

論文の内容の要旨

論文題目 近赤外線スペクトロスコピーを用いた広汎性発達障害における

前頭前野機能異常の検討

指導教員 加藤進昌教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 15 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

桑原 齊

1. 研究の背景と目的

広汎性発達障害 (Pervasive developmental disorder: PDD) における前頭葉の異常は 1990 年代半ばまでは検知することが困難であったが、現在では複数の死後脳研究、脳形態画像研究及び脳機能画像研究がその異常を指摘している。結果、①死後脳研究で前頭葉の層構造 (Laminar pattern)、小円柱 (minicolumns) 構造の異常、②構造的 MRI で 2-5 歳の PDD で背外側前頭前野、内側前頭前野が増大し、背外側前頭前野では 2-5 歳以降の体積増加がゆるやか (slow rate) であること、③SPECT で安静時の脳血流の低下、④脳機能画像研究で「社会性」の障害と内側前頭前野、空間的ワーキングメモリーに関連する課

題と外側前頭前野の異常が関係しているということが明らかになってきた。

外側前頭前野はPDDで障害されている可能性のある実行機能に深く関わることが示唆されている部位であり、神経心理学的な研究では言語的な課題でも空間的な課題でも異常が報告されている。しかし、外側前頭前野の機能的な異常について現在までに報告されているPDDの脳機能画像研究は、空間的な課題に関する研究に限られている。今回、申請者らは成人PDDの外側前頭前野（BA9, 10, 46）の機能と言語的な課題との関連を明らかにするために脳機能画像を用いて検討した。脳機能画像手法は、臨床研究への応用が進展しているがPDDを対象とした研究報告のないNIRS（24チャンネル）を選択した（研究①）。

NIRSは安全かつ、測定中の被験者の拘束が少なく、装置が簡便でありベッドサイドでの利用に期待がもたれている。また、PDDの外側前頭前野機能の発達については今までに報告がない。そのため上述の24チャンネルNIRSを用いた検討に加えて、より簡便な2チャンネルNIRSを用いて、臨床応用の可能性、及び発達経過の異常について予備的に検討した（研究②）。

2. 研究①・24チャンネルNIRS

2.1. 対象と方法

10名の成人PDD患者（男性6名、女性4名；18歳-37歳）と年齢、性別が一致した成人健常者10名（男性9名、女性1名；24歳-34歳）を対象とした。IQはPDD群で健常群

よりも有意に低かったが ($t[18]=2.359, p=0.030$)、7名は $IQ>85$ であり高機能 PDD (high-functioning PDD) であった。外側前頭前野における [oxyHb]、[deoxyHb] の変化を語流暢性課題 (letter fluency test: LFT) の施行中に 24 チャンネル NIRS を用いて測定した。外側前頭前野下部の 8 チャンネルを解析に用いた。課題中の [oxyHb] 変化量、[deoxyHb] 変化量の平均値に対して“診断 (健常群と PDD 群)”を被験者間因子とし、“半球 (左半球と右半球)”と“チャンネル (各 4 チャンネル)”を被験者内因子とした共分散分析 (analysis of covariance: ANCOVA) を行った。IQ の影響を評価するために、健常者と有意差が生じない高機能 PDD 7 名 (平均 IQ: 110) のみを用いて同じ分析を行った。PDD 群では探索的に臨床症状 (CARS) の下位項目と [oxyHb] 変化量との関係を検討するために Spearman の相関係数を求めた。

2.2. 結果 (図 1)

語流暢性課題の施行時に産出された単語の数は、PDD 群と健常群の間に有意差を認めなかった。課題中の [oxyHb] 変化量の平均値について行った ANCOVA では“診断”の有意な主効果を認めた。高機能 PDD 群のみを解析の対象にしても、結果に変化はなかった。臨床症状 (CARS) と [oxyHb] 変化量との関係については、右半球の [oxyHb] 変化量の平均値と“言語的コミュニケーション (の障害)”との間に有意な負の相関を認めた。

2.3. 考察

本研究では 1) 語流暢性課題の課題成績に差異はないが、PDD 群で外側前頭前野の血流

上昇が両側性に小さい、2) PDD 群において、外側前頭前野の血流上昇と語流暢性課題の課題成績との相関はないが、外側前頭前野の血流上昇と言語的コミュニケーションの障害が負の相関をするという結果が示された。この結果は成人の PDD では前頭前野に機能的な異常があり、PDD の主な行動特徴の一つである言語的コミュニケーションの障害の基盤となっている可能性があることを示唆するものである。

