

精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査(NIRS) — 先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」—

Functional neuroimaging as a laboratory test and
the first Advanced Medical Technology in Psychiatry

滝沢 龍¹⁾ Ryu Takizawa

福田 正人²⁾ Masato Fukuda

心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会

¹⁾東京大学大学院医学系研究科・精神医学

²⁾群馬大学大学院医学系研究科・神経精神医学

精神科医療において、客観的な生物学的指標に基づいた診断や治療が行われていないことは克服すべき点のひとつである。われわれは簡便で非侵襲的に脳機能を評価できる光トポグラフィー検査を用いて、うつ症状のある精神疾患の鑑別診断補助に役立つ可能性を多施設共同研究によって検討した。言語流暢性課題遂行時の前頭・側頭部の酸素化ヘモグロビン濃度変化を反映する信号の時間経過パターンをアルゴリズム化し、臨床診断との一致度を示した。一連の取り組みの結果、精神科医療で初の先進医療として、2009年4月「光トポグラフィー検査」が精神疾患の診断と治療に役立つ臨床検査として厚生労働省に適用を承認され、臨床現場で実用化することとなった。

Lack of clinical examination for diagnosis and treatment is one of the problems that need to be overcome in psychiatry because it hinders their objective assessment based on biomarkers. Now we sought to explore a guidance neuroimaging in clinical settings for psychiatric differential diagnosis using non-invasive neuroimaging, near-infrared spectroscopy (NIRS) in a 7 multi-site study. Spatiotemporal characteristics of frontal and temporal hemodynamic response induced by a verbal fluency task were assessed and applied to an algorithm using simple variables on the basis of receiver-operator characteristics (ROC) analysis. Our results suggest that fronto-temporal hemodynamic response by concise NIRS method could be a promising biomarker as an aid to alert clinicians for differential diagnosis guided by functional neuroimaging in real clinical settings. Although being still in the research phase, Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan gave approval to this diagnosis support system as the 'Advanced Medical Technology' in April, 2009 for the first time in the field of psychiatry in Japan.

Key Words: Multi-site Collaborative Study, Near-infrared Spectroscopy (NIRS), Functional Neuroimaging-guided Psychiatric Diagnosis, Clinical Application, Advanced Medical Technology

1. 精神疾患の診断と治療に役立つ生物学的指標

医学の臨床において、臨床症状と病歴に基づく判断が基本であり、それに臨床検査所見を加味して診断と治療を進めていくという点で、精神科臨床が他の科と特別に変わりがあるわけではない。ただし、主な精神疾患の多くが、ある臨床検査によって診断と治療を方向付けられるものではなかったた

め、ひとつの課題として指摘されてきた。精神医学・医療の現場で指針となる本格的な生物学的指標(biological marker)の導入は、そうした治療者間の相違を埋めるのみならず、当事者・家族とのコミュニケーションツールの一つとして、最終的に当事者中心の精神科医療の実現につながるものとし

て期待されている。

こうした背景から、精神疾患の診断、重症度の測定、治療法の選択、治療効果の評価、再発可能性の予測などに利用できる生物学的指標を見いだそうとする検討がなされてきている。研究から臨床に役立つ検査法の確立へ橋渡しをする検討(translational research)が、遺伝子や生体物質などの分子生物学的アプローチや脳構造、脳機能を測定する脳画像アプローチで盛んに行われている。

2. 近赤外線分光鏡 NIRS(光トポグラフィ検査)の特徴

生体を対象とした脳機能計測の方法論には、機能的MRI(functional MRI; fMRI)、ポジトロン断層法(Positron Emission Tomography; PET)、脳波における事象関連電位(Event Related Potential; ERP)など多くあるが、それに続き非侵襲性と簡便性という特徴を併せ持つ近赤外光を用いた脳機能計測(近赤外線分光鏡、near-infrared spectroscopy; NIRS)が新しく加わった。

