

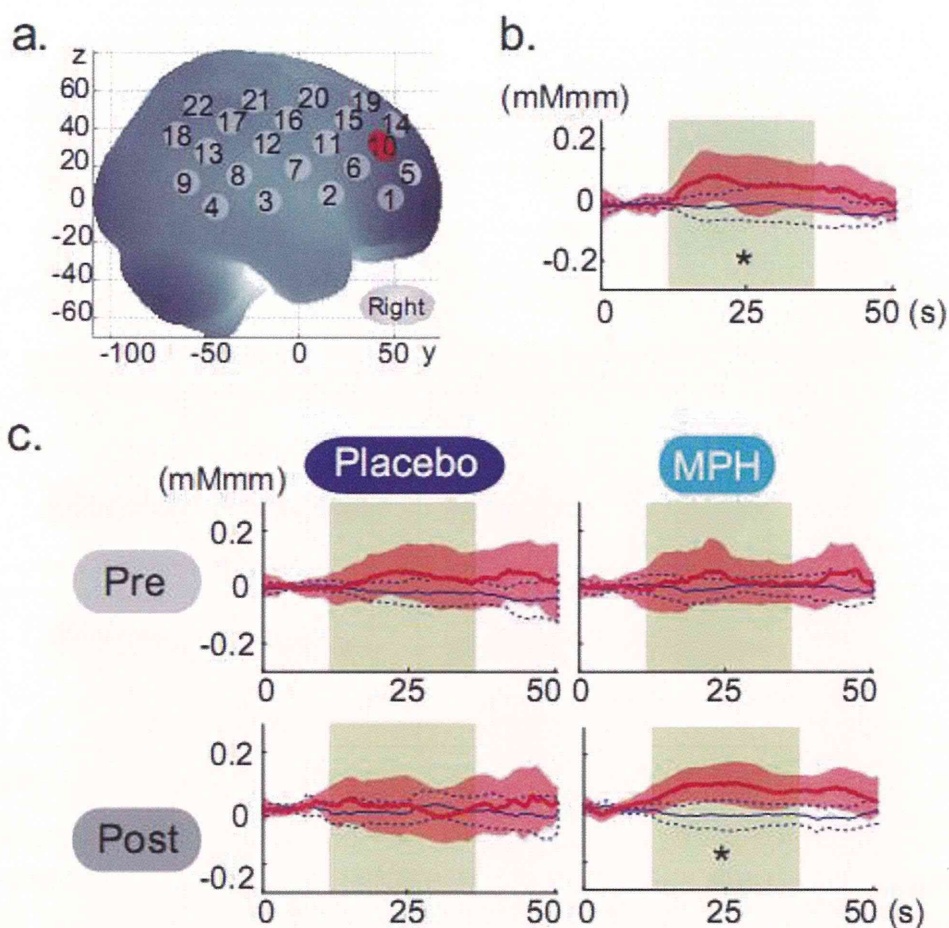


図2 Go/NoGo 課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討：脳機能データ解析結果
右 ch10 における oxyHb (赤線)、deoxyHb (青線) の波計を示した (単位: mM・mm)。
緑色の範囲が Go/NoGo 課題計測期間を示す。統計学的に有意(one-sample t-test, $p < .05$)な上昇を示した oxyHb 波計に「*」を付けている。

- 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。
- 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。

右前頭前野 (右中、下前頭回) において有意差を認めた ($P < 0.05$)。

(3) 第三段階：Oddball 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、Oddball 課題中に低下し、MPH 内服後に改善した (図 3)。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、右前頭前野 (右中、下前頭回) において有意差を認めた ($P < 0.05$)。

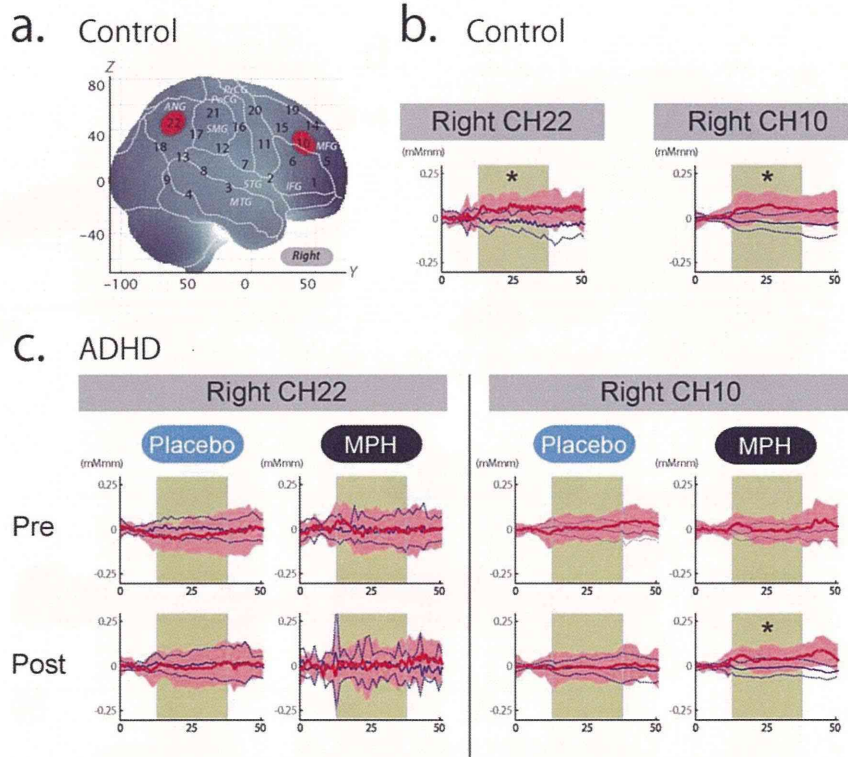


図3 Oddball 課題に関する MPH 投与効果の薬理的検討：脳機能データ解析結果
右 CH10（中・下前頭回）、右 CH22（角回）における oxyHb（赤線）、deoxyHb（青線）の波計を示した（単位：mM・mm）。緑色の範囲が Go/NoGo 課題計測期間を示す。統計学的に有意(one-sample t-test, $p < .05$)な上昇を示した oxyHb 波計に「*」を付けている。

- 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。

D. 考察

本研究では、ADHD 児に対する 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のフィジビリティ検討をおこなった。この結果、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。この結果から、MPH の効果の局在は、右前頭前野外側部において

有意な oxy-Hb の増加として捉えられたと考えられる。

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

しかしながら、この段階では、薬理学的な効果の検証としては不十分である。したがって、第二段階においては、より詳細な薬理学的検証をおこなうため、健常児との比較、プラセボ二重盲検法の導入を試みた。

この結果、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。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。すなわち、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、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。

さらに、第三段階として、ADHD の中核症状の一つである注意機能障害に焦点を絞った解析を実施した。Oddball 課題遂行時に、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 のドー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。

E. 結論

本研究における一連の検討によって、臨床現場で使用可能な実験系を用いて、MPH 服用後の脳活動の変化を Go/NoGo 課題、Oddball 遂行時に右前頭前野の活動の改善をバイオマーカーとして計測し、ADHD 児に対する MPH の早期効果を迅速簡便に判定することが可能であると推測された

第二、第三段階については、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となった。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、通常の外來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、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、定型発達時との鑑別、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法開発等への展開が期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

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

- activation in older adults. *Neurobiology of Aging*. 2012; 33(11), 2621-32
- [2] Moriai-Izawa, A., Dan, H., Dan, I., Sano, T., Oguro, K., Yokota, H., Tsuzuki, D., and Watanabe, E. Multichannel fNIRS assessment of overt and covert confrontation naming. *Brain and Language*. 2012; 121(3), 185-93
- [3] Kyutoku, Y., Tada, R., Umeyama, T., Harada, K., Kikuchi, S., Watanabe, E., Liegey-Dougall, A., Dan, I. Cognitive and psychological reactions of the general population three months after the 2011 Tohoku Earthquake and Tsunami. *PLoS ONE*. 2012; 7(2), e31014
- [4] Tsuzuki, D., Cai, D. S., Haruka, D., Kyutoku, Y., Fujita, A., Watanabe, E. and Dan, I. Stable and convenient spatial registration of stand-alone NIRS data through anchor-based probabilistic registration. *Neuroscience Research*. 2012; 72(2), 163-71
- [5] Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, Y. M., and Watanabe, E. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clinical Neurophysiology*. 2012; 123, 1147-1157.
- [6] Watanabe, H., Homae, F., Nakano, T., Tsuzuki, D., Enkhtur, L., Nemoto, K., Dan, I., and Taga, G. Effect of auditory input on activations in infant diverse cortical regions during audiovisual processing. *Human Brain Mapping*. 2013; 34(3), 543-565
- [7] 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
- [8] 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
- [9] 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
- [10] 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
- [11] 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. *Neurophotonics*. 2014; in press
- [12] 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
- [13] 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.

