

大学生の自閉症スペクトラム障害における 社会性と注意の切り替えに関連する脳活動について

—社会性に関連する注視点の動きと注意制御課題中の脳活動についての検討—

大溪俊幸^{1,3}、清水栄司^{2,3}、平野好幸³、須藤千尋²、大島郁葉³、若林明雄⁴

1. 千葉大学総合安全衛生管理機構、
2. 千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学、
3. 千葉大学子どものこころの発達教育研究センター、
4. 千葉大学文学部

<要 旨>

自閉症スペクトラム障害 (ASD) の中には大学生になって環境が変わることで問題が顕在化し、ASD の診断がつくケースが少なからずある。このようなケースでは自閉症スペクトラムの特徴を有しながらも社会適応はある程度保たれており、幼少期から ASD の診断がつくケースとは異なる特徴を持つ。そこで本研究は大学生・院生を対象として 14 名の ASD と年齢性別を一致させた 14 名の健常被験者について前頭葉機能や注意の切り替えに関連した課題として語流暢性課題 (VFT) とトレイルメイキングテスト (TMT) 施行中の脳活動を近赤外線分光法により測定し、自閉症スペクトラム指数 (AQ) を指標として、脳活動と ASD の特徴の相関について解析した。その結果、ASD 群は健常者群よりも VFT 施行中の前頭部脳活動が低下 ($p = 0.038$) しており、自閉症スペクトラム指数の想像力の項目との相関が見られた ($R = -.611$, $p = 0.020$) ことから、ASD 群で見られる前頭部脳機能の低下の程度が想像力の障害の重症度と関連があることが明らかになった。また、TMT の PartB 施行中の前頭部脳活動では ASD 群は健常者群よりも活動性が低下 ($p = 0.046$) していたことから、注意の切り替えを必要とする課題に対する反応が健常者より低下している可能性が示唆された。本研究から、前頭部領域の賦活課題に対する反応性低下が ASD で見られる特徴と関連している可能性が示唆された。

<キーワード> 自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder; ASD) ・近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy; NIRS) ・語流暢性課題 (Verbal Fluency Test; VFT) ・トレイルメイキングテスト (Trail Making Test; TMT)

【はじめに】

大学のメンタルヘルス相談室に訪れる学生の中には、大学生になってから環境の変化によってそれまで目立たなかった問題が顕在化し、自閉症

スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder; ASD) であることが明らかになるケースが少なからず存在する。ASD は社会的コミュニケーションや相互関係における持続的障害と、限定された反復する様式の行動、興味、活動を特徴とする疾患

であるが、ASD 患者は社会性、コミュニケーション、想像力において健常者とは質的に違いがあることに留意する必要がある。また、ASD の多様な行動障害には認知機能障害が関与していると考えられており (Baily et al, 1996)、その中でも作動記憶、反応抑制、流暢性、認知的柔軟性などが関与する遂行機能の障害が見られることが知られている。

本研究は大学生の ASD に見られる特徴とその背景にある脳活動の関係を明らかにする目的で、認知機能の柔軟性を評価できる語流暢性課題 (Verbal Fluency Test; VFT) と注意の切り替えや遂行機能を評価できるトレイルメイキングテスト (Trail Making Test; TMT) 施行中の前頭部脳活動を近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy; NIRS) により測定し、ASD 群と健常者群における課題に対する前頭部関心領域 (Region of Interest; ROI) の脳反応の比較を行った。また、NIRS により測定した脳活動と自閉症スペクトラム指数日本語版 (Autistic-Spectrum Quotient Japanese version; AQ-J) の下位項目の中で自閉症スペクトラムの特徴を反映する社会的スキル、注意の切り替え、コミュニケーション、想像力との相関について解析し、前頭部の脳活動と自閉症スペクトラムの特徴の関係について検討した。次に、社会性発達評価装置である Gazefinder (JVCKENWOOD 社製) でディスプレイに映し出される映像を注視している時の脳活動を NIRS により測定し、社会性を評価するための刺激映像に対する脳活動を解析した。

