より、臨床評価とともに NIRS による脳機能評価はうつ病患者における自殺傾性評価に有用であると考えられた。

3) うつ病における自殺傾性の神経科学的背景を明らかにし客観的評価に応用する目的で、自殺企図歴の有無でうつ病を分類し、言語流暢性課題における賦活反応性を NIRS により測定した。その結果、自殺企図歴を有するうつ病患者の左中心回における賦活反応性の低下を見出した。さらに、左下前頭回における賦活反応性と衝動性、右中前頭回における賦活反応性と絶望感・攻撃性との相関が、自殺企図歴を有するうつ病患者のみでみられた。以上より、うつ病患者における自殺傾性の客観的評価に対する NIRS の有用性が示唆された。

4) 双極性障害では、抑制制御の障害が存在することが知られているが、統合失調症との比較でその異同を、Stop-signal task 中の賦活反応性を NIRS により評価することで明らかにした。その結果、双極性障害と統合失調症で、両側上・中・下前頭回での低下が見出された一方で、双極性障害では、右上側頭回における賦活反応性の低下が特徴的であった。以上より、双極性障害と統合失調症における抑制制御障害には、共有するメカニズムとそれぞれの疾患で異なるメカニズムの両者が関与すると考えられた。以上より、うつ病ならびに双極性障害における自殺傾性、衝動性に対する客観的評価への NIRS の有用性が明らかとなった。

うつ病ならびに双極性障害における臨床症状の評価に対する光トポグラフィー検査 (NIRS) の有用性について検討した。

5) 双極性障害における自殺傾性の評価を自殺企図歴の有無から NIRS により検討した。自殺企図歴のある双極性障害患者では、自殺企図歴のない患者に比べて、両側中心前回・上側頭回、左縁上回・下前頭回・中心後回・中側頭回において、有意な賦活反応性の低下が見られた。また、双極性障害患者における現在の自殺リスクが高さは、前頭前野における重心値の増加 (賦活反応性の遅延) と有意な相関がみられた。以上より、簡便でかつ非侵襲的で繰り返し測定可能な NIRS が、双極性障害患者における自殺のリスク評価に有用であることが示唆された。

6) うつ病において抑うつ症状の自覚症状と他覚症状に乖離がみられる場合、自殺と関連するとされる絶望感の程度やどのようなコーピング様式が有意であるかについて検討した。抑うつ症状の自覚症状と他覚症状に乖離がみられるうつ病では、強い絶望感を示し、自殺企図歴も有意に多かった。また、乖離がみられるうつ病では、乖離がみられないうつ病に比べて動優先型コーピングが優位であった。うつ病における自殺予防においては、情動優先型コーピングに焦点をあてたアプローチが重要であると考えられた。

7) ウェアラブル光トポグラフィー装置の有用性を検証するとともに、デフォルト・モード・ネットワークの異常が報告されている統合失調症の内側前頭前野での変化を検討した。その結果、統合失調症の内側前頭前野での減弱が見出され、これは、functional MRI のこれまでの結果を支持するものだった。本研究により、NIRS が安静時脳活動の評価にも有用であることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Tsujii N, Otsuka I, Okazaki S, Yanagi M, Numata S, Yamaki N, Kawakubo Y, Shirakawa O, Hishimoto A. Mitochondrial DNA Copy Number Raises the Potential of Left Frontopolar Hemodynamic Response as a Diagnostic Marker for Distinguishing Bipolar Disorder From Major Depressive Disorder. *Front. Psychiatry*, 08 May 2019 | <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00312> (査読有)
2. Hosomi F, Yanagi M, Kawakubo Y, Tsujii N, Ozaki S, Shirakawa O. Capturing spontaneous activity in the medial prefrontal cortex using near-infrared spectroscopy and its application to schizophrenia. *Sci Rep.* 2019 Mar 27;9(1):5283. doi: 10.1038/s41598-019-41739-4. (査読有)
3. Hirose T, Tsujii N, Mikawa W, Shirakawa O. Delayed hemodynamic responses associated with a history of suicide attempts in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2018 Oct 30;280:15-21. doi: 10.1016/j.pscychresns.2018.08.003. (査読有)
4. Tsujimoto E, Tsujii N, Mikawa W, Ono H, Shirakawa O. Discrepancies between self- and observer-rated depression severities in patients with major depressive disorder associated with frequent emotion-oriented coping responses and hopelessness. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018 Sep 12;14:2331-2336. doi:10.2147/NDT.S175973. eCollection 2018. (査読有)
5. Kawakubo Y, Yanagi M, Tsujii N, Shirakawa O. Repetition of verbal fluency task attenuates the hemodynamic activation in the left prefrontal cortex: Enhancing the clinical usefulness of near-infrared spectroscopy. *PLoS One.* 2018 Mar 21;13(3):e0193994. doi: 10.1371/journal.pone.0193994. eCollection 2018. (査読有)
6. Tsujii N, Mikawa W, Adachi T, Hirose T, Shirakawa O. Shared and differential cortical functional abnormalities associated with inhibitory control in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Sci Rep.* 2018 Mar 16;8(1):4686. doi:10.1038/s41598-018-22929-y. (査読有)

7. [Tsuji N](#), Mikawa W, Tsujimoto E, Adachi T, Niwa A, Ono H, [Shirakawa O](#). Reduced left precentral regional responses in patients with major depressive disorder and history of suicide attempts. *PLoS One*. 2017 Apr 5;12(4):e0175249. doi:10.1371/journal.pone.0175249. eCollection 2017. (査読有)
8. [Tsuji N](#), Mikawa W, Tsujimoto E, Akashi H, Adachi T, Kirime E, [Shirakawa O](#). Relationship between prefrontal hemodynamic responses and quality of life differs between melancholia and non-melancholic depression. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 Jul 30;253:26-35. doi: 10.1016/j.psychresns.2016.04.015. (査読有)

〔学会発表〕 (計 18 件)

1. Tomoyuki Hirose et al. A retrospective evaluation of lamotrigine responsiveness in depressed patients: A preliminary study The 21st Annual International Society for Bipolar Disorders 2019 年
2. 三川和歌子 他、寛解期うつ病患者の残遺症状が生活の質に与える影響について 第 124 回近畿精神神経学会 2019 年
3. Fumiharu Hosomi et al. Measuring the resting-state activity of the medial prefrontal cortex in schizophrenia using near-infrared spectroscopy WFSBP 2018 KOBE 2018 年
4. Tomoyuki Hirose et al. Lithium efficacy on the right inferior frontal cortical activity in patients with bipolar disorder with a history of suicide attempts WFSBP 2018 KOBE 2018 年
5. [辻井農重](#) 他、思春期青年期の自殺企図歴と絶望感について 第 15 回日本うつ病学会 2018 年
6. 廣瀬智之 他、精神疲労と身体疲労の客観的評価：加速度脈波と近赤外分光法を用いた研究 第 114 回日本精神神経学会 2018 年
7. 土屋有希 他、光トポグラフィ検査の判定精度に影響を与えるうつ病患者の臨床背景について 第 114 回日本精神神経学会 2018 年
8. [柳雅也](#) 他、統合失調症における NIRS を用いた安静時脳血流測定のための予備的研究 第 40 回日本生物学的精神医学会・第 61 回日本神経化学大会 2018 年
9. 廣瀬智之 他、双極性障害における自殺企図歴の有無と near-infrared spectroscopy 用いた脳賦活反応との関連 第 113 回日本精神神経学会学術総会 2017 年
10. 川久保善宏 他、言語流暢性課題の繰り返しが脳血流の賦活に及ぼす影響 第 113 回日本精神神経学会学術総会 2017 年
11. 廣瀬智之 他、双極性障害における自殺傾向と脳機能との関連 第 14 回日本うつ病学会総会 2017 年
12. 細見史治 他、Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) を用いた安静時脳血流賦活の測定 第 39 回日本生物学的精神医学会 2017 年
13. 廣瀬智之 他、双極 I 型障害と双極 II 型障害における脳賦活反応の差異；near infrared spectroscopy を用いた研究 第 37 回日本精神科診断学会 2017 年
14. 土屋有希 他、うつ病における光トポグラフィ検査を用いた抑うつ症状の鑑別診断補助判定に影響を与える因子について 第 37 回日本精神科診断学会 2017 年
15. [Noa Tsujii](#) et al. A differential coping pattern between euthymic bipolar disorder and major depressive disorder 19th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders 2017 年
16. Tomoyuki Hirose et al. Reduced left hemisphere activation in suicide attempters with bipolar disorder during a verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study 19th Annual Conference of the International Society for Bipolar Disorders 2017 年
17. [辻井農重](#) 他、うつ病患者における光トポグラフィ検査を用いた鑑別診断補助に影響を与える因子について 第 13 回日本うつ病学会総会 2016 年
18. 三川和歌子 他、双極性障害患者における光トポグラフィ検査を用いた鑑別診断補助に影響を与える因子について 第 13 回日本うつ病学会総会 2016 年

〔図書〕 (計 1 件)

[白川治](#) 医学書院 今日の精神疾患治療指針－第 2 版 (双極性障害、抑うつエピソード) 2016 年 1029 (122-125)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
特記すべきことなし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：辻井 農丞

ローマ字氏名：TSUJII, noa

所属研究機関名：近畿大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：90460914

研究分担者氏名：柳 雅也

ローマ字氏名：YANAGI, masaya

所属研究機関名：近畿大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号（8桁）：10418775

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。