

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K04179

研究課題名(和文) 二重経路モデルにもとづくADHD診断補助システムの開発

研究課題名(英文) Development of ADHD diagnostic aid system based on the dual pathway model

研究代表者

池上 将永 (Ikegami, Masanaga)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：20322919

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、遅延割引率を指標としてADHD児およびASD児の衝動性を測定した。また、NIRSを用いて遅延割引課題遂行中の前頭前皮質活動と衝動性、実行機能の関連を検討した。その結果、ADHD児およびASD児の遅延割引率は定型発達児よりも大きく、報酬選択に関わる衝動性が高いことが明らかとなった。健康な大学生では、遅延割引課題遂行中、前頭前皮質背外側部において有意な活動が観察された。薬物療法を受けているADHDの大学生においても、課題遂行中に前頭前皮質の活動が観察された。以上の結果は、遅延割引課題とNIRSを用いた神経心理学的検査がADHDの診断や治療薬の効果判定に有用であることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：The present study examined the delay discounting as a measure of impulsivity in children with ADHD and autism spectrum disorders (ASD), using a delay discounting questionnaire. We also investigated the relationship between the impulsivity and frontal hemodynamic activities during the delay discounting task using near-infrared spectroscopy (NIRS). The obtained results can be summarized as follows: (1) children with ADHD and ASD showed higher delay discounting rates than typically developing children. (2) In the healthy adolescents, the delay discounting task produced significant activities in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). (3) ADHD adolescents treated with pharmacological therapy also showed prefrontal activities during the task. These findings suggest that neuropsychological examination using delay discounting task and NIRS may be useful for diagnosis of ADHD and assessment of the prefrontal hemodynamic response to pharmacological treatments.

研究分野：実験心理学

キーワード：注意欠如・多動性障害 遅延割引 近赤外分光法

1. 研究開始当初の背景

(1) 注意欠如・多動性障害 (ADHD) は、不注意、多動性・衝動性を中核症状とする神経発達障害である。その行動特性の背景には、反応抑制や作業記憶、注意の制御に関わる実行機能の障害があると考えられてきた (Araki & Ikegami et al, 2015)。一方、ADHD 児が報酬選択場面で示す衝動性、すなわち遅延される大報酬よりも即時の小報酬を 선호する傾向もまた、ADHD の行動を特徴づけていると考えられる。ADHD の行動特性は、実行機能と報酬の選択に関わる二経路の神経基盤にもとづくとの考え方は「二重経路モデル」(Sonuga-Barke et al, 2003) と呼ばれる。(2) 二重経路モデルによれば、ADHD の病態理解には、実行機能の障害のみならず、報酬選択場面における情動的な側面を考慮する必要がある。我々はこれまでに、反応抑制や注意の持続に関わる実行機能課題を遂行中の前頭前皮質の活動を、近赤外分光法 (near infrared spectroscopy: NIRS) を用いて調べてきた。その結果、ADHD 児では課題遂行中の前頭前皮質活動が有意に低下していることが明らかとなった (Araki & Ikegami et al, 2015)。一方、二重経路モデルが示唆する報酬選択に関わる側面については、十分に知られておらず、また特に我が国においてはほとんどデータが蓄積されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では二重経路モデルにもとづき、ADHD 児および大学生を対象に、遅延報酬選択課題 (遅延割引課題) における選択行動を調べ、報酬選択を指標とした衝動性 (遅延割引) を検討した。また、遅延割引課題遂行中の前頭前皮質を測定し、報酬選択時における前頭前皮質の活動と衝動性尺度、実行機能との関連性を検討した。これらの結果から、行動課題と NIRS を用いた ADHD 診断補助システムの可能性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 遅延割引質問紙の実施

即時小報酬と遅延大報酬の選択場面において、前者を 선호することは衝動性、後者を好むことはセルフ・コントロールと呼ばれている。このような選択場面における衝動性は、報酬の主観的価値が遅延時間に伴って大きく割引かれることによって生じると考えられる (遅延割引: delay discounting)。遅延割引率は発達とともに変化し、定型発達児では年齢の上昇に伴って低下する (衝動的選択が減少する) (空間ら, 2017)。一方、ADHD 児は定型発達児とは異なる遅延割引率を示すことが報告されている (Demurie et al., 2012)。しかしながら我が国においてはデータがほとんど蓄積されていない。

本研究では、空間らによって開発された簡易版遅延割引質問紙を用いて、ADHD 児および自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum

Disorder: ASD) 児の遅延割引率を測定することを試みた。また、日常場面における自己制御質問紙と遅延割引率の関連性を検討した。

参加児: 札幌市内の小児科外来に通院中で、DSM-5 に拠って診断された ADHD 児 41 名 (男児 28 名, 女児 13 名, 平均年齢 10.0 歳)、ASD 男児 1 名 (12.3 歳) および ASD と ADHD の併存症 26 名 (男児 25 名, 女児 1 名, 平均年齢 9.7 歳) を対象として行った。実施に先立ち児童と保護者に検査の趣旨を説明し承諾を得た。

遅延割引質問紙: この質問紙では「今すぐ貰える 200 円」と「遅延後に貰える 500 円」の間で好ましいと思う方を選択することが求められた。遅延時間の条件は、いますぐ・30 分・2 時間・3 時間・5 時間・24 時間 (明日の今頃)・48 時間 (明後日の今頃)・1 週間後・1 ヶ月後・2 ヶ月後・1 年後の 11 条件であった。これらの遅延条件は上昇系列で呈示された。参加児は選択肢の内容と回答方法についての教示を受けた後、各遅延条件で欲しい方の選択肢に丸を記入した。遅延側の選択肢から即時側の選択肢に選択が切り替わる点を大報酬と小報酬の等価点と見なし、その遅延時間にもとづき、双曲線モデルに従って遅延割引率 (k) が算出された。切り替え点が複数存在する場合、例外的な切り替え反応を 1 回まで認め、それ以上の場合、 k 値は算出されなかった。

日常場面における自己制御質問紙: この質問紙では、即時小報酬と遅延大報酬の間の選択場面が 4 コマ漫画形式で呈示された。即時小報酬は「今すぐに、欲しいおもちゃを 1 つ買ってもらう」、遅延大報酬は「夏休みまたは冬休み (約 6 ヶ月後) まで待って、欲しいおもちゃを 2 つ買ってもらう」とした。日常場面における自己制御質問紙は、遅延割引質問紙の終了直後に実施された。

(2) 遅延割引課題遂行中の前頭前皮質活動の測定

被験者: 健常成人 28 名 (男 12 名・女 16 名、 23.5 ± 4.1 歳) を対象として行った。

遅延割引課題: この課題では、「今すぐ貰える 7 万円」と「遅延後に貰える 9 万円」の間で好ましいと思う方を選択することが求められた。遅延時間の条件は、24 時間・1 週間・2 週間・1 ヶ月・3 ヶ月・6 ヶ月・1 年・2 年・5 年・10 年の 10 条件であり、呈示順序は試行間でランダムとされた。またコントロール課題として、金額の異なる 2 つの即時報酬、または遅延時間の異なる 2 つの同金額の報酬の間の選択課題が行われた。1 試行中の選択肢の呈示時間は 4 秒間であり、選択が可能なのは選択肢の呈示時間を合わせて 6 秒間であった。各課題とも、試行ごとに被験者の選択と反応時間が記録された。

手続き: コントロール課題、遅延割引課題とも 1 ブロック 5 試行で構成されており、コントロール課題 5 ブロックと遅延割引課題 4 ブ

ロックが交互に行われた。コントロール課題はNIRS測定におけるベースラインとされた。各被験者の遅延割引課題の選択結果から、双曲線モデルに従って遅延割引率 (k) が算出された。NIRS測定終了後、被験者の衝動性を調べるためにバレット衝動性尺度 (BIS) が実施された。また、遅延される10万円の主観的価値を調べる遅延割引質問紙が実施され、遅延に伴う主観的価値の低下を表す曲線から被験者ごとに曲線下面積 (AUC) が算出された。

