



発達障害児の薬物治療に関する客観的評価法：
神経生理学的手法による高次脳機能評価の有用性の検討

自治医科大学小児科学 教授
代理発表者：自治医科大学小児科学 講師

桃井 真里子
森 雅人

【スライド-1】

まず、本日は研究代表者ではなく、共同研究者の発表となりますことをお詫びいたします。

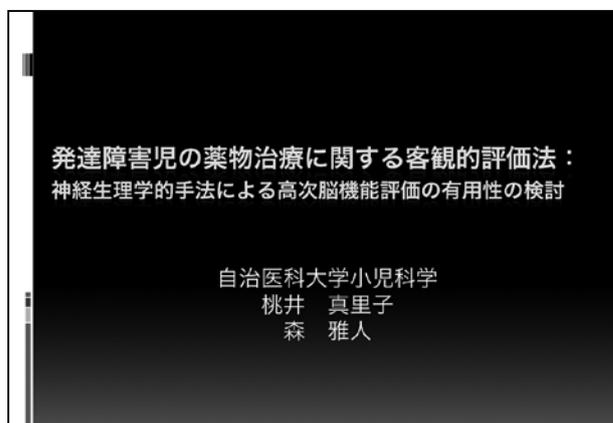
今回私達は国際共同研究で、「発達障害児の薬物治療に関する客観的評価法：神経生理学的手法による高次脳機能評価の有用性の検討」の研究を行いましたので、報告させていただきます。

【スライド-2】

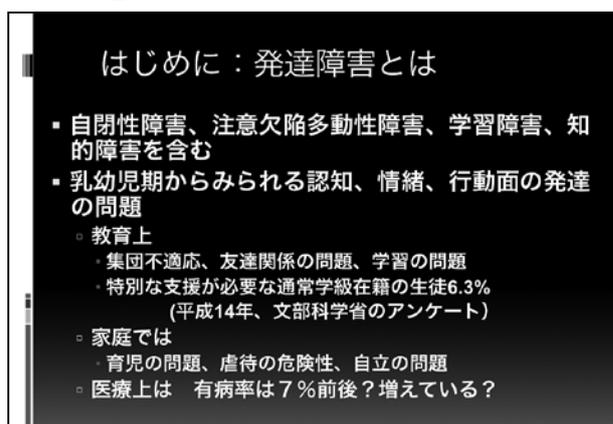
はじめに、発達障害とは、スライドに挙げましたように、自閉性障害、注意欠陥多動性障害、学習障害、知的障害を含む乳幼児期からみられる認知、情緒、行動面の発達の問題です。非常に多岐にわたる問題がありまして、特に教育の面では、集団不適合、友達とのトラブル、学習困難などの問題があります。最近の統計が無くて、平成14年のものが文部科学省のアンケートでありましたが、通常学級にいる特別な支援が必要な生徒が6.3%ということでした。それ以降増えているという報告は、文献上はあるのですが、正確なデータとしてはありません。また、家庭ではこういったことから、育児の問題とか、虐待の危険性といった問題など、非常に問題を抱えているケースが多く、そういうような方が医療現場を訪れるということが問題となります。特に医療の場での有病率は7%前後で諸外国と同じなのですが、増えているという報告が最近多くなっています。

これは疾患の認識が増えているということも関係していると思います。

スライド-1



スライド-2



【スライド-3】

医療上の問題として、大きく2つ、こちらに挙げさせていただきます。

まず、原因が非常に複雑な疾患であり、要因として遺伝性と環境要因が絡む多因子疾患ということで最近では認識されております。全世界的にも多くの候補遺伝子が検索されておりますが、ごく一部の家系に遺伝子の異常が見つかるのみで、完全な病態の把握はできておらず、不均一な病態と考えられます。

また、病態の解明のために高次脳機能の解析が、スライドに示すようなたくさんの手法を用いて研究が行われていますが、これもなかなか解明が難しいところです。前頭前野の異常であるとか、ミラーニューロンの障害であるといったような問題が提示されております。

また、医療の現場では非常に治療に困難がありまして、基本的には、早期発見、早期治療といったことで、乳幼児検診からの療育環境調整、さらにはペアレントトレーニングといった関わりが重要ではありますが、医療的には主にこのような療育に加えて、問題行動があれば対症療法として症状にあったお薬を処方するというのが現状です。

