

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くない。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くない。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、成人で使用さ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

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 (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

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 $p =$

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。「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。時間を短縮し、30 秒の安静、30 秒間の言語流暢性課題、30 秒

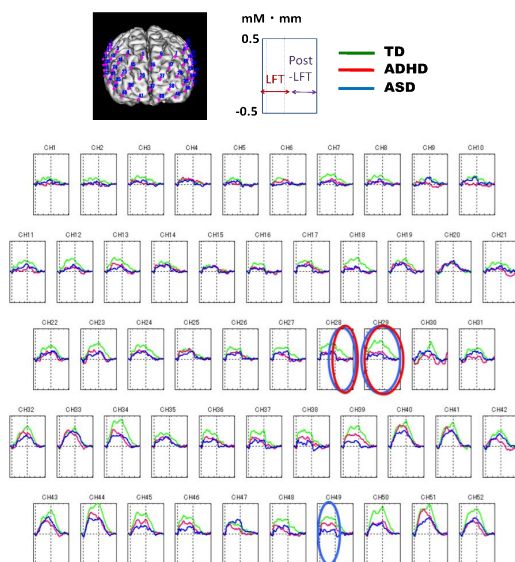
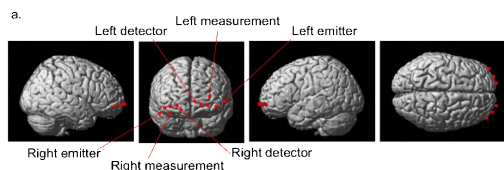


Fig 1 [oxy-Hb]の総加算平均波形

の安静とした。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 measurment	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
L detector	-15	72	-4	47 - Inferior prefrontal gyrus	0.132
				10 - Frontopolar area	0.770
L measurment	-28	68	-4	11 - Orbitofrontal area	0.230
				10 - Frontopolar area	0.881
L emitter	-41	60	-6	10 - Frontopolar area	0.733
				11 - Orbitofrontal area	0.255
				47 - Inferior prefrontal gyrus	0.012



Fig. 2 NIRSフローブ

<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。

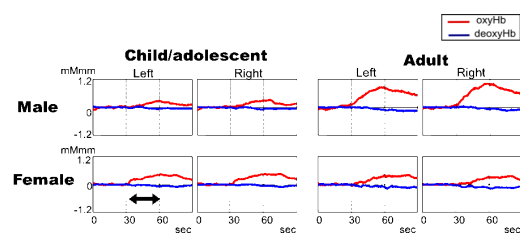


Figure3. 総加算平均波形

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

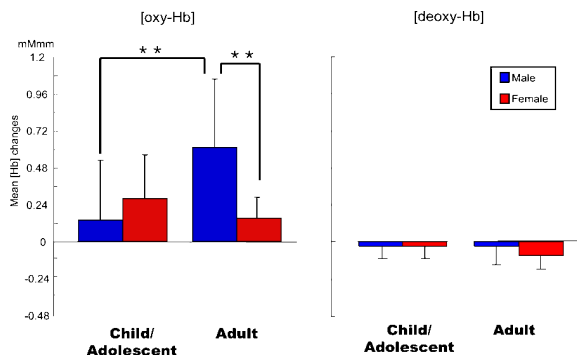


Figure4. 各群の oxy-Hb 変化量

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)。

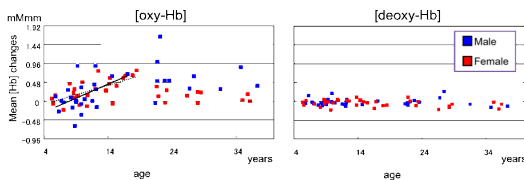


Figure5. 年齢と oxy-Hb 変化量の関連

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 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

