

注意欠如多動性障害児における認知干渉課題中の前頭前野の過活動
: 多チャンネル機能的近赤外スペクトロスコピー研究

氏名 中島 麻美

所属 山口大学大学院医学系研究科

システム統御医学系専攻 高次神経科学領域高次脳機能病態学分野

平成26年 5月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	1
3. 目的	2
4. 方法	2
(1) 対象	2
(2) 課題	4
(3) 統計解析	5
5. 結果	5
6. 考察	6
7. 謝辞	8
8. 利益相反	8
9. 参考文献	8

注意欠如多動性障害児における認知干渉課題中の前頭前野の過活動：多チャンネル機能的近赤外スペクトロスコピー研究

中島 麻美^{1),2)}、松尾 幸治¹⁾、橋本 亜希子¹⁾、中野 雅之³⁾、藤井 優子¹⁾、松重 武志⁴⁾、江頭 一輝⁵⁾、松原 敏郎¹⁾、西田 篤⁶⁾、市山 高志⁷⁾、杉山 信作⁶⁾、渡邊 義文¹⁾

- 1 山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学分野
- 2 社団医療法人 山陽会 長門一ノ宮病院
- 3 医療法人 和同会 片倉病院
- 4 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
- 5 産業医科大学医学部精神医学教室
- 6 広島市こども療育センター
- 7 社会福祉法人 鼓ヶ浦整肢学園
- 8 桜クリニック

1 要旨

注意欠如多動性障害 (Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) の病態に、注意や認知機能に重要な役割を果たす前頭葉-頭頂葉ネットワークが関与している。Multi-Source Interference Task (MSIT) は、認知干渉の多要素を合わせた課題であり、このネットワークを賦活させる。本研究では、近赤外線スペクトロスコピー (near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いて MSIT 中の前頭葉、頭頂葉領域における酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) 変化について ADHD 児と健常発達児を比較した。

対象は ADHD 男児 19 名 (平均年齢 8.2 ± 1.0 歳、全検査 IQ 107.1 ± 12.4)、健常発達男児 14 名 (平均年齢 8.2 ± 1.6 歳、全検査 IQ 107.4 ± 14.1)。全例右利きだった。MSIT の正解率、反応時間、Interference effect (干渉効果) といった行動指標のほか、NIRS を用いてこの課題中における前頭頭頂部の [oxy-Hb] 変化を測定し、その結果を ADHD 児群、健常発達児群で比較した。結果、課題成績 (正解率、反応時間、干渉効果) は、両群で有意差を認めなかった ($p=0.24$, $p=0.55$, $p=0.79$)。NIRS では、左背外側前頭前野領域における課題中の [oxy-Hb] 変化が ADHD 児群で健常発達児群に比べ有意に大きかった。

これらの結果から、ADHD 児は、健常発達児と同じ程度の課題成績だったにも関わらず、認知制御と関連のある背外側前頭前皮質領域の活動が健常発達児より高かったことを示しており、このことから ADHD 児における前頭前野活動の異常が示唆され、この部位は ADHD 児の認知機能障害の病態生理に関与している可能性が示唆された。

2 研究の背景

注意欠如多動性障害（Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD）は、過度の注意散漫、衝動性、多動を特徴とする行動の障害¹⁾であり、小児期に診断された ADHD 児の約 65%は成人期になっても症状が持続すると言われているが、ADHD の病態生理はいまだ明らかになっていない。

これまでの研究により ADHD（成人、子どもを含む）は、抑制、セットシフト、認知干渉、プランニング、ワーキングメモリーを含めた実行機能の障害を示すことが示唆されている^{2), 3)}。ADHD 児のみの実行機能を調べた総説では、ADHD 児は健常発達児と比べ認知制御に障害があることが示されている⁴⁾。Bushら⁵⁾は、意思決定や目標の検出、新規情報の検出、エラーの検出、適切な反応の選択などの認知干渉の多要素を合わせた Multi-Source Interference Task (MSIT) を開発した。MSIT は、注意や認知制御に重要な役割を果たす帯状-前頭-頭頂認知/注意ネットワーク (Cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network : CFP network) を構成する背側前中帯状回 (dorsal anterior midcingulate cortex: daMCC)、背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC)、頭頂皮質の機能を活性化させる。MSIT を用いた機能画像 ADHD 研究として、成人の機能的磁気共鳴画像診断装置 (functional magnetic resonance imaging : fMRI) を用いた報告はあるが^{6), 7)}、ADHD 児における MSIT を用いた機能画像研究は、私達が調べた限りでは報告されていない。