- [14] 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.
- [15] 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、これまで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。具体的には、最初に日本人の 20 代～30 代の統合失調症患者に特徴的な関心領域を抽出し、その領域から得られる指標を用いての判別能を検討した。次に、臨床でも使いやすいようにユーザーインターフェイスも考慮したツールボックスの開発を行った。その後、汎用性および診断精度を高めるためにより多くのデータセットから関心領域およびノーマルデータベースを作成し直した。その結果、関心領域の中で健常者に比べて萎縮している領域の占める割合に着目することで、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した。初年度は、関心領域の設定と、その関心領域を用いることによりどの程度の正診率で統合失調症と健常者が鑑別できるかを検討した。第 2 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。最終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

統合失調症を鑑別するソフトウェアに

必要な要素は以下の 3 つに大別できる。

- ・画像から得られる指標
- ・関心領域
- ・ユーザーインターフェイス

このことから、まず画像から得られる指標と関心領域を決定し、それらによってどれだけ統合失調症患者と健常者を判別できるか検討した〔第 1 年度〕。次に、ユーザビリティを高めるためのユーザーインターフェイスを検討した〔第 2 年度〕。そして、汎用性を高めるため、指標および関心領域を再検討し、より多くのデータセットでの検証を行った〔第 3 年度〕

具体的な方法は以下に示すとおりである。

1. 灰白質の抽出

灰白質の抽出は、ロンドン大学で開発されている SPM8 と SPM のプラグイン（拡張プログラム）である VBM8 を用いて行った。

2. 関心領域（ROI）の設定

抽出された灰白質を用いて健常者と統合失調症患者の群間比較を行い、統計学的に有意な領域を求め、その領域を関心領域に設定した。そのために、SPM のプラグインである Marsbar を用いて、関心領域のマスク画像を作成した。

3. 指標の抽出

初年度は関心領域内の平均容積を算出した。その後、データの正規化のために、Severity と Extent という指標を

導入した。Severity および Extent は以下で定義される。

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

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

4. ROC 解析および判別分析

初年度は関心領域内の平均容積を用いて ROC 解析および判別分析を行った。第3年度はより個々の症例に注目していくという観点から、判別分析は行わず、上述の Severity と Extent を用いて ROC 解析を行った。

5. ユーザーインターフェイスおよび解析フローの開発

臨床でも使いやすいソフトウェアにするには、以下を考慮する必要がある。

- ユーザビリティの高いインターフェース
- 解析フローができるだけ自動化されている
- 結果の出力がわかりやすい

共同研究者の山下とともに上記を満たすソフトウェアを開発した。

C. 結果

(1) 関心領域

より多くのデータを用いて健常者と統合失調症患者の群間比較を行うことにより、統合失調症で萎縮しやすい

領域を同定することができ、その領域を関心領域として設定した。(図1)

