

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 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：2012～2013

課題番号：24791201

研究課題名(和文) 注意欠如多動性障害患児に対する薬物治療終了時期判定のための客観的指標の開発

研究課題名(英文) The long-term effect of Methylphenidate on brain function of ADHD children after was h-out period

研究代表者

石井 礼花 (Ishii-Takahashi, 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) 2,600,000円、(間接経費) 780,000円

研究成果の概要(和文)：注意欠如多動性障害(ADHD)は塩酸メチルフェニデート(MPH)の治療が有効とされ長期服用の副作用として低身長、思春期における薬物乱用などの問題が指摘されているが、症状改善後の薬物治療終了時期の判定のための基準は示されていない。薬物治療の終了時期判定における客観的指標を開発する目的で研究を行った。客観的指標として光トポグラフィー(NIRS)信号を用いた。ADHD群では、MPHによる治療を行なう以前は、健常児よりもNIRS信号低下が見られるが、1年間の継続内服後には、休薬1週間後でもNIRS信号に健常児群との差が見られなくなった。NIRSが服薬終了時期を示す補助的指標となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Methylphenidate (MPH) is the most commonly prescribed treatment for Attention Deficit-Hyperactivity Disorder (ADHD). Near-infrared spectroscopy (NIRS) is a noninvasive neuroimaging method that can measure hemodynamic changes in cortical tissue under natural settings. The stop signal task is suitable for detecting dysfunction of response inhibition in ADHD. In this study we aim to detect the long-term effect of MPH on brain function of ADHD children after wash-out period using NIRS during SST. Drug naive ADHD group had lower NIRS signal than healthy control in baseline assessment. However even after MPH washout following a 1-year administration, ADHD group demonstrated normalised prefrontal activation. Thus, supplementary NIRS serves as an objective biomarker for clinical decisions concerning to stop MPH treatment in children with ADHD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経学

キーワード：ADHD 光トポグラフィー 塩酸メチルフェニデート 注意欠如多動性障害

1. 研究開始当初の背景

ADHD は発達の水準に不相応で不適応な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代表的な精神疾患である(本邦の学童で有病率2.5%)。成人期にも約30%に症状が継続することが報告され、適切な時期に適切な治療選択を行う必要性が指摘されている。米国児童青年精神医学会の ADHD の診断と治療に関する臨床指針では、包括的治療計画の必要性を指摘した上で、まず塩酸メチルフェニデート(MPH)の薬物療法が第一選択とされ、本邦でもこれに準じた治療が行われている(石井ら、2010)。MPHは30年以上の臨床成績とエビデンスが重ねられており、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、思春期における薬物乱用の危険性、また思春期における服薬アドヒアランスの低下が問題となっているにも関わらず、薬物治療効果の客観的指標がなく、症状改善後の薬物治療終了時期の判定のための基準は示されていないことが問題となっている。

NIRSは、脳血液量の変化を測定し、高次脳機能を安全簡便に検査できる脳機能画像検査法であり、特に子どもへの臨床応用に適している。NIRSは統合失調症、うつ病をはじめとした多くの精神疾患を対象に臨床研究が実施されており、「光トポグラフィー検査を用いたうつ状態の鑑別診断補助」は先進医療として認可され臨床応用が開始されている。

申請者はADHDの薬物治療開始における客観的指標開発および薬物効果をNIRSを用いて客観的に評価する方法について臨床試験を施行しており、以下の研究結果を得ている。またNIRS測定中の刺激呈示装置について特許を取得している(高橋ら、2008)。

1)健常児の年齢と脳機能の発達との関連についてNIRSを用いて検討し、年齢が低いほど、NIRS信号が低く、発達に伴って上昇することを見出した(Kawakubo, Ishii-Takahashi, 2011)

