

※ 記者会見は6月30日に終了いたしました。本資料は、その際に配布した資料です。

平成27年7月1日
学校法人自治医科大学・学校法人中央大学

子どもらしさ？それとも、ADHD 症状？

—個人レベルの脳機能検査でADHD症状：「落ち着きがない・
待てない」の可視化に成功！—

○研究担当者：自治医科大学医学部小児科学教室 講師 門田行史 助教 長嶋雅子
教授 山形崇倫
中央大学理工学部人間総合理工学科・研究開発機構 教授 檀一平太

研究成果のポイント

- 注意欠如・多動症（ADHD）児童の多動性・衝動性を、個人のレベルで、光トポグラフィ（fNIRS）という無侵襲の脳機能検査を用いて可視化しました。
- 多動性・衝動性に関与する右前頭前野の活動低下を指標とし、定型発達児とADHD児とを感度・特異度80%以上で判別可能な計測系を実現しました。
- 多くの児童が持つ多動性・衝動性が、「子どもらしさ」なのか「症状」なのかを可視化することで、症状の気づきや病態理解を促し、適切な治療をサポートします。

<概要>

自治医科大学（門田、長嶋、山形）、中央大学（檀）らの共同研究グループは、光を用いた無侵襲の脳機能イメージング法である光トポグラフィを利用して、注意欠如・多動症（ADHD）の中心症状（落ち着きがない・待てない）を個人レベルで可視化することに成功しました。

定型発達児がもつ多動・衝動性は、「子供らしさ」と表現されますが、ADHD においては「病的な症状」に分類されます。従来の ADHD 診断と治療効果の検討は行動観察が中心であり、しばしば「子どもらしさ」と「症状」の判別が困難でした。その結果として、「気づきのおくれ」につながり、学習の遅れや引きこもりなど、さらなる問題を生じる可能性が高まってしまいます。このため、ADHD の症状を判別するための客観的な手法が求められてきました。

今回の実験では、6歳から14歳の ADHD 児30名・定型発達児30名に、行動抑制ゲーム（Go/Nogo 課題）をしていただきました。これは「落ち着きがない、待てない」という ADHD の症状を計るのに適した課題です。ゲームの長さは約6分間です。この際に、行動抑制ゲーム施行中の脳活動変化を、光トポグラフィ（日立メディコ・ETG4000）によって計測しました。この検査の結果、定型発達児の右前頭前野で脳活動の上昇がみられましたが、ADHD 児ではみられませんでした。右

研究の詳細については下記ウェブサイトにてご覧いただけます。
<http://ped-brain-lab.xii.jp/wp/>（自治医科大学） <http://brain-lab.jp>（中央大学）

※ 記者会見は6月30日に終了いたしました。本資料は、その際に配布した資料です。

平成27年7月1日
学校法人自治医科大学・学校法人中央大学

前頭前野は、行動抑制機能に最も関与するといわれる領域です。そこで、脳活動変化を反映する酸素化ヘモグロビン値に「基準値」を設定したところ、ADHD児を感度・特異度ともに80%以上という高い精度で判別できることを確認しました。感度80%とは、10人のADHD児がいたとしたら、その内8人を見逃さずに検出できるという意味です。特異度80%とは、ADHDでない児童が10人いた場合、そのうち8人をADHDでないと判別できるという意味です。

このように、今回、我々はADHD児の多動・衝動性に関わる症状を非侵襲的で簡便な方法で可視化する客観的な方法を見出しました。今後はこの計測システムをより使いやすいものにするともに、実際の診断での使用できるかどうかを慎重に判断するために、より大規模な調査をおこなってまいります。