2.1 NIRSの原理

近赤外光を用いた脳機能測定法(NIRS)は、近赤外光が生体は透過しやすいがヘモグロビンに吸収されやすい特徴を利用して脳に適応した場合、大脳皮質の血液量変化を推定し、非侵襲的かつ簡便に時空間的な特徴を捉えることができる方法論である。NIRS装置の長所や今後克服すべき点の詳細については、別の総論(滝沢ら, 2008a¹⁾, b²⁾)に原理・検査・データの実際とともに紹介している。高次脳機能について計測結果に一定の再現性があることが知られており、信頼性についての検討も行われている(Kono et al, 2007³⁾; Kakimoto et al, 2009⁴⁾)。

特にfMRIやPETと異なる利点として、①安全性の確立した近赤外光は全く非侵襲的であり、②拘束性が少なく自然な姿勢・環境下で計測可能、③騒音・閉塞感・放射線使用・高磁場がない、④被検者に負担が少なく繰り返し測定が容易、⑤装置が小型・可搬性があり、安価で維持費用も低廉、⑥空間分解能はそれほど高くない(20~30mm)が、時間分解能が比較的高い(0.1秒)、⑦長時間の連続記録が可能、といったことがある。

なお、NIRSを脳機能計測へ応用し画像検査とした場合、「光脳機能イメージング」、「機能的近赤外線分光鏡(fNIRS)」や「光トポグラフィ検査」などのさまざまな名称で呼ばれる。脳神経外科領域の保険収載検査や精神科領域での先進医療検査の名称には、一般名称である「光トポグラフィ検査」が用いられている。本稿では混乱を避けるため、必要のある場合を除いてNIRSで統一する。

自然な姿勢・環境における計測が、簡便・非侵襲に可能な臨床検査として精神疾患への応用も盛んになってきた。精神疾患におけるNIRSについての参考書としては『精神疾患とNIRS-光トポグラフィ検査による脳機能イメージング』(福田 2009⁵⁾)がある。

2.2 NIRSの言語流暢性課題・測定方法

われわれは多チャンネルのNIRS装置(ETG-4000, 日立

メディコ製)を用いて、前頭前野を中心に左右対称に装着して測定を行っている。最も前下方にある計測部位(チャンネルと呼ぶ)の列が、国際10-20法におけるT3-Fpz-T4を結ぶラインに並ぶように設置している。こうした頭皮上の計測部位の国際10-20法との対応をしておくことで、おおむねの脳表の測定部位を予測できることが複数被検者の検討から知られている(Okamoto et al, 2004⁶⁾; Tsuzuki et al, 2007⁷⁾)。

認知賦活課題にはさまざまな方法があるが、そのうちの代表的なものが言語流暢性課題(福田ら, 2004⁸⁾)である。ほとんどの精神疾患患者が手順を間違えることなく完遂でき、適切な認知的負荷であろうと考えている。60秒間の課題中に1語だけではなく、20秒ごとに3語を答えるよう改変することで、回答できずに黙り込んでしまう時間をできるだけ少なくし、患者群と健常者群との遂行成績に大きな差異がないように工夫した。この課題の遂行成績とNIRS信号との関連については、有意な相関を認めた研究はこれまでにない。

言語流暢性課題は、長期記憶から回答の言葉呼び出すだけでなく、すでに答えた言葉を覚えておく作業記憶、不適切な言葉への抑制、これら認知的作業に対する集中力の維持など複雑な認知機能を要し(Henry and Crawford, 2004⁹⁾)、fMRIやPETなど他の検査でも広い範囲の明瞭な前頭葉賦活を認めることで知られる(Cabeza and Nyberg, 2000¹⁰⁾; Elf-gren and Risberg, 1998¹¹⁾)。課題前後のベースライン課題として「あ・い・う・え・お」を単純に繰り返し、発語による脳活動を差し引くことで、ベースライン課題中と認知課題中との変化パターンを検討している。

