

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07793

研究課題名(和文) 脳機能・形態評価に基づく疲労関連小児疾患の治療法開発研究

研究課題名(英文) Study for development of treatment methods in fatigue-related pediatric disorders based on evaluations of brain function and structure

研究代表者

上土井 貴子 (JOUDOI, Takako)

熊本大学・病院・医員

研究者番号：90363522

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、小児慢性疲労症候群と注意欠如・多動症に共通する中核症状に焦点を当て、磁気共鳴画像法(MRI)や機能的MRIの手法を用いて、脳の機能や形態の情報から中長期的な治療効果の検証法を明らかにすることを目的とした。新型コロナウイルス感染症の影響もあり、十分な追跡データの集積ができなかったため脳情報による評価は困難であったが、自律神経機能や認知機能等の評価が一部治療効果判定に有用であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、不登校児に多数含まれるCCFSと発症率が比較的高いADHDといった社会医学・教育学的に大変重要な課題に焦点を当てている。両疾患に共通する慢性疲労、不注意と学習意欲低下等の愁訴を基に、中長期的な治療法について、MRIによる脳機能・形態マッピング手法を駆使した客観的な脳情報の可視化と小児・思春期の成長・発達への影響も鑑みながら効果判定を試みる本研究の学術的意義や社会的意義は高いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to clarify the medium- to long-term effects of treatments based on the changes of brain function and structure by using magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI in patients with childhood chronic fatigue syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. Unfortunately, we could not sufficient correct data affected by COVID-19 pandemic. Although the changes in brain function and structure after the continuous treatments in these patients were not detected, autonomic nerve function and cognitive function were partly altered by the continuous treatments, suggesting these evaluation methods may be partly useful for evaluation of treatment effects.

研究分野：小児科学

キーワード：小児慢性疲労症候群 注意欠如・多動症 神経科学 発達 MRI 疲労 自律神経 認知機能

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

2006年の調査では、日本において30日以上継続する疲労感を訴える子どもの割合は、小学校高学年生の9%、中学生の19%にも上っていることがわかった。諸外国においても約7~22%の小中学生が疲労を訴えており (Wolbeek et al., 2006; Viner et al., 2008; Turunen et al., 2014; Norbäck et al., 2017)、子どもの疲労は見過ごすことのできない社会医学的問題といえる。

本研究実施者らは、これまでに強い疲労感や鬱状態等が顕在化し、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の低下、特に二重課題の処理力や注意の切り替えといった注意制御力の低下 (Kawatani et al., Brain Dev., 2011; Mizuno & Watanabe, Front. Neurosci., 2013) を有する小児慢性疲労症候群 (Childhood Chronic Fatigue Syndrome, CCFS) の病態を報告してきた (Joudoi et al., Bulletin IACFS/ME, 2009)。

CCFSは、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も大きな特徴である (Miike et al., Brain Dev., 2004; Tomoda et al., J. Pediatr. Neurol., 2007)。先行臨床研究では治療後に相対的交感神経活動が低下、改善する症例を見出している。

機能的磁気共鳴画像法 (functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI) を用いて、CCFS患者の注意配分課題遂行時において前頭葉を中心とする非効率的な活性化パターンを明らかにもしてきた (Mizuno et al., Neuroimage Clin., 2015)。また、CCFS患者においては、期待値よりも低い報酬を獲得した際に、線条体の活性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を有していることも明らかにした (Mizuno et al., Neuroimage Clin., 2016)。

注意欠如・多動症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD) は、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。ADHD患者においても慢性疲労・倦怠感の愁訴があり、CCFS患者と共通して認知・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患者においては、ドーパミン輸送体の再取込みを阻害することで脳内のドーパミン神経の活性化を促すメチルフェニデート徐放剤が治療に用いられるケースもあり、研究実施者らは3か月間のメチルフェニデート徐放剤による投薬治療により、期待値を下回る報酬を得た際に低下していた線条体の活性度が健常児と同程度のレベルまでに改善することを報告してきた (Mizuno et al., Neuroimage Clin., 2013)。

しかしながら、さらにADHD患者に対する本治療の中長期的な治療効果は明らかになっておらず、CCFS患者においても自律神経機能や注意制御機能の治療改善効果は一部認められた結果が得られているが、脳機能・脳形態についての治療応答性は明らかでない。

