

学 位 論 文 要 旨

氏 名 沢 哲 司



論 文 題 目

「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)

指 導 教 授 承 認 印

生 地 新



「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)

氏名 沢 哲司

はじめに

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、神経心理学的研究の中で、前頭葉は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ことから、PDD の主要な障害部位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いる (Berman et al., 1995) との報告から、PDD の行動、興味及び活動の限定との関係が想定される。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り、PDD 患者が困難を示しやすいことで知られている (Saino, Kawai, Kurokawa, & Denda, 2007)。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 とは、様々な絵柄のカードを変化していくルールの中で分類してもらうことが検査課題である。被験者は、その分類方法が「正しい」か、あるいは「間違っている」か、だけを検査者に言われ、それだけをヒントに、行動を制御し、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。

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 (Berman et al., 1995)。これまでの PDD 患者の WCST に関する研究では、健常者と比べてカテゴリー達成数 (連続して正しくカードを分類できる回数) の少なさと Total Error (分類を間違えた総数) の多さが指されている (Liss, Fein, Bullard, & Robins, 2000; Rumsey & Hamburger, 1990; Rumsey, 1985; 寺井, 1994)。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。

DLPFC 以外の PDD 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 (O'Doherty et al., 2001; Vollm et al., 2005)。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。そして、自閉症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も提出されている (Bachevalier and Loveland, 2006; Dawson et al., 2002; Salmond et al., 2003)。

OFC 損傷患者の成績が悪く、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 (Bechara, Damasio, Tranel, & Anderson, 1998; Grant, Contoreggi, & London, 2000)。IGT とは、疑似紙幣による賭けに類する検査課題で、できるだけ稼ぐことが求められる。被験者は4つのトランプの山からカードを引くことで、罰金と報酬を受ける。100回カードを引いてもらう中で、disadvantage cards (毎回の報酬は大きい、引き続けると赤字になる罰金率が設定された不利なカードの山) と advantage cards (毎回の報酬は小さいが、引き続けても黒字になる程度の罰金率で設定された利益になるカードの山) 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 (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994)。自閉性障害や広汎性発達障害における 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。

方法

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 (the hand usage questionnaire で評価)、知能 (the Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition で評価) 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。

WCST (Wisconsin Card Sorting Test) は Keio Version を施行し、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原法に則して熟練した児童精神科医と臨床心理士が施行した。

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。

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。

結果

PDD 群と健常対照群で、年齢、知能に有意な差はなく、性別、利き手に偏りはなかった。

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。

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。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。

考察

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 (Rumsey & Hamburger, 1990; Rumsey, 1985)。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 (MILNER, 1963)。また、初期の PET による研究 (Cabeza & Nyberg, 2000) や最近の fMRI (Konishi et al., 1998) 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 (Fujii et al., 2010)、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 (Courchesne et al., 2011)。

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。

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 (Johnson, Yechiam, Murphy, Queller, & Stout, 2006) 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。

さて、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(Bechara, Damasio, Tranel, & Anderson, 1998)(Grant, Contoreggi, & London, 2000)。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(Hardan et al., 2006)。また、最近の fMRI 研究で、大人の健常者が自閉症患者に障害があるといわれている「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。

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。

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。

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討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。

研究の限界

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。