

# NIRS計測を用いた小児ADHD治療薬の効果判定法の開発

fNIRS-based Neuropharmacological Assessment and Screening in ADHD Children

門田 行史 Yukifumi Monden

山形 崇倫 Takanori Yamagata

自治医科大学医学部小児科学

発達障害であるADHDは、診断・治療評価を目的とした客観的指標が確立されていない。脳機能イメージングが有力な候補となるが、小児患者は多動性の症状が強く、高い身体拘束性を持つモダリティでは計測自体の適応が制限されてきた。われわれは、体動に強く、拘束性が低いNIRSに着目し、ADHDの病態に関連する認知機能課題遂行中にNIRS検査を行った結果、治療薬の効果を症状別に可視化することに成功した。加えて、作成した計測系の離脱率は5%と低く、臨床応用の可能性を見いだした。今後は、NIRS検査を用いたテーラーメイド治療法の開発を進める。本論文では、発達障害に対するNIRSの有用性、治療薬内服前後の検査データについて紹介する。

While a growing body of neurocognitive research has explored the neural substrates associated with ADHD, an objective biomarker for diagnosis has not been established. The advent of fNIRS, which is a noninvasive and unrestrictive method of functional neuroimaging. Making the most of fNIRS's merits, we have explored the neural substrate of inhibitory and attentional controls in school-aged ADHD children. Firstly, our fNIRS-based measurements successfully visualized the hypoactivation pattern in the right prefrontal and parietal cortex during an inhibition and attention task in ADHD children compared with typically developing control children at a group level using fNIRS. Secondly, we explored neuropharmacological effect of ADHD medications using double-blinded placebo study design. Then the reduction of right IFG/MFG and parietal activation was acutely normalized after administration of ADHD medications, such as MPH (OROS-methylphenidate) and ATX (atomoxetine). Taken together, these studies imply the feasibility of fNIRS-based single-subject screening and treatment in the next step.

**Key Words:** Autism, Developmental Disorder, Monoamine, Serotonin

## 1. はじめに

注意欠如/多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD)は、ほかの疾患と同様に、小児期に早期診断、治療が重要であるが、ADHDの診断と治療効果の検討は行動観察が中心であり、判断が主観的となり診断、治療が

遅れる例がしばしば見られる。そこで、脳機能イメージング検査を用いた客観的評価方法の開発が望まれているが、ADHDの症状から、小児を対象とした脳機能イメージング計測自体が困難であった。

今回われわれは、「光トポグラフィ検査を用いたADHDのスクリーニング、治療効果判定」の有用性を検証した。ADHDの脳機能研究にはfMRI(functional Magnetic Resonance Imaging/機能的核磁気共鳴画像法)やPET(陽電子放射断層撮影)等、ほかの脳機能イメージング検査法も用いられている。これらに比べて光トポグラフィは空間解析能が低いが、一方で、簡便性、可動性、低拘束性等の点で優れている。光トポグラフィが有する利点は、空間解析能の低さを補完し、小児ADHDの客観的スクリーニング、治療薬の効果判定法の臨床応用に関するディストラクティブイノベーションを起こすであろう。

## 2. ADHDの薬物治療について

ADHDは、多動性、衝動性、不注意を中核症状とする脳機能障害であり、全人口の3%以上に、幼児期から発症する代表的な神経発達障害である。現在、本邦で保険適用のある薬物療法には、塩酸メチルフェニデート徐放剤(OROS-methylphenidate; MPH)と、アトモキセチン(atomoxetine; ATX)の2剤がある。薬剤の有効率はおよそ70%とされ、精神疾患の薬物治療の中では非常に有効率が高い。ADHDと診断され、両親の教育、リハビリ等で症状が改善しない場合に適切な薬物治療が推奨されている。しかしながら、現在の治療効果の評価法は行動観察が中心であるため、観察者による主観的な判断が含まれ、治療選択や中止判定の客観性に乏しい。したがって、適切な治療選択や治療効果判定を行うために、客観的な早期診断、治療評価マーカーの作成が求められている。

## 3. 小児ADHDに対する光トポグラフィ検査の有用性

ADHDの脳機能の特性を反映する客観的な評価法に関する脳機能研究は、1990年頃から進み、認知課題を刺激課題としたfMRI研究が思春期・成人患者を対象として多く報告され、抑制課題であるGo/NoGo課題遂行時に右前頭前野の活性の低下を認めたことから、同領域がADHDの中核症状である不注意や衝動性に右前頭前野の脳機能低下が関与すると考えられている(図1)<sup>1)</sup>。

小児領域においても右前頭前野を関心領域とした脳機能研

究が期待されているが、ADHD児を対象としたfMRIを用いた研究は極めて少ない。その原因として、計測離脱率が高い点が挙げられる。小児を対象としたfMRI解析の報告では、離脱率が50%、健常児が30%で、原因はfMRI施行中の頭部の動き、遊び回ってしまう、不注意による認知課題のルールを忘れるなどである<sup>2)</sup>。また、データ破棄率が高いことから、selection bias(症状が軽度のADHD児を対象とする)が引き起こされる可能性について指摘されている<sup>3)</sup>。よって、ADHD児の早期診断、治療には、就学前後の評価が不可欠であるが、fMRIを用いた研究は適応が制限される可能性が示唆される。したがって、ADHDの早期診断、治療には、薬物療法の適応開始年齢である就学前後の評価が不可欠であるが、検査時の高い身体の拘束性などから、fMRIを用いた研究の実施には限界がある。

そこでわれわれは、光トポグラフィ(functional Near-Infrared Spectroscopy fNIRS; 日立メディコ製ETG-4000)を使用した。fNIRSは、頭頂部表面から近赤外光を照射し、頭蓋骨を経て大脳皮質を通過減衰した信号強度から、脳神経活性を反映する酸素化ヘモグロビン濃度を定量化する。低拘束、非侵襲であり、小児での臨床応用が期待されている。われわれは、小児ADHD約70名、定型発達約60名に光トポグラフィ計測を行い、そのうち、計測離脱率はわずか5%であった(図2)<sup>4)-7)</sup>。この結果から、小児ADHDにおいて、光トポグラフィ計測の有用性が高いと考えられる。



図2: fNIRS計測風景(写真掲載について、本人と家族から同意を得ている)

光トポグラフィ検査用の帽子をかぶってもらい、パソコンモニター画面に現れる動物の絵に反応し、キーボードにあるボタンを押してもらうように教示した。

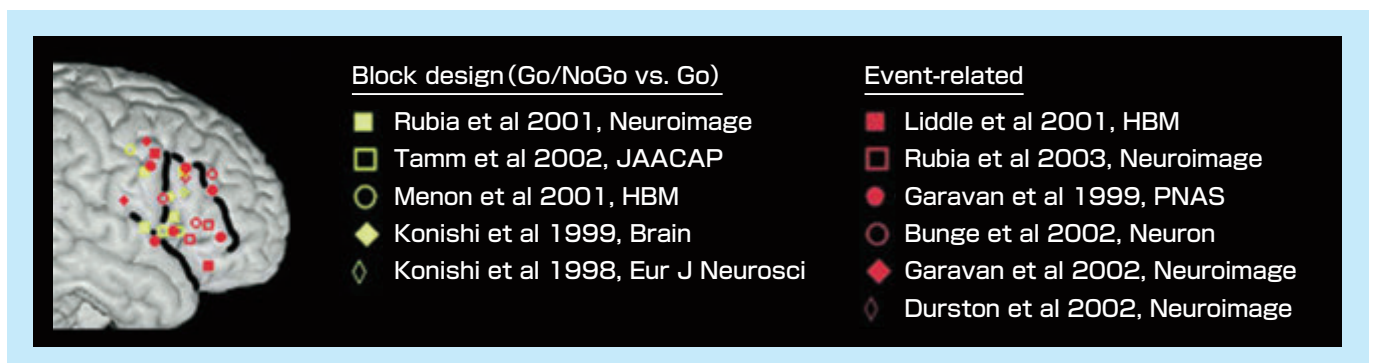


図1: fMRIを用いたADHDに対するGo/NoGo課題中の脳機能変化(Aronら、2005<sup>1)</sup>改変)

#### 4. 光トポグラフィを用いたADHD治療薬の客観的効果判定手法の確立をめざして

本研究では、ADHDを発症した6歳から14歳の児童約50名に、ADHDのいずれも第一選択薬である2剤、MPH、または、ATXを患者に服用してもらい、さらに、別の日にプラセボ薬(薬効成分のない薬)を服用する、二重盲検プラセボ試験を用いて薬理効果を検討した。

薬剤内服前後に、行動抑制ゲーム、または、注意ゲーム中の脳の活動を、光トポグラフィによって計測した(図2)。一回の計測は6分程度に設定した。比較対照として、定型発達児約50名には薬の内服はさせずに同様の課題を施行した(図3)。

まず、ADHD症状である、「待てずに反射的に行動してしまう(衝動性)」と、「落ち着きがない(多動性)」という【行動抑制の低下】に着目した。ADHD児に対して、行動抑制ゲームであるGo/Nogo課題(図4a)中に変化する脳活動を光トポグラフィ計測した。次に、ADHD治療薬の効果を評価するために、ADHD群はMPH、または、ATXを服用前後の脳機能変化を計測した。さらに、別の日にプラセボ薬を服用してもらった。

計測にはETG-4000を使用した。両側前頭葉から頭頂葉を

カバーする左右22チャンネル(CH)における酸素化ヘモグロビンの変化を検出した。われわれは44CHごとに課題開始10秒前をベースラインとし、ルール表示時の体動によるアーチファクトの影響を極力取り除くために、課題開始4秒後から25秒間のGo/Nogo、または、Oddballブロック中の酸素化ヘモグロビン平均濃度とベースラインブロックの平均濃度の差分をt検定を用いて統計解析を実施した(有意水準は、 $p < 0.05$ とした)。

結果、定型発達児では右前頭前野の有意な脳活動(oxy-Hb値の有意な上昇)を示した。一方、ADHD児では治療薬内服前に加えて、プラセボ薬服用後も脳の活動を全脳領域で認めなかった。実薬内服後の脳機能変化については、MPHとATXの両薬剤内服後において、定型発達児と同様に右側の前頭前野の活動がみられた(図5)。すなわち、MPHとATX内服後に脳機能が回復したことを薬理的に可視化することに成功した<sup>4)6)</sup>。

次に、ADHDのもう一つの主症状である、「忘れ物をすることが多い(不注意症状)」という【注意機能の低下】に着目した。先ほど示した行動抑制ゲームであるGo/Nogo課題を微修正し、注意ゲームを作成した(図4b)。これはオドボール課題と呼ばれる注意機能課題である。

抑制機能の計測時と同様、光トポグラフィを用いて脳活動を計測した。その結果、定型発達児では右前頭前野に加え、右頭頂葉の有意な活動を認めた。一方、ADHD児では治療薬内服前とプラセボ内服後には、全脳領域において有意な脳活動はなく、MPH内服後に右前頭前野の活動が強く作用した。また、ATX内服後には右前頭前野と右頭頂葉の活動の両

	光トポグラフィ計測		光トポグラフィ計測	
塩酸メチルフェニデート またはストラテラ服用	注意/抑制ゲーム (6分弱)	服薬	休憩 (90分)	注意/抑制ゲーム (6分弱)
プラセボ薬服用	注意/抑制ゲーム (6分弱)		休憩 (90分)	注意/抑制ゲーム (6分弱)

図3: ADHD治療薬の薬服用前後の光トポグラフィ計測の流れ

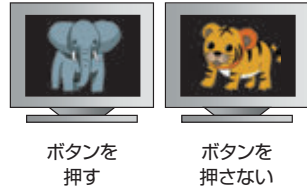
ADHD児は、普段服用している塩酸メチルフェニデート徐放薬、またはアトモキセチンを服用した。その前後の脳機能変化を、抑制ゲームまたは注意ゲーム中に光トポグラフィを用いて計測した。さらに、別の日にプラセボ薬を服用した。比較対照として、薬剤内服していない定型発達児に、同様の課題を行った。一回の計測は6分程度。

**a: 行動抑制ゲーム(Go/Nogo課題)**

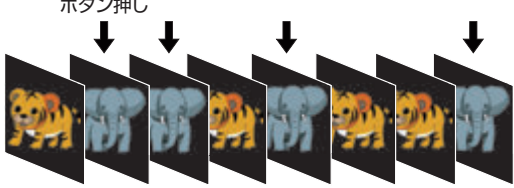
(A) パソコン画面にゾウが出てきたらボタンを押し、トラが出てきたら押さないように教示

(B) ゲームの最中には、次々にトラかゾウのどちらかが出てくる。この課題では、抑制機能进行评估することができる。

(A)



(B)



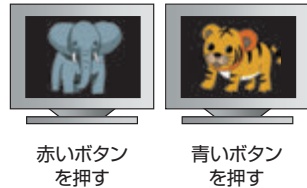
---

**b: 注意ゲーム(オドボール課題)**

(A) パソコン画面にゾウが出てきたら赤いボタン、トラが出てきたら青いボタンを押すように教示

(B) ゲームの最中には、次々にトラかゾウのどちらかが出てくる。ゾウの出現回数は少ない。この課題では、注意機能进行评估することができる。

(A)



(B)

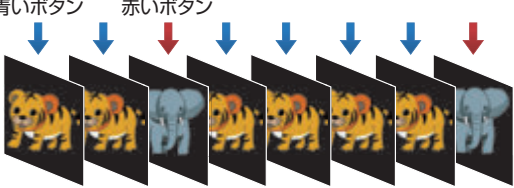


図4: 光トポグラフィ検査中に行う課題

方が、有意であるが、弱く作用していた(図5)。

ADHDの原因の一つは、脳内の神経伝達物質であるモノアミン(ドパミンとノルアドレナリン等)であると考えられている。ADHDの治療薬であるMPHとATXは、モノアミンが働くネットワークを強める働きがあるとされる。われわれの研究結果においても、MPHとATX内服後に、ADHDの抑制機能、注意機能に關与する脳機能低下が改善する変化を可視化した(図5)<sup>5)7)</sup>。ATXの注意機能に關する薬理効果については、fMRI、脳波、PET、MEG、などの全脳機能検査を含めても世界で初めての報告である<sup>7)</sup>。

MPHを服用した場合とATXを内服した場合、それぞれの特異的な脳機能変化を示した。この結果については、現在推定されているモノアミン(ドパミン、ノルアドレナリン)ネットワークの脳内分布と、各薬剤の薬理作用から考察可能である。すなわち、MPHはドパミン系ネットワークを中心に作用し、ATXはノルアドレナリン系ネットワークを中心に作用していると考えられ、その結果は、薬理学的機序と一致し、脳内における治療薬の薬理作用機序の検証に光トポグラフィが有用である可能性が示唆された<sup>8)~10)</sup>(図5)。

図5：光トポグラフィ計測結果

抑制機能と注意機能に關連する脳活動部位を赤で示す。光トポグラフィを用いて抑制ゲームと注意ゲーム中に活動した脳活動部位を可視化した。脳機能の活動があった部位に活動の強弱を色分けした。脳の図に「10」とラベルされた部位は右前頭前野、「22」と表記された部位は右頭頂葉を意味する。

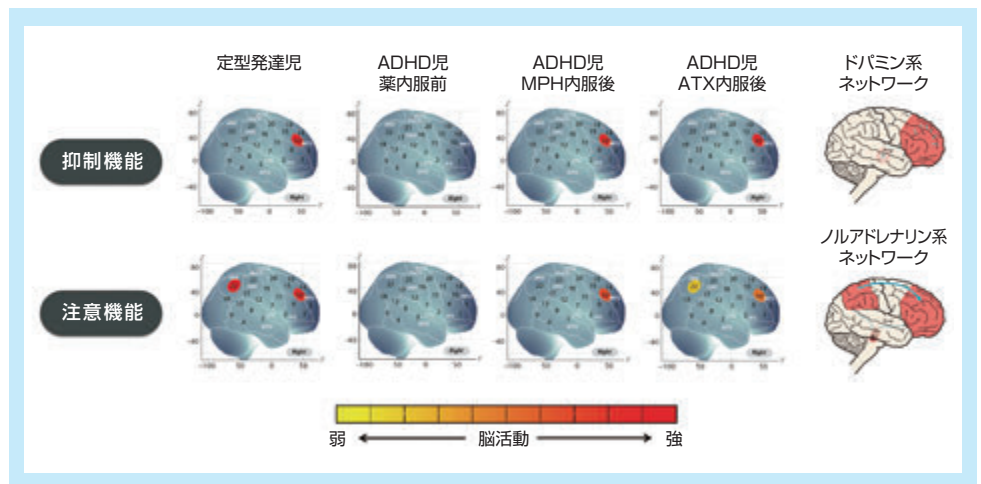
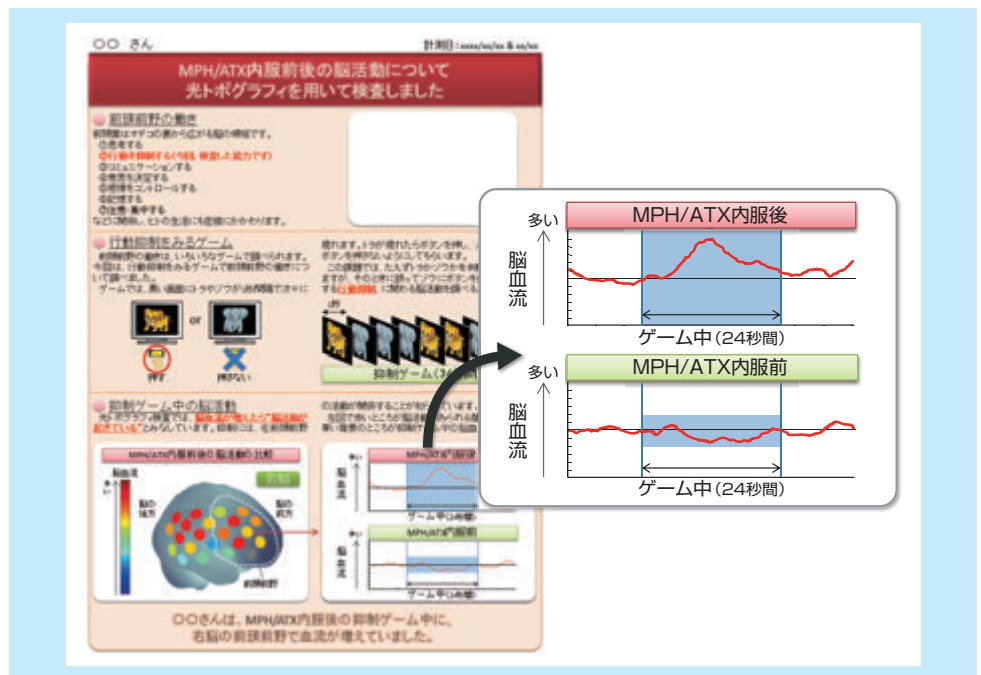


図6：薬効の評価と患者家族に配布するフィードバックレポート

光トポグラフィを用いて、抑制機能ゲーム中のADHD児個人における薬内服前後の右前頭前野における脳活動波形を示す。薬物内服前に変化しなかったoxy-Hb平均値が、内服後に上昇することを可視化した。患者家族に、「ADHDとはどのような病気か、お薬がどのように効くか？」を理解してもらうため、薬剤内服前後の脳機能変化、前頭葉の動きを記載したレポートを渡している。



ることにつながり、治療を積極的に行う推進力になると考えられる。今後、この研究を発展させ、光トポグラフィで脳活動を参考にしながら、個人レベルで脳機能変化を検証し、ADHD患者のそれぞれの症状に合ったテーラーメイドな治療選択法の開発を推進する。

## 6. 謝辞

本研究は、独立行政法人日本学術振興会 科学研究費助成事業 若手B(24791083、24791085)、挑戦的萌芽研究(25670625)、基盤研究B(23390354、25282243)、基盤研究C(24500480)の支援を一部受けて行われました。

研究で使用したゲーム課題の作成につきまして、Illpop ([http://illpop.com/animal\\_top01.htm](http://illpop.com/animal_top01.htm))様のイラスト使用許可に感謝申し上げます。

## 参考文献

- 1) Aron AR, et al. : The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*. 2005 ; 57(11) : 1285-92.
- 2) Epstein JN, et al. : Assessment and prevention of head motion during imaging of patients with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry research*. 2007 ; 155(1) : 75-82.
- 3) Durston, S., et al. : Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*, 53(10) : 871-8, 2003.
- 4) Monden Y, et al. : Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clinical neurophysiology Vol.123*, 1147-57, 2012
- 5) Monden Y, et al. : Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: an fNIRS study. *Neuroimage Clinical Vol.1*, 131-40, 2012.
- 6) Nagashima M, et al. : Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS; *Neurophotonics*, Vol.1(1), 1-15, 2014.
- 7) Nagashima M, et al: Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: an fNIRS study; *NeuroImage: Clinical*, Vol.6, 192-201, 2014.
- 8) Nagashima M, et al. : Neuropharmacological effect of atomoxetine on attention network in children with attention deficit/hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using fNIRS, *Neurophotonics*, Vol.1(2), 1-14, 2014.
- 9) Bymaster, F.P., et al. : Atomoxetine increases extracellular levels of norepinephrine and dopamine in prefrontal cortex of rat: a potential mechanism for efficacy in attention deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychopharmacology*, 27(5) : 699-711, 2002.
- 10) Singh-Curry, V., et al. : The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia*, 47(6) : 1434-48, 2009.