

論文の内容の要旨

論文題目： Altered effect of response switching on inhibitory processing in children with AD/HD
AD/HD 児の抑制機能における反応スイッチング効果の研究

氏 名： 井上 祐紀

多動・不注意を主症状とする注意欠如・多動性障害（attention-deficit/ hyperactivity disorder : AD/HD）の神経心理学的病態としては実行機能（executive function）の障害が想定されているが、Barkley は実行機能の要素の中でも抑制機能（behavioral inhibition）の障害が AD/HD 児の病態の中核を形成しているという AD/HD の神経心理学的病態モデルを提唱している。Barkley はさらに、抑制機能において①優勢反応の抑制（inhibition of a pre-potent response）、②実行中の反応の抑制（stopping of an ongoing response）、③干渉抑制（interference control）の3つの要素を想定しており、これらの抑制機能の障害がさらに実行機能における他の要素に影響を与えているとした（Barkley, 1997）。

AD/HD の抑制機能障害のモデルは AD/HD の基礎研究においても広く受け入れられており、AD/HD 児の脳機能レベルでの病態を明らかにすることを目的とした行動学的・神経生理学的研究においては抑制機能を必要とする課題が主に採用されてきた。持続注意課題（Continuous Performance Test : CPT）または Go/NoGo 課題を用いた行動学的研究においては AD/HD 児が非標的刺激（NoGo-刺激）に対して誤ってキー押し反応をしてしまうお手つきエラー率（commission error rate）が定型発達児に比して有意に高いことが知られているが、こうした行動指標はまだ臨床応用に耐えうるほどの感度・特異度に達していない。一方、脳波測定による事象関連電位（Event-related potential: ERP）の先行研究においては NoGo-刺激呈示時に出現する NoGo-N200 成分の振幅が AD/HD 児において減衰していることが繰り返し報告されて

いる。この N200 成分が抑制機能ではなく NoGo-刺激呈示時における葛藤反応のモニタリング (conflict monitoring) をより強く反映すると主張する研究もあり、AD/HD 児の ERP 研究は ERP 成分と神経心理学的機能との関連についてまだ議論の余地が残されている。

一方、こうした抑制機能を必要とする課題の行動指標は常に直前の試行の刺激カテゴリー (Go-または NoGo-刺激) の影響を受ける可能性が指摘されてきた。お手つきエラー率については、その試行の直前の刺激によって反応傾向が高まるのがエラーの成因に関与しているとされ (Smid et al,2006)、非標的刺激に対して出現する ERP 成分については、その直前の試行で標的刺激が呈示されている場合にその潜時が遅延することが知られている (Thomas et al,2009)。つまり、反応様式を変更、すなわちスイッチングさせる必要が生じた際に、より抑制機能の賦活が必要になるためこれらの所見が得られていることが想定されている。

しかし、この抑制機能における反応スイッチング効果については、AD/HD 児などの臨床例を対象とした研究は行われていないのが現状である。そこで本研究では、AD/HD 児と定型発達児を対象とし、反応様式のスイッチング効果を考慮した解析法を用いて行動学的解析 (CPT study) および ERP 成分の解析 (ERP study) を行うことで、AD/HD の抑制機能における反応スイッチング効果の特徴を抽出することを目的とした。

本研究の被験者は CPT study については、AD/HD と診断された小児 35 名 (平均年齢 9 才 10 ヶ月) と定型発達児 33 名 (平均年齢 10 歳 0 ヶ月) を、ERP study についてはそれぞれ 12 名 (平均年齢 11 歳 5 ヶ月)、12 名 (平均年齢 11 歳 0 ヶ月) ずつを対象とした。知的障害 (WISC-III で $FIQ < 70$)、てんかん、または広汎性発達障害を持つ被験者は含まれていない。CPT study の被験者のうち、臨床的判断により methylphenidate 速放錠が投与された AD/HD 児 22 名 (平均年齢 9 才 4 ヶ月) については投与前 (session 1) および methylphenidate 投与 1 時間後 (session 2) に CPT 課題を施行した。

