

特別寄稿

児童青年期における近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) の有用性
 -奈良県立医科大学児童青年精神医学グループによる NIRS 研究から

太田豊作

奈良県立医科大学医学部看護学科人間発達学

Toyosaku Ota

Department of Human Development, Nara Medical University

要旨

近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS) は、非侵襲的な近赤外光を用い、脳内のヘモグロビン変化を多点で測定することで画像化する方法である。NIRS は、安全性が高く、簡便に測定でき、自然な姿勢での測定が可能であることから、安全性や非侵襲性がより求められる小児期を対象とした研究においては有用である。本学児童青年精神医学グループは、NIRS 研究に先駆的に、精力的に取り組んできた。本稿では、それらの研究を概括するとともに、今後の NIRS 研究の方向性、臨床への応用について検討した。

Key words: near-infrared spectroscopy, child and adolescent psychiatry, neurodevelopmental disorder, autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder

I. はじめに

近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy : NIRS) は、非侵襲的な近赤外光を用い、脳内のヘモグロビン変化を多点で測定することで画像化する方法である。座位や立位といった自然な姿勢で測定が可能であり、拘束性が少なく、非侵襲性と簡便性を特徴とした脳機能画像検査である。

波長 700nm から 2,500nm の近赤外光は、他の波長領域の光と比べ生体への透過性が高いという特徴がある。この特徴を用いて、近赤外光を物質に照射し、透過してきた光の強度などの性質を解析して、非破壊的に対象物の構成成分を分析することが食品科学や農業の分野で 1960 年代から試みられるようになった。その後動物に応用されるようになり、1977 年には NIRS によるヒトの脳の酸素飽和度の計測が行われ、以

後、生体組織における血流・酸素代謝モニター法として研究・開発が進められた。有名なものとして、臨床でよく用いられ、コロナ禍では家庭にも普及した酸素飽和度を測定するパルスオキシメーターがあり、同様の技術を用いている。1995 年には NIRS による脳活動の多点同時計測が可能となり、精神医学へ応用されるようになり 2000 年以降に NIRS は日本を中心として目覚ましく発展した。そして、日本においては「光トポグラフィー検査」という名称で、2014 年 4 月以降は「うつ症状の鑑別診断補助」のために保険診療として使用できるようになった。

現在までに多くの知見が積み重ねられ、臨床的にはうつ症状の鑑別診断補助として保険診療で用いられるようになった NIRS であるが、筆者もグループメンバーである奈良県立医科大学児童青年精神医学グルー

プは、その安全性と非侵襲性に着目し、小児期の注意欠如・多動症（attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD）をはじめ、児童青年精神医学領域において重要となる疾患を対象としてNIRSを用いた研究を行ってきた。本稿では、まず長所と短所を含めたNIRSについての概説を行い、次いで同グループの行ってきたNIRS研究を概括しながら、今後のNIRS研究の方向性、臨床への応用について検討したい。

II. NIRS について

NIRS は近赤外光を用いて測定するが、この測定には図1に示したように、照射プローブと検出プローブが必要となる。

照射プローブから近赤外光が照射され、その光は生体組織で散乱、吸収されながらバナナ状に伝播し、検出プローブに到達する。そして、ヘモグロビンの酸素化状態によりヘモグロビンの吸収係数の波長依存性が異なることを用いて、脳内の酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンについて連立方程式を解くことで算出される。神経活動時には酸素化ヘモグロビン濃度の上昇に伴い脱酸素化ヘモグロビン濃度の低下が起こると考えられている（片山ら，2002）が、動物実験では酸素化ヘモグロビン濃度の変化が局所脳血流変化と最もよく相関していること（Hoshi et al., 2001）などから、NIRS では神経活動の指標として酸素化

