

Near-infrared spectroscopy を用いた双極性障害の家族集積性の研究

木 原 弘 晶

要 約 : (目的) 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を応用した光トポグラフィー検査は、前頭部の酸素化ヘモグロビン濃度変化のパターンからうつ症状の鑑別診断補助 (以下、NIRS 診断) に用いられているが、その臨床的意義は必ずしも確立していない。双極性障害患者における NIRS 所見の意義を解析するため、家族集積性の有無で比較検討した。(方法) 対象は、双極性障害の臨床診断と NIRS 診断が一致した 32 名。被験者を家族集積性の有無で分け、NIRS の積分値、重心値を前頭・側頭部の各チャンネルで比較した。さらに、各チャンネルの積分値、重心値と罹病期間との相関を調べた。(結果) 一致率は 62.5% で、家族集積性あり 10 名 (以下、集積群)、家族集積性なし 10 名 (以下、非集積群) であった。集積群は非集積群に比較して、右側頭極・右下前頭回眼窩部に対応するチャンネルの積分値が小さく、有意な群間差が認められた。非集積群では、右側頭極の積分値と罹病期間で有意な負の相関が認められた。(結論) 双極性障害では家族集積性の有無で生物学的背景要因が異なる可能性が示された。光トポグラフィー検査は気分障害患者の大脳機能障害を検知するのに有用な手段である。

キーワード : NIRS, 側頭極, 双極性障害, 家族集積性, 罹病期間

はじめに

うつ症状は精神科領域では頻度の高い症状であり、さまざまな神経精神疾患がその原因となり得る。多くの場合、うつ症状の原因疾患の診断は難しくはないが、うつ症状を呈する疾患の代表である気分障害つまり大うつ病性障害と双極性障害の両者の鑑別は困難なことがある。どちらも初回の症状としてはうつ症状を呈することが多く、横断面の症状評価だけでは診断に不十分であり、縦断面つまり経過の観察が重要となってくるためである。双極性障害は躁状態を呈して初めて診断に至ることが多く、発症から診断に至るまで平均 9.6 年の長期に及ぶといわれている (1)。

2009 年 4 月にうつ症状の鑑別補助検査として、近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy; NIRS) を用いた光トポグラフィー検査が厚生労働省に先進医療として認可された。NIRS は近赤外光を用いて脳表面の機能を測定する技術で、脳表の酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) の変化量を測定し、間接的に脳血流量を測定できるとされている (2)。光トポグラフィー検査では、NIRS を用いて言語流暢性課題 (Verbal fluency

test; VFT) 中の大脳皮質の [oxy-Hb] 変化量を測定し、「神経活動の賦活反応量」を示すとされる積分値と、「神経活動の賦活反応性」を示すとされる重心値という 2 つのパラメーターを算出し、得られた前頭部の平均波形から、福田らの多施設共同研究による鑑別アルゴリズムにもとづき、積分値が大きく (114 以上) 重心値が中盤 (54 以下) である健常パターン、積分値が中程度 (54 以上、114 未満) で重心値が終盤 (54 より大) である双極性障害パターン、積分値が小さく (-13 以上、54 未満) 重心値が中盤 (54 以下) である大うつ病パターン、積分値が小さく (-13 以上、54 未満) 重心値が終盤 (54 より大) である統合失調症パターン、いずれにもあてはまらない非典型パターンの 5 つに大別する事で、うつ症状の鑑別診断補助 (以下、NIRS 診断) ができるとされている (3-6)。つまり双極性障害においては、躁状態の出現に先立って確定診断ができる可能性が出てきたと言える。しかし、福田らの鑑別アルゴリズムは主に前頭部での反応に依拠しており、側頭部での反応についての検討は少ない。VFT 中の側頭部の反応は、健常者と大うつ病性障害、双極性障害、統合失調症などの精神疾患患者全体との比較では、疾患特異性はないものの、積分値 (賦活反応量) で有意差が認められ、側頭部の [oxy-Hb] 変化量が精神疾患患者のスクリーニング検査に有用と考えられており (7)、VFT と側頭部の所見が関連することが示されている。

一方で、気分障害は遺伝的要因の関与が指摘されており、中でも双極性障害は家系的に気分障害が出現する家族集積性が高

いとされている(8-12)。家族集積性のある双極性障害患者は、家族集積性のない双極性障害患者に比較して発症が早く、自殺率、精神病症状発症率が高いなど症状が重篤な傾向があることが指摘されており(13-15)、同じ双極性障害でも家族集積性の有無で生物学的背景要因が異なる可能性がある。

さらに、近年では統合失調症などの機能的な精神神経疾患でさまざまな認知機能障害が指摘されているが、双極性障害でも、大うつ病、混合性、躁病、軽躁病エピソードのいずれにおいても有意な認知機能障害がみられ、そのうちのいくつかは気分が安定してもなお持続するとされている(16)。こうした双極性障害の認知機能障害は初回から存在し(17)、エピソードを繰り返すにつれて悪化するとの報告もあるが(18)、必ずしも一定しておらず、家族集積性などの遺伝的要因の影響が考えられている。

そのため、双極性障害の研究には正確な診断が不可欠であり、NIRS診断はこの一助になると考えられている。今回われわれは、双極性障害が家族集積性の有無で生物学的背景要因に差があるかどうかを明らかにすることを目的として、生物学的な指標として光トポグラフィ検査所見との関連を検討した。すなわち、臨床診断とNIRS診断が一致した患者群を家族集積性の有無で2群に分けて、光トポグラフィ検査で得られる側頭部を中心とした積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)を比較検討した。併せて年齢や罹病期間などの背景因子、臨床症状との相関も検討した。

実験方法

1. 対象

被験者はDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (DSM-IV)で双極性障害の臨床診断を得た32名(男:14名,女:18名,平均:39.7±11.4歳)とした。年齢は20歳～59歳の範囲とした。全例右利きの黄色人種で日本語を母国語としていた。

光トポグラフィ検査の前頭部波形が、福田らの多施設共同研究で提唱されている「 $54 \leq \text{積分値} < 114$, $54 < \text{重心値}$ 」を満たし(6)、さらに、視察法で典型的な山型の双極性障害パターンを示す被験者を対象とした。Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorder (SCID-I)を用いて患者群より家族歴を聴取し、DSM-IVで診断された精神疾患の既往歴や家族歴を得た。第1度親族あるいは第2度親族に、大うつ病性障害、双極性障害の診断を得た親族が1人以上いる場合を家族集積性ありとし、家族集積性がある群(以下、家族集積群)と家族集積性がない群(以下、非集積群)に分けた。臨床症状評価には、うつ症状評価尺度としてStructured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale (SIGH-D)、全般的な精神機能評価尺度としてGlobal Assessment of functioning (GAF)、簡易認知機能評価尺度としてJapanese Adult Reading Test (JART)を用いた。除外項目は、脳器質性疾患、神経疾患、心的外傷、電気治療の既往、アルコールや薬物の乱用歴、精神遅滞、検査当日

の体温が37.0度以上とした。被験者は全例金沢医科大学病院通院中で、抗うつ薬あるいは気分安定薬による加療をうけていた。抗精神病薬内服例はクロロプロマジン換算(CP換算)を行った。罹病期間は初発の気分エピソードから光トポグラフィ検査までの期間とした。

2. 賦活課題

賦活課題はSutoら(19)の方法にならいVFTを用いた。VFT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ている。VFTを用いた報告は前頭葉に関連する報告が多く、側頭葉に関連する報告は少ないが、語音頭によるVFTは、意味に従って語彙を検索するという普通の言語使用方法を抑制しながら、語音頭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、前頭葉・側頭葉の機能を反映するとされる(20)。本研究は、先進医療で用いられている20秒毎に頭文字が変わるVFTタスクを用い、30秒間のプレベースライン・60秒間のVFT課題区間・70秒間のポストベースラインでの[oxy-Hb]の変化量をIntegral modeで測定した。ベースライン測定では、統制課題として「あ、い、う、え、お」を繰り返し唱えるよう指示した。60秒間の課題区間では、語流暢性課題として20秒ごとに1文字目「あ、と、な」、2文字目「き、せ、い」、3文字目「は、お、た」からランダムで1文字ずつ選び、3つの主な音節ではじまる言葉を答えるよう指示した。さらに、タスク実行中の正確な言葉の数を記録した。

3. NIRS解析

52チャンネルのNIRS装置(ETG-4000, 日立メディコ社製, 東京, 日本)を用い、修正Beer-Lambertlawの近赤外光の2つの波長(695nm・830nm)で[oxy-Hb]を測定した。プローブは国際10-20法のT3-Fpz-T4のラインに最下端が左右対象に並ぶよう固定し、前頭部・側頭部に全52チャンネルが当たるように設置した。プローブ距離はチャンネル間で3cmであった。静かな部屋で専属技師により測定を行った。被験者の頭部や眼球の動きを少なくするため、被験者前方のモニターに十字マークを提示し、首をまっすぐにした上で注視を促し、最低限の動きを指示した。測定ポイントはチャンネル1から52まで右上から左下に順に並べられた(図1, 図2)。国際10-20法に基づいた配置した場合、チャンネルの各部位はMontreal Neurological Institute (MNI)座標の三次元定位座標との対応表から、大脳皮質と解剖学的対応があるとされている(図3)(21)。また、各チャンネルはNIRS装置により前頭部と側頭部に分けられた[oxy-Hb]は0.1秒毎に計測され、移動平均は5秒を適用した。計測後、[oxy-Hb]変化量が計算され、課題区間における[oxy-Hb]の累積値である積分値(賦活反応量)と、課題開始前から課題終了後の区間における[oxy-Hb]変化量の時間軸上の中心位置である重心値(賦活反応性)が、VFTレポートとして自動で算出された。得られたデータのうち、アーチファクト混入が多いとされるチャンネル1から21の上段2段を除外し、前頭部11チャンネル、右側頭部10チャンネル、左側頭部10チャンネルの全31チャンネルで検討