NIRS測定: 光トポグラフィ装置 (ETG-100, 日立メディコ) を用いて遅延割引課題遂行中の酸素化ヘモグロビン (oxy-Hb) の濃度変化を測定した。測定プローブは左右の前頭部を覆うように設置した。4ブロック分の時系列データを加算平均したのち、遅延割引課題期間の開始直前5秒間と課題期間終了20秒後からの5秒間のデータを用いて直線回帰によりベースラインを推定し、遅延割引課題遂行中の相対的なHb濃度変化をチャンネルごとに算出した。

(3) 衝動性と実行機能 (作業記憶課題) の関連性についての検討

被験者: 健常成人9名 (男4名, 女5名, 22.2±2.3歳) を対象として行った。

作業記憶課題 (n-back 課題): 連続的に呈示される刺激系列 (1~9のランダムな数字) において、ある数字がn回前に呈示された数字と一致しているかどうかを判断する課題であった。数字の「4」に対して反応を求める0-back条件を統制課題 (ベースライン) として、1-back条件、2-back条件、3-back条件を交互に3回繰り返した。各条件は1ブロックあたり12試行からなり、それぞれに標的刺激が2回含まれていた。この課題を実行中の前頭前皮質活動をNIRSを用いて測定し、遅延割引質問紙で得られた衝動性指標 (AUC) との相関を検討した。

(4) ADHDの大学生を対象としたNIRS測定
ADHDの診断を受けている大学生2名を対象として、上記の手続きにもとづき、遅延割引課題を遂行中の前頭前皮質活動をNIRSによって測定した。

4. 研究成果

(1) 遅延割引質問紙によるADHD児の衝動性参加児68名のうち、k値が算出できたのは46名 (67.6%) であった。また自己制御質問紙で即時小報酬を選択したのは26名 (38.2%)、遅延大報酬を選択したのは41名 (60.3%) であった。即時小報酬選択群と遅延大報酬選択群のk値は、前者で有意に大きかった ($p < 0.01$) (図1)。ADHD群とASD/ASD+ADHD群のk値に有意な差はなかった。ADHD群においてk値は年齢と有意な負の相関を示した ($r = -0.59, p < 0.01$)。一方、ASD/ASD+ADHD群ではk値と年齢の間に有意な相関は示されなかった ($r = -0.16$)。知能指数 (FIQ) およびADHD-RSとk値の間には、

いずれの群でも有意な相関はなかった。

同様の遅延割引質問紙を用いた定型発達児 (6~12歳) の研究 (空間ら, 2017) ではk値の算出率はおよそ80%であり、ADHD児、ASD児を対象とした本研究の結果はそれに比べてやや低かった。原因として、報酬の大きさや遅延時間の理解が十分ではないケースが相対的に多かった可能性がある。一方、本研究においても、自己制御質問紙の選択結果とk値の間には関連が見られたことから、k値が日常場面における自己制御行動を反映する尺度として妥当であることが示唆された。本研究でのk値の平均は、定型発達児で報告されているk値よりもかなり高く、ADHD児やASD児は遅延により価値を割り引く傾向 (衝動性) が強いと考えられる。この結果は、ADHD児が大きな遅延割引を示し、遅延嫌悪的な動機づけスタイルを示すという先行研究と一致している。しかしながら、ADHD群では定型発達児と同様に、加齢に伴うk値の低下が観察され、発達とともに「待つ」ことが出来るようになる可能性も示唆された。一方、ASDとの併存がある場合、年齢とk値の相関は見られず、ADHDとASDで遅延割引に関して質的に異なる可能性も考えられる。

