

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月7日現在

機関番号：14601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591285

研究課題名（和文） ADHD における近赤外線スペクトロスコピーによる薬物療法の客観的評価の研究

研究課題名（英文） The study of the objective evaluation of the pharmacotherapy by near-infrared spectroscopy in ADHD

研究代表者

根来 秀樹（NEGORO HIDEKI）

奈良教育大学・教育学部・准教授

研究者番号：80336867

研究成果の概要（和文）：我々は過去に近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）により、前頭葉を働かせる課題を用い、ADHD 児は定型発達児に比べ、前頭葉の機能低下を示した。同じ方法で、ADHD 児に対して治療薬である methylphenidate 徐放剤および atomoxetine での治療前後において比較検討を行ったところ、治療後には前頭葉の機能低下が改善されていた。よって NIRS により客観的に薬物療法の効果判定が行える可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We have proved that there are prefrontal brain dysfunction in ADHD children as compared with typical development children by near-infrared light spectroscopy (NIRS). After comparing it in before and after therapy in methylphenidate sustained-release tablet and atomoxetine for children with ADHD by the same technique, prefrontal brain dysfunction was improved after the treatment. Therefore, NIRS may be one useful measurement to evaluate the effect of pharmacotherapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：ADHD・NIRS・脳神経疾患・薬物療法・客観的指標

1. 研究開始当初の背景

注意欠如・多動性障害 (ADHD) は不注意、多動、衝動性を 3 主症状とする軽度発達障害である。ADHD においては認知・情報処理過程において何らかの障害が存在するのではないかと考えられており、我々は精神生理学的研究である事象関連電位 (ERPs) に注目して検討を行ってきた。

しかし、ERPs は手技が複雑で必ずしも簡便な方法とは言えなかった。ADHD における客観的指標の検査法は子どもが主な対象者となるため、簡便でかつ検査時間が短時間また当然、人体に無害であることが必要条件である。そこで我々はこれらすべての条件を満たしている近赤外線分光鏡 (NIRS) に注目した。

我々は前頭葉賦活課題を用い、定型発達児と ADHD 児の検査結果を比較検討することにより、ADHD 児は定型発達児に比べ、賦活課題施行時に前頭葉で酸素化 Hb (血流の指標となるとされる) の上昇が悪く、NIRS が補助的診断に有用であることを示した (Negoro H et al.,: Prefrontal Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder as Measured by Near-Infrared Spectroscopy. Child Psychiatry Hum Dev. 41(2):193-203. 2010)。

本邦では、2007 年末に methylphenidate 徐放剤 (以下 MPH 徐放剤) が、2009 年夏にノルアドレナリン再取り込み阻害薬である atomoxetine (以下 ATX) が ADHD 治療の適応取得済みである。しかし本邦での使用歴はいずれも浅く、必ずしもそれらの効果に関する研究が進んでいるとは言いがたかった。よって NIRS により客観的に薬物療法の効果判定が行えるかどうかを研究するに至った。

2. 研究の目的

本研究では ADHD の薬物治療により、臨床症状の改善に従って、その酸素化 Hb の上昇の悪さが改善されるのか、さらに NIRS が ADHD 児にとって、薬物療法効果の客観的指標になるのかを検討する。

本邦では現在、二剤の薬物が ADHD 治療の適応を取得している。本研究では ADHD の薬物治療により、臨床症状の改善に従って、我々が示した ADHD 児の酸素化 Hb の上昇の悪さが改善されるのか、さらに NIRS が ADHD 児にとって、薬物療法効果の客観的指標になるのかを検討する。

3. 研究の方法

不注意、多動、衝動性等の症状を主訴に奈良教育大学特別支援教育研究センター、奈良県立医科大学精神科を相談または受診に訪れ、ADHD と診断された児のうち、精神遅滞の認められないものを対象とする。対象児と親に半構造化面接を行い、DSM - IV に従って熟練した 2 名の児童精神科医が ADHD の診断を行った。

NIRS は日立メディコ社、光トポグラフィ装置 ETG 4000 (パイロットスタディまでは ETG 100) を用いた。課題遂行時の前頭領域の血流変化 (酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb)) を測定する。課題は前頭葉賦活課題である Stroop 課題を用いた。

ADHD 児に治療薬服薬前と治療薬 (MPH 徐放剤または ATX) を毎日服薬開始し 8 週間後の後、の 2 回の NIRS を測定する。また ADHD の重症度の尺度である ADHD-RS を治療の効果判定のために治療前後で測定した。なおどちらの治療薬を選択するのかは主治医と保護者・患児が決定し、NIRS 測定及び解析は主治医となった医師が行わないようにした。

4. 研究成果

MPH 徐放剤を用いた 9 例 (平均 8.0 ± 1.22 歳、男児 7 例、女児 2 例) は、治療後に平均 25.0 ± 6.00 mg/日を服薬しており、ADHD-RS は治療前後で 35.2 ± 7.50 から 15.3 ± 6.02 に有意に低下していた。そして、NIRS の結果は前頭領域全 24 チャンネルのうちチャンネル 21 において、治療前と比較して治療後の酸素化ヘモグロビン変化が有意に増加していた。

ATX を用いた 5 例 (平均 9.0 ± 2.35 歳、男児 3 例、女児 2 例) は、治療後に 1 日あたり平均 1.36 ± 1.115 mg/kg を服薬しており、ADHD-RS は治療前後で 31.8 ± 13.24 から 26.6 ± 14.45 に低下傾向であった。そして、NIRS の結果は前頭領域全 24 チャンネルのうちチャンネル 8、21 において、治療前と比較して治療後の酸素化ヘモグロビン変化が増加傾向にあった。

