

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08039

研究課題名（和文）注意欠如他動性障害の神経基盤の男女差の解明-マルチモダルMRIを用いて

研究課題名（英文）Sex differences in the neural basis of attention deficit altruism disorder: a multimodal MRI study.

研究代表者

石井 礼花 (Ishii-Takahashi, Ayaka)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所 知的・発達障害研究部・室長

研究者番号：40609020

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：ADHD男児 44名、女児 17名、定型発達児 男児 14名 女児 19名の撮像を行なった。ADHD児の中で未内服の群は男児17名、女児11名の撮像を終えた。それぞれ、T1画像、ムービー鑑賞時脳機能画像、安静時脳機能画像について撮像した。ADHD症状、問題行動の指標だけでなく、感情制御の指標、愛着、社会サポートやQuality of lifeといった指標を評価した。子供の質の高いMRI画像を撮像するためには、どのような方法をとるのが望ましいかについてモックスキャナーを用いたpreparationについてのsystematic review, meta analysisを行い、論文を出版した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MRIを用いたADHDの男女差を検討した研究はまだ多くなく本研究において脳構造と脳機能の撮像を終え、ADHD女児と男児における脳回路結合の脆弱性を明らかにするため、問題のメカニズムをより包括的に解明できる。ADHD児を対象として定型発達女児との客観的指標を開発することにより、適切な時期に適切な診断と治療を行えるようになる可能性があり、臨床的意義が大きい。また、MRI撮像の難しい児童の準備について、メタアナリシスでモックスキャナーの有効性を示したことで、適切な準備を行うためのエビデンス構築に寄与した。

研究成果の概要（英文）：The boys and girls with ADHD (44 and 17 boys and 17 girls, respectively), and the typically developing children (14 and 19 boys and 19 girls, respectively) were scanned. 17 boys and 11 girls in the ADHD group who were not taking medication were imaged. T1 images, brain function images during movie viewing, and resting functional MRI were taken, respectively. In addition to ADHD symptoms and measures of problem behavior, measures of emotional regulation, attachment, social support, and quality of life were also assessed. We also conducted a systematic review and meta-analysis of the Mock Scanner-based preparation for high-quality MRI imaging of children, and published a paper on the results.

研究分野：Child Psychiatry

キーワード：ADHD 男女差 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

注意欠如多動性障害(Attention deficit hyperactivity disorder: 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(本邦2.5%)代表的な精神疾患である。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があるがその症状の継続の仕方は、男女差があることが指摘されている。学習の問題などがあるにもかかわらず、女児の方が行動の問題がないため見逃されやすく、適切な治療がなされていない可能性が指摘されている(石井、2016)。また、学童期のADHDの男女比は、2から10:1ともいわれているが、成人期ではほぼ変わらないといわれ(Biederman et al., 2004)。また、男児の方が幼少期から多動衝動性が増えるが、前思春期に急速に女児の多動衝動性が高まるため、診断に注意を要することも報告された(Mowlem et al., 2017)。一方、ADHDの男女における脳神経基盤の違いについての研究は非常に少なく、多くの先行研究において女児の占める割合は低いため、結果的にADHDの男児の神経基盤の解明が中心となってきた。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究において、ADHDの男児と女児と定型発達の男児と女児との脳神経基盤の差を検討することにより、ADHDの男児と女児の病態の差を明らかにする。今後、性別の違いで治療選択を行う必要があるかどうかを検討することができ、さらには、脳回路結合のMRI信号を用いて定型発達児の女児と判別を行うことができる可能性があり、客観的な診断指標の開発につながることを期待される。

## 3. 研究の方法

【方法】対象は8~12歳の定型発達女児、定型発達男児、ADHD女児、ADHD男児、それぞれ30名、計120名。3テスラMR装置を用いて、脳構造MRI、安静時機能的MRIムービー鑑賞時脳機能画像および拡散テンソルMRI撮像を行う。

【評価項目】行動情動指標(CBCL)、ADHD症状(ADHDRS)、遂行機能(DN-CAS)、IQ(WISC4)、親の社会経済因子(SES)、社会サポート、親子の愛着(PSI-P7, KSS) Quality of life(QOL-26, Kindl)

【MRI解析】MRICloud (Mori et al., 2016)を用いて全脳領域における脳体積、構造的/機能的脳回路結合のMRI信号(拡散テンソル画像のFractional anisotropy/安静時fMRIのペアワイズ相関[アトラスにより区切られた168/283脳部位より抽出])を得る。さらに、脳回路結合のMRI信号をMatlabの、Network Based Statistics toolboxおよびBrain Connectivity Toolboxを用いたGraphVarソフトウェア(Kruschwitz et al., 2016)を用いて、脳神経ネットワークのグループの違いをグラフ理論(エッジおよびノード)を用いて解析し、Network based statistics およびGraphVarにてADHD女児と定型発達女児の差、また、ADHD男児と定型発達男児との差、さらにはADHD女児と男児との差を検討する。それぞれの行動指標と脳体積と脳回路結合MRI信号との関連をRのnlmeパッケージを用いたlinear mixed-effect解析にて調べる。

## 4. 研究成果

2022年度までに、ADHD 男児 44 名、女児 17 名、定型発達児 男児 14 名 女児 19 名の撮像を行なった。ADHD 児の中で未内服の群は男児 17 名、女児 11 名の撮像を終えた。また、ADHD 症状、問題行動の指標だけでなく、感情制御の指標、愛着、社会サポートや Quality of life といった指標を評価した。さらに、児の母の MRI 画像と、親から子供への愛着、育児ストレス指標も取得しており、母子の脳機能の相関解析を行うことができ、母子の愛着についての男女差を検討することができた。また、子供の質の高い MRI 画像を撮像するためには、どのような方法をとるのが望ましいかについてモックスキャナーを用いた preparation についての systematic review, meta analysis を行い、モックスキャナーを用いた準備を行った方が、MRI の撮像の成功率が上がるという結果を得て、論文を出版した (Suzuki, Ishii-Takahashi 2022)。MRI を用いた ADHD の男女差を検討した研究はまだ多くなく本研究において脳構造と脳機能の撮像を終え、ADHD 女児と男児における脳回路結合の脆弱性を明らかにするため、問題のメカニズムをより包括的に解明できる。ADHD 児を対象として定型発達女児との 客観的指標を開発することにより、適切な時期に適切な診断と治療を行えるようになる可能性があり、臨床的意義が大きい。また、MRI 撮像の難しい児童の準備について、メタアナリシスでモックスキャナーの有効性を示したことで、適切な準備を行うためのエビデンス構築に寄与した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 A. Suzuki, R. Yamaguchi, L. Kim T. Kawahara, A. Ishii-Takahashi	4. 巻 -
2. 論文標題 Effectiveness of mock scanners and preparation programs for successful magnetic resonance imaging: a systematic review and metaanalysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatric Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石井礼花	4. 巻 35
2. 論文標題 ADHDの幼児期学童期の治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 192-195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 石井礼花	4. 巻 35
2. 論文標題 「ADHDの思春期・青年期の支援・治療」	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 192-195
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 1)石井礼花, 新谷美穂子, 廣瀬愛希子, 草間千絵, 鈴木茜音, 金 里沙, 中島直美, 金生由紀子
2. 発表標題 ADHD児とその親への社会サポートネットワークへのCOVID-19感染拡大の影響
3. 学会等名 第117回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石井礼花
2. 発表標題 注意欠如・多動症の児童の長期追跡MRI 研究のシステマティックレビュー
3. 学会等名 第118回日本精神神経学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井礼花
2. 発表標題 ADHD児の親へのペアレントトレーニングー研究から実装まで
3. 学会等名 第64回日本小児神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 石井礼花、秋山千江子、五十嵐隆、岡明、平岩幹男	4. 発行年 2021年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 301
3. 書名 小児保健ハンドブック	

〔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

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