

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860913

研究課題名(和文) 注意欠如多動性障害患児に対する薬物、心理社会的治療の選択のための客観的指標の開発

研究課題名(英文) Predicting the effect of medication and parent training for Attention deficit hyperactivity disorder

研究代表者

石井 礼花 (Ishii, Ayaka)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40609020

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：光トポグラフィー(NIRS)を用いた塩酸メチルフェニデート(MPH)の効果の予測においてはMPH単回内服後のNIRS信号が内服前よりも高くなる程、継続MPH内服後(1ヶ月および1年)の治療効果が高いという結果を得た。単回内服でのNIRS信号により長期的なMPHの効果予測し、薬物開始における客観的指標となりうる可能性が示唆された。ペアレントトレーニングの効果検証では、子どもの問題行動の指標および親のストレス度、ネガティブな養育行動が改善するという結果を得た。また、ベースラインの社会的容認への感受性が高い児ほど、治療効果があった。

研究成果の概要(英文)：I conducted a randomized controlled trial on children with ADHD using NIRS, a safe and simple method to examine brain function. Comparing the therapeutic effects after 1 month of continued MPH administration with the increase in NIRS signal before and after a single dose of MPH, they found that a larger increase in NIRS signal was associated with better therapeutic outcome. Similar results were obtained for the therapeutic effects of MPH 1 year after administration. These results indicate that it may be possible to predict the long-term effects of MPH based on the changes in NIRS signals before and after administration of a single dose. I also investigated the effect of behavioral parent training in ADHD. Parent training was more effective in reducing behavioral problems, negative parenting and parenting stress than routine clinical care alone. Maternal ADHD symptoms and responsiveness to social approval were related to the severity of behavioral problems after parent training.

研究分野：児童精神医学

キーワード：ADHD ペアレントトレーニング 光トポグラフィー 塩酸メチルフェニデート

1. 研究開始当初の背景

ADHD は不注意や多動性又は衝動性行動を特徴とする障害で、小児期に多く認められる(3.4%)代表的な精神疾患である。成人期にも約30%に症状が継続し、適切な時期に診断、治療選択を行う必要がある。米国児童青年精神医学会のADHD治療に関する臨床指針では、心理社会的治療と薬物療法を推奨している(業績18)。塩酸メチルフェニデート(MPH)はADHD児の70%に効果的との高い有効性が示されている。一方、副作用として、食欲低下による長期内服後の低身長や、中枢刺激薬である為、思春期以降の薬物乱用の危険性が問題となっている。ペアレントトレーニングは患児の親を対象とした心理社会的治療で、ADHD児に対する心理社会的治療としては最も効果が高いとされる。患児が社会的に望ましい行動を取った時に親が注目して褒める、望ましくない行動を取った場合にはこれを

	塩酸メチルフェニデート治療	ペアレントトレーニング治療
効果	70%患児のADHD症状を改善	保護者の子育てストレスの有意な軽減と自尊心の向上、患児の問題行動の改善
副作用	食欲不振・睡眠障害・低身長・薬物乱用など	報告なし
コスト	コストは高くない	手間がかかり、コストが高い
施行可能な施設	日本では資格を満たし登録した医師が処方するが、登録施設は多い	トレーニングを受けた心理士・医師が行う必要があり、施行できる施設が非常に限られている。
患者への負担	副作用の点で負担があるが、時間的拘束が少ない	副作用がないが、時間的拘束が大きく、仕事をしている親の参加が困難

表1: 薬物治療と心理社会的治療の比較

無視するといった行動療法理論を親に講義し、親は家庭で子どもの行動をマネジメントする方法を修得する。介入後に親の育児ストレスの有意な軽減、患児の問題行動の改善が認められることが報告されている。

これらの治療には表のように利点と問題点がある(表1)。薬物療法は導入が比較的容易であるが副作用の問題があり、ペアレント

トレーニングは、行うことができる施設は限られている。

そこで、治療開始前の検査で、薬物治療が有効か、心理社会的治療が有効かを判定できる客観的指標の開発が必要と考えられた。そこで、以下の研究を行った。

2. 研究の目的

研究1: 単回内服後の光トポグラフィー(NIRS)信号の変化によって、継続内服後(4-8週間後、および1年後)の治療効果(CGIS)を予測できるか検討した。

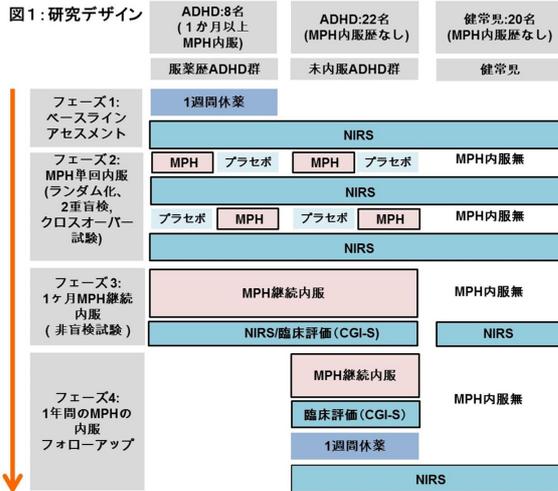
研究2: ペアレントトレーニングの治療効果を検討、また、ベースラインの指標が治療効果(CBCL)を予測できるかを検討した。

3. 研究の方法

研究1: 未内服ADHD児、1年以上内服歴のある内服歴ADHD児、健常児を対象に図1のようなデザインで臨床試験を行った。

<対象者> DSM-IVにおけるADHDの3サブタイプのいずれかと診断されている未服薬のADHD児22名、服薬歴のあるADHD児8名、ADHD児と年齢、性別、IQを一致させた健常群20名を対象とした。健常群については、WISC-IIIを用いて、IQを評価し、M.I.N.I-KID(精神疾患の構造化面接)およびADHD-RS(保護者によるADHD症状の評価スケール)を用いて精神疾患の有無を確認し、定型発達であることを確認した。本研究は、東京大学医学部倫理委員会の承認を得ており、実施に先立って、対象児と保護者に対し書面にて説明をした上で書面にて同意を得た。

< 脳活課題 > 抑制課題 (stop signal task : SST) を脳活課題として用いた。課題は、提示された視覚刺激の方向の弁別のみを行な



うベースライン課題 (pre-SST, post-SST) と視覚刺激の方向の弁別に加えて、ストップ信号が提示された際に反応を抑制する抑制課題(SST)からなり、課題の時間は pre-SST が 30 秒、SST が 81 秒、post-SST が 70 秒であった。

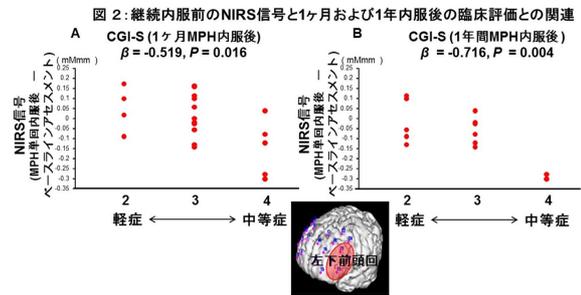
研究 2 : DSM-IV における ADHD の 3 サブタイプのいずれかと診断されている ADHD 児の母親 (22 組) が 10 回のセッションに参加し、通常診療のみ受けているコントロール群 (13 組) との治療効果の比較を行った。

こどもの問題行動尺度 (CBCL)、ADHD 症状 (ADHD-RS)、親のストレス尺度 (PSI)、こどもの報酬や罰への感受性の指標 (SPSRQ-C)、親の養育行動 (PPI-P) の尺度を用いて、治療前後における変化を検討した。

#### 4. 研究成果

##### 研究 1 :

MPH 単回内服後の NIRS 信号が内服前よりも高くなる程、1 か月継続 MPH 内服後の治療効果 (医師の全体評価 : CGI-S) が高いという結果を見出した。この結果は、1 年間 MPH を内服した臨床評価にも再現された (図 3)。継続内服前の NIRS 信号により長期的な MPH



の効果予測できる可能性を示し (判別率 81%)、薬物開始における客観的指標となる可能性があると考えられた。

また、ベースラインアセスメントにおいて ADHD 未内服群は、健常群と比較して有意に右下前頭回の NIRS 信号が低いのにに対し、ADHD 内服群は 1 週間の休薬後にもかかわらず、健常群と差が認められなかった。

単回内服試験においては、ADHD 未内服群において、MPH 内服時にプラセボ内服時と比較して有意に右下前頭回の NIRS 信号が高くなった。また、4~8 週間の MPH 内服後において ADHD 未内服群は、健常群と NIRS 信号の高さに差が認められなくなった。さらに、1 年間 MPH を内服したのち 1 週間休薬してから行った NIRS 検査においては、休薬したにも関わらず、ADHD 未内服群は健常群と NIRS 信号に差が認められなくなった。

##### 研究 2 :

日常診療のみ行った群との比較において、ペアレントトレーニングを行った群で、こどもの問題行動の指標 (CBCL 総得点 ( $p = .02$ ), CBCL 内向き尺度 ( $p = .001$ ), CBCL 外向き尺度 ( $p = .001$ ) および親のストレス度 ( $p = .003$ ), ネガティブな養育行動 ( $p < .001$ ) が改善するという結果を得た (図 3)。また、こどもの報酬と罰への感受性の尺度 (SPSRQ-C) の ADHD 症状の恐れと内気の尺度において、コントロール群のみが悪化した ( $p = .008$ ) のに対し、ペアレントトレーニング参加群は、改善傾向を示した。ADHD 症状 (ADHD-RS) (ADHD-RS

