

# うつ病患者のNIRSによる治療反応性と疾患鑑別への有用性 —多施設における2時点検査の結果と診断変更症例の検討—

Usefulness of NIRS in the therapeutic reaction tendency and disease differentiation of the depressives  
—Studies of 2-time-points examinations and the result of cases with changed diagnosis—

富岡 大 <sup>1)</sup>	Hiroi Tomioka	川崎 真護 <sup>2)</sup>	Shingo Kawasaki
岩波 明 <sup>1)</sup>	Akira Iwanami	野田 隆政 <sup>3)</sup>	Takamasa Noda
兼子 幸一 <sup>4)</sup>	Koichi Kaneko	朴 盛弘 <sup>4)</sup>	Shenghong Pu
三村 将 <sup>5)</sup>	Masaru Mimura	中込 和幸 <sup>3)</sup>	Kazuyuki Nakagome

<sup>1)</sup>昭和大学医学部 精神医学教室

<sup>2)</sup>株式会社日立メディコ 応用機器開発室

<sup>3)</sup>国立精神・神経医療研究センター

<sup>4)</sup>鳥取大学医学部 脳神経医学講座精神行動医学分野

<sup>5)</sup>慶應義塾大学医学部 精神神経科学教室

光トポグラフィー検査がうつ病の診断補助として先進医療にて用いられるようになり、さまざまな検討からその有用性が認識されてきている。今回、うつ病の診断でNIRS検査を受けた患者から、その病相エピソードの変化とNIRS所見の経時的変化について検討した。多施設で、2時点のNIRS検査の結果、うつ病患者のNIRS所見は初回と2回目の測定時において、病状が改善していた場合でも全体として高い再現性がみられた。抗うつ薬治療中群と未治療群での検討では、薬物治療に対する予後予測に關しての有用性も期待された。また、臨床現場での測定が多くなるにつれて、うつ病の診断後、臨床経過中に双極性障害に診断変更となった症例や認知症を発症した症例も数例認め、NIRS所見からその予測性について有用か検討した。

The near-infrared spectroscopy examination is now used in the advanced medicine as a complement for diagnosis of the depressives, and its usefulness has been newly recognized due to various studies. This time, the changes of morbid episodes and the temporal changes of NIRS findings obtained from the patients who had undergone NIRS examination for the diagnosis of the depressive. As results of NIRS 2-time-points examinations at plural institutions, the NIRS findings of depressive patients showed a high reproducibility as a whole in the first and second measurements even in the case patient conditions had been improved.

In the studies between the antidepressant medicine-given group and the non-given group, the usefulness regarding the prognosis prediction against medicament therapy can be expected. Also, as the measurements at clinical sites increase, even after the diagnosis as depressive was given, several cases were observed where diagnosis was changed to bipolar disorder or where dementia started during clinical progress, and studies were made about its predictability from the NIRS findings.

**Key Words:** Near-infrared Spectroscopy(NIRS), Depression, Clinical Diagnosis, Prospect of Improvement, Bipolar Disorders, Alzheimer's Disease

## 1. はじめに

現在、先進医療において行われている、語流暢性課題 (Word fluency task) 中の光トポグラフィー検査 (以降NIRS検査 (Near-infrared spectroscopy : NIRS)) は、うつ症状の診断補助を行う目的で広く知られるようになり、生物学的指標の一つとしての有用性が期待されている。精神疾患の診断や症状の程度を統一して判断するための検査、指標に関する

研究が盛んに行われており、血液検査等で分かる分子生物学的指標や、脳そのものの機能画像、形態画像などの検査が導入されている。NIRSは非侵襲性と簡便性を特徴とした機能画像検査であり、被検者の自由度が高いためさまざまな課題遂行中の脳血流の変化を測定でき、測定位置を調整することで側頭葉、後頭葉なども測定できる。これまでに、精神活動

に大きな影響をもたらす前頭葉の機能について、うつ病や統合失調症をはじめ、多くの精神疾患について研究が行われてきた<sup>1)~4)</sup>。

## 2. うつ病の診断と治療反応性の検討

うつ状態では、抑うつ気分や意欲低下のほか、認知機能の低下や遂行機能障害も認められる。大うつ病性障害患者における語流暢性課題中のfMRI検査において、前頭葉左側部の賦活低下を認め、同様の結果が寛解期でもみられるとの報告もある<sup>5)6)</sup>。このような脳機能画像の結果は精神疾患に由来すると思われる脳機能の低下を示す所見と考えられる<sup>7)</sup>。NIRS検査においても、うつ病患者において重症度との相関が認められており<sup>8)</sup>診断・状態評価補助の有用性を示唆している。

現在、国立精神・神経医療研究センターを中心に精神疾患の鑑別および転帰予測におけるNIRSの有用性に関する多施設共同研究(平成24年度精神・神経疾患研究開発費)が進行中であり、各医療機関において、うつ病、統合失調症、双極性障害患者を対象にNIRSの長期的縦断計測を行っている。これら縦断研究の結果からNIRSの有用性を十分に検討し、臨床現場における有用性と正しい運用の指針が得られることが期待されている。今回われわれは、うつ病患者のNIRS検査の結果が診断や治療反応性の予測に関する有用性を示せるか、これまでに得られた2時点の縦断計測結果から予備的に検討した。

## 3. うつ病患者の縦断的検査

### 3.1 検査対象

対象は、昭和大学東病院、慶應義塾大学病院、鳥取大学病院、国立精神・神経医療研究センターの4施設において、外来通院または入院中にDSM-IV、(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition<sup>9)</sup>)にて大うつ病性障害と診断された患者であり、検査時に抗うつ薬による治療を受けている患者と未治療の患者が混在していた。NIRS検査を受けた患者のうち、初回検査時から3か月以内に2回目の検査を受けた40名(男性19名、女性21名、平均年齢46.6±

表1：臨床背景(n=40)

	1回目測定時		2回目測定時		p-value
	Mean	SD	Mean	SD	
n	40				
年齢(歳)	46.6	16.1			
性別(男性/女性)	19/21				
メランコリー型症例数	20				
未治療症例数	23				
初発年齢(歳)	43.6	18.3			
罹病期間(週)	159.4	270.6			
エピソード回数(回)	1.5	1.0			
エピソード歴(週)	26.4	25.4			
計測間隔(週)	7.1	2.7			
HAM-D	18.1	6.9	8.3	6.2	<0.01
語流暢性課題(単語生成数)	13.5	4.2	14.1	5.0	0.54
GAF	47.4	9.4	68.0	7.6	<0.01
imipramine換算量(mg)	59.9	97.0			

16.1歳)を抽出し、同一のうつ病エピソードの症状変化について3か月以内の2回の検査時点間の変化を評価した(表1)。

### 3.2 検査方法

NIRS検査には日立メディコ製ETG-4000を使用し、前頭葉の酸化ヘモグロビン濃度(Oxy-Hb)変化を52チャンネルで計測した。NIRS撮像中の賦活課題としては、先進医療で採用されている語流暢性課題を用いた。初回測定時にこのNIRS検査を行い、症状評価としてHamiltonうつ病評価尺度17項目(HAM-D<sup>10)</sup>)を用いた。抗うつ薬を中心とした薬物治療を行い、3か月以内に再度NIRS検査と症状評価を行った。この研究は各施設の倫理委員会にて承認され、患者には文書にて説明し同意を得て行った。

語流暢性課題については、被検者は椅子にかけて発声するのみで行うことができ、精神疾患患者にも負担が少なく実施できる。語流暢性課題には、意味記憶、方略的な語彙の検索力、情報処理、遂行機能など多くの認知機能が関与すると考えられ<sup>11)</sup>、そのうち、語頭音による語流暢性課題は、意味に従って語を検索するという普通の言語使用方法を抑制しながら語頭音から語を検索する、という認知的柔軟性を求める課題であり<sup>12)</sup>、脳機能画像検査において主に左背外側前頭前野や帯状回の機能が関与するとされている<sup>13)~15)</sup>。うつ病患者のNIRS検査においても、前頭葉機能と語流暢性課題との関連に関して研究結果が示されてきた<sup>16)~21)</sup>。今回の語流暢性課題も、先進医療にて用いられている方法で施行しており、ベースライン時には「あ・い・う・え・お」と発声を繰り返し、賦活課題となるターゲット時には、ランダムに指示された語頭音で始まる単語を20秒間になるべく多く発声する課題を3回、計60秒間の課題を行い、単語生成数を計測する。この課題施行中、NIRSによりOxy-Hb変化を測定し、ベースライン時とターゲット時の活動の差を評価した。Oxy-Hb変化の評価は、ターゲット時の脳活動が相対的にどのように変化したかを評価することとなる。

NIRS検査の原理についてはすでに多くの総説で示されており、先進医療の検査法に従って前頭部から側頭部にかけて脳波記録国際10-20法に則り装着して行った<sup>22)23)</sup>。今回、特に経時の変化から診断や経過の予測性を評価することを目的としており、NIRSの持つ簡便性と非侵襲性という特徴、またETG-4000が52チャンネルという広範囲を詳細に評価できるという特徴を利用したの検討となった。

## 4. 2時点検査の結果と見解

### 4.1 うつ病被検者の背景と全体の結果

表1に示したように、うつ病患者全体の臨床背景では、エピソード回数は1.5±1.0回、1回目測定時の病相エピソード持続期間は26.4±25.4週で、その症状の変化を評価するための1回目と2回目の測定間隔は7.1±2.7週であった。2回の測定においてHAM-DとGAFについては、それぞれ有意な減少、全体として改善がみられたが、語流暢性課題の成績には有意な変化はなかった。

1回目測定時と2回目測定時におけるOxy-Hb変化について

て、40例の平均波形を図1に示した。前述のように2回目測定時には多くの症例がうつ状態の改善をみせていたが、Oxy-Hb変化の波形に関しては平均値に有意な差は認めず、うつ症状の変化による影響は少なかった。この結果から、NIRS検査がうつ病患者の前頭葉機能において、結果の再現性の高さから、状態よりも素因を反映することが示唆された。健常被験者における一定の測定間隔をあけてのNIRS検査において、先行研究でも同様の再現性が認められており<sup>24)~26)</sup>、NIRSが脳機能を反映しているという見解がある中で、うつ病患者でこのような再現性が認められることは、疾患特異的な波形パターンの確立を支持する結果と考えられた。

#### 4.2 NIRS検査からみられる予後予測性の検討

まずうつ症状と、NIRS検査におけるOxy-Hb変化の相関について横断的に調べた。1回目、2回目の検査結果ともに、ターゲット時のOxy-Hb変化の平均値とHAM-D、GAF、語流暢性課題の成績との有意な相関は認めなかった。

臨床経過の変化の評価として、HAM-Dが7点以下にまで低下した症例23例を寛解に至った症例と定義し、1回目時点においてHAM-Dが7点以下であった症例2例を除外したところ、非寛解例は15例であった。寛解群と非寛解群のNIRS検査の結果について比較したところ、両群とも1回目と2回目のOxy-Hb変化の間には差がみられなかった。また、両群とも各測定時において、ターゲット時のOxy-Hb変化の平均値

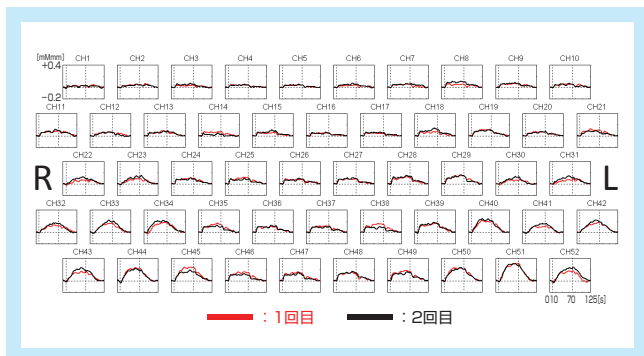


図1：うつ病患者の2時点におけるOxy-Hb平均波形(n=40)

