

- 態と光トポグラフィー (NIRS). 治療. Vol.93, No.12 p.2437-2442, 2011.
- [11] 里村嘉弘、滝沢龍、笠井清登. 気分障害の診断・治療と近赤外線スペクトロスコープ (NIRS) - 東大病院「こころの検査プログラム」の紹介 - <特集: 内科医のためのうつ病診療> Medical Practice. Vol.28, no.10, p.1822-1826, 2011.
- [12] 榊原英輔、西村幸香、滝沢龍、荒木剛、八幡憲明、笠井清登. 精神疾患の脳機能を測る BRAIN MEDICAL. Vol.23, No.3, p.43-50, 2011.
- [13] 滝沢龍、笠井清登、福田正人 (2011) 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」. 精神医学 53:383-392.
- [14] 滝沢龍、西村幸香、小池進介、笠井清登、福田正人. 統合失調症の NIRS 研究と臨床応用. 精神科 16(5): 448-456, 2010.
- [15] 滝沢龍、笠井清登、福田正人. 自分自身を変えるところと脳 - 人間の精神機能と自己制御性 -. こころの科学 150号. 特別企画「こころと脳の科学」100-106, 2010.
- [16] 永井達哉、多田真理子、荒木剛. 可塑性と臨床 - 統合失調症. Clinical Neuroscience 29: 825-827, 2011.
- 【書籍】
- [17] 小池進介、滝沢龍. 光トポグラフィー (NIRS) 検査の臨床応用. In: 松下正明 (総編集) 精神医学キーワード事典、中山書店、東京、P546-548, 2011.
- [18] 滝沢龍、笠井清登. 精神科医を志す君へのメッセージ. In: 精神科研修医ノート. 診断と治療社、東京、p2-4, 2011.
- [19] 滝沢龍、笠井清登. 精神疾患の臨床検査としての光トポグラフィー検査 (NIRS) - 先進医療『うつ症状の鑑別診断補助』 - In: 加藤進昌・神庭重信・笠井清登 (編) TEXT 精神医学 (第4版)、南山堂、東京、(in press) .
- [20] 福田正人 監修 (2011) 『NIRS 波形の臨床判読 - 先進医療「うつ症状の光トポグラフィー検査」ガイドブック』, 中山書店.
- [21] 福田正人、滝沢龍 (2011) 気分障害の診断、治療に近赤外線スペクトロスコープは有力か? 上島国利 他編 『EMB 精神疾患の治療 2011-2012』, 中外医学社、東京、pp.114-121.
- [22] 滝沢龍、笠井清登、福田正人. I. 人間の前頭葉の構造と機能 - 臨床を理解するための基礎知識. 7. 前頭極 FP の構造と機能. In: 専門医のための精神科臨床リュミエール (福田正人・鹿島晴雄 (編): 第21巻 前頭葉でわかる精神疾患の臨床)、中山書店、東京、p77-90, 2010.
- [23] 永井達哉、井上秀之、笠井清登. 統合失調症の各病期における精神生理学的データ ~MMN と MRS~. In: 精神疾患と認知機能、新興医学出版社、東京、p11-22, 2011.
- [24] 永井達哉、多田真理子、切原賢治、荒木剛、笠井清登. ミスマッチネガティブティの施行法と精神疾患診断. In: 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法、新興医学出版社、東京、p64-69, 2011.
- [25] 武井雄一、管心、栗田澄江、笠井清登、

福田正人、三國雅彦、脳磁図(MEG)の精神疾患診断への応用. In:精神疾患診断のための脳形態・機能検査法、新興医学出版社、東京、2012

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Fronto-temporal hemodynamic response as an aid to guide differential diagnosis in psychiatry: a multi-center fNIRS study. 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, Czech Republic, 1 June 2011.
- [2] Iwashiro N, Yamasue H, Suga M, Takano Y, Inoue H, Yahata N, Sasaki H, Takao H, Abe O, Kasai K: Gray matter volume changes of subregions in inferior frontal gyrus around the onset of psychosis. 10th WFSBP Congress, Prague, Czech Republic, May, 30, 2011.
- [3] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y, on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Fronto-temporal hemodynamic response as an aid to guide differential diagnosis: a multi-site fNIRS study. Society of Biological Psychiatry, 66th Annual Scientific Convention & Program, San Francisco, USA, May 13, 2011.
- [4] Takizawa R, Kasai K, Fukuda M : Near-infrared spectroscopy (NIRS) in psychiatric disorders (Symposium 12 : Physiological abnormalities in psychiatric disease). The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.10.28.-11.1.
- [5] Takizawa R, Kasai K, Fukuda M : NIRS application to psychiatric diagnosis and clinical evaluation (Symposium 52 : NIRS application in clinical psychiatry). The 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 2010.10.28.-11.1.
- [6] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Nisimura Y, Kawakubo Y, Koike S, Kasai K. Prefrontal Subregional Hemodynamic Response and the correlation with Symptoms and Functioning in Major Depression: A Multi-Channel NIRS Study. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 21, 2010.
- [7] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between Severer Dorsolateral Prefrontal Dysfunction During Random Number Generation and Earlier Onset in Schizophrenia. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 22, 2010.

- [8] Takizawa R, Koike S, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Fukuda M, Kasai K. Longer Duration of Untreated Psychosis is Associated with Severer Dorsolateral Prefrontal Hemodynamic Abnormalities in Schizophrenia; A Functional NIRS study. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 22, 2010.
- [9] Takahashi A, Kawakubo Y, Nishimura Y, Kuwabara H, Takizawa R, Kasai K. Predicting the effect of Methylphenidate Hydrochloride in Children with ADHD Using Multi-Channel NIRS. Society of Biological Psychiatry, 65th Annual Scientific Convention & Meeting, New Orleans, USA, May 20, 2010. T. Nagai, M. Tada, K. Kenji, S. Koike, Y. Takano, T. Araki, R. Hashimoto, N. Yahata, K. Kasai. Mismatch negativity in at-risk mental state patients and first-episode schizophrenia patients. 2nd Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology. Seoul, Korea, September 23, 2011
- 【シンポジウム・招待講演】
- [10] 山末英典、統合失調症および臨床的ハイリスク群に置ける下前頭回の脳機能・形態異常：言語的情報処理および対人情報処理の障害の脳基盤、シンポジウム統合失調症失調と発達障害の画像研究、第7回日本統合失調症学会、名古屋、2012年3月17日
- [11] 管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、江口聡、下條千恵、山崎修道、荒木剛、笠井清登：統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後の検討、第11回精神疾患と認知機能研究会、東京、11月、2011
- [12] 滝沢龍、笠井清登、福田正人、心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会。講演9 光トポグラフィ。平成23年度国公立大学病院医療技術関連職員研修。2011年11月1日。東京。
- [13] 山末英典、滝沢龍。画像診断の基本と注意点。研究コース・シンポジウム「精神科医としての基礎技能－落とし穴をさけるために」第107回日本精神神経学会学術総会。2011年10月26日。東京。
- [14] 滝沢龍、笠井清登、福田正人、心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会。精神疾患の臨床検査としての近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）の実用化。－先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」。第29回日本心身症研究会。2011年9月14日。東京。
- [15] 滝沢龍、笠井清登、福田正人。光トポグラフィーの精神医学研究－NIRSの臨床応用－。琉球大学医学部精神病態医学講座・大学院セミナー。2011年9月2日。沖縄。
- [16] 滝沢龍、笠井清登、福田正人。ヒト前頭前野の発達と進化。シンポジウム：進化論と生物学的精神医学の融合。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [17] 小池進介、滝沢龍、西村幸香、木納賢、笠井清登、福田正人。光トポグラフィーの精神科臨床における展開：先進医療「うつ症状の鑑別診断」。第31回日本レーザー医学会総会。名古屋、

2010年11月14日.

- [18] 滝沢龍 NIRS. スタディグループ「脳画像から見た精神薬理マクロとミクロの接点」第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会. 仙台、2010年9月16日
- [19] 滝沢龍、福田正人、心の健康に光トポグラフィー検査を応用する会. 精神疾患の臨床検査としての近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) の実用化. 一先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」. 第12回日本ヒト脳機能マッピング学会. ランチョンセミナー. 東京、2010年6月19-20日.

【一般演題】

- [20] 小池進介、滝沢龍、里村嘉弘、西村幸香、高野洋輔、岩白訓周、管心、荒木剛、笠井清登. 初回エピソード統合失調症における語流暢性課題を用いた近赤外線スペクトロスコピーによる血流変化の縦断的变化と社会機能の予測. 第7回日本統合失調症学会、2012年3月16日. 名古屋
- [21] 滝沢龍、福田正人、川崎真護、笠井清登、三村将、中込和幸、朴盛弘、野田隆政、丹羽真一、岡崎祐士、こころの健康に光トポグラフィーを応用する会. うつ症状を呈する統合失調症・気分障害の鑑別診断補助の試み — 光トポグラフィーを用いた臨床検査の実用化の検討 — 第7回日本統合失調症学会、2012年3月17日. 名古屋
- [22] 管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、多田真理子、夏堀龍暢、永井達哉、江口聡、下條千恵、山崎修道、荒木剛、笠井清登: 統合失調症認知評価尺度を用いた精神病発症前後における予後予測因子の検討、名古屋、2012、第7回日本統合失調症学会
- [23] 榊原英輔、滝沢龍、西村幸香、木納賢、丸茂浩平、山崎修道ら. 双生児研究法による近赤外線スペクトロスコピーの前頭側頭部血流変化における遺伝的要因の検討. 第7回日本統合失調症学会、2012年3月17日. 名古屋
- [24] 岩白訓周、管心、高野洋輔、井上秀之、夏堀龍暢、里村嘉弘、小池進介、八幡憲明、村上瑞穂、五ノ井渉、佐々木弘喜、高尾英正、阿部修、笠井清登. 初発統合失調症群と精神病状態の高リスク群に共通して認められる下前頭回における三角部に限局した灰白質体積減少とその陽性症状発現との関連、第7回日本統合失調症学会、2012年3月16日. 名古屋
- [25] 里村嘉弘、滝沢龍、西村幸香、木下晃秀、木納賢、福田正人、笠井清登. NIRS を用いたうつ症状を呈する気分障害の鑑別診断補助についての追試検討 — 「こころの検査プログラム」から — 不安障害学会、2012年2月4日. 東京
- [26] 滝沢龍、里村嘉弘、西村幸香、小池進介、木納賢、笠井清登. 健常者における NIRS を用いて計測した局所脳血流量変化と主観的 QOL 評価との関連 不安障害学会、2012年2月4日. 東京
- [27] 榊原英輔、滝沢龍、西村幸香、木納賢、丸茂浩平、山崎修道ら. 双生児研究法による新版 STAI 状態-特性不安

- 検査と近赤外線スペクトロスコピーにおける遺伝的要因の検討 不安障害学会、2012年2月4日、東京
- [28] 江口聡、管心、小池進介、高野洋輔、里村嘉弘、岩白訓周、山崎修道、下條千恵、荒木剛、笠井清登：精神病発症超危険群、初回エピソード精神病群に対する認知機能の縦断的検討、東京、2011、第15回日本精神保健・予防学会
- [29] 石井礼花、川久保友紀、滝沢龍、西村幸香、桑原斉、金生由紀子、笠井清登。未内服成人注意欠如多動性障害と自閉症障害の抑制課題中の前頭葉血流変化。第34回日本神経科学大会。2011年9月17日。横浜。
- [30] 西村幸香、滝沢龍、小池進介、栃木衛、佐々木司、吉川武男、笠井清登。統合失調症患者における EGR3 遺伝子多型と認知課題施行中の脳血液量変化との関連。第34回日本神経科学大会。2011年9月17日。横浜。
- [31] 木下晃秀、滝沢龍、西村幸香、丸茂浩平、栃木衛、佐々木司、笠井清登。意味カテゴリー流暢性課題施行時の脳血流変化及び GRM 遺伝子多型との関連：多チャンネル NIRS 研究。第34回日本神経科学大会。2011年9月17日。横浜。
- [32] 川久保友紀、石井礼花、桑原斉、滝沢龍、西村幸香、濱田香澄、金生由紀子、笠井清登。成人期自閉症スペクトラム障害と注意欠如／多動性障害における前頭前野の血流変化。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [33] 石井礼花、川久保友紀、西村幸香、滝沢龍、桑原斉、金生由紀子、笠井清登。塩酸メチルフェニデート休薬した ADHD 患児群と未内服群における近赤外線スペクトロスコピー特徴量の差異。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [34] 里村嘉弘、滝沢龍、西村幸香、木納賢、福田正人、笠井清登。NIRS を用いたうつ症状を呈する大うつ病性障害と双極性障害の鑑別診断補助についての追試検討。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [35] 木下晃秀、滝沢龍、西村幸香、丸茂浩平、栃木衛、佐々木司、笠井清登。意味カテゴリー流暢性課題施行時の脳血液変化及び GRM3 遺伝子多型との関連：多チャンネル NIRS 研究。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [36] 小池進介、滝沢龍、西村幸香、里村嘉弘、高野洋輔、木納賢、荒木剛、笠井清登。精神病発症危険群および初発エピソード精神病の近赤外線スペクトロスコピー波形と症状・予後との経時的検討。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [37] 里村嘉弘、滝沢龍、木納賢、小池進介、西村幸香、笠井清登。統合失調症の局所脳血液量変化と主観的 QOL との関連。第32回日本生物学的精神医学会、北九州、2010年10月7-9日。(ポスター)
- [38] 小池進介、滝沢龍、西村幸香、高野洋輔、高柳陽一郎、木納賢、荒木剛、笠井清登。精神病臨床病期の違いによる前頭前野 NIRS 波形の検討。第32回日本生物学的精神医学会、北九州、2010年10月7-9日。(ポスター)

