

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2014

課題番号：22791137

研究課題名(和文)成人期注意欠如/多動性障害の診断におけるCPTの有用性に関する研究

研究課題名(英文)A study on the usefulness of CPT in the diagnosis of adulthood attention deficit / hyperactivity disorder

研究代表者

石川 大道(Isihkawa, Hiromichi)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：70468130

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：成人の注意欠如多動性障害(ADHD)患者群におけるContinuous Performance Test(CPT)の有用性を従来型のCPTと新規型のCPTを用いて、正常対照群の結果やMethylphenidate(MPH)による治療前後の結果、及びSingle photon emission computed tomography(SPECT)の解析で得られた局所脳血流量と比較検討を行った。従来型CPTの平均反応速度や反応変動率と局所脳血流との間に相関関係がある部位が見いだされ、CPTは脳の待機状態を反映する検査であることが示唆されたが、新規型には従来型を超える有用性を見いだせなかった。

研究成果の概要(英文)：We were subjected to comparative study of the usefulness of the Continuous Performance Test (CPT) in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) group adult patients. Conventional CPT and the new type CPT was used. CPT results are compared with the results before and after treatment with Methylphenidate (MPH), and were also compared to regional cerebral blood flow (rCBF) obtained by the Single photon emission computed tomography (SPECT). Correlation between rCBF and the average reaction rate obtained from the CPT was observed, also between the regional cerebral blood flow and the coefficient of variation. CPT has been suggested to be associated with the standby state of the brain. The new type CPT was not found a usefulness beyond the conventional CPT.

研究分野：神経精神医学

キーワード：注意欠如多動性障害 CPT

1. 研究開始当初の背景

AD/HD は多動性、衝動性、不注意を三主徴とし、生来的な脳機能障害が発現の主要因であるものを中核とする症候群であり、軽度発達障害に含まれている。有病率は学齢期の子供で3~7%と見積もられており、以前より小児においてありふれた障害として認識されていたが1970年代から欧米で成人まで持続することが報告されてきた。その後のフォローアップ研究から小児期にAD/HDと診断された者の内49~66%は成人までAD/HDが持続することが示されており、成人の有病率は2~7%と見積もられている。AD/HDはその中核症状にとどまらず、成長に伴い様々な二次障害や併存障害を引き起こし、気分障害や不安障害、および、行為障害、反社会性人格障害、境界性人格障害などを合併しやすいことが指摘されている。日本では、1990年代末からの相次ぐ関連図書の出版やマスメディアでの特集などによって、自らAD/HDを疑って医療機関を受診する成人が急増した。しかし、不注意・多動性・衝動性の3つの症状を客観的に定量化することは難しいため、診断を困難なものとしている。

持続処理課題(Continuous Performance Test :以下CPT)はAD/HDの中核症状のうち、不注意と衝動性を客観的に評価することができる検査方法で、Rosvoldらによって開発され、現在様々な条件設定によるものが存在しているが、いずれの検査方法も画面上に提示された標的刺激に対し反応したり、一定の条件下では反応を抑制したりする単純な作業を一定時間行うもので、その反応時間や誤反応、無反応を測定することで定量化を行う。一般的に反応時間の平均値は情報処理と動作速度、反応時間のばらつきは注意の変動性、無反応率は不注意、誤反応率は衝動性を測定しているものと考えられている。

これまでに様々な課題条件を設定したCPTが開発されており、薬物効果判定などに使用されているが、正常対照群のデータが存在するものはほとんどないため治療前後の比較は可能であるが、その検査値がどの程度正常から隔たっているかは不明であるため現状では診断に用いることはできない。また、器質的脳疾患を対象としたCPTが存在しているが、課題の条件設定が適切ではなくAD/HD群と正常群を弁別するために使用することは困難であった。

2. 研究の目的

成人期のAD/HDの診断は、これまでは主に本人の現在の症状と生活状況、幼少期の行動を知る人物の評価、および脳波・脳形態画像・脳血流画像などを総合して行っていたが、不注意や衝動性などの中核症状に対する客観的な評価はほとんど行われていない。

小児のAD/HDについてのCPT研究は国内外で散見されているが、成人についての報告は少数である。国内での成人期AD/HDについてのCPTを含めた脳病態の研究はほとん