【スライド-4】

このように発達障害は、原因がまだ分かっておらず、病因、病態も一定でない不均一な状態と考えられます。

前述した多動症に対して使う治療薬（ドパミン再取り込み抑制による多動症治療薬）の薬物の効果判定については客観的に評価するのが難しく、医療現場でも未だに困難があります。これまでに、サンフランシスコで開発された神経生理学的事象関連電位を用いて認知機能の評価するという報告があり、そちらの施設と共同でアメリカの先行研究と比較し、このような患児達の認知機能、さらに薬物の治療効果を評価することを目的に、今回の研究を行いました。

【スライド-5】

具体的な方法は複雑で、時間が足りないので割愛させていただきますが、このようにコンピューターのゲームをする形でタスクをしていただき、その間の脳波を記録して、タスクに対する反応時間、判断の正確性、あるいは記録した事象関連電位脳波の解析を行い、認知、注意など

スライド-3

医療上の問題

<ul style="list-style-type: none">原因不明<ul style="list-style-type: none">遺伝性環境病態不明<ul style="list-style-type: none">高次脳機能の障害と推定機能画像 (PET, SPECT)、機能的MRI、近赤外線分光法 (NIRS)、神経生理学的検査 (事象関連電位)、神経心理学的検査などが行われているが未だ解明できない。	<ul style="list-style-type: none">根本治療がない。早期療育が中心<ul style="list-style-type: none">療育機関ペアレントトレーニング環境調整薬物療法：対症療法<ul style="list-style-type: none">多動：メチルフェニデートこだわり：SSRI興奮：リスベリドンパミンD2受容体拮抗作用、セロトニン5-HT2受容体拮抗作用
--	--

スライド-4

研究目的

- 発達障害の原因は不明であり、その病因、病態も一定ではない。
- 薬物（多動症治療薬：メチルフェニデート）の効果について客観的な評価方法がない。
 - 効果の判定が難しく、適切な量の評価ができない。
 - 内服終了の時期の決定が難しい。
- 薬物の評価方法として神経生理学的検査を施行し解析し、その有効性を検討する。
- 20名のADHD+自閉性障害児に評価を施行した。

共同研究者
Alan Gevins: San Francisco Brain Research Institute & SAM Technology
San Francisco, CA, USA
Peter Wong: University of British Columbia
Vancouver, Canada

のワーキングメモリーをインターネット経由でアメリカにデータを送って解析する、という方法をとりました。

薬の臨床的な効果の判定に、医師が改善度を判断する Clinical Global Impression Change (CGI-C)、それから先ほどの発表にもありましたが、レーティングスケールという、子どもの行動を親や教師が判断するチェックリストを用いて臨床的な評価をすると共に、神経生理学的な変化を組み合わせて検討してみました。

これらの臨床的評価のチェックリストの問題点は、評価者によって変化が出てしまって、個々の症例の経時的な変化を見るには非常に有用であるとは思われますが、個別の患者の比較にはなかなか向かないのではないかと考えます。

【スライド-6】

まず最初に臨床的スコアについてご説明いたします。

これは医師が患者さん達にお薬を使ったときにどのくらい効果があったかということです。「著明改善」、「中等度」、「軽度」、「不変」等の7段階で評価するという、非常にアバウトな評価法です。

今回の対象は約半数で「中等度改善」以上、残りの半数が「軽度改善」でした。

【スライド-7】

質問紙の結果をお示しします。

スライドのように薬物のターゲットである多動・衝動は有意に改善していました。

スライド-5

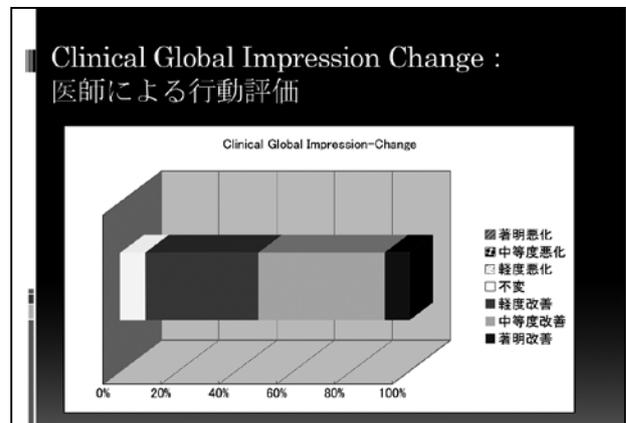
方法

- 右記テストを休薬日、内服日、練習の3回施行。
- データは匿名化した上でインターネット経由で送信し解析した。(個人情報保護)
- 解析記録に加え、薬物の効果判定として
 - 臨床的総合印象による改善度 (Clinical Global Impressions-Improvement : CGI-I)
 - ADHD-RS
 - 異常行動チェックリスト日本語版 (ABC-J)

