様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　２ 年　 ６ 月　 ２ 日現在

機関番号：１２６０１
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2017～2019
課題番号：１７Ｋ１６３６６

研究課題名（和文）MRIとNIRSの相補性を利用した気分障害の鑑別診断法・予後予測法の開発

研究課題名（英文）Complementary use of MRI and NIRS to differentiate between mood disorders

研究代表者
里村　嘉弘（Satomura, Yoshihiro）

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：４０５８２５３１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,100,000円

研究成果の概要（和文）：うつ病患者22名と双極性障害患者20名にNIRSおよびMRIを施行し、脳画像指標による判別率の検討を行った。単独で用いた場合（73.8%, 71.4%）と比較して、NIRSおよびMRIの指標を併せて用いることで判別率は上昇した（76.2%）。また、うつ病患者45名を対象としたNIRSによる縦断的検討では、特定の脳領域のNIRS信号が重症度と関連して変動していた。
判別率をより高めるためには、重症度による脳画像指標への影響を制御した検討を行う必要があるが、簡便で時間解像度の高いNIRSと空間分解能が高く脳深部を評価できるMRIを相補的に用いることで、気分障害を高精度に鑑別できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究の結果は、より高精度の気分障害鑑別ツールの開発に向けて、複数の脳画像モダリティーを相補的に用いることの有効性を示唆するものである。これにより、NIRSやMRI以外の脳画像モダリティー、あるいは脳画像以外の生物学的指標も含めた、複数の指標による鑑別ツールの研究の推進につながる可能性がある。また、うつ症状の重症度、あるいは状態像が脳画像パラメータに影響を及ぼすことを示唆する結果は、鑑別精度をさらに高めるための今後の課題を提起するものである。

研究成果の概要（英文）：We performed NIRS and MRI on 22 patients with major depressive disorder (MDD) and 20 patients with bipolar disorder, and examined the discrimination rates using these brain imaging indices. As a result, the combined use of NIRS and MRI indices increased the discrimination rate (76.2%) compared to the use of each test measure alone (73.8%, 71.4%). And also, in a longitudinal NIRS study (1.5 years interval) of 45 patients with MDD, NIRS signals in specific brain regions fluctuated with changes in severity.
The complementary use of NIRS, which can easily be performed and has high temporal resolution, and MRI, which has high spatial resolution and can evaluate the deeper brain area, may be able to differentiate mood disorders with higher accuracy. Further investigation of the effect of severity on brain imaging indices may lead to higher discrimination rates.

研究分野：精神疾患

キーワード：気分障害　脳神経画像　MRI　NIRS　うつ病　双極性障害　脳神経疾患　神経科学

※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。

１．研究開始当初の背景

精神疾患の診断は患者や家族からの報告や治療者による行動の観察により行われる。そのため、うつ病と双極性障害の鑑別においては様々な困難を伴う。双極性障害では、特異的な状態像である躁状態と比べ、うつ状態を呈する頻度が多く期間も長い。また、うつ状態にある時期は強い苦痛を自覚する一方、躁状態にある時期は患者自身の苦痛は比較的少なく、特に症状が軽度である場合には、患者や他者から症状が認識されないばかりか、むしろ良好な状態として捉えられることも稀ではない。さらに、最も困難な問題は、うつ症状の既往のみ存在し、一定の経過ののちにはじめて躁症状を呈する可能性を常に孕んでいることである。のちに双極性障害の診断を受ける患者のうち、治療開始後 1 年以内に正確な診断を受けるのはわずか 20%であり、発症から正確な診断がなされるまで平均 5-10 年かかるともいわれている（Grande et al., 2016）。従来の診断法により、これらの経過の中から双極性障害の診断を早期に行うことには限界がある。

一方で、うつ病と双極性障害では治療法が異なるため、適切な診断のもとに治療されない場合、種々の弊害をきたす。うつ病に主に用いられる抗うつ薬を双極性障害患者に用いる場合、躁転や短期間における病相の繰り返し（急速交代化）を誘発するため、抗うつ薬を単独で使用することは推奨されていない。また、双極性障害患者に対し、うつ病として誤った治療を行うことにより、医療費が高額化し自殺のリスクを高めることも指摘されている。

申請者の所属する東京大学医学部附属病院も参加した多施設共同 NIRS（Near-infrared spectroscopy）研究では、特徴量を用いたアルゴリズムにより、うつ病と非うつ病（双極性障害・統合失調症）の患者を 7-8 割の精度で鑑別できることが示された（Takizawa et al., 2013）。これを受けて本邦では、2014 年にうつ症状の鑑別の補助という位置づけで NIRS 検査が保険収載された。一方で、うつ病と双極性障害の鑑別、さらには、うつ病における将来の躁症状の出現の予測に資するバイオマーカーは未だ確立されていない。