2)drug naïveのADHD児は健常児に比べてNIRS信号が低いことを見出し、脳機能の発達段階が、健常児よりも遅い可能性を示した(高橋ら、2009)。

3)MPHを長期内服後に、1週間休薬したADHD児のNIRS信号は健常児と有意な差を認めなかった(投稿中)。

4)1か月MPH継続内服後にdrug naïveのADHD群のNIRS信号が高くなり健常児に近づいたことを見出し(高橋ら、2009)、MPH内服によって臨床指標とNIRS信号が改善することを示した。

5)Randomized controlled study(RCT)にて、MPH単回内服後の前頭部におけるNIRS信号が高くなるほど、1か月継続MPH内服後の治療効果が高いという結果を見出した。単回内服でのNIRS信号により長期的なMPHの効果を予測できる可能性を示し、薬物開始における客観的指標開発を行った(投稿中)。

結果3)については、最近の構造MRI研究においてMPHを長期に内服しているADHD児は内服していない児よりも健常児の脳構造に近づくという結果が報告されており(shaw et al., 2009)、申請者の結果と一致した結果を示した。

つまり、MPH長期内服によって、脳機能や脳構造に影響が与えられ、内服しない状態でも、脳機能が改善した状態となると考えられる。MPH内服によって脳構造や脳機能が改善した児は、内服終了後も寛解状態が持続すると考えられ、休薬後のNIRS信号が改善した児については、薬物治療終了の時期と考えられる。そこで、本研究では、NIRSを用いて薬物治療薬物治療の終了時

期判定における客観的指標を開発することを目的とする。

## 2. 研究の目的

注意欠如多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) は、小児期に最も多く見られる精神疾患で、薬物治療として、特に塩酸メチルフェニデート (MPH) の治療が有効とされる。しかし、長期服用の副作用として低身長、思春期における薬物乱用などの問題が指摘されているにも関わらず、症状改善後の薬物治療終了時期の判定のための基準は示されていないことが問題となっている。そこで、本研究では近赤外線スペクトロスコピー (Near-infrared spectroscopy; NIRS) を用いて、薬物治療の終了時期判定における客観的指標を開発することを目的とする。

## 3. 研究の方法

<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 14 名、ADHD 児と年齢、性別、IQ を一致させた定型発達児 (TD 群) 15 名を対象とした (Table 2)。TD 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。

<手続き> ADHD 児および TD 児とも初回と 1 年後に NIRS 検査を実施した。ADHD 児は、初回実施時には MPH の服薬経験がなく、その後 1 年間継続的に MPH を服用した。ただし、1 年後の NIRS 検査実施時

の 1 週間前から MPH を休薬し、MPH をウ

	ADHD-N (n = 14)		HC (n = 15)	
	Mean	SD	Mean	SD
Age	8.4 (1.3)		8.6 (1.4)	
Sex (Male/Female)	M14/F0		M11/F3	
IQ	101.0 (12.9)		110.0 (13.2)	
SST performance (%)	64.3 (11.2)		69.3 (7.6)	
MRT (SST) (ms)	511.3 (121.3)		567.6 (69.0)	
ADHD all	32.0 (10.5)		7.0 (6.8)	<0.001
ADHD inattention	18.6 (6.4)		5.1 (6.0)	<0.001
ADHD hyperactivity	13.4 (5.7)		1.9 (2.0)	<0.001
GAF	43.5 (5.0)		83.8 (4.5)	<0.001
Handeness	Right 14/ Left 0		Right 14/ Left 1	
Subtype	Inattention, 1 Combined, 13			

ADHD, attention deficit hyperactive disorder; HC, healthy control; IQ, intelligence quotient; SST, stop signal task; MRT, mean reaction time; GAF, Global Assessment of Functioning.