- [39] 新井誠、市川智恵、宮下光弘、西田淳志、新井麻友美、小幡菜々子、野原泉、岡崎祐士、大西哲生、豊田倫子、吉川武男、有波忠雄、氏家寛、久島周、尾崎紀夫、福本素由乙、橋本亮太、小池進介、滝沢龍、笠井清登、宮田敏男、渡邊琢夫、山本博、糸川昌成. カルボニルストレスを呈する統合失調症の代謝制御に関する研究. 第32回日本生物学的精神医学会、北九州、2010年10月7-9日. (ポスター)
- [40] 高橋礼花、川久保友紀、西村幸香、戸所綾子、桑原斉、滝沢龍、笠井清登. ADHD 患児に対する塩酸メチルフェニデートの効果予測のための客観的指標開発. 第32回日本生物学的精神医学会、北九州、2010年10月7-9日. (口演)
- [41] 高橋 礼花、川久保 友紀、西村 幸香、桑原 斉、滝沢龍、笠井 清登. 多チャンネルNIRSを用いたADHDへのMPHの効果を予測する客観的指標開発. 第33回日本神経科学大会、神戸、2010年9月2日(ポスター) 永井達哉、多田真理子、切原賢治、小池進介、高野洋輔、荒木剛、笠井清登. アットリスク精神状態と初発統合失調症におけるミスマッチ陰性電位. 第33回日本生物学的精神医学会、東京、2011年5月22日 永井達哉、多田真理子、切原賢治、小池進介、高野洋輔、山崎修道、八幡憲明、荒木剛、笠井清登. 統合失調症の早期段階におけるバイオマーカー研究～ミスマッチ陰性電位～. 第15回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2011年12月4日

3. その他

(3) マスメディアでの報道

研究と関連した成果が、以下のマスメディア報道があった。

- [1] NHK 教育TV: 福祉ネットワーク「シリーズ統合失調症(1) 診断・治療“最前線”」2011年1月12日
- [2] NHK 教育TV: 「若者のこころの病ー実は身近な“統合失調症”ー」2011年2月26日
- [3] 「心の病を血液で診断」日経ビジネス 2011年7月18日号
- [4] 「光トポグラフィー検査」『AERAムック 職場のうつ ～復職のための実践ガイド』朝日新聞出版 2011年9月
- [5] 「うつ治療を見直す. 脳血液量測り、診断補う」病院の実力 2012 読売新聞社 p.234 2012年2月
- [6] 「先進医療」 読売新聞 2012年3月9日朝刊

H. 知的財産権の出願・登録状況

本研究に関連して、研究期間以前に出願した下記1件の特許が登録されている。さらに現在1件の特許を申請中である。

川崎 真護、市川 祝善、笠井 清登、滝沢

龍、川久保 友紀、高橋 礼花、桑原 斉
「生体光計測装置における刺激課題呈示
装置及び刺激課題呈示方法」
(出願番号：特願 2008-146721) 平成 20
年 6 月 4 日

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕 NIRS データと脳構造の対応の確立

分担研究者 檀一平太（自治医科大学 医学部 先端医療技術開発センター 脳機能研究
部門・准教授）

研究要旨

本研究では、注意欠陥多動性障害(ADHD)の典型的症状である衝動性や注意力の制御に関わる抑制機能を反映する Go/NoGo 課題遂行時の脳血流動態変化を、MPH 内服前後で fNIRS を用いて評価することが可能であるかどうかを検討した。本実験は DSM-IV-TR で ADHD の診断基準を満たした、右利き、平均 9.5 歳(7~14 歳)、WISC-III で IQ>70 以上の小児 12 例を対象とした。MPH(18~45mg) 服用前後(1.5 時間)で、Go/No-go 課題遂行中に fNIRS 計測を 10 分間実施した。NIRS 計測は 22 チャンネル(ch)の ETG-4000(日立メディコ製)を使用し oxy-Hb 信号を解析に用いた。MPH 服用後で NoGo 課題の正答率は有意に上昇した。fNIRS 計測においては、MPH 内服前後で、右中前頭回/下前頭回の境界領域において、有意な oxy-Hb 信号の上昇が観察された。課題正答率の上昇と oxyHb 信号の上昇には有意かつ高い相関が認められた。右前頭前野外側部は、ADHD による抑制機能不全に関与する領域と考えられており、本研究の観察は妥当なものと考えられる。今回の計測は、3 時間以内かつ 1 日の通院で実施可能であり、ADHD 時における MPH 投与効果について生物学的指標を用いて客観的に確認する上で、有用な手法と考えられる。

A. 研究目的

小児の注意欠陥多動性障害(ADHD)については、メチルフェニデート(MPH)内服による治療法が一般的に実施されているが、その薬理効果に対する適切な生物学的指標の確立はまだなされていない。

近年開発と応用が進んだ機能的近赤外分光分析法(fNIRS)は、低拘束かつポータブルな無侵襲の脳機能イメージング法であり、MPH 投与に対する脳機能変化の評価が行える可能性が高い。そこで、本研究では、ADHD の典型的症状である衝動性や注意力の制御に関わる

