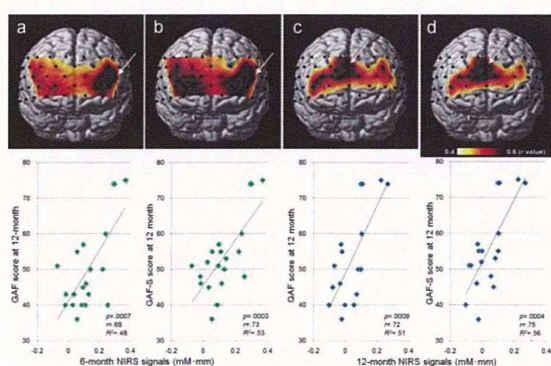
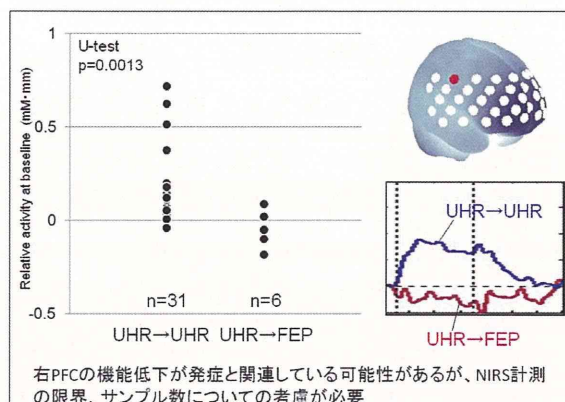


Psychosis) 群、UHR 群合わせて約 100 名の Baseline の NIRS を測定し、3 カ月毎の短期的な転帰について、フォローアップ計測で縦断的検討を行った。

FEP の NIRS の縦断的検討においては、(1)最初の NIRS 信号が 3 カ月後の GAF (全般的機能評価) 改善度を予測する可能性が示唆され、(2)約 12 カ月後に NIRS 信号が統合失調症の典型信号変化として指摘されてきたパターンに近づき、Takizawa et al (2008) と同様に前頭部における GAF との有意な相関を認めた。



UHR 及び FEP の転帰を検討した結果、全体としては縦断調査エントリー 6 ヶ月後・12 ヶ月後の重症度や機能レベルは回復傾向にあったが、6 ヶ月後では 7.1% (2/27 名)、12 ヶ月後では 8.0% (2/24 名)、24 ヶ月後では 35.3% (6/17 名) の UHR において、精神病エピソードの基準を満たした状態に移行していることを明らかにした。このうち、NIRS 検査に協力の得られた者についての検討では、UHR 群において、初回 NIRS 測定後に発症した患者群 (N=6) では、発症していない群 (N=31) と比べて、初回 NIRS 信号の右前頭前野の一部で賦活が小さい傾向が認められた。



右PFCの機能低下が発症と関連している可能性があるが、NIRS計測の限界、サンプル数についての考慮が必要

MRI では、2010 年に自閉症スペクトラム障害 (ASD) 当事者や慢性期の統合失調症で体積が減少していると報告した下前頭回について、さらに 20 名の UHR 群と 20 名の初発統合失調症群、およびそれぞれの健常対照 20 名ずつの合計 80 名で検討し、関係妄想などの対人的な推論や意味付けの障害に関与すると考えられる下前頭回の灰白質体積減少が、病初期や更には UHR の時点から存在し、しかも慢性期とは異なり下前頭回の三角部に局限していることを示した。また、これらの対象の一部に施行した語意判別の課題施行中にも、さらには他者の感情の理解を要する課題を施行中にも functional-MRI での脳活動の低下を UHR 群と統合失調症群の両方で認めた。

ERP では、2008 年から UHR 群と初発統合失調症 (FES) 群、健常群を対象にミスマッチ陰性電位 (MMN) の測定を開始した。2011 年の段階では、Duration MMN において UHR 群が健常群よりも振幅が有意に小さかった。Frequency MMN 振幅は 3 群間で有意差を認めなかった。

神経心理検査 (BACS) では、病期横断的に行った検討では、言語性記憶、運動速度、注意と情報処理速度で病期の進行に伴う認知機能の低下を認めた。特にこれらのドメインで精神病発症リスク (UHR) 群 (1b

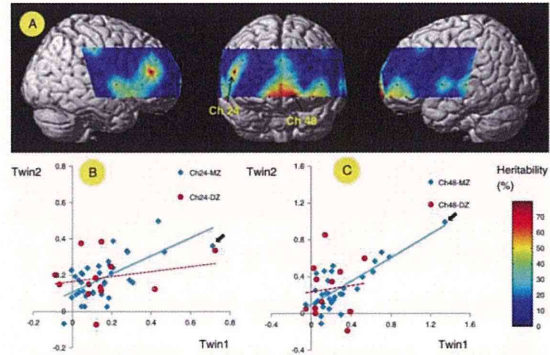
期) で既に健常者と比較して低下が認められたことは、精神病発症リスクの初期のスクリーニングに有用である可能性を示唆する。

また縦断検討例に対して行った解析では、UHR 群、FEP 群の 0 ヶ月と 6 ヶ月で、診断の主効果のみを認め検査時期の交互作用を認めなかったものの、追跡期間中に UHR 群から FEP 群へ移行した症例で、認知機能の低下を認めた。また追跡開始時の注意機能や実行機能がその後の機能改善と関連を示した。この結果は、BACS で評価される認知機能が発症や予後予測因子となる可能性を示唆する。

MEG では、MEG では健常者 37 名と慢性期統合失調症 37 名を対象とし、統合失調症群で左右両側性の duration MMN の振幅減衰を認めたが、frequency MMN では認めなかった。D 型セリンの群間比較を行い、慢性期統合失調症で有意な低下を認めたが、MMN と D 型セリンの間の有意な相関は見いだせなかった。

4. 健常双生児における遺伝性の検討

健常な 38 組の一卵性双生児、13 組の二卵性双生児を対象として、先進医療検査で用いられている賦活課題の遺伝的影響を検討した結果、左前頭極と右背外側前頭前野の脳血流変化に 70%前後の遺伝寄与率が推定された。



D. 考察

気分障害圏においては、NIRS 信号パターンが MDD と BP との鑑別診断補助に一定の有用性があることが再現された。先行研究よりも一致率が下がった理由として、先進医療の開始によって、対象となった患者群の質の変化に伴う異種性の問題が一つ考えられる。MDD との DSM 診断を受けながら、NIRS 信号としては一致しなかった群の臨床評価の特徴も今後検討していく必要がある。

気分障害においては、先進医療で NIRS 検査を受けた時点で大うつ病性障害と診断され、その 1.5 年後までに双極性障害と診断変更された症例においては、初回の NIRS 波形の重心値が後盤となり、極性障害の診断が確定している患者がうつ状態において示すのと同様の波形パターンを双極性障害の診断が確定する以前から示すことが示唆された。

統合失調症圏において、横断的な検討ではあるが、病期の進行とともに NIRS 信号の低下が進行しており、重症度の客観的指標として利用できる可能性が示唆された。また、縦断的な検討で、病初期の NIRS 信号が 3 ヶ月後の予後を予測する可能性が示唆された。

精神病圏についての検討では、UHR の

うち、統合失調症を発症した症例では、調査 0 ヶ月時の右背外側前頭前野の NIRS 信号が小さく、発症予測の指標として有用である可能性が示唆された。

双生児研究の手法により、前頭葉の NIRS 信号の一部に高い遺伝性が認められ、気分障害や精神病圏で指摘されてきた前頭葉課題中の NIRS 信号の異常は部分的に遺伝的に規定され、精神疾患のエンドフェノタイプの候補となることが示唆された。また NIRS はその後の統合失調症発症や双極性障害への診断変更を予測するバイオマーカーとして利用でき、単独または MRI、ERP、MEG や神経心理学的検査と組み合わせることで、精神疾患の早期診断の補助として有用なツールとなりうる可能性が示唆された。

E. 結論

気分障害圏、統合失調症圏の転帰調査により、NIRS 信号がその後の社会機能、発症、診断変更を予測できる可能性が明らかになった。NIRS 信号の一部には遺伝性があることがわかり、臨床的に症状を呈する以前から精神疾患発症リスクを反映するエンドフェノタイプの候補となりうる。

UHR 群の中で統合失調症の発症リスクがより高い者の選別や、大うつ病性障害と双極性障害の鑑別が実現すれば、早期の適切な介入や治療につながる。しかし予後予測の成果は予備的な検討に留まっているため、今後も継続して転帰時の NIRS 測定と臨床評価を行い、36 か月転帰、54 か月転帰など、より長期にわたり、より多くの症例で臨床転帰の追跡していく必要がある。

F. 健康危険情報:

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】 [19 件]

- [1] Suga M, Uetsuki M, Takizawa R, Araki T, Kasai T. Phonological fluency is uniquely impaired in Japanese-speaking schizophrenia patients: Confirmation study. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65(7):672-675.
- [2] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa T, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kasai K. Developmental Changes of Prefrontal Activation in Humans: A Near-Infrared Spectroscopy Study of Preschool Children and Adults. *PLoS ONE.* 2011,6(10): e25944.
- [3] Arai M, Koike S, Osima N, Takizawa R, Araki T, Miyashita M, Nishida A, Miyata T, Kasai K, Itokawa M. Idiopathic carbonyl stress in a drug-naive case of at risk mental state. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2011, 65(6):606-607.
- [4] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K: Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res.* 2011, 132(1):54-61.

- [5] Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Marumo K, Kinou M, Kawakubo Y, Rogers MA, Kasai K. Association between severe dorsolateral prefrontal dysfunction during random number generation and earlier onset in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2011, 122(8):1533-40.
- [6] Nishimura Y, Takizawa R, Muroi M, Marumo K, Kinou M, Kasai K. Prefrontal cortex activity during response inhibition associated with excitement symptoms in schizophrenia. *Brain Res*. 2011, 1370:194-203.
- [7] Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Nishimura Y, Yamasaki S, Takizawa R, Yahata N, Araki T, Yamasue H, Kasai K. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: The Integrative Neuroimaging studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention (IN-STEP) project. *Schizophr Res*. 2013, 143(1):116-124.
- [8] 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. *Soc Neurosci*. 2013 Dec 3. [Epub ahead of print]
- [9] Takizawa R, Nishimura Y, Yamasue H, Kasai K. Anxiety and Performance: The Disparate Roles of Prefrontal Subregions under Maintained Psychological Stress. *Cereb Cortex*. 2013 Feb 20. [Epub ahead of print]
- [10] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y; Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage*. 2014 Jan 15; 85 Pt 1:498-507.
- [11] Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kinou M, Tochigi M, Nishida N, Tokunaga K, Eguchi S, Yamasaki S, Natsubori T, Iwashiro N, Inoue H, Takano Y, Takei K, Suga M, Yamasue H, Matsubayashi J, Kohata K, Shimojo C, Okuhata S, 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 Jan 15; 85 Pt 1:508-17.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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】 [16 件]
 分担研究者が共著に入っている論文 (14 件)
 + 分担研究者は入っていないが、与えられた研究課題に関連する論文 (2 件)

- [20] 滝沢龍、笠井清登、福田正人. ヒト前頭前野の発達と進化. 日本生物学的精神医学会誌. 2012. 23(1): 41-46.
- [21] 糸川昌成、新井誠、小池進介、滝沢龍、市川智恵、宮下光弘、吉川武男、宮田敏男、笠井清登、岡崎祐士. 脳科学研究から見えてきた統合失調症の病態および治療と予防の展開. 精神医学. 2011. 53(12): 1195-1200.
- [22] 里村嘉弘、滝沢龍、笠井清登. うつ状態と光トポグラフィー (NIRS). 治療. 2011. 93(12):2437-2442.
- [23] 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ピー (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. 2011. 28(10): 1822-1826.
- [24] 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. 2011. 23(3): 43-50.
- [25] 滝沢龍、笠井清登、福田正人. 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. 2011. 53: 383-392.
- [26] 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. 2010. 16(5): 448-456.
- [27] 滝沢龍、笠井清登、福田正人. 自分自身を変えるところと脳 - 一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.
- [28] 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. 2011. 29: 825-827.
- [29] 小池進介・滝沢龍・西村幸香・高野洋輔・岩白訓周・里村嘉弘・管心・荒木剛・笠井清登. 発症リスクの高い状態患者における不適正な血液動態学的反応 (Inappropriate hemodynamic response in the individuals with at-risk mental state). 日本生物学的精神医学会誌. 2012. 23(1): 61-69.
- [30] 西村幸香. 精神科領域における NIRS の臨床応用. 認知神経科学. 2012. 14(3):183-189.
- [31] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・笠井清登. うつ病の診断補助ツールとしての NIRS. 特集:『うつ病を「客観的に」診断するとは? - どこからが病気か -』 精神科. 2013. 22(3): 250-258.
- [32] 西村幸香. 20. 脳画像診断/近赤外線スペクトロスコーピー (脳画像検査の実用化). 特集: 精神保健・医療・福祉の今がわかるキーワード 126. 精神科臨床サービス. 2013. 13(2): 186-187.

- [33] 大溪俊幸・西村幸香・樋口智江・安井巨子・内山智恵・高橋克昌・高柳陽一郎・中北真由美・岡田直大・湯本洋介・杉田伶奈・福田正人. 光トポグラフィー検査による精神疾患の鑑別診断補助. 臨床病理レビュー (印刷中)
- [34] 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. 2013. 23(4): 397-404.
- [35] 小池進介. 統合失調症. 特集I. NIRSの臨床応用. 精神科. 2013. 23(4): 414-420.

【書籍】

- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 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、2012.
- [39] 福田正人 監修『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 2011.
- [40] 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ピーは有力か? 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.
- [41] 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 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

[45] 西村幸香. 第5章 脳機能画像 (NIRS) . 1) 原理・検査法・得られるデータ. 精神疾患の脳画像ケースカンファレンスー診断と治療へのアプローチ. 中山書店 (印刷中)

[46] 西村幸香. 第9章 保険診療と先進医療のルール. 精神疾患の脳画像ケースカンファレンスー診断と治療へのアプローチ. 中山書店 (印刷中)

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
- [10] Koike S, Satomura Y, Nishimura Y, Takano Y, Iwashiro N, Suga M, Takizawa R, Araki T, Kasai K. Longitudinal hemodynamic changes and prediction of functional outcome in at-risk mental state and first-episode psychosis. Third Schizophrenia International Research Society Conference, Florence, Italy, 4/2012
- [11] 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
- [12] 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
- [13] 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
- [14] 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)
- [15] 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)
- [16] 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)
- [17] 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)
- [18] 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)
- [19] 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
- [20] 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
- [21] 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。
- [22] 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ー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。
- [23] 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ーピー (NIRS) の実用化。ー先進医療「うつ症状の鑑別診断補助」。第29回日本心身症研

- 研究会. 2011年9月14日. 東京.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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
- [28] 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ーピー (NIRS) の実用化. — 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.
- [29] 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ー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
- [30] 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
- [31] 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
- [32] 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ー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
- [33] 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
- [34] 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
- [35] 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
- [36] 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
- [37] 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
- [38] 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。
- [39] 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。
- [40] 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。
- [41] 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。
- [42] 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イ特徴量の差異。第33回日本生物学的精神医学会。2011年5月22日。東京。
- [43] 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。
- [44] 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.
- [45] 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ーピィ波形と症状・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.
- [46] 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)
- [47] 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)
- [48] 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)
- [49] 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)
- [50] 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)
- [51] 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
- [52] 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
- [53] 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 回認知神経科学学会学術集会、東京、2012 年 9 月 30 日
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] 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
- [57] 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)
- [58] 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应用できるのか、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
- [59] 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
- [60] 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)
- [61] 里村嘉弘・滝沢龍・西村幸香・小池進介・笠井清登. 光トポグラフィー検査の現状：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)
- [62] 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
- [63] 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)
- [64] 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）

- [65] 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ープ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

(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 一実は身近な “統合失調症” 一」
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（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、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。第一段階では、ADHD の典型的症状である衝動性や注意力の制御に関わる実行・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を用いて評価可能であるかどうかを検討した。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。fNIRS 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た。第二段階では、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、Go/NoGo 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。第三段階では、ADHD の注意機能障害に対する MPH の薬理効果を検証した。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。上記の全対象者において、解析離脱率は 0 %であった。これらの結果から、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、実行機能課題・注意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

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除放剤(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や注意欠陥を反映する脳血流動態変化を、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MPH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かった。

そこで、まず第一段階では、fNIRS の利点を活かし、我々は、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 を用いて評価する手法の確立を目的とした解析系が可能であるか否かを検討した。実験系は、3 時間以内かつ 1 日の通院で実施可能な系とし、臨床現場で利用可能性に重点を置いた。

第二段階では、上記の系に関して、神経薬理的な基盤を確実なものとするために、健常児の脳機能、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。

第三段階では、ADHD の脳機能特性をさらに詳細に検討するために、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を実施した。すなわち、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、二重盲検クロスオーバープラセボ比較試験を用い、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。

これらの三段階の検討を通じ、本研究では、ADHD に対する 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可能であることを示すことを目的とした。

B. 研究方法

(1)対象

いずれの試験においても、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、DSM-IV で ADHD と診断された児童を主対象とした。ADHD 児については、解析時は各対象者の通常服用量を投与した。

第一段階の検討においては、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。Full IG は全員 70 以上であった(平均 91.7、SD 8.1、77~110)。対象者全員が、MPH(18-45 mg/day)を 1 週間~3.6 年間服薬していた。