なお、本研究内容は、オランダのエルゼビア社の臨床脳神経科学専門誌、*NeuroImage: Clinical* 誌に掲載されます。

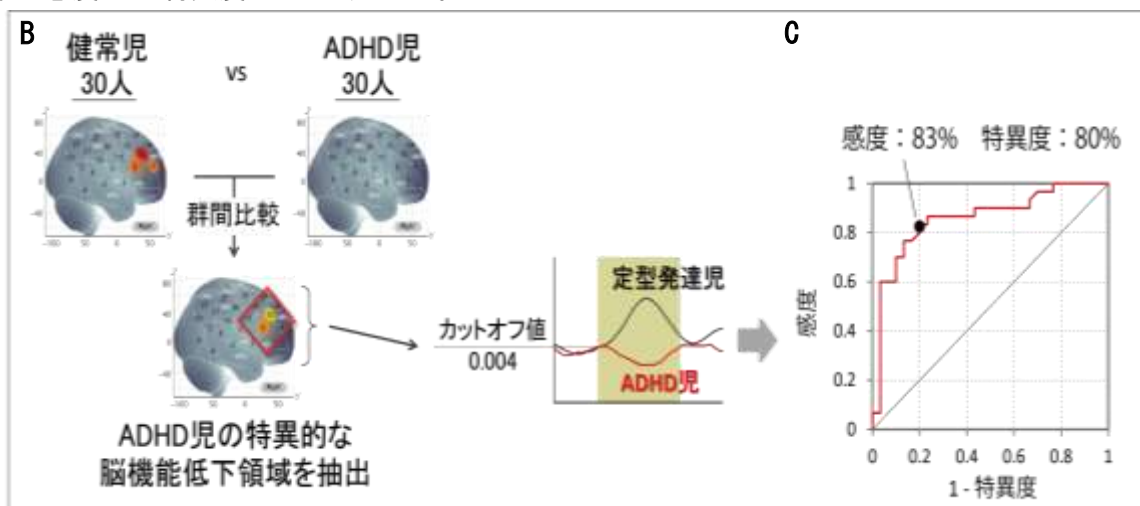
〈研究概要図〉

A 計測風景：注意欠如・多動症の症状である、〈行動抑制〉の低下が脳内でどのように起きているか、症状に関連するゲーム中に光トポグラフィ計測をしました。



B 集団計測結果：光トポグラフィを用いて行動抑制ゲーム中に活動した脳活動部位を可視化しました。定型発達児とADHD児における脳機能活動を部位ごとに集団解析を用いて比較すると、定型発達児では活動が変化するがADHD児では変化が見られなかった部位(2つのチャンネル)が、右前頭前野に位置することを確認しました。

C 個人計測結果：右前頭前野の2つのチャンネルの脳活動変化(酸素化ヘモグロビン濃度)に基準値を設定し、活動変化がどちらでも基準値以下ならばADHDとした場合に、定型発達児との判別率が感度83%・特異度80%となりました。



研究の詳細については下記ウェブサイトにてご覧いただけます。
<http://ped-brain-lab.xii.jp/wp/> (自治医科大学) <http://brain-lab.jp> (中央大学)

※ 記者会見は6月30日に終了いたしました。本資料は、その際に配布した資料です。

平成27年7月1日
学校法人自治医科大学・学校法人中央大学

〈研究の背景〉

3-4歳の健常児がもつ多動・衝動性は、「子供らしさ」と表現されますが、注意欠如・多動症(Attention Deficit and Hyperactivity Disorders : ADHD)においては、4歳以降に「年齢不相応な多動・衝動性」が顕在化します。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となり、子どもらしさと病的症状の判別が困難でした。その結果として、「気づきのおくれ」につながり、学習の遅れや引きこもりなど、さらなる問題を生じる可能性が高まってまいります。以上の臨床学的背景から、小学校就学前後の早期に適切な支援を可能とする、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。

そこで我々は、最新の脳機能イメージング検査である光トポグラフィ(機能的赤外線分光法; fNIRS; 日立メディコ製 ETG-4000)を使用しました。光トポグラフィとは、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。ADHD児の脳機能研究にはfMRI(機能的核磁気共鳴画像法)やPET(陽電子放射断層撮影)といった他の脳機能イメージング検査法も用いられますが、これらに比べて光トポグラフィは簡便性、可動性、低拘束性等の点で優れています。たとえば、光トポグラフィ装置は持ち運び可能で、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。さらに、患者さんが座ってゲームを行いながらでも脳機能計測が可能です。このような利点から、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。

今回の発表に先立ち、昨年度に我々は、ADHD児童への薬物治療効果についてfNIRSを用いて可視化し報告しました(2014年9月24日記者会見;日本経済新聞・日刊工業新聞・下野新聞に掲載されました)。ADHD児童が治療薬を服用した後に右前頭前野における脳活動の回復がみられました。右前頭前野は、行動抑制機能に最も関与するといわれる領域です。

しかしながら、これまでの結果は集団レベルの解析に留まり、患者・家族の支援を目的とした場合に個人レベルでADHD児童と定型発達児を弁別する指標が必要でした。そこで我々は、今までの成果を発展させ、光トポグラフィで脳活動を参考にしながら、ADHDの中心症状(落ち着きがない・待てない)を個人レベルで診断するための方法を検討しました。

〈研究の内容〉

本研究では、ADHDを発症した6歳から14歳の児童約30名と定型発達児30名に行動抑制ゲーム(Go/Nogo課題)をしていただきました。このゲームは、ADHD症状である、「待てずに反射的に行動してしまう(衝動性)」と、「落ち着きがない(多動性)」という【行動抑制の低下】を反映するゲームです。Go/Nogo課題のGoとは、パソコンのモニターに指定された動物が出てきた場合に、キーボードにあるボタンを「押す=Go」という行動を意味します。一方、Nogoとは「押してはならない=Nogo」という行動の抑制を意味します。ゲームの長さは約6分間です。この際に、行動抑制ゲー

※ 記者会見は 6 月 30 日に終了いたしました。本資料は、その際に配布した資料です。

平成 27 年 7 月 1 日
学校法人自治医科大学・学校法人中央大学

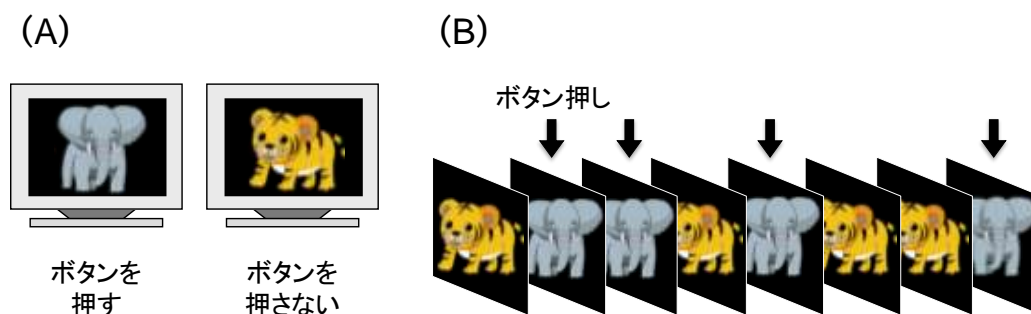
ム施行中の脳活動変化を、光トポグラフィ(日立メディコ・ETG4000)によって計測しました(図 1,2)。

図 1 fNIRS 計測風景(写真掲載について、本人と家族から同意を得ている。)



説明: 光トポグラフィ検査用の帽子をかぶってもらい、パソコンモニター画面に現れる動物の絵に反応し、キーボードにあるボタンを押してもらうように教示しました。

図2 光トポグラフィ検査中に行う行動抑制ゲーム(Go/Nogo 課題)



(A) パソコン画面にゾウがでてきたらボタンを押し、トラがでてきたら押さないように教示します。
(B) ゲームの最中には、次々にトラかゾウのどちらかがでてくる。この課題では、抑制機能を評価することができます。

結果、図3のように定型発達児では右側の前頭前野が活動していました。一方、ADHD 児では脳の活動が見られませんでした。右前頭前野は、行動抑制機能に最も関与するといわれる領域です。そこで、脳活動変化を反映する酸素化ヘモグロビン値に「基準値＝カットオフ値」を設定しました。「基準値」はほとんどの病気の診断や治療に用いられています。例えば、糖尿病の診断や経過をみるために使われる「血糖値の基準値」も同じです。

