

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））  
分担研究報告書

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-、MINI-KIDS、CBCL、ADHD-RS、SRS を行い、WISC- IQ80 以下、MINI-KIDS で精神疾患が診断されたもの、ADHD-RS、CBCL 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。

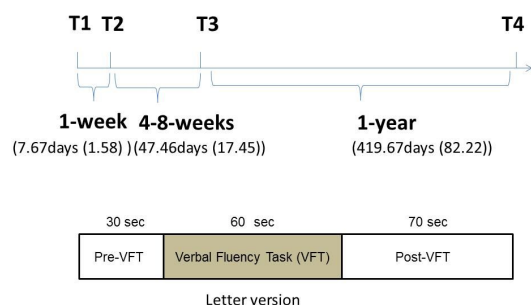


Figure1. 研究デザイン

< 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、時間によつての [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。

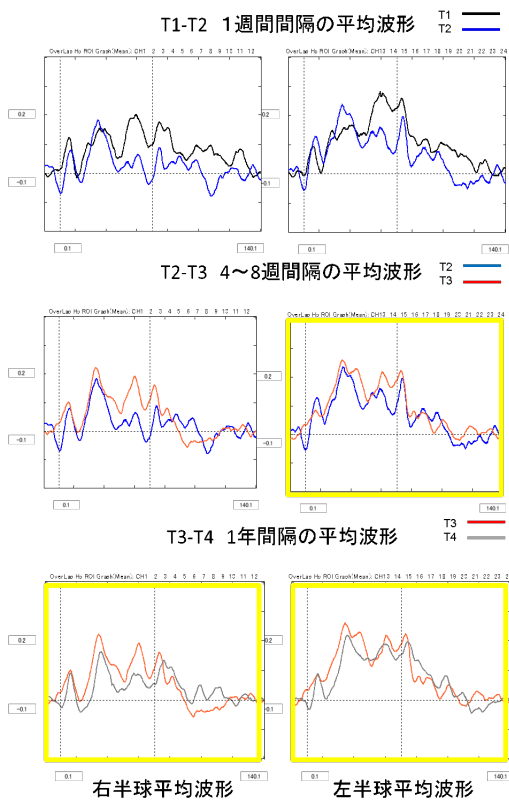


Figure2. T1-T2, T2-T3, T3-T4  
における平均波形

#### 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- 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  $\Delta$ [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  $\Delta$ [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  $\Delta$ [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  $\Delta$ [oxy-Hb] (LIFC) のみが関連した ( $R = 0.716, p = 0.0040, \beta = -0.716, 95\%CI = -6.527-1.562$ )。

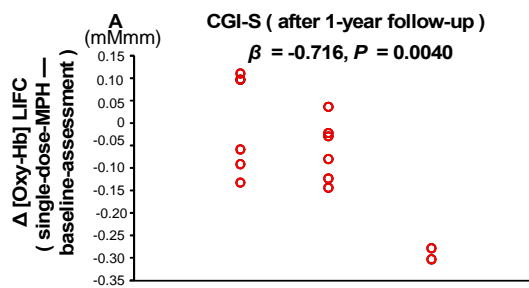


Figure.4 CGI-S と [Oxy-Hb]の相関

### 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.

【邦文雑誌】

- [8] 石井礼花 「Multimodal imaging from Infancy to adolescence illustrating typical and atypical brain development」日本生物学的精神医学会誌 2014 in press

2.学会発表

- [9] Ishii-Takahashi A. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. The second Asian ADHD congress, Tokyo Japan. March 2014
- [10] Kawakubo Y. Impaired prefrontal activation in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. The 2nd Asian Congress on ADHD, Tokyo, Japan, March 2014
- [11] Ishii-Takahashi A. The long-term effect of methylphenidate on brain function of ADHD children after wash-out. The world federation of biological psychiatry, Kyoto Japan. June 2013. Symposium
- [12] Kuroda M, Kawakubo Y, Kuwabara H, Kano Y, Kamio Y. A Randomized Controlled Trial of a Cognitive-Behavioral Intervention for Emotion Regulation in Adults with High-functioning Autism Spectrum Disorders. Autism-Europe International Congresses, Budapest, Hungary, 26-28 Sep 2013.
- [13] 桑原斉, 川久保友紀, 金生由紀子 . 精神医学の臨床研究における発達の側面 . 第 54 回児童青年精神医学会 , 2013 年 10 月 10 日 . 札幌 . シンポジウム

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし