

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 19 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22610001

研究課題名(和文) 自閉症スペクトラム障害の遂行機能と脳内化学物質の研究

研究課題名(英文) Study of executive function and brain chemical metabolites in autism spectrum disorder

研究代表者

堀 孝文(HORI, Takafumi)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：40241822

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円、(間接経費) 810,000円

研究成果の概要(和文)：思春期・青年期の自閉症スペクトラム障害(ASD)群では、遂行機能検査(BADS)の得点が対照群に比して有意に低下していた。他の前頭葉機能検査では差がなかったことから、BADSは遂行機能の障害をより鋭敏に検出できる可能性がある。ASD群の内側前頭前野における脳内化学物質(N-アセチルアスパラギン酸、クレアチン、コリン、グルタミン酸、グルタミン、ミオイノシトール、タウリン)は、4.7テスラのMRI装置による測定で変化が認められなかった。ただし、グリア細胞の密度を反映するとされるクレアチンの濃度が高いほどBADSの得点が低いという負の相関がみられ、今後はグリア細胞についてさらに検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：The total score on Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) was significantly decreased in Autism Spectrum Disorder (ASD) of adolescence comparing with control. BADS would detect more sensitive the disorder of executive function than other test of frontal function.

In ASD group, chemical metabolites such as N-acetylaspartate, creatine, choline, glutamate, glutamine, myoinositol and taurine in medial prefrontal cortex measured by MRI at 4.7T were not altered comparing with control. Concentration of creatine, however, was negatively correlated with the score of BADS. Creatine is thought to reflect the density of glial cells. Thus further study will be necessary in order to elucidate the relationship with executive function and density of glia cells of frontal cortex.

研究分野：精神医学

科研費の分科・細目：子ども学(子ども環境学)

キーワード：広汎性発達障害 アスペルガー症候群 遂行機能 BADS 心の理論 MRS

1. 研究開始当初の背景

自閉症やアスペルガー障害などの自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder; ASD) は社会性が障害されて、慢性に経過する原因不明の病態である。特に思春期・青年期では人間関係が複雑化し、社会も広がるために社会生活が困難となり、ひきこもりなどの問題が始まることが多い。

ASD の対人関係の障害は、相手のところを理解する「心の理論」という高次機能の発達の問題があるという (Baron-Cohen, 1985)。これは、様々な登場人物が状況によってどのように考えているのかを類推する課題で評価される。脳機能画像の研究から「心の理論」と内側前頭葉と扁桃体 - 辺縁系の関連が示唆されている。

また、ASD の行動の特徴は、前頭葉損傷で現れる「遂行機能」の障害にも類似している。「遂行機能」とは、計画を立てる能力や、自己の行動を司る能力、反応を抑え遅らせる能力、柔軟な行動をする能力などをいう。この評価は従来、ウイスコンシンカード分類テスト (Wisconsin Card Sorting Test; WCST) がよく用いられてきた。これは、前頭葉の背外側前頭前野の機能と相関するといわれ、統合失調症でもこの部位の異常が指摘されている。その他の神経心理学的検査についてはまだ報告が少なく、特に本研究で計画している遂行機能障害症候群の行動評価 (Behavioural Assessment of the Dys-executive Syndrome; BADS) を ASD に用いた研究は非常に少ない。BADS は、複数の問題解決の課題を組み合わせた検査で、WCST より包括的に遂行機能を評価できる。

このような ASD の認知機能や行動の障害の背景にある脳機能は、PET や fMRI などの画像検査で研究されている。それによれば、前頭葉の血流の低下や、表情の認識や他者の意図をくみ取る課題の際に健常者と異なる部位の血流の変化などが報告されている。特に、内側前頭前野は、自分自身の主観の状態を含む内的表象と関連していると言われ、ASD との関係でも注目されている。また、近年 MRS (Magnetic resonance spectroscopy) により、非侵襲的に脳内の物質の測定が可能となった。ASD では神経細胞密度のマーカーである NAA (N-acetylaspartate) の低下が報告され、神経細胞の脱落などが示唆されている。脳内化学物質の正確な測定には、高磁場 MRI 装置を用いることが望ましい。

以上、先行研究を概観すると、前頭葉の機能および形態を、様々な問題が顕在化する思春期の ASD において検討することの重要性が指摘される。そのために神経心理学的検査と脳画像検査を施行する必要がある。

2. 研究の目的

(1) 思春期・青年期の ASD 患者の遂行機能を WCST、BADS により評価する。

(2) 4.7T の高磁場 MRI 装置により内側前頭前野の NAA などの脳内化学物質を測定する。

(3) これらの結果と遂行機能検査の結果の相関を検討する。

3. 研究の方法

(1) 対象

筑波大学附属病院児童・思春期外来を受診した ASD 患者 (10 歳以上、30 歳未満) を ASD 群 (4 名) 公募して同意の得られた正常発達の同年代を対照群 (8 名) とした。本研究は、筑波大学附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行われた (H21-383)。

ASD の診断: アメリカ精神医学会の診断基準 (DSM-IV-TR) の広汎性発達障害に準拠し、2 名の精神科医が診断した。

対照群の評価: タウン誌で被験者の募集を行った。保護者同伴の面接で成育歴を検討し、精神疾患簡易構造化面接法 (M.I.N.I.) 日本語版により ASD やその他の精神疾患がないことを確認した。ASD と診断されないことについては 2 名の精神科医が判断した。

(2) 心理検査

対象者の属性を検討する検査: 知能検査として 16 歳未満では Wechsler Intelligence Scale for Children- (WISC-) を、16 歳以上には Wechsler Adult Intelligence Scale- (WAIS-) を用いた。

自閉症スペクトラム傾向を評価する検査: 自記式の自閉症スペクトラム指数 (Autism-Spectrum Quotient; AQ)、アニメーション版心の理論課題 (DIK 教育出版) を用いた。

遂行機能検査: 前頭葉機能検査 (A frontal assessment battery at bedside; FAB)、WCST (ファティマ製) 日本語版 BADS (新興医学出版社) を用いた。

(3) MRI 検査

高磁場 MRI 装置 (VARIAN 社, 4.7T) を用い全頭の T1 強調、T2 強調画像、T2 緩和時間マップ、前頭前野領域の ¹H MRS 測定を実施した。測定条件は下記の通りである。

T1 強調画像: 3D MDEFT 法、TR/TE = 10/3.7ms, FOV = 25.6 x 25.6 x 19.2 cm, data matrix = 256 x 256 x 192。

T2 強調画像: fast spin echo 法、TR/TE = 10000/60ms (10 slice)。

T2 緩和時間マップ: MASE 法、基底核領域における軸位断 1slice, TR/TE = 4000/26, 52, 78, 104, 130 ms, 6 エコー画像。

¹H MRS: STEAM 法、TR/TM/TE =

5000/33/4ms, FOV = 2x2x2cm, 積算回数 16 回 x8 blocks。

3D MDEFT 画像は MEDX ソフトウェアを用いて灰白質、白質、CSF に分画し、それぞれの体積評価を行った。MASE 画像は単一指数関数フィットにより T2 マップを作成した。¹H MRS は voxel 内の分画画像に基づく水濃度を基準として LCMoel ソフトウェアを用いて代謝物の絶対定量を行った。

(4)統計

2 群間の属性、心理検査、MRI 検査は t 検定を用いた。BADs と MRS の相関は、ピアソンの積率相関係数を求めた。

4. 研究成果

(1)対象の属性について (表 1)

ASD 群は 4 名、対照群 8 名で、平均年齢は ASD 群がやや高かったが統計学的に有意ではなかった。ASD 群は全例男性であった。

(2)心理検査

対象者の属性の検査 (表 1): 知能検査で全検査 IQ、言語性 IQ は両群の差はなかった。しかし、動作性 IQ は ASD 群で有意に低く、ASD で指摘されている特徴を示していた。

表1 特性

	ASD群	対照群	
n	4	8	
男/女	4/0	5/3	
平均年齢 (範囲)	18.5 ± 6.8 (12-28)	13.6 ± 1.3 (12-15)	ns
知能 全検査IQ	93.8 ± 18.9	109.3 ± 13.2	ns
言語性IQ	103.3 ± 26.2	111.1 ± 11.5	ns
動作性IQ	83.8 ± 11.0	105.3 ± 16.4	<0.05

自閉症スペクトラム傾向 (表 2): ASD 群は AQ の平均が 34 点であり、識別点とされる 33 点を超えていた。一方、対照群の平均は 9 点であり、臨床的に ASD と診断されなかったことを裏付ける結果である。心の理論は ASD 群 3 名、対照群 6 名での検討であり、統計学的には不十分であるが、ASD 群では 2 つの課題が対照群より正答率が低かった。対照群ではこれらは全員が正答していた。1 つはストレンジ・ストーリー課題という相手を思いやって嘘をつくことについてであり、もう 1 つは二次誤信念課題で、より複雑な他者の考えを推測するものである。これらはいずれも ASD において困難とされている。

遂行機能 (表 3): 前頭葉機能の全般的な評価を FAB で行った。両群で有意差はなく、ASD 群も前頭葉の機能全般が低下しているのではないことを確認した。

BADS では、年齢補正標準化得点で ASD 群が有意に低かった。その中で規則の概念化とその変換能力をみる規則変換カードと、規則を遵守しつつ問題解決の行為を計画する

能力をみる行為計画が有意に低かった。これらは遂行機能の中核的な能力と考えられる。

一方、WCST は両群で差がなく、従来の報告とは異なる結果である。その理由として症例数が少ないことがあげられる。また、本研究では短縮版ではなく、Milner による 128 枚の方法のため、平均年齢 13.6 歳の対照群にとっては困難であった可能性も考えられる。この結果から、FAB や WCST で差がなくとも、BADs では ASD 群を思春期・青年期で検出できる可能性が示唆される。特に BADs の規則変換カードや行為計画で評価される能力は、人間関係が複雑化し社会が広がるこの年代では重要と考えられる。

表2 自閉症検査

	ASD群	対照群	
自閉症スペクトラム指数	34 ± 4.7	9 ± 5.8	<0.0001
心の理論 (平均正答率)	n=3	n=6	
不意移動課題	89 ± 19.1	89 ± 17	ns
一次誤信念課題	83 ± 28.9	100 ± 0	ns
ストレンジ・ストーリー課題	78 ± 19.1	100 ± 0	<0.05
妨害と欺き課題	100 ± 0	100 ± 0	ns
二次誤信念課題	89 ± 9.8	100 ± 0	<0.05

表3 前頭葉検査

	ASD群	対照群	
FAB	17 ± 0.8	17.1 ± 1.4	ns
BAD			
1.規則変換カード	2.3 ± 1.0	3.8 ± 0.5	<0.01
2.行為計画	3.0 ± 0.8	4.0 ± 0	<0.01
3.鍵探し	3.0 ± 0.8	3.1 ± 0.6	ns
4.時間判断	2.3 ± 1.3	2.9 ± 1.0	ns
5.動物園地図	2.0 ± 0.8	3.0 ± 1.2	ns
6.修正6要素	1.75 ± 1.0	2.9 ± 0.8	ns
年齢補正標準化得点	76.8 ± 12.1	106.9 ± 13.3	<0.01
WCST			
1.施行回数	120.5 ± 15	128 ± 0	ns
2.正解数	97.3 ± 19.4	103.9 ± 4.8	ns
3.エラー総数	23.3 ± 5.9	24.1 ± 4.8	ns
4.非保続性エラー	16.3 ± 5.5	20.6 ± 3.4	ns
5.保続性エラー	7 ± 8.9	3.5 ± 2.3	ns
6.カテゴリー達成数	8.8 ± 2.1	9.0 ± 1.6	ns

(3)MRI 検査

脳体積の評価 (Voxel based volumetry): MRI 検査は、ASD 群 4 名、対照群で検査中に気分不快感を訴えて中断した 1 名を除く 7 名で検討した。

図 1 に ASD 患者の 3 次元 T1 強調画像より作製した灰白質 (GM, a)、白質 (WM, b)、脳脊髄液 (CSF, c) の各分画の画像の基底核領域における一断面を示す。このようにして各領域の体積を測定し、頭蓋内体積および各分画の頭蓋内体積に占める比率を計算した (表 4)。両群で頭蓋内体積、各分画の比率に有意差は認められなかった。従来 ASD では脳体積や扁桃体などの体積増加が指摘されているが、本研究では症例数が少なく、脳内の部位ごとの検討を行っていないため、有意差が検出されなかったと考えられる。

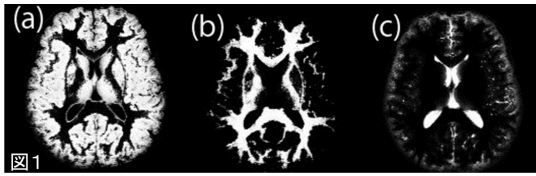
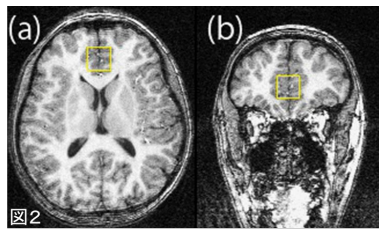


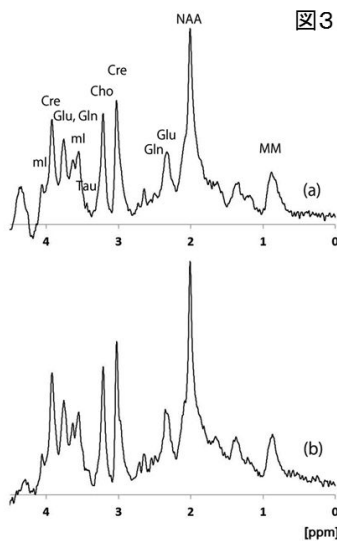
表4 MRIによる脳の体積

	ASD群	対照群
頭蓋内体積(ml)	1475.5 ± 57.2	1488.5 ± 159.6
灰白質(%)	49.2 ± 2.3	49.8 ± 2.6
白質(%)	28.6 ± 1.3	31.4 ± 1.7
脳脊髄液(%)	11.5 ± 1.4	9.7 ± 1.0

¹H MRS による内側前頭前野の代謝物評価: 図2に¹H MRSの測定を実施した前頭前野の領域(2 x 2 x 2cm)を示す。



この領域で得られたASD群(a)、および対照群(b)の¹H MRSスペクトルを図3に示す。



両群ともに、0~4.0ppmの領域で分解能の高いスペクトルが得られている。観測されたスペクトルを、LCModelソフトウェアにより解析し、N-アセチルアスパラギン酸(NAA)、クレアチン(Cre)、コリン(Cho)、グルタミン酸(Glu)、グルタミン(Gln)、ミオイノシトール(mI)、タウリン(Tau)の絶対濃度評価を行った(表5)。

両群でNAA、Cre、Cho、Glu、Gln、Tauには差が認められなかった。mIにはt検定の

結果危険率5%以下の有意差が認められた。しかし、この有意差は年齢について検討した結果、ASD群における成人29歳の1名の結果に由来するものと判断された。この一例を除くと有意差は消失すること、脳内における成人のmI定量値(後頭葉)は、この一例の成人患者の値と一致する6.5mMと報告されていることから、この差はASD群における変化ではなく、mIの年齢依存的変化に由来するものである可能性がきわめて高いと判断される。

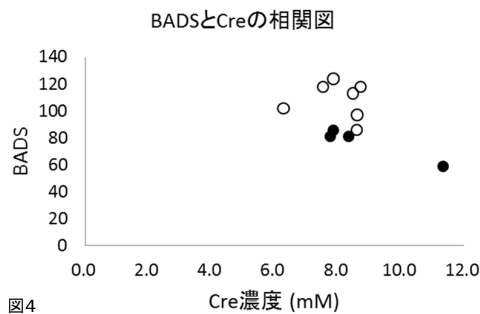
以上の結果より、MRIによる検索ではASD群、対照群の間で今回検討した物質に明確な違いは認められなかった。

表5 MRS

	ASD群	対照群
NAA	8.3 ± 0.93	7.8 ± 0.69
Cre	8.8 ± 1.69	8.0 ± 0.89
Cho	2.8 ± 0.63	2.6 ± 0.29
Glu	8.8 ± 2.01	8.6 ± 0.74
Gln	1.6 ± 0.74	2.0 ± 0.70
mI	5.0 ± 1.26	3.2 ± 0.78
Tau	1.6 ± 1.72	1.0 ± 0.41

BADSとMRSの相関について:MRI検査では両群に有意な差を認めなかったが、心理検査でBADSの年齢補正標準化得点がASD群において有意に低下していたことから、¹H MRとの相関を検討した。その結果、CreとBADSの得点のみに弱い負の相関を認めた(図4、はASD群、は対照群; $r = -0.534$, $F = 3.59$)。ただASD群に1名、極端に外れて高い値を示すものがあるため、その影響が大きいと考えられる。これを外して検討すると全く相関は見られない。しかし、現時点ではこれを除外すべき根拠がないため、これを含めて考察する。