< 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。

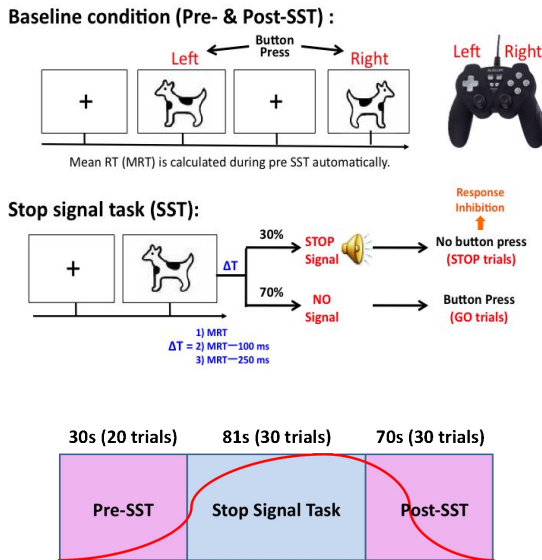


Figure6. stop signal task

< 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 $P = 0.030-0.034$) 。

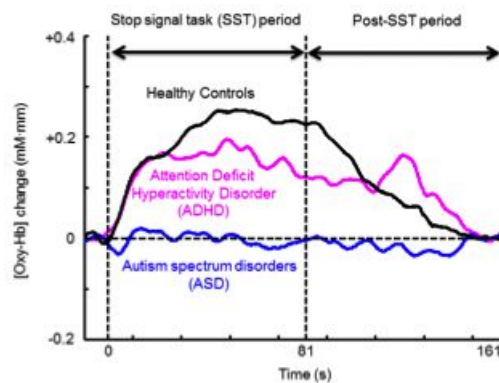


Figure7. 総加算平均波形

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、

SST

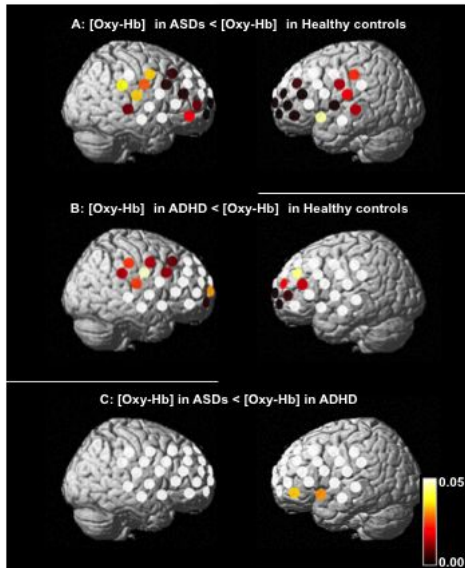


Figure. 8 SST 遂行時の[Oxy-Hb]の群間差

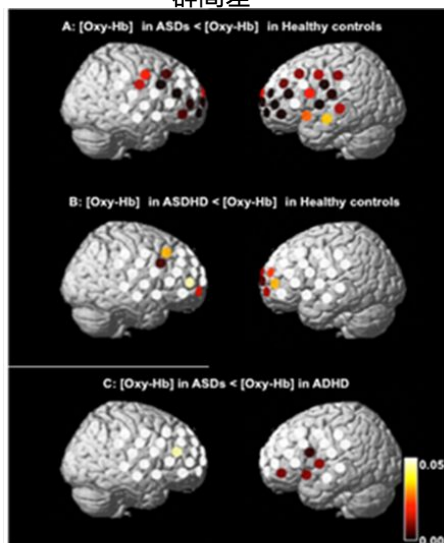


Fig.9 SST+Post-SST時の[Oxy-Hb]の群間差

左 VLPFC、運動前野、補足運動野および前頭極に相当する 31 チャンネルで有意な腑活低下が見られた (ch2, 3, 8-10, 12, 13, 18, 20, 24, 26-31, 35-39, 41, 42, 45-52; post-hoc $P \leq 0.001-0.033$)。ADHD 群では、TD 群に比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に相当する 11 チャンネルにおいて有意な腑活低下がみとめられた (ch3, 13, 27, 28, 35, 38, 39, 46-49; post-hoc $P = 0.005-0.046$)。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC と前頭極に相当する 5 チャンネルにおいて有意

に[Oxy-Hb]が低かった (ch24, 30, 41, 50, 51; post-hoc $P = 0.003-0.046$)。

< ADHD 症状を持つ ASD サブグループの結果 >

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

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

比べ前頭極、両側 DLPFC、右運動前野、補足運動野に相当する 10 チャンネルにおいて有意な腑活低下がみとめられた (ch3, 10, 13, 27, 28, 38, 46-49; post-hoc $P = 0.003-0.043$)。さらに、ASD 群は、ADHD 群に比べ、左 VLPFC と前頭極に相当する 1 チャンネルにおいて有意に[oxy-Hb]が低かった (ch41; post-hoc $P = 0.004$)。

