

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09596

研究課題名(和文)子どもの慢性疲労と不注意の脳内機序解明と治療法開発研究

研究課題名(英文)Development of treatment methods based on the neural substrates associated with chronic fatigue and inattention processing in pediatrics

研究代表者

上土井 貴子 (Joudoi, Takako)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90363522

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：小児慢性疲労症候群(CDFS)患児と注意欠如多動症(ADHD)患児を対象に、各種治療によって変化する注意制御機能と報酬の感受性に関わる脳活動を手掛かりとし、治療効果を検証することで、脳科学の活用により小児・思春期CDFS患児とADHD患児の中長期的な治療法を検討した。脳活動による治療効果判定は困難であったが、注意制御機能と自律神経機能による認知行動療法や薬物療法の中長期的治療効果に関する評価法の有用性を示すことができた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the effects of each treatment method in patients with childhood chronic fatigue syndrome (CCFS) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) evaluated by functions of attention control and reward sensitivity. Although it was difficult to identify the treatments effects using an index of neural activity, the effects of cognitive behavioral therapy and medication treatment could be evaluated using indexes of attention control and autonomic nerve activity, suggesting that these evaluation methods are beneficial.

研究分野：医歯薬学

キーワード：小児慢性疲労症候群 注意欠如多動症 脳科学 fMRI 報酬 意欲 疲労 治療

1. 研究開始当初の背景

「慢性的な疲労感」を有する子どもの割合は急激に増加しており、日本においても30日以上継続する疲労感を訴える子どもの割合は、小学生の約10%、中学生の約20%にも上り、諸外国においても約7~20%の小中学生が疲労を訴えており (Rhee et al., 2005; Wolbeek et al., 2006; Viner et al., 2008) 子どもの疲労は見過ごすことのできない世界的問題である。

研究実施者らは、前頭葉を中心とする学習・記憶・認知・思考力等の高次脳機能低下 {特に、注意制御機能の低下 (Mizuno & Watanabe, Front. Neurosci., 2013)}、強い疲労感、集中力の低下、鬱状態や学習意欲低下等が顕在化する小児慢性疲労症候群 {Childhood Chronic Fatigue Syndrome, CCFS (Judoï et al., Bulletin IACFSME, 2009)}の病態を報告し、CCFSにおける睡眠覚醒リズムが脱同調・乱れることで、全身の休養を促す自律神経系のうち副交感神経の活動が低下し、交感神経の過活動状態が引き起こされることを明らかにしてきた (Tomoda et al., J. Pediatr. Neurol., 2007)。また、MRI装置を用いた機能的磁気共鳴画像法 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) により、CCFS 患児においては、期待値よりも低い報酬を獲得した際に、学習意欲に関わるドーパミン神経が豊富に集積する線条体の賦活度が健常児に比し低い、つまり、報酬の感受性が著しく低下する情報処理機構が存在することを明らかにした。

不注意や多動性・衝動性の障害により社会生活・学校生活の質が著しく低下する注意欠如多動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) においても、慢性疲労状態がみられ、CCFS 患児と共通して認知・思考力等の高次脳機能の低下、特に、不注意優勢型の ADHD においては CCFS と同様に注意制御力の低下だけでなく学習意欲と報酬

感受性の低下もみられる (Mizuno et al., Neuroimage Clin., 2013)。ADHD 患児においては、中枢刺激薬を用いた投薬治療により、重症度や報酬感受性に対する治療改善効果がみられたが、CCFS 患児では、これらの治療応答性も明確でない。

2. 研究の目的

CCFS と不注意優勢型の ADHD に共通する中核症状「慢性疲労・不注意・学習意欲および報酬の感受性低下」に関わる脳領域の活動状態について fMRI を用いて検討する。そして、両疾患患児を対象とした各種治療によって変化する注意の制御機能と報酬の感受性に関わる脳活動を手掛かりとし治療中断・終了をも含む数か月単位の治療効果を検証することで、脳科学の活用により小児・思春期 CCFS 患児と ADHD 患児の中長期的な治療法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

