

- near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:508-17.
- [5] 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*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:518-26.
- [6] Nishimura Y, Takizawa R, Koike S, Kinoshita A, Satomura Y, Kawasaki S, Yamasue H, Tochigi M, Kakiuchi C, Sasaki T, Iwayama Y, Yamada K, Yoshikawa T, Kasai K. Association of decreased prefrontal hemodynamic response during a verbal fluency task with EGR3 gene polymorphism in patients with schizophrenia and in healthy individuals. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:527-34.
- [7] Sato H, Yahata N, Funane T, Takizawa R, Katura T, Atsumori H, Nishimura Y, Kinoshita A, Kiguchi M, Koizumi H, Fukuda M, Kasai K. A NIRS-fMRI investigation of prefrontal cortex activity during a working memory task. *Neuroimage*. 2013 Dec;83:158-73.
- [8] Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K. Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Nov 22;49C:63-69
- [9] 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*. 2013 Nov 14;4:145. Review.
- [10] 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*. 2013 Nov;150(2-3):459-67.
- [11] Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Matsubayashi J, Hamada K, Okuhata S, Yahata N, Igarashi T, Kawasaki S, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage Clin*. 2013 Oct 26;4:53-63.
- [12] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Kinou M, Kawasaki S, Kasai K. Reduced but broader prefrontal activity in patients with schizophrenia during n-back working memory tasks: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res*. 2013 Sep;47(9):1240-6.
- 【邦文雑誌】**
- [13] 西村幸香. 精神科診断における NIRS. 特集 I. NIRS の臨床応用. *精神科*. 23(4): 397-404 (2013.10)

[14] 小池進介. 統合失調症. 特集 I. NIRS の臨床応用. 精神科. 23(4): 414-420 (2013.10)

【書籍】

なし

2. 学会発表

【国際学会】

[15] Chou PH, Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Satomura Y, Kawasaki S, Kasai K. Duration of Untreated Psychosis and Brain Activation During Letter Fluency Task in Schizophrenia: A Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy Study. Society of Biological Psychiatry, 68th Annual Scientific Meeting, San Francisco, USA, 18 May, 2013. (poster)

[16] Koike S, Kawasaki S, Satomura Y, Nishimura Y, Kasai K. Prefrontal cortex activity predict functional outcome in first-episode psychosis: A longitudinal multi-channel near-infrared spectroscopy study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan, poster session, 25 June, 2013. (poster)

[17] Chou PH, Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Satomura Y, Kawasaki S, Kasai K. Effects of duration of untreated psychosis on brain function during letter fluency task in first-episode and chronic schizophrenia: A near-infrared spectroscopy study. 11th World Congress of Biological Psychiatry, Kyoto, Japan, 27 June, 2013. (poster)

[18] Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Nishimura Y, Kasai K. NIRS research associated with mood disorders. 2nd BESETO International Psychiatry Conference, Beijing, China, 3 August, 2013. (symposium)

[19] Satomura Y, Takizawa R, Koike S, Kawasaki S, Kinoshita A, Sakakibara E, Nishimura Y, Kasai K. Potential biomarker of subjective quality of life: prefrontal activation measurement by near-infrared spectroscopy. 2nd BESETO International Psychiatry Conference, Beijing, China, 3 August, 2013. (poster)

【国内学会】

[20] 西村幸香・高橋克昌・大溪俊幸・高柳陽一郎・岡田直大・中北真由美・樋口智江・安井臣子・内山智恵・岡崎祐士・笠井清登. NIRS 信号を用いた疾患判別と病歴聴取による診断分類の一致率の検討. 第8回日本統合失調症学会. 2013年4月19日. 浦河. (一般演題・ポスター)

[21] 小池進介・岩白訓周・里村嘉弘・多田真理子・夏堀龍暢・永井達哉・西村幸香・高野洋輔・滝沢龍・管心・笠井清登. ARMS の生物学的指標は臨床場面に応用できるのか、シンポジウム5「統合失調症の前駆期研究の最前線：At-Risk Mental State (ARMS) の縦断的経過」、第109回日本精神神経学会学術総会. 2013年5月23日. 福岡

[22] 小池進介・里村嘉弘・西村幸香・滝沢龍・笠井清登. 近赤外線スペクトロスコピーを用いた統合失調症の予後予測

と状態像把握、シンポジウム 17「統合失調症の脳画像・脳生理学的研究の進歩」、第 109 回日本精神神経学会学術総会、2013 年 5 月 24 日、福岡

[23] Chou PH, Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Satomura Y, Kawasaki S, Kasai K. Duration of Untreated Psychosis and Brain Activation: A NIRS Study. 第 109 回日本精神神経学会学術総会、2013 年 5 月 24 日、福岡。(一般演題・ポスター)

[24] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・小池進介・笠井清登. 光トポグラフィ検査の現状：気分障害診断を中心に、第 10 回日本うつ病学会総会、小倉、2013 年 7 月 19 日、小倉。(ワークショップ)

[25] 西村幸香. NIRS の臨床応用：双極性障害における検討 シンポジウム 3「NIRS の臨床応用－精神疾患に関連して」、第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会、2013 年 11 月 7 日、高知

[26] 櫻田華子・山岸美香・里村嘉弘・滝沢龍・成松裕美・岡村由美子・清水希美子・西村幸香・近藤伸介・笠井清登. 大うつ病性障害患者への JART25 実施の有用性. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