抑制機能を反映する Go/NoGo 課題遂行時の脳血流動態変化を、MPH 内服前後で fNIRS を用いて評価することが可能であるかどうかを検討した。

精神障害の診断と統計の手引き第四版用修正版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR、以降、DSM-IV-TR と略す) では、注意欠陥/多動性障害 (Attention Deficit Hyperactivity disorder、以降、ADHD と略す) は、不注意、多動性、衝動性の 3 種の主症状によって定義される。就学期の有病率は 3~7%とされ、就学期前後に主症状が出現し、自尊心の欠如による両親や教師に対する反抗的行動や成績の低下などの二次性併存障害や、チック、行為障害、うつ病などの他の精神疾患の合併が問題となっている。以上から、小児早期の早期診断、治療介入を目指した取り組みが行われているが、現時点では ADHD の診断が行動観察のみであり、高次機能であるがゆえに多様な症状を呈し、加えて、患者家族や担当教師の意見の相違や検査側の経験などによって診断に隔たりがあるケースが散見され、既存の行動観察を中心とした診断基準の補助診断方法として客観的な診断マーカーの確立が求められている。

ADHD に対する最も一般的な薬物療法に塩酸メチルフェニデート (methylphenidate 以降、MPH と略す) があり、注意や認知機能の改善に作用する。ドーパミンとノルアドレナリンの再取り込み阻害薬である MPH は、シナプス間隙におけるモノアミンの濃度を上昇させ、神経伝達を亢進させる。MPH は ADHD 児の 70%に有効であると報告とされるが、

無効であったとする症例報告、体重増加不良、チック、不眠、頭痛などの副作用の問題があり、MPH 治療介入時に適応の有無を判断する客観的指標が必要とされる。

近年開発と応用が進んだ機能的近赤外分光分析法 (fNIRS) は、低拘束かつポータブルな無侵襲の脳機能イメージング法であり、MPH 投与に対する脳機能変化の評価が行える可能性が高い。そこで、我々は、認知機能課題遂行時に多チャンネル fNIRS を用いて小児 ADHD における前頭前野の oxy-Hb 濃度変化を、MPH 服薬前後で検証する解析系の発想に至った。ADHD 児における MPH 効果の検討報告として、fMRI を用いた検討では、健常群との比較、無作為プラセボ二重盲検法を用いた検討した報告や、MPH の wash out 実施後に on-drug、off-drug で検討した報告がある。一方で、多チャンネル fNIRS を用いた ADHD に対する MPH の治療効果の検討はない。fNIRS の利点を活かし、我々は、臨床現場で利用可能な ADHD 児に対する MPH 服用後の脳血流の変化を、課題遂行時に fNIRS を用いて評価する手法の確立を目的とした解析系を作成した。

B. 研究方法

(1) 対象

本研究には、両親、本人からインフォームドコンセントが得られた、WISC-III (Wechsler Intelligence Scale of Children-Third Edition) で full IQ が 70 以上 (平均 91.7、8.1 SD、77~110)、DSM-IV で ADHD と診断された平均年齢 9.7 歳 (2.4

SD、7歳～14歳の右利き、男児11名、女児1名が参加した。対象者全員が、MPH(18-45 mg/day)を1週間～3.6年間服用していた。解析時は各対象者の通常服用量を投与した。本研究は、自治医科大学付属病院の倫理委員会に承諾を得ている。

(2) 刺激と課題

被験者は MPH 服用前と服用 1.5 時間後の 2 回、Go/NoGo 課題遂行時に fNIRS 計測を実施した。1 ブロック (Go 課題、Go/NoGo 課題の順番に提示、27 秒間施行) を 8 回、合計 8 ブロックを実施した。Go/NoGo 課題条件は、提示された 4 種類の動物のうち、NoGo 刺激 1 種類以外は反応ボタンをできるだけ早く押す事ように教示した。課題は Go 課題条件(ベースライン)と Go/NoGo 課題条件 (ターゲット) が交互に実施された。NoGo 刺激の出現頻度は Go/NoGo 課題全体の 50 %に設定した。刺激は、4 種の動物 (キリン、ゾウ、ライオン、トラ) からなるカラー画像を用いた。刺激提示時間は 1000 ms、刺激間隔時間は 1000 ms とした。

(3) MPH 投与

非薬剤投与期間を 24 時間に設定し、1 回目の計測後に MPH (OROS-methylphenidate / Concerta)を通常服用量(各対象者の MPH 服用量は Table.1 参照。)を投与し、1.5 時間後に 2 回目の計測を行った。

(4) 行動データ解析

MPH 服用前後の Go 課題の反応時間 (reaction time、以降、RT と略す)と

Go/NoGo 課題遂行時の Go 課題正答率、NoGo 課題正答率のブロック間平均値を Students' t-test で解析し比較した。

(5) fNIRS 計測

脳機能解析装置は、多チャンネル光トポグラフィー (株式会社日立メディコ製 ETG-4000, 半導体レーザー 2 波長 695nm,830nm) を用いた。本研究の解析には、より変動幅が大きく、ノイズに耐える酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 値を採用した。サンプリング時間は 0.1 秒とした。脳機能評価の関心領域 (Region of Interest、以降、ROI と略す)を、Go/NoGo 課題に関連する前頭前野背外側部、前頭前野腹外側部に設定した。光センサーのチャンネル 1 からチャンネル 22 を左右頭部に配置した。プローブ間の距離は 3cm とした。計測部位の位置推定には、バーチャルレジストレーション法を用い、結果は、MNI (Montreal Neurological Institute) 座標系に表現した。

fNIRS 実施時に同時遂行した Go/NoGo 課題はブロックデザイン用いて、NoGo 課題と Go 課題のコントラストを用いて大脳皮質の oxy-Hb 濃度を観察した。

計測データの前処理として、アーチファクトの低減を目的に、ドリフト成分の除去、ベースラインの平坦化を目的に、ハイパスフィルタをカットオフ値、0.01Hz とした。また、心拍による影響を除去するためにハイパスフィルタを、カットオフ値、0.8 Hz とした。前処理後に Go/NoGo 課題開始 10 秒前をベースラインとし、課題開始 4 秒後から 20 秒間の oxy-Hb 濃度のピーク値とベースラインの oxyHb 平均濃度の差分を t-test with

Bonferroni Method による被験者内計画の多重比較を実施した。チャンネル毎に統計処理を実施し、MPH 服用前の oxy-Hb コントラスト (MPH 服用前の課題遂行時の oxy-Hb 濃度の最高値とベースラインのコントラスト)、MPH 服用後 oxy-Hb 濃度のコントラスト、MPH 服用後と服用前のコントラスト、をパラメーターとした。

(6) 統計解析

両側 t 検定をもちいて、44 チャンネルにおける MPH 服用前後の oxy-Hb 値のコントラストを解析した。有意水準は、 $P < 0.05$ とした。有意な上昇があったチャンネルを抽出後、それらのチャンネル間の oxy-Hb 値について、両側 t 検定を用いて解析し、Holm method でエラー補正をした。また、有意な上昇があったチャンネルにはノンパラメトリック spearman's 法により行動指標との相関を解析した。

