

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19627

研究課題名(和文) fNIRSを用いたADHD治療薬無効例の病態メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the pathophysiological mechanism of the cases who have no effect on ADHD medication using fNIRS

研究代表者

長嶋 雅子 (Nagashima, Masako)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：70438662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：注意欠如・多動障害(ADHD)治療薬の塩酸メチルフェニデート徐放剤(MPH)内服歴のないADHD児に関して、自閉症スペクトラム(ASD)の併存の有無別に、MPHの効果を用近赤外線光トポグラフィー(fNIRS)を用いた無作為二重盲検試験を抑制機能課題で行った。右前頭前野で、ASD併存なし群では、MPH内服前には活動がなかったが、内服後に見られた。ASD併存あり群では、内服前に有意傾向の活動があったが、内服後にはなかった。行動評価では、MPH内服前、内服1ヵ月後の比較で両群とも有意に改善があった。MPH有効例でASD併存の有無により病態が異なることが示唆された。今後はMPH無効例において検証を行う。

研究成果の概要(英文)：We examined the neural substrate of the effects of methylphenidate (MPH) on inhibition control in medication-naïve ADHD and ADHD with ASD children using fNIRS in a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover design. We investigated cortical activation in the right inferior or middle frontal gyrus (IFG/MFG). In the ADHD without ASD group, unmedicated children exhibited no activation in right IFG/MFG, but MPH medication led to increased right IFG/MFG activation. In the ADHD with ASD group, right IFG/MFG activation was observed before taking MPH, but MPH medication resulted in decreased right IFG/MFG activation. Behavioral assessment showed a significant improvement in both groups one month after oral administration of MPH. In cases where MPH was effective, these results suggest that ADHD with ASD is not simply a mixture of ADHD and ASD pure disorders, but rather that it has its own distinct neuropathology. We will examine cases in which MPH is ineffective as a next step.

研究分野：発達神経学

キーワード：機能的近赤外線分光法 注意欠如・多動障害 自閉症スペクトラム 塩酸メチルフェニデート徐放剤 抑制機能課題

1. 研究開始当初の背景

注意欠如・多動障害 (attention deficit hyperactivity disorder; ADHD) は、不注意、多動性、衝動性を中核症状とする原因不明の脳機能障害である。これらの症状は小学校就学前後に顕在化し、約 30～50%は思春期から成人まで続く。その間に児がさらされる困難な生育環境が、家庭や学校において問題行動を引き起こし、二次障害として行為障害、抑うつなど他の精神疾患を合併することがある。したがって、小児 ADHD に対する適切な診断・治療戦略の確立が必要である。ADHD の治療は、行動療法 (カウンセリング・リハビリ等) と薬物治療に分類される。ADHD 治療薬は、脳内に作用するモノアミンゴニストである塩酸メチルフェニデート (Methylphenidate; MPH) とアトモキセチン (Atomoxetine; ATX) が、多くの国で第一選択薬として使用が認可されている。そのような状況にもかかわらず、ADHD 治療薬の作用機序には未解明の部分も多く、治療薬予後判定因子は同定されていない。

申請者は ADHD 治療薬有効例を対象とし、脳機能イメージング装置である機能的近赤外線分光法 (functional near-infrared spectroscopy; fNIRS) を使用して無作為化二重盲検プラセボ対照試験を用い、MPH と ATX 内服後のモノアミンネットワークに關与する作用機序を検証した。治療有効例の ADHD において、抑制機能不全症状に關与する特異的脳機能低下 (右前頭前野) および不注意症状に關与する特異的脳機能低下 (右前頭前野と頭頂葉) が、ADHD 治療薬内服後にそれぞれ回復する過程を可視化することに成功した【1-4】。