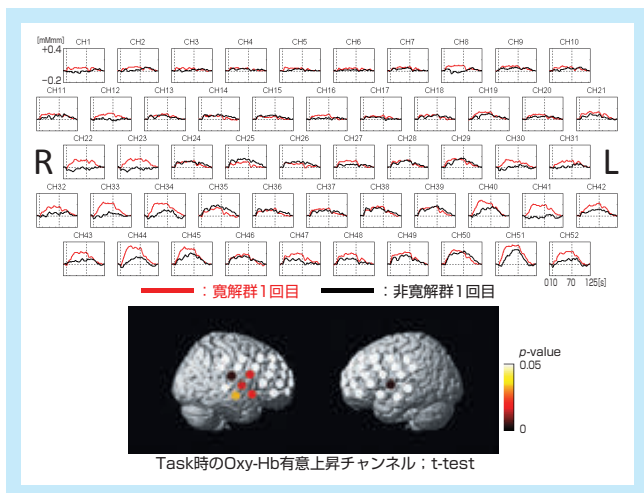


図2：寛解群と非寛解群の1回目測定時のOxy-Hb平均波形

とHAM-D、GAF、語流暢性課題の成績との間に有意な相関は認めなかった。寛解に至るかどうかについての予測にNIRS検査が寄与できるどうかを検討したところ、図2に示したように前頭葉外側領域、特に右側のチャンネルで寛解群の方が非寛解群に比して1回目のOxy-Hb変化が高いという結果が認められた。

続いて、HAM-Dの変化量(1回目と2回目測定時得点の差)と、1回目検査におけるOxy-Hb変化量との相関について評価した(図3)。前頭前野左外側領域に含まれる、チャンネル40、41(Ch 40、Ch 41)において、有意な負の相関を認めた。1回目検査時における左外側領域の2チャンネルのOxy-Hb変化が大きいほど、その後のHAM-Dの減少が大きく、うつ症状の改善が顕著であるという結果が得られ、これらの予後予測に関する結果から、1回目測定時のOxy-Hb変化が、その後の経過予測に有用である可能性が示唆された。

#### 4.3 治療反応の予測性における検討

今回の40症例の中には、検査時に未治療であった患者も含まれ、それらの症例を抗うつ薬による治療を受けていない未治療群として、抗うつ薬治療をすでに受けている治療中群と分けて、NIRS検査の結果から薬物治療への反応性が予測できるか検討した。

1回目測定時にHAM-Dが7点以下であった症例および、薬物治療内容が不詳であった症例を除いた33例を、表2に示すように、未治療群、治療中群と分類し臨床経過を調べたところ、両群ともに1回目に比べて2回目測定時に、HAM-DとGAFは改善していた。治療中群は罹病期間が長かった。

1回目測定時のOxy-Hb変化が、その後の治療反応性と関連するか検討するため、その後のHAM-D変化との相関を調べたところ、すでに抗うつ薬を使用していた治療中群では有意な相関はなかったが、未治療群においては、図4に示すように7つのチャンネルにて有意な負の相関を認めた。前頭葉の正中領域、両外側領域にわたってこれら7つのチャンネルにおいて1回目のOxy-Hb変化が大きいほど、その後のHAM-D減少量が大きく、よりうつ症状の改善が顕著であったと考えられた。