近赤外線分光鏡 (near-infrared spectroscopy: NIRS) は、近赤外光を用いて生体の酸素化ヘモグロビン濃度 ([oxy-Hb]) を計測することで局所の血流量を推定し、測定部位の機能を調べる非侵襲的な検査である。また、NIRS は、fMRI などと比べ体動によるアーチファクトが測定データに混入しにくいという長所があることから、多動を特徴とする ADHD 児の脳機能測定にも適している。NIRS を用いた精神科領域の研究は、成人の統合失調症やうつ病で多くされているが^{8), 9)}、ADHD 児の NIRS を用いた研究も徐々に報告されてきている。しかし、ADHD 児は健常発達児と比較して、前頭部領域の活動が増加するという報告や減少するという報告があり、結果は一致していない¹⁰⁻¹³⁾。また、ADHD 児の前頭-頭頂部領域を調べた NIRS 研究は私達の知る限りでは報告されていない。

3 目的

この研究の目的は、NIRS を用いて MSIT 中の ADHD 児の前頭前野領域と頭頂部領域の機能を健常発達児と比較することである。私達は、健常発達児と比較して ADHD 児は、課題成績が悪く、MSIT 中の前頭前野および頭頂部領域の機能低下を示し、測定部位の機能低下が ADHD 症状の重症度と相関すると仮説を立てた。

4 方法

(1) 対象

対象者は、山口大学医学部附属病院と広島市こども療育センターに通院する 19 名の

ADHD 男児および 14 名の健常発達児だった。ADHD の診断は、児童精神科医による臨床面接および臨床カンファレンスによって米国精神医学会発行の診断基準 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV-TR; DSM-IV-TR) に従って診断された。また、ADHD の診断の確認および他の精神疾患の併存を評価するために日本語版疾患構造化面接法 (小児、青年用) (the International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents, Japanese version : M.I.N.I.-KID) を患児に行った¹⁴⁾。広汎性発達障害や気分障害、不安障害、行為障害などの併存精神疾患をもつ ADHD 児は研究から除外した。全ての健常発達児においても、M.I.N.I.-KID スクリーニング面接を行い、精神疾患がないことを確認した。また、親へのインタビューにより、第一親等あるいは第二親等に DSM の I 軸に相当する精神疾患をもつ健常発達児はこの研究から除外した。ウェクスラー児童用知能検査 (the Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition) によって評価し、対象者全員は全検査 IQ が 85 以上を満たした。利き手は、エジンバラ利き手評価により、全員右利きだった¹⁵⁾。対象者の二次性徴を評価するために Pubertal Development Scale を保護者への面接で評価した¹⁶⁾。保護者の社会経済的地位を評価するために、Hollingshead Index of Socioeconomic Status (SES) を行った¹⁷⁾。医学的身体疾患を除外するために全対象者は、身体的診察および血液検査を行った。これらの検査により、代謝性疾患、肝障害、腎障害、呼吸器障害などを除外した。この研究は、山口大学医学部附属病院 Institutional Review Board および広島市こども療育センターの倫理委員会の承認を得ている。一人の親に研究の説明を文書及び口頭で十分に行い、文書により同意を得た。また、対象児にアセントを用いて説明し同意を得た。

ADHD 症状を評価するために ADHD Rating Scale-IV-Japanese Version (ADHD-RS-IV-J.)¹⁸⁾ を用いた。ADHD-RS-IV-J. の家庭版は保護者に記入してもらい、学校版は学級担任に記入してもらった。ADHD-RS-IV-J. には、それぞれ 9 項目からなる不注意と多動-衝動性のサブスケールがあり、ADHD-RS-IV-J. からは、これらのサブスケールを足した合計と不注意サブスケール、多動-衝動性サブスケールの 3 つのスコアが算出される。スコアが高いほど、ADHD 症状は重くなる。研究開始時、多くの ADHD 児が治療薬を内服しており、15 名がメチルフェニデート (methylphenidate : MPH) (平均 22.3 ± 9.7 mg) にて治療中で、1 名がアトモキセチン (atomoxetine : ATX) (平均 40.0 ± 10.0 mg)、1 名が MPH と ATX の両方を内服し、1 名が MPH、ATX およびアリピプラゾールの治療薬を内服していた。1 名は未服薬だった。ADHD 児は、学校では薬を内服した状態であるため、私達は日常生活における ADHD 児の脳機能を評価するために内服を中止しなかった。また、倫理上、研究のために服薬の中止を求めることはしなかった。

対象者の行動の問題を評価するために子どもの行動チェックリスト Child Behavior Checklist : CBCL (4 - 18 歳用) を行った¹⁹⁾。CBCL は、最近 6 か月の対象者の行動について保護者に評価してもらう質問紙で、得点を T 得点に換算して評価する。内向尺度、外向尺度を性別や年齢で標準化した T 得点に換算し、T 得点が高いほど行動上の問題が重症

で頻回であることを示している。T 得点 64 点以上が臨床上問題となるレベルと考えられている。

(2) 課題

私達は、MSIT を Bush らのプロトコール⁵⁾ に則って、NIRS 用に改変した。MSIT は、コンピューター画面に表示される 3 つの数字のうち 2 つが同じ数字で 1 つの数字が異なる。この異なる数字に当てはまるコントロールパッド上のボタンを押すことで答える課題である (図 1A)。数字が“1”が正解と思ったら左を押し、“2”と思ったら真ん中を、“3”と思ったら右を押し。干渉課題は、コンピューター画面上の他の 2 つと異なる数字の位置がコントロールパッドの数字の位置と異なるところにある。例えば、図 1A の干渉課題の左側の課題では、“1”が正解なので、ボタンは左端を押さなければならず、右側の課題では、“3”が正解なので、右端のボタンを押すのが正解である。一方、対照課題であるベースライン課題では、コンピューター画面上の他の 2 つと異なる数字が、コントロールパッドの数字の位置と同じ位置にある。例えば、図 1A のベースライン課題の左側の課題は、“1”が正解なので、ボタンは左端を押し、右側の課題は、“2”が正解なので、中央のボタンを押すというものである。すなわち、干渉課題は、正解の数字と同じ位置のボタンを押すと不正解になるため、行動を制御する干渉作用を評価することが可能となる。課題は、ベースライン課題 (30 秒) -干渉課題 (40 秒) -ベースライン課題 (80 秒) -干渉課題 (40 秒) -ベースライン課題 (80 秒) から構成された (図 1B)。1 問の表示は 2 秒間で、各課題前に 11 秒間の課題説明のスライドを挿入した。

被検者に課題を理解してもらうために、事前に本課題と異なるベースライン課題 6 題と干渉課題 8 題の練習を行った。

NIRS

日立メディコ ETG-4000 (46 チャンネル) を用いて被検者の前頭部-頭頂部領域の酸素化ヘモグロビン濃度 (oxygenated hemoglobin concentration: [oxy-Hb]) 変化を測定した。被検者に自然な姿勢で椅子に座ってもらい、測定中は開眼するように指示した。ETG-4000 は、吸光度が 695 nm と 830 nm の 2 つの近赤外光を使用し、ベール・ランベルトの法則に基づいて測定領域における局所血流を計測する²⁰⁾。

被検者に 2 つのフォルダーを付けた帽子をかぶってもらい前頭部、頭頂部領域の脳血流を測定した。1 つ目のフォルダーは 22 チャンネルあり、前頭部領域に設置した。2 つ目のフォルダーは 24 チャンネルあり、頭頂部領域に設置した (図 2A)。プローブの最下端を脳波の国際 10-20 法に基づき、Fp1-Fp2 ラインに合わせた。最下端のプローブの真ん中を FPz に合わせた。プローブとプローブの間は 30mm で、NIRS は頭皮上から約 20~30mm 深部の血流を計測する²¹⁾。時間分解能は 100ms に設定した。干渉課題直前のベースライン課題の 10 秒間 (プレ課題と定義) の平均[oxy-Hb]値、干渉課題後のベースライン課題の最後の 5 秒間の平均[oxy-Hb]値の 2 つの平均値を用いて線形回帰分析を行い、基準線の補正を行った²²⁾。データ解析にノイズアーチファクトの影響を小さくするために、5 秒間

の移動平均処理を行った。NIRSにおいて、脱酸素化ヘモグロビン濃度 ([deoxy-Hb]) 変化の意味付けは確立されていないが、[oxy-Hb]変化はfMRIのBlood oxygenation level-dependent シグナル変化と強く相関することが報告されている²³⁾。そのため、脳血液量の評価に[oxy-Hb]変化を用いた。[oxy-Hb]値の単位は、 $\text{mmol}\cdot\text{mm}^{20)$ 。解剖学的位置は、POTATo (<http://www.jjichi.ac.jp/brainlab/tools.html>) を用いた空間解析方法を用いて評価した²⁴⁾。

(3) 統計解析

課題成績

平均反応時間 (mean reaction time : RT)、認知干渉効果(干渉課題 RT からベースライン RT を減じた値)⁵⁾、正解率を Student's *t* test を用いて ADHD 児群と健常発達児群を比較した。ADHD 児群において、課題成績と臨床指標 (MPH 服用量、CBCL スコア、GAF スコア、ADHD-RS スコア) の関連性について、ピアソン相関係数を用いて解析した。

NIRS データ

MSIT によって活性化されるチャンネルを検出するために、健常発達児群において干渉課題の平均[oxy-Hb]変化が、干渉課題前 10 秒間 (プレ課題) の平均[oxy-Hb]変化から有意に変化しているかを paired Samples *t* test を用いて、チャンネルごとに検定した。さらに、多チャンネルによる多数回の検定による type I error を補正するために²⁵⁾、多重比較検定 false discovery rate : FDR ($p < 0.05$) を行った²⁶⁾。この結果、有意差のあったチャンネルを干渉課題により[oxy-Hb]が有意に変化する“effective channel”と定義した²⁵⁾。この effective channel に関して、ADHD 児群と健常発達児群の干渉課題中の平均[oxy-Hb]変化を Student's *t* test を用いて比較検討した。この結果、2 群間で有意差のあったチャンネルに関して、ADHD 児群において、干渉課題中の平均[oxy-Hb]変化と臨床指標 (MPH 服用量、CBCL スコア、GAF スコア、ADHD-RS スコア) との関連性について、ピアソン相関係数を用いて解析した。

5 結果

対象者の背景を表 1 に示した。body mass index、pubertal development score と SES において、両群で有意差は認められなかった。健常発達児群と比較して、ADHD 児群で CBCL の内向尺度、外向尺度が有意に高く ($t = -4.83$, $p < 0.01$; $t = -4.94$, $p < 0.01$)、GAF スコアが有意に低かった ($t = 9.93$, $p < 0.01$)。

課題成績

課題成績は、両群間で有意差を認めなかった。RT は、ADHD が 1040.9 ± 176.7 msec (mean \pm SD)、健常発達児が 1077.1 ± 157.9 msec ($t = 0.61$, $p = 0.55$)、認知干渉効果は、それぞれ、 341.2 ± 199.0 msec、 360.5 ± 212.3 msec ($t = 0.27$, $p = 0.79$)、正解率は、 61.2 ± 23.1 %、 71.3 ± 19.8 % ($t = 1.19$, $p = 0.24$) だった。ADHD 児群において、これら 3 つの課題成績に関して、MPH 服用量、CBCL スコア、GAF スコア、ADHD-RS スコアと有

意な相関はなかった。

NIRS データ

健常発達児群における effective channel は、チャンネル番号 2 (プレ課題、mean \pm SD、 $-0.48 \times 10^{-3} \pm 0.15 \times 10^{-2}$; 干渉課題、 $-0.75 \times 10^{-3} \pm 0.75 \times 10^{-1}$; $t = 3.74$ 、 $p_{FDR} = 0.002$ 、効果量 Cohen's $d = -1.41$) とチャンネル番号 6 (プレ課題、 $-0.11 \times 10^{-2} \pm 0.20 \times 10^{-2}$; 干渉課題、 $-0.65 \times 10^{-1} \pm 0.62 \times 10^{-1}$; $t = 3.88$ 、 $p_{FDR} = 0.002$ 、Cohen's $d = -1.46$) だった。これら 2 チャンネルにおいて、ADHD 児群と健常発達児群で有意差のあったチャンネルはチャンネル番号 6 (ADHD、 $0.17 \times 10^{-1} \pm 0.11$; 健常発達児、 $-0.65 \times 10^{-1} \pm 0.62 \times 10^{-1}$; $t = -2.44$ 、 $p = 0.02$ 、Cohen's $d = 0.89$) だった (チャンネル番号 2; ADHD、 $-0.35 \times 10^{-1} \pm 0.14$; 健常発達児、 $-0.75 \pm 0.75 \times 10^{-1}$; $t = 0.35$ 、 $p = 0.35$ 、Cohen's $d = 0.38$)。POTATo により、チャンネル番号 6 の脳部位は、左側背外側前頭前野領域と推定された (図 2C)。図 2B に MSIT 中の ADHD 児群と健常発達児群の前頭前野領域および頭頂葉領域の平均[oxy-Hb]の変動を示した。

ADHD 児群において、チャンネル番号 6 の平均[oxy-Hb]変化と MPH 服用量、CBCL スコア、GAF スコア、ADHD-RS スコアとの有意な相関はなかった。

6 考察

ADHD 児は、健常発達児と比べ、MSIT の課題成績では同様の結果を示したが、NIRS では左側背外側前頭前野領域で有意な増加を示した。また、この左側背外側前頭前野の活動性は、ADHD の重症度や行動上の問題、MPH 服用量と有意な相関を示さなかった。これらの結果から、ADHD 児が健常発達児と同程度の課題成績を維持するのに、MSIT といった様々な認知干渉機能に関与する脳領域の活動性が、ADHD 児と健常発達児では異なり、この活動性は ADHD の重症度とは独立していることが示唆される。

これまで、ストループ課題のような認知干渉課題を用いた ADHD 児の NIRS 研究の既報は 3 つある¹⁰⁻¹²⁾。1 つ目は、ADHD 児と健常発達児は同程度の課題成績を示し、右側前頭前皮質の平均[oxy-Hb]が健常発達児より増加していた¹²⁾。この研究は、私達の研究結果に類似している。2 つ目は、ADHD 男児と健常発達男児で課題成績および両側背外側前頭前野の[oxy-Hb]変化は有意差を認めなかったが、右側背外側前頭前野の[deoxy-Hb]変化は ADHD 男児が有意に大きかった。この研究の筆者らは、この結果を ADHD 児が代償的に右側背外側前頭前野を賦活させたのではないかと説明している¹¹⁾。3 つ目の研究は、ADHD 児が健常発達児と比較して、課題成績が悪く、前頭前皮質の[oxy-Hb]変化も小さかった。この結果について、筆者らはストループ課題中の ADHD 児の脳活動が不十分であるかもしれないと説明している¹⁰⁾。これらの先行研究からストループ課題の課題成績及び NIRS の前頭部活動性に結論はできないが、本研究の結果は、ADHD 児が健常発達児と同様の認知干渉課題成績を得るために、代償的に前頭前野領域の過活動を示したのかもしれないということが示唆される。