両薬剤ともに、臨床症状の改善とともに前頭領域の酸素化ヘモグロビン変化が増加しており、NIRS を用いて客観的に薬物治療の効果判定が行える可能性が示唆された。しかし、ATX においては臨床症状の改善に比して酸素化ヘモグロビン変化の増加する範囲が MPH 徐放剤より広範囲であり、MPH 徐放剤と ATX では前頭葉へ及ぼす影響に違いがある可能性が考えられた。

現時点では NIRS を用いて客観的な薬物治療の効果判定の研究は MPH によるものが 1 本あるのみで ATX によるものはない。また NIRS を用いて両剤を比較検討した研究はないので、今後症例数を増やし論文化の予定である。

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 14 件)

① Ota T, Iida J, Sawada M, Suehiro Y, Yamamuro K, Matsuura H, Tanaka S, Kishimoto N, Negoro H, Kishimoto T.、Reduced prefrontal hemodynamic response in pediatric obsessive-compulsive disorder as measured by near-infrared spectroscopy.、Child Psychiatry Hum Dev.、査読有、2013、44(2):265-77、DOI: 10.1007/s10578-012-0323-0.

② 根来秀樹、おとなの ADHD と methylphenidate の薬理、精神科治療学、査読無、28 巻 3 号、2013、410-415、<http://www.seiwa-pb.co.jp/search/bo01/bo0102/bn/28/03index.html>

③ 根来秀樹、ADHD の精神生理学的所見とそれに応じた薬剤選択の可能性、臨床精神薬理、査読無、15 巻 6 号、2012、917-924、<http://www.seiwa-pb.co.jp/search/bo01/bo0103/bn/15/06index.html>

④ 澤田将幸、飯田順三、根来秀樹、太田豊作、岸本年史、発達障害の事象関連電位と NIRS、児童青年精神医学とその近接領域、査読無、52 巻 4 号、2011、417-420、<http://child-adolesc.jp/journal/51-55/vol.52.4.html>

⑤ 根来秀樹、発達障害の精神生理から何がどこまでわかるか?、日本生物学的精神医学会誌、査読無、21 巻 2 号、2010、77-81
<http://www.jsbp.org/2013/1126/>

⑥ 根来秀樹、飯田順三、澤田将幸、太田豊作、岸本年史、注意欠如・多動性障害 (ADHD) の生物学、児童青年精神医学とその近接領域、査読無、51 巻 2 号、2010、86-93
<http://child-adolesc.jp/journal/51-55/vol.51.2.html>

⑦ 根来秀樹、姜昌勲、小児 ADHD 薬物治療中に出現した食欲不振への対応ーメチルフェ

ニデート塩酸塩徐放剤による食欲不振に対するモサプリドクエン酸塩の効果ー、精神科、査読有、17巻6号、2010、669-676

<http://www.kahyo.com/item/SE201012-176>

⑧Sawada M, Iida J, Ota T, Negoro H, Tanaka S, Sadamatsu M, Kishimoto T.、
Effects of osmotic-release methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by event-related potentials.、Psychiatry and Clinical Neurosciences、査読有、64巻8号、2010、491-498、
DOI: 10.1111/j.1440-1819.2010.02134.x.

[学会発表] (計9件)

①太田豊作、飯田順三、根來秀樹、末廣佑子、松浦広樹、岸本直子、岸本年史、徐放性 methylphenidate 治療前後の注意欠如・多動性障害の近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)、第53回日本児童青年精神医学会総会、2012年11月1日、砂防会館(東京都千代田区)

②末廣佑子、飯田順三、太田豊作、田中尚平、松浦広樹、岸本直子、岸本年史、Atmoxetine 治療前後の注意欠如・多動性障害の近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)、第53回日本児童青年精神医学会総会、2012年11月1日、砂防会館(東京都千代田区)

③Toyosaku Ota, Junzo Iida, Yuko Suehiro, Satomi Shimizu, Hiroki Matsuura, Kazuhiko Yamamuro, Shohei Tanaka, Masayuki Sawada, Hideki Negoro, Toshifumi Kishimoto、
Prefrontal Dysfunction in Pediatric Obsessive-Compulsive Disorder as Measured by Near-Infrared Spectroscopy、The 20th World International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP) Congress、2012年7

月24日、Palais des congress (Paris, France)

④根來秀樹、シンポジウム「成人期の ADHD における診断および治療上の課題」成人期の ADHD の生物学、第108回日本精神神経学会学術総会(招待講演)、2012年5月26日、札幌コンベンションセンター
(北海道札幌市)

⑤根來秀樹、ADHD の客観的評価法とその臨床応用:近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)、第3回日本 ADHD 学会総会(招待)、2011年3月18日、独立行政法人国立国際医療センター(東京都新宿区)

⑥太田豊作、飯田順三、澤田将幸、田中尚平、根來秀樹、定松美幸、岸本年史、児童思春期強迫性障害における近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)ー注意欠如・多動性障害 (ADHD) との比較ー、第51回日本児童青年精神医学会総会、2010年10月29日、ベシア文化ホール(群馬県前橋市)

⑦根來秀樹、思春期から成人期の ADHD の生物学、第51回日本児童青年精神医学会総会(招待)、2010年10月28日、ベシア文化ホール(群馬県前橋市)

⑧根來秀樹、注意欠如・多動性障害 (ADHD) の包括的治療・支援、第51回日本児童青年精神医学会総会(招待)、2010年10月29日、ベシア文化ホール(群馬県前橋市)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

根來 秀樹 (NEGORO HIDEKI)

奈良教育大学・教育学部・准教授

研究者番号：80336867

(2)研究分担者

太田 豊作 (OTA TOYOSAKU)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：10553646

(3)連携研究者

()

研究者番号：