

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17330

研究課題名（和文）脳機能検査を活用したADHDの治療アドヒアランス向上プログラムの開発

研究課題名（英文）Program development for promoting adherence to ADHD treatment using fNIRS

研究代表者

池田 尚広（Ikeda, Takahiro）

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：90570383

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：研究成果として、自治医科大学附属子ども医療センター及び、共同研究機関である国際医療福祉リハビリテーションセンターにおいて、被験者のリクルート及びfNIRS検査、ADHDに対する治療前後の脳活動変化を示し、フィードバック体制を整えた。また、質問紙を用いた患者と家族のADHD理解度の評価を行った。結果、ADHD患者10名において、半数以上で自身の内服している薬剤名を知らない、内服を自主的に行っていない、薬剤内服効果が感じられなかった。フィードバックに当たり、被験者の知的能力等を検証するため、心理検査体制を整えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ADHDでは治療効果の客観的な判定基準がないため、特に小児の患者においては、患者本人が効果を自覚しないことで内服に対するアドヒアランスが低下しやすかった。fNIRS検査は客観的に治療効果を判断できるため、患者及び家族が治療効果を判断しやすく、アドヒアランスの向上に貢献すると考えられる。今回の研究により、検査結果のフィードバック体制を整え、今後、実際の症例においてフィードバックを行うことができる。また、患者のADHD理解度の評価により、理解度が症例により異なること、知的能力により評価やフィードバック方法を変える必要性があることが判明し、今後の効果的な疾患や治療効果の説明方法の開発が期待される。

研究成果の概要（英文）：As research results, a feedback system was established at the Jichi Medical University Children's Medical Center and the International University of Health and Welfare, a joint research institute, showing changes in neural response before and after subject recruitment, fNIRS testing, and treatment for ADHD. In addition, we evaluated patients' and family members' understanding of ADHD using a questionnaire. The results showed that more than half of the 10 ADHD patients did not know the name of the drug they were taking, did not take the drug voluntarily, and did not feel the effect of taking the drug. In order to provide feedback, a psychological testing system was established to verify the subjects' intellectual abilities.

研究分野：神経発達症

キーワード：ADHD 光トポグラフィー アドヒアランス

### 1. 研究開始当初の背景

注意欠如・多動症 (Attention-deficit/hyperactivity disorder : ADHD) は、多動性、衝動性、不注意を主症状とする脳機能障害である。症状が顕性化する6歳前後の早期に治療介入することで、後の二次障害 (不安障害や双極性障害など精神疾患の合併) を予防し、予後を改善できる。治療介入方法としては、これまでに心理社会的治療と薬物療法が確立されており、ADHD 児の約7割に効果があると言われている。しかし、特異薬物療法の継続率が著しく低く、結果として、成長後に不安障害 (ADHD の3割) や双極性障害 (同2割) などをきたし、社会への適応を妨げる要因の一つとなっている。

治療継続率や予後の改善には、患者本人や保護者が主体的に治療に取り組む姿勢 (= 治療アドヒアランス) の重要性が指摘され、特に喘息などの慢性疾患で研究が進んでいる。結果、治療アドヒアランスの低下には、『患者・家族の病態理解の不足』や『治療効果の分かりづらさ』が影響する。これに対し、質問紙の活用による症状の客観的評価や治療ゴールの設定、患者自身が治療決定プロセスへ参加する、といった対策の有効性が確認されている。ADHD においてもアドヒアランスの低下が問題となっているが (図1) 脳機能障害である ADHD においては、特に客観的な症状評価や病態が明示しづらく、介入が困難だった。

そこで我々は、ADHD の病態理解を促すツールの開発を目的とし、客観的指標となるバイオマーカー脳機能研究をすすめてきた。我々は、脳機能検査である光トポグラフィ (functional Near-Infrared Spectroscopy : fNIRS) を用いて、健常児および ADHD 児の脳活動を計測し、ADHD 児の脳機能障害 (= 診断方法) と、ADHD 治療薬による脳機能障害の改善効果 (= 治療効果の判定方法) を明らかにした。具体的には、ADHD で障害されている抑制機能に着目し、抑制機能課題施行中の脳機能を計測した。結果、健常児群は課題中に右前頭前野が活動し、ADHD 児群は活動しなかった。さらに個々の被験者の脳活動から、感度・特異度 80%以上で両者を判別可能とする手法を開発し報告した (Monden, Ikeda 2015)。また、ADHD 治療薬内服前後の脳活動を比較し、内服後の脳活動上昇から、治療薬の効果を証明した (Monden 2012, Nagashima 2014)。以上から、これまでの研究で、ADHD の診断や治療の指標となるバイオマーカーを作成し得たが、この技術を実際の診療に活用する方法については検証に至っていない。