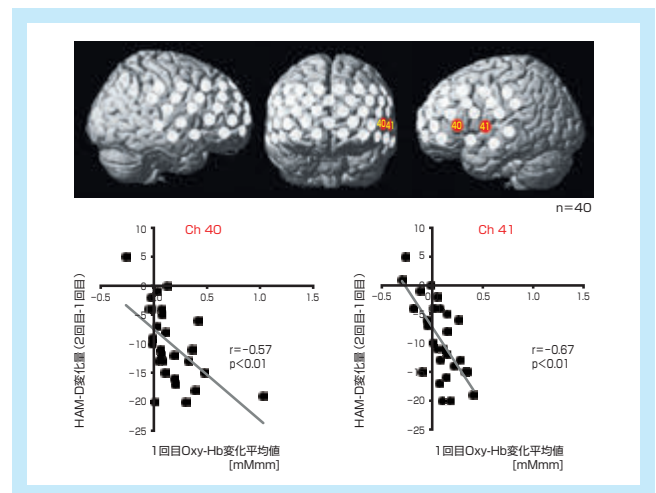


図3：HAM-D変化量と1回目測定時のOxy-Hbの相関(n=40); Pearson correlation

未治療群に比べて治療中群では有意な相関はみられず、このような2群間での結果の差異には、当然、ベースライン時での抗うつ薬による前頭葉機能への影響も考えられるが、そのほかのさまざまな交絡因子の可能性を考慮すべきであり、今後、多面的な臨床評価をより多くの症例に縦断的に行うことの必要性が示唆された。

今回、同一エピソード内での2時点において、その治療過程における症状変化との関連性から、NIRS検査がその後の予後や治療反応性の予測に有益であることを示唆する結果が得られた。

## 5. うつ病からの診断変更症例

### 5.1 うつ状態のNIRS検査と鑑別診断への補助

うつ病の診断補助として用いられているNIRS検査の施行においては、検査施行時には大うつ病性障害と診断されたものの、臨床経過中に診断が変更となった症例がみられた。昭和大学東病院において、2004年から2011年までに200例以上の上うつ病患者にNIRS検査を行っていたが、その後の治療

経過において双極性障害に診断変更となった症例が11例、認知症に診断変更となった症例が22例あった。いずれも、検査時には大うつ病性障害と診断されていたため、うつ状態時のNIRS検査を行ったことになる。今回は縦断的に検査を行っていないため、双極性障害、認知症ともに症状が変動した後のNIRS所見との比較はできなかったが、これまで、精神疾患においてNIRS検査結果が疾患特異的なOxy-Hb波形を示すことが多くの研究で示されてきた。このような疾患特異性が、NIRS検査の鑑別診断に関する有用性を支持することになると考えられる。

### 5.2 双極性障害と認知症症例でのNIRS検査結果

双極性障害は、双極I型障害が2例、II型障害が9例であった。それらの語流暢性課題施行時のNIRS検査によるOxy-Hb平均波形とベースライン時と比較してターゲット時に有意にOxy-Hb変化の上昇を認めたチャンネルの位置を図5に示した。双極性障害においては前頭葉正中領域で多くOxy-Hbの上昇を認めた。矢部らの報告<sup>27)</sup>によると、双極性障害において、統合失調症患者の報告<sup>2)</sup>と同様に前頭葉外側領域で

表2：未治療群と治療中群での比較

未治療群(抗うつ薬未投与群)

治療中群(1回目測定時に抗うつ薬使用中)

	1回目測定時		2回目測定時			1回目測定時		2回目測定時	
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD
n	19		-		n	14		-	
年齢(歳)	54.2	15.8	-		年齢(歳)	41.4	13.2	-	
性別(男性/女性)	3/16		-		性別(男性/女性)	12/2		-	
メランコリー型症例数	10		-		メランコリー型症例数	7		-	
初発年齢(歳)	52.4	18.0	-		初発年齢(歳)	33.5	15.1	-	
罹病期間(月)	5.3	6.9	-		罹病期間(月)	100.6	88.3	-	
エピソード回数(回)	1.1	0.2	-		エピソード回数(回)	2.4	1.4	-	
エピソード歴(月)	5.8	5.8	-		エピソード歴(月)	8.5	7.5	-	
計測間隔(月)	1.8	0.6	-		計測間隔(月)	1.3	0.7	-	
語流暢性課題(単語生成数)	12.1	3.4	13.2	4.4	語流暢性課題(単語生成数)	15.7	3.5	15.2	3.6
HAM-D	18.9	7.1	7.2	5.8	HAM-D	19.9	5.3	11.1	6.7
GAF	47.6	9.7	68.4	8	GAF	47.7	7.5	65.5	6.4