以上の結果から、簡易版遅延割引質問紙により、ADHD児およびASD児の報酬選択場面における衝動性を推定できること、また遅延割引率によって定型発達児と弁別出来ることが示唆された。

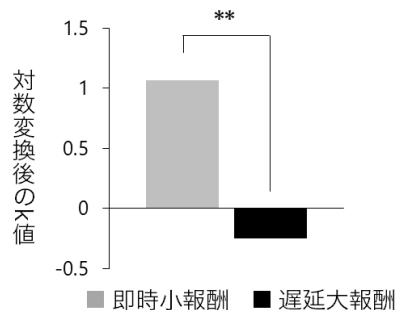


図1. 自己制御質問紙の選択結果とk値の平均値

(2) 遅延割引課題遂行中の前頭前皮質活動
① 行動結果: 遅延割引課題における平均反応時間 ($1,984 \pm 408$ ms) は、コントロール課題 ($1,782 \pm 308$ ms) に比べて有意に長かった ($p < 0.01$)。コントロール課題では金額や遅延時間の大小関係のみが判断されるのに対して、遅延割引課題では遅延大報酬の主観的な価値を評価し即時小報酬と比較する過程が含まれるためと考えられる。遅延割引課題での対数変換後のk値は、遅延割引質問紙でのAUCと有意な負の相関 ($r = -0.58, p < 0.01$) を示した。このことは、NIRS測定時の遅延割引課題で得られたk値が遅延割引の指標として妥当であることを示している。
② NIRSデータ: コントロール課題に比べて

遅延割引課題では右半球 (CH8, 9, 11)、左半球 (CH21, 22, 24) の前頭前皮質背外側部の oxy-Hb 量が有意に増加した ($p < 0.01$)。CH22 の oxy-Hb 量は、BIS 尺度の運動衝動性と有意な負の相関 ($r = -0.42$, $p < 0.05$) を示した。

本実験の結果、即時小報酬と遅延大報酬の選択に関わる意思決定中に前頭前皮質の活動が生じることが示唆された。この結果は、遅延割引課題における前頭前皮質の関与を示唆する先行研究と一致する。また BIS 尺度における運動衝動性の高い被験者ほど、左半球の前頭前皮質 (CH22) の活動が低いという関連が見られた (図 2)。すなわち、衝動性の高低が前頭前皮質の活動に反映される可能性が示唆された。この結果は、前頭前皮質の一時的な機能抑制が衝動性を高めるという先行研究の結果とよく整合している。本実験の結果から、NIRS と遅延割引課題を用いて前頭前皮質の活動および衝動性の個人差を測定でき、ADHD の診断補助検査としての可能性が示唆された。

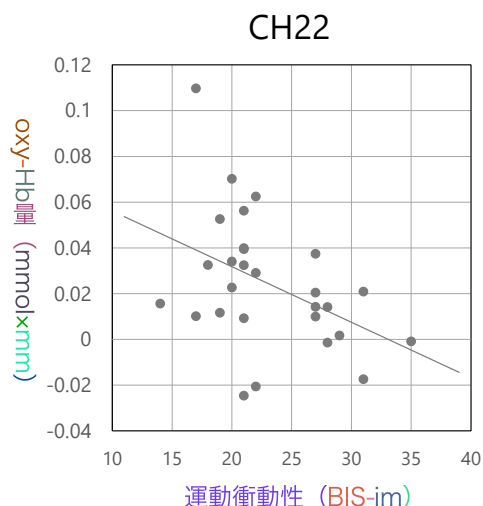


図 2. 遅延割引課題中の oxy-Hb 量と衝動性指標との相関

(3) 衝動性と作業記憶の関連について検討した結果、作業記憶課題 (n-back 課題) の遂行に関わる左半球の前頭前皮質の活動と遅延割引質問紙で得られた AUC の間に有意な正の相関が見られた ($r = 0.76$, $p < 0.05$)。すなわち、衝動性が低いほど、作業記憶に関わる前頭前皮質の活動が高かった。

