

注意欠陥/多動性障害, 自閉症スペクトラム障害の前頭葉機能評価

福井大学子どものこころの発達研究センター 浅野 みずき

Frontal lobe functions in attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) and Autism Spectrum disorder (ASD)

Research Center for Child Mental Development University of Fukui ASANO, Mizuki

要約

本研究は AD/HD および ASD を鑑別するために、実行機能仮説に基づき、詳細な実行機能評価が可能なバッテリーである CANTAB 施行中の脳活動を近赤外線分光法(NIRS)で測定し、AD/HD および ASD の違いを検討した。AD/HD における視空間性ワーキングメモリーの弱さが示唆された。NIRS 波形では ASD 群において、TD 群や AD/HD 群とは異なる脳活動パターンであることが示唆された。

加えて、AD/HD 群で MPH 治療効果を CANTAB と fNIRS を用いて検証した。課題成績では明らかな差を認めなかったが、同時に計測した脳活動では課題難易度に応じた脳活動変化で服薬条件と未服薬条件で有意な差を認めた。SWM 課題中の NIRS 測定が MPH 治療効果判定に有用であることが期待された。

【キー・ワード】 AD/HD, ASD, 前頭葉機能

Abstract

We assess frontal lobe functions during executing CANTAB by fNIRS (functional near-infrared spectroscopy) in 3 groups (AD/HD, ASD, typical development), which are strictly diagnosed. Although ASD and AD/HD have many similar symptoms, focusing on the behavioral and cognitive characteristics of executive function can differentiate them. We also assess methylphenidate on-off effects on frontal lobe function by fNIRS and CANTAB in AD/HD and comorbid treatment groups. No significant differences were found in the scores between the MPH-off and MPH-on conditions. However, a significant MPH-effect on oxy-hemoglobin activation in the PFC was found only in the Spatial Working Memory (SWM) task. These findings suggested that PFC activation might be affected, depending on the degree of difficulty in the tasks. Although it is not clear what the differential MPH-induced means, NIRS measurements might be useful for assessing the effects of MPH even when performance changes were not observed in the cognitive tasks.

【Key words】 AD/HD, ASD, frontal lobe function, working memory

研究の背景

注意欠陥/多動性障害(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder:以下 AD/HD)は、不注意および多動・衝動性を中核症状とする発達障害である。一方、自閉症スペクトラム障害(Autism Spectrum Disorder:以下, ASD)は、対人関係の質的障害, コミュニケーションの障害, 限定された興味・関心を中核症状とする。両障害の中核症状は全く異なるにもかかわらず, 両障害の合併は高率に起こる(Matson 2007, Matson, Nebel-Schwalm¹⁾)。高率に合併する原因はいまだ特定されていないが, 両障害とも, 発達早期に障害特性に合わせた治療的介入(療育や薬物療法)が不可欠である。従って「両障害の鑑別」さらには「合併例の詳細な特性把握」の重要性は近年ますます高まっている(発達障害者支援法, 2007年)。しかし, 従来の臨床的評価に基づく診断法には限界があり, より客観的な指標に基づいた評価法の確立が急務である。両障害の合併が高率に認められる要因の一つに, 両障害に共通して存在する「前頭葉機能障害」が想定されている。近年, AD/HD 児や ASD 児を対象に認知心理学的評価バッテリーを用いた研究が多くなされ, 前頭葉機能の一つである「実行機能」の障害が共通して存在することが示唆されている(Barkley, 2001²; Bishop, 2005³; Ozonoff, 2004⁴; Goldberg, 2005⁵)。さらに, CANTAB という複数の課題で構成される詳細な実行機能評価バッテリーによって, 両障害の特性の違いをさらに詳細に評価しようという試みがなされている。しかしながら, これらの研究における AD/HD と ASD の診断基準が明確でないこと, 知能指数や年齢の統制が曖昧であることなどから, 一致した見解が得られておらず, 対象を厳密に設定した研究の必要性が高い。また近年, 実行機能課題の成績に加えて, 課題施行中の脳機能画像を評価することで診断の精度を高めようとする試みが進められている。その一つとして, 小児に汎用されている fNIRS(functional near-infrared spectroscopy)があげられる。fNIRS は, 安全性が高く, 拘束性も低いことから, 小児での研究に適しており, AD/HD, ASD の両障害に対して, 言語流暢性課題, Go/NoGo 課題などを用いた多くの fNIRS 研究がなされてきた。しかし, AD/HD と ASD には共通の前頭葉障害があるため, 単一の課題のみでは相違点を明確にできない。CANTAB のような複数の要素で構成される実行機能評価バッテリーを課題とし, 課題遂行中の脳活動を fNIRS によって検討する必要があると考えられる。