した(図1)。アーチファクトの除去にはTakizawaらが開発した自動アーチファクト除去アルゴリズムを用い(22)、前頭部・右側頭部・左側頭部のそれぞれで有効チャンネル数が6以上のデータを採用した。

4. 解析手順

最初に、臨床診断とNIRS診断の一致率を調べた。次に、集積群と非集積群に分け、Multiple data analysisを用いて家族集積群と非集積群の[oxy-Hb]平均波形を作成し(図4)、0.1秒毎に記録された[oxy-Hb]変化量のt値のグラフを作成し(図5)、部位別に有意傾向を調べた。さらに、集積群と非集積群で前頭部・側頭部の全31チャンネルの積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)を比較し、家族集積性に関連する部位を調べた。また、集積群と非集積群の各チャンネルの積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)と罹病期間の相関を調べ、罹病期間の影響を調べた。

5. 統計解析

集積群と非集積群の年齢、罹病期間、教育年数、VFT平均想起語数の比較に対応のないt検定を用いた。集積群と非集積群の男女比率、抗精神病薬内服比率の比較に χ^2 乗検定を用いた。また、集積群と非集積群の[oxy-Hb]変化量、積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)の比較に対応のないt検定を用いた。関連事項として、集積群と非集積群のSIGH-D得点、GAF得点、JARTで得られるEstimated Full Scale Intelligence Quotient(推定FIQ)にMann-WhitneyU検定を用いた。集積群と非集積群の積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)と罹病期間との相関にPearson相関係数を用いた。全ての統計解析は $p < 0.05$ を有意とした。統計解析はWindowsソフトウェアのStatcel3を用いて行った。t値グラフの作成はETG-4000のmultiple data analysisを用いた。

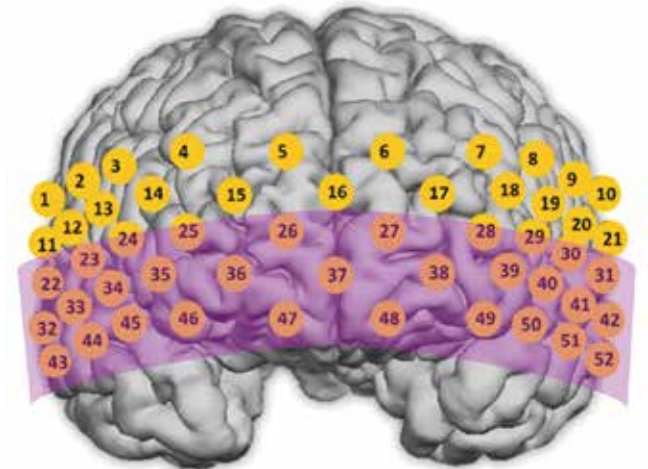


図1. 大脳皮質と対応するチャンネルの模式図
チャンネル1から52と大脳皮質上の対応位置の模式図。チャンネル22から52の全31チャンネルを測定に用いた。

6. 倫理的配慮

研究に先立ち、被験者に研究の主旨を十分説明した上で文書による同意を得て行った。また、本研究は金沢医科大学内の倫理審査委員会にて承認されており、被験者の人権とプライバシーの擁護に配慮し、倫理的側面に十分配慮して行った。

結 果

1. 一致率と患者背景

対象32名のうち臨床診断とNIRS診断の一致は20名で、一致率は62.5%であった。解析の際、自動アーチファクト除去アルゴリズムの適用で除外されたチャンネルはなかった。家族集積性の有無で2群に分けたところ、集積群10名(男:3名, 女:7名, 平均:35.3±11.3歳)、非集積群10名(男:4名, 女:6名, 平均:40.7±11.8歳)であった。11例が抗うつ薬、16例が気分安定薬、6例が抗精神病薬、その他、睡眠薬や抗不安薬などを内服していた。集積群の家族歴は、第1度親族8名、第2度親族2名で、この10名の疾患は大うつ病性障害6名、双極性障害4名であった。

両群の患者背景を表に示した(表1)。集積群と非集積群で、年齢、罹病期間、教育年数、VFT平均想起語数、男女比率、抗精神病薬内服比率、SIGH-D得点、GAF得点、JARTで得られた推定FIQに有意差は認められなかった。



図2. 各チャンネルと酸素化ヘモグロビン濃度変化波形の対応図
前頭部(中央)と両側側頭部(左右)の合計31チャンネルから記録した、言語流暢性課題(VFT)遂行中の酸素化ヘモグロビン濃度変化の推移(赤線)を示す。各チャンネルのグラフは、時間(横軸)と酸素化ヘモグロビン濃度変化量(縦軸)の関連を示し、2本の縦線(緑線)の間が言語流暢性課題(VFT)の期間に相当す。

