

光イメージング法を用いた 薬理評価法

抗ヒスタミン薬の投与が
前頭葉機能に及ぼす影響

Measuring pharmaceutical effects using
optical brain imaging methods
On the influence of anti-histamine drug administration
on the prefrontal cortex activity

辻井岳雄 酒谷薫

Takeo Tsujii Kaoru Sakatani

日本大学医学部脳神経外科学系光量子脳工学分野, 東京, 〒173-8610 板橋区大谷口上町 30-1

Department of Neurological Surgery, Division of Optical Brain Engineering, Nihon University School of Medicine, 30-1 Oyaguchi-Kamicho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

抄録

近赤外線分光法 (NIRS) とは, 近赤外光 (波長 700 ~ 1000 nm) を照射し, 組織を透過してきた光を分析することにより, 組織を流れている血液中のヘモグロビン酸素化状態を外部から非侵襲的に調べる手法である。近年, さまざまな分野で NIRS の臨床応用が試みられてきているが, 本論文は NIRS の薬理評価法への応用に関する研究を紹介する。特に, 本研究では抗ヒスタミン薬の中枢抑制作用に焦点を当てる。抗ヒスタミン薬は, アレルギー疾患の治療薬として広く臨床で用いられている薬物であるが, 中枢神経系に広く分布するヒスタミン H1 受容体に作用することにより, 眠気・ふらつき・認知パフォーマンスの低下などの副作用を招いてきた。著者は NIRS を用いた一連の研究で, 抗ヒスタミン薬の経口投与が中枢神経活動に及ぼす影響を調べたところ, 旧世代の抗ヒスタミン薬を投与した後は前頭前野の活動が有意に低下することが明らかになった。この結果は, 成人被験者だけでなく, 従来は抗ヒスタミン薬の鎮静作用が少ないと指摘されてきた年少児においても同様に認められた。一方, 新世代の抗ヒスタミン薬を投与したときは, プラセボ条件と有意な差が認められなかった。本研究の結果は, 抗ヒスタミン薬の中枢抑制作

用を明らかに示すもので、精神薬理研究における NIRS の有用性を示すものと言える。

Abstract

Histamine H1 receptor antagonists (antihistamines) are widely used for the treatment of allergic disorders in young children. It is well known that the newer antihistamine drugs elicit better performance of working memory and selective attention relative to the first generation drugs in this class. However, the neural correlates of the poorer performance associated with first-generation H1-receptor antagonists remain unknown. This study examined the effects of antihistamine on prefrontal cortex activity in adults and young children using near-infrared spectroscopy (NIRS), an emerging brain-imaging method suitable for psychological experiments. The first experiment examined the changes of oxygenated hemoglobin concentration in the prefrontal cortex while adult subjects performed working memory tasks, 3 hours after taking a first-generation antihistamine (ketotifen), second-generation antihistamine (epinastine), or placebo. We found that cortical activation at the lateral prefrontal region increased during the performance of working memory and selective attention tasks in subjects receiving epinastine and placebo but not in those who took ketotifen. The similar pattern of results was found in the prefrontal cortex activity of young children. We found that ketotifen significantly impaired behavioral performance and cortical activation at the lateral prefrontal cortex in the working memory task. There were no sedative effects on neural response or behavioral performance after epinastine administration. This paper demonstrates for the first time differential sedation effects of first- and second-generation antihistamines on brain hemodynamic response in young children. Also discussed is the utility of the NIRS technique in psychopharmacological studies of children.

キーワード：NIRS（近赤外線分光法）、抗ヒスタミン薬、前頭前野、ワーキングメモリ

NIRS, antihistamine drug, prefrontal cortex, working memory

はじめに

最近の脳画像研究では、近赤外線分光法（NIRS：near-infrared spectroscopy）の原理を用いて脳の血液量変化を推定する手法が盛んに用いられるようになってきた。波長 700nm から 950nm の近赤外線光は生体組織中を比較的良好に透過し、またヘモグロビンは酸素化状態に応じて近赤外線領域で吸収係数が変化することが知られている。これらの性質を利用して脳血流の状態を非侵襲的に測定する方法を近赤外線分光法（NIRS）と言い、さまざまな分野で利用されている。NIRS は非侵襲で安全性が高く、被験者に与える拘束が少ないことから、ストレス測定などの心理学的研究や小児を対象とした発達研究に適した脳画像装置と言える。著者は小児精神薬理学に NIRS を応用する試みを行ってきた（Tsujii et al. : 2007・2009・2010・2011）。本論文は、特に抗ヒスタミン薬の中枢抑制作用に焦

点を当てながら、NIRSの薬理評価に関する研究を概観することを目的とする。

抗ヒスタミン作用（ヒスタミンH1受容体遮断作用）をもつ抗ヒスタミン薬は、花粉症などのアレルギー性鼻炎や、気管支喘息・蕁麻疹・湿疹・皮膚炎などのアレルギー疾患の治療薬として、広く臨床で用いられている薬物である。成人だけでなく小児科においても頻繁に用いられている。しかし、旧世代（例：クロルフェニラミンやケトチフェンなど）の抗ヒスタミン薬は中枢神経系に広く分布するヒスタミンH1受容体に作用することにより、眠気・ふらつき・認知パフォーマンスの低下などの副作用を招いてきた。一方、新世代（例：フェキソフェナジンやエピナスチンなど）の抗ヒスタミン薬は、抗アレルギー作用が強く、かつ中枢神経抑制作用が低いことが知られている。

従来、抗ヒスタミンの中枢抑制作用は、行動パフォーマンスの評価やPET（Positron Emission Tomography）を用いた脳内H1受容体占拠率の検討などが用いられてきた。一方、辻井らは機能的脳画像研究の手法を、薬理効果に応用する研究を行ってきた（Tsuji et al. : 2007・2009・2010）。NIRSは安全性が高く、被験者の動きなどのアーチファクトにも頑健であることから、特に小児薬理の分野で発展が見込まれる手法である。本論文では、記憶認知に及ぼす抗ヒスタミン効果について近赤外線分光法を用いて調べた研究を紹介する。

■ 成人の前頭葉機能に及ぼす抗ヒスタミン効果

Tsuji et al. (2007) は、新旧両世代の抗ヒスタミン薬の投与が記憶認知に及ぼす効果についてNIRSを用いて検討した。被験者は12名の成人スギ花粉症患者で、平均年齢は29.4歳であった。被験者には3回研究室に来てもらい、塩酸エピナスチン20mg、フマル酸ケトチフェン1mg、およびプラセボを二重盲検法で経口投与した。投薬の3時間後に作動記憶課題・選択的注意課題・視覚課題を遂行しているときの酸化ヘモグロビン変化量をNIRSを用いて測定した。作動記憶課題は、スタンバークの項目再認課題と2-バック課題を用いた。スタンバーク課題では、テスト条件とベース条件を約50秒間ずつ交互に繰り返し、テスト条件では6つの数字を、ベース条件では1つの数字を短期記憶させた。その結果、プラセボとエピナスチンを投与された被験者はテスト条件になると外側前頭前野の酸化ヘモグロビン濃度が有意に増加した。外側前頭前野の活動が作動記憶遂行中に関わっていることはすでに知られており（Tsuji et al. : 2004）、エピナスチンを投与された被験者は通常の神経活動を示すことがこの結果からうかがえる。

一方、ケトチフェンを投与された被験者は外側前頭前野の賦活が、他の2条件よりも有意に鈍いという結果になった。同様の結果は2-バック課題でも認められた。2バック課題では、1から4までの数字を1つずつランダムな順序で画面に提示し、テスト条件では2つ前の数字と同じかどうか、ベース条件では4が出たかどうかを被験者に判断させた。その結果、エピナスチンとプラセボを投与したときは外側前頭前野の酸化ヘモグロビン濃度が上昇したが、ケトチフェンを投与したときには上昇しなかった。旧世代の抗ヒスタミン薬投与が作動記憶課題の成績低下を招くことは先行研究から知られていたが、われわれの実験結果はその神経基盤を明らかにしたものと言える。

■ 小児の前頭葉機能に及ぼす抗ヒスタミン効果

抗ヒスタミン薬は小児アレルギーの処方として用いられることの多い薬剤であるが、その副作用である中枢抑制作用が小児に認められるかどうかという研究は大人と比べて極めて少ない。小児を被験者として用いる場合、安全性の高さや、動きに強いという利点から、PETやfMRIよりもNIRSの方が適していることが考えられる。

われわれは小児が言語課題を遂行しているときの前頭前野の賦活についてNIRSを用いて計測し、抗ヒスタミン投与の効果調べた(Tsujii et al.: 2009)。15名の被験児(7~8歳児)が実験に参加した。エピナスチン・ケトチフェン・プラセボを投与した3時間後にNIRS計測を行った。計測は、安静30秒-言語課題60秒-安静30秒というスケジュールで構成され、安静時に比べて課題遂行により前頭前野の酸化ヘモグロビン濃度がどのくらい上昇するかを調べた。左右の前頭前野にそれぞれ22chのプロープを配置した。図1にサンプル被験者が文字流暢性課題を遂行しているときの前頭葉トポグラフィマップを掲載した。プラセボとエピナスチンを投与したあとは、外側部を中心に前頭葉が強く賦活していることがわかる。一方、ケトチフェンを投与したあとは、前頭前野の酸化ヘモグロビンの上昇が極めて鈍くなる傾向がうかがえる。