3. 研究②-2 チャンネル NIRS

3.1. 対象と方法

10名の成人 PDD 患者（男性 6名、女性 4名；18歳-39歳）と年齢、性別が一致した成人健常者 11名（男性 3名、女性 8名；18歳-36歳）、及び 10名の小児 PDD 患者（男性 8名、女性 2名；6歳-17歳）と年齢、性別が一致した健常小児 11名（男性 9名、女性 2名；8歳-16歳）を対象とした。IQ は成人被験者、小児被験者それぞれで PDD 患者と健常者の間に有意差を認めなかった。両側前頭極における [oxyHb]、[deoxyHb] の変化を、文字流暢性課題 (letter fluency test: LFT) の遂行中に 2 チャンネル NIRS を用いて測定した。成人被験者、小児被験者のそれぞれで、課題中の [oxyHb] 変化量、[deoxyHb] 変化量の平均値に対して、“診断 (健常群と PDD 群)” を被験者間因子とし、“時間 (課題前半と課題後半)” と “チャンネル (左チャンネルと右チャンネル)” を被験者内因子とした分散分析 (analysis of variance: ANOVA) を行った。課題成績、IQ、年齢と課題中 30 秒の [oxyHb] 変化量の平

均値との関係を検討するために PDD 群、健常群でそれぞれ Pearson の相関係数を求めた。

さらに、PDD 群では探索的に CARS の下位項目と課題中 30 秒の[oxylHb]変化量の平均値との関係を検討するために Spearman の相関係数を求めた。

3.2. 結果 (図 2)

成人では、文字流暢性課題の施行時に産出された単語の数は、PDD 群と健常群の間に有意差を認めなかった。課題中の[oxylHb]変化量の平均値に関して行われた ANOVA では“診断”の有意な主効果が認められた。また、“時間×診断”の有意な交互作用を認めた。両群で、課題成績、IQ、年齢と[oxylHb]変化量との間に有意な相関を認めなかった。CARS 下位項目の“言語的コミュニケーション”について、左チャンネルの[oxylHb]変化量との有意な負の相関が認められた。

小児では、文字流暢性課題の施行時に産出された単語の数は、PDD 群と健常群の間に有意差を認めなかった。[oxylHb]変化量の平均値に関して行われた ANOVA では“診断”の有意な主効果を認めなかったが、“時間×診断”の有意な交互作用を認めた。健常群、PDD 群それぞれで t 検定 (paired t-test) を行ったところ、健常群では課題前半 15 秒の平均値と課題後半 15 秒の平均値の間に有意な差を認め、PDD 群では認めなかった。健常群では、左チャンネルの[oxylHb]変化量と年齢との間に有意ではないが高い相関係数が認められ、線形回帰直線は $y=0.35x-3.3$ であった。PDD 群では左チャンネルの[oxylHb]変化量と年齢の間に有意な相関が認められ、線形回帰直線は $y=0.13x-1.1$ であった。線形回帰直線の傾きの差

異は有意ではないが、PDD 群で小さい傾向にあった ($p<0.10$)。CARS 下位項目の“活動性の水準”と右チャンネルの[oxylHb]変化量との間に有意な負の相関が認められた。

3.3. 考察

2チャンネル NIRS を用いた研究②では、成人 PDD 群では前頭極における[oxylHb]変化量が両側性に減少しているという結果を得た。この結果は 24チャンネル NIRS を用いた研究①の結果と一致する。今回の結果及び実際の測定時の簡便性を踏まえ、2チャンネル NIRS を PDD の臨床に応用する可能性は今後も検討をしていく価値があるものだと考えられた。

小児 PDD を対象とした NIRS 研究は我々が把握している限りでは本研究が初めてのものである。また、機能画像を用いて PDD の前頭葉の発達について検討した報告はない。本研究では小児 PDD における前頭極の機能異常及び左前頭極機能の発達の遅れが示唆されたが、測定範囲は狭く、また対象数が少なく予備的な報告にとどまる。今後、PDD の前頭前野機能の発達の側面を検討するためには、対象者を増やし研究を進展させることが必要である。

4. 結論

本研究では、PDD の前頭前野機能を、言語的な課題を認知課題とし、24チャンネル NIRS を測定装置として検討した (研究①)。また、PDD における臨床応用の可能性、PDD の前頭前野機能の発達を検討するために 2チャンネル NIRS を用いた予備的な研究も行った (研究②)。本研究の結果から、成人 PDD では外側前頭前野に機能的な異常を認め、その異常

が PDD の主な行動特徴の一つである、言語的コミュニケーションの障害の生物学的基盤になっている可能性が示唆された。また、2 チャンネル NIRS を用いた予備的な研究でも、前頭前野（前頭極）の機能的な異常が認められ、臨床応用の可能性が示唆された。小児 PDD でも前頭前野（前頭極）に機能的な異常は認めるが成人 PDD とは異常の程度が異なること、及び小児 PDD では小児健常者よりも左前頭前野（前頭極）の機能的な発達が遅れている可能性が示唆された。

