

2014  
Oct  
特別号

# Newsletter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

## 「ADHD 治療薬の効果を光トポグラフィ脳機能検査で可視化」

自治医科大学小児科学の門田行史講師、山形崇倫主任教授、長嶋雅子助教、学校法人中央大学研究開発機構の檀一平太教授の共同研究により、注意欠如・多動症（ADHD）への薬物治療薬の効果の違いが、脳機能イメージングを用いて世界で初めて可視化されました。この研究成果は、過去数年にわたる一連の研究の集大成です。

【1】 2012, Clinical neurophysiology 123:1147-57

【2】 2012, NeuroImage: Clinical 1:131-40

【3】 2014, Neurophotonics 1:1-15

【4】 2014, NeuroImage: Clinical 6:192-201

【5】 2014, Neurophotonics 1: 025007-1-14

HP: <http://ped-brain-lab.xii.jp/wp/>

門田講師に研究の内容と意義について伺いました。

### Q1. 開発のきっかけ？

注意欠如・多動症（Attention Deficit and Hyperactivity Disorders：ADHD）は、不注意、多動性、衝動性を中核症状とする、全人口の5%以上に発症する代表的な脳機能障害の一つです。従来のADHDの診断は、行動観察（落ち着きのなさや、不注意行動等）が中心であり、しばしば家族や主治医の主観的な判断になります。また、ADHDの第一選択治療薬である塩酸メチルフェニデート徐放薬、アトモキセチンが脳内でどのように効くか、実際に効いているか、さらに薬の選択や変更、内服量の決定等、全て行動観察をもとに評価しているのが現状です。以上の臨床学的背景から、ADHDに特徴的な脳機能変化を可視化し、診断や治療効果の客観的評価方法の開発が求められています。

このような臨床応用の背景から、我々は脳機能イメージングである光トポグラフィ検査を用いたADHDの診断、治療効果判定の有用性を検証しました。ADHD症状が関与する脳内活動の変化と、治療薬である塩酸メチルフェニデート徐放薬、アトモキセチンを服用した後の脳機能の変化を光トポグラフィ計測しました。

### Q2. 光トポグラフィについて詳しく教えてください？

光トポグラフィ（機能的赤外線分光法；fNIRS；日立メディコ製ETG-4000、千葉）とは、人体に無害な近赤外光を用いて脳血流状態の変化から脳の活動状態を計測する光イメージング技術の一つです。一方で、他の脳機能イメージング検査にfMRI（機能的核磁気共鳴画像法）、PET（陽電子放射断層撮影）もADHDの脳機能研究に用いられますが、これらに比べて光トポグラフィ装置は持ち運び可能で、座ってゲームを行いながら脳機能計測であり、fMRIやPETのように計測装置の中で、計測中に頭部を固定する必要がありません。以上の利点から、光トポグラフィの臨床応用が進み、「言語優位半球の特定」や「てんかんの発作焦点脳部位の決定」、「うつ症状の鑑別診断補助」への有効性が示され、保険収載がなされています。

### Q3. どのような研究結果が得られたのですか？

今回の実験では、6歳から14歳のADHD児約50名に、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てもらいました。さらに、別の日にプラセボ薬（薬効成分のない薬）を服用してもらいました。服用前後に、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ました(図1)。一回の計測は6分程度です。比較対照として、薬を服用していない定型発達児約50名にも同様の課題を行いました。

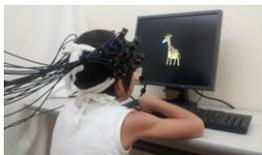


図1. 抑制ゲームと注意ゲーム中の fNIRS 計測の様子

被験者は、パソコンに出てくる動物の絵に反応してボタンを押す。  
(写真掲載について、本人と家族から同意を得ている。)

