

精神疾患の診断・治療のための 臨床検査としてのNIRS測定

Near-infrared Spectroscopy as a Clinically Available Laboratory Test
for Diagnosis and Treatment of Psychiatric Disorders

福田 正人 Masato Fukuda

群馬大学大学院医学系研究科 脳神経精神行動学教室

精神医学領域におけるNIRS測定が、「精神疾患の診断・治療のための臨床検査」として発展する可能性について考察した。NIRSで得られるヘモグロビン濃度データには、原理的に、脳表付近のみの測定で、空間分解能が低く、相対値・変化量が測定できないが、完全に非侵襲的で低コストで測定でき、高い時間分解能で連続測定できる、という4つの特徴がある。これらの特徴は、NIRSが脳血液量の変化をおおまかにではあるが安全でしかも手軽に測定することを通じて、高次脳機能を簡便に検査できる方法論であることを示している。精神疾患についてのNIRS研究は、うつ病・双極性障害・統合失調症・心的外傷後ストレス障害などを対象として最近活発に行われるようになってきている。それらの論文を総説し、著者らのデータを紹介したうえで、「精神疾患の診断・治療のための臨床検査」を確立することが患者・家族が中心となる医療を実現するうえでも重要であることを述べた。

The present paper discussed possible availability of near-infrared spectroscopy (NIRS) as clinical laboratory tests for diagnosis and treatment of psychiatric disorders. NIRS methodology for evaluating cerebral blood volume (CBV) changes has two advantages and two disadvantages: 1) completely noninvasive measurements with low running costs, 2) continuous monitoring with high time resolution, 3) low spatial resolution within limited brain areas, and 4) relative nature of measured hemoglobin concentration values. These features suggest that NIRS is an appropriate methodology for measuring higher brain function through monitoring CBVs with utmost safety and easiness. Studies of NIRS findings in psychiatric disorders such as depression, bipolar disorder, schizophrenia, and post-traumatic stress disorder are increasing in these few years. The author reviewed the published papers on NIRS of psychiatric disorders, and presented the recent findings in his laboratory. Importance of establishing clinically available biological markers for diagnosis and treatment of psychiatric disorders was stressed for realizing psychiatric practice where patients and their families played a central role.

Key Words: Near-infrared spectroscopy, Depression, Bipolar disorders, Schizophrenia, Laboratory test

1. はじめに

近赤外線スペクトロスコープnear-infrared spectroscopy NIRSは、脳研究・脳機能検査の新しい方法論であり、医学・医療における応用についてさまざまな分野で研究が行われている。学会でも新しいトピックとして注目され、第32回日本臨床神経生理学学会ではシンポジウム「NIRSの臨床応用」(2002年11月)、第5回日本ヒト脳機能マッピング学会ではオーガナイズド・セッション「NIRS(近赤外分光)による脳機能マッピング」(2003年3月)が開催された。

研究としてのみでなく臨床医学における応用も始まっており、脳外科手術前の言語優位半球同定やてんかん焦点計測を目的としたNIRS検査は医療として認可され、2002年4月

より「光トポグラフィ検査」として保険収載された(670点)。NIRSの臨床医学への応用は、測定装置の普及に伴って今後急速な拡大と進歩が見込まれる。

精神疾患を対象としたNIRS測定は、研究が増加してきているところであり、精神医学領域におけるこうしたNIRS測定は「精神疾患の診断・治療のための臨床検査」として発展する可能性をもっていると、著者は考えている。2002年8月に開催された第12回世界精神医学会 World Congress of Psychiatryにおけるシンポジウム“Near-infrared Spectroscopy in Psychiatry”は、こうした考えをもとに著者が小泉英明博士(日立製作所基礎研究所)の協力を得て組織したも

ので、NIRSの精神疾患への臨床応用に焦点を当てた世界で初めての国際シンポジウムであった。

本稿は、著者らが執筆したNIRSの精神疾患への応用に関する総説⁹⁾の一部を改変したものである。

2. NIRSで得られるデータの特徴と精神疾患における可能性

NIRSで得られるヘモグロビン濃度データには、原理的に、脳表付近のみの測定で、空間分解能が2～3cmと低く、相対値・変化量しか測定できないが、完全に非侵襲的で低コストで測定でき、0.1秒程度の高い時間分解能で連続測定できる、という4つの特徴がある。これらの特徴に即して、NIRSで得られるデータの特徴と精神疾患においてもつ意味は以下のように考えられる。

2.1 脳表付近のみの測定で、空間分解能が低いこと

NIRSが測定できるのは脳表付近のみであるので、主に大脳皮質の脳血液量を測定していることになる。視床・辺縁系・基底核などの脳深部構造の脳血液量を直接測定することはできない。また、NIRSデータの空間分解能は低い。装置の改良で現在よりは改善の余地はあるが、散乱・反射光を用いている限りは原理的に困難がある。

