

RDoC の生物学的特性に基づくクラスタリングを自由行動から再現する

板橋貴史¹⁾, 藤野純也¹⁾, 橋本龍一郎^{1,2)}, 立花良之³⁾, 佐藤 拓¹⁾, 太田晴久¹⁾,
中村元昭¹⁾, 加藤進昌¹⁾, Simon B. Eickoff^{4,5)}, Samuele Cortese^{6,7)}, 青木悠太^{1,3)*}

- 1) 昭和大学発達障害医療研究所
- 2) 首都大学東京 人文社会学部 人間社会学科 言語科学教室
- 3) 国立成育医療研究センター こころの診療部
- 4) Institute of Neuroscience and Medicine, Brain & Behaviour (INM-7), Research Centre Jülich, Jülich, Germany
- 5) Institute of Systems Neuroscience, Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 6) New York University Child Study Center, New York, NY, USA
- 7) Center for Innovation in Mental Health, Academic Unit of Psychology, University of Southampton, UK

【研究の背景】

自閉スペクトラム症 (ASD) は、社会コミュニケーションの質的障害と反復的常同的行動を特徴とする発達障害である。ASD の有病率は 1%程度と報告されているが、診断が満たされない者にも ASD 的特徴を認めることが知られている¹⁾。一方、注意欠如多動症 (ADHD) も発達障害であり、年齢にそぐわない注意力・オーガナイズ力や衝動性を特徴とする。ADHD の有病率は 5%程度と報告されているが、ASD 同様に診断基準を完全には満たさない者にも ADHD 的特性は見られる²⁾。このような診断の境界をまたいで症状が認められる現象は、ASD あるいは ADHD と定型発達 (NTC) の間だけではなく、ASD と ADHD の間でも見られる^{3,4)}。つまり、ASD と診断された人でも ADHD の診断や症状を認めることはあり、その逆もまたしばしば見られる。このように ASD と ADHD と NTC の診断の境界は曖昧になっている。このような臨床でみられる診断の境界の曖昧さは研究でも報告されている。例えば、疫学研究では、ASD 当事者の家族は ASD だけではなく ADHD のリスクも高く、その逆も認められており、遺伝的負因が共通することを示唆している⁵⁾。症状面でも、ASD と ADHD それぞれのコア症状だけではなく、感覚や運動症状といった周辺症状も ASD と ADHD で共通して見られる^{6,7)}。このような生物学的および症状の重複は、診断内の異種性と診断間比較の結果の不一致に寄与していると考えられる。このため、ASD と ADHD という診断の枠を超えて、生物学的同一性の高い集団 (サブタイプ) を同定することは、臨床・研究上のニーズである。この概念は研究領域基準 (RDoC: research domain criteria) と呼ばれている⁸⁾。

【目 的】

ASD と ADHD はいずれも脳の非定型性が報告され、その非定型性にも重複があるとされる⁹⁾。ASD と ADHD で認められる非定型性は機能・代謝・構造と多岐に及ぶが、本研究では構造画像を用いて ASD と ADHD の当事者を診断の枠を超えてサブタイピングすることを目的にしている。

【方 法】

被験者: 148 名の発達障害当事者 (主診断は 99 名が ASD、49 名が ADHD) および 105 名の NTC の MRI データを解析対象とした。なお 13 名は二重診断 (ASD+ADHD) であった。MRI は 3.0T の MRI スキャナーで撮像した (Verio Siemens)。

症状: Autism Spectrum Quotient (AQ) と Conners' Adult ADHD Rating Scale (CAARS) を取得した。

MRI 取得: T1 画像取得。

前処理: 構造 MRI は FreeSurfer を用いて処理し、皮質厚 (CT) と皮質面積 (SA) を解析対象とした。それぞれのパラメータに関して、Shaefer's 400 cortical atlas (機能的アトラス) と Destrieux's cortical atlas (構造的アトラス) を用いて関心領域内の平均の CT と SA を取得した。

解析:サブタイピング:サブタイピングには Heterogeneity through Discriminative Analysis (HYDRA)と呼ばれる半教師学習を用いた。HYDRA ではクラスタリングと弁別を同時に行う。

