

[別紙 1]

論文の内容の要旨

論文題目 注意欠如多動性障害患児に対する塩酸メチルフェニデートの効果
を予測する近赤外線スペクトロスコピーを用いた
補助診断法の開発研究

指導教官 笠井 清登 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 19 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

氏名 石井 礼花

1. 研究の背景と目的

注意欠如多動性障害 (Attention deficit hyperactivity disorder; ADHD) は、小児期最も有病率の高い精神疾患であり、薬物療法を行う為の客観的指標の開発が望まれている。ADHD への薬物療法としては、中枢神経刺激薬が第一選択薬として用いられており、日本では小児 ADHD 患者への適応を取得した塩酸メチルフェニデート (Methylphenidate; MPH) の徐放製剤 (薬剤名: コンサータ) が使用できる。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みて 1 か月程度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、入眠困難、チックがおこったりと、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、ADHD に MPH を適用する際の客観的な判断基準を早急に整備し、MPH 徐放製剤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 ADHD の病態に関係していることが報告されている。また、ADHD 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。そこで、申請者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、ADHD 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 (Near infrared spectroscopy; NIRS) を用いることにした。

近年 NIRS を利用した脳機能画像検査手法が開発、発展してきている。NIRS は人体への侵襲が無く、装置の設置も容易なため、通常の臨床環境にて容易に設置、計測が可能である。これまでの研究により、精神疾患ごとの前頭葉機能異常を NIRS にて計測、比較可能なことが示されている。

試験は連続する 3 つの試験 (パート A、パート B、パート C) から構成した。

パート A ; 薬物 (プラセボを含め) 未投与の状態の測定、パート B ; プラセボと MPH 単回投与クロスオーバー試験 (2 重盲検)、パート C ; 至適用量 MPH 4 週投与による継続投与試験という構成である。主要目的は、投与前の NIRS 特徴量で薬物の継続服用後の行動、認知機能変化、医師の薬効評価を予測する可能性を検討する (パート A+パート C)、単回投与後の NIRS 特徴量変化で薬物の継続服用後の行動、認知機能変化、医師の薬効評価を予測する可能性を検討する (パート A+パート B+パート C) とした。副次的目的は、薬物を継続服用した場合の、NIRS 特徴量、行動、生活、認知機能への影響を検討する (パート A+パート C)、プラセボと実薬の単回投与が NIRS 特徴量と認知機能に与える影響について検討する (パート A+パート B) とした。

2. 研究対象と方法

DSM-IV における ADHD の 3 サブタイプのいずれかと診断されている 6? 12 歳の ADHD 児、ADHD 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。本研究は東京大学医学部の治験審査委員会、研究倫理審査委員会において承認された (受付番号 P2007009、630-5)。本試験では 6 歳から 12 歳までの被験患児を対象としたため、同意取得を患児の代諾者 (親または保護者) に、文書にて説明し試験参加への同意を文書で取得した。また患児本人にもアセント文書を用いて説明し、試験参加に対する本人のアセントを得るように努めた。

ADHD 児に対しては、MPH 投与前、MPH 単回投与 5 時間後、プラセボ投与 5 時間後、MPH 継続投与 1 ヶ月後の計 4 回 NIRS 検査を行い、において行

動評価 (ADHD-RS-J :ADHD-RS)、神経心理検査 (DAS-Naglieri Cognitive Assessment System:DN-CAS)を実施した。 、 は二重盲検法を用いた。繰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 ADHD 児と同じ時間間隔で計 4 回 NIRS 検査を実施した。継続内服後の Responder の定義としては、ADHD-RS、 DN-CAS、 Clinical Global Impression-improvement scale (CGI-I)を用いた。

被験者は前頭前野領域を覆う部位に、24 チャンネル NIRS 装置 (HITACHI ETG - 4000) のプローブを装着し、賦活課題中の脳皮質ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb] [deoxy-Hb]) を測定した。

賦活課題には抑制課題を使用した。計測時間は全体を181秒間とし、その間を課題前30秒、課題施行(SST)81秒、課題後(Post SST)70秒間の3区間に分割した。課題前後の30秒、70秒の区間は、ベースライン課題として刺激呈示として犬が呈示されるが、犬の向きをできるだけ早くボタンで押すという課題を行う。抑制課題としてはベースライン課題と同じ課題を続けるが、Stop信号がなった場合には反応を抑制するという課題である。NIRS特徴量としてSST[oxy-Hb]平均変化量、Post SST[oxy-Hb]平均変化量、[oxy-Hb]始め5秒間傾き、[oxy-Hb]重心値を用いて解析を行うこととした。

内服前のADHD児、定型発達児1回目の測定における2群間の差について前述したそれぞれのNIRS特徴量についてt検定を用いて比較検討した。

次に ADHD 患者群の内服前、MPH 継続内服後の NIRS 特徴量の変化について学習効果を考慮した解析を行うため、定型発達児の 4 回目の NIRS 信号から、1 回目の NIRS 信号を差し引いた差分波形を算出した。次に、ADHD 患児群の継続内服時から内服前の NIRS 信号を差し引いた差分波形を算出した。ADHD 患児群の継続内服 内服前の差分波形と定型発達児の 4 回目 1 回目の差分波形の NIRS 特徴量について T 検定を行った。このように学習効果を考慮して、内服前から継続内服後に有意な変化のあるチャンネルを算出した。