C. 研究結果

(1) NIRS 検査の目的と適応

(1) 行動解析データ

NoGo 課題正答率は、MPH 服用前は 89.33 % (SD 5.57 %)、服用後は 91.42 % (SD 9.68%) であった。課題正答率は服用後に有意に上昇した ($t(11) = 2.253, p = 0.046$)。Go/NoGo 課題中の Go 課題の反応時間は、服用前が 411 ms (SD 41 ms) 服用後が 424 ms (SD 35 ms) であり有意差はなかった ($t(11) = 0.994, p = 0.341$)。

(2) fNIRS 計測結果(図 1 参照)

Go/NoGo 課題遂行時の全チャンネルにおける oxy-Hb 値の平均と各チャンネルにおける値を比較では、MPH 服用前では全領域に有意な活性はなかった。MPH 服用後では、右チャンネル 10、14、15、22 において有意であった。これらの領域は ROI に一

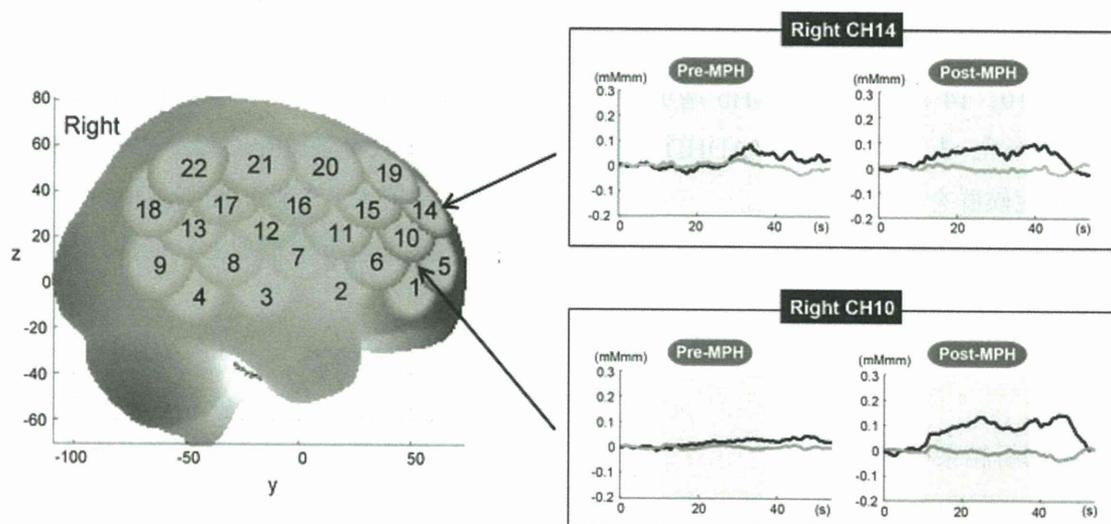


図 1 : 右側頭部に設置した fNIRS のチャンネルプローブの脳部位推定に、Montreal Neurological Institute(MNI)座標系を用いて再現した頭表の上において、仮想的に fNIRS のプローブを配置し、その位置情報から脳部位を確率的に推定する、バーチャルレジストレーション法を実施した。MPH 服用後に oxy-Hb 濃度 (単位 : mM mm) の有意な上昇を示した、右中前頭回、下前頭回の領域にあたる右 Ch10、Ch14 における MPH 前後の oxy-Hb シグナル (黒線) と deoxy-Hb シグナル (灰色線) の推移を示した。

致した。MPH 服用前後の Oxy-Hb 濃度に関しては、右チャンネル 10、14 において服用後に有意な上昇を認めた。空間解析でこの領域は、右中前頭回、下前頭回であり、ROI に一致した。

(3) fNIRS 計測結果と行動解析結果の相関関係 (Fig. 3 参照)

MPH 服用後の NoGo 課題正答率の上昇と、右チャンネル 10、14 における oxy-Hb 値上昇の相関関係を解析した。Spearman の相関係数を用いて、12 例の MPH 服用前後の Oxy-Hb 濃度の上昇と NoGo 課題正答率をプロットした。相関係数は、右チャンネル 10 において、0.654 ($p = 0.021$)、右チャンネル 14 において、0.443 ($p = 0.149$) であり、中等度の正の相関を示した。これらの結果から、右チャンネル 10 に一致すると考えられる右 LPFC は MPH 服用後の抑制機能不全の改善を示す局在であると考えられた。

また、個々の患者データ解析では、右チャンネル 10、14 において oxy-Hb 増加を示さなかった 2 例の患者は ADHD に Asperger 症候群を併存していた。

D. 考察

(1) 行動解析結果の考察

Go/NoGo 課題は、ADHD と健常児を弁別可能で、MPH の効果指標の最も有効な方法と考えられている。さらに、7 歳から 15 歳に実施可能とされ、課題自体が小児向けに応用しやすい点から、ADHD 児の MPH バイオマーカーの抽出に Go/NoGo 課題は最適であると考えられた。

本研究においては、MPH 服用後に NoGo 課題正答率が有意に上昇し、抑制機能不全が MPH により改善したと考えられた。反応時間は、統計学的に有意でなかったが、減少傾向であり、MPH により注意力が改善した反応と推察された。一方で、Go/NoGo 課題は反応抑制のみでなく、注意持続、意志決定、競合監視など他の認知機能も含まれているとされ、今後、サンプル数を増やし、抑制機能不全以外の機能評価に関する検討が必要であると考えられた。

(2) fNIRS 解析結果の考察

本研究で ROI に設定した、右前頭前野外側部は ADHD における認知機能不全の重要な局在と考えられている。fMRI を用いた検討では、抑制機能の局在として報告があり、Go/NoGo 課題遂行時に fNIRS を用いた検討でも同じ領域に局在が示されている。また、CPT 遂行時の fMRI 計測では、MPH 服用後に右下、中前頭回の活性が、健常児のレベルに改善したと報告されている。我々の研究においても、MPH の効果の局在は、右前頭前野外側部において有意な oxy-Hb の増加として捉えられた。

一方で、Weber et al. は、ADHD 児の MPH の効果を検証したが、右前頭前野 deoxy-Hb の微細な上昇のみであったと報告したが、その結果は、2 チャンネルのみで fNIRS 計測を実施していた事が起因すると考えられる。Oxy-Hb 濃度変化を抽出するためには、多チャンネル NIRS での計測が最適とされ、本研究でも、44 チャンネルの多チャンネル計測法を用いた。MPH 服用前後で Oxy-Hb の変化がなかった例は、