したがってNIRSは、fMRIやMEGのように脳深部も含めて脳機能の局在を細かく決定することは不可能である。その意味では、精神疾患の病因・病態をNIRSのみによって解明することを望むのは難しい。一方NIRSは、大脳皮質におけるある程度の広がりをもった脳活動を全体として捉えるのに適している。たとえば、第1次感覚野における機能局在の研究には向かないが、連合野や複数の脳部位が統合された機能系の働きを検討するには適切である。精神疾患の病態・病因が脳深部の狭い部位に限局しているとは考えにくく、むしろ連合野や広がりのある機能系に問題がある可能性が高いので、NIRSは精神疾患のための脳機能測定には適した方法論であると考えられる。

2.2 ヘモグロビン濃度の相対値・変化量しか測定できないこと

脳の血液量・血流量・糖代謝の測定を精神疾患へ応用する場合は、安静時という積極的に脳を活動させない状態(ベースライン)と脳を活動させることによる変化(賦活)を測定する場合とでそれぞれ意味が異なる。たとえば、うつ病における脳の糖代謝をPETで測定すると全般性の糖代謝低下が認められるが、こうした所見は前者の例である可能性が高い。また、統合失調症における脳の血流をPETやSPECTで測定すると、前頭葉課題を課した場合の前頭葉血流の増加が健常者より減衰していることが知られているが、これは後者の例である。ベースライン値の異常はより持続的で脳部位非特異的な特徴である可能性があり、賦活値の異常はその脳部位の機能の障害と関連した所見であると予想される。この両者のいずれをも測定できることが望ましい。

通常のNIRS装置によって測定できるのは、ベースラインからのヘモグロビン濃度の変化量であり、ベースラインその

ものを知ることはできないので、上記の賦活値を測定していることになる。したがって、PETなど他の方法論によるベースラインの測定と組み合わせたり、結果の解釈に際してそうしたベースライン値についての従来の報告を考慮することが望まれる。

2.3 非侵襲的かつ低コストで連続測定できること

NIRS測定が完全に非侵襲的でしかもランニング・コストが少ないことは、これを診療における臨床検査として確立できる可能性を示唆している。一般に臨床検査は、非侵襲的であるほど反復測定が容易である。反復測定が可能であれば、診断を確定するために検査を利用するだけでなく、治療経過やフォローアップ期間における病状の変化に応じた所見を得ることができる。現状では、診断のために臨床検査が利用できない精神疾患において、このような特徴は臨床検査としての利用可能性を示唆するものである。

2.4 高い時間分解能で連続測定できること

時間分解能が高いことは、脳の機能を捉えやすいことを示す。一般に、臓器の機能はその時間経過に反映される。たとえば、心臓の機能は心電図、肺や気管の機能は呼吸機能検査という、時系列データに反映される。同じように、脳の機能も時系列データに反映されやすい。脳機能検査として、脳波・誘発電位・事象関連電位など時間分解能が高い方法論が用いられるのはこのためである。脳血流・脳血液量の検査であるPET・SPECT・fMRI・NIRSのうちで、NIRSはもっとも高い時間分解能をもつので、脳機能検査として有望なものと期待できる。

以上の4点をまとめると、NIRSは脳血液量の変化をおおまかにではあるが安全でしかも手軽に測定することを通じて、高次脳機能を簡便に検査できる装置と言うことができよう。

3. 精神神経疾患におけるNIRS所見

精神神経疾患への臨床応用の試みは、近年活発に始まったところで、うつ病、統合失調症、てんかんについての報告がある²⁾⁻⁸⁾。

3.1 うつ病

うつ病についての最初の所見は、1996年に報告された。Okadaら⁹⁾は、前頭葉賦活課題であるmirror drawing taskにおけるヘモグロビン濃度を前頭部から記録し、健常者では優位半球前頭葉において酸素化(酸化)ヘモグロビン濃度[oxy-Hb]の増加と脱酸素化(還元)ヘモグロビン濃度[deoxy-Hb]の減少を認めるのに対して、うつ病患者ではこの所見が劣位半球前頭葉あるいは両側半球前頭葉で認められることを示した。この所見について、うつ病における大脳半球優位性の異常を反映するものと考察している。

その後、うつ病と健常者についてさまざまな課題を负荷した場合のNIRS所見の変化が検討されている¹⁰⁾⁻¹²⁾。前頭部で測定すると、健常者においては過呼吸や語流暢課題で

[oxy-Hb]増加や[deoxy-Hb]減少が認められる。高齢者を含むうつ病群・双極性障害群について同様の検討を行うと、過呼吸と語流暢課題において、[oxy-Hb]増加と[deoxy-Hb]減少の程度が減衰していたという。これは、うつ病やうつ状態における前頭葉の機能低下をNIRS所見として示したものであり、さらに少なくとも高齢患者においてはその原因として血管運動性の変化を考慮すべきことを問題提起したものと考えられる。

