

表題 小児注意欠如/多動性障害の注意機能障害に対する
治療薬の脳機能学的薬理効果
ー光トポグラフィーを用いた検討ー

論文の区分 論文博士

著者名 長嶋 雅子

所属 自治医科大学 小児科学講座

2015年 4月 15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 発達神経学 専攻科
職名・氏名 主任教授 山形崇倫

目次

1. 要約	
① 研究目的	2
② 研究方法	3
③ 研究結果	4
④ 考察	5
⑤ 結論	6
2. はじめに	
① 研究背景	7
② 我々の先行研究	10
③ 研究目的	13
3. 研究対象	13
4. 研究方法	16
5. 結果	22
6. 考察	28
7. おわりに	33
8. 参考文献	33

1. 要約

① 研究目的

注意欠如/多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder; 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る。中心病態は、行動抑制障害、注意障害と報酬系の障害と考えられている。ADHD の中核症状は就学前から出現し、他の精神疾患の合併などの二次障害のリスクを有する慢性疾患である。二次障害のリスクの回避のために、就学前後からの早期の治療介入が重要である。本邦の薬物療法は、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) が保険適応であるが、治療効果の評価法は行動観察が中心で、観察者の主観的な判断が含まれ、明確な薬物療法の評価、2剤の選択基準がない。したがって、客観的な早期診断、治療評価マーカーの作成が求められ、機能的磁気共鳴画像法や脳磁図などの研究が進行している。しかし、これらは解析時の身体および時間の拘束性により就学期の児の離脱率が高く、就学期の児を対象とした報告が極めて少ない。

以上の背景から、我々は、低拘束で、小児 ADHD の体動にも耐えうる機能的近赤外分光分析法(functional Near-Infrared Spectroscopy ; fNIRS)に着目し、ADHD の中心病態である行動抑制機能障害と注意機能障害部位の可視化、障害部位への ADHD 治療薬の脳機能学的な薬理効果について無作為化二重盲検プラセボ対照試験を用いた研究を進めた。初めに、行動抑制機能障害に関連する課題 (Go/No-go 課題) 遂行時に fNIRS 計測を実施し、MPH と ATX の薬理効果について解析を行った。その結果、定型発達児で右前頭前野に有意な活性を認めた。一方、ADHD 児では、右前頭前野の活性はなく、MPH と ATX 服用後に活性化された。この結果から、fNIRS を用いた解析系は、ADHD の行動抑制障害が関与

する脳領域は右前頭前野であり、MPH、ATXにより当該領域の脳機能が回復することを実証した。次に我々は、注意機能障害に関連する課題（Oddball 課題）遂行時に fNIRS 計測を実施した。MPH の薬理効果について解析を行った結果、定型発達児において右前頭前野と右頭頂葉に有意な活性を示した。ADHD 児は右前頭前野と右頭頂葉の活性はなく、MPH 服用後に右前頭前野の活性の上昇を示した。一方、右頭頂葉は活性の上昇がなかった。この結果から、fNIRS を用いた解析系は、ADHD の注意機能障害が関与する脳領域は右前頭前野と右頭頂葉であり、MPH 服用後に右前頭前野の脳機能が回復することを実証した。しかし、MPH 服用後に右頭頂葉の活性がなかった理由は不明であり、既報告においても、この事実が報告されているが、原因を検証した報告はない。

そこで、ドパミン（Dopamine; DA）とノルアドレナリン（Noradrenalin; NA）再取り込阻害薬である MPH と ATX の薬物動態に着目した。MPH は DA、ATX は NA に関するネットワークに親和性が高いとされる。MPH 服用後に右前頭前野のみ活性を示した理由は、MPH が脳内の右頭頂葉に関与しない DA ネットワークのみを介して脳活性を賦活化した結果であると考察した。加えて、ATX は右前頭前野と右頭頂葉に関与する NA ネットワークを介して、MPH と異なる脳機能変化を示すと仮説を立てた。

以上の仮説を検証する目的で、ADHD の注意機能障害に対する ATX の脳機能学的薬理効果について、fNIRS を用いて検討する着想に至った。

② 研究方法

両親、本人からインフォームドコンセントが得られ、精神障害の診断と統計の手引き第IV版修正版から ADHD と診断され、ATX を治療薬として服用し臨床経過から効果ありと判定され、知能指数が 70 以上の右利きである小児 15 名を

対象とした。対照群は、ADHD 群と統計学的に年齢、性別が一致した 15 名の定型発達児とした。

注意課題である Oddball 課題を採用した。脳機能解析装置には、多チャンネル光トポグラフィーを用いた。左右 22 チャンネル(Ch)のプロープを使用した。行動指標は、ターゲットブロックである Oddball ブロック中の Target 刺激に対する反応時間(reaction time; RT)、誤反応率 (Commission error)、無反応率 (Omission error) とし、ADHD 群 (薬物服用前、ATX 服用後、プラセボ薬服用後) と対照群、ADHD 群のプラセボ薬服用前後と ATX 服用前後の差分における課題成績のブロック間における平均値を比較解析した。fNIRS 用いた脳神経細胞活性を反映する指標は、課題遂行時に Ch 毎に測定した酸素化ヘモグロビン (oxy-Hemoglobin ; oxyHb) 平均濃度の差分とした。ADHD 群は、ATX またはプラセボ薬服用前、服用 1.5 時間後の oxyHb 値の変化を、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を用いて解析した。対照群は薬の服用はせず、解析は 1 回のみとした。その結果、対照群、ADHD 群で有意差を示した場所を関心領域(Region of Interest; ROI)とし、ROI の oxyHb 平均濃度の差分を、対照群と ADHD 群の服用前、プラセボ薬服用後、ATX 服用後で比較した。さらに、ADHD 群内において、ATX 服用前後とプラセボ薬服用前後の ROI の oxyHb 平均濃度の差分を比較した。統計解析は、Student's t-test と Bonferroni Method の多重比較を用いた。本研究は自治医科大学附属病院臨床研究倫理審査委員会 (臨 A 14-143) と国際医療福祉大学病院倫理委員会 (FK-83) において承認されている。

③ 研究結果

1) 行動解析結果

対照群と ADHD 群の比較では、RT が対照群で ADHD 群のすべての条件より

も有意に短かった ($p < 0.05$)、Commission error は、対照群と比較して ADHD 群の薬服用前 ($p > 0.05$) は有意差がなかった。一方で、対照群と薬服用後との比較では有意傾向であった ($p < 0.05$, Uncorrected)。Omission error は、対照群が ADHD 群の服用前と ATX 服用後と比較して有意傾向であり ($p < 0.05$, Uncorrected)、プラセボ薬服用後では有意に低かった ($p < 0.05$)。ADHD 群の ATX 服用前後とプラセボ薬服用前後の変化の比較では、行動解析で有意差はなかった。

2) 脳機能解析結果

対照群において oxyHb 値の有意差があった、右中前頭回と下前頭回に位置する右 Ch 10 と角回に位置する右 Ch 22 を ROI とした。対照群と ADHD 群の比較では、右 Ch10 において、対照群が ADHD 群の服用前、プラセボ薬服用後に比して有意な oxyHb 濃度の上昇を認めた ($p < 0.05$)。しかし、ATX 服用後 ($p > 0.05$) と比して有意差はなかった。右 Ch22 では、対照群が ADHD 群の服用前と比して oxyHb 濃度が高かった ($p < 0.05$, Uncorrected)。しかし、プラセボ服用後、ATX 服用後では oxyHb 濃度に有意差はみられなかった ($p > 0.05$)。ADHD 群内において、ATX とプラセボ薬の服用前後の oxyHb 濃度の差分に、右 Ch10 と右 Ch22 とも有意差を認めた ($p < 0.05$)。

④ 考察

行動解析の結果は一貫性がなかった。一方で、本検討と我々の先行研究での fNIRS を用いた解析系は、行動解析よりも統計学的に客観性が高かった。これらのことから、本解析系は ADHD の客観的な早期診断、治療評価マーカーとして臨床応用が可能であると考えられた。

本検討の脳機能解析結果では、ADHD 児の右前頭前野と右頭頂葉における注

意機能課題試行中の脳機能の不活性が、ATX 服用後に対照群と同等に活性化した。先行研究において、MPH 服用後には右前頭前野のみ機能回復を認めた。この異同は、ATX と MPH の薬理学的作用の違いから説明可能である。すなわち、ATX は青班核と、右前頭前野および頭頂葉とを結ぶ NA ネットワークである「Locus Coeruleus noradrenergic system」を活性化させたと考えられた。一方、DA に親和性の強い MPH は DA ネットワークである腹側被蓋野と前頭前野を結ぶ「mesocortical pathway」が活性化したと考えられ、一方で、活性化しなかった右頭頂葉は、NA ネットワークの「Locus Coeruleus noradrenergic system」に対する親和性が低いことが原因であると考えられた。

⑤ 結論

注意機能関連脳領域である右前頭前野と右頭頂葉に焦点を当て、ATX の脳機能的薬理効果について無作為化二重盲検プラセボ対照試験を用いて検討した。本検討は、他の脳機能イメージングを含め、世界で初めての報告である。加えて、我々の fNIRS 計測系は、先行研究の結果とあわせ、ATX と MPH の薬理効果の違いを判別可能であると考えられた。今後の課題は、臨床応用を目的とした検討である。すなわち、個人レベルで評価可能な fNIRS 計測システムの開発、ならびに、注意機能障害を有する他の精神疾病と ADHD との鑑別手法としての有用性の検証である。

2. はじめに

① 研究背景

注意欠如/多動性障害(Attention Deficit Hyperactivity disorder ; ADHD)は、有病率 5-7%と報告[1]される、代表的な小児発達障害である。精神障害の診断と統計の手引き第4版用修正版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV-TR、DSM-IV-TR)において、多動性、衝動性、不注意を中核症状とする神経発達障害(neurodevelopmental disorder)に分類される脳機能障害である[2]。中心病態は、行動抑制障害と注意障害、報酬系の障害であると考えられているが、脳機能学的病態は明らかになっていない。

ADHDの中核症状は就学前から出現するが、就学という規制が強い集団行動の開始により、症状がより明瞭になり、強くなる。約1/3-1/2の症例において、症状は思春期から成人まで遷延する[3, 4]。診断されずにいると、病態から出現した症状と判断されず、家族や教育者から頻回に叱責を受け、友人からいじめを受けるリスクが高まる。その結果、二次障害として、自尊心の低下、ひきこもり、不登校を生ずるケースや、反抗性挑戦性障害、行為障害、抑うつなどの他の精神疾患を合併する例が多くみられる[5-7]。以上から、小学校就学前後のタイミングで早期の治療介入が重要である。

ADHDの治療には、行動への対応と薬物療法がある。行動への対応は、自尊心を高める様な対応や環境調整と、ADHD児が対人関係や集団行動で適応しやすくするためのソーシャルスキルトレーニングや保護者のADHD児への対応の仕方を教育するペアレントトレーニングなどがある。薬物療法に関しては、現在本邦を含め世界各国でADHD治療ガイドライン[8]が定められている。本邦では、中枢性刺激薬である塩酸メチルフェニデート徐放剤(OROS-methylphenidate; MPH / Concerta®, ヤンセンファーマ, 東京)と、非中

枢性刺激薬であるアトモキセチン (atomoxetine; ATX /Strattera®, イーライリリー, 神戸)が承認されている。MPH と ATX は共に ADHD の第一選択薬とされ[9-13]、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[14]。また、薬物治療の有効性は各々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。一方で、無効例や、副作用である消化器症状、睡眠障害等[15, 16]に注意が必要とされている。以上から、ADHD と診断され、行動療法で症状が改善しない場合に薬物治療が推奨され、有効性に関して、適切な評価が求められている。しかしながら、現在実施されている評価方法は、患者の行動観察にのみ依存している。その結果、観察者による主観的な判断が含まれ、治療開始時期、薬物の選択、中止判定がしばしば困難とされる。以上から、既存の行動観察による評価に加え、客観的な早期診断、治療評価マーカーの確立が不可欠であり、ADHD の客観的薬物治療マーカーの確立を目的とした研究が進められている[17, 18]。

現在までに、ADHDの診断、治療薬の効果判定を目的とした脳機能研究として、機能的磁気共鳴画像法 (functional magnetic resonance imaging; fMRI)、脳磁図 (Magnetoencephalography ; MEG) を代表とする脳機能イメージング研究が進み、ADHDの病態と右前頭前野の機能不全の関連について報告されている[17, 19]。しかしながら、fMRI、MEGを用いた報告は思春期から成人を対象とした報告であり、解析時の身体および時間の拘束性による高い離脱率から就学期の児を対象とした報告は極めて少ない[20]。前述の通り、ADHDは就学前後に早期診断、治療が重要であり、6歳前後のADHDに適応可能な脳機能イメージング法が必要である。

以上から、我々は機能的近赤外分光分析法 (functional Near-Infrared Spectroscopy ; fNIRS) に着目した。fNIRS計測の原理は、頭部表面から近赤外光

を照射し、大脳皮質を通過減衰した信号強度から脳神経細胞活性を反映する酸素化ヘモグロビン (oxyhemoglobin; oxyHb) 濃度 (mM/mm) を定量化する事が可能である。認知機能課題遂行時にfNIRS計測を実施し、認知機能に関与する脳領域の脳活動を計測可能である。また、fNIRS計測の最大の特徴は、非侵襲で、低拘束であり、認知機能課題遂行時に自然な体位で脳機能検査を遂行できる点である (図1)。我々は、fNIRSの特徴を最大限に活かし、小児ADHDの中心病態である、行動抑制機能障害と注意機能障害の可視化、ならびに障害部位へのADHD治療薬の脳機能学的な薬理効果について研究を進めた。



図 1. fNIRS 計測の様子

(写真掲載については、患者から同意を得ている)

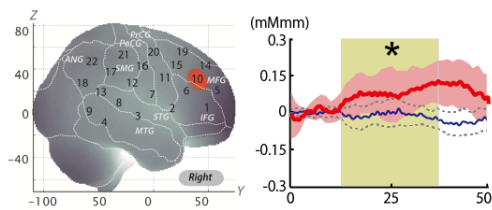
② 我々の先行研究

1) ADHDにおける行動抑制機能障害に関連する脳領域の可視化

我々は初めに、小児早期のADHDに対して治療薬の効果を可視化するため、行動抑制機能障害を反映する認知機能課題である、Go/No-go課題遂行時にfNIRS計測を実施した。Go/No-go課題は、反応してよい刺激（Go刺激）と反応してはいけない刺激（No-go刺激）を織り交ぜる課題である。対象者がNo-go刺激に反応しないようにする抑制力を計測する。Go刺激とNo-go刺激の出現頻度は5対5とした。対象は、小児ADHD12名（7-14歳）とした。Go/No-go課題中に全脳領域において有意な活性を示さず、MPH服用後に右前頭前野の活性が有意に上昇した[21]。さらに、我々が作成した本fNIRS計測システムの計測離脱率は5%未満であり[21]、早期診断、治療評価指標の臨床応用の可能性を見出した。

次に、ADHD治療評価指標の確立を目的に、MPHとATXの薬理効果を脳機能学的に検証した。無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、治療薬服用前後とプラセボ薬服用前後における脳機能変化を抑制機能課題を用いて計測し、その差分を計測し、脳機能学的な薬理効果を評価した。その結果、小児ADHD 32名（6-14歳）における抑制機能課題中の右前頭前野の機能の不活性が、治療薬服用後に、年齢、性別をマッチさせた定型発達児32名（6-14歳）の脳活性レベルまで正常化した[22, 23] (図2)。この報告は、薬物治療開始適応の最少年齢である、6歳を含む小児ADHDに適応可能な治療薬評価指標を、脳機能学的に可視化した点では、世界初の成果である。以上から、抑制機能課題施行中のfNIRS計測を用いて可視化したADHDの右前頭前野の活動変化は、客観的薬物治療マーカーの候補となりうると考えた。

(a) 定型発達群



(b) ADHD 群

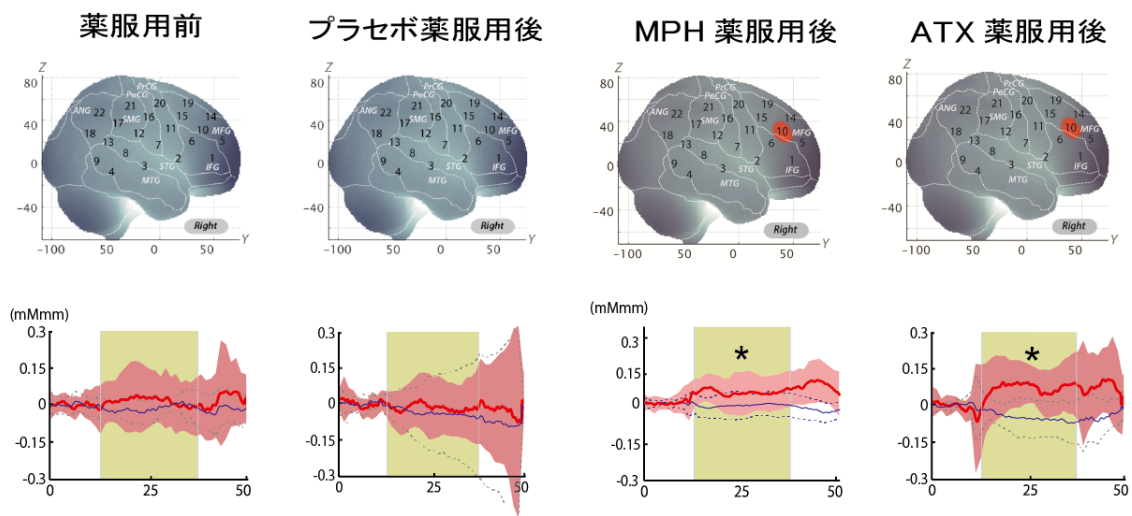


図2 抑制機能課題施行中の脳機能データ解析結果

脳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（右前頭前野）を赤色で示している。また、右前頭前野における oxyHb（赤線）、deoxyHb（青線）の波計を示している（単位：mM・mm）。統計学的に有意(t 検定, $p < 0.05$)な上昇を示した oxyHb 波計に「*」を付けている。