本研究で用いた CPT 課題では、2 種類の戯画的な動物画像が Go-、NoGo-刺激として呈示された (Go-刺激呈示率 50%)。同じ種類の刺激が 2 回連続で呈示された試行 (Go-Go または NoGo-NoGo) を“繰り返し試行”、異なる種類の刺激が呈示された試行 (NoGo-Go または Go-NoGo) を“スイッチ試行”と定義した。4 つの行動学的指標 (反応時間、反応時間のばらつき、見逃しエラー率、お手つきエラー率) は全てこの 2 つの試行タイプに分類して解析を行った。ERP study においては、国際 10-20 法に基づく 19ch 脳波 (耳朶電極を基準電極とする。サンプリングレート: 250Hz) を測定し、CPT study で用いたものと同じ課題を施行して Go-および NoGo-刺激出現前 100msec~出現後 700msec の脳波を加算平均することで得られる 3 つの ERP 成分 (N100、N200、P300) を刺激種類別 (Go-刺激/NoGo-刺激) および試行タイプ別 (繰り返し試行/スイッチ試行) に分類して潜時・振幅を記録した。

CPT study の結果、AD/HD 児群・定型発達児群ともにお手つきエラー率 (%) がスイッチ試行でより高いことが認められたが、繰り返し試行からスイッチ試行へのお手つきエラー率の増加分は AD/HD 児群で有意に大きかった。また、session 1 と session 2 間の比較では、スイッチ試行においてのみお手つきエラー率が有意な改善を呈していることが認められた。

ERP study の結果、反応スイッチング効果の影響を受けていた ERP 成分は NoGo-N200 成分のみであった。試行タイプ間（スイッチ試行・繰り返し試行）の比較においては、NoGo-N200 振幅のスイッチ試行における有意な増高が定型発達児では前頭部から頭頂部の広い領域にかけて認められたのに対し、AD/HD 児群ではこの効果は認められなかった。また、診断グループ間（AD/HD 児群・定型発達児群）の比較においては、スイッチ試行においてのみ AD/HD 児群における NoGo-N200 振幅の有意な減衰が認められた。

本研究では、服薬前の AD/HD 児の行動指標（お手つきエラー率）の障害と、methylphenidate 投与後の改善の両方がこのスイッチ試行において特異的に認められていたことが特徴的である。先行研究で指摘されてきたような NoGo-刺激全体に対するお手つきエラー率よりも、本研究で抽出されたスイッチ試行におけるお手つきエラー率の異常は AD/HD 児の病態をより強く反映している可能性があると思われた。また、session 1 と session 2 間におけるお手つきエラー率の改善については練習効果など様々な交絡因子の影響を受けている可能性が考えられるため、その解釈は慎重に行われるべきであるが、AD/HD の薬物療法の効果に関連した行動学的研究においては、この反応スイッチング効果の改善を考慮する必要があると考えられた。

さらに、反応スイッチングの効果が定型発達児において NoGo-N200 成分の振幅増高をもたらすことは、スイッチ試行におけるより強い抑制機能の賦活と関連する所見であると考えられる。この所見が AD/HD 児の NoGo-N200 成分では認められないことから類推しても、NoGo-N200 成分の振幅は小児における抑制機能との関連が深いと考えられた。AD/HD 児を対象とした ERP の先行研究においては全ての NoGo-刺激における脳波が加算平均されているが、抑制系課題を用いた今後の ERP 研究においては、反応スイッチングの影響を考慮した加算解析法を導入することで、AD/HD の抑制機能障害に関連する脳活動の異常をより詳細に抽出できる可能性が高いと考えられた。

定型発達児における NoGo-N200 成分の振幅増高が、前頭部だけでなく、中心部～頭頂部を含んだ広い領域において認められたことは非常に興味深い。実際に、抑制系課題を用いた fMRI の先行研究においては、抑制機能の動員が必要な際に賦活される脳部位としては腹外側・背外側前頭前野以外にも補足運動野、頭頂葉、島、前部帯状回など多くの領域が含まれると考えられており（Watanabe et al, 2002）、スイッチ試行によって抑制機能が強く動員された場合には、より広い領域の脳部位が関与している可能性が示唆された。

この研究は、反応スイッチング効果を考慮した新しい解析法により、抑制機能障害に関連した新しい行動学的/神経生理学的マーカーの候補を抽出することに成功しており、AD/HD 児の中枢神経病態の解明するうえで重要な手がかりになる可能性がある。今後の研究においては、本研究で得られた行動学的/神経生理学的所見と AD/HD の臨床症状との相関についての解析、fMRI などのニューロイメージング研究への応用により、反応スイッチングの効果が最も関連する脳部位を同定することなどが求められる。