

脳機能画像による診断閾下自閉スペクトラム症の診断指標の確立

日本学術振興会・金沢大学子どものこころの発達研究センター 塩田 友果

Establishment of diagnostic indices of sub-threshold autism spectrum disorder by brain function imaging analyses

Japan Society for the Promotion of Science,
Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University, SHIOTA, Yuka

要約

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) は、社会性、コミュニケーションの障害および反復性行動によって特徴づけられる神経発達障がいである。自閉的特性は定型発達域から診断域まで連続的に分布し、診断基準を満たさないものの、コミュニケーションに困難を抱えやすい層は「診断閾下 ASD」と呼ばれる。診断閾下 ASD は学齢期や青年期まで気づかれず、二次障害としての精神疾患や社会的不適応に至ることがある。近年、ASD 者の脳機能の病態生理学的研究が進められているが、診断閾下 ASD の脳機能の特徴や個々の行動との関連は未だ不明である。本研究の目的は、社会的相互反応と脳磁図(MEG)による神経ネットワークの結合の関連から診断閾下 ASD を特徴づけ、早期診断、治療・療育に役立てることである。

【キーワード】 診断閾下 ASD, 自閉スペクトラム症, 社会的相互反応, 脳磁図

Abstract

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by impairments in social communication, interaction, and repetitive behaviors. Autistic characteristics are distributed in a continuous spectrum ranging between typical development and definitely diagnosed ASD: thus there exist sub-threshold ASD that does not fulfill the diagnostic criteria but shows difficulties with social communication. Sub-threshold ASD often remain unnoticed until school age or adolescence, leading to secondary disorders including psychiatric disorders and social maladjustment. Although recent research has been conducted to understand the brain functions of ASD pathophysiologically, the characteristics of the brain functions of sub-threshold ASD and their relationship with individual behaviors are still unclear. The purpose of this study is to characterize sub-threshold ASD based on the relationship between social responsiveness in psychological tests and connectivity of neural networks revealed by magnetoencephalography (MEG), thereby contributing to early diagnosis

and educational support.

【Keywords】 sub-threshold ASD, Autism Spectrum Disorder, Social responsiveness, MEG

問題と目的

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder; ASD) はコミュニケーションの障害を特徴とする発達障がいである。中等度以上の自閉症状によって診断基準を部分的に満たし (Moriwaki and Kamio, 2013), 他者の思考や感情を理解できず, コミュニケーションに困難を抱えやすい層は診断閾下 ASD と呼ばれる。診断閾下 ASD 群は幼少期から自閉的特性が認められ, 健常群に比べて就学後の情緒的・行動的問題が強く表れる (Saito et al., 2017)。現状, ASD は問診・行動観察・心理学的検査によって診断されており, 診断閾下 ASD を発達早期に検出することは難しい。したがって, 客観的指標の確立が必要である。

ASD は脳領域間の連結性の障害であるといわれ, いかに脳の各領域同士が互いに機能的に関係しあい, 情報をやりとりしているかについて, 脳内ネットワークが調べられてきた。グラフ理論は, 脳全体を情報ネットワークとみなして脳の状態を定量的に評価することができる。効率的なネットワークは, 脳領域から特定の情報を迅速に結合する「機能結合」と, 脳領域の相互に連結した集団内において特異的に処理する「機能分離」が調和した, スモールワールド性 (SW) をもつネットワークを指す。しかし, 診断閾下 ASD の脳内ネットワークは不明である。

診断閾下に注目した場合, 上述の特性から, 診断の有無はあまり意味をなさない。そこで本研究では, 診断の有無ではなく, コミュニケーションにどの程度困難があるかという観点から, 診断閾下 ASD の脳内ネットワークの特性を明らかにする。診断閾下 ASD 児は, TD 児や ASD 児とは異なる非典型的な脳内ネットワークを持つと仮説を立てる。特に, 自閉的症状の程度に応じて SW に違いがあると予想する。