ど見当たらない。

本研究では、成人期AD/HDの中核症状のうち、不注意と衝動性を客観的に評価することができる検査方法としてCPTを治療前後の評価だけでなく、診断の根拠の一つとして用いることを可能とするため、正常対照群のデータを集積して患者群のデータと比較検討し、成人期AD/HDの客観的な症状評価に有用である事を確認する事を本研究の最終的な目標とする。

3. 研究の方法

未投薬、もしくは治療初期の段階にある場合は一時休薬をした成人期AD/HD患者18例にCPTを行い、健常対照群と比較を行う。CPTは条件の異なる2種類を使用し、計測された平均反応時間、反応変動率、無反応率、誤反応率を分析する。また、症状が改善傾向にある症例について、CPTを再度実施して治療後の症状との相関を評価し、SPECT等の他の生物学的指標との相関も検討する。

健常対照群11例には精神疾患簡易構造化面接法(M.I.N.I)を行い、いずれの診断にも該当せずかつDSM-TRによるAD/HDの診断基準を満たさないことを確認する。また対象者は慢性的な内科疾患を有さず、妊婦、授乳婦、精神遅滞(IQ70以下)、気分障害を除く。なお本研究にご協力をお願いする方々には、得られた結果を研究に用いることを含めて書面を用いて事前に十分な説明をし、同意を得ることとする。

ADHD群の診断にはCAADID診断基準を用い、DSM-TRに基づく精神症状評価を行う。また、本人および家族から周産期、発達歴、既往歴などについて詳細なインタビューを行い、Conners' Adult ADHD Rating Scales(以下CAARS)を用いて現在および小児期のAD/HDの診断を確定し、その程度を評価する。

CPTは『標準注意検査法』(Clinical Assessment for Attention: CAT,日本高次脳機能障害学会編)に付属するCPT(以下従来型CPT)と『ADHDテストプログラム もぐらーず(ADHD Test Program) (開発元: のるぷろライトシステムズ)』(以下新規型CPT)を用いることとした。

従来型CPTの施行条件はパソコンの画面上に1~9までの数字が400回ランダムに表示され、そのうち標的刺激であるのみ80回表示されるように調整されている。被検者は画面上に表示されたときは、できるだけ早くスペースキーを押し、それ以外の数字のときは何も示さないように教示される。視覚刺激表示時間は1秒、刺激表示間隔は1~2秒のランダムである。

新規型CPTは標的刺激が眼鏡をかけたもぐらの絵で、非標的刺激は眼鏡をかけていないもぐらの絵となっている。施行条件は2種類とし、一方は画面2x2分割 刺激提示時間0.5秒、刺激表示間隔は0.5~1.5秒のランダム、標的刺激:非標的刺激の出現割合は1:1

で施行時間 10 分間とする(以下 A 条件)。もう一方は画面 5 × 5 分割、刺激提示時間 0.2 秒、刺激表示間隔 0.7 秒 ~ 2.0 秒、標的刺激：非標的刺激の出現割合は 1 : 1 で施行時間 10 分間とする(以下 B 条件)。

脳血流は TcHM-PAO で撮像した SPECT データを正常対照群と SPM2 を用いて疾患群との間で t 検定を行い、有意差のある部位について比較検討を行った。

4. 研究成果

(1) 従来型 CPT での検討

正常対照群

正常対照群の平均反応時間は 422.4 ± 29.6 変動係数は 12.5 ± 2.4 であった。なお従来型 CPT においては無反応率・誤反応率については健常群・患者群ともに極めて低いため、検討からは除外した。

治療前後の比較

患者群では治療前後で対応のある t 検定を行い、平均反応時間は治療前 530.3 ± 110.0 、治療後 448.5 ± 49.9 ($p=0.0067 < 0.05$)、変動係数は治療前 12.8 ± 2.0 、治療後 11.4 ± 3.1 ($p=0.03 < 0.05$) で、治療前後で有意差がみられ、治療により反応時間が短縮し、反応のばらつきが小さくなっていることが示されている。