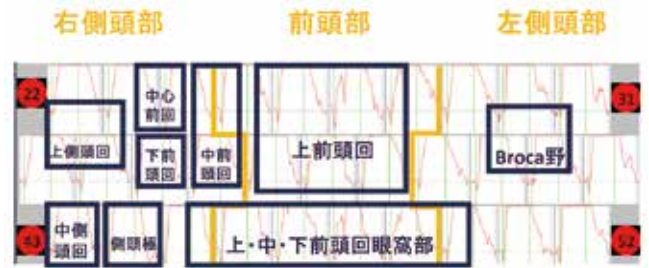


図3. 各チャンネルと脳表の解剖学的対応部位
Montreal Neurological Institute (MNI)座標との対応からみた各チャンネルと大脳皮質の解剖学的対応部位を示す。

2. 群間比較

集積群と非集積群で、前頭部・側頭部の全31チャンネルで積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)を算出し、2群で比較検討した(図5)。集積群は、非集積群に比較して右側頭極に対応するチャンネル44 ($p=0.009$)と右下前頭回眼窩部に対応する

チャンネル 45 ($p=0.032$)で積分値(賦活反応量)が小さく、有意な群間差が認められた。その他のチャンネルでは、群間で積分値(賦活反応量)に有意差は認められなかった。また、2群の比較では、全てのチャンネルで重心値(賦活反応性)に有意差は認められなかった。

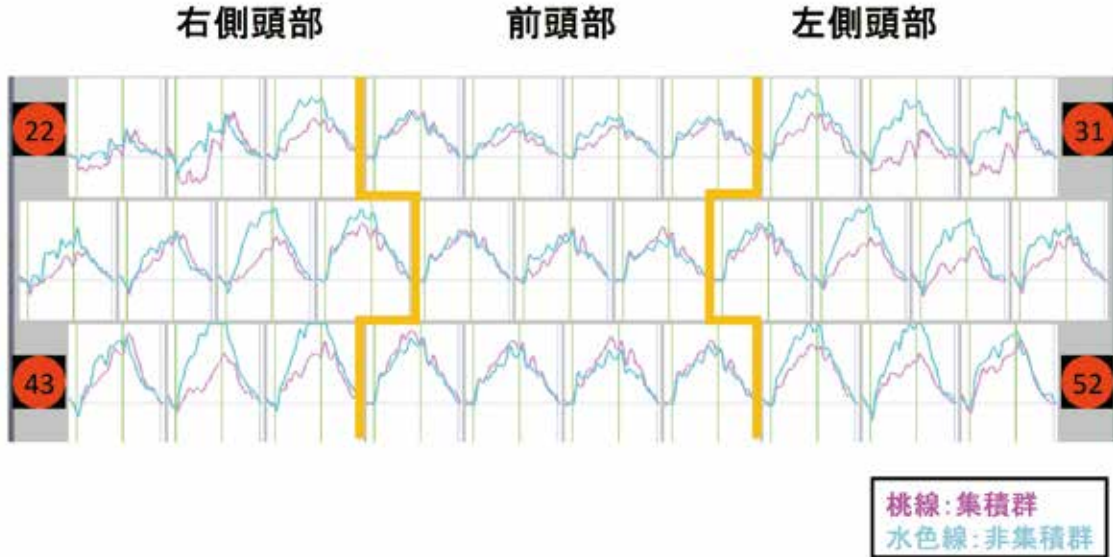


図4. 集積群と非集積群の酸素化ヘモグロビン濃度変化の平均波形

ETG-4000のmultiple data analysisを用い、集積群と非集積群の各チャンネルの平均波形を作成した。各チャンネルのグラフは、時間(横軸)と酸素化ヘモグロビン濃度変化量(縦軸)の関連を示し、2本の縦線(緑線)の間が言語流暢性課題(VFT)の期間に相当す。各チャンネルのグラフで、集積群の平均波形(桃色)、非集積群の平均波形(水色)を示す。

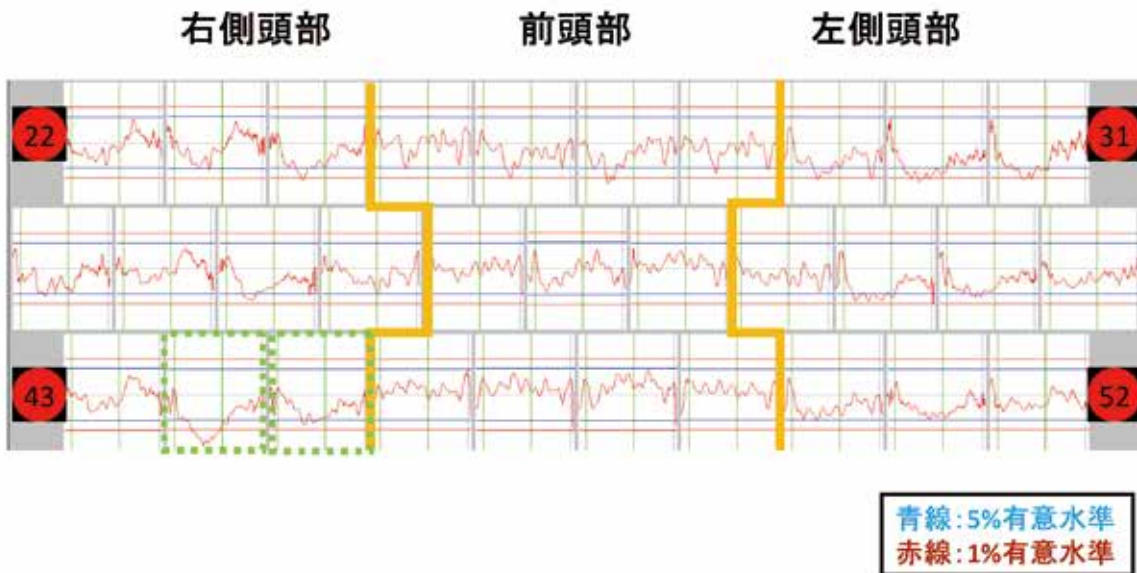


図5. 集積群と非集積群のt値グラフ

ETG-4000のmultiple data analysisを用い、集積群と非集積群を0.1秒ごとに対応のないt検定を行い、言語流暢性課題(VFT)中の有意傾向が強い部位を調べた。集積群においてチャンネル44(右側頭極)、チャンネル45(右下前頭回眼窩部)の積分値が有意に小さかった(緑点線)。青線が5%有意水準、赤線が1%有意水準。

3. 罹病期間と光トポグラフィー検査の所見

集積群と非集積群の全てのチャンネルで積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)と罹病期間の相関を調べた。集積群は、非集積群で知見が認められたチャンネル44を含め、全てのチャンネルで積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)と罹病期間に有意な相関は認められなかった。一方、非集積群では、右側頭極に対応するチャンネル44でのみ積分値(賦活反応量)と罹病期間に負の相関が認められた($p = 0.001$, $r = -0.860$)(図6)。また、非集積群は、全てのチャンネルで重心値(賦活反応量)と罹病期間に有意な相関は認められなかった。

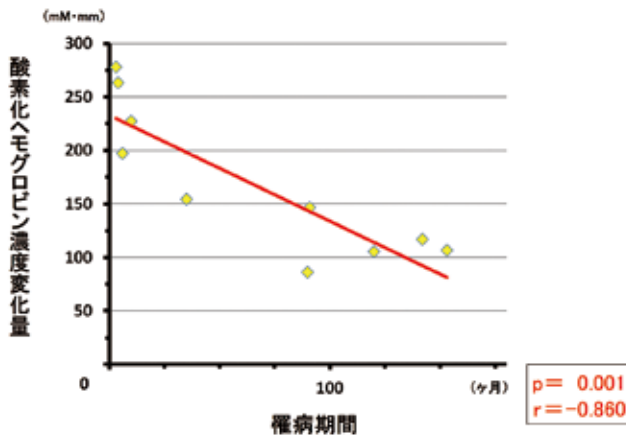


図6. 非集積群におけるチャンネル44の積分値と罹病期間の相関
罹病期間(横軸)と酸素化ヘモグロビン濃度変化量(縦軸)の関連を示す。積分値と罹病期間に有意な負の相関を認めた。

表1. 集積群と非集積群のプロフィール

	集積群	非集積群
人数(人)	10	10
男女比(男:女)	3:7	4:6
平均年齢(歳)	35.3±11.3	40.7±11.8
罹病期間(ヶ月)	78.7±98.6	65.4±60.5
教育年数(年)	15.5±1.1	14.2±2.0
抗精神病薬内服(あり:なし)	1:9	6:4
抗精神病薬服用量(CP換算)	平均150mg±0mg	平均116.5mg±76.7mg
GAF得点	62.0±16.2	56.0±12.7
SIGH-D得点	15.2±5.1	18.1±7.8
推定FIQ(JARTによる)	105.3±7.1	106.3±7.9
VFT平均想起語数(個)	15.0±3.9	16.2±4.9

集積群と非集積群で患者背景に有意差は認められなかった。CP; chlorpromazine, SIGH-D; Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale, GAF; Global Assessment of functioning, JART; Japanese Adult Reading Test.

