

# 神経心理学的指標に基づく発達障害の診断妥当性に関する研究

岡田 俊<sup>1)</sup>、木村 記子<sup>2)</sup>、杉山 修<sup>2)</sup>

1) 名古屋大学医学部附属病院 親と子どもの心療科

2) 静岡てんかん神経医療センター

## <要 旨>

発達障害の診断のもつ意義はいつそう強く認識されているが、その診断の妥当性を巡っては議論がつきない。まず、有病率の急激な上昇は何を意味するのか、個人の相対的な特性をどこで障害と非障害の区別をつけるのか、併存障害との関係はどうか問題になる。これを明らかにするには、遺伝因-脳構造-認知機能-臨床症状-生活障害の関係が明らかにされなければならない。本研究では、認知機能と臨床症状の関係に着目し、まず、先行研究を展望し、広汎性発達障害と注意欠如・多動性障害の診断妥当性の確立において、神経心理学的指標が有用であると示唆されることを明らかにした。そのうえで、多数例研究のプロトコールを作成し、現在予備的な知見が得られており、その結果について述べた。また、本研究は、平成 23 年度以降、4 年間にわたり科学研究補助金での研究へと引き継がれ、継続、発展することとなった。

## <キーワード>

広汎性発達障害、注意欠如・多動性障害、診断妥当性、神経生物学、治療反応性

### 【はじめに】

発達障害に対する社会的認知が高まり、臨床における重要性もよりいつそう認識されるようになった。その一方で、発達障害概念に関連するいくつかの問題も生じている。

第一に、発達障害の有病率の急激な上昇が挙げられる。広汎性発達障害の有病率を見ると、30 年に満たない期間の間に 10 倍以上の増加を見せており、この傾向は日本でも海外でも同様である。しかし、中核症状をもつ児童が増加したと結論づける明確な知見は見いだされていないことから、発達障害の啓発や社会状況の変化が有病率の増加をもたらしたと想定されている。実際、かつてに比べ、軽症例、知的障害を伴わない例に診断が拡大していることは、この考えを支持するであろう。しかし、中核障害を持つ児童がまったく増加していないかという点について、それを検証する客観的根拠も見いだされていない。

第二に、発達障害と定型発達の児童の間に明確な境界が存在しない、という問題がある。そもそも発達障害という言葉にも明確な定義がないが、これらは脳機能の違いによって、認知や行動の偏りを生じ、そのために日常生活に支障のある一群が包含されている。現在の診断基

準によれば、認知、行動的特徴によって診断が下されているが、その根拠は同じ発達段階にある者に比べてどうか、そのために日常生活に支障があるか、という視点である。このことは、診断基準の特性からみて、発達障害傾向は、発達障害でない者にも少なからず存在する特性であり、発達障害と非発達障害の間に連続性があるということ、社会の状況によって、発達障害に包含される特性のレベルが異なりうることを示している。このことは医学概念としての発達障害の危うさを示している。

第三に、発達障害と併存障害の関係が明らかにされていない。DSM-IV-TR においては、広汎性発達障害と注意欠如・多動性障害の併存を認めておらず、広汎性発達障害の診断が優先される。広汎性発達障害の相当数の患者に、注意欠如・多動性障害と診断しうる不注意、多動性・衝動性が認められ、中枢刺激薬の投与などの薬物療法が有効であることが知られている。しかし、このように併存を認めない原則をとり続けている背景には、多動などの注意欠如・多動性障害様の行動特徴が、広汎性発達障害の患者の不応の結果としても出現しうるからというのが大方の見方である。DSM-5 のドラフト

では、両者の併存を認める方向が提出されているが、これは本質的解決ではない。このことは、行動特徴によってのみ発達障害を規定することの限界を示している。

広汎性発達障害には、気分障害、強迫性障害、チック障害、学習障害、知的障害、てんかん、睡眠障害をはじめ、数々の併存障害が存在する。注意欠如・多動性障害も同様であり、反抗挑戦性障害や素行障害、不安障害、気分障害などを高率に併存する。これらの多くは、二次障害というよりも生物学的な併存であり、発達障害の症状特性と併存障害の臨床症状は密接につながっている。逆に言えば、精神疾患の病態を検討するうえで、発達障害の併存は、ひとつの一亜型を作ることになるが、これについてはまだ十分に検討されていない。

発達障害が医学的概念としての妥当性もち、多くを遺伝的に規定される障害というならば、発達障害の臨床症状と、その背景をなす認知機能障害、脳神経基盤との関係が明らかになり、加えて、これが遺伝的な背景とどう結びつくかが明らかにされなければならない。このテーマは短期間でなしえるものでも、一研究者の手で成し遂げうるものでもないが、本研究はその方向性を検証し、次へつなげることを目的としたい。