その結果、症状や問診で診断した ADHD 児 30 名と定型発達児 30 名において、感度・特異度ともに 80%以上という高い精度で判別できる基準値(カットオフ値=0.004)を見つけることができました。感度 80%とは、10 人の ADHD 児がいたとしたら、その内 8 人を見逃さずに検出できるという意味です。特異度 80%とは、ADHD でない児童が 10 人いた場合、そのうち 2 人を間違っ

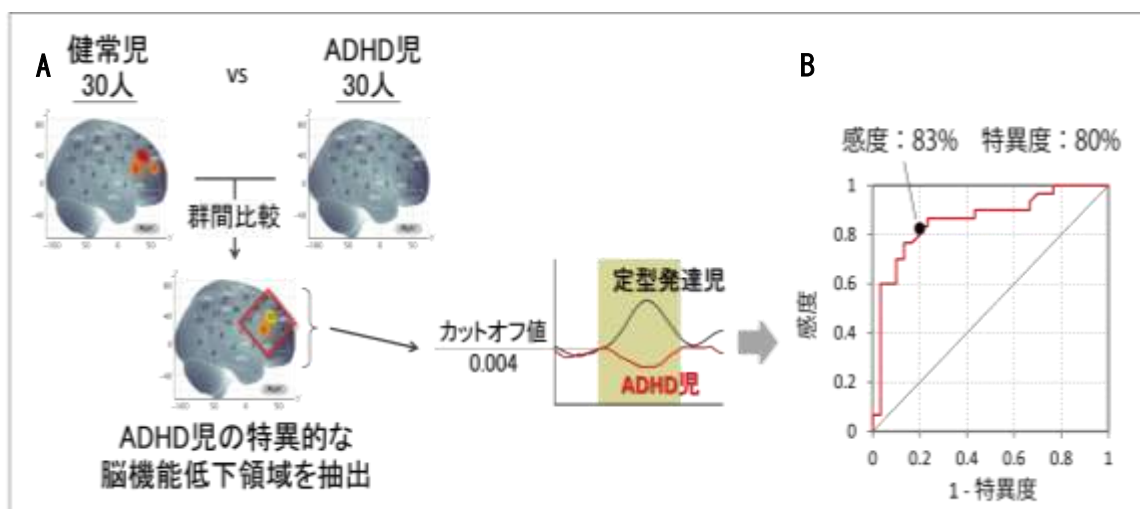
研究の詳細については下記ウェブサイトにてご覧いただけます。
<http://ped-brain-lab.xii.jp/wp/> (自治医科大学) <http://brain-lab.jp> (中央大学)

※ 記者会見は6月30日に終了いたしました。本資料は、その際に配布した資料です。

平成27年7月1日
学校法人自治医科大学・学校法人中央大学

判断してしまうものの、残りの8人をADHDでないという意図です。感度、特異度ともに100%となるのが理想的ですが、実際にはそのような診断法はありません。感度、特異度80%以上という数字は完璧ではありませんが、発達障害の補助的な診断法としては十分に有用な精度と期待できるでしょう。

図3 fNIRSを用いた個人レベルの脳機能計測結果



A 集団計測結果：光トポグラフィを用いて行動抑制ゲーム中に活動した脳活動部位を可視化しました。定型発達児とADHD児における脳機能活動を部位ごとに集団解析を用いて比較すると、定型発達児では活動が変化するがADHD児では変化が見られなかった部位(2つのチャンネル)が、右前頭前野に位置することを確認しました。

B 個人計測結果：右前頭前野の2つのチャンネルの脳活動変化(酸素化ヘモグロビン濃度)に基準値を設定し、活動変化がどちらでも基準値以下ならばADHDとした場合に、定型発達児との判別率が感度83%・特異度80%となりました。

〈今後の展開と展望〉

今回我々は、就学前後のADHD学童に対して低離脱率で適用できること、および、ADHDの中心症状である抑制機能障害を個人レベルで可視化できること、すなわち、「子どもらしさ」と「症状」を判別するために有用な指標が得られる方法を開発しました。脳機能イメージングによる個人レベルの診断は、小児科領域では初めての報告となります。