- 12チャンネルの脳波記録を行いながらタスクを施行。
- タスクはコンピュータゲーム形式
- 反応時間、判断の正確性
- 同期性、電圧、脳波上の定常状態に戻るまでの時間などを解析
- 認知、注意などのワーキングメモリーの判定に用いられる。



スライド-6



スライド-7

各質問紙スコアの変化 (t-test)

	内服なし	内服あり	有意差
ADHD RS 全スコア	25.5±10.90	12.1±6.70	P<0.01
ADHD RS 不注意スコア	15.0±5.80	8.2±3.79	P<0.01
ADHD RS 多動スコア	10.2±5.51	4.21±3.33	P<0.01
ABC-J 興奮スコア	13.3±8.19	6.2±4.87	P<0.01
ABC-J 無気力スコア	10.1±6.36	6.4±4.65	P=0.08
ABC-J 常同行動スコア	3.7±3.30	1.8±1.92	P=0.06
ABC-J 多動スコア	20.9±11.23	9.1±7.10	P<0.01
ABC-J 不適切な言動スコア	3.6±2.81	1.8±1.72	P<0.05

【スライド-8】

次に、タスクパフォーマンスと関連電位の解析の結果です。

これについては先ほど方法を割愛してしまいましたので分かりづらいと思いますが、上から6行までの結果がコンピュータータスクの結果になります。

コンピュータータスクは、3つ行っていますが、1つはキャラクターが画面に出てきたときにマウスをクリックするというように、単純な反応時間、正確性を見ます。2つめのワーキングメモリーテストは、8カ所の穴からキャラクターが出てきて、事前に出てきた穴を覚えていて、次に出てきた穴によって右ボタンと左ボタンを判断してクリックするというテストと、3つめは、形を変えて様々に出てくるキャラクターについて、それを判断してクリックするというテストです。内服によって反応時間が早くなって、正確性が高くなっているのですが、段々テストが難しくなると少し有意差が減っています。これはたぶん患者さん達の元々のパフォーマンスの問題もあって、反応性、不注意、多動というものは改善できるけれども、能力を改善するというのではないことが分かると思います。

また、脳波の解析では、脳波の周波数ごとのパワーには変化がありませんでしたが、次のスライドに示しますが、事象関連電位が有意に低下したものがありません。ただこれらはまだ少し解析が不十分でありますので、これをもって全てが判断できるということではないのが今後の課題と考えられます。

スライド-8

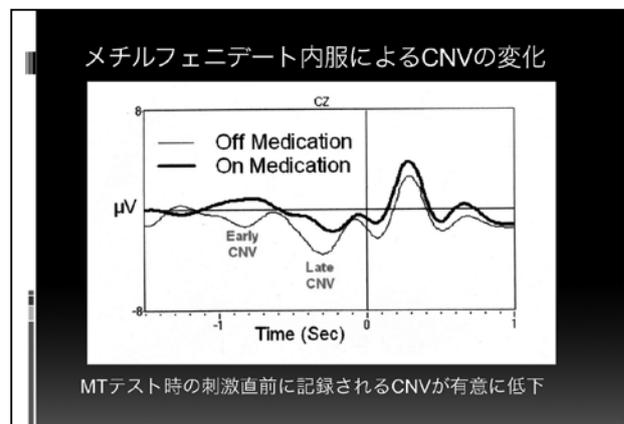
タスクの成績、脳波の内服による変化		(t-test)
	変化	有意差
MT テストのスコア		N.S.
MT テストの難易度	内服時に有意に上昇	P<0.05
SRT テストの正確性	内服時に有意に上昇	P<0.05
SRT テストの反応時間	内服時に有意に短縮	P<0.05
WM テストの正確性		N.S.
WM テストの反応時間	内服時に有意に短縮	P<0.05
脳波の delta power.(全テスト)		N.S.
脳波の theta power.(全テスト)		N.S.
脳波の alpha power.(全テスト)		N.S.
脳波の beta power.(全テスト)		N.S.
Early CNV EP amp. (MT テスト)	内服時に低下	P<0.05
Late CNV EP amp. (MT テスト)	内服時に低下	P<0.05
N250 EP a mp. (MT テスト)		N.S.
Slow-wave EP a mp. (全テスト)		N.S.

