

博士論文

論文題目

近赤外線スペクトロスコピーを用いた

大うつ病性障害の状態把握・予後予測に関する縦断的研究

氏名 里 村 嘉 弘

【目次】

0. 要旨	8
1. 序文	9
1.1. 大うつ病性障害について	9
1.1.1. 臨床像と診断基準	9
1.1.2. 疫学と社会的損失	10
1.1.3. 経過と予後	11
1.1.4. 脳画像研究	12
1.2. 生物学的指標の必要性	15
1.2.1. 状態像やうつ症状の重症度の把握のための生物学的指標	15
1.2.1.1. 臨床的意義	15
1.2.1.2. 先行研究と現状	16
1.2.2. 予後予測のための生物学的指標	18
1.2.2.1. 臨床的意義	18
1.2.2.2. 先行研究と現状	19
1.3. 近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy: NIRS)	21
1.3.1. 原理	21
1.3.2. 特徴	24
1.4. 本研究の目的	27

2. 方法	29
2.1. 対象	29
2.2. 臨床指標の測定	32
2.3. 認知賦活課題	34
2.4. 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) による脳機能測定	36
2.5. 統計解析	40
2.5.1. 人口統計学的特徴と臨床指標	40
2.5.2. 各測定時点での平均酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) 変化と うつ症状の重症度・生活における全般的機能との関連と経時的変動	41
2.5.3. 平均[oxy-Hb]変化の 2 時点における一致度	43
2.5.4. 初回測定時の平均[oxy-Hb]変化と 1.5 年後のうつ症状の重症度・生活に おける全般的機能のとの関連	43
3. 結果	45
3.1. 人口統計学的特徴と臨床指標の推移	45
3.2. 各測定時点における語流暢性課題中の賦活反応	49
3.3. 各測定時点における平均[oxy-Hb]変化とうつ症状の重症度・生活における 全般的機能との関連と経時的変動	52
3.3.1. 各測定時点における平均[oxy-Hb]変化とうつ症状の重症度との関連	52
3.3.2. 平均[oxy-Hb]変化とうつ症状の重症度の経時的変動	55

3.3.3. 初回測定時点におけるうつ症状の下位項目の重症度との関連	57
3.3.4. 各測定時点における平均[oxy-Hb]変化と生活における全般的機能との 関連	60
3.4. 平均[oxy-Hb]変化の2時点における一致度	62
3.5. 初回測定時の平均[oxy-Hb]変化と1.5年後のうつ症状の重症度・生活における 全般的機能との関連	63
4. 考察	67
4.1. うつ症状の重症度と前頭側頭領域の賦活反応性の関連	68
4.1.1. 下前頭回領域について	68
4.1.2. 眼窩前頭皮質領域について	70
4.1.3. 上側頭回領域について	71
4.1.4. 1.5年経過時のうつ症状の重症度と賦活反応性の関連	72
4.2. うつ症状の下位項目の重症度と前頭部領域の賦活反応性の関連	73
4.2.1. 「罪責感」の重症度と下前頭回領域の賦活反応性の関連	73
4.2.2. 「自殺」の重症度と眼窩前頭皮質領域の賦活反応性の関連	74
4.3. 生活における全般的な機能と前頭側頭領域の賦活反応性の関連	77
4.4. 中前頭回領域の賦活反応性の経時的な一致度	78
4.5. 左上側頭回領域の賦活反応性と予後との関連	81
4.6. 本研究における限界	84

4.7. 結論	87
5. 引用文献	88
6. 資料	115
7. 謝辞	122

【略称一覧】

[deoxy-Hb]変化：脱酸素化ヘモグロビン濃度変化

[oxy-Hb]変化：酸素化ヘモグロビン濃度変化

[total-Hb]変化：総ヘモグロビン濃度変化

BOLD 信号（Blood oxygenation level dependent signals）：血中酸素濃度依存的信号

CH（Channel）：チャンネル

DALY（disability-adjusted life year）：障害調整生命年

DEP（Depression）：うつ状態

DSM-IV-TR（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text

Revision）：精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版

EEG（Electroencephalogram）：脳波

FDR（False discovery rate）：誤って棄却された真の帰無仮説の割合

fMRI（Functional magnetic resonance imaging）：機能的磁気共鳴画像装置

GAF（The Global Assessment of Functioning）：機能の全体的評定尺度

HAMD17（the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression）：ハミルトンうつ病評価尺

度 17 項目版

ICC（Intraclass Correlation Coefficient）：級内相関係数

ICD-10（International Classification of Diseases: ICD-10）：国際疾病分類第 10 版

IQ（Intelligence Quotient）：知能指数

JART (Japanese Adult Reading Test) : 知的機能の簡易評価

MEG (Magnetoencephalography) : 脳磁図

MRI (Magnetic resonance imaging) : 磁気共鳴画像装置

NIRS (Near-infrared spectroscopy) : 近赤外線スペクトロスコピー

PET (Positron emission tomography) : 陽電子放射断層撮影

REM (Remission) : 寛解状態

QOL (quality of life) : 生活の質

SCID (Structured Clinical Interview for DSM-IV) : 精神科診断面接マニュアル

SD (Standard deviation) : 標準偏差

SPECT (Single photon emission computed tomography) : 単一光子放射断層撮影

VFT (verbal fluency test) : 語流暢性課題

WHO (The World Health Organization) : 世界保健機構

0 要旨

大うつ病性障害における症状や状態像の把握、または予後予測に関する生物学的指標は確立されていない。本研究では、大うつ病性障害患者 45 名に対し、臨床評価と語流暢性課題中の近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）の測定を 1.5 年間隔の 2 時点において縦断的に行った。同一個人内における右下前頭回領域の NIRS 信号の経時的な変動はうつ症状の重症度の変動と関連しており、一方で中前頭回領域の NIRS 信号の経時的な変動は小さかった。また、初回測定時の左上・中側頭回領域の NIRS 信号は 1.5 年後のうつ症状の重症度と関連していた。臨床応用に向けて、さらなる検討が必要であるが、これらより、NIRS により測定された局所脳機能が状態依存性に変動し、また、予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。

1 序文

1.1 大うつ病性障害について

1.1.1 臨床像と診断基準

国際疾病分類（International Classification of Diseases: ICD-10）[1; 2]において、気分障害は以下のように記載されている。「基本障害は、気分または感情の変化で、それは通常は抑うつ（不安を伴うことも伴わないこともある）または高揚の方向に向かう。この気分変化は、通常活動レベルの全般的な変化を伴い、そのほかの症状のほとんどはこういった気分と活動性の変化から二次的に生じたものか、あるいはそれらとの関連で容易に理解出来るものである。これらの障害の大部分は反復性に起こる傾向があり、個々のエピソード（病相期）の発症にはストレスとなる出来事または状況が関連していることが多い。」

気分障害は気分と欲動の障害を主徴とする原因不明の疾患であり、躁状態あるいはうつ状態の病相期を1回または2回以上繰り返すが、そのうちうつ病相のみをもつ場合を一般にうつ病、単極性うつ病、大うつ病性障害などと呼ぶ[3; 4]。DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision）[5] [6]で定められている診断基準において、大うつ病性障害

は、1 回以上の大うつ病エピソードが存在し、かつ、躁病/混合性/軽躁病エピソードが存在しないこと、さらに、大うつ病エピソードが統合失調感情障害に関連するものではなく、統合失調症などの精神病性障害とは重複しないことが基本的な特徴とされる。

大うつ病エピソードは、抑うつ気分または、ほとんどすべての活動における興味または喜びの喪失のいずれかが少なくとも 2 週間持続することを基本的な特徴とする。さらに、上記のいずれかの症状に加え、他の中核症状（食欲・体重の変化；睡眠の変化；精神運動性の焦燥または制止；易疲労性・気力の減退；無価値観・罪責感；思考力・集中力の低下または決断困難；反復的な自殺念慮または自殺企図）を含め、5 つ以上の症状の存在が必要となる。DSM-IV-TR で定められた大うつ病性障害の診断基準および大うつ病エピソードの基準を資料 1、資料 2 に示す[5]。

1.1.2 疫学と社会的損失

米国の調査では、大うつ病性障害の 12 ヶ月有病率は 6.6%で、生涯有病率は 16.2%にのぼり、男性に比し、女性では 2 倍の有病率を示すとされている[7]。発症年齢の分布は幅広く、人生を通じて罹患するリスクを有する[8]。わが国において行われた大規模な調査では、大うつ病性障害の 12 ヶ月有病率は 2.1%、生涯有病率は 6.2%と報告されており[9]、米国と比較すると少なく、世界的に見ると有病率は低いグループに属し

ている[10]。地域、国別に有病率が異なる理由は明らかではないが、有病率が低い地域においては重症例のみが大うつ病性障害と診断されているという可能性や、文化的背景または精神障害への偏見の影響などについて指摘されている[10]。

大うつ病性障害は、ごく日常的に遭遇する疾患であるが、深刻な症状を呈し再発をきたすことがまれではなく、容易に生活機能や生活の質（quality of life: QOL）の低下を招く[11; 12]。さらに、大うつ病性障害は、自殺における最も重要な危険因子であり[13]、自殺企図を行った者のうち、28%が大うつ病性障害に罹患していたという報告がある[14]。本邦からも、大うつ病性障害を含む気分障害を有する患者においては自殺行動のリスクが著しく高く[9]、自殺者数の約半数が大うつ病性障害に該当した[15]という知見が報告されている。また、世界保健機構（The World Health Organization: WHO）は、2004年におけるうつ病の障害調整生命年（disability-adjusted life year: DALY）は第3位に位置し、また、2030年には第1位まで上昇すると推定されると伝えており[16]、その社会的影響は甚大である。

1.1.3 経過と予後

大うつ病性障害において、約半数の患者は40歳以前に初回エピソードを経験する。未治療で経過した場合は6–13ヶ月間エピソードが継続し、治療介入が行われた場合は約3ヶ月に短縮する。また、一定の改善を得た後も治療の継続は必要とされ、治療

開始後3ヶ月未満で抗うつ薬を中断した場合、ほとんどの症例で症状の増悪を呈する。

20－50年程度の長期経過を追跡した研究報告では、50－60%の患者は、初回エピソード以降の再発を認めなかったが、残りの患者においては2回以上のうつ病エピソードを経験していた[17; 18]。20年の経過における平均エピソード数は5－6回とされており、難治化する症例では、エピソードの経験頻度が増え、その期間も延長する傾向がある。初回エピソードで入院した患者において、1年の経過で改善に至るのは約半数にとどまり、経過が長くなるにつれ入院後に改善が得られる患者の割合は減少する。退院6ヶ月後、2年後、5年後までの再発率は、それぞれ25%、30－50%、50－75%と報告されており、エピソードを重ねるごとに重症化していくことも指摘されている[19]。

1.1.4 脳画像研究

大うつ病性障害の病態解明または生物学的指標の確立を目指し、遺伝学的研究や分子生物学的研究など、各分野において研究が進められている。その中でも、脳画像研究は、高感度かつ非侵襲的に生体における広範囲の脳領域を評価することが可能であり、これまでに多数の報告がなされている。

大うつ病性障害の病態形成において、感情処理（emotion processing）、報酬探索

(reward seeking)、感情調整 (emotion regulation) といった神経システムが重要な役割を担っていることが示唆されている[20]。扁桃体や腹側線条体などの皮質下領域は、感情処理や報酬処理に、内側前頭前野や前部帯状回領域においては、感情処理や無意識的・潜在的な感情調整に、さらに外側前頭前野は認知機能や意識的・自発的な感情調整に関与するとされる[21]。また、前頭前野・扁桃体・前部帯状回は神経伝達物質の一つであるセロトニンを介して皮質－辺縁系ネットワークを形成し[22-24]、腹側線条体・眼窩前頭皮質・内側前頭前野は同じく神経伝達物質の一つであるドパミンを介して、報酬系ネットワークを形成していると考えられている[20; 25]。

皮質－辺縁系ネットワークは、特に病態形成の中核を担っており、扁桃体や内側前頭前野といった腹側に位置する領域は、感情評価システム (emotion appraisal system)、前頭前野を含むより背側に位置する領域は、認知コントロールシステム (cognitive control system) と呼ばれる[26-28]。

腹側に位置する領域が担う、感情評価システム (emotion appraisal system) は、感情を生成するとともに自動的・無意識的に感情を調整し、さらに、感情に対する自律神経の反応を制御するとされ[26-28]、複数の画像研究により、大うつ病性障害においては同領域の過活動が病態の形成に寄与することが示されている。扁桃体や内側前頭前野といった領域においては、否定的な感情刺激に対して過剰な反応性を示すことが一致した知見として繰り返し報告されており[29-32]、安静時の扁桃体領域の活動について検討した研究でも、血流増加や代謝亢進が認められることが示されている[33; 34]。

他方、より背側に位置する領域が関与する認知コントロールシステム（cognitive control system）は、感情の入力に対して認知機能を介した処理を行うことで、感情の自発的・意識的な調整を行うとされ、その低活動が病態の形成に影響を及ぼしていることが示されている[26-28]。脳機能画像についてのメタアナリシスにおいて、背外側前頭前野や上側頭回といった領域では、否定的な感情刺激に対する反応性低下、安静時の活動性低下が示されており、さらに、抗うつ薬治療によりこれらの活動・反応性の正常化することが指摘されている[35]。

これらの領域からなるネットワークの異常（腹側領域の過活動および背側領域の低活動）により、感情における否定的なバイアス、認知機能障害、自律神経症状といった大うつ病性障害の症状の発現に繋がる[26; 36]。

1.2 生物学的指標の必要性

1.2.1 状態像やうつ症状の重症度の把握のための生物学的指標

1.2.1.1 臨床的意義

大うつ病性障害の診断や治療は、多様な症状に対する臨床家による主観的な判断にもとづいて行っているのが現状である。そのため、臨床家と患者の間で、症状や状態像の評価が必ずしも一致せず、結果として望まざる事態を招くこともまれではない。

臨床家によって他覚的に寛解状態にあると評価された大うつ病性障害患者のうち、約半数は自覚的には寛解しているとは感じていなかったという報告がある[37]。一方で、臨床家からの他覚的な評価としては軽症のうつ状態にあると判断された患者のうち、約 25%の患者は自覚的には寛解していると考えていた[38]。患者の症状を過小評価することで、患者本人の自覚的な苦痛を見逃し、適切な追加の治療介入がなされない可能性があり[39]、通院の中断や服薬アドヒアランスの低下にも繋がりうる。また、患者の症状を過大評価することは、不必要な投薬を助長し、また、適切な治療ステップの進展が行われないといった事態を招く可能性がある。

そのため、症状や状態像に関連した指標として、臨床家と患者、または家族などの援助者の間で共有可能な、より客観的な生物学的指標の開発が喫緊の課題となってい

る。

1.2.1.2 先行研究と現状

大うつ病性障害における症状または状態像を客観的に評価出来る生物学的指標は、未だ確立されていない。近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いた研究において、症状やその他の状態像に関連した指標との関連についての報告は複数なされているものの、一致した見解は得られていない。

大うつ病性障害患者群と健常対照群との間で、NIRS により測定された賦活反応性が異なることを示す報告は、これまでに数多く行われている。語流暢性課題[40-46]や作業記憶課題[47; 48]といった認知賦活課題中の前頭側頭領域の賦活反応性の低下は、一致した所見として多数報告されている。前頭側頭領域のうち、外側前頭前野は、認知機能や意識的・自発的な感情調整に関与し[21]、また、側頭部の一部の領域（上側頭回領域）では扁桃体、眼窩前頭皮質、前部帯状回と協同し、感情処理や社会認知に関わっている[49-51]。先行研究で認められる認知賦活課題中の反応性低下は、これらの領域の機能異常を反映していると考えられる。

これらの異常が、うつ症状の重症度や生活における機能などの、状態像によって変化する指標に伴って変動する、すなわち、状態依存性 (state dependent) の変動をきたすことを示唆する NIRS 研究があるものの、一致した報告は少ない。うつ症状の重症

度について、Noda らは右前頭前野における語流暢性課題中の賦活反応性と負の相関を示すことを報告している[43]。一方で、前頭前野領域における認知賦活課題に対する賦活反応性は、状態依存的な変化をきたさないことを示唆する報告もある。Zhang らは、語流暢性課題や作業記憶課題などの認知賦活課題を用いた 14 の研究についてのメタアナリシスを行い、大うつ病性障害の各状態像において、健常者と比較した前頭前野領域の[oxy-Hb]変化の効果量を算出した。結果として、寛解群、非寛解群で、それぞれ-0.75、-0.74 という効果量が得られており、いずれの状態像においても健常対照群と比較して同等の低下を示すことが示唆されている[52]。また、不安症状と強迫症状を伴う大うつ病性障害患者を対象とした研究では、語流暢性課題中の両側前頭前野領域の賦活反応性とうつ症状の重症度が正の相関を示しており、Noda らの報告と異なる結果が示されている[53]。

また、うつ症状と同様に状態依存的に変化すると考えられる、生活における全般的な機能（全体的評定尺度〔The Global Assessment of Functioning: GAF〕により測定）と NIRS 信号との関連についてもいくつかの報告がなされているが、必ずしも一致した知見は得られていない。背外側前頭前野領域および腹外側前頭前野領域[46]や、側頭部領域[45]の賦活反応性との正の相関関係が示されている一方で、Noda らの研究においては、前頭側頭領域において同様の相関を認めなかった[43]。

このように、大うつ病性障害を対象とした横断的 NIRS 研究により、認知賦活課題中の前頭側頭領域における賦活反応性の低下は繰り返し報告されているものの、この

異常の状態依存的な変動性についての一致した見解は得られていない。一時点 NIRS 測定によって得られる賦活反応性においては、うつ症状の重症度など、NIRS 測定時の状態に依存する要因に加え、光路長、頭蓋骨の厚さや脳構造、またはその他の何らかの遺伝的要素など、状態に依存せず、かつ個人間で異なる要因が混在している可能性がある。そのため、NIRS 信号の低下における状態依存的な変動について、より詳細に検討するためには、同一個人内の経時的変化を捉えるための縦断的研究が必要である。

1.2.2 予後予測のための生物学的指標

1.2.2.1 臨床的意義

大うつ病性障害において再発や慢性化を呈することがまれではないことは、多くの研究で指摘されている。うつ病の基準に該当した患者のうち、33.5%の患者は1年後も同様の基準を満たしていた[54]という報告がある。また、プライマリーケアの場面で大うつ病性障害と診断された患者の自然経過を39ヶ月追跡した研究では、43%の患者が寛解状態にあったものの、17%の患者においてうつ症状が慢性的に遷延しており、残りの40%においては変動性の経過を示していた[55]。また、大うつ病性障害患者を18ヶ月追跡した研究では、25%の患者において寛解が得られていたが、25%の患

者で症状が遷延し、残りの 49%では閾値以下のうつ症状が残存しているか、または再発を来していた[56]。さらに同研究では、初回のうつ症状が強いほど、症状が遷延しやすく、また再発を来すまでの期間が短かったと報告されている。

症状の遷延や再発の予測に関連する因子を把握することにより、その予防や、治療・支援の計画立案における有意義な情報がもたらされると考えられる。これまで、高年齢、教育歴の低さ、うつ症状の強さなど[55-57]、いくつかの項目について、症状の遷延化や再発との関連が指摘されているが、その生物学的基盤は明らかにされておらず、予後予測に有効な生物学的指標は未だ確立されていない。

1.2.2.2 先行研究と現状

生物学的指標による予後予測の可能性を示唆する報告は少ないものの、脳画像を用いた観察研究がいくつかある。Frodl らは、大うつ病性障害患者を 1 年間追跡した形態的 MRI 研究について報告している。同研究では、1 年間の追跡時に寛解状態にあった患者群と比較して、非寛解状態にあった患者群では、初回計測時における海馬体積が小さかった[58]。また、fMRI により、感情的な表情を提示した際の扁桃体の賦活反応性について検討した研究では、初回計測時の扁桃体の賦活反応性が高いほど、8 ヶ月後のうつ症状の重症度が低いという結果が得られている[59]。また、Miller らは、PET を用いて、大うつ病性障害群と健常対照群におけるセロトニントランスポーター

の結合を測定し、1年後のアウトカムとの関連を検討した。結果として、非寛解群では、健常対照群に比し、初回計測時の扁桃体と前部帯状回におけるセロトニントランスポーターの結合が小さかった[60]。

神経認知機能が予後に関連することを示した研究もある。入院加療により寛解が得られた患者について、6ヶ月後に再発を来した者とそうでない者を比較したところ、再発を来した者では初回計測時における分割的注意（divided attention）機能が低い傾向が見られた。分割的注意とは、複数のタスクを同時にモニターする高次の脳機能であり[61]、fMRI 研究において、前頭前野領域がその機能に重要な役割を担っていることが示されている[62; 63]。また、Alexopoulos らは、前頭前野領域が関与する[64]とされる実行機能（executive function）を評価し、予後予測の可能性について検討している。著者らは、治療による寛解後、2年間の追跡を行い、初回計測時の実行機能の低下により、再発・再燃を予測出来ることを示している[65]。

このように、脳画像研究や神経認知機能についての検討から、扁桃体や前頭前野といった大うつ病性障害の病態形成に関連するとされる領域[26; 36]の変化は、症状の遷延や再発といった予後の形成に寄与している可能性が示唆される。

1.3 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)

1.3.1 原理

近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) は、近赤外光が皮膚や骨などの生体組織における透過性が高く、一方でヘモグロビンに吸収されやすいという特徴を利用して、組織内のヘモグロビンの変化を検出するためのツールである[66]。ヘモグロビンの酸素化の状態（酸素化ヘモグロビンおよび脱酸素化ヘモグロビン）によって、ヘモグロビンの吸光係数の波長依存性が異なるという性質を利用し、2つの異なった波長の近赤外光を用いることで酸素化ヘモグロビン濃度変化（[oxy-Hb]変化）と脱酸素化ヘモグロビン濃度変化（[deoxy-Hb]変化）、およびそれらの合計である総ヘモグロビン濃度変化（[total-Hb]変化）が算出される。

ヒトの頭皮に対して、照射プローブと検出プローブを 3cm 程度の間隔で設置した場合、照射プローブから出た光は頭皮から頭蓋骨、髄液層を経て、脳組織を散乱しながら、また、光の一部は主にヘモグロビンによって吸収されながら通過し、再び髄液層、頭蓋骨、頭皮を経て検出プローブによって捉えられる。この際、近赤外光は散乱しながら U 字型の経路をたどり、結果として頭表から 2–3cm 程度の深さの血液量変化を検出されている[67] [68-71]。通常、入射した光が生体内を散乱しながら通過した経路の長さ（光路長）は測定が不可能であるため、NIRS 装置によって実際に算

