

# 発達障害の臨床・基礎研究における認知神経科学の意義とその展望

## Significance of Cognitive Neuroscience in Clinical and Basic Research for Developmental Disorders and Its Future Perspectives

相原 正男  
AIHARA Masao

### 要旨

発達障害増加の原因として、診断基準の変化、支援体制の社会整備、障害観の変化、未熟児医療の進歩による極小未熟児の増加、社会脳(前頭葉)を育てにくい社会環境の変化等の複合要因が想定されている。発達障害は認知神経科学の進歩により前頭葉の機能障害であることが明らかになるにつれて、脳内メカニズムが急速に解明され治療戦略に有効な情報として期待されている。前頭葉機能の発達順序は、まず行動抑制が出現し、次にワーキングメモリ、実行機能が順次認められてくる。神経科学による研究からADHDの病態モデルは前頭葉皮質-線条体-視床-前頭葉皮質回路が提唱されている。今後、発達障害の療育は、個別支援に加え関係性を通じた支援を達成するため地域支援整備の充実が求められている。

キーワード 発達障害, 前頭葉機能, 社会脳, 認知神経科学, 社会心理学的アプローチ

Key Words Developmental Disorder, Frontal Lobe Function, Social Brain, Cognitive Neuroscience, Psychosocial Approach

### 1. 発達障害の社会・学術的背景

発達障害は、注意欠陥/多動性障害(attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD)、自閉性障害、学習障害(learning disorder: LD)などが対象疾患であり、相互に併存する障害群である。発達障害児は、特異な能力(注意・情動・認知)障害をきたすために周囲の人達に気づかれずに社会的不利益を被るとして障害概念と有病率の高さから、近年社会的問題として注目されてきている。平成19年度山梨県内の保育所・幼稚園24,000人、公立小中学校306校を対象に悉皆調査を我々が実施した結果、知的発達に遅れはないものの特別な支援を必要と考えられる園児は624名(2.6%)、児童生徒は1661名(2.2%)であった。したがって、発達障害児への対応は緊急かつ重要な課題として、小児に関わる医学・保健・教育・福祉領域では重要な疾患概念として認識されなければなら

ないことが判明してきており<sup>1)</sup>、すでに個別の教育的ニーズに応じた特別支援教育体制の整備が文部科学省主導で進行している。さらに、平成17年4月発達障害者支援法が成立、施行され、厚生労働省の指導で圏域支援体制整備事業、多種職連携を目的に発達障害者支援センターが全国で設立されてきている。

現在まで発達障害に関する学術研究は、家系調査、遺伝子研究、薬理生化学、神経放射線学的手法により知見が集りつつあるが、未だ明確な生物学的マーカーがないため、診断と治療効果判定には行動観察や心理検査が主体である。近年、発達障害は神経心理学的に前頭葉の機能障害であることが明らかになり、とくにBarkleyによって提案された行動抑制が障害の中核と位置づけられ、ADHDの病態生理を考えるときの中心理論となってきた<sup>2)</sup>。しかし、この理論は神経心理学的な理論仮説であり、認知/情動処理から意思決定、行為にいたる情報処理過程は神経生理学的に現在まで明らかとなっていないため、医学的診断と治療評価基準が確立していないのが現状である。

一方、脳科学の進歩により人間の社会性を支える情動処理経路に関する知見が急速に集積し、社会的活動、モラル、報酬と深く関わる脳領域が明らかになりつつある<sup>3)</sup>。すなわち、脳における情報処理は、大脳皮質を経由する認知処理背側経路と、感覚器からの情報が扁桃体に転送

受理日：2010年5月28日  
山梨大学大学院医学工学総合研究部  
健康・生活支援看護学講座  
Department of Health Science and Community-Based Nursing,  
Interdisciplinary Graduate School of Medicine and  
Engineering, University of Yamanashi

される情動処理腹側経路の二重のシステム構造になっており、これらの情報処理が相互干渉し統合される前頭葉が社会脳 (social brain) と考えられるようになってきた。さらに、高次脳機能を非侵襲的に測定する脳科学の進歩とともに認知神経科学 (cognitive neuroscience) という学際的な研究分野が発展して、発達障害の脳内メカニズムが急速に解明され治療戦略に有効な情報として期待されている。