Asperger 症候群併存例であり、併存例有無の脳機能学的弁別の可能性が示唆された。

計測 1 回に費やした時間は、プローブ設置、実験の説明など、実験の工程全てを含めて 20 分以内であった。実験部屋には被験者の親も同席でき、通常の外来時と同じ環境で計測した。MPH の急性効果の判定を 3 時間の病院滞在時間の中で遂行可能であり、臨床応用可能な系であると考えられた。

(3) fNIRS 解析結果と行動解析結果の相関関係について

本研究では、MPH 服用後に右前頭前野外側部の機能改善があり、NoGo 課題正答率の成績上昇との強い相関があった。反

いて、脳機能イメージングと認知課題で相関を認めたことから、本解析系により、行動の変化が脳血流動態変化と関連している可能性が示唆された。

(4) 本研究の課題

我々は、右前頭前野外側部の局在を用いて、ADHD 児の MPH 服用効果の客観的バイオマーカーを、全工程併せて 3 時間の病院滞在時間で遂行可能な解析系の中で抽出できる証拠を得た。しかし、一方で、薬理的な効果の検証は行っていない。薬理的検証のためには、MPH 服用開始前の被験者による検討、併存症や他の薬物を服用していない対象者での検討、健常児との比較、プラセボ二重盲検法を

お名前：

近赤外線分光鏡 (NIRS) を用いて、コンサータ内服前後 (1.5 時間) で衝動性や注意力に関わる課題 (Go/NoGo 課題) を実施しました。

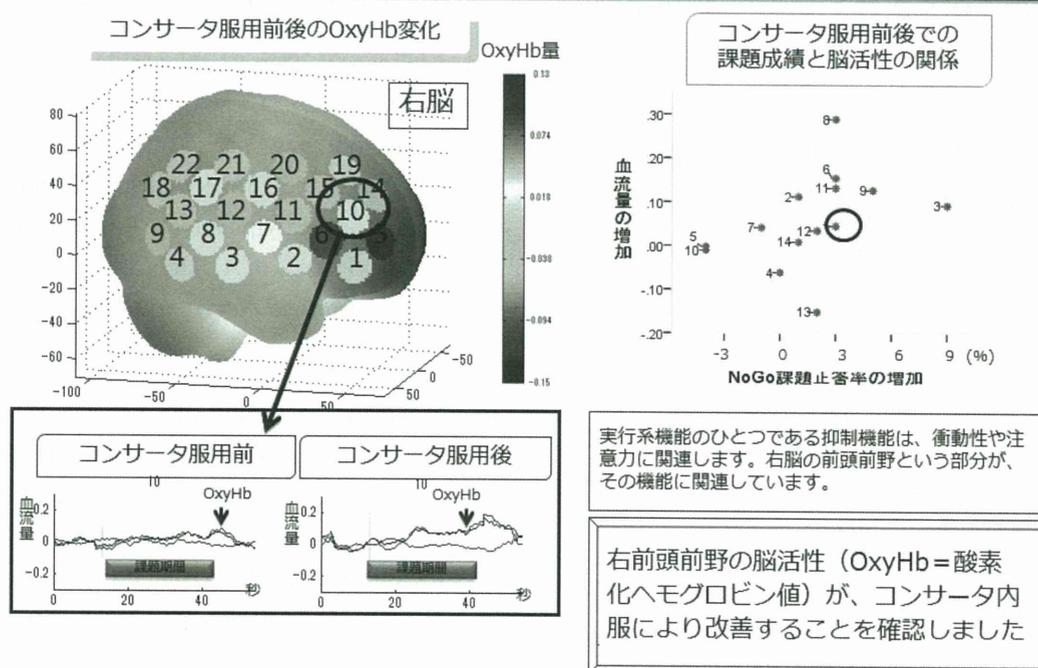


図 2：実際に配布した、被験者の行動解析結果と、fNIRS 解析で得た oxy-Hb 値の MPH 服用後の改善を記載した個人レポートの一例

応抑制機能を司る右前頭前野外側部において、用いた検証が必要であると考えられた。

また、客観的バイオマーカーの創出には、被験者を増やし、個人間の脳血流改善の定量化や、年齢、性別、IQ等を考慮した比較検討が必要であると考えられた。

E. 結論

臨床現場で使用可能な実験系を用いて、MPH服用後の脳活動の変化をGo/NoGo課題遂行時に右前頭前野の活動の改善をバイオマーカーとして計測し、ADHD児に対するMPHの早期効果を迅速簡便に判定することが可能であると推測された。

我々は、被験者の行動解析結果と、fNIRS解析で得たoxy-Hb値のMPH服用後の改善を記録した個人レポート(図2)を作成し、被験者家族に配布した。レポートを通じて、抑制機能不全が、MPH治療服用により改善する事実を脳血流変化を用いて家族と共有する事が可能であった。この解析手法が標準化できれば、投薬治療による行動変化を、脳機能レベルで医師、両親、子供本人が認識することにつながり、治療を積極的に行う推進力になると考えられる。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Hyodo, K., Dan, I., Suwabe, K., Kyutoku, Y., Yamada, Y., Akahori, M., Byun, K., Kato, M., and Soya, H. Acute moderate

exercise enhances compensatory brain activation in older adults. *Neurobiology of Aging*, (2012), in press

- [2] Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Oguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E. Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming. *Brain and Language*, (2012), in press

- [3] Kyutoku, Y., Tada, R., Umeyama, T., Harada, K., Kikuchi, S., Watanabe, E., Liegey-Dougall, A., Dan, I. Cognitive and psychological reactions of the general population three months after the 2011 Tohoku Earthquake and Tsunami. *PLoS ONE*, 7(2), e31014 (2012)

- [4] Tsuzuki, D., Cai, D. S., Haruka, D., Kyutoku, Y., Fujita, A., Watanabe, E. and Dan, I. Stable and convenient spatial registration of stand-alone NIRS data through anchor-based probabilistic registration. *Neuroscience Research*, 72(2), 163-71 (2011)

- [5] Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, Y. M., and Watanabe, E. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clinical Neurophysiology*, (2012), in press

- [6] Watanabe, H., Homae, F., Nakano, T., Tsuzuki, D., Enkhtur, L., Nemoto, K., Dan, I., and Taga, G. Effect of auditory input on activations in infant diverse cortical regions during audiovisual processing. *Human Brain Mapping*, (2011), in press

2. 学会発表

【シンポジウム・招待講演】

- [1] Dan, I. : Spatial and temporal considerations for achieving intermodal

cross-referencing of fNIRS data. “UK/JP Workshop for Multimodal Imaging” by The UK Embassy of Tokyo, and The Royal Society, Kavli Center, UK, 2011.2.29.