図 1. 加算平均波形 (24 チャンネル) 赤線が[oxyHb]の変化量、青線が[deoxyHb]の変化量、緑線が[totalHb]の変化量

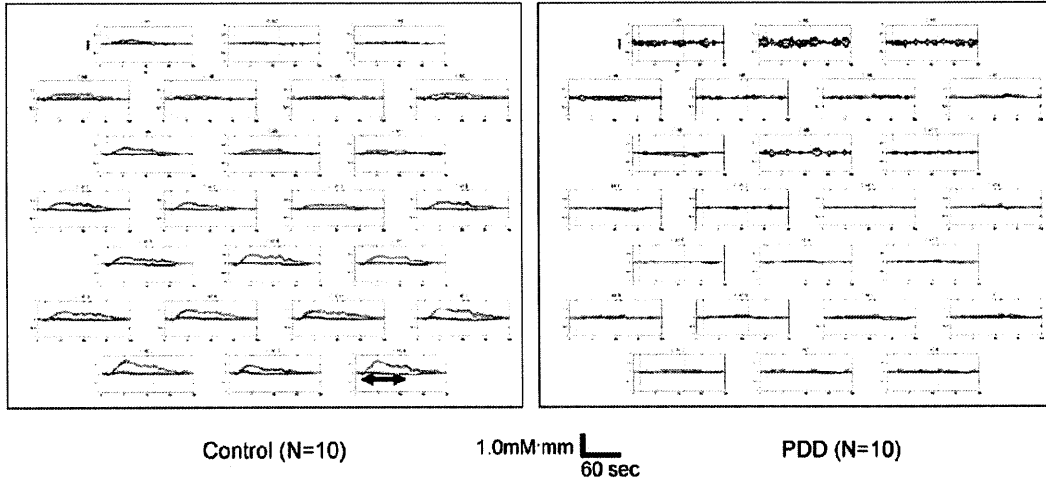
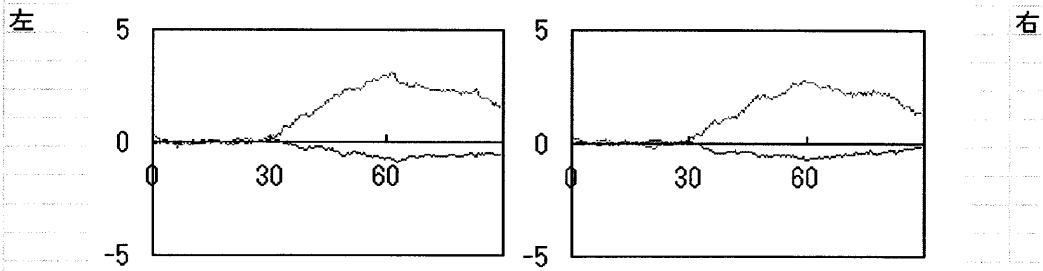
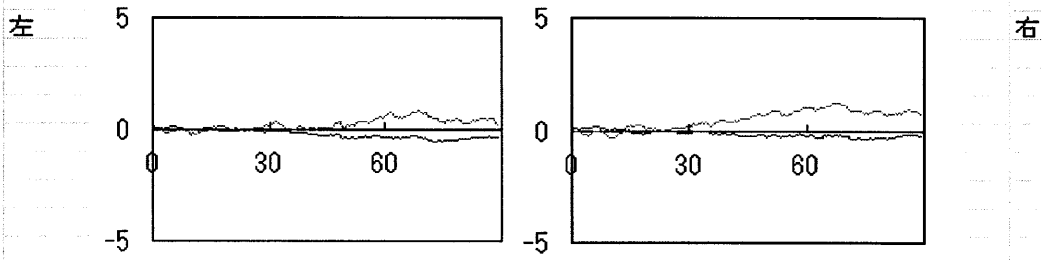


図 2. 加算平均波形 (2 チャンネル) 赤線が[oxyHb]の変化量、青線が[deoxyHb]の変化量

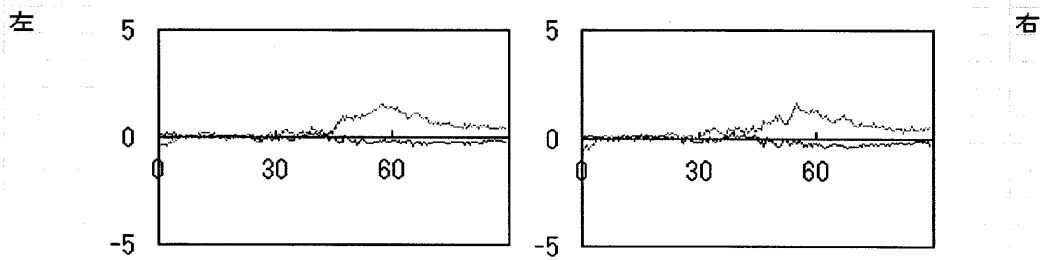
成人健常者の [oxyHb] (赤線)、[deoxyHb] (青線) 変化の加算平均波形



成人PDD患者の [oxyHb] (赤線)、[deoxyHb] (青線) 変化の加算平均波形



小児健常者の [oxyHb] (赤線)、[deoxyHb] (青線) 変化の加算平均波形



小児PDD患者の [oxyHb] (赤線)、[deoxyHb] (青線) 変化の加算平均波形