[27] 山岸美香・櫻田華子・里村嘉弘・滝沢龍・成松裕美・岡村由美子・清水希美子・西村幸香・近藤伸介・笠井清登. うつ症状を呈する精神疾患患者の特徴. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

[28] 里村嘉弘・滝沢龍・小池進介・木下晃秀・榊原英輔・西村幸香・笠井清登. 近

赤外線スペクトロスコピーを用いて計測した語流暢性課題中の前頭前皮質の賦活反応性と主観的 QOL との関連. 第 17 回日本精神保健・予防学会学術集会、2013 年 11 月 23 日、東京(一般演題・ポスター)

3. その他

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〕 NIRS データと脳構造の対応の確立

分担研究者 檀一平太（中央大学 理工学部 人間総合理工学科・教授）

研究要旨

本研究では、小児注意欠陥多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder; ADHD)の注意機能障害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除放剤(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、注意機能課題（Odd ball 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。右前頭前野の脳機能変化は、ドパミントランスポーターに親和性が高い MPH が、ドーパミン系回路である mesocortical pathway に作用したと考えられた。fNIRS により認められた小児 ADHD の右前頭前野機能不全は、ADHD における注意機能障害の病態特性を示すバイオマーカーとなり、治療薬である MPH の薬理効果の指標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、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、DSM-IV-TR）で、不注意、多動性、衝動性を中核症状として定義され、有病率は5～7%と報告されている。その発症は就学前に多く、ADHD 児の約 1/3～1/2 は思春期から成人まで症

状が遷延する。中核症状が原因となり、頻回に叱責されるなどの不適切な生育環境や社会的トラブルなどの結果、自尊心の低下、家庭や学校における問題行動などの二次障害が出現し、また行為障害、抑うつなどの他の精神疾患を併発する例がある。

このため、早期診断と早期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、治療効果判定は行動観察のみに依っており、客観的な診

断マーカーの確立が求められている。

ADHD 治療における最も一般的な薬物治療はモノアミン再取り込阻害薬である、塩酸メチルフェニデート(Methylphenidate、MPH)であり、有効率は約 70%である。また、中核症状やそれに伴う反抗性挑戦性障害、行為障害、抑うつが改善し、学校での学習面の向上に寄与していると報告されている。一方で、チック、不眠、体重減少などの副作用による断薬や、MPH 無効例が報告されている。よって、客観的な診断マーカーと治療評価マーカーの確立は、適切な薬剤治療適応と用量の判断、薬物治療のコンプライアンス向上、治療中止時期の決定に際して、医学的エビデンスを提供するために必要である。

これまで我々は、ADHD 児を対象に MPH 内服前後に抑制機能課題(Go/NoGo 課題)遂行時に fNIRS (機能的近赤外分光分析法)解析を実施し、MPH 内服後に抑制機能に関与する右前頭前野の脳機能変化を確認した。2 時間の外来滞在時間で実施可能な系である点と、解析離脱者が 0 人であった点から、臨床応用可能な解析系であると考えられた。さらに、この解析系を用いて、MPH の脳機能学的薬理作用の検討を目的とした二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。結果、ADHD 群の抑制機能に関与する右前頭前野の脳機能不全が、MPH 内服後に定型発達児の脳機能レベルまで正常化する事実を証明した。以上の結果から、抑制機能課題遂行時に fNIRS 解析により確認される右前頭前野の機能不全と治療薬服用後の機能改善は、小児 ADHD に対する客観的評価法の候補となりうると考えられた。

しかしながら、我々の先行研究で焦点

にあてた抑制機能に関与する脳機能研究結果のみでは、ADHD の全ての病態を説明できない。ADHD のサブタイプには不注意優勢型があり、その中で、衝動性や多動性が目立たず、むしろ活動性の低い、反応が遅い表現型があるためである。

そこで、ADHD の脳機能特性を明らかにするためには、抑制機能に加えて注意機能に焦点をあてた脳機能学的検討が必要であると考えられた。現在までに、ADHD に対して注意機能課題遂行時に脳機能解析を行い、治療薬である MPH による二重盲検試験を用いた報告は 2 報告のみである。いずれも fMRI を用いた解析であり、対象年齢は 10~17 歳で、ADHD において、前頭前野、基底核、頭頂葉、側頭葉、小脳に機能低下があり、MPH により改善したと報告されている。ADHD の中核症状出現時期である就学前後の対象者を含めた脳機能学的検討はない。

以上の背景から、我々は注意機能課題 (Odd ball 課題)を用いて 6 歳の児を含めた小児 ADHD と健常児に対して fNIRS 解析を実施し、注意機能関連脳領域における、MPH 服用前後の小児 ADHD の脳機能変化を検討した。

B. 研究方法

DSM-IV で ADHD と診断され、両親および本人からインフォームドコンセントが得られた、22 人の ADHD 児、右利き、知能指数が 70 以上を満たす 6-14 歳 (9.5 ± 2.0 (mean \pm SD)) の男児 19 名、女

児 3 名を対象とした。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 \pm SD)) の対照群 (男児 10 名、女児 6 名) 16 人が本研究に参加した。

