

氏名	ながしま まきこ 長嶋 雅子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 706号
学位授与年月日	平成 27年 8月 24日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	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—光トポグラフィを用いた検討—
論文審査委員	(委員長) 教授 岡島 美朗 (委員) 教授 稲垣 諭 准教授 興水 崇鏡

論文内容の要旨

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 服用後に活性化した。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 (Noradrenaline; 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を用いた。左右 22 チャンネル (Ch) のプローブを使用した。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 研究成果

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 は青斑核と、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 の脳機能学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。

論文審査の結果の要旨

本論文は、注意欠如/多動性障害（ADHD）患者の注意機能障害に対し、治療薬であるアトモキセチン（ATX）による治療効果を、機能的近赤外分光分析法（fNIRS）をもって検討した研究の報告である。

先行研究において、定型発達児では注意機能課題遂行時に右前頭前野および右頭頂葉に活性上昇が認められるが、ADHD 児にはそれが見られない。治療薬であるメチルフェニデート（MPH）服用下では右前頭前野の活性上昇は見られるが、右頭頂葉では認められない。そこで、本研究においては ATX 服用下で fNIRS を施行し、その薬理効果を検討している。すでに治療として ATX を服用している ADHD 患児 15 名に対し、プラセボを対照とした crossover 法により無作為二重盲検化したうえで、注意課題である oddball 課題を遂行させ、その際の行動解析、および fNIRS による脳機能の分析を行っている。結果としては fNIRS において、ATX 非服用時に比して、服用時に右前頭前野、右頭頂葉の活性上昇を認めた。これにより、fNIRS 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できる可能性があることが示された。

本研究は、fNIRS を用いて注意機能障害に対する ATX の効果を検証した世界初のものであり、すでに Neurophonics 誌に掲載されている。方法論は科学的に確立されたものであり、倫理的配慮も十分になされている。論文の論理構成は整合的で、その成果は将来臨床に応用可能と期待される。すでに ATX を服用している患児のみを被験者にしている点と、臨床応用に関するさらなる記述というわずかな修正をしていただいたうえで、学位を授与するに十分値する研究であると認め、合格とした。

試問の結果の要旨

プレゼンテーションでは、研究の背景、実験方法の簡潔な紹介を含めて、研究の内容を規定の時間内で提示された。脳機能を示す図を用い、結果、考察もわかりやすく説明された。質疑では、症例選択に偏りがある可能性や、行動解析と脳機能画像解析の結果の差異に関する解釈、臨床における意義について質問がなされ、いずれも明快、かつ適切に回答された。

試問における態度も礼儀正しく、申し分のないものであり、合格とした。