

ADHDのMRI研究 —ADHDの神経生物学的基盤の 解明に向けて—

山下雅俊^{1), 2)}, 水野賀史^{1), 2), 3)}

1) 福井大学子どものこころの発達研究センター

2) 大阪大学大学院連合小児発達学研究科福井校

3) 福井大学医学部附属病院子どものこころ診療部

Summary

注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) は不注意、多動性・衝動性を特徴とした神経発達症である。近年、ヒトの脳機能や脳構造を可視化する有力な方法であるMRI (磁気共鳴画像) により、ADHDの神経生物学的基盤の解明が進み、前頭葉、大脳基底核の構造的な成熟の遅れが示唆されてきた。その一方で、これまでのADHDに対する脳機能研究の成果には一貫性が乏しいことも問題点として指摘されている。本稿では、これまで報告されてきたADHDのMRI研究 (脳形態、機能的MRI) に関する主な知見をまとめ、最後に、それに続くADHDの神経生物学的基盤の解明に向けた、我々の取り組みについても紹介する。

キーワード：注意欠如・多動症 (ADHD)、脳形態、DTI、Task-fMRI、安静時fMRI

れた臨床症状に基づいてカテゴリカルに行われていることから、複雑なADHDの障害特性を捉え切ることができず、また、病態に基づいた診断・介入が難しい、という課題を抱えている。そのため、ADHDの起因である神経生物学的基盤を解明すると共に、客観的なバイオマーカーを開発することが求められている。その一端としてADHDの脳画像研究が、磁気共鳴画像 (MRI)、陽電子放射断層撮影 (PET)、近赤外線分光法 (NIRS)、脳磁図 (MEG) などの様々なモダリティを利用して行われている。

本稿では、放射線被曝がなく非侵襲的で空間分解能に優れているという特徴があるMRI研究 (脳形態、機能的MRI (fMRI)) を中心に知見を紹介する。

はじめに

注意欠如・多動症 (attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD) は不注意、多動性・衝動性を主徴とする神経発達症であり、小児におけるADHDの有病率は約7%と高い⁽¹⁾。また、ADHDはうつ病、不安症、素行症などの二次障害を発症するリスクが高く⁽²⁾、強い疲労感や日中の眠気も顕在化しやすいことも報告されている^{(3), (4)}。したがって、それらを予防するためにADHDに対する適切な早期診断と早期介入が重要である。

しかしながら、ADHDの診断は、主観的に判断さ

1. 脳形態研究

古くから脳形態研究は行われているが、近年では、SPM, FSL, FreeSurferといった画像解析ソフトウェアを用いることで、自動処理によって脳容積、皮質厚等の脳形態を解析することが可能になった。

仮説に基づいて、解析する領域を設定した上で行う関心領域 (region of interest: ROI) 解析のメタ分析では、大脳全体、右大脳に加え、後下小脳虫部、脳梁膨大部、脳梁、右尾状核、前頭前皮質において容積の減少が報告されている。一方、ROIを設定し

ない全脳解析によるメタ分析では、被殻、淡蒼球、尾状核を含む大脳基底核の容積の減少が一貫して報告されている⁽⁵⁾。

Enhancing NeuroImaging Genetics Through Meta-Analysis (ENIGMA) プロジェクトにより、遺伝子と脳画像データのオープンな国際コンソーシアムが設立され、ADHDを含む複数の研究グループから構成されている⁽⁶⁾。このグループには現在、

ヨーロッパ、アメリカ、オーストラリア、中国、ブラジルの36のセンターが参加しており、数千人の参加者の横断的MRIデータが蓄積されている。そのENIGMAプロジェクトにより、ADHD群1,713例とコントロール群1,529例ものデータの横断的メタ分析で皮質下の脳容積を検討したところ、ADHDでは被殻、尾状核に加え、扁桃核、海馬の容積も減少しており、特に15歳以下の小児においてその傾

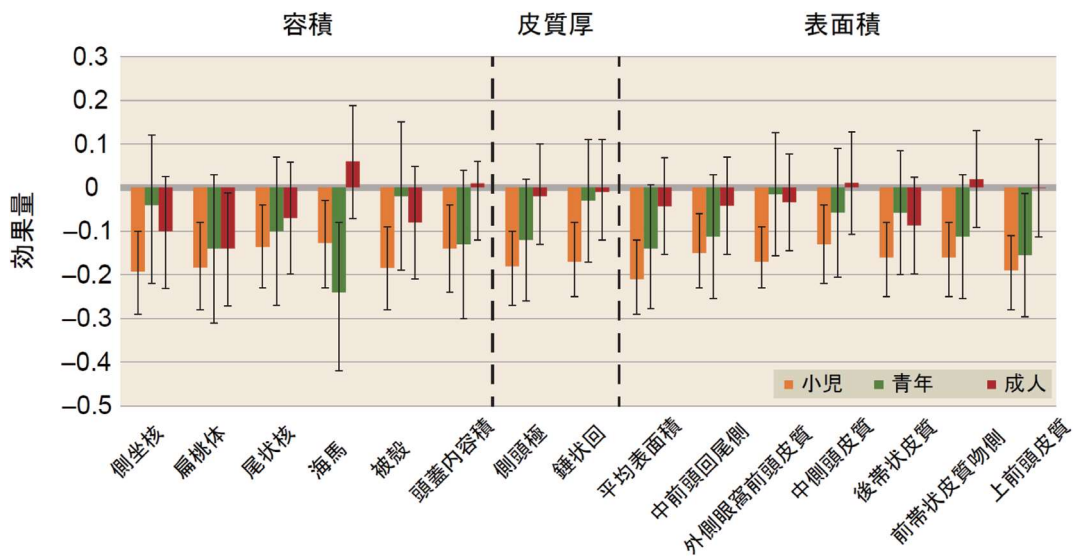


図1 大規模サンプルの横断的メタ解析から認められたADHD児の脳容積、皮質厚、表面積 (文献7の図を元に改変)

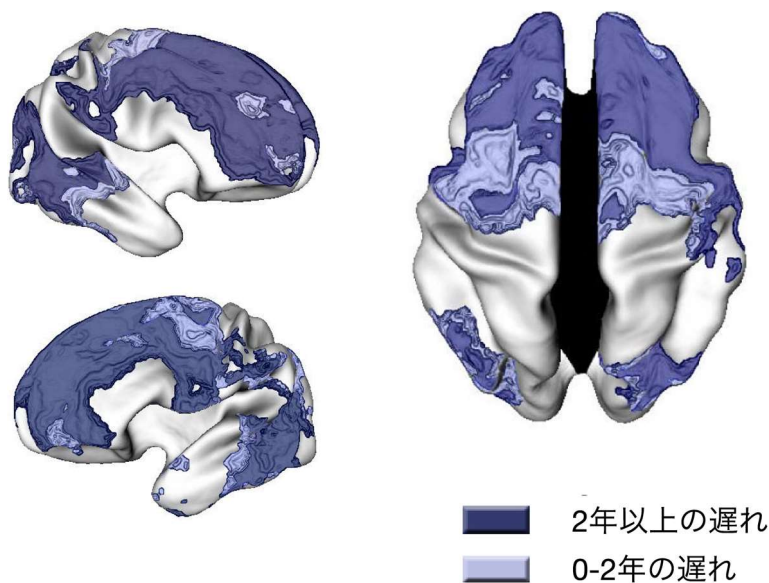


図2 10歳から17歳のADHD群が定型発達群に比べて皮質の成熟の遅れを認めた領域 (皮質厚のピークの遅れの年数が示されている) (文献8の図を元に改変)

向を認めることが明らかとなった(図1)⁽⁷⁾。さらに、その後に行われた大脳の皮質厚と表面積を調べた研究では、ADHD群2,246例とコントロール群1,934例ものデータのメガ解析で、ADHDでは前頭皮質、帯状皮質、側頭皮質の表面積が減少しており、錘状回と側頭極の皮質厚が有意に薄かった(図1)⁽⁷⁾。本研究においても青年や成人ではなく、小児においてその差が認められた。

一般的に皮質厚はシナプスや軸索分岐のために児童期から青年期の間に増加するが、シナプスの刈り込みや髄鞘形成のためにその後減少する。ADHD児223例と定型発達児223例に対して行われた10歳から17歳の縦断的研究では、ADHD群は定型発達群に比べ皮質厚のピークが2年から5年の遅れを認めており、特に、前頭葉、上側頭葉、頭頂葉で顕著な遅れを認めた(図2)⁽⁸⁾。これらの研究結果からADHD児において構造的な脳の成熟に遅れがあることが示唆されている。

2. 拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) 研究

DTIは拡散強調画像をベースに白質神経線維の走行を画像化したものである。脳内の水分子は神経線維の走行に沿って拡散しやすいが、それ以外の方向には拡散しにくい拡散異方性があり、それをFA (fractional anisotropy) 値として定量化し、健常コントロールと比較することで異常の程度を評価することが可能である。DTI研究によりADHDは固有の脳領域の異常だけでなく、脳領域間の白質微細構造にもまた異常があることが示されている。全脳解析による9つのDTI研究のメタ分析では、173例のADHD患者と169例の健康コントロールを比較し、上縦束からの線維を含んでいる可能性のある右前放線冠、左小脳白質、両側内包、脳梁膝部近傍の小鉗子において、白質線維の統合性の異常を認めた⁽⁵⁾。このことは前頭葉-線条体-小脳の白質線維の異常を示唆している。これらの白質線維のほとんどは中年期(40歳から60歳代)に成熟してくる比較的発

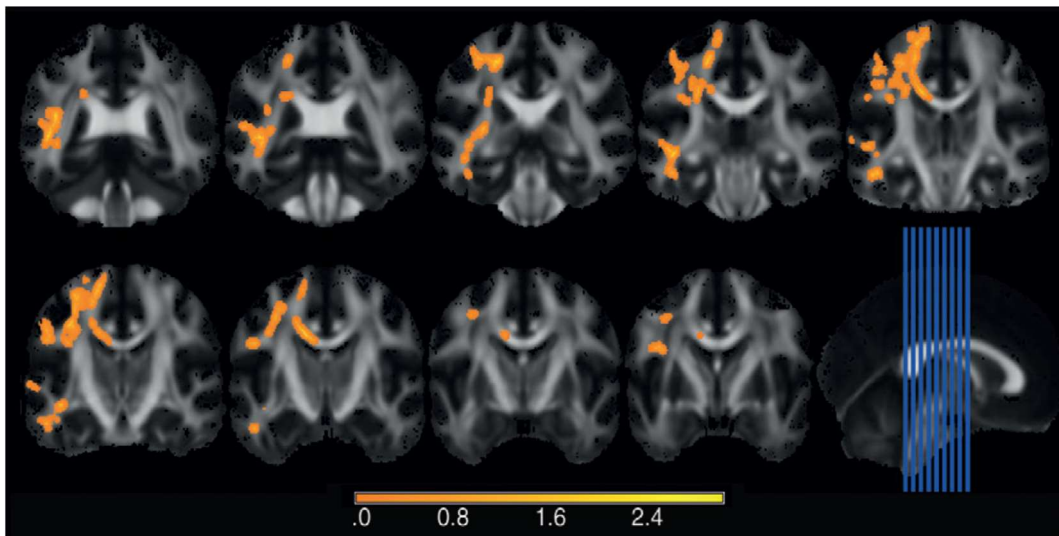
達が遅い線維であるため、この結果はADHDの白質線維の成熟の遅れを反映しているのかもしれない。ただし、その確認には縦断的なDTI研究によって確かめられる必要がある。

最近、ADHDの衝動性を予測する神経解剖学的モデルとして、黒質/腹側被蓋野(中脳核)と線条体との白質神経線維の結合に注目した興味深い知見がある。線条体には前頭葉との結合に基づき、辺縁系、実行制御系、感覚運動系の3つの回路が存在する^{(9),(10)}。ADHDの衝動性はドーパミンの投射異常が関係した辺縁系と実行制御系のバランスが崩れることで起こると言われているが⁽¹¹⁾、ドーパミンの起始核である中脳核との関連性についてはわかっていなかった。Elliott et alは、DTIを用いてADHD患者の中脳核は辺縁系線条体との白質神経線維の結合が強く、実行制御系線条体との結合が弱いことを報告した⁽¹²⁾。さらに、辺縁系線条体と中脳核の結合性が強いと衝動性が高くなり、実行制御系線条体と中脳核の結合性が強いと衝動性が低くなることを見出した⁽¹²⁾。この研究により、ADHDの衝動性に関係した神経解剖学的回路の特徴が示された。

また、青年期までの経験や環境が神経線維の髄鞘化に影響し⁽¹³⁾、髄鞘の保護が神経細胞を外乱から守るとする仮説があり⁽¹⁴⁾、ADHD児を対象とした早期治療と介入は、白質の堅牢性に影響を与える可能性がある。Bouziane et alによって行われた無作為化二重盲検プラセボ対照試験の結果によると、メチルフェニデートを4か月間服用したADHD児では左上縦束、左下縦束などのFA値が増大したが、ADHDの成人ではこのようなFA値の変化はみられなかった(図3)⁽¹⁵⁾。このことは、メチルフェニデートの白質構造への作用は、ADHDの小児に対してのみ認められ、早期の治療介入が白質へ影響を与える可能性を示唆した。

3. Task-fMRI研究

Task-fMRIはMRI装置内でさまざまな認知課題を行い、その課題処理に関連して変化するBOLD



時期・治療・年齢の交互作用
 (オレンジ部分：メチルフェニデートを服用したADHD児の白質繊維変化)

図3 メチルフェニデートの効果が観察されたADHD児の白質神経線維
 (ADHD児のメチルフェニデート群のベースラインと服用後の差が、成人のADHDのメチルフェニデート群よりも白質神経線維が増大) (文献15の図を元に改変)

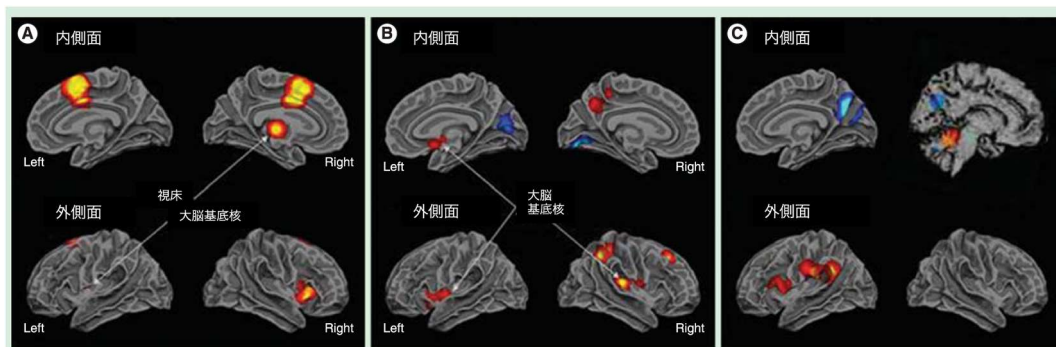


図4 異なる認知課題におけるfMRI研究の3つのメタ分析

(文献5の図を元に改変) (A) 抑制課題：右下前頭皮質，前部帯状回/補足運動野，左線条体，右視床で活性低下。(B) 注意課題：右背外側前頭前皮質，右下頭頂皮質，大脳基底核と視床の後部で活性低下，右小脳と左楔部で活性上昇。(C) タイミング課題：左下前頭皮質，左下頭頂葉，右小脳外側で活性低下，後部帯状皮質で活性上昇。