(a) 定型発達児群：右前頭前野に有意な活性を認めた。

(b) ADHD 群：薬服用前、プラセボ服用後では活性がなかった。MPH、ATX 服用後に右前頭前野が定型発達児の脳活性レベルまで正常化した。

2) ADHDにおける注意機能障害に関連する脳領域の可視化

ADHDの注意機能障害は、行動抑制機能障害と並ぶ重要な病態の一つであり、脳機能学的にその病態を明らかにすることは重要である。しかしながら、fMRI研究等の脳機能イメージング研究において、注意機能障害に対するADHD治療薬に関する報告は、MPHに関する報告が2つ[19, 24]のみであり、ATXに関しては報告がなく、fNIRSを用いた報告はない(2015年2月現在)。すなわち、行動抑制機能障害に関する報告数に比べ、注意機能障害に関する脳機能研究は進んでいない現状がある。そこで我々は、fNIRSを用いたADHDの注意機能障害に関連する脳機能学的研究に着目した。

注意機能課題であるOddball課題遂行時にfNIRS計測を行い、MPHの薬理効果について無作為化二重盲検プラセボ対照試験を用いて検討した[25]。まず、定型発達児において右前頭前野と右頭頂葉に有意な活性化を認め、fMRIを用いた先行研究と同様の結果が得られることを確認した[26-34]。次に、小児ADHDを対象として計測を実施した。MPH服用前の注意機能課題施行中のfNIRS計測中には全脳領域において有意な活性を示さず、ADHDの注意機能障害に右前頭前野と右頭頂葉が関与していると考えられた。さらに、MPH服用後の注意機能課題施行中のfNIRS計測中の脳活性変化を検証した結果、右前頭前野の活性は正常化し、注意機能障害におけるMPHの治療評価判定に右前頭前野の活動が有用であることが示唆された。一方、MPH服用後に右頭頂葉は有意な活性を認めなかった。この結果は、fMRI研究[24]の結果と同様であるが、この報告では、因果関係について考察されていない。

そこで我々は、MPHとATXの薬物動態に着目した。MPHとATXは中枢神経のシナプス間隙におけるモノアミン再取り込阻害薬である[35, 36]。モノアミンは、ドパミン(Dopamine; DA)、ノルアドレナリン(Noradrenaline; NA)、アドレ

ナリン、セロトニンに分類され、脳内においてそれぞれネットワークを有する。各薬剤のネットワークに対する親和性が異なることは、ラットの研究で明らかにされ、MPHはDAに關与するネットワークに親和性が高く、ATXはNAに關与するネットワークに親和性が高いとされる[37, 38]。また、脳内におけるDAネットワークには、前頭前野、腹側被蓋野、側坐核、黒質、線条体が關与するとされる[39]。一方、NAネットワークには、右前頭前野、頭頂葉、青班核が關与するとされる[40]。以上の先行研究と我々の結果を併せ、MPH服用後に右前頭前野のみ活性を示した理由は、MPHがADHD児における脳内のDAネットワークのみを賦活化した結果であると考察した[25]。さらに、ATXはNAネットワークを活性化し、右前頭前野と右頭頂葉の機能を賦活化させ、MPHと異なる脳機能変化を示すとする仮説を立てた。

③ 研究目的

今回我々は、上記仮説を検証するために、ATXの脳機能学的薬理効果についてfNIRS計測を用いて検討した。すなわち、ATXが脳内のNAネットワークを介して、右前頭前野と右頭頂葉の機能を賦活化させ、MPHと異なる脳機能変化パターンを示すと仮説を立て検証し、ATXとMPHの薬理効果を示すパラメータを抽出した。

3. 研究対象

DSM-IV-TRでADHDと診断され、対象者と保護者からインフォームドコンセントが得られた、WISC-IIIで知能指数(Intelligence Quotient ; IQ)が70以上(97.1±9.3 (mean±SD))で6-14歳(9.9±2.1 (mean±SD))の右利きの15名(男児12名、女児3名)を対象とした(表1)。対象者はATX(5-50 mg/kg/day)を治療と

して服用し、臨床経過から効果ありと判定され、2か月から3.5年間内服していた。併存症は、自閉症スペクトラム障害（Autism spectrum disorders、ASD）9名であった。1名がリスペリドンを併用していた。対照群は7-13歳（ 10.1 ± 1.7 ）、男児12名、女児3名でIQが85-121（ 104.1 ± 10.9 ）の定型発達児とした。ADHD群と比較して、年齢（対応t検定 $p=0.38$ （両側））に有意差はなく、男女比は同じであった。

本研究は自治医科大学附属病院臨床研究倫理審査委員会（臨A 14-143）と国際医療福祉大学病院倫理委員会（FK-83）において承認されている。

表 1. ADHD 被験者データ

	年齢 (歳)	性	併存症	ATX 服用量 (mg)	WISC-III Full IQ	ATX 内服期間 (月)	他の内服薬
1	6	男	ASD	10	84	2	none
2	9	男	ASD	10	97	7	none
3	10	女	none	25	79	3	none
4	7	男	none	10	96	11	risperidone
5	12	男	none	15	92	6	none
6	11	男	ASD	40	110	17	none
7	11	男	ASD	40	95	17	none
8	8	男	ASD	20	96	19	none
9	11	男	ASD	50	109	26	none
10	9	女	none	20	102	7	none
11	14	男	none	50	109	41	none
12	12	男	ASD	50	90	36	none
13	9	男	ASD	5	107	11	none
14	10	女	ASD	25	101	33	none
15	10	男	none	35	90	5	none
Mean	9.9				97.1	16.1	
SD	2.1				9.3	12.2	

ATX, atomoxetine; WISC-III, Wechsler Intelligence Scale of Children-third edition; IQ, intelligence quotient; SD, standard deviation; ASD, autism spectrum disorders.

4. 研究方法

1) 刺激と課題 (図3a)

課題に注意課題の一つであるOddball課題を採用した。Oddball課題は、出現頻度の高い標準刺激 (Standard刺激) に出現頻度の低い標的刺激 (Target刺激) を織り交ぜる課題である。対象者がTarget刺激へ注意を向ける時の注意力を計測する。本研究では、ベースラインであるベースラインブロックとターゲットであるOddballブロックを交互に提示し、合計6回実施した。1ブロック25秒で、各ブロック前に3秒間のルール説明をモニタ上で提示した。全体で約6分と小児でも耐えうる時間の解析系である。刺激は、3種の動物 (ライオン、トラ、ゾウ) からなるカラー画像を用いた。刺激提示の制御には心理学実験ソフトウェアのE-Prime 2.0 (Psychology Software Tools)を使用した。対象者に、前方50 cmに位置する17インチのデスクトップ型コンピュータモニタに1秒に1回表示される刺激に対し、手元に設置されている赤と青のボタンのどちらか一方を、右の示指でできるだけ早く押し、反応するように教示した。ベースラインブロックでは、モニタに表示される1種類の動物 (ライオン) が提示されたら、赤の反応ボタンをできるだけ早く押し、Oddballブロックでは、ランダムに提示された2種類 (ゾウ、トラ) の動物のうち、1種類 (トラ) はベースラインブロックと同じ赤色ボタンをできるだけ早く押し (Standard刺激)、他方 (ゾウ) は青の反応ボタンをできるだけ早く押す (Target刺激) ように教示した。Oddballブロック中に表示されるStandard刺激とTarget刺激の出現頻度は8対2とした[41-48]。

2) ATX、プラセボ薬服用試験 (図3b)

Oddball課題遂行中のfNIRS計測結果を用いて、ATX服用前後の脳機能変化を検討するために、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を用いた。

ADHD 群は、30 日以内に 2 セッションの計測を行った。各セッション前に 2 日間の wash out 期間を設けた。各セッションでは、服用前に 1 回目の fNIRS 計測を行い、その後に ATX またはプラセボ薬を服用し、1.5 時間後に 2 回目の計測を行った。ATX 服用量は対象者の通常服用量とした（各対象者の ATX 服用量は表 1 参照）。対照群は薬の服用はせず、解析は 1 回のみとした。

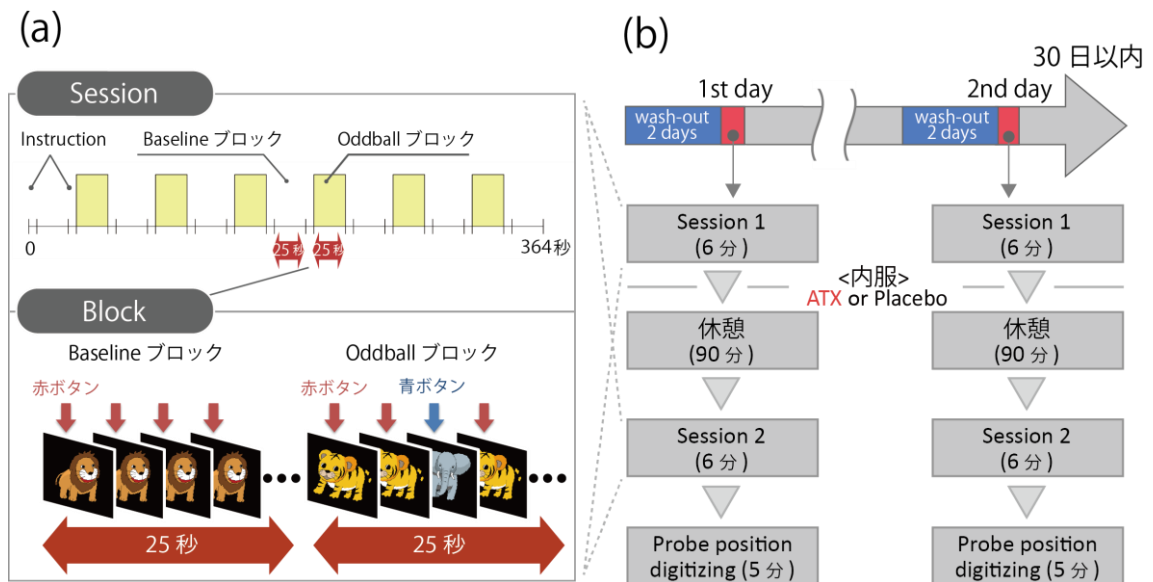


図 3. 計測の流れと Oddball 課題

- a. fNIRS 計測で使用した Oddball 課題
- b. ATX またはプラセボ薬服用前後の計測の流れ

3) 行動解析

行動解析指標は、Oddball 課題中の Target 刺激における反応時間(reaction time; RT)、誤反応率 (Commission error)、無反応率 (Omission error) とした。全 6 ブロックの Target 刺激について ADHD 群 (薬物服用前、ATX 服用後、プラセボ薬服用後) と対照群、ADHD 群のプラセボ薬服用前後と ATX 服用前後の差分における課題成績のブロック間における平均値を比較解析した。統計解析には Student's t-test と Bonferroni Method の多重比較を用いた。

4) 脳機能解析

脳機能解析装置には、多チャンネル光トポグラフィー (ETG-4000、株式会社日立メディコ、千葉) を用いた。多チャンネル光トポグラフィーは、頭部表面から近赤外光を照射し、Beer-Lambert 法を用いて[49] 頭蓋骨を経て大脳皮質を通過減衰した信号強度から oxyHb、脱酸素化ヘモグロビン(deoxygenated hemoglobin、deoxyHb)、それらの和となるトータルヘモグロビン(total hemoglobin、totalHb)の濃度 (単位は millimolar·millimeter (mM·mm)) の定量が可能である[50, 51]。本研究では、より変動幅が大きく、ノイズに耐えうる oxyHb 値を使用した[52]。近赤外光は、半導体レーザー2波長の 695 nm と 830 nm の光を用いた。サンプリング時間は 0.1 秒とした[50]。1 枚のプロローブは、光センサーのチャンネル 1 からチャンネル 22 まであり、各チャンネル間の距離は 3 cm で、8 つの射光部と 7 つの受光部チャンネルで構成される。このプロローブを左右頭部に配置した。プロローブ位置は、左右両上前方の端をベルトで接続し、矢状面の中線から両側対称に設置した。左右両下前方の端のプロローブは眼窩上隆起に設置し、プロローブ下端は耳介上部の高さに設置した[53-57]。

設置したチャンネルプロローブの脳部位を推定するために、頭部構造の個人差を

緩和して表現する手法であるバーチャルレジストレーション法を実施した[58, 59]。バーチャルレジストレーション法は、Montreal Neurological Institute (MNI) 座標系[60]を用いて再現した頭表の上で、仮想的にfNIRSのプロープを配置し、その位置情報から脳部位を確率的に推定する方法である。脳部位の推定後、Matlabベースのアプリケーションを使用してBrodmann area に基づいたラベリングと脳地図に確率表現を導入したLPBA40による解剖学的ラベル(LBPA40 [61] and Brodmann [62])を実施した (図4)。計測データの前処理として、アーチファクトの低減を目的に、ドリフト成分を除去して、ベースラインを平坦化するために、ハイパスフィルタをカットオフ値、0.01 Hzとした。また、心拍による影響を除去するためにローパスフィルタを、カットオフ値 0.8 Hzとした。fNIRSで定量化されるoxyHbシグナルは直接皮質のoxyHb濃度のみを反映せず、光路長を含む値である。光路長は皮質の場所により異なるため、プロープ位置が異なる場所のシグナルを比較する場合に、oxyHb濃度を直接比較するべきではないとされている[63]。また、平均9.9歳、最年少6歳の対象では、計測中の体動は避けられない。その体動は、特に3秒間の各ブロック前のルール表示時に見られた。よって、我々は44チャンネル毎にOddball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OddballブロックのoxyHb平均濃度とベースラインブロックの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。

上記解析手法を元に、まずスクリーニングとして対照群、ADHD 群の薬物服用前の各 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。対照群と ADHD 群のスクリーニングにおいて認めた脳活性部位を関心領域(Region of Interest; ROI)に設定し、ROI

の oxyHb 平均濃度の差分を、対照群と ADHD 群の服用前、プラセボ薬服用後、ATX 服用後で t 検定を用いて比較した。さらに、ADHD 群内において、右前頭前野と右頭頂葉に ATX とプラセボ薬の効果による活性の差があるかを検証するために、ATX 服用前後とプラセボ薬服用前後の ROI の oxyHb 平均濃度の差分を t 検定を用いて比較した。すべての解析は PASW (Predictive Analytics SoftWare) statistics (version 18 for Windows) software (SPSS Inc., Chicago, USA)を使用した。

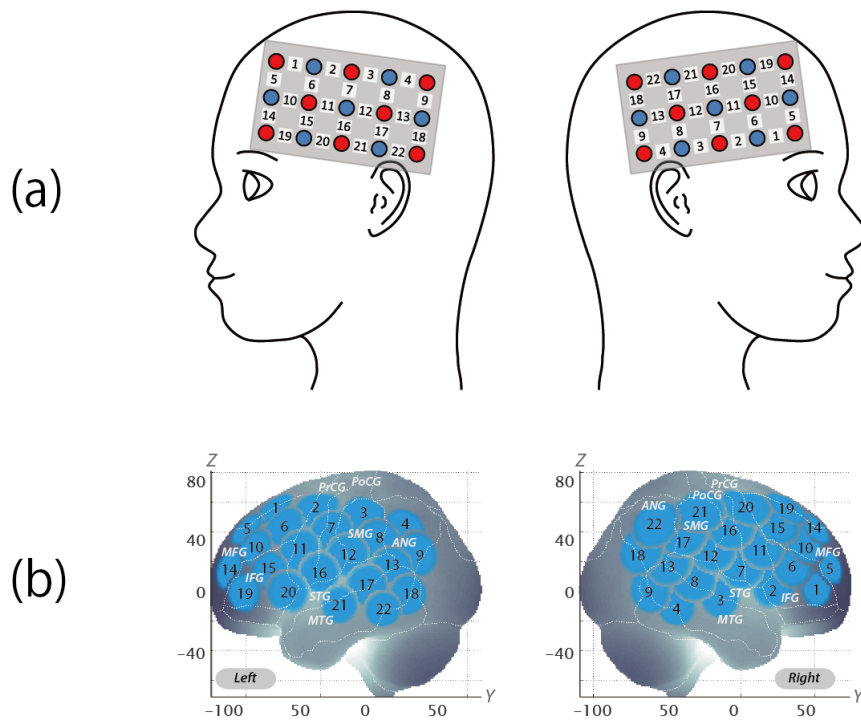


図 4. プローブとチャンネルの模式図

- (a) 多チャンネルホルダ（日立メディコ製）に、近赤外光を照射する送光器（赤色のプローブ位置）、近赤外光を検出する受光器（青色のプローブ位置）を設置した。
- (b) 各プローブ位置の実際の脳表位置を明らかにするため、Montreal Neurological Institute（MNI）座標系[60]を採用し、再現した頭表で仮想的にfNIRSのプローブを配置し、その位置情報から脳部位を確率的に推定する、バーチャルレジストレーション法[58]を実施した。

5. 結果

1) 行動解析結果

Oddball ブロック中の Target 刺激における RT と Commission error、Omission error について、対照群と ADHD 群における薬服用前、プラセボ薬服用後、ATX 服用後の課題成績を比較した (表 2)。また、ADHD 群内における ATX 服用前後とプラセボ薬服用前後の課題成績の変化を比較した (表 3)。

対照群と ADHD 群の比較では、RT が対照群で ADHD 群の薬服用前 (paired t test, $p < 0.05$, Bonferroni-corrected, Cohen's $d = 1.765$)、プラセボ薬服用後 (paired t test, $p < 0.05$, Bonferroni-corrected, Cohen's $d = 1.072$)、ATX 服用後 (paired t test, $p < 0.05$, Bonferroni-corrected, Cohen's $d = 1.103$) より有意に短かった。

Commission error は、対照群と比較して ADHD 群の薬服用前 (paired t test, $p > 0.05$, Uncorrected) は有意差がなかった。一方で、対照群とプラセボ薬服用後 (paired t test, $p < 0.05$, Uncorrected, Cohen's $d = 0.911$)、ATX 服用後 (paired t test, $p < 0.05$, Uncorrected, Cohen's $d = 0.927$) との比較では有意傾向があった。

Omission error は、対照群と ADHD 群の服用前 (paired t test, $p < 0.05$, Uncorrected, Cohen's $d = 0.871$)、ATX 服用後 (paired t test, $p < 0.05$, Uncorrected, Cohen's $d = 0.800$) の比較で、有意傾向にあった。対照群と ADHD 群のプラセボ薬服用では有意に低かった (paired t test, $p < 0.05$, Bonferroni-corrected, Cohen's $d = 0.911$)。

ADHD 群の ATX 服用前後とプラセボ薬服用前後の変化の比較では、行動解析で有意差はなかった。

表 2. 対照群と ADHD 群の行動解析結果

	ADHD 群										
	対照群		服用前 vs. 対照群			プラセボ薬服用後 vs. 対照群			ATX 服用後 vs. 対照群		
	Mean	SD	Mean	SD	<i>p</i> 値	Mean	SD	<i>p</i> 値	Mean	SD	<i>p</i> 値
RT for correct trials (ms)	489.3	39.6	577.4	58.4	0.000*	548.5	67.3	0.007*	545.8	60.8	0.005*
Commission errors (%)	16.4	16.4	28.3	18.0	0.069 ^{ns}	33.3	20.4	0.019 [†]	31.1	15.2	0.017 [†]
Omission errors (%)	0.7	1.4	5.8	8.2	0.024 [†]	5.1	4.0	0.000*	3.8	5.3	0.037 [†]

SD, standard deviation: †, *p* < 0.05 (uncorrected); ††, *p* < 0.01 (uncorrected); *, *p* < 0.05 (Bonferroni-corrected); ns, not significant

表 3. ADHD 群内の行動解析結果の比較

	ATX 服用前後差分とプラセボ薬服用前後差分の差		ATX 服用前後の差分とプラセボ薬服用前後の差分の <i>t</i> 検定	
	Mean	SD	<i>t</i> 値	<i>p</i> 値
	RT for correct trials (ms)	-1.7	50.6	-0.130
Commission errors (%)	-1.6	14.9	-0.404	0.692 ^{ns}
Omission errors (%)	0.0	12.8	0.000	1.000 ^{ns}

SD, standard deviation ; * *p* < 0.05; ** *p* < 0.01; and ns, not significant

2) 脳機能解析結果

スクリーニングとして、対照群と ADHD 群服用前の各チャンネルデータ (全 44Ch) の oxyHb 値について *t*-test with Bonferroni Method の多重比較を用いて統計解析を実施した (図 5a)。oxyHb 値について有意差のあったチャンネルは、対照群における右 Ch 10 (mean 0.065, SD 0.056, $p < 0.05$, Bonferroni-corrected, Cohen's $d = 1.172$)、右 Ch 22 (mean 0.067, SD 0.062, $p < 0.05$, Bonferroni-corrected, Cohen's $d = 1.081$) であった。これらのことから ROI は右 Ch10 と右 Ch22 とした。

バーチャルレジストレーション法[58]を用いて確率的に推定した結果、右 Ch 10 は、右中前頭回 (right middle frontal gyrus)、下前頭回 (right inferior frontal gyrus)、右 Ch 22 は、角回 (right angular gyrus) に該当した (表 4)。

ROIである右Ch 10、右Ch22について、対照群とADHD群の服用前、プラセボ薬服用後、ATX服用後におけるoxyHb濃度の変化を比較した(independent two-sample *t*-test, thresholded at $p < 0.05$, 表5)。ADHD群内比較において、ATX服用後とプラセボ薬服用後のROIのoxyHb平均濃度の差分を比較した(independent two-sample *t*-test, thresholded at $p < 0.05$, 表6)。対照群とADHD群におけるATX服用前後、プラセボ薬服用前後のoxyHb、deoxyHb値の平均波計を図5b,cに示した。

対照群とADHD群の比較では、右Ch10において、対照群がADHD群の服用前 (paired *t* test, $p < 0.05$, Bonferroni-corrected, Cohen's $d = 1.132$)、プラセボ薬服用後 (paired *t* test, $p < 0.05$, Bonferroni-corrected, Cohen's $d = 1.133$)に比してoxyHb濃度が有意に上昇した。しかし、ATX服用後 (paired *t* test, $p > 0.05$, uncorrected, Cohen's $d = -0.120$) に比して有意差はなかった。右Ch22においては、対照群がADHD群の服用前と比してoxyHb濃度上昇の有意傾向を示した (paired *t* test, $p < 0.05$, uncorrected, Cohen's $d = 1.132$)。しかし、プラセボ服用後 (paired *t* test, $p > 0.05$, Cohen's $d = 0.209$)、ATX服用後 (paired *t* test, $p > 0.05$, Cohen's $d = 0.241$) ではoxyHb濃

度に有意差はみられなかった（表5）。

ADHD群内の比較では、ATXとプラセボ薬の服用前後のoxyHb濃度の差分を比較検討したところ、右Ch10(paired *t* test, $p < 0.05$, Cohen's $d=1.032$)と右Ch22(paired *t* test, $p < 0.05$, Cohen's $d=0.633$)ともATXが有意に高かった(表6)。

表 4. 右 Ch 10, 右 Ch 22 の空間解析結果

Channels	Macroanatomy	Probability		Brodmann area
Right				
Ch10	Middle frontal gyrus	78%	45	Pars triangularis (Broca's area)
	Inferior frontal gyrus	22%	46	Dorsolateral prefrontal cortex
Ch22	Angular gyrus	96%	39	Angular gyrus (Wernicke's area)
	Supramarginal gyrus	4%	40	Supramarginal gyrus (Wernicke's area)

表 5. 対照群と ADHD 群の脳機能データ解析結果

	ADHD 群										
	対照群		服用前 vs. 対照群			プラセボ薬服用後 vs. 対照群			ATX 服用後 vs. 対照群		
	Mean	SD	Mean	SD	<i>p</i> 値	Mean	SD	<i>p</i> 値	Mean	SD	<i>p</i> 値
Oxy-Hb											
右 CH 10 (mM・mm)	0.065	0.056	0.005	0.051	0.004*	-0.012	0.079	0.004*	0.074	0.080	0.745 ^{ns}
右 CH 22 (mM・mm)	0.067	0.062	0.009	0.089	0.048 [†]	0.048	0.113	0.572 ^{ns}	0.050	0.077	0.515 ^{ns}

SD, standard deviation ; CH, channel ; †, $p < 0.05$ (uncorrected); ††, $p < 0.01$ (uncorrected); *, $p < 0.05$ (Bonferroni-corrected); ns, not significant

表 6 ADHD 群内の脳機能データ解析結果の比較

	ATX 服用前後差分とプラセボ薬服用		ATX 服用前後の差分とプラセボ薬服用	
	前後差分の差		前後の差分の <i>t</i> 検定	
	Mean	SD	<i>t</i>	<i>p</i>
Right CH 10 (mM・mm)	0.127	0.123	3.998	0.001**
Right CH 22 (mM・mm)	0.048	0.075	2.452	0.028*

SD, standard deviation ; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; and ns, not significant

