

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名 石井礼花

本研究は小児期最も有病率の高い精神疾患である注意欠如多動性障害(Attention deficit hyperactivity disorder:ADHD)への薬物療法を行う為の客観的指標の開発を目指したものである。本研究では、塩酸メチルフェニデート(Methylphenidate:MPH)継続内服の効果を予測する客観的指標開発を目指し、ADHD患児29名に対して、MPH内服前、プラセボとMPH単回投与のクロスオーバー試験、継続投与試験にて、近赤外線スペクトロスコピー(Near infrared spectroscopy:NIRS)を使用し、抑制課題遂行中の酸素化ヘモグロビン濃度の変化量を測定した。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MPH4週投与による継続投与試験という構成で行われ、下記の結果を得ている。

- 内服前のADHD患児群の [oxy-Hb]変化特徴量の検討において、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、Ch13, 14, 18の3チャンネルにおいて有意に増加をしていた(uncorrected p:0.007 to 0.038)。Post SST [oxy-Hb]平均変化量はCh2-4, Ch6-7, Ch9-10, Ch19の8チャンネル(uncorrected p:0.005 to 0.028)にて有意に増加していた。またMPH未内服群のみと定型発達児群とで内服前(パートA)の平均NIRS信号変化の比較を行った。SST [oxy-Hb]平均変化量については2チャンネルで有意に定型発達児において増加を認めた(Ch18, 20, uncorrected p=0.021-0.027)。[oxy-Hb]初期5秒間傾きについては1チャンネルで有意に未内服群において増加を認めた(Ch14, uncorrected p=0.017)。
- 2. 継続内服後には、内服前と比較して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回目の計測と内服前の一回目の計測での、SST課題 [oxy-Hb]平均変化量の差が、Ch20の1チャンネルにおいて有意な増加を認めた(uncorrected p:0.009)。Post SST課題の [oxy-Hb]平均変化量の差が、Ch3の1チャンネルにおいて有意な増加を認めた(uncorrected p: 0.021)。[oxy-Hb]初期5秒間傾きにおいては、Ch13, 14の2チャンネルにおいて有意に傾きの低下が認められた(uncorrected p:0.015 to 0.020)。
- 3. 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、また医師の薬効評価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な可能性があった。また重回帰分析を行い、他の変数の影響を考慮してもなお、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ADHD - RS総得点改善度、またCGI-Iに強く影響を与えていることを示唆した。

以上、本論文はNIRSがADHD患児に特徴的な抑制課題に対する賦活パターンを評価し、また、MPHの継続内服後の効果を予測する非侵襲的臨床検査法として有望な可能性を示唆した。本研究は児童精神科領域の臨床応用につながる生物学的指標の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。