(blood oxygenation level dependent) 信号値から活動する脳部位を特定する手法である。実行機能やタイミング課題を用いたfMRI研究のメタ分析では、ADHD患者で前頭葉-線条体，前頭葉-頭頂葉，前頭葉-小脳の脳機能不全を示した(図4)⁽⁵⁾。また、ADHDでは報酬系機能にも障害があることが知られており、福井大学ではADHD児に金銭報酬課題を用いたfMRIを行ったところ、高報酬時には腹側線条体と視床が活性化したが、低報酬時には活性化

しなかった。さらに、メチルフェニデート塩酸塩徐放錠の内服で、低報酬時でも同部位の活性化が認められるようになった。これは、ADHDでは報酬系に関する脳領域である腹側線条体や視床の機能異常があることと共に、メチルフェニデート塩酸塩徐放錠によりその機能が改善することを示唆している⁽¹⁶⁾。

これまでのTask-fMRI研究において、サンプル数が不十分であることが指摘される中、全米の21の施設が共同し、約12,000人もの脳画像、行動、質

間紙等のデータを蓄積している大規模縦断研究である、Adolescent Brain and Cognitive Development (ABCD) studyのサンプルを用いて、Task-fMRIとADHD症状との関連性を検討した興味深い知見がある。Owens et alは、ワーキングメモリ課題 (EN-Back Task)、抑制制御課題 (Stop Signal Task)、金銭報酬課題 (Monetary Incentive Delay Task)のうち、ワーキングメモリ課題中に賦活化した脳活動のみがADHD症状を予測するモデルとして有効であることを報告した⁽¹⁷⁾。しかしながら、ワーキングメモリ課題とADHD症状の予測モデルは効果量が小さく ($R^2=2\%$)⁽¹⁷⁾、Task-fMRIを使ったADHD特徴の予測には限界があるのかもしれない。

4. 安静時fMRI (resting state fMRI) 研究

安静時fMRIとは、安静状態で機能的MRIを撮像する手法である。この手法は通常のfMRIのように課題を行う必要がなく、測定時間も5分から10分と短いため、子どもや疾患患者にも適用しやすく、臨床への応用も期待されている。また、ADHDを含む神経発達障害はネットワークの異常と考えられるよ

うになってきており、安静時fMRIは空間的に離れた脳領域間の機能的結合や神経ネットワークの解析が可能であるため、病態の解明にも貢献する可能性が期待されている。ADHDでは、default mode networkの前後の領域 (内側前頭前皮質、後部帯状皮質、楔前部)の機能的結合の低下や、default mode, frontoparietal, salience network (triple network)の動的な相互作用の異常、報酬に関する、眼窩前頭前皮質、腹側前頭前皮質、腹側線条体を含むネットワークの異常が報告されており、これらのシステムの成熟が遅延または変化していると考えられている⁽¹⁸⁾。21の研究 (700例のADHDと580例のコントロール)を分析したGao et alのメタ分析による結果もまた、ADHDにおけるtriple networkの異常を支持した⁽¹⁹⁾。そこで、我々は、このtriple networkに着目し、無作為化二重盲検プラセボ対照研究により、ADHDの第一選択として使用されているメチルフェニデートがtriple networkの動的な相互作用を改善させることを報告した (図5)⁽²⁰⁾。しかしながら、最近報告された30の安静時fMRI研究 (1,094例のADHDと884例のコントロール)が分析されたメタ分析研究では、ADHDに特異的な所見を得ることができなかった⁽²¹⁾。これ

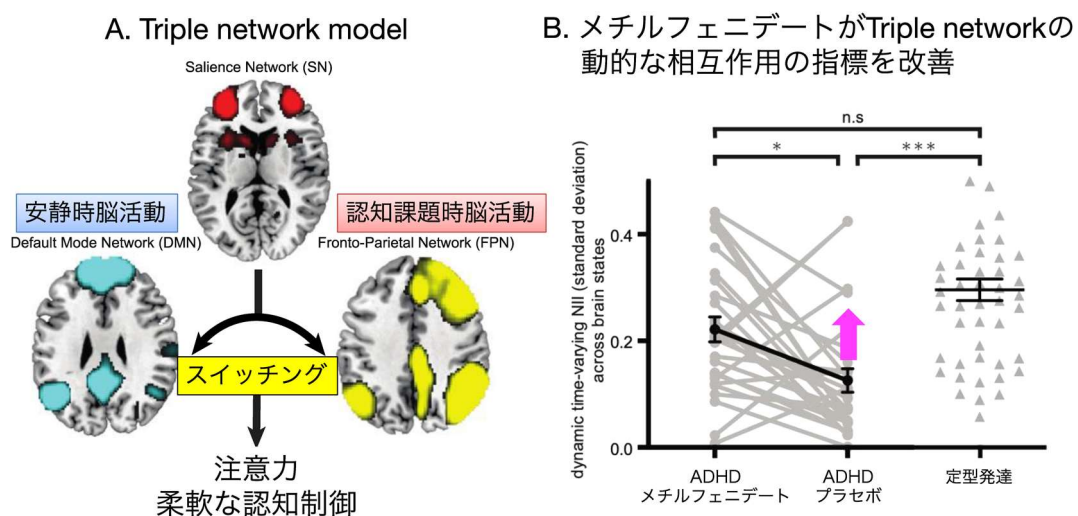


図5 Triple network modelと、Triple networkの動的な相互作用に対するメチルフェニデートの効果
(A) 安静時に働く Default Mode Network, 認知課題時に働く Fronto-Parietal Network, 両者のネットワークのスイッチングを行う Saliency Networkの3つのネットワーク (triple network)の相互作用が注意力や柔軟な認知制御に関連。
(B) メチルフェニデートが、ADHDで異常を認めたTriple networkの動的な相互作用の指標を改善。

は、ADHDの病態生理そのものや、研究参加者、実験方法、解析方法の多様性が原因かもしれず、ADHD児における安静時fMRI研究は現在もおお発展途上で、一定の結論はでていない。

5. おわりに

本稿では、ADHDのMRI研究について、脳形態画像、DTI、Task-fMRI、Resting state fMRIに分け、概説した。ほとんどの研究において、ADHDと定型発達児の差異を調べるアプローチを採用しているが、その結果は一貫しないことも多く、多サンプルを用いた研究においては、一定の有意な結果は得られているものの、その効果量は概して小さい。これらの原因として、ADHDの多様性、MRI機種や撮像条件、解析アプローチの違い、といった様々なことが考えられる。

ADHDはDSM（精神疾患の分類と診断基準；The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders）に従って、主に臨床症状に基づいてカテゴリカルに診断されており、病態に多様性があるADHDがまとめて1つの疾患として扱われてきた。そのため、同じADHDの診断であっても、研究によって病態の異なる群を含んでおり、そのことが研究結果に影響を与えて一貫性が得られない要因となっている可能性がある。

そこで我々は、上述の米国の大規模縦断研究である、ABCD Studyのサンプルを利用し、教師なし機械学習を用いてADHDをサブタイプに分類し、各サブタイプの神経生物学的基盤を明らかにする取り組みを開始している。また、国内においては、我々が所属する連合小児発達学研究科のネットワークを活用し、福井大学、大阪大学、千葉大学で共同して多サンプルを確保できる体制の構築に取り組んでいる。機関ごとにMRI装置の機種や計測パラメータが異なるため、機種間差による影響を補正する必要があるが、近年、補正のための有効な方法として開発されたトラベリングサブジェクト法を利用する⁽²²⁾。このアプローチでは、すべての機関で同じ被

験者の脳画像を取得することで、機種間の測定バイアスのみを算出して補正することが可能になる。集積したADHDのMRIデータを、トラベリングサブジェクト法で機種間差を補正した上で解析し、さらに、遺伝子、神経伝達物質・アミノ酸、認知機能検査、視線計測、質問紙調査などの多角的なデータとの関連を調べることで、ADHDの神経生物学的基盤と臨床的特徴を明らかにすると共に、最終的にはその病態に基づいた臨床に資するバイオマーカーの開発を目指している。

文献

- (1) Thomas R, Sanders S, Doust J, et al: Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 135, e994–1001, 2015
- (2) Feldman HM, Reiff MI: Clinical practice. Attention deficit-hyperactivity disorder in children and adolescents. *N Engl J Med.* 370, 838–846, 2014
- (3) Rogers DC, Dittner AJ, Rimes KA, et al: Fatigue in an adult attention deficit hyperactivity disorder population: A trans-diagnostic approach. *Br J Clin Psychol.* 56, 33–52, 2017
- (4) Yoon SY, Jain UR, Shapiro CM: Sleep and daytime function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: subtype differences. *Sleep Med.* 14, 648–655, 2013
- (5) Rubia K, Alegria A, Brinson H: Imaging the ADHD brain: Disorder-specificity, medication effects and clinical translation. *Expert Rev Neurother.* 14, 519–538, 2014.
- (6) Hoogman M, van Rooij D, Klein M, et al: Consortium neuroscience of attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: The ENIGMA adventure. *Hum Brain Mapp.* 43, 37–55, 2022
- (7) Hoogman M, Muetzel R, Guimaraes JP, et al: Brain Imaging of the cortex in ADHD: A coordinated analysis of large-scale clinical and population-based samples. *Am J Psychiatry* 176, 531–542, 2019
- (8) Shaw P, Eckstrand K, Sharp W, et al: Attention-deficit/hyperactivity disorder is characterized by a delay in cortical maturation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 104, 19649–19654, 2007
- (9) Piray P, den Ouden H, van der Schaaf ME, et al: Dopaminergic modulation of the functional

- ventrodorsal architecture of the human striatum. *Cereb Cortex* 27, 485–495, 2017
- (10) Tziortzi AC, Haber SN, Searle GE, et al: N. Connectivity-based functional analysis of dopamine release in the striatum using diffusion-weighted MRI and positron emission tomography. *Cereb Cortex* 24, 1165–1177, 2014
- (11) Sonuga-Barke EJ: Psychological heterogeneity in AD/HD: A dual pathway model of behaviour and cognition. *Behav Brain Res.* 130, 29–36, 2002
- (12) Elliott BL, D'Ardenne K, Mukherjee P, et al: Limbic and Executive Meso- and Nigrostriatal Tracts Predict Impulsivity Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 7, 415–423, 2022
- (13) Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, et al: Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci.* 8, 1148–1150, 2005
- (14) Bartzokis G: Alzheimer's disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown. *Neurobiol Aging.* 32, 1341–1371, 2011
- (15) Bouziane C, Filatova OG, Schrantz A, et al: White matter by diffusion MRI following methylphenidate treatment: A randomized control trial in males with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Radiology.* 293, 186–192, 2019
- (16) Mizuno K, Yoneda T, Komi M, et al: Osmotic release oral system-methylphenidate improves neural activity during low reward processing in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin.* 2, 366–376, 2013
- (17) Owens MM, Allgaier N, Hahn S: Multimethod investigation of the neurobiological basis of ADHD symptomatology in children aged 9–10: Baseline data from the ABCD study. *Transl Psychiatry.* 11, 64, 2021
- (18) Castellanos FX, Aoki Y: Intrinsic functional connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: A science in development. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 1, 253–261, 2016
- (19) Gao Y, Shuai D, Bu X, et al: Impairments of large-scale functional networks in attention-deficit/hyperactivity disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Psychol Med.* 49, 2475–2485, 2019
- (20) Mizuno Y, Cai W, Supekar K, et al: Methylphenidate remediates aberrant brain network dynamics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized controlled trial. *Neuroimage.* 257, 119332, 2022
- (21) Cortese S, Aoki YY, Itahashi T, et al: Systematic review and meta-analysis: Resting-state functional magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 60, 61–75, 2021
- (22) Yamashita A, Yahata N, Itahashi T, et al: Harmonization of resting-state functional MRI data across multiple imaging sites via the separation of site differences into sampling bias and measurement bias. *PLoS Biol.* 17, e3000042, 2019