

博士論文（要約）

近赤外線スペクトロスコピーを用いた
安静時脳活動計測による機能的結合の推定法の開発と
大うつ病性障害への応用

榊原 英輔

大うつ病性障害や統合失調症などの主要な精神疾患には確立されたバイオマーカーが存在しておらず、精神疾患の診断と治療効果の判断は面接による病歴聴取や、患者本人によって言語化された主観的体験、および行動や表出の観察に基づいて行われている。これは、身体疾患に当てはめるなら、血糖値や心電図を測定せずに、患者の訴えや身体診察のみに基づいて糖尿病や狭心症の診断と治療を行っている状態に近い。精神科医療の質を向上させるためには、精神疾患のバイオマーカーを開発し、診断と治療の精度を高めていく必要がある。

近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy; NIRS) は、ヘモグロビンの吸光係数とその酸素化状態によって異なることを利用した非侵襲的な検査法であり、頭皮から生体透過性の高い近赤外光を照射しその散乱光を検出することで、脳活動に伴う大脳皮質の血液酸素化の変化を簡便に捉えることができ、精神神経疾患の脳機能研究に広く応用されるようになってきている。中でも、語流暢性課題中の前頭葉の血液酸素化信号変化のパターンが、大うつ病性障害と、双極性障害や統合失調症では異なることが報告され、NIRS 測定は 2014 年より「抑うつ状態の診断鑑別補助」の目的での保険適用が追加された。

しかし、認知課題中の脳活動は、課題への理解や協力が困難な患者では測定ができない。また、語流暢性課題を用いた抑うつ状態の鑑別診断補助検査は、大うつ病性障害の正診率は 74.6%、双極性障害＋統合失調症群の正診率は 85.5%に止まっている。このため、診断の精度を高めるためには、異なるプロトコルに基づく検査を組み合わせることが必要である。

人間の脳は、機能が異なる多数の部位の複雑なネットワークからなっている。脳の協調的活動は、外部から刺激や課題が与えられていない安静時にも生じており、複数の脳部位間における脳活動の変化のパターンの類似性に基づいて、脳のネットワークとしての協調的活動を探索する安静時機能的結合 (resting state functional connectivity; RSFC) の研究が盛んに行われている。RSFC は、脳の機能的統合のメカニズムの手掛かりになるとともに、神経精神疾患の神経学的基盤の解明にも役立つと考えられ、fMRI では精神疾患を対象とした RSFC 研究が盛んにおこなわれている。

一方 NIRS では、健常者を対象として RSFC が測定できることが示されてきたが、精神疾患を対象とした研究はこれまでの所わずかである。NIRS は測定が容易であり、装置が相対的に安価であり、MRI と比べ短時間でセッティングでき、体動に伴うアーチファクトに強く、座位などの自然な姿勢で脳活動を測定できる。加えて、RSFC は認知課題を課さずに測定ができるため、NIRS を用いて RSFC が計測できれば、ベッドサイドでの脳波計測と同程度の簡便さで行える臨床検査となる可能性を秘めている。

しかし、NIRS を用いた RSFC の測定には欠点や課題もある。第 1 の欠点は、NIRS では、大脳深部の脳活動を計測できないため、RSFC の全体構造を知ることができないことである。第 2 の欠点は、NIRS は空間分解能が低く、脳領域を細かく区別して測定することができな

いことである。第3の欠点は、NIRSの信号には皮膚由来の信号など、大脳皮質外の組織のヘモグロビン濃度変化に由来する信号成分が含まれていることである。皮膚由来の信号成分が混入すると、頭表の異なる部位で測定されたNIRSの血液酸素化信号間の類似性が高まり、RSFCが実際よりも系統的に強く推定されてしまう可能性がある。そこで、本研究では、ピアソンの相関係数と比べ、脳領域間の直接的な結合性をより正確に反映しているとされる偏相関係数を用いたNIRSによるRSFCの計測法を開発し、臨床応用の可能性を検討するために3つの実験を行った。

実験1の目的は、NIRSによるRSFCの解析法を確立することである。実験1では、NIRSの血液酸素化信号を深部組織由来の信号（深部信号）と、浅部組織由来の信号（浅部信号）に分離することが可能な、複間隔プローブNIRS装置を用いて17名の健常者の安静時脳活動を計測し、信号のコヒーレンス解析により全身性の信号の影響を検討した。さらに、ピアソンの相関を用いた解析と偏相関を用いた解析の結果を比較することで、偏相関解析により大脳皮質外の組織由来の信号の影響を軽減できるかどうかを検証した。

コヒーレンス解析では、1.2Hz周辺とその整数倍（2.4Hzと3.6Hz）の周波数、0.2Hz前後、そして0.1Hz前後の3つの周波数でコヒーレンス値のピークを認めた。一方、偏相関の計算に用いた0.009–0.08Hzの低周波数帯域にはコヒーレンスのピークは存在せず、深部信号間のコヒーレンスの方が、浅部信号間のコヒーレンスよりも部位特異性が高いことが分かった。さらに、分離前の信号から計算されたピアソンの相関係数は、深部信号から計算されたピアソンの相関係数よりも有意に高かったが、分離前の信号から計算された偏相関係数と深部信号から計算された偏相関係数の間には有意差が見られなかった。

コヒーレンスの3つのピークは、それぞれ心拍に伴う信号、呼吸に伴う信号、Mayer波に伴う全身性の信号成分と考えられた。一方、0.009–0.08Hzの低周波数帯域では、全身性の信号成分は相対的に少なく、大脳皮質由来の信号成分が多く含まれていると考えられた。また、ピアソンの相関係数を用いると、皮膚由来の血液酸素化信号の混入によりRSFCが実際よりも高く推定されてしまうのに対し、偏相関係数をRSFCの指標とすることで、複間隔プローブを用いて浅部信号と深部信号を分離しなくても、大脳皮質外の信号の影響を軽減できることが示された。

実験2の目的は、実験1で確立したNIRSによるRSFC解析法の妥当性を検証することである。実験2では、全頭型プローブNIRS装置を用いて78名の健常者の安静時脳活動を測定し、NIRSで測定可能な大脳皮質を17の脳領域に分け、偏相関を用いた解析法でRSFCのネットワークを算出した。さらに、RSFCのネットワークのパターンに男女差や年齢との相関があるかどうかを検証した。

実験2の結果として、全ての相同脳領域ペアと一部の同側脳領域ペアにおいて有意に正のRSFCを認めた。同側脳領域ペアの中では、解剖学的に隣接する脳領域ペアにおいて両側に有意に正のRSFCが認められ、隣接関係にない同側脳領域ペアでは、前頭前皮質背外側

部—頭頂葉、前頭前皮質眼窩部—側頭葉、前頭前皮質腹外側部—側頭葉の3ペアにおいて、両側性に有意に正のRSFCを認めた。さらにRSFCの男女差を検討すると、両側後頭葉間や、左半球内のいくつかの脳領域ペアにおいて、女性の方が男性より有意にRSFCが強かった。これに対して、年齢とRSFCが有意に相関する脳領域ペアは見られなかった。

相同脳領域ペアに見られたRSFCは、感覚運動ネットワーク、視覚ネットワーク、聴覚ネットワーク、デフォルトモードネットワーク等の一部であると考えられた。また、前頭前皮質背外側部—頭頂葉間のRSFCは認知制御を司るネットワーク、前頭前皮質腹外側部—側頭葉間のRSFCは言語処理を司るネットワークの一部である可能性が考えられた。女性は男性より脳梁を介した左右脳半球の情報連絡がより強いという先行研究の結果があり、両側後頭葉間のRSFCが男性よりも女性で高かった本研究の結果はこれに合致するものであった。実験2の結果はRSFCの先行研究と整合的であり、本研究で開発したRSFCの解析手法の妥当性を示す証拠であると考えられた。

実験3の目的は、NIRSによるRSFC計測法の精神疾患への応用可能性を検討することである。実験3では、実験2と同様の方法で22名の大うつ病性障害の患者のRSFCを計測し、実験2で計測した健常者のRSFCと比較した。さらに患者群において、RSFCのパターンと、うつ症状の重症度、機能水準、内服薬の量との関連性を検討した。

両群は年齢、性別比、教育年数、推定IQに有意差を認めなかった。うつ病群は健常群と比べ認知制御ネットワークの一部と考えられる左前頭前皮質背外側部—頭頂葉間でRSFCが低下し、右感覚運動野—側頭葉間でRSFCが上昇していた。うつ病群において健常群よりも有意な低下が見られた左前頭前皮質背外側部—頭頂葉間のRSFCは、他覚的うつ症状の強さ、抗精神病薬の投与量と負に相関し、機能水準の高さと正の相関が見られた。一方、右感覚運動野と側頭葉間のRSFCは、臨床指標と相関しなかった。

大うつ病性障害患者は健常者と比べデフォルトモードネットワークのRSFCが強く、逆に前頭葉と頭頂葉を結ぶ認知制御ネットワークのRSFCが低下していることが報告されており、本研究の結果はこれに合致するものである。さらに本研究では、認知制御ネットワークのRSFCが、大うつ病性障害の診断だけでなく、状態像とも関連していると考えられた。

上述の3つの実験の結果から、NIRSを用いたRSFCの計測は、精神科臨床への応用可能性が期待できると結論付けられる。今後はさらに精神疾患患者の測定データを蓄積し、RSFCの全体のパターンを組み合わせた判定手法を開発することで、疾患ごとのRSFCのパターンの違いを明らかにし、同時に診断精度の向上に努めていく必要がある。