NIRS は簡便で侵襲性がなく時間解像度に優れる一方、空間解像度が低い、脳の深部や部位間の結合の情報が得られない、素因との関連で重要な脳構造の評価ができない、皮膚血流等の脳血流以外の要素による影響を除外しきれないといった限界がある。これに対し、空間分解能に優れ、脳深部まで測定が可能な MRI を相補的に用いることで、さらなる精度の向上が期待される。異なった複数の画像検査を相補的に用いるマルチモダルなアプローチは脳画像検査の臨床応用という観点で、非常に有望視されている（Almeida et al., 2012）ものの、これまでに報告はほとんどなされていない。

２．研究の目的

簡便で時間解像度の高い NIRS と、空間分解能が高く脳深部を評価できる MRI を相補的に用いることで、うつ病と双極性障害の鑑別、さらには、うつ病における将来の躁症状の出現といった予後の予測に資する、高精度診断鑑別ツールの開発を目的とした。

３．研究の方法

東京大学医学部附属病院精神神経科へ通院または入院加療中のうつ病および双極性障害患者を対象として、NIRS（言語流調整課題中/安静時）、MRI（構造 MRI/安静時 fMRI）の測定、および各臨床指標の取得を行った。対象者のうち、うつ病患者を 1.5 年毎に縦断的に追跡し、双極性障害への診断変更の有無を含む臨床転帰を取得した。

初回評価時の NIRS および MRI による脳画像指標を用いて、うつ病群と双極性障害群の間の差異を同定し、脳画像パラメータを組み合わせた判別分析を行い、相補的利用による高精度の診断鑑別の可能性について検討した。

また、重症度の違いが脳画像指標にどのような影響を及ぼすかを検討するため、初回評価時および 1.5 年後の臨床指標および脳画像パラメータを用いて、経時的な変動の関連解析を行った。

４．研究成果

NIRS と MRI をともに施行した気分障害患者（うつ病患者 22 名と双極性障害患者 20 名）を対象として判別分析を行ったところ、NIRS（73.8%）および MRI（71.4%）をそれぞれ単独で用いた場合と比較して、判別率は上昇した（76.2%）。判別のために有効な脳画像指標は、MRI による右前部島皮質の体積、および NIRS における右背外側前頭前皮質の賦活反応性（言語流暢性課題中）であった。これらより、簡便で時間解像度の高い NIRS と空間分解能が高く脳深部を評価できる MRI を相補的に用いることで、気分障害の診断鑑別をより高精度に行うことができる可能性が示唆された。

また、うつ病患者 16 名を対象として、全頭型プローブの NIRS 装置を用いて安静時機能結合（resting-state functional connectivity: RSFC）を測定し、うつ症状の重症度との関連を検討した。結果として、重症度が高いほど、認知制御ネットワークの一部と考えられている左前頭前皮質背外側部―頭頂葉間の RSFC が低下していた。さらに、45 名のうつ病患者を対象として、2 時点（初回および 1.5 年後）における言語流暢性課題中の NIRS 信号を用いた解析を行ったと