このような社会的、学術的背景のもと、発達障害に対しては認知神経学的な臨床診断と治療という立場に立脚した新たな視点からの見直しが急務と考えられる。前頭葉機能の発達を検討することは、社会的適応障害の予防と対策に関する臨床医学的診断、治療に新たな手がかりを与え、研究領域では小児の前頭葉の成熟過程とその臨界期を解明するという生物学的知見が得られるものと考えられる<sup>4)-8)</sup>。

## II. いま、発達障害が増えているのか？

2008年度厚生労働省障害者保健福祉推進事業として「発達障害をもつ子どものトータルな医療・福祉・教育サービスの構築」研究班が、「この数年、特別支援教育を希望する児童生徒が、毎年1万人ずつ増えている」現実を検証し、この増加の原因を検討するために設立された。山梨県立あけぼの医療福祉センター（小児療育施設）における14年間の発達障害初診患者の推移を報告する<sup>1)</sup>。山梨県の人口は、約90万人、年間出生数は約8千人である。発達障害を対象とした小児神経外来は県内で11か所開設されている。あけぼの医療福祉センターの特徴は、小児神経科スタッフ6名（常勤3名、非常勤3名）、療法科スタッフ15名（PT、OT、ST、PsT）である。当センターへの紹介目的は、おもに発達障害児に対する療育指導（薬物療法、目と手の協調運動、身体制御、構音訓練、SST、ペアレント・トレーニング、就学・就労指導等）である。平成6年から平成19年までの14年間の発達障害外来患者数、診断名の推移、さらに精神遅滞割合の変化、受診経路をカルテと主治医への聞き取りから調査した。発達障害初診患者数（診断別実数）を示す（図1）。外来初診患者数の推移を俯瞰すると、平成6-11年の第1期、平成12-14年の第2期、平成15-17年の第3期、平成18-19年の第4期に分類される。初診数は、第1期では20名前後、第2・3期で急増し、第4期では100名を超えた。疾患別受診数は、第4期ではPDD、HFPDD、ADHDの比率が高まった。精神遅滞（mental retardation：MR）（IQ<70）の発達障害外来における割合を示す（図2）。正常知能児の受診割合は、第3・4期では約半数を占めるに至った。初診時平均年齢は、平成6年から平成15年まで4歳前後で推移していたが、

