

- [2] Kinoshita A, Takizawa R, Nishimura Y, Tochigi M, Sasaki T, Kasai K. Effect of Bdnf Gene Polymorphism on cerebral blood flow in cognitive task; A NIRS study. SOBP2012 (Society of Biological Psychiatry 2012 Annual Meeting), Philadelphia, USA, 5/2012
- [3] Satomura Y, Takizawa R, Nishimura Y, Koike S, Sakakibara E, Kinoshita A, Kasai K. The association between subjective quality of life and prefrontal hemodynamic response: A multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) study. The 8th International Conference on Early Psychosis, San Francisco, 10/2012
- [4] Koike S, Kawasaki S, Satomura Y, Nishimura Y, Takano Y, Iwashiro N, Suga M, Takizawa R, Araki T, Kasai K. Activations in the prefrontal cortex predict functional outcome in ultra-high risk and first-episode psychosis. The 8th International Conference on Early Psychosis, San Francisco, 10/2012
- [5] 西村幸香、精神科領域における NIRS の臨床応用、シンポジウム II 「機能画像と高次脳機能」、第 17 回認知神経科学会学術集会、東京、2012 年 9 月 30 日
- [6] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・笠井清登、「こころの検査入院」のデータからみた NIRS、シンポジウム 10 「NIRS の基礎と限界—症例を中心に」、第 34 回日本生物学的精神医学会。2012 年 9 月 28 日。神戸。
- [7] 櫻田華子・里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・小池進介・榊原英輔・木下晃秀・山岸美香・下條千恵・川崎真護・笠井清登、大うつ病性障害との診断時より 1.5 年を経過した患者の追跡調査、第 34 回日本生物学的精神医学会。2012 年 9 月 29 日。神戸。
- [8] 西村幸香、疫学調査と NIRS、シンポジウム 7 「社会階層と精神保健」、第 16 回日本精神保健・予防学会学術集会、東京、2012 年 12 月 16 日

### 3. その他

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 【国内学会】

- [5] 西村幸香、精神科領域における NIRS の臨床応用、シンポジウム II 「機能画像と高次脳機能」、第 17 回認知神経科学会学術集会、東京、2012 年 9 月 30 日
- [6] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・笠井清登、「こころの検査入院」のデータからみた NIRS、シンポジウム 10 「NIRS の基礎と限界—症例を中心に」、第 34

## 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(Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD)に対するメチルフェニデート(MPH)の薬理効果を、fNIRS を用いた脳機能イメージングによって検証した。ADHD の治療薬である、メチルフェニデート(MPH)服用前後の ADHD 児を対象とした脳機能変化の検討を目的とし、実行機能課題遂行時に fNIRS 解析を用いて二重盲検プラセボ比較試験を実施した。この結果、MPH 服用前の ADHD 児と定型発達児との比較では、服用前の ADHD 児において右前頭前野の活動が有意に低下した。一方で、薬物内服後の ADHD 児において、右前頭前野の活動が上昇し、定型発達児との有意差はなかった。また、プラセボ内服後には有意な脳活動の上昇はなかった。全対象者において、解析離脱率は 0 %であった。すなわち、fNIRS を用いた本解析系は、小児 ADHD の発症時期に評価可能であり、析実行機能課題遂行時に確認される右前頭前野の機能不全は、治療効果の面で客観的評価マーカーの候補となりうると示唆された。

#### A. 研究目的

注意欠陥/多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD)は、有病率が 5~7 %と報告される実行機能障害である。発症は就学前後(6 歳前後)に多く、診断に至らず症状が遷延すると日常生活や就学後の学校生活において自尊感情の低下(二次障害)をきたすため、早期治療介入を要する。しかし、客観的診断手法は確立されていない。ADHD の脳機能不全の病態を検討する

ために、1970 年以降には機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI)を代表とする脳機能イメージング研究が報告され、「実行機能障害に関与する右前頭前野の活性低下が客観的評価マーカーの有力候補になりうる」という知見が確立しつつある。しかしながら、それらの報告は思春期から成人を対象とした検討であり、検査中の高い拘束性、検査時間の長さ、から、本疾患の発症年齢前後(6歳前後)に対する検討が不十分である。一方、体

動や難解な課題が困難など、小児の脳計測に関する特有の問題がある。これらの問題の解決として、早期診断や治療に役立つ補助的ツールとして利用可能な客観的評価マーカーを作成する目的で、我々は、機能的近赤外分光分析法(functional Near-Infrared Spectroscopy; fNIRS)に着目した。前年度の成果において、fNIRSを用いて、小児(7歳を含む)ADHDを対象とし、実行機能課題(Go/NoGo課題)遂行時に、右前頭前野の機能不全が、治療薬である塩酸メチルフェニデート(Methylphenidate、MPH)服用後に改善する様子を可視化し報告した。我々の作成した解析系は、小児ADHDにおいて検査が可能(検査離脱率0%)であることが実証されたが、今後の課題として、健常児との比較検討がない点や、MPHによる脳機能変化の評価に、プラセボ(Placebo、PLA)を用いた盲検化はされていない点などが挙げられた。

以上の背景から、我々は先行研究で小児ADHDに対してしたfNIRS解析系を用いて、健常児の脳機能評価、MPH服用前後のADHD児の脳機能変化を観察するために、二重盲検クロスオーバープラセボ比較試験を用いた検討を実施した。

## B. 研究方法

同意が得られた、16人のADHD児、右利き、知能指数が70以上を満たす6-13歳(8.8±2.2(mean±SD))の男児12名、女児4名に対し、プラセボ二重盲検法を用いて、

MPH服用前後におけるGo/NoGo課題遂行中の大脳皮質の酸素化Hb値の変化をfNIRSを用いて解析した。また、ADHD群と年齢、性別を統計学的に合致させた6-13歳(8.9±2.4(mean±SD))の対照群(男児10名、女児6名)16人が本研究に参加した。

対照群は薬剤を介入せず1回のみ計測した。fNIRS解析中にGo課題、Go/NoGo課題を交互に提示(1ブロック)を合計6回実施した。刺激課題の解析指標は、Go/NoGo課題中のGo課題反応時間、Go課題正答率、NoGo課題正答率とした。全6ブロックの平均値を計算し、統計解析は、Student's t検定を用いた。対照群(薬物内服なし)とADHD群(薬物服用前、MPH服用後、PLA服用後)の比較、ADHD群内における比較では、MPH服用前後、PLA前後、MPH服用前後とPLA薬服用前後を比較した。なお、本研究は自治医科大学と国際医療福祉大学病院における倫理委員会の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