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

D. 考察

本研究では、反応抑制を求める課題において、ADHD に比べ ASD の方が広範囲に渡って前頭葉機能の低下がみとめられた。さらに、ASD 群と ADHD 群、ADHD 症状のある ASD 群と ADHD 群の直接比較において、ADHD 症状を持つ ASD 群と ADHD 群との比較では、ASD 群全体との比較に比べて、差異が弱まるものの、左の VLPFC で疾患による差が示された。これらの結果から、NIRS を診断補助検査として用い VLPFC の血流変化を指標とした前頭葉機能の評価を行なうことで、診断が困難である成人の ASD と ADHD を鑑別できる可能性が示唆された。

研究 4

B. 研究方法

<対象者> DSM-IV における ADHD の 3 サブタイプのいずれかと診断されている未服薬の ADHD 児 14 名、ADHD 児と年齢、性別、IQ を一致させた定型発達児 15 名を対象とした (Table 3)。TD 群につい

ては、WISC-III を用いて、IQ を評価し、M.I.N.I-KID (精神疾患の構造化面接) および ADHD-RS (保護者による ADHD 症状の評価スケール) を用いて精神疾患の有無を確認し、定型発達であることを確認した。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、対象児と保護者に対し書面にて説明をした上で書面にて同意を得た。

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

Table3 対象者の概要

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

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

<腑活課題> 研究 3 と同様であった。

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

<解析> 関心領域 (ROI) (Fig.10) を設定し、SST 遂行中の平均酸素化ヘモグロビン ([oxy-Hb])、脱酸素化ヘモグロビン ([deoxy-Hb]) 変化量について、被験者間要因を群 (ADHD, TD)、被験者内要因を時

間 (MPH 投与前の初回、継続投与 1 年後) とする反復測定分散分析を行なった。多重比較の補正には、Bonferroni 法を用いた。

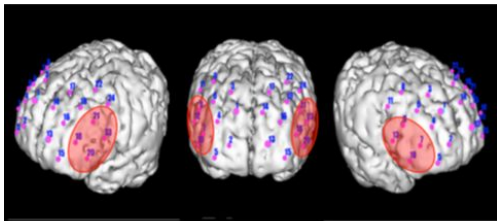


Fig.10 関心領域

C. 研究結果

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

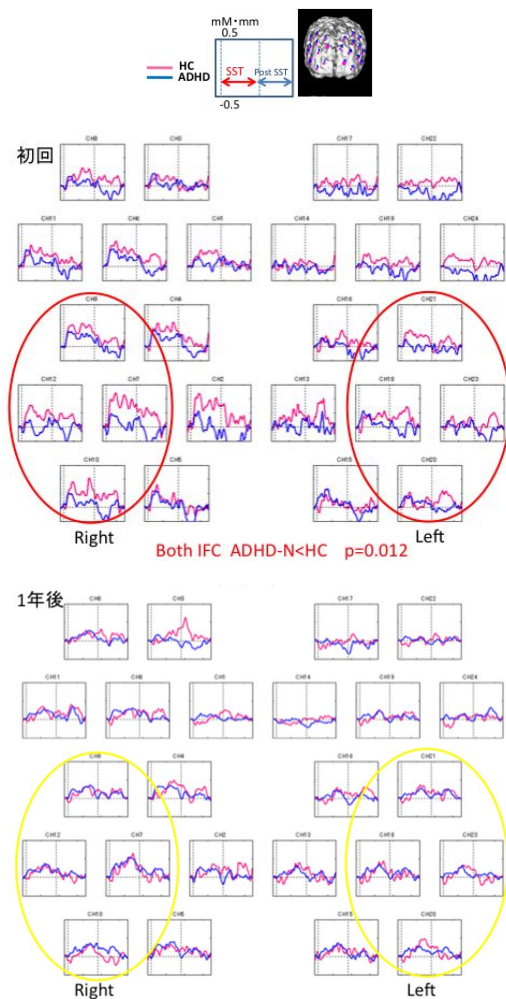


Fig.11 各群の初回と1年後の総加算平均波形

られなかった (Fig. 11)。

D. 考察

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

研究 5

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、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。

<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. 12)。

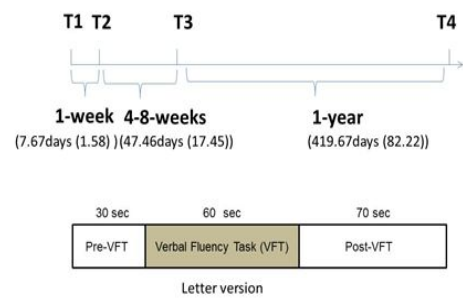


Fig12. 研究デザイン

< 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 (Fig. 13) 4~8 週間間隔で左半球で級内相関係数 $\rho = .7369$ 、 $p = 0.0009$ 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 $\rho = .6595$ 、 $p = 0.0056$ 、左半球では、級内相関係数 $\rho = .6977$ 、 $p = 0.0025$ 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。

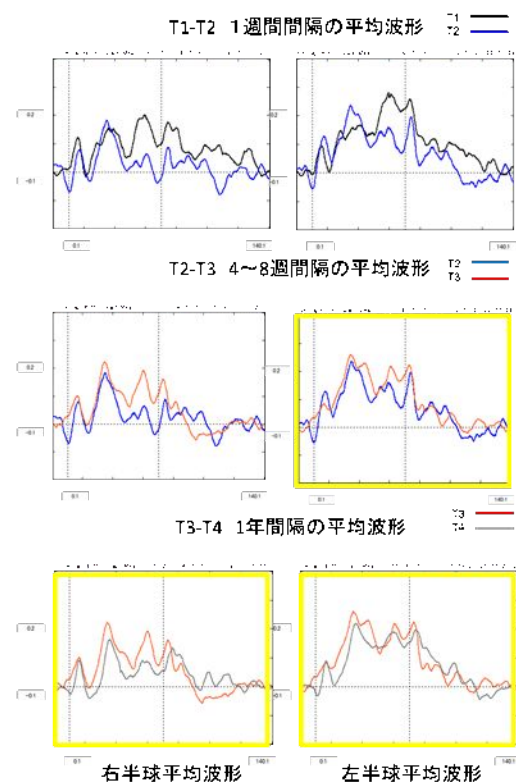


Fig.13 T1-T2,T2-T3,T3-T4における平均波形

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あり、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 6

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> 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. 14)。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。



Fig.14 MPH効果予測臨床試験デザイン

< 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.12)。ストップ信号が提示された際に反応を抑制できた割合 (抑制率) を課題成績とした。

< 装置 > 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) (右 inferior frontal cortex (IFC)と左 IFC : Fig. 10) 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、4~8 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 and 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 $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ (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. 15)。

1 年間で内服後の 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 $\Delta[\text{oxy-Hb}]$ (LIFC) のみが関連した ($R = 0.716$, $P = 0.0040$, $\beta = -0.716$, 95%CI = -6.527--1.562)。

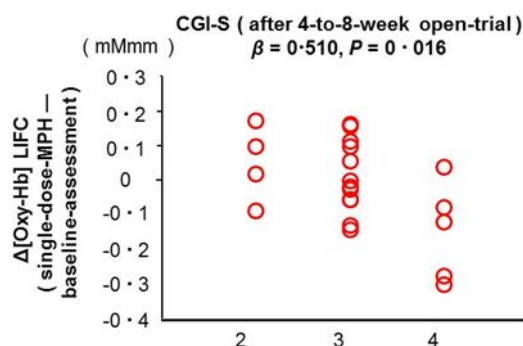


Fig.15 CGI-Sと $\Delta[\text{Oxy-Hb}]$ の相関

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 により、発達障害患者における言語流暢性課題時の NIRS 波形の特徴が明らかになった。発達障害の疾患間での差異を明らかにし、発達障害の診断補助検査として用いるためには、異なる認知課題が必要であることが示された。さらに、研究 2 では、小児を対象に NIRS 検査を実施していく上では、年齢が低いと言語流暢性課題を実施しても、血流変化が捉えにくいため、年齢に応じた認知課題が必要であることが示された。研究 3 より、発達障害患者における抑制課題時の NIRS 波形の特徴が明らかになった。発達障害の疾患間で NIRS 波形パタンの差異が明らかになり、発達障害の診断補助検査として使用できる可能性が示された。さらに、研究 4 では、ADHD 小児において MPH 服用によって、脳機能の発達に変化が見られ、TD に似た脳活動パターンとなっていくことが示された。さらに、研究 5 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。研究 6 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。