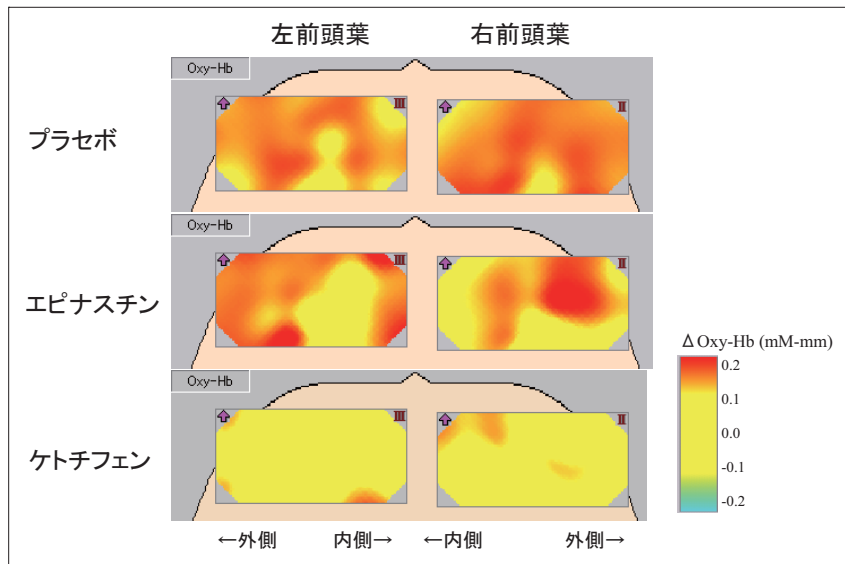


図1 小学1年生の児童が意味記憶課題を遂行しているときの前頭前野の賦活を示したトポグラフィマップ。プラセボやエピナスチンを投与すると前頭前野が強く賦活するが、ケトチフェンを投与したあとは賦活が鈍くなることわかる。

同様の結果は就学前児童においても認められた。Tsujii et al. (2010) は、幼稚園児の作動記憶遂行中の前頭葉活動に及ぼす抗ヒスタミン効果について調べた。15名の就学前児童が実験に参加した。平均年齢は5歳6カ月で、検査は保護者の同意を書面で得たあとに行なった。試験は3日間に分けて行われ、異なる薬剤を二重盲検法によるドライシロップで経口投与した(エピナスチン・ケトチフェン・

プラセボ)。投与3時間後に空間的作動記憶課題を行い、左右の前頭前野の酸化ヘモグロビン変化量を測定した。その結果、エピナスチンとプラセボを投与したときに比べて、ケトチフェンを投与すると作動記憶遂行中の前頭前野の賦活が有意に低下するという成人被験者と同様の結果のパターンが得られた。

この結果は、ERPを用いて小児の中枢活動に及ぼす抗ヒスタミン効果を調べた研究結果と一貫している。クロルフェニラミンやヒドロキシジンのような旧世代の抗ヒスタミン薬の投与がP300潜時を有意に遅延させるという結果報告されてきた (Simons et al. : 2006・Ng et al. : 2004)。P300は作動記憶の更新に関わるERP成分であると指摘されており (Donchin, 1981)、また (P300の測定に一般に用いられる) オドボール課題の遂行時には外側前頭前野が賦活するという報告もなされている (Clark et al. : 2000)。こうした一連の報告は、われわれの行ったNIRSの結果と一貫したものと考えられる。

成人被験者の抗ヒスタミン効果を調べた Tsujii et al. (2007) との主な違いは、眠気の主観的質問紙調査の結果であった。われわれは、主観的な眠気を測定するためにVASを用いた。自らの眠気に応じて10cmの線分にチェックを入れてもらう簡単な検査であるが、成人被験者を用いた実験ではほぼ一貫して抗ヒスタミン効果が認められている (Tsujii et al. : 2007)。しかし、小児を被験者に用いた Tsujii et al. (2009・2010) の調査では、エピナスチン・ケトチフェン・プラセボの間に有意な差が認められなかった。小児被験者の場合、VASのような主観的評価を行うのが極めて困難で信頼性に乏しいことは他の研究者も認めており (Ng et al. : 2004)、ある調査では5～7歳児の21%しかVASの概念を理解できなかったという報告もある (Shields et al. : 2003)。こうした一連の報告は、特に小児被験者の場合、VASのような主観的評価よりも、脳血液量のような生理指標を抗ヒスタミン効果の指標として用いた方が信頼性の高いデータを得られることを示している。

■ おわりに

本論文では、NIRSの原理を用いた光イメージング法の臨床薬理への応用例として、抗ヒスタミン薬投与の中枢抑制作用の研究を紹介した。成人被験者の実験では、旧世代薬のケトチフェンを投与すると作動記憶課題遂行中の前頭葉賦活が低下することが明らかになった。小児においても同様の結果が得られ、作動記憶・意味記憶の課題を遂行中の前頭前野の賦活はケトチフェン投与により有意に低下した。一方、新世代薬のエピナスチンの投与は、課題の遂行成績および前頭前野の脳血液量の低下を招かないことも明らかになった。これらの結果は、成人だけでなく、小児においても抗ヒスタミン薬による中枢抑制作用があることを示している。成人検査と小児検査の結果で異なっている点は、VASのような主観的質問紙を用いた検査は、成人被験者では抗ヒスタミン効果の違いを検出することができるが、小児被験者では検出できなかったという点である。小児の中枢鎮静作用を調べるために質問紙調査を使うことに注意が必要である。非侵襲で安全性が高く、被験者の動作によるアーチファクトにも頑健な近赤外線分光法は特に小児神経科学の分野での応用が期待されている脳画像法である。本論文で紹介した一連の研究は、この脳画像法を小児薬理にも応用できることを示している。NIRS

の臨床薬理への応用はまだ始まったばかりであるが、今後の研究では漢方薬の中
枢作用などへの広がり期待される。

引用文献

- Clark VP · Fannon S · Lai S · et al. : Responses to rare visual target and distractor stimuli using event-related fMRI. *J Neurophysiol* 83: 3133-3139, 2000
- Donchin, E : Surprise!...Surprise? *Psychophysiology* 18: 493-513, 1981
- Ng KH · Chong D · Wong CK · et al. : Central nervous system side effects of first- and second-generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics* 113: e116-121, 2004
- Shields BJ · Cohen DM · Harbeck-Weber C · et al. : Pediatric pain measurement using a visual analogue scale: a comparison of two teaching methods. *Clin Pediatr* 42: 227-234, 2003
- Simons FE · Fraser TG · Reggin JD · et al. : Adverse central nervous system effects of older antihistamines in children. *Pediatr Allergy Immunol* 7: 22-27, 1996
- Tsujii T · Yamamoto E · Ohira T · et al. : Effects of sedative and non-sedative H1 antagonists on cognitive tasks: behavioral and near infrared spectroscopy (NIRS) examinations. *Psychopharmacology*, 194: 83-91, 2007
- Tsujii T · Masuda S · Yamamoto E · et al. : Effects of sedative and non-sedative antihistamines on prefrontal activity during verbal fluency task in young children: a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Psychopharmacology*, 207 : 127-132, 2009
- Tsujii T · Yamamoto E · Ohira T · et al. : Antihistamine effects on prefrontal cortex activity during working memory process in preschool children: a near-infrared spectroscopy (NIRS) study. *Neuroscience Research*, 67 : 80-85, 2010
- Tsujii T · Sakatani K · Nakashima E · et al. : Characterization of the acute effects of alcohol on asymmetry of inferior frontal cortex activity during a Go/No-Go task using functional near-infrared spectroscopy. *Psychopharmacology*, 217 : 595-603, 2011
- Tsujimoto S · Yamamoto T · Kawaguchi H · et al. : Prefrontal cortical activation associated with working memory in adults and preschool children: an event-related optical topography study. *Cereb Cortex*, 14: 703-712, 2004

プロフィール

辻井 岳雄 (つじい・たけお)



● 現職

日本大学医学部・脳神経外科学系・光量子脳工学分野・研究員

● 略歴

平成 12 年 慶應義塾大学大学院社会学研究科博士課程修了

平成 12 年 杏林大学大学院保健学研究科研究員

平成 17 年 慶應義塾大学文学部特別研究助手

平成 19 年 慶應義塾大学大学院社会学研究科特別研究准教授

平成 22 年より現職

● 主要著書・論文

- [1] Watanabe, S., Tsujii, T., & Keenan, J.P., 2007, Comparative Social Cognition, Keio University Press, Tokyo, Japan
- [2] Tsujii, T., et al., 2011, Characterization of the acute effects of alcohol on asymmetry of inferior frontal cortex activity during a Go/No-Go task using functional near-infrared spectroscopy, *Psychopharmacology*, 217, 595-603.
- [3] Tsujii, T., et al., 2011, Evaluating the roles of the inferior frontal gyrus and superior parietal lobule in deductive reasoning: an rTMS study, *Neuroimage*, 58, 640-646.
- [4] Tsujii, T., & Watanabe, S., 2010, Neural correlates of belief-bias reasoning under time pressure: a near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, 50, 1320-1326.

E-mail: tsujitakeo@gmail.com