

近赤外線酸素モニター装置を用いた認知課題遂行中の脳の活動性測定に関する“注意欠陥多動性障害”を対象とした研究

吉川徹 石川直子 オアナ・ムラル
名古屋大学医学部 親と子どもの心療部
金子一史 野呂健二 本城秀次
名古屋大学発達心理精神科学教育研究センター

<要旨>

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、その治療薬であるメチルフェニデート (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 MPH 投与を受けている注意欠陥多動性障害男児 11 名に対して、即効型 MPH 製剤の投与時、非投与時において、語流暢性課題、Continuous Performance Test (CPT) 課題実施中の NIRS 装置による測定を行い、課題成績と測定値の変化について検討した。MPH 投与時には語流暢性課題における語発生数の増加、CPT 課題での 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、各測定値においていずれも MPH 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 測定値には個体差が大きいこと、MPH 治療開始後の症例を対象としていることなどが影響していると考えられる。今後、除放型 MPH 製剤の投与、多チャンネル型 NIRS 装置の使用なども含め、更に研究を進めていくことが必要である。

<キーワード>

注意欠陥多動性障害 メチルフェニデート 脳内活動 NIRS

【はじめに】

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、その有病率は 5.29% にも上るとされている¹。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の病態生理については、ドーパミン神経系の異常が関与しているとされ²、近年の脳画像研究からは、皮質-線条体-視床-皮質回路 (CSTC 回路) の関与が想定されている³。前頭前野については、皮質容積の減少⁴、fMRI を用いた研究での認知課題施行時の活動性低下⁵などが指摘されている。Dickstein

らは注意欠陥多動性障害患者における認知課題施行中の機能画像研究のメタアナリシスを行い、前頭皮質-線状体経路と前頭皮質-頭頂皮質経路の活動性低下が認められるとしている⁶。

注意欠陥多動性障害に対する薬物療法としては、メチルフェニデート (MPH) 投与の有効性が、多数の研究により繰り返し、確かめられている⁷。MPH はドーパミントランスポーター (DAT) やノルアドレナリントランスポーター (NET) への作用を介して、前頭皮質などでのドーパミン神経機能を賦活することにより、効果をもたらすとされる⁸。fMRI を用いた研究でも、認知課題施行時の前頭前野の局所脳血流量が、

MPH 投与により改善するとの報告がある⁹。しかし fMRI 測定はそのコスト、労力などの点から、現時点では臨床応用は困難であり、日常の診療における効果の予測、判定は専ら行動の観察によっている。

近赤外線酸素モニター装置 (NIRS) は、1977 年、Jobsis らによって開発された、近赤分光法を用いたヘモグロビン濃度変化測定法である¹⁰。fMRI などの他の機能画像測定法に比して、NIRS は低コストかつ非侵襲的で、拘束性が低く、体動によるアーティファクトに強いことから、精神医学領域、特に小児の脳機能測定への臨床応用が期待できる¹¹。また NIRS は長時間の計測が可能であり、wearable type の装置の開発も行われていることから¹²、将来的には学校の授業などの日常生活場面への応用も期待できる。

Weber ら (2005)¹³は注意欠陥多動性障害の小児と健常対象群を対象とし、Trail Making Test 課題施行中の NIRS 信号の検討を行い、比較的長時間の注意課題施行中には両群共に左右両側の酸素化ヘモグロビンが上昇し、健常群のみにおいては脱酸素化ヘモグロビンの上昇も見られたとしている。

注意欠陥障害児を持つ児では種々の認知課題の成績が、健常児とは異なっている。語流暢性課題における語産生数は、健常対象よりも少ないとされる¹⁴。また注意欠陥多動性障害児では、MPH の投与により、Continuous Performance Test (CPT) の成績が向上するとされている¹⁵

今回我々は NIRS 装置を使用し、注意欠陥多動性障害のある児童への MPH 投与の効果に関する生物学的、生理学的な簡便な指標の開発のための基礎的研究として、認知課題実施中の患

児の前頭前野におけるヘモグロビン濃度変化の測定を行った。MPH の投与時、非投与時にそれぞれ測定を実施することにより、治療薬による脳の活動性への影響の評価を行った。

【目的】

メチルフェニデート投与時、非投与時において、語流暢性課題、Continuous Performance Test 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て研究を行った。

【方法】

対象：名古屋大学医学部附属病院親と子どもの心療部に通院中で 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 11 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 10.75 ± 2.19 歳 (8-14 歳) であった。MPH 投与量の平均は 1 日量 16.8 ± 7.8 mg、検査前の投与量 (平日朝の常用量) は 10.9 ± 2.3 mg であった。

方法：長期休暇中の休業期間を利用し、各ケースに対して、服薬時、非服薬時の 2 回の測定を実施した。服薬時の測定当日は、測定開始の 1～2 時間前に常用量の MPH の投与を行った。非服薬時の測定に際しては、測定前に 2 週間以上の休業期間を設け、Wash out を行った。服薬時、非服薬時のそれぞれの計測は 3 週間以上の間隔をあけて実施した。

測定装置：浜松ホトニクス社製の 2 チャンネル NIRS 装置 (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。

認知課題:

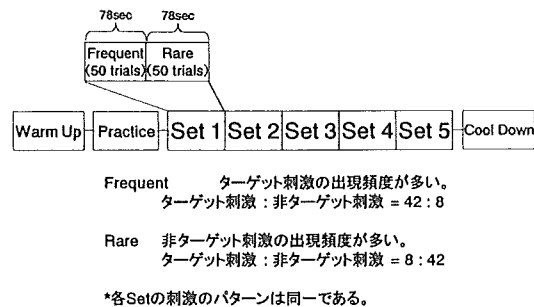
語流暢性検査: 特定のかなが語頭につく単語を生成する課題を行った。1 回の測定につき、各 30 秒間のタスクを 3 回ずつ実施した。服薬時、非服薬時にそれぞれセット 1:「さ」「ま」「に」、セット 2:「ゆ」「わ」「な」のうち、いずれか一つを実施、同一の課題の重複を避けた。各セットの文字の選定にあたっては、『幼児・児童の連想語彙表』(1981 国立国語研究所編)を用いて小学 4 年生の回答数が同程度の文字を選択し、難易度を統制した。

Continuous Performance Test (CPT):

Brain Train 社製の IVA+¹⁶を使用した。IVA+は X 型の CPT であり、ターゲット刺激(数字の 1)と非ターゲット刺激(数字の 2)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 (Fig. 1)。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。

Fig 1. IVA+の刺激パターン



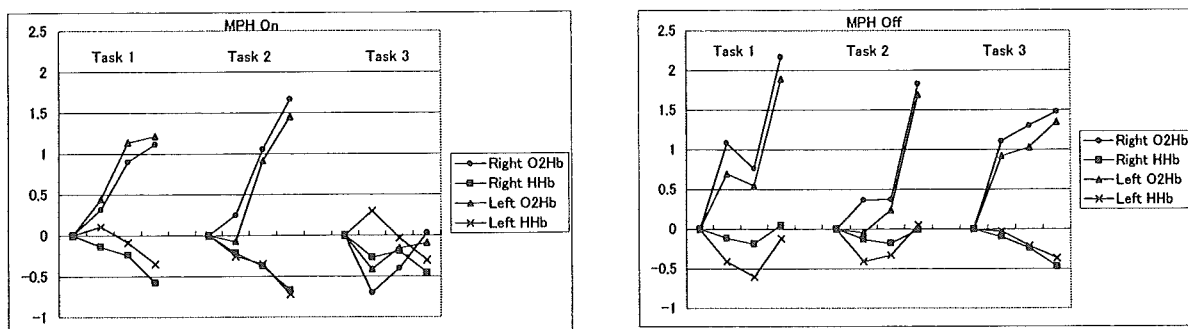
行動指標としては、ターゲット刺激への反応が見られなかったものを Omission Error (OE)、非ターゲット刺激への反応がみられたものを Commission Error (CE) としてそれぞれの回数を記録した。

統計解析

NIRS 信号のそれぞれの測定項目に対し、MPH 投与の有無について、Wilcoxon の順位和検定を用いて検討を行った。統計解析には JMP ver.7 (SAS institute INC.)を使用した。