imipramine換算量：130.0±110.7mg

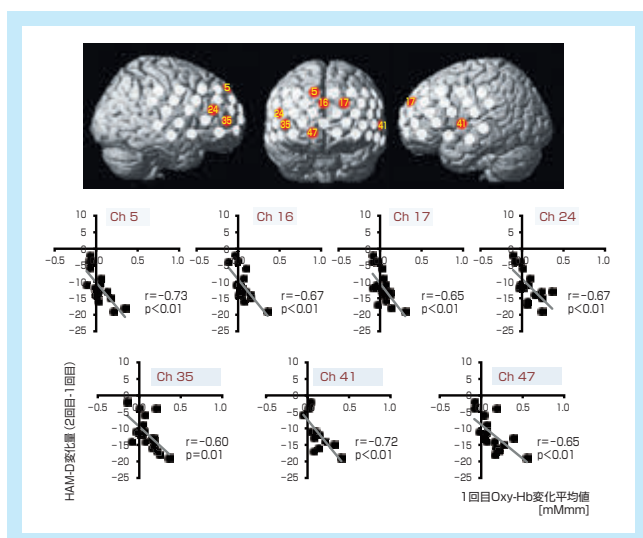


図4：HAM-D変化量と1回目測定時のOxy-Hbの相関(n=40); Pearson correlation

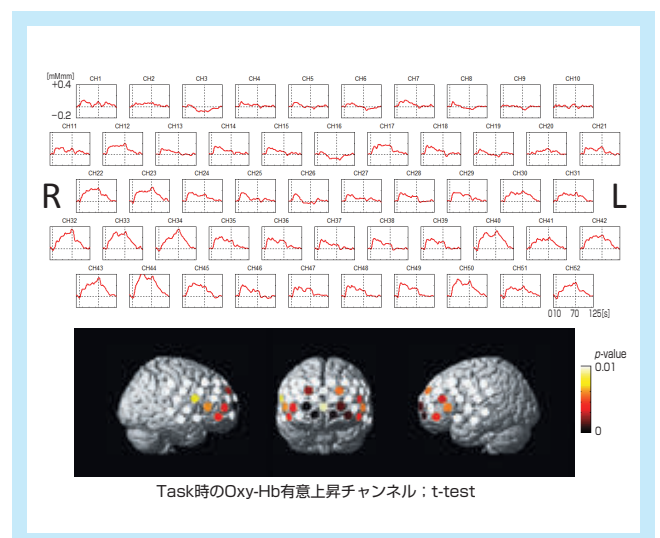


図5：双極性障害のOxy-Hb波形(n=11)

のOxy-Hb変化が小さいことが示されている。今回の双極性障害と診断変更となった症例群でも、前頭葉外側でのOxy-Hb変化より正中領域の方が有意な上昇が多く認められた。また、認知症症例群のOxy-Hb平均波形とターゲット時Oxy-Hb平均値が有意な上昇を認めた位置を図6に示した。そして、比較として高齢うつ病患者27例についてのNIRS検査結果を図7に示した。認知症の診断変更については、うつ状態の発症時にすでに認知機能障害が起きており臨床症状の変化としてうつ症状が表れていた可能性や、大うつ病性障害の患者が加齢変化の過程で認知症を発症した場合もあり、縦断的に定期的な観察を実施していないためその区別が困難であった。また、脳委縮や多発性微小梗塞などの脳器質的变化が近赤外光に影響する可能性などの不確定な要素が多かった。しかし、結果としてうつ病群では左側領域、認知症群では右側領域にOxy-Hb変化の有意な上昇が多くみられ、活性化される前頭葉の領域の違いを認めることができた。従来から言われている波形パターンの変化に加え、さらに前頭葉において強くOxy-Hb変化が上昇するチャンネルの差異を考慮することで、鑑別診断に役立つ可能性が高まると思われる。