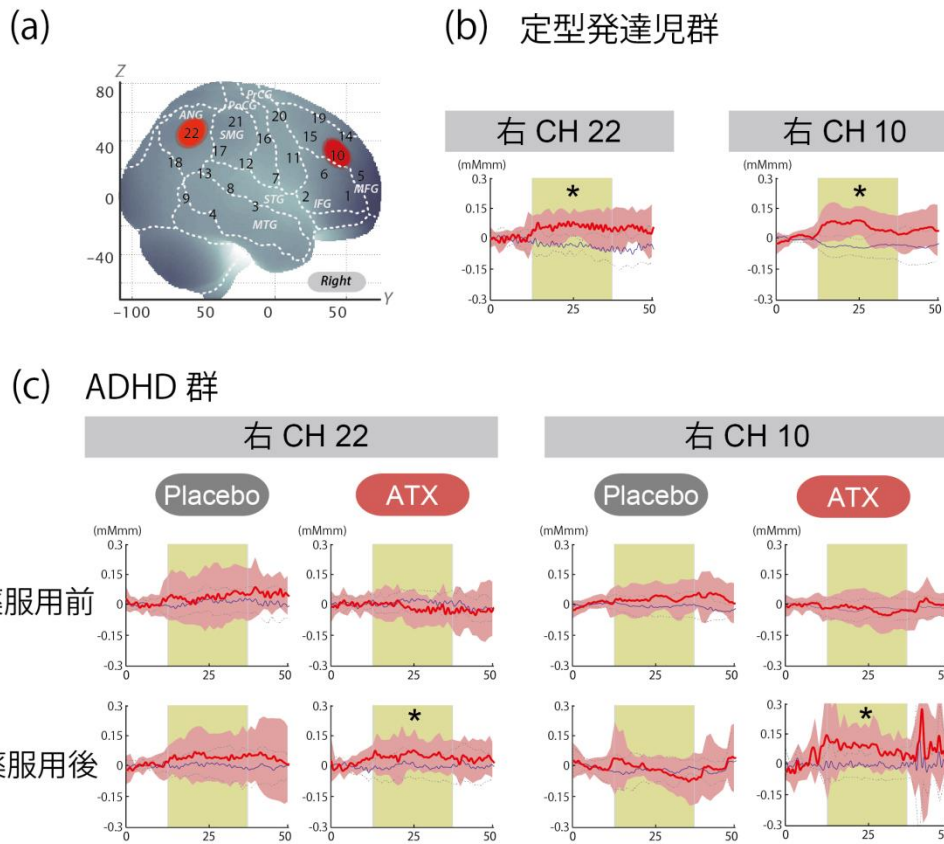


図 5. 脳機能データ解析結果

右 Ch10 と右 Ch22 における oxyHb (赤線)、deoxyHb (青線) の波計を示した (単位 : mM・mm)。茶色の範囲が Target 課題計測期間を示す。統計学的に有意(t 検定, $p < 0.05$)な上昇を示した oxyHb 波計に「*」を付けている。

- (a) 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 Ch 10、右 Ch 22 を赤色でプロットした。
- (b) 対照群における oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示した。
- (c) ADHD 群における ATX、プラセボ薬服用前後の oxyHb、deoxyHb 値の平均波計を示した。右 Ch10 と右 Ch22 とも ATX 服用後のみ oxyHb が有意に上昇した。

6. 考察

今回の fNIRS 解析により、以下の結果が得られた。①定型発達児群と比較して、薬物服用前の ADHD 群は、注意機能課題である Oddball 遂行中に右前頭前野と右頭頂葉の活性が有意になかった。②ADHD 群は ATX 服用後に同領域の脳機能が改善した。③行動解析と比較して fNIRS 解析は統計学的に安定した結果を示した。以上の点から、本 fNIRS 解析系により同定した右前頭前野と右頭頂葉の活性変化は、小児 ADHD の ATX 服用後の薬理効果を脳機能学的に示すマーカーとなりうると思われた。

1) 行動解析結果の考察

Oddball 課題は、注意機能関連課題として汎用され、fMRI や脳波を用いた研究において多数報告がある[26]。本行動解析指標でもある、Target 刺激中の Omission error の低下と RT の遅れは注意機能の低下を反映すると報告されている[64, 65]。一方、Target 刺激中の Commission error は行動抑制機能の低下を反映する[64, 65]。

本研究では、上記行動指標の RT、Omission error、Commission error について、ADHD 群（薬物服用前、ATX 服用後、プラセボ薬服用後）と対照群の比較、及び ADHD 群内比較を実施したが、一貫したデータを見出せなかった。RT については、対照群と ADHD 群の薬物服用前に有意差があり、ADHD 児の注意機能の低下に関与していると思われたが、ATX 服用後にも有意差があり ATX の薬理効果を見出せなかった。また、Commission error は、対照群と ADHD 群の薬物服用前で有意差がなく、ADHD の病態を反映する指標にならないと思われた。さらに、Omission error は対照群と ADHD 群の薬物服用前、ATX 服用後の比較において、有意傾向であり、ADHD の病態を反映する可能性がある一方、ATX

の薬理効果を見出さなかった。他の認知課題遂行中に実施した fMRI 先行研究における行動評価でも同様の報告があり、対照群と ADHD 群の比較で RT には有意差がないが Commission error で有意差が生じた結果や[66]、MPH 服用前後で本研究結果と同様に行動指標において有意な改善を認めていない結果など様々である[24]。以上から、行動解析結果のばらつきに関する原因は不明であるが、課題を薬物治療開始適応の最少年齢の 6 歳でも施行できる設定にしたことから、高学年や IQ の高い児においては易しすぎて行動指標に差がでない可能性がある。また、ATX の効果は緩徐に表れるが wash out したことにより行動の評価には反映されなかった可能性がある。今後は年齢や IQ の統制を行った検討や ATX 服用継続中の計測が必要だと考えている。

一方、脳機能変化については、我々の先行研究において、抑制機能課題遂行時に一貫して対照群は右前頭前野の活性があり、ADHD 群で脳活性はなく、MPH と ATX 服用後に脳活性が回復した。また、本検討と我々の先行研究において、注意機能課題遂行時も一貫して対照群は右前頭前野と右頭頂葉の活性があり、ADHD 群で同部位の脳活性はなかった。さらに、ADHD 群において MPH 服用後は右前頭前野の脳活性が回復し、ATX 服用後では右前頭前野と右頭頂葉の脳活性が回復した。これらの結果は、他の多くの脳機能研究結果と一致した[24]。以上から、行動指標に比して、脳機能変化は、行動指標よりも鋭敏で、難易度に関係なく頑健に服用早期の脳機能変化を表す指標になりうると考えられた。

2) 脳機能解析の結果の考察

定型発達児群において、右前頭前野と右頭頂葉に活性を認めた。右前頭前野は注意機能を含む、実行機能関連領域とされる。また、Oddball 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、右前頭前野と右頭頂葉が、注意

機能の中枢であると報告されている[26-34]。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右前頭前野と右頭頂葉の機能を鋭敏に抽出可能な解析系であると考えられる。

小児 ADHD においては、治療薬服用前には右前頭前野と右頭頂葉の活性が有意になかった。この結果は、我々の先行研究結果[25]に加え、fMRI による Rubia らの報告[19]と合致していた。以上から、注意機能課題試行中の右前頭前野と右頭頂葉の機能の不活化は、ADHD の注意機能障害を反映する鋭敏なマーカーとなると考えられた。

ATX 服用後の脳活性変化は、右前頭前野と右頭頂葉の活性が有意な上昇を示し、定型発達児群の脳活性レベルまで回復した。本研究結果は、統計学的に頑健であり、右前頭前野と右頭頂葉の活性変化は、ATX の治療効果指標となりうると考えられた。さらに、興味深い点は、先行研究で示した MPH 服用後の脳機能活性変化との異同である。すなわち、小児 ADHD の注意機能関連脳領域である右前頭前野と右頭頂葉の機能の不活化が、MPH 服用後に右前頭前野のみ回復し、ATX 服用後に右前頭前野と右頭頂葉の両領域が回復した事実から、ATX と MPH の脳機能学的薬理効果の違いは、右頭頂葉の活性の有無と関係があると推測した。

3) MPH と ATX の薬理効果の違い – 右頭頂葉の脳機能活性の有無から検討 –

MPH と ATX は中枢神経のシナプス間隙における DA、NA 再取り込阻害薬である[35, 36]。ラットの研究において、MPH は DA に関与するネットワークに親和性が高く、NA に関与するネットワークには低いとされ、一方、ATX は NA に関与するネットワークに選択的な親和性を有すると報告されている[37, 38, 67, 68]。脳内における DA ネットワークには、腹側被蓋野と前頭前野を結ぶ

「mesocortical pathway」、腹側被蓋野と側坐核を結ぶ「mesolimbic pathway」、黒質と線条体を結ぶ「nigrostriatal pathway」が存在する[39]。また、NA ネットワークには、青班核、右前頭前野と頭頂葉を結ぶ「Locus Coeruleus noradrenergic system」があると考えられている[40]。これらの知見と我々の先行研究[22, 23, 25]、本研究結果から、MPH 服用後に右前頭前野が活性化したのは、DA ネットワークのひとつである腹側被蓋野と前頭前野とを結ぶ「mesocortical pathway」が活性化したと考えられた。一方で、活性化しなかった右頭頂葉は、MPH が NA と親和性が低く、NA ネットワークが活性化しなかったことが原因であると考えられた。また、ATX 服用後に右前頭前野と右頭頂葉の両方が活性化した理由は、NA ネットワークである「Locus Coeruleus noradrenergic system」を活性化したと考えられた（図 6）。

4) 本研究の臨床的意義

本研究の fNIRS 解析系は ADHD の早期診断・早期治療介入効果の客観的指標として有用であると考えられる。適切な診断・治療計画は ADHD の中核症状の改善のみならず、二次障害を防ぐことが示唆される。さらに、治療薬の過剰投与・副作用の回避・服薬コンプライアンスの向上の臨床的意義があると考えている。