行動解析結果では、対照群と比較し、MPH服用前ADHD群はNoGo課題正答率に有意な低下を示した。一方、MPH服用後には有意差を認めなかった( $P>0.05$ )。ADHD群のMPH服用前後の比較では、服用後にGo課題正答率が改善したが、ADHD群におけるMPH服用前後の変化とプラセボ薬服用前

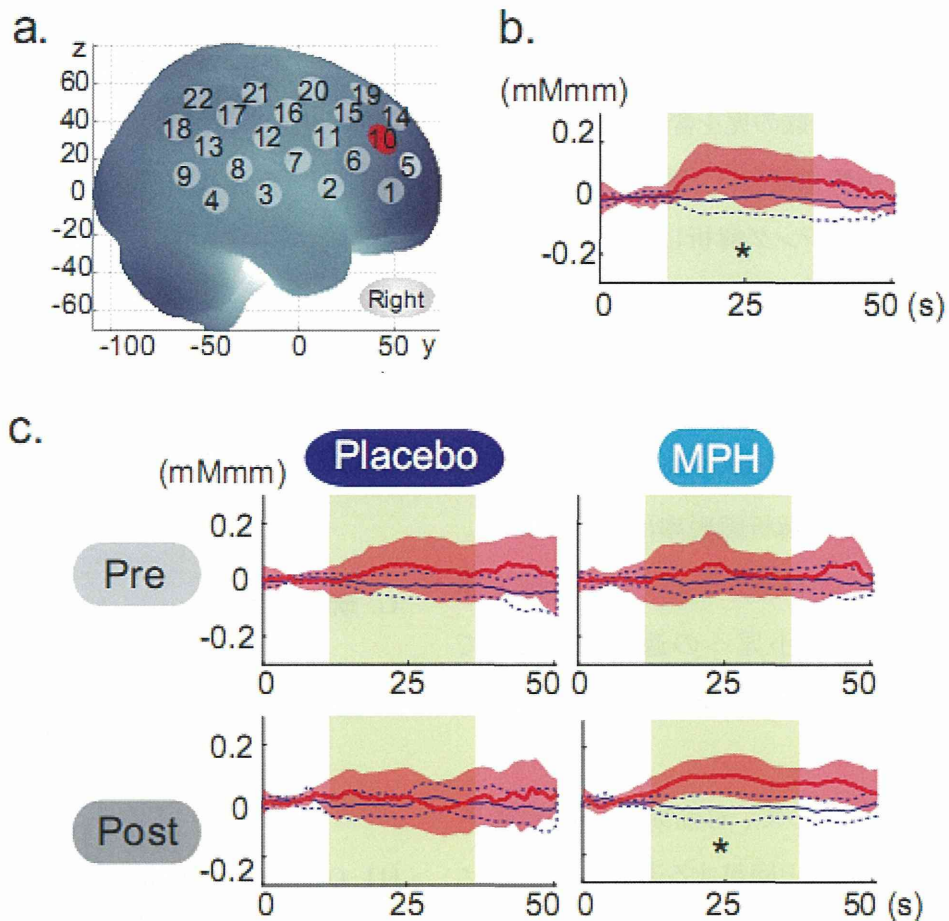


図1 脳機能データ解析結果

右 ch10 における oxyHb (赤線)、deoxyHb (青線) の波計を示した (単位 : mM・mm)。緑色の範囲が Go/NoGo 課題計測期間を示す。統計学的に有意(one-sample t-test,  $p < .05$ )な上昇を示した oxyHb 波計に「\*」を付けている。

- a. 対照群に設置した全チャンネルのうち、有意に oxyHb が上昇したチャンネル、右 ch 10 を赤色でプロットした。
- b. 対照群における oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示した。
- c. ADHD 群における MPH、プラセボ服用前後の oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示した。

後の変化について比較したところ、有意な差を示す行動解析指標はなかった( $P > 0.05$ )。

脳機能解析結果では、対照群に比して、薬剤服用前の ADHD 群の右前頭前野の活性は、抑制課題中に低下し、MPH 内服後に改善した(図1)。一方で、PLA 内服後には改善しなかった。行動解析で有意差はなかつ

た比較条件である、ADHD 群における MPH 服用前後と PLA 薬服用前後の変化の比較検討では、fNIRS 解析では、右前頭前野(右中、下前頭回)において有意差を認めた ( $P < 0.05$ )。

## D. 考察

本研究は、6 歳の子を含めた対象に対し、MPH の効果判定を、二重盲検法を用いて脳機能イメージング解析した初めての報告である。1 回の検査時間が 15 分以内と短く、課題に小児が親しみやすい動物を解析に使用した。実験部屋には被験者の親も同席でき、通常の外来時と近似の環境で計測した。本解析系の解析離脱率は 0 %であった。fMRI を用いた研究におけるデータ損失率 50 %と比して、小児への適応性に関して fNIRS は優れた手法であることが再確認された。

本検査において、右前頭前野の機能不全が、MPH により回復する過程を、fNIRS によって可視化することに成功した。Go/NoGo 課題における右前頭前野の賦活は、ADHD 児の病態を示す客観的評価マーカーとして、活用しうることが明らかとなった。fNIRS による脳機能検査は、行動解析よりも統計学的に頑健な解析系であり、小児 ADHD における早期診断や治療のための補助的手法として臨床の現場で貢献可能と考えられた。

今後、より客観的な早期診断、治療効果ツールの構築のために、治療薬の長期服用効果の縦断的検討、自閉症スペクトラムや学習障害などの ADHD 以外の発達障害との鑑別を含めた検討を目指す必要がある。

## E. 結論

fNIRS を用いた本解析系は、主観的評価に替わり、6 歳前後で症状、社会的問題が顕在化する ADHD 児の早期診断と MPH の投薬効果の客観的評価に貢献すると考えられる。

## F. 健康危険情報：なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- [1] Okamoto M, \*Dan I. Extrinsic information influences taste and flavor perception: a review from psychological and neuroimaging perspectives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*. 2013; 24(3) 247-55
- [2] Okamoto M, Kyutoku Y, Sawada M, Clowney L, Watanabe E, Dan I, Kawamoto K. Health numeracy in Japan: measures of basic numeracy account for framing bias in a highly numerate population. *BMC Medical Informatics and Decision Making*. 2012; 12: 104
- [3] Monden Y, Dan H, Nagashima M, \*Dan I, Tsuzuki D, Kyutoku Y, Gunji Y, Yamagata T, Watanabe E, Momoi M Y. Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *NeuroImage: Clinical*. 2012; 1(1) 131-40
- [4] Cooper R J, Caffini M, Dubb J, Custo A,

Tsuzuki D, Fischl B, Wells W, Dan I, Boas D A. Validating atlas-guided DOT: a comparison of diffuse optical tomography informed by atlas and subject-specific anatomies. *NeuroImage*. 2012; 62(3): 1999-2006

#### 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、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、今年度は画像解析ソフトウェアである SPM を基にした統合失調症の補助診断プログラムの開発を行い、異なるデータセットを用いてその有用性を検討した。その結果、異なるデータセットを用いても判別分析において、70-80%の精度で判別することができた。今後、この精度をさらに向上できるような方法を検討し、かつ、ユーザビリティの向上を目指していく。

#### 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。

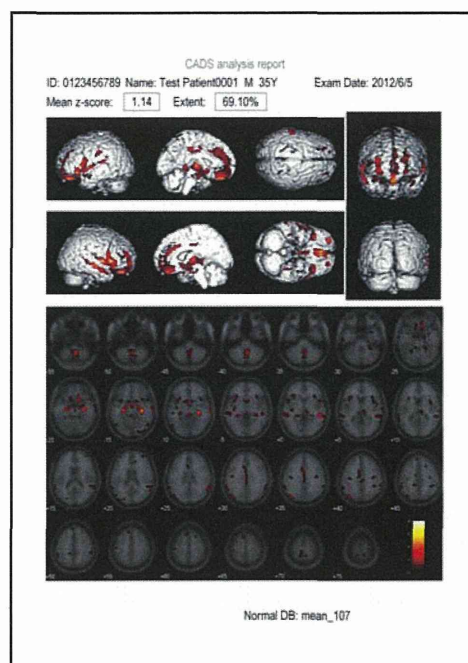
統合失調症においても早期診断・早期介入が有効であることが示されている現在、脳形態画像を用いて統合失調症のスクリーニングを行うことができるとするならば、その有用性は高いと考えられる。冒頭に述べたように統合失調症では萎縮部位があることが知られているが、これは集団での解析結果であり、臨床家がすぐに使えるようなソフトウェアはこれま

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。昨年度は、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、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。そこで、今年度は画像解析ソフトウェアである SPM を基にした統合失調症の補助診断プログラムの開発を行い、異なるデータセットを用いてその有用性を検討した。

## B. 研究方法,

### (1) 統合失調症の補助診断プログラムの開発

分担研究者である岩手医大の山下先生の協力を得て、統合失調症の補助診断プログラムを開発した。具体的には昨年度の研究の結果得られた、統合失調症において特異的に萎縮する部位を関心領域として設定し、個々の MRI 画像を入力画像として用いたときに、その関心領域における萎縮度や萎縮している領域を客観的数値として出力できるプログラムである。このプログラムを CADs: Computer-Aided Diagnosis of Schizophrenia と名付けた。



図：CADs の出力例

### (2) CADs の結果を用いた統計解析

CADs で得られる 2 つの指標、Severity と Extent を用いて統計解析を行った。Severity と Extent は以下のように定義される。

$$\text{Severity} = \frac{\text{ROI内でのZ-scoreの合計}}{\text{ROI内でのZ-scoreを示すVoxel数}}$$

$$\text{Extent} = \frac{\text{ROI内での}z > 0\text{を示すVoxel数}}{\text{ROIのVoxel数}} \times 100$$

国立精神神経センター病院(NCNP) (統合失調症 35 名、健常者 73 名)、東京大学 (統合失調症 30 名、健常者 30 名)、富山大学 (統合失調症 64 名、健常者 64 名) の 3 施設で撮像された個々の 3 次元 T1 強調 MRI 画像に対してこの 2 つの指標を算出し、t 検定および判別分析を行った。



## C. 研究結果

### (1) 対象者の属性

対象者の属性を下表に示す。CADS が有用であろう症例は診断に迷うような症例であることを考え、20代～30代の年齢層を解析の対象とした。

NCNP	N	男女	平均年齢
Control	73	49/24	31.3±5.1
Schizophrenia	35	24/11	31.7±4.9
<b>東大</b>			
Control	30	21/9	31.3±5.7
Schizophrenia	30	21/9	31.5±4.9
<b>富山大</b>			
Control	64	37/27	25.1±5.0
Schizophrenia	64	37/27	24.0±4.7

### (2) T 検定

T 検定の結果を表 1 に示す。Severity、Extent とともにすべての施設において健常者と統合失調症者の間に有意差を認めた。

NCNP	N	Z-score	p	Extent	p
Control	73	0.67±0.22		51.95±24.49	
Schizophrenia	35	1.30±0.59	<.0001	80.16±22.18	<.0001
<b>東大</b>					
Control	30	0.97±0.25		68.52±15.68	
Schizophrenia	30	1.53±0.56	<.0001	88.03±12.08	<.0001
<b>富山大</b>					
Control	64	0.79±0.24		48.81±20.02	
Schizophrenia	64	1.01±0.34	<.0001	65.40±18.72	<.0001
<b>全体</b>					
Control	167	0.76±0.26		53.72±22.48	
Schizophrenia	129	1.21±0.51	<.0001	74.67±20.72	<.0001

表 1 T 検定の結果

### (3) 判別分析

判別分析では、年齢、性別、Severity、Extent の 4 因子を用いたが、その結果、異なる 3 施設において、NCNP では 85.2%、東大では 76.7%、富山大では 68.8%の精度で統合失調症と健常者を判別することができた。

## D. 考察

今回、我々は先行研究の結果をもとに、個々の症例の画像を用いて統合失調症の

補助診断ができないかを試みた。その結果、MRI 画像を用いることで一定の程度で健常者との判別をすることができることがわかった。統合失調症を早期で診断することは非常に重要である。様々な新規抗精神病薬が開発されている現在、早期治療が早期回復につながるということが知られており、逆に未治療期間が長いほど治療効果は乏しいことも知られている。このようなプログラムがもっとも必要とされるのは発症初期もしくは At risk mental state (ARMS) のような状態であろう。ARMS のような症例の場合、臨床診断に迷うことは日常でよくみられることである。そのような時に脳画像から少しでも情報を得られればそれがより適切な介入に結びつく可能性がある。また、このプログラムは入力画像を指定するだけでそのほかの特別な設定は不要であり、なおかつ一例あたり 20 分程度で解析を終えることができる。臨床においては、操作性が単純であること、短時間で解析結果を出せることが求められる。このような点で、臨床のニーズにあったプログラムになっているといえると考えられる。

しかし、このプログラムにはまだまだ改良の余地がある。第一に、今回設定した関心領域を決める際のサンプル数が十分に多いとはいえないことである。実際、今回の関心領域は国立精神・神経センターのデータを用いて設定した。これによって国立精神・神経センターのデータの判別能は高かったが、そのほかの施設はそこまで高い値を得ることができなかった。この課題を克服するためには、多施設かつ十分に多い数のデータを用いて統合失調症で普遍的に萎縮する部位を決め