考 察

1. 一致率および背景因子

臨床診断と光トポグラフィー検査の前頭部波形の一致は、双極性障害で約81%と報告されている(23)が、本研究の一致率は62.5%と低かった。これは前頭部波形が明らかな双極性障害パターンを呈した場合のみに限定し、さらに数値基準を厳密に行って対象を選定したためと考えられる。従来の研究では視覚的な評価による部分も大きく、本研究のように厳密な数値基準の運用による検討は現在までない。

また、年齢、罹病期間、教育年数、男女比率、抗精神病薬内服比率、SIGH-D得点、GAF得点、JARTによる推定FIQに有意差はなかった。こうした背景因子は、本研究の結果には大きな影響を与えていないと考えられる。

2. 群間比較

双極性障害を集積群と非集積群の2群に分けて、光トポグラフィー検査での側頭部の積分値(賦活反応量)と重心値(賦活反応性)を比較した結果では、集積群で右側頭極と右下前頭回の積分値(賦活反応量)が小さく、有意な群間差が認められたが、重心値(賦活反応性)では有意差は認められなかった。重心値(賦活反応性)は、課題遂行に伴う脳血流増大のタイミングを示しており、積分値(賦活反応量)は課題遂行に伴う脳血流増大の量を示す。つまり、集積群の患者は、課題遂行時の脳血流の増大が右側頭極と右下前頭回で非集積群の患者よりも低いと言える。一方で、VFTの遂行時の脳血流の増大のタイミングに差はなく、VFTの成績にも有意差は認められなかった。

双極性障害においては、右側頭極の皮質の厚さとワーキングメモリーに負の相関がみられた(24)など、双極性障害と右側頭極との関連を示唆する報告がみられている。また、器質性病変や脳卒中に関連する二次的な情動障害の研究では、右半球の病変は躁症状に関連する(25-26)ことから、双極性障害と右半球の関連が示唆されているが、本研究の結果の一部も双極性障害と右半球の関連を示している。

過去の双極性障害の研究では、集積性のある患者群は家族集積性のない患者群に比較し、Magnetic resonance imaging (MRI)で右下前頭回の体積が大きいとされている(27)。これは機能低下に伴う代償性の体積変化であると考えられており、本研究の結果はこの仮説を支持する。

また、VFTを用いた本研究では、劣位半球である右半球側で有意差が認められた。通常、言語処理に関しては、右半球より左半球が優勢であるが、双極性障害患者ではVFT中の左半球の優勢さが低下しているとされ(28)、相対的な右半球の関与が示唆されており、本研究の結果の一部と合致している。光トポグラフィー検査を用いた失語症回復過程の研究では、経過によっては右半球での言語活動がみられ、右半球による言語機能の代償が示されている(29)。この点を考慮すると、家族集積群の患者では、その代償過程が非集積群よりも不十分であると言える。

さらに、代償の程度は個体差が大きいいため、家族集積群と非集積群とを比較した場合、VFTの結果の差としては明瞭に現れなかった可能性がある。

3. 罹病期間と光トポグラフィー検査の所見

集積群ではいずれのチャンネルでも積分値(賦活反応量)、重心値(賦活反応性)と罹病期間に有意な相関は認められなかった。非集積群では右側頭極に対応するチャンネル44でのみ積分値(賦活反応量)と罹病期間に負の相関が認められた。これは、家族集積性のない双極性障害では、罹病期間が長くなるにつれて右側頭極の賦活反応量が小さくなる事を示しており、進行性の変化と捉えることができる。

双極性障害は、寛解期を含む全ての段階で、持続注意、記憶、遂行機能など広範な認知機能障害が指摘されており(30)、気分エピソードの再発や罹病期間とともに言語記憶や作業記憶などの認知機能障害が悪化するとの報告がある(25)。一方では、こうした疾患の進行による認知機能への影響は明らかではないとの報告もある(31)。

このように、双極性障害の罹病期間による認知機能への影響について一定の見解はない。VFTを用いた本研究では、集積群と非集積群で罹病期間の影響が異なっており、過去の研究で双極性障害の認知機能が一定しなかった原因として遺伝的背景の関与が考えられる。本研究の結果をふまえると、今後の研究では罹病期間と認知機能の関係は家族集積性の有無で分けて解析することが不可欠と言える。

また、これまでに家族集積性の有無で双極性障害の大脳皮質機能を検討した報告はない。今回、光トポグラフィー検査を用いて大脳皮質機能を測定したが、光トポグラフィー検査は脳表の血流変化から大脳皮質機能を測定するため脳構造が関与する。本研究では、家族集積性の有無で大脳皮質機能と罹病期間との関係に差異が認められたが、過去のMRI研究では家族集積性の有無で右膝下前頭前野の体積に有意差が認められ、家族集積性の有無で脳構造が異なることが指摘されており(32)、本研究の結果からも、同じ双極性障害でも家族集積性の有無で生物学的背景要因が異なる可能性がある。今後はより空間分解能に優れたfMRIなどの手法を光トポグラフィー検査に併用し、双極性障害の生物学的背景要因を明らかにしていく必要がある。

4. まとめ

本研究では、臨床診断とNIRS診断が一致した双極性障害の患者を家族集積性の有無で2群に分け、光トポグラフィー検査の前頭部・側頭部所見を検討した。集積群は罹病期間に関わりなく右側頭極と右下前頭回眼窩部の積分値(賦活反応量)が小さく、非集積群は右側頭極の積分値(賦活反応量)と罹病期間で負の相関が認められた。これらの結果から、同じ双極性障害でも家族集積性の有無で、脳構造だけでなく、その機能も異なる可能性が示唆された。また、本研究の結果からは、一般的には双極性障害と分類される中でも異種性が認められ、それを客観的に分類できたとと言える。

本研究の制約としては、方法論的な問題として、NIRS装置の[oxy-Hb]は絶対値ではなく、ベースライン課題遂行時からの相対値であり解釈の際に注意が必要である。また、比較的軽度のうつ状態の患者が多く、重度のうつ状態の患者で測定した所見が同様となるかは、今後の検討が必要である。他にも家族集積性の定義が若干曖昧なことや、向精神薬の影響が無視できない点が本研究の限界だが、今後の双極性障害の研究では、家族集積性ないし遺伝的要因を考慮した研究デザインが必要である。

結 語

光トポグラフィー検査を用いて双極性障害の家族集積性について調べた。集積群は、罹病期間に関わりなく右下前頭回眼窩部・右側頭極の積分値(賦活反応量)が有意に小さかった。非集積群では、右側頭極の積分値(賦活反応量)と罹病期間に有意な負の相関を認めた。本研究の結果から、双極性障害は家族集積性の有無で生物学的背景要因が異なる可能性が示唆された。

利益相反の開示

本論文に関する著者の利益相反はない。

稿を終えるにあたり、御指導および御校閲いただきました本学精神神経科学教室の川崎康弘教授に深謝いたします。また、研究の遂行および論文作成に際して直接御指導いただきました精神神経科学教室の渡辺健一郎講師に御礼申し上げます。また、御教授いただきました精神神経科学教室各位に謝意を表します。最後に、本研究に協力して下さった被験者の皆様に心より感謝します。本研究の一部は平成24年度公益信託 松原三郎記念精神医学育成基金 研究奨励金「松原記念奨励賞」の援助を受けたものです。

文 献

- Drancourt N, Etain B, Lajnef M et al: Duration of untreated bipolar disorder : missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2013; **127**: 136-44.
- 福田正人, 須田真史, 亀山正樹ほか: 精神疾患におけるNIRSの意義. 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, 東京, 中山書店, 2009; 40-51.
- 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会, 福田正人, 三國雅彦: NIRS検査法の標準化の試み. 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, 東京, 中山書店, 2009; 222-31.
- 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: 多数データ・個別データの解析. 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, 東京, 中山書店, 2009; 232-47.
- 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: NIRS(光トポグラフィー検査). *臨床精神医学* 2010; **39**: 738-44.
- 福田正人: 評価の書き方. 福田正人(監), 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, 東京, 中山書店, 2011; 64-6.
- 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: 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」-. *MEDIX* 2010; **53**: 30-5.
- Brotman MA, Kassem L, Reising MM et al: Parental diagnosis in youth with narrow phenotype bipolar disorder or severe mood dysregulation. *Am J Psychiatry* 2007; **164**: 1238-41.
- Wozniak J, Faraone SV, Martelon M et al: Further evidence for robust