また、ADHD 群と年齢、性別を統計学的に合致させた 6-13 歳 (9.8 ± 2.4 (mean \pm SD)) の対照群 (男児 15 名、女児 7 名) 22 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。本研究で採用した Odd ball 課題は、運動反応を調整した視覚性 Oddball 課題であり、反応選択課題と呼ばれる。ベースラインブロックと Odd ball ブロックを交互に提示し、合計 6 回実施した。最初の練習ブロックと、その後の各ブロック前のルール表示 (各 3 秒) を合わせ、全体で約 6.0 分の解析系である。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。

行動解析指標は、Odd ball 課題中の Target 刺激と Standard 刺激における反応時間 (reaction time)、誤反応率 (Commission error)、無反応率 (Omission error)、正答率 (Accuracy) とした。Target 刺激と Standard 刺激の各行動解析指標について全 6 ブロック

の Odd ball 課題中の平均値を計算し、被験者間計画の *t*-test with Bonferroni Method の多重比較を用いて対照群 (薬物内服なし) と ADHD 群 (MPH 服用後、プラセボ服用後) を比較した。また、被験者内計画の *t*-test を用いて ADHD 群内における MPH 服用後と PLA 服用後を比較した。

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

Target刺激、Standard刺激、それぞれの反応時間(reaction time)と誤反応率

(Commission error)、無反応率 (Omission error)、正答率 (Accuracy) について、対照群とPLA内服後・MPH内服後のADHDにおける比較、PLAとMPH服用後のADHD群内における比較を実施した。結果、対照群と比較し、PLA服用後のADHD群はTarget刺激中のAccuracyが有意な低下があり、MPH内服後に有意差がなかった。ADHD群のMPH・PLA内服後の比較では、Target刺激中のCommission errorがMPH内服後で有意に低値を示した。

脳機能解析においては、スクリーニングとして、対照群、ADHD群の薬物服用前 (MPHとPLA服用前)、ADHD群の薬物服用後 (MPHとPLA服用後) の

各oxyHb平均濃度とベースラインの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用いて統計解析を実施した(図1)。対照群では、右Ch 10、右Ch 22 においてoxyHb濃度が有意に上昇した。一方、ADHD群ではMPH内服前、PLA内服後には全脳領域で有意なoxyHb濃度の上昇はなく、MPH内服

後においてのみ右Ch 10に有意な上昇を認めた。右Ch 22は、有意差がなかった。以上の結果から、ROIを右Ch 10に設定した。oxyHb濃度変化を認めた部位について、空間解析を実施したところ、右Ch 10は、右中前頭回・下前頭回、右Ch 22は、角回に位置した。

ROIである右Ch 10について、対照群とPLA内服後、対照群とMPH内服後の

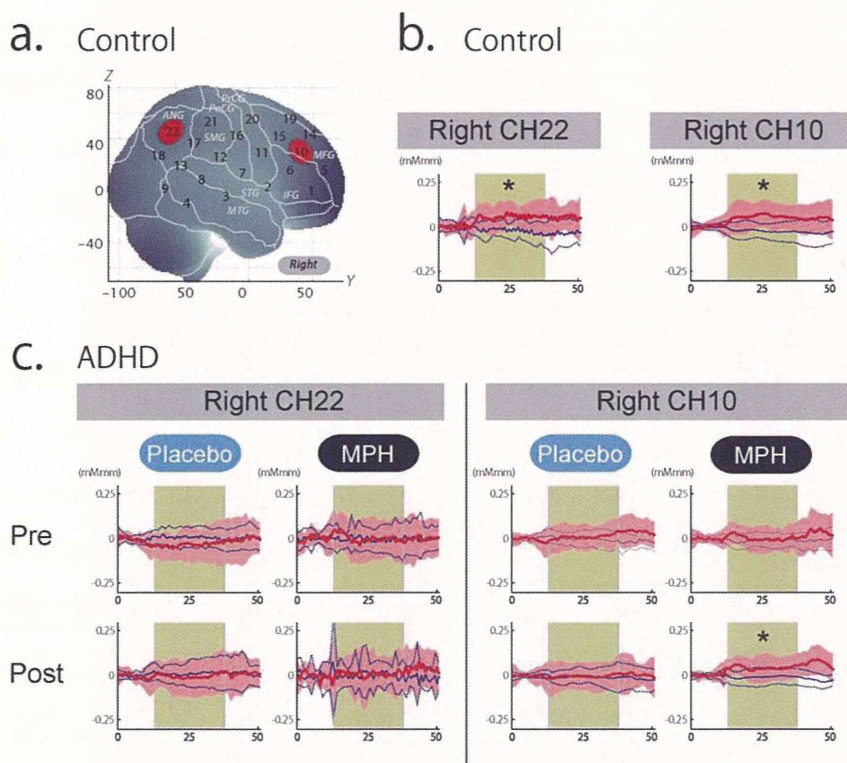


図1 脳機能データ解析結果

右 CH10 (中・下前頭回)、右 CH22 (角回) 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。

- 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、22 を赤色でプロットした。
- 対照群における oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示した。
- 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。CH10 のみで、MPH 服用後に有意な oxyHb 上昇が見いだされた。

ADHDにおけるoxyHb濃度の変化を比較した結果、対照群に比して、PLA内服後のADHDの右Ch 10のoxyHb濃度の変化は有意に小さく、MPH内服後のADHDでは有意差がなかった。

次に、MPH内服後とPLA内服後のADHDにおける右Ch 10のoxyHb濃度の変化を比較した。その結果、MPH内服後に有意な変化を認めた。

D. 考察

健常成人を対象に、Odd ball 課題遂行時にfMRI解析を実施した検討においては、両側前頭前野、補足運動野、帯状回、下頭頂葉、側頭葉、尾状核、海馬、小脳と注意機能の関連が報告されている。今回のfNIRSにおいては、計測対象は大脳皮質の外背側部に限られているが、上記脳領域のうち、定型発達児において右中・下前頭回、角回に活性を認めた。右中・下前頭回は注意機能を含む、実行機能関連領域とされ、Odd ball 課題遂行時に健常成人を対象とした多くのfMRI研究において、右前頭前野と角回が、注意機能の中核であると報告されている。以上から、fNIRSを用いた本解析系は、定型発達児の注意機能関連領域である前頭前野と角回の機能を鋭敏に抽出可能な実験系と考えられる。

ADHD児においては、治療薬内服前に

は右前頭前野と角回の機能は低下していた。したがって、ADHDの注意機能不全に右前頭前野と角回が関連すると考えられた。

MPH内服後の脳機能変化については、MPH内服後に右中・下前頭回の脳機能が改善したが、角回については改善しなかった。右中・下前頭回における脳機能の正常化については、対照群とMPH内服後のADHD群の比較、MPHとPLA内服後のいずれの比較条件においても統計学的に頑健な結果を示し、行動指標と比較して安定した指標であると考えられた。

MPH内服後に角回（頭頂葉）の脳機能変化を認めなかった点については、薬理学的にMPHのモノアミントランスポーターの親和性の違いにより推測可能である。MPHは、ノルアドレナリン系（NA）ドーパミン系（DA）のいずれにも作用するとされる。しかし、MPHはDAトランスポーターにおける親和性は高く、ノルアドレナリントランスポーターに対しては親和性が低い。このことから、MPH内服後における右前頭前野の賦活は、DAシステムが関与する前頭前野と腹側被蓋野を結ぶ「mesocortical pathway」において、MPHのドパミントランスポーターの親和性上昇を反映すると考えられる。一方で、角回における賦活の欠如は、頭頂葉（角回）と青班核を結ぶ「Locus Coeruleus noradrenergic system」に対する親和性の変化がもたらされなかったためと推測され

る。

本研究は、6歳の児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

本研究は、6歳を含むADHD児に対し、注意機能に関与する脳機能変化を検証する目的で、脳機能イメージング解析を実施した初めての報告である。我々の先行研究に続き、本解析系の解析離脱率は0%であり、小児の発達障害の脳機能研究手法として、fNIRSは優れた手法であることが再確認された。

今後の課題として、本解析系がADHD児のもう一つの治療薬であるアトモキセチンの薬理効果の検証に適応可能であるかどうかを検証する必要がある。また、注意機能障害を有する他の精神疾病や健常児との鑑別手法としての有用性も期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Nagashima M, Dan I, Monden Y, Dan H, Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi M Y, Watanabe E, Yamagata T. Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using

- fNIRS. *Neurophotonic*s. 2014; in press
- [2] Byun KG, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *NeuroImage*. 2014; in press
- [3] Matsui M, Homae F, Tsuzuki D, Watanabe H, Katagiri M, Uda S, Nakashima M, Dan I, Taga G. Referential framework for transcranial anatomical correspondence for fNIRS based on manually traced sulci and gyri of an infant brain. *Neuroscience Research*. 2014; in press.
- [4] Tsuzuki D, Dan I. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *NeuroImage*. 2014; 85(1), 92-103.
- [5] Dan H, Dan I, Sano T, Kyutoku Y, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy. *Brain and Language*. 2013; 126, 208-216.

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の開発を行ってきた。昨年度に引き続き、今年度は施設間差補正も視野にいた統計解析を行った。その結果、シンプルな指標を用いても異なる施設の統合失調症患者を ROC 解析にて AUC0.77-0.87 程度で判別することができた。

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。一昨

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。そして、昨年度は共同研究者の山下らとともに SPM のプラグイン（拡張プログラム）である iVAC を開発し、その結果をもとに判別分析を行った。今年度はさらにソフトウェアの汎用化のために、より多いデータセットで、施設間差を考慮した検討を行った。

B. 研究方法

(1) 統合失調症の関心領域の再作成

統合失調症の判別のためには、関心領域の作成が非常に重要である。一般的な関心領域の作成のためには、被験者数が多い方が好ましい。また、施設間差をこえても認められる領域である必要がある。このために東京大学および大阪大学のデータセットから統合失調症患者 55 名、そして年齢・性別を合致させた健常者 55 名に対して VBM を用いて灰白質を抽出し、群間比較を行い、その結果から関心領域を設定した。

(2) iVAC を用いた Z-score の算出

iVAC (individual Voxel-based morphometry Adjusting Covariates) は共同研究者の山下らとともに開発した年齢や性別などの共変量を調節したうえで正常範囲からの逸脱度を

z-score として算出する SPM のプラグイン（拡張プログラム）である。方法 (1) で用いたデータセットから健常者ノーマルデータベースを作成し、方法 (1) とは異なる統合失調症患者 55 名と年齢・性別が合致する健常者 55 名に対してこの iVAC を用いて各個人の Severity および Extent を算出した。Severity および Extent は以下のように定義される。