## 6. まとめ

現在多施設共同研究で取り組んでいる縦断研究では、多面的な臨床評価を導入しながら精神疾患の臨床像を捉え、長期間にわたる定時的検査を行い、NIRS検査の予後予測性や鑑別診断補助に関する有用性について、知見が得られることを期待している。今回の調査は、その予備的な研究として、NIRS検査の治療予測性についての有用性を支持するものである。

うつ病患者の治療方針を決定する際に、抗うつ薬の使用選択に関して治療反応性の予測はニーズが高いが、その指針を得るには多くの検証が必要となる。NIRS検査はその簡便性が特徴であり、検査結果から得られる所見をどのように解釈するか適切な運用が重要となる。そのため、今回の結果から示唆される鑑別診断や予後予測の可能性についても慎重に検討するべきである。うつ状態における双極性障害との鑑別点

については、今回の結果のように波形パターンのみでなく賦活領域の差異など、多面的な分析が有用と思われる。また、うつ状態や躁状態での差異など、NIRS検査が影響を受けうる状態依存的な結果についての検証も必要となる。認知症に関しても前述のような臨床経過の評価の難しさや器質的要因の関与などをどのように評価していくかが、今後の課題となる。2011年に米国老化研究所とアルツハイマー病協会(National Institute of Aging and Alzheimer Association : NIAAA)が発表した新しいアルツハイマー病の診断基準では、アルツハイマー病による軽度認知障害(Mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : MCI due to AD)<sup>28)</sup>に加えて、アルツハイマー病前臨床段階(Preclinical AD)<sup>29)</sup>という提案が含まれ、アルツハイマー病に対してできる限り早期からの対応、予防を実現する期待が込められている<sup>30)</sup>。そのためにもさまざまな生物学的マーカーの研究が求められている。臨床現場において汎用性の高いNIRS検査には、うつ病をはじめとして多くの精神疾患への有用性について大きな期待がかけられるとともに、適切な使用法を普及させる責務があると言える。

NIRS検査が精神疾患の状態、鑑別、予後、治療反応性などのさまざまな用途に利用されていくために、長期的な縦断研究を進めていく意義を示す結果が得られたと思われる。

## 7. 謝辞

本研究にあたり、吉田寿美子先生、松田太郎先生、山縣文先生、太田晴久先生、平野仁一先生、山本吾子先生、山中佳保里先生、仲秋秀太郎先生には多大なご支援、ご協力をいただき、この場を借りて御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) 福田正人, ほか: 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会. 近赤外光スペクトロスコピィ 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.

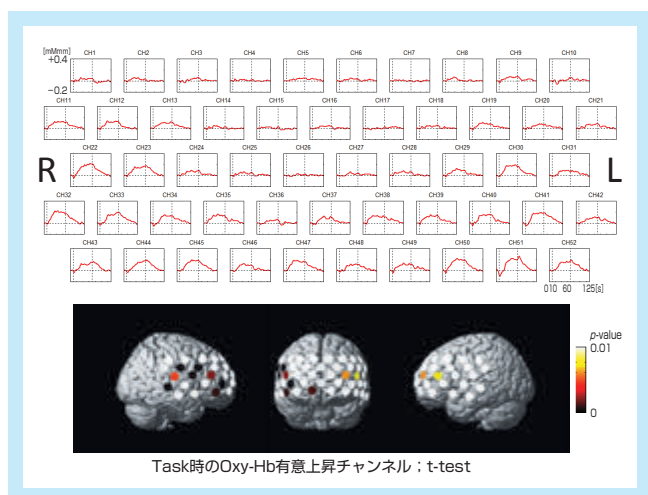


図6: 認知症のOxy-Hb波形(n=22)