- familiality of pediatric bipolar I disorder : results from a very large controlled family study of pediatric bipolar I disorder and a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; **73**: 1328-34.
10. Strober M, Morrell W, Burroughs J et al: A family study of bipolar I disorder in adolescence. Early onset of symptoms linked to increased familial loading and lithium resistance. *J Affect Disord* 1988; **15**: 255-68.
 11. Klimes-Dougan B, Desjardins CD, James MG et al: The development of thought problems: a longitudinal family risk study of offspring of bipolar, unipolar, and well parents. *Dev Psychopathol* 2013; **25**: 1079-91.
 12. Ferreira GS, Moreira CR, Kleinman A et al: Dysfunctional family environment in affected versus unaffected offspring of parents with bipolar disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2013; **47**: 1051-7.
 13. Baldessarini RJ, Tondo L, Vazquez GH et al: Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry* 2012; **11**: 40-6.
 14. Lin PI, McInnis MG, Potash JB et al: Clinical correlates and familial aggregation of age at onset in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2006; **163**: 240-6.
 15. Potash JB, Chiu YF, MacKinnon DF et al: Familial aggregation of psychotic symptoms in a replication set of 69 bipolar disorder pedigrees. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003; **116B**: 90-7.
 16. Malhi GS, Ivanovski B, Hadzi-Pavlovic D et al: Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disord* 2007; **9**: 114-25.
 17. Zanelli J, Reichenberg A, Morgan K et al: Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *Am J Psychiatry* 2010; **167**: 78-85.
 18. Robinson LJ, Ferrier IN: Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord* 2006; **8**: 103-16.
 19. Suto T, Fukuda M, Ito M et al: Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry* 2004; **55**: 501-11.
 20. Dieler AC, Tupak SV, Fallgatter AJ: Functional near-infrared spectroscopy for the assessment of speech related tasks. *Brain Lang* 2012; **121**: 90-109.
 21. 心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会, 福田正人, 三國雅彦: NIRSデータ解析法. 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, 東京, 中山書店, 2009; 229-30.
 22. 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**: 250-62.
 23. 福田正人: 多施設共同研究データによる鑑別アルゴリズム. 福田正人(監), 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, 東京, 中山書店, 2011; 59-63.
 24. Hartberg CB, Sundet K, Rimol LM et al: Brain cortical thickness and surface area correlates of neurocognitive performance in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and healthy adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; **17**: 1080-93.
 25. Bearden CE, Hoffman KM, Cannon TD: The neuropsychology and neuroanatomy of bipolar affective disorder: a critical review. *Bipolar Disord* 2001; **3**: 106-50.
 26. Robinson RG, Boston JD, Starkstein SE et al: Comparison of mania and depression after brain injury: causal factors. *Am J Psychiatry* 1988; **145**: 172-8.
 27. Hajek T, Cullis J, Novak T et al: Brain structural signature of familial predisposition for bipolar disorder: replicable evidence for involvement of the right inferior frontal gyrus. *Biol Psychiatry* 2013; **73**: 144-52.
 28. Sommer IE, Vd Veer AJ, Wijkstra J et al: Comparing language lateralization in psychotic mania and psychotic depression to schizophrenia; a functional MRI study. *Schizophr Res* 2007; **89**: 364-5.
 29. 小黒恵司, 横田英典, 渡辺英寿: 光トポグラフィーによる非侵襲的言語機能の計測. *臨床脳波* 2008; **50**: 110-7.
 30. Latalova K, Prasko J, Diveky T et al: Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; **155**: 19-26.
 31. Godard J, Grondin S, Baruch P et al: Psychosocial and neurocognitive profiles in depressed patients with major depressive disorder and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 2011; **190**: 244-52.
 32. Sharma V, Menon R, Carr TJ et al: An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J Affect Disord* 2003; **77**: 167-71.

The Influence of a familial history of mood disorder on the findings of near-infrared spectroscopy for bipolar disorder

Hiroaki Kihara

*Department of Neuropsychiatry, Kanazawa Medical University Graduate School of Medical Science,
Uchinada, Ishikawa 920-0293, Japan*

Introduction: Using near-infrared spectroscopy (NIRS), recent investigations have revealed that the patterns of oxygenated hemoglobin concentrations during cognitive tasks, especially in the frontal region, appeared to differ between patients with various psychiatric diseases. This indicates that NIRS may be able to differentiate depressive states due to psychiatric diseases. The findings of NIRS have been approved as an adjunctive tool for making a diagnosis by the Japanese Labor and Health Administration. However, its clinical validity has not yet been established. In addition, the findings of NIRS in the temporal region might be considered as a state marker although the factors that influence these findings remain unclear.

Objective: To assess the clinical usefulness of NIRS as a diagnostic tool for mood disorder, we investigated patients with bipolar mood disorder who met the criteria of both Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, 4th edition (DSM-IV) and of the formulated manual of NIRS (Fukuda, 2011). In addition, we examined the relationship between the family history of mood disorder and the findings of NIRS in the fronto-temporal region.

Method: The subjects were 32 patients with symptoms that met the criteria of DSM-IV of bipolar disorder. All the patients were evaluated by NIRS, with 20 patients having met the

criteria of bipolar disorder as stipulated in the manual of NIRS. These 20 patients were divided into two groups. One group had a family history of mood disorder while the other group did not. Each group consisted of 10 patients. Between the two groups, the findings of NIRS in the fronto-temporal region, including those obtained from the channels corresponding to the orbitofrontal gyrus, were compared. In addition, any correlations between the findings and duration of illness were also examined.

Results: The patient group with a family history tended to have a more greatly reduced neuronal activity than the patient group without it, especially in the channels corresponding to the right temporal pole and right inferior orbitofrontal gyrus. In the patient group without family history, a significant negative correlation was observed between the NIRS integral value in the right inferior orbitofrontal gyrus and duration of illness. In the patient group with a family history, no significant correlation was observed between the NIRS findings and the duration of illness.

Conclusion: The results suggested that bipolar patients with a family history tended to have a different cortical function in comparison to patients without a family history. Overall, the usefulness of NIRS for the diagnosis of bipolar disorder is suggested.

Key Words: near-infrared spectroscopy, temporal pole, bipolar disorder, family history, duration of illness