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

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

この結果を元に ROC 解析を行い、正診率を検討した。

C. 研究結果

(1) 対象者の属性

対象者の属性を表 1 に示す。Dataset A はノーマルデータベースおよび ROI 作成に用いたデータセット、Dataset B は ROC 解析に用いたデータセットである。診断ソフトウェアが有用なのは発症間もない頃であることから、20 代～30 代の年齢層を解析の対象とした。

		東大		阪大	
Patient		n	age	n	Age
Dataset A	Female	19	29.32	32	30.16
	Male	25	29.28	19	30.32
Dataset B	Female	19	29.42	32	30.44
	Male	25	29.48	19	30.32

Control		東大		阪大	
Dataset A		n	age	n	Age
Dataset A	Female	19	29.16	32	30.44
	Male	25	29.28	19	30.68
Dataset B	Female	19	29.47	32	30.44
	Male	25	29.44	19	30.68

表 1 対象者の属性

(2) 関心領域

方法(1)のデータセットで統合失調症と健常者を、SPM8 を用いて群間比較した結果 ($p < 0.05$, with multiple comparison) から得られた関心領域を図 1 に示す。これまでの報告と同様に、前頭葉内側面、上側頭回を中心とした領域が抽出された。

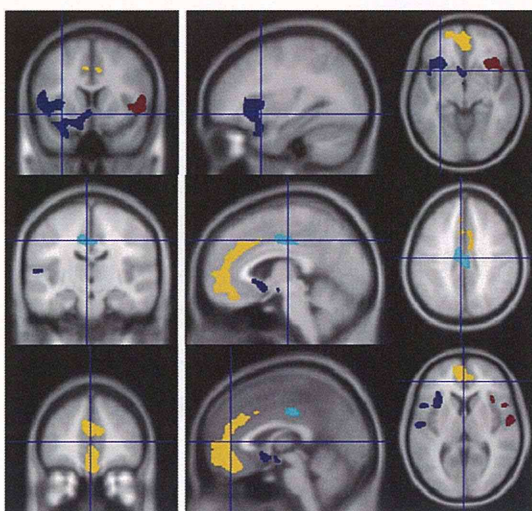


図 1 統合失調症の関心領域

(3) ROC 解析

東京大学、大阪大学のデータをもとに行った ROC 解析の結果を図 2, 3 に示す。

Severity と Extent では Extent が判別能が高く、東京大学のデータセットでは、AUC 0.87 (95%信頼区間: 0.80-0.95), 感度 88.4%, 特異度 73.2% であり、大阪大学のデータセットでは、AUC 0.77 (95%信頼区間: 0.68-0.88), 感度 70.0%, 特異度 70.5% であった。

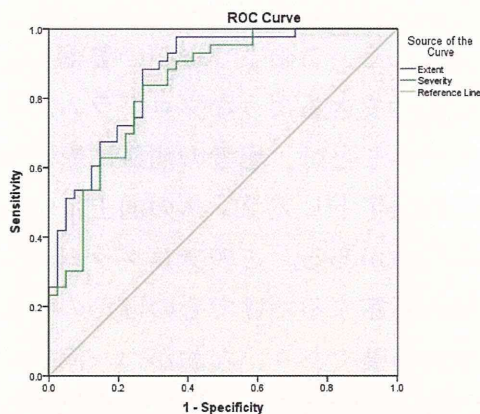


図 2 東京大学のデータの ROC 解析結果

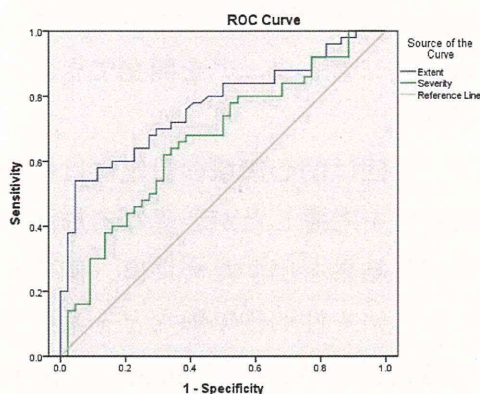


図 3 大阪大学のデータの ROC 解析結果

D. 考察

今回、我々はより大きなデータセットを用いることでより普遍的な日本人の 20-30 代の統合失調症の関心領域を求めることを試みた。その結果、MRI 画像を用いることで一定の程度で健常者と統合失調症患者の判別をすることができることが確認された。さらに、Severity よりも

Extentの方が判別能は高いことが示された。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。また、統合失調症の特徴のひとつに病識に乏しいことがあげられる。このような脳の萎縮を客観的に表示できるようなプログラムが普及していくことは、患者の病識に影響を与え、治療アドヒアランスの向上につながる可能性がある。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ソフトウェアを開発できたと考えられる。

なお、今回は関心領域の設定には性差や施設間差を考慮したが、異なる施設で信頼される結果を出すためには、個々人の解析において性別や年齢などを共変量として調整することが必要である。iVACにはこの機能も備わっていることから、今後はそれらの共変量の調整を行った結果での解析も行い、より臨床で使いやすいものにしていく予定である。

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。今後は精度をさらに高めていき、臨床場面で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] Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. (2014) Correlation between both Morphologic and Functional Changes and Anxiety in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 38(3-4):153-160.
- [2] Shiratori Y, Tachikawa H, Nemoto K, Endo G, Aiba M, Matsui Y, Asada T. (2014) Network analysis for motives in suicide cases: A cross-sectional study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 68(4):299-307. doi: 10.1111/pcn.12132.