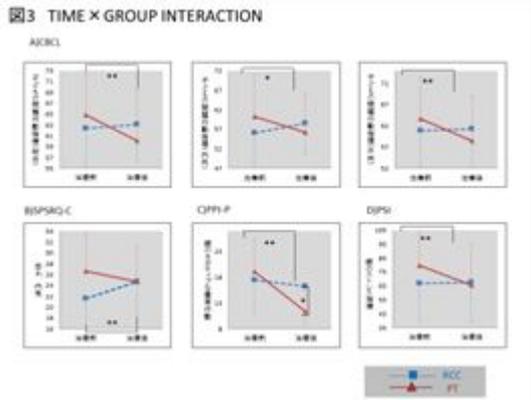
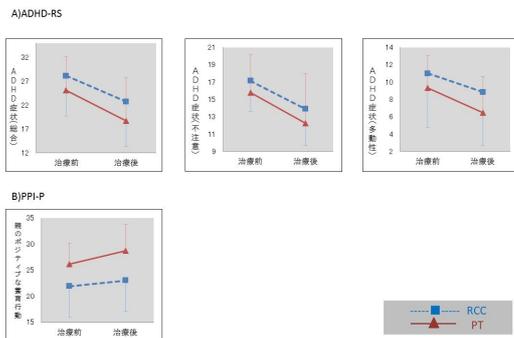


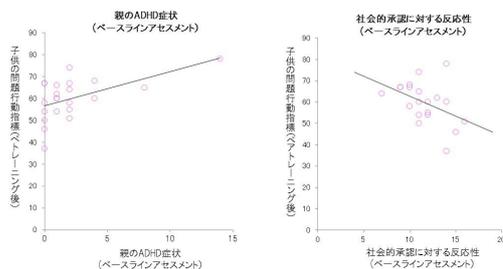
図4: TIME MAIN EFFECT



total:  $F_{1,32} = 17.521, p < .001$ ; ADHD-RS inattention:  $F_{1,32} = 15.516, p < .001$ ; ADHD hyperactivity:  $F_{1,32} = 14.995, p = .001$ 、親のポジティブな養育行動 (PPI-P) についてはどちらの群も改善を示した ( $F_{1,32} = 6.867; p = .01$ ) (図4)。

また、今回、いままで検討されていない子どもの報酬や罰への感受性の指標 (SPSRQ - C) も含めたベースラインでの指標が治療効果を予測できるかの検討においては、社会的承認に対する反応性が高いほど、ペアレントトレーニングの治療効果が高く、また、( $P = .01, \beta = -.513$ )親の ADHD 症状が高いほど治療効果が少ないこと ( $P = .01, \beta = -.513$ )が示された (図5)。

図5: Predictor: Multiple regression analysis



これらの結果により、ペアレントトレーニングの有効性が示され、臨床的にっていく意義が大きいと考えられた。今後、薬物治療と同様に、どのような群が高い治療反応性を示すか客観的指標を開発する必要があると考えられた。

### 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 2 件)

(1) Okada N, Takahashi K, Nishimura Y, Koike S, Ishii-Takahashi A, Sakakibara E, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kawasaki S, Nakakita M, Ohtani T, Okazaki Y, Kasai K. Characterizing prefrontal cortical activity during inhibition task in methamphetamine-associated psychosis versus schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Addict Biol.* Wiley 2016;21(2):489-503.

査読あり

(2) Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Kuwabara H, Matsubayashi J, Hamada K, Okuhata S, Yahata N, Igarashi T, Kawasaki S, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y.

Neuroimaging-Aided Prediction of the Effect of Methylphenidate in Children with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Neuropsychopharmacology.* Nature publishing group 2015;40(12):2676-2685.

査読あり

〔学会発表〕(計 1 件)

石井礼花「注意欠陥多動性障害に対する治療薬の脳機能学的薬理効果の研究最前線 - fNIRS、fMRI を用いた検討 - 」第 45 回臨床神

経整理学会、大阪国際会議場、大阪、11月5  
日 2015

〔図書〕(計 1 件)

石井礼花「ADHD 診断を巡って」「ADHD の遺伝  
子研究」「ADHD の疫学、家族歴」発達障害 Q and  
A、中山書店

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-rese  
arch/research-news/biomarker-for-predic  
ting-medication-effect-in-adhd.html](http://www.u-tokyo.ac.jp/ja/utokyo-research/research-news/biomarker-for-predicting-medication-effect-in-adhd.html)

## 6 . 研究組織

( 1 ) 研究代表者

石井 礼花 (Ishii Ayaka)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40609020