

# ASD・ADHD 児を対象とした前頭葉機能評価に関する研究

—CANTAB を用いた NIRS による実行機能評価と脳活動の比較—

新井清義 1)、藤岡徹 2)、岡本悠子 2)、小坂浩隆 2)

1) 大阪大学・金沢大学・浜松医科大学・千葉大学・福井大学連合小児発達学研究所

2) 福井大学こどものこころの発達研究センター

## <要 旨>

自閉スペクトラム症 (ASD) と注意欠如・多動症 (ADHD) は中核症状が異なるにもかかわらず高率に合併し、しばしば類似した症状を呈するため、正確な診断を困難にさせている。本研究は、ASD と ADHD の実行機能 (EF) の特性を明らかにするために、多角的に EF を評価できる CANTAB と、安全性と簡便性から小児での研究に適する NIRS を組みあわせて検討を行い、両障害の EF 特性の違いを検討することを目的とした。その結果、行動成績では視空間性ワーキングメモリにおいてのみ群間差を認め、定型発達群に比べ ADHD 群の成績が低かった。一方 NIRS で測定した脳活動では、視空間性ワーキングメモリ課題施行中の脳活動において、定型発達群に比べ ADHD 群の左前頭前野の活動が有意な低下を示し、言語流暢性課題施行中の脳活動において、定型発達群に比べ ASD 群の左前頭前野の活動が有意な低下を示した。本研究の結果から、ASD と ADHD それぞれの EF 障害の特性が検出された。さらなる知見の集積により、ASD と ADHD の特性の違いがより詳細に明らかになることが期待される。

## <キーワード>

注意欠如・多動症 (Attention deficit/hyperactivity disorder) 自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder) 実行機能 (Executive function) 近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy)

## 【はじめに】

自閉スペクトラム症 (autism spectrum disorder; ASD) は社会的コミュニケーションおよび対人相互反応の障害、興味、行動、または活動の限定された反復的な様式を特徴とした発達障害である。一方、注意欠如・多動症 (attention deficit/hyperactivity disorder; ADHD) は不注意、多動衝動性を中核とする (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition [DSM-5]; American Psychiatric Association, 2013)。

これらの発達障害は予後の悪さが指摘されているが、早期に障害を特定し適切な養育環境で予防的介入を行うことができれば、物質依存や2次障害のリスクを軽減させることが可能である。しかしながら、ADHD 児と ASD 児は注意の障害や行動の問題、社会的スキルの困難さといった共通する症状を呈することが報告されており (Matson and Nebel-Schwalm, 2007)、これら合併した様々な症状は正しい診断を困難にさせている。早期の正しい診断や適切な治

療の選択のためにも、両障害の共通した特性、および異なる特性を把握することは重要である。

ASD 児と ADHD 児に共通する症状はいくつもあるが、その中でも実行機能 (executive function; EF) の障害が両群に認められることは古くから知られている。EF は身体、認知、感情の自己制御を可能にし、心的コントロール処理を包括する機能であると同時に、効率的に目的達成行動を維持するために必要な機能である (Corbett et al., 2009)。EF は一般的に反応抑制、ワーキングメモリ、認知的柔軟性、プランニング、流暢性などを含む。実際、多くの研究で ASD、および ADHD 患者における EF 障害が報告されている。いくつかの研究により、ADHD の症状は特定の EF、例えば反応抑制、ワーキングの障害によって引き起こされ、ASD 症状は認知的柔軟性やプランニングの障害に引き起こされていることが指摘されている。さらに、神経科学的手法を用いた研究によって、EF には視床、大脳基底核、前頭前野といった複雑な神経ネットワークが関与していることが分かってきた。EF に関与している脳領域は ASD (Ozonoff et al., 2004; Lopez et al., 2005; Goldberg et al., 2005)、および ADHD (South et al., 2007; Smith et al., 2013) の症状出現に深く関与していることが示唆されている。特に、前頭前野は ASD, ADHD で機能低下を示すとされる EF に重要な脳部位であることが知られている (Alvarez and Emory, 2006)。これらの研究から、ASD と ADHD とでは異なる EF の機能低下によってそれぞれの症状が引き起こされるものの、それぞれの EF の機能低下には前頭前野の活動低下が関連していると考えられ

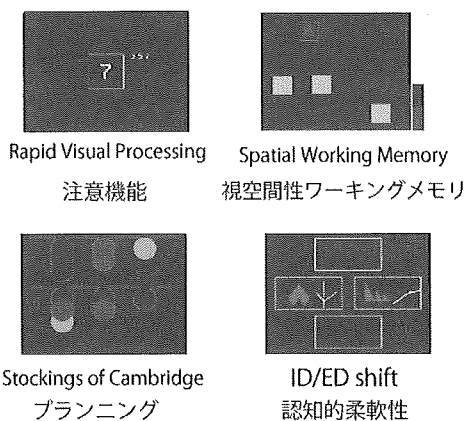
る。

しかしながら、EF は複数の処理を包括する概念であるにもかかわらず、①先行研究では少数の EF 課題のみで評価を行っていたため、両障害の違いを明確にできていない。さらに、両障害の特性の違いを明確にするためには、年齢や IQ といった諸変数を統制し、同一の課題によって公正な比較を行うことが重要である。しかしながら、②EF について ASD 群、ADHD 群、定型発達群の 3 群を厳密に統制し、同一の課題によって直接比較した研究はわずかしかない。EF の観点から両障害の違いを検討することが重要であることが指摘されているにも関わらず、ASD と ADHD の EF 障害の違いや前頭前野の活動がどのように両群の EF 障害に関連するのかは明らかになっていない。

そこで本研究は、①と②の問題点を克服するために以下の方法で ASD 群、ADHD 群及び定型発達群の EF の比較を行う。まず、①を克服するために、言語流暢性課題、および前頭葉機能評価バッテリーである CANTAB (図 1) を用いる。CANTAB はタッチパネルを使いゲーム感覚で複数の EF を区別して評価を行うことができる国際的に汎用されているバッテリーで、児童が集中しやすく、個々の課題の施行時間が短いため、多くの検査を低年齢の児童に受けってもらうことができる。②については、定型発達群、ASD 群、ADHD 群の 3 群について、諸変数を厳密に統制し直接比較を行う。

加えて本研究では、行動データには表れない脳活動の違いを捉えるため、CANTAB 課題施行中の脳活動を近赤外線スペクトロスコピー (NIRS, 図 2) で測定を行う。NIRS は非侵襲性と簡便性という特長を併せ持ち、小児に対する

使用には最も有効な方法論である。発達障害を対象とした研究にも用いられており (Weber et al., 2005; Inoue et al., 2012)、ASD と ADHD の脳活動の違いについても検討がなされている。CANTAB 施行中の脳活動を NIRS によって同時測定することにより、ASD と ADHD における EF 課題時の脳活動の違いを明らかにすることが期待される。



- ・実行機能を詳細に評価できる検査バッテリー
- ・コンピュータとタッチパネルを使いゲーム感覚でできるため、低年齢からでも施行が可能である

図 1. CANTAB : Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

- ・大脳皮質のヘモグロビン濃度を測定することができ、課題に伴う脳活動量を定量的に表現することが可能
- ・装着が簡便、かつ非侵襲的方法のため、「拘束性の低さ」と「安全性の高さ」が特長であり、小児への使用に有効

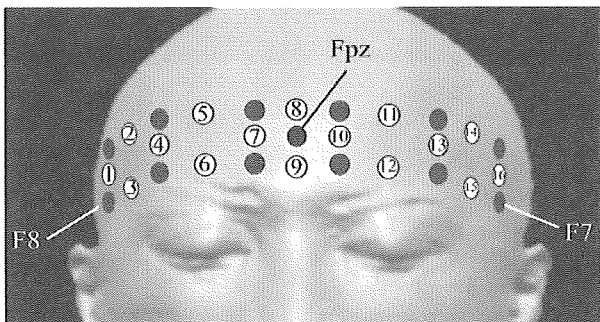


図 2. NIRS : Near-Infrared Spectroscopy

## 【方法】

### 1. 参加者

DSM-IV-TR により ASD と診断された児童 10 名 (10.5 歳、10~15 歳)、ADHD と診断された児童 12 名 (12.2 歳、10~15 歳)、および定型発達児 15 名 (11.2 歳、10~15 歳) を対象とした。IQ が 80 以下、および結節性硬化症やてんかんなどの神経疾患を併発する症例は除外した。年齢および WISC-IV で測定した FSIQ については各群に有意差を認めなかった ( $p > 0.05$ )。

本研究は福井大学医学倫理審査委員会の承認を得ている。また、実験参加者及び保護者には、文書によって研究説明を十分に行い、書面で同意を取得した。

### 2. CANTAB 課題

本研究が用いた CANTAB はケンブリッジ大学で開発された前頭葉機能評価バッテリーである。約 20 項目の下位検査から構成される。タッチパネルを使いゲーム感覚で EF を含む前頭葉機能を評価できるため、小児でも施行が可能な点が特長である。本研究では注意機能 (Rapid Visual Processing; RVP)、視空間性ワーキングメモリ (Spatial Working Memory; SWM)、プランニング (Stockings of Cambridge; SOC)、認知的柔軟性 (Intra-Extra Dimensional Set Shift; IED) を測定する 4 つの課題を用いた。

### 3. 言語流暢性課題

言語流暢性課題は NIRS 研究の認知賦活課題として代表的なものである (Kuwabara et al., 2006; Kawakubo et al., 2009; Ichikawa et

a1., 2014)。被験者は開眼して椅子に座った状態で特定時間内にできるだけ多く、ある条件に合致する単語を発声した。本研究では、「た」「か」「さ」から始まる単語をそれぞれ 20 秒の間にできるだけ多く発声する課題を施行した。

#### 4. NIRS データ取得

NIRS (図 2) を用いて、各被験者の CANTAB 課題施行時の前頭前野の脳活動変化を検討した。

本研究では課題の始点をベースラインに設定し、始点から 30 秒間の酸素化ヘモグロビン量の積分値を計測した。

#### 5. 統計解析

CANTAB 課題成績、言語流暢性課題成績および NIRS で計測した脳活動量における群間差を比較するため、一要因の分散分析を行った。

### 【結果】

#### 1. 行動成績

分散分析の結果、CANTAB の成績では視空間性ワーキングメモリを測定する SWM 課題のエラー数にのみ有意差を認めた ( $F(2, 43) = 5.0, p < .05$ )。多重比較の結果、定型発達群に比べ ADHD 群における有意なエラー数の多さを認めた (図 3)。一方、ASD 群は課題成績において定型発達群との違いを示さなかった。また、言語流暢性課題にも 3 群間に有意な差を認めなかった。