また、うつ病に対するelectroconvulsive therapy ECTやrepetitive transcranial magnetic stimulation rTMSなどの治療とNIRS所見との関連に焦点を当てた報告がある。ECTの刺激直後には[oxy-Hb]と総ヘモグロビン濃度([total-Hb]；[oxy-Hb]と[deoxy-Hb]の合計)が急激に減少し、その後徐々に回復するという変化が認められること¹³⁾、そうした変化が動脈血圧とよく相関しており、脳血流の自己調節機構の破綻が示唆されること¹⁴⁾、が報告されている。rTMSについては、Hamiltonうつ病評価尺度で評価した抑うつ症状の改善と、治療前の時点でmirror drawing task 施行中に左前頭葉から記録した[oxy-Hb]増加とが負の相関を示す、つまり[oxy-Hb]増加が少ない患者ほどrTMSによる改善が大きいと報告されている¹⁵⁾。この所見は、[oxy-Hb]増加を示さずに課題遂行が可能な患者ほど前頭葉機能が保たれていることを反映したものと解釈されている。

3.2 統合失調症

統合失調症についての最初の所見は、1994年に報告された。Okadaら¹⁶⁾は、前頭葉賦活課題であるmirror drawing taskを用いて前頭部からの記録を行い、健常者では優位半球前頭葉において[oxy-Hb]と[total-Hb]の増加および[deoxy-Hb]減少を認めるのに対して、統合失調症患者ではこの所見が明らかではないことを示し、前頭葉機能の異常を示すものと考察した。また、注意機能課題であるContinuous Performance Test(CPT)を用いて前頭部から記録を行うと、健常者で認められる右前頭部における[deoxy-Hb]の変化が統合失調症では明らかではなく、右半球の前頭葉が担う注意機能の異常を反映する所見と考えられている¹⁷⁾。

3.3 てんかん

てんかんについては、発作時の発作焦点脳部位において[oxy-Hb]増加が認められるとされ、NIRSの非侵襲性を考慮すると焦点部位の同定に有望な検査法であると指摘されている^{18) - 20)}。側頭葉てんかん患者について過呼吸時の変化を側頭部で検討した報告では、所見は複雑で一定の結論は導けなかったという^{21) 22)}。

4 群馬大学のデータ

3.1と3.2で紹介した従来の報告は、1～2チャンネルのNIRS装置を用いた結果である。著者らは群馬大学で、多チャンネルのNIRS装置を用いた精神疾患へ応用研究を行っているの、ここではその結果を紹介する。

4.1 NIRS検査の実際

群馬大学では、24チャンネルのNIRS装置(光トポグラフィ装置Hitachi ETG-100)を2台用いて48チャンネルの測定を行っている(図1)。精神疾患へのNIRS検査は診療としては認められていないので、群馬大学医学部附属病院臨床試験部で承認を得た同意書などに基づき、研究への参加という形で患者さんにご協力いただいている。

測定プローブは、前頭部(24チャンネル)と両側の側頭部(各12チャンネル)に設置している。これら測定チャンネルは、前頭葉・側頭葉上部・頭頂葉前方を記録していると推定される。記録に用いているのは、前頭葉賦活課題としての語流暢課題、対照課題として的手指タッピング課題である。語流暢課題では、たとえば「こ」で始まる言葉」と出題し、「心」「子供」などとなるべく多くの単語を60秒間で口頭で答えることを求める。

この課題における健常者の脳血流量変化をNIRS装置で測定した結果は、図2のように得られる。図の中央に前頭プローブからの記録を、左右には側頭プローブからの記録を示してある。それぞれのチャンネルのグラフは[oxy-Hb]の変化を示したもので、2本の縦線の間が語流暢課題を行った60秒間

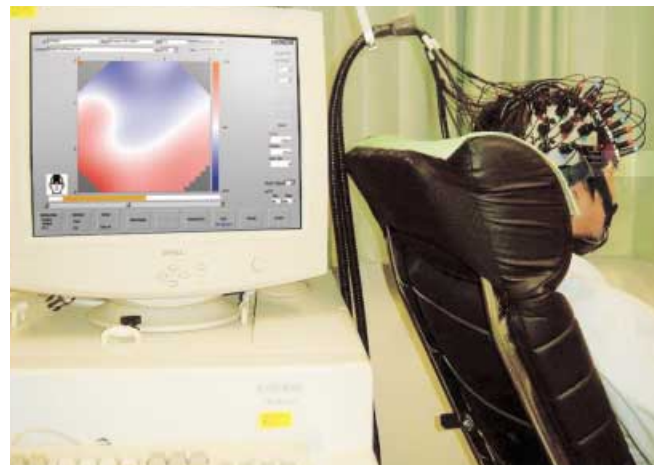


図1：頭部用多チャンネル近赤外線スペクトロスコピー測定装置による検査

測定プローブを装着した共同研究者を検査中の風景。CRT画面には、測定結果がトポグラフィ表示されている。(群馬大学にて、日立メディコ製 光トポグラフィ装置ETG-100)