【邦文雑誌】

- [3] 太田 深秀, 佐藤 典子, 石川 正憲, 堀 弘明, 篠山 大明, 服部 功太郎, 寺石 俊也, 大部 聡子, 中田 安弘, 根本 清貴, 守口 善也, 橋本 亮太, 功刀 浩. (2013) MRIによる女性統合失調症患者と女性健常群との判別分析. *精神神経学雑誌* 115:1171-1177.
- [4] 根本 清貴. (2013) 画像統計解析法 (MRI および PET/SPECT) の基礎. *老年精神医学雑誌* 24:399-406.
- [5] 根本 清貴. (2013) VBM の利点と問題点. *精神科* 22:401-404

2. 学会発表

【国際学会】

- [1] Nemoto K, Tamura M, Kato M, Matsuda H, Arai T, Soya H, Asada T. Mild intensity exercise regimen

preserves cerebral perfusion in precuneus and prefrontal in the elderly. Alzheimer's Association International Conference 2013 Boston, U.S.A., 2013.07.

- [2] Nemoto K, Yamashita F, Ohnishi T, Yamasue H, Yahata N, Takahashi T, Fukunaga M, Ohi K, Hashimoto R, Suzuki M, Kasai K, Asada T. Developing a computer aided diagnosis tool of schizophrenia using voxel-based morphometry. 11th World Congress of Biological Psychiatry Kyoto, Japan, 2013.06.

【シンポジウム・招待講演】

- [3] 根本清貴. Voxel-based morphometry: 原理と多施設データを用いた解析. 第41回日本磁気共鳴医学会大会, 徳島, 2013.09.
- [4] 根本清貴, 笠井清登. 精神疾患のMRI 構造画像研究: 意義と voxel-based morphometry 入門. Neuro2013, 京都, 2013.06.

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 石井礼花（東京大学医学部附属病院 精神神経科・助教）

研究要旨

成人の NIRS 検査の適応については、繰り返し検査の妥当性が検証されているが、子どもの NIRS 検査については、まだ繰り返し検査の妥当性の検証は行われていない。そこで、今回我々は、定型発達児の NIRS 計測の繰り返し測定の妥当性を検討した。さらに、NIRS 検査によって、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 の継続内服後の効果を予測できるかどうかの検証を、4~8 週後、および 1 年後の治療において検討した。

A. 研究目的

小児において NIRS は、その安全性、簡便性から、有用な役割を果たすと考えられ、小児を対象とした研究も多く行われている (Weber 2007, Kawakubo 2011, Monden 2012)。成人においては、NIRS でよく用いられる VFT 課題の test retest reliability について報告されてきた (Watanabe et al., 2001, Kono et al., 2007, Schckelmann et al., 2008, Kakimoto et al., 2009)。しかしながら、小児の NIRS の VFT 課題の test retest reliability について報告はない。そのため、今回、NIRS 検査を今後小児に適応させていくために、定型発達児の語流暢性課題 (VFT) を用いた NIRS 検査において繰り返し測定の妥当性を検討した (研究 1)。

次に、NIRS 検査を小児の疾患に適応して、臨床試験を行った。注意欠如多動性障害 ADHD は発達の水準に不相応で適応の問題をもたらす不注意や多動性又は衝動性行動を特徴とする障害で、小児期に多く認められる (2.5%) 代表的な精神疾患である。成人期にも約 30%に症状が継続する事が報告され、適切な時期に適切な治療選択を行う必要性が指摘されている。米国児童青年精神医学会の ADHD の診断と治療に関する臨床指針では、心理社会的治療と薬物療法を推奨している。本邦では、心理社会的治療を行ったうえで、効果が不十分な場合に薬物治療を行うアルゴリズムを推奨している。塩酸メチルフェニデート (MPH) は 30 年以上の臨床成績とエビデンスが重ねられており、

ADHD 児の 70%に効果的との高い有効性が示されている。一方、副作用として、食欲低下による長期内服後の低身長や、中枢刺激薬であることから思春期以降の薬物乱用の危険性が問題となっている。

そこで、我々は2013年度、未服薬 ADHD 小児を対象に、MPH の単回内服後 NIRS 検査によって、4~8 週間後、また 1 年後の MPH 内服の効果を予測できるかを検証する目的で研究を行なった (研究 2)。

研究 1

B. 研究方法

新聞広告、および HP でよびかけた定型発達児 (6~12 歳) 33 名に WISC-IV、MINI-KIDS、CBCL、ADHD-RS、SRS を行い、WISC-IVIQ80 以下、MINI-KIDS で精神疾患が診断されたもの、ADHD-RS、CBCLT スコアがカットオフ以上のものを除外した。そのうえで、T1、T2、T3、T4 すべてに参加した 24 名を対象とした。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、書面にて説明を行った上で、書面にて同意を得た。