【一般演題】

- [2] 檀一平太, 門田行史, 長嶋雅子, 檀はるか, 久徳康史, 岡本雅子, 山形崇倫, 桃井真里子, 渡辺 英寿: 小児 ADHD に対する MPH 投与効果の NIRS による評価法の探索. 第 14 回日本薬物脳波学会学術集会, 奈良, 2011.6.17.
- [3] 門田行史, 檀一平太, 長嶋雅子, 檀はるか, 久徳康史, 山形崇倫, 郡司勇治, 渡辺英寿, 桃井真里子: 注意欠陥多動性障害における近赤外線スペクトロスコピーを用いた実行機能解析 -第 2 報-. 日本 AD/HD 学会第 3 回総会, 東京, 2012.3.18.
- [4] 門田行史, 長嶋雅子, 久徳康史, 檀はるか, 岡本雅子, 山形崇倫, 桃井真里子, 檀一平太, 渡辺英寿: Go/NoGo テスト遂行時の NIRS 脳機能解析による小児 ADHD に対する塩酸メチルフェニデート内服前後(1.5 時間)の効果判定と臨床応用. 第 53 回日本小児神経学会総会, 横浜, 2011.5.26-28.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕形態 MRI を用いた統合失調症鑑別ソフトウェアの開発

分担研究者 根本清貴（筑波大学医学医療系精神医学・講師）

研究要旨

統合失調症では軽度ではあるものの、上側頭回、前頭葉内側面、海馬などに萎縮が認められることが明らかとなっている。統合失調症に特徴的な形態萎縮が認められるのであれば、MRI を用いた統合失調症の鑑別診断が可能となる。しかし、研究ではこれらの試みは行われてきているものの、臨床で簡便に使うことのできるツールは開発されてこなかった。このため、本研究では統合失調症鑑別ソフトウェアを開発することを目標に、今年度は VBM 法を用いて統合失調症での特異的萎縮部位を求め、それらに関心領域として健常者と統合失調症患者の識別能を検討した。さらに、複数の施設のデータを用いて関心領域がどれだけ普遍的なものかを検討した。その結果、異なるデータセットを用いても ROC 解析において、AUC は 0.86 程度と比較的高い正診率で健常者と統合失調症患者を識別することができた。今後、これらを実装したソフトウェアを開発していく予定である。

A. 研究目的

近年、統合失調症では側頭葉内側部や上側頭回の灰白質が減少すること、そしてこれらの萎縮の程度は陽性症状や認知機能と相関することなどが報告されている。しかし、統合失調症での萎縮は認知症性疾患など他の変性疾患に比して軽微であり、視察法にて萎縮を確認することは容易ではない。

一方、画像統計解析手法の発展に従って、客観的に患者の萎縮部位や脳血流低

下部位を表示することのできるソフトウェアが開発されてきている。特に認知症を対象にしたソフトウェア (VSRAD, eZIS, 3D-SSP など) は既に臨床で広く普及している。これらのソフトウェアが広く普及している要因として、それまで読影に熟練を要した脳血流 SPECT の血流低下部位や海馬傍回の萎縮を簡便に知ることができ、画像の解釈が容易になったことや、萎縮の程度を数値化できるようになったことが考えられる。

統合失調症においても早期診断・早期介入が有効であることが示されている現在、脳形態画像を用いて統合失調症のスクリーニングを行うことができるのであれば、その有用性は高いと考えられる。冒頭に述べたように統合失調症では萎縮部位があることが知られているが、これは集団での解析結果であり、臨床家がすぐに使えるようなソフトウェアはこれまで開発されてきていない。このため、本研究では、臨床の現場で用いることのできる脳 MRI 画像を用いた統合失調症鑑別ソフトウェアの開発を目的とする。本年度は、ソフトウェア開発の第一段階として、関心領域の設定と、その関心領域を用いることによりどの程度の正診率で統合失調症と健常者が鑑別できるかを検討した。

B. 研究方法

(1) 識別指標の決定

脳形態 MRI を用いて健常者と統合失調症を識別するにはいくつかの方法がある。本研究では、臨床応用が可能なように、できるだけ簡便な指標を用いることを考慮し、まず単一の指標として、関心領域内容積値を用いて健常者と統合失調症患者を識別できるかを試みることとした。

(2) 関心領域の決定

統合失調症における萎縮部位を決定するために、統合失調症患者 35 名、健常者 73 名の 3 次元 T1 強調 MRI 画像から SPM8 を用いて灰白質を抽出し、解剖学的標準化を行った。さらに、体積情報を保持するために、

modulation も行った。その後、平滑化を経て SPM8 を用いて群間比較を行い、統合失調症で有意に萎縮している部位を特定した。

(3) 関心領域におけるデータの抽出

上記の SPM での結果を得た後、SPM のプラグインである Marsbar を用いて関心領域のマスク画像を作成し、領域内における値を抽出した。

(4) ROC 解析

得られたデータを、SPSS を用いて ROC 解析を施行し、どの程度の正診

	<i>N</i>	男女	平均年齢	教育年数
健常者	73	49/24	31.3±5.1	16.8±2.8
統合失調症	35	24/11	31.7±4.9	12.9±2.3

率で統合失調症と健常者を鑑別できるのかを検討した。さらに、異なるデータセットを用いた際にどのような結果になるかを検討した。

C. 研究結果

(1) 対象者の属性

対象者の属性を下表に示す。

健常者と統合失調症において男女比、平均年齢に有意差は認めなかった。教育年数は健常者が有意に高かった。

(2) 群間比較の結果

図 1 に群間比較にて統合失調症で有意に容積が小さかった部位を示す。先行研究と同様に上側頭回、前頭葉内側面、帯状回前部などで統合失調症患者

は健常者と比較して統計学的有意に容積低下をきたしていた。

(FWE<0.05, Extent threshold=300)