出される測定値は[oxy-Hb]変化または[deoxy-Hb]変化と部分実効光路長（脳組織内を伝播した距離）の積として求められる[72]。そのため、一般的な測定値の単位は $\text{mM} \cdot \text{mm}$ （ミリモル・ミリメートル）となる。また、光路長とプローブ間の距離の比で算出される光路長因子は個人間や測定部位間で 10–20% 程度の差があることがわかっており[73-75]、測定値に影響を及ぼしている可能性について留意する必要がある[76]。

脳の神経細胞が活動する際に、酸素およびグルコースの代謝に伴って脳循環が変化する[77]機構は神経血管カップリングと呼ばれ[78]、NIRS や fMRI (Functional magnetic resonance imaging : 機能的磁気共鳴画像装置)、SPECT (Single photon emission computed tomography : 単一光子放射断層撮影)、PET (Positron emission tomography : 陽電子放射断層撮影) といった脳機能画像検査法は、この機構にもとづき、脳循環または脳代謝の変化を測定し神経活動を二次的に測定する。

脳循環の反応は、神経活動の数秒後に生じ[79; 80]、血流速度の変化と血管床面積の変化という 2 つのメカニズムにより規定される。NIRS によって得られる測定値は、主に毛細血管のヘモグロビン濃度を反映しているとされており[81]、毛細血管では、脳循環増加の際に血流速度と血管床面積の増加をきたし、酸素化ヘモグロビンは一般に増加を示す。一方で、脱酸素化ヘモグロビンは血流増加と血管床面積増加のバランスによる wash out の程度により、増加することも減少することもありうる[76]。fMRI の BOLD (Blood oxygenation level dependent signals) 信号は、主に血管床面積の変化が小さい細静脈の脱酸素化ヘモグロビンの変化を反映しているとされ[82]、NIRS 信号と

の関連については多くの比較検討がなされている。[oxy-Hb]変化、[deoxy-Hb]変化、[total-Hb]変化のいずれの指標も BOLD 信号との相関が認められているが、[oxy-Hb]変化および[total-Hb]変化との相関が高いとする報告と[83; 84]、[deoxy-Hb]変化との相関が高いとする報告がある[85; 86]。

同一健常被検者における種々の課題を用いた経時的検討により、NIRS 検査による測定結果が一定の再現性を有することが示されている[87-89]。語流暢性課題中の前頭葉機能については、Schecklmann ら[89]は、健常成人 15 名を対象として、3 週間後、および 1 年後に、Kakimoto ら[87]は、健常成人 20 名を対象として、2 ヶ月後にそれぞれ再検査を行い、一定の再現性を示している。しかしながら、NIRS により測定された信号において、脳活動に関連するもの以外の成分が含まれている可能性については十分留意する必要がある。実際に、前頭前野領域において、語流暢性課題中に測定した NIRS 信号のうち大部分が皮膚血流によるものであったという報告がなされている[90]。一方で、より最近の研究では、作業記憶 (working memory) 課題中に NIRS、fMRI、レーザードップラー流量計の同時計測が行われ、NIRS 信号は、頭蓋外の軟組織における BOLD 信号や皮膚血流よりも、灰白質由来の BOLD 信号との間で高い相関を認めることが示されている[91]。さらに、複数の間隔でプローブを設置することで、計測部の浅部および深部のヘモグロビン濃度変化の測定を可能とした NIRS 信号装置を用い、さらに、レーザードップラー流量計を同時計測（語流暢性課題や作業記憶課題を含む複数の課題中）した研究では、NIRS 信号の約 50%程度は計測部の深部の成分

に由来するものであったと報告している[92]。これらの結果は、NIRS 信号が少なくとも部分的には脳活動に関連していることを示唆するものであるが、それ以外の成分による影響についてもさらなる検討を重ねる必要がある。

1.3.2 特徴

表 1 に NIRS と他の脳画像検査の特徴の比較を示した[93]。他の脳画像検査と比較すると、空間分解能が低く、また脳深部領域は測定出来ないという点は大きな制約となる。一方で、非侵襲的で簡便な検査法であり、また、被検者は自然な姿勢で検査を受けることが出来ることから、精神症状を有する患者においても比較的低ストレスな環境下での測定が可能となる。2000 年以降、精神疾患を対象とした NIRS 研究の報告は増加しており、大うつ病性障害などの気分障害に関連した検討以外にも、統合失調症、パニック障害、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、摂食障害、広汎性発達障害、注意欠陥多動性障害、認知症など、様々な精神神経疾患についての報告が進んでいる。

表 1 NIRS と他の脳画像検査との比較 (Koike ら[93]より一部改変)

	NIRS	fMRI	PET	EEG	MEG
測定範囲	皮質表面	脳全体	脳全体	皮質表面 (水平方向)	皮質表面 (垂直方向)
時間解像度 (秒)	0.1	2-3	≥ 10	0.01	0.01
空間解像度 (mm)	20	5	10	20	10
侵襲性	なし	なし	放射性リガンド を使用	なし	なし
脳皮質外組織 の影響	いくらかあり	ほとんどなし	ほとんどなし	いくらかあり	なし
体動による影響	小	大	大	大	大
ヘッドレスト	無	有	有	無	有
機器のサイズ	小型・可搬性あり	大型・据付	大型・据付	大型 (研究用)	大型・据付
初期費用 (円)	数千万	数億	数億	数千万	数億
測定・維持費用	低	中	高 (放射性 リガンド)	低	中

略語 : NIRS (Near-infrared spectroscopy) : 近赤外線スペクトロスコピー

fMRI (Functional magnetic resonance imaging) : 機能的磁気共鳴画像装置

PET (Positron emission tomography) : 陽電子放射断層撮影

EEG (Electroencephalogram) : 脳波

MEG (Magnetoencephalography) : 脳磁図

2014 年 4 月には、D236-2 の 2「抑うつ症状の鑑別診断の補助に使用するもの」として保険収載され、うつ病として治療を行っている患者であって、治療抵抗性であり、統合失調症又は双極性障害との鑑別が必要な患者において、鑑別診断の補助としての使用が認められている。あくまでも鑑別診断の「補助」という位置づけであり、検査の適切な運用に十分留意する必要があるが、機能性精神疾患においてはじめて臨床検査が承認されたことは特記すべきことであると言える。

保険収載された検査においては、NIRS 測定中の認知賦活課題として、一般的に語流暢性課題が用いられる。同課題は、ほとんどの精神疾患患者において手順を間違えずに施行することが可能であり[94]、精神疾患における NIRS 研究において最も使用されることの多い課題の一つである。語流暢性課題は、長期記憶からの想起に加え、答えた言葉に関する作業記憶、不適切な言葉を発しないための抑制機能や、注意持続機能、実行機能といった複数の認知機能を動員して行われるとされる[95-97]。大うつ病性障害患者においても語流暢性課題の成績が低下することが示されており、同課題を用いた NIRS 研究では、大うつ病性障害において前頭側頭領域の広範囲で賦活反応性が低下することが繰り返し報告されている[40-46]。

1.4 本研究の目的

前頭側頭領域は、認知コントロールや意識的・自発的な感情調整（外側前頭前野）[21]、報酬処理（眼窩前頭皮質）[20; 25]、感情処理や社会認知（上側頭回）[49-51]といった機能を担い、各領域が異なった機序で大うつ病性障害の病態または症状の形成に関与していることが示唆されている。一方で、これらの機能異常が状態依存的に変動するのか、あるいは、状態依存的な変動が小さく、疾患発症への脆弱性や疾患への罹患そのものに関連した特徴など、状態に依存しない何らかの特徴を反映しているのか、これまでの横断研究からは明らかにされていない。本研究では、症状の重症度や状態像（うつ状態や寛解状態）の形成に脳機能が関与し、症状・状態像の変動に伴い状態依存的に脳機能も変動する部位と、一方で、そのような状態依存的な脳機能の変動が小さい部位が存在するとの仮説を立てた。

また、現時点では報告が少なく、一致した見解は得られていないものの、大うつ病性障害の病態形成に関与するとされているいくつかの脳領域の形態的または機能的特徴や、それらの領域が担う神経認知機能が、予後に関与する可能性が指摘されている。そのため本研究では、これまで大うつ病性障害における異常が繰り返し報告されている前頭側頭領域の機能が、症状の重症度や状態像の予後に影響を及ぼすとの仮説を立てた。

これらを検証するため、（I）語流暢性課題中の NIRS 信号と症状・状態像が関連

する部位についての横断的検討を行い、（Ⅱ）同一個人内の経時的な症状・状態像の変動にともない、NIRS 信号も変動を示す部位について、縦断的検討を行った。また、（Ⅲ）同一個人内における NIRS 信号の経時的な変動が小さい部位についての検討を加えた。さらに、予後への影響について、（Ⅳ）初回測定時の NIRS 信号と 1.5 年後の症状・状態像との関連を検討した。

本研究は、非侵襲的・簡便に繰り返し施行できるツールである NIRS 検査を用いて、大うつ病性障害の状態依存性の脳機能の変動について、また、前頭側頭領域の脳機能の予後への影響について調査したはじめての縦断的報告である。

2 方法

2.1 対象

東京大学医学部附属病院精神神経科の外来通院中または入院中に下記の基準を満たし、研究協力の同意が得られ、初回測定時（time0: T0）の臨床評価および NIRS 検査を行った 165 名に対し、1.5 年経過後（time1.5: T1.5）に手紙・電話による研究参加の呼びかけを行った（図 1）。包含基準は、DSM-IV-TR [5]に準拠した精神科診断面接（Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders: SCID-I）[98] [99]を行った上で、初回測定時に大うつ病性障害の診断基準（資料 1）を満たした者とした。除外基準は、知的機能の簡易評価（Japanese Adult Reading Test: JART）[100; 101]を用いて計測した病前知能指数（Intelligence Quotient: IQ）が 70 未満の者、神経疾患（明らかな認知症を含む）を有する者、5 分以上の意識消失を伴う頭部外傷の既往を有する者、アルコールまたは違法薬物の乱用・依存の既往を有する者とした。1.5 年経過時に協力が得られた 68 名（41.2%）のうち（来院調査：54 名、手紙によるアンケート調査のみ：14 名）、NIRS 検査を含む来院調査に参加し、かつ、1.5 年時点においても基準を満たした 45 名（1.5 年時点で他院通院中の患者を含む）を対象とした。本研究は、東京大学医学部倫理委員会により承認（認証番号 3202-(6)）されており、ヘルシンキ宣言に基づいた研究主旨の説明を十分に行った上で、すべての患者から書面による同

意を得た（資料3）。

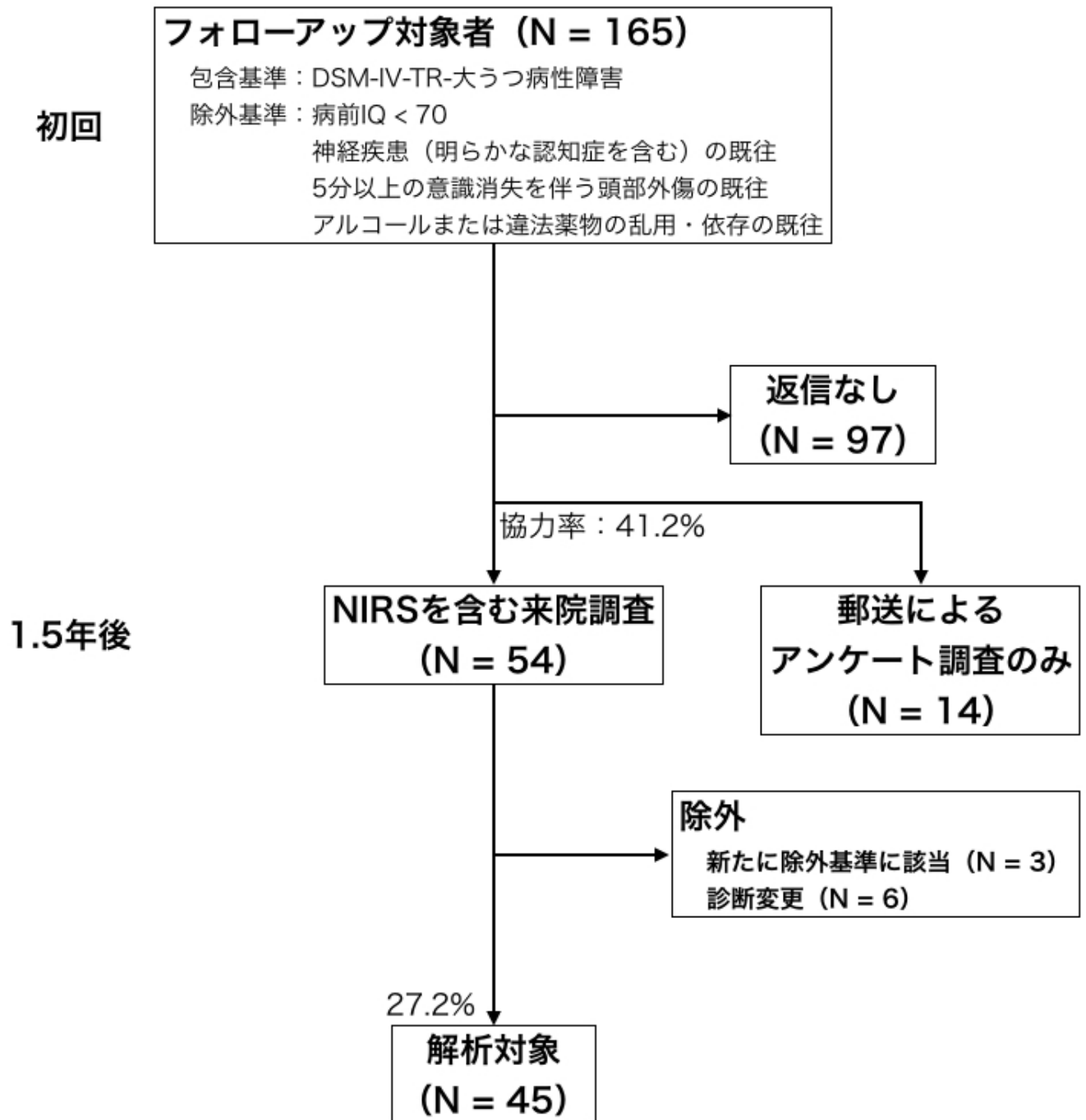


図1 本研究のデザインと対象

略語： DSM-IV-TR：精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版；NIRS：近赤外線スペクトロスコピー；IQ：知能指数

2.2 臨床指標の測定

初回測定時および 1.5 年後の 2 時点において、うつ症状の重症度評価としてハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版 (the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression: HAMD17) [102] [103]、生活における全般的な機能の評価として、機能の全体的評定尺度 (The Global Assessment of Functioning: GAF) [6]を取得した。NIRS 検査時に抗うつ薬、抗不安薬、抗精神病薬、抗パーキンソン薬を内服していた患者においては、それぞれイミプラミン、ジアゼパム、クロルプロマジン、ビペリデンの等価換算値を算出した。また、それぞれの薬剤を内服している患者の数も算出した。本人および家族より詳細に病歴を聴取し、DSM-IV-TR による大うつ病性障害の診断基準を初めて満たした時期を推定し、発症時期 (年齢) とした。

HAMD17 は、抑うつ気分、罪業、自殺、入眠障害、熟眠障害、早朝睡眠障害、仕事と興味、激越、精神的不安、身体についての不安、消化器系の身体症状、一般的な身体症状、性欲減退、心気症、実質的な体重変化、病識の各項目で構成され、過去 7 日間の症状の重症度をそれぞれ 0-4 点 (項目により 2 点 ; 計 0-52 点) で評価する [102]。点数が高いほど重症であることを示し、うつ症状の一定の改善を意味する寛解 [104]の基準は計 7 点以下[104]と設定した。また、GAF は、心理的、社会的、職業的機能についての総合的な評価を行うための指標であり、「いくつかの軽い症状がある、または社会的、職業的または学校の機能に、いくらかの困難があるが、全体的には、

機能はかなり良好であって、有意義な対人関係もかなりある」などといった 10 のカテゴリーを用いて、0－100 点の範囲で評価を行う。より包括的な評価であり、点数が高いほど機能が良好であることを示す[6]。

2.3 認知賦活課題

160 秒間のブロックデザインによる語流暢性課題（VFT: verbal fluency test）を施行した。同課題は課題前区間（30 秒）、課題区間（60 秒）、課題後区間（70 秒）の 3 つの区間で構成される（図 2）。課題区間においては、コンピューターにより音声にて提示される音節から始まる単語を可能な限り多く発語し、課題前区間および課題後区間においては、課題区間中の発語に関連した脳活動と動作による影響を除去する目的で、母音（「あ」「い」「う」「え」「お」）を繰り返し発語する。また、課題区間中は、患者がスムーズに単語を算出し沈黙時間を減ずる目的で、20 秒毎に異なる音節を提示（1 番目：「と」または「あ」または「な」、2 番目：「い」または「き」または「せ」、3 番目：「た」または「お」または「は」）される設定となっている。測定に先立ち、課題施行についての説明・例示 VTR を提示し、その中で短時間の練習を行い、自然な状態で課題が遂行されることを確認した。また、課題区間中に適切に発語された総語数を課題成績として記録した。

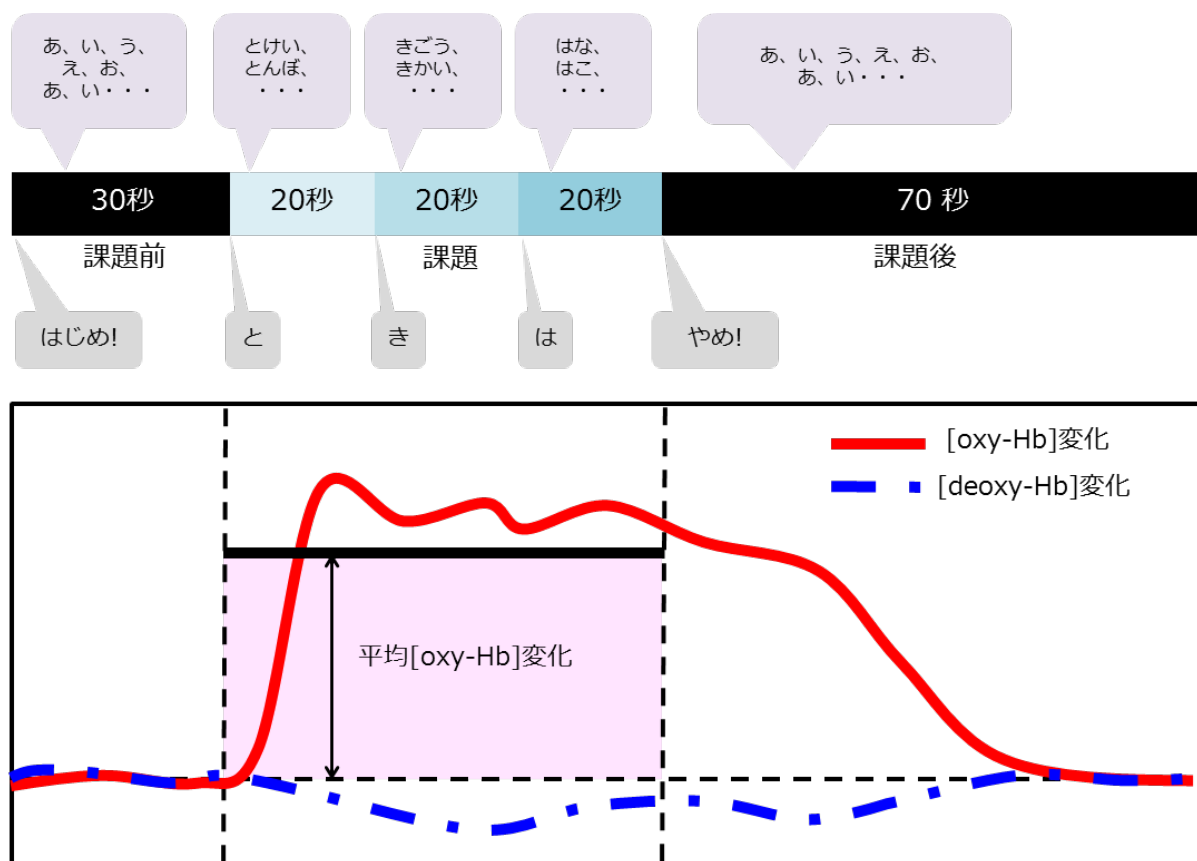


図2 語流暢性課題と NIRS 測定で得られる波形例

課題は全 160 秒間で、60 秒間の課題区間と、前 30 秒および後 70 秒からなる課題前区間および課題後区間からなる。課題区間では指定された 1 語で始まる単語を出来るだけ多く作り発語するよう被検者に指示した。また、異なる単語を 20 秒毎に呈示するという改変を加え、被検者が発語しない時間を減らし、患者群と健常者群との課題成績に大きな差異が出ないようにした。語流暢性課題前後に「あ・い・う・え・お」を単純に繰り返す対照課題を採用し、発語による脳活動を差し引くことで、語流暢性課題に起こった変化（平均[oxy-Hb]変化）を検討した。

2.4 近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）による脳機能測定

52 チャンネルの多チャンネル NIRS 装置（日立メディコ社：ETG-4000）（図 3）を使用し、Modified Lambert Beer 則[105]に基づいて、異なる 2 つの波長（695nm と 830nm）の近赤外光を用いることで [oxy-Hb]変化と [deoxy-Hb]変化およびそれらの合算値である [total-Hb]変化を算出した。照射プローブ・検出プローブ間の距離は 3.0cm に設定されており、照射プローブと検出プローブの間の測定領域を「チャンネル」と呼ぶ。本研究では、3×11（縦×横）にプローブを配置したホルダーを用いて、最下列のプローブが、脳波計測の際に用いられる国際 10-20 法における Fp1-Fp2 ライン上に一致するように設置し、それぞれの領域を CH1-52 とした（図 4）。NIRS プローブを装着した状態で形態的 MRI 計測を行った過去の検討において、各チャンネルの測定部位が推定されており[106]、これらの領域は両側の前頭前野領域（上・中・下前頭回）と前部側頭皮質領域に相当する部位からヘモグロビン濃度を測定出来る（図 4）。

