

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 2 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21791129

研究課題名（和文）近赤外線酸素モニターを用いた注意欠陥多動性障害に対する薬物療法の客観的評価法開発

研究課題名（英文）Establishment of objective evaluation of medication effect for Attention-deficit/hyperactivity disorder with near-infrared spectroscopy.

研究代表者 吉川 徹 (Toru Yoshikawa)

名古屋大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：70456680

研究成果の概要（和文）：注意欠陥多動性障害と診断される児童の数は年々増加しており、その治療薬である methylphenidate (MPH)の簡便な効果測定法の開発が求められている。今回、我々は MPH 投与を受けている注意欠陥多動性障害男児 10 名に対して、MPH の非服薬時と服薬時において、Continuous Performance Test (CPT) 課題実施中の NIRS 装置による測定を行い、行動指標と NIRS 測定値の変化について検討した。MPH 投与時には CPT 課題での平均反応時間の延長、omission error 数の減少を認めた。NIRS 信号については、左右ともに課題施行中に酸素化ヘモグロビン濃度上昇と還元型ヘモグロビン濃度の軽度減少が見られたが、各測定値において服薬時と非服薬時において統計学的有意差を認めなかった。これは NIRS の測定値には個体差が大きいこと、症例数が少ないことによる限界があった。今後、症例数を増加し、更に研究を進めていくことが必要である。

研究成果の概要（英文）：The number of children given a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) increases year by year in Japan. And methylphenidate (MPH) is often prescribed to treat individuals diagnosed with ADHD. The development of a simple and convenient effect measurement method of MPH is demanded. Ten children with ADHD under MPH medication participated in the present study. The relative concentrations of oxyhemoglobin (oxy-Hb) and deoxyhemoglobin (deoxy-Hb) were measured with frontal probes during the continuous performance test (CPT), using a NIRS machine. Compared with the off-MPH condition, mean reaction time is shorter and the number of omission error is smaller in the on-MPH condition. During the CPT, the oxy-Hb were significantly larger and deoxy-Hb were slightly larger than baseline in the bilateral frontal probes. But there is no statistically significant difference between on- and off-MPH conditions. The large individual differences of NIRS signal and small number of cases are the limitations. It will be necessary to increase number of cases in future study.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
総計	1,600,000	480,000	2,080,000

研究分野：児童精神医学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：注意欠陥多動性障害 近赤外線分光法 (NIRS) 薬物療法 前頭葉機能

1. 研究開始当初の背景

注意欠陥多動性障害は多動性、不注意、衝動性を症状の特徴とする発達障害の一種である。その罹病率は少なくとも3~5%であるとされ、最近の国際的な大規模な meta-analysis でも、その罹病率は5.28%であるとされている。我が国においても注意欠陥多動性障害であると診断される児童の数は年々増加しており、その対応が求められている。家庭での養育、学校などにおいて、本人や周囲の人が著しい困難を抱えていることが多く、医療的な介入や投薬が必要となることも少なくない。

注意欠陥多動性障害に対してはその治療薬として methylphenidate (MPH)の有効性が、多施設無作為比較対照試験などで確かめられているが、その効果の評価方法として、病態を反映し、客観性に富み、さらに簡便なものが求められているが、現時点でこのような評価方法は存在せず、専ら行動の観察によって評価されている。

注意欠陥多動性障害の病態としては、注意の持続障害など前頭前野の機能不全の可能性が指摘されている。注意欠陥多動性障害患児に対し機能的磁気共鳴画像 (fMRI) を用いて、methylphenidate 投与時、非投与時の前頭葉活動について調べた先行研究として、Zang ら(2005)によるものがある。この研究では fMRI による脳機能計測下でストループテストを行い、MPH 非投与時の注意欠陥多動性障害患児において、前頭葉活動の低下が見られたとしている。

一方、近赤外線酸素モニター装置 (NIRS 装置) はすでに、てんかんの診断機器として保険認可を受けた医療機器として安全性と有用性に関する評価が確立している。さらに最近では、その他の精神疾患においても認知課題施行時の脳機能測定手段として用いられ、すでに多くの国際論文が発表されている。特に fMRI やポジトロン CT (PET) と比べて、被験者を拘束せずに検査を施行できる点で児童期の患者での脳機能測定に適している。また fMRI 等による測定が実施困難な、運動などを伴う複雑な認知課題施行中の前頭前野における脳の活動性の程度を知ることができる。したがって、病態を反映した客観的指標に乏しい注意欠陥多動性障害患児の診療において、簡便な NIRS 装置による測定は診断、治療評価、治療機序解明の一助として利用できる可能性がある。

注意欠陥多動性障害の患児に対して、NIRS 装置を用いて測定を行った先行研究としては、認知課題として trail making test を用いた Weber ら(2005)によるものがある。その後 Weber ら(2007)は10例の注意欠陥多動性障害の患児について、MPH の非投与時、