本研究では, 厳格に診断した AD/HD 児, ASD 児および定型発達児の 3 群間で, IQ や年齢などの統制を行い, 症状尺度, 詳細な実行機能評価(CANTAB, 言語流暢性課題, Go/NoGo 課題), 前頭葉機能画像検査 (fNIRS) を組み合わせ, 包括的かつ多角的に評価を行った。

研究計画・方法 (概要)

本研究では, 年齢や IQ 等を統制した AD/HD 児群, ASD 児および定型発達児群に対し, 複数課題を組み合わせた詳細な前頭葉機能テストバッテリーである CANTAB と前頭葉画像検査である fNIRS を同時に施行し, 上記 3 群間の前頭葉機能について多角的な評価を行った。薬物治療群に対しては, 服薬前後での CANTAB 課題中の fNIRS 測定を行い, 治療効果との関連を検討した。

対象者

- (1) 10歳～15歳の男女
- (2) WISC-IVの Full- Scale IQ 80以上
- (3) 自由意思による研究参加に本人のアセントおよび保護者の文書同意が得られる者

この3条件を満たすことを前提とする。

- ・AD/HD群：DSM-IV-TRのAD/HDの診断基準を満たす者
- ・ASD群：DSM-IV-TRのASDの診断基準を満たす者
- ・定型発達群：(4) DSM-IV-TRのI軸, II軸に該当もしくはその既往がない者, (5) 2親等内に発達障害と診断された血縁者がいない者, (6) 定期的な通院や服薬をしていない者, の条件を満たす者

方法

1. 実験にはAD/HD児群15名, ASD児11名, 定型発達児群19名が参加した。(表1)
2. 臨床心理バッテリーでの評価：WISC-IV, AQ (Autism Quotient), ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire), ADHD-RS (ADHD Rating Scale)
3. 複数課題を組み合わせた詳細な前頭葉機能テストバッテリーであるCANTAB(表2, 図1)と前頭葉画像検査であるfNIRS(図1)を同時に施行し, 上記3群間の前頭葉機能について多角的な評価を行う。
4. AD/HD群のうち薬物治療群11名(表3)に対しては, Executive Functionに注目して, CANTAB課題のうち, Spatial working memory (SWM)とSpatial span(SSP)課題(表4)を施行中の脳活動をfNIRSにより測定し, 治療効果との関連を検討した。

表1 被験者 (TD, ASD, AD/HD群) の統計データ

	TD (N= 19)	ASD (N= 11)	AD/HD (N= 15)
年齢 平均(SD)	11.4 (1.6)	12.0 (2.2)	10.8 (1.8) n.s.
Full-Scale IQ 平均 (SD)	111.8 (13.4)	105.6 (14.3)	103.8 (14.9) n.s.
男性	63.20%	100%	86.70% *
右利き ^(b)	94.70%	44.40%	100% **
服薬治療中 (%)	0	2(18.2%) ^(c)	13(86.7%) ^(d)
公的な経済支援	0	0	0
両親の別居	0	0	0



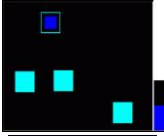
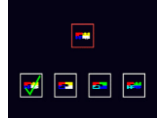
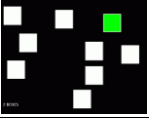
注: (a) $\chi^2(2)=6.54, p=0.04$