以上のような 3 年間の研究の成果を通して、NIRS が発達障害の鑑別診断補助に使用できる可能性が示唆され、また、ADHD 児の治療開始、治療終了における客観的指標として使用できる可能性が示唆された。さらには、小児における繰り返し測定の妥当性も検討し、今後子どもに対しても臨床的に使用できる可能性を示した。

F. 危険事象
なし

G. 研究発表

I. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Sumiyoshi, C., Kawakubo, Y, Suga, M., Sumiyoshi, T., Kasai, K. Impaired ability to organize information in individuals with autism spectrum disorders and their siblings. *Neurosci Res*, 69, 252-257, 2011.
- [2] Iwanami, A., Okajima, Y, Ota, H, Tani, M, Yamada, T, Hashimoto R, Kanai, C, Watanabe, H, Yamasue, H, Kawakubo, Y, Kato, N. Task dependent prefrontal dysfunction in persons with Asperger's disorder investigated with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(3), 1187-1193, 2011.
- [3] 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* 122:1533-1540. 2011.
- [4] Kawakubo Y, Suga M, Tochigi M, Yumoto M, Itoh K, Sasaki T, Kano Y, Kasai K. Effects of metabotropic glutamate receptor 3 genotype on phonetic mismatch negativity. *PLoS ONE* 6(10): e24929. doi:10.1371/journal.pone.0024929, 2011
- [5] Kawakubo Y, Kono T, Takizawa R, 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* 6(10): e25944. doi:10.1371/journal.pone.0025944, 2011
- [6] Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim SY, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T. Parental Age and Assisted Reproductive Technology in Autism Spectrum Disorders, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Tourette Syndrome in a Japanese Population. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2012; 6:1: 500-507.
- [7] Kiriara K, Kasai K, Tada M, Nagai T, Kawakubo Y, Yamasaki S, Onitsuka T, Araki T. Neurophysiological impairment in emotional face processing is associated with low extraversion in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 37(2):270-5, 2012.
- [8] Watanabe T, Yahata N, Abe O, Kuwabara H, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Aoki Y, Takao T, Sasaki H, Gono W, Murakami M, Katsura M, Kunitatsu A, Kawakubo Y, Matsuzak H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kano Y, Miyashit Y, Kasai K, Yamasue H. Diminished medial prefrontal activity behind autistic social judgments of

- incongruent information. PLoS ONE 7(6): e39561. doi:10.1371/journal.pone.0039561, 2012.
- [9] Aoki Y, Abe O, Yahata N, Kuwabara H, Natsubori N, Iwashiro N, Takano Y, Inoue H, Kawakubo Y, Gonoï W, Sasaki H, Murakami M, Katsura M, Nippashi Y, Takao H, Kunimatsu A, Matsuzaki H, Tsuchiya KJ, Kato N, Kasai K, Yamasue H. Absence of age-related prefrontal NAA change in adults with autism-spectrum disorders. *Translational Psychiatry*, 2, e178; doi:10.1038/tp.2012.108.
- [10] Kamio Y, Inada N, Moriwaki A, Kuroda M, Koyama T, Tsujii H, Kawakubo Y, Kuwabara H, Tsuchiya K, Uno Y, Constantino JN. Quantitative autistic traits ascertained in a national survey of 22,529 Japanese schoolchildren. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Nov 22. doi: 10.1111/acps.12034.
- [11] Watanabe T, Yahata N, Kawakubo Y, Inoue H, Takano Y, Iwashiro N, Natsubori T, Takao H, Sasaki H, Gonoï W, Murakami M, Katsura M, Kunimatsu A, Abe O, Kasai K, Yamasue H. Network structure underlying resolution of conflicting nonverbal and verbal social information. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, in press
- [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;15: 85:518-526.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 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
- [16] 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

- [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. 150(2-3):459-67, 2013.
- [18] 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.
- [19] 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】