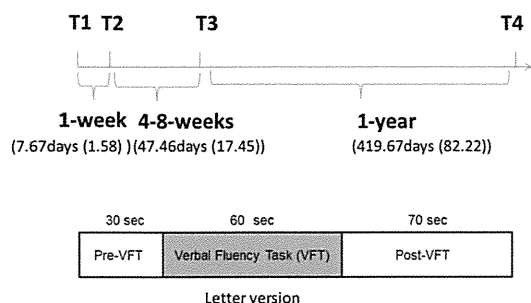


Figure1. 研究デザイン

＜手続き＞初回 (T1) 1 週間後 (T2) と 4~8 週間後 (T3)、1 年後 (T4) に NIRS 検査を実施した (Fig. 1)。

＜腑活課題＞語流暢性課題 (VFT) を用いた。

＜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 (ROI) (左右半球) を設定し、VFT 遂行中の平均酸素化ヘモグロビン ([oxy-Hb]) 変化量について、被験者内要因を時間 (ベースライン、1 週間後、4~8 週間後、1 年後)、半球 (右半球、左半球) 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

課題成績の結果は T1 で 8.25 (SD : 3.97) T2 で 8.54 (SD:3.74) T3 で 8.00 (SD:3.30) T4 で 8.54 (SD:4.15) と有意な差がなかった。反復測定分散分析の結果では、時間×半球の交互作用は有意とならず、時間よっての [Oxy-Hb] の有意な変化は、認められなかった。

左右の ROI を用いた級内相関の結果において 4~8 週間間隔で左半球で級内相関係数 $\rho = .7369, p = .0009$ と有意に級内相関があり、繰り返し測定の信頼性があると考えられた。また 1 年後の測定では、右半球では、級内相関係数 $\rho = 0.6595, p = 0.0056$ 、左半球では、級内相関係数 $\rho = 0.6977, p = 0.0025$ で繰り返し測定の信頼性があると考えられた。また、1 チャンネルごとに級内相関をみた結果では、有意な CH 数は、1 週間間隔で 3 (CH7,21,24、級内相関係数 $\rho = 0.02333-0.0457, p = 0.5540-0.6111$)、4~8 週間間隔で 10 (CH4, 5, 7, 8, 9, 13, 17, 21, 22, 24、級内相関係数 $\rho = 0.000-0.0453, p = 0.5603-0.8389$)、1 年間隔で 13 (CH4, 6, 8, 10, 11, 13, 15, 18, 19, 20, 22, 23, 24、級内相関係数 $\rho = 0.5232-0.7831, p = 0.0003-0.043$) と間隔が長くなるほど増えていた。しかし、共通

したチャンネルは CH24 のみであった。

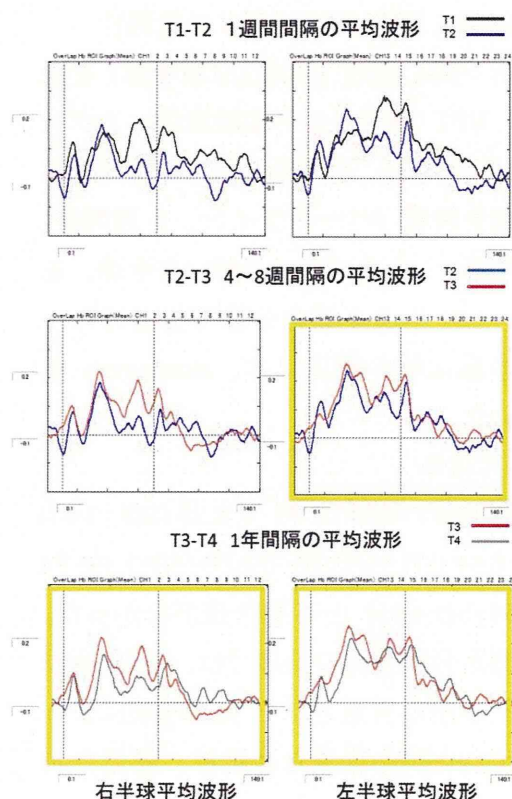


Figure2. T1-T2, T2-T3, T3-T4

における平均波形

D. 考察

先行研究では、成人のものしかまだないが、1週間間隔の再現性をみたものとしては、Konoによる有意に賦活しているチャンネルをROIとして検討したもの、Schckelmannによる3週間と1年間の間隔で1chごとで検討したもの、Kakimotoによる2か月の間隔ですべてのチャンネルの平均値で検討したものが、いずれもROIを定めて再現性があるという報告である。

今回の我々の検討においても、ROIを定めた場合には、ANOVAでは有意な差がなく、また、4-8週後には左半球で、1年後には両半球での繰り返し測定の信頼性が高いという結果であった。これは、成長によって脳の大きさに変化が出ることや、

チャンネルの位置がプローブのつけ方で変化することなども関連し、一チャンネルごとよりもROIの平均値での繰り返し測定の信頼性が高いと考えられた。

結論としては、ROIを定めた繰り返し測定は小児においても成人と同じように信頼性が高く、臨床的な検査への応用への可能性が示唆された。

研究2

B. 研究方法

<対象者>児童精神科医によりADHDと診断されたADHD患児21名を対象とした。診断には、DSM-IVを用いた。ADHD患者は全員いままで未服薬であった。ADHD-RSにてADHD症状の評価、MINI-KIDSにて合併症の評価がされ、IQの評価には、WISC-IIIが用いられた。本研究は、東京大学医学部臨床試験審査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。

