

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K21064

研究課題名（和文）ADHD患者の運動障害に対する定量的な評価方法の確立

研究課題名（英文）The development of quantitative evaluation system of motor skills for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder

研究代表者

成瀬 廣亮（Naruse, Hiroaki）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・理学療法士

研究者番号：70569160

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ADHD患者の運動障害の特性と原因の解明を目的に、3次元動作解析装置による動作解析およびMRI画像解析を行った。動作解析ではADHD児の歩行中の姿勢パターンの違いを明らかにした。また日常生活で認める運動障害はADHD特有のものだけでなく自閉スペクトラム症の影響を受けている可能性があることを示した。さらにMRI解析では運動障害に関連する脳部位の断定はできなかったが、下頭頂小葉や上小脳脚との相関傾向は認めため脳部位の発達遅延や神経線維の脆弱性が関与している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ADHDを有する児童の多くは、学校や家での日常生活において運動面での苦手さから、親から怒られたり、周りとは比べ自信をなくしたりするきっかけになっている。我々の結果より、ADHD児は運動機能そのものが低いことに加え、体の使い方や社会性の障害の影響を受けている可能性を示すことができた。また運動機能の低さは脳の発達遅延の影響も少なからず受けていることが推察され、ADHDを有する児童への運動や日常生活指導のあり方の一助となる根拠を示せたと考えている。

研究成果の概要（英文）：In order to clarify the characteristics and causes of poor motor skills in children with ADHD patients, motion analysis using a 3D motion analysis device and MR image analysis were performed. The motion analysis revealed the difference in the posture pattern during walking in children with ADHD. It was also shown that the difficulties of motor skills observed in daily life are not peculiar to ADHD symptoms and may be influenced by the traits of autism spectrum disorder. Furthermore, although MRI analysis could not determine the brain region related to movement disorders in ADHD, correlation with the inferior parietal lobe and superior cerebellar peduncle was observed, so the possibility that is developmental delay of the brain region and nerve fiber fragility are involved.

研究分野：リハビリテーション医学

キーワード：ADHD 運動障害 3次元動作解析装置 MRI解析

1. 研究開始当初の背景

ADHD(注意欠如多動症)とは、不注意と過活動/衝動性などの行動パターンを示す発達障害である(DSM-5, American Psychiatric Association, 2013)。学童期のADHD患者にとって、ADHD症状により引き起こされる重大な機能障害には運動障害や学習困難が挙げられる。大規模な疫学調査においてもADHD症状と運動障害との間に強い関連性が認められる(Lingam et al., 2013)。ADHD児の約半数が、身体のバランスなどの粗大運動スキルが乏しいか、筆記やはさみなどの巧緻動作スキルが乏しいか、もしくは両方を呈すると報告されている(Karatekin et al., 2003; Tervo et al., 2002)。これらの運動に関わる問題は成人後も残存し、学童期のADHD症状は、その後の身体的活動量減少や体重増加を引き起こし(Khalige et al., 2014)、その後の健康に影響を与えることが指摘されていることから、早期からADHD患者の運動障害を解明し、早期診断、早期治療を行なっていくことが重要であると考えられる。しかしながら、ADHD児の運動障害を定量的に評価する方法は日本において標準化されておらず、さらに治療効果に関する報告は散見されるのみである。また家や学校において、児童の運動の問題を評価する方法は、主に視覚的・定性的なもので、定量的評価はまだ十分には検討されてきていない。我々は、これまでに整形外科疾患や脳神経疾患に対して、ヒトの運動を詳細に評価できる赤外線カメラと床反力計を同時計測可能なシステム(3次元動作解析装置)を用いて、歩行パターンの特徴や治療効果の検討を行ってきた。我々は、6歳から12歳までの学童期のADHD患者を対象に、3次元動作解析装置を用いて歩行機能を評価した結果、対照群と比較し、歩行中の姿勢に特徴が認められることを明らかにした。今後は定量的で簡便な評価が可能なウェアラブル機器を用いて、家や学校など日常的な場面において、ADHD患者に対する運動障害の評価方法を確立する必要がある。

