

全領域 DQ がそれぞれ算出される。

3. 方法

対象24症例に対して経験ある臨床心理士が行なった新 K 式2001の認知・適応 DQ, 言語・社会 DQ, 全領域 DQ の3つの DQ の初回から2回目の推移について, 診療録を後方視的に調査し比較検討を行なった。新 K 式2001を実施した初回および2回目の月齢については同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の間で有意差はなかった(表1)。

解析は, まず全症例の同胞 PDD 群と同胞非発達障害群での各 DQ の初回と2回目の数値に対して分散分析 (Two-factor repeated measure ANOVA) を行なった。

文献的に, PDD の幼児期の DQ の推移は, 幼児期前半の DQ 水準によって様相が異なるという報告 (Lord et al., 1989; 黒田ら, 1995; 荻原ら, 2005)が多い。このため, DQ 水準を考慮して DQ の推移を検討する必要がある。特に, PDD 児において幼児期前半の DQ が70以上の場合にはその後 DQ が飛躍的に上昇するという報告 (黒田ら, 1995) もある。このことから本来の発達と上記の飛躍的な発達を区別するため, 全症例を初回の全領域 DQ が70以下の症例

と70以上の症例に分け, それらの同胞 PDD 群と同胞非発達障害群での各 DQ の初回と2回目の数値に対して分散分析を同様に行なった。初回全領域 DQ が70以上の症例は, 初回と2回目の両検査時とも70以上であった。初回全領域 DQ が70以下の症例のうち, 同胞 PDD 群の2例で2回目には70以上であり, 同胞非発達障害群の1例で2回目には70以上であった。

統計解析はすべて SPSS for Windows 11.0.1.J を用いて行い, 有意水準は5%とした。

III. 結果

1. 全症例の同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の比較

初回と2回目で表2に示したように認知・適応 DQ, 言語・社会 DQ, 全領域 DQ の平均 DQ に推移がみられた。しかし, 統計学的にこれらの推移が同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の違いによるとはいえなかった (認知・適応 DQ: $F(1, 22) = 2.70, P = 0.12$; 言語・社会 DQ: $F(1, 22) = 0.18, P = 0.67$; 全領域 DQ: $F(1, 22) = 1.82, P = 0.19$)。

表2 各群における初回および2回目の新版 K 式発達検査2001の平均 DQ と標準偏差

全症例	同胞 PDD 群		同胞非発達障害群	
	初回	2回目	初回	2回目
認知・適応 DQ	67.3(SD 15.4)	77.6(SD 24.7)	65.3(SD 11.4)	66.0(SD 17.8)
言語・社会 DQ	54.1(SD 21.3)	63.3(SD 30.1)	48.9(SD 13.1)	55.8(SD 19.4)
全領域 DQ	65.3(SD 14.2)	73.1(SD 24.6)	61.8(SD 9.3)	62.4(SD 15.6)
全領域 DQ 70以下の症例				
認知・適応 DQ	58.5(SD 10.0)	66.6(SD 18.2)	59.8(SD 6.4)	58.8(SD 13.9)
言語・社会 DQ	42.5(SD 12.2)	46.4(SD 17.4)	44.1(SD 10.5)	48.2(SD 16.2)
全領域 DQ	57.1(SD 8.3)	60.1(SD 14.1)	57.4(SD 5.3)	55.7(SD 11.2)
全領域 DQ 70以上の症例				
認知・適応 DQ	85.0(SD 3.8)	99.5(SD 22.2)	82.0(SD 1.0)	87.7(SD 5.1)
言語・社会 DQ	77.3(SD 15.8)	97.0(SD 18.6)	63.3(SD 9.2)	78.3(SD 2.3)
全領域 DQ	81.8(SD 6.5)	99.0(SD 20.3)	75.0(SD 3.6)	82.7(SD 4.9)

DQ: developmental quotient

2. 全領域 DQ 70以下の症例の同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の比較

全領域 DQ が70以下の症例は同胞 PDD 群では8名であり、同胞非発達障害群では9名であった。

初回と2回目で表2に示したように認知・適応 DQ, 言語・社会 DQ, 全領域 DQ の平均 DQ に推移がみられた。しかし、統計学的にこれらの推移が同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の違いによるとはいえなかった(認知・適応 DQ: $F(1,15)=1.64, P=0.22$; 言語・社会 DQ: $F(1,15)=0.003, P=0.96$; 全領域 DQ: $F(1,15)=0.80, P=0.38$)。

3. 全領域 DQ 70以上の症例の同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の比較

全領域 DQ が70以上の症例は同胞 PDD 群では4名であり、同胞非発達障害群では3名であった。

初回と2回目で表2に示したように認知・適応 DQ, 言語・社会 DQ, 全領域 DQ の平均 DQ に推移がみられた。しかし、統計学的にこれらの推移が同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の違いによるとはいえなかった(認知・適応 DQ: $F(1,5)=0.63, P=0.46$; 言語・社会 DQ: $F(1,5)=0.12, P=0.74$; 全領域 DQ: $F(1,5)=0.67, P=0.45$)。

以上を要約すると、全症例を対象にしても、全領域 DQ 70以下と以上の症例に分けた対象にしても、統計学的に新 K 式2001の認知・適応 DQ, 言語・社会 DQ, 全領域 DQ の推移が同胞 PDD 群と同胞非発達障害群の違いによるとはいえなかった。

IV. 考察

過去の報告には、自閉症児に対して3歳時と6歳時で K 式発達検査を実施し、DQ 50以上の中位群と DQ 70以上の高位群においては DQ の顕著な上昇(中位群では平均 DQ 54.4が67.1に、高位群では平均 DQ 89.5が126.5に上昇し

ていた)を認めたという報告(黒田ら, 1995)や自閉症児、特に4歳以上の自閉症児の DQ の安定性を指摘した Lord ら(1989)の研究などがある。これらは、PDD 児の DQ の推移を検討した報告であるが、これらの報告ではその推移だけに着目しており、PDD 児の DQ の変化に及ぼす要因は検討されていない。

発達障害児の存在が同胞の心理的問題や行動面の問題に対して負の影響を与えるとする報告(Ferrari, 1984; Harvey et al., 1984; 浅井ら, 2004)が数々あることや、健常児の発達においても兄弟がいた方が1歳時点でなぐり描きや後追いをする割合が高いとする報告(加藤, 2003)があることなどから、幼児期においても同胞間での相互の影響は大きいと考えられる。また、3, 4歳という幼稚園や保育園などの集団生活を始める時期の同輩や友人との関係がその後の学校生活や社会生活への適応に影響を与えるという報告(Coie et al., 1998)がある。これらから、幼児期特に3歳, 4歳という年齢においては周囲の子どもからの影響はあると考えられ、同胞からの影響も少なからず存在すると考え、「年長同胞が PDD 児である場合より年長同胞が非発達障害児である場合の方が PDD である年少同胞の DQ が上昇する」という仮説をたて検証した。しかし、この仮説は今回対象とした初回検査時平均月齢38.4カ月という約3歳から、2回目検査時平均月齢49.8カ月という4歳までの約1年間の経過における結果からは支持されなかった。このことから、この約3歳から約4歳までの年齢においては年長同胞が PDD 児であることと、非発達障害児であることという要因の相違で、その年少の PDD 児の発達に違いが生じないとも考えられる。つまり、PDD 児の幼児期の発達は、年長同胞の性質といった環境要因からの影響をそれほど受けないとも推測できる。

これまで、環境要因ではなく治療的介入の有無による IQ の変化は検討されており、Harris ら(1991)は平均年齢50.11カ月から61.33カ月までの約1年間の発達障害センターでの教育

で、健常児のIQは変化せず自閉症児のIQが上昇したことから、控えめながら治療的介入によるIQの変化を示唆した。一方で、杉山(1995)は早期療育の経験の有無とIQとは相関しないとしている。このように治療的介入であっても、PDD児のIQへの影響は一定の結論に至っていない。今回の研究はIQではなくDQを使用したものであるため一概に比較はできないが、治療的介入と比較すると同胞の性質といった環境要因が発達に及ぼす影響は小さいと考えられるため、PDD児の幼児期の発達は、年長同胞の性質といった環境要因からの影響をそれほど受けないとも推測できる。

V. 今後の課題

今回、我々の仮説は支持されず、それを上記のように考察し推測したが、今回の研究では、約3歳から約4歳までの約1年間の経過であるために差がみられなかった可能性もある。このため、さらに社会性の広がるこの後の年齢についての検討が今後必要である。また、今回は新K式2001を用いて年長同胞がPDD児のDQに及ぼす影響を検討したが、今後は発達面だけではなく、例えば学童期の不登校、思春期の非行やひきこもりといった社会適応への影響なども評価していく必要があると考えられるため、長期に渡りフォローしていく必要がある。

また、今回の対象の年齢では同胞の影響よりも母親の養育能力の影響も大きいことが考えられる。今回の対象の母親では、養育能力が低下しがちな出産や妊娠期間ではないものの、母親の教育年数のような本来の養育能力や母親の養育能力に影響を及ぼす子どもの障害に対する受容度などの評価を十分に行えていない。今後、これらの要因も考慮しての検討が必要である。

また、症例数を増やすことも今後の検討課題であると考えている。特に今回、初回全領域DQ70を境として症例を分けたが、DQ70以上の同胞PDD群は4名、同胞非発達障害群は3名と、症例数は著しく少なかった。

これら以外にも、年長同胞が発達障害か否か

以外の要因の統制が十分でないことも問題であり、年長同胞の評価を十分に行ない発達障害ではないということではなく、健常児であることを確認しての検討などが必要である。また、対象が集団参加している場合、それが保育園(所)であったり知的障害児通園施設であったりと複数の集団形態を含んでおり統制が十分でないことも問題としてあげられる。これには、同一の知的障害児通園施設への通園期間などで検討することが必要である。

VI. 結論

「年長同胞がPDD児である場合より年長同胞が非発達障害児である場合の方がPDDである年少同胞のDQが上昇する」という仮説をたて検証したが、この仮説は今回の約3歳から約4歳までの約1年間の経過における結果からは支持されなかった。このことから、PDD児の幼児期の発達は、年長同胞の性質といった環境要因からの影響をそれほど受けないとも推測できる。

しかし、この推測には今後検討すべき課題も多く含んでおり、今回の研究を事前研究と位置づけ、V. 今後の課題にあげたことなどを検討・統制して研究を発展させていきたい。

そして今後、PDD児の発達に影響を及ぼす要因がさらに検討され、PDDの治療的対応として、より効率的で適応および発達をより促す方法論が確立されることを期待する。

なお、本論文の要旨は、第47回日本児童青年精神医学会総会(2006年、千葉)にて発表した。

文 献

- American Psychiatric Association (2000): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR)*. Washington D.C., American Psychiatric Association.
- 浅井朋子, 杉山登志郎, 小石誠二他(2004): 軽度発達障害児が同胞に及ぼす影響の検討. 児童青年精神医学とその近接領域, 45, 360-371.

- Baranek, G. T. (1999): Autism during infancy: A retrospective video analysis of sensory-motor and social behaviors at 9-12 months of age. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29, 213-224.
- Coie, J. D. & Dodge, K. H. (1998): Aggression and antisocial behavior. In Damon, W. & Eisenberg, N. (eds.): *Handbook of child psychology, Volume 3, Social, Emotional, and Personality Development, 5th Edition* (pp. 779-862). New York, John Wiley & Sons.
- Ferrari, M. (1984): Chronic illness: Psychosocial effects on siblings, I; Chronically ill boy. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 25, 459-476.
- Gresham, F. M. & MacMillan, D. L. (1998): Early intervention project: Can its claims be substantiated and its effects replicated? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28, 5-13.
- Harris, S., Handleman, J., Gordon, R. et al. (1991): Changes in cognitive and language functioning of preschool children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21, 281-290.
- Harvey, D. & Greenway, A. (1984): The self-concept of physically handicapped children and their non-handicapped siblings: An empirical investigation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 25, 273-284.
- 加藤忠明(2003) : 正期産児の乳児期の発達. *チャイルドヘルス*, 6, 608-612.
- Kobayashi, R., Murata, T. & Yoshinaga, K. (1992): A follow-up study of 201 children with autism in Kyushu and Yamaguchi areas, Japan. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 22, 395-411.
- 黒田吉孝, 加藤幸彦(1995) : 幼児期前半の自閉症児に対する発達テストの安定性と予測の検討. *特殊教育研究*, 33(3), 39-46.
- Langdell, T. (1978): Recognition of faces: An approach to the study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 19, 255-268.
- Lord, C. & Schopler, E. (1989): The role of age at assessment, developmental level, and test in the stability of intelligence scores in young autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 19, 483-499.
- Mars, A. E., Mauk, J. E. & Dowick, P. W. (1998): Symptoms of pervasive developmental disorders as observed in prediagnostic home videos of infants and toddlers. *Journal of Pediatrics*, 132, 500-504.
- Muddy, P. & Crowson, M. (1997): Joint attention and early social communication: Implication for research on intervention with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 27, 653-676.
- 荻原はるみ, 高橋脩(2005) : 自閉症の幼児期における発達・知能指数の推移. *児童青年精神医学とその近接領域*, 46, 439-448.
- Prizant, B. M. & Wetherby, A. M. (1998): Understanding the continuum of discrete-trial traditional behavioral to social-pragmatic developmental approaches in communication enhancement for young children with autism/PDD. *Seminars in Speech and Language*, 19, 329-353.
- 新版 K 式発達検査研究会 (2008) : 新版 K 式発達検査法2001年版—標準化資料と実施法. 京都, ナカニシヤ出版.
- 杉山登志郎 (1995) : 正常知能広汎性発達障害と精神的問題. *発達障害研究*, 17, 117-124.

Prefrontal Dysfunction in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder as Measured by Near-Infrared Spectroscopy

Hideki Negoro · Masayuki Sawada · Junzo Iida · Toyosaku Ota ·
Shohei Tanaka · Toshifumi Kishimoto

© Springer Science+Business Media, LLC 2009

Abstract Recent developments in near-infrared spectroscopy (NIRS) have enabled non-invasive clarification of brain functions in psychiatric disorders with measurement of hemoglobin concentrations as cerebral blood volume. Twenty medication-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and 20 age- and sex-matched healthy control subjects participated in the present study after giving consent. The relative concentrations of oxyhemoglobin (oxy-Hb) were measured with frontal probes every 0.1 s during the Stroop color-word task, using 24-channel NIRS machines. During the Stroop color-word task, the oxy-Hb changes in the control group were significantly larger than that in the ADHD group in the inferior prefrontal cortex, especially in the inferior lateral prefrontal cortex bilaterally. The Stroop color-word task used with NIRS may be one useful measurement to assess prefrontal brain dysfunction in ADHD children.

Keywords Near-infrared spectroscopy · Attention-deficit/hyperactivity disorder · Stroop color-word task · Prefrontal dysfunction

Introduction

Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is a central nervous system (CNS) disorder estimated to occur in 3–7% of school-age children [1]. Functional brain abnormality has been reported in ADHD patients. A mean regional I-123 IMP single photon emission computed tomography (SPECT) region of interest (ROI) count ratios (left to right) study demonstrated that the ADHD patients had greater overall hemispheric I-123 IMP uptake

H. Negoro · M. Sawada (✉) · T. Ota · S. Tanaka · T. Kishimoto
Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine, 840 Shijocho Kashihara,
Nara 634-8522, Japan
e-mail: sawao.com28@mopera.net

M. Sawada
Hannan Hospital, Osaka, Japan

J. Iida
Nara Medical University School of Nursing, Nara, Japan

Published online: 14 October 2009

 Springer

asymmetry, with less activity in the left frontal and left parietal regions, in comparison with control patients [2]. Bush et al. [3] also reported anterior cingulate cortex dysfunction in ADHD using the counting Stroop during functional magnetic resonance imaging (fMRI). With regard to working memory tasks, Schweitzer et al. [4] compared regional cerebral blood flow (rCBF) changes in six adult patients with ADHD and six healthy controls using [15O] H₂O positron emission tomography (PET) studies and indicated that task-related changes in rCBF in the healthy controls were more prominent in the frontal and temporal regions. Thus, it is possible that ADHD patients have functional frontal dysfunction.

However, functional brain imaging methodologies, such as PET, SPECT, and fMRI have the disadvantage of requiring large apparatuses, which prevents their use in a bedside setting for diagnostic and treatment purposes. Furthermore, these functional brain imaging methodologies do not offer high time resolution. By contrast, multi-channel near-infrared spectroscopy (NIRS) systems have recently been developed to allow non-invasive and bedside functional mapping of the cerebral cortex, with a high time resolution [5–7].

