

AD/HD 児における塩酸メチルフェニデート徐放剤の有効性の検討

～精神生理・神経心理学的指標による客観的評価～

高橋礼花、川久保友紀、木幡賢二、奥畑志帆、桑原斉、笠井清登

東京大学大学院医学系研究科精神医学

<要旨>

注意欠如・多動性障害 (AD/HD) は発達の水準に不相応で不適応な不注意や多動性または衝動性行動を特徴とする障害である。治療においては、心理社会的アプローチに加え、薬物療法が効果的である。薬物治療では、中枢神経刺激薬が第一選択薬として用いられており、現在のところ、薬効を予測する客観的指標は使用されず服用を開始してしばらく続けて効果があるかどうか見極めるという方法が一般的である。しかし、副作用の問題もあることから、われわれは投与前に精神生理学および神経心理学的評価を行うことで、長期投与後の効果を予測し、効果のない患者への薬物治療を回避したいと考えた。まだ継続進行中の研究であるが途中研究結果を報告したい。今回我々は、1) AD/HD 群のうち、認知機能課題が改善した群を Responder (R)、改善しなかった群を non-responder (NR) とし MPH 内服前の [OxyHb] 変化量の検討した。2) 定型発達群、AD/HD (R) 群、AD/HD (NR) 群、それぞれの群に対して、MPH 内服前後の [OxyHb] 変化量の検討したので報告する。

<キーワード>

注意欠如・多動性障害 (AD/HD)、塩酸メチルフェニデート (MPH)、近赤外線スペクトロスコーピー (NIRS)、Das/Naglieri-Cognitive Assessment System (DN-CAS)

[はじめに]

注意欠如・多動性障害 (AD/HD) は発達の水準に不相応で不適応な不注意や多動性または衝動性行動を特徴とする障害である。AD/HD はその特性により学業の遅れ、仲間からの孤立、疎外感や自信喪失など患児本人における問題を引き起こしやすく、適切な治療が施されない場合には、加齢とともにより深刻な社会不適応 (反社会的行動、引きこもりなど) を招くことも少なくない [1]。治療においては、心理社会的アプローチに

加え、薬物療法が効果的である。薬物治療では、中枢神経刺激薬が第一選択薬として用いられており、2007 年 12 月に、国内ではじめて小児 AD/HD 患者への適応を取得した塩酸メチルフェニデート (MPH) の徐放製剤 (薬剤名: コンサータ) が発売された。現在のところ、薬効を予測する客観的指標は使用されず服用を開始してしばらく続けて効果があるかどうか見極めるという方法が一般的である。しかしながら、多動の症状に対して MPH を投与して過覚醒となっ

たり、副作用による食欲低下から体重増加不良がおこったりと、MPH の試用は患児の負担が大きい。一方、MPH が有効であるにもかかわらず、依存性や副作用を懸念するあまり使用を避けてしまうことで、症状の改善が図られないという問題も生じている。そのため、AD/HD に MPH を適用する際の客観的な判断基準を早急に整備し、塩酸メチルフェニデート (MPH) の徐放製剤 (薬剤名: コンサータ) の長期投与による効果を明らかにする必要がある。

これまでの数々の画像研究によって、前頭葉、線条体、頭頂葉、小脳などが AD/HD の病態に関係していることが報告されている [3]。また、AD/HD に特徴的に問題があるといわれる実行機能のひとつとして、抑制反応が注目されており、抑制課題を課して、脳の賦活を健常者と比較する機能画像研究が多く行われている [4]。

また、Das/Naglieri-Cognitive Assessment System (DN-CAS) は、2007年に日本語版が発売され、同時処理と継次処理、プランニング、注意を加えた4つの認知処理過程を評価できる神経心理学的検査である。

K-ABC, WISC - III 等、従来の知能検査や認知機能検査では、AD/HD に代表的と考えられるプランニングおよび注意の障害を評価することができなかつたため、DN-CAS は AD/HD の認知プロフィールを客観的に評価できる新たな検査として注目されている [5]。