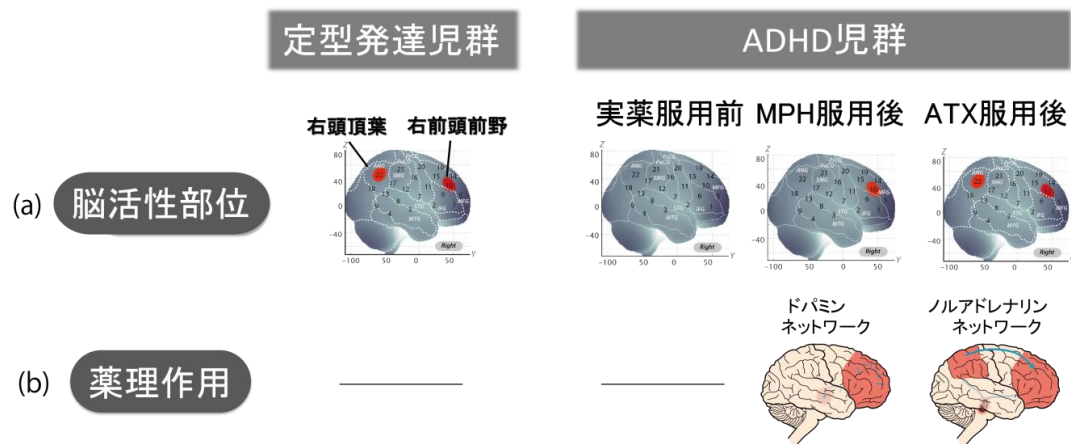


図 6. 注意機能課題試行中の定型発達児群と ADHD 児群の実薬服用後の脳活動の変化と薬理作用

- (a) 脳活性部位：注意機能課題試行中の定型発達児群は右前頭前野と右頭頂葉に活性を認めた。ADHD 児群は実薬服用前には脳活動は見られなかったが、MPH 服用後には右前頭前野[25]、ATX 服用後には右前頭前野と右頭頂葉が活性化した。
- (b) 薬理作用：ドーパミンネットワークが関与する、前頭前野と腹側被蓋野を結ぶ mesocortical pathway とノルアドレナリンネットワークが関与する、右前頭前野、頭頂葉と青班核を結ぶ Locus Coeruleus noradrenergic system を示した。

7. おわりに

本研究は、ADHD の注意機能障害に関与する ADHD 治療薬による脳機能変化の検証を目的とし、ATX の薬理効果について、無作為化二重盲検プラセボ対照試験を用いて検討した世界で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 5 % 未満であり、小児の発達障害の脳機能研究手法として、fNIRS は優れた手法であることが再確認された。また、右前頭前野の機能変化は MPH と ATX の客観的効果指標となり、右頭頂葉の機能変化は MPH と ATX の選択指標となりうる。本研究は、臨床経過から ATX の効果があると判定された児を対象にした集団解析であり、無効例の検討はされていない。今後は、ADHD 治療薬の服用歴のない児や臨床経過で服用効果のない児の検討を追加し、真の脳機能学的薬理効果を検討する。さらに、個人レベルで評価可能な fNIRS 計測システムの開発、ならびに、注意機能障害を有する他の精神疾病に本解析系を適応し、ADHD との鑑別手法としての有用性を検証していく。

謝辞

本研究は、JSPS 科研費 70438662 若手研究 (B) の助成を受けたものです。

8. 参考文献

1. Dittmann, R.W., Wehmeier, P.M., Schacht, A., Minarzyk, A., Lehmann, M., Sevecke, K., Lehmkuhl, G., Atomoxetine treatment and ADHD-related difficulties as assessed by adolescent patients, their parents and physicians. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, **3**(1): 21, 2009.
2. American Psychiatric Association., *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM 5 bookpointUS*. 2013
3. Drechsler, R., Brandeis, D., Foldenyi, M., Imhof, K., Steinhausen, H.C., The course of neuropsychological functions in children with attention deficit hyperactivity disorder from late childhood to early adolescence. *J Child Psychol*

- Psychiatry*, **46**(8): 824-36, 2005.
4. Taylor, E., Chadwick, O., Heptinstall, E., Danckaerts, M., Hyperactivity and conduct problems as risk factors for adolescent development. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **35**(9): 1213-26, 1996.
 5. Klassen, A.F., A. Miller., S. Fine., Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, **114**(5): e541-7,2004.
 6. Wehmeier, P.M., A. Schacht., R.A. Barkley., Social and emotional impairment in children and adolescents with ADHD and the impact on quality of life. *J Adolesc Health*, **46**(3): 209-17, 2010.
 7. Mannuzza, S., Klein, R. G.,Bessler, A., Malloy, P., Hynes, M. E., Educational and occupational outcome of hyperactive boys grown up. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **36**(9): 1222-7, 1997.
 8. 齊藤万比古, 渡部京太, 注意欠如・多動性障害ー ADHD-の診断・治療ガイドライン. じほう. 2008.
 9. Cubillo, A., Smith, A.B., Barrett, N., Giampietro, V., Brammer, M.J., Simmons, A., Rubia, K., Shared and drug-specific effects of atomoxetine and methylphenidate on inhibitory brain dysfunction in medication-naive ADHD boys. *Cereb Cortex*, **24**(1): 174-85, 2014.
 10. Faraone, S.V., J. Buitelaar, Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2010. **19**(4): p. 353-64.
 11. Faraone, S.V., S.B. Wigal., P. Hodgkins., Forecasting three-month outcomes in a laboratory school comparison of mixed amphetamine salts extended release (Adderall XR) and atomoxetine (Strattera) in school-aged children With ADHD. *J Atten Disord*, **11**(1): 74-82, 2007.
 12. Newcorn, J.H., Kratochvil, C.J., Allen, A.J., Casat, C.D., Ruff, D.D., Moore, R.J., Michelson, D., Atomoxetine and osmotically released methylphenidate for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder: acute comparison and differential response. *Am J Psychiatry*, **165**(6): 721-30,2008.
 13. Sallee, F.R., Lyne, A., Wigal, T., McGough, J.J., Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **19**(3): 215-26, 2009.
 14. Biederman, J., Monuteaux, M. C., Spencer, T., Wilens, T. E., Faraone, S. V. Do stimulants protect against psychiatric disorders in youth with ADHD? A 10-year

- follow-up study. *Pediatrics*, **124**(1): 71-8, 2009.
15. Murphy, K.R., Barkley, R.A., Bush, T., Executive functioning and olfactory identification in young adults with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, **15**(2): 211-20, 2001.
 16. Nigg, J.T., The ADHD response-inhibition deficit as measured by the stop task: replication with DSM-IV combined type, extension, and qualification. *J Abnorm Child Psychol*, **27**(5): 393-402, 1999.
 17. Zhu, C.Z., Zang, Y. F., Cao, Q. J., Yan, C. G., He, Y., Jiang, T. Z., Sui, M. Q., Wang, Y. F., Fisher discriminative analysis of resting-state brain function for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage*, 2008. **40**(1): p. 110-20.
 18. Wehmeier, P.M., Schacht, A., Wolff, C., Otto, W. R., Dittmann, R. W., Banaschewski, T., Neuropsychological outcomes across the day in children with attention-deficit/hyperactivity disorder treated with atomoxetine: results from a placebo-controlled study using a computer-based continuous performance test combined with an infra-red motion-tracking device. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, **21**(5): 433-44, 2011.
 19. Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A. M., Brammer, M., Taylor, E., Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology*, 2009. **57**(7-8): p. 640-52.
 20. Durston, S., Tottenham, N.T., Thomas, K.M., Davidson, M.C., Eigsti, I.M., Yang, Y., Ulug, A.M., Casey, B.J., Differential patterns of striatal activation in young children with and without ADHD. *Biol Psychiatry*, **53**(10): 871-8, 2003.
 21. Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Kyutoku, Y., Okamoto, M., Yamagata, T., Momoi, M.Y., Watanabe, E., Clinically-oriented monitoring of acute effects of methylphenidate on cerebral hemodynamics in ADHD children using fNIRS. *Clin Neurophysiol*, **123**(6): p. 1147-57, 2012.
 22. Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Tsuzuki, D., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Yamagata, T., Watanabe, E., Momoi, M.Y., Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *Neuroimage Clin*, **1**(1): 131-40, 2012.
 23. Nagashima, M., Monden, Y., Dan, I., Dan, H., Tsuzuki, D., Mizutani, T., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Hirano, D., Taniguchi, T., Shimoizumi, H., Momoi, M. Y., Watanabe, E., Yamagata, T., Acute neuropharmacological effects of atomoxetine on inhibitory control in ADHD children: a fNIRS study.