MPH と ATX は全体の 30% に無効とされる。ADHD 治療薬無効例が關与する病態メカニズムについては全くわかっていない。

2. 研究の目的

これまでの成果と背景を踏まえ、ADHD の治

療薬であるモノアミンゴニスト無効例の病態メカニズムを明らかにすることを目的とした。

2013 年に精神障害の診断と統計マニュアル第 5 版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-5) で、ADHD と自閉症スペクトラム (Autism Spectrum Disorder, ASD) の併存が認められた。薬理学的な MPH の効果についての研究で、ADHD 単独の症例よりも ASD が合併している ADHD の方が効果が低いと報告された【5】。しかし神経薬理学的研究はされていない。ASD では前頭葉を含むいくつかの脳領域での機能不全があることが、磁気共鳴機能画像法 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) を用いた研究で報告された。申請者らはこの点に着目し、ADHD 治療薬無効例は、ADHD 症例の ASD の有無が關連しているのではないかと考えた。申請者らの既報告では、ASD 併存の有無は關係なく対象者としていたため、本研究では今までに ADHD 治療薬を内服したことがない ADHD 単独症例群 (ADHD 群) と ASD 併存の ADHD 症例群 (ADHD+ASD 群) を対象とした行動抑制課題を施行中の fNIRS 計測を行った。

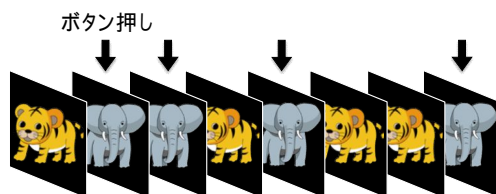
3. 研究の方法

両親、本人からインフォームドコンセントが得られ、知能指数が 70 以上の右利きである、DSM-5 から ASD 併存の ADHD と診断された 7 歳から 14 歳の 32 名 (ADHD+ASD 群) と ADHD 単独と診断された 6 歳から 13 歳の 21 名 (ADHD 群) を対象とした。行動抑制課題 (Go/nogo 課題) (図 1) を採用した。一回の計測は 6 分程度とした。計測には ETG-4000 (日立メディコ、東京) を使用した。fNIRS を用いた脳神経細胞活性を反映する指標として、両側前頭葉から頭頂葉をカバーする左右 22 チャンネル (CH) の酸素化ヘモグロビン (oxyHb) の変化を検出した。申請者らの既報告では、ADHD の行動抑制障害が關与

する脳領域は右前頭前野であり、MPH、ATXにより右前頭前野の機能が回復することを実証した。その結果を踏まえ、関心領域 (Region of Interest; ROI) を右前頭前野として解析を行った。課題開始 10 秒前をベースラインとし、ルール表示時の体動によるアーチファクトの影響を極力取り除くために、課題開始 4 秒後から 25 秒間の Go/nogo ブロックとベースラインブロックの oxyHb 平均濃度の差分を Student's t を用いて統計解析を実施した (有意水準は、 $p < 0.05$ とした)。両群とも、MPH 服用前、服用 1.5 時間後の oxyHb 平均濃度の変化を解析した。さらに、別の日にプラセボ薬を服用した。また内服前、内服 1 ヶ月後の質問紙 (Rating Scale) による行動評価も行った。

図 1 fNIRS 検査中に行う課題

行動抑制課題 (Go/Nogo 課題)



パソコン画面にゾウがでたらボタンを押し、トラがでたら押さないように教示した。課題の最中には、次々にトラかゾウのどちらかが 1 : 1 の割合で出現する。この課題では、抑制機能を評価することができる。

4. 研究成果

fNIRS 計測の解析では、ADHD 群では MPH 内服前には右前頭前野の活動がなく、治療薬内服後に活動が見られた。また ADHD+ASD 群では内服前に有意傾向の活動がみられ、MPH 内服後に活動が見られなくなった。プラセボ内服後に両群とも活動が見られた (図 2)。MPH 内服前後とプラセボ内服前後の脳活動の変化の比較では、有意差は得られなかった。Rating Scale の結果では、ADHD 群、

ADHD+ASD 群ともにすべてのスコアについて内服 1 か月後のほうがスコアが有意に低くなっており、行動レベルでは改善がみられた (図 3)。

この結果から 2 つのことが示唆された。1 つ目は、ASD が併存している ADHD は、脳機能学的には ADHD の病態と ASD の病態が単純に合併した疾患ではないことである。2 つ目は、薬物療法を受けていない ADHD 小児においてはプラセボ効果が存在することである。