そこで、われわれは精神生理検査および神経心理検査を MPH 除放剤の投与前後に行い、AD/HD 患児に対する MPH の薬効を評価し、継続投与前に予測できる簡便で安全な客観

的な検査の開発を行うことを考えた。その際、精神生理学的指標としては、拘束性が低く短時間での実施および繰り返し計測が可能な非侵襲脳機能計測手法である近赤外線スペクトロスコピー (NIRS) を [2]、神経心理学的指標としては、AD/HD の認知特性の評価に適した DN-CAS を用いることにした。

本研究は、まだ継続進行中であるため、本報告では現段階までの研究結果を報告したい。

[方法]

<対象者>

DSM-IV における AD/HD の3サブタイプのいずれかと診断されている6~12歳のAD/HD児、AD/HD児と年齢およびIQを一致させた定型発達児を対象とした。

今回は途中経過の報告であり、表1のように定型発達児19名、AD/HD10名の解析結果を報告する。

	Normal Control (N=19)	ADHD (Responder) (N=6)	ADHD (Non-Responder) (N=4)
male/female	9/10	5/1	2/2
Age	8.8	8.8	9.8
IQ	110	104.8	98
MPH 内服/未内服		2/4	1/3
Subtype		ADHD:5 ADD:1	ADHD:2 ADD:2

<実施の流れ>

AD/HD 児に対しては、①MPH 投与前、②MPH 単回投与5時間後、③プラセボ投与5時間後、④MPH 継続投与1ヵ月後の計4回精神生理検査および行動評価を行い、①、④において神経心理検査を実施した。②、③は二重盲検法を用いた。繰り返し計測による学習効果を統制するため、定型発達児に対し

ても AD/HD 児と同じ時間間隔で計 4 回精神生理検査を実施した。

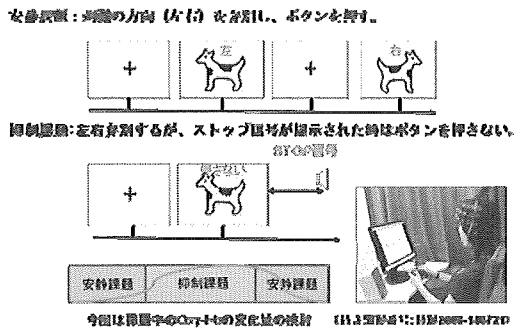


図. 1 抑制課題

<検査内容>

精神生理検査…24 チャンネル NIRS 装置 (ETG4000、日立メディコ社) を用いて、前頭葉機能検査である抑制課題 (stop signal task) 施行時の前頭部における酸素化ヘモグロビン (Oxy-Hb) 変化量を計測した (図. 1)。

神経心理検査…AD/HD の認知特性を評価するために米国で開発され、2007 年に日本語版が出版された DN-CAS を用いて、同時処理と継次処理、プランニング、注意を加えた 4 つの認知処理過程を評価した。

<解析>AD/HD 群のうち DN-CAS 総得点、下位項目のいずれかが有意に改善した群を Responder (R)、改善しなかった群を non-responder (NR) とした (図 2、3)。

図. 2 MPH 内服前と内服 1 ヶ月後の比較改善群 AD/HD (R)

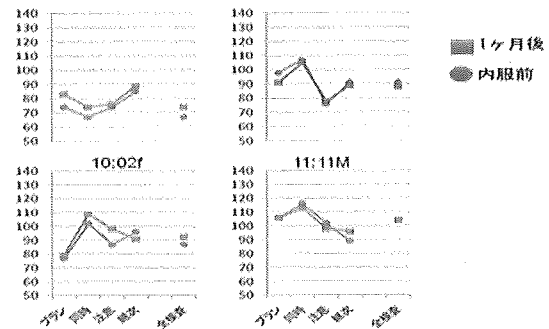


図. 3 MPH 内服前と内服 1 ヶ月後の比較非改善群 AD/HD (NR)

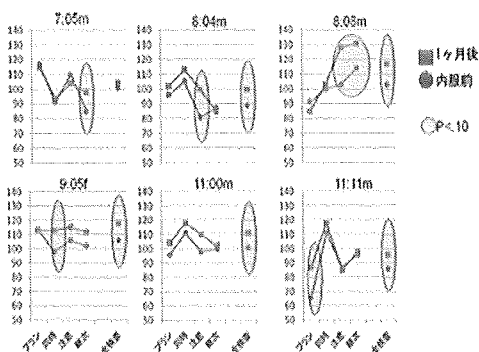
AD/HD (NR)

1) ①の NIRS の [Oxy-Hb] 変化量についてグループ (AD/HD (R) 群、AD/HD (NR) 群、定型発達群) を被験者間要因とした分散分析を実施し長期 MPH 投与の効果事前に予測しうる指標を検討した。また、DN-CAS の総得点と①における NIRS の [Oxy-Hb] 変化量との相関解析を行った。

2) ①と④における各群 NIRS の [Oxy-Hb] 変化量について paired T 検定を行い、MPH 継続投与による前頭葉機能変化の検討を行った。また、DN-CAS の総得点と④における NIRS の [Oxy-Hb] 変化量との相関解析を行った。

[結果]

MPH 内服前後の各群の平均加算波形は以下のようになった (図 4、5)。



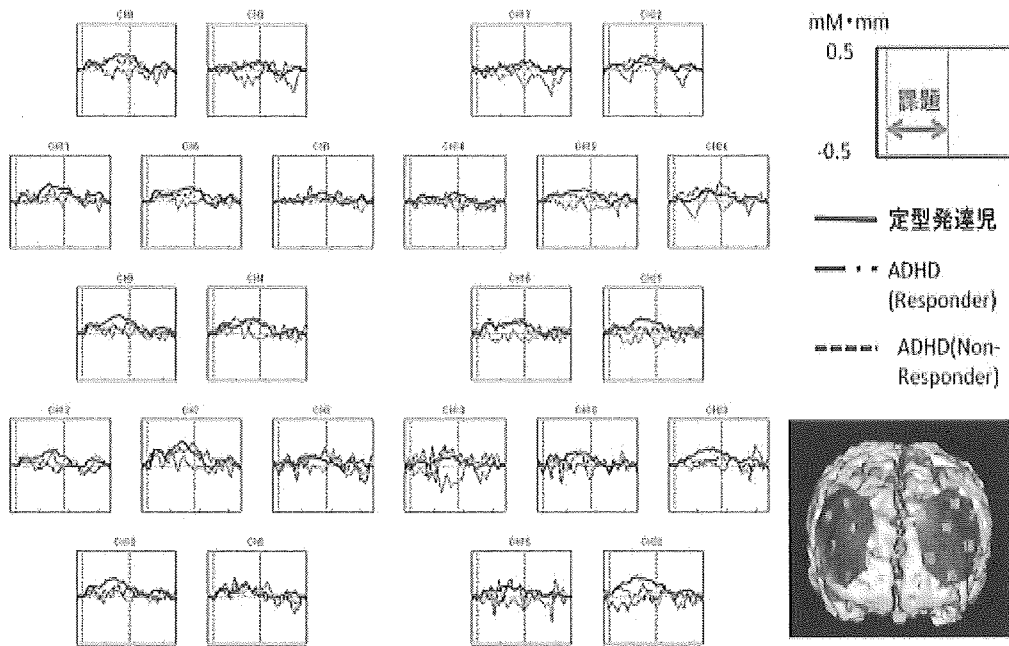


図. 4 定型発達児群、AD/HD (R) 群、AD/HD (NR) 群における MPH 内服前 [Oxy-Hb] 変化量の総加算平均波形

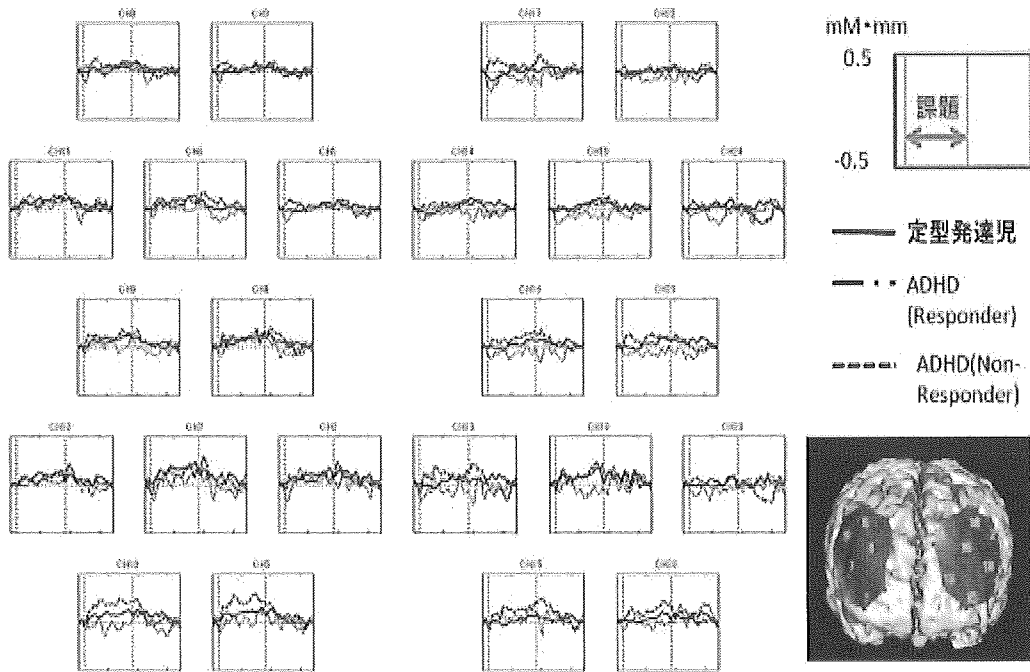