ころ、重症度の経時的な変化に伴い、右下前頭回領域の賦活反応性も変動するという所見が得られた。これらより、診断鑑別の精度をさらに高めるためには、脳画像指標への重症度の影響について、さらなる検討を重ねていく必要があると考えられた。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計7件（うち査読付論文　6件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Satomura Yoshihiro、Sakakibara Eisuke、Takizawa Ryu、Koike Shinsuke、Nishimura Yukika、Sakurada Hanako、Yamagishi Mika、Shimojo Chie、Kawasaki Shingo、Okada Naohiro、Matsuoka Jun、Kinoshita Akihide、Jinde Seiichiro、Kondo Shinsuke、Kasai Kiyoto	４．巻 243
２．論文標題 Severity-dependent and -independent brain regions of major depressive disorder: A long-term longitudinal near-infrared spectroscopy study	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Journal of Affective Disorders	６．最初と最後の頁 249～254
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 里村 嘉弘、笠井 清登、山岸 美香、櫻田 華子、滝沢 龍、小池 進介、榊原 英輔、岡田 直大、松岡 潤、木下 晃秀	４．巻 28
２．論文標題 NIRSを用いたうつ病研究	５．発行年 2017年
３．雑誌名 日本生物学的精神医学会誌	６．最初と最後の頁 185～189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11249/jsbpjjpp.28.4_185	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 櫻田 華子、神出 誠一郎、近藤 伸介、笠井 清登、山岸 美香、金原 明子、岡村 由美子、里村 嘉弘、榊原 英輔、松岡 潤、岡田 直大、小池 進介	４．巻 61
２．論文標題 短報 気分障害患者におけるWAIS-Ⅲ成人知能検査簡易実施法の有用性の検討	５．発行年 2019年
３．雑誌名 精神医学	６．最初と最後の頁 213～217
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1405205782	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 山岸 美香、神出 誠一郎、近藤 伸介、笠井 清登、櫻田 華子、金原 明子、岡村 由美子、里村 嘉弘、榊原 英輔、松岡 潤、岡田 直大、小池 進介	４．巻 61
２．論文標題 研究と報告 気分障害患者における病前および現在IQの臨床的意義-両者の一致度と主観的QOLとの関連の検討	５．発行年 2019年
３．雑誌名 精神医学	６．最初と最後の頁 1469～1478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11477/mf.1405205959	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Koshiyama Daisuke、Kirihara Kenji、Usui Kaori、Tada Mariko、Fujioka Mao、Morita Susumu、Kawakami Shintaro、Yamagishi Mika、Sakurada Hanako、Sakakibara Eisuke、Satomura Yoshihiro、Okada Naohiro、Kondo Shinsuke、Araki Tsuyoshi、Jinde Seichiro、Kasai Kiyoto	4．巻 265
2．論文標題 Resting-state EEG beta band power predicts quality of life outcomes in patients with depressive disorders: A longitudinal investigation	5．発行年 2020年
3．雑誌名 Journal of Affective Disorders	6．最初と最後の頁 416～422
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jad.2020.01.030	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Koike Shinsuke、Satomura Yoshihiro、Kawasaki Shingo、Nishimura Yukika、Kinoshita Akihide、Sakurada Hanako、Yamagishi Mika、Ichikawa Eriko、Matsuoka Jun、Okada Naohiro、Takizawa Ryu、Kasai Kiyoto	4．巻 71
2．論文標題 Application of functional near infrared spectroscopy as supplementary examination for diagnosis of clinical stages of psychosis spectrum	5．発行年 2017年
3．雑誌名 Psychiatry and Clinical Neurosciences	6．最初と最後の頁 794～806
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.12551	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計6件（うち招待講演　1件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 里村嘉弘
2．発表標題 精神疾患を対象としたNIRSの臨床応用
3．学会等名 第21回日本ヒト脳機能マッピング学会（招待講演）
4．発表年 2019年

1．発表者名 櫻田華子、山岸美香、金原明子、岡村由美子、里村嘉弘、榊原英輔、松岡潤、岡田直大、小池進介、神出誠一郎、近藤伸介、笠井清登
2．発表標題 東大病院こころの検査プログラム参加患者の転帰調査
3．学会等名 第23回日本精神保健・予防学会学術集会
4．発表年 2019年

１．発表者名 山岸美香 、櫻田華子 、金原明子 、岡村由美子 、里村嘉弘 、榊原英輔 、松岡潤 、岡田直大 、小池進介、神出誠一郎、近藤伸介、市橋香代、笠井清登
２．発表標題 逆境的小児期体験の分類と後方視的カルテ調査による検証の予備的研究
３．学会等名 第23回日本精神保健・予防学会学術集会
４．発表年 2019年

１．発表者名 小池進介、榊原英輔、里村嘉弘、笠井清登
２．発表標題 近赤外線スペクトロスコピィ信号と人口動態・服薬量・症状の関係：大規模疾患横断解析
３．学会等名 第14回日本統合失調症学会
４．発表年 2019年

１．発表者名 小池進介、榊原英輔、里村嘉弘、櫻田華子、山岸美香、松岡潤、岡田直大、笠井清登
２．発表標題 近赤外線スペクトロスコピィによる脳活動と人口動態・計測時評価の関係：大規模NIRS解析
３．学会等名 第13回日本統合失調症学会
４．発表年 2018年

１．発表者名 Koike S, Sakakibara E, Satomura Y, Sakurada H, Yamagishi M, Matsuoka J, Okada N, Kasai K
２．発表標題 The difference in brain activity of the prefrontal cortex between schizophrenia, bipolar disorder, and major depression.
３．学会等名 WFSBP Asia Pacific Regional Congress of Biological Psychiatry（国際学会）
４．発表年 2018年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考