1) ASD が併存している ADHD の脳機能学的病態について

ADHD 群では MPH 内服前には右前頭前野の活動がなかったが、内服後には有意な活動が見られた。この結果は既報告と一致していた。これは、MPH を内服していない ADHD 児は右前頭前野機能が低く、MPH が機能の回復を誘導していることを示唆している。ADHD+ASD 群では内服前は右前頭前野に有意傾向の活動がみられ、MPH 内服後に活動が見られなくなった。ADHD 群と ADHD+ASD 群の MPH 内服前後の oxyHb の変化量の比較では有意差があった。ADHD 群と ADHD+ASD 群が逆の活動変化を示したことから、ASD の併存の有無によりそれぞれの ADHD の抑制機能に関する病態は異なる可能性がある。一方で両群とも行動評価では内服 1 ヶ月後に MPH の効果があった。これらの結果から、ASD 併存の有無により異なった神経基盤のもとに ADHD 治療薬が作用して、ASD が併存している ADHD は、脳機能学的には ADHD の病態と ASD の病態が単純に合併した疾患ではなく、独立した疾患である可能性がある。

これは、ASD の有無による ADHD 児の明確な神経薬理学的活性化パターンを視覚化した世界で最初の研究である。

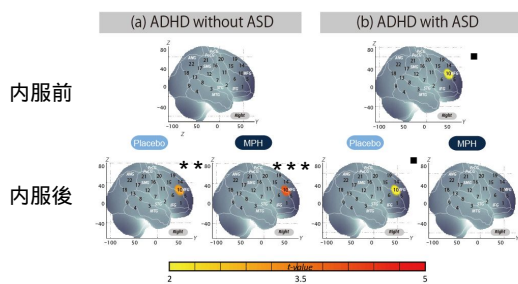
2) プラセボ効果の存在について

プラセボ内服後に両群とも右前頭前野に

において活動が見られた。申請者の既報告では、プラセボ内服後には活動はみられず、MPH 内服前後とプラセボ内服前後の脳活動の変化の比較において、有意差が得られた【1,3】。これらの既報告では、MPH を計測前から内服して効果があるとわかっていた対象者が含まれていた（16人中9人）。他の抗精神病薬の臨床試験研究の50%以上が、実際の投薬よりもプラセボの統計的優位性を実証しており【6,7】、投薬効果に関する患者および研究者の期待が高まっているため、プラセボ反応が増加していることが示唆されている【8,9】。以上のことから、本研究では、MPH の効果が導く脳活動とは無関係に、無視できないプラセボ効果が存在することが示唆された。ASDの有無にかかわらず、薬物療法を受けていないADHD児におけるMPHに対する高い期待を反映していると考えられる。

今回、MPH 有効例において、ASD の併存有無により ADHD の脳機能学的病態が異なることを、世界で初めて視覚化した。この結果を踏まえて、今後はMPH無効例において、ASD の併存有無別に ADHD 治療薬無効例の病態メカニズムを明らかにしていく予定である。

図2 fNIRS 計測結果



†, p<0.1; **, p<0.01; ***, p<0.001;

脳機能の活動があった部位に活動の強弱を色分した。関心領域は右前頭前野とした。ADHD 群では MPH 内服前には右前頭前野の活動はなし、内服後に活動が見られた。ADHD+ASD 群では内服前に有意傾向の活動

があり、内服後に活動が見られなかった。また、プラセボ内服後は両群とも活動が見られた。

< 引用文献 >

【1】Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., et al.: NeuroImage: Clinical 2012; 1:131-40 【2】Nagashima, M., et al.: Neurophotonics 2014; 1:1-15 【3】Nagashima, M., et al., NeuroImage: Clinical 2014; 6: 192-201 【4】Nagashima, M., et al. Neurophotonics 2014 ; 1(2) : 025007-1-14 【5】Arnold L E., et al.: J.Am.Acad.Child.Adolesc.Psychiatry 2012; 51:1173-84 【6】Khan., et al.: Int.J.Neuropsychopharmacol 2002 ; 5 : 193-7 【7】Khan., et al.: Arch.Gen. Psychiatry 2000 ; 57 : 311-7 【8】Rutherford B R, et al.: Am. J.Psychiatry 2013 ; 170 : 723-33 【9】Sinyor M, et al.: J.Clin.Psychiatry 2010 ; 71 : 270-9

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3件)

【英文】全て査読あり

- 1) Monden Y, Dan I, Nagashima M, et al.: Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS, NeuroImage Clinical, 9:1-12,2015 本研究成果に対して特許出願：2015-072264 doi: 10.1016/j.nicl.2015.06.011
- 2) Tokuda T, Ikeda T, Monden Y, Mizushima G S, Shimoizumi H, Inoue T, Nagashima M, et al.: Methylphenidate-Elicited Distinct Neuropharmacological Activation Patterns Between Medication-Naive Attention Deficit Hyperactivity Disorder Children With and Without Comorbid Autism Spectrum Disorder: A Functional Near- Infrared Spectroscopy Study, Neuropsychiatry, 8:739-744, 2018

【和文】査読あり

3) 長嶋雅子、門田行史、檀一平 たら、小児 ADHD の注意機能に関する脳機能障害部位と塩酸メチルフェニデートの効果-fNIRS を用いた検討-, 薬物脳波学会雑誌, 2014 ; 15,33-45

〔学会発表〕(計 8 件 : うち受賞 1 件)

1) Masako Nagashima ; fNIRS-based assessment of MPH effect in drug-native ADHD: a double-blind, placebo-controlled study Differences in neurofunctional effects between atomoxetine and methylphenidate in ADHD 第 57 回 日本小児神経学会総会 (2015.5 大阪)

2) 長嶋雅子 ; 内服歴のない ADHD 児の塩酸メチルフェニデート徐法剤内服前後の脳機能変化 第 18 回日本薬物脳波学会学術集会 (2015.6 和歌山)

3) Masako Nagashima ; fNIRS-based neuropharmacological assessment of methylphenidate and atomoxetine on inhibition and attention network in pediatric attention deficit/hyperactivity disorder OMICS Group conferences World congress on Pharmacology (2015.7 ブリスベン)

4) Masako Nagashima; Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS 第 14 回自治医科大学シンポジウム・優秀ポスター賞受賞 (2015.09.04 栃木)

5) 長嶋雅子 ; fNIRS を用いた塩酸メチルフェニデート治療薬内服後の脳機能変化の検討 日本 ADHD 学会 (2016.2 東京)

6) Masako Nagashima ; fNIRS-based assessment during an inhibition task to classify ADHD children at the individual level 国際 ADHD 学会 (2016.5 シンガポール)

7) Masako Nagashima; fNIRS-based assessment of individual classification of ADHD children during an inhibition task 第 58 回日本小児神経学会総会 (2016.3 東京)

8) Masako Nagashima; fNIRS-based assessment of individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during an inhibition task 国際小児神経学会 (2017.5 福岡)

〔図書〕(計 2 件)

1) 長嶋雅子 ; PT/OT リハ演習メソッド 84-85,2015

2) Monden Y, Nagashima M, et al, : High-Resolution Neuroimaging – Basic Physical Principles and Clinical Applications Chapter 1 : fNIRS-Based clinical assessment of ADHD children Edited by Ahmet Mesrur Halefoğlu

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : 脳機能指標演算装置および脳機能指標演算方法

発明者 : 佐藤大樹

権利者 : 佐藤大樹 (株式会社日立製作所) 牧敦 (株式会社日立製作所) 門田行史 (自治医科大学小児科学) 檀一平太 (自治医科大学脳外科学) 長嶋雅子 (自治医科大学小児科学) 渡辺英寿 (自治医科大学脳外科学) 山形崇倫 (自治医科大学小児科学)

種類 : 特許

番号 : 特願 2015-072264

出願年月日 : 平成 27 年 3 月 31 日

国内外の別 : 国内

〔その他〕

ホームページ : 門田研究室 <http://ped-brain-lab.xii.jp/wp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

長嶋 雅子 (NAGASHIMA , Masako)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号 : 70438662