

学位論文

「Dysfunction of orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices in children and adolescents with high-functioning pervasive developmental disorders」

(児童・思春期前期における高機能広汎性発達障害の
前頭前野背外側部と眼窩前頭皮質の機能不全について)

DM10020 沢 哲司

北里大学大学院医療系研究科博士課程
医療人間科学群 発達精神医学
指導教授 生地 新

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において検査を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要 旨

病態生理学の分野において、広汎性発達障害（PDD）患者の前頭前野背外側部（DLPFC）と眼窩前頭皮質（OFC）の機能障害を示す複数の研究がある。本研究の目的は、児童青年期の高機能 PDD における前頭葉機能の障害を探る目的で、神経心理学的検査を用いて PDD を持つ子どもたちや若者を対象に、前頭前野背外側と眼窩前頭皮質の機能低下を調査することである。

前頭葉機能を評価する方法として、OFC の機能を評価できるとされる Iowa gambling task（IGT）と、DLPFC の機能を評価できるとされる Wisconsin Card Sorting test（WCST）の神経心理学的検査課題を用いた。対象は、高機能 PDD と診断をされた児童（10 歳から 15 歳）19 名と性別・年齢・知能水準をマッチさせた健常対照群 19 名である。

結果は、高機能 PDD 群は、健常対照群と比較して IGT と WCST の成績が有意に低かったというものである。そのことから、児童青年期の高機能 PDD は、DLPFC と OFC の両機能が低下している可能性が示された。

児童期も含めた対象に WCST と IGT の両方を施行する研究は、本研究が初めてである。この点で、本研究は、広汎性発達障害の脳機能の障害の解明や臨床症状の理解に寄与するものと考えられる。

目次

1. 序論.....	- 1 -
2. 方法.....	- 2 -
2-1. 対象.....	- 2 -
2-2. 評価の方法	- 2 -
2-3. 統計解析について.....	- 3 -
2-4. 倫理的配慮について.....	- 3 -
3. 結果.....	- 4 -
4. 考察.....	- 4 -
4-1. WCST について	- 4 -
4-2. IGT について	- 4 -
5. 総括.....	- 5 -
6. 今後の課題.....	- 5 -
8. 謝辞.....	- 5 -
9. 引用文献.....	- 6 -
10. 業績目録.....	- 9 -
〔 11. 図表.....	- 10 - 〕

1. 序論

広汎性発達障害（Pervasive Developmental Disorders、以下 PDD と略す）は、自閉性障害（小児自閉症）やアスペルガー障害などを含む疾患群の総称である。DSM-IV-TR において、自閉性障害は、対人的相互反応における質的な障害、コミュニケーションの質的な障害、行動、興味及び活動の限定された反復的で常同的な様式という 3 つの領域の障害を示す疾患として定義されている。

自閉性障害や PDD における脳機能の障害については、様々な研究成果が蓄積されてきているが、障害されている脳の部位について、いまだ統一された見解はない。しかし、人間の行動や社会性、コミュニケーション能力について重要な役割を果たしているといわれている前頭葉が、PDD の障害部位の候補の一つとして考えられている。

たとえば、前頭葉の前頭前野背外側部（Dorsolateral Prefrontal Cortex、以下 DLPFC と略す）は、実行機能に関与しており[1]、PDD 患者が困難を示しやすいことで知られている[2]。実行機能という概念は、作業記憶、計画、応答の制御、認知柔軟性などの様々な認知過程を含む包括的なものである。この実行機能に障害がある患者は、新しい行動パターンの獲得に失敗しやすいと考えられる。PDD 患者における行動、興味及び活動の限定という症状の背景の一つとして、新しい行動パターンの獲得することや行動パターンを柔軟に切り替えることの困難が想定される。つまり、PDD 患者は、実行機能の障害を持っていて、それが DLPFC の機能の障害に由来する可能性が考えられる。その実行機能の評価に使用されるもっとも一般的な神経心理学的テストに、Wisconsin Card Sorting Test (以下 WCST と略す)がある。WCST は、PET を用いた研究で、DLPFC の機能と密接に関連していることが報告されている[1]。

これまでの PDD 患者の WCST に関する研究では、健常者と比べて Categories achieved 指標の少ないことと Total Error 指標の多いことが指されている[3–5]。しかし、それぞれの研究の患者群の中でも WCST の結果のばらつきが多く、また、児童・思春期前期における PDD 群に関してはデータが少なく、それらの点について、さらに検討が必要と考えられる。