実薬投与時、プラセボ投与時のNIRS指標について、対応のあるt検定を用いて、有意な変化が認められるか検討した。

投与前、または実薬単回内服後との差の前頭葉機能変化で薬物の継続服用後の行動、認知機能変化、医師薬効評価の予測可能性については、DN-CAS、ADHD-RSの各スコアについて、投与試験前と継続服用後の変化量を算出した。CGIとこれら各スコアの変化量と投与試験前のNIRS指標とのSpearmanの順位相関係数を用いた相関解析を行った。またROC(Receiver Operating Characteristic)曲線の算出を行い、AUC(Area under the curve)を用いて臨床応用の妥当性について検討した。また、最も左上の座標に近いcut off値を求め、それを用いたResponderを予測する感度、特異度を求めた。AUCを用いて、それぞれの評価項目 (ADHD-R

S-J、DN-CAS、CGI-I)によって最も高い値であり、臨床応用の妥当性が高いものを選択した。なおこれらの解析における有意水準は5%としたが、それと共にFDR多重比較補正も行った。

3. 結果

ADHD 患児群においては定型発達児群と比べて、内服前の一回目の計測での [oxy-Hb] 初期 5 秒間傾きの差が、3 チャンネルにおいて有意な増加を認めた。Post SST [oxy-Hb] 平均変化量は 7 チャンネルにて有意差を認めた。

ADHD 患児群においては定型発達児と比べて、継続内服後の 4 回目の計測から内服前の一回目の計測での、SST[oxy-Hb] 平均変化量の差が、10 チャンネルにおいて有意な増加を認めた。Post SST[oxy-Hb] 平均変化量の差が、1 チャンネルにおいて有意な増加を認めた。[oxy-Hb] 初期 5 秒間傾きにおいては、2 チャンネルにおいて有意な差が認められた。

実薬内服時、プラセボ内服時の NIRS 特徴量の変化を比較したところ、実薬内服時 2 チャンネルにおいて SST[oxy-Hb] 平均値がプラセボ内服時よりも有意に増加した。Post SST [oxy-Hb] 平均値がプラセボ内服時よりも優位に増加した。はじめ 5 秒間傾きについては、Ch15 において有意にプラセボで急峻な高値となった。

内服前、実薬単回内服後の [oxy-Hb] 変化特徴量を用いた MPH 薬効予測可能性について次に述べる。CGI-I については、Channel 14 の内服前の初期 5 秒間傾きを連続変数として ROC 曲線を作成したところ、AUC は 0.70 で、カットオフ値を 0.0000025 とすると、Responder 予測の感度は 81.7%、特異度は 68.8% となった。Channel 14 の内服前 [oxy-Hb] 平均変化量を連続変数として ROC 曲線を作成したところ、AUC は 0.71 で、カットオフ値を -0.0011 とすると、Responder 予測の感度は 81.8%、特異度は 62.5% となった。Channel 8 において [oxy-Hb] 初期 5 秒間傾き傾きを連続変数とし、感度・特異度を計算し、ROC 曲線の作成を行った。AUC は 0.91 であった。カットオフ値を 0.0022 とすると、継続内服後の ADHD - RS における Responder の感度は 75%、特異度は 100% となった。なお、上記の結果における有意とは uncorrected $p < 0.05$ であった場合であり、FDR 多重比較補正を行った場合には有意とはいえなかった。

4. 考察

本研究では、次の 2 つの主要な新しい知見を認めた。

1) 内服前の ADHD 患児群の [oxy-Hb] 変化特徴量の検討において、定型発達児との有意な差を認めた。継続内服後には、内服前と比較して [oxy-Hb] 変化特徴量の検討において左右腹外側前頭皮質、また左右背外側前頭皮質にて変化が認められ、定型発達児の賦活パターンに似た傾向となった。

2) 内服前の[Oxy-Hb]変化特徴量、また内服前と実薬内服時の[Oxy-Hb]変化特徴量の差が、MPHの継続内服治療による行動指標であるADHD RS総得点改善度、また神経心理学的指標であるDN-CAS総得点の改善度、CGI-Iとの相関を認めた。Responder、Non-responderの予測に用いる有用性についてROC曲線を作成した検討を行ったところ、AUC0.70、0.91と中から高値を示しMPHの反応性の予測に有用と考えられた。

本研究で、MPH継続内服前に行った簡便で非侵襲的なNIRS検査がADHDの診断、薬物治療の効果予測に役立つ可能性を示したことにより、今後ADHD患者や家族に負担をかけないで治療選択を行うことができる可能性が示唆された。

今後は数年にわたる内服による長期予後の予測ができるような指標を開発することが課題と考えられる。