2.3 鑑別診断補助のためのNIRS信号の特徴

この課題中のNIRS信号の波形パターンには精神疾患ごとにある一定の傾向があり、疾患鑑別・症状評価に利用できる可能性があることが指摘されてきた(福田ら, 2007¹²⁾; Kameyama et al, 2006¹³⁾; Suto et al, 2004¹⁴⁾; Takizawa et al, 2008¹⁵⁾)。おおまかにまとめると、大うつ病性障害(うつ病)においては前頭葉皮質の賦活反応性の量が減少しており、双極性障害(躁うつ病)においては賦活反応性の潜在時間が遅延しており、統合失調症においては賦活反応性のタイミング不良で非効率であるという特徴がある。

われわれはこれらの疾患ごとのNIRS信号の特徴を多施設共同研究(心の健康に光トポグラフィ検査を応用する会の会員施設)で中間集計した計1000名を超える大規模データ(精神疾患患者538名、健常対照者518名)を用いて、この鑑別診断のための補助検査として利用できるアルゴリズム開発を試みた。

3. 補助検査法としてのNIRS検査アルゴリズムの開発(滝沢ら, 2009¹⁶⁾)

3.1 うつ症状における補助検査法の意義

うつ症状の患者は、一般の臨床医や精神科臨床に携わる専門医にとって診療する頻度が多い。抑うつ・不安・不眠といった精神症状は非特異的であり、うつ病のみならず統合失調症や双極性障害など多くの精神疾患の病初期に認められ、こうした非特異的な症状のみでは診断が明確にできないこと

が多い。臨床症状のみに基づいた精神科臨床では限界のあるこのうつ症状の診療初期の鑑別診断に、NIRSが示唆を与えることができると、適切な早期発見・早期治療への貢献や脳病態に合致した正しい薬物選択を行う観点から大変意義深い。

そこで、特にうつ症状(統合失調症の場合、鑑別が困難な陰性症状を中心とする症状)に焦点を絞り、鑑別診断のための補助検査法としてNIRS検査を確立するアルゴリズム開発の試みを行った。

3.2 うつ症状の鑑別診断補助

今回の多施設共同研究の中間集計において、うつ症状の疾患鑑別をより精度を高めて行うため、DSM-IV(American Psychiatric Association, 2000¹⁷⁾)に準拠して診断された大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症を合わせた精神疾患患者の全NIRSデータ(計538名分)のうち、解析導入の基準を設けた。

大うつ病性障害では中核群として、「興味や喜び」あるいは「気分の反応性」の消失という特徴をもつメランコリー型の基準(DSM-IV)を満たし、うつ症状で治療を要した群とした。双極性障害は、躁状態や寛解状態を除いて、検査時にHAM-D17項目版(Hamilton, 1980¹⁸⁾)の得点が8点以上のうつ症状を有し治療を要した群とした。統合失調症は、PANSS(Kay et al, 1991¹⁹⁾)の陰性症状尺度と総合精神病理尺度がどちらも一定(25パーセンタイル順位の得点; それぞれ16点と31点)以上の得点を示した群を用いることで、軽症例を除いた。

3.3 補助検査法のパラメータ

—賦活反応性の大きさとタイミング—

こうして得られた前頭部チャンネル平均波形は図1(上段)のようになった。この酸素化ヘモグロビン濃度長(以下、ヘモグロビン濃度と略記)変化(赤線)の平均波形に着目した場合、群馬大学単独で行った24チャンネルのNIRS検査装置(ETG-100)での前頭部所見(Kameyama et al, 2006¹³⁾; Suto et al,