これらの結果は、実行機能に関連する前頭前皮質の活動が、衝動性の制御 (セルフ・コントロール) にも関与していることを示唆している。興味深いことに、作業記憶の訓練が遅延割引率を低減する (衝動性を改善する) ことが報告されている。以上から、作業記憶訓練を通じた前頭前皮質の機能改善が、衝動性の抑制的制御の能力に転移する可能性が考えられる。加えて、前頭前皮質の機能訓練は、衝動性が強いタイプの ADHD 児の衝動性を改善する介入法として有用である可能性が考えられる。

(4) ADHD の診断を受けている大学生 2 名について遅延割引課題を遂行中の前頭前皮質活動を NIRS によって測定した。その結果、健常な成人と同程度の前頭前皮質の活動が見られた。2 名とも治療薬による行動改善効果が認められていることを踏まえると、即時小報酬と遅延大報酬の価値評価や選択に関わる前頭前皮質の機能も改善している可能性が考えられた。これらの結果は、遅延割引課題等の認知課題と NIRS の組み合わせが ADHD の診断や治療薬の効果判定に役立つことを示唆している。

<引用文献>

- ① Araki, A., Ikegami, M., Okayama, A., Matsumoto, N., Takahashi, S., Azuma, H., Takahashi, M. Improved prefrontal activity in AD/HD children treated with atomoxetine: A NIRS study. *Brain and Development*. 37, 76-87, 2015.
- ② Sonuga-Barke, E. J. The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience And Biobehavioral Reviews*, 27, 593-604, 2003.
- ③ 空間美智子・平岡恭一 幼児期、児童期、青年期のセルフ・コントロールと衝動性「セルフ・コントロールの心理学:自己制御の基礎と教育・医療・矯正への応用」北大路書房高橋雅治 (編著) 2017.
- ④ Demurie, E., Roeyers, H., Baeyens, D., & Sonuga-Barke, E. Temporal discounting of monetary rewards in children and adolescents with ADHD and autism spectrum disorders. *Developmental Science*, 15, 791-800, 2012.

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 8 件)

- ① 片山綾・佐伯大輔 報酬の損失を考慮したセルフ・コントロール選択パラダイムの検討:セルフ・コントロール選択と遅延割引との関係および教示内容の効果. *行動分析学研究*, 第 33 巻第 1 号 (予定), ページ番号未定. 査読あり
- ② 畑佑美・佐伯大輔 ハトにおける強化前遅延と強化後遅延が選択に及ぼす効果. *動物心理学研究*, 第 68 巻第 1 号 (予定), ページ番号未定. 査読あり
- ③ 濱田香澄・青木真純・岡崎慎司 (2017) 定型発達成人の不注意傾向と問題解決過程に関わる前頭全皮質活動との関連. *障害科学研究*, 41, 13-22. 査読あり
- ④ 濱田香澄・岡崎慎司 (2017) ADHD 児の干渉抑制と外的教示との関連—Real Animal Size Test (RAST) を用いた検討—. *小児の精神と神経*, 57 (2), 127-135. 査読あり

- ⑤ 佐伯大輔 成人を対象とした実験におけるオペラントタッチパネルとゲームパッドの比較— 行動分析学研究, 31, 72-76, 2016. 査読あり
- ⑥ 片山綾・佐伯大輔 報酬共有場面における他者への信頼—他者の共有選択査読あり 確率の効果— 行動科学, 55, 129-135, 2017. 査読あり
- ⑦ 空間美智子 子どもを対象とした実験装置の変遷 行動分析学研究 31, 92-98, 2016. 査読あり
- ⑧ Tetsuo Yamaguchi, Daisuke Saeki, and Masato Ito. Sensitivity to pre- and post-reinforcer delays in self-control choice. Behavioural Processes, 121, 8-12, 2015. 査読あり

[学会発表] (計9件)