Creは、グリア細胞と神経細胞の密度を反映するとされている。従来、この値は比較的安定しているため、MRSでは基準として用いられることが多い。ASDではNAA/Creの比の低下がしばしば報告され、神経細胞の密度の低下が示唆されている。ただ、この場合、NAAの低下とCreの上昇の可能性が考えられる。従来、ASDでCreそのものは上昇も低下も報告されて一定していない。仮にこの結果が正しい場合、Creが多いほど遂行機能が低下するという結果になる。ASDではNAAの低下から、神経細胞の密度が低下していると考えられていることから、Creの上昇はグリア細胞の密度の増加を反映している可能性がある。グリア細胞についてはASDに限らず精神疾患でもまだ十分に解明されておらず、今後さらに検討する必要がある。



(4)まとめ

本研究では、思春期・青年期における自閉症スペクトラム障害の遂行機能と内側前頭前野の脳内化学物質を検討した。その結果、ASD群では、FAB や WCST などの検査では対照群と差がなかったが、BADs では有意に低下していた。特に、規則の概念化とその変換能力や、問題解決の行為を計画する能力が低下していた。これらの能力を評価する上でBADs は有効な検査と考えられた。

MRI では、ASD 群の内側前頭前野における脳内化学物質の変化は確認できなかった。ただし、Cre が BADs との成績と弱い負の相関を認めた。遂行機能と前頭葉のグリア細胞の密度が関連する可能性がある。

本研究は症例数がかなり少なく、結論を出すには十分に慎重であらねばならない。また、MRS を測定した部位は、遂行機能にも重要な内的表象と関連する内側前頭前野であった。MRS は探索的に広い部位を測定することができないため、部位を限定せざるを得なかったが、他の部位については不明であり、今後さらに検討する必要がある。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

神崇慶、藤田俊之、土井永史、堀孝文、朝田隆、Rage attack を呈した注意欠如多動性障害を併存する Tourette 症候群の1治療例、臨床精神薬理(印刷中)、2014、査読無

神崇慶、武井仁、根本清貴、堀孝文、朝田隆：カタトニアを呈した自閉症の一例 - 挿話性緊張病の併存について - . 児童青年精神医学とその近接領域、52 巻、2011、601-608、査読有

〔学会発表〕(計4件)

神崇慶、藤田俊之、土井永史、堀孝文、朝田隆：アトモキセチンが ADHD を併存した Tourette 症候群の rage attack に奏効した1例、第54回日本児童青年精神医学会、2013年10月21日、札幌コンベンションセンター(札幌)

原成輝、山口葉月、武井仁、新井哲明、堀孝文、朝田隆、長期間双極型障害と診断されていたアスペルガー障害の1例、第53

回日本児童青年精神医学会、2012年11月2日、都市センターホール(東京)

神崇慶、藤田俊之、清水文雄、土井永史、堀孝文、朝田隆、社交不安障害と診断されたがのちに自閉症スペクトラム障害が明らかとなった3症例、第53回日本児童青年精神医学会、2012年11月1日、都市センターホール(東京)

神崇慶、武井仁、根本清貴、堀孝文、朝田隆、カタトニアを呈した自閉症の一例 - 統合失調症との鑑別をめぐって -、第32回茨城医学会精神科分科会、2010年11月3日、茨城県医師会館(水戸)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

堀 孝文 (HORI, Takafumi)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：40241822

(2)研究分担者

宮本 信也 (MIYAMOTO, Shinya)
筑波大学・人間系・教授
研究者番号：60251005

小川 俊樹 (OGAWA, Toshiaki)
放送大学・教養学部・教授
研究者番号：60091857

(3)研究協力者

三森 文行 (MITSUMORI, Fumiyuki)
独立行政法人国立環境研究所・客員研究員
研究者番号：90125229

渡邊 英宏 (WATANABE, Hidehiro)
独立行政法人国立環境研究所・研究員
研究者番号：60370269

藤田 俊之 (FUJITA, Toshiyuki)
茨城県立こころの医療センター・医師

小林 純 (KOBAYASHI, Jun)
筑波大学附属病院・医師