

自閉スペクトラム症の注意機能と精神症状との関連性

沖野 慎治¹ 小野 和哉¹ 中村 晃士²
神田 真里³ 小高 文聰¹ 中山 和彦¹

¹ 東京慈恵会医科大学精神医学講座

² 医療法人秋山会両毛病院

³ 青山学院大学学生相談センター

(平成 28 年 2 月 13 日 受付)

RELATIONSHIP BETWEEN ATTENTION AND PSYCHOPATHOLOGY IN AUTISM SPECTRUM DISORDER

Shinji OKINO¹, Kazuya ONO¹, Koji NAKAMURA², Mari KANDA³,
Fumitoshi KODAKA¹, and Kazuhiko NAKAYAMA¹

¹Department of Psychiatry, The Jikei University School of Medicine

²Ryomo Hospital, Akiyamakai Medical Corporation

³Student Counseling Center, Aoyama Gakuin University

Objective: Patients with autism spectrum disorder (ASD) without intellectual disability (ID) often have various psychiatric symptoms, including pseudopsychosis, which resembles symptoms in patients with psychotic disorders, such as schizophrenia. Previous studies suggest that such features in ASD can be derived from specific attentional deficits. In the present study, we compared the dysfunction of attention between patients with ASD without ID and patients with schizophrenia. Furthermore, we investigated the relationship between attentional deficit and psychopathology in patients with ASD without ID.

Methods: The participants of this study were 25 patients with ASD without ID (mean age \pm S.D., 33.0 \pm 9.5 years), 25 patients with schizophrenia (mean age, 31.9 \pm 9.0 years), and 25 healthy control subjects (mean age, 32.2 \pm 8.0 years). To assess the general profile of attention and specific psychiatric symptoms, we performed the Clinical Assessment for Attention and the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Results: The total score of the BPRS in patients with ASD without ID was lower than that in patients with schizophrenia. The pattern of subitems of the BPRS in patients with ASD without ID was characterized by the high score for anxiety/depression and the low score for hostility. In both groups of patients, poor performance was observed in the Visual Cancellation Task “3”/“Ka” and the Symbol Digit Modalities Test in the Clinical Assessment for Attention. The Visual Cancellation Task assessed selective attention, and the Symbol Digit Modalities Test assessed switching/divided attention. In patients with ASD without ID Pearson’s correlation analysis revealed a significant correlation between the “Lack of energy” item in the BPRS and deficits in selective, switching, and divided attention. No significant correlation was found in patients with schizophrenia.

Conclusion: Our results suggest that, in contrast to patients with schizophrenia, patients with ASD without ID have an aspect of psychopathology that can be derived from the specific attentional dysfunction.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2016;131:121-130)

Key words; attentional function, ASD without Intellectual Disability, schizophrenia, Clinical Assessment for Attention, Brief Psychiatric Rating Scale

I. 緒 言

近年、精神科臨床において、成人の自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorder: 以下ASD) 患者の受診機会が増加している¹⁾。ASDとは、DSM-IVにおいて「広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorders: PDD)」として記載されていた、①対人相互関係の障害 (社会性の障害)、②言語およびコミュニケーションの障害、③限定した常同的な興味、行動および活動によって特徴づけられる自閉症および近縁障害 (アスペルガー障害など) を指し、DSM-IVの改訂版であるDSM-5において、それぞれ独立した障害ではなく連続性を持つスペクトラムとされた概念である。

こうしたASD特有の症状は、幼児期、学童期に見いだされ診断を受けることが多いが、症状が軽微な一群も存在し、学童期までは周囲から「おとなしい子」、「少し変わった子」とみなされ、対人関係が複雑化する思春期以降になってはじめて診断されることも多くなっている。そこで我々は、知的障害の無い広汎な自閉症群を、「知的障害のない自閉スペクトラム症」(ASD without Intellectual Disability: 以下ASD without ID) として提案している²⁾。

ASD without ID患者は、学童期などにその共感性の乏しさや社会性の障害に対する周囲の無理解からいじめや迫害を受けやすい。一部のASD without ID患者では、こうした体験がフラッシュバック様のパニック症状を起こしたり、挫折体験として自己評価を低下させ、時として幻覚妄想などの精神病様症状や社会的ひきこもりなど統合失調症と表面的に類似した病像を呈する³⁾⁻⁵⁾。

しかし、統合失調症のような「自我障害」に起因する精神症状、すなわち妄想知覚や周囲世界の変容感から発展した幻覚妄想の形成などは認められない⁶⁾。ASDの精神病様症状は、あくまで他者の意図が理解できないまま行動し周囲との軋轢を繰り返す中で、「邪魔されている」等と被害妄想的となるといった反応性の症状としての側面が強い。そのため、ASDの幻覚・妄想は、断片的、一過性であり、状況依存的で体系化することはない⁷⁾。また、ASDの社会的ひきこもりを呈しやす

い点や表情の乏しさ、興味関心の幅の狭さ、活動が限定され反復的である点などは、統合失調症の陰性症状と類似してみえるが、感情の平板化、思考の貧困、意欲の欠如といったエネルギーポテンシャルの低下は必ずしも認めず、質的な差が存在する⁸⁾。したがって、ASD with IDと統合失調症の臨床症状は表面的には類似していても、その基盤にある精神病理構造の差異により質的な差がある可能性が認められる。すなわち、統合失調症が「自我障害」に起因して精神病症状を呈する一方で、ASD without IDでは発達過程で発現した認知機能障害を基盤とし、環境要因により出現する二次的精神病様症状を呈する可能性が高い。

さて、ASDの精神症状の一部は注意機能の障害で説明され得ることが、従来より指摘されている。実際の臨床場面では、ASD患者は1つのことに没頭すると注意の切り替えができなかったり、作業の同時処理が苦手で混乱しやすく不適応を起こすなど、注意機能の問題が症状形成に影響しているように見える。先行研究では、ASD児では対人的相互交流の基盤として考えられている「共同注意」にかかわる行動が認められない場合が多いという報告⁹⁾や、ASD without IDの成人では「注意の転換 (attentional set-shifting)」の障害を認め、これらがASDにおける「限局した興味/反復行動」と関与していることが示唆されたという報告がある¹⁰⁾¹¹⁾。また、杉山らは「高機能広汎性発達障害の精神病理学的特徴の中心は、対人的な選択的注意が機能しないこと、一度に処理できる情報が非常に限られていることの二点である」と指摘している¹²⁾。これらは、ASD患者において注意機能の障害が密接に症状形成と関連している可能性を示唆する。

一方、統合失調症における一部の精神症状は認知機能障害と相互に独立した関係にある可能性がある。たとえば、統合失調症の記憶力障害や注意機能障害は、患者が幻覚妄想状態にあるときとそうでない時とで大きな差はなかった¹³⁾¹⁴⁾。また興味深いことに、統合失調症の認知機能障害の程度は、意欲や自発性の低下を主徴とした陰性症状の重症度と相関関係にあるが¹⁵⁾¹⁶⁾、因果関係はなかった¹⁷⁾。これは統合失調症の認知機能障害と精神症状は密接な関係にあるものの、認知機能障害

は精神症状出現への寄与は少ないことを示唆している。

しかしながら ASD without ID および統合失調症の症状形成に至る精神病理構造の差異に関して、注意機能障害の側面から検討した研究は少ない。

そこで我々は、ASD without ID、統合失調症患者および健常者に対して、標準化された神経心理学的検査である標準注意機能検査 (clinical assessment for attention: CAT) を施行し、注意機能プロフィールの障害特性について3群間で比較検討した。さらに、注意機能と精神症状との関連性について検討するため、簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS) を用いて精神症状と注意機能との相関について検討した。

II. 対象と方法

1. 対象

平成24年5月～平成26年4月に東京慈恵会医科大学附属病院精神神経科外来を受診した12歳以上で、精神症状が安定化してから施行した知能検査 (WAIS-R) において全知能指数 (Full IQ) が70以上のもののうち、米国精神医学会精神疾患の診断・統計マニュアル (DSM-IV-TR) において広汎性発達障害と診断された思春期以降の「知的障害のない自閉スペクトラム症 (ASD without ID)」患者25名 (ASD without ID群, 平均 ± 標準偏差: 33.0 ± 9.5歳), 統合失調症患者25名 (統合失調症群, 平均 ± 標準偏差: 31.9 ± 9.0歳) および健常被験者25名 (平均 ± 標準偏差: 32.2 ± 8.0歳) が本研究に参加した。参加者からは文書によるインフォームドコンセントを得た。本研究は、「臨床研究の倫理指針」を遵守し、東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認を得て実施された (受付番号: 23-249 (6710))。

対象の選定は以下の様な手順で行われた。ASD without ID患者に関しては、本研究へ登録したDSM-IV-TRによる広汎性発達障害患者36名に対し、DSM-IV-TRによりそれぞれ併存する精神疾患のないことを確認した。続いてWAIS-Rによる知能検査を行い全IQが70以上の者を選定した。36名中、注意欠陥多動性障害の併存が認められた者が4名、同意取得後に知能検査が施行で

きなかった者が6名、知能検査の途中で脱落した者が1名おり、最終的に25名 (69%) を解析対象とした。統合失調症患者に関しては、本研究に登録したDSM-IV-TRによる統合失調症患者39名のうち、すでに登録されたASD without ID患者それぞれに年齢がもっとも近い患者をペアマッチングした25名 (64%) を解析対象とした。結果としてASD without ID患者1名に対して年齢差の範囲が±5歳で収まった。健常者に関しては、院内にて公募を行い、研究参加希望のあった健常者のうち、精神疾患の既往のない者41名を採用した。ASD without ID患者25名それぞれに年齢がもっとも近い被験者をペアマッチングして25名 (61%) を解析対象とした。結果としてASD without ID患者1名に対して年齢差の範囲が±4歳で収まった。

2. 心理および精神尺度

ASD without ID群および統合失調症群において障害されている注意機能ドメインについて比較し、各々の注意機能と精神症状との関連性について比較検討するために、ASD without ID群、統合失調症患者群および健常被験者各群に、つぎに示す注意機能、精神症状に関する心理検査を施行した。

1) 標準注意機能検査 (Clinical Assessment for Attention: CAT)

ASD without ID群、統合失調症群、健常者群に標準注意機能検査 (Clinical Assessment for Attention: CAT) を施行した。CATは日本高次脳機能障害学会により作成された、注意機能を臨床評価するための神経心理学的検査バッテリーであり、年代別に標準化されている¹⁸⁾。CATでは7項目 (下位検査含め9項目) の神経心理検査を用い、注意機能を評価する。

CATにおける注意機能は5項目で評価され、①単純な注意の範囲や強度を評価する「短期記憶」、②必要な対象に注意を向ける機能を評価する「選択性注意」、③1つの対象から他の対象に注意を切り替える機能を評価する「転換性注意」、④複数の課題を順序良く行う機能を評価する「分配性注意」、および⑤注意の強度を一定に保つ機能を評価する「持続性注意」である。「短期記憶」はおもにDigit Span / Tapping Span (前者は検者が

読み上げた数系列を直ちに復唱あるいは逆唱する課題である。後者は検者が9つの正方形を順に指し示すのを見て直ちに同じ順序で指差す課題であり逆の順序でも行う。正答できた数系列の数で評価を行い、それぞれ聴覚および視覚の短期記憶を反映している。順唱に比べ逆唱の難易度が高い。), 「選択性注意」はおもに Visual Cancellation Task (様々な図形の中に含まれた標的である「3」あるいは「か」をできるだけ早くかつ見落としのないように消していく課題。「正答率」と「抹消所要時間」で評価する。視覚の選択性注意を反映している。「3」と「か」は同程度の難易度である。) / Auditory Detection Task (5種類の要素的な音声の中で標的となる1音に対して合図をする検査。「正答率」と「的中率」で評価する。聴覚の選択性注意を反映している。), 「転換性注意」, 「分配性注意」はおもに SDMT (9つの記号と数字の対応表を元に記号に合う数字を記入していく検査。90秒間でどのくらい多く正確に記入できるか「達成率」を測定する。転換性注意と分配性注意を反映している。) / Memory Updating Test (検者が連続的に読み上げる数列のうち下3桁と下4桁を復唱する課題。「正答率」で評価する。転換性注意と分配性注意を反映している。下4桁の方の難易度が高い。) / PASAT (2秒間隔あるいは1秒間隔で連続的に聴覚呈示される前後の数字を順次暗算で足していく課題。「正答率」で評価する。転換性注意と分配性注意を反映している。1秒条件の方の難易度が高い。) / Position Stroop Test (上・中・下の3つの位置に配置された「上」「中」「下」という漢字の位置を口頭で述べる課題。「正答率」で評価する。転換性注意と分配性注意を反映している。), 「持続性注意」はおもに CPT (パソコン画面上に標的刺激が呈示されるとキーをクリックする単純な作業を一定時間行う課題。「平均反応時間」で評価する。持続性注意を反映している。) によってそれぞれ対応している。

なお、各検査は機会(場所)および環境を統制するために、3群とも附属病院精神神経科外来ブース内で施行した。

2) 簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating Scale: BPRS)

簡易精神症状評価尺度 (Brief Psychiatric Rating

Scale, BPRS)¹⁹⁾⁻²¹⁾ は、精神症状の重症度を包括的かつ簡易的に評価するための評価者の半構造化面接による精神評価尺度である。各項目は7段階18項目で評価され、総得点(範囲18-126点)および「不安・抑うつ」, 「欲動性低下」, 「興奮」, 「思考障害」, 「敵意・疑惑」の下位5項目で評価される²²⁾。下位5項目の得点範囲はそれぞれ4-28点, 4-28点, 3-21点, 4-28点, 3-21点である。

BPRSは各主治医(研究代表者, 研究分担者)が、被験者が登録した時点で、附属病院精神神経科外来ブース内で評価した。

3) Global Assessment Functioning (GAF)

Global Assessment FunctioningはDSM-IV-TR(米国精神医学会精神疾患の診断・統計マニュアル)に採用されている、評価者面接による精神機能の全体的評定尺度である²³⁾。1から100点の範囲で採点し、精神症状の重症度および社会/職業上の機能レベルの2分野から評価する。2分野のうち低い点数を採用し最終的なGAFスコアとする。おおまかな目安として71以上が健常者の精神機能水準、61-70が軽度の精神機能の障害、51-60が中等度の精神機能の障害、50以下が重度の精神機能の障害である。

3. 統計解析

統計解析は、R statistical computing environment 3.21 (R Development Core Team) およびPrism 5.0 software (Graphpad Software Inc., USA) を用いて行った。

ASD without ID群、統合失調症群、健常者群の性別、年齢、BPRSスコアおよびGAFスコアについて次の解析を行った。性別に関してはMcNemar検定を行った。有意水準はBonferroniの補正を用い、1.7%とした。年齢に関しては、それぞれ2群ずつ対応のある t 検定を行い、Bonferroniの補正を用いて有意水準を1.7%とした。BPRSスコアについては、ASD without ID群および統合失調症群間でそれぞれの下位項目で対応のある t 検定を行った。有意水準は、BPRSが5項目存在しているため、Bonferroni法により1%とした。GAFスコアについては、ASD without ID群および統合失調症群間で対応のある t 検定を行った。有意水準は5%とした。

ASD without ID群、統合失調症群で障害された注意機能ドメインを明らかにするために、ASD

without ID群, 統合失調症群, 健常者群におけるCATの下位項目成績それぞれについてBartlett検定を用い等分散性の検定を行った。等分散性が保証された項目に関しては疾患(ASD without ID群, 統合失調症群, 健常者群の3水準)および年齢(10-20歳代, 30歳代, 40歳代の3水準)を要因とした二元配置分散分析を行い, つづいてpost-hoc解析として, Tukey HSD法による多重比較を行った。有意水準は5%とした。Bartlett検定により等分散性が保証されない項目に関してはFriedman検定を行った。つづいてpost-hoc解析として, Steel-Dwass法による多重比較を行った。有意水準は5%とした。

ASD without ID群および統合失調症群に認められた注意機能障害と精神症状との関係を調べるために, ASD without ID群および統合失調症群で障害されたCATの検査成績とBPRSの下位項目間で相関分析を行った。各下位項目それぞれについて1標本Kolmogorov-Smirnov検定を行い, 正規性を検定した。正規性が保証された項目についてはPearsonの相関分析を行い, 保証されない項目についてはSpearmanの相関分析を行った。各下位項目の有意水準は5%としたがBPRSの下位項目は5項目存在しているため, Bonferroni法により有意水準を1%に補正した。記載以外の有意水準は5%とした。

III. 結 果

1. 記述統計

ASD without ID群, 統合失調症群, 健常者群間において性別の比率に有意差を認めず, 年齢についても有意差を認めなかった。また, GAFスコア間に統計的有意差は認めなかった (Table 1)。

1) BPRS

BPRSに関しては, ASD without ID群が統合失調症群と比較して低い総得点/下位項目得点を呈し, 「不安/抑うつ」が突出して高く, 「敵意/疑惑」が低いプロフィールとなった (Table 1)。BPRSの総得点はASD without ID群および統合失調症群ではそれぞれ28.5 ± 6.2 (平均 ± 標準偏差) 点, 36.3 ± 12.4点であり, ASD without ID群がやや低かった ($p < 0.05$)。下位項目の比較では, 両群とも「不安/抑うつ」の項目が最も高く類似しており, ASD without ID群の下位項目中最も高かったが, 両群に有意差はなかった ($p = 0.11$)。「欲動性低下」, 「興奮」および「敵意/疑惑」の項目も両群に有意差は認めなかった ($p = 0.04$; $p = 0.08$; $p = 0.01$)。一方, 「思考障害」の項目は統合失調症群の方がやや突出した傾向にあった ($p < 0.01$)。

2. ASD without ID患者, 統合失調症患者および健常者における注意機能の比較

CATの検査項目中の2項目について, ASD

Table 1. Comparison of demography in ASD without ID group, schizophrenia group, and healthy control group.

	ASD without ID	schizophrenia	Healthy Controls	<i>p</i> -value †
N	25	25	25	
(%Male)	(96.0)	(36.0)	(60.0)	<i>n.s</i>
age	33.0 ± 9.5	31.9 ± 9.0	32.2 ± 8.0	<i>n.s</i>
Total	28.5 ± 6.2	36.3 ± 12.4	N/A	$p < 0.05$
BPRS				
Anxiety/Depression	7.8 ± 1.86	9.0 ± 3.19	N/A	<i>n.s</i>
Lack of energy	5.9 ± 2.34	7.6 ± 2.66	N/A	<i>n.s</i>
Activation	5.3 ± 1.60	6.4 ± 2.40	N/A	<i>n.s</i>
Thought Disturbance	5.5 ± 1.58	8.0 ± 3.32	N/A	$p < 0.01$
Hostility/Suspiciousness	3.8 ± 1.35	5.4 ± 2.45	N/A	<i>n.s</i>
GAF score	64.4 ± 13.4	64.4 ± 10.5	N/A	<i>n.s</i>

No significant difference was found in age, gender ratio and scores of Global Assessment of Function (GAF). A total score in Brief Psychiatric Rating Scale in ASD without ID group was significantly lower than that in schizophrenia group. For each score of sub-items of BPRS in ASD without ID group, the score in Anxiety/Depression item was high and Hostility/Suspiciousness item was low. Significant difference was found in the score of Thought Disturbance between ASD without ID and schizophrenia group.

† Paired-*t* test was performed for age. Statistical significance was set at $p < 0.017$ according to Bonferroni correction. McNemar's chi-square test for gender ratio. Statistical significance was set at $p < 0.017$ according to Bonferroni correction. Paired *t*-test was performed for the total and the sub-item scores in BPRS. Statistical significance was set at $p < 0.05$ for the total score of BPRS and $p < 0.01$ for sub-items score of BPRS.

ASD without ID: Autism Spectrum Disorder without Intellectual Disability, IQ: Intelligence Quotient, BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, GAF: Global Assessment Functioning.

without ID群と統合失調症群の成績は健常者群に比べ統計的に有意な低下が認められた (Table 2). 低下の認められた Visual Cancellation Taskは「選択性注意」, SDMTは「転換性注意」, 「分配性注意」を反映している.

1) Visual Cancellation Task

「選択性注意」を反映する Visual Cancellation Taskでは, 「3」の抹消所要時間はASD without ID群,

統合失調症群, 健常者群において, それぞれ82.1 ± 19.4秒, 83.2 ± 17.8秒, 68.8 ± 12.3秒であり, 健常者と比較して両群の成績は有意に低下していたが, 両群間に有意差はなかった ($F = 5.72$; $p < 0.01$). 「か」の抹消所要時間は, それぞれ100.6 ± 23.3秒, 97.2 ± 19.2秒, 83.4 ± 14.4秒であり「3」の抹消所要時間と同様にASD without ID群, 統合失調症群間の有意差はなかった ($F = 5.51$; $p < 0.01$).

Table 2. Comparison of profile of Clinical Assessment for Attention (CAT) in ASD without ID group, schizophrenia group, and healthy control group.

CAT (subtest)		ASD with ID	schizophrenia	Healthy Controls	variance		significant difference †
		(mean ± SD)	(mean ± SD)	(mean ± SD)	F-value <i>Chi-square</i>	p-value	Tukey HSD test <i>Steel-Dwass' test</i>
Digit Span	Forward	6.8 ± 1.25	7.0 ± 1.17	7.0 ± 0.89	0.10	0.91	<i>n.s</i>
	Backward	5.6 ± 1.80	5.2 ± 1.41	5.5 ± 1.42	0.35	0.71	<i>n.s</i>
Tapping Span	Forward	6.1 ± 1.26	6.8 ± 0.87	7.0 ± 1.21	4.84	0.01	<i>n.s</i>
	Backward	6.4 ± 1.36	6.2 ± 1.59	6.8 ± 1.42	0.75	0.47	<i>n.s</i>
Visual Cancellation	3 : % correct answer	99.2 ± 1.0	99.5 ± 1.3	99.4 ± 1.3	0.47	0.63	<i>n.s</i>
	3 : completion time (s)	82.1 ± 19.4	83.2 ± 17.8	68.8 ± 12.3	5.72	< 0.01	S-HC, A-HC
	Ka : % correct answer	96.9 ± 3.4	98.4 ± 2.5	98.2 ± 2.3	2.76	0.07	<i>n.s</i>
	Ka : completion time (s)	100.6 ± 23.3	97.2 ± 19.2	83.4 ± 14.4	5.51	< 0.01	S-HC, A-HC
Auditory Detection	% correct answer	95.9 ± 6.4	95.5 ± 7.5	98.9 ± 1.6	4.75	0.09	<i>n.s</i>
	% accuracy	94.9 ± 12.1	96.0 ± 8.7	96.4 ± 12.0	0.13	0.88	<i>n.s</i>
SDMT	% achievement rate	57.5 ± 12.5	58.7 ± 11.9	67.1 ± 9.2	5.35	< 0.01	S-HC, A-HC
Memory Updating	"3 digits" : % correct answer	92.8 ± 10.2	88.5 ± 10.6	91.8 ± 8.8	1.26	0.29	<i>n.s</i>
	"4 digits" : % correct answer	79.3 ± 15.5	75.5 ± 15.9	75.3 ± 14.5	0.54	0.59	<i>n.s</i>
	"2 sec" : % correct answer	75.4 ± 24.5	76.6 ± 22.1	86.1 ± 12.0	1.52	0.47	<i>n.s</i>
PASAT	"1 sec" : % correct answer	52.2 ± 20.4	46.3 ± 16.2	57.1 ± 15.8	2.41	0.10	<i>n.s</i>
	% correct answer						
Position Stroop	% correct answer	97.9 ± 1.3	98.3 ± 1.1	98.6 ± 1.1	1.97	0.15	<i>n.s</i>
CPT	SRT : reaction time (msec)	301.9 ± 38.1	317.3 ± 68.3	293.2 ± 43.1	1.52	0.47	<i>n.s</i>
	X : reaction time (msec)	457.6 ± 51.5	464.9 ± 58.4	445.5 ± 54.7	0.82	0.45	<i>n.s</i>
	AX : reaction time (msec)	435.4 ± 64.1	454.4 ± 82.6	424.8 ± 71.9	1.15	0.32	<i>n.s</i>

Pattern of attention deficit in ASD without ID group was similar with that in schizophrenia group. The pattern was characterized by poor performance of Visual Cancellation Task and Symbol Digit Modalities Test (SDMT).

† Two-way analysis of variance with post-hoc analysis Tukey's HSD test was performed for CAT in which the sub-items was described in regular font, while Friedman's test with post-hoc Steel-Dwass' test for CAT in which the sub-items was described in *italic* font. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

ASD with ID: ASD without Intellectual Disability, CAT: Clinical Assessment for Attention, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, CPT: Continuous Performance Test.

2) SDMT

「転換性注意」, 「分配性注意」を反映するSDMTの達成率はASD without ID群, 統合失調症群, 健常者群において, それぞれ $57.5 \pm 12.5\%$, $58.7 \pm 11.9\%$, $67.1 \pm 9.2\%$ であり, 健常者と比較して両群の成績は有意に低下していたが, 両群間に有意差はなかった ($F = 5.35; p < 0.01$).

3. ASD without ID患者と統合失調症における注意機能と精神症状との関係

1 標本Kolmogorov-Smirnov検定により, Visual Cancellation Taskの「3」, 「か」の抹消所要時間およびSDMTの達成率で正規性が確認されたため, Pearsonの相関分析を採用した. ASD without ID群にのみ, 注意機能成績の一部とBPRSの「欲動性低下」および「思考障害」の項目間に有意な負の相関が認められた. 「選択性注意」を反映するVisual Cancellation Taskの「か」の抹消所要時間とBPRSの「欲動性低下」の項目間に有意な正の相関が ($r = 0.59; p < 0.01$) 認められたが, 統合失調症群では有意な相関はなかった ($r = 0.23; p = 0.28$, Fig. 1).

「転換性注意」および「分配性注意」を反映するSDMTの達成率とBPRSの「欲動性低下/思考障害」の項目の間には有意な負の相関がそれぞれ認められた ($r = 0.51; p < 0.01$, $r = 0.53; p < 0.01$) が, 統合失調症群では有意な相関はなかった ($r = 0.34; p = 0.10$, $r = 0.28; p = 0.18$, Fig. 2).

IV. 考 察

本研究では, ASD without IDおよび統合失調症患者に対して標準化された神経心理学的検査であるCATを施行し, 注意機能障害の特性について比較検討した. さらに, ASD without IDと統合失調症における注意機能障害の特性と精神症状との関連性について検討した.

1. ASD without ID, 統合失調症患者および健常者における注意機能の比較

1) Visual Cancellation Task

「選択性注意」を反映するVisual Cancellation Taskの抹消所要時間が, ASD without ID群と統合失調症群では健常者群と比較して延長していたが, 両群間に有意差はなかった. これは健常者と比較して, ASD without ID患者と統合失調症患者では, 必要な対象に随意的に注意を向ける機能が障害されていることを示唆している.

Allenらの自閉症患者に関する注意機能の系統的レビューでは, 「選択性注意」の障害が示唆されている. 自閉症児は過剰選択的 (over selective) な注意を示す一方, しばしば健常者よりも転導性が大きいといった「異常に狭い」あるいは「異常に広い」注意の焦点化を持つ可能性を指摘している²⁴⁾. 本研究におけるASD without IDにおけるVisual Cancellation Taskの抹消所要時間の延長は, こうした注意のスムーズな焦点化の障害に起因した可能性がある.

一方, 統合失調症患者でも「選択的注意」は視

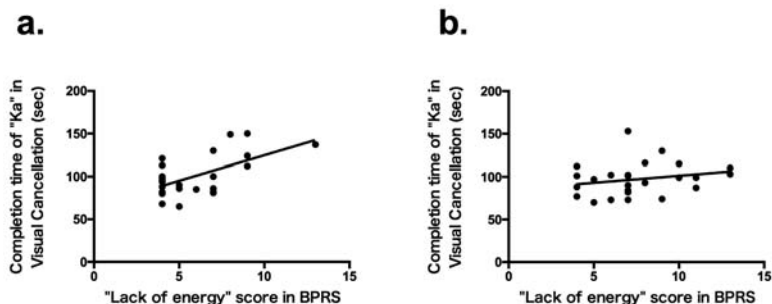


Fig.1. Relationship between completion time of "Ka" in Visual Cancellation Task and Lack-of-Energy score in BPRS between ASD without ID and schizophrenia group

a. Completion time of "Ka" in Visual Cancellation Task showed significant positive correlation with Lack-of-energy score in BPRS in ASD without ID group.

b. Completion time of "Ka" in Visual Cancellation Task showed no significant correlation with Lack-of-energy score in BPRS in schizophrenia group.

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, ASD with ID: Autism Spectrum Disorder without Intellectual Disability

覚・聴覚いずれの入力でも障害されうる。Chen Xらは妄想型統合失調症患者81例と健常対照群81例を対象に、視覚的な「選択性注意」を評価するColor Word Test (CWT)を施行したところ、統合失調症患者群では有意に成績が低下した²⁵⁾。また、Mathalon DHらは、統合失調症患者15名と年齢性別をマッチした健常対照群16名に対して選択性注意課題(cross-modal selective attention task)を施行した結果、統合失調症患者では時間経過とともに聴覚的な「選択性注意」の維持が困難となることが示唆されたと報告している²⁶⁾。

2) SDMT

「転換性注意」, 「分配性注意」を反映するSDMTの達成率は, ASD without ID群と統合失調症群では健常者群に比べ有意に低下していたが, ASD with ID群と統合失調症群の間に統計的有意差はなかった。これは健常者と比較して, ASD without ID患者と統合失調症患者では1つの対象から他の対象に注意を切り替える機能や複数の課題を順序よく実行する機能が障害されていること

を示唆している。SDMTにはワーキングメモリの「中央実行系」の機能が反映されると考えられている¹⁸⁾。

Baddeley & Hitch (1974)は3つのコンポーネントで構成されたワーキングメモリモデルを提唱している。「音韻ループ」は、音韻形態の情報の維持と貯蔵を行う。「視空間スケッチパッド」は、視空間情報の維持と貯蔵を行う。「音韻ループ」と「視空間スケッチパッド」は「従属システム」と呼ばれ、「中央実行系」はそれらの制御を担当すると考えられている²⁷⁾。Nakahachiらは、ASDと健常者を対象に、ワーキングメモリを反映するdigit span, digit symbol課題およびAdvanced Trail Making Test (ATMT)を施行したところ、ASD群ではdigit symbol課題のみが健常者と比較して有意に低い成績であった²⁸⁾。Digit symbol課題はSDMTに類似している。本研究でもASD without ID群は健常者群と比較してSDMTの成績のみが低下しておりdigit spanでは差が認められなかった。これは、「従属システム」の一部を反映する

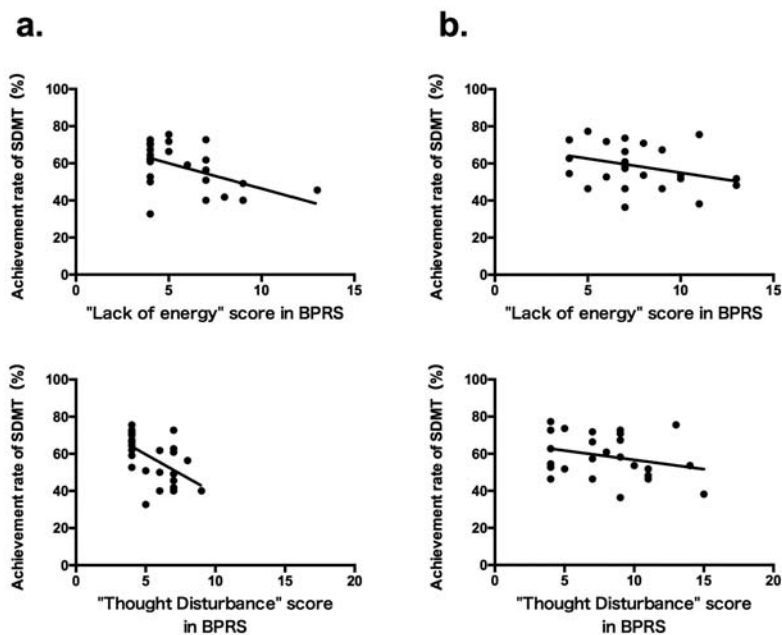


Fig.2. Relationship between achievement rate of SDMT and sub-scores in BPRS between ASD without ID and schizophrenia group
 a. Achievement rate of SDMT showed significant negative correlation with Lack-of-Energy (upper panel) / Thought Disturbance (lower panel) scores in BPRS in ASD without ID group.
 b. Achievement rate of SDMT showed no significant correlation with Lack-of-Energy (upper panel) / Thought Disturbance (lower panel) scores in BPRS in schizophrenia group.
 BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, ASD with ID: Autism Spectrum Disorder without Intellectual Disability, SDMT: Symbol Digit Modalities Test.

digit spanと「中央実行系」の要素が強いSDMT間で乖離が起きた可能性がある。以上より、ASD without ID群および統合失調症群いずれも「中央実行系」の障害が強いことが示唆される。

2. ASD without IDと統合失調症における注意機能と精神症状との関係

ASD without ID群にのみ、注意機能成績の一部とBPRSの「欲動性低下」および「思考障害」の項目間に有意な負の相関が認められた。「選択性注意」を反映するVisual Cancellation Taskの抹消所要時間と「欲動性低下」の間に有意な正の相関が、「転換性注意」、「分配性注意」を反映するSDMTの達成率と「欲動性低下／思考障害」の間には有意な負の相関がそれぞれ認められた。これは、ASD without ID患者では、特定の注意障害と精神症状との関係が密接であることを示唆している。

一方、統合失調症群ではASD without ID群と類似した注意機能プロフィールであったにもかかわらず精神症状との相関がみられなかった。このことは統合失調症にとって注意機能障害が直接的に症状形成に関連しているわけではないことを示唆する。したがって、統合失調症の精神症状は、特定の認知機能障害のみならず、幅広い障害に基づく可能性がある。さらに、Braletらの報告では、統合失調症患者における認知機能課題の成績低下は、陽性症状、陰性症状そして意欲のいずれとも関連していないことが示唆されている²⁹⁾。

以上の結果から、ASD without IDおよび統合失調症の注意機能プロフィールは類似性を認めたが、注意機能の特性と臨床症状の形成に至る過程には精神病理的な差がある可能性が示唆された。ASD without ID患者では、従来その基本症状である、社会性およびコミュニケーションの障害およびこだわりに対して、環境調整や認知行動療法を初めとした精神療法が行われてきた。しかし、本研究の結果、統合失調症と類似する症状を呈するASD without ID患者では、その注意機能特性に配慮した、構造化された環境設定および注意機能訓練を行うことにより、二次的に発生する精神症状が改善する可能性が考えられた。

3. 本研究の限界

本研究の限界として、ASD without ID群、統合

失調症群および健常者は、東京慈恵会医科大学附属病院内の限られた期間で募集され、長時間の神経心理検査が可能な限定された被験者であり、inclusion criteriaを満たす連続患者に対して研究への同意を求めたのではなく恣意的に選択しているため、対象の代表性にバイアスが存在する可能性がある。また、健常者群は院内の公募により登録したが、結果として半数以上に病院職員や医療従事者が含まれており、選択バイアスが存在する可能性がある。検査環境については、CATを施行した附属病院内精神神経科の外来ブースは完全な防音環境ではないため、注意機能の検査結果に影響を与える可能性がある。また、検査施行者は被験者がどの群であるかをマスクされておらず、測定バイアスが生じる可能性がある。ASD without ID群と統合失調症患者の服薬量が異なり、認知機能に影響した可能性がある。また、統合失調症の精神症状は認知機能障害に影響を与えないとする報告もあるものの²⁹⁾、統合失調症患者群のBPRSスコアがASD without ID群に比べ高かったことから、統合失調症群の認知機能成績に影響した可能性は否定できない。

V. 結 語

我々は、ASD without IDおよび統合失調症患者に対して標準化された神経心理学的検査であるCATを施行し、注意機能プロフィールの障害特性について比較検討した。さらに、注意機能と精神症状との関連性について検討するため、BPRSを用いて精神症状と注意機能との相関について検討した。ASD without ID患者と統合失調症患者は類似した注意機能障害プロフィールを有していたが、ASD without ID患者の注意機能障害は「欲動性低下」などの精神症状と相関が認められ、統合失調症では相関がみられなかった。ASD患者では認知機能障害の二次的障害としての精神症状が考えられた。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 神尾陽子. 精神科医療で出会う自閉症スペクトラム障害のあるおとなたち. 神尾陽子 編. 成人期の自閉症スペクトラム診療実践マニュアル. 東京: 医学書院; 2012. p.2-14.
- 2) 小野和哉, 沖野慎治, 中村晃士, 中山和彦. 思春期以降の知的障害のない自閉スペクトラム症 (ASD without Intellectual Disability) の人たちに対する日記療法的接近—日記療法併用症例の経過検討から. 精神療法. 2014; 40: 869-80.
- 3) 杉山登志郎. Asperger症候群と高機能広汎性発達障害. 精神医. 2002; 44: 368-79.
- 4) 安藤久美子, 野田隆政. 統合失調症様症状を示す自閉症スペクトラムの成人例. 精神科治療. 2012; 27: 579-84.
- 5) 山下洋. 自閉症スペクトラム障害と統合失調症—その連続性と非連続性について—. 児童青年精医と近接領域. 2012; 53: 487-96.
- 6) 杉山登志郎. 高機能広汎性発達障害の精神病理. 精神科治療. 2008; 23: 183-90.
- 7) 広沢郁子, 広沢正孝, 市川宏伸. 小児統合失調症とアスペルガー症候群. 精神科治療. 2008; 23: 155-63.
- 8) 阿部隆明. 広汎性発達障害と統合失調症. 小児の精と神. 2008; 48: 15-22.
- 9) Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, Roberts W, Brian J, Szatmari P. Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci*. 2005; 23: 143-52.
- 10) Lopez BR, Lincoln AJ, Ozonoff S, Lai Z. Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of Autistic Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2005; 35: 445-60.
- 11) 石飛信, 荻野和雄, 小坂浩隆, 神尾陽子. ASDと注意機能. 精神. 2014; 24: 178-81.
- 12) 杉山登志郎. 21世紀の自閉症教育の課題: 異文化としての自閉症との共生. 自閉症スペクトラム研. 2002; 1: 1-8.
- 13) Harvey PD, Docherty NM, Serper MR, Rasmussen M. Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month followup study. *Schizophr Bull*. 1990; 16: 147-56.
- 14) Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME. Attentional vulnerability indicators, thought disorder, and negative symptoms. *Schizophr Bull*. 1986; 12: 408-26.
- 15) Addington J, Addington D, Maticka-Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1991; 5: 123-34.
- 16) Addington J. Cognitive functioning and negative symptoms in schizophrenia. In: Sharma T, Harvey PD, editors. *Cognition in schizophrenia*. Oxford: Oxford University Press; 2000. p.193-209.
- 17) Harvey PD, Lombardi J, Leibman M, White L, Parrella M, Powchik P, et al. Cognitive impairment and negative symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients: a follow-up study. *Schizophr Res*. 1996; 22: 223-31.
- 18) 日本高次脳機能障害学会 Brain Function Test委員会. CAT/CAS 標準注意検査法・標準意欲評価法. 東京: 新興医学出版社; 2006. p.19-20.
- 19) Overall JE, DR G. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*. 1962; 10: 799-812.
- 20) Overall JE, DR G. The brief psychiatric rating scale(BPRS): Recent developments in ascertainment and scaling. *Psychopharmacol Bull*. 1988; 24: 97-9.
- 21) 宮田量治, 藤井康男, 中 稲, 稲田俊也, 八木剛平. Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) 日本語版の信頼性の検討. 臨床価. 1995; 23: 357-67.
- 22) Guy WG. BPRS brief psychiatric rating scale. In: Guy W, editor. *ECDEU Assessment manual for psychopharmacology*. Rockville: National Institute of Mental Health; 1976. p.157-65.
- 23) American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000. p.40-4.
- 24) Allen G, Courchesne E. Attention function and dysfunction in autism. *Front Biosci*. 2001; 6: D105-19.
- 25) Chen X, Zhang ZH, Song Y, Yuan W, Liu ZX, Tang MQ. A paired case-control comparison of ziprasidone on visual sustained attention and visual selective attention in patients with paranoid schizophrenia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 2952-6..
- 26) Mathalon DH, Heinks T, Ford JM. Selective attention in schizophrenia: sparing and loss of executive control. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 872-81.
- 27) Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. In: Bower GA, editor. *Recent advances in learning and motivation*. vol. 8. New York: Academic Press; 1974. p.47-90.
- 28) Nakahachi T, Iwase M, Takahashi H, Honaga E, Sekiyama R, Ukai S, et al. Discrepancy of performance among working memory-related tasks in autism spectrum disorders was caused by task characteristics, apart from working memory, which could interfere with task execution. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 60: 312-8.
- 29) Bralet MC, Navarre M, Eskenazi AM, Lucas-Ross M, Falissard B. Interest of a new instrument to assess cognition in schizophrenia: The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) (French). *Encephale*. 2008; 34: 557-62.