投与時において trail making test を実施し、前頭前野における局所脳血流の増加量が、投与時には非投与時に比して小さかったと報告している。また Scheklmann ら (2008) による NIRS 研究では、語流暢性課題実施中において、健常群、ADHD 群ともに前頭葉下部に O₂Hb 濃度の上昇を認め、また ADHD 群においては、課題成績と脳の活動性の間に負の相関を認めたと報告されている。Inoue ら(2011)は短時間の Go/No go 課題において ADHD 児童では定型発達児に比して、No go 条件での前頭部の NIRS 信号の反応性が小さいことを報告している。

一方で前頭部において測定された NIRS 信号には、皮膚血流成分の寄与が多く、必ずしも脳の活動を反映していない(Takahashi ら 2011)とする議論がある。これに対し、報告者らのグループでは、その検証を行い、NIRX-200 による前頭部での測定では、皮膚血流の寄与はあるものの、必ずしもその影響は大きくないことを見だし、本研究においても、この知見に基づき測定、考察を行った。

臨床的には注意欠陥多動性障害の児童では、短時間の課題については比較的集中を維持することができるが課題達成に要する時間が延長すると、より大きな困難を生じ、不注意、多動・衝動性の症候が顕著に顕れることがしばしば経験される。今回の研究ではこの点に着目し、比較的長時間の課題実施における NIRS 信号の反応について検討を行うこととした。

2. 研究の目的

MPH 投与時、非投与時において、Continuous Performance Test (CPT) 課題施行中の課題成績と NIRS 信号の変化を検討し、投薬による影響を調査することを目的とし、特に比較的長時間の課題施行中の経時的変化に着目して研究を実施した。

3. 研究の方法

対象：名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療科に通院中で MPH の投与を受けている小学3年生~中学生までの注意欠陥多動性障害の右利きの男児10名である。診断は DSM-IV-TR に基づき、熟練した児童精神科医2名が行った。平均年齢は 10.8 歳 (8-14 歳) であった。

方法：各症例に対して、非服薬時、服薬時の2回、長時間 CPT 課題を施行し、そのパフォーマンスを測定するとともに、NIRS 測定を実施した。

CPT 課題としては、Brain Train 社製の IVA+ を使用した。IVA+はX型のCPTであり、ターゲット刺激と非ターゲット刺激が、視覚、聴覚のいずれかによって混在して提示される。

ターゲット刺激が高頻度で出現する Frequent phase と Rare Phase が 78 秒ごとに交互に実施され、全く同じ刺激パターンが 5 セット反復されるのが特徴である。比較的長時間 (13 分) を要する課題であることに加え、視覚、聴覚刺激の混在した実際の学習、生活場面に類似したテストであり、注意欠陥多動性障害児の臨床評価に用いられている。

NIRS 信号測定には浜松ホトニクス社製の NIRO-200 を使用した。測定用プローブは国際 10-20 法による Fp1 と F3 の間、および Fp2 と F4 の間に配置した。この部位はおよそ前頭前野背外側部に相当するとされる。今回、解析の対象とした測定項目は酸素化ヘモグロビン (O2Hb)、還元型ヘモグロビン (HHb)、総ヘモグロビン (THb) の濃度変化である。

NIRS 測定中は、対象児童の体幹および下顎を固定することにより、比較的体動の多い、ADHD 児においても、motion artifact を軽減し、良好な信号を得ることが可能となった。

なお本研究は名古屋大学医学部生命倫理審査委員会の承認を得て行われた。

4. 研究成果

CPT の行動指標としては、平均反応時間は、服薬条件では非服薬条件に比して短縮しており、また非服薬条件では、時間経過とともに反応時間が延長する傾向が認められた。

CPT のエラー総数には統計学的有意差は見られなかったが、omission error (OE) は服薬条件では、有意な減少が認められた。また MPH 非服薬時には課題後半に OE 数が増加する傾向を認めた

CPT 施行時の NIRS 測定値においては、左右ともに課題施行中に酸素化ヘモグロビン濃度上昇と還元型ヘモグロビン濃度の軽度減少が見られた。非服薬時に比して服薬時には、右前頭前野において課題開始時により大きな O2Hb 濃度上昇が見られたが、統計学的有意差は認めなかった。終了直前の測定値には O2HB、HHb ともに差を認めなかった。

以上より、CPT の長時間測定により、MPH 服薬による治療効果を示す行動指標が得られる可能性が示唆された。NIRS 信号に関しては、課題開始直後の反応性に差異を認めるものの、統計学的に有意な結果は得られなかった。これは NIRS 測定値には個体差が大きいこと、症例数が少ないことによる限界があった。今後、更に症例数を増加し、更なる解析を行う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 Ito H, Yamauchi H, Kaneko H, Yoshikawa T, Nomura K, and Honjo S Prefrontal overactivation, autonomic arousal, and task performance under evaluative pressure: A near-infrared spectroscopy (NIRS) study *Psychophysiology* 48(11): 1563-1571, 2011. 11. 査読有