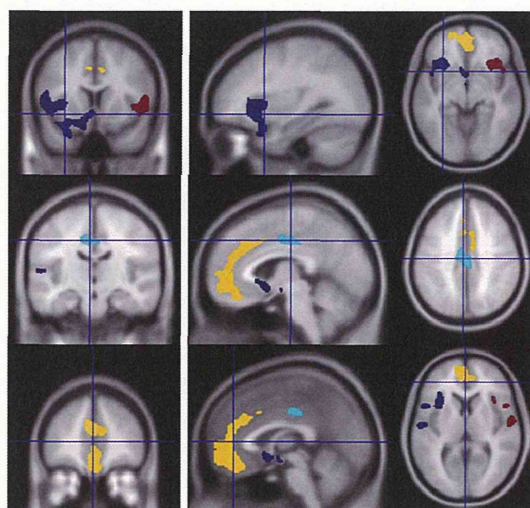


図1：統合失調症の関心領域

(2) ソフトウェア：iVAC

SPM のプラグインとして配布可能なプラグイン iVAC を開発した。これによって SPM を経験したことのある個人ならば直感的に使えるプログラムとなった。

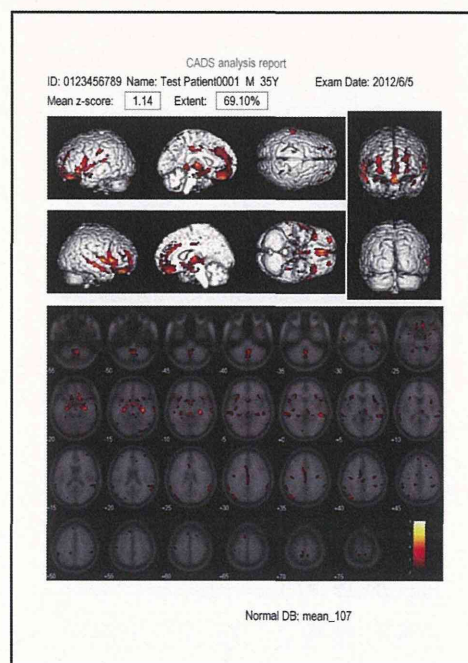


図2：iVAC のレポート例

(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。

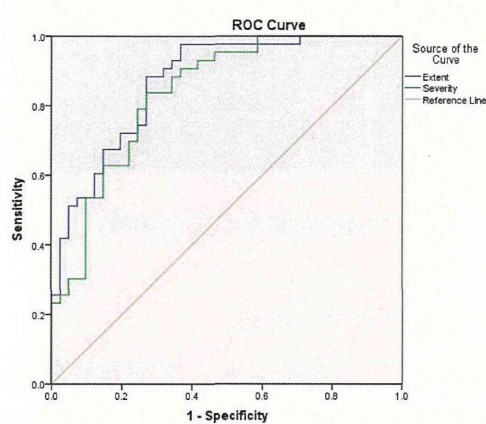


図 2 東京大学のデータの ROC 解析結果

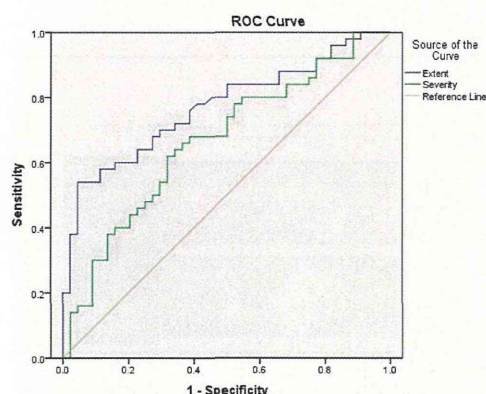


図 3 大阪大学のデータの ROC 解析結果

D. 考察

今回、形態 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。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。しかし、現在のところ、統合失調症の診断に直結するバイオマーカーはまだ知られていない。そのような点で、このように MRI を用いることで診断の補助になる可能性があるとするならば、より質の高い医療が提供できる可能性につながると考えられる。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、ひいては治療アドヒアランスの向上につながる可能性がある。このソフトウェア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。

しかし、これらのソフトウェアが普及するには課題がある。まず、解析の原理の理解が必要である。そうしないと結果を適切に解釈できないおそれがある。また、年齢や性別の調整をより検討していく必要がある。iVAC には年齢・性別の調整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.
- [3] 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.
- [4] 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.

- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Ota M, Fujii T, Nemoto K, Tatsumi M, Moriguchi Y, Hashimoto R, Sato N, Iwata N, Kunugi H.: A polymorphism of the ABCA1 gene confers susceptibility to schizophrenia and related brain changes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 35(8):1877-83.

【邦文雑誌】

- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 根本 清貴. (2013) VBM の利点と問題点. 精神科 22:401-404
- [11] 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
- [12] 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
- [13] 根本清貴: 脳血流 SPECT による認知症の画像診断. PET Journal 14:26-28, 2011.
- [14] 根本清貴, 朝田隆: 高齢者の地域疫学研究における画像所見. Dementia Japan 25(1) 69-73, 2011.
- 【書籍】**
- [1] 根本清貴 (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.
- [2] 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.
- [3] 横田 修, 根本 清貴, 新井 哲明: 非アルツハイマー型の認知症とは? 認知症診療の実践テクニック (朝田隆編), 医学書院, pp.82-122, 2011.
- [4] 根本 清貴: 構造 MRI 解析. 精神医学キーワード事典 (松下正明編), 中山書店, pp. 534-535, 2011.
- 2. 学会発表**
- 【国際学会】**
- [1] Nemoto K, 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.
- [3] 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.
- [4] Nemoto K, Dan I, Tamura M, Asada T. Lin4Neuro: a customized Linux which enables researchers to share the analysis

environment. Alzheimer's Imaging Consortium at Alzheimer's Association International Conference. Paris, France, 15 July 2011.

Linux distribution ready for neuroimaging analysis. UK-JAPAN workshop in multimodal brain imaging. London, UK, 2012.02

【国内学会】

- [5] 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
- [6] 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
- [7] 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

- [5] 根本清貴: 認知症における脳機能統計解析ソフトの有用性. 第 165 回日本核医学技術学会東海地方会, 名古屋, 2012.01
- [6] 根本清貴: VBM 解析入門. 第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, 北九州, 2011.09

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【シンポジウム・招待講演】

- [1] 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
- [2] 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
- [3] 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
- [4] Nemoto K: Lin4Neuro: a customized

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、発達障害は幼児期に発症することを考えると、診断補助検査として成立させるためには、成人期だけでなく、小児期においても実施可能な検査であることが必要である。そこで、これまで成人を対象に実施されてきた NIRS 検査を小児にも用いて、幅広い年齢層を対象に年齢による NIRS 信号の変化を検討した。また、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、また 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, 2006; Kawakubo et al, 2009; Iwanami et al, 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 (Ehlis 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、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 (研究 1)。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、2 年目に、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 3)。

精神疾患全体で見た場合に 7 割以上は 10 代~20 代で発症することや、発達障害は幼児期に発症することを考えると、成人期のデータだけでなく、小児期のデータの特徴を明らかにし、発達的な変化を NIRS 検査によって捉えていくことも重要となる。しかしながら、成人で使われる課題を小児にも用いて、幅広い年齢層を対象に年齢による NIRS 信号の変化を検討した研究はない。そこで、本研究では、小児期の前頭葉機能の発達過程を明らかにすることを目的として研究 2 を行なった。

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 4)。

また、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 3 年目、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 6)。また、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 5)。成人において、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 2001, Kono 2007, Schckelmann 2008, Kakimoto 2009)。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)。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、小児の NIRS の NIRS の VFT 課題の test retest reliability が成人と同様に認められるか検討した。

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。

＜腑活課題＞腑活課題には、言語流暢性課題 (Letter fluency task: LFT) を用いた。課題は、「始め、あいうえお」という音声指示により、「あいうえお」の発声を 30 秒間繰り返した後、音声指示した頭文字で始まる言葉について口頭でなるべく多く答えることを求めることを 20 秒毎に 3 回繰り返し (60 秒間)、再び、「止め、あいうえお」の音声指示により、「あいうえお」を 70 秒繰り返す流れになっていた。60 秒間に生成した単語数を課題成績とした。

＜装置＞52 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

＜解析＞語流暢性課題遂行中および課題終了後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。下位検定には、Turkey's HSD 法を、多重比較の補正には、FDR (false discovery rate) を用いた。

C. 研究結果

NIRS 波形を Fig. 1 に示した。課題中の [oxy-Hb] は、left VLPFC and DLPFC (ch29, FDR-corrected $p = 0.000$, post-hoc $p = 0.004$) において、TD 群に比べ ADHD 群で低かった。さらに、left VLPFC と DLPFC (ch29, ch49, FDR-corrected $p < 0.001-0.002$, post-hoc $p = 0.001$) において、TD 群に比べ ASD 群の課題中の [oxy-Hb] が低かった。しかしながら、ADHD 群と ASD 群の間で有意な差をみとめるチャンネルはなかった。