#### 【方法】

本研究は、まず、広汎性発達障害ならびに注意欠如・多動性障害の神経心理学所見について、先行研究を PubMed で検索し、まとめる。それをもとに、発達障害の診断妥当性を検討する研究系を作成し、現在の進行状況について述べた。

#### 【結果】

### 1. 広汎性発達障害における神経心理学所見

#### 1) 知能検査

広汎性発達障害のうち知能指数(IQ)が70を超える高機能者の割合は、自閉性障害では30%に留まるが、アスペルガー障害、特異的不能の広汎性発達障害では、ほぼすべてが高機能である(Chakrabarti and Fombonne, 2001)。広汎性発達障害の下位分類に応じて、知能検査のプロフィールがどのように違うかを調べたところ、アスペルガー障害の児童では、高機能自閉症の児童に比べて言語性IQが有意に高い(Ehlers S et al., 1997.; Ozonoff, S., et al., 1991; Szatmari et al., 1990.)。また、アスペルガー障害群では、知識、理解、類似、積木模様、単語、絵画完成の評価点が、組合せ、符号の評価点よりも高く、知識と類似の評価点が算数の評価点よりも高い。高機能自閉症群では、積木模様の評価点が、絵画完成、理解、算数、組合せ、符号の評価点より高い。さらに、両群の比較で

は、単語と理解の評価点において、アスペルガー障害の児童の方が高機能自閉症の児童より有意に高かった(Ehlers et al., 1997.)。また、アスペルガー障害を高機能自閉症および特定不能の高機能広汎性発達障害と比較したところ、アスペルガー障害の方が言語性IQが高いこと、下位項目得点では、一般的知識においてアスペルガー障害が特定不能の高機能広汎性発達障害群より有意に高く、高機能自閉症に比べても高い傾向にあること、単語においてアスペルガー障害が高機能自閉症および特定不能の高機能広汎性発達障害より有意に高いことも報告されている(瀬戸屋ら, 1999)。しかし、Szatmari ら(1999)は、アスペルガー症候群の認知の特徴を、IQが85以上のアスペルガー症候群と高機能自閉症群に限って比較すると、対照群に比べて、協調運動、言語理解、顔認知で有意な障害が共通して認められたと報告し、高機能自閉症とアスペルガー障害の認知パターンに明確な違いはなく、一見、異なって見える臨床特徴はIQの高さに起因する可能性を示唆している。

#### 2) 視空間認知

自閉症では、ウェクスラー知能検査で動作性IQが言語性IQを上回り、下位項目では積木模様や組合せに優れ、理解や絵画配列に劣ることから、視空間認知が言語処理に比べて優位であり、このことが自閉症の療育における視覚的支援の理論的根拠とされてきた。アスペルガー障害では、言語性IQが動作性IQを上回り、高機能自閉症に比べて視空間認知を要する下位項目に劣るとされてきたが、近年の研究では否定的な知見が相次いで提出されている(Ghaziuddin et al., 1994; Ozonoff et al., 1991; Szatmari et al., 1995)。また、Okadaら(2002)は、間接プライミングを用いて単語-単語プライミングと絵-単語プライミングの課題成績を比較し、高機能自閉症群と同様にアスペルガー障害群においても絵-単語プライミング課題の成績が単語-単語プライミング課題の成績を有意に上回ることを報告した。この結果は、アスペルガー障害では豊富な語彙や優れた言語性記憶を示し、流暢に言語を操るにもかかわらず、日常的語彙からなる意味ネットワークへのアクセスにおいて、高機能自閉症と同様に言語的処理に比べて視覚的処理が優位であることを示している。

一方、自閉症では、細部にとらわれずに全体をなすものとして対象を把握する能力(中枢性統合)に障害があることが報告されている。Jolliffe と Baron-Cohen(1997)は、埋め込まれ

た図形を探索するテストを実施し、アスペルガー障害群と高機能自閉症群が対照群に比べて短時間で課題解決に至ることを報告し、細部の認識を優先し、全体の把握に困難を有するからであると結論づけている。

### 3) 記憶

自閉症における言語性記憶についての研究は数多い。文章を構成したり、同一カテゴリからなる単語リストを用いて自由再生を求めると、定型発達者ではランダムリストに比べて有意に記憶成績が向上するが、自閉症ではわずかしこ上昇しないことが報告されている (Fyffe and Prior, 1978.; Hermelin and O'Connor, 1967; Minshew and Goldstein, 1993; O'Connor and Hermelin, 1967)。また、十一ら(1998)は、具象語と抽象語の記憶を比較し、定型発達者における「具象語>抽象語」の記憶の優位性が自閉症者では消失していることを報告した。さらに、Toichi and Kamio(2002)は、呈示した単語に対して、意味処理、音韻処理、知覚処理のいずれかを行わせ、その後に記憶した単語を想起させる課題を実施し、意味処理を行った単語が想起されやすいという定型発達者の傾向が、自閉症者では認められないことを報告した。これらの研究は、自閉症の言語性記憶について、記憶の体制化において意味の利用が低下していることを示唆している。

アスペルガー障害における言語性記憶の研究は数少ない。Ozonoffら(1991)は、言語性記憶でアスペルガー障害が高機能自閉症に比べて優れることを示した。しかし、言語性記憶の成績は言語性IQと相関を示しており、両群間に言語性記憶そのものの能力差があるかは断定できないとしている。

### 4) 実行機能

実行機能とは、前頭葉障害において損なわれる能力として提出された概念であり、複雑な行動を遂行するために必要とされる、計画、衝動抑制、構えの柔軟性、課題と達成目標の表象などの一連の心的過程の総称である。自閉症における実行機能の障害はいくつかの研究から示されてきた (Pennington and Ozonoff, 1996.)。しかし、実行機能障害は、高機能自閉症やアスペルガー障害のみならず、注意欠陥/多動性障害、トゥレット障害、強迫性障害、フェニルケトン尿症などその他の精神疾患においても認められ (Pennington and Ozonoff, 1996), さらに近年では統合失調症やアルツハイマー型認知症の患者においても実行機能障害が指摘されるようになったことから、自閉症に特異的な

障害モデルとしての有用性は揺らぎつつある。

Ozonoffら(1991)は、Wisconsin カード分類テスト (WCST) とハノイの塔 (TOH) の課題をアスペルガー障害群と高機能自閉症群に実施したところ、WCST においてアスペルガー障害群と高機能自閉症群は対照群に比べて保続反応と規則性への固執が認められ、TOH 課題で低成績であり、アスペルガー障害群と高機能自閉症群の間に有意差を認めなかったことを報告している。また、Szatmari ら(1990)は、高機能自閉症群とIQを一致させたアスペルガー障害群、さらに広汎性発達障害ではない外来患者群における実行機能を調べた。その結果、高機能自閉症群では対照群に比べて保続反応が多く、有意に低成績 (-2SD) であったが、同じくアスペルガー障害群も有意に低成績 (-1SD) であり、高機能自閉症群とアスペルガー障害群の成績の間に有意差を認めなかった。これらの研究から、実行機能の成績をもとに高機能自閉症群とアスペルガー障害群を区別することはできず、自閉症スペクトラム障害に共通した特性であると考えられている。

### 5) 報酬系機能

広汎性発達障害における報酬系機能を調べた研究は数少ない。Johnson らは、ギャンブリング課題を用いて、アスペルガー障害の青年と対照群における課題成績と皮膚電気反応を調べた。その結果、対照群と異なり、それぞれのデッキに対する振る舞いに相違を認めなかったという (Johnson et al., 2006)。

### 6) 学習能力

Klin らは (1995), 年齢と全検査IQを一致させたアスペルガー障害と高機能自閉症を比較し、多くの神経心理学検査において類似した認知プロフィールを示したが、アスペルガー障害では高機能自閉症に比べて、微細運動、粗大運動、視覚運動統合、視空間知覚、視覚的記憶、非言語性概念形成機能といった非言語性学習能力に劣り、聴覚知覚、構音、言語表出、語彙、言語性記憶で優れていた。そして、アスペルガー障害の大部分が、非言語性学習障害 (Rourke, 1989) と一致した神経心理学的プロフィールを示した。

### 7) 運動能力

Gillberg は、年齢とIQを一致させた自閉症群と比較し、アスペルガー障害群は精緻な運動能力に劣ることを報告した (Gillberg, 1989)。しかし、その後の詳細な検討 (Ghaziuddin, et al., 1992; Ozonoff, et al., 1991) から、運動能力の不器用さをアスペルガー障害の診断に役立てることはできないと考えられている。

Manjiviona and Prior (1995) は、高機能自閉症群とアスペルガー障害群の運動能力を、Henderson 版運動障害検査を用いて検討したところ、高機能自閉症の 67%、アスペルガー障害の 50%に運動能力の障害を認めたが、両群間に有意差は認められず、運動能力の障害は知的能力と負の相関を示していた。また、Ghaziuddin らは (1994)、年齢と性別を一致させたアスペルガー障害、高機能自閉症、特定不能の広汎性発達障害を比較し、高機能自閉症<特定不能の広汎性発達障害<アスペルガー障害の順に不器用さが認められたが、IQ を用いて補正すると、運動協調能力について各群間に有意差は認められなかったと報告している。

#### 8) 心の理論

心の理論とは、他者の行動の背後に存在する他者の信念、願望、意図などの思考内容を表象する能力をいう。Baron-Cohen ら(1985)は、他者の誤った信念を表象する能力を調べる心の理論課題を作成し、ダウン症候群では 86%がこれを通過するのに対し、自閉症では 80%が誤答することを報告した。Baron-Cohen(1989a)は、20%の自閉症児が心の理論課題を通過した事実を考慮し、他者の誤信念の誤信念を表象する能力を調べる二次の心の理論課題を作成し、一次の心の理論課題を通過した自閉症児でも、この課題を通過しないことを示した。しかし、Bowler は、アスペルガー障害を対象に二次の心の理論課題を実施し、アスペルガー障害の青年に本課題を通過する者がいることを示した (Bowler, 1992.)。さらに、Ozonoff ら (1991) は、一次と二次の心の理論課題を用いて、アスペルガー障害の被験者が高機能自閉症に比べて有意に好成績であることを示したが、心の理論の成績は言語性 IQ と相関を示しており、言語性 IQ を共変量に取ると両群間の有意差は消失したことを報告した。また、Dahlgren and Trillingsgaard (1996)によれば、心の理論の課題成績についてアスペルガー障害と高機能自閉症の間に有意差を認めず、いずれも対照群に比べて有意に低い成績であった。つまり、先行研究の結果から見ると、言語性知能の高い高機能自閉症やアスペルガー障害は心の理論課題を通過することがあるものの、定型発達者に比べると有意に低い成績であり、言語性 IQ を統制すると高機能自閉症とアスペルガー障害の間に明らかな差は見いだされていない。

対人場面における他者の感情理解を調べた研究も認められる。Scott(1985)は、テープ、ビデオ、写真、絵を用いて、声や表情や身振り

に表現された感情を回答させる課題や、感情にふさわしい表情や声を出させる課題を行ったところ、高機能自閉症群とアスペルガー障害群の間に有意差を認めず、両群とも対照群に比べて有意に低成績であった。

また、近年では図形を用いた意図の読み取り課題を用いた研究も報告されている。追い掛け合う図形群とランダムな動きの図形群を用いて PET を撮像すると、対照群では追い掛け合う図形の方がランダムな動きに比べて、内側前頭前野、上側頭溝、側頭極などの賦活が高かったが、広汎性発達障害ではこれらの脳領域の低活動が認められた (Castelli et al., 2002)。

#### 9) 視線認知

自閉症におけるアイ・コンタクトの障害は、Kanner (Kanner, 1943) の臨床記述に始まり、対人相互性の障害を示す主要な症状として位置づけられてきた (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1993)。アイ・コンタクトにおける二項関係の成立は、養育者に対して微笑みかえすといった表情を介するコミュニケーションや養育者の視線の動きを介する他者の心的表象の読み取りの前提となる対人行動である (Baron-Cohen, 1995.)。しかし、多くの自閉症児が発達過程で、ある程度のアイ・コンタクトが可能になるにもかかわらず、養育者とのより高次の対人相互性への発展は困難である。とりわけ、二人の主体が同一の対象に注意を向けるという三項関係の成立を示す共同注意の三領域、つまり、物の提示 (Baron-Cohen, 1995)、前陳述的指差し (Baron-Cohen, 1989b) 視線の追従 (Leekam et al, 1998) 自閉症者では明らかな障害が認められる。Mundy と Sigman は、この共同注意の障害こそが、自閉症における様々な対人認知の障害に先立つ基本障害であると考えた (Mundy et al., 1986)。アスペルガー障害におけるアイ・コンタクトや共同注意の障害は、自閉症に比べて総じて軽度であるものの、定型発達者と比べると明らかな障害があり、対人相互性について自閉症と同一の診断基準が用いられている (American Psychiatric Association, 1994; World Health Organization, 1993.)。実験心理学的研究から、共同注意には反射的かつ自動的な要素があることが明らかにされている (Driver et al., 1999; Friesen and Kingstone, 1998; Langton and Bruce, 1999)。Okada ら (2003)によれば、自閉症者では反射的な共同注意に異常がないことが示唆されている。しかし、十分なアイ・コンタクトの後に