また、解析に先立ち、測定した NIRS 信号に以下の処理を行った。NIRS 装置の時間分解能は 0.1 秒に設定したが、微細な体動によるアーチファクトや脈拍の影響を除去するため、5 秒間の移動平均処理を行った。次に、課題終了の一定時間後には賦活反応性がもとのレベルまで戻るという仮定のもと、課題前区間 10 秒と課題後区間 55 秒のうち最後の 5 秒を前後の基線として一次補正を施した。

さらに、経験的に示唆されている 3 種類のノイズアーチファクト（高周波ノイズ、

低周波ノイズ、無信号) と、体動によるアーチファクトについては、先行研究に基づき、これらが混入しているチャンネルを除外するためのコンピューターアルゴリズムを適用して解析から除外した[45; 107]。高周波ノイズを有するチャンネルとして、4つの区間 (20–35 秒、35–50 秒、50–65 秒、65–80 秒) における[oxy-Hb]変化、[deoxy-Hb]変化、[total-Hb]変化の標準偏差 (SDOxy、SDDeoxy、SDTotal) を算出し、全ての区間において $SDOxy > SDTotal \times 4$ かつ $SDDeoxy > SDTotal \times 4$ を満たす場合と定義した。低周波ノイズを有するチャンネルとして、全区間 (課題前区間 10 秒 + 課題区間 60 秒 + 課題後区間 55 秒) における[oxy-Hb]変化、[deoxy-Hb]変化の標準偏差 (SDOxy 全区間、SDDeoxy 全区間) を算出し、 $abs(1 - SDOxy \text{ 全区間} / SDDeoxy \text{ 全区間}) < 0.3$ を満たし、かつ酸素化ヘモグロビン濃度変化と脱酸素化ヘモグロビン濃度変化の波形に強い相関関係 ($r < -0.9$) を有するチャンネルと定義した。また、無信号については、 $SDOxy \text{ 全区間} < 0.001$ かつ $SDDeoxy \text{ 全区間} < 0.001$ を満たすチャンネルと定義した。体動によるアーチファクトを有するチャンネルとして、[(課題開始後 10 秒後) – (課題終了時点)] の区間において、2 秒間で増加し、2 秒間で減少するという 2 次曲線の参照波形と強い相関関係 ($r > 0.95$) を示す時刻 (t) が存在し、かつ (t) – (t+2) の 2 秒間に $\pm 0.20[\text{mMmm}]$ を超える変化がある場合とした[107]。

NIRS と fMRI の同時計測を行った研究[91]で、[deoxy-Hb]変化と比較して、[oxy-Hb]変化の方が BOLD 信号 (blood-oxygenation level-dependent signals) とより強い相関関係を認めることが示されていることから、[oxy-Hb]変化を NIRS 統計量として採用し

た。また課題中の賦活反応性の指標として、先行研究[45; 108]と同様に、チャンネル毎の課題区間中（60 秒）の[oxy-Hb]変化の平均値（平均[oxy-Hb]変化）を算出した（図 2）。



図 3 NIRS 装置とプローブ

（右）52 チャンネルの多チャンネル NIRS 装置（日立メディコ社：ETG-4000）

（左）照射プローブ（赤）と検出プローブ（青）

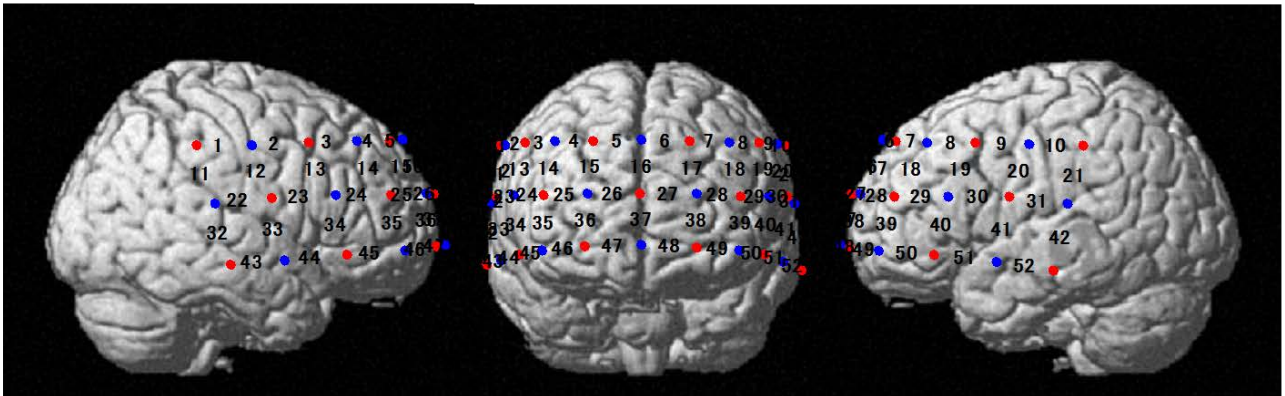


図4 チャンネルとプローブの配置

照射プローブ（赤円）と検出プローブ（青円）を縦3列×横11列となるよう交互に配置し、52チャンネルのチャンネルが出来る。プローブ配列の最下段を国際10-20法のT3-Fpz-T4上に一致させて装着すると、両側の前頭前野領域（上・中・下前頭回）と前部側頭皮質領域に相当する部位のヘモグロビン濃度変化が測定される。

2.5 統計解析

2.5.1 人口統計学的特徴と臨床指標

初回測定後に研究参加の呼びかけを行った 165 名のうち、本研究の対象となった 45 名と他の 120 名の人口統計学的特徴と臨床指標の比較を行うため、初回測定時点の年齢、病前 IQ、発症年齢、罹病期間、課題成績、HAMD17 合計点（うつ症状の重症度）、GAF 値（生活における全般的機能）についての t 検定を行った。性別および入院または外来通院の比較についてはカイ二乗検定を行った。薬剤量（等価換算値）の比較についてはマン・ホイットニーの U 検定を行い、内服者数の比較についてはカイ二乗検定を行った。

また、本研究の対象者 45 名において、2 時点間の課題成績、HAMD 合計点、GAF 値を比較するため、対応のある t 検定を行った。2 時点におけるうつ状態（HAMD17 合計点が 8 点以上）、または寛解状態（HAMD17 合計点が 7 点以下）にある人数を比較するためマクネマー検定を行った。また、薬剤量の比較のためウィルコクソンの符号付き順位検定を行い、内服者数を比較するためマクネマー検定を行った。また、2 時点において、課題成績と HAMD17 合計点および GAF 値の関連について調べるため、スピアマンの順位相関係数を行った。

2.5.2 各測定時点での平均[oxy-Hb]変化とうつ症状の重症度・生活における

全般的機能との関連と経時的変動

各測定時点でのうつ症状の重症度または生活における全般的機能と NIRS 信号の関連を調べるため、チャンネル毎に HAMD17 合計点・GAF 値と平均[oxy-Hb]変化におけるスピアマンの順位相関係数を算出した。52 チャンネルにおける統計解析については多重検定となるため、False Discovery Rate (FDR) を制御した検討も行った (FDR < 0.05) [109]。多重比較補正後も有意に相関関係を認めたチャンネルにおいては、交絡因子となりうる項目の影響を考慮してもなお、うつ症状の重症度と NIRS 信号の関連が認められるか確認するため、初回測定時または 1.5 年後の平均[oxy-Hb]変化を従属変数とし、同時期の HAMD17 合計点・GAF に加え、年齢 (初回測定時または 1.5 年後)、性別 (ダミー変数として男性 = 1、女性 = 2 とする)、病前 IQ、罹病期間、各種薬剤の等価換算値を独立変数とした重回帰分析 (ステップワイズ法) を行った。

交絡因子の影響を考慮しても HAMD17 合計点・GAF と平均[oxy-Hb]変化に関連を認めたチャンネルにおいては、HAMD17 合計点・GAF 値の変動値 (Δ HAMD17 合計点 = T1.5-HAMD17 合計点 - T0-HAMD17 合計点、 Δ GAF 値 = T1.5-GAF 値 - T0-GAF 値) と平均[oxy-Hb]変化の変動値 (Δ 平均[oxy-Hb]変化 = T1.5-平均[oxy-Hb]変化 - T0-平均[oxy-Hb]変化) のスピアマンの順位相関係数を算出し、同一個人内における経時的なうつ症状の重症度・生活における全般的機能の変動と NIRS 信号の変動の関連に

について調べた。課題成績または各薬剤の内服量（または内服者の割合）が初回測定時と 1.5 年後の間で有意差を認める場合は、それらの項目の経時的な変化が Δ 平均[ox-y-Hb]変化に及ぼす影響についても検討するため、 Δ 平均[ox-y-Hb]変化を従属変数とし、 Δ HAMD17 合計点または Δ GAF 値に加え、2 時点間で有意差を認めた項目を独立変数として、重回帰分析（ステップワイズ法）を行った。

Δ HAMD17 合計点または Δ GAF 値と、 Δ 平均[ox-y-Hb]変化の間で有意な相関を認めたチャンネルでは、2 時点の状態像（うつ状態〔DEP: depression〕または寛解状態〔REM: remission〕）の推移による平均[ox-y-Hb]変化の上昇または低下について検討した。そのため、状態像の変遷により分類した 4 群（DEP→DEP、DEP→REM、REM→DEP、REM→REM）それぞれで、2 時点の平均[ox-y-Hb]変化を用いた対応のある t 検定を行った。さらに、各群において、1.5 年時点の平均[ox-y-Hb]変化が初回測定時に比し上昇（ Δ 平均[ox-y-Hb]変化 > 0）していた者の割合を算出した。

また、各時点において、HAMD17 合計点と平均[ox-y-Hb]変化に有意な相関関係を認めた場合（FDR corrected $p < 0.05$ ）は、HAMD17 の下位項目の重症度と NIRS 信号の関連について検討するため、各下位項目の点数と平均[ox-y-Hb]変化におけるスピアマンの順位相関係数をチャンネル毎に算出し、同様に多重比較補正を行った。有意に相関関係を認めたチャンネル（FDR corrected $p < 0.05$ ）では、HAMD17 合計点で行ったように、HAMD17 下位項目の変動値（ Δ HAMD17 下位項目点数 = T1.5-HAMD17 下位項目点数 - T0-HAMD17 下位項目点数）と、 Δ 平均[ox-y-Hb]変化の関連を調べるため、

スピアマンの順位相関係数を算出した。

2.5.3 平均[oxy-Hb]変化の 2 時点における一致度

NIRS 信号の経時的な変動が少ない部位、すなわち 2 時点間の平均[oxy-Hb]変化の一致度が大きい部位を同定するため、各チャンネルの初回測定時、1.5 年後における平均[oxy-Hb]変化の級内相関係数 (Intraclass Correlation Coefficient: ICC; 一元配置変量、単一測定値) を算出し、FDR を制御した多重比較補正を行った。級内相関係数の判定基準については、Landis が定めている、0.00–0.20 でごく軽度 (slight)、0.21–0.40 で軽度 (fair)、0.41–0.60 で中等度 (moderate)、0.61–0.80 で十分 (substantial)、0.81–1.00 で非常に高い (almost perfect) という基準を使用した[110]。

2.5.4 初回測定時の平均[oxy-Hb]変化と 1.5 年後のうつ症状の重症度・生活における全般的機能との関連

初回の NIRS 信号と、1.5 年後のうつ症状の重症度や生活における全般的機能との関連を調べるため、T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-HAMD17 合計点・T1.5-GAF 値との間でスピアマンの順位相関係数を算出し、多重比較補正を行った。有意に関連を認めたチャンネルにおいては交絡因子となりうる項目の関連を確認するため、T1.5-HAMD17

合計点（または T1.5-GAF 値）を従属変数、T0-平均[oxy-Hb]変化、T0-年齢、性別（ダミー変数として男性 = 1、女性 = 2 とする）、病前 IQ、発症年齢、T0-課題成績、初回測定時の入院または通院の状況（ダミー変数として入院 = 1、外来 = 2 とする）に加え、T0-HAMD17（T1.5-GAF 値を従属変数とする場合には T0-GAF 値も加える）を独立変数とした重回帰分析（ステップワイズ法）を行った。

3 結果

3.1 人口統計学的特徴と臨床指標の推移

本研究の協力者 45 名と、研究参加の呼びかけを行った他の 120 名の、初回測定時における人口統計学的特徴および臨床指標の比較について表 2 に示す。対象者 45 名において女性が有意に多かった ($p = 0.0093$)。カルバマゼピン ($p = 0.032$)、トピラマート ($p = 0.021$) の薬剂量は、対象者 45 名において有意に多かったが、その他の薬剂量は有意差を認めず、各薬剤の内服者数は有意差を認めなかった。また、その他の項目において有意差は認めなかった。

研究協力者の人口統計学的特徴および初回測定時と 1.5 年後における HAMD17 合計点、GAF 値、各状態像の人数、各種薬剤の内服量および内服者数を表 3 に示す。実際の平均検査間隔は 594.8 (± 64.4) 日であった。HAMD17 合計点は初回測定時と比較して 1.5 年後で有意に減少しており、GAF 値は有意に増加していた。また、1.5 年時点では、初回測定時点と比較して寛解状態にある患者が有意に多かった。状態像の推移を見てみると、初回測定時点でうつ状態にあり、1.5 年時点でもうつ状態にあった者 (DEP→DEP) が 16 名、うつ状態から寛解状態に改善していた者 (DEP→REM) が 14 名、もともと寛解状態にあり 1.5 年時点でも寛解状態にあった者 (REM→REM) が 15 名であった。一方、寛解状態にあったがうつ状態に増悪していた者はなく、1.5

年後時点で精神科入院中の患者はいなかった。課題成績、各薬剂量および内服者数は、2 時点間における有意差を認めなかった。また、各測定時点において、課題成績と HAMD17 合計点 (T0: $\rho = -0.10$, $p = 0.50$; T1.5: $\rho = -0.14$, $p = 0.35$) および GAF 値 (T0: $\rho = -0.078$, $p = 0.61$; T1.5: $\rho = -0.0088$, $p = 0.95$) の間に有意な相関は認めなかった。

表2 本研究への協力者 (N =45) とその他 (N = 120) の比較

	解析対象		その他		p 値
	平均値	標準偏差	平均値	標準偏差	
性別 (男/女)	13/32		64/56		0.0054 ^a
年齢 (歳)	39.8	11.8	39.4	14.0	0.84 ^b
病前 IQ	105.6	9.4	106.0	9.2	0.81 ^b
発症年齢 (歳)	30.7	11.4	31.6	13.4	0.68 ^b
罹病期間 (日; T0)	3379.4	2800.1	2889.4	2539.1	0.29 ^b
課題成績 (語数)	14.2	4.9	14.3	4.4	0.94 ^b
HAMD17 合計値	11.0	7.1	11.6	7.0	0.63 ^b
GAF 値	43.778	12.41	43.779	12.39	1.00 ^b
外来/入院	5/40		9/111		0.53 ^a
薬剤 (mg/day) /内服者数					
IMP	130.7/ 35	156.2	126.6/ 95	124.3	0.97 ^c
Li	60.0/ 6	171.1	78.3/ 16	212.7	0.91 ^c
CBZ	12.2/ 3	61.4	3.3/ 1	36.5	0.032 ^c
VPA	68.9/ 7	178.1	74.2/ 19	195.1	0.96 ^c
TPM	10.0/ 2	49.5	0.0/ 0	0.0	0.021 ^c
LMG	0.0/ 0	0.0	0.6/ 2	5.1	0.39 ^c
DZP	13.8/ 35	14.5	9.6/ 91	11.4	0.13 ^c
CP	61.8/ 21	111.5	58.5/ 46	126.1	0.36 ^c
BPD	0.3/ 6	0.9	0.2/ 10	0.9	0.33 ^c

略語：IQ：知能指数；HAMD17：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版；

GAF：機能の全体的評価尺度；IMP：イミプラミン；Li：炭酸リチウム；

CBZ：カルバマゼピン；VPA：バルプロ酸ナトリウム；TPM：トピラマート；

LMG：ラモトリギン；DZP：ジアゼパム；CP：クロルプロマジン；

BPD：ビペリデン

a. カイ二乗検定

b. t 検定

c. マン・ホイットニーの U 検定 (薬剤量)

表 3 2 時点における臨床的特徴

	T0（初回測定時）		T1.5（1.5 年後）		p 値
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	
性別（男/女）	13/32				
年齢（歳）	39.8	11.8			
病前 IQ	105.6	9.4			
発症年齢（歳）	30.7	11.4			
罹病期間（日; T0)	3379.4	2800.1			
検査間隔（日）	594.8	64.4			
課題成績（語数）	14.2	4.9	13.8	3.8	0.46 ^a
HAMD17 合計点	11.0	7.1	6.0	5.5	<0.0001 ^a
GAF 値	43.8	12.4	57.9	15.0	<0.0001 ^a
状態像 （うつ状態/寛解状態）	30/15		16/29		0.00012 ^b
薬剤（mg/day）/内服者数					
IMP	130.7/ 35	156.2	119.7/33	147.3	0.62 ^c
Li	60.0/ 6	171.1	60.0/ 8	148.3	1.00 ^c
CBZ	12.2/ 3	61.4	1.1/ 1	7.5	0.18 ^c
VPA	68.9/ 7	178.1	46.7/ 8	107.9	0.47 ^c
TPM	10.0/ 2	49.5	4.4/ 1	29.8	0.18 ^c
LMG	0.0/ 0	0.0	6.7/ 3	27.4	0.11 ^c
DZP	13.8/ 35	14.5	14.4/ 36	17.8	0.91 ^c
CP	61.8/ 21	111.5	90.7/ 18	193.6	0.70 ^c
BPD	0.3/ 6	0.9	0.2/ 6	0.8	0.61 ^c

略語：IQ：知能指数；HAMD17：ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版；GAF：機能の全体的評価尺度；IMP：イミプラミン；Li：炭酸リチウム；CBZ：カルバマゼピン；VPA：バルプロ酸ナトリウム；TPM：トピラマート；LMG：ラモトリギン；DZP：ジアゼパム；CP：クロルプロマジン；BPD：ビペリデン