Some NIRS studies in ADHD patients have been performed using several executive function tasks. Weber et al. [8] examined prefrontal dysfunction in ADHD children as measured by NIRS and determined cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task (trail-making test) in 11 children with ADHD and 9 healthy age- and sex-matched controls. They found that both groups showed increases in oxyhemoglobin (oxy-Hb) and CBV, but only the controls showed an additional increase in total-Hb in the left prefrontal region. Another report examined lateral prefrontal activation in 13 adult patients with ADHD and 13 healthy age- and sex-matched controls during a working memory task (n-back task) [9]. They showed that ADHD patients exhibited reduced task-related increases in the concentration of oxy-Hb in NIRS channels located over the ventrolateral prefrontal cortex, confirming previous findings of prefrontal cortical and working memory deficits in ADHD patients and arguing for a specific impairment of this clinical group in a particular working memory component. Schecklmann et al. [10] examined executive functions in 14 ADHD adults and 14 healthy age- and sex-matched controls using verbal fluency tasks. They reported that ADHD patients had a lower magnitude of oxygenation and a significant negative correlation of brain activity with performance, indicating that these results might be interpreted as an expression of a benefit in the ADHD group. Thus, functional prefrontal dysfunction in ADHD patients has been reported using NIRS.

Schroeter et al. [11] examined hemodynamic responses during incongruent, congruent, and neutral trials of the Stroop task using NIRS in 14 adult healthy controls and reported that the hemodynamic response was stronger during incongruent trials compared with congruent and neutral trials of the Stroop task in the lateral prefrontal cortex bilaterally. Thus, the stronger hemodynamic response was interpreted as stronger brain activation during incongruent trials of the Stroop task because of interference.

To our knowledge, however, there is no report examining the hemodynamic response in healthy children and functional prefrontal dysfunction in ADHD children as measured by NIRS using the Stroop task. Thus, we examined two points in the present study: (1) whether brain activation in healthy children during the Stroop color-word task is similar to healthy adults as measured by NIRS and (2) whether functional prefrontal dysfunction in ADHD children is found during the Stroop color-word task as measured by NIRS. We therefore used multichannel NIRS machines to examine the frontal characteristics of rCBV changes during the Stroop color-word task in ADHD children and age- and sex-matched control subjects.

Methods

Subjects

Twenty subjects (18 boys and 2 girls), aged 6–13 years and diagnosed with ADHD according to DSM-IV [12], were compared with 20 age- and sex-matched healthy control subjects (17 boys and 3 girls), aged 6–13 years (Table 1).

The subjects with ADHD, who had no history of developmental disorder treatment, consulted an experienced pediatric psychiatrist at the Department of Psychiatry of Nara Medical University with a chief complaint of attention deficit, hyperactivity, or impulsiveness. The subjects with ADHD underwent a standard clinical assessment comprising a psychiatric evaluation, a structured diagnostic interview, a cognitive battery, and a medical history. Two experienced pediatric psychiatrists confirmed the diagnosis of ADHD according to DSM-IV [12]. Thus, 20 subjects with ADHD who had no previous medication were enrolled in the present study. Of them, two subjects had comorbid obsessive compulsive disorder (OCD), and one subject had comorbid oppositional defiant disorder (ODD).

Healthy control subjects were recruited from local elementary schools. They also underwent a standard clinical assessment comprising a psychiatric evaluation, a structured diagnostic interview, a cognitive battery, and a medical history. Thus, 20 healthy control subjects, who were not confirmed ADHD and had no history of psychiatric or neurological disorder, were enrolled in the present study.

The Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition (WISC-III) full IQ scores of subjects were all over 70. All subjects were right-handed and Japanese. This study was approved by the Institutional Review Board of Nara Medical University Hospital. Written informed consent was obtained from all subjects and/or their parents before the study.

Table 1 Characteristics of the subjects

	ADHD Mean (SD)	Control Mean (SD)	<i>P</i> value
Sex [M:F]	20 [18:2]	20 [17:3]	0.64
Age	9.55 (1.93)	9.35 (2.13)	0.76
WISC-III	99.60 (11.28)	97.65 (9.61)	0.56
ARI	15.10 (5.06)	1.65 (1.79)	<0.001 [§]
ARH	12.05 (3.98)	0.40 (0.88)	<0.001 [§]
ARF	27.15 (7.16)	2.05 (2.35)	<0.001 [§]
SCWC-1	29.30 (8.39)	36.15 (7.50)	0.0097***
SCWC-2	31.70 (10.59)	39.40 (9.84)	0.022*
SCWC-3	29.75 (9.98)	36.25 (9.66)	0.043*

Group differences tested with *t* tests

ADHD Attention-deficit/hyperactivity disorder, *M* male, *F* female, WISC-III Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition, ARI ADHD RS IV-J Inattention subscale's scores, ARH ADHD RS IV-J Hyperactivity-Impulsivity subscale's scores, ARF ADHD RS IV-J Full scores, SCWC-1 Stroop color-word task number of correct answers first time, SCWC-2 Stroop color-word task number of correct answers second time, SCWC-3 Stroop color-word task number of correct answers third time

P* < 0.05; *P* < 0.02; ****P* < 0.01; [§] *P* < 0.001

Assessment of ADHD Symptoms

ADHD Rating Scale-IV-Japanese Version (ADHD RS-IV-J, Home Version) [13] was used to evaluate ADHD behavior symptoms in ADHD children. ADHD RS-IV-J consists of 18 items regarding attention-deficit, hyperactivity, or impulsiveness, each scored on a 0–3 point scale. The total scores were calculated by adding the scores of the 18 items. The Inattention subscale's scores were calculated by adding the scores of the 9 odd-numbered items. The Hyperactivity–Impulsivity subscale's scores were calculated by adding the scores of the 9 even-numbered items. The full score, Hyperactivity–Impulsivity subscale's score, and Inattention subscale's score of ADHD RS-IV-J were 54, 27, and 27 points, respectively; it is generally considered that the higher an ADHD RS-IV-J score, the more severe the ADHD symptoms.

Twenty-six subjects (23 boys and 3 girls) diagnosed with ADHD were compared with 11 healthy control subjects (6 boys and 5 girls) to estimate the utility of ADHD RS-IV-J (Home Version). ADHD RS-IV-J exhibited a high level of reliability (Cronbach's alpha coefficient of internal consistency reliability, 0.92). The intra-class correlation was judged to be very high because the score was 0.97. The scores estimated by their mothers were significantly correlated to the scores estimated by the experienced pediatric psychiatrists (Spearman's ρ , 0.92). Furthermore, 2,709 boys (aged 6–15 years) and 2,870 girls (aged 6–15 years) were estimated by their parents using ADHD RS-IV-J (Home Version). In boys, the mean score was 6.68 (SD, 6.91; median, 5; 90th percentile, 16). In girls, the mean score was 4.38 (SD, 5.17; median, 3; 90th percentile, 11). The cutoff score of the full scoring of ADHD RS-IV-J (Home Version) was established as 14–16 points from these results.

All subjects underwent assessment for ADHD RS-IV-J (Table 1). As shown in Table 1, the scores of ADHD RS IV-J Inattention subscale's scores (ARI), ADHD RS IV-J Hyperactivity–Impulsivity subscale's scores (ARH), and ADHD RS IV-J Full scores (ARF) in the ADHD group were significantly higher than those in the control group. The ARF scores of all ADHD subjects were over 16; those of all the control subjects were under 7.

The Stroop Color-Word Task

We reproduced the Stroop task according to the method previously described [14]. The Stroop task consisted of two pages stapled together. Each page had 100 items in 5 columns of 20 items. Items on the first page were the color words RED, GREEN, and BLUE in black ink. Items on the second page were the words RED, GREEN, and BLUE printed in red, green, or blue ink, with the limitation that the word and ink could not match. On the two pages, the items were randomly distributed, except that no item within a column could follow itself.

Before the task, examiners instructed subjects as follows: "These are tests of how quickly you can read the words on the first page, and the colors on the second page. After we say 'begin,' you are to read down the columns, starting with the first one, saying the words/colors to yourself as quickly as you can. After you finish the first column, go on to the next and so on. After you have read the paper for 45 s, we will turn the page. Then you will read the turned paper again. And we will repeat this process with you."

We combined those two pages and made the Stroop color-word task simple and easy because the subjects were school-age children, including 6 year olds. The Stroop color-word task consisted of the first page (p1) and the second page (p2). The Stroop color-word task consisted of a 45-s p1 task, a 45-s p2 task (the color-word task first time), a 45-s p1

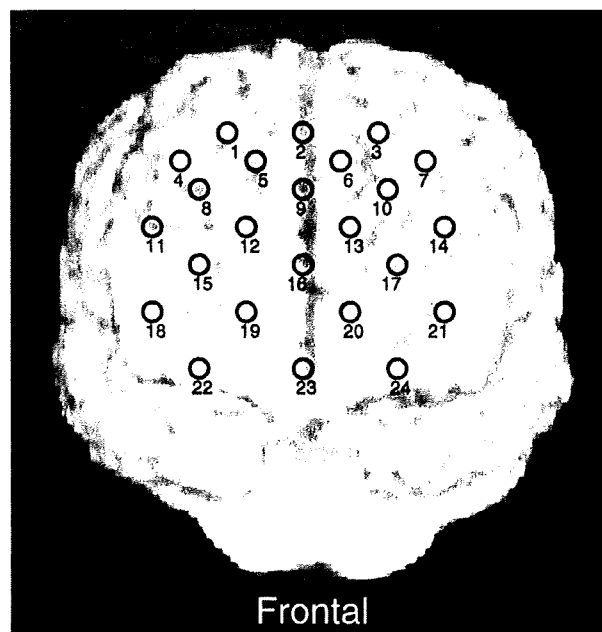
task, a 45-s p2 task (the color-word task second time), a 45-s p1 task, a 45-s p2 task (the color-word task third time), and a 45-s p1 task. We made the 45-s p1 task as the baseline task. We also counted the number of correct answers each time. We named them as follows: Stroop color-word task number of correct answers first time (SCWC-1), second time (SCWC-2), and third time (SCWC-3). Examiners who were blind to diagnoses measured the Stroop color-word task. As shown in Table 1, the SCWC-1, SCWC-2, and SCWC-3 of the ADHD group were significantly lower than those of the control group.

NIRS Measurements

The oxy-Hb increase and deoxyhemoglobin (deoxy-Hb) decrease in NIRS have been shown to reflect cortical activation. In animal studies, oxy-Hb is the most sensitive indicator of rCBF because the direction of change in deoxy-Hb is determined by the degree of changes in venous blood oxygenation and volume [15]. Therefore, we decided to focus on changes in oxy-Hb. In this study, oxy-Hb was measured with a 24-channel NIRS machine (Hitachi ETG-100, Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) at two wavelengths of near-infrared light (760 and 840 nm), the absorption of which was measured. Oxy-Hb was calculated as previously described [4]. The interprobe distance of the machine was 3.0 cm, and it was determined that the machine measures points 2–3 cm beneath the scalp, i.e., the surface of the cerebral cortices [16, 17].

The NIRS probes were placed on the subject's frontal regions, and arranged to measure the relative concentrations of Hb changes at 24 measurement points in an 8×8 cm area, with the lowest probes positioned along the Fp1–Fp2 line according to the international 10/20 system used in electroencephalography. The correspondence of the probe positions and the measurement points on the cerebral cortex were confirmed by superimposition of the probe positions on an MRI of a three-dimensionally reconstructed cerebral cortex of a representative subject in the control group (Fig. 1). The absorption of near-infrared light was measured with a time resolution of 0.1 s. The obtained data were analyzed with the "integral mode": the pre-task baseline was determined as the mean across 10 s just before

Fig. 1 Cortical projection of near-infrared spectroscopy (NIRS) measurement points. The points were mapped onto anatomical frontal brain using MRicro software (MRicro: developed by Dr Chris Rorden, available at <http://www.mricro.com>). Numbers denote channel numbers for points of measurement



the task period; the post-task baseline was determined as the mean across 25 s after the task period; and linear fitting was performed on the data between the two baselines. Moving average methods were used to exclude short-term motion artifacts in the analyzed data (moving average window, 5 s).

We tried to exclude motion artifacts by closely monitoring artifact-evoking body movements, such as neck movements, strong biting, and blinking (identified as most influential in the preliminary artifact-evoking study), and by instructing the subjects to avoid these movements during the NIRS measurements. Examiners who were blind to diagnoses measured NIRS.

Statistical Analyses

Oxy-Hb changes were compared between each of the two groups with Student's *t*-tests using the grand average waveforms every 0.1 s in each channel. This analysis enabled more detailed comparison of oxy-Hb changes along the time course of the task. Data analyses were conducted using MATLAB 6.5.2 (Mathworks, Natick, MA, USA) and Topo Signal Processing type-G version 2.05 (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan). OT-A4 version 1.63 K (Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan) was used for overlap display of the grand average waveforms in both groups in Fig. 2 and was used to calculate mean oxy-Hb measurements in Table 3. SPSS 16.0 J for Windows (SPSS, Tokyo, Japan) was used for statistical analysis.

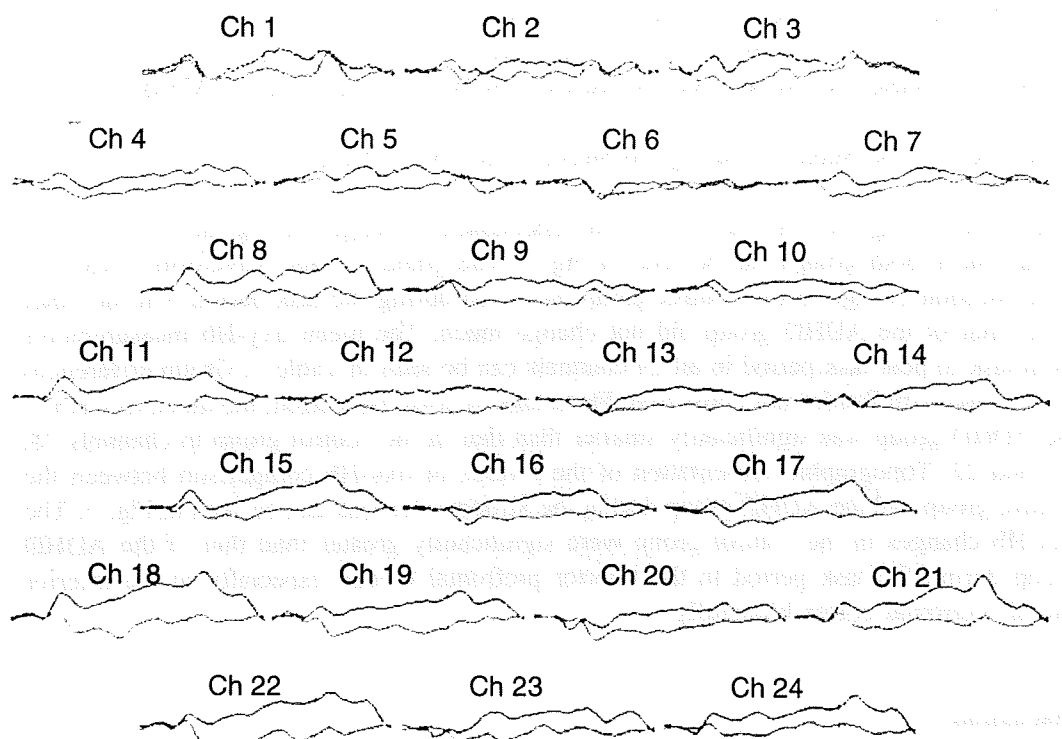


Fig. 2 Grand average waveforms of oxyhemoglobin (oxy-Hb) concentration changes during the Stroop color-word task in both groups. Grand average waveform of oxy-Hb in the attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) group is the red line, and grand average waveform of oxy-Hb in the control group is the blue line. The task conducts between light green lines

Table 2 Correlations between Stroop task and characteristics of the subjects

	ADHD			Control		
	SCWC-1	SCWC-2	SCWC-3	SCWC-1	SCWC-2	SCWC-3
Age	0.547**	0.519**	0.433	0.777 [§]	0.763 [§]	0.726 [§]
WISC-III	0.088	0.037	-0.069	-0.058	0.196	0.273
ARI	0.22	0.222	-0.091	-0.288	-0.216	-0.193
ARH	-0.052	-0.108	-0.205	-0.152	-0.156	-0.297
ARF	0.068	0.064	-0.217	-0.295	-0.221	-0.215

Correlations between Stroop task and characteristics of the subjects tested with Spearman's correlation test *ADHD* Attention-deficit/hyperactivity disorder, *M* male, *F* female, *WISC-III* Wechsler Intelligence Scale for Children-Third Edition, *ARI* ADHD RS IV-J Inattention subscale's scores, *ARH* ADHD RS IV-J Hyperactivity-Impulsivity subscale's scores, *ARF* ADHD RS IV-J Full scores, *SCWC-1* Stroop color-word task number of correct answers first time, *SCWC-2* Stroop color-word task number of correct answers second time, *SCWC-3* Stroop color-word task number of correct answers third time

* $P < 0.05$; ** $P < 0.02$; *** $P < 0.01$; [§] $P < 0.001$

Results

Correlations Between Stroop Task and Characteristics of the Subjects

Spearman's ρ correlations between the scores of SCWC and age, WISC-III, and the scores of ADHD RS IV-J can be seen in Table 2. In both groups, there are positive correlations between the scores of SCWC and age; there are no correlations between the scores of SCWC and WISC-III and between the scores of SCWC and the scores of ADHD RS IV-J.

NIRS Data of the Subjects During the Stroop Color-Word Task

The grand average waveforms of oxy-Hb concentration changes during the Stroop color-word task in both groups can be seen in Fig. 2. The grand average waveform of oxy-Hb concentration change in the control group increased during the task period. On the other hand, that of the ADHD group did not change much. The mean oxy-Hb measurements from task to post-task period in all 24 channels can be seen in Table 3. Group differences were tested with Bonferroni correction. From task to post-task period, the mean oxy-Hb of the ADHD group was significantly smaller than that in the control group in channels 18, 21, and 22. Topographic presentation of the t value of oxy-Hb comparison between the control group and the ADHD group during the Stroop color task can be seen in Fig. 3. The oxy-Hb changes in the control group were significantly greater than that of the ADHD group during the task period in the inferior prefrontal cortex, especially in the inferior lateral prefrontal cortex bilaterally.

Discussion

Until now, there have been few reports examining prefrontal dysfunction in ADHD children as measured by NIRS. In one, cerebral hemodynamic changes were examined in response to an executive function task (trail-making test) in 11 children with ADHD and 9 healthy age- and sex-matched controls [8]. In that study, both groups showed increases in

Table 3 Mean oxyhemoglobin (oxy-Hb) measurements from task to post-task period in 24 channels

	Control		ADHD		Statistical analysis
	Mean (mMmm)	SD (mMmm)	Mean (mMmm)	SD (mMmm)	
Ch1	0.0231	0.02957	-0.0031	0.04273	NS
Ch2	0.0172	0.05376	-0.0061	0.02842	NS
Ch3	0.0274	0.04375	-0.0037	0.05009	NS
Ch4	0.0185	0.03762	-0.0175	0.04418	NS
Ch5	0.0212	0.03208	-0.0134	0.03826	NS
Ch6	-0.0090	0.03770	-0.0141	0.03425	NS
Ch7	0.0152	0.04812	-0.0079	0.05385	NS
Ch8	0.0444	0.10645	-0.0138	0.03051	*
Ch9	0.0137	0.03206	-0.0211	0.02840	NS
Ch10	0.0147	0.03342	-0.0159	0.03312	NS
Ch11	0.0355	0.02300	-0.0167	0.03325	NS
Ch12	0.0128	0.02828	-0.0278	0.04339	NS
Ch13	0.0051	0.02990	-0.0190	0.03809	NS
Ch14	0.0249	0.02102	-0.0116	0.03667	NS
Ch15	0.0379	0.02859	-0.0078	0.03673	NS
Ch16	0.0176	0.03181	-0.0208	0.03619	NS
Ch17	0.0300	0.03126	-0.0196	0.03569	NS
Ch18	0.0647	0.06864	-0.0189	0.06022	§
Ch19	0.0311	0.05739	-0.0261	0.03934	*
Ch20	0.0094	0.03978	-0.0256	0.04434	NS
Ch21	0.0529	0.04550	-0.0122	0.03573	§
Ch22	0.0465	0.05556	-0.0256	0.05184	§
Ch23	0.0299	0.04915	-0.0123	0.05563	NS
Ch24	0.0478	0.04947	-0.0012	0.04019	NS

Group differences were tested with Bonferroni correction

* $P < 0.1$; ** $P < 0.05$; *** $P < 0.01$; § $P < 0.001$

oxy-Hb and CBV, but only the controls showed an additional increase in total-Hb in the left prefrontal region. In the present study, we used the Stroop color-word task to estimate prefrontal function because the inferior frontal gyrus has been described as one of the regions most strongly related to Stroop interference [18]. To the best of our knowledge, there are no other studies using the Stroop task to examine prefrontal dysfunction in children with ADHD as measured by NIRS.

With respect to the relationship between ADHD and the Stroop task, Schwartz and Verhaeghen [19] examined 25 studies that reported data on the Stroop color word task in children and adults with ADHD and in age-matched controls. ADHD individuals were found to be 1.14 times slower on average than age-matched controls in both the color and the color-word condition, while the Stroop interference effect appeared to be immune to age in both groups. Similar results were obtained in the present study. SCWC-1, SCWC-2, and SCWC-3 of the ADHD group were significantly lower than those of the control group. Furthermore, we examined Spearman's ρ correlations between the scores of SCWC and age, WISC-III, and the scores of ADHD RS IV-J, which indicated that there are positive

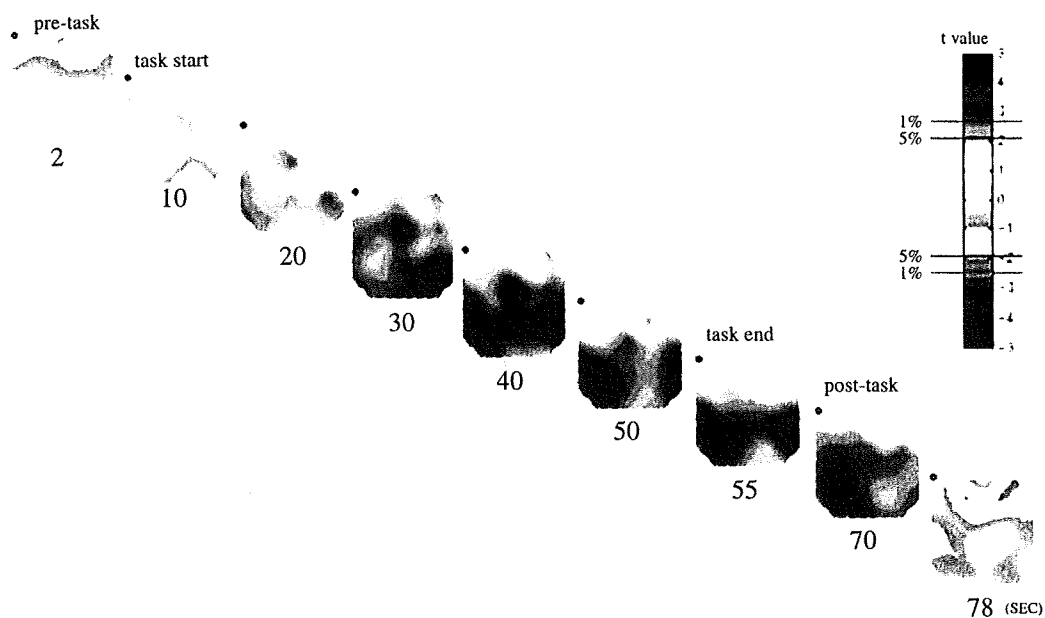


Fig. 3 Topographic presentation of the t value of oxyhemoglobin (oxy-Hb) comparison between the control group and the attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) group during the Stroop color-word task. The t value of oxy-Hb for the control and ADHD group is presented as a topographic map along the time course of the task (from top to bottom). The red, green, and blue areas in the topographs indicate positive, zero, and negative t values, with 2.0 and 2.7 for 5% and 1% statistical significance levels, respectively

correlations between the scores of SCWC and age in both the groups. These data suggest that our Stroop color-word task may be a useful task for estimating ADHD symptoms.

Despite the relationship between the Stroop color-word task and NIRS, there are few studies that have examined the relationship. Ehlis et al. [20] investigated 10 healthy subjects by means of multi-channel NIRS during performance of congruent and incongruent trials of the Stroop color-word task. In that study, oxy-Hb and total-Hb changes indicated specific activation for interference trials in inferior-frontal areas of the left hemisphere. However, the influences of the Stroop color-word task in inferior-frontal areas of the right hemisphere were not examined. As previously mentioned, the other study [11] reported the hemodynamic response in the lateral prefrontal cortex bilaterally.

However, these two studies reported that oxy-Hb change in adult healthy subjects indicated specific activation during the Stroop color-word task in inferior-frontal areas. In the present study, we found that oxy-Hb change in 20 healthy children indicated specific activation during the Stroop color-word task in the inferior prefrontal cortex, especially in the inferior lateral prefrontal cortex bilaterally, supporting the Schroeter et al study. We therefore found prefrontal brain activation in healthy children during the Stroop color-word task as well as in healthy adults using NIRS, which was interpreted as a result of Stroop interference in children as well as in adults.

We also discussed the comparison between the ADHD group and the control group. We found that oxy-Hb changes in 20 ADHD children were smaller than those in 20 healthy children during the Stroop color-word task in the inferior prefrontal cortex, especially in the inferior lateral prefrontal cortex bilaterally. As shown in Table 1, SCWC-1, SCWC-2, and SCWC-3 of the ADHD group were significantly lower than those of the control group. These data suggest that the prefrontal brain activation in the ADHD children may not fulfill function well during the Stroop color-word task, indicating that ADHD children have some problems

in the inferior prefrontal cortex, especially in the inferior lateral prefrontal cortex bilaterally, which has been described as one of the regions most strongly related to Stroop interference.

In the present study, we had two restrictions: NIRS has disadvantages compared with other methodologies [7]. The main disadvantage of NIRS is that it enables measurement of Hb concentration changes only as relative values, not as absolute values. We made the Stroop task that had the first page as the base task to overcome these potential problems. Furthermore, we measured Hb concentration changes from the activation task to the base task and performed the task three times to average potential accidental changes and prevent the subjects from being tired. The other restriction was the inclusion of subjects with comorbidity (i.e., two subjects had comorbid OCD; one subjects had comorbid ODD). Future studies are needed to compare between pure ADHD children and ADHD children with comorbid disorders (e.g. OCD, ODD, and PDD).

Finally, our findings of prefrontal dysfunction in ADHD by NIRS involved a large group, allowing for high confidence in the data. The Stroop color-word task may be a very useful tool when measuring prefrontal dysfunction in ADHD using NIRS, and multi-channel NIRS systems may be one very useful measurement to assess brain function, especially for children, because multi-channel NIRS systems can provide handy, non-invasive, and bedside-functional mapping of the cerebral cortex at much shorter measurement time (about 5 min) than other functional brain imaging methodologies. Future studies are needed to determine the effect of osmotic-release methylphenidate (MPH) treatment on ADHD children using NIRS by comparing before and after osmotic-release MPH treatment.

Summary

The purpose of the present study was to examine the hemodynamic response in healthy children and functional prefrontal dysfunction in ADHD children as measured by NIRS using the Stroop task. Therefore, 20 medication-naïve children with ADHD and 20 age- and sex-matched healthy control subjects participated in the present study. The relative concentrations of oxy-Hb were measured with frontal probes every 0.1 s during the Stroop color-word task, using 24-channel NIRS machines. Findings indicate that ADHD children have some problems in the inferior prefrontal cortex, especially in the inferior lateral prefrontal cortex bilaterally, which has been described as one of the regions most strongly related to Stroop interference. Finally, the Stroop color-word task during NIRS may be one useful measurement to assess prefrontal brain dysfunction in ADHD children. Furthermore, multi-channel NIRS systems may be one very useful measurement to assess brain function, especially for children, because multi-channel NIRS systems can provide handy, non-invasive, and bedside-functional mapping of the cerebral cortex at much shorter measurement time (about 5 min) than other functional brain imaging methodologies.

Acknowledgements The authors would like to thank Hitachi Medical Corporation for the ETG-100 equipment and the skilled technical and methodical support. This work was funded by Research Grant (20B-6) for Nervous and Mental Disorders from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan.

References

1. American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. Text revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, Washington, DC

2. Sieg KG, Gaffney GR, Preston DF, Hellings JA (1995) SPECT brain imaging abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder. *Clin Nucl Med* 20:55–60
3. Bush G, Frazier JA, Rauch SL et al (1999) Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the counting Stroop. *Biol Psychiatry* 45:1542–1552
4. Schweitzer JB, Faber TL, Grafton ST, Tune LE, Hoffman JM, Kilts CD (2000) Alterations in the functional anatomy of working memory in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 157:278–280
5. Koizumi H, Yamashita Y, Maki A et al (1999) Higher-order brain function analysis by transcranial dynamic NIRS imaging. *J Biomed Opt* 4:403–413
6. Maki A, Yamashita Y, Ito Y, Watanabe E, Mayanagi Y, Koizumi H (1995) Spatial and temporal analysis of human motor activity using non-invasive NIR topography. *Med Phys* 22:1997–2005
7. Yamashita Y, Maki A, Koizumi H (1996) Near-infrared topographic measurement system: Imaging of absorbers localized in a scattering medium. *Rev Sci Instrum* 67:730–732
8. Weber P, Lütschig J, Fahrenstich H (2005) Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *J Dev Behav Pediatr* 26:105–111
9. Ehlis AC, Bahne CG, Jacob CP, Herrmann MJ, Fallgatter AJ (2008) Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res* 42:1060–1067
10. Schecklmann M, Ehlis AC, Plichta MM et al (2009) Diminished prefrontal oxygenation with normal and above-average verbal fluency performance in adult ADHD. *J Psychiatr Res* 43:98–106
11. Schroeter ML, Zysset S, Kupka T, Kruggel F, Yves von Cramon D (2002) Near-infrared spectroscopy can detect brain activity during a color-word matching Stroop task in an event-related design. *Hum Brain Mapp* 17:61–71
12. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. American Psychiatric Press, Washington, DC
13. Yamazaki K (2003) ADHD-RS-IV Japanese versions. In: Kanbayashi Y, Saito K, Kita M (eds) Japanese guideline for the diagnosis and treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Jiho, Tokyo, pp 48–54
14. Goldman CJ (1975) A group version of the Stroop color and word test. *J Pers Assess* 39:386–388
15. Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M (2001) Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: A study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol* 90:1657–1662
16. Hock C, Villringer K, Müller-Spahn F et al (1997) Decrease in parietal cerebral hemoglobin oxygenation during performance of a verbal fluency task in patients with Alzheimer's disease monitored by simultaneous rCBF-PET measurements. *Brain Res* 755:293–303
17. Toronov V, Webb A, Choi JH et al (2001) Investigation of human brain hemodynamics by simultaneous near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging. *Med Phys* 28:521–527
18. Laird AR, McMillan KM, Lancaster JL et al (2005) A comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the Stroop task. *Hum Brain Mapp* 25:6–21
19. Schwartz K, Verhaeghen P (2008) ADHD and Stroop interference from age 9 to age 41 years: a meta-analysis of developmental effects. *Psychol Med* 29:1–10
20. Ehlis AC, Herrmann MJ, Wagnen A, Fallgatter AJ (2005) Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biol Psychol* 69:315–331

VII. 発達障害, 精神・心理疾患-3

高機能自閉症

High functioning autism

太田昌孝*

OHTA Masataka

自閉症は Kanner により記載された典型的な障害を指し, DSM-IV-TR で自閉性障害, ICD-10 では小児自閉症[自閉症]とよばれている^{1,2)}。自閉症と慣用的に用いられることが多く, 広汎性発達障害(PDD)の中核をなす発達障害である。重度の知的障害が合併する場合から, 知的障害がない場合まで分布する。高機能自閉症(HFA)とは, 知的に遅滞が認められない自閉症のことを指し, 通常は標準化された知能検査でIQが70以上である場合をいう。HFAとアスペルガー症候群(AS)とは学童期以降になると症状が似てくるが, 疾患としての異同については議論がある。

① 基本的病因, 発症機序

双生児において一卵性の場合では一致率が60~92%と非常に高く二卵性の一致率と大差があること, また, 9%以上の同胞発症率を示すことから遺伝的素因が基盤にあると考えられる³⁾。原因遺伝子については, 連鎖解析, 候補遺伝子による研究が数多く報告されており, 2番, 7番, 15番, 17番の染色体が注目されている。7番染色体長腕には, Reelin, FOXP2, WNT2などの遺伝子があり, これらは臓器の発生, 分化, 細胞の移動, 層構造の形成などに関与しており, 自閉症との関連性を示唆されている。15番染色体長腕15q11-13には, Prader-Willi syndrome, Angelman syndromeの領域があり, 発症に刷り込み現象が関与している。Angelman症候群の遺伝子のマーカーD15S122が自閉症と連鎖しているとの報告もある。また, neuro-ligin, serotonin transporter, oxytocine, secretinなどの遺伝子との関連も研究されている。原因遺伝子については明確な結果は得られておらず, 10以

上の遺伝子が関与する多遺伝子遺伝とされている。自閉症の発症には多遺伝子の組み合わせと母体内および早期の環境要因との相互作用がかかわっていると考えられている。

② 基本的病態

脳病理所見の報告数は多くない。帯状回, 辺縁系(海馬, 扁桃体, 乳頭体など), 小脳, 下部脳幹(オリブ核)などの異常が報告されているが, 共通する一定の場所やシステム系に細胞構築の乱れは認められていない⁴⁾。

CT, MRIなどの形態的脳イメージングでは, 2~5歳で頭囲が最高になることが再現性の高い結果である。シナプスの機能の発達の異常が想定されている⁵⁾。

脳機能イメージングでは, 自閉症の臨床的中核症状とされる社会的障害に関係する心理課題と組み合わせた研究がなされている。それらの課題には「こころの理論」課題, 実行機能課題, 顔の表情などの認知課題, 模倣課題などがあげられる。自閉症では顔の認知に関与する紡錘状回に活性が乏しく, 代償的にほかの領域を使用していることや, 顔と物との弁別と関連して右外側後頭頭回などの低活生が指摘され, 脳内の情報処理過程が健常対照と異なっていることが議論されている。下前頭回のmirror neuronの機能の不全などもいわれている。これらの課題で低活性を示す部位に上前頭回, 下前頭回, 上側頭溝, 紡錘回, 扁桃体・帯状回を含む辺縁系があり, 自閉症の中核的症状はこの回路の障害で説明できるとする社会脳回路仮説が注目されている^{5,6)}(図)。

ところで, これらの研究で用いられている課題は自閉症の心理レベルでの本態を反映しているかの問題がある。また, 対象が広く高機能自閉症スペクトラム障害(ASD)についてなされたものであることをつけ加えておく。相手の表象を読めない

* NPO 心の発達研究所

〒167-0042 東京都杉並区西荻北2-12-9

アーバンソワール西荻窪101

TEL/FAX 03-5926-4711

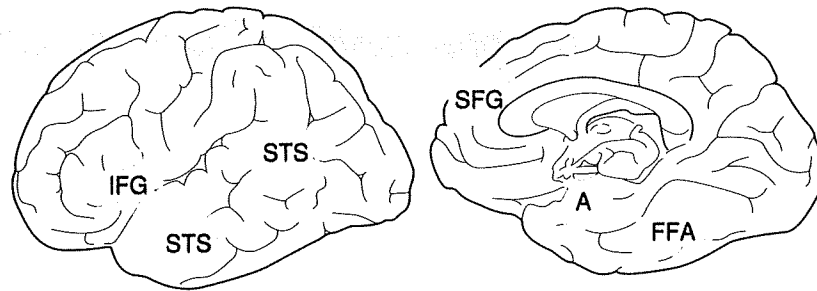


図 社会脳と関連するシステム系

A : amygdala (扁桃体), IFG : inferior frontal gyrus (下前頭回), FFA : fusiform face area (紡錘回顔面認知野), SFG : Superior frontal gyrus (上前頭回), STS : Superior temporal sulcus (上側頭溝)

ASDにおいて、社会的課題に対して機能異常が指摘された部位で構成されている回路を“社会脳”とよんでいる。Amygdalaと皮質とを結ぶ回路からなっており、ASDの中核をなす社会性の障害をよく説明できるとする仮説である。(DiCicco-Bloomら⁴⁾, 2006; Volkmarら⁶⁾, 2007)

ことである「こころの理論」の障害説に従うと、自閉症では確かに「こころの理論」の発達は定型発達児に比べて大幅に遅れている。この課題は言語能力に強く関係しており、この課題を通過してもなおかつ自閉症の症状をもつことがあげられ、このモデルからは自閉症の症状は説明しがたい⁷⁾。前頭前野の機能と関連する実行機能についてみると、実行機能は複数の機能からなっており、自閉症では思考の柔軟性に関与するが、注意欠陥・多動性障害(AD/HD)では抑制の機能が悪い。実行機能と臨床症状とは特異的な関係はみつかっていない⁸⁾。細部に目がいき全体がみられないとする中枢統合不全説でもうまく説明できない。現在の有力な神経心理学モデルも臨床症状、心理過程、脳機能過程の関連を十分にうまく説明できていないが、神経心理学的接近は自閉症の脳機能障害を明らかにするうえで有力な方法論である。

男女差については、男に圧倒的に多く、男女比は4対1程度である。なぜ、性差が生ずるかについて明確にされていない。出現頻度については、従来は、子どもの人口1万に対して3~4人とされ、知的障害の合併率は80%に近いとされていた。しかし、最近の研究では出現頻度は急増しており、PDD全体では子どもの人口0.7%以上に出現するとされており、日本では1%以上とする報告もある。自閉症のみに限ると0.2%程度であり、そのうち30~50%がHFAとされている⁹⁾。この増加は自閉

症が社会的に注目されるようになったことと診断基準が広く運用されるようになったことによるとされている。

③ 診 断

1. 臨床症状と診断基準(表)

特異的な身体症状はないので、診断は発症年齢と行動症状によりなされる。社会的な相互交渉の質的な障害、コミュニケーションの質的な障害、活動と興味の範囲の著しい限局性の3つの領域で示される行動症状を必須とする^{1,2)}。

第1の特徴である「対人的相互交渉における質的な障害」とは、人との関係で、視線を合わせなかったり、視線を適切に使用しなかったり、表情や身振りなどの表現が乏しかったり、他人との感情の共有が乏しかったりすることである。

第2の特徴である「意思伝達の質的な障害」とは、言葉がなかったり、その発達が遅れること、言葉が発達してきても、反響言語であったり、人とのやりとりができず、一方的であったりすること、また、やりとり遊びや見立て遊びがなかなか出てこなかったりして、言葉を支えるイメージの発達に遅れがあることなどである。

第3の特徴である「行動、興味、活動が狭く反復的で常同的なパターン」とは、関心が狭く、パターンの、特殊なものに強い愛着を示したり、常同的反復的な奇異な行動を示したりするなどの症状

表 診断基準

<自閉性障害 (autistic disorder) の DSM-IV-TR における診断基準>

- A. (1), (2), (3) から合計 6 つ (またはそれ以上), うち少なくとも (1) から 2 つ, (2) と (3) から 1 つずつの項目を含む。
- (1) 対人的相互反応における質的な障害で以下の少なくとも 2 つによって明らかになる。
- (a) 目と目で見つめあう、顔の表情、体の姿勢、身振りなど、対人的相互反応を調節する多彩な非言語性行動の使用の著明な障害。
- (b) 発達の水準に相応した仲間関係をつくることの失敗。
- (c) 楽しみ、興味、成し遂げたものを他人と共有すること (例: 興味のあるものをみせる、もってくる、指さす) を自発的に求めることの欠如。
- (d) 対人的または情緒的相互性の欠如。
- (2) 以下のうち少なくとも 1 つによって示される意志伝達の質的な障害
- (a) 話し言葉の発達の遅れまたは完全な欠如 (身振りや物まねのような代わりの意志伝達の仕方により補おうという努力を伴わない)。
- (b) 十分会話のある者では、他人と会話を開始し継続する能力の著明な障害。
- (c) 常同的で反復的な言語の使用または独特な言語。
- (d) 発達水準に相応した、変化に富んだ自発的なごっこ遊びや社会性をもった物まね遊びの欠如。
- (3) 行動、興味および活動の限定された反復的で常同の様式で、以下の少なくとも 1 つによって明らかになる。
- (a) 強度または対象において異常なほど、常同的で限定された型の、1 つまたはいくつかの興味だけに熱中すること。
- (b) 特定の、機能的でない習慣や儀式にかたくなにこだわるのが明らかである。
- (c) 常同的で反復的な衝動的運動 (たとえば、手や指をばたばたさせたりねじ曲げる、または複雑な全身の動き)。
- (d) 物体の一部に持続的に熱中する。
- B. 3 歳以前に始まる、以下の領域の少なくとも 1 つにおける機能の遅れまたは異常
- (1) 対人的相互作用, (2) 対人的意志伝達に用いられる言語, または (3) 象徴的または想像的遊び。
- C. この障害は Rett 障害または小児期崩壊性障害ではうまく説明されない。

(DSM-IV-TR American Psychiatric Association¹⁾, 2000)

などを指す。

この 3 つの特徴の少なくともひとつが 3 歳以前からあれば自閉症と診断される。定型的な状態は 3~4 歳頃にははっきりと認められ、その後、年齢とともに改善の傾向を示すが、ほぼ全生涯にわたって続く。最近では、1 歳半検診でリスクの高い子

どもを早期発見し、早期介入をすることが試みられ、良い結果が期待されている。

3 つの必須症状以外に、非特異的なさまざまな異常行動を伴うことが多い。その主なるものは、多動、音などへの感覚の異常、極端な偏食、睡眠障害などである。また、カレンダー、時刻表、絵、音楽などに、背景となる知的能力に比べて高い能力を示すこともある。

2. 鑑別診断

PDD は自閉症スペクトラム障害 (ASD) ともいわれ、自閉症をはじめとして、3 つの必須症状のいくらかがあったり、症状の強さが十分でなかったり、症状が明確になる時期が遅れたりする障害を含めて用いられる総称である。HFA と鑑別が必要な PDD は、AS と高機能 PDDNOS (特定不能の広汎性発達障害) である。AS は言葉の文法的発達に遅れが目立たないことにより鑑別される。PDDNOS は発症年齢あるいは 3 つの必須症状が基準を十分満たさないときに診断される。これらの高機能 PDD では、幼児期から対人関係の障害をもっているが、症状が顕在化するのには小学生になってからであったり、思春期あるいはそれ以降になることがある。

AD/HD は、対人関係やイメージ遊びなどの相互性に注目すれば容易に鑑別できる。しかし、両者の診断が可能なきには DSM-IV-TR では自閉症の診断が優先されている。そのほかの鑑別診断としては、表出性言語障害、受容表出混合性言語障害、幼児期または小児期早期の反応性愛着障害、選択的緘黙症などがある。児童期発症の統合失調症とは、病因論的に別ものである。幼児期からの経過をみれば鑑別は困難ではないが、思春期に不適応となった高機能自閉症では統合失調症が合併の診断が困難となることがある。

3. 診断基準の問題点

問題としては、第 1 に、行動的になされることにより、当然のことながら、境界が明確でなく、また、子どもの年齢により、症状の変化がみられることである。このため、専門医においても診断の揺らぎがでることである。第 2 には、3 歳頃では知能が測定不能であることが多く、学齢期の頃になり高機能であることがはっきりとする例が少

なからずあることである。第3には、すでに述べたがHFAとAD/HDとの診断基準とを同時に満たす場合についてAD/HDと併存診断はしないとする問題の解決が必要であることである。

④ 病態生理からみた診断のための臨床検査

1. 身体医学的検査

自閉症診断のための生物学的マーカーはない。初診においては、詳細な発達歴、既往歴、家族歴、外表奇形や母斑、神経学的ソフトサインを含めた神経学的所見などのチェックを行う。その所見や状態に応じて、聴力検査、染色体、代謝異常、脳CTあるいはMRIなどの検査を行う。異常所見やてんかんの出現の頻度が高いので、EEG検査の施行が望ましい。ただし、睡眠導入剤などが必要で施行に困難が伴うことがあるので、症例によっては少し年齢が高くなるまで待ってもよい。

2. 自閉症の診断のためのツール

基本的にはDSM-VI-TRあるいはICD-10の基準に適合するかで診断される。それを定式化し、日本で標準化されたものにCARS-TVがある¹⁰⁾。補助診断の質問紙として改訂行動質問紙(CBQ-R)がある。日本自閉症協会によるPDDの支援ニーズを評定する広汎性発達障害評定尺度(PARS)がある。海外では、Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)やAutism Diagnostic Observation Schedules (ADOS)がよく使用されている。

3. 心理検査

知能検査は3~4歳頃では施行に困難を伴うことが多い。田中・Binetテストを低い課題から順序よく行うとよい。発達検査による発達指数(DQ)や太田ステージ評価¹¹⁾も利用できる。5歳過ぎるとWISC-IIIが可能になり、16歳以降はWAIS-IIIを用いることになる。操作的には全IQの値が70以上をカットポイントとして、高機能かどうかを判定する。自閉症では下位項目の特異的な不均衡さがみられることがある。生活能力アセスメントには幼少期では、発達テストが有用である。また、SM社会生活能力検査があり、中学世代まで使用可能である。そのほか多くの心理-行動テストやチェックリストがあり状態により使い分ける。

⑤ 治療目標とその手順

1. 治療の原則

年齢により働きかけの目的と方法が異なる。早期発見と運動する早期介入は親に対する療育あるいは育児支援が主なものである。現在では、受容的精神療法は自閉症の本質的治療になりえないことが明確になっている。年長から学齢期にかけての自閉症への働きかけの基本は、子どもに積極的に働きかける治療教育(心理教育)である¹¹⁾。また、治療教育は、異常行動の改善や適応行動の獲得のみならず、自閉症児の気持ちや行動を理解したうえで、発達段階を考慮して認知の発達、基本的な社会性の獲得、コミュニケーション能力を促すことが重点となる。特別支援教育ではこれらの観点も含めて個別プログラムが考慮されるとともに、インクルーシブな観点が強く要請されている。青年期になると、家庭環境、学校環境、地域や職場などの環境を適切化することにより、積極的な社会参加の支援が必要となる。

2. 薬物療法

薬物療法により自閉症を治癒させることはできないが、適切な向精神薬の使用と治療教育や環境調整の組み合わせにより、症状を緩和したり、適応を向上させることに対して相当程度の効果が期待できる。興奮、衝動性、攻撃性などに対しては非定型抗精神病薬あるいは気分調整薬が有効である¹²⁾。合併症に対しては、それに合わせた向精神薬を使用する。強迫症状あるいはうつ状態に対してはSSRIが効果的である。多動がありかつ衝動性や攻撃性の強い場合にはmethylphenidateの使用は適切ではないことが多い。自閉症児者はコミュニケーションの困難さや痛みなどの感覚の鈍感さと過敏さがあるので、副作用により注意を払う必要がある。

3. 家族の精神保健

自閉症児をもつ親と子との関係にひずみがみられるからといって、親の養育態度や性格が自閉症の原因ではない。親と子はお互いに影響しあい、そのひずみは子どもの異常行動へ親が反応した結果であるとともに、親の不安に対する子どもの反応でもある。子どもの年齢が若いほどこの相互の

関係のひずみは強く表れる。また、両親はそのような子どもの療育に際して抑うつ的になったり、自信を失ったりすることがある。このため、親への支持的な働きかけはとりわけ重要である。さらには、家庭内での自閉症児特有の問題行動への助言、援助も大切である。また、自閉症児の同胞の精神保健への配慮も必要となってきた。

6 よくある合併症の病態生理とその診断

1. 身体的合併症

自閉症では10%前後にフェニルケトン尿症、先天的風疹症、點頭てんかん、結節硬化症などの脳機能と関連する症候群の合併がある。しかし、これらの合併症がなぜ自閉症状を呈する場合があるのか明らかになっていない¹³⁾。てんかん発作は20~30%程度の高い頻度で出現する。てんかん発作の好発年齢は2峰性を示し、ピークは幼児期と思春期以降にある。発作型としては、複雑部分発作と二次性全般発作、大発作が多い。なお、HFAではこれらの身体合併症の頻度は定型発達児者よりは多いが、知的障害(精神遅滞)のある自閉症よりは低い。

2. 精神医学的状態の出現

思春期以降になると、抑うつ状態や周期的気分変動などの気分障害、強迫性障害、Tourette 障害などがかなりの頻度で出現する。統合失調症にも注意を払う必要がある。ときに同じ動作を繰り返して動けなくなったり、動作が緩慢になり動きがとまってしまう“カタトニー”がみられる。PTSDを含む心因反応や幻覚妄想様状態を呈したりすることもある。この時期に不適応行動が増強したときには、これらの障害の合併の可能性を考慮する必要がある。

7 症状経過と予後判定

思春期における対人関係の変化を、Wing¹⁴⁾は①孤立型、②受動型、③積極・奇異型の3型にまとめている。HFAでは多くは受動型あるいは積極・奇異型に変化する。思春期以降になる常同行動や感覚の異常もやはり年齢とともに減少の傾向をもつが、なかなか消えにくい場合もある。ストレスフルな状況では、それらは強くなることもある。思

春期青年期になると、無気力が目立つ状態になることもあり、不登校が起こったり、自傷行為、他者に対する攻撃行動、“パニック”、こだわりや執着傾向が強まったりすることがある。

従来より社会適応の予後の良さの判定の目安は、5歳頃までにコミュニケーション可能な言葉があることと全般的知能の高いことが関連するとされてきた¹⁵⁾。従来の自閉症の成人期の社会的転帰では、仕事に就いて自分で独立して生きていける者とわずかな助けで自立した生活を営める状態の者を合わせて20~30%程度であった。残りの70%の人たちはなんらかの自立の困難を抱えていた。HFAの人はこれよりはよい割合で適応を得ていると思われるが、楽観できないことも指摘されている。近年になりHFAの青年に対する精神医学的支援やインクルシブな観点からの就労や高等教育への進学への支援などが試みられており、この流れが、社会適応をよいものにしていくと思われる。

文献

- 1) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision : DSM-IV-TR, 2000 (高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸(訳) : DSM-IV-TR 精神疾患の分類と診断の手引, 医学書院, 東京, 2002)
- 2) World Health Organization : ICD-10 Mental and Behavioral Disorders : Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines (融 道男, 中根允文, 小見山実(監訳) : ICD-10 精神および行動の障害 臨床記述と診断ガイドライン, 医学書院, 東京, 1993)
- 3) Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I : The genetics of autism. *Pediatrics* **113** : e472-486, 2004
- 4) DiCicco-Bloom E, Lord C, Zwaigenbaum L, et al : The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *J Neurosci* **26** : 6897-6906, 2006
- 5) Redcay E, Courchesne E : When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* **58** : 1-9, 2005
- 6) Volkmar FR, Lord C, Klin A, et al : Autism and the pervasive developmental disorders. In Martin A, Volkmar FR (eds) : *Lewis's Child and Adolescent Psychiatry*, Wolters Kluwer, Philadelphia, pp384-400, 2007
- 7) Happe FG : An advanced test of theory of mind : understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord* **24** : 122-154, 1994
- 8) 太田昌孝 : 自閉症スペクトラムにおける実行機能. 笹沼澄子(編) : 発達期言語コミュニケーション障害の新