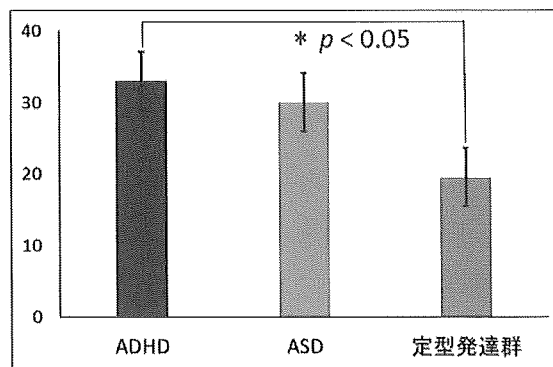


図 3. 各群のSWMエラー数

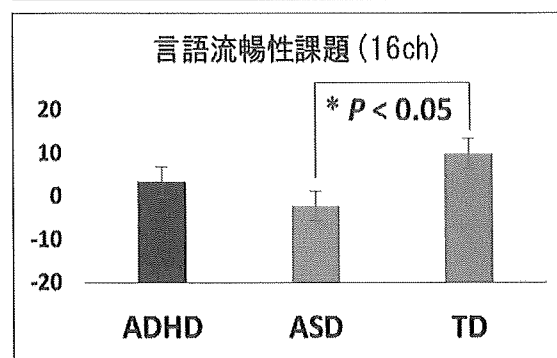
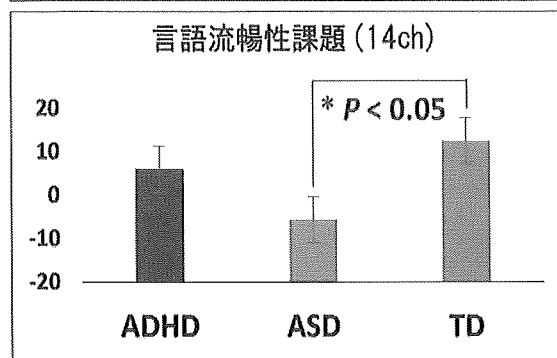
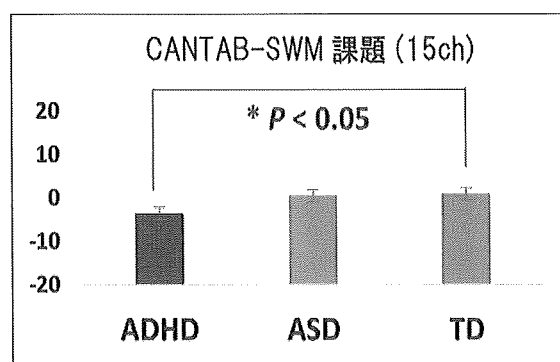


図 4. 課題中の脳活動比較

## 2. NIRS データ

CANTAB の SWM 課題施行時には、定型発達群に比べ ADHD 群では左前頭前野 (15ch) の活動が有意に低下した ( $p < 0.05$ ) (図 4)。一方、言語流暢性課題施行時には、定型発達群に比べ ASD 群の左前頭前野 (14ch、16ch) の活動が有意に低下した ( $p < 0.05$ ) (図 4)。他の課題施行時には、3 群間の脳活動に有意な差は認めなかった。

### 【考察】

#### 1. 行動成績

行動成績の結果、視空間性ワーキングメモリを測定する SWM 課題においてのみ、ADHD 群は定型発達群に比べ有意な成績低下を示した。一方、他の課題においてはいずれも群間差を認めなかった。先行研究によると、ASD 群に比べ ADHD 群における視空間性ワーキングメモリの障害が顕著であることが報告されており (Corbett et al., 2009; Gau et al., 2010)、本研究の結果は先行研究と符合する結果となった。Rapport らは、“Working memory model of ADHD” を提唱しており、ADHD 症状の出現とワーキングメモリの障害の密接な関与を指摘している。本研究の結果もこれらの先行研究を支持する結果となり、ADHD とワーキングメモリの障害の関連が示唆された。

#### 2. NIRS データ

NIRS に測定した前頭前野活動の比較の結果、視空間性ワーキングメモリを測定する SWM 課題施行時に、定型発達群に比べ ADHD 群は左前頭前野の活動が有意に低下した。ADHD 群は定型発達群に比べ SWM 課題時の行動成績が低い

ことから、ADHD 群の行動成績の低下は左前頭前野の活動低下が関与していると考えられる。

一方、言語流暢性課題施行時には、定型発達群に比べ ASD 群は左前頭前野の活動が有意に低下した。しかしながら、言語流暢性課題の行動成績では定型発達群と ASD 群に群間差を認めなかった。

### 【まとめ】

本研究は、ASD と ADHD の EF 特性を明らかにするために、多角的に EF を評価する CANTAB の EF 課題、および言語流暢性課題中の脳活動を、その安全性と簡便性から小児での研究に適する NIRS を組みあわせて検討を行った。その結果、ASD と ADHD それぞれの EF の特性が検出された。

近年、EF 障害が発達障害の中核症状やその他の臨床症状と密接に関連していることが明らかとなり、EF を詳細に評価することの重要性が注目されている (Geurts, 2013)。本研究は、網羅的な EF 評価に加え脳活動の観点から評価を加えたことにより、ADHD と ASD における神経基盤の違いの解明に大きく貢献できると考えられる。ADHD と ASD の EF 障害の特性の違いの検討を行ったことにより、より客観的な指標で ASD と ADHD の特性の違いを明らかにすることが期待される。

