

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
分担研究報告書

NIRS を用いた精神疾患の早期診断についての実用化研究

〔分担研究課題〕 NIRS データと脳構造の対応の確立

分担研究者 檀一平太（中央大学 理工学部 人間総合理工学科・教授）

研究要旨

本研究では、小児注意欠陥多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder; ADHD)の注意機能障害に対するメチルフェニデート(MPH)の薬理効果を、fNIRS を用いた脳機能イメージングによって検証した。ADHD の治療薬である、メチルフェニデート除放剤(MPH)服用前後の ADHD 児を対象とした脳機能変化の検討を目的とし、注意機能課題（Odd ball 課題）遂行時に fNIRS 解析を用いて二重盲検プラセボ比較試験を実施した。この結果、MPH 服用前の ADHD 児と定型発達児との比較では、服用前の ADHD 児において右前頭前野の活動が有意に低下した。一方で、薬物内服後の ADHD 児において、右前頭前野の活動が上昇し、定型発達児との有意差はなかった。また、プラセボ内服後には有意な脳活動の上昇はなかった。右前頭前野の脳機能変化は、ドパミントランスポーターに親和性が高い MPH が、ドーパミン系回路である mesocortical pathway に作用したと考えられた。fNIRS により認められた小児 ADHD の右前頭前野機能不全は、ADHD における注意機能障害の病態特性を示すバイオマーカーとなり、治療薬である MPH の薬理効果の指標となりうると示唆された。

A. 研究目的

注意欠陥/多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD)は、精神障害の診断と統計の手引き第四版用修正版（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR、DSM-IV-TR）で、不注意、多動性、衝動性を中核症状として定義され、有病率は5～7%と報告されている。その発症は就学前に多く、ADHD 児の約 1/3～1/2 は思春期から成人まで症

状が遷延する。中核症状が原因となり、頻回に叱責されるなどの不適切な生育環境や社会的トラブルなどの結果、自尊心の低下、家庭や学校における問題行動などの二次障害が出現し、また行為障害、抑うつなどの他の精神疾患を併発する例がある。

このため、早期診断と早期治療介入を目指した取り組みが行われているが、現時点では ADHD の診断、治療効果判定は行動観察のみに依っており、客観的な診

断マーカーの確立が求められている。

ADHD 治療における最も一般的な薬物治療はモノアミン再取り込阻害薬である、塩酸メチルフェニデート(Methylphenidate、MPH)であり、有効率は約 70 %である。また、中核症状やそれに伴う反抗性挑戦性障害、行為障害、抑うつが改善し、学校での学習面の向上に寄与していると報告されている。一方で、チック、不眠、体重減少などの副作用による断薬や、MPH 無効例が報告されている。よって、客観的な診断マーカーと治療評価マーカーの確立は、適切な薬剤治療適応と用量の判断、薬物治療のコンプライアンス向上、治療中止時期の決定に際して、医学的エビデンスを提供するために必要である。

これまで我々は、ADHD 児を対象に MPH 内服前後に抑制機能課題(Go/NoGo 課題)遂行時に fNIRS (機能的近赤外分光分析法)解析を実施し、MPH 内服後に抑制機能に關与する右前頭前野の脳機能変化を確認した。2 時間の外来滞在時間で実施可能な系である点と、解析離脱者が 0 人であった点から、臨床応用可能な解析系であると考えられた。さらに、この解析系を用いて、MPH の脳機能学的薬理作用の検討を目的とした二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。結果、ADHD 群の抑制機能に關与する右前頭前野の脳機能不全が、MPH 内服後に定型発達児の脳機能レベルまで正常化する事実を証明した。以上の結果から、抑制機能課題遂行時に fNIRS 解析により確認される右前頭前野の機能不全と治療薬服用後の機能改善は、小児 ADHD に対する客観的評価法の候補となりうると考えられた。

しかしながら、我々の先行研究で焦点

にあてた抑制機能に關与する脳機能研究結果のみでは、ADHD の全ての病態を説明できない。ADHD のサブタイプには不注意優勢型があり、その中で、衝動性や多動性が目立たず、むしろ活動性の低い、反応が遅い表現型があるためである。

そこで、ADHD の脳機能特性を明らかにするためには、抑制機能に加えて注意機能に焦点をあてた脳機能学的検討が必要であると考えられた。現在までに、ADHD に対して注意機能課題遂行時に脳機能解析を行い、治療薬である MPH による二重盲検試験を用いた報告は 2 報告のみである。いずれも fMRI を用いた解析であり、対象年齢は 10~17 歳で、ADHD において、前頭前野、基底核、頭頂葉、側頭葉、小脳に機能低下があり、MPH により改善したと報告されている。ADHD の中核症状出現時期である就学前後の対象者を含めた脳機能学的検討はない。

以上の背景から、我々は注意機能課題 (Odd ball 課題)を用いて 6 歳の児を含めた小児 ADHD と健常児に対して fNIRS 解析を実施し、注意機能関連脳領域における、MPH 服用前後の小児 ADHD の脳機能変化を検討した。

B. 研究方法

DSM-5 で ADHD と診断され、両親および本人からインフォームドコンセントが得られた、22 人の ADHD 児、右利き、知能指数が 70 以上を満たす 6-14 歳 (9.5±2.0 (mean±SD)) の男児 19 名、女

児 3 名を対象とした。また、ADHD 群と年齢、性別を統計学的に合致させた 6-13 歳 (8.9±2.4 (mean±SD)) の対照群 (男児 10 名、女児 6 名) 16 人が本研究に参加した。

また、ADHD 群と年齢、性別を統計学的に合致させた 6-13 歳 (9.8±2.4 (mean±SD)) の対照群 (男児 15 名、女児 7 名) 22 人が本研究に参加した。

対照群は薬剤を介入せず 1 回のみ計測した。本研究で採用した Odd ball 課題は、運動反応を調整した視覚性 Oddball 課題であり、反応選択課題と呼ばれる。ベースラインブロックと Odd ball ブロックを交互に提示し、合計 6 回実施した。最初の練習ブロックと、その後の各ブロック前のルール表示 (各 3 秒) を合わせ、全体で約 6.0 分の解析系である。全 6 ブロックの平均値を計算し、統計解析は、Student's t 検定を用いた。対照群 (薬物内服なし) と ADHD 群 (薬物服用前、MPH 服用後、PLA 服用後) の比較、ADHD 群内における比較では、MPH 服用前後、PLA 前後、MPH 服用前後と PLA 薬服用前後を比較した。

行動解析指標は、Odd ball 課題中の Target 刺激と Standard 刺激における反応時間 (reaction time)、誤反応率 (Commission error)、無反応率 (Omission error)、正答率 (Accuracy) とした。Target 刺激と Standard 刺激の各行動解析指標について全 6 ブロック

の Odd ball 課題中の平均値を計算し、被験者間計画の *t*-test with Bonferroni Method の多重比較を用いて対照群 (薬物内服なし) と ADHD 群 (MPH 服用後、プラセボ服用後) を比較した。また、被験者内計画の *t*-test を用いて ADHD 群内における MPH 服用後と PLA 服用後を比較した。

なお、本研究は自治医科大学と国際医療福祉大学病院における倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

Target刺激、Standard刺激、それぞれの反応時間 (reaction time) と誤反応率 (Commission error)、無反応率 (Omission error)、正答率 (Accuracy) について、対照群と PLA 内服後・MPH 内服後の ADHD における比較、PLA と MPH 服用後の ADHD 群内における比較を実施した。結果、対照群と比較し、PLA 服用後の ADHD 群は Target 刺激中の Accuracy が有意な低下があり、MPH 内服後に有意差がなかった。ADHD 群の MPH・PLA 内服後の比較では、Target 刺激中の Commission error が MPH 内服後で有意に低値を示した。

脳機能解析においては、スクリーニングとして、対照群、ADHD 群の薬物服用前 (MPH と PLA 服用前)、ADHD 群の薬物服用後 (MPH と PLA 服用後) の

各oxyHb平均濃度とベースラインのoxyHb平均濃度の差分をt-test with Bonferroni Methodによる被験者内計画の多重比較を用いて統計解析を実施した(図1)。対照群では、右Ch 10、右Ch 22 においてoxyHb濃度が有意に上昇した。一方、ADHD群ではMPH内服前、PLA内服後には全脳領域で有意なoxyHb濃度の上昇はなく、MPH内服

後においてのみ右Ch 10に有意な上昇を認めた。右Ch 22は、有意差がなかった。以上の結果から、ROIを右Ch 10に設定した。oxyHb濃度変化を認めた部位について、空間解析を実施したところ、右Ch 10は、右中前頭回・下前頭回、右Ch 22は、角回に位置した。

ROIである右Ch 10について、対照群とPLA内服後、対照群とMPH内服後の

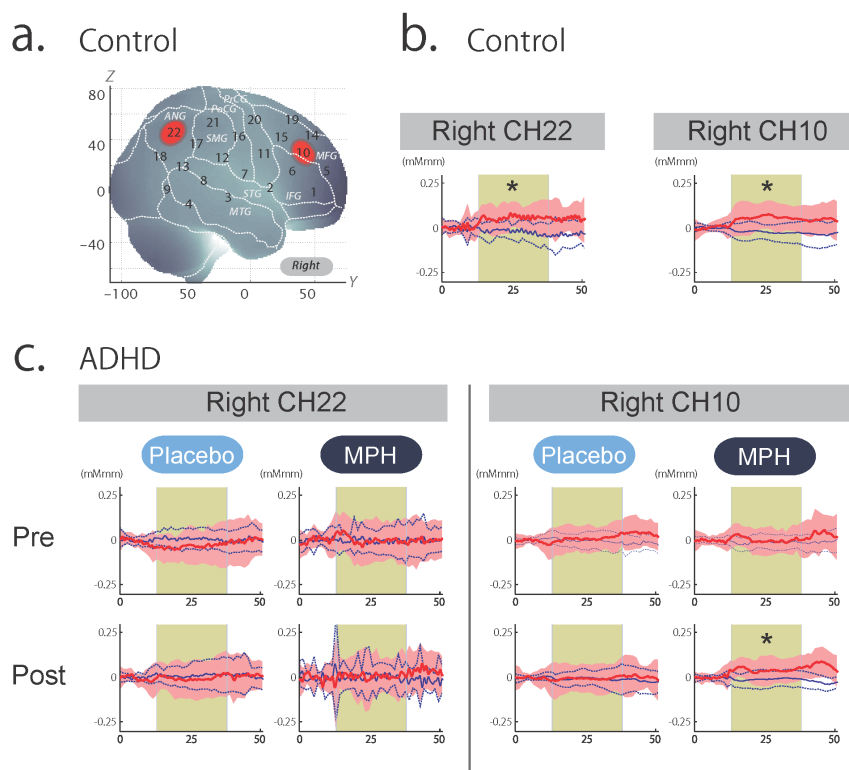


図1 脳機能データ解析結果

右CH10(中・下前頭回)、右CH22(角回)におけるoxyHb(赤線)、deoxyHb(青線)の波計を示した(単位:mM・mm)。緑色の範囲がGo/NoGo課題計測期間を示す。統計学的に有意(one-sample t-test, $p < .05$)な上昇を示したoxyHb波計に「*」を付けている。

- 対照群に設置した全チャンネルのうち、有意にoxyHbが上昇したチャンネル、右CH10、22を赤色でプロットした。
- 対照群におけるoxyHb、deoxyHb値の平均波計を示した。
- ADHD群におけるMPH、プラセボ服用前後のoxyHb、deoxyHb値の平均波計を示した。CH10のみで、MPH服用後に有意なoxyHb上昇が見いだされた。

ADHDにおけるoxyHb濃度の変化を比較した結果、対照群に比して、PLA内服後のADHDの右Ch 10のoxyHb濃度の変化は有意に小さく、MPH内服後のADHDでは有意差がなかった。

次に、MPH内服後とPLA内服後のADHDにおける右Ch 10のoxyHb濃度の変化を比較した。その結果、MPH内服後に有意な変化を認めた。

D. 考察

健常成人を対象に、Odd ball 課題遂行時に fMRI 解析を実施した検討においては、両側前頭前野、補足運動野、帯状回、下頭頂葉、側頭葉、尾状核、海馬、小脳と注意機能の関連が報告されている。今回の fNIRS においては、計測対象は大脳皮質の外背側部に限られているが、上記脳領域のうち、定型発達児において右中・下前頭回、角回に活性を認めた。右中・下前頭回は注意機能を含む、実行機能関連領域とされ、Odd ball 課題遂行時に健常成人を対象とした多くの fMRI 研究において、右前頭前野と角回が、注意機能の中核であると報告されている。以上から、fNIRS を用いた本解析系は、定型発達児の注意機能関連領域である前頭前野と角回の機能を鋭敏に抽出可能な実験系と考えられる。

ADHD 児においては、治療薬内服前に

は右前頭前野と角回の機能は低下していた。したがって、ADHD の注意機能不全に右前頭前野と角回が関連すると考えられた。

MPH 内服後の脳機能変化については、MPH 内服後に右中・下前頭回の脳機能が改善したが、角回については改善しなかった。右中・下前頭回における脳機能の正常化については、対照群と MPH 内服後の ADHD 群の比較、MPH と PLA 内服後のいずれの比較条件においても統計学的に頑健な結果を示し、行動指標と比較して安定した指標であると考えられた。

MPH 内服後に角回（頭頂葉）の脳機能変化を認めなかった点については、薬理学的に MPH のモノアミントランスポーターの親和性の違いにより推測可能である。MPH は、ノルアドレナリン系 (NA) ドーパミン系 (DA) のいずれにも作用するとされる。しかし、MPH は DA トランスポーターにおける親和性は高く、ノルアドレナリントランスポーターに対しては親和性が低い。このことから、MPH 内服後における右前頭前野の賦活は、DA システムが関与する前頭前野と腹側被蓋野を結ぶ「mesocortical pathway」において、MPH のドパミントランスポーターの親和性上昇を反映すると考えられる。一方で、角回における賦活の欠如は、頭頂葉（角回）と青班核を結ぶ「Locus Coeruleus noradrenergic system」に対する親和性の変化がもたらされなかったためと推測され

る。

本研究は、6歳の子を含めた対象に対し、MPHの効果判定を、二重盲検法を用いて脳機能イメージング解析した初めての報告である。1回の検査時間が15分以内と短く、課題に小児が親しみやすい動物を解析に使用した。実験部屋には被験者の親も同席でき、通常の外来時と近似の環境で計測した。本解析系の解析離脱率は0%であった。fMRIを用いた研究におけるデータ損失率50%と比して、小児への適応性に関してfNIRSは優れた手法であることが再確認された。

本検査において、右前頭前野の機能不全が、MPHにより回復する過程を、fNIRSによって可視化することに成功した。Go/NoGo課題における右前頭前野の賦活は、ADHD児の病態を示す客観的評価マーカーとして、活用しうることが明らかとなった。fNIRSによる脳機能検査は、行動解析よりも統計学的に頑健な解析系であり、小児ADHDにおける早期診断や治療のための補助的手法として臨床の現場で貢献可能と考えられた。

今後、より客観的な早期診断、治療効果ツールの構築のために、治療薬の長期服用効果の縦断的検討、自閉症スペクトラムや学習障害などのADHD以外の発達障害との鑑別を含めた検討を目指す必要がある。

E. 結論

本研究は、6歳を含むADHD児に対し、注意機能に關与する脳機能変化を検証する目的で、脳機能イメージング解析を実施した初めての報告である。我々の先行研究に続き、本解析系の解析離脱率は0%であり、小児の発達障害の脳機能研究方法として、fNIRSは優れた手法であることが再確認された。

今後の課題として、本解析系がADHD児のもう一つの治療薬であるアトモキセチンの薬理効果の検証に適応可能であるかどうかを検証する必要がある。また、注意機能障害を有する他の精神疾病や健常児との鑑別手法としての有用性も期待される。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文雑誌】

- [1] Nagashima M, Dan I, Monden Y, Dan H, , Tsuzuki D, Mizutani T, Kyutoku Y, Gunji Y, Momoi M Y, Watanabe E, Yamagata T. Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using

- fNIRS. *Neurophotonic*s. 2014; in press
- [2] Byun KG, Hyodo K, Suwabe K, Ochi G, Sakairi Y, Kato M, Dan I, Soya H. Positive effect of acute mild exercise on executive function via arousal-related prefrontal activations: an fNIRS study. *NeuroImage*. 2014; in press
- [3] Matsui M, Homae F, Tsuzuki D, Watanabe H, Katagiri M, Uda S, Nakashima M, Dan I, Taga G. Referential framework for transcranial anatomical correspondence for fNIRS based on manually traced sulci and gyri of an infant brain. *Neuroscience Research*. 2014; in press.
- [4] Tsuzuki D, Dan I. Spatial registration for functional near-infrared spectroscopy: from channel position on the scalp to cortical location in individual and group analyses. *NeuroImage*. 2014; 85(1), 92-103.
- [5] Dan H, Dan I, Sano T, Kyutoku Y, Oguro K, Yokota H, Tsuzuki D, Watanabe E. Language-specific cortical activation patterns for verbal fluency tasks in Japanese as assessed by multichannel functional near-infrared spectroscopy. *Brain and Language*. 2013; 126, 208-216.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし