

自閉症スペクトラム障害の実行機能と運動制御に関する研究展望と事例的研究

水谷 勉^{*1}・篠田 晴男^{*2}・尾崎 久記^{*3}

A Review and Case Study of Executive Function and Motor Control in Autistic Spectrum Disorder

MIZUTANI Tsutomu, SHINODA Haruo and OZAKI Hisaki

Abstract

1. The present study reviews executive motor control in autistic spectrum disorder (ASD). In several previous researches, ASD has been associated with severe difficulties of executive functions (e.g., planning, set-shift) and specific activities in the prefrontal cortex. In a Go/Nogo task requiring participants to shift internal set, it was also founded difficulty to motor inhibition in ASD.

2. In order to elucidate the effect of methylphenidate on executive motor process in an individual with ASD, hemodynamic responses were measured by near-infrared spectroscopy. The individual (19 years old) participated in the Go/Nogo task 2 times (1st time : drug-free condition, 2nd time : under-drug condition). The Go/Nogo task was consisted of two sequences; target stimulus was presented with 80% in Frequent sequence and 20% in Rare sequence. In both of drug-free and under-drug conditions, the prefrontal activity increased in the right ventrolateral prefrontal cortex after the change of probability to Rare from Frequent sequence. This finding showed that motor response strategy might shift more efficient mode in the ASD individual. Furthermore, the dorsolateral prefrontal cortex was activated in under-drug condition compared with drug-free condition. The increased activation might concern to be improved attentional function under the effect of methylphenidate.

[Keywords] Motor control, Executive function, Pervasive developmental disorder, Near-infrared spectroscopy, Prefrontal cortex

1. 自閉症スペクトラム障害の実行機能と運動制御に関する研究展望

(1) 運動制御機能と前頭前野

われわれが日常、活動するときにはしばしば実行機能が必要になる。実行機能とは「未来の目標に到達するため適切な問題解決のセットを維持する能力」と定義される神経心理学的な概念である (Pennington and Ozonoff, 1996)。ここでいわれる「問題解決のセット」とは、反応を抑制しようとする、または適切なときまで反応を遅延する意図、活動の系統だったプラン、関連する刺激の情報や目標の表象、と考えられている。したがって、実行機能は何かの活動を行う際に意図、プラン、目標などの内的表象を維持し続ける心理過程であると言える。このような定義では意図や目標などの内的表象については言及されているものの、内的表象にしたがって実際の行動を調整していくような運動制御機能については言及されていない。しかし、実際に実行機能を検討していく上で、目に見えない内的表象そのものを計測することはできないため、内的表象の維持が必要不可欠な種々の運動制御課題での行動成績から実行機能は調べられてきた。実行機能には代表的な5つの下位機能 (セットの転換、プランニング、作業記憶、運動抑制、流暢性) があるが、運動抑制はもっとも基礎的な機能で、他の4つの下位コンポーネントが働くときにも必要であると指摘され

* 1 立正大学大学院心理学研究科心理学専攻博士後期課程

* 2 立正大学心理学部教授

* 3 茨城大学教育学部教授

ており (Barkley, 1997)、行動調節にはとりわけ重要な機能と考えられている。

運動抑制の検討には、しばしば Go/Nogo 課題が用いられる。Go/Nogo 課題では一連の刺激系列中の標的への運動反応が求められる一方、非標的には運動を抑制して対応する必要がある。さらに、Go/Nogo 課題の標的呈示確率や刺激間隔が変わると、運動抑制の負荷も変化することは行動指標や事象関連電位 (ERP) を用いて報告されている (Bekker et al., 2004 ; 岡崎ら, 1999 ; Silverstein et al., 2004)。たとえば、Silverstein et al. (2004) は、刺激間隔と標的の刺激の呈示確率を変えた Go/Nogo 課題の行動指標を検討した結果、刺激間隔は反応時間に影響を及ぼさないが、標的の刺激の呈示確率が高いと有意に反応時間は短縮するとともに False Alarm (FA) 数が増大することを報告している。また、警告刺激と後続する刺激までの刺激間隔をランダムに変化させた課題では、刺激間隔が短いと反応時間が延長するとともに事象関連電位の N1 振幅が減少し、注意を向けたときに増大する P300の基線復帰過程も遅延することが報告されている (岡崎ら, 1999)。さらに警告刺激後の標的呈示確率を変えた課題において、標的の刺激の呈示確率が高い条件では非標的の刺激による運動抑制にともない生じる N2 振幅が増大することを Bekker et al. (2005) は報告している。これらの知見は、刺激間隔や標的の刺激の呈示確率が変わると、運動抑制にかかわる脳内処理過程が影響を受けることを示唆している。

運動抑制の検討には機能的核磁気共鳴画像法 (fMRI) や近赤外分光法 (NIRS) も用いられ、前頭前野の眼窩領域や腹外側領域が運動抑制に関与していることが報告されている (Casey et al., 2001 ; Herrmann et al., 2005 ; Horn et al., 2003 ; Konishi et al., 1999)。とりわけ、前頭前野腹外側領域はメタ分析を行った先行知見でも、Go/Nogo 課題や Stop-Signal 課題中に一貫して活性化されることから、運動抑制に重要な役割を担っていることが指摘されている。また、前頭前野腹外側領域は、Go/Nogo 課題の標的呈示確率が高い条件では低い条件よりも活性化されることも fMRI 研究で報告されている (Casey et al., 2001)。また、NIRS を用いて3つの標的呈示確率 (100%, 84%, 16%) の Go/Nogo 課題下における運動抑制について調べた水谷ら (2007) の知見でも、標的呈示確率100%で標的しか現れず運動の抑制が必要ない条件や標的呈示確率16%で標的が稀にしか現れない条件よりも、標的呈示確率84%の条件の方が有意に Oxy-Hb が増大していた。そのため、高確率で標的が現れると稀にくる非標的に対して能動的に運動を抑制していることが示唆された。

では、標的呈示確率が異なる Go/Nogo 課題下では、なぜ運動抑制の負荷が変化するのであろうか。Jaffard et al. (2007, 2008) は、警告刺激と標的あるいは非標的との間のインターバルの長さと、運動の準備状態との関係を Fig. 1 のようなモデルで説明している。このモデルでは、運動の準備や標的が呈示されることへの予期を含む“優勢な運動反応 (Prepotent motor response)”と、運動反応が優勢にならないよう抑える“順向性の抑制 (Proactive inhibition)”の2つのバランスが、標的や非標的が現れるときの運動制御に影響を及ぼすと考えられている。すなわち、警告刺激後のインターバルが短いときには標的の到来はあまり予想されず、“順向性の抑制”が働くために“優勢な運動反応”は充分には形成されない。“優勢な運動反応”が充分に形成されていない状態で標的が現れると、刺激を同定してから能

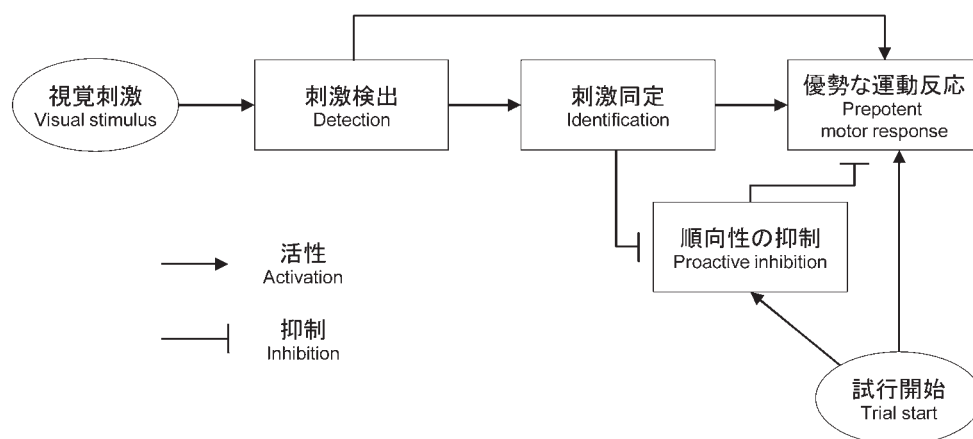


Fig. 1 “優勢な運動反応”と“順向性の抑制”の関係

動的に運動を企画して繰り出す必要がある。インターバルが長くなるにつれて標的の到来が予想されるため、“順向性の抑制”は徐々にその働きが抑えられて運動反応は優勢になる。このような運動反応が優勢な状態では運動が十分に準備されるため、標的が現れると準備された運動はすみやかに繰り出されることになり、その結果反応時間は短縮されることになる。一方、非標的が現れた場合にはどうだろうか。インターバルが短く“順向性の抑制”が顕著なときには、非標的が現れても運動反応は優勢になっておらず、あまり能動的に運動を抑制しなくてもやり過ごすことができる。しかし、インターバルが長いときのように運動反応が優勢になり十分に運動が準備された状態で非標的が現れた場合には、準備された運動を能動的に抑制しなければならない。したがって、非標的に対する運動抑制の負荷は、“順向性の抑制”と“優勢な運動反応”のどちらが顕著かといった運動反応モードの違いによって変化するものと考えられる。Jaffard et al. (2007, 2008) のモデルは、警告刺激後のインターバルの影響について説明しているが、標的の刺激の呈示確率が異なる刺激事態でも、“順向性の抑制”と“優勢な運動反応”のバランスが変化することが予想される。水谷ら (2010) は、途中で予告なく標的の刺激の呈示確率が変更される Go/Nogo 課題を用い、確率変更にとまなう運動制御について前頭前野活動から検討した。標的呈示確率が途中で80%から20%に変更される条件と、20%から80%に変更される条件の Go/Nogo 課題を健常成人に実施したところ、いずれの条件でも標的呈示確率変更直後に有意に前頭前野の腹外側領域が活性化されていた。前頭前野腹外側領域は Wisconsin Card Sorting Test (WCST) で活性化されることからセット転換に関与することが指摘されており、Go/Nogo 課題でも標的呈示確率変更にとまなう運動反応モード変えるときにセット転換が必要になるものと推察された。このように、ルールが簡便で比較的容易に実施できる Go/Nogo 課題でも、標的呈示確率を操作することにより運動反応モード変更のようなセット転換を検討しうるものと思われる。

(2) 前頭前野の成熟と運動制御の発達

運動抑制は幼児期に発達しはじめ、4歳頃には運動を抑制することができるようになると指摘されている。さらに、運動抑制の機能は10歳前後で急激に発達し、たとえば Levin et al. (1991) は7～8歳と9～12歳と13～15歳の健常児を対象に Go/Nogo 課題を実施した結果、7～8歳群と9～12歳群の間で反応時間や FA 率などの行動指標が急激に変化することを報告している。小林ら (2010) も Go/Nogo 課題を健常児に実施したところ、6～7歳児と9～10歳児の間で反応時間は顕著に短縮し、FA 率も減少していた。また、Okazaki et al. (2004) は9歳から13歳までの健常児および健常成人を対象に CPT-AX を実施したところ、9歳群に比べ11歳群と13歳群および成人群では正答率が高く、反応時間は短縮していた。さらに、運動を抑制するときに生じる ERP の P300成分は、11歳群や成人群では中心部から前頭部において優勢に出現していたが、9歳群ではそのような中心部から前頭部にかけて優勢な分布はみられなかった。これらの先行知見の結果は、運動抑制が10歳前後で顕著に発達していくことを示唆している。加えて Okazaki et al. (2004) は、10歳前後の時期には実行機能も顕著に発達していくことに注目し、単純な運動抑制機能の発達のみならず、運動制御方略が10歳前後で質的に変化するのにとまなう行動指標や ERP の結果も変化する可能性を指摘している。

運動制御の発達には、前頭前野の成熟が関与している。Casey et al. (1997) は、8歳から20歳の対象者における運動制御にとまなう前頭前野活動の発達の变化を fMRI で調べた。その結果、児童期も成人期も Go/Nogo 課題中に前頭前野は活性化されるものの、その発達経過は前頭前野の内側領域と外側領域で異なり、前頭前野内側領域の活動は年齢と有意な負の相関を示すのに対して、前頭前野外側領域の活動は年齢と有意な正の相関が認められることを報告している。また、Casey et al. (1997) は7歳から12歳までの児童と21歳から24歳までの成人における Go/Nogo 課題中の前頭前野活動を fMRI で検討したところ、前頭前野の背側領域と外側領域における活性化は児童では成人よりも、より広範囲の領域で認められた。課題に取り組むときには、標的と非標的を正しく弁別するため目の前の刺激と記憶の中のルールの表象とを Working-Memory で照合する必要があるが、低年齢の児童では刺激弁別の際には Working-Memory や注意機能が駆動されるため前頭前野の腹外側領域よりも内側領域や背外側領域が顕著に活性化される。年齢が長くなるにつれて刺激と記憶との照合は容易になり、低年齢の児童ほど Working-Memory や注意機能が必要とされなくなるため、前頭前野内側領域はあまり活性化されなくなり、運動抑制に関与する下前頭回を含む前頭前野外側領域に活動が収斂されていくものと考えられる。Mizutani et al. (2010) も NIRS を用いて Go/Nogo 課題中の運動制御発達を調べたところ、前頭前野内側領域における活動は11歳群や成人群では7歳群や9歳群ほど明瞭にはみられなかったことから、10歳前後で Go/Nogo 課題に取り組む際の Working-Memory や注意の状態は変化することを指摘してい

る。一方、前頭前野外側領域はいずれの年齢群でも活性化されていたことから、Go/Nogo 課題下で必要とされる運動抑制機能は7歳頃にはすでに発達しているものと考えられる。

(3) 発達障害における運動制御と実行機能

注意欠陥/多動性障害 (Attention Deficit/Hyper-activity Disorder : ADHD) や自閉症スペクトラム障害 (Autistic Spectrum Disorder : ASD) などでは運動制御は発達が遅れていることがしばしば指摘されている。ADHD は不注意、衝動性、多動性を主訴とする発達障害で、いずれの症状が優勢かで不注意優勢型、多動性・衝動性優勢型、混合型のサブタイプに分類される (DSM-IV-TR, 2000)。このような主訴は前頭葉損傷の事例と類似することから中枢神経系の機能不全が疑われ、さまざまな神経心理学的課題による検討が行われてきた。とりわけ Stroop 課題の課題達成時間の遅延や Go/Nogo 課題の誤反応の増大が認められることから、ADHD は注意や運動の制御に困難があると考えられてきた (小林, 2000; 小林ら, 2006; 近藤, 1996)。また、ERP を計測して ADHD 児の認知機能について検討した松本・諸富 (2004) や Okazaki et al. (2002) は、運動を抑制するときに出現する P300 や N2 の電位が健常児と ADHD とでは様相が異なることを報告しており、ADHD における運動抑制の機能低下が脳機能計測からも捉えられている。

Barkley (1997) はこのような ADHD の障害について実行機能の問題としてモデル化し、反応抑制の困難が中核的な障害であると考えた。Nigg and Casey (2005) も前頭前野と皮質下を結ぶネットワークに障害があるため、ADHD は優勢な反応や準備した行動を中止することや、妨害刺激を抑制して適切な行動を維持することが難しく、その結果行動を調節できずに多動性や衝動性のような症状が現れると考えた。このように神経心理学的、生理学的手法による研究で認められた ADHD 児のさまざまな運動制御の特異性も、これら前頭前野を含む脳内の領域の機能低下を反映しているものと考えられる。

実行機能は ASD でも行動成績が低下することが報告されている (Geurts et al., 2004; Goldberg et al., 2005; Happé et al., 2006; Lopez et al., 2005; Ozonoff and Jensen, 1999; Ozonoff and Strayer, 1997; Ozonoff et al., 1994; Pennington and Ozonoff, 1996; 才野ら, 2007; South et al., 2007)。これらの先行知見では、状況変化にあわせた反応方略変更を評価する WCST や、プランニングを評価するハノイの塔およびそれに類似した課題で、ASD における行動成績は健常児や ADHD よりも低い (Geurts et al., 2004; Ozonoff and Jensen, 1999)。そのため、セット転換やプランニングなどの実行機能の障害は、ASD の方が ADHD よりも顕著であると指摘されている。しかし、Lopez et al. (2005) は IQ を共変量にしてセット転換とプランニングの課題の成績を共分散分析したところ、セットの転換の課題では健常児よりも ASD の成績は有意に低下していたものの、プランニングの課題での成績に有意差は認められなかった。そのため、ASD におけるプランニングの問題は知的水準による影響があるのではないかと指摘もされている。