また、本研究では、認知干渉課題中の左側背外側前頭前野領域の活動性が ADHD の重症度と関連しないことを示した。ある ADHD の NIRS 研究では、右側外側前頭前皮質の活動性と ADHD の重症度は負の相関を示すと報告している²⁷⁾。しかしながら、この既報と本研究では、NIRS に用いた課題や計測したチャンネル数、NIRS データの解析方法が異なり、被検者の内服薬や併存症も異なっているため、結果の解釈には注意を要する。脳の賦活と ADHD の臨床症状の関連性を調べるために、更なる多くの ADHD の NIRS 研究が必要である。

ADHD の背外側前頭前野の機能障害は、fMRI 研究から明らかになってきている^{28)、29)}。ADHD 男児は、注意維持課題中の左側背外側前頭前野の活動が健常発達男児と比較して低下しているという報告²⁹⁾ や 55 報の fMRI 研究のメタ解析は、ADHD 児において後部帯状回や角回の機能亢進と前頭葉領域の機能低下を示すと報告している³⁰⁾。これらの既報と本研究結果から、ADHD では背外側前頭前野を含む前頭前野領域の機能異常を示しており、このことは ADHD の病態生理の一部を示しているというエビデンスを提供している。

頭頂部領域の活動性について、本研究では ADHD 児群と健常発達児群で有意差を認めなかった。MSIT を用いた fMRI 研究では、成人 ADHD 群において、未治療時と比較して治療後は頭頂葉の活動性が上昇した⁶⁾。しかし、この論文では、活動性の上昇が見られた脳部位が頭頂葉の表面なのか深部なのかは記載されていない。従って、この報告の賦活した頭頂部が深部だったため、本研究において NIRS で測定した脳表面では、両群で有意差が見られなかった可能性が考えられる。また、本研究の対象者は子どもであり、子どもと成人では脳の発達が異なっているため、既報と本研究の結果の違いに影響を与えていた可能性が考えられる。

本研究では ADHD 児の多くが MPH を内服していた。MPH は、ADHD 児の前頭葉領域の活動を活性化させると考えられている^{13)、31)、32)}。ADHD 児の NIRS 研究では、MPH 内服前と比較して内服後は Go/NoGo 課題中の中前頭葉領域の活動性が高くなると報告している¹³⁾。他の研究では、MPH は、異常のある前頭前野の脳機能を正常化すると報告している^{31)、32)}。従って、MPH を内服している ADHD は、健常者と同様の前頭前野の脳機能をもつようになると考えられる。しかしながら、MPH 治療中の ADHD 患者と健常者を比較して、患者が前頭葉領域の過活動を示したという報告は、私達の知る限り報告されていない。本研究では、患児において、MPH 服用量と左側背外側前頭前野領域の平均[oxy-Hb]変化および課題成績に有意な相関を示さなかった。しかしながら、本研究の被検者は神経学的に異なる作用機序を示す薬物である MPH や ATX、アリピプラゾールを内服しており、これらの薬物が ADHD 児の脳機能に影響を与えている可能性は否定できない。今後、未投薬の ADHD 児を対象に MPH などの薬物の服用前と服用後を比較した NIRS 研究を行うことが必要である。

本研究ではいくつかの限界がある。1つ目は、被検者数が少ないことである。NIRS 結果の効果量は Cohen's $d = 0.89$ と大きいですが、結果を証明するのに十分とは言えない。2つ

目は、MSIT を用いた子どもの報告がないため、子どもに施行する MSIT が実行機能を評価しているか否かは明確になっていない。また、子どもの脳で、この課題が賦活する脳部位は明らかになっていない。今後、NIRS だけでなく fMRI を用いた ADHD 児の MSIT 中の脳活動部位を同定していく必要がある。

このような限界はあるものの、本研究は、ADHD 児が認知干渉課題を適切に行うためには、認知干渉機能と関連している左側背外側前頭前野領域を過活動にすることを示した。そして、この活動性は ADHD の重症度に関連しないことを示した。これらの結果は ADHD の病態整理の一部に関与していることが示唆される。

7 謝辞

心理検査を実施して下さった田中幸治氏、靱倉祥吾氏、岸田華奈氏、山田奈津子氏に深くお礼申し上げます。

8 利益相反

利益相反はない。

本論文は科研費（JSPS KAKENHI grant numbers 21591519、24591716（KM）と 25861011（TM））の援助を受けたものである。