- Neuroimage Clin*, **6**: 192-201, 2014.
24. Shafritz, K.M., Marchione, K. E., Gore, J. C., Shaywitz, S. E., Shaywitz, B. A., The effects of methylphenidate on neural systems of attention in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*, **161**(11): 1990-7,2004.
 25. Nagashima, M., Monden, Y., Dan, I., Dan, H., Tsuzuki, D., Mizutani, T., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Momoi, M. Y., Watanabe, E., Neuropharmacological effect of methylphenidate on attention network in children with attention deficit hyperactivity disorder during oddball paradigms as assessed using functional near-infrared spectroscopy. *Neurophotonics*, **1**(1): 015001 1-15. 2014.
 26. Bledowski, C., Prvulovic, D., Goebel, R., Zanella, F. E., Linden, D. E., Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage*, **22**(2): 530-40, 2004.
 27. Adler, C.M., Sax, K. W., Holland, S. K., Schmithorst, V., Rosenberg, L., Strakowski, S. M., Changes in neuronal activation with increasing attention demand in healthy volunteers: an fMRI study. *Synapse*, **42**(4): 266-72, 2001.
 28. Ardekani, B.A., Choi, S. J., Hossein-Zadeh, G. A., Porjesz, B., Tanabe, J. L., Lim, K. O., Bilder, R., Helpert, J. A., Begleiter, H., Functional magnetic resonance imaging of brain activity in the visual oddball task. *Brain Res Cogn Brain Res*, **14**(3): 347-56, 2002.
 29. Clark, V.P., Fannon, S., Lai, S., Benson, R., Bauer, L., Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *J Neurophysiol*, **83**(5): 3133-9. 2000.
 30. Gur, R.C., Turetsky, B. I., Loughhead, J., Waxman, J., Snyder, W., Ragland, J. D., Elliott, M. A., Bilker, W. B., Arnold, S. E., Gur, R. E., Hemodynamic responses in neural circuitries for detection of visual target and novelty: An event-related fMRI study. *Hum Brain Mapp*, **28**(4): 263-74,2007.
 31. Kiehl, K.A., Laurens, K. R., Duty, T. L., Forster, B. B., Liddle, P. F., Neural sources involved in auditory target detection and novelty processing: an event-related fMRI study. *Psychophysiology*, 2001. **38**(1): 133-42.
 32. Kiehl, K.A., Stevens, M. C., Laurens, K. R., Pearlson, G., Calhoun, V. D., Liddle, P. F., An adaptive reflexive processing model of neurocognitive function: supporting evidence from a large scale (n = 100) fMRI study of an auditory oddball task. *Neuroimage*, **25**(3): 899-915. 2005.
 33. McCarthy, G., Luby, M., Gore, J., Goldman-Rakic, P., Infrequent events transiently activate human prefrontal and parietal cortex as measured by functional MRI. *J Neurophysiol*, **77**(3): 1630-4,1997.

34. Stevens, A.A., Skudlarski, P., Gatenby, J. C., Gore, J. C., Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magn Reson Imaging*, **18**(5): 495-502, 2000.
35. Gatley, S.J., Pan, D., Chen, R., Chaturvedi, G., Ding, Y. S., Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*, **58**(12): 231-9. 1996.
36. Aron, A.R., R.A. Poldrack, The cognitive neuroscience of response inhibition: relevance for genetic research in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry*, **57**(11): 1285-92, 2005.
37. Bymaster, F.P., Katner, J.S., Nelson, D.L., Hemrick-Luecke, S.K., Threlkeld, P.G., Heiligenstein, J.H., Morin, S.M., Gehlert, D.R., Perry, K.W., 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.
38. Bolden-Watson, C., E. Richelson., Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci*, **52**(12): 1023-9. 1993.
39. Vallone, D., R. Picetti., E. Borrelli., Structure and function of dopamine receptors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **24**(1): 125-132, 2000.
40. Singh-Curry, V., M. Husain, The functional role of the inferior parietal lobe in the dorsal and ventral stream dichotomy. *Neuropsychologia*, **47**(6): 1434-48, 2009.
41. Barry, R.J., Clarke, A. R., McCarthy, R., Selikowitz, M., Brown, C. R., Heaven, P. C., Event-related potentials in adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: an investigation using an inter-modal auditory/visual oddball task. *Int J Psychophysiol*, **71**(2): 124-31, 2009.
42. Bernat, E., H. Shevrin., M. Snodgrass., Subliminal visual oddball stimuli evoke a P300 component. *Clin Neurophysiol*, **112**(1): 159-71, 2001.
43. Guntekin, B., E. Saatci., G. Yener., Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res*, **1235**: 109-16, 2008.
44. Houlihan, M.E., W.S. Pritchard., J.H. Robinson., Faster P300 latency after smoking in visual but not auditory oddball tasks. *Psychopharmacology (Berl)*, **123**(3): 231-8. 1996.
45. Kayser, J., C.E. Tenke., G.E. Bruder., Dissociation of brain ERP topographies for tonal and phonetic oddball tasks. *Psychophysiology*, **35**(5): 576-90, 1998.
46. Paller, K.A., McCarthy, G., Roessler, E., Allison, T., Wood, C. C., Potentials

- evoked in human and monkey medial temporal lobe during auditory and visual oddball paradigms. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, **84**(3): 269-79, 1992.
47. Struber, D., J. Polich., P300 and slow wave from oddball and single-stimulus visual tasks: inter-stimulus interval effects. *Int J Psychophysiol*, **45**(3): 187-96, 2002.
 48. Wang, W., J. Schoenen., M. Timsit-Berthier., Cognitive functions in migraine without aura between attacks: a psychophysiological approach using the “oddball” paradigm. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, **25**(1): 3-11, 1995.
 49. Cope, M., Delpy, D. T. Reynolds, E. O., Wray, S., Wyatt, J., van der Zee, P., Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv Exp Med Biol*, **222**: 183-9, 1988.
 50. Maki, A., Yamashita, Y., Ito, Y., Watanabe, E., Mayanagi, Y., Koizumi, H., Spatial and temporal analysis of human motor activity using noninvasive NIR topography. *Med Phys*, **22**(12): 1997-2005, 1995.
 51. Meltzer, J.A., Postman-Caucheteux, W. A., McArdle, J. J., Braun, A. R., Strategies for longitudinal neuroimaging studies of overt language production. *Neuroimage*, **47**(2): 745-55, 2009.
 52. Schroeter, M.L., Zysset, S., Wahl, M., von Cramon, D. Y., Prefrontal activation due to Stroop interference increases during development--an event-related fNIRS study. *Neuroimage*, **23**(4): 1317-25, 2004.
 53. Garavan, H., Ross, T.J., Stein, E.A., Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **96**(14): 8301-6, 1999.
 54. Rubia, K., Smith, A.B., Brammer, M.J., Taylor, E., Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection. *Neuroimage*, **20**(1): 351-8, 2003.
 55. Herrmann, M.J., Plichta, M.M., Ehlis, A.C., Fallgatter, A.J., Optical topography during a Go-NoGo task assessed with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Behav Brain Res*, **160**(1): 135-40, 2005.
 56. Herrmann, M.J., Ehlis, A.C., Fallgatter, A.J., Bilaterally reduced frontal activation during a verbal fluency task in depressed patients as measured by near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **16**(2): 170-5, 2004.
 57. Liddle, P.F., Kiehl, K.A., Smith, A.M., Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp*, **12**(2): 100-9, 2001.

58. Tsuzuki, D., Jurcak, V., Singh, A.K., Okamoto, M., Watanabe, E., Dan, I., Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage*, **34**(4): 1506-18, 2007.
59. 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*, **85 Pt 1**: 92-103, 2014.
60. Brett, M., Johnsrude, I.S., Owen, A.M., Owen, The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*, **3**(3): 243-9, 2002.
61. Shattuck, D.W., Mirza, M., Adisetiyo, V., Hojatkashani, C., Salamon, G., Narr, K.L., Poldrack, R.A., Bilder, R.M., Toga, A.W., Construction of a 3D probabilistic atlas of human cortical structures. *Neuroimage*, **39**(3): 1064-80, 2008.
62. Rorden, C., M. Brett., Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol*, **12**(4): 191-200, 2000.
63. Katagiri, A., Dan, I., Tuzuki, D., Okamoto, M., Yokose, N., Igarashi, K., Hoshino, T., Fujiwara, T., Katayama, Y., Yamaguchi, Y., Mapping of optical pathlength of human adult head at multi-wavelengths in near infrared spectroscopy. *Adv Exp Med Biol*, **662**: 205-12, 2010.
64. Riccio, C.A., Reynolds, C. R., Lowe, P., Moore, J. J., The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? *Arch Clin Neuropsychol*, **17**(3): 235-72. 2002.
65. Riccio, C.A., Waldrop, J. J., Reynolds, C. R., Lowe, P., Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **13**(3): 326-35, 2001.
66. Tamm, L., V. Menon., A.L. Reiss., Parietal attentional system aberrations during target detection in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. *Am J Psychiatry*, **163**(6): 1033-43, 2006.
67. Arnsten, A.F., B.M. Li., Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry*, **57**(11): 1377-84, 2005.
68. Volkow, N.D., Wang, G. J., Ma, Y., Fowler, J. S., Wong, C., Ding, Y. S., Hitzemann, R., Swanson, J. M., Kalivas, P., Activation of orbital and medial prefrontal cortex by methylphenidate in cocaine-addicted subjects but not in controls: relevance to addiction. *J Neurosci*, **25**(15): 3932-9, 2005.