一方、Go/Nogo 課題、Stop-Signal 課題、Stroop 課題では ASD と健常児との間に反応時間や FA 率に差はみられない (Goldberg et al., 2005; Happé et al., 2006; Ozonoff and Strayer, 1997)。しかし、ASD ではセット転換が求められる Go/Nogo 課題での反応時間が延長することから、単純な運動制御には障害がないものの方略変更が求められるような条件下では運動制御に困難をきたすことが指摘されている (Ozonoff et al., 1994)。水谷ら (2009) も標的呈示確率が途中で変更される Go/Nogo 課題を健常児と ASD 児に実施した結果、健常児では標的が高頻度で現れる条件から低頻度で現れる条件に変更された後の反応時間が遅延していたことから、標的呈示確率変更にもとないセットが転換されたため注意水準も変化したものと考えられた。一方、ASD 児ではそのような確率変更にもとない反応時間の遅延は認められなかったため、確率変更にもとない十分にセットが転換されないものと推察された。また、才野ら (2007) は ASD と ADHD に Go/Nogo 課題と Stroop 課題を実施したところ、FA 数や反応時間に群間で差がみられなかったことを報告した。この研究では健常児の対照群は設けられていないものの、ASD の中には注意や抑制の問題を併存している事例もしばしばみられることから、ASD では併存症の影響で運動制御課題の成績が低下した結果、ADHD と ASD の間に行動指標の差がみられなかったのではないかと指摘されている。これら一連の ASD を対象にした先行知見から、ASD はセット転換は困難であるが、プランニングや運動抑制の能力は併存している症状や知的水準にも左右されることが示唆され、そのために実行機能の状態は個人によってその様相が異なることが推測される。

では、実行機能はどのような自閉性症状と関わってくるのだろうか。ASD では、他者の心的状態を推察する心の理論に障害があることが指摘されている。健常児を対象にした発達心理学的研究でも実行機能と心の理論との関係が検討

されており、実行機能の発達には心の理論の発達を予測していることから、心の理論の発達に実行機能が関与することがされている（志波ら，2006）。また、芋阪（2006）は、実行機能と心の理論のいずれの課題時にも前頭前野や前部帯状回などが活性化されることから、方略やプランの保持が必要な点で実行機能と心の理論に共通点があることを指摘している。そのため、前頭前野機能の特異性からくる実行機能障害が社会的認知に重要な心の理論にも関与し、その結果 ASD では社会性障害が生じる可能性もある。

一方、実行機能と ASD における常同性やステレオタイプ行動の関係に注目した知見も報告されている。South et al. (2007) では WCST の行動指標の結果と ASD の常同性やステレオタイプ行動に関わる尺度との有意な相関がみられた。また、Lopez et al. (2005) はさまざまな実行機能課題を用いたところ、セット転換にかかわる課題での ASD 児と健常児の行動成績の間に有意差が認められた。一方、セットの転換のみならず運動抑制と作業記憶の成績は常同性の尺度と相関が認められた。これらのことから、ASD は運動抑制や作業記憶に必ずしも困難を示すわけではないが、実行機能の状態によって常同性の様相が変化するものと考えられる。

ASD では実行機能課題中の前頭前野があまり活性化されないことも報告されている（Kana et al., 2007 ; Koshino et al., 2005 ; Shafritz et al., 2007）。Kana et al. (2007) は Go/Nogo 課題を用いて ASD の脳活動を調べたところ、運動抑制に関わる下前頭前回が健常成人ほど活性化されないことを報告した。また、Koshino et al. (2005) は作業記憶が求められる Go/Nogo 課題を実施したところ、健常成人では左半球優位に活性化される一方、ASD では右半球優位に活性化され、とりわけ頭頂葉や後頭葉などの領域が顕著に活性化されることを報告している。セットの転換が求められる選択反応課題でも、セット転換に際して健常成人にみられる背外側前頭前野や腹外側前頭前野や前部帯状回の活性化が ASD ではみられなかった（Shafritz et al., 2007）。さらに、因子分析を用いて前頭前野と他の領域とのネットワークについて検討した結果、前頭前野と頭頂葉の間や半球間での機能的なコネクティビティが低いことも報告されている。これらのことから、ASD における実行機能の特異性は、前頭前野やその他の領域を含むネットワークの機能状態が健常児・者と異なっているために生じるものと考えられる。

本邦では不注意や衝動性の改善を狙って2007年に ADHD への投薬が認可されたコンサータ（中枢刺激剤である除放性の Methylphenidate 製剤）がしばしば適応される。コンサータで用いられている Methylphenidate は Dopamin の再吸収を阻害すると考えられ、健常ボランティアの Methylphenidate 服薬条件下では未服薬条件下よりも Stop-Signal 課題中に腹外側前頭前野が活性化されることが報告されている。このようなコンサータ投薬にともなう顕著な前頭前野活動は、薬物効果により容易く運動を制御できるようになったことを反映しているものと考えられる。また、不注意や衝動性がある ASD はコンサータ投薬により行動上では注意機能が改善されることから、ASD でも一定程度のコンサータの薬物効果があることが報告されている（Posey et al., 2006）。したがって、コンサータ投薬下では ASD の前頭前野も活性化され、そのような前頭前野活性にともない実行機能も改善されている可能性は十分に考えられる。