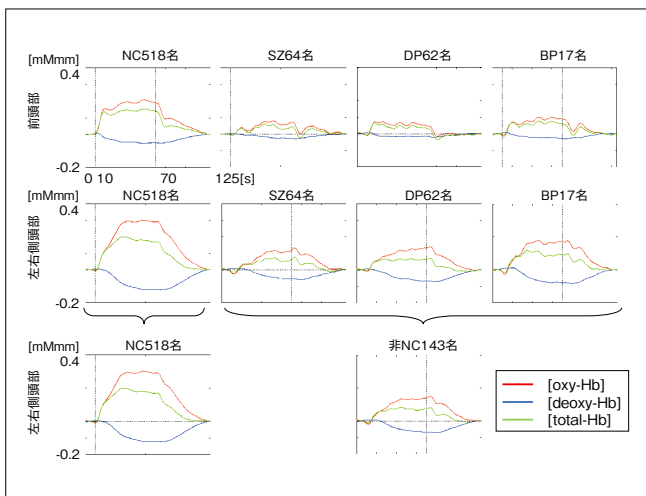


図1: 各群NIRSの平均波形データ(前頭部・左右側頭部)
NC: 健常者群、非NC: 全精神疾患患者群、SZ: 統合失調症患者群、DP: 大うつ病性障害患者群、BP: 双極性障害患者群、[oxy-Hb]: 酸素化ヘモグロビン濃度長、[deoxy-Hb]: 脱酸素化ヘモグロビン濃度長、[total-Hb]: 総ヘモグロビン濃度長

2004¹⁴⁾が、対象患者・実施施設・利用機器によらず再現されることを示していた。

さらに、52チャンネルのNIRS検査装置(ETG-4000)では側頭部まで広くカバーするため、図2のようにチャンネル間平均波形として側頭部データも得られた。図1の中・下段にあるように健常者と精神疾患患者を全体としてとらえると健常者との間に大きさの差異を認めたが、疾患特異性は見いだせなかった。

今回のアルゴリズム開発では、NIRS検査で得られた酸素化ヘモグロビン濃度データについて、チャンネル間平均波形の積分値(大・小)と重心値(前・後)という2つのパラメータのみを用いることとした。これらはそれぞれ、大脳皮質の賦活反応性の「大きさ」と課題関連の「タイミング」とを反映する指標である。図2のように前頭部・側頭部から記録したこの2つの指標のうち1つ以上を用いることで、高い一致率で鑑別できることを目指した。なお、この際、自動アーチファクト除去アルゴリズム(Takizawa et al, 2008¹⁵⁾)を適用し、有効チャンネルが一定数以上あるデータを採用した。

さらに、今回は紙面の都合で省略するが、このアルゴリズムを新たに計測した別サンプルにおける一人一人のデータ(個別データ)に適応させた場合の実際の症例を示した(滝沢ら, 2009¹⁶⁾)。

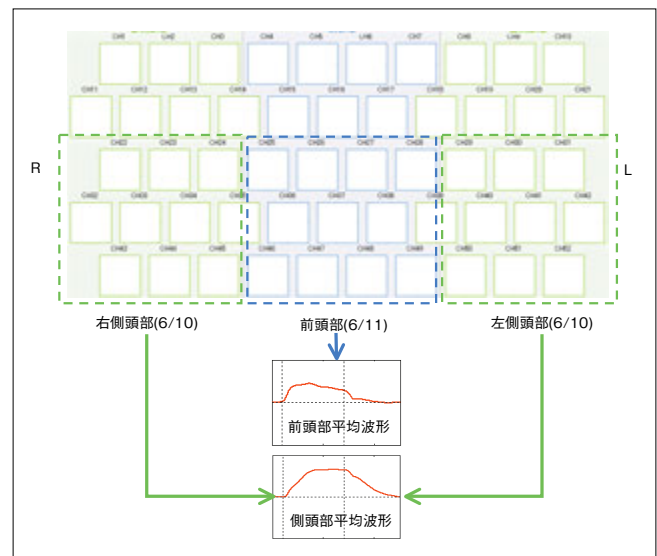


図2: 前頭部と側頭部のチャンネル間平均波形の作成
括弧内は有効チャンネル数の閾値を示す: 6チャンネル以上が有効であればデータとして採用した。

4. 健常者と精神疾患患者の比較

NIRS検査データを用いて健常者と精神疾患患者全体とを比較検討した。解析導入の基準を満たした大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症を合わせた精神疾患患者のNIRSデータ(非NC群・計143名分)が、健常対照者(NC群・計518名分)のデータと鑑別できるアルゴリズムを示すため、それぞれの疾患特異性の少ない波形パターンを示す側頭部(図1中・下段)のNIRSデータを用いることとした。