またADHD患者における脳の発達は、歩行や運動のコントロールを行なう小脳や基底核の脳皮質体積の低下や運動野の活動量の低下が報告されている(Giedd et al., 2001; Deidman et al., 2005; Stewart et al., 2005)。また運動障害を呈するADHD患者においては、運動障害を伴わないADHD患者と比較すると、安静時の脳活動のパターン(rs-fMRI)が異なる(McLeod et al., 2014)。しかしながら、ADHD患者における運動障害に関わる特徴的な脳機能については脳構造および脳機能では検討が不十分である。我々は予備的研究において定型発達児と比較し、筋力や関節の柔軟性など運動機能について統計学的な差はないが、ボール投げや片足立ちなどのパフォーマンスにおいて統計学的に有意に低いことを確認している。そのため、我々はADHD患者の運動障害の背景において、身体機能だけではなく、運動に関わる脳構造、脳機能を定型発達児と比較するとともに、脳構造および脳機能と運動障害との関係性を検討する。

2. 研究の目的

目的 ADHD患者の運動障害の特性を定量的に解析し原因を解明するとともに、家や学校において簡便に実施できる評価方法の確立を目的とする。

目的 運動障害に関連する特徴的な脳機能についても検討する。また高磁場MRI(3T)を使用して脳構造、脳機能について検討しADHD患者の運動障害と脳機能の関連性を追及する。

本研究により、ADHD患者の運動障害に対する評価方法が確立され、日常的な場面における運動の評価が簡便に行え、診断補助および治療効果判定に寄与することができる。

3. 研究の方法

(1) 3次元動作解析装置を用いたADHD児童の運動機能に関する検討

当院子どもこころ診療部を受診し、DSM-TRにてADHDと診断された7歳から15歳の男児21例(ADHD群; 9.6 ± 1.8 歳)を対象としてリクルートした。すべての患者の除外基準は、過去6か月以内の整形外科疾患の病歴、意識喪失を伴う頭部外傷、てんかん、アルコールまたは薬物への重大な胎児曝露、周産期または新生児の合併症、神経障害、早産(妊娠36週)、双極性障害、精神病性障害、強迫性障害、チック障害とした。対照群は同年代の男児19例(TD群; 10 ± 2.0 歳)とした。薬剤を内服している場合の運動機能への影響を少なくするために、ウォッシュアウト期間を設けた。3次元動作解析装置(10台の赤外線カメラと4台の床反力計を同期)(VICON-MX, Vicon motion systems Inc., Oxford, UK)にて裸足での自由歩行を測定した。動作解析は、VICON NEXUSおよびPolygon4(Vicon motion systems Inc., Oxford, UK)を用いて歩行パラメータを算出した(時間距離因子、運動学および運動力学的因子)。また、日常生活での運動の困難さ(Developmental Coordination Disorder Questionnaire; DCD-Q)、ADHD症状(ADHD rating scale; ADHD-RS)、運動機能(Movement Assessment Battery for second edition; M-ABC2)、自閉スペクトラム症(ASD)傾向(自閉症スペクトラム指数; AQ)にて評価した。すべての質問紙は保護者が回答した。統計解析は、群間比較をt検定を用いて行った。その後、有意差を認めた歩行パラメータとその他の因子について重回帰分析を行った(結果1)。さらに追加解析としてADHD群において、DCD-Qとその他の因子の相関分析をPearsonの積率相関係数にて行い、次に日常生活で「顕著な」運動の困難さを認めるか(DCD-Q 16%ile)どうかを予測するため、相関分析でDCD-Qと有意であった因子に関して、ROC曲線を用いてカットオフ値を検討した(結果2)。有意水準は5%未満とし、統計ソフトはSPSS Ver.20を用いた。