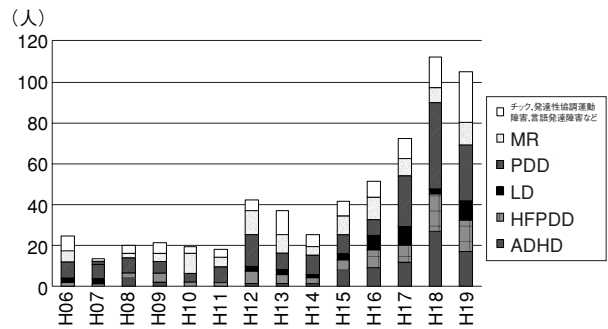


図1 発達障害外来初診患者数の推移（相原正男，他 2009<sup>1)</sup>）

発達障害総数は、平成12年頃より増加傾向を認め、平成18年からは急激な増加となった。診断割合もADHD、HFPDD、LD、PDDの占める比率が7割を超えてきた。

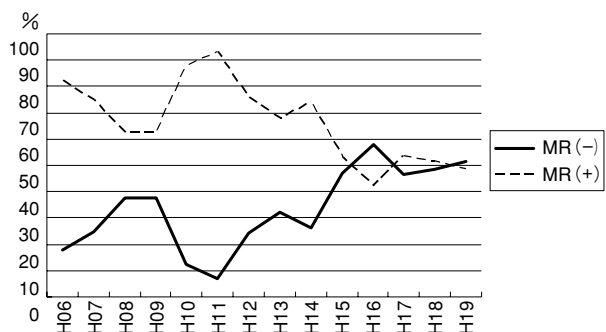


図2 発達障害外来初診患者に占める精神遅滞の割合（相原正男，他 2009<sup>1)</sup>）

平成12年頃より精神遅滞（MR；IQ<70）の割合は減少傾向を認め、平成15年頃より正常知能児と同じ割合となった。

平成16年以降5～6歳に上昇してきた。紹介元別受診割合では、第3・4期では、教育機関や保育所からの紹介割合が増加した。発達障害患者が4期に分類される理由として、平成15年に報告された「今後の特別支援教育の在り方について（文科省）」、平成17年に交付された「発達障害者支援法（厚労省）」による社会制度の変化があげられる。さらに発達障害増加の原因として、診断基準の変化（発達障害の概念が広がった）、障害観の変化（保護者を始めとした関係者間における問題のため療育への抵抗が薄れ支援体制の整備に伴い積極的に支援を希望するようになった）、未熟児医療の進歩による極小未熟児の増加、社会脳（前頭葉）を育てにくい社会環境の変化等の複合要因が想定される。

## III. 社会脳（前頭葉機能）の発達（定型発達児 vs ADHD）

ADHDの特徴と深く関わる前頭葉機能の発達順序は、まず行動抑制 (behavior inhibition) が出現し、次にワーキングメモリ、実行機能 (executive function) が順次認

表 認知行動・神経心理学的発達と前頭葉機能発達の関係

年齢 (年)	認知行動発達	神経心理学的発達	前頭葉機能発達
1	反応を抑制	遅延反応	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">                     行動抑制 (behavior inhibition)                       作業記憶 (working memory)                       実行機能 (executive function)                 </div>
2~4	現実からの解放	情動の抑制: 動機の形成	
5~6	時間知覚 (過去を思い出し、未来を認識する: 自己認識の形成) ↓ 内言語 (言語で行動をコントロールできる: 自由意思の根底、自己意識の芽生え)	非言語的表象能力 ソーシャルスキル ↓ 言語的表象能力 セルフコントロール セルフモニタ	
7~	感覚的事実を分析し統合 (世界を自分の中に取り込む: 自己中心性文脈)	プランニング	

められてくる(表)。実行機能は、将来の目的に向けて判断、計画、行動するためのオペレーティング機能のことで、外の世界を自分の世界(脳)に取り込み目的指向的行動(行為)ができる能力である。この能力により、人は自己中心性文脈(egocentric context)を獲得し、自己を形成(mental self)し、自己実現という動機づけに向かえることができる。

生後数か月から人は反応を遅らせる能力(遅延反応)が認められるようになる。これは、瞬時の情動(emotion)を抑制することである。もし、反応を抑制できなければ、短期的な報酬を求め、嫌なことから逃げ、間違った行動を繰り返し、さらに自分の思考を内・外からの干渉から抑制できない。ADHDの基本症状は、自己抑制機能の発達障害と考えられる。

人は、このように外から入ってくる刺激に対して反応を遅らせることで、進化心理学的立場から長谷川が例えた「認知的贅沢」の恩恵を受けることが可能になる。我々は行動を遂行する際、その行動が将来にどのような利益(報酬)をもたらすか、あるいは不利益(罰)を受けるか予想して行動を随時調節している。このような行動様式には、他者の行動や自分の過去の経験から学習し、将来の自己をイメージする非言語性作業記憶が必要とされる。近年、必要な情報を適切に選び(set)、一時的に保持しつつ(short-term memory)、不必要になったら消去する(reset)といった一連の情報処理過程すなわちワーキングメモリが、前頭葉機能とくに認知・行動の時間的統合化(temporal integration)に関わっていることが提唱されている。この能力から、時間知覚が発達し、自己認識の形成からソーシャルスキルといったものが備わってくる。ADHD児は、この将来のイメージを使えないため、未来に向かって意図した行動がとれず、現在の情動に依存した行動となる。5~6歳頃より言語の内在化によって、言語を用いて思考し、行動を制御できる能力すなわち言語性作業記憶が発達する。その結果、自分自身に対し言語で指示できることで、セルフコントロールが可能となり、自由意思が形成される。また、情動も内在化する