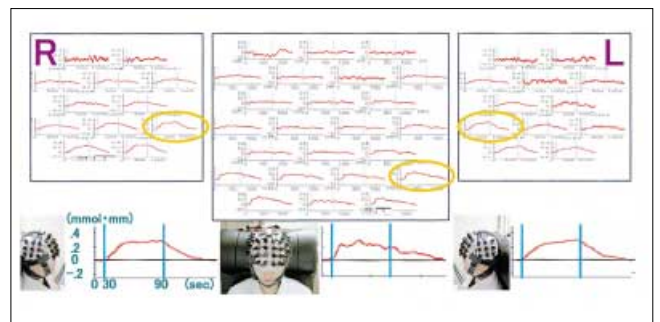


図2：NIRSで測定した健常者における語流暢課題でのヘモグロビン濃度変化

前頭部(中央)と両側側頭部(左右)の合計48チャンネルから記録した、語流暢課題遂行時の酸素化ヘモグロビン濃度変化を示す。各チャンネルのグラフで、2本の縦線の間が課題期間に相当(60秒間)。代表的なチャンネルの波形を、下に拡大して示す。

に相当する。前頭プローブでは、課題開始直後に[oxy-Hb]が増加し、課題期間中はその増加が保たれ、課題終了後に減少するというパターンを認めた。この変化は、語流暢課題によって前頭葉が賦活され、それに応じて前頭葉の脳血液量が増加したことを反映したものである。なおこのデータは技術的にはトポグラフィ表示が可能で、0.1秒ごとの動画としても見ることができる。図3に課題中の1時点でのトポグラフィ画像を示す。

4.2 精神疾患のNIRS所見

4.1で紹介したNIRS検査を用いて、単極性うつ病・双極性障害・統合失調症について得られた結果を図4に示す。うつ病と双極性障害の患者は主に軽うつ状態で、統合失調症患者はおおむね寛解状態であり、ほとんどの患者は向精神薬による治療中であった。多くのチャンネルのデータをそのまま紹介することは難しいので、所見が特徴的な前頭プローブの

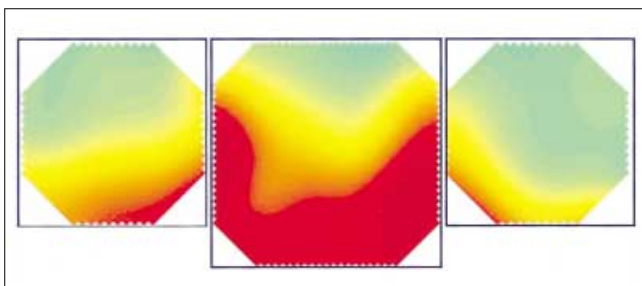


図3：NIRSデータのトポグラフィ表示の例
図2の課題区間中の1時点におけるデータをトポグラフィ表示したもの。

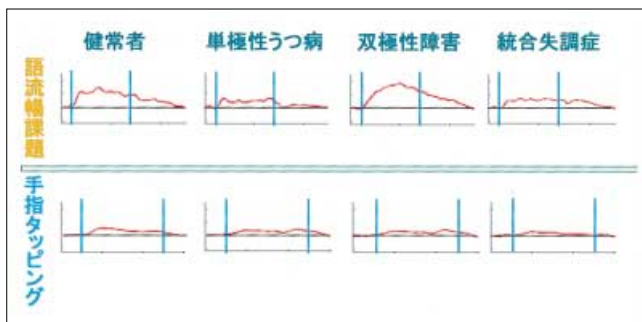


図4：精神疾患におけるNIRS所見のまとめ
説明は本文。

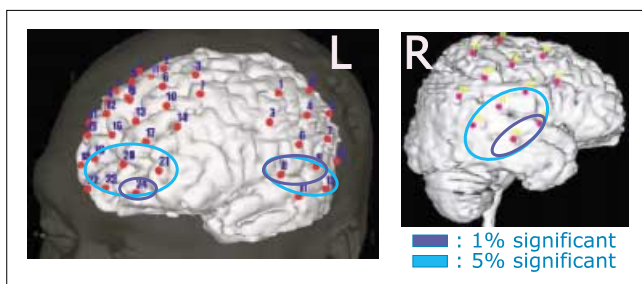


図5：うつ病において語流暢課題による脳血液量賦活が低下していた脳部位

語流暢課題による酸素化ヘモグロビン濃度変化の平均波形について、うつ病群と健常群の間で0.1秒毎のt検定を行い、有意差を一定の区間以上に連続して認めたチャンネルの部位を、3次元再構成MRI画像上に示した。