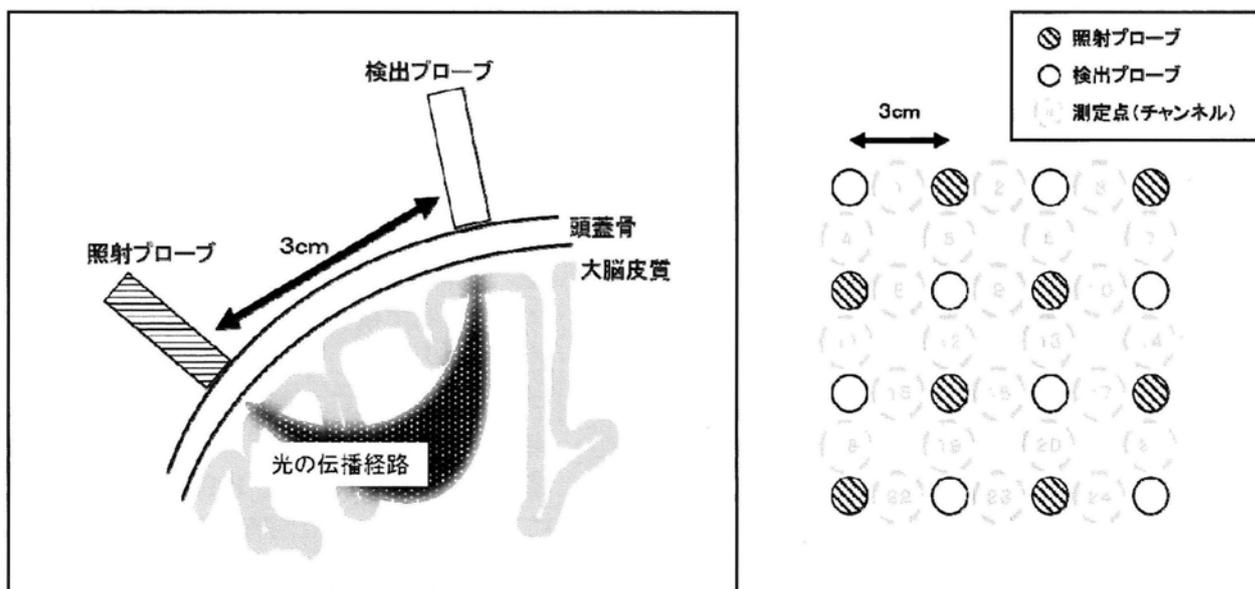


図1. NIRS における光の伝わる経路の模式図およびプローブと測定点の関係

ヘモグロビン変化が使用されることが多く、本稿でも後述する NIRS 研究の結果の提示に際して酸素化ヘモグロビン変化について主に述べる。また、原理を考えると照射プローブと検出プローブが1セットあれば測定が可能であるが、精神医学領域では前頭前皮質の評価が重要となるため図1に示したように3cm 間隔で8つの照射プローブと

8つの検出プローブを交互に縦横に並べた範囲の計測が行われることが多い。この場合、プローブの個数は16であるが、測定点は照射プローブと検出プローブの間であるので、測定点は24チャンネルとなり、おおよそ前頭前皮質を覆うことができる。表1にNIRSの長所と短所をまとめた。

表 1. NIRS の長所と短所

長所	短所
・非侵襲的で、安全性が高い	・求められるのは相対的な変化
・時間分解能が高い	・空間分解能が低い
・拘束性がなく、自然な姿勢で行える	・測定できるのは頭皮下 2~3cm まで
・操作が難しくなく、小型で移動可能	・脳以外の関与があり得る

NIRS では、近赤外光が使用されるが、このレーザー光は曇天時の太陽光より微弱であり、照射による皮膚温の上昇も最大で 1℃程度であり、非侵襲的であり、生体への有害な影響はなく安全といえる。このことから、反復測定も可能であり、健常人、小児、乳幼児であっても安全に行える。そして、臥位で動かないことを求められる他の脳機能画像法と異なり、座位や立位などの自然な姿勢で行うことができる。じっとしていることを求めても動くことの多い子どもの場合、動かずに姿勢を保つことにかんがりの困難が伴うが、NIRS であればこの困難性は軽減される。また、操作がそれほど難しくなく、臨床放射線技師や臨床検査技師といった資格がなくとも操作でき、NIRS 装置は小型で移動可能であるので、場合によってはベッドサイドや慣れた場所で行うことも可能である。