a. 対応のある t 検定

b. マクネマー検定；うつ状態：HAMD17 合計点>7；寛解状態：HAMD17 合計点≤7

c. ウィルコクソンの符号付き順位検定

3.2 各測定時点における語流暢性課題中の賦活反応

語流暢性課題中の賦活反応の例として、図 5-1, 5-2 に各測定時点におけるチャンネル毎の賦活パターンを示す。

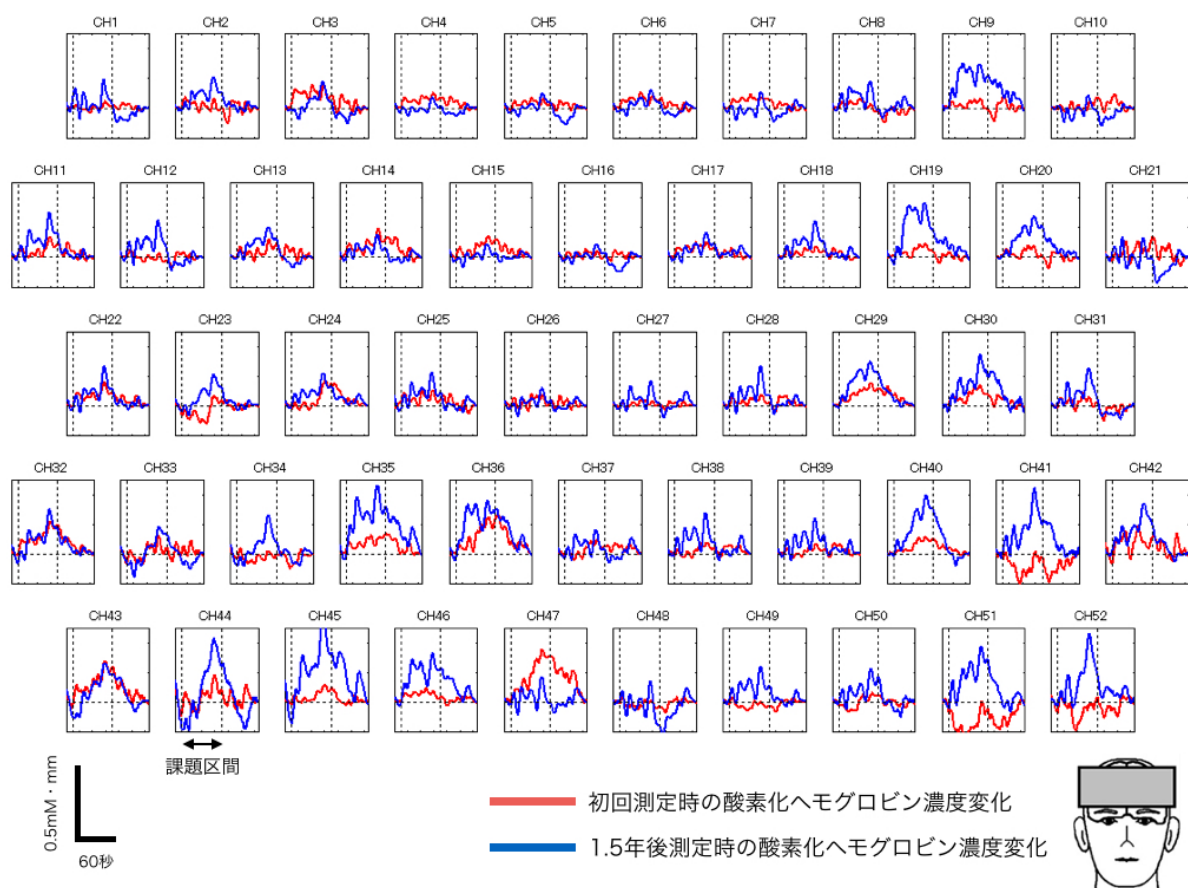


図 5-1 語流暢性課題中の酸素化ヘモグロビン濃度変化の一例（①40 代女性）

初回測定時（赤線）と 1.5 年後測定時（青線）の前頭側頭領域の語流暢性課題中の賦活反応パターンの一例（40 代女性）を示す。

HAMD17 合計点は、初回測定時 11 点、1.5 年後測定時 7 点、GAF 値は、初回測定時 47 点、1.5 年後測定時 50 点であった。

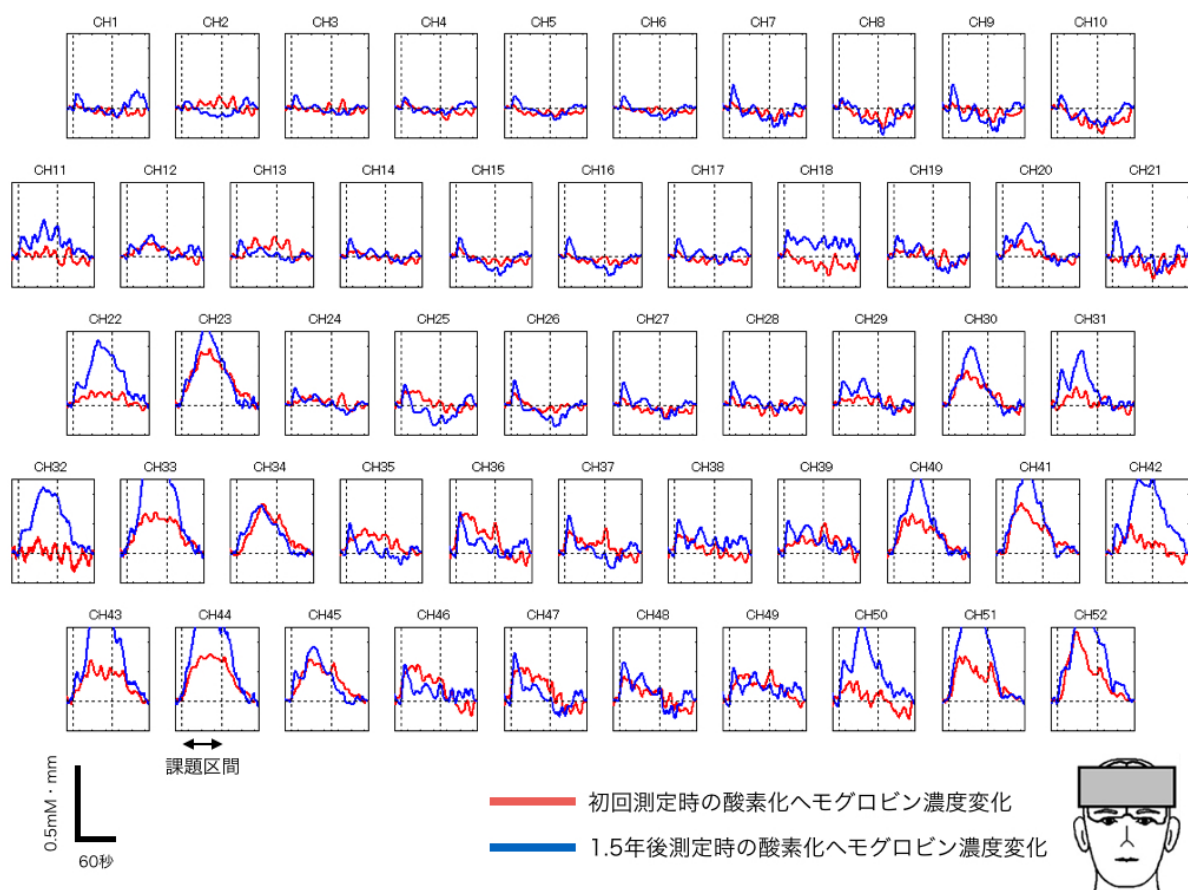


図 5-2 語流暢性課題中の酸素化ヘモグロビン濃度変化の一例（②40 代女性）

初回測定時（赤線）と 1.5 年後測定時（青線）の前頭側頭領域の語流暢性課題中の賦活反応パターンの一例（40 代女性）を示す。

HAMD17 合計点は、初回測定時 1 点、1.5 年後測定時 3 点、GAF 値は、初回測定時 35 点、1.5 年後測定時 45 点であった。

3.3 各測定時点における平均[oxy-Hb]変化とうつ症状の重症度・生活における全

般的機能との関連と経時的変動

3.3.1 各測定時点における平均[oxy-Hb]変化とうつ症状の重症度との関連

初回測定時点においては、22 チャンネル (CH7, 12, 13, 20, 22, 23, 26, 31, 33–35, 37–41, 43, 45–49) で T0-平均[oxy-Hb]変化と T0-HAMD17 合計点に負の相関を認めた ($p = 0.00014–0.040$; $\rho = -0.54–-0.31$) (図 6)。そのうち 7 チャンネル (CH22, 23, 33, 34, 45, 47, 49) で多重比較補正後も有意な相関が残った ($p = 0.00014–0.0032$; $\rho = -0.54–-0.43$)。これらのチャンネルは右上側頭回、右下前頭回、両側眼窩前頭回領域に概ね一致する。これらのうち 3 つのチャンネル (CH23, 33, 47) では、交絡因子となりうる項目の影響を考慮してもなお、平均[oxy-Hb]変化と HAMD17 合計点に有意な関連が見られた ($R^2 = 0.17–0.25$, 補正 $R^2 = 0.15–0.23$, $\beta = -0.50–-0.41$, $p = 0.00062–0.0053$) (表 4)。これらは右下前頭回、右眼窩前頭回領域に概ね一致する。

1.5 年時点においては、11 チャンネル (CH4, 5, 7, 13, 14, 17, 24, 32, 46–48) で負の相関を認めた ($p = 0.017–0.05$; $\rho = -0.36–-0.30$) ものの、多重比較補正後は有意なチャンネルは残らなかった。

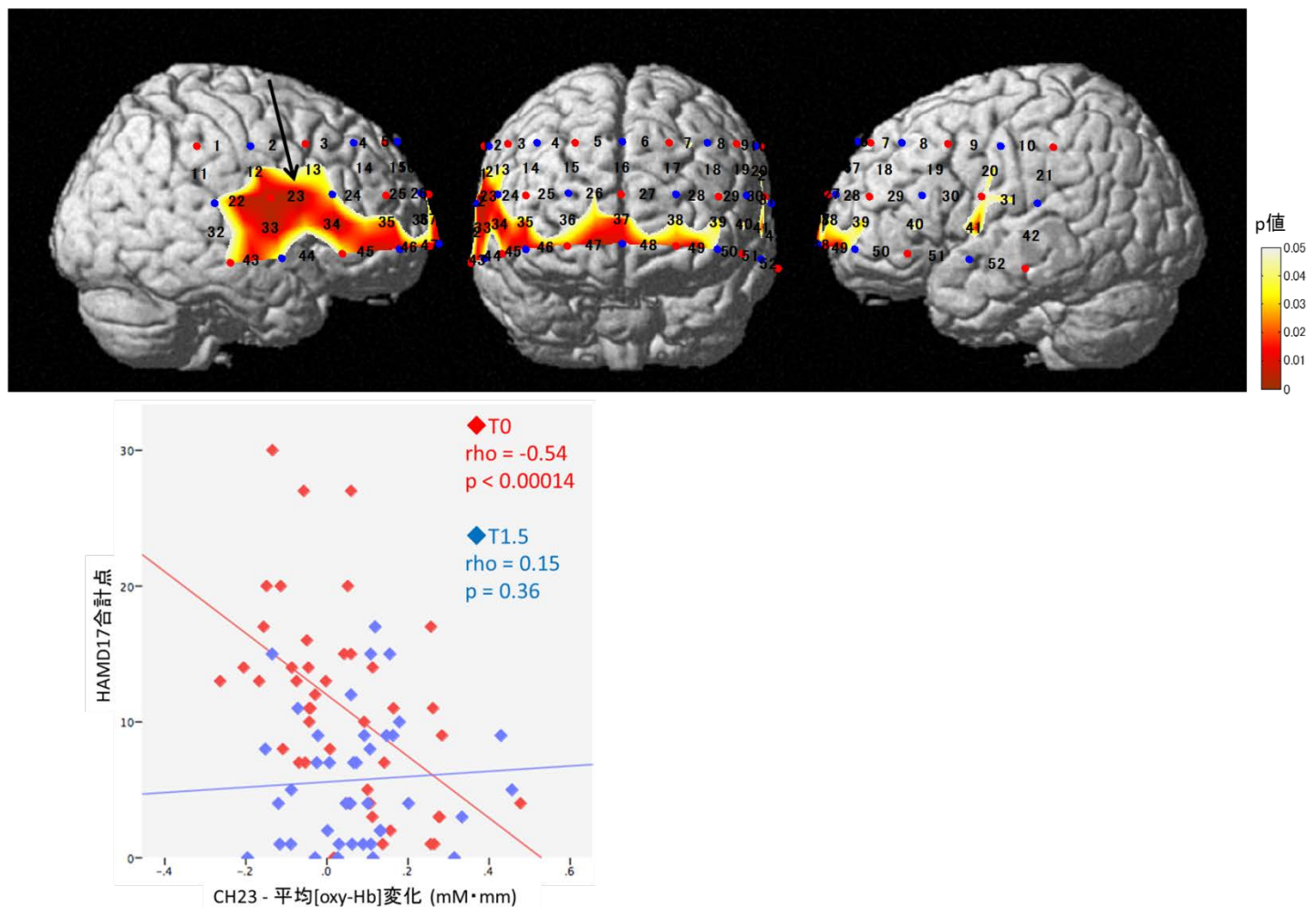


図6 T0-HAMD17 合計点と T0-平均[oxy-Hb]変化の関連

(上) T0-HAMD17 合計点と T0-平均[oxy-Hb]変化に負の相関を認めたチャンネルのトポグラフィックマップを示す（右に p 値を表すカラーバーを示した）。これらの領域は、右上側頭回、右下前頭回、両側眼窩前頭回の領域に概ね一致する。

(下) CH23（矢印）における平均[oxy-Hb]変化（横軸）と HAMD17 合計点（縦軸）の散布図を示す。初回測定時点では両者の間に有意な負の相関を認めた。（T0：赤、T1.5：青）

表4 交絡因子となり得る項目の影響を考慮してもなお、T0-平均[oxy-Hb]変化と
T0-HAMD17合計点に有意な関連を認めたチャンネル：重回帰分析（ステップワイズ法）

従属変数		独立変数		
		T0-HAMD17合計点	その他の変数 ^a のうち、 ステップワイズ法により投入された変数	
チャンネル No.	R ²	補正R ²	β	
CH 23	0.25	0.23	-0.50 [*]	—
CH 33	0.17	0.16	-0.42 [*]	—
CH 47	0.17	0.15	-0.41 [*]	—

略語：IQ：知能指数；HAMD17：ハミルトンうつ病評価尺度17項目版；GAF：機能の全体的
評価尺度；[oxy-Hb]：酸素化ヘモグロビン濃度

a. その他の変数：T0-年齢、性別（男性 = 1、女性 = 2）、病前IQ、T0-課題成績、T0-罹病期
間、T0-各種薬剤、T0-GAF値

b. 男性 = 1、女性 = 2

* p < 0.05

3.3.2 平均[oxy-Hb]変化とうつ症状の重症度の経時的変動

初回測定時点において HAMD17 合計点と平均[oxy-Hb]変化の間で、多重比較補正後も有意な相関が残ったチャンネル（CH22, 23, 33, 34, 45, 47, 49）のうち、CH23（右下前頭回領域）では、 Δ HAMD17 合計点と Δ 平均[oxy-Hb]変化において、有意な負の相関関係を認めた（ $p = 0.018$; $\rho = -0.38$ ）（図 7：左上・右上）。

さらに、CH23 においては、補足的な解析として、状態像の変遷により 3 群（DEP→DEP、DEP→REM、REM→REM）に分類し、群ごとの平均[oxy-Hb]変化の推移を調べた。DEP→DEP 群については 13 名中 7 名（53.8%）、DEP→REM 群については 13 名中 11 名（84.6%）、REM→REM 群については 13 名中 5 名（38.5%）において、平均[oxy-Hb]変化の経時的増加を認めた。T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-平均[oxy-Hb]変化についての対応のある t 検定では、DEP→REM 群のみで有意差を認めた（ $p = 0.023$ ）（図 7：下）。

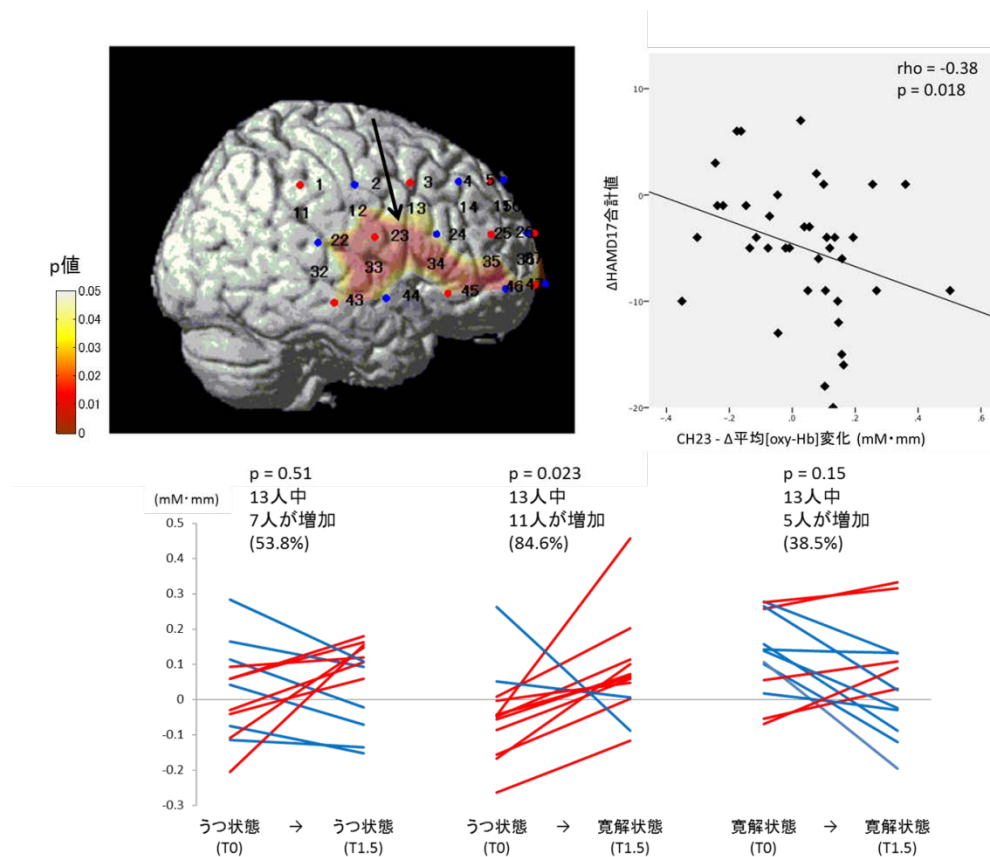


図7 HAMD17 合計点と平均[oxy-Hb]変化の経時的変動の関連

(左上) Δ HAMD17 合計点と Δ 平均[oxy-Hb]変化の間に有意に相関を認めた ($p < 0.05$) 部位を矢印で示した (CH23: 下前頭回領域)。薄いトポグラフィマップは T0-HAMD17 合計点と T0-平均[oxy-Hb]変化に負の相関を認めたチャンネルを示す

(右上) CH23 (矢印) における Δ 平均[oxy-Hb]変化 (横軸) と Δ HAMD17 合計点 (縦軸) の散布図を示す。

(下) CH23 において、うつ状態から寛解状態に改善した群では、13 名中 11 名で平均[oxy-Hb]変化の増加を認め、2 時点間で有意差が見られた。初回測定時と比較して、1.5 年後に平均[oxy-Hb]変化が増加した者を赤線、減少した者を青線で示した。

3.3.3 初回測定時点におけるうつ症状の下位項目の重症度との関連

初回測定時点においては、平均[oxy-Hb]変化と HAMD17 合計点に有意な相関を認めた (FDR corrected $p < 0.05$) ため、52 チャンネルの各平均[oxy-Hb]変化と HAMD17 下位項目の相関についても検討を行った。HAMD17 の下位項目のうち、「罪責感」項目の重症度と平均[oxy-Hb]変化において、8 チャンネル (CH23, 33–35, 41, 45, 47, 49) で負の相関関係を認め ($p = 0.00027–0.038$; $\rho = -0.52–-0.31$)、そのうち 2 チャンネル (CH23, 34) は多重比較補正後も有意な相関が残った ($p = 0.00027–0.00065$; $\rho = -0.52–-0.49$) (図 8)。これらの領域は、右下前頭回領域に概ね一致する。また、HAMD17 の下位項目のうち、「自殺」項目の重症度と平均[oxy-Hb]変化においても、16 チャンネル (CH3, 14, 23, 26, 33–39, 45–49) で負の相関関係が見られ ($p = 0.00020–0.047$; $\rho = -0.53–-0.30$)、そのうち 5 チャンネル (CH36, 38, 46, 47, 49) においては多重比較補正後も有意な相関が残った ($p = 0.00020–0.0018$; $\rho = -0.53–-0.45$) (図 9 : 上・左下)。これらの領域は、主に両側眼窩前頭皮質に一致する。これらの有意な相関を認めたチャンネル (FDR corrected $p < 0.05$) の中で、CH36 の Δ 平均[oxy-Hb]変化と Δ HAMD17-「自殺」に有意な負の相関が見られた ($p = 0.025$; $\rho = -0.33$) (図 9 : 右下)。

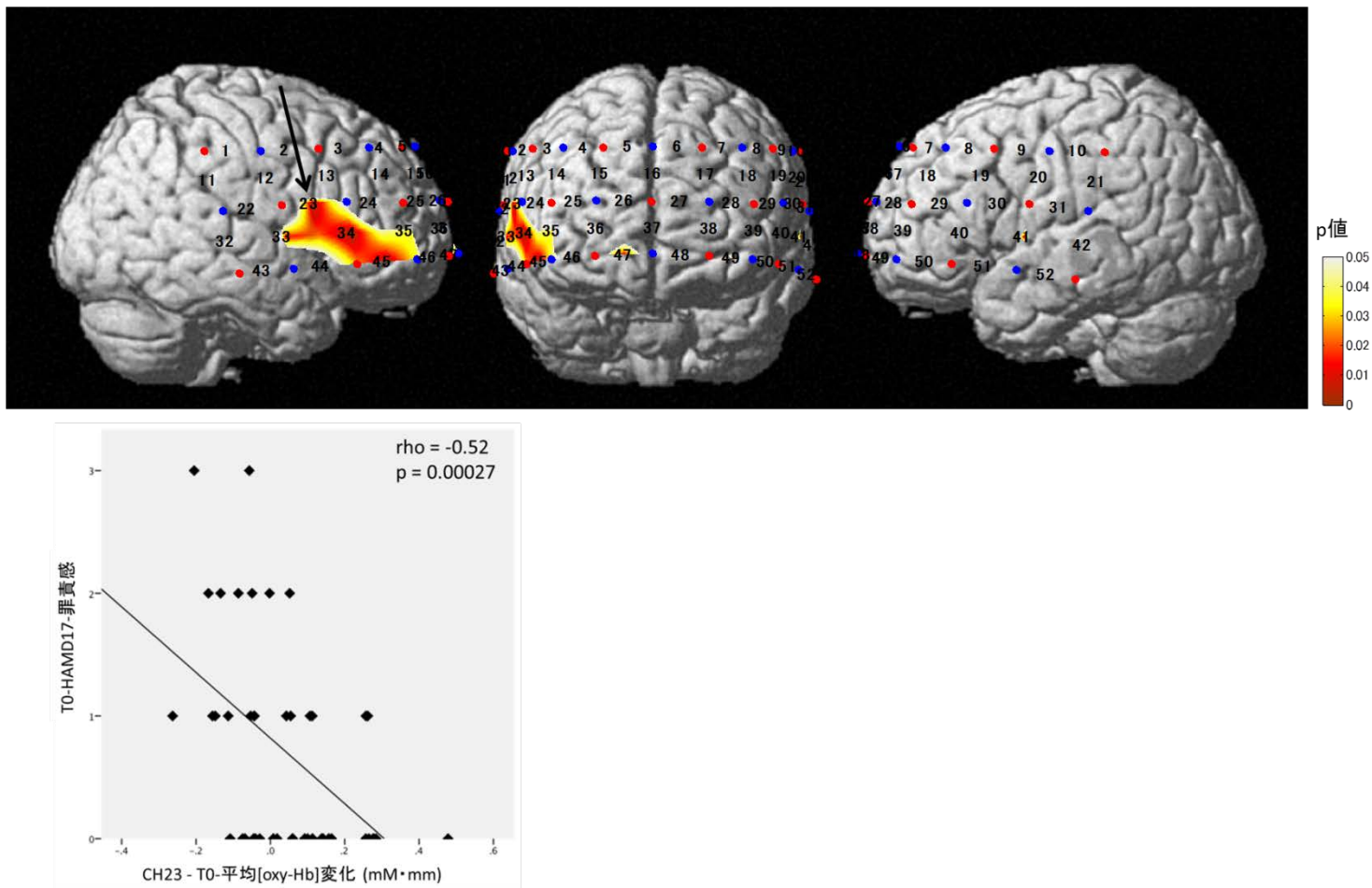


図8 T0-HAMD17 下位項目「罪責感」と T0-平均[oxy-Hb]変化の関連

(上) T0-HAMD17-「罪責感」と T0-平均[oxy-Hb]変化との間で負の相関を認めた ($p < 0.05$) チャンネルのトポグラフィマップを示す (右に p 値を表すカラーバーを示した)。