左下方のチャンネルのデータを例示する。

うつ病患者においては、全体として[oxy-Hb]増加が乏しいことが特徴であった。この差を統計的に検討すると、うつ病における[oxy-Hb]増加の減衰は課題の前半区間で有意であった。有意差を認めたチャンネルの位置を、3D再構成した脳のMRI画像との重畳画像で検討すると、脳部位としては前頭前野の背外側面前方(とくに左側)と両側のシルビウス裂後部の周辺に対応していると推測された(図5)。

双極性障害患者においては、[oxy-Hb]増加までの時間間隔が健常者よりも延長していることが特徴であった。課題による[oxy-Hb]増加の大きさは健常者と同程度であったが、[oxy-Hb]増加までの潜時が健常者よりも長く、課題開始後に漸増して課題終了付近でピークをなすパターンを示すことが前頭プローブ下方で目立った。

統合失調症群では、[oxy-Hb]増加のタイミングが健常者とは異なっていることが特徴であった。課題による[oxy-Hb]増加の程度は健常者に近かったが、課題終了後にいったん減少した[oxy-Hb]が再度増加するというパターンを示し、その所見は特に左側の前頭プローブで目立った。

4.3 NIRS所見と臨床症状

4.2で述べた精神疾患における語流暢課題での前頭葉の脳血液量増加のパターンが、どの程度に状態依存性のものかについては、症例数が少ないため現時点では確実なことは結論できない。これまでうつ病患者から得たデータからは、検査時点で抑うつ症状を認めない患者でも同じ所見を認める、未服薬患者でも同じ所見を認める、という状態依存性に否定的な結果がある一方で、一部のチャンネルでは[oxy-Hb]増加と臨床症状の重症度が負の相関を示す、臨床症状が重症な患者ほど所見が典型的である、という状態依存性を支持する結果も得られている。これらの結果からは、NIRS所見がstate markerとtrait markerの両者の特徴を兼ね備えた所見である可能性がある。また、これらの所見が服用している向精神薬の影響だけでは説明できないことを示唆している。

このようなNIRS所見と、PETやSPECTで得られる脳血流・脳代謝の低下所見とは、精神疾患の症状や病態の別の側面を反映している可能性がある。ここでもうつ病を例にとると、PETやSPECTの所見は、安静時、すなわち脳にあまり負荷がかからない状態において、うつ病の脳活動が低下していることを示しているの、うつ病における抑うつ気分や意欲の低下と対応する所見と想定することができる。これに対してNIRSは、課題負荷に対する反応を捉えているので、そうした安静時の脳活動が低下した状態においては、脳の活動を賦活しようとしても反応性が乏しいことを示している。うつ病における気分の反応性の低下、快感の消失、思考・行動の制止に対応する可能性があろう。

4.4 NIRS所見のメカニズム

4.2で述べたように、語流暢課題での前頭葉の脳血液量増加のパターンは、それぞれの精神疾患ごとに異なっていた。精神疾患患者と健常者で認めたこうした差は、群間比較で認

めたのみでなく、被検者個人ごとの波形においてもおおむね認められたので、一部の症例におけるはずれ値の影響によるものではないと考えられる。また、このような精神疾患患者と健常者の差は、対照課題の手指タッピングにおいては認めず、課題特異的なものであった。したがって語流暢課題で認められた群間差は、血管反応性の差のような非特異的な要因によるのではなく、語流暢課題に対する前頭葉機能の反応性の差を反映したものと考えられる。

これまで、NIRSのような高い時間分解能で脳機能を検討したデータがなかったため、こうしたNIRS所見が得られる脳のメカニズムは明らかではない。あえて推測すれば、うつ病においては、脳の神経細胞活動による酸素消費が十分に補償されないことを示唆している可能性がある。また同じ軽うつ状態を示しても、双極性障害においては脳血液量増加の程度は十分であるがそのタイミングが遅れて生じるという相違があることを示している。統合失調症においては、脳活動やそれに応じた脳血液量増加が健常者とは異なり、脳活動の必要性とズレた効率の悪いタイミングで生じている可能性が考えられる。

5 . NIRS と fMRI データとの関係

NIRSもfMRIもヘモグロビンの酸素化状態を捉える検査であるから、両者で得られるデータがどの程度一致するのかが関心が集まる点である。結果はもちろんおおまかには一致するが、細かく検討すると相違が認められ、その相違は2つの方法論による測定の対象が異なることによる可能性があると思われている。

5.1 NIRS と fMRI の同時測定

ヒトについて、NIRSとfMRIを同時測定してその結果を比較した報告には、NIRSで得られるdeoxy-HbとBOLD信号との関連を強調している報告と、oxy-HbとBOLD信号の関連が強いとする報告との両者がある。

5.1.1 deoxy-Hb と BOLD 信号との関連

以下の3編は、deoxy-Hb減少とBOLD信号増加の関連を認めた報告である。

指タッピングにより対側の大脳半球運動野で運動期間に対応したdeoxy-Hb減少やoxy-Hb増加を認めるが、その局在性はfMRIよりかなり低い²³⁾、手の把握運動による対側の大脳半球運動野の賦活は、6名の被検者のうちの3名でdeoxy-Hb減少がBOLD信号変化と強く相関した²⁴⁾、指タッピングによる対側の大脳半球運動野の賦活において、BOLD信号の最大変化値がdeoxy-Hb減少($r=-0.79$)やtotal-Hb増加($r=0.74$)と高い相関を示した²⁵⁾。