方法

被験者

ASD 児 46 名 (38 ~ 92 か月), 定型発達 (TD) 児 31 名 (53 ~ 89 か月) を対象とした。ASD は DSM-IV (APA, 2000) に従い, Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders (Wing et al., 2002) または Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (Lord et al., 2000) と Autism Diagnostic Observation Schedule 2 (Lord et al., 2012) を用いて診断された。Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) (Kaufman & Kaufman, 1983) の日本語版を用いて知的障害の有無を確認し, IQ70 以上の高機能 ASD 児を解析対象とした。

行動心理検査

対人応答性尺度 (Social Responsiveness Scale : SRS) (Constantino et al, 2005) により自閉的特性

を評価し、先行研究 (Oka et al., 2021) に倣って 3 群に分けた：(1) ASD-Unlikely 群 (T-scores が 59 点以下)、(2) ASD-Possible 群 (T-scores が 60 ～ 75 点)、(3) ASD-Probable 群 (T-scores が 76 点以上)。

脳機能計測・画像解析

脳磁図データは、株式会社リコーに設置された磁気シールドルームにおいて、151 チャンネルの小児用 MEG システム (PQ 1151R; Yokogawa/KIT) を用いて計測した。バンドパスフィルター処理を行った MEG データ (0.16-200Hz) をサンプリングレート 2,000Hz で収集した。25 名の小児は自身の磁気共鳴画像 (MRI) が得られなかったため、個々の頭部表面の形状から適切な MRI 脳テンプレートを採用し、両側の乳様突起と鼻根にマーカーを付けた。21 名の小児は 1.5T の MRI スキャナー (SIGNA Explorer; GE Healthcare, United States) を用いて、脳構造画像を撮像した。解剖学的参照として 3 次元高解像度 T1 強調グラディエントエコーおよび Silenz パルスシーケンス画像を使用した (撮像パラメータ：TR = 435.68 ms, TE = 0.024 ms, flip angle = 7°, FOV = 220 mm, matrix size = 256 × 256 pixels, slice thickness = 1.7 mm, total of 130 transaxial images)。MEG と各自の MR 画像をマーカーに従って位置合わせを行い、MRI 上で乳様突起、鼻根、頭蓋表面を同定した。

MEG 解析は Brainstorm (Tadel, Baillet, Mosher, Pantazis, & Leahy, 2011) を用いて行った。前処理はアーチファクトの識別・除去のあと、500Hz にダウンサンプリングした。データは 5 秒のエポックに分割後、それぞれの周波数帯域 (δ (2-4Hz), θ (4-8Hz), α (8-13Hz), β (13-30Hz), γ (30-60Hz)) について高調波を除去するためにバンドパスフィルターを適用し、波形の目視検査により明らかなノイズセグメントを除去した。信号源は主成分分析を用いて Desikan-Killiany アトラス (Desikan et al., 2006) で表される 68 の脳領域に分けた。脳領域間の機能的結合を測定するために、場の広がりの影響を受けにくく、ASD 児の非典型的な脳内ネットワークを表現するのに広く用いられている、Phase Lag Index (PLI) を使用した。

ネットワークのトポグラフィーは、「ノード」と「エッジ」で構成されるグラフで表される。本研究ではノードは Desikan-Killiany アトラスの 68 の脳領域に対応し、エッジは脳領域のペア間の PLI 値に基づいて重み付けした。各エポックについて、各周波数帯域の PLI 値に基づいて無向性重み付け機能的結合行列 (68 × 68) を構築し、各参加者の全エポックの行列を平均した。このように脳のネットワークは 2 値行列のグラフとして表現され、グラフに含まれる情報は様々な尺度によって要約できる。例えば、平均クラスタリング係数 (C) はグラフのノードがどの程度クラスター化されているかを表し、機能分離の尺度として用いられる。平均最短経路長 (L) はネットワーク内の全ノードペア間の平均最短パス長であり、機能統合の尺度として用いられる。ヒトの脳のネットワークは C が高く L が短い、機能統合と機能分離の最適なバランスを表すスモールワールドネットワークであるといわれる。本研究では、各参加者の SW, C, L を周波数帯域ごとに計算した。