PDD における DLPFC 以外の前頭葉障害部位として注目されるのが眼窩前頭皮質（Orbitofrontal cortex、以下 OFC と略す）である。OFC は、社会的相互作用や社会的行動と関連があり、特にその右外側部が社会的認知において重要な役割を果たしているとの報告がある。また、Bachevalier and Loveland ら（2006）は、眼窩前頭皮質-扁桃体サーキットが、自閉性障害の中核的な特徴の基盤にあるかもしれないという仮説を提出している[6]。また、OFC の中でも、特にその右外側部が社会的認知において重要な役割を果たしているといわれている[7, 8]。自閉性障害などの PDD を持つ患者では、社会的相互作用や社会的認知の障害が存在するが、それが OFC の機能の障害に由来する可能性がある。すでに自閉性障害の病態生理に眼窩前頭皮質が重要な役割を持っていることを示唆する証拠がいくつか提出されている[9], [10]。

OFC の機能を評価できるとされる神経心理学的検査課題としては、Iowa Gambling Task (以下 IGT と略す) がある[11, 12]。OFC 損傷患者は IGT の成績が悪い。PDD を持つ患者でも、IGT の成績が悪い可能性がある。しかし、PDD を持つ患者における IGT についての研究はまだ少ない。

そこで、我々は、児童青年期の高機能 PDD における前頭葉機能の障害を探る目的で、PDD を持つ子どもたちや若者を対象に、前頭前野背外側の評価法である WCST と眼窩前頭皮質の評価法である IGT を施行し、性別・年齢・知能水準をマッチさせた対照群と比較する研究を施行した。本研究の仮説は、高機能広汎性発達障害を持つ子どもたちと若者は DLPFC と OFC の機能が低下しているというものである。

2. 方法

2-1. 対象

PDD 群の被験者は、国立国際医療研究センター国府台病院の外来患者もしくは入院患者で高機能 PDD と診断をされた児童（10 歳から 15 歳）である。PDD の明白な臨床特徴を持った患者を対象にしたため、向精神薬を服用している者と PDD-NOS は本研究では対象者から除外した。また、気分障害、統合失調症、物質関連障害、注意欠如多動性障害や精神遅滞の診断を現在または過去に受けている患者もこの研究から除外した。これらの評価は、児童精神科で 10 年以上の勤務経験がある専門医 2 名によって、DSM-IV を基準として評価された。最終的に、PDD 群の研究対象となった被験者は 11 名の自閉性障害患者（男児 10 名、女児 1 名）、8 名のアスペルガー障害患者（男児 7 名、女児 1 名）の合計 19 名である。

健常対照群は、2 つの公立学校で、「精神障害の既往がないこと」「精神科治療もしくは心理治療の経験がないこと」「不登校歴がないこと」を条件に募集した。集まった 47 名について、条件に適合しているか児童精神科医の 30 分による面接で確認し、強迫症状やチック症状、PDD が疑われた 6 名を除外した。性別、年齢、利き手、知能を PDD 患者群とマッチングさせ、適合した 19 名（男児 17 名、女児 2 名）が健常対照群の被験者である。

2-2. 評価の方法

利き手の評価は、the hand usage questionnaire [14] を使用した。

知能水準の評価は、the Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III) を使用した。WCST (Wisconsin Card Sorting Test) は Keio Version が施行された[15]。

以上の、3 つの検査は、4 人の臨床心理士が手分けをして担当した。

WCST は、赤、緑、黄、青の 1～4 個の三角形、星型、十字型、丸からなる様々な図形のカード、合計 48 枚を検査者が 1 枚ずつ被験者に示して、分類してもらうことが課題の検査である。カードは、色・形・数の 3 つのカテゴリーで分類することができるが、多くのカードはそのいずれのカテゴリーでも分類ができる。しかし、検査者の意図している分類方法があり、それに則して被験者が分類していれば「正解です。」、則していなければ「間

違います。」と検査者から被験者にフィードバックされる。被験者は、検査者のフィードバックを頼りに、カードをどのカテゴリーに分類していくのが「正解です。」と言われるのか、自分自身で類推し、反応カード分類していくことが求められる。また、6回連続で被験者が「正解」すると、被験者に告知なく、突然検査者が意図する分類法が変わる（例えば、色から形）。この課題を通して被験者は、行動を制御しながら、分類法を計画し、ルールの変更に柔軟に対応していくことが求められる。