これらの研究はいずれも、fMRIで得られるMR信号がdeoxy-Hbを反映することを前提にしたうえで、NIRSのdeoxy-Hbデータとの関連に焦点を絞って検討したものであり、oxy-HbとMR信号との関連について十分に検討を行っているわけではない。

5.1.2 oxy-Hb と BOLD 信号との関連

NIRSとfMRIを同時測定した報告のなかには、5.1.1とは相違してoxy-Hbやtotal-HbとBOLD信号との間には強い相関を認めるが、deoxy-HbとBOLD信号との相関は弱いとするものがある。

BOLD信号との相関をoxy-Hbやtotal-Hbについては認めたが、deoxy-Hbについては認めなかったとする報告²⁶⁾、3名の健常者を対象としてNIRSデータとfMRIデータとの関連について詳細に検討すると、1 / BOLDとの相関は [oxy-Hb]が0.9程度、 [total-Hb]が0.8程度だが、 [deoxy-Hb]との相関はかなり低くなるという報告²⁷⁾などである。

こうしたことから、「賦活に伴って、血流増加が生じる事を一義的に受け入れるならば、光で計測する時、酸素化Hbが最も敏感であり、また、信頼し得るパラメーターである。光で求められる全Hbは血流変動とほぼ対応するが、その変動幅が小さい時は信頼できない。脱酸素化Hbの挙動は非常に複雑である」との意見がある²⁸⁾。著者らが実際に測定を行なっているにもかかわらず、同じ印象である。

5.2 NIRS と fMRI データの相違

5.1で紹介したデータからは、NIRSデータとfMRIのBOLDデータとの関係が単純ではないことが理解できる。実際にNIRS測定を行っているいくつかの施設で共通して指摘されている点は、賦活脳部位がfMRIほどきれいに局在せず、感覚や運動についての対側半球優位性さえ明瞭でない場合がある(賦活脳部位の局在性の問題)、脳賦活と対応する変化はdeoxy-Hbよりもoxy-Hbやtotal-Hbで大きく、また課題区間との対応もoxy-Hbについて明瞭に認められる(oxy-Hb、deoxy-HbとBOLD信号の対応の問題)、という2点である。これらについては、以下の説明がある。

5.2.1 賦活脳部位の局在性の問題

上記のうち、の賦活脳部位の局在性の問題については、それぞれの装置の空間分解能による影響があると考えられる。fMRIに比べて空間分解能の低いNIRSでは、賦活脳部位を局限しにくいからである。もうひとつ、賦活脳部位の局在性に影響を与える要因として考えられるのは、fMRIとNIRSデータの処理方法の相違である。

fMRI研究のデザインにはblock designとevent-related designがあるが、いずれの場合にも賦活脳部位を推定する場合にはデータをSPM解析することが多い。fMRIデータのSPM解析では、課題負荷により生じる脳血流変化の予測モデルを作成し、そのモデルとBOLDデータの変化との相関が高い脳部位を、課題による賦活脳部位として選択する処理を行っている。予測モデルとしては、課題負荷より数秒遅れて脳血流変化が生じるというモデルを用いることが多い。

そのため、実際の脳血流変化がこのモデルと同じ時間経過で生じる脳部位については賦活の有意水準が高く評価されやすく、課題負荷とBOLDデータ変化の時間差や、課題負荷区間中のデータ変動の時間経過が予測モデルとは異なる脳部位は、賦活の有意水準が低く評価されやすい。たとえば、単純な感覚刺激や運動を課題とした場合には、予測モデルの設

定によっては1次感覚野や1次運動野が賦活脳部位として選択されやすく、連合野は選択されにくいということが生じる。しかしその結果は、課題による賦活が選択された脳部位に限局して生じていたり、賦活の程度がその部位で最大であることを意味するとは限らない。予測モデルとは異なる時間経過で賦活されている他の脳部位について、有意水準を低く評価している可能性があるからである。

一方、NIRSは時間分解能が高いため、賦活の時間経過についてこうした仮定をおかずに、さまざまな時間経過の脳血液動態をそのまま捉えることができる。したがって、課題と関連して負荷区間のどこかで脳血液量の増加が生じる脳部位を、賦活脳部位として捉えることになる。つまり、課題と直接に関連する脳部位だけでなく、間接的に賦活される脳部位を含めて賦活脳部位として捉えやすくなる可能性がある。課題による賦活脳部位の局在性を、fMRIは狭く、NIRSは広く捉えることとして、このようなデータ処理についてのfMRIとNIRSとの相違が影響を与えている可能性がある。