課題終了後の [oxy-Hb] は、left VLPFC と DLPFC (ch28-29, FDR-corrected $p =$

Table 1 対象者の概要

	ADHD (N=19)	ASD (N=21)	TD (N=21)	P
Dx	ADHD 11 ADD 8	Autism 3 Asperger 8 PDD-NOS 10		
sex	M11/F8	M13/F8	M9/F12	ns
Age	30.6 (SD=7.4)	30.8 (SD=7.2)	28.8 (SD=5.4)	ns
IQ	102.6 (SD=16.6)	105.1 (SD=14.6)	109.0 (SD=5.6)	ns
ASRS ADHD Cut-off=4	13.1 (SD=2.6)	8.2 (SD=4.6)	2.4 (SD=2.0)	<.001 ADHD>ASD >NC
WURS ADHD Cut-off=46	62.1 (SD=20.0)	53.1 (SD=23.2)	17.5 (SD=9.3)	<.001 ADHD=ASD >NC
AQ ASD Cut-off=32	27.6 (SD=5.5)	33.5 (SD=7.9)	13.4 (SD=4.2)	<.001 ASD>ADHD >NC
GAF	58.8 (SD=10.7)	51.8 (SD=13.2)	84.6 (SD=3.1)	<.001 ADHD=ASD >NC
LFT	15.5 (SD=4.5)	16.0 (SD=4.3)	16.9 (SD=4.4)	ns

0.000-0.0017, post-hoc $p = 0.000-0.01$)において、TD 群に比べ ADHD 群で低かった。さらに、left VLPFC と DLPFC (ch28-29, FDR-corrected $p < 0.000-0.0017$, post-hoc $p = 0.000-0.004$) において、TD 群に比べ ASD 群の課題終了後の[oxy-Hb]が低かった。しかしながら、課題中と同様に、課題終了後においても、ADHD 群と ASD 群の間で有意な差をみとめるチャンネルはなかった。

[deoxy-Hb]については、課題中および課題終了後の両区間とも、群での有意な差は認められなかった。

D. 考察

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。しかしながら、発達障害間での差はみとめられなかった。これらの結果は、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を示唆している。また、ASD 群には、ADHD 症状を評価する自己記入式質問紙 (ASRS) の得点が 4 点を超え、

ADHD 症状を持つ者が含まれていたため、今後は、ASRS の得点をもとにして ADHD 症状を持つ ASD と持たない ASD とに分けた解析など、更なる検討が必要である。

研究 2

B. 研究方法

＜対象者＞対象は 5 歳から 18 歳の右利き定型発達児 48 名 (男児 22 名、女児 26 名、平均年齢 10.9 歳、平均 IQ106.2) と 21 歳から 37 歳の右利き健常成人 22 名 (男性 11 名、女性 11 名、平均年齢 27.3 歳、平均 IQ113.1) であった。WAIS-R あるいは WISC-III を用いて、IQ を評価し、M.I.N.I-KID あるいは M.I.N.I 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、対象者に対し、書面にて説明をした上で同意を得た。未成年者に対しては保護者からも同意を得た。

＜装置と手続き＞2 チャンネル NIRS 装置 (NIRO200, 浜松ホトニクス社) を用いて、シール状のプローブを国際 10/20 法に基づく Fp1、Fp2 上になるように貼付け、[oxy-Hb] [deoxy-Hb] [Total-Hb]を計測した (Fig. 2)。サンプリングタイムは、0.5sec であった。測定部位を 3 次元 MRI 画像に重ねて確認したところ、ブロードマン 10 領域に該当していた。

＜腑活課題＞研究 1 で用いた言語流暢性課題を 5 歳児でも実施できるようにするため、以下の修正を行なった。①「あいいうえお」を繰り返す代わりに安静にして待つことにした。②時間を短縮し、30 秒の安静、30 秒間の言語流暢性課題、30 秒

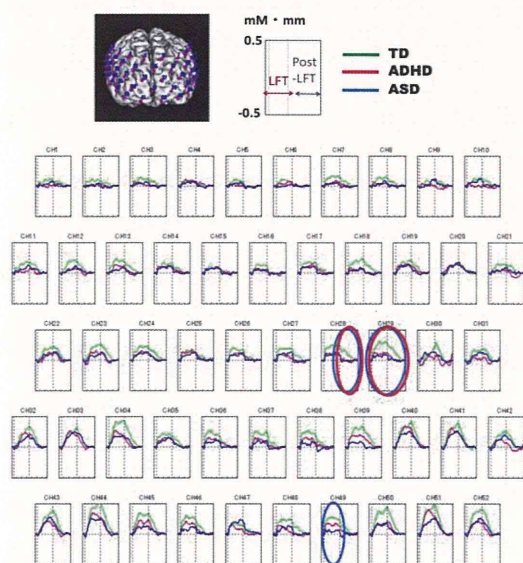
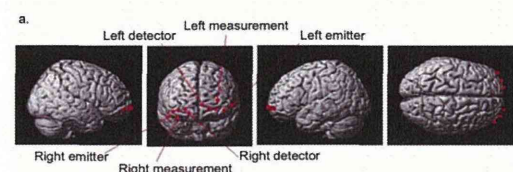