- [20] 石井礼花 発達障害の DTI・MRI・
NIRS 児童青年精神医学とその近接領
域, in press.
- [21] 川久保友紀 発達障害の脳科学.
Journal of Clinical Rehabilitation. 22(1),
74-77, 2013.
- [22] 黒田美保, 川久保友紀, 桑原育, 金生
由紀子, 神尾陽子. 発達障害再考：診
断閾値の臨床的意義を問い直す 自閉

症スペクトラム障害成人への小集団
認知行動療法の研究過程でみられた
閾下症例. *精神神経医学.*(印刷中)

- [23] 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(査読なし)

【書籍】

- [24] 石井礼花 注意欠如多動性障害の脳画
像. *精神医学キーワード辞典*,
p576-578, 中山書店, 2011.
- [25] 川久保友紀(訳). 終末期医療 . 日本特
殊教育学会(編), 「障害の百科事
典」,(Albrecht, GL (Ed.) *Encyclopedia of
Disability*, Sage publication, 2005), 丸
善出版, pp704-708, 2013.
- [26] 蔦森絵美, 川久保友紀(訳). 倫理 . 日
本特殊教育学会(編), 「障害の百科事
典」,(Albrecht, GL (Ed.) *Encyclopedia of
Disability*, Sage publication, 2005), 丸
善出版, pp1679-1685, 2013
- [27] 浅見綾, 川久保友紀(訳). 医学的無益
性 . 日本特殊教育学会(編), 「障害の百
科事典」,(Albrecht, GL (Ed.)
Encyclopedia of Disability, Sage
publication, 2005), 丸善出版, pp69-72,
2013.
- [28] 濱田純子, 川久保友紀(訳). 断種/不妊
手術 . 日本特殊教育学会(編), 「障害の
百科事典」,(Albrecht, GL (Ed.)
Encyclopedia of Disability, Sage
publication, 2005), 丸善出版,
pp1236-1237, 2013.
- [29] 川久保友紀 自閉症のアセスメント
(2)ADOS,ADI-R 他 . 「発達障害の理解
と支援のためのアセスメント」.(編)
前川久男、梅永雄二、中山健, 日本文
化科学社, pp.141-162, 2013

2. 学会発表

【国際学会】

- [30] Kawakubo Y, Kuwabara H, Todokoro A, Yamasue H, Kano Y, Kasai K. Effects of group therapy on anxiety for adults with autism spectrum disorders. *10th International meeting for autism research*. San Diego, USA, May 2011
- [31] Ishii-Takahashi A. Predicting the effect of the methylphenidate hydrochloride (MPH) in children with Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Collegium Internatioale Neuro Psychopharmacologicumb Pacific-Asia Regional Meeting. Kuala Lumpur, 21th June 2011.
- [32] Kawakubo Y, Kuwabara H, Ishii-Takahashi A, Kono T, Kasai K, Kano Y. Impaired Prefrontal Hemodynamic Maturation in Autism and Unaffected Siblings. Joint Academic Conference on Autism Spectrum Disorders, Tokyo, Japan, Dec 2011.
- [33] 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
- [34] Kawakubo Y. Impaired prefrontal activation in autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. The 2nd Asian Congress on ADHD, Tokyo, Japan, March 2014
- [35] 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
- [36] 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.

【シンポジウム・招待講演】

- [37] 石井礼花. 近赤外線スペクトロスコピーを用いた MPH の効果予測指標開発. 第 33 回日本生物学的精神医学会, 東京, 5 月 21 日 2011 .
- [38] 黒田美保, 川久保友紀, 桑原斉, 金生由紀子, 神尾陽子. 発達障害再考: 診断閾値の臨床的意義を問い直す 自閉症スペクトラム障害成人への小集団認知行動療法の研究過程でみられた閾下症例. 精神神経学会, 2012 年 7 月, 札幌.
- [39] Ayaka Ishii-Takahashi. The long-term effect of methylphenidate on brain function of ADHD children after wash-out period, The 1st Asian Congress On ADHD, South Korea, 2th Nov 2012.

【一般演題】

- [40] 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ー特徴量の差異. 第 33 回日本生物学的精神医学会. 2011 年 5 月 22 日. 東京
- [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、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 .

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

[44] 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