9 参考文献

- 1) Mannuzza, S., Klein, R.G., Moulton, J.L., 3rd.: Persistence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder into adulthood: what have we learned from the prospective follow-up studies? *J. Atten. Disord.*, **7**: 93-100, 2003.
- 2) Schwartz, K., Verhaeghen, P.: ADHD and Stroop interference from age 9 to age 41 years: a meta-analysis of developmental effects. *Psychol. Med.*, **38**, 1607-1616, 2008.
- 3) Sonuga-Barke, E.J.: The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **27**: 593-604, 2003.
- 4) Mullane, J.C., Corkum, P.V., Klein, R.M., McLaughlin, E.: Interference control in children with and without ADHD: a systematic review of Flanker and Simon task performance. *Child Neuropsychol.*, **15**: 321-342, 2009.
- 5) Bush, G., Shin, L.M.: The Multi-Source Interference Task: an fMRI task that reliably activates the cingulo-frontal-parietal cognitive/attention network. *Nat. Protoc.*, **1**: 308-313, 2006.
- 6) Bush, G., Spencer, T.J., Holmes, J., Shin, L.M., Valera, E.M., Seidman, L.J., Makris, N., Surman, C., Alvardi, M., Mick, E., Biederman, J.: Functional magnetic resonance

- imaging of methylphenidate and placebo in attention-deficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Arch. Gen. Psychiatry*, **65**: 102-114, 2008.
- 7) Bush, G., Holmes, J., Shin, L.M., Surman, C., Makris, N., Mick, E., Seidman, L.J., Biederman, J.: Atomoxetine increases fronto-parietal functional MRI activation in attention-deficit/hyperactivity disorder: A pilot study. *Psychiatry Res.*, **211**: 88-91, 2013.
 - 8) Matsubara, T., Matsuo, K., Nakashima, M., Nakano, M., Harada, K., Watanuki, T., Egashira, K., Watanabe, Y.: Prefrontal activation in response to emotional words in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *Neuroimage*, **85 Pt 1**: 489-497, 2014.
 - 9) Kinou, M., Takizawa, R., Marumo, K., Kawasaki, S., Kawakubo, Y., Fukuda, M., Kasai, K.: Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr. Res.*, **150**: 459-467, 2013.
 - 10) Negoro, H., Sawada, M., Iida, J., Ota, T., Tanaka, S., Kishimoto, T.: Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum. Dev.*, **41**: 193-203, 2010.
 - 11) Jourdan, Moser, S., Cutini, S., Weber, P., Schroeter, M.L.: Right prefrontal brain activation due to Stroop interference is altered in attention-deficit hyperactivity disorder - A functional near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res.*, **173**: 190-195, 2009.
 - 12) Xiao, T., Xiao, Z., Ke, X., Hong, S., Yang, H., Su, Y., Chu, K., Xiao, X., Shen, J., Liu, Y.: Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. *PLoS One*, **7**: e46569, 2012.
 - 13) Monden, Y., Dan, H., Nagashima, M., Dan, I., Tsuzuki, D., Kyutoku, Y., Gunji, Y., Yamagata, T., Watanabe, E., Momoi, M.Y.: Right prefrontal activation as a neuro-functional biomarker for monitoring acute effects of methylphenidate in ADHD children: An fNIRS study. *Neuroimage: Clinical.*, **1**: 131-140, 2012.
 - 14) Otsubo, T., Tanaka, K., Koda, R., Shinoda, J., Sano, N., Tanaka, S., Aoyama, H., Mimura, M., Kamijima, K.: Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, **59**: 517-526, 2005.
 - 15) Oldfield, R.C.: The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, **9**: 97-113, 1971.
 - 16) Petersen, A., Crockett, L., Richards, M., Richards, M., Boxer, A.: A self-report

- measure of pubertal status: reliability, validity, and initial norms. *J. Youth Adolesc.*, **17**: 117–133, 1988.
- 17) Hollingshead, A.B.: *Two Factor Index of Social Position*. Mimeo. New Haven, Connecticut, Yale University, 1957.
 - 18) Yamazaki, K.: *ADHD-RS-IV Japanese versions. Japanese guideline for the diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. In: Kanbayashi, Y., Saito, K., Kita, M. (eds.), Jiho Press, Tokyo, 2003.
 - 19) Achenbach, T.M., Rescorla, L.A.: *Manual for the ASEBA school-age forms & profiles*, University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families., Burlington, VT, 2001.
 - 20) Yamashita, Y., Maki, A., Ito, Y., Watanabe, E., Koizumi, H.: Noninvasive near - infrared topography of human brain activity using intensity modulation spectroscopy. *Opt. Eng.*, **35**: 1046-1049, 1996.
 - 21) Okada, E., Delpy, D.T.: Near-Infrared Light Propagation in an Adult Head Model. II. Effect of Superficial Tissue Thickness on the Sensitivity of the Near-Infrared Spectroscopy Signal. *applied optics.*, **42**: 2915-2922, 2003.
 - 22) Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., Suto, T., Mikuni, M.: Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, **29**: 172-184, 2006.
 - 23) Strangman, G., Culver, J.P., Thompson, J.H., Boas, D.A.: A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage*, **17**: 719-731, 2002.
 - 24) Tsuzuki, D., Jurcak, V., Singh, A.K., Okamoto, M., Watanabe, E., Dan, I.: Virtual spatial registration of stand-alone fNIRS data to MNI space. *Neuroimage*, **34**: 1506-1518, 2007.
 - 25) Marumo, K., Takizawa, R., Kinou, M., Kawasaki, S., Kawakubo, Y., Fukuda, M., Kasai, K.: Functional abnormalities in the left ventrolateral prefrontal cortex during a semantic fluency task, and their association with thought disorder in patients with schizophrenia. *Neuroimage*, **85 Pt 1**: 518-526, 2014.
 - 26) Singh, A.K., Dan, I.: Exploring the false discovery rate in multichannel NIRS. *Neuroimage*, **33**: 542-549, 2006.
 - 27) Yasumura, A., Kokubo, N., Yamamoto, H., Yasumura, Y., Nakagawa, E., Kaga, M., Hiraki, K., Inagaki, M.: Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Brain Dev.*, **36**: 97-106, 2014.
 - 28) Cubillo, A., Halari, R., Smith, A., Taylor, E., Rubia, K.: A review of fronto-striatal and

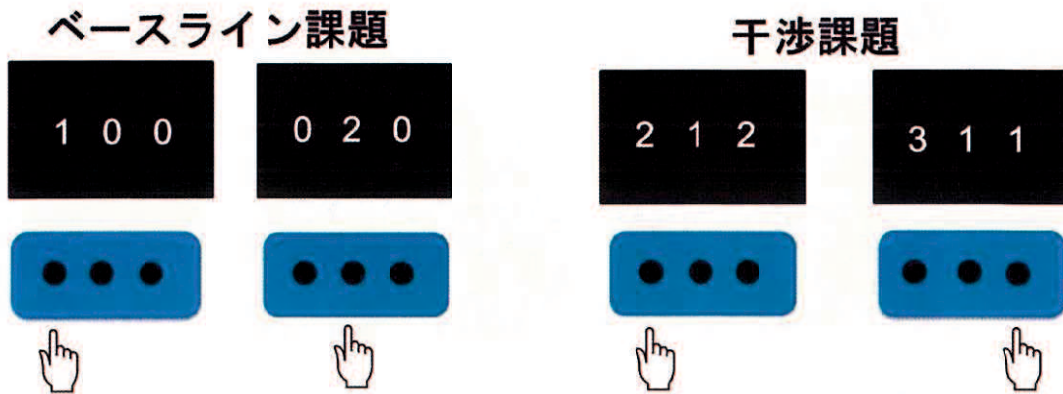
- fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention. *Cortex*, **48**: 194-215, 2012.
- 29) Christakou, A., Murphy, C.M., Chantiluke, K., Cubillo, A.I., Smith, A.B., Giampietro, V., Daly, E., Ecker, C., Robertson, D.; MRC, AIMS, consortium, Murphy, D.G., Rubia, K.: Disorder-specific functional abnormalities during sustained attention in youth with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and with autism. *Mol. Psychiatry*, **18**: 236-244, 2013.
- 30) Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di, Martino, A., Milham, M.P., Castellanos, F.X.: Toward Systems Neuroscience of ADHD: A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *Am. J. Psychiatry*, **169**: 1038-1055, 2012.
- 31) Rubia, K., Halari, R., Mohammad, A.M., Taylor, E., Brammer, M.: Methylphenidate normalizes frontocingulate underactivation during error processing in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry*, **70**: 255-262, 2011.
- 32) Cubillo, A., Smith, A.B., Barrett, N., Giampietro, V., Brammer, M.J., Simmons, A., Rubia, K.: Shared and Drug-Specific Effects of Atomoxetine and Methylphenidate on Inhibitory Brain Dysfunction in Medication-Naive ADHD Boys. *Cereb. Cortex*, **24**: 174-185, 2014.