側頭部において、課題区間中の酸素化ヘモグロビン濃度変

化量の大きさ(認知賦活課題区間10～70秒の積分値)という一つの指標を用いた。すると、健常対照者(NC群)と精神疾患患者(非NC群)とを見いだす閾値の感度と特異度の関係が表1のようになり、図3のようなROC曲線が描けた。

積分値の閾値の設定を116とすると感度86%・特異度50%、閾値100では感度81%・特異度54%であった。目的によって異なるが、おおよそ80%以上の感度のある閾値を利用すると精神疾患患者のスクリーニング検査としての有用性が考えられる。

ただし、ここで注意しなければならない点として、NIRS検査のみで精神疾患の有無の判定や確定ができるわけではない、ということである。それには十分なトレーニングを受けた精神科専門医による丁寧な臨床診断面接を加える必要がある。

表1：健常者と精神疾患患者の判別の感度と特異度(側頭部の積分値による)

側頭部積分値	感度	特異度
130	0.90	0.43
125	0.89	0.45
120	0.89	0.49
115	0.87	0.51
110	0.86	0.53
100	0.81	0.54
95	0.81	0.57
90	0.79	0.60
85	0.77	0.62
80	0.75	0.65
75	0.73	0.67
70	0.67	0.69

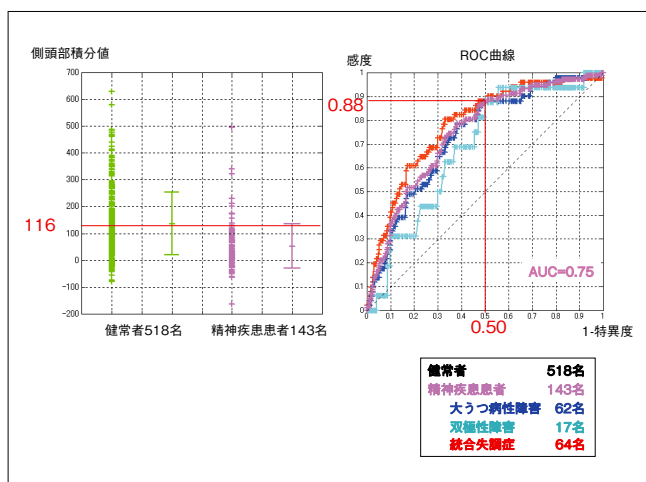


図3：健常者と精神疾患患者の判別のROC曲線(側頭部の積分値による)

ROC：receiver-operator characteristics、AUC：area under the curve

5. うつ症状の鑑別診断の補助検査

うつ症状があり治療を要する大うつ病性障害と他の精神疾患との鑑別診断の補助として役立つアルゴリズムを示すこと

を目指した。

5.1 大うつ病性障害と統合失調症の鑑別診断の補助

精神疾患患者のデータのみを対象としたNIRSデータを用いて大うつ病性障害と統合失調症の鑑別診断を検討した。これまでの同一プロトコルを用いた報告(Kameyama et al, 2006¹³⁾; Suto et al, 2004¹⁴⁾; Takizawa et al, 2008¹⁵⁾)にも疾患ごとに特異的な波形パターンが見いだされている前頭部(図1上段、図2)が有用と考え、脳血流量変化の課題関連タイミング(全解析区間0～125秒の重心値)と大きさ(認知賦活課題区間10～70秒の積分値)という2つのパラメータの組み合わせを用いた(表2)。

大うつ病性障害62例と統合失調症64例を対象として、図4に示すように大うつ病性障害群(DP)と統合失調症群(SZ)では前頭部酸素化ヘモグロビン濃度変化の重心値と積分値という2つのパラメータを組み合わせるだけで、大うつ病性障害群の69%と統合失調症群の69%という一致率を得ることができた。

これは、うつ症状を有する集団の中から典型的なうつ病患者と統合失調症患者の多く(それぞれ約7割)を鑑別できることを示しており、鑑別診断の補助検査としてNIRS検査の施行ができることを示唆している。