5.2.2 oxy-Hb、deoxy-HbとBOLD信号の対応の問題

上記の で述べた、oxy-Hb、deoxy-HbとBOLD信号の対応が単純でない問題の原因としてひとつ指摘されているのは、fMRIのBOLD理論が毛細血管を考慮に入れていないことによるものである可能性である²⁹⁾。毛細血管を考慮に入れた修正BOLD理論を考えることによって、この問題が解決できるとの考え方があ

る。標準BOLD理論は、細静脈などの小血管におけるヘモグロビン変化を念頭に置いたものである。賦活された脳部位では、神経組織の酸素消費を上回って脳血流増加が生じるために小血管においてdeoxy-Hb減少が起こり、それがMR信号の増加をもたらすとされている。しかし、毛細血管においては血流増加と比較して無視できないほどの血管床面積の増加が起こるので、その両者がMR信号に影響を与えることになる。そこで、こうした毛細血管の寄与を考慮にいれた修正BOLD理論を考えると、5.2の所見が説明できるという(表1)。

表1：fMRIによるBOLDデータとNIRSによるHbデータの関連

	小血管(細静脈)	毛細血管
血流速度	↑↑	↑
血管床面積	↑	↑↑
oxy-Hb	↑	↑↑ **
deoxy-Hb	↓↓ *	↑~↓ **

* : fMRIのBOLD信号が反映 ** : NIRSが反映

この修正BOLD理論では、神経細胞活動により毛細血管においては血流の増加の程度を上回るほどに血管床面積の増加が生じると考える。すると毛細血管においては、oxy-Hbは増加し、deoxy-Hbは血流増加と血管床面積増加のバランスによって増加~減少することになる。NIRSはこうした毛細血管の変化を敏感に反映し、しかも信号の大きさとしてはdeoxy-Hbよりoxy-Hbの変化がはるかに大きいので、脳活動は「(毛細血管における)oxy-Hb増加」として捉えられることになる。一方細静脈などの小血管においては、血管床面積の

増加の程度は血流増加に比して小さい。したがって小血管では、従来のBOLD理論で言われているようにoxy-Hbの増加とdeoxy-Hbの減少が生じる。fMRIは毛細血管の変化よりも小血管の変化を敏感に反映し、しかもoxy-Hbの信号は捉えることができないので、MR信号としては脳活動を「(小血管における)deoxy-Hb減少」として捉えることになる。こうしたことから、NIRSで捉えたoxy-Hb増加が、fMRIで捉えたdeoxy-Hb減少(MR信号増強)と対応することになるというものである。

以上は、著者らの推測もまじえた修正BOLD理論による説明であるが、今後、動物実験などでこうした基礎的な問題が明らかになることを期待したい。

6. 精神疾患の診断・治療のための臨床検査を確立することの意義

NIRSは、すでに医学生向けの精神医学の教科書(大熊輝雄『現代臨床精神医学・改訂第9版』, 金原出版, 2002年, p.143)だけでなく、一般向けの医学書(野村総一郎・樋口輝彦『こころの医学事典』, 講談社, 2003年, p.541)でも紹介されている。精神医学領域における臨床検査の確立が、患者・家族から強く望まれていることを示すものであろう。

現状の医療では、精神疾患の診断・治療のために臨床検査を用いることはできない。しかし、精神疾患の医療を今後より発展させていくためには、精神疾患を診断し、重症度を測定し、治療法を選択し、治療効果を評価し、再発可能性を予測し、さらには発病予防に利用できるような臨床検査を確立することが重要な課題である³⁰⁾。この精神医療における臨床検査の確立は、医療スタッフが診断や治療を確実にを行うために有用なだけでなく、患者・家族がみずからの医療の中心となっていくためにも重要である。

そのことは、身体疾患の例を考えてみるとわかりやすい。たとえば高血圧患者は、自宅に家庭用の血圧計を備えていることが多い。自分で血圧を測定することで、病院に出向かない日でも自己の病状を把握できるし、減塩に努め、運動に励み、また降圧薬服用を忘れないためなど、治療への動機づけと勇気づけとしている。血圧計という検査装置があることで、患者自身が治療の中心となることが可能となっているのである。

同じようにして、もしNIRS装置を数チャンネルに小型化できれば、患者自身が自宅で病状やストレスを自己モニタリングしたり、認知療法など自らが取り組める治療の効果を確認することができるようになる。高血圧の場合と同じように、患者本人が診断や治療により主体的に取り組むことが可能となるのである。さらに将来的に、一般の人々のストレス・マネジメントにも利用できるようになれば、心の健康増進やさまざまな精神疾患の発症予防にも有用となり、多くの人々にとって役立つ検査となっていくことが期待できる。

NIRSを始めとしたさまざまな研究の成果が、「精神疾患の診断・治療のための臨床検査」として認められていくことを期待したい。そのための研究の推進が必要であろう。

<付記> 本章で紹介した群馬大学のデータは、以下の研究者との共同研究によるものです。群馬大学大学院医学系研究科・脳神経精神行動学教室：三國雅彦、井田逸朗、上原徹、伊藤誠、須藤友博、亀山正樹、山岸裕；群馬大学医学部医学科(当時)：滝沢龍、川上礼子。

光トポグラフィは株式会社日立製作所の登録商標です。

参考文献

- 1) 福田正人, ほか: 精神医学における近赤外線スペクトロスコープ-NIRS測定の意義 - 精神疾患の臨床検査としての可能性. 脳と精神の医学, 14: 155-171, 2003.
- 2) 加藤忠史: MRSおよびNIRS. 臨床精神医学講座 第S10巻『精神科臨床における画像診断』, 中山書店, 東京: 498-510, 2000.
- 3) 福田正人, ほか: 近赤外線スペクトロスコープによる脳機能イメージング. 臨床精神医学, 30: 937-951, 2001.
- 4) 渡辺明, ほか: 近赤外線スペクトロスコープの精神医学への応用. 最新精神医学, 6: 581-590, 2001.
- 5) 松尾幸治, ほか: 近赤外スペクトロスコープを用いた精神疾患における脳血流動態の研究. 脳と精神の医学, 13: 27-32, 2002.
- 6) 星詳子: 近赤外線脳機能計測 - 光で見る脳と心. 精神神経学雑誌, 104: 381-393, 2002.
- 7) 福田正人, ほか: 光で見る心. 心と社会, 111: 49-58, 2003.
- 8) 福田正人, ほか: うつ病の新しい診断法の開発 - NIRSとPETを中心として. 日本臨牀, 印刷中, 2003.
- 9) Okada F, et al: Dominance of the 'nondominant' hemisphere in depression. J Affect Disord, 37: 13-21, 1996.
- 10) 松尾幸治, ほか: 近赤外線分光方を用いた認知及び生理学的課題遂行中の左前頭葉におけるヘモグロビン酸化状態の変化. 脳と精神の医学, 10: 169-175, 1999.
- 11) Matsuo K, et al: Alteration of hemoglobin oxygenation in the frontal region in elderly depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 12: 465-471, 2000.
- 12) Matsuo K, et al: Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. Psychological Medicine, 32: 1029-1037, 2002.
- 13) Saito S, et al: The cerebral hemodynamic response to electrically induced seizures in man. Brain Res, 673: 93-100, 1995.
- 14) Saito S, et al: Regional cerebral oxygen saturation during electroconvulsive therapy: monitoring by near-infrared spectrophotometry. Anesth Analg, 83: 726-30, 1996.
- 15) Eschweiler GW, et al: Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. Psychiatry Res: Neuroimaging, 99: 161-172, 2000.
- 16) Okada F, et al: Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 244: 17-25, 1994.
- 17) Fallgatter AJ, et al: Reduced frontal functional asymmetry in schizophrenia during a cued continuous performance test assessed with near-infrared spectroscopy. Schizophr Bull, 26: 913-919, 2000.
- 18) 渡辺英寿: 近赤外線脳機能マッピングを用いたてんかんの焦点診断. 臨床精神医学講座 第S10巻『精神科臨床における画像診断』, 中山書店, 東京: 373-380, 2000.
- 19) Watanabe E, et al: Noninvasive cerebral blood volume measurement during seizures using multichannel near infrared spectroscopic topography. J Biomed Opt, 5: 287-290, 2000.
- 20) Watanabe E, et al: Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. Epilepsia, 43 (Suppl.9): 50-55, 2002.
- 21) 小穴康功, ほか: 側頭葉てんかんの近赤外線モニターによる脳内酸素変動と血流動態. てんかん研究, 16: 109-116, 1998.
- 22) 小穴康功, ほか: 近赤外線による症候性側頭葉てんかんの脳内酸素モニター. てんかん治療研究振興財団研究年報, 10: 106-114, 1998.
- 23) Kleinschmidt A, et al: Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab, 16: 817-826, 1996.
- 24) Toronov V, et al: Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. Med Phys, 28: 521-527, 2001.
- 25) Mehagnoul-Schipper DJ, et al: Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. Hum Brain Mapping, 16: 14-23, 2002.
- 26) 灰田宗孝, ほか: 光トポグラフィ法とfunctionalMRI同時測定. 脳循環代謝, 12: 227-8, 2000.
- 27) Strangman G, et al: A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. NeuroImage, 17: 719-731, 2002.
- 28) 田村守: 光を用いた脳機能イメージング(1). 臨床脳波, 44: 389-397, 2002.
- 29) Yamamoto T, et al: Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation. Phys Med Biol, 47: 1121-1141, 2002.
- 30) 福田正人, ほか: 診断: 生物学的マーカーの利用可能性. 臨床精神医学講座 第2巻『精神分裂病I』, 中山書店, 東京: 441-462, 1999.