視線手がかりを提示する課題では、自閉症者では対照群に比べて反射的な共同注意が減弱することが報告されている(十一ら, 2003)。

アイ・コンタクトは、特殊な情動を惹起する特殊な対人状況であることが指摘されている。健常被験者を対象にした PET 研究から、アイ・コンタクトが扁桃体の活動を誘発することが明らかにされた(Kawashima et al., 1999)。また、Okada ら(2008)は、側頭葉前方部切除術を受けた難知性側頭葉てんかんの患者を対象に、アイ・コンタクトの後に視線方向を提示する注意定位実験をおこない、視線方向への注意定位には扁桃体が必須であることが示した。これらの先行研究をもとに考えると、自閉症者ではアイ・コンタクト時に扁桃体の活動、ひいては適切な情動が惹起されず、共同注意が強化されないために、定型発達群に比べて相対的に注意定位が減弱する可能性が考えられる。さらに、十一らは、アイ・コンタクト後に視線方向を提示する注意定位実験(十一ら, 2003)をアスペルガー障害、高機能自閉症、定型発達者を対象に行い、高機能自閉症と異なりアスペルガー障害では定型発達群と同等の視線手がかりの効果が見いだされることを明らかにした。このことは、高機能自閉症に比べ、アスペルガー障害では扁桃体の機能障害の重症度が異なっており、このことが高機能自閉症とアスペルガー障害の臨床像の相違に反映している可能性を示している。

#### 1 0) 顔認知

広汎性発達障害では、顔の知覚に障害があることが示唆されている。Klin らは、異なる角度から撮影した顔写真の人物の同一性を判断する課題を用い、特定不能の広汎性発達障害では対照群と相違が見られなかったが、自閉症群では課題成績の低下があり、その低下が非言語知能と相関することから、全般的な認知機能の低下が関連していることを示唆している(Klin et al., 1999)。

一方、脳機能画像の研究は、顔処理に特有な脳領域の機能低下を示唆している。Schultz らは、fMRI を用い、顔または物体を呈示して同一カテゴリ内の知覚マッチング課題を実施した。その結果、対照群では、顔刺激に対して紡錘状回が、物体に対しては下側頭回が活動したが、広汎性発達障害の被験者は顔に対しても下側頭回が賦活されたという。(Schultz et al., 2000.)

#### 1 1) 顔表情認知

多くの研究が広汎性発達障害における表情認知障害を報告している。Critchley らは、広

汎性発達障害群および対照群における情動的表情(怒り、幸福)、中性表情に対する情動ラベルマッチング課題、性別判断課題実施中の脳活動を調べた。その結果、対照群では性別判断課題中に情動的表情に対して中性表情よりも強く扁桃体が活動したのに対し、広汎性発達障害ではこのような賦活が見られなかった(Critchley et al., 2000)。また、Ogai らも、嫌悪表情知覚時における大脳基底核や島などの脳活動が広汎性発達障害では定型発達よりも低いことが報告されている(Ogai et al., 2003)。

#### 1 2) バイオロジカルモーション

閉症児では、定型発達児に比べてバイオロジカルモーションに対する反応が乏しいことが知られている(Parron et al., 2003)、この現象は早期から認められ、2歳児を対象とした研究でも定型発達児とは異なり、自閉症児はバイオロジカルモーションよりも非社会的な刺激の方に注視しやすいという報告がある(Klin et al., 2009)。その動きが人の動きであるということ判断することには障害はないが、その動きが示す感情を付与するという点では障害が認められることから、感情の付与に関わる障害が示唆されている(Hubert et al., 2007)。

#### 2. 注意欠如・多動性障害における神経心理学的所見

Barkley が、行動抑制の欠如が注意欠如・多動性障害の本態であることを提唱して以来、実行機能障害に基づく注意欠如・多動性障害の心理学的仮説が広く受け入れられていた。実行機能障害とは、目標の設定、計画、計画の実行、行動の選択が適切に行えないことを指し、つまり意図したことを柔軟かつ計画的に考えて行動に移すことができないという、自己コントロールの障害をいう。空間作業記憶、反応抑制、Signal Detection、Stroop Naming Test などの神経心理テストで測れる空間認知や行動抑制、注意の持続などの障害が注意欠如・多動性障害では顕著に認められる。しかし、すべての実行機能が一律に障害されるわけではなく、注意欠如・多動性障害と実行機能の相関も様々であることも指摘されている(Nigg et al., 2005)。

近年の脳機能画像研究では、注意欠如・多動性障害における報酬系の障害を報告している。そこで、Sonuga-Barke (2000) は、実行機能と報酬系の不全を並列にした dual pathway model を提唱した。Sonuga-Barke によれば、動機付けに深くかかわる報酬系の障害には、報酬の遅延に耐えられずに衝動的に代替の報酬を選択するというパターンと、報酬を得るまで

の主観的な時間を短縮させるために注意を他のものに逸らす、あるいは気を紛らわすための代償行為を行うというパターンがある。注意欠如・多動性障害の報酬系の障害として、前者のパターンは衝動性、後者は不注意や多動性の症状として現れる。さらに、その背景には、実行機能と報酬強化を司る皮質・線条体・視床・皮質（CSTS）回路を中心とした形態的・機能的異常があり、これらによってAD/HDの神経生物学的基盤が説明されると考えられている。さらに近年では、実行機能（前頭葉機能）、遅延回避（報酬系）に加え、時間感覚（小脳機能）との関連に基づくtriple pathway modeが提唱されている（Sonuga-Barke et al., 2010）、

### 3. 広汎性発達障害と注意欠如・多動性障害の併存をめぐって

本稿で検討してきた広汎性発達障害の神経心理学的障害は、視空間認知の高さ、記憶の体制化と記憶へのアクセスにおける意味利用の低下、他者の意図理解の障害、視線認知障害、顔/表情認知やバイオリジカルモーションの認知の障害があることが示唆される。これらの障害に関与する脳部位は、扁桃体を含む側頭葉領域、前頭葉、頭頂葉、小脳など広範に及ぶ。

一方、注意欠如・多動性障害の責任部位は、前頭前野、側坐核、小脳といった領域であり、重複はあるものの相違もみられる。このことは両者の判別が認知機能によって可能になる可能性を示唆している。

しかし、これらの脳機能は疾患特異性に乏しい。実行機能にせよ、対人認知にせよ、統合失調症、気分障害、認知症でも障害が認められる。ゆえに、これらの脳機能単独ではなく、複数のテストバッテリーを組み合わせることで判別が可能か、検討を加える必要がある。

もう一つの重要な視点は、発達の視点である。注意欠如・多動性障害については、高解像度MRIによって脳構造の経時的な変化が捉えられ、前頭前野の皮質の成熟の遅延があることが報告されている（Shaw et al, 2010）。自閉症児では、扁桃体を関心領域とする検討が行われており、対人性障害やコミュニケーション障害との関連が示唆されている（Schumann et al., 2009）。しかしながら、言語能力との関連は定型発達児でも認められるほか（Ortiz-Mantilla et al., 2010）、脳容積のみで機能を評価できるかという問題もあり、さらなる検討を要する。

また、近年の報告によれば、成人期に精神疾患を発症した患者の発達歴を後方視的に検討すると、発達障害の特性が先行すること

を報告している。例えば、13歳以前に発症する若年発症統合失調症では約30%に自閉症スペクトラム障害が先行し、別の40%には自閉症スペクトラム障害には当てはまらない発達障害（言語発達、運動発達、社会行動の発達）が先行しているという（Rapoport et al., 2009.）。広汎性発達障害が統合失調症の発症リスクを形成しているのか、単に症状が似ているのか、共通の病態があるのかが証明されなければならない。

### 4. 実験パラダイム

先行研究の結果を踏まえ、下記のような実験プランを作成した。

対象は、DSM-IV-TRによって広汎性発達障害、あるいは、注意欠如・多動性障害と診断され、ウェクスラー知能検査において70を超える7-18歳の男児のうち、本人、および、その保護者に、本研究の目的と方法を説明し、本研究への参加の同意の得られた者を対象とする。

〔被験者の記述的データ〕

被験者の記述的データとして、年齢、周産期異常の有無、身体・言語の発達歴、身体疾患の既往歴、同居者の構成、第一度親族における発達障害患者の有無、経済状況、成育歴上の問題（被虐待、いじめ被害、不登校など）、併存精神疾患、その他の詳細な発育歴を聴取する。

〔被験者の行動アセスメント〕

Social Responsiveness Scale(SRS)、SNAP-IV、ならびに子どもの行動チェックリスト(CBCL)を実施し、CBCLの外向尺度を社会的行動障害の指標として用いる。なお、併存精神疾患についてはK-MINIを用いる。SRSならびにCBCLは市販されており、SNAP-IVおよびK-MINIは逆翻訳をおこなった日本語版が存在しており、すでに作成者からの使用許可が得られている。

〔被験者の神経心理学的評価〕

表情認知、視線認知、視空間認知、視覚再認課題、ワーキングメモリー課題、Stocking of Cambridgeを用いる。表情ならびに視線認知課題は、研究代表者が先行研究において使用した課題を用い、その他の課題はCANTABから採用する。これらの認知課題成績と臨床尺度との関連について統計学的解析を行う。

### 5. 現在までの進行状況

現在は18人の広汎性発達障害男児（年齢6-13歳、WISC-III FSIQ92, VIQ 96, PIQ 91）についての結果が得られている。パーセンタイ

ルでみると、Pattern Recognition Memory では 66.3、Delayed matched Sample では 75.0、Spatial Recognition Memory では、48.2、Spatial Working Memory では 53.2、Stocking of Cambridge では、57.3 であり、視覚記憶や実行機能においてもばらつきが認められた。これらと他の検査所見、臨床症状との関連については、さらに症例数を増やして検討する必要がある。

