

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791083

研究課題名(和文) 小児ADHDの抑制機能障害に関するfNIRSを用いたモニタリング法の確立

研究課題名(英文) fNIRS-based monitoring of the neural substrate of inhibitory control in ADHD children

研究代表者

門田 行史 (Monden, Yukifumi)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：80382951

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、低拘束的な脳機能検査装置であるfNIRSを用いて、小児ADHDの多動・衝動性や不注意症状に関わる脳機能低下領域が、右前頭前野、右下頭頂葉にある事を可視化した。さらに、抑制機能に關与する認知機能課題を使用した計測システムは、約95%の小児ADHDに計測可能であり、かつ、個人レベルでADHDを高精度に弁別可能であると考えられた。次に、申請者はADHD治療薬有効例を対象とし、脳機能学的薬理効果を検討するため、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。その結果、治療有効例のADHDにおいて、多動・衝動に關与する特異的脳機能低下が、ADHD治療薬内服後に回復する過程を可視化することに成功した。

研究成果の概要(英文)：fNIRS is a noninvasive and unrestrictive method of functional neuroimaging. Making the most of fNIRS's merits, we have explored the neural substrate of inhibitory and attentional controls in ADHD children. Firstly, our fNIRS-based measurements successfully visualized the hypoactivation pattern in the right prefrontal and parietal cortex during an inhibition and attention task in ADHD children compared with typically developing control at a group level using fNIRS. Secondly, we clarified a method of individual classification between ADHD and typically developing control children using fNIRS with high classification accuracy with 90% sensitivity. Finally, we explored neuropharmacological effect of ADHD medications using double-blinded placebo study. Then the reduction of right prefrontal and parietal activation was normalized after taking ADHD medications, such as MPH and ATX.

研究分野：小児発達障害

キーワード：NIRS ADHD

1. 研究開始当初の背景

注意欠如・多動症(ADHD)の有病率は約5%以上であり、小児の common disease である。原因不明の脳機能障害により、多動性、衝動性、不注意が小学校入学前から顕在化し、約1/3~1/2は思春期から成人まで症状が遷延する。その結果生ずる困難な生育環境が、二次的に自尊心の低下や家庭や学校における問題行動を引き起こし、ひいては抑うつなど他の精神疾患を合併する。以上から、小学校就学前後の早期に適切な診断、治療介入を要する。しかしながら、既存の診断基準は、両親・教師・医療者による行動観察に依存し、困難な症例ほど主観的な判断になることが多い。また、年齢や発達に応じた診断基準は確立されていない。その結果、過大・過小評価による治療薬物の過剰投与、発見の遅れによる引きこもり、不登校等が問題となっている。以上の背景から、小学校就学前後の早期に、年齢に応じた適切な診断、治療評価が可能とする客観的バイオマーカーの確立が世界共通の重要課題である。

この状況に対し、fMRI等の脳機能研究が進み、ADHDの病態が解明されつつあるが、ADHDと健常者の判別が可能でかつ、臨床応用可能な指標は開発されていない。高い拘束性のあるfMRIは、多動性や衝動性が中核症状であるADHD児への検査自体が困難であり、就学前後の適切な診断および治療評価ができない。fMRIを用いたADHD研究140例の対象年齢を調べると、6歳を含めた研究は今までに5報告のみであった。さらに、Durstionらは、小児ADHDに対するfMRI計測は困難であり、計測離脱率が50%とされるなど、fMRIに基づく診断基準はバイアスが存在する可能性が高い。

2. 研究の目的

以上の背景から、申請者は、ADHDの診断、治療薬の客観的評価指標の作成を目的とし、低拘束な脳機能計測装置を用いた診断法の開発を進めてきた。

装置は機能的近赤外線分光法(functional

near-infrared spectroscopy;fNIRS)による拘束性の低い機器で、通常の屋内環境で計測することが可能である。さらに、対面で認知課題の検査ができる。子のモダリティーを用いて、ADHD治療薬の脳機能学的薬理効果の検討、および、小児ADHDという計測自体が困難な対象におけるfNIRS計測の有用性の検証、ADHDの診断スクリーニングとしての有用性の検証を実施した。

3. 研究の方法

I. ADHD治療薬の脳機能学的薬理効果の検討、および計測離脱率の検証

今回の実験では、6歳から14歳のADHD児約50名が、塩酸メチルフェニデート徐放薬、または、アトモキセチンを服用した。さらに、別の日にプラセボ薬(薬効成分のない薬)を服用した。服用前後に、行動抑制課題(Go/nogo課題)、または、注意課題(Oddball課題)中の脳の活動を、光トポグラフィによって計測した。一回の計測は6分程度とした。比較対照として、薬を服用していない定型発達児約50名にも同様の課題を実施した。また、体動きなどによる計測離脱率を調べた。

II. 個人レベルの脳機能変化の解析 fNIRS検査のADHDスクリーニング法としての有用性を検証

上記に加えて、個人レベルでADHD児と健常児を判別する方法は検証した。そのために、ADHD児30名、健常児30名の脳機能を個人レベルで検討した。

4. 研究成果

fNIRSは、他の脳機能計測装置では困難な就学前後のADHD児の計測が可能である特徴がある。すでに申請者は予備的検討において(6歳を含む低年齢のADHD児81人、健常児69人を対象)、計測離脱率が5%未満となる計測プロトコルの開発に成功し(図1)、約5.5分間のADHDの病態に關与する抑制機能課題、

注意機能課題中にそれぞれ fNIRS 計測を実施した。

ADHD のいずれも第一選択薬である 2 剤、MPH、または、ATX を患者に服用してもらい、さらに、別の日にプラセボ薬(薬効成分のない薬)を服用する、二重盲検プレセボ試験を用いて薬理効果を検討した(図 2)^{1,2,3,4,5}。

薬剤内服前後に、行動抑制課題、または、注意課題中の脳の活動を、fNIRS によって計測した(図 1)。一回の計測は 6 分程度に設定した。比較対照として、定型発達児約 50 名には薬の内服はさせずに同様の課題を施行した(図 2)。

図 1 fNIRS 計測風景(写真掲載について、本人と家族から同意を得ている。)



fNIRS 検査用の帽子をかぶってもらい、パソコンモニター画面に現

れる動物の絵に反応し、キーボードにあるボタンを押してもらうように教示した。

図 2 ADHD 治療薬の薬服用前後の fNIRS 計測の流れ

	光トポグラフィ計測	服薬	光トポグラフィ計測
塩酸メチルフェニデート またはストラテラ服用	注意/抑制ゲーム (6分弱)	休憩 (90分)	注意/抑制ゲーム (6分弱)
プラセボ薬服用	注意/抑制ゲーム (6分弱)	休憩 (90分)	注意/抑制ゲーム (6分弱)

ADHD 児は、普段服用している塩酸メチルフェニデート徐放薬、またはアトモキセチンを服用した。その前後の脳機能変化を、抑制ゲームまたは注意ゲーム中に fNIRS を用いて計測した。さらに、別の日にプラセボ薬を服用した。比較対照として、薬剤内服していない定型発達児に、同様の課題を行った。

まず、ADHD 症状である、「待てずに反射的に行動してしまう(衝動性)」と、「落ち着きがない(多動性)」という【行動抑制の低下】に着目した。ADHD 児に対して、行動抑制課題である Go/Nogo 課題(図 3a)中に変化する脳活動を fNIRS 計測した。次に、ADHD 治療薬の効果を

評価するために、ADHD 群は MPH、または、ATX を服用前後の脳機能変化を計測した。さらに、別の日にプラセボ薬を服用してもらった。

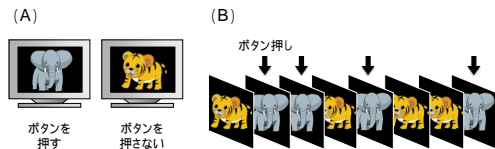
計測には ETG-4000 (日立メディコ、東京)を使用した。両側前頭葉から頭頂用をカバーする左右 22 チャンネル(CH)における酸素化ヘモグロビンの変化を検出した。我々は 44 CH 毎に課題開始 10 秒前をベースラインとし、ルール表示時の体動によるアーチファクトの影響を極力取り除くために、課題開始 4 秒後から 25 秒間の Go/Nogo、または、Oddball ブロック中の酸素化ヘモグロビン平均濃度(とベースラインブロックの平均濃度の差分を t 検定を用いて統計解析を実施した(有意水準は、 $p < 0.05$ とした)。

結果、定型発達児では右前頭前野の有意な脳活動(oxyHb 値の有意な上昇)を示した。一方、ADHD 児では治療薬内服前に加えて、プラセボ薬服用後も脳の活動が全脳領域で認めなかった。実薬内服後の脳機能変化については、MPH と ATX の両薬剤内服後において、定型発達児と同様に右側の前頭前野の活動がみられた(図 4)。すなわち、MPH と ATX 内服後に脳機能が回復した事を薬理的に可視化することに成功した^{2,3}。

次に、ADHD のもう一つの主症状である、「忘れ物をする事が多い(不注意症状)」という【注意機能の低下】に着目した。先ほど示した行動抑制課題である Go/Nogo 課題を微修正し、注意課題を作成した(図 3b)。これはオドボール課題(図 3b)と呼ばれる注意機能課題である。

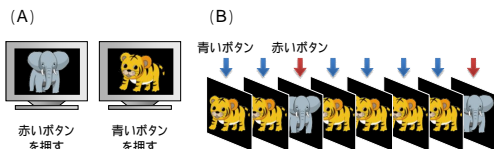
抑制機能の計測時と同様、fNIRS を用いて脳活動を計測した。その結果、定型発達児では右前頭前野に加え、右頭頂葉の有意な活動を認めた。一方、ADHD 児では治療薬内服前とプラセボ内服後には、全脳領域において有意な脳活動はなく、MPH 内服後に右前頭前野の活動が強く作用した。また、ATX 内服後には右前頭前野と右頭頂葉の活動の両方が、有意であるが、弱く作用していた(図 4)。

図 3 光トポグラフィ検査中に行う課題



a. 行動抑制ゲーム (Go/Nogo 課題)

(A) パソコン画面にゾウがでてきたらボタンを押し、トラがでてきたら押さないように教示



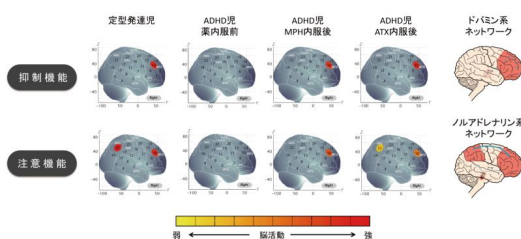
(B) トラかゾウのどちらかがでてくる。この課題では、抑制機能を評価することができる。

b. 注意ゲーム (オドボール課題)

(A) パソコン画面にゾウがでてきたら赤いボタン、トラがでてきたら青いボタンを押すように教示

(B) ゾウの出現回数は少ない。この課題では、注意機能を評価することができる。

図 4 fNIRS 計測結果



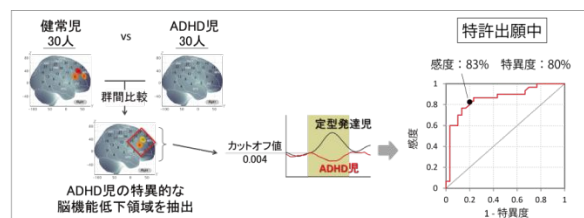
抑制機能と注意機能に関連する脳活動部位を赤で示す。fNIRS を用いて抑制課題と注意課題中に活動した脳活動部位を可視化した。脳機能の活動があった部位に活動の強弱を色分した。脳の図に「10」とラベルされた部位は右前頭前野、「22」と表記された部位は右頭頂葉を意味する。

ADHD の原因の一つは、脳内の神経伝達物質であるモノアミン(ドパミンとノルアドレナリン等)であると考えられている。AD/HD の治療薬である MPH と ATX は、モノアミンが働くネットワークを強める働きがあるとされる。我々の研究結果においても、MPH と ATX 内服後に、AD/HD の抑制機能、注意機能に關与する脳機能低下が改善する変化を可視化した(図 4)^{3,5)}。ATX の注意機能に関する薬理効果については、fMRI、

脳波、PET、MEG、などの全脳機能検査を含めても世界で初めての報告である⁵⁾。

MPH を服用した場合と ATX を内服した場合、それぞれの特異的な脳機能変化を示した。この結果については、現在推定されているモノアミン(ドパミン、ノルアドレナリン)ネットワークの脳内分布と、各薬剤の薬理作用から考察可能である。すなわち、MPH はドパミン系ネットワークを中心に作用し、ATX はノルアドレナリン系ネットワークを中心に作用していると考えられ、その結果は、薬理的機序と一致し、脳内における治療薬の薬理作用機序の検証に fNIRS が有用である可能性が示唆された(図 4)。

