

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

旭川医科大学研究フォーラム (2016.3) 16:45-47.

平成25・26年度「独創性のある生命科学研究」個別研究課題 25) 近赤外分光法を用いた注意欠如/多動性障害の診断補助法の確立

池上 将永

下が認められ、課題の遂行に関わる前頭前皮質の微細な機能不全が想定されている。

我々はこれまでに、近赤外分光法 (NIRS) を用いて、連続遂行課題 (continuous performance task: CPT) を遂行中の ADHD 児の前頭前皮質活動を測定し、NIRS による脳機能検査が治療薬の効果を把握するのに有用であることを示してきた²⁾。一方で、前頭前皮質活動の改善と行動指標の改善の間に明確な連関が見られないケースもあり、検査に用いる認知課題を対象者の症状や年齢に合わせて使い分ける必要性も示唆された。

そこで本研究は、ADHD の症状に関連した認知課題を複数作成し、被験者に合わせて適用することで、NIRS を用いた ADHD 診断補助法の妥当性をさらに高めることを目的とした。具体的には、持続的注意と反応抑制を要する連続遂行課題 (continuous performance task: CPT) を引き続き用い、加えて、作業記憶を検査するための n-back 課題を NIRS 検査に適合するように改変して用いた。本研究では、まず n-back 課題に関わる前頭前皮質の活動を明らかにするために、健常な大学生を対象とした測定を行った。次に、治療薬 (atomoxetine: ATX) の服薬停止前から停止後の ADHD の大学生を対象として、CPT および n-back 課題遂行中の NIRS 測定を行い、課題の適用可能性を検討した。

【方 法】

実験参加者：21-31 歳 (22.6±2.6) の大学生 15 名 (男性 8 名、女性 7 名) を対象として、n-back 課題を遂行中の前頭前皮質活動を計測した。また、ATX の服薬を停止する ADHD の大学生 1 名 (18 歳) の経過観察に合わせて、CPT および n-back 課題遂行中の前頭前皮質活動を減量・服薬停止前、停止直後、停止 6 ヶ月後の 3 回の時点で反復測定した。ADHD の大学生の実験参加には、本学小児科の荒木章子医師 (現：北海道こども心療内科氏家医院) および岡山亜貴恵医師の協力を得た。

25) 近赤外分光法を用いた注意欠如／多動性障害の診断補助法の確立

研究代表者 池上 将永

【目 的】

注意欠如／多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) は、年齢に見合わない不注意、多動性・衝動性を特徴とする神経発達障害であり、学童期の子どもの約 5%、成人の約 2.5%に見られるとされている¹⁾。ADHD では種々の実行機能課題で成績の低

課題：n-back 課題は、ランダムな順で提示される1から9までの数字を用いた作業記憶課題である。被験者は、提示された数字がn個前に提示されたものと同じと判断されたときに出来る限り素早くキーを押して反応することが求められた。n-back 課題では作業記憶負荷の異なる実験条件として1-back 条件、2-back 条件、3-back 条件を実施した。コントロール課題として、作業記憶の負荷のない0-back 条件（4が提示されたときに反応キーを押す）を行った。CPTは以前の報告²⁾と同様の方法で行った。

NIRS 計測：光トポグラフィ装置 (ETG-100、日立メディコ) を用いて行動課題遂行中の酸化ヘモグロビン (oxy-Hb) と脱酸化ヘモグロビン (deoxy-Hb) の濃度変化を計測した。計測プローブは左右の前頭部を覆うように設置し、推定される大脳皮質上の測定チャンネル位置は図1の通りであった。n-back 課題におけるNIRSデータは、3ブロック分の時系列データを加算平均したのち、実験課題期間の開始直前6秒間と課題期間終了15秒後からの6秒間のデータを用いて直線回帰によりベースラインを推定し、実験課題遂行時のHb濃度変化をチャンネルごとに算出した。健常な大学生のデータ解析についてはNIRS測定時に体動等による測定ノイズのなかった10名を対象に行った。

【結果】

行動指標：健常な大学生において、n-back 課題の正答率は、0-back 条件 (99%) および1-back 条件 (95%) に比べて、3-back 条件 (78%) で有意に低下した。2-back 条件の正答率は87%であった。ADHDの大学生の減量・服薬停止前では、0-back、1-back、2-back 条件で健常な大学生と同等かそれ以上の正答率 (すべて100%) を示したが、3-back 条件では66%とやや低かった。服薬中止直後および6ヶ月後の測定では3-back 条件で正答率が50%となり、服薬停止以降に正答率が低下する傾向が見られた。一方、CPTの遂行成績は3回の測定で変化はなく、服薬停止後も高く維持されていた。