とくに、統合失調症発症早期では、不安、不眠、抑うつ、意欲低下、倦怠感など非特異的な症状が前景となることが多く、目立った陽性症状(幻覚や妄想など)が出現しない限り、統合失調症と大うつ病性障害の鑑別は難しい場合がある。今回の検討から、NIRS検査を診断鑑別の参考とすることで治療方針の適正化が図られる可能性を示唆している。

表2：鑑別補助アルゴリズム作成の概要

重心値	後	
積分値	大	小
分類	Group2	Group3
	Group1	

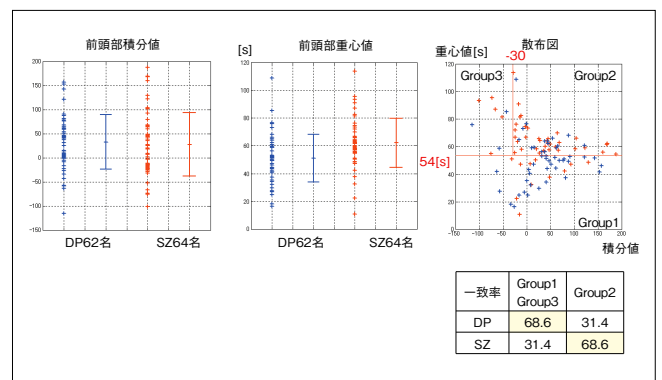


図4：大うつ病性障害と統合失調症の判別(前頭部の積分値と重心値による)

DP：大うつ病性障害、SZ：統合失調症

5.2 大うつ病性障害と双極性障害の鑑別診断の補助

大うつ病性障害と双極性障害の診断鑑別を検討した。同様に、前頭部の酸素化ヘモグロビン濃度変化の重心値と積分値

の2つのパラメータの組み合わせを用いた。大うつ病性障害62例と双極性障害17例を対象として、図5にあるように、大うつ病性障害群(DP)の69%と双極性障害群(BP)の81%という一致率を得た。

臨床症状からだけでは、うつ症状を有する大うつ病性障害と双極性障害との鑑別が困難であることは良く知られており、約40%の双極性障害患者が診療当初に大うつ病性障害と診断され、双極性障害との正確な診断に至るまでに平均7.5年かかるとのデータもある(Ghaemi et al, 1999²⁰; Angst et al, 2005²¹)。これは臨床家の『誤診』というよりは、躁状態に至って初めて双極性障害と診断するDSMの診断基準自体の問題点でもある。そこで、NIRS検査アルゴリズムが臨床診断面接を行う際の重要な示唆となり、早期に『隠れた』双極性障害を見いだすことに利用できれば大変有用である。

また、抗うつ剤で長期間治療しても、なかなか完治しない難治性のうつ病患者に、典型的なうつ病のNIRS波形パターンを得られた場合と得られなかった場合で、次に変更・置換していく薬剤の種類(別の抗うつ薬か、気分安定薬/抗精神病薬による付加療法の導入か)の治療指針とできる可能性もある。こうした薬物選択に資する臨床応用についても、今後の研究の発展が期待される。

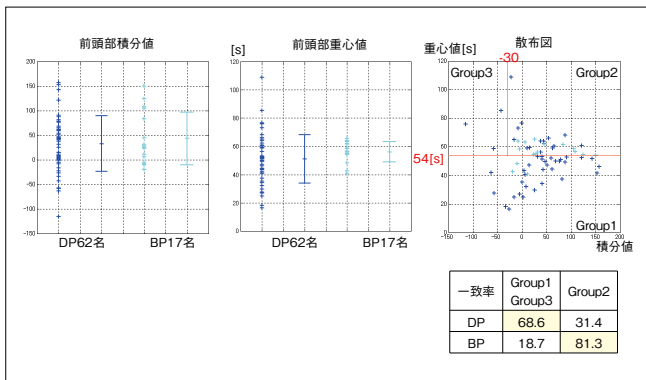


図5：大うつ病性障害と双極性障害の判別(前頭部の積分値と重心値による)
DP：大うつ病性障害、BP：双極性障害

6. まとめ

精神科領域で初めての先進医療として、2009年4月1日「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」が厚生労働省に適用を承認された。現時点で、その施設基準に基づいて実施を承認された施設は、厚生労働省のホームページ「先進医療を実施している医療機関の一覧」²²⁾の先進医療「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」の項に掲載されている。なお、先進医療は厚生労働省の先進医療実施施設の基準に基づいて検査実施内容が統一されている。

これは、国際疾病分類(ICD-10)における統合失調症圏(F2)と気分障害圏(F3)によると考えられるうつ症状について、鑑別診断のための補助検査として実用化が認められたものである。本稿では多施設共同研究(心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会)における検討の中間成果をまとめ、

精神医学における脳機能画像研究が、診療に役立つ生物学的指標(biological marker)として先進医療への適用に至ったプロセスの一端を紹介した。近々、1500名以上の多施設共同研究(「心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会」, 7施設)の最終集計の結果も発表する予定である。

今回は同一プロトコール・同一装置で実現したNIRS検査の多施設共同研究によって得られた中間集計のデータから、アルゴリズムを用いることで、うつ症状を呈する患者をおおむね約7~8割の精度で、うつ病・双極性障害・統合失調症の臨床診断(SCIDによる操作的診断DSM-IVに準拠)のいずれかに判別できることを示した(トポグラフィー表示は図6)。多施設共同研究でも先行研究の結果を追試できたのは、自然な状態での計測が可能であるということがデータの質に影響を与え、精神疾患について有用な検査として確立できた背景となっていると考えられる。

精神科専門医の臨床家の立場から考えると、ある別の診断の可能性もあるかもしれないという示唆があるだけで、臨床診断面接の精度も飛躍的に向上する。そして、これは正確な薬剤選択にまで影響を及ぼす。つまり、それ以後の診断や治療方針の適正化に示唆を与えることとなる。そのため、NIRS検査のような客観的な生物学的指標の精神科臨床への導入は、大変意義のあるものであると考えられる。

ただし、NIRSはメンタルヘルスや精神科鑑別診断の自動判定や確定をする装置ではない。1回の計測のみを絶対視して診断や評価するのは避けるべきであり、その限界点にも十分に理解した上で、現時点で必要以上に過剰な解釈をしないように気をつけなければならない。先進医療の名称「鑑別診断補助」が示すように、臨床的な判断を確認したり、見逃しに気づいたり、予測を立てるうえで参考にしたたり、患者への説明の資料とするなど、正しい位置づけでの利用が望まれる。

東京大学医学部附属病院精神神経科ではこの先進医療としての臨床検査を中心に新たな試みとして、うつ症状に悩む方を対象に、十分な時間をかけた半構造化診断面接や、NIRS検査に加えて各種の血液・生理・画像・心理検査を用いて、当院や他院の外来診療の治療方針の適正化に資する情報を提供することを目的とした4日間の短期検査入院プログラムとして『こころの検査入院プログラム(<http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/kokoro.html>)』を開始した。診断の確認や見直しのきっかけともなりうる臨床情報を主治医と

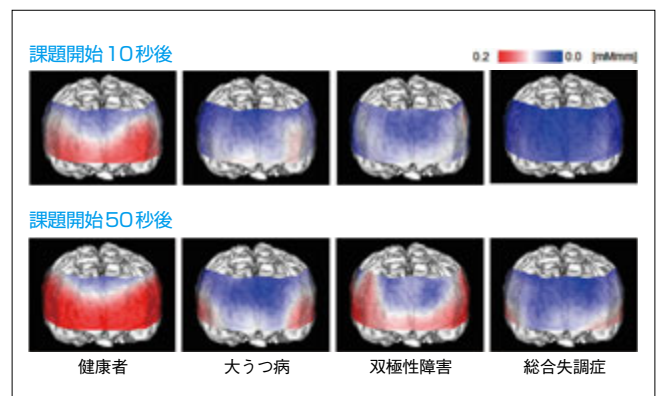


図6：NIRSデータのトポグラフィー表示

患者の治療関係に提供することを目的としている。

精神医学や神経科学分野の研究から臨床の現場で役立つ技術への橋渡しとなる translational research の実用化は、NIRS 検査が最初の例となったが、ほかにも精神科医療で実用化可能と思われる検査は数多くある。今後はこれに留まることなく、さらなる客観的な生物学的指標の精神科臨床への導入が行われ、精神医学・精神医療の質の向上につながっていくことが期待されている。

参考文献

- 1) 滝沢龍, 福田正人. 検査機器・システム - NIRS. 平安良雄・笠井清登 編『精神疾患の脳画像解析・診断学』. 東京: 南山堂; 2008a. pp61-70.
- 2) 滝沢龍, 丸茂浩平, 木納賢. 検査の実際とデータの意義 - NIRS. 福田正人 編『精神疾患と脳画像』. 東京: 中山書店; 2008b. pp45-55.
- 3) Kono T, Matsuo K, Tsunashima K, et al. Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men. *Neurosci Res.* 57 : 504-512, 2007.
- 4) Kakimoto Y, Nishimura Y, Hara N, et al. Intrasubject reproducibility of prefrontal cortex activities during a verbal fluency task over two repeated sessions using multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009.
- 5) 福田正人 編. 精神疾患と NIRS - 光トポグラフィー検査による脳機能イメージング. 中山書店. 東京. 2009.
- 6) Okamoto M, Dan H, Sakamoto K, et al. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage* 2004 ; 21(1) : 99-111.
- 7) Tsuzuki D, Jurcak V, Singh AK, et al. Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage* 2007 ; 34(4) : 1506-1518.
- 8) 福田正人, 亀山正樹, 山岸裕 ほか. 精神疾患の生理学における NIRS の意義. *臨床精神医学* 2004 ; 33 : 787-798.
- 9) Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology.* 2004 ; 18 : 284-295.
- 10) Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II : an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000 ; 12 : 1-47.
- 11) Elfgren CI, Risberg J. Lateralized frontal blood flow increases during fluency tasks: influence of cognitive strategy. *Neuropsychologia* 1998 ; 36 : 505-512.
- 12) 福田正人, 三國雅彦, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会. 近赤外線スペクトロスコピー NIRS による統合失調症と感情障害の補助診断. *精神医学* 2007 : 49 ; 231-243.
- 13) Kameyama M, Fukuda M, Yamagishi Y, et al. Frontal lobe function in bipolar : A multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-184.
- 14) Suto T, Fukuda M, Ito M, et al. Multichannel Near-Infrared Spectroscopy in Depression and Schizophrenia : Cognitive activation study. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55 : 501-511.
- 15) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, et al. Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia : a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 2008 ; 99 : 250-262.
- 16) 滝沢龍, 福田正人, 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会. V. NIRS 検査の実用化. 2. 多数データ・個別データの解析. 福田正人 (編)『精神疾患と NIRS』, 中山書店, 東京, 2009, pp.232-247.
- 17) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision ; DSM- IV -TR. Washington D.C. and London ; 2000 / 高橋三郎ら (訳). DSM-IV -TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版. 東京 : 医学書院 ; 2004.
- 18) Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 1980 ; 41 : 21-24.
- 19) Kay SR et al. The positive and negative syndrome scale (PANSS) Rating Manual. Toronto, Ontario, Canada. Multi-Health Systems Inc. 1991. / 山田寛ら (訳). 陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) マニュアル. 東京 : 星和書店 ; 1991.
- 20) Ghaemi SN, Sachs GS, Chiou AM, et al. Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized? *J Affect Disord.* 1999 ; 52, 135-144.
- 21) Angst J, Sellaro R, Stassen HH, et al. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders : results of a long-term prospective study of hospital admissions. *J Affect Disord.* 2005 ; 84, 149-157.
- 22) 厚生労働省. 「先進医療を実施している医療機関の一覧」 <http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/sensiniryu/kikan02.html>