【方法】

<対象>

DSM-5 の診断基準により ASD と診断された患者

14名 (男性10名、女性4名; 22.2±1.8歳) と DSM-5 の診断基準を満たす精神疾患の存在が否定された健常者14名 (男性10名、女性4名; 22.1±1.6歳) を対象とした。なお、①左利き、②IQ80以下、③頭部外傷の既往、④神経疾患の併発、⑤ASD 以外の精神疾患が主診断となっているケースは対象から除外した。対象者には口頭および文書により研究の主旨と内容を十分に説明し、文書による同意 (被験者が未成年の場合には本人と保護者両方の書面による同意) を得て研究を行った。

<質問紙と認知機能検査>

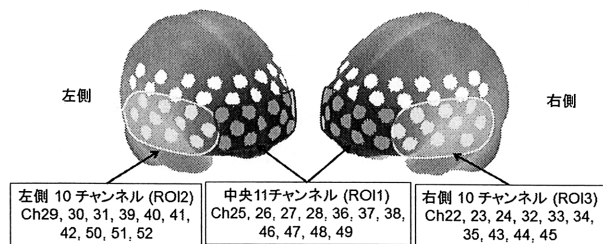
ASD の特徴を評価する項目として AQ-J の 5 つの subscale のうち、健常者との比較で有意差が見られた社会的スキル、注意の切り替え、コミュニケーション、想像力の 4 項目を ASD の特徴を評価する指標として用いた。また、社会適応については社会適応自己評価尺度 (Social Adaptation Self-evaluation Scale; SASS) を用いて評価した。

認知機能は、ウェクスラー成人知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition; WAIS-III) の全検査 IQ、言語性 IQ、動作性 IQ、言語理解、知覚統合、作動記憶、処理速度、VFT の単語産生数、TMT の所要時間とエラー数を評価指標とした。

<NIRS 検査>

測定には 52 チャンネルの NIRS 装置である ETG-4000 (日立メディコ社製) を使用し、最も前下方にある測定部位の列が国際 10-20 法における T3-Fpz-T4 を結ぶ線上に並ぶよう左右対称に位置を決め、被験者の左右前頭部に NIRS 装置のプロローブを装着した (図 1)。頭部の形状によっては上部にあるプロローブは頭皮から離れてしまうため、

先行研究(Takizawa et al, 2014; Ohtani et al, 2015)と同様に安定して測定することができるCh22~Ch52をROI(図1)として、ROI内のチャンネルにおける課題施行中の酸素化ヘモグロビン濃度([oxyHb])の変化を測定した。賦活課題にはVFT、TMT、Gazefinderで映し出される映像刺激課題を用いた。



(図1) 52チャンネルの位置と関心領域(Region of interest; ROI)

ROI1は前頭極と腹外側前頭前皮質、ROI2とROI3はそれぞれ左右の腹外側前頭前皮質と側頭皮質前部の位置に相当する。

<語流暢性課題(VFT)>

前頭葉機能検査として一般に用いられる検査で、最初に「あいうえお」という発声を30秒間繰り返し、次に音声指示した頭文字で始まる言葉について口頭でできるだけ多く答えることを20秒ごとに文字を変えながら3回繰り返す。最後に再び「あいうえお」の発声を70秒間繰り返す。検査者は20秒ごとの回答された語数を課題成績として記録する。産生された単語数とVFT施行中の脳活動を解析する。

<トレイルメイキングテスト(TMT)>

前頭葉機能検査の1つで、Part A (TMT-A)とPart B (TMT-B)の2つから構成されている。TMT-AとTMT-Bはともに注意の持続性と選択性、視覚と

運動の協調性、情報処理の迅速さなどが必要となる検査であるが、さらにTMT-Bでは注意の切り替え能力と遂行能力が必要になる。TMT-Aは用紙に1~25までの数字がランダムに配置されており、被験者に1から順番に1→2→3と鉛筆で線を結んでもらい、最後の数字である26に到達するまでの所要時間を計測する。TMT-Bは用紙に1~13までの数字と「あ」から「し」までの仮名がランダムに配置されており、被験者に1→あ→2→い→3...といったように数字と仮名を交互に鉛筆で線を結んでもらい、完了するまでの所要時間を計測する。TMTの所要時間、エラー数、課題施行中の脳活動を解析する。