一方で、脳機能イメージングをもちいた診断は完璧ではないと考えております。他の病気と同じように、症状の詳細な観察、他の認知機能検査を含め総合的に診断を進めてゆく必要があります。そこで、現在自治医科大学附属病院とちぎ子ども医療センターでは、子ども達の行動観察に加えて、試験的に本計測システムの結果に基づいて患者・家族へ診断

研究の詳細については下記ウェブサイトにてご覧いただけます。
<http://ped-brain-lab.xii.jp/wp/> (自治医科大学) <http://brain-lab.jp> (中央大学)

※ 記者会見は6月30日に終了いたしました。本資料は、その際に配布した資料です。

平成27年7月1日
学校法人自治医科大学・学校法人中央大学

に関する助言しております。今後はこの計測システムをより使いやすいものにするともに、診断支援が子どもと家族、教育関係者に発達障害の病態理解を促し、ひとりひとりの子どもに適した最適な生育環境や治療を提供するために実際の診断での使用できるかどうかを慎重に判断するために、より大規模な調査をおこなってまいります。

〈謝辞〉

本研究は、科学研究費若手B(24791083、24791085)、挑戦的萌芽研究(25670625)、基盤研究B(23390354、25282243)、基盤研究C(24500480)の支援を一部受けて行われました。研究で使用したゲーム課題の作成につきまして、Illpop (http://illpop.com/animal_top01.htm)様のイラスト使用許可に感謝申し上げます。

Individual classification of ADHD children by right prefrontal hemodynamic responses during a go/no-go task as assessed by fNIRS

(脳機能バイオマーカーを用いた ADHD 診断支援システムの社会実装—抑制機能課題である Go/Nogo 遂行中に機能的近赤外分光法を用いて—)

著者: 門田行史^{1*}、檀一平太^{2,4}、長嶋雅子¹、檀はるか^{2,4}、宇賀美奈子^{2,4}、池田尚広¹、續木大介⁴、久徳康史⁴、郡司勇治⁵、平野大輔⁶、谷口敬道⁶、下泉秀夫⁵、渡辺英寿²、山形崇倫¹

¹ 自治医科大学医学部小児科学講座

² 自治医科大学医学部脳神経外科学講座

³ 自治医科大学医学部先端医療技術開発センター脳機能研究部門

⁴ 中央大学理工学部人間総合理工学科

⁵ 国際医療福祉大学

⁶ 国際医療福祉大学保健医療学部作業療法学科

*応答著者(門田行史)

掲載誌: NeuroImage: Clinical 電子版

※ 記者会見は6月30日に終了いたしました。本資料は、その際に配布した資料です。

平成27年7月1日
学校法人自治医科大学・学校法人中央大学

〈問い合わせ先〉

・研究に関すること

門田行史（もんでん ゆきふみ）（自治医科大学 医学部 小児科学 講師）

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1, Tel: 0285-58-7366, E-mail: mon4441977319@jichi.ac.jp

檀一平太（だん いっぺいた）（中央大学理工学部人間総合理工学科/研究開発機構 教授）

〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27, Tel: 03-3817-7272, E-mail: dan@brain-lab.jp

・広報に関すること

吉田智美（よしだ ともみ）（自治医科大学研究支援課）

〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1, Tel:0285-58-7550, E-mail: shien@jichi.ac.jp

加藤裕幹（かとう ゆうき）（中央大学研究支援室）

〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27, Tel:03-3817-1603, E-mail: k-shien@tamajs.chuo-u.ac.jp

用語の解説

・機能的近赤外分光法(functional near-infrared spectroscopy :fNIRS)、光トポグラフィ機能的、ニルス、光機能イメージング法などとも呼ばれる。近赤外光を利用し、脳神経活動によって引き起こされる局所的な大脳皮質における脳血流の変化を、血中の酸素化ヘモグロビンと脱酸素化ヘモグロビンの濃度変化を計測する方法である。他の脳機能イメージング検査法と比較して、低拘束、無侵襲、安価、装置がコンパクト、といった利点を持つ。