検査の指標として、6回連続して「正解」した回数である **Categories achieved** (以下 CA と略す)と、「間違っています。」といわれた回数である **Total errors**(以下 TE と略す)の回数を記録した。

IGT (Iowa Gambling Task) は、使用した疑似通貨を US ドルから日本円に変更した以外は以下のとおり、原法[13]に則して熟練した児童精神科医が施行した。

IGT は、被験者に4つのトランプカードの山 A, B, C, D から自由な順番で一枚ずつカードを合計 100 回引いてもらうことが課題である。被験者は、カードを引く際に、あるパターンで報酬と罰金を受けるので、できるだけ疑似通貨を貯めてもらうようにと最初に教示される。

カードの山は、その山からカードを引く度に 1 万円もらえるが、10 回引くと 2 万 5 千円の赤字になる比率で罰金が設定された A,B (disadvantage cards)の山と、その山からカードを引く度に 5 千円しかもらえないが、10 回引くと 2 万 5 千円の黒字になる程度の比率で罰金が設定された C,D (advantage cards) の山がある。したがって、疑似通貨を貯めるためには、disadvantage cards よりも、advantage cards の山からカードを多く引く必要がある。この検査の報酬と罰を受けるパターンは多くの被験者にとって、最後まで意識的には分からないままだが、最終回に近づくにつれて自然と被験者にとって advantage cards を選ぶことが知られている[13]

本研究では日本の児童に IGT を施行した先行研究に倣い、疑似通貨で 10 万円黒字になった場合は景品があることも伝えた[16]。どの山のカードを何回引いたかについては、100 試行を 20 試行ごと 5 ブロックに分け、その合計回数を記録した。

2-3. 統計解析について

統計解析には Statistical Package for the Social Sciences Version 16 を用いて解析し、年齢や知能指数といった連続変数は t 検定を用いて、順序変数は Mann-Whitney の U 検定を用いた。

2-4. 倫理的配慮について

本研究はヘルシンキ宣言に従って計画されており、国立国際医療研究センターの倫理委員会の承認を得て実施されている。また、研究者が研究計画を示した後に、すべての被験者は assent 文書に署名し、その保護者は同意書に署名した。

3. 結果

対象の臨床的特性を Table1 に示す。なお、PDD 群は、本研究時に服薬はしていない。また、PDD 群の併存障害に関しては、常同性運動障害（3 名）、チック障害、（2 名）、抜毛癖（1 名）、場面緘黙（1 名）、特定の恐怖症（1 名）が認められた。

PDD 群と健常対照群でマッチングさせた、年齢、知能に有意な差はなく、性別、利き手にも偏りはなかった。

WCST については、PDD 群は健常対照群と比べて有意にカテゴリー達成数が少なく、また、Total Error は有意に多かった(Table2)。

IGT については、81-100 回目において PDD 群は健常対照群と比べて不利なカードを選ぶことが有意に多かった(Figure1)。他のブロック（1-20、21-40、41-60、61-80 回目）においては、PDD 群と健常対照群に有意な差はなかった。

4. 考察

4-1. WCST について

本研究での WCST の結果は、PDD 群が健常対照群より、カテゴリー達成数が少なく、分類を間違えた総数が多かった。この結果は、青年期後期から成人期早期の高機能自閉症に WCST を施行した先行研究と同様の結果である[4, 5]前頭葉背外側部に損傷のある患者は対照群に比べて WCST における保続エラーが多いことが知られている[17]。また、初期の PET による研究[18]や最近の fMRI[19]による研究において、WCST の課題を行っている際に前頭前野背外側部の活性化が観察されている。一方、PDD 患者の DLPFC に関しては、プロトン磁気共鳴分光法 NMR を用いた研究で児童期の自閉症患者の左の DLPFC と ACC（前帯状回皮質）の機能不全が示唆されたという報告や[20]、児童期から青年期の自閉症患者の死後脳の研究において、DLPFC と MPFC（前頭前皮質内側部）のニューロンの数が異常に多かったという報告がある[21]。