<Gazefinderによる測定>

社会性発達評価装置であるGazefinderでディスプレイに映し出される映像を見ている時の脳活動を測定する。映し出される映像は、人の動画、子どもを含む人の動画と幾何学模様がランダムに動く動画を同時並列した画像、子どもを含む人の動画画面内部に正方形の小部分の切り込みを入れ、個々にフラクタル模様がパラメータの変化に合わせて動く動画を配置した映像、音楽に合わせて正立して踊っている人に見える点画を左に、倒立して音楽に合わない動きをする人に見える点画を右に配置した動画、被験者に顔を向けた人が対象物に向き直って指を指す動画から構成される(土屋ら, 2015)。本研究では映像が流れている時の脳活動を解析する。

<統計解析>

質問紙(AQ-JとSASS)とWAIS-III、VFTの単語産生数、TMTの結果のASD群と健常者群の比較では独立2群のt検定を行った。

NIRS で測定した脳活動は先行研究(Takizawa et al, 2014)と同様に課題施行中の[oxyHb]の変化量の積分値として算出した。3つのROI内の各チャンネルの脳活動は平均して統計解析に用いた。3つのROIを被験者内因子、診断を被験者間因子とする repeated measures analysis of variance (ANOVA)を行い、脳活動とAQ-Jのsubscaleの相関解析ではPearsonの相関係数を用いた。なお、 $P < 0.05$ を有意とした。

本研究は千葉大学総合安全衛生管理機構・千葉大学フロンティア医工学センター倫理審査会の承認を得て実施した。

【結果】

<質問紙と認知機能検査>

WAIS-IIIの言語性IQ、言語理解、AQ-J、AQ-Jのsubscaleである社会的スキル、注意の切り替え、コミュニケーション、想像力ではASD群が健常者群よりも高いスコアとなっており、ASD群では健常者よりも能力が高い項目があることやASD群の方が自閉症スペクトラムの特徴をより強く持っていることが明らかになった。一方、SASSでは健常者群で有意にスコアが高く、ASD群が社会適応では健常者群よりも下回っていた。また、VFTの単語産生数、TMTの所要時間とエラー数では両群に差が見られなかった(表1)。

(表1) ASD群と健常者群の比較

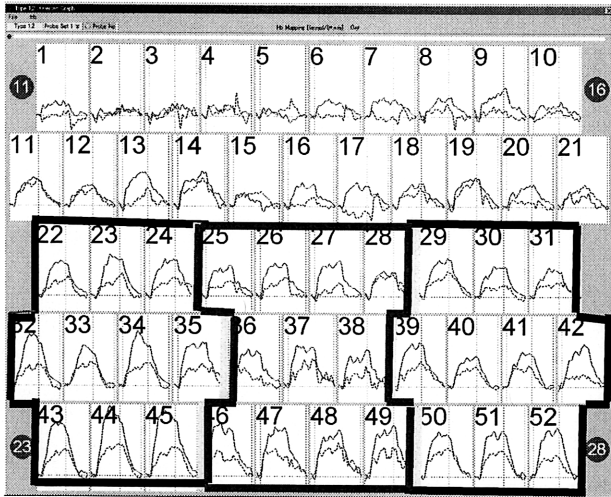
	ASD群		健常者群	
	平均	SD	平均	SD
WAIS-III 全検査 IQ	117.7	10.8	115.2	8.4
言語性 IQ*	123.3	9.0	113.9	7.9
動作性 IQ	106.4	14.1	113.7	10.0
言語理解**	125.7	11.7	111.4	9.2
知覚統合	107.4	15.4	113.4	14.2
作動記憶	112.6	15.0	114.4	7.9
処理速度	104.6	17.1	116.8	10.8
SASS**	28.0	7.7	39.2	5.5
AQ-J 合計**	34.6	5.3	12.4	5.1
社会的スキル**	8.4	1.5	1.6	1.9
注意の切り替え**	7.7	1.5	3.1	1.4
細かい点への注意	4.6	1.9	3.6	1.2
コミュニケーション**	7.5	1.5	1.6	1.5
想像力**	6.4	1.7	2.6	1.7
VFT 単語産生数	13.8	4.8	15.6	3.9
TMT-A 所要時間	55.1	10.8	53.1	8.7
TMT-A エラー数	1.6	2.8	1.1	2.3
TMT-B 所要時間	66.9	19.9	67.9	21.6
TMT-B エラー数	1.9	4.7	1.4	3.6

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (Independent t test)

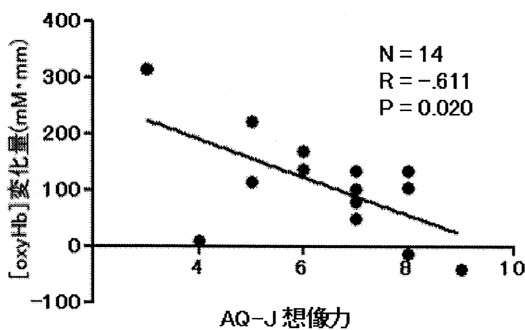
<NIRS 検査>

NIRSで測定する52チャンネルにおけるVFT施行中のASD群と健常者群の平均波形(図2)では、ROIの中のすべてのチャンネルでASD群は健常者群に比べて[oxyHb]の課題による変化が小さかった。

Repeated measures ANOVAを行った結果、診断についての有意な主効果が見られた($F_{1,26} = 5.39$, $P = 0.028$)が、ROI×診断の交互作用は見られなかった。次に、VFT中の[oxyHb]の変化量と自閉症スペクトラムの特徴との相関解析では、課題施行中の[oxyHb]変化量とAQ-Jにおける想像力のスコアには負の相関がみられ($R = -.611$, $P = 0.020$)、前頭部の課題による脳賦活が大きいほど自閉症スペクトラム指数における想像力の障害が少なかった。



(図 2) 語流暢性課題施行中の [oxyHb] 変化
 点線が ASD 群、実線が健常者群の平均波形。
 太線枠内が ROI1、ROI2、ROI3。ASD 群の平均波形
 は 3 つの ROI 内のすべてのチャンネルで健常者群
 の波形よりも振幅が小さく、課題による脳活動の
 賦活が小さかった。



(図 3) ASD 群の語流暢性課題施行中の脳活動と想
 像力の関係

TMT-A では有意な結果は見られなかったが、
 TMT-B では、repeated measures ANOVA を行った
 結果、診断についての有意な主効果が見られた
 $(F_{1,26} = 4.41, P = 0.046)$ が、ROI × 診断の交互作
 用は見られなかった。

NIRS と Gazefinder の同時測定を行った時の脳

活動の解析では有意な結果は見られなかった。

【考察】

本研究は前頭部の脳機能と自閉症スペクトラ
 ムの特徴の関係を検討する目的で、NIRS を用いて
 前頭部脳活動の課題による変化を測定し、社会的
 スキル、注意の切り替え、コミュニケーション、
 想像力における障害のそれぞれとの相関につい
 て解析した。その結果、認知機能の柔軟性を評価
 する VFT 課題施行時に ASD 群は健常者群に比べて
 有意に脳賦活が小さく、VFT 施行中の脳賦活が小
 さいほど想像力の障害が大きくなることが明ら
 かになった。また、注意の切り替えや遂行機能が
 必要となる TMT-B 施行時には ASD 群は健常者群
 よりも脳賦活が小さく、ASD 群は注意の切り替えが
 必要となる課題に対する反応が健常者よりも低
 下している可能性が示唆された。一方、TMT-A と
 Gazefinder で映し出される映像を見ている時の
 脳賦活では ASD 群と健常者群の間で有意差は見ら
 れなかった。

VFT 施行中の前頭部脳活動については、広汎性
 発達障害群と健常者群を比較した先行研究で発
 達障害群は課題中の [oxyHb] 変化量が健常者群
 よりも小さかったが VFT による単語産生数には両
 群に差がなかった (Kuwabara et al, 2006)。本研
 究はこの先行研究と同様の結果となった。ASD は
 その triad として社会性、コミュニケーション、
 想像力の障害が抽出されていた (杉山ら、2011) が、
 Amaral ら (2008) は自閉症脳の機能異常部位につ
 いて、社会性の障害には前頭葉眼窩皮質、前部帯
 状回、紡錘状回、上側頭溝、扁桃核、下前頭回、
 後頭頂皮質、コミュニケーションの障害には下前
 頭回、上側頭溝、基底核、補足運動野、黒質、視
 床、小脳、橋核が関与することを報告している。