ォッシュアウトした状態で 1 年後の NIRS 検査を実施した。

< 腑活課題 > 抑制課題 (stop signal task : SST) を腑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 (Fig. 1)。SST 課題施行中の正解率を課題成績とした。

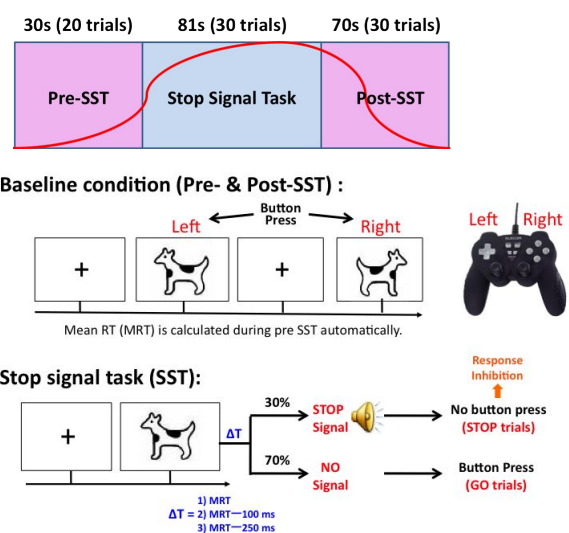


Figure 1. Stop signal task

< 装置 > 24 チャンネル NIRS 装置 (ETG-4000, HITACHI メディコ社製)

<解析> 関心領域 (Fig. 2) を左右前頭回 (IFC) に設定し、SST 遂行中の平均酸素化ヘモグロビン (【oxy-Hb】) 変化量について、被験者間要因を群 (ADHD, TD)、被験者内要因を時間 (MPH 投与前の初回、継続投与 1 年後) とする反復測定分散分析を行なった。多重比較の補正には、Bonferroni 法を用いた。

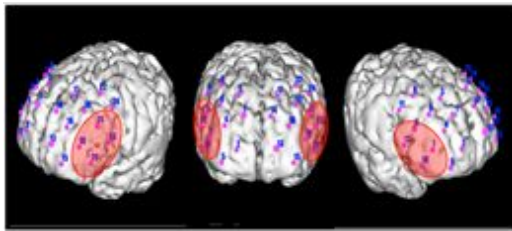


Figure 2. 関心領域

### C. 研究結果

群 × 時間の交互作用が有意となったため ( $F=8.160, P=0.008$ )、初回と1年後について群間比較を行ったところ、初回は、TD群に比べ、ADHD群では課題中の両側のIFC領域の【Oxy-Hb】が低下していた ( $P=0.012, d=-0.94, 95\%CI -1.74 \text{ to } -0.20$ )。一方、1年後については、群間に有意な差がみとめられなかった (Fig. 3)。

### D. 考察

小児 ADHD 群では、MPH による治療を行なう以前は、両側の IFC 領域における機能低下が見られるが、1 年間の継続内服後には、IFC の機能に TD 群との差が見られなくなったことから、MPH を内服する事により、TD の脳活動パターンに近づくことが示唆された。