【スライド-9】

具体的な事象関連電位の結果を示します。

タスクが実施された時の値が0になります。0の左が直前の事象関連電位で、右が直後の事象関連電位です。太い線の方が、内服をしている時のデータで、細い線が内服をしていないときのデータです。早期の、下向きの電位が内服時に下がっているということは、次に行われるタスクに対する準備が早くからできていると考えられました。

スライド-9



【スライド-10】

また、先ほど臨床的データを示しましたが、臨床的データで2群に分けて事象関連電位が変化したかということと同時に解析しております。先ほど示したレーティングスケールに関しては、有意差が全く見られませんでした。CGI-1で2群に分けるとこのグラフ（タスクが終わった後に電位が平常に戻るまでの時間）のように、有意に改善する事象関連電位が同定されました。こういった臨床評価と事象関連電位の関連性もこの検査では確認することができました。

【スライド-11, 12】

本日は、残念ながら海外のデータが出せず申し訳ないのですが、これまでのアメリカの先行研究と同様に、このようなタスクについての検査を問題なく施行することができました。

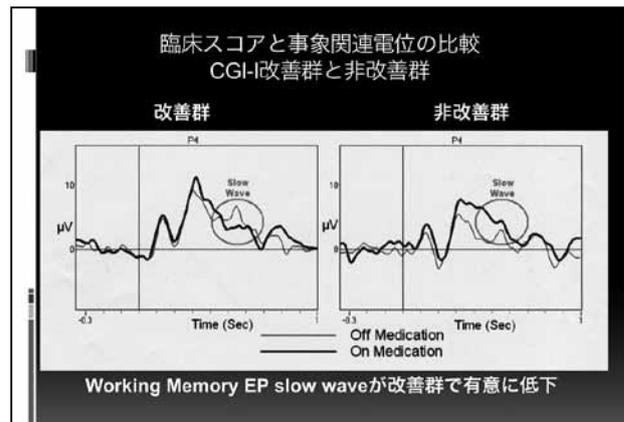
更に、この効果（有意差）は、アメリカの約40名のADHD児を対象とした研究と同様の結果でした。

最初に示したように発達障害児の病態は環境と遺伝性というものがあるのですが、アメリカの児と同様の結果であるということは環境が違っている生物学的な問題が評価できるのではないかと考えております。

内服によるCNVの変化はタスクに対して反応を容易に行っている変化と考えられ、また臨床的評価と関連電位に有意差が見られたということは、この方法が発達障害児の評価に有用であると考えられました。

症例数が少なくまだ検討は不十分であります。最終的な目標として、自閉症を含む発達障害児の生物学的な特徴をさらに絞り込み、細分化できれば良いのではないかと考えております。

スライド-10



スライド-11

考察

- これまでのアメリカの先行研究同様に日本人ADHD+自閉性障害児において検査は特に問題なく施行できた。
- 内服によりタスクパフォーマンスが有意に改善していた。これはアメリカで行われた41名のADHD児のメチルフェニデートの効果の検討と同様の結果であった。
- 内服によるCNVの変化はタスクに対して反応を容易におこなっている変化と考えられた。
- 臨床質問紙の有意差のある項目と関連する電位の変化は確認できなかったが、医師の行動評価であるCGI-Iの改善度が高い群と低い群で解析するとWorking Memory関連電位の変化に有意差がみられ、改善群でより内服により集中度が増している変化と考えられた。

スライド-12

まとめ

- 発達障害児の薬物効果についてタスクパフォーマンスと神経生理学的検査による評価を行った。
- 内服前後に有意にタスクパフォーマンスが改善していることが確認され、脳波上も有意な変化が同定された。
- また、臨床症状の変化と事象関連電位の変化に有意差が確認され、事象関連電位の変化と特徴的な臨床項目が抽出されれば客観的に指標となりうると考えられた。

質疑応答

座長： 単純な質問なのですが、この多動とか衝動とかの異常行動は、大脳生理学的にどの部分の障害かということは分かっているのですか。

森： なかなか難しいところではあるのですが、前頭前野を含むワーキングメモリーとか、先に述べましたミラーニューロンといった部分と言われています。つまり、今の多動症治療では、ノルアドレナリンとかドーパミンといったニューロン伝達物質のアンバランスに対する薬が効果があるということで、そういう部位の障害が想定されています。