倫理的配慮

金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得ている。

統計解析

3 群間 (ASD-Unlikely 群, ASD-Possible 群, ASD-Probable 群) でグラフの指標を比較するために、ガンマ回帰モデルを用いた。独立変数を各グループ、従属変数を対数変換したグラフメトリクス指数、共変量を月齢、性別、IQ とした。有意水準を p 値 0.05 以下とし多重比較は FDR によって補正し、補正済み p 値を求めた。

結果

ASD と TD で、月齢、性別、IQ に有意差は認められなかった。SRS の T 得点は ASD 児と TD 児で有意差が認められた。解析対象者の特徴と各グループの特徴を表 1 と表 2 に示す。

表 1 解析対象者の特徴

	ASD 児 46 名	TD 児 31 名	χ^2 or t	p
月齢	66.3 (12.00)	69.2 (9.73)	1.13	0.26
性別 (% 男児)	67.30%	83.90%	2.62	0.11
IQ	102.9 (15.30)	107.8 (12.62)	1.49	0.14
SRS-T	71.9 (10.46)	50.7 (7.76)	-9.6	0.00**

数値は平均値 (標準偏差)

** は $p < 0.01$ を示す

ASD, autism spectrum disorder; IQ, Intelligence Quotient; SRS, Social Responsiveness Scale; TD, typical development.

表 2 各グループの特徴

	ASD-Unlikely (31 名)	ASD-Possible (29 名)	ASD-Probable (17 名)	F	p
月齢	69.4 (10.27)	66.2 (10.39)	65.9 (13.90)	0.81	0.45
性別 (% 男児)	80.60%	75.90%	64.70%	0.74	0.48
IQ	109.1 (12.87)	101.8 (15.57)	102.5 (13.91)	2.27	0.11
SRS-T	49.3 (5.97)	67.0 (4.52)	82.8 (5.19)	230.57	0.00**

数値は平均値 (標準偏差)

** は $p < 0.01$ を示す

ASD, autism spectrum disorder; IQ, Intelligence Quotient; SRS, Social Responsiveness Scale.

ガンマ回帰モデルにより、 δ 、 θ 、 β 帯域の SW について、グループ間で有意差がみられた ($p < .05$)。特に、 δ 帯域において ASD-Possible 群は ASD-Unlikely 群よりも有意に低い SW を示した (coefficient=-.15, 95%CI: -.29, -.00, $p = .044$)。また、ASD-Probable 群と ASD-Possible 群の間にも、SW に有意差が認められた。

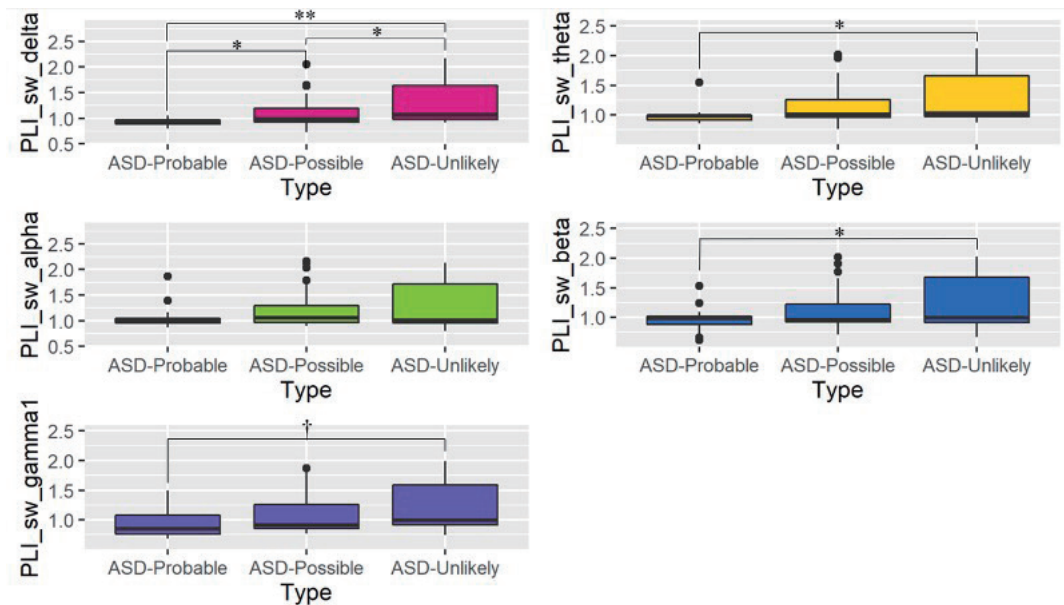


図 1 グループ間における SW の差

考 察

本研究は、SRS 得点によって分けられた各グループは、機能統合と機能分離の最適バランスを示す指標である SW において違いがあること、特に ASD-Possible 群は δ 帯域において、ASD-Unlikely 群よりも低い SW ネットワークを持つことを明らかにした。これらの結果から、ASD-Probable 群の脳ネットワークは定型発達者の脳の SW から逸脱し、ASD-Possible 群が MEG で捉えられる可能性があることが示唆された。

本研究では、ASD-Probable 群の脳内ネットワークは ASD-Unlikely 群に相当する TD 児の SW から逸脱していることが示唆された。ASD 児では δ 帯域 (Takahashi et al., 2017)、 α と θ 帯域 (Boersma et al., 2013)、 β 帯域 (Soma and Shiota et al., 2021)、すべての周波数帯域 (Han et al., 2017) において、一貫して SW が低いことが報告されており、本研究はこれらと同じ結合性指標を用いて ASD-Probable 群のスマールワールドネスが有意に低いことを確認した。また、グラフの特性、電磁場尺度、解析的空間、記録条件など、方法論の違いを考慮しても、ほぼ一貫して低い SW が報告されている。したがって、本研究は ASD 児の脳における非定型情報処理と、その特徴を記述するグラフ理論の有用性を補強した。

また、ASD-Possible 群は δ 帯域において、ASD-Unlikely 群よりも SW が低いことがわかった。これは SRS で評価することで初めて、ASD-Possible 群の SW を MEG で捉えることが可能であり、一般集団の中でも ASD-Possible 群に該当する人では、 δ 帯域の SW が低いことが予想される。一方で、ASD 児では γ 帯域の SW が高いことや (Takahashi et al., 2017)、 β 帯域の SW と自閉症症状との間に線形相関があるという報告がある (Soma and Shiota et al., 2021)。これらは、解析方法の違いやサンプルサイズが小さいと一部の周波数帯域で検出できないことが考えられる。今後、分析空間の違いや視覚刺激の有無がこれらの不一致を説明できるかどうかを明らかにする必要がある。

本研究の限界点として、一つ目にサンプルサイズが小さかったことが挙げられる。診断閾下 ASD の脳内ネットワークの神経基盤を検証するためには、大規模なサンプルを調査する研究が必要である。二つ目に、参加者はすべて幼児であり、結果を一般化するためには、青年や成人の閾下 ASD を含める必要がある。三つ目に、子どもは消音のアニメを見せるなど、視覚的注意の助けを借りて、MEG システム内で動かないようにされたため、MEG データは視覚刺激下で目を開けた状態で記録された。そのため、観測された脳活動は「安静時」の脳活動とは明確に区別する必要がある。注意の制御された条件下での検証が必要であるが、これらの条件を幼児に適用することは困難である。