(2) fNIRSを用いた運動課題中の脳機能(脳血流量)の検討

被験者は6名の成人男性とした。脳血流量の測定は、機能的近赤外分光分析法(fNIRS)(OEG-16, Spectratec Inc., Tokyo, Japan)を用いた。利き手はエディンバラ利き手質問紙、ADHD傾向をARDS、ASD傾向をAQ、DCD傾向をDCD-Qにて測定した。測定部位はSuzukiらの方法に従い、10-20法にてfNIRSを前頭部へ接地した(Suzuki et al., 2018より引用)。課題はブロックデザインにて行い、開始時より2分間の安静後に課題 シングルタスク、課題 ダブルタスクをそれぞれ1分ずつ、1分の休憩を挟んで3セット実施した。課題 ではBox & Block testを実施した。実施する手は右とした。課題 では課題 で実施したBox & Block testを行いながら、逆唱の課題を実施する2重課題とした。逆唱は、WAIS™-III成人知能検査の「数唱」より引用した。fNIRS解析は課題開始前20秒をベースラインとして補正しOx-Hbの変化量の平均値を算出した。解析にはSuzukiらの方法を参考にし、右前頭前皮質はチャンネル1,2,4,5を、左前頭前皮質はチャンネル11,13,14,16の平均シグナルを使用した。解析ソフトはOEG-16 software V3.0 (Spectratec Inc., Tokyo, Japan)とMicrosoft Office Excel 2013を使用した。測定部位の解剖学的同定には、3Dプローブ位置測定システム(Patriot, Polhemus Inc., USA)およびMATLAB R2015a (MathWorks, Natick, MA, USA)を用いた。

(3) MRI解析による運動障害と関連する脳構造の特定

MRI解析の対象は、研究(1)に参加した被験者の中で同意を得られた23例(ADHD群12例,TD群11例)とした。3テスラのMRI(Discovery MR 750, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA)を用いて撮像した。3D-T1強調画像の撮像条件は、MPG32方向、TR=6.34ms,TE=2.10ms,FA=10°,FOV=256mm,voxel size=1.0×1.0×1.0mmで設定した。DTI画像の撮像条件は、MPG32方向、TR=8400ms,TE=84.2ms,FOV=256mm,voxel size=1.0×1.0×1.0mm,スライス厚=2.0mm, b値=1000s/mm²で設定した。

脳容量解析は、Voxel-based morphometry (VBM)をSPM ver.12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK)、MATLAB R2015a (MathWorks, Natick, MA, USA)を用いて実施した(結果1)。解析データはADHD群12例、TD群10例分を使用した。また拡散テンソル解析は、Tract-based Spatial Statistics (TBSS)をFSL(The Oxford FMRIB Software Library 19) ver.6.02を用いて実施した(結果2)。解析データはADHD群9例、TD群11例分を使用した。MRI解析の統計処理は、2群間の差の検定および運動機能スコアとの相関分析とした。多重比較補正を行い、有意水準は5%とした。

4. 研究成果

3次元動作解析装置を用いてADHD児が呈する特有の運動パターンを明らかにした。一方で、日常生活に生じる運動に関する困り感は自閉スペクトラム症が呈する症状の影響を受けている可能性があることがわかった。またMRI解析ではADHD児の運動障害と関連する部位は断定できなかったが、右下頭頂小葉や上小脳脚との相関傾向は認めため脳部位の発達遅延や神経線維の脆弱性が関与している可能性は考えられる。

(1) 3次元動作解析装置を用いたADHD児童の運動機能に関する検討

歩行パラメーターとADHD症状との関連性

ADHD群ではTD群と比べ、ケイデンス、及び骨盤前傾角度が高値であった。これらの運動特性と症状との関係を検討した結果、骨盤前傾角度はADHD-RS多動衝動スコアと有意な関係を示した(図1)。我々の結果より症状に関連して歩行中の骨盤運動のパターンに違いがあることを示唆した。歩行中の骨盤角度の前傾は、腹筋の低緊張や殿筋群の筋力低下を反映している可能性があり、種々の体幹トレーニングや体幹がふらつかないように意識した運動指導が効果的である可能性がある。

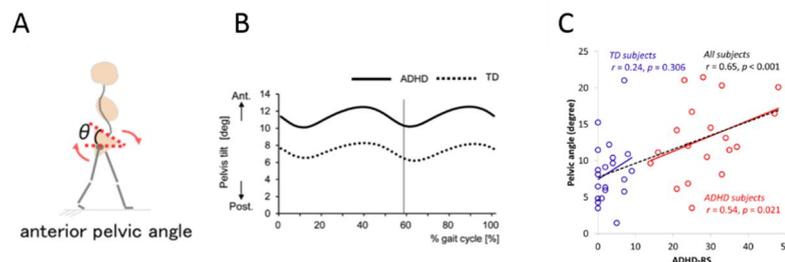


図1. 歩行パラメーターとADHD症状との関連性

A:骨盤角度 B:歩行中の骨盤角度のパターン

C:骨盤角度とADHDRSとの相関分析

日常生活での運動の困難さに影響を与える因子の検討

ADHD群は、TD群と比べ、DCD-Q、M-ABC2が有意に低値、ADHD-RS、AQが有意に高値であった。またADHD群において、AQは有意な負の相関を認め、ADHD-RS、M-ABC2は有意な相関を認めなかった。ROC曲線より、AQのカットオフ値は19.5点(感度0.86, 特異度0.91,

AUC0.96)であった(図2)。我々の結果より日常生活における運動面での問題は、実際の運動機能より自閉スペクトラム症の示す社会性の低下やコミュニケーション障害を反映している可能性を示唆した。

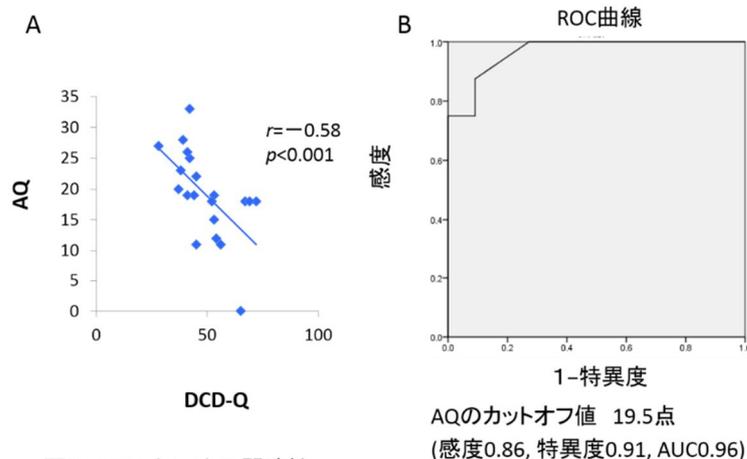


図2. DCDQとAQとの関連性
A:相関分析 B:ROC曲線

(2) fNIRS を用いた運動課題中の脳機能(脳血流量)の検討

2重課題時の脳血流量のピーク値は、運動課題のみと比較し、3名は増加したが、3名は脳血流が同程度もしくは低下した(図3)。対象者の ADHD 傾向や ASD 傾向と一定の傾向は示さなかった。また実施していた運動課題の成績(個数)は、シングルタスクおよびダブルタスクで一定の傾向を示さなかった。