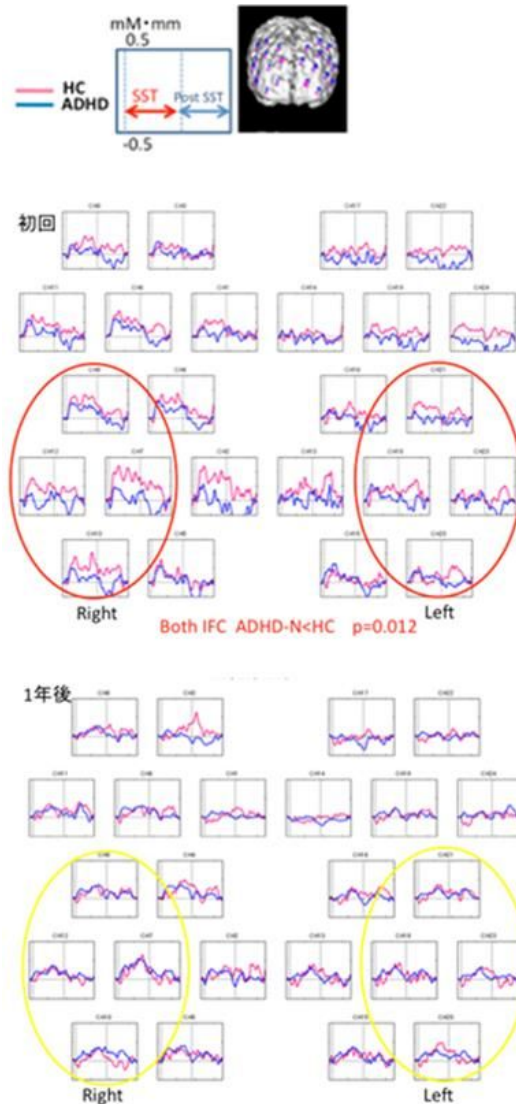


Figure 3. 1年後のNIRS波形変化

### 4. 研究成果

本研究においては、1 週間のウォッシュアウト期間を設けて実施したが、今後、ウォッシュアウト期間をより長くした場合の検討を行なうことにより、小児 ADHD に対する薬物療法において、服薬の頻度を低くしていく目安や服薬終了時期を示す補助的指標として、NIRS を用いることが可能になるのではないかと考えられた。

### 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 4 件)

1. Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S,

Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa SI, Okazaki Y; on behalf of the Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group. **Ishii-Takahashi A** Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage. 2014;15:85:498-507.( 査読あり )

2. Sakakibara E, Takizawa R, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, Koike S, Marumo K, Kono T, Kuwabara H, **Ishii-Takahashi A**, Kawakubo Y, Kasai K. Genetic influences on prefrontal activation during a verbal fluency task in adults: A twin study based on multichannel near-infrared spectroscopy. Neuroimage. 2014;85:1:508-17. ( 査読あり )

3. **Ishii-Takahashi A**, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Matsubayashi J, Hamada K, Okuhata S, Yahata N, Igarashi T, Kawasaki S, Yamasue H, Kato N, Kasai K, Kano Y. Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. Neuroimage clinical. 2013;4:53-63. ( 査読あり )

4 . 石井礼花 「Multimodal imaging from Infancy to adolescence illustrating typical and atypical brain development」日本生物学的精神医学会誌 2014 in press ( 査読なし )

{ 学会発表 }( 計 3 件 )

5 Ishii-Takahashi A. Prefrontal activation during inhibitory control measured by

near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. The second Asian ADHD congress, Tokyo Japan. March 2014 ( 査読あり )

6 . Ishii-Takahashi A. The long-term effect of methylphenidate on brain function of ADHD children after wash-out. The world federation of biological psychiatry, Kyoto Japan. June 2013 ( 査読あり )

7 . Ishii-Takahashi A. The long-term effect of methylphenidate on brain function of ADHD children after wash-out. The 1st Asian Congress On ADHD. Seul South Korea. November 2012 ( 査読あり )

以上すべてシンポジウム

8 . Ishii-Takahashi A, Takizawa R, Nishimura Y, Kawakubo Y, Matsubayashi J, Hamada K, Okuhata S, 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 randomised controlled trial. 69<sup>th</sup> Society of biological psychiatry May 2014 ( 査読あり ) ポスター発表

{ 図書 }( 計 2 件 )

9 . 石井礼花 「中枢神経興奮薬・抗うつ薬など、精神安定薬脳循環、代謝改善薬」新小児薬用量、p274-287、診断と治療社、2012

10 . 石井礼花 「発達障害」「自閉症スペクトラム」「注意欠陥多動性障害」子どもの病気ナビゲーター、p65、p163、p164 メディカルレビュー社、2012

{ 産業財産権 }

出願状況 ( 計 0 件 )

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

石井 礼花 (Ishii-Takahashi, Ayaka)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40609020

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：