#### 【結語】

本研究を通して、診断妥当性を検証する上で、神経心理学的指標を使用することの妥当性が確認されたが、さらに脳構造や臨床症状、あるいは、遺伝因との関係が明らかにされなければならない。

研究助成者は、本研究をさらに発展させるべく、科学研究補助金を申請し採択された。したがって 1、本財団助成を受けた研究は平成 23 年度よりさらに 4 年間にわたり、継続、発展し、発達障害の診断妥当性、病態解明に寄与するものと期待される。

#### 文献

- Baron-Cohen, S.: Perceptual role taking and protodeclarative pointing in autism. *Br. J. Dev. Psychol.*, 7; 113-127, 1989b
- Baron-Cohen, S. *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind.* MIT Press, Cambridge, 1995
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U.: Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21; 37-46, 1985.
- Bowler, D.M.: "Theory of mind" in Asperger's syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 33; 877-893, 1992.
- Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*. 125:1839-1849, 2002
- Chakrabarti, S., Fombonne, E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *JAMA*. 285(24):3093-3099, 2001
- Critchley, H.D., Daly, E.M., Bullmore, E.T., et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*. 123:2203-2212, 2000
- Dahlgren, S.O., Trillingsgaard, A.: Theory of mind in non-retarded children with autism and Asperger's syndrome: A research note. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 37; 759-763, 1996
- Driver, J., Davis, G., Ricciardelli, P., et al.: Gaze perception triggers reflexive visuospatial orienting. *Visual Cognit.*, 6; 509-540, 1999.
- Ehlers S, Nyden A, Gillberg C, et al. Asperger syndrome, autism and attention disorders: a comparative study of the cognitive profiles of 120 children. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 38; 207-17, 1997
- Friesen, C.K., Kingstone, A.: The eyes have it! Reflexive orienting is triggered by nonpredictive gaze. *Psychon. Bull. Rev.*, 5; 490-495, 1998
- Fyffe, C., Prior, M.: Evidence for language recording in autistic, retarded and normal children: A re-examination. *Br. J. Psychol.*, 69; 393-402, 1978
- Ghaziuddin, M., Butler, E., Tsai, L., Ghaziuddin, N. Is clumsiness a marker for Asperger syndrome? *J. Intellect. Disabil. Res.* 38; 519-27, 1994.
- Ghaziuddin, M., Tsai, L.Y., Ghaziuddin, N.: A reappraisal of clumsiness as a diagnostic feature of Asperger syndrome. *J. Autism Dev. Disord.*, 22; 651-656, 1992.
- Gillberg, C.: Asperger's syndrome in 23 Swedish children. *Dev. Med. Child Neurol.*, 81, 520-531, 1989.
- Hermelin, B., O'Connor, N.: Remembering words by psychotic and subnormal children. *Br. J. Psychol.*, 58; 213-218, 1967
- Hubert B, Wicker B, Moore DG, Monfardini E, Duverger H, Da Fonséca D, Deruelle C. Brief report: recognition of emotional and non-emotional biological motion in individuals with autistic spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 37(7):1386-1392, 2007
- Johnson, S.A., Yechiam, E., Murphy, R.R., et al. Motivational processes and autonomic responsivity in Asperger's disorder: evidence from the Iowa Gambling Task. *J Int Neuropsychol Soc*. 12(5):668-676, 2006.
- Jolliffe, T., Baron-Cohen, S.: Are people with autism and Asperger syndrome faster than normal on the embedded figures test? *J. Child Psychol. Psychiatry*, 38; 527-534, 1997.
- Kanner, L.: Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2; 217-250, 1943.
- Kawashima, R., Sugiura, M., Kato, T., et al.: The human amygdala plays an important role in gaze monitoring: A PET study. *Brain*, 122; 779-783, 1999.
- Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*. 459(7244):257-261, 2009