Fig 1 [oxy-Hb]の総加算平均波形

の安静とした。③言語流暢性課題では、「あ」で始まる言葉をできるだけたくさん言うように教示した。

＜分析対象＞30 秒間の生成単語数を課題成績とした。言語流暢性課題前の 30 秒間安静時の平均をベースラインとして、30 秒間の言語流暢性課題中の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) 変化量を求め、解析を行った。



b.

Probe	X	Y	Z	Brodman Area(Talairach Daemon)	Percentage
R detector	24	71	-4	10 - Frontopolar area	0.861
				11 - Orbitofrontal area	0.139
R measurement	36	66	-6	10 - Frontopolar area	0.775
				11 - Orbitofrontal area	0.225
R emitter	46	57	-7	10 - Frontopolar area	0.579
				11 - Orbitofrontal area	0.289
				47 - Inferior prefrontal gyrus	0.132
L detector	-15	72	-4	10 - Frontopolar area	0.770
				11 - Orbitofrontal area	0.230
L measurement	-28	68	-4	10 - Frontopolar area	0.881
				11 - Orbitofrontal area	0.119
L emitter	-41	60	-6	10 - Frontopolar area	0.733
				11 - Orbitofrontal area	0.255
				47 - Inferior prefrontal gyrus	0.012



Fig. 2 NIRSプローブ

＜統計解析＞課題成績については、年齢群×性別の 2 要因 ANOVA を、oxy-Hb 変化量については、年齢群×性別×半球の 3 要因 ANOVA を行った。下位検定では、課題成績を共変量として用い、有意水準を $p < 0.025$ (Bonferroni 補正) に設定した。

さらに、Pearson の積率相関係数により oxy-Hb 変化量と年齢および oxy-Hb 変化量と課題成績との相関解析を行った。

C. 研究結果

課題成績については、年齢群の主効果のみが有意であった ($F(1,66) = 55.20, p < .001$)。成人群において、より多くの単語が生成された (男児: 4.32 (SD = 2.61); 女児: 4.38 (SD = 2.23); 成人男性: 9.27 (SD = 2.90); 成人女性: 8.55 (SD = 1.51))。oxy-Hb については、年齢群×性別の交互作用のみが有意となり ($F(1,65) = 12.27, p < .001$)、その他の交互作用や主効果は有意ではなかった。

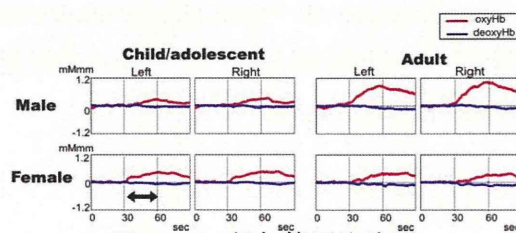


Figure3. 総加算平均波形

各群の総加算平均 NIRS 波形を Fig. 3 に示した。課題中の [oxy-Hb] は、性別と年齢の交互作用が有意となったため、下位検定を行なった。その結果、男性では、小児群に比べて成人群において oxy-Hb 変化量が有意に増大していた ($F(1,30) = 11.55, p < .01$)。しかしながら、女性では、成人群と小児群の oxy-Hb 変化量の差は有意ではなかった ($F(1,34) = 4.69, p = 0.04$)。さらに、性別による違いについては、小児群では、男女間に有意な oxy-Hb 変化量の差は認められなかった ($F(1,45) = 2.01, p = 0.16$) が、成人群では、女性に比べて、男性の oxy-Hb 変化量が有意に増大していた ($F(1,19) = 16.15, p < 0.01$)。deoxy-Hb 変化量については、主効果と交互作用ともに有意ではなかった。

oxy-Hb 変化量と年齢についての相関解析では、小児群において男女ともに強い正の相関が見られた (male: $r = 0.50, p = 0.017$; female: $r = .67, p < 0.001$) が、成人群