本研究は、SRS で捉えられる診断閾下 ASD の脳内ネットワークは、 δ 帯域の SW が TD 児に比べて有意に低いことを明らかにした。一般集団の自閉的特性を SRS で評価し、脳内ネットワークをみることで、診断閾下 ASD の神経基盤を特徴づけられる可能性がある。

引用文献

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR (4th ed.), Text Version*. Washington, DC.
- Boersma M, Kemner C, de Reus MA, Collin G, Snijders TM, Hofman D, Buitelaar JK, Stam CJ, van den Heuvel MP. (2013). Disrupted functional brain networks in autistic toddlers. *Brain Connectivity*, 3:41–9.
- Constantino, JN., Gruber, CP. (2005). *Social responsiveness scale [Manual]*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, Buckner RL, Dale AM, Maguire RP, Hyman BT, Albert MS, Killiany RJ. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, 31:968–80.
- Han J, Zeng K, Kang J, Tong Z, Cai E, Chen H, Ding M, Gu Y, Ouyang G, Li X. (2017). Development of brain network in children with autism from early childhood to late childhood. *Neuroscience*, 367:134–46.
- Kaufman AS, Kaufman NL. (1983). *Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) Administration and Scoring Manual*. Circle Pines: American Guidance Service.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH Jr, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 30(3):205-23.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, PC., Risi, S., et al. (2012). *Autism Diagnostic Observation Schedule, Second Edition*. Torrance, CA: Western Psychological Services.
- Moriwaki A, Kamio Y. (2013). Associations between autistic traits and psychiatric issues and Japanese school children and adolescents. *The Japanese Journal of Autistic Spectrum*, 10:11–7.
- Oka T, Ishikawa SI, Saito A, Maruo K, Stickley A, Watanabe N, Sasamori H, Shioiri T, Kamio Y. (2021). Changes in self-efficacy in Japanese school-age children with and without high autistic traits after the Universal Unified Prevention Program: a single-group pilot study. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 15:42.
- Saito A, Stickley A, Haraguchi H, Takahashi H, Ishitobi M, Kamio Y. (2017). Association Between Autistic Traits in Preschool Children and Later Emotional/Behavioral Outcomes. *Journal of autism and developmental disorders*, 47(11), 3333–3346.
- Soma D, Hirose T, Hasegawa C, An KM, Kameya M, Hino S, Yoshimura Y, Nobukawa S, Iwasaki S, Tanaka S, Yaoi K, Sano M, Shiota Y, Naito N, Kikuchi M. (2021). Atypical resting

- state functional neural network in children with autism spectrum disorder: graph theory approach. *Frontiers in Psychiatry*, 12:790234.
- Tadel F, Baillet S, Mosher JC, Pantazis D, Leahy RM. (2011). Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011:2011:879716.
- Takahashi T, Yamanishi T, Nobukawa S, Kasakawa S, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Ikeda T, Hirose T, Munetake T, Higashida H, Minabe Y, Kikuchi M. (2017). Band-specific atypical functional connectivity pattern in childhood autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 128:1457-65.
- Wing L, Leekam SR, Libby SJ, Gould J, Larcombe M. (2002). The Diagnostic Interview for Social and Communication Disorders: background, inter-rater reliability and clinical use. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(3):307-25.

謝 辞

本研究にご協力頂いた研究参加者の皆様に感謝申し上げます。また、本研究を助成頂きました公益財団法人発達科学研究教育センターに深く御礼申し上げます。

付 記

本研究はすでに国際雑誌に掲載されている (Shiota Y, Soma D, Hirose T, Yoshimura Y, Tanaka S, Hasegawa C, Yaoi K, Iwasaki S, Kameya M, Yokoyama S, Kikuchi M. (2022). Alterations in brain networks in children with sub-threshold autism spectrum disorder: A magnetoencephalography study. *Frontiers in Psychiatry*, 5:13:959763.)。