(b) $\chi^2(2)=16.14, p<0.01$

(c) 1人はリスペリドンを服用、他はメチルフェニデートを服用

(d) 全てメチルフェニデートを服用 * $p<0.05$, ** $p<0.01$

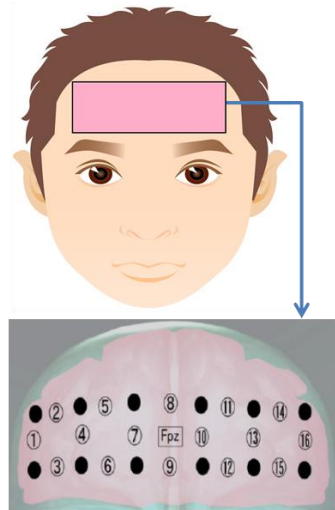
表 2 実行機能評価に用いた CANTAB 課題項目

Order (Core domain)	Sample	Domain and associated CANTAB test	Test description (Approximate time for Administration)	Key measures
1 (Introduction)		Motor Screening Task (MOT)	The Motor Screening Task is typically administered at the beginning of a battery, and serves as a simple introduction to the touch screen for the participant. If a participant is unable to comply with the simple requirements of this task it is unlikely that they will be able to complete other tasks successfully. This task therefore screens for visual, movement and comprehension difficulties (2min).	#measure the participant's speed of response and the accuracy of the participant's pointing
2 (Attention)		Rapid Visual Information Processing (RVP)	Rapid Visual Information Processing (RVP) is a test of sustained attention (similar to the Continuous Performance Task) and has proved useful in many studies in which drugs are used to help develop a disease model. It is sensitive to dysfunction in the parietal and frontal lobe areas of the brain and is also a sensitive measure of general performance (7min).	#measures cover latency, probabilities and sensitivity #hits, misses, false alarms and rejections.
3 (Executive function)		Spatial Working Memory (SWM)	SWM is a test of the participant's ability to retain spatial information and to manipulate remembered items in working memory. It is a self-ordered task, which also assesses heuristic strategy. This test is a sensitive measure of frontal lobe and 'executive' dysfunction. It has been shown in recent studies that impaired performance on SWM emerges as a common factor in prepsychosis (8min).	#measures for SWM include errors #measure of strategy, and latency measures.
4 (Visual Memory)		Delayed Matching to Sample (DMS)	Delayed Matching to Sample (DMS) assesses forced choice recognition memory for novel non-verbalisable patterns, and tests both simultaneous and short term visual memory. This test is primarily sensitive to damage in the medial temporal lobe area, with some input from the frontal lobes (10min).	#latency (the participant's speed of response), the numbers of correct patterns selected, and statistical analysis measuring the probability of an error after a correct or incorrect response.
5 (Executive function)		Spatial Span (SSP)	White squares are shown, some of which briefly change colour in a variable sequence. The participant must then touch the boxes which changed colour in the same order that they were displayed by the computer (for clinical mode) or in the reverse order (for reverse mode). The number of boxes increases from 2 at the start of the test to 9 at the end, and the sequence and colour are varied through the test (10min).	#covering span length (the longest sequence successfully recalled), errors, number of attempts and latency.

ケンブリッジ大学のCANTAB紹介ページより抜粋引用: <http://www.cambridgecognition.com/academic/cantabsuite/executive-function-tests>



図1. この写真は、被験者が fNIRS を装着した状態で CANTAB 課題を行っている様子を示している。図式化した絵は fNIRS の装着位置を示している。NIRS は前頭前野に装着している。真ん中のプローブは Fpz (International 10-20 system) に位置する。



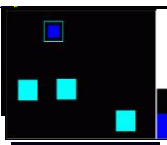

上記の図は以下の論文より引用している。
DOI: 10.1016/j.braindev.2013.01.005
Neurobehavioral and hemodynamic evaluation of Stroop and reverse Stroop interference in children with attention-deficit/hyperactivity disorder
Brain and Development, Volume 36, Issue 2, 2014, Pages 97-106

図 1 被験者が fNIRS を装着した状態で CANTAB 課題を行っている様子

表 3 服薬治療を受けていた被験者の統計

	AD/HD (N= 11)
年齢 平均 (SD)	10.8 (1.8)
性別 (男/女)	10/1
Full-Scale IQ 平均スコア (SD)	102.3 (17.3)
言語理解スコア: VCI平均スコア (SD)	103.1 (13.6)
Perceptual Reasoning Index: PRI 平均スコア (SD)	103.4 (14.6)
Working Memory Index :WMI 平均スコア (SD)	98.2 (23.3)
Processing Speed Index :PSI 平均スコア (SD)	98.6 (12.3)
ADHD-RS-IV 総スコア 平均スコア (SD)	69.5 (25.4)
ADHD-RS-IV 不注意スコア 平均スコア (SD)	69.6 (25.4)
ADHD-RS-IV 多動衝動性スコア 平均スコア (SD)	65.4 (26.9)
メチルフェニデート投与量, mg/kg平均 (幅)	33.6 (27-54)
公的な経済支援	0
両親の別離	0

表 4 AD/HD 児のメチルフェニデート治療効果を検証する研究で使用した CANTAB 課題項目

Order (Core domain)	Sample	Domain and associated CANTAB test	Test description (Approximate time for Administration)	Key measures
1 (Executive function)		Spatial Working Memory (SWM)	SWM is a test of the participant's ability to retain spatial information and to manipulate remembered items in working memory. It is a self-ordered task, which also assesses heuristic strategy. This test is a sensitive measure of frontal lobe and 'executive' dysfunction. It has been shown in recent studies that impaired performance on SWM emerges as a common factor in prepsychosis (8min).	#measures for SWM include errors #measure of strategy, and latency measures.
2 (Executive function)		Spatial Span (SSP)	White squares are shown, some of which briefly change colour in a variable sequence. The participant must then touch the boxes which changed colour in the same order that they were displayed by the computer (for clinical mode) or in the reverse order (for reverse mode). The number of boxes increases from 2 at the start of the test to 9 at the end, and the sequence and colour are varied through the test (10min).	#covering span length (the longest sequence successfully recalled), errors, number of attempts and latency.

ケンブリッジ大学のCANTAB紹介ページより抜粋引用: <http://www.cambridgecognition.com/academic/cantabsuite/executive-function-tests>

結 果

3 群間の心理バッテリーでの評価で、ASSQ は ASD 群で優位に得点が高かった (表 5)。ADHD-RS は TD 群に比べて AD/HD 群で優位に得点が高い (表 5)。WISC-IVでの Full-Scale IQ スコアに有意な差はないが、ASD 群では TD 群に比較して有意に絵の概念の得点が低かった (表 6)。CANTAB のスコアは SWM 課題で AD/HD 群にお手つき (エラー) の頻度が有意に高かった。一方で、Rapid visual information processing (RVP) や Delayed matching to sample (DMS), Spatial span (SSP) のスコアは 3 群間に有意な差を認めなかった。(表 7)

表 5 心理評価スコア

	TD (N= 19)	ASD (N= 11)	AD/HD (N= 15)	F value ^(a)	事後分析 ^(b)
ASSQ Score 平均(SD)	2.3 (3.4)	28.1 (8.8)	14.1 (7.5)	55.2**	ASD > AD/HD > TD
人数 (カットオフ値を超えた割合)	0 (0%)	9 (81.8%)	3 (20%)		
AQ Score 平均(SD)	2.5 (1.8)	7.6 (2.0)	5.0 (2.6)	20.1**	ASD > AD/HD > TD
人数 (カットオフ値を超えた割合)	0 (0%)	9 (81.8%)	6 (40%)		
ADHD RS-IV 総スコア 平均(SD)	2.0 (2.7)	12.0 (5.9)	20.2 (12.7)	21.5**	AD/HD > ASD > TD
80% tile	0 (0%)	2 (18.2%)	8 (53.3%)		
85% tile	0 (0%)	1 (9.1%)	7 (46.7%)		
93% tile	0 (0%)	0 (0%)	6 (40%)		
ADHD RS-IV 不注意スコア 平均(SD)	1.3 (1.5)	8.4 (4.7)	17.8 (21.2)	7.3**	AD/HD > TD, ASD > TD
80% tile	0 (0%)	3 (27.3%)	9		
85% tile	0 (0%)	1 (9.1%)	6 (40%)		
93% tile	0 (0%)	1 (9.1%)	6 (40%)		
ADHD RS-IV 多動・衝動性スコア 平均(SD)	0.7 (1.5)	3.6 (3.5)	12.7 (22.9)	3.5*	AD/HD > TD
80% tile	0 (0%)	2 (18.2%)	6 (40%)		
85% tile	0 (0%)	1 (9.1%)	3 (20%)		
93% tile	0 (0%)	0	2 (13.3%)		

注: (a) 一方向分散分析では、全て有意な差があった。* $p < .05$, ** $p < .01$

(b) Method of Dunnett's T3 を用いている

表 6 WISC-IVによる認知機能評価スコア

	TD (N= 19)		ASD (N= 11)		AD/HD (N= 15)		F value ^(a) 事後統計 ^(b)
	平均	SD	平均	SD	平均	SD	
FSIQ	111.8	13.4	105.4	14.3	103.8	14.9	1.5
要素構成スコア							
言語理解	107.5	11.9	103.1	17.3	103.1	12.4	0.6
知覚推論	111.9	11.6	103.9	12.2	104.9	13.1	2.0
作動記憶	109.1	17.2	111.6	16.6	101.2	21.7	1.2
処理速度	105.0	10.9	97.4	10.2	99.3	11.3	2.1
下位項目							
語彙	11.5	2.5	10.4	2.8	10.7	2.6	0.8
類似	11.0	2.4	11.7	3.4	11.5	2.3	0.4
理解	11.7	2.9	9.8	3.2	9.7	3.2	2.3
積み木	11.7	2.6	12.2	3.1	11.1	4.1	0.4
絵の概念	11.2	2.6	8.7	2.5	10.1	2.1	3.6* TD > ASD
行列推論	12.4	2.2	10.9	2.7	11.1	2.2	2.0
数唱	11.2	3.4	11.9	2.7	10.3	4.4	0.7
数字配列	12	3.5	12.2	3.3	10.3	3.6	1.4
符号	11.0	2.0	9.2	2.6	9.2	2.6	3.2
記号	11.2	3	10.2	2.2	10.9	2.1	0.5

注: (a) 一方向分散分析. * $p < .05$

(b) Tukey's honestly significant difference testを用いた

表 7 CANTAB スコア

	TD (N= 19)		ASD (N= 11)		AD/HD (N= 15)		F value ^(a)	事後解析 ^(b)
	平均	SD	平均	SD	平均	SD		
MOT	90.7	32.3	90.6	22.7	104.2	35.6	0.9	
RVP	238.9	79.8	241.8	27.7	254.7	61.2	0.3	
SWM(Between errors standard score)	0.58	0.63	-0.027	1.09	-0.024	0.76	3.3*	TD < AD/HD
SWM(Strategy standard score)	0.46	1.14	-0.29	1.13	-0.16	0.87	1.3	
DMS(Percent correct all delays standard score score)	0.27	1.43	0.19	1.36	0.7	0.95	0.7	
DMS(Percent correct simultaneous Standard score score)	0.26	1.03	0.14	1.13	0.48	0.73	0.4	
DMS(Prob error given error standard score score)	-0.32	1.90	0.24	1.34	0.76	0.56	1.8	
SSP(standard score)	0.86	1.04	0.47	0.85	0.33	1.04	1.3	

注: (a) 一方向分散分析 * $p < .05$

(b) Tukey's honestly significant difference testを用いた。

メチルフェニデートの on-off 試験では, SWM と SSP の課題成績に服薬・被服薬条件での有意差は認めなかった(表 8)。また非服薬条件で SWM と SSP の課題成績は正相関していることが示された(図 2)。しかし, 服薬条件では SWM と SSP の課題成績の相関は認めなかった。さらに, ADHD-RS-IV の不注意スコアと SWM でのストラテジースコアとは負の相関があることが示された(図 3)。

表 8 メチルフェニデートの反応

	MPH off		MPH on		t value ^(a)	p
	Mean	SD	Mean	SD		
SWM(Between errors standard score)	-0.05	0.76	0.00	0.85	0.56	0.82
SWM(Strategy standard score)	-0.35	0.77	-0.23	0.72	1.3	0.59
SSP(standard score)	-0.33	0.89	-0.17	0.94	1.3	0.34

注: (a) ペアT検定 * $p < .05$

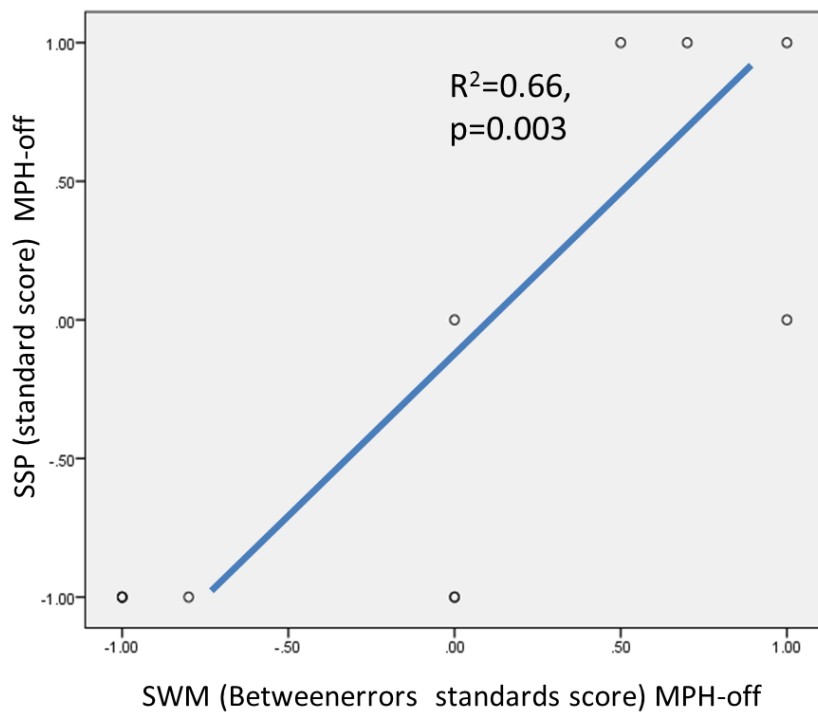


図2 SWM Betweenerrors standards score と SSP standard score の相関

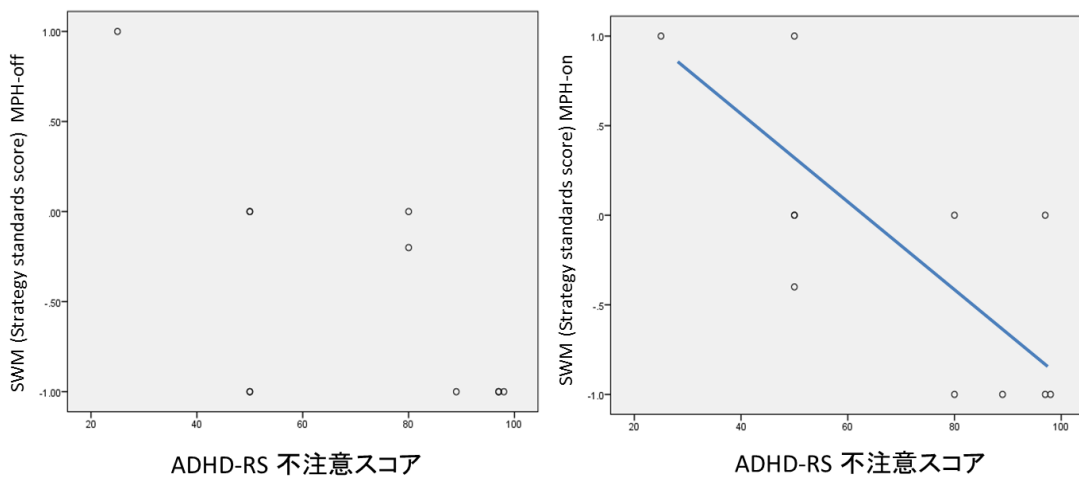
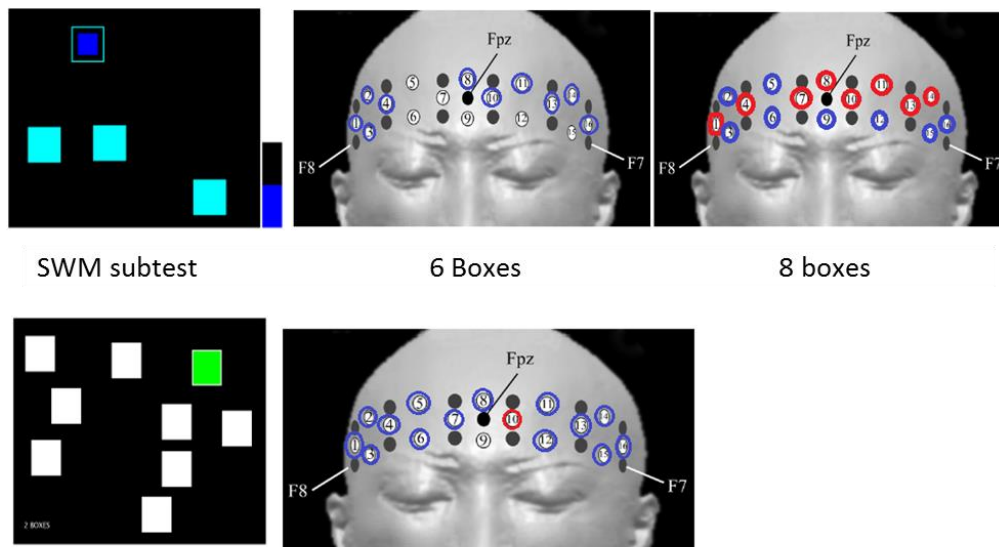