今回の NIRS による測定部位はこれらの領域の一部を含んでいるが、相関解析では ASD の特徴を反映する指標の中では想像力の障害と相関が見られたものの、社会的スキルやコミュニケーションの障害との間では相関が見られなかった。本研究では前頭極、腹外側前頭前皮質、左右の腹外側前頭前皮質、側頭皮質前部と広範囲の脳活動を相関解析の対象としているが、社会性やコミュニケーションの障害と関連があるとされている下前頭回は解析対象となっている ROI のごく一部の領域となるため、そこで局所的な相関があっても ROI 全体で解析した時には有意な相関とはならなかった可能性が考えられる。一方、本研究から前頭部領域の脳活動が ASD の想像力の障害の程度を反映する可能性が示唆された。ASD の想像力と前頭部の脳機能の関係について検討した研究がまだほとんどないため、今後前頭部領域と ASD における想像力の障害との関係についてより部位を限定して解析した研究が期待される。

TMT-B は視覚探索、ワーキングメモリー、思考の柔軟性、分配性注意などを確認することができる検査(Tombaugh, 2004)で、注意の切り替えが適切に素早くできることが必要となる。本研究では TMT-A、TMT-B とともに所要時間とエラー数に群間差は見られなかったが、これは ASD 群と健常者群で TMT の成績に群間差がなかった(Nakahachi et al, 2006)という先行研究と一致している。ASD の成人では注意の切り替えに障害があることが ASD の限局した興味や反復行動に関係しており(Lopez et al, 2005; 石飛ら, 2014)、ASD 患者において注意機能の障害が密接に症状形成と関連している可能性があると言われている(沖野ら, 2016)。TMT-B 施行中の前頭部の脳活動が ASD 群で健常者群よりも小さかったことは注意の切り替えが必要とな

る課題で十分な脳活動ができていないことを示唆しており、注意機能の障害や ASD の症状と関連している可能性が考えられる。

TMT-A 施行中の脳活動と所要時間、エラー数では ASD 群と健常者群の間で有意差がなかったことから、少なくとも視覚・運動性探索の速度については ASD 群で障害はなく、TMT-A 施行中の脳活動では健常者と変わらない反応ができていたと考えられる。一方、Gazefinder 装置で映し出される映像による刺激では ASD 群と健常者群の間で脳活動に有意差がなかったことについては、刺激映像の内容が複雑であるだけでなく、1つ1つの映像が短時間で内容が次々に変わっていくため、ASD 群と健常者群の脳活動の差を検出することができなかつた可能性が考えられる。

<本研究の限界と今後の展望>

本研究には3点の限界があり、得られた結果の解釈の際には考慮しなくてはならない。1点目は、本研究は対象を大学生・大学院生に限定してリクルートしたため、限られた期間に対象者数を十分に得ることができなかつた。特に女性の被験者が少ないため、本研究の結果を大学生の ASD に見られる特徴と一般化することはできない。2点目は、本研究で行った相関解析では補正を行っていない。しかしながら、本研究は予備的な研究であり相関解析については AQ-J の4つの subscale について探索的に行っている。今後さらに対象者数を増やしながらかつた研究を継続し、十分なサンプルサイズとなった時点であらためて多重比較に対して必要な補正を加えて最終的な成果を公表する予定である。3点目は、研究計画の段階では Gazefinder による注視点の解析を行い、NIRS で測定した脳活動との関係についても解析するこ

とを計画していたが、今回測定した注視点のデータの測定精度が多く被験者で低かったため、解析対象とすることができなかった。原因としては、測定前に体動はできる限り控えていただくよう伝えてはいたものの、一部の被験者でGazefinderによる注視点の測定中にNIRSプローブが気になって動いてしまったことが考えられる。しかしながら、NIRSの測定には問題とされない程度の体動であり、NIRSによる測定は正確に行うことができた。今後Gazefinderの注視点の測定でも十分な精度で測定を行い、NIRSで測定した脳活動との関係について検討することを今後の課題として考えている。