将来的には本研究の知見をふまえた長期的な縦断研究によって、EF 障害と臨床症状との関連を及ぼす神経基盤を明らかにし、効果的な治療的教育プログラムの提唱に貢献できると考えている。

### 【参考文献】

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5)*. American Psychiatric Association, Washington, D. C.
- Corbett, B. A., Constantine, L. J., Hendren, R., Roche, D., & Ozonoff, S. (2009). Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Research, 166*, 210-222.
- Geurts, H. M., Ridderinkhof, K. R., & Scholte, H. S. (2013). The relationship between grey-matter and ASD and ADHD traits in typical adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 43*, 1630-1641.
- Kuwabara, H., Kasai, K., Takizawa, R., Kawakubo, Y., Yamasue, H., Rogers, M. A., Ishijima, M., Watanabe, K., Kato, N. (2006). Decreased prefrontal activation during letter fluency task in adults with pervasive developmental disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Behavioural Brain Research, 172*, 272-277.
- Kawakubo, Y., Kuwabara, H., Watanabe, K., Minowa, M., Someya, T., Minowa, I., Kono, T., Nishida, H., Sugiyama, T., Kato, N., Kasai, K. (2009). Impaired prefrontal hemodynamic maturation in autism and unaffected siblings. *PLoS One, 4*, e6881.
- Ishii-Takahashi, A., Takizawa, R., Nishimura, Y., Kawakubo, Y., Kuwabara, H., Matsubayashi, J., Hamada, K., Okuhata, S., Yahata, N., Igarashi, T., Kawaswaki, S., Yamasue, H., Kato, N., Kasai, K., Kano, Y. (2014). Prefrontal activation during inhibitory control measured by near-infrared spectroscopy for differentiating between autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder in adults. *Neuroimage Clin, 4*, 53-63.
- Gau, S. S., & Shang, C. Y. (2010). Executive functions as endophenotypes in ADHD: evidence from the Cambridge Neuropsychological Test Battery (CANTAB). *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines, 51*, 838-849.
- Rappaport, MD, Chung, KM, Shore, G, Isaacs, P. A (2001). Conceptual model of child psychopathology: implications for understanding attention deficit hyperactivity disorder and treatment efficacy. *Journal of Clinical Child Psychology, 31*, 48-58.
- Matson, J.L., Nebel-Schwalm, M.S. (2007). Comorbid psychopathology with autism spectrum disorder in children: an overview. *Research in Developmental Disabilities, 28*, 341-352.

Corbett, B.A., Constantine, L.J., Hendren, R., Roche, D., Ozonoff, S. (2009). Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Research*, **166**, 210-222.

Alvarez, J.A., Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a metaanalytic review. *Neuropsychol Review*, **16**, 17-42.

Ozonoff, S., Cook, I., Coon, H., Dawson, G., Joseph, R.M., Klin, A., McMahon, W.M., Minshew, N., Munson, J.A., Pennington, B.F., Rogers, S.J., Spence, M.A., Tager-Flusberg, H., Volkmar, F.R., Wrathall, D. (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 Developmental Disorders*, **34**, 139-150.

Lopez, B.R., Lincoln, A.J., Ozonoff, S., Lai, Z. (2005). Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of autistic disorder. *Journal of Autism Developmental Disorders*, **35**, 445-460.

Goldberg, M.C., Mostofsky, S.H., Cutting, L.E., Mahone, E.M., Astor, B.C., Denckla, M.B., Landa, R.J. (2005). Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *Journal of Autism Developmental Disorders*, **35**, 279-293.

South, M., Ozonoff, S., McMahon, W.M. (2007). The relationship between executive functioning, central coherence, and repetitive behaviors in the high-functioning autism spectrum. *Autism*, **11**, 437-451.

Smith, L.C., Tamm, L., Hughes, C.W., Bernstein, I.H. (2013). Separate and overlapping relationships of inattention and hyperactivity/impulsivity in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Attention Deficit Hyperactive Disorder*, **5**, 9-20.