サブタイプ数の決定:HYDRA でのサブタイプの数、10 回の交差検証を行なって adjusted rand index (ARI)を計算して判断した。ARI の数値が有意であったかは 5000 回のパーミュテーションを行なって判断した。

CT 及び SA の群間差:HYDRA で同定されたサブタイプ間の CT 及び SA の差、及び NTC と各サブタイプの差を検討した。

サブタイプ間のメンバーの一致性:CT および SA に関して四つの HYDRA を行った。それぞれの HYDRA でのサブタイプのメンバーの一致を dice coefficient を計算し評価した。

CT 及び SA の診断間比較:HYDRA に加えて、従来の診断間比較である ASD vs. ADHD vs. NTC も実施した。

【結 果】

サブタイプの結果

HYDRA の結果、サブタイプ数は CT でも SA でも 2 つと同定された (ARI=0.85, p=0.001) (図 1)。

サブタイプ間の臨床診断・指標の比較

CT の HYDRA では、49 名の ASD 当事者と 25 名の ADHD 当事者が CT サブタイプ 1 に、CT サブタイプ 2 には 50 名の ASD と 24 名の ADHD が割り振られた。CT サブタイプ 1 と CT サブタイプ 2 では ASD と ADHD の診断の確率、また症状に有意な差はなかった。SA のサブタイプの結果も同様であった。

サブタイプ間の脳画像の比較

CT のサブタイプ 1 は NTC と比較して高 CT 値を全体に認めた。一方で、CT サブタイプ 2 は NTC と比較して低 CT 値を皮質全体に認めた (図 2)。

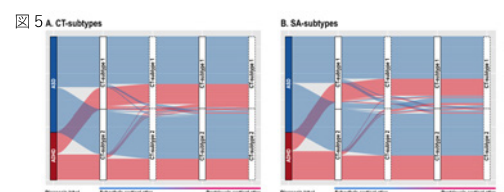
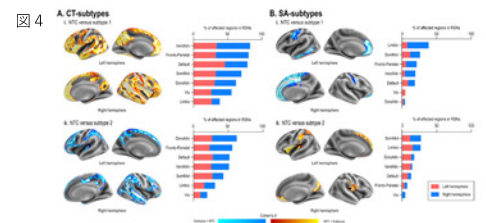
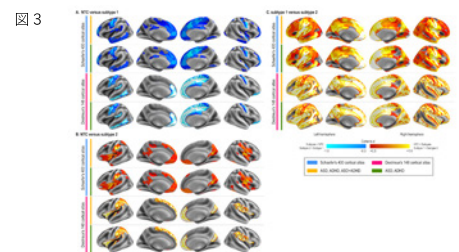
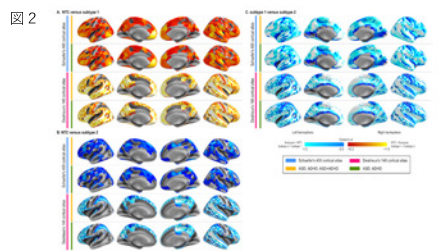
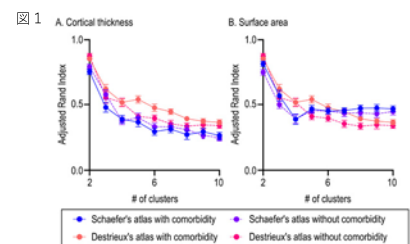
SA のサブタイプは CT とは逆のパターンで、サブタイプ 1 で低 SA 値、サブタイプ 2 で高 SA 値を認めた (図 3)。

今回の研究では二つのアトラス(機能的 vs 構造的)と二重診断の被験者の除外か否かで 4 つのパターンで HYDRA を行なっている。この 4 つの HYDRA の結果と NTC を比較し、各サブタイプが一貫して NTC と差を認めた領域を図 4 に示す。図 2-3 と比較して領域は狭くなり、CT サブタイプ 1 では差がある領域はびまん性であるものの、CT サブタイプ 2 では差がある領域は側頭葉や dACC に限局している。SA サブタイプ 1 では限局はさらにはっきりしており、ACC や両側の運動野に見られる程度である。また SA サブタイプ 2 では OFC や島皮質に差が見られるのみであった。