ることが必要である。来年度はさらに多くのデータを用いて判別能をより高めることのできる関心領域を設定していく予定である。第二に、このプログラムでは、関心領域は複数領域にまたがるものの、指標は平均値を用いた。実際は、症例によって萎縮しやすい部位は不均一性があるはずであるが、現在のプログラムではそこが考慮できていない。このため、今後は関心領域を部位ごとにわけた指標を算出し、それらを用いることで判別能が高まるかも検討していきたい。

#### E. 結論

形態 MRI 画像を用いた臨床応用可能な統合失調症補助診断プログラムを開発した。今後は精度をより高めていき、臨床の実用化を目指していく。

F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

###### 【英文雑誌】

- [1] Nakamura K, Takahashi T, Nemoto K, Furuichi A, Nishiyama S, Nakamura Y, Ikeda E, Kido M, Noguchi K, Seto H, Suzuki M. Gray matter changes in subjects at high risk for developing psychosis and first-episode schizophrenia: a voxel-based structural MRI study. *Front Psychiatry*. 2013;4:16. doi: 10.3389/fpsyt.2013.00016.
- [2] Ota M, Sato N, Ishikawa M, Hori H, Sasayama D, Hattori K, Teraishi T, Obu S, Nakata Y, Nemoto K, Moriguchi Y, Hashimoto R, Kunugi H. Discrimination of female schizophrenia patients from

healthy women using multiple structural brain measures obtained with voxel-based morphometry. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Dec;66(7):611-7. doi: 10.1111/j.1440-1819.2012.02397.x.

- [3] Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, Asada T. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Jun;33(6):1109-14. doi:10.3174/ajnr.A2935.
- [4] 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. doi: 10.1371/journal.pone.0029780.

###### 【邦文雑誌】

- [5] 高橋 卓巳, 根本 清貴, 川西 洋一, 水上 勝義, 朝田 隆 (2012) 両側高頻度反復経頭蓋磁気刺激により臨床症状が改善するとともに脳血流 SPECT での血流改善を認めた大うつ病性障害の 1 例. *精神科治療学* 27:1059-1064
- [6] 根本 清貴 (2012) 精神科領域の用語解説 VBM. *分子精神医学* 12:210-211

###### 【書籍】

- [7] 根本清貴 (2012) 脳画像解析ソフトの利用法. In : 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『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, pp.150-160.
- [8] 笠井清登, 川崎康弘, 鈴木道雄, 根本清貴, 橋本龍一郎, 八幡憲明, 山下典生 (2012) MRI を用いた多施設共同研

究へ向けた技術開発. In: 三國雅彦, 福田正人, 功刀浩 編集『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, pp.126-136.

## 2. 学会発表

- [1] 根本清貴. VBM入門 第35回日本神経科学大会・サテライトシンポジウム, 名古屋, 2012.09
- [2] Tamura M, Nemoto K, Kawaguchi A, Kakuma T, Matsuda H, Arai T, and Asada T: Exercise prevents gray matter atrophy in anterior cingulate and supplementary motor area in the elderly. Alzheimer's Association International Conference 2012 Vancouver, Canada, 2012.07.
- [3] 大井 一高, 橋本 亮太, 安田 由華, 根本 清貴, 大西 隆, 福本 素由己, 山森 英長, 岩瀬 真生, 数井 裕光, 武田 雅俊. 統合失調症における全ゲノム関連解析によるNRGN遺伝子は前帯状回体積と関連する 第108回日本精神神経学会学術総会, 札幌, 2012.5
- [4] 福井俊哉, 中野正剛, 根本清貴. 認知症の治療に活かす画像診断. 第53回日本神経学会学術大会イブニングセミナー, 東京, 2012.05
- [5] 田村 昌士, 根本 清貴, 川口 淳, 角間 辰之, 松田 博史, 新井 哲明, 朝田 隆. 有酸素運動が健常高齢者の灰白質容積にもたらす影響 地域縦断コホート研究から 第31回日本認知症学会学術集会, つくば, 2012.10

## H. 知的財産権の出願・登録状況

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〕 発達障害患者への NIRS 検査法の適用

分担研究者 川久保友紀（東京大学大学院医学系研究科こころの発達医学・助教）

研究要旨

成人の発達障害は、気分障害などの二次障害を合併することが多く、二次障害を主訴に受診する場合、根底にある発達障害が見過ごされるケースが少ない。そこで、本研究では、発達障害の診断補助検査として NIRS 検査を用いるため、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、抑制課題遂行中の前頭前野の血流変化を測定し、定型発達（TD）群との比較および疾患間の比較を行ない、発達障害間での違いが見られるかどうか検討した。

さらに、小児 ADHD の薬物療法において第一選択薬として承認されている MPH の継続内服が脳機能へ及ぼす影響について検討した。

A. 研究目的

近年の精神科では、発達障害の概念が広まるとともに、成人になって発達障害だと診断されるケースが増えてきた。しかしながら、成人の発達障害は、気分障害などの二次障害を合併することが多く、二次障害を主訴に受診する場合、根底にある発達障害が見過ごされるケースが少ない。また、発達障害の中でも自閉症スペクトラム障害（ASD）と注意欠如／多動性障害（ADHD）の鑑別が困難なケースも多い。成人の ASD を対象とした NIRS 研究では、IQ や服薬を統制するしないにかかわらず、語流暢課題中の oxy-Hb

変化が ASD 患者群において健常群に比べて減少することが示されている（Kuwabara et al, *Behav Brain Res*,2006; Kawakubo et al, *PLoS ONE*,2009; Iwanami et al, *Reserch in ASD* 2010)。また、成人の ADHD を対象とした NIRS 研究では、未服薬の ADHD 群では健常群に比べ血流低下がみとめられることが報告されている（Ehllis et al, 2007; Schkelman et al. 2012)。しかしながら、現在までのところ、ASD と ADHD を直接比較した研究は行なわれていない。

そこで、我々は昨年度、未服薬の成人 ASD と ADHD を対象に、語流暢課題遂行中の前頭前野の血流変化を測定し、定型発達（TD）群との比較および疾患間の比

較を行ない、発達障害間での違いが見られるかどうか検討した。その結果、ASD および ADHD のどちらの群においても、TD 群に比べ、左前頭前野での[Oxy-hb]の有意な減少がみとめられたが、発達障害間での差はみとめられなかった。これらの結果から、ASD と ADHD の発達障害間の差異を明らかにするためには、異なる認知課題を用いる必要があることが示唆された。そこで、本年度、我々は、抑制機能を評価する認知課題を用いて、ASD と ADHD の差異を明らかにすることを目的として研究を行なった（研究1）。