- ① 池上将永・佐伯大輔・空間美智子・高橋雅治 遅延割引課題遂行中の前頭前皮質活動の測定—近赤外分光法 (NIRS) を用いた検討— 日本心理学会第81回大会, 2017. 9. 21, 久留米
- ② Katayama, A., & Saeki, D. A new self-control choice paradigm including “loss” The 40th Annual Conference of the Society for the Quantitative Analyses of Behavior デンバー (アメリカ合衆国) 2017年5月25日
- ③ Hata, Y., & Saeki, D. Sensitivity to pre- and post- reinforcer delays in pigeons The 40th Annual Conference of the Society for the Quantitative Analyses of Behavior デンバー (アメリカ合衆国) 2017年5月26日
- ④ 佐伯大輔 ヒトの選択行動における強化後遅延の効果: 調整量手続きによる検討 日本行動分析学会第35回年次大会, コラッセふくしま, 2017年10月8日
- ⑤ Forzano, L.B., Kelly, T., Hoefer, S., Sorama, M., & Button, A. (2017) Self-Control, Impulsivity, and Delay Discounting in Elementary School Children. Association for Behavior Analysis International, 43rd Annual Convention in Denver, CO. submission ID #51240.
- ⑥ Michiko Sorama, Masato Ito, and Daisuke Saeki. Altruism, selfishness, and social discounting in elementary school children The 31st International Congress of Psychology 2016. 07. 27 パシフィコ横浜
- ⑦ Yumi Hata and Daisuke Saeki Effects of pre-reinforcer and post-reinforcer delays on pigeons' choice: An examination using concurrent-chains schedules 日本動物心理学会第76回大会, 2016. 11. 24 北海道大学
- ⑧ Daisuke Saeki, Shuto, Kohara, and Aya Ishikawa. Temporal discounting of hypothetical monetary rewards in humans:

Comparison between laboratory experiment and questionnaire. The 31st International Congress of Psychology 2016. 07. 28 パシフィコ横浜

[図書] (計8件)

- ① 池上将永 セルフ・コントロールの心理学: 第17章「衝動性とセルフ・コントロールの神経基盤」北大路書房, 2017.
- ② 高橋雅治 セルフ・コントロールの心理学: 第1章「セルフ・コントロールについての行動分析学的研究」
- ③ 高橋雅治 セルフ・コントロールの心理学: 第10章「糖尿病とセルフ・コントロール」北大路書房, 2017.
- ④ 佐伯大輔 セルフ・コントロールの心理学: 第2章「価値割引過程からみたセルフ・コントロールと衝動性」
- ⑤ 佐伯大輔 セルフ・コントロールの心理学: 第14章「犯罪とセルフ・コントロール」北大路書房, 2017.
- ⑥ 空間美智子 セルフ・コントロールの心理学: 第6章「幼児期、児童期、青年期のセルフ・コントロールと衝動性」
- ⑦ 空間美智子 セルフ・コントロールの心理学: 第7章「セルフ・コントロールの教育の実践」北大路書房, 2017.
- ⑧ 佐伯大輔 ヒューリスティックとバイアス—Tversky & Kahneman (1974)による不確実状況下の判断を超えて マイケル・W. アイゼンク/デイヴィッド・グルーム (編)「古典で読み解く現代の認知心理学」北大路書房, 187-204, 2017.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池上 将永 (IKWGAMI, Masanaga)
旭川医科大学・医学部・講師
研究者番号: 20322919

(2) 研究分担者

高橋 雅治 (TAKAHASHI, Masaharu)
旭川医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80183060

佐伯 大輔 (SAEKI, Daisuke)
大阪市立大学・文学研究科・准教授
研究者番号: 60464591

空間 美智子 (SORAMA, Michiko)
京都ノートルダム女子大学・現代人間学部・准教授
研究者番号: 00623406

奥村 香澄 (OKUMURA, Kasumi)
名寄市立大学・保健福祉学部・助教
研究者番号: 60781482

(3) 研究協力者

荒木 章子 (ARAKI, Akiko)