表 1. 被検者背景

	ADHD 児 (<i>n</i> = 19)	健常発達児 (<i>n</i> = 14)	<i>T</i>	<i>p</i>
年齢(歳)	8.2 ± 1.0	8.2 ± 1.6	0.01	0.99
WISC				
全 IQ	107.1 ± 12.4	107.4 ± 14.1	0.05	0.96
BMI	16.0 ± 2.4	15.5 ± 1.1	-0.81	0.43
Pubertal development score	5.3 ± 0.6	5.6 ± 0.8	1.35	0.19
SES (社会経済的地位)				
父親	34.6 ± 10.1	41.5 ± 11.9	1.79	0.08
母親	29.2 ± 11.8	36.9 ± 11.2	1.91	0.07
ADHD-RS, 家庭版				
合計	27.6 ± 9.1	N.A.	N.A.	N.A.
不注意	15.1 ± 5.2	N.A.	N.A.	N.A.
多動・衝動性	12.5 ± 4.6	N.A.	N.A.	N.A.
ADHD-RS, 学校版				
合計	18.1 ± 10.6	N.A.	N.A.	N.A.
不注意	9.4 ± 5.9	N.A.	N.A.	N.A.
多動・衝動性	8.7 ± 5.7	N.A.	N.A.	N.A.
CBCL (子どもの行動チェックリスト)				
内向尺度の T 得点	61.4 ± 9.1	49.3 ± 5.2	-4.83	< 0.01
外向尺度の T 得点	69.2 ± 12.1	50.2 ± 9.1	-4.94	< 0.01
GAF (機能の全体的評定)	75.0 ± 10.0	98.3 ± 2.1	9.93	< 0.01

SES, Hollingshead Socio-Economic Status; ADHD-RS, ADHD Rating Scale-IV; CBCL, Child Behavior Checklist; GAF, Global Assessment of Functioning

(A)



(B)

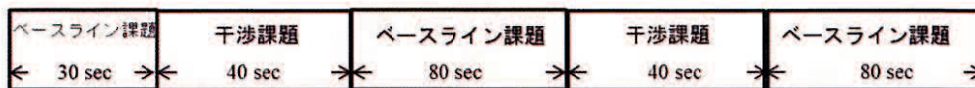


図 1 MSIT の説明および課題の流れ

(A) MSIT

コントロールパッドの3つのボタンは、左端が“1”、中央が“2”、右端が“3”である。スクリーンに表示される3つの数字のうち、2つが同じで1つが異なる。この異なる数字と同じ数字のボタンを押して答える課題。ベースライン課題では、3つの数字のうち一致する2つの数字は“0”、異なる数字はコントロールパッドのボタンの数字と同じ列に数字が置かれている。干渉課題では、一致する2つの数字は1か2、3のいずれかであり、異なる数字はコントロールパッドのボタンの数字とは違う列に数字が置かれている。図に示した指は正しい答えを示している。

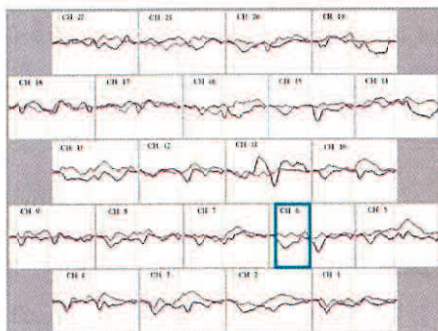
(B) 課題の流れ

(A)

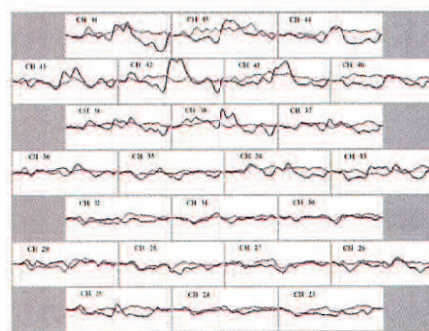


(B)

前頭部領域



頭頂部領域



(C)

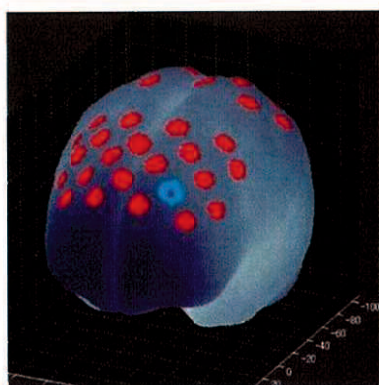


図2 プローブの配置位置と ADHD 児群、健常発達児群における MSIT 中の平均酸素化ヘモグロビン濃度の変動

(A) プローブの配置位置

(B) 前頭部領域と頭頂部領域の平均酸素化ヘモグロビン濃度の変動

赤い線が ADHD 児群の平均酸素化ヘモグロビン濃度の変動を示し、青い線が健常発達児群の平均酸素化ヘモグロビン濃度の変動を示している。黄色の線と黄色の線の区間が干渉課題区間である。水色で囲んだチャンネル (B) は ADHD 児群と健常発達児群で有意差のあったチャンネル番号 6 (左背外側前頭前野) を示している

(C) 脳の 3D-MRI に重ねた、NIRS で測定した前頭部領域のチャンネルの位置

水色で塗られた脳部位 (C) は ADHD 児群と健常発達児群で有意差のあったチャンネル番号 6 (左背外側前頭前野) を示している。赤色で塗られたチャンネルは有意差がなかった。