図. 5 定型発達児群、AD/HD (R) 群、AD/HD (NR) 群における MPH 内服後 [Oxy-Hb] 変化量の総加算平均波形

1) AD/HD(R)、AD/HD(NR)における MPH 内服前の [OxyHb] 変化量の検討

分散分析の結果、CHANNEL8、CHANNEL16、CHANNEL17 において①における課題終了前 5 秒間の [Oxy-Hb] 変化量平均値に有意差が認められた ($P < 0.01$)。その後の検定として、AD/HD(R) 群、AD/HD(NR) 群の課題終了前 5 秒間の [Oxy-Hb] 変化量平均値について T 検定を行なったところ、CHANNEL8 に有意差が認められた ($P < 0.01$) (図 6)。また AD/HD 群全員に対し、①における DN-CAS 総得点と課題終了前 10 秒間の [Oxy-Hb] 変化量平均値の相関解析を行ったところ、CHANNEL8 との相関が認められた ($P < 0.05$) (図 7)。

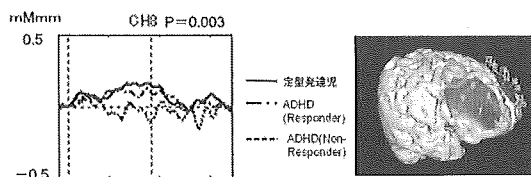


図. 6 Channel8 における AD/HD(R)群と AD/HD(NR) 群の比較 (T 検定)

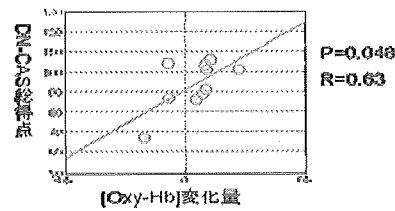


図. 7 AD/HD(R)、AD/HD(NR)群における DN-CAS 総得点と OxyHb の相関解析 (Pearson) 課題終了前 10 秒間平均値

2) 定型発達群、AD/HD (R) 群、AD/HD (NR) 群における MPH 内服前後の [OxyHb] 変化量の検討

各群で、①と④における課題終了前 5 秒間の [Oxy-Hb] 変化量を比較した。定型発達児においては、CHANNEL20、22 において有意に低下した ($P < 0.01$) (図 8)。AD/HD (R) 群においては CHANNEL24 においては有意な低下を示し、CHANNEL20 においては有意な増加を示した ($P < 0.01$) (図 9)。AD/HD(NR) 群においては有意な変化は認められなかった (図 10)。CHANNEL20 において、①と④の [Oxy-Hb] 変化量は群毎に異なる結果が示された (図 11)。

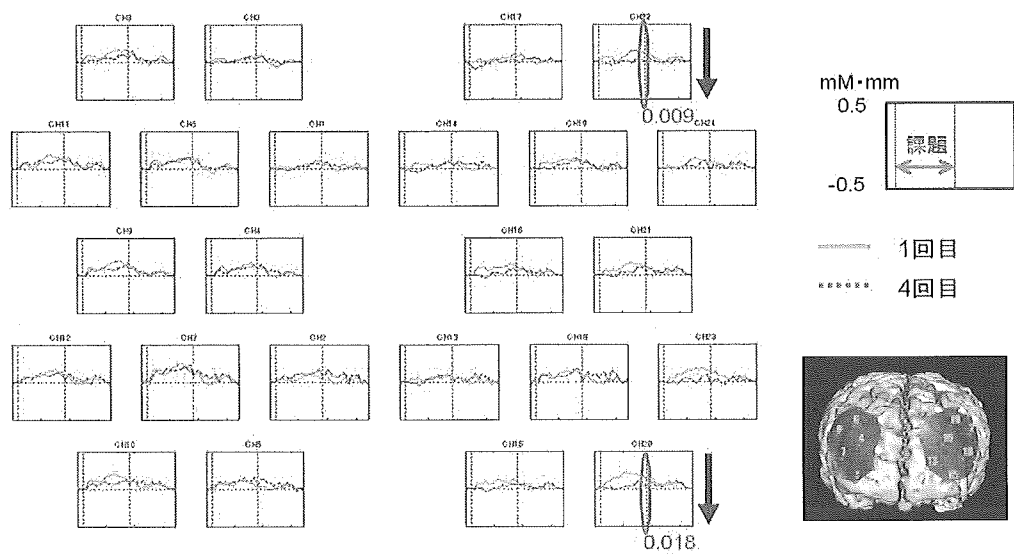