これらのチャンネルは、右下前頭回領域に概ね一致する。

(下) CH23 (矢印) における T0-平均[oxy-Hb]変化 (横軸) と T0-HAMD17-「罪責感」 (縦軸) の散布図を示す。

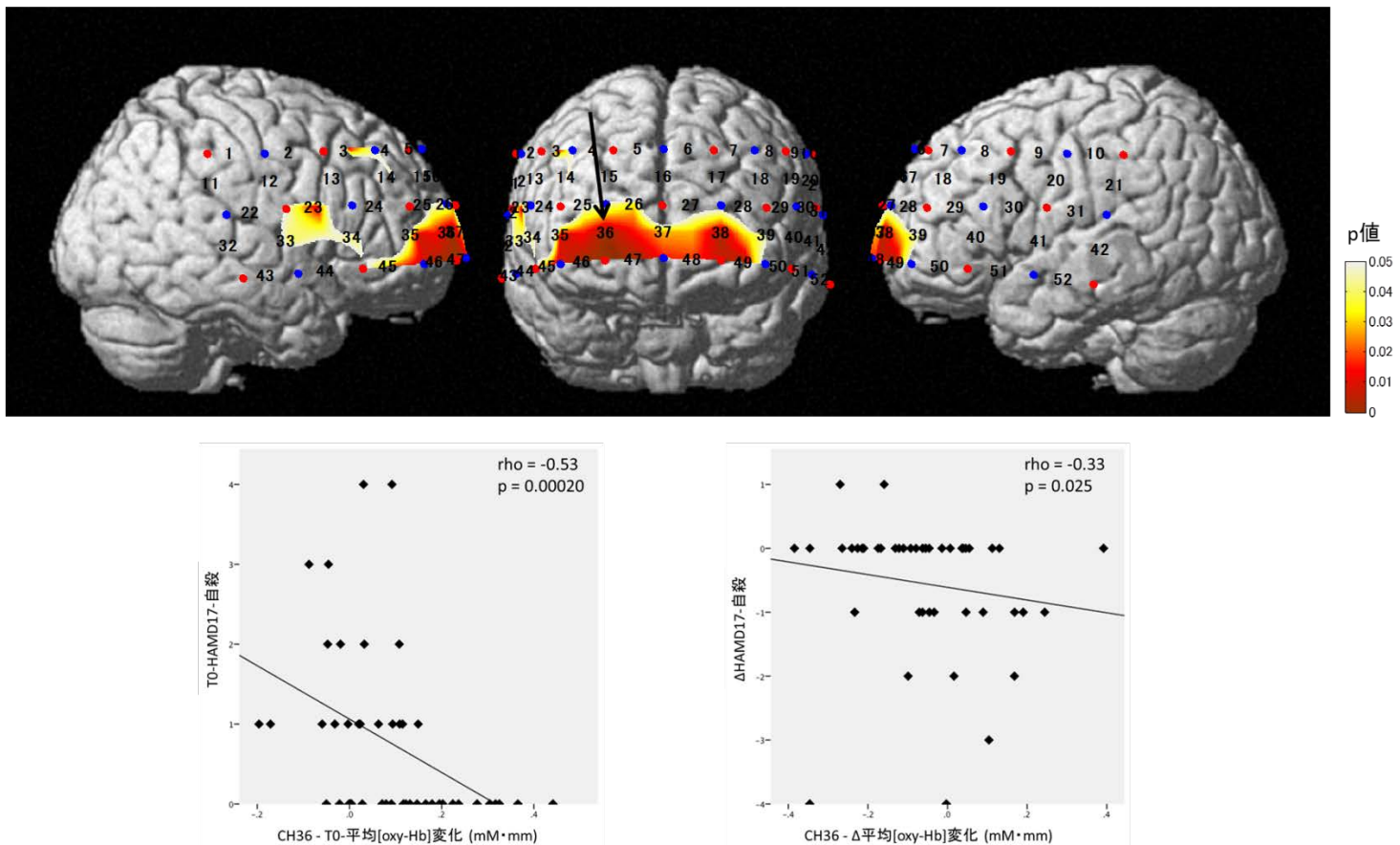


図9 T0-HAMD17 下位項目「自殺」と T0-平均[oxy-Hb]変化の関連

(上) T0-HAMD17-「自殺」と T0-平均[oxy-Hb]変化の間で有意な相関関係を認めた ($p < 0.05$) チャンネルのトポグラフィックマップを示す (右に p 値を表すカラーバーを示した)。

これらのチャンネルは、主に両側眼窩前頭皮質に一致する領域である。

(左下) CH36 (矢印) における T0-平均[oxy-Hb]変化 (横軸) と T0-HAMD17-「自殺」 (縦軸) の散布図を示す。

(右下) CH36 (矢印) における Δ 平均[oxy-Hb]変化 (横軸) と Δ HAMD17-自殺 (縦軸) の散布図を示す。

3.3.4 各測定時点における平均[oxy-Hb]変化と生活における全般的機能との

関連

初回測定時点においては、13 チャンネル（CH13, 22, 29, 32, 33, 39, 41–43, 47, 49–51）で T0-平均[oxy-Hb]変化と T0-GAF 値に有意な正の相関を認めた（ $p = 0.0017–0.05$; $\rho = 0.30–0.45$ ）が、多重比較補正を行うと有意なチャンネルは残らなかった（図 10）。1.5 年時点においては、11 チャンネル（CH4, 14, 17, 18, 31, 35, 40, 41, 48, 50, 52）で有意な相関を認めた（ $p = 0.0033–0.05$; $\rho = 0.30–0.43$ ）が、同様に多重比較補正後は有意なチャンネルは残らなかった。

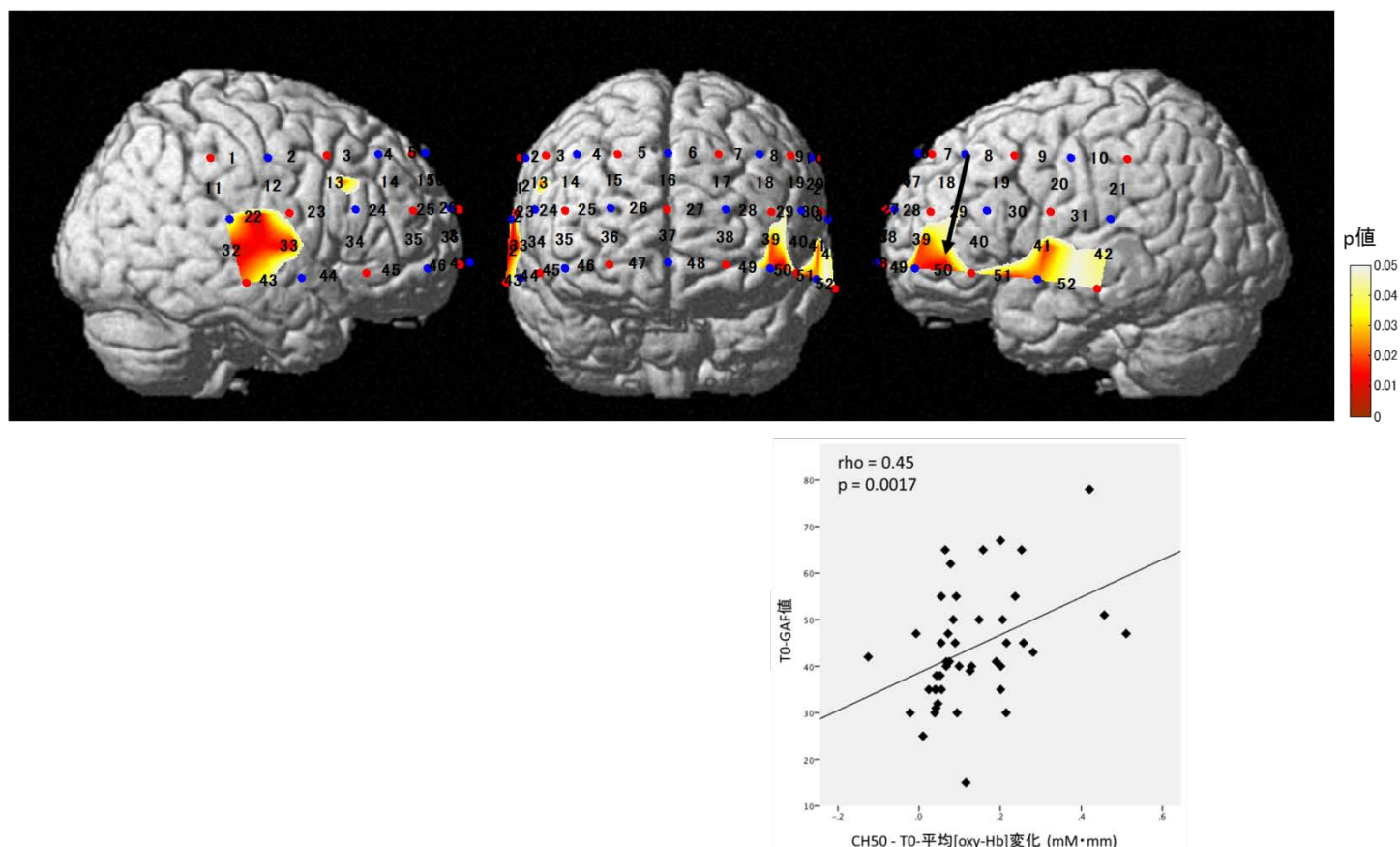


図 10 T0-GAF 値と T0-平均[oxy-Hb]変化の関連

(上) T0-GAF 値と T0-平均[oxy-Hb]変化の間で正の相関関係 ($p < 0.05$) を認めたチャンネルのトポグラフィマップを示す (右に p 値を表すカラーバーを示した)。これらのチャンネルは両側上側頭回、左下前頭回領域に概ね一致している。

(下) CH50 (矢印) における T0-平均[oxy-Hb]変化 (横軸) と T0-GAF 値 (縦軸) の散布図を示す。

3.4 平均[oxy-Hb]変化の2時点における一致度

T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-平均[oxy-Hb]変化の級内相関係数を検討した結果、36チャンネル (CH1-3, 8, 10-14, 18-22, 24-29, 31-33, 35-39, 41, 43, 45-49, 52) で、有意な級内相関を認め ($p = 0.000028 - 0.048$; $ICC(1,1) = 0.27 - 0.55$)、多重比較補正後も、28チャンネル (CH1-3, 8, 11-14, 18, 19, 22, 24-26, 28, 29, 31, 35, 36, 38, 39, 41, 43, 45-49) で有意な級内相関を認めた ($p = 0.000028 - 0.027$; $ICC(1,1) = 0.29 - 0.55$) (図11)。Landis の基準によると、両側中前頭回に概ね一致する領域で中等度の級内相関を示した。その他の領域は軽度以下の級内相関であった。

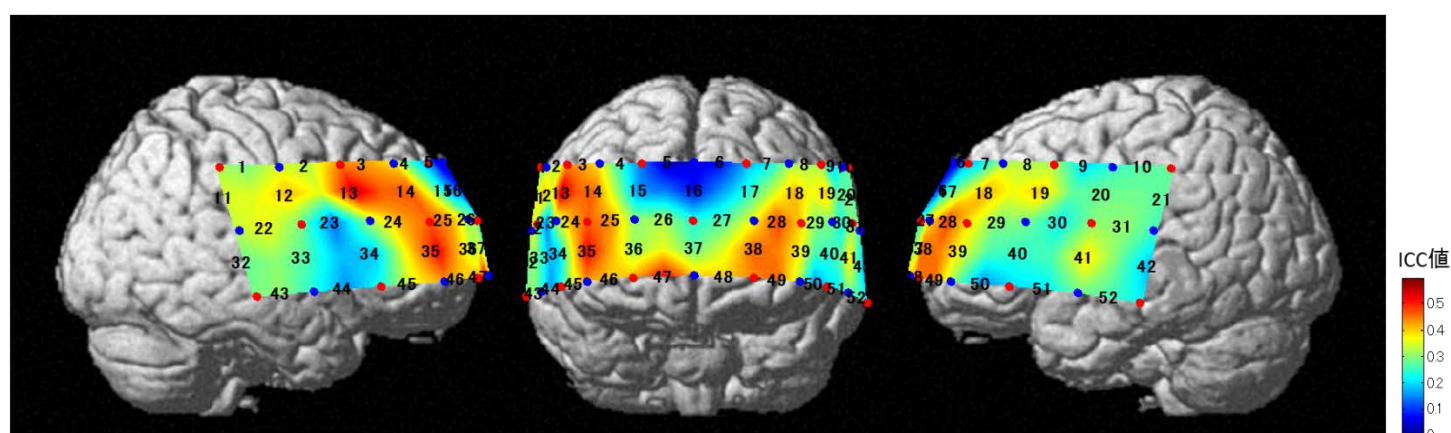


図 11 2 時点の平均[oxy-Hb]変化の一致度

右に級内相関係数を表すカラーバーを示した。両側中前頭回に概ね一致する領域で中等度の級内相関を認めた。

3.5 初回測定時の平均[oxy-Hb]変化と 1.5 年後のうつ症状の重症度・生活における全般的機能との関連

T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-HAMD17 合計点の間では、17 チャンネル (CH12, 14, 18, 19, 21, 22, 29, 31–33, 39, 40–42, 49, 50, 52) で負の相関を認めた ($p = 0.0013–0.05$; $\rho = -0.47–-0.30$) が、多重比較補正後の有意な相関は認めなかった (図 12)。また、T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-GAF 値の間では、6 チャンネル (CH12, 21, 22, 31, 32, 42) で正の相関を認めた ($p = 0.0082–0.05$; $\rho = 0.31–0.39$) ものの、多重比較補正後の有意な相関は認めなかった。

T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-HAMD17 合計点の相関分析については、多重比較補正後の検定においては有意水準に到達しなかったものの、CH31 ($p = 0.0013$; $\rho = -0.47$) や CH22 ($p = 0.0033$; $\rho = -0.43$) では一定の相関傾向が認められた。そのため、補足解析として、この相関傾向における交絡因子の影響を確認するため、T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-HAMD17 合計点の間で相関傾向を認めた ($p < 0.05$) 17 チャンネルについて、T1.5-HAMD17 合計点を従属変数とし、T0-HAMD17 と、T0-平均[oxy-Hb]変化、T0-年齢、性別、病前 IQ、発症年齢、T0-課題成績、初回測定時の入院または通院の状況を独立変数とした重回帰分析を行った。その結果、4 チャンネル (CH19, 21, 31, 42) において、交絡因子の影響を考慮しても T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-HAMD17 合計点の関連が見られた ($R^2 = 0.35–0.38$, 補正 $R^2 = 0.31–0.35$, $\beta = -0.32–-0.27$, $p = 0.013–$

0.041) (表 5) (図 12)。これらのチャンネルは、主に左上・中側頭回に一致する領域である。また、上記の独立変数のうち、T0-HAMD17 合計点のみ、T1.5-HAMD17 合計点との有意な関連を認めた ($\beta = 0.47 - 0.53$, $p = 0.00015 - 0.00074$)。

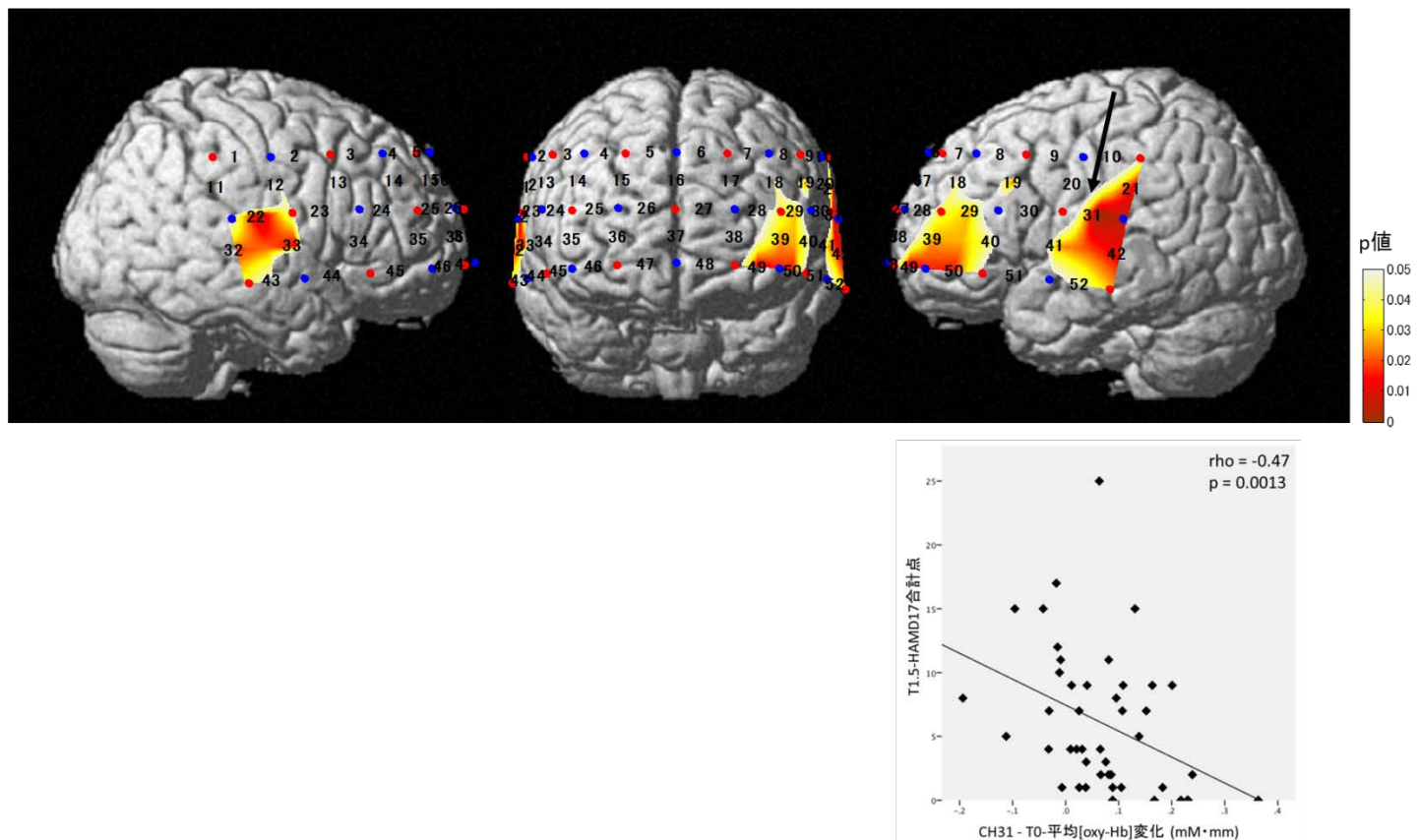


図 12 初回測定時における賦活反応性と 1.5 年後のうつ症状の重症度との関連

(上) T0-平均[oxy-Hb]変化と T1.5-HAMD17 合計点の間で負の相関傾向を認めた ($p < 0.05$) チャンネルのトポグラフィックマップを示す (右に p 値を表すカラーバーを示した)。

主に左上・中側頭回に一致する領域 (CH19, 21, 31, 42) では、交絡因子となりうる項目を考慮してもなお関連が残った。

(下) CH31 (矢印) における T0-平均[oxy-Hb]変化 (横軸) と T1.5-HAMD17 合計点 (縦軸) の散布図を示す。

表 5 交絡因子となり得る項目の影響を考慮してもなお、T0-平均[oxy-Hb]変化と
T1.5-HAMD17 合計点の関連が見られたチャンネル:重回帰分析(ステップワイズ法)

従属変数		独立変数			
		T0-平均[oxy-Hb]変化		その他の変数 ^a のうち、 ステップワイズ法により投入された変数	
	R ²	補正 R ²	チャンネル No.	β	
T1.5-HAMD17 合計点	0.35	0.31	CH19	-0.29 [*]	T0-HAMD17 合計点 : β = 0.53 [*]
	0.38	0.35	CH21	-0.32 [*]	T0-HAMD17 合計点 : β = 0.50 [*]
	0.35	0.32	CH31	-0.27 [*]	T0-HAMD17 合計点 : β = 0.47 [*]
	0.36	0.33	CH42	-0.28 [*]	T0-HAMD17 合計点 : β = 0.49 [*]

略語 : IQ : 知能指数 ; HAMD17 : ハミルトンうつ病評価尺度 17 項目版 ;

[oxy-Hb] : 酸素化ヘモグロビン濃度

a. その他の変数 : T0-HAMD17 合計点、T0-年齢、性別 (男性 = 1、女性 = 2) 、病前 IQ、
発症年齢、T0-課題成績、初回測定時の入院または通院の状況 (入院 = 1、外来 = 2)

* p < 0.05

4 考察

本研究の結果は以下のようにまとめられる。

- ① 初回測定時において、右上側頭回、右下前頭回、両側眼窩前頭皮質領域の賦活反応性とうつ症状の重症度の間で有意な負の相関を認め、右下前頭回領域においては、重症度と賦活反応性の経時的な変動に有意な相関関係を認めた。
- ② 初回測定時において、HAMD17 下位項目のうち、右下前頭回領域の賦活反応性と「罪責感」項目が、両側眼窩前頭皮質の賦活反応性と「自殺」項目がそれぞれ有意な負の相関を示した。また、右眼窩前頭皮質領域では「自殺」重症度と賦活反応性の経時的な変動に有意な相関関係を認めた。
- ③ 初回測定時において、生活における全般的な機能と、両側上側頭回および左下前頭回領域の賦活反応性との間に正の相関傾向を認めた。
- ④ 初回測定時と 1.5 年後の語流暢性課題中の賦活反応性の経時的な変動性についての検討では、中前頭回領域において中等度の級内相関を示した。
- ⑤ 初回測定時の左上・中側頭回領域の賦活反応性と、1.5 年後のうつ症状の重症度の間に負の相関傾向を認めた。

4.1 うつ症状の重症度と前頭側頭領域の賦活反応性の関連

本研究では、右下前頭回、両側眼窩前頭回領域、右上側頭回と一致する領域で、初回横断面の語流暢性課題中の賦活反応性が低いほど、うつ症状が重症であるという関係を認め、そのうち右下前頭回領域では、賦活反応性とうつ症状の重症度の同一個人内の経時的な変動に関連を認めた。

4.1.1 下前頭回領域について

前頭前野領域は、皮質－辺縁系ネットワークの中でも認知コントロールシステムと呼ばれ、感情の入力に対して認知機能を介した処理を行うことで、感情の自発的・意識的な調整を担い、その低活動が病態の形成に影響を及ぼしていることが示されている[26-28]。しかし、これらの機能異常において、前頭前野に属する上・中・下前頭回といった諸領域が、それぞれどのような役割を担っているのかは明らかにされていない。

しかし、下前頭回領域の異常の程度が、うつ症状の重症度に寄与すること示唆する報告がなされている。Vasic らは形態的 MRI を用いた研究で、うつ症状の重症度が高いほど右下前頭回領域の密度が低下していたと報告している[111]。また、Monkul らは、PET を用いて安静時の脳血流を検討した研究において、うつ症状の重症度が高い

ほど、左下前頭回領域の血流が低下していたと報告しており[112]、これらの知見は本研究の結果と矛盾しないものと言える。

本研究において、語流暢性課題中の賦活反応性とうつ症状の重症度の間で相関関係を認めたことは、語流暢性課題に関連した認知機能の異常が、重症度の形成に関与している可能性を示している。語流暢性課題は、長期記憶からの想起、作業記憶、抑制機能、注意持続機能、実行機能といった複数の認知機能を動員して行われる[95-97]。このうち、実行機能については、その機能低下がうつ症状の重症度に影響することは、これまでに一致した知見として多数の報告がなされている[113-117]。

また、この実行機能の低下に、下前頭回領域の異常が関与している可能性も示されている。上述の Vasic らの研究[111]では、ウィスコンシンカードソーティングテスト（Wisconsin Card Sorting Test）を用いて測定した実行機能と、各脳領域の密度低下との関連についての検討も行っており、下前頭回領域の密度が低下しているほど、課題成績が低いことを報告している。

これらの知見を総合すると、認知コントロールを担い、うつ病の病態に寄与するとされる前頭前野の中でも、下前頭回領域はうつ症状の重症度の形成に関与しており、その背景に、同領域が担う実行機能が影響を及ぼしている可能性が考えられる。

本研究では、横断面の関連に加え、同一個人内の縦断的検討においても、下前頭回領域の賦活反応性の経時的な上昇に伴ってうつ症状が軽減するという関連を認めた。このことは、光路長や脳の構造的な要因、またはその他の何らかの遺伝的要因など、

個人間で異なる要素の影響を考慮してもなお、同領域の機能異常がうつ症状の重症度に関連することを示しており、状態依存的な変動をきたすことをより支持するものである。

4.1.2 眼窩前頭皮質領域について

大うつ病性障害患者では、眼窩前頭皮質と関連した報酬系の機能異常をきたしていることが示されている。Smoski らは、大うつ病性障害群で、報酬課題中の眼窩前頭皮質領域における賦活反応性が健常対照群と比較して増加していたと報告している[118]。また、fMRI のメタアナリシスでも、大うつ病性障害患者における、ポジティブな刺激に対する眼窩前頭皮質の過剰反応性について指摘されている[119]。さらに、これらの報酬系の異常は、アンヘドニア（無快感）や喜びの喪失といった大うつ病性障害の中核的な症状への関与や、メランコリーの特徴を有するサブタイプとの関連[120; 121]が指摘されており、眼窩前頭皮質が大うつ病性障害の病態の形成に重大な影響を及ぼしていることが示唆されている。

また、眼窩前頭皮質とうつ症状の重症度の関連についても、いくつかの検討が行われている。大うつ病性障害の診断基準は満たさない者を対象に、閾値以下のうつ症状と灰白質体積の関連を調査した研究では、眼窩前頭皮質の体積が小さいほど、閾値以下のうつ症状の重症度が強いという関連が見られた[122]。また、メランコリーの特徴

を有する大うつ病性障害患者を対象とした MRI による拡散テンソル画像を用いて行った研究では、腹側被蓋野から眼窩前頭皮質への経路の白質繊維の結合性が低下している者ほど、うつ症状の重症度が高いという結果が報告されている[123]。眼窩前頭皮質の異常の程度が、うつ症状の重症度と関連するというこれらの報告は、本研究の結果と一致しており、眼窩前頭皮質が関与する報酬系の異常の程度が、うつ症状の重症度に影響を及ぼしている可能性が示唆される。

4.1.3 上側頭回領域について

形態的 MRI を用いた研究で、うつ症状の重症度と上側頭回領域の異常が関連することを示唆する報告がなされている。Takahashi らは、大うつ病性障害患者を対象とした研究において、右上側頭回領域の灰白質体積の減少とうつ症状の重症度が関連することを示した[51]。また、健常者における閾値以下のうつ症状について検討した研究では、右上側頭回の灰白質体積が低下していた者ほどうつ症状が強いという結果が示されている[122]。これらの報告は、上側頭回の異常の程度がうつ症状の重症度と関連するという点で、本研究の結果と一致している。

上側頭回領域は扁桃体と協同して、感情処理や社会認知といった機能を担っているとされる[50; 124]。Berlim らは、社会認知機能障害の中でも、心の理論の機能不全の程度が、大うつ病性障害患者のうつ症状の重症度に関連することを示唆する報告を行

っている。心の理論とは、他者には独立した信念や欲求が存在するということを認識し、他者の社会行動を理解、予測する能力を指す[125]。著者らは、高周波反復経頭蓋磁気刺激の治療効果について縦断的な検討を行い、同治療によるうつ重症に改善が大きい者ほど、心の理論（Reading the Mind in the Eyes Test[126]により測定）の改善度が高いことを示した[127]。これらの知見を踏まえると、上側頭回領域が担う社会認知機能、中でも心の理論の障害の程度が、うつ症状の重症度に影響を及ぼした可能性が考えられる。

4.1.4 1.5 年経過時のうつ症状の重症度と賦活反応性の相関

本研究では、初回測定時においては、うつ症状の重症度と局所脳領域の賦活反応性の間に有意な相関を認めた（FDR corrected $p < 0.05$ ）一方で、1.5 年経過時の測定においては同様の関連は明らかではなかった。これは、2 時点の HAMD17 合計点の分布が異なっていることが影響している可能性が考えられる。初回測定時では、HAMD17 合計点の平均値が 11.0 ± 7.1 と軽症から中等度[128]の重症度を中心とした分布を示しているのに対し、1.5 年経過時には、平均値が 6 ± 5.5 と多くの患者が寛解状態にあった。重症度との関連についてさらなる詳細な検討を行うためには、それぞれの時点において、各重症度へのより広範な分布を有するサンプルを対象とした調査が必要であると考えられる。

4.2 うつ症状の下位項目の重症度と前頭領域の賦活反応性の関連

4.2.1 「罪責感」の重症度と下前頭回領域の賦活反応性の関連

本研究では、初回測定時点における HAMD17 の下位項目のうち、「罪責感」が重症であるほど、右下前頭回領域の賦活反応性が低いという相関を認めた。下前頭回領域と罪責感との関連を示す報告は少ないものの、Shin らは健常者を対象とした知見について報告している[129]。著者らは、PET を用いた研究で、罪責感を伴う個人的な体験を想起するという条件下の局所脳血流について検討した。同条件下では、ニュートラルな条件下の局所脳血流と比較して、下前頭回を含む領域の血流に変化を認めた。

また、罪責感とともにモラル感情[130]の一つとされる「羞恥心」と下前頭回領域の関連を示唆する報告は複数なされている。Takahashi らは健常者を対象に、羞恥心または罪責感を惹起させる刺激下において fMRI を測定し、それぞれに関連する部位を検討した結果、羞恥心に関する刺激では下前頭回－眼窩前頭皮質を含む領域で賦活が認められたものの、罪責感に関する刺激では同領域の賦活は認めず、内側前頭前野や上側頭溝領域を中心とした領域に賦活が認められた[131]。同様に健常者に対し、罪責感と羞恥心について検討した他の fMRI 研究でも、下前頭回領域においては羞恥心との関連のみ確認されている[132]。

罪責感とは、後悔、良心の呵責、「悪いことをしてしまった」ことへの失望[133; 134]

を指し、羞恥心は、現実または想像上の他者により批判される有害な自己についての情動[134; 135]とされ、各々の定義が存在する。一方で、罪責感と羞恥心の発生状況は類似し、同時に経験することもあることが指摘されており[130; 133]、罪責感と羞恥心の相関が高いことも示されている[136]。

ともにモラル感情に属するとされる[130]罪責感と羞恥心の関係について、また、それらの背景にある神経基盤についてのさらなる詳細な検討が待たれるが、本研究および先行研究の結果からは、罪責感と羞恥心を含むモラル感情の形成に下前頭回領域が関与しており、その機能異常がうつ症状の重症度に影響している可能性が考えられる。

4.2.2 「自殺」の重症度と眼窩前頭皮質領域の賦活反応性の関連

初回測定時点における HAMD17 の下位項目のうち、「自殺」の重症度（自殺念慮の強さ）が高いほど、両側眼窩前頭皮質領域の賦活反応性が低いという相関を認めた。また、同領域の一部では、「自殺」の重症度および賦活反応性の同一個人内の経時的な変動においても相関関係を認めた。

Monkul らによる形態的 MRI を用いた研究では、自殺企図歴を有する大うつ病性障害患者では、自殺企図歴を有さない患者と比較して、眼窩前頭皮質の体積が低下していた[137]。この結果は、大うつ病性障害患者において、眼窩前頭皮質領域が自殺行動に関連することを示唆しており、本研究の結果と矛盾しないものである。

眼窩前頭皮質領域の機能障害がどのような機序により、自殺行動や自殺念慮の形成に寄与しているのかについて、明確な結論は得られていないものの、同領域が担うとされる意思決定（decision-making）の障害が関与している可能性がある。意思決定とは、結果を予測して優先順位を決定し、その上で行動を選択し実行する一連の過程である[138]。この意思決定機能に、眼窩前頭皮質が関与していることについては、局所脳損傷を有する患者を対象とした研究によって示されている[139]。また、自殺行動に、意思決定（decision-making）の障害が寄与していることは、複数の研究により一致した知見として報告されている[140-142]。これらの結果を踏まえると、自殺の形成過程に、眼窩前頭皮質が担う意思決定の機能異常が寄与している可能性が考えられる。

さらに、意思決定課題を用いて、自殺企図患者における眼窩前頭皮質の機能異常を示した研究もある。Jollant らは、自殺企図歴のある大うつ病性障害患者群と自殺企図歴のない患者、および健常対照群を対象に、意思決定に関連した課題（アイオワ・ギャンブリング課題）[143]中の fMRI を計測した。結果として、自殺企図歴のある患者は、そうでない患者または健常対照者と比較して、意思決定課題の成績が低かった（最終的に得た報酬が小さかった）。また、意思決定課題中の眼窩前頭皮質の賦活反応の比較において、自殺企図歴のある患者とそうでない患者との間で異なった反応様式を認めた[144]。

自殺念慮と眼窩前頭皮質領域の関連の背景にある詳細なメカニズムについては、さらなる知見の集積が待たれるものの、本研究で得られた、自殺念慮と眼窩前頭皮質領域

の賦活反応性における横断面または同一個人内の経時的な変動の関連において、同領域が担う意思決定機能が関与している可能性が示唆される。

4.3 生活における全般的な機能と前頭側頭領域の賦活反応性の関連

全般的な機能評価については、前頭部から側頭部における賦活反応性との有意な相関は見られなかった（FDR corrected > 0.05）ものの、両側上側頭回や左下前頭回領域（初回測定時点）などで正の相関傾向を認めた（ $p < 0.05$ ）。本研究と同様の課題を用いた NIRS 研究では、背外側前頭前野領域および腹外側前頭前野領域[46]や側頭部領域[45]の賦活反応性と GAF を用いて測定した全般的な機能との間に正の相関を認めることが示されている。上側頭回領域や下前頭回領域においてはうつ症状の重症度との関連も認めており、解釈は慎重に行う必要があるものの、本研究の結果は、先行研究で示された知見と一致した傾向を示していると言える。

4.4 中前頭回領域の賦活反応性の経時的な一致度

本研究では、語流暢性課題中の賦活反応性の経時的な推移を検討した結果、中前頭回領域において一定の一致度を認めた。これまでのいくつかの研究で、中前頭回領域の異常に遺伝的要因が関与していることが示唆されている。Liu らは、大うつ病性障害患者群とその同胞群、さらに健常対照群における安静時の fMRI を計測し、大うつ病性障害患者群と同胞群では、左中前頭回領域の低周波波動の微細な振動が健常対照群に比して増加しており、さらに大うつ病性障害群と同胞群では差がないことを示した[145]。著者らは、この結果から中前頭回領域の機能異常が大うつ病性障害の遺伝的要因と関連している可能性について指摘している。また、高齢うつ病を対象とした SPECT 研究では、局所脳血流の電気けいれん療法前後の経時的变化について検討している。結果として、電気けいれん療法による改善に伴い変化をきたした領域を認めた一方で、中前頭回を含む領域では、電気けいれん療法前に認めた血流の低下が症状の改善後も持続していた。著者らはこの結果より、中前頭回を含む領域の血流低下は、薬物治療への抵抗性など、状態像に依存しない特徴を反映している可能性について言及している[146]。さらに、中前頭回領域の活動と遺伝子要因の関連を示すイメージングジェネティクス研究もある。CACNA1C 遺伝子の一塩基多型 rs1006737 について、リスクアレルを保有する大うつ病性障害患者群では、保有しない患者群と比較して、左中前頭回を含む領域において、カテゴリー流暢性課題に対する反応性が増加してい

た[147]。

これらの報告は、中前頭回領域は、うつ症状の重症度などの状態依存的な要素よりも、大うつ病性障害の遺伝的な特徴と関連することを示唆するものである。本研究で、中前頭回領域の平均[oxy-Hb]変化の経時的な変動が小さかったことは、上記の報告と矛盾しない結果であると言える。また、本研究において、うつ症状の重症度または生活における全般的な機能と中前頭回領域の平均[oxy-Hb]変化の間で、横断面においても、また、縦断的な変動においても明らかな関連を認めなかったことは、中前頭回領域が状態に依存しない、すなわち状態非依存性の特徴を間接的に支持するものであり興味深い。

しかしながら、本研究で示された中前頭回領域の状態非依存性の特徴は、大うつ病性障害の発症脆弱性や罹患に由来する要素を必ずしも反映しているとは言えない点には留意する必要がある。この点について検証するためには、本研究では行っていない、健常対照群との比較や、さらには大うつ病性障害患者の家族や同胞を含めた検討が必要となる。

さらに、中前頭回領域の平均[oxy-Hb]変化の経時的測定において得られた級内相関係数は中等度 (moderate) にとどまっている点についても注意を要する。このことは、中前頭回領域の平均[oxy-Hb]変化において、状態非依存性の要素が少なくとも部分的には関与している可能性があるものの、何らかの変動的な要素、または状態依存性の要素との関連も包含している可能性を示唆している。実際に、本研究と同様に語流暢

性課題中の NIRS 測定を行った研究では、右中前頭回を含む領域(右背外側前頭前野)の平均[oxy-Hb]変化と社会適応度に関する自覚的な評価の高さにおいて、正の相関関係を認めたことが報告されている[148]。今後は、うつ症状や生活における全般的な機能といった本研究で検討した指標以外に、状態像によって変動しうる項目との関連についての検討を加えていく必要がある。

4.5 左上側頭回領域の賦活反応性と予後との関連

本研究では、いくつかの領域において、初回測定時の賦活反応性が高いほど 1.5 年後測定時のうつ症状が軽症であるという傾向を認め、左上・中側頭回領域においては、交絡因子の影響を考慮してもなお関連が認められた。

これらの領域のうち、上側頭回は社会認知機能に關与するとされる[50; 124]。社会認知機能とは、一般に、他者の意図、性質、行動を理解、解釈し、または、それらに対応するといった社会的交流の基礎となる精神活動を指し[149]、多くの精神疾患において、その機能低下が存在することが示唆されている[150]。大うつ病性障害における社会認知機能障害についての報告も多数なされており[151-154]、うつ状態のみならず寛解状態においても社会認知の障害を認め得ることが指摘されている[155]。また、社会認知機能の低下が大うつ病性障害患者の予後に影響を及ぼすことを示唆する報告もあり、Inoue らは、寛解状態にある大うつ病性障害患者のうち、社会認知機能が低下している群では、1 年後に再発をきたした者の割合が多いこと示した[156]。本研究において、上側頭回を含む領域の賦活反応性が高いほど、1.5 年後のうつ症状が軽症であるという関連を認めたことは、同領域が担う社会認知機能が予後に影響を及ぼすことを反映している可能性がある。

上側頭回領域の異常が、治療抵抗性に關与することを示す報告もなされている。形態的 MRI を用いた研究において、治療抵抗性の大うつ病性障害患者では、治療反応

性の患者と比較して、上側頭回を含む領域の灰白質体積が減少していた[157]。また、Guo らは、fMRI を用いて治療抵抗性と半球間の同調性の関連について検討し、治療抵抗性の双うつ病性障害患者では、治療反応性の患者と比較して上側頭回を含む領域で半球間の同調性が低下していることを報告している[158]。これらの報告を踏まえると、本研究における初回測定時の左上側頭回領域の賦活反応性の程度が、治療抵抗性と関連し、結果として 1.5 年後のうつ症状の重症度に影響を及ぼした可能性がある。

また、左上側頭回領域の機能変化をきたしてから臨床症状の変化をもたらすまでに一定の時間的な遅延が存在するという可能性も考えられる。上側頭回は、扁桃体、眼窩前頭皮質、前部帯状回など、他の脳領域と協同し、感情処理や社会認知といったうつ症状に関連する機能を担っている[49; 50; 127]。さらに、うつ症状の形成には、前頭前野など、広範な脳領域が複雑に関与していることが指摘されている[159]。そのため、左上側頭回領域の機能とうつ症状が必ずしも同時に変動せず、他の諸領域との相互的な関与の結果、一定の経過を経て症状の形成、または改善に至ったという可能性が考えられる。この点について明らかにするためには、症状形成に関わる複数の領域について、より短期間または長期間の測定を複数回行うなど詳細な検討を行い、それぞれの領域が時空間的にどのような過程を経て症状を形成するのか、そのメカニズムについて明らかにする必要がある。今後のさらなる報告が待たれるが、本研究の結果は、左上側頭回領域の機能が、予後の形成に影響を及ぼしている可能性を示唆している。

本研究で検討した交絡因子のうち、初回測定時のうつ症状の重症度は、1.5 年後測

定時の重症度との関連を認めたが、これは、うつ症状の重症度は病状の遷延や再発に関連する[55] [56]という先行研究の結果と合致するものである。一方で、初回測定時の状況（入院または外来通院中）については、1.5 年後のうつ症状の重症度との有意な関連を認めなかった。これは、初回測定時において入院中であった患者のうち、検査または診断の再検討を目的とした、必ずしも積極的な入院加療が必要な状態にない患者が含まれていることに起因している可能性が考えられる。

4.6 本研究における限界

本研究における第一の限界として、縦断的観察が 1.5 年間隔の 2 時点のみであるという点が挙げられる。大うつ病性障害は、寛解、再発を繰り返すことがまれではなく、1.5 年の経過の中で、必ずしも一定の傾向で線形性に増悪、または改善を来したとは限らない。状態像の変化や予後予測についてより詳細な知見を得るためには、短期間および長期間の追跡を加えた、より多時点での検討を加えていく必要がある。

第二に、初回測定時より 1.5 年経過後に研究への協力が得られたのは 41.2%、NIRS 検査を含む来院調査への参加が得られたのは 27.2%と追跡率は限られ、バイアスが生じている可能性が否定出来ないことが挙げられる。実際に、本研究の協力者 45 名と、研究参加の呼びかけを行った他の 120 名の比較では、男女比や一部の薬剤（カルバマゼピン、トピラマート）の内服量が異なっていた。本研究の協力者において、カルバマゼピンやトピラマートといった、大うつ病性障害において少なくとも第一選択薬に位置づけられていない、あるいは増強療法として使用され得る薬剤の内服量が多かったという結果は、本研究の協力者が、難治性、または治療抵抗性の特徴を有していることを示している可能性もある。また、本研究への参加者においては、1.5 年の経過の中で、一定の症状の増悪を認める患者は存在したものの、一般に規定されている基準[104]としての「寛解状態」から「うつ状態」に推移した者はいなかった。NIRS 信号による状態像の把握や予後予測について、より一般性のある知見を得るためには、

追跡率を高め、また、経時的に増悪または重症化した者を含めた詳細な検討が必要である。

第三に、本研究は観察研究であるため、服薬についての統制が行われておらず、その影響を排除しきれない点が挙げられる。うつ症状の重症度と NIRS 信号の有意な相関がみられたチャンネルにおいては、各薬剤の明らかな関与は認めなかったが、今後は、服薬の影響について、より詳細な検討を加えていく必要がある。

第四に、NIRS 信号とうつ症状の重症度・状態像または予後といった本研究で示された関連は、あくまでも大うつ病性障害の群内で認められた所見であるという点が挙げられる。本研究の結果から、大うつ病性障害患者におけるうつ症状の重症度や予後に局所脳機能が関与していることが示唆されるものの、個人に対して適用し、臨床への応用を進めるためにはさらなる精度の向上が必要である。そのためには、他の課題を用いた NIRS 測定や、または、他の脳画像検査など、複数の検査を適切に組み合わせることが有効である可能性がある。また、関心領域を設定し、複数のチャンネルの NIRS 信号を一括して解析を行うことで、より高い信頼性が得られることが示されている[87; 89]ことから、関心領域法を用いた検討も、検査の精度向上に寄与する可能性が考えられる。

第五に、語流暢性課題における、生成語数以外の要素が前頭側頭領域の賦活反応性に関与している可能性が挙げられる。本研究においては、語流暢性課題中に発語された単語数を行動指標として記録し、それらを課題成績とした。同課題は、異なる単語

を 20 秒毎に呈示することで被検者が発語しない時間を減らし、課題成績に差異が容易に出ないように工夫されており、各時点において、HAMD17 合計点および GAF 値との間で有意な相関関係を認めなかった。しかし、発語速度、すなわち、一単語を発語している際の単位時間あたりの文字数など、生成語数以外の要素も交絡因子となり得ることを考慮する必要がある。発語運動や速度については、oral diadochokinesis test[160] [161]を用いた研究報告がなされており、同課題中に fMRI を測定した研究では、発語速度に線条体や小脳といった脳領域が関与していることが指摘されている[162]。しかし、語流暢性課題中の発語速度については、その前頭側頭部の機能との関連は明らかにされておらず、今後検討を加えていく必要がある。

4.7 結論

本研究では、大うつ病性障害患者を対象として、1.5 年間隔の 2 時点における語流暢性課題中の前頭側頭部領域の賦活反応性を測定し、状態像の変化に伴って変動を認める部位と、一方で、経時的な変動が小さい部位についての検討を行い、さらに、初回測定時の賦活反応性と 1.5 年後の状態像の関連について調べた。右下前頭回、両側眼窩前頭皮質、右上側頭回領域の賦活反応性は、横断面、または同一個人内の経時的な変動において、うつ症状の重症度との関連を認めた一方で、中前頭回領域の賦活反応性の経時的な変動は小さく、状態像の変動による影響を認めなかった。また、左上・中側頭回領域の初回測定時の賦活反応性が高いほど、1.5 年後のうつ症状が軽度であるという関連を認めた。臨床応用に向けて、さらなる検討が必要であるが、本研究の結果より、NIRS により測定された局所脳機能が状態依存性に変動し、また、予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。

5 引用文献

1. WorldHealthOrganization, The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Royal College of Psychiatrists, (1992)
2. 融道男, 中根允文, 小見山実, 岡崎祐士, & 大久保善朗, ICD - 10 精神および行動の障害: 臨床記述と診断ガイドライン, 医学書院, (2005)
3. Aboraya, A., Scientific Forum on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)-An Invitation, *Psychiatry (Edgmont)*, 7, 32-36, (2010).
4. 大熊輝雄, 現代臨床精神医学 第12版, 金原出版, (2013)
5. 高橋三郎, 大野裕, & 染谷俊幸, DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 46, 867p, (2002)
6. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR, American Psychiatric Association, (2000)
7. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., . . . Wang, P. S., The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R), *Jama*, 289, 3095-3105, (2003).
8. Kessler, R. C., Angermeyer, M., Anthony, J. C., de Graaf, R., Demyttenaere, K.,

- Gasquet, I., . . . Haro, J. M., Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative, *World Psychiatry*, 6, 168, (2007).
9. 川上憲人, こころの健康についての疫学調査に関する研究, 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) こころの健康についての疫学調査に関する研究 総括研究報告書, (2006).
10. 川上憲人, うつ病の増加 ; 世界の動向とわが国の特徴, *Pharma Medica*, Vol.30, 9-13, (2012).
11. Spijker, J., Graaf, R. d., Bijl, R., Beekman, A., Ormel, J., & Nolen, W., Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS), *Acta psychiatrica Scandinavica*, 110, 208-214, (2004).
12. Üstün, T., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., Mathers, C., & Murray, C. J., Global burden of depressive disorders in the year 2000, *The British Journal of Psychiatry*, 184, 386-392, (2004).
13. Miret, M., Ayuso-Mateos, J. L., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E., Depressive disorders and suicide: Epidemiology, risk factors, and burden, *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 37, 2372-2374, (2013).
14. Bernal, M., Haro, J. M., Bernert, S., Brugha, T., de Graaf, R., Bruffaerts, R., . . .

- Alonso, J., Risk factors for suicidality in Europe: results from the ESEMED study, *Journal of affective disorders*, 101, 27-34, (2007).
15. 赤澤正人, 松本俊彦, 勝又陽太郎, 木谷雅彦, 廣川聖子, 亀山晶子, ... 竹島正, 死亡時の職業の有無でみた自殺既遂者の心理社会的特徴: 心理学的剖検による 76 事例の検討, *日本社会精神医学会雑誌*, 20, 82-93, (2011).
16. Mathers, C., Fat, D. M., & Boerma, J., The global burden of disease: 2004 update, World Health Organization, (2008)
17. Mattisson, C., Bogren, M., Horstmann, V., Munk-Jørgensen, P., & Nettelbladt, P., The long-term course of depressive disorders in the Lundby Study, *Psychological Medicine*, 37, 883-891, (2007).
18. Eaton, W. W., Shao, H., Nestadt, G., Lee, H. B., Bienvenu, O. J., & Zandi, P., Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder, *Arch Gen Psychiatry*, 65, 513-520, (2008).
19. Benjamin J. Sadock, V. A. S., Pedro Ruiz, Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry 11th edition, LWW, (2014)
20. Kupfer, D. J., Frank, E., & Phillips, M. L., Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives, *Lancet*, 379, 1045-1055, (2012).
21. Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C., A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and

- neurodevelopment of bipolar disorder, *Molecular psychiatry*, 13, 829, 833-857, (2008).
22. Bertolino, A., Arciero, G., Rubino, V., Latorre, V., De Candia, M., Mazzola, V., . . . Kolachana, B., Variation of human amygdala response during threatening stimuli as a function of 5' HTTLPR genotype and personality style, *Biological psychiatry*, 57, 1517-1525, (2005).
 23. Hariri, A. R., Drabant, E. M., Munoz, K. E., Kolachana, B. S., Mattay, V. S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R., A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala, *Arch Gen Psychiatry*, 62, 146-152, (2005).
 24. Heinz, A., Smolka, M. N., Braus, D. F., Wrase, J., Beck, A., Flor, H., . . . Hariri, A. R., Serotonin transporter genotype (5-HTTLPR): effects of neutral and undefined conditions on amygdala activation, *Biological psychiatry*, 61, 1011-1014, (2007).
 25. Schultz, W., Behavioral dopamine signals, *Trends in neurosciences*, 30, 203-210, (2007).
 26. Phillips, M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., & Lane, R., Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception, *Biol Psychiatry*, 54, 504-514, (2003).
 27. Phillips, M. L., Ladouceur, C. D., & Drevets, W. C., A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and

- neurodevelopment of bipolar disorder, *Mol Psychiatry*, 13, 833-857, (2008).
28. Ochsner, K. N., Silvers, J. A., & Buhle, J. T., Functional imaging studies of emotion regulation: a synthetic review and evolving model of the cognitive control of emotion, *Ann N Y Acad Sci*, 24, 1749-6632, (2012).
 29. Surguladze, S., Brammer, M. J., Keedwell, P., Giampietro, V., Young, A. W., Travis, M. J., . . . Phillips, M. L., A differential pattern of neural response toward sad versus happy facial expressions in major depressive disorder, *Biol Psychiatry*, 57, 201-209, (2005).
 30. Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Kugel, H., Arolt, V., Heindel, W., . . . Suslow, T., Amygdala reactivity to masked negative faces is associated with automatic judgmental bias in major depression: a 3 T fMRI study, *J Psychiatry Neurosci*, 32, 423-429, (2007).
 31. Fu, C. H., Mourao-Miranda, J., Costafreda, S. G., Khanna, A., Marquand, A. F., Williams, S. C., & Brammer, M. J., Pattern classification of sad facial processing: toward the development of neurobiological markers in depression, *Biol Psychiatry*, 63, 656-662, (2008).
 32. Fales, C. L., Barch, D. M., Rundle, M. M., Mintun, M. A., Snyder, A. Z., Cohen, J. D., . . . Sheline, Y. I., Altered emotional interference processing in affective and cognitive-control brain circuitry in major depression, *Biol Psychiatry*, 63, 377-384,

(2008).

33. Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T., & Raichle, M. E., A functional anatomical study of unipolar depression, *J Neurosci*, 12, 3628-3641, (1992).
34. Drevets, W. C., Price, J. L., Bardgett, M. E., Reich, T., Todd, R. D., & Raichle, M. E., Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels, *Pharmacol Biochem Behav*, 71, 431-447, (2002).
35. Fitzgerald, P. B. P. B., Laird, A. R. A. R., Maller, J., & Daskalakis, Z. J. Z. J., A meta-analytic study of changes in brain activation in depression, *Human brain mapping*, 29, 683-695, (2008).
36. Ramasubbu, R., Konduru, N., Cortese, F., Bray, S., Gaxiola-Valdez, I., & Goodyear, B., Reduced intrinsic connectivity of amygdala in adults with major depressive disorder, *Front Psychiatry*, 5, 17-17, (2014).
37. Zimmerman, M., Martinez, J., Attiullah, N., Friedman, M., Toba, C., & Boerescu, D. a., Symptom differences between depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale who do and do not consider themselves to be in remission, *Journal of affective disorders*, 142, 77-81, (2012).
38. Zimmerman, M., Martinez, J., Attiullah, N., Friedman, M., Toba, C., & Boerescu, D. a., Why do some depressed outpatients who are not in remission according to the

- hamilton depression rating scale nonetheless consider themselves to be in remission?, *Depression and anxiety*, 29, 891-895, (2012).
39. Kim, E. Y., Hwang, S. S.-H., Lee, N. Y., Kim, S. H., Lee, H. J., Kim, Y. S., & Ahn, Y. M., Intelligence, temperament, and personality are related to over- or under-reporting of affective symptoms by patients with euthymic mood disorder, *Journal of affective disorders*, 148, 235-242, (2013).
 40. Matsuo, K., Kato, N., & Kato, T., Decreased cerebral haemodynamic response to cognitive and physiological tasks in mood disorders as shown by near-infrared spectroscopy, *Psychological Medicine*, 32, 1029-1037, (2002).
 41. Herrmann, M., Ehlis, A.-C., & Fallgatter, A., Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy, *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 16, 170-175, (2004).
 42. Ohta, H., Yamagata, B., Tomioka, H., Takahashi, T., Yano, M., Nakagome, K., & Mimura, M., Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy, *Depression and anxiety*, 25, 1053-1059, (2008).
 43. Noda, T., Yoshida, S., Matsuda, T., Okamoto, N., Sakamoto, K., Koseki, S., . . . Higuchi, T., Frontal and right temporal activations correlate negatively with

- depression severity during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study, *Journal of psychiatric research*, 46, 905-912, (2012).
44. Pu, S., Nakagome, K., Yamada, T., Yokoyama, K., Matsumura, H., Mitani, H., . . . Kaneko, K., The relationship between the prefrontal activation during a verbal fluency task and stress-coping style in major depressive disorder: A near-infrared spectroscopy study, *Journal of psychiatric research*, 46, 1427-1434, (2012).
 45. Takizawa, R., Fukuda, M., Kawasaki, S., Kasai, K., Mimura, M., Pu, S., . . . Okazaki, Y., Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state, *Neuroimage*, 85 Pt 1, 498-507, (2014).
 46. Kinou, M., Takizawa, R., Marumo, K., Kawasaki, S., Kawakubo, Y., Fukuda, M., & Kasai, K., Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression, *Schizophr Res*, 150, 459-467, (2013).
 47. Schecklmann, M., Dresler, T., Beck, S., Jay, J. T., Febres, R., Haeusler, J., . . . Fallgatter, A. J., Reduced prefrontal oxygenation during object and spatial visual working memory in unipolar and bipolar depression, *Psychiatry Res*, 194, 378-384, (2011).
 48. Pu, S., Yamada, T., Yokoyama, K., Matsumura, H., Kobayashi, H., Sasaki, N., . . . Nakagome, K., A multi-channel near-infrared spectroscopy study of prefrontal cortex

- activation during working memory task in major depressive disorder, *Neurosci Res*, 70, 91-97, (2011).
49. Allison, T., Puce, A., & McCarthy, G., Social perception from visual cues: role of the STS region, *Trends in cognitive sciences*, 4, 267-278, (2000).
 50. Gallagher, H. L., & Frith, C. D., Functional imaging of 'theory of mind', *Trends in cognitive sciences*, 7, 77-83, (2003).
 51. Takahashi, T., Yücel, M., Lorenzetti, V., Walterfang, M., Kawasaki, Y., Whittle, S., . . . Allen, N. B., An MRI study of the superior temporal subregions in patients with current and past major depression, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34, 98-103, (2010).
 52. Zhang, H., Dong, W., Dang, W., Quan, W., Tian, J., Chen, R., . . . Yu, X., Near-infrared spectroscopy for examination of prefrontal activation during cognitive tasks in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of observational studies, *Psychiatry Clin Neurosci*, (2014).
 53. Liu, X., Sun, G., Zhang, X., Xu, B., Shen, C., Shi, L., . . . Liu, P., Relationship between the prefrontal function and the severity of the emotional symptoms during a verbal fluency task in patients with major depressive disorder: A multi-channel NIRS study, *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, (2014).
 54. Barkow, K., Maier, W., Ustun, T. B., Gansicke, M., Wittchen, H. U., & Heun, R., Risk

- factors for depression at 12-month follow-up in adult primary health care patients with major depression: an international prospective study, *J Affect Disord*, 76, 157-169, (2003).
55. Stegenga, B. T., Kamphuis, M. H., King, M., Nazareth, I., & Geerlings, M. I., The natural course and outcome of major depressive disorder in primary care: the PREDICT-NL study, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 47, 87-95, (2012).
 56. Vuorilehto, M. S., Melartin, T. K., & Isometsa, E. T., Course and outcome of depressive disorders in primary care: a prospective 18-month study, *Psychol Med*, 39, 1697-1707, (2009).
 57. Rhebergen, D., Beekman, A. T. F., de Graaf, R., Nolen, W. a., Spijker, J., Hoogendijk, W. J., & Penninx, B. W. J. H., Trajectories of recovery of social and physical functioning in major depression, dysthymic disorder and double depression: a 3-year follow-up, *Journal of affective disorders*, 124, 148-156, (2010).
 58. Frodl, T., Meisenzahl, E. M., Zetzsche, T., Höhne, T., Banac, S., Schorr, C., . . . Möller, H.-J., Hippocampal and Amygdala Changes in Patients With Major Depressive Disorder and Healthy Controls During a 1-Year Follow-Up, *J Clin Psychiatry*, 65, 492-499, (2004).
 59. Canli, T., Cooney, R. E., Goldin, P., Shah, M., Sivers, H., Thomason, M. E., . . . Whit, S., Amygdala reactivity to emotional faces predicts improvement in major depression,

- Neuroreport*, 16, 1267-1270, (2005).
60. Miller, J. M., Oquendo, M. a., Ogden, R. T., Mann, J. J., & Parsey, R. V., Serotonin transporter binding as a possible predictor of one-year remission in major depressive disorder, *Journal of psychiatric research*, 42, 1137-1144, (2008).
 61. Jackson, M. L., Hughes, M. E., Croft, R. J., Howard, M. E., Crewther, D., Kennedy, G. a., . . . Johnston, P., The effect of sleep deprivation on BOLD activity elicited by a divided attention task, *Brain imaging and behavior*, 5, 97-108, (2011).
 62. Loose, R., Kaufmann, C., Auer, D. P., & Lange, K. W., Human prefrontal and sensory cortical activity during divided attention tasks, *Hum Brain Mapp*, 18, 249-259, (2003).
 63. Johnson, J. A., & Zatorre, R. J., Neural substrates for dividing and focusing attention between simultaneous auditory and visual events, *Neuroimage*, 31, 1673-1681, (2006).
 64. Koechlin, E., & Summerfield, C., An information theoretical approach to prefrontal executive function, *Trends in cognitive sciences*, 11, 229-235, (2007).
 65. Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Kalayam, B., Kakuma, T., Gabrielle, M., . . . Hull, J., Executive dysfunction and long-term outcomes of geriatric depression, *Arch Gen Psychiatry*, 57, 285-290, (2000).
 66. 灰田宗孝, NIRS 発展の歴史と原理, 精神疾患と NIRS, 中山書店, 6-12, (2009)
 67. Kohri, S., Hoshi, Y., Tamura, M., Kato, C., Kuge, Y., & Tamaki, N., Quantitative evaluation of the relative contribution ratio of cerebral tissue to near-infrared signals

- in the adult human head: a preliminary study, *Physiological measurement*, 23, 301, (2002).
68. Hock, C., Villringer, K., Müller-Spahn, F., Wenzel, R., Heekeren, H., Schuh-Hofer, S., . . . Dirnagl, U., Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS)—correlation with simultaneous rCBF-PET measurements, *Brain research*, 755, 293-303, (1997).
 69. Okada, E., & Delpy, D. T., Near-infrared light propagation in an adult head model. I. Modeling of low-level scattering in the cerebrospinal fluid layer, *Appl Opt*, 42, 2906-2914, (2003).
 70. Okada, E., & Delpy, D. T., Near-infrared light propagation in an adult head model. II. Effect of superficial tissue thickness on the sensitivity of the near-infrared spectroscopy signal, *Appl Opt*, 42, 2915-2922, (2003).
 71. Toronov, V., Webb, A., Choi, J. H., Wolf, M., Michalos, A., Gratton, E., & Hueber, D., Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging, *Med Phys*, 28, 521-527, (2001).
 72. 岡田英史, 川口拓之, NIRS データのシミュレーション, 精神疾患と NIRS, 中山書店, 31-39, (2009)

73. Duncan, A., Meek, J. H., Clemence, M., Elwell, C. E., Tysczuk, L., Cope, M., & Delpy, D., Optical pathlength measurements on adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant using phase resolved optical spectroscopy, *Physics in medicine and biology*, 40, 295, (1995).
74. Duncan, A., Meek, J. H., Clemence, M., Elwell, C. E., Fallon, P., Tysczuk, L., . . . Delpy, D. T., Measurement of cranial optical path length as a function of age using phase resolved near infrared spectroscopy, *Pediatric Research*, 39, 889-894, (1996).
75. Zhao, H., Tanikawa, Y., Gao, F., Onodera, Y., Sassaroli, A., Tanaka, K., & Yamada, Y., Maps of optical differential pathlength factor of human adult forehead, somatosensory motor and occipital regions at multi-wavelengths in NIR, *Physics in medicine and biology*, 47, 2075, (2002).
76. 福田正人, 青山義之, 武井雄一, & 成田耕介, NIRS の神経生理学的基礎, 精神疾患と NIRS, 中山書店, 52-65, (2009)
77. Fox, P. T., & Raichle, M. E., Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83, 1140-1144, (1986).
78. 酒谷薫, NIRS と神経血管カップリング, 精神疾患と NIRS, 中山書店, 22-30, (2009)
79. Bandettini, P. A., Wong, E. C., Hinks, R. S., Tikofsky, R. S., & Hyde, J. S., Time

- course EPI of human brain function during task activation, *Magnetic Resonance in Medicine*, 25, 390-397, (1992).
80. Taoka, T., Iwasaki, S., Uchida, H., Fukusumi, A., Nakagawa, H., Kichikawa, K., . . . Ohishi, H., Age correlation of the time lag in signal change on EPI-fMRI, *Journal of computer assisted tomography*, 22, 514-517, (1998).
 81. Yamamoto, T., & Kato, T., Paradoxical correlation between signal in functional magnetic resonance imaging and deoxygenated haemoglobin content in capillaries: a new theoretical explanation, *Physics in medicine and biology*, 47, 1121, (2002).
 82. Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellermann, J. M., Kim, S. G., Merkle, H., & Ugurbil, K., Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 89, 5951-5955, (1992).
 83. Strangman, G., Culver, J. P., Thompson, J. H., & Boas, D. A., A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation, *Neuroimage*, 17, 719-731, (2002).
 84. Plichta, M., Herrmann, M., Baehne, C., Ehlis, A.-C., Richter, M., Pauli, P., & Fallgatter, A., Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable?, *Neuroimage*, 31, 116-124, (2006).
 85. Toronov, V., Walker, S., Gupta, R., Choi, J. H., Gratton, E., Hueber, D., & Webb, A.,

- The roles of changes in deoxyhemoglobin concentration and regional cerebral blood volume in the fMRI BOLD signal, *Neuroimage*, 19, 1521-1531, (2003).
86. Huppert, T., Hoge, R., Diamond, S., Franceschini, M. A., & Boas, D. A., A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans, *Neuroimage*, 29, 368-382, (2006).
 87. Kakimoto, Y., Nishimura, Y., Hara, N., Okada, M., Tani, H., & Okazaki, Y., Intrasubject reproducibility of prefrontal cortex activities during a verbal fluency task over two repeated sessions using multi-channel near-infrared spectroscopy, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63, 491-499, (2009).
 88. Kono, T., Matsuo, K., Tsunashima, K., Kasai, K., Takizawa, R., Rogers, M. A., . . . Kato, N., Multiple-time replicability of near-infrared spectroscopy recording during prefrontal activation task in healthy men, *Neurosci Res*, 57, 504-512, (2007).
 89. Schecklmann, M., Ehlis, A.-C., Plichta, M. M., & Fallgatter, A. J., Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency, *Neuroimage*, 43, 147-155, (2008).
 90. Takahashi, T., Takikawa, Y., Kawagoe, R., Shibuya, S., Iwano, T., & Kitazawa, S., Influence of skin blood flow on near-infrared spectroscopy signals measured on the forehead during a verbal fluency task, *Neuroimage*, 57, 991-1002, (2011).
 91. Sato, H., Yahata, N., Funane, T., Takizawa, R., Katura, T., Atsumori, H., . . . Kasai, K.,

- A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task, *Neuroimage*, 83, 158-173, (2013).
92. Funane, T., Atsumori, H., Katura, T., Obata, A. N., Sato, H., Tanikawa, Y., . . . Kiguchi, M., Quantitative evaluation of deep and shallow tissue layers' contribution to fNIRS signal using multi-distance optodes and independent component analysis, *Neuroimage*, 85 Pt 1, 150-165, (2014).
 93. Koike, S., Nishimura, Y., Takizawa, R., Yahata, N., & Kasai, K., Near-infrared spectroscopy in schizophrenia: a possible biomarker for predicting clinical outcome and treatment response, *Front Psychiatry*, 4, 145, (2013).
 94. 滝沢龍, 笠井清登, & 福田正人, 気分障害の脳画像研究と先進医療 NIRS の紹介--光トポグラフィー検査 「うつ症状の鑑別診断補助」(シンポジウム 気分障害の生物学的研究の最新動向--DSM, ICD 改訂に向けて), *精神医学*, 53, 383-392, (2011).
 95. Beats, B. C., Sahakian, B. J., & Levy, R., Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed, *Psychol Med*, 26, 591-603, (1996).
 96. Moritz, S., Birkner, C., Kloss, M., Jahn, H., Hand, I., Haasen, C., & Krausz, M., Executive functioning in obsessive-compulsive disorder, unipolar depression, and schizophrenia, *Arch Clin Neuropsychol*, 17, 477-483, (2002).
 97. Ravnkilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N. A., &

- Rosenberg, R., Cognitive deficits in major depression, *Scand J Psychol*, 43, 239-251, (2002).
98. First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J. B. W., Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinician Version, Administration Booklet, American Psychiatric Publishing, (2012)
99. 高橋三郎, 北村俊則, & 岡野禎治, 精神科診断面接マニュアル SCID [第2版], 日本評論社, (2010)
100. Matsuoka, K., Uno, M., Kasai, K., Koyama, K., & Kim, Y., Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 60, 332-339, (2006).
101. 植月美希, 松岡恵子, & 笠井清登, 統合失調症患者の発病前知能推定に関する日本語版 National Adult Reading Test(JART)短縮版妥当性の検討, *精神医学*, 49, 17-23, (2007).
102. Hamilton, M., A rating scale for depression, *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23, 56, (1960).
103. 中根允文, & B.W.Williams, J., HAM-D 構造化面接 SIGH-D, 星和書店, (2004)
104. Frank, E., Prien, R. F., Jarrett, R. B., Keller, M. B., Kupfer, D. J., Lavori, P. W., . . . Weissman, M. M., Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms

- in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence, *Arch Gen Psychiatry*, 48, 851-855, (1991).
105. Yamashita, Y., Maki, A., Ito, Y., Watanabe, E., Mayanagi, Y., & Koizumi, H.,
Noninvasive near - infrared topography of human brain activity using intensity
modulation spectroscopy, *Optical Engineering*, 35, 1046-1049, (1996).
 106. Tsuzuki, D., Jurcak, V., Singh, A. K., Okamoto, M., Watanabe, E., & Dan, I., Virtual
spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space, *Neuroimage*, 34,
1506-1518, (2007).
 107. Koike, S., Takizawa, R., Nishimura, Y., Takano, Y., Takayanagi, Y., Kinou, M., . . .
Kasai, K., Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical
sub-regions according to the clinical stages of psychosis, *Schizophr Res*, 132, 54-61,
(2011).
 108. Takizawa, R., Kasai, K., Kawakubo, Y., Marumo, K., Kawasaki, S., Yamasue, H., &
Fukuda, M., Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in
schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study, *Schizophr Res*, 99,
250-262, (2008).
 109. Singh, A. K., & Dan, I., Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS,
Neuroimage, 33, 542-549, (2006).
 110. Landis, J. R., & Koch, G. G., The measurement of observer agreement for categorical

- data, *biometrics*, 159-174, (1977).
111. Vasic, N., Walter, H., Höse, A., & Wolf, R. C., Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel-based morphometry study, *Journal of affective disorders*, 109, 107-116, (2008).
 112. Monkul, E. S., Silva, L. A., Narayana, S., Peluso, M. A., Zamarripa, F., Nery, F. G., . . . Fox, P. T., Abnormal resting state corticolimbic blood flow in depressed unmedicated patients with major depression: A 15O - H₂O PET study, *Human brain mapping*, 33, 272-279, (2012).
 113. Degl'Innocenti, A., Ågren, H., & Bäckman, L., Executive deficits in major depression, *Acta psychiatrica Scandinavica*, 97, 182-188, (1998).
 114. Grant, M. M., Thase, M. E., & Sweeney, J. A., Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment, *Biological psychiatry*, 50, 35-43, (2001).
 115. Naismith, S. L., Hickie, I. B., Turner, K., Little, C. L., Winter, V., Ward, P. B., . . . Parker, G., Neuropsychological performance in patients with depression is associated with clinical, etiological and genetic risk factors, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25, 866-877, (2003).
 116. Cataldo, M. G., Nobile, M., Lorusso, M. L., Battaglia, M., & Molteni, M., Impulsivity in depressed children and adolescents: a comparison between behavioral and

- neuropsychological data, *Psychiatry Res*, 136, 123-133, (2005).
117. McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P., A meta-analysis of depression severity and cognitive function, *Journal of affective disorders*, 119, 1-8, (2009).
 118. Smoski, M. J., Felder, J., Bizzell, J., Green, S. R., Ernst, M., Lynch, T. R., & Dichter, G. S., fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder, *Journal of affective disorders*, 118, 69-78, (2009).
 119. Groenewold, N. A., Opmeer, E. M., de Jonge, P., Aleman, A., & Costafreda, S. G., Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37, 152-163, (2013).
 120. Pizzagalli, D., Oakes, T., Fox, A., Chung, M., Larson, C., Abercrombie, H., . . . Davidson, R., Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia, *Molecular psychiatry*, 9, 393-405, (2003).
 121. Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Koslow, S. H., Gabrieli, J. D., Gordon, E., & Williams, L. M., Loss of white matter integrity in major depressive disorder: Evidence using tract - based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging, *Human brain mapping*, 32, 2161-2171, (2011).
 122. Webb, C. A., Weber, M., Mundy, E. A., & Killgore, W. D., Reduced gray matter volume in the anterior cingulate, orbitofrontal cortex and thalamus as a function of

- mild depressive symptoms: a voxel-based morphometric analysis, *Psychological Medicine*, 1-11, (2014).
123. Bracht, T., Horn, H., Strik, W., Federspiel, A., Schnell, S., Höfle, O., . . . Walther, S., White matter microstructure alterations of the medial forebrain bundle in melancholic depression, *Journal of affective disorders*, 155, 186-193, (2014).
 124. Olson, I. R., Plotzker, A., & Ezzyat, Y., The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing, *Brain*, 130, 1718-1731, (2007).
 125. Frith, C. D., & Frith, U., The neural basis of mentalizing, *Neuron*, 50, 531-534, (2006).
 126. Baron - Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I., The “Reading the Mind in the Eyes” test revised version: A study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high - functioning autism, *Journal of child psychology and psychiatry*, 42, 241-251, (2001).
 127. Berlim, M. T., McGirr, A., Beaulieu, M.-M., & Turecki, G., Theory of mind in subjects with major depressive disorder: is it influenced by repetitive transcranial magnetic stimulation?, *World Journal of Biological Psychiatry*, 13, 474-479, (2012).
 128. Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Dimidjian, S., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., & Fawcett, J., Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis, *Jama*, 303, 47-53, (2010).

129. Shin, L. M., Dougherty, D. D., Orr, S. P., Pitman, R. K., Lasko, M., Macklin, M. L., . . . Rauch, S. L., Activation of anterior paralimbic structures during guilt-related script-driven imagery, *Biological psychiatry*, 48, 43-50, (2000).
130. Eisenberg, N., Emotion, regulation, and moral development, *Annual review of psychology*, 665-697, (2000).
131. Takahashi, H., Yahata, N., Koeda, M., Matsuda, T., Asai, K., & Okubo, Y., Brain activation associated with evaluative processes of guilt and embarrassment: an fMRI study, *Neuroimage*, 23, 967-974, (2004).
132. Michl, P., Meindl, T., Meister, F., Born, C., Engel, R. R., Reiser, M., & Hennig-Fast, K., Neurobiological underpinnings of shame and guilt: a pilot fMRI study, *Social cognitive and affective neuroscience*, 9, 150-157, (2014).
133. Tangney, J. P., Wagner, P., Fletcher, C., & Gramzow, R., Shamed into anger? The relation of shame and guilt to anger and self-reported aggression, *Journal of personality and social psychology*, 62, 669, (1992).
134. Arimitsu, K., Guilt, shame/embarrassment, and their personality correlates, *The Japanese Journal of Personality*, 9, 71-86, (2001).
135. Tangney, J. P., Moral affect: the good, the bad, and the ugly, *Journal of personality and social psychology*, 61, 598, (1991).
136. Harder, D. H., & Zalma, A., Two promising shame and guilt scales: A construct

- validity comparison, *Journal of personality assessment*, 55, 729-745, (1990).
137. Monkul, E. S., Hatch, J. P., Nicoletti, M. a., Spence, S., Brambilla, P., Lacerda, a. L. T., . . . Soares, J. C., Fronto-limbic brain structures in suicidal and non-suicidal female patients with major depressive disorder, *Molecular psychiatry*, 12, 360-366, (2007).
 138. Ernst, M., & Paulus, M. P., Neurobiology of decision making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective, *Biological psychiatry*, 58, 597-604, (2005).
 139. Rogers, R. D., Everitt, B. J., Baldacchino, A., Blackshaw, A. J., Swainson, R., Wynne, K., . . . Robbins, T. W., Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms, *Neuropsychopharmacology*, 20, 322-339, (1999).
 140. Jollant, F., Bellivier, F., Leboyer, M., Astruc, B., Torres, S., Verdier, R., . . . Courtet, P., Impaired decision making in suicide attempters, *American Journal of Psychiatry*, 162, 304-310, (2005).
 141. Malloy-Diniz, L. F., Neves, F. S., Abrantes, S. S. C., Fuentes, D., & Corrêa, H., Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients, *Journal of affective disorders*, 112, 231-236, (2009).
 142. Oldershaw, A., Grima, E., Jollant, F., Richards, C., Simic, M., Taylor, L., & Schmidt, U., Decision making and problem solving in adolescents who deliberately self-harm,

- Psychological Medicine*, 39, 95-104, (2009).
143. Bechara, A., Damasio, H., Damasio, A. R., & Lee, G. P., Different contributions of the human amygdala and ventromedial prefrontal cortex to decision-making, *The Journal of Neuroscience*, 19, 5473-5481, (1999).
 144. Jollant, F., Lawrence, N. S., Olie, E., O'Daly, O., Malafosse, A., Courtet, P., & Phillips, M. L., Decreased activation of lateral orbitofrontal cortex during risky choices under uncertainty is associated with disadvantageous decision-making and suicidal behavior, *Neuroimage*, 51, 1275-1281, (2010).
 145. Liu, C.-H., Ma, X., Wu, X., Fan, T.-T., Zhang, Y., Zhou, F.-C., . . . Li, S.-F., Resting-state brain activity in major depressive disorder patients and their siblings, *Journal of affective disorders*, 149, 299-306, (2013).
 146. Awata, S., Konno, M., Kawashima, R., Suzuki, K., Sato, T., Matsuoka, H., . . . Sato, M., Changes in regional cerebral blood flow abnormalities in late - life depression following response to electroconvulsive therapy, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56, 31-40, (2002).
 147. Backes, H., Dietsche, B., Nagels, A., Konrad, C., Witt, S. H., Rietschel, M., . . . Krug, A., Genetic variation in CACNA1C affects neural processing in major depression, *J Psychiatr Res*, 53, 38-46, (2014).
 148. Pu, S., Matsumura, H., Yamada, T., Ikezawa, S., Mitani, H., Adachi, A., & Nakagome,

- K., Reduced frontopolar activation during verbal fluency task associated with poor social functioning in late - onset major depression: Multi - channel near - infrared spectroscopy study, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62, 728-737, (2008).
149. Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., . . . Heinssen, R., Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities, *Schizophrenia bulletin*, 34, 1211-1220, (2008).
150. Schuwerk, T., Langguth, B., & Sommer, M., Modulating functional and dysfunctional mentalizing by transcranial magnetic stimulation, *Frontiers in psychology*, 5, (2014).
151. Cusi, A. M., Nazarov, A., Holshausen, K., MacQueen, G. M., & McKinnon, M. C., Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders, *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 37, 154, (2012).
152. Zobel, I., Werden, D., Linster, H., Dykieriek, P., Drieling, T., Berger, M., & Schramm, E., Theory of mind deficits in chronically depressed patients, *Depression and anxiety*, 27, 821-828, (2010).
153. Leppänen, J. M., Emotional information processing in mood disorders: a review of behavioral and neuroimaging findings, *Curr Opin Psychiatry*, 19, 34-39, (2006).
154. Stuhmann, A., Suslow, T., & Dannlowski, U., Facial emotion processing in major depression: a systematic review of neuroimaging findings, *Biol Mood Anxiety Disord*, 1, (2011).

155. Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., & Kanba, S., Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder, *Journal of affective disorders*, 82, 403-409, (2004).
156. Inoue, Y., Yamada, K., & Kanba, S., Deficit in theory of mind is a risk for relapse of major depression, *Journal of affective disorders*, 95, 125-127, (2006).
157. Shah, P. J., Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy, *The British Journal of Psychiatry*, 180, 434-440, (2002).
158. Guo, W., Liu, F., Xue, Z., Gao, K., Liu, Z., Xiao, C., . . . Zhao, J., Decreased interhemispheric coordination in treatment-resistant depression: a resting-state fMRI study, *PloS one*, 8, e71368-e71368, (2013).
159. Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Olmstead, R. E., Jou, J., Tjongson, E., Allen, V., . . . Tiffany, S. T., Neural substrates of resisting craving during cigarette cue exposure, *Biological psychiatry*, 62, 642-651, (2007).
160. Frank, B., Schoch, B., Hein-Kropp, C., Dimitrova, A., Hövel, M., Ziegler, W., . . . Timmann, D., Verb generation in children and adolescents with acute cerebellar lesions, *Neuropsychologia*, 45, 977-988, (2007).
161. Ackermann, H., Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives, *Trends in neurosciences*, 31, 265-272, (2008).

162. Riecker, A., Kassubek, J., Gröschel, K., Grodd, W., & Ackermann, H., The cerebral control of speech tempo: opposite relationship between speaking rate and BOLD signal changes at striatal and cerebellar structures, *Neuroimage*, 29, 46-53, (2006).

6 資料

資料 1 診断基準 大うつ病性障害、単一エピソード

(高橋三郎, 大野裕, & 染谷俊幸, DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 2002)

- A. 単一の大うつ病エピソードの存在
- B. 大うつ病エピソードは失調感情障害ではうまく説明されず、統合失調症、統合失調症様障害、妄想性障害、または特定不能の精神病性障害とは重なっていない。
- C. 躁病エピソード、混合性エピソード、または軽躁病エピソードが存在したことがない。

注：躁病様、混合性様、軽躁病様のエピソードすべてが、物質や治療に誘発されたもの、または一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものである場合は、この除外は適用されない。

診断基準 大うつ病性障害、反復性

- A. 2回またはそれ以上の大うつ病エピソードの存在

注：別々のエピソードと見なすには、大うつ病エピソードの基準を満たさない期間が少なくとも2ヶ月連続して存在しなければならない。

- B. 大うつ病エピソードは失調感情障害ではうまく説明されず、統合失調症、統

合失調様障害、妄想性障害、または特定不能の精神病性障害とは重なっていない。

C. 躁病エピソード、混合性エピソード、または軽躁病エピソードが存在したことがない。

注：躁病様、混合性様、軽躁病様のエピソードすべてが、物質や治療に誘発されたもの、または一般身体疾患の直接的な生理学的作用によるものである場合は、この除外は適用されない。

資料2 基準 大うつ病性エピソード

(高橋三郎, 大野裕, & 染谷俊幸, DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル, 医学書院, 2002)

A 以下の症状のうち5つ（またはそれ以上）が同じ2週間の間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。これらの症状のうち少なくとも1つは、(1) 抑うつ気分、あるいは(2) 興味または喜びの喪失である。

注：明らかに、一般身体疾患、又は気分不一致の妄想または幻覚による症状は含まない。

(1) その人自身の証言（例：悲しみまたは空虚感を感じる）か、他者の観察（例：涙を流しているように見える）によって示される、ほとんど1日中、ほとんど毎日の抑うつ気分

注：小児や青年ではいらだたしい気分もありうる

(2) ほとんど1日中、ほとんど毎日の、すべて、またはほとんどすべての活動における興味、喜びの著しい減退（その人の言明、または他者の観察によって示される）

(3) 食事療法をしていないのに、著しい体重の減少、あるいは体重増加（例：1ヶ月で体重の5%以上の変化）、またはほとんど毎日の、食欲の減退または増加

注：小児の場合、期待される体重増加がみられないことも考慮せよ

(4) ほとんど毎日の不眠または睡眠過多

(5) ほとんど毎日の精神運動性の焦燥または制止（他者によって観察可能で、た

だ単に落ち着きがないとか、のろくなったという主観的感觉ではないもの)

(6) ほとんど毎日の易疲労性、または気力の減退

(7) ほとんど毎日の無価値観、または過剰であるか不適切な罪責感（妄想的であることもある。単に自分をとがめたり、病気になったことに対する罪の意識ではない）

(8) 思考力や集中力の減退、または、決断困難がほとんど毎日認められる（その人自身の言明による、または他者によって観察される）

(9) 死についての反復思考（死の恐怖だけではない）、特別な計画はないが反復的な自殺念慮、または自殺企図、または自殺するためのはっきりとした計画

B 症状は混合性エピソードの基準を満たさない。

C 症状は、臨床的に著しい苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

D 症状は、物質（例：乱用薬物、投薬）の直接的な生理学的作用、または一般身体疾患（例：甲状腺機能低下症）によるものではない。

E 症状は死別反応ではうまく説明されない。すなわち、愛するものを失った後、症状が2ヶ月を超えて続くか、または、著明な機能不全、無価値感への病的なとらわれ、自殺念慮、精神病性の症状、精神運動制止があることで特徴づけられる。

(資料 2) A-1

研究参加者の皆様へ

研究課題

「抑うつ症状を呈する精神疾患の

脳機能基盤と経時的変化についての縦断的研究」

へのご協力をお願い

1. この研究の概要

【研究課題】

抑うつ症状を呈する精神疾患の脳機能基盤と経時的変化についての縦断的研究

【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関 東京大学大学院医学系研究科 精神神経科

研究責任者 精神神経科教授 笠井清登

担当業務 データ収集・匿名化・データ解析

【研究目的】

「抑うつ症状」は様々な精神疾患（うつ病、躁うつ病、統合失調症、神経症性障害、人格障害、発達障害、器質性精神障害など）において認める症状ですが、現状においては問診などによる診察者の判断によって背景にある疾患を同定せざる得ず、客観的な生物学的指標の開発が待たれております。私共は、非侵襲的に自然な環境に近い状態で簡便に行うことが出来る近赤外線スペクトロスコピー(near-infrared spectroscopy: NIRS)を用いて、抑うつ症状の背景に存在する精神疾患やその経時的な状態の変化を客観的に捉えることで、より効果的な診断・治療に繋げられることを目指します。

【研究方法】

本研究は、『NIRS を中心とした検査プログラム(「こころの検査入院」を含む)』へ参加された方の中で、研究への協力で同意していただいた方を対象とします。

研究協力者の皆様には楽な姿勢が取れる椅子に座っていただき、鉢巻様の測定装置(計測のための光ファイバー端子が幅広の布に多数ついた頭部計測装置)を装着していただきます。ベルトで固定いたしますが、圧迫感や不快感が強ければ声かけしていただければ調整いたします。これで皆様の脳内の血流の様子を知ることができます。皆様の前にはモニターとスピーカーを置き、事前に説明する簡単な課題を映像と音声に従って進めていただきます(約 20 分)。また、同時期の症状の程度の評価や各種心理検査を脳機能測定の結果との関連を検討致します。以上の検査を初回から 18 ヶ月毎に行わせていただくことがありますが、その場合は、適切な時期に電話や e メール、郵送などで本人または保護者などにご連絡をさせていただき、再検査についてのご相談などをさせていただきます。遠方など何らかの理由にてご来院が難しい場合には、本人または保護者などに対して、同様の方法で問診をさせて頂くことがあります。また、定期的に当科へ通院されていない方の検査期間を含めた通常の診療については、原則的に通院先の主治医に行ってください。

2. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただくかどうかは、研究参加者の皆様の自由意思に委ねられています。もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名し、下記の担当者宛てにご提出ください。なお、研究にご協力いただけない場合にも、皆様の不利益につながることはありません。研究期間中にご本人の申し出があれば、いつでも採取した資料(試料)等及び調べた結果を廃棄します。

3. 個人情報の保護

この研究に関わる成果は、他の関係する方々に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。あなたの人体試料や情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、当研究室において厳重に保管します。ただし、必要な場合には、当研究室においてこの符号を元の氏名などに戻す操作を行い、結果をあなたにお知らせすることもできます。

4. 多施設共同研究

詳細な解析が必要な場合には、名前などの個人情報を伏せた上で、国立精神・神経医療研究センターを主幹施設とした多施設とのデータ共有を行うことがあります。

5. 研究結果の公表

研究の成果は、あなたの氏名など個人情報が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上で公表します。また、本研究では、一人ひとりの画像データの評価法を確立することを目的としており、ご協力いただいた皆さんのデータを合わせた解析結果だけでなく、1名の画像データを学会や論文、教科書等で提示することがあります。この場合には、画像データを検討するために必要な最低限の情報のみ示し、また、個人が特定できないように相当な改変を加えて示します。また、症例報告のような病歴等の詳細の記載を伴うものについては、別途詳しくご説明し、あなたの同意を書面にて取得した上で提示いたします。

6. 研究参加者にもたらされる利益及び不利益

この研究が、あなたに直ちに有益な情報をもたらす可能性は高いとはいえません。しかし、この研究の成果は、今後のうつ症状を呈する精神疾患の診断と治療に関連した研究の発展に寄与することが期待されます。したがって、将来的にあなたに診断・治療面で有意義となる可能性があると考えられます。今回の研究で使用する光トポグラフィー検査は、2014年4月1日より「抑うつ状態の鑑別診断の補助に使用するもの」として保険収載され、当院をはじめ多くの病院で広く一般的に使用されているものであり、安全性については確立したものです。現時点では有害な副作用は報告されていませんが、万が一身体的、精神的に不調となった場合は申し出によりいつでも検査を中断することができます。緊急時には立会いの医師により必要な医療的判断・対応をさせていただきます。

7. 研究終了後の資料（試料）等の取扱方針

あなたからいただいた資料（試料）等は、この研究のためにのみ使用します。しかし、もしあなたが同意してくだされば、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も引き続き保管します。符号により誰の資料（試料）等かが分からないようにした上で、使い切られるまで保管します。なお、将来、当該資料（試料）等を新たな研究に用いる場合は、改めて東京大学倫理委員会の承認を受けた上で用います。

8. あなたの費用負担

一般の保険診療の部分の費用は保険給付の対象となり、それらの通常の臨床検査以外の費用は発生しません。

もし、検査中気分が悪くなるなどの問題が生じた場合は、健康保険適用のもとで、医療的処置を行います。

9. その他

この研究は、東京大学倫理委員会の承認を受けて実施するものです。なお、この研究に関する費用は、厚生労働科学研究費補助金、または委任経理金から支出されています。ご意見、ご質問などがございましたら、お気軽に下記までお寄せください。

なお、この説明文書は今後改変する可能性があります。改変した際には東京大学医学部附属病院精神神経科のホームページで公表します。

(http://www.h.u-tokyo.ac.jp/patient/depts/n_md/index.html)

201 年 月 日

【連絡先】研究責任者：笠井清登

連絡担当者：里村嘉弘

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学大学院医学系研究科 精神神経科

TEL: 03-3815-5411 (内線 37644) E-mail: kokorokensa-tanto@umin.ac.jp

同意書

東京大学医学系研究科長・医学部長 殿

研究課題

「抑うつ症状を呈する精神疾患の脳機能基盤と経時的変化についての縦断的研究」

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について、
担当者名 _____ から説明を受け、これを十分理解しましたので本研究の研究参加者
となることに同意いたします。

以下の項目について、説明を受け理解しました。

- ☐ この研究の概要について
- ☐ 研究協力の任意性と撤回の自由について
- ☐ 個人情報の保護について
- ☐ 国立精神・神経医療センターを主幹施設とする多施設共同研究について
- ☐ 研究結果の公表について
- ☐ 研究参加者にもたらされる利益及び不利益について
- ☐ 研究終了後の資料（試料）等の取扱方針について
- ☐ あなたの費用負担について
- ☐ 18 ヶ月毎の検査について、当院からご連絡させていただき、ご相談、または問診をさせていただく場合があることについて

連絡先： 本人およびご家族 本人のみ その他（ _____ ）

連絡方法： 電話 _____

eメール _____

住所 〒 _____

その他 _____

- ☐ 当院での検査の期間を含め、通常の診療については通院先の主治医に行ってください
- ☐ その他について

また、私に関わる資料（試料）等は、将来、新たに計画・実施される研究のために、長期間の保存と研究への使用に同意いたします。

はい いいえ

(本研究終了後も保存)

(本研究終了時に廃棄)

平成 年 月 日

氏名（研究参加者本人または代諾者）（自署） _____

（代諾者の場合は、本人との関係） _____

7 謝辞

精神疾患の理解と診断・治療の発展のためにご協力いただいた研究協力者の方々に心より深謝致します。

本研究の共同研究者であり、研究成果に多大なご支援・ご指導を頂いた滝沢龍先生、西村幸香先生、小池進介先生、および笠井清登先生に厚く御礼申し上げます。

また、本研究において多大なるご指導・ご協力をいただいた、東京大学医学部附属病院精神神経科スタッフの皆様、下條千恵先生、櫻田華子先生、山岸美香先生、川崎真護先生、木下晃秀先生、岡田直大先生、榊原英輔先生、松岡潤先生にこの場を借りて御礼申し上げます。