HYDRA 間でのメンバーの一致性

CT:CT に基づく 4 つの HYDRA の結果、機能的アトラスを用いて二重診断の当事者を含めた場合を基準とすると、機能的アトラスを用いて二重診断の当事者を含めなかった場合の dice coefficient は 0.96 であった。構造的アトラスを用いて二重診断の当事者を含めた場合と含めなかった場合は、dice coefficients はそれぞれ 0.94 と 0.95 であった。

SA:CT 同様に、機能的アトラスを用いて二重診断の当事者を含めた場合を基準とすると、機能的アトラスを用いて二重診断の当事者を含めなかった場合の dice coefficient は 0.99、構造的アトラスを用いて二重診断の当事者を含めた場合は 0.90、二重診断の当事者を除外した場合は 0.88 であった。



【考 察】

ASD あるいは ADHD の当事者を CT あるいは SA の値に基づいて診断に関わらず分類した。各サブタイプのメンバーが ASD と ADHD の診断をもつ確率は CT でも SA でも偶然の値から違いは無かった。したがって、ASD と ADHD の診断の境界は皮質の特徴の同一性が高いサブタイプの境界とは一致しない。一方で、サブタイプの数は CT でも SA でも診断数と同じ 2 であり、メンバーシップの一致性はアトラスや被験者の組込基準に対して強固であった。また、このサブタイプを自由行動の動画から再現したいと考えていた。しかし、実際に自由に行動してもらいその様子を動画に撮ると、ほとんどの被験者が撮像時間中全く動かなかった。そのためサブタイプは、社会性や相互作用、反復的常同的動作といった ASD 的行動特性を反映するのではなく、被験者の服の色や周囲の環境の違いといったノイズを反映してしまった。これは、まさに今回の脳画像のサブタイプングを一般的な k-means 法ではなく、HYDRA を用いた動機と一致する。今後は、動画をある程度均一化し、その上で HYDRA のようにノイズではなく病態生理を反映させるアプローチをとることが必要だと考えている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究の結果は、診断間で比較する研究手法が限界であり、パラダイムシフトが必要であることを示している。残念ながら、期待されたサブタイプ内での症状の同質性は認められなかった。この点で、脳の構造画像は超診断的なサブタイプングに適切な指標とは言えないかもしれないが、本研究と同様の手法を脳機能画像や遺伝子、症状や行動動画などに拡大して行くことで臨床的貢献が可能な指標の探索が成せることを期待している。

【参考・引用文献】

1. Hoekstra RA, Bartels M, Verweij CJ, Boomsma DI. Heritability of autistic traits in the general population. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:372-377.
2. Lubke GH, Hudziak JJ, Derks EM, van Bijsterveldt TC, Boomsma DI. Maternal ratings of attention problems in ADHD: evidence for the existence of a continuum. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48:1085-1093.
3. Grzadzinski R, Di Martino A, Brady E, Mairena MA, O'Neale M, Petkova E, Lord C, Castellanos FX. Examining autistic traits in children with ADHD: does the autism spectrum extend to ADHD? *J Autism Dev Disord.* 2011;41:1178-1191.
4. Grzadzinski R, Dick C, Lord C, Bishop S. Parent-reported and clinician-observed autism spectrum disorder (ASD) symptoms in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): implications for practice under DSM-5. *Mol Autism.* 2016;7:7.
5. Ghirardi L, Brikell I, Kuja-Halkola R, Freitag CM, Franke B, Asherson P, Lichtenstein P, Larsson H. The familial co-aggregation of ASD and ADHD: a register-based cohort study. *Mol Psychiatry.* 2018;23:257-262.
6. Little LM, Dean E, Tomchek S, Dunn W. Sensory Processing Patterns in Autism, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Typical Development. *Phys Occup Ther Pediatr.* 2018;38:243-254.
7. Pan CY, Tsai CL, Chu CH. Fundamental movement skills in children diagnosed with autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *J Autism Dev Disord.* 2009;39:1694-1705.
8. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2014;171:395-397.
9. Kernbach JM, Satterthwaite TD, Bassett DS, Smallwood J, Margulies D, Krall S, Shaw P, Varoquaux G, Thirion B, Konrad K, Bzdok D. Shared endo-phenotypes of default mode dsfunction in attention deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Transl Psychiatry.* 2018;8:133.