上述した WCST に関する基礎研究や PDD に関する NMR や解剖学的研究の結果と今回の所見を合わせると、PDD 患者において DLPFC の機能の障害があることが強く示唆され、今回の結果はそれらに矛盾していない

4-2. IGT について

IGT に関しては、本研究の PDD 群は健常対照群と比べて検査の最終ブロック（81-100 回目）においても disadvantage card を選択し続ける傾向が有意に強いという結果であった。

PDD における IGT に関する先行研究として、青年期から成人期早期のアスペルガー障害患者 15 名を対象にした研究[22]があるが、アスペルガー群と健常対照群との間に有意差がなかった。ただし、この研究でも最終ブロックにおいて健常対照群は disadvantage card を選ぶ率が 31.6%であるに対して、アスペルガー群は 43.6%である。この差が有意でなかったのは、サンプルサイズの問題である可能性がある。

OFC 損傷患者群については、disadvantage card を選び続ける傾向にあることが報告さ

れている[11, 12]。MRI を用いた研究では、児童思春期の自閉症患者において、右 OFC の容量が少なかったとの報告がある[23]。また、最近の fMRI 研究で、大人の健常者が「心の理論」課題を行っている最中に右 OFC が活性化したとの報告がなされている。「心の理論」とは、他者の心の動きを推測したり、他者が自分とは違う信念を持っていることを理解したりする能力で、自閉症患者に障害があるといわれている[24]。

PDD における今回のデータと IGT に関する基礎研究や PDD の画像研究などの研究結果を合わせて考えると、PDD において OFC の機能に障害がある可能性が強く示唆されるだろう。また、WCST と IGT は、組み合わせることで高機能 PDD 患者の標準的な評価法として役立つ可能性がある。

5. 研究の限界と今後の課題

今後の課題としては、多施設共同研究を行い、対象の年代の幅を広げてサンプル数も増やすことが望まれる。また、前頭葉機能検査と心の理論課題や社会的機能との関連を検査することが課題として残された。さらに、前頭葉機能検査と脳の機能画像検査の結果とつきあわせて行く必要もあるだろう。

本研究は、サンプルサイズが小さく、1 施設だけのデータであるという限界がある。年齢の幅も狭く、女性患者も少ないため、性差や年齢の影響の検討を行うことができなかった。また、この研究はあくまで神経心理学的検査だけを用いた研究であり、直接、広汎性発達障害の前頭葉機能の障害を証明するものではない。

6. 総括

本研究の結果から、学童期から青年期前期の高機能 PDD 患者においても、DLPFC と OFC の両方の機能が障害されている可能性が示された。児童期も含めた対象に WCST と IGT の両方を施行する研究は、本研究が初めてである。この点で、本研究は、広汎性発達障害の脳機能の障害の解明や臨床症状の理解に寄与するものと考えられる。

7. 謝辞

本研究は厚生労働省精神・神経疾患委託費 (20B・6)により実施されたものである。

北里大学大学院医療系研究科の田ヶ谷浩邦教授、岩満優美教授、田中克俊教授、また、大正大学人間学部森岡由起子教授に、私の研究や本論文について貴重なご助言をいただいたことに深く感謝いたします。

そして、本研究の被験者として協力してくださった皆様や国府台病院児童精神科のスタッフの皆様に感謝いたします。

8. 引用文献

1. Berman KF, Ostrem JL, Randolph C, Gold J, Goldberg TE, Coppola R, et al: Physiological activation of a cortical network during performance of the Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia* 1995; 33:1027–46.
2. Saino H, Kawai T, Kurokawa S, Denda K: CHARACTERISTICS OF EXECUTIVE FUNCTIONING IN PERVASIVE DEVELOPMENTAL DISORDER. *Japanese Journal of Child and Adolescent Psychiatry* 2007; 48:493–502.
3. Liss M, Fein D, Bullard S, Robins D: Brief report: cognitive estimation in individuals with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders* 2000; 30:613–8.
4. Rumsey JM: Conceptual problem-solving in highly verbal, nonretarded autistic men. *Journal of autism and developmental disorders* 1985; 15:23–36.
5. Rumsey JM, Hamburger SD: Neuropsychological divergence of high-level autism and severe dyslexia. *Journal of autism and developmental disorders* 1990; 20:155–68.
6. Bachevalier J, Loveland KA: The orbitofrontal-amygdala circuit and self-regulation of social-emotional behavior in autism. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2006; 30:97–117.
7. O'Doherty J, Kringelbach ML, Rolls ET, Hornak J, Andrews C: Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature neuroscience* 2001; 4:95–102.
8. Völlm BA, Taylor ANW, Richardson P, Corcoran R, Stirling J, McKie S, et al: Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage* 2006; 29:90–8.
9. Dawson G, Munson J, Estes A, Osterling J, McPartland J, Toth K, et al: Neurocognitive function and joint attention ability in young children with autism spectrum disorder versus developmental delay. *Child development* 2002; 73:345–358.