ため、行動に直接結びつく怒り、恐れといった基本感情は複合化され、二次的な混合感情が意識されるようになる。このように情動が内在化された状況が、将来への動機(motivation)づけられた状態となっていく。ADHD児は、これらの言語・情動の内在化が未熟なため、報酬がなくても自分自身を動機づけて継続的に作業することが困難になる。最後の実行機能は、カオスの状況にある外界の事実を、自己の中で分解、分析して再構築することで世界を自分の中に取り込むことができる能力である。この能力により、人は創造性を獲得する。このように、人の心の発達を行動抑制と実行機能という視点からとらえるとADHD児を理解しやすく、さらに前頭葉機能障害として生物学的見地から捉えることが可能になると考えられる。

#### IV . ADHD の遺伝、生化的知見

ADHDにおいてモノアミン間接作動薬であるメチルフェニデートが症状を改善させることからモノアミン神経伝達障害が薬理生化学的に提唱され、ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン神経伝達関連遺伝子が研究されている<sup>9)</sup>。相関解析などの分子遺伝学的研究から、ADHDはドーパミントランスポーター(DAT)遺伝子に特定のタイプを取ることが多く、ドーパミンD4受容体遺伝子の特定変異、ノルエピネフリントランスポーター多型や前頭前野のドーパミン神経伝達に関与するCOMT多型との相関が報告されている。さらに、人を対象にしたPETやSPECTを用いた分子イメージング研究から、ドーパミン神経伝達と前頭葉機能検査との密接な関連が研究報告されている。

#### V . ADHD の生理学的知見

##### 1. 前頭葉における基本機能(行動抑制)

神経生理学的研究では、行動抑制を評価するため記憶誘導性およびアンチサッケード課題による衝動性眼球運動(サッケード)、continuous performance testによるGo/NoGo電位を電気生理学的に検討したところADHD児で反射的な反応が抑制できないこと(図3)<sup>10)</sup>、methylphenidate治療前後の客観的評価の指標になること、前頭前野、前部帯状回、線条体などに病変がある症例で脱抑制が確認された。これまでの神経機能解剖学的研究から、ADHDの病態モデルは前頭葉皮質-線条体-視床-前頭葉皮質回路が提唱されている<sup>11)</sup>。これらの神経回路に機能的、器質的障害のある疾患(前頭葉てんかん<sup>12)</sup>、徐波睡眠期に棘徐派複合が持続する非けいれん性てんかん重積状態<sup>13)</sup>、皮質形成異常、脳炎・症、脳梗塞、代謝病<sup>14)</sup>、内分泌異常等)は、ADHD様症状を認め

	6 - 8 years		9 - 11 years	
	Control (n = 15)	ADHD (n = 10)	Control (n = 15)	ADHD (n = 9)
<b>視覚誘導性サッケード課題</b>				
潜時(反応時間) (ms)	231.0 ± 51.9	285.8 ± 110.7	220.0 ± 48.5	218.3 ± 51.5
正確性(%)	8.7 ± 3.3	17.7 ± 6.3*	10.5 ± 4.3	9.2 ± 2.8
<b>記憶誘導性サッケード課題</b>				
潜時(反応時間) (ms)	338.9 ± 73.5	434.7 ± 113.5*	321.3 ± 84.1	368.5 ± 95.4
正確性(%)	17.5 ± 8.2	25.9 ± 9.7*	15.9 ± 6.8	19.6 ± 10.7
Anticipatory error 出現率(%)	17.8 ± 11.9	59.4 ± 18.2**	8.7 ± 12.0	36.4 ± 33.0**
<b>アンチサッケード課題</b>				
潜時(反応時間) (ms)	343.0 ± 95.3	495.1 ± 78.5**	339.0 ± 78.5	343.7 ± 95.4
正確性(%)	14.9 ± 5.7	31.6 ± 5.7*	14.4 ± 4.3	23.4 ± 8.0
Direction error 出現率(%)	14.9 ± 11.9	61.3 ± 36.0**	10.3 ± 7.1	52.3 ± 32.3*

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .

図3 ADHD群と健常児群のサッケードパラメータの比較(Goto Y, et al, 2010<sup>11)</sup>)

学童前半では健常児群よりサッケード反応の遅れや不正確性が認められる。学童後半になるとサッケード反応速度や正確性は改善してくるが、anticipatory / direction errorに関しては依然として高値であり反応抑制は改善されていない。

るため原疾患と ADHD の治療を考慮する必要がある。

### 2. 前頭葉における認知機能(自己中心性文脈の形成)

前頭葉機能の側性化 (lateralization) を検出する神経心理学的検査である cognitive bias task (CBT) の検討から、右前頭葉は新奇な刺激に対する処理 (文脈非依存性理論) を、左前頭葉は既存の情報に基づく内的提示により行動を導く (文脈依存性理論) という仮説が提唱されている (図4)<sup>15)</sup>。CBTは、標的カードを2秒間注視させ、その後表示される2枚の選択カードを自由に選ばせる拡散思考 (divergent thinking) を検討するもので、前頭葉機能の検査には、このような自己の文脈を形成する思考が必要とされる課題でなければならない。右利気、正常男児において5~6歳は標的カードに依存しない選択をしていたが、年齢とともに標的カードへの依存度は高まり、15歳頃成人レベルに達した (図5)<sup>16)</sup>。年齢に伴い右前頭葉機能である文脈非依存性理論から左前頭葉機能である文脈依存性理論へシフトしていくものと考えられる。8名の右利き健常成人でCBTとコントロール課題施行中の脳血流量を測定し統計学的検討を行ったところ、有意に脳血流が上昇した脳内部位は、左右前頭前野、左下前頭部(言語野)、左後側頭部(形、色の言語的認知に関与する紡錘回)であった<sup>17)18)</sup>。

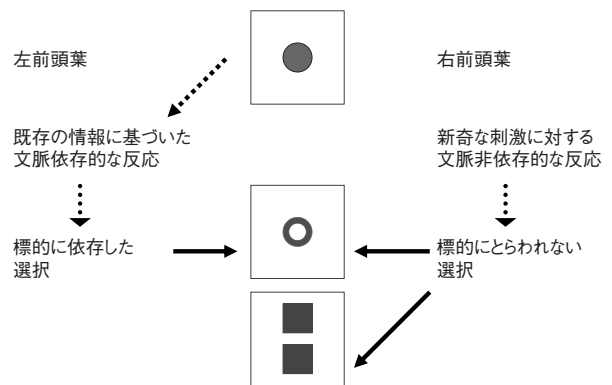


図4 Cognitive bias task の仮説

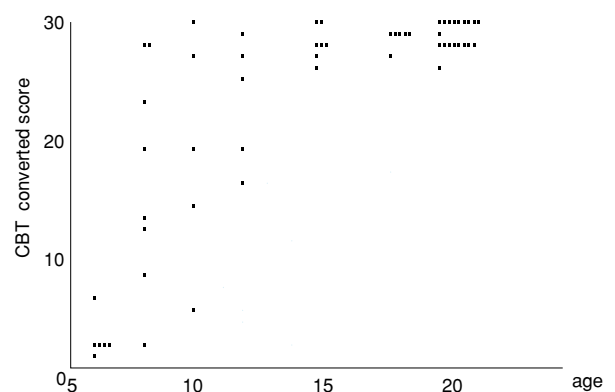


図5 CBT スコアの年齢による変化 (Aihara M, et al, 2003<sup>16)</sup>)

右利気、正常男児において5~6歳は標的カードに依存しない選択をしていたが、年齢とともに標的カードへの依存度は高まり、15歳頃成人レベルに達した

### 3. 前頭葉における情動機能

情動は感情を基礎づけている生理的身体過程であり、認知的評価と結び合わされて情動は言語化可能な感情になり、社会的ルール/文化、倫理等の思考により、感情は社会的行動として表出されるものと考えられる。このような観点から、情動処理系と認知処理系、さらに感情と行為を結びつける場である前頭葉の機能的発達過程を、認知神経科学という視点から明らかにすることは重

要である。情動の生理学的側面は、外部環境や体内変化などの感覚入力に対する記憶、経験との照合により数秒単位で出現する生物学的価値判断であり、適応行動への動機づけを発生させる。我々は、誘発性と覚醒性の2次

元モデルで析出した視覚的情動刺激を用いて、情動性自律反応の1つである交感神経皮膚反応 (sympathetic skin response; SSR) を同時に記録して情動を評価している<sup>19)20)</sup>。

## VI. 心理社会的療法(個別支援から地域支援へ)

心理社会的な治療介入は、まず親、保育士、教師などの ADHD 児を支える大人への疾患教育と彼らのニーズに沿った支援を提供するための連携を築くことにある。必要に応じて、行動療法であるペアレント・トレーニング、トークンエコノミー法、タイムアウト法、ソーシャルスキル・トレーニングや環境変容法、自尊心の発達を促すために認知行動療法などが個別支援としてあげられる。

一方、平成 17 年の発達障害者支援法の施行に伴い、保健、医療、福祉、教育、労働等の専門家で構成する「発達障害者支援体制整備事業」が各県で設置され、乳幼児から先人期までの各ライフステージに対応した発達障害児者の支援方策について検討がなされてきた。発達障害者支援センターやメンタルクリニックの開設も支援体制の充実に繋がったが、開設 3 年で各施設とも初診 3 か月、再診 6 か月以上の待機が現実のこととなっている。子どもの心の診療に専門的に対応できる医療機関は限られているため、「子どもの心の診療医」という表現で、一般小児科医・精神科医、子どもの心を定期的に行っている小児科医・精神科医のためのテキストが編集され平成 20 年公表され、1 次・2 次発達障害医療体制整備が今後期待されている。さらに、「発達障害者支援体制整備事業」において圏域支援体制整備モデルが 3 年間事業化された。この事業から、養育者の気づきによる早期発見・支援、各支援機関のスムーズな連携体制(横の体制)、就学、進学、就労等の移行時における一貫した支援体制の引継ぎ(縦の体制)にコーディネーターの重要性が認識され、平成 20 年より発達障害者支援コンサルタント養成・派遣事業が各圏域のコーディネーターを中心に事業が引き継がれてきている。文部科学省の委託を受け、県教育委員会は「平成 19・20 年度発達障害者早期総合支援モデル事業」をモデル地域 3 市(人口約 15 万人、対象園児・小中学生約 1 万 3 千人)において取り組んできた(図 6)<sup>21)</sup>。保護者の気づきを促がしスムーズな就学のため、教育・保健・福祉・医療担当部局の連携による総合的なシステム整備に基づいた「臨床心理士による定期的な発達相談」、「保健師、臨床心理士によるすべての幼稚園・保育所巡回相談」、「5 歳児健診・就学時健診に保健師、臨床心理士、教育関係者が同席した評価判定」等を施行してきた。モデル事業終了後、平成 21 年度から各市において上記 3 事業は予算化されて事業は継続されている。

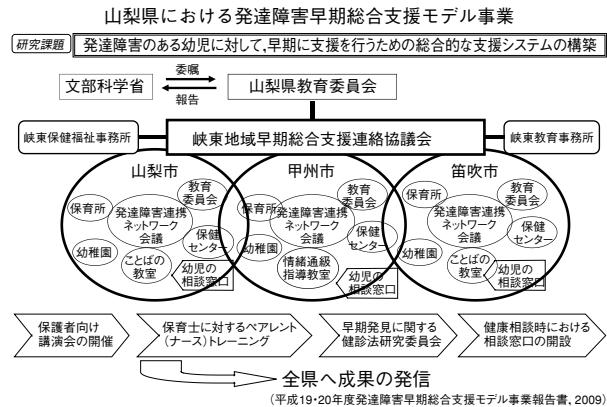


図 6 山梨県における発達障害早期総合支援モデル事業の概要(山梨県教育委員会, 2009<sup>21)</sup>)

発達障害のある未就学児に対して早期に支援を行うための多職種連携によるシステムの構築を目指して、3 市において発達障害早期総合支援モデル事業を平成 19 - 20 年に実施した。

## VII. おわりに

発達障害が認知神経科学的に評価されることは、医学、教育、福祉の隔たった間隙を共通概念で埋めることができ連携がより密接になる。さらに、認知リハビリテーションの開発、医療行為の客観的効果判定が可能になるものと思われる。ひいては、「ヒトの心の発達」を解明する理論の創設に繋がるものと考えられる。今後、発達障害の療育は、個別支援に加え関係性を通した発達障害支援を達成するため地域支援整備の充実に求められている。

## 文献

- 1) 相原正男, 島山和男, 他 (2009) 山梨県立あけぼの医療センター発達障害外来初診患者の推移. いま, 発達障害が増えているか(平成 20 年度厚生労働省障害者保健福祉推進事業 障害者自立支援調査研究プロジェクト編). 社団法人日本発達障害福祉連盟, 東京, pp20-23.
- 2) Barkley R (2000) Genetics of childhood disorders: XVII. ADHD, Part 1: The executive functions and ADHD. J Am Aca Child Adol Psychi, 39:1064-1068.
- 3) Adolphs R (2003) Cognitive neuroscience of human social behaviour. Nat Rev Neurosci 4:165-178.
- 4) 相原正男 (2009) 子どもの脳の発達. 子どもの心の診療入門(斉藤万比古編). 中山書店, 東京, pp.31-37.
- 5) 相原正男 (2009) 小児の前頭葉機能評価法. 認知神経科学, 11: 44-47.
- 6) 相原正男 (2007) 精神を理解するための基礎知識, 中枢神経系損傷に伴う精神医学的問題, 講義録小児科学(佐地 勉編). Medical View, 東京, pp.734-738.
- 7) 相原正男 (2006) 認知神経科学よりみた心の発達と前頭葉機能 - 発達障害を通して心を考える. 小児科, 47: 335-345.
- 8) 相原正男 (2004) 高次脳機能障害としての発達障害. 発達障害医

- 学の進歩, 16: 1-9.
- 9) 曾良一郎, 笠原好之, 他(2009)AD/HD の遺伝要因解明の現状. 分子精神医学, 9: 38-43.
  - 10) 加賀佳美, 岩垂喜貴, 相原正男, 他(2008) Go/NoGo 課題における行動抑制に関わる事象関連電位の検討. 第2報: 行動抑制機能の発達変化. 脳と発達, 40: 26-31.
  - 11) Goto Y, Hatakeyama K, Aihara M, et al (2010) Saccade eye movements as a quantitative measure of frontostriatal network in children with ADHD. *Brain Dev*, 32: 347-355.
  - 12) 相原正男(2008) AD/HD との鑑別を要した身体疾患の症例, 注意欠如・多動性障害 - AD/HD のガイドライン(斉藤万比古編). じほう, 東京, pp.105-106.
  - 13) Kanemura H, Sugita K, Aihara M (2009) Prefrontal lobe growth in a patient with continuous spike-waves during slow sleep. *Neuropediatrics*, 40: 192-194.
  - 14) 青柳閣郎, 相原正男, 他(2003) 前頭葉離断症候群における認知・感情機能の解離. *臨床脳波*, 45: 441-446.
  - 15) Goldberg E, Podell K (1994) Cognitive bias, functional cortical geometry, and the frontal lobes: laterality, sex, and handedness. *J Cognit Neurosci*, 6: 276-296.
  - 16) Aihara M, Aoyagi K, et al (2003) Age shifts frontal cortical control in a cognitive bias task from right to left: part I. neuropsychological study. *Brain Dev*, 25: 555-559.
  - 17) Aoyagi K, Aihara M, et al (2005) Lateralization of the frontal lobe functions elicited by a cognitive bias task is a fundamental process: Part III. Lesion study. *Brain Dev*, 27: 419-423.
  - 18) Shimoyama H, Aihara M, et al (2004) Context-dependent reasoning in a cognitive bias task: part II. SPECT activation study. *Brain Dev*, 26: 37-42.
  - 19) 山城 大, 金村英秋, 相原正男(2009) アスペルガー症候群の情動評価 - 情動的視覚刺激による SSR の検討. *臨床脳波*, 51: 470-475.
  - 20) 相原正男 (2007) 事象関連電位・交感神経皮膚反応を用いた研究 - 情動・認知機能評価とその臨床応用. *神経内科*, 66: 517-525.
  - 21) 山梨県教育委員会(2009) 平成 19・20 年度発達障害早期総合支援モデル事業(山梨県教育委員会新しい学校づくり推進室特別支援教育 編), 山梨.