対照群との比較

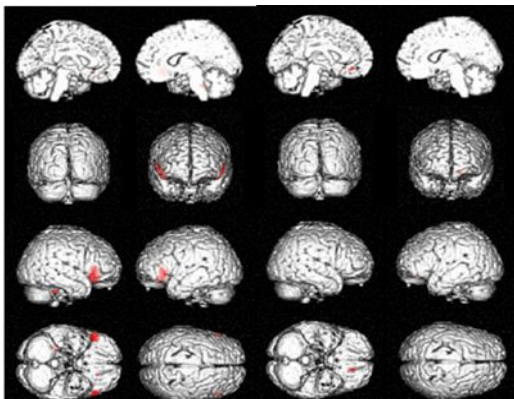
対照群と患者群との比較では平均反応時間では治療前の有意差 ($p=0.0148 < 0.05$) が治療後 ($p=0.1168 > 0.05$) には見られなくなっているが、変動係数では治療前後いずれも有意差はみられなかった。

CAARS 項目との比較

患者群において、平均反応時間と CAARS 項目に相関がみられ、それぞれ自己記入式の不注意項目 ($r=0.554$ $p=0.017$)、ADHD インデックス項目 ($r=0.528$ $p=0.024$)、観察者評価式の不注意項目 ($r=0.59$ $p=0.01$)、ADHD インデックス項目 ($r=0.542$ $p=0.02$) となっており、症状が強いほど平均反応時間が長いことが示された。

脳血流との比較

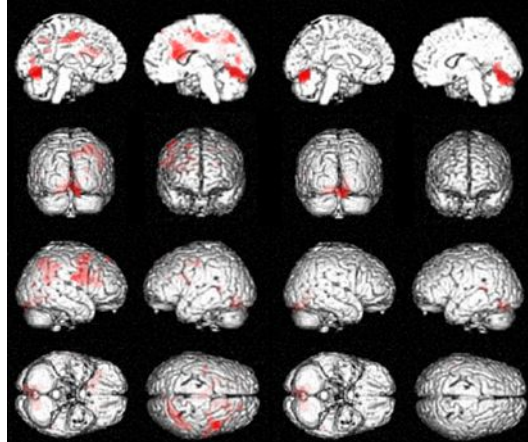
成人 ADHD 13 例 血流減少部位 $p < 0.01$



治療前

治療後

成人 ADHD13 例 血流増加部位 $p < 0.01$



治療前

治療後

成人 ADHD 群へのメチルフェニデート徐放錠の投与前後で、血流が有意に減少している部位と有意に増加している部位を図に示した。左右両側下前頭回と右側小脳の血流減少部位、両側帯状回・頭頂葉内側面・右側中前頭回の血流増加部位を認め、それらが服薬後に消失している。

これらの部位のうち従来型 CPT の平均反応時間は右小脳扁桃の血流減少部位 ($r=-0.58$ $p=0.037$) と右帯状回の血流増加部位 ($r=0.64$ $p=0.019$) との間に相関関係がみられ、変動係数は左下前頭回の血流減少部位 ($r=-0.70$ $p=0.008$) と右角回の血流増加部位 ($r=0.57$ $p=0.037$) との間に相関関係がみられた。

また CAARS 自己記入式の不注意項目と右角回の血流増加部位 ($r=0.71$ $p=0.006$)、観察者評価式の不注意項目と右角回の血流増加部位 ($r=0.67$ $p=0.013$) に相関関係が認められた。

従来型 CPT についての小括

正常対照群との比較では治療前の平均反応時間は対照群との有意差を認めるが、変動率は有意差が認められなかった。治療前後の比較においては平均反応時間・変動率いずれも治療後の改善が認められている。

脳血流との比較においては、正常対照群に比して安静時脳血流に減少している部位と増加している部分が認められており、右小脳扁桃の血流が減少しているほど、及び右帯状回の血流が増加しているほど平均反応時間が長く、左下前頭回の血流が低いほど、及び右角回の血流が増加しているほど反応のばらつきが大きくなることが示されている。また、右角回の血流が増加しているほど CAARS の不注意項目が高くなることが示された。

(2) 新規型 CPT での検討

正常対照群

A 条件では平均反応時間 357.6 ± 24.7 、変動係数 11.9 ± 3.0 、無反応率 0.025 ± 0.08 、誤反応率 0.93 ± 1.3 であり、B 条件では平均反応時間 379.6 ± 41.9 、変動係数 13.5 ± 2.6 、無反応率 1.86 ± 3.0 、誤反応率 2.86 ± 2.8 で