図 8 定型発達児における 1 回目と 4 回目の比較 (paired-T 検定) 課題終了前 5 秒間平均値

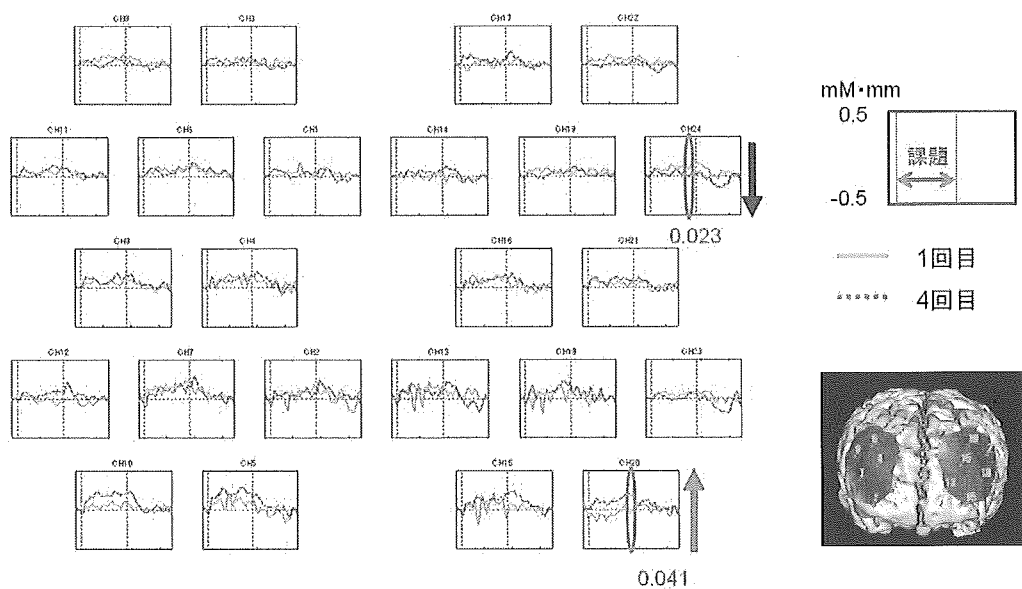


図 9 AD/HD(R)群における 1 回目と 4 回目の比較 (paired-T 検定) 課題終了前 5 秒間平均値

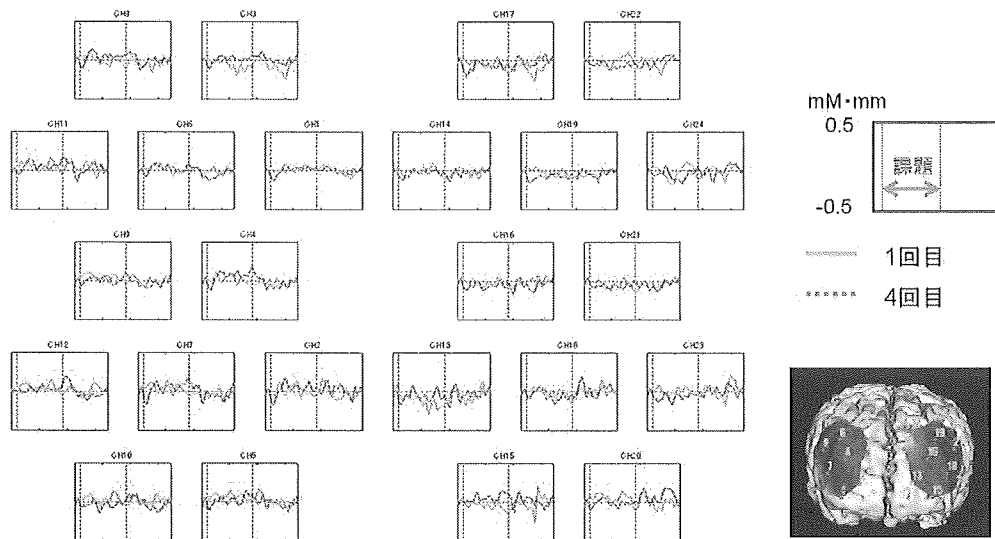


図 10 AD/HD(NR) 群における 1 回目と 4 回目の比較 (paired-T 検定) 課題終了前 5 秒間平均値

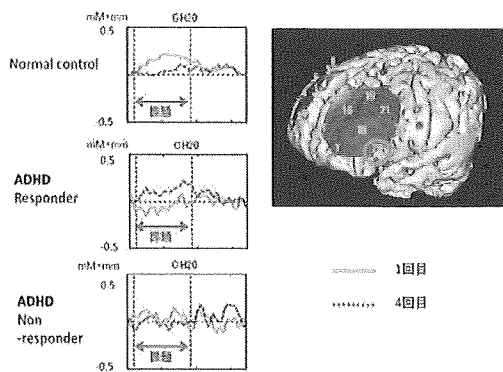


図 11 Channel20 における 1 回目と 4 回目の 3 群比較

また AD/HD 群全員に対し、④における DN-CAS 総得点と課題終了前 5 秒間の [Oxy-Hb] 変化量平均値の相関解析を行ったところ、CHANNEL10、CHANNEL16、CHANNEL20 での相関が認められた ($P < 0.01$) (図 12)。