2. 脳血流からみた ASD の運動制御に関する事例的研究

(1) 目的

ASD における実行機能障害についての研究展望から、個人差はあるものの ASD における実行機能障害は ADHD よりも顕著な場合もあり、その背景には前頭前野を含む大脳皮質の機能的なネットワークに特異性があるものと考えられる。一方、才野ら（2007）が指摘するように ASD における実行機能の特異性には不注意や衝動性といった症状が関与することが指摘されているが、コンサータ投薬前後で実行機能や運動制御が総じて改善されるか否かは十分に検討されていない。そこで、本研究では個別事例の併存症の有無とコンサータの薬物効果を検討するため、アスペルガー障害と診断された ASD 事例を対象にコンサータ服薬前後の Go/Nogo 課題中の前頭前野活動を NIRS で計測した。これらの結果から、ASD における実行機能状態とコンサータによる実行機能改善について事例的に検討した。

(2) 方法

対象者

医療機関にてアスペルガー障害と診断され、覚醒水準が低いいため青年期からコンサータが継続投与されている男性を対象とした。対象者にはコンサータを24時間以上服薬していない状態で1度目の実験に参加してもらい、それから3ヶ

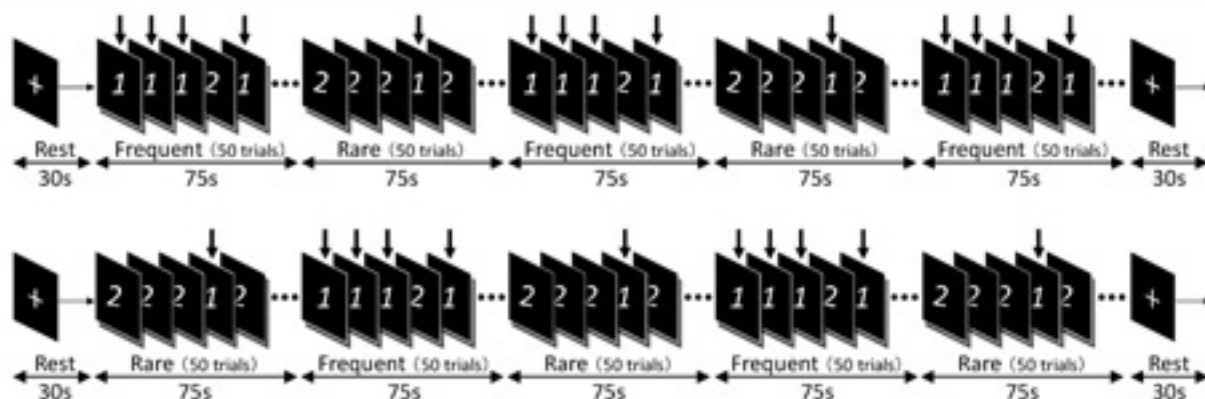


Fig. 2 Go/Nogo 課題

月後にコンサータを服薬してから2時間以上経過した状態で2度目の実験に参加してもらった。なお、1度目の実験時は19歳3ヶ月、2度目の実験時は19歳6ヶ月であった。

本研究は茨城大学の倫理委員会の承認を得て実施された。実験に先立ち対象者およびその保護者に実験の趣旨や計測方法などについて十分に説明し、文章による同意を得た。

課 題

本研究では、眼前1mの17インチCRTディスプレイの黒地画面中央に縦3cm×横2cmの緑色数字“1”または“2”が刺激間隔1,300msで200ms間呈示された。対象者は椅子に着座した状態で標的“1”が呈示された時に素早くボタン押しをするよう求められた。

標的“1”が擬似ランダムに80%提示されるFrequent系列と20%提示されるRare系列を設定し、Frequent系列では標的3～5個、Rare系列では非標的が3～5個続いた後に標的“1”がくるよう統制された。各50試行からなるFrequent系列とRare系列は、一連の標的は“1”、非標的は“2”で、矢印では運動反応が求められる。一連の課題は標的呈示確率が80%のFrequent系列と、20%のRare系列が交互にくるよう統制されている。

Go/Nogo課題中に交互に5回くるよう構成された(Fig. 2)。課題は、FrequentからはじまるFS課題と、Rare系列からはじまるRS課題の順で実施された。課題前後には注視点が30秒間呈示された。対象者には1分間の練習課題を実施して課題を十分に理解してもらい、FS課題-RS課題の順でGo/Nogo課題が実施された。

脳血流計測

NIRSによる脳血流計測にはETG-7100(日立メディコ社製)を用いた。照射プローブから近赤外光が照射されると、その光の一部は大脳皮質を通して受光プローブで検出される。近赤外線が経由した皮膚や大脳皮質で血流変化が生じると、受光プローブで検出される近赤外光の量も増減する。本装置を用いることで計測された受光量の増減を修正Lambert-Beerの法則に代入することで、照射プローブと受光プローブ間の計測点における血中ヘモグロビン濃度の変化を検討できる。

血中には酸素と結合している酸素化ヘモグロビン(Oxy-Hb)と酸素を放出した脱酸素化ヘモグロビン(Deoxy-Hb)が含まれる。一般に活性化された脳部位では、Oxy-Hbが増大する一方、Deoxy-Hbが減少することが知られている。とりわけ、Oxy-Hb増大の変化量はDeoxy-Hb減少の変化量よりも大きくS/N比が良好なため、本研究ではOxy-Hbの変化について注目した。

本研究では、3×5のプローブホルダーの最下段中央が国際10-20法のFpzになるように配置して前頭部22箇所から脳血流を計測した(Fig. 3)。各課題の前後には開眼して注視点をみながらリラックスするよう求め、課題前15秒をBaselineとしてOxy-HbとDeoxy-Hbが計測された。また、標的呈示確率変更前後の前頭前野における脳血流変化を捉えるため、確率変更前5秒をゼロオフセットして脳血流変化を検討した。なお、サンプリング間隔は100msで、計測結果には0.1HzのLow Pass Filter処理が施された。

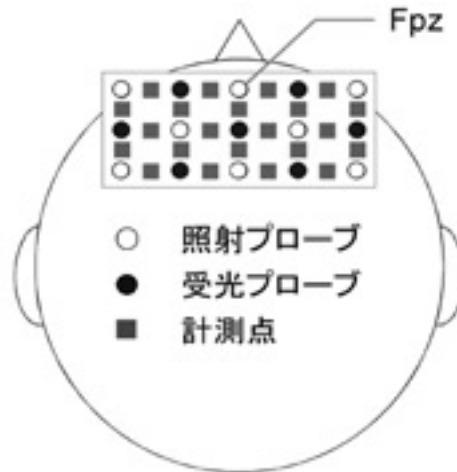


Fig. 3 前頭部プローブ配置

(3) 結果と考察

未服薬・服薬条件下の Frequent 系列と Rare 系列における行動指標の結果を Tab. 1 に示す。その結果、いずれの系列でも未服薬条件と服薬条件とで反応時間や見逃しエラー率に顕著な差はみられなかった。一方、Frequent 系列における変動係数やお手つきエラー率は未服薬条件よりも服薬条件の方が減少していた。才野ら (2007) も ADHD 傾向を併存する ASD では行動指標上に ADHD との間に差が現れないことを指摘しており、本事例でもコンサータ未服薬時には注意の持続が困難で衝動性が高いため、変動係数が低くお手つきエラー率が高いものと考えられる。一方、コンサータを服薬すると ASD でも不注意や衝動性は改善されることが報告されており (Posey et al., 2007)、本事例もコンサータ服薬により標的に対する反応時間はあまりばらつかず、非標的に対する誤反応も減少するなど、注意機能や運動抑制機能が改善されていた。

標的呈示確率変更にもともなう脳血流変化の結果を Fig. 4 に示した。水谷ら (2009) の知見では、児童期の ASD は Frequent 系列から Rare 系列に変更されたときの反応時間遅延が認められないことから、ASD における Rare 系列での注意水準に特異性あることが指摘されている。そこで、本研究でも Frequent 系列から Rare 系列に変更された直後の前頭前野活動に注目し、Rare 系列への確率変更前後の加算平均 Oxy-Hb について検討した。図中 0 秒の時点で標的呈示確率は Frequent 系列から Rare 系列に変更され、未服薬条件は点線、服薬条件は実線で Oxy-Hb の推移を示した。前頭前野の右前方領域で未服薬と服薬のいずれの条件でも確率変更後に顕著な Oxy-Hb 増大が認められた。右前頭前野眼窩領域から右前頭前野腹外側領域に相当するこれらの領域は、セット転換にともない活性化されることが知られ、健常成人でも系列が Frequent 系列から Rare 系列に変更されると活性化される (水谷ら, 2009)。そのため、本アスペルガー事例における前頭前野の右前方領域も、確率変更にもともなう運動モード変更時のセット転換によって引き起こされたものと考えられる。確率変更時の ASD における運動制御の特異性は水谷ら (2009) によって報告されているものの、このような特異性は年齢が長じるにしたがってキャッチアップされる可能性もあり、本事例は実験参加時の年齢が 19 歳と年齢が高く、健常成人と同様、運動モードは変更されているのであろう。

では、コンサータはどのように運動制御に影響しているのだろうか。未服薬条件では前頭前野の左前方領域は、服薬

Tab. 1 未服薬条件下と服薬条件下における行動指標

	未服薬条件		服薬条件	
	Frequent	Rare	Frequent	Rare
反応時間 (ms)	215.5	254.9	200.7	251.6
変動係数	24.0	19.3	19.7	21.1
見逃し (%)	5.5	0.0	5.0	0.0
お手つき (%)	28.0	3.5	18.0	3.0

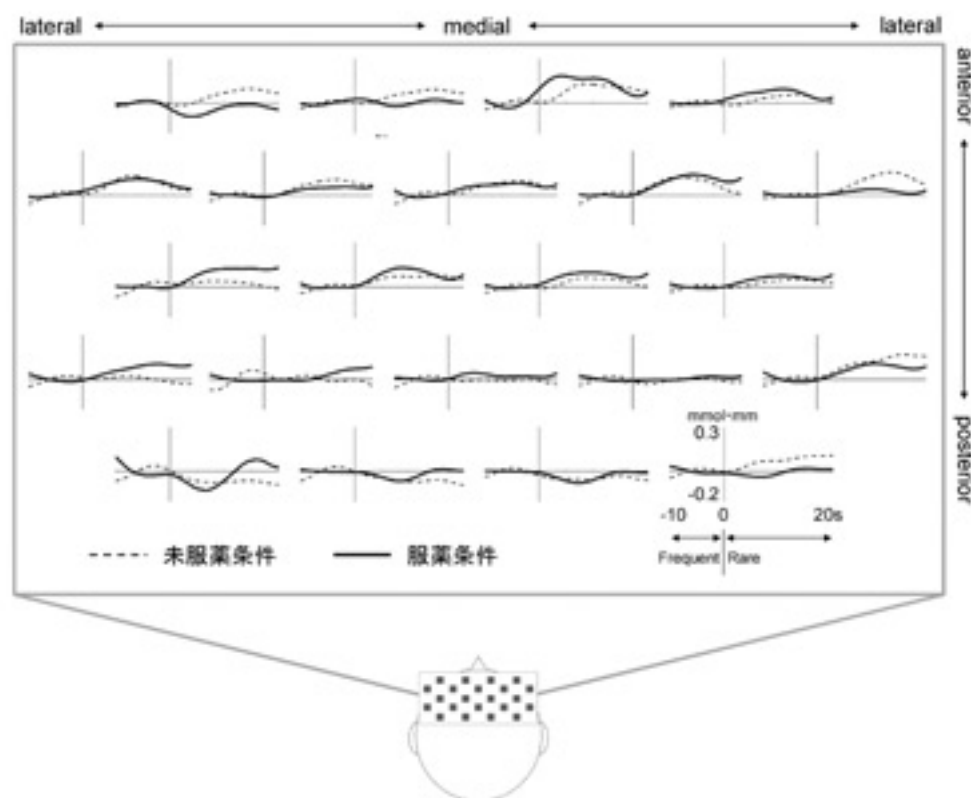


Fig. 4 標的呈示確率変更前後の Oxy-Hb の推移

条件よりも顕著に活性化されていた。前頭前野左前方領域は、反応の正誤のフィードバックにかかわることが指摘されている。Frequent 系列では連続して運動動作が繰り返されるが、Rare 系列に確率が変更されると、予期せず現れる非標的に対して能動的に運動を抑制する必要がある。コンサータを未服薬の状態では確率変更時に急に現れる非標的に対して運動を抑制しきれず、お手つきが生じるために誤反応のフィードバックが生じるため左前頭前野眼窩領域も顕著に活性化されたものと推察される。投薬条件ではコンサータの投薬効果により運動抑制が改善されたため、確率変更時のお手つきが減少していたものと考えられる。

一方、服薬条件では前頭前野後方の内側から左外側にかけて未服薬条件よりも Oxy-Hb は顕著に増大していた。このような前頭前野背外側領域は注意に関与することが知られている。そのため、コンサータの未服薬時に比べて服薬時には確率が変更されると注意が喚起されたものと思われた。

本研究では、アスペルガー事例における運動制御と実行機能について、Go/Nogo 課題の標的呈示確率変更にもともなう行動指標と前頭前野活動の結果から検討した。その結果、コンサータ投薬にともない注意機能や運動抑制機能は改善されることが示唆された。また、本事例では標的呈示確率変更にもともない前頭前野が活性化されていたことから、成人に近いアスペルガー事例では実行機能は十分に発達しているものと思われた。本研究で用いた NIRS は他の脳機能イメージング法に比べ、対象者の拘束性が低いため負担も少なく、容易に計測ができる。そのため、NIRS を用いることで今後は ASD の児童期や発達にともなう実行機能の発達の变化について脳機能の成熟との関係を検討しうるものとして注目される。

(4) 付 記

本研究実施にあたり、ご協力いただいたアスペルガー事例と保護者、医療関係者、ならびに茨城大学教育学部の勝二博亮准教授にこの場を借りて感謝申し上げます。

参考文献

- Barkley, B. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention and executive functions : Constructiong a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121 : 65-94.
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L. and Verbaten, M. N. (2004). Electrophysiological correlates of attention, inhibition, sensitivity and bias in a continuous performance task. *Clinical Neurophysiology*, 115 : 2001-2013.
- Casey, B. J., Forman, S. D., Franzen, P., Berkowitz, A., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Thomas, K. M. and Noll, D. C. (2001). Sensitivity of prefrontal cortex to change in target probability : a functional MRI study. *Human Brain Mapping*, 13 : 26-33.
- Geurts H M., Verté S., Oosterlaan J., Roeyers H. and Sergeant J A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism?. *Journal of Children Psychology and Psychiatry*, 45, 836-854.
- Goldberg, M. C., Mostofsky, S. H., Cutting, L. E., Mahone, E. M., Astor, B. C., Denckla, M. B., and Landa, R. J. (2005). Subtle executive impairment in children with autism and children with ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35 : 279-293.
- Happé, F., Booth, R., Charlton, R. and Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder:examining profiles across domains and ages. *Brain and Cognition*, 61 : 25-39.
- Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Ehlis, A-C., and Fallgatter, A. j. (2005). Optical topography during a Go-NoGo task assessed with multi-channel near-infrared spectroscopy. *Behavioral Brain Research*, 160 : 135-140.
- Horn, N. R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J.F. W. and Woodruff, P. W. R. (2003). Response inhibition and impulsivity : an fMRI study. *Neuropsychologia*, 41 : 1959-1966.
- Jaffard, M., Benraiss, A., Longcamp, M., Velay, J-L. and Boulinguez, P. (2007). Cueing method biases in visual detection studies. *Brain Research*, 1179 : 106-118.
- Jaffard, M., Longcamp, M., Velay, J-L., Anton, J-L., Roth, M. and Boulinguez, P. (2008). Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *Neuroimage*, 42 : 1196-1206.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Minshew, N. J. and Just, M. A. (2007). Inhibitory control in High-Functioning Autism : Decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biological Psychiatry*, 62 : 198-206.
- 小林久男 (2000). 発達障害児における神経心理学的研究 注意・同時処理・継次処理・プランニングの発達と障害 多賀出版.
- 小林久男・小林寛子・下平雅之・小林アエ子・須藤幸恵 (2010). 健常児童及び注意欠陥多動性障害 (ADHD) 児における持続的注意 埼玉大学教育学部附属教育実践総合センター紀要, 9 : 91-100.
- 近藤文里 (1996). 注意欠陥多動障害の前頭葉機能障害仮説に関する検討 特殊教育学研究, 33 : 51-61.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. and Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122 : 981-991.
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A. and Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage*, 24 : 810-821.
- Levin, H. S., Culhane, K. A., Hartmann, J., Evankovich, K., Mattson, A. J., Jarward, H., Ringholz, G., Ewing-Cobbs, L. and Fletcher, J. M. (1991) Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. *Developmental Neuropsychology*, 7 : 377-95.
- Lopez, B. R., Lincoln, A. J., Ozonoff, S. and Lai, Z. (2005). Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of Autistic Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35 : 445-460.
- 松本秀彦・諸富隆 (2004). ADHD 児における反応抑制とエラー認知機能の評価 CPT 課題における ERP を指標として 生理心理学と精神生理学, 22 : 44-57.

- 水谷勉・尾崎久記・篠田晴男・軍司敦子 (2007). 脳血流からみた連続遂行課題時の運動制御過程：異なる呈示確率での標的刺激による検討 臨床神経生理学, 35 : 137-144.
- 水谷勉・尾崎久記・篠田晴男 (2009). 自閉症スペクトラム障害児における標的呈示確率変更に伴う運動制御 Go-Nogo 課題の反応時間を指標として 生理心理学と精神生理.
- Mizutani. T., Ozaki. H. and Koike. H. (2010). Developmental change of prefrontal activity in Go/Nogo task revealed by Near Infrared-Spectroscopy.
- 水谷勉・尾崎久記・勝二博亮・篠田晴男 (2010). 脳血流からみた Go-Nogo 課題における標的呈示確率変更にともなう運動制御の変化 臨床神経生理学, 38 : 131-142.
- Nigg. J. T., and Casey. B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactive and affective neurosciences. *Development and Psychopathology*, 17 : 785-806.
- Okazaki. S., Maekawa. H., Ozaki. H., and Futakami. S. (2002). Topographic changes of ERP during a CPT-AX task at pre- and post-medication of methylphenidate in children with ADHD. *International Congress Series*, 1232 : 705-710.
- 岡崎慎治・尾崎久記・前川久男 (1999). 刺激間間隔が異なる CPT における事象関連電位からみた運動反応の実行とその抑制過程の検討 脳波と筋電図, 27 : 393-403.
- 苧阪直行 (2006). 心の理論の脳内表現 ワーキングメモリからのアプローチ 心理学評論, 49 : 358-374.
- Ozonoff. S. and Stryer. D. L. (1997). Inhibitory function in nonretarded children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27 : 59-77.
- Ozonoff. S., Strayer. D. L., McMahon. W. M. and Filloux. F. (1994). Executive function abilities in Autism and Tourette syndrome : an information processing approach. *Journal of Children Psychology and Psychiatry*, 35 : 1015-1032.
- 才野 均・河合健彦・黒川新二・傳田健三 (2007). 自閉症スペクトラム障害の実行機能 児童青年精神医学とその近接領域, 48 : 493-502.
- Shafritz. K. M., Dichter. G. S., Baranek. G. T. and Belger. A. (2007). The neural circuitry mediating shifts in behavioral response and cognitive set in autism. *Biological Psychiatry*
- 志波泰子 (2007). 実行機能と「心の理論」の発達の関係性 創発仮説・表現仮説・メタ表象仮説の検討 . 京都大学大学院教育学研究科紀要, 53 : 352-365.
- Pennington. B. F. and Ozonoff. S. (1996). Executive functions and developmental psychopathology. *Journal of Child Psychology. Psychiatry*, 37 : 51-87.
- Posey. D. J., Aman. M.G.,McCracken. J. T., Scahill. L., Tierney. E., Arnold. L. E., Vitiello. B., Chuang. S. Z., Davies. M., Ramadan. Y., Witwer. A. N., Swiezy. N. B., Cronin. P., Shah. B., Carroll. D. H., Young. C., Wheeler. C. and McDougle. C. J. (2006). Positive Effects of Methylphenidate on Inattention and Hyperactivity in Pervasive Developmental Disorders: An Analysis of Secondary Measures. *Biological Psychiatry*, 61 : 538-544.
- Silverstein. M. L., Weinstein. M., Turnbull. A. (2004). Nonpatient CPT performance varying target frequency and interstimulus interval on five response measures. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19 : 1017-1025.
- South. M., Ozonoff. S., McMahon. M. (2007). The relationship between executive functioning, central coherence, and repetitive behaviors in the high-functioning autism spectrum. *Autism*, 11 : 437-451.