さらに、ADHD 児に対する薬物治療では、中枢神経刺激薬が第一選択薬として用いられており、2007年12月に、国内ではじめて小児 ADHD 患者への適応を取得した塩酸メチルフェニデート (MPH) の徐放製剤 (薬剤名：コンサータ) が発売された。MPH を長期に服用した場合の脳形態に与える影響に関しては、MRI を用いた検討が行われており、MPH を数年間内服していた ADHD 群では定型発達群と似た発達経過をたどる事が示されている (Shaw et al. 2009)。しかしながら、現在のところ、MPH を長期に服用した場合に小児 ADHD の脳機能に与える影響は検討されていない。そこで、本研究では、MPH を1年間継続的に内服した ADHD 児の前頭葉機能がどのような変化を遂げるのか明らかにすることにより、MPH が脳機能へ与える影響を検討することを目的とした (研究2)。

## 研究1

### B. 研究方法

<対象者> 児童精神科医により ASD あるいは ADHD と診断された成人 40 名 (ADHD 患者 19 名、ASD 患者 21 名) と定型発達者 21 名を対象とした。診断には、DSM-IV を用いた。ASD および ADHD 患者は全員、検査時には未服薬であった。3 群の年齢、IQ、性別は統制され、自己記入式の質問紙を用いて、現在の ASD 症状 (自閉症スペクトラム指数 ; AQ) および ADHD 症状 (Adult ADHD Self-Report Scale; ASRS) と幼少期の ADHD 症状 (Wender Utah Rating Scale; WURS) が評価された。IQ の評価には、WAIS-R が用いられた (Table 1)。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、書面にて説明を行った上で、書面にて同意を得た。

Table 1 対象者の概要

	ADHD (N=19)	ASD (N=21)	TD (N=21)	P	
<b>Dx</b>	<b>ADHD 11 ADD 8</b>	<b>Autism 1 Asperger 4</b>			
<b>sex</b>	<b>M11/F8</b>	<b>M13/F8</b>	<b>M9/F12</b>	ns	
<b>Age</b>	<b>30.6 (SD=7.4)</b>	<b>30.8 (SD=7.2)</b>	<b>28.8 (SD=5.4)</b>	ns	
<b>IQ</b>	<b>102.6 (16.6)</b>	<b>105.1 (SD=14.6)</b>	<b>109.0 (SD=5.6)</b>	ns	
<b>ASRS ADHD Cut-off=4</b>	<b>13.1 (SD=2.6)</b>	<b>8.2 (SD=4.6)</b>	<b>2.4 (SD=2.0)</b>	<.001	<b>ADHD&gt;ASD &gt;NC</b>
<b>WURS ADHD Cut-off=46</b>	<b>62.1 (SD=20.0)</b>	<b>53.1 (SD=23.2)</b>	<b>17.5 (SD=9.3)</b>	<.001	<b>ADHD=ASD &gt;NC</b>
<b>AQ ASD Cut-off=32</b>	<b>27.6 (SD=5.5)</b>	<b>33.5 (SD=7.9)</b>	<b>13.4 (SD=4.2)</b>	<.001	<b>ASD&gt;ADHD &gt;NC</b>
<b>GAF</b>	<b>58.8 (SD=10.7)</b>	<b>51.8 (SD=13.2)</b>	<b>84.6 (SD=3.1)</b>	<.001	<b>ADHD=ASD &gt;NC</b>

<腑活課題> 抑制課題 (stop signal task : SST) を腑活課題として用いた。課題は、提示された視覚刺激の方向の弁別のみを行なうベースライン課題 (pre-SST, post-SST) と視覚刺激の方向の弁別に加えて、ストップ信号が提示された際に反応を抑制する抑制課題 (SST) からなり、課題の時間は pre-SST が 30 秒、SST が 81 秒、post-SST が 70 秒であった (Fig. 1)。ストップ信号が提示された際に反応を抑制できた割合 (抑制率) を課題成績とした。

<装置> 52 チャンネル NIRS 装置

(ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

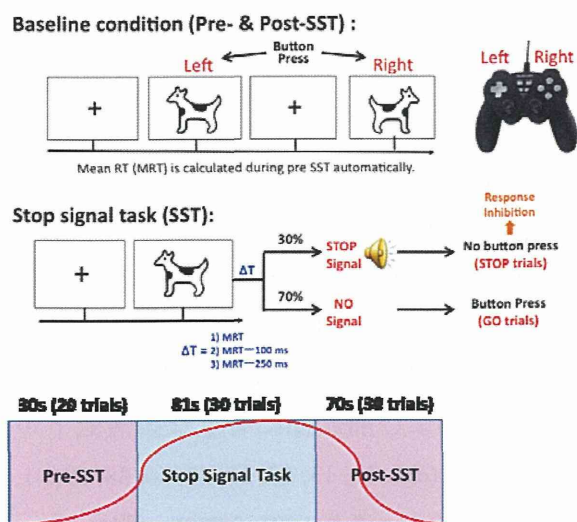


Fig. 1 Stop signal task

<解析> SST 遂行中の平均および SST 開始から post-SST 終了までの平均の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb), 脱酸素化ヘモグロビン (deoxy-Hb) 変化量を測定し、1 要因の ANOVA を行なった。多重比較の補正には、FDR (false discovery rate) を、下位検定には、Turkey's HSD 法を用いた。さらに、ASD 群の中でも主観的な ADHD 症状を有する (ASRS 得点が 3 点以上) ASD からなる ASD サブグループ (10 名) と ADHD 群および TD 群との比較についても同様の方法で行なった。

### C. 研究結果

課題成績については、3 群間で有意な差は求められなかった。

典型的な NIRS 波形を fig. 2 に示した。まず、SST 遂行中 [Oxy-Hb] は、1 要因の ANOVA の結果、29 チャンネルにおいて群の主効果が有意になった (ch1-3, 10-13, 18, 20, 22, 24, 28, 29, 31, 32, 35-39, 41, 42, 45-51;  $F [df = 2, 53-58] = 3.911-15.448$ ; FDR-corrected  $P \leq$

0.001-0.026)。下位検定の結果を fig. 3 に示した。ASD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に有意な腑活低下が見られた (ch2, 3, 10-13, 18, 20, 22, 24, 28, 29, 31, 32, 35-39, 41, 42, 45-51; post-hoc  $P \leq 0.001-0.046$ )。ADHD 群では、TD 群に比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に有意な腑活低下がみとめられた (ch1-3, 11-13, 18, 22, 28, 29, 36, 38, 39, 46-49; post-hoc  $P = 0.001-0.047$ )。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC において有意に [Oxy-Hb] が低かった (ch50 and 51; post-hoc  $P = 0.030-0.034$ )。