第二段階の検討においては、同意が得られた、16 人の ADHD 児、右利き、IQ が 70 以上を満たす 6-13 歳 (平均 8.8、SD2.2) の男児 12 名、女児 4 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 (平均 8.9、SD2.4) の対照群 (男児 10 名、女児 6 名) 16 人が本研究に参加した。

第三段階の検討においては、22 人の ADHD 児、右利き、知能指数が 70 以上を満たす 6-14 歳 (平均 9.5、SD2.0) 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 (平均 8.9、SD2.4) の対照群 (男児 10 名、女児 6 名) 16 人が本研究に参加した。

本研究の実施にあたっては、自治医科大学付属病院の倫理委員会に承諾を得た。

(2) 刺激と課題

第一段階については、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。

第二段階については、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。

第三段階については、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。

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。

(3) MPH 投与

第一段階の検討では、非薬剤投与期間を 24 時間に設定した。第二・第三段階については、より確実に薬理学的効果を検討するため、非薬剤投与期間を 4 日間とした。1 回目の計測後に MPH (OROS-methylphenidate / Concerta)を通常服用量を投与し、1.5 時間後に 2 回目の計測を行った。第二、第三段階については、二重盲検クロスオーバー試験手順にしたがってプラセボ薬も導入した。

(4) 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。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課題について、ブロックデザイン用いて、課題区間とベースライン区間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、

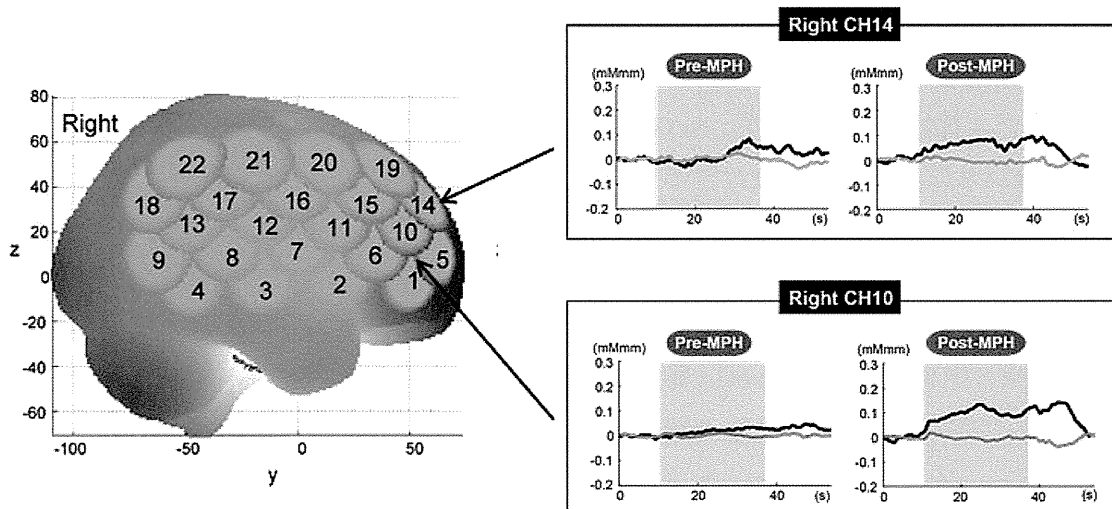


図 1 : 右側頭部に設置した fNIRS のチャネルプローブの脳部位推定に、Montreal Neurological Institute(MNI)座標系を用いて再現した頭表の上において、仮想的に fNIRS のプローブを配置し、その位置情報から脳部位を確率的に推定する、バーチャルレジストレーション法を実施した。MPH 服用後に oxy-Hb 濃度 (単位 : mM mm) の有意な上昇を示した、右中前頭回、下前頭回の領域にあたる右 Ch10、Ch14 における MPH 前後の oxy-Hb シグナル (黒線) と deoxy-Hb シグナル(灰色線)の推移を示した。

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。チャネル毎に統計処理を実施した。

C. 研究結果

(1) 第一段階 : fNIRS 計測による MPH 投与効果観察の可能性検証

Go/NoGo 課題遂行時の全チャネルにおける oxy-Hb 値の平均と各チャ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 Go/NoGo 課題に関連すると考えられた前頭前野背外側部、前頭前野腹外側部に位置していた。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、下前頭回であった (図 1)。

(2) 第二段階 : Go/NoGo 課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討

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 2)。一方で、プラセボ内服後には改善しなかった。ADHD 群における MPH 服用前後とプラセボ薬服用前後の変化の比較検討では、fNIRS 解析では、