結果ですが、定型発達児の場合、行動抑制ゲーム中に右前頭前野、注意ゲーム中に右前頭前野と右頭頂葉の活動が見られました。ADHD 児の場合、服薬前、プラセボ薬服薬時とも活動は見られませんでした。一方、塩酸メチルフェニデート徐放薬服用後は、注意、行動抑制ゲーム中のどちらでも、右前頭前野の活動が強めに回復しました。アトモキセチンを服用後は、行動抑制ゲーム中には右前頭前野、注意ゲーム中には右前頭前野と右頭頂葉の活動が弱めに回復しました (図2)。

塩酸メチルフェニデート徐放薬とアトモキセチンは、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) が働くネットワークを強める働きがあるとされています。ADHD にこれらの薬が効くことから、ADHD はモノアミン低下が原因の一つとされる疾患です。我々の研究結果においても、塩酸メチルフェニデート徐放薬とアトモキセチンを内服後に ADHD の抑制機能、注意機能に関与する脳機能低下が改善していました (図2)。2つの薬の作用部位と、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) ネットワークを併せて考えると、塩酸メチルフェニデート徐放薬はドパミン系ネットワークを中心に作用し、アトモキセチン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ます。以上から、我々の fNIRS を用いた研究結果は、図2のようにドパミンは線条体-前頭前野を結ぶネットワーク、ノルアドレナリンは青斑核-頭頂葉-前頭前野を結ぶネットワークが、抑制機能や注意機能と密接に関わる事を可視化できたと考えられます。

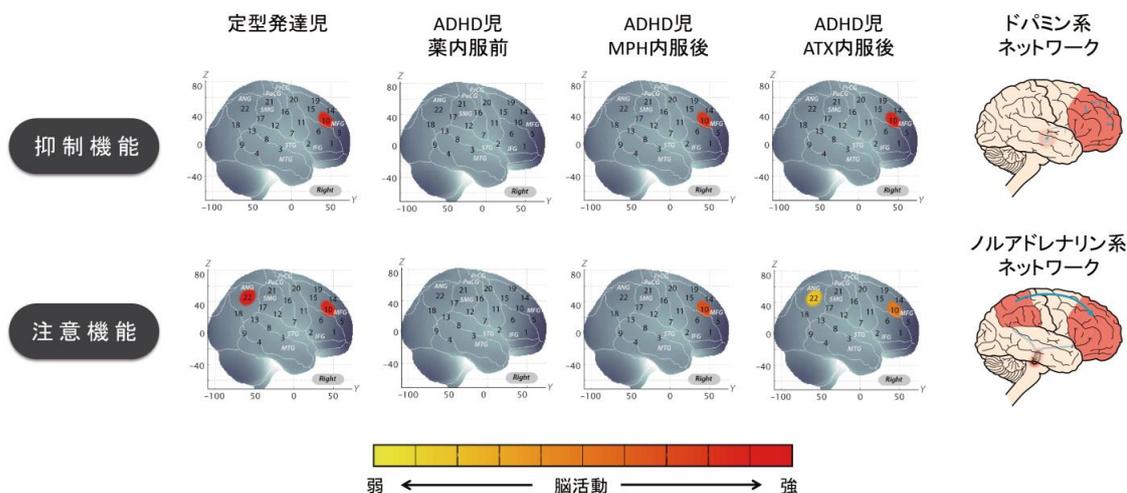


図2. 光トポグラフィ計測結果

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ました。下図の脳の図に表記されている数字は帽子の位置を示します。「10」は右前頭前野、「22」は右頭頂葉を位置します。

#### Q4. 今後の展望をお聞かせください?

このように、ADHD 児への薬物治療効果を光トポグラフィで可視化できることが分かりました。さらに、薬の種類や脳の活動内容によって、それぞれの薬特有の脳機能の回復効果があることが分かりました。今後はこの研究を進展させ、個人レベルにおいて、光トポグラフィで脳活動を参考にしながら、ADHD の症状や薬の効き目に応じて薬物治療の効果を確認する、テーラーメイド治療の開発を推進してまいります。

【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会  
自治医科大学地域医療オープン・ラボ