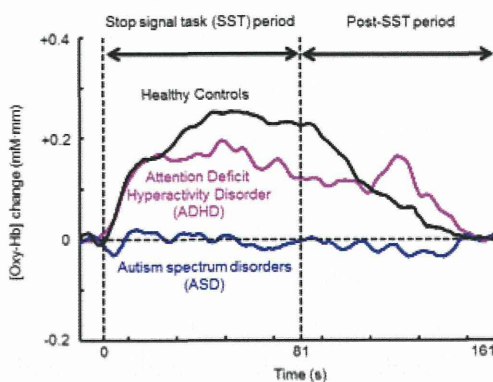


Fig. 2 総加算平均波形

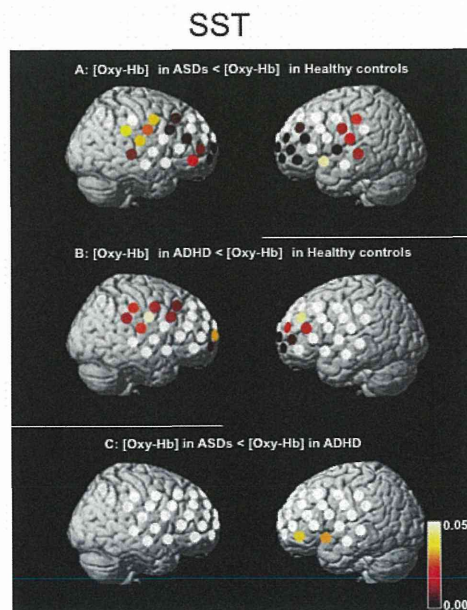


Fig. 3 SST 遂行時の [oxy-Hb] の群間差

SST および post-SST の平均 [Oxy-Hb] は、1 要因の ANVA の結果、31 チャンネルにおいて群の主効果が有意になった (ch2, 3, 8–10, 12, 13, 18, 20, 24, 26–31, 35–39, 41, 42, 45–52;  $F [df = 2, 53–58] = 4.291–12.721$ ; FDR-corrected  $P \leq 0.001–0.019$ )。下位検定の結果 (fig. 4)、ASD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に相当する 31 チャンネルで有意な腑活低下が見られた (ch2, 3, 8–10, 12, 13, 18, 20, 24, 26–31, 35–39, 41, 42, 45–52; post-hoc  $P \leq 0.001–0.033$ )。ADHD 群では、TD 群に比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に相当する 11 チャンネルにおいて有意な腑活低下がみとめられた (ch3, 13, 27, 28, 35, 38, 39, 46–49; post-hoc  $P = 0.005–0.046$ )。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC と前頭極に相当する 5 チャンネルにおいて有意に [Oxy-Hb] が低かった (ch24, 30, 41, 50, 51; post-hoc  $P = 0.003–0.046$ )。

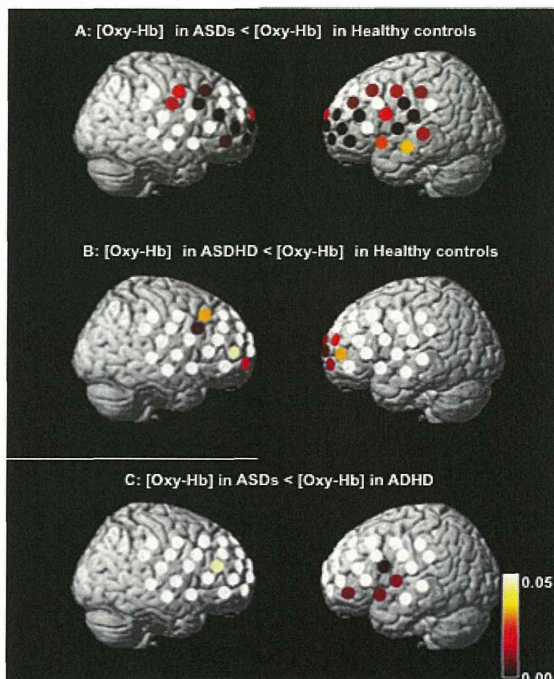


Fig. 4 SST+Post-SST時の[Oxy-Hb]の群間差

<ADHD 症状を持つ ASD サブグループの結果>

SST 遂行中 [Oxy-Hb] は、1 要因の ANVA の結果、15 チャンネルにおいて群の主効果が有意になった (ch2, 3, 10, 13, 18, 28, 29, 36, 38, 39, 41, 46–49;  $F [df = 2, 42–47] = 4.837–11.262$ ; FDR-corrected  $P \leq 0.001–0.013$ )。下位検定の結果、ADHD 症状のある ASD 群および ADHD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に有意な腑活低下が見られた (ch3, 10, 13, 18, 28, 29, 36, 38, 39, 41, 46–49; post-hoc  $P \leq 0.001–0.029$ )。加えて、ADHD 群では、TD 群に比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に相当する 14 チャンネルに有意な腑活低下がみとめられた (ch2, 3, 10, 13, 18, 28, 29, 36, 38, 39, 46–49; post-hoc  $P = 0.002–0.049$ )。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC において有意に [Oxy-Hb] が低かった (ch41; post-hoc  $P = 0.041$ )。

SST および post-SST の平均 [Oxy-Hb] は、1 要因の ANVA の結果、15 チャンネルにおいて群の主効果が有意になった (ch3, 10, 13, 18, 20, 24, 27, 28, 38, 39, 41, 46–49;  $F [df = 2, 42–47] = 4.842–10.659$ ; FDR-corrected  $P \leq 0.001–0.012$ )。下位検定の結果、ASD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に相当する 14 チャンネルで有意な腑活低下が見られた (ch3, 10, 13, 18, 20, 24, 28, 38, 39, 41, 46–49, post-hoc  $P \leq 0.001–0.038$ )。ADHD 群では、TD 群に比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に相当する 10 チャンネルにおいて有意な腑活低下がみとめられた (ch3, 10, 13, 27, 28, 38, 46–49; post-hoc  $P = 0.003–0.043$ )。さらに、

ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC と前頭極に相当する 1 チャンネルにおいて有意に [Oxy-Hb] が低かった (ch41; post-hoc  $P = 0.004$ )。

