様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月 １８ 日現在

機関番号：２４６０１
研究種目：若手研究
研究期間：2019～2022
課題番号：１９Ｋ１７０６８

研究課題名（和文）注意欠如・多動症のheterogeneityに関する多面的検討

研究課題名（英文）A multifaceted study on heterogeneity in attention-deficit/hyperactivity disorder

研究代表者
中西　葉子（Nakanishi, Yoko）

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：８０４５８０２５

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　1,700,000円

研究成果の概要（和文）：ADHDにおける逆境的小児期体験への暴露の有無を調査した。ACEスコアが0の場合、ACE暴露-群、ACEスコアが1以上の場合にACE暴露+群とした。全ての対象者に対して、背景情報、社会的機能（LSAMI）、ADHD症状の重症度（CAARS）、認知機能（WISC-III、CAT）、脳画像（MRI）、神経生理学的検査（ERP、NIRS）を行った。ASD with ADHD群31名、ASD without ADHD43名、Control41名をリクルートし解析を行った。神経生理学的検査の3群間の解析に有意な差は認めなかった。虐待の指標であるCATSやACEと NIRSの値との関係性も認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
ADHDを虐待の有無によって細分化を試みたが明らかな結果を得ることができなかった。さまざまな精神疾患では虐待の有無によってその臨床症状や生物学的指標が異なることが報告されているが、ADHDではそのような結果にはならなかった。今後はさらに症例数を増やすこと、ASDを背景としてもっている患者を対象としていたので純粋なADHD患者を対象にする必要がある。少なくとも虐待は多くの精神疾患に影響を与えうるものであり、引き続き研究を継続する必要がある。

研究成果の概要（英文）：he presence or absence of exposure to adversarial childhood experiences in ADHD was investigated; an ACE score of 0 was considered an ACE exposure - group, and an ACE score of 1 or greater was considered an ACE exposure + group. Background information, social functioning (LSAMI), ADHD symptom severity (CAARS), cognitive function (WISC-III, CAT), brain imaging (MRI), and neurophysiological testing (ERP, NIRS) were performed on all subjects.ASD with ADHD group 31 subjects, ASD without ADHD 43 and 41 Control subjects were recruited and analyzed. No significant differences were found in the analysis of neurophysiological tests among the three groups. No relationship between NIRS values and CATS or ACE, which are indicators of abuse, was also found.

研究分野：神経生理学

キーワード：近赤外線スペクトロスコピー　注意欠如多動症　虐待

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

注意欠如・多動症（Attention Deficit Hyperactivity Disorder：ADHD）が神経発達症として認識されて久しいが、近年はその異質性が注目されている。また逆境的小児期体験（Adverse Childhood Experience：ACE）と成人後の精神障害の発症との関連が示唆されている。

ADHD は DSM-5 にて神経発達症の一つとして位置づけられ、児童期のみならず成人期 ADHD の存在が認識されるようになった。また成人期になり初めて ADHD 症状を呈するケースが示されるなど、そのバリエーションが示唆され、異質性が注目されている。近年、小児期 ADHD と成人期 ADHD の不連続性が示唆される大規模な出生コホート研究が相次いで報告された（Agnew-Blais JC;2016, Caye A; 2016, Moffitt TE; 2015）。脳画像研究からも転帰によって脳容積の経時的変化のパターンが異なるなどの報告がある。一方、これまで ADHD は遺伝要因によるものが主体であると考えられてきたが、最近になり環境要因の関与が支持されるようになった。ADHD は心理・社会的な環境要因が、器質的要因に働きかけ悪循環となる bio-psycho-socio-ecological disorder である 。生来の ADHD と出生前後から展開される複数の環境との相互作用によって、より複雑で異質性をもった症候群を呈している可能性がある。

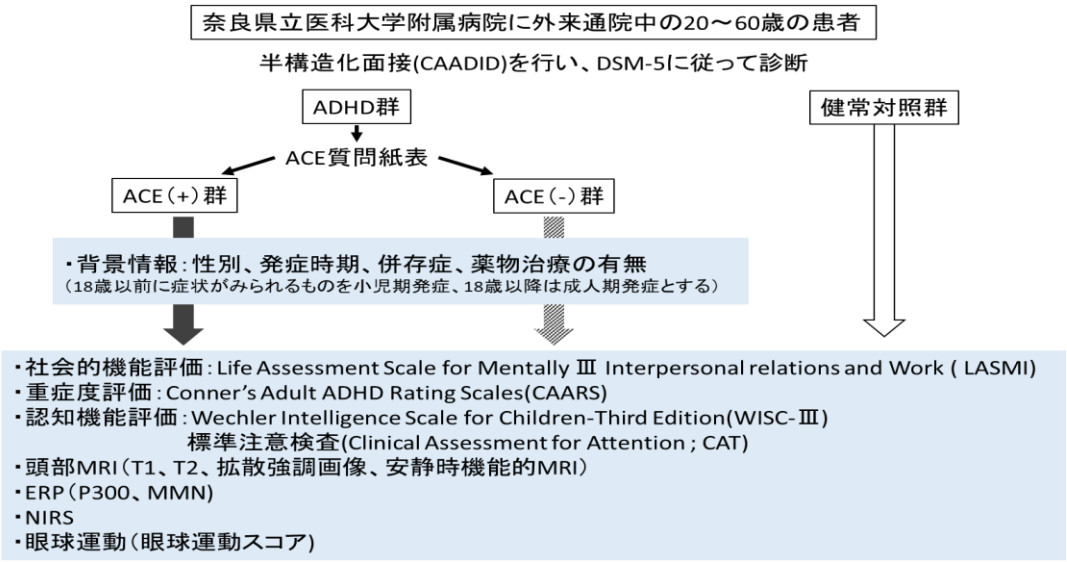
環境要因が疾患に与える影響の強さに関しては、近年の国内外の調査で明らかになっている。大規模な逆境的小児期体験研究によると、小児期の逆境的体験が多いほど気分障害・不安障害・物質乱用・衝動制御障害などの精神疾患や、身体疾患の有病率が高かった（Felitti V;1998）。また不適切な養育による反応性アタッチメント障害は感情制御機能に問題を抱え、成長につれ重篤な精神疾患へ推移するとされる（Lehmann,2013 Minnis,2013）。逆境体験が脳の発達にダメージをもたらすことも脳形態画像研究によって判明している（Tomoda；2009,2011,2012）。さらにうつ病や不安障害と診断され、過去に被虐待歴のある群とない群を比較すると、被虐待歴のある群で発症年齢が低い、症状が重篤である、併存症が多い、自殺のリスクが高い、治療反応性が低いなどの特徴があることが判明した（Teicher,M.H.：2013）。すなわち、現在の診断基準で同じ診断される場合にも、児童期に被虐待歴がある場合は、生態的表現型が異なるサブタイプが存在する可能性がある。

２．研究の目的

過去の様々な研究から、ADHD の生物学的背景が示されているが、ADHD の病態を包括的に説明できるまでには至っていない。また ADHD がこれらの全ての要因を併せ持つわけではなく、ADHD の異質性が示唆されている。

そこで異質性に関して、これらの客観的指標を用いていかにカテゴリー化していくかが今後の ADHD における課題である。ADHD の異質性を追求することは、生物学的基盤への理解を深めると同時に臨床における診断や治療に役立つ。本研究では、環境要因による異質性に注目し、成人期 ADHD において逆境的小児期体験（Adverse Childhood Experience：ACE）の有無により生物学的基盤が異なるという仮説のもと、ACE への暴露が成人期 ADHD の症候学的な表現型及び神経心理、脳画像、神経生理学的な中間表現型に及ぼす影響を多面的に検討する。ACE が ADHD の背景にある場合、単に行動上の問題を減らそうとするアプローチは効果が薄く、そのトラウマを理解しケアを提供するアプローチが求められる。本研究により ADHD の適切な診断や病態に応じた治療が可能性について検証する。