【結論】

本研究は大学生のASD患者を対象として認知機能の柔軟性や注意の切り替えが必要となるVFTとTMT施行中の前頭部脳活動をNIRSにより測定した。ASD群はVFTとTMT-B施行中に健常者群よりも前頭部の脳賦活が低下していることが明らかになったが、局所的な賦活の低下は見られなかった。また、ASD群で見られたVFT施行中の脳賦活の低下はASDの特徴の1つである想像力の障害の程度と相関していたことから、前頭部領域のVFTによる反応性が想像力の障害の指標となる可能性が示唆された。一方、TMTの2つのPartのうち、注意の切り替えや遂行能力が必要となるTMT-B施行中の前頭部脳活動でASD群は健常者群よりも活動性が低下していたことから、ASDでは注意の切り替えを必要とする課題に対する反応性が健常者より低下している可能性が示唆された。本研究から、賦活課題に対する前頭部の反応性低下とASDで見られる特徴が関係している可能性が示唆され

た。

【参考文献】

- Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. (2008) Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci* 31: 137-145.
- Bailey A, Phillips W, Rutter M. (1996) Autism: towards an integration of clinical, genetic, neuropsychological, and neurobiological perspectives. *J Child Psychol Psychiatry*. 37(1): 89-126.
- 福田正人 (2011) NIRS 波形の臨床判読 - 「うつ症状の光トポグラフィ検査」ガイドブック. 中山書店, 東京.
- 石飛信、荻野和雄、小坂浩隆、神尾陽子. (2014) ASDと注意機能 *精神* 24: 178-181
- Kuwabara H, Kasai K, Takizawa R, Kawakubo Y, Yamasue H, Rogers MA, 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. *Behav Brain Res*. 172(2): 272-7.
- Lopez BR, Lincoln AJ, Ozonoff S, Lai Z. (2005) Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 35: 445-460
- Nakahachi T, Iwase M, Takahashi H, Honaga E, Sekiyama R, Ukai S, Ishii R, Ishigami W,

- Kajimoto O, Ymashita K, Hashimoto R, Tanii H, Shimizu A, Takeda M. (2006) Discrepancy of performance among working memory-related tasks in autism spectrum disorders was caused by task characteristics, apart from working memory, which could interfere with task execution. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 60(3): 312-318.
- Ohtani T, Nishimura Y, Takahashi K, Ikeda-Sugita R, Okada N, Okazaki Y. (2015) Association between longitudinal changes in prefrontal hemodynamic responses and social adaptation in patients with bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord.* 176: 78-86.
- 沖野慎治、小野和哉、中村晃士、神田真理、小高文聰、中山和彦 (2016) 自閉症スペクトラム症の注意機能と精神症状との関連性 *慈恵医大誌* 131: 121-130
- Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, Kasai K, Mimura M, Pu S, Noda T, Niwa S, Okazaki Y (2014) Joint Project for Psychiatric Application of Near-Infrared Spectroscopy (JPSY-NIRS) Group.. *Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. Neuroimage* 85(1): 498-507.
- Martin M, Rubin R. (1995) A new measure of cognitive flexibility. *Psychological Reports* 76(2): 623-626
- 杉山登志朗 (2011) 自閉症スペクトラムの生物学 自閉症スペクトラムとは *分子精神医学* 11 卷(4): 264-268.
- 小路千恵、能登谷昌子、井上克己 (2009) 近赤外分光法(NIRS)を用いた Trail Making Test 遂行時の脳活動の検討 *金大医保つるま保健学会誌* 33(1): 41-48.
- Tombaugh TN. (2004) Trail making test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology* 19: 203-214.
- 土屋賢治、服巻智子、和久田学、新村千江、首藤勝行、大須賀優子、村田絵美、坂鏡子、中原竜治、浅野良輔、高貝就、鈴木勝昭、森則夫、黒木俊秀、片山泰一 (2015) GazeFinder (Ka-o-TV) を用いた自閉スペクトラム症の早期診断指標の開発～1歳6か月乳幼児健診における活用に向けて～*脳* 21 18(2): 203-213.