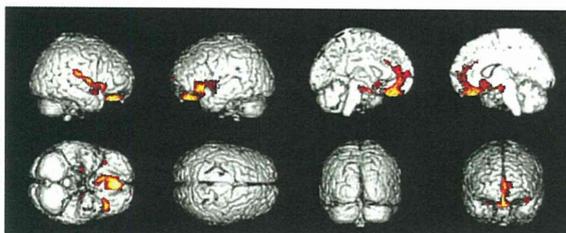


図1：統合失調症で認められた容積低下部位

(3) 関心領域の設定

上記の群間比較から統合失調症で有意に容積が低下する部位を関心領域 (ROI) として設定した。図2に設定した関心領域を示す。

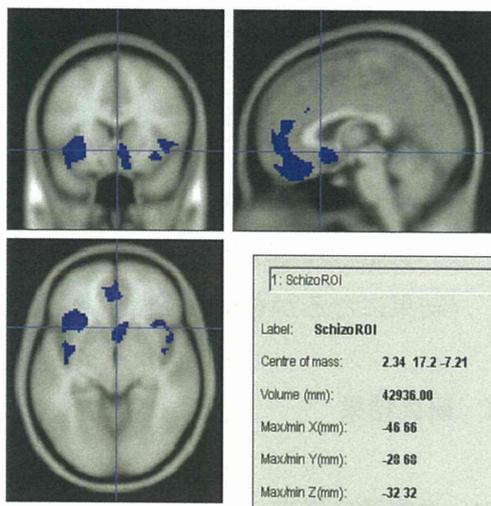


図2：関心領域

(4) ROC 解析結果

ROC 解析結果を図3に示す。ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) は0.867であり、ROI 内値 0.598 を閾値としたときの感度、特異度はそれぞれ感度 80%、特異度 82.2%であった。

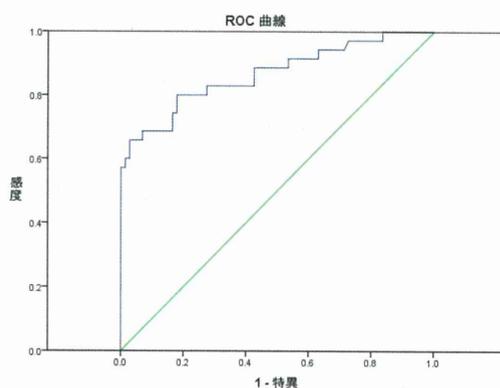


図3：ROC 解析結果

(5) 異なるデータセットを用いた ROC 解析結果

この関心領域の普遍性を確かめるために、全く異なるデータセット (東大精神科から提供されたデータ) を用いて同様の検討を行った。対象者は健常者 30 名 (うち男性 21 名、平均年齢 31.3±5.7 歳)、統合失調症患者 30 名 (うち男性 21 名、平均年齢 31.5±4.9 歳) である。同一の手法で灰白質を抽出し、ROI 内容積を用いて ROC 解析を行った結果を図4に示す。ROC 曲線の曲線下面積 (AUC) は0.864であり、先のデータセットと同じ ROI 内値 0.598 を閾値としたときの感度、特異度は感度 73.3%、特異度 79.3%であった。本データセットでもっともよく識別し得る閾値 0.608 では、感度 83.3%、特異度 72.4%であった。

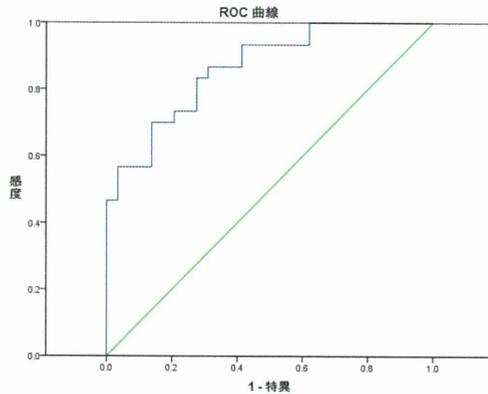


図4：異なるデータセットを用いた
ROC 解析結果

D. 考察

本検討では、まず、単一の値として関心領域内の容積値を用いて健常者と統合失調症患者を識別することを試みた。その結果、感度 80%、特異度 82.2%で両群を識別することができた。統合失調症患者の脳萎縮は軽微であることから、容積だけの判別は困難であるものの、単一指標で比較的高い感度・特異度を得ることができたことは、他の指標を組み合わせることで、さらに高い正診率を得ることができると示唆された。また、異なるデータセットにおいても、同じ関心領域内の容積値を用いることで感度 73.3%、特異度 79.3%で識別することができた。これは関心領域が一定程度の普遍性を有することを示している。しかし、どの閾値を用いることが最善かという検討は十分に行えておらず、これからの検討課題である。

E. 結論

統合失調症の鑑別ソフトウェア開発の第一歩として、関心領域の決定およびそ

れを用いた ROC 解析を試みた。その結果、比較的高い正診率で健常者と統合失調症患者を判別することができた。今後、これらをソフトウェアとして実装する予定である。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Ohi K, Hashimoto R, Yasuda Y, Nemoto K, Ohnishi T, Fukumoto M, Yamamori H, Umeda-Yano S, Okada T, Iwase M, Kazui H, Takeda M.: Impact of the genome wide supported NRG1 gene on anterior cingulate morphology in schizophrenia. PLoS One. 2012;7(1):e29780.
- [2] Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H.: A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 35(8):1877-83.

【邦文雑誌】

- [1] 根本清貴：脳血流 SPECT による認知症の画像診断. PET Journal 14:26-28, 2011.
- [2] 根本清貴, 朝田隆：高齢者の地域疫学研究における画像所見. Dementia Japan 25(1) 69-73, 2011.

【書籍】

- [1] 根本清貴：脳画像解析ソフトの利用法. 精神疾患診断のための脳形態・機能検査法 (三國雅彦・福田正人・功刀浩編), 新興医学出版社, pp.150-160, 2012.

- [2] 横田 修, 根本 清貴, 新井 哲明 : 非アルツハイマー型の認知症とは? 認知症診療の実践テクニック (朝田隆編)、医学書院, pp.82-122, 2011.
- [3] 根本 清貴 : 構造 MRI 解析.精神医学キーワード事典 (松下正明編), 中山書店, pp. 534-535, 2011.

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Nemoto K, Dan I, Tamura M, Asada T. Lin4Neuro: a customized Linux which enables researchers to share the analysis environment. Alzheimer's Imaging Consortium at Alzheimer's Association International Conference. Paris, France, 15 July 2011.

【シンポジウム・招待講演】

- [1] Nemoto K: Lin4Neuro: a customized Linux distribution ready for neuroimaging analysis. UK-JAPAN workshop in multimodal brain imaging. London, UK.
- [2] 根本清貴: 認知症における脳機能統計解析ソフトの有用性. 第 165 回日本核医学技術学会東海地方会, 2012/01/21, 名古屋.
- [3] 根本清貴: VBM 解析入門. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 2011/09/30, 北九州.