### 2. 研究の目的

CCFS患者と不注意優勢型のADHD患者に共通する慢性疲労・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機能と形態に着目し、健常児、CCFS患者とADHD患者の注意制御力と学習意欲・報酬感受性に関わる相違性と相同性についてMRIを用いて検討し、これらの脳情報と重症度質問票スコアや認知機能成績および自律神経機能との関連分析から、両疾患の中長期的治療効果を検証することを目的とする。

### 3. 研究の方法

参加被験者と保護者に対しアセントフォームおよびインフォームドコンセントを用いて同意取得後に各種検査を行う臨床試験を実施した。

10~18歳の健常者とCCFS患者およびADHD患者を対象に、3テスラのMRI装置を用いて、米国のHuman Connectome Projectに準じた脳構造情報および脳機能情報に関するMRI撮像プロトコルを採用してT1、T2、Diffusionおよびresting stateの計測を行った。T1画像とT2画像からミエリン強調画像も作成した。

知能検査として、Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) またはWechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) を用いた。

注意制御課題として、modified Advanced Trial Making Test (mATMT) を用いた。この課題は、ディスプレイ上に規則的な位置に(D課題)またはランダムな位置に(A課題)点状の計25個で形成される数字(①→②→③→…→⑭→⑮)を探索する課題、と数字と平仮名を交互に探索し、注意の切り替えを素早く行うことを要する(①→あ→②→い→③→…→⑬→し)注意転換課題であるE課題で構成した。

mATMT作業前後に自律神経機能評価のために疲労・ストレス測定システムVM302(疲労科学研究所社製)を用いて、安静閉眼時における両指先の心電波と脈波を同時に計測記録した。心電波と脈波の周波数解析から自律神経機能に関連する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を評価した。

### 4. 研究成果

健常者における MRI データの結果から、皮質厚やミエリンの走行の特徴を明らかにした (図 1)。

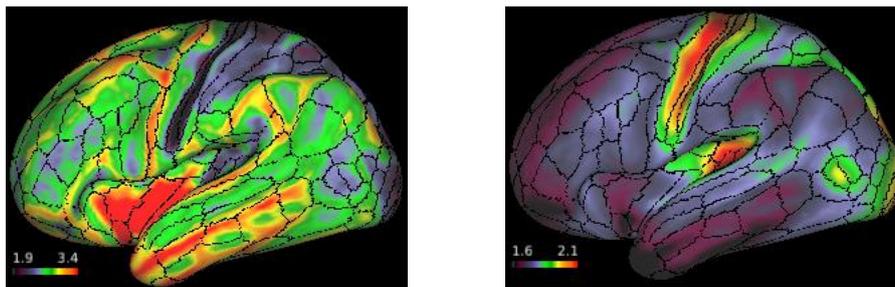


図 1. 10~18 歳の健常者における皮質厚 (左) とミエリンマップ (右)

しかしながら、患者群の MRI データ集積については、国内外における新型コロナウイルス感染症拡大が影響し、病院内で実施していた MRI 検査の実施が困難になり、CCFS 患者と ADHD 患者ともに数か月単位の治療追跡による MRI 検査を中止せざるを得ない状況となった。その中でも比較的集積ができた治療前の CCFS 患者と健常者との比較においては、皮質厚全体とミエリン走行の状態に大きな差異は認められなかった (図 2)。しかし、本結果も十分なサンプル数が取得できていないため、今後さらに症例を集積していく必要がある。