その結果、ADHD の病態に特異的な右前頭前野の脳活性(酸素化ヘモグロビン値の上昇濃度)が、あるカットオフ値以上の被験者を ADHD 陰性と定義した場合、感度 83%、特異度 80%となる計測・解析技術を開発した。



fNIRS を用いて、抑制機能課題中の健常児と ADHD における右前頭前野の脳活動変化について、集団解析を用いて群間比較検討した。結果、右前頭前野に該当する右チャンネル 10、6 に有意差を認めた。両チャンネルの酸素化ヘモグロビン値にカットオフ値を設定し、ADHD の判別アルゴリズムを作成した。結果、感度 83%、特異度 80%の弁別法を見出した(特許出願中 2015-072264)。

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 7 件)

- 1) Monden Y, et al. Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics

- in ADHD children using fNIRS. Clinical neurophysiology Vol. 123, 1147-57, 2012
- 2) Monden Y, et al. Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: an fNIRS study. Neuroimage Clinical Vol. 1, 131-40, 2012
 - 3) Nagashima M, Monden Y, et al. Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS; Neurophotonics, Vol. 1(1), 1-15, 2014
 - 4) Nagashima M, Monden Y, et al. Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: an fNIRS study; NeuroImage: Clinical, Vol. 6, 192-201, 2014
 - 5) Nagashima M, Monden Y, et al. Neuropharmacological effect of atomoxetine on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS, Neurophotonics, Vol. 1(2), 1-14, 2014
 - 6) 長嶋雅子, 門田行史, 他 7 名. 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, 1, 33-45 (Proceedings)
 - 7) 門田行史, 他 8 名. ; fNIRS を用いた ADHD の実行機能解析と MPH の薬理効果の検討 - 小児における早期診断を目指して, 薬物脳波学会雑誌, 2013, 14, 113-126 (Proceedings)

〔学会発表〕(計 10 件)

学会発表(招聘)

- 1) 門田行史 注意欠陥/多動性障害(ADHD)の脳機能学的検討 fNIRS を用いた客観的治療評価ツールの確立を目指して 自治医

科大学シンポジウム(第 12 回)シンポジスト
2013 年 9 月 5 日(栃木)

- 2) 門田行史 MPH naïve の ADHD 児における抑制機能障害の検討 -fNIRS を用いて- 日本薬物脳波学会 シンポジスト 2013 年 7 月 12 日(栃木)
- 3) 門田行史 注意欠陥多動性障害における fNIRS 計測を用いた右前頭前野の血流変化の検討 臨床応用を目指して 日本脳機能マッピング学会 シンポジスト 2013 年 7 月 5 日(東京)
- 4) 門田行史 fNIRS-based examination of neuropharmacological effect in ADHD children 2nd Asian congress on ADHD シンポジスト(兼オーガナイザー) 2014 年 3 月 8 日(東京)
- 5) 門田行史 光トポの基礎的知識と臨床応用 比較心身症研究会 2014 年 6 月 7 日(東京)
- 6) 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014 年 5 月 30 日 ランチョンセミナー (浜松)
- 7) 安足地区乳児期の健康診査従事医師等研修会 2014 年 10 月 21 日 基調講演 (栃木)

学会発表(受賞歴)

- 8) Monden Y; Comparison of brain activation at Right Fronto-parietal Cortex between Naïve and Medicated ADHD 第 55 回 日本小児神経学会総会・優秀口演賞 Dr Sunao Tawara Award(2013.5 大分)
- 9) 門田行史; fNIRS を用いた AD/HD の実行機能解析と MPH の薬理学効果の検討 第 11 回自治医科大学シンポジウム・ベストポスター賞(2012.08.31 栃木)
- 10) Monden Y; Clinically-oriented fNIRS linically-oriented fNIRS monitoring of MPH effect in ADHD children 第 54 回 日本小児神経学会総会・優秀口演賞(2012.5 札幌)

〔図書〕(計 0 件)

〔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・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)

出願日：平成 27 年 3 月 31 日

番号：特願 2015-072264

国内外の別：国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

門田研究室 <http://ped-brain-lab.xii.jp/wp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

(1)研究代表者

門田 行史(Monden, Yuki fumi)

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：80382951

(2)研究分担者 なし

()

研究者番号：

(3)連携研究者 なし

()

研究者番号：