図3 SWM strategy standards score と ADHD-RS 不注意スコアの相関

課題成績に差はないものの前頭皮質部でのオキシヘモグロビン活性にメチルフェニデートの服薬条件による変化を SWM 課題中でのみ認めた。課題の難易度に応じて、脳の賦活の仕方に差が出た(図4)。



SSP subtest

● MPH-off > MPH-on,

● MPH-off < MPH-on, $p < 0.05$

注; SWM subtestとSSP subtestの図は以下のサイトより引用した。
<http://www.cambridgecognition.com/academic/cantabsuite/executive-function-tests>

図 4 MPH-off と MPH-on 条件での実行機能課題中の血液動態

考 察

今回我々は、ASD および AD/HD を精神・行動・認知・実行機能の特徴によって鑑別できるという仮説に基づき、ASD、AD/HD および TD 群を多角的な評価を行った。臨床現場において、ASD と AD/HD の症状が重なり早期鑑別が困難であることも多いが、今回の研究のように多角的に評価を行うことで、鑑別に寄与する可能性があることを示した。ASSQ、brief AQ、WISC-IVの下部項目である絵の概念のスコアは ASD の鑑別に参考になる。また、ADHD-RS-IVや CANTAB の SWM 課題スコアは AD/HD の鑑別に有用である。さらに本研究では、AD/HD における視空間ワーキングメモリの弱さが示唆された。AD/HD のメチルフェニデートでの治療効果の判定には、SWM 課題遂行中の fNIRS 測定が有用である可能性があると考えられた。

引用文献

Matson JL, Nebel-Schwalm MS. (2007) Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: an overview. *Research in developmental disabilities*. 28, 341-352.
 Barkley RA, Edwards G, Laneri M et al. (2001) Executive functioning, temporal discounting, and

sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of abnormal child psychology*. 29, 541-556.

Bishop DV, Norbury CF. (2005) Executive functions in children with communication impairments, in relation to autistic symptomatology. 2: Response inhibition. *Autism : the international journal of research and practice*. 9,29-43.

Ozonoff S, Cook I, Coon H et al. (2004) Performance on Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery subtests sensitive to frontal lobe function in people with autistic disorder: evidence from the Collaborative Programs of Excellence in Autism network. *Journal of autism and developmental disorders*. 34,139-150.

Goldberg MC, Mostofsky SH, Cutting LE et al. (2005) Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *Journal of autism and developmental disorders*. 35,279-293.