- Klin, A., Sparrow, S.S., de Bildt, A., et al. A normed study of face recognition in autism and related disorders. *J Autism Dev Disord.* 29(6):499-508, 1999
- Klin, A., Volkmar, F.R., Sparrow, S.S., et al.: Validity and neuropsychological characterization of Asperger syndrome: Convergence with nonverbal learning disabilities syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 36; 1127-1140, 1995
- Langton, S.R.H., Bruce, V.: Reflexive visual orienting in response to the social attention of others. *Visual Cognit.*, 6; 541-567, 1999
- Leekam, S.R., Hunnisett, E., Moore, C. Targets and cues: Gaze-following in children with autism. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 39; 951-962, 1998.
- Mundy, P., Sigman, M., Ungerer, J., Sherman, T. Defining the social deficits of autism: the contribution of non-verbal communication measures. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 27; 657-669, 1986.
- Schultz, R.T., Gauthier, I., Klin, A., et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 57(4):331-340, 2000
- Scott, D.W.: Asperger's syndrome and non-verbal communication: A pilot study. *Psychol. Med.*, 15; 683-687, 1985.
- Sonuga-Barke E, Bitsakou P, Thompson M. Beyond the dual pathway model: evidence for the dissociation of timing, inhibitory, and delay-related impairments in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 49(4):345-355, 2010
- Manjiviona, J., Prior, M.: Comparison of Asperger syndrome and high-functioning autistic children on a test of motor impairment. *J. Autism Dev. Disord.*, 25; 23-39, 1995.
- Minshew, N.J., Goldstein, G.: Is autism an amnesic disorder? Evidence from the California Verbal Learning Test. *Neuropsychology*, 7; 209-216, 1993
- O'Connor, N., Hermelin, B.: Auditory and visual memory in autistic and normal children. *J. Ment. Defic. Res.*, 11; 126-131, 1967
- Nigg JT: Neuropsychologic theory and findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. *Biol Psychiatry* 57: 1424-35, 2005
- Ogai, M., Matsumoto, H., Suzuki, K. fMRI study of recognition of facial expressions in high-functioning autistic patients. *Neuroreport*. 14(4):559-563, 2003
- Okada, T., Sato, W., Kubota, Y., et al. Involvement of medial temporal structures in reflexive attentional shift by gaze. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 3(1):80-88, 2008
- Okada, T., Sato, W., Murai, T., et al. Eye gaze triggers visuospatial attentional shift in individuals with autism. *Psychologia*, 46; 246-254, 2003
- Okada, T., Toichi, M. Visual understanding in Asperger's disorder and autism. *Proceedings of XII World Congress of Psychiatry*, 2; 75, 2002.
- Ortiz-Mantilla S, Choe MS, Flax J, Grant PE, Benasich AA. Associations between the size of the amygdala in infancy and language abilities during the preschool years in normally developing children. *Neuroimage*. 49(3):2791-2799, 2010
- Ozonoff, S., Rogers, S.J., Pennington, B.F.: Asperger's syndrome: Evidence of an empirical distinction from high-functioning autism. *J. Child Psychol. Psychiatry*. 32; 1107-1122, 1991
- Parron C, Da Fonseca D, Santos A, et al. Recognition of biological motion in children with autistic spectrum disorders. *Autism*. 12(3):261-274, 2008 ; Blake, R., Turner, L.M., Pennington, B.F., Ozonoff, S.: Executive functions and developmental psychopathology. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 37; 51-87, 1996.
- Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, Addington A, Gogtay N. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 48:10-18, 2009.
- Rourke, B.P.: Nonverbal learning disabilities: The syndrome and the model. Guilford Press, New York, 1989
- Schopler, E.: Convergence of learning disability, higher-level autism, and Asperger's syndrome, *J. Autism Dev. Disord.*, 15; 359-360, 1985.
- Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. *Biol Psychiatry*. 66(10):942-949, 2009
- 瀬戸屋雄太郎, 長沼洋一, 長田洋和ら: WISC-R



によるアスペルガー障害およびその他の高機能広汎性発達障害の認知プロフィールの比較. 精神治療学, 14; 59-64, 1999

Shaw P, Gogtay N, Rapoport J. Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories. Hum Brain Mapp 31:917-925, 2010

Smoski, M.J., et al. Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism. Psychol Sci. 14(2):151-157, 2003

Sonuga-Barke EJ. The dual pathway model of ADHD: an elaboration of neurodevelopmental characteristics. Neurosci Biobehav Rev 27: 593-604, 2003

Szatmari, P., Archer, L., Fisman, S., et al.: Asperger's syndrome and autism: Differences in behavior, cognition, and adaptive functioning. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 34; 1662-1671, 1995

Szatmari, P., Tuff, L., Finlayson, M.A., et al.: Asperger's syndrome and autism: Neurocognitive aspects. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry, 29; 130-136, 1990.

十一元三, 岡田俊, 崎濱盛三: 高機能自閉症における共同注意の障害. 第44回日本児童青年精神医学会, 福岡, 2003.

十一元三, 神尾陽子: 自閉症の言語性記憶に関する研究. 児童青年精神医学とその近接領域, 39; 364-373, 1998.

Toichi, M., Kamio, Y.: Long-term memory and levels-of-processing in autism. Neuropsychologia, 40; 964-969, 2002.

Wing, L.: Asperger's syndrome: A clinical account. Psychol. Med., 11; 115-129, 1981.

World Health Organization: The-ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for Research. World Health Organization, Geneva, 1993.