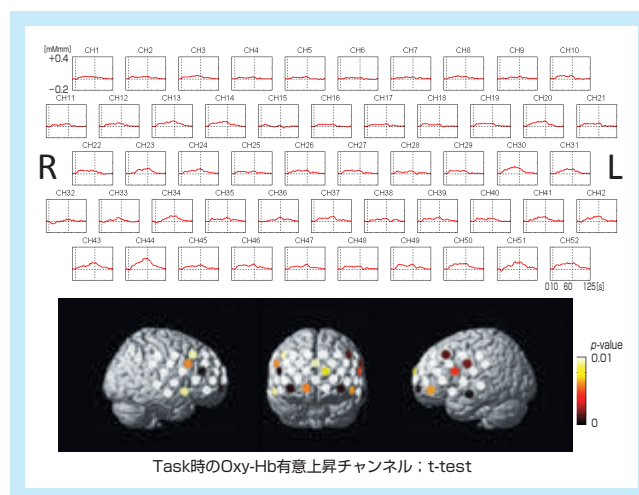


図7: 高齢うつ病のOxy-Hb波形(n=27)

- 2) Suto T, et al. : Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia : cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry*. 2004 ; 55 : 501-511.
- 3) Kameyama M, et al. : Frontal lobe function in bipolar : A multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage* 2006 ; 29 : 172-184.
- 4) Takizawa R, et al. : Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia : a multi-channel near-spectroscopy study. *Schizophr Res* 2008 ; 99 : 250-262.
- 5) Okada G, et al. : Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 2003 ; 47 : 21-26.
- 6) Okada G, et al. : Attenuated prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2009 ; 63 : 423-425.
- 7) Takami H, et al. : Attenuated anterior cingulate activation during a verbal fluency task in elderly patients with a history of multiple-episode depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 ; 15 : 594-603.
- 8) Noda T, et al. : Frontal and right temporal activations correlate negatively with depression severity during verbal fluency task : A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2012 ; 46 : 905-12.
- 9) 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.
- 10) Hamilton M. : Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry* 1980 ; 41 : 21-24.
- 11) 伊藤恵美 : 言語流暢性検査に関する神経心理学的研究 *Neuropsychological Studies of Verbal Fluency Tests*. 名古屋大学博士論文, 2006.
- 12) Parker, D.M., & Crawford, J.R. : Assessment of frontal lobe function. In J.R. Crawford, D.M. Parker, & W.W. McKinlay (Eds), *A handbook of neuropsychological assessment*. London : 1992 ; 267-291.
- 13) Elfgren CI, et al. : Lateralized frontal blood flow increases during fluency tasks: influence of cognitive strategy. *Neuropsychologia*. 1998 ; 36 : 505-12.
- 14) Frith CD, et al. : A PET study of word finding. *Neuropsychologia*. 1991 ; 29 : 1137-48.
- 15) Klein D, et al. : The neural substrates underlying word generation : a bilingual functional-imaging study *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995 ; 92 : 2899-903.
- 16) 福田正人, 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.
- 17) 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*. 2000 ; 12 : 465-71.
- 18) Matsuo K, et al. : Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy. *Psychol Med*. 2002 ; 32 : 1029-1037.
- 19) Matsuo K, et al. : Hypofrontality and microvascular dysregulation in remitted late-onset depression assessed by functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2005 ; 26 : 234-42.
- 20) Herrmann MJ, et al. : Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 ; 16 : 170-175.
- 21) Ohta H, et al. : Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Depress Anxiety* 2008 ; 25 : 1053-1059.
- 22) 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.
- 23) 福田正人 監修 : NIRS 波形の臨床判読 - 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック. 中山書店. 東京. 2011.
- 24) 西村幸香, ほか : NIRS データの再現性. 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, pp79-89.
- 25) Schecklmann M, et al. : Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage* 2008 ; 43 : 147-55.
- 26) Kakimoto Y, 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 ; 63 : 491-9.
- 27) 矢部博興, ほか : 統合失調症と気分障害の NIRS 研究. 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, pp103-111.
- 28) Albert MS, et al. : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 2011 ; 270-279.
- 29) Sperling RA, et al. : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 : 2011 ; 280-292.
- 30) 武田雅俊, ほか : 近未来のアルツハイマー病の診断検査法 - 生化学的マーカー -. *臨床精神医学* 2012 ; 41 : 853-862.