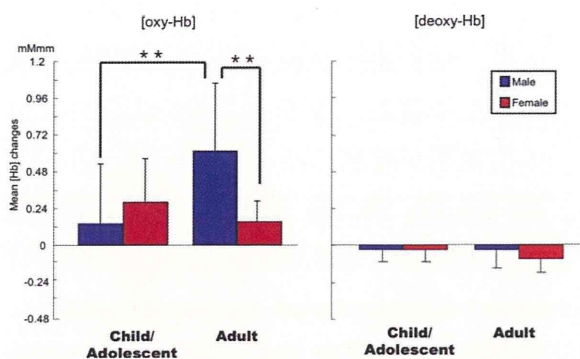


Figure4. 各群の oxy-Hb 変化量
では統計的には有意ではない弱い負の相関が見られた (male: $r = -.15$, $p = 0.65$; female: $r = -.37$, $p = 0.27$)。oxy-Hb 変化量と課題成績については、小児群 (male: $r = -.07$, $p = .75$; female: $r = .30$, $p = 0.14$) においても、成人群 (male: $r = -.59$, $p = 0.06$; female: $r = .05$, $p = 0.90$) においても関連はみとめられなかった (Fig. 5)。

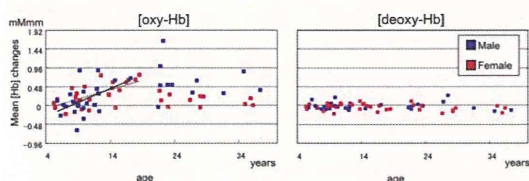


Figure5. 年齢と oxy-Hb 変化量の関連

D. 考察

小児群では、年齢と oxy-Hb 変化量に有意な正の相関が見られ、成人群では負の相関が示されたことから、BA10 領域の機能的成熟は 10 代後半まで続き、20 代以降は緩やかに低下していくことが示唆された。また、成人群では、女性に比べ男性において oxy-Hb 変化量が増大していたが、小児群では男女差がみとめられないことから、BA10 領域の機能発達は青年期までは性別間に違いがないが、成人以降では性別による違いが生じることが示唆された。しかしながら、本研究では横断的な検討にとどまっており、発達的な変化をより明らかにするためには縦断的検討が

必要となる。

研究 3

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 2)。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。

Table2 対象者の概要

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

＜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. 6)。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。

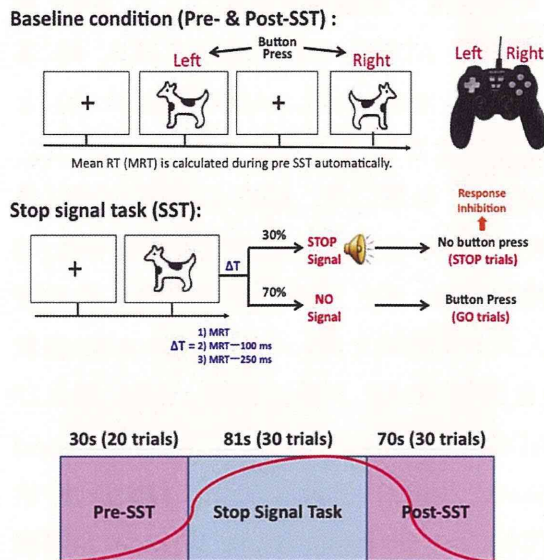


Figure6. stop signal task

＜装置＞ 52 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

＜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. 7 に示した。

まず、SST 遂行中[oxy-Hb]は、1 要因の A NOVA 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. 8 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, 51; post-hoc $P = 0.030-0.034$)。

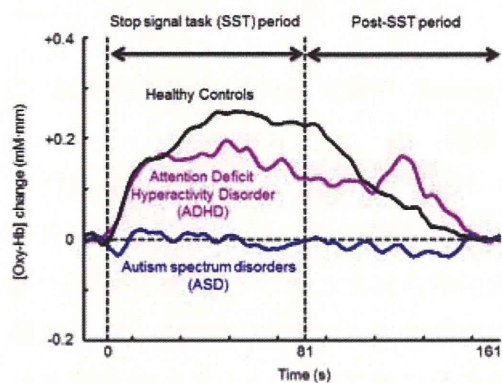


Figure7. 総加算平均波形

SST および post-SST の平均 [oxy-Hb] は、1 要因の ANOVA 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. 9)、ASD 群では、TD 群に比べて両側 DLPFC、