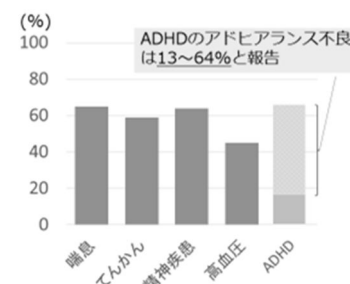


図1 慢性疾患におけるアドヒアランス不良の割合  
※ アドヒアランス不良は各質問紙で確認

### 2. 研究の目的

上記の背景から、脳機能を含めた ADHD 症状の客観的評価が、患児及び保護者の病態理解及び治療アドヒアランスの向上に寄与するという仮説を立てた。本研究では、本仮説の検証を軸に、ADHD 診療における治療アドヒアランス向上のための要因を明らかにし、フィードバック方法を最適化することを目的とした。これにより、脳機能障害に対して有効かつ継続性の高い治療介入方法の開発を目指した。

近年、ADHD など発達障害の病態を解明するための脳機能研究が多数報告されている。これに対し我々は、薬物治療による脳機能変化や、脳機能検査による障害の判別など、臨床に即したシステムを開発してきた。脳機能検査に使用する fNIRS は、低拘束性、非侵襲性で、被験者の体動に強く、小児や ADHD 児に親和性が高いシステムである。今回の研究は、これらの技術をもとに、脳機能検査結果が治療効果に与える影響を検証することを目的とした。

さらに本研究では、多角的に患者や家族の状況を評価し、脳機能検査結果のより有効なフィードバック方法を検証する。年齢や IQ、合併症といった患者の要因や、家族状況などの社会的要因によって通院や服薬が影響を受けることが知られている。特に ADHD は環境調整やペアレントトレーニングなどの心理社会的治療が有用であることから、児の置かれた状況によって支援方法を検証することは治療アドヒアランスの向上に有用であると考えられる。

### 3. 研究の方法

本研究は、脳機能検査を含めた客観的な評価と、そのフィードバックによって脳機能障害の理解を促し、治療アドヒアランスの向上を目指すとともに、それらに關与する ADHD 児の要因を検証する。そのため、以下の方法を用いる方針とした。

(1) 治療開始前の ADHD 児をリクルートし、ADHD 特性や児の背景を確認する。

ADHD 治療歴のない5-7歳のADHD児80人を、申請者の所属する自治医科大学附属こども医療センターと国際医療福祉リハビリテーションセンター、研究協力者の所属する国際医療福祉大学病院の3施設でリクルートする。アメリカ精神医学会の診断基準 DSM-5、Conners 3、MINIKID を用いて、小児神経科医が ADHD 及び合併症を診断する。WISC- や各種評価用紙を用いて、個人的背景 (年齢、性別、IQ) 及び社会的背景 (家族構成、教育水準) を評価する。先行研究で fNIRS 研究の倫理申請済であり、いつでも研究開始可能である。リクルート児へは謝礼 (1回 1000円)

の図書カード)を計上する。

(2)治療介入群では、治療開始前および治療開始後6か月毎にfNIRSによる脳機能計測を行い、脳機能障害と治療薬の内服効果を患児及び保護者にフィードバックする。

先行研究で用いたfNIRS検査装置(ETG-4000(日立メディコ))、行動抑制課題(Go/No-go課題)を使用する。被験者の頭皮に近赤外線光を照射し、酸素化Hb濃度変化(=脳活動)を検出する。ADHD治療薬とプラセボによる二重盲検法を用いADHD治療薬内服前後で右前頭前野の脳活動変化を検証する(5歳児は治療薬の適応である6歳まで待つて開始する)。結果のフィードバックレポートを作成し、客観的評価の結果を明示する。