あった。両条件を比較するとB条件で有意に平均反応時間が長く($p=0.0092$)と誤反応率が高く($p=0.0032$)なっており、課題難易度の反映と思われた。

治療前後の比較

患者群を正常対照群と比較し、治療前後で対応のあるt検定を行い、各パラメータを比較した。

A条件で施行した場合、患者群では平均反応時間は治療前 418.4 ± 65.0 、治療後 386.83 ± 28.8 、変動係数は治療前 15.6 ± 4.2 、治療後 12.5 ± 2.5 であり、治療により有意な改善が認められている(平均反応時間 $p=0.0451 < 0.05$ 、変動係数 $p=0.0073 < 0.05$)。

また無反応率は治療前 0.061 ± 0.15 、治療後 0.016 ± 0.07 、誤反応率は治療前 0.91 ± 1.0 、治療後 0.68 ± 0.80 で、それぞれ治療前後での有意な改善は認められなかった(無反応率 $p=0.273$ 、誤反応率 $p=0.354$)。

B条件で施行した場合、患者群では平均反応時間は治療前 426.4 ± 38.6 、治療後 402.56 ± 23.8 、変動係数は治療前 18.5 ± 4.1 、治療後 15.3 ± 2.0 で、それぞれ治療により有意な改善が認められている(平均反応時間 $p=0.0133 < 0.05$ 、(変動係数 $p=0.03 < 0.05$)。

無反応率は治療前 3.32 ± 4.4 、治療後 1.19 ± 0.90 であり、治療前後で有意な改善($p=0.00378 < 0.05$)が認められているが、誤反応率は治療前 3.53 ± 2.5 、治療後 2.40 ± 2.21 であり治療前後での有意な改善が認められなかった($p=0.0632$)。

正常対照群との比較

A条件で施行した場合、平均反応時間は治療前($p=0.0016$)・治療後($p=0.0095$)ともに有意差を認めるが、変動係数では治療前($p=0.0159$)は有意差を認めるが、治療後($p=0.5595$)は有意差がなくなっている。

無反応率・誤反応率は治療前・治療後ともに対照群との有意差を認めなかった(無反応率治療前 $p=0.4048$ 治療後 $p=0.7471$ 、誤反応率治療前 $p=0.9565$ 治療後 $p=0.5615$)。

B条件で施行した場合、平均反応時間は治療前($p=0.0049$)では有意差を認めるが、治療後($p=0.1196$)では有意差がなくなっている。また変動係数は治療前($p=0.0012$)、治療後($p=0.0461$)であり、ともに有意差を認める。

無反応率および誤反応率では対照群との間に有意差を認めなかった。(無反応率治療前 $p=0.3393$ 、治療後 $p=0.4918$ 、誤反応率治療前 $p=0.4392$ 、治療後 $p=0.6316$)。

CAARS 項目との比較

A条件で施行した場合、平均反応時間とCAARS 項目に相関がみられ、それぞれ自己記入式の不注意項目($r=0.58$ $p=0.011$)、観察者評価式の不注意項目($r=0.53$ $p=0.025$)、ADHD インデックス項目($r=0.49$ $p=0.04$)となっており症状が強いほど平均反応時間が

長いことが示されているが、変動係数についてはいずれの項目とも相関は認められなかった。また無反応率および誤反応率についても、いずれの項目とも相関を認めなかった。

B条件で施行した場合、平均反応時間と自己記入式の不注意項目($r=0.51$ $p=0.031$)、観察者評価式の不注意項目($r=0.66$ $p=0.003$)、ADHD インデックス項目($r=0.52$ $p=0.026$)との間に相関が認められており、変動係数と観察者評価式の不注意項目($r=0.56$ $p=0.017$)、多動項目($r=0.49$ $p=0.039$)、ADHD インデックス項目($r=0.52$ $p=0.022$)との間に相関が認められており、症状が強いほど反応のばらつきが大きい事が示された。無反応率および誤反応率については、いずれの項目とも相関を認めなかった。

脳血流との比較

新規型CPTにおいては従来型CPTで見られたような脳血流減少部位や増加部位との相関は認められなかった。

新規型CPTについての小括

正常対照群との比較では、平均反応時間はA条件では治療前・治療後とも有意差があり、B条件では治療前に有意差を認めるが、治療後には有意差が認められなくなっている。

変動係数ではA条件では治療前に有意差を認めるが、治療後有意差が見られなかったが、B条件では治療前治療後ともに有意差を認めた。またいずれの条件でも無反応率・誤反応率は対照群との有意差は認められなかった。

治療前後において、AとB両条件の平均反応時間と変動係数及びB条件での無反応率については有意な改善が認められているが、A条件の無反応率や誤反応率及びB条件での誤反応率は治療前後での有意な改善が認められなかった。

CAARS 項目との比較においては、平均反応時間はA・B両条件ともに自己記入式の不注意項目、観察者評価式の不注意項目、ADHD インデックス項目との相関が認められる。変動係数ではA条件ではいずれの項目とも相関が認められないが、B条件では観察者評価式の不注意項目、多動項目、ADHD インデックス項目との間に相関が認められている。

無反応率・誤反応率についてはいずれの条件でも相関は認められなかった。脳血流についても相関の認められる部位は認められなかった。

(3)従来型CPTと新規型CPTの比較

従来型CPTと新規型CPTの結果を比較すると、新規型で無反応率や誤反応率が従来型よりも高くなりやすく、またA条件よりもB条件で高い傾向がみられていたこと、及び新規型CPT(A条件)を用い小児を対象に行われた先行研究において、平均反応時間・変動係数・無反応率・誤反応率の各パラメータが正常対照群と差がみられ、治療後に改善が認め

られていることなどから、当初はそれらの点が症状評価や病型診断において従来型 CPT に対する優位性がみられることが想定されていた。成人例を対象とした本研究においては、無反応率・誤反応率は対照群との有意差がなく、治療前後の比較においても B 条件の無反応率に改善が見られたのみであった。CAARS との比較では平均反応時間や変動係数は相関がみられる項目があるが、無反応率・誤反応率は相関のある項目は認められなかった。また、脳血流との比較において、新規型は従来型に見られたような相関関係が認められなかった。

以上の結果から、本研究においては CPT の無反応率や誤反応率では成人型 ADHD の症状評価や病型の弁別はできず、新規型 CPT を実施する優位性は見いだせなかったが、平均反応時間や変動係数が ADHD の症状や脳血流の状態を反映していることが示された。

これまでの ADHD の生物学的基盤研究において主に症状と前頭葉の活動性低下(血流減少)が関連づけられたものが多く見られていたが、本研究において CPT のパラメータと頭頂葉や帯状回の活動性が上昇(血流増加)している部位との関連が見いだされた。

これまで脳は意識的な行動をしているときに活動し、何もしない安静時には活動低下していると考えられてきたが、近年 fMRI (機能的 MRI) などの観察から、安静時の脳も活発に活動しており、アクティブな活動中には鎮静化しており、休息時には活発に興奮する神経細胞群が脳内に存在することがわかってきている。解剖学的には前頭葉内側面、後部帯状回、楔前部、頭頂連合野の後半部、中側頭回などである。この安静時の脳活動のベースラインを示す領域はデフォルト・モード・ネットワーク (Default Mode Network ; DMN) と名付けられ、DMN は内的思考過程や内的に生成された情報の処理、無意図的想起、課題に関する準備、外部環境の受動的モニタリングに関っていると考えられている。

本研究での患者群において、安静時の脳血流で帯状回、楔前部、頭頂葉(角回)などの DMN に相当する部位で血流増加がみられており、それらと反応速度や反応のばらつき、CAARS 不注意項目に相関が認められているため、ADHD の病態の仮説として従来言われているような前頭葉機能の低下ばかりでなく DMN の過剰活動が関連している可能性が示唆されたと考えられる。

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)

[学会発表](計 1 件)

石川 大道、methylphenidate 徐放剤による治療前後の成人型 ADHD の SPECT と CPT、東北児童青年精神医学会、平成 27 年 6 月 28 日、青森県弘前市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 大道 (ISHIKAWA HIROMICHI)
福島県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：70468130

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

板垣 俊太郎 (ITAGAKI SYUNTARO)
福島県立医科大学・医学部・講師
研究者番号：80457788

増子 博文 (MASHIKO HIROFUMI)

福島県立医科大学・医学部・併任准教授
研究者番号：70238898