NIRS は、時間分解能が高く、0.1 秒ごとの測定が可能であり、脳機能の経時変化が検討できるという長所をもつ一方で、空間分解能は低い。空間分解能は 1~3cm 程度と脳回ぐらいの大きさといわれ、磁気共鳴機能画像法 (fMRI) や脳磁図 (MEG) のように脳機能の局在を細かく決定することは不可能である。また、近赤外光は図 1 に示した通り、照射プローブから頭皮 (頭髮) → (筋肉) → 頭蓋骨 → 髄液 → 脳 → 髄液 → 頭蓋骨 → (筋肉) → 頭皮 (頭髮) の順に通過し検出プローブに至り、深度では頭皮下 2~3cm までの生体内を通過するので、視床、

辺縁系、基底核などの脳深部構造については測定できない。そして、頭皮や頭蓋骨なども通過するため、これら脳以外の血液中のヘモグロビンが測定結果に関係してくる可能性がある。また、このように複数の組織を通過し、生体が散乱体であるために光路長の測定が困難であり、光路長はヘモグロビン濃度の絶対値の算出に必要であるため、NIRS では基本的にはヘモグロビン濃度の絶対値を測定できない。測定できるのは、基準状態からのヘモグロビン濃度の相対的な変化である。つまり、安静時の状態を検討することはできず、賦活課題を課しそれに対する変化についての検討が行えるということである。

III. ADHD の NIRS 研究

ADHD は、「注意を持続できない」や「必要なものをなくす」といった不注意、「じっと座ってられない」や「しゃべりすぎる」といった多動性、「順番を待つことが難しい」や「他人の会話に干渉する」といった衝動性を中心症状とする神経発達症であり、有病率は小児期では 5%、成人期では 2.5% 程度といわれている。ADHD の診断は、面接から得られる情報と診察室での行動観察、家族から聞かれる詳しい発達歴、保育や教育機関などの関係者からの評価 (連絡帳、通知表、テストの結果など) や集団場面での行動特徴、そして心理検査や医学的検査 (血液検査、脳画像検査、脳波など) の結果などを総合的に評価して行われる。医学

的検査は、ADHD の診断根拠となる生物学的指標が明らかとなっていないことから、現時点では主に鑑別診断のためのものである。しかし、診断および評価には十分な客観性が求められると同時に、ADHD の診断根拠または診断補助となる生物学的指標を得られる医学的検査が臨床において強く求められている。そして、小児期に受診することが多い ADHD においては、侵襲性、安全性、拘束性を十分に考慮しなければならないため、本学児童青年精神医学グループは、その医学的検査として、非侵襲性と簡便性を特徴としている NIRS に着目し、有用性を検討してきた。

同グループでは、まず初めに小児期 ADHD を対象とした NIRS 研究を実施した。Stroop 課題を用いて 20 名の小児期 ADHD 群 (平均 9.55±1.93 歳) と 20 名の定型発達群 (平均 9.35±2.13 歳) の前頭前皮質の機能について NIRS を用いて検討し、定型発達群と比較して小児期 ADHD 群の方が下側前頭前皮質、中でも外側において酸素化ヘモグロビン変化が有意に低値であり、小児期 ADHD において前頭前皮質の機能不全があることを報告した (Negoro et al., 2010)。そして、成人期 ADHD を対象として、同じ Stroop 課題を用いて検討を行うと、定型発達群 (12 名、平均 32.08±10.19 歳) と比較して成人期 ADHD 群 (12 名、平均 32.50±9.13 歳) の方が下側前頭前皮質において酸素化ヘモグロビン変化が有意に低値であり、加えて成人期 ADHD の症状重症度と酸素化ヘモグロビン変化に負の相関が認められた (Ueda et al., 2018)。この成人期 ADHD を対象とした NIRS 研究の結果は、機能低下が示唆された部位についても概ね小児期 ADHD における結果と一致しており、Stroop 課題を用いた NIRS が年齢を問わず ADHD の診断の補助指標として活用できる可能性を示唆した。つまり、NIRS のみでは ADHD の診断の根拠とまではならないものの、発達歴や臨床症状か

ら ADHD が強く疑われる場合の診断補助としての有用性が考えられた。

NIRS は、その安全性と簡便性から繰り返し行うことが可能であり、薬物治療の前後に実施することによる治療の効果判定への応用という視点もある。Ota ら (2015) は、平均 9.90±2.38 歳の小児期 ADHD 10 名を対象に Stroop 課題を用いて NIRS の測定を行い、治療前と比較してアトモキセチンによる 8 週間の治療後に臨床症状の改善とともに前頭前皮質の酸素化ヘモグロビン変化が有意に増加することを報告した。臨床的には、ADHD 治療薬の中でも、中枢神経刺激薬である徐放性メチルフェニデートと非中枢神経刺激薬であるアトモキセチンの効果の発現の仕方が異なることが指摘されているため、引き続いて ADHD 治療薬が前頭前皮質に及ぼす影響について徐放性メチルフェニデートとアトモキセチンを比較した。その結果、同程度の臨床症状の改善がみられてもアトモキセチンによる症状改善は前頭前皮質の酸素化ヘモグロビン変化の増加として反映されるのに対し、徐放性メチルフェニデートによる症状改善は前頭前皮質の酸素化ヘモグロビン変化の増加としては反映されない可能性を NIRS 研究から示した (Nakanishi et al., 2017)。また、太田ら (2020) は、平均 31.25±7.67 歳の成人期 ADHD 8 名を対象に、アトモキセチンによる治療前後で Stroop 課題を用いて NIRS の測定を行い、小児期 ADHD と同様に治療後に臨床症状の改善とともに前頭前皮質の酸素化ヘモグロビン変化が有意に増加することを報告した。これらのことから、治療の効果判定としては、徐放性メチルフェニデートを用いた薬物治療では活用できないが、アトモキセチンを用いた薬物治療では活用できる可能性が示唆された。薬物治療には患者および家族の不安が伴う場合があるが、NIRS のような客観性をもつ医学的検査を用いて治療に伴う変化を患者および家族と共有しながら治療を進

めることができれば、彼らの不安軽減および安心に繋がるのではないかと考えている。

IV. 自閉スペクトラム症の NIRS 研究

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder : ASD) は、視線の合いにくさや共感性の乏しさ、発達の水準に相応した人間関係を築くことの困難などといった社会的コミュニケーションおよび社会的相互作用の障害と、習慣や儀式に頑なにこだわることや感覚の過敏性などといった行動や興味の限局的・反復的なパターンを中心症状とする神経発達症であり、以前は 2~4/10,000 人と比較的稀な神経発達症と考えられていたが、最近では 1%程度といわれている。ASD についても、ADHD と同様に診断根拠または診断補助となる生物学的指標を得られる医学的検査が臨床において強く求められており、同グループは小児期 ASD を対象とした NIRS 研究を実施した。Stroop 課題を用いて 12 名の小児期 ASD 群 (平均 9.75±2.26 歳) と 12 名の定型発達群 (平均 9.50±2.20 歳) の前頭前皮質の機能について NIRS を用いて検討し、定型発達群と比較して小児期 ASD 群の方が前頭前皮質 (部分的には背外側前頭前皮質) において酸素化ヘモグロビン変化が有意に低値であり、小児期 ASD において前頭前皮質の機能不全があることを報告した (Uratani et al., 2019)。

ASD の診断に関しては、近年は ADHD との併存について議論されることが多い。そこで、山室ら (2018) は、NIRS を用いて ASD と ADHD の併存に伴う前頭前皮質の血液動態反応への影響を検討した。15 名の小児期 ADHD 群 (平均 8.93±2.49 歳)、15 名の ASD と ADHD の併存群 (平均 8.64±2.07 歳)、そして 15 名の定型発達群 (平均 10.40±1.80 歳) の 3 群で前頭前皮質の機能について Stroop 課題による NIRS によって比較すると、定型発達群と比較して小児期 ADHD 群および併存群では前頭

前皮質の酸素化ヘモグロビン変化が有意に低値であるが、小児期 ADHD 群と併存群の群間では前頭前皮質の酸素化ヘモグロビン変化に有意差は認められなかった。このことから、NIRS による評価は ASD の診断補助への応用というよりは、ASD に併存している ADHD 症状の評価など ASD の状態像を検討する上で有用となる可能性が考えられた。

V. 強迫症とトゥレット症の NIRS 研究

Ota ら (2013) は、Stroop 課題を用いて 12 名の小児期強迫症 (平均 11.58±2.07 歳) と 12 名の健常対照 (平均 11.42±1.50 歳) の前頭前皮質の機能について 24 チャンネル NIRS を用いて検討し、健常対照群と比較して小児期強迫症群の方が、チャンネル 13、15、16、17 において酸素化ヘモグロビン変化が有意に低値であった (図 2)。これらのチャンネルは、前頭極の機能を反映していると考えられ、小児期強迫症においては前頭前皮質なかでも前頭極の機能異常が存在することを報告した (Ota et al., 2013)。また、同グループは、Stroop 課題を用いて 10 名の小児期トゥレット症 (平均 9.20±2.25 歳) と 10 名の健常対照 (平均 9.50±2.12 歳) の前頭前皮質の機能について 24 チャンネル NIRS を用いて検討し、健常対照群と比較して小児期トゥレット症群の方が、チャンネル 7、10、13 において酸素化ヘモグロビン変化が有意に低値であった (図 2)。これらのチャンネルは、図 2 でもわかるように左側背外側前頭前皮質の機能を反映していると考えられることから、小児期トゥレット症では左側背外側前頭前皮質の機能異常が存在することを報告した (Yamamuro et al., 2015)。前述した小児期 ADHD を対象とした NIRS 研究の結果についても図 2 に示した。図 2 から、NIRS は空間分解能が低いものの、同一の課題を用いた場合の NIRS の結果から疾患ごとに機能異常の部位が異なることがわかる。

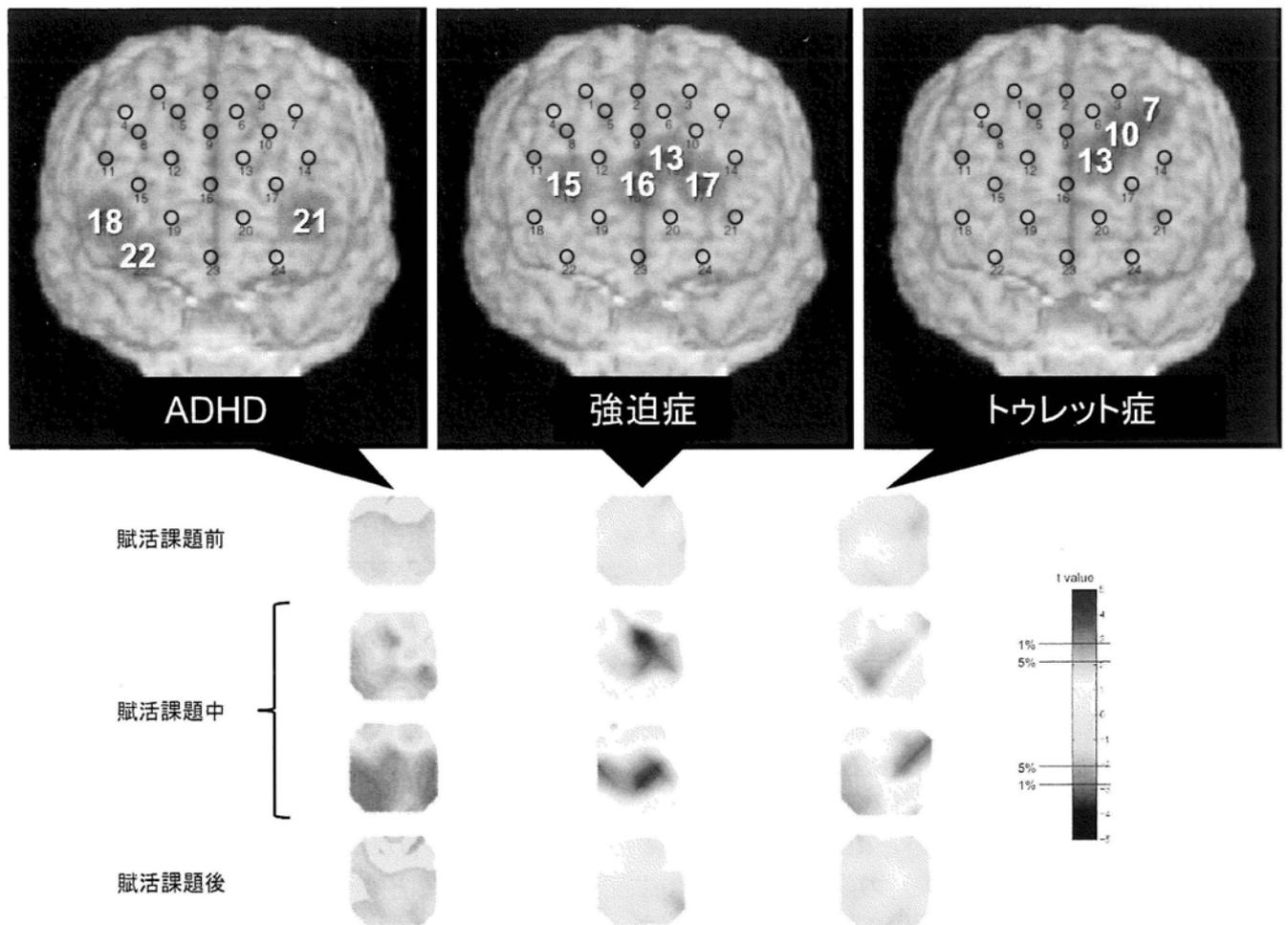


図 2. 24 チャンネル NIRS による小児期 ADHD、強迫症、トゥレット症の機能異常 (Negoro ら (2010), Ota ら (2013), Yamamuro ら (2015) を概括)

上は、健常対照群と比較して酸素化ヘモグロビン変化が有意に低値であったチャンネルを模式的に表示している。下は、それぞれの疾患と健常対照群との差の分布を課題の時間経過に沿って表しており、濃い黒ほど差が大きいことを示す。

NIRS は、安全かつ簡便に小児を対象に行えることから、NIRS から得られる知見は児童青年精神医学領域において重要となる疾患の病態解明への糸口になりえると考えている。

VI. 予防医学的な応用

近年、統合失調症の治療臨界期が提唱され、早期介入の重要性が指摘されるようになったことから、顕在発症の予防の視点に

立った介入も注目され、アットリスク精神状態に対する早期介入の取り組みが広がりつつある。つまり、統合失調症発症につながりやすい症候を少しでも早く見出し専門家につなげ、適切な介入により発症を頓挫させる戦略である。アットリスク精神状態は、短時間ではあるが聞こえるはずのない音が聞こえる、他者から疎外されているような被害念慮をもつなどの微弱な精神病症状や、不登校などの社会機能の低下がみら

れるといった統合失調症発症のリスク因子を組み合わせた判定基準を満たすものである。アットリスク精神状態と判定されるもののうち1年以内に発症する率が10～40%と報告によって幅があるものの、いずれも低頻度とは言い難く、アットリスク精神状態における統合失調症発症の予測因子を見出すことが強く求められるようになった。このような中、太田ら(2016)はStroop課題遂行時の前頭前皮質の酸素化ヘモグロビン変化を測定し、アットリスク精神状態群(10名、平均16.5±2.92歳)と健常対照群(10名、平均16.6±3.75歳)を比較し、アットリスク精神状態群では前頭前皮質の中でも前頭極の機能低下が存在することを明らかにした。このことは、例えば縦断的に検討する中で、アットリスク精神状態と判定された早期から前頭極の機能低下がある群が後に頭在発症し、アットリスク精神状態と判定されても前頭極の機能低下が軽微な群では頭在発症しないということが判明すれば、アットリスク精神状態における前頭極の機能低下が発症予測に利用できるということに繋がる。こうした予防医学的な応用が考えられる。

また、前述したようにNIRSはASDの状態像を検討する上で有用となる可能性があり、Otaら(2020)は成人期ASDを対象として自殺リスクについてNIRSを用いて検討した。NIRSが保険診療でうつ症状の鑑別診断補助のために使用される場合には、言語流暢性課題が用いられ、酸素化ヘモグロビン変化の量だけでなく、賦活のタイミングも評価することから、平均29.05±6.39歳の成人期ASD 20名を対象に、言語流暢性課題を用いてNIRSの測定を行い、賦活タイミングの遅延と自殺リスクに有意な正の相関があることを報告した。ASDには、コミュニケーション上の問題があり、自らの感情や考えていることを上手く言語表現できない。コミュニケーション能力に左右されないNIRSで自殺のリスク

が評価できることは自殺予防に寄与すると考えられる。思春期に自殺企図した者の12.8%にASDを認め(Mikami et al., 2009)、ASDの7.2%に自殺企図歴があり、10.9%に自殺念慮が認められた(Mayes et al., 2013)とする報告があり、ASDの自殺企図は、その想像力の乏しさから致死性の高い手段を選ぶといったようにASDにおける自殺の問題は深刻な問題のひとつである。奈良県立医科大学児童青年精神医学グループでは、これから自殺予防の視点に立ち小児期ASDの自殺リスクについてのNIRS研究を行っていく。

Ⅶ. おわりに

これまでのNIRS研究を概括すると、NIRSはADHDの診断補助、症状重症度の判定、治療効果の判定、ASDの状態像の評価などに臨床応用できる可能性が考えられ、児童青年期の精神疾患の病態解明、統合失調症の発症予防や自殺予防にも用いることができるかもしれない。しかし、現時点ではあくまで可能性の段階であり、いずれについても、今後慎重に十分な検討を行い、エビデンスを積み重ねる必要があるといえる。奈良県立医科大学児童青年精神医学グループでは、NIRS研究のみならず、様々な手法を用いて、臨床および社会のニーズに応じて、今後も研究および臨床活動を継続していこうと考えている。

文献

- 片山容一, 酒谷薫編(2002): 臨床医のための近赤外分光法. 東京, 新興医学出版社.
- Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M (2001): Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: A study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol*, 90, 1657-1662.
- Negoro H, Sawada M, Iida J et al. (2010): Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared

- spectroscopy. *Child Psychiatry Hum Dev*, 41, 193-203.
- Ueda S, Ota T, Iida J et al. (2018): Reduced prefrontal hemodynamic response in adult attention-deficit hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 72, 380-390.
- Ota T, Iida J, Nakanishi Y et al. (2015): Increased prefrontal hemodynamic change after atomoxetine administration in pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci*, 69, 161-170.
- Nakanishi Y, Ota T, Iida J et al. (2017): Differential therapeutic effects of atomoxetine and methylphenidate in childhood attention deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 11, 26.
- 太田豊作, 飯田順三, 岡崎康輔他 (2020) : 成人期注意欠如・多動症におけるアトモキセチンが前頭前皮質の血液動態反応に及ぼす影響. 最新精神医学, 25, 123-128.
- Uratani M, Ota T, Iida J et al. (2019): Reduced prefrontal hemodynamic response in pediatric autism spectrum disorder measured with near-infrared spectroscopy. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 13, 29.
- 山室和彦, 太田豊作, 中西葉子他 (2018) : 自閉スペクトラム症の併存による注意欠如・多動症の血液動態反応への影響. 児童青年精神医学とその近接領域, 59, 187-198.
- Ota T, Iida J, Sawada M et al. (2013): Reduced prefrontal hemodynamic response in pediatric obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum Dev*, 44, 265-277.
- Yamamuro K, Ota T, Iida J et al. (2015): Prefrontal dysfunction in pediatric Tourette's disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *BMC Psychiatry*, 15, 102.
- 太田豊作, 飯田順三, 山室和彦他 (2016) : 精神病発症危機状態 (at risk mental state) における近赤外線スペクトロスコピー (NIRS). 最新精神医学, 21, 235-240.
- Ota T, Iida J, Okazaki K et al. (2020): Delayed prefrontal hemodynamic response associated with suicide risk in autism spectrum disorder. *Psychiatry Res*, 289, 112971.
- Mikami K, Inomata S, Hayakawa N et al. (2009): Frequency and clinical features of pervasive developmental disorder in adolescent suicide attempts. *Gen Hosp Psychiatry*, 31, 163-166.
- Mayes SD, Gorman AA, Hillwig-Garcia J et al. (2013): Suicide ideation and attempts in children with autism. *Res Autism Spectr Disord*, 7, 109-119.