		MPH ON (μ mol/L \times cm)	MPH OFF (μ mol/L \times cm)	P Value (z value)
Right	O2Hb	0.727 (\pm 0.910)	1.316 (\pm 1.644)	0.263 (-1.120)
	HHb	-0.417 (\pm 0.724)	-0.175 (\pm 0.871)	0.263 (-1.120)
	THb	0.309 (\pm 1.117)	1.140 (\pm 2.097)	0.161 (-1.400)
Left	O2Hb	0.745 (\pm 1.245)	1.123 (\pm 2.044)	0.484 (-0.700)
	HHb	-0.305 (\pm 0.814)	-0.264 (\pm 0.967)	0.575 (-0.560)
	THb	0.440 (\pm 1.645)	0.859 (\pm 2.811)	0.779 (-0.280)

Fig 2. 語流暢性課題実施中の NIRS 信号の時間変化



各 task のグラフは左からそれぞれ、ベースライン、task 開始後 0~10 秒、10~20 秒、20~30 秒の測定値の平均を示す。
メチルフェニデート投与群の第 3 回のタスクのみで、左右両側の酸素化ヘモグロビンの上昇が見られなくなっている。(ただし統計学的有意差はない。)

倫理的配慮

本研究は名古屋大学医学部倫理委員会によって承認を受けた研究計画を遵守して実施された。

統計学的な有意差は認められなかった。また MPH 服薬時の 3 回目において平均語産生数は最大値となった (Fig. 3)。

Fig 3. 語流暢性課題における平均語産生数

【結果】

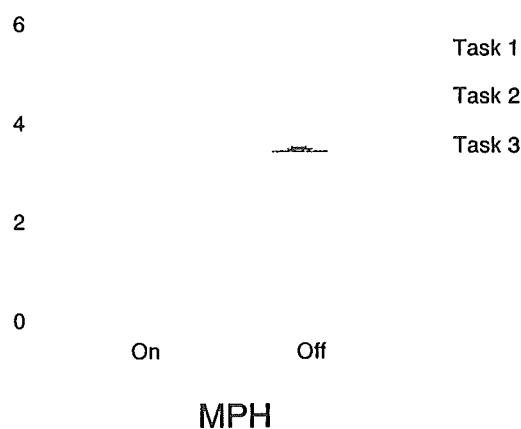
・ 語流暢性課題

11 例中 3 例は MPH 非服薬時において、体動によるアーティファクトが非常に大きく、今回の解析の対象から除外した。

語流暢性課題における平均語産生数は MPH 内服時 14.0 ± 4.6 、非内服時 10.1 ± 4.76 であり統計学的有意差を認めた ($P = 0.002$)。

NIRS 測定値は左右ともに O_2Hb 濃度の上昇と HHb 濃度の軽度減少が見られたが、各測定値において、いずれも MPH 服薬時と非服薬時において統計学的に有意な差を認めなかった (Table 1)。

それぞれの測定につき、開始から 10 秒ごとの活動性の変化を検討すると、MPH 服薬時の 3 回目の測定のみにおいて、 O_2Hb の上昇傾向を認めなかった (Fig. 2)。ただし非服薬時と比して

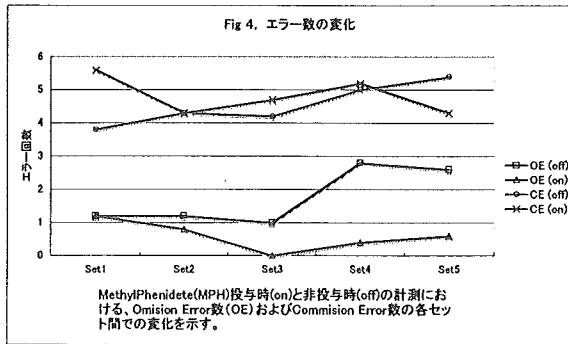


・ Continuous Performance Test (CPT)

11 例中 1 例は、体動によるアーティファクトが非常に大きく、今回の解析の対象から除外した。

エラー総数は MPH 非服薬時には 31.5 ± 24.9 、服薬時には 27.1 ± 17.5 と非服薬時に多い傾向を認めたが、統計学的有意差はなかった。また MPH 非服薬時には課題後半に Omission Error

(OE) 数が増加する傾向を認めた (Fig. 4)。



MPH の投与と Set による変化について、ANOVA 法により解析を行うと、OE では MPH による主効果のみを認めたが、CE では主効果、交互作用を認めなかった。

CPT 施行時の NIRS 測定値を table 2 に示す。非服薬時に比して服薬時には、右前頭前野において開始時により大きな O_2Hb 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 O_2Hb 、 HHb ともに差を認めなかった。

【考察】

本研究では語流暢性課題実施時には、

統計学的有意差は認めなかったが、MPH 服薬時には非服薬事比して、 O_2 ヘモグロビン濃度の上昇がより小さい傾向が見られた。また特に MPH 服薬時には課題後半で、より NIRS の反応が小さく、課題成績は高い傾向が見られた。

Scheklmann ら (2008) ¹⁷によると、語流暢性課題実施中においては、健常群、ADHD 群ともに前頭葉下部に O_2Hb 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している。これは本研究で見られた傾向と一致するものである。

CPT 実施時には MPH の投与による NIRS 信号の差は認めなかった。これについては、本研究で用いた CPT 課題の所要時間は 13 分間と長く、また課題も視覚的刺激、聴覚的刺激の両方を含む複雑なものであったことから、測定結果の個体差が非常に大きくなったことが考えられる。

今回の結果では MPH 投与により Omission Error (OE) の減少を認めた。先行研究では、Commission Error (CE) と OE の双方の減少を認めたとするもの、CE 単独、あるいは OE 単独の

			MPH ON (μ mol/L \times cm)	MPH OFF (μ mol/L \times cm)	P Value (z value)
開始直後 (Set1)	Right	O2Hb	0.787 (\pm 1.033)	-0.083 (\pm 1.660)	0.212 (-1.247)
		HHb	-0.639 (\pm 0.745)	-0.352 (\pm 0.562)	0.427 (-0.794)
		THb	0.148 (\pm 1.350)	-0.435 (\pm 1.533)	0.344 (-0.944)
	Left	O2Hb	-0.012 (\pm 0.617)	-0.259 (\pm 1.300)	0.571 (-0.567)
		HHb	-0.268 (\pm 0.749)	-0.239 (\pm 0.580)	0.678 (-0.416)
		THb	-0.280 (\pm 0.985)	-0.498 (\pm 1.586)	0.427 (-0.793)
終了直前 (Set5)	Right	O2Hb	0.166 (\pm 1.371)	-0.340 (\pm 0.980)	0.473 (-0.718)
		HHb	-0.805 (\pm 1.498)	-0.555 (\pm 0.873)	0.970 (-0.038)
		THb	-0.640 (\pm 2.346)	-0.895 (\pm 1.404)	0.473 (-0.718)
	Left	O2Hb	-0.249 (\pm 1.441)	-0.622 (\pm 1.690)	0.791 (-0.264)
		HHb	-0.340 (\pm 0.518)	-0.478 (\pm 1.272)	0.791 (-0.264)
		THb	-0.589 (\pm 1.454)	-1.100 (\pm 2.230)	0.734 (-0.340)

減少を認めたとするものもあり、結果が一致していない¹⁵。BarkleyらはADHD児において、攻撃性を伴う群、伴わない群のいずれにおいてもMPH投与によりOEの減少と正反応の向上がみられたとしている¹⁸。

これまでにADHD児童において、MPH投与時のNIRS信号について検討した先行研究としてはWeberら(2007)¹⁹によるものがある。彼らはMPHによる治療を開始する前のdrug naiveな状態での測定に比して、MPH投与開始後にはTrail Making Test実施中のTOI (Tissue Oxygenation Index)が低値となったが、酸素化ヘモグロビン濃度、脱酸素化ヘモグロビン濃度には有意な差を認めなかったという。

我々の研究でもMPH服薬時と非服薬時において、ヘモグロビン濃度変化の有意な差を認めなかった。これにはNIRSの測定値には非常に個体差が大きいこと、即効型MPHの流通管理体制の導入のため、症例数が非常に限定されたことも影響していると考えられる。また本研究はMPH治療開始後の症例を対象としているため、MPH非服薬時の症例についても、治療による影響が生じている可能性が考えられる。

今回の研究では一般に長時間の脳機能画像検査の実施が困難であると考えられているADHD症例でも、簡便なNIRS装置を用いることで脳機能計測が可能となる可能性も示唆された。

我が国では2008年より即効型MPH製剤の流通管理制度が開始され、注意欠陥多動性障害の児童への投与が原則として行えないこととなった。一方で徐放型MPH製剤の利用が可能となり、また非刺激型の治療薬の国内での開発も進められている。

今後、徐放型MPH、非刺激薬型治療薬の投与、薬物による治療歴のない症例での測定、多チャンネルNIRSの使用などにより、更なる研究を進めて、臨床応用可能な指標の開発を進めてゆることが必要であると考えられる。

References

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *The American journal of psychiatry*. 2007;164(6):942-948.
2. Solanto MV. Dopamine dysfunction in AD/HD: integrating clinical and basic neuroscience research. *Behavioural brain research*. 2002;130(1-2):65-71.
3. Swanson J, Castellanos FX, Murias M, LaHoste G, Kennedy J. Cognitive neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Current opinion in neurobiology*. 1998;8(2):263-271.
4. Valera EM, Faraone SV, Murray KE, Seidman LJ. Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*. 2007;61(12):1361-1369.
5. Zang YF, Jin Z, Weng XC, Zhang L, Zeng YW, Yang L, Wang YF, Seidman LJ, Faraone SV. Functional MRI in attention-deficit hyperactivity disorder: evidence for hypofrontality. *Brain Dev*. 2005;27(8):544-550.
6. Dickstein SG, Bannon K, Castellanos FX, Milham MP. The neural correlates of attention deficit hyperactivity disorder: an ALE meta-analysis. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2006;47(10):1051-1062.
7. The MTA Cooperative Group. A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of general psychiatry*. 1999;56(12):1073-1086.
8. Madras BK, Miller GM, Fischman AJ. The dopamine transporter and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*.

- 2005;57(11):1397-1409.
9. Lee JS, Kim BN, Kang E, Lee DS, Kim YK, Chung JK, Lee MC, Cho SC. Regional cerebral blood flow in children with attention deficit hyperactivity disorder: comparison before and after methylphenidate treatment. *Human brain mapping*. 2005;24(3):157-164.
 10. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science (New York, NY)*. 1977;198(4323):1264-1267.
 11. 小泉英明, 牧敦, 山本剛. 【NIRSによる機能画像の新展開】 NIRSによる機能画像の基礎. *臨床精神医学(0300-032X)*. Vol 33; 2004:723-733.
 12. 星詳子. 機能的近赤外分光法 限界と可能性. *脈管学(0387-1126)*. Vol 45; 2005:61-67.
 13. Weber P, Lutschg J, Fahrenstich H. Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2005;26(2):105-111.
 14. Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for attention-deficit/hyperactivity disorder? *Behavioural brain research*. 2002;130(1-2):3-28.
 15. Riccio CA, Waldrop JJ, Reynolds CR, Lowe P. Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2001;13(3):326-335.
 16. Sandford JA, & Turner, A. . Intermediate visual and auditory Continuous Performance Test interpretation manual. Richmond, VA: Braintrain. 1995.
 17. Schecklmann M, Ehli AC, Plichta MM, Romanos J, Heine M, Boreatti-Hummer A, Jacob C, Fallgatter AJ. Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD. *Journal of psychiatric research*. 2008.
 18. Barkley RA, McMurray MB, Edelbrock CS, Robbins K. The response of aggressive and nonaggressive ADHD children to two doses of methylphenidate. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1989;28(6):873-881.
 19. Weber P, Lutschg J, Fahrenstich H. Methylphenidate-induced changes in cerebral hemodynamics measured by functional near-infrared spectroscopy. *Journal of child neurology*. 2007;22(7):812-817.