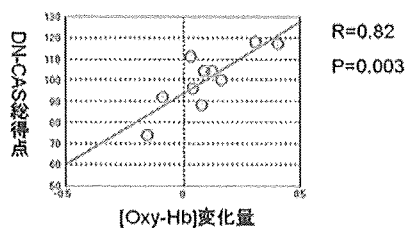


図 12 AD/HD (R+NR) における DN-CAS 総得点との OxyHb の相関 (Pearson) 課題終了前 5 秒間平均値

[結論]

AD/HD の診断をより正確に行い、適切な時期に適切な治療を行う為の客観的指標を開発する目的で、小児 AD/HD 患者における前頭葉機能変化の検討を行った。精神生理/神経心理学的検査を用いて、MPH 除放剤の有効性について検討を行った研究は国内で初めてである。また、海外においても MPH 除放剤を用いた研究ほとんど行われておらず、プラセボ群との比較だけでなく定型発達児との比較も行っている研究は今のところない。

内服前に計測された CHANNEL 8 の [OxyHb] 変化量は、MPH に対する反応性を予測する可能性があることが示された。中枢神経刺激薬である MPH は副作用や依存性などの点で服薬の負担が大きく慎重な投薬が必要とされる。一方、MPH 除放剤は AD/HD への適応が承認された唯一の薬物であるため症状の改善において重要な役割を果たしている [6]。したがって、継続投与前に精神生理学

的および神経心理学的評価を行うことで、長期投与後の効果を予測できる可能性があることは、効果のない患者への投与を回避できる点で、社会的意義が大きい。

また、内服後に計測した CHANNEL 20 の [OxyHb] 変化量は、MPH 内服による前頭葉機能変化を反映している可能性があることがしめされた。MPH 除放剤を用いた薬物療法の効果を客観的に示すことが可能になれば、服薬の継続あるいは中止を判断する際、患者自身や家族、医師にとって有益であると考えられる。また MPH の不適切な使用は社会的な問題になっており、本研究で示された客観的指標は MPH の乱用防止につながるため、社会的要請に答えるものと言える。

しかしながら、現段階では対象者の人数が少なく、臨床的に使用できる客観的指標として確立するためには、更に参加者数を増やした検討をする必要がある。

[文献]

- [1]AD/HD の診断・治療指針に関する研究会 斉藤万比古 渡辺京太「注意欠陥/多動性障害 - AD/HD の診断・治療ガイドライン」, 株式会社じほう, 2006
- [2]福田正人・三国雅彦 心の健康に光トポグラフィーを応用する会 ;近赤外線スペクトスコピイNIRSによる統合失調症と感情障害の補助診断 精神医学, 49(3), 231-243, 2007
- [3]Sowell E, Thompson P, Welcome S. Cortical abnormalities in Channelildren and adrescents with attention deficit hyperactivity disorder. Lancet, 362, 1699-

707, 2003.

[4]Aron A, Poldrack R. The cognitive neuroscience of response inhibition :Relevance for genetic researChannel in attention -deficit/hyperactivity disorder. Biol Psychiatry, 57, 1285-1292, 2005.

[5]McCrea, S. M. A review and empirical study of the compositescales of the Das-Naglieri cognitive assessment System.Neuropediatrics, 2009;40:32-38

[6]MTA group ; A 14-month randomized clinical trial of treatment strategiesfor attention-deficit/hyperactivity disorder. The MTA Cooperative Group. Mulyimodel Treatment Study of Channelildren with ADHD. ArChannel Gen PsyChanneliatry 56(12) 1999:1073-86