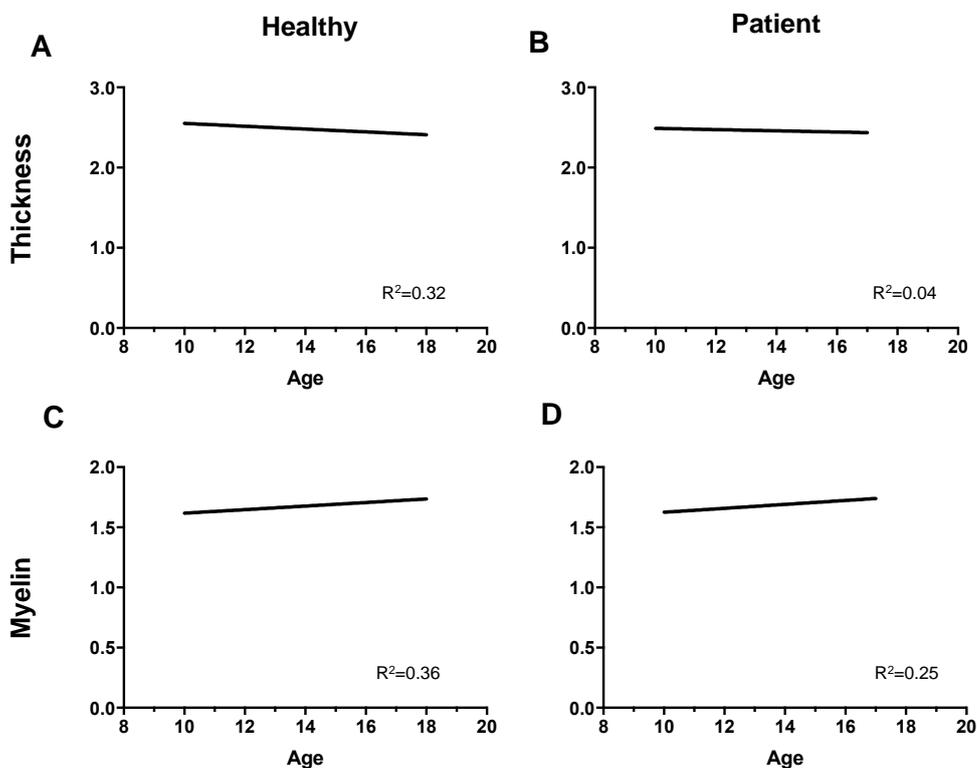


図 2. 加齢に伴う健常者の皮質厚 (A) とミエリンマップ (C) および CCFS 患者における皮質厚 (B) とミエリンマップ (D) の変化。いずれも健常者と患者間で各年齢において値の差異は認められないが皮質厚の傾きが鈍化する傾向が患者群では一部みられた。

CCFS 患者と ADHD 患者の線条体を関心領域とした安静時脳活動の解析も進めたが、症例数が十分でなかったことも影響し治療継続に伴う変化を十分に評価ができなかった。自律神経機能については、患者群において治療前の安静閉眼時の副交感神経活動が健常者群に比べて低下しており治療継続に伴い改善する症例も認められた。認知機能についても同様に、D 課題の単純な運動スキル課題では患者群と課題成績に差はみられなかったが、E 課題において特に患者群の総反応時間が健常者群よりも延長していた。この認知機能課題成績も治療とともに軽減する症例もみられた。しかしながら、症例数が十分に集積できず、それぞれの比較値の分散が比較的大きいため統計的に十分な解析が実施できなかった。本研究は一旦終了となるが、今後、さらにデータ集積を図り、治療効果と脳構造・脳機能の関連性を検証していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 1. 渡辺一志, 本宮暢子, Scott Going, 田口素子, 水野敬, 岡崎和伸	4. 巻 69 (1)
2. 論文標題 子供の健全な発育発達と生活習慣・運動を考える	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 体力科学	6. 最初と最後の頁 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 水野敬, 上土井貴子, 渡辺恭良	4. 巻 56 (6)
2. 論文標題 小児慢性疲労症候群 不登校と脳機能	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine / リハビリテーション医学	6. 最初と最後の頁 469-475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 水野敬, 上土井貴子, 渡辺恭良
2. 発表標題 シンポジウム口頭講演「子どもの慢性疲労と脳機能への影響」
3. 学会等名 第74回日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 2. 水野敬, 田島華奈子, 仲谷真利子, 金子円佳, 有馬優香, 梶本修身, 上土井貴子, 渡辺恭良
2. 発表標題 小中高生の疲労実態調査FY2015～2018
3. 学会等名 第15回日本疲労学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木章宏, 水野敬, 上土井貴子, 渡辺恭良
2. 発表標題 脳画像計測を用いた健常者の疲労評価の試み
3. 学会等名 第14回日本疲労学会総会・学術集会(招待講演)
4. 発表年 2018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
研究分担者	水野 敬  (MIZUNO Kei)  (60464616)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・上級研究員   (82401)	

	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
連携研究者	高野 美雪  (TAKANO Miyuki)  (40433031)	九州ルーテル学院大学・人文学部・准教授   (37406)	
連携研究者	米田 哲也  (YONEDA Tetsuya)  (20305022)	熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授   (17401)	
連携研究者	佐々木 章宏  (SASAKI Akihiro)  (10711781)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員   (82401)	

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	森戸 勇介  (MORITO Yusuke)  (90552109)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・研究員    (82401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関