３．研究の方法



奈良県立医科大学附属病院に外来通院中の 20～60 歳の成人期 ADHD 患者を対象とする。熟練した 2 名の精神科医が対象患者に半構造化面接 CAADID （Conners' Adult ADHD Diagnostic Interview For DSM-Ⅳ）（日本語版）を行い、小児期及び現在の ADHD 症状を確認する。DSM-5 に基づき ADHD 診断するが、本研究では 12 歳までの症状出現に関しては問わない。主診断が ADHD であるものを対象とする。併存症として、知的発達症、精神病性障害、神経認知障害、器質性疾患を伴うものは除外する。また ADHD 群で、ACE 質問紙表を用いて逆境的小児期体験への暴露の有無を調査する。ACE スコアが 0 の場合、ACE 暴露(-)群、ACE スコアが 1 以上の場合に ACE 暴露（+）群とする。図に示す背景情報、社会的機能、症状の重症度を評価し認知機能、脳画像、神経生理学的検査を行う。そして ACE（+）ADHD 群、ACE（-）ADHD 群、ADHD 群と年齢性別を一致させた健常対照群の 3 群間で比較検討する。

４．研究成果

ASD with ADHD symptom 群 31 名、ASD without ADHD symptom43 名、Control41 名をリクルートし解析を行っている。ASD は ADOS2 を用いて行い、ADHD symptom については CAARS を用いている。昨年度より全体数を増やして神経生理検査である NIRS（VFT タスク）を行ったが 3 群間に有意な差は認めなかった。虐待の指標である CATS や ACE と NIRS の値との関係性も認めなかった。

ADHD を虐待の有無によって細分化を試みたが明らかな結果を得ることができなかった。さまざまな精神疾患では虐待の有無によってその臨床症状や生物学的指標が異なることが報告されているが、ADHD ではそのような結果にはならなかった。今後はさらに症例数を増やすこと、ASD を背景としてもっている患者を対象としていたので純粋な ADHD 患者を対象にする必要がある。少なくとも虐待は多くの精神疾患に影響を与えうるものであり、引き続き研究を継続する必要がある。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計4件（うち査読付論文　4件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　2件）

１．著者名 Okazaki K, Yamamuro K, Iida J, Kishimoto T.	４．巻 18
２．論文標題 Guanfacine Monotherapy for ADHD/ASD Comorbid With Tourette Syndrome: A Case Report	５．発行年 2019年
３．雑誌名 Ann Gen Psychiatry	６．最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12991-019-0226-6	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 －

１．著者名 Uratani M, Ota T, Iida J, Okazaki K, Yamamuro K, Nakanishi Y, Kishimoto N, Kishimoto T.	４．巻 13
２．論文標題 Reduced Prefrontal Hemodynamic Response in Pediatric Autism Spectrum Disorder Measured With Near-Infrared Spectroscopy	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Child Adolesc Psychiatry Ment Health	６．最初と最後の頁 29
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13034-019-0289-9	査読の有無 有
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 Matsuura H, Iwasaka H, Nezu S, Ota T, Okazaki K, Yamamuro K, Nakanishi Y, Kishimoto N, Iida J, Kishimoto T.	４．巻 16
２．論文標題 Influence of Self-Esteem and Psychiatric Diagnosis on Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents With School Refusal Behavior	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Neuropsychiatr Dis Treat	６．最初と最後の頁 847-858
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/NDT.S246651	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 －

１．著者名 Ota T, Iida J, Okazaki K, Ishida R, Takahashi M, Okamura K, Yamamuro K, Kishimoto N, Kimoto S, Yasuda Y, Hashimoto R, Makinodan M, Kishimoto T.	４．巻 289
２．論文標題 Delayed Prefrontal Hemodynamic Response Associated With Suicide Risk in Autism Spectrum Disorder	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Psychiatry Res	６．最初と最後の頁 112971
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.psychres.2020.112971	査読の有無 有
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13件（うち招待講演　0件／うち国際学会　4件）

1．発表者名 水井亮　岡崎康輔　山室和彦　紀本創兵　山口泰成　淺野雅稔　冨崎悠　岩本裕　岸本直子　太田豊作　牧之段学
2．発表標題 思春期神経性無食欲症におけるP300を用いた認知機能の評価
3．学会等名 第128回近畿精神神経学会
4．発表年 2021年