<研究デザイン>2重盲検、クロスオーバー、偽薬コントロールランダム化比較試験のデザインで施行した (Fig. 3)。

まずベースラインアセスメントで、薬を内服しない状態で、NIRS検査、1週間後、単回内服 (MPH か偽薬) 後にNIRS検査、さらに1週間後単回内服 (MPH か偽薬) 後にNIRS検査、その後、4-8週間MPHを継続内服してCGI-Sスコアを医師が評価した。さらに1年間MPHの内服が行えた14名のADHD患児について、1年間フォローアップし、1年後にCGI-Sスコアを評価した。

<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。



Figure.3 MPH 効果予測臨床試験
デザイン

<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 (右 inferior frontal cortex (IFC) と左 IFC : Fig. 5) を設定し、SST 遂行中の平均酸素化ヘモグロビン ([oxy-Hb]) を解析した。ベースラインアセスメントの[oxy-Hb]、および、単回内服後とベースラインアセスメントでのとの差分 Δ [oxy-Hb] を NIRS 信号として用いた。ステップワイズ重回帰分析を、4 から 8 週間後もしくは 1 年後の CGI-S スコアを従属因子として、また、左右 IFC のベースラインアセスメントの[oxy-Hb]、単回内服後とベースラインアセスメントでのとの差分 Δ [oxy-Hb] また、臨床指標 (MPH 薬量、ADHD-RS-IV スコア、(“不注意” “多動衝動性” サブスコア、総スコア)、CBCL スコア (“内向き” “外向き” サブスコアと総スコア)、SST 課題成績、IQ、年齢、性別を独立因子として施行した。

C. 研究結果

ステップワイズ重回帰分析によって、単回内服とベースラインアセスメントの NIRS 信号の差分 Δ [oxy-Hb] (LIFC) のみが 4~8 週内服後の CGI-S と有意に関連した ($R = 0.519$, $p = 0.0160$, $\beta = 0.519$, 95%CI = -4.680—5.440; Fig. 4)。1 年以内服後の CGI-S も単回内服とベースラインアセスメントの NIRS 信号の差分 Δ [oxy-Hb] (LIFC) のみが関連した ($R = 0.716$, $p = 0.0040$, $\beta = -0.716$, 95%CI = -6.527—1.562)。

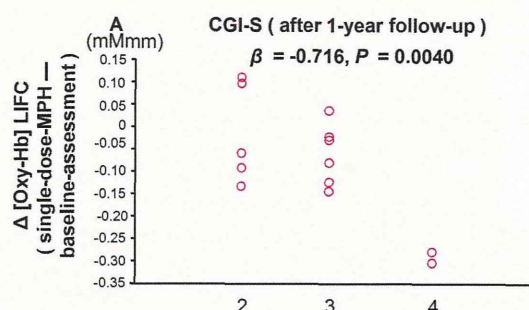


Figure.4 CGI-S と Δ [Oxy-Hb]の相関

D. 考察

4~8 週 MPH 内服後の臨床評価および 1 年以内服後の臨床評価両方が、単回内服後とベースラインアセスメントの NIRS 信号の差分と相関した。単回内服で NIRS 信号が高くなる患者ほど、効果が高く得られるという結果であり、この結果は、継続内服前に NIRS 検査を単回内服を行って継続内服後の効果を予測できる可能性を示唆した。偽薬コントロールしたランダム化比較試験において、このような結果を得られたことは信頼性が高いと考えられた。

E. 結論

研究 1 より定型発達児の VFT を用いた NIRS 検査の繰り返し測定において、ROI を定め、期間をあけて行った場合の信頼

性が明らかになった。この結果によって子どもに適応する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4~8 週後と1年後という長期の MPH 服用の効果が、単回内服後の NIRS 信号によって予測できる可能性が示された。この結果により、今後、臨床場面において、MPH が必要となる患者かどうかを見極めるために有用な客観的指標となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y; on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. (Ishii-Takahashi A) Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*. 2014;15:85:498-507.
- [2] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kono T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2014;85:1:508-17.
- [3] Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kasai K,

Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage Clin*. 2013;26;4:53-63

[4] Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Yokoyama K, Kano Y, Kamio Y. A cognitive-behavioral intervention for emotion regulation in adults with high-functioning autism spectrum disorders: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14:231, 2013

[5] 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(2-3):459-67, 2013.

[6] Saito Y, Suga M, Tochigi M, Abe O, Yahata N, Kawakubo Y, Liu X, Kawamura Y, Sasaki T, Kasai K, Yamasue H. Neural correlate of autistic-like traits and a common allele in the oxytocin receptor gene. *Soc Cogn Affect Neurosci*. In press.

[7] Kuwabara H, Yamasue H, Koike S, Inoue H, Kawakubo Y, Kuroda M, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Kano Y, Kasai K. Altered Metabolites in the Plasma of Autism Spectrum Disorder: A Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectroscopy Study. *PLoS One*. 2013 Sep 18;8(9):e73814. doi: 10.1371/journal.pone.0073814.