② Kaneko H, Yoshikawa T, Nomura K, Ito H, Yamauchi H, Ogura M, Honjo S Hemodynamic changes in the prefrontal cortex during digit span task: A near-infrared spectroscopy study *Neuropsychobiology* 63(1): 59-65, 2011. 1 査読有

[学会発表] (計 13 件)

① Toru Yoshikawa, Kenji Nomura, Hitoshi Kaneko, Shuji Honjo, Satomi Murase Psychiatric Problems of Children in Residing in Children's Care Home in Japan. Symposium 4 (open) International Symposium: Global Perspectives on Child Protection and Children's Rights, AACAP+CACAP Joint Annual Meeting, October 18, 2011, Sheraton Centre, Toronto

② 安永和央 吉川徹 伊藤大幸 山内星子 小倉正義 野邑健二 金子一史 Trail Making Test 及び Verbal Fluency Test 施行時の前頭前野活動 近赤外分光法 (NIRS) を用いた検討 日本心理学会第 75 回大会 2011 年 9 月 16 日 東京

③ 山脇彩 吉川徹 伊藤大幸 小倉正義 野邑健二 山内星子 金子一史 コメント付き動画視聴時における脳血流の検討—近赤外線分光法を用いて— 日本心理学会第 75 回大会 2011 年 9 月 16 日 東京

④ 佐藤潮 吉川徹 野邑健二 伊藤大幸 安永和央 山脇彩 本城秀次 金子一史 過剰適応におけるネガティブ感情の抑制 - 近赤外線分光法を用いた検討 - 日本心理学会第 75 回大会 2011 年 9 月 15 日 東京

⑤ Hiroko Yamamoto, Toru Yoshikawa, Hiroyuki Ito, Kenji Nomura, Kazuhiro Yasunaga, Hitoshi Kaneko HEMODYNAMIC ACTIVATION IN INFANTS' PREFRONTAL AND OCCIPITAL CORTICES WHEN VIEWING MATERNAL FACIAL EXPRESSIONS: A NEAR-INFRARED SPECTROSCOPIC STUDY The 12th European Congress of Psychology, July 4, 2011, Istanbul, Turkey.

⑥ Hiroko Yamamoto, Toru Yoshikawa, Hiroyuki Ito, Kenji Nomura, Kazuo Yasunaga, Hitoshi Kaneko Hemodynamic Activation in Infant's Prefrontal and Occipital Cortices When Viewing Maternal Facial Expressions: A Near-Infrared Spectroscopic Study. 19th European Congress of Psychiatry, March 12, 2011 Vienna, Austria.

⑦ Hiroyuki Ito, Hoshiko Yamauchi, Hitoshi Kaneko, Toru Yoshikawa, Kenji Nomura Pressure-induced performance decrement in verbal fluency task through refrontal overactivation: A nearinfrared spectroscopy study Neuroinformatics2010 (the 3rd INCF Congress) September 1, 2010 Kobe, Japan

⑧ 安永和央 吉川徹 伊藤大幸 山内星子 小倉正義 野邑健二 金子一史 レイブン色彩マトリックス検査施行時の前頭前野活動—近赤外分光法 (NIRS) を用いた検討— 日本心理学会第74回大会 2010年9月20日 大阪

⑨ 安永和央 伊藤大幸 小倉正義 吉川徹 野邑健二 金子一史 文字抹消課題及びレイブン色彩マトリックス課題施行時の前頭前野活動-NIRSによる検討— 日本心理学会第73回大会 2009年8月27日 京都

⑩ 伊藤大幸 山内星子 吉川徹 野邑健二 金子一史 心的プレッシャー時の認知課題成績と前頭前野活性および自律神経活動の関連—近赤外分光法 (NIRS) による検討— 日本心理学会第73回大会 2009年8月27日 京都

⑪ Kaneko Hitoshi, Yoshikawa Toru, Nomura Kenji, Ito Hiroyuki, Yamauchi Hoshiko, Ogura Masayoshi, Ishikawa Naoko & Honjo Shuji., Hemodynamic changes in the prefrontal cortex activation during digit span test: A near-infrared spectroscopy study. The 11th European

Congress of Psychology July 13, 2009, Oslo, Norway

⑫ Ito Hiroyuki, Yamauchi Hoshiko, Yoshikawa Toru, Nomura Kenji, Kaneko Hitoshi, Reciprocal effect between prefrontal overactivation and error response under mental pressure: A near infrared spectroscopy study. The 11th European Congress of Psychology July 13, 2009

⑬ Yamauchi Hoshiko, Ito Hiroyuki, Yoshikawa Toru, Nomura Kenji, Kaneko Hitoshi. Prefrontal activation, autonomic arousal and task performance under mental pressure: A near-infrared spectroscopy study. The 11th European Congress of Psychology July 13, 2009, Oslo, Norway

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉川 徹 (Toru Yoshikawa)
名古屋大学・医学系研究科・助教
研究者番号: 70456680

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし