

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：21601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22791136

研究課題名(和文)成人期の軽度発達障害患者における聴覚性感覚記憶の障害に関する研究

研究課題名(英文) Study on disability of the acoustic sense memory in adult with slightly developmental disorder

研究代表者

板垣 俊太郎 (ITAGAKI, Shuntaro)

福島県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：80457788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円、(間接経費) 570,000円

研究成果の概要(和文)：成人期AD/HDの認知の障害を事象関連電位を用いて明らかにするため54名の注意欠陥多動障害(AD/HD)、43名の統合失調症(SZ)、40名の健常対象群(HC)の比較検討を行った。late Nd(選択的注意の指標)ではlatency SZ>HC、N2b(刺激に対する意識的注意)ではlatency SZ>HC、P300(随意的情報処理)ではlatency SZ>HC、amplitude HC>ADHD>SZと有意差を認め小児AD/HDで報告されることのあるP300の振幅の減衰、潜時の延長に対して今回の成人AD/HD群では潜時の延長が無く成長により認知機能のスピードが回復している可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：Event-related potentials (ERPs) such as Nd, N2b, and P300 were compared among 54 adult AD/HD patients, 43 schizophrenic patients (SZ), and 40 healthy age-matched volunteers (HC). It is known that Nd, N2b, and P300 reflect selective attention, voluntary attention, and cognitive context updating respectively. The peak amplitude of P300 was significantly lower in the adult AD/HD and SZ groups than in the HC group. The peak latencies of late Nd, N2b, and P300 were significantly longer in the SZ group than in the HC and adult AD/HD groups. Thus, attenuated amplitude and prolonged latency of various ERP components in the SZ group suggest the possibility of impairment of basic mechanisms underlying cognitive processing. Unlike the SZ group, the adult AD/HD group exhibited reduced amplitude of P300 but not prolonged latency. These findings suggest the existence of a different type of cognitive dysfunction in the adult AD/HD group, which might be closely related to attentional function.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：精神神経科学

キーワード：事象関連電位 注意欠陥多動障害 広汎性発達障害 統合失調症 ミスマッチ陰性電位 Nd N2b P300

### 1. 研究開始当初の背景

軽度発達障害、特に注意欠陥/多動性障害(以下、AD/HD)と広汎性発達障害(以下、PDD)は成人期になっても持続して、気分障害や不安障害、および行為障害、反社会性人格障害、境界性人格障害などを合併しやすい(Biederman,1998)ことから、近年、成人の精神科臨床においても注目されてきている。しかし、成人期の発達障害という概念は比較的近年のものであり、小児期にあってもその脳病態の解明は十分進んでおらず、成人患者についてはその研究報告はほとんどない。従って、軽度発達障害の脳病態と、その治療による変化を解明することは、治療効果判定・治療法の選択等に寄与することが大きいものと期待される。

客観的治療効果判定の評価に利用出来ると考えられるのが、電気生理学的手法である、事象関連電位(Event Related Potential; 以下、ERP)である。ERPは光や音、あるいは自発的な運動といった特定の事象に関連して一過性に生じる脳電位で、自発脳波に重畳して記録される。ERP成分の1つであるN2bとP300はOddball課題で算出される。N2bは被験者がその刺激に対して注意を向けている意識的なミスマッチの検出を反映すると言われている。また、P300は選択的な注意や随意的な認知機能に関連すると言われている。Negative difference (以下、Nd)はAttention課題によって算出される。Ndは選択的な注意や情報源の選択を反映すると言われている。ミスマッチ陰性電位(mismatch negativity、以下、MMN)は、Reading課題によって算出される。聴覚性感覚記憶を基盤とした自動的な無意識認知を反映する神経生理学的反応である。

対象となる軽度発達障害は、かつては小児期だけの問題と捉えられていたが、近年、成人期でもその行動特性が持続して、様々な精神疾患を合併しやすいと言われて精神科臨床場面において注目されてきている。しかしながら成人期の発達障害に対するERP研究は数えるほどであり、今回成人期に持続する軽度発達障害の脳病態の解明にMMNをはじめとしたERPを測定することは、診断・治療効果判定の進歩に大いに寄与すると考えられる。

### 2. 研究の目的

成人期の軽度発達障害、主にAD/HDとPDDにおける認知の障害MMNなどのERPを用いて明らかにすることを目的とする。このMMNの測定により成人期の軽度発達障害における感覚記憶の障害の程度を明らかにすること、そしてMMNを軽度発達障害の診断の根拠とし、さらに、治療による認知機能の改善の程度を、現在のような治療者の主観的な判断に加えて、MMNを用いて客観的指標とすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

福島県立医科大学神経精神科入院または外来通院している未治療もしくは治療初期の段階にある成人期AD/HD患者20例・成人期PDD20例のERP測定を行い、対照として、年齢・性を一致させた健常被験者(以下、HC)20例、統合失調症(以下、SZ)20例を募集した。被験者からは慢性的な内科疾患を有する者、妊婦、授乳婦、精神発達遅滞(IQ 70以下)、気分障害を除いた。ご協力をお願いする方々には、得られた結果を研究に用いることを含めて書面を用いて事前に十分な説明をし、同意を得た。

成人期AD/HDの診断について: Connersの作成したCAADID診断基準を用い、DSM-TR診断基準に基づく精神症状評価を行った。また、本人及び家族から、周産期、発達歴、既往歴などについて詳細なインタビューを行い、Conners' Adult ADHD Rating Scales (以下、CAARS)診断基準を用い現在及び小児期のAD/HDの診断を確定しその程度を評価した。成人期のPDDの診断について: DSM-TRの診断基準を用い、1, 対人関係障害、2, 言語・コミュニケーション障害、3, 反復的・常同的な興味や関心のパターンについて、詳細な面接と観察を行い、生育歴の聴取を十分にに行い判定した。

統合失調症の診断について: DSM-TRの診断基準に基づき診断した。

使用する機器について: BRAIN PRODUCTS社製の脳波計を用い、刺激音はCOMPUMEDICS NEUROSCAN社製のSTIM2にて作成したものをを用いた。また、当施設で稼働中の日本光電NeuroPack MEB2200を代替機とした。

#### 課題:

a) 聴性Oddball課題: 20%の低頻度で提示される2000Hzの音列を標的音とし、背景音は1000Hzの音列を用いた。標的音にはカウントを求めた。30ターゲットを提示し、2セッション実施した。N2bは標的音に対する総加算平均波形から非標的音に対する総加算平均波形を引き算した波形において130~300ms期間における陰性方向のpeakと定義した。P300は標的音の総加算平均波形における250~500msの陽性方向のpeakと定義した。

b) 聴性Attention課題: 左耳に1000Hz音を標的刺激として15%の頻度で提示してカウントを求めた。左耳の非標的音は500Hz音を85%とした。右耳には1000Hz音を15%、2000Hz音を85%で提示した。それぞれの音は連続して提示された。Late Ndは注意耳側の非標的刺激総加算波形から非注意耳側の非標的刺激総加算波形を引き算して導いた波形における刺激開始から150~400ms区間の陰性方向のpeakと定義した。

c) 聴性 Reading 課題: 刺激は高頻度刺激として 1000Hz、100msec の音列を、低頻度刺激として 1000Hz、50msec の音列とした。なお、刺激条件としては Umbricht と Krljes(2005) の報告で推奨されている音列の持続時間 (duration) を deviate (逸脱刺激) とした。刺激提示確率は低頻度刺激を 20% の確率で提示し、1000 回加算した。被験者には刺激提示中は読書をさせ音列を気にしないように教示した。変化音に対する反応と背景音に対する反応の引き算波形を求め、100~250msec の陰性方向の peak を MMN と定義した。

#### 4. 研究成果

論文報告としては 54 名の AD/HD、43 名の SZ、40 名の HC の ERP の比較検討を行った。結果として late Nd (選択的注意の指標) において潜時は SZ > HC と SZ 群で有意な遅延がみられた。N2b (刺激に対する意識的注意) において潜時は SZ > HC と SZ 群で有意な遅延がみられた。P300 (随意的情報処理) において潜時は SZ > HC と SZ 群で有意な遅延がみられ、振幅は HC > ADHD > SZ と ADHD 群、SZ 群で有意な減衰がみられた。小児 AD/HD の ERP 研究では P300 の振幅の減衰、潜時の延長という報告が散見されるが、今回の成人 AD/HD 群では潜時の延長がみられず、成長により認知機能のスピードが回復している可能性を示唆した。

学会報告としては成人 AD/HD 19 名、HC 15 名の MMN の比較検討を提示した。結果は左耳刺激 MMN では成人 AD/HD 群の有意な潜時の延長を認められたが、振幅の減衰は認めなかった。これは従来報告されてきた小児 AD/HD の MMN の振幅減衰と異なる結果であり、成長により MMN 振幅の減衰が改善する可能性を示唆した。また、成人 AD/HD 16 名のメチルフェニデート投薬前後における MMN の変化をみたが、振幅、潜時とも有意な変化はみられなかった。これは小児 AD/HD におけるメチルフェニデート投薬前後の MMN の先行研究の Winsberg ら (1993) とは同等であったが、Sawada ら (2010) とは異なる結果であった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

丹羽真一、矢部博興、小林直人、板垣俊太郎、竹内賢、池本桂子、境洋二郎、増子博文、國井泰人、菅るみ子、山本佳子、和田明 臨床医学の展望 2010 精神医学 日本医事新報 4492: 60-67, 2010, 査読なし

板垣俊太郎、増子博文、丹羽真一 現時点での十八歳以上成人 ADHD の診断と治療 現代のエスプリ 513: 63-69, 2010, 査読なし

Shuntaro Itagaki, Hirooki Yabe, Yukiko Mori, Hiromichi Ishikawa, Yasuko Takanashi, Shin-ichi Niwa Event-related potentials in patients with adult attention-deficit/hyperactivity disorder versus schizophrenia Psychiatry Research 189: 288-291, 2011, 査読有り

〔学会発表〕(計 5 件)

板垣俊太郎、三浦祥恵、野崎途也、于楽、志賀哲也、菅野 和子、矢部博興、丹羽真一 MMN と発達障害 第 41 回日本臨床神経生理学会学術大会 2011/11/11, 静岡

Shuntaro Itagaki, Hirooki Yabe, Tetsuya Shiga, Michinari Nozaki, Shin-ichi Niwa Mismatch Negativity (MMN) in Patients with Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder The 6th Conference on Mismatch Negativity (MMN) and its Clinical and Scientific Application 2012/5/1~5/5, NYC

板垣 俊太郎 Mismatch Negativity (MMN) in Patients with Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder 第 42 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2012/11/8~11/10, 東京

板垣俊太郎、矢部博興、松岡貴志、疋田雅之、志賀哲也、野崎途也、大島洋和、浅野聡子、刑部有祐、丹羽真一 成人期注意欠陥多動障害患者における塩酸メチルフェニデート投薬によるミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity: MMN) の変化 第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会 2013/11/7~11/9, 高知

板垣俊太郎、志賀哲也、河野創一、野崎途也、浅野聡子、伊藤典和、刑部有祐、松岡貴志、菅野和子、押山千秋、堀越翔、大島祥恵、野崎啓子、森由紀子、後藤大介、三浦至、疋田雅之、増子博文、丹羽真一、矢部博興「シンポジウム 3」精神障害の病態解明への神経生理学の貢献「精神障害診断バッテリー Psychopros-F08 の取り組みについて」第 43 回日本臨床神経生理学会学術大会 2013/11/7~11/9, 高知

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:

番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

板垣 俊太郎 (Shuntaro ITAGAKI)  
福島県立医科大学 医学部 講師  
研究者番号：80457788

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者 なし