注意制御課題として、ディスプレイ上にランダムな位置に点在する計25個で形成される数字と平仮名を交互に探索を要する (あ い ... し) 注意転換課題である E 課題の modified Advanced Trial Making Test (mATMT) を用いた。

mATMT 作業前後および作業中は非利き手に自律神経機能評価のための計測機器 (皮膚温度、脈波、脈拍、皮膚コンダクタンス反応) を装着し、胸部には呼吸センサーを装着した。脈波計測から得られた脈波は高速フーリエ変換によりパワースペクトル成分を抽出した。主に交感神経活動の指標となる 0.04~0.15 Hz の低周波 (Low Frequency, LF) 成分と副交感神経活動の指標となる 0.15~0.4 Hz の高周波 (High Frequency, HF) 成分を基に自律神経機能の評価した。

金銭報酬課題を用いた fMRI 試験を実施し、報酬感受性に関わる神経賦活動状態を検証す

る予定であった。しかしながら 2016 年の 4 月に起こった大規模震災（熊本震災）の影響もあり、fMRI 試験の実施が困難な状況に陥り、本研究の再開は 2017 年度途中からとなった。さらに、MRI 内での認知機能負荷試験のセットアップも困難となったため、急遽試験プロトコルを改変し、安静時の脳活動の fMRI 計測を行い、線条体の機能をプレリナリーに検証した。

4. 研究成果

治療経過を長くフォローすることができた CCFS 患児における数週間の認知行動療法と薬物療法の併用療法を用いた治療前後に行動生理学的検査から、10 分間の mATMT の E 課題における刺激の順番間違えについてのエラー数と刺激を正確に押すことができていないエラー数は、いずれも治療 4 ヶ月後には著しく低下していることがわかった。また、10 分間の総トライアル数も治療前に比べ治療後に延長していることがわかった。中枢神経刺激薬も治療に用いながら長期フォローができた ADHD 患児の一部においても同様の結果が得られた。

CCFS 患児の自律神経機能についても、作業前の安静時に比し、mATMT の E 課題を 10 分間遂行した際の相対的交感神経活動指標値(LF/HF)は健常児に比し高値を示したが、4 ヶ月間の治療を経て、健常児と同程度の交感神経活動の範囲に治まり、交感神経の過活動が抑制された(図1)。E 課題後の安静時では、治療前後で健常児と同程度の値を示した。ADHD 患児においても幾つかの症例で同様の結果を示した一方、CCFS 患児よりも治療成績が良好でなかった。中枢神経刺激薬の投薬方法・期間について今後さらなる検討を要することを示唆した。

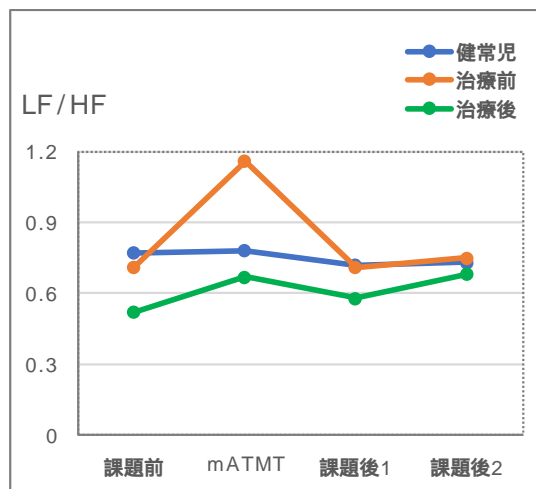


図1 治療前後における相対的交感神経活動の変化

安静時の脳活動 fMRI 計測試験においては、プレリナリーに数名の CCFS 患児と ADHD 患児において、fMRI を用いて報酬の感受性に関わる脳領域の活動状態を検証したが、健常児に比し差異はみられなかった。本結果は、サンプルサイズが大きく影響したと考察している。今後、研究体制を再構築し、線条体機能の治療応答性を検証していきたいと考えている。行動生理学的試験結果からは、CCFS 患児で特に本試験の評価法が有用であることがわかった。継続的にフォローアップ検査を続けていくことで、治療効果について数値判定を可能とすることを示唆する結果が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

1. 水野敬, 渡辺恭良: 小児慢性疲労症候群の脳機能研究. 小児科 3月号, 59(3): 255-261, 2018.
2. 水野敬: 子どもの慢性疲労と向き合う. 健康教室 2017年2月号 68(2):78-81, 2017.(2017年1月1日)(査読無)(オープンアクセス無)

3. 水野敬, 上土井貴子, 川谷淳子, 渡邊恭良: 脳機能イメージング法からみた報酬感覚と疲労感覚のクロストーク ~ 小児慢性疲労症候群の fMRI 研究から ~ . 神経内科 7 月号 ,87(1): 76-83 ,2017 (2017 年 7 月 25 日)
4. M izuno, K., Kaw atani, J., Tajim a, K., Sasaki, A. T., Yoneda, T., Kom i, M ., H irai, T., Tom oda, A ., Judo i, T., W atanabe, Y.: Low putam en activity associated with poor reward sensitivity in childhood chronic fatigue syndrom e. Neuroim age: Clinical, 12: 600-606, 2016. (doi: 10.1016/j.nicl.2016.09.016)(オープンアクセス有)
5. 水野敬: 疫学や脳科学から観る小児慢性疲労症候群 . 教育と医学 ,64 (6): 76-83 , 2016 . (2016 年 6 月 1 日)(査読無)(オープンアクセス無)

[学会発表] (計 5 件)

1. 水野敬: シンポジウム口頭講演「教育現場との協同による思春期疲労と学習意欲の科学」(座長 : 船橋新太郎). 第 6 回日本情動学会大会 , 神戸 (兵庫教育大学神戸ハーバーランドキャンパス), 2016 年 12 月 11 日 .
2. M izuno, K., Sasaki, A. T., W atanabe, K., Tajim a, K., Ebisu, K., W atanabe, K. : Indirect m olecular im aging using fMRI for developm ental disorder. Northeastern A sian Conference on M olecular Im aging-based Precision M edicine, Hangzhou (Eastern Cloud Hotel), China, Nov. 12th, 2016. (Sym posium [O ral presentation])
3. M izuno, K., Judo i, T., Tom oda, A. : English Session 口頭講演「N eural bases of decrease in reward sensitivity in pediatric A D / H D , R A D and C F S / 注意

欠陥多動性障害、反応性愛着障害および慢性疲労症候群の報酬感受性低下に関わる神経基盤」(座長 : 0 suke Iw ata , Takayuki M itsuhashi). 第 58 回日本小児神経学会総会 , 東京 (京王プラザホテル新宿), 2016 年 6 月 4 日 .

4. 水野敬, 上土井貴子, 田島華奈子, 佐々木章宏, 渡邊恭介, 梶本修身, 渡邊恭良: シンポジウム口頭講演「小児の疲労と高次脳機能・情動機能」(座長 : 渡邊恭良 , 木山博資). 第 12 回日本疲労学会総会・学術集会 , 横浜 (パシフィコ横浜), 2016 年 5 月 20 日 .
5. 水野敬, 定藤規弘, 渡邊恭良: 疲労による脳の構造的変化 . 第 11 回日本疲労学会総会・学術集会 , 山口県総合保健会館 (山口), 2015 年 5 月 15 日 .

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 出願年月日 :
 国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :
 発明者 :
 権利者 :
 種類 :
 番号 :
 取得年月日 :

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

上土井 貴子 (J U D O I, Takako)

熊本大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：9 0 3 6 3 5 2 2

(2)研究分担者

水野 敬 (M I Z U N O, Kei)

国立研究開発法人理化学研究所・上級研究
員

研究者番号：6 0 4 6 4 6 1 6

(3)連携研究者

川谷 淳子 (K A W A T A N I, Junko)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医
師

研究者番号：3 0 4 2 3 6 6 9

佐々木 章宏 (S A S A K I, A kihiro)

国立研究開発法人理化学研究所・研究員

研究者番号：1 0 7 1 1 7 8 1

(4)研究協力者

()