NIRS データ：健常な大学生では、2-back 条件では24の測定チャンネルのうち21チャンネルで有意なoxy-Hb量の増加が認められ、前頭前皮質の広い範囲で課題遂行に伴う賦活が生じていた。3-back 条件ではCH20 (右腹外側部) とCH24 (右前頭極) でoxy-Hb量の有

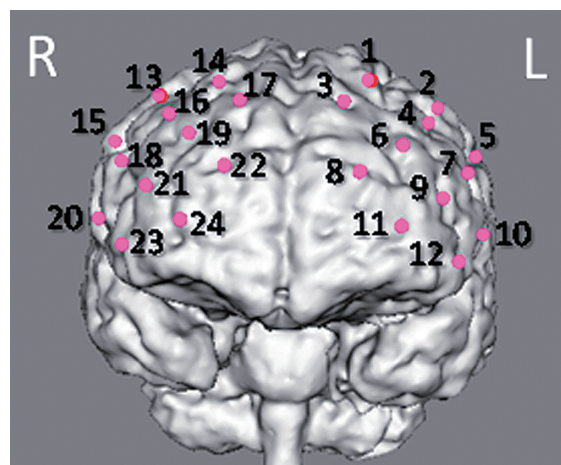


図1 NIRSチャンネルの大脳皮質上の推定位置。数字は測定チャンネルを表す。

意な増加が認められた。1-back 条件では有意な増加は認められなかった。ADHDの大学生では、減量・服薬停止前では1-back 条件において複数のチャンネル (CH7、9、10、16、19、21) でoxy-Hb量の増加が観察されたが、服薬停止後2回の測定ではoxy-Hb量の増加は見られなくなった。また減量・服薬停止前にはCPT遂行に伴い左右の背外側部から前頭極 (CH9、11、CH21、24) にかけてoxy-Hb量の増加が観察されていたが、服薬停止後2回の測定では増加が見られなかった。

【考察】

我々のこれまでの研究から、NIRSを用いたADHD診断補助の有用性が示唆されている²⁾。しかしながら、これまでは持続的注意の課題のみを用いた検討であったため、本研究では作業記憶課題であるn-back課題を用いてさらに検討を行った。健常な大学生を対象とした結果、作業記憶負荷が中程度である2-back条件において前頭前皮質の最も広範囲な賦活が認められ、作業記憶負荷の高い3-back条件では賦活範囲が限定されるというパターンが得られた。課題難易度の上昇によって賦活の程度や範囲が減少する理由は現時点では明確ではないが、前頭前皮質の賦活検査として用いる場合、2-back条件が適当であることが示唆された。

続いて、NIRSを用いたADHD診断補助法の妥当性を検討するために、n-back課題およびCPTを用いて、ATXの減量・服薬停止直前から停止後のADHD大学生の経過観察に合わせてNIRS測定を行った。服薬停止前には、作業記憶負荷の高い3-back条件を除いて健常

な大学生と同程度の遂行結果を保っており、CPT および n-back 課題 (1-back 条件) の遂行中には複数のチャンネルで oxy-Hb 量の増加が観察された。しかし、服薬停止直後および停止 6 ヶ月後では、n-back 課題の遂行成績の低下に加えて、CPT・n-back 課題のいずれにおいても oxy-Hb 量の増加が観察されず、服薬時とは異なる結果となった。このことは、NIRS による前頭前皮質活動のモニタリングが、治療薬の服薬や停止の効果を把握するのに有用であることを示唆している。

我々が従来用いてきた CPT は、主として持続的注意を要求する課題であり、ADHD の不注意や衝動性に対応していた。ただし課題の難易度の問題から、被験者の年齢が上昇するにつれ、天井効果によって ADHD 群と定型発達群を弁別するのが難しくなるという問題点もあった。今回新たに用いた n-back 課題は、持続的注意に加えて作業記憶の更新 (updating) を要求する課題であり、作業記憶負荷を変えることによって難易度を調節することも比較的容易である。今回のケースのように、CPT では行動的な問題が明らかにならない場合でも、n-back 課題では問題を検出できる可能性がある。NIRS を用いた ADHD 診断補助法の妥当性を高め確立していくためには、被験者の年齢や行動的な特徴によって課題を使い分けることが重要であることが示唆された。

【文 献】

- 1) American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. (DSM-5) . Washington, DC: American Psychiatric Association ; 2013.
- 2) Araki A, Ikegami M, Okayama A, Matsumoto N, Takahashi S, Azuma H, Takahashi M. Improved prefrontal activity in AD/HD children treated with atomoxetine: a NIRS study. Brain & Development 2015 ; 37 : 76-87.