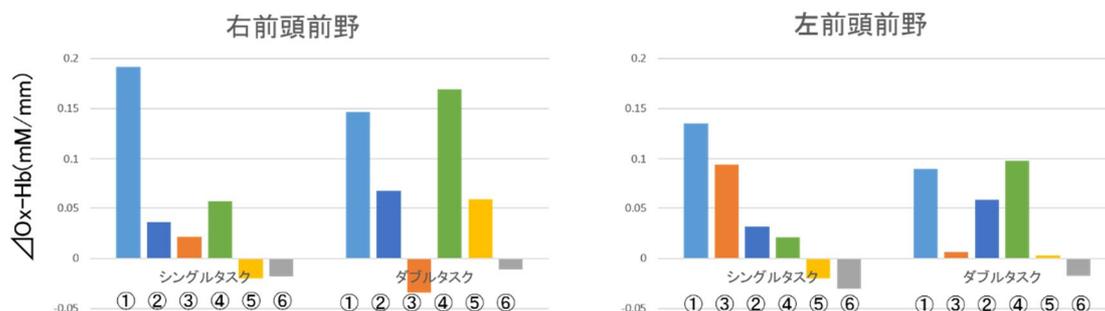


図3. Δ Ox-Hbの各被験者の平均値

(3) MRI 解析による運動障害と関連する脳構造の特定

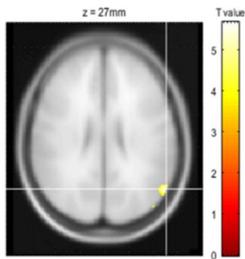
ADHD 児の運動機能と関連性のある脳部位(VBM)

群間比較では、統計学的な有意差のある部位を認めなかった。また運動機能スコアとの相関分析では、多重比較補正なしの条件でのみ、右下頭頂小葉(PGp)と正の相関関係を認めた(図4)。下頭頂小葉は共同注視や手指の自動的模倣の課題で関連性が報告されている(Sasaki et al., 2012)。

ADHD 児の運動機能と関連性のある神経線維(TBSS)

群間比較では、統計学的な有意差のある部位を認めなかった。また運動機能スコアとの相関分析では、右上小脳脚と正の相関を認め、有意傾向であった($p < 0.1$)(図5)。上小脳脚は ASD 児の運動機能との関連性が報告されている(Hanaie et al., 2013)。

、の結果より、研究成果(1)で示したように、ADHD 児における運動障害は少なからず ASD 症状に影響を受けている可能性が考えられた。



右下頭頂小葉(PGp)
 (MNI coordinates, x= -57,
 y= -65, z= 26; cluster size=
 1119voxels; P<0.001,多重
 比較補正なし)

図4. MABC2スコアと関連
 のある脳部位(相関分析)

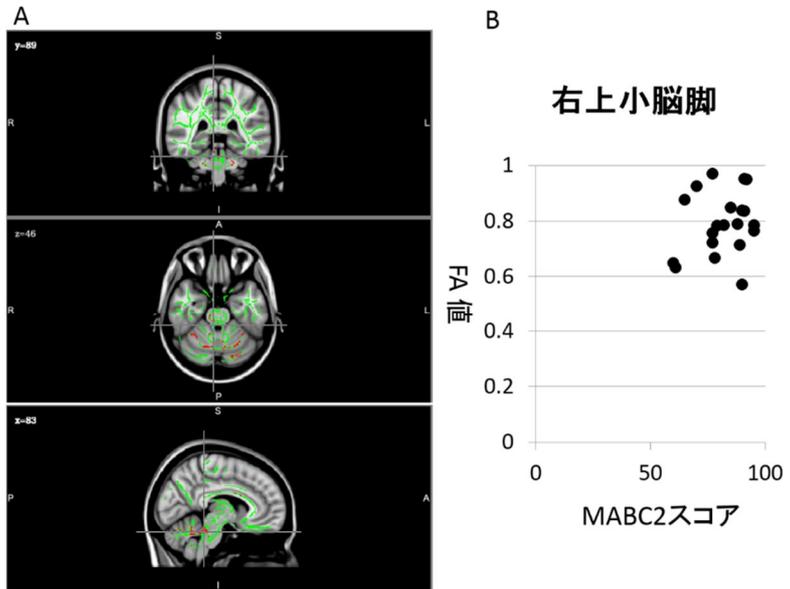


図5.上小脳脚(右) A;TBSSの結果(TFCEあり,P<0.1) B;FA値とMABC2スコアの相関分析

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hiroaki Naruse	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Increased Anterior Pelvic Angle Characterizes the Gait of Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD)	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PloS One	6. 最初と最後の頁 e0170096
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0170096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 成瀬廣亮
2. 発表標題 注意欠如多動症における日常生活での運動の困難さは自閉症スペクトラム指数と関連する
3. 学会等名 第6回日本小児理学療法学会学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----