[Deoxy-Hb]については、SST および SST と post-SST の両区間とも、群での有意な差は認められなかった。

#### D. 考察

本研究では、反応抑制を求める課題において、ADHD に比べ ASD の方が広範囲に渡って前頭葉機能の低下がみとめられ

た。さらに、ASD 群と ADHD 群、ADHD 症状のある ASD 群と ADHD 群の直接比較において、ADHD 症状を持つ ASD 群と ADHD 群との比較では、ASD 群全体との比較に比べて、差異が弱まるものの、左の VLPFC で疾患による差が示された。これらの結果から、NIRS を診断補助検査として用い VLPFC の血流変化を指標とした前頭葉機能の評価を行なうことで、診断が困難である成人の ASD と ADHD を鑑別できる可能性が示唆された。

#### 研究 2

#### B. 研究方法

<対象者>DSM-IVにおける ADHD の 3 サブタイプいずれかと診断されている未服薬の ADHD 児 14 名、ADHD 児と年齢、性別、IQ を一致させた定型発達児 15 名を対象とした (Table 2)。TD 群については、WISC-III を用いて、IQ を評価し、M.I.N.I-KID (精神疾患の構造化面接) および ADHD-RS (保護者による ADHD 症

状の評価スケール) を用いて精神疾患の有無を確認し、定型発達であることを確認した。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、対象児と保護者に対し書面にて説明をした上で書面にて同意を得た。

Table 2 対象者の概要

	ADHD-N (n = 14)		HC (n = 15)	P
	Mean	Mean	Mean	
Age	8.4 (1.3)	8.6 (1.4)	8.6 (1.4)	0.682
Sex (Male/Female)	M14/F0	M11/F3	M11/F3	
IQ	101.0 (12.9)	110.0 (13.2)	110.0 (13.2)	0.078
SST performance (%)	64.3 (11.2)	69.3 (7.6)	69.3 (7.6)	0.180
MRT (SST) (ms)	511.3 (121.3)	567.6 (69.0)	567.6 (69.0)	0.143
ADHD all	32.0 (10.5)	7.0 (6.8)	7.0 (6.8)	<0.001
ADHD inattention	18.6 (6.4)	5.1 (6.0)	5.1 (6.0)	<0.001
ADHD hyperactivity	13.4 (5.7)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	<0.001
GAF	43.5 (5.0)	83.8 (4.5)	83.8 (4.5)	<0.001
Handeness	Right 14/ Left 0	Right 14/ Left 1	Right 14/ Left 1	
Subtype	Inattention, 1			
	Combined, 13			

ADHD, attention deficit hyperactive disorder; HC, healthy control; IQ, intelligence quotient; SST, stop signal task; MRT, mean reaction time; GAF, Global Assessment of Functioning.

<手続き>ADHD 児および TD 児とも初回と 1 年後に NIRS 検査を実施した。ADHD 児は、初回実施時には MPH の服薬経験がなく、その後 1 年間継続的に MPH を服用した。ただし、1 年後の NIRS 検査実施時の 1 週間前から MPH を休薬し、MPH をウォッシュアウトした状態で 1 年後の NIRS 検査を実施した。

<腑活課題>研究 1 と同様であった。

<装置>24 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

<解析>関心領域 (Fig. 5) を設定し、SST 遂行中の平均酸素化ヘモグロビン ([oxy-Hb])、脱酸素化ヘモグロビン

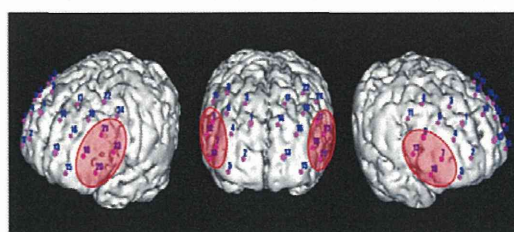


Fig. 5 関心領域



【deoxy-Hb】変化量について、被験者間要因を群（ADHD, TD）、被験者内要因を時間（MPH 投与前の初回、継続投与1年後）とする反復測定分散分析を行なった。多重比較の補正には、Bonferroni 法を用いた。

### C. 研究結果

群×時間の交互作用が有意となったため ( $F=8.160, P=0.008$ )、初回と1年後について群間比較を行ったところ、初回は、TD群に比べ、ADHD群では課題中の両側のIFC領域の[Oxy-Hb]が低下していた ( $P=0.012, d=-0.94, 95\%CI -1.74 \text{ to } -0.20$ )。一方、1年後については、群間に有意な差がみとめられなかった (Fig. 5)。

### D. 考察

小児 ADHD 群では、MPH による治療を行なう以前は、両側の IFC 領域における機能低下が見られるが、1年間の継続内服後には、IFC の機能に TD 群との差が見られなくなったことから、MPH を内服する事により、TD の脳活動パターンに近づくことが示唆された。本研究においては、1週間のウォッシュアウト期間を設けて実施したが、今後、ウォッシュアウト期間をより長くした場合の検討を行なうことにより、小児 ADHD に対する薬物療法において、服薬の頻度を低くしていく目安や服薬終了時期を示す補助的指標として、NIRS を用いることが可能になるのではないかと考えられた。

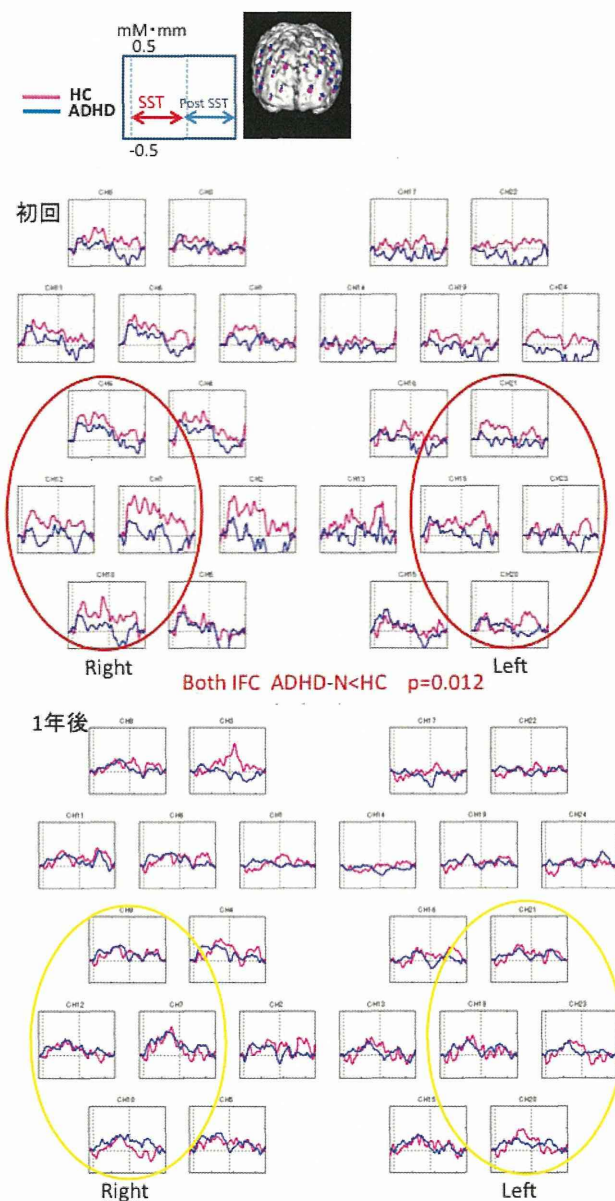


Fig. 6 各群の初回と1年後の総加算平均波形

### E. 結論

研究 1 より、発達障害患者における抑制課題時の NIRS 波形の特徴が明らかになった。発達障害の疾患間で NIRS 波形パターンの差異が明らかになり、発達障害の診断補助検査として使用できる可能性が示された。さらに、研究 2 では、ADHD 小児において MPH 服用によって、脳機能の発達に変化が見られ、TD に似た脳活動パターンとなっていくことが示された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 【英文雑誌】

- [1] Kirihara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T. Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 37(2):270-5, 2012.
- [2] Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Kawakubo Y, Matsuzak H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashit Y, Kasai K, Yamasue H. Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of incongruent information. *PLoS ONE* 7(6): e39561. doi:10.1371/journal.pone.0039561, 2012.
- [3] Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gonoï W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H. Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2, e178; doi:10.1038/tp.2012.108.
- [4] Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Nov 22. doi: 10.1111/acps.12034.
- [5] Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, in press
- [6] Marumo K, Takizawa R, Kinou M, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K. Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *NeuroImage*, in press

#### 【邦文雑誌】

- [7] 川久保友紀 発達障害の脳科学. *Journal of Clinical Rehabilitation*. 22(1), 74-77, 2013.
- [8] 黒田美保, 川久保友紀, 桑原斉, 金生由紀子, 神尾陽子. 発達障害再考: 診断閾値の臨床的意義を問い直す 自閉症スペクトラム障害成人への小集団認知行動療法の研究過程でみられた 閾下症例. *精神神経医学*. (印刷中)

#### 【書籍】

- [9] 川久保友紀 (訳) . 終末期医療. 日本

特殊教育学会（編），「障害の百科事典」，（Albrecht, GL (Ed.) Encyclopedia of Disability, Sage publication, 2005） ，丸善出版, pp704-708, 2013.

- [10] 蔦森絵美, 川久保友紀(訳). 倫理. 日本特殊教育学会（編），「障害の百科事典」，（Albrecht, GL (Ed.) Encyclopedia of Disability, Sage publication, 2005） ，丸善出版, pp1679-1685, 2013
- [11] 浅見綾, 川久保友紀（訳）. 医学的無益性. 日本特殊教育学会（編），「障害の百科事典」，（Albrecht, GL (Ed.) Encyclopedia of Disability, Sage publication, 2005） ，丸善出版, pp69-72, 2013.
- [12] 濱田純子, 川久保友紀（訳）. 断種/不妊手術. 日本特殊教育学会（編），「障害の百科事典」，（Albrecht, GL (Ed.) Encyclopedia of Disability, Sage publication, 2005） ，丸善出版, pp1236-1237, 2013.
- [13] 川久保友紀 自閉症のアセスメント（2）ADOS,ADI-R 他. 「発達障害の理解と支援のためのアセスメント」.（編）前川久男、梅永雄二、中山健, 日本文化科学社, pp.141-162, 2013

## 2. 学会発表

### 【国際学会】

なし

### 【シンポジウム・招待講演】

- [14] 黒田美保, 川久保友紀, 桑原斉, 金生由紀子, 神尾陽子. 発達障害再考：診断閾値の臨床的意義を問い直す 自閉症スペクトラム障害成人への小集団認知行動療法の研究過程でみられた閾下症例. 精神神経学会, 2012年7月, 札幌.
- [15] Ayaka Ishii-Takahashi. The long-term effect of methylphenidate on brain

function of ADHD children after wash-out period, The 1st Asian Congress On ADHD, South Korea, 2th Nov 2012.

### 【一般演題】

- [16] 浅見綾、蓑和 巖、森 栄美子、黒田美保、安藤友子、濱田純子、蔦森絵美、原 郁子、桑原 斉、川久保友紀、金生由紀子. 成人の発達障害を対象とした「発達障害検査入院」プログラムの概要とその有用性について. 第 53 回児童青年精神医学会, 2012年11月1日. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況  
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〕 精神疾患の血液中バイオマーカーに関する研究

分担研究者 橋本謙二（千葉大学社会精神保健教育研究センター・教授）  
研究協力者 吉田泰介（千葉大学大学院医学研究院・助教）  
研究協力者 石川雅智（千葉大学大学院医学研究院・助教）  
研究協力者 伊豫雅臣（千葉大学大学院医学研究院・教授）

研究要旨

メタ解析より、脳由来神経栄養因子(BDNF: Brain-derived neurotrophic factor)が、うつ病の血中バイオマーカーとして有用であることが示された。しかしながら、これまでの報告は、ELISA キットに使用されている BDNF 抗体の性質上、前駆体 proBDNF および成熟型 mature BDNF を区別して測定することは出来なかった。今回、うつ病患者および年齢・性別を合致させた健常者の血清中 proBDNF および mature BDNF を新しく開発された ELISA キットを用いて測定した。その結果、うつ病患者の血清中 mature BDNF 濃度は、健常者と比較して有意に低下していた。一方、血清中 proBDNF 濃度は両群で差は無かった。

A. 研究目的

近年、精神疾患のバイオマーカーの必要性が指摘されている。これまで私たちは、精神疾患の血中バイオマーカーに関する研究を精力的に進めてきた。特に、うつ病患者における血中の脳由来神経栄養因子(BDNF: Brain-derived neurotrophic factor)の低下は、その後、国内外の多くの研究者から追試された。さらに、この知見は幾つかのメタ解析からも証明されており、現在、BDNF はうつ病の血中バイオマーカーとして有用であると考えられている。

一方、これまで報告された血中 BDNF 測定に関する論文は、すべて市販の ELISA キ

ットが使用されている。これらのキットに使用されている BDNF 抗体の性質上、これらのキットで測定した値は、前駆体 proBDNF および成熟型 mature BDNF を区別することが出来ず、両者の合計である。

今回、うつ病患者および年齢・性別を合致させた健常者の血中 proBDNF および成熟型 BDNF (mature BDNF)を新しく開発された ELISA キットを用いて測定した。また proBDNF を切断し、mature BDNF を合成する酵素 MMP-9 (matrix metalloproteinase-9)の濃度も測定した。さらに、うつ病患者の臨床症状(うつ病の重症度、認知機能障害など)との関連についても調べた。