1．発表者名 岡崎康輔、岩坂英巳、田中宏季、神川浩平、水井亮、山室和彦、浦谷光裕、太田豊作、飯田順三、中村哲、牧之段学
2．発表標題 小児期自閉スペクトラム症における表情認知課題下の視線活動
3．学会等名 日本児童青年精神学医学会第62回総会
4．発表年 2021年

1．発表者名 濱野泰光、山室和彦、水井亮、岡崎康輔、松浦広樹、石岡希望、神川浩平、長濵剛史、岸本直子、浦谷光裕、太田豊作、飯田順三、牧之段学
2．発表標題 児童思春期トゥレット障害における事象関連電位（ERP）
3．学会等名 日本児童青年精神学医学会第62回総会
4．発表年 2021年

1．発表者名 石岡希望、岡崎康輔、山室和彦、山口大輔、水井亮、濱野泰光、金田東奎、疇地崇広、岸本直子、浦谷光裕、太田豊作、飯田順三、牧之段学
2．発表標題 思春期神経性無食欲症における近赤外線スペクトロスコピィ（NIRS）
3．学会等名 日本児童青年精神学医学会第62回総会
4．発表年 2021年

１．発表者名 金田東奎、太田豊作、中島史裕、水井亮、岡﨑康輔、山室和彦、澤井創、岩坂英巳、飯田順三、牧之段学
２．発表標題 自閉スペクトラム症における感覚統合療法の効果－事象関連電位を用いた検討（第2報）
３．学会等名 日本児童青年精神学医学会第62回総会
４．発表年 2021年

１．発表者名 Yamamuro K, Iida J, Ota T, Mizui R, Okazaki K, Matsuura H, Uratani M, Kishimoto N, Kishimoto T.
２．発表標題 Event-related potentials in attention-deficit/hyperactivity disorder comorbid with autism spectrum disorder
３．学会等名 10th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Okazaki K, Ota T, Iida J, Mizui R, Nagahama T, Azechi T, Matsuura H, Yamamuro K, Uratani M, Kishimoto N, and Kishimoto T.
２．発表標題 The efficacy prediction of methylphenidate using by event related potentials in treatment-naïve adolescent and pediatric patients with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.
３．学会等名 10th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Kishimoto N, Kimoto S, Iida J, Nagahama T, Azechi T, Okazaki K, Yamamuro K, Uratani M, Ota T, Kishimoto T.
２．発表標題 An analysis of Rorschach response in patients at risk mental state (ARMS)：comparison between converters and non-converters.
３．学会等名 10th Congress of The Asian Society for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 Morimoto T, Yamamuro K, Kishimoto N, Morito H, Ueda J, Tanaka T, Harada I, Matsuda Y, Ota T, Iida J, Kishimoto T.
２．発表標題 Association between event-related potential components and intra-individual variability in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder
３．学会等名 APA (American Psychiatric Association 172th Annual Meeting)（国際学会）
４．発表年 2019年

１．発表者名 岡崎康輔、太田豊作、飯田順三、金田東奎、中島史裕、水井亮、岸本直子、山室和彦、岸本年史
２．発表標題 P300を用いた小児期注意欠如・多動症のアトモキセチンへの反応性の検討
３．学会等名 第60回　日本児童青年精神医学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 太田豊作、飯田順三、濱野泰光、石岡希望、水井亮、岡崎康輔、山室和彦、澤田将幸、岸本直子、岸本年史
２．発表標題 自閉症スペクトラム症における前頭前皮質の血流動態反応と自殺リスクの関連
３．学会等名 第60回　日本児童青年精神医学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 岸本直子、紀本創兵、太田豊作、山室和彦、岡崎康輔、飯田順三、岸本年史
２．発表標題 At Risk Mental Stateの心理的特徴について－ロールシャッハ・テストを用いた予備的研究－
３．学会等名 第60回　日本児童青年精神医学会総会
４．発表年 2019年

１．発表者名 岡﨑 康輔，太田 豊作，飯田 順三，水井 亮，岸本 直子，山室 和彦，岸本 年史
２．発表標題 小児期ADHDにおけるP300を用いた徐放性メチルフェニデートへの反応性の検討
３．学会等名 第22回　日本薬物脳波学会学術集会
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

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