介入群40名、非介入群40名の経過をモニタリングする。治療薬中止時は、中止理由(自己中断、副作用、服薬拒否など)を確認する。介入群には、半年毎にfNIRS検査を行う。

(3)患児と保護者のADHDに対する病態理解及びアドヒアランスを各種評価尺度で確認する。

ADHDの病態理解度を評価できるSAMBA質問紙(日本語版)を用いて、患児と保護者の病態理解度を評価する。治療開始前、及び治療開始後も定期的に確認する。

Adherence Starts with Knowledge 20質問紙(日本語版)による評価と治療継続率から、各群の治療アドヒアランスを半年毎に評価する。

半年ごとの各種評価結果をもとに、脳機能検査とそのフィードバックが効果的に行われているかを検証する。さらに、介入群と非介入群、ADHD特性や児の背景因子とアドヒアランスの関連を分析し、治療アドヒアランス向上のためのフィードバック方法を改善することで、最適化を図る。

(4)介入群と非介入群の比較、ADHD児の背景の分析をもとに、脳機能フィードバックの効果を検証し、さらにフィードバック方法の最適化を図る。

#### 4. 研究成果

研究成果として、自治医科大学付属子ども医療センター及び、共同研究機関である国際医療福祉リハビリテーションセンターにおいて、被験者のリクルート及びfNIRS検査、ADHDに対する治療前後の脳活動変化を示し、フィードバック体制を整えることができた。また、質問紙を用いた患者と家族のADHD理解度の評価を行った。結果、ADHD患者10名において、半数以上で自身の内服している薬剤名を知らない、内服を自主的に行っていない、薬剤内服効果が感じられなていなかった。一方で、準備していた質問紙では被験者が十分に意味を理解し、回答することができない場合があり、質問紙の結果に影響する可能性が高いと考えられた。そのため、より被験者年齢に合った質問紙の項目を一部変更する必要があることが分かった。フィードバックに当たり、被験者の知的能力等を検証するため、心理検査体制を整えた。また、これまでの我々のfNIRS研究結果をまとめ、フィードバックに追加した(Ikeda et al.2022)。

その後の研究として、脳機能検査及び結果のフィードバックによる被験者の理解度向上のプログラム開発を進める方針だったが、新型コロナウイルスの流行により、実際の患者リクルートが困難となった。今後、被験者リクルートが可能となった際に、今回の研究体制を使用して研究を進める予定である。

#### 参考文献

Monden Y, Dan I, Nagashima M, et al., Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS. *Neuroimage Clin.* 9, 1-12 (2015).

Monden Y, Dan H, Nagashima M, et al., Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *Neuroimage Clin.* 1(1), 131-140 (2012).

Monden Y, Dan H, Nagashima M, et al., Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clin Neurophysiol.* 123(6), 1147-1157 (2012).

Nagashima M, Monden Y, Dan I, et al., Neuropharmacological effect of atomoxetine on attention network in children with attention deficit hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics.* 1(2), 025007 (2014).

Nagashima M, Monden Y, Dan I, et al., Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: a fNIRS study. *Neuroimage Clin.* 6, 192-201 (2014).

Ikeda T, Inoue A, Nagashima-Kawada M, et al., Neural Bases of Executive Function in ADHD Children as Assessed Using fNIRS. *Front. Clin. Drug Res.* 10, 188-225 (2022).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Takahiro Ikeda
2. 発表標題 MPH-induced behavioral responses in medication-naive ADHD with and without ASD
3. 学会等名 日本小児神経学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takahiro Ikeda, Akari Inoue, Masako Nagashima-Kawada, Tatsuya Tokuda, Takanori Yamagata, Ippeita Dan, Yukifumi Monden	4. 発行年 2022年
2. 出版社 BENTHAM BOOKS	5. 総ページ数 38
3. 書名 Frontiers in Clinical Drug Research - CNS and Neurological Disorders, Volume 10	

〔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
研究協力者	門田 行史  (MONDEN YUKIFUMI)		
研究協力者	檀 一平太  (DAN IPPEITA)		

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
---------	---------