

増える様子が観察された（症例7）。

保護者による子どもの好ましい変化に関する感想としては、「言葉が増えた」「文表現が見られるようになった」「言葉の理解が進んだ」など言語発達に関する意見が多かった。また、「カードを渡すことで、コミュニケーションをとる相手が明確にわかり、人に気付くようになった」「独り言で言っていたのが、人に向かって要求するようになった」「友だちとのかかわりが増えた」といった対人相互作用の促進に関する意見もあった。「かんしゃくが減った」「困った時にイライラして泣いていたのに手伝ってと伝えられるようになった」という行動の改善についての意見もあった。知的に重度で PECS の進歩がゆっくりの子ども
の保護者からは「大きな変化はなかった」という意見もあった。

考察

今回の PECS による療育は、主に療育場面で
行われ家庭での実践は限られていた。検査に
基づく全般的な認知発達においてはあまり変
化がなかったが、言語発達と行動問題の減少
において少なからず効果が認められた。また
個々の療育場面での臨床観察や日常場面での
保護者の報告においてはコミュニケーション
や対人相互作用において様々な効果が確認さ
れた。それぞれの効果について詳細に検討し
てみたい。

1) 検査結果に関する考察

KIDS の結果については、総 DQ の変化にお
いて有意差を認めなかったが、下位項目の理
解言語については、指導開始6ヵ月後有意に
上昇していた。総 DQ に変化がないというこ
とは、発達年齢が着実に伸びており順調な発
達と考えられる一方で、PDD 児の場合、2歳
から3歳の時期に特別な療育を行わなくても
経過観察のみで急速に言語発達が伸びる子
どももみられる。したがって、この変化は、単純

に療育による効果とは言い難いが、理解言
語のみこのような発達が見られたことは注
目に値する。

また、表出言語においては、表4のように、
1名を除き全員が自発的な音声言語による
コミュニケーションを獲得している。療育
開始時、文レベルで既に発話していた症
例2と3の2名を除く10名については、
Wilcoxon の符号付き順位検定で優位に
上昇しており、音声言語を獲得する前
の子どもにとっては、PECS が音声
言語を促進するのに有効であったと考
えられる。

Yoder ら⁵⁾ は、36人の就学前の ASD
児童に対し、前言語コミュニケーション
の2つの介入方法 PECS と RPMT
(Responsive education and Pre
linguistic Milieu Teaching) の言
語獲得に関しての効果についてランダム
比較を行っている。6ヶ月間、24時間
以上のセッションを行い、指導開始6
ヶ月後の自発的な音声言語の獲得の
効果については PECS が良好であ
ったが、最終的な自発的な音声言語の
獲得について両者とも差はなくい
ずれも効果的であったと報告してい
る。今回の研究の対象児とは、指
導開始時の年齢と総指導時間に
違いがあるために単純に比較は
できないが、自発的な音声言語
の獲得については、同様の
効果が認められたのではないかと
考えられる。

また、社会性については、療育前
すでに保護者との愛着ややり取り
が成立していた症例2、7、10
の3名を除く9名については、
有意に変化しており、大人に
対する社会性の向上においても
PECS は効果的であったと考
えられる。なお、症例2、7、
10の大人との社会性の成立
後の子どもへの社会性の
変化については、対子ども
社会性が、症例2は療育前
DQ65から1年後90、症
例7は68から53、症
例10は74から92であ
った。受動型の症例7
ではむしろ下がっている
が、症例2と10につ
いては大きく向上してい
る。この2名は、実
際の療育場面で PECS
による子ども同士のや

り取りが盛んにできている様子が観察されており、検査結果と臨床像とが一致していた。

CBCLの結果からは総T得点が、1年後有意に減少しており、問題行動の軽減が図られたと考えられる。

特に、外交尺度（攻撃尺度＋注意集中尺度＋反抗尺度）について有意に減少しており、行動上の問題の改善が図られたと考えられる。外交尺度において、減少が認められた質問項目の「要求がすぐに叶えられないと気がすまない」「言うことを聞かない」「自分勝手あるいは分け合おうとしない」などは、PECSによる適切な要求手段の獲得以外に重要なコミュニケーションとして「待つ」カードや視覚スケジュールによって指示の理解が促進され改善した可能性が考えられる⁴⁾。

一方、下位項目の依存分離尺度におけるT得点の変化はないもの、点数が増加した背景としては、PDD児の場合、2歳から3歳頃に遅れて母親への関心が高まり愛着行動がみられやすいことや、生活範囲が徐々に広がる一方で想像力の障害から来る新しい場面や変化への不安が出やすくなることなどに関連している可能性がある。

GHQ28については、PARSが30を超える得点の高い2名の子どもの保護者（症例1と8）は、療育前13から半年後3へ、10から2へと大きく変化していた。この2名は、自閉性が強くこだわりや意思疎通の通じにくさのため家庭生活における困難さが前面に立っていたが、PECSを使うことで、子どもがコミュニケーションでき、視覚スケジュールの導入により子どもの状況理解が促進されたことで落ち着くようになり、親からも「漠然とした不安が少なくなっていく」と報告があり、療育による効果とも考えられた。一方で、その2名は、1年後の追試データでは数値が上昇していた。これは、直近の出来事との関連や、

こだわりなどの自閉症状が目立ち始めるなど子どもの状態の変化との関連もあり、療育以外の様々な環境要因や個体要因が関連していると考えられた。

2) PECSの進行状況とコミュニケーションの変化に関する考察

全ての子どもが、PECSを使った代替コミュニケーションを獲得した。獲得フェイズもIからIVまで様々であった。獲得が困難な子どもに対する指導上の工夫としては、注意転導性の激しい子どもの場合、初期に活動場所に仕切りを設け環境を構造化して行ったが、PECSのフェイズが進むに連れて、仕切りを少なくしても、強力な好子があることで活動への集中力が持続できることが分かった。認知運動発達の遅れが重い子どもの場合は、遊びのレパートリーが少なく、玩具が好子として確立していなかった。要求を促す前に療育の中で、まず楽しく遊んで玩具の使い方や遊びのレパートリーを増やす経験が重要である。

受動型で不安の強い子どもは、人に接近する行動自体が少なかった。視覚スケジュールなどを用いて予期不安を少なくすること、楽しく遊んで人に慣れることで、対人接近が増え、要求を教えやすくなることが分かった。さらに今回は、好子の要求だけでなく「手伝って」カードを使って援助要求を教えたところ、学習が順調に進んだ。これは、低年齢であるほど、生活場面において保護者や大人に依存する度合が高く、具体的に手伝ってほしい場面が多いためではないかと考えられた。

全く無発語だった子ども1名に少なからず発語が出始めた。また発語のあった多くの症例においてPECSによる絵カードの語彙や文表現が伸びただけでなく、発語数や発語による文表現が伸びた子どもも見られた。Charlop-Christyら(2002)の研究⁴⁾でも、無発語の子ども2名に発語が出始め、少し発

語があった1名において発語の増大が報告されている。高機能PDDの子どもの場合、発語がたくさん出ていても、独語など機能的な会話になっていなかったり、一語のみで語彙が広がらなかったりすることがあった。このような子どもの場合、PECSの絵カードがリマインダーの役割を果たして発語が促進され、フェイズIV以降は文カード上に絵カードを並べることで構文の学習の機会ともなり、適切な文表現による発語を促すうえで効果があったと思われる。

また、PECSの指導に伴って、大人の方を見る、人に気づく、働きかけが増えるなどの行動が確認された。また集団療育においては、他児をモデルとしてPECSの使用が促されたり、PECSを使って他児に要求したりする子どももいた。PECSは絵カードを相手に渡すという行為によってその伝達結果が即時にもたらされるので、発信する子どもにとって、コミュニケーションの方向性が明確になり、コミュニケーションの相手を認識することを促したのではないかと考えられた。コミュニケーションの受け手である保護者にとっても、子どもとコミュニケーションが可能となる絵カードという具体的な手段を持つことで、子どもからの要求が明確になり要求充足を叶えられる場面が増えることで、相互のコミュニケーションを促進したと考えられる。症例9の対象児は、第一著者が担当していたが、初めて絵カードとアイテムを実際に交換できたときに、「コミュニケーションできた」という実感が持て、とてもうれしかったのを覚えている。この実感は、日々、子どもと生活する保護者にとっては、より大きなものであろう。

他の研究結果⁴⁾や検査結果と同様に保護者からはかんしゃくが減ったという報告が多く、療育場面でもそれは観察され、行動問題の改善に効果があった。症例1の子どもは、療育

開始2ヵ月後より特定の物を持ち続けるこだわりや、それを手放させようとするとかんしゃくが出始めていたが、PECSによるコミュニケーション指導を進める中で、適切な要求手段を持つと同時に、そのような不適切な行動が抑制されていった。子どもからの要求が絵カードの交換という適切な形で大人へ伝えることができ、それによって、泣く・大声をあげるなど不適切な形で要求を伝える行動と置き換わっているのではないかと考えられた。

3) 今後の課題

今回のように、総数が少なく、知的障害や自閉症の重症度も様々でばらつきが大きい母集団の検査結果を全体的にまとめて評価するには注意を要する。今後の研究としては、もっと母集団を増やす、ある程度ばらつきの少ない対象児を集めて実践する、少ない人数でも個々人の違いを考慮できるシングルデザインによる研究法を採用するなどが望ましいだろう。

PECSは本来、療育場面だけで使用するものではなく、家庭や学校など日常生活でたくさんの方のコミュニケーション機会の中で高頻度で使用する事が望ましい。Charlop-Christyら(2002)の研究⁴⁾では、療育場面以外に家庭や学校でも実践している。今回は、家庭で日常的に実施したのは4名のみであったため、療育指導によって十分に認知の発達を促進する効果が得られなかった可能性が考えられる。特に、対象児の知的障害が重く年齢が低いほど、好子となる遊びや活動のレパートリーに限られるため、十分な学習効果を得るには日々の生活でPECSを反復して用いることが重要である。家庭や通園施設など毎日の生活の中で自然に使用できるようになることが、認知能力の向上に鍵となると考えられる。

家庭への般化を促すには、個々の家庭の事情も関係するが、何よりも保護者へPECSを家庭で使うことの意義を伝え、具体的に家庭で

PECS の指導フェイズを進め、継続的に PECS を使用できるように支援していくスタッフの技量の向上が課題である。

PECS による対人相互作用の促進については、Charlop-Christy ら (2002) ⁴⁾ の研究でも、3 人の対象児全員が、大人へのアイコンタクト、共同注意、協力遊びが増えたと報告している。しかし、PECS を使った子ども同士の相互作用の促進効果についての研究はまだ十分に行われておらず、さらなる研究が望まれるところである。

おわりに

本研究は、PECS の指導方法に関しては、第二著者のコンサルテーションのもと、広島市西部子ども療育センターPECS 担当者（保育士：井上美智子 小川裕子 太田民恵 上垣佳代 池本幸司 桑田和枝 小早川恭子 酒井浩子 藤岡真弓、言語聴覚士：水野徹、作業療法士：塚崎泉美、心理療法士：片木恵子 山春美佳、小児科医師：第一著者）が実施した。PECS 実践研究を実施するにあたり、協力していただいた子ども・保護者の方々、PECS 担当者、また、様々な場面で協力してくれた広島市西部子ども療育センターのスタッフに心より感謝する。

参考文献

1. ロリ・フロスト & アンディ・ボンディ著 門真一郎監訳 (2005) 絵カード交換式コミュニケーションシステムトレーニングマニュアル第 2 版. ピラミッド教育コンサルタントオブジャパン株式会社.
2. アンディ・ボンディ & ベス・サルザ - アザロフ著 服巻繁監修訳 (2007) 自閉症を持つ生徒のためのピラミッド教育アプローチ - 特別支援に使える行動分析学ガイド. ピラミッド教育コンサルタントオブジャパン株式会社.
3. ピラミッド教育コンサルタントオブジャパン株式会社ホームページ (2009 年 1 月) <http://www.pecs-japan.com>
4. Charlop-Christy, M. H., Carpenter, M., Le, L., LeBlanc, L. A., & Kellet, K. (2002). Using the Picture Exchange Communication System (PECS) with children with autism: Assessment of PECS acquisition, speech, social-communicative behavior, and problem behaviors. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 35, 213-231.
5. Yoder, P. & Stone, W. L. (2006) A Randomized Comparison of the Effect of Two Prelinguistic Communication Interventions on the Acquisition of Spoken Communication in Preschoolers With ASD. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 49, 698 - 711.

表2 対象児童と前後データ

子どもの特徴	終了時点の診断	群内年齢 (前)	PARS 前	PARS 後	PARS 後	KIDS (総 DQ)前	KIDS (総 DQ)半年	KIDS (総 DQ)1年	CBCL 総	CBCL 総	CBCL 総	CBCL 総	CBCL 総	CBCL 総	CBCL 総	GHQ-28 計(前)	GHQ-28 計(半年計(1年))	GHQ-28
1 こだわりが強い	自閉症・軽度精神遅滞	2歳11か月	24	31	22	52	58	61	62	57	30	64	63	49	13	3	18	
2 一方的な要求が強く、不安	高機能PDD	2歳8か月	18	14	16	99	85	86	88	75	80	82	70	73	8	8	6	
3 受動タイプ	PDDNOS	2歳4か月	15	9	13	89	90	85	43	41	51	56	55	60	7	11	9	
4 感覚運動・人への感心なし	中度MRPDD	2歳1か月	19	17	21	55	67	60	59	51	53	63	60	61	11	5	13	
5 感覚刺激、エコラリアが多い	自閉症・軽度MR	2歳1か月	29	25	33	52	50	49	80	64	77	73	65	70	8	5	13	
6 視線合いにくく、注意転導	PDDNOS	2歳8か月	14	15	4	69	92	91	45	11	8	57	37	35	5	4	4	
7 受動タイプ 固まりやすい	PDD	2歳10か月	9	4	3	78	77	71	10	9	6	37	36	32	2	6	5	
8 こだわりが強く切り替え困難	自閉症・軽度MR	2歳11か月	45	40	38	74	66	64	74	72	79	69	69	72	10	2	13	
9 要求少なく、遊び弱い	自閉症	1歳11か月	18	14	17	68	76	81	42	33	37	56	51	53	2	5	14	
10 受動タイプで変更が苦手	PDDNOS	2歳3か月	19	16	16	88	96	97	52	65	44	60	66	57	2	1	0	
11 注意転導性強く、遊び限定	PDD	2歳3か月	15	14	15	52	64	68	19	23	22	43	46	45	2	1	0	
12 感覚運動・人物関心なし	中度MR・PDD	2歳9か月	26	27	28	46	40	34	45	37	33	57	53	51	2	5	1	
平均			20.9	18.8	18.8	68.4	71.8	70.7	51.6*	44.8*	43.3*	59.7*	55.9	54.8*	6.0	4.7	8.0	

表4 個々のコミュニケーション変化

	個別(1時間)の回数	前期集団療育の参加	PECS集団(3時間×8)の参加	家庭でのPECS使用	到達フェイズ	最終回語彙数
1	15	○	○	○	フェイズⅢ	1時間30くらい
2	15		○	一部	フェイズⅣ ステップ1	1時間100語以上
3	15		○		フェイズⅣ ステップ2	1時間約100(文章で会話)
4	15	○	○		フェイズⅠ	1時間 4~5語
5	14	○	○	一部	フェイズⅡ	1時間約100
6	19	保育園在籍のためなし			フェイズⅤ	1時間約100(2~3語文コメント)
7	14		○		フェイズⅣ ステップ1	集団場面5~10 個別では0
8	14	○	○	○	フェイズⅣ ステップ2	1時間28
9	13	○	○	○	フェイズⅣ ステップ2	1時間54(
10	15		○	○	フェイズⅣ ステップ1	1時間約30
11	15		○		フェイズⅣ ステップⅠ	1時間約30
12	14	○	○	一部	フェイズⅡ おやつはフェイズⅢ	なし

（主任研究者 奥山真紀子）

分担研究報告書

発達障害に対する他覚的診断法の開発

分担研究者 加我牧子 国立精神・神経センター精神保健研究所長

研究要旨：発達障害では中枢神経系の病態が想定されているが、実際の診断において障害・症状の基盤となる脳活動や行動の特徴を定量化できる手法が生かされる機会は少ない。AD/HD と広汎性発達障害の症状のオーバーラップも少なくないため、診断および薬物療法を初めとした治療効果判定の参考にできる脳機能マーカーの開発が求められている。そこで本研究では、種々の神経生理学的指標を用いて発達障害児の脳活動・行動を定量化し、発達障害の他覚的診断・評価法につながる所見を特定することを目的とした。今年度は事象関連電位（ERP）を用いて反応抑制機能に関連する脳活動成分の解析を定型発達群・AD/HD 群・PDD 群の3群を対象に解析を行い、N200 振幅は行為の判断の変換が必要なスイッチ施行においてのみ AD/HD 群で減衰を認めた。さらに近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）を用いて、メチルフェニデート（MPH）徐放錠投与前後の治療効果に関連した脳血流動態の解析を行ったところ、内服2週間後に good-responder 群では oxy-Hb 濃度が有意に増加し、poor-responder 群では有意に低下していた。

A. 研究目的

発達障害には中枢神経系における病態が想定されているが、その全容は明らかにされていないため、その診断は行動特徴を基にした操作的な診断基準（DSM-IV や ICD-10）を用いて行われている¹⁾。注意欠如/多動性障害（AD/HD）は多動・衝動性、不注意が主要な症状と考えられているが、診察の対象となる児童の呈するこれらの症状（行動特徴）が「発達段階に相応しない」かどうかで AD/HD としての診断基準を満たすかどうかが決まる。このため、本来の適切な診断のためには、その児の行動特徴が定型発達児の行動からみて明らかに異常といえるのか、定量的な比較検討が必要とな

る。しかし、実際には児の行動を定量的に分析するような課題・手法は限られている。

コミュニケーションの障害・社会性の障害・常同行動などを主な特徴とする広汎性発達障害（PDD）を持つ小児の多くが AD/HD 症状を呈していることが報告されるなど²⁾³⁾、本来併記診断が禁じられているこの2つの診断カテゴリーの特性がオーバーラップして認められることが少なくないという事実は、発達障害の臨床診断をより複雑なものにしている。今年度の研究目的のひとつは、薬物療法の適応を考慮されることが多い AD/HD 症状の中枢神経基盤を反映するような脳活動の指標を抽出し、その障害特異性を検討することである。

すでに昨年度までの研究で、CPT 課題施行中の非標的刺激呈示時に出現する事象関連電位 (ERP) を解析し、スイッチ試行における N200 成分振幅の減衰を AD/HD 児の脳活動の特徴として報告した。そこで今年度はまず N200 成分の振幅について AD/HD 児・PDD 児・定型発達児の 3 群比較を行った。

ADHD については病態と関連する注意機能・反応抑制機能に関連した NIRS 研究が報告されるようになってきており、2ch モデルの NIRS を用いた研究⁴⁾⁵⁾では、前頭領域のうち限定的な計測部位における血流解析を行い、メチルフェニデート投与後に前頭部の Total ヘモグロビン濃度が上昇することなどが報告されている。最近、Negoro らは 24 チャンネルの NIRS 機器を用いてストローク課題施行中の前頭前野の脳血流を解析し、特に AD/HD 児の両側の外側前頭前野において定型発達児よりも Oxy-Hb (酸素化ヘモグロビン) 濃度賦活が乏しいことを報告した⁶⁾。

健常成人を対象として CPT 課題を用いた NIRS 研究としては、水谷ら⁷⁾がマルチチャンネルでありながら、装着の簡便な小型の NIRS 機器を用いて下前頭領域に相当する部位の CPT 課題施行中の血流変化を解析し、抑制機能の動員が必要な課題条件にて酸素化ヘモグロビン濃度が上昇することを報告している。

昨年度までの私たちの研究では、水谷らと同じ機種 of NIRS 機器を用いて研究を進め、定型発達児において反応抑制の動員が必要な課題条件でのみ前頭部の oxy-Hb 濃度が賦活されたのに対し、AD/HD 児ではその反応が認められなかったことを報告した。今年度は、Methyl Phenidate (MPH) 投与によ

る臨床効果の評価法の開発を視野に入れ、昨年度と同様の課題を施行中の脳血流反応を MPH 投与下においても測定・解析することで、臨床効果の予後を反映する脳血流変化を同定することを目的とした。MPH の投与による AD/HD 症状の改善度を基準として被験者となる AD/HD 児を 2 群に分け、それぞれの臨床特徴や課題成績、および脳血流反応の群間比較を行うという方法をとった。

B. 研究方法

1. 対象

(事象関連電位)

国立精神・神経センター病院小児神経科または児童精神科を受診し、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) と診断された小児 12 名 (男児 10 名、女児 2 名、平均年齢 11 歳 6 ヶ月 ± 1 歳 3 ヶ月: 混合型 5 名、不注意優勢型 7 名)、広汎性発達障害 (PDD: 自閉性障害またはアスペルガー障害) と診断された小児 8 名 (男児 8 名、女児 0 名、平均年齢 11 才 0 ヶ月 ± 1 歳 1 ヶ月)、および通常学級に在籍する定型発達児 12 名 (男児 10 名、女児 2 名、平均年齢 11 才 1 ヶ月 ± 1 歳 5 ヶ月) を対象とした。あきらかな神経学的異常所見を呈していた者はなく、てんかん・知的障害を持つ小児は含まれていない。AD/HD 症状は SNAP-IV スケール⁸⁾を用いて、PDD 症状は PARS (広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度) を用いて評価した。

(近赤外線スペクトロスコーピー、NIRS)

島田療育センター小児科または児童精神科を受診し、注意欠陥/多動性障害 (AD/HD) と診断された小児 20 名を対象とした。臨床的判断に基づいてメチルフェニデート徐放錠 (MPH: 18mg) を投与した奨励

であり、投与前・投与2週間後（内服後5-8時間）にNIRS測定を施行した。

この際、投与前後に評価したSNAP-IVスケール（多動・衝動性尺度）の改善度上位10名をgood-responder群（男児8名、女児2名、平均年齢9才6ヶ月±1歳8ヶ月）、下位10名をnon-responder群（男児7名、女児3名、平均年齢9才9ヶ月±1歳8ヶ月）とした。あきらかな神経学的異常所見を呈していた者はなく、てんかん・知的障害を持つ小児は含まれていない。

2. 事象関連電位（ERP）の方法

視覚課題としてはNoruPro Light Systems社製の新規CPT課題「もぐら一ず」を採用した。17インチのCRTを用いて視覚刺激を提示した。10cm×10cmのもぐら画像（標的刺激：サングラスをかけたもぐら、非標的刺激：サングラスをかけないもぐら）がランダムに提示されるもので、刺激提示時間は500msec、刺激間隔は750msec～1250msec、標的刺激出現率が50%（NoGo条件）とした。検査時間は5分で、直前の試行と同じ刺激が連続して呈示された試行を‘繰り返し試行’、異なる刺激が呈示された試行を‘スイッチ試行’とし、各試行タイプごとに（1）反応時間、（2）反応時間のばらつき、（3）見逃しエラー率、（4）お手つきエラー率を記録した。得られた行動データは自動的に記録されたもので、診断グループ群（AD/HD群、PDD群、定型発達群）間で一元配置ANOVAを用いて統計学的検定を行った。診断グループの主効果を認めた行動データについては、対応のないt検定をもちいてpost hoc解析を行った。

国際10-20法に基づいた19ch Cap電極

（Fp1, Fp2, F3, F4, F7, F8, C3, C4, P3, P4, T3, T4, T5, T6, O1, O2, Fz, Cz, Pz）を用い、耳朵を基準電極として脳波を測定した。脳波データは250Hzのサンプリングレイトで取り込み、バンドパスフィルターは0.5-50Hzとした。視覚刺激提示前100msec～提示後1000msecの脳波を切り取って標的刺激（繰り返し試行、スイッチ試行）、非標的刺激（繰り返し試行、スイッチ試行）の試行タイプ別に20回分を加算平均した。

加算平均して得られた波形の刺激提示前100msec～提示後600msecまでを解析対象とした。刺激提示後200-400msecの陰性成分をN200と命名し、その潜時、振幅を記録した。得られたN200潜時・振幅のうち、9電極（F3, F4, C3, C4, P3, P4, Fz, Cz, Pz）におけるN200振幅については‘診断’、‘試行タイプ’、の2要因によるmixed-ANOVAを用いて各電極ごと、各刺激タイプごと（標的刺激・非標的刺激）に統計学的検定を行った。主効果・交互作用を認めた場合、被験者間比較は対応のないt検定を、被験者内比較は対応のあるt検定を用いて下位検定を行った。

3. 近赤外線スペクトロスコピー（NIRS）の方法

視覚課題としてはERP研究と同じCPT課題を用いたが、標的刺激提示率の異なる2つの検査条件を設定したこと（50%条件、100%条件）と各検査条件の検査時間が2分と短くなっていることがERP研究の視覚課題と異なる点である。

NIRS機器としては、2波長（730nm・850nm）16chの解析が可能なcognoscope（Near Infrared Monitoring., Inc. 米国製）を用い

た。この装置では、発光された近赤外線光が受光プローブで捉えられ、得られた反射光量について修正 Lambert Beer 則に基づいて算出された Oxy-Hb 濃度と Deoxy-Hb 濃度が 344msec 毎に記録される。この NIRS 機器のプローブ (15cm×3.5cm) の中心を国際 10-20 法の Fpz に合わせて前額部に装着して上記の視覚課題施行中の脳血流測定を行った。2つの課題開始前には 15 秒間の安静時間を設けており、この間の Oxy-Hb、Deoxy-Hb 濃度値の平均値を課題中全体のデータから差し引くことで baseline correction を行っている。課題終了後には 30 秒間の安静時間を設けた。

得られた脳血流データは、Hiraki らが小児の NIRS 先行研究⁹⁾にて Signal/Noise 比を高めるため行った解析法の一部を採用した。つまり、前額部を 4 分割した領域ごと (左外側: LL, 左内側: LM, 右内側: RM, 右外側 RL) に 4ch ずつのデータを平均し、得られたデータを解析した。また、課題時間を 30 秒ごとに 4 分割し (0-30 秒, 30-60 秒, 60-90 秒, 90-120 秒)、各時間区分における血流データを平均したものをプロットした。

得られた脳血流データのうち Oxy-Hb 濃度を解析対象として、各検査条件 (50%条件, 100%条件) 別、各時間区分 (0-30 秒, 30-60 秒, 60-90 秒, 90-120 秒) 別に mixed-ANOVA design (MPH 内服×多動改善効果) を用いて統計学的解析を行った。主効果・交互作用を認めた場合、被験者間比較は対応のない t 検定を、被験者内比較は対応のある t 検定を用いて下位検定を行った。

(倫理面の配慮)

被験者本人と保護者に対して検査の内容についての十分な説明を行い、同意を得た。なお本研究・検査については国立精神・神経センター倫理委員会および島田療育センター倫理委員会の承認を得た。

C. 結果

1. 事象関連電位 (ERP)

被験者全員が CPT 課題を遂行することができた。行動データの統計学的検定の結果、お手つきエラー率 (スイッチ試行) に対して診断の主効果 [$F(2, 29)=3.386, p<0.05$] を認め、PDD 群は 3 群間で最もお手つきエラー率が小さかった他は課題成績において診断の主効果を認めなかった。また、AD/HD 群と PDD 群間の WISC-III スコア、SNAP-IV スコアに有意差を認めなかった。

N200 振幅に対する mixed-ANOVA の結果、非標的刺激呈示時の 6 つの電極において ‘診断’ × ‘試行タイプ’ の交互作用を認めた (C3 [$F(2, 29)=6.1, p<0.01$], Cz [$F(2, 29)=8.5, p<0.01$], C4 [$F(2, 29)=4.3, p<0.05$], P3 [$F(2, 29)=4.9, p<0.05$], Pz [$F(2, 29)=11.1, p<0.001$], P4 [$F(2, 29)=5.2, p<0.05$])。試行タイプ別に診断の効果を比較したところ、繰り返し試行においては診断群間の差を認めなかったが、スイッチ試行においては AD/HD 群は 6 つの電極全てにおいて定型発達群および PDD 群よりも有意に N200 振幅の減衰を認め、PDD 群と定型発達群はほぼ同等の N200 振幅を呈していた (図 1・図 2)。

2. 近赤外線スペクトロスコピー (NIRS)

被験者全員が CPT 課題を遂行することができた。臨床データの統計学的検討の結果、

被験者の年齢、WISC-III スコア (VIQ/PIQ/FIQ)、MPH 投与前の SNAP-IV スコアについて群間の有意差を認めなかった。

行動データの統計学的検討の結果、good-responder 群の 50%条件施行時の反応時間のばらつき (msec:スイッチ試行) が MPH 投与前に比して MPH 投与 2 週間後で有意に改善していた ($p < 0.01$)。

脳血流データの統計学的検討の結果、50%条件施行時には good-responder 群の RM、LM 領域において ‘MPH 内服’ × ‘多動改善効果’ の交互作用を認め (RM・30-60 秒 [F(1, 18)=11.4, $p < 0.01$], LM・30-60 秒 [F(1, 18)=20.4, $p < 0.001$], LM・60-90 秒 [F(1, 18)=9.6, $p < 0.01$])、これらの領域・時間区分において MPH 投与前に比して MPH 投与 2 週間後での有意な Oxy-Hb 濃度上昇を認めた (RM・30-60 秒: $p < 0.01$, LM・30-60 秒: $p < 0.001$, LM・60-90 秒: $p < 0.001$)。poor-responder 群においてはこのような変化を認めなかった (図 3)。

100%条件施行時には、poor-responder 群の LM 領域において ‘MPH 内服’ × ‘多動改善効果’ の交互作用を認め (LM・0-30 秒 [F(1, 18)=11.4, $p < 0.01$])、MPH 投与前に比して MPH 投与 2 週間後での有意な Oxy-Hb 濃度低下を認めた ($p < 0.05$) (図 4)。

D. 考察

事象関連電位 (ERP) を用いて AD/HD 児・PDD 児・定型発達児の注意機能・反応抑制機能に関連する CPT 課題の非標的刺激出現時の脳活動について解析したところ、AD/HD 児でのみ、スイッチ試行の N200 成分振幅が有意に減衰していた。繰り返し試行の N200 成分については 3 群ともほぼ同等の振幅を

呈していた。これは、AD/HD 児の反応抑制機能に関連した脳活動は直前の試行における反応遂行による影響を受けやすいことを示唆しており、我々の先行研究¹⁰⁾で示された AD/HD 児のスイッチ試行におけるお手つきエラー率の上昇が定型発達児よりも有意に大きいことに矛盾しない結果となっている。

反応抑制に成功した試行ではこの N200 成分振幅が大きくなるのが健常成人被験者を対象にした実験で確認されている¹¹⁾。おそらく繰り返し試行に比してスイッチ試行では反応傾向が強いため、反応抑制機能のリソースをより強く動員する必要がある、定型発達児と PDD 児ではこの処理が成功しやすいことが考えられる。一方 AD/HD 児では、直前の試行において反応遂行が行われない場合 (繰り返し試行) には反応抑制機能の動員が適切に行われるが、反応遂行が先行した場合 (スイッチ試行) には行動レベルでの反応抑制に成功している試行においても N200 振幅が明らかに減衰しており、反応抑制機能に関連する脳活動の賦活が障害されている可能性がある。

AD/HD の臨床症状評価のための SNAP-IV スコアでは、不注意と多動・衝動性の尺度が AD/HD 群で高い傾向をみとめたものの、AD/HD 群と PDD 群の間に統計学的有意差が認められなかった。これは本研究で対象となった PDD 児においても集中困難・行動抑制の問題が気づかれていることを示している。しかし、先述のとおり ERP による脳活動レベルでの比較を行った場合にはその差は歴然としており、AD/HD 児におけるスイッチ試行の N200 成分振幅の減衰は、障害特異性のある AD/HD-specific な脳活動の特

性を抽出していると考えられた。

さらに、NIRS を用いて AD/HD 児における MPH 投与前後の脳血流の変化を解析した研究においては、多動症状の改善が著しいケース群 (good-responders 群) において内側前頭葉皮質に相当する部位の Oxy-Hb 濃度が投与前に比して投与 2 週間後において有意に上昇していた。

MPH 投与下で CPT 課題施行中の脳血流変化を測定した研究は少ない。Rubia らは正答に報酬を与える CPT 施行中の fMRI 測定を行い、報酬の与えられた試行では MPH 投与後に腹内側前頭前野の活動が高まることが報告されている¹²⁾。今回の我々の研究結果は MPH 投与下での反応抑制時にも同様の部位 (内側前頭前野) での血流賦活が観察されることを示している点が興味深い。しかも、この変化は多動・衝動性の改善が著しいケースでのみ観察されるということで、MPH の AD/HD 症状に対する治療効果と関連する脳活動の指標となる可能性がある。また、MPH 投与によって CPT 課題 (100%条件) 施行中の Oxy-Hb 濃度が non-responders 群において低下していたが、この Rubia らの研究¹²⁾で示されている MPH 投与下での脳活動低下領域 (後頭葉・中側頭回) とは異なっている。MPH が無効な群に特異的な脳血流反応である可能性があり、今後も追試していく必要がある。

E. 結論

本研究では、CPT 課題施行中の事象関連電位 (ERP) の解析から、AD/HD 児に特異的な脳活動の異常を検出した。また、MPH 投与による脳血流の変化を近赤外線スペクトロスコピーにより解析し、内側前頭前野に

相当する領域での Oxy-Hb 濃度上昇が MPH による多動・衝動性の改善が良好な群でのみ観察された。これらの所見はそれぞれ、AD/HD における反応抑制機能障害の神経生理学的エンドフェノタイプと MPH 投与による臨床効果に関連する脳活動指標となる可能性がある。

参考文献

- 1) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th Edition*, American Psychiatric Press, Washington D, 1994.C
- 2) Yoshida Y., Uchiyama T. The clinical necessity for assessing attention deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) symptoms in children with high-functioning pervasive developmental disorder (PDD) *Eur Child Adolesc Psychiatry* 13:307-14. 2004.
- 3) Jensen VK., Larrieu JA., Mack KK. Differential diagnosis between attention-deficit/hyperactivity disorder and pervasive developmental disorder—not otherwise specified. *Clin Pediatr* 36: 555-61. 1997.
- 4) Weber P, Lutschg J, Fahnstich. Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *Dev Behav Pediatr* 26:105-111,2005.
- 5) Weber P, Lutschg J, Fahnstich. Methylphenidate-induced changes in cerebral hemodynamics measured by functional near-infrared spectroscopy. *J Child Neurol* 22: 812-817.

6) Negoro H., Sawada M., Iida J., Ota T., Tanaka S., Kishimoto T. Prefrontal dysfunction in attention-deficit /hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum Dev* [Epub ahead of print] 2009.

7) 水谷勉、尾崎久記、篠田晴男、軍司敦子. 脳血流から見た連続遂行課題時の運動制御課程-異なる提示確率での標的刺激による検討-. 「臨床神経生理」35 : 137-144,2007.

8) Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP, Aenold LE, Conners CK, Abikoff HB, Clevenger W, Davies M, Elliot GR, Greenhill LL, Hechtman L, Hoza B, Jensen PS, March JS, Newcorn JH, Owens EB, Pelham WE, Schiller E, Severe JB, Simpson S, Vitiello B, Wells K, Wigal T, Wu M. Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Child Adolsc Psychiatry* 40:168-79, 2001.

9) Matsuda G, Hiraki K. Sustained decrease in oxygenated hemoglobin during video games in the dorsal prefrontal cortex: A NIRS study of children. *NeuroImage* 29: 706-711,2006.

10) Inoue Y, Inagaki M, Gunji A, Furushima W, Kaga M. Response Switching Process in Children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder on the Novel Continuous Performance Test. *Dev Med Child Neurol* 50:462-466, 2008.

11) Schmajuk M., Liotti M., Busse L., Woldorff M.G., Electrophysiological activity underlying inhibitory control process in normal adults. *Neuropsychologia* 44:384-395.2006.

12) Rubia K., Halari R., Cubillo A., Mohammad AM., Brammer M., Taylor E.

Methylphenidate normalizes activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naïve children with ADHD during a rewarded continuous performance task. *Neuropharmacology* 57:640-652. 2009.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Gunji A, Inagaki M, Inoue Y, Takeshima Y, Kaga M. Event-related potentials of self-face recognition in children with pervasive developmental disorders. *Brain Dev* 31 : 139-47. 2009.

2) Furushima Y, Inagaki M, Gunji,A Inoue Y, Kaga M, Mizutani S. Early signs of visual perception and evoked potentials in radiologically asymptomatic boys with X-linked adrenoleukodystrophy. *J Child Neurol* 24:927-935. 2009.

3) Kaga M, Furushima W, Inagaki M, Nakamura M:Early neuropsychological signs of childhood adrenoleukodystrophy (ALD). *Brain Dev.* 31: 558-561, 2009.

4) 井上祐紀 稲垣真澄. 誘発電位の再評価 2 : 発達障害児における聴性脳幹反応 (ABR) の知見を中心に 「臨床脳波」印刷中

2. 学会発表

1) 井上祐紀 軍司敦子 稲垣真澄 加我牧子. AD/HD 児の反応スイッチング機能の異常—事象関連電位による解析—第 112 回日本小

児科学会 学術集会 (2009.4.19) 奈良・奈良県文化会館

2) 井上祐紀 稲垣真澄. AD/HD 児の抑制系機能障害-非侵襲的脳機能研究-第 51 回日本小児神経学会総会 夜間集会 4-3 (2009. 5. 29) 米子・米子コンベンションセンター

3) 井上祐紀 小澤浩 木実谷哲史 崎原ことえ 篠田晴男 稲垣真澄. AD/HD 児へのメチルフェニデート徐放錠投与による脳血流動態の変化-可搬型多チャンネル NIRS による解析-第 50 回日本児童青年精神医学会総会 (2009. 10. 1) 国立京都国際会館

4) 井上祐紀. 発達障害児の二次的な障害・併

存障害の臨床第 35 回日本行動療法学会 日本行動療法士会企画シンポジウム (2009. 10. 13) 幕張・幕張メッセ

G. 知的財産権の出願・登録状況

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

H. 研究協力者

井上祐紀, 稲垣真澄, 軍司敦子:

国立精神・神経センター精神保健研究所

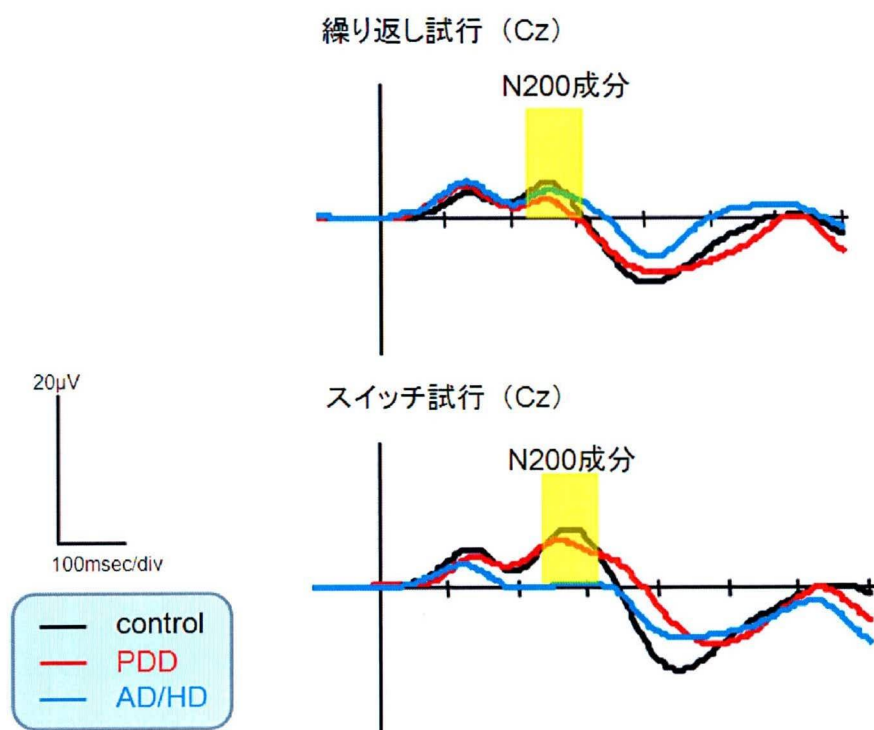


図1：非標的刺激に対するN200成分振幅の3群比較

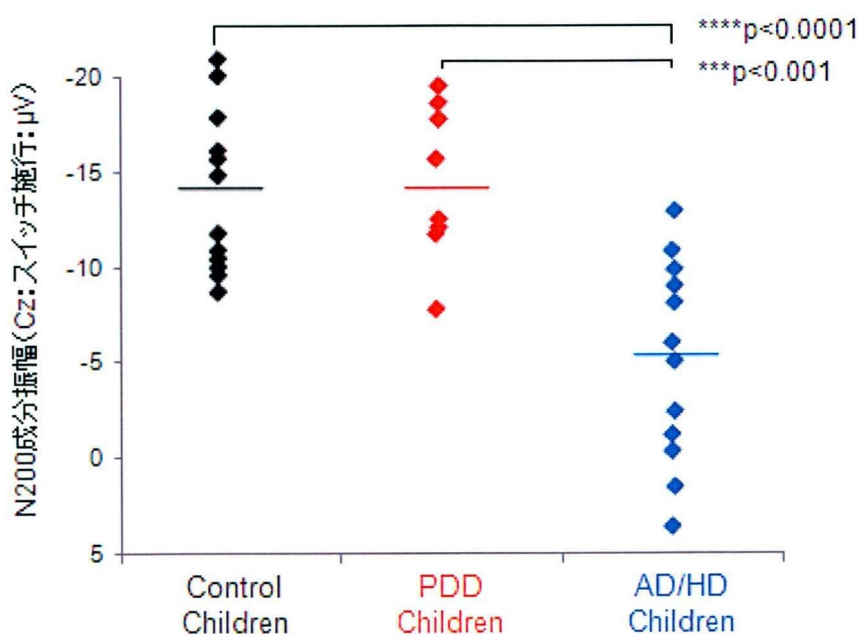


図2：AD/HD児に特異的なN200成分振幅の減衰

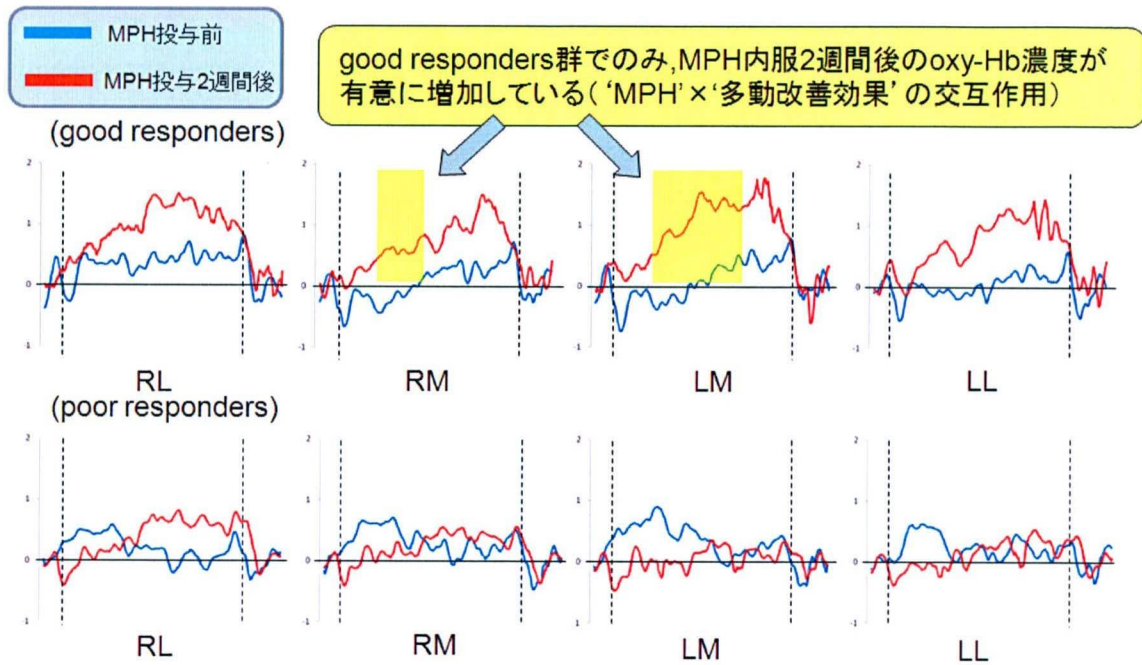


図3: 酸素化ヘモグロビン濃度変化(μmol)の総加算平均波形(50%条件)

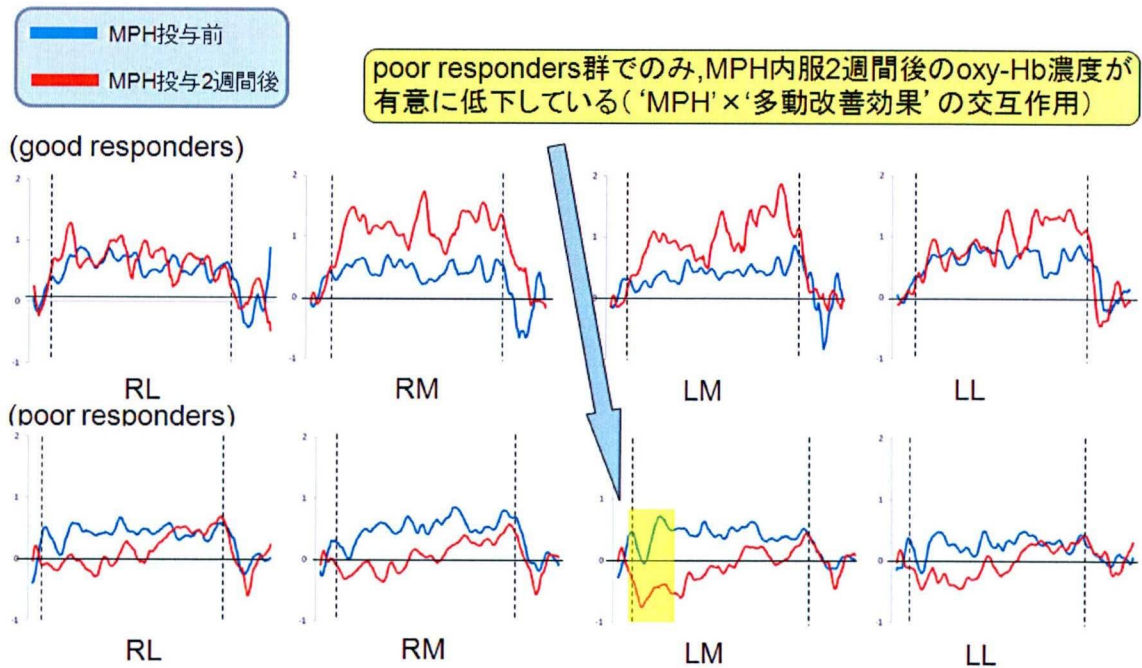


図4: 酸素化ヘモグロビン濃度変化(μmol)の総加算平均波形(100%条件)

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

（主任研究者 奥山真紀子）

分担研究報告書

ADHD の客観的診断法と総合的治療法の開発に関する研究

分担研究者	山下 裕史朗	久留米大学医学部
研究協力者	向笠 章子	
	穴井 千鶴	
	本田 由布子	
	上瀧 純一	
	国崎 千絵	
	江上 千代美	
	命婦 やす子	
	多田 泰裕	
	中島 範子	
	原 宗嗣	
	渋谷 郁彦	
	飯塚 千穂	
	河野 敬子	
	大矢 崇志	
	家村 明子	
	永光 信一郎	
	松石 豊次郎	

平成 21 年度は、小児の簡単な認知機能評価法としての CogHealth^R を 7~12 歳の健常小学生各学年男女 12 名ずつ検査し、144 名のデータを集め、認知機能の発達変化を検討した。本データは、健常児の CogHealth^R 標準データになり、ADHD 児との比較、小児の認知機能モニタリングの評価が可能になった。また、平成 21 年度 ADHD くるめサマートリートメントプログラム (STP) 参加児 24 名を対象に STP 前後で検討し、STP 後で昨年度同様、有意な改善を認めた。CogHealth^R の認知機能評価法としての有用性を確認した。総合的治療法開発に関しては、平成 21 年に 2 週間の STP を実施し、これまで同様行動面での改善効果を認めた。今回 5 日間のペアレントトレーニングも実行し、わが国でのモデル STP が完成した。平成 21 年には NPO 法人くるめ STP を立ち上げ、website 開設、パンフレット、STP 概説およびペアレントトレーニング DVD を作成し、実践マニュアルを出版した。全国 4 か所で出張セミナーを開催し STP の全国への普及を図った。

I. 緒言

注意欠陥多動性障害 (ADHD) の客観的診断法、特にスクリーニング検査や ADHD に特異的な機能障害の評価、治療効果の評価に役立ち、かつ簡単に外来診療の場でも施行可能なツールや認知機能検査が求められているが、わが国では、そのようなツールに乏しい。我々は、平成 19~20 年度に SDQ (Strength and Difficulties Questionnaire), Brown ADD Scale, Impairment Rating Scale (IRS), DN-CAS などの質問紙や認知機能検査を用いて有用性について検討してきた。平成 21 年度は、パソコンを用いた簡便かつ高感度な認知機能検査である CogHealth[®] の一般健常児、STP に参加の ADHD 児に関して、平成 20 年度に引き続きデータを収集し、検討した。また、包括的治療法である 2 週間 STP を完成させ、わが国でのモデルプログラムとして、他地区への普及をめざした。

II. 方法

1) ADHD の客観的診断ツール: CogHealth[®]

STP 参加児 (ADHD) 対象に、簡便かつ高感度な認知機能測定バッテリーである CogHealth[®] を STP 参加前・後 2 回 (7 月、9 月、12 月) に個別に検査を行った。健常児の認知機能の発達による差異を検討するために、一般小学生を対象として CogHealth[®] を個別の検査を行い、20 年度に引き続き、21 年度もデータを収集した。

2) STP の完成および他地区への普及に向けた活動

平成 21 年 8 月に久留米市金丸小学校で 2 週間の STP を実施する。今回は、初めて STP 期間中に保護者へのペアレントトレ

ーニングを 5 日間実施する。また、様々なメディア、出張セミナーを通じた STP 広報、普及活動を行う。なお、本研究は、久留米大学倫理委員会の承認を得て、参加児および保護者の文書による承諾を得て行われた。

III. 結果

1) ADHD の客観的診断ツール: CogHealth[®]

平成 21 年度 STP に参加した 24 名のうち、3 回の検査を受けた 21 名の結果を解析した。5 つのすべてのタスク (単純反応、選択反応、遅延再生、作業記憶、注意分散) の下位項目いずれかに有意な改善が認められた。特に作業記憶では、7 月 (STP 前) より 9 月および 12 月が処理速度、反応の一貫性、正解率が改善していた。また、誤答においても有意差は認められなかったが改善しており、この誤答を反応の遅れと見込み反応 (お手つき) に分けて検討したところ、見込み反応において 7 月 (STP 前) より 9 月および 12 月が改善していた。

小学生健常児データについては、現在までに 7 歳から 12 歳を対象に年齢ごとに男女 12 名ずつの合計 144 名の検査を終了した。その結果、すべてのタスク (単純反応、選択反応、遅延再生、作業記憶、注意分散) の多く下位項目に有意差が認められ、年齢が高くなるほど成績が上がった。実行機能を反映する作業記憶において、誤答に年齢差がみられ ($p < .001$)、7 歳群が他の全ての群より誤答が多く、8 歳、9 歳群は 12 歳群より多かった。反応一貫性に関しては 12 歳群が他の全ての群より高く ($p < .001$)、処理速度においては、

7 歳群が 9, 10, 11, 12 歳群より遅く ($p < .001$)、8 歳群が 10, 11, 12 歳群より遅いという結果であった。正解率に関しては 7 歳群が他の全ての群より低く ($p < .001$)、8 歳群、9 歳群は 12 歳群より低いという結果であった。この結果より、CogHealth^R は小児の認知機能の発達評価や認知機能異常のスクリーニング検査として使用できると考えられた。検査時間は、15 分程度であり、平成 20 年から保険収載にもなっている（診療報酬の算定方法「第 3 部検査」区分：D 2 8 5 認知機能検査その他の心理検査 1. 操作が容易なものとして 80 点）。小児科領域での本検査法の普及が期待される。

2) STP の完成および他地区への普及に向けた活動

①平成 21 年度 STP

平成 21 年度は、平成 20 年度の 2 週間プログラムをさらに充実させ、1 週目にペアレントトレーニングを 5 日間連続で組み込んだ。小学校 2~6 年の 24 名の児童が参加した。新規参加者は、12 名、リピーターは 12 名であった。脱落者なし。通常のプログラムの効果がなく、個別プログラムを要したものはなし。平成 20 年同様の行動評価上の短期効果を認めた。

②STP の普及を目的として website を作成 (<http://www.kurume-stp.org/index2>)、パンフレット、STP 概要とペアレントトレーニングの DVD を作成し、「NPO 法人くるめ STP」を申請、認可を得た。くるめ STP セミナー開催を京都、米子、出雲で行った。

IV. 結論

CogHealth^R は、外来レベルで子どもの認知機能を簡単に検査可能であり、健常児デー

タとの比較により、ADHD 児の診断や治療効果評価に使える可能性がきわめて高い。

ADHD の総合的治療法としてわが国で実施可能かつ有効な 2 週間 STP を 3 年間の研究で完成した。他地区での実施が今後の課題である。

V. 論文

【平成 21 年】

—著書—

1. 山下裕史朗、向笠章子編、くるめ STP 書籍プロジェクトチーム著 夏休みで変わる ADHD をもつこどものための支援プログラム—くるめスマートリートメントプログラムの実際— 遠見書房、東京、2010
2. 山下裕史朗 地域での発達支援ネットワーク構築「子育て支援」の新たな機能を学ぶ 山下由紀恵、三島みどり、名和田清子編 ミネルヴァ書房、東京 2009

—論文—

1. Yamashita Y, Mukasa A, Honda Y, Anai C, Kunisaki C, Koutaki J, Motoyama S, Miura N, Sugimoto A, Ohya T, Nagamitsu S, Gnagy EM, Greiner AR, Pelham WE, Matsuishi T: Short-term effect of American summer treatment program for Japanese children with attention deficit hyperactivity disorder. *Brain Dev* 2010; 32: 115-122
2. Iizuka C, Yamashita Y, Nagamitsu S, Yamashita T, Araki Y, Ohya T, Hara M, Shibuya I, Kakuma T, Matsuishi T: Comparison of the strengths questionnaire (SDQ) scores between children with high-functioning autism spectrum disorder (HFASD) and

- attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). Brain Dev (in press)
3. 山下裕史朗, 向笠章子, 松石豊次郎: ADHD の Summer Treatment Program : 日本における 3 年間の実践. 行動分析学研究 2009; 23:75 -81
 4. 山下裕史朗, 澁谷郁彦, 原宗嗣, 大矢崇志, 永光信一郎, 松石豊次郎: 速放性 methylphenidate から OROS^RMPH に変更 臨床薬理学会 2009;22;1;44-6
 5. 江上千代美, 森田喜一郎, 石井洋平, 山下裕史朗, 松石豊次郎: 笑顔図の探索眼球運動から類推される対人性視覚認知機能の発達. 脳と発達 印刷中
 6. 江上千代美, 森田喜一郎, 石井洋平, 大矢崇志, 山下裕史朗, 松石豊次郎: アスペルガー障害児と健常児における探索眼球運動の比較検討. 臨床神経生理学 印刷中
- VI. 健康危険情報 なし
- VII. 知的財産権の出願。登録状況 なし