10. Salmond CH, De Haan M, Friston KJ, Gadian DG, Vargha-Khadem F: Investigating individual differences in brain abnormalities in autism. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences* 2003; 358:405–13.
11. Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW: Dissociation Of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1998; 18:428–37.
12. Grant S, Contoreggi C, London ED: Drug abusers show impaired performance in a laboratory test of decision making. *Neuropsychologia* 2000; 38:1180–7.
13. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW: Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994; 50:7–15.
14. Chapman LJ, Chapman JP: The measurement of handedness. *Brain and cognition* 1987; 6:175–83.
15. Igarashi K, Oguni H, Osawa M, Awaya Y, Kato M, Mimura M, et al: Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy. *Brain & development* 2002; 24:174–8.
16. Kodaira M, Iwadare Y, Ushijima H, Oiji A, Kato M, Sugiyama N, Sasayama D, et al : Poor performance on the Iowa gambling task in children with obsessive-compulsive disorder. *Annals of general psychiatry* 2012; 11:25.
17. MILNER B: Effects of Different Brain Lesions on Card Sorting: The Role of the Frontal Lobes. *Archives of Neurology* 1963; 9:90–100.
18. Cabeza R, Nyberg L: Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience* 2000; 12:1–47.
19. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kameyama M, Nakahara K, Sekihara K, et al: Transient activation of inferior prefrontal cortex during cognitive set shifting. *Nature neuroscience* 1998; 1:80–4.
20. Fujii E, Mori K, Miyazaki M, Hashimoto T, Harada M, Kagami S: Function of the frontal lobe in autistic individuals: a proton magnetic resonance spectroscopic study. *The journal of medical investigation : JMI* 2010; 57:35–44.

21. Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, Semendeferi K, Ahrens-Barbeau C, Hallet MJ, et al: Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011; 306:2001–10.
22. Johnson SA, Yechiam E, Murphy RR, Queller S, Stout JC: Motivational processes and autonomic responsivity in Asperger's disorder: evidence from the Iowa Gambling Task. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2006; 12:668–76.
23. Hardan AY, Girgis RR, Lacerda ALT, Yorbik O, Kilpatrick M, Keshavan MS, et al : Magnetic Resonance Imaging Study of the Orbitofrontal Cortex in Autism. *Journal of Child Neurology* 2006; 21:866–871.
24. Baron-Cohen S: Social and pragmatic deficits in autism: cognitive or affective? *Journal of autism and developmental disorders* 1988; 18:379–402.

9. 業績目録

(I) 主学術論文 (英文原著)

1. Tetsuji Sawa, Kodaira, M., Oiji, A., Sasayama, D., Iwadare, Y., Ushijima, H., Usami, M., et al. (2013). Dysfunction of orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices in children and adolescents with high-functioning pervasive developmental disorders. *Annals of general psychiatry*, 12(1), 31. doi:10.1186/1744-859X-12-31

(II) 原 著 (主学術論文を除く)

1. Usami, Masahide, Takashi Okada, Daimei Sasayama, Yoshitaka Iwadare, Kyota Watanabe, Hirokage Ushijima, Masaki Kodaira, Nobuhiro Sugiyama, Tetsuji Sawa, and Kazuhiko Saito. 2013. “What time periods of the day are concerning for parents of children with attention deficit hyperactivity disorder?” *PloS one* 8(11): e79806. doi:10.1371/journal.pone.0079806.
2. Usami, Masahide, Daimei Sasayama, Nobuhiro Sugiyama, Nana Hosogane, Soo-Yung Kim, Yushiro Yamashita, Masaki Kodaira, Kyota Watanabe, Yoshitaka Iwadare, Tetsuji Sawa, and Kazuhiko Saito. 2013. “The reliability and validity of the Questionnaire - Children with Difficulties (QCD).” *Child and adolescent psychiatry and mental health* 7(1): 11. doi:10.1186/1753-2000-7-11.

10. 図表

Table 1. 対象の臨床的特性

PDD (n = 19)				Controls (n = 19)			
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	P value
年齢（月）	158.84	±	21.48	157.42	±	23.81	.848
全検査 IQ	95.95	±	12.83	97.32	±	9.48	.711
言語性 IQ	92.96	±	13.54	97.21	±	12.88	.652
動作性 IQ	95.26	±	13.54	97.84	±	7.24	.880
性別							
男子	17(89.5%)			17(89.5%)			
女子	2(10.5%)			2(10.5%)			
利き手							
右利き	16(84.2%)			16(84.2%)			
左利き	2(10.5%)			2(10.5%)			
両利き	1(5.3%)			1(5.3%)			

IQ, intelligence quotient;

PDD, pathophysiology of pervasive developmental disorders patients

Table 2 Wisconsin Card Sorting Test の成績

	PDD (n = 19)			Controls (n=19)			P value
	Mean	±	SD	Mean	±	SD	
CA	2.53	±	1.96	4.21	±	1.44	.004
TE	23.58	±	10.47	15.79	±	8.19	.015

CA, categories achieved; TE, total errors;

PDD, pathophysiology of pervasive developmental disorders patients

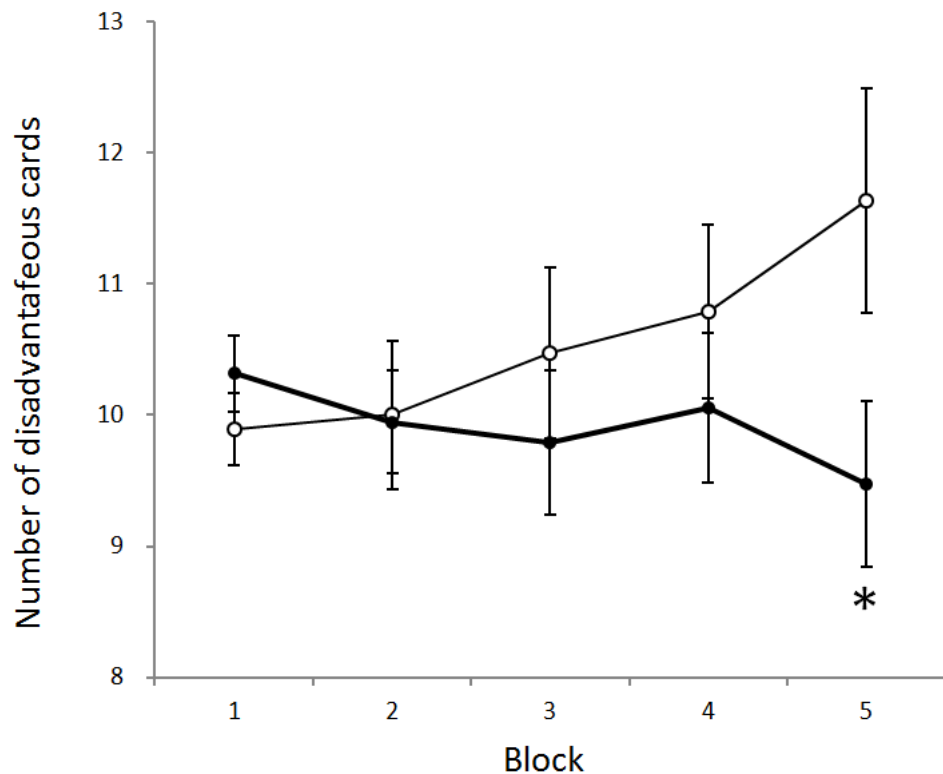


Figure1 Iowa Gambling Task における 1-100 回目までのカード選択

黒細線と黒太線はそれぞれPDD群と対照群の不利なデッキからのカード選択数（number of disadvantageous cards）の平均値を20回ごと5ブロックに分けて示してある。水平線は標準誤差を示している。PDDの児童は終了に向けて不利なデッキからより多くカードを選択する様子が示されている。

IGT, Iowa Gambling Task;

PDD,pathophysiology of pervasive developmental disorders patients;

* Significantly higher compared to controls (Mann-Whitney test; $P < 0.05$)