ADHD 児童の前頭前野活動に及ぼすアトモキシチンの効果

— 近赤外分光法 (NIRS) を用いた検討 —
 ○池上將永・荒木章子 (非会員)・高橋雅治
 (旭川医科大学医学部)

キーワード: 注意欠如・多動性障害, アトモキシチン, 前頭前野

Prefrontal hemodynamic activity in ADHD children treated with atomoxetine: A near-infrared spectroscopy study

Masanaga IKEGAMI, Akiko ARAKI and Masaharu TAKAHASHI

(Faculty of Medicine, Asahikawa Medical Univ.)

Key Words: attention-deficit/hyperactivity disorder, atomoxetine, prefrontal cortex

目 的

注意欠如・多動性障害 (attention-deficit/hyperactivity disorder; ADHD) は, 不注意・多動性・衝動性を中核症状とする発達障害であり, 持続的注意や反応抑制を中心とした前頭葉機能との関連が推測されている。ADHD の治療には主に中枢刺激薬であるメチルフェニデート (methylphenidate; MPH) が用いられ, 行動評価に加えて EEG や fMRI を用いた脳機能計測により投薬の効果が検証されてきた。また最近では近赤外分光法 (near-infrared spectroscopy; NIRS) を用いた投薬効果の評価も報告されている (池上ら, 2007; Monden et al., 2011)。

一方, 非中枢刺激薬であるアトモキシチン (atomoxetine; ATX) の前頭前野活動に及ぼす効果については, 現在のところ報告は少数である。ATX は MPH と比べて有意な行動症状の改善が認められるまでに時間を要するため (Dickson et al., 2011), 行動評価に加えて脳機能計測による評価が投薬効果の判定に寄与すると考えられる。

そこで本研究では, NIRS を用いて ADHD 児童の前頭前野活動に及ぼす ATX の効果について検討した。行動課題には, 持続的注意と反応抑制を要する課題である連続遂行課題 (continuous performance task; CPT) を用い, 投薬治療前後における課題遂行中の前頭前野の血流動態反応, 行動評価尺度 (ADHD-RS) および CPT 遂行成績の変化を検証した。

方 法

実験参加者 旭川医科大学小児科外来通院中で, DSM-IV-TR に拠って診断された ADHD 児童 13 名 (男児 7 名, 女児 6 名, 平均年齢 9.6 歳) を対象として行った。実施に先立ち, 児童と保護者に検査の趣旨を説明し承諾を得た。ATX による治療開始前 (治療前条件) および治療開始後 6 ヶ月以上経過した時点 (治療後条件) の 2 回の検査を行った。ATX の平均維持量は 1.6mg/kg であった。
課題 警告刺激の直後に現れる標的刺激に対して反応を求める CPT-AX を用いた。刺激には 0 から 9 までの数字を用い, ディスプレイ中央にランダムな順で呈示した。刺激呈示時間は 200ms, 刺激開始間隔は 1000ms であった。被験児は警告刺激である “1” の直後に標的刺激 “9” が出現した場合, 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。

手続き 実験は 300 試行から構成され, 60 試行ずつの 5 ブロックに分割されて実施された。1 ブロックに要する時間は 60 秒であった。各ブロックの間には 30 秒間の安静期間を設け, NIRS 計測におけるベースラインとした。課題遂行成績は全 300 試行を通して分析し, ヒット率, ヒット反応時間, および警告刺激直後の非標的刺激に対する誤反応 (false alarm; FA) の生起率を算出した。

NIRS 計測 光トポグラフィ装置 (ETG-100, 日立メディコ) を用いて課題遂行中の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) と脱酸素化ヘモグロビン (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た。5 ブロック分の時系列データを加算平均したのち, 課題期間の開始直前 6 秒間と課題期間終了 12 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, 課題遂行時の Hb 濃度変化をチャンネルごとに算出した。

結 果

行動指標 ADHD-RS 得点は治療後条件で有意に低下した。一方, CPT におけるヒット率, 反応時間, FA 生起率に関して, 治療前後で有意な差は認められなかった (Table 1)。

NIRS データ 課題期間における oxy-Hb の濃度変化について, 治療前条件と治療後条件を比較した結果, 治療前条件では安静時ベースラインと比べて oxy-Hb 量の有意な変化は認められなかった。対照的に, 治療後条件では左右の前頭前野背外側部 (CH9, CH21) で oxy-Hb 量の有意な増加が認められた。また, 治療後条件における左背外側部・腹外側部 (CH8-9, CH12) および右背外側部 (CH21-22) の oxy-Hb 量は, 治療前条件よりも有意に大きかった (Fig. 1)。

Table 1 Behavioral performance and ADHD-RS-IV-J scores.

Condition	Continuous performance task			ADHD-RS-IV-J total score
	Hit (%)	RT for hit (ms)	False alarm (%)	
pre-ATX	91.79 ± 10.24	390.93 ± 78.17	8.21 ± 16.59	35.15 ± 6.78**
post-ATX	92.82 ± 10.70	378.24 ± 109.22	6.67 ± 10.18	19.77 ± 5.75

Values are given as means ± standard deviation. **p < 0.01.

Fig. 1 課題期間における oxy-Hb 量の平均値

考 察

先行研究と一致して, 6 ヶ月以上の ATX 内服によって ADHD-RS 得点は有意に改善された。一方, 本研究では CPT を短時間のブロックに分割して実施したため, 遂行が比較的容易であり, 治療前後における CPT 遂行成績に有意な差は認められなかった。NIRS 計測の結果, ATX 治療後では課題遂行に伴う前頭前野背外側部の有意な活動が認められ, 治療による前頭前野機能の改善が示唆された。ATX による行動症状の改善は漸進的であるため (Dickson et al., 2011), NIRS による前頭前野機能の測定を合わせて行うことは ATX の投薬効果を評価する際に有用であると考えられる。